

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS, NATURAIS E DA SAÚDE – CCENS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AGROQUÍMICA**

LUIZA CARVALHEIRA MOREIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES FUNGICIDA, FITOTÓXICA E
CITOTÓXICA DE DERIVADOS DO GLICEROL CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-
TRIAZÓLICO**

ALEGRE-ES

2019

LUIZA CARVALHEIRA MOREIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES FUNGICIDA, FITOTÓXICA E
CITOTÓXICA DE DERIVADOS DO GLICEROL CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-
TRIAZÓLICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Agroquímica do Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Agroquímica, linha de pesquisa em Química Orgânica.
Orientador: Prof. Dr. Adilson Vidal Costa

ALEGRE-ES

2019

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

M835s Moreira, Luiza Carvalheira, 1991-
Síntese e avaliação das atividades fungicida, fitotóxica e citotóxica de derivados do glicerol contendo núcleo 1,2,3-triazólico / Luiza Carvalheira Moreira. - 2019.
141 f. : il.

Orientador: Adilson Vidal Costa.

Coorientadores: Róbson Ricardo Teixeira, Vagner Tebaldi de Queiroz.

Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde.

1. fungicidas. 2. síntese orgânica. 3. triazóis. 4. antracnose. I. Costa, Adilson Vidal. II. Teixeira, Róbson Ricardo. III. de Queiroz, Vagner Tebaldi. IV. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde. V. Título.

CDU: 631.41

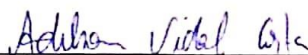
LUIZA CARVALHEIRA MOREIRA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES FUNGICIDA, FITOTÓXICA E
CITOTÓXICA DE DERIVADOS DO GLICEROL CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-
TRIAZÓLICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Agroquímica do Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde - CCENS, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Agroquímica, linha de pesquisa em Química Orgânica.

Aprovado em 18 de fevereiro de 2019

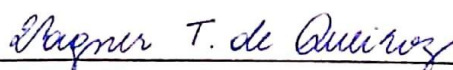
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Adilson Vidal Costa

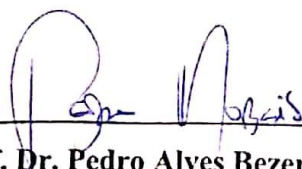
Universidade Federal do Espírito Santo

Orientador



Prof. Dr. Vagner Tebaldi de Queiroz

Universidade Federal do Espírito Santo



Prof. Dr. Pedro Alves Bezerra Morais

Universidade Federal do Espírito Santo

A minha mãe, Simone, e irmã, Beatriz pelo carinho e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por guiar todas as minhas escolhas. A minha mãe Simone e irmã Beatriz por acreditarem nos meus sonhos e serem meu alicerce para a realização de cada um deles.

Ao professor Adilson Vidal Costa, por toda atenção, apoio, incentivo e confiança ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Por ter me acolhido e compartilhado sua experiência, profissionalismo e motivação ao longo desses dois anos.

Aos professores, Vagner Tebaldi e Pedro Morais, pelas sugestões apresentadas, por todo conhecimento compartilhado, ao longo do mestrado.

A minha amiga Roberta pelo trabalho em equipe, amizade e por sempre estar ao meu lado nos momentos que mais precisei.

Aos amigos Wenderson, Danillo e Lorena pela ajuda de sempre e na obtenção de vários compostos.

As amigas Caroline e Camila por todo carinho, torcida, risadas e por diversas vezes alegraram os meus dias.

A Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e ao Departamento de Química e Física, pela oportunidade de realização deste trabalho de pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

"Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível."

(Charles Chaplin)

MOREIRA, LUIZA CARVALHEIRA. **Síntese e avaliação das atividades fungicida, fitotóxica e citotóxica de derivados do glicerol contendo núcleo 1,2,3-triazólico.** Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde – CCENS, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, ES, 2019.

Os compostos triazólicos constituem uma classe que tem gerado grande interesse no meio científico, uma vez que possuem ampla gama de atividades biológicas e várias aplicações industriais. Este trabalho teve como objetivo sintetizar uma série de derivados do glicerol contendo núcleo 1,2,3-triazólico, através de reação do tipo *Click Chemistry*. Esta metodologia é uma abordagem para a síntese de diversos compostos, onde a reação é estereoespecífica, altamente eficiente e geralmente com elevados rendimentos. Para a síntese de nove derivados triazólicos, foi utilizado o glicerol como material de partida. Este composto foi convertido em acetal, através de uma catálise ácida, gerando o 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (**1a**). A funcionalização da hidroxila do composto 1a ocorreu, via mecanismo SN_2 , o composto 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)methyl 4-metilbenzenosulfonato (**2a**) foi sintetizado. A partir do composto 2a foi realizada inserção do grupo azido na estrutura do composto, produzindo o 4-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**3a**). A síntese de derivados triazólicos do glicerol foi realizada usando a reação *click*, entre a azida **3a** e nove alcinos comerciais, utilizando uma quantidade catalítica de sulfato de cobre e ascorbato de sódio, álcool t-butílico e água como solventes. Os 1,2,3-triazóis obtidos, **4a-4i**, tiveram rendimentos variando entre 75-94%, suas estruturas foram elucidadas através de infravermelho, RMN de 1H e de ^{13}C e espectrometria de massas. Dentre os parâmetros avaliados para a fitotoxicidade, o índice de velocidade de germinação e o crescimento das raízes de *Lactuca sativa* foram os fatores que sofreram maiores efeitos dos triazóis. O triazol 1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-pentil-1H- 1,2,3-triazol (**4c**), na concentração de $1000 \mu g mL^{-1}$, apresentou valores de índice de velocidade de germinação (IVG) e inibição do crescimento radicular (CR) estatisticamente semelhantes ao controle positivo (picloram, herbicida comercial). Já os indicadores de citotoxicidade, alterações cromossômicas e nucleares juntamente com o índice mitótico foram todos influenciados em diferentes proporções pelos triazóis (**4a-4i**). Avaliou-se ainda a atividade antifúngica contra o patógeno *Colletotrichum gloesporioides* dos compostos triazólicos. Comparado com o fungicida comercial tebuconazol, todos os compostos foram altamente ativos na inibição da esporulação de *Colletotrichum gloesporioides*, com valores de ED_{50} inferiores a $1 \mu g mL^{-1}$. Acredita-se que os triazóis 4a-4i possuam estruturas eficientes contra o patógeno *C. gloesporioides*.

ABSTRACT

Triazolic compounds are a class that has generated great interest in the scientific environment, since they have a wide range of biological activities and various industrial applications. This work aimed to synthesize a series of derivatives of the glycerol containing 1,2,3-triazole nucleus, through a Click Chemistry type reaction. This methodology is an approach for the synthesis of several compounds, where the reaction is stereospecific, highly efficient and generally in high yields. For the synthesis of nine triazole derivatives, glycerol was used as the starting material. This compound was converted to acetal through acid catalysis to yield 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl) methanol (**1a**). Functionalization of the hydroxyl of product 1 occurred via S_N2 mechanism, 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl) methyl 4-methylbenzenesulfonate (**2a**) was synthesized. From the product 2a was carried out insertion of the azido group into the structure of the compound, yielding the 4- (azidomethyl) -2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (**3a**). The synthesis of triazolic derivatives of glycerol was performed using the click reaction between azide 3a and nine commercial alkynes using a catalytic amount of copper sulfate and sodium ascorbate, t-butyl alcohol and water as solvents. The 1,2,3-triazoles obtained, **4a-4i**, had yields ranging from 75-94%, their structures were elucidated by infrared, 1H and ^{13}C NMR and mass spectrometry. Among the parameters evaluated for phytotoxicity, the rate of germination and growth of *Lactuca sativa* roots were the factors that suffered the greatest effects of triazoles. The triazole 1 - ((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl) methyl) -4-pentyl-1H-1,2,3-triazole (**4c**), at the concentration of 1000 $\mu g mL^{-1}$, presented values of germination velocity (IVG) and inhibition of root growth (CR) statistically similar to the positive control (picloram, commercial herbicide). On the other hand, the indicators of cytotoxicity, chromosomal and nuclear changes together with the *Colletotrichum gloesporioides* mitotic index were all influenced in different proportions by the triazoles (4a-4i). The antifungal activity against the pathogen *Colletotrichum gloesporioides* of the triazole compounds was also evaluated. Compared with the commercial fungicide tebuconazole, all compounds were highly active in inhibiting sporulation of *Colletotrichum gloesporioides*, with ED 50 values less than 1 $\mu g mL^{-1}$. It is believed that triazoles 4a-4i have efficient structures against the pathogen *C. gloesporioides*.

LISTA DE FIGURAS

1	Exemplos de heterociclos nitrogenados farmacologicamente ativos.....	20
2	Estrutura dos triazóis vicinal e simétrico.....	20
3	Triazóis derivados do pirrol ou do indol.....	21
4	Estrutura dos peptídeotriazóis BP135, BP136 e BP238-BP250.....	28
5	Estrutura dos triazóis, 4a-4j e 5a-5b, sintetizados por BORGATI e colaboradores...	29
6	Fórmula estrutural de 18 fungicidas triazólicos autorizados para uso no Brasil.....	30
7	Estrutura dos triazóis mais eficientes contra <i>C. gloesporioides</i>	31
8	Estrutura dos compostos derivados do eugenol mais ativos na avaliação Leishmanicida sintetizados por TEIXEIRA.....	33
9	Estrutura do composto mais ativo: 2D-R sintetizado por PORTA.....	33
10	Estrutura do composto mais ativo contra a bactéria <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	34
11	Estrutura de alguns dos compostos mais ativos: 3b, 3k e 3l na avaliação antibactericida sintetizado por THATIPAMULA.....	35
12	Estrutura dos compostos 7 e 25 sintetizados por DEVENDER.....	36
13	Estrutura dos conjugados 1 e 2, triazóis mais eficientes contra <i>Plasmodium falciparum</i>	36
14	Estrutura dos triazóis que apresentaram melhores atividades anti-inflamatórias, por KIM e colaboradores.....	37
15	Estrutura dos triazóis (4a, 4d, 4e e 4f) que apresentaram atividade anti-inflamatória significativa, segundo SHAFI.....	37
16	Espectro no infravermelho do composto 1a.....	58
17	Espectro de RMN ¹ H (300MHz, CDCl ₃) do composto 1a.....	59
18	Espectro de RMN ¹³ C (75MHz, CDCl ₃) do composto 1a.....	60
19	Espectro de massas do composto 1a.....	61
20	Espectro no infravermelho do composto 2a.....	64
21	Espectro de RMN ¹ H (300MHz, CDCl ₃) do composto 2a.....	65
22	Espectro de RMN ¹³ C (75MHz, CDCl ₃) do composto 2a.....	66
23	Espectro de massas do composto 2a.....	67
24	Espectro no infravermelho do composto 3a.....	70
25	Espectro de RMN ¹ H (300MHz, CDCl ₃) do composto 3a.....	71

26	Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto 3a.....	72
27	Espectro de massas do composto 3a.....	73
28	Espectro no infravermelho do triazol 4e.....	78
29	Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) do triazol 4e.....	79
30	Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do triazol 4e.....	80
31	Espectro de massas do triazol 4e.....	81
32	Alterações cromossômicas observadas em células meristemáticas radiculares de <i>L. Sativa</i> aos triazóis 4a-4i.....	89
33	Anormalidades cromossômicas observadas nas células meristemáticas radiculares de <i>L. Sativa</i> expostas aos triazóis 4a-4i.....	90

LISTA DE ESQUEMAS

1	Transesterificação de um óleo vegetal gerando biodiesel e glicerina.....	18
2	Síntese de 1,2,3-triazol a partir de bis-fenil-hidrazona.....	22
3	Conversão da D-glicose, através da glucazona, em 1,2,3-triazóis.....	23
4	Reação de ciclo adição 1,3-dipolar entre azidas e acetilenos não simétricos.....	24
5	Orbitais de fronteira e interações orbitales do tipo I e tipo III em uma cicloadição dipolar.....	1,3- 25
6	Ciclo catalítico do Cu (I) em reação 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida.....	26
7	Rota sintética pra obtenção dos derivados triazólicos 4a-4i.....	55
8	Proposta mecanística para síntese do composto 1a.....	56
9	Proposta mecanística para síntese do composto 2a.....	62
10	Proposta mecanística para síntese do composto 3a.....	68
11	Proposta de ciclo catalítico para a reação <i>click</i> (CuAAC).....	76

LISTA DE TABELAS

1	Parâmetros macroscópicos avaliados em sementes de <i>Lactuca sativa</i> e meristemas radiculares tratados com triazóis 4a-4i em cinco diferentes concentrações.....	82
2	Parâmetros microscópicos avaliados em sementes de <i>Lactuca sativa</i> tratados com triazóis 4a-4i em cinco diferentes concentrações.....	85
3	Valores médios de crescimento micelial e esporulação de <i>C. gloeosporioides</i> tratados com os compostos 4a – 4i e modelos de regressão.....	91

ANEXOS

1	Espectro no infravermelho do triazol 4a.....	110
2	Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 4a.....	111
3	Espectro de RMN de ^1H do triazol 4a.....	112
4	Espectro de massas do triazol 4a.....	113
5	Espectro no infravermelho do triazol 4b.....	114
6	Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 4b.....	115
7	Espectro de RMN de ^1H do triazol 4b.....	116
8	Espectro de massas do triazol 4b.....	117
9	Espectro no infravermelho do triazol 4c.....	118
10	Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 4c.....	119
11	Espectro de RMN de ^1H do triazol 4c.....	120
12	Espectro de massas do triazol 4c.....	121
13	Espectro no infravermelho do triazol 4d.....	122
14	Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 4d.....	123
15	Espectro de RMN de ^1H do triazol 4d.....	124
16	Espectro de massas do triazol 4d.....	125
17	Espectro no infravermelho do triazol 4f.....	126
18	Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 4f.....	127
19	Espectro de RMN de ^1H do triazol 4f.....	128
20	Espectro de massas do triazol 4f.....	129
21	Espectro no infravermelho do triazol 4g.....	130
22	Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 4g.....	131
23	Espectro de RMN de ^1H do triazol 4g.....	132
24	Espectro de massas do triazol 4g.....	133
25	Espectro no infravermelho do triazol 4h.....	134
26	Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 4h.....	135
27	Espectro de RMN de ^1H do triazol 4h.....	136
28	Espectro de massas do triazol 4h.....	137
29	Espectro no infravermelho do triazol 4i.....	138
30	Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 4i.....	139
31	Espectro de RMN de ^1H do triazol 4i.....	140
32	Espectro de massas do triazol 4i.....	141

LISTA DE ABREVIATURAS

ATR	Reflectância Total Atenuada
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
m	Multipleteo
MHz	MegaHertz
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
quint	Quinteto
Rf	Fator de retenção
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Tripleteo
Tf	Temperatura de fusão
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
ANEXOS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 Glicerol.....	18
2.2 Triazóis.....	19
2.3 Síntese de 1,2,3-triazóis.....	22
2.4 Ciclo adição 1,3-dipolar.....	23
2.5 Atividades biológicas.....	27
2.5.1 Herbicida.....	27
2.5.2 Antifúngica.....	29
2.5.3 Leishmanicida.....	31
2.5.4 Antibacteriana.....	34
2.5.5 Antimalárica.....	35
2.5.6 Anti-inflamatória.....	36
3. OBJETIVOS.....	38
4. JUSTIFICATIVA.....	39
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
5.1 Informações Gerais.....	40
5.2 Procedimento para a síntese de 1a [(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol].....	42
5.3 Procedimento para a síntese de 2a [2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbenzenosulfonato].....	43
5.4 Procedimento para a síntese de 3a [4-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano].....	44
5.5 Procedimento geral pra síntese dos triazóis 4a-4i.....	45

5.6	Avaliação da fitotoxicidade e da citotoxicidade.....	53
5.7	Avaliação fungicida.....	54
5.8	Análise de dados.....	54
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	55
6.1	SÍNTESE.....	55
6.2	AVALIAÇÃO BIOLÓGICA.....	82
6.2.1	Avaliação fitotóxica.....	82
6.2.2	Avaliação citotóxica.....	84
6.2.3	Avaliação antifúngica.....	90
7.	CONCLUSÃO.....	94
8.	REFERÊNCIAS.....	95
	ANEXOS.....	109

1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos nitrogenados possuem valiosa importância, por se tratarem de substâncias que apresentam ampla aplicabilidade: fármacos, agroquímicos, polímeros, entre outros (PHOLSHETTIWAR & VARMA, 2008; MELO et al., 2006). Além disso, possuem um papel relevante no planejamento de novos fármacos, uma vez que eles frequentemente são parte do grupo farmacofórico (THOMAS et al., 2011).

Dentre os heterociclos, estão em destaque os 1,2,3-triazóis, que são núcleos heteroaromáticos de cinco membros, sendo que três deles são átomos de nitrogênio. Estes compostos são exclusivamente de origem sintética (MELO et al., 2006).

Compostos contendo o esqueleto 1,2,3-triazólico apresentam inúmeras atividades biológicas: atividades antibacteriana (SAJJA et al., 2016; TAN et al., 2016), citotóxica (PETROVA et al., 2015; YAMADA et al., 2018; COSTA, 2017), antitumoral (CAFICI et al., 2008; KAMAL et al., 2008; COLOMBANO et al., 2010), antiprotozoária (BAKUNOV et al., 2010; BOECHAT et al., 2011), antifúngica (SHAIKH et al., 2016, LI et al., 2016), antimalárica (DEVENDER et al., 2016; KUMAR et al., 2014).

Com relação a síntese de 1,2,3-triazóis a reação mais usual para a obtenção destes compostos é a cicloadição 1,3-dipolar envolvendo azidas orgânicas e alcinos. Esta reação concertada (ocorre em uma única etapa) apresenta várias desvantagens, incluindo a necessidade de longo tempo reacional, altas temperaturas, baixos rendimentos, bem como a formação de uma mistura de regioisômeros 1,5 e 1,4-dissubstituídos quando alcinos terminais estão envolvidos (FREITAS *et al.*, 2011).

Em 2002, Tornøe e Meldal, Sharpless et al., de forma independente, relataram que a utilização de sais de Cu(I) acelerava a reação de forma significativa. Em relação a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, a reação entre a azida e o alcino catalisada por Cu (I) (CuAAC), também conhecida como *Click Chemistry*, exige condições muito mais brandas, resulta em altos rendimentos, é de fácil elaboração e leva à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído (TORNØE *et al.*, 2002; ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; MOSES & MOORHOUSE, 2007; TRON *et al.*, 2008; MELDAL & TORNØE, 2008).

Nesse estudo será utilizado o glicerol, um subproduto da produção do biodiesel, na síntese de novos 1,2,3-triazóis. A fim de buscar uma alternativa para o consumo do mesmo, devido ao elevado volume de glicerol gerado no processo. Este excesso de volume produzido

pode causar graves danos ambientais caso o glicerol seja descartado no meio ambiente (APOLINÁRIO, 2012).

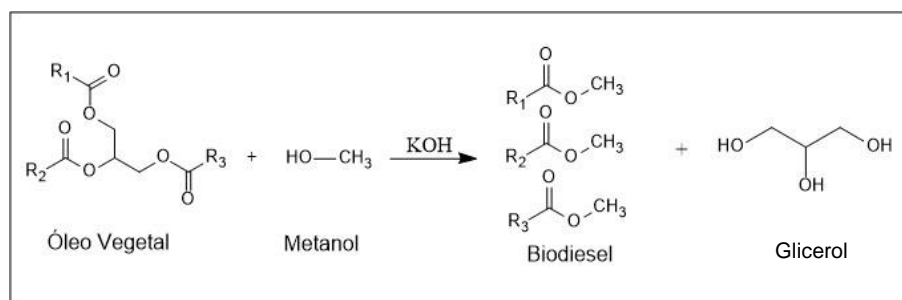
Assim, será realizada neste trabalho a síntese de triazóis inéditos, utilizando a metodologia *click chemistry*, utilizando como matéria-prima o glicerol. Além disso, também será avaliado a atividade fungicida contra *Colletotrichum gloesporioides*, o efeito fitotóxico e citotóxico em ensaios macroscópicos (germinação e crescimento radicular) e microscópico (ciclo celular mitótico) no modelo vegetal *Latuca sativa* L., o qual é eficaz na prospecção de efeitos tóxicos de compostos químicos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 GLICEROL

A urgência de se empregar processos catalíticos verdes para transformar fontes biorrenováveis em biocombustíveis ecologicamente favoráveis, está mobilizando a comunidade científica (ZHOU et al., 2008; KING & WRITE, 2007).

O biodiesel destaca-se como uma fonte renovável de energia, ele é gerado através da reação de um óleo ou gordura com um álcool (Esquema 1) (HÁJEK & SKOPAL, 2010). Nesta reação, conhecida como transesterificação, são produzidos ésteres metílicos ou etílicos (biodiesel) e glicerol (YANG, HANNA, SUN, 2012).



Esquema 1 - Transesterificação de um óleo vegetal gerando biodiesel e glicerina

Geralmente, para cada 3 mols de metil ésteres produzidos, 1 mol de glicerol é sintetizado, o que é quase 10% do total do produto. O recente aumento da produção de glicerol a partir do processo de fabricação do biodiesel criou um excesso no mercado, como resultados são necessárias novas tecnologias para o uso do glicerol que é uma substância abundante e tem grande potencial para ser uma importante matéria prima para produção de produtos de alto valor agregado (SILVA, GONÇALVES, MOTA, 2010).

O glicerol é um tri-álcool, também conhecido como 1,2,3-propanotriol, é um líquido incolor, adocicado, sem cheiro e bastante viscoso, pode ser derivado de fontes naturais ou petroquímica (BEATRIZ, ARAÚJO, LIMA, 2011).

Os produtos provenientes do glicerol são materiais de partida para síntese de substâncias orgânicas de elevada importância, tais como glicerofosfolipídeos, beta- bloqueadores, prostaglandinas, PAF (fator de agregação plaquetária) e vários outros (ARAÚJO, DE LIMA, BEATRIZ, 2009). Além disso, o glicerol é indispensável como matéria prima para a produção de vários produtos químicos com uma ampla gama de aplicações: fármacos, tabaco, dinamite, pasta de dente, cosméticos e tintas (BEATRIZ, ARAÚJO, LIMA, 2011).

O grupo de três hidroxilas na estrutura do glicerol adiciona benefícios para as transformações biológicas e químicas do glicerol em produtos químicos. Maior número de produtos químicos com valor agregado pode ser feito a partir da molécula de glicerol altamente funcionalizada comparativamente aos derivados de hidrocarbonetos petroquímicos (BRANDNER et al., 2009). Existem muitas pesquisas que são realizadas para investigar processos biológicos para a transformação do glicerol em produtos finais valiosos, por exemplo, agentes anticongelantes, etanol e hidrogênio (EBERT, 2007). Desidratação catalítica de glicerol em acroleína, um derivado industrial vital para as indústrias agrícolas e químicas, também um método interessante para usos de glicerol (KATRYNIOC et al., 2010).

Apesar das inúmeras aplicações que o glicerol possui na indústria, a quantidade empregada é muito inferior do que a indústria de biodiesel produz atualmente (WANG et al., 2001). Como principais consumidores evidenciam-se as indústrias de cosméticos, saboarias e fármacos, onde o glicerol é empregado na forma bruta, em especial como umectante.

Logo, é consenso na comunidade científica e nas indústrias do setor que é emergencial buscar alternativas para o dispêndio do volume gerado de glicerol, na forma bruta ou como derivados, o que vai viabilizar ainda mais a produção de biodiesel.

2.2 TRIAZÓIS

Compostos heterocíclicos nitrogenados possuem importância incontestável, não só pela abundância de exemplos na natureza, mas, também por se tratarem de substâncias que apresentam ampla aplicabilidade: fármacos, agroquímicos, polímeros, entre outros (PHOLSHETTIWAR e VARMA, 2008; MELO et al., 2006).

A porção referente ao heterociclo em grande maioria representa o grupo farmacofórico de substâncias bioativas (WHITING et al., 2006; MANETSCH et al., 2004). Vários são os exemplos de fármacos heterociclos utilizados no tratamento de doenças, prestando-se a aplicação como antitumoral (carbamato de fluorouracila); antifúngica (fluconazol); antiinflamatória e analgésica (dipirona), entre outros (MELO et al., 2006). As estruturas moleculares destes heterociclos estão representadas na Figura 1.

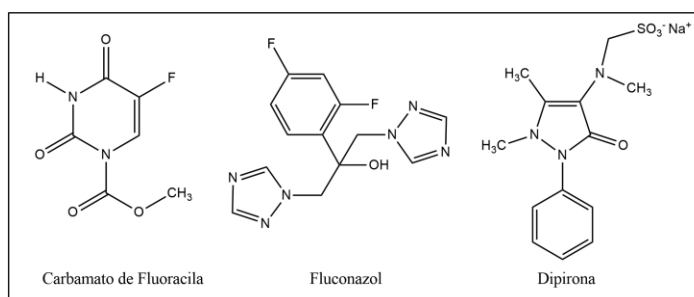


Figura 1 - Exemplos de heterociclos nitrogenados farmacologicamente ativos.

Dentre os heterociclos encontram-se os triazóis, que são compostos que possuem três átomos de nitrogênio no mesmo ciclo (FREITAS et al., 2011). O anel triazólico tem as vantagens de possuir boa estabilidade térmica e baixo peso molecular (CANDUZINI, 2012).

São classificados em vicinais (1,2,3-triazóis) ou simétricos (1,2,4-triazóis) (figura 2), sendo que a seletividade destes compostos vai depender diretamente da metodologia aplicada (RUPESH et al., 2011). Devido às recentes descobertas referentes aos métodos de obtenção mais eficazes, os 1,2,3-triazóis são os mais pesquisados (KIM et al., 2004).

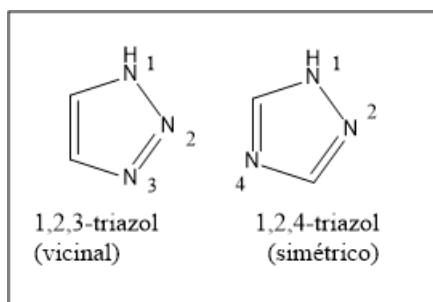


Figura 2 - Estrutura dos triazóis vicinal e simétrico.

Como todos os átomos do anel são hibridados em sp^2 , os seis elétrons disponíveis estão deslocalizados, desta forma, 1,2,3-triazol é aromático, ou seja, os átomos de carbono juntamente com dois nitrogênios contribuem com um elétron cada e o terceiro nitrogênio com dois elétrons formando o sexteto aromático (MELO et al, 2006; CANDUZINI, 2012).

O 1,2,3-triazol tem sua origem totalmente sintética, ou seja, até hoje não foram encontrados disponíveis na natureza. Seu sistema é derivado do pirrol ou do indol, onde ocorre a troca de dois carbonos por dois átomos de nitrogênio. Os compostos formados podem ser classificados em termos de sua fórmula constitucional (figura 3). Estes compostos diferem entre si somente pela posição do H, os compostos 1H-[1,2,3]-triazol e 2H-[1,2,3]-triazol são considerados heteroaromáticos, porém o composto 4H-[1,2,3]-triazol, também entitulado de isotriazol, não é aromático e raramente é citado na literatura (SANTOS, 2006).

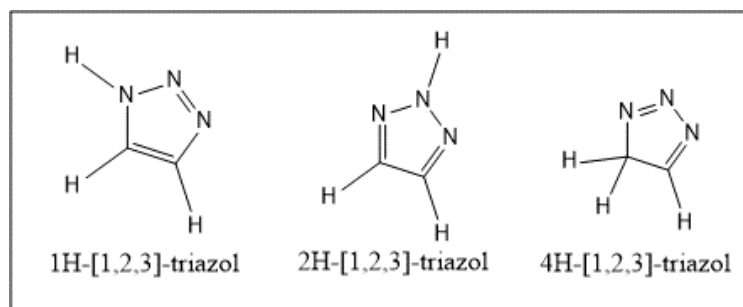


Figura 3 - Triazóis derivados do pirrol ou do indol.

Com caráter anfótero, os 1,2,3-triazóis possuem a capacidade de agir como uma base fraca ou ainda como um ácido fraco. O caráter anfótero aumenta ou diminui dependendo do substituinte no anel; assim, por exemplo, os triazóis bromados são mais ácidos que os não bromados (KATRINSKI & RESS, 1984; SANTOS, 2006).

Os 1,2,3-triazóis podem ser usados como conexão entre uma ou mais substâncias de interesse, em uma estratégia de hibridação molecular. Além disso, funciona como bioisómero na ligação peptídica, anéis heterocíclicos imidazólico, 1,2,4-triazólico e tetrazólico. Algumas características como a presença de três átomos de nitrogênio, a aromaticidade do anel triazólico e um sistema rico em elétrons, faz com que os triazóis tenham a capacidade de se ligar facilmente a uma variedade ampla de meios biológicos através de ligações de hidrogênio, dipolo-dipolo e empilhamento π , o que aumenta sua importância no campo da química medicinal (LI, ANEJA, CHAIKEN, 2013; AGALAVE, MAUJAN, PORE, 2011; ASTRUC et al., 2012).

Os heterociclos a base de 1,2,3-triazol foram bem explorados para a geração de muitos blocos construtores medicinais que exibem atividade anti-HIV, anticancerígenas e antibacterianas (DA SILVA et al., 2009; PETERSON & BRIAN, 2010; YU et al., 2006). Numerosos compostos portadores dessa porção também são bem reconhecidos com efeitos terapêuticos elucidados (DHEER, SINGH, SHANKAR, 2017).

Derivados à base de 1,2,3-triazol também têm sido usados como inibidores enzimáticos, tais como histona desacetilase, PDE4, alcalinafosfatase, cisteína protease e acetilcolinesterase. Além destas aplicações, estes compostos também foram aplicados na preparação de glicoconjugados, inibidores da glicosidase ativa e até mesmo nas modificações de proteínas e DNA (DHEER, SINGH, SHANKAR, 2017).

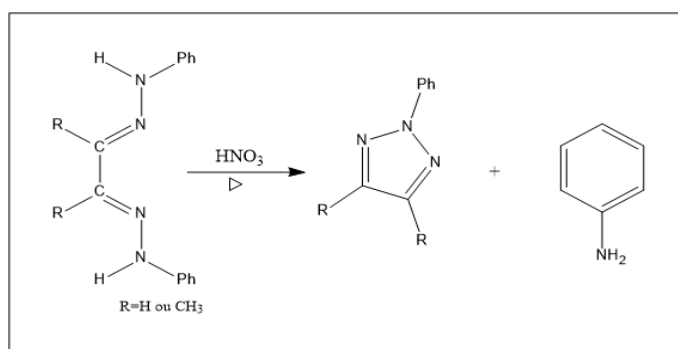
A porção 1,2,3-triazol também serve como intermediário sintético em muitas aplicações industriais, como agroquímicos (BORGATI et al., 2013; SILVA et al., 2013), inibidores de corrosão (DERSAI, INDORWALA, 2015), aditivos (LEUNG et al., 2000),

química supramolecular (SCHULZEAB, SCHUBERT, 2014), polímeros (ARSENEAULT, WAFER, MORIN, 2015), cristais líquidos (BALAMURUGAN, YEAP, MAHMOOD, 2014), fotoestabilizadores (MILADINOVA, KONSTANTINOVA, 2014) e pigmentos (KISHOREKUMAR et al., 2007).

Por apresentarem diversas atividades farmacológicas, o triazol incorporado a muitas outras substâncias em sua estrutura, gera grande interesse no aprimoramento desta classe de compostos, a fim de buscar novos potenciais do núcleo triazólico gerando novas vantagens que as já conhecidas atualmente.

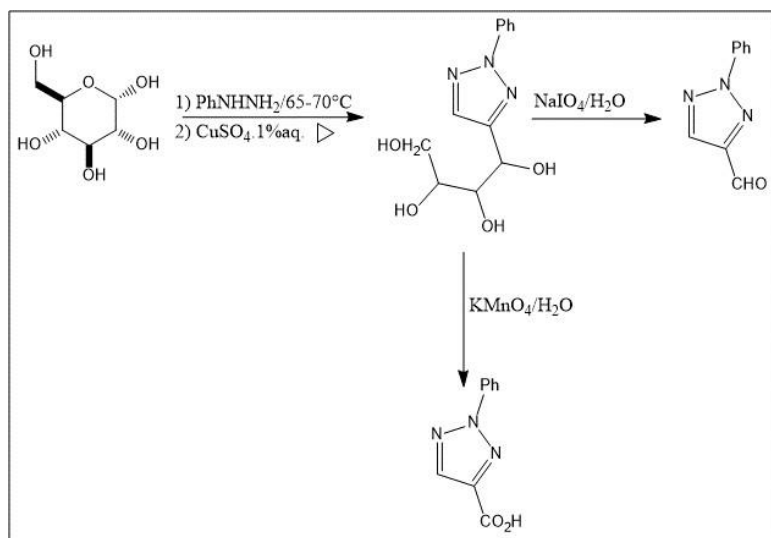
2.3 SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS

O sistema heterocíclico 1,2,3-triazol foi conhecido há mais de cem anos. A síntese do primeiro representante desse composto foi relatada no final do século XIX por Pechmann, que realizou a síntese pioneira de 1,2,3-triazóis, preparando o 2-aryl-1,2,3-2H-triazóis, a partir de uma ciclização intramolecular ao tratar a bis-fenil-hidrazonas provenientes de compostos 1,2-dicarbonílicos com ácidos nítrico (DA ROCHA, 2010; MELO et al., 2006) (Esquema 2).



Esquema 2 - Síntese de 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazona.

A metodologia clássica através da osazona foi elaborada por Hudson e colaboradores que por oxidação com sulfato de cobre em solução aquosa fornece o derivado 1,2,3-triazólico (Esquema 3) (KRIVOPALOV & SHKURKO, 2005; HANN & HUDSON, 1944).



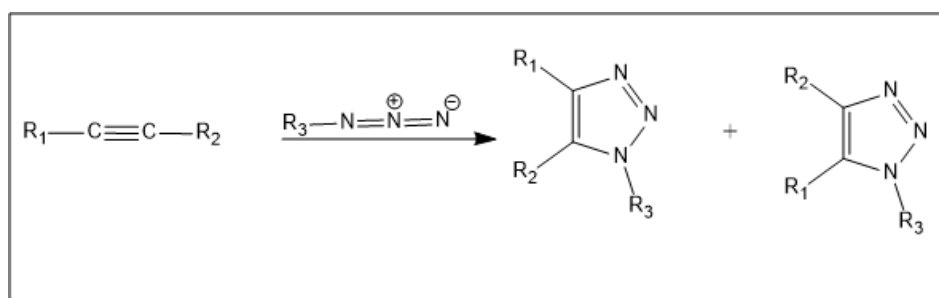
Esquema 3 - Conversão da D-glicose, através da glucosazona, em 1,2,3-triazóis.

A formação de fenil-osazonas representa um teste químico para identificar aldoses, além de constituir-se em um processo industrial de fácil execução e baixo custo para a produção de vários derivados triazólicos (MELO et al., 2006).

Existe ainda a metodologia via ciclização [2N + 1N], onde ocorre a reação entre um reagente contendo dois átomos de nitrogênio com outro que possui um átomo de nitrogênio (SANTOS, 2006). Em 1902, Wolff realizou a primeira reação do tipo [2N+1N], onde o diazo acetoacetato de etila, α,α' -diazocarbonílico, e uma semicarbazida reagem, levando à formação de 1,2,3-triazóis com bom rendimento (KATRIZKY & RESS, 1984).

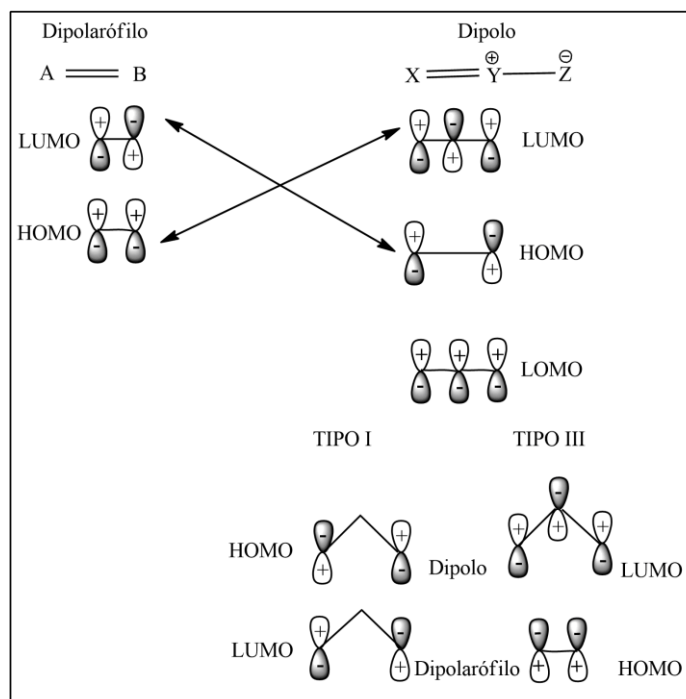
2.4 CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

Um dos métodos mais empregados para síntese de 1,2,3-triazóis é a reação de ciclo adição 1,3-dipolar, também intitulada como ciclo adição de Huisgen, nessa reação é utilizado um acetileno (dipolarófilo) e uma azida (1,3-dipolares) (Esquema 4) (CANDUZINI, 2012). Essas ciclos adições são reações prolongadas, mesmo em condições onde há elevadas temperaturas e ainda geram regioisômeros, 1,4 e 1,5-substituídos, pois a reação não é regioseletiva (HOLUB e KIRSHENBAUM, 2010).



Esquema 4 - Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e acetilenos não-simétricos.

A reação entre o dipolo e o dipolarófilo, normalmente alcinos e alcenos, é um processo concertado, ou seja, não ocorre a formação de intermediário. Esta circunstância é baseada em fatos experimentais, como: reação de segunda ordem com pequena influência da polaridade do solvente e adições de olefinas cis e trans são estereoespecíficas. A criação do estado de transição acontece estando o dipolo em um plano e o dipolarófilo em um plano paralelo, dessa forma a interação acontece por cima. Os orbitais de fronteira de ambos são quem coordenam a interação entre o dipolo e o dipolarófilo. A Teoria do Orbital Molecular de Fronteira prevê que as interações mais relevantes ocorrem entre o Orbital Molecular Desocupado de mais Baixa energia (LUMO) de um reagente e o Orbital Molecular Ocupado de mais Alta Energia (HOMO) do outro. As combinações viáveis são as interações entre o $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}-\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ (TIPO I) e a $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}-\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ (TIPO III). A interação dominante vai depender da diferença de energia entre os pares de orbitais. Se a energia das combinações for muito parecida, ambas as interações são possíveis e são conhecidas como de TIPO II (MELDAL & TORNØE, 2008). O Esquema 5 representa as interações orbitales do tipo I e do tipo III.



Esquema 5 - Orbitais de fronteira e interações orbitales do tipo I e tipo III em uma cicloadição 1,3-dipolar.

Pesquisas demonstraram que as interações que envolviam menos energia são predominantes. Ou seja, uma das interações é favorecida, e não outra, de modo a favorecer somente uma das interações a energia dos orbitais moleculares é empregada através da inclusão de grupos doadores ou grupos retiradores de elétrons, favorecendo o HOMO do dipolo e o LUMO do dipolarófilo (SUSTMANN, 1971).

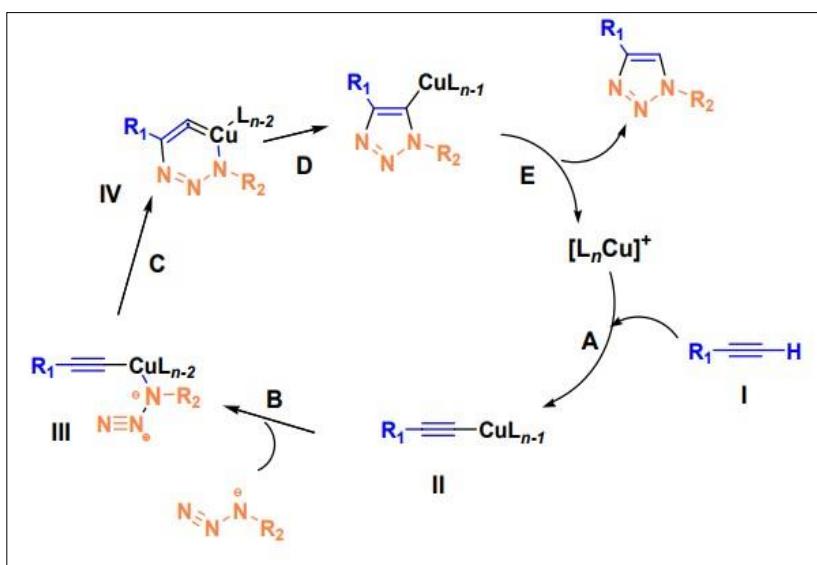
A reação entre um alcino não simétrico (dipolarófilo) e uma azida (dipolo) fornecem os dois regioisômeros do 1,2,3-triazol, o regioisômero 1,4 e o 1,5-dissubstituídos (HOLUB e KIRSHENBAUM, 2010). A falta de seletividade é espelho da baixa energia do LUMO proveniente da tripla ligação C-C. Deste modo, a reação é controlada através do HOMO e do LUMO do dipolo (SANTOS, 2006).

De modo a se obter regioseletividade, pesquisas realizadas por Meldal e por Sharpless, estudaram o efeito de sais de Cu (I) na catálise das reações de ciclo adição 1,3- dipolar entre azidas e alcinos terminais, esta reação ficou conhecida como “Reação Click” ou CuAAC (“Copper-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition). Em tais pesquisas, obteve-se somente o isômero 1,4-dissubstituído (FREITAS et al., 2011).

O conceito de Reação *Click* foi introduzido por Kolbe e colaboradores (2001), e é caracterizada por sua eficiência, seletividade, condições reacionais brandas, purificação dos produtos de modo direto, e tendo como resultado ótimos rendimentos sintéticos (KOLB,

FINN, SHARPLESS, 2001). Além disso, os alcinos e azidas são geralmente fáceis de manipular e pouco reativos frente à maioria de outros grupos funcionais, o que descarta a necessidade de utilização de grupos protetores. Estas reações se desenrolam de modo satisfatório em água e em solventes orgânicos, com rendimento quase completo e elevada seletividade, sendo os 1,2,3-triazóis facilmente isolados. Estes compostos, por sua vez, são muito estáveis e inertes à oxidação, redução e hidrólise (STRUTHERS, MINDT, SCHIBLI, 2010).

O ciclo catalítico do Cu (I) em uma reação *click* está representado no Esquema 6 a seguir.



Esquema 6 - Ciclo catalítico do Cu (I) em reação 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida.

O ciclo tem início com a coordenação da espécie $[LnCu]^+$ com o alcino, etapa A, esta etapa reduz a energia de ativação do estado de transição quando comparado com a reação não catalisada, gerando o acetilídeo de cobre. No passo B, o nitrogênio ligado ao carbono substitui um dos ligantes do cobre e com isso forma o intermediário, para isso é necessário que ocorra a coordenação dos elétrons π da tripla ligação com o metal, o pK_a do próton acetilênico diminui que em seguida é abstraído, para só então ocorrer a formação exotérmica do complexo metal-ligante. O passo seguinte, passo C, o nitrogênio livre da azida ataca o C-2 do acetilídeo, formando um anel de seis membros, metalociclo de cobre (III), espécie. A próxima etapa, é a formação do 1,2,3-triazol ligado ao cobre. O desencadeamento do heterociclo é através de protonação do complexo Cu (I)-ligante ou reação com outros eletrófilos do meio (MELDAL & TORNØE, 2008; SANTOS, 2006; PINTO, 2016).

2.5 ATIVIDADES BIOLÓGICAS

2.5.1 Herbicida

Constantemente, ervas daninhas afetam diretamente a agricultura. Estas plantas competem com as culturas por nutrientes, água e espaço físico, e podem abrigar pragas de insetos e doenças. Desta forma, as ervas daninhas são capazes de reduzir muito a qualidade e a produtividade das culturas (TOMLIN, 2006; BOGER, WAKABAYASHI, HIRAI, 2002).

O uso de herbicidas é ainda o meio de controle de ervas mais eficiente e confiável utilizado pelos agricultores (CREMLYN, 1991; COBB, 1992; WARE, 2000). Atualmente, existem vários compostos ativos disponíveis para controle de ervas daninhas, mas, ainda se faz necessário a síntese de novos herbicidas para solucionar os problemas de resistência (GRESSEL, 2009; VENCIL, GREY, CULPEPPER, 2001; SHANER, LINDENMEYER, OSTLIE, 2012). Além disso, esses novos herbicidas devem ter uma combinação favorável de fatores, como um alto nível de atividade herbicida, baixa taxa de aplicação, tolerância a cultura e baixa toxicidade aos mamíferos (BORGATI et al., 2013).

A estratégia empregada para a descoberta de novos produtos químicos para controle de ervas daninha são semelhantes às utilizadas para a descoberta de compostos bioativos na indústria farmacêutica, e envolvem avaliação da atividade de extratos e compostos puros em determinado sistema biológico (BORGATI et al., 2013). Laboratórios e bioensaios precisam ser rápidos, econômicos e relevantes para o sistema em questão, além de ser útil para estabelecer a atividade potencial de um composto puro ou extrato. Os bioensaios também devem ser seguidos por estudos em casas de vegetação e campos para determinar se as observações iniciais são reproduzíveis em grande escala (DUKE et al., 1999; VYVYAN, 2002).

O bioensaio mais utilizado para avaliar fitotoxicidade de um composto sintetizado é aquele que monitora a germinação e crescimento de plantas de determinadas espécies, como *Lactuca sativa*, *Raphanus sativus* L., *Lepidium sativum*, *Cucumis sativus* e *Allium cepa*, entre outras espécies, principalmente devido à sua alta sensibilidade e taxas de germinação rápida. Como as ervas daninhas geralmente tem baixas taxas de germinação, os testes para identificar herbicidas potenciais são realizados somente após avaliação da atividade contra as espécies mencionadas acima (MIZUNO & RIMANDO & DUKE, 2010; HOSOYA et al., 2009).

No desenvolvimento de novos herbicidas e fármacos, compostos heterocíclicos desempenham um papel importante. O núcleo heterocíclico é frequentemente parte do

farmacóforo responsável pela atividade biológica observada (LAMBERTH & DINGES, 2012). Os heterociclos contendo o átomo de nitrogênio são representantes dessa classe de compostos orgânicos que se destacam pela sua abundância na natureza.

Segundo Rodrigues e Almeida (2005), o herbicida triazólico comercial amicarbazona atua inibindo o fotossistema II e a fotossíntese, impedindo assim a fixação de CO₂ e NADPH₂ e afetando o crescimento das ervas daninhas. Sulfentrazone é outro herbicida da classe dos triazóis e atua via inibição da enzima protoporfirinogênio oxidase. Esta enzima é importante na cadeia de síntese da clorofila (REDDY & LOCKE, 1998), que também afeta a inibição da fotossíntese e causa a morte da planta devido à falta de nutrientes.

