

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

**Síntese de amidas derivadas do ácido guaiacoxiacético mediada por PPh₃Cl₂
gerado in situ e avaliação da atividade fitotóxica e fungitóxica**

Guilherme de Oliveira Ferraz
Magister Scientiae

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2026**

GUILHERME DE OLIVEIRA FERRAZ

Síntese de amidas derivadas do ácido guaiacoxiacético mediada por PPh₃Cl₂ gerado in situ e avaliação da atividade fitotóxica e fungitóxica

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

Orientadora: Patricia Fontes Pinheiro

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

T

F381s Ferraz, Guilherme de Oliveira, 1997-
2026 Síntese de amidas derivadas do ácido guaiacoxiacético
mediada por PPh₃Cl₂ gerado *in situ* e avaliação da atividade
fitotóxica e fungitóxica / Guilherme de Oliveira Ferraz. –
Viçosa, MG, 2026.

1 dissertação eletrônica (145 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndices.

Orientador: Patricia Fontes Pinheiro.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2026.

Referências bibliográficas: f. 92-107.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2026.107>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Fenóis. 2. Amidas - Síntese. 3. *N*-fenilfenoxiacetamidas.
4. Testes químicos e reagentes. 5. Toxicologia. I. Pinheiro,
Patricia Fontes, 1980-. II. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 547.632

GUILHERME DE OLIVEIRA FERRAZ

Síntese de amidas derivadas do ácido guaiacoxiacético mediada por PPh₃Cl₂ gerado in situ e avaliação da atividade fitotóxica e fungitóxica

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

APROVADA: 23 de fevereiro de 2026.

Assentimento:

Guilherme de Oliveira Ferraz
Autor

Patricia Fontes Pinheiro
Orientadora

Essa dissertação foi assinada digitalmente pelo autor em 26/05/2026 às 10:55:22 e pela orientadora em 26/05/2026 às 13:47:30. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **QMWL.5QV7.WRBD** e clique no botão 'Validar documento'.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais João e Ana e a minha irmã Taline por todo o apoio, força e por serem meu porto seguro. Faço o meu melhor sempre pensando neles.

Ao meu noivo André pelo amor, pelo companheirismo, por trazer alegria e tranquilidade, dividindo as dificuldades do dia-a-dia e ser meu novo porto seguro.

Aos meus demais familiares por me mostrarem o real significado de família, formando uma rede de apoio que me fez seguir em frente com menos preocupação.

À professora Patrícia pela alegria, compreensão, orientação e esforço, buscando meios de ajudar e, mais importante, pela paixão por química que tanto me cativou.

Às minhas amigas de graduação e pós-graduação Amanda e Julianne, pelo companheirismo diário, além dos conselhos, das risadas e da ajuda no que for preciso. Os dias no laboratório não são os mesmos sem elas.

A Nicolas por me acompanhar deste o início do mestrado, pelas histórias que só ele poderia contar, pela alegria, pela disposição de ajudar e aprender e pelo título de “chefe”.

Aos demais amigos de LAMOB (Laboratório de Análises e Sínteses de Moléculas Orgânicas) Jorge, Andressa, Alicia, Gabi, Mayara e Deborah por todos os momentos de diversão, descontração e apoio nos experimentos.

Aos meus amigos Gustavo e Rafael pelas histórias, risadas e distração com as nossas partidas que quase sempre acabam em derrota.

Às professoras Laryssa e Lis pela ajuda durante análises, sempre dispostas e atenciosas.

À Maria Eduarda, Jéssica e Professora Denise do BIOAGRO, pelos testes de fungitoxicidade realizados.

À Universidade Federal de Viçosa (UFV) e ao Departamento de Química (DEQ) pela oportunidade de realizar esta pesquisa.

Ao Departamento de Agronomia (DAA), ao Instituto de Biotecnologia Aplicada à Agropecuária (Bioagro) e a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) pelas parcerias.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

RESUMO

FERRAZ, Guilherme de Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2026. **Síntese de amidas derivadas do ácido guaiacoxiacético mediada por PPh₃Cl₂ gerado in situ e avaliação da atividade fitotóxica e fungitóxica.** Orientadora: Patricia Fontes Pinheiro.

