

CRISTIANE APARECIDA FRANCO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL AGROQUÍMICO DE DERIVADOS DOS
METABÓLITOS SECUNDÁRIOS 2-(4-HIDROXIFENIL)ETANOL E ÁCIDO 4-
HIDROXIFENILACÉTICO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Eduardo Vinícius Vieira Varejão

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2021**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa

T

F825s Franco, Cristiane Aparecida, 1995-
2021 Síntese e avaliação do potencial agroquímico de derivados
dos metabólicos secundários 2-(4-hidroxifenil)etanol e ácido
4-hidroxifenilacético / Cristiane Aparecida Franco. – Viçosa,
MG, 2021.
210 f. : il. ; 29 cm.

Inclui apêndice.

Orientador: Eduardo Vinícius Vieira Varejão.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 94-99.

1. Produtos químicos agrícolas. 2. Fitotoxicidade.
3. Fitotoxinas. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento
de Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica.
II. Título.

CDD 22. ed. 632.95

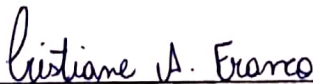
CRISTIANE APARECIDA FRANCO

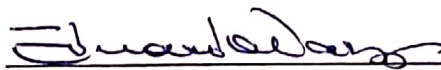
**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL AGROQUÍMICO DE DERIVADOS
DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS 2-(4-HIDROXIFENIL)ETANOL E
ÁCIDO 4-HIDROXIFENILACÉTICO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 04 de março de 2021.

Assentimento:


Cristiane Aparecida Franco
Autora


Eduardo Vinícius Vieira Varejão
Orientador

*Sou grata pela minha vida e pelas pessoas que
fazem parte dela, mas acima de tudo,
sou grata a Deus por me conceder tudo isso.*

AGRADECIMENTOS

A Deus pelas bençãos e ser meu guia em momentos difíceis.

Aos meus pais Carlos e Cristina, por todo carinho, atenção e esforços para que meus sonhos se realizassem.

Ao meu esposo Lucas, pelo companheirismo, dedicação e amparo.

Aos amigos e técnicos do Lasa, em especial: Vivian, Ueverton, Sabriny, Gabi e Bianca que fizeram meus dias mais leves.

Ao Bruno, Bianca, Ana Paula e Cássia pela realização dos ensaios biológicos.

À Eduardo Vinicius Vieira Varejão pelos ensinamentos e atenção na orientação que foram fundamentais para o andamento e conclusão deste trabalho.

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

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

RESUMO

FRANCO, Cristiane Aparecida, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2021. **Síntese e avaliação do potencial agroquímico de derivados dos metabólitos secundários 2-(4-hidroxifenil)etanol e ácido 4-hidroxifenilacético.** Orientador: Eduardo Vinícius Vieira Varejão.

O uso excessivo de agroquímicos com um mesmo mecanismo de ação tem resultado na emergência de populações de biótipos de pragas resistentes a esses pesticidas, tornando o controle dessas pragas um desafio ainda maior e provocando uma enorme perda financeira. Disso decorre uma constante necessidade de se buscar novas moléculas, capazes de atuar por novos mecanismos de ação, que sejam capazes de promover controle eficiente. Neste contexto, moléculas de origem natural têm sido consideradas fontes promissoras para o desenvolvimento de novos agroquímicos. No presente trabalho, o composto 2-(4-hidroxifenil)etanol, também conhecido como tirosol, produzido por diferentes espécies de plantas e de fungos fitopatogênicos e que apresenta atividade fitotóxica moderada, foi utilizado para síntese de ésteres e de derivados triazólicos, em busca de novas moléculas com potencial herbicida. Treze ésteres do tirosol com diferentes ácidos orgânicos naturais, que também apresentam atividade fitotóxica, foram produzidos utilizando a reação de Steglich e obtidos com conversão total que variaram de 55 a 86%. Os derivados triazólicos foram produzidos por modificação da hidroxila fenólica do material de partida, via reação de cicloadição catalisada por Cu(I), também conhecida como “reação click”, e foram obtidos em rendimentos de 70 a 83 %. Outro composto natural, o ácido 4-hidroxifenilacético, que também apresenta atividades biológicas foi utilizado para sintetizar anilidas, através da metodologia *one-pot* utilizando aminas aromáticas. Seis anilidas foram produzidas, em rendimentos que variaram de 56 a 76%. Todos os compostos obtidos neste trabalho e quinze derivados triazólicos previamente sintetizados em trabalho anterior por meio de modificação da hidroxila alcoólica do tirosol, foram testados quanto às suas atividades herbicida, fungicida, nematocida contra importantes pragas que causam prejuízos as lavouras do mundo todo e também no teste antiacetilcolinesterase. Do total de vinte e dois triazóis testados, três apresentaram atividade contra a planta daninha *Euphorbia heterophylla* juntamente com o alquino

precursor dos triazóis, tendo produzido lesões foliares que não diferiram das produzidas pelo herbicida comercial Diquat®, usado como controle positivo. Além disso, três desses compostos apresentaram atividade antifúngica contra *Botrytis cinerea*, um deles tendo inibido em 91% o crescimento micelial do fungo. Todos os derivados triazólicos com hidroxila fenólica livre foram ativos contra *Hemileia vastatrix*, importante fungo causador de ferrugem do café. Todos os ésteres testados apresentaram atividade contra este fungo, sendo os que possuíam a hidroxila fenólica livre apresentando inibição de 100 % da germinação do fungo. Dois ésteres foram ativos contra o fungo *R.solani* e três foram ativos contra o fungo *B. cinerea*, apresentando germinações comparáveis ao composto comercial Captan®. Três anilidas produziram baixas a moderadas atividades biológicas contra o fungo *H. vastatrix*. Dentre todos os compostos, apenas o tirosol apresentou atividade nematicida, tendo causado 70% de mortalidade de *Meloidogyne javanica*. Nenhum composto foi ativo no teste antiacetilcolinesterase.

Palavras-chave: Tirosol. Ésteres. Triazois. Ácido 4-hidroxifenilacético. Amidas. Herbicida. Fungicida.

ABSTRACT

FRANCO, Cristiane Aparecida, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2021. **Synthesis and evaluation of the agrochemical potential of secondary metabolites derived from 2-(4-hydroxyphenyl)ethanol and 4-hydroxyphenylacetic acid.** Advisor: Eduardo Vinícius Vieira Varejão.

The excessive use of agrochemicals with the same mechanism of action has resulted in the emergence of populations of pest biotypes resistant to these pesticides, making the control of these pests an even greater challenge and causing an enormous financial loss. This results in a constant need to search for new molecules, capable of acting through new mechanisms of action, capable of promoting efficient control. In this context, molecules of natural origin have been considered promising sources for the development of new agrochemicals. In the present work, the compound 2- (4-hydroxyphenyl) ethanol, also known as tyrosol, produced by different species of plants and phytopathogenic fungi and which presents moderate phytotoxic activity, was used for the synthesis of esters and triazole derivatives, in search of new molecules with herbicide potential. Thirteen tyrosol esters with different natural organic acids, which also have phytotoxic activity, were produced using the Steglich reaction and obtained with total conversion ranging from 55 to 86%. The triazole derivatives were produced by modifying the phenolic hydroxyl of the starting material, by reaction of cycloaddition catalyzed for Cu(I), also known as a “click reaction”, and were obtained in yields of 70 to 83%. Another natural compound, 4-hydroxyphenylacetic acid, which also has biological activities, was used to synthesize anilides, through the one-pot methodology using aromatic amines. Six anilides were produced, with yields ranging from 56 to 76%. All the compounds obtained in this work and fifteen triazole derivatives previously synthesized in previous work by modifying the alcoholic hydroxyl of tyrosol, were tested for their herbicidal, fungicidal and nematocidal activities against important pests that cause damage to crops around the world and also in the anti-acetylcholinesterase test. Of the total of twenty two tested triazoles, three showed activity against the weed *Euphorbia heterophylla* together with the precursor alkaline of the triazoles, having produced leaf lesions that did not differ from those produced by the commercial herbicide Diquat®, used as a positive control. In addition, three of these compounds

showed antifungal activity against *Botrytis cinerea*, one of which inhibited mycelial growth of the fungus by 91%. All triazole derivatives with free phenolic hydroxyl were active against *Hemileia vastatrix*, an important fungus that causes coffee rust. All esters tested showed fungicidal activity against this fungus, and those with free phenolic hydroxyl showed 100% inhibition of the germination of the fungus. Two esters were active against the fungus *R.solani* and three were active against the fungus *B. cinérea*, presenting germinations comparable to the commercial compound Captan®. Three anilides produced low to moderate biological activities against the fungus *H. vastatrix*. Among all compounds, only tyrosol showed nematicidal activity, causing 70% mortality of *Meloidogyne javanica*. No compound was active in the anti-acetylcholinesterase test.

Keywords: Tyrosol. Esters. Triazoles. 4-hydroxyphenylacetic Acid. Amides. Herbicide. Fungicide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Área e produção de grãos de 1977 a 2018 no Brasil.	16
Figura 2: Estrutura do 4-hidroxifenilacético e tirosol.....	18
Figura 3: Estruturas de deslocalização de elétrons do alcóxido fenólico.	45
Figura 4: Reação entre uma azida e um alquino terminal formando os regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5 dissustituídos na proporção aproximada de 1:1	45
Figura 5: Ciclo Catalítico da reação CuAAC.....	47
Figura 6: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol (1)	49
Figura 7: Fragmentos propostos para o composto 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol (1)	50
Figura 8: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol (1) .	51
Figura 9: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol (1)	53
Figura 10: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol (1)	54
Figura 11: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 4-clorobenzilmetanoazida (2b)	55
Figura 12: Proposta de fragmentação do composto 4-clorobenzilmetanoazida (2b)	56
Figura 13: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 4-clorobenzilmetanoazida (2b)	57
Figura 14: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3b)	58
Figura 15: Proposta de fragmentação do composto 2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3b)	59
Figura 16: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3b)	60
Figura 17: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3b)	62
Figura 18: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do 2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3b)	63
Figura 19: Mecanismo de formação da <i>O</i> -aciluréia e <i>N</i> -aciluréia.....	64

Figura 20: Esterificação com DCC.	65
Figura 21: Esterificação com DCC/DMAP.	65
Figura 22: Rendimentos obtidos para as reações de esterificação (*rendimento; ** conversão total do tirosol)	66
Figura 23: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4c).....	68
Figura 24: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4c).....	69
Figura 25: Proposta de fragmentação do composto 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4c).....	69
Figura 26: Espectro de ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) do composto 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4c)	71
Figura 27: Espectro de ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) do composto 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4c)	
Figura 28: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4c).....	72
Figura 29: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (5c).....	74
Figura 30: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (5c)	75
Figura 31: Proposta de fragmentação do composto 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (5c).....	75
Figura 32: Espectro de ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) do composto 4-clorobenzoato de 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (5c).....	77
Figura 33: Espectro de ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) do composto 4-clorobenzoato de 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (5c).....	78
Figura 34: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4-clorobenzoato de 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (5c).....	79
Figura 35: Mecanismo de formação das anilidas one-pot.	80
Figura 36: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto <i>N</i> -(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (6f).....	81
Figura 37: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do <i>N</i> -(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (6f).....	82

Figura 38: Proposta de fragmentação do <i>N</i> -(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (6f)	82
Figura 39: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (6f).....	84
Figura 40: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (6f).....	85
Figura 41: Compostos triazólicos com hidroxila livre. Procedimentos químicos para obtenção destes triazóis podem ser vistos no artigo: Análogos do tirosol 1,2,3-triazol como novos inibidores da acetilcolinesterase (AChE). doi: 10.1016 / j.compbiolchem.2020.107359.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Metodologias testadas para obtenção do alquino terminal.....	44
Tabela 2: Lesões (mm) provocadas pelos compostos 1 , 3a-3g , 7a-7o e tirosol a espécie <i>E. heterophylla</i>	87
Tabela 3: Diâmetros miceliais (mm) e porcentagem de inibição do crescimento da espécie <i>B. cinerea</i> expostos aos compostos 1 , 3a-g , 7a-7o e tirosol	88
Tabela 4: Diâmetros miceliais (mm) e porcentagem de inibição do crescimento da espécie <i>B. cinerea</i> expostos aos compostos 4a-4f , 5a-5g	89
Tabela 5: Diâmetros miceliais (mm) e porcentagem de inibição do crescimento da espécie <i>R. solani</i> expostos aos compostos 4a-4f , 5a-5g	89
Tabela 6: Porcentagem de germinação e inibição dos compostos 1 , 3a-g , 7a-7o e tirosol contra a espécie <i>H. vastatrix</i>	91
Tabela 7: Porcentagem de germinação e inibição da germinação do fungo <i>H. vastatrix</i> causado pelos compostos 4a-4f , 5a-5g e tirosol	92
Tabela 8: Porcentagem de germinação e inibição da germinação da espécie <i>H. vastatrix</i> expostaas amidas sintetizadas 6a-6f e (AC4H)	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em camada delgada
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
td	Duplo tripleto
δ	Deslocamento químico
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de massas
eV	Elétron-volt
IE	Impacto de elétrons
IC50	Concentração inibitória para 50% da atividade
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
m	Multiplete
MHz	Megahertz
m/v	Massa/volume
<i>m/z</i>	Relação massa/carga dos fragmentos na EM
Rf	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Triplete
Tf	Temperatura de fusão
v/v	Volume/volume

SUMÁRIO

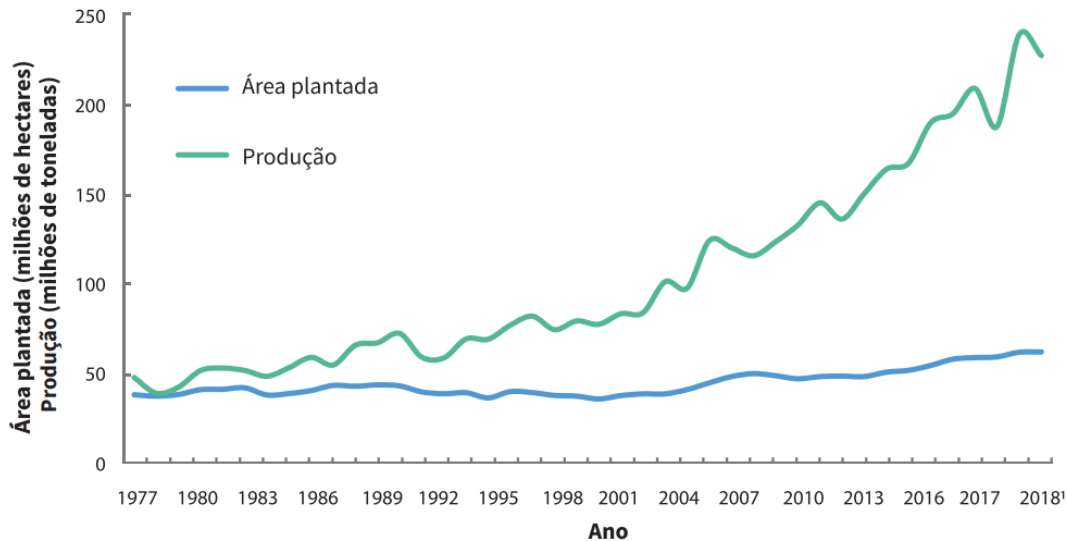
1. Introdução	15
2. Objetivos	19
2.1 Objetivos Gerais.....	19
2.2 Objetivos Específicos.....	19
3. Materiais e Métodos	19
3.1 Procedimentos Químicos Gerais.....	19
3.2 Síntese de 1,2,3-triazóis	20
3.2.1 Síntese do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)feniletanol.....	20
3.2.1 Síntese das Azidas (2a – 2g).....	21
3.2.3 Síntese dos Triazóis (3a – 3g).....	24
3.3 Síntese dos Ésteres (4a - 4f e 5a - 5g)	29
3.4 Síntese das Amidas (6a - 6f).....	36
3.5 Avaliação Biológicas dos Compostos Sintetizados	39
3.5.1 Avaliação do Efeito Fitotóxico	39
3.5.2 Avaliação do Efeito Fungicida.....	40
3.5.3 Avaliação do Efeito Nematicida	42
3.5.4 Avaliação do Efeito Antiacetilcolinesterase.....	42
4. Resultados e Discussão	43
4.1 Síntese dos Triazóis.....	43
4.2 Síntese dos Ésteres	64
4.3 Síntese das Amidas	80
4.4 Ensaios Biológicos	86
5. Conclusão e Perspectivas.....	93
6. Referências	94
Apêndice I	100

1. Introdução

A América Latina e Caribe possuem um dos mais complexos e diversificados setores agrícolas do mundo, um setor muito importante para a economia na maioria dos países dessa região, tendo como maior exportador de produtos agrícolas e alimentos, o Brasil (OECD/FAO, 2019), que em dezembro de 2019 produziu 254,1 milhões de toneladas de cereais, leguminosas e oleaginosas (IBGE, 2020).

No Brasil, essa produção agrícola depende grandemente da utilização de pesticidas, cujo uso foi incentivado pela implementação do Programa Nacional dos Defensivos Agrícolas em 1975, que concedeu investimentos para implantação e desenvolvimento da agroindústria brasileira (PESSANHA; MENEZES, 1985). Este programa permitiu que a agricultura nacional se desenvolvesse e tornasse base para os modelos agrários atuais. Entre 1977 e 2018 a produção de grãos aumentou seis vezes, enquanto que a área plantada aumentou apenas duas vezes, como indicado no gráfico da **Figura 1** (EMBRAPA, 2018). O uso dos pesticidas é essencial, pois contribui para uma produção maior em uma mesma área cultivável, evitando desmatamento de áreas cobertas com mata nativa, contribuindo para um aumento de produção por hectare e, conseqüentemente, aumentando a disponibilidade e diminuindo o preço dos alimentos (SINDIVEG, 2019).

Figura 1: Área e produção de grãos de 1977 a 2018 no Brasil.



Fonte: (Embrapa, 2018).

Os herbicidas, compostos utilizados para o controle do crescimento das plantas daninhas, são os defensivos mais utilizados no Brasil (SINDIVEG, 2019). Os herbicidas se ligam aos alvos específicos denominados “sítios de ação” que são, em sua maioria, enzimas importantes para o metabolismo das plantas-alvo, levando à diminuição ou interrompendo reações bioquímicas vitais para a espécie, minimizando os prejuízos causados sobre as culturas de interesse (ROMAN *et al.*, 2005). Além da inibição de enzimas, existem no mercado herbicidas inibidores do fotossistema II do fluxo de elétrons fotossintéticos, desviadores de energia do fotossistema I, mimetizadores de auxinas, entre outros (DAYAN; DUKE, 2020).

Depois dos herbicidas, os fungicidas são o segundo tipo de defensivo mais utilizado (SINDIVEG, 2019). Os fungicidas disponíveis atualmente para uso na agricultura atuam por vários modos de ação, incluindo os inibidores de desmetilação (DMIs), inibidores de quinona oxidase (QoIs), inibidores da succinato desidrogenase (SDHIs), entre outros (JÚNIOR *et al.*, 2019).

Os nematoides também são pragas que prejudicam a produtividade de lavouras como cana-de-açúcar e soja, podendo reduzir em até 50% em cultivares mais suscetíveis de cana-de-açúcar. O método mais eficiente para controle dessa praga é o uso de nematicidas. Embora o uso de culturas resistentes aos nematoides seja uma opção, quase sempre a planta é resistente a apenas uma espécie de

nematoide, necessitando, de qualquer modo, o uso de agroquímicos para o controle de infestações por determinadas espécies de nematóides (DINARDO-MIRANDA; FRACASSO; MIRANDA, 2019).

Ao longo das últimas décadas, o uso excessivo de agroquímicos com um mesmo mecanismo de ação sobre uma mesma área agrícola tem exercido pressão seletiva, resultando na emergência de populações de biótipos de pragas resistentes a esses pesticidas (GODFRAY *et al.*, 2010; TRANEL; WRIGHT, 2002). Os prejuízos causados por essas populações resistentes, a retirada do mercado de diversos produtos agroquímicos em função de seus comportamentos ecotoxicológicos negativos e o maior rigor quanto aos requisitos regulatórios para o lançamento de novos produtos em diversos países tem resultado na necessidade crescente de se buscarem novos compostos, mais ambientalmente seguros e/ou capazes de atuar por novos mecanismos de ação (SPARKS; HAHN; GARIZI, 2017; VENCILL; GREY; CULPEPPER, 2010).

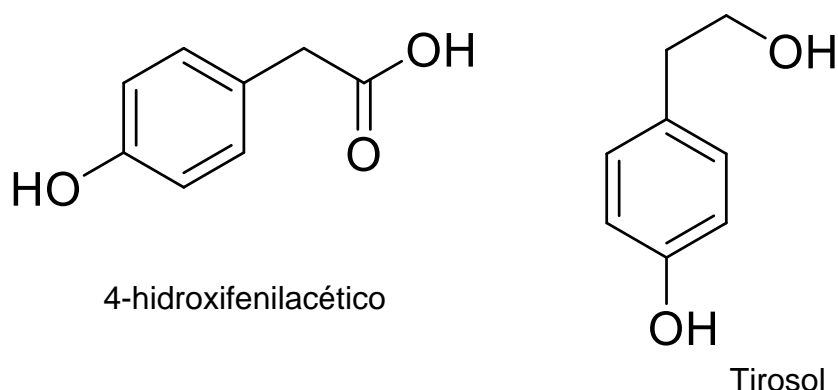
Uma das estratégias consideradas promissoras para o desenvolvimento de novos agroquímicos se baseia no uso de metabólitos naturais, que apresentam determinadas atividades biológicas, como modelos para a síntese de novos compostos bioativos. Na natureza, encontra-se a maior parte das moléculas orgânicas conhecidas que vêm sendo utilizadas ou que vem servindo de modelos estruturais para o desenvolvimento de novos fármacos e agroquímicos. Essas moléculas apresentam uma enorme diversidade estrutural e são produzidas para defesa e manutenção das espécies produtoras (MONTANARI; BOLZANI, 2001).

O ácido 4-hidroxifenilacético e o 2-(4-hidroxifenil)etanol (**Figura 2**) são dois exemplos de compostos naturais, estruturalmente simples, conhecidos por apresentarem atividades biológicas potencialmente exploráveis como precursores de novas moléculas de interesse agroquímico. O ácido 4-hidroxifenilacético é um composto natural, produzido por plantas e fungos, que apresenta atividades fitotóxica (REVEGLIA *et al.*, 2020), antifúngica (CHAPLA *et al.*, 2014; MAO *et al.*, 2006) e antinematóide (OHTANI *et al.*, 2011).

O 2-(4-hidroxifenil)etanol, também conhecido como tirosol (**Figura 2**), é um composto fitotóxico isolado de diferentes espécies de fungos fitopatogênicos como

Ceratocystis spp. (GUZMÁN-LÓPEZ *et al.*, 2007), *Gleosporium laeticolor* (KIMURA; TAMURA, 1973) e *Alternaria euphorbiicola* (VAREJÃO *et al.*, 2013). Curiosamente, o tirosol é um dos compostos fenólicos responsáveis por diversas propriedades medicinais do azeite de oliva e do vinho, incluindo as propriedades cardioprotetora e anti-inflamatória (MAALEJ *et al.*, 2017; CHANDRAMOHAN; PARI, 2016). Além disso, foi demonstrado que o tirosol apresenta atividade antitumoral (WANG *et al.*, 2017).

Figura 2: Estrutura do 4-hidroxifenilacético e tirosol



Em trabalho anterior desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa, foi demonstrado que o tirosol é um dos principais agentes fitotóxicos produzidos pelo fungo *Alternaria euphorbiicola*, patógeno da planta *Euphorbia heterophylla*. (VAREJÃO *et al.*, 2013). *E. heterophylla* é uma das principais espécies de plantas daninhas em importantes culturas como milho e soja (CURY *et al.*, 2011), causando sérios prejuízos à agricultura em diversos países. As perdas agrícolas resultantes de infestações por *E. heterophylla* tem se intensificado pelo surgimento de bióticos resistentes a diferentes herbicidas, como os inibidores da acetolactato sintetase (ALS) e da protoporfirina oxidase (PPO) (TREZZI *et al.*, 2005).

No presente trabalho, o ácido 4-hidroxifenilacético e o tirosol foram utilizados para a síntese de fenilamidas, derivados triazólicos e ésteres. O ácido 4-hidroxifenilacético foi submetido a reações com várias anilinas substituídas para produzir uma série de fenilamidas, uma classe de compostos químicos cujas atividades biológicas têm sido reportadas na literatura, como herbicida (DOLEŽAL *et al.*, 2000; SARTORI *et al.*, 2018), fungicida (BUCHENAUER, 1975) e inseticida (TSIKOLIA *et al.*, 2013). Considerando as atividades herbicida, nematicida e, principalmente, fungicida, de compostos da classe dos triazóis (COTA *et al.*, 2018;

LEE *et al.*, 2006; SRINIVAS, 2020), derivados do tirosol contendo anel 1,2,3-triazol foram sintetizados no presente trabalho. Por fim, ésteres do tirosol com ácidos orgânicos naturais que também apresentam atividades biológicas de interesse (CREMLYN, 1991) foram sintetizados e avaliados.

2. Objetivos

2.1 Objetivos Gerais

Este trabalho teve por objetivo a síntese e avaliação das atividades fitotóxica, antifúngica, nematicida e antiacetilcolinesterase de derivados do ácido 4-hidroxifeniletanol etirosol.

2.2 Objetivos Específicos

- Síntese das fenilamidas a partir do ácido 4-hidroxifenilacético;
- Síntese do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)feniletanol a partir do tirosol;
- Síntese de azidas a partir de brometos comerciais;
- Síntese dos derivados triazólicos a partir do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)feniletanol e azidas sintetizadas, através de reação de cicloadição 1,3 dipolar catalisada por Cu(I);
- Síntese dos ésteres a partir do 2-(4-hidroxifenil)etanol;
- Caracterizações espectroscópicas e espectrométricas dos compostos sintetizados;
- Avaliação das atividades fitotóxica, fungicida, nematicida e antiacetilcolinesterase dos compostos sintetizados.

3. Materiais e Métodos

3.1 Procedimentos Químicos Gerais

Todos os solventes e reagentes utilizados são de grau analítico. Em Cromatografia em Camada Delgada (CCD) utilizou-se placas de sílica gel 60(ALDRICH) sobre plástico ou alumínio. Para separações por Cromatografia em Coluna foi realizada utilizando-se sílica gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária.

Os espectros no infravermelho foram obtidos com as amostras espalhadas sobre cristal de diamante. As análises foram realizadas em espectrofotômetro VARIAN SPECTRUM FT-IR 660. Os espectros de massa foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A. A energia da ionização foi de 70 eV e o detector utilizado foi o de massa. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de Carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz), foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 MHz (Departamento de Química, UFV) e em espectrômetro BRUKER 300 MHz. (Instituto de Química, UNIFAL).

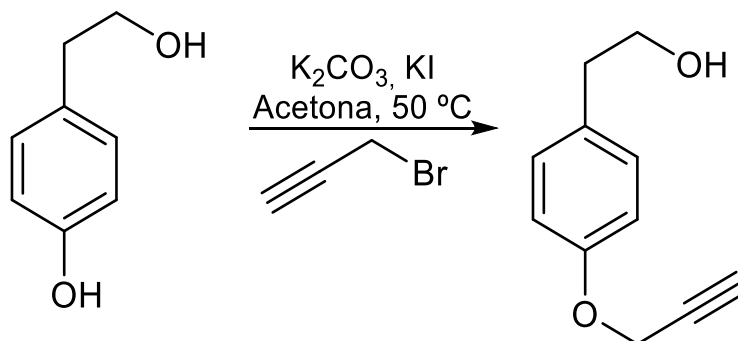
Para secagem do carbonato de potássio (K_2CO_3) e o iodeto de potássio (KI), estes foram levados a mufla e deixados por 2 horas a 200°C . Os sais anidros foram retirados e armazenados em frascos acondicionados em dessecadores. Para secagem da acetona, 200 mL do solvente foram deixados sob refluxo sobre 13,2 g de K_2CO_3 anidro. A acetona anidra foi coletada e armazenada em um frasco sobre peneira molecular 3 Å.

3.2 Síntese de 1,2,3-triazóis

3.2.1 Síntese do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol

O composto 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol foi obtido por reação de propargilação do tirosol (**Esquema 1**). Para tal, 2-(4-hidroxifenil)etanol (4,9 mols, 1 eq.), K_2CO_3 anidro (3 eq.) e KI seco (10% mol) foram transferidos para um balão bitubulado. O sistema foi fechado e mantido sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, foram adicionados 10 mL de acetona anidra e a mistura foi mantida sob agitação por 15 minutos. Uma solução de brometo de propargila (2 eq.) em acetona anidra (2,5 mL), foi adicionada lentamente. O sistema foi deixado sob agitação por 24 horas em temperatura de 50°C . Com o término da reação, constatado por CCD, a mistura reacional foi filtrada e purificada em coluna de sílica gel (ARYA *et al.*, 2014).

Esquema 1: Reação de propargilação.



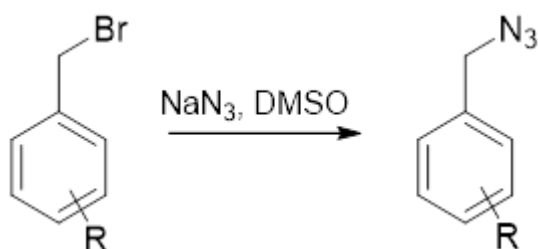
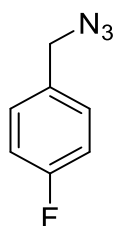
2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)feniletanol (1)

Fórmula Molecular: $C_{11}H_{12}O_2$. Óleo amarelo. Rf= 0,45 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). Rendimento: 90%. IV (ATR, ν_{max} , cm^{-1}): 3367, 3286, 2931, 2869, 2120, 1667, 1609, 1585, 1509, 1215, 1023. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 39 (33%), 91(24%), 145 (100%), 158 (6%), 176 (21%). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,2 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4, 4'), 6,9 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-5, 5'), 4, 7 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H, H-7), 3,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-1), 2,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-2), 2,5 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-9). RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156,3 (C-6), 131,6 (C-3), 130,1 (C-4, 4'), 115,1 (C-5, 5'), 78,7 (C-8), 75,6 (C-9), 63,8 (C-1), 55,9 (C-7), 38,3 (C-2),

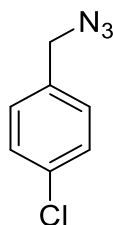
3.2.1 Síntese das Azidas (2a – 2g)

Foi adicionado a um frasco tipo penicilina o brometo de benzila *para*-substituído (1mmol, 1 eq.), o NaN_3 (1,5 eq.) e 6 mL de dimetilsulfóxido (DMSO). O sistema foi deixado sob agitação por 12 horas. Ao término da reação, constatado por CCD, foram adicionados 15 mL de água e feita extração com diclorometano (3 x 20 mL) (ALVAREZ; ALVAREZ, 1997). A mistura foi filtrada sobre sílica gel. A reação está apresentada no **Esquema 2**.

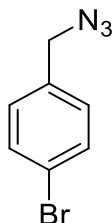
Esquema 2: Formação de azidas

**4-Fluorobenzilmetanoazida (2a)**

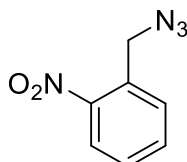
Óleo translúcido. Rendimento: 87%. Rf: 0,87 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 2092, 1601, 1508, 1222. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 40 (100%), 51 (8%), 109 (85%), 151 (19%).

4-Clorobenzilmetanoazida (2b)

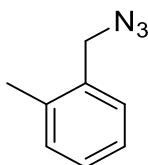
Óleo translúcido. Rendimento: 85%. RF:0,89 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 2092, 1598, 1089, 799. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 51(34%), 77(45%), 125 (100%).

4-Bromobenzilmetanoazida (2c)

Óleo translucido. Rendimento: 83%. RF: 0,85 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}): :2091, 1453, 695. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 44 (100%), 51 (50%), 65 (1%), 77 (59%), 79 (4%), 169 (68%), 211 (21,39%), 213 (21,39%).

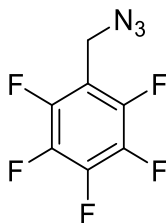
2-Nitrobenzilmetanoazida (2d)

Óleo translucido. Rendimento: 55%. RF:0,75 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}):2099, 1527, 1399. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 51 (100%), 65 (13%), 77 (85%), 79 (1%), 136 (38%), 178 (4%).

2-Metilbenzilmetanoazida (2e)

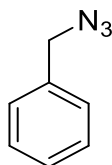
Óleo translucido. Rendimento: 94%. RF:0,93 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}):2924, 2871, 2091, 1608. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 51 (31%), 65 (39%), 77 (16%), 79 (13%), 91 (94 %), 105 (100%), 147 (45%).

2,3,4,5,6-Pentafluorobenzilmetanoazida (2f)



Óleo translucido. Rendimento: 78%. RF: 0,87 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}): :2102, 1653, 1482, 1233. EM (IE, 70 eV), m/z (%):105 (2,39%), 167 (19%), 181 (100%), 223 (11%)

Benzilmetanoazida (2g)

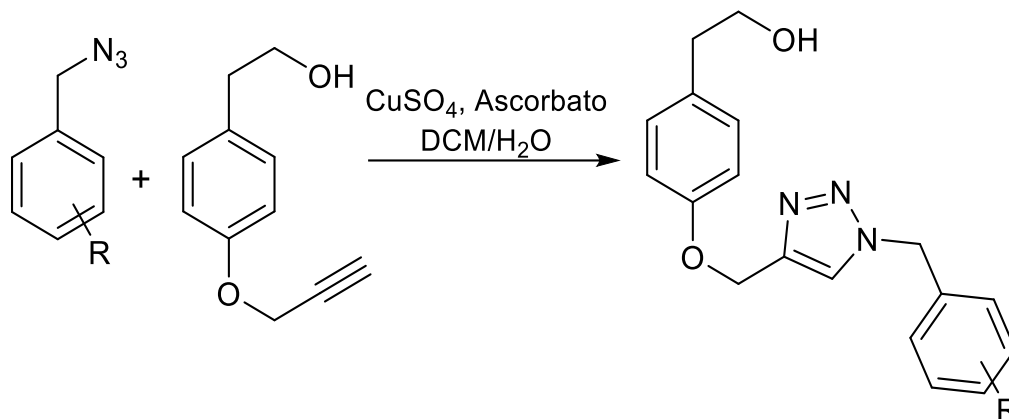


Óleo translucido. Rendimento: 85%. RF:0,87 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}) 2084, 1457 699. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 51 (69%), 65 (17%), 77 (66%), 91 (100%), 133 (28%).

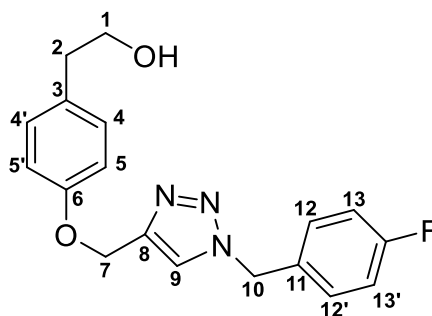
3.2.3 Síntese dos Triazóis (3a – 3g)

Foram adicionados a um tubo fechado a azida (1mmol, 2 eq.), alquino terminal (1 eq.), $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,2 eq.) e ascorbato de sódio (0,4 eq.). Em seguida, foram adicionados 4 mL de diclorometano e 1 mL de água. A reação foi deixada sob agitação por 12 horas e ao término foram separadas a fase aquosa da fase orgânica. A fase orgânica foi evaporada e o sólido então lavado com hexano (ROSTOVTSEV; GREEN; FOKIN, 2002).

Esquema 3: Formação dos triazóis

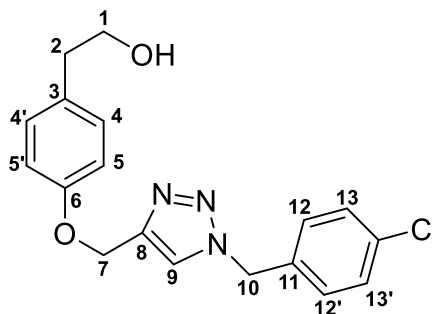


2-(4-((1-(4-fluorobenzil)(1H-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3a)



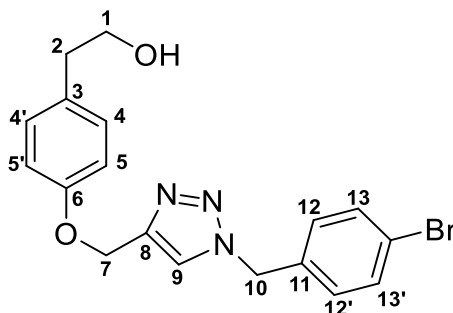
Fórmula molecular: $C_{18}H_{18}FN_3O_2$. Sólido branco. $R_f=0,21$ (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). T.F.: 103,2 - 104,5 °C. Rendimento: 83 %. IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3326, 3075, 2950, 2924, 2860, 1606, 1581, 1511, 1231, 1042, 1019. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 107 (29%), 109 (100%), 327 (3%). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,5 (s, 1H, H-9), 7,3 – 7,2 (m, 2H, H-13, 13'), 7,1 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4, 4'), 7,0 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H, 12, 12'), 6,9 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-5, 5'), 5,5 (s, 2H, H-10), 5,1 (s, 2H, H-7), 3,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-1), 2,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-2), RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164,6 (C-14), 161,3 (C-6), 156,9 (C-8), 144,9 (C-11), 131,3 (C-3), 130,2 (C-4, 4', 13, 13'), 122,6 (C-9), 116,4 (C-12, 12'), 114,9 (C-5, 5'), 63,8 (C-1), 62,2 (C-7), 53,6 (C-10), 38,3 (C-2),

2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3b)



Fórmula molecular: $C_{18}H_{18}ClN_3O_2$. Sólido branco. $R_f = 0,20$ (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). T.F. 93,8 - 95,4 °C. Rendimento: 79%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): 3332, 3075, 2925, 2945, 1610, 1563, 1241, 1017. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 107 (41%), 125 (100%), 343 (3%). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,5 (s, 1H, H-9), 7,3 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, -13, 13'), 7,2 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4, 4'), 7,1 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-12, 12'), 6,9 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-5, 5'), 5,5 (s, 2H, H-10), 5,1 (s, 2H, H-7), 3,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-1), 2,8 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-2). RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156,9 (C-6), 134,9 (C-11), 133,0 (C-14), 131,3 (C-3), 130,2 (C-4, 4'), 129,5 (C-13, 13'), 129,5 (C-12, 12'), 122,8 (C-9), 114,9 (C-5, 5'), 63,8 (C-1), 62,2 (C-7), 53,6 (C-10), 38,3 (C-2).

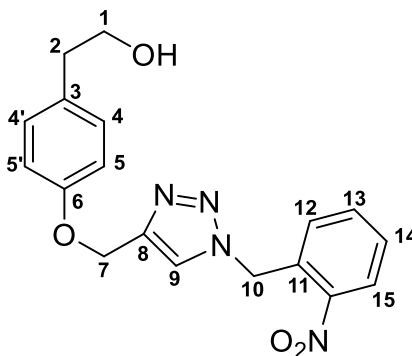
2-(4-((1-(4-bromobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3c)



Fórmula molecular: $C_{18}H_{18}BrN_3O_2$. Sólido branco. $R_f = 0,23$ (hexano:acetato de etila 2:1 (v/v)). T.F.: 102,9 - 103,4 °C. Rendimento: 72%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): 3325, 3072, 2949, 2920, 2849, 1608, 1579, 1512, 1237, 1021. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 107(23%), 169 (100%), 171 (32%), 387(2%). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,5 (s, 1H, H-9), 7,4 (dd, $J = 5,1, 1,9$ Hz, 2H, H-13, 13'), 7,3 - 7,2 (m, 2H, H-12, 12'), 7,1 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4, 4'), 6,9 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-5, 5'), 5,5 (s, 2H, H-10), 5,1 (s, 2H, H-7), 3,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-1), 2,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-2). RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0 (C-6), 144,8 (C-8), 134,6 (C-11), 131,3 (C-3), 130,1 (C-4, 4'), 129,3 (C-

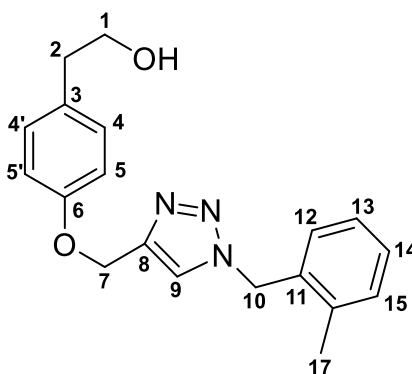
13, 13'), 128,9 (C-12, 12'), 128,2 (C-9), 122,7 (C-14), 115,0 (C-5, 5'), 63,8 (C-1), 62,3 (C-7), 54,4 (C-10), 38,4 (C-2).

2-(4-((1-(2-nitrobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3d)



Fórmula molecular: C₁₈H₁₈N₄O₄. Sólido branco. Rf= 0,16 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). T.F.: 120,1 - 121,7 °C. Rendimento: 70%. IV (ATR, U_{máx}, cm⁻¹):3407, 3091,2953, 2924, 2857, 1612, 1579, 1516, 1348, 1241, 1021, 865. EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 107 (100%), 136 (74%), 354 (6%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H, H-15), 7,8 (s, 1H, H-9), 7,6 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H, H-14), 7,5 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H, H-13), 7,2 – 7,1 (m, 3H, H-4,4',12), 6,9 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-5, 5'), 5,9 (s, 2H, H-10), 5,2 (s, 2H, H-7), 3,8 (t, J = 6,5 Hz, 2H, H-1), 2,8 (t, J = 6,5 Hz, 2H, H-2). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 156,9 (C-6), 134,5 (C-13), 131,4 (C-11), 130,6 (C-4,4',12), 130,2 (C-3), 129,9 (C-14), 125,5 (C-15), 123,9 (C-9), 115,1 (C-5,5'), 63,8 (C1-), 62,2 (C-7), 51,0 (C-10), 38,4 (C-2).

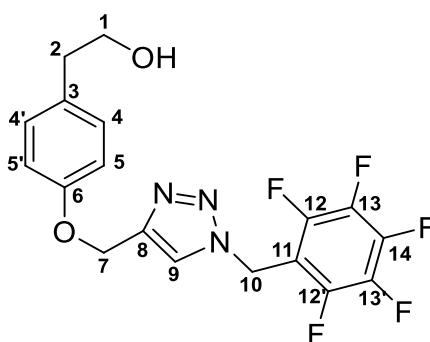
2-(4-((1-(2-metilbenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3e)



Fórmula molecular: C₁₉H₂₁N₃O₂. Sólido branco. Rf = 0,36 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). T.F.: 80.6 - 81.9 °C. Rendimento: 80%. IV (ATR, U_{máx}, cm⁻¹): :3329, 3083, 2953, 2916, 2860, 1608, 1579, 1508, 1241, 1051. EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 105 (100%),

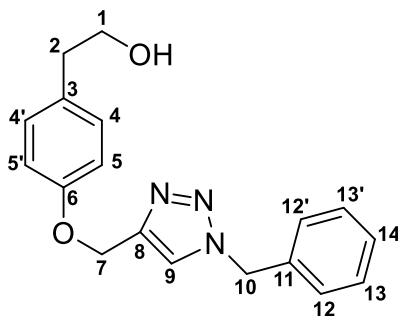
107 (21%), 323 (3%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,4 (s, 1H, H-9), 7,3 – 7,15 (m, 4H, H-12, H-13, H-14, H-15), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4, 4'), 6,9 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-5, 5'), 5,5 (s, 2H, H-12), 5,1 (s, 2H, H-9), 3,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-1), 2,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-2), 2,3 (s, 3H, H-17). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156,9 (C-6), 137,0 (C-11), 132,4 (C-3), 131,3 (C-4), 131,2 (C-15), 130,1 (C-12), 129,6 (C-14), 129,3 (C-13), 126,8 (C-9), 115,0 (C-5,5'), 63,8 (C-1), 62,3 (C-7), 52,6 (C-10), 38,4 (C-2), 19,1 (C-17).

2-(4-((1-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzil)(1H-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3f)



Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$. Sólido branco. $R_f = 0,14$ (hexano:acetato de etila 2:1 (v/v)). T.F.: 125,3 - 127,6 $^\circ\text{C}$. Rendimento: 71%. IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}): :3354, 3076, 2920, 2853, 1660, 1608, 1501, 1237, 1018. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 107 (88%), 181 (100%), 399 (5%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,7 (s, 1H, H-9), 7,1 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4, 4'), 6,9 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-5, 5'), 5,6 (s, 2H, H-10), 5,2 (s, 2H, H-7), 3,8 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-1), 2,8 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-2). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156,9 (C-6), 145,2 (C-13, 13'), 131,4 (C-12, 12'), 122,9 (C-14), 115,0 (C-5, 5'), 63,9 (C-1), 62,1 (C-7), 41,0 (C-10), 38,4 (C-2).

2-(4-((1-benzil)(1H-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (3g)



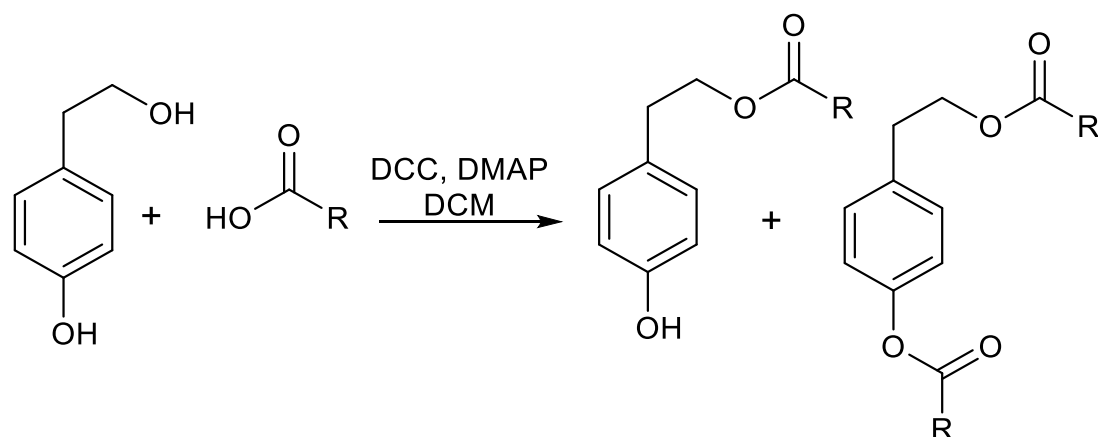
Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Sólido branco. $R_f = 0,32$ (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). T.f.: 89,8-90,3 $^\circ\text{C}$. Rendimento: 73%. IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}): :3336, 3076, 2949-

2857, 1612, 1582, 1516, 1237, 1044. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 91 (100%), 107 (22%), 309 (1%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,5 (s, 1H, H-9), 7,4 – 7,2 (m, 5H, H-12, 12', 13, 13', 14), 7,1 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H-4, 4'), 6,9 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H-5, 5'), 5,5 (s, 2H, H-10), 5,1 (s, 2H, H-7), 3,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-1), 2,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-2). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156,9 (C-6), 144,8 (C-8), 134,5 (C-11), 131,3 (C-3), 130,1 (C-4, 4'), 129,2 (C-13, 13'), 128,9 (C-12, 12'), 128,2 (C-14), 122,7 (C-9), 114,9 (C-5, 5'), 63,8 (C-1), 62,2 (C-7), 54,3 (C-10), 38,3 (C-2).

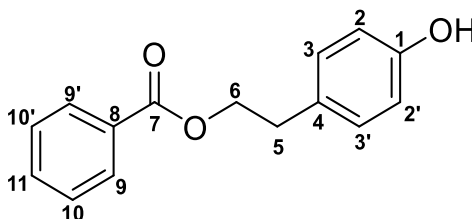
3.3 Síntese dos Ésteres (4a - 4f e 5a - 5g)

Os ésteres foram obtidos a partir da esterificação de Steglich (**Esquema 4**). A um tubo fechado foram adicionados o ácido (2,4 mmol, 1,2 eq), o DCC (diciclohexilcarbodiimida) (2,4 mmol, 1,2 eq), o DMAP (4-dimetilaminopiridina) (0,3 mmol, 0,3 eq) e 6 mL de diclorometano (DCM) anidro, a reação foi deixada sob agitação por 30 minutos e então adicionado o tirosol (2mmol, 2eq). A mistura reacional foi agitada por 24 horas em temperatura ambiente. Ao término, os produtos foram purificados em coluna de sílica gel (NEISES; STEGLICH, 1978). Para o composto 5g foi necessário, após a coluna, a lavagem com NaOH para sua purificação.

Esquema 4: Esterificação de Steglich do Tirosol.

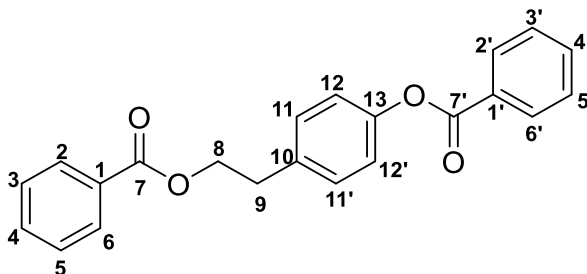


Benzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4a)



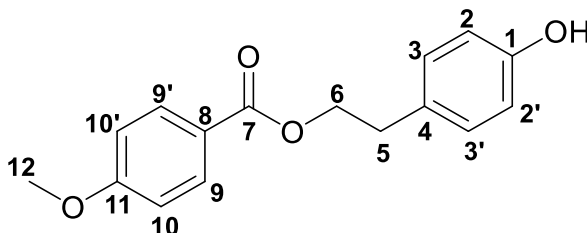
Fórmula molecular: $C_{15}H_{14}O_3$. Sólido branco. Rf= 0,73 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). T.f.: 56,6 – 58,4 °C. Rendimento: 60%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): :3262, 3065, 3031, 2924, 2854, 1728, 1619, 1601m 1589, 1504. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 77 (53%), 105 (100%), 242 (6%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,2 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, H-9,9'), 7,7 – 7,6 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, H-11), 7,5 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-10, 10'), 7,3 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3,3'), 7,2 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-2, 2'), 3,9 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-6), 2,9 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-5). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 165,5 (C-7), 149,6 (C-1), 136,4 (C-4), 133,7 (C-11), 130,3 (C3-3'), 130,2 (C-9,9'), 129,6 (C-8), 128,7 (C-10,10'), 121,90(C-2,2'), 63,7 (C-6), 38,7 (C-5).

Benzoato de 4-(2-benzoiloxi)etil)fenil (5a)



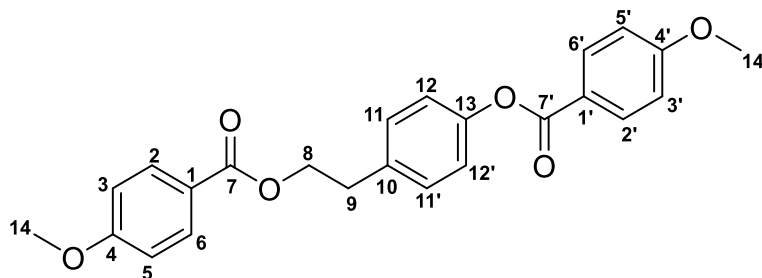
Fórmula molecular: $C_{22}H_{18}O_4$. Sólido branco. Rf= 0,43 (Hexano:Acetato 1:1 (v/v)). T.f.: 98,4-100,1. Rendimento: 20%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): :3065m 3039, 2953, 2924, 2894, 2857, 1716,1597, 1579, 1504. EM (IE, 70 eV), m/z (%):77 (38%), 105 (100%), 224 (6%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,2 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 2H, H- 2',6'), 8,0 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 2H, H-2,6), 7,6 (td, $J = 7,3, 1,4$ Hz, 1H, H- 4'), 7,6 (td, $J = 7,3, 1,4$ Hz, H- 1H, 4), 7,5 (dd, $J = 8,4, 7,1$ Hz, 2H, H- 3', 5'), 7,4 (dd, $J = 8,4, 7,1$ Hz, 2H, H- 3, 5), 7,4 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-11, 11'), 7,2 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H- 12, 12'), 4,6 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-8), 3,1 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H- 9). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166,7 (C-7), 165,39 (C-7'), 149,8 (C-13), 135,7 (C-10), 133,72 (C-4'), 133,1 (C-4), 130,3 (C-2', 6'), 130,1 (C-11,11'), 129,7 (C-1, 2, 6), 128,7 (C-3', 5'), 128,51(C-1', 3, 5), 121,9 (C-12, 12'), 65,5 (C-8), 34,8 (C-9).

4-metoxibenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4b)



Fórmula molecular: $C_{16}H_{16}O_4$. Sólido branco. Rf= 0,62 (Hexano:Acetato 1:1 (v/v)). T.f.: 67,3 – 69,9 °C. Rendimento: 64%. IV (ATR, Umáx, cm^{-1}): :3262, 3065, 3046, 3020, 2927, 2863, 1727, 1601, 1579, 1508, 1248. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 77(31%), 107 (20%), 135 (100%), 272 (4%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,1 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-9, 9'), 7,3 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3,3'), 7,1 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-2, 2'), 6,9 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-10, 10'), 3,9 (s, 3H, H-12), 3,8 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-6), 2,9 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-5). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165,2 (C-7), 164,02(C-11), 149,7 (C-1), 136,2 (C-4), 132,4 (C-9, 9'), 130,1 (C-3, 3', 8), 121,9 (C-2, 2'), 113,9 (C-10, 10'), 63,7 (C-8), 55,6 (C-12), 38,7 (C-9),

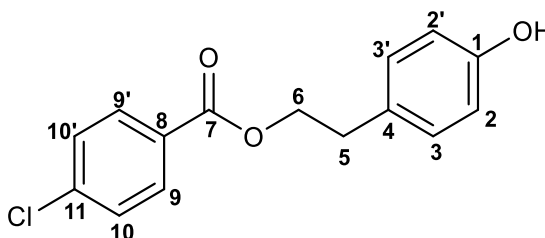
4-metoxibenzoato de 4-(2-((4-metoxibenzoil)oxi)etil)fenil (5b)



Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}O_6$. Sólido branco. Rf= 0,28 (Hexano:Acetato 1:1 (v/v)). T.f.: 109,2 – 112,1 °C. Rendimento: 16%. IV (ATR, Umáx, cm^{-1}): :2974, 2926, 2835, 1718, 1696, 1600, 1573, 1508, 1251. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 77 (13%), 107 (7%), 135 (100%), 254 (6%). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,1 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-2', 6'), 7,9 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-2, 6), 7,3 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-11, 11'), 7,2 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-12, 12'), 6,9 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-3', 5'), 6,9 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-3, 5), 4,5 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-8), 3,9 (s, 3H, H-8), 3,1 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-9). RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166,4 (C-7'), 165,1 (C-7), 164,0 (C-4'), 163,5 (C-4), 149,8 (C-13), 135,6 (C-10), 132,4 (C-2', 6'), 131,7 (C-2, 6), 130,1 (C-11, 11'), 122,8 (C-1'), 122,0 (C-1), 121,9

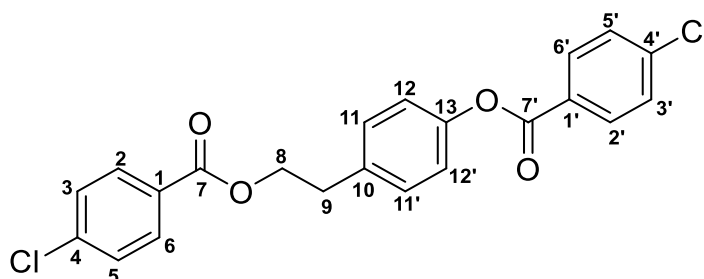
(C-12, 12'), 113,9 (C-3', 5'), 113,8 (C-3, 5), 65,2 (C-8), 55,6 (C-14'), 55,5 (C-14), 34,9(C-9).

4-clorobenzoato de 2-(4hidroxifenil)etil (4c)



Fórmula molecular: $C_{15}H_{13}ClO_3$. Sólido branco. Rf= 0,46 (Hexano:Acetato 1:1 (v/v)). T.f.: 65,7 – 67 °C. Rendimento: 53%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): :3251, 3054, 2920, 2854, 1727, 1582, 1504, 1259, 750. EM (IE, 70eV), m/z (%):111(49%), 113(17%), 139(100%), 141(53%), 276(11%), 278(4%) RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,1 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-9,9'), 7,5 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-10, 10'), 7,3 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3,3'), 7,1 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-2,2'), 3,9 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-6), 2,9 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-5). RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164,6 (C-7), 149,5 (C-1), 140,3 (C-11), 136,6 (C-4), 131,7 (C-3,3'), 130,2 (C-9, 9'), 129,1 (C-8), 128,1 (C-10, 10'), 121,8 (C-2, 2'), 63,7 (C-6), 38,7 (C-5).

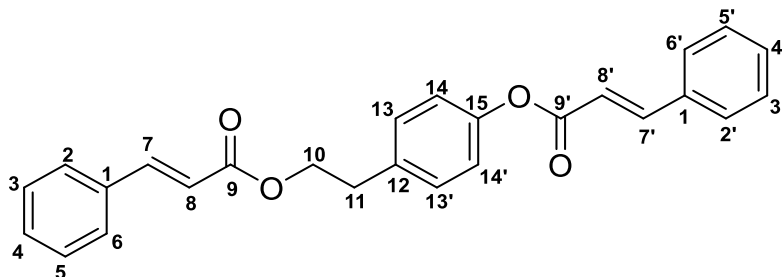
4-clorobenzoato de 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (5c)



Fórmula molecular: $C_{22}H_{16}Cl_2O_4$. Sólido branco. Rf=0,28 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). T.f.: 120,3 – 122,6 °C. Rendimento: 33%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}):3094, 3072, 3046, 2997, 2957, 2924, 2857, 1735, 1716, 1590, 1504, 1267, 754. EM (IE, 70 eV), m/z (%): 111 (25%), 113 (9%), 139 (100%), 141 (35%), 258 (14%), 260 (5%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,1 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-2', 6'), 7,9 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-2, 6), 7,5 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3', 5'), 7,4 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3,5), 7,3 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-11, 11'), 7,2 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-12, 12'), 4,5 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-8), 3,1 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-9). RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165,8 (C-7), 164,5 (C-7'), 149,7 (C-

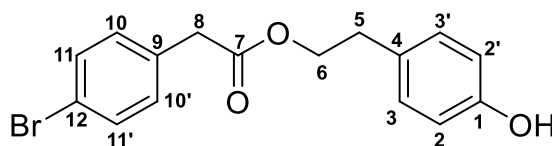
13), 140,3 (C-4), 139,6 (C-4'), 135,7 (C-10), 131,7 (C-2', 6'), 131,1 (C-2, 6), 130,1 (C-11, 11'), 129,1 (C-3, 5), 128,9 (C-3', 5'), 128,8 (C-1), 128,1 (C-1'), 121,9 (C-12, 12'), 65,6 (C-8), 34,8 (C-9).

(2E)-3-fenilprop-2-enoato de 4-(2-(((2E)-3-fenilprop-2-enoil)oxi)etil)fenil (5d)



Fórmula molecular: $C_{26}H_{22}O_4$. Sólido branco. Rf= 0,4 (Hexano:Acetato 1:1 (v/v)). T.f.: 94,8 – 96,5 °C. Rendimento: 55%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): :3057, 3031, 2953, 2928, 2860, 1709, 1631, 1571. EM (IE, 70eV), m/z (%): 77(%), 103(%), 131(%), 250(%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,9 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-7'), 7,7 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-7), 7,6 – 7,6 (m, 2H, H-2,6), 7,5 (dd, $J = 6,7, 3,0$ Hz, 2H, H-2', 6'), 7,44 – 7,42 (m, 3H, H-3, 5, 4), 7,40 – 7,38 (m, 3H, H-3', 5', 4'), 7,3 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-13, 13'), 7,1 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-14, 14'), 6,6 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-8), 6,4 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-8'), 4,4 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-10), 3,0 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-11). RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166,9 (C-9), 165,5 (C-9'), 149,5 (C-15), 146,6 (C-7'), 145,0 (C-7), 135,5 (C-1), 134,4 (C-1'), 134,2 (C-12), 130,7 (C-13, 13'), 130,3 (C-4'), 129,9 (C-4), 129,0 (C-3', 5'), 128,9 (C-3, 5), 128,3 (C-2', 6'), 128,1 (C-2, 6), 121,7 (C14,14'), 118,0 (C-8'), 117,3 (C-8), 64,9 (C-10), 34,6 (C-11).

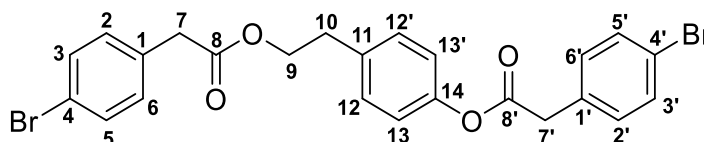
(4-bromofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4d)



Fórmula molecular: $C_{16}H_{15}BrO_3$. Sólido branco. Rf= 0,63 (Hexano:Acetato 1:1 (v/v)). T.f.: 92,8 – 94,3 °C. Rendimento: 33%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): :3418, 3018, 1957, 2920, 2871, 1712, 1612, 1594, 1512, 1222, 486. EM (IE, 70eV), m/z (%): 107 (15%), 120 (100%), 169 (5%), 171 (4%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,4 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-11, 11'), 7,1 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-10, 10'), 7,0 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, 3, 3'), 6,7 (d, $J =$

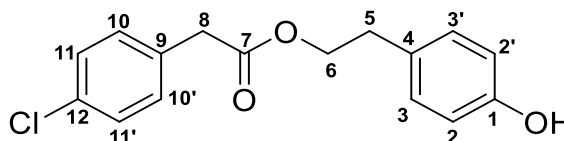
8,5 Hz, 2H, H-2, 2'), 4,3 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-6), 3,6 (s, 2H, H-8), 2,9 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-5). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,3 (C-7), 154,5 (C-1), 133,0 (C-9), 131,8 (C-11, 11'), 131,2 (C-3, 3'), 130,1 (C-10 10'), 129,7 (C-4), 121,3 (C-12), 115,5 (C-2, 2'), 65,9 (C-6), 40,9 (C-8), 34,2 (C-5).

(4-bromofenil)acetato de 4-(2-(((4-bromofenil)acetil)oxi)etil)fenil (5e)



Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_4$. Sólido branco. $R_f = 0,43$ (Hexano:Acetato 1:1 (v/v)). T.f.: 123,7 - 125,6 °C. Rendimento: 20%. IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}): :3054, 2968, 2924, 2849, 1746, 1727, 1594, 1508, 1218, 483. EM (IE, 70eV), m/z (%): 107 (6%), 120 (100%), 169 (24%), 171 (18%) 196 (29%), 197 (29%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,5 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3', 5'), 7,4 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3, 5), 7,3 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-2', 6'), 7,1 (t, $J = 8,8$ Hz, 4H, H-2, 6, 12, 12'), 6,9 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-13, 13'), 4,3 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, H-9), 3,8 (s, 2H, H-7'), 3,5 (s, 2H, H-7), 2,9 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, H-10). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,0 (C-8), 169,7 (C-8'), 149,4 (C-14), 135,5 (C-11), 132,9 (C-1), 132,5 (C-1'), 131,9 (C-3', 5'), 131,8 (C-3, 5), 131,2 (C-2', 6'), 131,1 (C-2, 6), 129,9 (C-12, 12'), 121,6 (C-4), 121,5 (C-13, 13'), 121,3 (C-4') 65,3 (C-9), 40,9 (C-7, 7'), 34,4 (C-10).

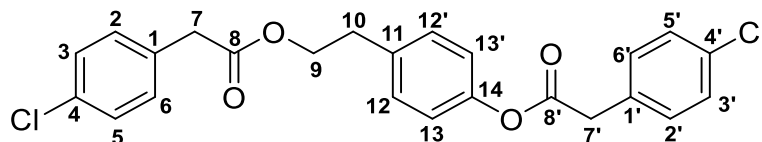
(4-clorofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4e)



Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$. Sólido branco. $R_f = 0,65$ (Hexano:Acetato 2:1 (v/v)). T.f.: 70,3 - 72,7 °C. Rendimento: 43%. IV (ATR, $U_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3444, 3262, 3039, 2931, 2853, 1723, 1660, 1616, 1594, 1516, 1214, 728. EM (IE, 70eV), m/z (%): 77 (12%), 107 (15%), 120 (100%), 125 (18%), 127 (6%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,3 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-11, 11'), 7,1 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-10, 10'), 6,9 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3,3'), 6,7 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-2, 2'), 4,3 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-6), 3,6 (s, 2H, H-8), 2,8 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-5). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171,4 (C-7), 154,5 (C-1), 133,2 (C-

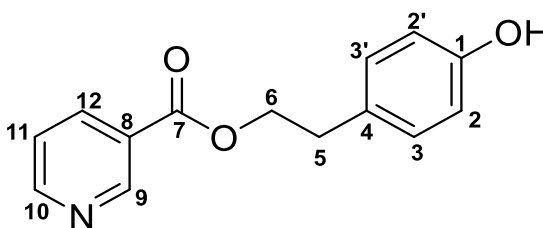
12), 132,5 (C-9), 130,8 (C-3, 3'), 130,1 (C-10 10'), 129,7 (C-4), 128,8 (C-11, 11'), 115,5 (C-2, 2'), 65,9 (C-6), 40,9 (C-8), 34,2 (C-5).

(4-clorofenil)acetato de 4-(2-(((4-clorofenil)acetil)oxi)etil)fenil (5f)



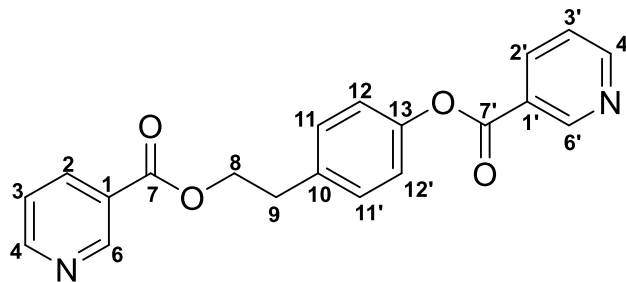
Fórmula molecular: $C_{24}H_{20}Cl_2O_4$. Sólido branco. $R_f = 0,52$ (Hexano:Acetato 2:1 (v/v)). T.f.: 100,1 - 102,8 °C. Rendimento: 26%. IV (ATR, $U_{m\acute{a}x}$, cm^{-1}): 3046, 2968, 2894, 2853, 1750, 1731, 1598, 1508, 1218, 735. EM (IE, 70eV), m/z (%): 120 (100%), 125 (94%), 127 (30%), 272 (8%), 274 (2%). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 – 7,33 (m, 4H, H-3, 3', 5, 5'), 7,3 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H- 2', 6'), 7,1 (t, $J = 8,7$ Hz, 4H, H-2, 6, 12, 12'), 6,9 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H- 13, 13'), 4,3 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, H-9), 3,8 (s, 2H, H-7'), 3,5 (s, 2H, H-7), 2,9 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, H-10), RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,1 (C-8), 169,8 (C-8'), 149,4 (C-14), 135,5 (C-11), 133,5 (C-4') 133,2 (C-4), 132,5 (C-1), 132,0 (C-1'), 130,8 (C-2', 6'), 130,8 (C-2, 6), 129,9 (C-12, 12'), 129,0 (C-3', 5'), 128,8 (C-3, 5), 121,5 (C-13, 13'), 65,3 (C-9), 40,8 (C-7, 7'), 34,5 (C-10).

piridina-3-carboxilato de 2-(4-hidroxifenil)etil (4f)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{13}NO_3$. Sólido branco. $R_f = 0,31$ (Hexano:Acetato 1:1 (v/v)). T.f.: 78,3 – 79,6. Rendimento: 53%. IV (ATR, $U_{m\acute{a}x}$, cm^{-1}): 3247, 3039, 2920, 2853, 1731, 1594, 1504, 1267. EM (IE, 70eV), m/z (%): 78 (32%), 106 (13%), 120 (100%), 243(2%). RMN de 1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 9,1 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H, H-9), 8,8 (dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz, 1H, H-10), 8,3 (ddd, $J = 7,9, 2,2, 1,8$ Hz, 1H, H-12), 7,5 (ddd, $J = 8,0, 4,8, 0,9$ Hz, 1H, H-11), 7,2 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3,3'), 6,8 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-2, 2'), 4,5 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-6), 3,0 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-5). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 165,7 (C-7), 157,0 (C-1), 154,4 (C-10), 151,3 (C-9), 137,6 (C-12), 130,9 (C-4), 129,6 (C-3, 3'), 127,2 (C-8), 124,5 (C-11), 116,2 (C-2, 2'), 66,9 (C-6), 34,9 (C-5).

piridina-3-carboxilato de 4-(2-((piridin-3-ilcarbonil)oxi)etil)fenil piridina-3-carboxilato (5g)

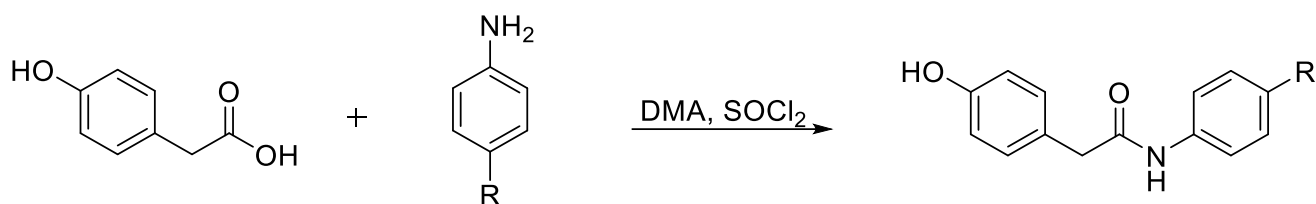


Fórmula molecular: $C_{20}H_{16}N_2O_4$. Sólido branco. $R_f = 0,17$ (Hexano:Acetato 1:1 (v/v)). T.f.: 102,6 – 103,9 °C. Rendimento: 27%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): :3037, 2929, 2847, 1734, 1707, 1591, 1503, 1272. EM (IE, 70eV), m/z (%): EM (IE, 70eV), m/z (%): 78 (67%), 106 (100%), 225 (30%). RMN de 1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 9,3 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H, H-6), 9,1 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H, H-6'), 8,8 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H, H-4), 8,8 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H, H-4'), 8,5 (ddd, $J = 8,0, 2,2, 1,7$ Hz, 1H, H-2), 8,3 (ddd, $J = 7,9, 2,2, 1,8$ Hz, 1H, H-2'), 7,6 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 0,9$ Hz, 1H, H-3), 7,6 – 7,5 (m, 3H, H-3', 12, 12'), 7,3 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-11, 11'), 4,6 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, H-8), 3,2 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, H-9). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 165,7 (C-7'), 164,6 (C-7'), 154,9 (C-4'), 154,5 (C-4), 151,7 (C-6'), 151,3 (C-6), 150,5 (C-13), 138,1(C-2'), 137,5(C-2), 137,1(C-10), 130,97(C-11,11'), 127,0(C-1), 126,6 (C-1'), 124,6 (C-3'), 124,5 (C-3), 122,7 (C-12, 12'), 66,5 (C-8), 35,0(C-9).

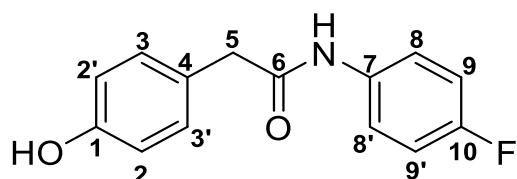
3.4 Síntese das Amidas (6a - 6f)

A obtenção das amidas (**Esquema 4**), ocorreu da seguinte forma: a um frasco foi adicionado o ácido 4-hidroxifenilacético (1mmol, 1 eq.) e 1mL de DMA, o frasco foi fechado e feita atmosfera de nitrogênio. A mistura foi colocada em banho de gelo e adicionado cloreto de tionila (2mmol, 2 eq.). Após 10 minutos foi adicionada, lentamente, a anilina (3mmol, 3 eq.) solubilizada em 1mL de DMA. Logo após a adição, foi retirado o banho de gelo e a reação foi deixada por 3 horas sob agitação, sendo interrompida adicionando-se 3mL de água e deixada sob agitação, novamente, por 30 minutos. Em seguida a mistura foi lavada com uma solução de HCl 5% e feita a extração com acetato de etila. O solvente foi rotaevaporado e o produto purificado por coluna de sílica gel.

Esquema 4: Obtenção das amidas a partir do ácido 4-hidroxifenilacético.

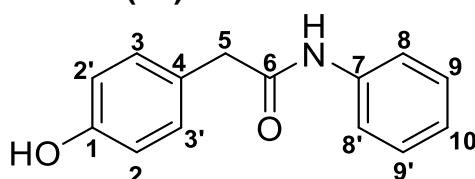


N-(4-fluorofenil)(4-hidroxifenil)acetamida (6a)

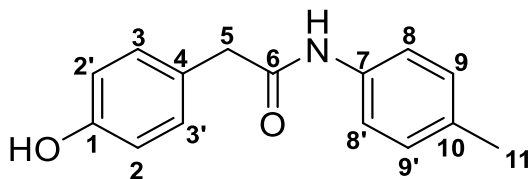


Fórmula molecular: $C_{14}H_{13}NO_3$. Sólido amarelo. $R_f=0,15$ (hexano:acetato de etila 3:1 (v/v)). T.f.: 143,1-145 °C. Rendimento: 56%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): :3043, 3254, 3159, 3076, 2916, 1655, 1616, 1554, 1502, 1209. EM (IE, 70eV), m/z (%): 77 (36%), 107 (100%), 134 (82%), 207 (12%), 245 (33%). RMN de 1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 9,2 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,6 (dd, $J = 9,2, 4,9$ Hz, 1H, H-8,8'), 7,2 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H-9, 9'), 7,0 (dd, $J = 9,1, 8,6$ Hz, 1H, H-3,3'), 6,8 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H-2, 2'), 3,6 (s, 2H, H-5). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 170,4 (C-6), 161,1 (C-10), 157,2 (C-1), 136,7 (C-7), 131,0 (C-3,3'), 127,4 (C-4), 121,8 (C-8,8'), 116,1 (C-2,2'), 115,4 (C-9,9'), 43,8 (C-5).

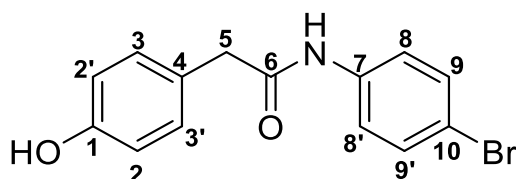
N-fenil(4-hidroxifenil)acetamida (6b)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{13}NO_3$. Sólido amarelo. $R_f= 0,25$ (hexano:acetato de etila 2:1 (v/v)). T.f.: 118,5-120,8 °C. Rendimento: 75%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}):3313, 3118, 3013, 3058, 2940, 1640, 1589, 1550, 1226. EM (IE, 70eV), m/z (%): 77 (45%), 93 (69%), 107 (100 %), 134 (46 %), 227 (29%). RMN de 1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 9,2 (s, 1H, NH), 8,2 (s, 1H, OH), 7,6 (dd, $J = 8,7, 1,1$ Hz, 2H, H-8, 8'), 7,3 – 7,2 (m, 4H, H-9, 9', 3, 3'), 7,0 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-10), 6,8 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-2, 2'), 3,6 (s, 2H, H-5). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 170,4 (C-6), 157,2 (C-1), 140,4 (C-7), 131,0 (C-3,3'), 129,5 (C-8,8'), 127,5 (C-4), 124,11 (C-10), 120,1 (C-9,9'), 116,1 (C-2,2'), 43,9 (C-5),

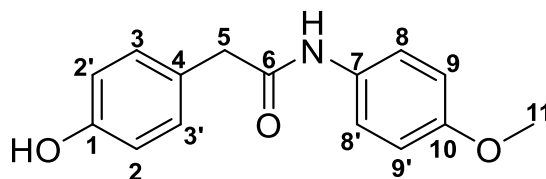
(4-hidroxifenil)-N-(4-metilfenil)acetamida (6c)

Formula molecular: $C_{14}H_{13}NO_3$. Sólido amarelo. Rf= 0,25 (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). T.f.: 148,3-149,6 °C. Rendimento: 55%. IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}$, cm^{-1}): : 3041, 3246, 3191, 3128, 3058, 2958, 2916, 2869, 1651, 1603. EM (IE, 70eV), m/z (%): 77 (18 %), 107 (100 %), 134 (8 %), 241 (17%). RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 9,1 (s, 1H, NH), 8,3 (s, 1H, OH), 7,5 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-8,8'), 7,2 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-9, 9'), 7,1 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3, 3'), 6,8 (d, $J=8,4$, 2H, H-2, 2'), 3,5 (s, 2H, H-7), 2,3 (s, 3H, H-18). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetona- d_6) δ 170,2 (C-6), 157,2 (C-1), 137,9 (C-7), 133,4 (C-10), 131,0 (C-3, 3'), 129,9 (C-8,8'), 127,6 (C-4), 120,12 (C-9, 9'), 116,0 (C- 2, 2'), 43,9 (C-5), 20,8 (C-11).

N-(4-bromofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (6d)

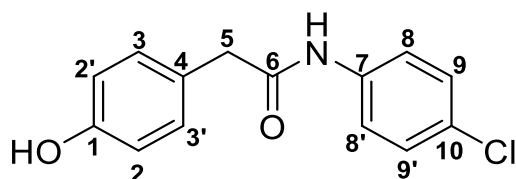
Fórmula molecular: $C_{14}H_{13}NO_3$. Sólido amarelo. Rf= 0,24 (hexano:acetato de etila 2:1 (v/v)). T.f.: 163,2-165,4 °C. Rendimento: 76%. IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}$, cm^{-1}):3299, 3020, 2919, 1651, 1589, 1512, 1244. EM (IE, 70eV), m/z (%): 77 (23%), 107 (100%), 134 (59%), 171 (17%), 173 (16%), 305 (11%), 307 (11%).RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 9,3 (s, 1H, NH), 8,2 (s, 1H, OH), 7,6 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-8, 8'), 7,4 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-9,9'), 7,2 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-3, 3'), 6,8 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-2, 2'), 3,6 (s, 1H, H-5). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 170,6 (C-6), 157,2 (C-1), 139,7 (C-7), 132,4 (C-8, 8'), 131,0 (C-3, 3'), 127,2 (C-4), 121,9 (C-9, 9'), 116,1 (C-2, 2'), 115,9 (C-10), 43,9 (C-5).