Güell e colaboradores (2012) prepararam peptideotriazóis (Figura 4) com base no peptídeo antimicrobiano BP100 (LysLysLeuPheLysLysIleLeuLysTyrLeu-NH₂) introduziram um anel triazólico no esqueleto do peptídeo ou na cadeia lateral de um resíduo selecionado. Estes compostos foram testados pelos seus efeitos citotóxicos em células eucarióticas das folhas de tabaco. A toxicidade de todos os peptideotriazóis contra folhas de tabaco foi avaliada por infiltração de 100µL de uma solução de 25 e 50µM de cada composto nas mesófilas das folhas. Como controle positivo, foi utilizado peptídeo melitina não seletivo. Após 48 horas de infiltração, foi observado uma área necrótica marrom para o controle positivo. Em contraste, nenhuma necrose foi detectada nas mesófilas das folhas que foram infiltradas com os peptideotriazóis, indicando que estes compostos não foram citotóxicos para as folhas de tabaco.

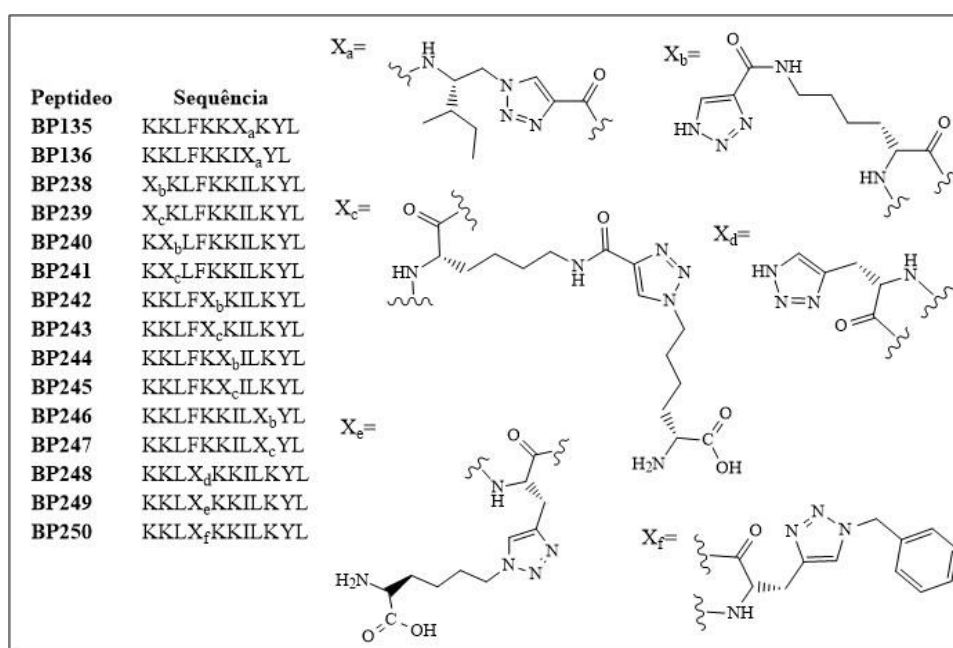


Figura 4 – Estrutura dos peptideotriazóis BP135, BP136 e BP238-BP250.

Borgati e colaboradores (2013) sintetizaram treze 1,2,3-triazóis (Figura 5), estes compostos foram purificados e totalmente caracterizados. A fitotoxicidade destes compostos foi investigada contra duas espécies de dicotiledôneas, *Lactuca sativa* e *Cucumis sativus*, e uma espécie monocotiledônea, *Allium cepa*. A comparação das atividades de produtos 2-10 com as atividades do composto 1, que foi sintetizado para avaliar a influência da ausência de um substituinte halogênico sobre a atividade fitotóxica, revelou que os produtos halogenados eram muito mais ativos. Os resultados mais significativos foram observados para os derivados fluorados (2 e 6), e os derivados clorados (3 e 9), em algumas concentrações, estes compostos inibiram a germinação da alface em até 100%. Inibiram também o crescimento de brotos e raízes em aproximadamente 60% para todas as espécies alvo em uma concentração de 10^{-4} mol L^{-1} .

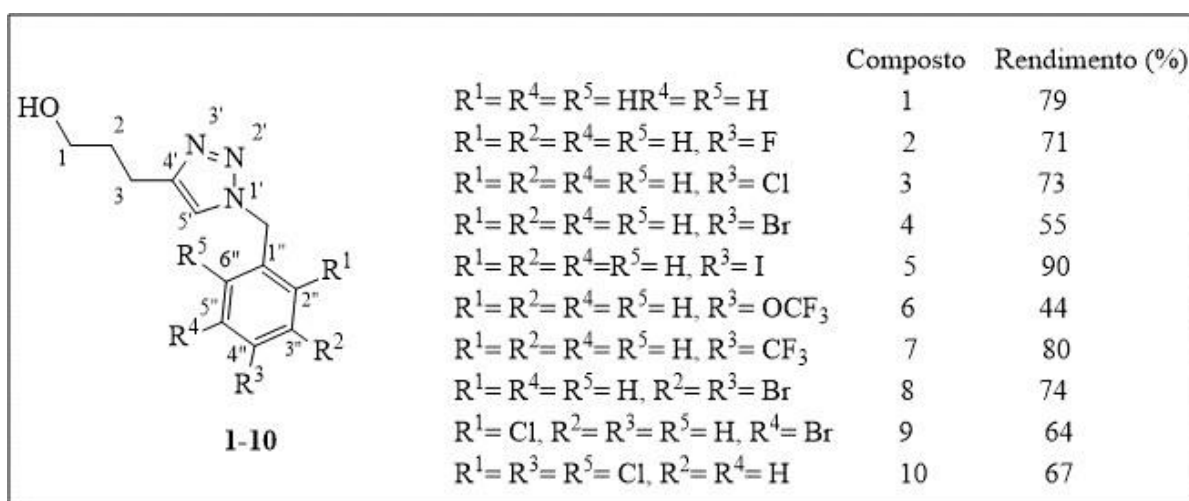


Figura 5 - Estrutura dos 1,2,3-triazóis, 1-10, sintetizados por Borgati e colaboradores.

2.5.2 Antifúngica

A infecção por fungos é responsável por cerca de 1,35 milhões de mortes por ano, número mais elevado do que o causado pela malária, 1,2 milhões/ano (GAFFI, 2018; WHO, 2017). Na agricultura os fungos também causam prejuízos, uma vez que prejudicam rendimentos das culturas e qualidade dos alimentos produzidos (PARKER et al., 2014). O aparecimento da resistência dos fungos aos triazóis já existentes torna urgente o desenvolvimento de novos azóis antifúngicos, visando a maior eficácia, menor toxicidade e maior espectro (XIE et al., 2017).

O mecanismo de ação dos triazóis contra os fungos é baseado na inibição da passagem do lanosterol para o ergosterol, principal lipídio componente da membrana plasmática de

fungos. A síntese deste lipídio acontece através da acetil-CoA. Uma atenuação na disponibilidade do ergosterol gera a ruptura da membrana fúngica e a liberação de solutos iônicos (GOMES, 2014).

De acordo com a base de dados on-line Agrofit (2014), pertencente ao Ministério da Agricultura, estão autorizados para uso no Brasil 18 princípios ativos fungicidas (Figura 6): bitertanol; bromuconazol; cyproconazol; difenoconazol; epoxiconazol; fluquinconazol; flutriafol; hexaconazol; imibenconazol; ipconazol; metconazol; myclobutanil; propiconazol; tebuconazol; tetraconazol; triadimefon; triadimenol; triticonazol. É importante destacar, que todos os compostos citados são à base de 1,2,4-triazóis.

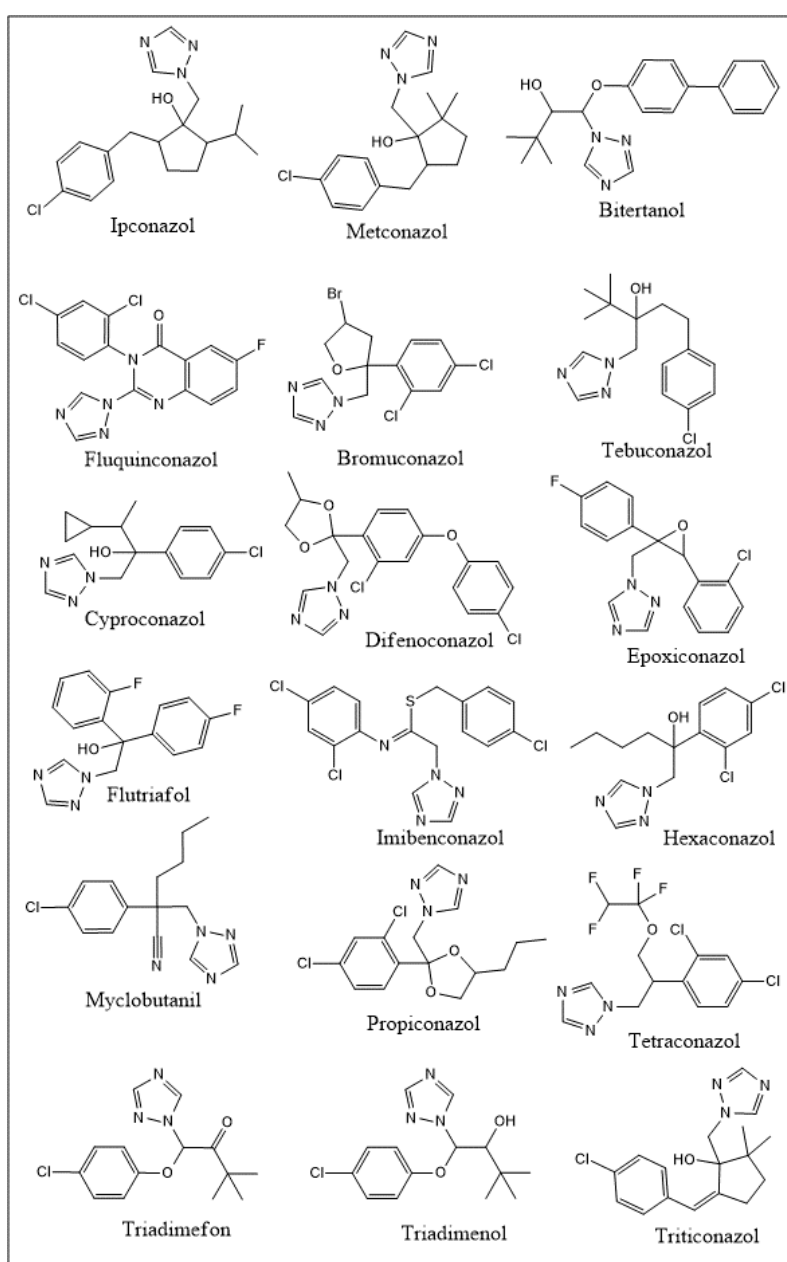


Figura 6 – Fórmula estrutural de 18 fungicidas triazólicos autorizados para uso no Brasil.

Li e colaboradores (2016), realizaram modificações químicas na quitosana, via *click chemistry*, gerando derivados de quitosana contendo 1,2,3-triazóis em suas estruturas. As atividades antifúngicas contra três tipos de fitopatógenos (*F. oxysporum* f.sp.*niveum*, *C. lagenarium* e *F. oxysporum* f. sp.*cucumerinum* Owen) foram estimadas por medida de hifas *in vitro*. Os derivados sintetizados tiveram boa solubilidade na água e exibiram índices de inibição mais elevados do que o quitosana. Estes dados demonstram que os grupos funcionais 1,2,3-triazóis contribuem para a atividade biológica contra alguns fungos patogênicos das plantas.

Em outra investigação Costa e colaboradores (2017), sintetizaram oito triazóis inéditos e avaliaram as atividades fungicidas dos compostos contra *C. gloesporioides*. Os triazóis apresentaram efeitos inibitórios em todos os tratamentos. Os melhores resultados foram associados aos compostos **11** e **12** (Figura 7) que, na maior concentração, apresentaram diâmetros radiais médios de 0,46 e 0,85 cm, respectivamente. Os triazóis sintetizados também apresentaram atividade antiesporante *in vitro* contra *C. gloesporioides*. O composto mais eficaz foi o **11** na concentração de 1000 g mL⁻¹, reduzindo a esporulação a mais de 98% quando comparado ao controle. A seguir a figura 8 tem a representação estrutural de dois triazóis mais eficientes contra o patógeno *C. gloesporioides*.

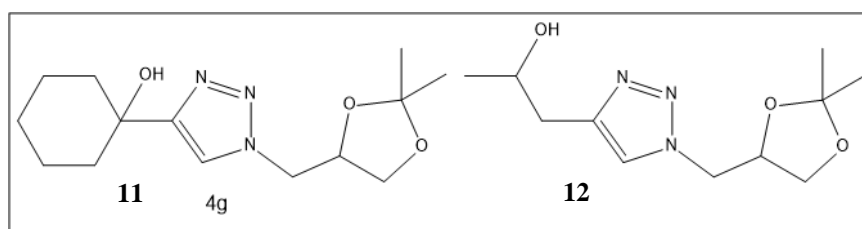


Figura 7 - Estrutura de dois dos triazóis mais eficientes contra *C. Gloesporioides*, sintetizados por Costa et al., 2017.

2.5.3 Leishmanicida

As leishmaniasis representam um grupo de doenças causadas por parasitas protozoários de mais de vinte espécies de *Leishmania*. Estes parasitas são transmitidos aos seres humanos pelas picadas do mosquito de flebotomina feminino infectado, responsável por uma ampla gama de apresentação clínicas, as principais são: cutânea, visceral ou kala-azar e mucocutânea (GAY et al., 2015; WHO, 2018).

É uma patologia de distribuição endêmica aos trópicos e subtropicais do globo, afetando 98 países ao redor do mundo, e é tida como uma das maiores questões de saúde pública de países em desenvolvimento (LIMA, 2014).

Tem sido utilizada no tratamento das leishmanioses desde o século XX, a quimioterapia, que é fundamentada na utilização de medicamentos que possuem metais pesados e tóxicos, conhecidos como antimônios pentavalentes (Sb^{+5}). Os mais conhecidos são o antimônio de meglumina (Glucantime®) e o estibogluconato de sódio (Pentostan®) (CHANBACABAND e PENA-RODRIGUEZ, 2001).

O medicamento utilizado no Brasil para o tratamento da leishmaniose é o antimônio de meglumina (Glucantime®), que se administrado de forma contínua e com dose adequada é eficaz no tratamento de leishmanioses (RATH et al., 2003).

Os antimônios pentavalentes possuem graves efeitos colaterais que podem incluir artralgia, aumento sérico das enzimas hepáticas, pancreatite, disfunção gastrointestinal, dores musculares difusas, enrijecimento das articulações, arritmias, insuficiência renal e cardiotoxicidade (SILVA-LÓPEZ, 2010).

É de grande relevância a busca de novas drogas terapêuticas mais efetivas, com menos efeitos colaterais para substituir ou melhorar aquelas já em utilização.

Teixeira e colaboradores (2018) realizaram a síntese e avaliação de atividade leishmanicida de vinte e seis derivados do eugenol contendo núcleo 1,2,3-triazólico. Os compostos mais ativos foram **13**, **14**, **15**, **16**, **17** e **18** e estão representados na Figura 8, e apresentaram valores de IC_{50} de 30,2, 59,4, 49,2, 37,9, 32,2 e 7,4 $mmol L^{-1}$, respectivamente. Foi determinado ainda que o composto **18**, foi o mais ativo contra a forma promastigota e ainda foi capaz de atingir os parasitas de leishmania dentro dos macrófagos, sem interferir na viabilidade das células hospedeiras.

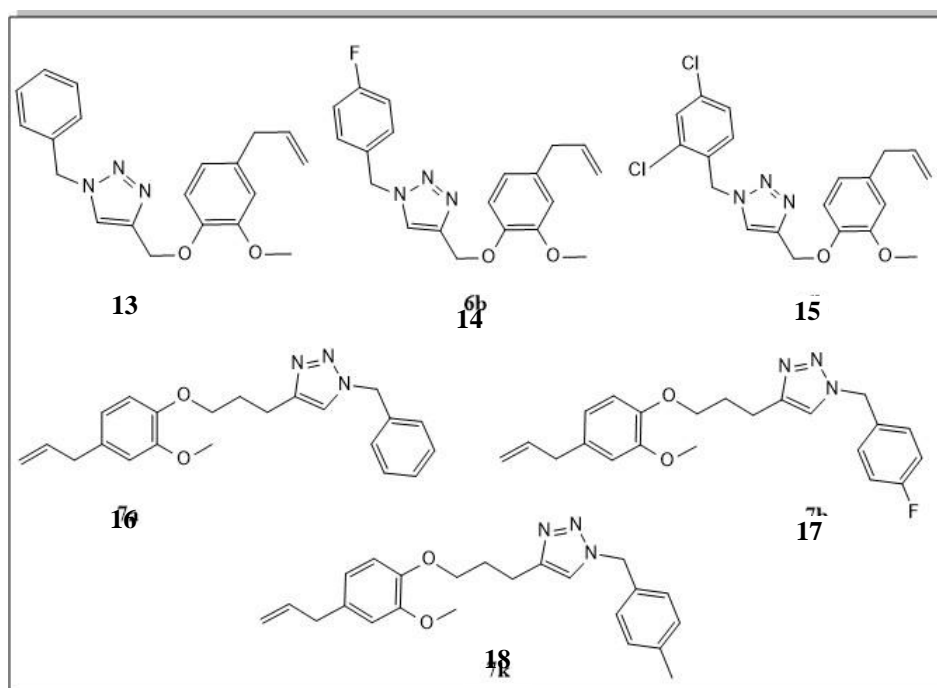


Figura 8 – Estrutura dos compostos derivados do eugenol mais ativos na avaliação Leishmanicida sintetizados por Teixeira e colaboradores.

Em outro trabalho Porta e colaboradores (2014) prepararam dez esteróis 1,2,3-triazólicos que foram aplicados *in vitro* contra diferentes parasitas, entre eles o *Leishmania donovani*, o agente etiológico da leishmaniose visceral. Todos os compostos mostraram boa atividade contra o *Leishmania donovani*. O composto mais ativo (Figura 9) mostrou IC_{50} de $1,14\mu M$, além de ter sido cinco vezes mais ativo do que a droga controle pentamidina. Foi observado ainda que a presença de um substituinte de cadeia longa no triazol aumentou a atividade contra *L. Donovanii*.

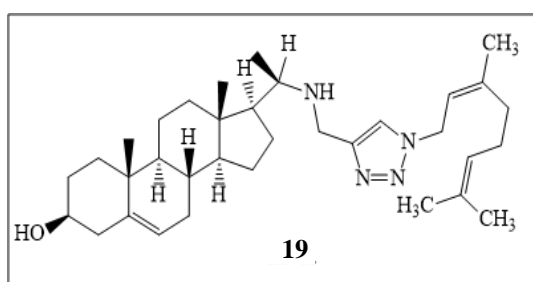


Figura 9 - Estrutura do composto mais ativo (19) sintetizado por Porta e colaboradores..

2.5.4 Antibacteriana

A tuberculose é uma doença infecciosa crônica causada por *Mycobacterium tuberculosis* que geralmente afeta os pulmões (ALI et al, 2017). O tratamento para doença está relacionado a efeitos colaterais graves incluindo hepatotoxicidade, trombocitopenia, erupção cutânea, febre, hepatite induzida por drogas, etc (WHO, 2018). Esta patologia continua a ser uma das doenças mais ameaçadoras para a saúde pública global, devido a grande incidência em pacientes que possuem o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (NUNN et al., 2005; SAJJA et al., 2016). É recorrente nestes casos a resistência aos fármacos mais eficazes contra a tuberculose: rifampicina e isoniazida. Portanto, é de grande relevância o desenvolvimento de novas antimicrobianos que sejam eficazes, com toxicidade reduzida, sinteticamente viáveis (ZIGNOL et al., 2016; MONEDERO & CAMINERO,2009; PRABOWO et al., 2013) .

Sajja e colaboradores (2016) projetaram e sintetizaram uma série de benzosuberona que possuía em sua estrutura núcleos 1,2,3-triazólicos. Os grupos alquil/aryl anexados aos derivados de 1,2,3-triazóis 5a-o foram sintetizados utilizando *click chemistry* e foi avaliada a atividade antibacteriana *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis*. Todos os quinze novos compostos 5a-o selecionados mostraram atividade de vitro contra *Mycobacterium tuberculosis* com MICs variando de 3.125 a 25.0 µg/mL. Entre eles, o composto **20** (Figura 10) inibiu o com MIC de 3,125 µg/mL, o que o torna mais potente do que Ethambutol, controle positivo (MIC 3,13 µg/mL).

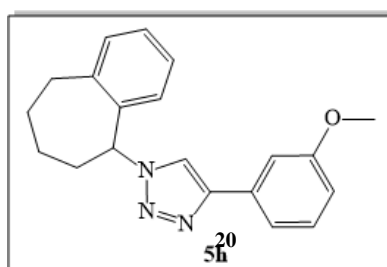


Figura 10 – Estrutura do composto mais ativo contra a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*:

Thatipamula e colaboradores (2015) sintetizaram através da ciclo adição de azida-alquino catalisada por cobre (CuAAC) a partir de N-propargilo-2',3'-O-(isopropilideno) uridina com diferentes azidas de arilo, uma série de novos (isopropilideno) uridina-(1,2,3)- triazol híbridos. Todos os compostos foram selecionados por suas atividades antibacterianas *in vitro*. Os resultados da triagem da atividade revelaram que, o composto **21** mostrou

excelente inibição contra *Escherichia coli* e *Bacillus subtilis*, o composto **22** contra *Staphylococcus aureus* e **23** contra *S. aureus* e *B. subtilis*, todos mostraram atividade equipotente em comparação com o padrão de droga Streptomycin. As estruturas dos compostos estão representadas na Figura 11.

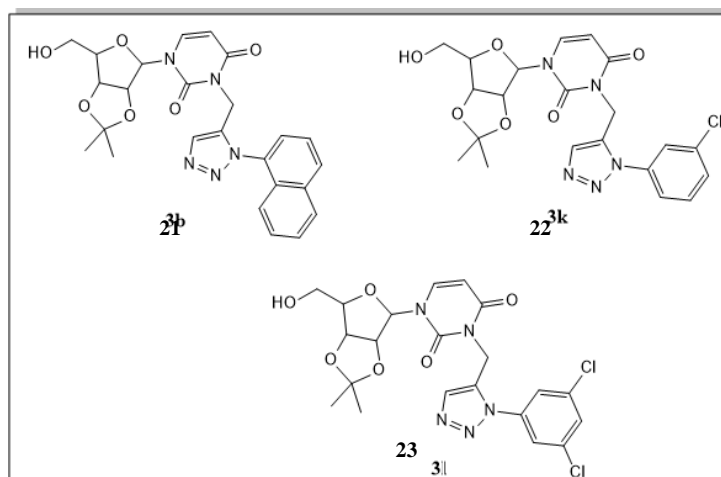


Figura 11 - Estrutura de alguns dos compostos mais ativos na avaliação antibactericida, sintetizados por Thatipamula e colaboradores.

2.5.5 Antimalárica

A malária causada principalmente por *Plasmodium falciparum* causa milhões de mortes por ano, apesar da disponibilidade de uma variedade de drogas pertencentes principalmente a seis classes: aminoquinolinas, arilaminoalcoois, artemisininas, antifolatos, antibióticos e inibidores da cadeia respiratória (WHO, 2014; KUMAR et al., 2014; MITAL et al., 2015). O desenvolvimento de resistência à cloroquina e a muitos outros medicamentos antimaláricos, incluindo os recém-relatados limita a utilidade desses medicamentos (JONES & PANDA & HALL, 2015; SHARMA et al., 2015).

Devido às desvantagens associadas a drogas existentes e a ausência de qualquer vacina viável, Devender e colaboradores (2016) na busca por novos medicamentos sintetizaram uma série de novos β -amino-1,2,3-triazóis e avaliaram *in vitro* e *in vivo* atividade antimalárica. O composto **25** (Figura 12) mostrou atividade potente contra estirpe sensível à cloroquina com IC_{50} de 0,87 e 0,3 μ M respectivamente, enquanto o composto **24** (Figura 12) exibiu uma atividade melhor *in vitro* do que o medicamento de referência contra a estirpe de resistência à cloroquina com IC_{50} de 0,5 μ M cada. O composto **25** apresentou 86,8% em eficácia antimalárica com parâmetros farmacocinéticos favoráveis.

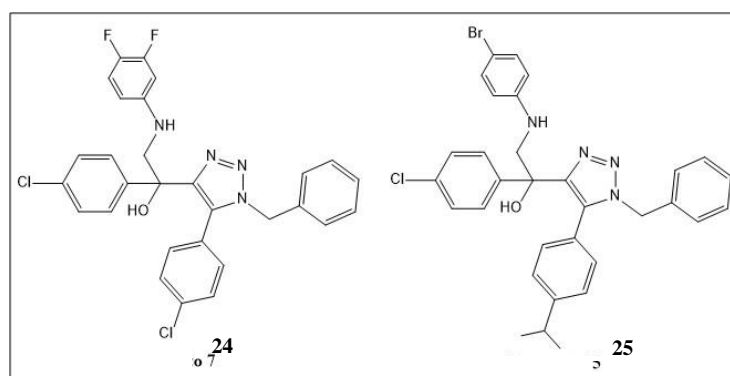


Figura 12 – Estrutura dos compostos 24 e 25, sintetizados por Devender e colaboradores.

Kumar e colaboradores (2014) sintetizaram conjugados de isatina-ferroceno ligados a 1H-1,2,3-triazol, e suas atividades antiplasmodiais contra cepas resistentes a cloroquina (3D7) e resistentes a cloroquina (W2) de *Plasmodium falciparum*. Os conjugados **26** e **27** (Figura 13) com uma combinação ótima de substituinte halógeno que retira elétrons na posição C-5 do anel de isatina e uma cadeia propílica, introduzida como ligante, provou ser mais potente e não citotóxico entre as séries com valores de IC₅₀ de 3,76 e 4,58μM contra estirpes 3D7 e W2, respectivamente.

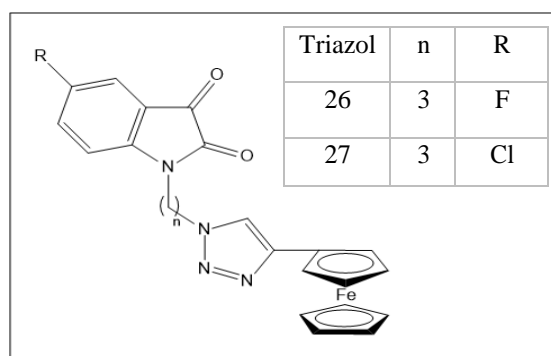


Figura 13 - Estrutura dos conjugados mais eficientes contra *Plasmodium falciparum*.

2.5.6 Anti-inflamatória

Em pesquisa desenvolvida por Kim e colaboradores (2014), foram realizados testes biológicos de uma série de novos fenil-1H-1,2,3-triazóis, fármacos anti-inflamatórios não esteroides com potencial para perfis de melhores eficácia e toxicidade do fármaco. Atividades anti-inflamatórias dos compostos foram avaliadas em edema induzido por xileno em orelhas de camundongos. Pelo menos quatro análogos, **28**, **29**, **30** e **31** (figura 14), apresentaram

efeitos mais potentes do que o medicamento anti-inflamatório de referência (diclofenaco), na mesma dose de 25 mg/kg.

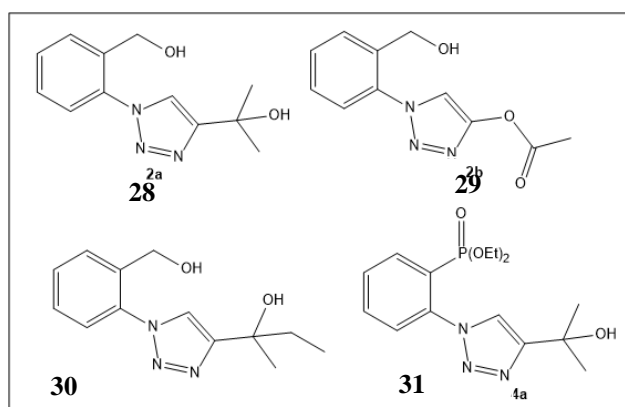


Figura 14 - Estrutura dos triazóis que apresentaram melhores atividades anti-inflamatórias, por Kim e colaboradores.

Shafi e colaboradores (2012) sintetizaram novos bis-heterociclos que englobavam 2-mercapto-benzotiazol e 1,2,3-triazol. Os compostos sintetizados foram testados quanto à sua atividade inflamatória usando ensaios de atividade de ciclooxigenase bioquímica (COX) e edema de pata traseira induzido por carragenina. Os resultados do edema da pata traseira induzido por carragenina mostraram que os compostos **32**, **33**, **34** e **35** (Figura 15) possuem atividade anti-inflamatória significativa em comparação com o ibuprofeno padrão.

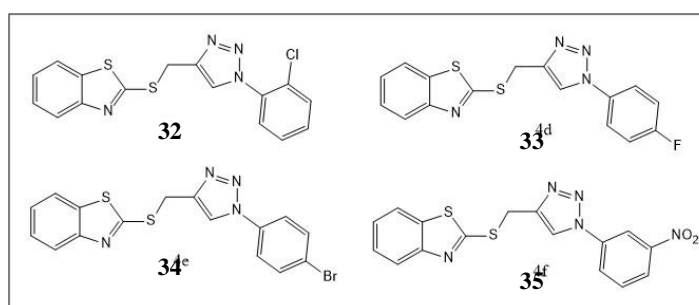


Figura 15 - Estrutura dos triazóis (32, 33, 34 e 35) que apresentaram atividade anti-inflamatória significativa, segundo Shafi.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Sintetizar 1,2,3-triazóis inéditos, através da *Click Chemistry*, utilizando o glicerol como material de partida, visando avaliar suas atividades antifúngica, fitotóxica e citotóxica.

3.2 Objetivos específicos

- 1) Sintetizar os novos 1,2,3-triazóis;
- 2) Caracterizar todos os compostos sintetizados através de métodos espectrométricos;
- 3) Submeter os triazóis sintetizados a testes biológicos para avaliação das atividades antifúngica, citotóxica e fitotóxica dos compostos.

4. JUSTIFICATIVA

Uma das questões de maior importância na Química do século XX foi à descoberta e elaboração de novos fármacos. A principal meta desde então é sintetizar compostos ou bibliotecas de compostos e otimizar o processo sintético de drogas e outros compostos já disponíveis.

Essa sistematização das técnicas sintéticas deve permitir este ramo da química reunir elevado número de compostos biologicamente ativos em um curto período de tempo, acelerar o processo da descoberta e otimização. No entanto, além de rapidez a síntese ideal exige versatilidade, eficiência e seletividade.

Neste contexto, com intuito de construir uma rota sintética ideal utilizou-se a metodologia desenvolvida por Meldal e por Sharpless, onde utiliza-se Cu (I) como catalizador. Esta metodologia se encaixa dentro do conceito de química *click*, uma vez que tem como principais características: exigir condições brandas (temperatura moderada e curto tempo reacional) resulta em altos rendimentos, é de fácil elaboração e não leva à formação de uma mistura de regioisômeros.

Compostos 1,2,3-triazólicos são substâncias amplamente conhecidas pelas suas inúmeras atividades biológicas, dentre elas: antitumoral, antifúngica, antimalárica, anti-inflamatória, antiprotozoária, antibacteriana. As evidências relatadas sinalizam o quanto ainda há de potencial a ser desenvolvido para este grupo de substâncias. Novos compostos, mais ativos e mais seletivos são temas importantes ainda a serem estudados.

Neste estudo utilizou-se o glicerol na síntese novos 1,2,3-triazóis, a fim de buscar uma alternativa para o consumo do mesmo, uma vez que a produção de biodiesel gera um enorme volume deste subproduto, o que pode causar graves danos ambientais caso o glicerol seja liberado no meio ambiente.

Diante do exposto, novos nove 1,2,3-triazóis serão sintetizados, utilizando metodologia *click*, a partir do glicerol com objetivo de redirecionar o uso deste subproduto do biodiesel. Foram avaliadas ainda as atividades antifúngica contra o *Colletotrichum gloesporioides*, fitotóxicas e citotóxicas.

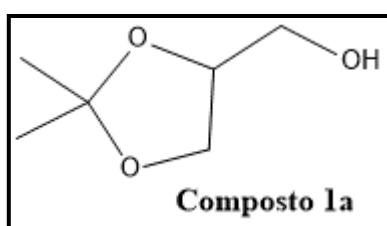
5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Informações Gerais

Os alcinos terminais foram adquiridos à Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA) e utilizados sem mais purificação. Os solventes e outros reagentes foram adquiridos da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil) e utilizados sem purificação adicional. Os espectros de IV foram adquiridos utilizando um aparelho Tensor 27 e a técnica de reflexão total atenuada (Bruker, Karlsruhe, Alemanha), com varredura de 500 a 4000 cm^{-1} . Os espectros de massas foram obtidos no GC-MS modelo QPPlus 2010 Shimadzu, usando o modo de ionização eletrônica de 70 eV. Os espectros ^1H e ^{13}C RMN foram registrados em um instrumento Varian Mercury 300 (Varian, Palo Alto, CA, EUA), a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C , usando CDCl_3 como solvente e tetrametilsilano como padrão interno. Os dados de RMN de ^1H são apresentados como se segue: deslocamento químico (δ) em ppm, multiplicidade, a integral e valores de J em Hertz (Hz). As multiplicidades são indicadas pelas seguintes abreviaturas: s (simpleto), d (duplete), dd (duplo de dupletos), t (triplete), q (quarteto), quint (quinteto) e m (multiplete). Os pontos de fusão foram determinados usando um aparelho de ponto de fusão PFMII (TecnoPON, São Paulo, Brasil) e não estão corrigidos. O progresso das reações foi monitorado por cromatografia em camada fina (CCD). A cromatografia em coluna foi realizada utilizando uma sílica gel (malha 70-230 μm).

5.2 Procedimento para a síntese de 1a [(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol]

Foram adicionados em um balão de fundo redondo: glicerol (100 mL, 1,36 mol), acetona (100mL, 1,36 mol), ácido p-toluenossulfônico (0,0800g, 0,460 mmol) e sulfato de cobre penta-hidratado (10,0g, 62, 65 mmol). A mistura reacional resultante foi agitada a temperatura ambiente durante dois dias. Depois disso, a mistura foi filtrada originando um líquido viscoso azulado. Este líquido (20g) foi purificado por coluna de sílica gel. O composto 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (**1a**) foi obtido com um rendimento de 63%.



Característica: Líquido incolor

CCD: Hexano:Acetato de atila (3/1 v:v)

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3385, 2937, 1372, 1213, 1156. O espectro é apresentado na Figura 17, pg. 59.

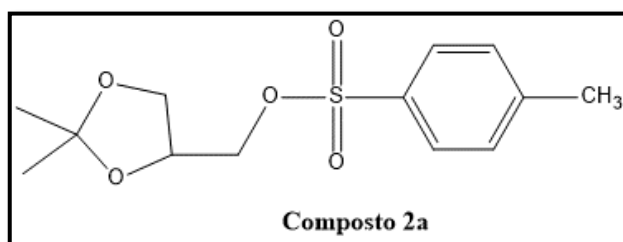
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (s, 3H, CH_3), 1,33 (s, 3H, CH_3), 2,99 (simpleto alargado, 1H, OH), 3,49 (dd, 1H, $J = 11,5$ Hz, $J = 5,2$ Hz, H3a/3b), 3,58 (dd, 1H, $J = 11,5$ Hz, $J = 4,2$ Hz, H3a/3b), 3,66 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, $J = 6,6$ Hz, H1a/1b), 3,94 (t, 1H, $J = 8,2$, $J = 6,6$ Hz, H1a/1b), 4,09–4,16 (m, 1H, H2a). O espectro é apresentado na Figura 18, pg. 60.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 25,0 (CH_3), 26,4 (CH_3), 62,8 (C-3), 65,6 (C-1), 76,0 (C-2), 109,1 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 19, pg. 61.

M/S (m/z , %): 117 ($[\text{M}-15]^+$, 38), 101 (22), 72 (10), 57 (25), 43 (100), 31 (12). O espectro é apresentado na Figura 20, pg. 62.

5.3 Procedimento para a síntese de 2a [(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbenzenosulfonato]

O composto 1a (12,52 g, 48 mmol) e piridina (50 mL, 640,0 mmol) foram adicionados em um balão de fundo redondo. A mistura foi arrefecida em banho de gelo e agitada durante 20 minutos. Em seguida, cloreto de 4-toluenossulfonila (27,00 g, 142,2 mmol) foi dissolvido em diclorometano seco (10 mL), esta mistura foi adicionada ao balão de fundo redondo. O produto resultante foi uma solução amarelada, que foi mantida sob agitação magnética em banho de gelo por 2 horas. Após esse tempo, foi adicionada água (10mL) a mistura reacional e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada várias vezes com HCl (1 mol/L), seca sobre sulfato de cobre anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador. O composto (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbenzenosulfonato (**2a**) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel. Este procedimento produziu o composto 2a com 75% de rendimento.



Característica: Líquido incolor

CCD: Hexano:Acetato de atila (3/1 v:v)

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2995, 2985, 1600, 1365, 1265, 1176, 978. O espectro é apresentado na Figura 21, pg. 65.

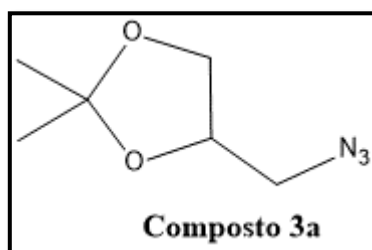
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,30 (s, 3H, CH_3), 1,33 (s, 3H, CH_3), 2,45 (s, 3H, tosil- CH_3), 3,76 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 5,2$ Hz), 3,93–4,04 (m, 3H), 4,23–4,31 (m, 1H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H4/5), 7,79 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H2/3). O espectro é apresentado na Figura 22, pg. 66.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : : 21,6 (CH_3 -tosil), 25,1 (CH_3), 26,6 (CH_3), 66,1 (C-3), 69,4 (C-1), 72,8 (C-2), 110,0 (C-4), 127,9 ($\text{C}_{\text{aromático}}$), 129,8 ($\text{C}_{\text{aromático}}$), 132,4 (C- CH_3), 145,0 (C-S). O espectro é apresentado na Figura 23, pg. 67.

M/S (m/z , %): 271 ($[\text{M}-15]^+$, 90), 173 (10), 155 (76), 101 (86), 91 (89), 65 (24), 59 (10), 43 (100), 31(4). O espectro é apresentado na Figura 24, pg. 68.

5.4 Procedimento para a síntese de 3a [4-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano]

Em um balão de fundo redondo foi adicionado o composto 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbenzenosulfonato (**2a**) (0,900 g, 3,15 mmol), NaN_3 (1,00 g, 15,73 mmol) e DMF (3,00 mL). A mistura reacional resultante foi agitada em refluxo durante 8 horas. Após este intervalo, a mistura foi filtrada produzindo o produto 4-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**3a**). A solução foi extraída com acetato de etila (3x30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto 3a foi produzido com 93% de rendimento e não sofreu qualquer outro procedimento de purificação.



Característica: Líquido amarelo

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3497, 2932, 2102, 1736, 1662, 1439, 1386, 1244, 1091, 1046, 659. O espectro é apresentado na Figura 25, pg. 71.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (s, 3H, CH_3), 1,42 (s, 3H, CH_3), 3,24 (dd, 1H, $J = 12,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz, H3a/3b), 3,35 (dd, 1H, $J = 12,6$ Hz, $J = 4,7$ Hz, H3a/3b), 3,72 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 5,7$ Hz, H1a/1b), 4,00 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 6,3$ Hz, H1a/1b), 4,19–4,26 (m, 1H, H2a). O espectro é apresentado na Figura 26, pg. 72.

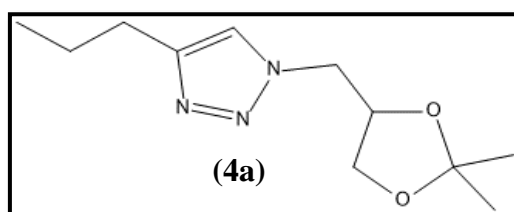
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : : 25,4 (CH_3), 26,6 (CH_3), 53,0, 66,7, 74,7, 110,2. O espectro é apresentado na Figura 27, pg. 73.

M/S (*m/z*, %): 142 ([M-15]⁺, 39), 101 (61), 83 (4), 72 (10), 59 (12), 43 (100), 31 (5). O espectro é apresentado na Figura 28, pg. 74.

5.5 Procedimento geral para a síntese de triazóis 4a-4i

A azida **3a** (1,00 g, 6,40 mmol), alcino terminal (9,60 mmol), solução aquosa de álcool terc-butilico (6 mL de água e 6 mL de álcool terc-butilico), solução aquosa de CuSO₄.5H₂O (0,100 mol L⁻¹, 1,00 mL, 0,0960 mmol), e ascorbato de sódio (0,0600 g, 0,288 mmol) foram adicionados a um balão de fundo redondo e a mistura reacional foi agitada a 50°C durante 8 h. Após o final da reação (verificado por análise de TLC), foi adicionada água destilada (10,0 mL) e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluído com acetato de etilo-metanol (9:1 v/v). O procedimento descrito proporcionou triazoles 4a-4i em 65-94% de rendimento. As estruturas dos compostos 4a-4i foram suportadas pelos seguintes dados.

1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-propil-1H-1,2,3-triazol (**4a**).



Este composto foi obtido como um líquido amarelo com 65% de rendimento empregando-se pent-1-ino (1,30 g, 19,2 mmol) e a azida **3a** (2,00 g, 12,8 mmol).

Característica: líquido amarelo

CCD: R_f=0.61 (éter:diclorometano 10:1 v/v).

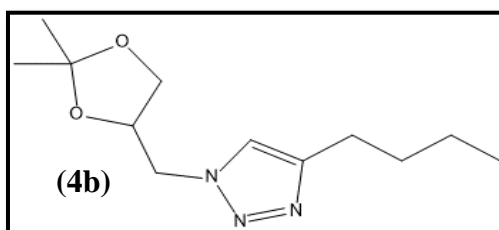
IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2984, 1372, 1216, 1064, 832, 798. O espectro é apresentado na Figura 1 no anexo, pg. 110.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (t, 3H, $J=9$ Hz, H-3''), 1,31 (s, 3H, CH_3), 1,34 (s, 3H, CH_3), 1,67 (m, 2H, $J=9$ Hz, H-2''), 2,66 (t, 2H, $J=9$ Hz, H-1''), 3,70 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H3a/3b), 4,07 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H3a/3b), 4,37 (t, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H1a/1b), 4,40-4,45 (m, 1H, H2a), 4,48 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=3$ Hz, H1a/1b), 7,38 (s, 1H, H_T). O espectro é apresentado na Figura 3 no anexo, pg. 112.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 (C-3''), 22,9 (C-2''), 25,4 (CH_3), 26,8 (CH_3), 27,8 (C-1''), 52,1 (C-3), 66,6 (C-1), 74,3 (C-2), 110,2 (C-4), 122,2 (C-5'), 148,3 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 2 no anexo, pg. 111.

M/S (m/z , %): 225 ($[\text{M}^+]$, 4), 210 ($[\text{M}-15]^+$, 3), 168 (11), 167 (46), 150 (13), 125 (13), 110 (50), 101 (30), 82 (1), 73 (27), 68 (35), 57 (57), 43 (100), 32 (17). O espectro é apresentado na Figura 4 no anexo, pg. 113.

1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)metil)-4-butil-1H-1,2,3-triazol (4b).



Este composto foi obtido como sólido branco com 93% de rendimento a partir da reação entre hex-1-ino (1,60g, 19,2 mmol) e azida **3a** (2,00g, 12,8 mmol).

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f=0,60$ (éter:diclorometano 10:1 v/v).

Tf=50-53°C

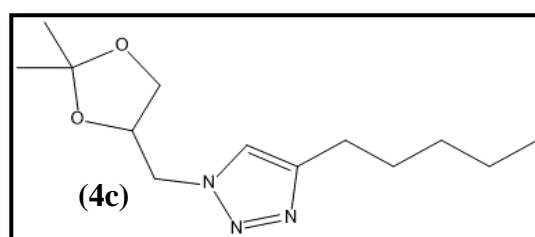
IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}):3067, 2927, 1312, 1236, 1183, 1014, 844, 798, 648. O espectro é apresentado na Figura 5 no anexo, pg. 114.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (t, 3H, $J=9$ Hz, H-4''), 1,34 (s, 3H, CH_3), 1,37 (s, 3H, CH_3), 1,68 (quint, 2H, $J=9$ Hz, H-3''/2''), 2,71 (t, 2H, $J=9$ Hz, H-1''), 3,77 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,10 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,40 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 4,40-4,45 (m, 1H, H-2a), 4,51 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 7,40 (s, 1H, H_T). O espectro é apresentado na Figura 7 no anexo, pg. 116.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 (C-4''), 22,5 (C-3''), 25,5 (CH_3), 25,5 (CH_3), 26,8 (C-2''), 31,7 (C-1''), 52,2 (C-3), 66,6 (C-1), 74,4 (C-2), 110,3 (C-4), 122,1 (C-5'), 148,7 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 6 no anexo, pg. 115.

M/S (m/z , %): 239 ($[\text{M}^+]$, 6), 124 ($[\text{M}-15]^+$, 25), 224 (40), 181 (48), 164 (11), 139 (16), 110 (66), 101 (38), 82 (27), 68 (41), 57 (74), 43 (100), 31 (10). O espectro é apresentado na Figura 8 no anexo, pg. 117.

1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-pentil-1H-1,2,3-triazol (4c).



Este composto foi sintetizado com 87% de rendimento a partir da reação entre o hept-1-ino (1,80g, 19,2 mmol) e a azida **3a** (2,00g, 12,8 mmol).

Característica: sólido branco

CCD: $R_f = 0.60$ (éter:diclorometano 10:1 v/v).

Tf = 31-33 °C

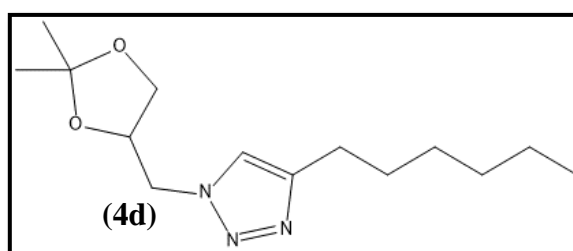
IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 2968, 2926, 1380, 1269, 1204, 1062, 1032, 884, 836. O espectro é apresentado na figura 9 no anexo, pg. 118.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,88 (t, 3H, $J=9$ Hz, H-5''), 1,33 (s, 3H, CH_3), 1,36 (s, 3H, CH_3), 1,37 (sept, 4H, $J=9$ Hz), 1,65 (quint, 2H, $J=9$ Hz, H-3''), 2,70 (t, 2H, $J=9$ Hz, H-1''), 3,71 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,09 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,39 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=9$ Hz, H-1a/1b), 4,38-4,46 (m, 1H, H-2a), 4,50 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=9$ Hz, H-1a-1b), 7,39 (s, 1H, H_T). O espectro é apresentado na Figura 11 no anexo, pg. 120.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 (C-5''), 22,6 (C-4''), 25,5 (CH_3), 25,8 (CH_3), 26,9 (C-3''), 29,3 (C-2''), 31,6 (C-1''), 52,1 (C-3), 66,6 (C-1), 74,3 (C-2), 110,3 (C-4), 122,1 (C-5'), 148,7 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 10 no anexo, pg. 119.

