

Universidade Federal do Espírito Santo  
Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Agroquímica

**PATRÍCIA MARTINS GONÇALVES**

**SÍNTESE E ATIVIDADE FITOTÓXICA DE ÉSTERES OBTIDOS A  
PARTIR DE FENÓIS E DO ÁCIDO FENOXIACÉTICO**

**ALEGRE  
2020**

**PATRÍCIA MARTINS GONÇALVES**

**SÍNTESE E ATIVIDADE FITOTÓXICA DE ÉSTERES OBTIDOS A  
PARTIR DE FENÓIS E DO ÁCIDO FENOXIACÉTICO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Agroquímica, do Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como parte das exigências para a obtenção do título de mestre em Agroquímica, na área de concentração Química Orgânica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Fontes Pinheiro

ALEGRE  
2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIGULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP) (Biblioteca Setorial de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

---

Martins Gonçalves, Patrícia, 1991-  
M379s Síntese e Atividade Fitotóxica de Ésteres Obtidos a Partir de Fenóis e do Ácido Fenoxiacético / Patrícia Martins Gonçalves-2020.  
r65 f. : il.

Orientadora: Patrícia Fontes Pinheiro.  
Coorientadora: Vanessa Moreira Osório.

1. Esterificação. 2. Ésteres. 3. Herbicidas. 4. Síntese orgânica. 5. Fenóis. I. Fontes Pinheiro, Patrícia. II. Moreira Osório, Vanessa. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde. IV. Título.

CDU: 631.41

---

**PATRÍCIA MARTINS GONÇALVES**

**“SÍNTESE E ATIVIDADE FITOTÓXICA DE ÉSTERES OBTIDOS A PARTIR DE FENÓIS E DO ÁCIDO FENOXIACÉTICO”**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Agroquímica, do Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como parte das exigências para a obtenção do título de mestre em Agroquímica, na área de concentração Química Orgânica.

Aprovada em 02/09/2020.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Fontes Pinheiro**

Programa de Pós-Graduação em Agroquímica - UFES  
**Orientadora**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vanessa Moreira Osório**

Departamento de Química e Física - UFES

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciana Alves Parreira**

Programa de Pós-Graduação em Agroquímica - UFES

Dedico a Deus, ao meu esposo Geraldo Messias, a minha filha Ana Clara, e a minha orientadora Patrícia Fontes.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço sempre a Jesus, pelo sacrifício na cruz, para que eu tenha vida em abundância.

Ao meu esposo, Geraldo Messias do Carmo, pela força e cuidado para que eu não desistisse no meio da caminhada.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Patrícia Fontes Pinheiro, pela oportunidade, orientações na pesquisa e na vida, pelo carinho e amizade.

À colega Kellen Barelo Corrêa e o colega Caio Rodrigues de Aguiar, por toda paciência, apoio, colaborações e momentos de descontração no laboratório.

Às professoras Dr<sup>ª</sup>. Vanessa Moreira Osório e Dr<sup>ª</sup>. Luciana Alves Parreira, integrantes da banca de defesa pelas colaborações ao desenvolvimento do trabalho.

Ao Centro de Ciências Exatas Naturais e da Saúde da UFES (CCENS/UFES), pela oportunidade de estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (Capes), pela concessão de bolsa de Pós-Graduação.

Aos amigos Lucas, Cynthia e Milena, por todo apoio e dentro e fora da universidade.

Ao Robson do trailer, esposa e família, pela amizade e carinho.

Aqueles que semeiam com lágrimas,  
com cantos de alegria colherão.  
Aquele que sai chorando enquanto lança a semente,  
voltará com cantos de alegria, trazendo os seus feixes.

Salmos 126:5,6.

## RESUMO

GONÇALVES, Patrícia Martins. Síntese e atividade fitotóxica de ésteres obtidos a partir de fenóis e do ácido fenoxiacético. 2020. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, ES. Orientadora: Patrícia Fontes Pinheiro. Coorientadora: Vanessa Moreira Osório.

Devido ao aumento da população mundial e conseqüentemente o consumo de alimentos, a demanda na produção agrícola vem crescendo nos últimos anos. Assim, o uso de agroquímicos em plantações tornou-se importante por favorecer a produtividade. As plantas daninhas trazem vários prejuízos às lavouras, levando a uma grande necessidade na utilização de herbicidas nos cultivos. Assim, temos alguns principais problemas nas plantações que utilizam agroquímicos de forma contínua: a resistência que as ervas daninhas vêm desenvolvendo no decorrer dos anos e o impacto que esses herbicidas tem gerado ao ambiente e à saúde humana, levando à necessidade da elaboração de substâncias com potencial atividade herbicida frente às plantas daninhas, e que gerem menor toxicidade aos ecossistemas. Considerando esses fatores, objetivou-se com este trabalho sintetizar ésteres a partir de fenóis do ácido fenoxiacético partindo de alguns compostos que já apresentam potencial herbicida, visando obter compostos que possam ser menos nocivos ao meio ambiente e à saúde do homem e de animais. Para isso, inicialmente foi sintetizado o ácido fenoxiacético (**1**) partindo do fenol e do ácido 2-cloroacético, o produto obtido foi purificado por extração líquido-líquido quimicamente ativa. O ácido **1** foi usado na síntese de 8 moléculas pertencentes à classe das 2-fenoxiacetato de fenilas por meio da esterificação de Steglich, usando DCC (*N,N'*-dicicloexilcarbodiimida) e DMAP (*N,N*-dimetilpiridin-4-amina), na presença de fenóis naturais (carvacrol, timol, eugenol, guaiacol e vanilina) e do *p*-cresol, fenol e  $\beta$ -naftol, originando os seus respectivos ésteres [2-fenoxiacetato de 5-isopropil-2-metilfenila (**2**), 2-fenoxiacetato de 2-isopropil-5-metilfenila (**3**), 2-fenoxiacetato de 4-alil-2-metoxifenila (**4**), 2-fenoxiacetato de 2-metoxifenila (**5**), 2-fenoxiacetato de 5-formil-2-metoxifenila (**6**), 2-fenoxiacetato de *p*-tolila (**7**), 2-fenoxiacetato de fenila (**8**) e 2-fenoxiacetato de naftalen-2-ila (**9**)]. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectrometria de massas, ressonância magnética de hidrogênio e de carbono (RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ ) e alguns foram submetidos a ensaios biológicos a fim de avaliar o potencial herbicida dessas substâncias. Para a realização dos testes fitotóxicos, foram preparadas soluções do ácido (**1**), dos ésteres sintetizados (**2,3, 6 e**

**8**), do controle positivo: o herbicida 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) a 3 mmol. L<sup>-1</sup>, usando como solvente o diclorometano. Uma solução aquosa do herbicida glifosato comercial a 1% (v.v<sup>-1</sup>) também foi preparada para ser usada como outro controle positivo, água destilada e diclorometano (solvente) foram usados como controles negativos. Esses compostos foram testados *in vitro* para avaliar a germinação e o desenvolvimento radicular de sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de alface (*Lactuca sativa*), plantas modelos usadas em ensaios fitotóxicos. Os ésteres **3** e **6** testados inibiram o crescimento radicular de sementes de alface e foram comparáveis aos herbicidas 2,4-D e glifosato. Os resultados foram bastante promissores, os ésteres da classe 2-fenoxiacetato de fenilas podem apresentar grande potencial fitotóxico e poderão ser úteis na obtenção de novos herbicidas.

**Palavras-chave:** esterificação de Steglich, 2-fenoxiacetato de fenilas, herbicidas, semissintéticos, fenóis naturais.

GONÇALVES, Patrícia Martins. Synthesis and phytotoxic activity of esters obtained from phenols and phenoxyacetic acid. 2020. Thesis (Dissertation in Agrochemistry) – Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, ES. Supervisor: Patrícia Fontes Pinheiro. Co-supervisor: Vanessa Moreira Osório.

Due to the increase of the world population and consequently the increase of food consumption, the demand in agricultural production has been growing in recent years. Thus, the use of agrochemicals in plantations has become important for favoring productivity. Weeds bring several damages to the plantations, leading to a great need for the use of herbicides in crops. Therefore, we have some main problems in plantations that use agrochemicals continuously: the resistance that weeds have developed over the years and the impact that these herbicides have generated on the environment and on human health, leading to the need of preparing substances with potential herbicidal activity against weeds, and which generate less toxicity to ecosystems. Considering these factors, the objective of this work was to synthesize esters from phenols of phenoxyacetic acid starting from some compounds that already have potential herbicide, aiming to obtain compounds that may be less harmful to the environment and the health of man and animals. For this, first phenoxyacetic acid (1) was synthesized starting from phenol and 2-chloroacetic acid, the product obtained was purified by chemically active liquid-liquid extraction. Acid 1 was used in the synthesis of 8 molecules belonging to the phenyl 2-phenoxyacetate class by means of Steglich esterification, using DCC (N, N'-dicyclohexylcarbodiimide) and DMAP (N, N-dimethylpyridin-4-amine), in the presence of natural phenols (carvacrol, thymol, eugenol, guaiacol and vanillin) and p-cresol, phenol and  $\beta$ -naphthol, giving rise to their respective esters [5-isopropyl-2-methylphenyl 2-phenoxyacetate (2), 2-isopropyl-5-methylphenyl-phenoxyacetate (3), 4-allyl-2-methoxyphenyl 2-phenoxyacetate (4), 2-methoxyphenyl 2-phenoxyacetate (5), 5-formyl-2-phenoxyacetate methoxyphenyl (6), p-tolyl 2-phenoxyacetate (7), phenyl 2-phenoxyacetate (8) and naphthalen-2-yl 2-phenoxyacetate (9)]. All synthesized compounds were characterized by mass spectrometry, hydrogen and carbon magnetic resonance ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR) and some were subjected to biological tests in order to evaluate the herbicidal potential of these substances. To carry out the phytotoxic tests, solutions of the acid (1), of the synthesized esters (2,3, 6 and 8), of the positive control were prepared: the herbicide 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) at 3 mmol. L<sup>-1</sup>, using dichloromethane as the solvent. A 1% aqueous solution of the commercial glyphosate herbicide (v.v-1) was also prepared to be used as another positive control, distilled water and dichloromethane (solvent) were used as negative controls. These compounds were tested *in vitro* to evaluate the germination and root development of sorghum (*Sorghum bicolor*) and lettuce (*Lactuca sativa*) seeds, model plants used in phytotoxic tests. The tested esters 3 and 6 inhibited the root growth of lettuce seeds and were comparable to the herbicides 2,4-D and glyphosate. The results were very promising, the phenyl class 2-phenoxyacetate esters may have great phytotoxic potential and may be useful in obtaining new herbicides.

Keywords: Steglich esterification, phenyl 2-phenoxy acetate, herbicides, semi-synthetic, natural phenols.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Estrutura molecular do ácido acetilsalicílico .....  | 22 |
| Figura 2. Reação de esterificação de juglona com ácido palmítico, nas condições:<br>DCC, DMAP, THF, t.a., 72 h .....   | 23 |
| Figura 3. Mecanismo da reação de esterificação de Steglich via DCC/DMAP .....  | 25 |
| Figura 4. Etapa de formação de ésteres em uma reação de síntese de novos<br>compostos híbridos .....   | 26 |
| Figura 5. Rota sintética utilizada para o preparo dos ésteres (2-9), com os compostos<br>fenólicos carvacrol, timol, eugenol, guaicol, vanilina, p-cresol, fenol e β-naftol..... | 29 |
| Figura 6. Molécula do ácido fenoxiacético.....   | 31 |
| Figura 7. Molécula de 2-fenoxiacetato de 5-isopropil-2-metilfenila (2) .....   | 32 |
| Figura 8. Molécula do fenoxiacetato de 2-isopropil-5-metilfenila (3) .....   | 33 |
| Figura 9. Molécula de 2-fenoxiacetato de 4-alil-2-metoxifenila (4) .....   | 34 |
| Figura 10. Molécula de 2-fenoxiacetato de 2-metoxifenila (5) .....   | 34 |
| Figura 11. Molécula de 2-fenoxiacetato de 5-formil-2-metoxifenila (6).....   | 35 |
| Figura 12. Molécula de 2-fenoxiacetato de p-tolila (7).....  | 36 |
| Figura 13. Molécula de 2-fenoxiacetato de fenila (8).....  | 36 |
| Figura 14. Molécula de 2-fenoxiacetato de naftalen-2-ila (9).....  | 37 |
| Figura 15. Espectro de massa do ácido fenoxiacético (1) .....  | 39 |
| Figura 16. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) do ácido fenoxiacético (1) .  | 39 |
| Figura 17. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) do ácido fenoxiacético (1)<br>.....  | 40 |
| Figura 18. Estruturas do herbicida 2,4-D e de seus derivados.....  | 41 |
| Figura 19. Mecanismo geral para reação de esterificação de Steglich .....  | 42 |
| Figura 20. Mecanismo para a formação do éster via catalisador DMAP .....   | 42 |
| Figura 21. Espectro de massas do composto: 2-fenoxiacetato de 5-isopropil-2-<br>metilfenila (2).....   | 43 |
| Figura 22. Proposta de fragmentação de massas do 2-fenoxiacetato de 5-isopropil-2-<br>metilfenila (2).....   | 44 |
| Figura 23. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) do 2-fenoxiacetato de 5-<br>isopropil-2-metilfenila (2) .....   | 44 |
| Figura 24. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) do 2-fenoxiacetato de 5-<br>isopropil-2-metilfenila (2) .....  | 45 |

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fitotoxicidade dos ésteres 2,3,6 e 8 (3 mmol. L<sup>-1</sup>) frente à germinação e desenvolvimento inicial de sorgo (Sorgo bicolor) e de alface (Lactuca sativa) .....46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                    |  |
|--------------------|--|
| AFAS               | Ácidos Fenoxiacéticos                                    |
| CCD                | Cromatografia em Camada Delgada                          |
| CeCl <sub>3</sub>  | Cloreto de Cério (III)                                   |
| CDCl <sub>3</sub>  | Clorofórmio Deuterado                                    |
| C=N                | Ligação dupla entre carbono e nitrogênio                 |
| CG-EM              | Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas |
| DCC                | <i>N,N'</i> -dicicloexilcarboiimida                      |
| DCU                | Diciclohexiureia   |
| DMAP               | <i>N,N</i> -dimetilpiridin-4-amina                       |
| DMF                | Dimetilformamida   |
| DNA                | Ácido Desoxirribonucleico                                |
| EDDA               | Diacetato de Etilenodiamina                              |
| EM                 | Espectrometria de Massas                                 |
| eV                 | Unidade de medida em elétron-volt                        |
| g                  | Unidade de medida em grama                               |
| h                  | Unidade de medida em horas                               |
| HCl                | Ácido clorídrico   |
| μ                  | micro  |
| Mesh               | Número de abertura por polegada                          |
| MHz                | Unidade de medida em megahertz                           |
| mL                 | Unidade de medida em mililitros                          |
| mm                 | Unidade de medida em milímetro                           |
| mmol               | Unidade de medida em milimol                             |
| NaHCO <sub>3</sub> | Bicarbonato de sódio                                     |
| NaOH               | Hidróxido de sódio                                       |
| nm                 | Unidade de medida em nanômetros                          |
| P. A               | Para Análise   |
| pH                 | Potencial hidrogeniônico                                 |

|   |   |
|---|---|
| PPA                                     | Ácido Polifosfórico   |
| PSII                                    | Fotossistema II   |
| R <sub>f</sub>                          | Fator de retenção   |
| RMN de <sup>13</sup> C e <sup>1</sup> H | Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>13</sup> C e <sup>1</sup> H |
| T <sub>f</sub>                          | Ponto de fusão  |
| THF                                     | Tetraidrofurano   |
| UFES                                    | Universidade Federal do Espírito Santo  |
| W                                       | Unidade de medida em watt   |
| °C                                      | Unidade de medida em graus Celsius  |
| %                                       | Unidade de medida em porcentagem  |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....   | 16 |
| 2. OBJETIVOS .....   | 17 |
| 2.1. OBJETIVO GERAL .....  | 17 |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....   | 17 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA .....   | 18 |
| 3.1. HERBICIDAS A PARTIR DE COMPOSTOS FENÓLICOS NATURAIS .....                 | 18 |
| 3.2. PROPRIEDADES GERAL DOS ÉSTERES .....                                      | 21 |
| 3.3. ESTERIFICAÇÃO DE STEGLICH.....  | 22 |
| 3.4. ALELOPATIA .....  | 26 |
| 3.5. BIOENSAIOS VEGETAIS .....   | 28 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS.....  | 29 |
| 4.1. PROCEDIMENTOS DA ETAPA INICIAL.....                                       | 29 |
| 4.2. TÉCNICAS UTILIZADAS NA CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS<br>SINTETIZADOS ..... | 30 |
| 4.3 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS .....   | 30 |
| 4.3.1 ÁCIDO FENOXIACÉTICO (1).....   | 30 |
| 4.3.2 SÍNTESE DE ÉSTERES (2-9).....  | 32 |
| 5. ENSAIO BIOLÓGICO .....  | 37 |
| 5.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....  | 38 |
| 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....  | 38 |
| 6.1. SÍNTESE DO ÁCIDOS FENOXIACÉTICO (1).....                                  | 38 |
| 6.2 TESTE BIOLÓGICO.....   | 46 |
| 7. CONCLUSÕES.....   | 48 |
| 8. REFERÊNCIAS .....   | 48 |
| 9. APÊNDICE.....   | 57 |

## 1. INTRODUÇÃO

O uso de agrotóxicos nas lavouras tem grande importância na manutenção da produtividade agrícola e proporciona grandes benefícios econômicos aos agricultores. Porém, essa aplicação no controle de pragas nas lavouras acarreta sérios problemas relacionados à saúde do homem, de animais e prejudica o meio ambiente, podendo contaminar águas subterrâneas, o solo e até os próprios alimentos (CARVALHO, 2017; KHANNA, GUPTA, 2018).

Os herbicidas são os agrotóxicos mais utilizados no campo, pois são de grande importância no controle de plantas daninhas, que são espécies vegetais invasoras que competem com a cultura de interesse. Devido ao uso frequente e indiscriminado dessas substâncias ao longo dos anos, sérios problemas vêm sendo relatados, dentre eles o aumento de espécies daninhas resistentes, o que pode vir a inviabilizar o uso de diversos agroquímicos comerciais (CHRISTOFFOLETI, NICOLAI, 2016; LEAL, SILVA, KARAM, 2012). Dessa forma, considerando todos esses fatores, existe uma grande demanda por parte das indústrias de agroquímicos no desenvolvimento de compostos que tenham ação contra ervas daninhas, que sejam ainda mais eficientes no controle dessas espécies e que causem menor impacto ambiental. Esses compostos devem possuir sítios de ação específicos (altamente seletivos), ter curta meia-vida no ambiente, deixando menos resíduos no solo, na água ou na planta (KRAEHMER et al., 2014).

Compostos de origem natural e seus derivados tem atraído grande interesse nas pesquisas, sendo uma alternativa aos compostos sintéticos podendo servir de material inicial na obtenção de novos herbicidas (ARAGÃO et al, 2017). Considerando assim, compostos fenólicos de origem natural representam uma classe que tem grande potencial de ação fitotóxica, muitos desses são encontrados em óleos essenciais de plantas e podem ser adquiridos comercialmente na forma pura, tais como: timol, carvacrol, eugenol e guaiacol (DE ASSIS et al. , 2018). Esses compostos podem ser usados como materiais de partida na síntese de compostos da classe das 2-fenoxiacetato de fenilas, compostos que podem apresentar efeito fitotóxico, por apresentar a união de um ácido fenoxiacético, o qual pertence o herbicida 2,4-D (ácido 2,4-dicloroacético), e de fenóis, que são compostos que apresentam efeito inibitório de plantas (PINHEIRO et al., 2015).

Assim, objetivou-se com este trabalho obter 8 (oito) ésteres a partir do ácido

fenoxiacético de fenóis naturais (carvacrol, timol, eugenol, guaiacol e vanilina), e de outros fenóis (*p*-cresol, fenol e  $\beta$ -naftol), por meio da esterificação de Steglich, usando DCC (*N,N'*-dicicloexilcarboimida) e DMAP (*N,N*-dimetilpiridin-4-amina). Além disso, outro objetivo foi utilizar os compostos sintetizados, *in vitro*, frente à germinação e desenvolvimento inicial de alface (*Lactuca sativa*) e sorgo (*Sorghum bicolor*), que são espécies modelos usuais em bioensaios.