(4-hidroxifenil)-N-(4-metoxifenil)acetamida (6e)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{13}NO_3$. Sólido amarelo. $R_f=0,25$ (hexano:acetato de etila 1:1 (v/v)). T.f.: 100,3-102,9 °C. Rendimento: 69%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): 3372, 3299, 3010, 2926, 2835, 1655, 1603, 1508, 1237. EM (IE, 70eV), m/z (%): 77 (22%), 108 (71%), 123 (100%), 257 (34%). RMN de 1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 9,1 (s, 1H, NH), 8,3 (s, 1H, OH), 7,5 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, H-8, 8'), 7,2 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-3, 3'), 6,8 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, H-9, 9'), 6,8 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H-2, 2'), 3,7 (s, 2H, H-11), 3,5 (s, 2H, H-5). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 170,1 (C-6), 157,1 (C-1), 156,7 (C-10), 133,5 (C-7), 131,0 (C-3, 3'), 127,6 (C-4), 121,7 (C-9, 9'), 116,0 (C-2, 2'), 114,6 (C-8, 8'), 55,6 (C-11), 43,8 (C-5).

N-(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (6f)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{13}NO_3$. Sólido amarelo. $R_f= 0,3$ (hexano:acetato de etila 2:1 (v/v)). T.f.: 130-132,2 °C. Rendimento: 67%. IV (ATR, $U_{máx}$, cm^{-1}): 3424, 3278, 3246, 3187, 3114, 3046, 3055, 2926, 1655, 1603, 1488, 1247. EM (IE, 70eV), m/z (%): 77(28%), 107 (100%), 127 (43%), 129 (13%), 134 (56%), 261 (17%), 263 (6%). RMN de 1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 7,7 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-8, 8'), 7,3 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H-9, 9'), 7,2 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3, 3'), 6,8 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-2, 2'), 3,6 (s, 2H, H-5). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 170,6 (C-6), 157,2 (C-1), 139,2 (C-7), 131,0 (C-3, 3'), 129,4 (C-8, 8'), 128,3 (C-4), 127,2 (C-10), 121,5 (C-9, 9'), 115,9 (C-2, 2'), 43,8 (C-5).

3.5 Avaliação Biológicas dos Compostos Sintetizados

3.5.1 Avaliação do Efeito Fitotóxico

Os compostos triazólicos e os ésteres foram testados em três plantas daninhas importantes no Brasil (*Commelina benghalensis*, *Euphorbia heterophylla* e *Conyza canadensis*). As sementes de *E. heterophylla* e *C. canadensis* foram fornecidas pela

AgroCosmos®. Todas as plantas de *C. benghalensis* utilizadas nos experimentos foram cultivadas a partir de hastes obtidas de um estoque de plantas saudáveis mantidas em casa de vegetação e originalmente obtidas de populações naturais de *C. benghalensis* que ocorrem no campus da UFV. As sementes e mudas foram plantadas individualmente em vasos de 0,5L contendo solo + areia + esterco bovino na proporção de 1: 1: 1 e mantidos em casa de vegetação a aproximadamente 25 °C.

A avaliação da fitotoxicidade dos compostos à *C. benghalensis*, *E. heterophylla* e *C. canadensis* foi realizada a partir de um ensaio de punctura de folhas (PEDRAS; AHIAHONU, 2004), quando as plantas se encontravam com dois a três pares de folhas completamente expandidas. As folhas foram perfuradas (lado adaxial) com uma agulha fina esterilizada e gotículas (20 µL) de cada solução testada foram depositadas sobre cada punctura (uma punctura por folha, uma folha por planta, três plantas por composto). Os compostos foram testados à 1 mmol. L⁻¹. As soluções foram preparadas em 100% (v / v) de acetona. Após a aplicação das gotículas, as plantas foram mantidas em uma câmara de orvalho à 25 °C sob luz natural. O aparecimento dos sintomas foi observado diariamente e o diâmetro das lesões foi mensurado 48 h após a aplicação das soluções. Solução aquosa de acetona 100% (v / v) e Reglone (Diquate; p.a. 20,0%; Syngenta) foram aplicadas nas três plantas daninhas como controle negativo e positivo, respectivamente. As médias foram comparadas pelo teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade, utilizando o software R.

3.5.2 Avaliação do Efeito Fungicida

Os compostos foram testados em três fungos fitopatogênicos: *Botrytis cinerea*, *Rhizoctonia solani* e *Hemileia vastatrix*. Os isolados de *Botrytis cinerea* e *Rhizoctonia solani* foram obtidos da coleção de culturas da Universidade Federal de Viçosa (número de depósito COAD2292 - *B. cinerea* e COAD2390 - *R. solani*). A sensibilidade das duas espécies aos compostos foi avaliada pela inibição do crescimento radial micelial em meio de cultura batata-dextrose- ágar (CIMMINO *et al.*, 2018). Plugues de micélio (6 mm de diâmetro) foram cortados a partir da margem de colônias de 5 dias de crescimento ativo. Um plugue foi colocado no centro de uma placa de Petri com 9 cm de diâmetro contendo BDA. Em seguida, 20 µL da solução teste (10 mmol. L⁻¹ em acetona 100% (v/v)) foram aplicados no topo de cada plugue. O controle negativo consistiu na aplicação de 20 µL de acetona sobre o plugue. O controle positivo foi feito

pela aplicação de Captan SC (captana; p.a. 48,0%; ADAMA) sobre o plugue. As placas foram mantidas a 25 ° C sob um regime de 12 horas diárias / luz (luz fornecida por duas lâmpadas brancas e uma lâmpada de luz próximo à UV, colocadas 35 cm acima das placas) por 48h e 72h para *R. solani* e *B. cinerea*, respectivamente. Os diâmetros das colônias foram medidos para todos os tratamentos. Cada tratamento foi repetido quatro vezes.

Para os testes com *H. vastatrix*, foram coletados urediniósporos do fungo, a partir de pústulas em plantas de *Coffea arabica* cv. Catuaí vermelho, mantidas em câmara de crescimento, a aproximadamente 22° C. A coleta dos urediniósporos foi realizada algumas horas antes da realização dos testes. Os urediniósporos coletados foram suspensos em água destilada estéril contendo Tween 20 a 1% (m/v). A concentração da suspensão foi ajustada para 1×10^6 esporos / mL, com o auxílio de um hemacitômetro. Uma alíquota de 10 µL de suspensão de esporos foi transferida para uma lâmina de vidro estéril. Sob a gota de suspensão de esporos, 10 µL de cada composto testado ou controle positivo, oxiclureto de cobre (1 mmol/L em Tween 20 a 1% (m/v)) foram pipetados. As lâminas foram acondicionadas em caixas plásticas (tipo gerbox), forradas com papel toalha umedecido, para manter a umidade elevada no interior, evitando que as gotas sequem. O controle negativo consistiu em 10 µL de suspensão de urediniósporos misturados com 10 µL de Tween 20 a 1% (m/v). Após 6 horas de incubação no escuro por 22 ± 1 ° C, o processo de germinação dos urediniósporos foi interrompido pela adição de 10 µL de lactofenol em cada gota previamente depositada nas lâminas. Posteriormente, foram avaliadas as porcentagens de germinação dos urediniósporos em cada lâmina / tratamento. Foram examinados os primeiros cem urediniósporos observados no escaneamento de cada lâmina, considerando-se germinados aqueles uredinosporos que possuem o comprimento do tubo germinativo maior ou igual ao seu maior diâmetro. A média das contagens foi expressa em porcentagem em relação à germinação encontrada para o controle negativo.

As médias foram comparadas pelo teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade, utilizando o software R.

3.5.3 Avaliação do Efeito Nematicida

Um volume de 100 μL de uma suspensão de água destilada de *M. javanica* J2 ($30 \times 10^4/\text{L}$) foi vertido em poços de placas de elisa. Em seguida, foram adicionados 100 μL de soluções dos compostos a 3mmol/L, dissolvidos em solução aquosa de DMSO a 7,5% (v/v). A concentração final dos compostos foi de 1,5 mmol L^{-1} . As suspensões de nematóides foram tratadas com cada solução de teste por 24, 48 ou 72 h, com três repetições de cada combinação de concentração *versus* tempo de exposição. Como controle negativo uma solução de DMSO 7,5% foi utilizada. Os J2 de cada poço foram avaliados em microscópio invertido e os que se apresentaram em posição de morte foram considerados mortos ao final de cada tempo de exposição. A mortalidade foi corrigida em relação ao controle negativo e expresso em porcentagem (HAJJI-HEDFI *et al.*, 2018). As médias foram comparadas pelo teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade, utilizando o software R.

3.5.4 Avaliação do Efeito Antiacetilcolinesterase

A avaliação da inibição AChE foi realizada por ensaio espectrofotométrico em microplaca de 96 poços (TPP, Trasadingen Suíça) (ROCHA *et al.*, 2018). Os ensaios foram realizados em parceria com o Laboratório de Biodiversidade (Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular- UFV).

As amostras foram preparadas na concentração de 2500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em MeOH grau HPLC. Essa solução foi armazenada no congelador e reutilizada para a produção da solução intermediária das repetições (três dias consecutivos). Dessa forma, foram utilizadas três microplacas, com triplicata para cada composto, totalizando nove pontos. A cada dia, as amostras eram solubilizadas por banho ultrassônico (Sander[®], modelo Soniclean 2), com frequência de 40 kHz e temperatura entre 35 e 40 °C, e diluídas quatro vezes em tampão A (Tris-HCl 50 mmol L^{-1} , pH 8,0). Obteve-se, então, a solução intermediária na concentração de 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

A microtubos de 1,5 mL foram adicionados 200 μL de solução de albumina sérica bovina (0,1 % de BSA em tampão A), 100 μL de solução de iodeto de acetiltiocolina em água ultrapura (14,5 mmol L^{-1}), 500 μL de solução de ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzóico) (3 mmol L^{-1} de DTNB em tampão A contendo 10 mmol L^{-1} de NaCl e 20 mmol L^{-1} de MgCl_2) e 100 μL da solução intermediária. Um microtubo foi destinado cada espécie química. Os controles negativo e positivo foram realizados

utilizando-se metanol grau HPLC e Galantamina (inibidor padrão, a $21 \mu\text{mol L}^{-1}$), respectivamente. A concentração dos compostos testada foi de $50 \mu\text{mol L}^{-1}$.

A montagem da placa foi realizada retirando-se uma alíquota de $225 \mu\text{L}$, em triplicata de cada microtubo. Procedeu-se com a leitura do *Background* a 405 nm e $30 \text{ }^\circ\text{C}$ em espectrofotômetro (Thermoplate, modelo TP-reader). Para realizar o ensaio cinético $25 \mu\text{L}$ ($0,2 \text{ U mL}^{-1}$) da enzima AChE (*Electrophorus electricus*, tipo VI, Sigma Aldrich) foram adicionados e efetuou-se a leitura da placa ($\lambda=405 \text{ nm}$, à $30 \text{ }^\circ\text{C}$) a cada 5 minutos, por 25 minutos.

A inibição da hidrólise enzimática foi avaliada a partir da diferença de valores de absorvância do *background* (sem adição enzimática) e do ensaio cinético (com adição da enzima).

4. Resultados e Discussão

4.1 Síntese dos Triazóis

A escolha dos anéis triazólicos se deve as conhecidas atividades terapêuticas e agroquímicas encontradas na literatura, já citadas anteriormente. Existem na literatura diversos trabalhos que partiram de um composto encontrado na natureza e produziram derivados com anéis triazólicos a fim de potencializar a atividade biológica (CHO *et al.*, 2009; COSTA *et al.*, 2020, 2017; PAGLIAI *et al.*, 2006; VASILEVSKY *et al.*, 2011).

A obtenção dos anéis triazólicos é comumente realizada através da reação de cicloadição 1,3-dipolar obtendo-se um anel de cinco membros não carregado. Para que a reação ocorra é necessária a presença de 1,3-dipolo (azida) e do dipolarófilo (alquino) (GOTHELF; JØRGENSEN, 1998).

A primeira parte para obtenção dos triazóis consiste na síntese do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)feniletanol) (**1**), nosso dipolarófilo. Na literatura há inúmeros trabalhos que utilizam o álcool e brometo de propargila em meio básico (ARYA *et al.*, 2014; CARVALHO *et al.*, 2013). Porém, buscando propargilar o tirosol, não houve sucesso utilizando essas metodologias, pois a reação não se completava. Na tentativa de consumir todo o material de partida foi empregado KI (Iodeto de Potássio) ao meio reacional com acetona anidra como solvente atingindo 90 % de rendimento, com todo

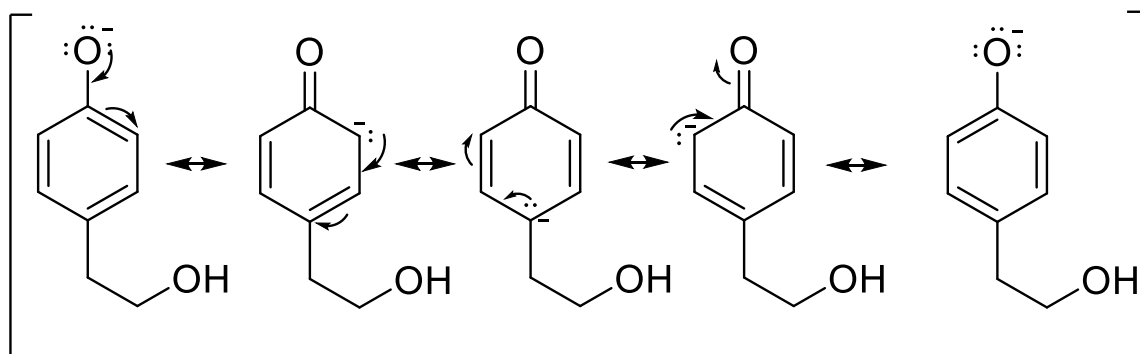
material de partida consumido. Na **Tabela 1** está resumido os esforços até atingir o melhor rendimento.

Tabela 1: Metodologias testadas para obtenção do alquino terminal.

MÉTODO	SOLVENTE	TEMPERATURA	KI	RENDIMENTO
1	Acetonitrila	50 °C	-	23%
2	Acetona	Ambiente	-	53%
3	Acetona	Ambiente	10 mol %	68%
4	Acetona	50 °C	10 mol %	90%

A reação de propargilação é uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), onde a base retira seletivamente o próton da hidroxila fenólica por ser mais ácido, pois sua base conjugada é estabilizada pela deslocalização dos elétrons do oxigênio com o anel aromático, onde as estruturas são representadas na **Figura 3**. Em seguida os pares de elétrons livres do oxigênio desprotonado ataca o carbono ligado ao bromo, do brometo de propargila, liberando íon brometo ao meio. Quando KI é adicionado a reação, há uma troca de halogênios formando iodeto de propargila que reage mais facilmente com o fenol desprotonado, visto que o iodo é melhor grupo abandonador.

Figura 3: Estruturas de deslocalização de elétrons do alcóxido fenólico.

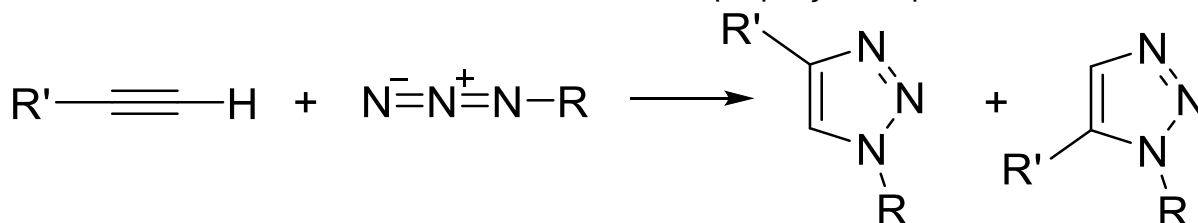


A segunda parte para obtenção dos triazóis foi a síntese das azidas (1,3 dipolo), novamente uma reação S_N2 entre brometos de benzila, com diferentes substituintes, e azida de sódio. Foram obtidos bons rendimentos variando de 55-94 %.

A última parte na síntese dos triazóis foi a reação entre o alquino terminal e as azidas, catalisada por Cu(I), etapa também conhecida como *CuAAC*.

O estado de transição da reação é governado pelos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, onde as interações com menor energia entre os orbitais são predominantes (SUSTMANN, 1971). A reação entre um alquino assimétrico e azida é controlada simultaneamente pelo dipolo-LUMO e pelo dipolo-HOMO fazendo com que a reação não seja seletiva, levando a formação de uma mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos em proporção aproximada de 1:1 (FLEMING, 1976), como demonstrado na **Figura 4** (HOWELL; SPENCER; PHILP, 2001). Porém utilizando-se Cu(I) como catalisador em uma grande variedade de solventes, leva apenas a formação do triazol 1,4-dissubstituído, através do intermediário acetileno de cobre (ROSTOVTSEV; GREEN; FOKIN, 2002).

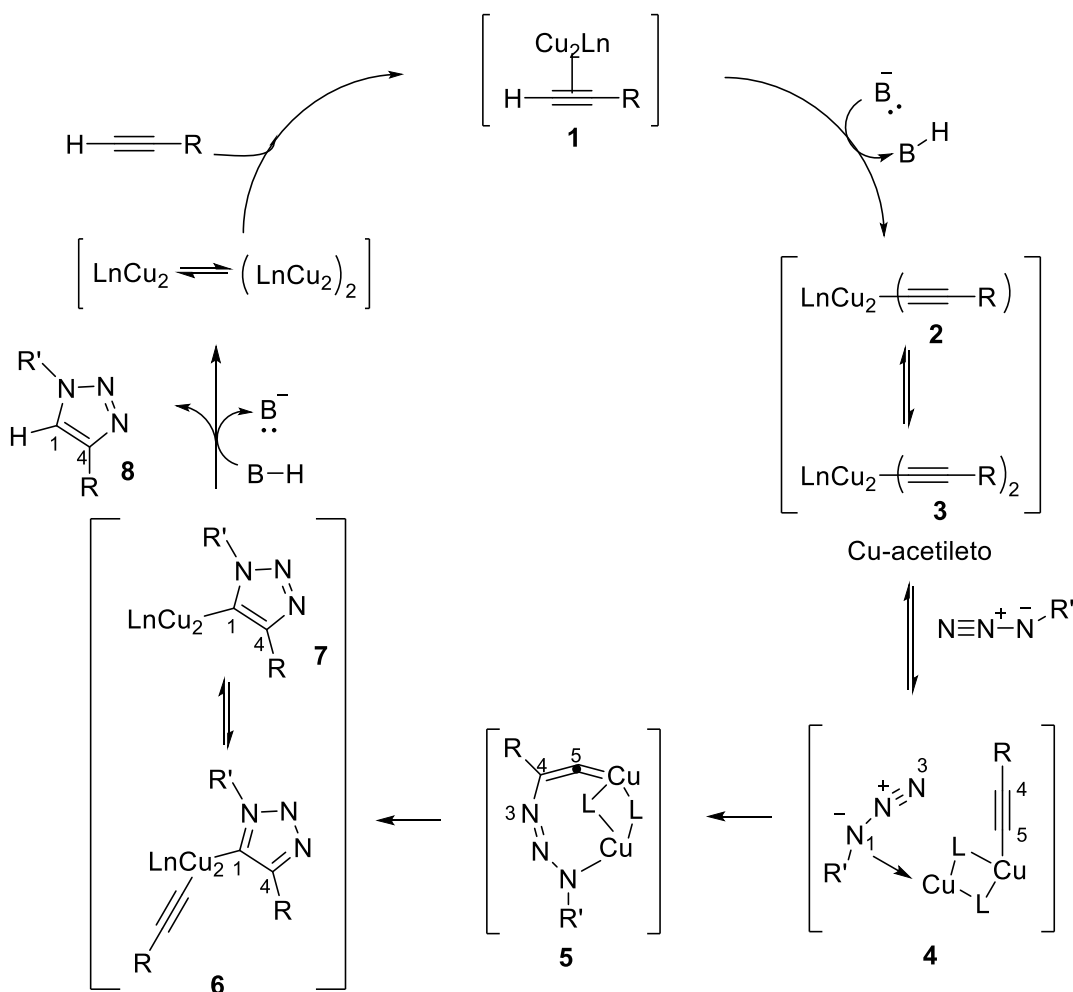
Figura 4: Reação entre uma azida e um alquino terminal formando os regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5 dissubstituídos na proporção aproximada de 1:1



A aplicação do catalisador muda a velocidade e a seletividade da reação, pois transforma o mecanismo concertado em uma sequência de rápidas etapas, onde é

obtido apenas o regioisômero 1,4-dissubstituído com bons rendimentos (ROSTOVTSEV; GREEN; FOKIN, 2002). O ciclo catalítico mostrado na **Figura 5** demonstra como ocorre a reação de cicloadição para obtenção dos triazóis.

Figura 5: Ciclo Catalítico da reação CuAAC



Primeiramente ocorre a complexação do alquino terminal com o Cu(I), diminuindo o pKa do hidrogênio, permitindo a desprotonação pelo meio, formando o acetileno de cobre. Em seguida ocorre a complexação com a azida gerando o intermediário **4**, onde o cobre torna o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono β -vinilidênico mais nucleofílico favorecendo a formação do metalociclo **5**, esta etapa é endotérmica e define a regioespecificidade. Então, ocorre a contração do anel formando a triazólia de cobre **6** e **7**. Na última etapa ocorre a protonação, que pode ocorrer por uma base protonada ou solvente, formando o triazol de interesse **8** (FREITAS *et al.*, 2011).

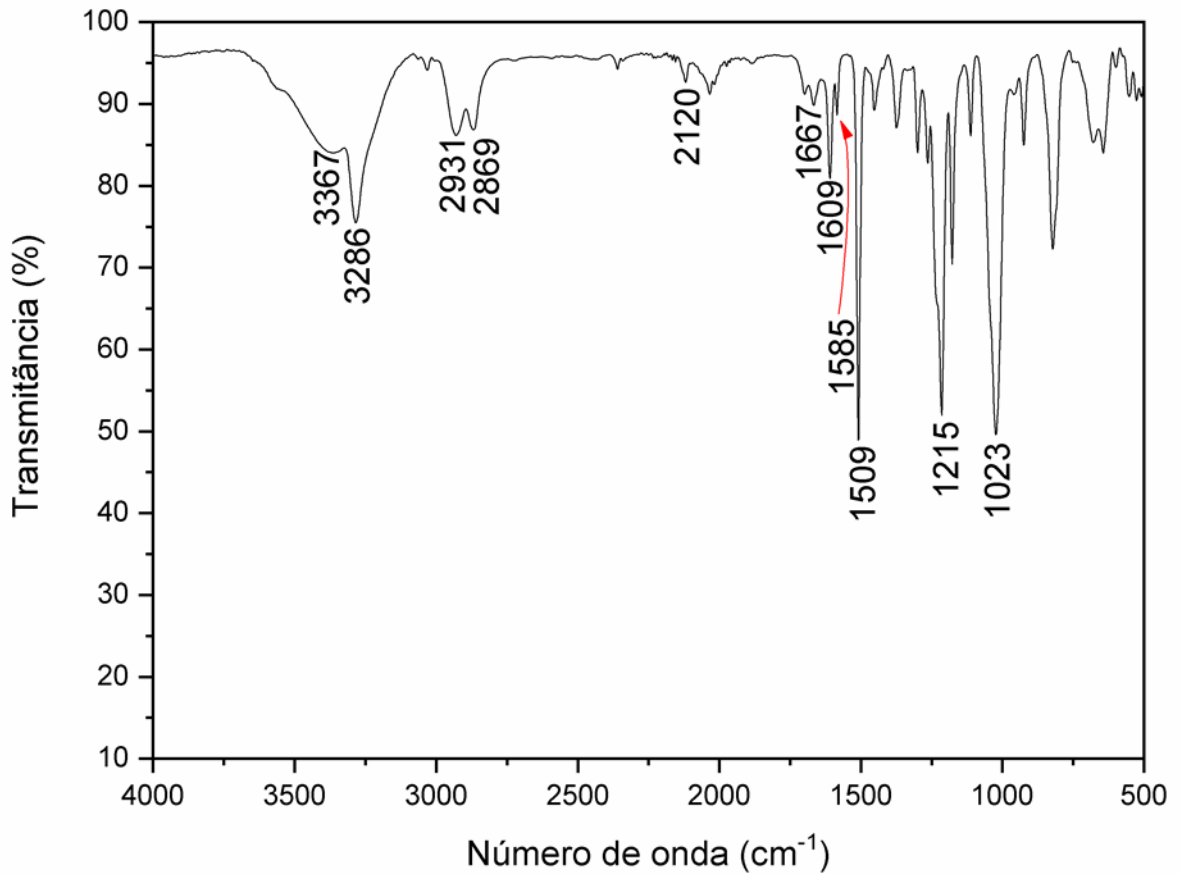
Além disso, a reação 1,3-dipolar entre uma azida e um alquino terminal é definida como “reação click”. Termo caracterizado como reações com altos rendimentos, tempos baixos, geração de subprodutos inofensivos e de fácil separação, purificação dos produtos preferencialmente de forma não cromatográfica,

ser estereoespecífica e não sensível a oxigênio e água. (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001). As reações realizadas neste trabalho se encaixam neste termo, visto que foram obtidos com bons rendimentos que variaram de 70-83%, as reações ocorreram em uma mistura de solvente e água, a purificação não foi cromatográfica e produziu em todos os casos apenas um regioisômero.

Todos os derivados triazólicos do tirosol e seus intermediários foram caracterizados por espectrometria de massas (EM), espectroscopia no infravermelho (IV) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) (exceto as azidas). Todos os espectros estão apresentados no Apêndice. Para discutir a caracterização dos produtos, são usados como exemplo os dados obtidos para o composto **1**, **2b** e **3b**.

No espectro de infravermelho do composto **1** (**Figura 6**) pode ser observada a banda em 3367 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H. Também apresentou as bandas em 3286 e 2120 cm^{-1} , referentes as ligações C-H e $\text{C}\equiv\text{C}$ da tripla ligação terminal. As bandas em 2869 e 2931 cm^{-1} são referentes ao estiramento da ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ e as bandas em 1667 , 1609 , 1585 e 1509 cm^{-1} são devidas aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ aromáticas. Por fim, as bandas em 1215 e 1023 cm^{-1} são referentes aos estiramentos $\nu_{\text{ass}}\text{C-O-C}$ e $\nu_{\text{s}}\text{C-O-C}$ do éter, respectivamente.

Figura 6: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol (1)



O espectro de massas do composto **1** (**Figura 8**) apresenta o pico do íon molecular em m/z 176. Uma segmentação indutiva do íon molecular gera o pico m/z 39 e perda de água, característica de álcool, gera o pico com m/z 158. Observa-se também o íon tropílio em m/z 91 e o pico base em m/z 145 formado por uma segmentação α do íon molecular.

Figura 7: Fragmentos propostos para o composto 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol

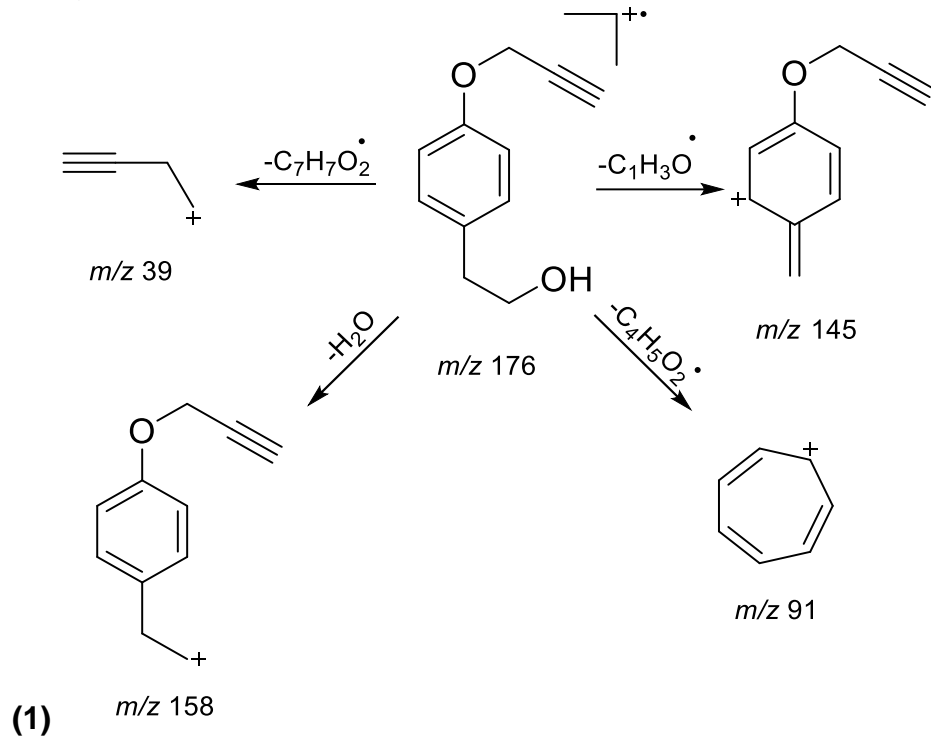
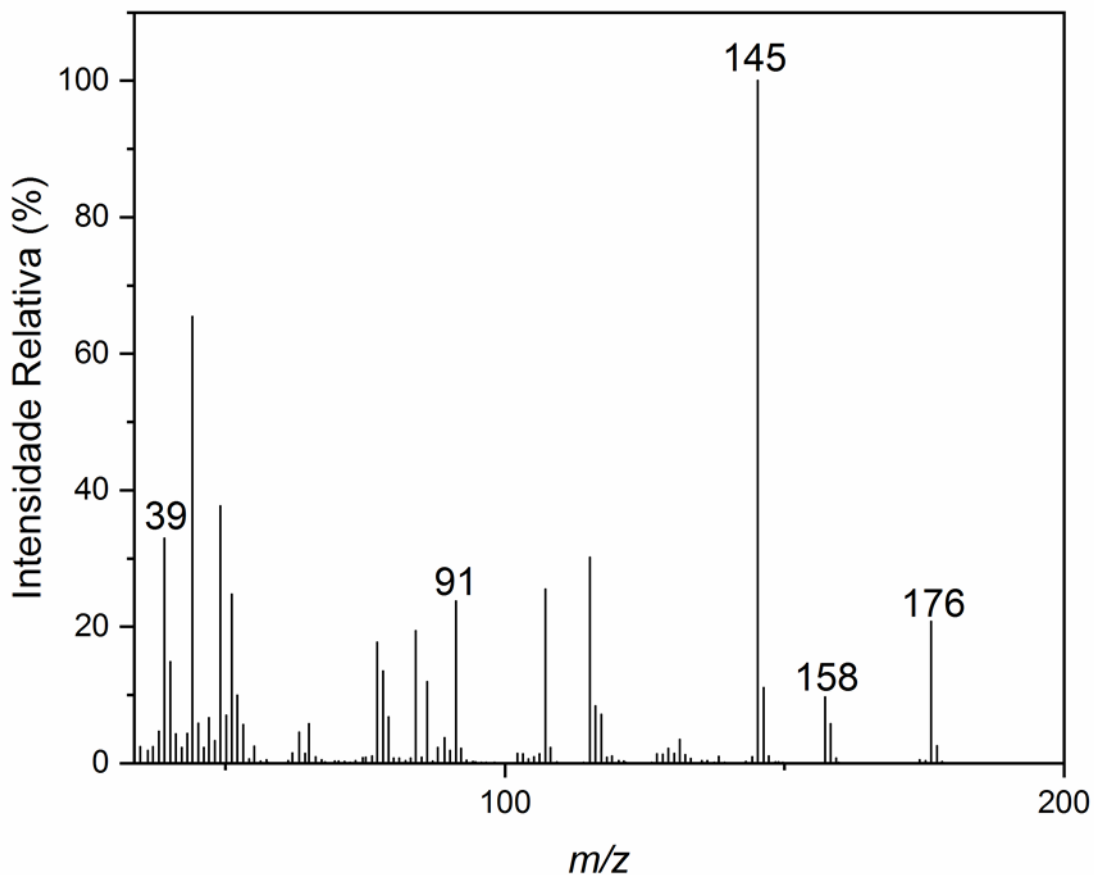


Figura 8: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol (**1**)

O espectro de RMN de ^1H do composto **1** (Figura 9), apresenta o tripleto em δ 2,51, atribuído ao hidrogênio H-9, integrado para um hidrogênio com $J= 2,4$ Hz, dados que correspondem a um alquino terminal. Este hidrogênio, acopla a longa distância com o hidrogênio H-7, onde o duplete em δ 4,67, integrado para dois hidrogênios com J também igual a 2,4 Hz confirma a molécula. O tripleto em δ 3,81, integrado para dois hidrogênios com $J= 6,6$ Hz, foi atribuído aos hidrogênios H-1. Estes, por sua vez, acoplam com os hidrogênios H-2, com δ 2,81 e $J= 6,6$ Hz, um tripleto integrado para dois hidrogênios, menos desblindados por estarem mais afastados da hidroxila. O duplete em δ 7,16 integrado para dois hidrogênios, com $J=8,6$ Hz é associado aos hidrogênios H-4 e 4'. Por estarem em posição *meta* ao éter, grupo doador de elétrons, acabam sendo desblindados, enquanto que os hidrogênios 5 e 5' em posição *orto* ao éter são blindados e atribuídos ao sinal em δ 6,93, integrado para dois hidrogênios e $J=8,7$ Hz. Os quatro hidrogênios apresentam J próximos e referentes ao acoplamento em *orto*, entre os hidrogênios.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **1** (**Figura 10**), observa-se os sinais em δ_c 55,93, 78,75 e 75,60 que foram atribuídos aos carbonos C-7, 8 e 9, respectivamente. O carbono C-9 é blindado pela anisotropia da ligação tripla. Os sinais em δ_c 130,11 e 116,12 correspondem aos carbonos C-4, 4' e C-5, 5'. Onde o carbono 4 e 4' são blindados por estarem na posição *orto* ao éter. Os sinais em δ_c 38,35 e 63,83 foram atribuídos aos carbonos C-2 e C-1. O sinal em δ_c 131,58 foi associado ao C-3. O sinal do espectro mais desblindado, δ_c 156,31 foi atribuído ao C-6, presente no anel aromático e ligado a um átomo eletronegativo.

Figura 9: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol (**1**)

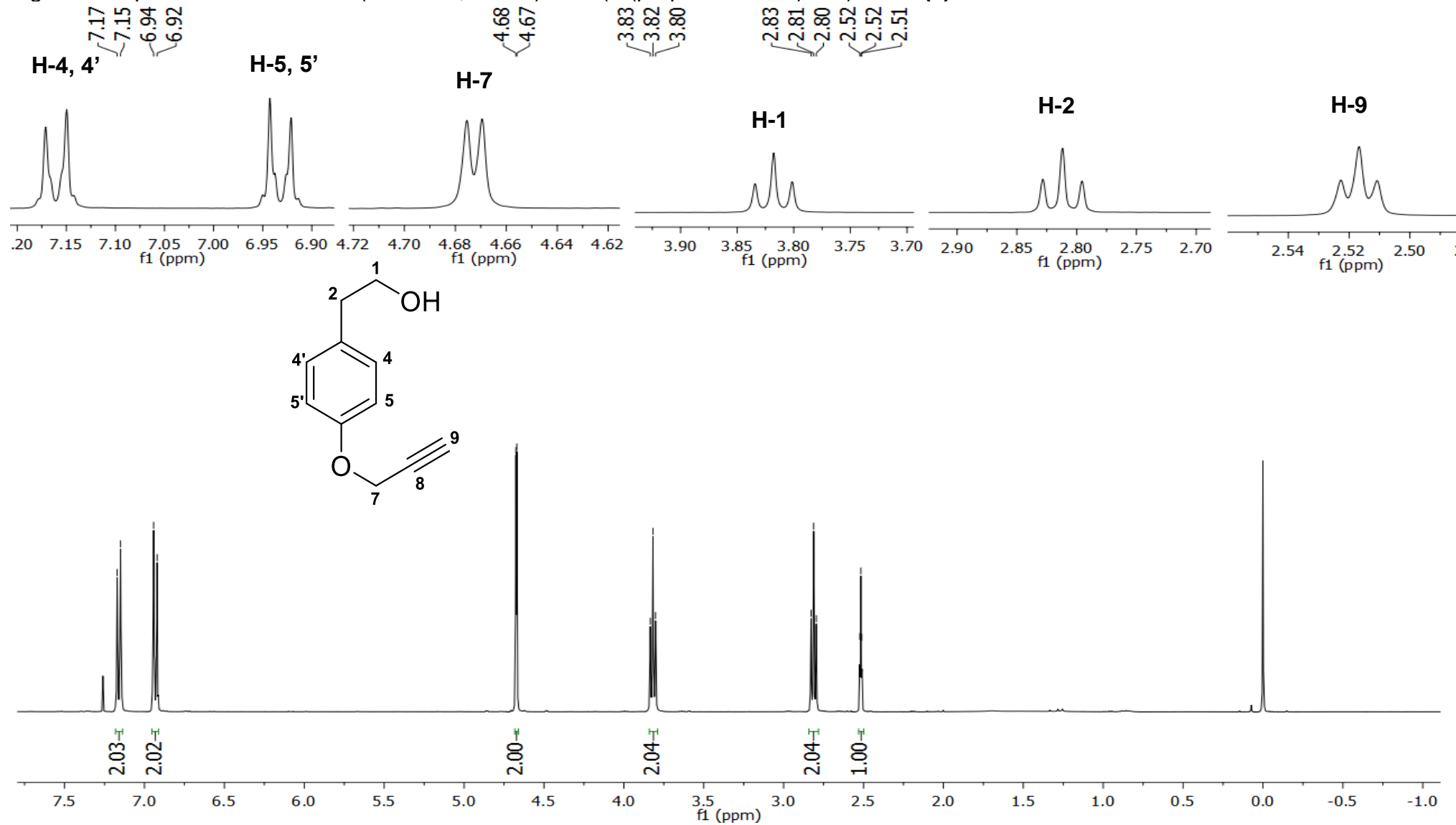
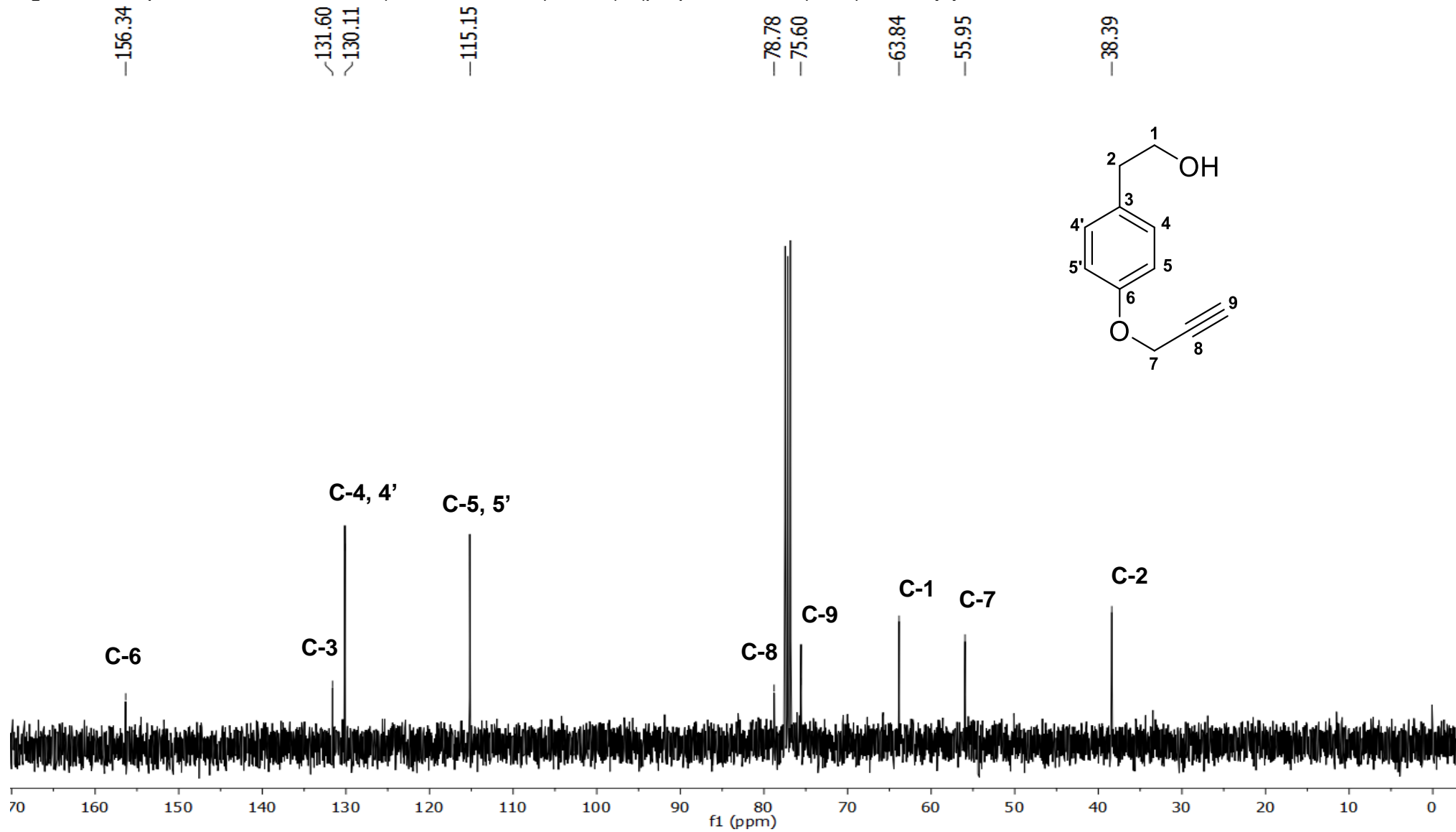
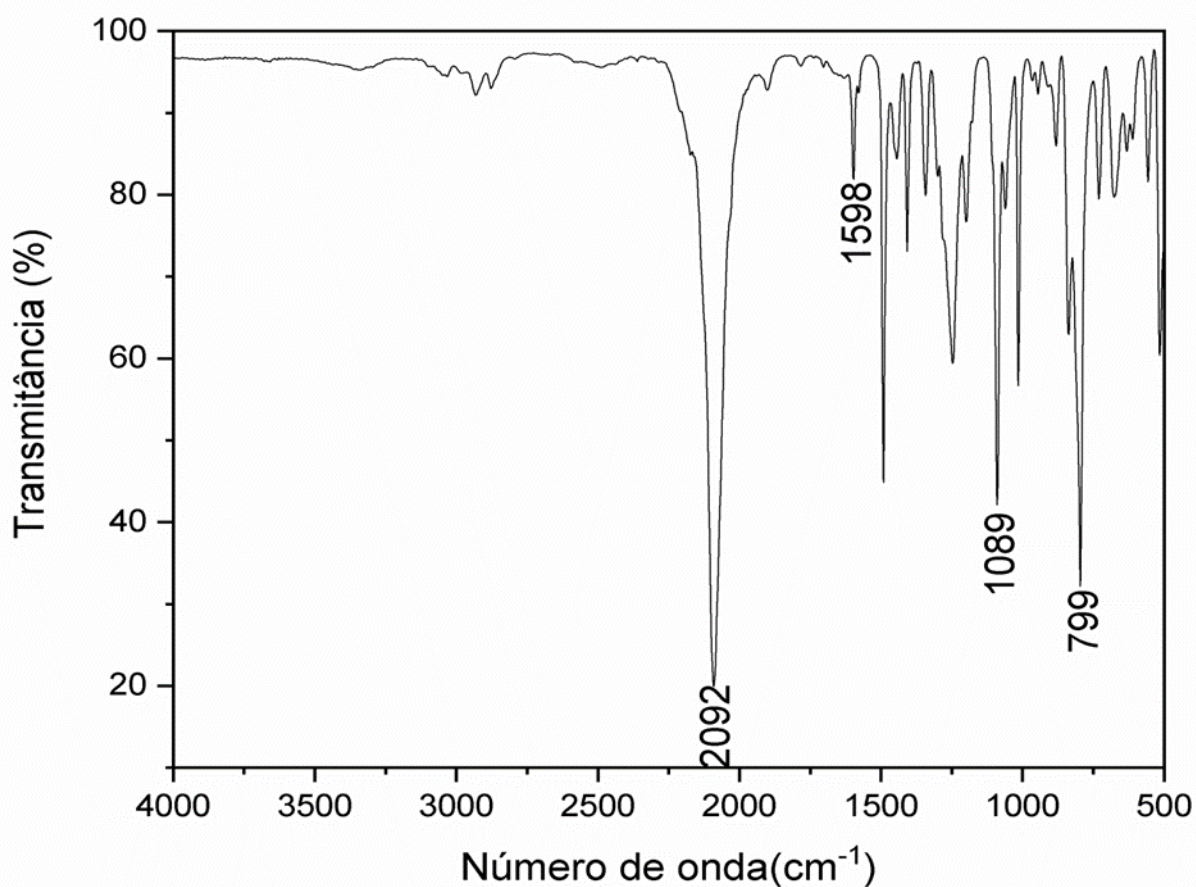


Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etanol (**1**)



A banda em 2092 cm^{-1} observada no espectro no infravermelho do composto **2b (Figura 11)** é referente às ligações C-N₃ e a banda em 1598 cm^{-1} é devido ao estiramento das ligações C=C aromáticas. O espectro apresenta também as bandas fortes em 1089 e 799 cm^{-1} correspondentes a ligação C-Cl.

Figura 11: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 4-clorobenzilmetanoazida (**2b**)



No espectro de massas do composto **2b (Figura 13)** não se observa o pico do íon molecular e seu isótopo, mas apresenta como pico base o fragmento gerado pela segmentação indutiva, perdendo radical N₃, com m/z 125 e seu isótopo com m/z 127. Com a perda do radical cloreto, forma-se o fragmento com m/z 131 que sofre uma degradação complexa e forma o pico com m/z 77 e também sofre fragmentação para formar o pico com m/z 51.

Figura 12: Proposta de fragmentação do composto 4-clorobenzilmetanoazida (**2b**)

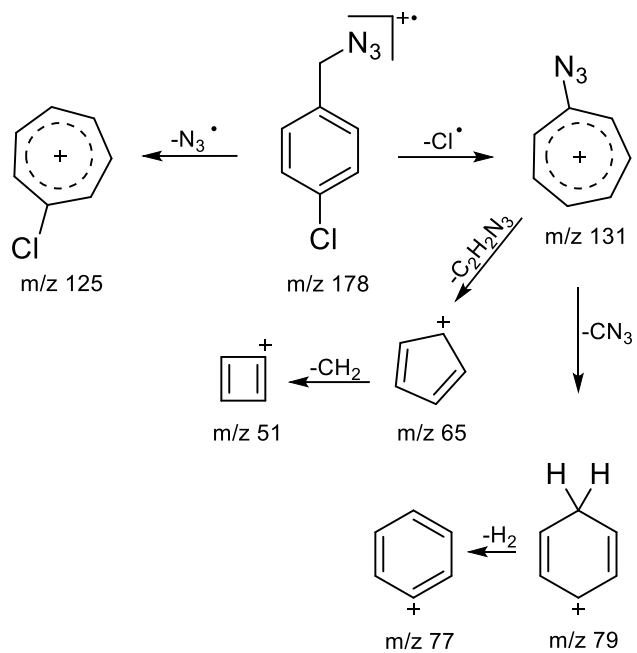
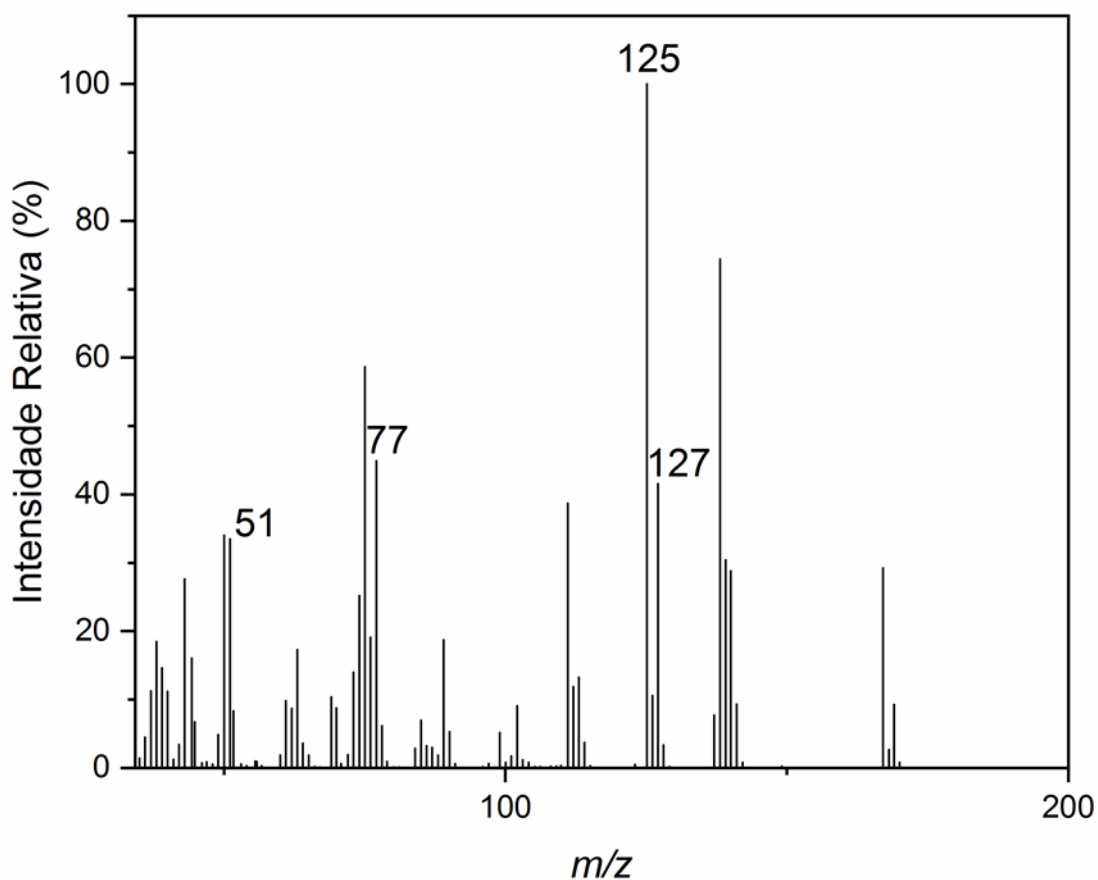
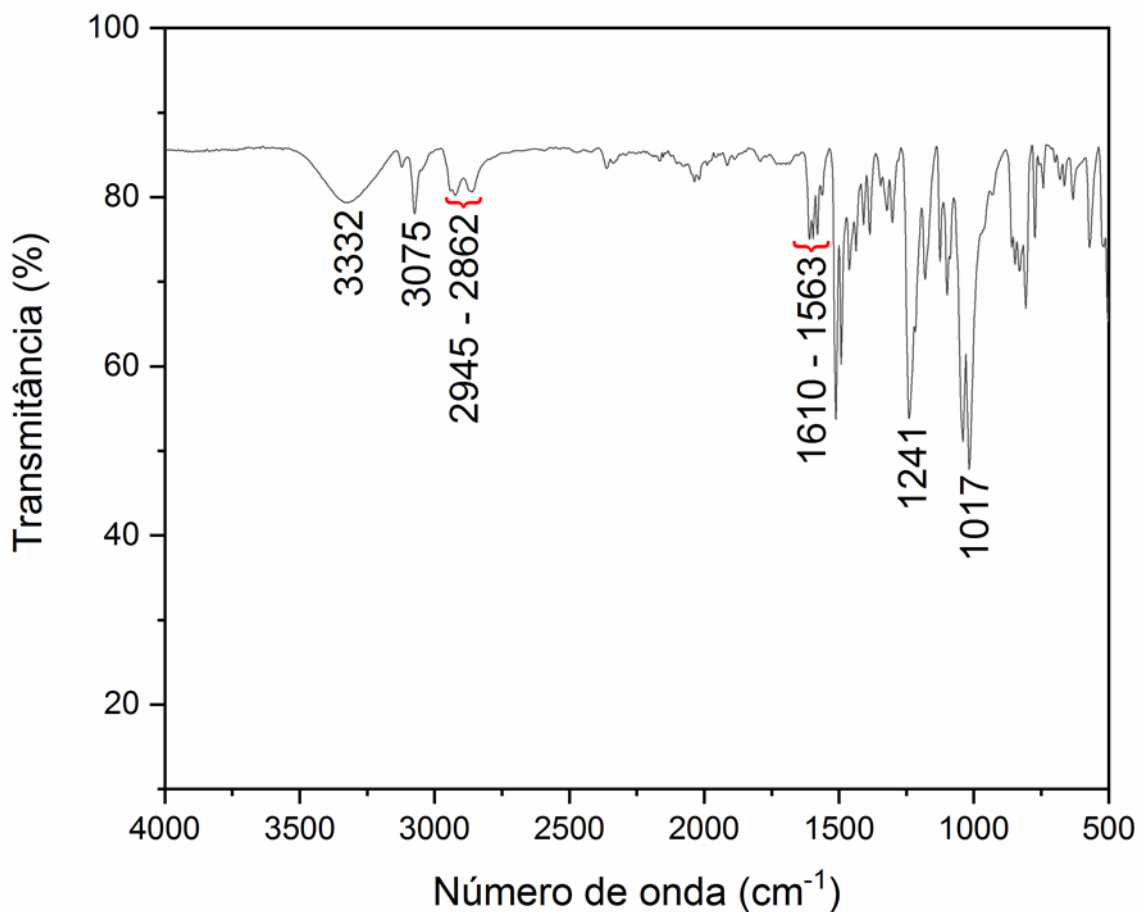


Figura 13: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 4-clorobenzilmetanoazida (**2b**)



O espectro de infravermelho (**Figura 14**) do composto **3b** apresenta a banda em 3332 cm^{-1} correspondendo a ligação O-H. Além disso, apresenta a banda em 3075 cm^{-1} referente a ligações $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ e as bandas em $2925, 2945\text{ cm}^{-1}$ referem-se as ligações $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$. O espectro, também apresenta as bandas em 1610 a 1563 cm^{-1} que correspondem ao estiramento $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático. As bandas em 1241 e 1017 cm^{-1} são características de ligação C-O-C de éteres vinílicos, confirmando então a estrutura **3b**.

Figura 14: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1H-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3b**)



O espectro de massas do composto **3b** (Figura 16) apresenta o pico do íon molecular em m/z 343. Apresenta também o pico m/z 107 formado pelo rearranjo de McLafferty e segmentação indutiva no éter. Uma segmentação indutiva no nitrogênio do anel triazólico leva a formação do pico com m/z 125 e seu isótopo m/z 127.

Figura 15: Proposta de fragmentação do composto 2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)etanol

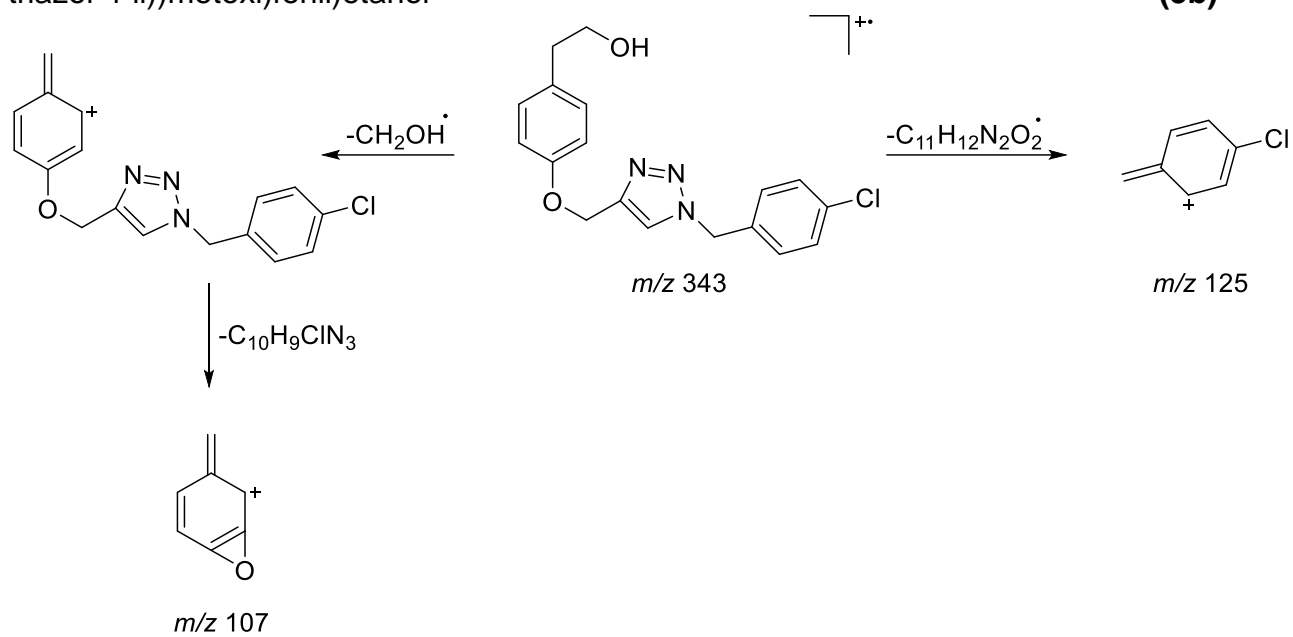
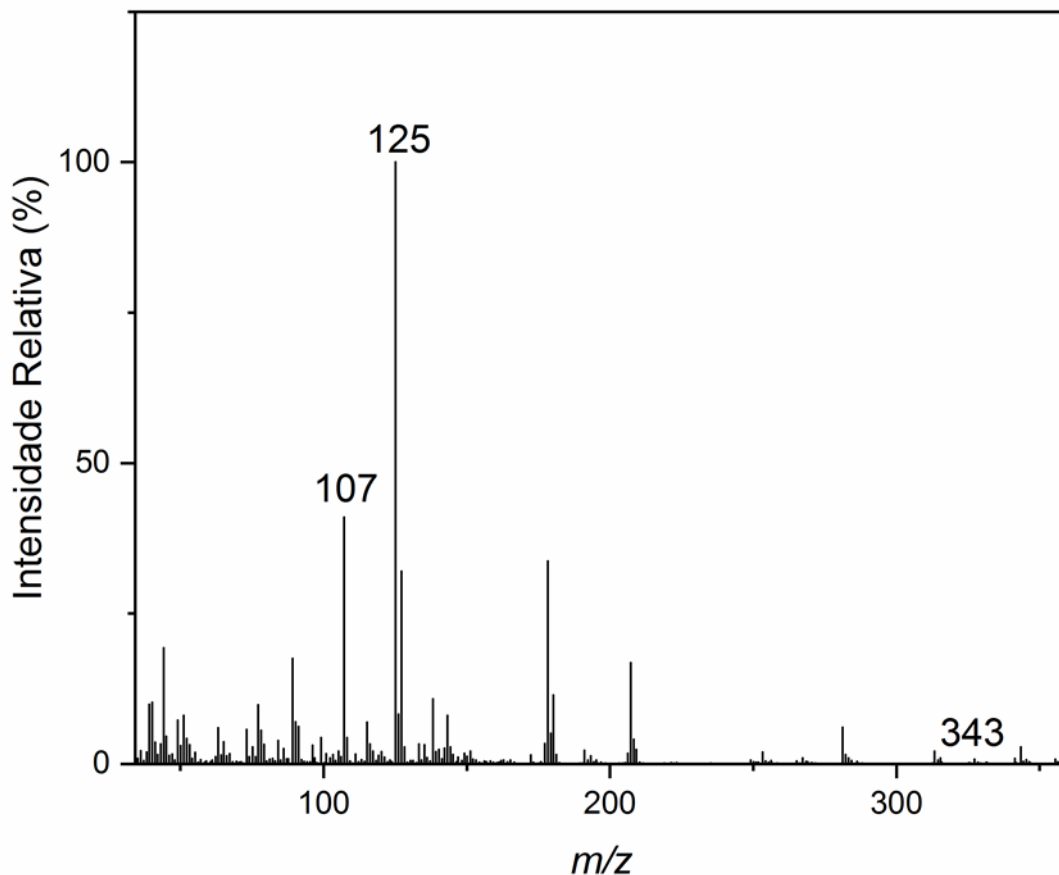


Figura 16: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1H-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol **(3b)**



No espectro de RMN de ^1H do composto **3b** (Figura 17), observa-se o tripleto em δ 2,80, com $J=6,5$ Hz, integrado para dois hidrogênios que foram identificados como H-2. O tripleto em δ 3,81 é atribuído aos hidrogênios H-1, integrado para dois hidrogênios com $J=6,6$ Hz. Os simpletos em δ 5,15 e δ 5,49, integrados para dois hidrogênios, são atribuídos aos hidrogênios H-7 e H-10, respectivamente. Os hidrogênios H-10 são mais desblindado pela anisotropia do anel benzênico e anel triazólico e, além disso, estão próximos ao átomo eletronegativo nitrogênio, que desblinda por indução. O duplete em δ 7,13, com $J= 8,5$ Hz e integrado para dois hidrogênios, é atribuído aos hidrogênios H-12 e 12'. Estes acoplam em *orto* com os hidrogênios H-13 e 13' (12 com 13 e 12' com 13'), que apresentam δ 7,34, $J= 8,4$ e integrado para dois hidrogênios. Os hidrogênios 13 e 13' são mais desblindados devido à proximidade com o átomo de cloro. O simpleto em δ 7.54, é atribuído ao hidrogênio H-9. É o sinal mais desblindado encontrado no espectro devido à anisotropia do anel triazólico e à proximidade ao átomo eletronegativo nitrogênio. Os

dupletos em δ 6,90 e δ 7,20 são atribuídos aos hidrogênios H-5,5' e H-4,4', respectivamente. Estes hidrogênios são do anel derivado do tirosol e apresentam deslocamentos e J próximos aos apresentados no espectro do composto **1**, comprovando a atribuição.

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b** (**Figura 18**) apresenta o pico em 122,78 que foi identificado como C-9. O sinal em 62,19 corresponde ao carbono C-7 e o sinal em 53,60 foi atribuído ao carbono C-10. Os sinais em 129,46, 129,55 e 133,05 foram associados aos carbonos C-12,12', C-13, 13' e C-14, respectivamente. Estes foram atribuídos segundo a literatura (PRETSCH et al., 2000). Os outros carbonos foram atribuídos segundo o composto **1**

Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)etanol (**3b**)

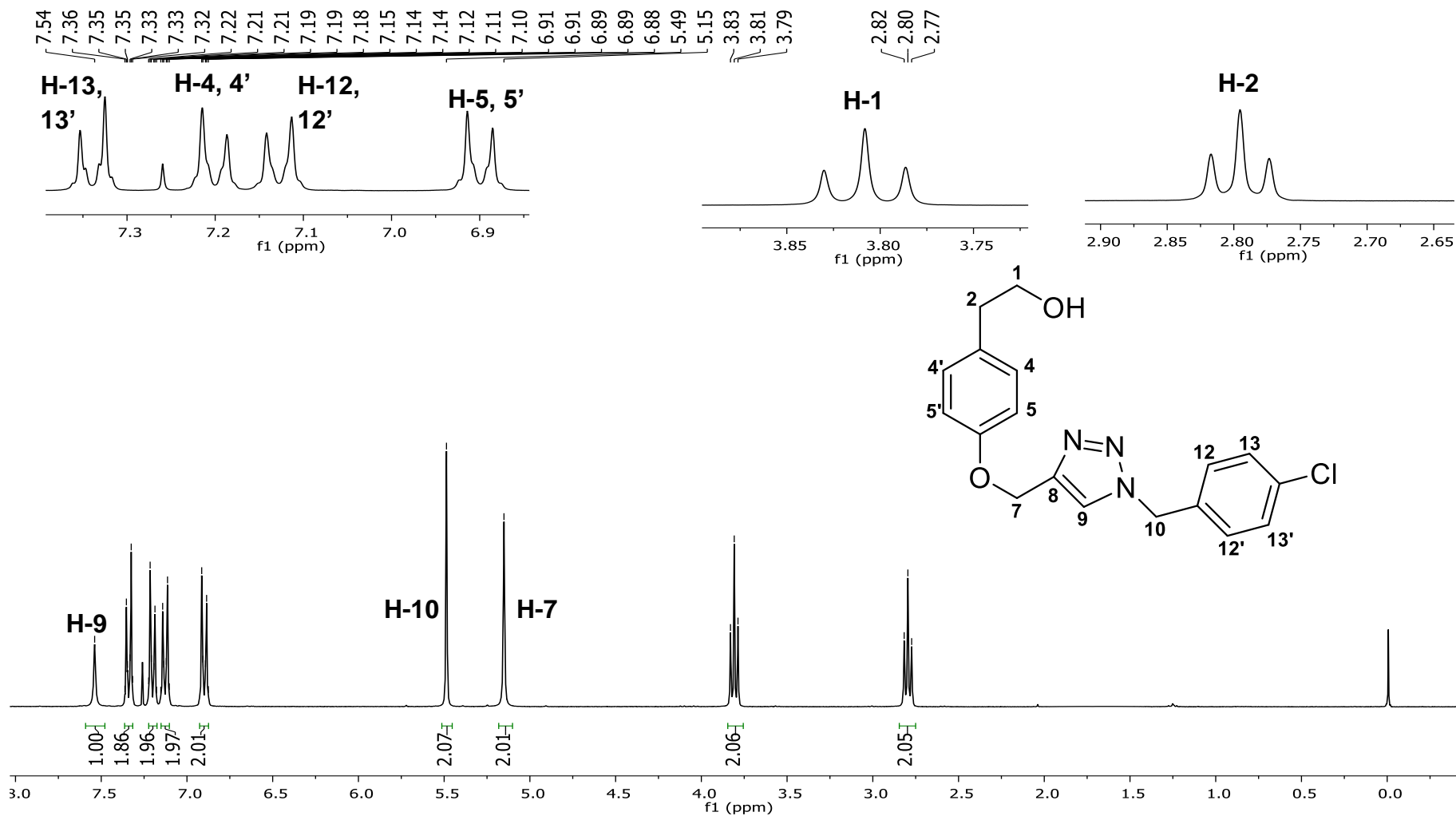
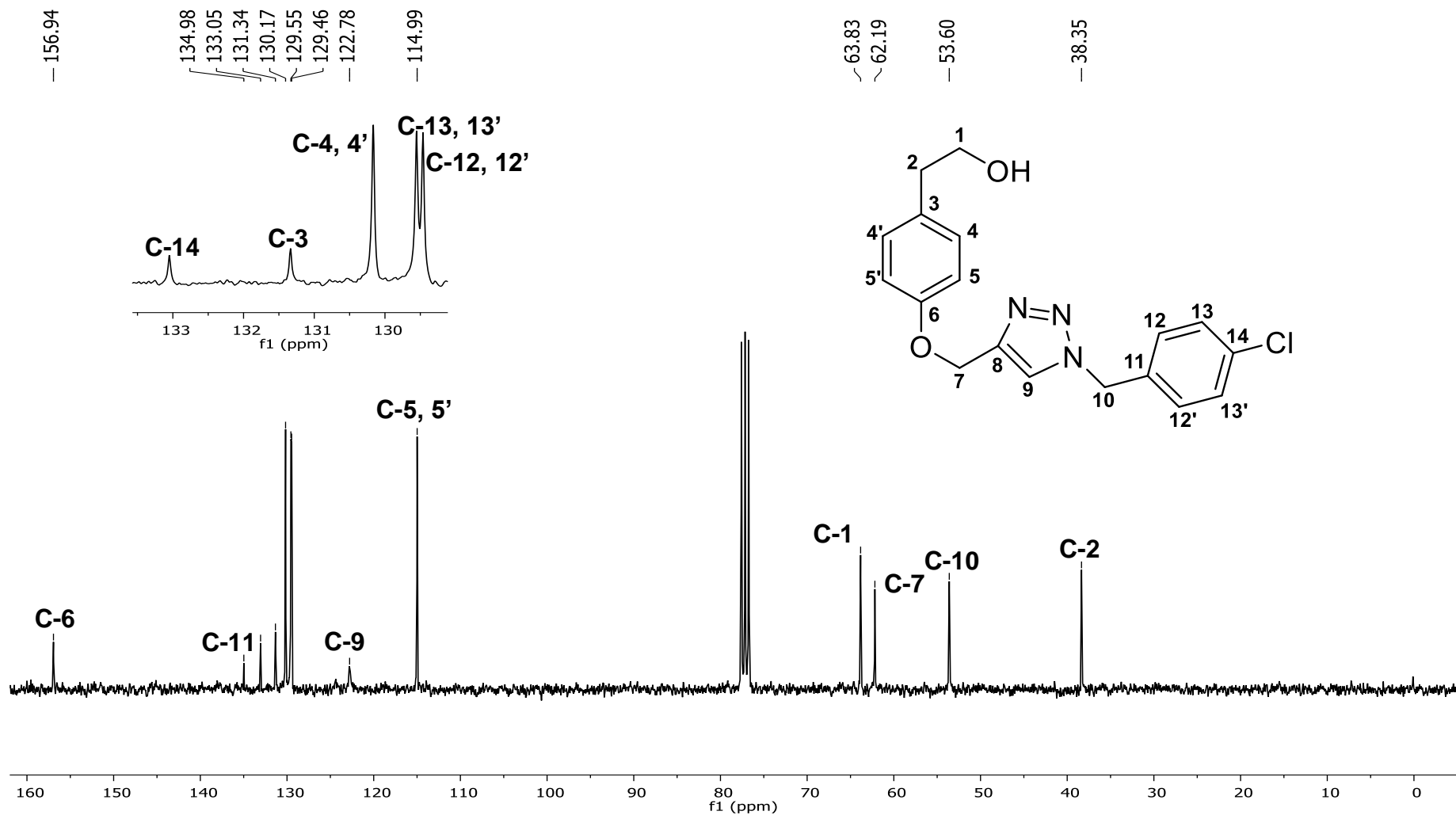


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(4-clorobenzil)(1H-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3b**)



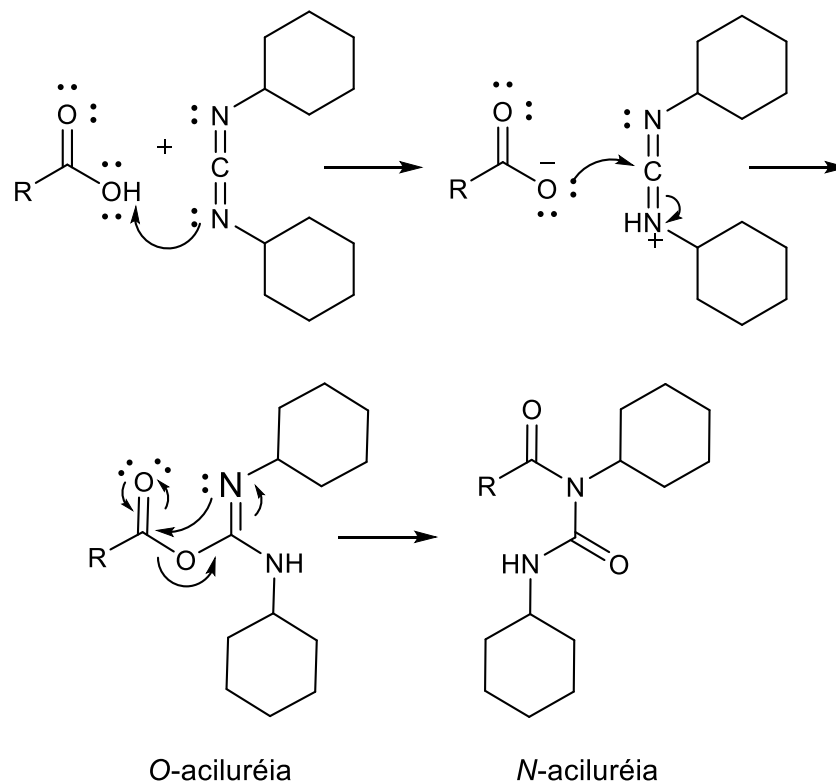
4.2 Síntese dos Ésteres

Devido à possibilidade de sofrer hidrólise, muitos herbicidas são formulados com a função éster, pois apresentam algumas vantagens como maior absorção pela cutícula da planta, não ser muito solúvel em água, por isso são resistentes a lavagem da chuva, e são solúveis em óleos e solventes orgânicos. Um exemplo são os herbicidas mimetizadores de auxinas, que geralmente são formulados como ésteres, com o objetivo de aumentar a absorção pelas plantas (ROMAN *et al.*, 2005).

Devido a sua maior absorção e possibilidade de sofrer hidrólise, a segunda classe de composto escolhida, para a tentativa de melhorar a atividade biológica do produto natural tirosol foram os ésteres.

Os ésteres foram obtidos através da reação de Steglich, usando DCC e DMAP para a síntese. A presença do DMAP impede a formação de um intermediário não reativo, a *N*-aciluréia, formada na reação entre o ácido e o DCC, seguido de rearranjo, como mostrado na **Figura 19**.

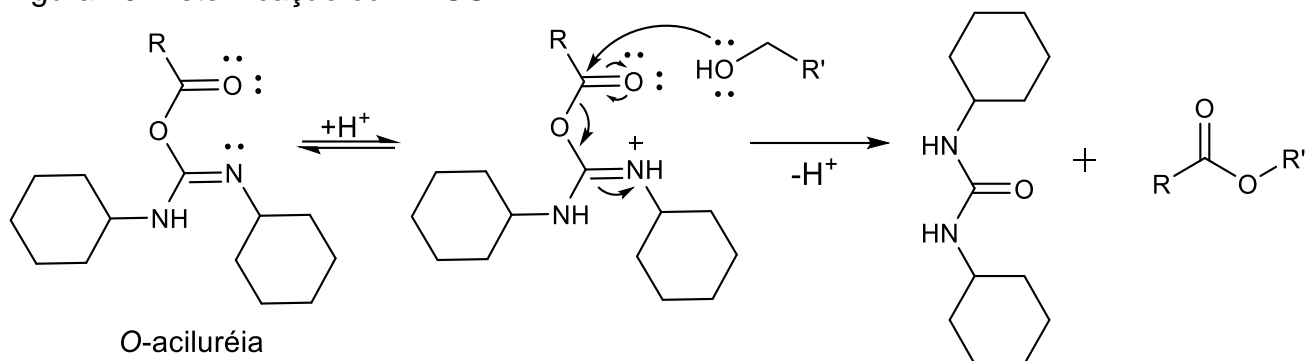
Figura 19: Mecanismo de formação da *O*-aciluréia e *N*-aciluréia.



O DCC desprotona o ácido, em seguida os pares de elétrons do oxigênio atacam o carbono imídico formando a *O*-aciluréia, esse intermediário sofre ataque

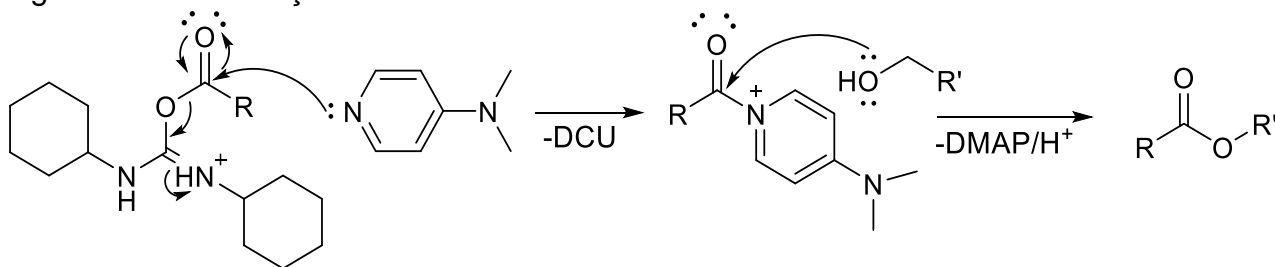
pelo álcool, onde os pares de elétrons livres do oxigênio atacam a carbonila eliminando dicicloexiluréia (DCU), que precipita no meio, e formando o éster (**Figura 20**).

Figura 20: Esterificação com DCC.



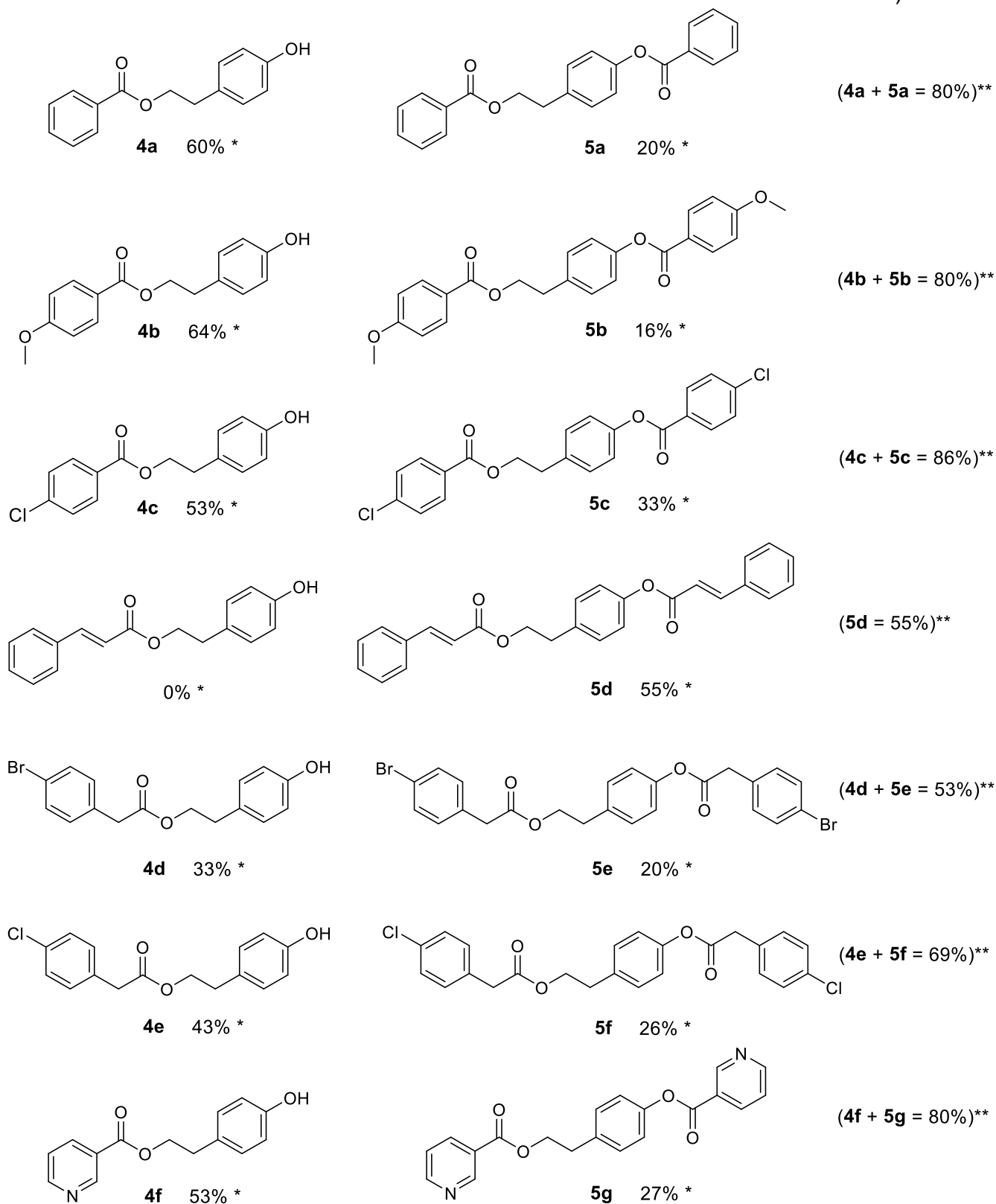
E a possibilidade de racemização é contornada pela presença do DMAP que reage com a O-aciluréia formando um intermediário sem rearranjo e subprodutos que reage com o álcool formando o éster, como na **Figura 21**.