A crescente demanda por alimentos tem intensificado o uso de agroquímicos para o controle de pragas agrícolas, cujo emprego excessivo favorece o surgimento de organismos resistentes. Nesse contexto, compostos naturais e seus derivados semissintéticos surgem como alternativas promissoras. O guaiacol, um fenol natural, apresenta atividades antifúngica, antibacteriana e herbicida, além de ser precursor de ácidos fenoxiacéticos, classe que inclui herbicidas comerciais e compostos com atividade fungitóxica. Por sua vez, a partir destes compostos orgânicos é possível sintetizar amidas, que são denominadas *N*-fenilfenoxiacetamidas, classe que tem como destaque atividades leishmanicida, anti-câncer e herbicida. Assim, o objetivo deste trabalho foi utilizar o guaiacol na síntese do ácido guaiacoxiacético, utilizado como precursor na obtenção de 17 amidas, bem como avaliar o potencial fitotóxico e fungitóxico desses compostos. Para isso, o ácido guaiacoxiacético foi obtido via reação do guaiacol com o ácido 2-cloroacético (rendimento de 71%) e utilizado para a síntese das amidas pela da geração *in situ* de cloreto de acila via dicloreto de trifetilfosfina, gerado por trifetilfosfina e dicloreto de iodobenzeno), juntamente com anilinas substituídas em orto, meta e para por F, Cl, Br, NO₂ e CH₃, além da própria anilina e 1-naftilamina, obtendo-se 17 *N*-fenil-2-guaiacoxiacetamidas com rendimentos entre 49 e 92%. A caracterização dos compostos sintetizados foi realizada por espectroscopia no infravermelho (IV), espectrometria de massas (EM) e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono-13 (RMN de ¹H e de ¹³C e DEPT-135). A amida *N*-(2-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**12**) foi analisada por difratometria de Raios X em monocristal. Os dezessete compostos sintetizados foram submetidos a ensaio fitotóxico pré-emergente, usando as espécies indicadoras *Sorghum bicolor* L. (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino), para avaliar o seu potencial fitotóxico, sendo elas classificadas como monocotiledônea e eudicotiledônea, respectivamente. Emulsões das amidas a 3 mmol L⁻¹, formuladas usando Tween 20 a 0,5% (m v⁻¹), foram aplicadas em sementes das plantas citadas e após germinação, o crescimento de raiz e parte aérea foram medidas e comparadas com os controles. Nenhum dos compostos avaliados apresentou atividade significativa, sendo todos os tratamentos

estatisticamente equivalentes aos controles negativos. Além das amidas, o guaiacol e o ácido guaiacoxiacético também tiveram ação fungitóxica investigada contra as espécies *Aspergillus niger* e *Fusarium oxysporum*. O ensaio fungitóxico foi conduzido de acordo com normas estabelecidas pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2017). Todos os compostos inibiram o crescimento fúngico, com destaque para as amidas **1**, **3**, **4**, **7** e **16** que apresentaram concentração inibitória mínima (CIM) igual a 200 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os resultados obtidos indicam que a atividade fungitóxica das *N*-fenilguaiacoxiacetamidas merece ser mais aprofundada. A ausência de atividade fitotóxica nas condições avaliadas reforça o potencial dessas amidas como candidatas promissoras para a prevenção de infecções fúngicas em plantas, podendo ser de interesse da indústria de agroquímicos.

Palavras-chave: fenol natural; semissintéticos; *N*-fenilfenoxiacetamidas; reagente hipervalente; fitotoxicidade; fungitoxicidade

ABSTRACT

FERRAZ, Guilherme de Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2026. **Synthesis of amides derived from guaiacoxiacetic acid mediated by PPh₃Cl₂ generated in situ and evaluation of phytotoxic and fungitoxic activity.** Adviser: Patricia Fontes Pinheiro.