M/S (m/z , %): 253 ($[\text{M}^+]$, 12), 238 ($[\text{M}-15]^+$, 50), 195 (47), 178 (11), 138 (27), 124 (69), 110 (36), 101 (49), 73 (30), 57 (73), 43 (100), 30 (10). O espectro é apresentado na Figura 12 no anexo, pg. 121.

1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-hexil-1H-1,2,3-triazol (4d).



Este composto foi obtido como um sólido branco com 75% de rendimento empregando-se oct-1-ino (2,11g, 19,2 mmol) e a azida **3a** (2,00g, 12,8 mmol).

Característica: sólido branco

CCD: $R_f = 0.68$ (éter:diclorometano 10:1 v/v).

Tf = 57-60 °C

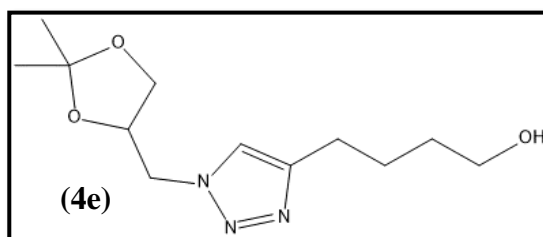
IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 2871, 1372, 1216, 1147, 1076, 1014, 844, 798. O espectro é apresentado na Figura 13 no anexo, pg. 122.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,86 (t, 3H, $J=9$ Hz, H-6''), 1,30 (sept, 6H, $J=9$ Hz, H-5''), 1,33 (s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 3H, CH_3), 1,64 (quint, 2H, $J=9$ Hz, H-4''), 2,69 (t, 2H, $J=9$ Hz, H1''), 3,70 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,07 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,37 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 4,40-4,46 (m, 1H, H-2a), 4,49 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 7,39 (s, 1H, H_T). O espectro é apresentado na Figura 15 no anexo, pg. 124.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 (C-6''), 22,7 (C-5''), 25,4 (C-4''), 25,8 (C-3''), 26,8 (C-2''), 29,1 (CH_3), 29,6 (CH_3), 31,7 (C-1''), 52,1 (C-3), 66,6 (C-1), 74,3 (C-2), 110,3 (C-4), 122,1 (C-5'), 148,6 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 14 no anexo, pg. 123.

M/S (m/z , %): 267 ($[\text{M}^+]$, 15), 252 ($[\text{M}-15]^+$, 52), 209 (40), 192 (10), 168 (9), 152 (20), 138 (67), 124 (22), 101 (52), 96 (36), 68 (39), 57 (71), 43 (100), 30 (10). O espectro é apresentado na figura 16 no anexo, pg. 125.

4-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4-hidroxitil)-1H-1,2,3-triazol (4e).



Este composto foi obtido com 81% de rendimento a partir da reação entre o hex-5-in-1-ol (1,40, 14,4mmol) e a azida **3a** (1,50g, 9,60mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: $R_f = 0.15$ (éter:diclorometano 10:1 v/v)

Tf = 48-53 °C

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3450, 3059, 2933, 1269, 1203, 1051, 883, 837, 791. O espectro é apresentado na Figura 29, pg. 79.

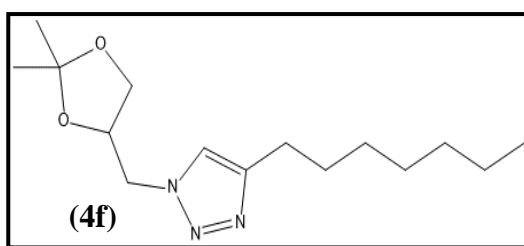
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 3H, CH_3), 1,61 (quint, 2H, $J=12$ Hz, H-2''), 1,74 (quint, 2H, $J=9$ Hz, H-4''), 2,41 (s, 1H, OH), 2,72 (t, 2H, $J=9$ Hz, H-1''),

3,66 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,08 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,34 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 4,35-4,45 (m, 1H, H-2a), 4,48 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 7,42 (s, 1H, H_T). O espectro é apresentado na Figura 30, pg. 80.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 25,2 (CH_3), 25,5 (CH_3), 26,6 (C-2''/3''), 32,1 (C-1''), 52,0 (C-3), 62,1 (C-4''), 66,4 (C-1), 74,1 (C-2), 110,1 (C-4), 122,1 (C-5'), 148,0 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 31, pg. 81.

M/S (m/z , %): 255 ($[\text{M}^+]$, 3), 240 ($[\text{M}-15]^+$, 8), 210 (13), 197 (10), 126 (7), 101 (13), 69 (13), 57 (21), 43 (53), 32 (100). O espectro é apresentado na Figura 32, pg. 82.

1-((2,2-dimetil)1,3-dioxolan-4-il)-4-heptil-1H-1,2,3-triazol (4f).



Este composto foi obtido como um sólido branco com 85% de rendimento empregando-se non-1-ino (1,78g, 14,4 mmol) e a azida **3a** (1,50 g, 9,60mmol).

Característica: sólido branco

CCD: $R_f = 0,68$ (éter:diclorometano 10:1 v/v).

Tf = 40-45 °C

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 2954, 2919, 2851, 2360, 1380, 1320, 1150, 1030, 924. O espectro é apresentado na Figura 17 no anexo, pg. 126.

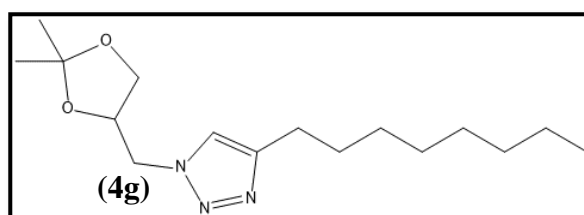
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,85 (t, 3H, $J=9$ Hz, H-7''), 1,29 (sept, 8H, $J=9$ Hz, H-2''/3''/4''), 1,33 (s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 3H, CH_3), 1,64 (quint, 2H, $J=9$ Hz, H-5''/6''), 2,69 (t, 2H, $J=9$ Hz, H-1''), 3,69 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,09 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,32 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 4,39-4,43 (m, 1H, H-2a), 4,43 (dd, 1H,

$J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 7,39 (s, 1H, H_T). O espectro é apresentado na Figura 19 no anexo, pg. 128.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 (C-7''), 22,6 (C-6''), 22,2 (C-5''), 25,6 (C-4''), 26,6 (C-3''), 29,0 (CH_3), 29,1 (CH_3), 29,4 (C-2''), 31,7 (C-1''), 51,9 (C-3), 66,4 (C-1), 74,1 (C-2), 110,0 (C-4), 122,0 (C-5'), 148,5 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 18 no anexo, pg. 127.

M/S (m/z , %): 281 ($[\text{M}^+]$, 13), 266 ($[\text{M}-15]^+$, 44), 223 (25), 210 (10), 197 (21), 166 (16), 152 (41), 138 (19), 124 (21), 110 (60), 101 (46), 82 (27), 68 (39), 57 (64), 43 (100), 30 (8). O espectro é apresentado na Figura 20 no anexo, pg. 129.

1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-octil-1H-1,2,3-triazol (4g).



Este composto foi obtido como um sólido branco com 92% de rendimento a partir da reação entre dec-1-ino (1,98g, 14,4 mmol) e a azida **3a** (1,50g, 9,60mmol).

Característica: sólido branco.

CCD: R_f: 0,69 (éter:diclorometano 10:1 v/v).

Tf = 60-65°C

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 2991, 2949, 2922, 2872, 2360, 1458, 1372, 1101, 844. O espectro é apresentado na Figura 21 no anexo, pg. 130.

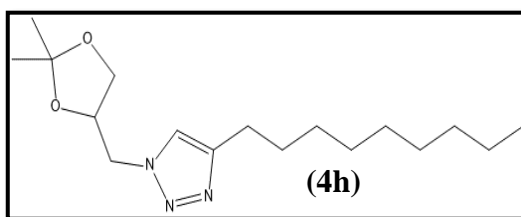
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,85 (t, 3H, $J=9$ Hz, H-8''), 1,25 (sept, 10H, $J=9$ Hz, H-3''/4''/5''/6''/7''), 1,31 (s, 3H, CH_3), 1,34 (s, 3H, CH_3), 1,63 (quint, 2H, $J=9$ Hz, H-2''), 2,68 (t, 2H, $J=9$ Hz, H-1''), 3,70 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,08 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,36 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 4,35-4,45 (m, 1H, H-2a), 4,49 (dd, 1H,

$J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 7,47 (s, 1H, H_T). O espectro é apresentado na Figura 23 no anexo, pg. 132.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 (C-8''), 22,6 (C-7''), 25,2 (C-6''), 25,6 (C-5''), 26,6 (C-4''), 29,1 (C-2''), 29,2 (C-3''), 29,3 (CH₃), 29,4 (CH₃), 31,8 (C-1''), 51,9 (C-3), 66,4 (C-1), 74,1 (C-2), 110,0 (C-4), 121,9 (C-5'), 148,4 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 22 no anexo, pg. 131.

M/S (m/z , %): 295 ($[\text{M}]^+$, 15), 280 ($[\text{M}-15]^+$, 48), 237 (19), 210 (9), 197 (27), 180 (14), 166 (40), 138 (21), 124 (25), 110 (68), 101 (50), 82 (29), 68 (40), 57 (67), 43 (100), 32 (93). O espectro é apresentado na Figura 24 no anexo, pg. 133.

1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)methyl)-4-nonil-1H-1,2,3-triazol (4h)



Este composto foi sintetizado como um sólido branco, preparado com 88% de rendimento a partir da reação entre o undec-1-ino (0,500g, 3,28 mmol) e a azida **3a** (0,562g; 3,62 mmol).

Característica: sólido branco

CCD: $R_f = 0,69$ (éter:diclorometano 10:1 v/v).

Tf = 50-55 °C

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 2922, 2852, 2360, 1507, 1307, 1258, 1184, 1076, 845. O espectro é apresentado na Figura 25 no anexo, pg. 134.

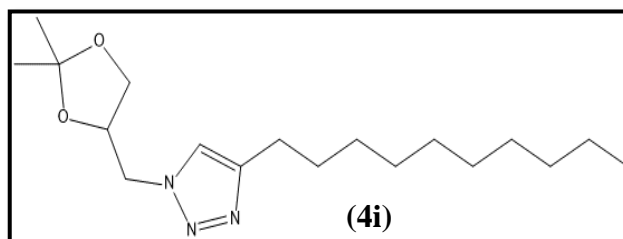
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,85 (t, 3H, $J=9$ Hz, H-9''), 1,25 (sext, 6H, $J=9$ Hz, H-8''), 1,33 (s, 3H, CH₃), 1,36 (s, 3H, CH₃), 1,65 (quint, 2H, $J=9$ Hz, H-2''), 2,69 (t, 2H, $J=9$ Hz, H-1''), 3,71 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,09 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,36

(dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 4,42-4,45 (m, 1H, H-2a), 4,46 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 7,48 (s, 1H, H_T). O espectro é apresentado na Figura 27 no anexo, pg. 136.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 (C-9''), 22,6 (C-7''), 25,2 (CH_3), 25,6 (CH_3), 26,6 (C-6''), 29,1 (C-5''), 29,2 (C-4''), 29,3 (C-3''), 29,4 (C-2''), 31,8 (C-1''), 51,9 (C-3), 66,4 (C-1), 74,1 (C-2), 110,0 (C-4), 121,9 (C-5'), 148,4 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 26 no anexo, pg. 135.

M/S (m/z , %): 309 ($[\text{M}^+]$, 16), 294 ($[\text{M}-15]^+$, 47), 251 (14), 210 (11), 197 (32), 180 (37), 166 (15), 152 (16), 138 (23), 124 (27), 110 (75), 96 (43), 68 (41), 57 (68), 43 (100), 32 (29). O espectro é apresentado na Figura 28 no anexo, pg. 137.

1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-decil-1H-1,2,3-triazol (4i).



Este composto foi obtido como um sólido branco com 94% rendimento a partir da reação entre o dodec-1-ino (2,39g, 14,4 mmol) e a azida **3a** (1,50g; 9,60mmol).

Característica: sólido branco

CCD: $R_f = 0,53$ (éter:diclorometano 10:1 v/v).

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3063, 2954, 2916, 2848, 2360, 1682, 1558, 1540, 1269, 1063, 837. O espectro é apresentado na Figura 29 no anexo, pg. 138.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,85 (t, 3H, $J=9$ Hz, H-10''), 1,30 (sext, 14H, $J=9$ Hz, H-9''/8''/7''/6''/5''/4''/3''), 1,32 (s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 3H, CH_3), 1,64 (quint, 2H, $J=9$ Hz, H-2''), 2,68 (t, 2H, $J=9$ Hz, H-1''), 3,70 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,07 (dd, 1H, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, H-3a/3b), 4,35 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 4,39-4,44 (m, 1H, H-2a), 4,45 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, H-1a/1b), 7,39 (s, 1H, H_T). O espectro é apresentado na Figura 31 no anexo, pg. 140.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 (C-10''), 22,6 (C-9''), 25,2 (CH_3), 25,6 (CH_3), 26,6 (C-8''), 29,1 (C-7''), 29,2 (C-6''), 29,3 (C-5''), 29,4 (C-4''), 29,5 (C-3''), 29,5 (C-2''), 31,8 (C-1''), 51,9 (C-3), 66,4 (C-1), 74,1 (C-2), 110,0 (C-4), 121,9 (C-5'), 148,4 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 30 no anexo, pg. 139.

M/S (m/z , %): 323 ($[\text{M}]^+$, 3), 308 ($[\text{M}-15]^+$, 9), 210 (2), 194 (7), 168 (2), 152 (3), 138 (5), 124 (6), 110 (19), 96 (11), 69 (18), 57 (17), 44 (34), 32 (100). O espectro é apresentado na Figura 32 no anexo, pg. 141.

5.6 Avaliação da fitotoxicidade e citotoxicidade

Análises dos compostos fitotoxicidade e citotoxicidade foram realizadas em sementes da planta *Lactuca sativa* (Matoba et al., 2007; Costa et al., 2017). O experimento foi conduzido em delineamento inteiramente casualizado, com nove tratamentos (compostos 4a- 4i), cinco concentrações (1, 10, 100, 500 e 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e quatro repetições cada. Os controles negativos foram água destilada e DCM, e o controle positivo foi o herbicida comercial picloram. Vinte e cinco sementes de alface foram colocadas em placas de Petri de 9 cm de diâmetro contendo um papel de filtro, e 2,5 mL das substâncias de teste dissolvidas em DCM foram subsequentemente adicionados aos pratos devidamente marcados. Após selagem com papel filme, as placas foram colocadas numa câmara de germinação do tipo BOD à temperatura ambiente (24 ± 2 °C). A porcentagem de germinação (G%) e IVG foram avaliadas a cada 8h por 48h. Após 48h, o comprimento da raiz foi medido para a indicação de RG, conforme descrito por Pinheiro et al., 2015. Para realizar a análise microscópica, dez raízes de cada placa de Petri foram coletadas após 48h de exposição ao tratamento, fixadas em solução etanol-acética (3:1 v/v) e armazenadas a -4 °C. As lâminas foram preparadas de acordo com a técnica de squash e coradas com orceína acética a 2% (v/v). Após a avaliação das lâminas, determinou-se o índice mitótico (IM) e as alterações cromossômicas (%AC) e as alterações nucleares (AN%). Os dados obtidos foram submetidos à análise de variância e as médias foram analisadas pelo teste de Dunnett ($p < 0,05$) para comparar os tratamentos com os controles (Cruz, 2013). Todas as análises foram realizadas utilizando o programa de análise estatística GENES 2015.5.0.

5.7 Avaliação da Atividade Fungicida

Para avaliar os efeitos fungicidas dos triazóis 4a-4i sobre *C. gloeosporioides*, o experimento foi conduzido em delineamento inteiramente casualizado, com cinco repetições por tratamento, constituído de cada composto nas concentrações de 1, 10, 100, 500 e 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$. O fungicida tebuconazol foi utilizado como controle positivo e solução de 3,5% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO) como controle negativo. Os fungicidas foram incorporados em meio agar batata-dextrose (BDA) a partir de soluções aquosas contendo 3,5% (v/v) de DMSO e distribuídos em placas de Petri. O isolado de *C. gloeosporioides* foi obtido a partir de tecidos de frutos de mamão danificados. As culturas puras foram incubadas em meio BDA a 25 ° C por 10 dias.

A atividade fungicida foi determinada de acordo com a sensibilidade do crescimento micelial e da esporulação de *C. gloeosporioides* aos tratamentos aplicados, de acordo com a metodologia descrita por Edgington, Khew e Barron, 1971 e Rampersad e Teelucksingh, 2012, com modificações (Dias et al. , 2012). Discos com micélios foram colocados no centro das placas de Petri contendo os diferentes tratamentos. As placas foram mantidas a 25 ± 1 °C, com fotoperíodo de 12h, e o crescimento micelial foi estimado diariamente.

Após a avaliação do crescimento micelial, uma suspensão de esporos foi preparada para cada tratamento pela adição de água destilada (10 mL) nas placas de Petri. Com a ajuda de alça de Drigalski, ligeira fricção foi aplicada às colônias de fungos para liberar as estruturas reprodutivas do fungo no meio de cultura. A mistura obtida foi filtrada através de uma camada de gaze num funil de vidro. A suspensão obtida foi homogeneizada e o número de conídios em uma câmara de Neubauer foi determinado. As variáveis de resposta foram a porcentagem de inibição do crescimento micelial (PICM) e a porcentagem de inibição da esporulação (PIE).

5.8 Análise de Dados

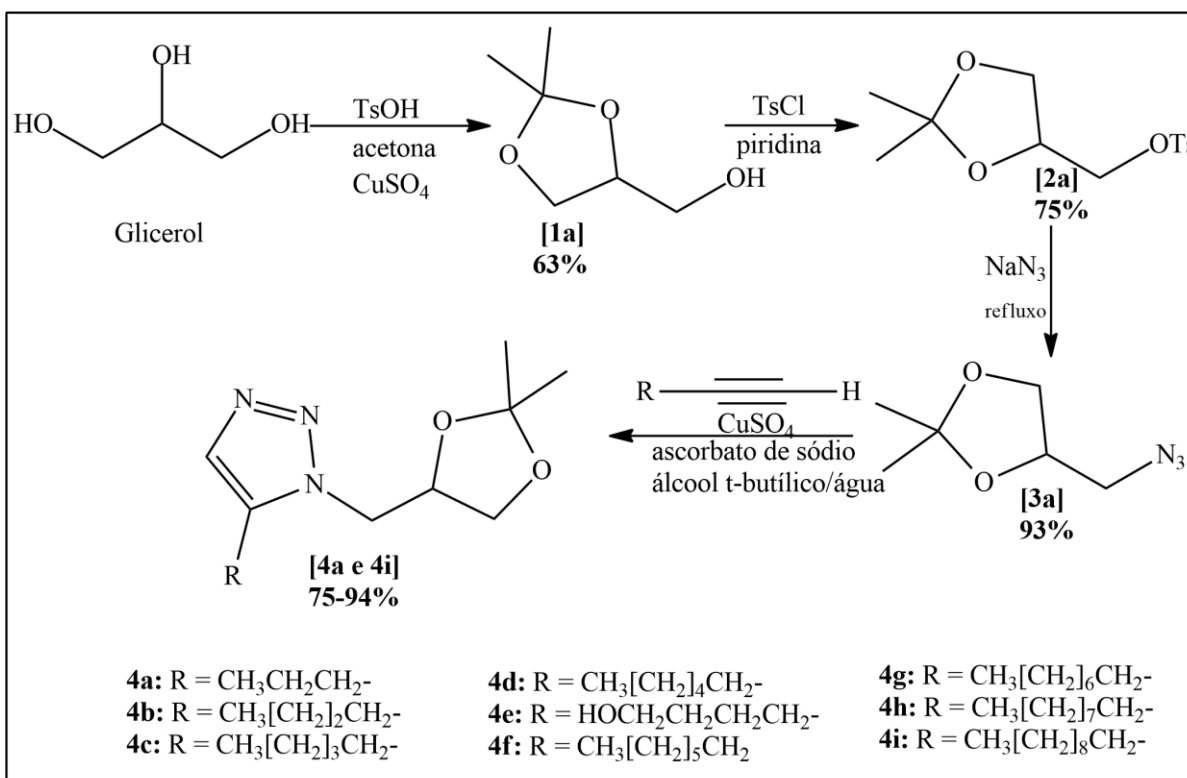
Os dados obtidos para as variáveis do crescimento micelial (PIC) e inibição da esporulação (PIE) foram submetidos à análise de regressão e, através de ajustes das curvas de inibição, os valores ED_{50} e ED_{100} (concentração do princípio ativo do fungicida necessário para inibir 50% e 100% do crescimento e esporulação micelial do patógeno) foram obtidos. As análises foram feitas com o software R (R Core Team 2013) e Polo-PC. Após o cálculo do ED_{50} , os fungicidas foram agrupados de acordo com a sua eficiência, e o isolado de

Colletotrichum gloeosporioides foi avaliado quanto à sua sensibilidade aos fungicidas de acordo com a escala de Edgington, Khew e Barron, 1971: i) $ED_{50} < 1$ ppm: alta eficiência (AE) ou alta sensibilidade (AS); ii) ED_{50} 1–10 $\mu\text{g mL}^{-1}$: eficiência moderada (EM) ou sensibilidade moderada (EM); iii) ED_{50} 10–50 $\mu\text{g mL}^{-1}$: baixa eficiência (BE) ou baixa sensibilidade (BS); e iv) $ED_{50} > 50 \mu\text{g mL}^{-1}$: não eficiente (NE) ou não sensível (NS).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 SÍNTESE

Os compostos triazólicos derivados do glicerol foram sintetizados de acordo com a rota sintética apresentada no esquema 7.



Esquema 7 - Rota sintética para obtenção dos derivados triazólicos 4a-4i.

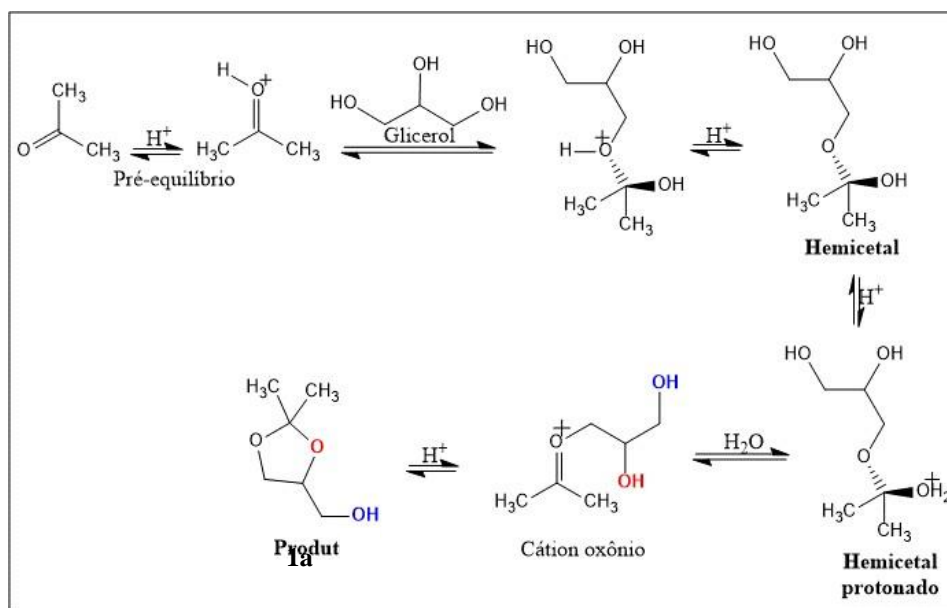
A etapa inicial deste trabalho consistiu na preparação do composto 1a a partir da reação de condensação do glicerol, obtido comercialmente, na presença de ácido *p*-toluenossulfônico e sulfato de cobre anidro. O glicerol foi dissolvido em acetona anidra em meio ácido, culminando na obtenção do cetó-álcool (composto 1a) em 63% de rendimento.

Acetais e cetais são compostos obtidos através da reação de álcoois com aldeídos ou cetonas, respectivamente, na presença de catalisadores ácidos. Os cetais e acetais derivados do glicerol possuem diversas aplicações (MOTA et al., 2009), destacando-se o uso como aditivo para combustíveis (DELFORT et al., 2003), surfactantes (PIASECKI, 1997), flavorizantes (CLIMENT et al., 2002) e solventes para uso em medicina (SARI et al., 2004).

As reações do glicerol com aldeídos geram dois acetais; um com anel de cinco membros e outro com anel de seis membros. Porém, nas reações com cetonas, forma-se exclusivamente o cetal com anel de cinco membros. Esta diferença pode ser explicada pelo fato de que na reação com cetonas, como a propanona, a desidratação do hemicetal ocorre com a formação de um carbocátion terciário, que é atacado rapidamente pela hidroxila central do glicerol, formando o cetal com cinco membros (MOTA et al., 2009). Sabe-se que a ciclização para síntese de anéis de cinco membros é cineticamente favorecida quando comparada a formação de anéis de seis membros. Dessa forma, uma vez formado o carbocátion terciário ele sofre o ataque nucleofílico para formar o produto de controle cinético (CHANDRASEKHAR, 1987).

A funcionalização da hidroxila remanescente em cetais derivados do glicerol pode modificar a polaridade e aplicabilidade destes compostos. Reações com substâncias alquilantes ou acilantes podem levar à produção de compostos multifuncionalizados com variadas aplicações (PIANTADOSI et al., 1959).

O esquema 8, descreve o mecanismo da reação de condensação da propanona com o glicerol sob catálise ácida para formação do composto 1a.



Esquema 8 - Proposta mecanística para síntese do composto 1a.

O pré-equilíbrio ativa a reação da propanona com o glicerol pelo ataque preferencial da hidroxila primária. A desprotonação leva a formação do hemiacetal. A eliminação da água do hemiacetal produz o carbocátion correspondente, que fica estável na forma de cátion oxônio. A ciclização ocorre pelo ataque da hidroxila secundária gerando o anel 1,3-dioxolano (Composto 1a).

Uma vez sintetizado, a identidade do composto 1a foi confirmada de maneira inequívoca pela espectroscopia no IV, massas e de RMN de ^1H e ^{13}C .

Analisando o espectro de IV do composto 1a (Figura 17, pg. 59) a presença de uma banda larga na região próxima de 3385 cm^{-1} , indica a presença da ligação O-H da hidroxila de álcool. As bandas em 1213 , 1156 e 1372 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento C-O de acetal.

No espectro de RMN de ^1H do composto 1a (Figura 18, pg. 60) observou-se a presença de um sinal alargado em $\delta_{\text{H}} 2,99$, atribuído ao hidrogênio da hidroxila. Observou-se que os sinais mais blindados correspondem aos hidrogênios das metilas do grupo isopropil, sendo estes observados como simpletos em $\delta_{\text{H}} 1,27$ e $\delta_{\text{H}} 1,33$ e integrados em ambos casos, para três hidrogênios. Os dois duplos dupletos observados na faixa de $\delta_{\text{H}} 3,45 - 3,60$ foram atribuídos aos átomos de hidrogênios 3a e 3b, integrados para um átomo de hidrogênio para cada duplo duplete. Na região de $\delta_{\text{H}} 3,65$ e $\delta_{\text{H}} 3,95$ foram observados tripletos atribuídos aos hidrogênios H1a/H1b. Na região mais desblindada do espectro, na faixa de $\delta_{\text{H}} 4,08 - 4,16$ observou-se a presença de um multiplete referente ao hidrogênio H2a. No espectro de RMN ^{13}C (Figura 19, pg. 61), observa-se que o número de sinais presentes no espectro é compatível com a estrutura desta substância. Assim, o sinal em $\delta_{\text{C}} 62,7$ foi atribuído ao carbono que contém o grupo hidroxila, e os sinais em $\delta_{\text{C}} 25,0$ e $\delta_{\text{C}} 26,4$ aos carbonos da metila do grupo isopropil. O sinal mais desblindado no espectro, em $\delta_{\text{C}} 109,2$ foi atribuído ao carbono C4, pois, este átomo está ligado aos dois átomos de oxigênio do cetel.

O espectro de massas (Figura 20, pg. 62) apresentou um pico intenso em $m/z 117$, que é devido ao fragmento resultante da perda do grupo metila a partir do íon molecular. Esse resultado é perfeitamente compreensível, uma vez que o cátion resultante da perda do grupo metila pode ser estabilizado pelos pares de elétrons não-ligantes dos átomos de oxigênio.

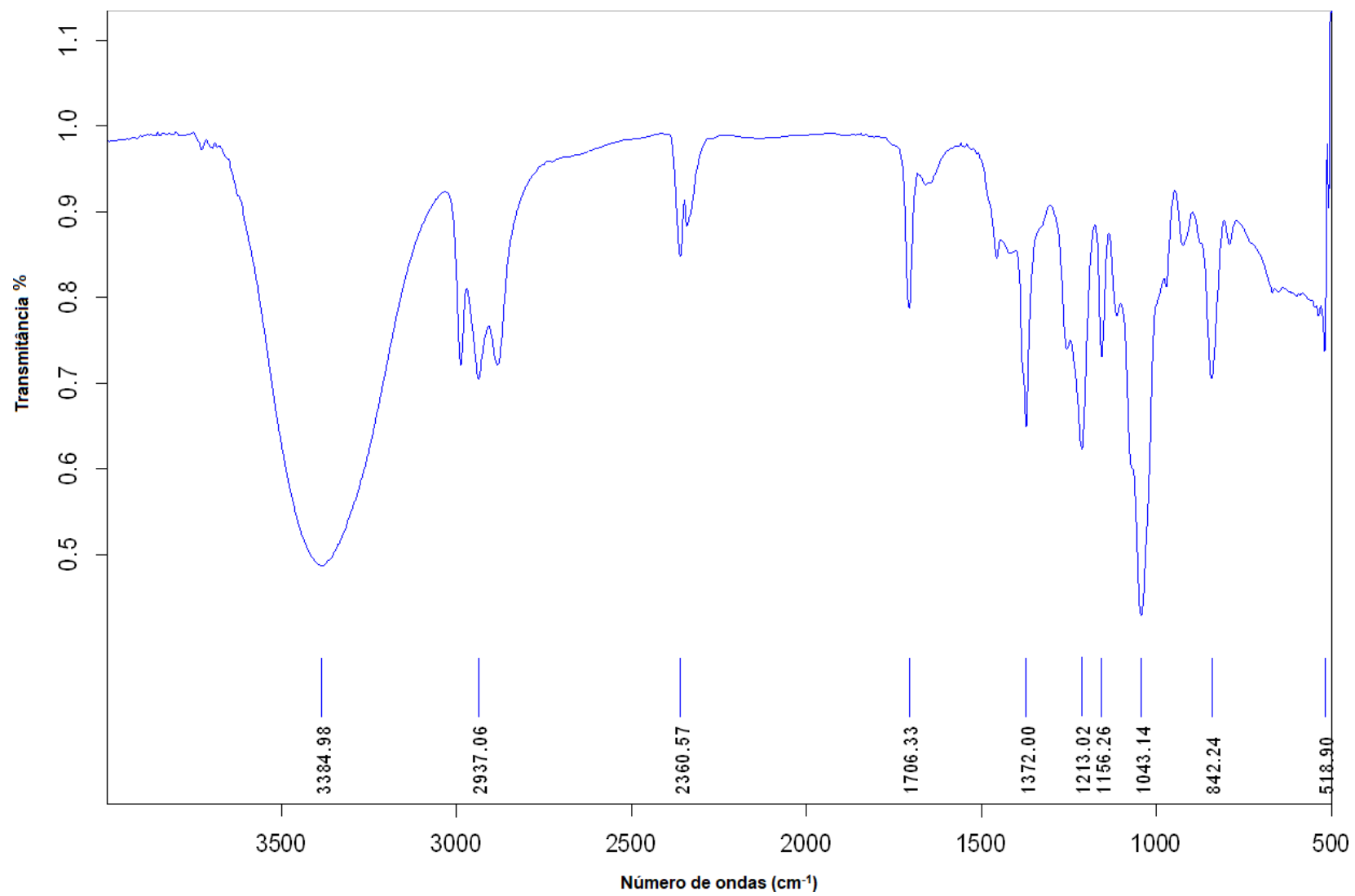


Figura 16 - Espectro no infravermelho do composto 1a.

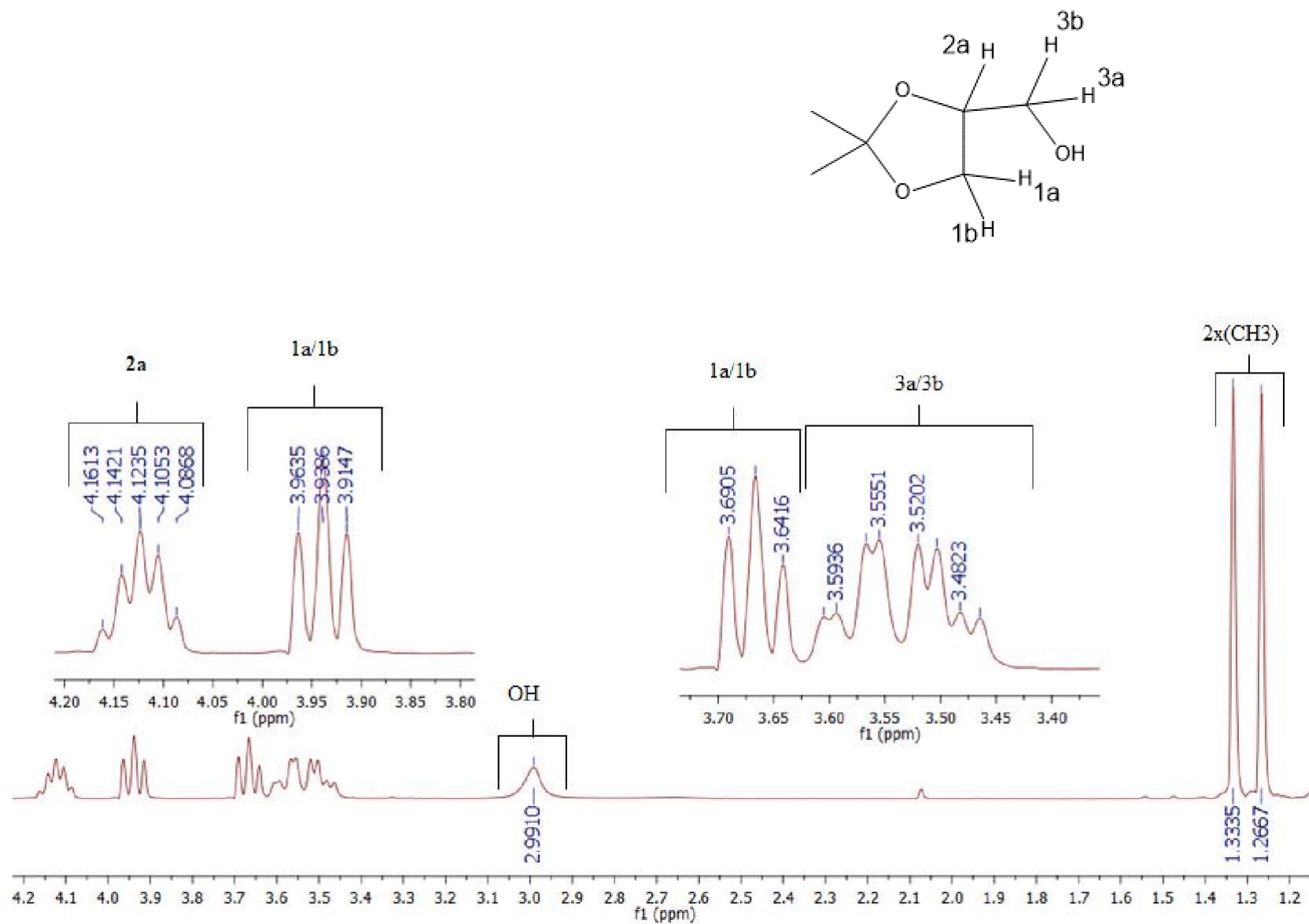


Figura 17 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 1a.

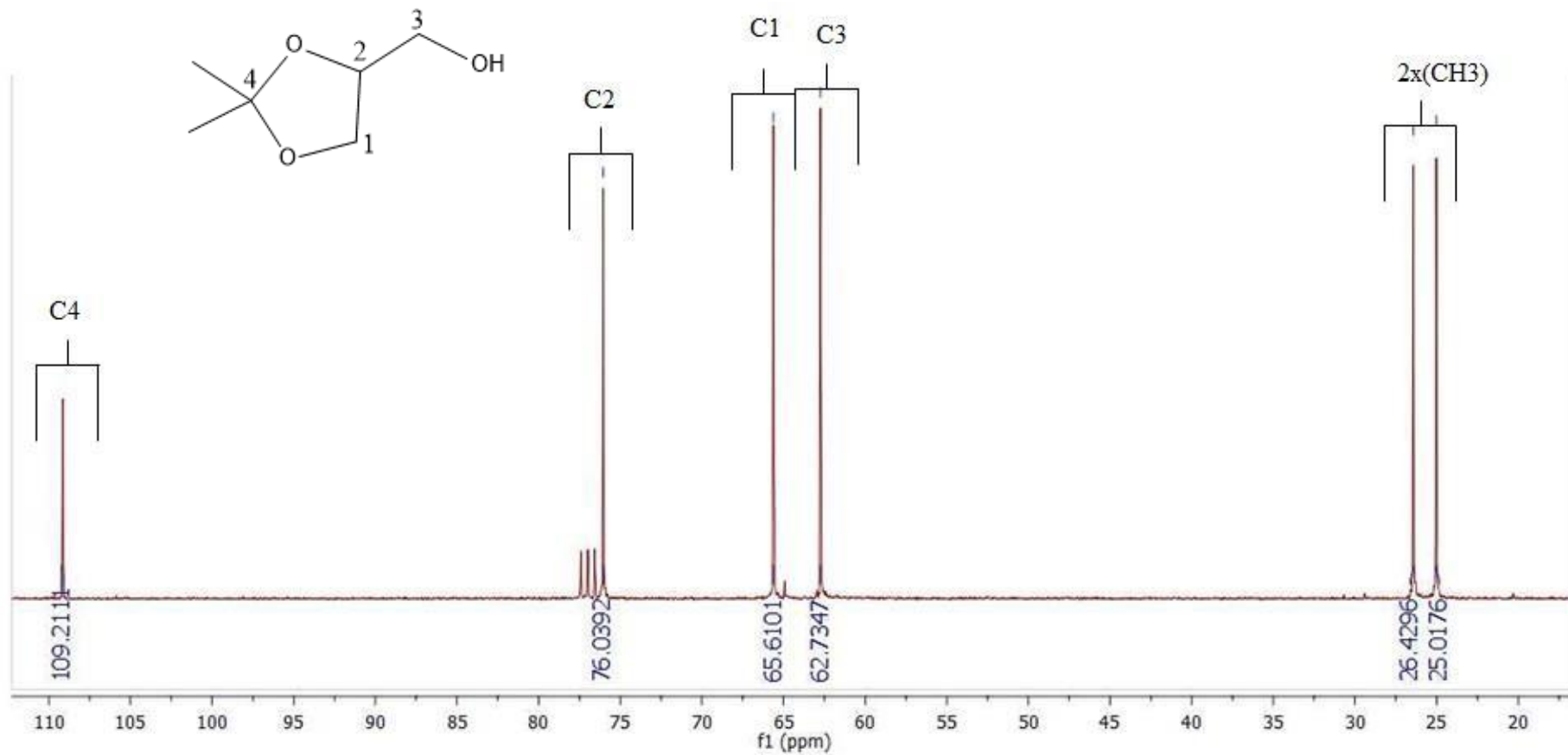


Figura 18- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1a.

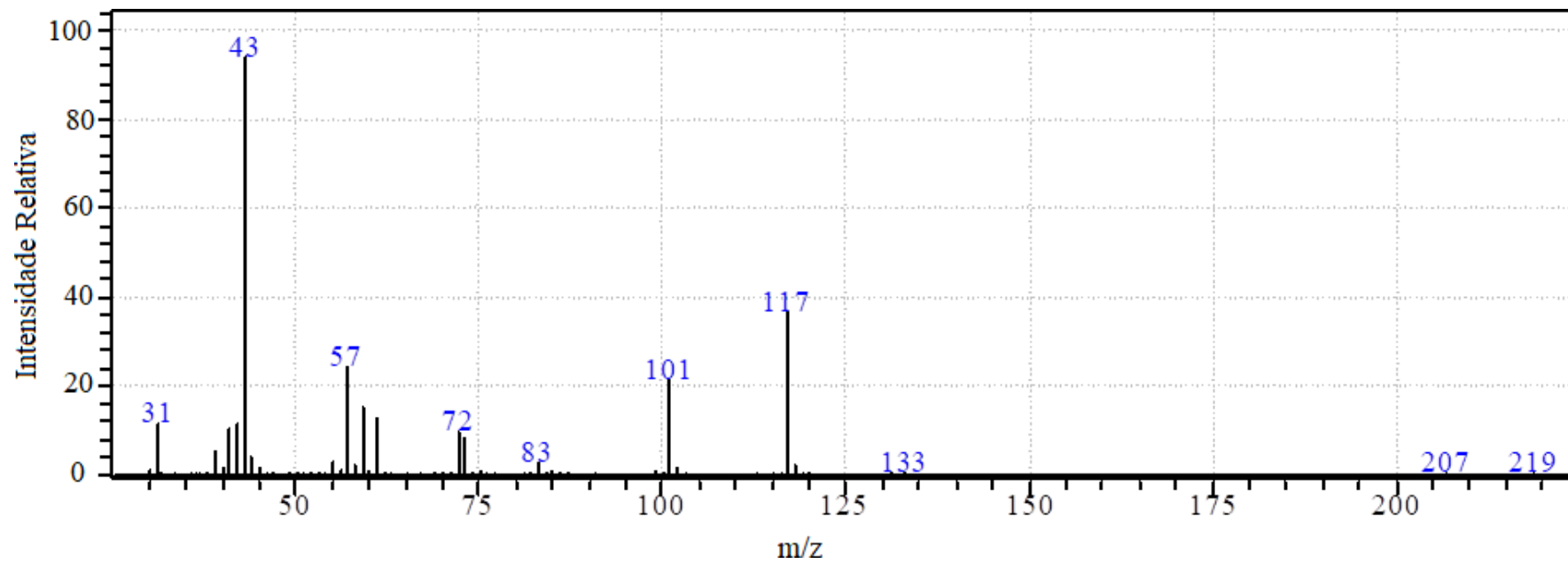


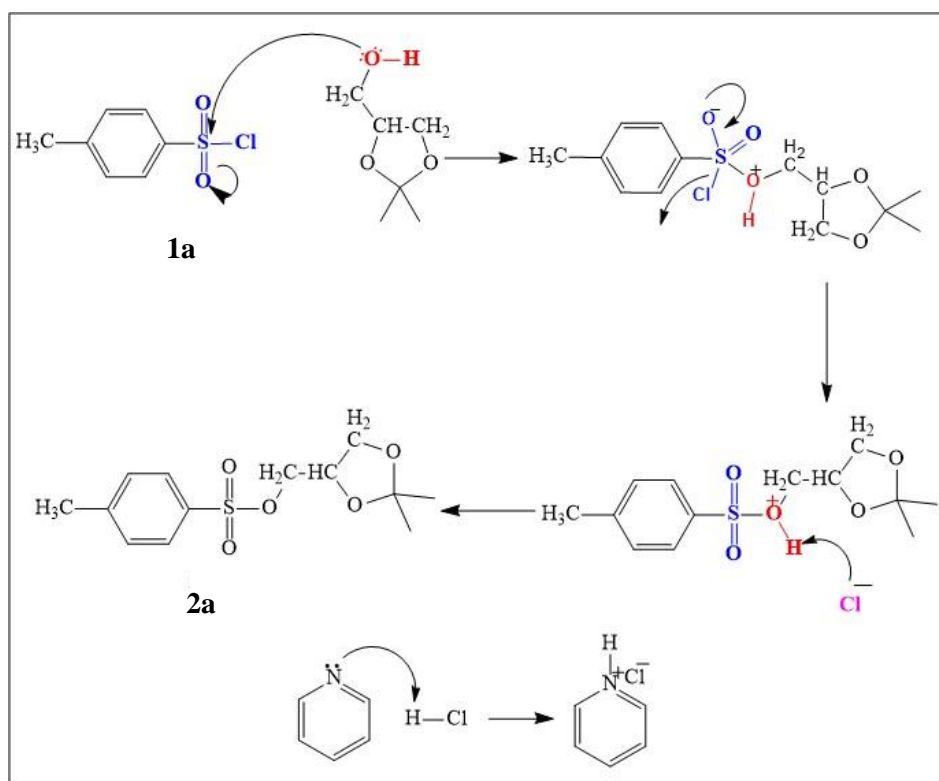
Figura 19 - Espectro de massas do composto 1a.

Conforme apresentado no esquema 8 (pg. 56), o composto **2a** foi preparado via conversão do ceto-álcool **1a** no sulfonato **2a**, através da transformação da hidroxila no correspondente grupo tosila, por meio de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2). Para realização desta síntese foram utilizados cloreto de tosila e piridina, que atuou como solvente e base para neutralização do ácido clorídrico formado in situ. O composto principal (**2a**) foi isolado por cromatografia em coluna sílica-gel, com 75% de rendimento.

O tosila é comumente utilizado como protetor em reações orgânicas, porém, quando associado ao oxigênio ocorre um aumento na eletrofilicidade do carbono, fazendo com que o oxigênio ligado ao grupo sulfonato se torne um bom grupo de saída, em função disto decidiu-se pelo seu uso. O tosila ainda, é mais reativo frente às azidas que os compostos halogenados como bromo ou cloro por exemplo (CANDUZINI, 2012; LE BRIS et al., 2009).

A reação é iniciada com o ataque do oxigênio do álcool ao átomo de enxofre do cloreto de sulfonila. O intermediário formado perde o íon cloreto e posteriormente a perda de um próton leva ao composto **2a**.

O esquema 9, descreve o mecanismo de funcionalização da hidroxila do composto **1a** através do cloreto de tosila na presença de piridina, para formação do produto **2a**.



Esquema 9 - Proposta mecanística para síntese do composto **2a**.

A confirmação da estrutura do composto **2a** foi feita pela análise dos dados espectroscópicos. Analisando o espectro no IV do composto **2a** (Figura 20, pg. 64), foi observada a ausência da banda larga na região próxima de 3385 cm^{-1} , o que indica a ausência da ligação O-H da hidroxila de álcool, antes presente no composto **1a**. Observou-se ainda, a absorção em 1176 cm^{-1} , devido ao estiramento C-O de acetal.