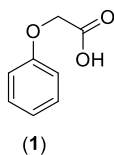
## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

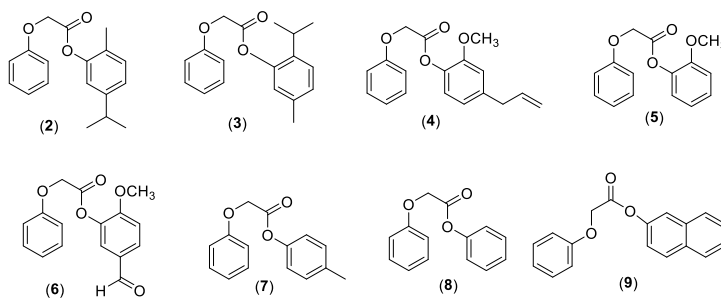
Sintetizar e avaliar a atividade herbicida de compostos contendo o núcleo 2-fenoxiacetato de fenilas obtidos pela esterificação de Steglich.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar o ácido fenóxiacético (1) a partir do fenol,



- Sintetizar oito ésteres [2-fenoxiacetato de 5-isopropil-2-metilfenila (2), 2-fenoxiacetato de 2-isopropil-5-metilfenila (3), 2-fenoxiacetato de 4-alil-2-metoxifenila (4), 2-fenoxiacetato de 2-metoxifenila (5), 2-fenoxiacetato de 5-formil-2-metoxifenila (6), 2-fenoxiacetato de *p*-tolila (7), 2-fenoxiacetato de fenila (8) e 2-fenoxiacetato de naftalen-2-ila (9)], a partir do ácido fenoxiacético (1) de fenóis naturais (carvacrol, timol, eugenol, guaiacol e vanilina) e de outros fenóis (*p*-cresol, fenol e  $\beta$ -naftol), por meio da esterificação de Steglich, usando DCC (*N,N'*-dicicloexilcarboimida) e DMAP (*N,N*-dimetilpiridin-4-amina).



- Purificar todos os produtos obtidos nas reações por cromatografia em coluna,

utilizando solventes apropriados;

- Caracterizar todos os compostos sintetizados por métodos espectroscópicos e espectrométricos (espectrometria de massas, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ );
- Realizar ensaios biológicos para avaliar o efeito dos ésteres (**2-9**) em relação ao desenvolvimento radicular de sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de alface (*Lactuca sativa*).

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3. 1. HERBICIDAS A PARTIR DE COMPOSTOS FENÓLICOS NATURAIS

As plantas daninhas são quaisquer vegetais indesejados crescendo em meio a cadeia produtiva de culturas, podendo causar-lhes danos, pois elas interferem no cultivo competindo pelos recursos disponíveis como, água, sol, nutrientes do espaço onde se encontram, podendo prejudicar a realização de práticas agrícolas, como fertilizações e colheita, e impedir o controle de pragas e doenças. Os herbicidas são compostos químicos desenvolvidos para impedir o desencadeamento de plantas daninhas que possam comprometer o rendimento das variadas culturas (CHICON, PINHEIRO, 2017; SILVA et al., 2017). Por isso são denominados seletivos quando destroem as plantas invasoras que se encontram no ambiente sem diminuir a produção e os benefícios dos produtos finais das plantações (BUNHOLA, SEGATO, 2017).

Quando esses compostos chegam ao solo, eles podem ser alterados por transformações químicas, biológicas e físicas que determinarão suas características de permanência no ambiente. Alguns tipos de agroquímicos podem permanecer alojados ao solo, e se as plantas daquele ambiente não conseguirem absorver esses compostos, os mesmos podem ser lixiviados por águas das chuvas e alcançar até mesmo lençóis freáticos, aumentando a fração de contaminação e prejuízos àquele ambiente. Considerando esses fatores, buscam-se compostos com origem natural, que não possuam características prejudiciais à natureza e ao homem (DA SILVA et al., 2017).

Existem diversos problemas relacionados à utilização de agrotóxicos, além da necessidade de busca contínua pela sustentabilidade dos agroecossistemas, assim o desenvolvimento de herbicidas de origem natural tornou-se um fator relevante

de estudos (JÚNIOR, 2017). Os compostos fenólicos fazem parte do metabolismo secundário de diversas plantas e apresentam uma gama de propriedades, tais como: antimicrobiana, antifúngica, antioxidante, inseticida e herbicida. O núcleo principal dos fenóis é formado por no mínimo um anel de fenol, por isso, em reação de síntese o hidrogênio do anel pode ser usualmente substituído por um resíduo mais ativo como o grupo hidroxila, metila ou acetila. Todas as propriedades biológicas atribuídas aos fenóis irão variar de acordo com as estruturas moleculares e o grau de grupos substituintes presentes (DZIAŁO et al., 2016).

O timol e o carvacrol são compostos fenólicos monoterpênicos isoméricos encontrados como principais componentes dos óleos essenciais de orégano e tomilho. Esses fenóis exibem diversos efeitos biológicos e farmacológicos incluindo atividades anticancerígenas, antiinflamatórias, antibacterianas, antifúngicas, anticolinesterásicas, inseticidas e antioxidantes. Diversos derivados de carvacrol e timol foram sintetizados e apresentam atividade semelhante ou aumentada em relação aos fenóis de origem (BROTZMAN et al., 2019).

O óleo essencial presente no cravo, cânfora e nas folhas de canela possui como principal componente o eugenol. A literatura relata diversos estudos dos quais confirmaram a atividade antimicrobiana do eugenol tendo como principal mecanismo dessa propriedade o poder de aumentar a permeabilidade da membrana celular e inibir as enzimas devido ao seu grupo OH (JU et al., 2020). Estudos modernos destacam diversos benefícios do eugenol (4-alil-2-metóxi-fenol) para a indústria de cosméticos e alimentícia devidos as suas propriedades anticancerígenas, antiespasmódica, analgésica, antiviral, antiinflamatória, antioxidante, antifúngica, antimicrobiana (ASHRAFUDOULLA et al., 2020). Além de sua estrutura molecular possuir diversas atividades, encontra-se na literatura pesquisas atuais em que o eugenol pode sofrer modificações e ser usado como precursor na obtenção de outras moléculas com potencial atividade fitotóxica e citotóxica, como por exemplo na obtenção de cumarinas a partir deste fenol para produção de herbicidas comerciais (GOVÊA, 2020).

O guaiacol é um fenol volátil derivado da pirólise da lignina durante o processamento/degradação desta última nas indústrias de papel e celulose (OZAGAC et al., 2016). Esse composto pode ser usado na indústria química como material de partida na síntese de produtos de alto valor produzidos em milhares de toneladas (SHEN et al., 2020). O guaiacol ou 2-metoxifenol é um composto de origem natural

que apresenta atividade antioxidante e antibacteriana (DULONG, KOUASSI, PICTON, 2020), quando presente na composição de óleos essenciais também apresenta atividade antisséptica (PELLISSARI et al., 2010). O guaiacol pode romper a parede celular de bactérias além de inibir a biossíntese de prostaglandinas, conferindo a ele efeito anti-inflamatório. Estudando os efeitos citotóxicos de diferentes compostos fenólicos, o guaiacol foi testado em células obtidas da polpa dentária de ratos, com alta atividade de crescimento, e se observou que, conforme ocorria o aumento na concentração de guaiacol aplicada nas células, os efeitos de toxicidade também aumentavam, comprovando assim que o mesmo pode inibir o desenvolvimento celular (ALVES et al., 2020).

A vanilina tem sido amplamente usada como aroma artificial em bebidas, alimentos e produtos farmacêuticos, ela é o principal componente extraído da semente de baunilha apresentando dentre várias atividades, potencial antitumoral (JANTAREE et al, 2017). Entretanto, a vanilina natural a partir da baunilha não alcança o percentual necessário para abastecer seus consumidores fazendo com que sua obtenção seja a partir de matéria-prima petroquímica, como por exemplo a partir do guaiacol ou da lignina as quais já possuem a estrutura aromática como base (WANG et al. , 2018).

O *p*-cresol também é um composto pertencente a categoria de fenóis. Uma análise de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas realizada em um estudo identificou que o componente mais abundante foi o *p*-cresol (40,1%) dos 28 componentes isolados da *Gastrodia elata* (Asparagales Orchidaceae), há evidências de que ele possui atividade antibacteriana e citotóxica (CAO et al., 2018; PASSMORE et al., 2018;SAITO et al., 2018), enquanto também é utilizado em misturas que compõem aditivos químicos utilizados no condicionamento de carvões minerais (SANTIAGO e LADEIRA, 2017).

O fenol é um composto de média solubilidade em água, sendo também solúvel em glicerol, clorofórmio, etanol, benzeno, éter etílico, dissulfito de carbono e hidróxido de sódio, normalmente é encontrado em forma de cristais brancos, com um odor bastante característico. Possui um teor levemente ácido devido ao grupamento hidroxila ligado ao anel. No entanto, o hidrogênio presente na hidroxila pode ser transferido para uma base, fazendo com que suas propriedades ácidas sejam suficientemente reconhecidas, mesmo sendo um ácido fraco. Em solução aquosa, o fenol forma o íon fenóxido, o qual apresenta maior estabilidade, devido à estrutura de ressonância formada pelo par de elétrons livre presente no oxigênio após a ruptura do

hidrogênio. Na indústria, esse composto possui grande importância por se tratar de um precursor para produção de diversos produtos como nylon (fibra sintética), resinas para indústria automotiva e revestimento de superfícies, resinas termoplásticas, etc. Ele pode ser obtido por diversas rotas tecnológicas sintéticas, das quais as principais são obtenção a partir do carvão, pelo processo de oxidação do tolueno e pelo processo de oxidação do cumeno, sendo que mais de 90% da produção mundial de fenol ocorre através do processo de oxidação do cumeno (SILVA, 2017).

As abordagens para o  $\beta$ -naftol (2-naftol) na literatura trazem propostas interessantes sobre aplicações dessa substância, como por exemplo a desaromatização catalítica de naftóis geralmente categorizados em procedimentos oxidativos e não oxidativos para diversas aplicações (AN et al., 2018). Com base em trabalhos e investigações experimentais, um possível modelo catalítico foi proposto pela reação de desaromatização hidroxilativa enantiosseletiva de 2-naftóis com oxaziridinas usando um catalisador complexo N, N'-dióxido / escândio (III). Vários orto-quinol substituídos podem ser obtidos com altos rendimentos (até 99%), esta metodologia pode ser aplicada na síntese de lacinilenos bioativos (ZHANG et al., 2017).

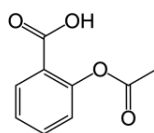
Assim, nota-se que, a partir de compostos fenólicos, é possível obter outras classes de compostos, que têm atraído interesse na área de síntese orgânica, pois têm demonstrado uma variedade de atividades biológicas (RAFFA et al., 2001). Embora o uso de herbicidas existentes seja considerado um método de controle eficaz para um número considerável de espécies de plantas daninhas, tem sido questionado quanto ao seu impacto ambiental e a resistência que essas ervas daninhas desencadearam devido à utilização inadequada dessas substâncias. Portanto, a busca de herbicidas naturais ou semissintéticos com novas propostas de ação sobre as plantas é de fundamental importância para a agricultura mundial (SOUZA FILHO et al., 2006).

### 3.2. PROPRIEDADES GERAL DOS ÉSTERES

Os ésteres são classificados como compostos orgânicos oxigenados oriundos de ácidos carboxílicos, são naturalmente encontrados em flores, frutos e óleos vegetais, tendo seu odor agradável associado à presença desses compostos, além de serem encontrados na sua forma de ésteres graxos, em gordura animal. Existem diversas aplicações para os ésteres no setor industrial, como por exemplo no ramo

farmacêutico fazendo parte da composição química de vários princípios ativos, na fabricação de tecidos como o poliéster, de tintas (éster polivinílico), fibras, plastificantes, no setor alimentício como flavorizantes de bebidas e alimentos, além da vasta utilização como intermediários de síntese orgânica (FERREIRA, 2018). Um exemplo de éster utilizado no cotidiano é o ácido acetilsalicílico apresentado na Figura 1, que tem um princípio ativo do grupo dos anti-inflamatórios não esteroides que possui indicações para o alívio de cefaleia, inflamações, febre, sendo também usado para a profilaxia de infarto do miocárdio e diabetes (SOUSA et al., 2018).

Figura 1. Estrutura molecular do ácido acetilsalicílico.



Fonte: a autora.

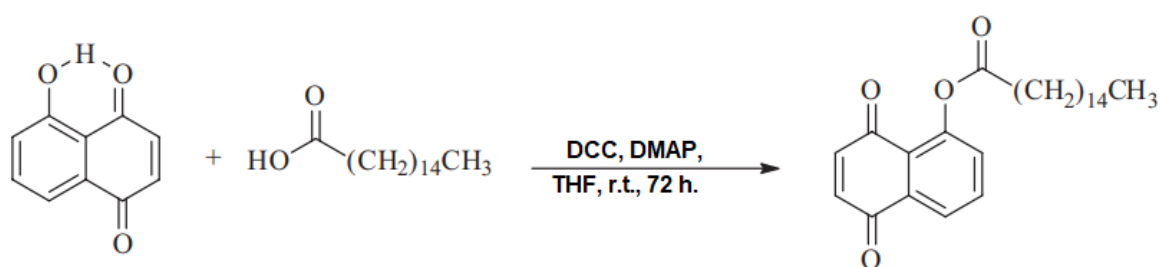
Tratando-se das propriedades físico-químicas, os ésteres com grande massa molecular apresentam-se em estado sólido, possuindo seu caráter volátil reduzido. Entretanto, quando se trata de ésteres de baixa massa molecular o que se encontra são substâncias de aroma consideravelmente agradável e incolores. Os ésteres possuem baixa polaridade, são solúveis em muitos solventes orgânicos e insolúveis em água, exceto ésteres derivados de álcoois de cadeia curta e ácidos carboxílicos. Normalmente possuem temperatura de ebulição menor do que de álcoois ou ácidos carboxílicos com massa molecular semelhante, pois as moléculas de éster podem não ter ligações de hidrogênio fortes entre si (FERREIRA, 2018).

### 3.3. ESTERIFICAÇÃO DE STEGLICH

Existem vários métodos para realização da reação de esterificação, dentre eles esterificação de Fischer, esterificação com haletos, reação de Mitsunobu e a reação de Steglich (RICARTE, 2017). Algumas propostas exemplares de reação de esterificação de Steglich foram abordadas na síntese de uma nova classe de cera não polimérica inibidora de deposição de petróleo bruto (Figura 2), uma reação entre juglona com ácidos graxos de cadeia longa. A pesquisa apresentou a síntese de

ésteres de cadeia longa de juglona baseado na esterificação de Steglich utilizando um ácido de Lewis de baixo custo como co-catalisador. Os rendimentos obtidos foram consideravelmente maiores do que os reportados por outras metodologias para obtenção de ésteres. Diante da importância dos ésteres de naftoquinona, abordou-se a reação de esterificação Steglich empregando  $\text{CeCl}_3$  e condições suaves de reação, que permitiu a síntese de ésteres de juglona de cadeia longa com rendimentos superiores aos descrito na literatura. Na esterificação de Steglich, os reagentes de acoplamento ativam o grupo carboxila e são, portanto, amplamente utilizados em síntese direta de ésteres alquílicos, geralmente incluem 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) com quantidades catalíticas de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (GILLES et al., 2015).

Figura 2. Reação de esterificação de juglona com ácido palmítico, nas condições: DCC, DMAP, THF, t.a., 72 h.



Fonte: GILLES et al, 2015.

A história dos ésteres relata que no ano de 1978 a reação de Steglich foi desenvolvida por Wolfgang Steglich e Bernard Neises, apropriada para esterificações e amidações, aplicando o catalisador nucleofílico conhecido como 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) e a diciclohexilcarbomidina (DCC) como agente ativante e de acoplamento, normalmente as reações são realizadas usando diclorometano como solvente sob agitação e temperatura ambiente (FERREIRA, 2018).

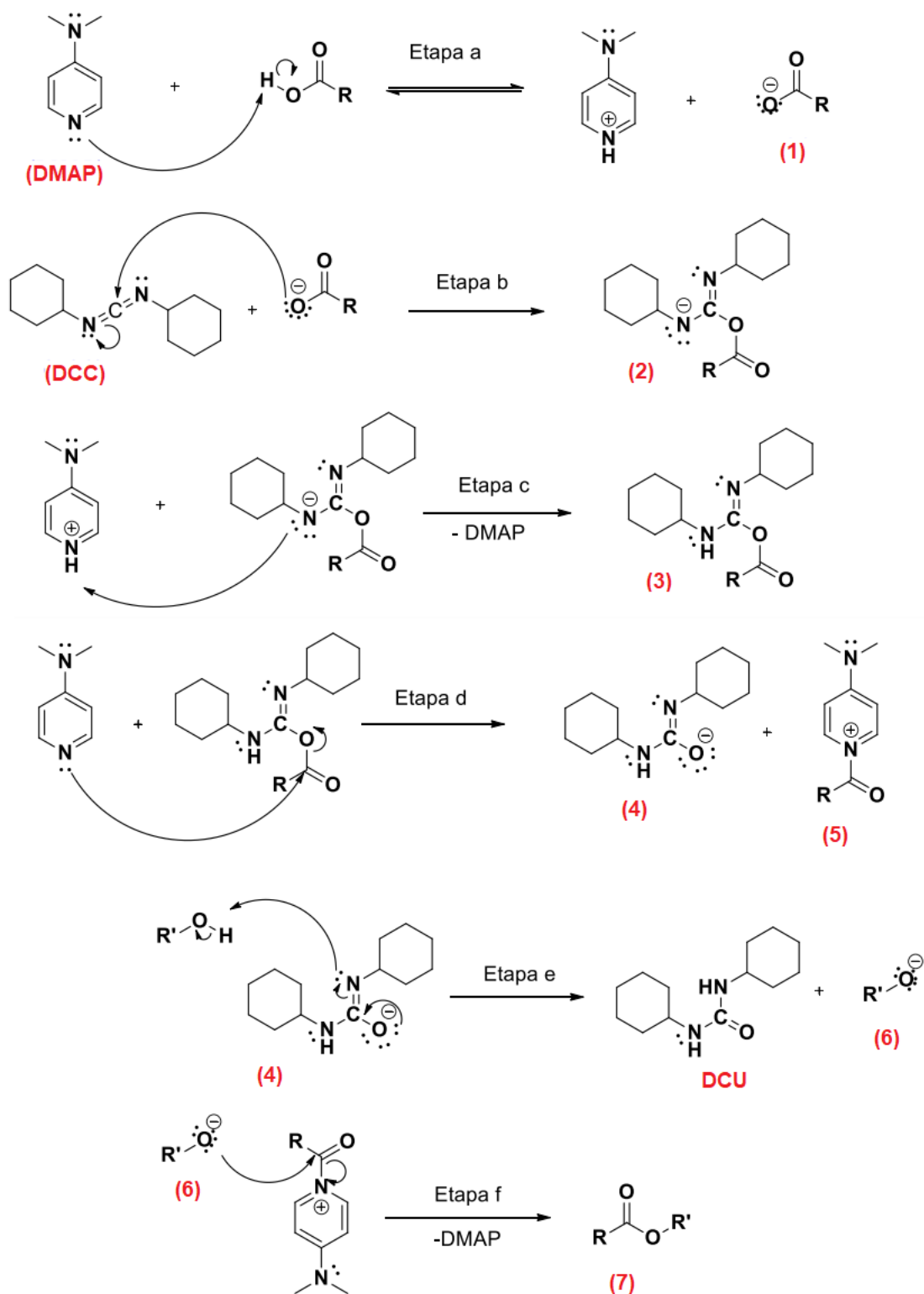
Durante os testes de aplicação da reação de Esterificação de Steglich, a ação catalítica favorável da piridina em tais reações sugeriu-se que o catalisador de acilação 10 vezes mais eficaz a 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) pode provar ser um agente útil nos estudos sobre a esterificação de ácidos carboxílicos. Percebeu-se que

determinadas concentrações de DMAP adicionadas aceleravam a esterificação ativada por DCC de ácidos carboxílicos com álcoois ou tióis a tal ponto que a formação de produtos colaterais eram suprimidos e até mesmo ésteres estericamente impedidos eram formados com bons rendimentos à temperatura ambiente (NEISES, STEGLICH, 1978).