Figura 21: Esterificação com DCC/DMAP.



Utilizando tirosol como álcool, pode ocorrer a esterificação tanto na hidroxila fenólica, quanto na hidroxila alifática. E de fato neste trabalho, houve a formação de dois ésteres em cada reação. Um éster apenas com a hidroxila alifática esterificada e outro com as duas hidroxilas esterificadas. Na **Figura 22** podemos comparar os rendimentos dos ésteres formados em cada reação:

Figura 22: Rendimentos obtidos para as reações de esterificação (*rendimento; ** conversão total do tirosol)



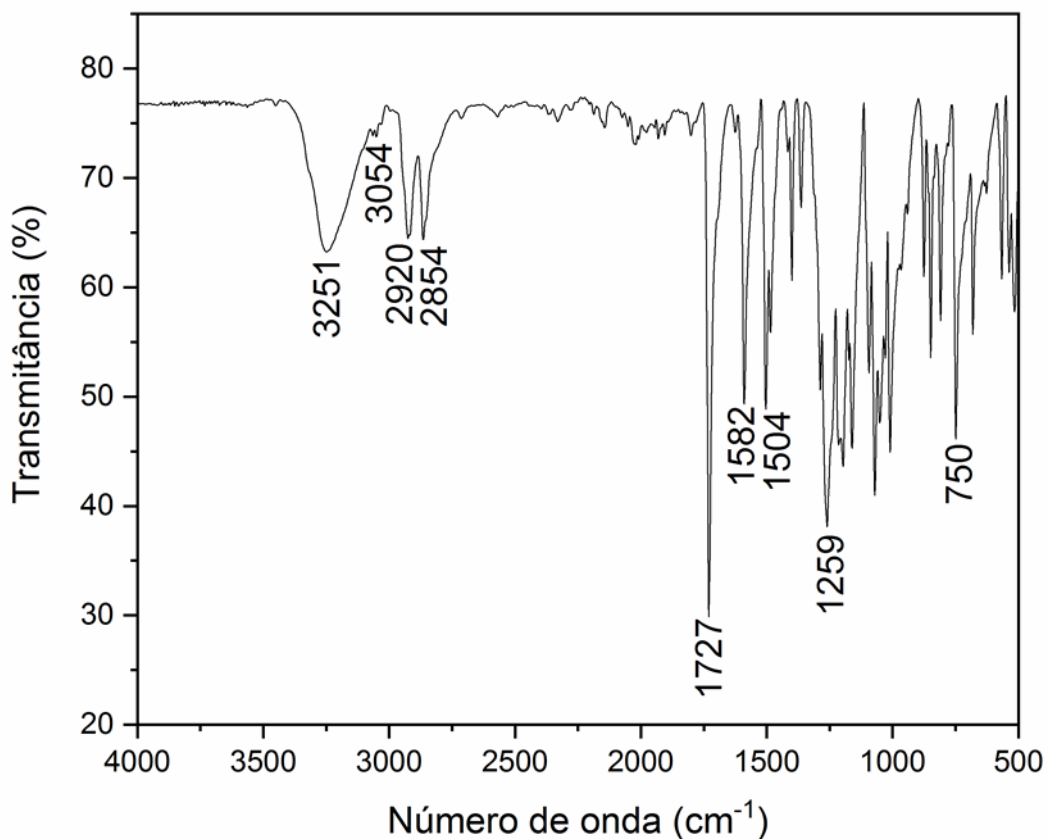
Em todas as reações foram obtidos maiores rendimentos para a esterificação na hidroxila alifática, exceto para os ésteres em que o ácido de partida era o cinâmico,

devido a sua maior distância do anel aromático a carbonila. O tempo de 24 horas de reação fez com que mesmo com o grupo volumoso da hidroxila fenólica (anel aromático) formasse o éster nessa hidroxila, possivelmente devido a quantidade de éster alifático ter ultrapassado a quantidade de tirosol livre no meio.

Todos os ésteres foram caracterizados por espectrometria de massas (EM), espectroscopia no infravermelho (IV) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN). Todos os espectros estão apresentados no Apêndice. Para discutir a caracterização dos produtos, são usados como exemplo os dados obtidos para o composto **4c** e **5c**.

No espectro no infravermelho do composto **4c** (**Figura 23**), observa-se a banda em 3251 cm^{-1} referente à ligação O-H com ligação de hidrogênio intramolecular. O espectro apresenta também, as bandas de deformação axial $\text{Csp}^3\text{-H}$ dos grupos metilenos em 2920 e 2854 cm^{-1} . As ligações C-H aromáticas podem ser observadas em 3054 cm^{-1} e as ligações C=C aromáticas aparecem em 1582 e 1504 cm^{-1} . A carbonila do éster C=O ocorre em 1727 cm^{-1} e a ligação C-O aparece em 1259 cm^{-1} . A ligação C-Cl aparece em 750 cm^{-1} .

Figura 23: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4c**)



O espectro de massas do composto **4c** (Figura 24) apresenta o pico do íon molecular em m/z 276 e o pico com m/z 278, devido às duas formas isotópicas do cloro. O íon molecular sofre segmentação de duas ligações gerando o pico base, um cátion radical com m/z 139 e o pico com outro isótopo em m/z 141. O íon sofre também uma segmentação α gerando um cátion com m/z 111 e o isótopo com m/z 113. Os fragmentos foram ilustrados na Figura 25.

Figura 24: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4c**)

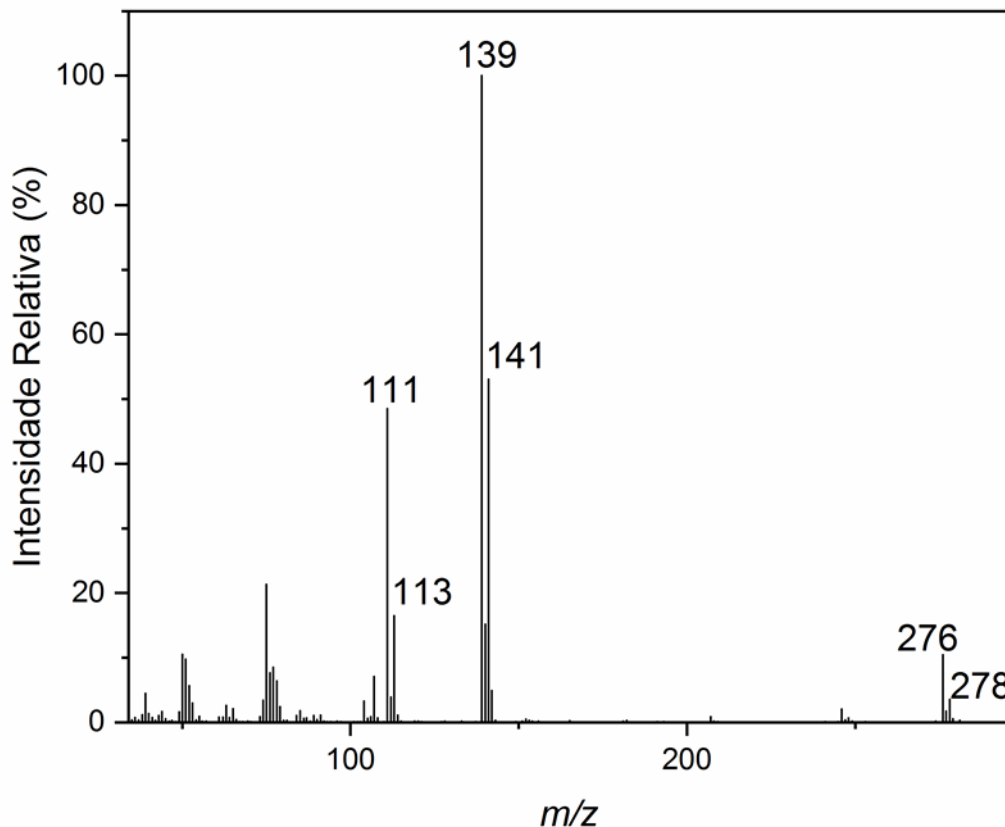
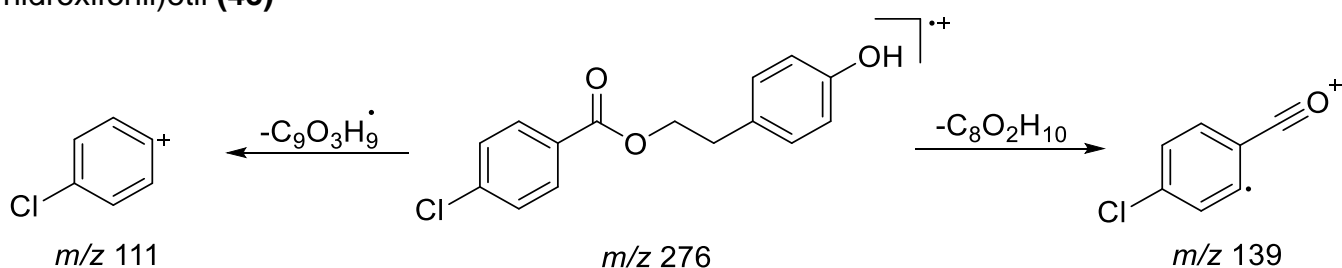


Figura 25: Proposta de fragmentação do composto 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4c**)



O espectro de RMN de ^1H do composto **4c** (Figura 26), apresenta o duplete em δ 7,14 atribuído aos hidrogênios H-2, 2', blindados pela hidroxila em *orto*, estes hidrogênios acoplam com os hidrogênios H-3, 3' que aparecem em δ 7,29, desblindados pela hidroxila. Os hidrogênios H-9, 9' em δ 8,13, são os mais desblindados da molécula devido à proximidade a carbonila, estes acoplam com os H-10, 10' em δ 7,48. Pode-se observar no espectro também os tripletos em δ 3,86 e

δ 2, 89, que foram atribuídos aos hidrogênios H-6 e 5, respectivamente, com H-6 mais desblindado devido a sua proximidade ao oxigênio do éster.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **4c** (**Figura 27**), observa-se a carbonila do éster em δ 164,63, o C-1 em δ 149, 46, desblindado pela hidroxila, em seguida o C-11 em δ 140, 27, desblindado pelo cloro. O espectro apresenta também, os picos em δ 136, 59 e δ 128,10, que foram atribuídos aos carbonos C-4 e C-8, respectivamente, onde o C-8 foi blindado pela carbonila. Além disso, está presente o pico em δ 130, 24 referente aos C-9, 9', desblindado pela carbonila e o pico em δ 129,08 referente aos C-10, 10'. O pico em δ 121, 77 foi atribuído aos C-2, 2' blindados pela hidroxila em *orto* e o pico em δ 131, 66 atribuído aos C-3, 3' desblindados pela hidroxila. Por fim, os sinais em δ 63, 67 e δ 38,71, relacionados aos C-6, e C-5, respectivamente, com o C-6 mais desblindado devido à proximidade a carbonila do éster.

O espectro o de DEPT 135 do composto **4c** (**Figura 28**) apresenta os picos dos carbonos 2, 2', 3, 3', 9, 9', 10, 10' em fase, pois então ligados a um hidrogênio. Os carbonos 5 e 6 apresentam o pico com fase invertida, já que estão ligados a dois hidrogênios, confirmando a caracterização do espectro de $^{\text{RMN de }^{13}\text{C}}$ do composto **4c**.

Figura 26: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4c**)

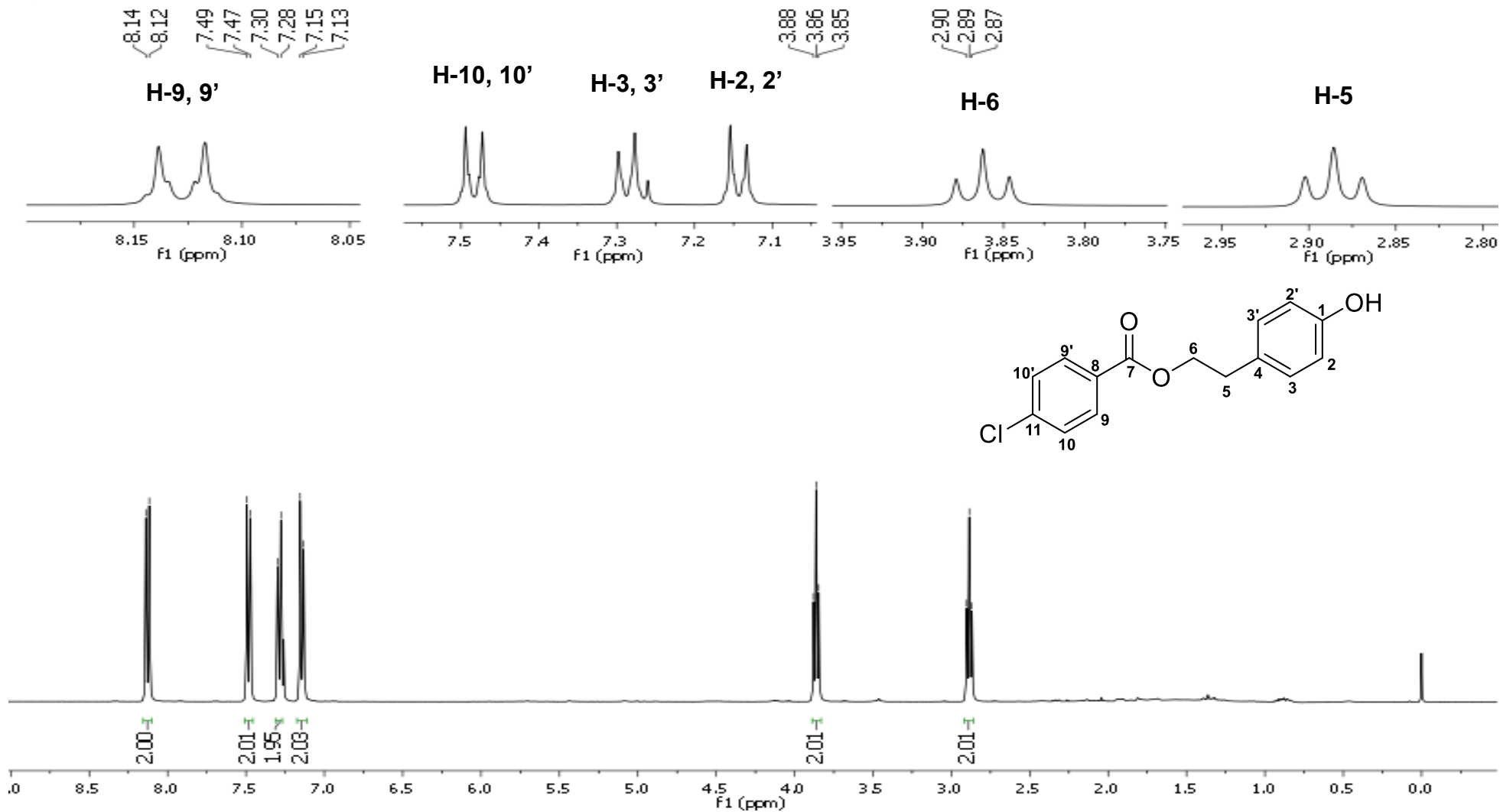


Figura 27: Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4c**)

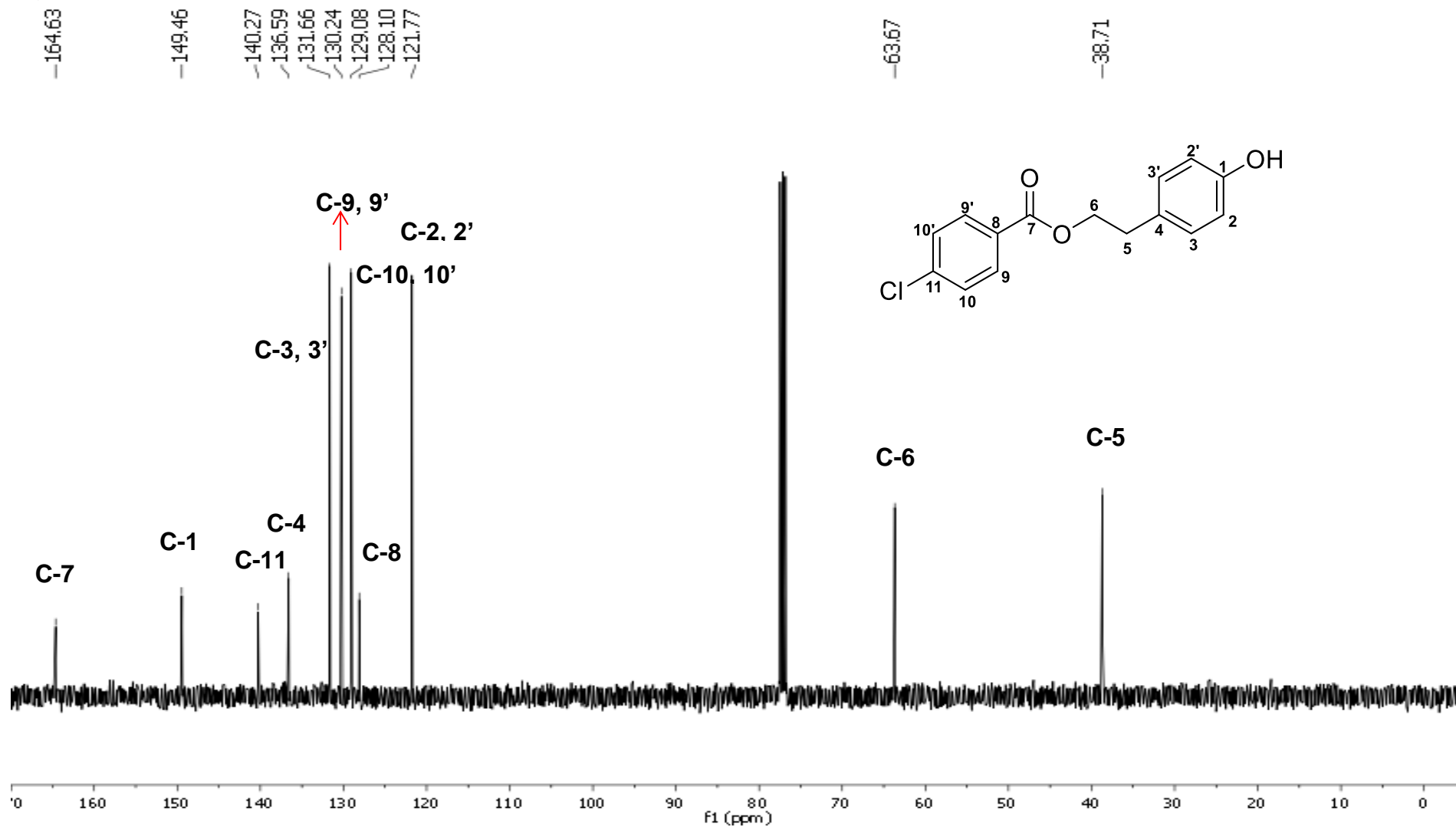
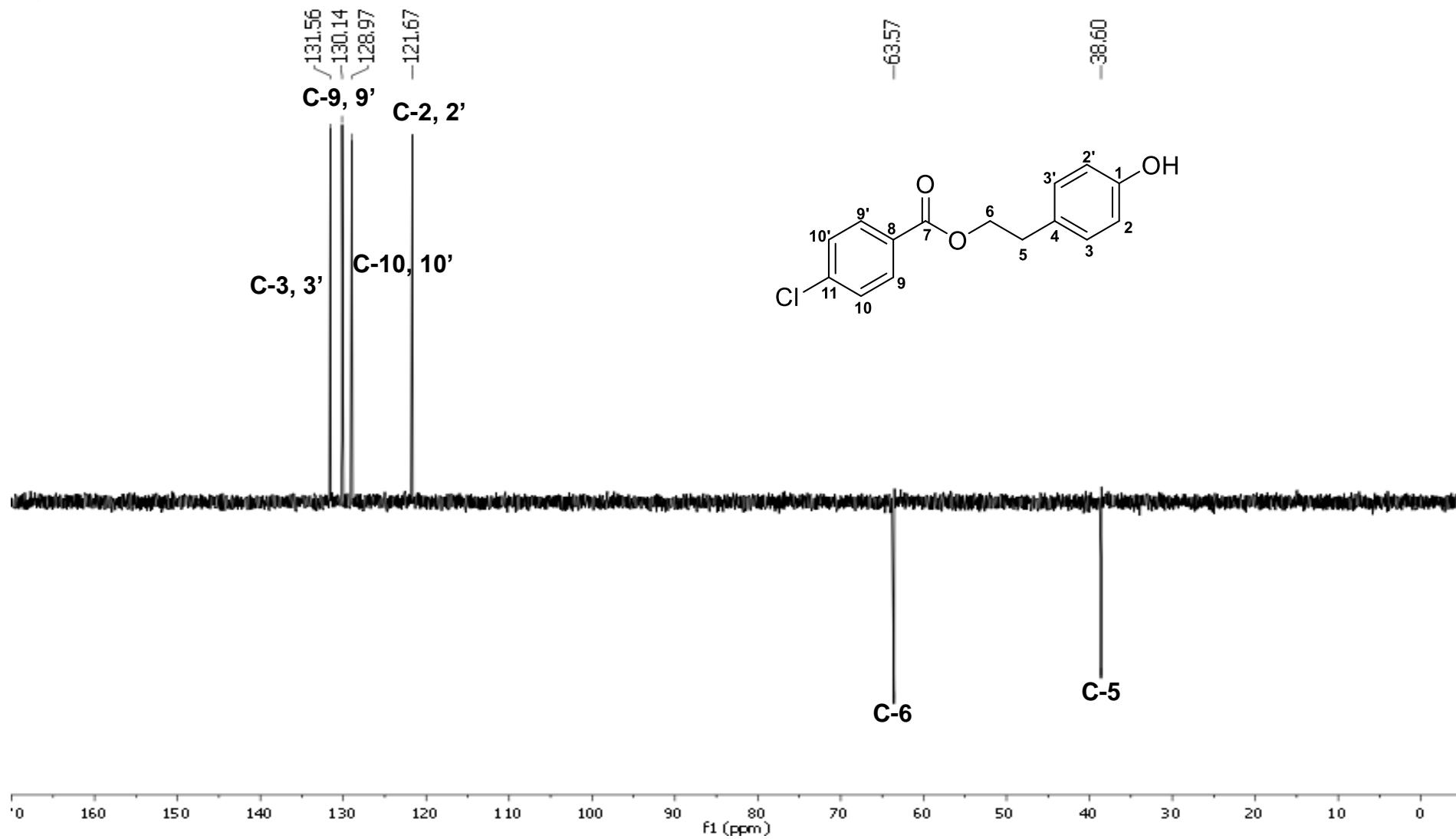
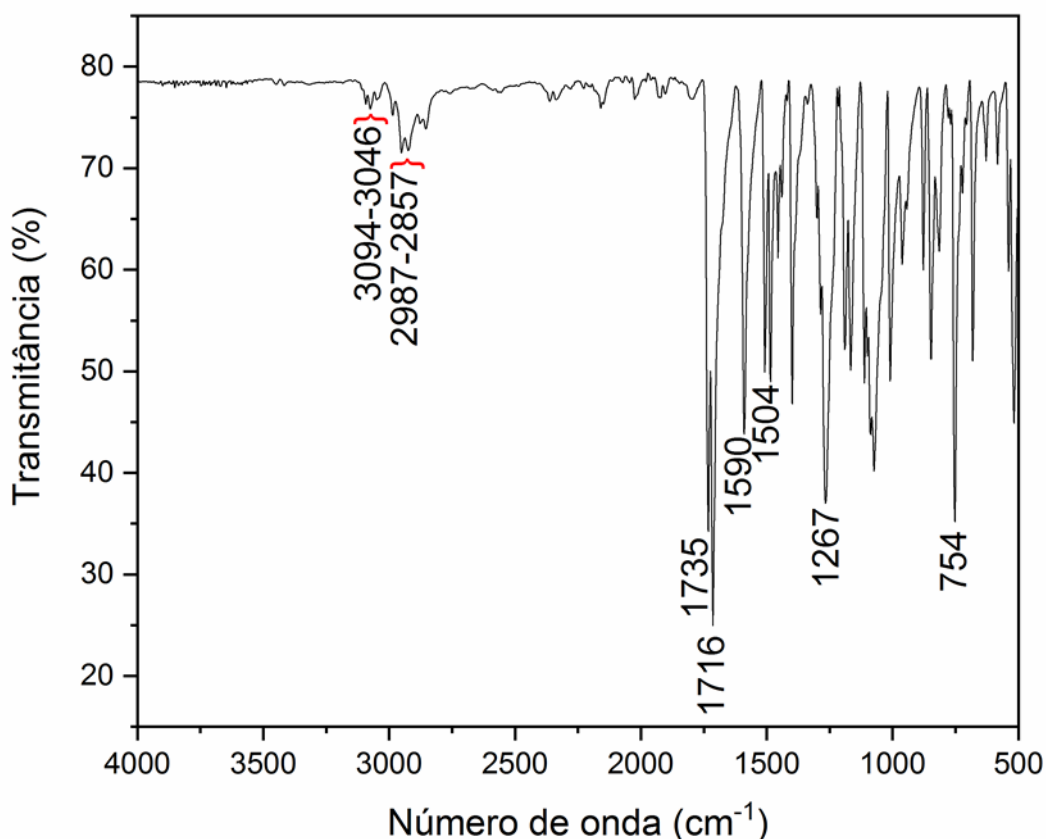


Figura 28: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4-clorobenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4c**)



O espectro no infravermelho do composto **5c** (**Figura 29**) apresenta as bandas em 3094 a 3046 cm^{-1} referentes às ligações C-H aromáticas e as bandas 1590 e 1504 cm^{-1} referentes às ligações C=C aromáticas. As ligações Csp³-H aparecem em 2987 a 2857 cm^{-1} . Além disso, aparecem duas bandas de carbonilas de ésteres em 1735 e 1716 cm^{-1} e em 1267 cm^{-1} ocorrem as ligações C-O. A banda em 754 cm^{-1} é referente às ligações C-Cl. Neste espectro não é observado a banda de O-H indicando a esterificação em ambas hidroxilas.

Figura 29: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (**5c**)



O espectro de massas do composto **5c** (**Figura 30**) não apresentou o pico do íon molecular, mas apresenta o pico com m/z 258 gerado pelo rearranjo seguido de segmentação indutiva do íon molecular e o seu isótopo com m/z 260. Uma segmentação de duas ligações gera o pico do íon base em m/z 139 e seu isótopo m/z 141 e uma segmentação α gera o pico com m/z 111 e seu isótopo m/z 113. Os fragmentos foram ilustrados na **Figura 31**.

Figura 30: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (**5c**)

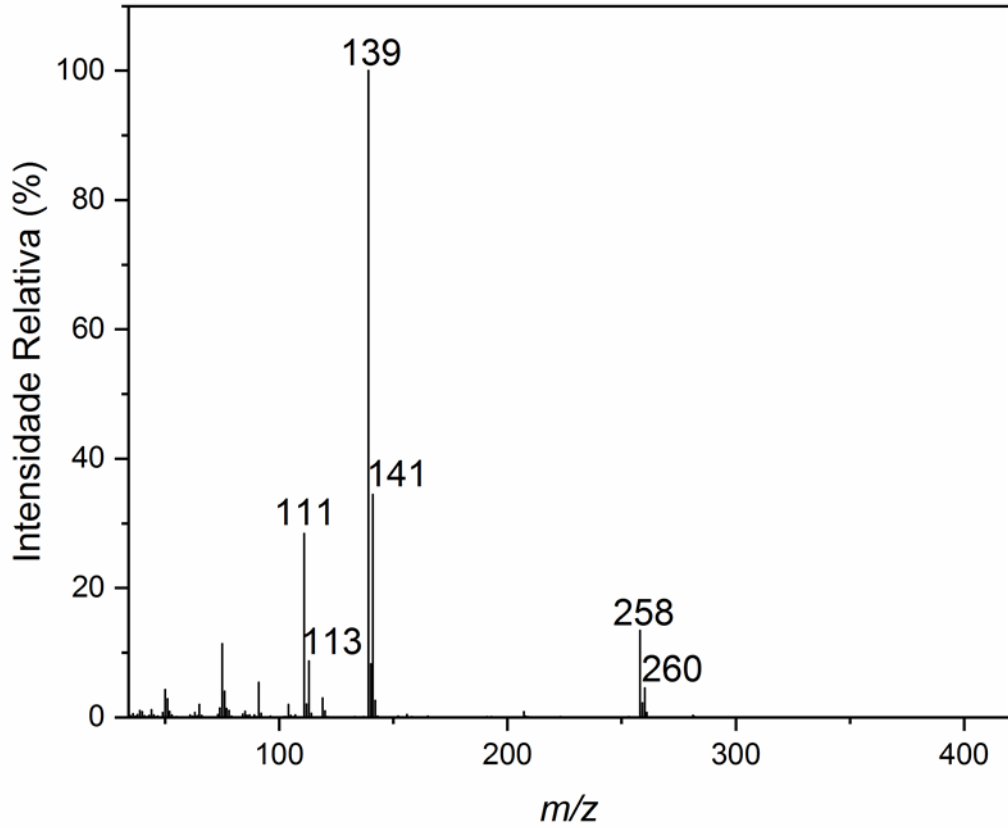
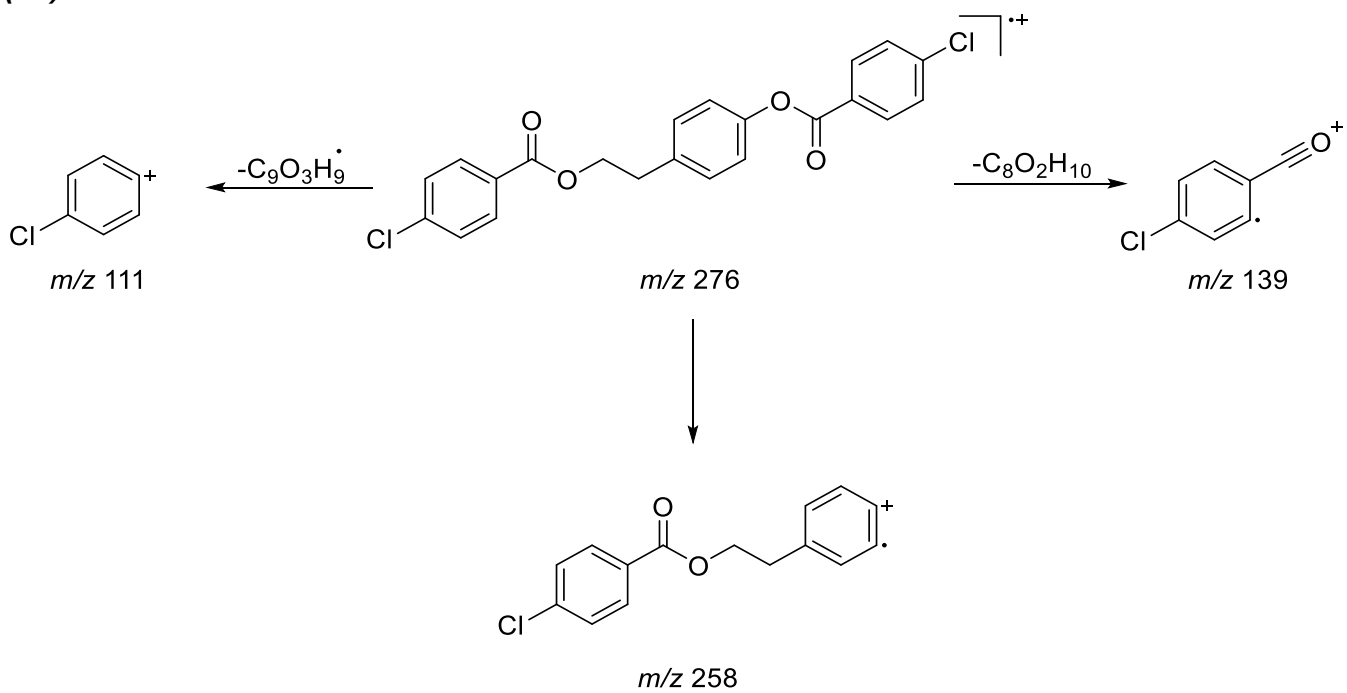


Figura 31: Proposta de fragmentação do composto 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (**5c**)



No espectro de RMN de ^1H do composto **5c** (Figura 32), observa-se o duplete $J=8,5$ Hz mais desblindado da molécula em δ 8,13 atribuído aos H-2', 6' próximos a carbonila, estes hidrogênios acoplam com os H-3', 5' em δ 7,95. Os hidrogênios H-2, 6 em δ 7,95, desblindados pela proximidade com a carbonila, acoplam com os hidrogênios H-3, 5. Os últimos 4 hidrogênios apresentam $J=8,5$ Hz, referente ao acoplamento em *orto*. O espectro apresenta ainda na região de aromático os H-12, 12' em δ 121, 86, blindado pelo oxigênio, os hidrogênios H-11, 11' em δ 130, 14. Os tripletos em δ 4, 55 e δ 3, 10 são referentes aos H- 8 e H-9 respectivamente.

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **5c** (Figura 33) apresenta as carbonilas em δ 165, 77 e δ 164, 53, C-13 em δ 149, 67, desblindado pelo oxigênio, os C-4 e 4', desblindados pelos cloros em δ 140, 32, e δ 139, 60, respectivamente. Apresenta, também, os carbonos quaternários C-1 (δ 128, 80) e C-1' (δ 128, 14), blindados pelas carbonilas, o também carbono quaternário C-10 em δ 135, 74. Na região aromática, observa-se os C-2',6' (δ 131,68) e C-2, 6 (δ 131,11) desblindados pela carbonila, os C-3, 3' e C-5, 5' em δ 129,11 e δ 128,9, respectivamente, além dos C-12, 12 em δ 121, 86, blindado pelo oxigênio e os C- 11, 11' em δ 130, 14. O espectro também apresenta os carbonos metilênicos C-8 em δ 65,63 e o C-9 em δ 34,77.

O espectro de DEPT 135 do composto **5c** (Figura 34) apresenta os picos dos carbonos 2, 2', 6, 6', 3, 3', 5, 5', 11, 11', 12, 12' em fase, ou seja, esses carbonos estão ligados a um hidrogênio, já os carbonos 8 e 9 apresentaram os picos com a fase invertida pois estão ligados a dois hidrogênios, confirmando a atribuição feita ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **5c**.

Figura 32: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto 4-clorobenzoato de 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (**5c**)



Figura 33: Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto 4-clorobenzoato de 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (**5c**)

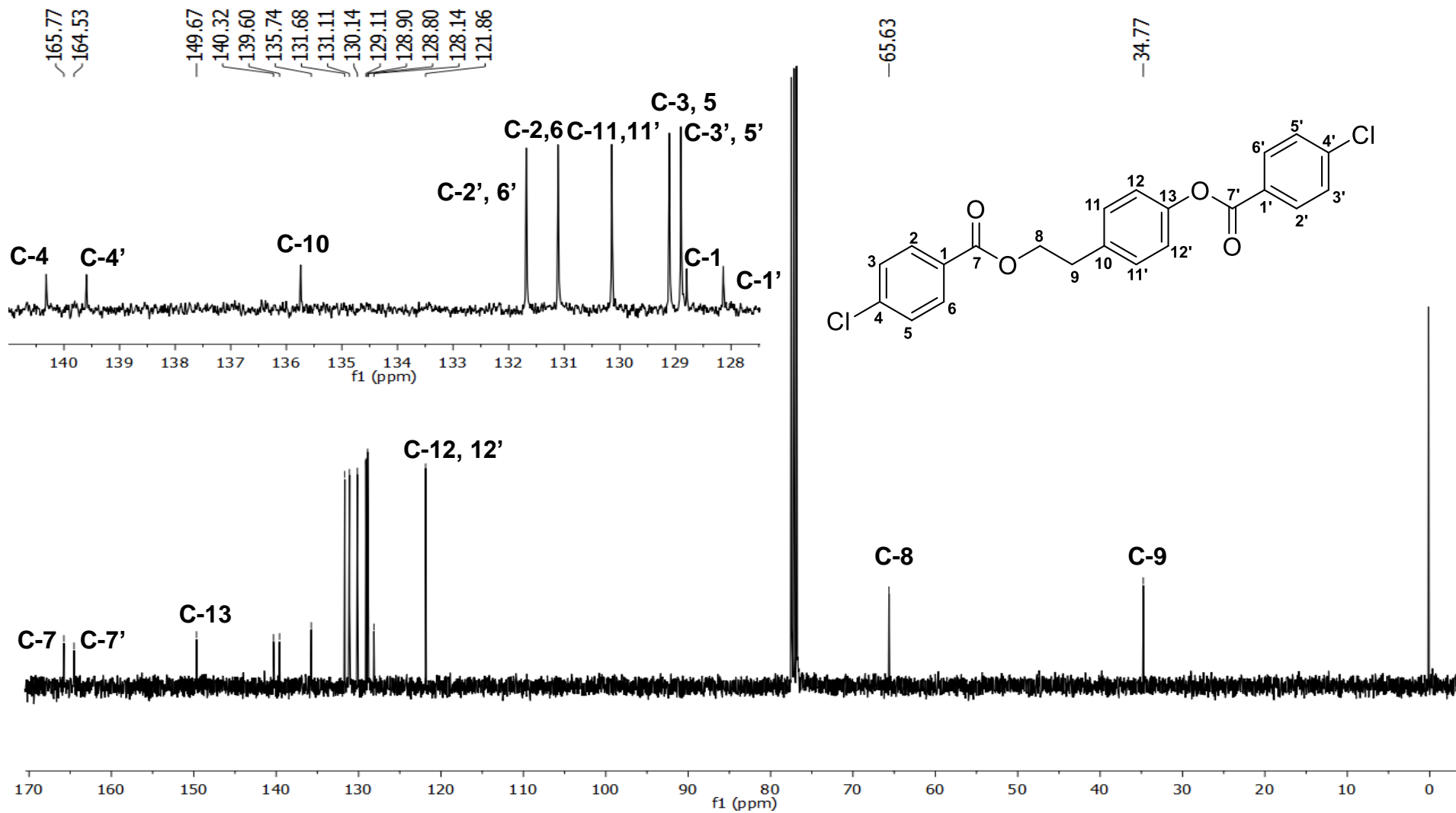
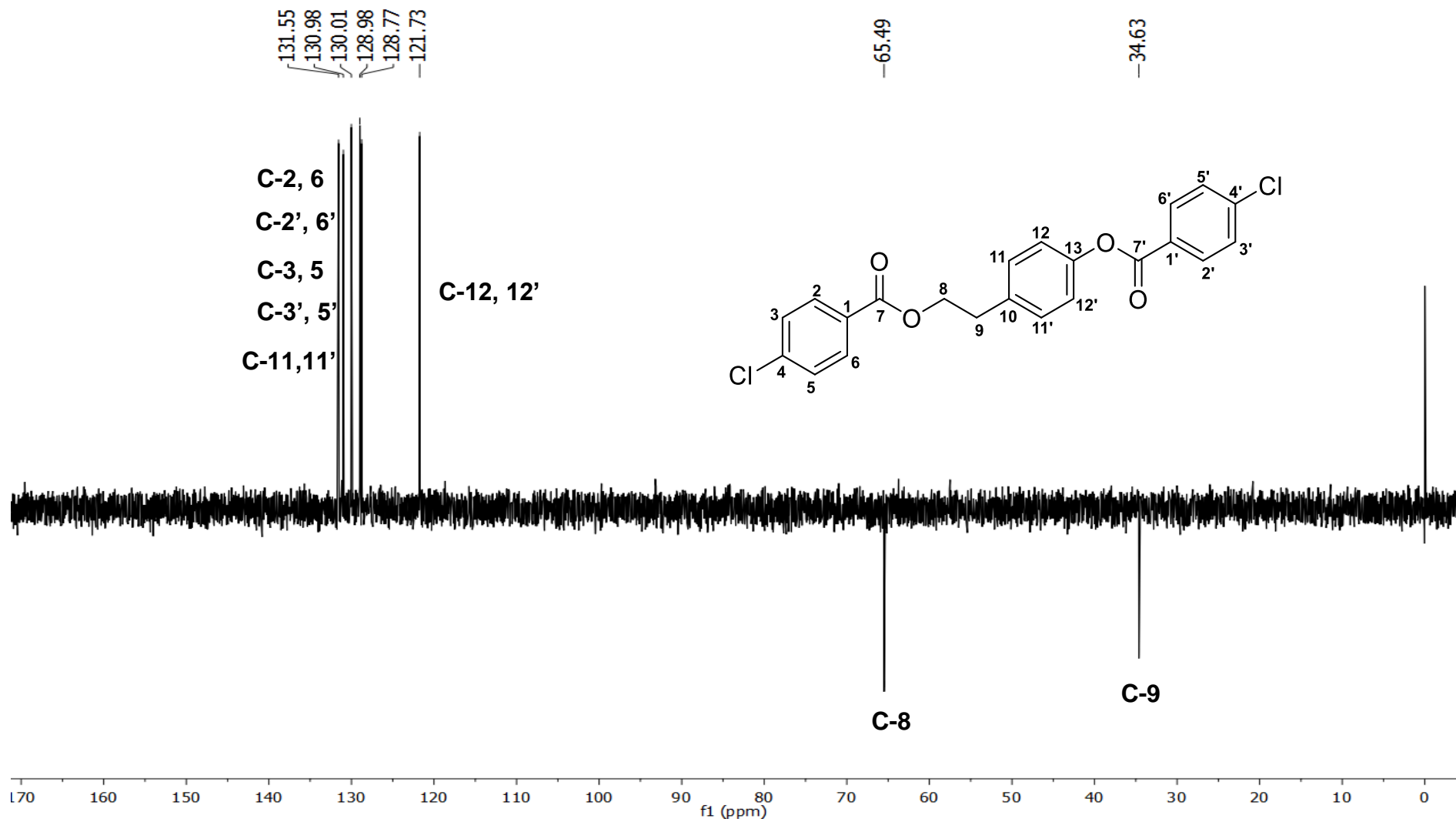


Figura 34: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4-clorobenzoato de 4(2-((4-clorobenzoil)oxi)etil)fenil (**5c**)

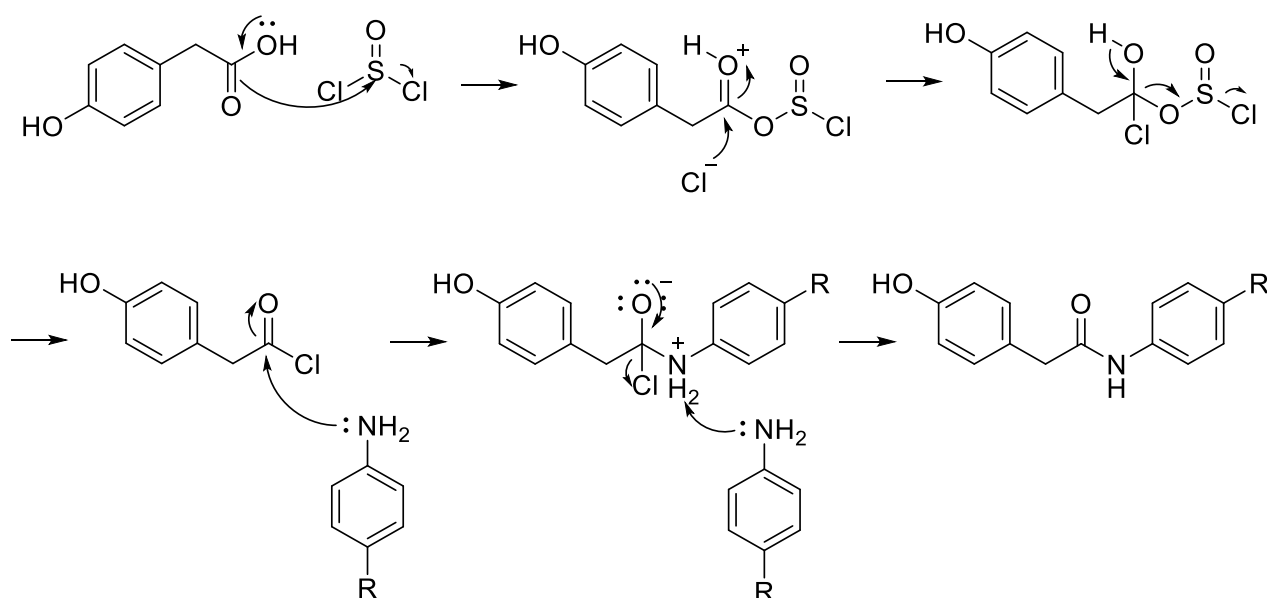


4.3 Síntese das Amidas

As anilidas foram obtidas a partir do ácido 4-hidroxifenilacético e anilinas *p*-substituídas utilizando a metodologia *one-pot*, que fornece o produto alvo com eficiência e número de etapas reduzido. Implicando em redução de custo, tempo de desenvolvimento, tempo de execução, esforço, métodos de separação e impacto ambiental de uma síntese (HAYASHI, 2016).

As amidas foram obtidas com bons rendimentos variando de 56 a 76%. O mecanismo, encontrado na **Figura 35**, ocorre da seguinte maneira: o enxofre do cloreto de tionila é eletrofílico, por isso sofre ataque do ácido carboxílico formando um intermediário instável e altamente eletrofílico que reage com íon cloreto, obtendo-se o cloreto de ácido, que após a sua formação, a amina é adicionada a carbonila formando um alcóxido intermediário instável, tendo seu próton retirado por outra molécula de amina e em seguida ocorre a eliminação do íon cloreto que levará a formação da amida.

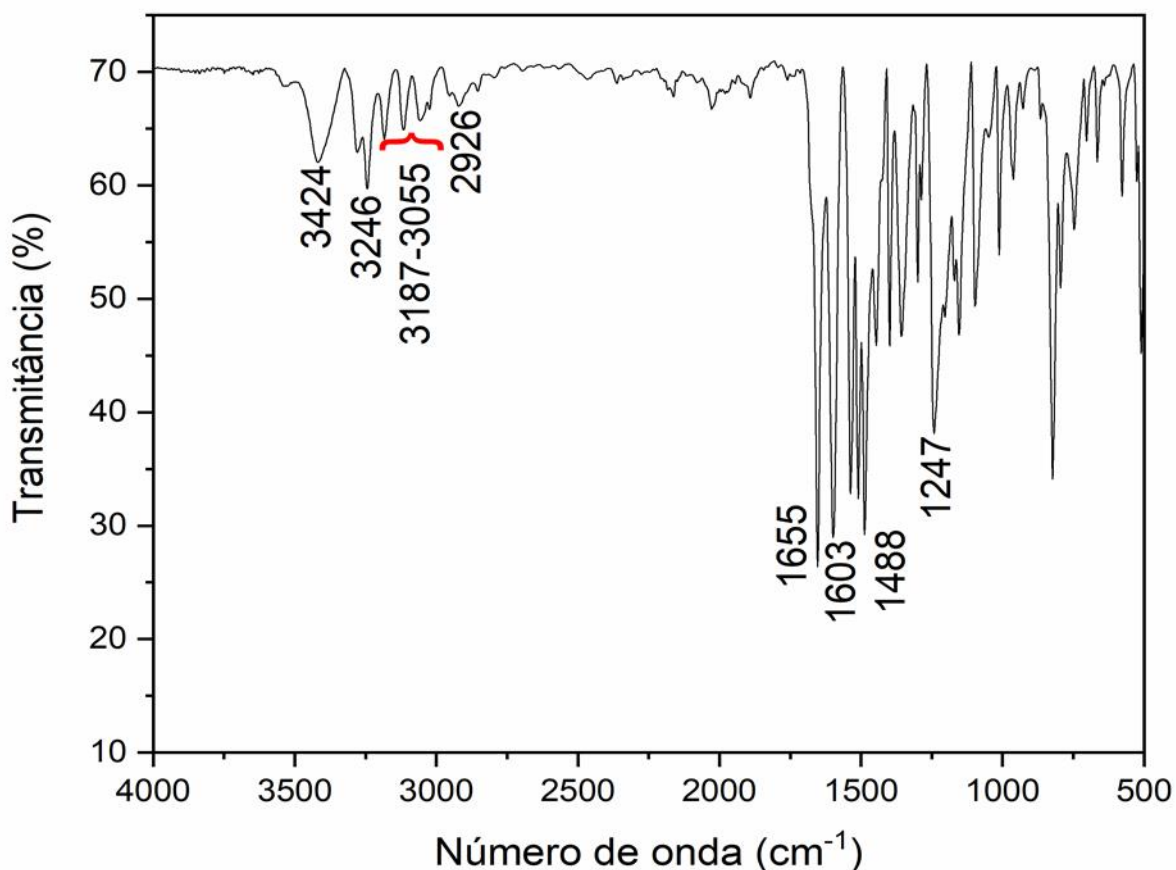
Figura 35: Mecanismo de formação das anilidas *one-pot*.



Todas as amidas foram caracterizadas por espectrometria de massas (EM), espectroscopia no infravermelho (IV) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN). Todos os espectros estão apresentados no Apêndice. Para discutir a caracterização dos produtos, são usados como exemplo os dados obtidos para o composto **6f**.

No espectro no infravermelho do composto **6f** (Figura 36), observa-se a banda em 3424 cm^{-1} referente à ligação O-H com ligação de hidrogênio intramolecular. O espectro apresenta também, a banda de deformação axial $\text{Csp}^3\text{-H}$ do grupo metileno em 2926 cm^{-1} . As ligações C-H aromáticas podem ser observadas em 3187 a 3055 cm^{-1} e as ligações C=C aromáticas aparecem em 1488 cm^{-1} . A carbonila da amida C=O ocorre em 1655 cm^{-1} e a ligação C-O aparece em 1247 cm^{-1} . As bandas em 3246 e 1603 cm^{-1} referentes a ligação N-H, confirmam a estrutura do composto **6f**.

Figura 36: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto *N*-(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (**6f**)



O espectro de massas do composto **6f** (Figura 37), apresentou o pico do íon molecular em m/z 261 e o pico com m/z 263, devido às duas formas isotópicas do cloro. O pico base com m/z 107 foi formado a partir de uma segmentação indutiva do íon molecular. A segmentação de duas ligações do íon molecular gera o pico com m/z 127 e seu isótopo o pico com m/z 129. Por fim, um rearranjo seguido de uma

segmentação indutiva gera o pico com m/z 134. Os fragmentos são mostrados na **Figura 38**.

Figura 37: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do *N*-(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (**6f**)

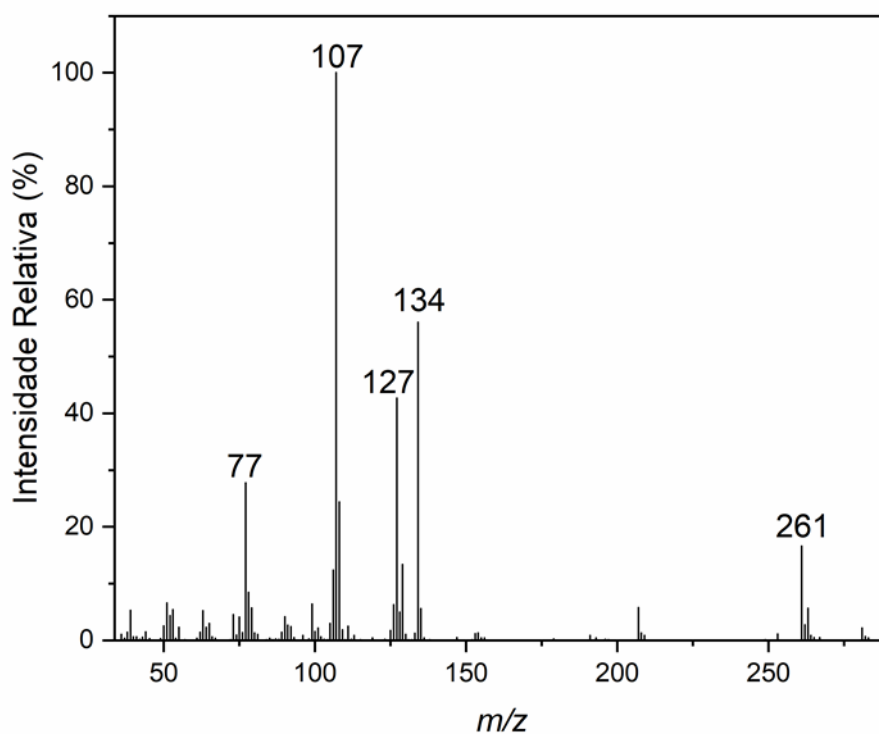
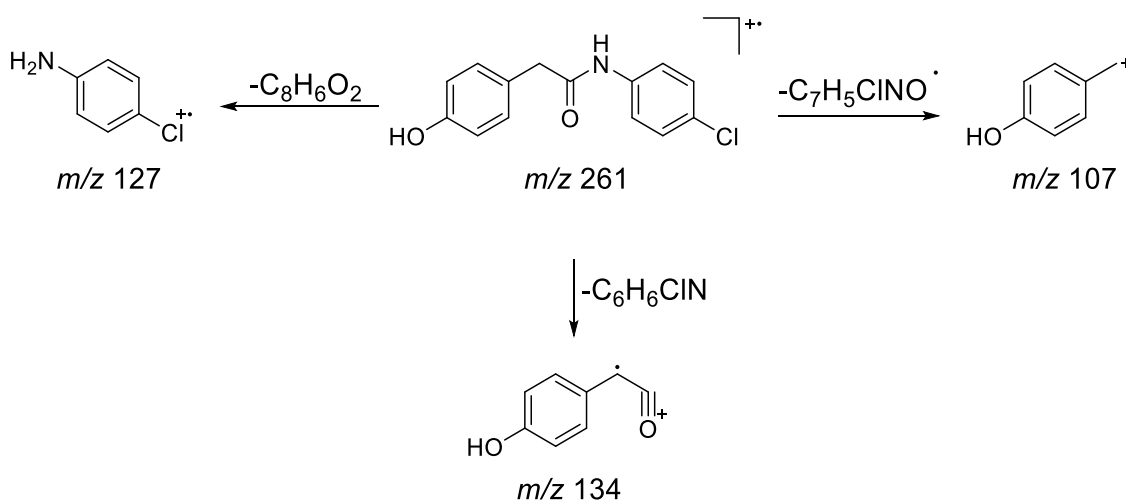


Figura 38: Proposta de fragmentação do *N*-(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (**6f**)



O espectro de RMN de ^1H do composto **4f** (**Figura 39**) apresenta o simpleto em δ 3,57, desblindado pela proximidade a carbonila, atribuído aos hidrogênios 5. Na

região de aromáticos observamos o duplete em δ 7,69 com $J=9$, integrado para dois hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios 8 e 8' desblindados pela proximidade do nitrogênio da amida. Estes acoplam com os hidrogênios 9 e 9', que são associados ao duplete em δ 7,28, integrado para dois hidrogênios. Observa-se também os dupletos em δ 7,18 e 6,78 atribuídos aos hidrogênios H-3, 3' e H-2, 2', respectivamente, com $J= 8,5$ característicos de acoplamento em *orto* e os hidrogênios H-3, 3' desblindados pela hidroxila.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f** (**Figura 40**) observamos o carbono da carbonila em δ 170,6, seguido do C-1 em δ 157,1 desblindado pela hidroxila. Em δ 139,2 temos o C-7 ligado ao nitrogênio. O espectro também apresenta os sinais em δ 134 e 115,9 associados aos H-3,3' e H-2,2', respectivamente, onde os hidrogênios em *orto*, em relação a hidroxila, são blindados. Os sinais em δ 129,4 e 121,5 foram atribuídos aos C-8,8' e C-9,9', nesta ordem. Os carbonos C-4 (δ 128,3) e C-10 (δ 127,2) são observados próximos. Observa-se o C-5 em δ 43,8, desblindado pela proximidade a carbonila.

Figura 39: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do *N*-(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (**6f**)

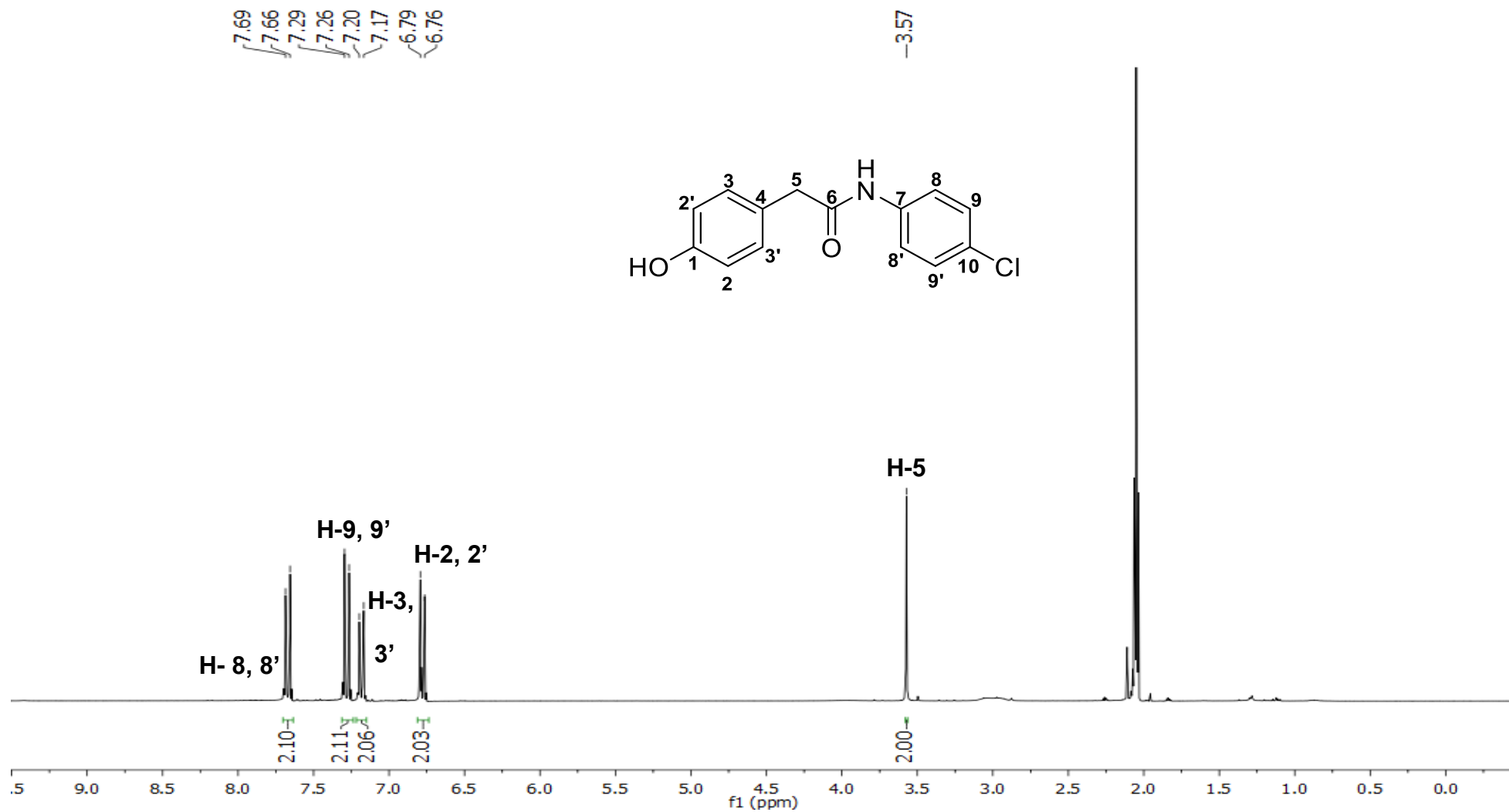
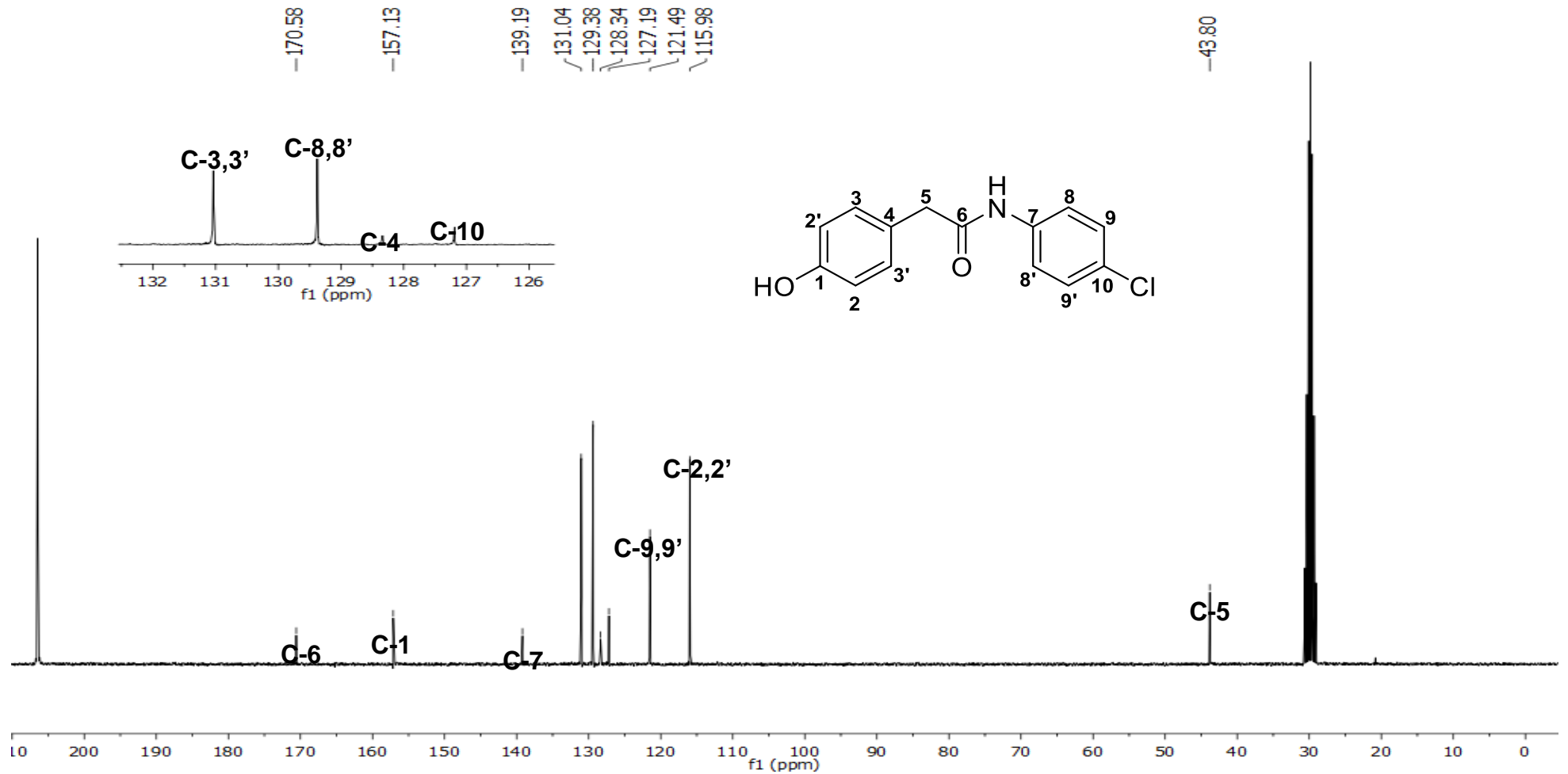


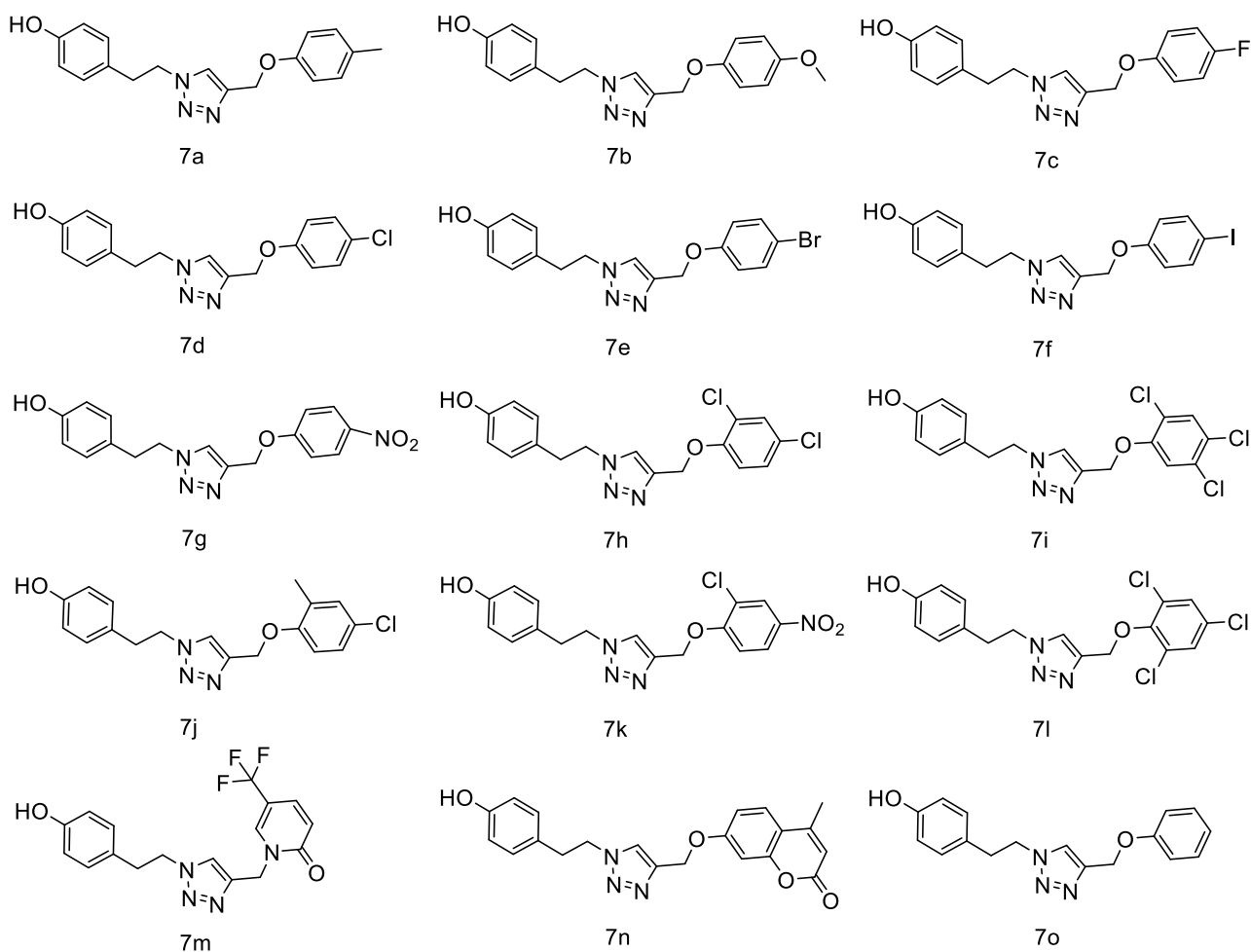
Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do N-(4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (**6f**)



4.4 Ensaios Biológicos

Os compostos produzidos foram testados para atividades fitotóxica, antifúngica e nematicida contra alvos considerados importantes pragas agrícolas. Além dos compostos já citados, foram testados produtos sintetizados por outro aluno do nosso grupo de pesquisa, que também partiu do tirosol para produzir derivados triazólicos, porém com hidroxila fenólica do tirosol livre (BOUSADA *et al.*, 2020), como mostrados na **Figura 41**, a seguir.

Figura 41: Compostos triazólicos com hidroxila livre. Procedimentos químicos para obtenção destes triazóis podem ser vistos no artigo: Análogos do tirosol 1,2,3-triazol como novos inibidores da acetilcolinesterase (AChE). doi: 10.1016 / j.compbiolchem.2020.107359.



Os compostos foram avaliados sobre folhas das espécies *E. heterophylla*, *Conyza sumatrensis* e *Commelina benghalensis*, espécies invasoras que prejudicam a produção de importantes culturas, como soja, e que apresentam biótipos resistentes a diversos herbicidas (DIAS *et al.*, 2010; SANTOS *et al.*, 2014).

Os compostos 1, 3e, 3g, 7j apresentaram diâmetro de lesão comparáveis ao herbicida comercial Reglone contra a planta *E. heterophylla*. Entre os compostos mais ativos, observa-se que o **3e** e **7j** apresentam como característica estrutural em comum uma metila na posição *orto* no anel aromático. As lesões médias são mostradas na **Tabela 2**. Já para as plantas daninhas *C. sumatrensis* e *C. benghalensis* os compostos não foram ativos.

Tabela 2: Lesões (mm) provocadas pelos compostos **1, 3a-3g, 7a-7o** e **tirosol** a espécie *E. heterophylla*

TRATAMENTO	LESÕES (mm)	TRATAMENTO	LESÕES (mm)
TIROSOL	6,33 ± 1,67abcde	7e	3,00 ± 1,53 de
1	10,33 ± 0,33 abcd	7f	5,00 ± 0,00 abcde
3a	3,67 ± 0,88cde	7g	6,00 ± 1,00 abcde
3b	7,67 ± 2,33abcde	7h	6,00 ± 1,00 abcde
3c	7,00 ± 1abcde	7i	0,00 ± 0,00e
3d	7,67 ± 1,2 abcde	7j	12,33 ± 4,63a
3e	12,00 ± 1,53 ab	7k	0,00 ± 0,00 e
3f	6,33 ± 1,33abcde	7l	4,33 ± 1,45bcde
3g	10,33 ± 0,33 abcd	7m	0,00 ± 0,00e
7a	7,33 ± 1,2 abcde	7n	0,00 ± 0,00e
7b	6,67 ± 1,67 abcde	7o	2,33,00 ± 1,2e
7c	6,67 ± 1,67 abcde	NEGATIVO	0,00 ± 0,00 e
7d	3,67 ± 0,88 cde	REGLONE	11,00 ± 1,00 abc

As médias seguidas por letras iguais não diferem entre si, de acordo com o teste de Tukey (P=0,05).

Os ésteres não foram ativos no teste fitotóxico e as amidas não foram testadas.

O grupo dos triazóis é um dos mais importantes fungicidas comerciais usados no Brasil, sendo o mais utilizado nas plantações de milho (COTA *et al.*, 2018). Por isso foi realizado ensaios para avaliação das atividades dos triazóis sintetizados contra os fungos *Rhizoctonia solani* e *Botrytis cinerea*, patógenos das plantações de soja e uva, respectivamente (ELMER; REGLINSKI, 2006; FENILLE; DE SOUZA; KURAMAE, 2002).

Os triazóis não inibiram o crescimento do fungo *R. solani*. Já para o fungo *B. cinerea*, o composto **7k** apresentou inibição de 91% do crescimento do fungo. O

composto **7n** apresentou média de diâmetro micelial diferente do controle negativo. Inibindo o crescimento do fungo em 57%.

Os compostos **7k** e **7n** apresentaram diâmetros miceliais comparáveis estatisticamente ao produto comercial Captan e além disso, foram superiores ao composto de partida tirosol. As médias de crescimento e % de inibição podem ser vistos na **Tabela 3**.

Tabela 3: Diâmetros miceliais (mm) e porcentagem de inibição do crescimento da espécie *B. cinerea* expostos aos compostos **1**, **3a-g**, **7a-7o** e **tirosol**

TRATAMENTO	DIÂMETRO (mm)	% INIBIÇÃO
TIROSOL	54,00 ± 4,42 abcd	1,54 ± 8,07
1	50,00 ± 2,53 abcd	9,74 ± 1,05
3a	56,50 ± 1,55 ab	-3,59 ± 2,84
3b	28,50 ± 5,06 cdef	53,85 ± 9,24
3c	49,25 ± 5,96 abcd	11,28 ± 10,89
3d	61 ± 1,89 ab	-12,82 ± 1,83
3e	43,50 ± 5,04 abcd	23,08 ± 9,21
3f	57,00 ± 2,65 ab	-4,62 ± 4,83
3g	55,67 ± 3,42 abc	-1,89 ± 0,61
7a	53,25 ± 9,82 abcd	3,08 ± 17,93
7b	66,00 ± 4,06 a	-23,08 ± 1,83
7c	65,33 ± 2,66 a	-21,7 ± 1,61
7d	42,75 ± 7,82 abcd	24,61 ± 14,29
7e	49,00 ± 10,54 abcd	11,79 ± 19,26
7f	54,25 ± 3,12 abcd	1,03 ± 5,7
7g	66,33 ± 2,42 a	-13,85 ± 1,61
7h	48,00 ± 3,72 abcd	13,85 ± 6,79
7i	59,50 ± 3,07 ab	-9,74 ± 5,6
7j	48,75 ± 4,19 abcd	12,31 ± 7,65
7k	10,50 ± 3,57 ef	90,77 ± 6,52
7l	44,25 ± 7,93 abcd	21,54 ± 14,49
7m	57,75 ± 5,36 ab	-6,15 ± 9,79
7n	27,00 ± 3,49 def	56,92 ± 6,37
7o	36,00 ± 8,4 bcde	38,46 ± 15,34
NEGATIVO	54,75 ± 1,38 abc	

CAPTAN

6,00 ± 0,00 f

100 ± 0,00

As médias seguidas por letras iguais não diferem entre si, de acordo com o teste de Tukey (P=0,05).

Os ésteres **4c**, **4d** e **4f** apresentaram inibição do crescimento micelial do fungo *B. cinerea* em 100, 88 e 100 %, respectivamente.

Seus diâmetros miceliais são comparáveis estatisticamente ao produto comercial Captan como pode ser visto na **Tabela 4**. Observa-se que estes compostos com maior inibição do crescimento, apresentam como característica estrutural em comum a hidroxila fenólica livre e halogênios.

Tabela 4: Diâmetros miceliais (mm) e porcentagem de inibição do crescimento da espécie *B. cinerea* expostos aos compostos **4a-4f**, **5a-5g**

TRATAMENTO	DIAMETRO (mm)	%INIBIÇÃO
4a	30,50 ± 1,19 abc	23,40 ± 3,72
4b	18,50 ± 2,75 de	60,90 ± 8,61
4c	6,00 ± 0,00 f	100,00 ± 0,00
4d	10,00 ± 2,83 ef	87,50 ± 8,84
4e	6,00 ± 0,00 f	100,00 ± 0,00
4f	34,00 ± 1,87 ab	12,50 ± 5,85
5a	20,00 ± 0,81 cde	63,16 ± 2,55
5b	25,25 ± 2,39 bcd	49,34 ± 7,48
5c	31,50 ± 2,53 abc	32,89 ± 7,92
5d	35,50 ± 2,72 ab	22,37 ± 8,51
5e	33,50 ± 1,50 ab	27,63 ± 4,69
5f	37,25 ± 3,82 a	17,76 ± 11,93
5g	27,25 ± 4,64 abcd	44,08 ± 14,51
NEGATIVO	38,00 ± 1,78 a	
CAPTAN	6,00 ± 0,00 f	100,00 ± 0,00

Os ésteres também inibiram o crescimento do fungo da espécie *R. solani*, os compostos **4d** e **4e** apresentaram inibição de 63 e 74%, respectivamente (**Tabela 5**). Ambos são derivados de ácidos fenilacéticos com halogênios como substituintes no anel aromático e hidroxila fenólica livre.

Tabela 5: Diâmetros miceliais (mm) e porcentagem de inibição do crescimento da espécie *R. solani* expostos aos compostos **4a-4f**, **5a-5g**

TRATAMENTO	DIAMETRO (mm)	%INIBIÇÃO
4a	49,00 ± 1,08 abc	8,99 ± 4,57
4b	41,50 ± 2,66 c	24,87 ± 11,27
4c	45,00 ± 0,41 bc	17,46 ± 1,73
4d	23,50 ± 2,18 d	62,96 ± 9,23
4e	18,25 ± 4,31 d	74,07 ± 18,24
4f	57,00 ± 0,91 c	-7,94 ± 3,86
5a	52,75 ± 4,27 abc	1,06 ± 9,04
5b	50,25 ± 0,85 abc	6,35 ± 1,81
5c	50,25 ± 0,63 abc	6,35 ± 1,33
5d	56,50 ± 0,96 ab	-6,88 ± 2,03
5e	47,00 ± 3,32 abc	13,23 ± 7,02
5f	41,50 ± 3,88 c	24,87 ± 8,22
5g	41,50 ± 1,55 c	24,87 ± 3,29
NEGATIVO	53,25 ± 0,85 abc	
CAPTAN	6,00 ± 0,00 e	100 ± 0,00

As amidas não apresentou inibição do crescimento micelial dos fungos *B. cinerea* e *R. solani*

A ferrugem do café, provocada pela espécie de fungo *Hemileia Vastatrix* é a doença mais importante em todos os países produtores de café. O fungo provoca lesões e conseqüentemente a queda prematura das folhas, resultando em redução da eficiência fotossintética e do vigor da planta, podendo causar perdas de até 50% na produção (PEREIRA *et al.*, 2020).

Apenas os triazóis **7a-7o** apresentaram inibição da germinação do fungo *H. vastatrix*. Possivelmente a hidroxila fenólica livre nestes triazóis é importante para o modo de ação que inibe a germinação deste fungo.

Todos os compostos da série **7a-7o** foram ativos, mas os compostos **7d**, **7e**, **7i**, **7j** e **7l** apresentaram % de germinação, como observado na **Tabela 6**, comparável ao composto comercial oxicloreto de cobre e foram superiores ao tirosol.

Tabela 6: Porcentagem de germinação e inibição dos compostos **1**, **3a-g**, **7a-7o** e **tirosol** contra a espécie *H. vastatrix*

Tratamento	% Germinação	% Inibição
Tirosol	92,50 ± 1,71 a	0,54 ± 1,84
1	94,50 ± 0,96 a	-1,61 ± 1,03
3a	94,00 ± 0,82 a	-1,07 ± 0,88
3b	90,50 ± 2,06 ab	2,69 ± 2,22
3c	93,00 ± 1,29 a	0,00 ± 1,39
3d	93,00 ± 1,29 a	0,00 ± 1,39
3e	94,00 ± 1,41 a	-1,07 ± 1,52
3f	92,50 ± 1,26 a	0,54 ± 1,35
3g	90,50 ± 1,26 ab	2,69 ± 1,35
7a	39,50 ± 4,72 e	57,53 ± 5,07
7b	66,00 ± 2,16 d	29,03 ± 2,32
7c	19,50 ± 1,26 f	79,03 ± 1,35
7d	0,50 ± 0,5 g	99,46 ± 0,54
7e	10,00 ± 1,58 fg	89,25 ± 1,7
7f	44,00 ± 3,46 e	52,69 ± 3,72
7g	46,50 ± 4,57 e	50,00 ± 4,92
7h	47,00 ± 3,7 e	49,46 ± 3,98
7i	1,25 ± 0,63 g	98,66 ± 0,68
7j	0,25 ± 0,25 g	99,73 ± 0,27
7k	84,5 ± 2,22 abc	9,14 ± 2,38
7l	4,00 ± 0,82 g	95,69 ± 0,88
7m	80,50 ± 1,26 bc	13,44 ± 1,35
7n	74,50 ± 2,63 cd	19,89 ± 2,83
7o	0,00 ± 0,00 g	100,00 ± 0,00
NEGATIVO	93,00 ± 1,29 a	
POSITIVO	0,00 ± 0,00 g	100 ± 0,00

As médias seguidas por letras iguais não diferem entre si, de acordo com o teste de Tukey (P=0,05).