No espectro de RMN de ^1H do composto **2a** (Figura 21, pg. 65), pode-se observar o desaparecimento de um sinal alargado em $\delta_{\text{H}} 2,99$, integrado para um hidrogênio, anteriormente atribuído ao hidrogênio da hidroxila do composto **1**. Visualizou-se ainda dois dupletos, integrados para dois hidrogênios cada um, na faixa de $\delta_{\text{H}} 7,8$ e $\delta_{\text{H}} 7,3$, referentes ao anel aromático do grupo tosila (H2/3 e H4/5). Em um campo mais alto, verificamos a presença de um singleto, na região de $\delta_{\text{H}} 2,5$, integrado para três hidrogênios, referente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao anel aromático do grupo tosila. No espectro de RMN ^{13}C (Figura 22, pg. 66), observa-se que o número de sinais presentes no espectro é compatível com a estrutura do composto **2a**. Assim o sinal mais desblindado em $\delta_{\text{C}} 145,16$ foi atribuído ao carbono aromático ligado ao enxofre, o sinal $\delta_{\text{C}} 132,65$ é referente ao carbono aromático ligado a metila. Os carbonos 2/3 e 4/5 foram atribuídos aos sinais em $\delta_{\text{C}} 130,01$ e $\delta_{\text{C}} 128,19$, do anel aromático. O sinal observado em $\delta 21,63$ indicou a presença da metila presente no anel aromático do grupo tosila.

O espectro de massas (Figura 23, pg. 67) apresentou um pico intenso em $m/z 271$, que é devido ao fragmento resultante da perda do grupo metila a partir do íon molecular.

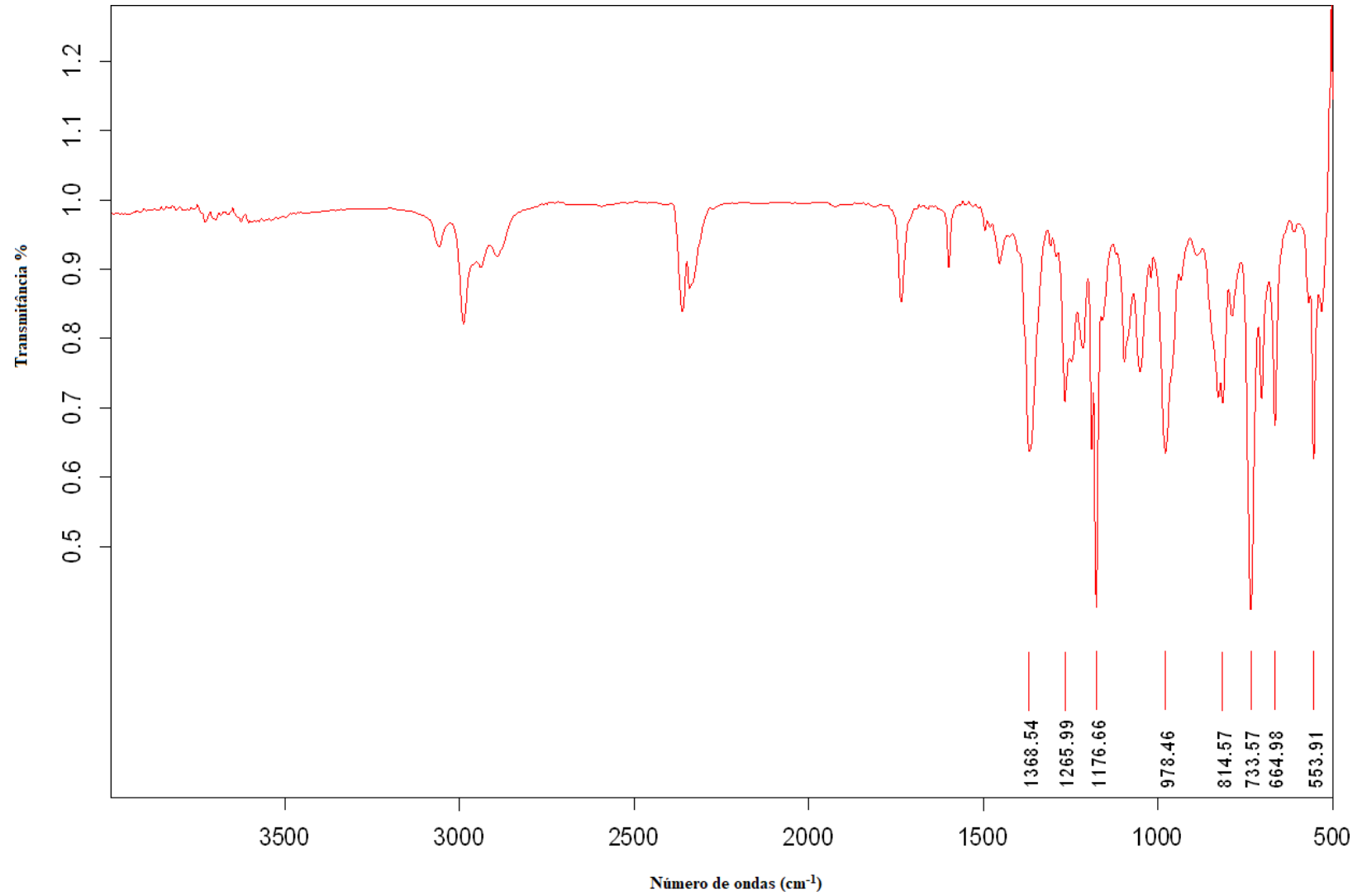


Figura 20 - Espectro no infravermelho do composto 2a.

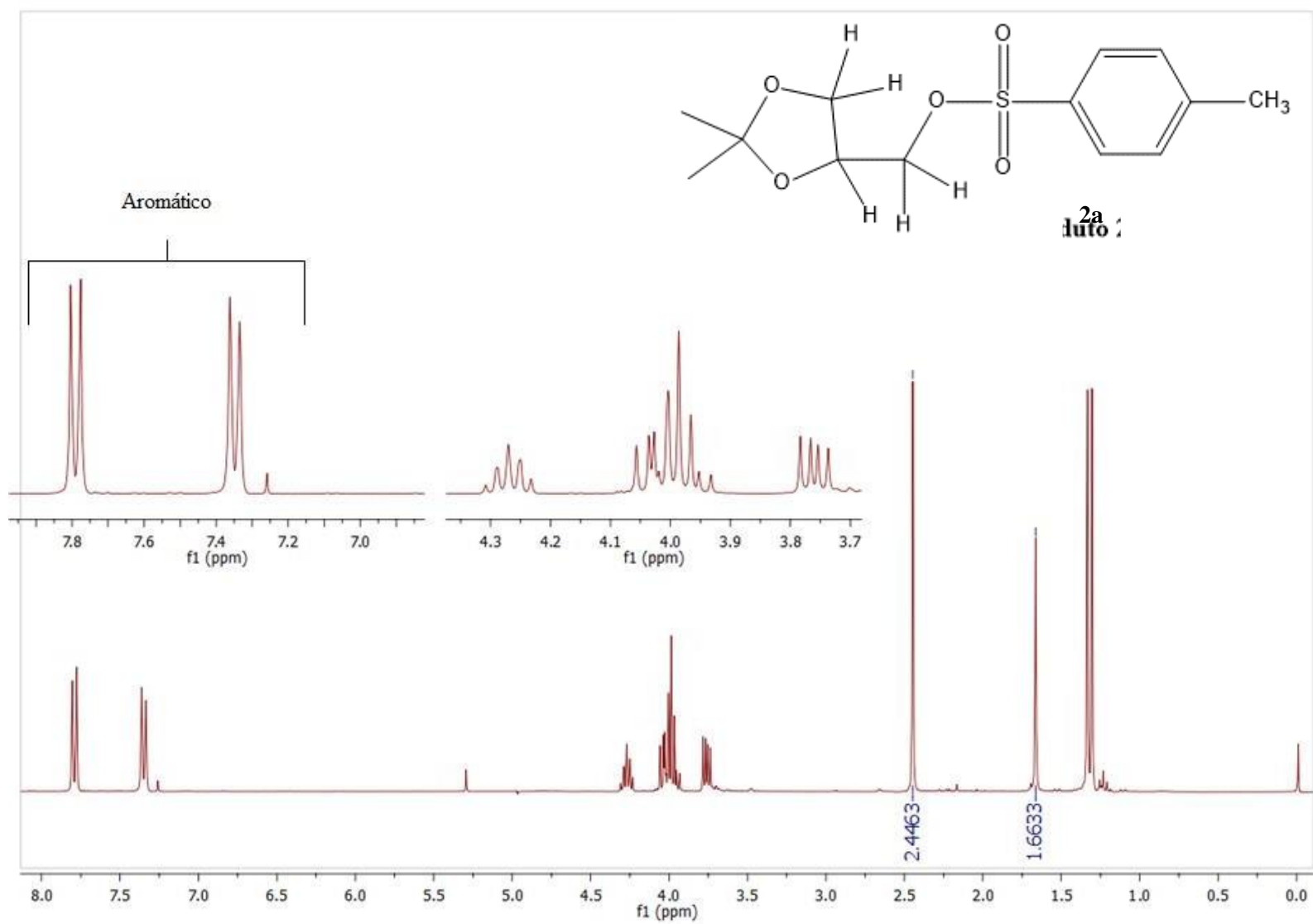


Figura 21 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **2a**.

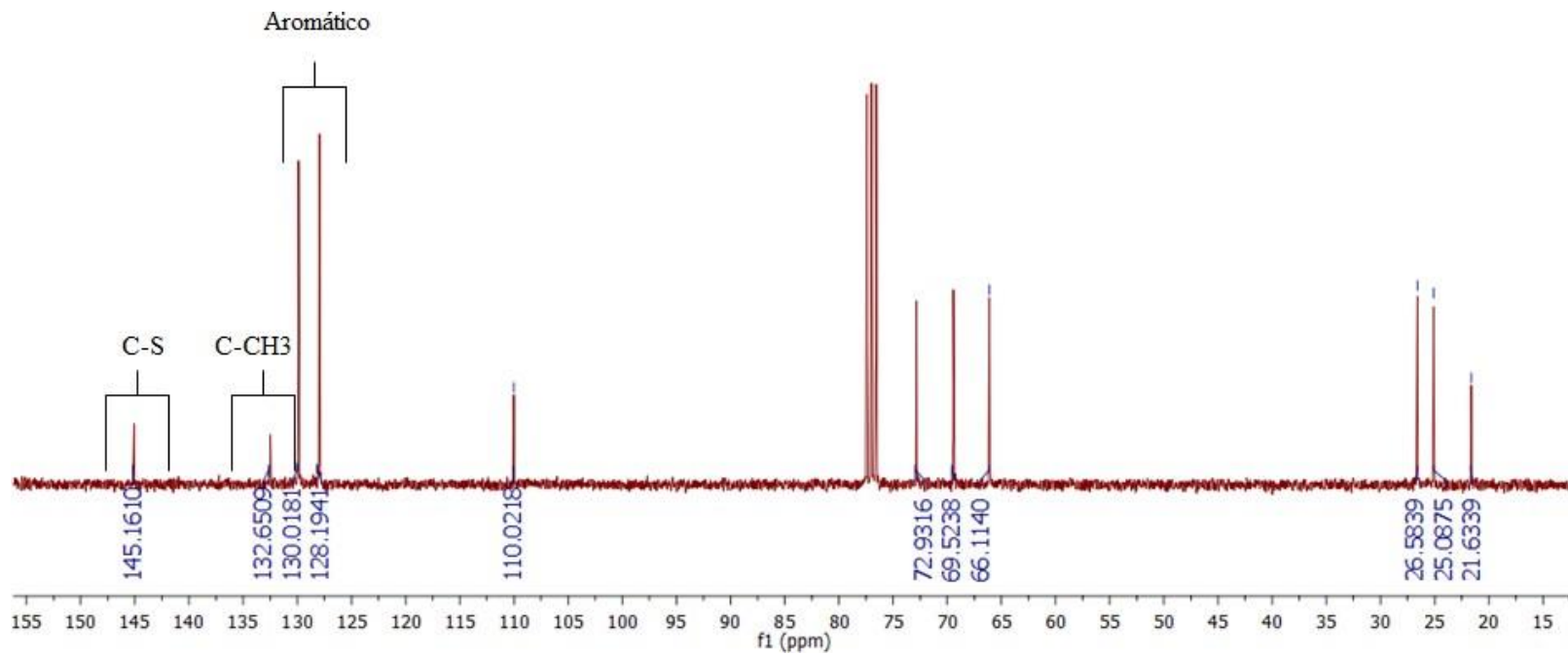
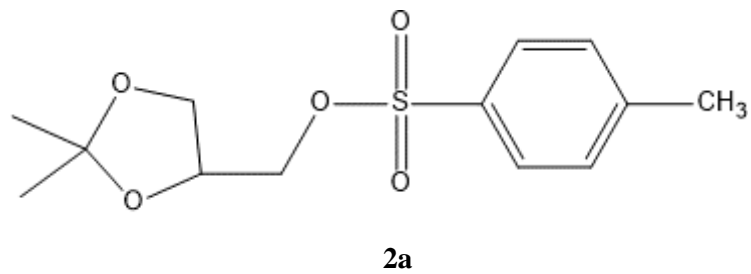


Figura 22 - Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 2a.

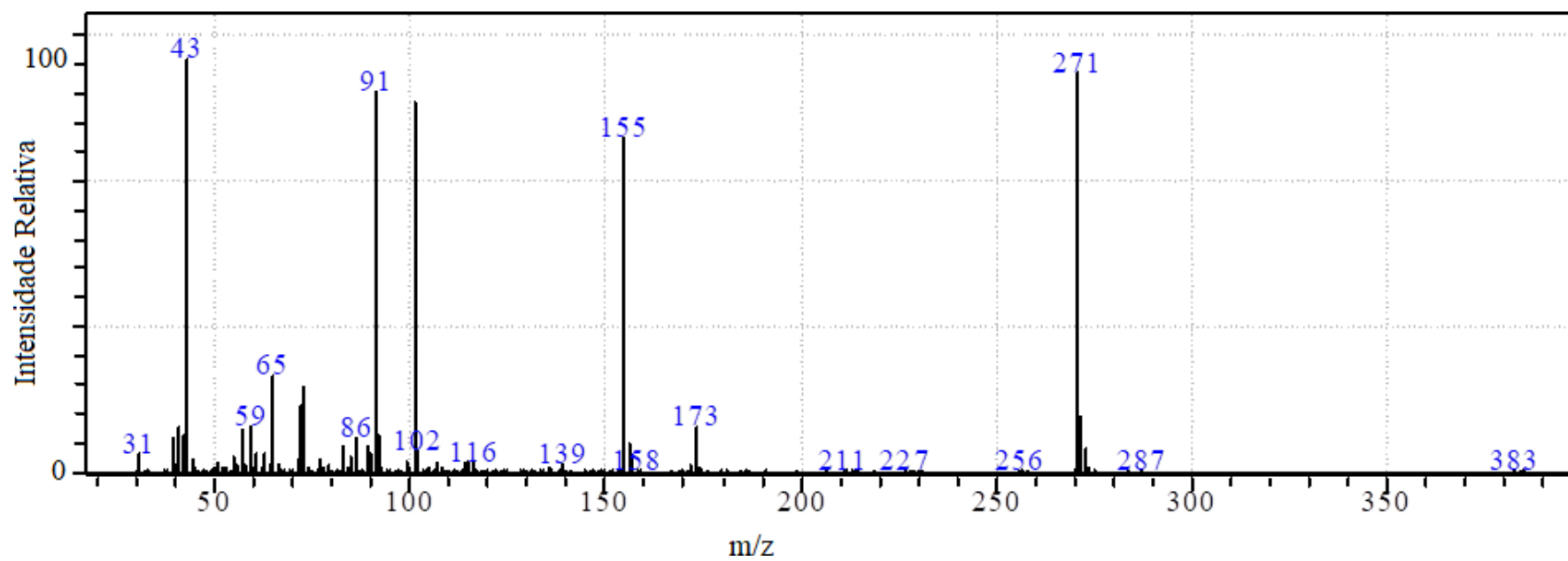


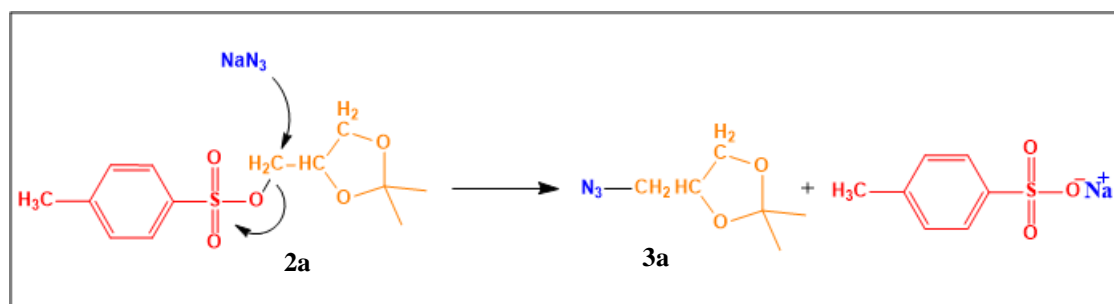
Figura 23 - Espectro de massas do composto 2a.

Para síntese do composto **3a** (azida orgânica), intermediário essencial para a síntese dos triazóis **4a-4i**, foi realizada substituição nucleofílica do grupamento tosila no composto **2a** usando-se azida de sódio na presença de dimetilformamida.

A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, e foi constatado o consumo de todo o material de partida. Dessa forma, uma filtração foi realizada para remover impurezas que ficaram retidas na linha de base, e ao final do processo o produto **3a** foi isolado com 93% de rendimento.

Importantes intermediários sintéticos, empregados na síntese de muitos derivados nitrogenados (heterociclos, produtos naturais e substâncias bioativas), possuem em sua estrutura grupamento azida (BRÄSE et al., 2005).

O esquema 10, descreve o mecanismo de substituição do grupo tosila no produto **2a**, através da azida de sódio na presença de DMF, para formação do produto **3a**.



Esquema 10 - Proposta mecanística para síntese do composto 3a.

A obtenção do composto **3a** foi comprovada pela análise dos espectros no IV, RMN ^1H e ^{13}C , e massas. No espectro de infravermelho (Figura 24, pg. 70), foi possível observar um sinal em $2102,20\text{ cm}^{-1}$ que está relacionado ao estiramento vibracional dos N_3 indicando a formação da azida orgânica. É importante ressaltar a presença de uma forte absorção em $1662,12\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ da dimetilformamida, que foi utilizada como solvente da reação.

No espectro de RMN ^1H (Figura 25, pg. 71) do composto **3a**, observou-se a ausência dos dois dupletos em $\delta\text{H } 7,8$ e $\delta\text{H } 7,3$, atribuídos anteriormente ao anel aromático do grupo tosila ($\text{H}_{2/3}$ e $\text{H}_{4/5}$), indicando assim a saída do grupamento tosila pela substituição do grupo azido. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 26, pg. 72) os sinais em $\delta 25,4$ e $\delta 26,6$ foram atribuídos aos carbonos da metila do grupo isopropil. Além de ter sido observado que o número de picos presentes no espectro é compatível com o número de carbonos observados na estrutura do composto **3a**.

A confirmação da estrutura do composto 3a foi realizada pela observação do espectro de massas (Figura 27, pg. 73), que apresentou o pico em m/z 142, referente ao fragmento da perda do grupo metila a partir do íon molecular.

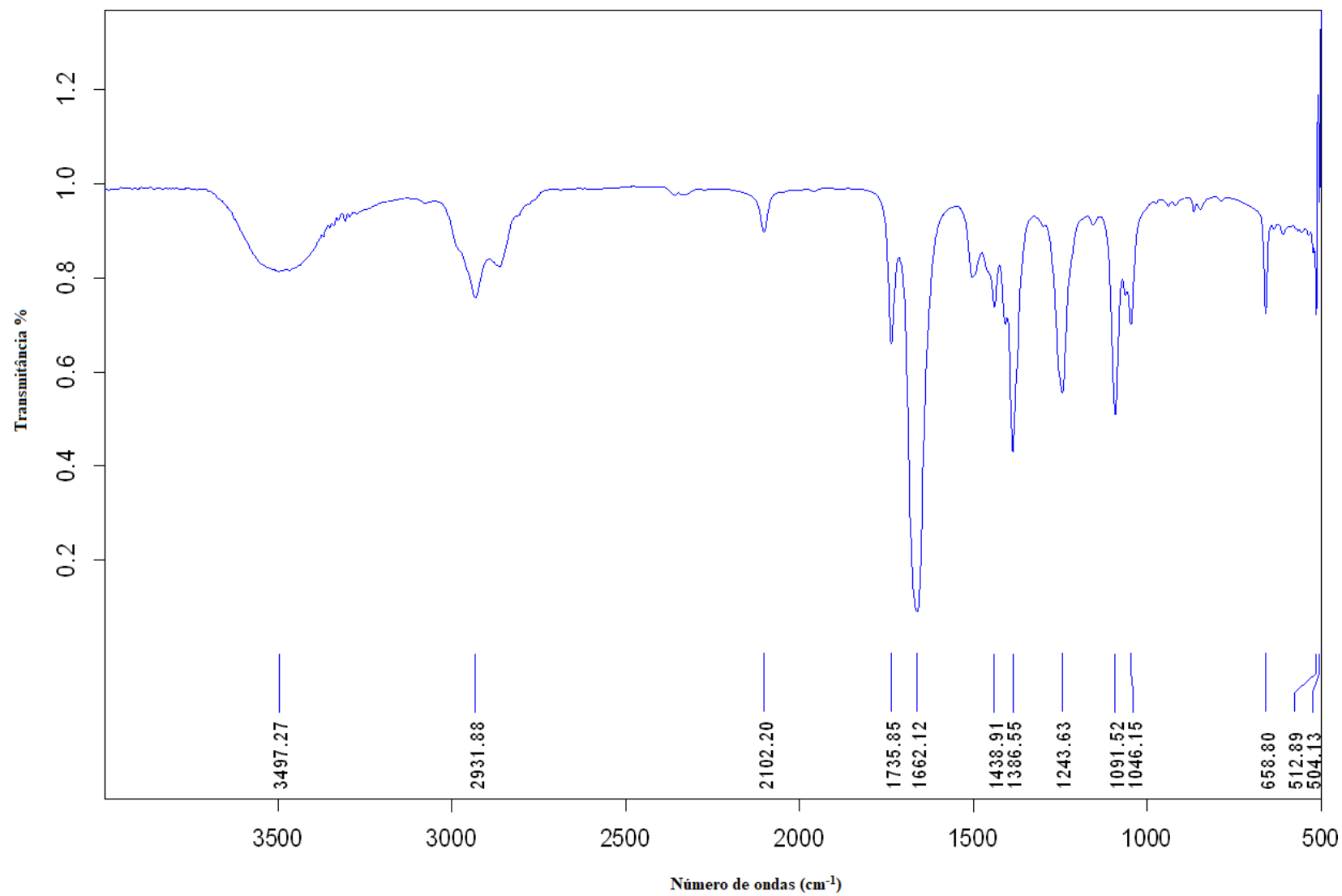


Figura 24 - Espectro no infravermelho do composto 3a.

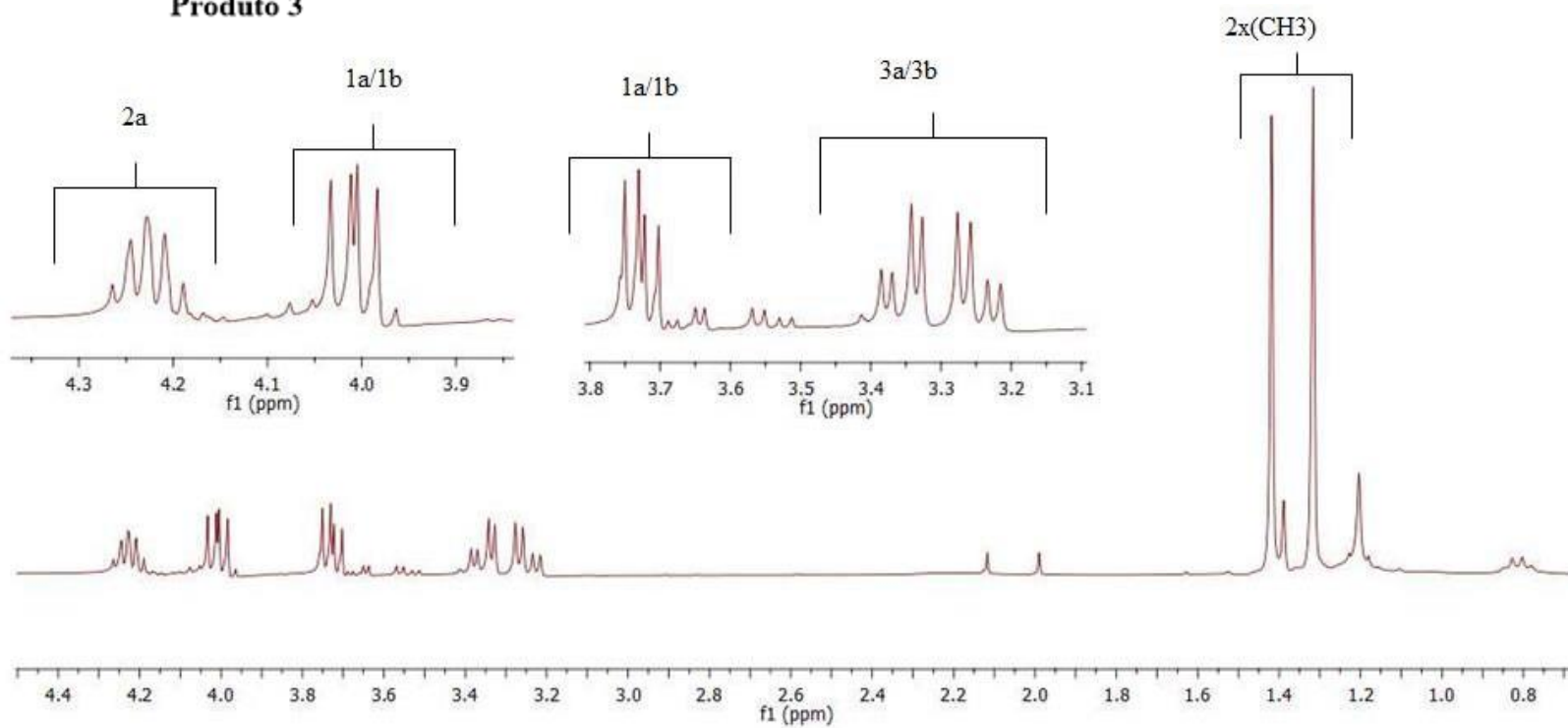
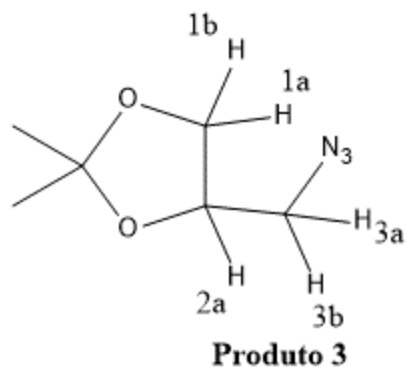


Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3a.

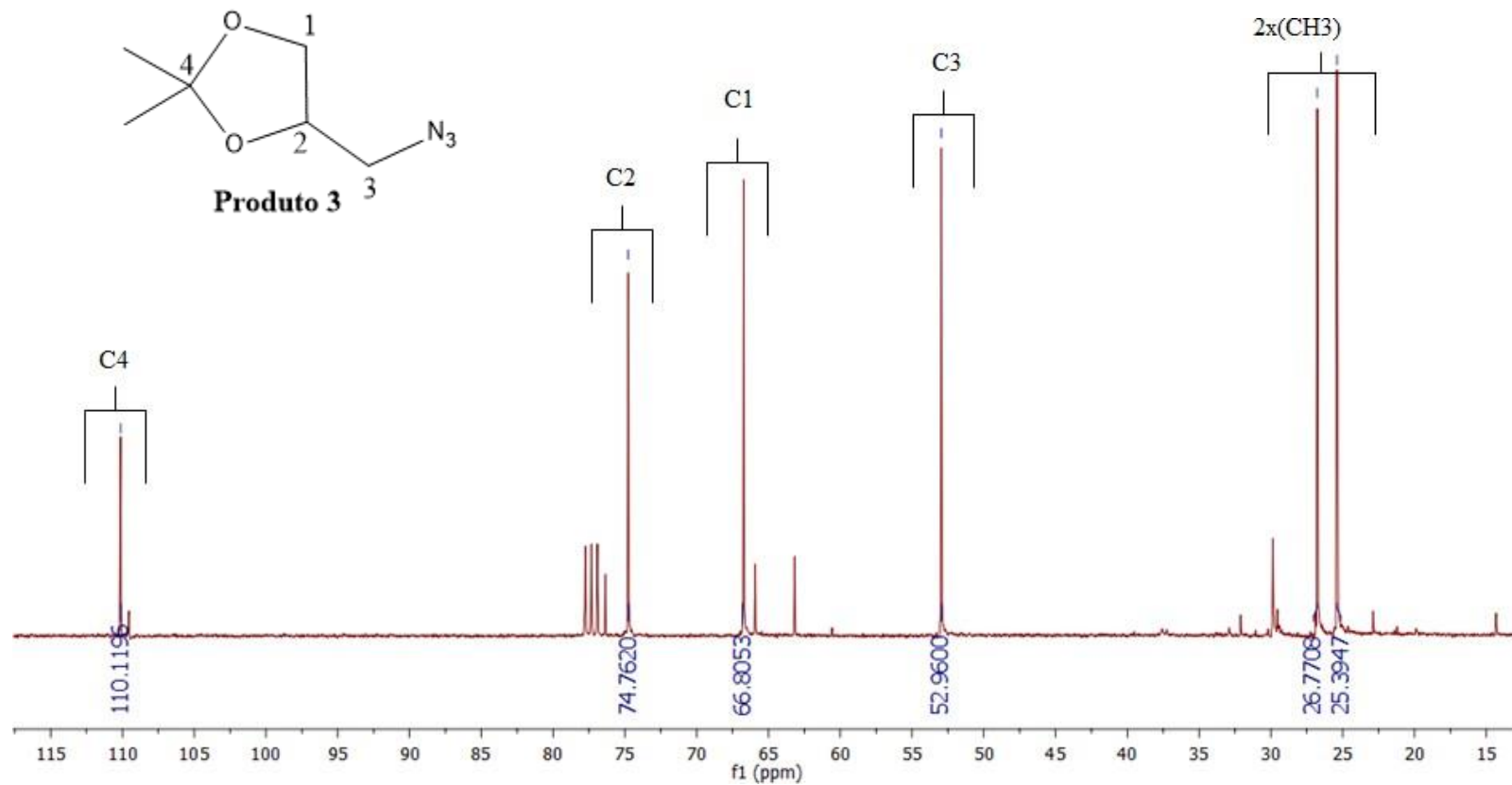


Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 3a.

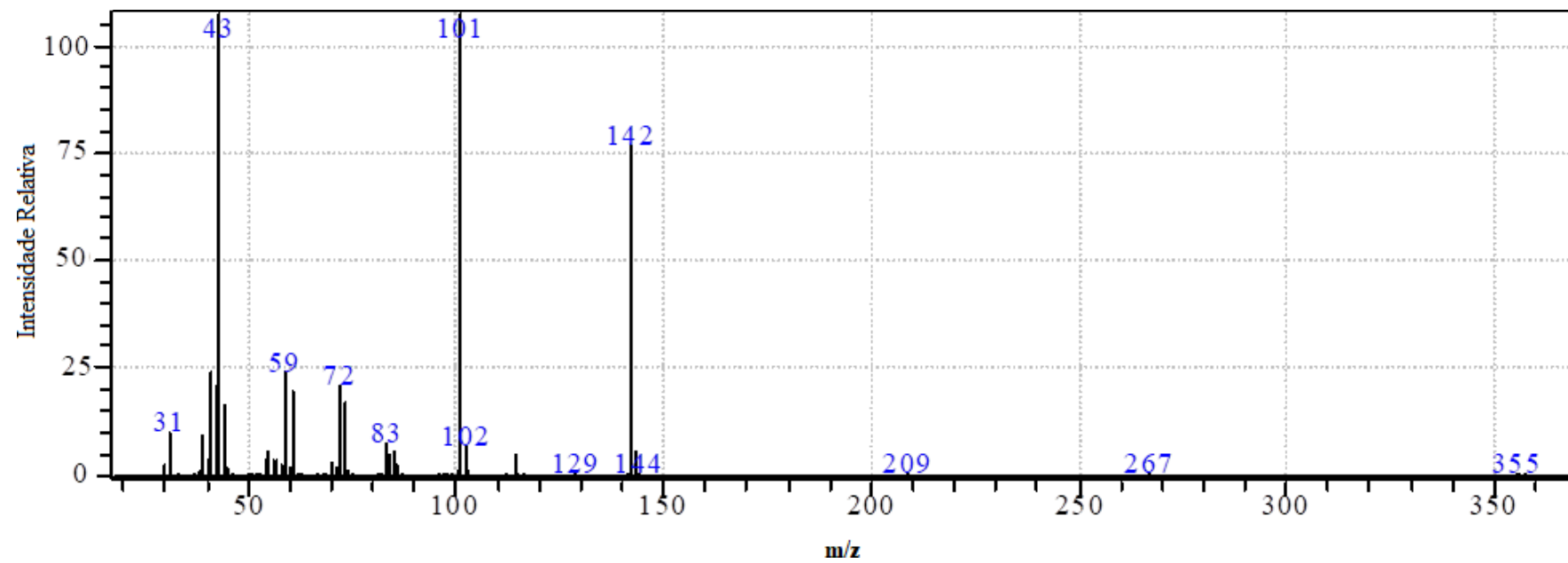


Figura 27 - Espectro de massas do composto 3a.

Após a obtenção da azida (3a), a próxima etapa deste trabalho foi a síntese dos triazóis 4a-4i, conforme Esquema 7 (pg. 55)

Para síntese dos triazóis foram utilizados nove alquinos, azida orgânica (3a) e uma quantidade catalítica de sulfato de cobre e ascorbato de sódio. Álcool t-butílico e água foram utilizados como solventes.

Para a realização das sínteses dos triazóis 4a-4i, empregou-se a metodologia desenvolvida Meldal e por Sharpless, na qual se utilizava sais de Cu (I) na catálise das reações de ciclo adição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos terminais (FREITAS et al., 2011). Nesta proposta, o sulfato de cobre pentaidratado foi utilizado como fonte de cobre (II) e o ascorbato de sódio foi utilizado como agente redutor, gerando *in situ* a espécie catalítica cobre (I) (DÍEZ-GONZALES, 2011). Esta reação ficou conhecida como “Reação Click” ou CuAAC (“Copper-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition”) (FREITAS et al., 2011).

A reação “click” permitiu a síntese dos derivados triazólicos do glicerol, 4a-4i, em condições brandas, com bons rendimentos, tempo reacional curto, sendo os produtos de fácil isolamento. Os triazóis variaram entre 75% a 94% de rendimento após purificação em coluna de sílica gel. A seguir será discutida a caracterização de um dos compostos 1,2,3-triazólico sintetizados. Os demais triazóis possuem caracterização semelhante e seus espectros estão apresentados nos Dados Suplementares.

Analisando o espectro no IV do triazol **4e** (Figura 28, pg. 78), nota-se a presença de uma banda larga na região próxima de 3450 cm^{-1} indica a presença da ligação O-H da hidroxila. Nota-se a presença de bandas de estiramentos da ligação =C-H de compostos aromáticos, na região de 3059 cm^{-1} . As bandas em 2987 cm^{-1} e 2933 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento da ligação C-H de carbono com hibridação em sp^3 . Por fim, destaca-se a banda em 837 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-N de aromático.

No espectro de RMN de ^1H do composto **4e** (Figura 29, pg. 79), o simpleto observado em $\delta_{\text{H}} 7,41$ foi atribuído ao hidrogênio do anel triazólico, o qual é desblindado devido ao efeito retirador de elétrons por efeito indutivo do átomo de nitrogênio e ao efeito de anisotropia do anel triazólico. Em $\delta_{\text{H}} 2,40$ observou-se um simpleto alargado que foi referente ao hidrogênio da hidroxila. Os sinais mais blindados correspondem aos hidrogênios das metilas do grupo isopropil, e foram observados como simpletos em $\delta_{\text{H}} 1,35$ e $\delta_{\text{H}} 1,31$, integrados em ambos os casos para três hidrogênios. Os dois multipletos observados na faixa de $\delta_{\text{H}} 1,58 - 1,76$ foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H2” e H4”. O tripleto observado em $\delta_{\text{H}} 2,72$ foi atribuído ao hidrogênio H1”.

No espectro de RMN ^{13}C da substância 4e (Figura 30, pg. 80), o sinal observado em δ_{C} 148,03 foi atribuído ao carbono C4', é o átomo de carbono mais desblindado uma vez que se encontra dentro do anel triazólico e sofre com o efeito de anisotropia do anel aromático, além de estar mais próximo do átomo de oxigênio da hidroxila sofrendo influência do efeito retirador elétrons por efeito indutivo deste átomo de oxigênio. O sinal em δ_{C} 122,11 foi atribuído ao carbono C5', que também é um átomo de carbono que está dentro do anel triazólico e também sofre o efeito de anisotropia do anel aromático, porém se torna mais blindado do que o átomo C4', pois, não sofre tanta influência do efeito retirador de elétrons causado pelo oxigênio da hidroxila. O sinal observado em δ_{C} 110,10 foi atribuído ao carbono C4, este carbono está entre os oxigênios no cetel, e pelo oxigênio ser muito eletronegativo causa uma desblindagem neste átomo de carbono. Os carbonos C2 e C1 são os outros átomos de carbono que compõem o ciclo do cetel e foram atribuídos aos sinais δ_{C} 74,04 e δ_{C} 66,39, respectivamente. Os picos em δ_{C} 62,18, δ_{C} 52,08 e δ_{C} 32,10 foram atribuídos aos carbonos C4'', C3 e C1'', respectivamente. Por fim os carbonos C2'' e C3'' foram atribuídos ao sinal δ_{C} 26,65, e as metilas do grupo isopropil, foram atribuídos aos sinais mais blindados em δ_{C} 25,52 e δ_{C} 25,20.

O espectro de massas (Figura 31, pg. 81) apresentou o pico em m/z 255, referente ao íon molecular e um pico em m/z 240 referente ao fragmento da perda do grupo metila a partir do íon molecular.

Desde os relatos de Sharpless e colaboradores sobre a utilização do Cu (I) como catalisador na reação entre os derivados azida e os alcinos terminais, um grande número de artigos tem sido publicados abordando esta temática. Esta reação exige condições reacionais brandas e gera exclusivamente o isômero 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído. A reação catalisada pelo metal constitui uma melhoria substancial da metodologia desenvolvida por Huisgen, uma vez, que esta proporciona uma mistura de triazóis 1,4 e 1,5 dissubstituídos. A regiosseletividade reacional é atribuída ao cobre (I) que catalisa a reação através da produção de acetiletos de cobre. Sais de cobre (I) como CuI e CuOTf. C_6H_6 podem ser empregados diretamente na reação de cicloadição 1,3-dipolar ou podem ser gerados, *in situ*, a partir da redução de sais como sulfato de cobre pentaidratado com o ascorbato de sódio, a presença deste composto se faz essencial, pois assegura que o cobre oxidado seja convertido em espécies de cobre cataliticamente ativas (estado de oxidação +1) (WU e FOKIN, 2007). Além disso, uma ampla gama de solventes pode ser utilizada nestas reações, como por exemplo: t- butanol em água, diclorometano em água, líquidos iônicos ou somente água. A presença da

espécie de Cu (I), resultando na formação do complexo acetilato de cobre (HIMO et al., 2005). Posteriormente, o acetilato de cobre se coordena com a azida orgânica, gerando o complexo axida-acetilato. Nesta etapa, o cobre tem um efeito sinérgico nos sítios reativos, o que torna o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono do tipo β -vinilidênico mais nucleofílico, o que favorece o ataque para a formação da primeira ligação C-N do intermediário, denominado metalociclo. Esta etapa, que é endotérmica e define a regioselectividade da reação, tem energia de ativação (E_a) calculada de aproximadamente 15 kcal.mol^{-1} que é menor do que a E_a para a reação não catalisada. Isto explica o grande aumento da velocidade da reação quando comparado com o processo térmico (MELDAL & TORNØE, 2008; HIMO et al., 2005). Em seguida, ocorre a contração do anel por uma associação transanular do par de elétrons não ligantes do N-1 com o orbital antiligante de C-5 fornecendo os triazolinas de cobre, intermediários já isolados (HEIN & FOKIN, 2010). Na última etapa do ciclo-catalítico ocorre a protonação do intermediário triazolídico levando assim à formação do produto de interesse, 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído e a regeneração do catalisador. Tendo assegurado a obtenção de 9 compostos triazólicos derivados do glicerol procedeu-se à avaliação de suas atividades fungicida, citotóxica e fitotóxica.

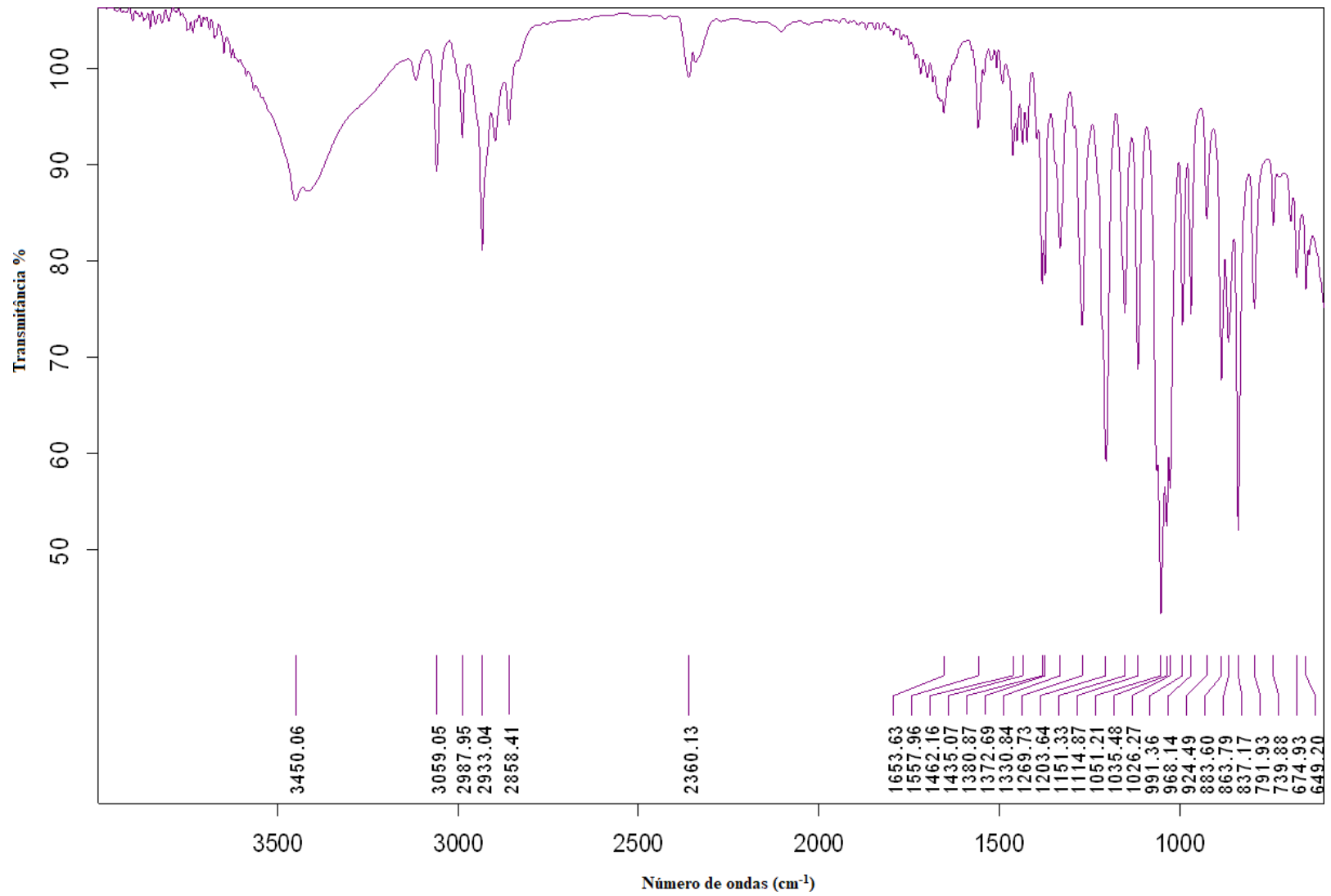


Figura 28 - Espectro no infravermelho do triazol 4e.

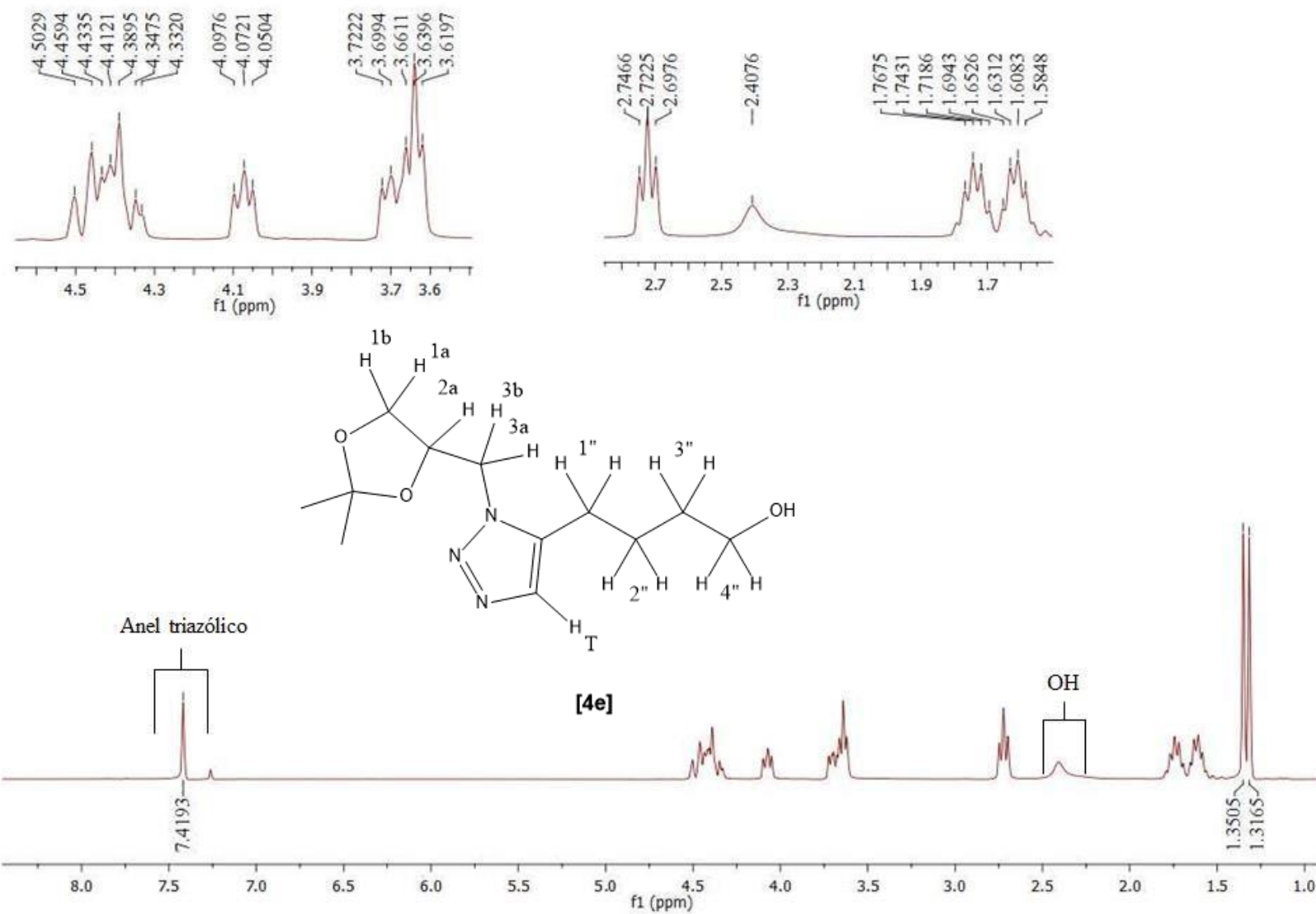


Figura 29- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do triazol **4e**.

