



FURG

Dissertação de Mestrado

**Síntese de novos análogos graxos do 2,4-D e Propanil e
avaliação da atividade herbicida**

Larissa de Malaguez Porciuncula

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

2019

Síntese de novos análogos graxos do 2,4-D e Propanil e
avaliação da atividade herbicida

por

Larissa de Malaguez Porciuncula

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (RS), como requisito parcial para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA.

Orientador: Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

Rio Grande, RS – Brasil

2019

Universidade Federal do Rio Grande
Escola de Química e Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química
Tecnológica e Ambiental

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Dissertação de Mestrado:

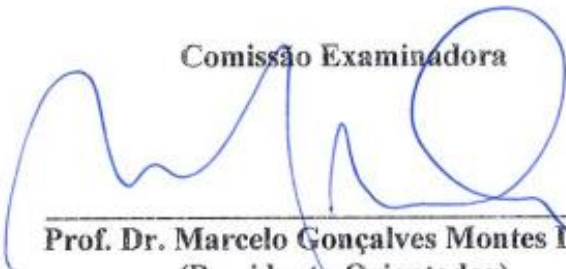
**Síntese de novos análogos graxos do 2,4-D e Propanil e
avaliação da atividade herbicida**

elaborada por

Larissa de Malaguez Porciuncula

Como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química


Comissão Examinadora



Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca
(Presidente-Orientador)



Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho - UFPel



Prof.ª Dr.ª Rosilene Maria Clementin - FURG

Rio Grande, 06 de junho de 2019.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à meus pais e meu irmão, pois sem eles essa etapa não seria possível. Obrigada por toda paciência, amor e compreensão.

Agradeço meu orientador Marcelo D'Oca por mais essa oportunidade de aprendizado.

Agradeço a minha co-orientadora Caroline D'Oca por toda ajuda e pela oportunidade de aprendizado.

Agradeço a banca, Profa. Rosilene e Prof. Wilson por aceitarem o convite e por contribuírem na avaliação deste trabalho.

Agradeço meus colegas de laboratório por todo aprendizado sobre trabalhar em equipe, pela amizade e pelo carinho.

RESUMO

Título: SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS GRAXOS DO 2,4-D E PROPANIL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA

Autor: Larissa de Malaguez Porciuncula

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

Segundo a literatura o uso de derivados lipofílicos de defensivos agrícolas comerciais tem mostrado uma melhora na atividade herbicida, indicando o desenvolvimento de novos compostos graxos com promissoras aplicações agroquímicas.

Esse trabalho teve como proposta investigar a síntese de novos ésteres e amidas graxas, análogos aos herbicidas ácido 2,4-diclorofenóxiacético (2,4-D) e o *N*-(3,4-diclorofenil)propamida (Propanil) e avaliar a atividade biológica dos compostos obtidos.

Para a esterificação dos compostos **4a-c** foram comparados dois catalisadores: o ácido sulfâmico e ácido sulfúrico e também foram otimizadas as condições estequiométricas e de tempo reacional. Para as amidas **6a-c** foram comparadas três metodologias sendo elas via cloreto de tionila, via carbodiimida e aminólise. Para os compostos **9a-c** análogos ao propanil foram utilizadas metodologias de ativação via cloreto de tionila e via carbodiimida.

Os ésteres (**4a-c**) e as amidas graxas (**6a-c**) derivadas das cadeias palmítica (C16:0), esteárica (C18:0) e oleica (C18:1) e obtidas a partir do herbicida 2,4-D, foram sintetizados em rendimentos que variaram de 94 a 98% e 80 a 89%, respectivamente. Da mesma forma, as amidas análogas ao herbicida propanil (**9a-c**) também derivadas das cadeias palmítica (C16:0), esteárica (C18:0) e oleica (C18:1) foram obtidas em bons rendimentos que variaram de 57 a 68%. Todos os compostos foram submetidos a purificação por cromatografia em coluna e posterior caracterização pelas técnicas espectrométricas adequadas.

Todos os compostos sintetizados tiveram sua atividade biológica herbicida avaliada em uma planta modelo monocotiledôneo (*Allium Cepa*) e para uma planta modelo dicotiledôneo (*Lactuca Sativa*). O bioensaio da atividade herbicida em espécie dicotiledônea apresentou, para todos os compostos, eficácia semelhante ou superior aos herbicidas de referência: MCPA, Roundup e 2,4-D. Quando testados frente a espécies monocotiledôneas, os compostos que apresentaram a melhor atividade herbicida foram os compostos **4a**, **6a**, **6b** contendo cadeias alquílicas saturadas, derivados dos ácidos graxos palmítico (C16:0) e esteárico (C18:0), respectivamente.

Palavras-chave: 2,4-D, propanil, ácidos graxos, atividade herbicida

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E AMBIENTAL
Dissertação de Mestrado em Química Tecnológica e Ambiental
Rio Grande, junho de 2019.

ABSTRACT

Título: SYNTHESIS AND HERBICIDAL ACTIVITY OF NEW FATTY ANALOGUES OF 2,4-D AND PROPANIL

Autor: Larissa de Malaguez Porciuncula

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

According to literature, lipophilic compounds derived from commercial pesticides shows an improvement of herbicidal activity in biological assays. Thus, the results indicate the development of new fatty compounds with promising agrochemical applications.

This work investigated the synthesis of fatty analogues of the commercially 2,4-D and propanil herbicides. The new herbicides were synthesized by the insertion of fatty chains via esterification and aminolysis processes. Followed, the synthesized compounds derived from 2,4-D and analogous to propanil were tested for their herbicidal activity. The synthesis of the 2,4-D esters **4a-c** derived from palmitic (C16:0), stearic (C18:0) and oleic (C18:1) chains showed yields ranging from 94 to 98%. In addition, the respective amides **6a-c** derived from 2,4-D were obtained in 80 to 89% yields, depending on the variation of the fatty chain. Propanil analogues showed yields of 57 to 68%. All new compounds were characterized by the techniques of ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance (NMR), melting point and Fourier-transform Infrared (FTIR) spectroscopy.

Afterward, the herbicidal activity of the compounds synthesized were evaluated in monocotyledonous (*Allium Cepa*) and dicotyledonous (*Lactuca Sativa*) species. In the assays using dicotyledonous species all compounds presented similar or higher efficacy than reference herbicide. In addition, in the test against monocotyledon species, the compounds **4a**, **6a**, **6b** containing saturated fatty chains derived from palmitic (C16:0) and stearic (C18:0), respectively, showed higher herbicidal activity than other derivatives.

Keywords: 2,4-D, propanil, fatty acid, herbicidal activity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas dos herbicidas 2,4-D e Propanil.	15
Figura 2: Herbicidas com mecanismo de ação semelhante ao 2,4-D	18
Figura 3: As alterações morfológicas causadas no tomate pelo 2,4-D. (A) Tomateiro 6h após tratamento com 2,4-D (B) e (C) Plantas 24h após tratamento com 2,4-D já apresentavam folhas senescidas (D) Após 5 dias de tratamento as plantas apresentaram torção na haste (E) As folhas senecidas foram distorcidas as 72h e (F) As plantas tratadas com 2,4-D morreram após 10 dias ¹⁴ . Fonte: Xu, T. et al (2015) 19	19
Figura 4: Herbicidas pertencentes à classe das acetanilidas	20
Figura 5: Efeito do propanil em uma folha de amêndoa. Fonte: Página da Universidade da Califórnia ¹⁶	20
Figura 6: Atividade herbicida dos LIH.....	22
Figura 7: Resultados para os testes de redução de peso da mostarda branca.....	25
Figura 8: Anilidas análogas ao propanil	27
Figura 9: Exemplos de amidas graxas farmacologicamente ativas	28
Figura 10: Derivados graxos da Isoniazida com elevada atividade antimicobacteriana	28
Figura 11: Amidas graxas que apresentaram atividade melhor antiproliferativa	29
Figura 12: Mecanismo proposto para síntese de amidas utilizando DCC	31
Figura 13: Estrutura amino sulfônica (esquerda) e estrutura zwitterionica (direita) do ácido sulfâmico.....	33
Figura 14: Resultados dos derivados ésteres graxos do 2,4-D.....	36
Figura 15: Espectro de IV do composto 4a em KBr	37
Figura 16: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) em CDCl ₃ do 4a	38
Figura 17: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 4a	38
Figura 18: Amidas graxas saturadas 6a e 6b derivadas do 2,4-D.....	40
Figura 19: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da 2,4-D amida oleica 6c	42
Figura 20: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 4d	45
Figura 21: Rendimentos obtidos para amidas 5a-b	47
Figura 22: Espectro de IV do composto 6b em KBr	47
Figura 23: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6b	49
Figura 24: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 6b	49
Figura 25: Espectro de IV do composto 9c em KBr	51

Figura 26: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 9c	52
Figura 27: Análogos ao propanil 9a e 9b	54
Figura 28: Espectro de IV do composto 9a em KBr	54
Figura 29: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 9a	55
Figura 30: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do análogo 9a	56
Figura 31: Novos compostos graxos sintetizados derivados do 2,4-D e análogos ao propanil	57
Figura 32: Experimento de germinação das sementes	58
Figura 33: Atividade herbicida dos compostos nas sementes de Allium Cepa	58
Figura 34: Atividade herbicida dos compostos nas sementes de Lactuca Sativa	60
Figura 35: Metabólitos gerados pelo metabolismo do 2,4-D	62
Figura 36: Espectro de IV do composto 4a em KBr	76
Figura 37: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 4a	77
Figura 38: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 4a	78
Figura 39: Espectro de IV do composto 4b em KBr	79
Figura 40: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 4b	80
Figura 41: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 4b	81
Figura 42: Espectro de IV do composto 4c em KBr	82
Figura 43: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 4c	83
Figura 44: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 4c	84
Figura 45: Espectro de IV do composto 4d em KBr	85
Figura 46: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 4d	86
Figura 47: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 4d	87
Figura 48: Espectro de IV do composto 6a em KBr	88
Figura 49: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6a	89
Figura 50: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 6a	90
Figura 51: Espectro de IV do composto 6b em KBr	91
Figura 52: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6b	92
Figura 53: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 6b	93
Figura 54: Espectro de IV do composto 6c em KBr.....	94
Figura 55: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6c	95
Figura 56: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 6c	96
Figura 57: Espectro de IV do análogo 9a em KBr	97
Figura 58: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do análogo 9a	98

Figura 59: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do análogo 9a	99
Figura 60: Espectro de IV do análogo 9b em KBr.....	100
Figura 61: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do análogo 9b do propanil	101
Figura 62: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do análogo 9b	102
Figura 63: Espectro de IV do análogo 9c em KBr.....	103
Figura 64: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do análogo 9c	104
Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do análogo 9c	105

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Proposta de síntese dos compostos graxos análogos do 2,4-D	16
Esquema 2: Proposta de síntese dos análogos graxos do propanil.....	17
Esquema 3: Síntese dos Líquidos Iônicos Herbicidas.....	21
Esquema 4: Síntese de LIH derivados de esterquats.....	23
Esquema 5: Síntese de anilidas	26
Esquema 6: Formação do cloreto de acila	30
Esquema 7: Síntese das amidas graxas	32
Esquema 8: Síntese dos ésteres graxos	33
Esquema 9: Síntese do éster graxo 4c	34
Esquema 10: Síntese dos ésteres graxos derivados do 2,4-D	36
Esquema 11: Síntese das amidas graxas análogas do 2,4-D.....	39
Esquema 12: Síntese do composto 6c via SOCl ₂	40
Esquema 13: Síntese da amida 6c via DCC	42
Esquema 14: Síntese do éster metílico 4d	44
Esquema 15: Síntese das amidas graxas 6c	45
Esquema 16: Síntese das amidas graxas 6a-b	46
Esquema 17: Síntese do análogo 9c	50
Esquema 18: Síntese dos análogos graxos do propanil via DCC	52
Esquema 19: Síntese dos análogos graxos 9a-b do propanil via DCC	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos agrotóxicos segundo toxicidade e persistência no ambiente.....	13
Tabela 2: Rendimentos dos LIH obtidos a partir da D-glucose.....	21
Tabela 3: Rendimento dos LIH obtidos a partir dos esterquats	24
Tabela 4: Biodegradação dos LIH e sua classificação	26
Tabela 5: Condições investigadas e rendimentos para a síntese do éster oleico 4c	34
Tabela 6: Rendimentos obtidos na síntese do derivado 6c via cloreto de acila	41
Tabela 7: Rendimentos obtidos na síntese da amida graxa 6c via DCC/DMAP.....	43
Tabela 8: Rendimentos obtidos na síntese da amida graxa 6c via aminólise	46
Tabela 9: Rendimentos obtidos para a síntese de 9c via DCC/DMAP	53

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos.....	16
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1 Amidas Graxas: Síntese e atividade biológica	27
3.2 Ésteres Graxos	32
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1 Síntese dos ésteres graxos 4a-c derivados do 2,4-D	34
4.2 Síntese das amidas graxas 6a-c derivadas do 2,4-D.....	39
4.3 Síntese de amidas graxas 9a-c análogas ao Propanil	50
4.4 Bioensaio de Avaliação da atividade herbicida em parceria com a UTalca	56
5 CONCLUSÕES	64
6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	66
6.1 Materiais, Métodos e Equipamentos	66
6.2 Síntese dos derivados ésteres graxos 4a-c a partir do 2,4-D	67
6.3 Síntese dos derivados amidas graxas 6a-c a partir do 2,4-D.....	68
6.4 Síntese das amidas graxas 9a-c	69
6.5 Bioensaio de Avaliação da atividade herbicida	70
7 DADOS DE CARACTERIZAÇÃO	71
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106

1. INTRODUÇÃO

Os termos herbicida, biocida, defensivo agrícola e agrotóxico são usualmente empregados com o mesmo significado, ou seja, são substâncias químicas formuladas para combater espécies indesejáveis, ainda que definições mais restritas possam incluir ou excluir dessas classificações diferentes grupos de substâncias químicas¹.

Os agrotóxicos ou herbicidas são utilizados, principalmente, no controle de pragas na agricultura. Entretanto, a utilização destes compostos é associada a riscos ao meio ambiente e à saúde humana, principalmente por apresentarem uma toxicidade elevada e persistência, podendo levar meses ou anos para se decompor. O Instituto Brasileiro de Meio Ambiente (IBAMA) define essa persistência como sendo a medida do percentual de ¹⁴CO₂ liberado ao ambiente em um período de 28 dias, conforme observado na Tabela 1².

Tabela 1: Classificação dos agrotóxicos segundo toxicidade e persistência no ambiente.

Toxicidade ^a		Persistência ^b		
		Faixas	Liberação ¹⁴ CO ₂	T ^{1/2}
Classe I	Extremamente tóxicos	vermelha	0 a 1% - alta	> 180 dias
Classe II	Altamente tóxicos	amarela	1 a 10% - média	90-180 dias
Classe III	Mediamente tóxicos	azul	11-25% - baixa	30-90 dias
Classe IV	Pouco ou muito pouco tóxicos	verde	> 25% - não persistente	< 30 dias

^a medida com base nos índices de DL₅₀ - dose letal a 50% da população utilizada como indicador; ^b medida pelo percentual de ¹⁴CO₂ liberado em um período de avaliação de 28 dias.

Grande parte dos agrotóxicos utilizados atinge fontes de águas naturais, seja pela aplicação, por resíduos de embalagens vazias, lavagem de equipamentos ou até mesmo efluentes industriais³. Esses compostos na água podem apresentar um efeito cumulativo, sendo capaz de atingir animais e peixes em concentrações superiores a dose letal. Além disso, são sugeridos que efeitos mutagênicos e cancerígenos podem ser observados em humanos em decorrência de bio-acumulação ao longo da cadeia alimentar^{4; 5}.

Em nosso País, o consumo de defensivos agrícolas tem sido superior a 300 mil toneladas ao ano. O aumento de produtividade relacionado ao compromisso de proteção ambiental é uma questão em aberto e latente para a pesquisa nacional e internacional, pois anualmente estima-se a utilização de cerca de 2,5 milhões de toneladas de agrotóxicos em nível mundial. Isso representa um aumento de 700% no uso desses produtos nos últimos 40 anos, enquanto a área agrícola aumentou cerca de 78% nesse mesmo período⁶.

O uso de agrotóxicos vem se acentuando nos últimos anos, fazendo o País se destacar como um dos maiores consumidores mundiais. O estado do Rio Grande do Sul (RS) ocupa o 4º lugar no ranking de comercialização de agrotóxicos no país devido à alta atividade agrícola, com destaque para o cultivo de arroz irrigado⁷.

As cidades de Rio Grande (RG) e Santa Vitória do Palmar (SVP) destacam-se pela rizicultura. O plantio em Rio Grande situa-se às margens do canal São Gonçalo, de onde é captada água para o abastecimento da maior parte do município de Rio Grande. Já na área rural e no Município de Santa Vitória do Palmar o abastecimento de água é realizado através de poços artesianos. Portanto, estudos que contemplem a conservação tanto de águas de superfície como de águas subterrâneas são essenciais na região⁷.

Devido a sua grande utilização na rizicultura⁷, o ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (2,4-D, **1**) e o *N*-(3,4-diclorofenil)propamida (Propanil, **2**) mostrados na figura 1, são herbicidas organoclorados e considerados potenciais contaminantes para o meio ambiente. Portanto, estudos voltados à obtenção de compostos que atendam à necessidade de produção das culturas que utilizam estes herbicidas e que sejam menos nocivos ao ambiente são necessários.

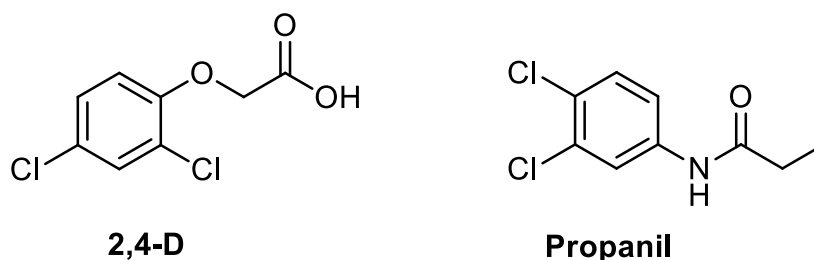


Figura 1: Estruturas dos herbicidas 2,4-D e Propanil.

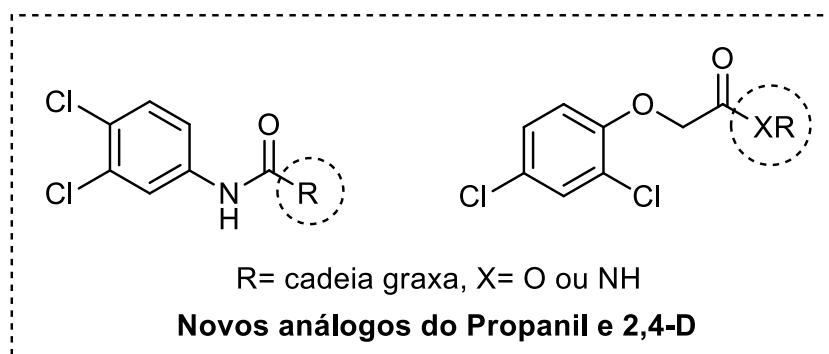
Estudos descritos na literatura, apontam para uma melhora na atividade biológica e comportamento ambiental de compostos derivados de substituintes lipofílicos^{8;9}. Por exemplo, o efeito da inserção de cadeias graxas em compostos de reconhecida atividade biológica vem sendo estudado em nosso grupo de pesquisa, cujas decorrências apontam para uma significativa melhora nos resultados observados, tanto em estudos dirigidos a atividade antituberculose¹⁰ quanto em ensaios antiproliferativos¹¹. Outro exemplo mostra que a inserção de uma cadeia longa na estrutura dos compostos herbicidas estudados demonstrou facilitar a biodegradabilidade e aumentar a atividade herbicida⁸.

Neste contexto, a síntese de novos derivados graxos análogos aos herbicidas 2,4-D e propanil, a partir de ácidos graxos comuns em oleaginosas disponíveis na região, bem como o estudo do efeito destas modificações estruturais na atividade biológica dos compostos sintetizados, representa um campo de interesse na pesquisa em síntese de derivados renováveis com potencial aplicação tecnológica e agroquímica.

2. OBJETIVOS

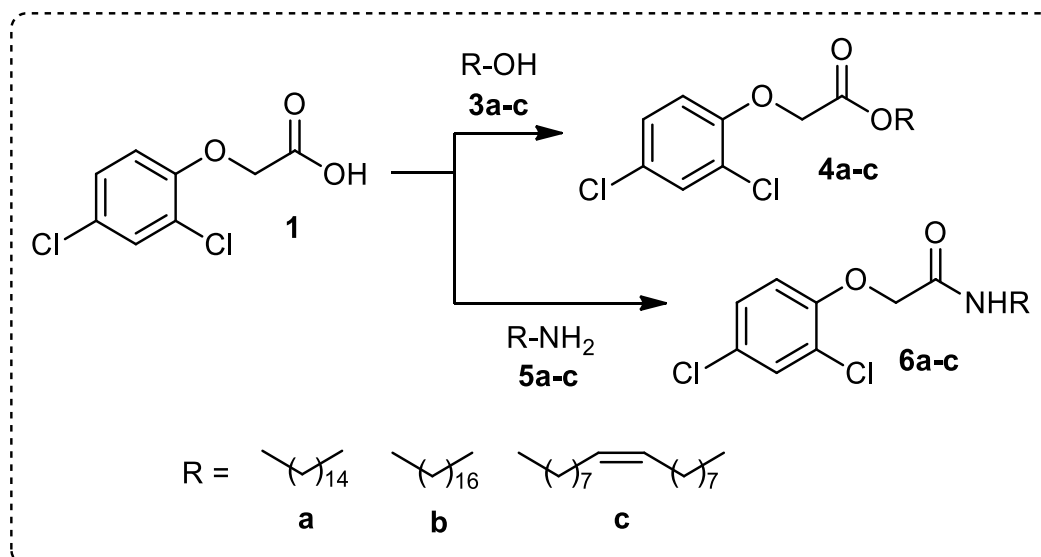
2.1 Objetivo Geral

Sintetizar e caracterizar novos análogos – ésteres e amidas graxas, dos herbicidas 2,4-D e propanil, através da inserção de cadeias graxas derivadas dos álcoois, amins e dos ácidos graxos palmítico (C16:0), esteárico (C18:0) e oleico (C18:1) e investigar o efeito destas modificações na atividade biológica dos novos compostos.



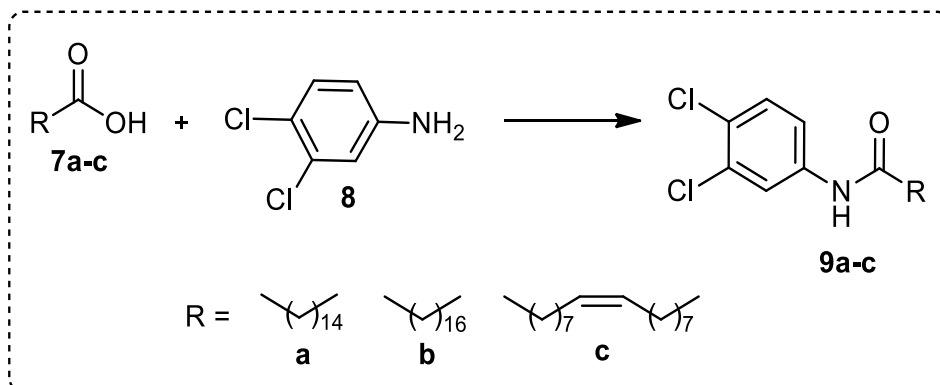
2.2 Objetivos Específicos

I) Sintetizar novos análogos graxos a partir do ácido (2,4-diclorofenóxi)acético e de álcoois e amins graxas disponíveis comercialmente (Esquema 1):



Esquema 1: Proposta de síntese dos compostos graxos análogos do 2,4-D

II) Sintetizar novos análogos graxos do propanil, a partir dos de ácidos graxos (Esquema 2):



Esquema 2: Proposta de síntese dos análogos graxos do propanil

III) Investigar a atividade herbicida dos novos compostos obtidos, em colaboração com o grupo de pesquisa coordenado pelo professor Dr. Leonardo Santos, Laboratório LASNano Universidade de Talca/UTALCA, Chile.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A agroindústria tem participação de aproximadamente 6% do Produto Interno Bruto brasileiro (PIB) e segundo dados divulgados pela Empresa Brasileira de Pesquisa e Agropecuária (Embrapa), o Brasil é um dos maiores produtores de grãos do mundo. A safra de 2015/2016 alcançou 96,5 milhões de toneladas e estima-se que deve chegar a 255 milhões de toneladas nos próximos dez anos¹².

Aumentar a produção de alimentos com responsabilidade ambiental é um desafio para a pesquisa, pois anualmente são utilizados no mundo cerca de 2,5 milhões de toneladas de agrotóxicos. Pela grande quantidade de agrotóxicos utilizados, algumas culturas de grandes extensões, merecem uma maior atenção pois apresentam-se como potenciais fontes de contaminação como é o caso da soja, do milho e da cana-de-açúcar. Já as culturas com áreas pouco extensas, destacam-se pelo uso intensivo de agrotóxicos por unidade de área cultivada, como por exemplo o tomate e a beterraba¹².

Dentre as classes de agrotóxicos, os herbicidas são agentes biológicos ou substâncias químicas capazes de matar ou suprimir o crescimento de espécies específicas. Os herbicidas são classificados por grupos químicos e de acordo com seu mecanismo de ação. O ácido diclorofenoxiacético ou 2,4-D (1), possui o mesmo mecanismo de ação de herbicidas como Dicamba, Picloran e Quinclorac (Figura 2) que são mimetizadores de hormônios reguladores de crescimentos das plantas, conhecidos como “auxinas”. Dentre esses, o 2,4-D foi o primeiro herbicida registrado para uso no Brasil¹³.

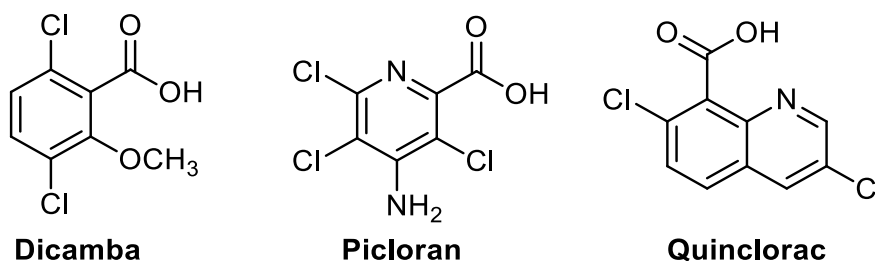


Figura 2: Herbicidas com mecanismo de ação semelhante ao 2,4-D

As auxinas são reguladoras do crescimento das plantas que controlam a divisão e o crescimento celular durante seu ciclo de vida. Quando presente em baixas concentrações, estimulam o crescimento e processos de

desenvolvimento. Entretanto, a concentração do herbicida na planta tratada é demasiadamente alta, não sendo possível a regulação desses hormônios, ocasionando um crescimento descontrolado e provocando enrolamento e alongação de folhas e ramos (Figura 3). Esses herbicidas são ativos principalmente em plantas em crescimento, ocasionando uma morte lenta que ocorre após o esgotamento das reservas da planta e da inativação dos mecanismos de reparo das células.

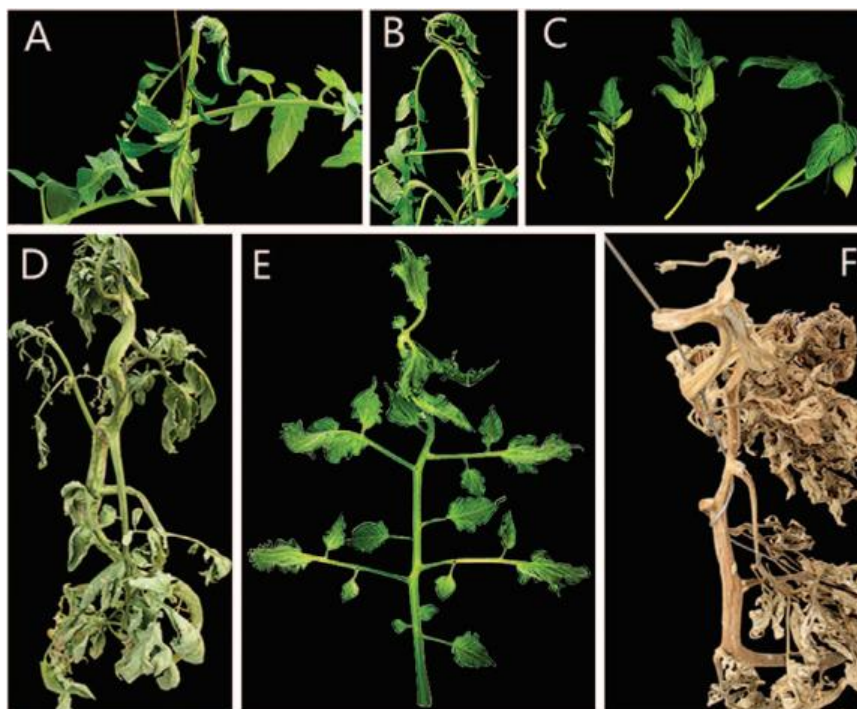


Figura 3: As alterações morfológicas causadas no tomate pelo 2,4-D. (A) Tomateiro 6h após tratamento com 2,4-D (B) e (C) Plantas 24h após tratamento com 2,4-D já apresentavam folhas senescentes (D) Após 5 dias de tratamento as plantas apresentaram torção na haste (E) As folhas senescentes foram distorcidas as 72h e (F) As plantas tratadas com 2,4-D morreram após 10 dias¹⁴. Fonte: Xu, T. et al (2015)

O Propanil (**2**) é um herbicida que se encaixa na classe das acetanilidas, como o Pimagram e o Butachlor (Figura 4) e é utilizado como pós-emergente para controle de ervas daninhas de folha larga e gramíneas em plantações de arroz (*Oryza Sativa L.*). Muitos desses herbicidas pertencentes à classe das acetanilidas são utilizados na proteção dos cultivos, atuando como inibidores de fotossíntese¹⁵.

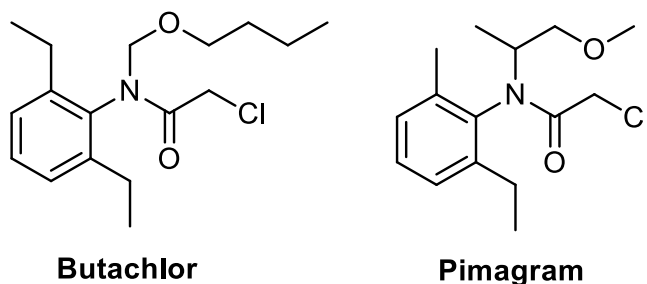


Figura 4: Herbicidas pertences à classe das acetanilidas

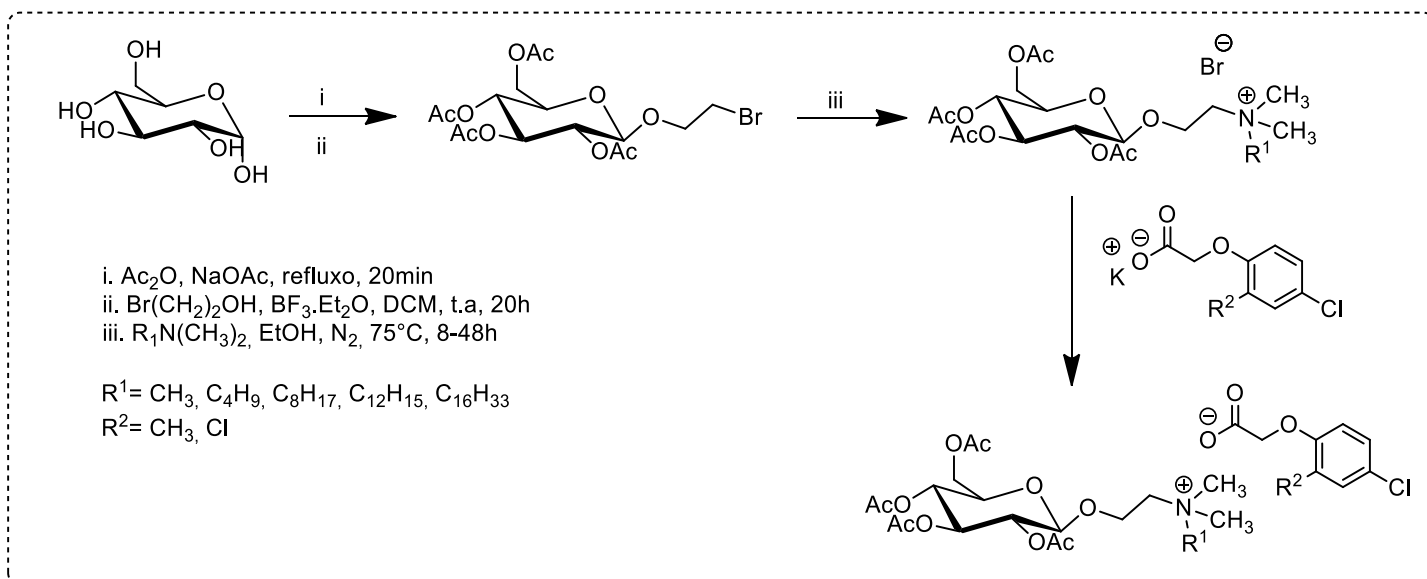
O propanil atua interrompendo a cadeia de transporte de elétrons através da inibição do fotossistema II (FSII). O FSII é o primeiro sistema de proteínas utilizado na fotossíntese e está relacionado à um complexo de proteínas receptoras e doadoras de elétrons. Normalmente esses inibidores são levemente solúveis em água, podendo resultar na lixiviabilidade dessas moléculas, caracterizando assim um problema ambiental¹³.



Figura 5: Efeito do propanil em uma folha de amêndoa. Fonte: Página da Universidade da Califórnia¹⁶

Em vista da grande preocupação acerca da contaminação ambiental, estudos vem sendo reportados na literatura na busca por compostos que mantenham sua atividade herbicida e incluam características biodegradáveis⁹.

Dentro desse contexto, Pernak e colaboradores⁹ sintetizaram, líquidos iônicos com ação herbicida, denominados pelos autores como Líquidos Iônicos Herbicidas (LIH). Os autores utilizaram a D-glucose como material de partida (Esquema 3), pois esta é interessante tanto do ponto de vista econômico quanto ambiental, e obtiveram rendimentos do produto LIH desejado que variaram de 92 a 98%, conforme Tabela 2.



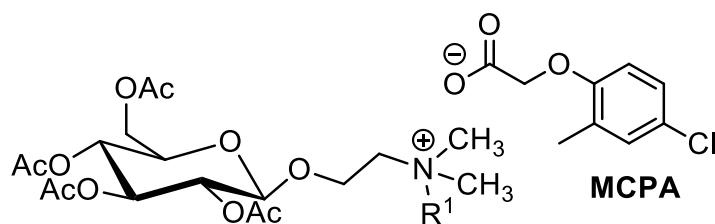
Esquema 3: Síntese dos Líquidos Iônicos Herbicidas

Tabela 2: Rendimentos dos LIH obtidos a partir da D-glucose

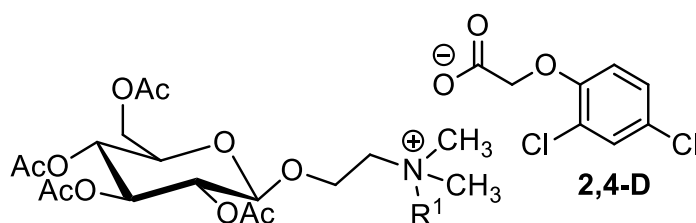
Entrada	R^1	R^2	Ânion	Rend (%)	Estado (20°C)
1	CH_3	CH_3	MCPA	98	Cera
2	C_4H_9	CH_3	MCPA	95	Líquido
3	C_8H_{17}	CH_3	MCPA	96	Cera
4	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	CH_3	MCPA	98	Líquido
5	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	CH_3	MCPA	96	Cera
6	CH_3	Cl	2,4-D	96	Sólido
7	C_4H_9	Cl	2,4-D	92	Sólido
8	C_8H_{17}	Cl	2,4-D	95	Cera
9	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	Cl	2,4-D	93	Cera
10	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	Cl	2,4-D	94	Cera

A eficácia herbicida foi testada utilizando mostarda branca (*Sinapis alba* L.) e flor de milho (*Centaurea cyanus* L.) em experimentos de estufa. Todos os sais foram dissolvidos em água na quantidade correspondente à dose de 400g de ácido (4-cloro-2-metil-fenóxi) acético (MCPA) ou ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (2,4-D) por 1 ha, e os herbicidas comerciais Chwastox Extra 300 SL (300g.L⁻¹ de MCPA) e Aminopielik Standard 600 SL (600g.L⁻¹ de 2,4-D) foram utilizados como produtos de referência na mesma dose.

As plantas foram tratadas com os LIH no estágio de 4 a 5 folhas e posteriormente foram colocadas em estufa a uma temperatura de 20 ± 2 °C, com umidade em 60% e um fotoperíodo de 16/8 (dia/noite horas). O peso das plantas foi determinado 14 dias após o experimento. A redução do peso fresco da planta foi determinado em comparação com plantas não tratadas (Figura 6).