Todos os ésteres sintetizados inibiram a germinação do fungo *H. vastatrix*, onde os ésteres de **4a-4f** inibiram 100% a germinação do fungo.

Os ésteres **4a-4f**, **5a** e **5c** apresentaram germinações que não diferem estatisticamente do composto comercial (**Tabela 7**).

Tabela 7: Porcentagem de germinação e inibição da germinação do fungo *H. vastatrix* causado pelos compostos **4a-4f**, **5a-5g** e **tirosol**

TRATAMENTO	% GERMINAÇÃO	% INIBIÇÃO
TIROSOL	92,50 ± 1,71 a	-0,54 ± 1,86
4a	0,00 ± 0,00 e	100,00 ± 0,00
4b	0,25 ± 0,25 e	99,73 ± 0,27
4c	0,00 ± 0,00 e	100,00 ± 0,00
4d	0,00 ± 0,00 e	100,00 ± 0,00
4e	0,00 ± 0,00 e	100,00 ± 0,00
4f	0,00 ± 0,00 e	100,00 ± 0,00
5a	6,75 ± 2,21 e	92,66 ± 2,41
5b	18,75 ± 2,29 d	79,62 ± 2,49
5c	4,50 ± 2,63 e	95,11 ± 2,86
5d	44,50 ± 2,06 b	51,63 ± 2,24
5e	15,25 ± 2,06 d	83,42 ± 2,24
5f	33,50 ± 2,36 c	63,59 ± 2,57
5g	31,50 ± 1,5 c	65,76 ± 1,63
NEGATIVO	92,00 ± 0,82 a	
POSITIVO	0,00 ± 0,00 e	100,00 ± 0,00

As amidas que apresentaram maior inibição da germinação do fungo *H. vastatrix* apresentam como característica estrutural em comum halogênios: flúor, cloro e bromo. As porcentagens de germinação e inibição são apresentadas na **Tabela 8**.

Tabela 8: Porcentagem de germinação e inibição da germinação da espécie *H. vastatrix* exposta as amidas sintetizadas **6a-6f** e **(AC4H)**

	% GERMINAÇÃO	% INIBIÇÃO
AC4H	92,00 ± 2,06 a	-6,05 ± 2,24
6a	67,50 ± 3 b	22,19 ± 3,26
6b	92,00 ± 1,29 a	-6,05 ± 1,4
6c	85,00 ± 3,56 a	2,02 ± 3,87
6d	38,50 ± 2,69 c	55,62 ± 2,92
6e	73,00 ± 1,89 b	15,85 ± 2,06
6f	36,00 ± 0,82 c	58,50 ± 0,89
BRANCO	86,75 ± 0,82 a	0,00 ± 0,89
POSITIVO	0,00 ± 0,00 d	100,00 ± 0,00

As médias seguidas por letras iguais não diferem entre si, de acordo com o teste de Tukey (P=0,05).

A atividade nematicida foi investigada utilizando como alvo a espécie *Meloidogyne javanica* umas das principais espécies que afetam as lavouras de soja e cana-de-açúcar (DINARDO-MIRANDA; FRACASSO; MIRANDA, 2019).

Dos compostos testados apenas o composto de partida, tirosol, foi ativo no tempo de 72 horas, a uma concentração de 1,5 mmol L⁻¹, apresentando mortalidade de 70%. Uma possível explicação para somente o tirosol apresentar atividade é sua maior solubilidade em comparação aos outros compostos.

Os triazóis **3a-3g**, os ésteres **4a-4g**, **5a-5g** e as amidas **6a-6f** sintetizadas neste trabalho não apresentaram atividade antiacetilcolinesterase. Já os compostos **7a-7g** foram ativos, como pode ser visto no artigo publicado: Tyrosol 1,2,3-triazole analogues as new acetylcholinesterase (AChE) inhibitors. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2020.107359

5. Conclusão e Perspectivas

Os triazóis sintetizados neste trabalho, foram obtidos através da reação de cicloadição catalisada por Cu(I), onde foi obtido apenas um regioisômero com bons rendimentos. Esses compostos, juntamente com outros triazóis também derivados do tirosol, foram testados contra a planta daninha *E. heterophylla*, onde os compostos **1**, **3e**, **3g** e **7j** foram ativos. Contra o fungo *B. cinerea* os compostos **3b**, **7n** e **7k** se destacaram, sendo o último o mais ativo, tendo inibição de 91%. A série de compostos **7a-7o** foram os únicos ativos contra o fungo *H. vastatrix*, demonstrando que possivelmente a hidroxila fenólica livre foi importante para o modo de ação responsável pela inibição da germinação do fungo. Destes compostos os que se destacaram foram os **7d**, **7e**, **7i**, **7j** e **7l**, inibindo de 89% a 99% a germinação. O teste nematicida revelou uma atividade inédita do Tirosol contra a espécie *M. javanica*.

Os ésteres foram obtidos a partir do tirosol, onde ocorreu a formação de dois produtos por reação: um produto com a hidroxila fenólica livre do composto de partida e o segundo com as hidroxilas esterificadas. A reação foi realizada através da metodologia de Steglich que proporcionou bons rendimentos. Todos os produtos

foram ativos contra o fungo *H. vastratrix*, onde os ésteres **4a-4f** inibiram 100 % da germinação. Além disso, os ésteres **4c**, **4d** e **4f** foram ativos contra o fungo *B. cinerea*, com atividades comparáveis ao composto comercial e os compostos **4d** e **4e** foram ativos contra o fungo *R. solani*.

As amidas foram obtidas através da metodologia one-pot com bons rendimentos e número de etapas reduzido, as amidas tiveram baixa a moderada atividade contra o fungo *H. vastatrix*.

Com esses resultados espera-se no futuro a possibilidade de realização de mais ensaios biológicos para encontrarmos o IC50 dos ativos contra a planta daninha *E. heterophylla*, os fungos *B. cinerea* e *H. vastatrix* e LC50 do tirosol contra o nematoide *M. javanica*, além da realização de estudos para identificação do modo de ação dos compostos ativos.

6. Referências

ALVAREZ, S. G.; ALVAREZ, M. T. A Practical Procedure for the Synthesis of Alkyl Azides at Ambient Temperature in Dimethyl Sulfoxide in High Purity and Yield. **Synthesis**, [S. l.], v. 36, p. 413–414, 1997.

ARYA, A. *et al.* Synthesis of Potential Bioactive Novel 7-[2-Hydroxy-3-(1,2,3-triazol-1-yl) propoxy]-3-alkyl-4-methylcoumarins. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, [S. l.], v. 52, n. November, p. 1–14, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jhet>

BOUSADA, G. M. *et al.* Tyrosol 1,2,3-triazole analogues as new acetylcholinesterase (AChE) inhibitors. **Computational Biology and Chemistry**, [S. l.], v. 88, p. 107359, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107359>

BUCHENAUER, H. Differences in light stability of some carboxylic acid anilide fungicides in relation to their applicability for seed and foliar treatment. **Pesticide Science**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 525–535, 1975. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ps.2780060513>

CARVALHO, J. F. S. *et al.* Strategies To Reduce hERG K + Channel Blockade. Exploring Heteroaromaticity and Rigidity in Novel Pyridine Analogues of Dofetilide. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 56, n. 7, p. 2828–2840, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jm301564f>

CHAPLA, V. M. *et al.* Antifungal compounds produced by *Colletotrichum gloeosporioides*, an endophytic fungus from *Michelia champaca*. **Molecules**, [S. l.], v. 19, n. 11, p. 19243–19252, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules191119243>

CHO, S. *et al.* Synthesis of 10-substituted triazolyl artemisinin possessing anticancer activity via Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 382–385, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.11.067>

CIMMINO, A. *et al.* Phytotoxic Metabolites Produced by *Diaporthe cryptica*, the Causal Agent of Hazelnut Branch Canker. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S. l.], v. 66, n. 13, p. 3435–3442, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00256>

COSTA, A. *et al.* Synthesis of Glycerol-Derived 4-Alkyl-Substituted 1,2,3-Triazoles and Evaluation of Their Fungicidal, Phytotoxic, and Antiproliferative Activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [S. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190246>

COSTA, A. V. *et al.* Synthesis of Novel Glycerol-Derived 1,2,3-Triazoles and Evaluation of Their Fungicide, Phytotoxic and Cytotoxic Activities. **Molecules**, [S. l.], v. 22, n. 10, p. 1666, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules22101666>

COTA, L. V. *et al.* Monitoramento do uso de fungicidas na cultura do milho no Brasil. **Circular técnica Embrapa**, [S. l.], v. 249, p. 1–13, 2018.

CREMLYN, R. J. **Agrochemicals Preparation and Mode of Action**. [S. l.: s. n.]. E-book. Disponível em: <https://doi.org/DOI:https://doi.org/10.1017/S0021859600070787>

CURY, J. P. *et al.* Dry matter production and distribution of bean cultivars under weed competition. **Planta Daninha**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 149–158, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-83582011000100017>

DAYAN, F. E.; DUKE, S. O. Discovery for New Herbicide Sites of Action by Quantification of Plant Primary Metabolite and Enzyme Pools. **Engineering**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 509–514, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.004>

DIAS, A. C. R. *et al.* Competitiveness of alexandergrass or Bengal dayflower with soybean. **Planta Daninha**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 515–522, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-83582010000300008>

DINARDO-MIRANDA, L. L.; FRACASSO, J. V.; MIRANDA, I. D. Damage caused by *Meloidogyne javanica* and *Pratylenchus zeae* to sugarcane cultivars. **Summa Phytopathologica**, [S. l.], v. 45, n. 2, p. 146–156, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-5405/187782>

DOLEŽAL, M. *et al.* Synthesis and antimycobacterial, antifungal, and photosynthesis-inhibiting evaluation of some anilides of substituted pyrazine-2-carboxylic acids. **Chemical Papers**, [S. l.], v. 54, n. 4, p. 245–248, 2000.

ELMER, P. A. G.; REGLINSKI, T. Biosuppression of *Botrytis cinerea* in grapes. **Plant Pathology**, [S. l.], v. 55, n. 2, p. 155–177, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3059.2006.01348.x>

EMBRAPA. **Futuro da Agricultura Brasileira**. [S. l.: s. n.]. E-book. Disponível em: <https://www.embrapa.br/visao/trajetoria-da-agricultura-brasileira>

FENILLE, R. C.; DE SOUZA, N. L.; KURAMAE, E. E. Characterization of *Rhizoctonia solani* associated with soybean in Brazil. **European Journal of Plant Pathology**, [S. l.], v. 108, n. 8, p. 783–792, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1020811019189>

FLEMING, I. **Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions**. [S. l.: s. n.]. E-book.

FREITAS, L. B. de O. *et al.* A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, [S. l.], v. 34, n. 10, p. 1791–1804, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422011001000012>

GODFRAY, H. C. J. *et al.* Food security: The challenge of feeding 9 billion people. **Science**, [S. l.], v. 327, n. 5967, p. 812–818, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1185383>

GOTHELF, K. V; JØRGENSEN, K. A. Asymmetric 1 , 3-Dipolar Cycloaddition Reactions. **Chem. Rev.**, [S. l.], v. 2665, n. 97, 1998.

GUZMÁN-LÓPEZ, O. *et al.* Tyrosol and tryptophol produced by *Ceratocystis adiposa*. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, [S. l.], v. 23, n. 10, p. 1473–1477, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11274-007-9392-9>

HAJJI-HEDFI, L. *et al.* Biological control of wilt disease complex on tomato crop caused by *Meloidogyne javanica* and *Fusarium oxysporum* f.sp. *lycopersici* by *Verticillium leptobactrum*. **Environmental Science and Pollution Research**, [S. l.], v. 25, n. 19, p. 18297–18302, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0233-6>

HAYASHI, Y. Pot economy and one-pot synthesis. **Chemical Science**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 866–880, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c5sc02913a>

HOWELL, S. J.; SPENCER, N.; PHILP, D. Recognition-mediated regiocontrol of a dipolar cycloaddition reaction. **Tetrahedron Letters**, [S. l.], v. 57, p. 4945–4954, 2001.

IBGE. Indicadores IBGE - Levantamento Sistemático da Produção Agrícola (Março/2019). **ibge**, [S. l.], p. 89, 2020. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=72415>

JÚNIOR, D. P. M. *et al.* Comportamento de Fungicidas Sistêmicos para o Controle da Ferrugem Asiática na Soja. **Agronomic Journal**, [S. l.], v. 13, p. 25–34, 2019.

KIMURA, Y.; TAMURA, S. Isolation of l-β-phenyllactic acid and tyrosol as plant growth regulators from *gloeosporium laeticolor*. **Agricultural and Biological Chemistry**, [S. l.], v. 37, n. 12, p. 2925, 1973. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00021369.1973.10861099>

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical

Function from a Few Good Reactions. **Angewandte Chemie - International Edition**, [S. l.], v. 40, n. 11, p. 2004–2021, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5)

LEE, B. Y. *et al.* A new solvent system for efficient synthesis of 1,2,3-triazoles. **Tetrahedron Letters**, [S. l.], v. 47, n. 29, p. 5105–5109, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.05.079>

MAALEJ, A. *et al.* Assessment of *Olea europaea* L. fruit extracts: Phytochemical characterization and anticancer pathway investigation. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 90, p. 179–186, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.034>

MAO, S. *et al.* Isolation and characterization of antifungal substances from *Burkholderia* sp. culture broth. **Current Microbiology**, [S. l.], v. 53, n. 5, p. 358–364, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00284-005-0333-2>

MONTANARI, C. A.; BOLZANI, V. da S. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. **Química Nova**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 105–111, 2001.

NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. **Angewandte Chemie**, [S. l.], v. 553, n. 7, p. 12–14, 1978.

OECD/FAO. **OECD-FAO Agricultural Outlook 2019-2028 - Special focus: Latin Amier**. [S. l.: s. n.]. E-book. Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/agr_outlook-2019-en.pdf?expires=1579711083&id=id&accname=ocid53022879&checksum=048480DC895CFA1196182037CE22D504

OHTANI, K. *et al.* Nematicidal activities of 4-hydroxyphenylacetic acid and oidiolactone D produced by the fungus *Oidiodendron* sp. **Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences**, [S. l.], v. 66, n. 1–2, p. 31–4, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21476434>

PAGLIAI, F. *et al.* Rapid synthesis of triazole-modified resveratrol analogues via click chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 49, n. 2, p. 467–470, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jm051118z>

PEDRAS, M. S. C.; AHIAHONU, P. W. K. Phytotoxin Production and Phytoalexin Elicitation by the Phytopathogenic Fungus *Sclerotinia sclerotiorum*. **Journal of Chemical Ecology**, [S. l.], v. 30, n. 11, p. 2163–2179, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/B:JOEC.0000048781.72203.6c>

PEREIRA, D. R. *et al.* Genetic and chemical control of coffee rust (*Hemileia vastatrix* Berk et Br.): impacts on coffee (*Coffea arabica* L.) quality. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [S. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10914>

PESSANHA, B. M. R.; MENEZES, F. A. da F. A QUESTÃO DOS AGROTÓXICOS. **AgroANALYSIS**, [S. l.], v. 9, p. 2–22, 1985.

REVEGLIA, P. *et al.* Spencertoxin and spencer acid, new phytotoxic derivatives of diacrylic acid and dipyrindinbutan-1,4-diol produced by Spencermartinsia viticola, a causal agent of grapevine Botryosphaeria dieback in Australia. **Arabian Journal of Chemistry**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1803–1808, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.01.014>

ROCHA, M. *et al.* Combined In Vitro Studies and in Silico Target Fishing for the Evaluation of the Biological Activities of Diphylleia cymosa and Podophyllum hexandrum. **Molecules**, [S. l.], v. 23, n. 12, p. 3303, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23123303>

ROMAN, E. S. *et al.* **Como funcionam os herbicidas: da biologia à aplicação.** [S. l.: s. n.]. E-book.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes - Rostovtsev - 2002 - Angewandte Chemie - Wiley Online Library. **Angewandte Chemie**, [S. l.], n. 14, p. 2708–2711, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)

SANTOS, G. *et al.* Conyza sumatrensis : A new weed species resistant to glyphosate in the Americas. **Weed Biology and Management**, [S. l.], v. 14, n. May, p. 106–114, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/wbm.12037>

SARTORI, S. K. *et al.* One-pot synthesis of anilides, herbicidal activity and molecular docking study. **Pest Management Science**, [S. l.], v. 74, n. 7, p. 1637–1645, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ps.4855>

SINDIVEG. **O que você precisa saber sobre defensivos agrícolas.** [S. l.: s. n.]. E-book. Disponível em: <http://www.findernet.com/en/node/47658>

SPARKS, T. C.; HAHN, D. R.; GARIZI, N. V. Natural products, their derivatives, mimics and synthetic equivalents: role in agrochemical discovery. **Pest Management Science**, [S. l.], v. 73, n. 4, p. 700–715, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ps.4458>

SRINIVAS, A. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Phosphonyl Thiazolo Pyrazoles. In: **Heterocycles - Synthesis and Biological Activities.** [S. l.]: IntechOpen, 2020. v. 59p. 867–876. E-book. Disponível em: <https://doi.org/10.5772/intechopen.86977>

SUSTMANN, R. A Simple Model For Substuent Effects In Cycloaddition Reactions. I. 1,3-Dipolar Cycloadditions. **Tetrahedron Letters**, [S. l.], v. 29, p. 2717–2720, 1971.

TRANDEL, P. J.; WRIGHT, T. R. Review Resistance of weeds to ALS-inhibiting herbicides : what have we learned ? **Weed Science**, [S. l.], v. 50, p. 700–712, 2002.

TREZZI, M. M. *et al.* Multiple resistance of acetolactate synthase and protoporphyrinogen oxidase inhibitors in Euphorbia heterophylla biotypes. **Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and**

Agricultural Wastes, [S. l.], v. 40, n. 1, p. 101–109, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1081/PFC-200034254>

TSIKOLIA, M. *et al.* Insecticidal, repellent and fungicidal properties of novel trifluoromethylphenyl amides. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, [S. l.], v. 107, n. 1, p. 138–147, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.06.006>

VAREJÃO, E. V. V. *et al.* Phytotoxic effects of metabolites from *Alternaria euphorbiicola* against its host plant *Euphorbia heterophylla*. **Química Nova**, [S. l.], v. 36, n. 7, p. 1004–1007, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000700014>

VASILEVSKY, S. F. *et al.* Rapid access to new bioconjugates of betulonic acid via click chemistry. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 62–65, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.11.072>

VENCILL, W.; GREY, T.; CULPEPPER, S. Resistance of Weeds to Herbicides. **Herbicides and Environment**, [S. l.], 2010.

WANG, K. F. *et al.* Improved production and antitumor activity of intracellular protein-polysaccharide from *Trametes versicolor* by the quorum sensing molecule-tyrosol. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 37, p. 90–96, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.07.034>

Apêndice I

1. Espectros de IV e CG-EM das azidas

Figura 42: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do 4-fluorobenzilmetanoazida (**2a**)

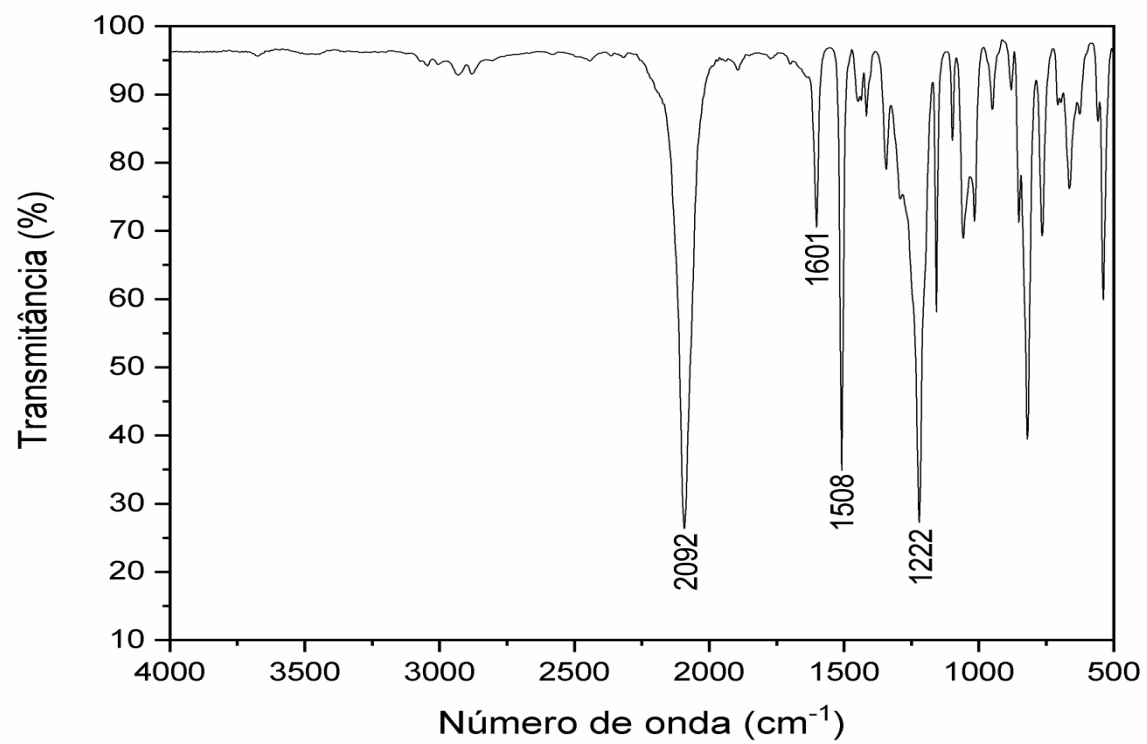


Figura 43: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 4-fluorobenzilmetanoazida (**2a**)

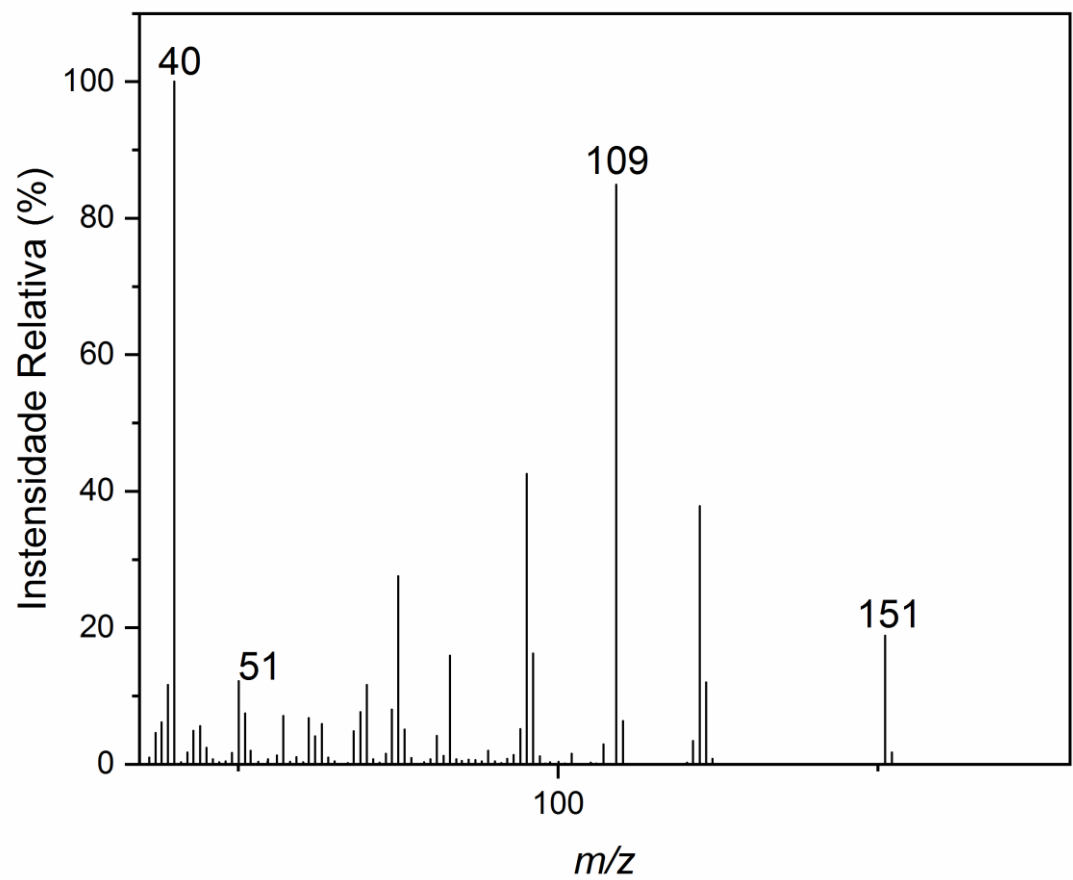


Figura 44: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 4-bromobenzilmetanoazida (**2c**)

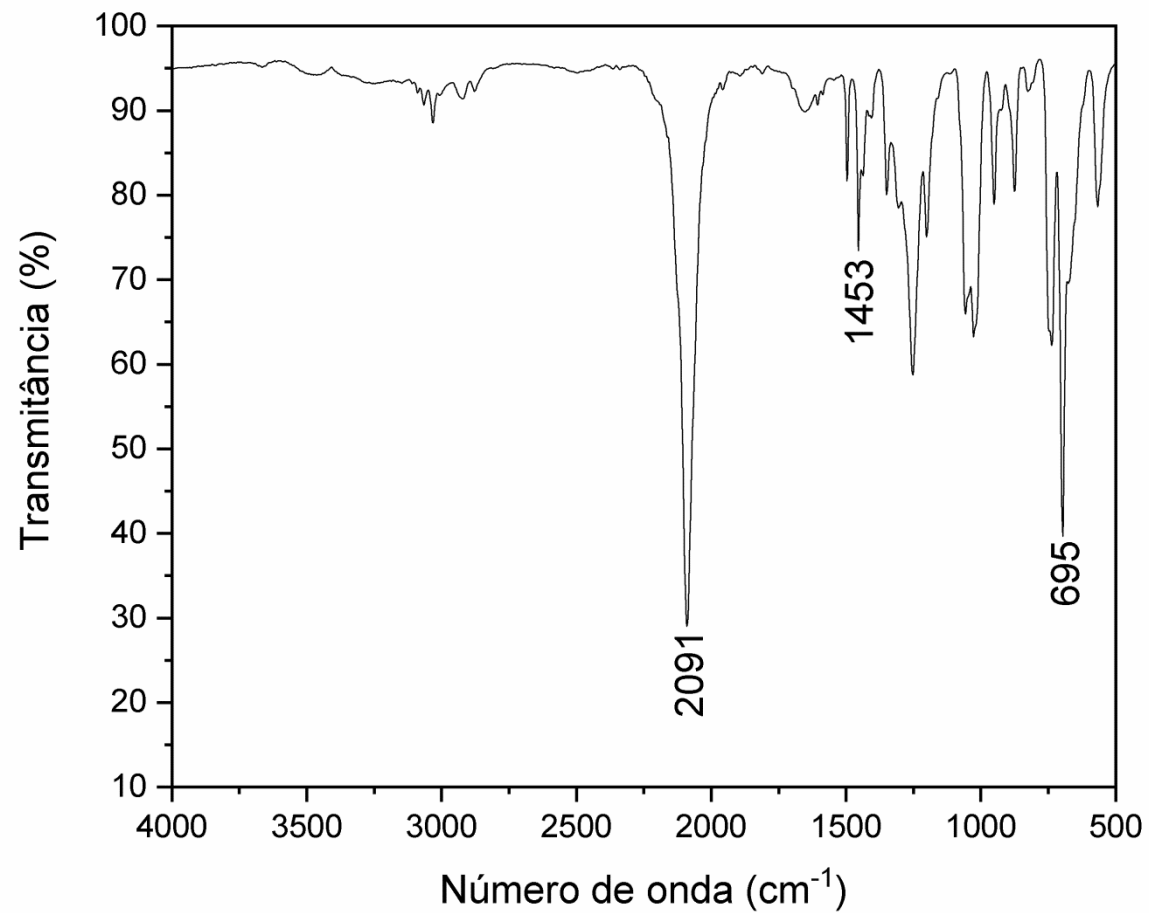


Figura 45: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 4-bromobenzilmetanoazida (**2c**)

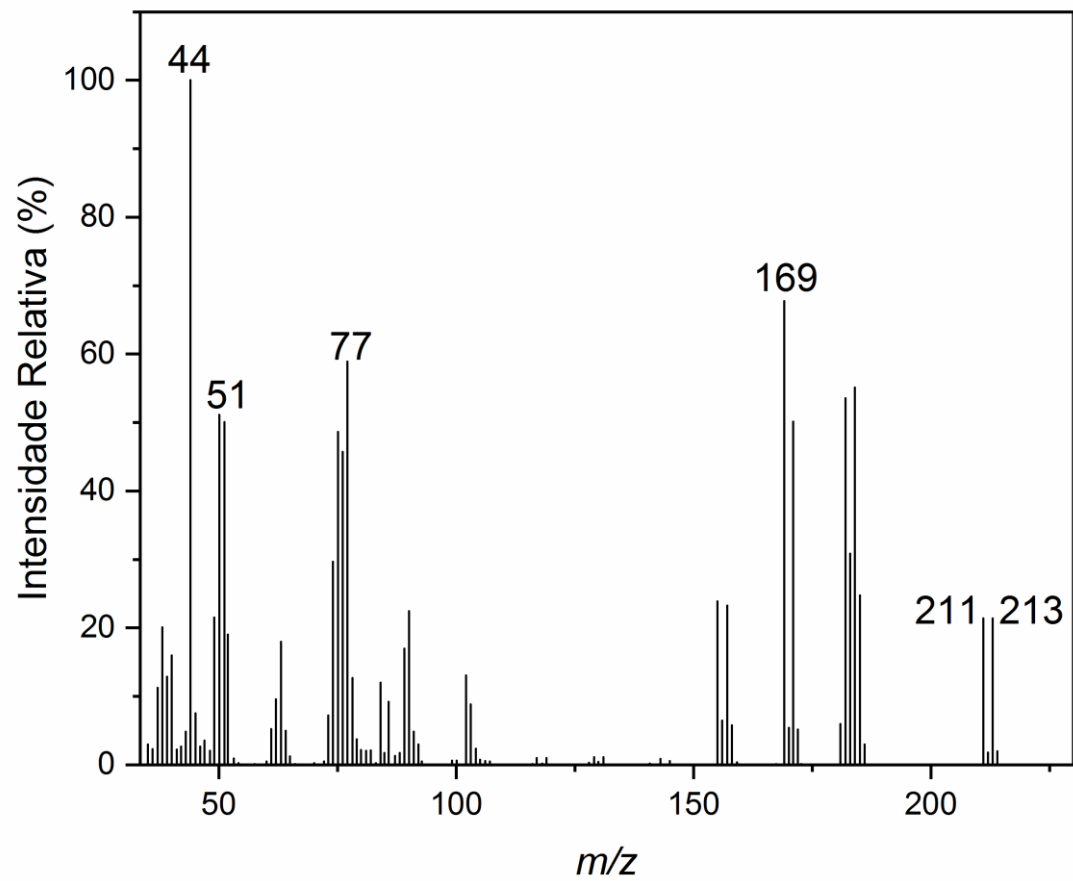


Figura 46: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-nitrobenzilmetanoazida (**2d**)

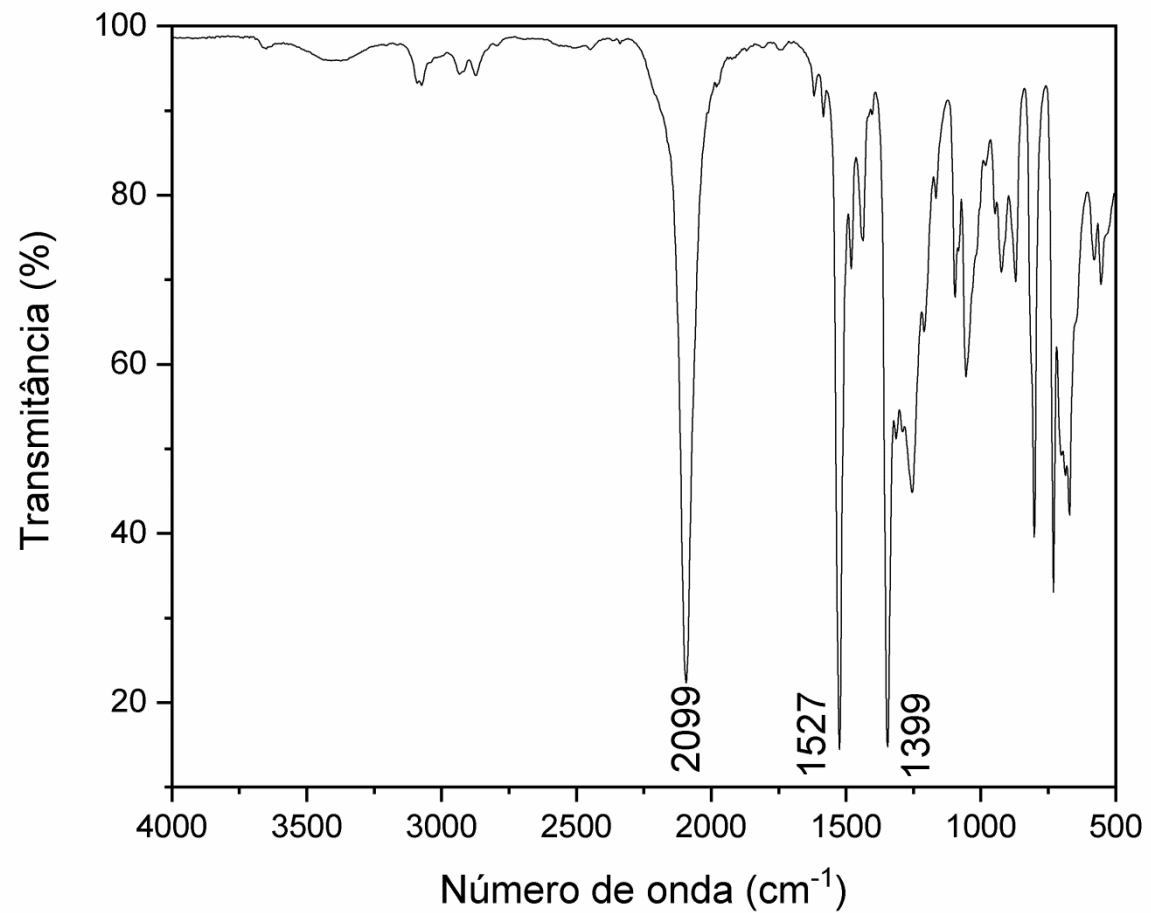


Figura 47: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-nitrobenzilmetanoazida (**2d**)

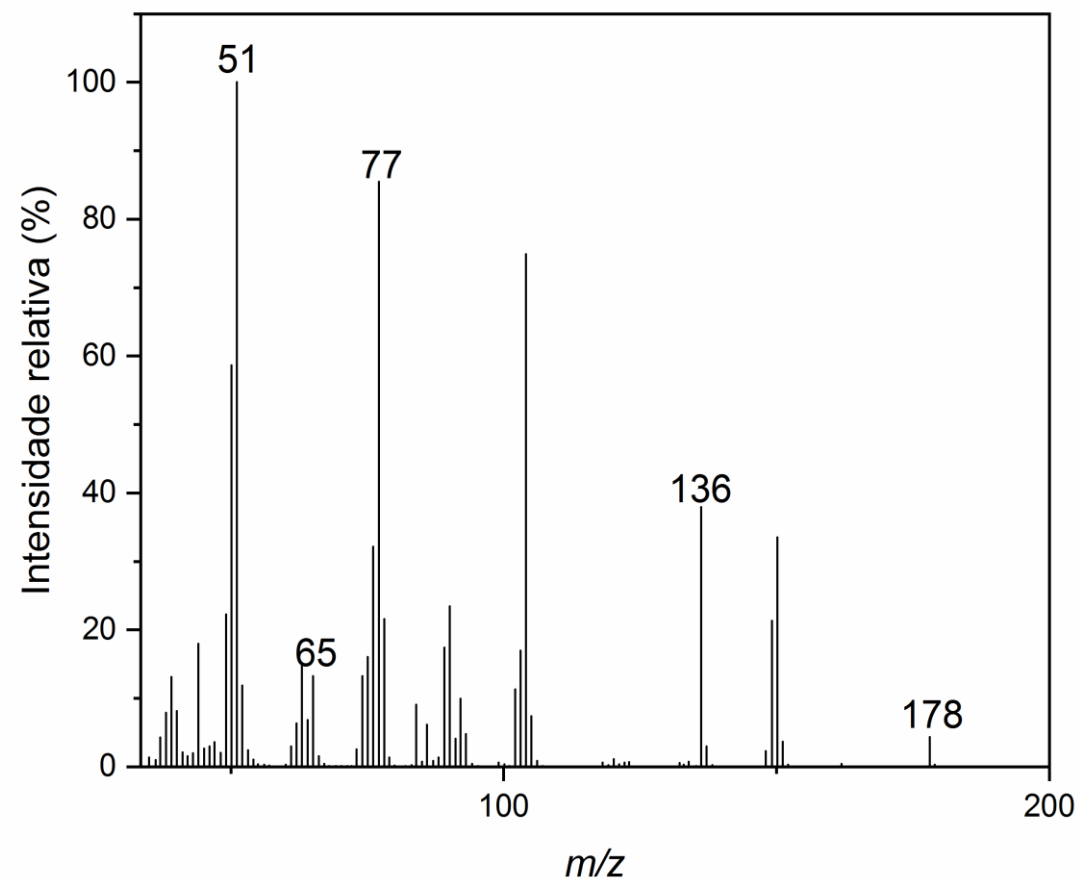


Figura 48: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 4-metilbenzilmetanoazida (**2e**)

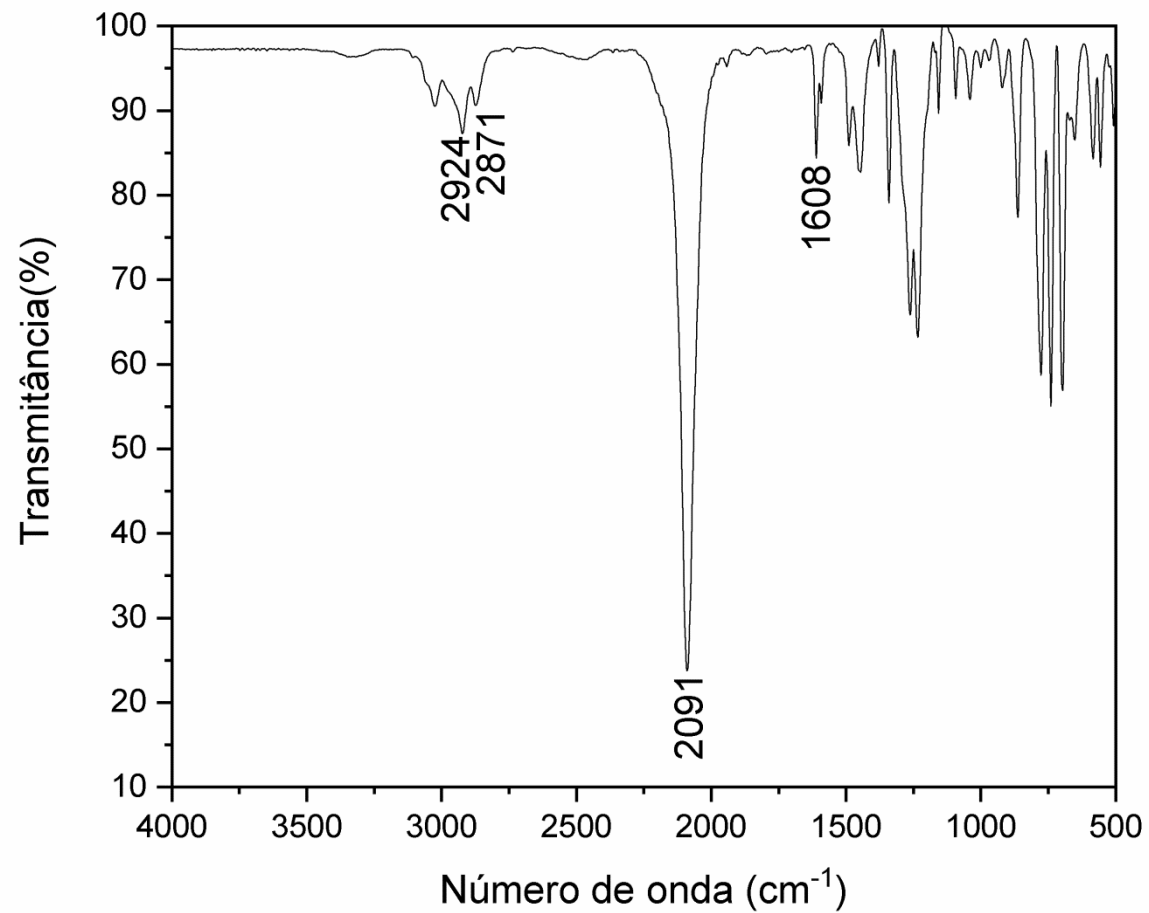


Figura 49: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-metilbenzilmetanoazida (**2e**)

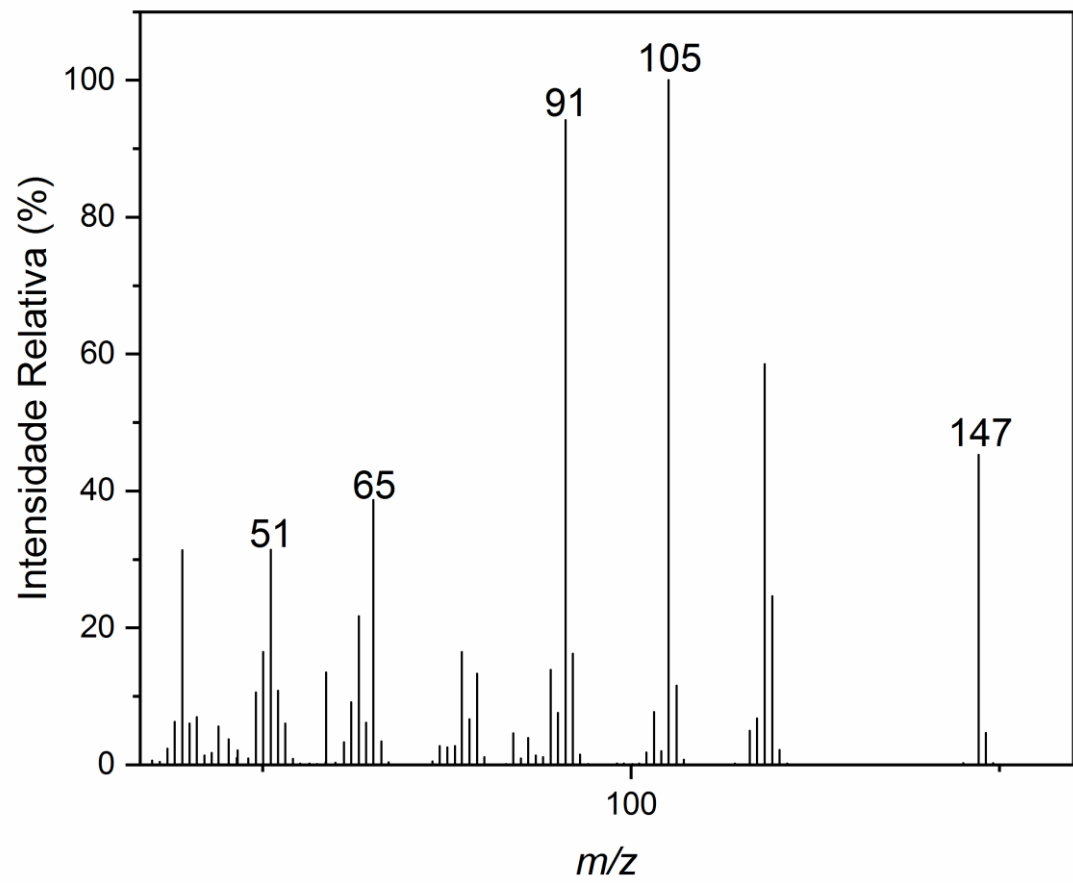


Figura 50: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 2,3,4,5,6-pentafluorobenzilmetanoazida (**2f**)

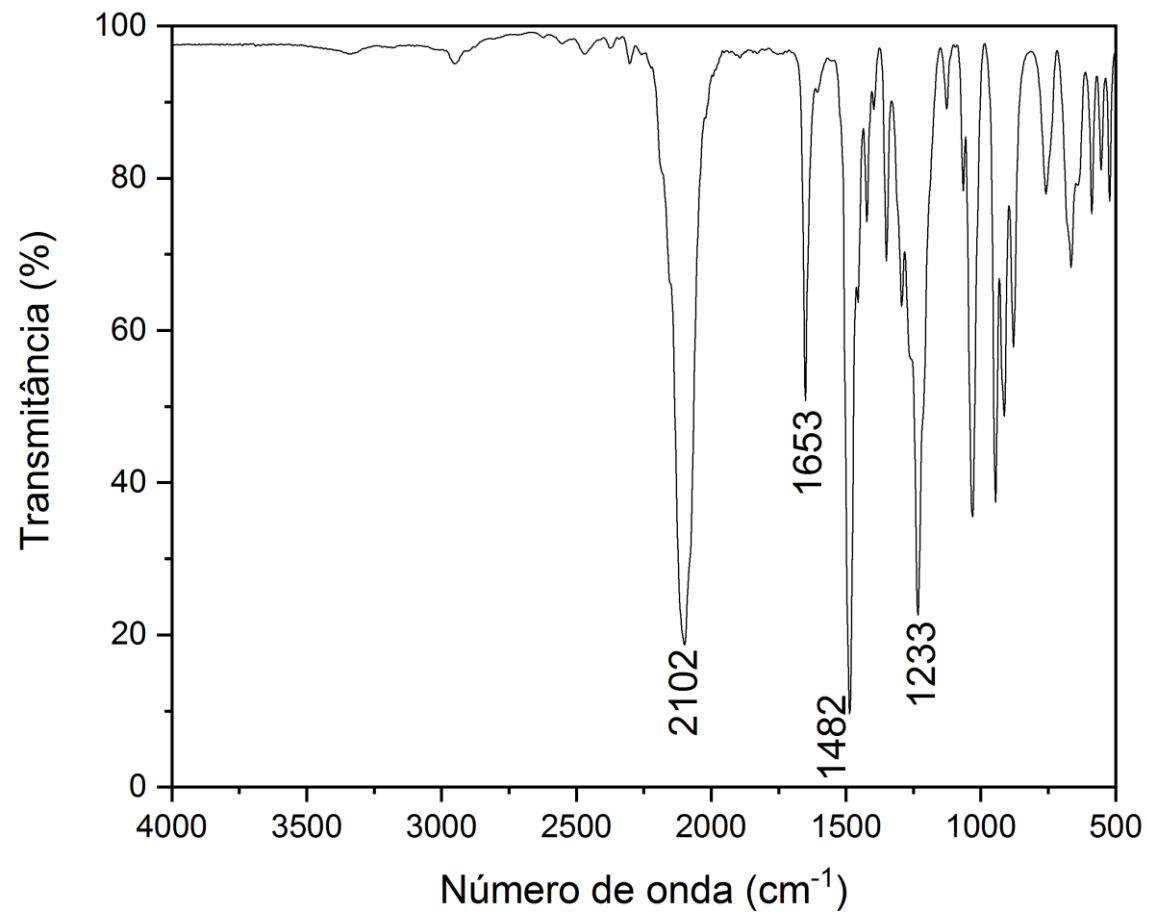


Figura 51: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2,3,4,5,6-pentafluorobenzilmetanoazida (**2f**)

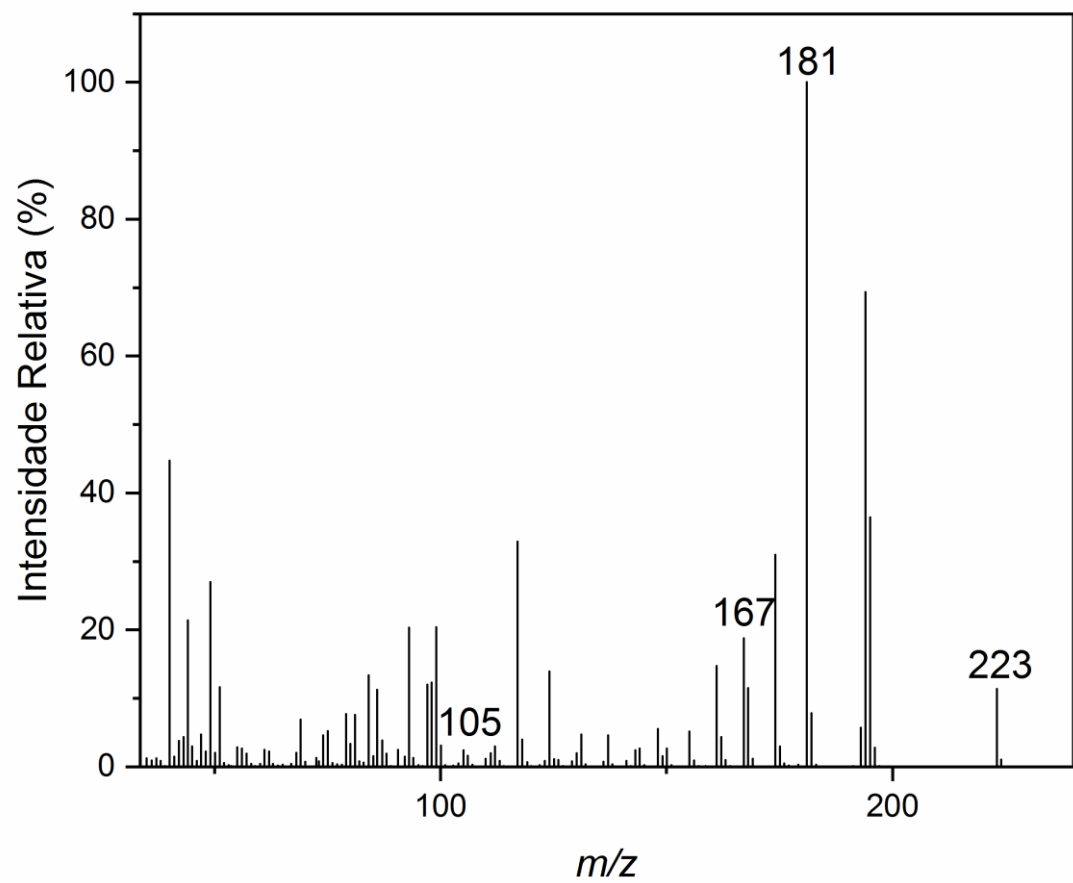


Figura 52: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do benzilmetanoazida (**2g**)

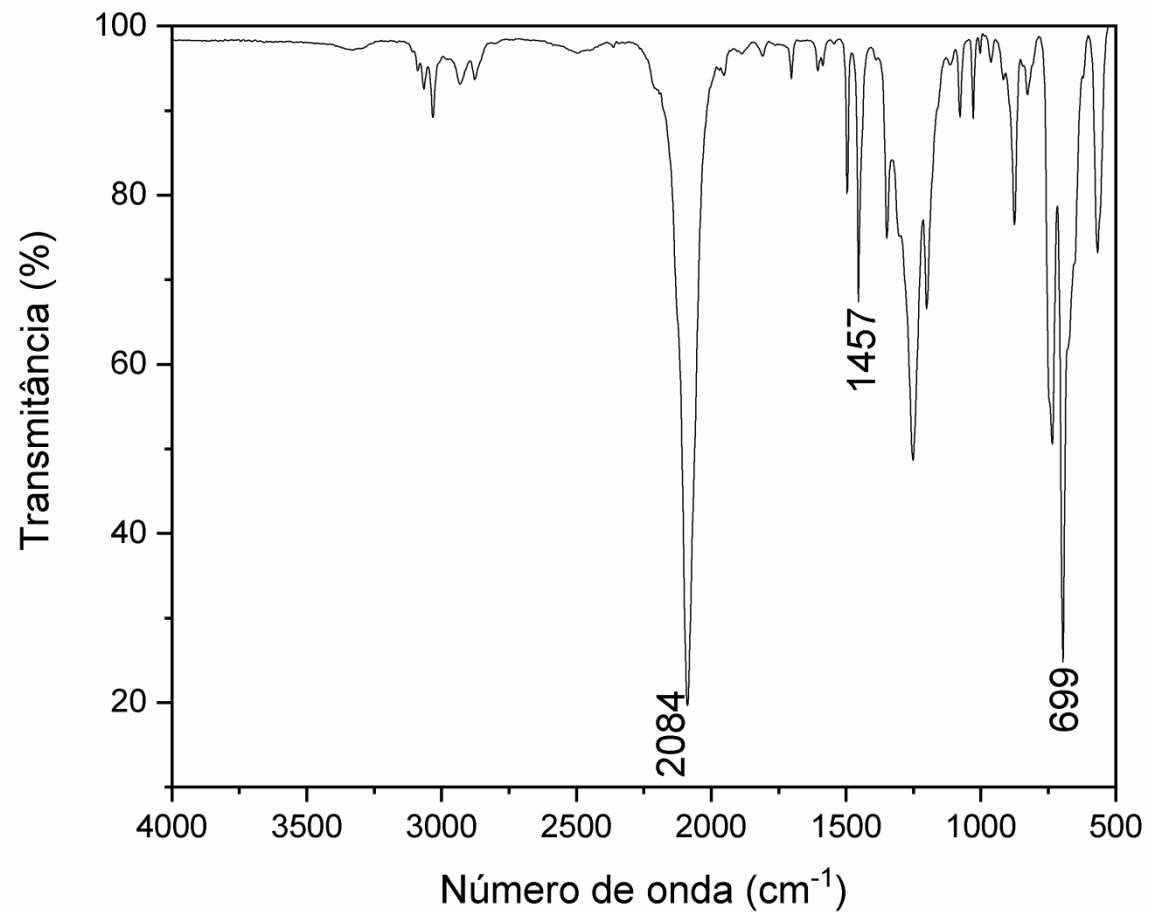
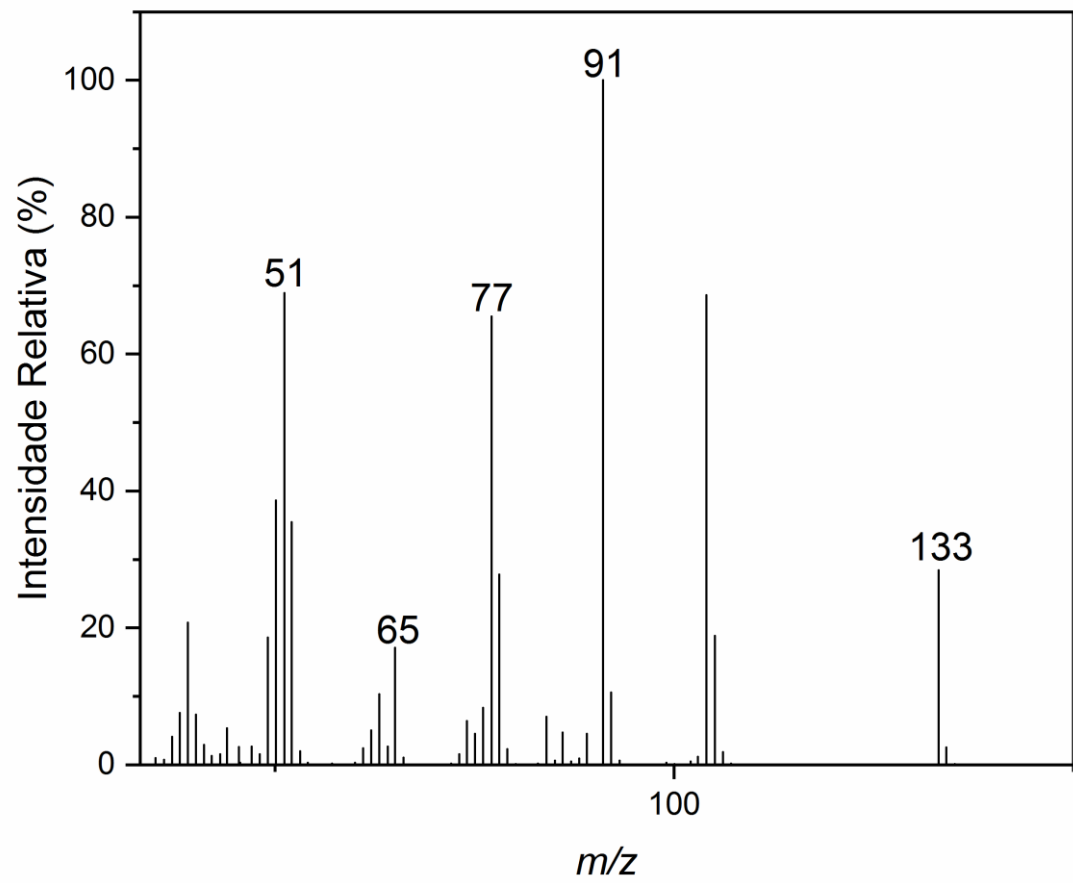


Figura 53: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do benzilmetanoazida (**2g**)



2. Espectro de IV, CG-EM e RMN dos Triazóis

Figura 54: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-(4-((1-(4-fluorobenzil)(1H-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3a**)

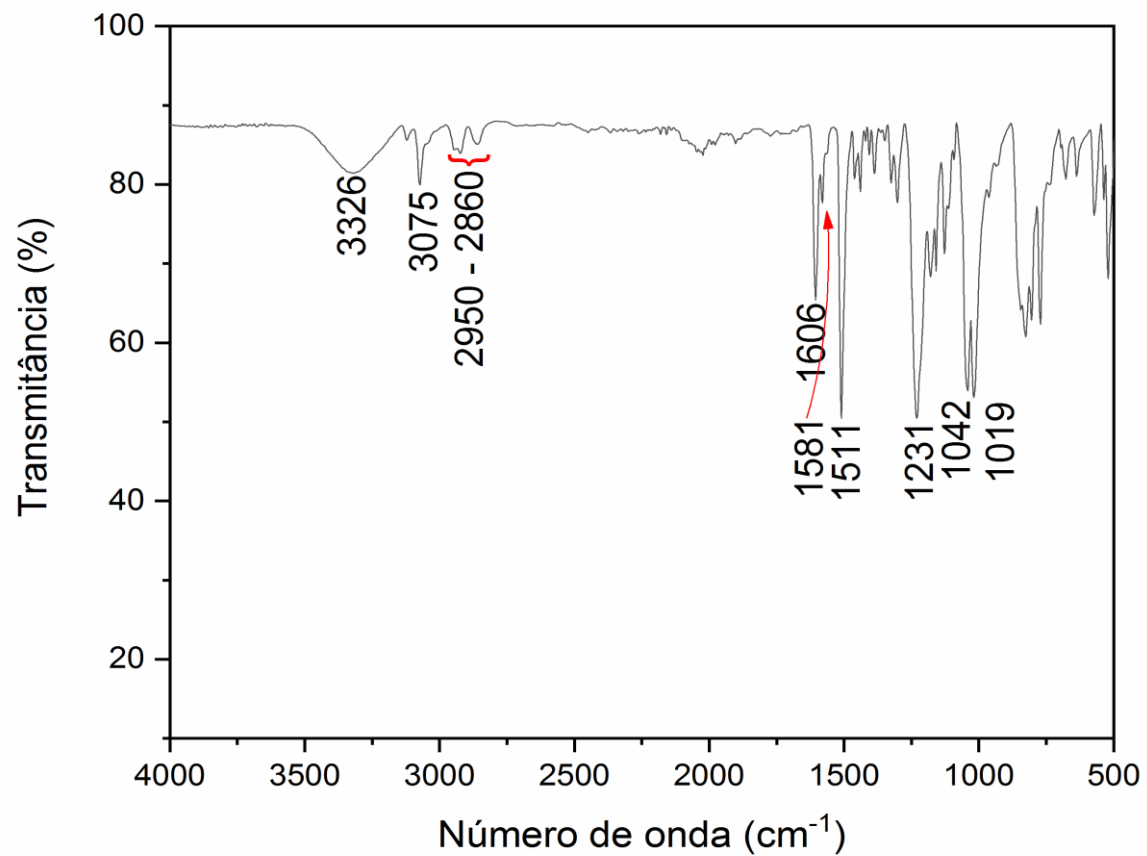


Figura 55: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-((1-(4-fluorobenzil)(1H-1,2,3-trazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3a**)

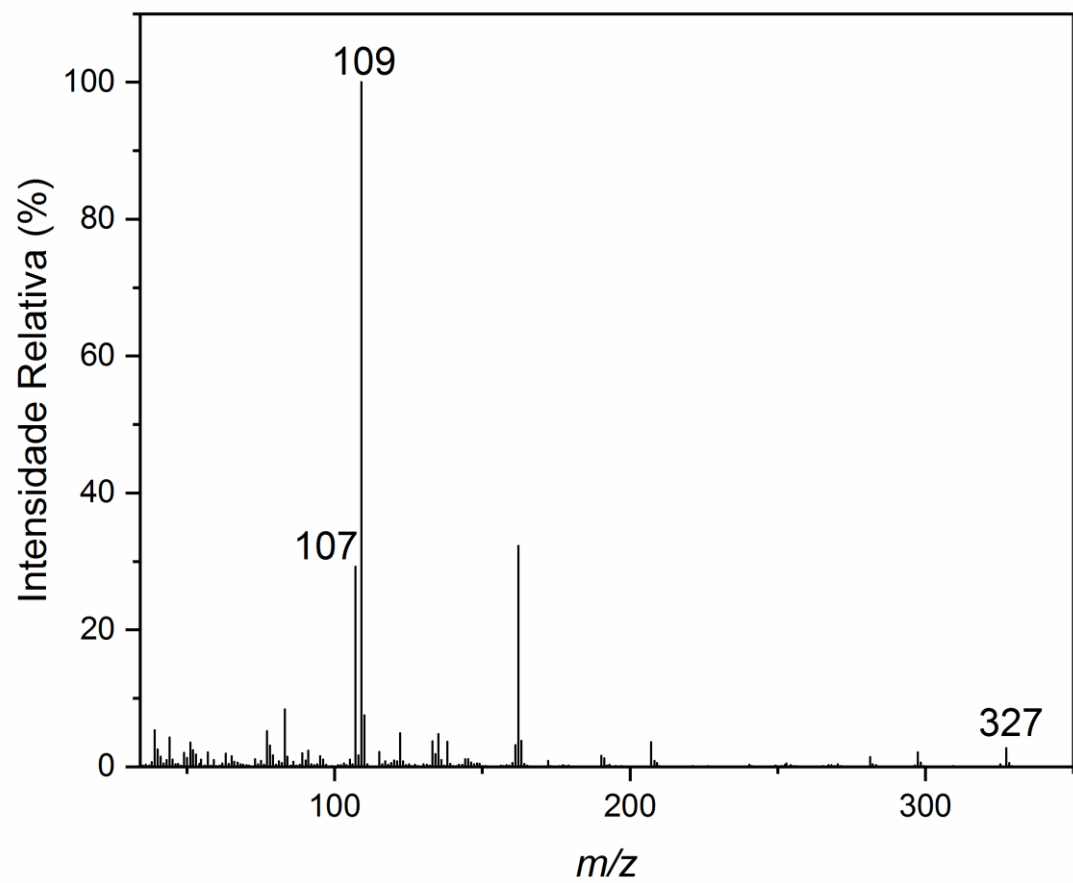


Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(4-fluorobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3a**)

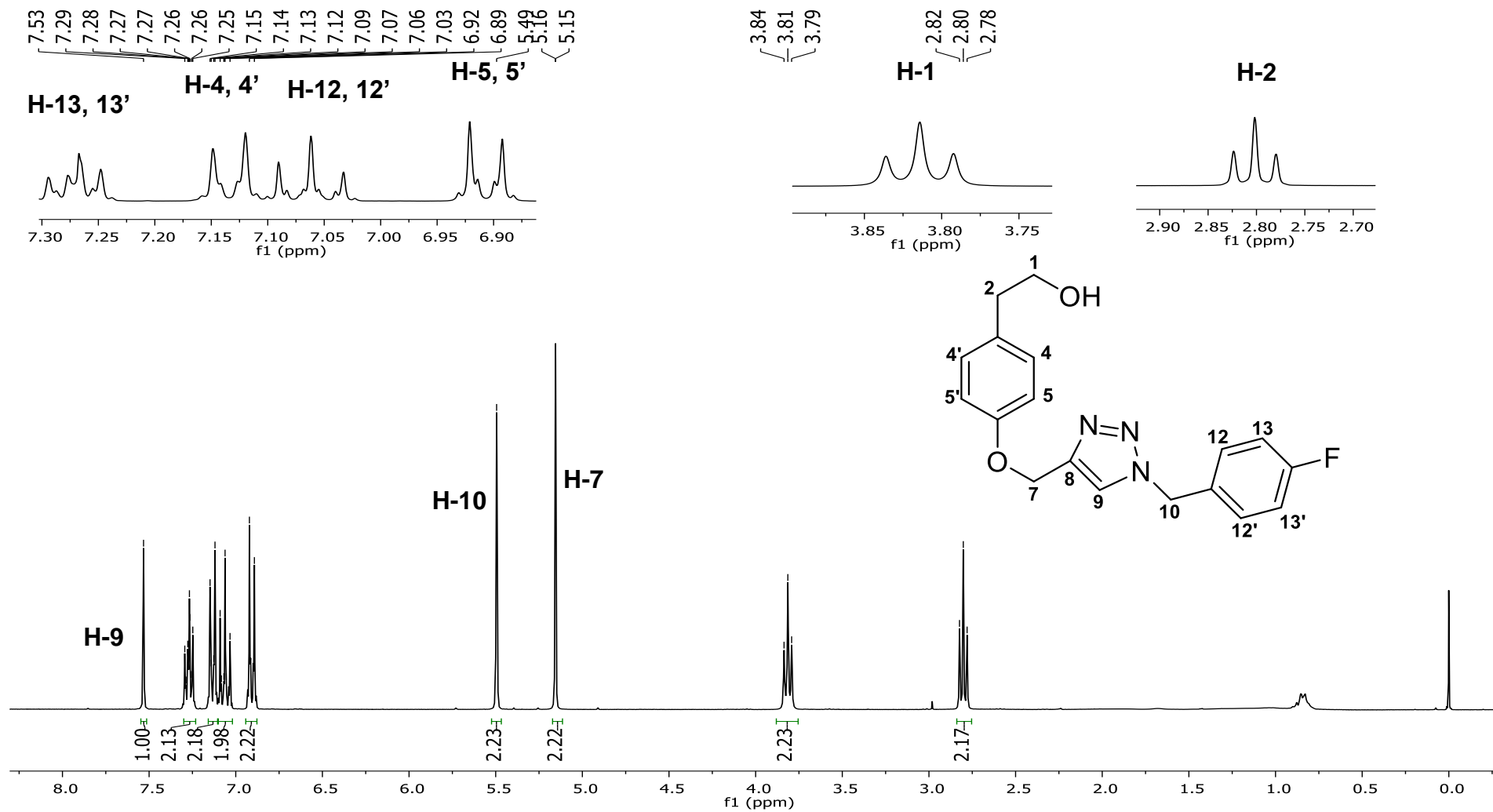


Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(4-fluorobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3a**)

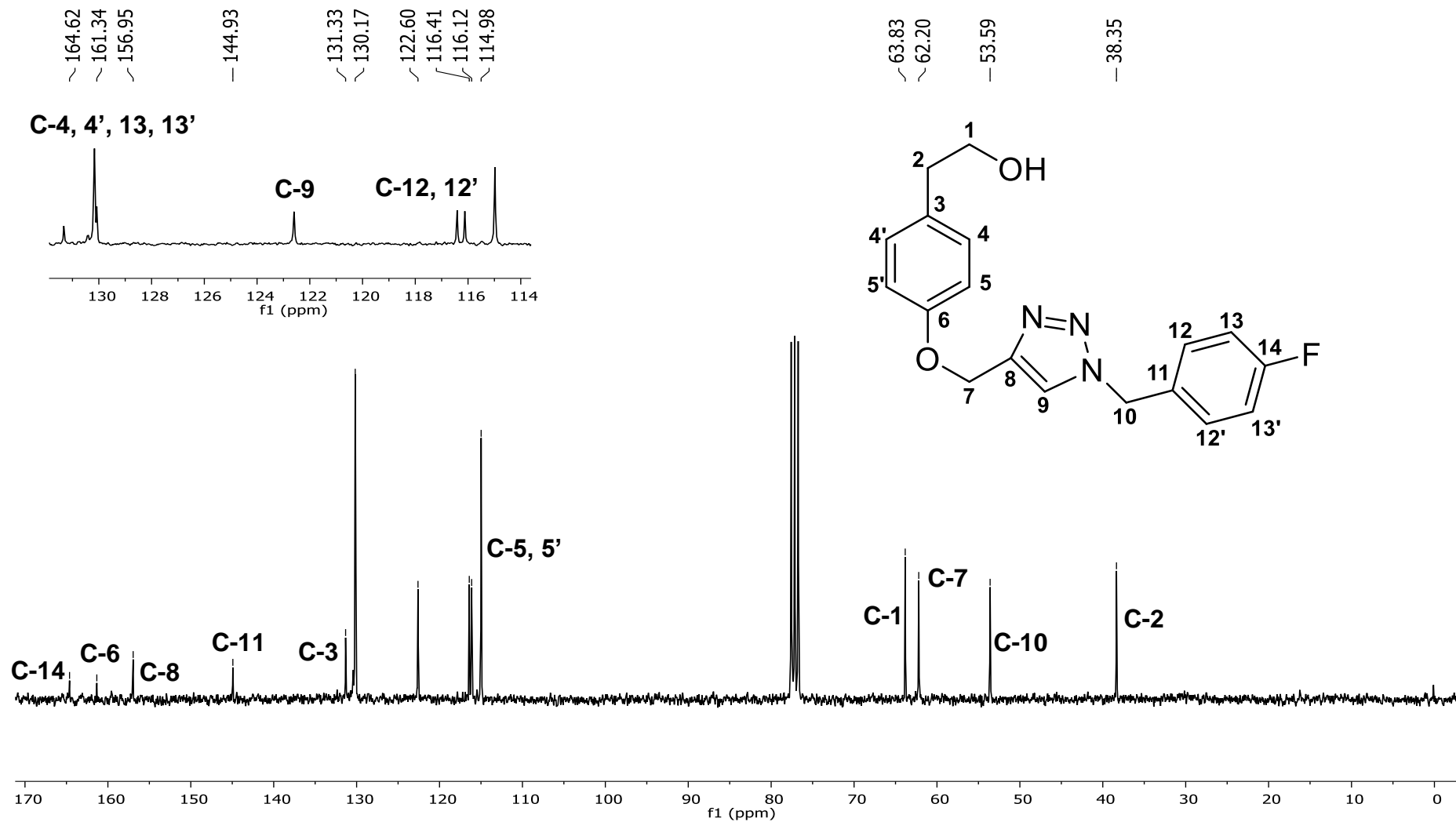


Figura 58: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-(4-((1-(4-bromobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3c**)

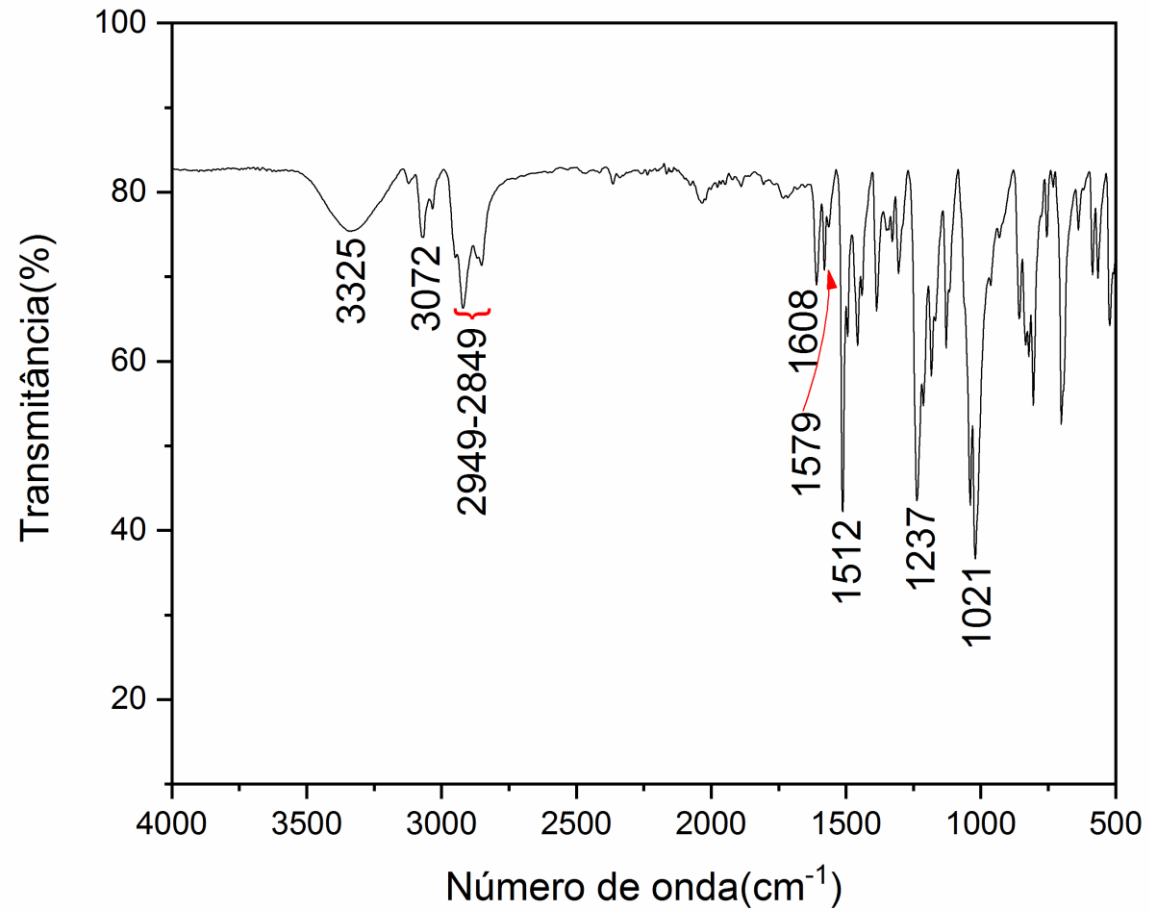


Figura 59: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-((1-(4-bromobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3c**)

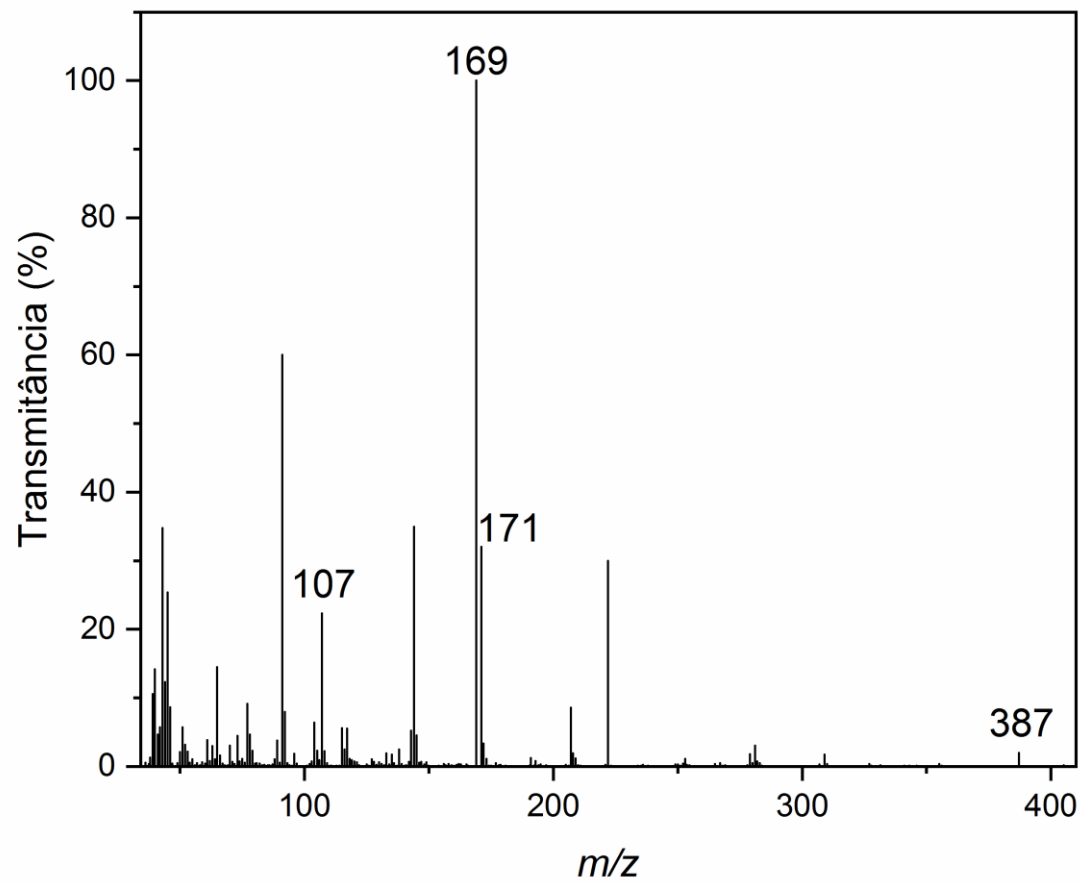


Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(4-bromobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3c**)