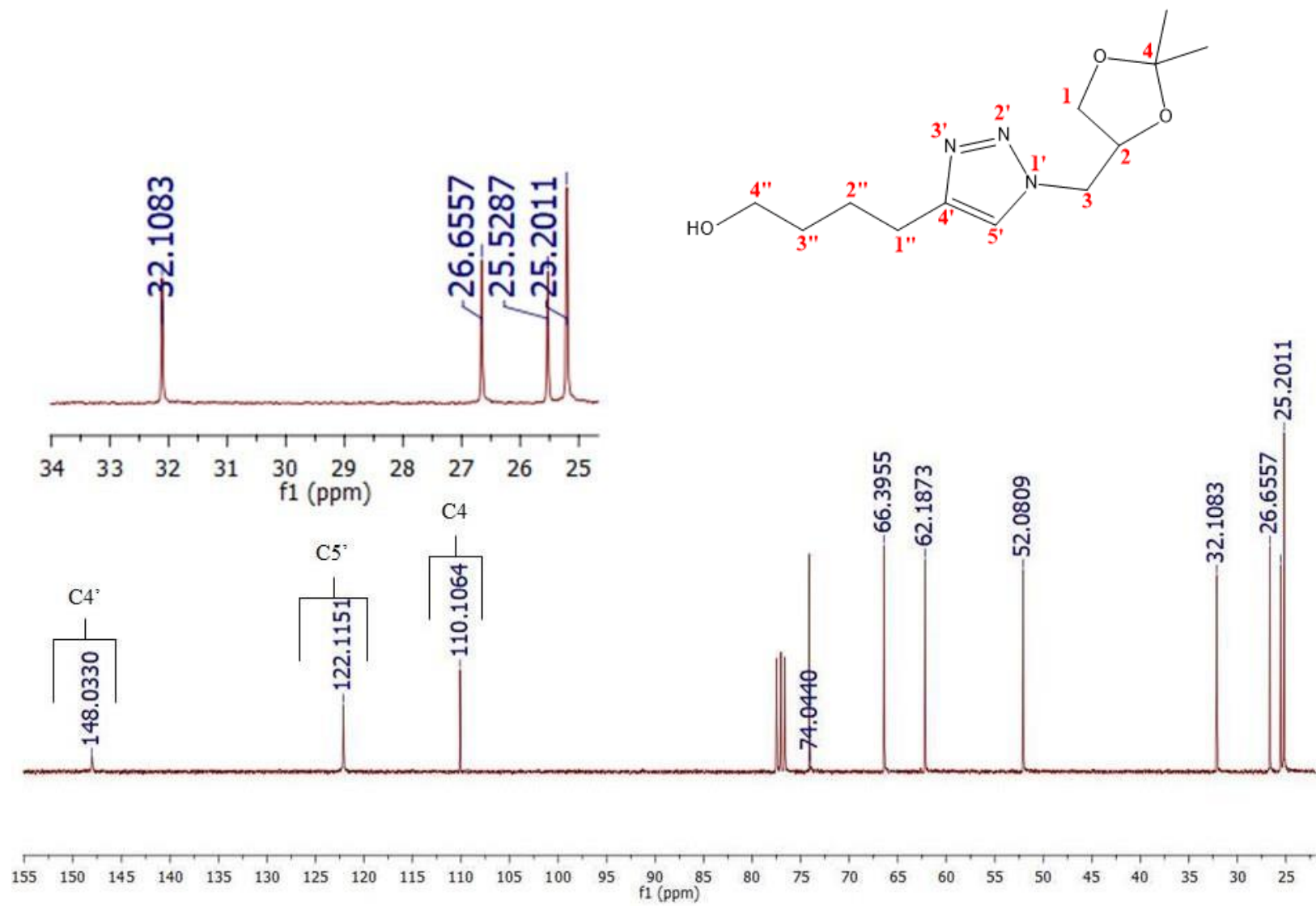


Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C do triazol 4e.

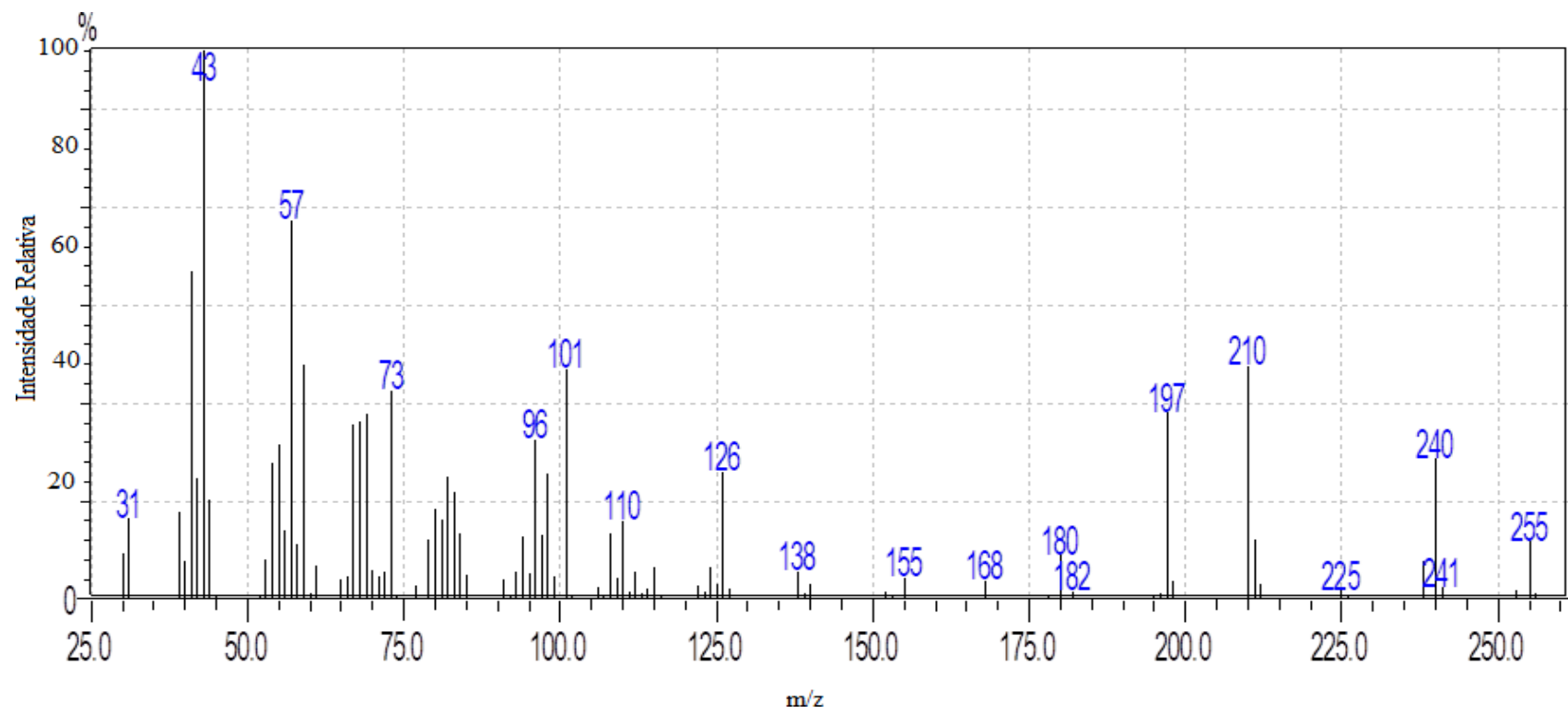


Figura 31 - Espectro de massas do triazol 4e.

6.2 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

6.2.1 Avaliação Fitotóxica

O teste de fitotoxicidade tem a finalidade de avaliar os efeitos provocados por substâncias tóxicas, que estão vinculados à germinação, ao crescimento radicular e aéreo de sementes e plantas de espécies modelo cultivadas em contato com agentes tóxicos. O crescimento radicular é a variável mais analisada neste teste, pois a redução desse parâmetro pode resultar em inibição da absorção de nutrientes, inibição do alongamento celular, inibição da divisão celular e por consequência a morte celular.

Com os compostos 4a-4i, foram avaliados além do crescimento radicular (CR), parâmetros de porcentagem de germinação (%G) e o índice de velocidade de germinação (IVG). Os resultados obtidos para cada triazol (4a-4i) estão apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 - Parâmetros macroscópicos avaliados em sementes de *Lactuca sativa* e meristemas radiculares tratados com triazóis 4a – 4i em cinco diferentes concentrações.

Compostos	Concentrações ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	G%	IVG	CR
4a	1000	*93ab	7,66	7,88
	500	92ab	9,38	9,39
	100	97ab	10,80ab	13,40ab
	10	98ab	11,56ab	12,83ab
	1	99ab	10,74ab	12,46ab
4b	1000	80	6,34	4,51
	500	90ab	7,25	5,18
	100	97ab	10,46b	9,63
	10	95ab	11,03ab	11,37ab
	1	98ab	11,42ab	11,58ab
4c	1000	65c	3,81c	1,85c
	500	90ab	7,26	4,55
	100	97ab	10,60ab	6,88
	10	96ab	10,86ab	9,65
	1	98ab	11,57ab	13,68b
4d	1000	86	5,73	3,23
	500	89ab	7,57	4,69
	100	96ab	10,54b	6,95
	10	98ab	11,38ab	9,68
	1	97ab	10,81ab	11,71ab
4e	1000	100ab	11,02ab	15,40
	500	95ab	11,10ab	15,79
	100	97ab	11,67ab	13,77b
	10	97ab	10,97ab	13,36ab

TABELA 1 - Parâmetros macroscópicos avaliados em sementes de *Lactuca sativa* e meristemas radiculares tratados com triazóis 4a – 4i em cinco diferentes concentrações.

(continuação)

Compostos	Concentrações ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	G%	IVG	CR
4f	1	99ab	11,71ab	12,67ab
	1000	87	6,65	4,65
	500	92ab	6,81	4,75
	100	97ab	10,65ab	6,93
	10	98ab	11,73ab	10,39a
4g	1	97ab	12,02ab	11,19a
	1000	97ab	11,04ab	8,56
	500	96ab	10,97ab	9,34
	100	98ab	11,37ab	10,05
	10	99ab	11,88ab	11,53ab
4h	1	100ab	12,18ab	12,61ab
	1000	96ab	8,73	6,53
	500	98ab	9,28	7,58
	100	97ab	11,20ab	9,13
	10	98ab	12,04ab	11,97ab
4i	1	97ab	11,64ab	11,87ab
	1000	97ab	11,29ab	11,76ab
	500	100ab	12,08ab	12,29ab
	100	100ab	11,71ab	12,43ab
	10	99ab	12,09ab	12,66ab
Controles	H ₂ O	99a	12,33a	11,85a
	DCM	100b	12,11b	13,01b
	Picloram	67c	3,63c	0,46c

G%= Percentagem de germinação; IVG= índice de velocidade de germinação; CR= crescimento radicular; Os valores seguidos por letras (a,b e c), são resultados estatisticamente semelhantes aos controles de acordo com o teste de Dunnet ($p>0,05$).

O parâmetro menos afetado pelos nove derivados triazólicos foi a germinação de *Lactuca sativa*. Os efeitos dos compostos foram estatisticamente semelhantes aos controles negativos (água e diclorometano (DCM)), exceto o composto 4c com $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$, que causou uma redução de 35% na germinação, sendo este parâmetro o menos sensível das variáveis, avaliado em testes macroscópicos (Aragão et al., 2015). Os triazóis 4b, 4d e 4f na maior concentração ($1000 \mu\text{g mL}^{-1}$), não foram estatisticamente semelhantes aos controles. Para estes tratamentos, o índice de germinação foi menor quando comparados com os controles negativos, porém, não foram tão eficientes quanto o controle positivo, uma vez que, foram obtidos índices de germinação superiores obtidos pelo picloram (controle positivo).

Os efeitos mais pronunciados dos derivados triazólicos foram observados no índice de velocidade de germinação (IVG) e no crescimento radicular (CR) de plântulas de *L. sativa*. Os derivados 4a, 4b, 4c,4d,4f e 4h influenciaram a redução das médias IVG e CR apresentadas, principalmente nas concentrações de 500 e 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Além disso, para o derivado 4c na concentração de 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$, a redução de 68,53% e 85,78% nos valores de IVG e CR, respectivamente, foram estatisticamente semelhantes aos do controle positivo. Este resultado pode ser interpretado de maneira promissora, uma vez que ao ter índices semelhantes ao herbicida comercial (controle positivo), pode gerar interesse industrial.

O derivado 4e nas concentrações de 500 e 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ aumentou as medias de CR das sementes de *L. sativa*, mostrando diferenças estatisticamente significantes em relação aos controles positivos e negativos. Esse aumento pode ser devido ao alongamento celular que ocorre nos processos de crescimento e diferenciação (Aragão et al., 2017). Entre vários outros processos, a diferenciação celular depende da atividade de enzimas que atuam na expansão celular, remodelação da parede celular e deposição de celulose, ligada à turgescência, via absorção de água (Taiz e Zeiger, 2013). É possível que alguns desses fatores tenham sido influenciados pela ação do 4e.

Costa et al., 2017 avaliaram os efeitos de outros triazóis derivados de glicerol em *L. sativa*. No entanto, os autores não observaram nenhuma influência dos derivados nos parâmetros macroscópicos em comparação com o controle negativo, sugerindo que a ação dos triazóis pode estar relacionada ao processo fotossintético. Borgati et al., 2013 avaliaram derivados triazólicos contendo grupos benzil halogenados e compararam a redução de CR em cebola (*Allium cepa*, outra espécie amplamente utilizada em bioensaios fitotóxicos) com o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (um herbicida comercial popularmente conhecido como 2,4- D).

6.2.2 Avaliação Citotóxica

Em um teste de citotoxicidade é avaliado os danos provocados por agentes tóxicos, neste caso os triazóis (4a-4i), em diferentes concentrações. Neste trabalho foi avaliado os cromossomos, quanto a suas formas, números, tamanhos, além do comportamento durante o ciclo mitótico e meiótico por meio de análises microscópicas (FERNANDES et al., 2007). No presente estudo, o índice mitótico (IM) foi avaliado, assim como as frequências de alteração cromossômica (AC) e alteração nuclear (AN). Os resultados encontrados estão organizados na Tabela 2.

É importante destacar que o teste de citotoxicidade quando realizado em conjunto com o teste de fitotoxicidade, possibilitam a elucidação dos resultados, e podem sugerir o modo de ação da substância (Andrade et al., 2010; Young et al., 2012; Aragão et al., 2015).

TABELA 2 – Parâmetros microscópicos avaliados em sementes de *Lactuca sativa* tratados com triazóis 4a – 4i em cinco diferentes concentrações.

Compostos	Concentrações ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	IM%	AN%	AC%
4a	1000	7,13	1,77	2,7333
	500	8,82	0,97ab	3,03
	100	8,92	0,57ab	2,4633
	10	12,44ab	0,50ab	3,69
	1	14,67	0,27ab	3,1
4b	1000	8,34	1,03ab	2,1667
	500	10,96ab	0,56ab	2,4633
	100	12,69ab	0,67ab	2,9633
	10	12,04ab	0,53ab	2,8367
	1	14,15	0,27ab	2,3267
4c	1000	7,35	1,16b	1,8333b
	500	9,51a	1,20b	2,1333
	10	10,30ab	0,90ab	1,7267b
	10	13,40	0,27ab	1,5333bc
	1	16,13	0,10ab	1,7667b
4d	1000	6,07	1,27b	1,3667abc
	500	10,08ab	0,80ab	2,3233
	100	11,96ab	0,43ab	1,9967
	10	14,39	0,17ab	1,8967b
	1	18,06	0,00ab	2,2333
4e	1000	9,53a	0,30ab	1,7333b
	500	12,46ab	0,20ab	1,6667b

TABELA 2 – Parâmetros microscópicos avaliados em sementes de *Lactuca sativa* tratados com triazóis 4a – 4i em cinco diferentes concentrações.

(continuação)

Compostos	Concentrações ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	IM%	AN%	AC%	
	100	12,89ab	0,00ab	1,5333bc	
	10	13,73	0,30ab	1,1667abc	
	1	15,03	0,10ab	0,9333abc	
	1000	7,24	0,00ab	0,7667abc	
	500	8,49	0,00ab	0,6333abc	
	4f	100	10,57ab	0,00ab	1,0633abc
	10	14,46	0,00ab	1,2933abc	
	1	16,92	0,00ab	1,3633abc	
	1000	8,70	0,23ab	0,7333abc	
	500	9,17	0,07ab	0,6333abc	
	4g	100	8,68	0,00ab	0,6633abc
		10	10,78ab	0,07ab	0,7333abc
		1	13,83	0,00ab	0,6667abc
		1000	6,05	0,37ab	0,4033abc
500		7,14	0,86ab	0,6633abc	
4h		100	11,66ab	0,33ab	0,9933abc
		10	13,04b	0,00ab	0,6667abc
		1	15,22	0,00ab	1,2333abc
		1000	10,79ab	0,00ab	1,3667abc
	500	13,60	0,00ab	1,1667abc	
	4i	100	16,10	0,00ab	1,1533abc
		10	17,43	0,00ab	1,2abc
		1	17,58	0,00ab	0,9667abc
	Controles	H ₂ O	11,26a	0,33a	0,5333a
DCM		11,56b	0,57b	1,1b	
Picloram		3,73c	7,27c	0,7333c	

IM%= índice mitótico; AN%= Frequência de alterações nucleares; AC%= Frequência de alterações cromossômicas.

* Os valores seguidos por letras (a,b e c), são resultados estatisticamente semelhantes aos controles de acordo com o teste de Dunnet ($p>0,05$).

O IM foi reduzido nas células meristemáticas de raízes de alface tratadas com os compostos 4a (100, 500 e 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4b (1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4c (1000 $\mu\text{g L}^{-1}$), 4d (500 e 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4e (500 e 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4f (100, 500 e 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e 4h (500 e 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$). O composto 4h foi o mais repressivo, resultando em uma redução do IM de 46,27% em relação ao valor do controle (água). O índice mitótico (IM), expressa a quantidade de células que estão em divisão celular. A redução do IM é uma indicação de eventos que bloqueiam a divisão celular, como a morte do núcleo, tornando difícil o início da prófase e, conseqüentemente, a divisão celular (Sousa et al., 2011; Aragão et al., 2017).

Na maior concentração, os triazóis promoveram uma redução das células em divisão nos meristemas de raízes de alface. No entanto, em concentrações mais baixas, observou-se um aumento na porcentagem de células em divisão em comparação com o dos controles (Tabela 2). Compostos 4a (1 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4b (1 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4c (1 e 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4d (1 e 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4e (1 e 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4f (1 e 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4g (1 $\mu\text{g mL}^{-1}$), 4h (1 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e 4i (1, 10, 100 e 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$) influenciaram positivamente a proliferação celular, com o composto 4i, resultando especialmente num aumento de 56,12% dessa atividade.

Um aumento do IM significa que o número de células que sofrem divisão mitótica está aumentando. Se esse aumento for acompanhado por um aumento nas porcentagens de AN e AC, isso demonstra toxicidade de compostos químicos. Conseqüentemente, as células filhas dessas divisões apresentarão alterações que podem causar a morte celular e/ou comprometer a integridade genética de gerações subseqüentes de células originárias dessas células mães alteradas (Pinheiro et al., 2015).

Alterações nucleares (AN) são mudanças morfológicas e bioquímicas que acontecem no núcleo celular e podem ser do tipo micronúcleo, broto nuclear, célula binucleada e núcleo condensado (Alves et al., 2018; Santos et al., 2018). Dentre todos os triazóis (4a-4i) e tratamentos, o único que apresentou diferença significativa na frequência em relação aos controles na avaliação de NA, foi o composto 4a a 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os outros triazóis e tratamentos mostraram frequências estatisticamente semelhantes às dos respectivos controles negativos (água e DCM).

Alterações cromossômicas (AC) são avaliadas através de testes microscópicos que possibilitam os estudos da estrutura cromossômica e do desenvolvimento dos mesmos nas diversas fases da divisão celular, o que permite a verificação de anormalidade na divisão, ou alterações cromossômicas (Aragão et al., 2015; Bernardes et al., 2015). Os testes de alterações cromossômicas são utilizados para estimar o tóxico e os mecanismos de ação do agente tóxico, o qual pode ser clastogênico e/ou aneugênico. Alterações clastogênicas são aquelas

que possuem quebras no cromossomo, enquanto as aneugênicas inativam a estrutura celular (Silveira et al., 2017)

Para as ACs, houve uma alta frequência gerada pelos compostos 4a – 4e, onde a frequência gerada pelos compostos 4f – 4i foi similar à dos controles (positivos e negativos) (Tabela 2). Os resultados foram semelhantes aos encontrados na investigação de Bernades et al., em que a frequência de AC foi elevada após a exposição das sementes ao difenoconazol, onde foram observados cromossomos quebrados, células C-metáfase, pontes anáfase e metáfases poliplóides. No presente estudo, também detectamos cromossomos não orientados, pegajosos e atrasados, células C-metáfase e pontes anafásicas (Figuras 33 e 34, pg. 90 e pg. 91 respectivamente).

Todos os compostos avaliados induziram ACs (Figura 33, pg.90), demonstrando um efeito crescente com um aumento na concentração do composto. Os cromossomos pegajosos foram a variável mais expressiva (Figura 34, pg. 91). Essa alteração pode estar relacionada ao mecanismo de ação aneugênico causado pela interferência das moléculas triazólicas com as fibras do fuso mitótico, o que prejudica a organização cromossômica durante a metáfase e, posteriormente, a divisão celular, resultando na diferenciação das células filhas da célula mãe (Andrade -Vieira et al., 2012; Andrade-Vieira et al., 2017; Alves et al., 2018).

Adicionalmente, foi observada a presença de pontes classificadas como alteração clastogênica. Essas mudanças ocorrem como resultado da quebra dos pontos finais cromossômicos, onde os cromossomos perdem sua estabilidade. Assim, eles se ligam a outros cromossomos, dando origem a cromossomos dicêntricos que são puxados durante a segregação, formando uma ponte entre os pólos da célula (El-Ghamery et al., 2003; Campos et al., 2008).

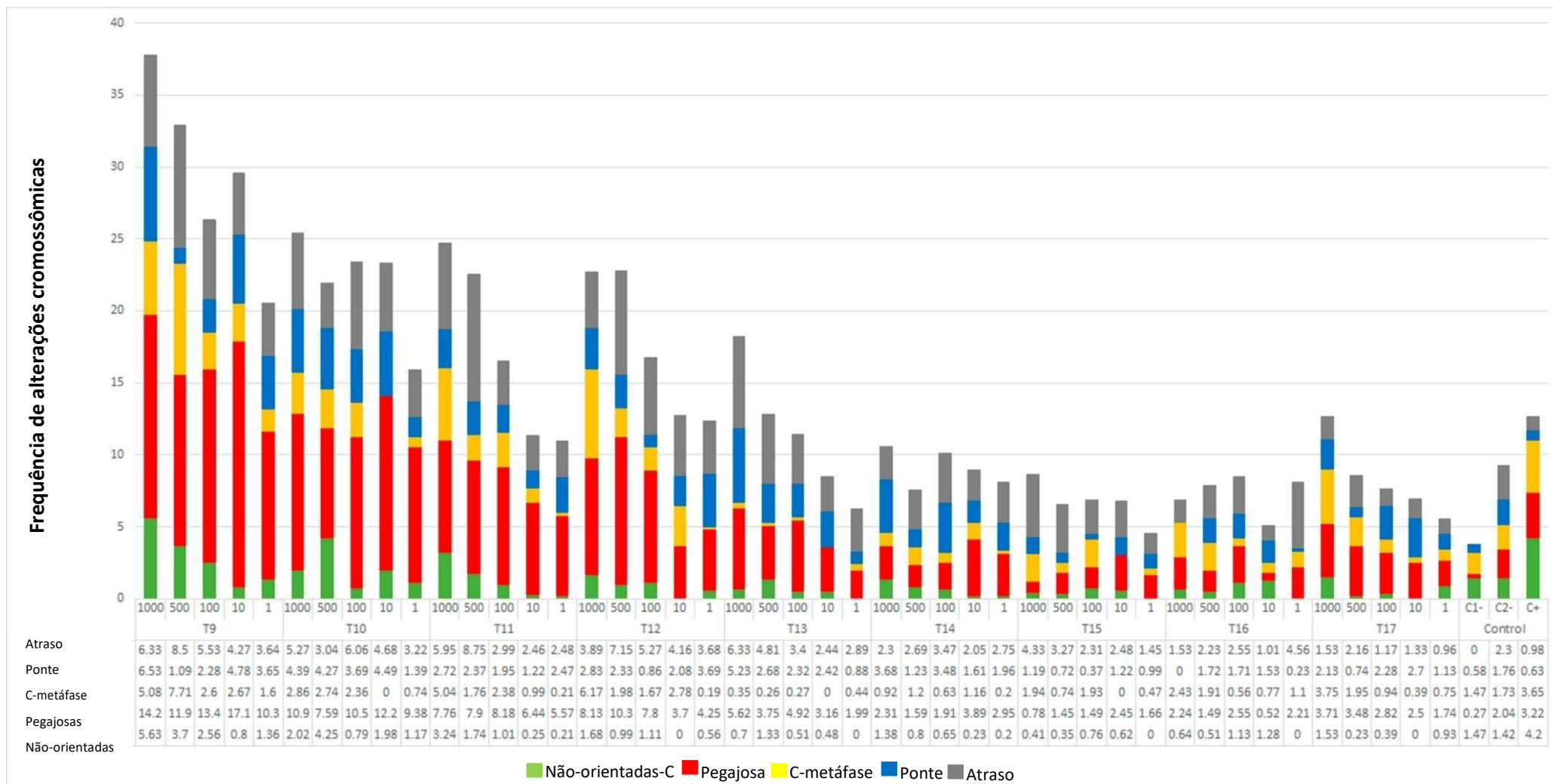


Figura 32 - Alterações cromossômicas (não-orientadas-C, pegajosas, C-metáfase, ponte e atraso) observadas em células meristemáticas radiculares de *Lactuca sativa* expostas aos triazóis 4a-4i

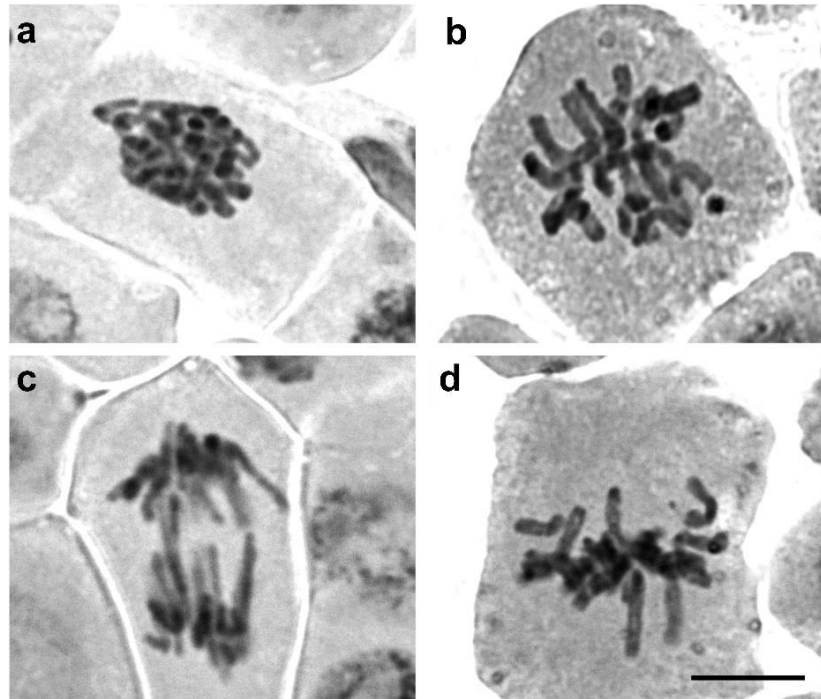


Figura 33 - Anormalidades cromossômicas observadas nas células meristemáticas radiculares de *L. sativa* expostas aos triazóis 4a-4i. a) Cromossomo pegajoso, b) c-metáfase, c) ponte anafásica, e d) cromossomo não orientado. Barra de escala = 10 μ m.

A partir das alterações cromossômicas analisadas, é possível inferir o mecanismo de ação desses triazóis; isto é, está relacionado ao mau funcionamento ou não-polimerização do fuso mitótico, conforme relatado na investigação de Costa et al., 2017. Substâncias despolimerizantes são capazes de induzir graves danos no processo de divisão celular, resultando em alterações genéticas, que é classificado como uma ação aneugênica (Santos et al., 2018).

Uma das alterações significativas observadas neste trabalho foi a presença da metafase-C. Isto é causado pela completa inativação do fuso mitótico celular, onde nenhuma placa equatorial é montada, levando conseqüentemente à interrupção da divisão celular (Fernandes et al., 2009) e reforçando o mecanismo de ação aneugênico dos triazóis.

6.2.3 Avaliação Antifúngica

As atividades inibitórias dos compostos 4a-4i contra o fungo *Colletotrichum gloeosporioides*, foram avaliadas através de dois parâmetros: crescimento micelial e esporulação do fungo, os resultados foram organizados na Tabela 3, pg. 92.

TABELA 3 - Valores médios de crescimento micelial e esporulação de *Colletotrichum gloeosporioides* tratados com os compostos 4a – 4i e modelos de regressão

Compostos	Crescimento Micelial					Esporulação				
	Regressão Linear	ED ₅₀ (µg mL ⁻¹)	ED ₁₀₀ (µg mL ⁻¹)	Efetividade(E)	Sensibilidade de (S)	Regressão Linear	ED ₅₀ (µg mL ⁻¹)	ED ₁₀₀ (µg mL ⁻¹)	Efetividade (E)	Sensibilidade (S)
4a	$\hat{Y}=21.679+0.043x^{**}$ R ² =0.99	661,69	1829,91	NE	NS	$\hat{Y}=5.325+0.408 \log x^{**}$ R ² =0.94	0,16	1023,94	AE	AS
4b	$\hat{Y}=12.462+0.079x^{**}$ R ² =0.99	471,86	1100,37	NE	NS	$\hat{Y}=5.231+0.429 \log x^{**}$ R ² =0.87	0,29	1016,99	AE	AS
4c	$\hat{Y}=7.552+0.167-7.509.10^{-5}x^{2**}$ R ² =0.99	290,58	981,09	NE	NS	$\hat{Y}=5.298+0.567 \log x^{**}$ R ² =0.95	0,29	800,18	AE	AS
4d	$\hat{Y}=3.588+1.214 \log x^*$ R ² =0.79	18,14	414,17	BE	BS	$\hat{Y}=5.147+0.769 \log x^{**}$ R ² =0.93	0,64	400,09	AE	AS
4e	$\hat{Y}=19.307+0.0312x^*$ R ² =0.70	984,07	2587,15	NE	NS	$\hat{Y}=5.930+0.193 \log x^{**}$ R ² =0.99	0,0000 2	1268,59	AE	AS
4f	$\hat{Y}=3.359+1.243 \log x^*$ R ² =0.75	20,83	393,79	BE	BS	$\hat{Y}=5.450+0.642 \log x^{**}$ R ² =0.94	0,20	390,79	AE	AS
4g	$\hat{Y}=27.934+0.069x^*$ R ² =0.69	319,79	1044,53	NE	NS	$\hat{Y}=5.548+0.298 \log x^{**}$ R ² =0.95	0,01	1234,53	AE	AS
4h	$\hat{Y}=5.153-0.684x^*$ R ² =0.72	25,71	858,59	BE	BS	$\hat{Y}=5.215+0.701 \log x^{**}$ R ² =0.91	0,49	556,78	AE	AS
4i	$\hat{Y}=48.709+0.133x-8.269x^{2*}$ R ² =0.77	10,14	965,8	BE	BS	$\hat{Y}=5.718+0.636 \log x^{**}$ R ² =0.95	0,07	568,89	AE	AS
Tebuconazol	$\hat{Y}=5.627+1.097 \log x^{ns}$ R ² =0.55	0,26	35,32	AE	AS	$\hat{Y}=6.598+0.640 \log x^{2**}$ R ² =0.99	<1	13,71	AE	AS

E= Efetividade do fungicida; AE= alta efetividade; BE= baixa efetividade; NE= nenhuma efetividade; S= Sensibilidade do *C. gloeosporioides* ao fungicidas; AS= alta sensibilidade; BS= baixa sensibilidade; NS= nenhuma sensibilidade.

Compostos 4a-4i mostraram uma menor eficiência na inibição do crescimento micelial do que o controle positivo de tebuconazol, um fungicida comercial. Como pode ser visto na Tabela 2, os compostos 4d e 4i foram os mais ativos (valores de ED_{50} abaixo de $20 \mu\text{g mL}^{-1}$), sendo 4i o derivado com maior potência ($ED_{50} = 10,14 \text{ ppm}$).

No que diz respeito à inibição da esporulação, todos os triazóis substituídos exibiram efeitos inibitórios consideráveis (ED_{50}) que eram comparáveis aos do tebuconazol. Em particular, 4e era o mais ativo, com valor de ED_{50} menor que $0,00002 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Com base nos valores de ED_{50} dos compostos (Tabela 3), foi possível agrupá-los em diferentes classes de fungicidas. O grupo relacionado à eficiência dos compostos demonstrou a ação fungicida dos tratamentos. Da mesma forma, o grupo relacionado à sensibilidade permitiu inferir a resistência patogênica de *C. gloeosporioides* ao estresse causado pelos fungicidas.

Em termos de crescimento micelial, três grupos distintos puderam ser distinguidos; ou seja, alta eficiência (AE), baixa eficiência (BE) e não eficiente (NE). Como esperado, a atividade do tebuconazol caiu no grupo AE. Embora os compostos 4d e 4i fossem os mais ativos, eles foram incluídos no grupo BE (juntamente com os compostos 4f e 4h) porque sua atividade era ~ 70 vezes (composto 4d) e 39 vezes (composto 4i) menor que a do tebuconazol. Os triazóis 4a, 4b, 4c, 4e e 4g caíram no grupo NE.

Com relação aos efeitos inibitórios sobre a esporulação, o tebuconazol e os derivados 4a-4i foram altamente eficientes e formaram o único grupo AE na Tabela 3.

A avaliação baseada na expressão fenotípica está ligada à sensibilidade de *C. gloeosporioides* aos compostos estudados. A análise dos valores de ED_{50} para inibição do crescimento micelial também resultou na identificação de três grupos distintos (AS = alta sensibilidade; BS = baixa sensibilidade; NS = não sensível). *C. gloeosporioides* foi considerado altamente sensível ao controle padrão do tebuconazol. No entanto, em termos de inibição da esporulação, o fungo foi altamente sensível a todos os compostos investigados (Tabela 3), onde não houve diferença na classificação dos tratamentos 4a – 4i em relação ao controle do tebuconazol (todos classificados como AS). Os valores de ED_{50} dentro deste grupo variaram entre $0,00002 \mu\text{g mL}^{-1}$ (4e) e $0,64 \mu\text{g mL}^{-1}$ (4d) para os derivados triazólicos.

As variações na eficiência dos triazóis e a sensibilidade do isolado fúngico a esses derivados, como observado na presente investigação, podem ser explicadas pela interação das moléculas com seu local de ação alvo nas espécies fúngicas. Vários fatores podem impedir que o fungicida atinja o alvo. Usando *Botrytis cinerea* como modelo, Kretschmer et al., 2009

demonstraram que os principais mecanismos utilizados pelo fungo em resposta ao estresse fungicida foram a alteração do local alvo, a desintoxicação do fungicida, a superexpressão da proteína alvo desencadeada pelo acúmulo de fungicida na célula. Uma hipótese que explica as variações na eficiência dos triazóis e a sensibilidade de *C. gloeosporioides* neste trabalho podem envolver a inibição da enzima lanosterol 14 α -desmetilase (CYP51). Os triazóis são capazes de se encaixar no sítio ativo do CYP51 por meio de interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e empilhamento π - π com o ligante sexteto do grupo heme da enzima. Como resultado, a quantidade de ergosterol diminui e o acúmulo de esteróis 14 α -desmetilados ocorre, o que perturba a estrutura da membrana e causa a morte do fitopatógeno (Price et al., 2015). Portanto, alterações no gene CYP51 poderiam reduzir a afinidade dos triazóis ao seu local alvo de ação na célula fúngica, ou a superexpressão do CYP51 poderia aumentar os níveis de 14 α -desmetilase do esterol no fungo.

7. CONCLUSÃO

Utilizando a reação de CuAAC e o glicerol como material de partida, uma série de nove 1,2,3-triazóis substituídos com 4-alkil foi sintetizada com bons rendimentos e completamente caracterizada.

Comparado com o fungicida comercial tebuconazol, todos os compostos avaliados foram altamente eficientes na inibição da esporulação de *C. gloeosporioides*, com valores de ED₅₀ inferiores a 1 μg mL⁻¹.

O derivado 4c na concentração de 1000 μg mL⁻¹, apresentou valores de índice de velocidade de germinação (IVG) e crescimento radicular (CR), estatisticamente semelhantes ao controle positivo. O que demonstra de maneira promissora, que este derivado ao ter índices semelhantes ao herbicida comercial (controle positivo), pode vir a gerar interesse industrial, pois pode ser mais viável economicamente.

8. REFERÊNCIAS

1. AGALAVE, S.G.; MAUJAN, S.R.; PORE, V.S.; Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. **Chem. Asian J.**, v.6, p.2696-2718, 2011.
2. AGROFIT. Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários. **Consulta de pragas**, Brasília, DF, 2014. Disponível em: <http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons>.
3. ALI, A.A.; GOGOI, D.; CHALIHA, A.K.; BURAGOHAİN, A.K.; TRIVEDI, P.; SAIKIA, P.J.; GEHLOT, P.S.; KUMAR, A.; CHATURVEDI, V.; SARMA, D.; Synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazole derivatives as anti-tubercular agentes. **Bioor. Med. Chem. Lett.**, v.27, p.3698-3703, 2017.
4. ALVES, T. A.; PINHEIRO, P. F.; PRAÇA-FONTES, M. M.; ANDRADE-VIEIRA, L. F.; CORRÊA, K. B.; ALVES, T. A.; DA CRUZ, F. A.; LACERDA JÚNIOR, V.; FERREIRA, A.; SOARES, T. C. B. Toxicity of thymol, carvacrol and their respective phenoxyacetic acids in *Lactuca sativa* and *Sorghumbicolor*. **Industrial Crops and Products**, v.114, p.59-67, 2018.
5. ANDRADE-VIEIRA, L. F. Toxicity of landfills assessed by plant cytogenetic approaches. *Waste Management, Regional Practices and Environmental Impact*, **Nova Science Publishers**, p.319-330, 2012.
6. ANDRADE -VIEIRA, L.F.; PALMIERI, L.J.; BOTELHO, C.M.; LUBER, J.; SILVA, M.F.F. Evaluation of the antimutagenic potential of *Psidiumguajava* L. extracts via plant bioassays. **Sout.Afri.J.Bot.**, v.113, p.443-448, 2017.
7. ANITHA, M.; KAMARUDIN, S.K.; KOFLI, N.T. The potential of glycerol as a value-added commodity. **Chem. Eng. J.**, v.295, p.119–130, 2016.
8. ARAGÃO, F.B.; ANDRADE-VIEIRA, L.F.; FERREIRA, A.; COSTA, A.V.; QUEIROZ, V.T.; PINHEIRO, P.F. Phytotoxic and cytotoxic effects of Eucalyptus essential oil on *Lactuca sativa* L. **Allelopathy J.**, v.35, p.259–272, 2015.
9. ARAGÃO, F.B.; QUEIROZ, V.T.; FERREIRA, A.; COSTA, A.V.; PINHEIRO, P.F.; CARRIJO, T.T.; ANDRADE-VIEIRA, L.F. Phytotoxicity and cytotoxicity of *Lepidaploarufogrisea* (Asteraceae) extracts in the plant model *Lactucasativa* (Asteraceae). **Revista de Biología Tropical**, v.65, p.435-443, 2017.
10. ARAÚJO, Y. J. K.; DE LIMA, D. P.; BEATRIZ, A.; **Orbital – The Electronic Journal of Chemistry**, 1, 1, 2009.

11. ARORA, P.; ARORA, V.; LAMBA, H.S.; WADHWA, D. Importance of heterocyclic chemistry: a review. **Int. J. Pharm. Sci. Res.**, v.3, p.2947-2954, 2012.
12. ARSENEAULT, M.; WAFER, C.; MORIN, J.F.; Recent advances in click chemistry applied to dendrimer synthesis. **Molecules**, v.20, 9263–9294, 2015.
13. ASTRUC, D.; LIANG, L.; RAPAPOULOS, A.; RUIZ, J. Click dendrimers and triazole-related aspects: catalysts, mechanism, synthesis, and functions. A bridge between dendritic architectures and nanomaterials. **Acc. Chem. Res.** v.45, 630–640, 2012.
14. BAGHERI, S.; JULKAPLI, N.M.; YEHYE, W.A. Catalytic conversion of biodiesel derived raw glycerol to value added products. **Renew. Sustain. Energy Rev.**, v.41, p.113–127, 2015.
15. BALAMURUGAN, S.; YEAP, G.Y.; MAHMOOD, W.A.K.; Calamitic liquid crystals of 1,2,3-triazole connected to azobenzene: synthesis, characterisation and anisotropic properties. **Liq. Cryst.**, v.41, 776–783, 2014.
16. BEATRIZ, A.; ARAÚJO, Y.J.K.; DE LIMA, D.P. Glycerol: a brief history and their application in stereo selective syntheses. **Quim. Nova**, v.34, p.306-319, 2011.
17. BERNARDES, P.M.; ANDRADE-VIEIRA, L.F.; ARAGÃO, F.B.; FERREIRA, A.; FERREIRA, M.F.S. Toxicity of difenoconazole and tebuconazole in *Allium cepa*. **Water Air Soil Pollut.**, v.226, p.207–218, 2015.
18. BÖGER, P.; WAKABAYASHI, K.; HIRAI, K.; *Herbicide Classes in Development. Mode of Action, Targets, Genetic Engineering, Chemistry*, 1st ed.; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 2002.
19. BORGATI, T.F.; ALVES, R.B.; TEIXEIRA, R.R.; DE FREITAS, R.P.; PERDIGÃO, T.G.; DA SILVA, S.F.; DOS SANTOS, A.P.; BASTIDAS, A.J.O. Synthesis and phytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.24, p.953-961, 2013.
20. BRANDNER, A.; LEHNERT, K.; BIENHONZ, A.; LUCAS, M.; CLAUS, P.; Production of biomass-derived chemicals and energy: chemocatalytic conversion of glycerol, **Top. Catal.**, v.52, p.278–287, 2009.
21. CAMPOS, J.M.S.; DAVIDE, L.C.; SOARES, G.L.G.; VICCINI, L.F. Mutagenic effects due to allelopathic action of fern (Gleicheniaceae) extracts. **Allelopathy Journal**, v.1, p.143–152, 2008.

22. CANDUZINI, Hugo Antonio. **Síntese e funcionalização de 1,2,3-triazóis via reação de cicloadição [3+2] de azidas e acetilenos terminais/** Hugo Antonio Canduzini – 2012. 178 f. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9138/tde-07032013-094439/pt-br.php>>
23. CHAN-BACAB, M. J.; PENA-RODRÍGUEZ, L. M. Plant natural products with leishmanial activity. **Royal Soc. Chem.**, v. 18, p. 674-688, 2001.
24. CHEN, H.; JIANG, Y.; ZHANG, Y.; JING, Q.; LIU, N.; WANG, Y.; ZHANG, W.; SHENG, C.; New triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole side chains: design, synthesis and antifungal activity. **Chin. Chem. Lett.**, v.28, 913-918, 2017.
25. COBB, A.; *Herbicides and Plant Physiology*, 1st ed.; Chapman & Hall: New York, USA, 1992.
26. COLOMBANO, G.; TRAVELI, C.; GALLI, U.; CALDARELLI, A.; CHINI, M.G.; CANONICO, P. L.; SORBA, G.; BIFULCO, G.; TRON, G.C.; GENAZZANI, A.A. A novel potent nicotinamide phosphoribosyl transferase inhibitor synthesized via click chemistry. **J. Med. Chem.**, v.53, p.616-623, 2010.
27. COSTA, A.V.; DE OLIVEIRA, M.V.L.; PINTO, R.T.; MOREIRA, L.C.; GOMES, E.M.C.; DE ASSISALVES, T.; PINHEIRO, P.F.; DE QUEIROZ, V.T.; VIEIRA, L.F.A.; TEIXEIRA, R.R.; JÚNIOR, W.C.J. Synthesis of novel glycerol-derived 1,2,3-triazole and evaluation of their fungicide, phytotoxic and cytotoxic activities. **Molecules**, v.22, p.1666, 2017.
28. CREMLYN, R. J.; *Agrochemicals: Preparation and Mode of Action*, 2nded.; John Wiley & Sons: New York, USA, 1991.
29. Cruz, C.D. GENES – a software package for analysis in experimental statistics and quantitative genetics. **ActaScientiarum. Agronomy (Online)**, v.35, p.271-27, 2013.
30. DA ROCHA, David Rodrigues. **Síntese e Avaliação Biológica de D-Ribosil Aminas, 1,2,3-Triazóis Glicoconjugados e Alfa e Beta-Pirano e Furanonaftoquinonas /** David Rodrigues da Rocha – 2010. 188f. Disponível em: <www.uff.br/posquimica2/download/defesas/defesa_tese2010.doc>
31. DA SILVA, F.C.; DE SOUZA, M.C.B.V.;FRUGULHETTI, I.I.P.; CASTRO, H.C.; SOUZA, S.L.O.; SOUZA, T.M.L. DE; RODRIGUES, D.Q.; SOUZA, A.M.T.; ABREU, P.A.; PASSAMANI, F.; RODRIGUES, C.R.; FERREIRA, V.F. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. **Eur. J. Med. Chem.**, v.44, p.373-383, 2009.