$R^1 =$ **10** CH₃, **11** C₄H₉, **12** C₈H₁₇, **13** C₁₂H₂₅, **14** C₁₆H₃₃



$R^1 =$ **15** CH₃, **16** C₄H₉, **17** C₈H₁₇, **18** C₁₂H₂₅, **19** C₁₆H₃₃

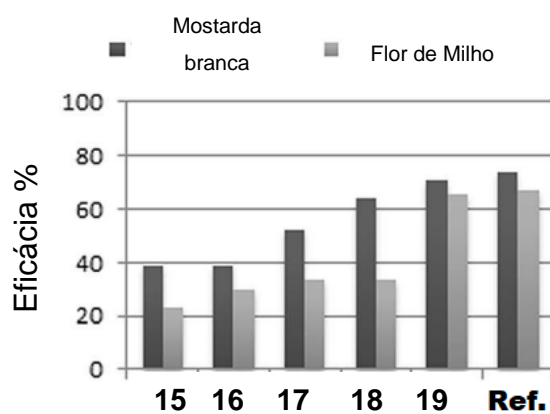
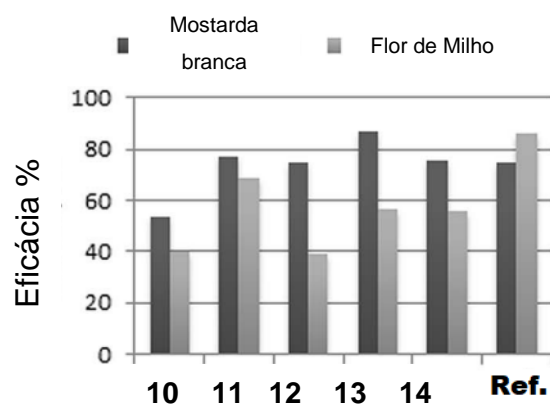
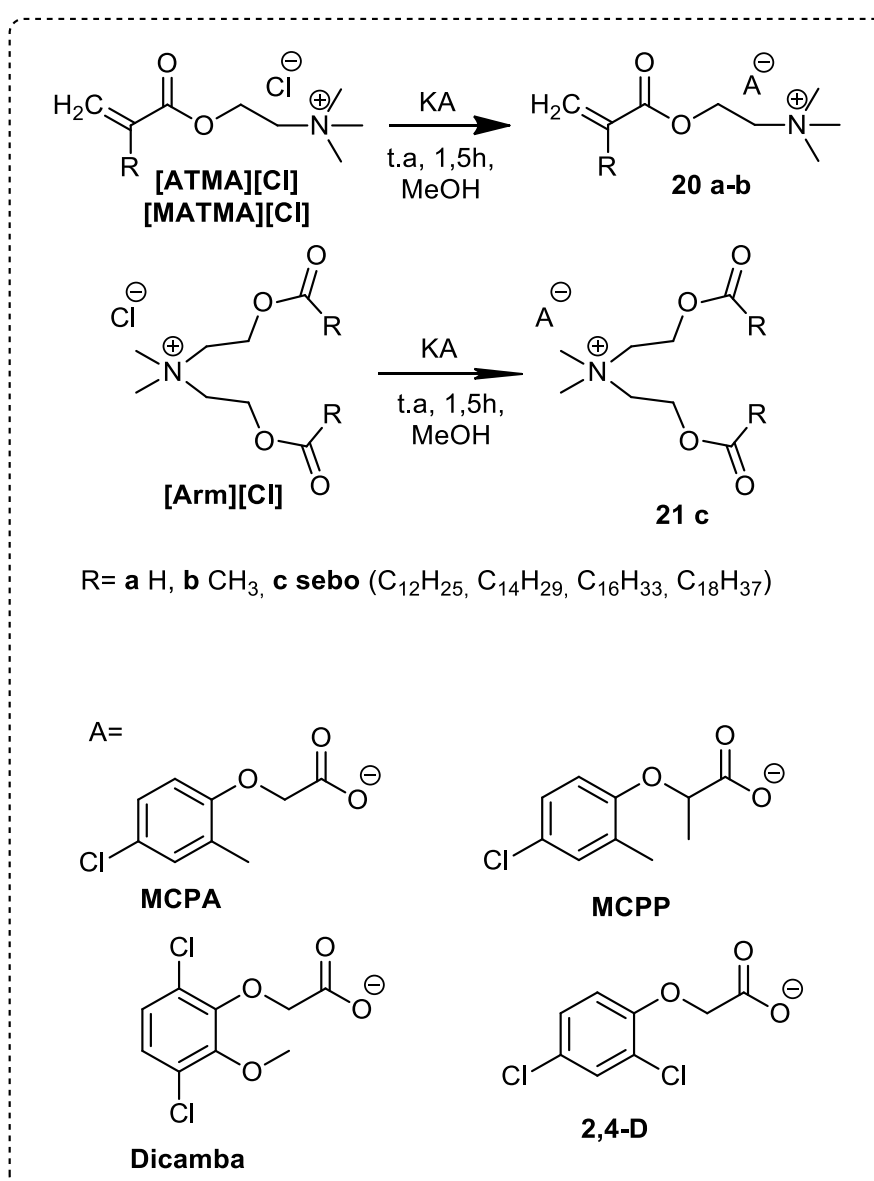


Figura 6: Atividade herbicida dos LIH

Fonte: Adaptada de Pernak J. et al. (2016)

Todas as estruturas sintetizadas demonstraram atividade herbicida, aumentando a eficácia de acordo com o aumento do número de carbonos presentes na estrutura do cátion⁹.

Na literatura, outros exemplos de LIH com diferentes herbicidas como ânions são encontrados, como pode ser observado no esquema 4. Os “esterquats” são conhecidos como tensoativos e emulsificantes e foram escolhidos como cátions pois atendem as recomendações europeias em relação à segurança ambiental, sendo substitutos biodegradáveis dos tradicionais sais quaternários de amônio⁸.



Esquema 4: Síntese de LIH derivados de esterquats

No trabalho de Pernak⁸ e colaboradores onze novos sais foram sintetizados empregando esta metodologia e os rendimentos variaram de 91 a 99%, conforme Tabela 3. Durante a reação os íons cloretos foram substituídos pelos ânions dos herbicidas ácido (4-cloro-2-metil-fenoxi)acético (MCPA), ácido 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)propanoico (MCPP), ácido (3,6-dicloro-2-metóxi)benzoico (Dicamba) e ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (2,4-D).

Tabela 3: Rendimento dos LIH obtidos a partir dos esterquats

Entrada	R	Ânion	Rend (%)	Estado (20°C)
1	H	MCPA	99	Líquido
2	H	MCPP	96	Líquido
3	H	2,4-D	97	Líquido
4	H	Dicamba	91	Graxo
5	CH ₃	MCPA	98	Líquido
6	CH ₃	MCPP	94	Líquido
7	CH ₃	2,4-D	99	Líquido
8	CH ₃	Dicamba	95	Graxo
9	Sebo ^a	MCPA	97	Graxo
10	Sebo ^a	MCPP	98	Graxo
11	Sebo ^a	2,4-D	93	Graxo

^a Cadeias (C₁₂H₂₅, C₁₄H₂₉, C₁₆H₃₃, C₁₈H₃₇)

A atividade herbicida foi testada utilizando mostarda branca (*Sinapis alba* L.) em experimentos de estufa, analogamente ao já realizado por Pernak⁹ e colaboradores. Os resultados da redução de peso, utilizando os herbicidas MCPA e 2,4-D como ânions em comparação com formulações comerciais são mostrados na Figura 7.

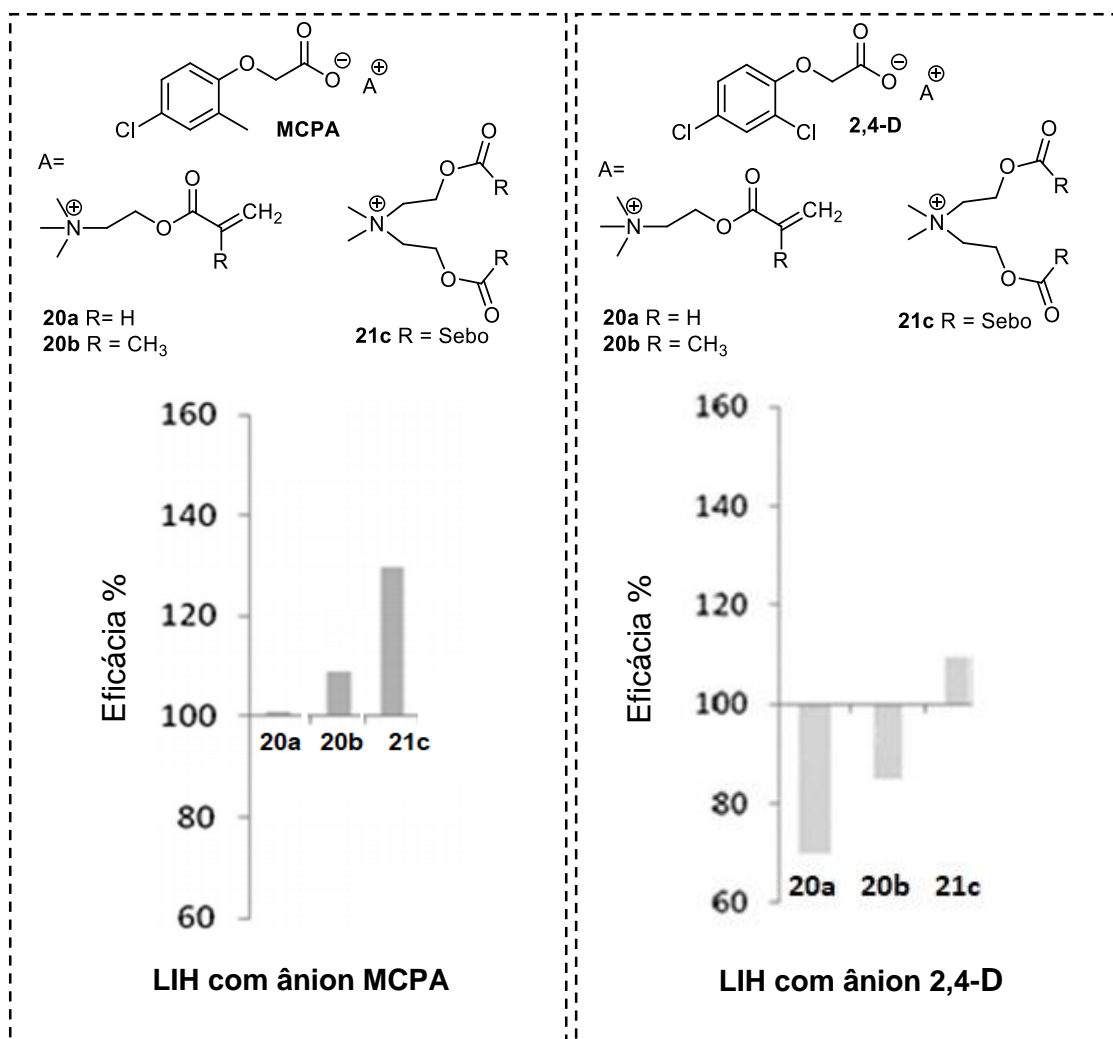


Figura 7: Resultados para os testes de redução de peso da mostarda branca

Fonte: Adaptado de Pernak J. et al (2015)

Uma maior eficácia herbicida pode ser observada para os LIH **20b** e **21c** contendo o MCPA como ânion. Já o LIH **20a**, contendo o MCPA como ânion, apresentou atividade herbicida semelhante ao herbicida de referência (Chwastox Extra 300 SL). Entretanto, a falta de um substituinte longo na estrutura do cátion nos compostos **20a** e **20b** com o herbicida 2,4-D como ânion diminuiu a eficácia em comparação ao herbicida de referência (Aminopielik Standard 600 SL).

Os compostos **20a**, **20b** e **21c** contendo MCPA como ânion foram submetidos a testes de biodegradabilidade, bem como seus compostos precursores: cloreto de [2-(acrilóil-oxi)etil]triethyl amônio [ATMA][Cl], cloreto de [2-(metacrilóil-oxi)etil]triethyl amônio [MATMA][Cl], cloreto de [2-(seboil-oxi)etil]dimetil dimetil amônio [Arm][Cl], e o MCPA. Onde a demanda biológica

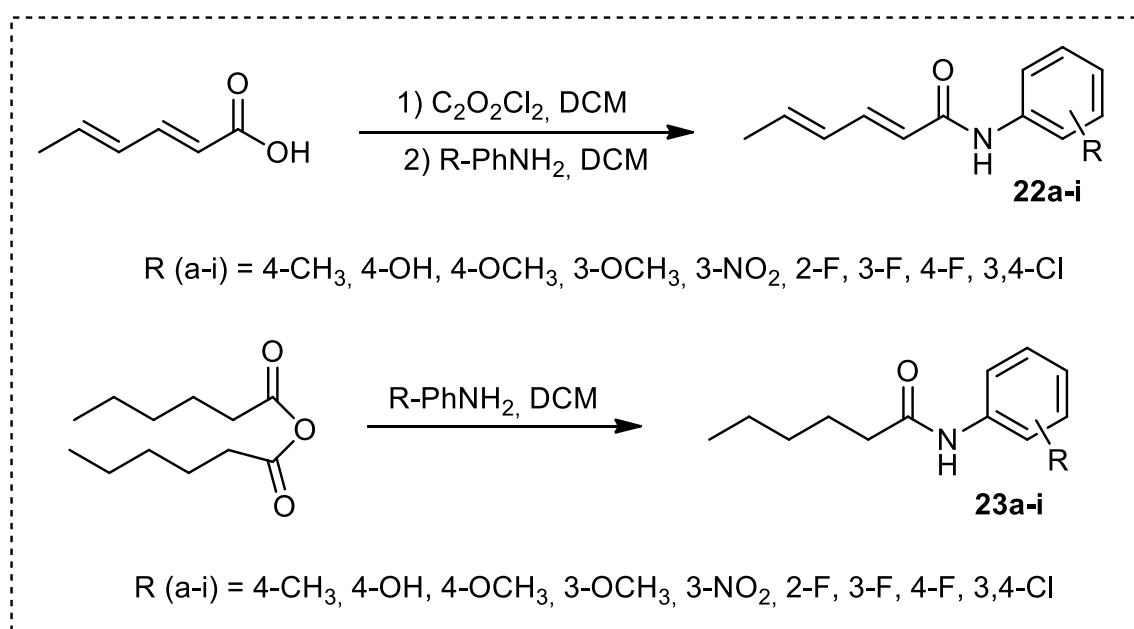
de oxigênio (DBO) foi determinada a cada 24h em um período total de 28 dias. Os resultados da biodegradabilidade podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4: Biodegradação dos LIH e sua classificação

Sal	Biodegradação após 28 dias	Classificação
[ATMA][Cl]	73 ± 4 %	Facilmente biodegradável
[MATMA][Cl]	70 ± 3 %	Facilmente biodegradável
[Arm][Cl]	91 ± 6 %	Facilmente biodegradável
MCPA	11 ± 4 %	Pouco biodegradável
20a	37 ± 3 %	Pouco biodegradável
20b	29 ± 5 %	Pouco biodegradável
21c	63 ± 5 %	Facilmente biodegradável

Os resultados obtidos sugerem que a incorporação de uma cadeia longa na estrutura do cátion facilita a biodegradabilidade. Em adição a isso, sua eficácia herbicida melhorada pode contribuir para uma dosagem mais baixa, o que leva a uma diminuição da poluição ambiental⁸.

Diversas anilidas também podem ser utilizadas como herbicidas¹⁷, e são facilmente obtidas através de reações de aminas aromáticas com cloretos de acila ou com anidridos. Sartori e colaboradores¹⁸ sintetizaram 18 anilidas com rendimentos que variaram de 36 a 98%, conforme Esquema 5.



Esquema 5: Síntese de anilidas

A atividade herbicida dos compostos foi testada utilizando sementes de cebola (*A. cepa*), picão preto (*B. pilosa*), pepino (*C. sativus*) e alface (*L. sativa*) em 5 diferentes concentrações: 500 µM, 300 µM, 200 µM, 100 µM e 50 µM.

Cerca de 20 sementes de cada espécie foram dispostas em placas de Petri e foram adicionados 5mL da solução, contendo os compostos sintetizados. As placas foram mantidas em câmara de germinação com temperatura controlada em torno de 25°C por um período de 5 dias, na ausência de luz.

Em destaque, os compostos **22i** e **23i** sintetizados são análogos ao herbicida propanil e podem ser observados na Figura 8.

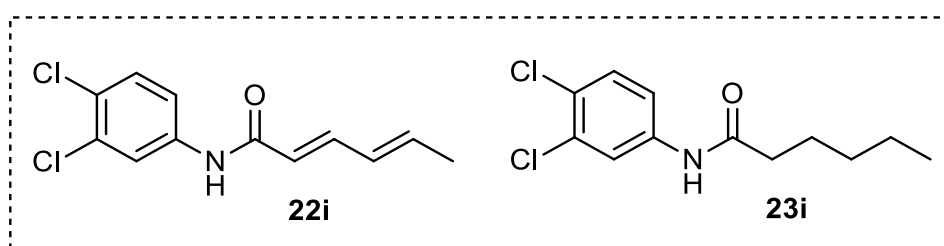


Figura 8: Anilidas análogas ao propanil

Todas as anilidas inibiram o crescimento da cebola (*Allium cepa*) uma planta monocotiledônea. Os compostos **22i** e **23i** inibiram em mais de 50% o crescimento das raízes na concentração 500 μ M, esse efeito foi diminuindo conforme a concentração da solução diminuía.

Já para a espécie dicotiledônea, a alface (*Lactuca sativa*), o composto **23i** apresentou o mesmo comportamento demonstrado para a espécie monocotiledônea. Já o composto **22i** inibiu o crescimento em 50% na concentração de 200 μ M.

3.1 Amidas Graxas: Síntese e atividade biológica

As amidas desempenham um papel importante na elaboração e composição de sistemas biológicos portanto são frequentemente incorporadas em ingredientes farmacêuticos, representando 16% de todas as reações realizadas na química medicinal¹⁹. As amidas graxas formam uma coleção diversificada de metabólitos e mostram um amplo espectro de atuação biológica (Figura 9). A *N*-estearoiletanolamina é associada à atividade pró-apoptótica²⁰, a *N*-oleoiletanolamina, é considerada um mediador anoréxico²¹ e quantidades nanomolares de oleilamida demonstraram induzir o sono em ratos²². O AM404, um metabólito ativo do paracetamol, tem sido relatado como responsável pelo efeito analgésico e anticonvulsivante²³.

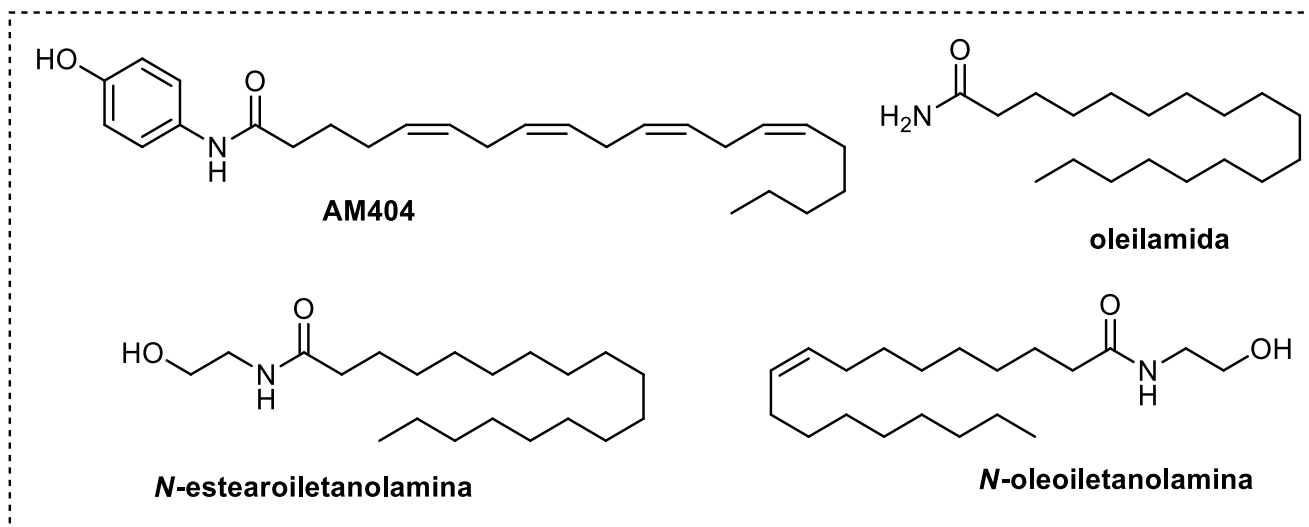


Figura 9: Exemplos de amidas graxas farmacologicamente ativas

A inserção de substituintes lipofílicos na estrutura de compostos com reconhecida atividade biológica tem mostrado uma melhora nas atividades biológicas testadas. Um exemplo investigado em nosso grupo de pesquisa são os derivados graxos e da Isoniazida, principal fármaco empregado no tratamento da Tuberculose (Figura 10)¹⁰.

Neste trabalho, os autores observaram atividades superiores dos derivados graxos **24** e **25** sintetizados e derivados das cadeias palmítica (C18:0) e ricínoleica (*cis*-C18:1, 12-OH) respectivamente. Esses compostos comparados ao fármaco padrão, sugerem que a presença do substituinte lipofílico possa facilitar a permeabilidade do farmacóforo nas células bacterianas.

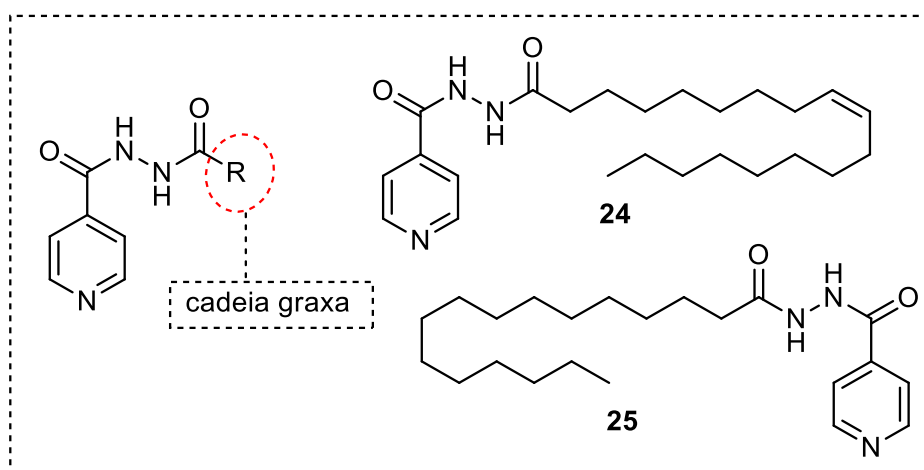


Figura 10: Derivados graxos da Isoniazida com elevada atividade antimicobacteriana

Amidas graxas sintetizadas a partir de diferentes cadeias saturadas e insaturadas comuns em oleaginosas regionais também tiveram sua atividade biológica investigada, frente a diferentes linhagens de câncer. Em geral, as amidas derivadas da metil benzilamina **26** e **27** apresentaram uma relação estrutura-atividade com perfil interessante quando havia um grupo hidroxila ou uma ligação dupla na cadeia graxa respectivamente (Figura 11)¹¹.

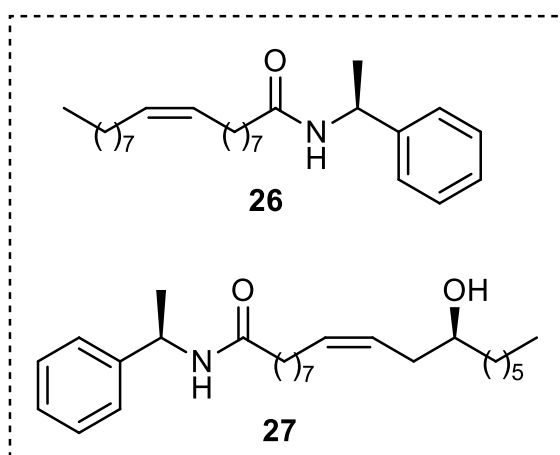
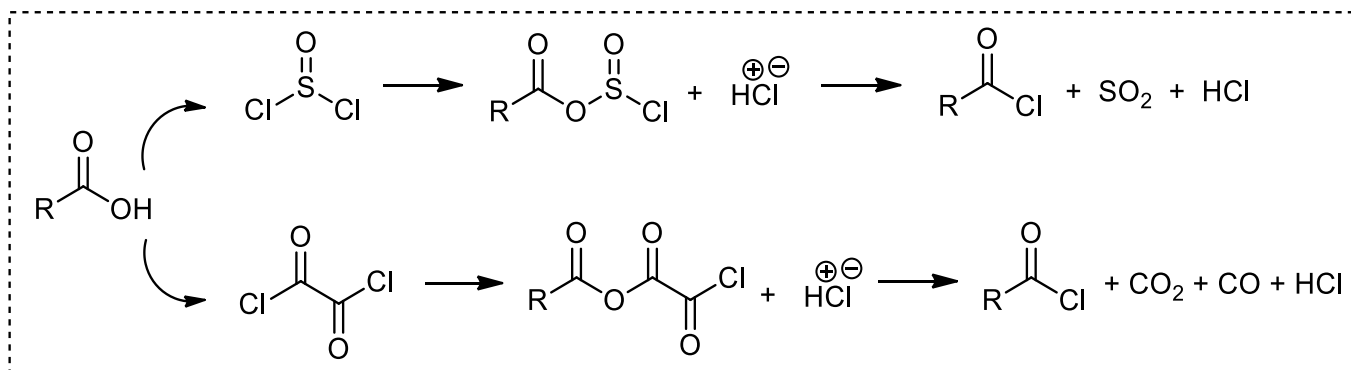


Figura 11: Amidas graxas que apresentaram atividade melhor antiproliferativa

Metodologias de síntese de amidas são relatadas com frequência na literatura, em virtude da importância desse grupo funcional para a química e especialmente, para a química medicinal²⁴.

A ativação de um ácido carboxílico com cloreto de ácido e uma subsequente reação com a amina é uma das abordagens mais antigas para a formação de amidas. Alguns reagentes podem ser empregados para a formação de cloretos em larga escala, como por exemplo, o cloreto de tionila (SOCl_2) e o cloreto de oxalila ($\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$)²⁵, conforme Esquema 6.



Esquema 6: Formação do cloreto de acila

É possível também realizar a ativação dos ácidos carboxílicos através das carbodiimidas. O uso do N,N'-diciclohexilcarbodiimida ou DCC, vem sendo utilizado desde 1955²⁶. Segundo o mecanismo proposto por Valeur²⁷, o primeiro passo envolve a reação entre o ácido carboxílico e o DCC para formar o intermediário O-acilureia. A partir deste intermediário podem ocorrer duas reações: o ataque nucleofílico da amina para formação da amida, eliminando dicitlohexilureia (DCU) como subproduto, ou o ataque nucleofílico intramolecular, resultando em um produto de rearranjo, a N-acilureia (Figura 12).

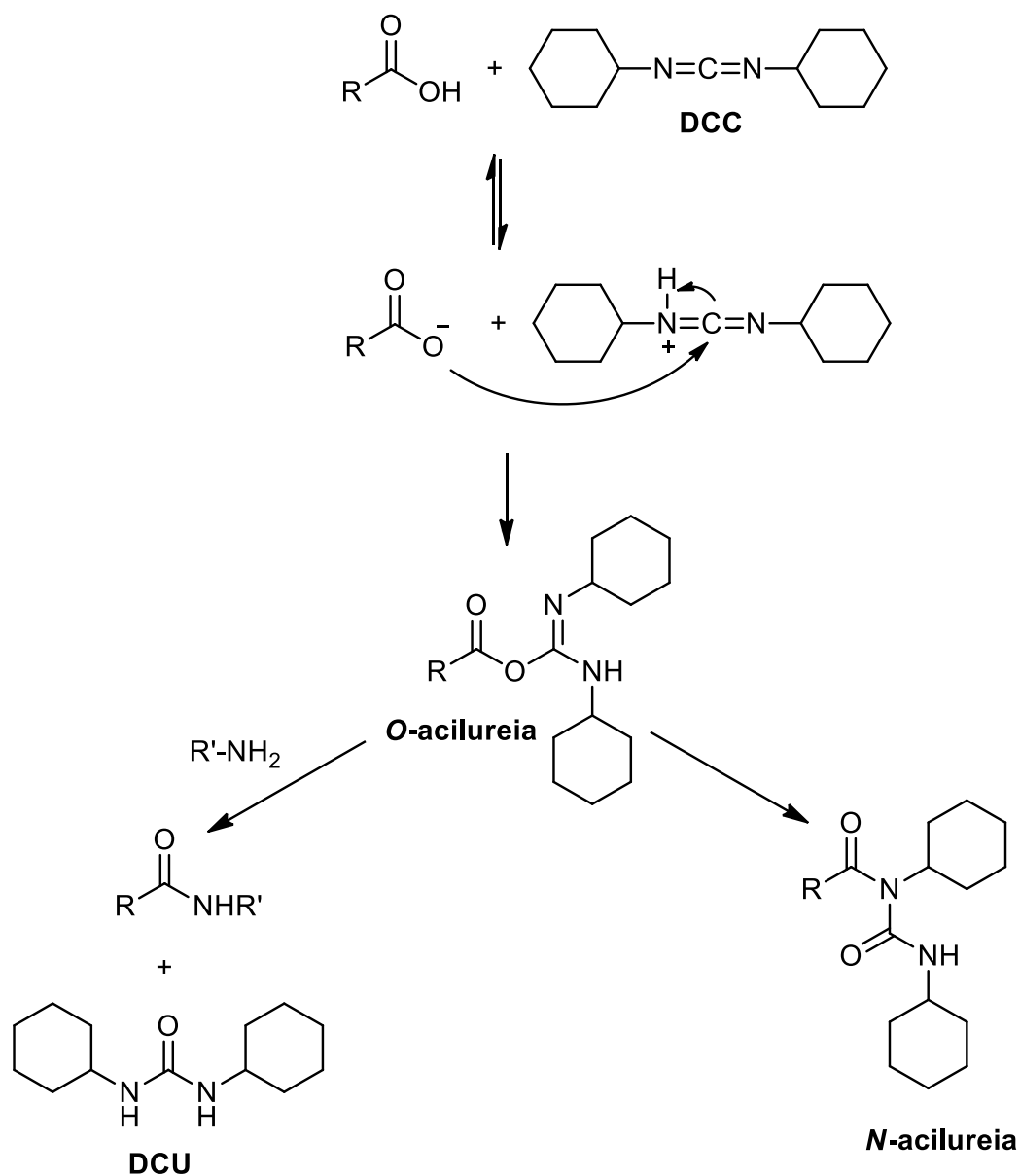
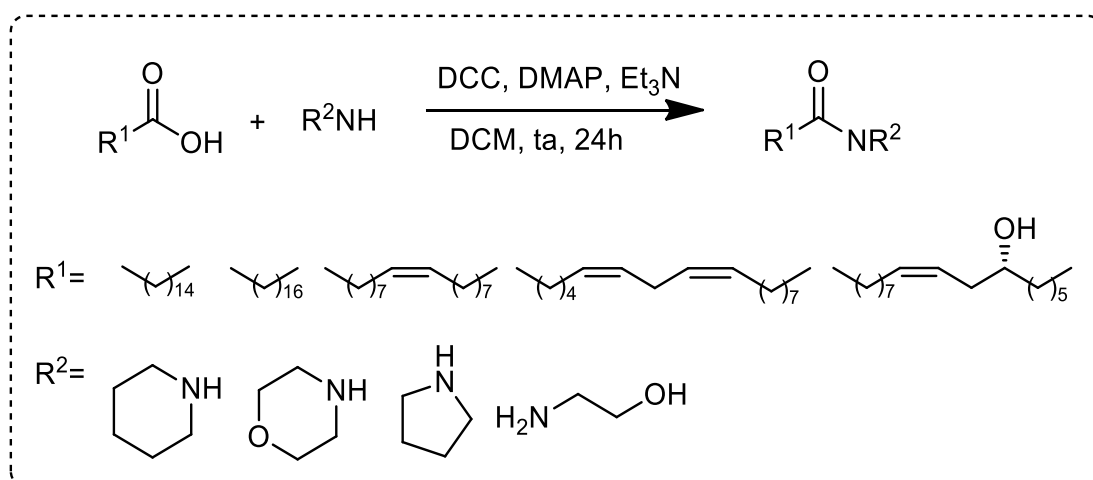


Figura 12: Mecanismo proposto para síntese de amidas utilizando DCC

No nosso grupo de pesquisa já foram investigadas metodologias utilizando carbodiimidas para a obtenção de novas amidas graxas²⁸, conforme o Esquema 7.



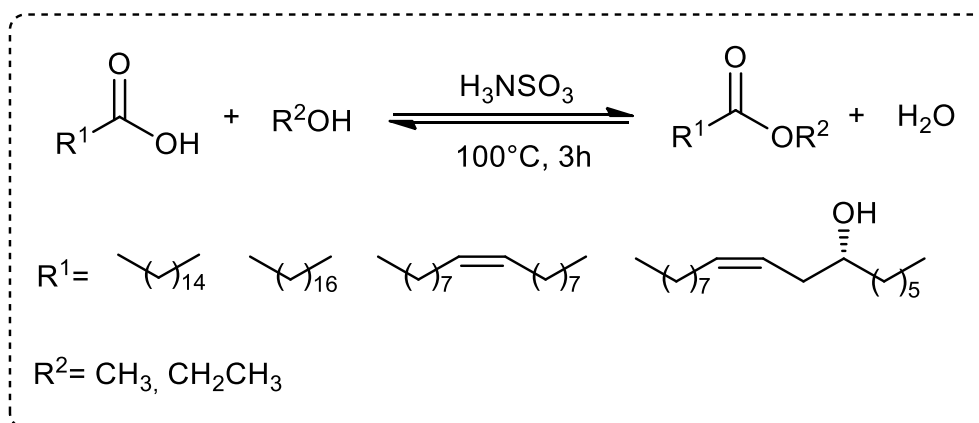
Esquema 7: Síntese das amidas graxas

3.2 Ésteres Graxos

A esterificação é uma das reações fundamentais na química orgânica e é extensivamente empregada na ativação dos ácidos carboxílicos. Os ésteres graxos, por exemplo, servem como matéria prima para a produção de cosméticos, detergentes, surfactantes e biodiesel²⁹.

Estes ésteres são sintetizados a partir de ácidos carboxílicos e álcoois e têm a eletrofilicidade do carbono carbonílico aumentada em virtude do álcool escolhido. Posteriormente podem ser convertidos em amidas por tratamento direto com a amina correspondente²⁵ ou seja, os ésteres possuem a vantagem de serem preparados com antecedência e armazenados.

Em trabalhos anteriores no nosso grupo de pesquisa, foram desenvolvidos metodologias para a síntese de ésteres graxos²⁹ utilizando um catalisador heterogêneo, conforme o Esquema 8.



Esquema 8: Síntese dos ésteres graxos

Esse método utiliza o ácido sulfâmico (AS) como catalisador e apresenta rendimentos que variam de 91 a 98% com a vantagem de obedecer alguns princípios da química verde, como o uso de um catalisador não tóxico. A esterificação utilizando AS/EtOH ou MeOH foram introduzidos como excelentes sistemas catalíticos para a síntese de ésteres graxos.

O ácido sulfâmico (**9**) existe na sua forma aminosulfônica e também possui um caráter zwitterionico³⁰ (Figura 13):

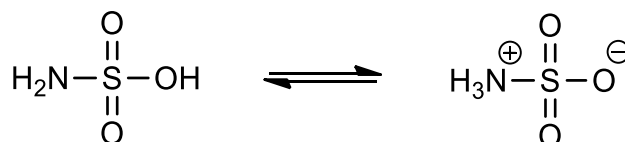


Figura 13: Estrutura aminosulfônica (esquerda) e estrutura zwitterionica (direita) do ácido sulfâmico

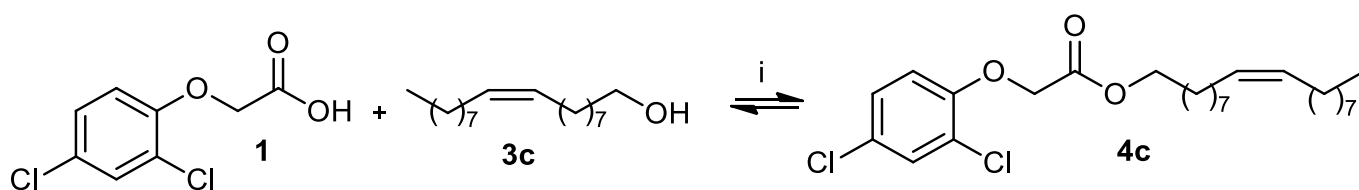
Outras vantagens do catalisador selecionado, o ácido sulfâmico, é devido a este possuir uma acidez moderada e se apresentar na forma de um sólido branco cristalino, não higroscópico, inodoro, não volátil, não corrosivo e de baixo custo³⁰.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese dos ésteres graxos 4a-c derivados do 2,4-D

Inicialmente a esterificação do ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (2,4-D) foi baseada na metodologia proposta por nosso grupo de pesquisa²⁹ utilizando o ácido sulfâmico (**9**) como catalisador e os álcoois graxos **3a-c** palmítico (C16:0), esteárico (C18:0) e oleico (C18:1).

Visando otimizar a metodologia, a síntese do éster **4c** foi estudada a partir da reação modelo entre o 2,4-D (**1**) e o álcool oleico (**3c**) devido a sua disponibilidade no laboratório e devido ao fato de ser melhor observado na cromatografia de camada delgada (CCD). A fim de comparações entre metodologias, o uso de ácido sulfúrico como catalisador também foi investigado, variando-se o tempo reacional e estequiometria de reagentes, conforme Esquema 9 e os rendimentos são descritos na Tabela 5:



i. NH_3SO_3 (10%) ou H_2SO_4 , MeCN, refluxo, tempo

Esquema 9: Síntese do éster graxo **4c**

Tabela 5: Condições investigadas e rendimentos para a síntese do éster oleico **4c**

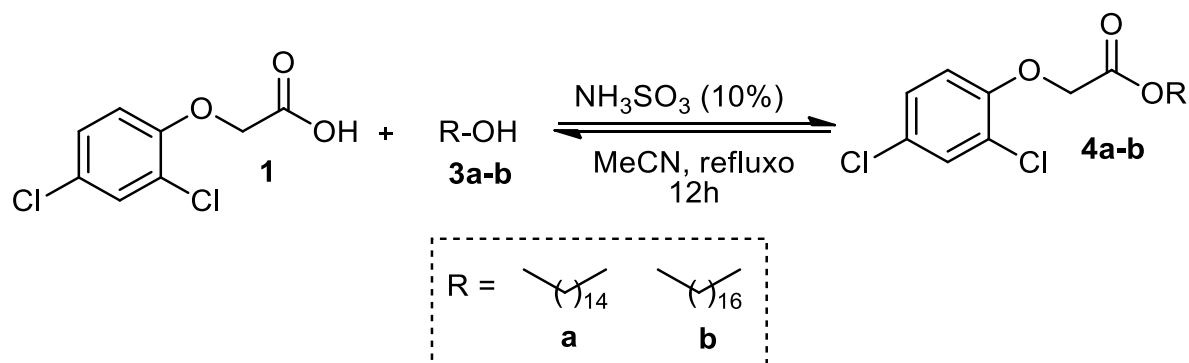
Entrada	Proporção 2,4-D:3c	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
1	1:1	H_2SO_4	24	91
2	1:1	H_3NSO_3	24	65
3	1:2	H_2SO_4	24	88
4	1:2	H_3NSO_3	24	94
5	1:3	H_2SO_4	24	94
6	1:3	H_3NSO_3	24	96
7	1:3	H_2SO_4	12	89
8	1:3	H_3NSO_3	12	94
9	1:3	H_2SO_4	8	78
10	1:3	H_3NSO_3	8	79

A evolução da reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD). Os ésteres foram purificados através de cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano e acetato de etila 95:5 v/v como fase móvel.

Nas entradas 1 e 2 foram utilizadas as proporções estequiométricas 1:1 de ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (**1**) e álcool oleico (**3c**) onde é possível observar um melhor rendimento com o catalisador ácido sulfúrico em 24h de reação. Buscando um maior rendimento com o ácido sulfâmico, devido as suas vantagens, foram feitos novos testes com diferentes proporções estequiométricas. Nas entradas 3 e 4 aumentou-se a proporção estequiométrica para 1:2 de ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (**1**) e álcool oleico (**3c**) e o rendimento com o ácido sulfâmico foi superior ao rendimento com o ácido sulfúrico em 24h reacionais. Finalmente, optou-se por aumentar a condição estequiométrica para 1:3 de ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (**1**) e álcool oleico (**3c**) respectivamente, onde na entrada 5 e 6 é possível observar os maiores rendimentos para ambos os catalisadores.

Com a proporção estequiométrica definida, investigou-se o tempo com 12h e 8h de reação. A redução do tempo para 8h levou a um menor rendimento do produto, mas a redução para 12h mostrou um rendimento tão satisfatório quanto com 24h. Portanto a melhor condição foi estabelecida na Entrada 8 onde foi estabelecida a estequiometria de 1:3 de ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (**1**) e álcool oleico (**3c**) e 12h de reação na presença de ácido sulfâmico.

Diante destes resultados, a melhor condição foi aplicada aos outros álcoois graxos palmítico (C16:0) e esteárico (C18:0) conforme Esquema 10, e os rendimentos estão apresentados na Figura 14.