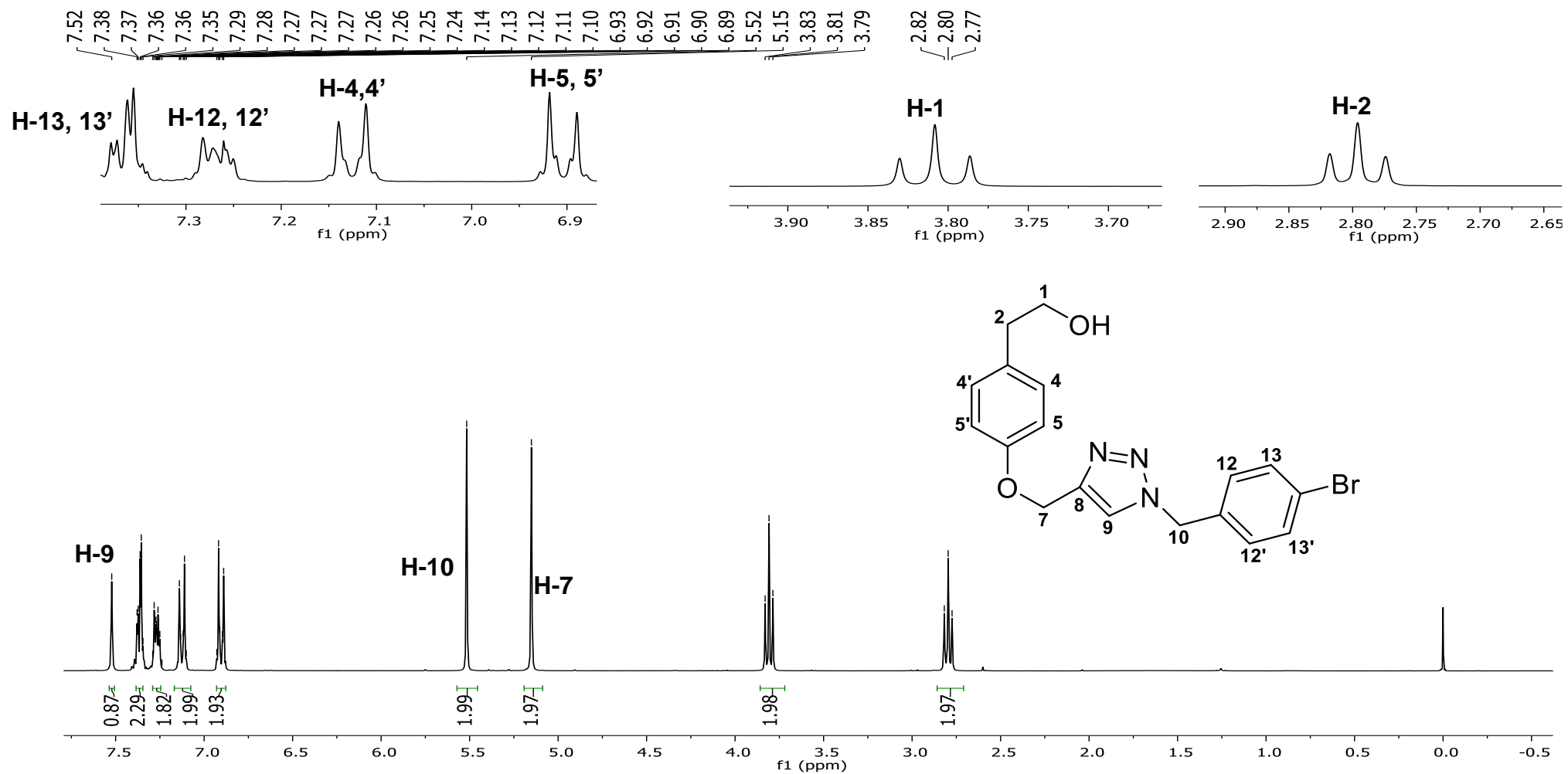


Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(4-bromobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3c**)

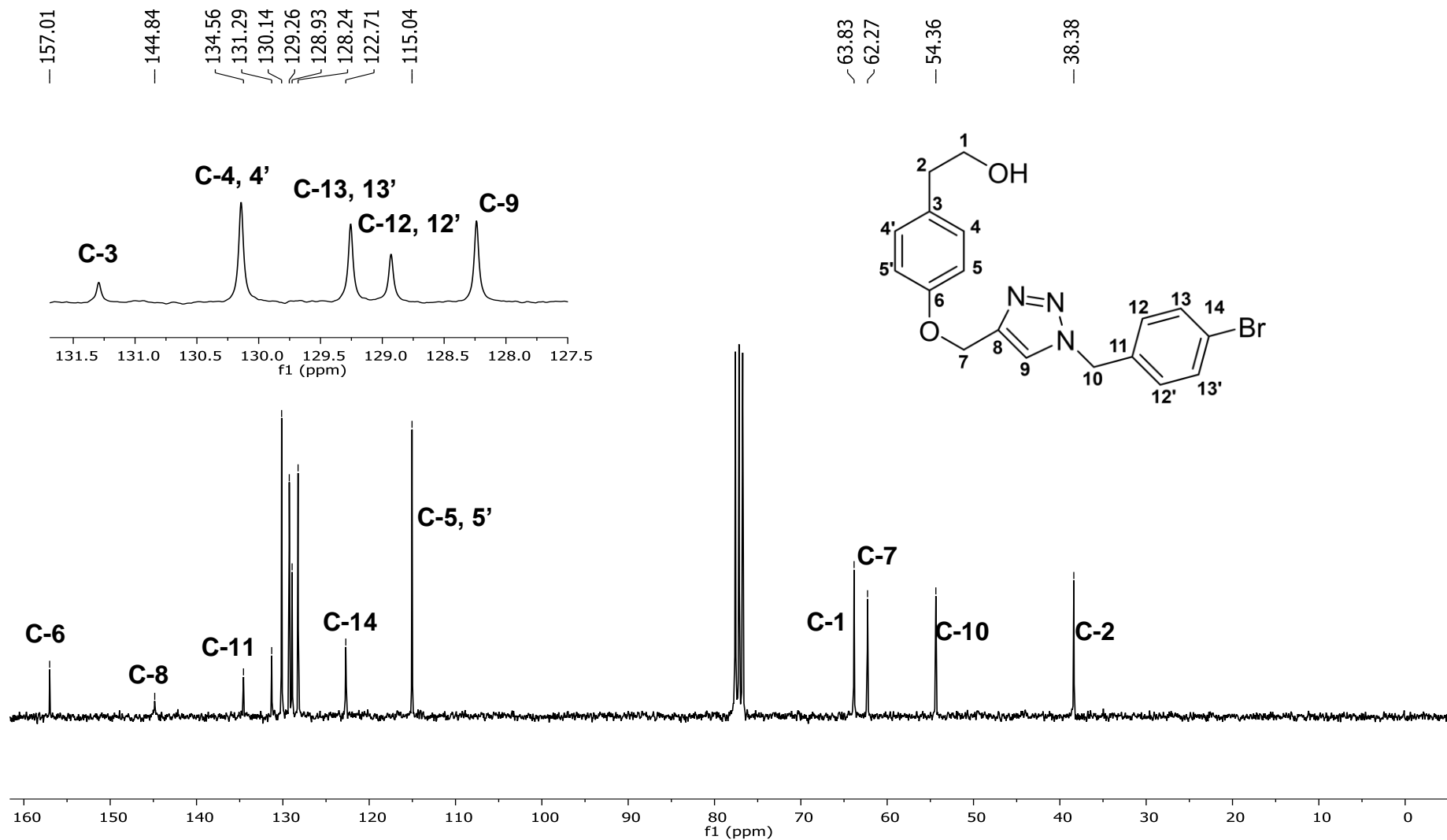


Figura 62: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-(4-((1-(2-nitrobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3d**)

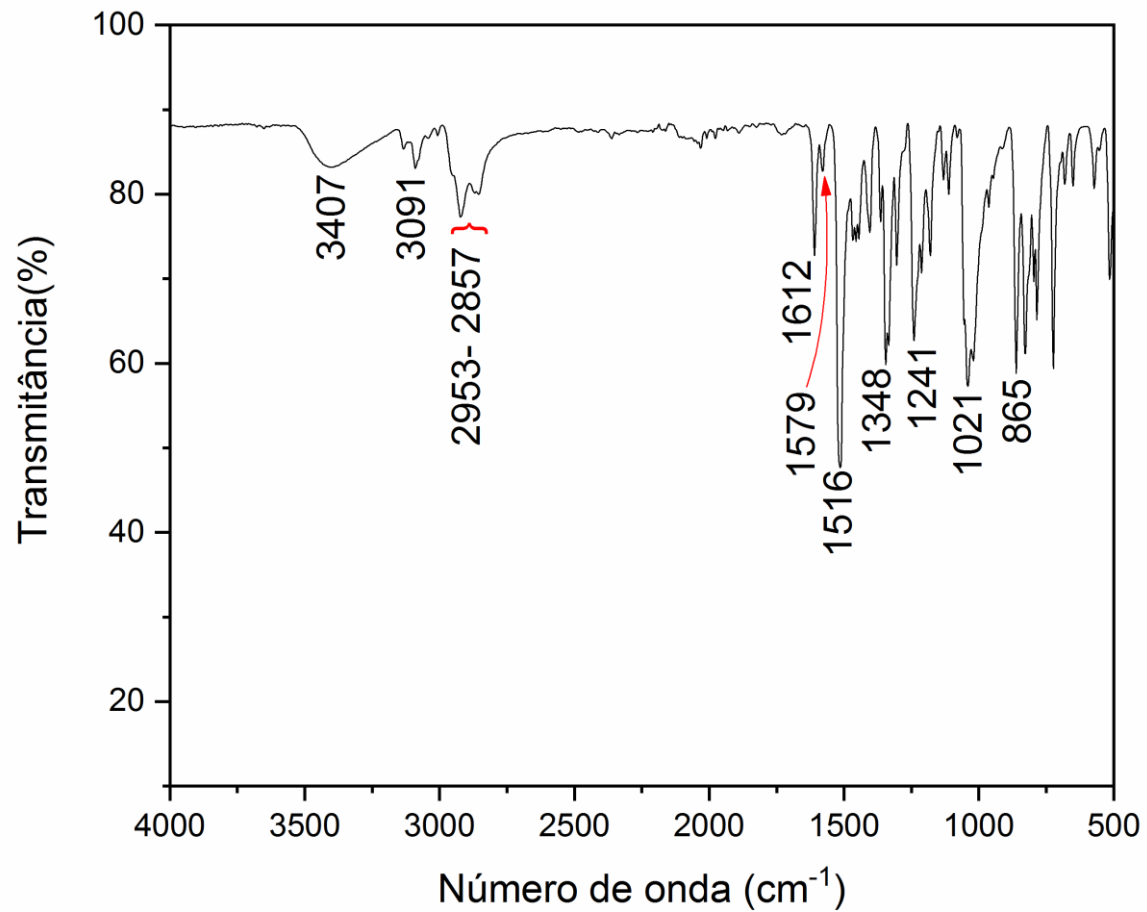


Figura 63: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-((1-(2-nitrobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3d**)

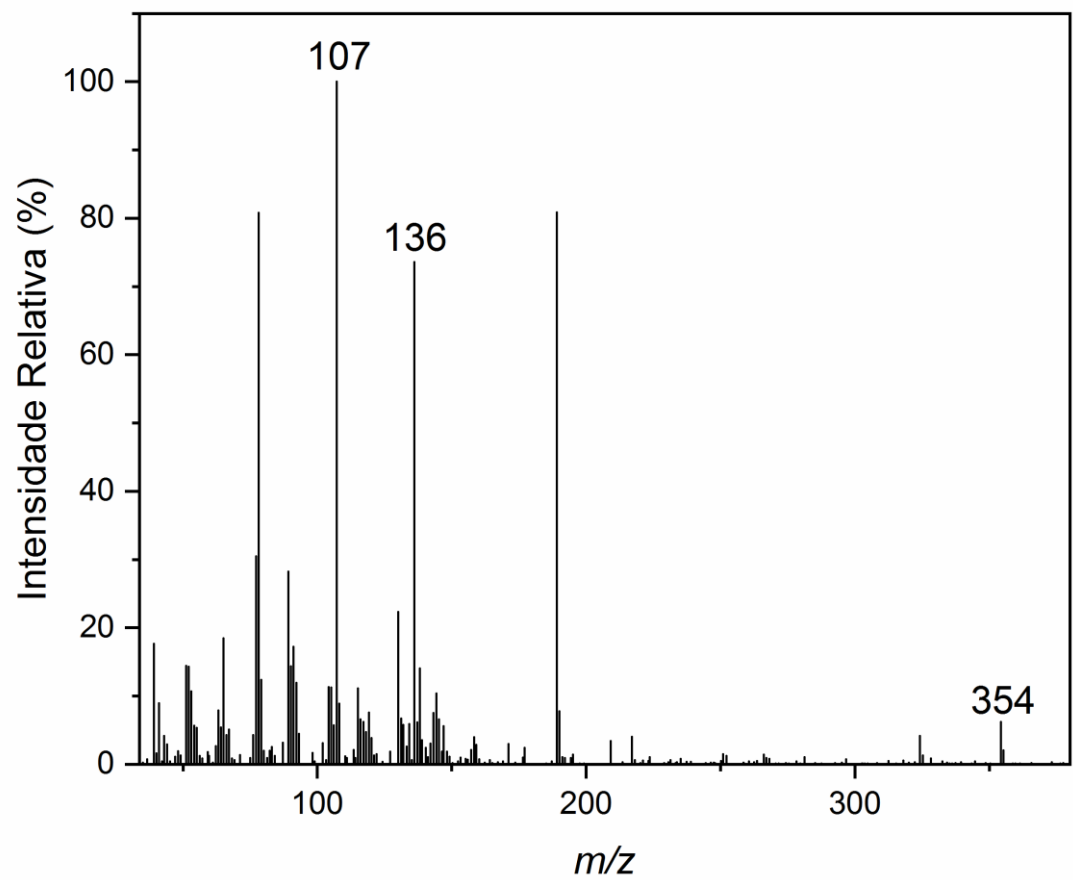


Figura 64: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(2-nitrobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)etanol (**3d**)

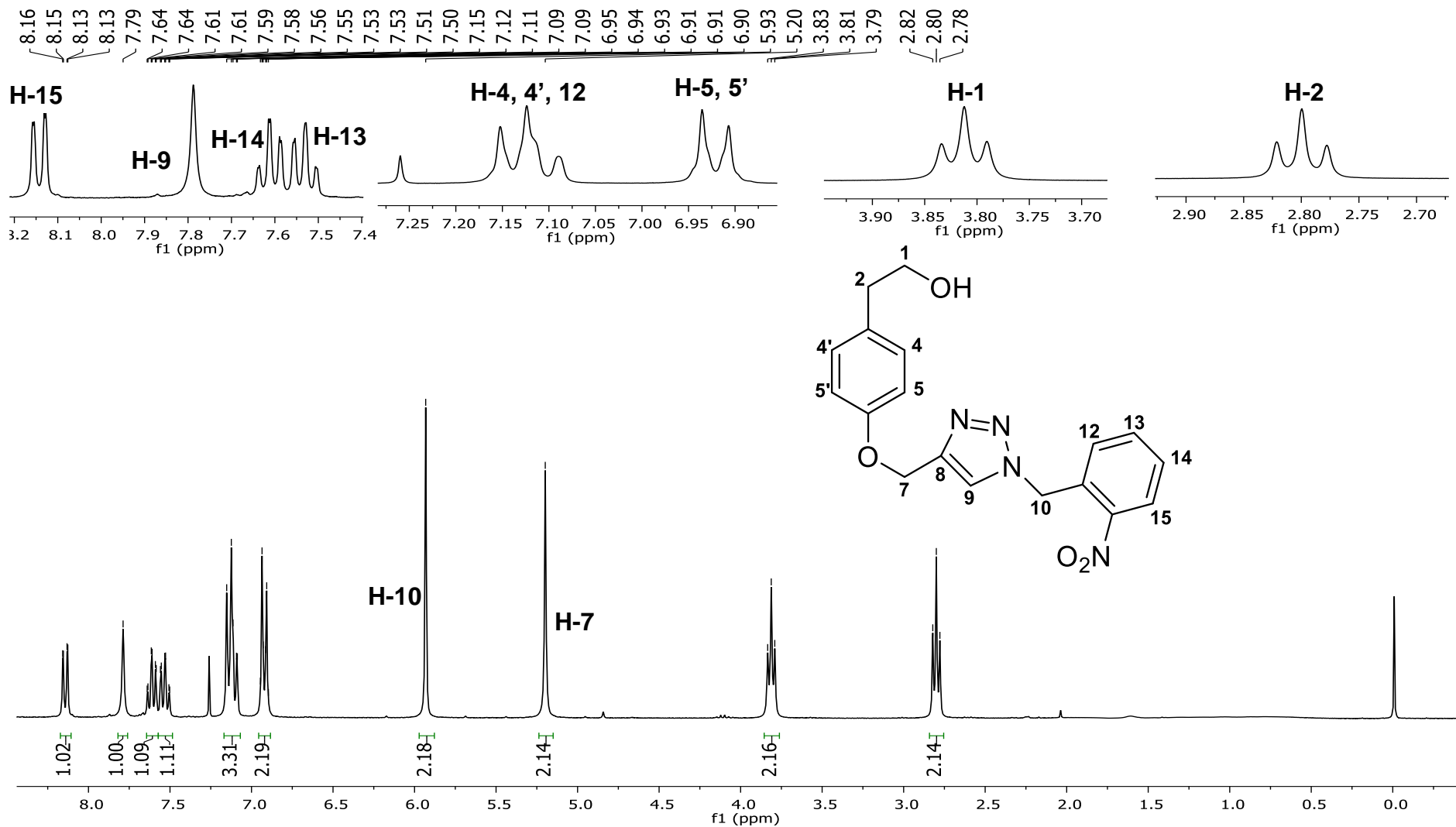


Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(2-nitrobenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3d**)

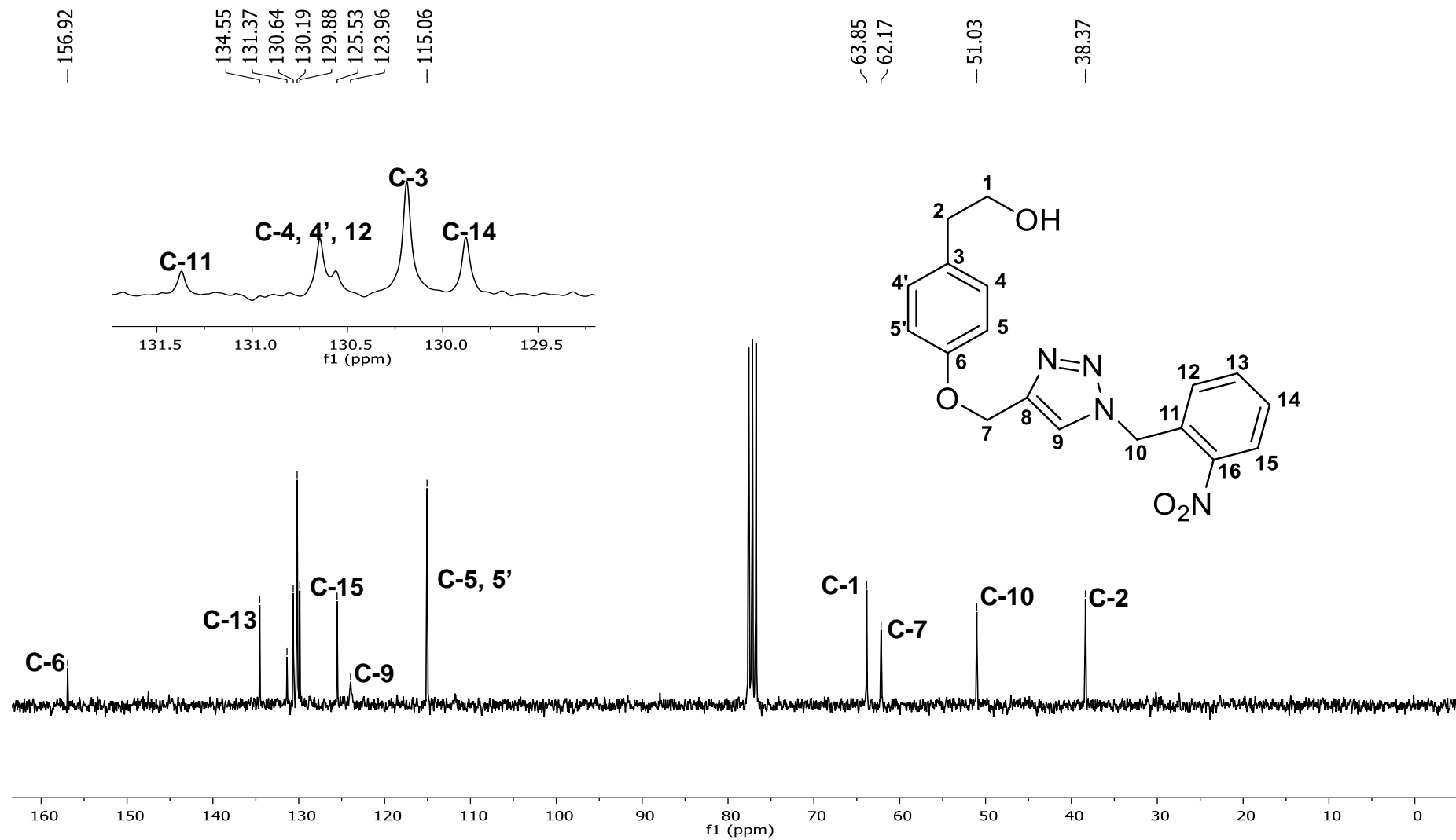


Figura 66: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-(4-((1-(2-metilbenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3e**)

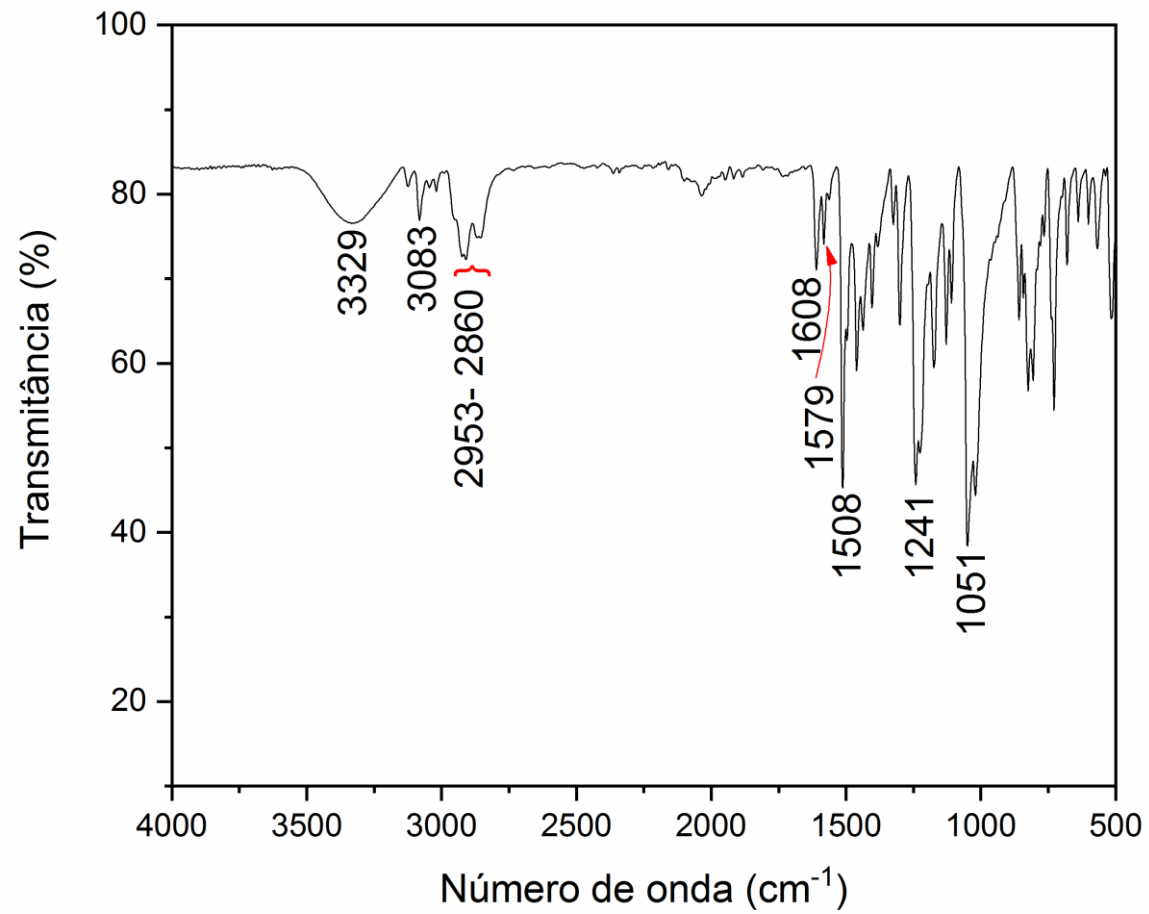


Figura 67: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-((1-(2-metilbenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3e**)

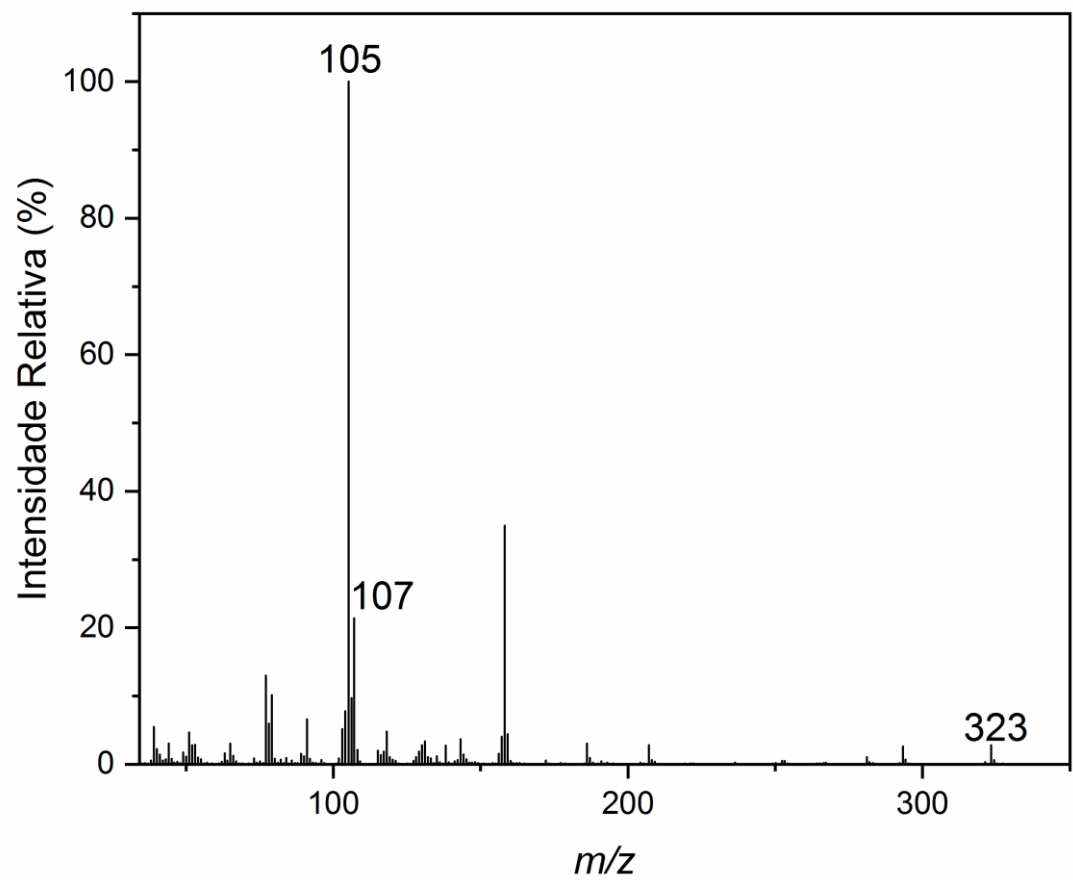


Figura 68: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(2-metilbenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)etanol (**3e**)

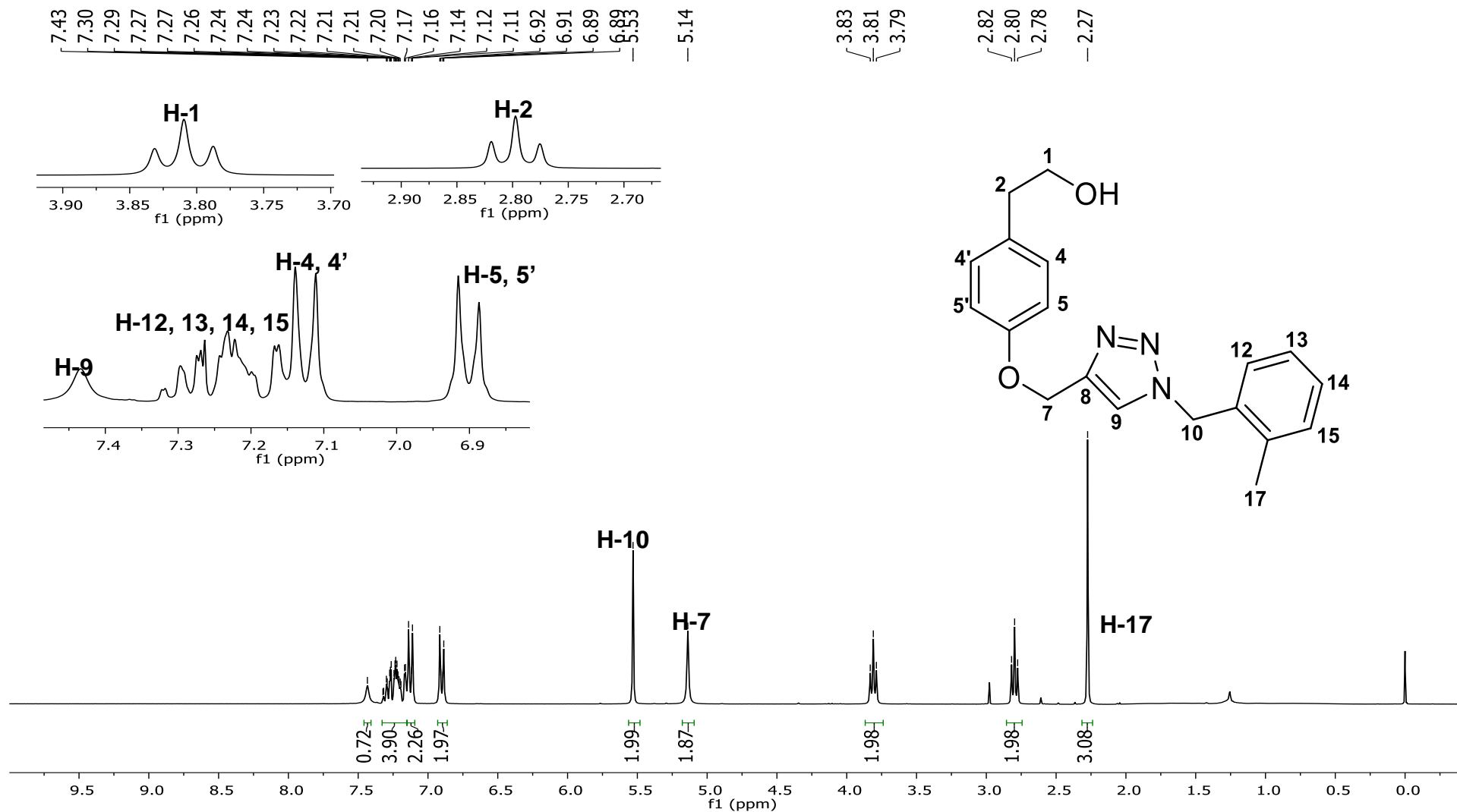


Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(2-metilbenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)etanol (**3e**)

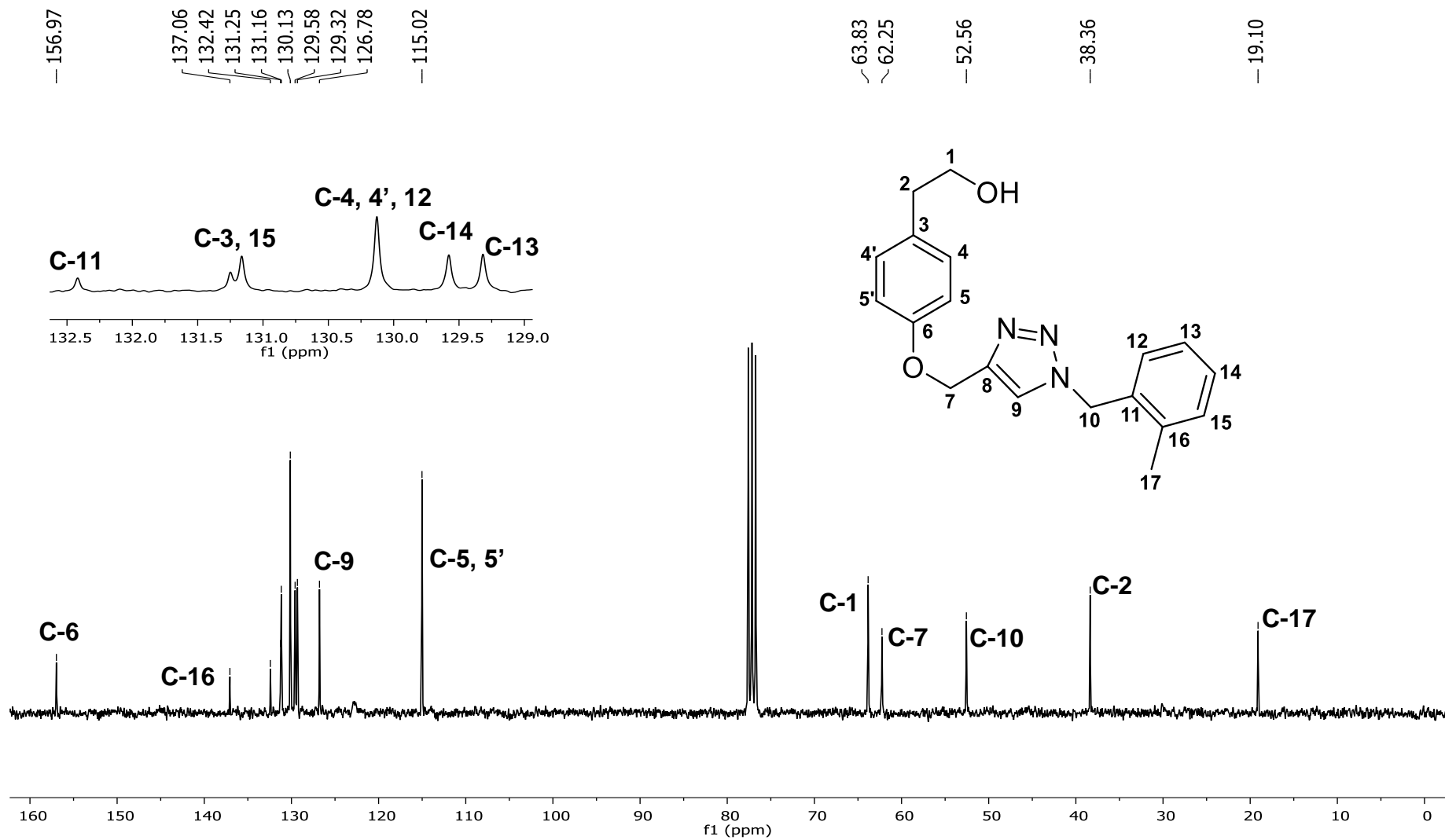


Figura 70: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-(4-((1-(2,3,4,5,6-pentafluorbenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3f**)

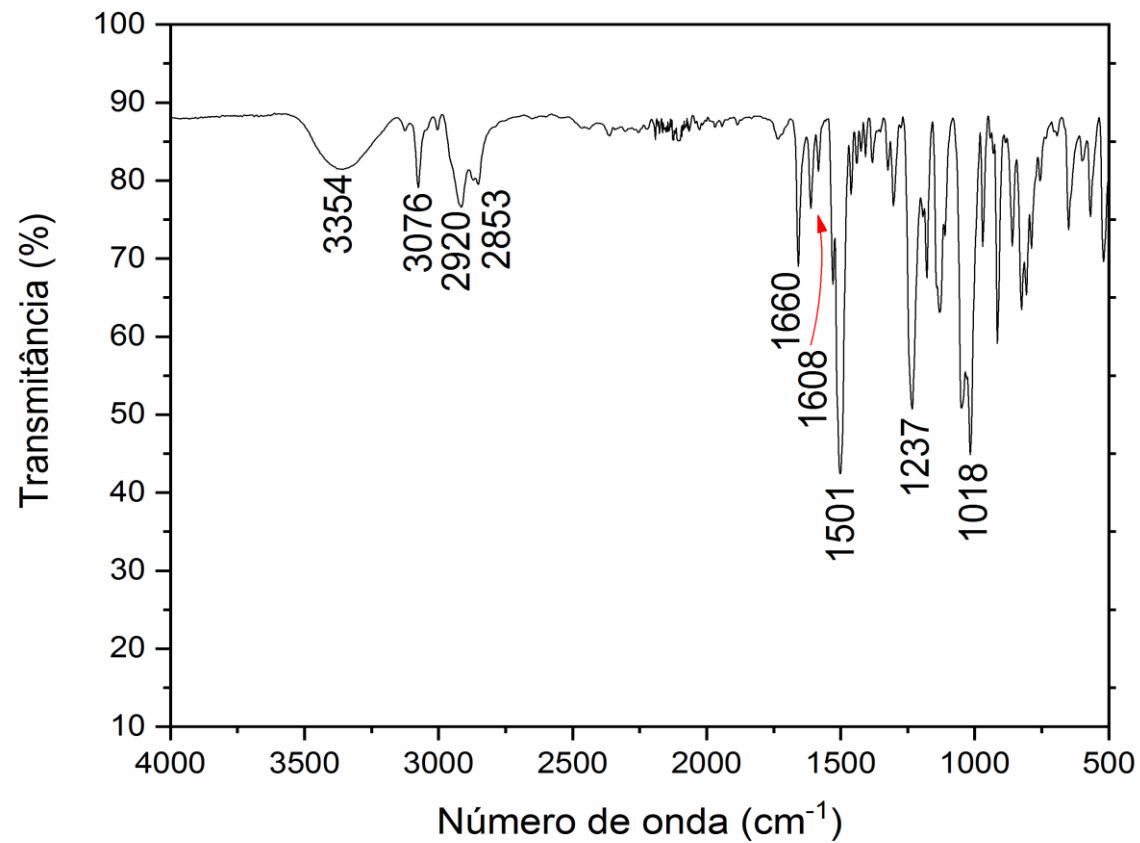


Figura 71: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-((1-(2,3,4,5,6-pentafluorbenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3f**)

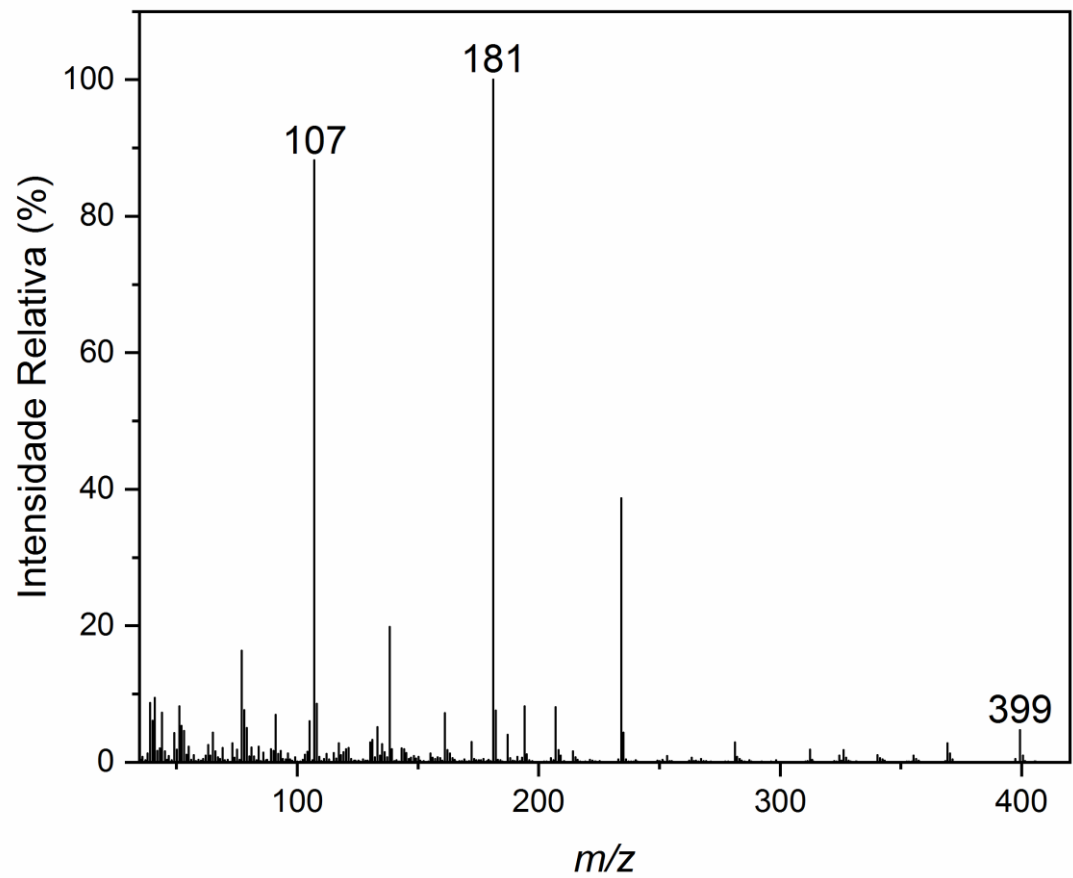


Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(2,3,4,5,6-pentafluorbenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)etanol (3f)

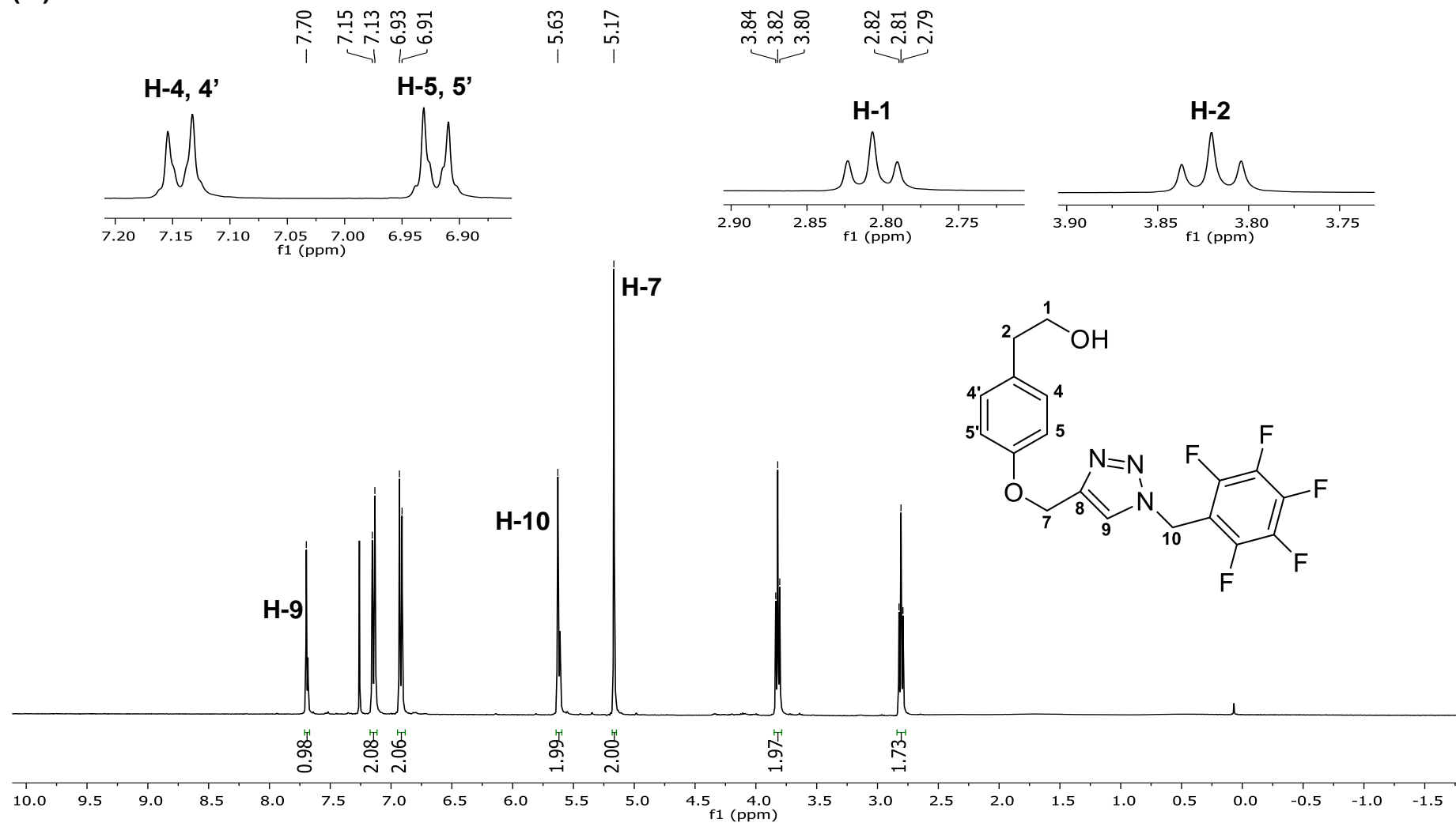


Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-(2,3,4,5,6-pentafluorbenzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)etanol (3f)

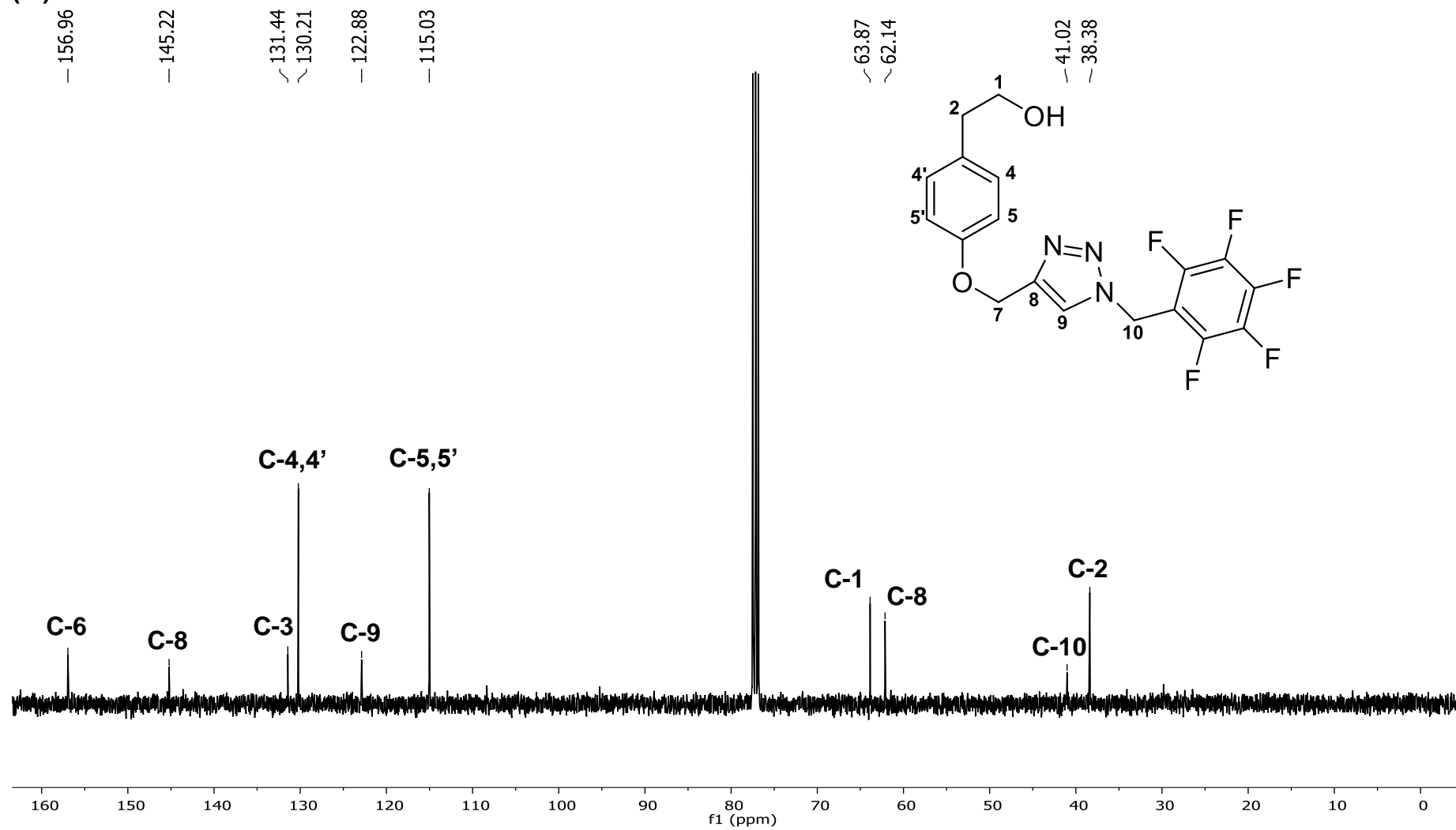


Figura 74: Espectro de Infravermelho (FTIR-ATR) do 2-(4-((1-benzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3g**)

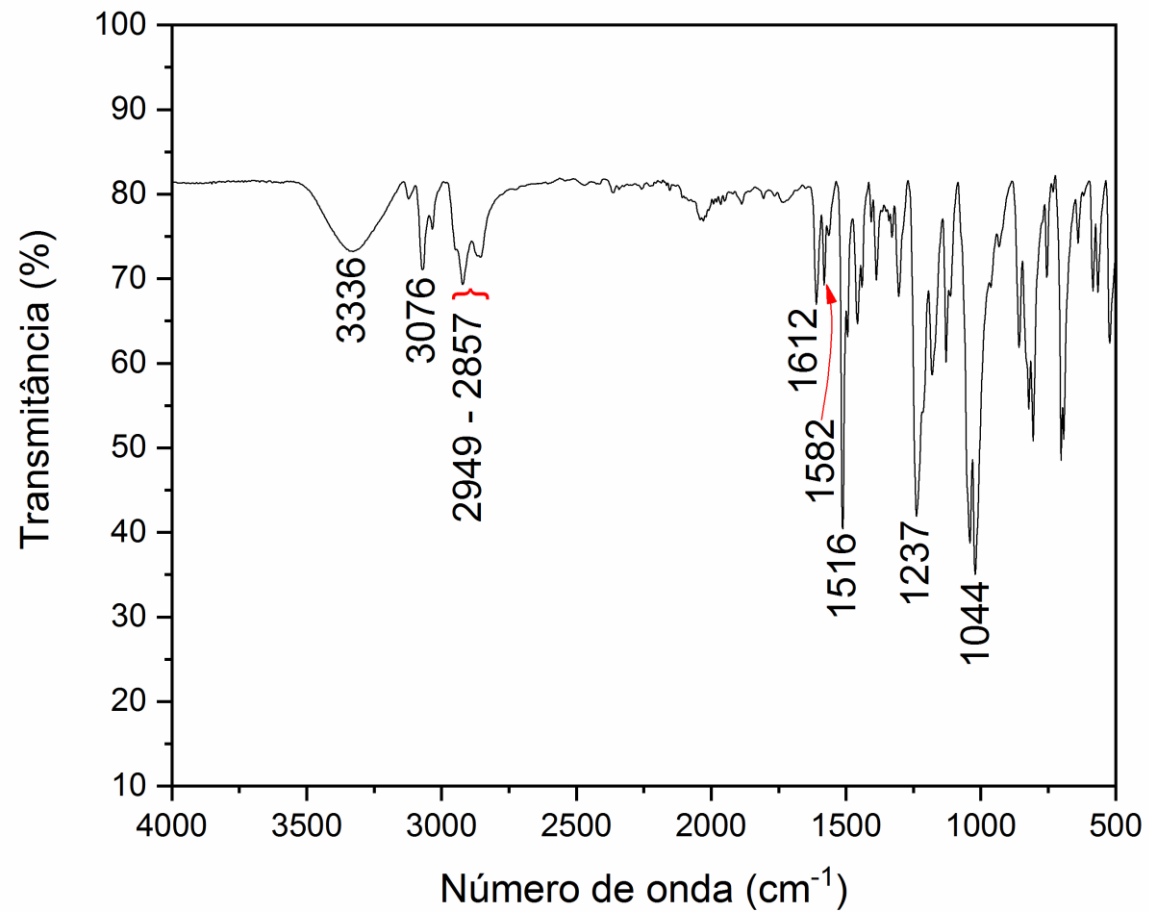


Figura 75: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-((1-benzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3g**)

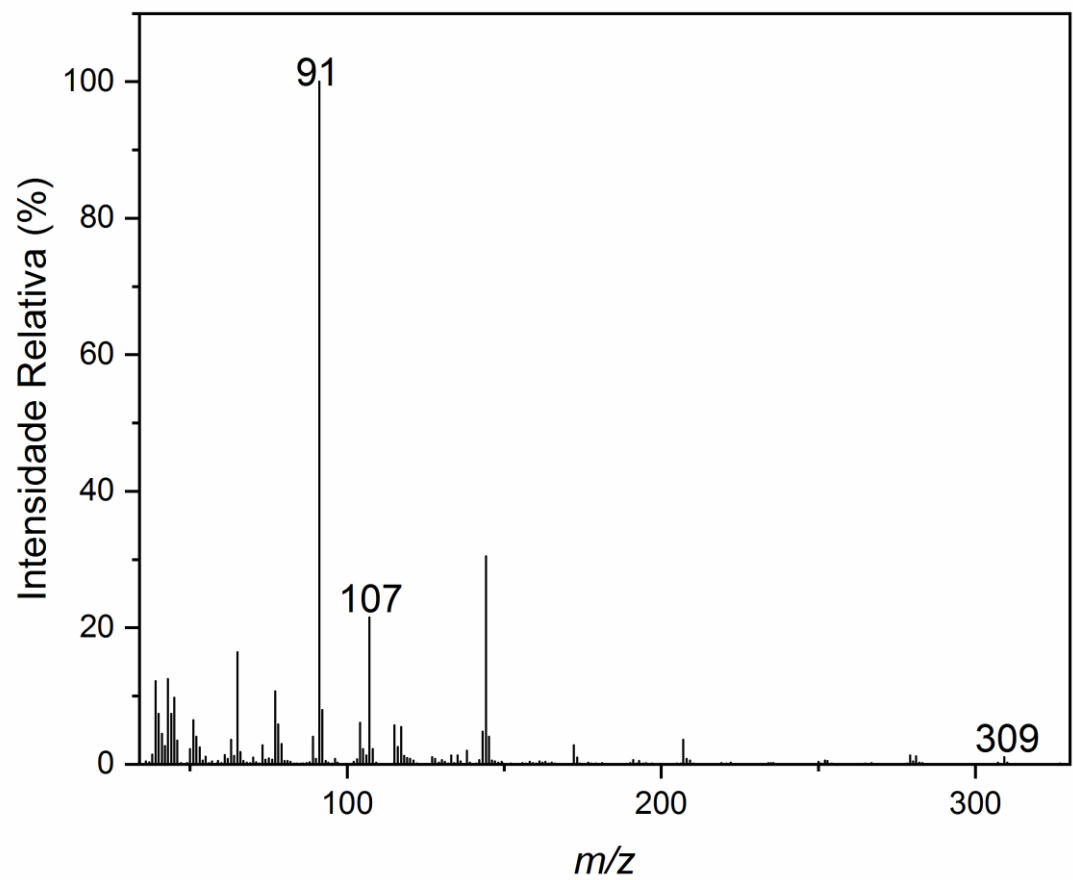


Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-benzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3g**)

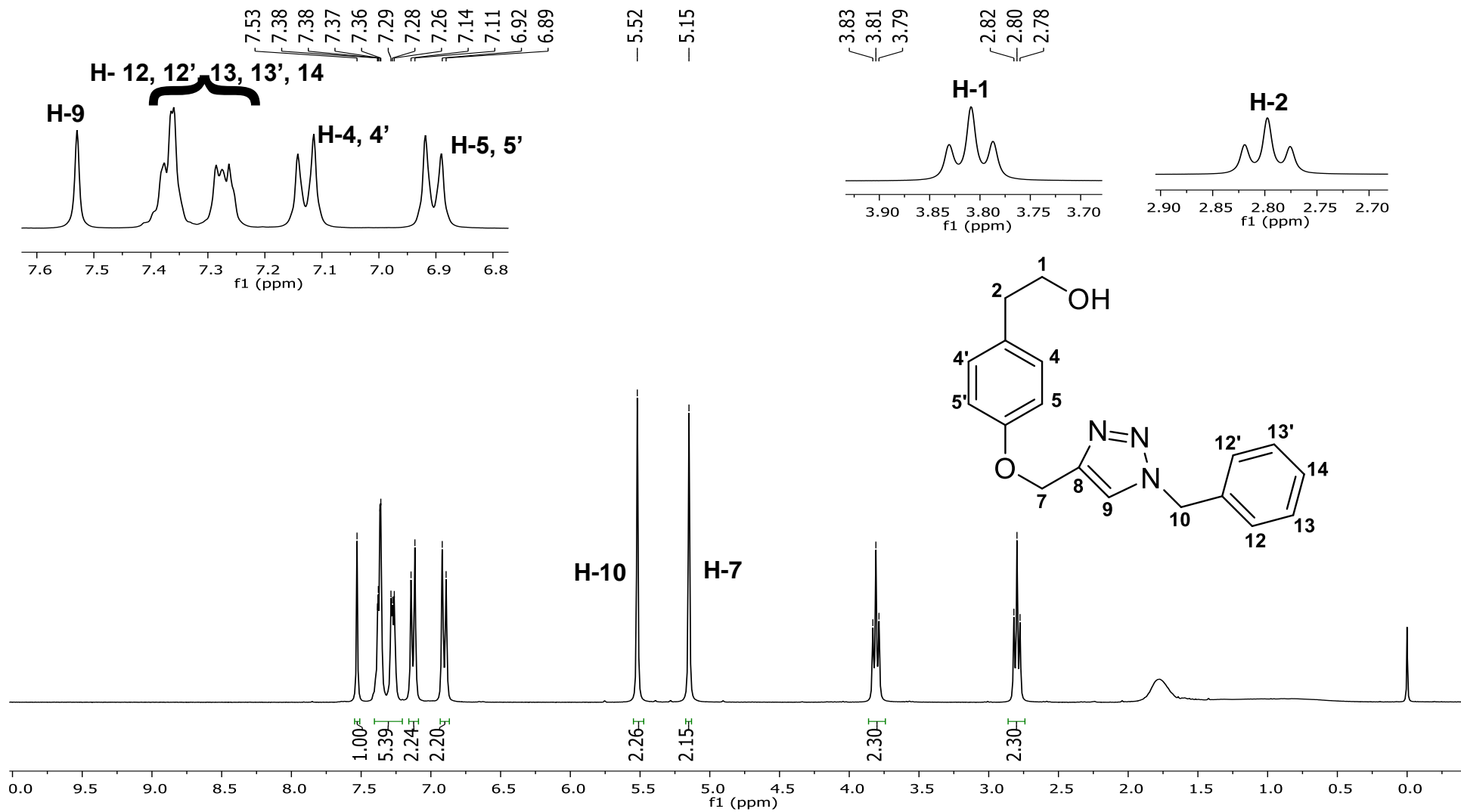
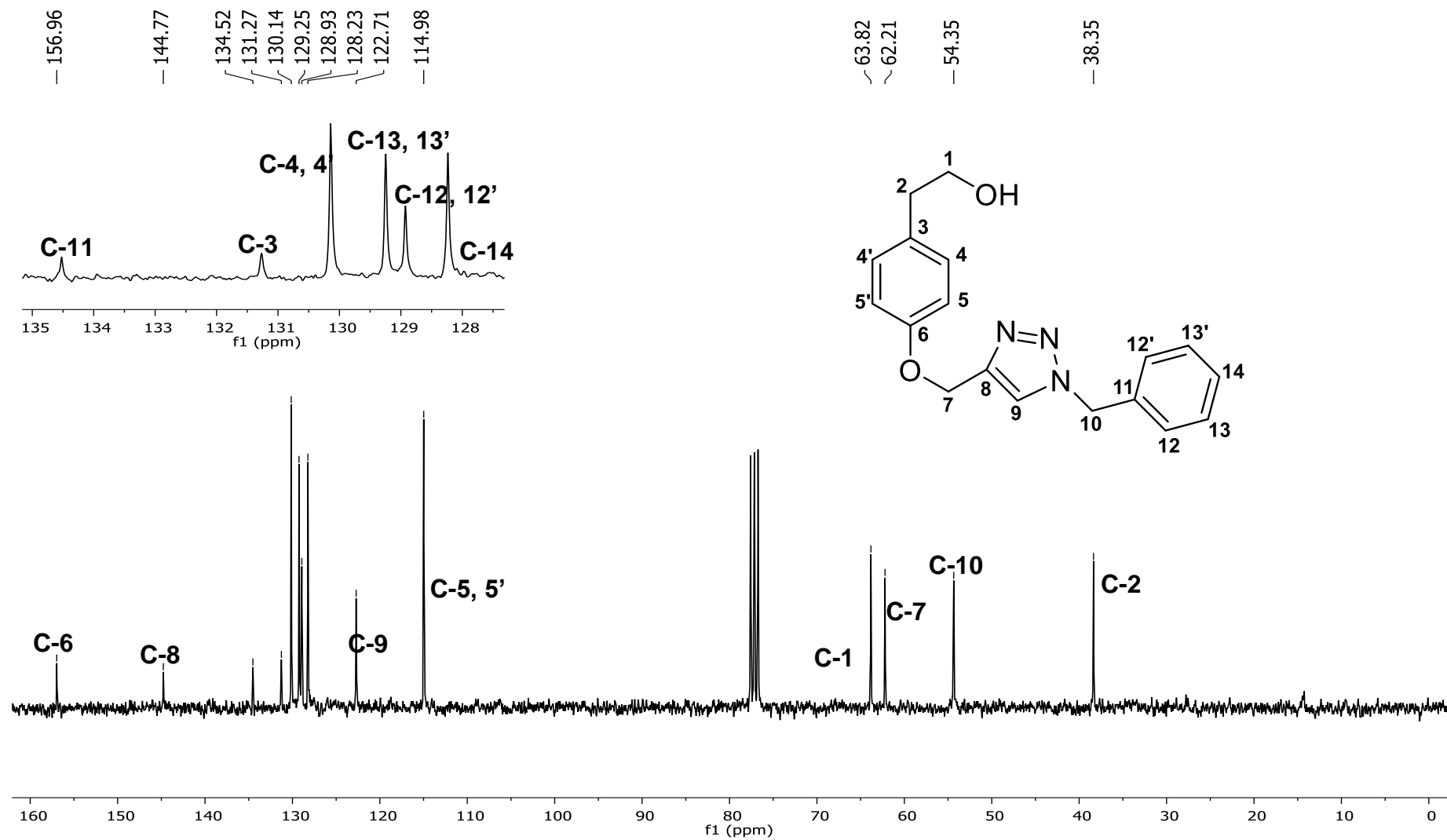


Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-(4-((1-benzil)(1*H*-1,2,3-triazol-4-il))metoxi)fenil)etanol (**3g**)



3. Espectros de IV, CG-EM e RMN dos ésteres

Figura 78: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto 2-(4-hidroxifenil)etilbenzoato (**4a**)

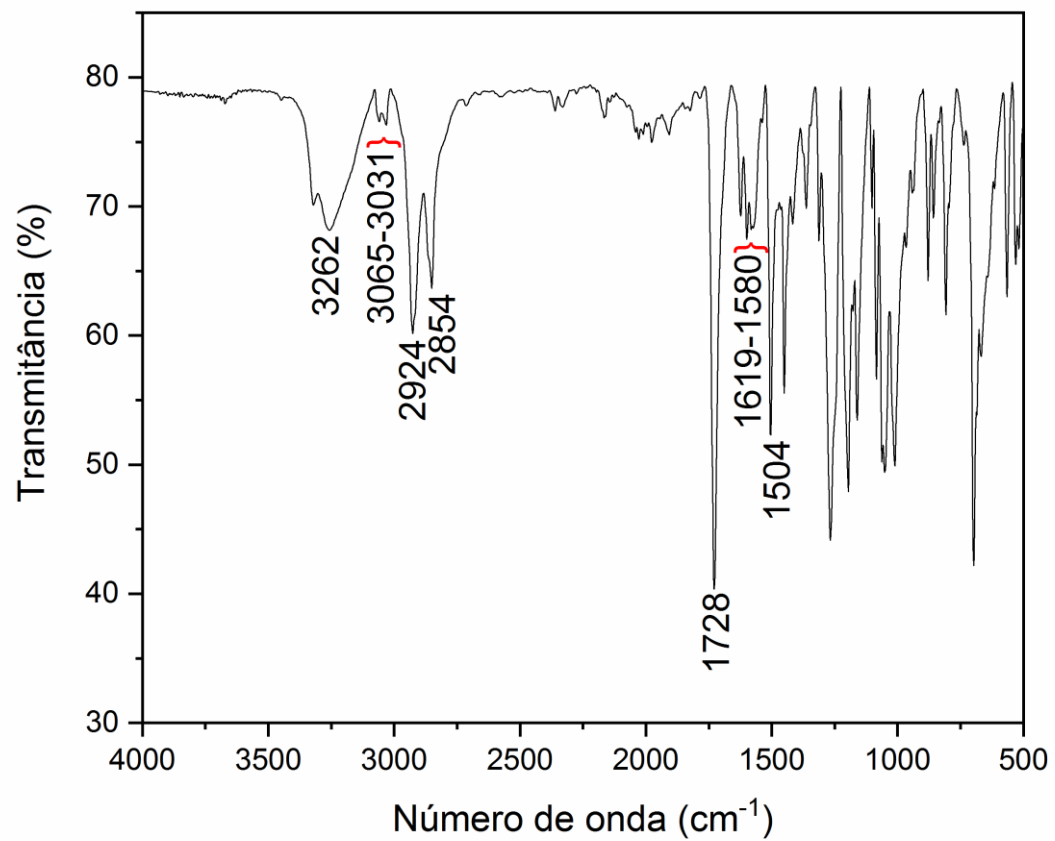


Figura 79: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-hidroxifenil)etilbenzoato (**4a**)

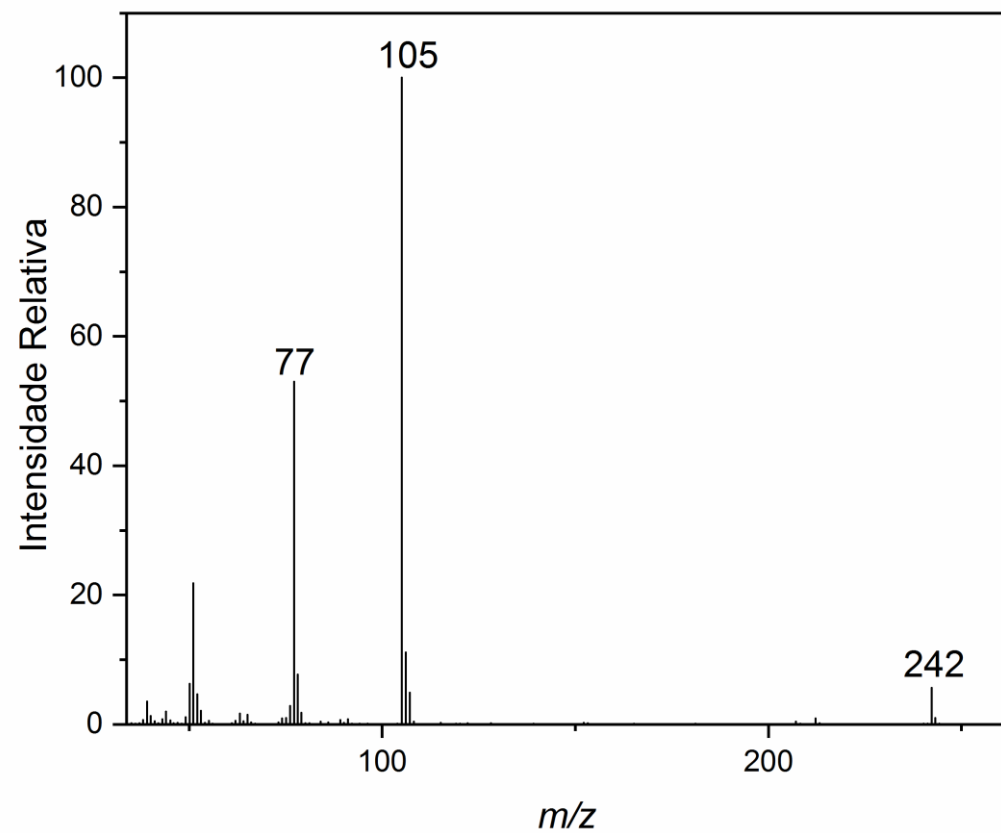


Figura 80: Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do composto 2-(4-hidroxifenil)etilbenzoato (**4a**)

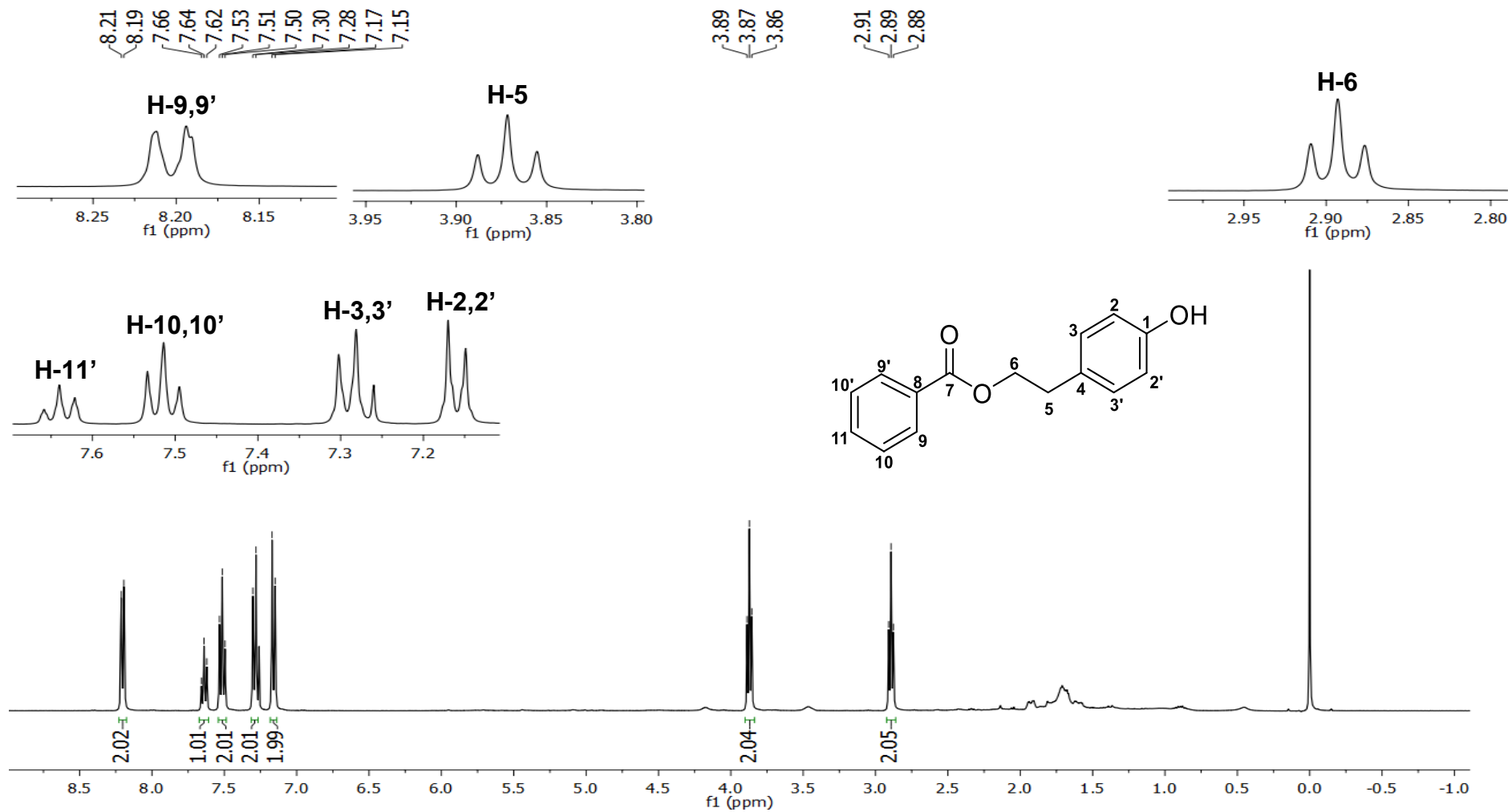


Figura 81: Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz) 2-(4-hidroxifenil)etilbenzoato (**4a**)

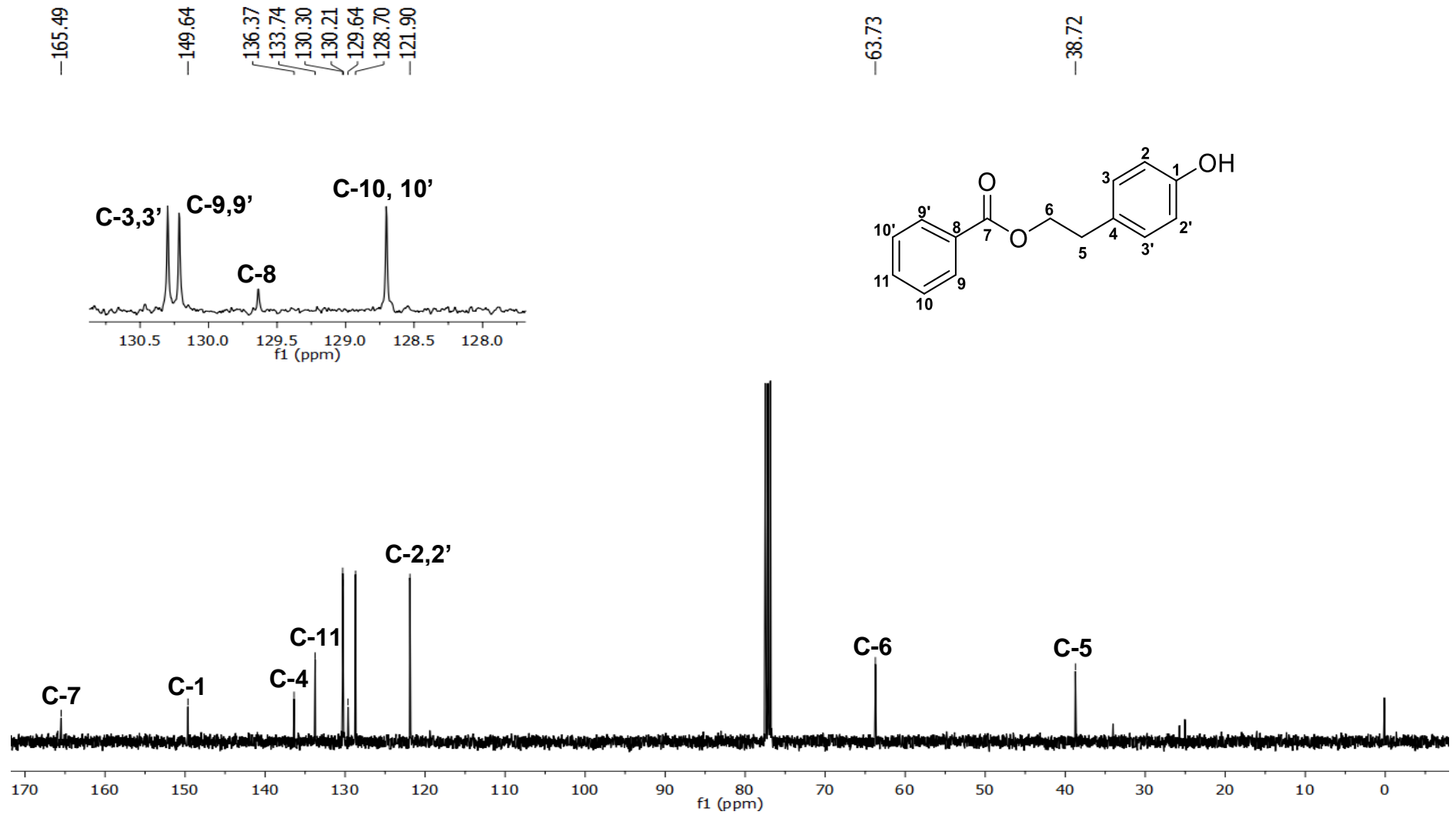


Figura 82: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 2-(4-hidroxifenil)etilbenzoato (**4a**)

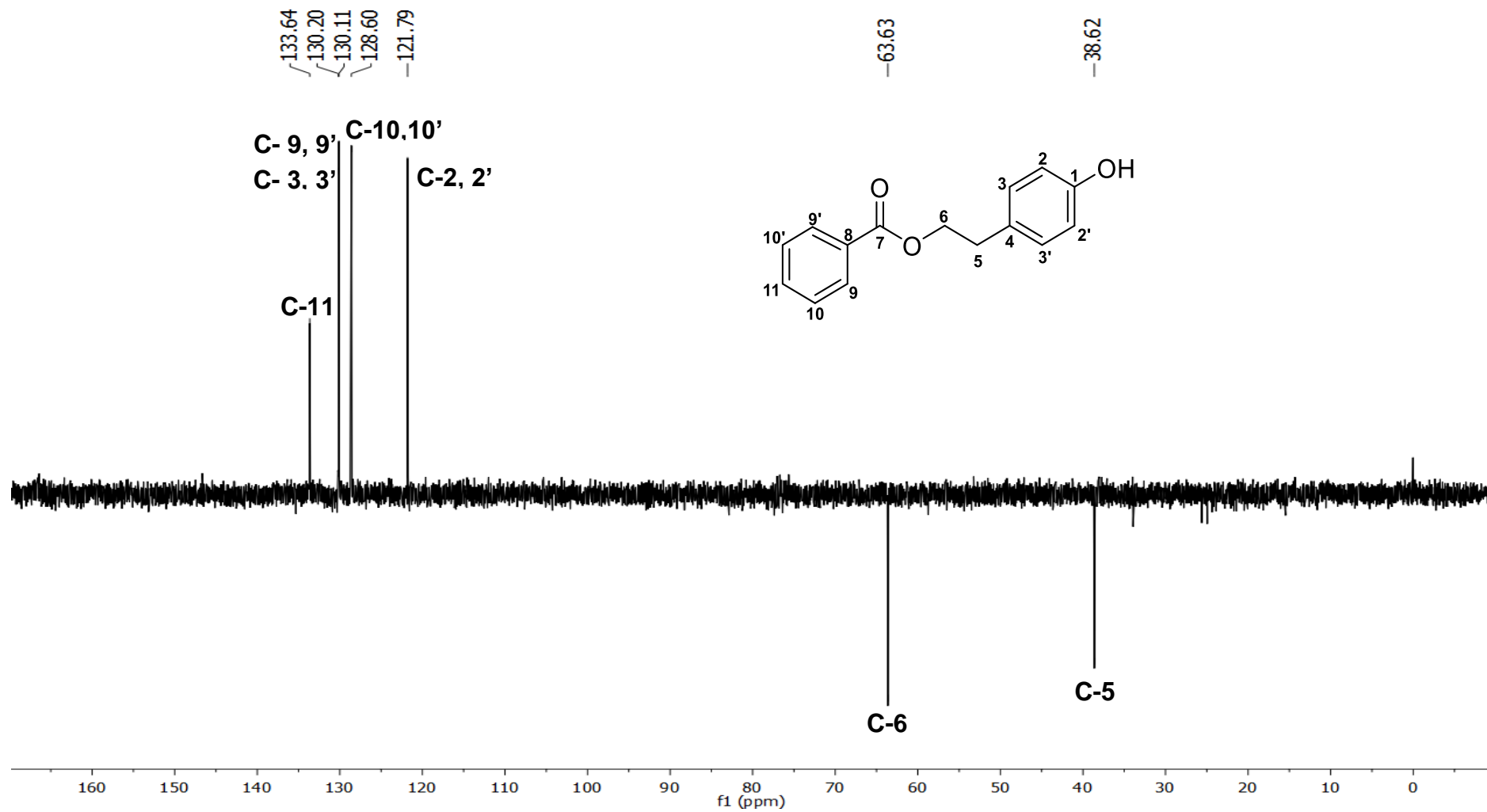


Figura 83: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto benzoato de 4-(2-benzoiloxi)etil)fenil (**5a**)