32. DAVID, M.A.; HENRY, G.S. Glycerol: A Jack Of All Trades. The chemistry hall of fame. Available online: http://www.chem.yorku.ca/hall_of_fame/essays96/glycerol.htm (accessed on 28 September 2017).
33. DESAI, P.S.; INDORWALA, N.S. Triazoles used as a corrosion inhibitor for mild steel in hydrochloric acid. **Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.**, v.4, 928–938, 2015.
34. DEVENDER, N.; GUNJAN, S.; CHHABRA, S.; SINGH, K.; PASAM, V.R.; SHUKLA, S.K.; SHARMA, A.; JAISWAL, S.; SINGH, S.K.; KUMAR, Y.; LAL, J.; TRIVEDI, A.K.; TRIPATHI, R.; TRIPATHI, R.P.; Identification of β -Amino alcohol grafted 1,4,5 trisubstituted 1,2,3-triazoles as potent antimalarial agents. **Eur. J. Med. Chem.**, v.109, p.187-198, 2016.
35. DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. **Bioorg. Chem.**, v.71, p.30-54, 2017.
36. DIAS, L.C.; RUBINGER, M.M.M.; BAROLLI, J.P.; ARDISSON, J.D.; MENDES, I.C.; LIMA, G.M.; ZAMBOLIM, L.; OLIVEIRA, M.R.L. Syntheses, crystal structure, spectroscopic characterization and antifungal activity of novel dibutylbis (N-R-sulfonyldithiocarbimato) stannate (IV) complexes. **Polyhedron**, v.47, p.30–36, 2012.
37. DUKE, S.O.; DAYAN, F.E.; ROMAGNI, J.G.; RIMANDO, A.M.; Natural products as sources of herbicides: current status and future trends. **Weed Research**, v.40, p.99- 111, 2000.
38. EBERT, J.; Discovering New Uses for Glycerin, **Biod. Mag.**, 2007.
39. EDGINGTON, L. V.; KHEW, K. L.; BARRON, G. L. Fungitoxic spectrum of benzimidazoles compounds. **Phytopathology**, v.61, p.42-44, 1971.
40. EL-GHAMERY, A.A.; EL-KHOLY, M.A.; EL-YOUSER, M.A.A. Evaluation of cytological effects of Zn^{2+} in relation to germination and root growth of *Nigella sativa* L. and *Triticumaestivum* L. **Mutat. Res.**, v.53, p.29–41, 2003
41. FERREIRA, S.B.; COSTA, M.S.; BOECHAT, N.; BEZERRA, R.J.S.; GENESTRA, M.S.; CANTO-CAVALHEIRO, M.M.; KOVER, W.B.; FERREIRA, V.F.; Synthesis and evaluation of new difluoromethyl azoles as antileishmanial agents. **Eur. J. Med. Chem.**, v.42, p.1388-1395, 2007.
42. FERNANDES, T.C.C.; MAZZEO, D.E.C.; MARIN-MORALES, M.A. Origin of nuclear and chromosomal alterations derived from the action of an aneugenic agent—

- Trifluralin* herbicide. **Ecotoxicology And Environmental Safety**, v.72, p.1680-1686, 2009.
43. FREITAS, L. B. O; RUELA, F. A.; FERREIRA, 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. **Quím. Nova**, 34, p. 1791-1804, 2011.
44. GAFFI. Global Action Fund For Fungal Infections. **Global burden of human fungal diseases and their underlying diseases**, Manchester. Disponível em: <<https://www.gaffi.org/wp-content/uploads/Denning-Global-burden-IUMS-Montreal-JB1.pdf>>. Acesso em: 24 jan. 2018.
45. GARCÍA, J.I.; GARCÍA-MARÍNA, H.; PIRESA, E. Glycerol based solvents: Synthesis, properties and applications. **Green Chem.**, v.12, p.426–434, 2010.
46. GAY, E.; GUEGAN, H.; AMELINE, M.; GANGNEUX, J.P.; Les leishmanioses humaines : parasitoses importées et autochtones. **Revue Francophone Des Laboratoires**, v. 477, p. 61-65, 2015.
47. GOMES, Ediellen Mayara Corrêa, 1988 – Atividade fungicida de triazóis obtidos a partir de glicerol sobre *Colletotrichum gloeosporioides* / Edielle Mayara Corrêa Gomes – 2014. 71 f.: Disponível em: <http://repositorio.ufes.br/bitstream/10/1318/1/Dissertacao.Ediellen%20Mayara%20Correa%20Gomes.pdf>.
48. GRESSEL, J.; A strategy to provide long-term control of weedy rice while mitigating herbicide resistance transgene flow, and its potential use for other crops with related weeds. **Pest Manag. Sci.**, v.65, p.1164, 2009.
49. GU, J.; JÉRÔME, F. Glycerol as a sustainable solvent for green chemistry. **Green Chem.**, v.12, p.1127–1138, 2010.
50. GÜELL, I.; MICALÓA, L.; CANOA, L.; BADOSA, E.; FERREA, R.; MONTESINOS, E.; BARDAJÍ, E.; FELIUA, L.; PLANAS, M. Peptidotriazoles with antimicrobial activity against bacterial and fungal plant pathogens. **Peptides**, v.33, p.9-17, 2012.
51. HÁJEK, M.; SKOPAL, F. Treatment of glycerol phase formed by biodieselproduction, **Bioresour. Technol.**, v.101, p.3242–3245, 2010.
52. HEIN, J. E.; FOKIN, V. V.; Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. **Chem. Soc. Ver.**, v. 39, p. 1302– 1315, 2010.

53. HOLUB, J.M.; KIRSHENBAUM, K.; Tricks with clicks: modification of peptidomimetic oligomers via copper-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition. **Chem. Soc. Rev.**, v. 39, p.1325–1337, 2010.
54. HOSOYA, T.; INOUE, A.; HIRAMATSU, T.; AOYAMA, H.; IKEMOTO, T.; SUZUKI, M.; Facile synthesis of diazido-functionalized biaryl compounds as radioisotope-free photoaffinity probes by Suzuki–Miyaura coupling. **Bioorg. Med. Chem.**, v.17, p.2490-2496, 2009.
55. JONES, R.A.; PANDA, S.S.; HALL, C.D.; Quinine conjugates and quinine analogues as potential antimalarial agents, **Eur. J. Med. Chem.**, v.97, p.335-355, 2015.
56. JORDÃO, A.K.; FERREIRA, V.F.; SOUZA, T.M.L.; FARIA, G.G.S.; MACHADO, V.; ABRANTES, J.L.; SOUZA, M.C.B.V.; CUNHA, A.C. Synthesis and anti-HSV-1 activity of new 1,2,3-triazole derivatives. **Bioorg. Med. Chem.**, v.19, p.1860-1865, 2011.
57. KAMAL, A.; SHANKARAI AH, N.; DEVAIAH, V.; REDDY, K.L.; JUVEKAR, A.; SEN, S.; KURIAN, N.; ZINGDE, S. Synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrrolobenzodiazepine conjugates employing ‘click’ chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity. **Bioorg. Med. Chem.Lett.**, v.18, p.1468-1473, 2008.
58. KATRYNIOK, B.; PAUL, S.; BELLIERE-BACA, V.; REY, P.; DUMEIGNIL, F.; Glycerol dehydration to acrolein in the context of new uses of glycerol, **Green Chem.** v.12, p.2079–2098, 2010.
59. KATRINSKI, A.R.; RESS, C.W.; In Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compound, **Perg. Press Ltd.**, v.5, p.669-732, 1984.
60. KIM, D-K.; KIM, J.; PARK, H-J.; Design, Synthesis, and biological Evaluation of Novel 2-pyridinyl-[1,2,4]-triazoles as Inhibitors of Transforming Growth Factors β 1 Type 1 Receptor. **Bioorg. Med. Chem.**, v.12, p. 2013-2020, 2004.
61. KING, A. G.; WRIGHT, M. W.; **J. Chem. Educ.**, v.84, p.202, 2007.
62. KISHOREKUMAR, A.; JALEEL, C.A.; MANIVANNAN, P.; SANKAR, B.; SRIDHARAN, R.; PANNEERSELVAM, R.; Comparative effects of different triazole compounds on growth, photosynthetic pigments and carbohydrate metabolism of *Solenostemon rotundifolius*. **Colloids Surf. B**, v.60, 207–212, 2007.

63. KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B.; Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v.40, p. 2004, 2001.
64. KRIVOPALOV, V. P.; SHKURKO, O. P.; 1,2,3-triazole and its derivatives. Development of methods for the formation of the triazole ring. **Russ. Chem. Rev.**, v.74,339-379, 2005.
65. KUMAR, A.; PALIWAL, D.; SAINI, D.; THAKUR, A.; AGGARWAL, S.; KAUSHIK, D.; A comprehensive review on synthetic approach for antimalarial agents, **Eur. J. Med. Chem.**, v.85, p.147- 178, 2014.
66. KRETSCHMER, M.; LEROCH, M.; MOSBACH, A.; WALKER, A.; FILLINGER, S.; MERNKE, D.; SCHOONBEEK, H.; PRADIER, J.; LEROUX, P.; WAARD, M.; HAHN, M. Fungicide-Driven Evolution and Molecular Basis of Multidrug Resistance in Field Populations of the Grey Mould Fungus *Botrytis cinerea*. **PLoS Pathog**, v.5, p.12, 2009.
67. KUMAR, A.; PALIWAL, D.; SAINI, D.; THAKUR, A.; AGGARWAL, S.; KAUSHIK, D. A comprehensive review on synthetic approach for antimalarial agents. **Eur. J. Med. Chem.**, v.85, p.147-178, 2014.
68. LAMBERTH, C. Heterocyclic chemistry in crop protection. **Pest. Manag. Sci.**,v.69, p.1106-1114, 2013.
69. LEUNG, T.Y.B.; KANG, M.; CORRY, B.F.; Gewirth, A.A.; Benzotriazole as an additive for copper electrodeposition Influence of triazole ring substitution. **J. Electrochem. Soc.**,V.147, 3326–3337, 2000.
70. LERROUX, P.; WALKER, A.S. Multiple mechanisms account for resistance to sterol 14 α -demethylation inhibitors in field isolates of *Mycosphaerella lagraminicola*. **Pest. Manag Sci.**, v.67, p.44–59, 2011.
71. LI, Q.; TAN, W.; ZHANG, C.; GU, G.; GUO, Z.; Synthesis of water soluble chitosan derivatives with halogeno-1,2,3-triazole and their antifungal activity. **Int. J. Biol. Mac.**, v.91, 623-629, 2016.
72. LI, H.; ANEJA, R.; CHAIKEN, I. Click chemistry in peptide-based drug design, **Molecules**,v. 18, 9797–9817, 2013.
73. IMA, G. S.; Estudo da atividade tripanossomicida e leishmanicida de extrato, frações e terpenos de croton cajucara benth. Tese (Doutorado), Pós-Graduação em Ciência,

- Tecnologia e Inovação em Agropecuária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2014.
74. LOPES, S.M.M.; NOVAIS, J.S.; COSTA, D.C.S.; CASTRO, H.C; FIGUEIREDO, M.S.; FERREIRA, V.F.; PINHO E MELO, T.M.V.D.; SILVA, F.C.; Hetero-Diels-Alder reactions of novel 3-triazolyl-nitrosoalkenes as an approach to functionalized 1,2,3-triazoles with antibacterial profile. **Eur. J. Med. Chem.**, v.13, p.1010-1020, 2018.
75. LÓPEZ-ROJAS, P.; JANECZKO, M.; KUBINSKI, K.; AMESTY, A.; MASTYK, M.; ESTÉVEZ-BRAUN, A. Synthesis and antimicrobial activity of 4-substituted 1,2,3-triazole-coumarin derivatives. **Molecules**, v.23, p.199, 2018.
76. MATOBA, H.; MIZUTANI, T.; NAGANO, K.; HOSHI, Y.; UCHIYAMA, H. Chromosomal study of lettuce and its allied species (*Lactuca* spp., Asteraceae) by means of karyotype analysis and fluorescence in situ hybridization. **Hereditas**, v.144, p.235–243, 2007.
77. MAIA-ELKHOURY, A.N.S.; ALVES, W.A; SOUSA-GOMES, M. L.; SENA, J. M.; LUNA, E.A. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges/ Leishmaniose visceral no Brasil: evolução e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 2941-2947, 2008.
78. 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. **J. Amer. Chem. Soc.**, v. 126, p. 12809-12818, 2004.
79. MELDAL, M.; TORNØE, C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. **Chem. Rev.**, v. 108, p. 2952-3015, 2008.
80. MELO; J.O.F.; DONNICI, C.L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V.F.; DESOUSA, M.C.B.V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C.; “Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas”, **Quím. Nova**, 2006, 29 (3), 569-579.
81. MILADINOVA, P.M.; KONSTANTINOVA, T.N.; Photo stabilizers for polymers – new trends. **J. Chem. Tech. Metall.**, v.50, 229–239, 2015.
82. MITAL, A.; MURUGESAN, D.; KAISER, M.; YEATES, C.; GILBERT, I.H.; Discovery and optimisation studies of antimalarial phenotypic hits, **Eur. J. Med. Chem.**, v.103, p.530-538, 2015.

83. MIZUNO, C.S.; RIMANDO, A.M.; DUKE, S.O.; Phytotoxic Activity of Quinones and Resorcinolic Lipid Derivatives. **J. Agric. Food Chem.**, v.58, p.4353-4355, 2010.
84. MONEDERO, I.; CAMINERO, J.A.; MDR-/XDR-TB management: what it was, current standards and what is ahead. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v.3, p.133–145, 2009.
85. MOTA, C.J.A.; DA SILVA, C.X.A.; GONÇALVES, L.C. Glycerochemistry: New products and processes from glycerin of biodiesel production. **Quim. Nova**, v.32, p.639-648, 2009.
86. NUNN, P.; WILLIAMS, B.; FLOYD, K.; DYE, C.; ELZINGA, G.; RAVIGLIONE, M.; Tuberculosis control in the era of HIV. **Nature Reviews**, v.5, p.819-826, 2005.
87. OUYANG, Y.; YANG, H.; ZHANG, P.; WANG, Y.; KAUR, Y.; ZHU, Z.; WANG, Z.; SUN, Y.; HONG, W.; NGEOW, Y.F.; WANG, H. Synthesis of 2,4- diaminopyrimidine core-base derivatives and biological evaluation of their anti- tubercular activities. **Molecules**, v.22, p.1592, 2017.
88. PAGLIARO, M.; ROSSI, M.; The Future of Glycerol, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2010.
89. PARKER, J.E. et al. Resistance to antifungals that target CYP51. **J. Chem. Biol.**, v.7, 143-161, 2014.
90. PASQUALOTTO, A.C.; DENNING, D.W. New and emerging treatments for fungal infections. **J. Antimic. Chem.**, 61, Suppl. 1, i19–i30, 2008.
91. PETROVA, K.T.; POTEWAR, T.M.; DA-SILVA, P.C.; BARROS, M.T.; CALHELHA, R.C.; ĆIRIC, A.; SOKOVIĆ, M.; ISABEL C.F.R. Antimicrobial and cytotoxic activities of 1,2,3-triazole-sucrose derivatives. **Carb. Res.**, v.417, p.66-71, 2015.
92. PETERSON, L.B.; BRIAN, S.J. Click chemistry to probe Hsp90: synthesis and evaluation of a series of triazole-containing novobiocin analogs, **Bioorg. Med.Chem. Lett.**, v.20, 3957–3960, 2010.
93. PHOLSHETTIWAR, V.; VARMA, R. S. Greener and expeditious synthesis of bioactive heterocycles using microwave irradiation. **Pure and Applied Chemistry**, v. 80, p. 777-790, 2008.
94. PINHEIRO, P. F.; COSTA, A. V.; ALVES, T. A.; GALTER, I. N.; PINHEIRO, C. A.; PEREIRA, A. F.; OLIVEIRA, C. M. R.; PRAÇA-FONTES, M. M. Phytotoxicity and cytotoxicity of essential oil from leaves of *Plectranthusamboinicus*,

- carvacrol and thymol in plant bioassays. **J. Agric. Food Chem.**, v.63, p.8981-8990, 2015.
95. PORTA, E. O. J.; CARVALHO, P. B.; AVERY, M. A.; TEKWANI, B. L.; LABADIE, G. R. Click chemistry decoration of amino sterols as promising strategy to developed new leishmanicidal drugs. **Steroids**, v. 79, p. 28–36, 2014.
96. PRABOWO, S.A.; GROSCHEL, M.I.; SCHMIDT, E.D.L.; SKRAHINA, A.; MIHAESCU, T.; HASTURK, S.; MITROFANOV, R.; PIMKINA, E.; VISONTAI, I.; DE JONG, B.; STANFORD, J.L.; CARDONA, P.; KAUFMANN, S.H.E.; WERF, T.S.D.; Targeting multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) by therapeutic vaccines. **Medical Microbiology and Immunology**, v.202, p.95-104, 2013.
97. PRICE, C. L.; PARKER, J. E.; WARRILOW, G.S.; KELLY, D. E.; KELLY, S.L. Azole fungicides – understanding resistance mechanisms in agricultural fungal pathogens. **Pest Manag Sci.**, v.71, p.1054–1058, 2015.
98. QUIN, L. D.; TYRELL, J. A. Fundamentals of heterocyclic chemistry: Importance in nature and in the synthesis of pharmaceuticals. John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 344 pages, 2010.
99. RAMPERSAD, S. N.; TEELUCKSINGH, L. D. Differential responses of *Colletotrichum gloeosporioides* and *C. truncatum* isolates from different hosts to multiple fungicides based on two assays. **Plant Disease**, v.96, p.1526-1536, 2012.
100. RATH, S.; TRIVELIN, L. A.; IMBRUNITO, T. R.; TOMAZELA, D. M.; JESUS, M. N.; MARZAL, P. C.; ANDRADE JÚNIOR, H. F.; TEMPONE, A. G. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Quím. Nova**, v. 26, p. 550-553, 2003.
101. REDDY, K.N.; LOCKE, M.A. Sulfentrazone sorption, desorption, and mineralization in soils from two tillage systems. **Weed Sci.** 1998, 46, 494–500.
102. RODRIGUES, B.N.; ALMEIDA, F.S. Guia de Herbicidas. 2005. Available online: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00068705201000020019
103. RUPESH, M; ASHISH, P; NATH, P, S. Triazole: A Potential Bioactive Agent (Synthesis and Biological Activity). **Intern. J. Res. Ayuv. Pharm.**, v.2, p. 1490-1494, 2011.
104. SAJJA, Y.; VONGURU, S.; JILLA, L.; VULUPALA, H.R.; BANTU, R.; YOGESWARI, P.; SRIRAM, D.; NAGARAPU, L. A convenient synthesis and

- screening of benzosuberone bearing 1,2,3-triazoles against *Mycobacterium tuberculosis*. **Bioorg. Med. Chem.Lett.**, v.26, p.4292-4295, 2016.
105. SANTOS, Deise Maria de Oliveira. **Cristais Líquidos Termotrópicos Calamíticos Contendo o Heterociclo [1,2,3]-Triazol 1,4-Dissubstituído**/Deise Maria de Oliveira Santos – 2006. 90f. Disponível em:
<<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/89010>>
106. SANTOS, F.E.; CARVALHO, M.S.S.; SILVEIRA, G.L.; CORREA1, F.F.; CARDOSO, M.G.; ANDRADE-VIEIRA, L.F.; VILELA, L.R. Phytotoxicity and cytogenotoxicity of hydroalcoholic extracts from *Solanum muricatum* Ait. And *Solanum betaceum* Cav. (Solanaceae) in the plant model *Lactuca sativa*. **Environmental Science and Pollution Research.**, v.25, p.1-11, 2018.
107. SILVA, P.H.R.; GONÇALVES, V.L.C.; MOTA, C.J.A.; Glycerol acetals as anti-freezing additives for biodiesel, **Bioresour. Technol.**, v.101, p. 6225–6229, 2010.
108. SCHULZEAB, B.; SCHUBERT, U.S.; Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. **Chem. Soc. Rev.**, v.43, 2522–2571, 2014.
109. SHAIKH, M.H., SUBHEDARA, D.D., KHANB, F.A.K., SANGSHETTIB, J.N., SHINGATEA, B.B.; 1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as a potential antifungal and antioxidant agentes. **Chin. Chem. Lett.**, v. 27, 295-301, 2016.
110. SHANER, D. L.; LINDENMEYER, R. B.; OSTLIE, M. H.; What have the mechanisms of resistance to glyphosate taught us?.**Pest. Manag. Sci.**, v.68, p.3, 2002.
111. SILVA, R.A.; QUINTELA, E.D.; MASCARIN, G.M.; BARRIGOSI, J.A.F.; LIÃO, L.M. Compatibility of conventional agrochemicals used in rice crops with the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae*, **Sci. Agric.**, v.70, 152-160, 2013.
112. R.K. SHARMA, R.K.; YOUNIS, Y.; MUGUMBATE, G.; NJOROGE, M.; GUT, J.; ROSENTHAL, P.J.; CHIBALE, K.; Synthesis and structure-activity relationship studies of thiazolidinediones as antiplasmodial inhibitors of the plasmodium falciparum cysteine protease falcipain-2, **Eur. J. Med. Chem.**, v.90, p.507-518, 2015.
113. SILVA-LÓPEZ, R. E. Proteases de Leishmania: novos alvos para o desenvolvimento racional de fármacos. **Quím. Nova**, v. 33, p. 1541- 1548, 2010.

114. STRUTHERS, H.; MINDT, T. L.; SCHIBLI, R.; “Metal chelating systems synthesized using the copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition”; **Dalton Trans.**, v. 39,675–696, 2010.
115. SUSTMANN, R.; A Simple Model for Substituent Effect In Cycloaddition Reactions I. 1,3- dipolar Cycloadditions. **Tet. Lett.**, v.29, p.2717-2720, 1971
116. SHAIKH, M.H., SUBHEDARA, D.D., KHANB, F.A.K., SANGSHETTIB, J.N., SHINGATEA, B.B. 1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as a potential antifungal and antioxidant agents. **Chin. Chem. Lett.**, v.27, p.295-301, 2016.
117. SOUSA, S.M.; VICCINI, L.F. Cytotoxic and genotoxic activity of *Achileamillefolium* aqueous extracts. **Braz. J. Pharmacog.**, v.21, p.98-104, 2011.
118. TAIZ, L. & ZEIGER, E. (2013). *Fisiologia vegetal* (5a ed.). Porto Alegre: Artmed.
119. TAN, W.; LI, Q.; WANG, H.; LIU, Y.; ZHANG, J.; DONG, F.; GUO, Z. Synthesis, characterization, and antibacterial property of novel starch derivatives with 1,2,3-triazole. **Carbohydr. Pol.**, v.20, p.1-7, 2016.
120. TEIXEIRA, R.R.; GAZOLLA, P.A.R.; DA SILVA, A.M.; BORSOD, M.P.G.; BERGMANN, B.R.; FERREIRA, R.S.; VAZ, B.G.; VASCONCELOS, G.A.; LIMA, W.P.; Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities. **Eur. J. Med. Chem.**, v.146, p. 274-286, 2018.
121. THATIPAMULA, R.K.; NARSIMHA, S.; BATTULA, K.; CHARY, V.R.; MAMIDALA, E REDDY, N.V.; Synthesis, anticancer and antibacterial evaluation of novel (isopropylidene) uridine-[1,2,3]triazole hybrids. **J. Saudi Chem. Soc.**, v.21, p.795-802, 2017.
122. TOMLIN, C. D. S.; *The Pesticide Manual*, 14th ed.; BCPC: Alton, USA, 2006.
123. VENCIL, W.; GREY, T.; CULPEPPER, S.; *Herbicides and Environment*, 1sted.; Kortekamp, A., ed.; In Tech: Rijeka, Croatia, 2001.
124. VIVEK, N.; SINDHU, R.; MADHAVAN, A.; ANJU, A.J.; CASTRO, E.; FARACO, V.; PANDEY, A.; BINOD, P. Recent advances in the production of value added chemicals and lipids utilizing biodiesel industry generated crude glycerol as a substrate—Metabolic aspects, challenges and possibilities: An overview. **Bioresour. Technol.**, v.239, p.507–517, 2017.

125. VYVYAN, J.R.; Allelochemicals as leads for new herbicides and agrochemicals. **Tetrahedron**, v. 58, p.1631-1646, 2002.
126. WANG, Z. X.; ZHUGE, J.; FANG, H.; PRIOR, B. A.; **Biotechnology Advances**, v.19, p.201, 2001.
127. WARE, G.W.; *The Pesticide Book*, 5th ed.; Thomson Publications: Fresno, USA, 2000.
128. Wikipedia, the free encyclopedia. Available online: <http://en.wikipedia.org/wiki/Glycerol> (accessed on 17 April 2018).
129. 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. **J. Med. Chem.**, v. 49, p. 7697-7710, 2006.
130. WHO. World Health Organization. **Malaria**, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>. Acesso em: 24 jan. 2018.
131. WHO. World Health Organization. Leishmaniasis, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/disease/en/>. Acesso em: 17 fev. 2018.
132. WHO. World Health Organization. Tuberculosis, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/tb/dots/whatisdots/en/>. Acesso em: 17 fev. 2018.
133. WHO. World Health Organization. World Malaria Report 2014. Disponível em: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/. Acesso em: 18 fev. 2018.
134. XIA, Y.; LI, W.; QU, F.; FAN, Z.; LIU, X.; BERRO, C.; RAUZY, E.; PENG, L. Synthesis of bitriazolyl nucleosides and unexpectedly different reactivity of azidotriazole nucleoside isomers in the Huisgen reaction. **Org. Biom. Chem.**, v.5, p. 1695, 2007.
135. XIE, F. et al. Design, synthesis, and in vitro evaluation of novel antifungal triazoles. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v.27, 2171-2173, 2017.
136. YAMADA, M.; TAKAHASHI, T.; HASEGAWA, M.; MATSUMURA, M.; ONO, K.; FUJIMOTO, R.; KITAMURA, Y.; MURATA, Y.; KAKUSAWA, N.; TANAKA, M.; OBATA, T.; FUJIWARA, Y.; YASUIKE, S. Synthesis, antitumor activity, and cytotoxicity of 4-substituted 1-benzyl-5-diphenylstibano-1H-1,2,3-triazoles. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 28, p. 152-154, 2018.

137. YANG, M.A. HANNA, R. SUN, Value-added uses for crude glycerol-a byproduct of biodiesel production, **Biotechnol. Biofuels**, v.5, p.13, 2012.
138. YU, W.J.; RAO, Q.; WANG, M.; TIAN, Z.; LIN, D.; LIU, X.R.; WANG, J.X.; The Hsp90 inhibitor 17-allylamide-17- demethoxygeldanamycin induces apoptosis and differentiation of Kasumi-1 harboring the Asn822Lys KIT mutation and down-regulates KIT protein level, **Leukemia Res.** v.30, 575–582, 2006
139. ZIGNOL, M.; DEAN, A.S.; FALZON, D.; GEMERT, W.V.; WRIGHT, A.; DEUN, A.V.; PORTAELS, F.; LASZLO, A.; ESPINAL, M.A.; PABLOS-MÉNDEZ, A.; BLOOM, A.; AZIZ, M.A.; WEYER, K.; JARAMILLO, E.; NUNN, P.; FLOYD, K.; RAVIGLIONE, M.C.; Twenty Years of Global Surveillance of Antituberculosis-Drug Resistance. **The New England Journal Of Medicine**, v.375, p.1081-1089, 2016.
140. ZHOU, C.-H.; BELTRAMINI, J.N.; FAN, Y.-X.; LU, G.Q.; Chemoselective catalytic conversion of glycerol as a biorenewable source

ANEXOS

Conteúdo:

- Espectros no IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e massas dos derivados triazólicos **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4f**, **4g**, **4h** e **4i**.

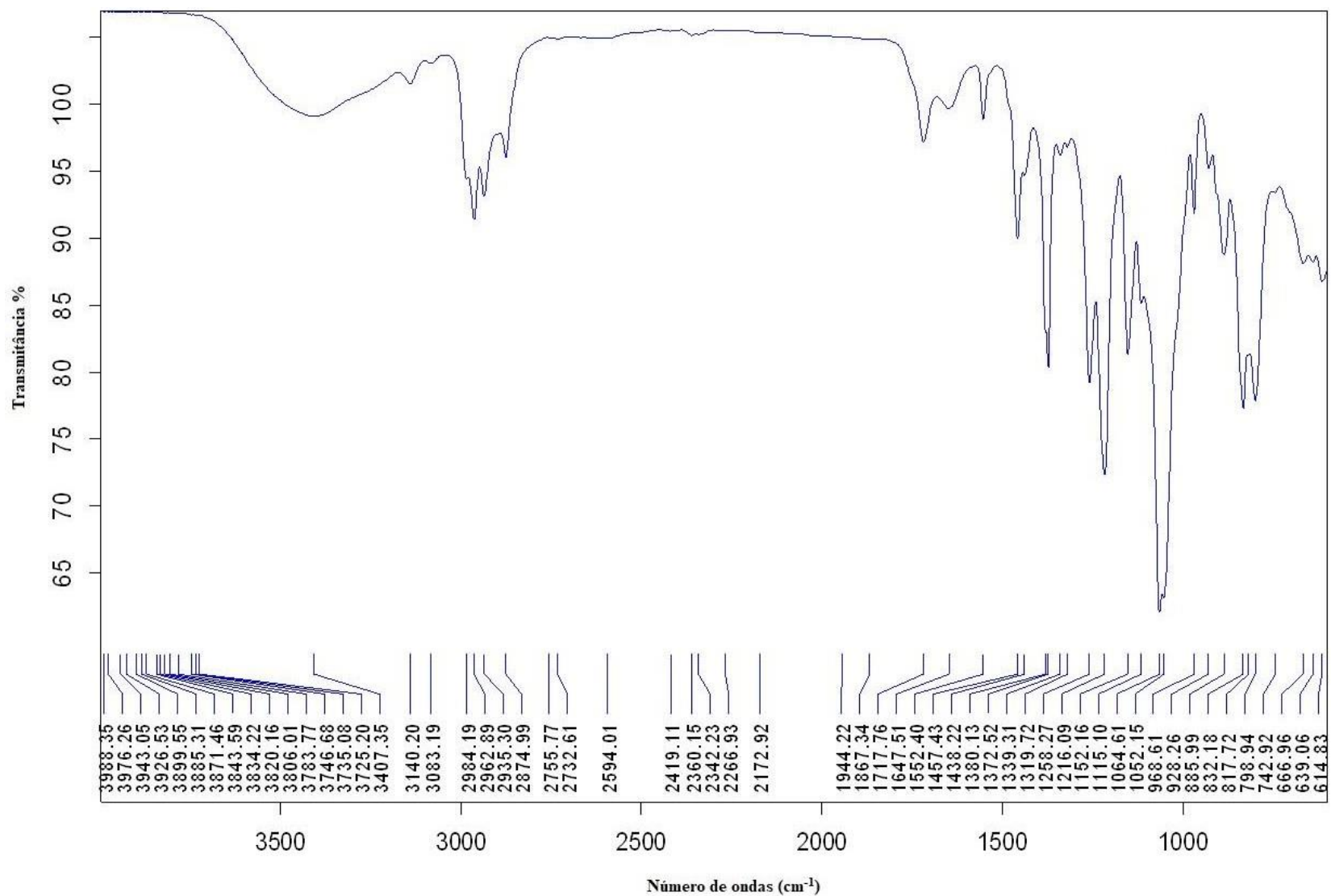


Figura 1 - Espectro no infravermelho do 1,2,3-triazol **4a**.

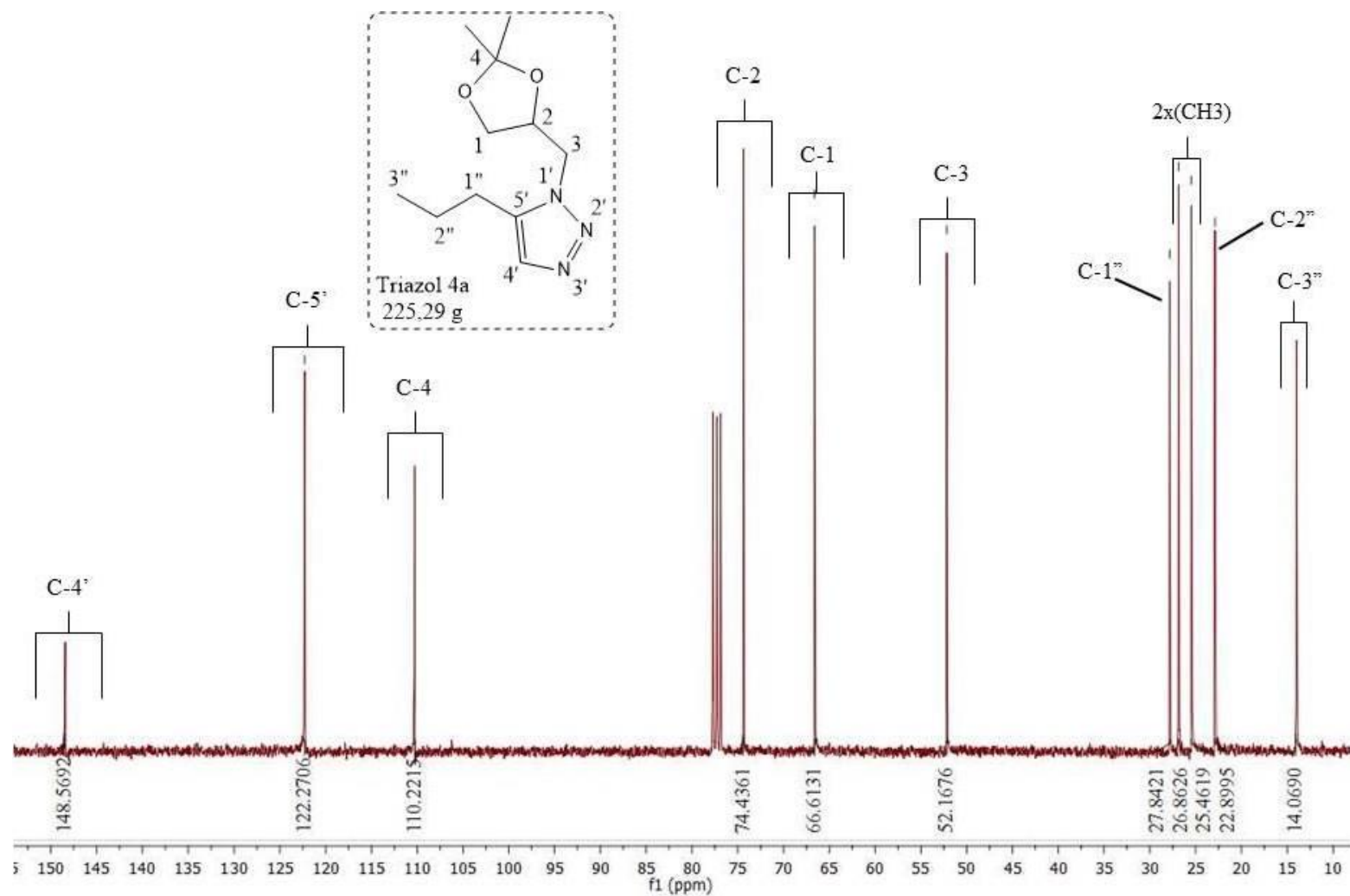


Figura 2 - Espectro de RMN ^{13}C do triazol 4a.

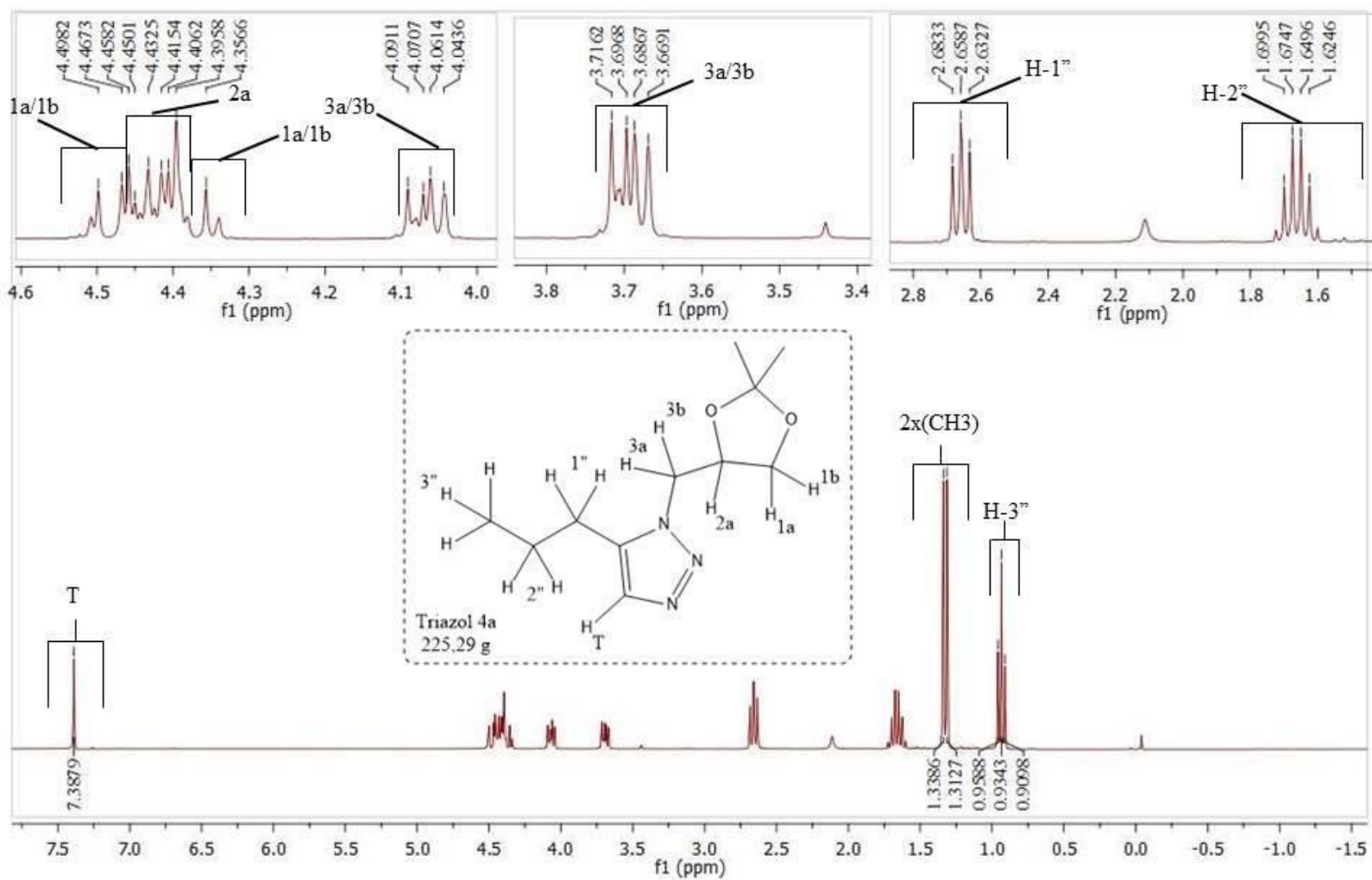


Figura 3 - Espectro de RMN ^1H do triazol **4a**.

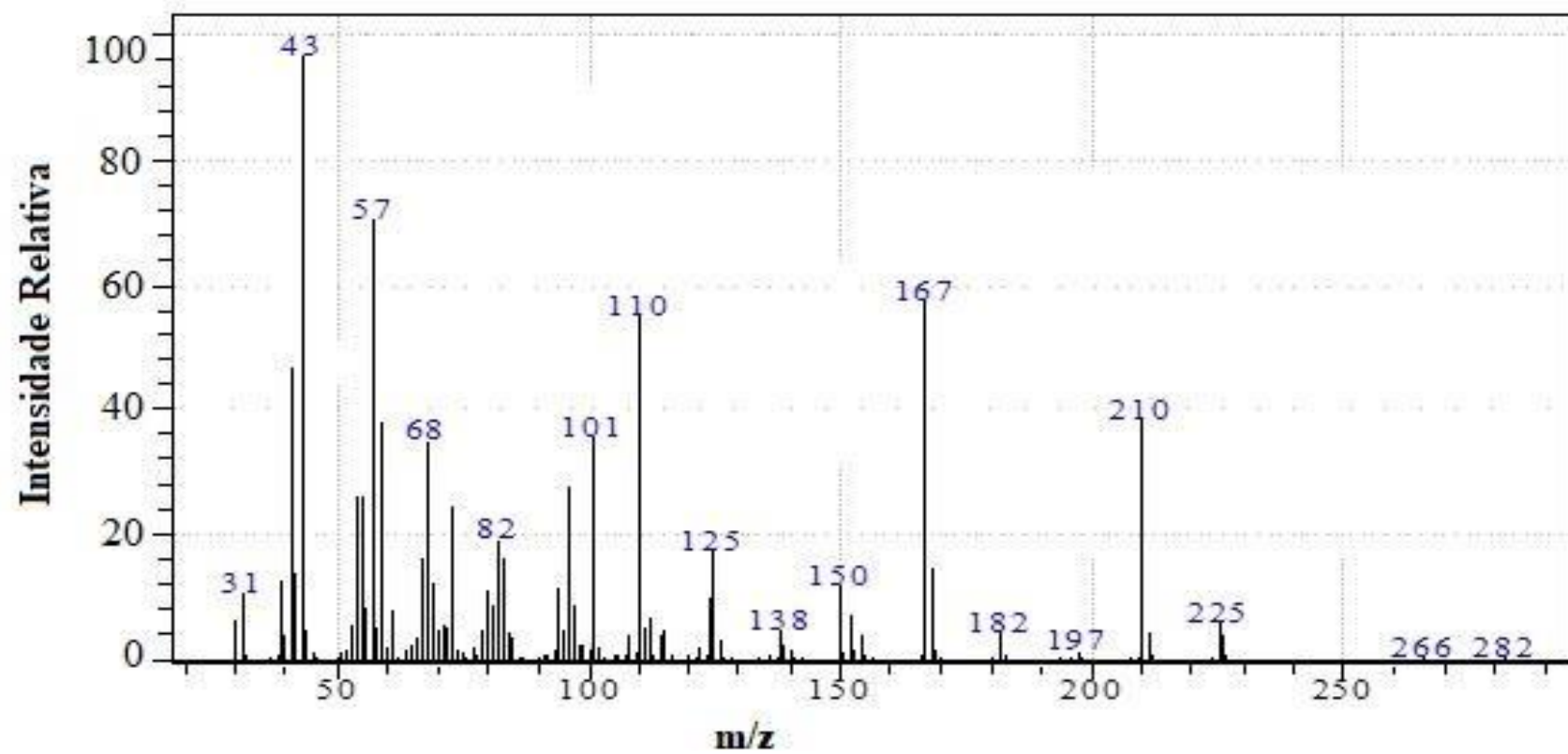


Figura 4 - Espectro de massas do triazol 4a.

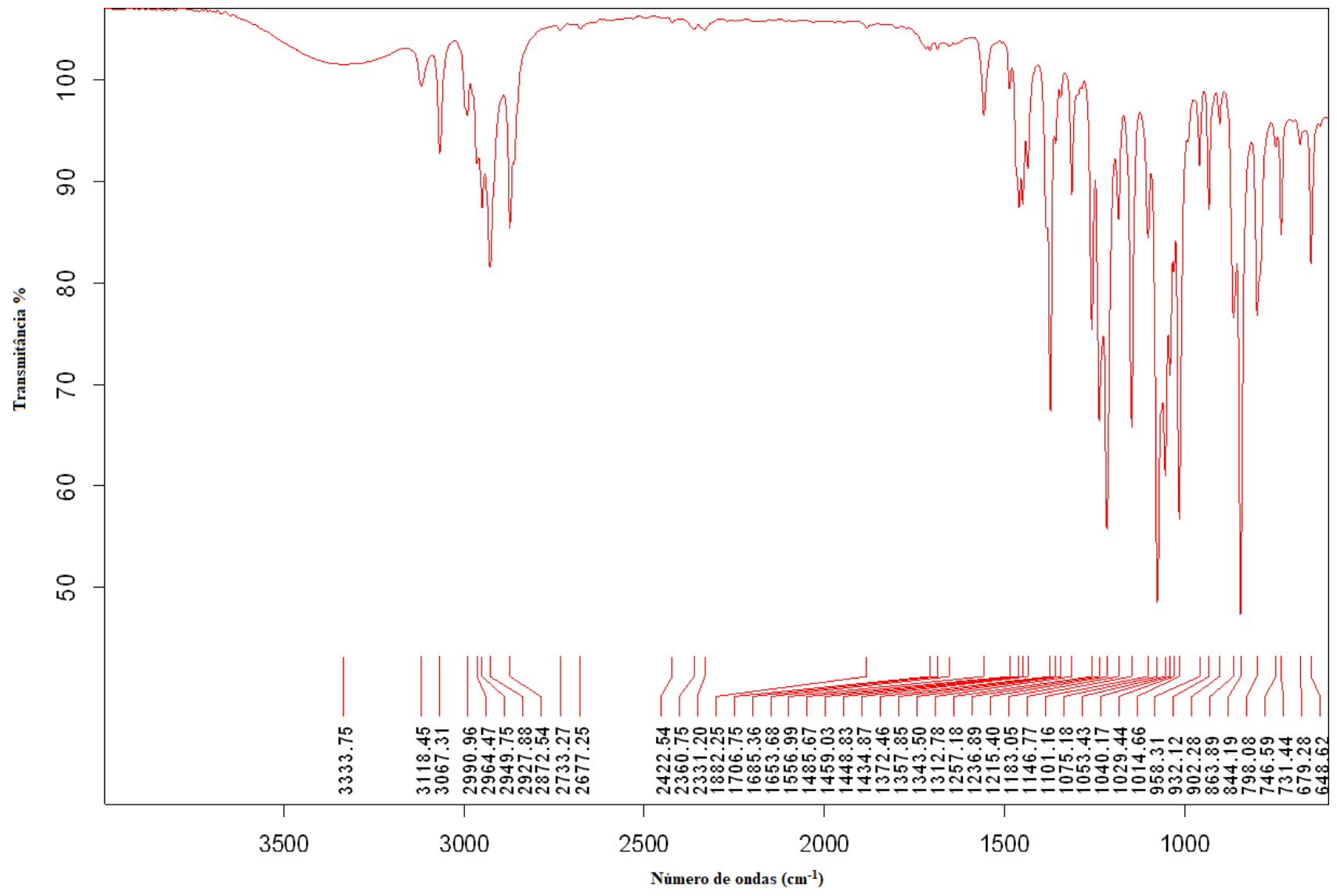


Figura 5 - Espectro no infravermelho do triazol **4b**.