Esquema 10: Síntese dos ésteres graxos derivados do 2,4-D

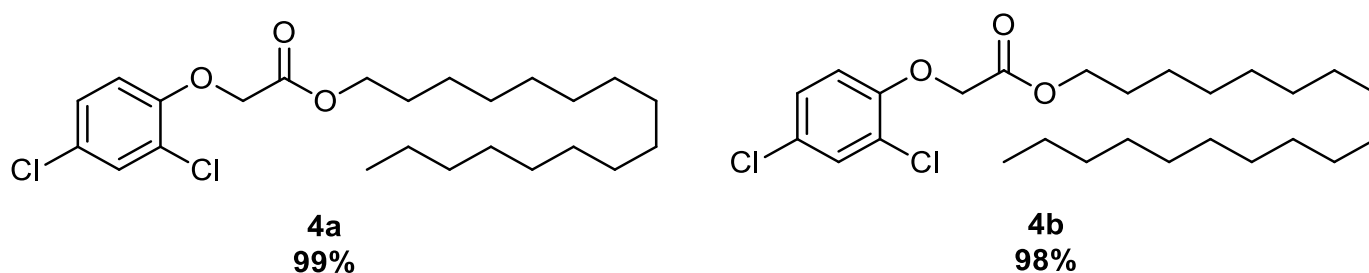


Figura 14: Resultados dos derivados ésteres graxos do 2,4-D

Os compostos foram submetidos à análises de ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

Na figura 15, é mostrado o espectro de infravermelho (IV) do composto **4a** realizado com técnica de refletância difusa utilizando KBr. No espectro de IV foi possível observar em 3092 cm^{-1} o estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ de aromáticos. Em 2916 e 2849 cm^{-1} observa-se as absorções correspondentes à deformação axial da ligação C-H da cadeia alquílica. A banda de absorção característica da ligação C=O da carbonila de ésteres foi observada em 1753 cm^{-1} . Em 1300 e 1229 cm^{-1} observa-se os estiramentos C-O.

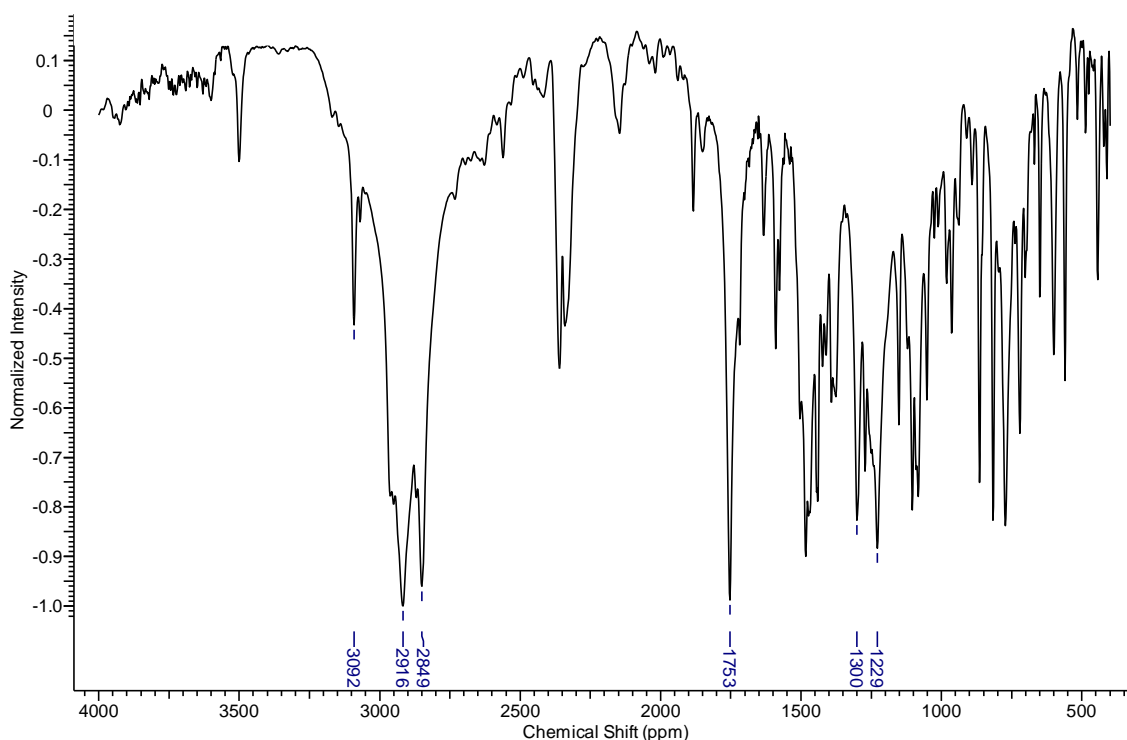


Figura 15: Espectro de IV do composto **4a** em KBr

Na figura 16 observa-se o espectro de RMN de ^1H realizado em CDCl_3 do éster palmítico **4a** onde é possível verificar em 0,88 ppm o tripleto dos hidrogênios referentes a metila, em 1,26 ppm observa-se o multipletto dos hidrogênios referentes as unidades metilénicas da cadeia graxa, em 1,63 ppm um multipletto referente aos hidrogênios beta éster. Em 4,19 ppm um tripleto ($J=6,60$ Hz) referente aos hidrogênios alfa éster, em 4,68 ppm um simpleto referente aos hidrogênios alfa carbonila. Em seguida há os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, sendo eles em 6,78 ppm um dupletto ($J=8,80$ Hz), em 7,15 ppm um duplo dupletto ($J=8,80, 2,45$ Hz) e em 7,39 ppm há um dupletto ($J=2,45$ Hz).

Na figura 17 é possível observar o espectro de RMN de ^{13}C realizado em CDCl_3 do éster palmítico **4a** onde observa-se em 168,2 ppm o sinal relativo ao carbono da carbonila, em 152,4 ppm o carbono aromático alfa oxigênio e entre 130,3 ppm e 114,7 ppm os demais carbonos aromáticos. Também é possível observar em 66,4 ppm e 65,7 ppm o carbono alfa oxigênio do éster e o carbono alfa carbonila, respectivamente. Entre 31,4 ppm e 22,7 ppm é possível observar os carbonos referentes as unidades metilénicas da cadeia graxa e por último em 14,1 ppm é possível observar o carbono referente a metila terminal.

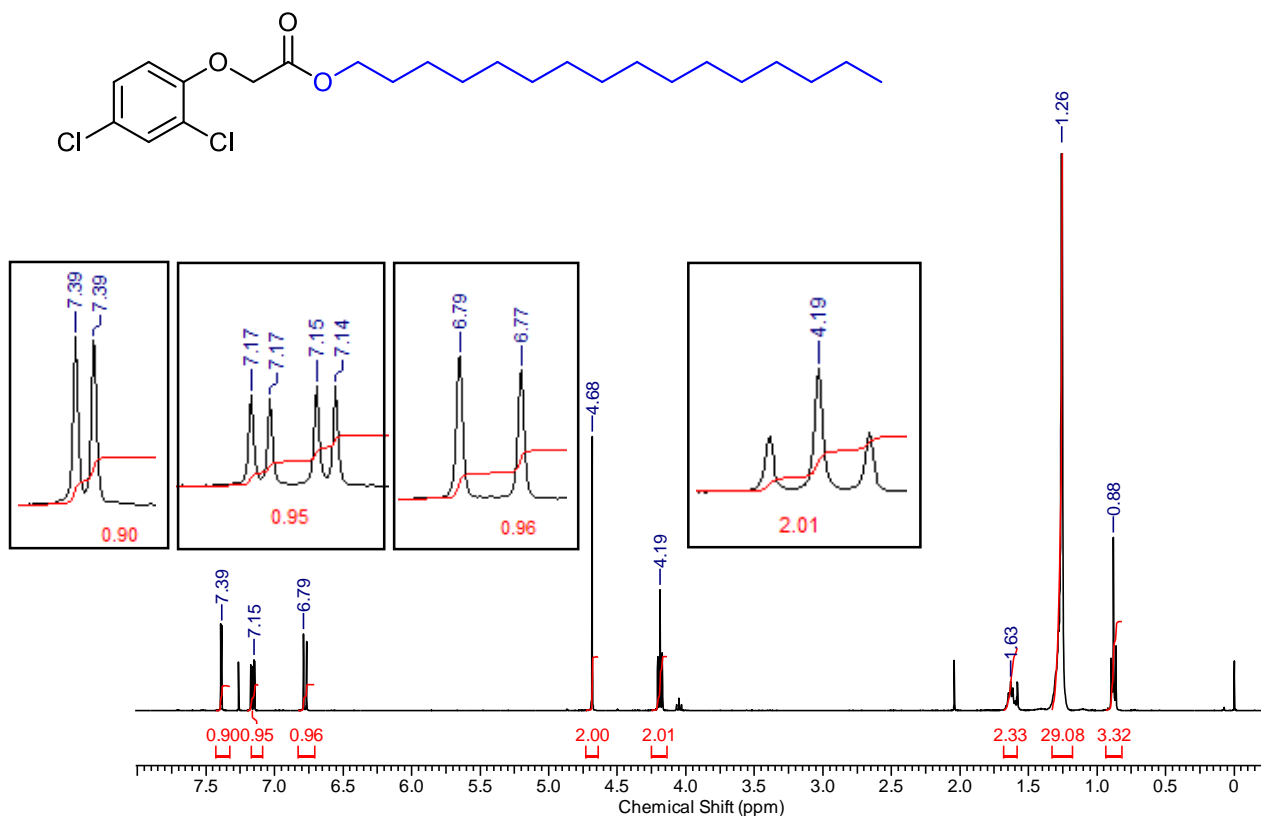


Figura 16: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) em CDCl₃ do 4a

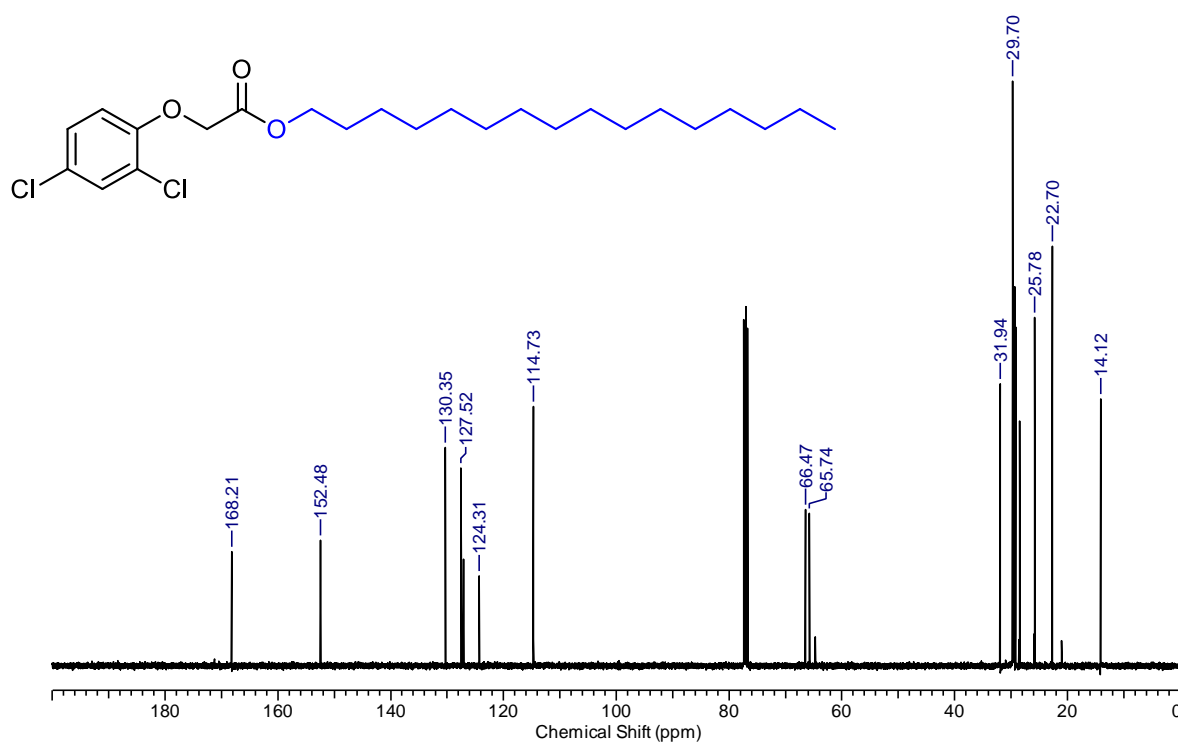
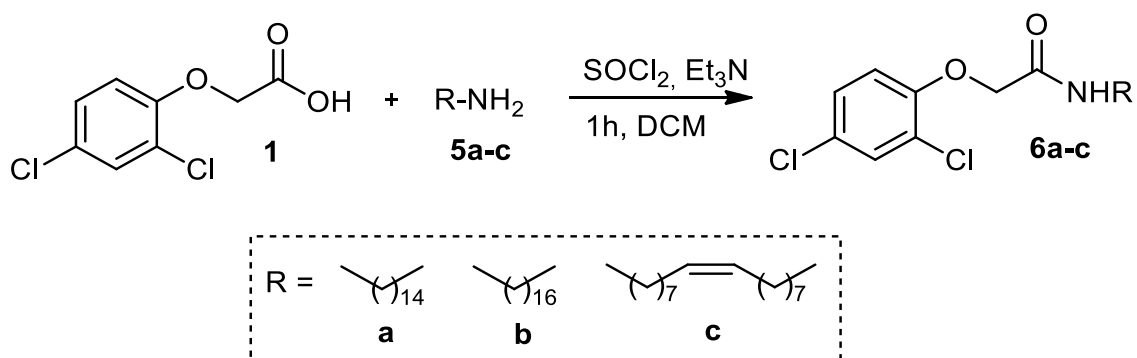


Figura 17: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 4a

4.2 Síntese das amidas graxas 6a-c derivadas do 2,4-D

Inicialmente a série de amidas graxas derivadas do ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (2,4-D) foi sintetizada sob as condições descritas na literatura por Leggio³¹ e colaboradores.

Para tornar o 2,4-D (**1**) mais reativo frente à reação de aminólise, produziu-se o cloreto de acila através da reação entre ácido carboxílico (1 mmol) e o cloreto de tionila (1 mmol), na presença de trietilamina (3 mmol) e das respectivas aminas graxas (**5a-c**, 1mmol) derivadas das cadeias palmítica (C16:0), esteárica (C18:0) e oleica (C18:1), em um procedimento one-pot. A reação ficou em temperatura ambiente por um período de 1 h, conforme Esquema 11:



Esquema 11: Síntese das amidas graxas análogas do 2,4-D

A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e as amidas foram purificadas através de cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano e acetato de etila na proporção 80:20 v/v como fase móvel. Os rendimentos para as amidas palmítica (C16:0) e esteárica (C18:0) podem ser observados na figura 18.

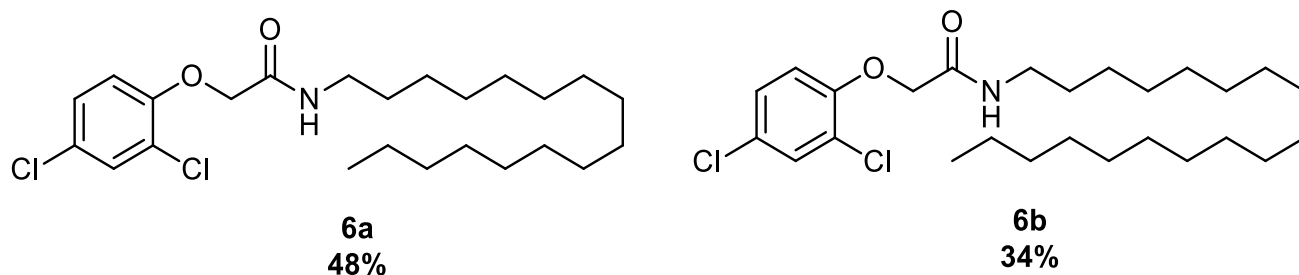
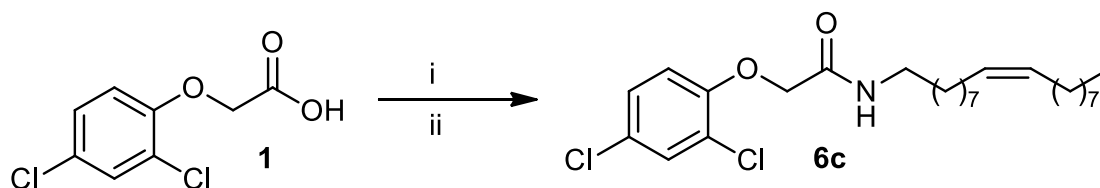


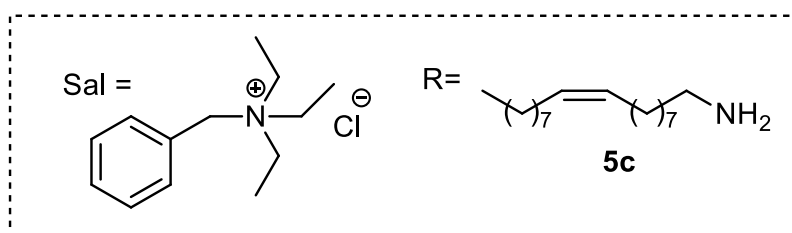
Figura 18: Amidas graxas saturadas **6a** e **6b** derivadas do 2,4-D

A síntese das amidas realizada em one-pot se mostrou um procedimento ineficiente com baixos rendimentos dos produtos isolados, não sendo, em relação aos substratos utilizados, possível obter e isolar o produto **6c** derivado da oleilamina.

No intuito de sintetizar a amida graxa **6c** optou-se por produzir cloreto de acila na primeira etapa e realizar a reação em duas etapas com posterior adição da amina graxa, de acordo com o procedimento descrito na literatura³² que utiliza o sal de cloreto de trietilbenzilamônio como catalisador, conforme Esquema 12.



i. SOCl_2 , sal, DCM, refluxo, 4h
ii. R-NH₂, refluxo, 24h

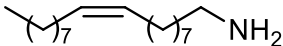


Esquema 12: Síntese do composto **6c** via SOCl_2

O 2,4-D (**1**) (1 mmol), o cloreto de tionila (3 mmol) e o cloreto de trietilbenzilamônio (3% em mol) foram adicionados em um balão contendo diclorometano anidro e ficaram em agitação e refluxo por 4 h. Posteriormente, a mistura foi rotaevaporada para retirar o excesso de cloreto de tionila e então adicionada a oleilamina (**5c**). A mistura foi mantida em agitação e refluxo por um

período de 24 h. Após, o bruto reacional foi lavado com água destilada e as fases orgânicas combinadas e secas com agente secante e o bruto submetido a purificação por coluna cromatográfica. Os rendimentos estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Rendimentos obtidos na síntese do derivado **6c** via cloreto de acila

Entrada	Amina	2,4-D: amina	Rend. (%)
1		1:1	58
2		1:2	59
3	5c	1:3	69

Na figura 19 é possível observar o espectro de RMN de ^1H realizado em CDCl_3 do composto **6c** obtido nesta síntese. Em 0,88 ppm é possível observar um tripleto referente aos hidrogênios da metila, em 1,25 ppm observa-se um multipletto referente aos hidrogênios das unidades metilênicas da cadeia graxa, em 1,56 ppm um multipletto referente aos hidrogênios beta amida, em 2,02 ppm um multipletto sinais referentes aos hidrogênios alílicos. Em 3,36 ppm um quarteto referente aos hidrogênios alfa amida, em 4,50 ppm um simpleto referente aos hidrogênios alfa carbonila, em 5,35 ppm um multipletto referente aos hidrogênios vinílicos e em 6,77 ppm um simpleto referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida. Em seguida há os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, sendo eles em 6,83 ppm um dupletto ($J= 8,80$ Hz), em 7,22 ppm um duplo dupletto ($J= 8,68, 2,57$ Hz) e em 7,41 ppm há um dupletto ($J= 2,45$ Hz).

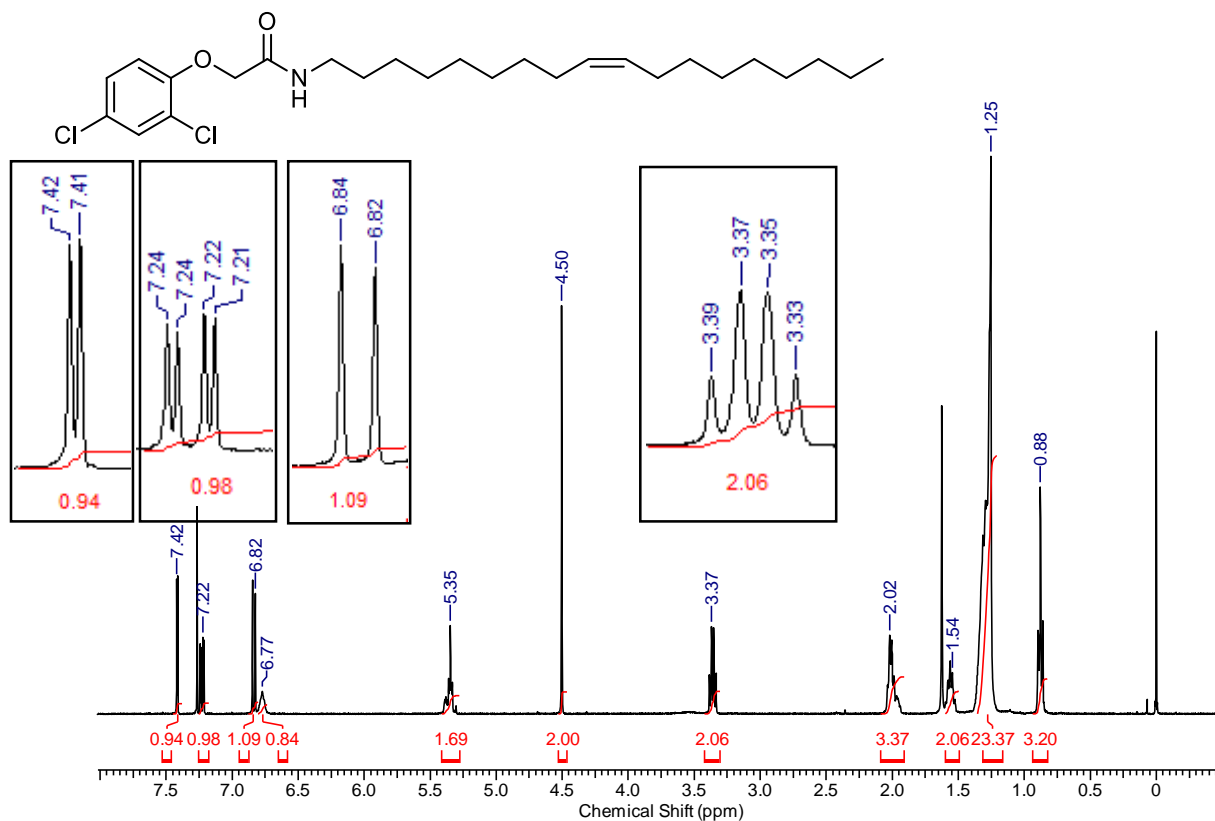
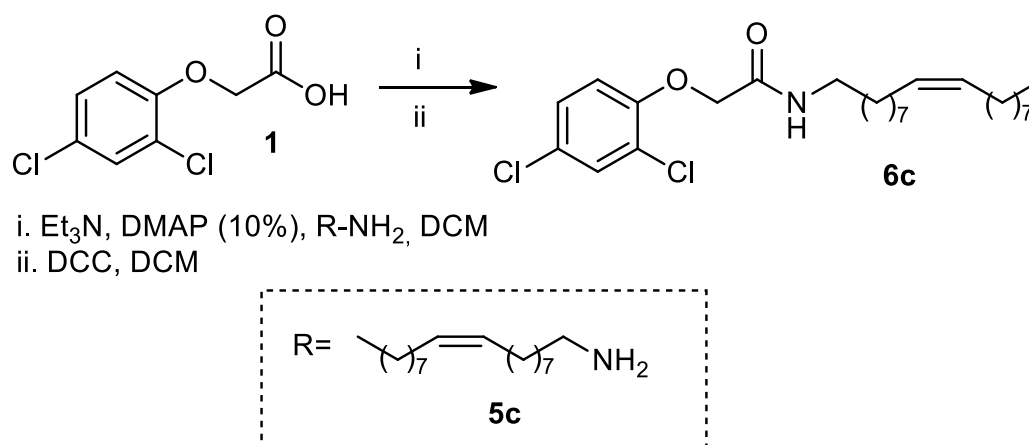


Figura 19: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2,4-D amida oleica **6c**

Apesar dos bons rendimentos obtidos para o derivado com o uso da oleilamina via cloreto de acila decidimos investigar a síntese das amidas graxas derivadas do 2,4-D pela ativação via emprego de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente de acoplamento entre ácidos carboxílicos e aminas²⁷ (Esquema 13).



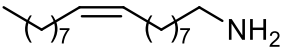
Esquema 13: Síntese da amida **6c** via DCC

Em um frasco reacional sob atmosfera de argônio, adicionou-se primeiramente o 2,4-D (**1**, 1 mmol), trietilamina (1 mmol), 10% mol de DMAP e diferentes quantidades estequiométricas de oleilamina (**5c**). Após a dissolução

dos reagentes, com o auxílio de uma seringa, foi adicionada lentamente uma solução de DCC (1 mmol) em diclorometano anidro. A mistura foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por um período de 24 h.

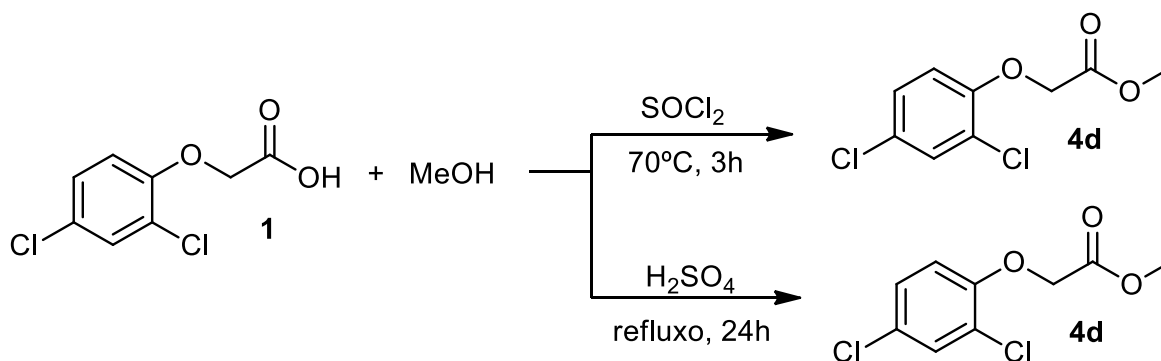
A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CDD). Após 24 horas o bruto reacional foi submetido diretamente a purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano e acetato de etila na proporção 80:20 v/v como fase móvel. Os rendimentos estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Rendimentos obtidos na síntese da amida graxa **6c** via DCC/DMAP

Entrada	Amina	2,4-D: Amina	Rend. (%)
1	 5c	1:1	27
2		1:2	23

Embora a síntese da amida derivada da oleilamina (**5c**) tenha sido realizada pelas metodologias utilizando cloreto de acila e DCC, os rendimentos obtidos foram insatisfatórios. Assim a síntese dos derivados amidas graxas foi investigada baseada na aminólise do éster metílico **4d**.

Para a síntese do éster metílico do 2,4-D foram comparadas duas metodologias: na metodologia A³³ foi utilizado o 2,4-D (**1**) e o cloreto de tionila na mesma quantidade estequiométrica, utilizando metanol como solvente. Na metodologia B²⁹, foi realizada uma esterificação utilizando o 2,4-D (**1**), o ácido sulfúrico como catalisador e metanol em 24h de reação sob refluxo, conforme Esquema 14.



Esquema 14: Síntese do éster metílico **4d**

Os rendimentos foram de 98% com cloreto de tionila e 99% utilizando o ácido sulfúrico, então optou-se por utilizar a metodologia B visto que na metodologia A tem-se etapas prévias de purificação do cloreto de tionila e o elevado custo do reagente. Na metodologia B não é necessário purificação de nenhum dos reagentes e o ácido sulfúrico é utilizado em quantidades catalíticas.

Através do espectro de RMN de ^1H foi possível confirmar a obtenção do éster metílico **4d** por ambas metodologias através de conversão total, conforme a figura 20. Na região de 3,80 ppm é possível observar o simpleto referente a metila, em 4,70 ppm é possível observar o simpleto referente aos hidrogênios alfa carbonila. Em seguida há os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, sendo eles em 6,78 ppm um duplete ($J= 8,80$ Hz), em 7,16 ppm um duplo duplete ($J= 8,80, 2,45$ Hz) e em 7,39 ppm há um duplete ($J= 2,45$ Hz).

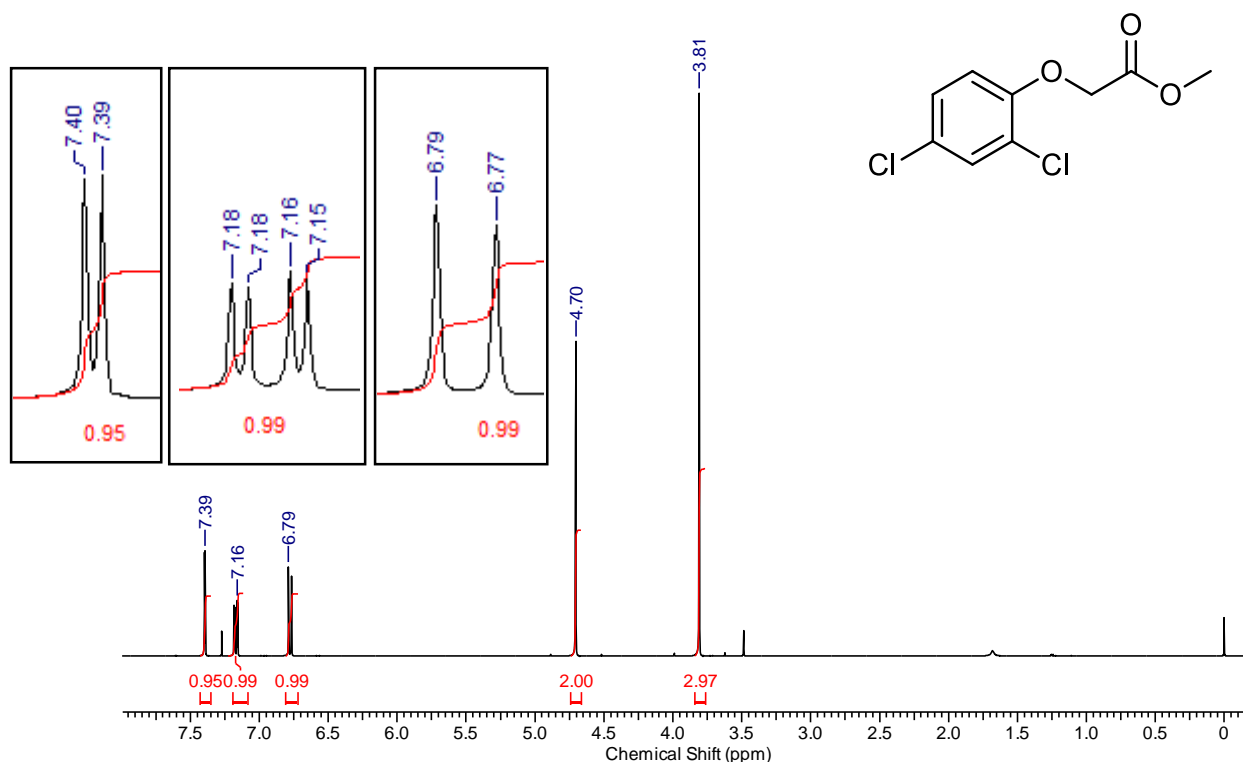
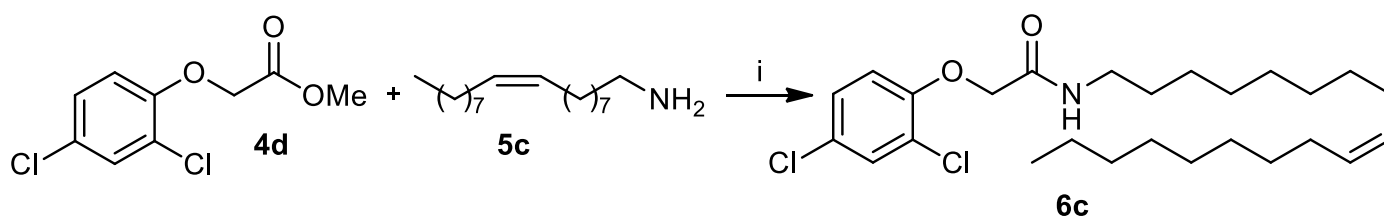


Figura 20: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4d**

Na segunda etapa, o éster metílico **4d** foi submetido à aminólise na presença da amina graxa **5c** em diferentes proporções estequiométricas, utilizando acetonitrila como solvente, sob temperatura de refluxo por 24 h, conforme Esquema 16.

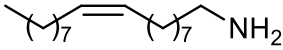


i. MeCN, refluxo, 24h

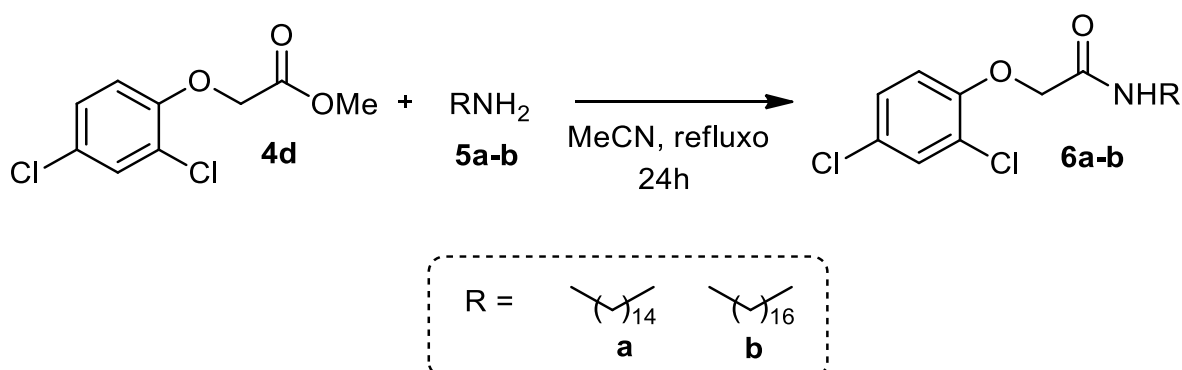
Esquema 15: Síntese das amidas graxas **6c**

A conversão do éster em amida foi acompanhada por Cromatografia em Camada Delgada (CDD). Os produtos foram purificados através de cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano e acetato de etila na proporção 80:20 v/v como fase móvel. Os resultados podem ser observados na Tabela 8:

Tabela 8: Rendimentos obtidos na síntese da amida graxa **6c** via aminólise

Entrada	Amina	2,4-D: Amina	Rend. (%)
1		1:1	40
2		1:2	80
3		1:3	72

Após a investigação das diferentes metodologias e da melhor condição estequiométrica, dentre todas as testadas para a síntese das amidas graxas do 2,4-D, a aminólise do éster metílico **4d** foi considerada a melhor metodologia. Assim, aplicou-se a proporção 1:2 entre o éster metílico do 2,4-D e oleilamina (Entrada 2, Tabela 8) para a obtenção das amidas graxas **6a** e **6b**, derivadas das cadeias palmítica (C16:0) e esteárica (C18:0) respectivamente, conforme Esquema 17:



Esquema 16: Síntese das amidas graxas **6a-b**

Os rendimentos para a síntese das amidas graxas **6a** e **6b**, derivadas das cadeias palmítica (C16:0) e esteárica (C18:0) respectivamente, estão apresentados na figura 21.

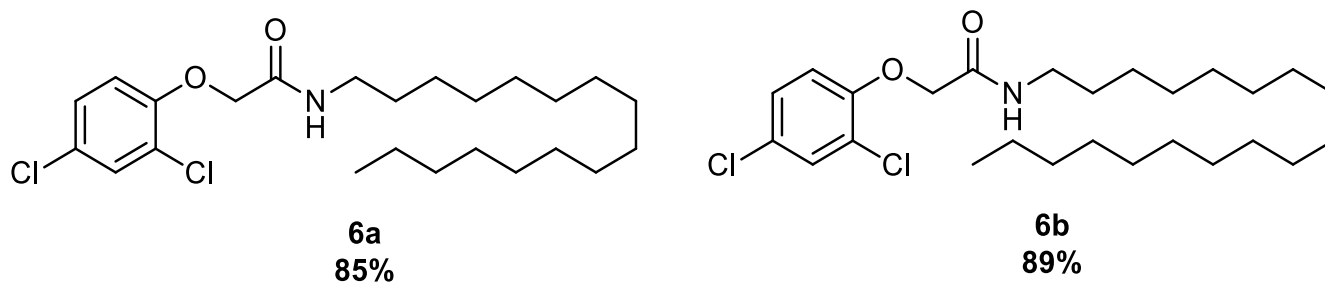


Figura 21: Rendimentos obtidos para amidas **5a-b**

Os produtos isolados foram submetidos a caracterização estrutural por Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear ^1H e ^{13}C .

Na figura 22, ilustra o espectro de infravermelho do composto **6b**, realizado com técnica de refletância difusa utilizando KBr. No espectro de IV foi possível observar em 3422 cm^{-1} o estiramento N-H de amidas. Em 3084 cm^{-1} foi possível observar o estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ de aromáticos. Em 2920 e 2847 cm^{-1} observa-se as absorções correspondentes à deformação axial da ligação C-H da cadeia alquílica. A banda de absorção característica da ligação C=O da carbonila de amidas foi observada em 1686 cm^{-1} . Em 1258 cm^{-1} observa-se os estiramentos C-O.

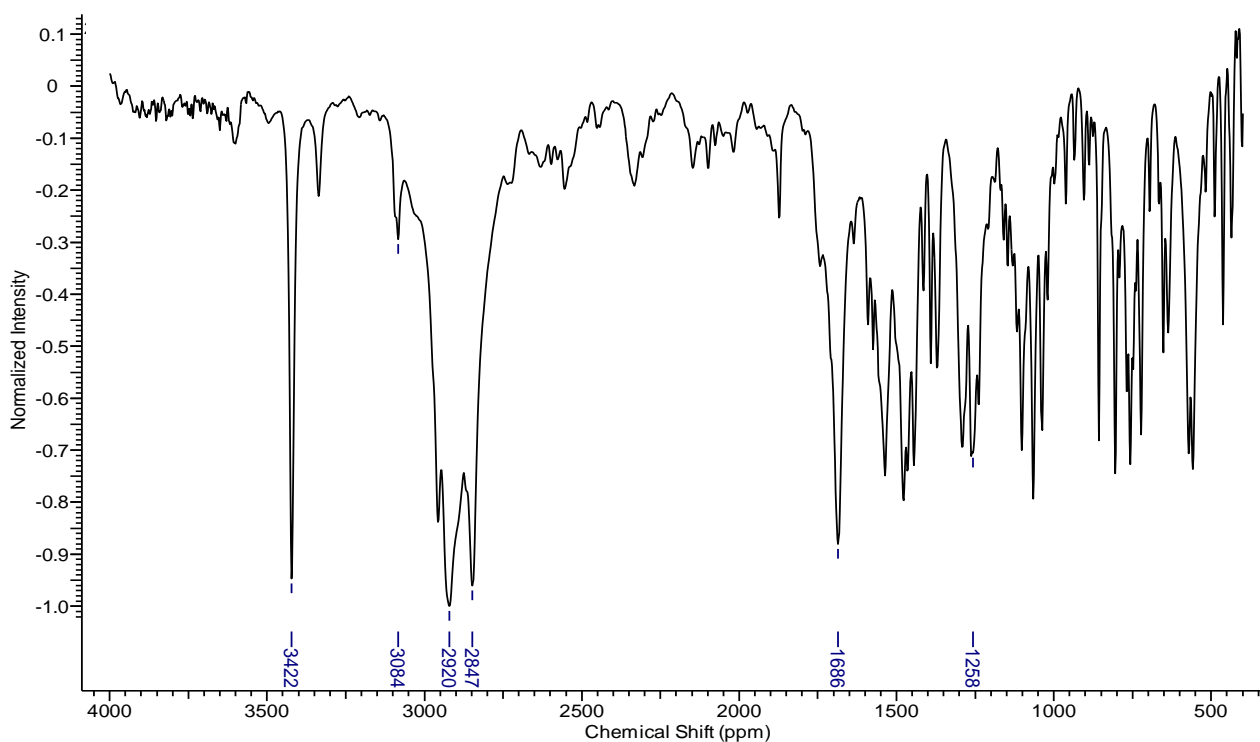


Figura 22: Espectro de IV do composto **6b** em KBr

Na figura 23 observa-se o espectro de RMN de ^1H realizado em CDCl_3 da amida esteárica **6b**, onde os sinais característicos da estrutura proposta podem ser verificados. Em 0,88 ppm um tripleto dos hidrogênios referentes a metila, em 1,25 ppm observa-se um multipeto referentes aos hidrogênios das unidades metilénicas da cadeia graxa, em 1,56 um multipeto referente aos hidrogênios beta amida. Em 3,35 ppm um quarteto referente aos hidrogênios alfa amida, em 4,50 ppm um simpleto referente aos hidrogênios alfa carbonila. Em seguida há os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, sendo eles em 6,83 ppm um dupeto ($J= 8,80$ Hz), em 7,22 ppm um duplo dupeto ($J= 8,80, 2,45$ Hz) e em 7.41 ppm há um dupeto ($J= 2,45$ Hz).