Na Figura 3 é apresentado uma proposta de mecanismo para esterificação de Steglich via DCC/DMAP, inicialmente na **etapa a** acontece uma reação ácido-base entre o ácido carboxílico e o DMAP (base), obtendo-se o nucleófilo **(1)** e o ácido conjugado DMAP. Na **etapa b**, o nucleófilo realiza um ataque ao carbono central da molécula de DCC, que possui caráter eletrofílico devido à proximidade aos dois nitrogênios, assim o par de elétrons da ligação C=N vai para o nitrogênio **(2)** que retira um próton do ácido conjugado do DMAP que gera o intermediário da reação **(3)** e reestabelece o catalisador. Na **etapa d**, o DMAP realiza uma adição ao carbono da substância **(3)** formando o intermediário **(4)** e o grupo acila **(5)**. Em seguida, na **etapa e**, o intermediário **(4)** retira um próton do álcool utilizado formando o grupo alcóxido **(6)** e a dicitclohexiureia (**DCU**) que é o subproduto da reação e pouco solúvel em diclorometano. Na **etapa f**, o alcóxido **(6)** ataca o carbono da carbonila do componente **(5)** formando o éster e liberando o DMAP (FERREIRA, 2018).

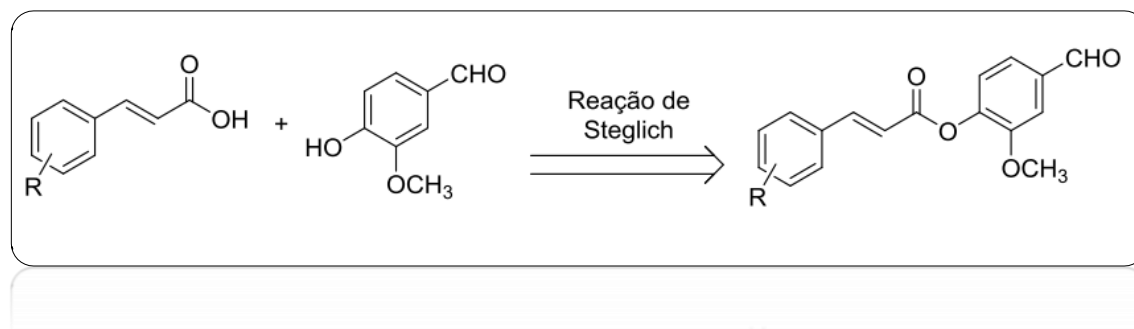
Uma outra proposta relatada em outro estudo foi a síntese de uma série de novos compostos híbridos (Figura 4) a partir de reações entre a vanilina e derivados do ácido cinâmico, em que se avaliou suas atividades citotóxicas e leishmanicida. Para a síntese dos ésteres cinamatos derivados da vanilina, inicialmente realizou-se a preparação de diferentes derivados do ácido cinâmico, em seguida, a metodologia chave empregada para a obtenção dos ésteres consistiu na reação de Esterificação de Steglich entre a vanilina e os diferentes derivados do ácido cinâmico. Assim, um total de seis cinamatos foram obtidos com rendimentos variando de 54%-99% (SILVA, 2018).

Figura 3. Mecanismo da reação de esterificação de Steglich via DCC/DMAP.



Fonte: Adaptado de FERREIRA, 2018.

Figura 4. Etapa de formação de ésteres em uma reação de síntese de novos compostos híbridos.



Fonte: Adaptado de SILVA, 2018.

### 3.4. ALELOPATIA

As interações bioquímicas consideradas negativas entre as plantas ocorrem pela competição por recursos naturais como água, luz e nutrientes. Essas interações são chamadas alelopáticas, e nem sempre são causadas por toxicidade dos aleloquímicos, mas também podem ser induzidas por modificações estruturais bióticas ou abióticas. O processo de duas plantas interagirem entre si pela liberação de compostos derivados do metabolismo secundário para o ambiente com intuito de aumentar ou interferir no crescimento uma da outra também é denominado de alelopatia. Assim, classifica-se como fitotoxicidade a capacidade do aleloquímico de impedir a germinação de sementes ou o crescimento de plantas (KUEH et al., 2019).

Existem também fungos ou autotoxicidade que são exemplos de alelopatia intraespecífica, em que a própria planta produz aleloquímicos quando começa a decompor no solo e esses aleloquímicos impedem o desenvolvimento de novas mudas da mesma espécie (GHOLAMI et al., 2014). As plantas são ricas em compostos bioativos que podem ter um efeito terapêutico ou tóxico em humanos, animais e plantas. De maneira mais específica, a alelopatia também inclui a interação de uma planta sobre uma espécie-alvo como outras plantas, algas, bactérias ou fungos (FUENTES-GANDARA et al., 2019).

Os aleloquímicos também podem ser usados na elaboração de herbicidas de origem natural. Dentre as vantagens da utilização de herbicidas naturais, estão incluídas sua baixa solubilidade em água, a ausência de moléculas halogenadas, diversas opções de ação, interação mais específica com ervas daninhas, concentrações mais baixas necessárias para a atividade e menores danos ambientais

(FUENTES-GANDARA et al., 2019; OKADA et al., 2019). Esses compostos, conhecidos como aleloquímicos, são excelentes propostas para o desenvolvimento de bioherbicidas (SCAVO et al., 2019).

Diversos aleloquímicos estão presentes nas ervas daninhas, as quais podem interferir em outras plantas de várias maneiras, inibindo ou melhorando a germinação e crescimento de plantas receptoras (SIYAR et al., 2018). Atuando como plantas invasoras, elas promovem a liberação de produtos químicos no solo, afetando assim as espécies vizinhas. Durante a atividade alelopática, as substâncias são liberadas diretamente da planta para o meio ambiente por meio de exsudação radicular, lixiviação e decomposição de resíduos vegetais (ninhada ou raízes mortas) seguido de sua lixiviação, e também por volatilização através das folhas (CARVALHO et al., 2019; PÉREZ-PERALTA et al., 2018).

As substâncias aleloquímicas podem vir de várias partes da planta, como folhas, caules, sementes e flores, entre outros. Os aleloquímicos conseguem influenciar de maneiras diferentes, por exemplo, afetando o ciclo de nutrientes e intervindo nas propriedades do solo. Influenciam os processos fisiológicos das espécies receptoras, inibindo ou estimulando a taxa de germinação e o crescimento de plântulas. Eles inibem a fotossíntese por meio de interações com os componentes do fotossistema II (PSII), dentro de comunidades microbianas, afetam fungos micorrízicos, bactérias e agentes fixadores de nitrogênio presentes no solo (PÉREZ-PERALTA et al., 2018).

Um protocolo é sugerido durante os estudos para evidenciar os efeitos alelopáticos de algum organismo seguindo algumas etapas. Primeiramente, apresentar a interferência usando controles satisfatórios, descrever os sinais e quantificar a diminuição no crescimento. Em seguida, realizar ensaios com o aleloquímico preferencialmente em espécies que foram afetadas anteriormente e identificar a substância química. Posteriormente, aplicar as toxinas, nos estágios apropriados, em quantidades semelhantes àsquelas presentes na natureza, a fim de simular interferências naturais. Por fim, o monitoramento da liberação da substância aleloquímica pela espécie doadora, detectando a sua manifestação no meio, e sua absorção pela espécie receptora. Todos os estudos que tratam da alelopatia estarão em conjunto com a técnica do bioensaio. O bioensaio baseia-se na resposta biológica de um organismo vivo, além de se destacar por ser útil e importante na determinação do potencial alelopático de um organismo (PIRES E OLIVEIRA, 2001).

### 3.5. BIOENSAIOS VEGETAIS

A toxicologia baseia-se grandemente nas áreas de biologia e química, estuda os vários efeitos que determinados compostos podem apresentar sobre os organismos vivos, procura compreender detalhadamente a toxicidade e as formas para erradicá-la ou reduzi-la (SHIBAMOTO, BJELDANES, 2014).

A toxicidade desvenda os malefícios que determinados compostos podem fornecer a um organismo. Esses danos podem variar de acordo com as propriedades das substâncias e o tempo de exposição (RAND, 2000). Diversas análises são realizadas com intuito de detectar os efeitos toxicológicos desses compostos sobre animais e plantas, contudo os vegetais apresentam maior sensibilidade. Além disso, é possível realizar simultaneamente análises de variados mecanismos de ação considerando que algumas plantas são ótimas indicadoras de genotoxicidade e mutagenicidade (GRANT, 1994; FERNANDES et al., 2009; LEME, MARIN-MORALES, 2009; ARAS et al., 2012; LYUBENOVA et al., 2012; PEREIRA et al., 2013). O período de desenvolvimento da planta e fatores genéticos também podem contribuir para a intoxicação da mesma (GICHNER et al., 2000).

Os testes de fitotoxicidade são análises realizadas com a utilização de plantas, e são caracterizados por tardar a germinação de sementes, impedindo o crescimento do vegetal por meio de alguma substância. Destaca-se pela facilidade no desenvolvimento e aplicação além de possuir baixo custo (BELLATO et al., 2015). As raízes são as primeiras partes das plantas a sofrerem os efeitos da toxicidade (SANDALIO et al., 2001).

Os testes precisam ser desenvolvidos em condições controladas no laboratório, onde os organismos são submetidos à aplicação em diversas concentrações da substância usada para teste. Os efeitos são analisados e quantificados tanto quanto os riscos gerados à natureza e à saúde humana (DORNFELD, 2002; RIBO, 1997; ARRAES, LONGHIN, 2012).

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

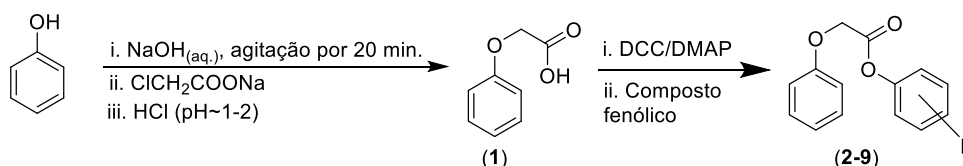
### 4.1. PROCEDIMENTOS DA ETAPA INICIAL

Os solventes usados nas reações e nas purificações dos compostos, tais como: diclorometano, acetona, hexano e acetato de etila, foram de grau P.A. Carvacrol, timol, eugenol, guaiacol, *p*-cresol, ácido 2-cloroacético, DCC (*N,N'*-dicicloexilcarboiimida) e DMAP (*N,N*-dimetilpiridin-4-amina) foram adquiridos da empresa Sigma Aldrich®. A vanilina, o fenol e  $\beta$ -naftol usados foram todos P.A. da marca Neon.

Todas as etapas das reações foram analisadas por cromatografia em camada delgada (CCD), empregando-se placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio (espessura de 250  $\mu$ ). As separações  $\mu$  por cromatografia em coluna foram feitas utilizando-se sílica-gel (70-230 mesh e 230-400 mesh) como fase estacionária, e os solventes utilizados como eluente foram a mistura de hexano e acetato de etila em diferentes proporções (3:1 ou 8:1). As placas de CCD, depois de observadas sob luz ultravioleta, foram reveladas com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico ou solução aquosa de permanganato de potássio.

Na primeira etapa, foi obtido o ácido fenoxiacético (**1**), que foi usado na reação de esterificação de Steglich com diferentes compostos fenólicos, usando DCC e DMAP, para a obtenção dos ésteres (**2-9**), conforme mostrado na Figura 5.

Figura 5. Rota sintética utilizada para o preparo dos ésteres (2-9), com os compostos fenólicos carvacrol, timol, eugenol, guaiacol, vanilina, *p*-cresol, fenol e  $\beta$ -naftol.



Fonte: a autora.

## 4.2. TÉCNICAS UTILIZADAS NA CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

Os espectros de massas foram obtidos em um Cromatógrafo a Gás com detector de Espectrometria de Massas (CG-EM) QP Plus 2010 da Shimadzu, usando o modo de ionização eletrônica de 70 eV. A coluna cromatográfica utilizada foi a Rtx-5MS (30 nm de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25  $\mu\text{m}$  de espessura do filme), utilizando hélio como gás de arraste. A temperatura do injetor foi de 220 °C e do detector de 300 °C. A temperatura inicial da coluna foi de 60 °C, sendo programada para ter acréscimos de 3°C a cada minuto, até atingir a temperatura máxima de 240 °C (PINHEIRO et al., 2015).

As análises de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram realizadas no Laboratório LabPetro da UFES (Vitória-ES) no espectrômetro Varian®, modelo VNMRS 400, operando com um campo magnético de 9,4 T, utilizando uma sonda 5 mm Broad Band $^1\text{H}/^{19}\text{F}/\text{X}$  à temperatura de 25°C. O solvente usado nas análises foi o  $\text{CDCl}_3$  da Sigma Aldrich® e o cloreto de tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna ( $\delta_{\text{H}} = 0$ ). As constantes de acoplamento escalar ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz).

## 4.3. PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

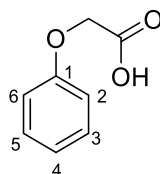
### 4.3.1. ÁCIDO FENOXIACÉTICO (1)

Para o preparo do ácido fenoxiacético (**1**), Figura 6, inicialmente, preparou-se uma solução de cloroacetato de sódio (220 mmol; 38 g), dissolvendo o ácido 2-cloroacético (400 mmol; 38 g) em água destilada (20 mL), e seguidamente resfriou-se a solução em banho de gelo. Posteriormente, adicionou-se hidróxido de sódio (NaOH) sob agitação, até o pH ser ajustado em 9-10. Em seguida, usando um balão bitubulado de fundo redondo, preparou-se uma mistura de NaOH (220 mmol; 8,8 g), água destilada (110 mL) acetona (46 mL) e o fenol (200 mmol; 18,82 g ou 31 mL). A referida mistura foi agitada por vinte minutos sob aquecimento a 100 °C. Após o aquecimento, o cloroacetato de sódio preparado previamente foi adicionado gota a gota à mistura. A solução reagente foi mantida sob aquecimento e deixada sob refluxo por 24 h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o valor de pH da mistura foi acidificado para

1-2 com ácido clorídrico (HCl) diluído, sob banho de gelo (YAN et al.,2014 com adaptações).

Após essa etapa, o material obtido foi purificado por extração líquido-líquido com solventes quimicamente ativos. O material foi dissolvido em 30 mL de éter etílico, em seguida, colocado em um béquer de 250 mL, resfriado em banho de gelo e então, adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) até pH alcalino. Essa mistura foi transferida para um funil de separação, onde foram separadas as fases orgânica e aquosa. Foi realizada nova extração, usando 30 mL de éter dietílico e, novamente, foi coletada a fase aquosa. A fase orgânica foi devidamente descartada e as fases aquosas foram agrupadas em um erlenmeyer, que foi colocado sob banho de gelo e, em seguida acidificada com HCl concentrado até pH entre 1 e 2. O material obtido foi novamente levado para um funil de separação onde foi lavado com 2 x 20 mL de água destilada. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica obtida foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado.

Figura 6. Molécula do ácido fenoxiacético.



Ácido fenoxiacético (1)

Fonte: a autora.

**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 96%

**Temperatura de fusão (Tf):** 97-99 °C (Tf literatura: 98-100 °C).

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub>(J/Hz): 4,62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,89-6,96 (m, 3H, H-2, H-3 e H-6); 7,23-7,27 (m, 2H, H-3 e H-5).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 68,3 (O-CH<sub>2</sub>); 118,1 (C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub>); 125,0 (C<sub>4</sub>); 133,0 (C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>) 162,0 (C<sub>1</sub>); 175,3 (COOH).

**EM, *m/z* (%):** 153 ( $[M+1]^+$ , 8); 152 ( $C_8H_8O_3$ ,  $[M]^+$ , 92); 108 (8); 107 (100); 94 (22); 79 (28); 77 (84); 65 (14); 51 (21); 39 (11).

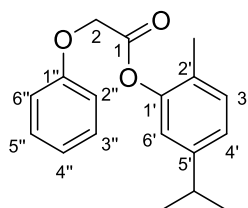
#### 4.3.2 SÍNTESE DE ÉSTERES (2-9)

Para a síntese dos oito ésteres (**2-9**), Figura 7 a Figura 14, foi utilizada a esterificação de Steglich a partir do ácido fenoxiacético (**1**) e de fenóis naturais (carvacrol, timol, eugenol, guaiacol e vanilina), além de outros fenóis (*p*-cresol, fenol e  $\beta$ -naftol).

Como exemplo será detalhada a síntese do composto (**2**) a partir do (**1**) e o carvacrol. Os demais compostos **3-9** foram sintetizados por um procedimento similar ao descrito nesta seção, em alguns casos o material de partida foi consumido em 2 h e assim a reação foi terminada nesse tempo para os ésteres: **3**, **5** e **7**, para os demais a reação foi de 24 h.

Em um balão de fundo redondo, foi adicionado o ácido fenoxiacético **1** (0,96 mmol, 0,145 g), DCC (dicicloexilcarbodiimida) (1,248 mmol, 0,257 g), DMAP (4-dimetilaminopiridina) (0,192 mmol, 0,0234 g) e 10 mL de diclorometano (DCM) anidro, a mistura foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 30 minutos. Em um béquer, adicionou-se carvacrol (0,48 mmol, 0,0447g) em 5mL de diclorometano, que foi adicionado ao balão bitubulado onde continha a mistura reagente. Após essa etapa, a reação foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente por 24 h. O material obtido foi purificado por meio de cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (8:1).

Figura 7. Molécula de 2-fenoxiacetato de 5-isopropil-2-metilfenila (**2**).



2-Fenoxiacetato de 5-isopropil-2-metilfenila (**2**)

Fonte: a autora.

**Característica:** óleo incolor.

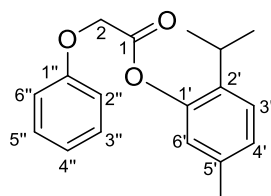
**Rendimento:** 56%

**EM,  $m/z$  (%):** 285 ( $[M+1]^+$ , 6) 284 ( $C_{18}H_{20}O_3$ ,  $[M]^+$ , 29); 256 (25); 163 (100); 133 (25); 107 (68); 77 (40); 51 (6); 41(3).

**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$ (J/Hz):** 1,22 (d, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ); 2,10 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2,85 (sept, 1H, ,  $CH(CH_3)_2$ ); 4,90 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,87-7,35 (m, 8H, **H-3'**, **H-4'**, **H-6'** e **H-2''** e **H-6''**).

**RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 15,7 ( $CH_3$ ); 23,8 ( $CH(CH_3)_2$ ); 38,5 ( $CH(CH_3)_2$ ); 65,3 ( $O-CH_2$ ); 114,2 (C-2'' e C-6''); 119,5 (C-6'), 122,0 (C-4''); 124,5 (C-4'); 127,0 (C-2'); 129,6 (C-3'' e C-5''), 131,0 (C-3'); 148,2 (C-5'); 148,6 (C-1'); 157,7 (C-1''); 167,4 (C=O).

Figura 8. Molécula do fenoxiacetato de 2-isopropil-5-metilfenila (3).



2-fenoxiacetato de 2-isopropil-5-metilfenila (3)

Fonte: a autora.

**Característica:** óleo incolor.

**Rendimento:** 57%

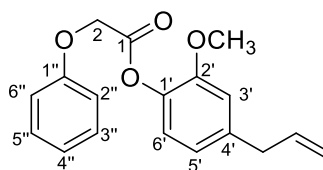
**EM,  $m/z$  (%):** 285 ( $[M+1]^+$ , 6) 284 ( $C_{18}H_{20}O_3$ ,  $[M]^+$ , 27); 163 (100); 147 (15); 135 (44); 108 (11); 107 (54); 77(20); 77 (44); 51 (6); 41(4).

**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$ (J/Hz):** 1,14 (d, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ); 2,31 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2,90 (sept, 1H, ,  $CH(CH_3)_2$ ); 4,90 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,83-7,35 (m, 8H, **H-3'**, **H-4'**, **H-6'** e

H-2'' e H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 20,8 ( $\text{CH}_3$ ); 23,0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 27,0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 65,4 ( $\text{O}-\text{CH}_2$ ); 114,7 (C-2'' e C-6''); 122,0 (C-4''), 122,4 (C-6'); 126,5 (C-3'); 127,5 (C-4'); 129,5 (C-3'' e C-5''), 136,7 (C-5'); 136,9 (C-2'); 147,2 (C-1'); 157,7 (C-1''); 167,8 (C=O).