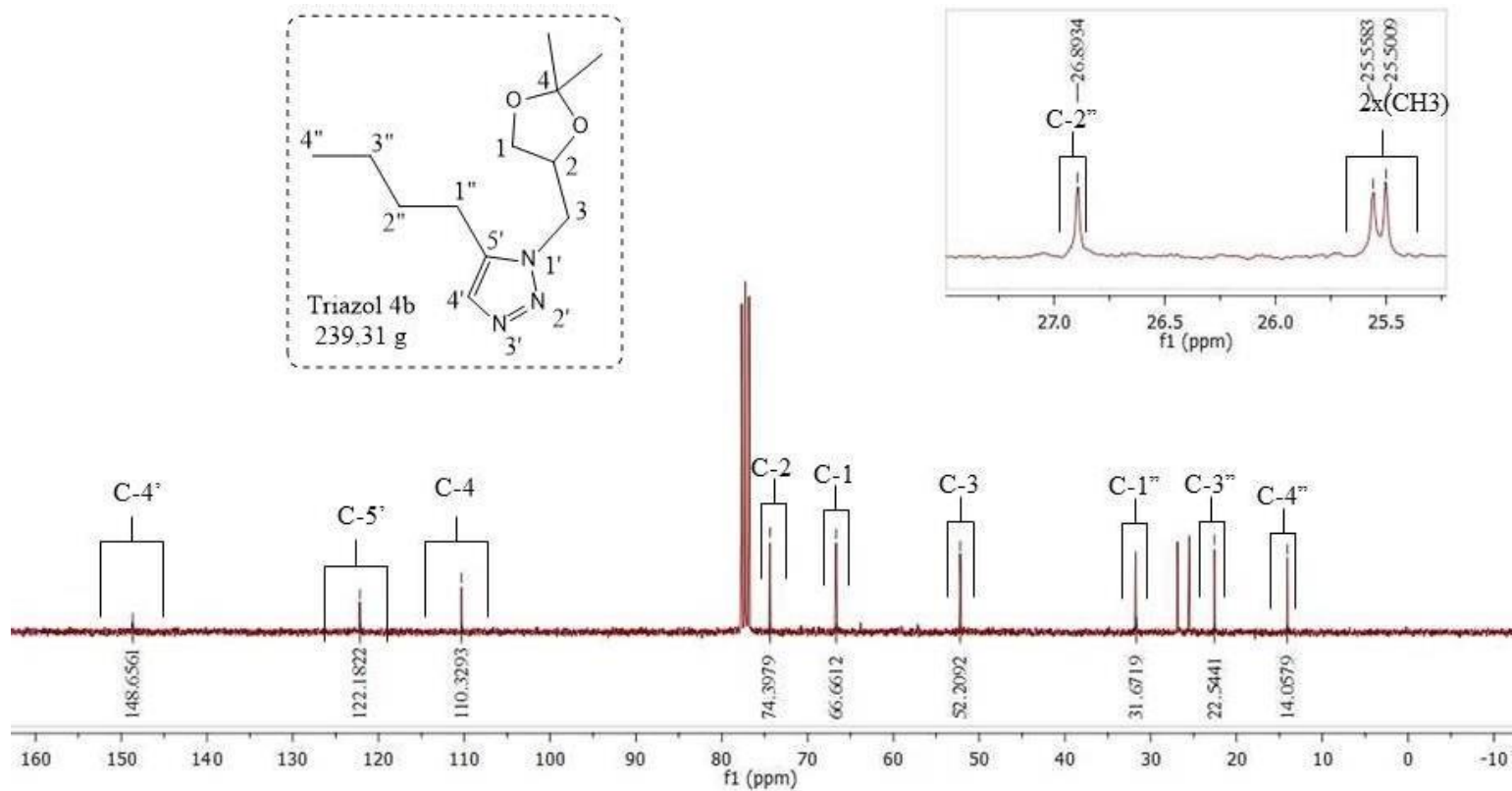


Figura 6 - Espectro de RMN ^{13}C do triazol **4b**.

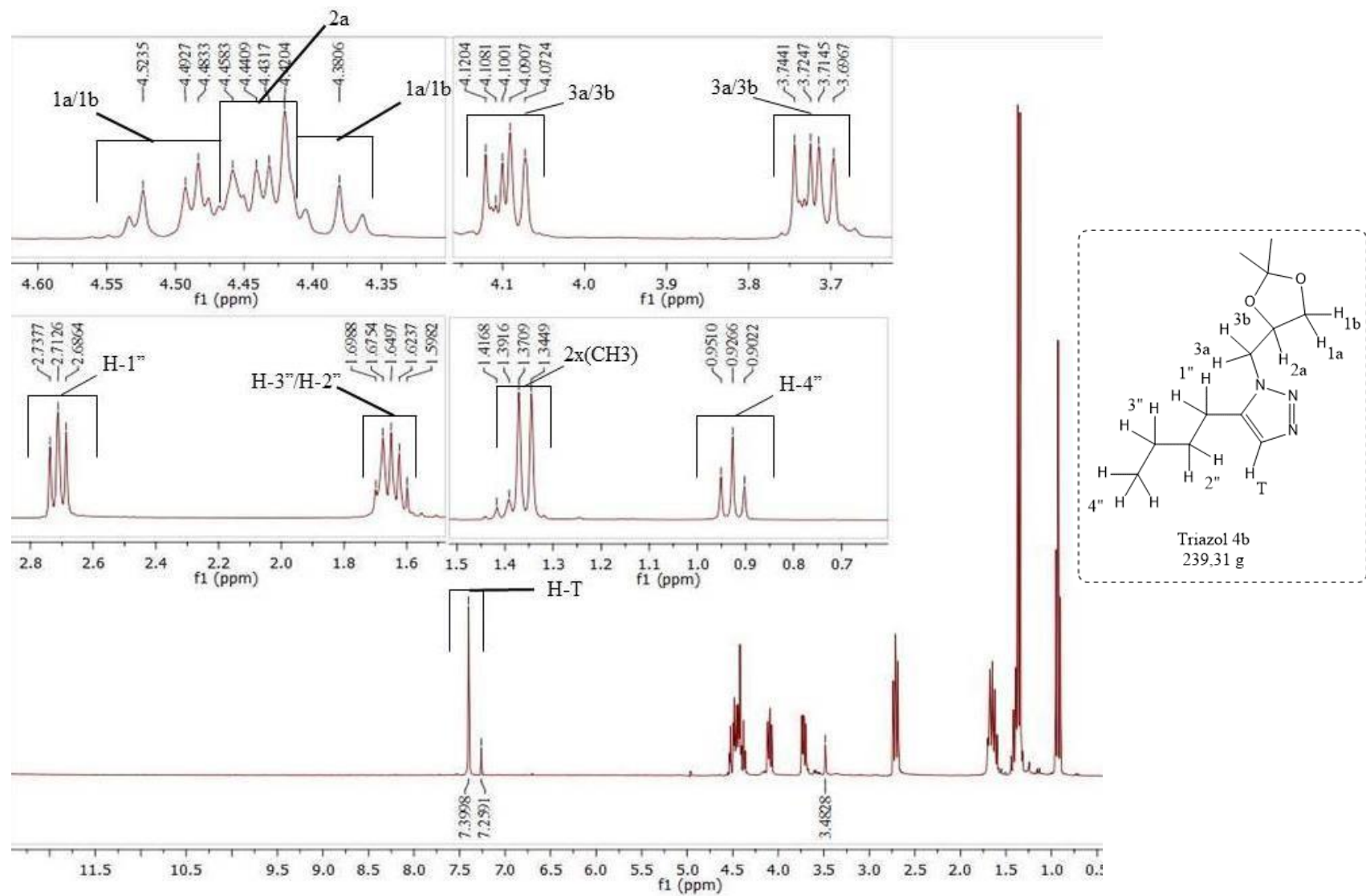


Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do triazol 4b.

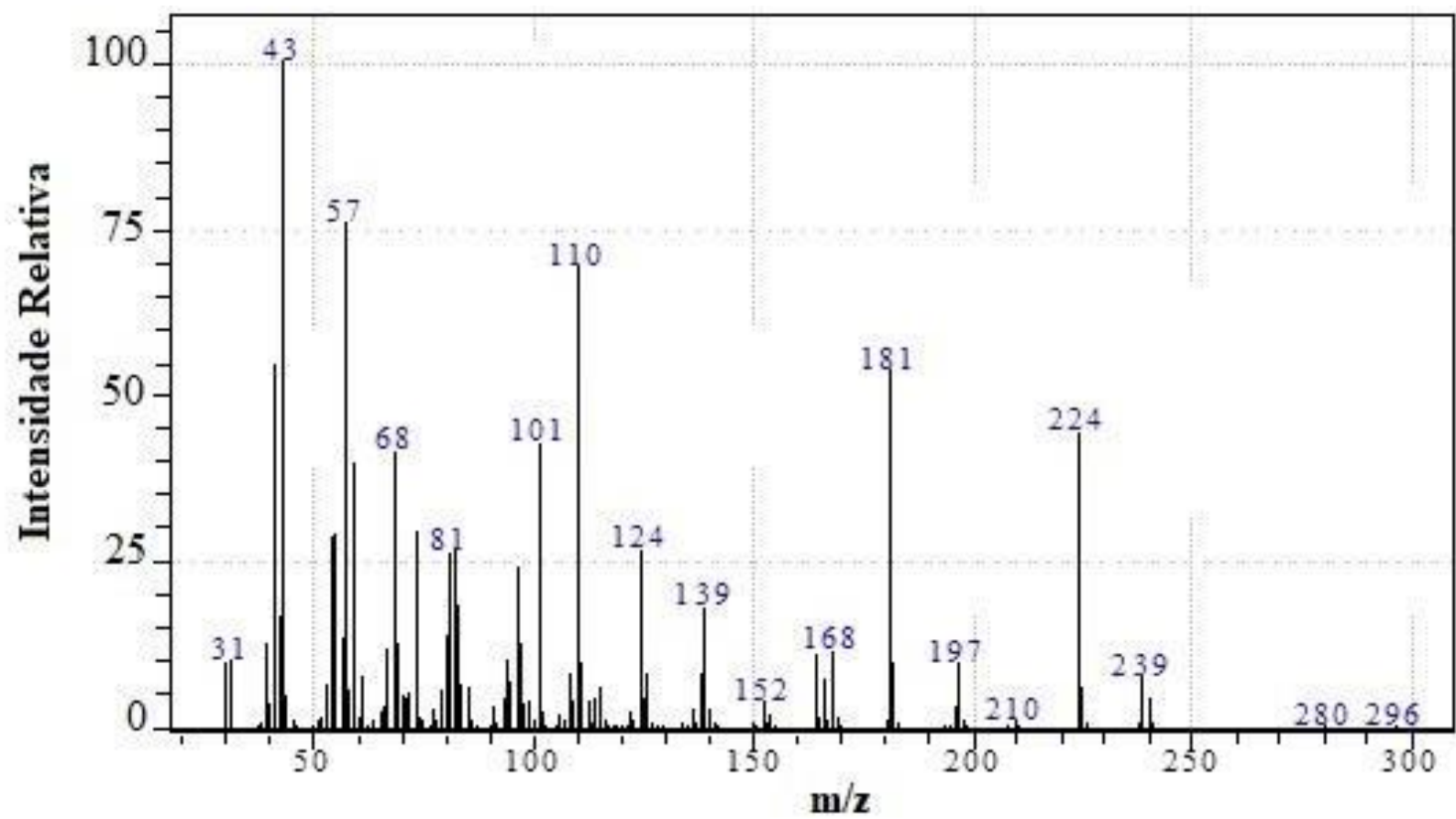


Figura 8 - Espectro de massas do triazol 4b.

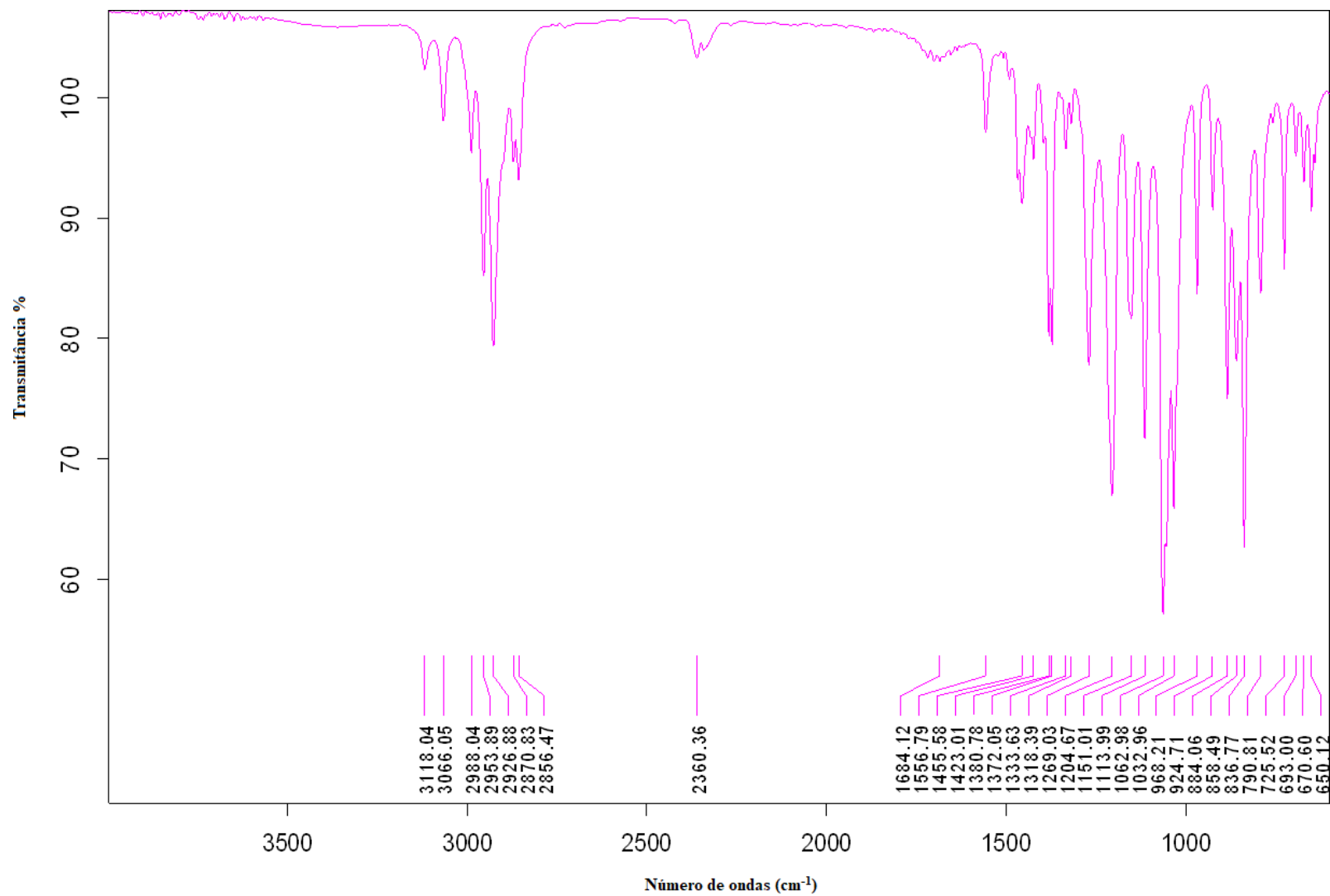


Figura 9 - Espectro no infravermelho do triazol 4c.

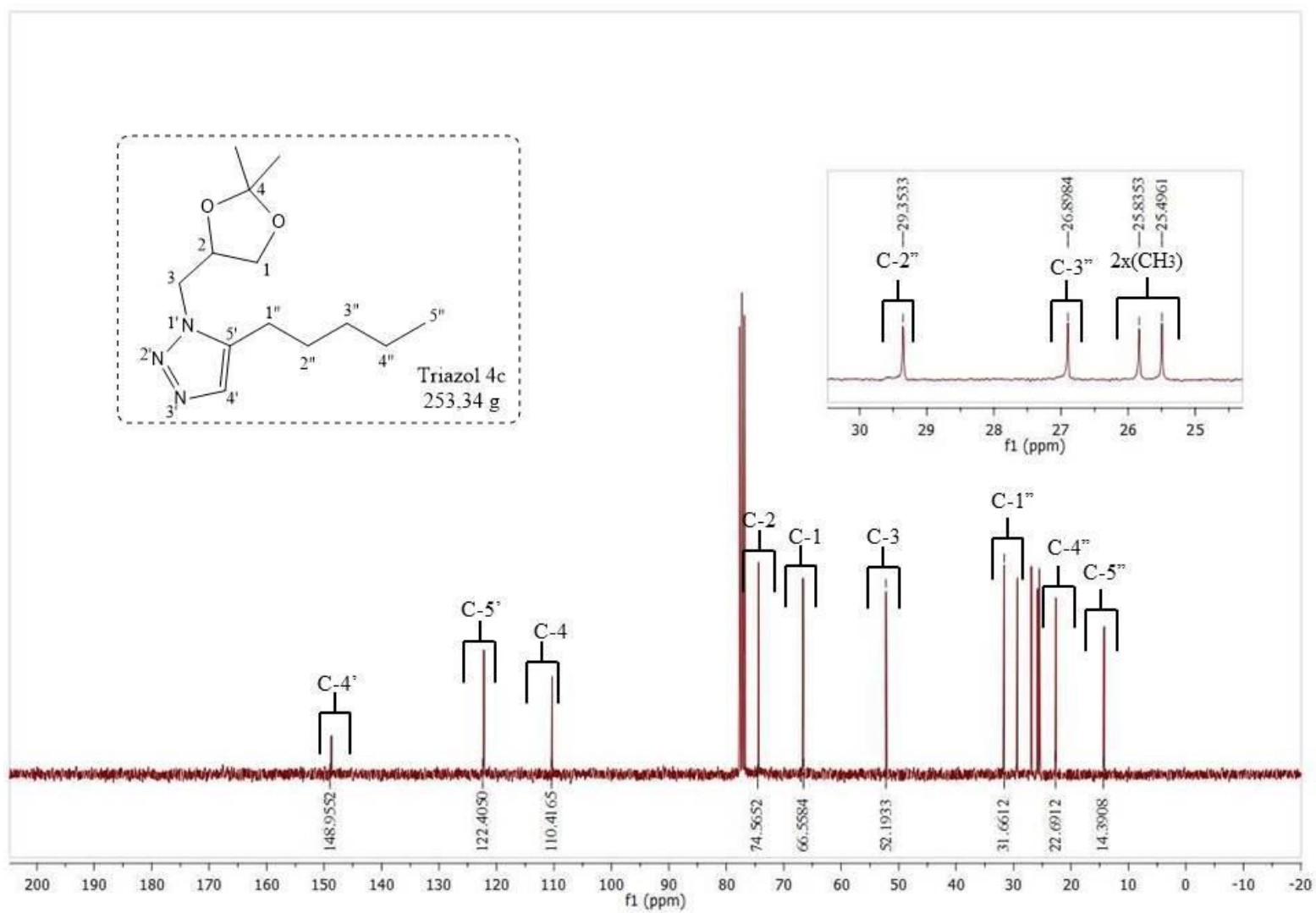


Figura 10 - Espectro de RMN ^{13}C do triazol 4c.

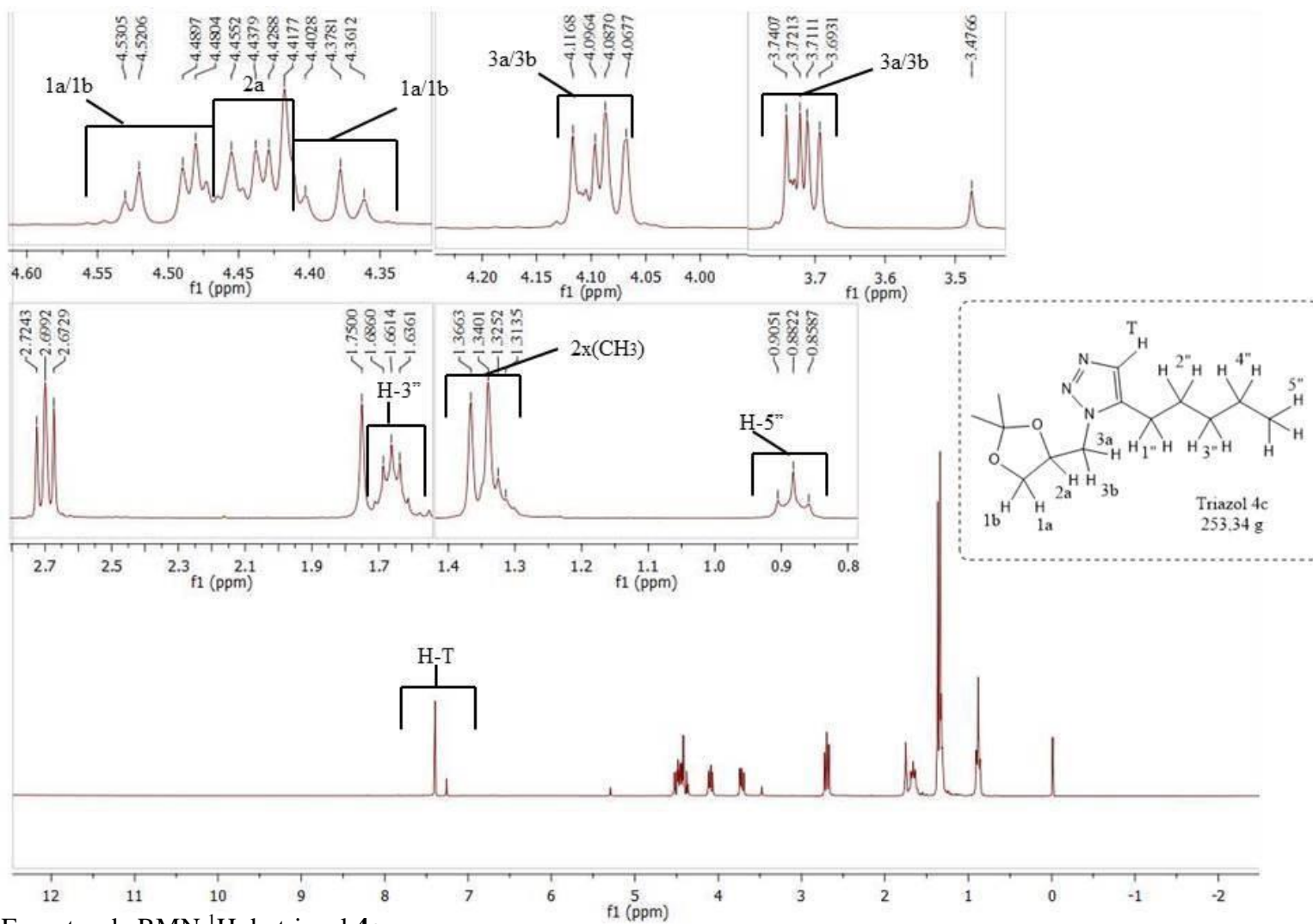


Figura 11 - Espectro de RMN ^1H do triazol 4c.

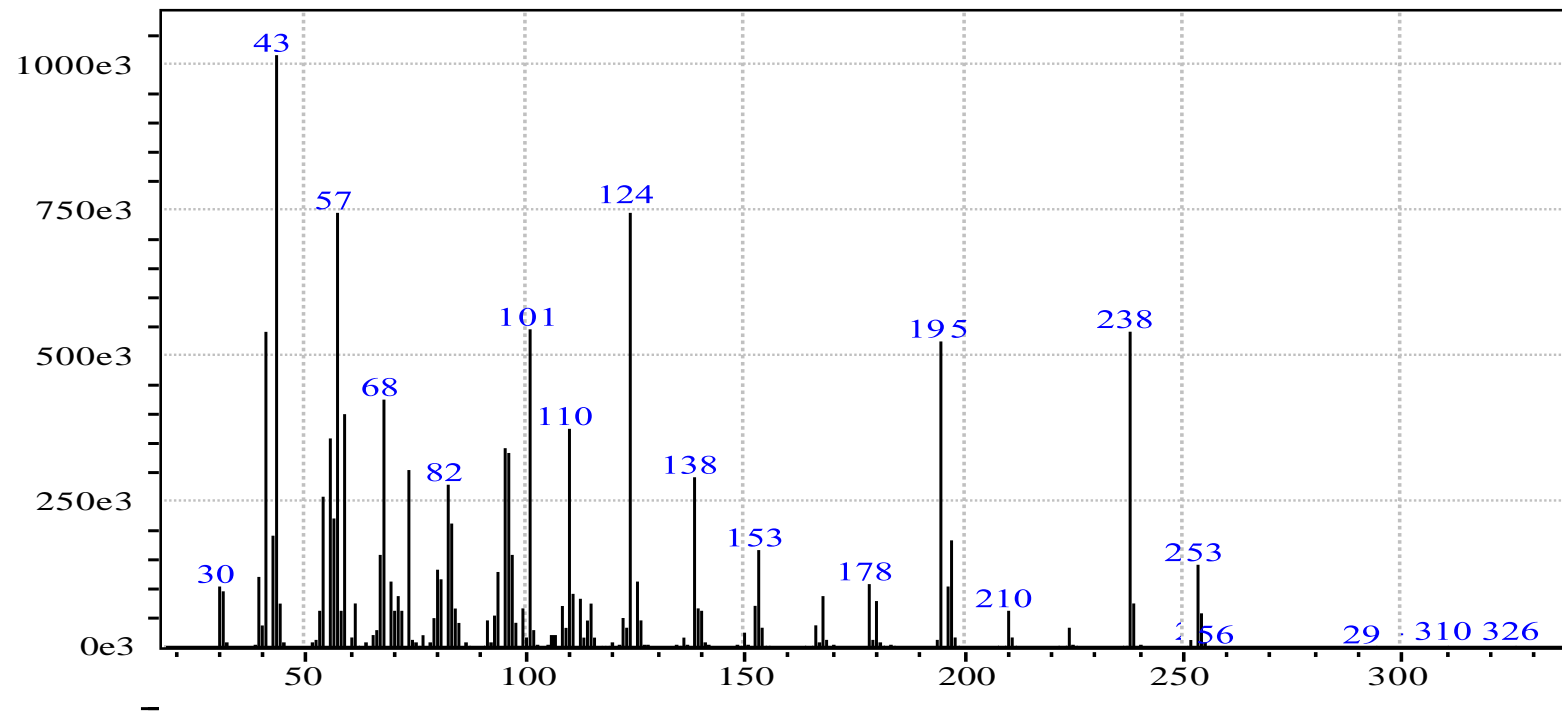


Figura 12 - Espectro de massas do triazol 4c.

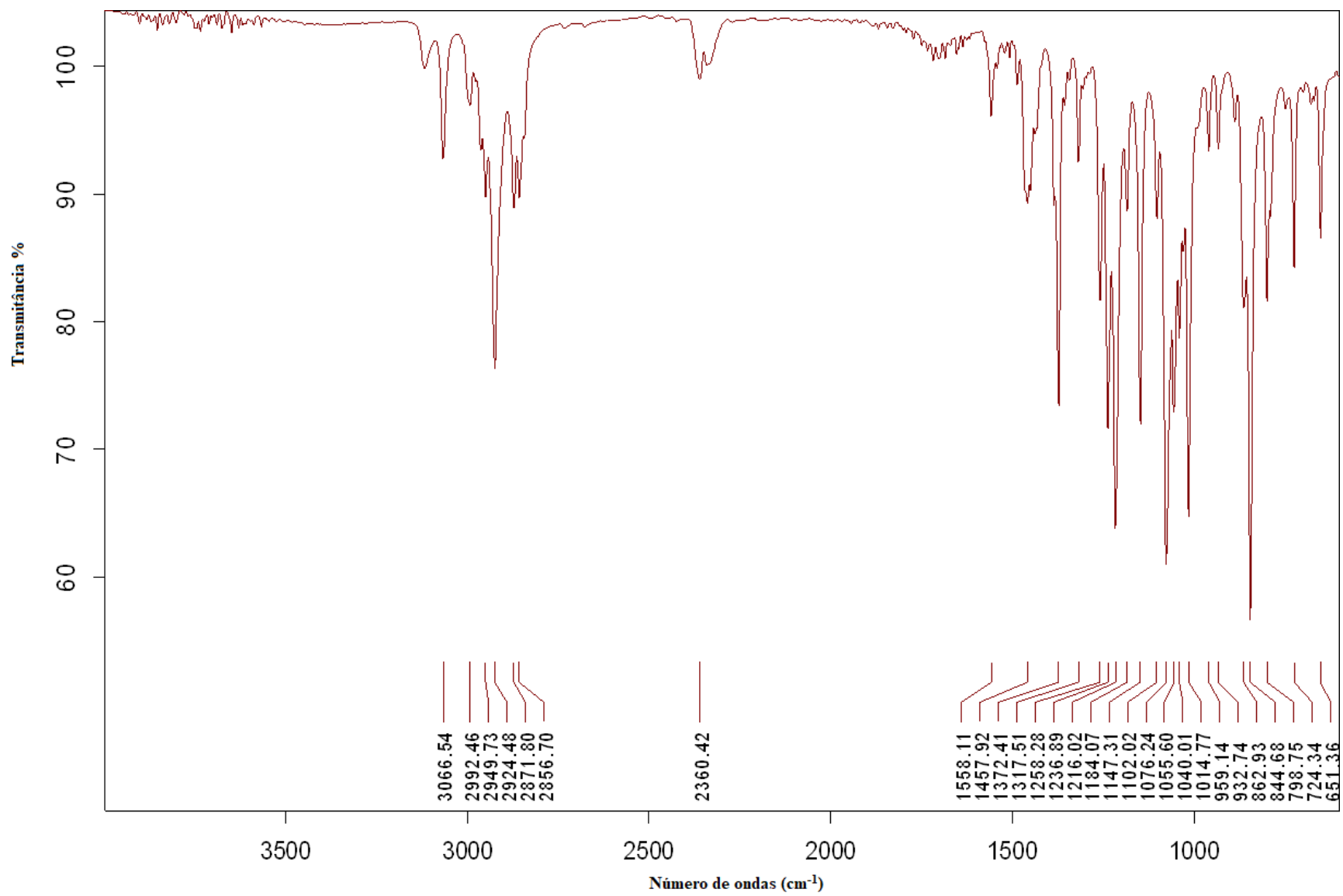


Figura 13 - Espectro no infravermelho triazol 4d.

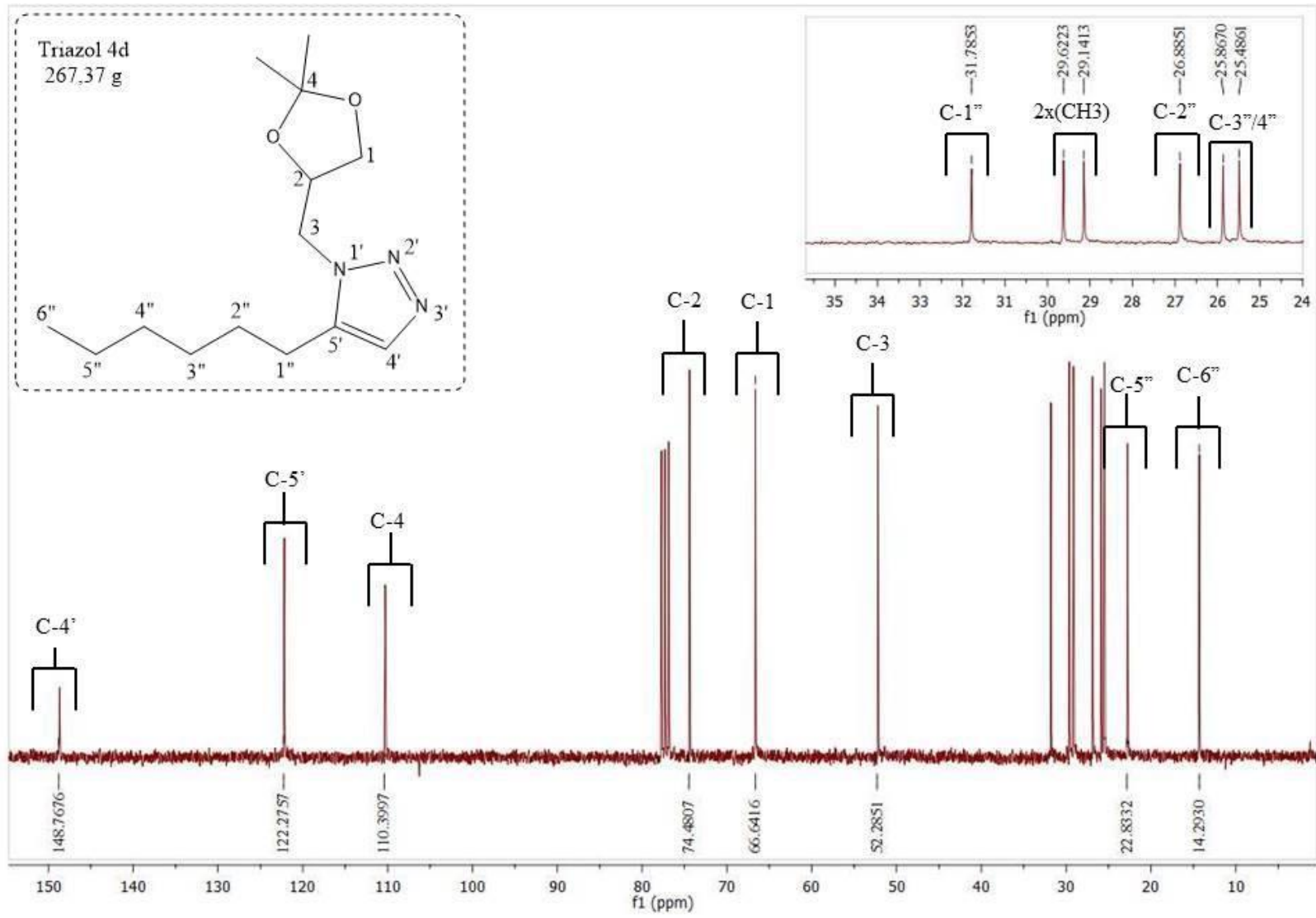


Figura 14 - Espectro de RMN ¹³C do triazol 4d.

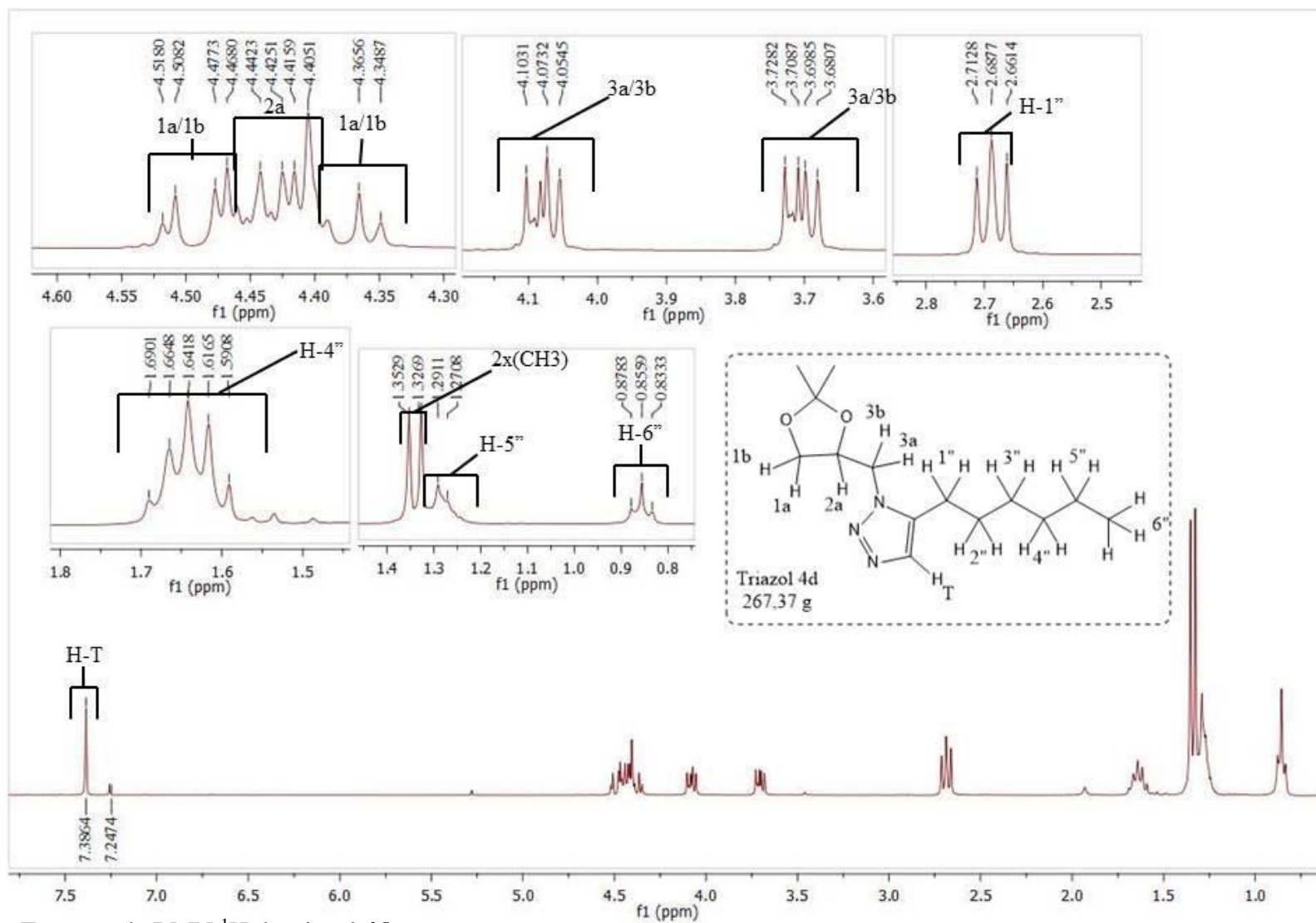


Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do triazol 4d.

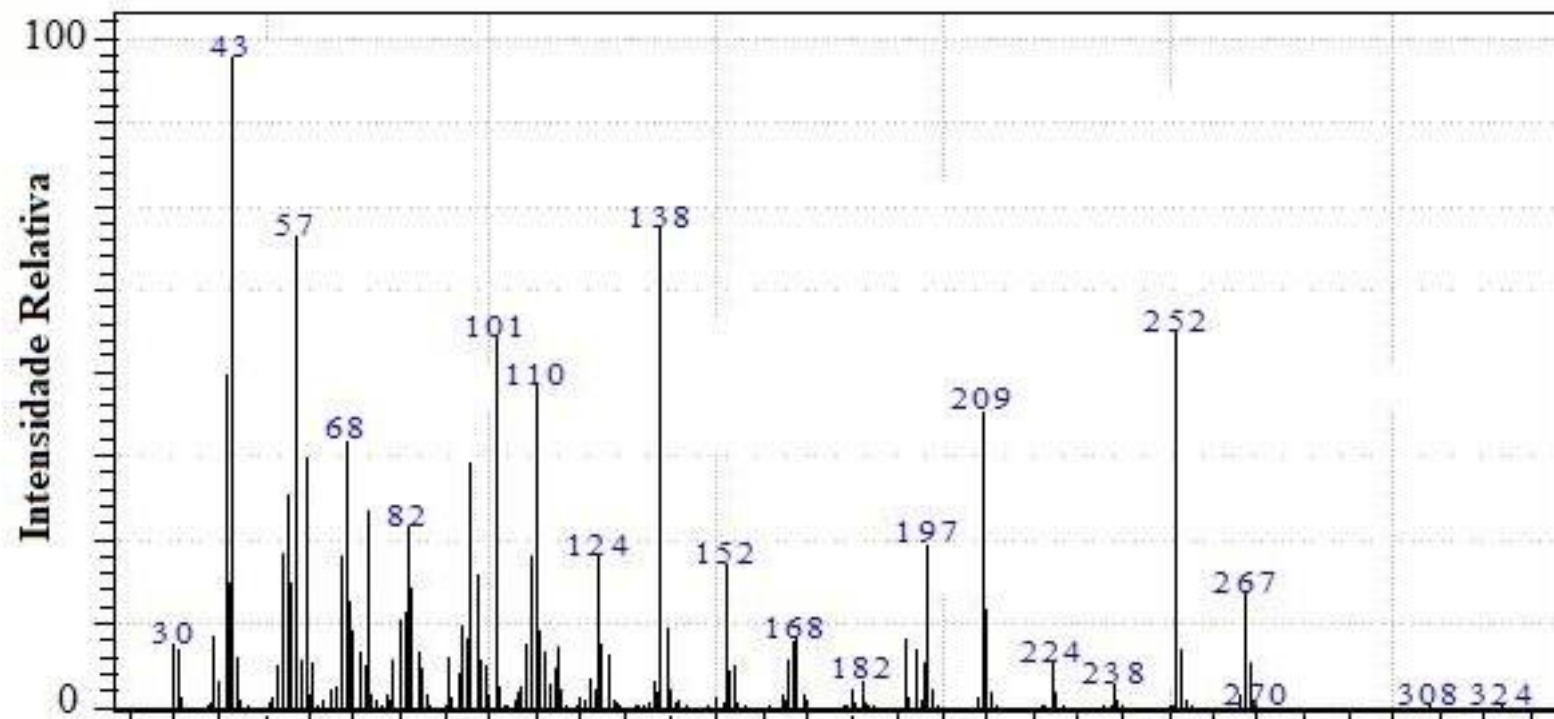


Figura 16 - Espectro de massas do triazol 4d.

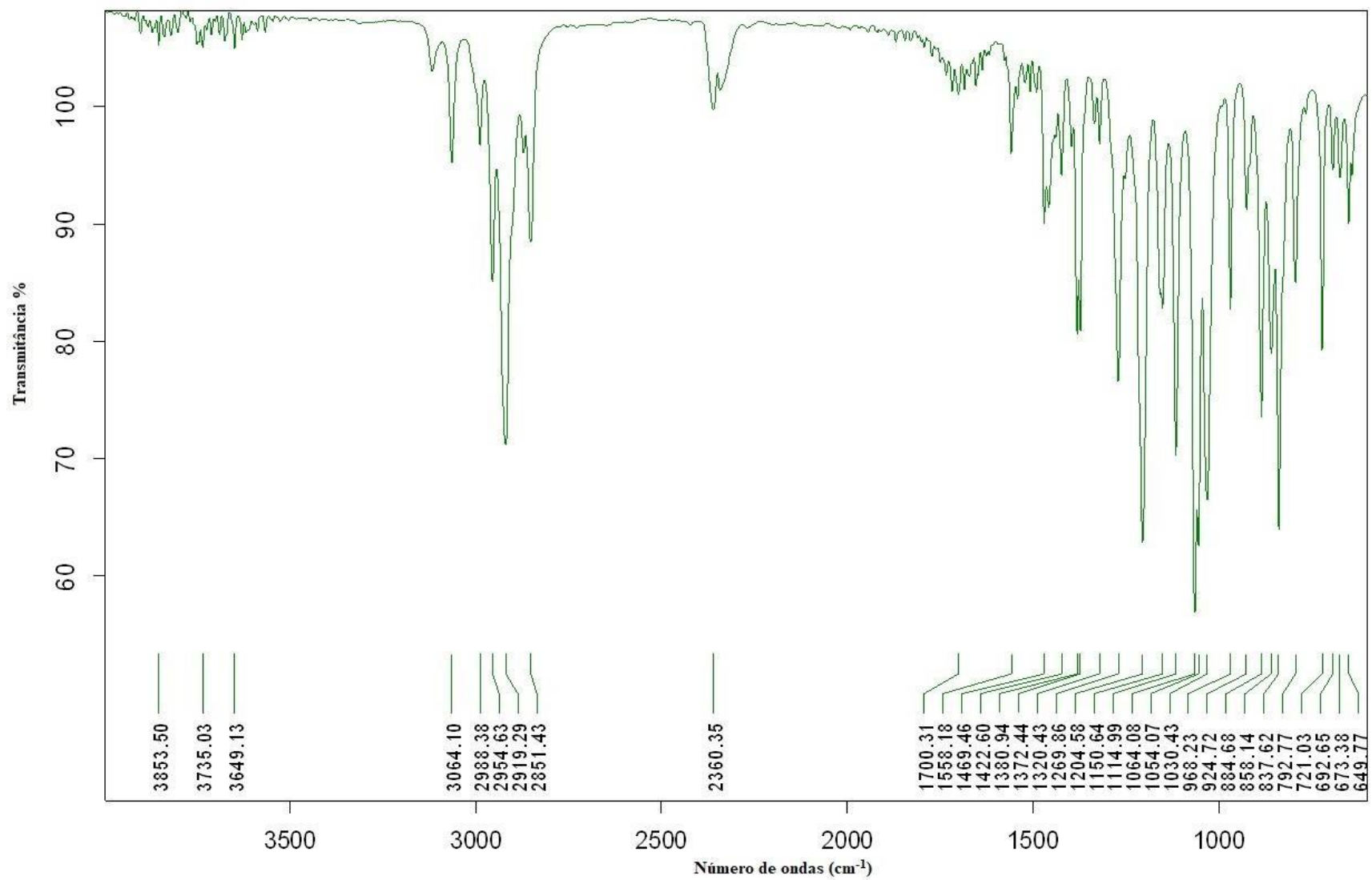


Figura 17 - Espectro no infravermelho do triazol **4f**.

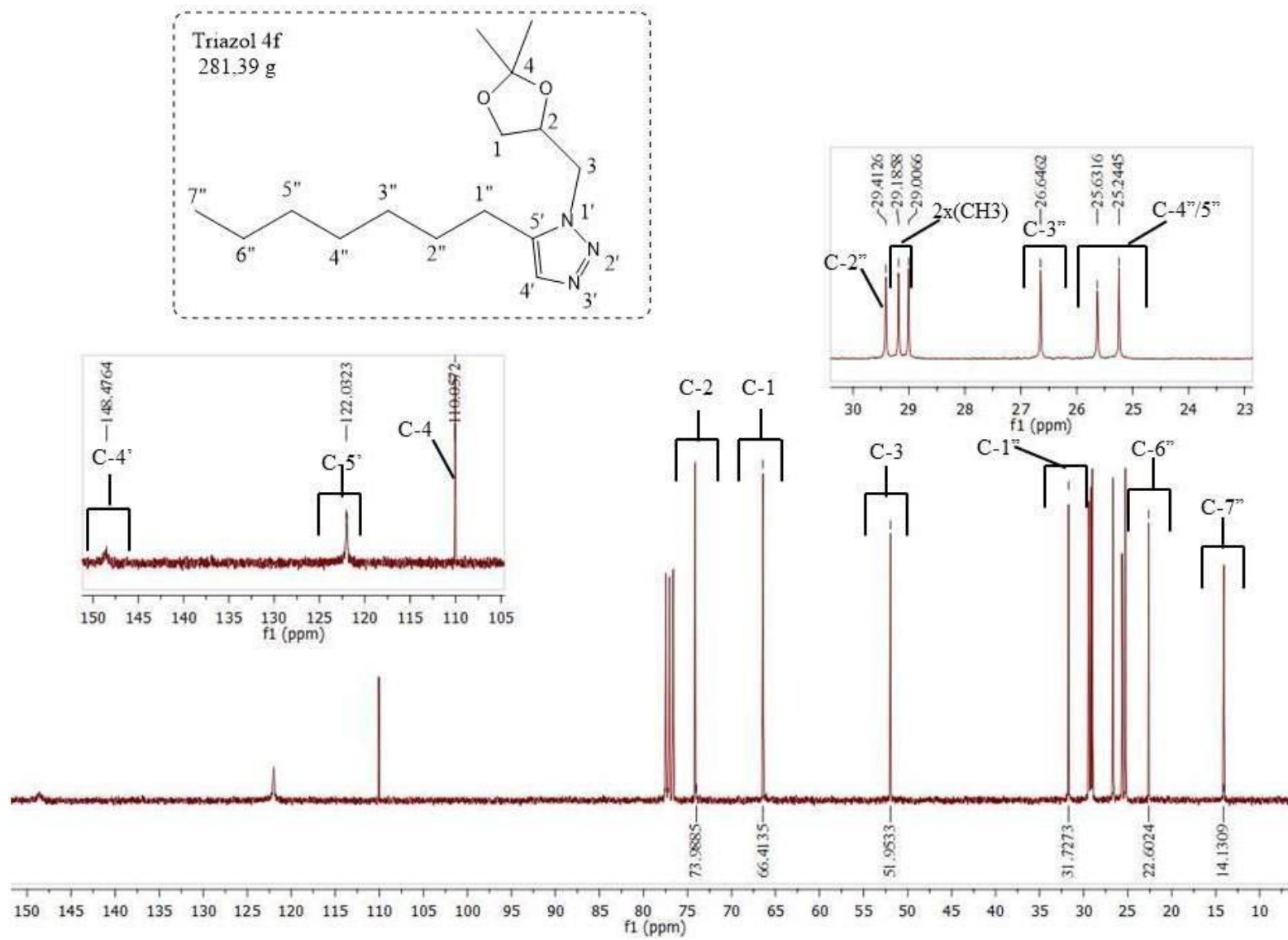


Figura 18 - Espectro de RMN ¹³C do triazol 4f.