Na figura 24 é possível observar o espectro de RMN de ^{13}C realizado em CDCl_3 da amida esteárica **6b** onde observa-se em 166,9 ppm o sinal relativo ao carbono da carbonila, em 151,6 ppm o carbono aromático alfa oxigênio, entre 130,2 ppm e 114,6 ppm os demais carbonos aromáticos. Também é possível observar em 68,3 ppm o carbono alfa carbonila. Entre 39,1 ppm e 22,7 ppm é possível observar os carbonos referentes as unidades metilénicas da cadeia graxa e por último em 14,1 ppm é possível observar o carbono referente a metila terminal.

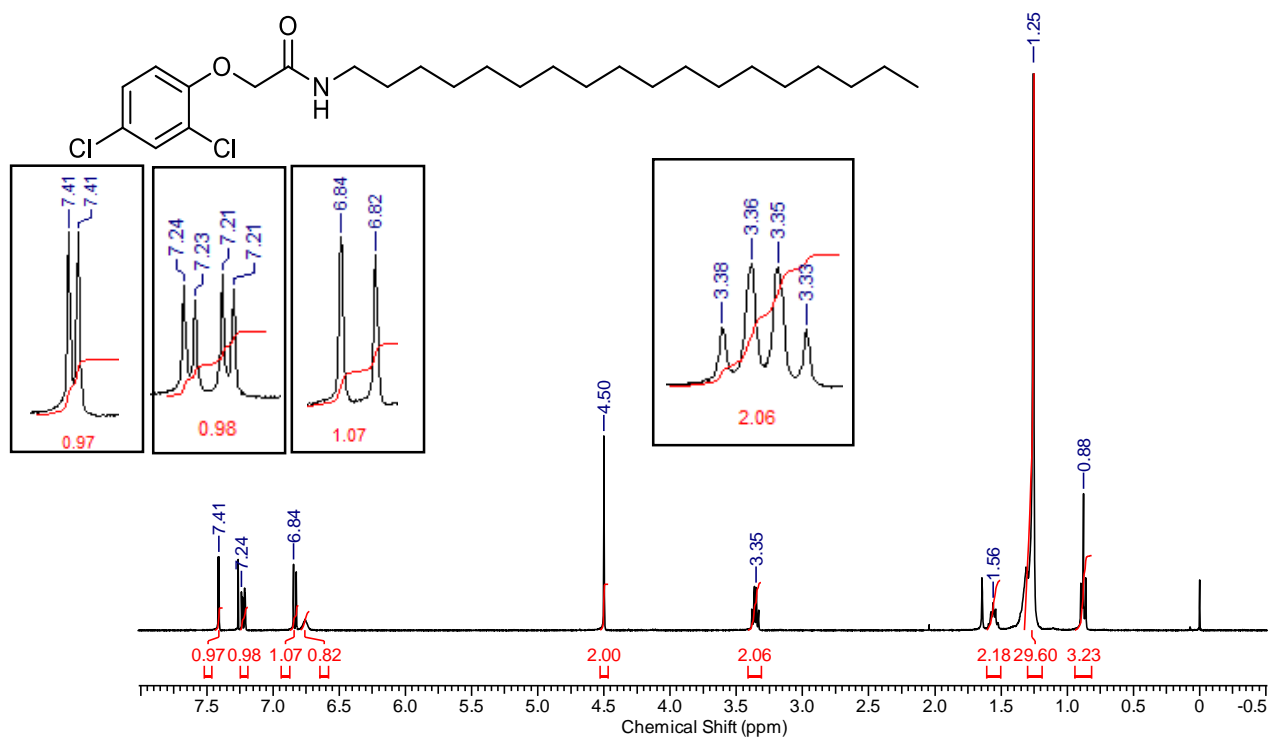


Figura 23: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 6b

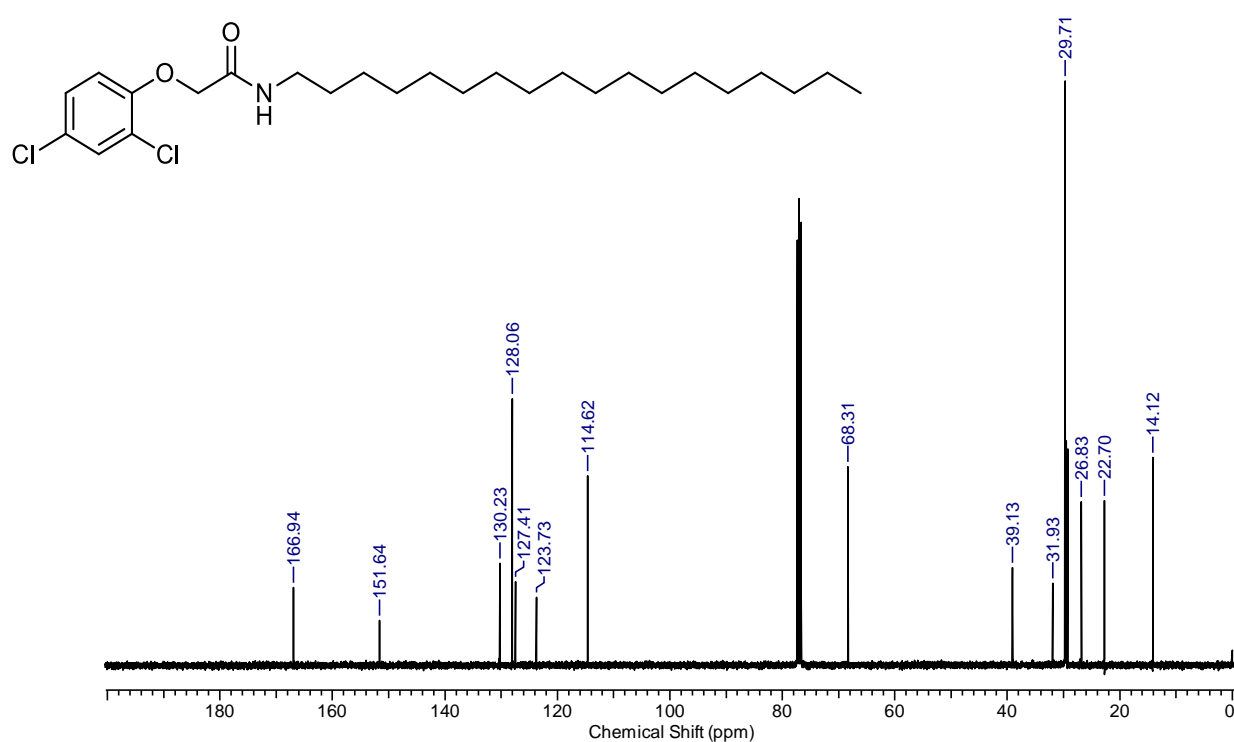
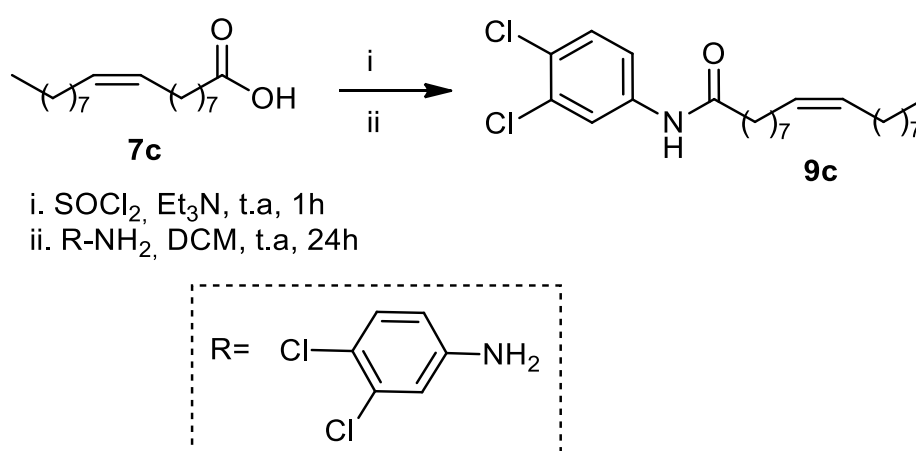


Figura 24: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 6b

4.3 Síntese de amidas graxas 9a-c análogas ao Propanil

De acordo com os objetivos propostos, a síntese de amidas graxas **9a-c**, análogas ao propanil foi investigada. Para tanto, os respectivos ácidos graxos palmítico **7a** (C16:0), esteárico **7b** (C18:0) e oleico **7c** (C18:1) foram submetidos a reação de amidação na presença da 3,4-dicloroanilina (**8**), disponível comercialmente. Inicialmente, a obtenção dos compostos de interesse foi testada via síntese dos cloretos de acila correspondentes, iniciando pelo emprego do ácido oleico como modelo de estudos para otimização de condições (Esquema 18).



Esquema 17: Síntese do análogo **9c**

Em um sistema reacional sob atmosfera de argônio (Ar), foram adicionados o ácido graxo **7c** (1 mmol), o cloreto de tionila (3 mmol) e a trietilamina (3 mmol), mantendo a mistura sob agitação em temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, a amina 3,4-dicloroanilina (**8**) dissolvida em diclorometano anidro foi adicionada, mantendo agitação por 24 horas adicionais. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). O bruto reacional foi submetido a purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano e acetato de etila 90:10 v/v como fase móvel.

Este primeiro experimento levou ao isolamento do produto em somente 40% de rendimento. Com o objetivo de melhorar este resultado, uma nova reação foi realizada, empregando neste caso 2 equivalentes da amina **8**.

Entretanto, o resultado obtido se manteve abaixo do esperado, levando ao isolamento do composto em apenas 42% de rendimento.

A figura 25 ilustra o espectro de infravermelho do composto **9c** realizado em acessório de refletância difusa utilizando o KBr. No espectro de IV foi possível observar em 3414 cm^{-1} e 3312 cm^{-1} observa-se o estiramento N-H de amidas. Em 3005 cm^{-1} foi possível observar o estiramento C-H de alcenos. Em 2926 cm^{-1} observa-se $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ de aromáticos e 2851 cm^{-1} as absorções correspondentes à deformação axial da ligação C-H da cadeia alquílica. A banda de absorção característica da ligação C=O da carbonila de amidas foi observada em 1676 cm^{-1} .

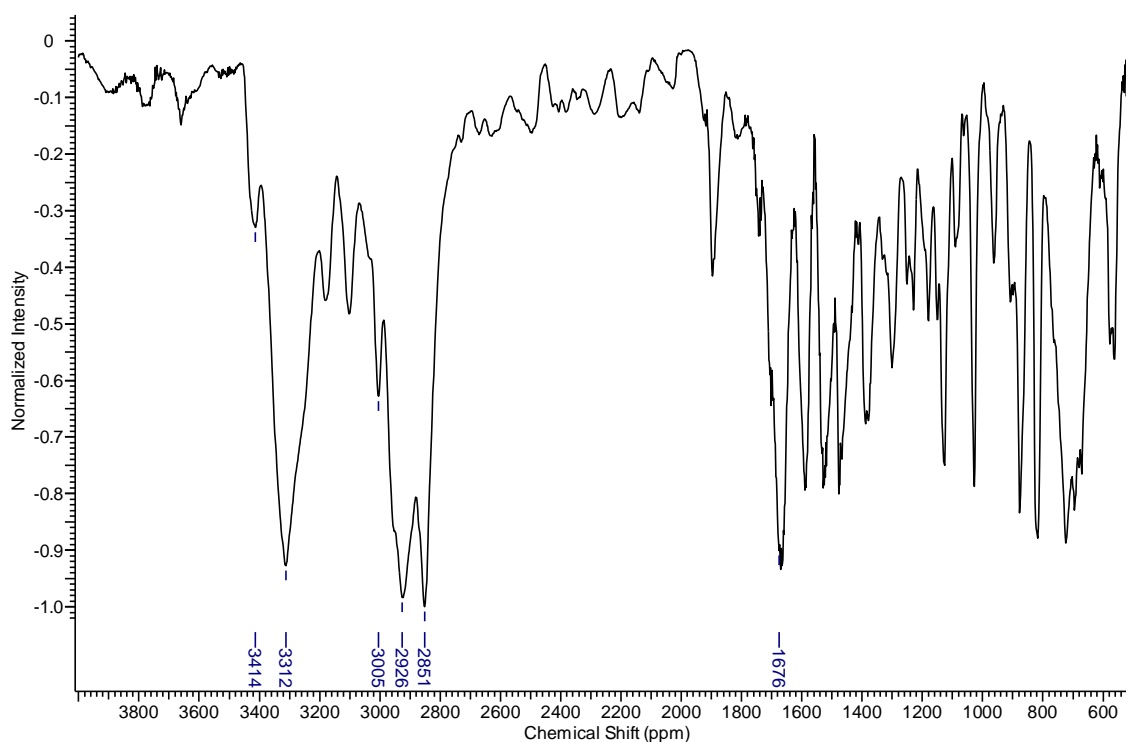


Figura 25: Espectro de IV do composto **9c** em KBr

O espectro de RMN de ^1H obtido para o composto isolado é mostrado na figura 26, confirmando a formação do produto **9c**. No espectro, observam-se um tripleto em 0,87 ppm atribuídos aos hidrogênios da metila, em 1,26 ppm observa-se um multipeto característico das unidades metilénicas da cadeia graxa. Em 1,69 ppm um multipeto referente aos hidrogênios beta amida, em 2,01 ppm um multipeto referente a quatro hidrogênios alílicos, em 2,35 ppm um tripleto ($J=7,46\text{ Hz}$) referente aos hidrogênios alfa carbonila, em 5,34 ppm um multipeto referente aos hidrogênios vinílicos. Em seguida há os sinais referentes aos

hidrogênios aromáticos, sendo eles em 7,33 ppm, 7,75 ppm e 7,79 ppm, todos simples.

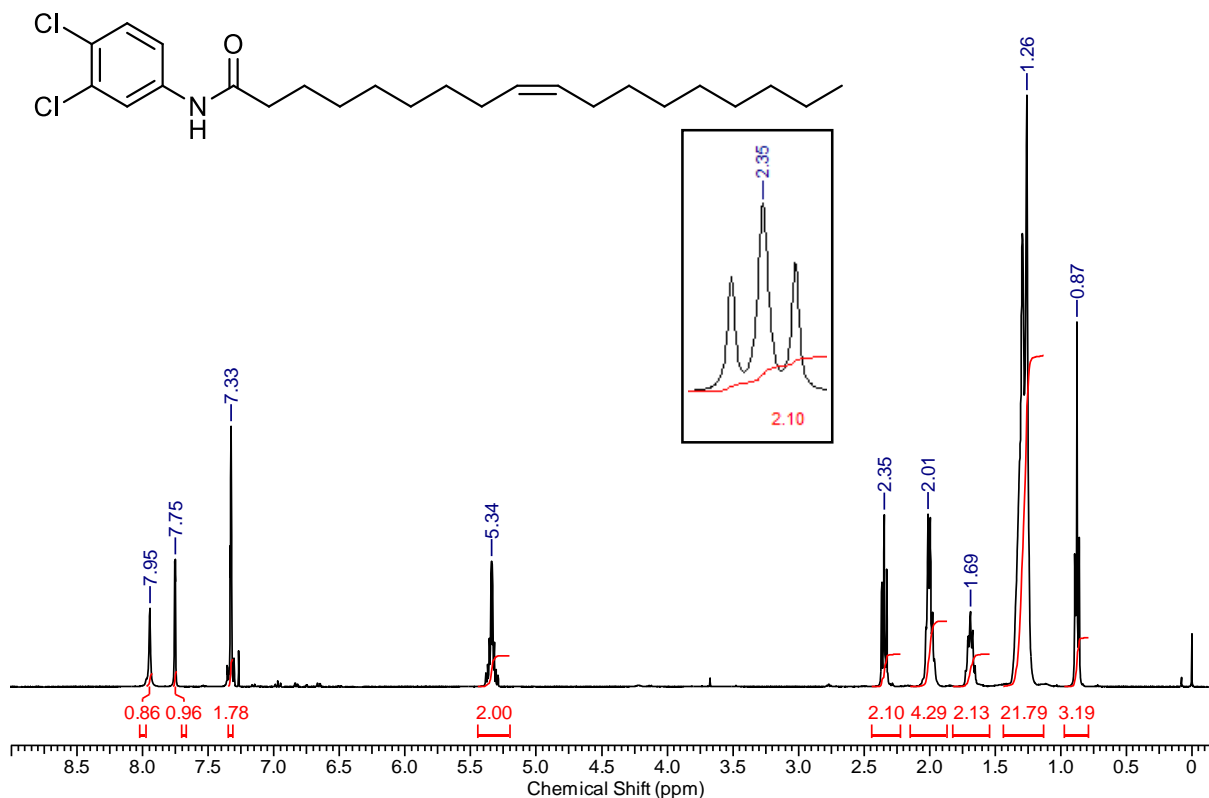
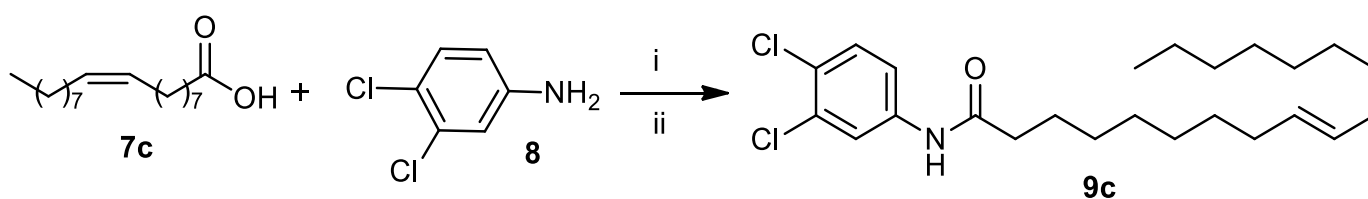


Figura 26: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **9c**

Com a intenção de melhorar os resultados obtidos, foi investigado o uso de DCC e DMAP para a formação da amida graxa empregando o ácido oleico (**7c**) como modelo inicial e 3,4-dicloroanilina (**8**), conforme Esquema 19:



- i. Et_3N , DMAP (10%), DCM
 ii. DCC, DCM, t.a, 24h

Esquema 18: Síntese dos análogos graxos do propanil via DCC

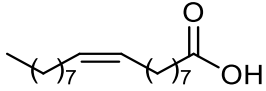
Em um sistema reacional sob atmosfera de Ar, foram adicionados diferentes quantidades estequiométricas de 3,4-dicloroanilina (**8**), ácido oleico (**7c**), trietilamina e 10% em mol de DMAP. Após a dissolução dos reagentes, com auxílio de uma seringa, adicionou-se lentamente uma solução de DCC

dissolvido em diclorometano anidro. A mistura foi mantida em agitação em temperatura ambiente por 24 h.

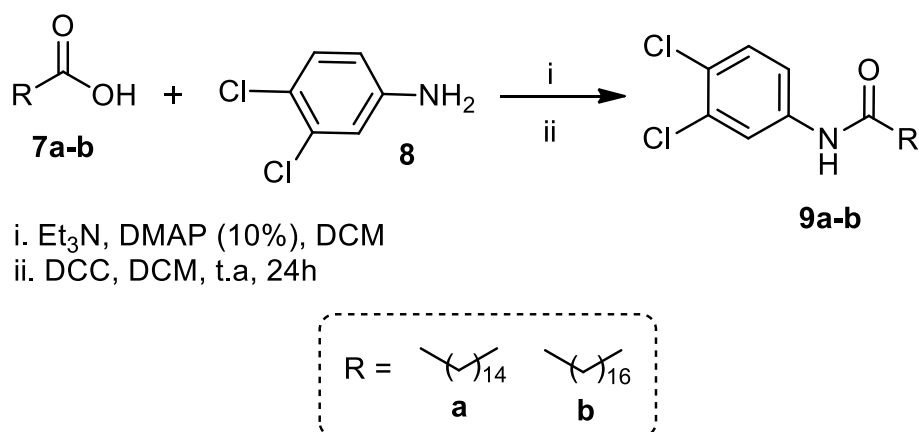
Posteriormente, o bruto reacional foi submetido a purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano e acetato de etila 90:10 v/v como fase móvel.

Os rendimentos obtidos com a variação estequiométrica da amina **8** estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Rendimentos obtidos para a síntese de **9c** via DCC/DMAP

Entrada	Ácido	7c:8	Rend. (%)
1		1:1	51
2		1:2	68
3		1:3	26

O emprego de 2 equivalentes de amina na metodologia via DCC forneceu 68% de rendimento de produto isolado (Tabela 9, Entrada 2). Em vista disso, este procedimento foi aplicado para os demais ácidos graxos **7a-b**, levando a obtenção dos compostos **9a-b** conforme Esquema 20, com os rendimentos obtidos mostrados na figura 27.



Esquema 19: Síntese dos análogos graxos **9a-b** do propanil via DCC

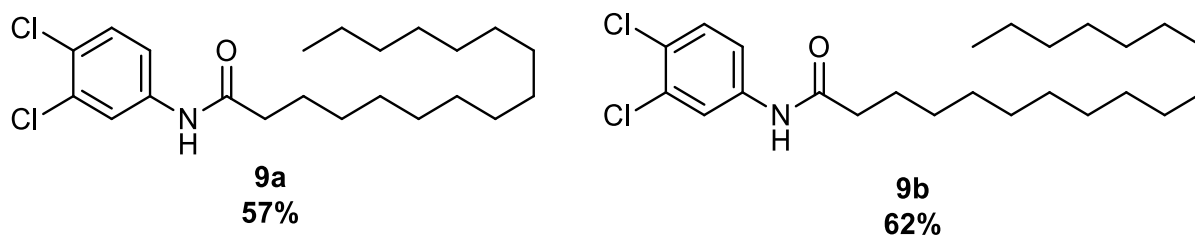


Figura 27: Análogos ao propanil **9a** e **9b**

A figura 28 ilustra o espectro de infravermelho do composto **9a** realizado com técnica de refletância difusa utilizando KBr. No espectro de IV foi possível observar em 3287 cm^{-1} o estiramento N-H de amidas. Em 3094 cm^{-1} foi possível observar o estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ de aromáticos. Em 2914 e 2847 cm^{-1} observa-se as absorções correspondentes à deformação axial da ligação C-H da cadeia alquílica. A banda de absorção característica da ligação C=O da carbonila de amidas foi observada em 1663 cm^{-1} .

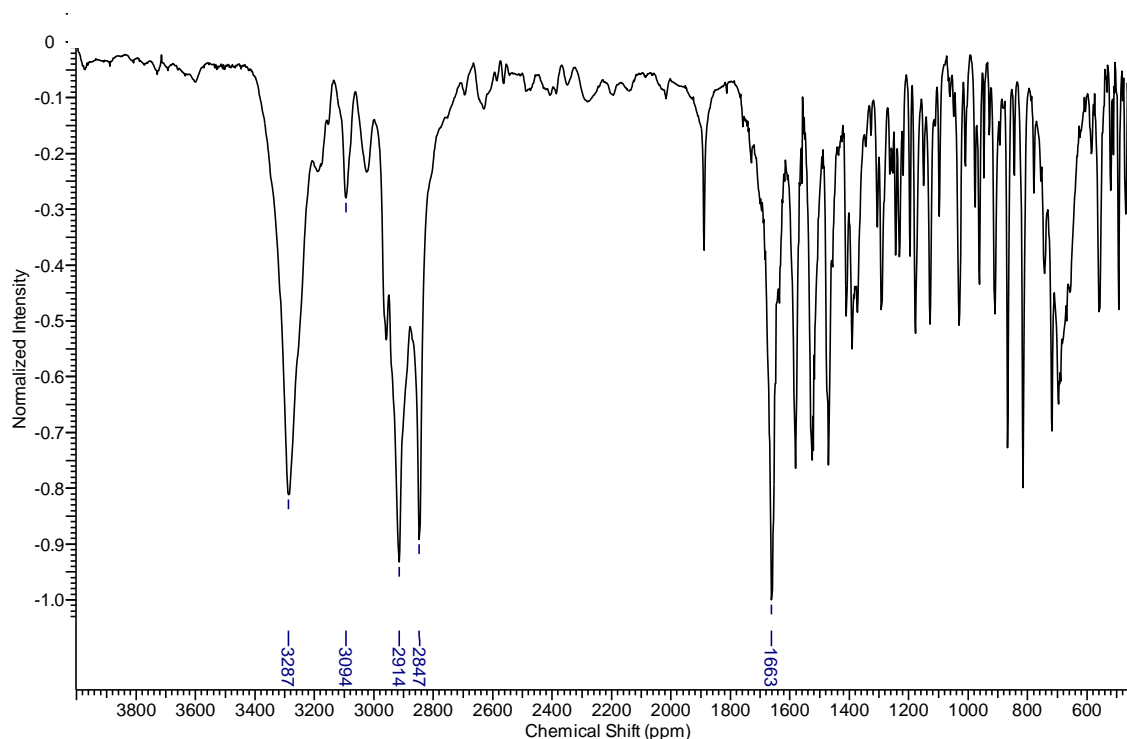


Figura 28: Espectro de IV do composto **9a** em KBr

Na figura 29 observa-se o espectro de RMN de ^1H realizado em CDCl_3 do análogo palmítico do propanil **9a** onde é possível verificar um tripleto em 0,88 ppm referente aos hidrogênios da metila, em 1,25 ppm observa-se um multiplete dos hidrogênios referentes as unidades metilênicas da cadeia graxa, em 1,67 ppm um multiplete referente aos hidrogênios beta amida, em 2,35 ppm um tripleto ($J = 7,46\text{ Hz}$) referente aos hidrogênios alfa carbonila. Em seguida há os

sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, sendo eles em 7,34 ppm, 7,39 ppm e 7,77 ppm, todos simpletos.

Na figura 30 é possível observar o espectro de RMN de ^{13}C realizado em CDCl_3 do análogo **9a** onde observa-se em 171,8 ppm o sinal relativo ao carbono da carbonila, em 137,4 ppm o carbono aromático alfa nitrogênio, entre 132,7 ppm e 118,9 ppm os demais carbonos aromáticos. Entre 37,7 ppm e 22,7 ppm é possível observar os carbonos referentes as unidades metilênicas da cadeia graxa e por último em 14,1 ppm é possível observar o carbono referente a metila terminal.

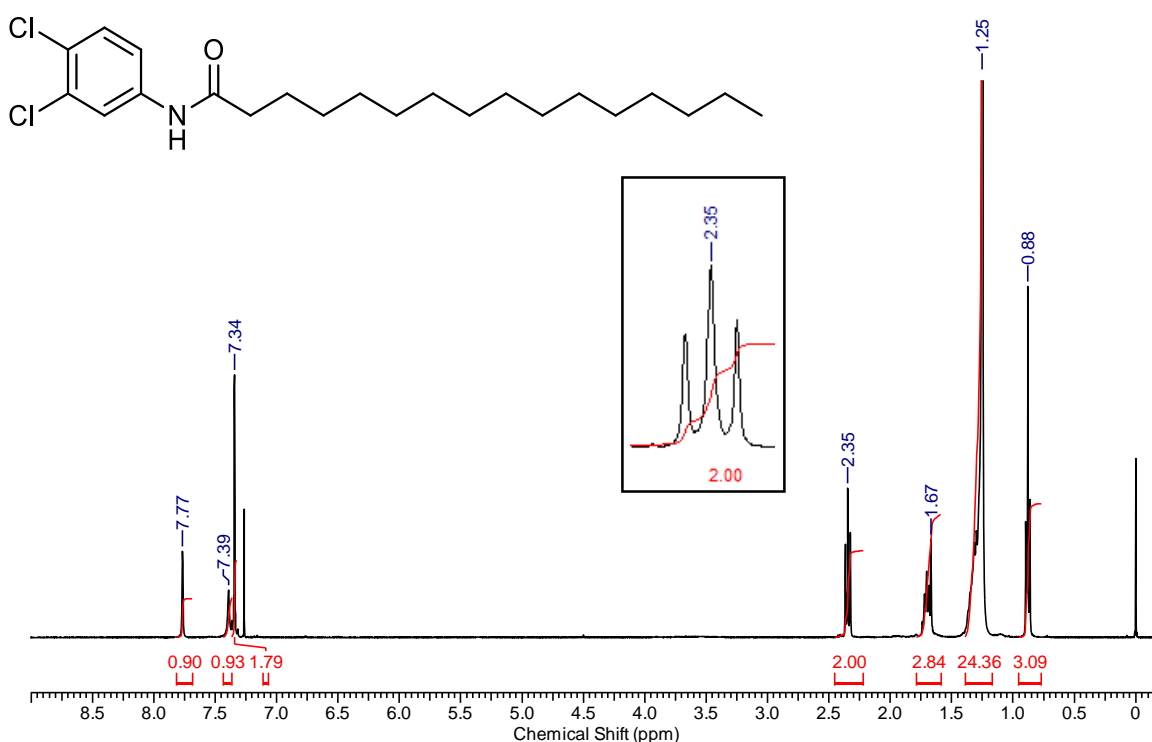


Figura 29: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **9a**

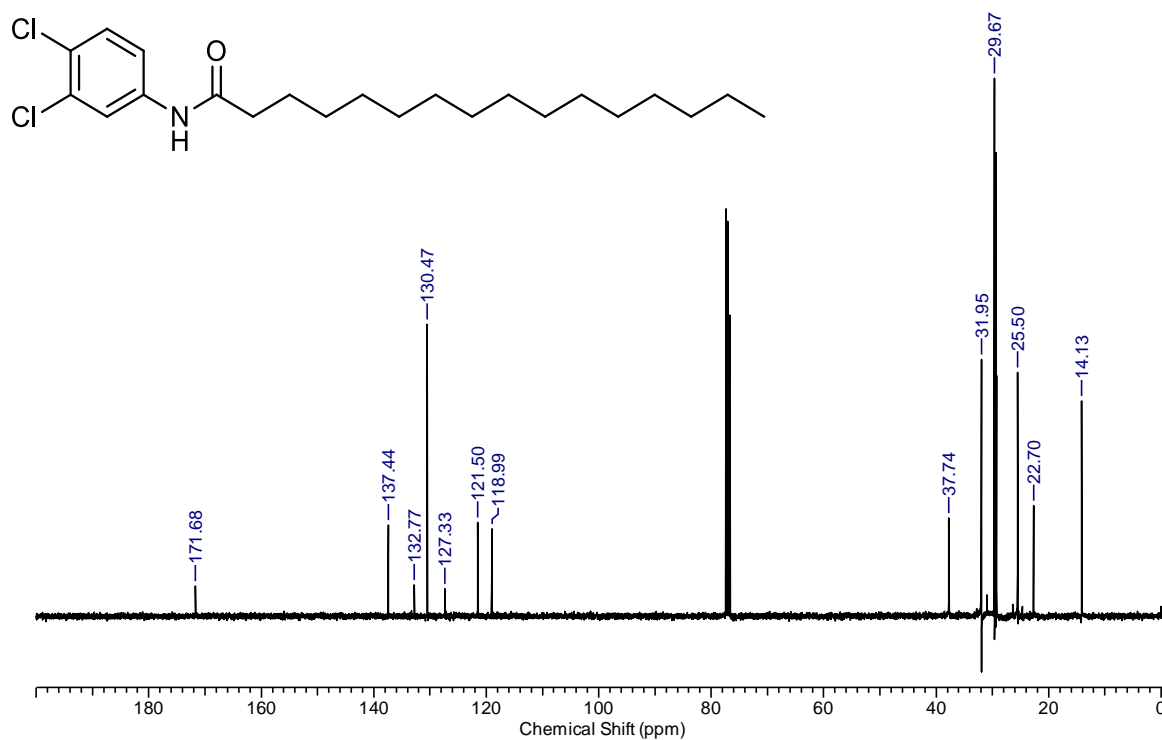


Figura 30: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do análogo **9a**

4.4 Bioensaio de Avaliação da atividade herbicida em parceria com a UTalca

Após a síntese e caracterização dos compostos graxos derivados do herbicida 2,4-D, **4a-c** e **6a-c**, e das amidas graxas análogas ao herbicida propanil **9a-c**, todos ainda inéditos na literatura (Figura 31), foram realizados os bioensaios de avaliação da atividade herbicida, em colaboração com a Universidade de Talca, no Chile.

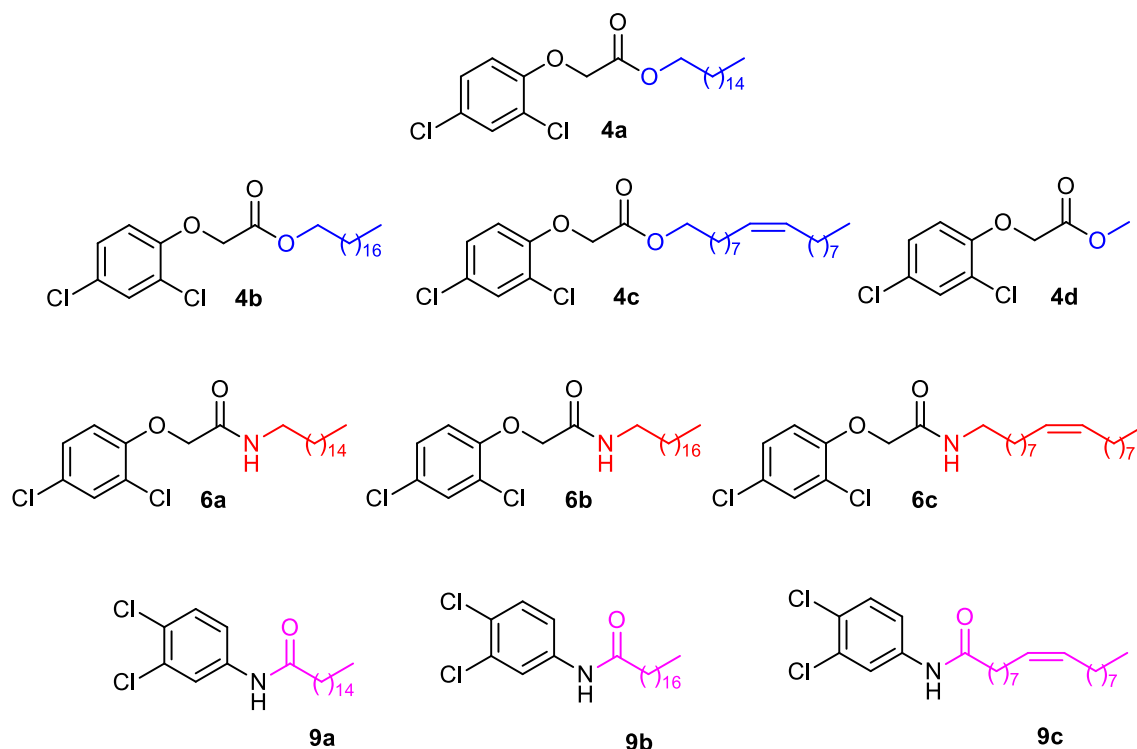


Figura 31: Novos compostos graxos sintetizados derivados do 2,4-D e análogos ao propanil

Os compostos foram testados frente a duas espécies, onde para o modelo de planta monocotiledônea foi utilizada a espécie *Allium cepa* (cebola) e para o modelo de planta dicotiledônea foi utilizado a *Lactuca sativa* (alface).

Foram adicionadas 15 sementes de cada espécie sobre a placa de Petri de 78mm contendo algodão e 10mL da solução teste numa concentração de 30 μ M, conforme figura 32. As placas de Petri foram fechadas e incubadas no escuro a 30°C por 45 dias.



Figura 32: Experimento de germinação das sementes

Os efeitos dos compostos sintetizados, numa concentração de $30\mu\text{M}$, sobre a germinação da espécie monocotiledônea *Allium cepa* (cebola) estão mostrados na figura 33.

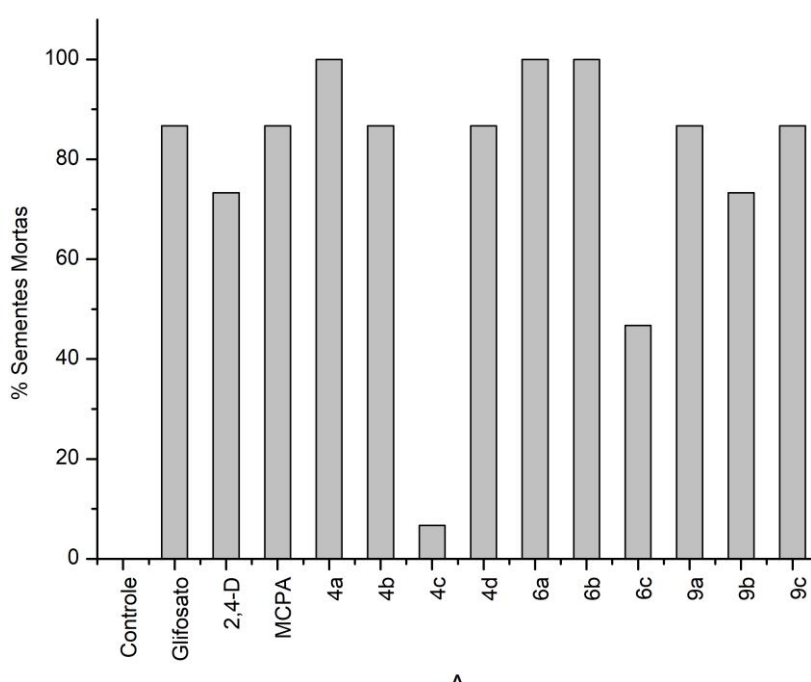


Figura 33: Atividade herbicida dos compostos nas sementes de *Allium Cepa*

De maneira geral, todos os compostos investigados apresentaram efeito sobre a inibição de germinação das sementes.

Para os ésteres **4a-c** derivados do 2,4-D, o composto contendo a cadeia palmítica **4a** (C16:0) apresentou uma melhor eficácia que o herbicida de referência, já o composto contendo a cadeia esteárica **4b** (C18:0) apresentou

uma eficácia igual aos herbicidas de referência: ácido (4-cloro-2-metilfenoxi)acético (MCPA 750 SL) e *N*-(fosfometil)glicina (Glifosato Roundup). O composto contendo a cadeia oleica **4c** (C18:1) praticamente não influenciou a taxa de germinação. Por último, o precursor **4d** também foi testado e apresentou uma eficiência similar aos herbicidas padrões MCPA e Glifosato.

Para as amidas **6a-c** também derivados do 2,4-D os compostos **6a** e **6b** testados, derivados das cadeias palmítica (C16:0) e esteárica (C18:0), apresentaram uma eficácia superior ao herbicida de referência MCPA enquanto o composto **6c** apresentou uma eficiência em torno de 45% de sementes mortas.