Figura 9. Molécula de 2-fenoxiacetato de 4-alil-2-metoxifenila (4).



2-fenoxiacetato de 4-alil-2-metoxifenila (4)

Fonte: a autora.

**Característica:** óleo incolor.

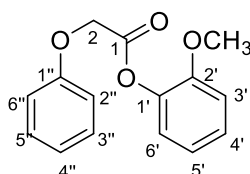
**Rendimento:** 27%

**EM,  $m/z$  (%):** 299 ( $[\text{M}+1]^+$ , 7); 298 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ,  $[\text{M}]^+$ , 32); 270 (56); 177(100); 162 (64); 131 (10); 107 (87); 77(20); 94 (19); 79 (38); 77 (74); 51 (13); 39 (9).

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_H$ (J/Hz):** 3,34 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$ ), 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,80 (dd, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 4,90 (dd, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5,10 (m, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2$ ), 5,97 (m,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,65-7,35 (m, 8H, H-3', H-5', H-6' e H-2'' e H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 39,9 ( $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$ ), 55,9 ( $\text{OCH}_3$ ), 64,9 ( $\text{O}-\text{CH}_2$ ), 112,8 (C3'), 114,3 (C-2'' e C-6''), 115,5 ( $=\text{CH}_2$ ), 121,2 (C-3'' e C-5''), 202 (C=O).

Figura 10. Molécula de 2-fenoxiacetato de 2-metoxifenila (5).



2-fenoxiacetato de 2-metoxifenila (5)

Fonte: a autora.

**Característica:** óleo incolor.

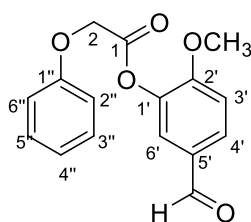
**Rendimento:** 37%

**EM,  $m/z$  (%):** 259 ( $[M+1]^+$ , 4) 258 ( $C_{15}H_{14}O_4$ ,  $[M]^+$ , 27); 230 (44); 137(100); 122 (46); 124 (20); 107 (81); 77 (73); 65 (9); 51 (12).

**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$ (J/Hz):** 1,14 (d, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ); 2,31 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2,90 (sept, 1H, ,  $CH(CH_3)_2$ ); 4,90 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,83-7,35 (m, 8H, **H-3'**, **H-4'**, **H-6'** e **H-2''** e **H-6''**).

**RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 55,6 ( $OCH_3$ ), 64,9 ( $O-CH_2$ ); 114,6 (C-2'' e C-6''); 129,5 (C-3'' e C-5''), 158,1 (C-1'); 167,1 (C-1''); 202,6 (C=O).

Figura 11. Molécula de 2-fenoxiacetato de 5-formil-2-metoxifenila (6).



2-fenoxiacetato de 5-formil-2-metoxifenila (6)

Fonte: a autora.

**Característica:** óleo incolor.

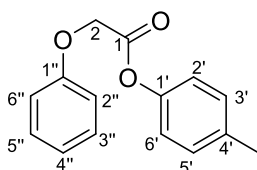
**Rendimento:** 69%

**EM,  $m/z$  (%):** 287 ( $[M+1]^+$ , 2) 286 ( $C_{16}H_{14}O_5$ ,  $[M]^+$ , 11); 258 (26); 165 (10); 152 (10); 108 (9); 107 (100); 79 (26); 77(46); 65 (5); 51 (9).

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ (J/Hz):** 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,92 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,99-7,48 (m, 8H, H-3', H-4', H-6' e H-2'' e H-6''); 9,92 (s, 1H, CHO).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 56,1 ( $\text{OCH}_3$ ); 65,0 ( $\text{O-CH}_2$ ); 111,0 (C-3'), 114,8 (C-2'' e C-6''); 122,0 (C-6'), 123,0 (C-4''); 124,7 (C-5'); 129,6 (C-3'' e C-5''), 135,5 (C-4'); 144,1 (C-2'); 151,7 (C-1'); 157,5 (C-1''); 166,5 (C=O, éster), 191,0 (C=O, aldeído).

Figura 12. Molécula de 2-fenoxiacetato de p-tolila (7).



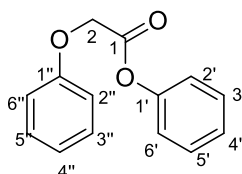
2-fenoxiacetato de p-tolila (7)

Fonte: a autora.

**Rendimento:** 35%

**EM,  $m/z$  (%):** 243 ( $[\text{M}+1]^+$ , 6) 242 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ,  $[\text{M}]^+$ , 33); 214 (44); 121 (100); 108 (25); 107 (86); 93 (19); 91 (30); 79 (29); 77(68); 65 (8); 51 (13); 39 (6).

Figura 13. Molécula de 2-fenoxiacetato de fenila (8).



2-fenoxiacetato de fenila (8)

Fonte: a autora.

**Característica:** óleo incolor.

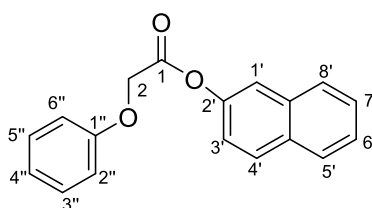
**Rendimento:** 58%

**EM,  $m/z$  (%):** 229 ( $[\text{M}+1]^+$ , 4) 228 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ ,  $[\text{M}]^+$ , 23); 200 (22); 107 (100); 77 (52); 51 (11); 39 (9).

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ (J/Hz):** 4,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,98-7,40 (m, 10H, H-3'-H-6' e H-2''-H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 65,5 ( $\text{O-CH}_2$ ); 114,8 (C-2'' e C-6''); 121,2 (C-2' e C6'); 122,0 (C-4''), 126,2 (C-4'); 129,5 (C-3' e C-5'); 129,7 (C-3'' e C-5''), 150,1 (C-1'); 157,7 (C-1''); 167,5 (C=O).

Figura 14. Molécula de 2-fenoxiacetato de naftalen-2-ila (9).



2-fenoxiacetato de naftalen-2-ila (9)

Fonte: a autora.

**Característica:** óleo incolor.

**Rendimento:** 46%

**EM,  $m/z$  (%):** 279 ( $[\text{M}+1]^+$ , 12) 278 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ,  $[\text{M}]^+$ , 57); 250 (42); 157 (100), 144 (31), 129 (30), 127 (33), 115 (40), 107 (99); 79 (28), 77 (63); 51 (10); 39 (5).

## 5. ENSAIO BIOLÓGICO

Para avaliar o efeito dos compostos da classe das 2-fenoxiacetato de fenilas frente à germinação de sementes de alface (*Lactuca sativa*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*), foram preparadas soluções em diclorometano dos compostos **2,3,6, 8** e para efeito de comparação foi preparada uma solução do ácido **1**, todos na concentração de  $3 \text{ mmol. L}^{-1}$  (concentração mais eficaz relatada na literatura). Esses compostos foram escolhidos para o teste de fitotoxicidade devido as estruturas **2** e **3** serem originadas do carvacrol e timol, que já tem conhecida atividade fitotóxica, o composto **6** foi escolhido por apresentar mais grupos funcionais e o composto **8** foi

escolhido por não apresentar grupos substituintes nos anéis aromáticos. Sendo assim, com base nos resultados seria possível direcionar a síntese de compostos com melhor atividade fitotóxica. Foi preparada também uma solução do herbicida 2,4-D nessa mesma concentração, também em diclorometano e uma solução aquosa do glifosato a 1% (v.v<sup>-1</sup>). As soluções dos herbicidas comerciais foram usadas como controles positivos e a água destilada e o diclorometano puro foram utilizados como controles negativos.

Os experimentos foram conduzidos em placas de Petri de 8 cm de diâmetro, nas quais colocou-se uma folha papel de filtro. Em cada placa adicionou-se 2mL de cada solução, que foram deixadas à temperatura ambiente até evaporação total do solvente. Em seguida, adicionou-se 2,5 mL de água, seguido por 20 sementes da planta teste. As placas foram incubadas a 25°C, sob luz fluorescente (8 x 40 W), por um período de três dias (72 horas), quando os comprimentos das raízes foram então medidos usando um paquímetro digital (EINHELLIG, LEATHER, 1988).

## 5.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA

No teste biológico, para cada tratamento, foram realizadas cinco repetições, os resultados foram analisados no *software* GENES (Genetics and Statistical Analysis - UFV), utilizando o teste de Tukey ( $P \leq 0.05$ ).

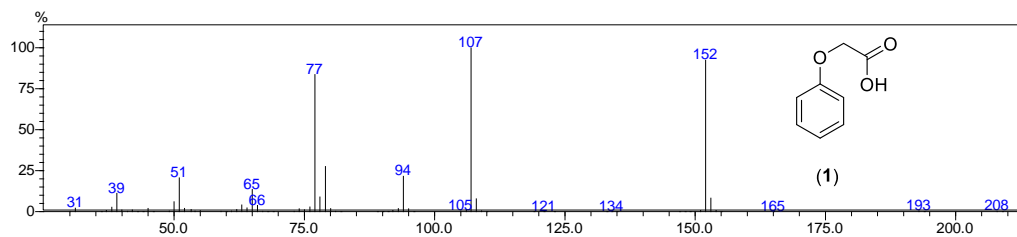
## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. SÍNTESE DO ÁCIDOS FENOXIACÉTICO (1)

O ácido fenoxiacético (**1**) foi sintetizado com 96% de rendimento, sendo superior aos rendimentos já relatados na literatura para ácido eugenoxiacético e ácido guaiacoxiacético, com rendimentos que variaram de 52% a 85% com reações de até 5h de duração, o resultado também foi melhor que o das sínteses elaboradas a partir de outros tipos de fenóis (ALVES et al., 2020).

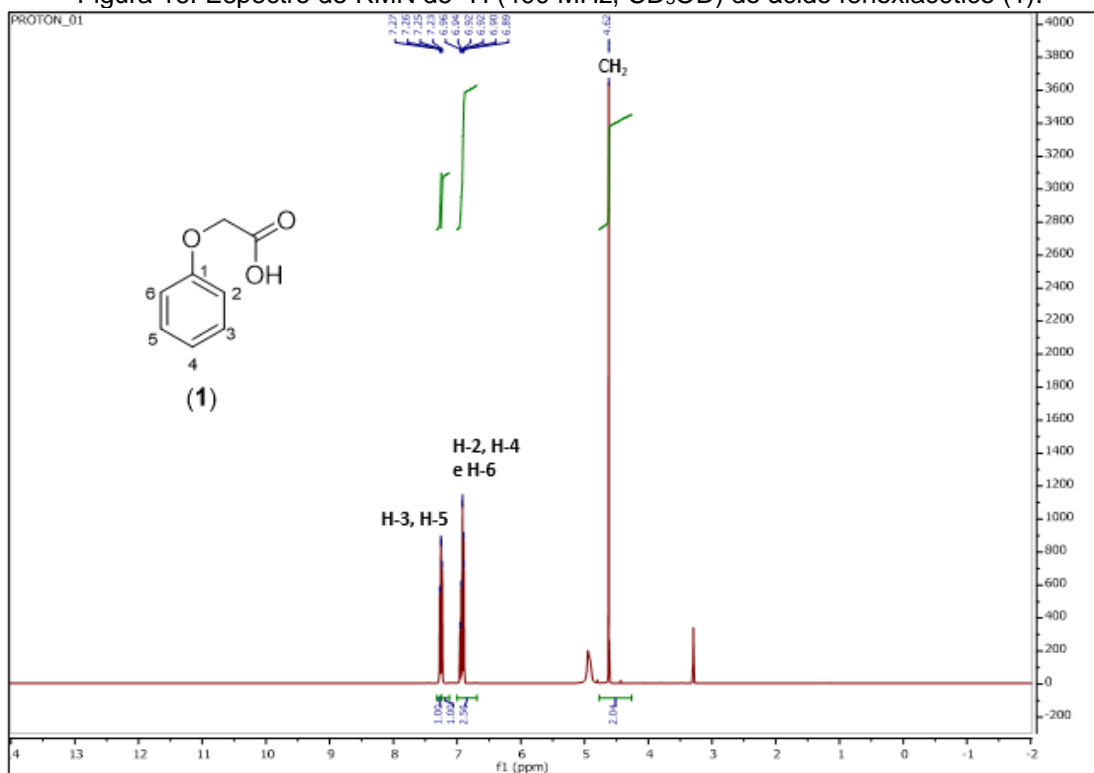
Inicialmente, esse ácido foi caracterizado pela análise de seu espectro de massas (Figura 15), pelo o aparecimento do íon *m/z* em 152, referente à massa molecular desse composto.

Figura 15. Espectro de massa do ácido fenoxiacético (1).



Fonte: a autora.

A confirmação estrutural do ácido **1** foi possível pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), apresentado na Figura 16. O sinal em  $\delta/\text{ppm}$ : 4,62 (s, 2H) refere-se aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2\text{-COOH}$  e os outros sinais observados na região de hidrogênios ligados ao carbono do anel aromático (**H-2 a H-6**) também corroboraram na identificação do ácido.

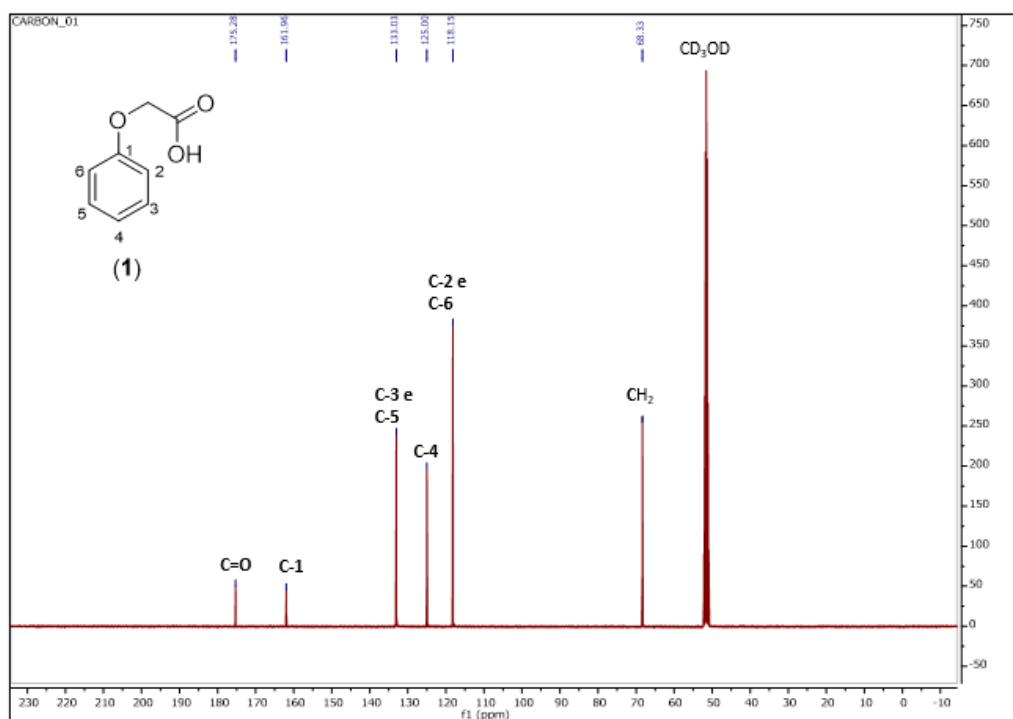
Figura 16. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ácido fenoxiacético (1).

Fonte: a autora.

Os sinais dos carbonos do ácido **1** foram encontrados no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 17), confirmando à sua formação (SILVERSTEIN, WEBSTER E KIEMLE, 2013).

A estrutura do ácido **1** faz parte do esqueleto carbônico dos herbicidas 2,4-D (ácido 2,4-dicloroacético), 2,4-DB (2,4-diclofenóxibutírico) e 2,4,5-T (ácido triclorofenoxiacético) (Figura 18). O herbicida 2,4-D foi desenvolvido por britânicos durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945) devido à necessidade de aumentar a produção de alimentos no período da guerra, esse composto junto com o 2,4,5-T foi usado como agente laranja na Guerra do Vietnã (1954-1975) (PETERSON et al., 2016).

Figura 17. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do ácido fenoxiacético (**1**).



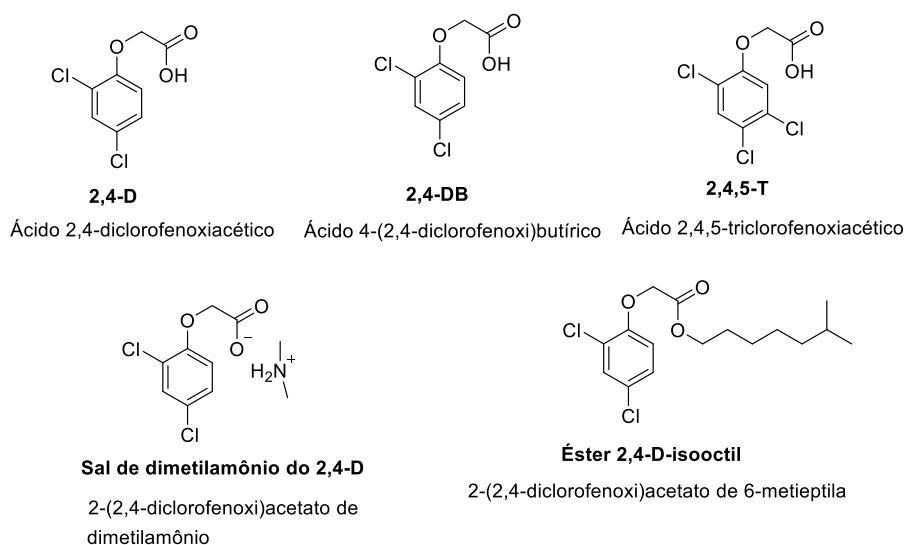
Fonte: a autora.

Os herbicidas da classe dos fenoxiácidos são usados na agricultura em forma de sais de amônio quaternário (sal de dimetilamônio do 2,4-D) ou de ésteres, como por exemplo o éster 2,4-D-isooctil (nome comercial) (Figura18), que podem ser mais facilmente absorvidos pelas plantas. Os herbicidas que contêm ésteres derivados do 2,4-D têm o nome comercial “2,4-D Ester”. Geralmente, os derivados dos 2,4-D são sais ou ésteres contendo um grupo alquila de cadeia longa, para que não apresentem

grande volatilidade, visando evitar danos ao meio ambiente (SOARES, VIEIRA, PINHEIRO, 2018).

O desenvolvimento de novos herbicidas com potencial para comercialização, geralmente, baseia-se em produtos análogos aos já existentes (ARNASON et al., 1989), dessa forma o ácido **1** foi usado na síntese de 8 compostos contendo o núcleo 2-fenoxiacetato de fenilas por meio da esterificação de Steglich, usando DCC (*N,N'*-dicicloexilcarbodiimida) e DMAP (*N,N*-dimetilpiridin-4-amina) na presença de fenóis naturais (carvacrol, timol, eugenol, guaiacol e vanilina) e do *p*-cresol, fenol e  $\beta$ -naftol, originando os seus respectivos ésteres [ 2-fenoxiacetato de 5-isopropil-2-metilfenila (**2**), 2-fenoxiacetato de 2-isopropil-5-metilfenila (**3**), 2-fenoxiacetato de 4-alil-2-metoxifenila (**4**), 2-fenoxiacetato de 2-metoxifenila (**5**), 2-fenoxiacetato de 5-formil-2-metoxifenila (**6**) , 2-fenoxiacetato de *p*-tolila (**7**), 2-fenoxiacetato de fenila (**8**) e 2-fenoxiacetato de naftalen-2-ila (**9**)].

Figura 18. Estruturas do herbicida 2,4-D e de seus derivados.