The increasing demand for food has intensified the use of agrochemicals for the control of agricultural pests, whose excessive application favors the emergence of resistant organisms. In this context, natural compounds and their semisynthetic derivatives have emerged as promising alternatives. Guaiacol, a natural phenol, exhibits antifungal, antibacterial, and herbicidal activities and is also a precursor of phenoxyacetic acids, a class that includes commercial herbicides and compounds with fungitoxic activity. In turn, these organic compounds can be used to synthesize amides known as *N*-phenylphenoxyacetamides, a class that stands out for presenting leishmanicidal, anticancer, and herbicidal activities. Thus, the objective of this study was to use guaiacol in the synthesis of guaiacoxiacetic acid, which was employed as a precursor for obtaining 17 amides, as well as to evaluate the phytotoxic and fungitoxic potential of these compounds. For this purpose, guaiacoxiacetic acid was obtained through the reaction of guaiacol with 2-chloroacetic acid (71% yield) and used for amide synthesis through the *in situ* generation of acyl chloride via triphenylphosphine dichloride, formed from triphenylphosphine and iodobenzene dichloride, together with anilines substituted at the ortho, meta, and para positions by F, Cl, Br, NO₂, and CH₃, in addition to aniline itself and 1-naphthylamine, yielding 17 *N*-phenyl-2-guaiacoxiacetamides with yields ranging from 49 to 92%. The synthesized compounds were characterized by infrared spectroscopy (IR), mass spectrometry (MS), and Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy of hydrogen and carbon-13 (¹H NMR, ¹³C NMR, and DEPT-135). The amide *N*-(2-nitrophenyl)-2-(2-methoxyphenoxy)acetamide (**12**) was analyzed by single-crystal X-ray diffraction. The seventeen synthesized compounds were subjected to a pre-emergence phytotoxicity assay using the indicator species *Sorghum bicolor* L. (sorghum) and *Cucumis sativus* (cucumber), classified as a monocotyledon and a eudicotyledon, respectively, in order to evaluate their phytotoxic potential. Emulsions of the amides at 3 mmol L⁻¹, formulated using Tween 20 at 0.5% (m v⁻¹), were applied to the seeds of the aforementioned plants, and after germination the root and shoot growth were measured and compared with the controls. None of the evaluated compounds showed significant activity, and all treatments were statistically equivalent to the negative controls. In addition to the amides,

guaiacol and guaiacoxycetic acid were also investigated for fungitoxic activity against the species *Aspergillus niger* and *Fusarium oxysporum*. The fungitoxic assay was conducted according to the standards established by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2017). All compounds inhibited fungal growth, with emphasis on amides **1**, **3**, **4**, **7**, and **16**, which showed a minimum inhibitory concentration (MIC) of 200 $\mu\text{g mL}^{-1}$. The obtained results indicate that the fungitoxic activity of N-phenylguaiacoxycetamides deserves further investigation. The absence of phytotoxic activity under the evaluated conditions reinforces the potential of these amides as promising candidates for the prevention of fungal infections in plants, which may be of interest to the agrochemical industry.

Keywords: natural phenol; semi-synthetic; N-phenylphenoxyacetamides; hypervalent reagent; phytotoxicity; fungitoxicity

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1. Estruturas do herbicida 2,4-D e de ácidos fenoxiacéticos derivados de fenóis (1A) e ácidos similares obtidos de terpenos naturais (1B).	18
Figura 2. Estrutura geral da classe de <i>N</i> -fenilfenoxiacetamidas e seus derivados com potencial bioatividade.	19
Figura 3. Aumento no Brasil da produção (milhões de toneladas) e área planta (milhões de hectares) entre 1974 e 2021.	23
Figura 4. Principais culturas agrícolas produzidas e exportadas pelo Brasil em 2024.	24
Figura 5. Uso global de herbicidas na agricultura entre os anos de 1990 e 2023.	26
Figura 6. Crescimento dos casos únicos de resistência a herbicidas.	27
Figura 7. Ingredientes ativos presentes em fungicidas usados no Brasil.	29
Figura 8. Exemplos de fenóis naturais e suas fontes.	31
Figura 9. Orbitais gerados pela interação de um átomo central (X) com dois ligantes (L) e distribuição de elétrons.	34
Figura 10. Reagentes hipervalentes comumente utilizados.	34
Figura 11. Espectro no IV do ácido guaiacoxiacético (AG).	68
Figura 12. Espectro de massas do ácido guaiacoxiacético.	69
Figura 13. Proposta de fragmentação do ácido guaiacoxiacético.	69
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do ácido guaiacoxiacético obtido em CDCl ₃	70
Figura 15. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) do ácido guaiacoxiacético obtido em CDCl ₃	71
Figura 16. Espectro de DEPT do ácido guaiacoxiacético obtido em CDCl ₃	72
Figura 17. Mecanismo proposto para formação das amidas a partir de PPh ₃ Cl ₂	73
Figura 18. Espectro no IV da <i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (3).	75
Figura 19. Espectro de massas de <i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (3).	75
Figura 20. Proposta de fragmentação de <i>N</i> -fenilguaiacoxiacetamidas.	76
Figura 21. Espectro de RMN de ¹ H da <i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (3) obtido em CDCl ₃	77

Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C da <i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (3) obtido em CDCl_3 .	78
Figura 23. Espectro de DEPT-135 da <i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (3) obtido em CDCl_3 .	79
Figura 24. Mapa de contorno COSY de <i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (3) obtido em CDCl_3 .	80
Figura 25. Mapa de contorno HSQC da <i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (3) obtido em CDCl_3 .	81
Figura 26. Projeção da unidade assimétrica da amida 12 . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	82
Figura 27. Projeção do conteúdo da cela unitária ortorrômbica do composto na direção cristalográfica [1 0 0] (direita). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos.	84
Figura 28. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo c para o composto. Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #0,5-x,y,-0,5+z. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos.	84
Figura 29. Caixas Gerbox contendo sementes de pepino após os tratamentos relativos aos compostos 2 (A), 6 (B) e 12 (C) e aos controles com água (D), água + Tween 20 a 0,5% (m.v ⁻¹) (E) e 2,4-D (F).	88
Figura 30. Caixas Gerbox contendo sementes de sorgo dos tratamentos relativos aos compostos 2 (A), 13 (B) e 16 (C) e aos controles com água (D), água + tween 20 (E) e 2,4-D (F).	88
Figura 31. Pranchas de avaliação de concentração inibitória mínima das amidas 3 , 4 e 5 .	90

ESQUEMAS

Esquema 1. Rota sintética utilizada para sintetizar amidas a partir da formação <i>in situ</i> de cloreto de acila.	201
Esquema 2. Rotas sintéticas empregadas para dicloração seletiva de isonitrilas aromáticas (2A) e oxidação álcoois (2007) (2B).	35
Esquema 3. Aplicações de IBX para na oxidação, desproteção e conversão de fenóis em orto-quinonas (3A) e de DMP para oxidação de olefinas, formação de anéis heterocíclicos, halogenação, expansão de anéis (3B).	36
Esquema 4. Formação de PPh_3Cl_2 <i>in situ</i> a partir de diferentes fontes.	37

<u>Esquema 5.</u> Aplicações sintéticas de PPh ₃ Cl ₂ e PPh ₃ I ₂	37
<u>Esquema 6.</u> Formação de cloreto de alquila e de nitrilas utilizando PCl ₅	38
<u>Esquema 7.</u> Aplicações sintéticas do ácido trifílico na formação de sulfonamidas (7A), anéis furânicos (7B) e cloreto de tionila na formação de heterocíclicos (7C) e de amidas (7D).	39
<u>Esquema 8.</u> Reações de amidação conduzidas por cloreto de tionila (8A), cloreto de oxalila (8B) e cloreto de pivalóila (8C).....	41
<u>Esquema 9.</u> Mecanismo de amidação por meio de acoplamento com carbodiimidas (9A) e exemplo de uma metodologia utilizando DCC (9B).	42
<u>Esquema 10.</u> Reações de amidação utilizando borano (10A) e catalisadores metálicos de zircônico (10B) e de titânio (10C), além da obtenção de amidas por éster (10D) e aldeído (10E).....	43
<u>Esquema 11.</u> Rota sintética de dicloreto de iodobenzeno (PhICl ₂).....	45
<u>Esquema 12.</u> Rota sintética para obtenção do ácido guaiacoxiacético (AG).	46
<u>Esquema 13.</u> Rota sintética das <i>N</i> -fenil-2-guaiacoxiacetamidas (1-17).....	48
<u>Esquema 14.</u> Etapas reacionais para cloração de iodobenzeno.....	67
<u>Esquema 15.</u> Síntese da <i>N</i> -fenil-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (1) relatada na literatura.	735