Para os compostos derivados do 2,4-D, os saturados derivados da cadeia palmítica (C16:0) e esteárica (C18:0), bem como os derivados amidas, apresentaram de maneira geral, uma melhor eficácia herbicida.

Para os análogos do propanil **9a-c** os mesmos experimentos foram realizados. Os compostos **9a** e **9c**, derivados das cadeias palmíticas (C16:0) e oleica (C18:1), apresentaram uma eficácia herbicida semelhante aos herbicidas de referência MCPA e Glifosato, enquanto o composto **9b**, derivados da cadeia esteárica (C18:0), apresentou uma eficácia herbicida semelhante ao padrão 2,4-D (Arco 2,4-D 480 SL).

Após, os efeitos dos compostos sintetizados, numa concentração de 30 μ M, sobre a germinação da espécie dicotiledônea *Lactuca sativa* (alface) estão mostrados na figura 34.

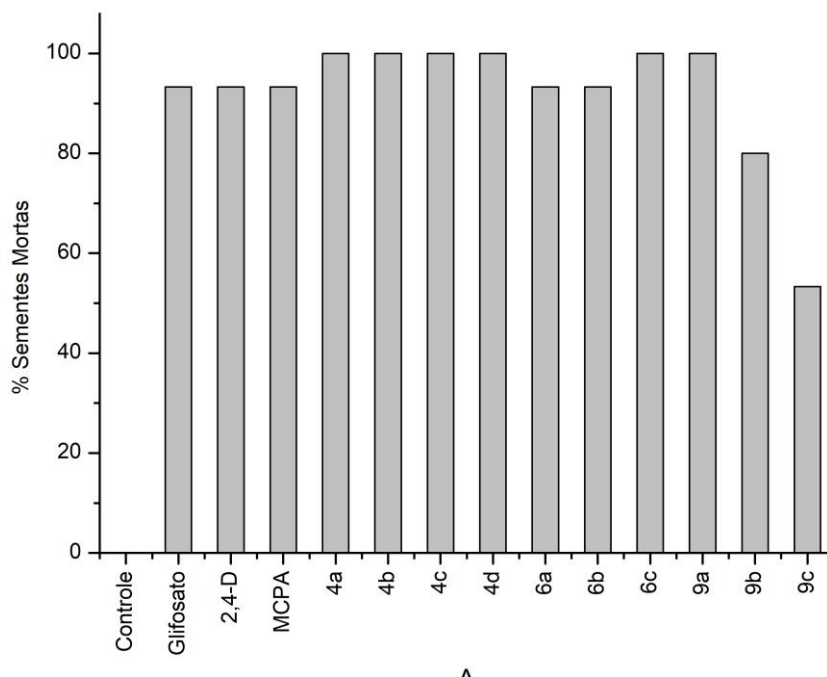


Figura 34: Atividade herbicida dos compostos nas sementes de *Lactuca Sativa*

De maneira geral, todos os compostos testados também apresentaram efeito de inibição de germinação para a espécie dicotiledônea testada.

Todos os ésteres **4a-c** derivados do 2,4-D contendo as cadeiras palmítica **4a** (C16:0), esteárica **4b** (C18:0) e oleica **4c** (C18:1) apresentaram atividade predominantemente inibitória sobre a germinação da alface, inclusive sendo melhores que os três herbicidas de referência: Glifosato, 2,4-D e MCPA. O éster metílico **4d** também foi testado e apresentou uma atividade superior aos herbicidas de referência.

Já as amidas **6a-c** derivados do 2,4-D apresentaram atividade semelhante aos herbicidas de referência para as cadeias palmítica **6a** (C16:0) e esteárica **6b** (C18:0) e melhor que os herbicidas de referência para a cadeia oleica **6c** (C18:1).

As amidas análogas ao propanil **9a-c** também foram testadas e, o composto que apresentou a melhor atividade herbicida foi a amida contendo a

cadeia palmítica **9a** (C16:0). Já as amidas contendo as cadeias esteárica **9b** (C18:0) e oleica **9c** (C18:1) apresentaram uma eficácia herbicida baixa frente aos herbicidas de referência.

De acordo com Peterson³⁴, os metabólitos formados durante o metabolismo do 2,4-D entre plantas dicotiledôneas sensíveis e plantas monocotiledôneas tolerantes são similares mas variam na quantidade, resultando em menores concentrações de 2,4-D em monocotiledôneas em comparação com dicotiledôneas. Em concordância com isto, no nosso trabalho é possível observar que os resultados para a inibição do crescimento das sementes foram melhores para todos os compostos testados, para a espécie dicotiledônea.

No entanto para a espécie monocotiledônea, os compostos **4a** e **6a** derivados da cadeia palmítica (C16:0) e também o **6b** derivado da cadeia esteárica (C18:0) foram melhores que os herbicidas de referência. Os compostos **4b** e **4d** derivados da cadeia esteárica (C18:0) e éster metílico respectivamente, bem como os análogos do propanil **9a** derivado da cadeia palmítica (C16:0) e **9c** derivado da cadeia oleica (C18:1) foram semelhantes ao herbicida de referência MCPA.

A seletividade do 2,4-D em monocotiledôneas está relacionada principalmente à formação de metabólitos não-tóxicos e permanentes, tipicamente modificações do anel aromático. Já em dicotiledôneas o 2,4-D é metabolizado em metabólitos temporários e reversíveis modificando o grupo ácido carboxílico³⁴, conforme figura 35.

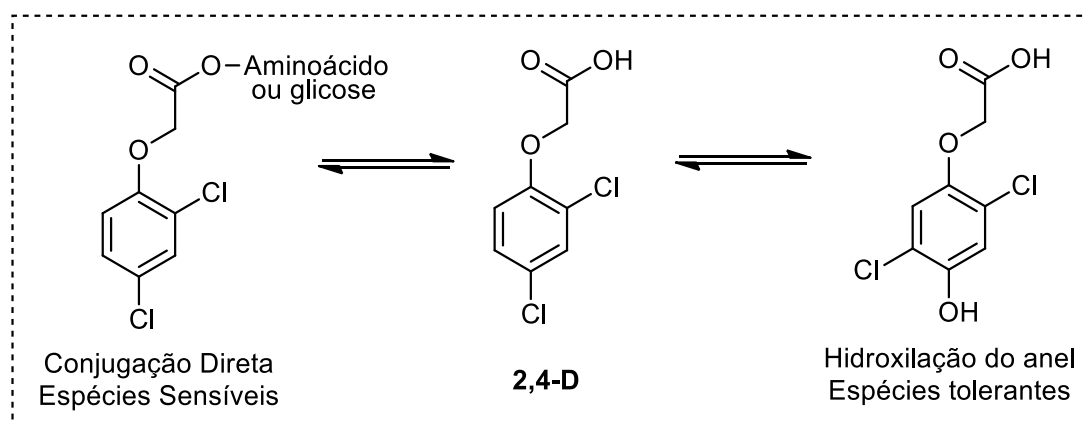


Figura 35: Metabólitos gerados pelo metabolismo do 2,4-D

A seletividade de um herbicida também é derivada de qual via metabólica é utilizada por cada tipo de planta. A conjugação direta do 2,4-D resulta em metabólitos fitotóxicos, ou seja, que tem efeito tóxico sobre as plantas, sendo a via mais pronunciada em dicotiledôneas. A hidroxilação do anel leva a um metabólito parcialmente tóxico ou não fitotóxico, que ainda pode ser metabolizado por algumas enzimas³⁴.

Dentre os compostos derivados do 2,4-D, o **4a** e **6a** derivados da cadeia palmítica (C16:0) e **4b** e **6b** derivados da cadeia esteárica (C18:0) foram melhores para as duas espécies testadas.

De maneira geral os compostos análogos ao propanil apresentaram uma atividade herbicida semelhante ou inferior aos herbicidas de referência MCPA, Glifosato e 2,4-D.

A razão do aumento da eficácia herbicida pode ser atribuída a diversos fatores segundo Darbandi³⁵ quando óleos vegetais são utilizados por exemplo, como adjuvantes. O aumento pode ser atribuído a uma maior penetração do herbicida devido a ruptura das ceras cuticulares das folhas assim como a diminuição da tensão superficial da solução de pulverização, permitindo reter o herbicida nas folhagens.

No estudo realizado por Darbandi³⁵, foi possível observar que quanto maior a quantidade de ácido palmítico (C16:0) ou ácido oleico (C18:1) na composição do óleo vegetal, menor o desempenho deste como adjuvante. Entretanto, de acordo com nosso estudo é possível sugerir que quando estas

cadeias graxas estão diretamente ligada ao herbicida, como ésteres e amidas, há uma melhora no desempenho da atividade herbicida.

Para dar sequência a este trabalho, mais pesquisas são necessárias para entender como os herbicidas graxos interagem com a planta e também como se comportam em solução pulverizada.

5 CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos neste trabalho, foram sintetizados derivados graxos inéditos dos herbicidas 2,4-D e análogos ao propanil, a partir de ácidos graxos oriundos de fontes renováveis.

Foi feito um estudo metodológico para a síntese dos ésteres **4a-c** e foram comparadas metodologias de síntese de amidas para os compostos **6a-c** e **9a-c**. Os compostos **4b**, **6b** e **9b** derivados da cadeias esteárica (C18:0) apresentaram os maiores rendimentos de síntese, sendo eles 99%, 89% e 62% respectivamente. Todos os compostos sintetizados foram devidamente isolados e caracterizados pelas técnicas espectrométricas adequadas, apresentando dados compatíveis com as estruturas esperadas.

Após a síntese, os compostos foram submetidos a bioensaio de avaliação herbicida sobre a germinação de duas espécies indicadoras: *Allium cepa* (cebola) e *Lactuca sativa* (alface) sendo elas monocotiledônea e dicotiledônea respectivamente. Em geral todos os compostos sintetizados inibiram a germinação das espécies na concentração de 30µM, ou seja, 10 vezes maior que a dose indicada de herbicida.

Em relação a influência dos compostos sintetizados sobre a germinação, o que se pode concluir é que a atividade herbicida foi menos pronunciada para a espécie monocotiledônea (cebola) testada do que a observada para o modelo dicotiledôneo (alface).

Para a espécie monocotiledônea os compostos **4a** e **6a** derivados da cadeia palmítica (C16:0) bem como o composto **6b** derivado da cadeia esteárica (C18:0), apresentaram uma eficácia herbicida superior aos herbicidas padrões utilizados.

Para a espécie dicotiledônea, os compostos **4a-d** derivados ésteres do 2,4-D apresentaram uma maior eficácia herbicida do que os utilizados como referência. Dentre os derivados amidas do 2,4-D o composto **6c** derivado da cadeira oleica (C18:1) apresentou também uma alta eficácia herbicida.

Para os análogos do propanil em monocotiledôneas foi possível observar que os compostos **9a** e **9c** apresentaram eficácia semelhante ao herbicida de

referência. Já para a espécie dicotiledônea, o composto **9a** apresentou uma eficácia herbicida superior ao herbicidas de referência utilizados.

6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

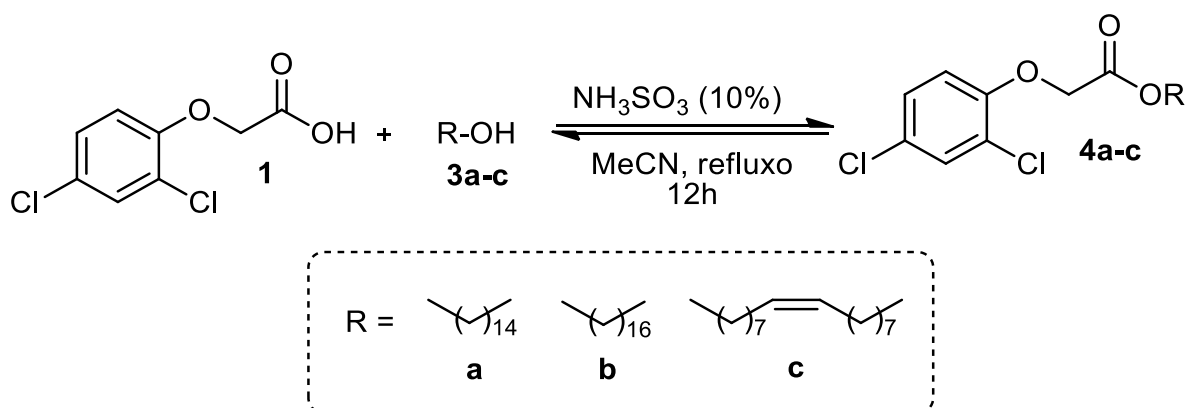
6.1 Materiais, Métodos e Equipamentos

Todos os reagentes e solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais, utilizados com prévia destilação quando necessário. As reações foram monitoradas por Cromatografia de Camada Delgada em sílica gel 0,20mm com revelação em câmara de iodo, e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel (ACROS 0,035-0,060 nm, 60Å).

As análises de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono foram realizadas em um equipamento Bruker 3.5, operando a 400 MHz para o núcleo de ^1H e 100 MHz para o núcleo de ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) são descritos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz. Os espectros de RMN ^1H tem seus dados expressos como: multiplicidade (s, simpleto; d, duplete; dd, duplo-duplete; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete), constante de acoplamento (J) e número relativo de hidrogênios.

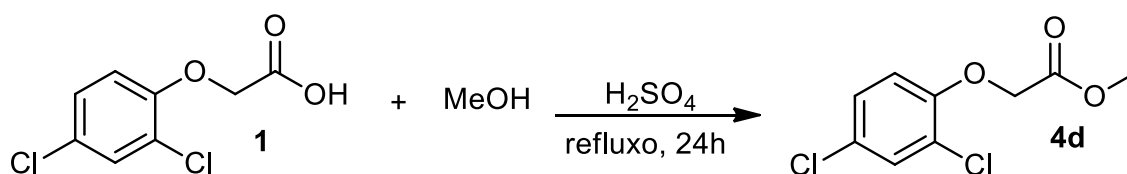
Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro modelo Shimadzu – IR PRESTIGIE – 21, utilizando acessório de refletância difusa com KBr. Os pontos de fusão foram determinados com equipamento Fisatom 430D.

6.2 Síntese dos derivados ésteres graxos 4a-c a partir do 2,4-D

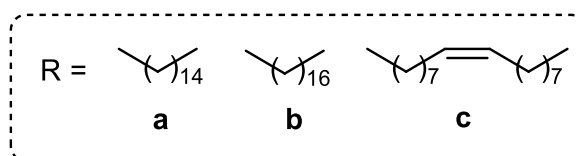
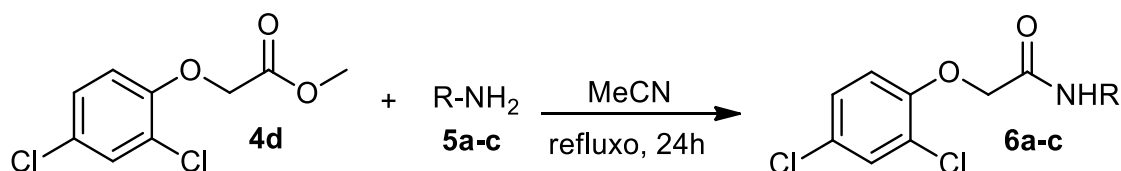


Em um balão reacional, foram adicionados 1 mmol do ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (**1**), 3 mmol dos respectivos álcoois graxos **3a-c** e 10% em mol de ácido sulfâmico como catalisador na presença de acetonitrila como solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por 12 h²⁹. Posteriormente, a mistura foi filtrada para remoção do catalisador e o bruto reacional foi evaporado e purificado através cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano e acetato de etila na proporção 9,5:0,5 v/v como fase móvel.

6.3 Síntese dos derivados amidas graxas 6a-c a partir do 2,4-D

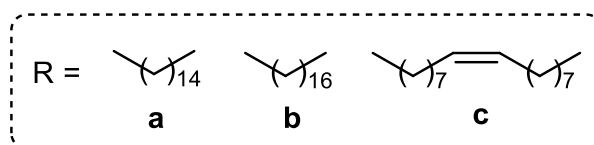
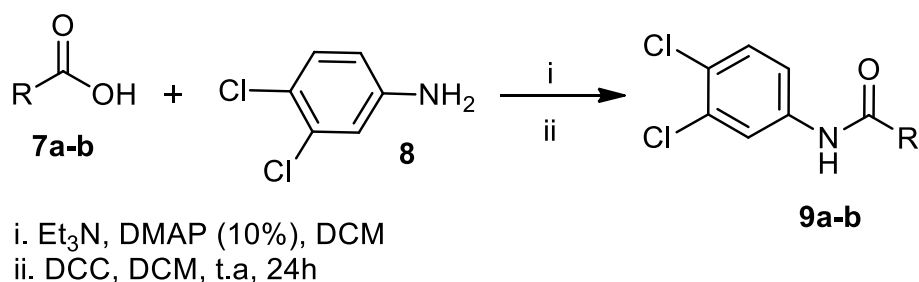


Para a síntese do precursor **4d**, foi adicionado em um balão reacional 1 mmol do ácido (2,4-diclorofenoxi)acético (**1**), metanol (5mL) e quantidades catalíticas de ácido sulfúrico. A mistura permaneceu em refluxo e sob agitação por 24 h. Posteriormente, o metanol foi evaporado sob pressão reduzida e o produto utilizado sem a necessidade de purificação.



Em um balão reacional, foram adicionados 1 mmol do composto **4d**, 2 mmol das respectivas aminas graxas **5a-c** e acetonitrila como solvente. A mistura foi mantida em agitação e refluxo por 24 h. Após o término da reação, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano e acetato de etila na proporção 8:2 v/v como fase móvel.

6.4 Síntese das amidas graxas 9a-c



Em um sistema previamente seco e mantido sob atmosfera inerte (Ar), foram adicionados 1 mmol dos respectivos ácidos graxos **7a-c**, 2 mmol da 3,4-dicloroanilina (**8**), o DMAP (10% em mol) e 1 mmol de trietilamina. Após a dissolução dos reagentes, com o auxílio de uma seringa, foi adicionado gota-a-gota uma solução de 1 mmol de DCC em diclorometano anidro. A reação foi mantida em agitação e temperatura ambiente por 24 h.

Posteriormente, o sólido formado durante o curso reacional foi removido por filtração e o filtrado rotaevaporado. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano e acetato de etila na proporção 9:1 v/v como fase móvel.

6.5 Bioensaio de Avaliação da atividade herbicida

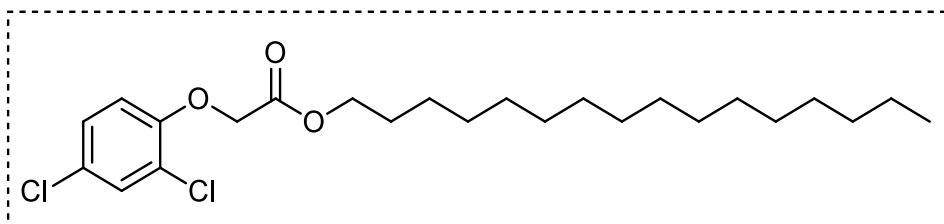
A avaliação da atividade herbicida foi realizada em parceria com a Universidade de Talca (UTalca), no Laboratorio de Síntesis Asimétricas, Nanobiotecnología y Espectrometria de Masas – LASNanoMS sob supervisão do prof. Leonardo Santos. Essa parceria foi realizada através do Edital de Mobilidade Discente da Pós-Graduação do ano de 2018.

A avaliação da atividade herbicida foi feita de acordo com Macías³⁶, onde para o modelo de planta monocotiledônea foi utilizada a espécie *Allium cepa* (cebola) e para o modelo de planta dicotiledônea foi utilizado a *Lactuca sativa* (alface). Foram utilizadas sementes de cebola da marca Anasac Jardin e sementes de alface da marca Vilmorin Jardin. A escolha das espécies citadas foi influenciada pela disponibilidade das sementes e pela possibilidade de avaliação seletiva dos compostos testados frente às plantas monocotiledôneas e dicotiledôneas.

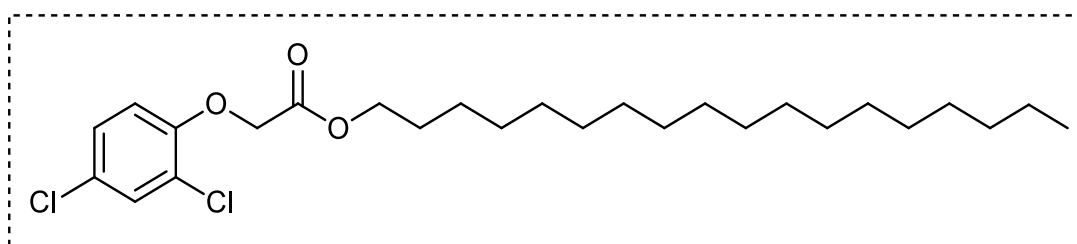
Foram adicionadas 15 sementes de cada espécie sobre cada placa de Petri de 78mm contendo algodão e 10mL da solução teste numa concentração de 30 μ M, ou seja, dez vezes superior a dose recomendada dos herbicidas comerciais. As soluções testes foram preparadas por dissolução dos compostos em 1mL de clorofórmio e 10mL de água. Para o controle foi utilizado 1mL de clorofórmio e 10mL de água e todos os testes foram realizados em triplicata. As placas de Petri foram fechadas e incubadas no escuro a 30°C por 45 dias.

Como controle positivo, utilizou-se o ácido (4-cloro-2-metilfenóxi)acético (MCPA 750 SL), a *N*-(fosfonometil)glicina (Glifosato Roundup) e o ácido (2,4-diclorofenóxi)acético (Arco 2,4-D 480 SL), que são herbicidas comerciais. Para o teste, os herbicidas foram diluídos em água para atingir a concentração de 3 μ M. Foram preparadas três placas de Petri para cada controle positivo.

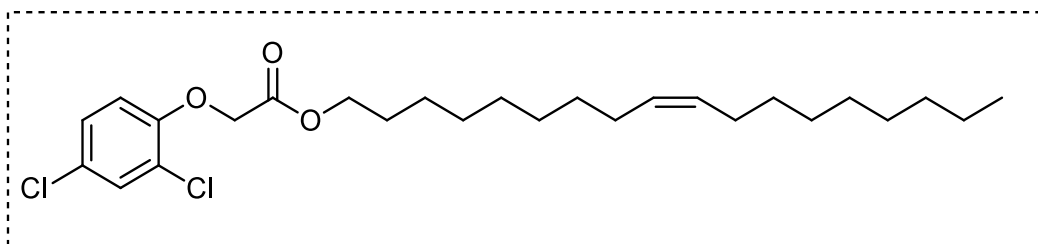
7 DADOS DE CARACTERIZAÇÃO



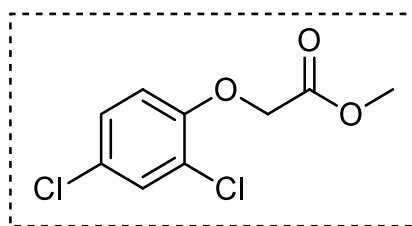
Hexadecil 2-(2,4-diclorofenóxi)acetato (4a): Fórmula Molecular: $C_{24}H_{38}Cl_2O_3$; Massa molecular: $444,22g \cdot mol^{-1}$; Aspecto físico: sólido branco; P.F: $40^{\circ}C$; Rendimento 84%; IV (KBr) número de onda (cm^{-1}) 3092 (m); 2916 (F); 2849 (F); 1753 (F); 1300 (F); 1229 (F). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0,88 (t, $J = 8$ Hz, 3H); 1,26 (s, 21H); 1,63 (m, 2H); 4,19 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H); 4,68 (s, 2H); 6,78 (d, $J = 8,80$ Hz); 7,16 (dd, $J = 8,80, 2,45$ Hz); 7,39 (d, $J = 2,45$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 14.0; 22.6; 25.7; 29.6; 31.9; 65.7; 66.4; 114.7; 124.2; 127.4; 127,0; 130.3; 152.4; 168.1.



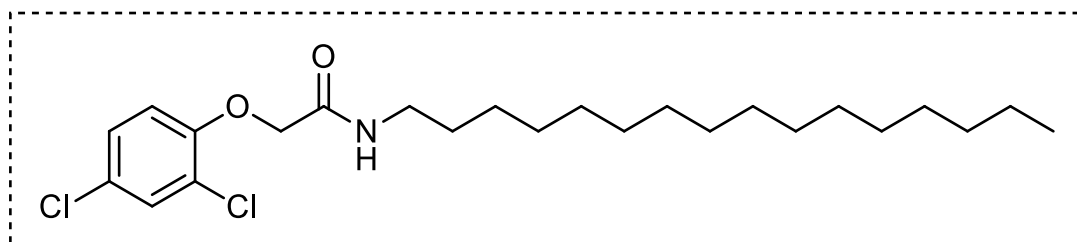
Octadecil 2-(2,4-diclorofenóxi)acetato (4b): Fórmula Molecular: $C_{26}H_{42}Cl_2O_3$; Massa molecular $472,3g \cdot mol^{-1}$; Aspecto físico: sólido branco. P.F: $45^{\circ}C$; Rendimento 92%; IV (KBr) número de onda (cm^{-1}) 3092 (m); 2916 (F); 2849 (F); 1753 (F); 1300 (F); 1229 (F). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 (t, $J = 8$ Hz, 3H); 1,26 (s, 20H); 1,63 (m, 2H); 4,19 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H); 4,68 (s, 2H); 6,79 (d, $J = 8,80$ Hz); 7,17 (dd, $J = 8,80, 2,45$ Hz); 7,39 (d, $J = 2,45$ Hz. RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 14.1; 22.7; 25.7; 29.7; 31.9; 65.7; 66.4; 114.7; 124.2; 127.5; 130.3; 152.4; 168.2.



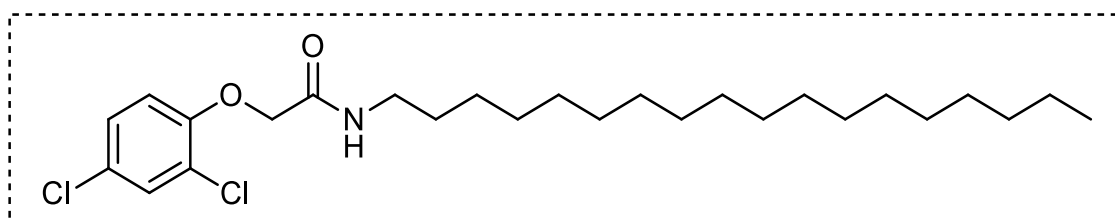
(Z)-octadec-9-en-1-il 2-(2,4-diclorofenóxi)acetato (4c): Fórmula Molecular: $C_{26}H_{40}Cl_2O_3$; Massa molecular $470,2g.mol^{-1}$; Aspecto físico: pasta branca. Rendimento 96%; IV (KBr) número de onda (cm^{-1}) 3003 (m); 2924 (F); 2853 (F); 1738 (F); 1759 (F); 1585 (f); 1574 (f); 1475 (F); 1238 (m); 1198 (m). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 (t, $J=8$ Hz, 3H); 1,27 (s., 17H); 1,61 (m, 2H); 2,02 (m, 4H); 4,19 (t, $J=6,72$ Hz, 2H); 4,68 (s, 2H); 5,35 (m, 2H); 6,79 (d, $J=8,80$ Hz); 7,17 (dd, $J=8,80, 2,69$ Hz); 7,38 (d, $J=2,69$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 14.1; 22.7; 25.7; 27.2; 28.5; 29.3; 31.9; 65.7; 66.4; 114.7; 124.3; 127.5; 129.7; 130.0; 130.3; 152.4; 168.2.



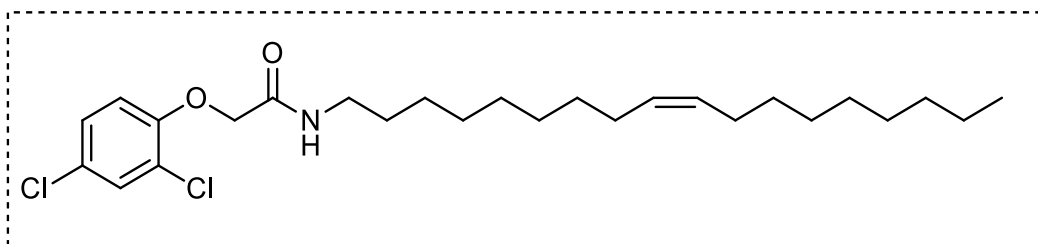
Metil 2-(2,4-diclorofenóxi)acetato (4d): Fórmula Molecular: $C_9H_8Cl_2O_3$; Massa molecular $234 g.mol^{-1}$; Aspecto físico: sólido branco. P.F.: $32^\circ C$; Rendimento: 100%. IV (KBr) número de onda (cm^{-1}): 3075 (F); 2955 (m); 1763 (F); 1391 (f). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,82 (s, 3H); 4,72 (s, 2H); 6,80 (d, $J=8,80$ Hz); 7,18 (dd, $J=8,80, 2,45$ Hz); 7,41 (d, $J=2,45$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 52.4; 66.3; 114.7; 124.2; 127.5; 130.3; 152.3; 168.5.



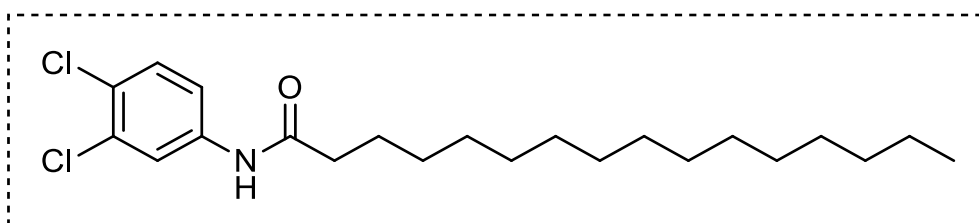
2-(2,4-diclorofenóxi)-N-hexadecilacetamida (6a): Fórmula Molecular $C_{24}H_{39}Cl_2NO_2$; Massa molecular $443,2g.mol^{-1}$; Aspecto físico: sólido branco. P.F: $78^{\circ}C$. Rendimento 80%; IV (KBr) número de onda (cm^{-1}): 3422 (F); 3084 (f); 2920 (F); 2847 (F); 1686 (F); 1261 (m). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 (t, $J=8Hz$, 3H); 1,27 (s, 26H); 1,57 (m, 2H); 3,39 (t, $J=8 Hz$, 2H); 4,52 (s, 2H); 6,86 (d, $J=8,80 Hz$, 2H); 7,24 (dd, $J=8,80, 2,69 Hz$, 2H); 7,44 (d, $J=2,69 Hz$, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 14.1; 22.7; 26.8; 29.7; 31.9; 39.1; 68.2; 114.6; 123.7; 128.0; 130.2; 151.6; 166.9.



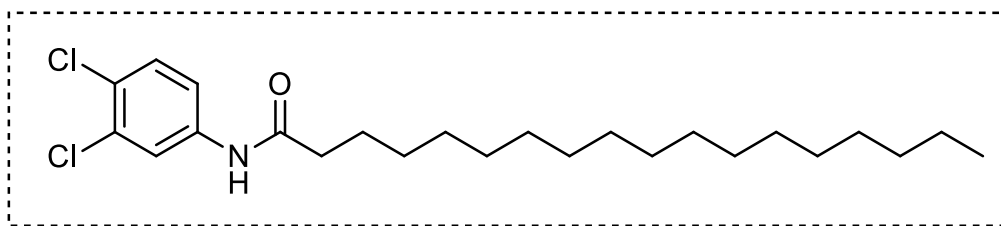
2-(2,4-diclorofenóxi)-N-octadecilacetamida (6b): Fórmula Molecular $C_{26}H_{43}Cl_2NO_2$; Massa molecular $471,3g.mol^{-1}$; Aspecto físico: sólido branco. P.F: $84^{\circ}C$. Rendimento 84%; IV (KBr) número de onda (cm^{-1}): 3422 (F); 3084 (f); 2920 (F); 2847 (F); 1686 (F); 1258 (m). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 (t, $J= 8 Hz$, 3H); 1,25 (s, 23H); 1,56 (m, 2H); 3,37 (d, $J=6,4 Hz$, 2H); 4,50 (s, 2H); 6,83 (d, $J=8,80 Hz$); 7,23 (dd, $J=8,80, 2,45 Hz$); 7,42 (d, $J=2,45 Hz$). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 14.1; 22.7; 25.7; 29.7; 31.9; 65.7; 66.4; 114.7; 127.5; 130.3; 152.4; 168.2.



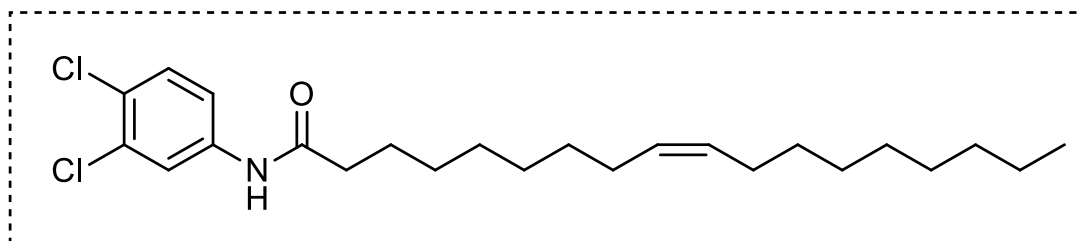
(Z)-2-(2,4-diclorofenóxi)-N-(octadec-9-en-1-il)acetamida (6c): Fórmula Molecular $C_{26}H_{43}Cl_2NO_2$; Massa molecular $469,3 \text{ g.mol}^{-1}$; Aspecto físico: sólido branco. Rendimento 72%; IV (KBr) número de onda (cm^{-1}): 3422 (F); 3103 (m); 3007 (m); 2922 (F); 2851 (F); 1686 (F); 1261 (m). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H); 1,25 (m, 22H); 1,56 (m, 2H); 1,62 (s, 2H); 2,02 (m, 4H); 3,37 (d, $J=6,93 \text{ Hz}$, 3H); 4,50 (s, 2H); 5,35 (m, 2H); 6,82 (d, $J=8,80 \text{ Hz}$); 7,22 (dd, $J=8,68, 2,57 \text{ Hz}$); 7,42 (d, $J=2,45 \text{ Hz}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.1; 22.6; 26.8; 29.4; 31.9; 39.1; 68.3; 114.6; 123.7; 128.0; 130.2; 151.6; 166.9.



N-(3,4-diclorofenil)palmitamida (9a): Fórmula Molecular $C_{22}H_{35}Cl_2NO$; Massa molecular $399,2 \text{ g.mol}^{-1}$; Aspecto físico: sólido amarelo palha. P. F.: 65°C . Rendimento 57%. IV (KBr) número de onda (cm^{-1}): 3287 (F); 3094 (f); 2914 (F); 2847 (F); 1663 (F). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H); 1,25 (m, 25H); 1,67 (m, 2H); 2,35 (t, $J=7,46 \text{ Hz}$, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,77 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.1; 22.7; 25.5; 29.6; 31.9; 37.7; 118.9; 121.5; 130.4; 137.4; 171.6.



N-(3,4-diclorofenil)estearamida (9b): Fórmula Molecular $C_{24}H_{39}Cl_2NO$; Massa molecular $427,2 \text{ g.mol}^{-1}$; Aspecto físico: sólido amarelo palha. P. F.: 71°C Rendimento 62%. IV (KBr) número de onda (cm^{-1}): 3287 (F); 3094 (f); 2914 (F); 2847 (F); 1663 (F). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H); 1,25 (m, 25H); 1,67 (m, 2H); 2,35 (t, $J = 7,46 \text{ Hz}$, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,77 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.1; 22.7; 25.5; 29.6; 31.9; 37.7; 118.9; 121.5; 130.4; 137.4; 171.6.



N-(3,4-diclorofenil)oleamida (9c): Fórmula Molecular $C_{24}H_{37}Cl_2NO$; Massa molecular $425,2 \text{ g.mol}^{-1}$; Aspecto físico: óleo marrom. Rendimento 68%. IV (KBr) número de onda (cm^{-1}): 3414 (f); 3003 (f); 3212 (F); 2926 (F); 2851 (F); 1676 (F). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,87 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H); 1,28 (m, 21H); 1,69 (m, 2H); 2,01 (m, 4H); 2,35 (t, $J = 7,46 \text{ Hz}$, 2H); 5,33 (m, 2H); 7,33 (s, 1H) 7,76 (s, 1H); 7,95 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.1; 22.7; 25.5; 27.2; 29.3; 31.9; 37.6; 119.2; 121.6; 127.3; 129.6; 130.0; 130.4; 132.6; 137.4; 172.0.