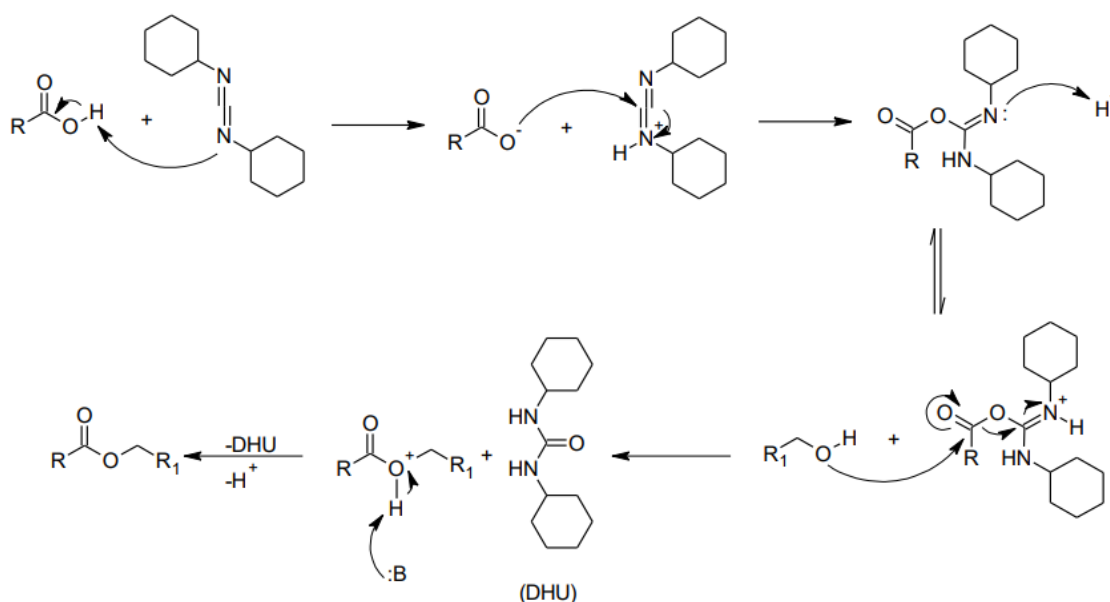


Fonte: a autora.

A pesquisa relatada a seguir é semelhante à proposta que foi abordada para este trabalho, em que a Reação de Esterificação de Steglich é realizada usando a metodologia DCC/DMAP (*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida/4-dimetilaminopiridina). Em solução, o DCC juntamente ao ácido carboxílico formam um intermediário reativo, que facilita o ataque nucleofílico da hidroxila no carbono deficiente de elétrons da amida formada gerando assim o éster correspondente. O DMAP é um nucleófilo forte que é

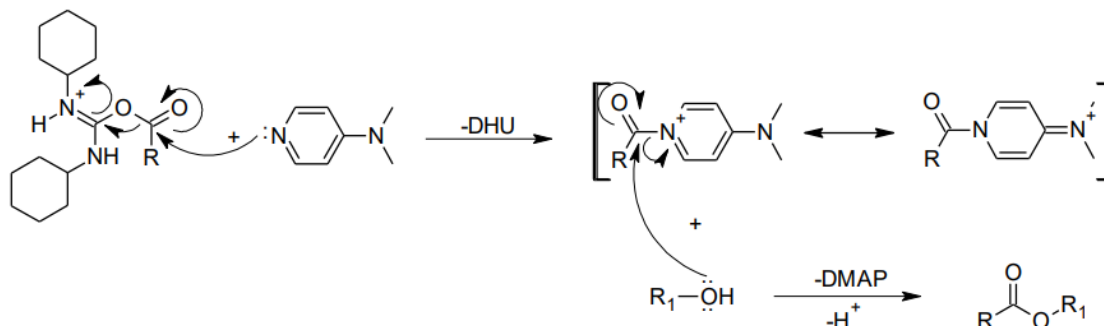
responsável por duas funções em solução: primeiramente age como reagente de transferência de acilo, onde suprime reações laterais responsáveis pela formação de subprodutos indesejados na reação de Steglich. A segunda é formar um intermediário amida muito mais reativo que o intermediário formado pelo DCC adicionado, facilitando o ataque nucleofílico da hidroxila na carbonila. Para a obtenção de um bom rendimento nesta etapa, é importante manter o sistema sem a presença de água, pois a água competirá no ataque nucleofílico junto à hidroxila, fazendo com que haja um deslocamento no equilíbrio químico para a formação do reagente de partida (ABATTI, 2015).

Figura 19. Mecanismo geral para reação de esterificação de Steglich.



Fonte: ABATTI, 2015.

Figura 20. Mecanismo para a formação do éster via catalisador DMAP.

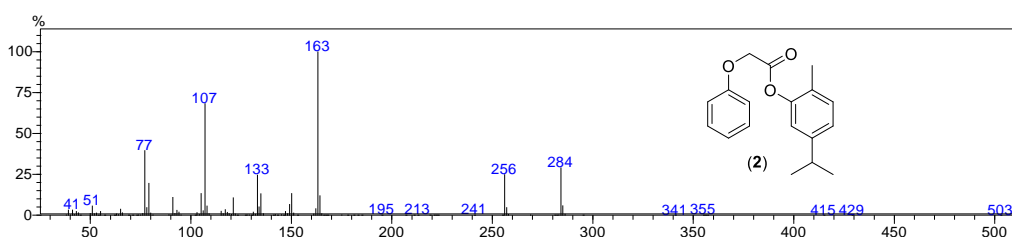


Fonte: ABATTI, 2015.

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectrometria de massas, ressonância magnética de hidrogênio e de carbono (RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ ), a discussão em relação à caracterização do éster **2** segue abaixo, a caracterização dos outros ésteres **3-9** foi realizada de modo similar e os respectivos espectros se encontram no apêndice A, B e C.

A fórmula molecular do composto **2** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ) está em acordo com o pico do em  $m/z$  igual a 284 (29 %), presente no espectro de massas da Figura 21. O aparecimento do sinal em  $m/z$  em 256 pode ter sido a perda de uma molécula de monóxido de carbono (CO) que tem massa igual a  $m/z=28$ , em espectrometria de massas a perda de moléculas neutras é favorável (SILVERSTEIN, WEBSTER E KIEMLE, 2013). Devido esse fragmento ter massa par e ter sido originado de um íon de massa par, possivelmente ocorreu um rearranjo, na Figura 22 foi feita uma proposta de mecanismo para explicar a fragmentação do éster **2**. O pico base (100%) é observado em  $m/z$  igual a 163, esse sinal pode estar relacionado com a formação do íon  $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}]^+$ , estabilizado por ressonância, assim como o pico em  $m/z=107$  pode ser devido à formação do íon fenoximetilíio também estabilizado por ressonância.

Figura 21. Espectro de massas do composto: 2-fenoxiacetato de 5-isopropil-2-metilfenila (**2**).



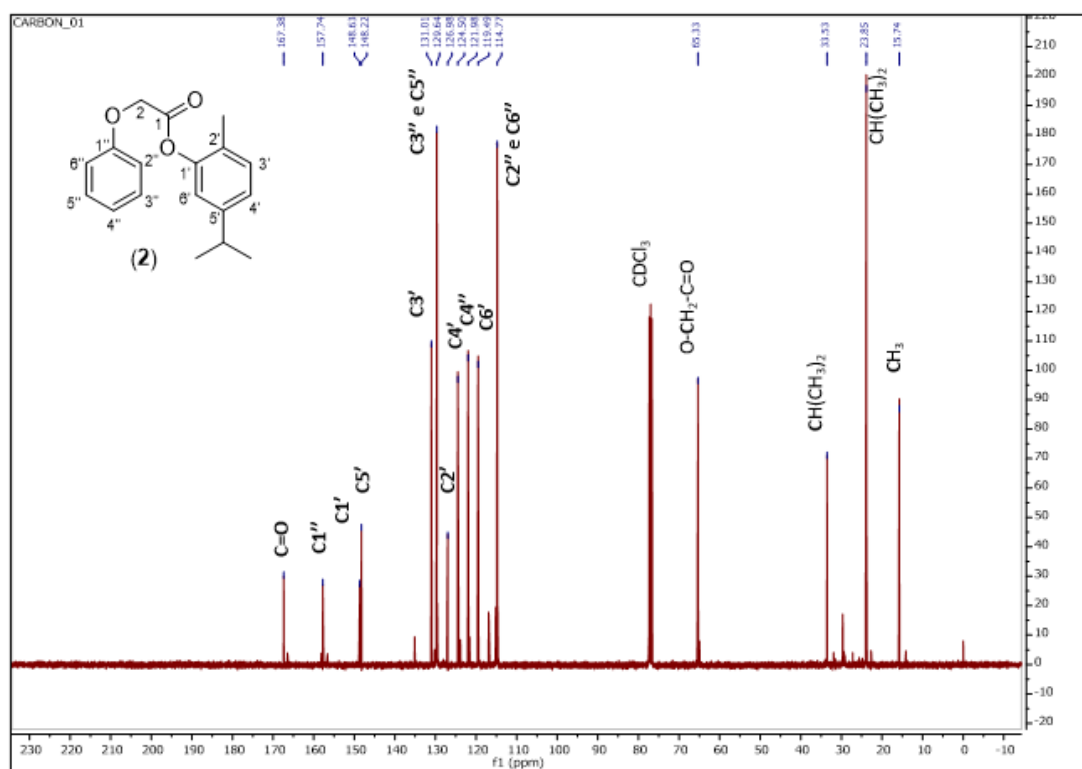
Fonte: a autora.

Com relação ao espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2** (Figura 23), destacam-se os sinais  $\delta_{\text{H}}$  1,21 (duplete, integrado para seis átomos de hidrogênio,  $2\times\text{CH}_3$ ) e em 2,86 (septeto, integrado para um átomo de hidrogênio, CH); confirmando a presença do grupo isopropila e o simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  2,10 (simpleto, integrado para três hidrogênios) referente ao grupo  $\text{CH}_3$ . O sinal em  $\delta_{\text{H}}$  4,90 (simpleto, integrado para dois átomos de hidrogênio) referente ao grupo  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ , confirmado pelo espectro de DEPT (Figura y), em que este sinal apresenta-se voltado para baixo. Os sinais em  $\delta_{\text{H}}$  6,87-



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , (Figura 24), os sinais referentes aos carbonos  $\text{sp}^3$  foram observados em  $\delta_{\text{C}}$  15,7 foi atribuído ao carbono do grupo  $\text{CH}_3$ , o sinal em  $\delta_{\text{C}}$  23,8 referente aos carbonos de dois grupos metilas e o sinal  $\delta_{\text{C}}$  do CH presente no grupo isopropila. O sinal observado em  $\delta_{\text{C}}$  65,3 foi atribuído ao  $\text{CH}_2$  ligado ao oxigênio e ao grupo carbonila, o que justifica esse sinal ser mais desblindado do que os outros carbonos  $\text{sp}^3$ . Os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  114,8 a 157,7 foram atribuídos aos carbonos dos grupos benzilidênicos e em  $\delta_{\text{C}}$  167,4 o sinal foi atribuído ao carbono da carbonila.

Figura 24. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do 2-fenoxiacetato de 5-isopropil-2-metilfenila (2).



Fonte: a autora.

Além do ácido **1** fazer parte do esqueleto carbônico dos herbicidas 2,4-D, 2,4-DB e 2,4,5-T, alguns dos fenóis usados nas reações de esterificação de Steglich, foram escolhidos por apresentarem potencial fitotóxicos já relatados por nosso grupo de pesquisa (PINHEIRO et al., 2015; ALVES et al., 2018; ALVES et al., 2020) tais como: carvacrol, timol, eugenol e guaiacol. Existem citações sobre as atividades biológicas relacionadas aos fenóis usados como material de partida, como por exemplo a vanilina atividade antitumoral (JANTAREE et al, 2017), *p*-cresol possui atividade

antibacteriana (PASSMORE et al., 2018) e citotóxica (SAITO et al., 2018). Não há relatos na literatura a respeito da atividade fitotóxica dos compostos fenólicos vanilina, p-cresol, fenol e  $\beta$ -nattol, entretanto diversos estudos tratam dos compostos fenólicos detectados como um tipo de autotoxinas que exercem efeitos prejudiciais no crescimento das plantas. Os compostos fenólicos afetam as comunidades microbianas do solo sendo potenciais autotoxinas podendo alterar as condições microbianas do solo (ZHANG et al., 2018). Diante das atividades destacadas, realizou-se os testes de atividade fitotóxica para estes compostos fenólicos.

## 6. 2. TESTE BIOLÓGICO

A fim de verificar se os ésteres sintetizados também apresentam potencial herbicida, foi realizado um ensaio para verificar o efeito dos compostos **2,3,6** e **8** frente ao desenvolvimento e crescimento radicular de sementes de sorgo e de alface. Para isso, foram preparadas soluções desses compostos na concentração de 3 mmol. L<sup>-1</sup> usando como solvente o diclorometano. Água destilada e diclorometano (solvente) foram usados como controles negativos e os herbicidas 2,4-D a 3 mmol. L<sup>-1</sup> e o glifosato a 1% (v.v<sup>-1</sup>) foram usados como controles positivos no ensaio fitotóxico. Na Tabela 10, foram apresentados os comprimentos das raízes medidos após 72h de exposição das sementes de alface e sorgo às soluções supracitadas.

Tabela 1. Fitotoxicidade dos ésteres **2,3,6** e **8** (3 mmol. L<sup>-1</sup>) frente à germinação e desenvolvimento inicial de sorgo (*Sorgo bicolor*) e de alface (*Lactuca sativa*).

| Tratamento     | CR     |         |
|----------------|--------|---------|
|                | Sorgo  | Alface  |
| Ácido <b>1</b> | 4,01bc | 6,24a   |
| Éster <b>2</b> | 5,91b  | 2,80bc  |
| Éster <b>3</b> | 2,42cd | 0,80cd  |
| Éster <b>6</b> | 4,89bc | 1,89cd  |
| Éster <b>8</b> | 5,26bc | 2,59bcd |
| 2,4-D          | 0,42d  | 0d      |
| Glifosato      | 1,00d  | 0,91cd  |
| Água           | 9,65a  | 6,21a   |
| DCM            | 9,90a  | 4,70ab  |

Fonte: a autora.

\*As médias seguidas pelas mesmas letras representam semelhança significativa, de acordo com o teste de Tukey a 5% e médias seguidas por letras diferentes representam diferença, de acordo com o teste. Em que: CR representa o crescimento radicular, DCM = diclorometano.

O ácido **1** apresentou ação inibitória em relação ao sorgo, quanto à alface não houve inibição, o efeito foi similar aos controles negativos. Os efeitos dos ésteres testados (**2,3,6** e **8**) diferiram estatisticamente dos controles negativos, tanto para sorgo, quanto para alface, tendo como destaque os ésteres **3** e **6** que apresentaram efeito inibitório na germinação e crescimento radicular de alface similares ao efeito dos herbicidas testados (2,4-D e glifosato).

Percebeu-se que a inibição foi mais expressiva em relação ao alface, isso devido ao fato de que eudicotiledôneas (plantas cujas sementes contêm dois cotilédones desenvolvidos para a nutrição do embrião) são mais sensíveis aos fenóis, diferente das monotiledôneas (são representadas por plantas cujas sementes possuem apenas um cotilédone com reservas nutritivas para o embrião). Da mesma forma que o 2,4-D, os ésteres se mostraram com caráter seletivo, pois apresentaram atividade mais efetiva na eudicotiledônea (ALVES et al., 2018).

Em outro estudo que relaciona os efeitos dos compostos aromáticos timol e carvacrol apresentou essas substâncias com amplo espectro de ação, como anti-inflamatório, antioxidante, antibacteriano, antifúngico, anticarcinogênico e por suas características favoráveis, por possuírem atividade bioherbicidas (ALMEIDA, 2015). Apesar de as moléculas derivadas do guaiacol não terem sido testadas nesta etapa da pesquisa, a atividade citotóxica do guaiacol é relatada em diversos estudos, e pode estar relacionada com sua ação sobre as paredes celulares que culmina na perda de moléculas essenciais, e com o comprometimento de processos metabólicos como transportes de nutrientes e respiração celular (ALVES et al., 2020).

As moléculas semissintéticas que apresentaram efeito semelhante ao herbicida comercial 2,4-D podem ser devido à proximidade química entre as estruturas dessas substâncias, devido a esse fator já se esperava este mesmo padrão de seleção para os ésteres formados. Portanto, os resultados encontrados neste estudo podem estar relacionados, basicamente, com a capacidade que os fenóis apresentam de atuar na integridade da membrana celular, provocando uma mudança no estado de fluidez da

membrana (ALVES et al., 2018).

## 7. CONCLUSÕES

O ácido fenoxiacético **1** foi obtido com rendimento de 96% e foi usado na obtenção de oito compostos contendo o núcleo 2-fenoxiacetato de fenila, que foram sintetizados com rendimento de 27 a 69%.

Os ésteres **2**, **3**, **6** e **8** foram testados frente à germinação e ao crescimento radicular de alface e de sorgo, sendo que todos apresentaram efeito inibitório e a classe das 2-fenoxiacetato de fenilas pode ser útil na obtenção de novos herbicidas.

## 8. REFERÊNCIAS

ABATTI, P. P. Síntese de compostos curvados contendo derivados de enxofre como grupos espaçadores. 65 f. Trabalho de conclusão de curso – Curso de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – Santa Catarina, 2015.

ALMEIDA, R. R. Mecanismos de ação dos monoterpenos aromáticos: timol e carvacrol. **São João del-Rei: Universidade Federal de São João del-Rei**, 2015.

ALVES, T. A. ; PINHEIRO, P. F. ; PRACA-FONTES, M. M. ; ANDRADE-VIEIRA, L. F. ; LOURENCO, M. P. ; LAGE, M. R. ; ALVES, T. A. ; CRUZ, F. A. ; CARNEIRO, J. W. M. ; FERREIRA, A. ; SOARES, T. C. B. . Bioactivity of Phenoxyacetic Acids Derived from Eugenol and Guaiacol compared to the herbicide 2,4-D and their molecular properties. ANAIS DA ACADEMIA BRASILEIRA DE CIENCIAS, 2020. **JCR**

ALVES, T. A; PINHEIRO, P. F; PRAÇA-FONTES, M. M; ANDRADE-VIEIRA, L. F; CORRÊA, K. B; ALVES, T. A; CRUZ, F. A; JÚNIOR, V. L; FERREIRA, A; SOARES, T. C. B. Toxicity of thymol, carvacrol and their respective phenoxyacetic acids in *Lactuca sativa* and *Sorghum bicolor*. INDUSTRIAL CROPS AND PRODUCTS, v. 114, p. 59-67, 2018. **JCR**

AN, J., LOMBARDI, L., GRILLI, S., & BANDINI, M. PPh<sub>3</sub>AuTFA Catalyzed in the Dearomatization of 2-Naphthols with Allenamides. **Organic letters**, v. 20, n. 23, p. 7380-7383, 2018.

ARAGÃO, F. B. ; PALMIERI, M. J. ; FERREIRA, A. ; COSTA, A. V. ; QUEIROZ, V. T. ; PINHEIRO, P. F. ; ANDRADE-VIEIRA, L. F. Phytotoxic and cytotoxic effects of *Eucalyptus* essential oil on *Latuca sativa* L. **Allelopathy Journal**, v. 35, p. 259-272, 2015.

ARAGÃO, F. B.; QUEIROZ, V.T.; FERREIRA, A.; COSTA, A.V.; PINHEIRO, P. F. ; CARRIJO, T. T.; ANDRADE-VIEIRA, L. F. Phytotoxicity and cytotoxicity of *Lepidaploa rufogrisea* (Asteraceae) extracts in the plant model *Lactuca sativa* (Asteraceae). **Revista de Biologia Tropical**, v. 65, p. 435-443, 2017.

ARAS, S., AYDIN, S.S., KORPE, D.A., DONMEZ, C. Comparative Genotoxicity Analysis of Heavy Metal Contamination in Higher Plants. In: Dr. Ghousia Begum (Ed.), **Ecotoxicology**, 2012.

ARRAES, A. I. O. M.; LONGHIN, S. R. Otimização de ensaio de toxicidade utilizando o bioindicador *Allium cepa* como organismo teste. **Enciclopédia Biosfera**, v.8, n.14, 1958-1972, 2012.

ARNASON, J. T.; PHILOGÈNE, B. JR; MORAND, Peter (Ed.). **Insecticides of plant origin**. American Chemical Society, 1989.

ASHRAFUDOULLA, M., MIZAN, M. F. R., HA, A. J., PARK, S. H., & HA, S.-D. Antibacterial and antibiofilm mechanism of eugenol against antibiotic resistance *Vibrio parahaemolyticus*. **Food Microbiology**, p. 103500, 2020.