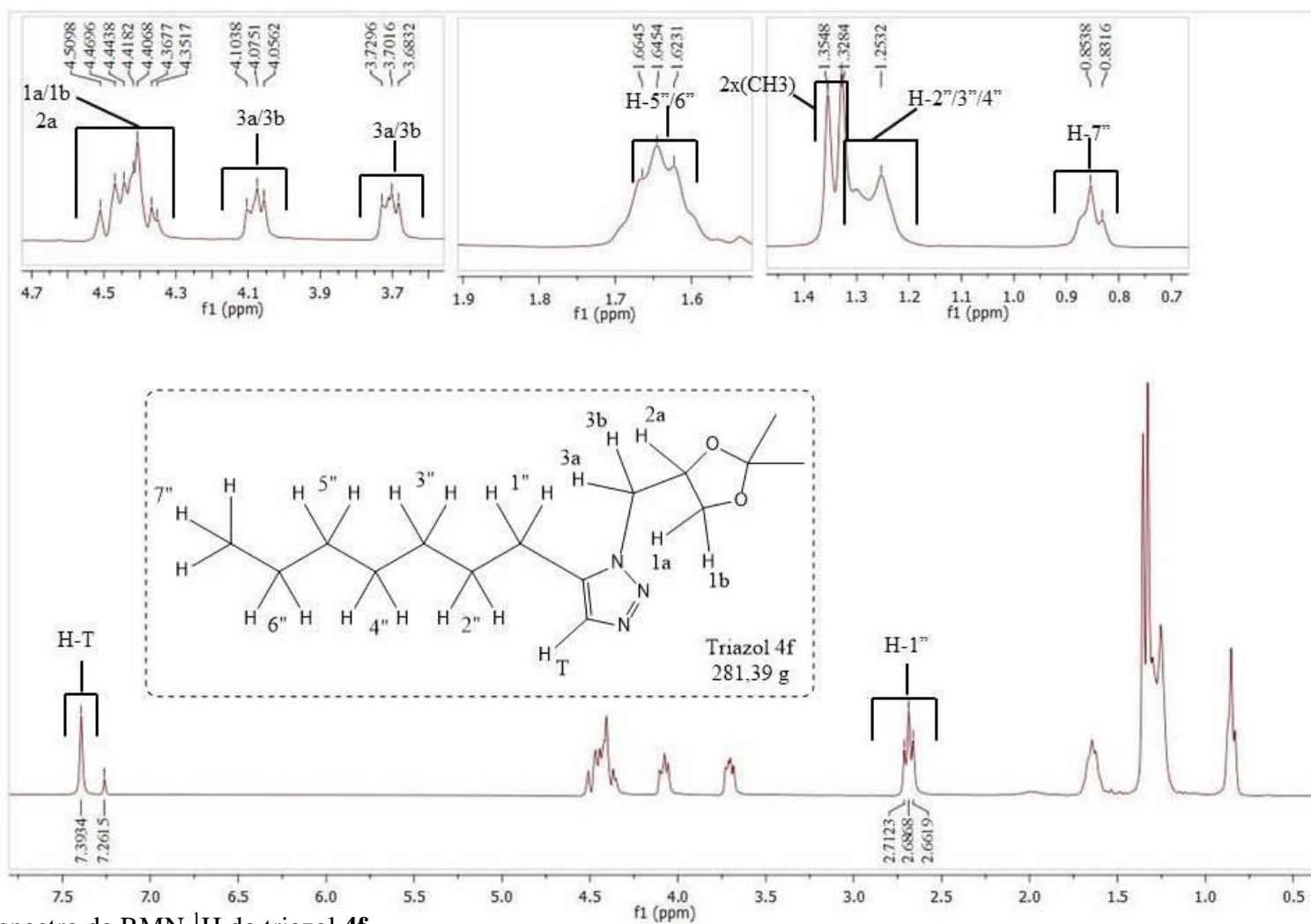


Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do triazol 4f.

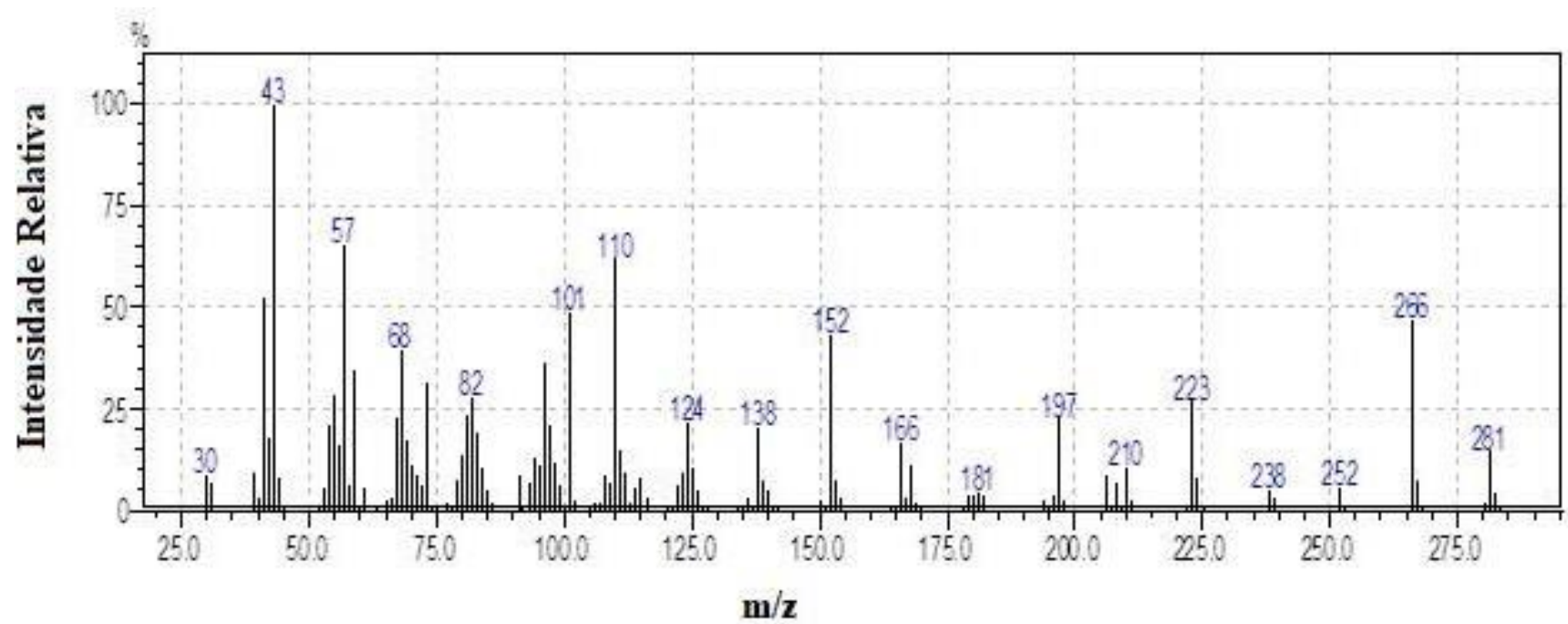


Figura 20 - Espectro de massas do triazol 4f.

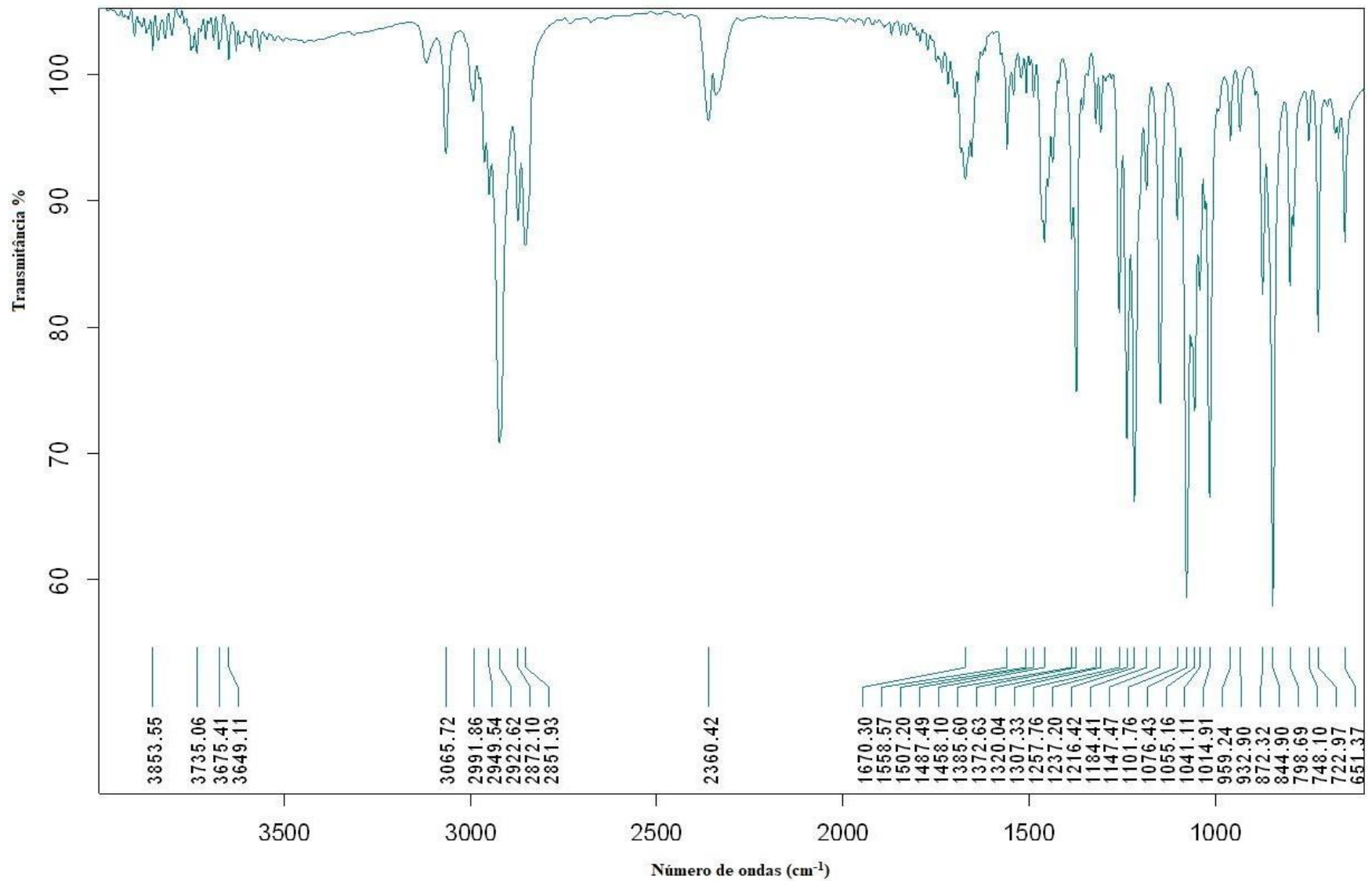


Figura 21 - Espectro no infravermelho do triazol **4g**.

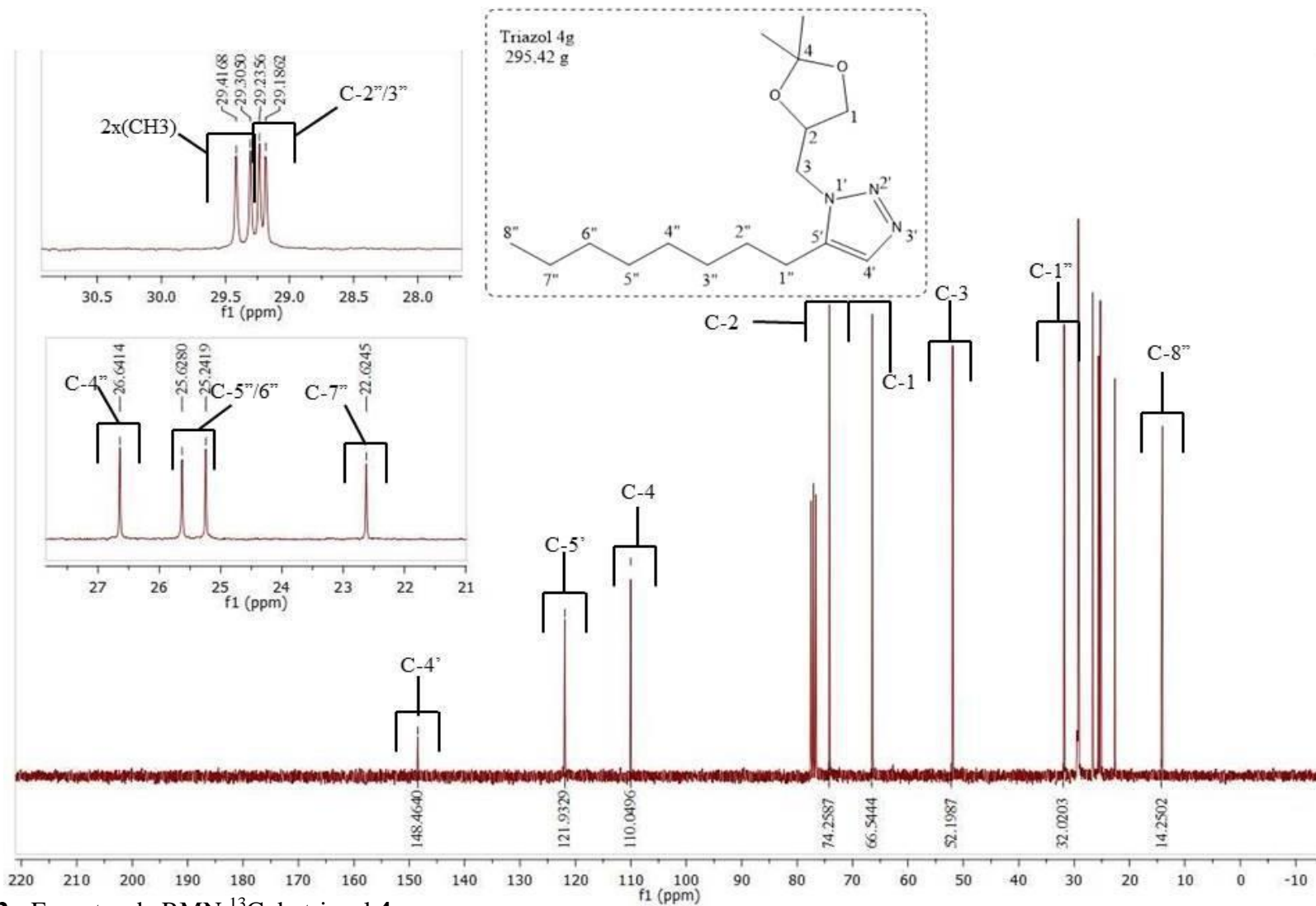


Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do triazol **4g**.

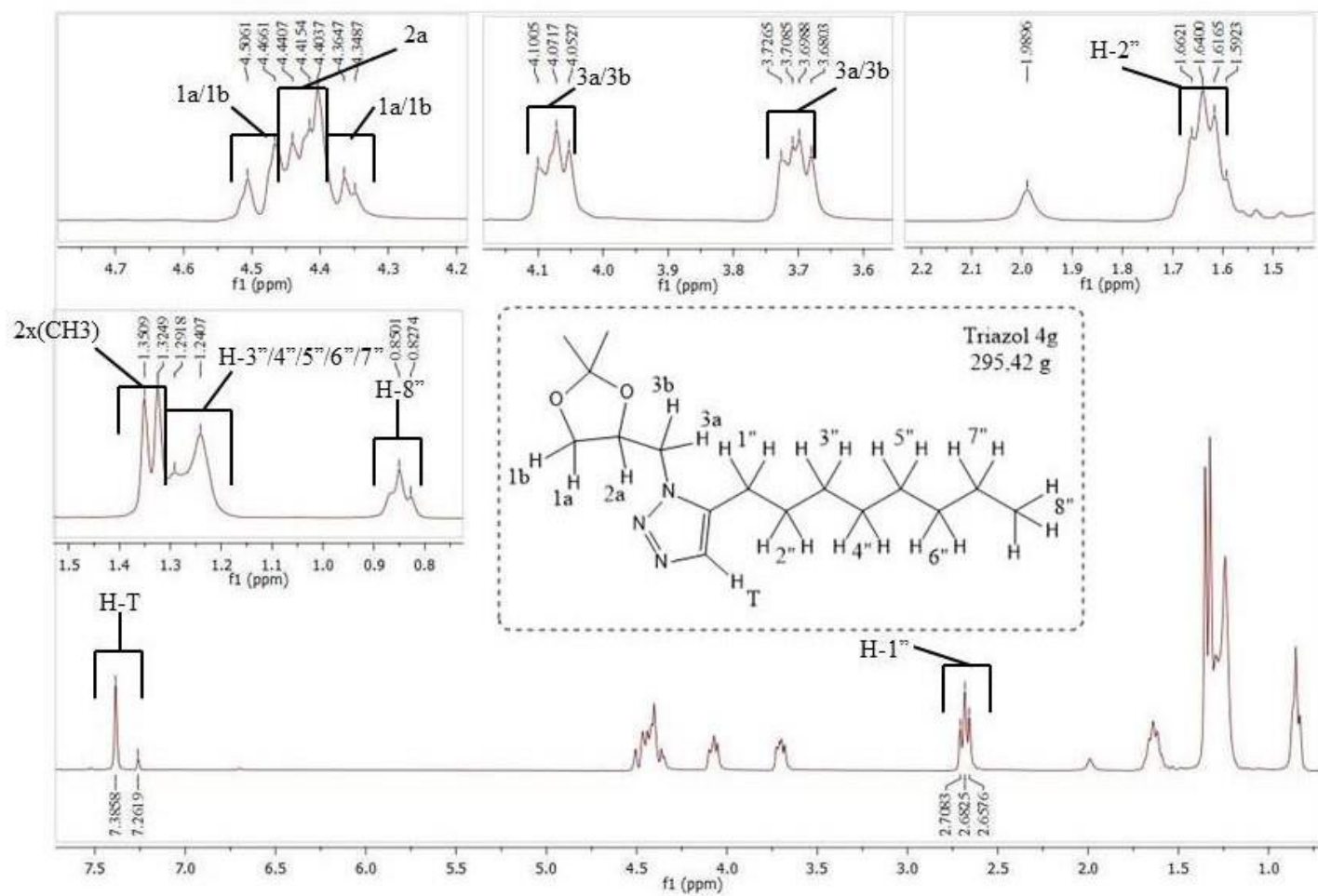


Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do triazol 4g.

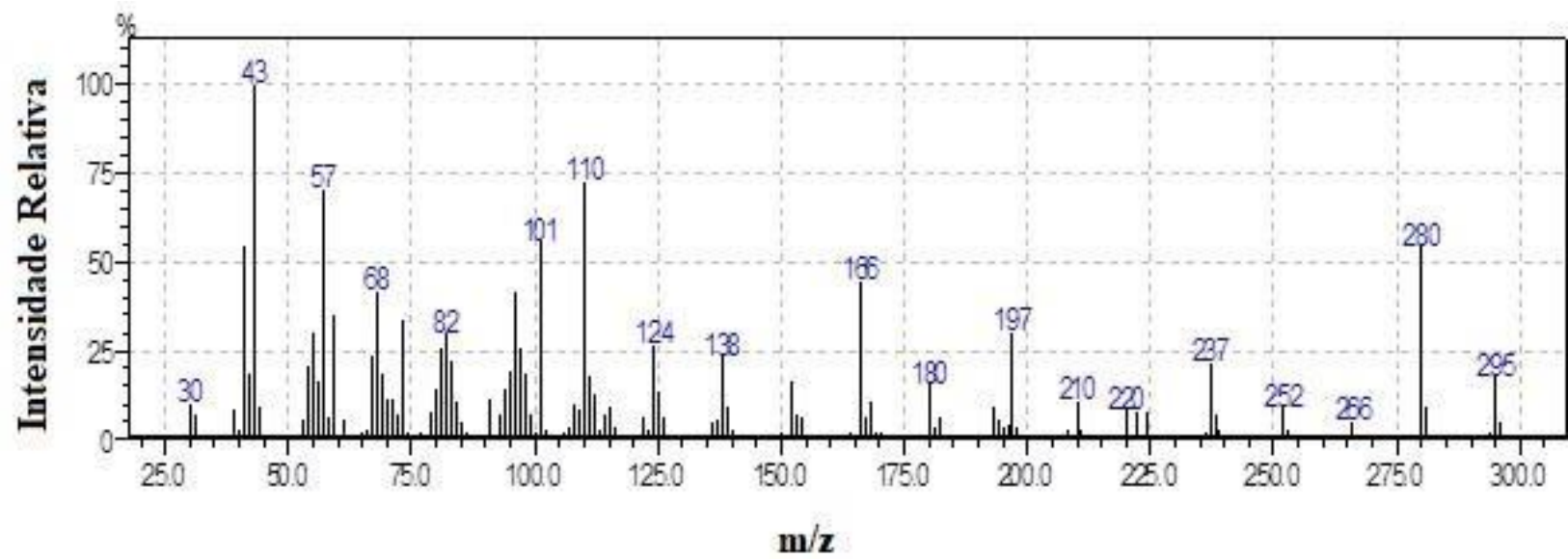


Figura 24 - Espectro de massas do triazol 4g.

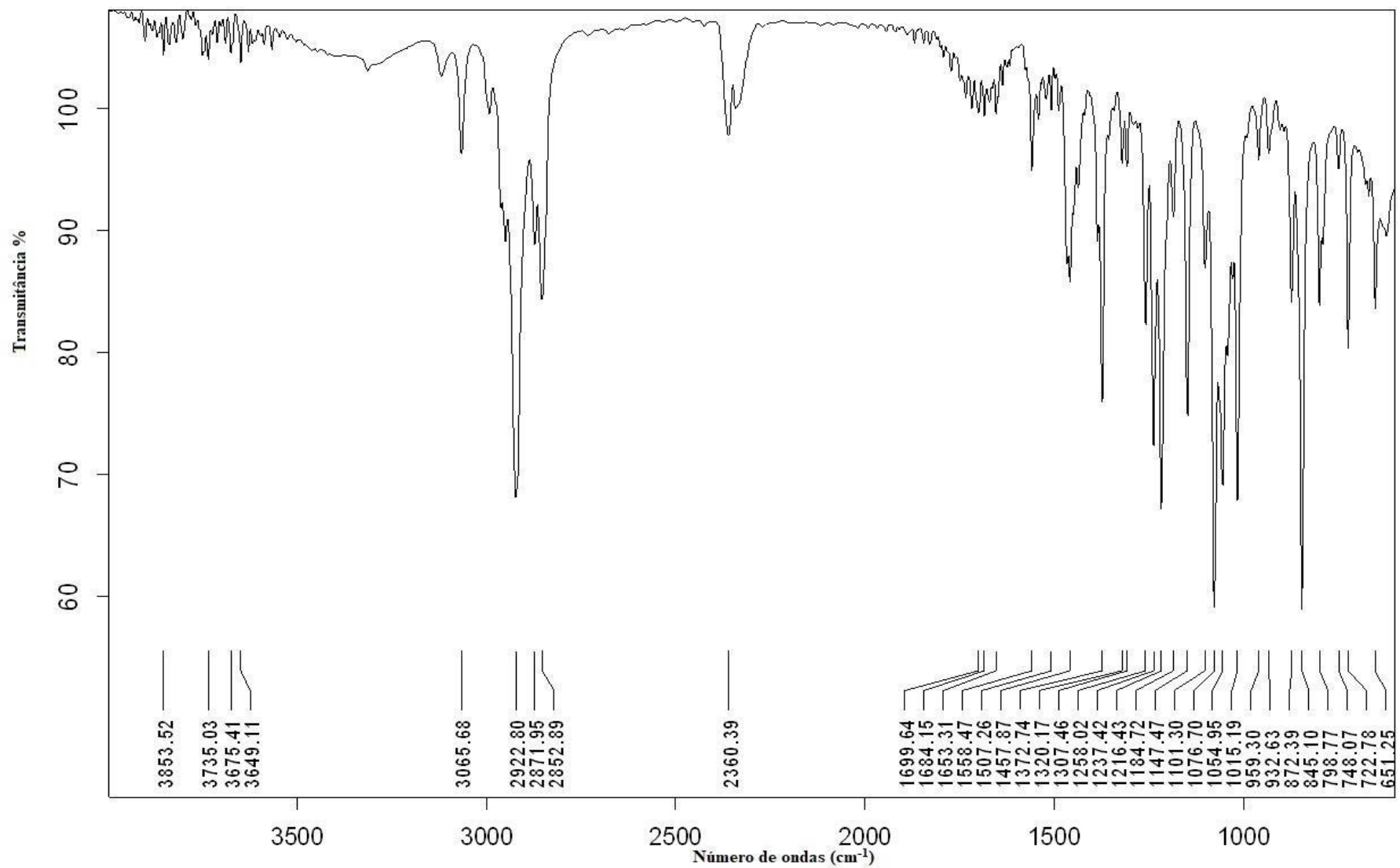


Figura 25 - Espectro no infravermelho do triazol **4h**.

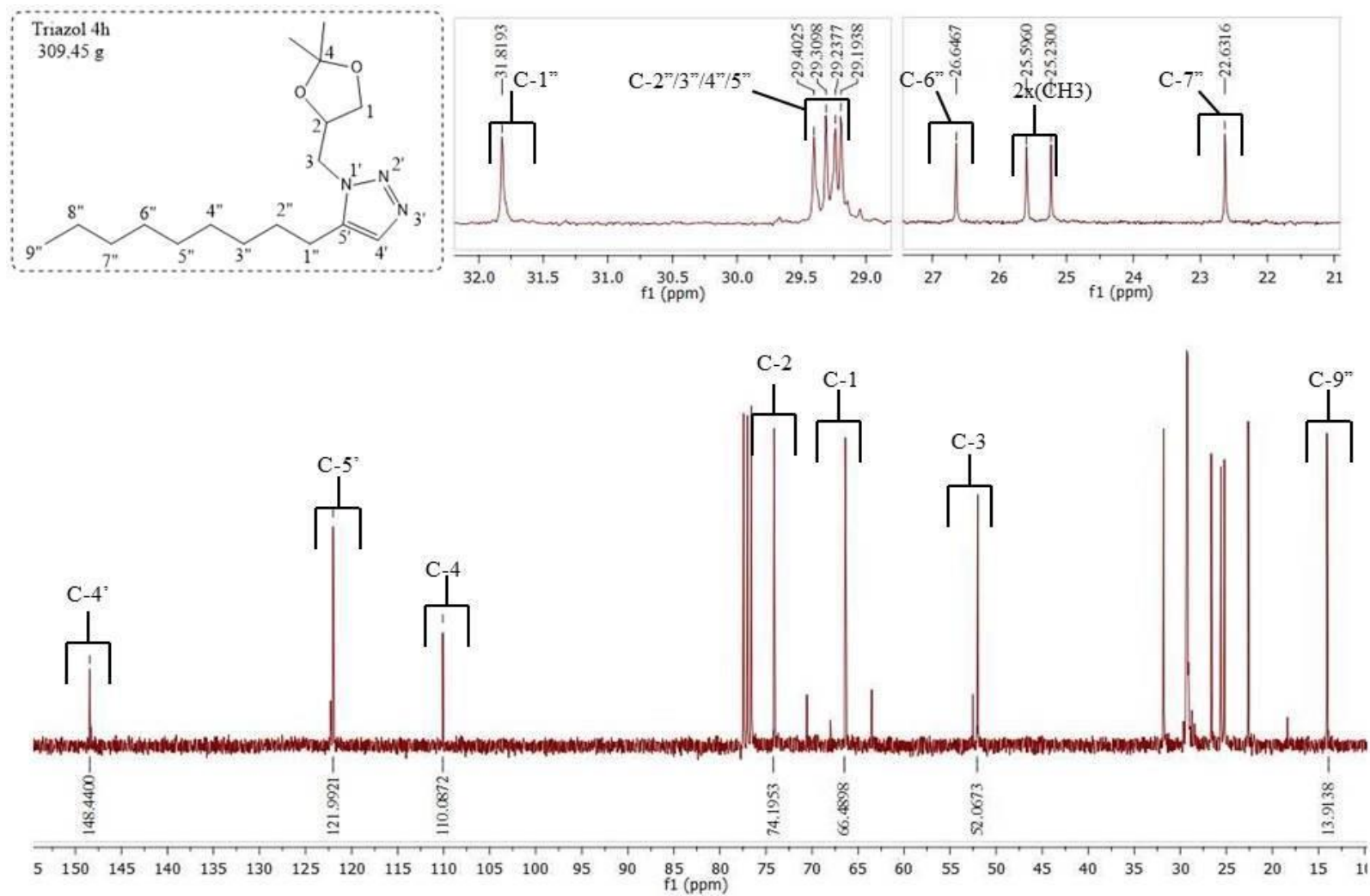


Figura 26 - Espectro de RMN ¹³C do triazol 4h.

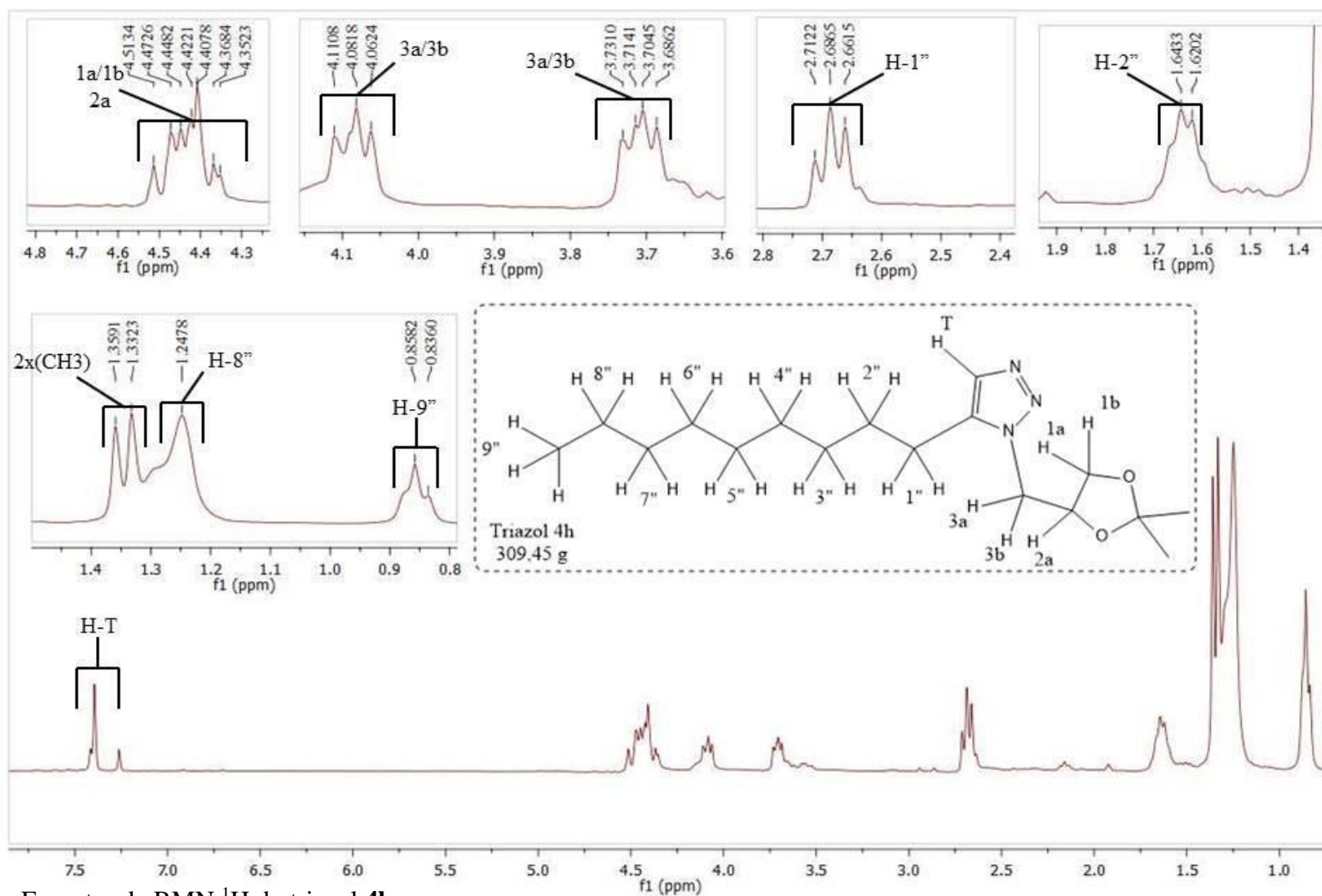


Figura 27 - Espectro de RMN ^1H do triazol 4h.

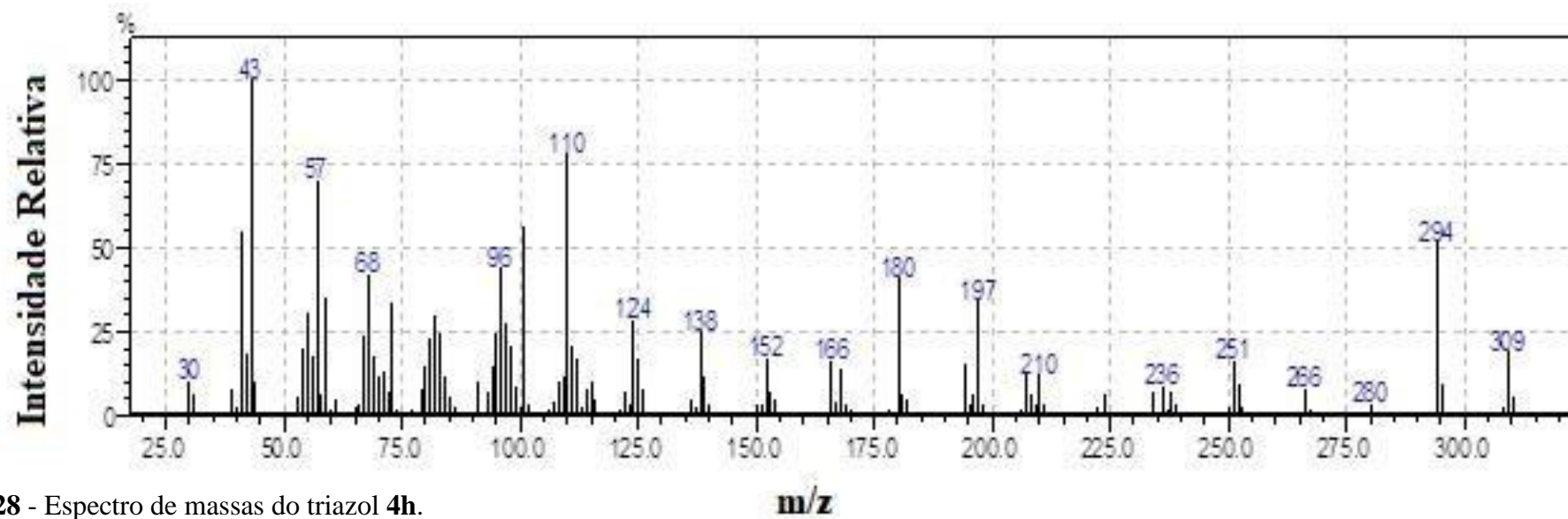


Figura 28 - Espectro de massas do triazol 4h.

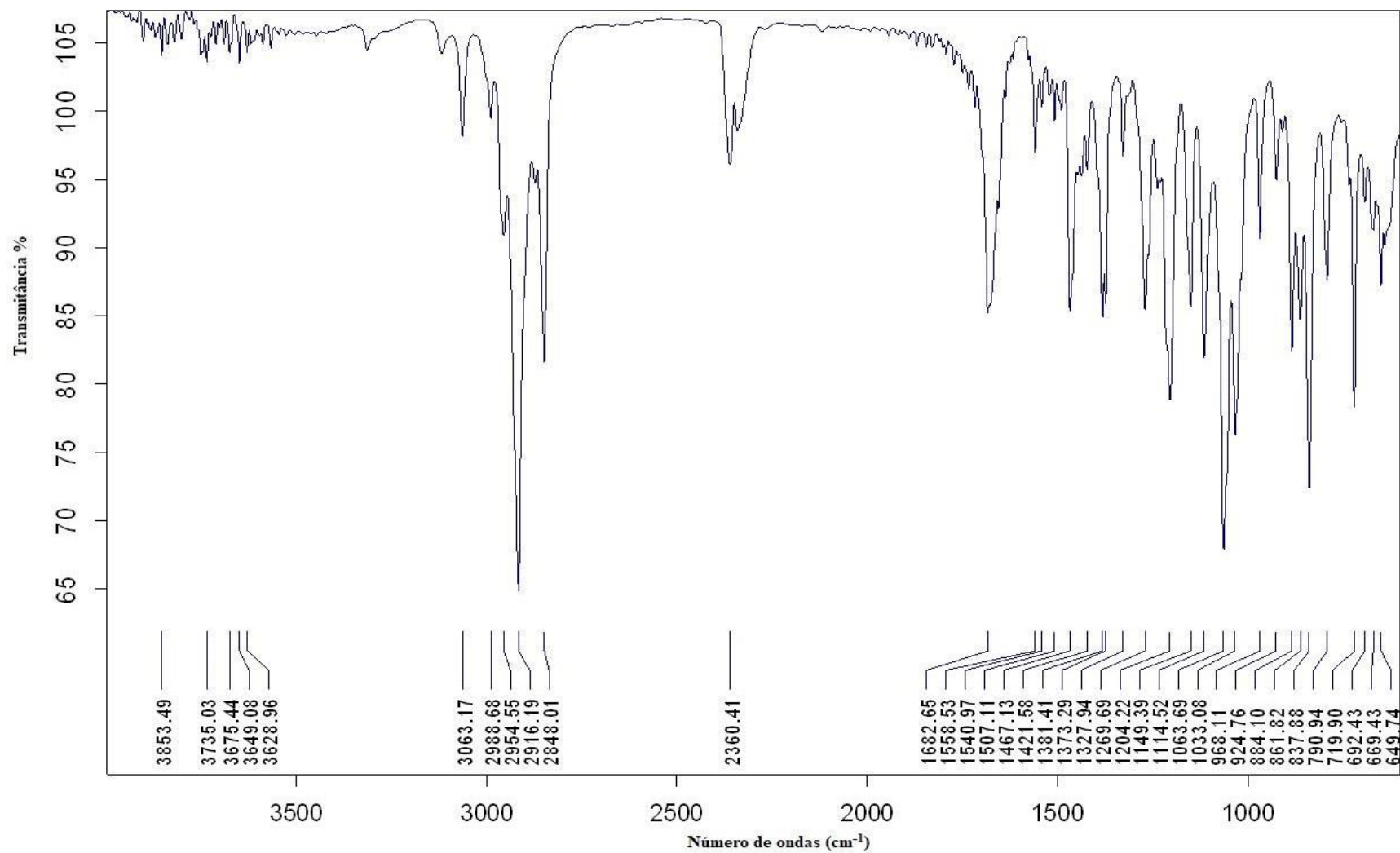


Figura 29 - Espectro no infravermelho do triazol 4i.

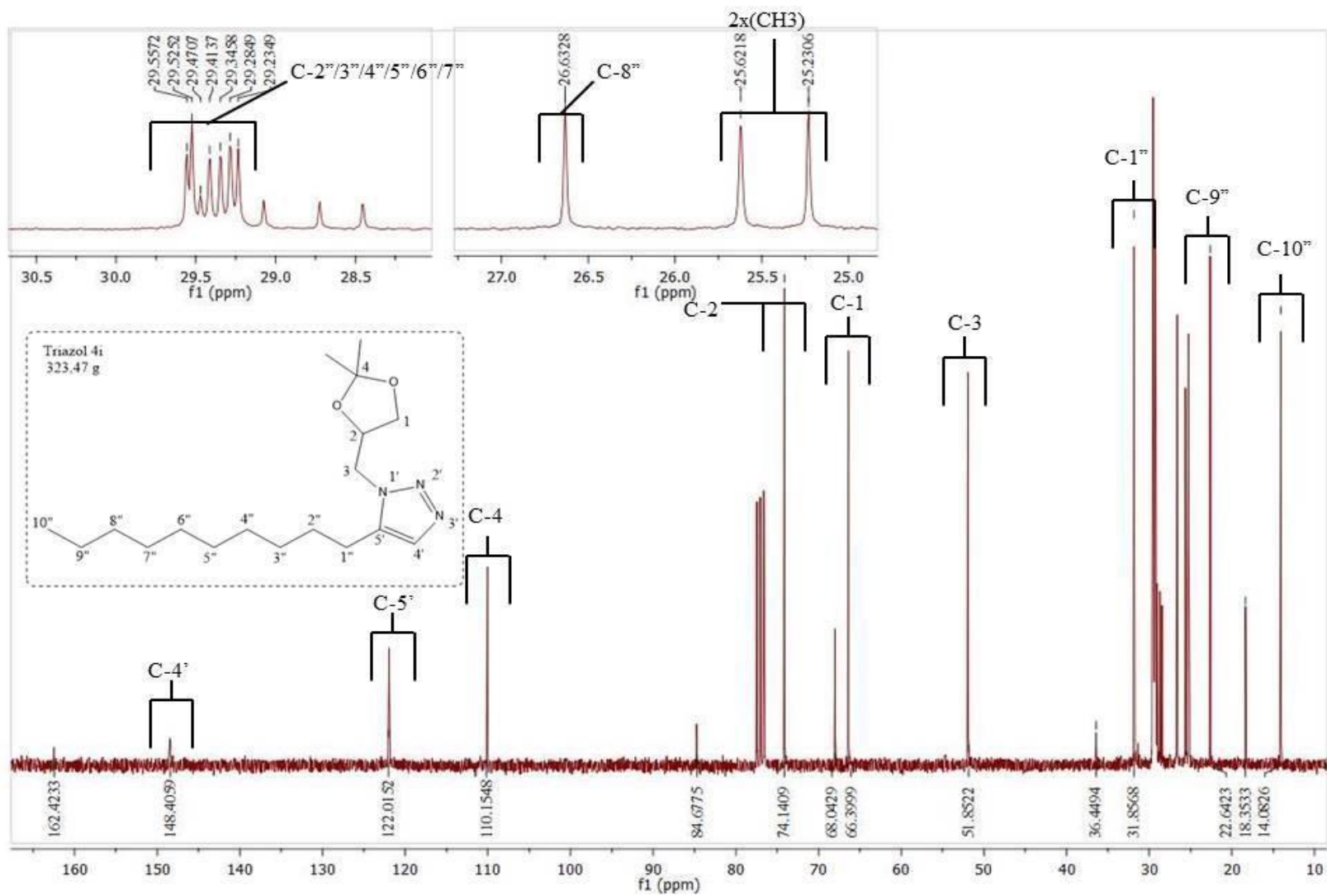


Figura 30 - Espectro de RMN ¹³C do triazol 4i.

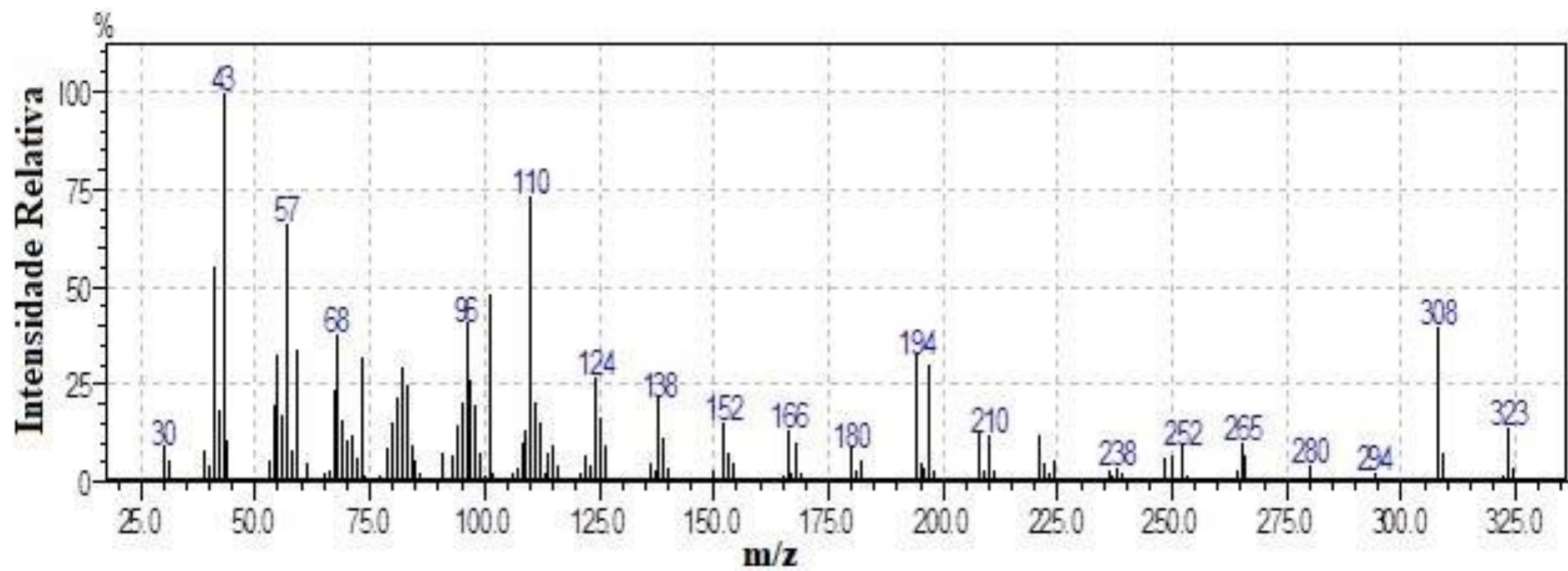


Figura 32 - Espectro de massas do triazol 4i.