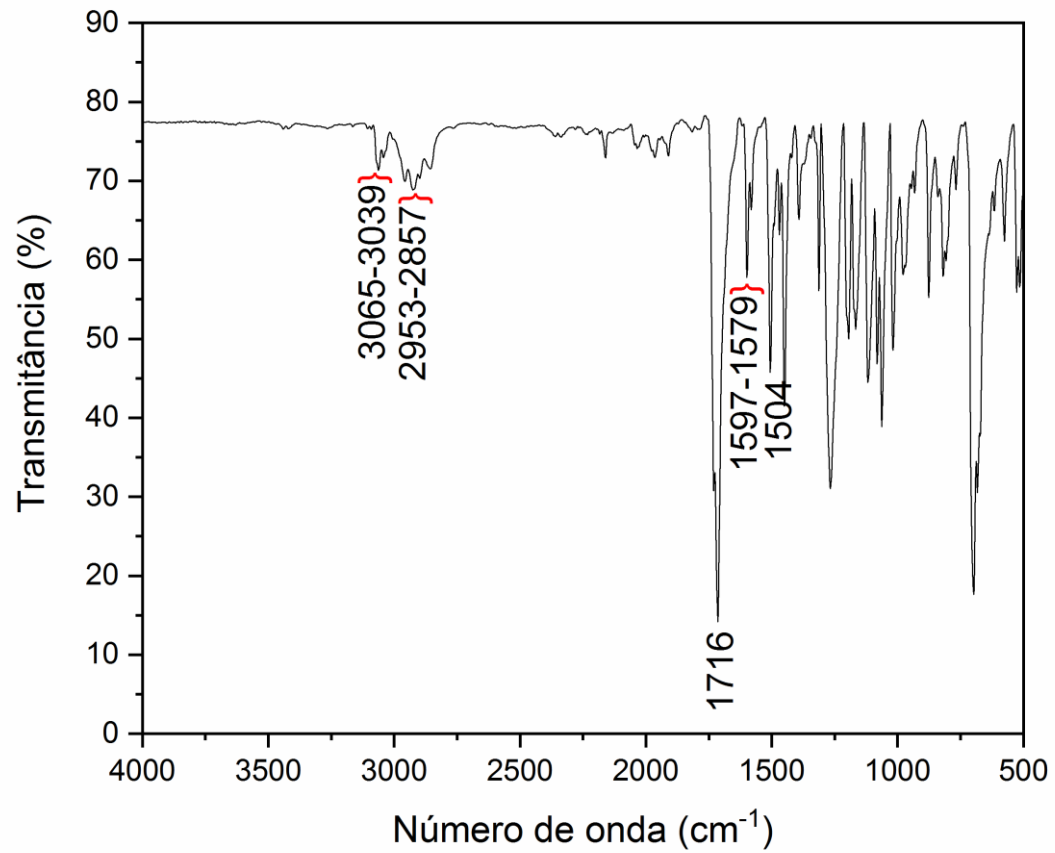


Figura 84: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do benzoato de 4-(2-benzoiloxi)etil)fenil (**5a**)

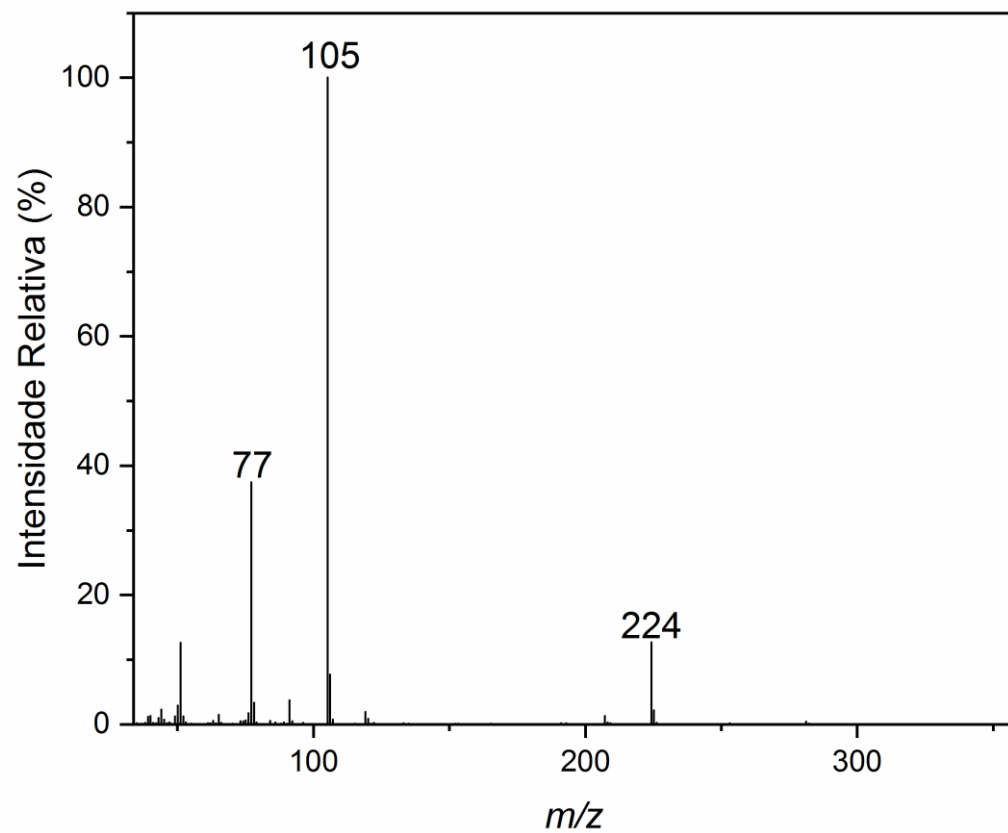


Figura 85: Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do composto benzoato de 4-(2-benzoiloxi)etil)fenil (**5a**)

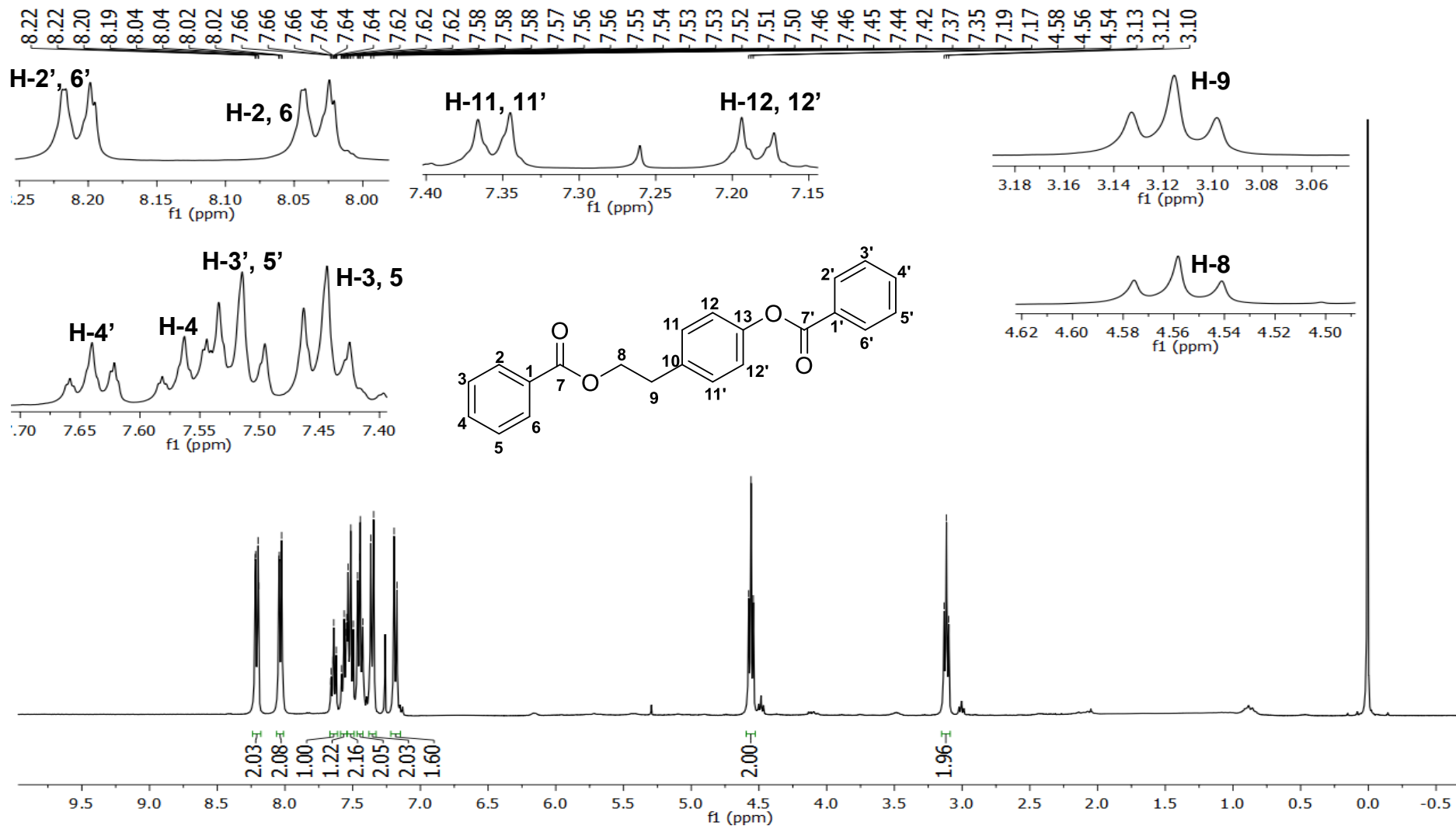


Figura 86: Espectro de ^{13}C RMN (100MHz, CDCl_3) do composto benzoato de 4-(2-benzoiloxi)etil)fenil (**5a**)

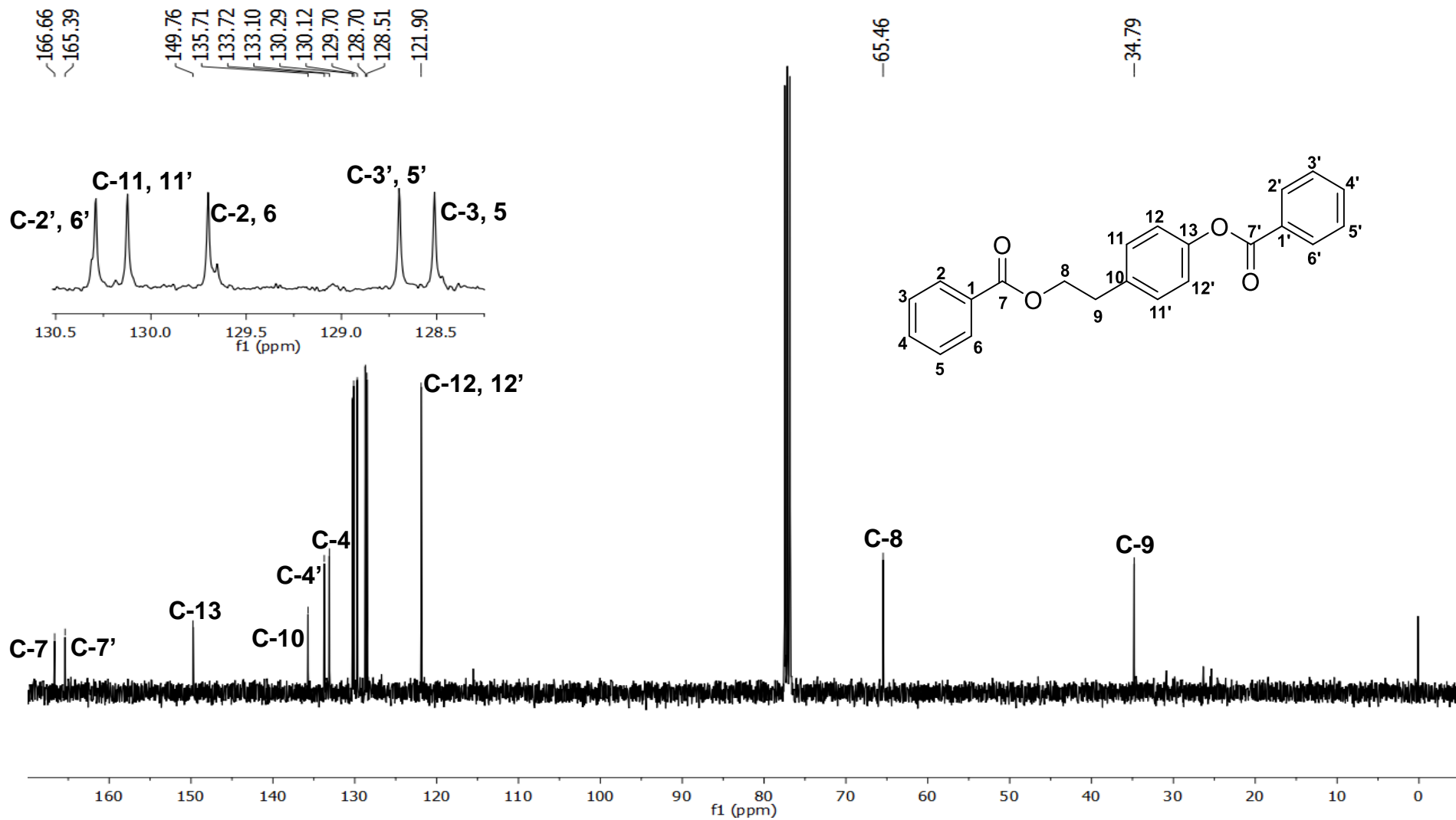


Figura 87: Espectro de RMN DEPT 135 do composto benzoato de 4-(2-benzoiloxi)etilfenil (**5a**)

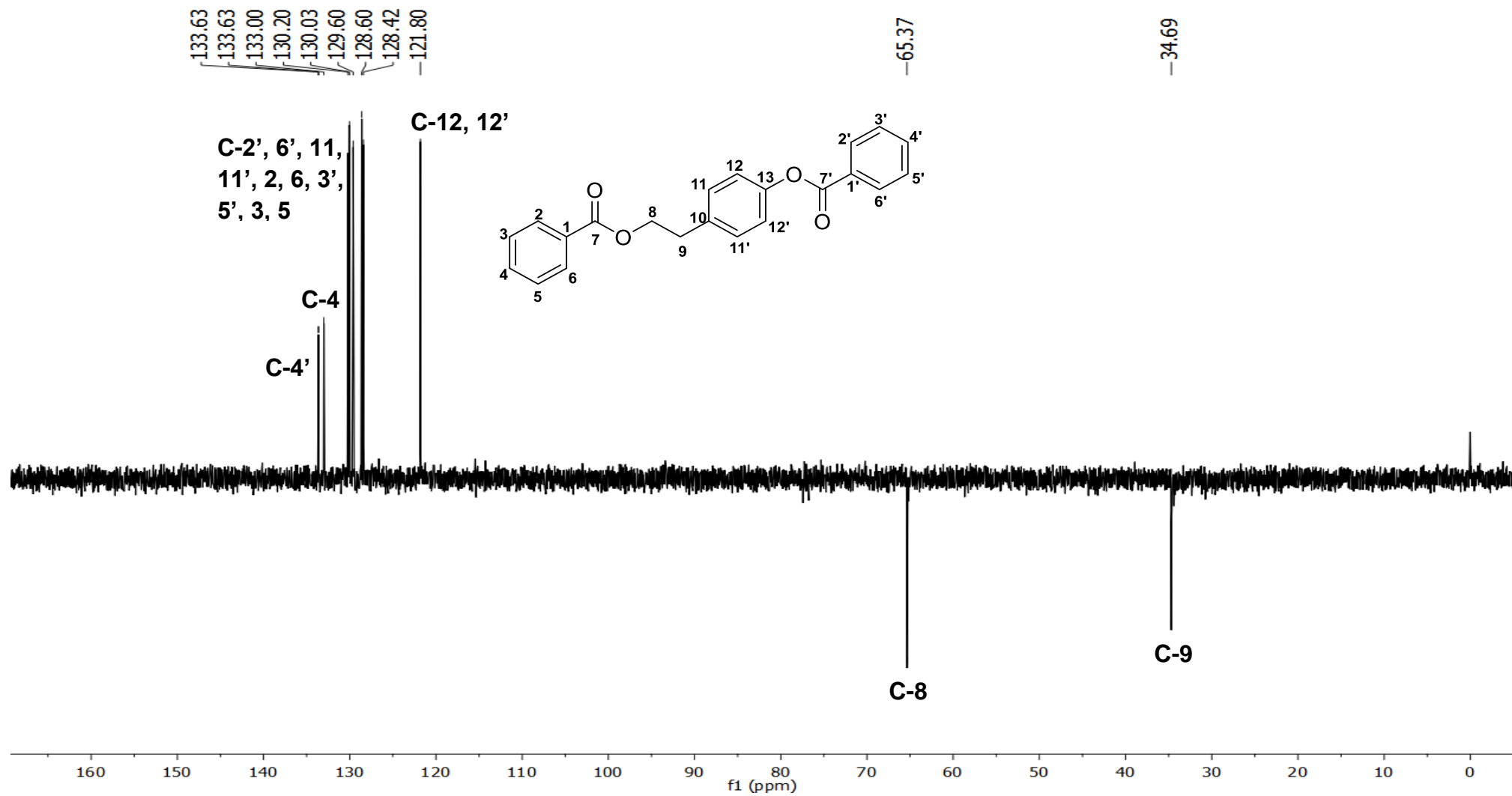


Figura 88: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto 4-metoxibenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4b**)

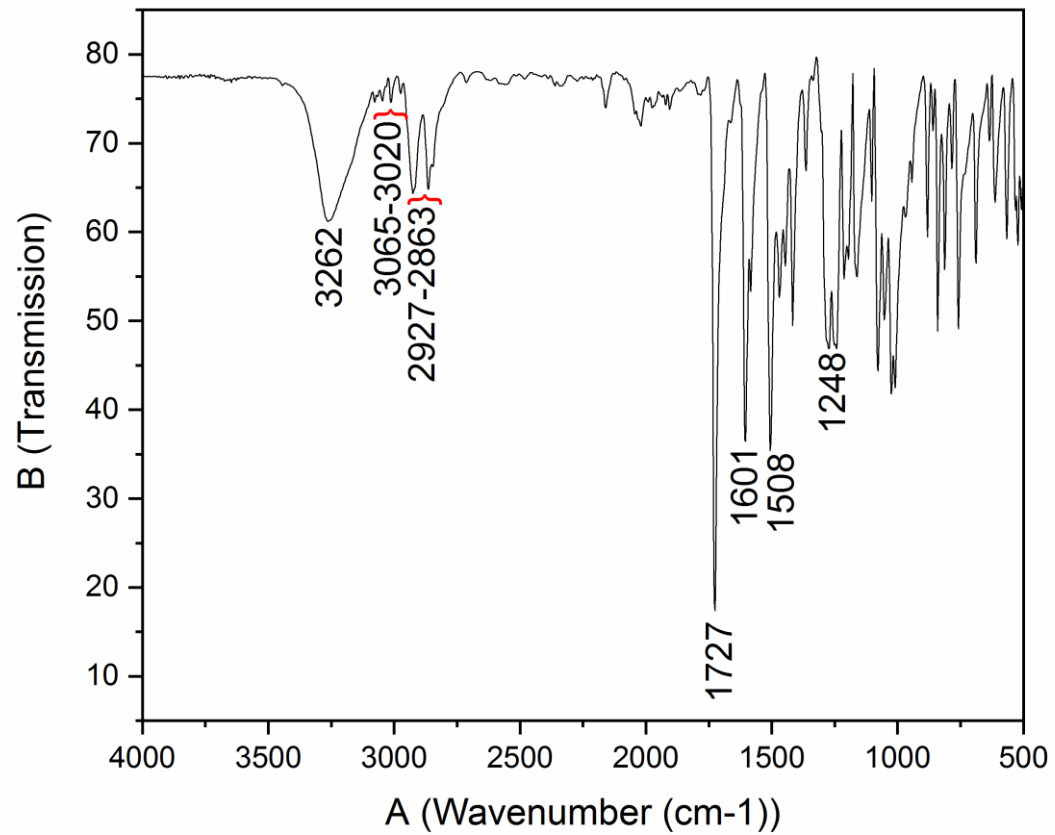


Figura 89: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 4-metoxibenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4b**)

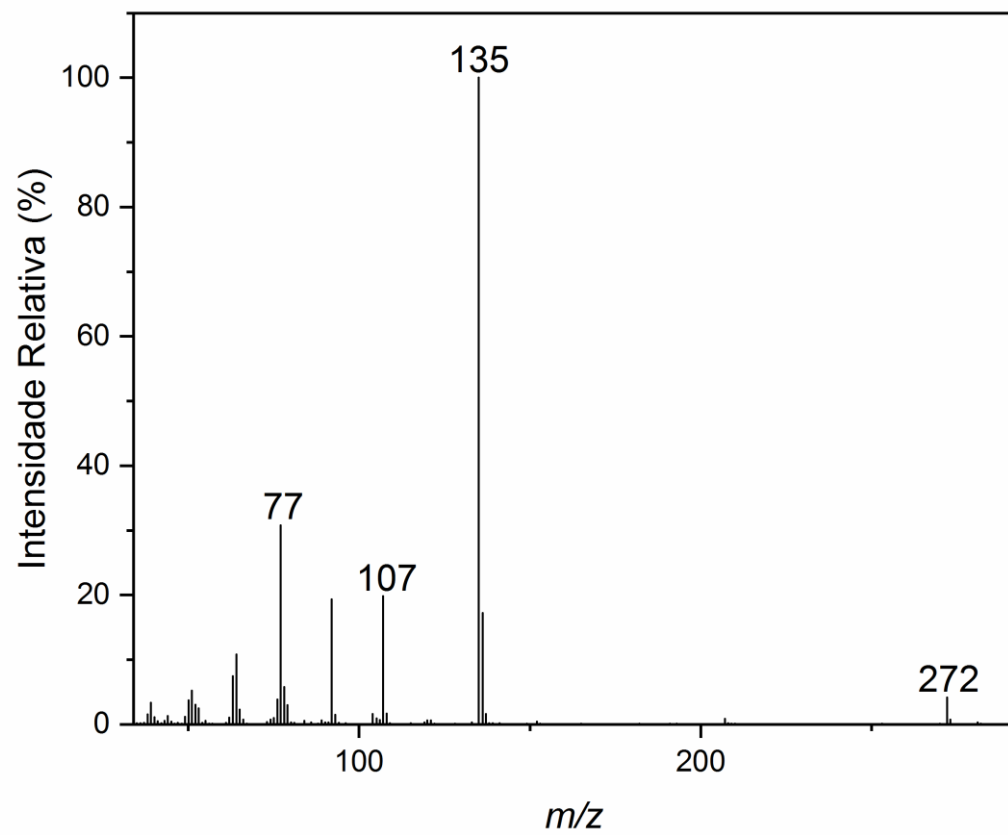


Figura 90: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto 4-metoxibenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4b**)

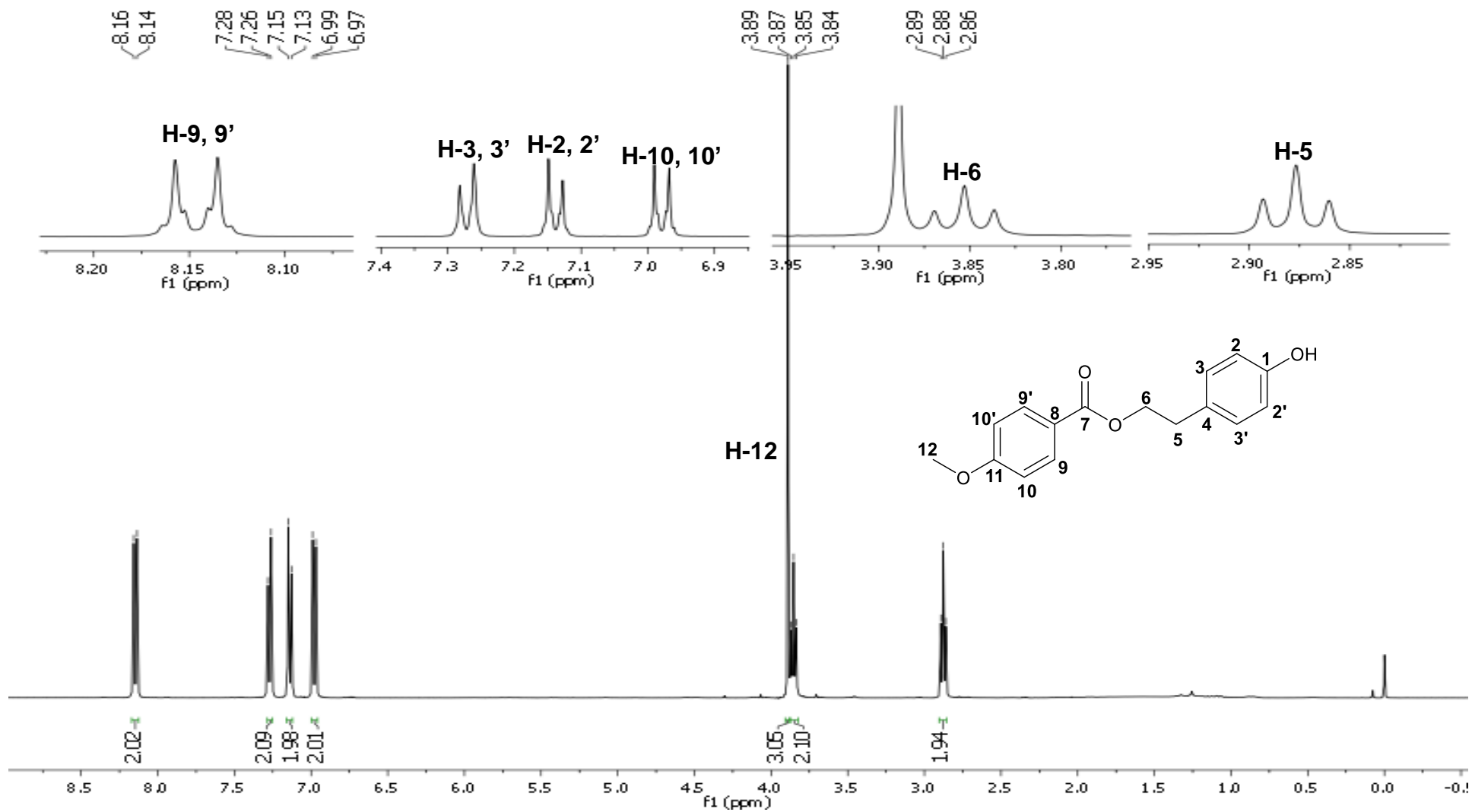


Figura 91: Espectro de ^{13}C RMN (100MHz, CDCl_3) do composto 4-metoxibenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4b**)

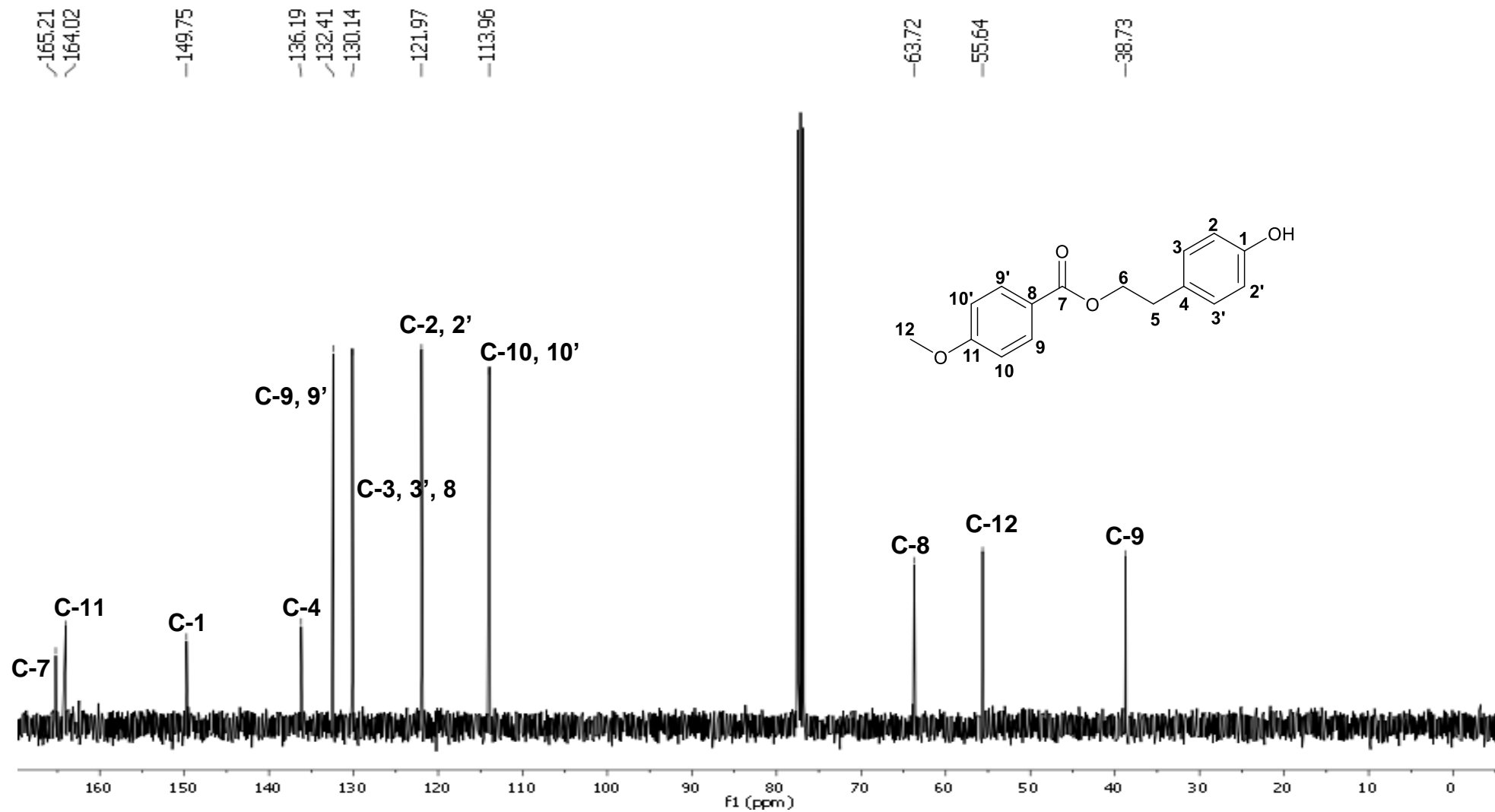


Figura 92: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4-metoxibenzoato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4b**)

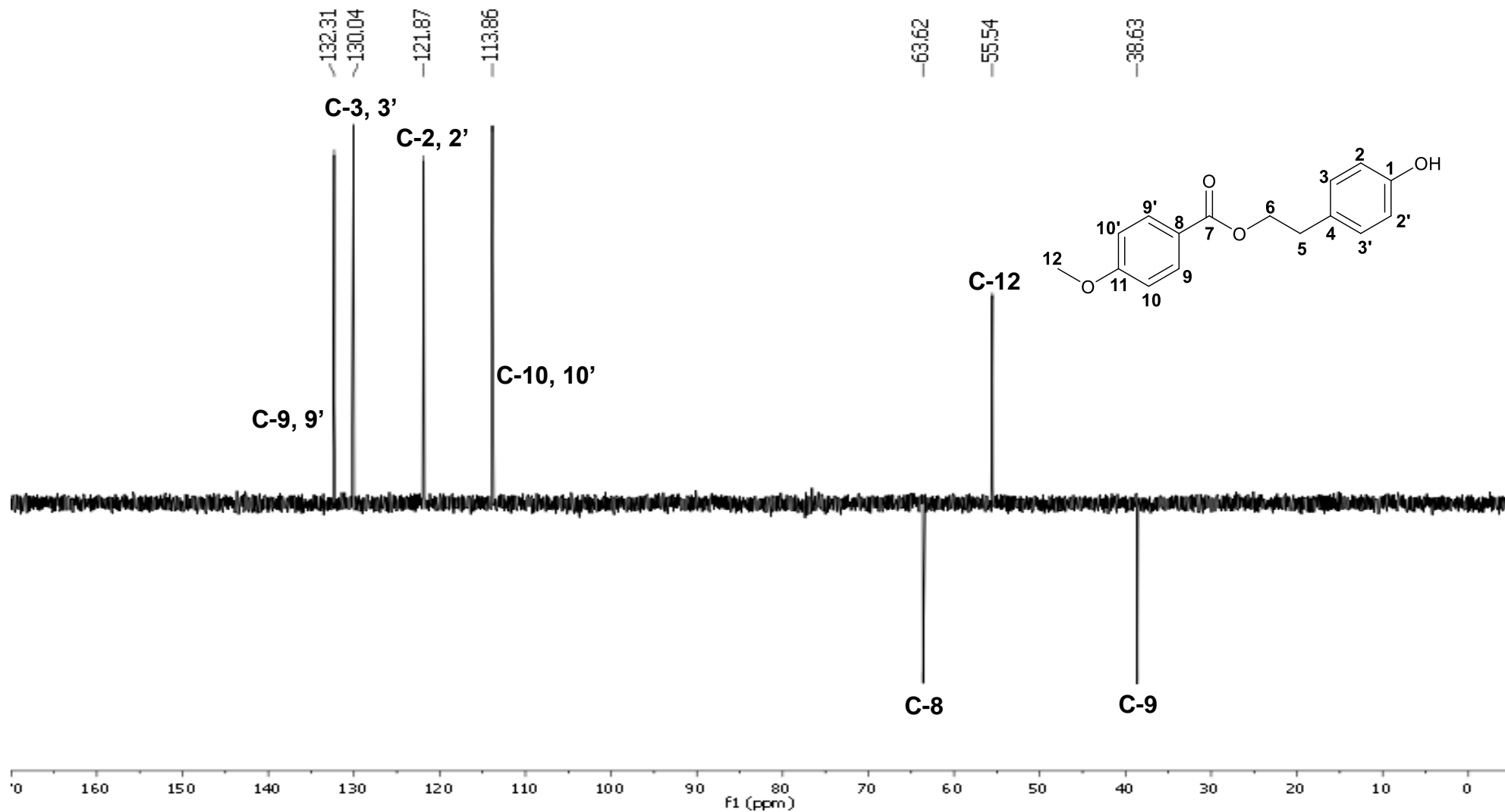


Figura 93: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto 4-metoxibenzoato de 4-(2-((4-metoxibenzoil)oxi)etil)fenil (**5b**)

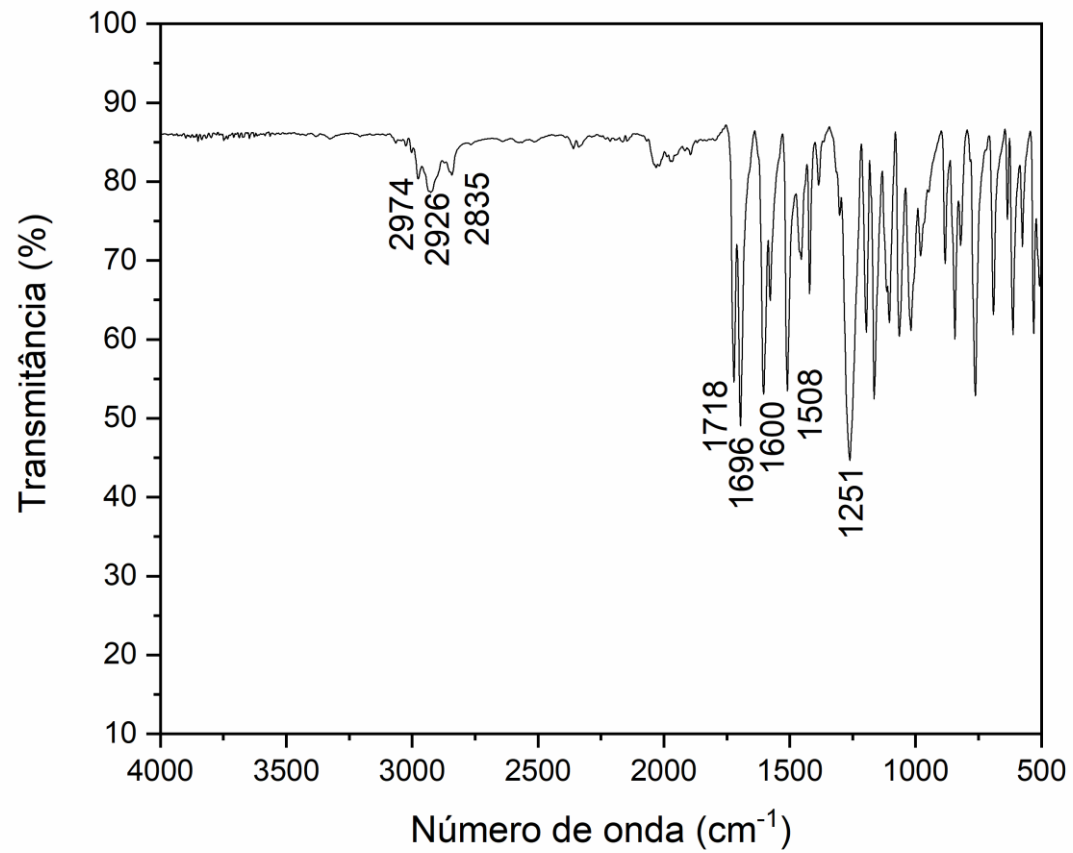


Figura 94: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 4-metoxibenzoato de 4-(2-((4-metoxibenzoil)oxi)etil)fenil (**5b**)

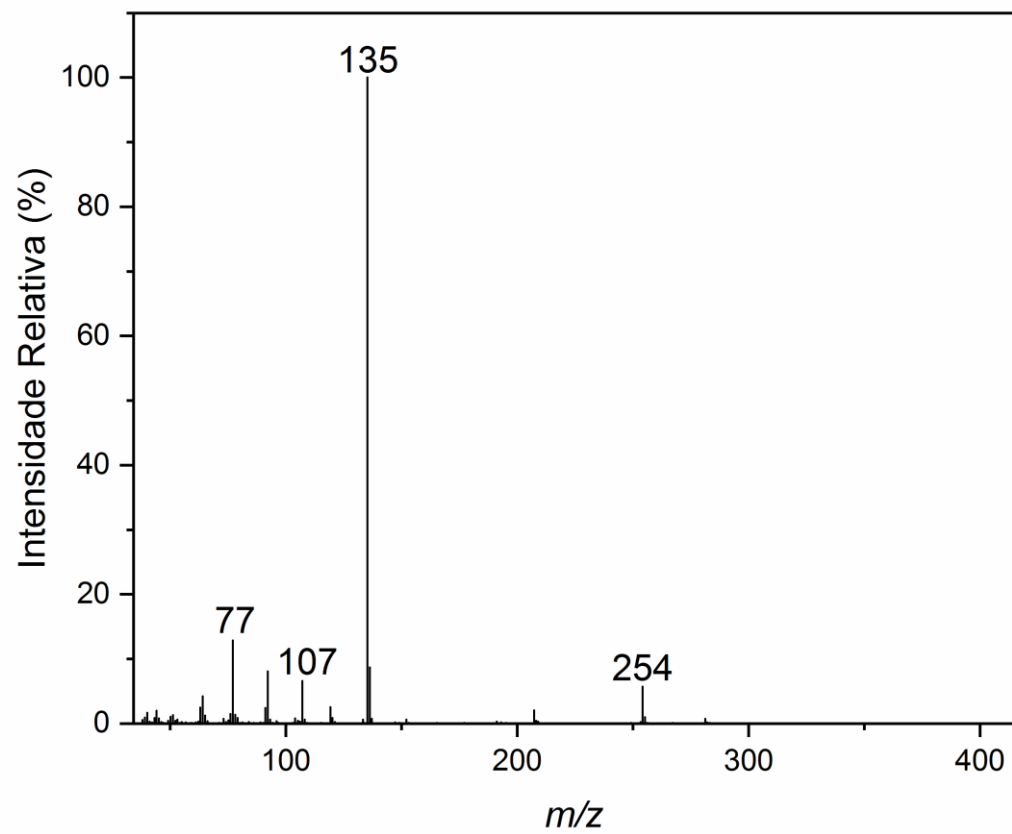


Figura 95: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto 4-metoxibenzoato de 4-(2-((4-metoxibenzoil)oxi)etil)fenil (**5b**)

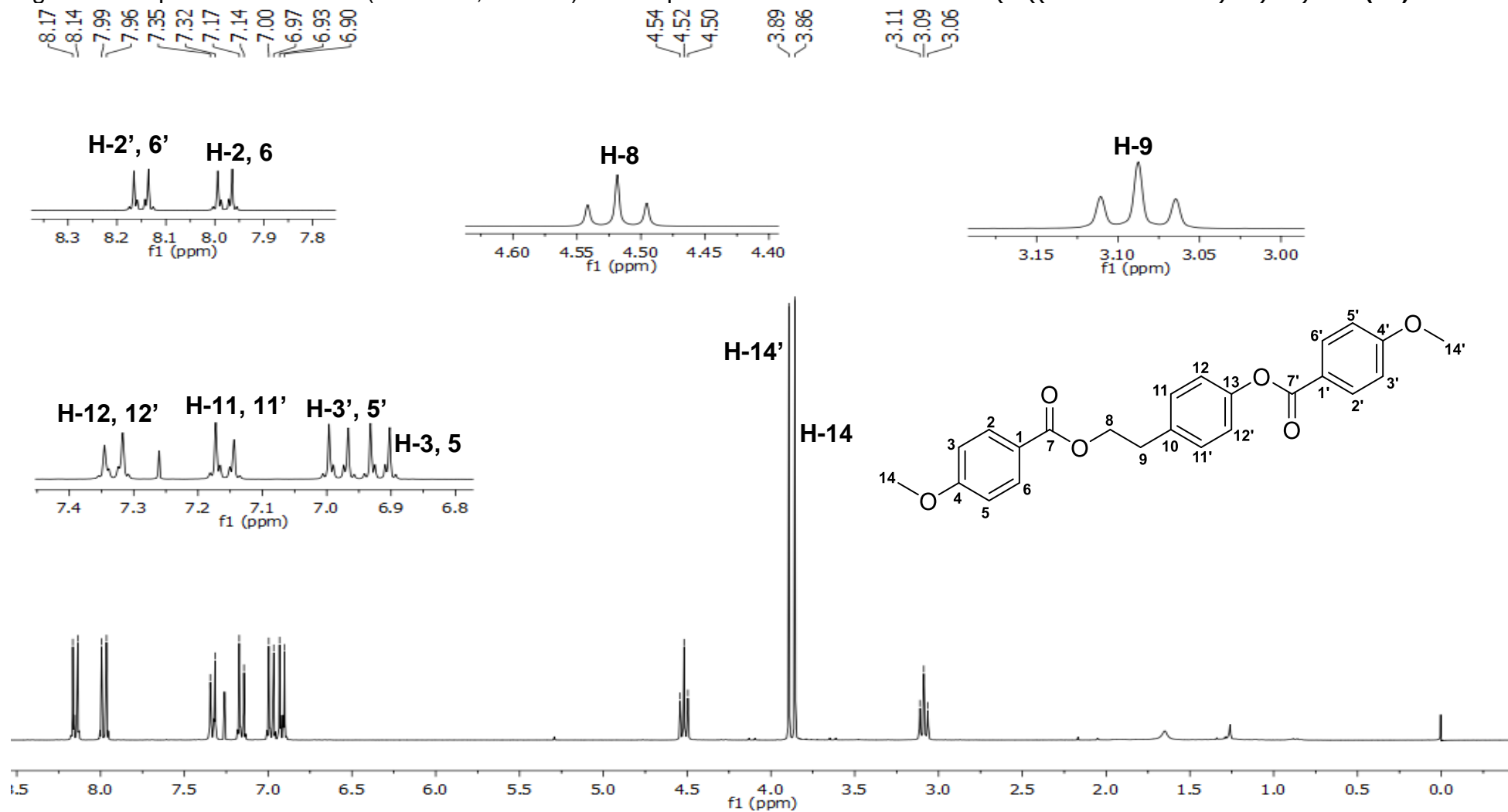


Figura 96: Espectro de ^{13}C RMN (100MHz, CDCl_3) do composto 4-metoxibenzoato de 4-(2-((4-metoxibenzoil)oxi)etil)fenil (**5b**)

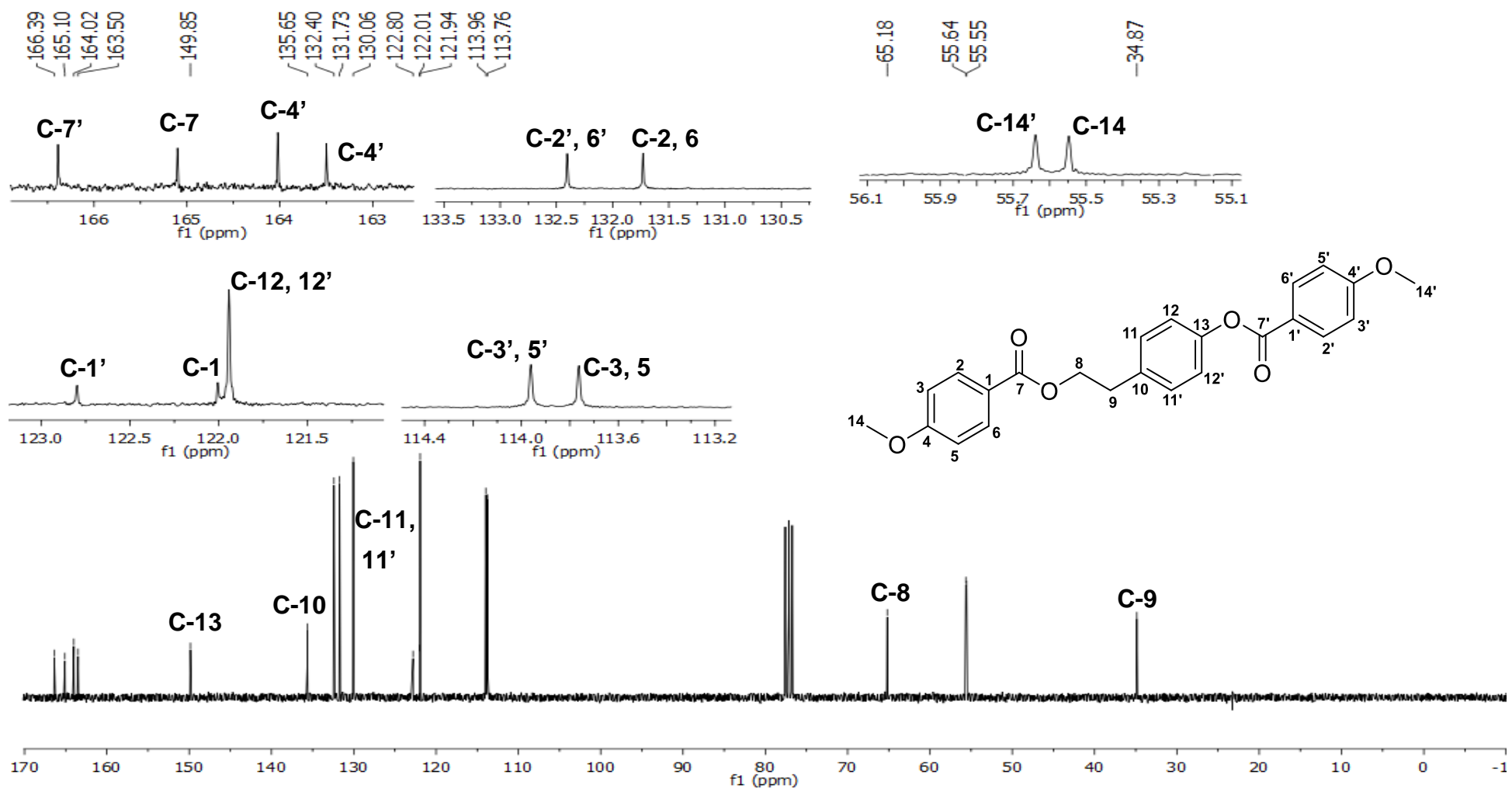


Figura 97: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4-metoxibenzoato de 4-(2-((4-metoxibenzoil)oxi)etil)fenil (**5b**)

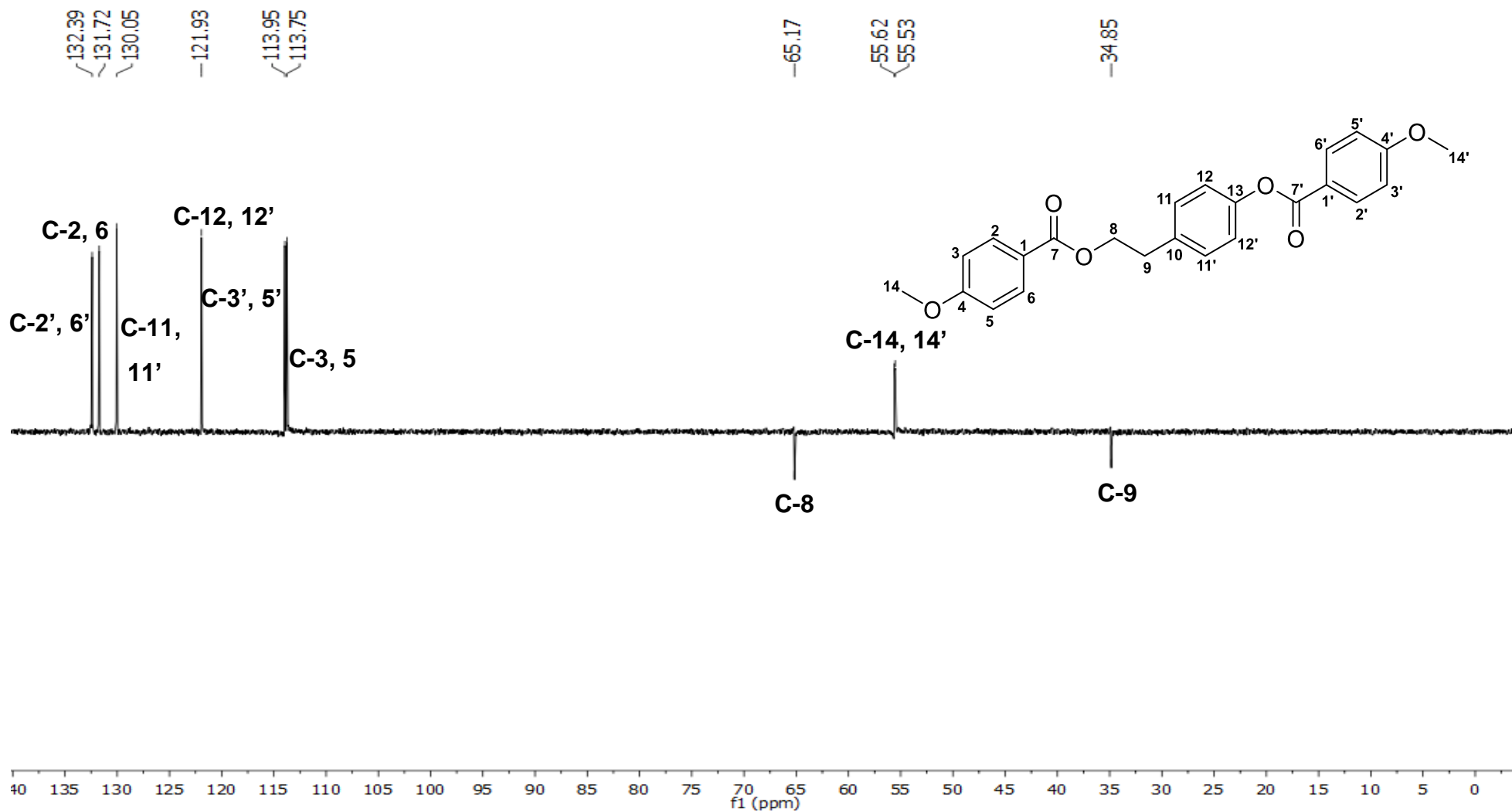


Figura 98: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto (2E)-3-fenilprop-2-enoato de 4-(2-(((2E)-3-fenilprop-2-enoil)oxi)etil)fenil (**5d**)

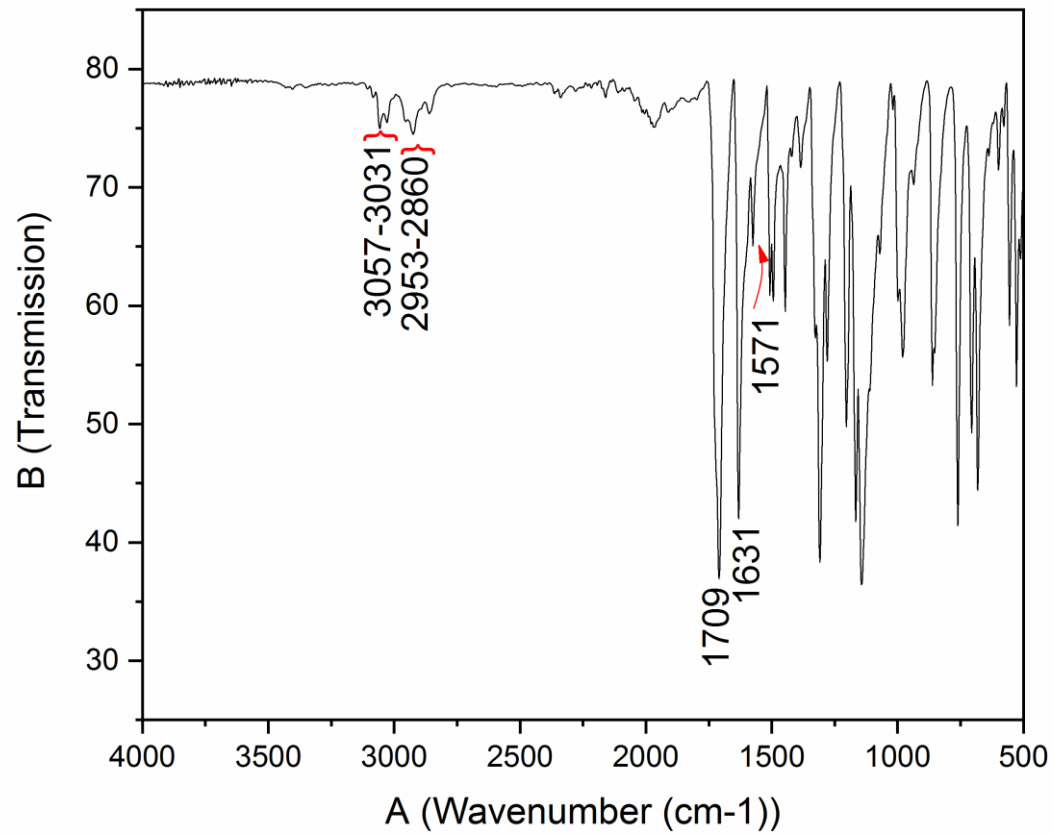


Figura 99: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do (2E)-3-fenilprop-2-enoato de 4-(2-(((2E)-3-fenilprop-2-enoil)oxi)etil)fenil (**5d**)

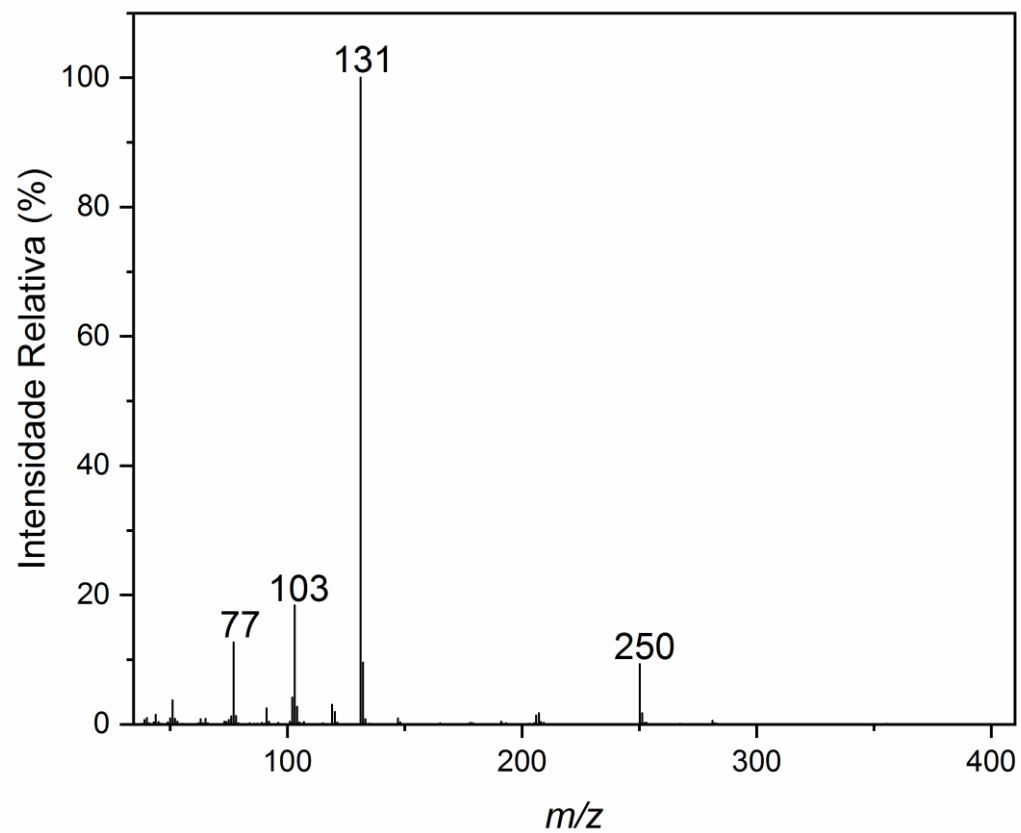


Figura 100: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto (2E)-3-fenilprop-2-enoato de 4-(2-(((2E)-3-fenilprop-2-enoil)oxi)etil)fenil (**5d**)

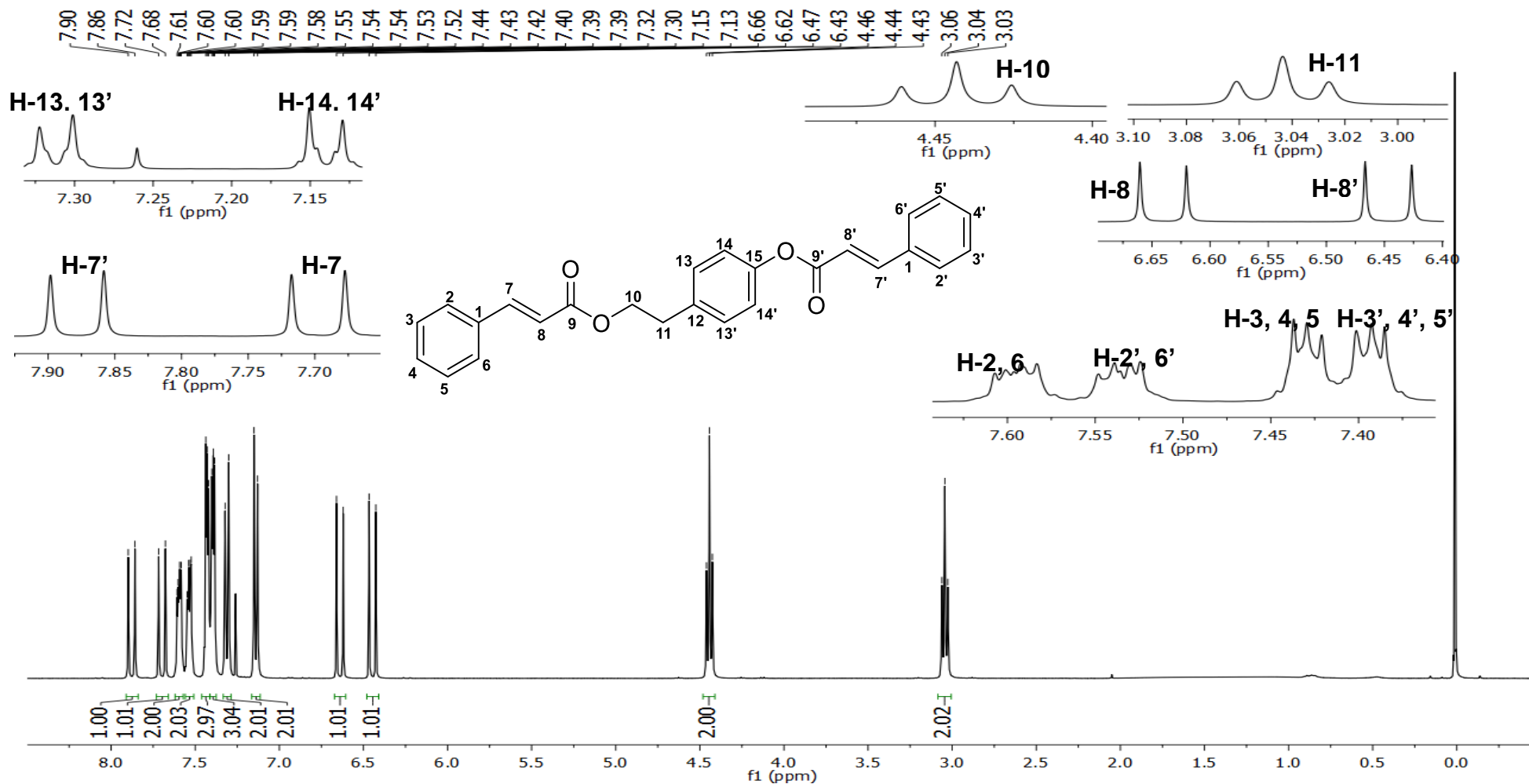


Figura 101: Espectro de ^{13}C RMN (100MHZ, CDCl_3) do composto (2E)-3-fenilprop-2-enoato de 4-(2-(((2E)-3-fenilprop-2-enoil)oxi)etil)fenil (**5d**)

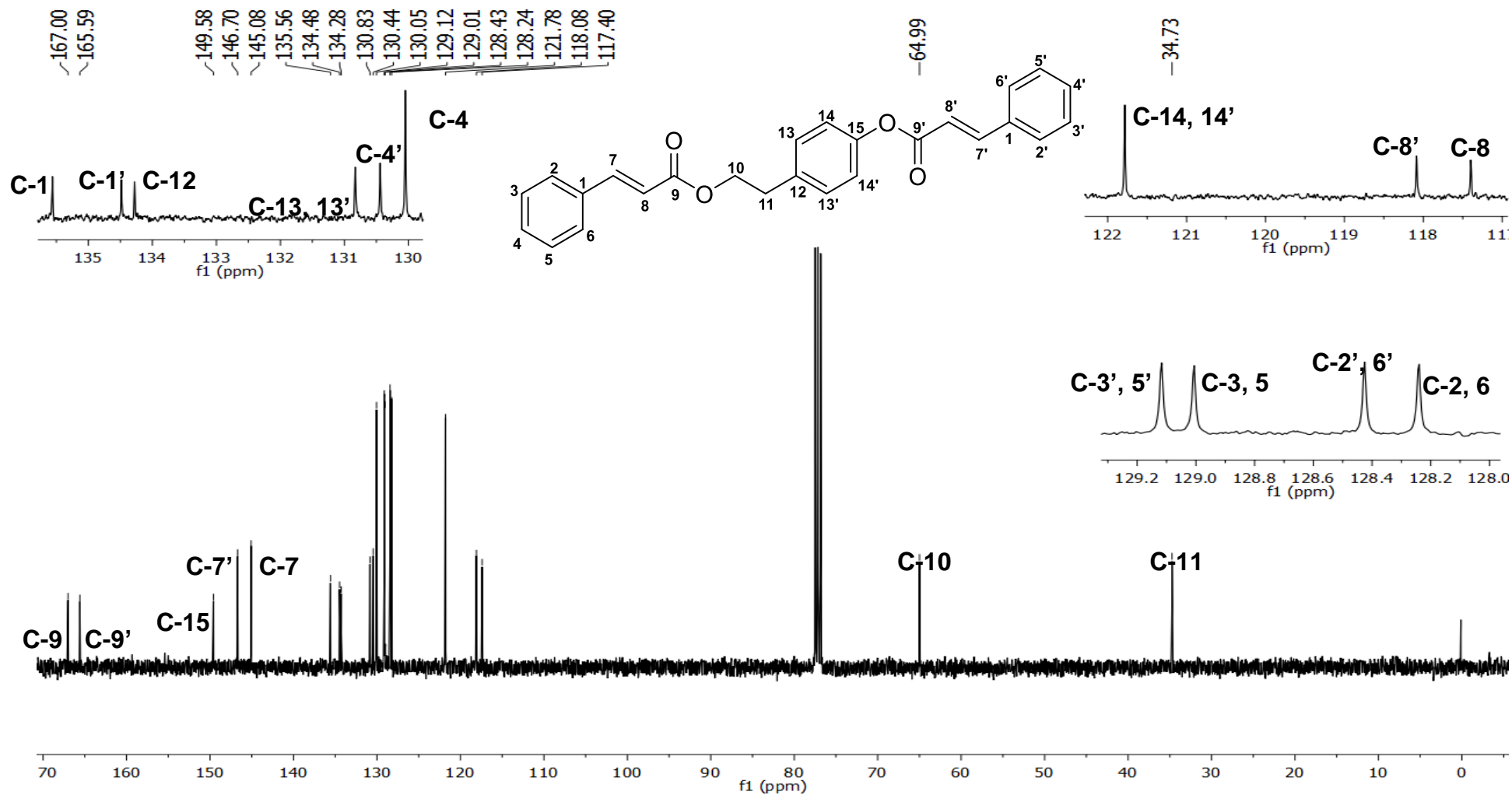


Figura 102: Espectro de RMN DEPT 135 do composto (2E)-3-fenilprop-2-enoato de 4-(2-(((2E)-3-fenilprop-2-enoil)oxi)etil)fenil (**5d**)

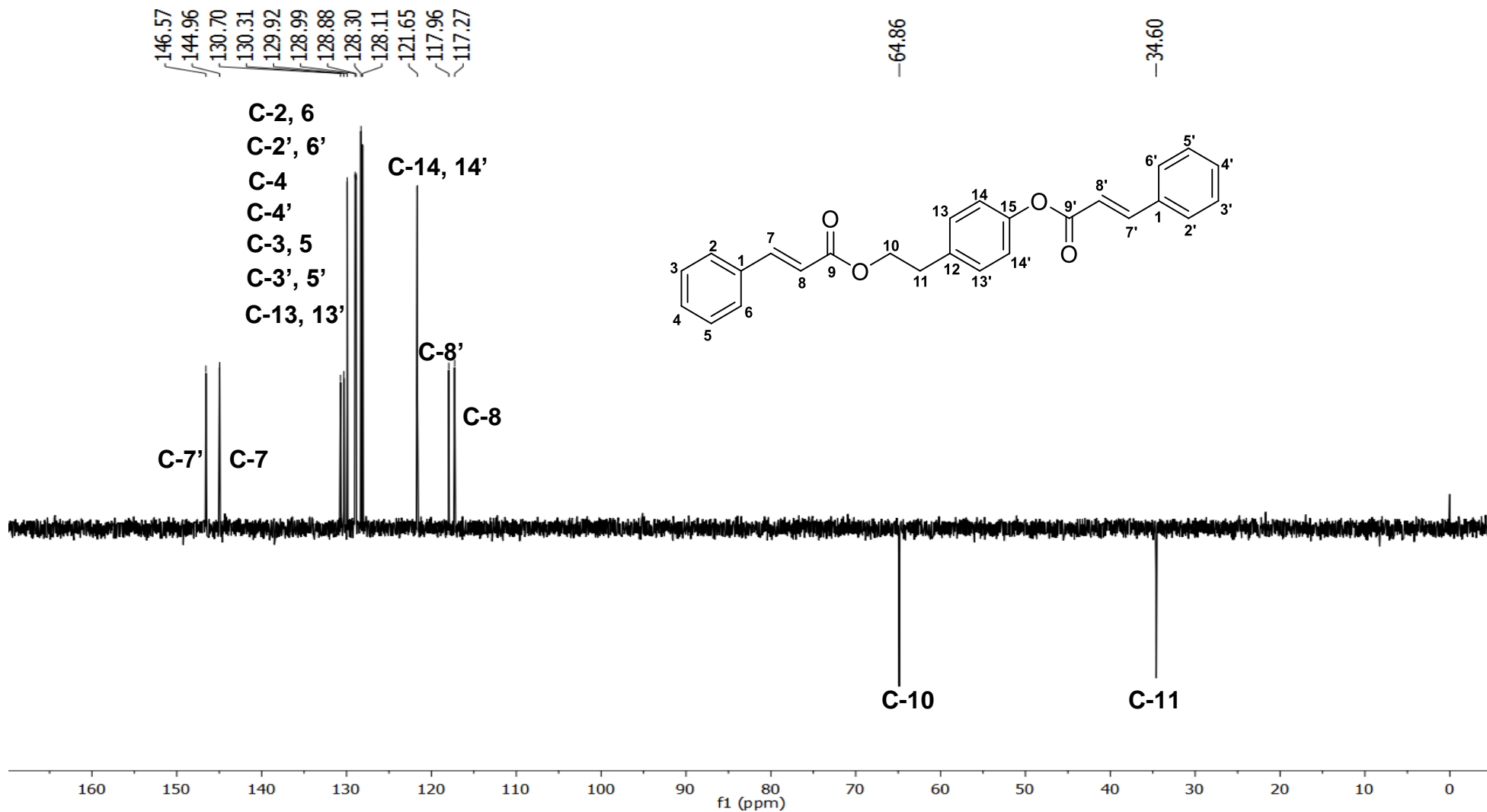


Figura 103: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto (4-bromofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4d**)

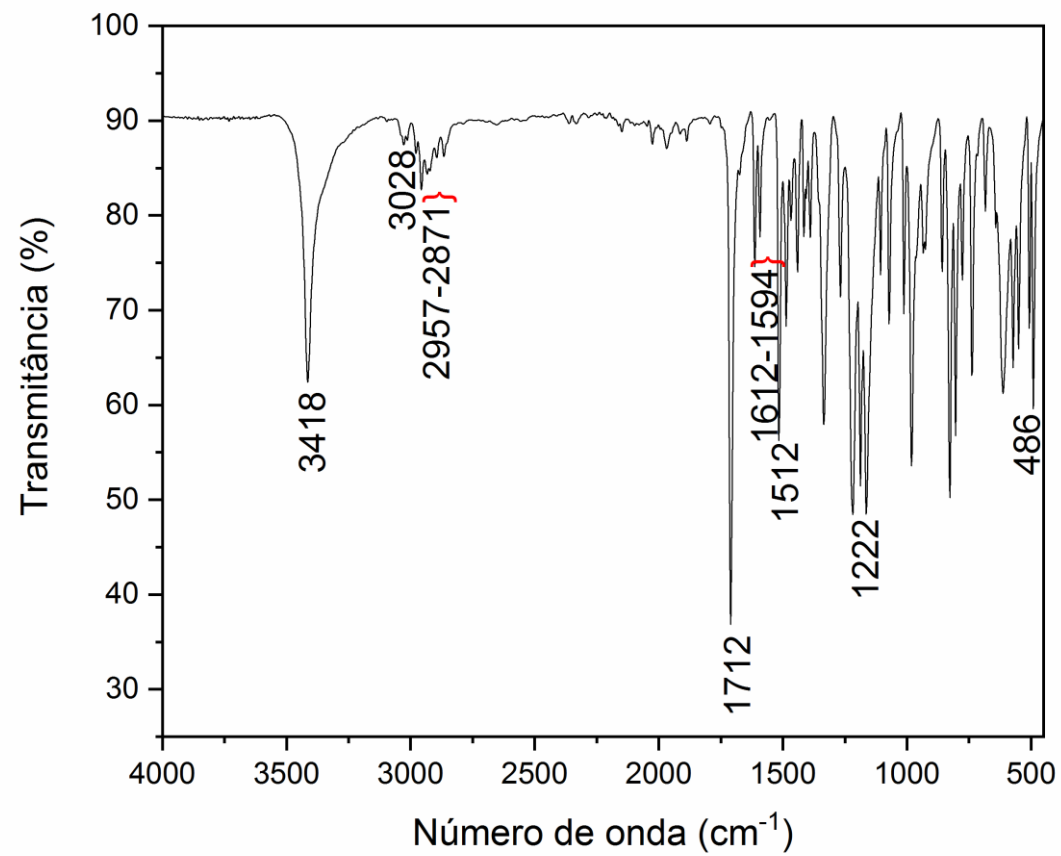


Figura 104: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do (4-bromofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4d**)

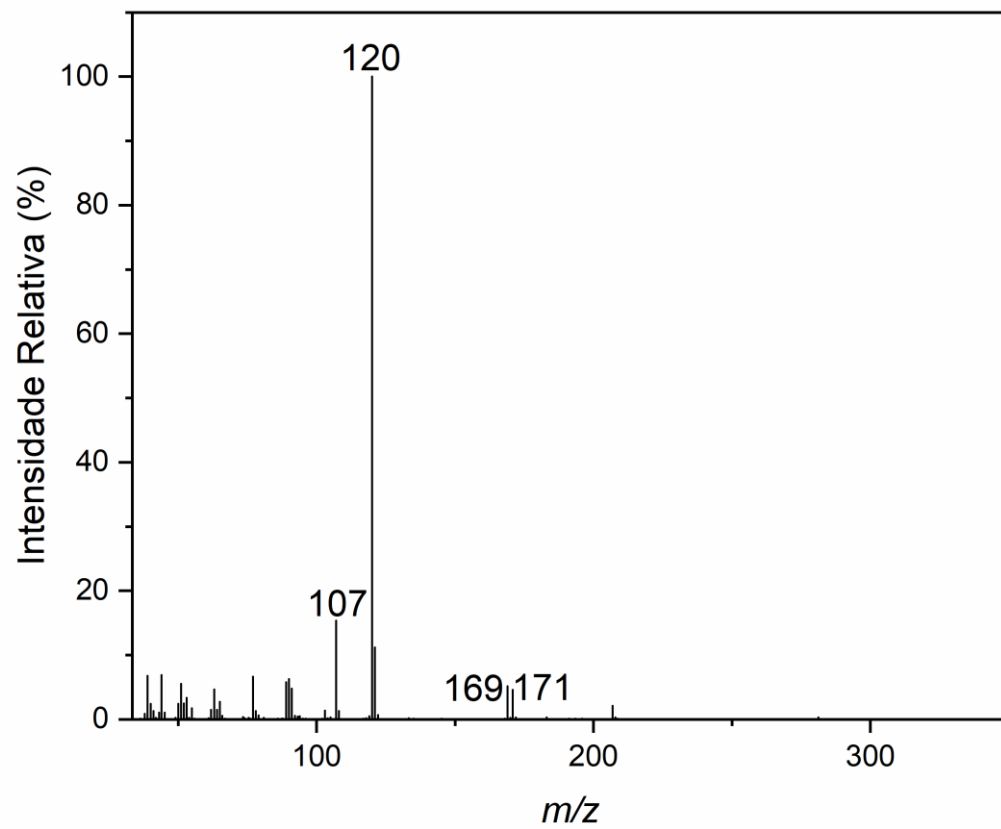


Figura 105: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto (4-bromofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4d**)

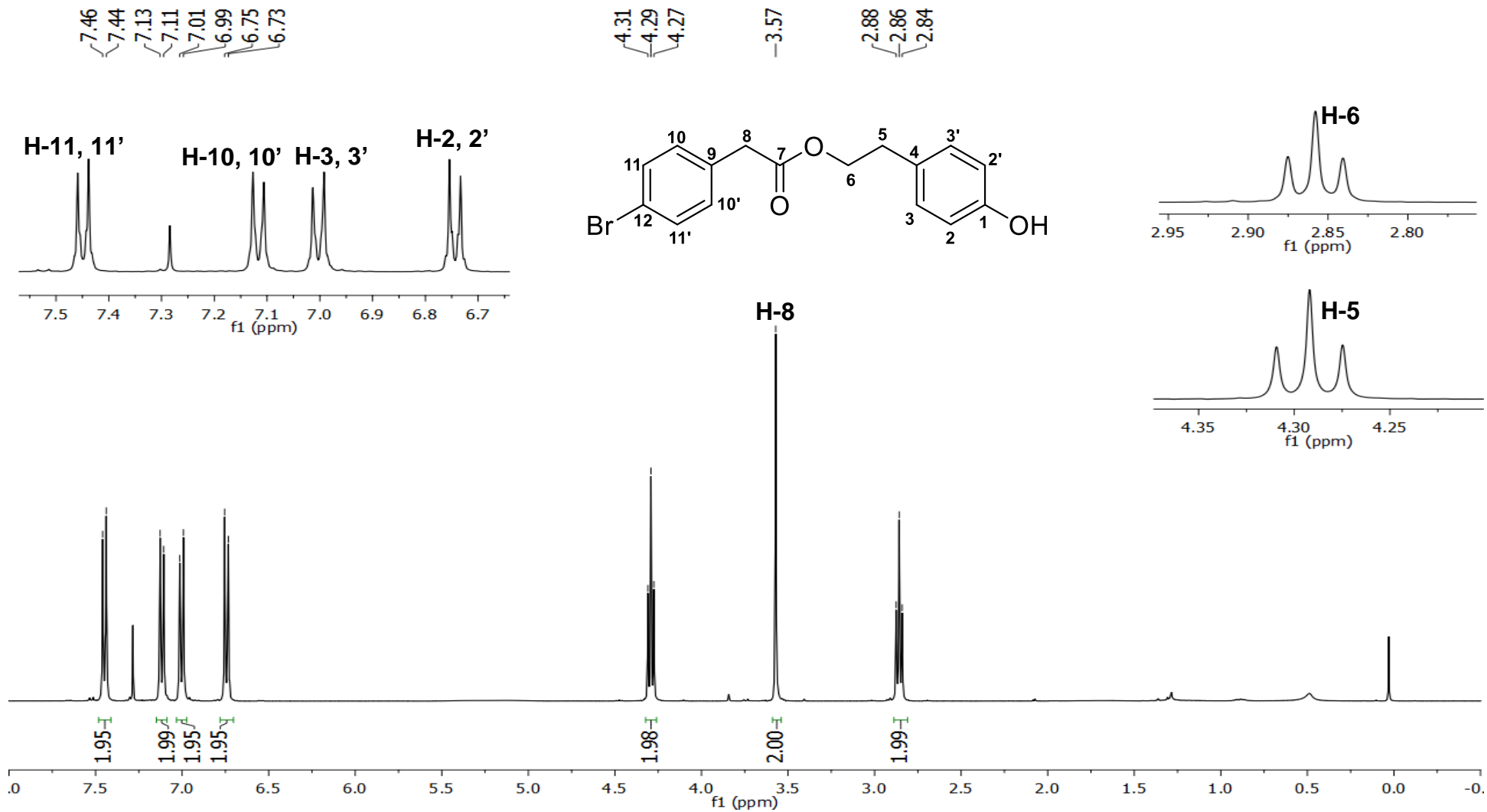


Figura 106: Espectro de ^{13}C RMN (100MHZ, CDCl_3) do composto (4-bromofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4d**)