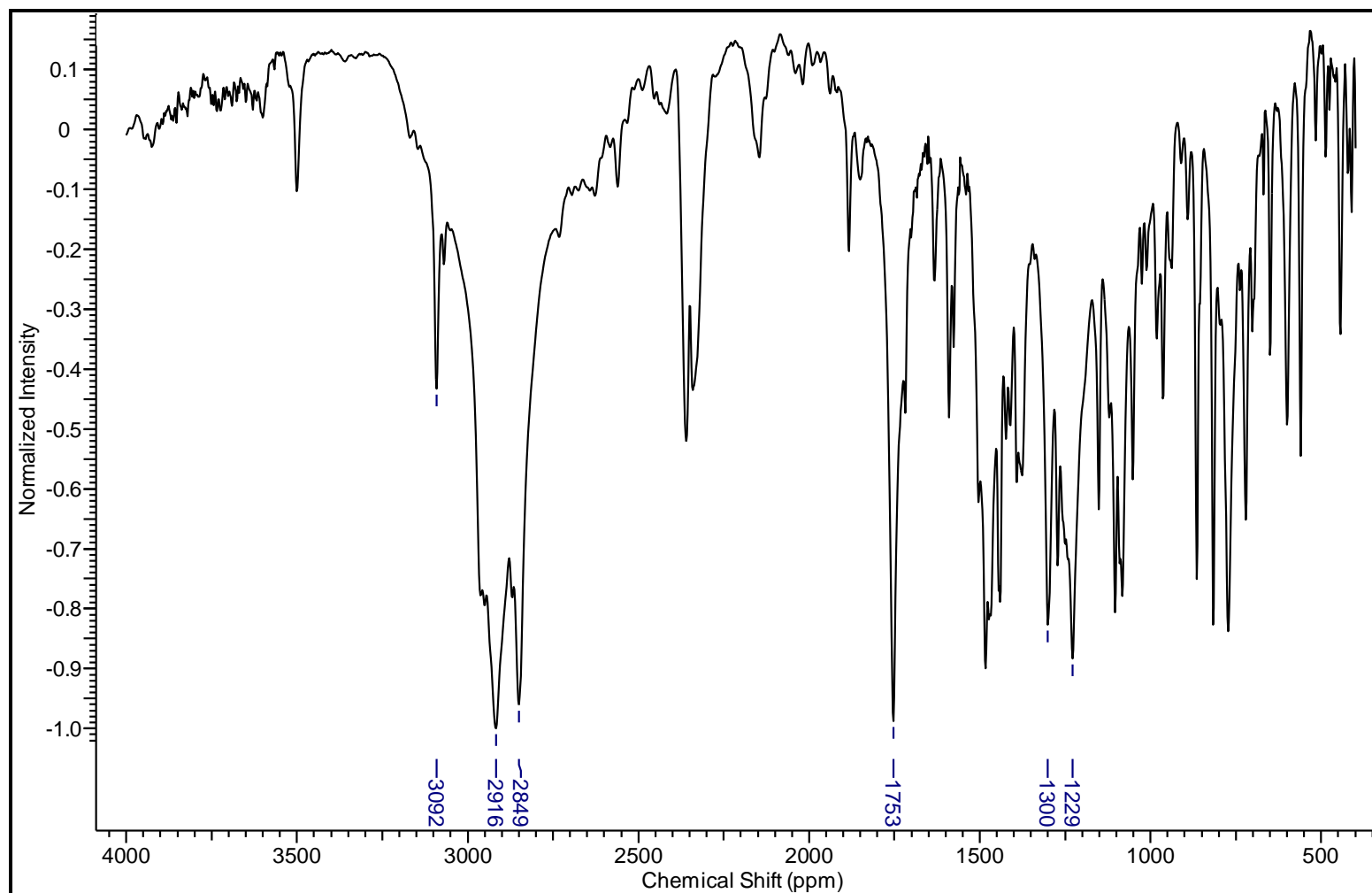


Figura 36: Espectro de IV do composto **4a** em KBr

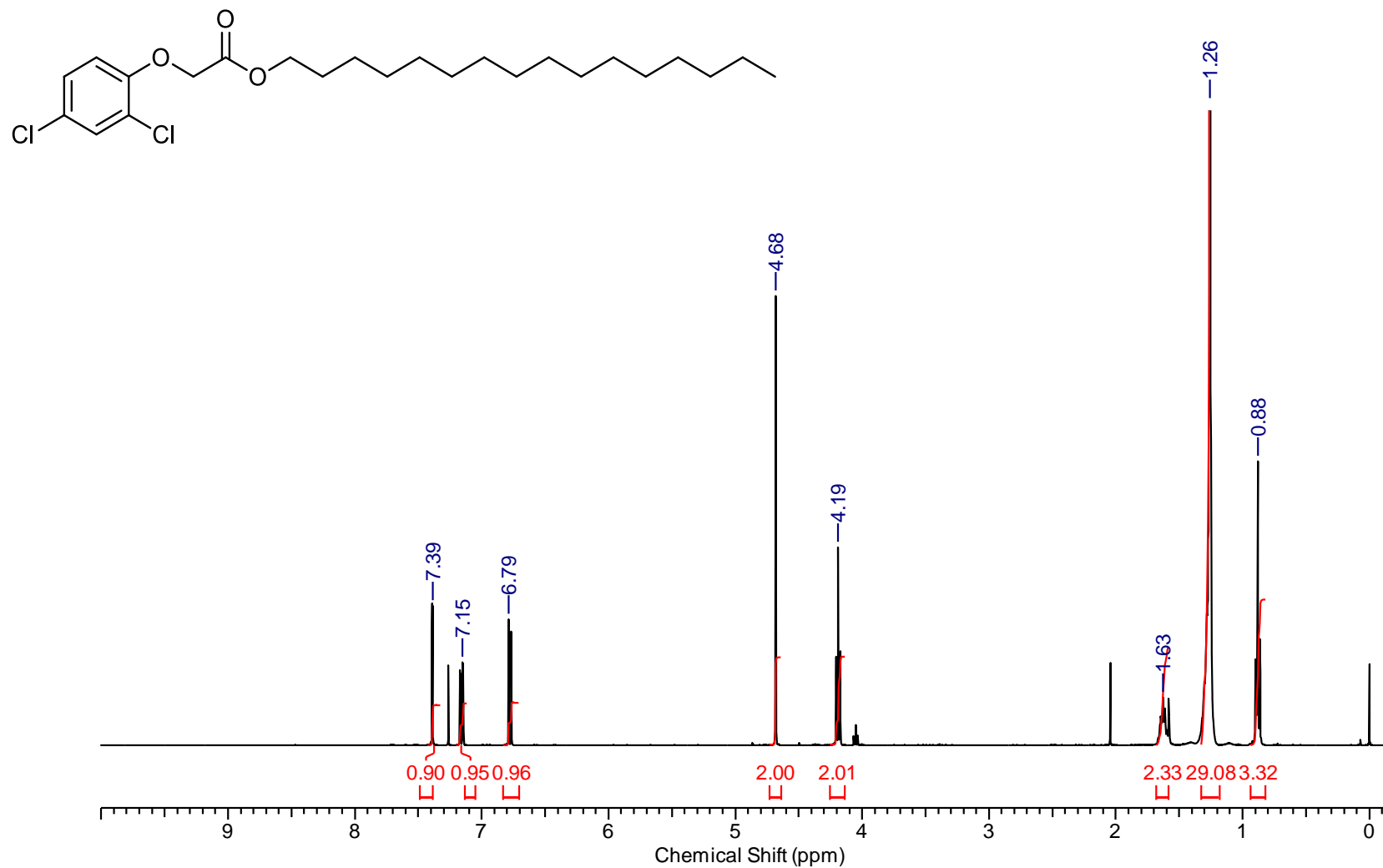


Figura 37: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 4a

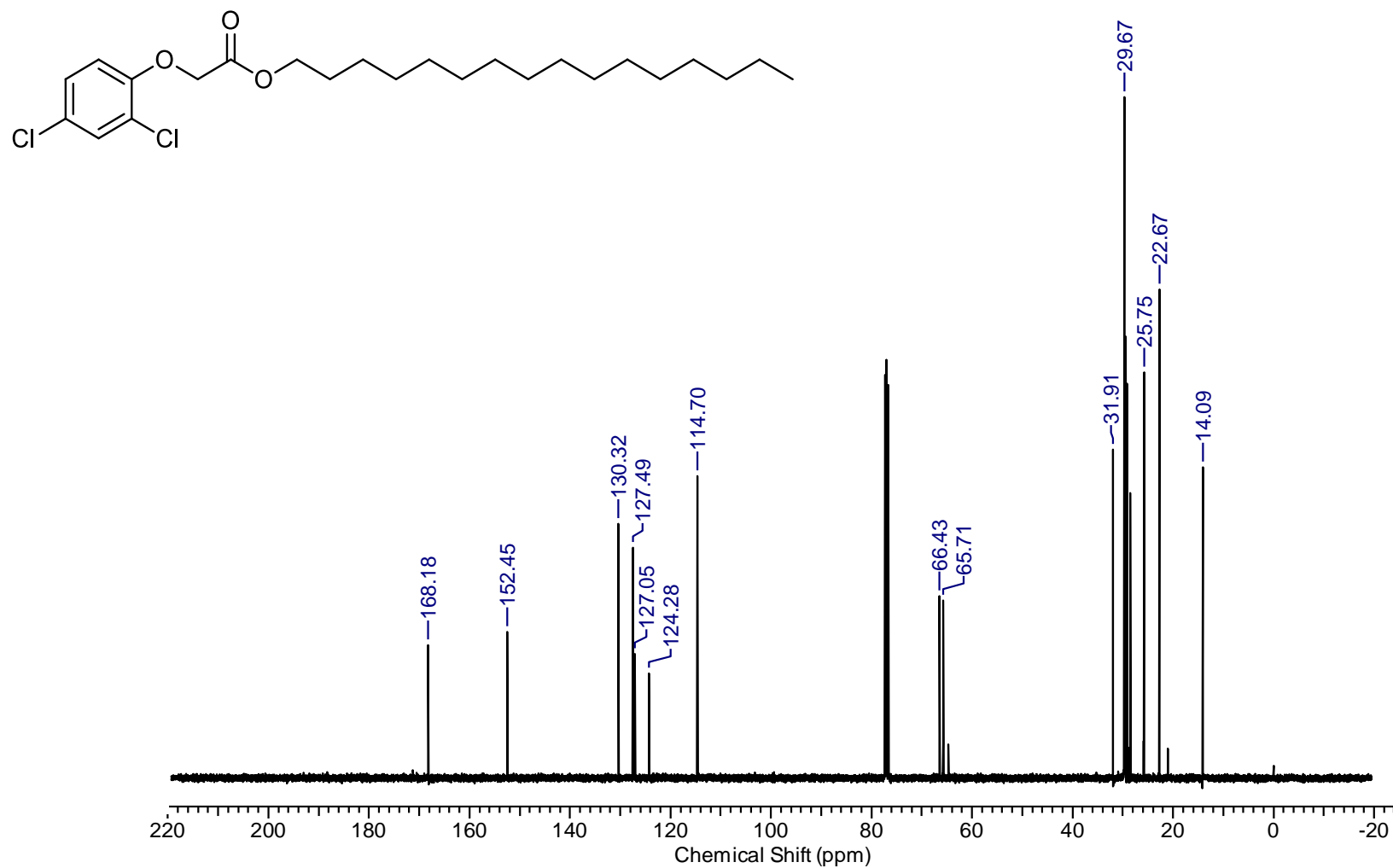


Figura 38: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4a

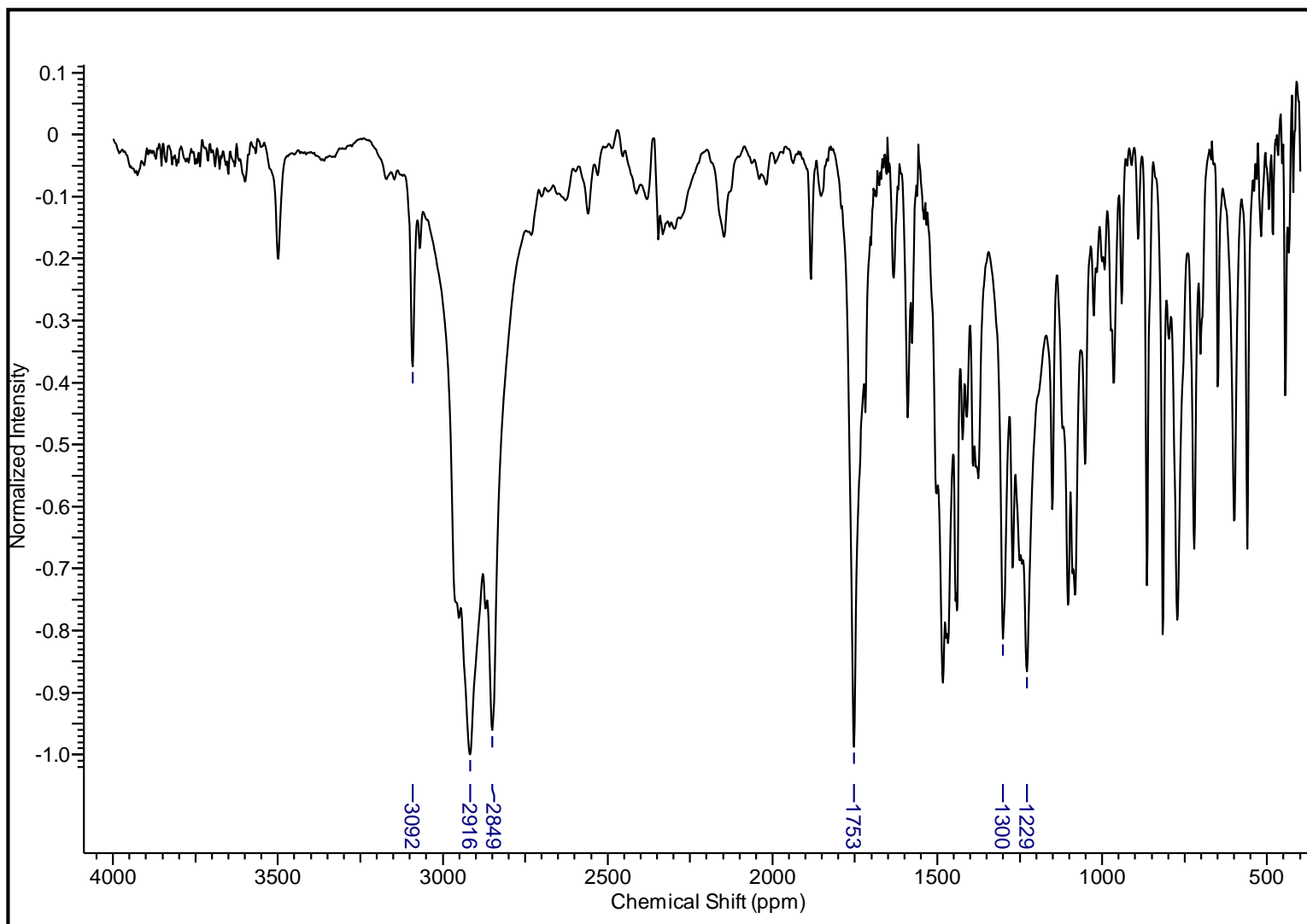


Figura 39: Espectro de IV do composto **4b** em KBr

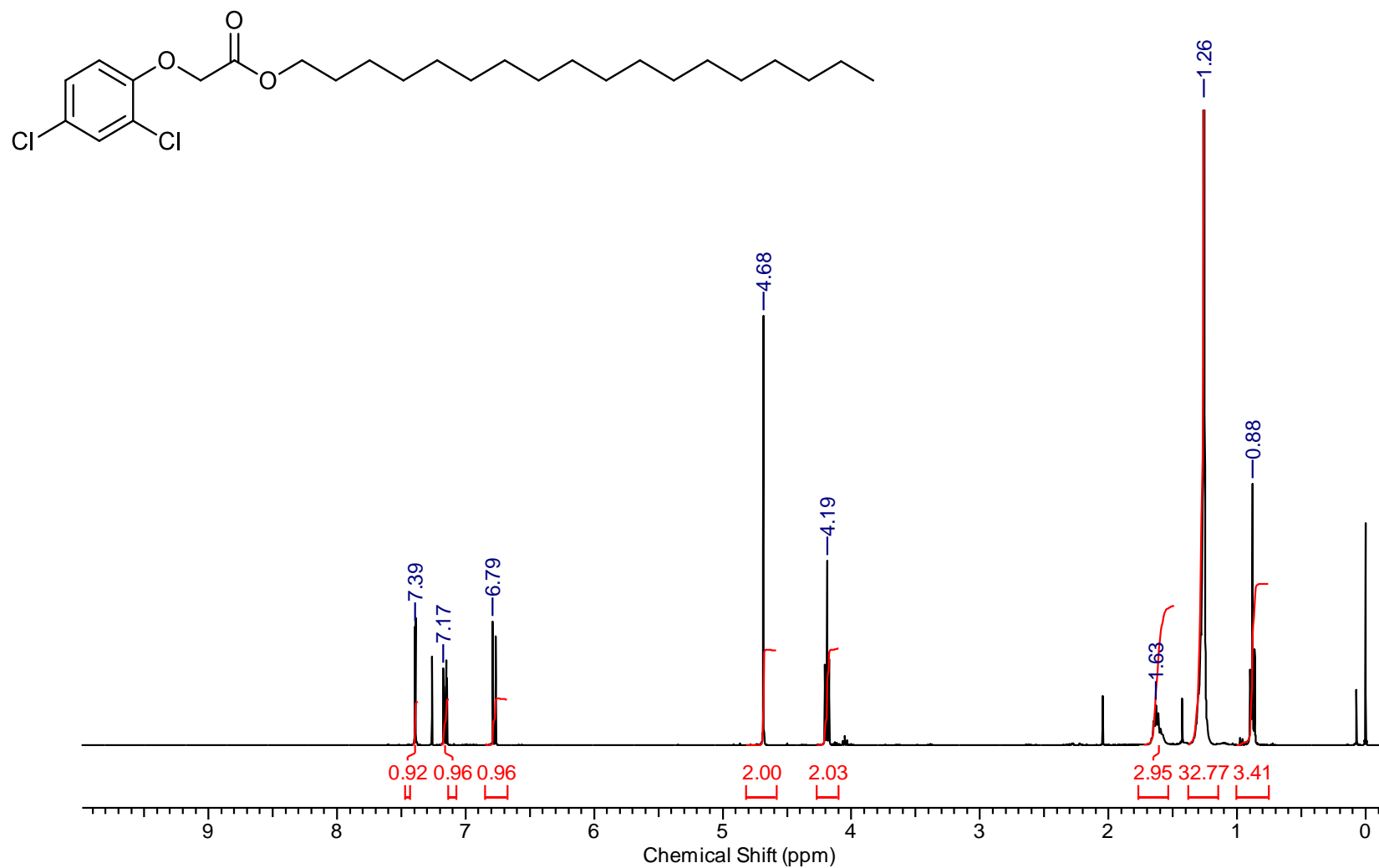


Figura 40: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **4b**

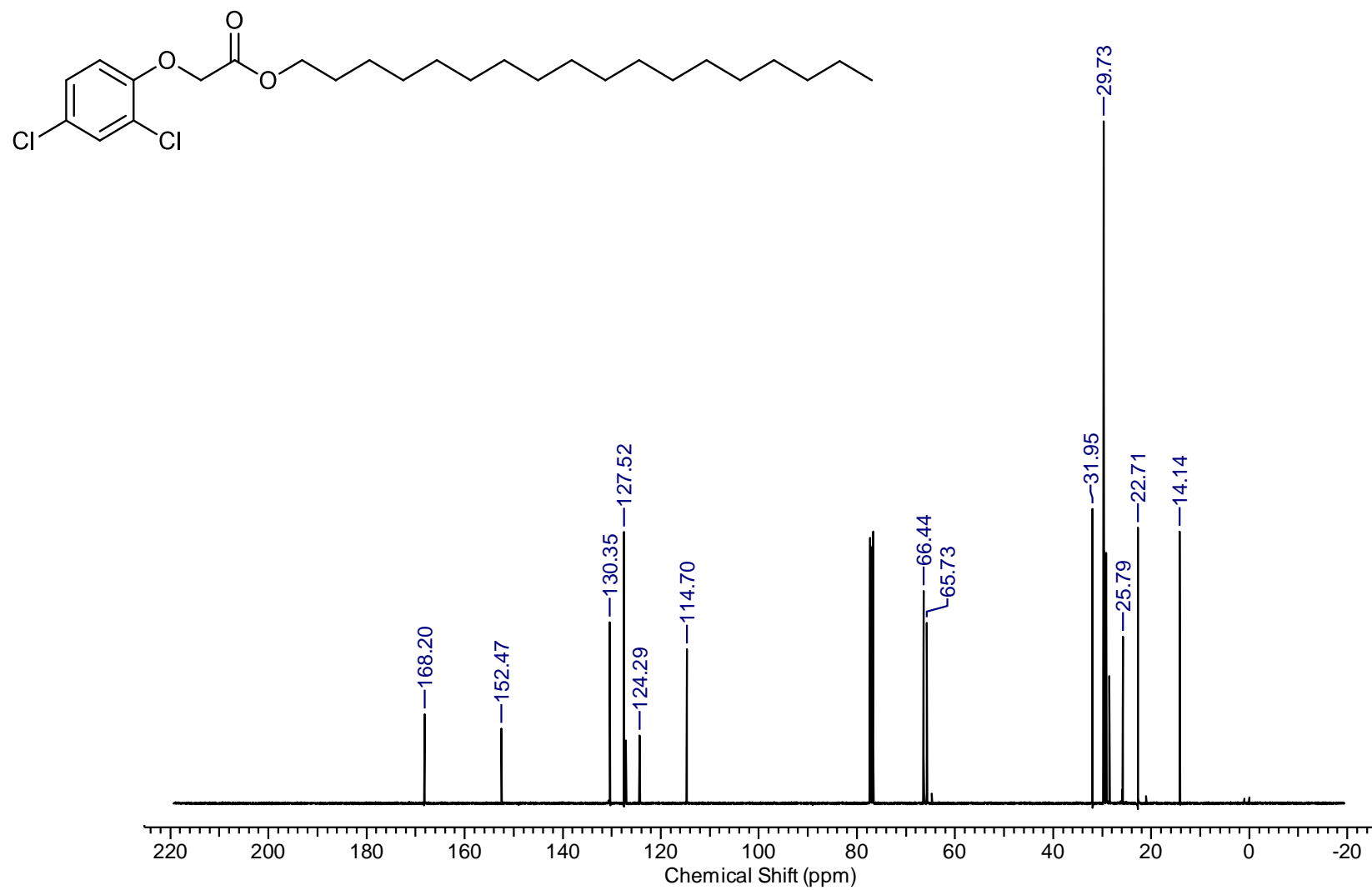


Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4b**

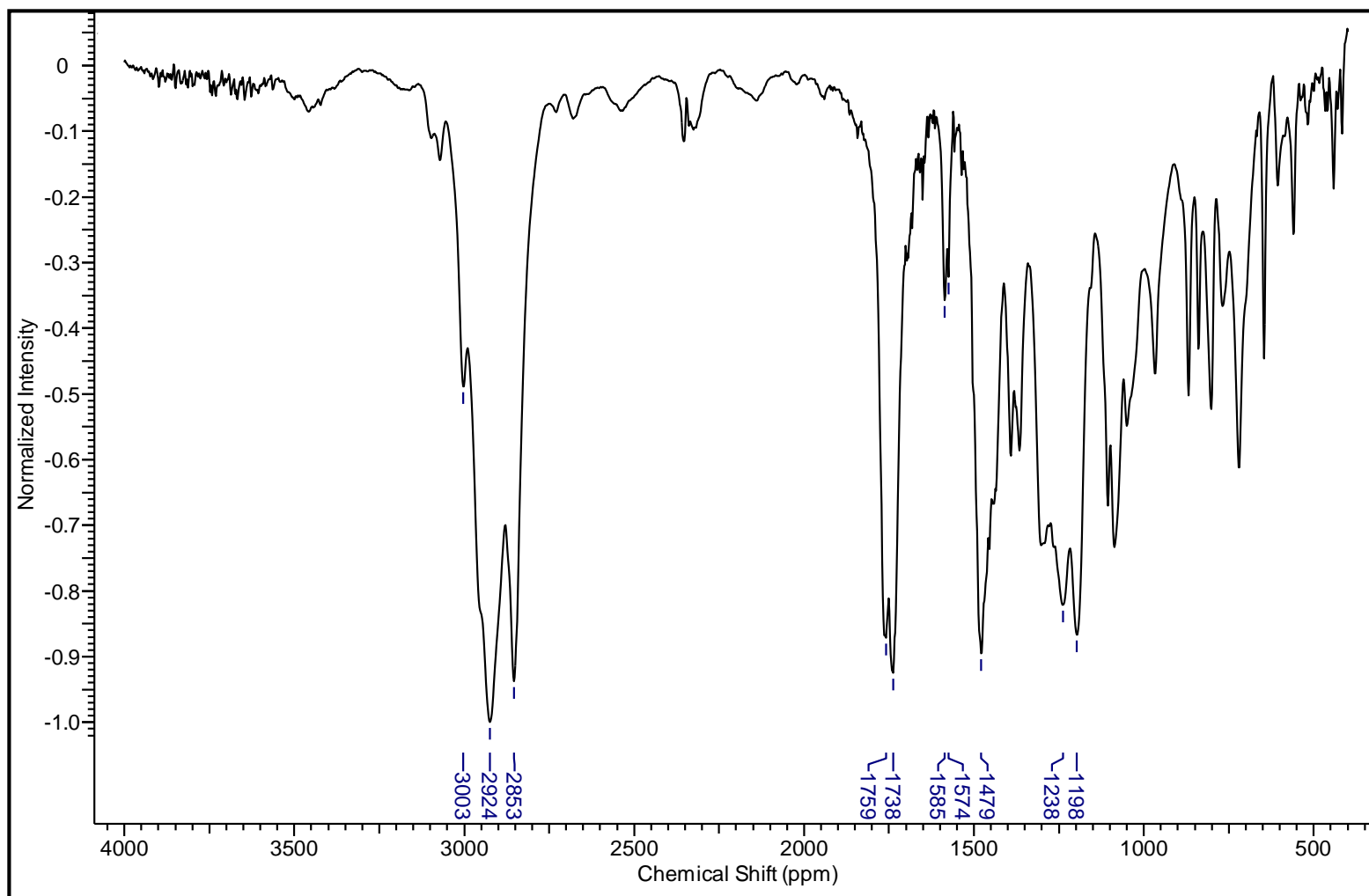


Figura 42: Espectro de IV do composto **4c** em KBr

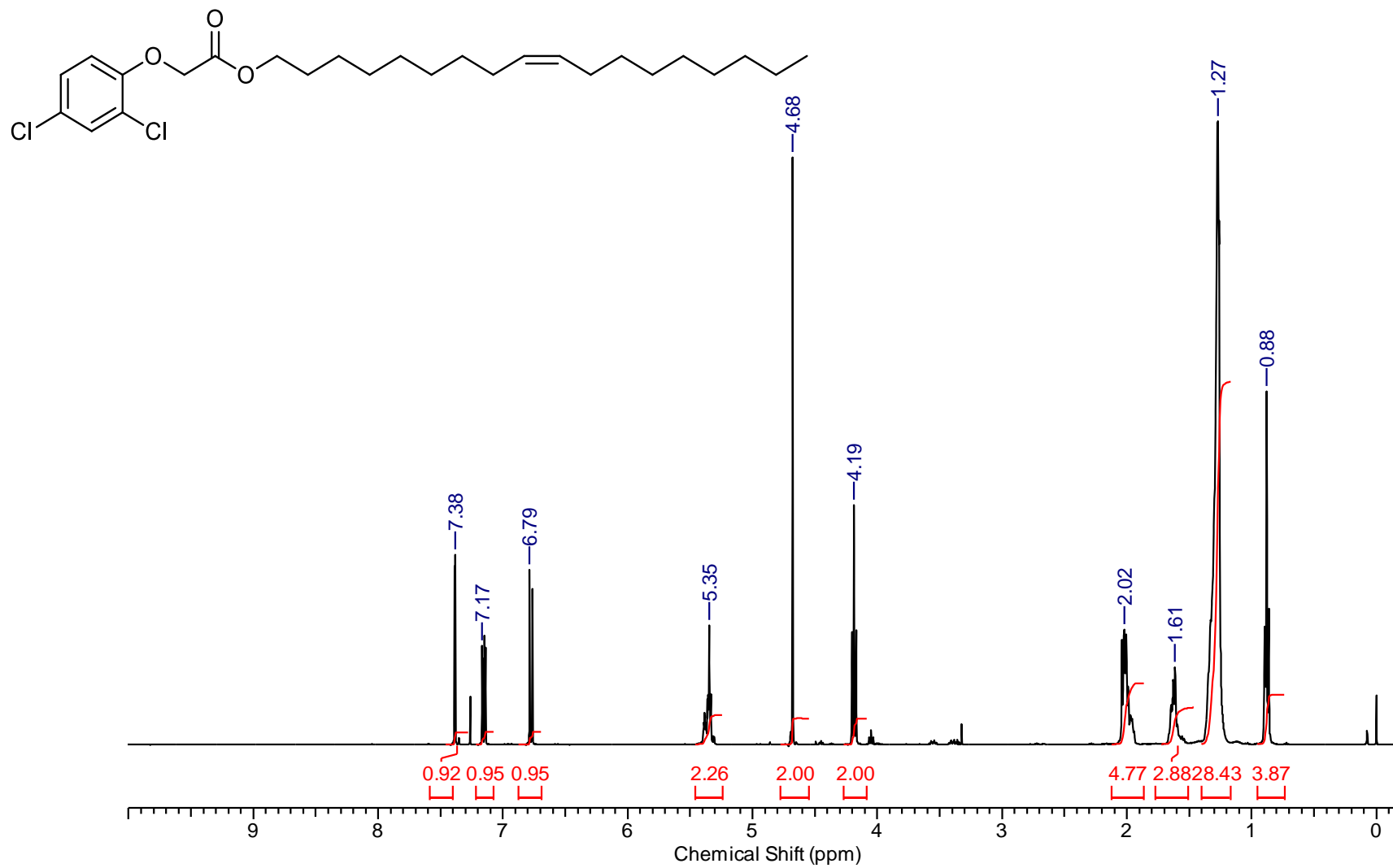


Figura 43: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **4c**

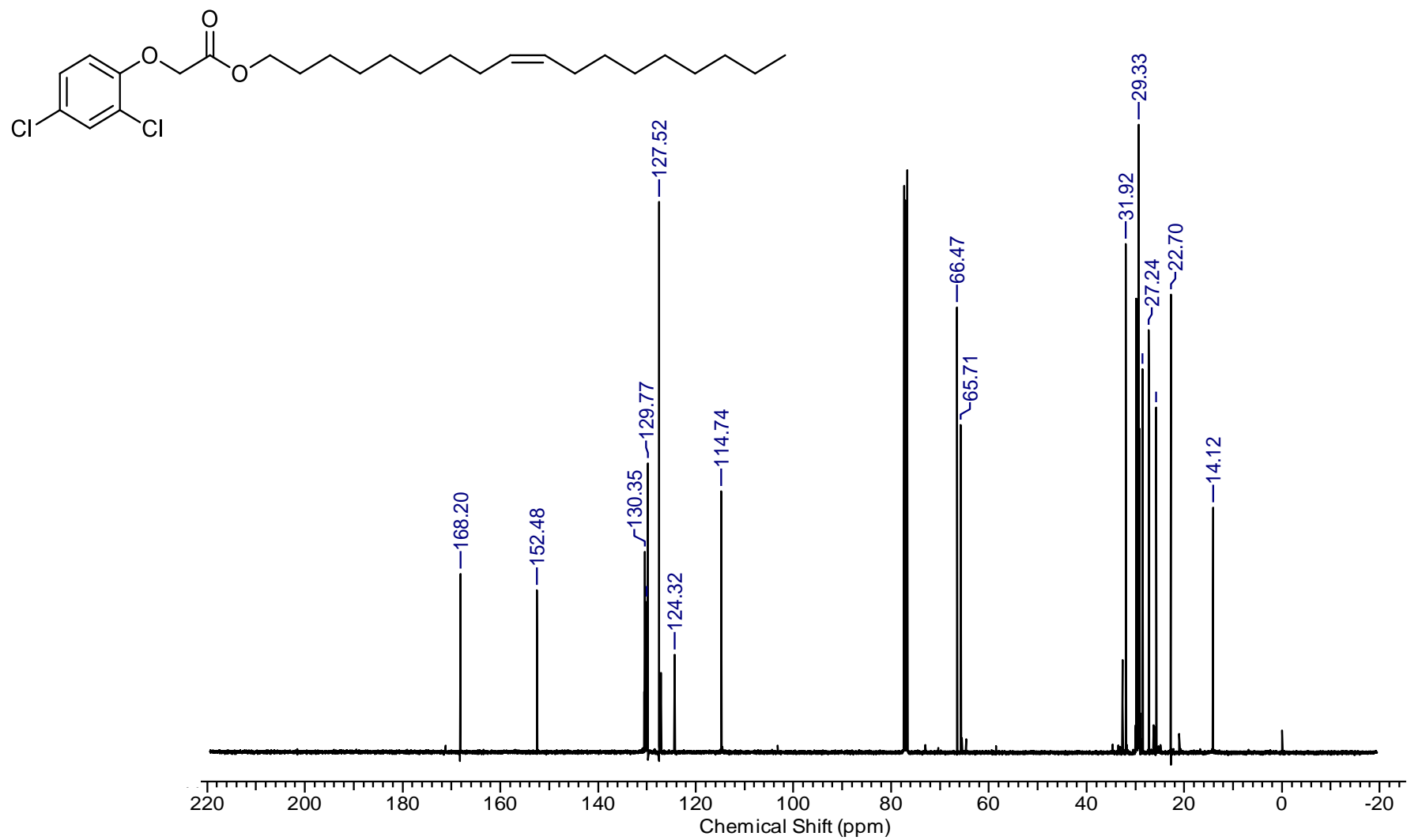


Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4c**

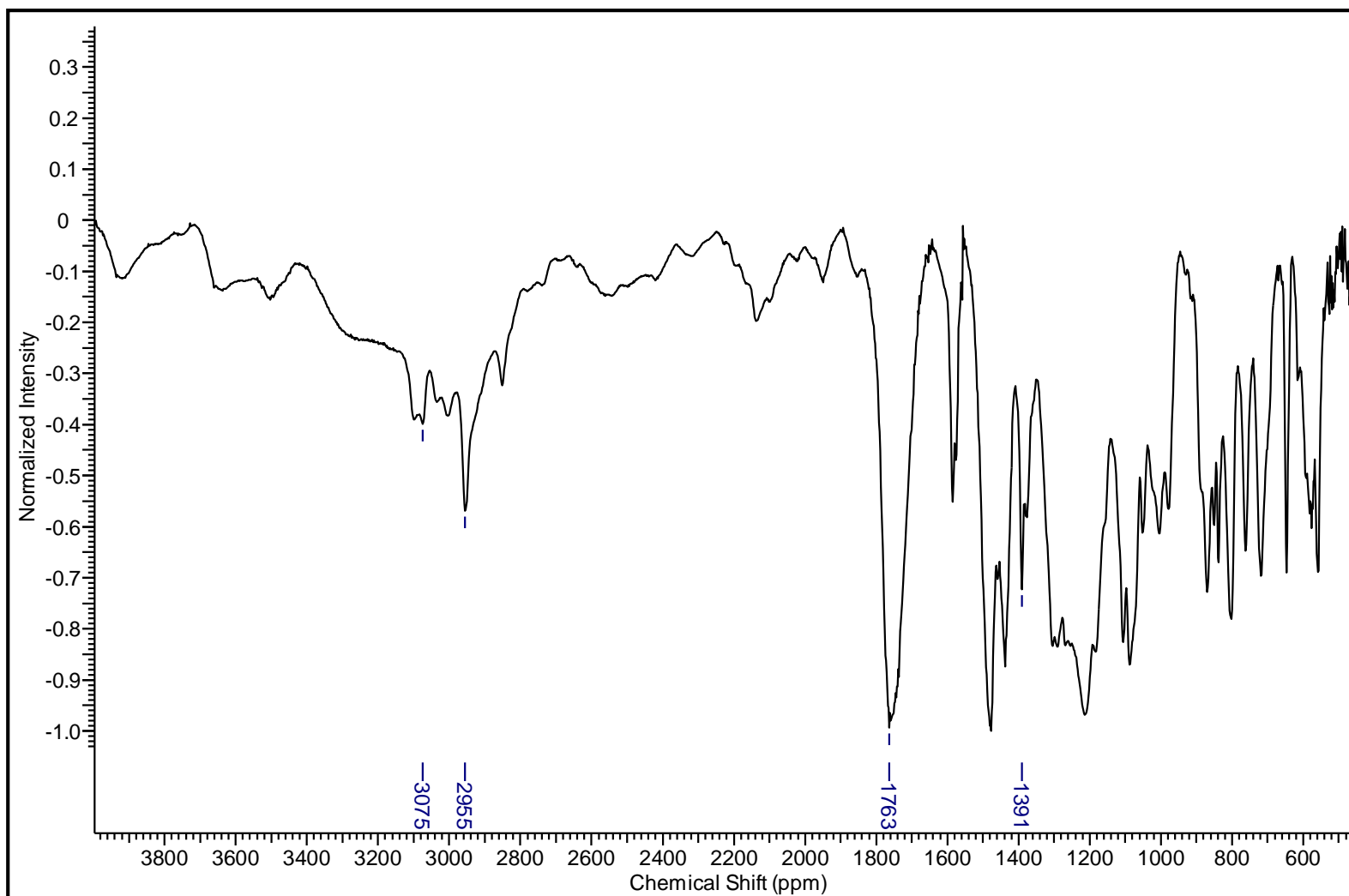


Figura 45: Espectro de IV do composto **4d** em KBr

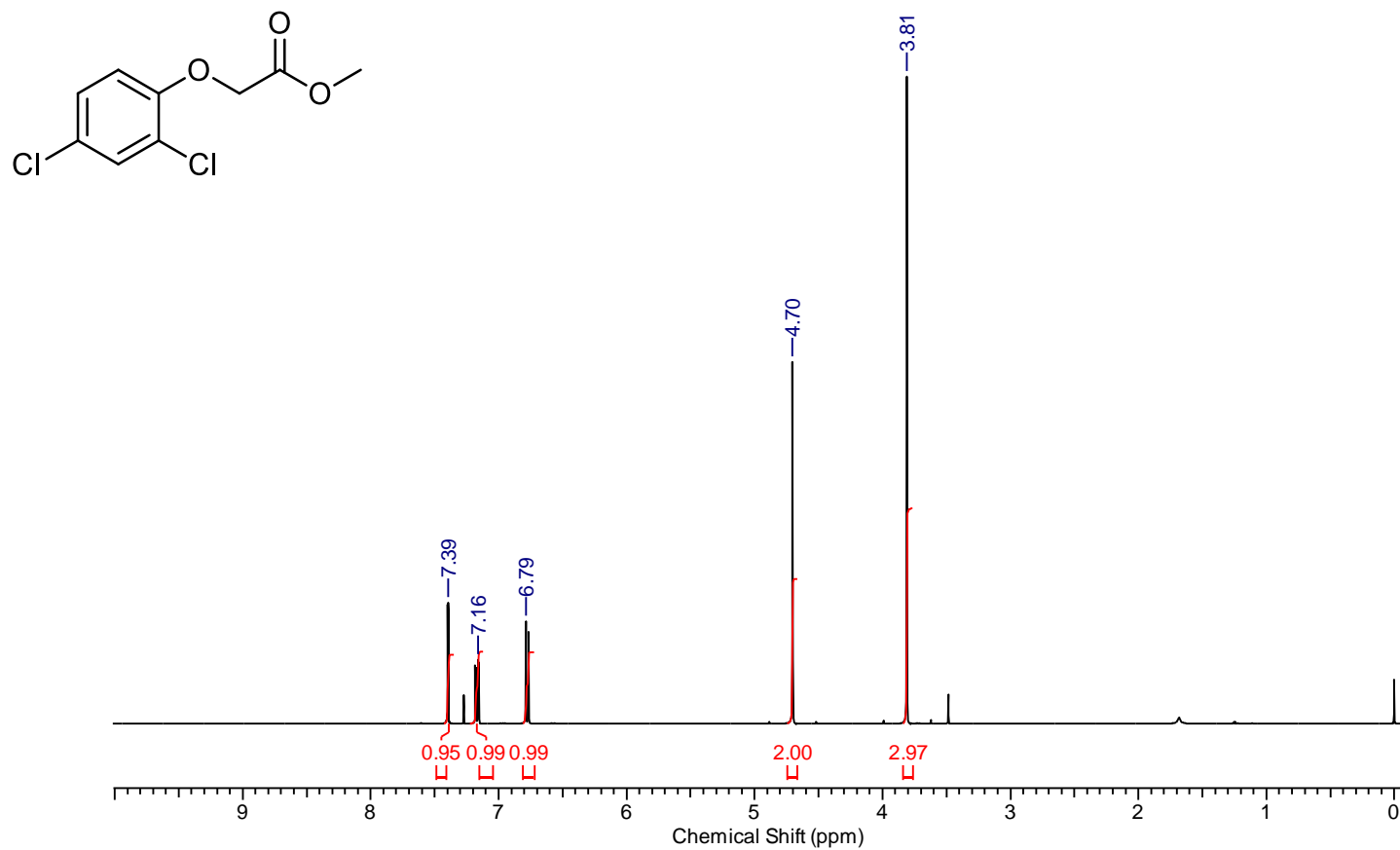


Figura 46: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4d**

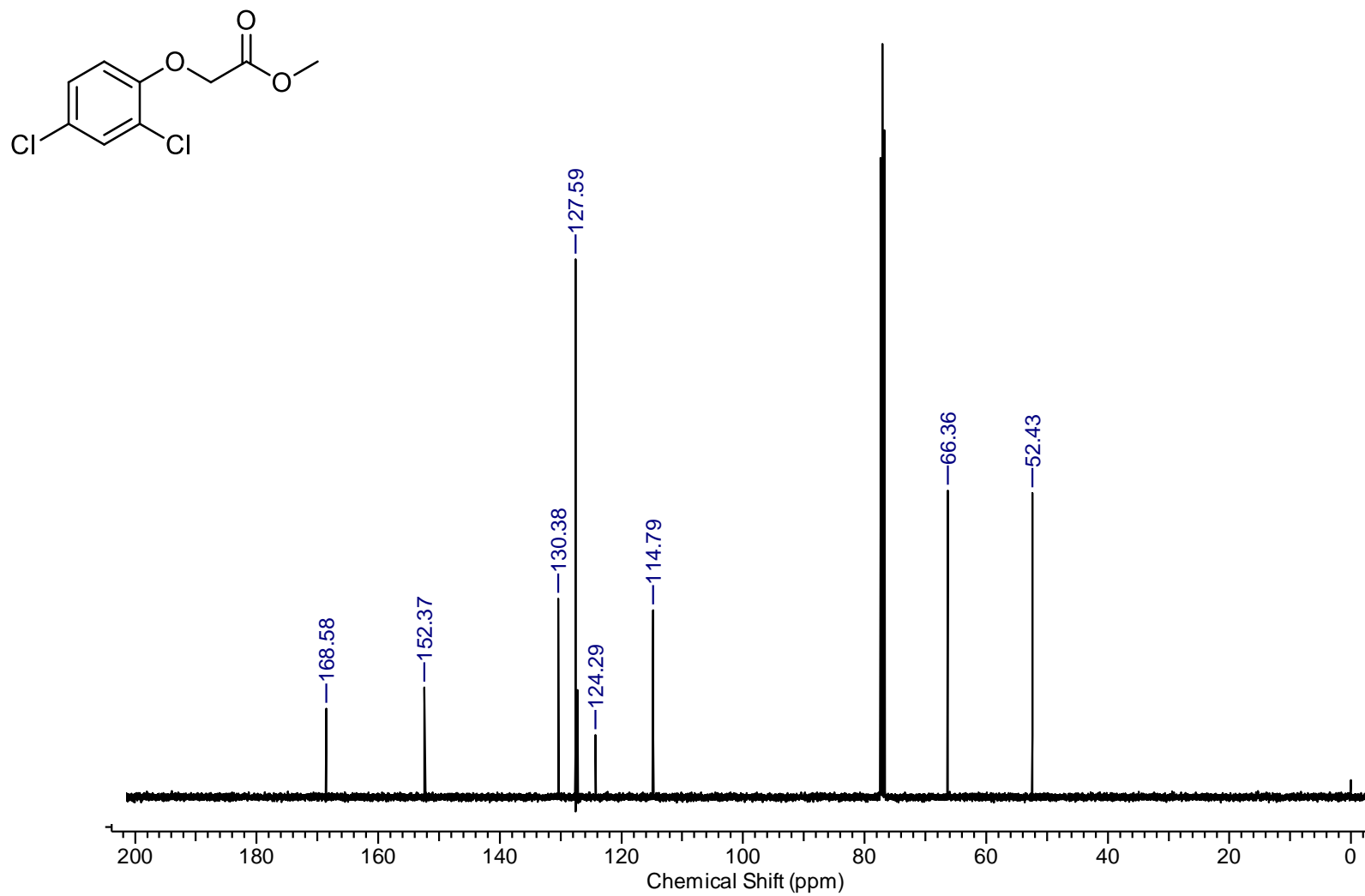


Figura 47: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **4d**

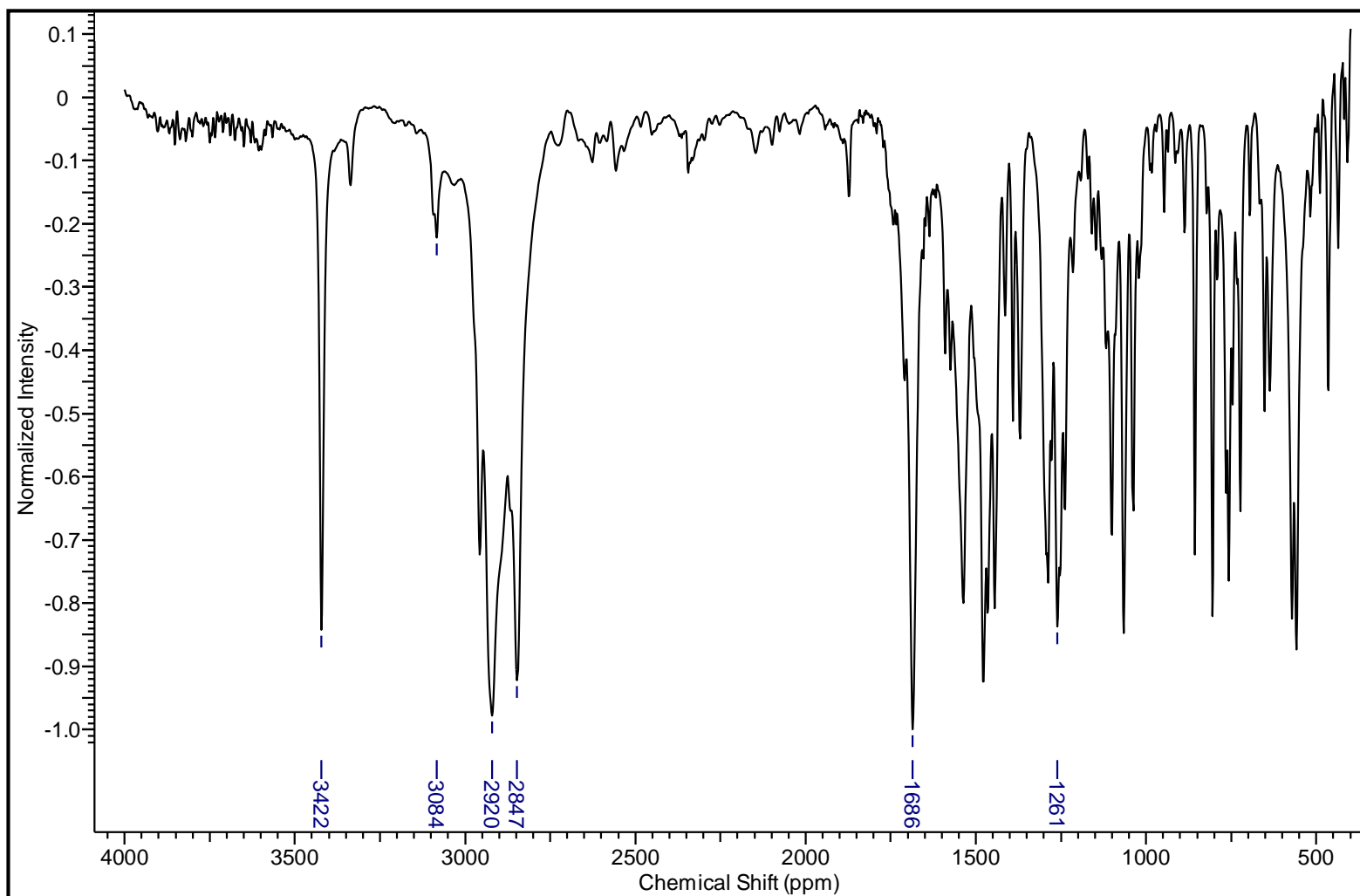


Figura 48: Espectro de IV do composto 6a em KBr

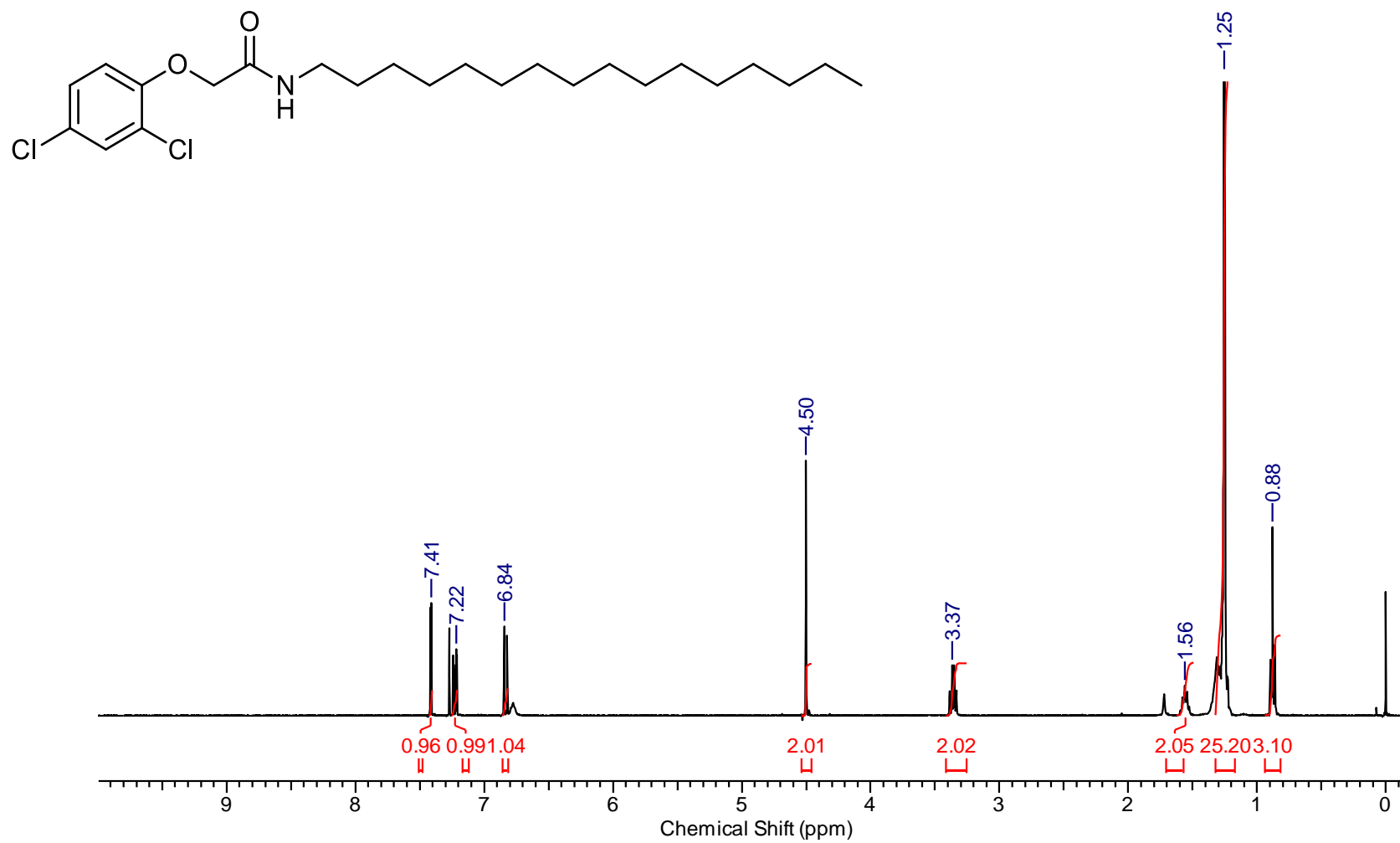


Figura 49: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 6a

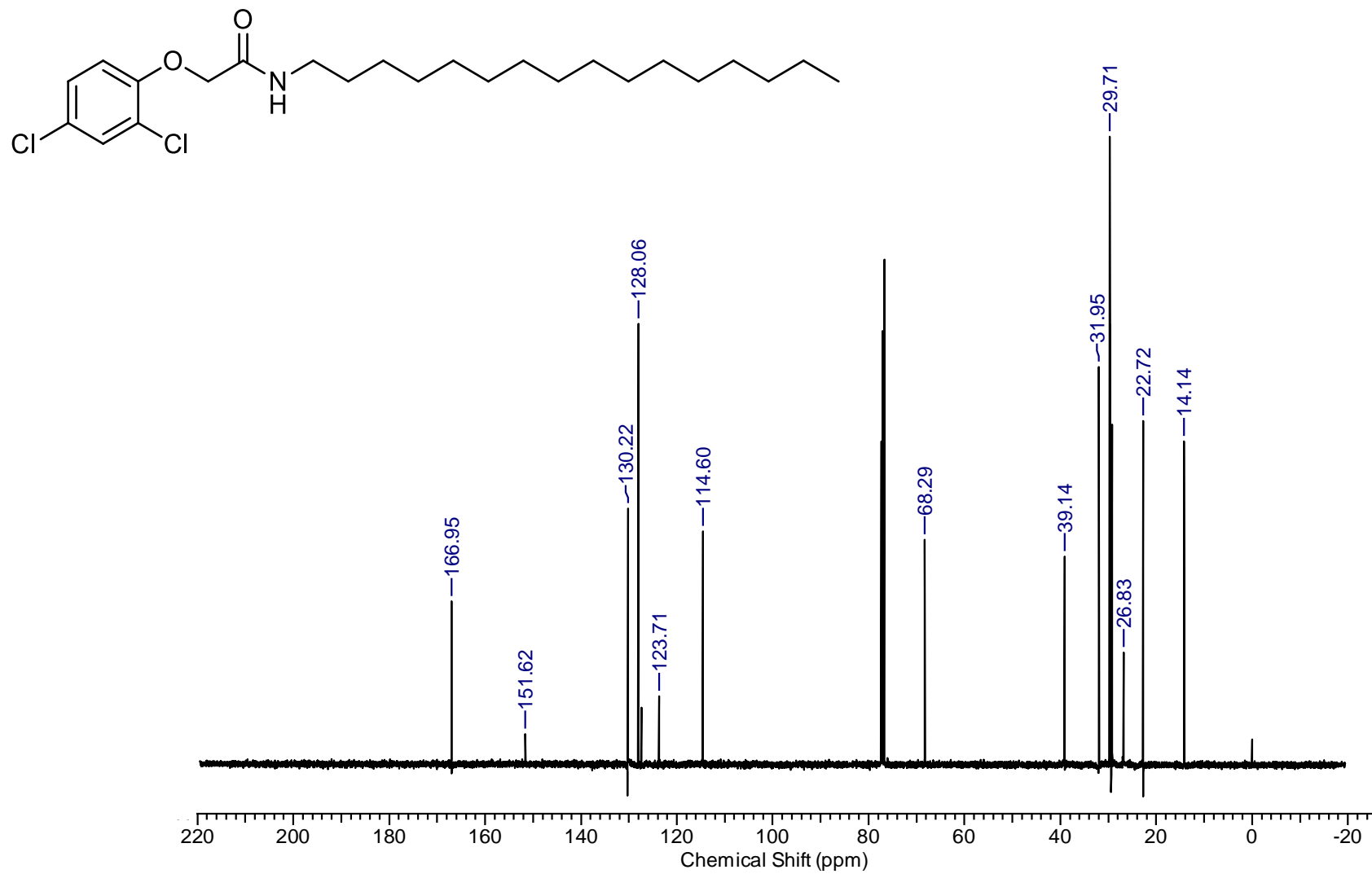


Figura 50: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6a**

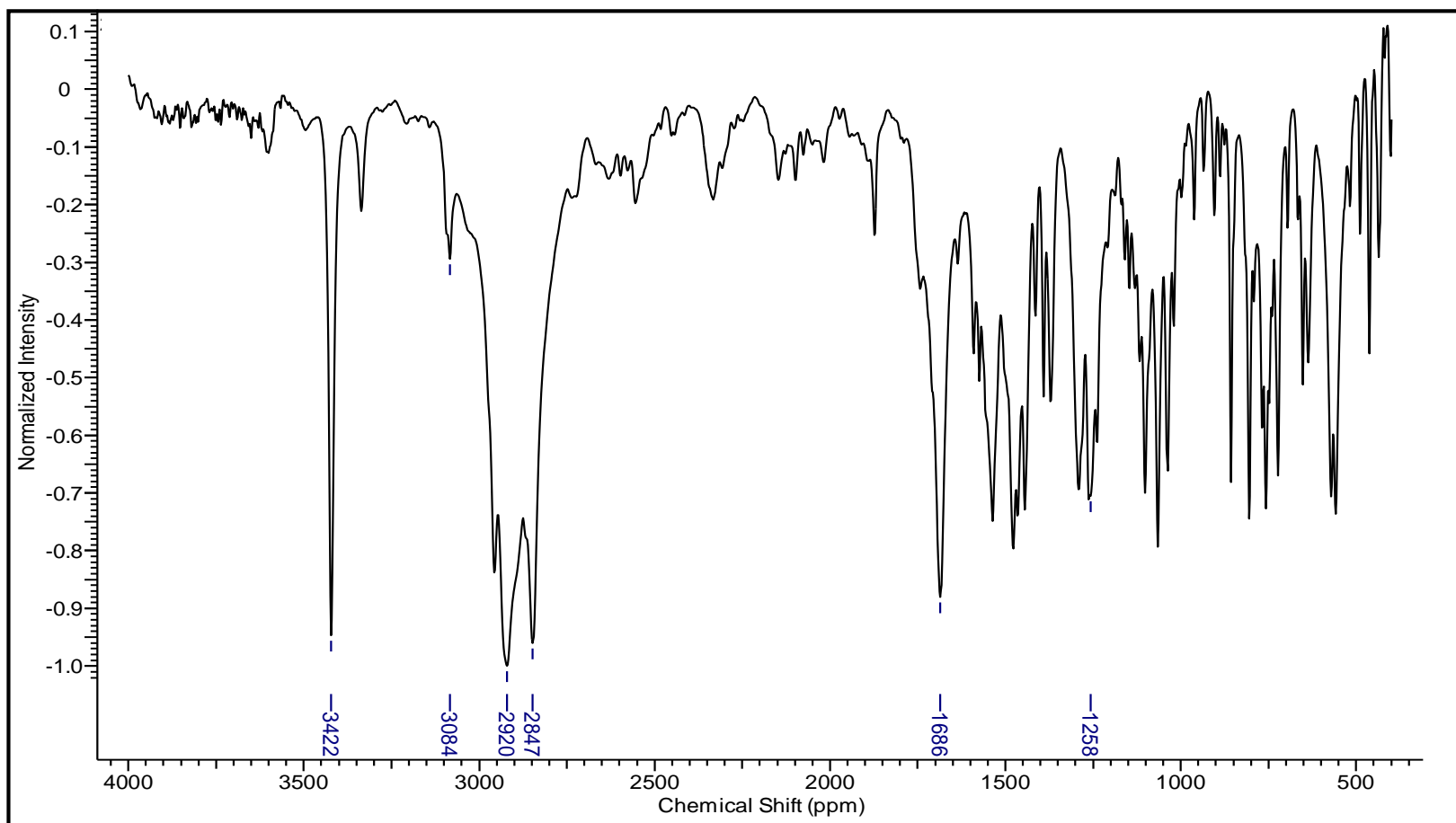


Figura 51: Espectro de IV do composto **6b** em KBr

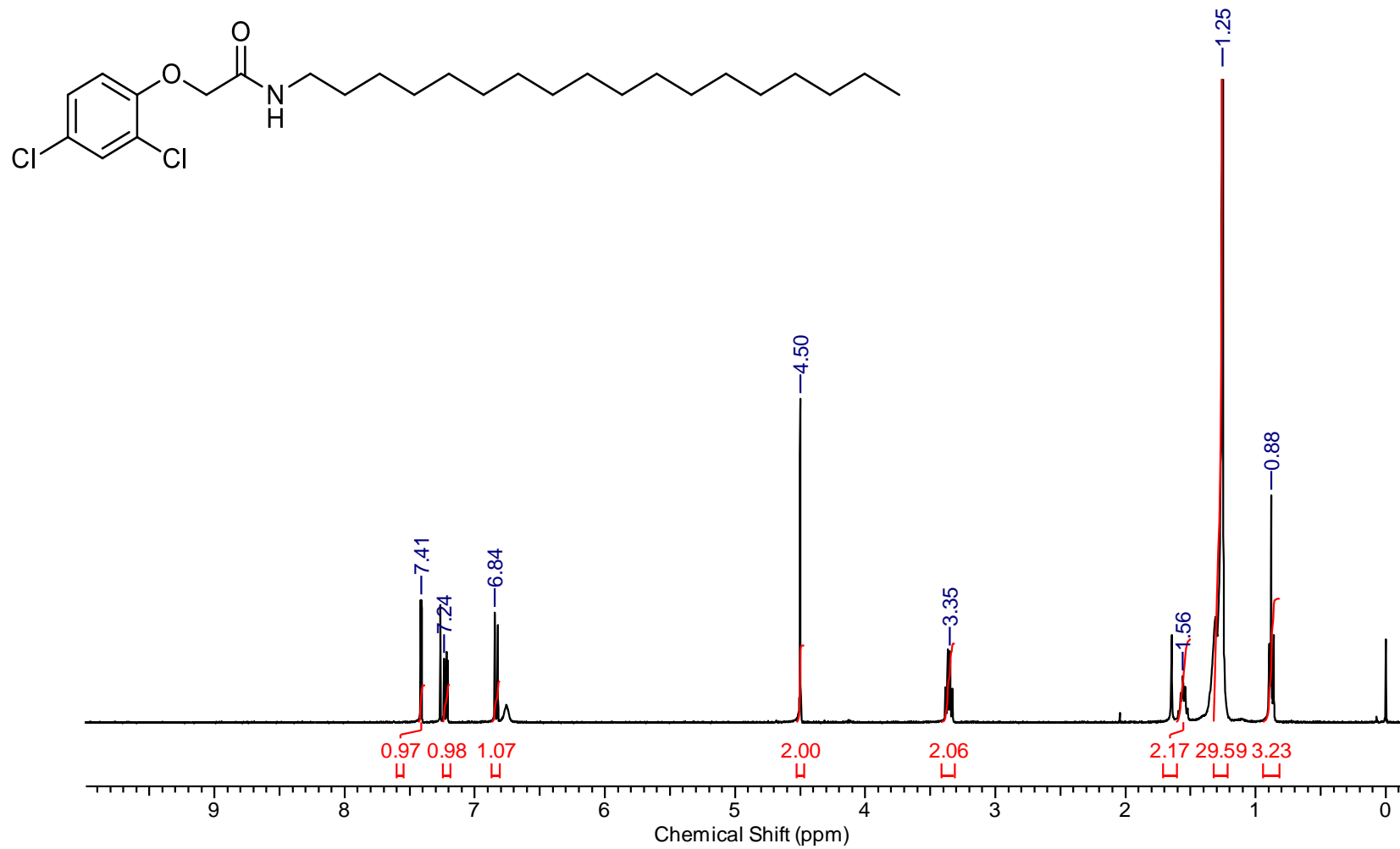


Figura 52: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **6b**

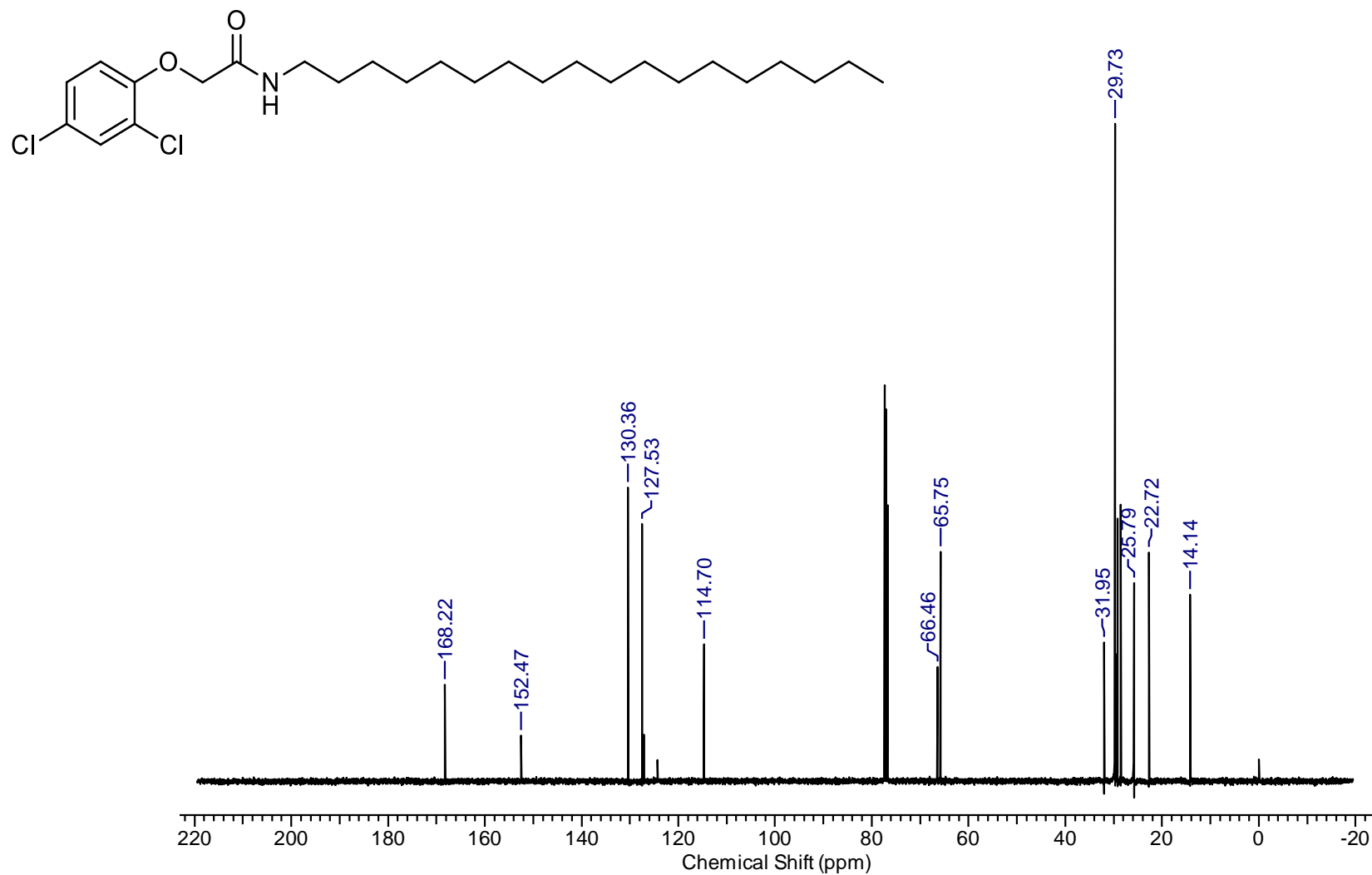


Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6b**

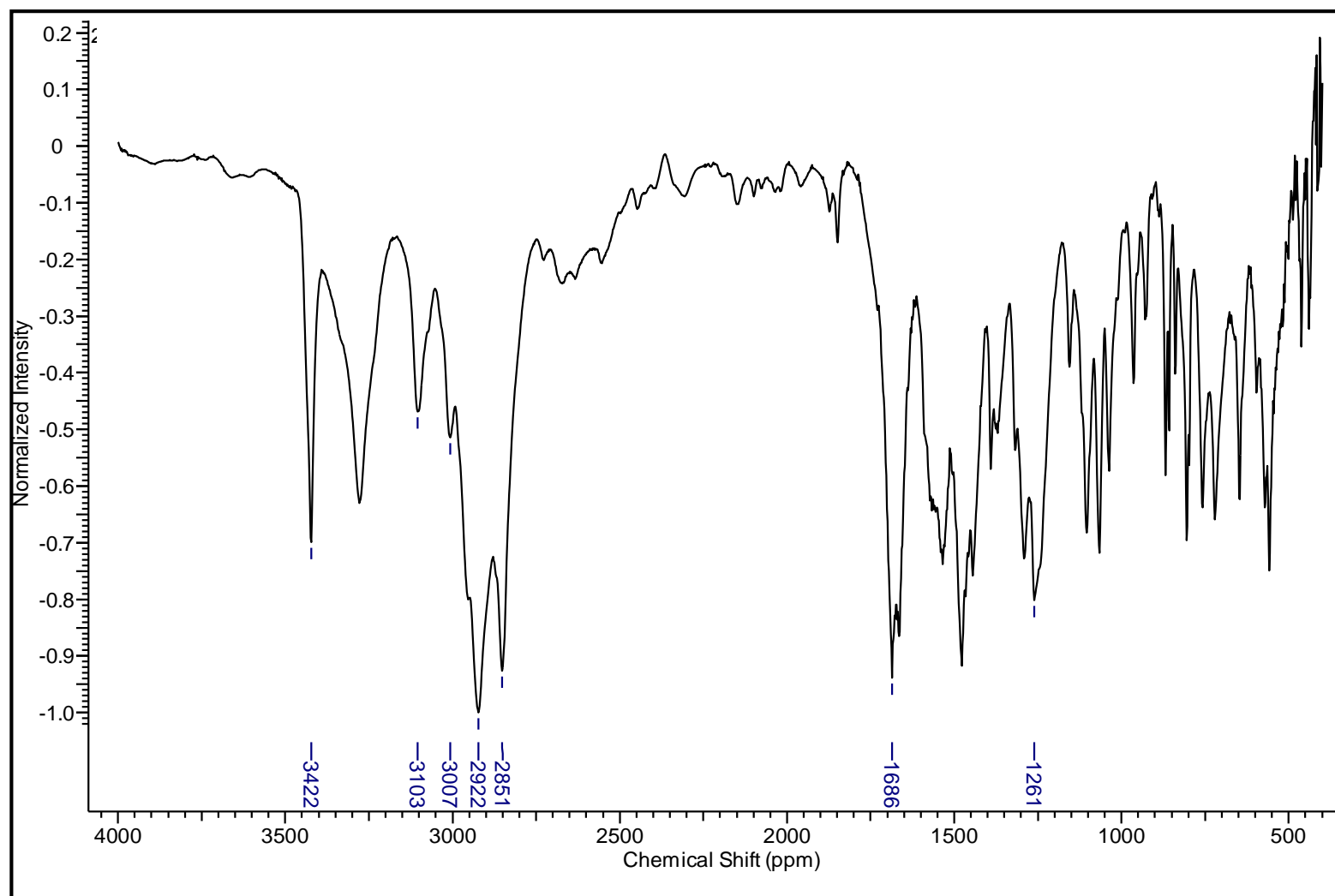


Figura 54: Espectro de IV do composto 6c em KBr

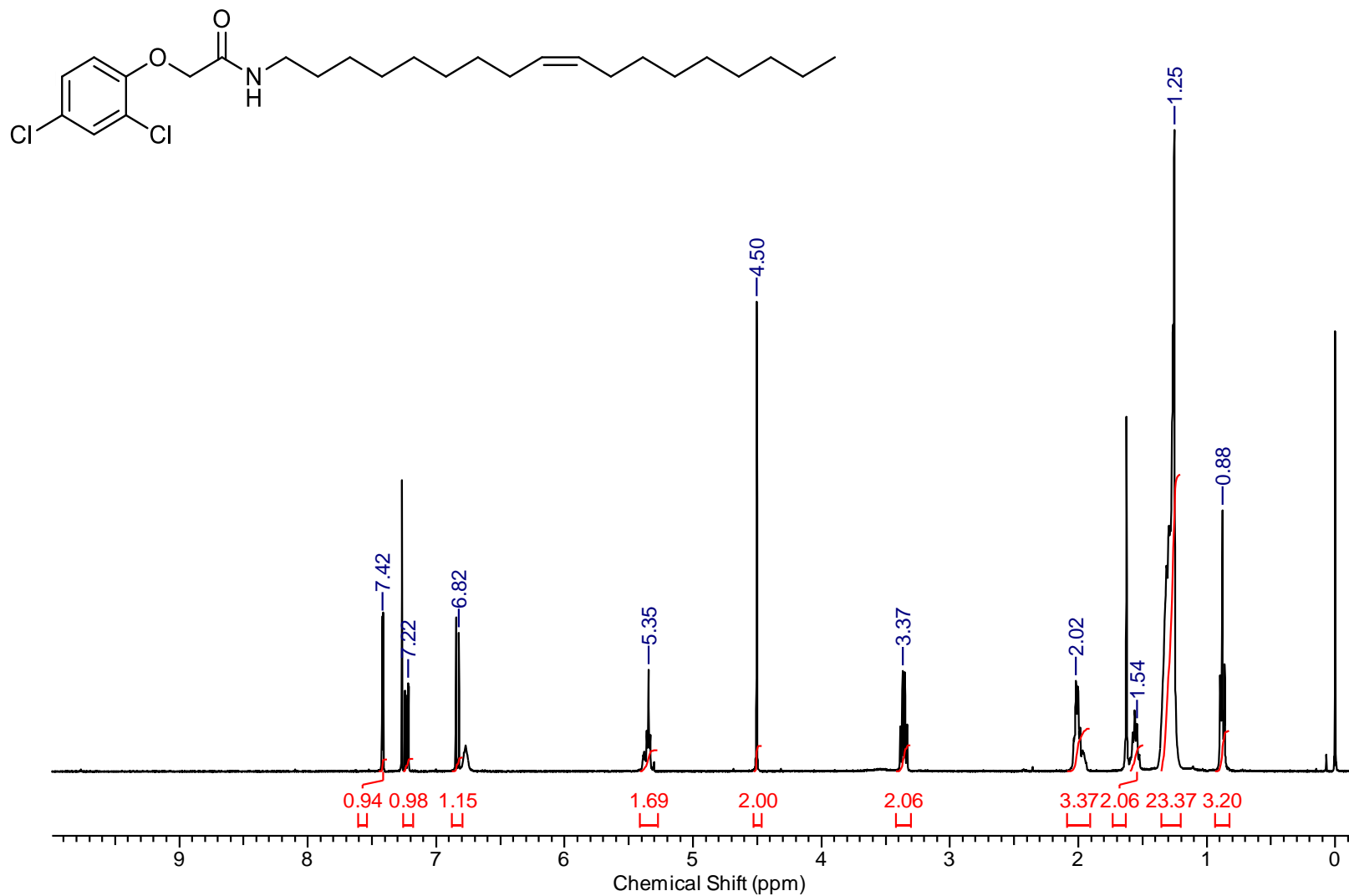


Figura 55: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **6c**

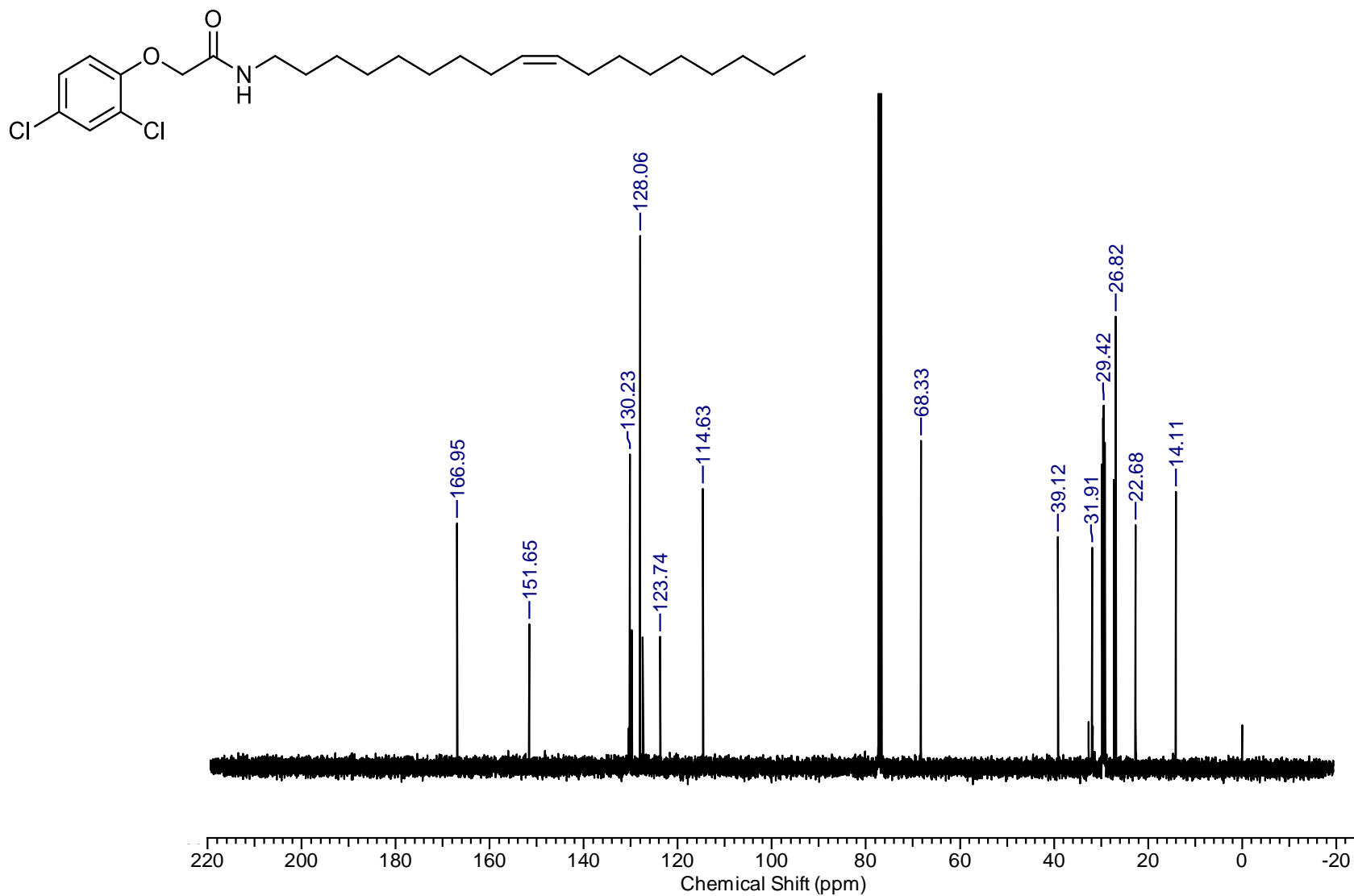


Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6c**

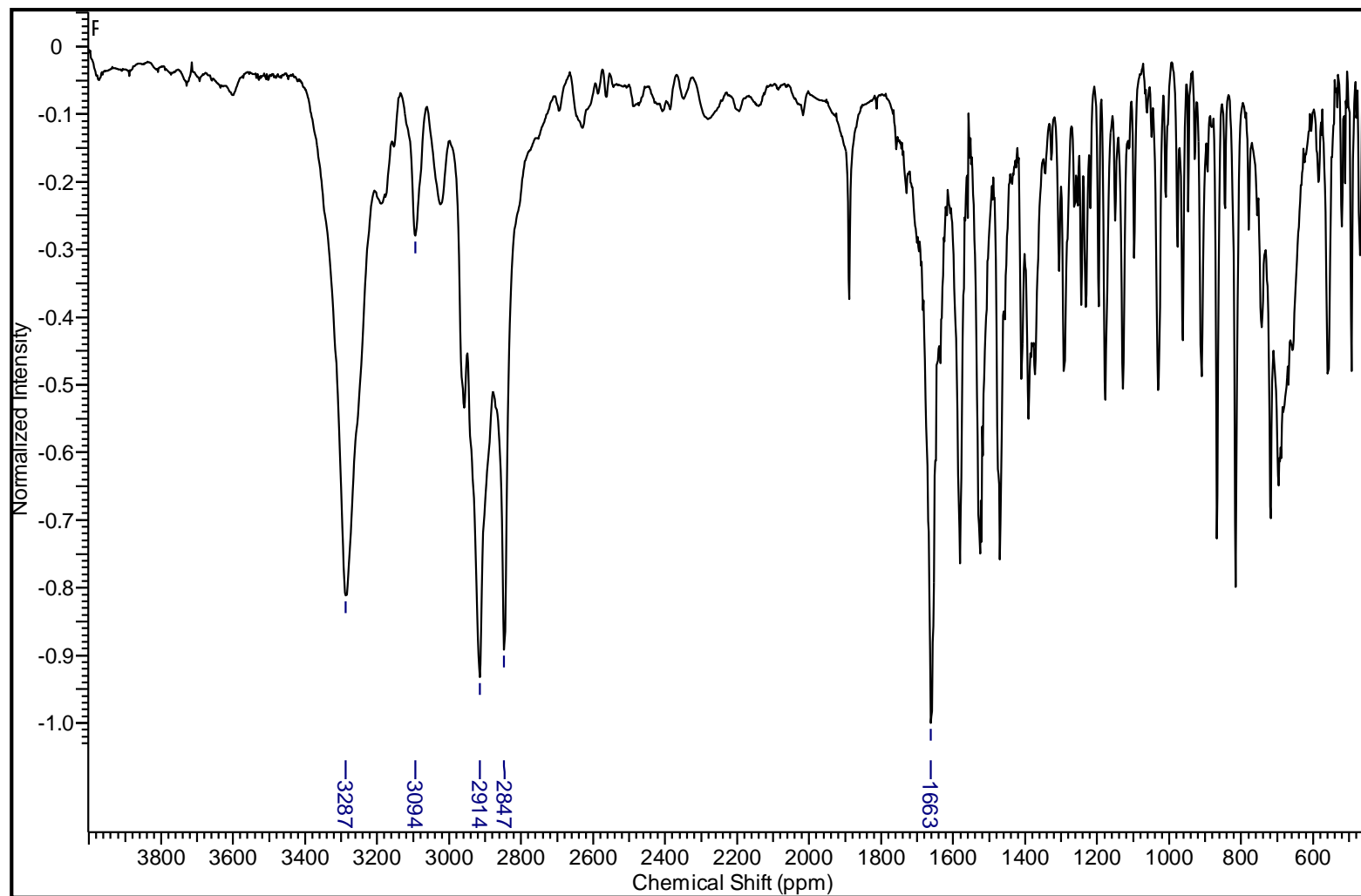


Figura 57: Espectro de IV do análogo **9a** em KBr

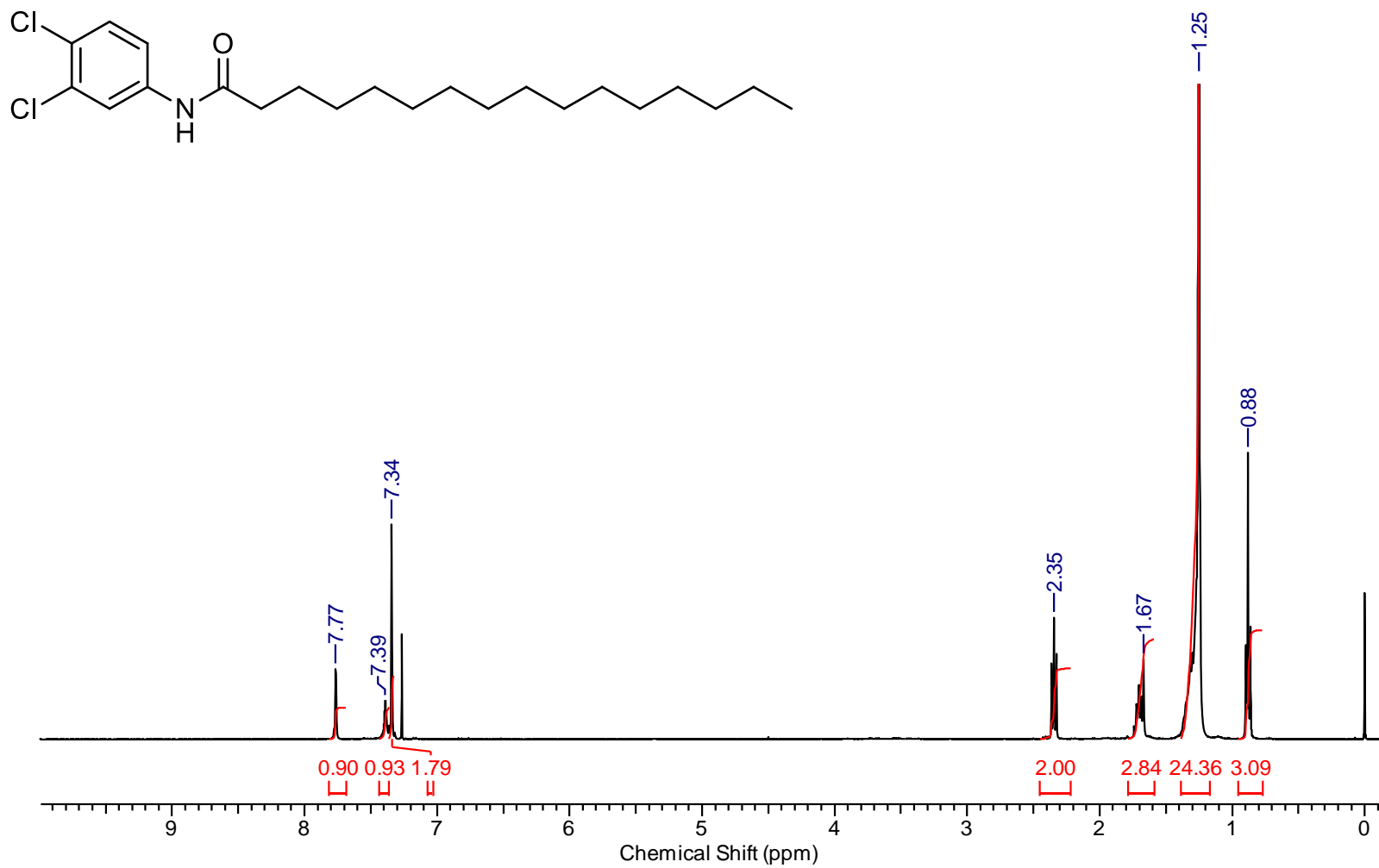


Figura 58: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do análogo 9a

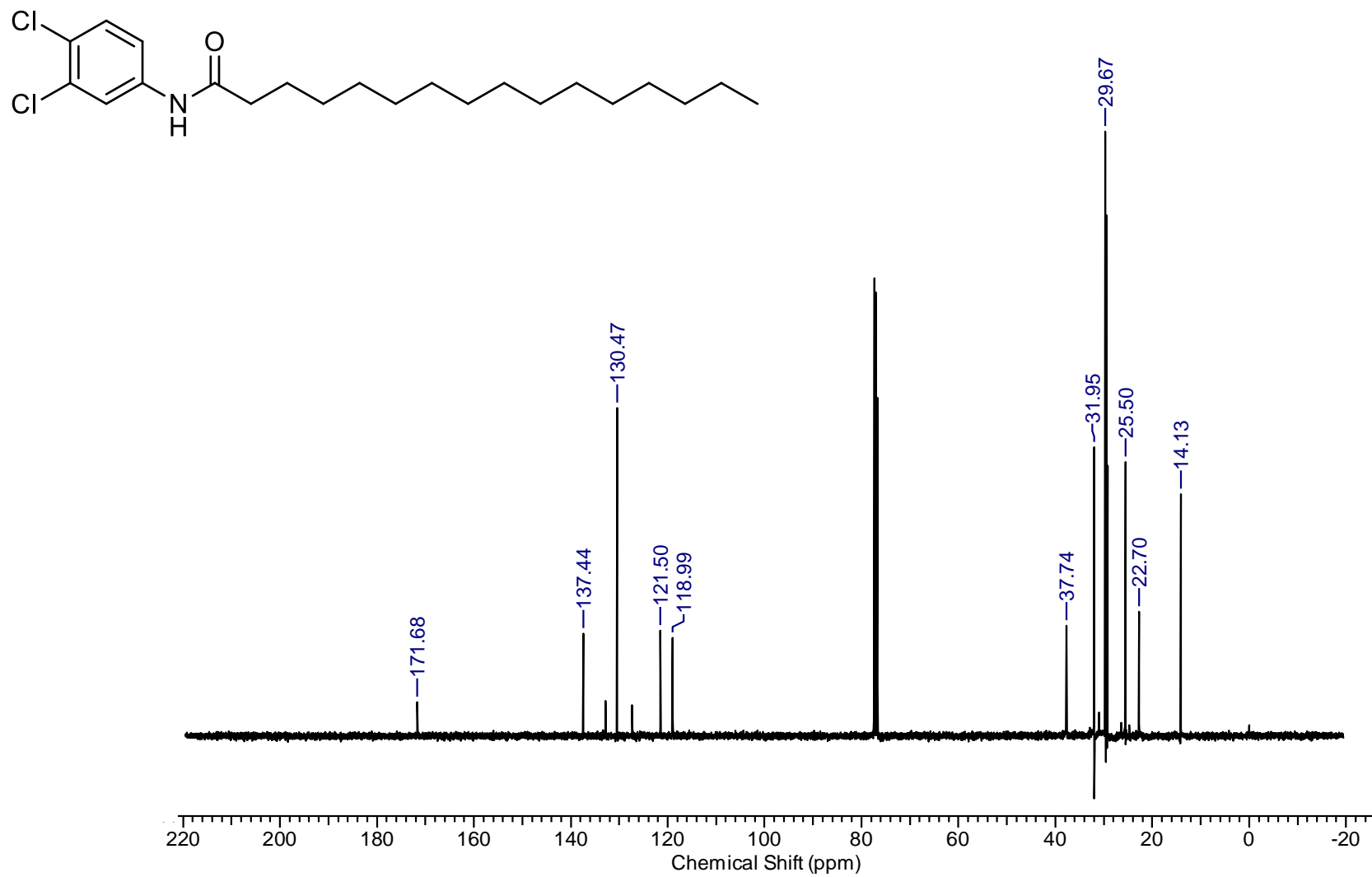


Figura 59: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do análogo 9a

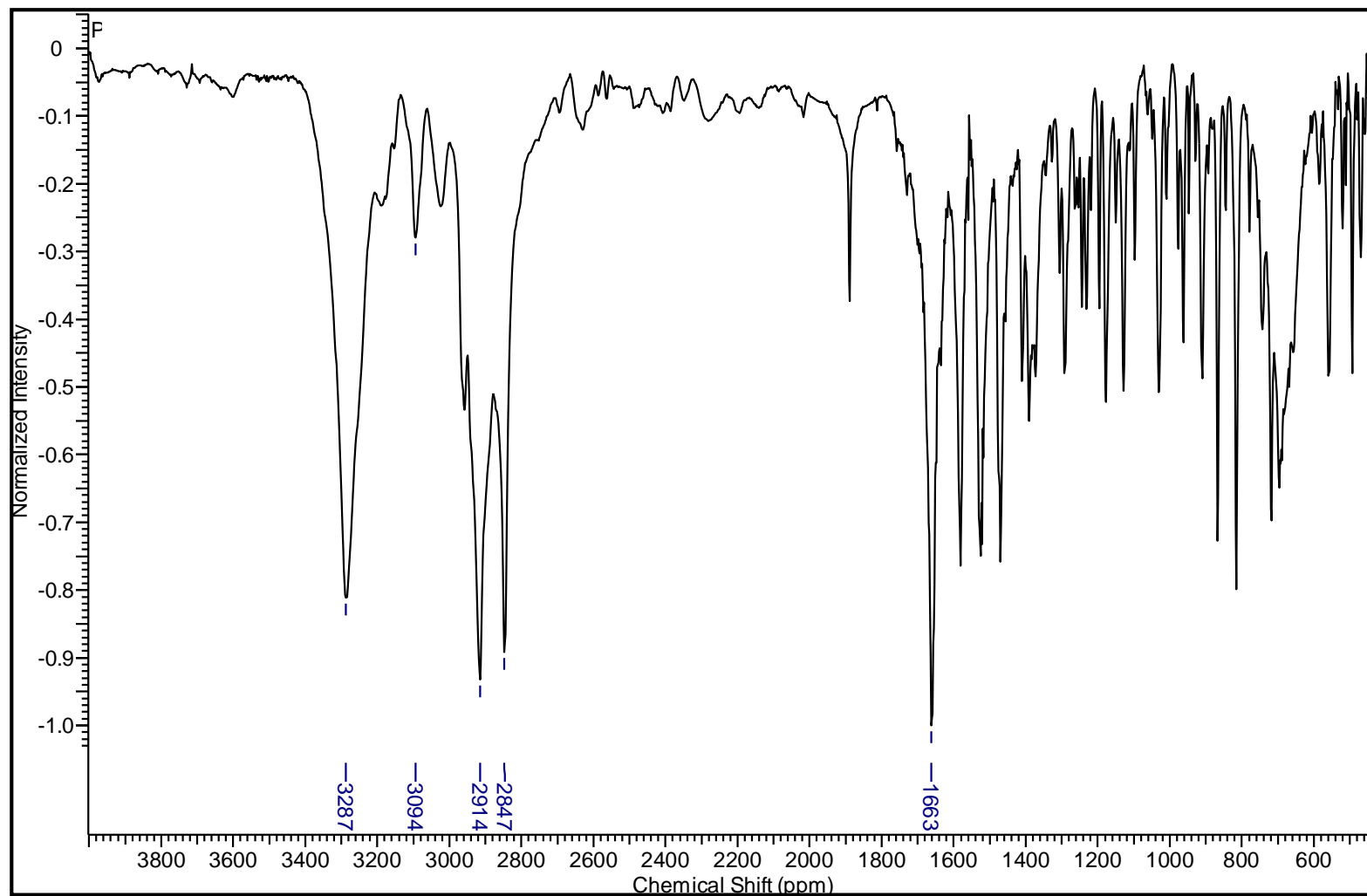


Figura 60: Espectro de IV do análogo **9b** em KBr

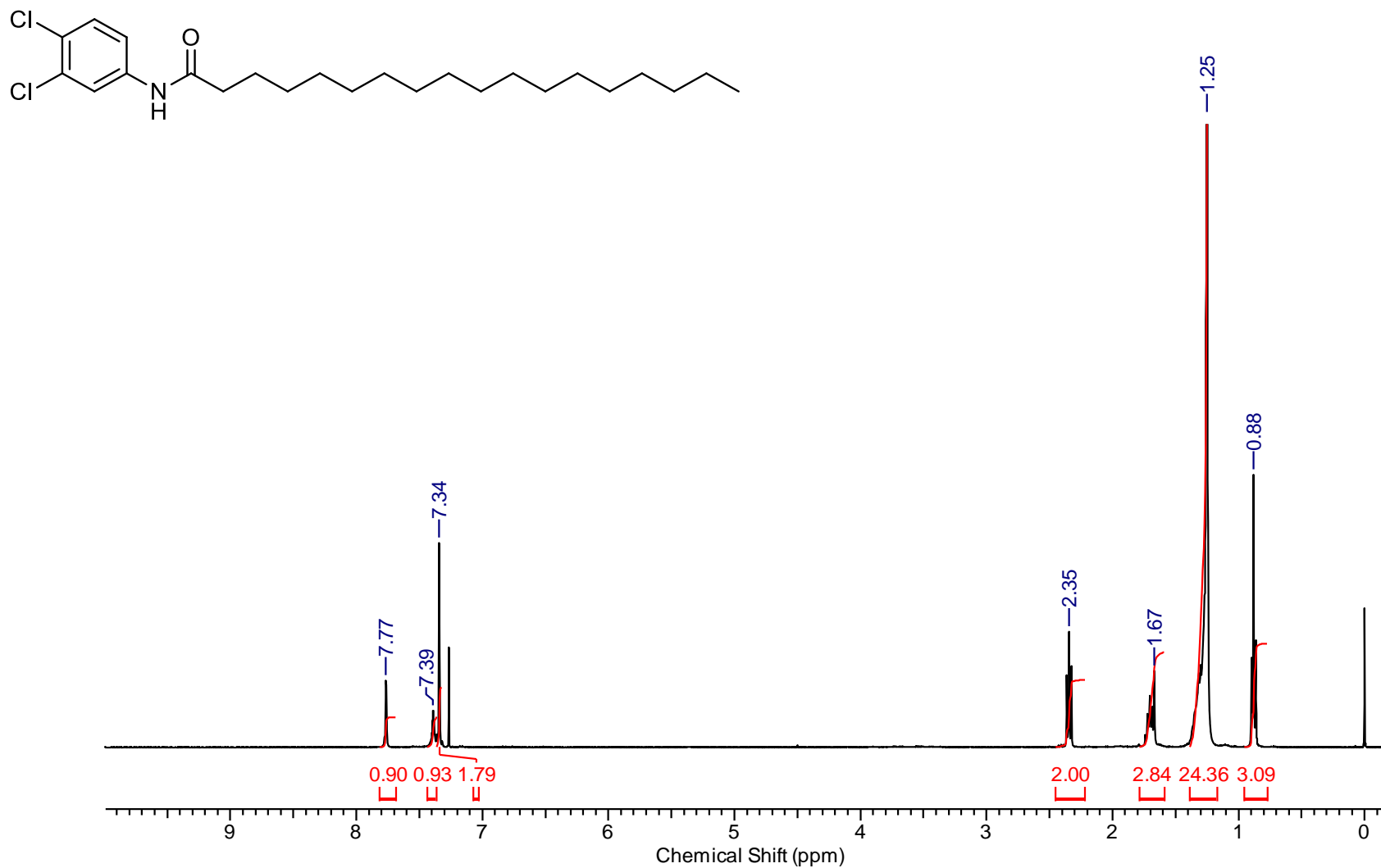


Figura 61: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do análogo **9b** do propanil

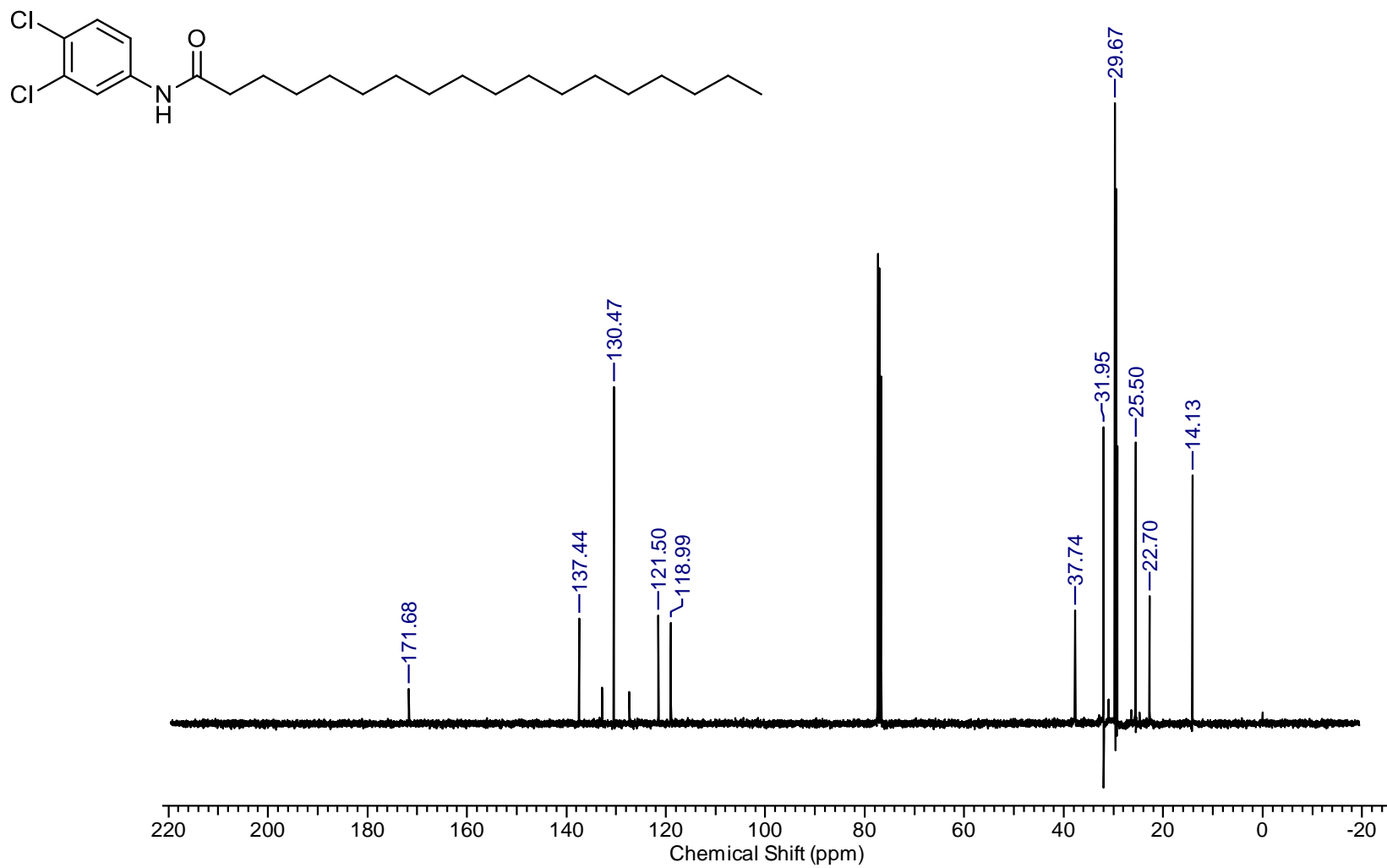


Figura 62: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do análogo **9b**

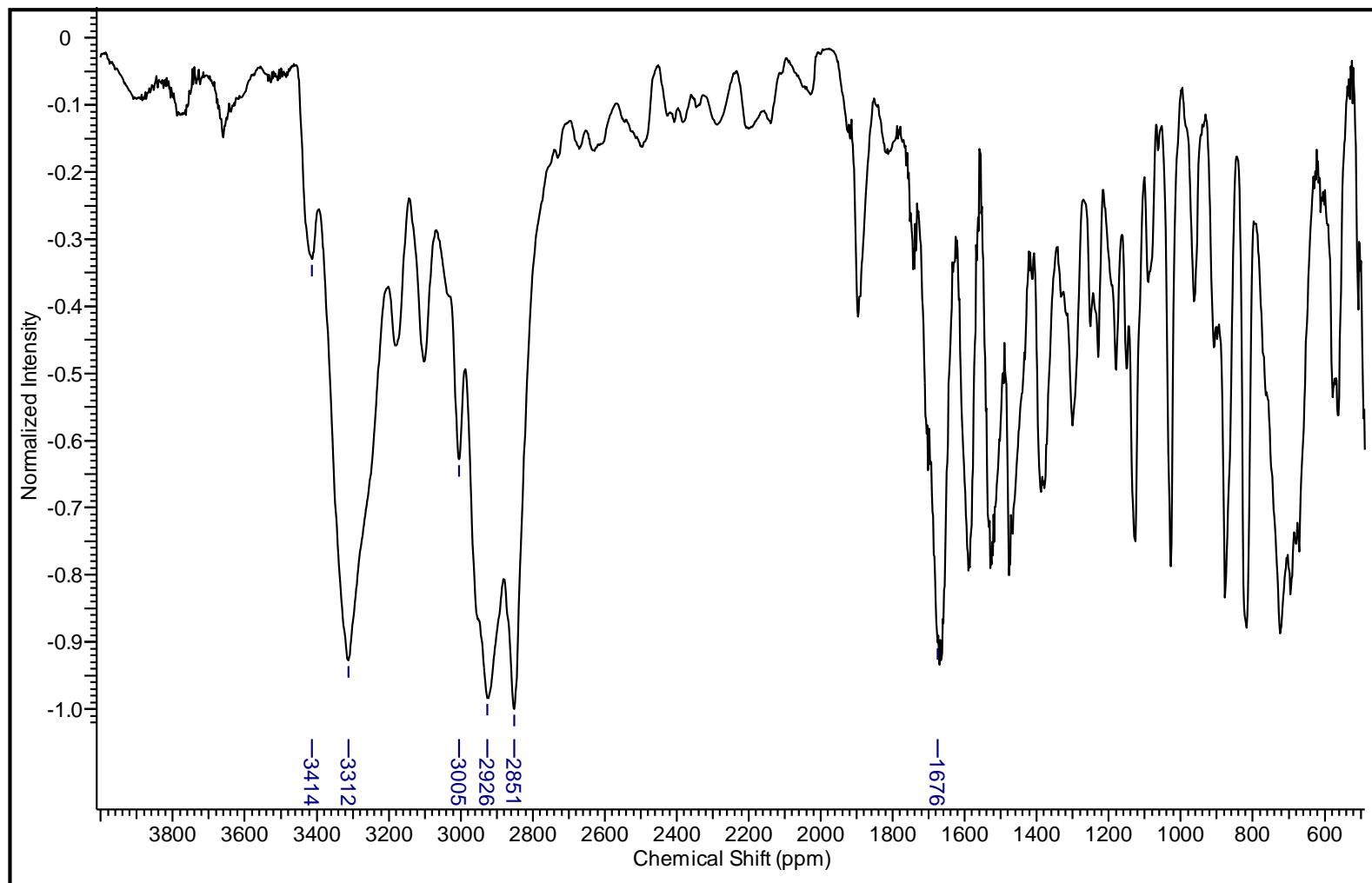


Figura 63: Espectro de IV do análogo 9c em KBr

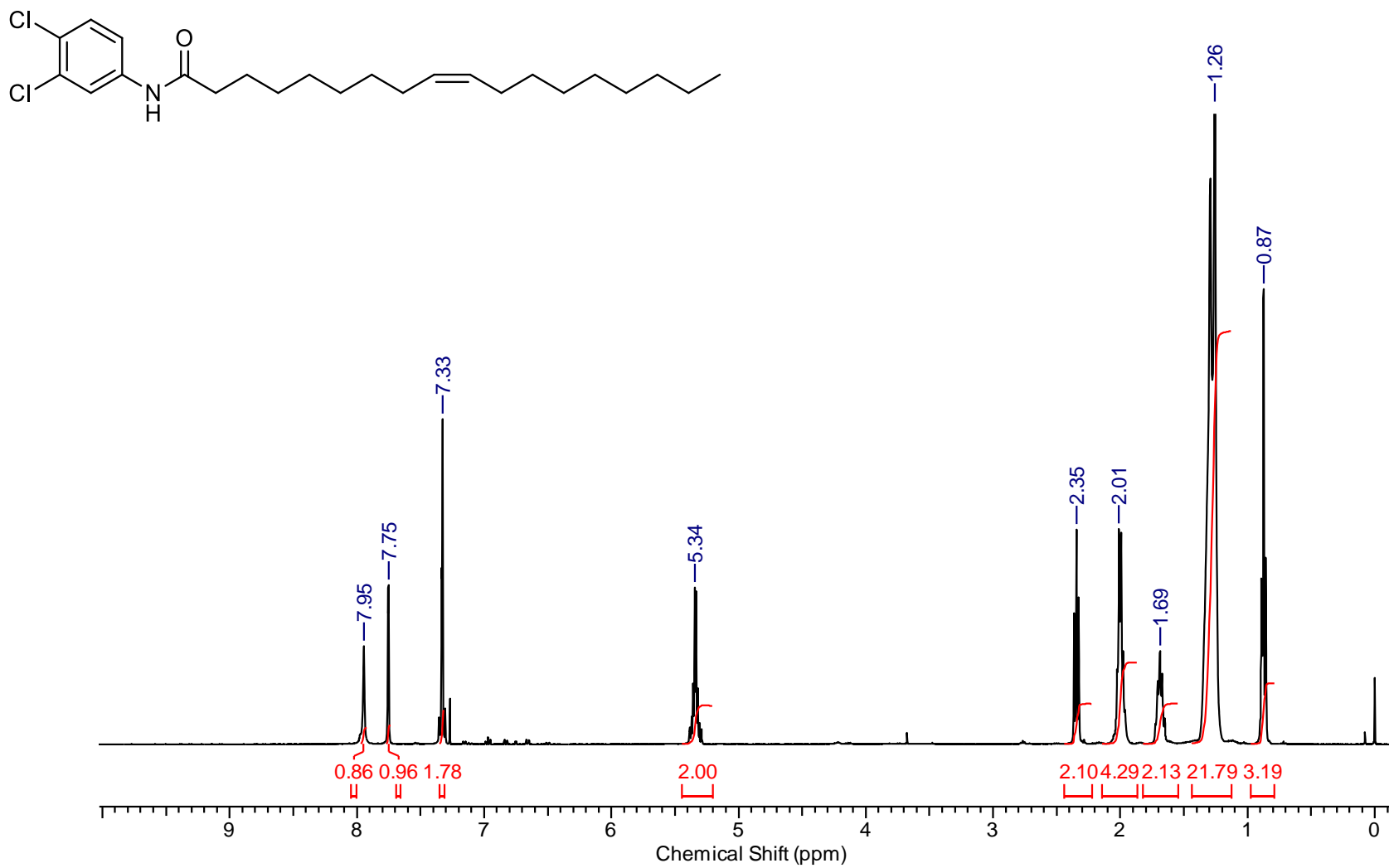


Figura 64: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do análogo **9c**

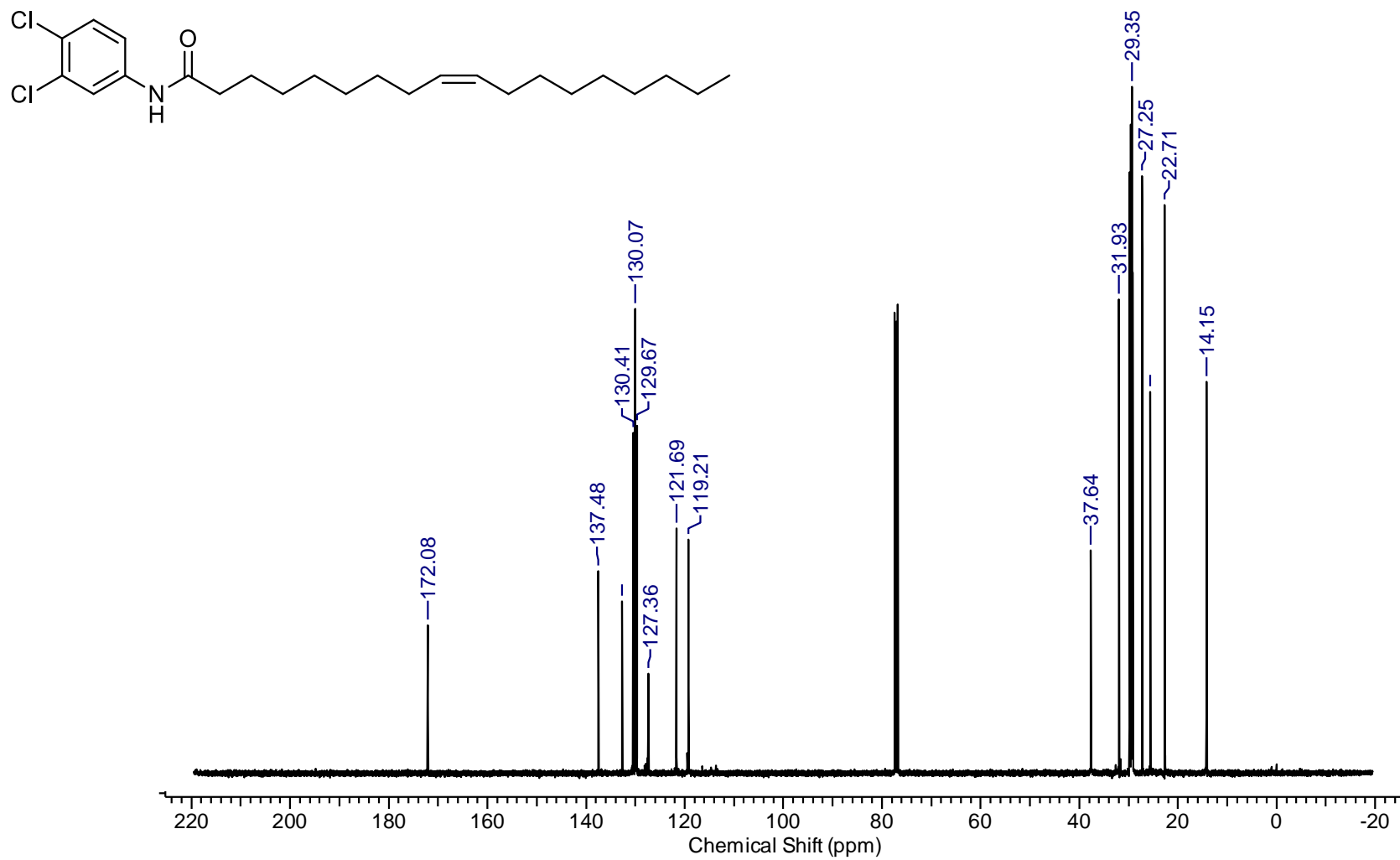


Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do análogo 9c

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BENEVIDES, J. A. J.; MARINHO, G. M. DEGRADATION OF PESTICIDES IN FUNGI - A REVIEW. **Holos**, v. 31, n. 2, p. 110-129, 2015. ISSN 1518-1634. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000361543700011 >.
- 2 IBAMA. Relatório de consumo de ingredientes ativos de agrotóxicos e afins no Brasil. Acesso em: : www.ibama.gov.br. 2017.
- 3 MALATO, S. et al. Degradation of imidacloprid in water by photo-fenton and TiO₂ photocatalysis at a solar pilot plant: A comparative study. **Environmental Science & Technology**, v. 35, n. 21, p. 4359-4366, Nov 2001. ISSN 0013-936X. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000172006600047 >.
- 4 ALVARES, A. B. C.; DIAPER, C.; PARSONS, S. A. Partial oxidation by ozone to remove recalcitrance from wastewaters - A review. **Environmental Technology**, v. 22, n. 4, p. 409-427, Apr 2001. ISSN 0959-3330. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000168506200006 >.