BELLATO, F. C.; SANTOS, G. O. F.; ROSA, J. M.; MATHEUS, D. R. Avaliação da fitotoxicidade de efluente têxtil contendo corante ci reactive blue 222 após o tratamento por *pleurotusostreatus* em biorreator. In: **XI Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica. Campinas–SP**, 2015.

BROTZMAN, N., XU, Y., GRAYBILL, A., COCOLAS, A., RESSLER, A., SEERAM, N. P., MA, H., HENRY, G. E. Synthesis and tyrosinase inhibitory activities of 4-oxobutanoate derivatives of carvacrol and thymol. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 29, n. 1, p. 56-58, 2019.

BUNHOLA, T. M.; SEGATO, S. V. Avaliação preliminar de novo herbicida aplicado em pré-emergência em cana-planta. **Nucleus**, v. 14, n. 1, p. 247-266, 2017.

CAO, Y., LI, S., BENELLI, G., GERMINARA, G. S., YANG, J., YANG, W., & LI, C. Olfactory responses of *Stegobium paniceum* to different Chinese medicinal plant

materials and component analysis of volatiles. **Journal of Stored Products Research**, v. 76, p. 122-128, 2018.

CARVALHO, F. P. Pesticides, environment, and food safety. **Food and energy security**, p.48-60, 2017.

CARVALHO, M. S. S., ANDRADE-VIEIRA, L. F., SANTOS, F. E. DOS, CORREA, F. F., DAS GRAÇAS CARDOSO, M., VILELA, L. R. Allelopathic potential and phytochemical screening of ethanolic extracts from five species of *Amaranthus* spp. in the plant model *Lactuca sativa*. **Scientia Horticulturae**, v. 245, p. 90-98, 2019.

CHICON, M. C.; PINHEIRO, P. F. Otimização da Metodologia para a Síntese do Composto Ácido 2-(4-alil-2-metoxifenoxi) acético. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v. 4, n. 1, p. 77-80, 2017.

CHRISTOFFOLETI, P. J. ; NICOLAI, M. Aspectos de resistência de plantas daninhas a herbicidas. [S.l: s.n.], 2016.

DA SILVA, C. P.; RICCI, T. G.; ARRUDA A. L.; PAGLIOSA, M. F.; MACEDO, L. M. R. Extratos Vegetais de Espécies de Plantas do Cerrado Sul-Matogrossense com Potencial de Bioherbicida e Bioinseticida. **UNICIÊNCIAS**, v. 21, n. 1, p. 25-34, 2017.

DORNFELD, C. B. *Utilização de análises limnológicas, bioensaios de toxicidade e macroinvertebrados bentônicos para o diagnóstico ambiental do reservatório de Salto Grande (Americana, SP)*. Tese (Doutorado) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

DULONG, V., KOUASSI, M.-C., & PICTON, L. Functionalized polysaccharides with aminoguaiacol: a competition between associative behavior and antibacterial and antioxidant activities. **Pure and Applied Chemistry**, v. 92, n. 2, p. 323-333, 2020.

DZIAŁO, M., MIERZIAK, J., KORZUN, U., PREISNER, M., SZOPA, J., & KULMA, A. The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 2, p. 160, 2016.

EINHELLIG, F. A.; SCHAN, M. K., RASMUNSEM, J. A. Synergistic effects of four cinnamic acid compounds against sorghum. **Plant Growth Regulators**, New York, p. 251-257, 1983.

FERNANDES, T. C. C., MAZZEO, D. E. C., MARIN-MORALES, M. Origin of nuclear and chromosomal alterations derived from the action of an aneugenic agent—

Trifluralin herbicide. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 72, n. 6, p. 1680-1686, 2009.

FERREIRA, A. R. Ésteres sintéticos derivados do ácido 3-metil-4-nitrobenzoico e avaliação da sua atividade antifúngica, Universidade Federal da Paraíba, 2018.

FUENTES-GANDARA, F., TORRES, A., FERNÁNDEZ-PONCE, M. T., CASAS, L., MANTELL, C., VARELA, R., OSSA-FERNÁNDEZ, E. J. M., MACÍAS, F. A. Selective fractionation and isolation of allelopathic compounds from *Helianthus annuus* L. leaves by means of high-pressure techniques. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 143, p. 32-41, 2019.

GHOLAMI, A., DE GEYTER, N., POLLIER, J., GOORMACHTIG, S., GOOSSENS, A. Natural product biosynthesis in *Medicago* species. **Natural product reports**, v. 31, n. 3, p. 356-380, 2014.

GICHNER, T., MENKE, M., STAVREVA, D. A., SCHUBERT, I. Maleic hydrazide induces genotoxic effects but no DNA damage detectable by the Comet assay in tobacco and field beans. **Mutagenesis**, v. 15, n. 5, p. 385-389, 2000.

GILLES, V., VIEIRA, M. A., LACERDA JR., V., CASTRO, E. V. R., SANTOS, R. B., ORESTES, E., JOSÉ W. M. CARNEIRO J. W. M., GRECO, S. J. A new, simple and efficient method of Steglich esterification of juglone with long-chain fatty acids: synthesis of a new class of non-polymeric wax deposition inhibitors for crude oil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 1, p. 74-83, 2015.

GOVÊA, K. P., PEREIRA, R. S. T., DE ASSIS, M. D. O., ALVES, P. I., BRANCAGLION, G. A., TOYOTA, A. E., MACHADO, J. V. C., CARVALHO, D. T., SOUZA, T. C., BEIJO, L. A., TRINDADE, L. O. R., BARBOSA, S. Allelochemical Activity of Eugenol-Derived Coumarins on *Lactuca sativa* L. **Plants**, v. 9, n. 4, p. 533, 2020.

GRANT, W. F. The present status of higher plant bioassays for the detection of environmental mutagens. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 310, n. 2, p. 175-185, 1994.

JANTAREE, P.; LIRDPRAPAMONGKOL, K.; KAEWSRI, W.; THONGSORNKLEEB, C.; CHOOWONGKOMON, K.; ATJANASUPPAT, K.; RUCHIRAWAT, S.; SVASTI, J. Homo-dimers of vanillin and apocynin decrease metastatic potential of human cancer

cells by inhibiting the FAK/PI3K/Akt signaling pathway. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, p. 2299–2306, 2017.

JU, J., XIE, Y., YU, H., GUO, Y., CHENG, Y., ZHANG, R., & YAO, W. Synergistic inhibition effect of citral and eugenol against *Aspergillus niger* and their application in bread preservation. **Food Chemistry**, v. 310, p. 125974, 2020.

KHANNA, R.; GUPTA, S. Agrochemicals as a potential cause of ground water pollution: A review. **International Journal of Chemical Studies**, v. 6, n. 3, p.985-990, 2018.

KRAEHMER, H.; LABER, B.; ROSINGER, C.; SCHULZ, A. Herbicides as Weed Control Agents: State of the Art: I. Weed Control Research and Safener Technology: The Path to Modern Agriculture. **Plant Physiology**, v. 166, p. 1119-1131, 2014.

KUEH, B. W. B., YUSUP, S., OSMAN, N., & RAMLI, N. H. Analysis of *Melaleuca cajuputi* extract as the potential herbicides for paddy weeds. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 11, p. 36-40, 2019.

LEAL, U. A. S., SILVA, G. N., KARAM, D. Otimização Dinâmica Multiobjetivo da Aplicação de Herbicida Considerando a Resistência de Plantas Daninhas. **Biomatemática**, v.22, p.1-16, 2012.

LEME, D.M.; MARIN-MORALES, M. A. *Allium cepa* test in environmental monitoring: A review on its application. **Mutation Research**, 682, 1, 71-81, 2009.

LI, Y., MEAS, A., SHAN, S., YANG, R., & GAI, X. Production and optimization of bamboo hydrochars for adsorption of Congo red and 2-naphthol. **Bioresource technology**, v. 207, p. 379-386, 2016.

LYUBENOVA, M., DINEVA, S., GEORGIEVA, N., MITEVA, T., KARADJOVA, I., PARVANOVA, P. Ecotoxicological Assessment Model of Cultural Plant-Soil Complex Treated with Waste Water. **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, v. 26, n. 2, p. 2883-2893, 2012.

NEISES, B., STEGLICH, W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 17, n. 7, p. 522-524, 1978.

OKADA, S., IWASAKI, A., KATAOKA, I., SUENAGA, K., & KATO-NOGUCHI, H. Phytotoxic activity of kiwifruit leaves and isolation of a phytotoxic substance. **Scientia**

**Horticulturae**, v. 250, p. 243-248, 2019.

OZAGAC, M., BERTINO-GHERA, C., UZIO, D., RIVALLAN, M., LAURENTI, D., & GEANTET, C. Impact of guaiacol on the formation of undesired macromolecules during catalytic hydroconversion of bio-oil: A model compounds study. **Biomass and Bioenergy**, v. 95, p. 194-205, 2016.

PASSMORE IJ, LETERTRE MPM, PRESTON MD, BIANCONI I, HARRISON MA, NASHER F. Para-cresol production by *Clostridium difficile* affects microbial diversity and membrane integrity of Gram-negative bacteria. **PLoS pathogens**, v. 14, n. 9, p. e1007191, 2018.

PELISSARI, G. P., PIETRO, R. C. L. R., MOREIRA, R. R. D. Antibacterial activity of the essential oil of *Melampodium divaricatum* (Rich.) DC, Asteraceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 1, p. 70-74, 2010.

PEREIRA, M.P., PEREIRA, F.J., RODRIGUES, L.C.A., BARBOSA, S., DE CASTRO, E.M. Fitotoxicidade do chumbo na germinação e crescimento inicial de alface em função da anatomia radicular e ciclo celular. **Revista Agro@ mbiente On-line**, v. 7, n. 1, p. 36-43, 2013.

PÉREZ-PERALTA, P. J., FERRERA-CERRATO, R., ALARCÓN, A., TREJO-TÉLLEZ, L. I., CRUZ-ORTEGA, R., & SILVA-ROJAS, H. V. Respuesta del simbiosistema frijol (*Phaseolus vulgaris* L.) y *Rhizobium tropici* CIAT899 ante el efecto alelopático de *Ipomoea purpurea* L. Roth. **Revista Argentina de Microbiología**, 2018.

PETERSON, M. A.; STEVE A. MCMASTER, S. A.; DEAN E. RIECHERS, D. E.; JOSH SKELTON, J.; STAHLMAN, P. W. **2,4-D Past, Present, and Future: A Review**. *Weed Technology*, v. 30, n. 2, p. 303-345, 2016. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/weed-technology/article/24d-past-present-and-future-a-review/06C087DC1566A52C855B1EF1E109DD0B>>. Acesso em: 20 de agosto de 2020.

PINHEIRO, P. F.; COSTA, A. V. ; DE ALVES, T. A.; GALTER, I. N. ; PINHEIRO, C. A. ; PEREIRA, A. F. ; OLIVEIRA, C. M. R. ; PRAÇA-FONTES, M. M. Phytotoxicity and cytotoxicity of essential oil from leaves of *Plectranthus amboinicus*, carvacrol and thymol in plant bioassays. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, p. 8981-8990, 2015.

PINHEIRO, P. F.; COSTA, A. V.; TOMAZ, M. A.; RODRIGUES, W. N. ; FIALHO SILVA, W. P. ; VALENTE, V. M. M. Characterization of the Essential Oil of Mastic Tree from Different Biomes and its Phytotoxic Potential on Cobbler's Pegs. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 19, p. 972-979, 2016.

PIRES, N. M.; OLIVEIRA, V. R. Alelopatia, **Embrapa Hortaliças-Capítulo em livro científico (ALICE)**, p.95-123, 2001.

RAFFA, D.; MIGLIARA, O.; DAIDONE, G.; MAGGIO, B.; SCHILLACI, D. Synthesis and antimicrobial evaluation of new phenoxyacetamide derivatives. **Bollettino Chimico Farmaceutico**, v.141, n.1, 3-7, 2001.

RAND, G. M. Fundamentals of aquatic toxicology: effects, environmental fate, and risk assessment. 2<sup>a</sup>ed., Washington: Taylor & Francis, 2000.

RIBO, J. M. Interlaboratory comparison studies of the luminescent bacteria toxicity bioassay. **Environmental Toxicology and Water Quality: An International Journal**, v. 12, n. 4, p. 283-294, 1997.

RICARTE, M. B. Síntese e caracterização de catalisador heterogêneo a base de carbono sulfonado aplicado na reação de esterificação. 2017.

SAITO, Y., SATO, T., NOMOTO, K., & TSUJI, H. YUKI. Identification of phenol-and p-cresol-producing intestinal bacteria by using media supplemented with tyrosine and its metabolites. **FEMS microbiology ecology**, v. 94, n. 9, p. fiy125, 2018.

SANDALIO, L. M., DALURZO, H. C., GOMEZ, M., ROMERO-PUERTAS, M. C., DEL RIO, L. A. Cadmium-induced changes in the growth and oxidative metabolism of pea plants. **Journal of experimental botany**, v. 52, n. 364, p. 2115-2126, 2001.

SANTIAGO, R. C. C., LADEIRA, A. C. Q. Minimização da atividade preg-robbing de minérios auríferos carbonosos com a utilização de aditivos químicos. **HOLOS**, v. 6, p. 100-108, 2017.

SCAVO, A., RIAL, C., MOLINILLO, J. M. G., VARELA, R. M., MAUROMICALE, G., & MACIAS, F. A. The extraction procedure improves the allelopathic activity of cardoon (*Cynara cardunculus* var. *altilis*) leaf allelochemicals. **Industrial Crops and Products**, v. 128, p. 479-487, 2019.

SHEN, X., MENG, Q., MEI, Q., LIU, H., YAN, J., SONG, J., ... HAN, B. Selective catalytic transformation of lignin with guaiacol as the only liquid product. **Chemical Science**, v. 11, n. 5, p. 1347-1352, 2020.

SHIBAMOTO, T.; BJELDANES, L. F. **Introdução à Toxicologia de Alimentos**. Elsevier Brasil, 2014.

SILVA, B. F. Síntese e avaliação das atividades citotóxica e leishmanicida de cinamatos derivados da vanilina, 130 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2018.

SILVA, L. G., CASTANHEIRA, D. T., VOLTOLINI, G. B., SOUZA, I. F., DE GONÇALVES, A. H., GUIMARÃES, R. J. Sintomas de fitotoxicidade e crescimento de mudas de silva, café submetidas aos herbicidas inibidores da protox, *Coffee Science*, Lavras, v. 12, n. 3, p. 290-296, jul./set. 2017.

SILVA, N. C. G. Estudo da biotransformação de fenol por *Candida tropicalis* ATCC 750 livre e imobilizada em bagaço de caju. 87 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Centro de Tecnologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013, 490p.

SIYAR, S., MAJEED, A., MUHAMMAD, Z., ALI, H., & INAYAT, N. Allelopathic effect of aqueous extracts of three weed species on the growth and leaf chlorophyll content of bread wheat. **Acta Ecologica Sinica**, 2018.

SOARES, T. C. B; VIEIRA, L. F. A; PINHEIRO, P. F. Prospecção da Toxicidade de Fenóis e Seus Respectivos Derivados Ácidos Fenoxiacéticos em Bioensaios Vegetais. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Espírito Santo. 2018.

SOUSA, A. G., CHAGAS, F. W. M., GOIS, L. C., SILVA, J. G. Determinação Condutométrica e Potenciométrica de Ácido Acetilsalicílico em Aspirina®: Uma Sugestão de Prática para a Análise Instrumental. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 3, p. 502-517, 2018.

SOUZA FILHO, A. P. S.; SANTOS, R. A.; SANTOS, L. S.; GUILHON, G. M. P.; SANTOS, A.S; ARRUDA, M. S. P.; MULLER, A. H.; ARRUDA, A.C. Potencial Alelopático de *Myrcia guianensis*. **Planta Daninha**, v.24, n.4, p.649-656, 2006.

WANG, Y., SUN, S., LI, F., CAO, X., & SUN, R. Production of vanillin from lignin: The relationship between  $\beta$ -O-4 linkages and vanillin yield. **Industrial Crops and Products**, v. 116, p. 116-121, 2018.

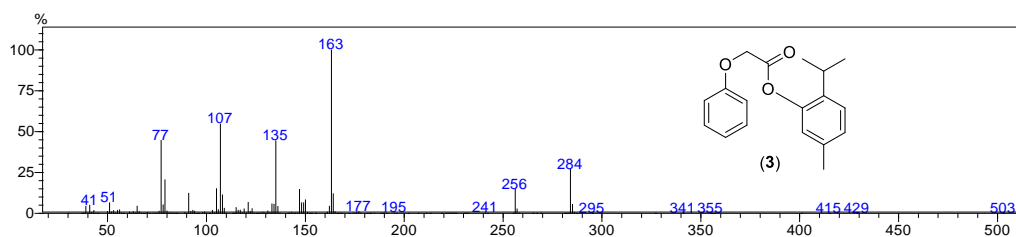
YAN, D., XIANG, Y., LI, K., CHEN, Y., YANG, Z., & GUO, D. Synthesis, characterization and properties of 1, 2, 4-triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazole derivatives and their europium complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1074, p. 487-495, 2014.

ZHANG, J. H., YU, H. J., GE, X., PAN, D. D., SHEN, Y. H., QIAO, P. L., WU, F. Z., ZHOU, G. X. Effects of vanillin on cucumber (*Cucumis sativus* L.) seedling rhizosphere fungal community composition. **Allelopathy Journal**, v. 44, n. 2, p. 169-180, 2018.

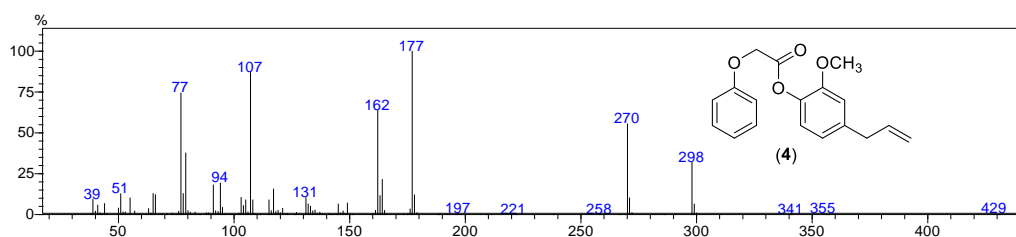
ZHANG, Y., LIAO, Y., LIU, X., XU, X., LIN, L., & FENG, X. Catalytic asymmetric hydroxylative dearomatization of 2-naphthols: synthesis of lacinilene derivatives. **Chemical science**, v. 8, n. 9, p. 6645-6649, 2017.

## APÊNDICES

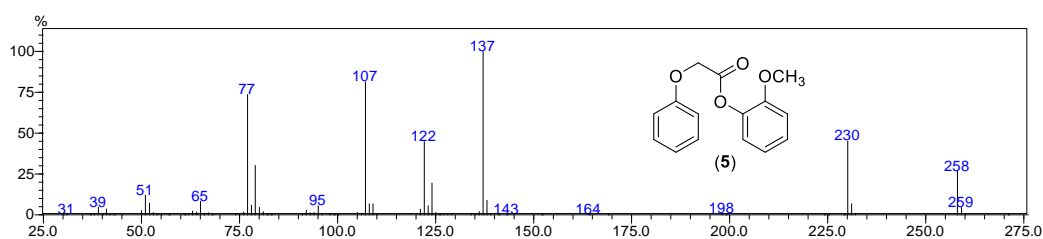
## APÊNDICE A: Espectros de massas dos ésteres



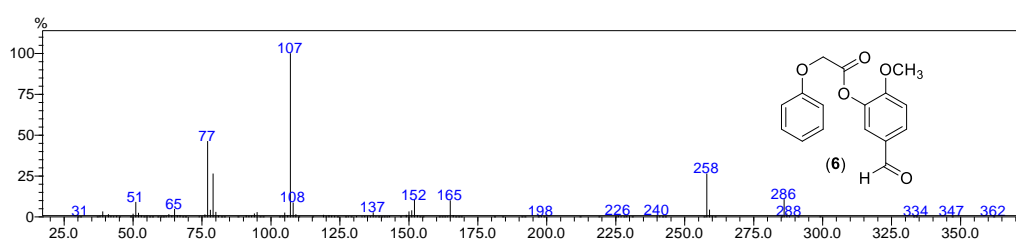
Espectro de massas do composto: 2-fenoxiacetato de 2-isopropil-5-metilfenila (3).