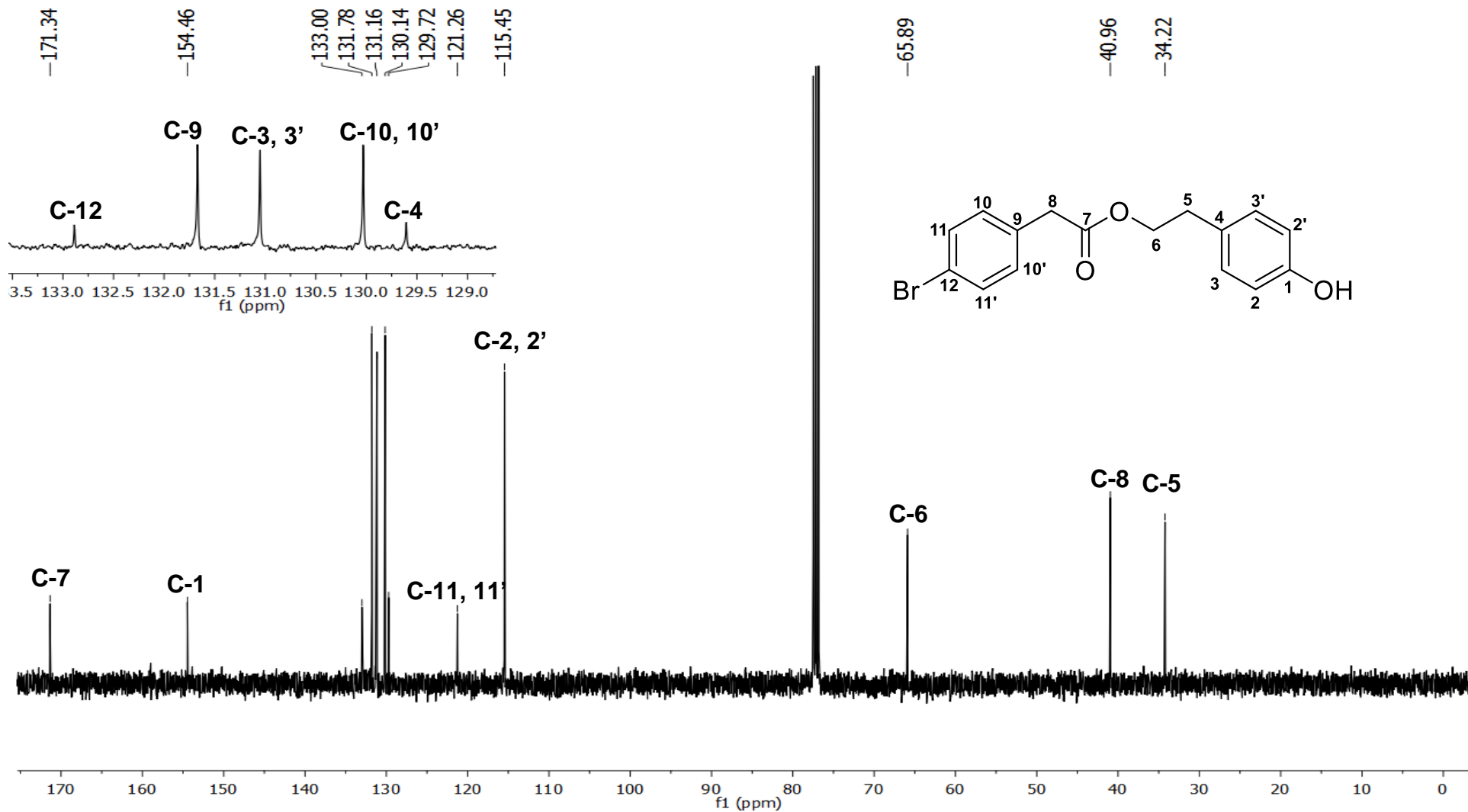


Figura 107: Espectro de RMN DEPT 135 do composto (4-bromofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4d**)

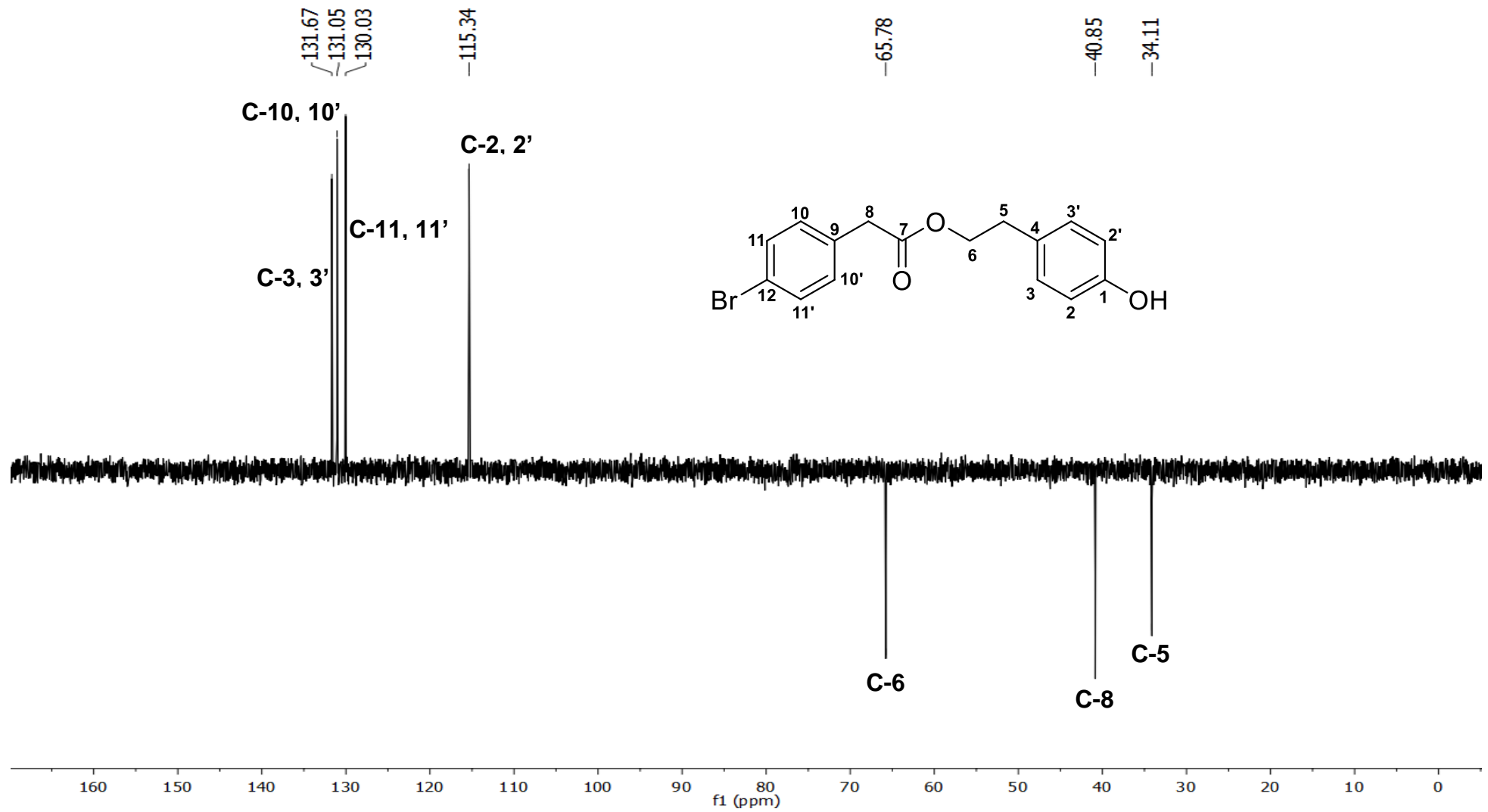


Figura 108: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto (4-bromofenil)acetato de 4-(2-(((4-bromofenil)acetil)oxi)etil)fenil (5e)

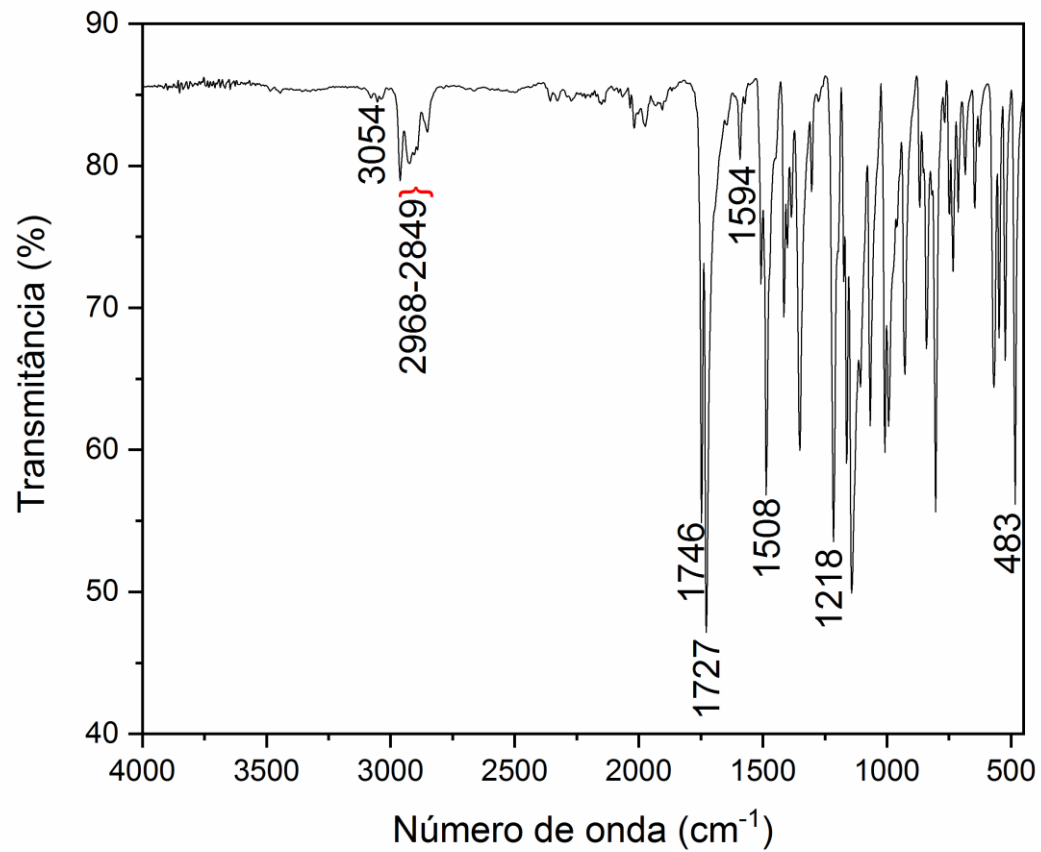


Figura 109: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do (4-bromofenil)acetato de 4-(2-(((4-bromofenil)acetil)oxi)etil)fenil (**5e**)

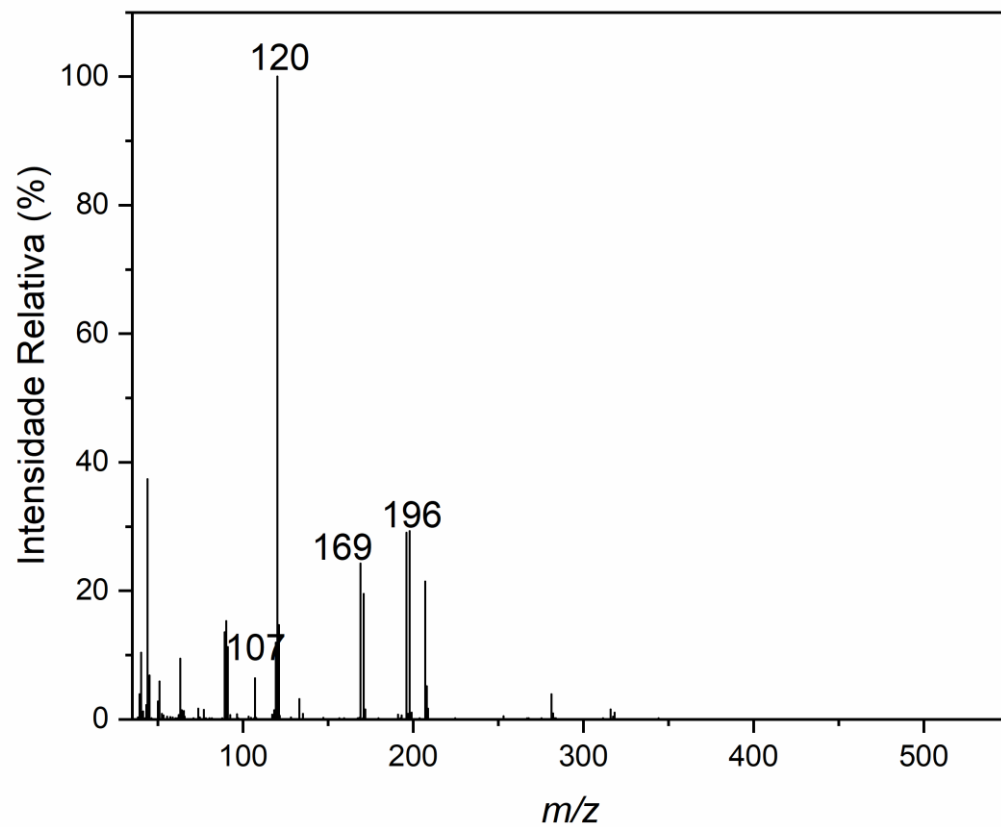


Figura 110: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto (4-bromofenil)acetato de 4-(2-(((4-bromofenil)acetil)oxi)etil)fenil (5e)

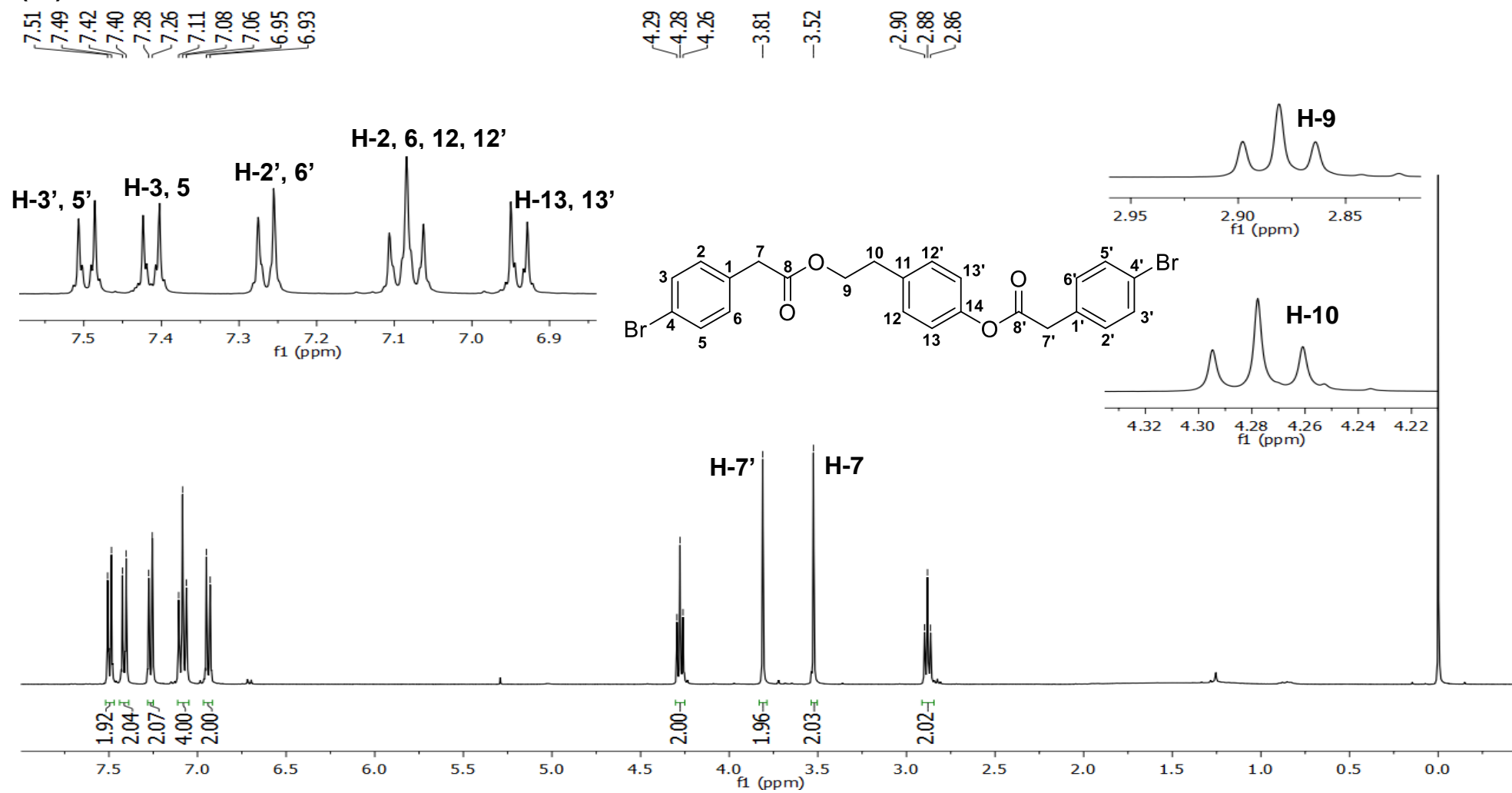


Figura 111: Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto (4-bromofenil)acetato de 4-(2-(((4-bromofenil)acetil)oxi)etil)fenil (5e)

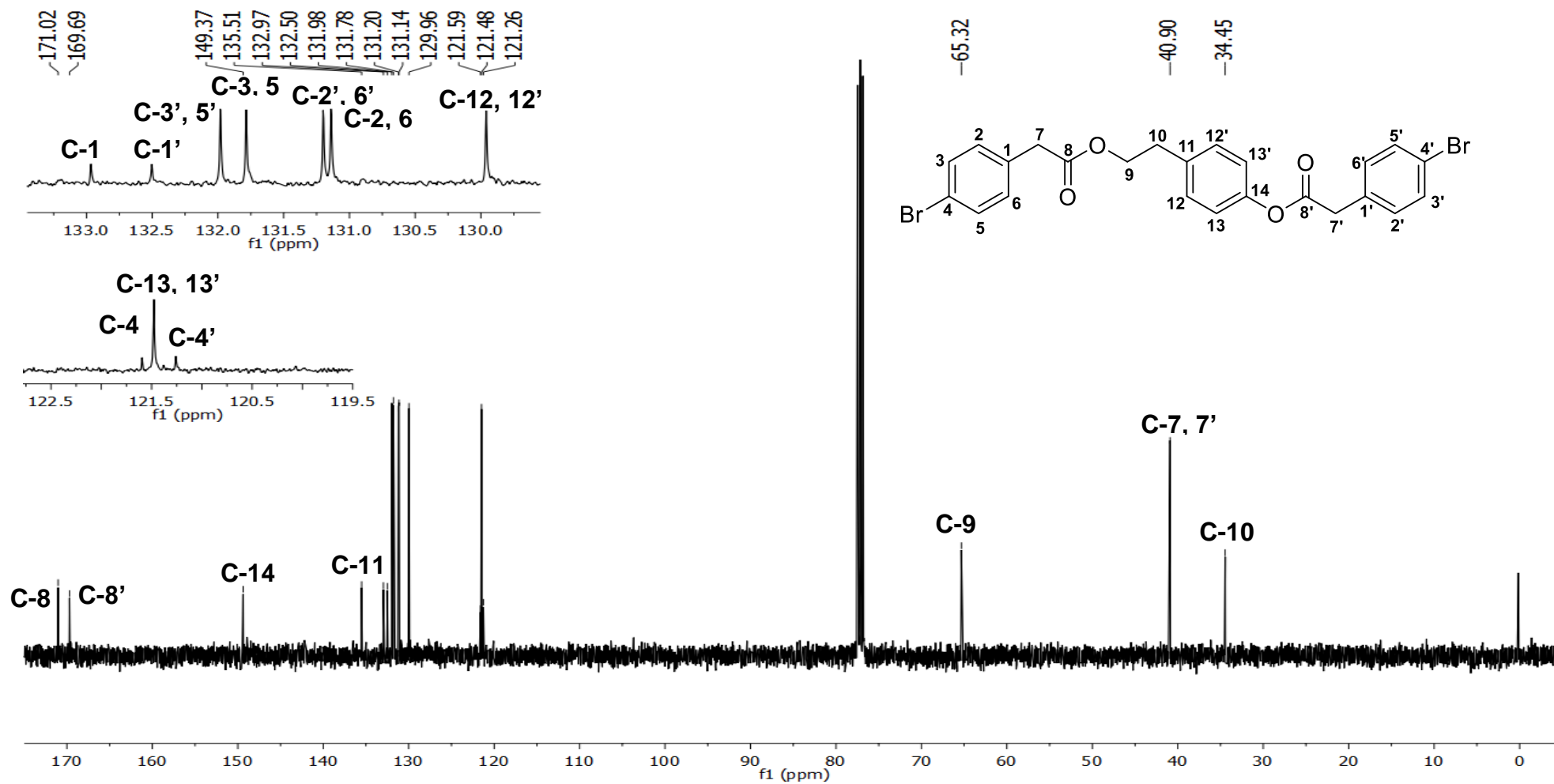


Figura 112: Espectro de RMN DEPT 135 do composto (4-bromofenil)acetato de 4-(2-(((4-bromofenil)acetil)oxi)etil)fenil (**5e**)

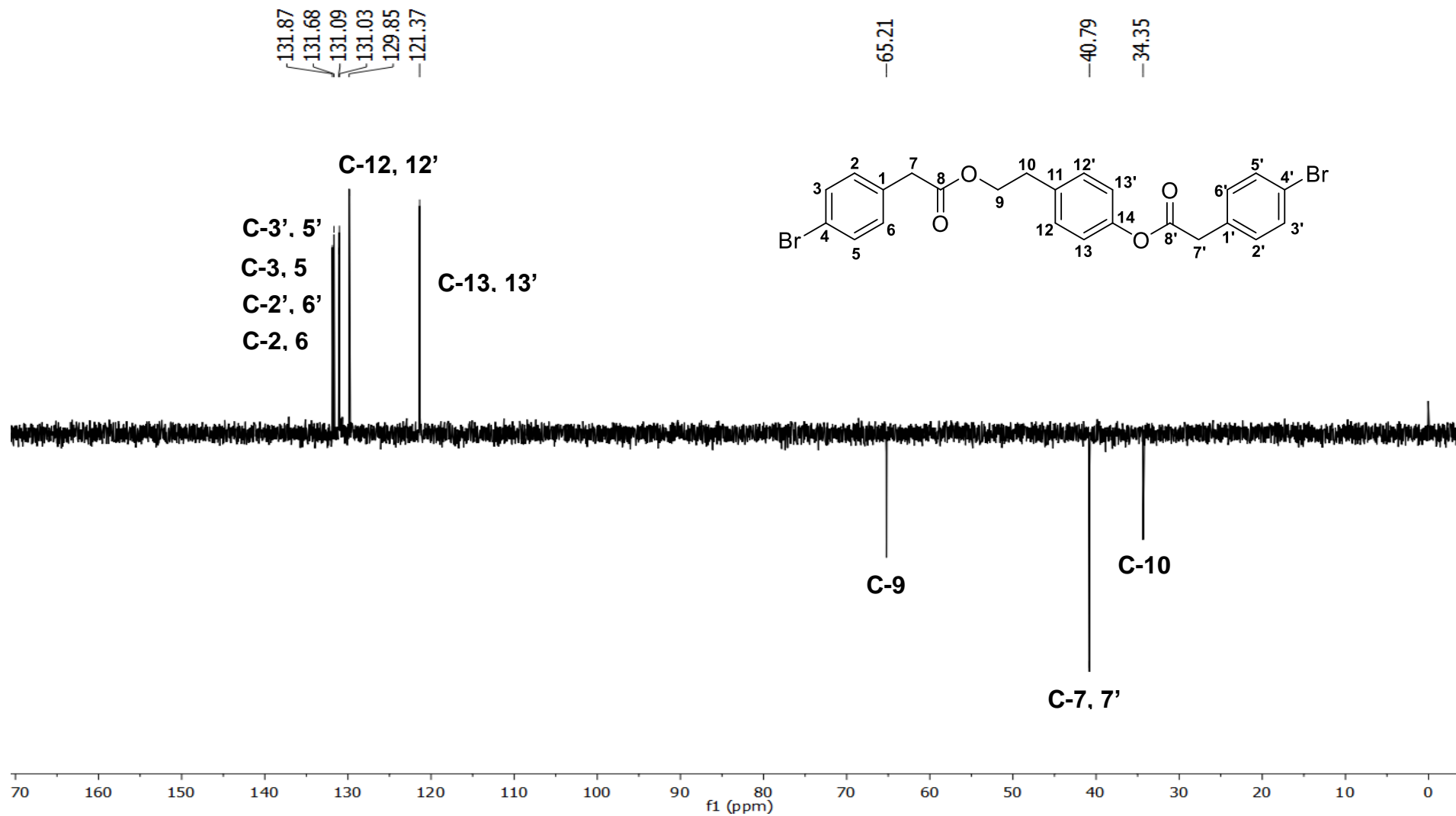


Figura 113: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto (4-clorofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4e**)

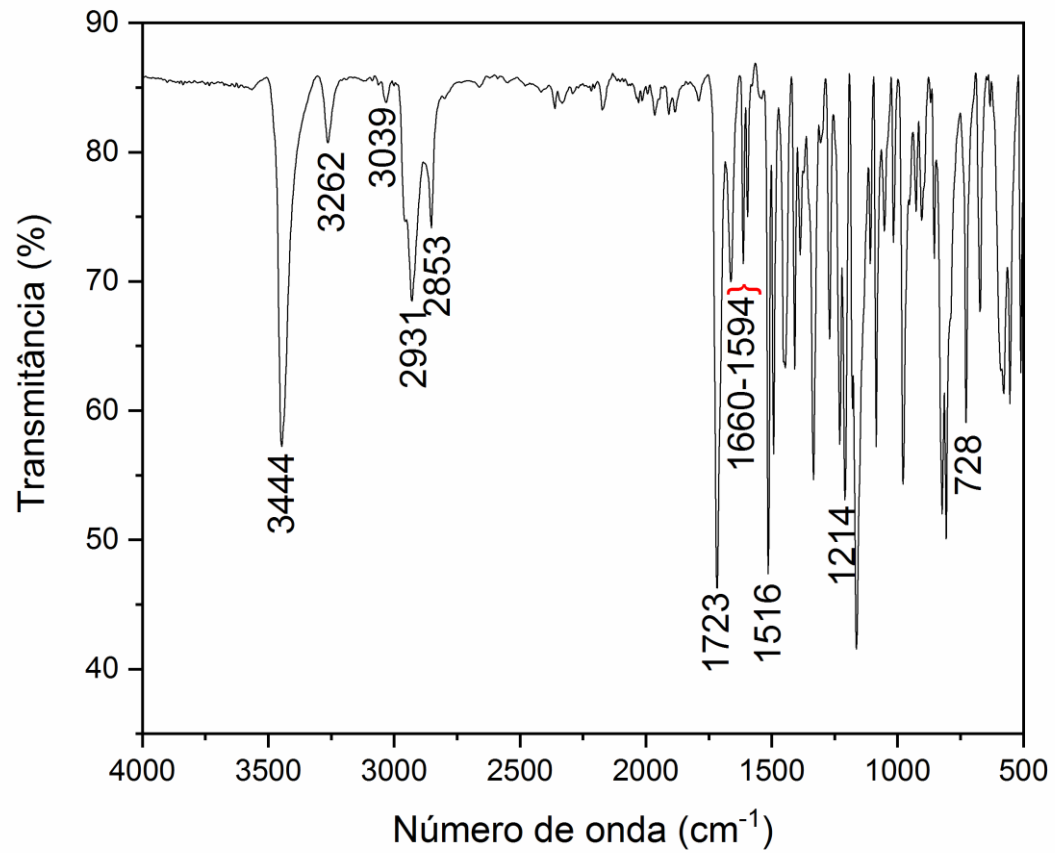


Figura 114: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do (4-clorofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4e**)

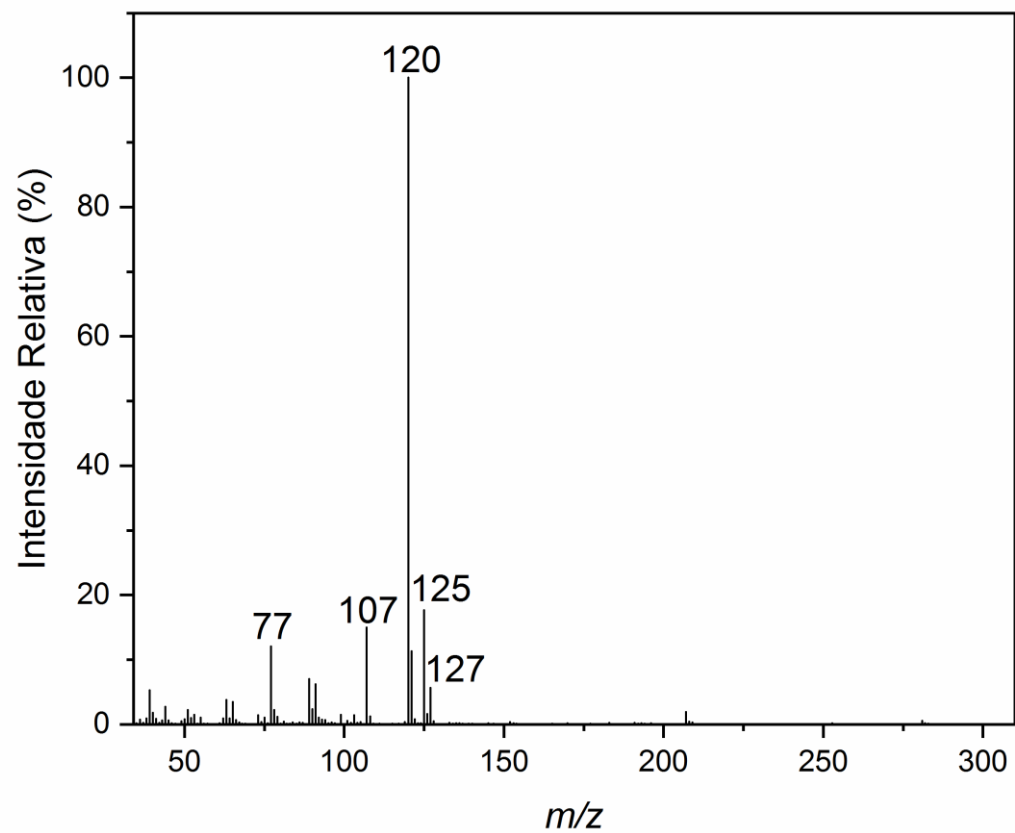


Figura 115: Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto (4-clorofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4e**)

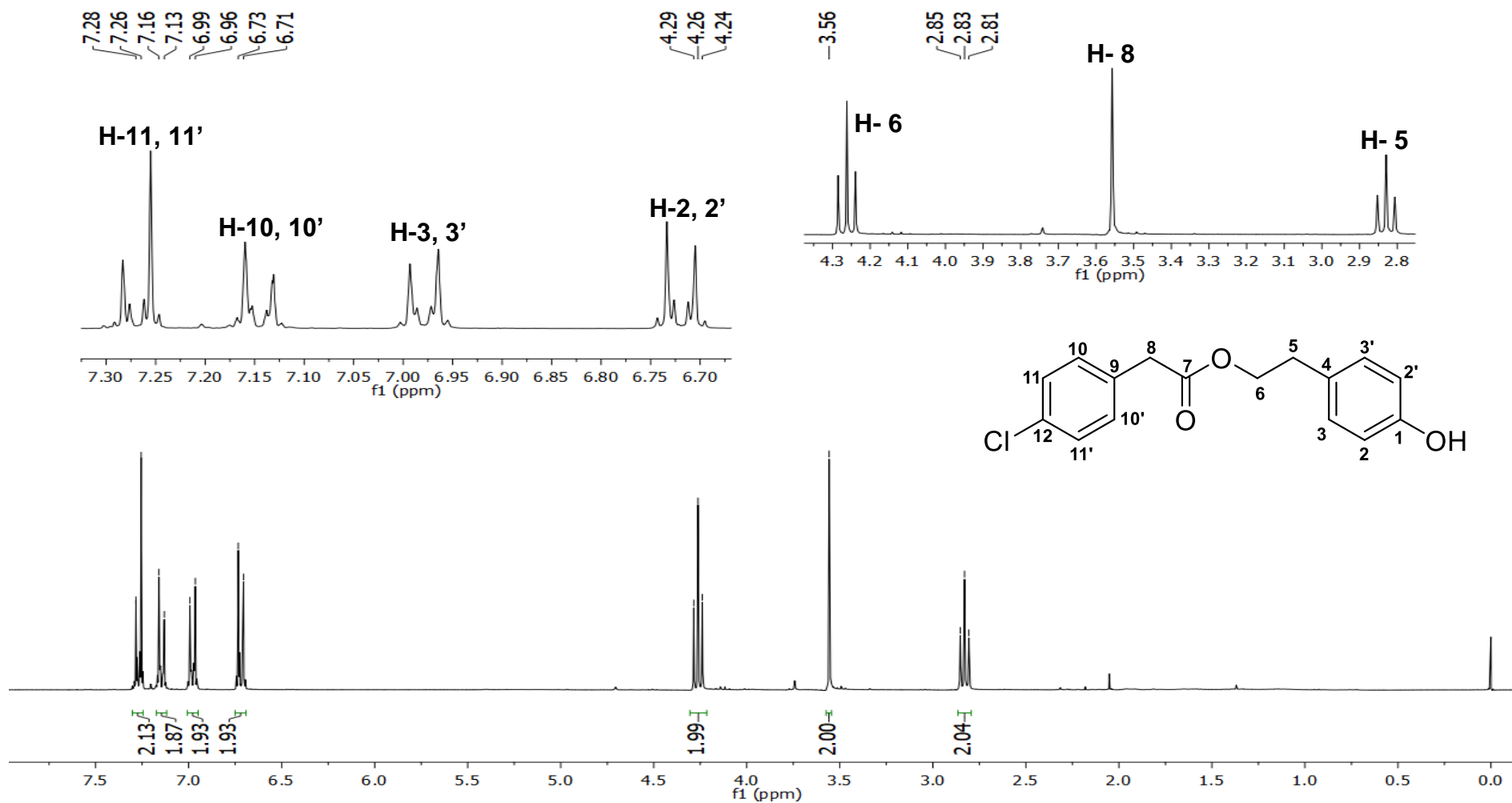


Figura 116: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto (4-clorofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4e**)

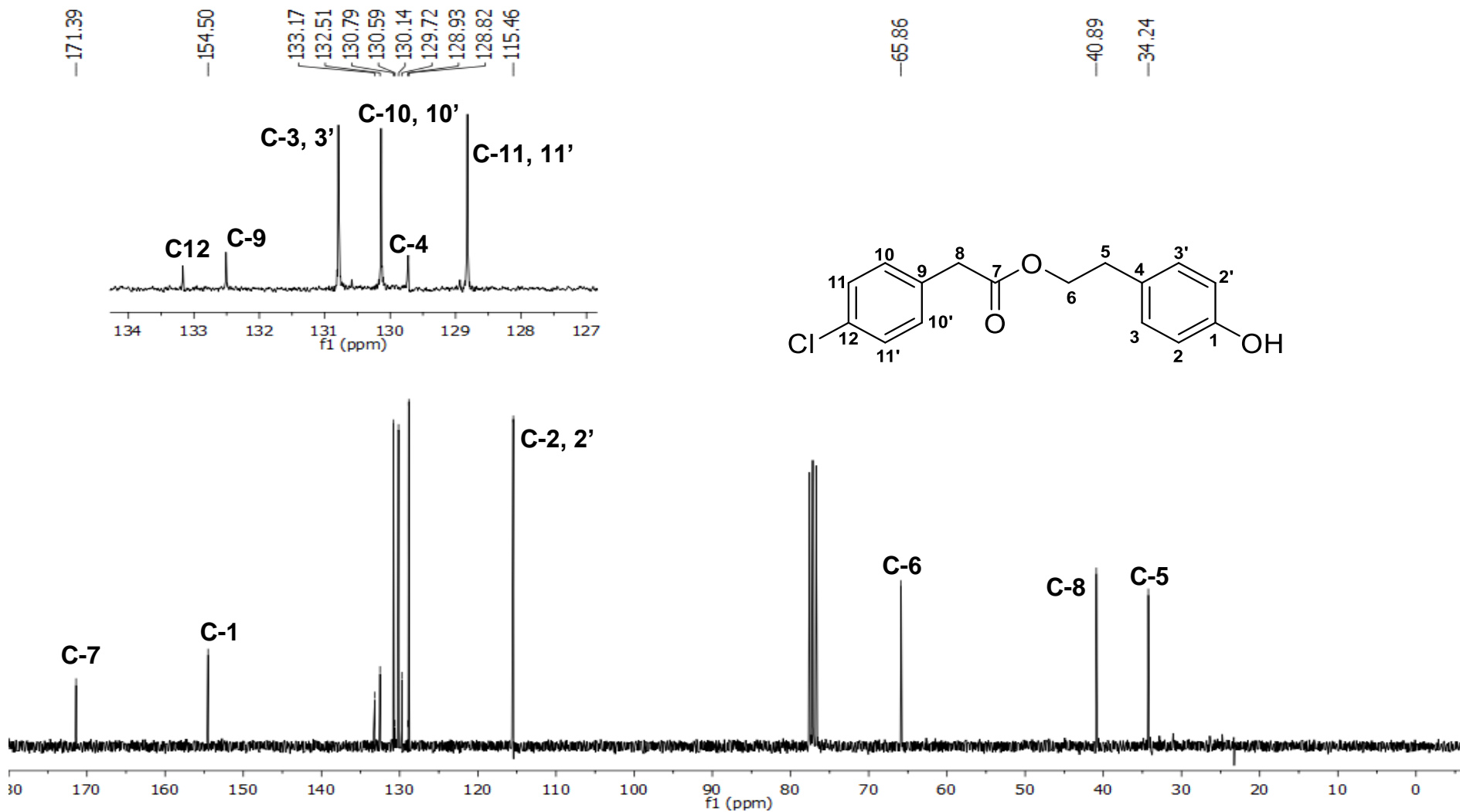


Figura 117: Espectro de RMN DEPT 135 do composto (4-clorofenil)acetato de 2-(4-hidroxifenil)etil (**4e**)

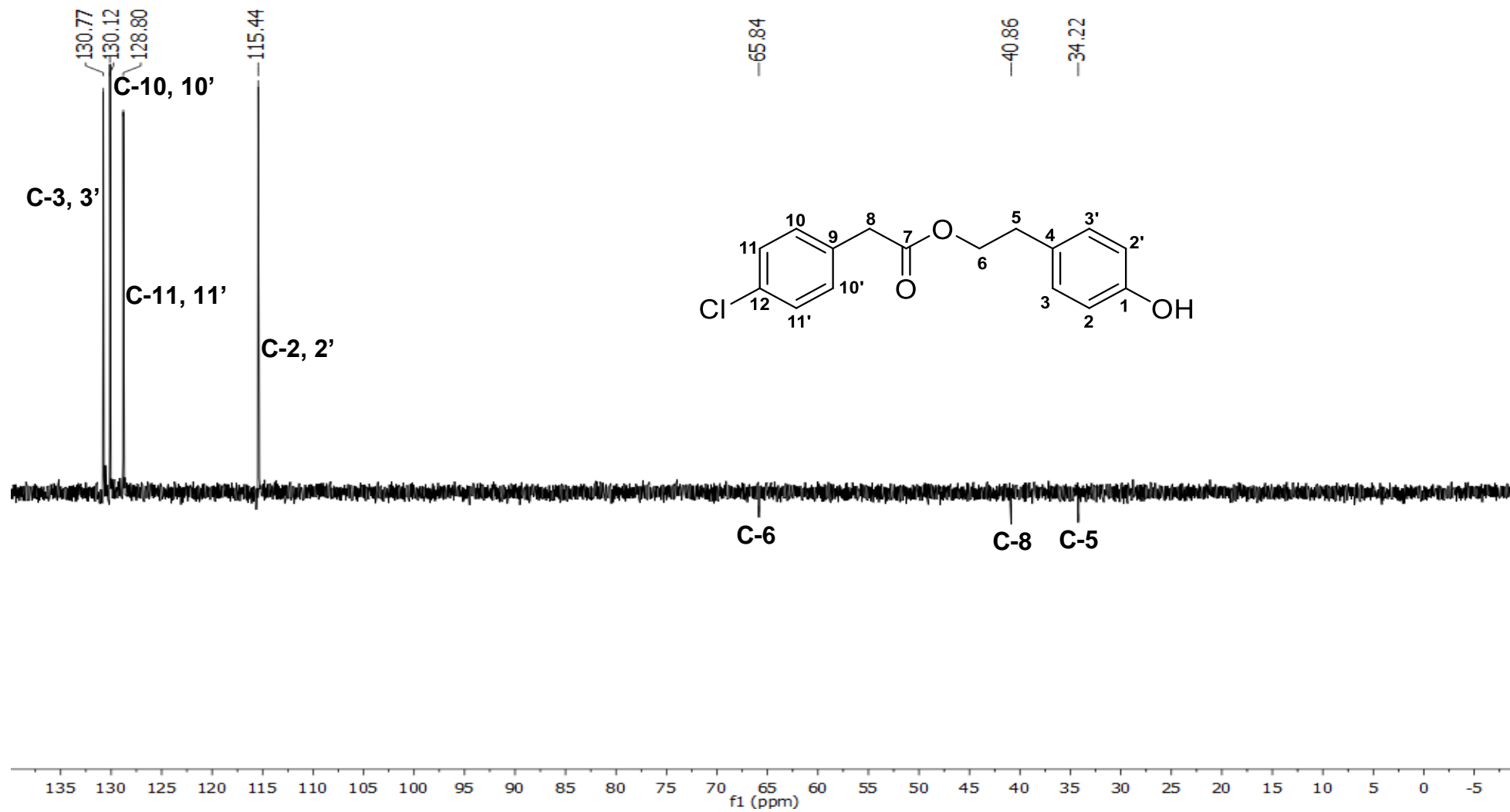


Figura 118: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto (4-clorofenil)acetato de 4-(2-(((4-clorofenil)acetil)oxi)etil)fenil (**5f**)

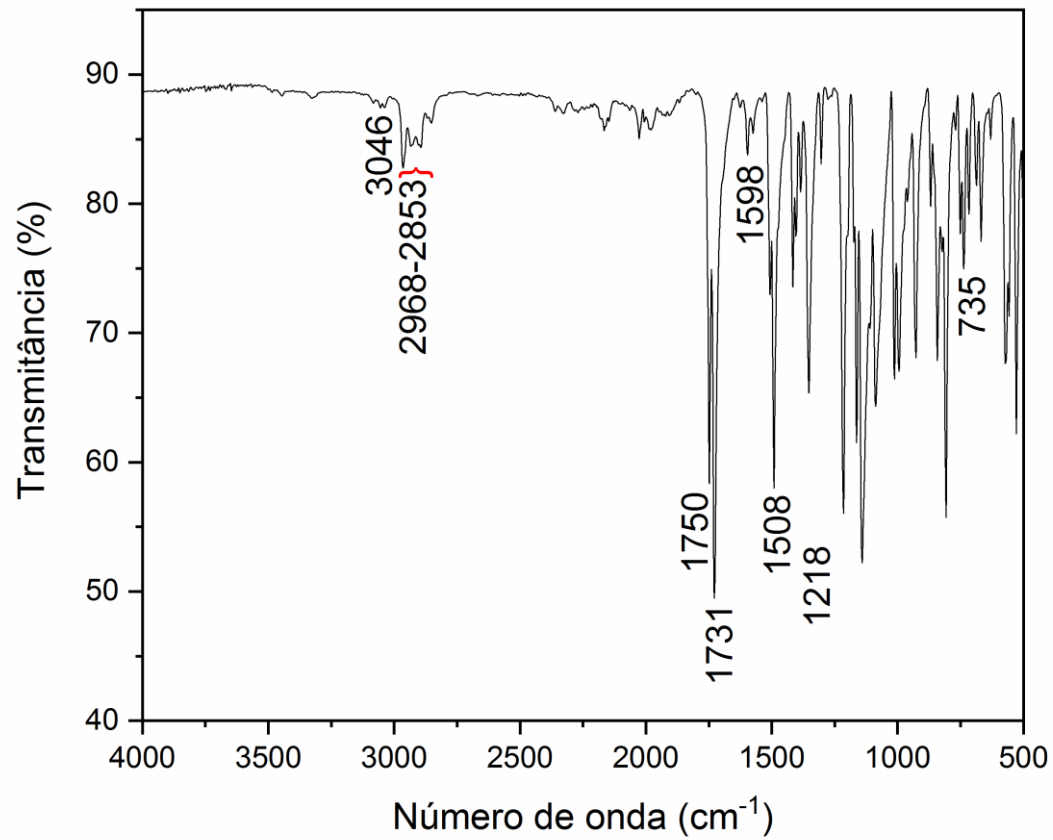


Figura 119: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do (4-clorofenil)acetato de 4-(2-(((4-clorofenil)acetil)oxi)etil)fenil (**5f**)

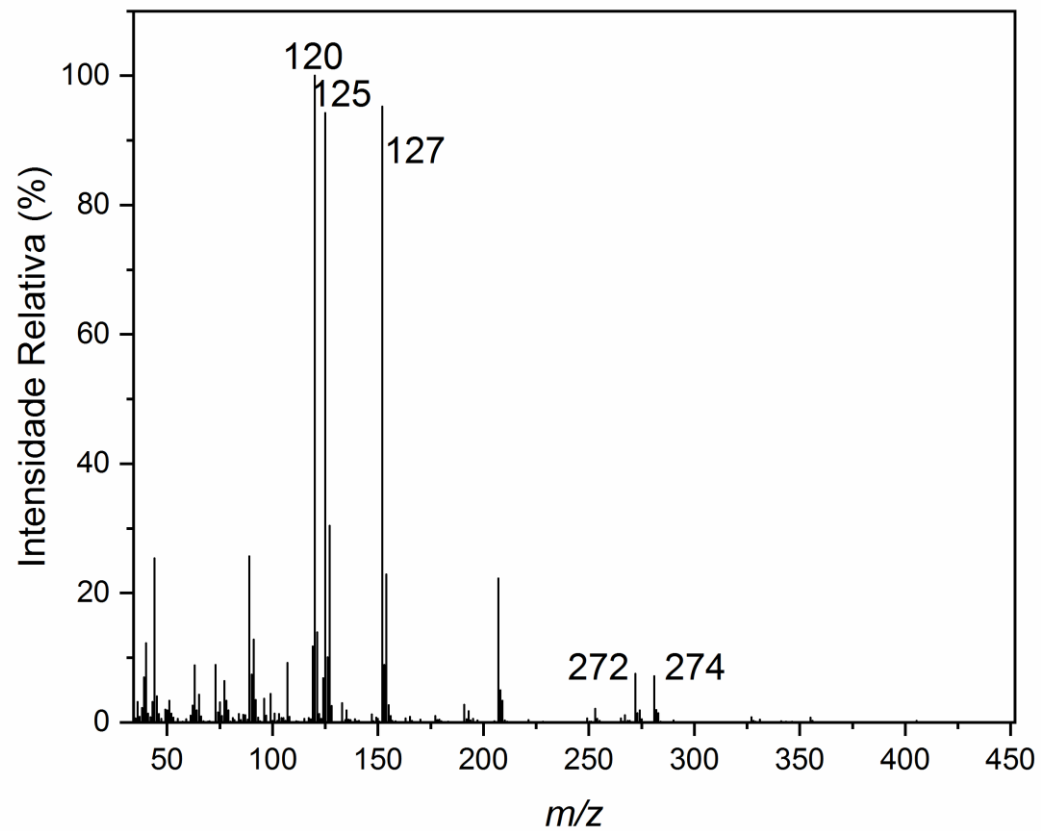


Figura 120: Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto (4-clorofenil)acetato de 4-(2-(((4-clorofenil)acetil)oxi)etil)fenil (**5f**)

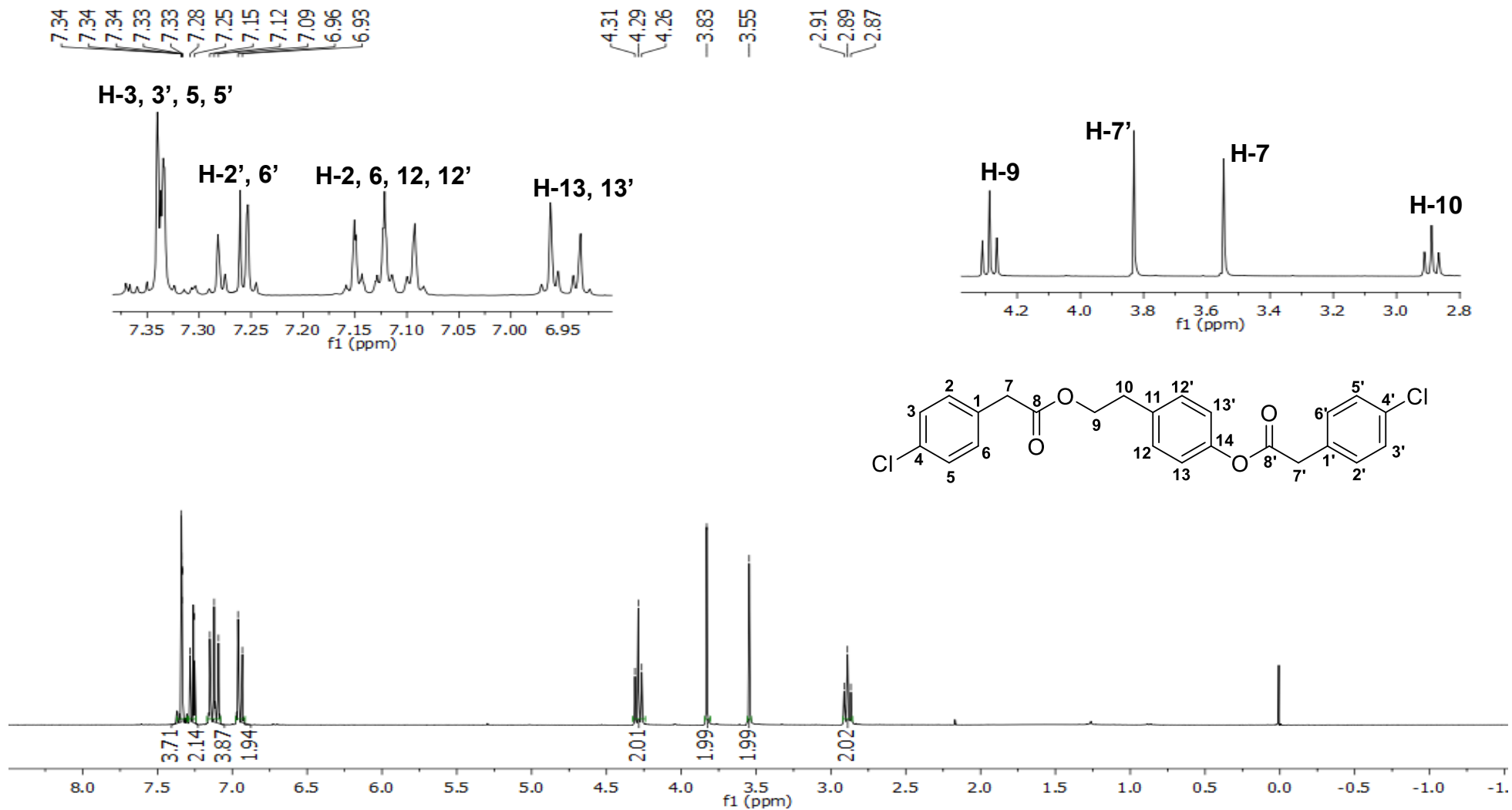


Figura 121: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto (4-clorofenil)acetato de 4-(2-(((4-clorofenil)acetil)oxi)etil)fenil (**5f**)

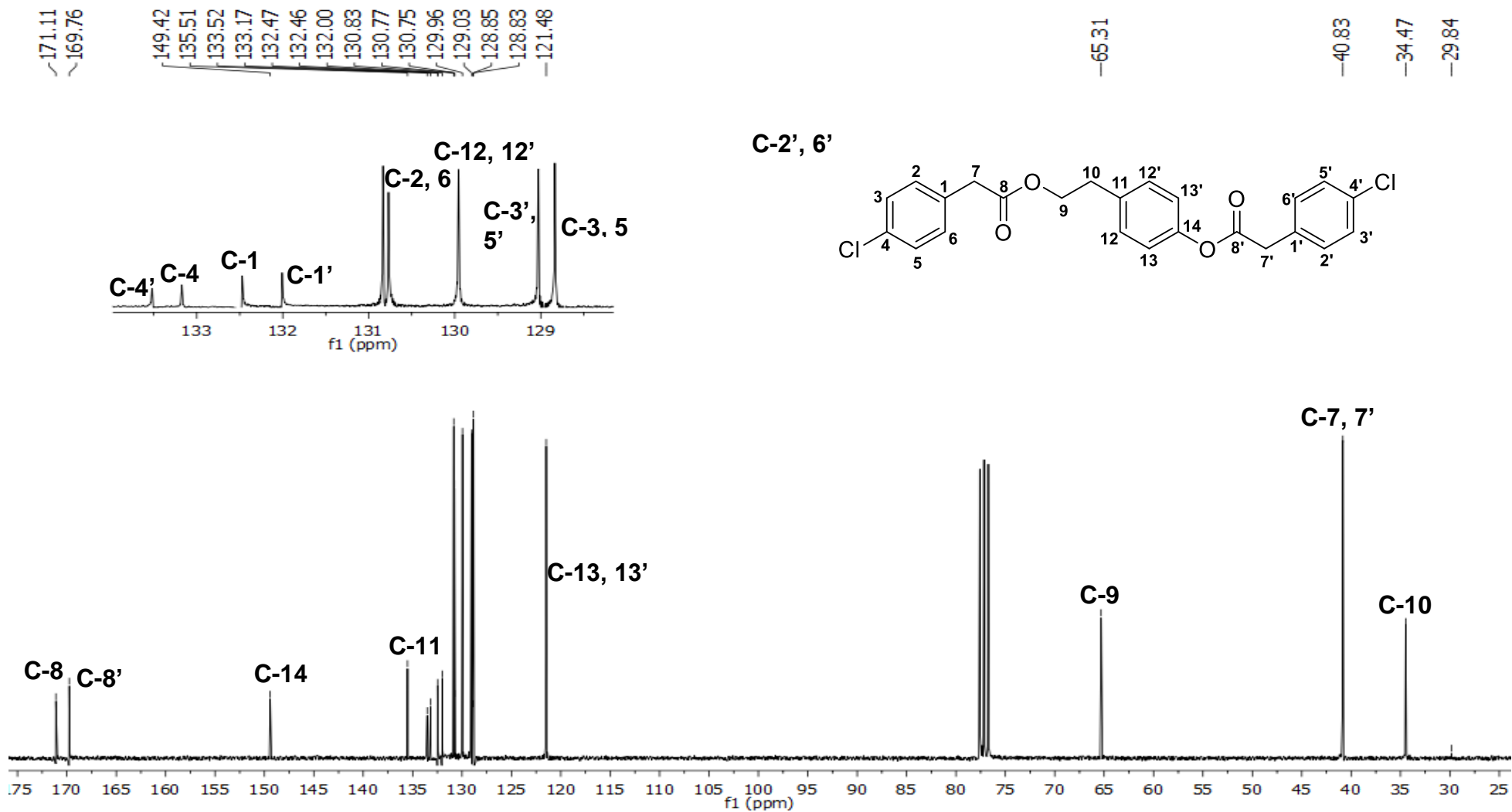


Figura 122: Espectro de RMN DEPT 135 do composto (4-clorofenil)acetato de 4-(2-(((4-clorofenil)acetil)oxi)etil)fenil (**5f**)

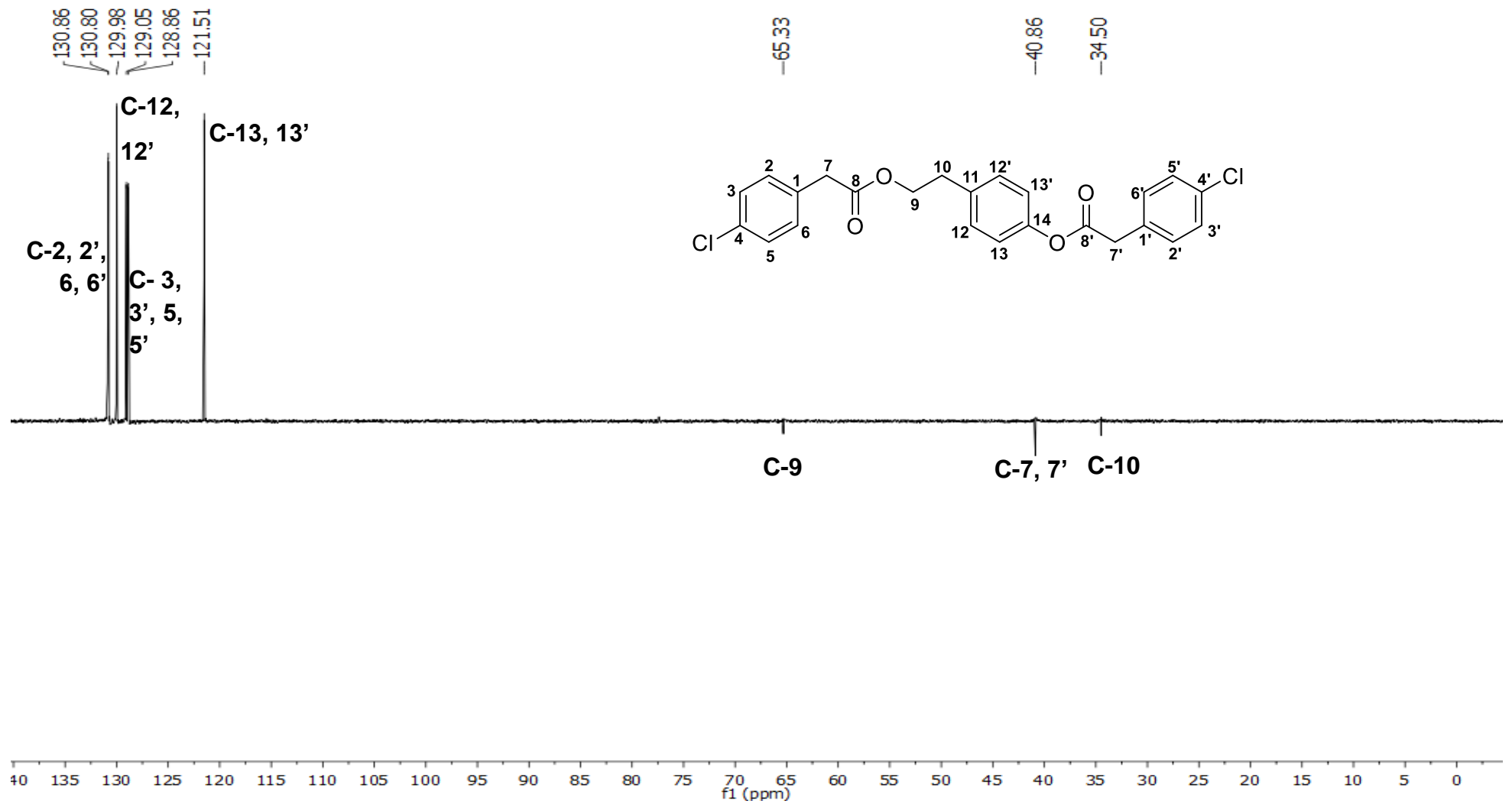


Figura 123: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto 2-(4-hidroxifenil)etil piridina-3-carboxilato (**4f**)

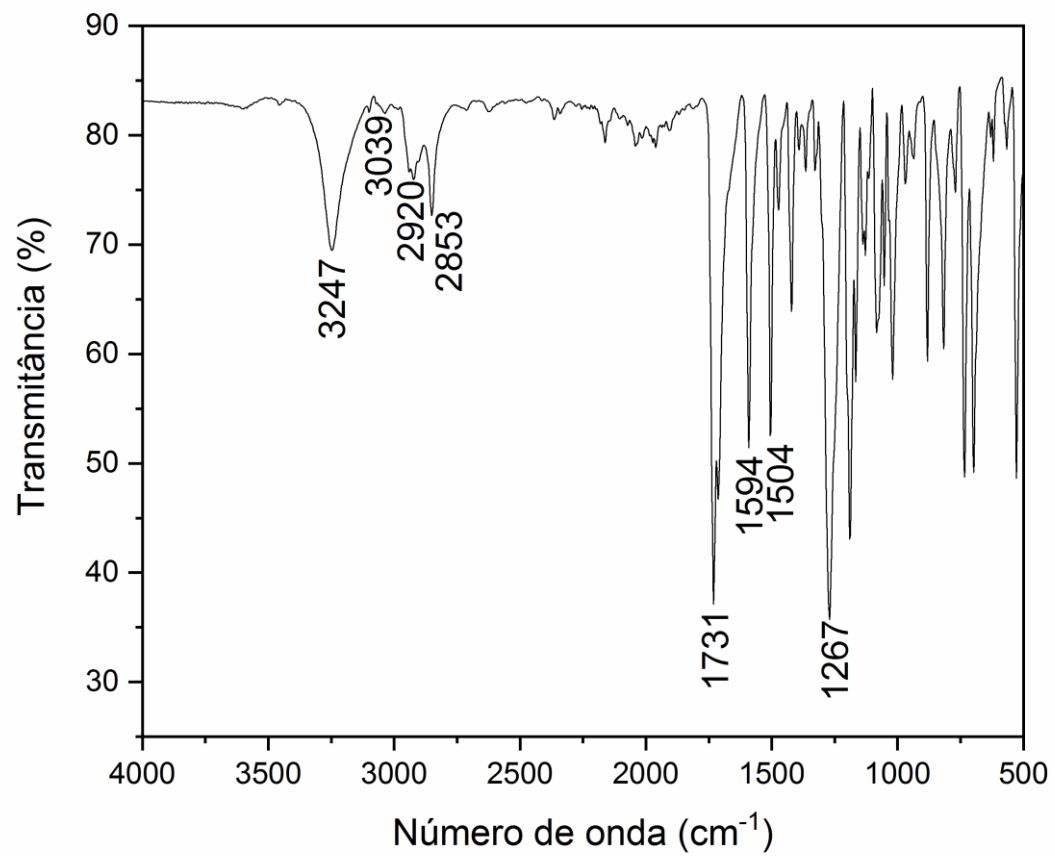


Figura 124: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do 2-(4-hidroxifenil)etil piridina-3-carboxilato (**4f**)

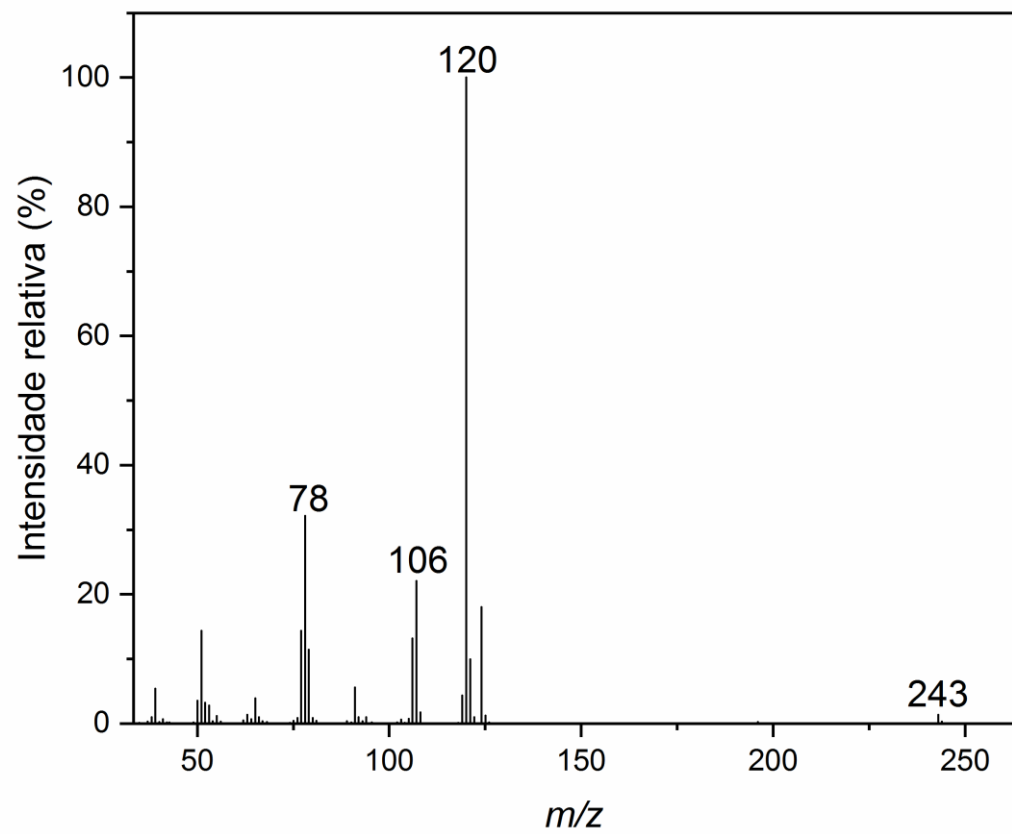


Figura 125: Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-hidroxifenil)etil piridina-3-carboxilato (**4f**)

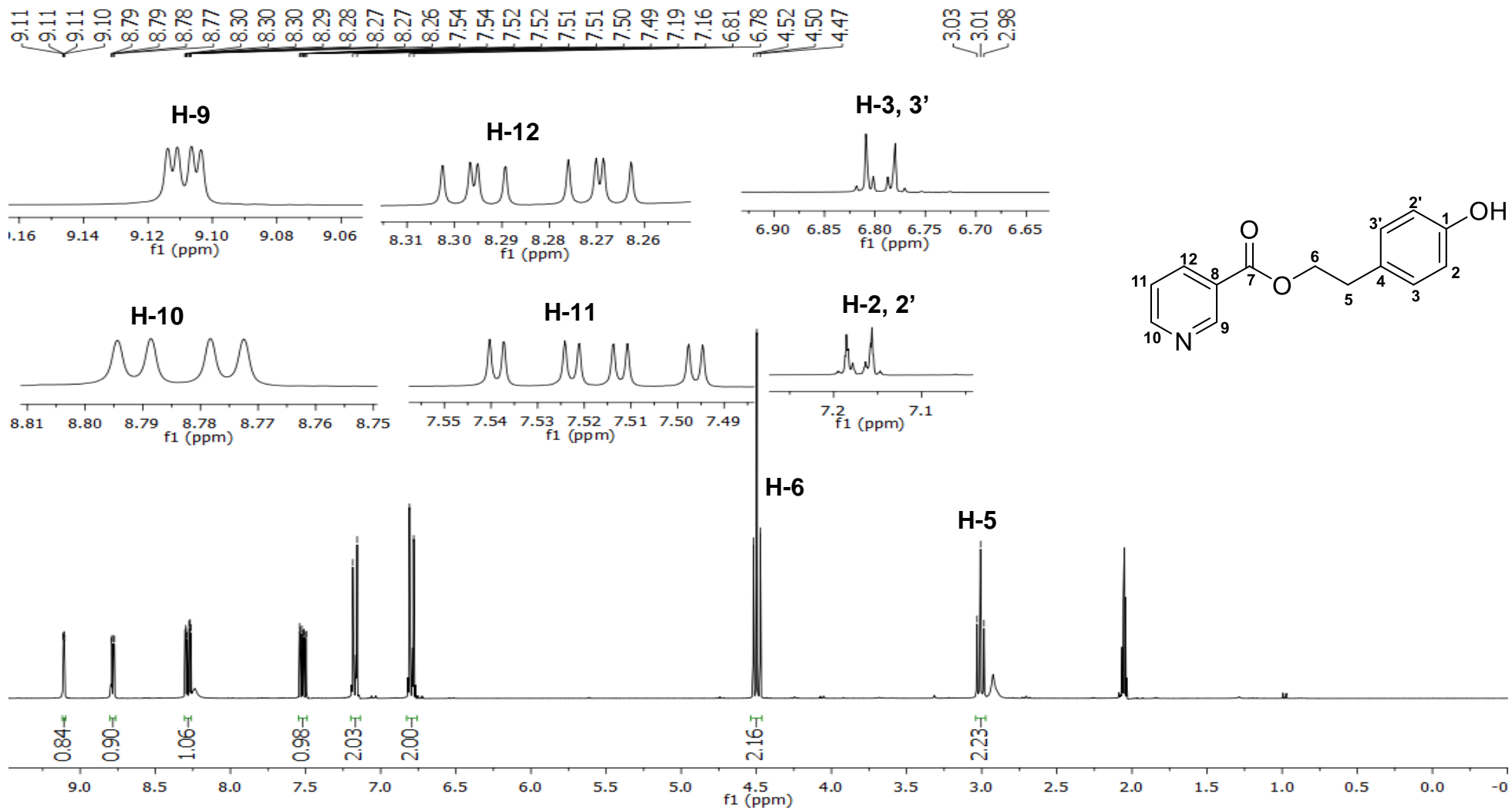


Figura 126: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-hidroxifenil)etil piridina-3-carboxilato (**4f**)

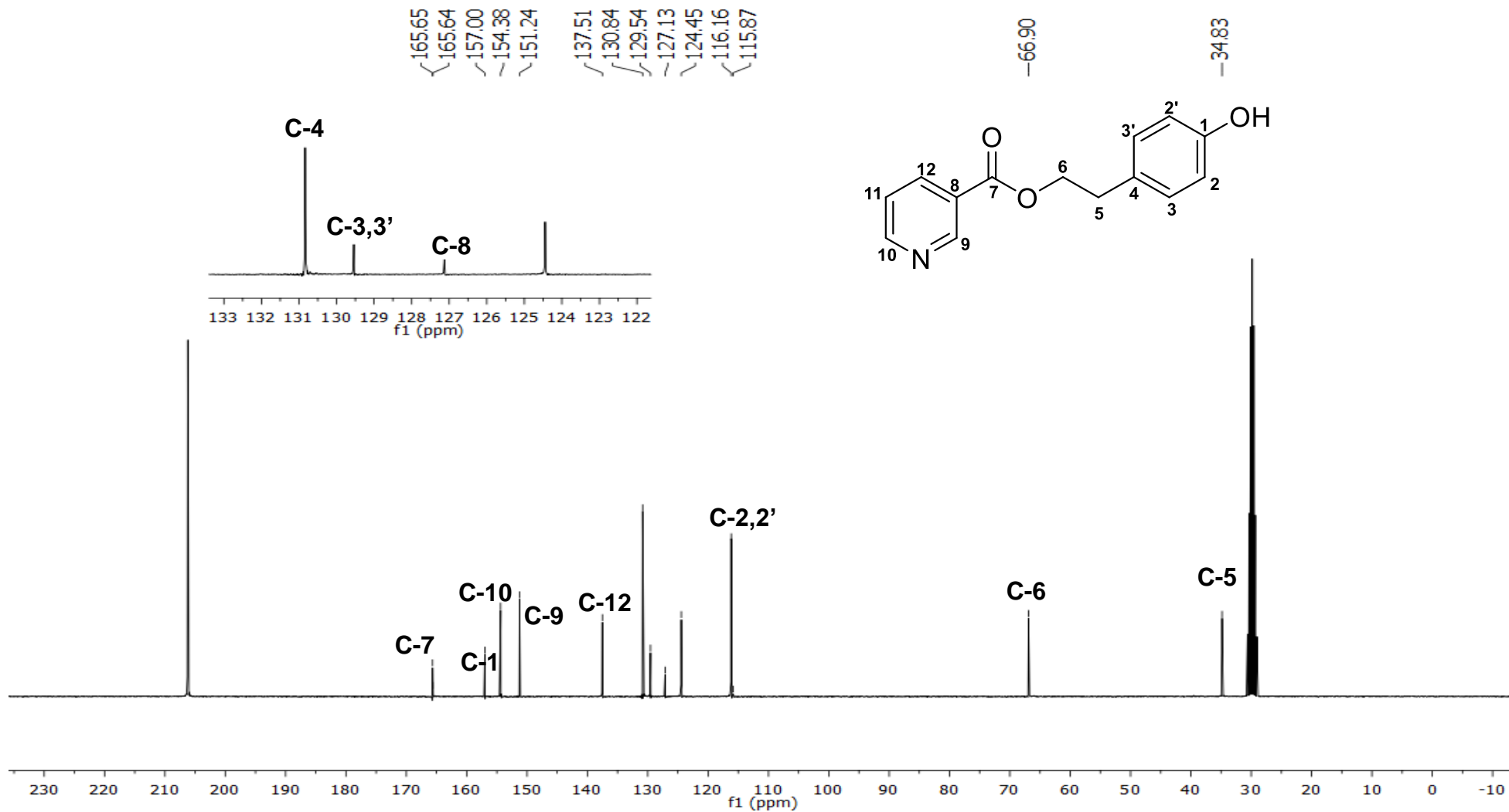


Figura 127: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 2-(4-hidroxifenil)etil piridina-3-carboxilato (**4f**)

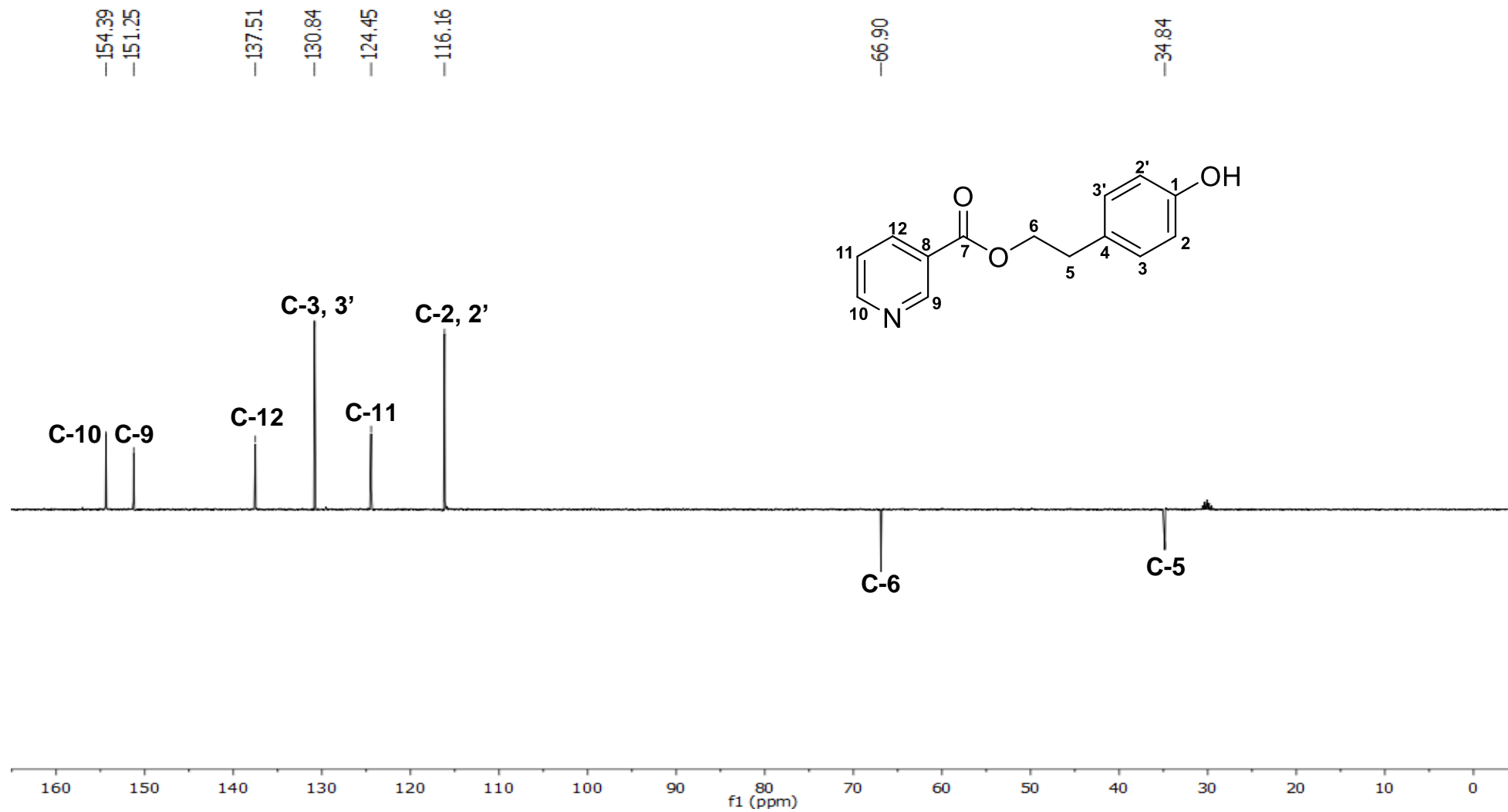


Figura 128: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto piridina-3-carboxilato de 4-(2-((piridin-3-ilcarbonil)oxi)etil)fenil (**5g**)