- 5 ISLAM, F. et al. Potential impact of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on human and ecosystems. **Environment International**, v. 111, p. 332-351, Feb 2018. ISSN 0160-4120. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000423441500036 >.
- 6 SPADOTTO, C. A.; GOMES, M. A. F. G. Agrotóxicos no Brasil. Disponível em: <
<
https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/agricultura_e_meio_ambiente/arvore/CONTAG01_40_210200792814.html >, Acesso em: 21 de maio de 2019.
- 7 CABRERA, L.; COSTA, F. P.; PRIMEL, E. G. RISK ESTIMATE OF WATER CONTAMINATION BY PESTICIDE IN SOUTH OF BRAZIL. **Química Nova**, v. 31, n. 8, p. 1982-U77, 2008. ISSN 0100-4042. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000262580000012 >.
- 8 PERNAK, J. et al. Herbicidal ionic liquids based on esterquats. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 7, p. 5715-5724, 2015. ISSN 1144-0546. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000357106400086 >.
- 9 _____. Herbicidal ionic liquids derived from renewable sources. **Rsc Advances**, v. 6, n. 58, p. 52781-52789, 2016. ISSN 2046-2069. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000378563200034 >.
- 10 RODRIGUES, M. O. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of isoniazid derivatives from renewable fatty acids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.

- 21, n. 22, p. 6910-6914, Nov 2013. ISSN 0968-0896. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000325759800005 >.
- 11 DOS SANTOS, D. S. et al. Antiproliferative activity of synthetic fatty acid amides from renewable resources. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 2, p. 340-347, Jan 2015. ISSN 0968-0896. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000347359300007 >.
- 12 EMBRAPA, E. B. D. P. A.-. Ciência que Transforma - Agroindústria. Disponível em <<https://www.embrapa.br/grandes-contribuicoes-para-a-agricultura-brasileira/agroindustria>>, Acesso em: 21 maio de 2019.
- 13 ROMAN, E. S. et al. Como funcionam os herbicidas : da biologia à aplicação. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/documents/1355291/12492345/Como+funcionam+os+herbicidas/954b0416-031d-4764-a703-14d9b28b178e?version=1.0>>, p. 152, 2005. Acesso em: 21 maio de 2019.
- 14 XU, T. et al. Solanum lycopersicum IAA15 functions in the 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicide mechanism of action by mediating abscisic acid signalling. **Journal of Experimental Botany**, v. 66, n. 13, p. 3977-3990, Jul 2015. ISSN 0022-0957. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000358533400025 >.
- 15 KANAWI, E. et al. Environmental fate and ecotoxicology of propanil: a review. **Toxicological and Environmental Chemistry**, v. 98, n. 7, p. 689-704, 2016. ISSN 0277-2248. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000379699200001 >.
- 16 AL-KHATIB, K. **Herbicide Symptons**. Disponível em: <<http://herbicidesymptoms.ipm.ucanr.edu/?selectedAI=112>>. Acesso em: 21 maio de 2019.
- 17 DOLEZAL, M. et al. Synthesis and photosynthesis-inhibiting activity of some anilides of substituted pyrazine-2-carboxylic acids. **Chemical Papers-Chemicke Zvesti**, v. 53, n. 2, p. 126-130, 1999. ISSN 0366-6352. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000081331100009 >.
- 18 SARTORI, S. K. et al. One-pot synthesis of anilides, herbicidal activity and molecular docking study. **Pest Management Science**, v. 74, n. 7, p. 1637-1645, Jul 2018. ISSN 1526-498X. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000435094600014 >.
- 19 ROUGHLEY, S. D.; HUBBARD, R. E. How Well Can Fragments Explore Accessed Chemical Space? A Case Study from Heat Shock Protein 90. **Journal**

- of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 12, p. 3989-4005, Jun 2011. ISSN 0022-2623. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000291709100001 >.