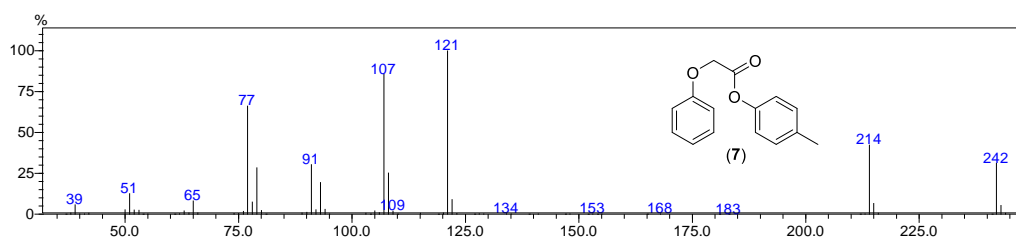
Espectro de massas do composto: 2-fenoxiacetato de 4-alil-2-metoxifenila (4).



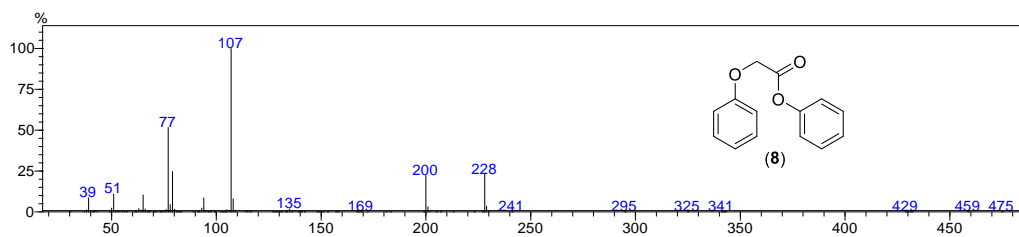
Espectro de massas do composto: 2-fenoxiacetato de 2-metoxifenila (5).



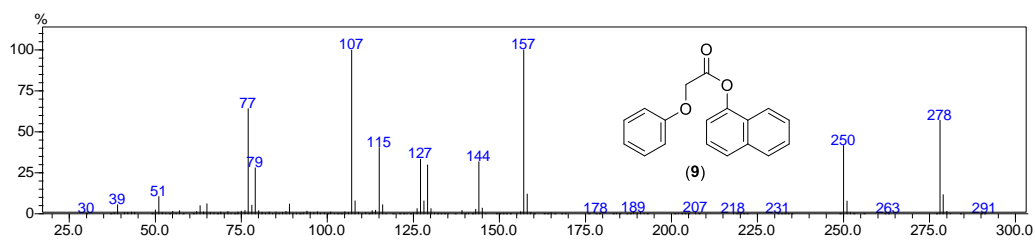
Espectro de massas do composto: 2-fenoxiacetato de 5-formil-2-metoxifenila (6).



Espectro de massas do composto: 2-fenoxiacetato de p-tolila (7).



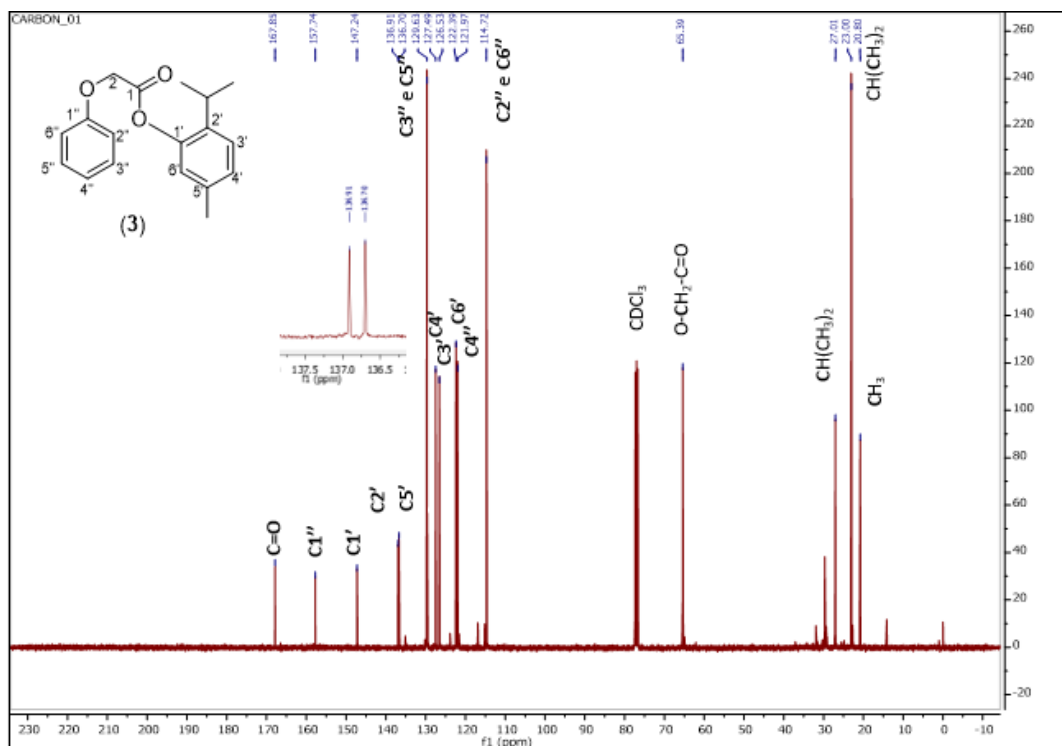
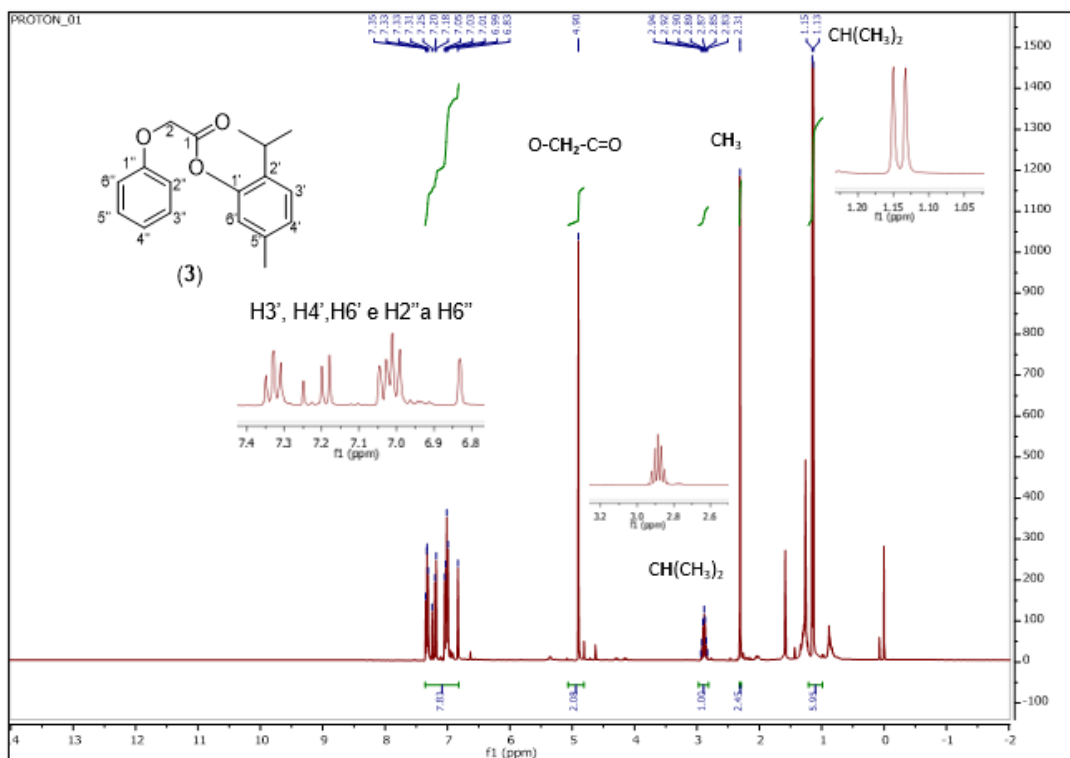
Espectro de massas do composto: 2-fenoxiacetato de fenila (8).



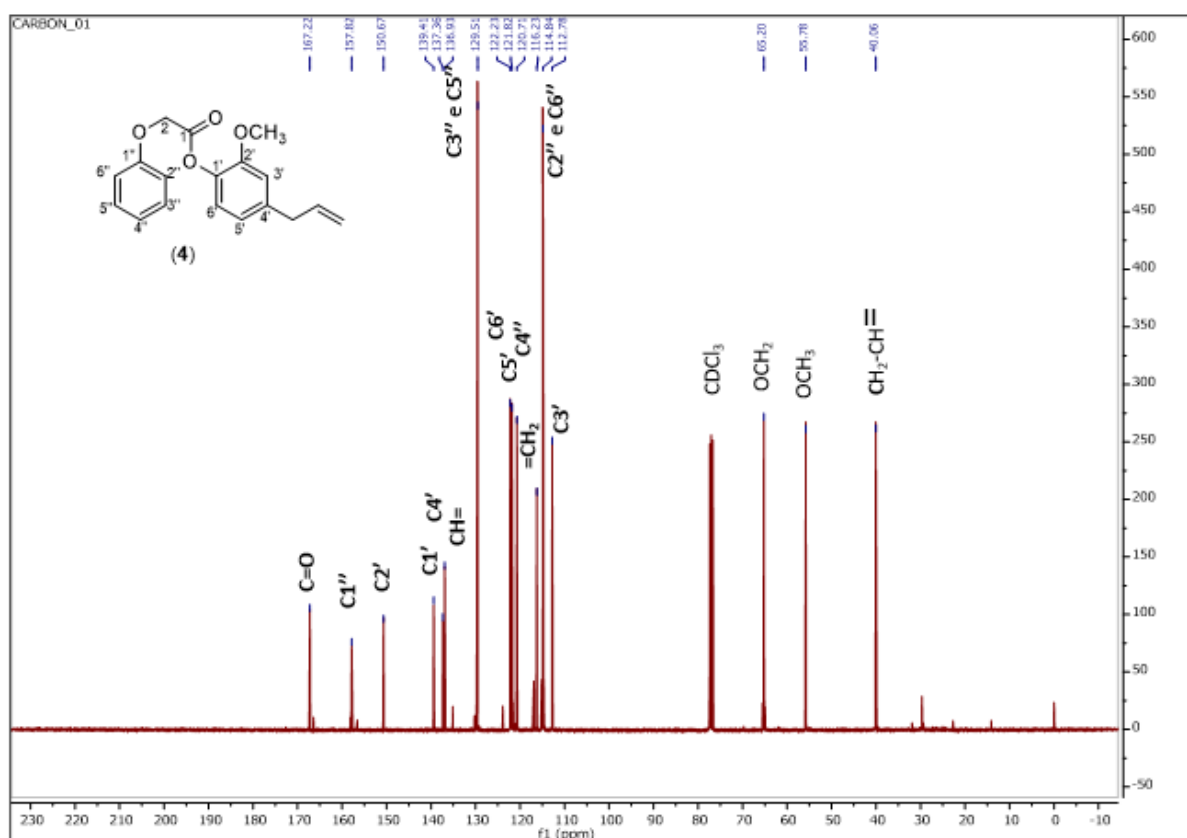
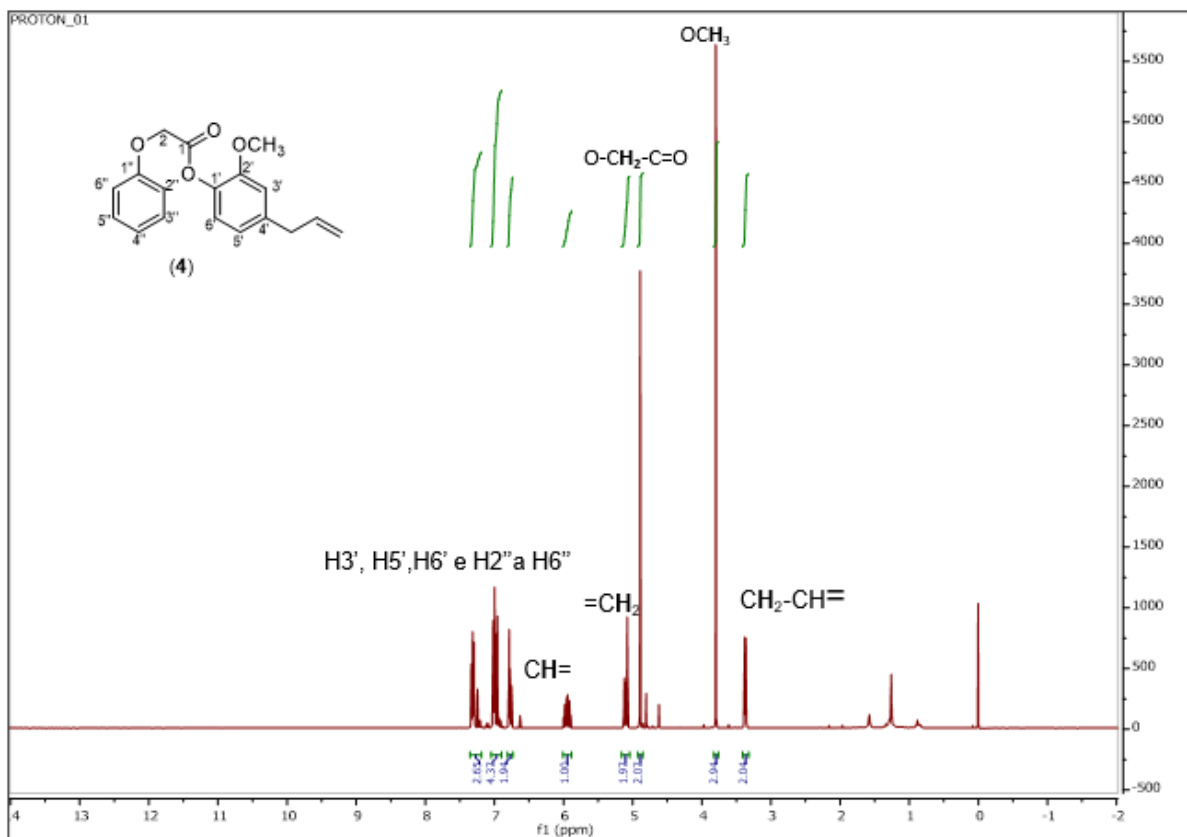
Espectro de massas do composto: 2f-enoxiacetato de naftalen-1-ila (9).

APÊNDICE B - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) e de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) de (3 a 9)

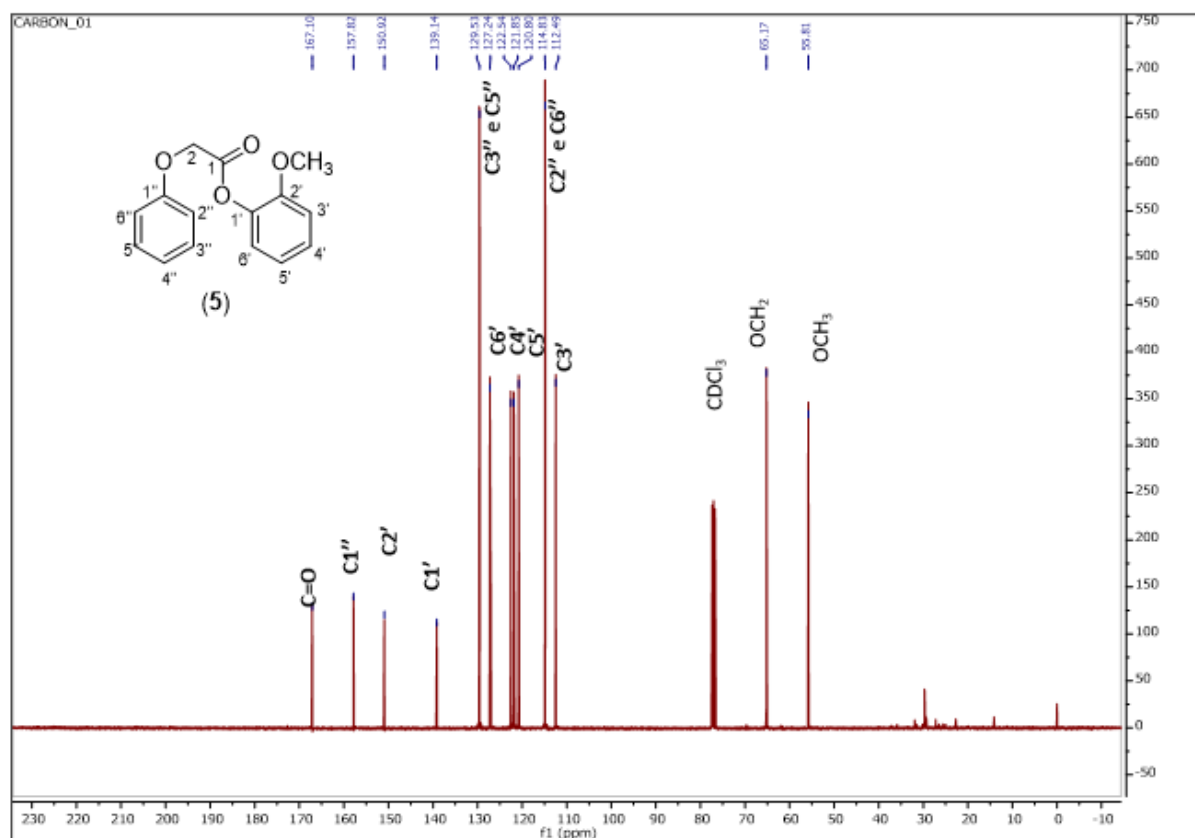
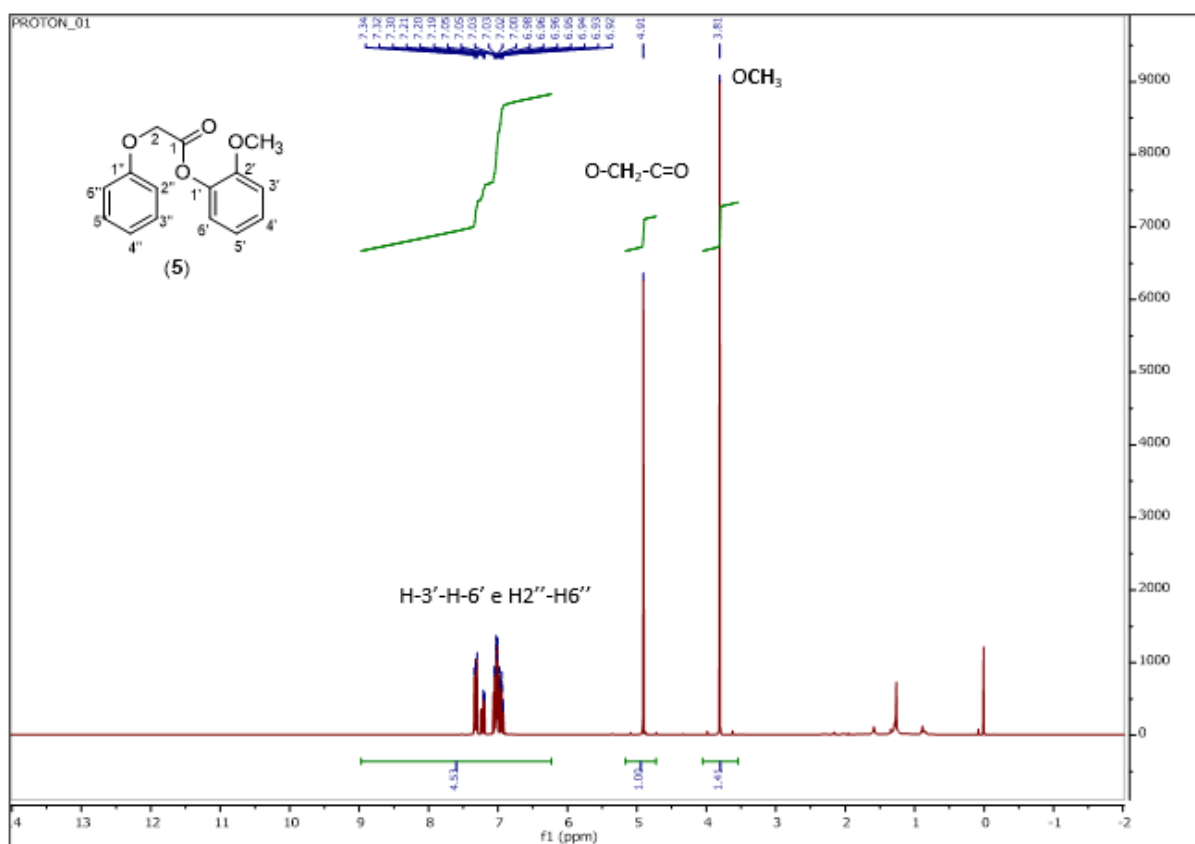
2-fenoxiacetato de 2-isopropil-5-metilfenila (3)