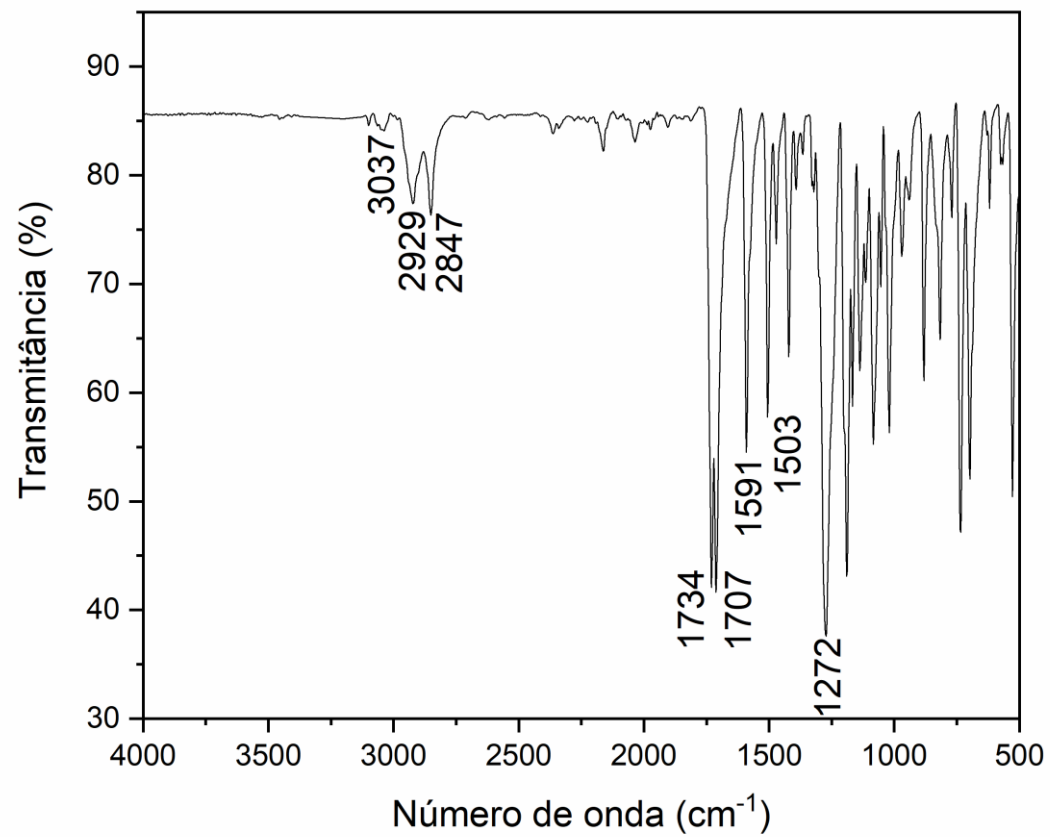


Figura 129: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do piridina-3-carboxilato de 4-(2-((piridin-3-ilcarbonil)oxi)etil)fenil (**5g**)

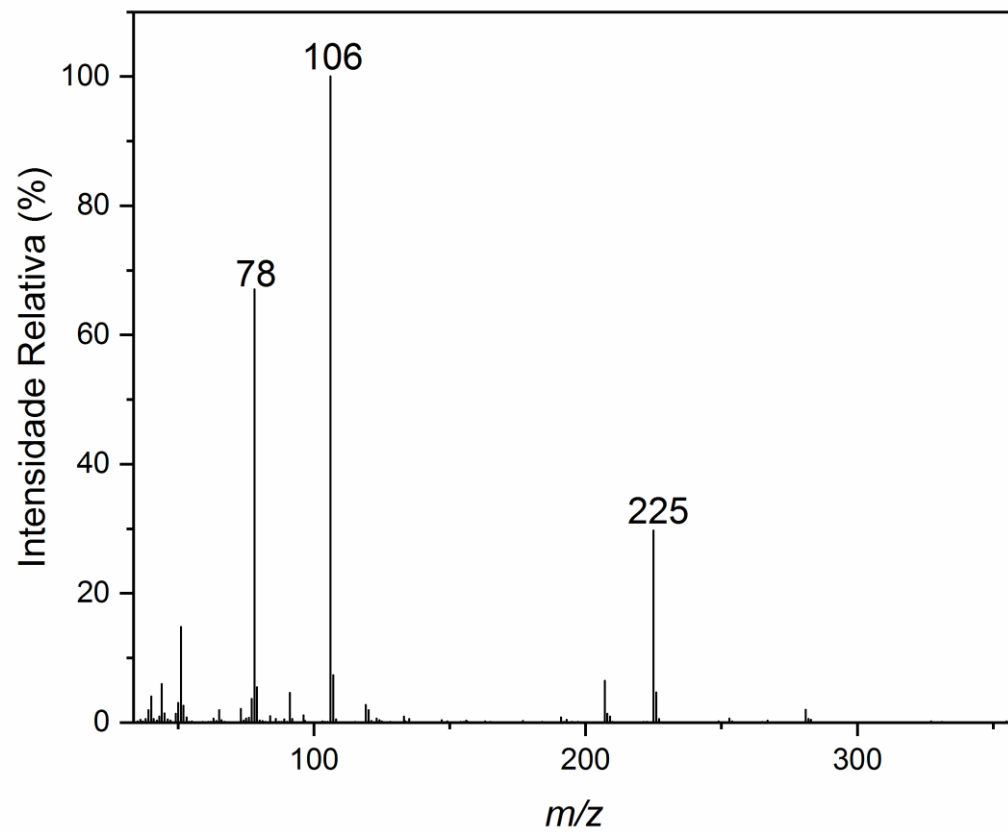


Figura 130: Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto piridina-3-carboxilato de 4-(2-((piridin-3-ilcarbonil)oxi)etil)fenil carboxilato (**5g**)

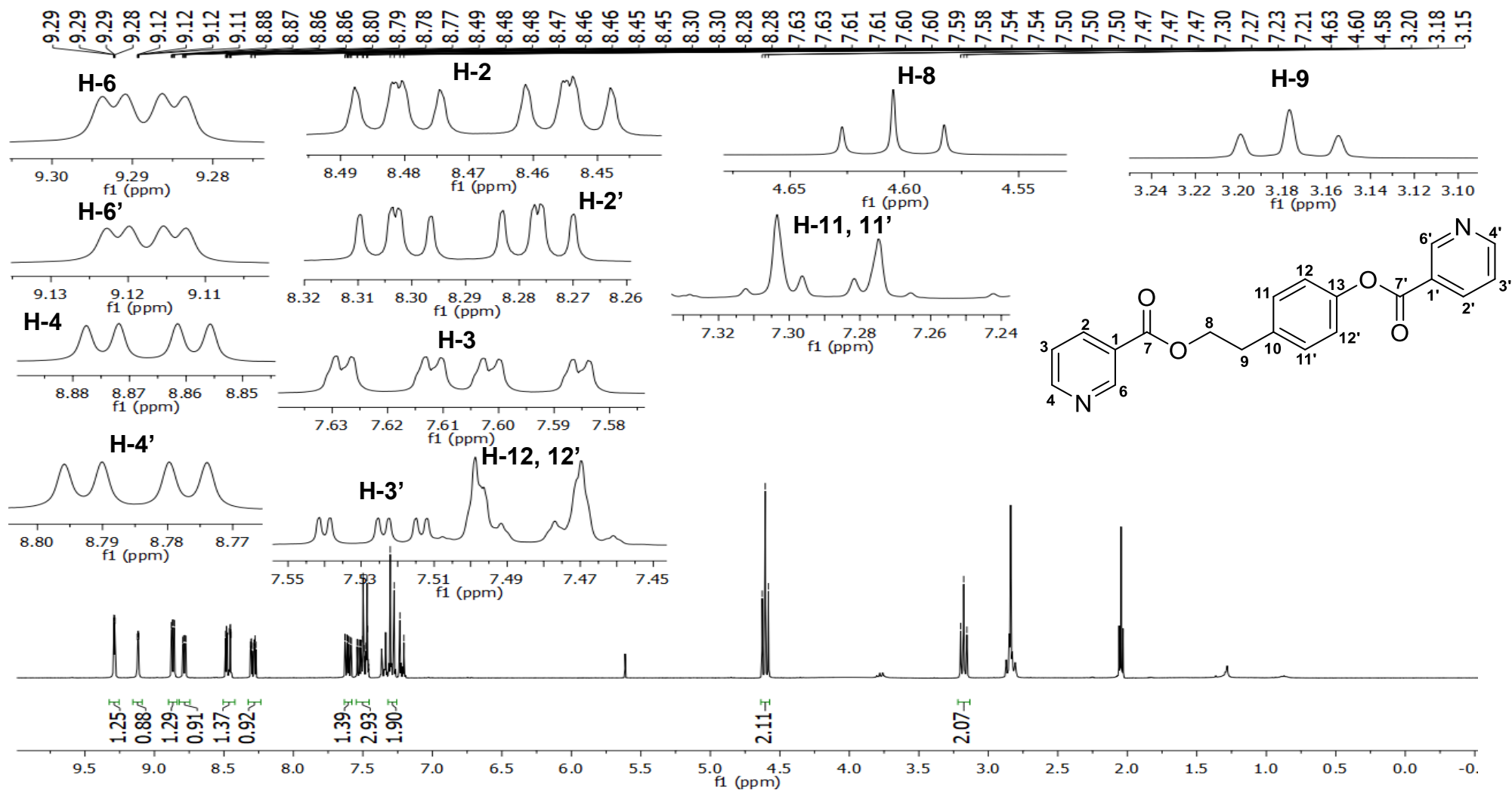


Figura 131: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto piridina-3-carboxilato de 4-(2-((piridin-3-ilcarbonil)oxi)etil)fenil (**5g**)

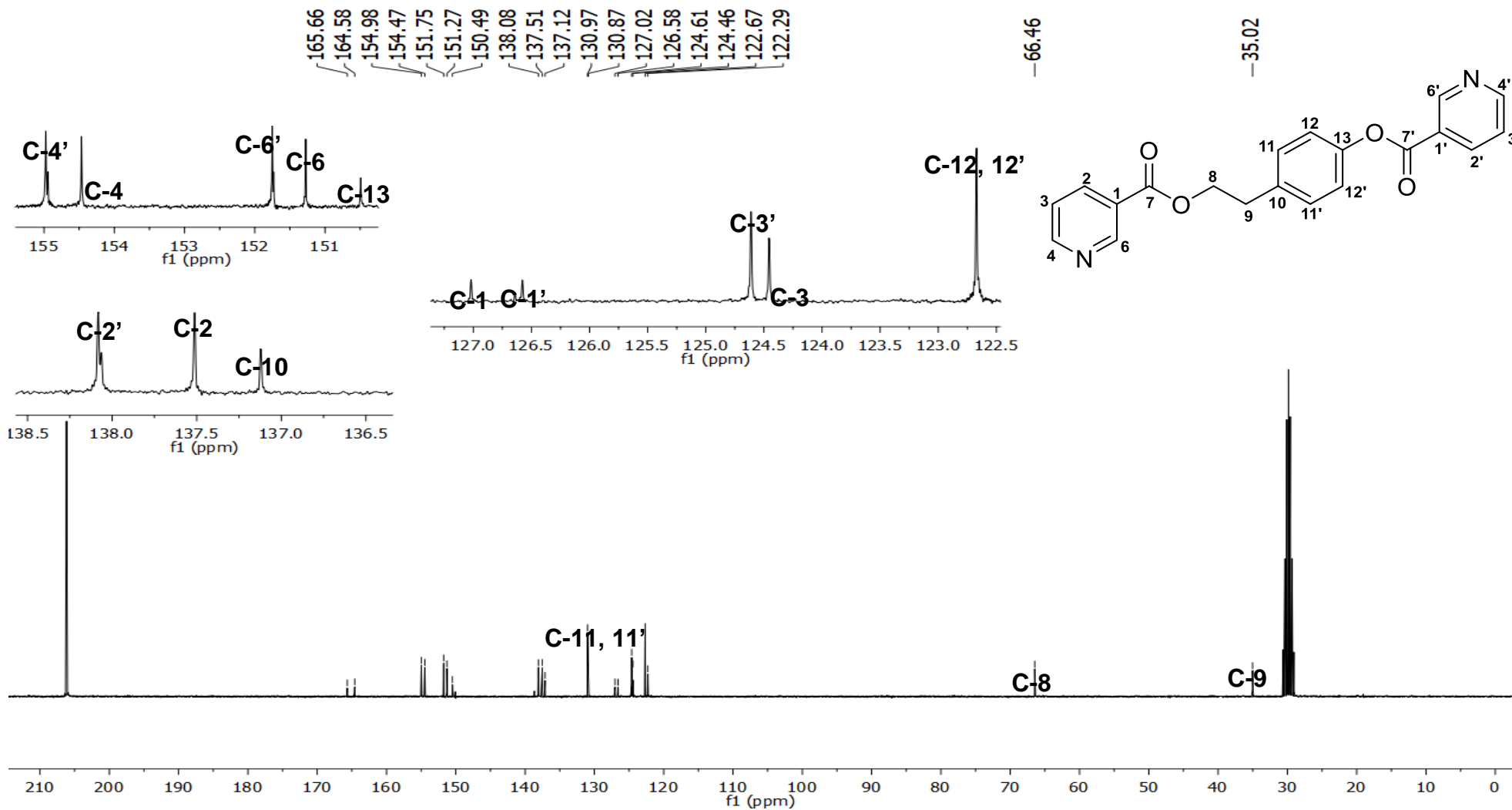
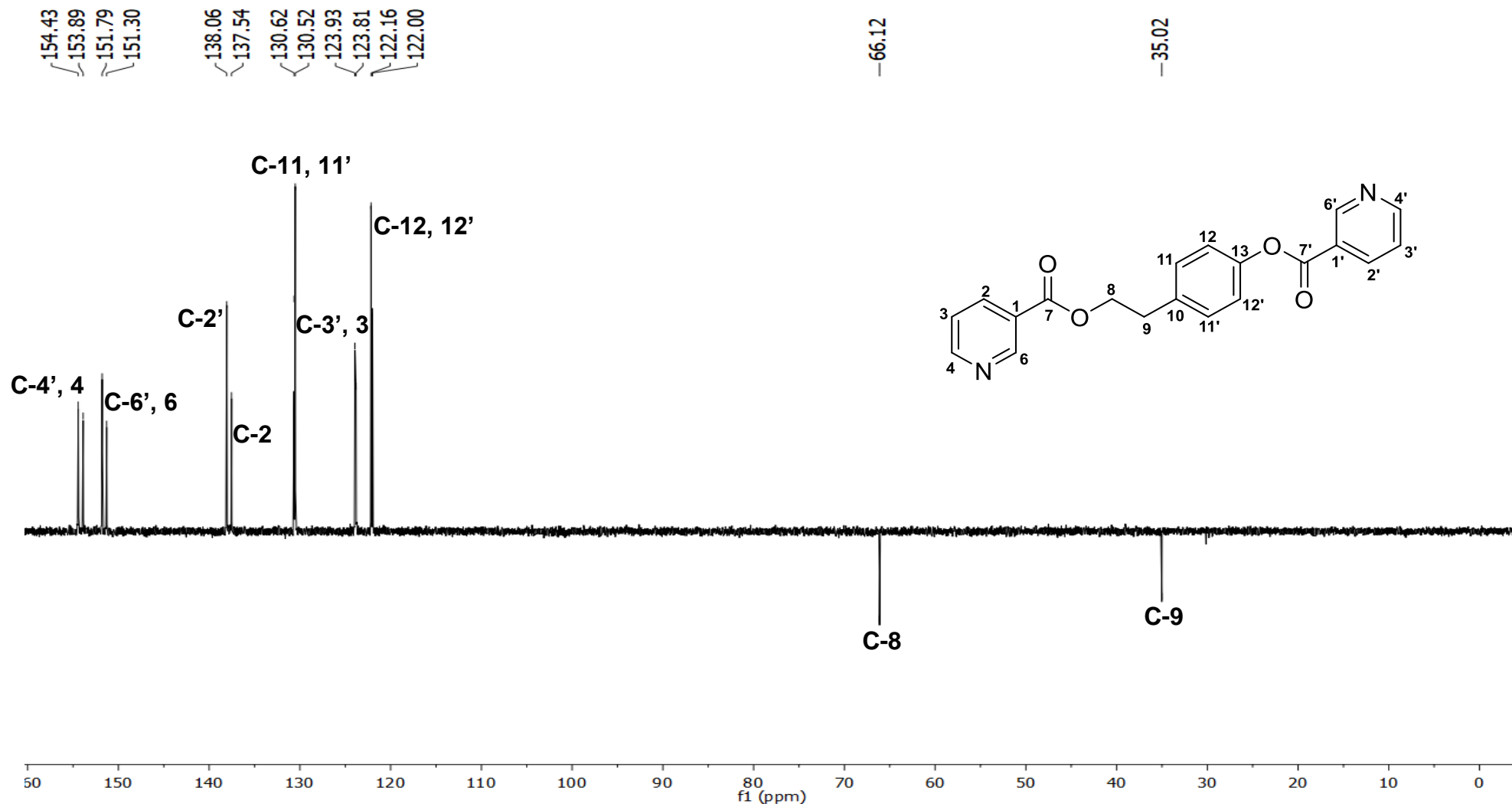


Figura 132: Espectro de RMN DEPT 135 do composto piridina-3-carboxilato de 4-(2-((piridin-3-ilcarbonil)oxi)etil)fenil (**5g**)



4. Espectros de IV, CG-EM e RMN das amidas

Figura 133: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto *N*-(4-fluorofenil)(4-hidroxifenil)acetamida (**6a**)

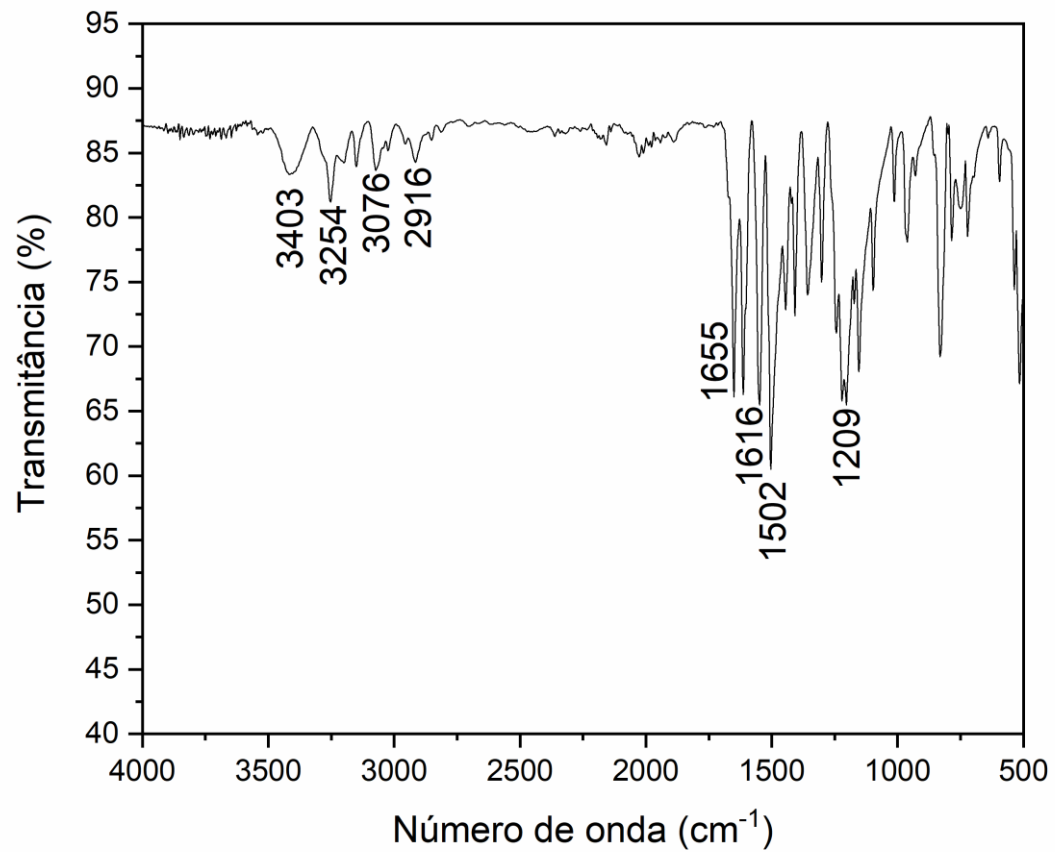


Figura 134: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do *N*-(4-fluorofenil)(4-hidroxifenil)acetamida (**6a**)

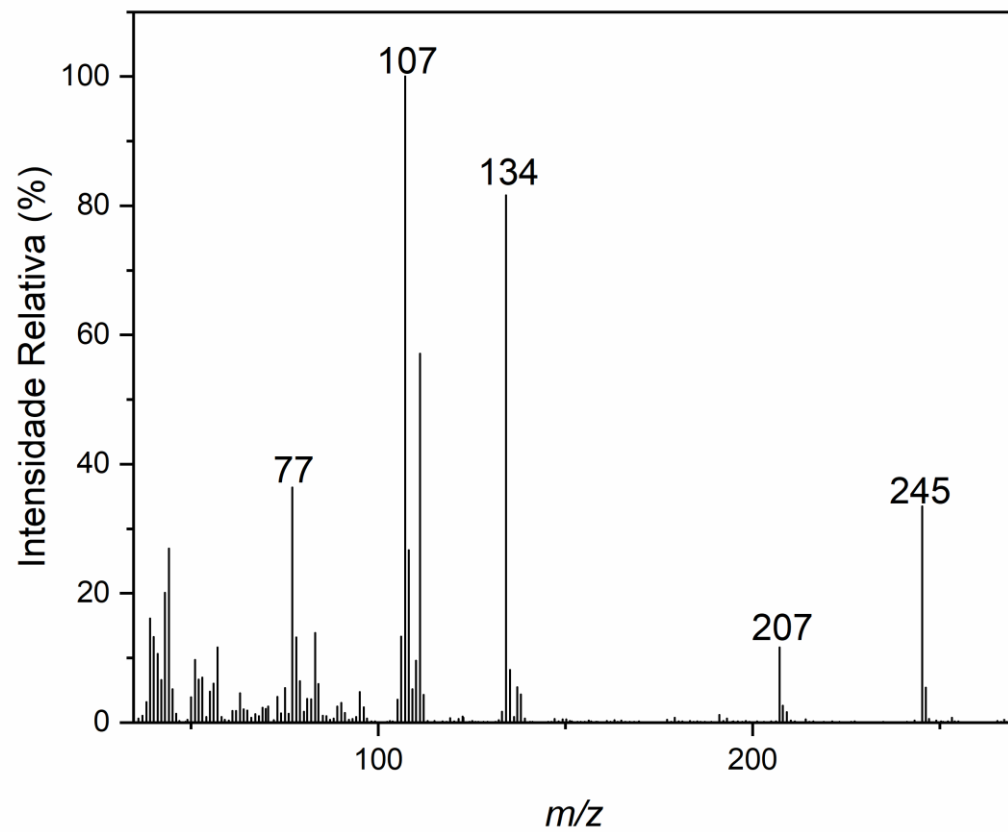


Figura 135: Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto *N*-(4-fluorofenil)(4-hidroxifenil)acetamida (**6a**)

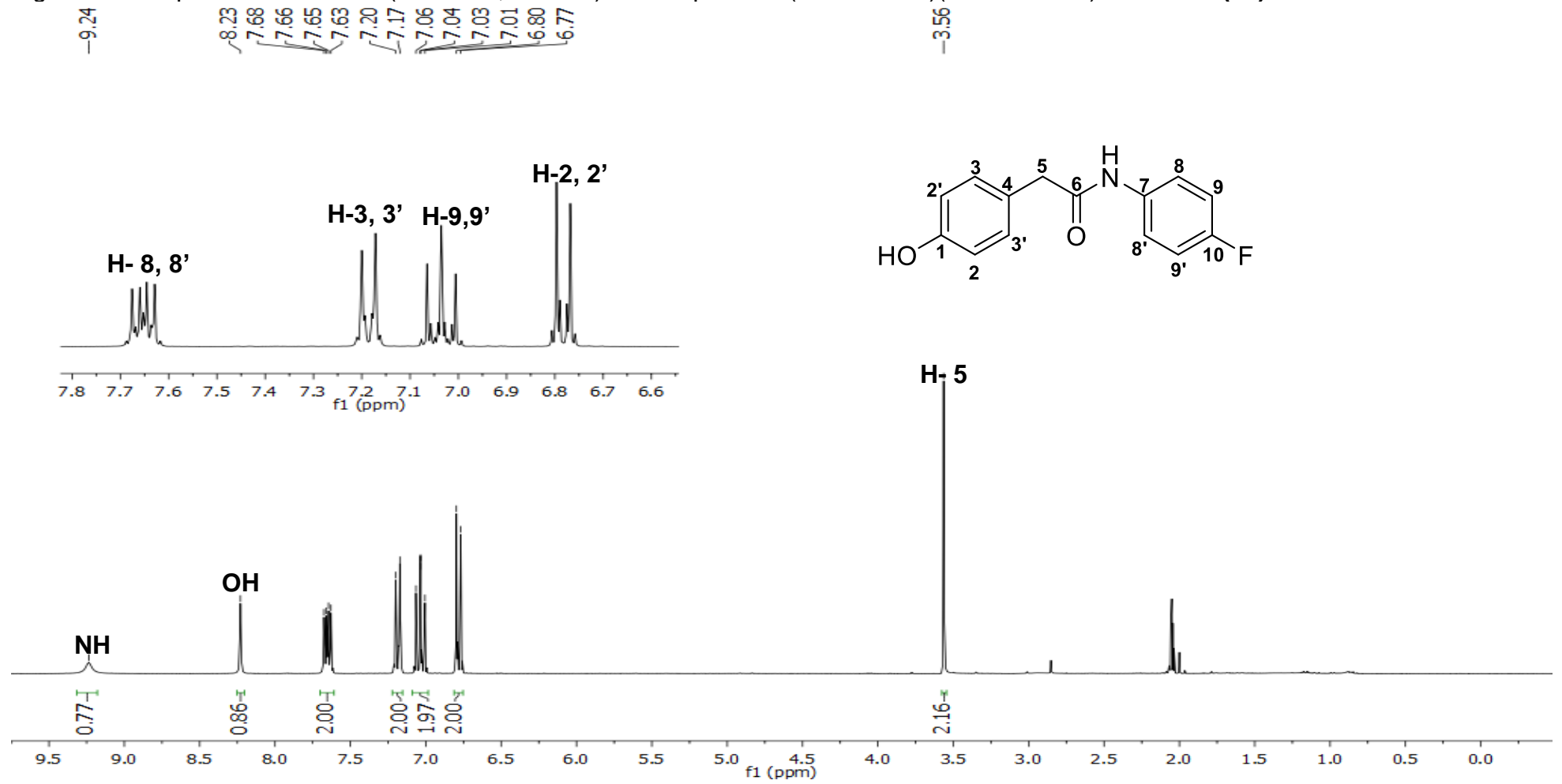


Figura 136: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto *N*-(4-fluorofenil)(4-hidroxifenil)acetamida (**6a**)

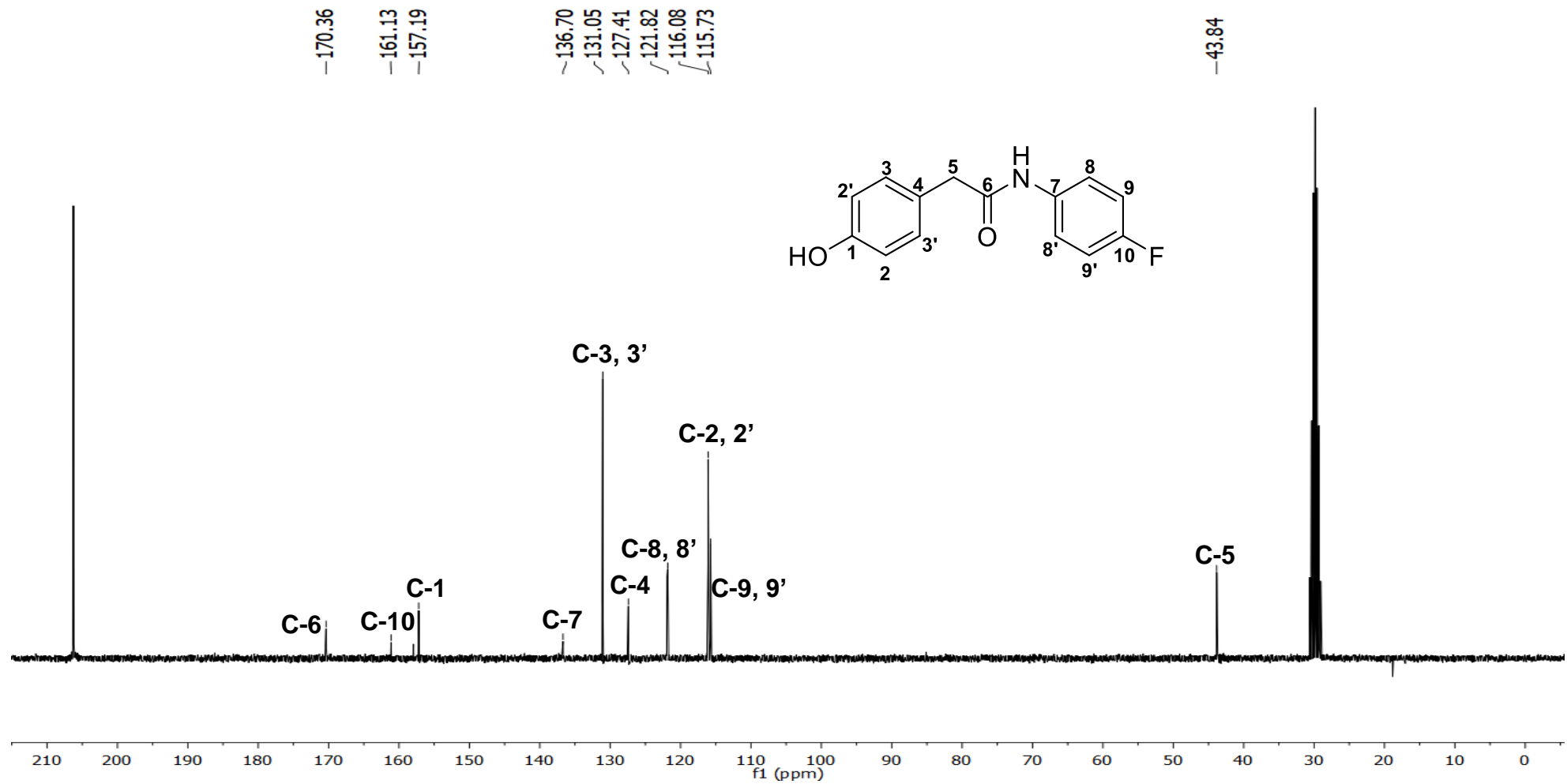


Figura 137: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto *N*-fenil(4-hidroxifenil)acetamida (**6b**)

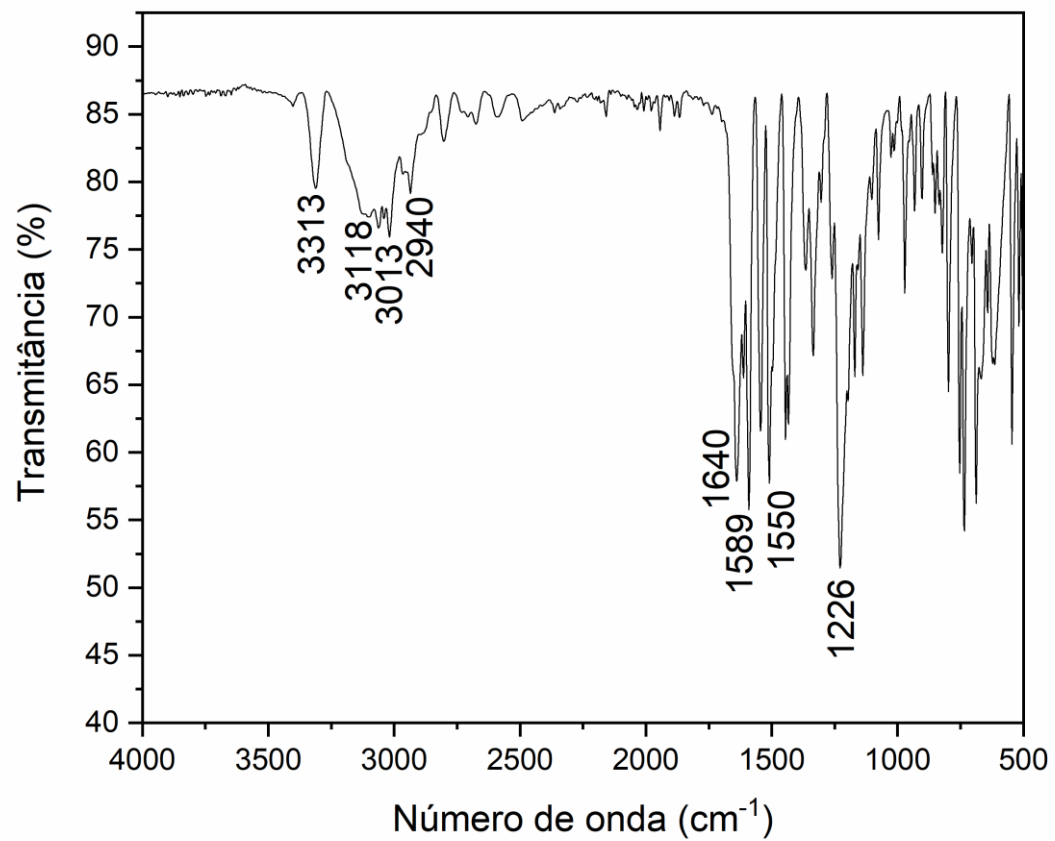


Figura 138: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do *N*-fenil(4-hidroxifenil)acetamida (**6b**)

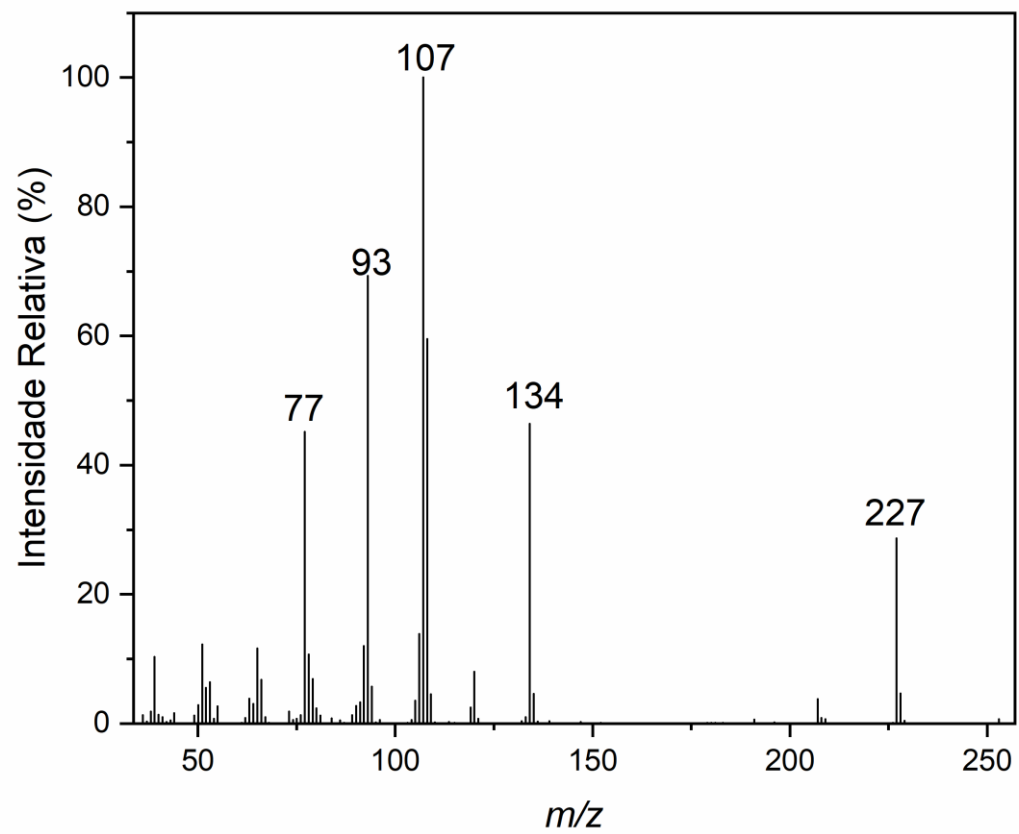


Figura 139: Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto *N*-fenil(4-hidroxifenil)acetamida (**6b**)

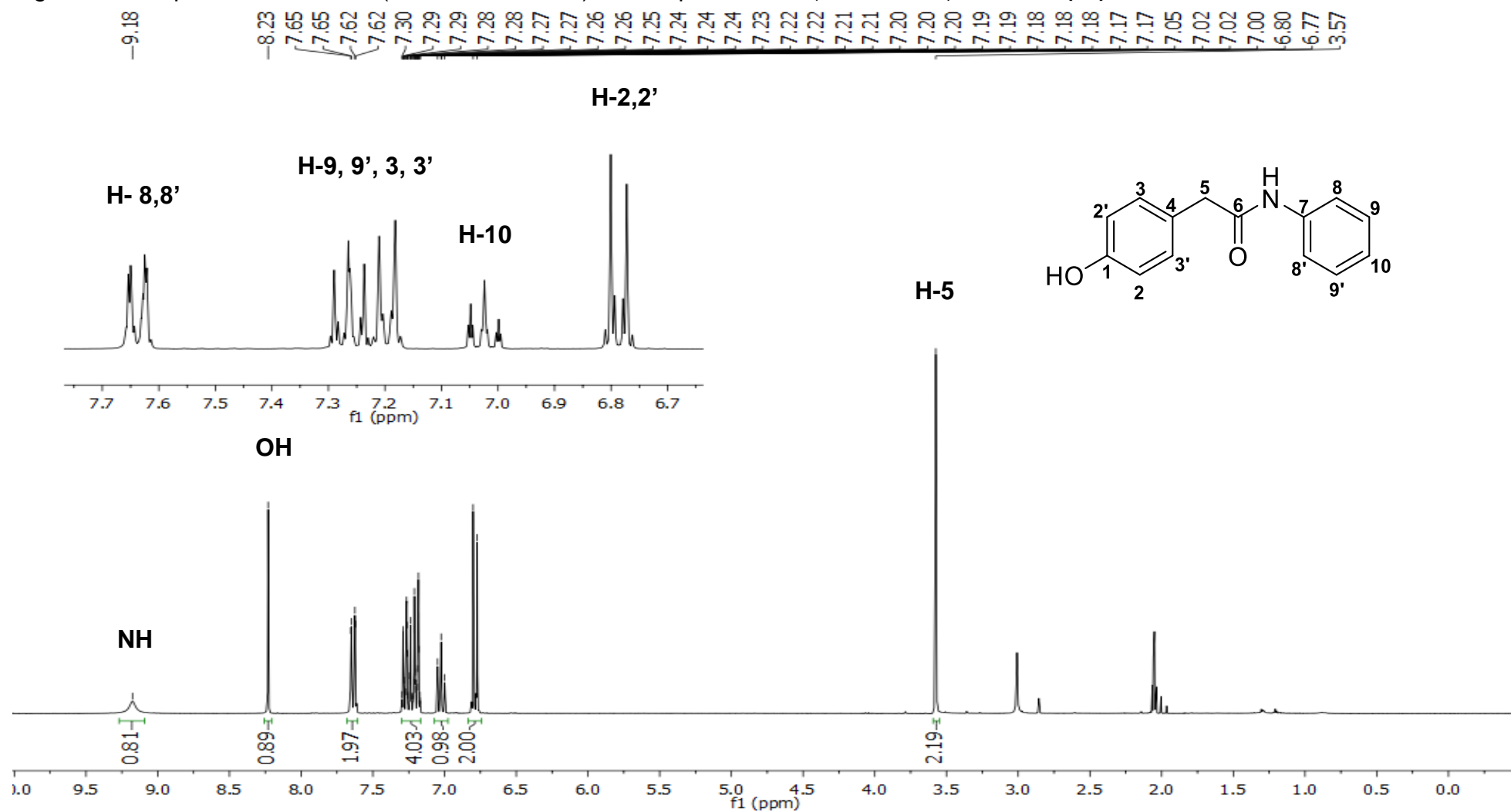


Figura 140: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto *N*-fenil(4-hidroxifenil)acetamida (**6b**)

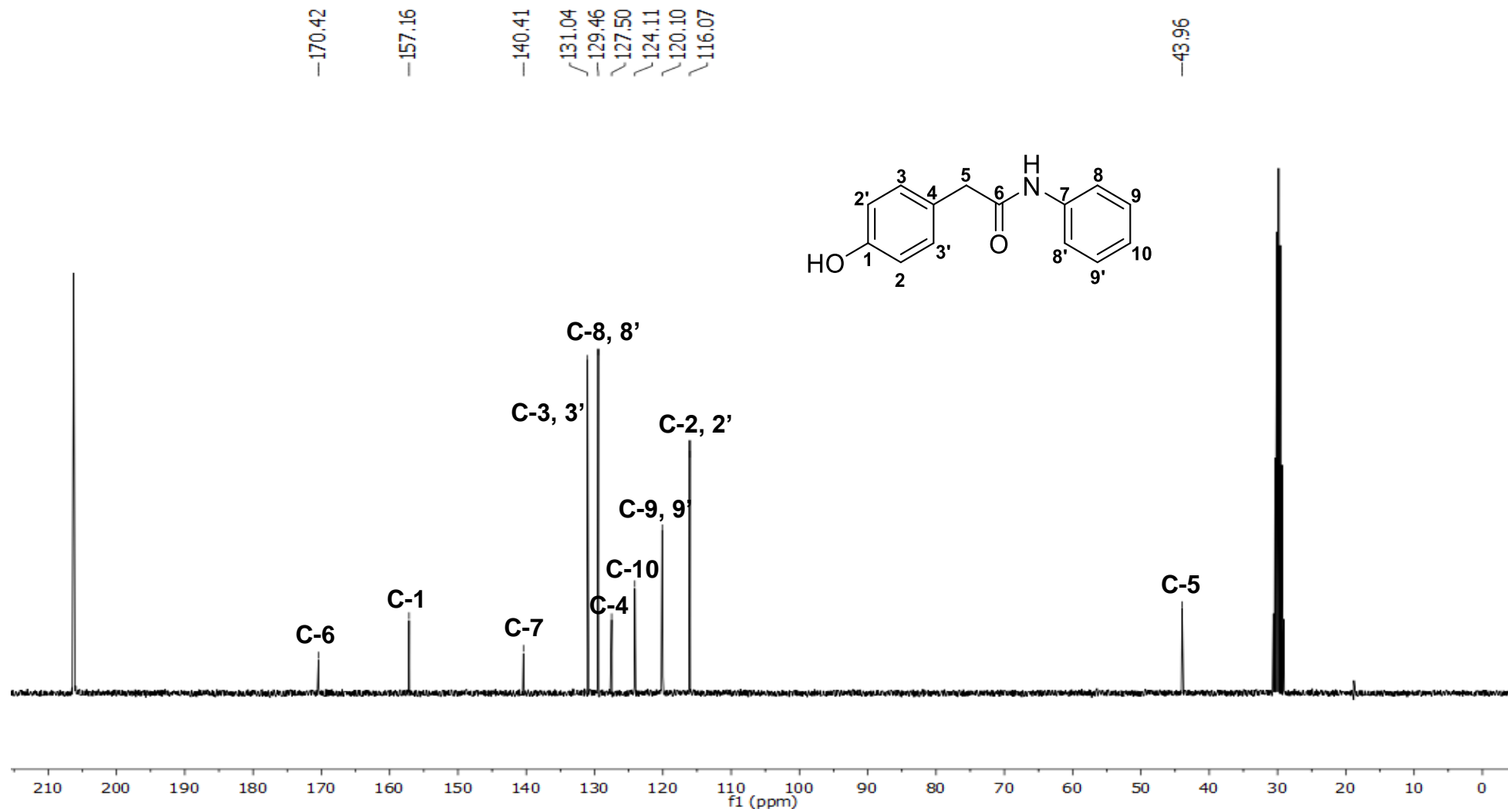


Figura 141: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto (4-hidroxifenil)-*N*-(4-metilfenil)acetamida (**6c**)

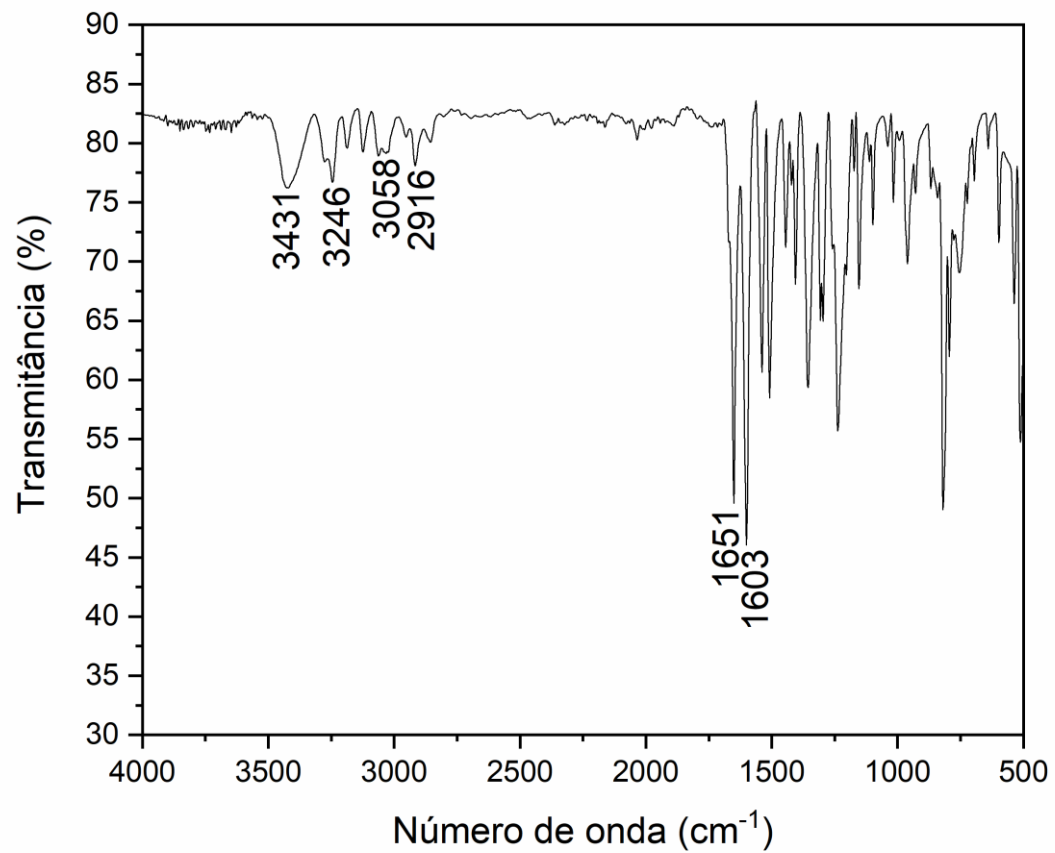


Figura 142: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do (4-hidroxifenil)-*N*-(4-metilfenil)acetamida (**6c**)

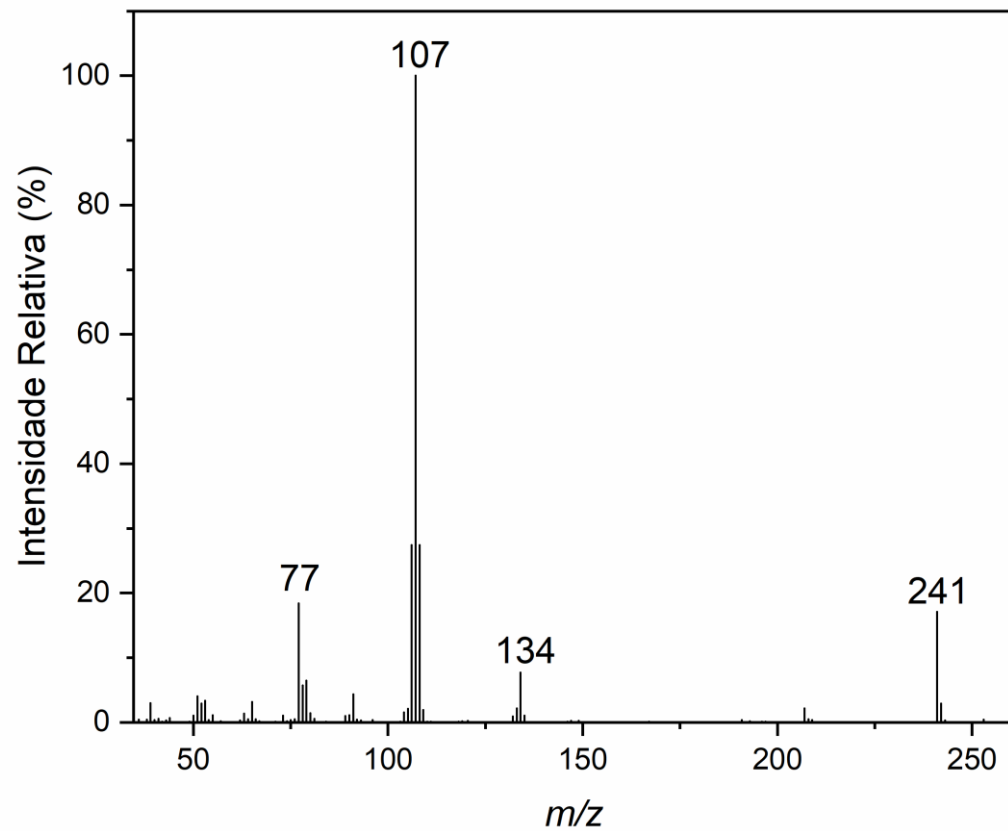


Figura 143: Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto (4-hidroxifenil)-*N*-(4-metilfenil)acetamida (**6c**)

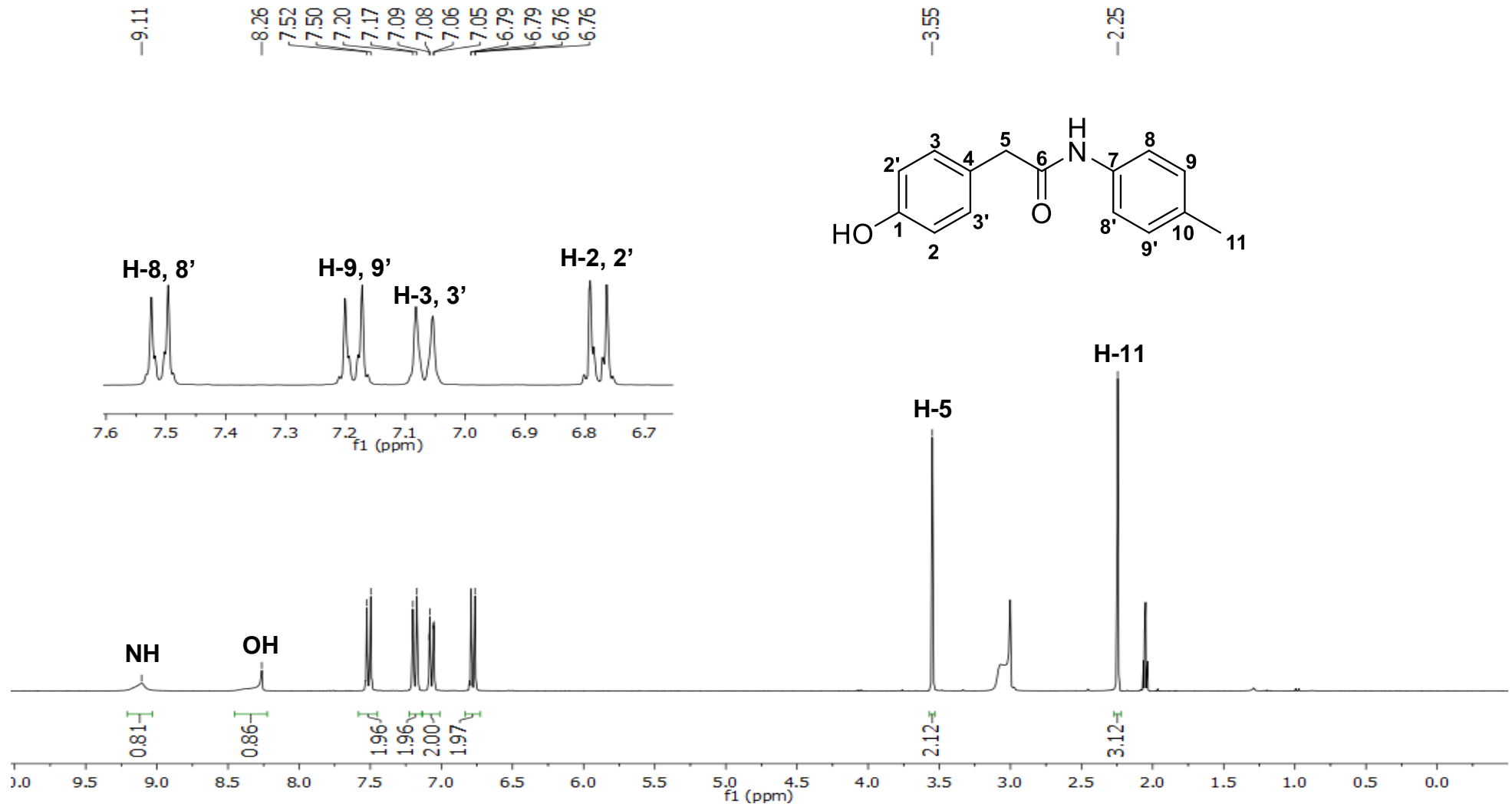


Figura 144: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto (4-hidroxifenil)-*N*-(4-metilfenil)acetamida (**6c**)

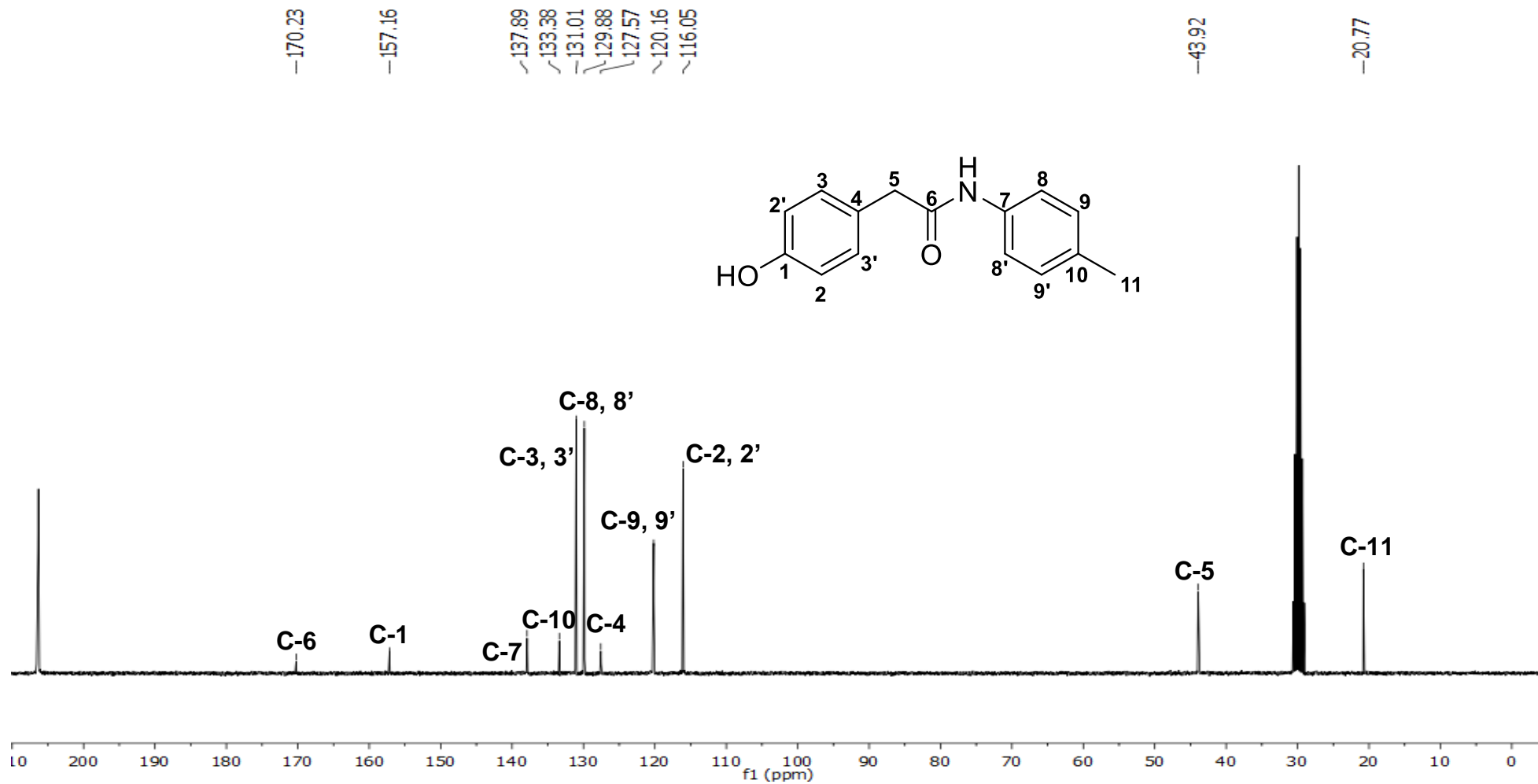


Figura 145: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto *N*-(4-bromofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (**6d**)

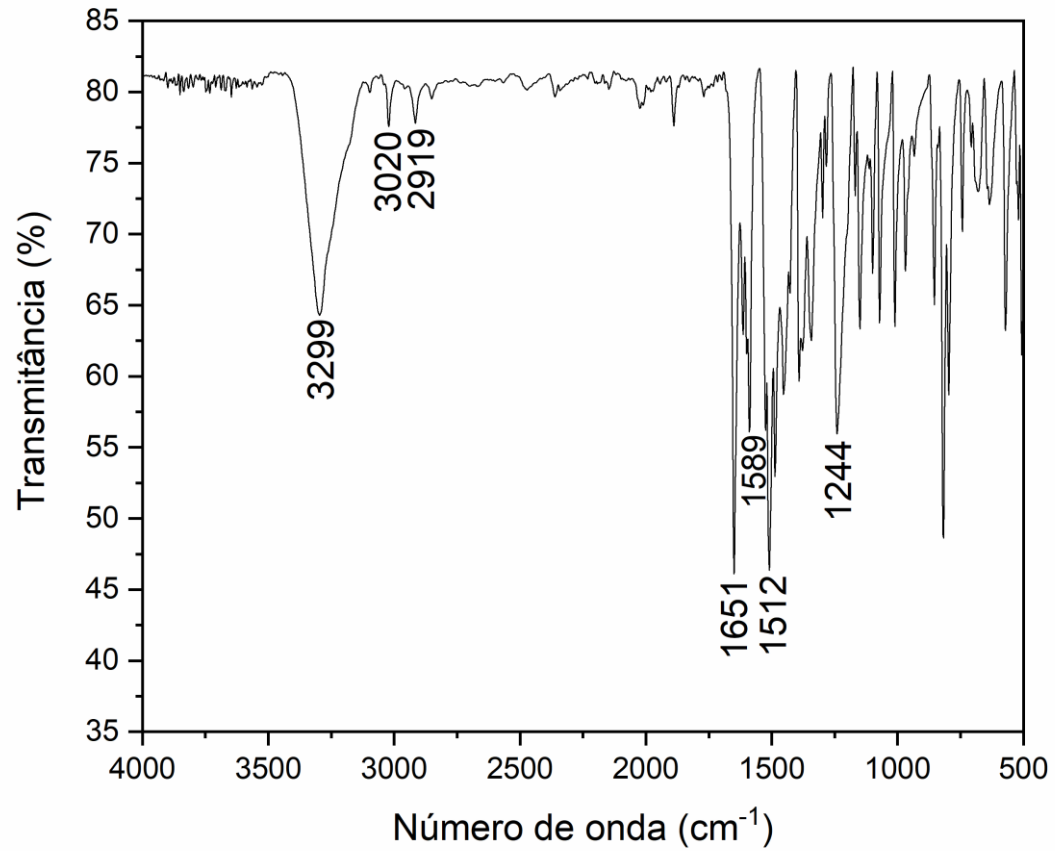


Figura 146: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do *N*-(4-bromofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (**6d**)

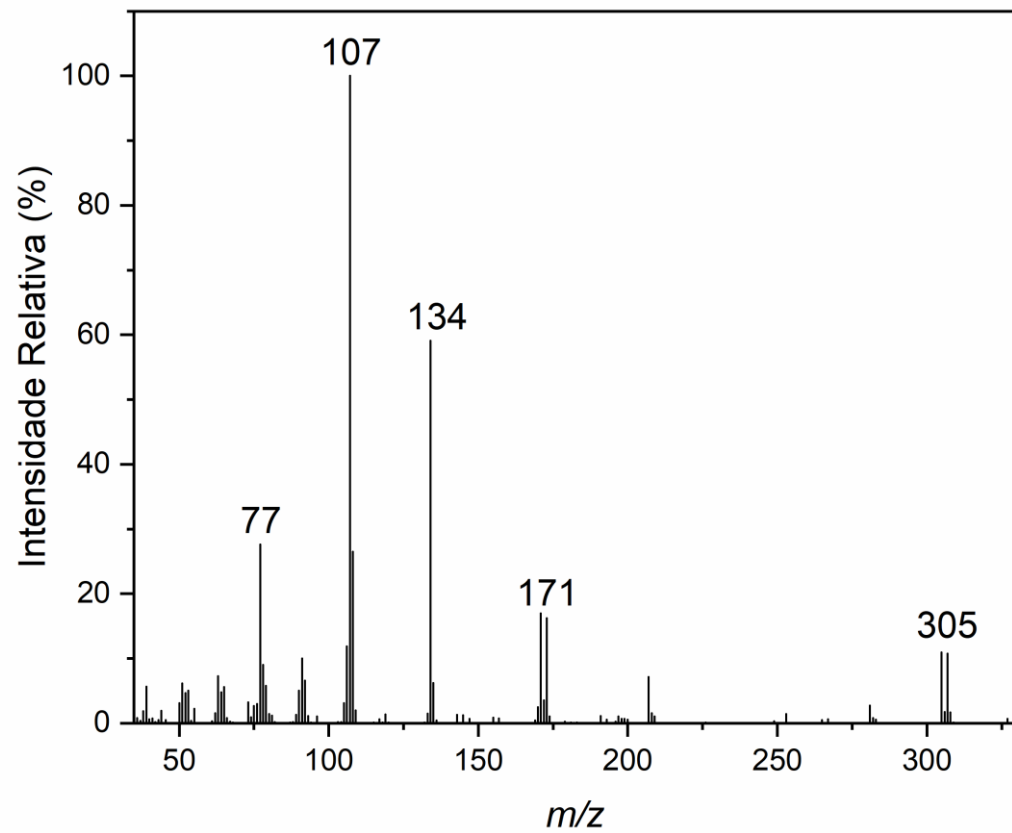


Figura 147: Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto *N*-(4-bromofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (**6d**)

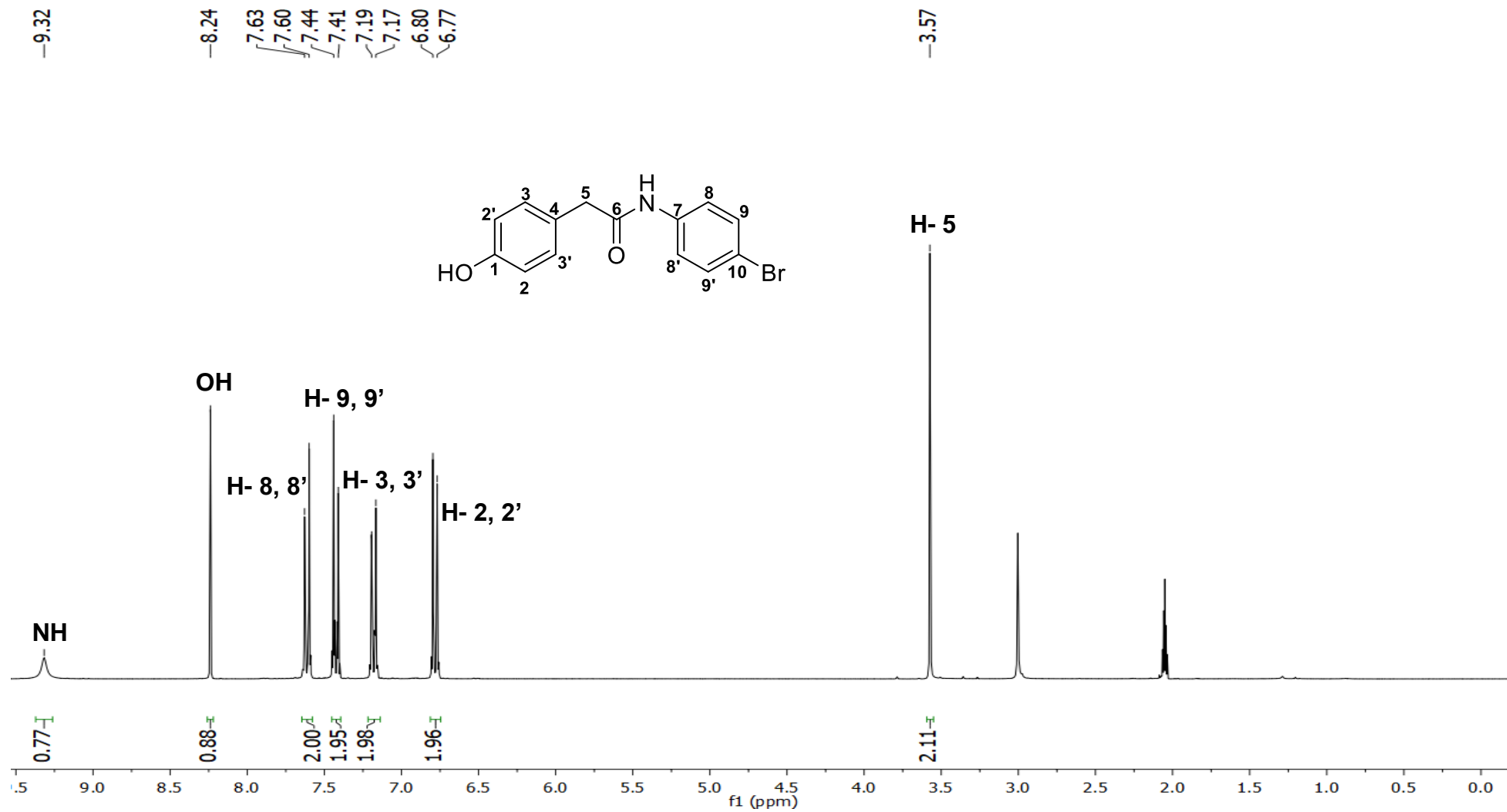


Figura 148: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto *N*-(4-bromofenil)-(4-hidroxifenil)acetamida (**6d**)

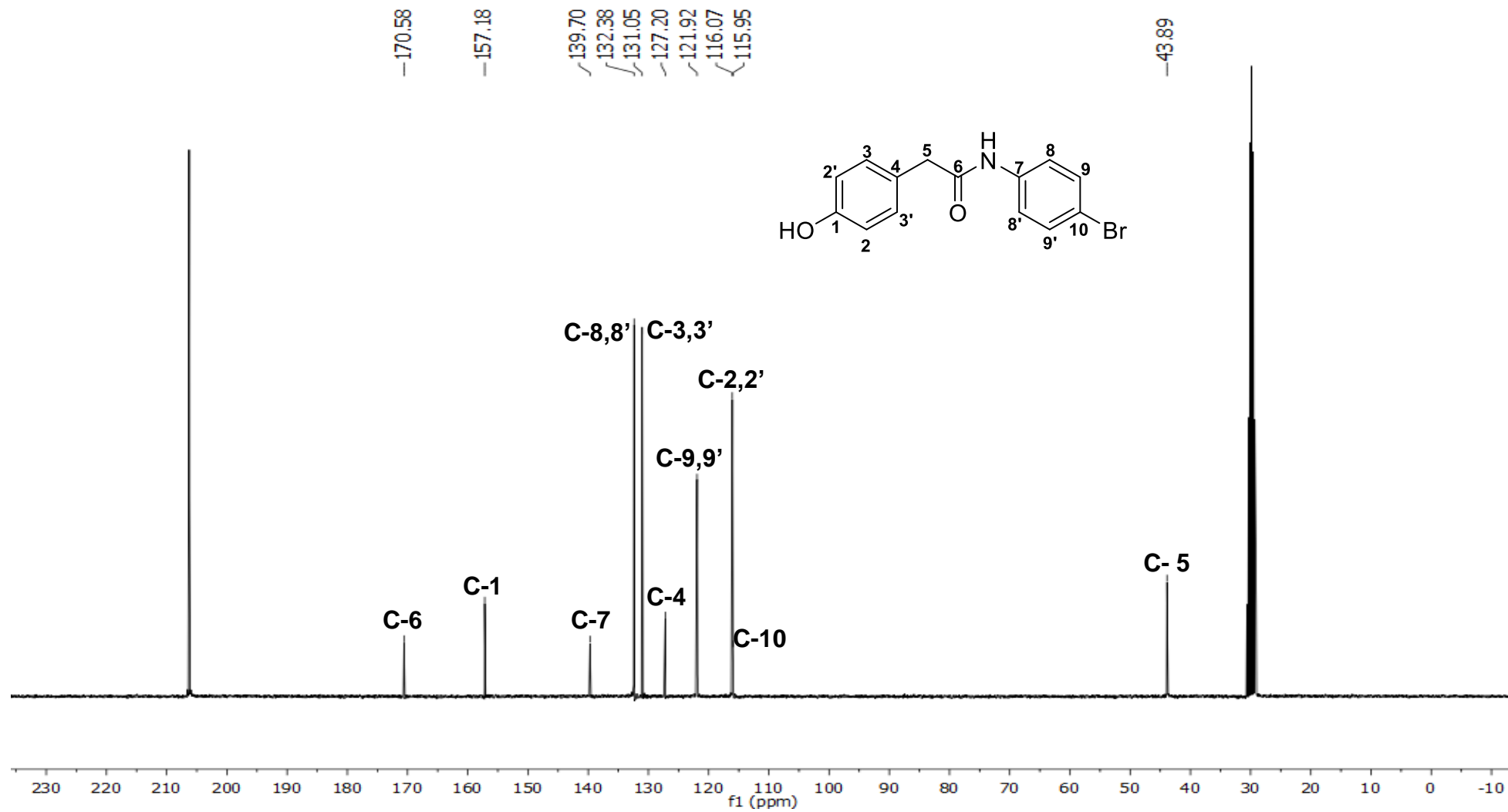


Figura 149: Espectro no Infravermelho (FTIR-ATR) do composto (4-hidroxifenil)-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (**6e**)

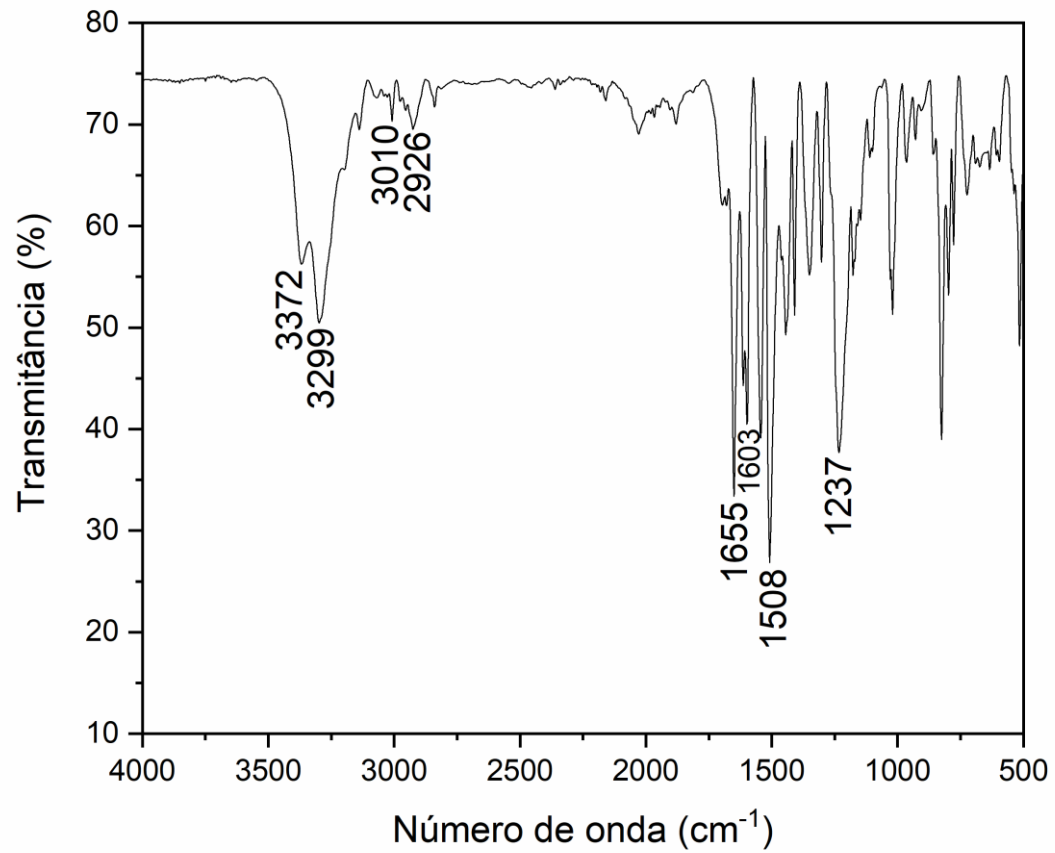


Figura 150: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do (4-hidroxifenil)-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (**6e**)

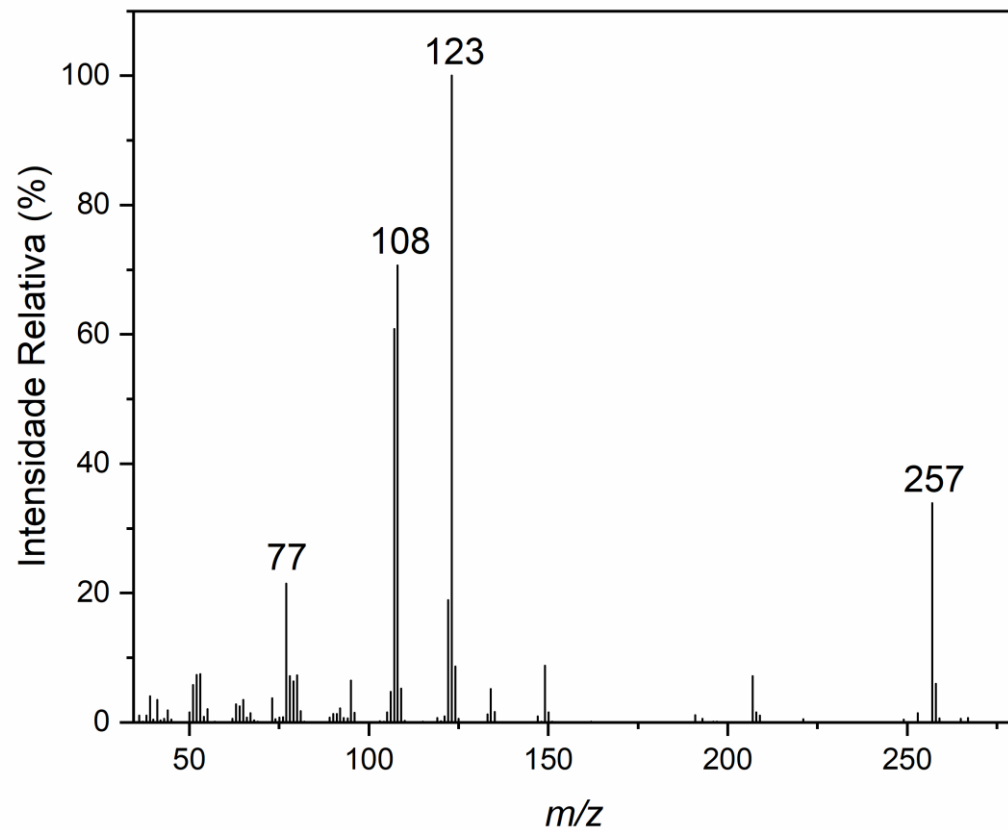


Figura 151: Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto (4-hidroxifenil)-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (**6e**)

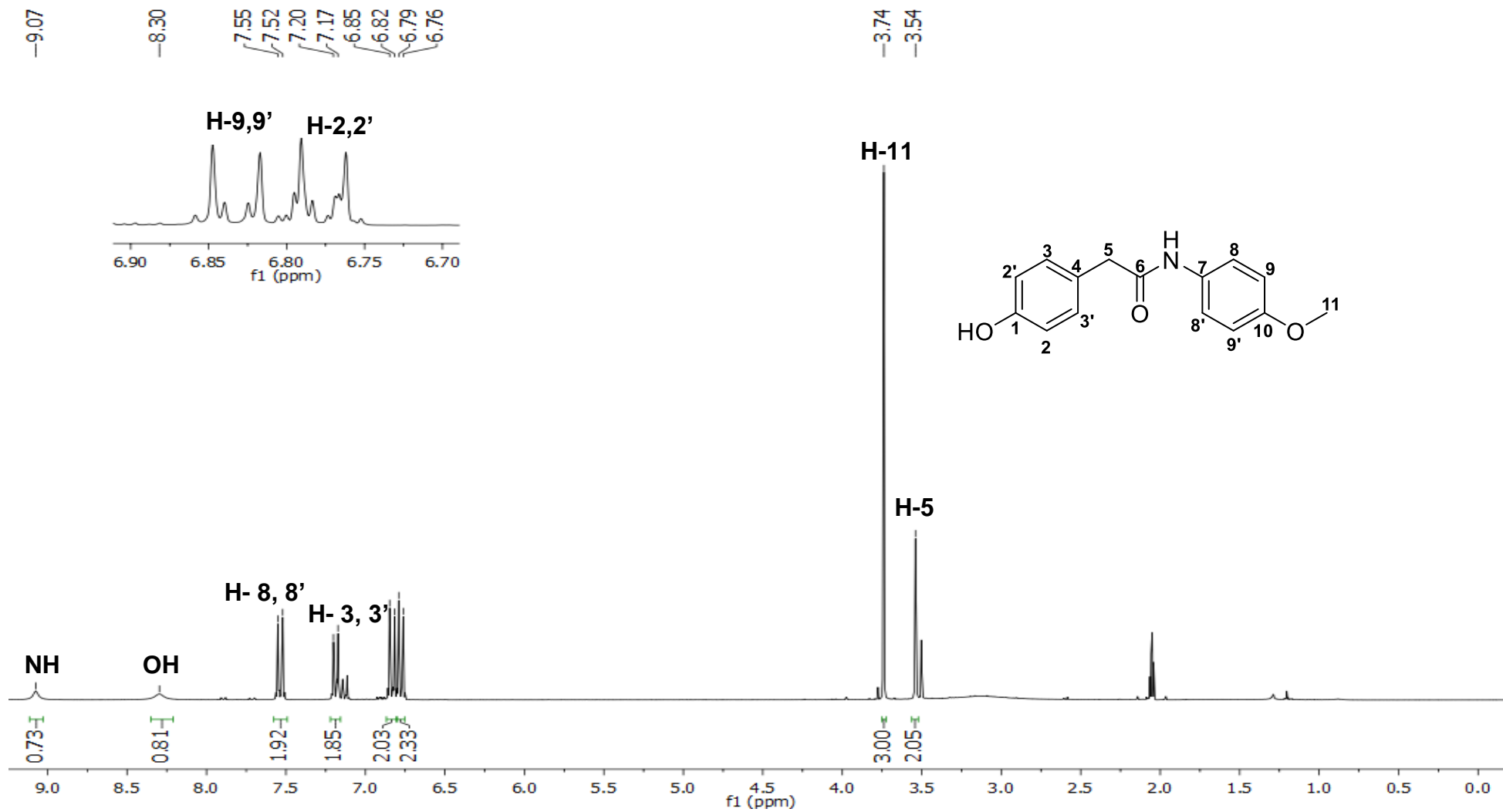


Figura 152: Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto (4-hidroxifenil)-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (**6e**)