- 20 MACCARRONE, M. et al. Binding, degradation and apoptotic activity of stearyl ethanolamide in rat C6 glioma cells. **Biochemical Journal**, v. 366, p. 137-144, Aug 2002. ISSN 0264-6021. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000177642400015 >.
- 21 DE FONSECA, F. R. et al. An anorexic lipid mediator regulated by feeding. **Nature**, v. 414, n. 6860, p. 209-212, Nov 2001. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000172029100048 >.
- 22 CRAVATT, B. F. et al. CHEMICAL CHARACTERIZATION OF A FAMILY OF BRAIN LIPIDS THAT INDUCE SLEEP. **Science**, v. 268, n. 5216, p. 1506-1509, Jun 1995. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1995RC19000043 >.
- 23 OTTANI, A. et al. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. **European Journal of Pharmacology**, v. 531, n. 1-3, p. 280-281, Feb 2006. ISSN 0014-2999. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000235566200042 >.
- 24 MONTALBETTI, C.; FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10827-10852, Nov 2005. ISSN 0040-4020. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000232908100001 >.
- 25 DUNETZ, J. R.; MAGANO, J.; WEISENBURGER, G. A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. **Organic Process Research & Development**, v. 20, n. 2, p. 140-177, Feb 2016. ISSN 1083-6160. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000370767600002 >.
- 26 SHEEHAN, J. C.; HESS, G. P. A NEW METHOD OF FORMING PEPTIDE BONDS. **Journal of the American Chemical Society**, v. 77, n. 4, p. 1067-1068, 1955. ISSN 0002-7863. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1955WB85100099 >.
- 27 VALEUR, E.; BRADLEY, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 2, p. 606-631, 2009. ISSN 0306-0012. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000264374600019 >.
- 28 D'OCA, C. D. M. et al. Synthesis and antituberculosis activity of new fatty acid amides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 17, p. 5255-5257, Sep 2010. ISSN 0960-894X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000281247000060 >.

- 29 D'OCA, M. G. M. et al. Sulfamic acid: An efficient acid catalyst for esterification of FFA. **Fuel**, v. 97, p. 884-886, Jul 2012. ISSN 0016-2361. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000303979400101 >.
- 30 HERAVI, M. M.; BAGHERNEJAD, B.; OSKOOIE, H. A. Application of Sulfamic Acid in Organic Synthesis-A Short Review. **Current Organic Chemistry**, v. 13, n. 10, p. 1002-1014, Jul 2009. ISSN 1385-2728. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000268259200004 >.
- 31 LEGGIO, A. et al. One-pot synthesis of amides from carboxylic acids activated using thionyl chloride. **Rsc Advances**, v. 6, n. 41, p. 34468-34475, 2016. ISSN 2046-2069. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000374049700045 >.
- 32 WEI, T.-B.; ZHANG, Y.-M.; XING, H.-Y. Phase Transfer Catalyzed Synthesis of Amides and Esters of 2, 4-Dichlorophenoxyacetic Acid. **Synthetic Communications**, v. 30, n. 3, p. 485-491, 2000. ISSN 0039-7911.
- 33 DUARTE, R. D. et al. New N-acylamino acids and derivatives from renewable fatty acids: gelation of hydrocarbons and thermal properties. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 19, p. 2454-2460, May 2012. ISSN 0040-4039. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000303232200022 >.
- 34 PETERSON, M. A. et al. 2,4-D Past, Present, and Future: A Review. **Weed Technology**, v. 30, n. 2, p. 303-345, Apr-Jun 2016. ISSN 0890-037X. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000377802000001 >.
- 35 IZADI-DARBANDI, E.; ALIVERDI, A.; HAMMAMI, H. Behavior of vegetable oils in relation to their influence on herbicides' effectiveness. **Industrial Crops and Products**, v. 44, p. 712-717, Jan 2013. ISSN 0926-6690. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000315659400099 >.
- 36 MACIAS, F. A.; CASTELLANO, D.; MOLINILLO, J. M. G. Search for a standard phytotoxic bioassay for allelochemicals. Selection of standard target species. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 6, p. 2512-2521, Jun 2000. ISSN 0021-8561. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000087782500093 >.