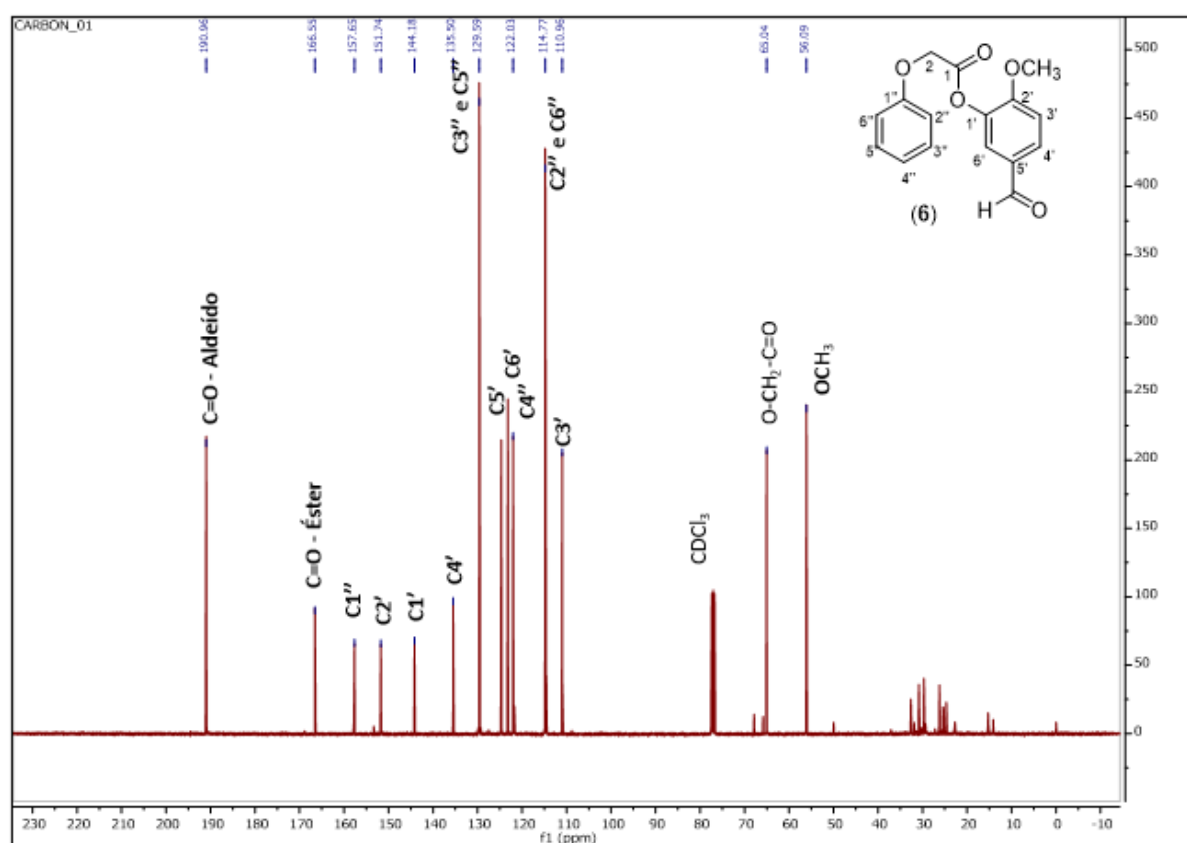
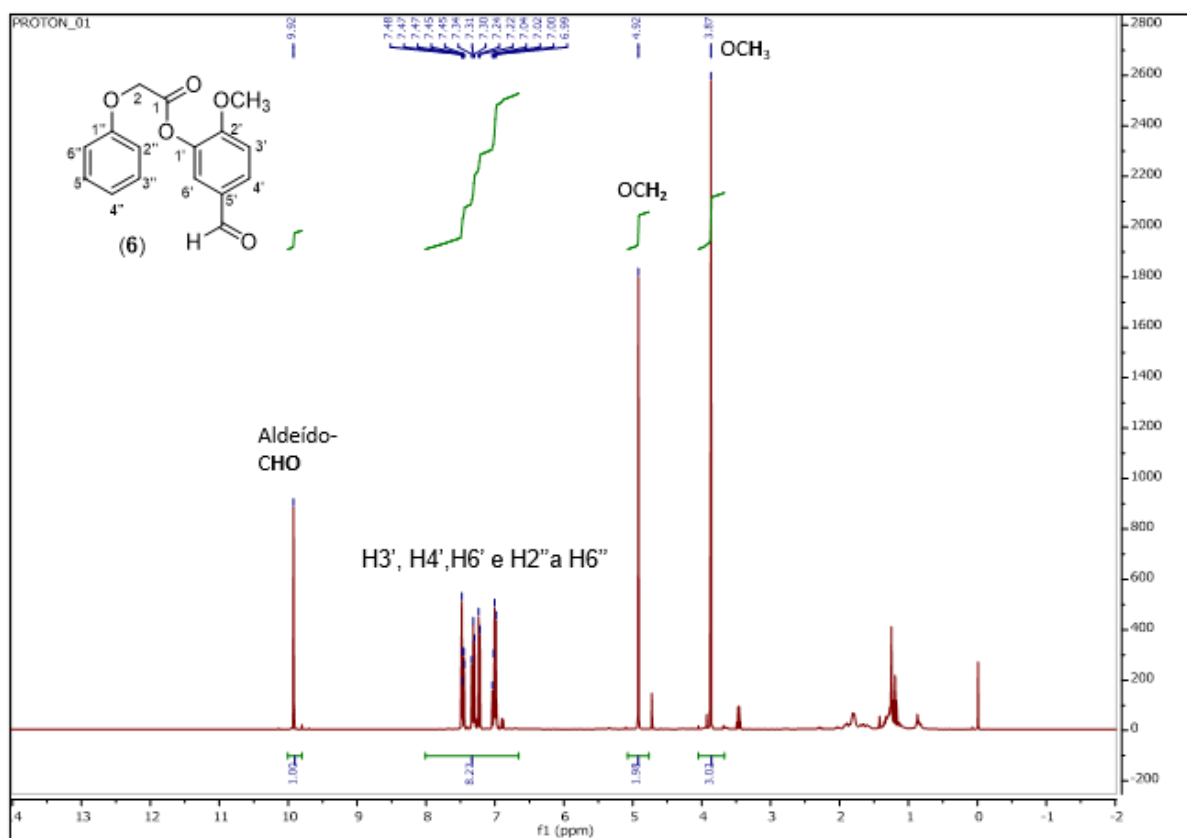
## 2-fenoxiacetato de 4-aliil-2-metoxifenila (4)



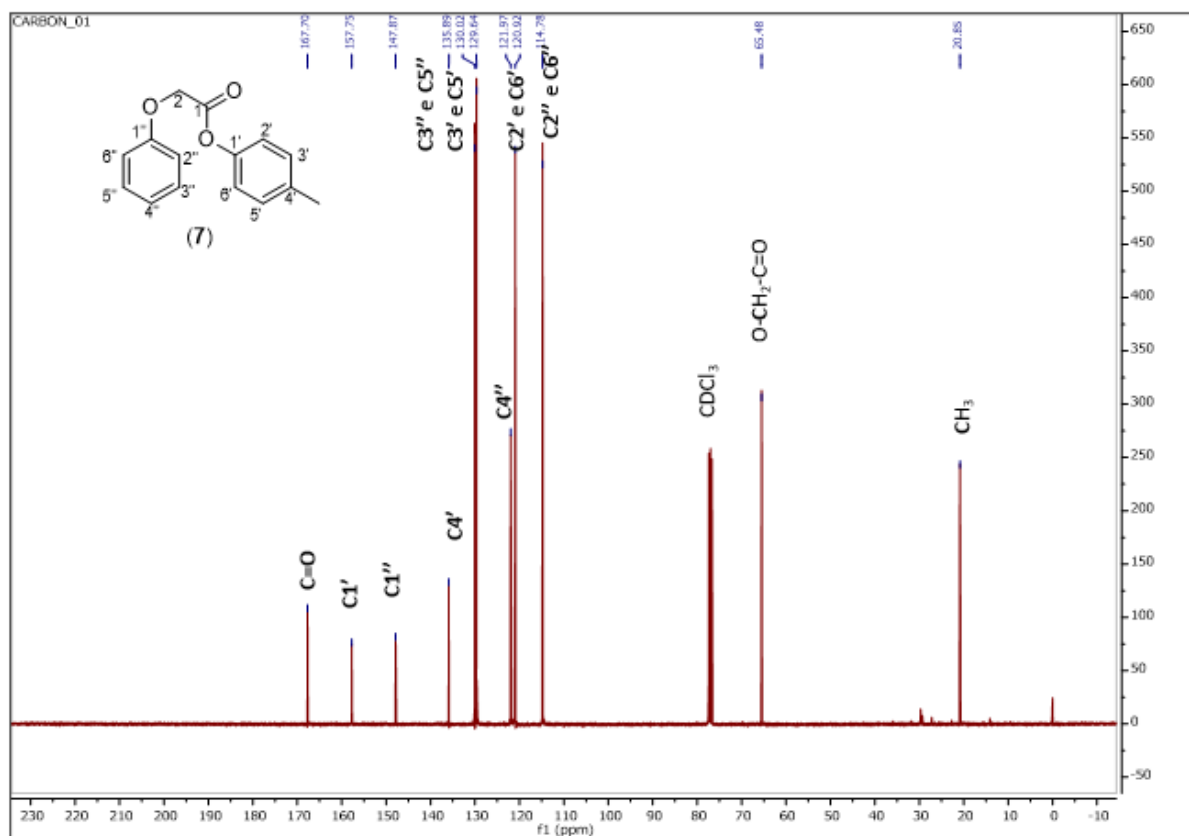
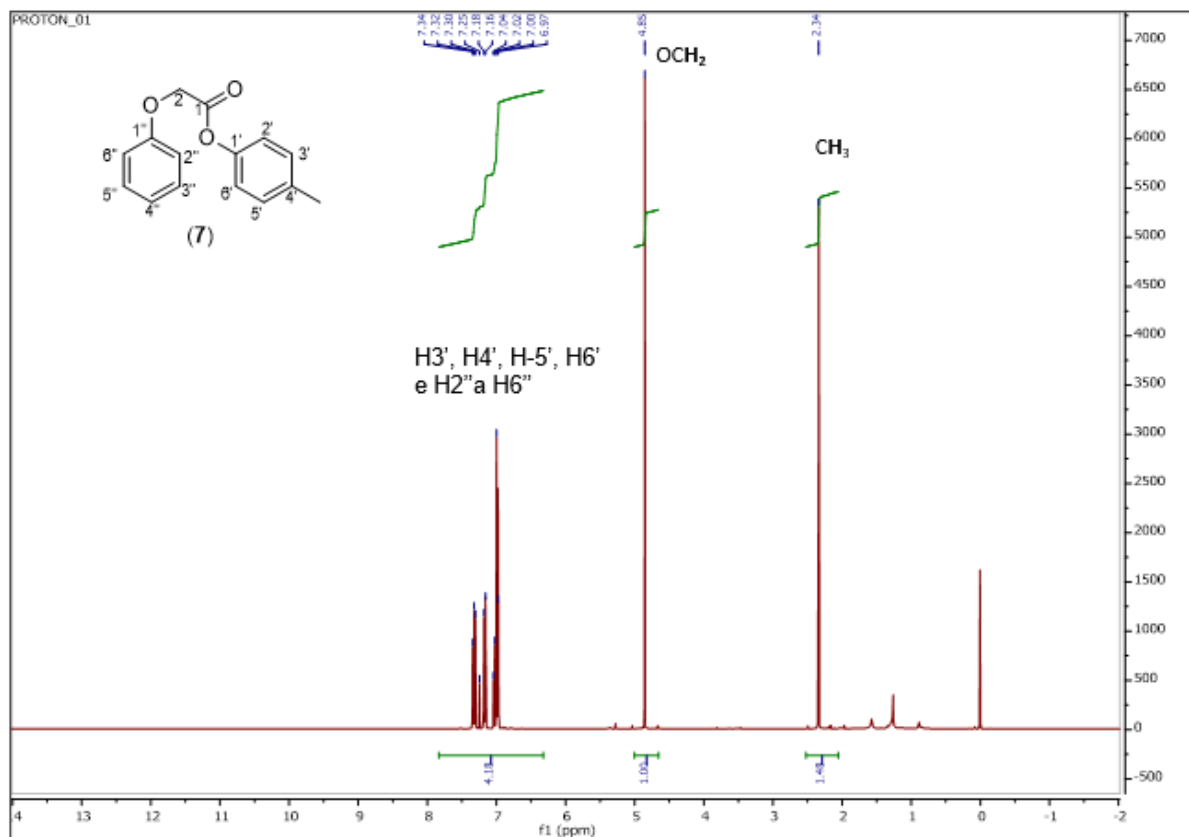
## 2-fenoxiacetato de 2-metoxifenila (5)

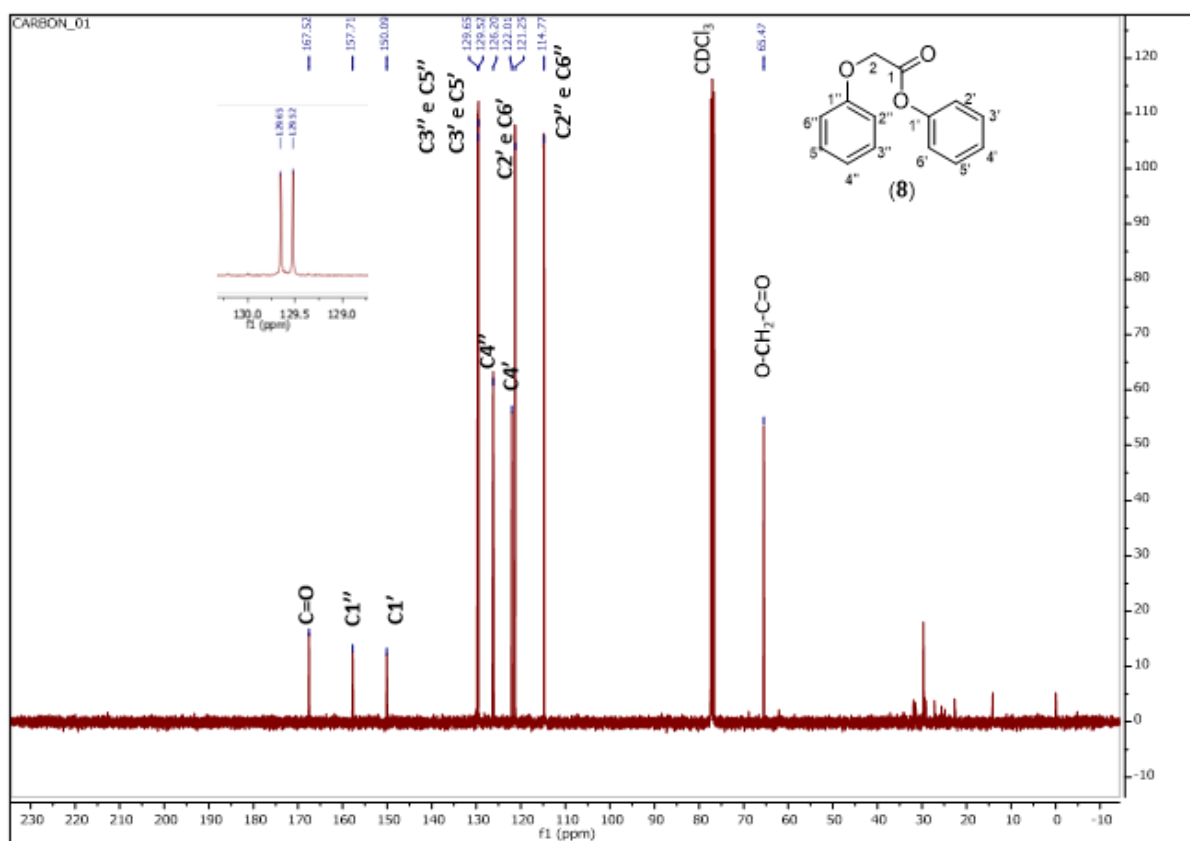
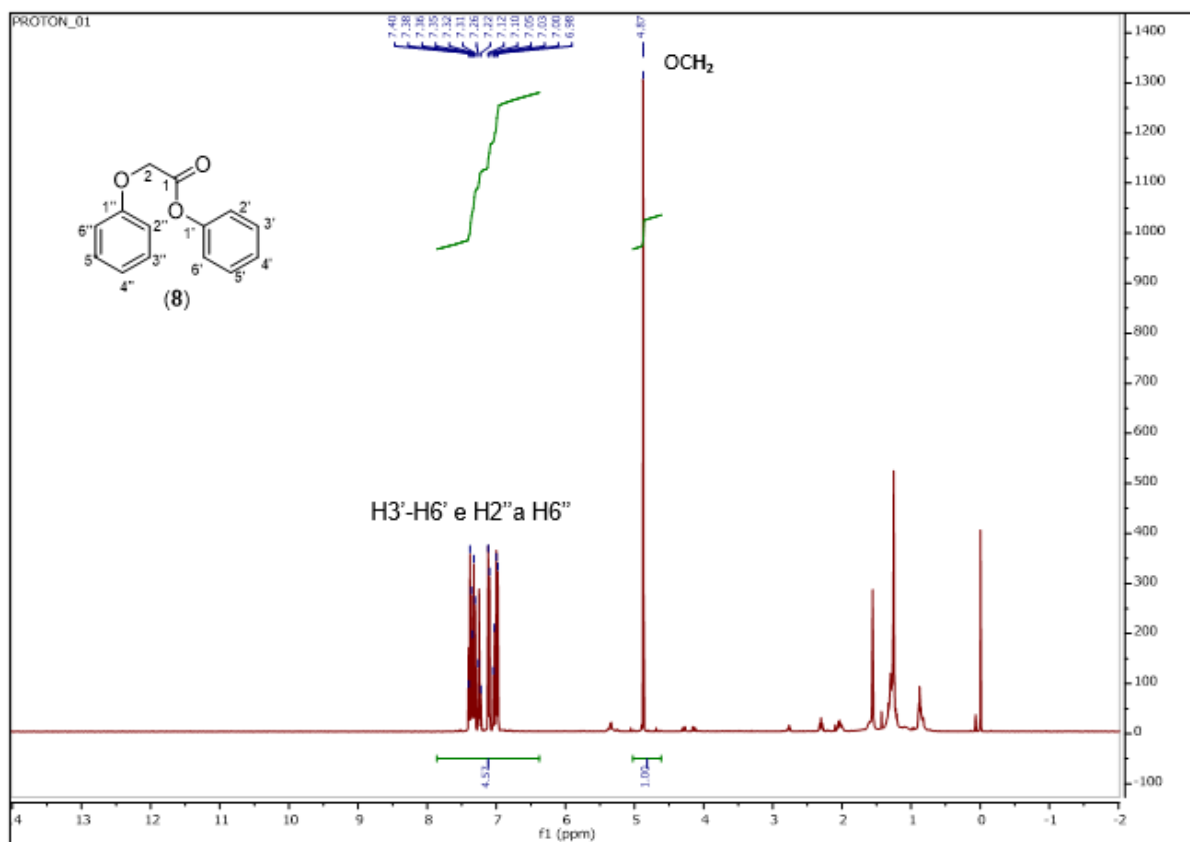


## 2-fenoxiacetato de 5-formil-2-metoxifenila (6)



## 2-fenoxiacetato de p-tolila (7).



2-fenoxiacetato de fenila (**8**)

## 2-fenoxiacetato de naftalen-1-ila (9)