LISTA DE TABELAS

<u>Tabela 1.</u> Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para o composto <i>N</i> -(2-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida.....	63
<u>Tabela 2.</u> Principais distâncias e ângulos de ligações.....	83
<u>Tabela 3.</u> Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio para a amida 12.	85
<u>Tabela 4.</u> Resultados obtidos para CMR e CMPA de sorgo e para CMR de pepino.	86
<u>Tabela 5.</u> Valores de concentração inibitória mínima (CIM) para as amidas (1-17).	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(CH ₃) ₃ COCl	Cloreto de pivaloila
(COCl) ₂	Cloreto de oxalila
(Ti(Oi-Pr) ₄)	Isopropóxido de titânio (IV)
2,4-D	Ácido 2,4-dicloroacético
AcOEt	Acetato de etila
AG	Ácido guaiacoxiacético
Al ₂ O ₃	Óxido de alumínio
B.O.D	<i>Biological Oxygen Demand</i>
BH ₃ .THF	Borano-tetrahidrofurano
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CG/EM	Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas
CIM	Concentração inibitória mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMPA	Comprimento médio de parte área
CMR	Comprimento médio de raiz
CNA	Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Dupleto
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilcarbodiimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMP	Periodinano de Dess-Martin
dt	Duplo tripleto
EDC.HCl	Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
EWRS	<i>European Weed Research Society</i>

FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
G	guaiacol
HCl	ácido clorídrico
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation
Hz	Hertz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBX	Ácido 2-iodoxibenzoico
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento escalar
LSPA	Levantamento Sistemático da Produção Agrícola
m	Multiplete
<i>m/z</i>	Razão massa-carga
NaClO	Hipoclorito de sódio
NaClO ₂	Clorito de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
NH ₂ OH · HCl	Cloridrato de hidroxilamina
° C	Graus Celsius
PCl ₅	Pentacloreto de fósforo
Ph ₃ PO	Óxido de trifenilfosfina
PhI	Iodobenzeno
PhICl ₂	Dicloreto de iodobenzeno
PIB	Produto interno bruto
PNDA	Plano Nacional de Desenvolvimento da Aquicultura
PPh ₃	Trifenilfosfina
PPh ₃ Cl ₂	Dicloreto de trifenilfosfina
PPh ₃ I ₂	Iodeto de trifenilfosfina
PPM	Parte por milhão
RAS	Regras para Análise de Sementes
RCOCl	Cloreto de acila
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
Sindiveg	Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal

SO ₂	Dióxido de enxofre
SOCl ₂	Cloreto de tionila
spp.	<i>species pluralis</i>
t	Tripleto
td	Tripleto de duplete
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxila)
Tf	Temperatura de fusão
TfOH	Ácido tríflico
TMS	Tetrametilsilano
UFTM	Universidade Federal do Triângulo Mineiro
UFV	Universidade Federal de Viçosa
WSSA	<i>Weed Science Society of America</i>
ZrCl ₄	Cloreto de zircônio (IV)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1. AGRICULTURA E O USO DE AGROQUÍMICOS NO BRASIL	21
2.2. PLANTAS DANINHAS E RESISTÊNCIA AOS DEFENSIVOS AGRÍCOLAS COMERCIAIS	24
2.3. RESISTÊNCIA DE FUNGOS AOS FUNGICIDAS COMERCIAIS	27
2.4. FENOIS NATURAIS E ATIVIDADE BIOLÓGICA	30
2.5. REAGENTES HIPERVALENTES E SUAS APLICAÇÕES	33
2.6. METODOLOGIAS PARA SÍNTESE DE AMIDAS	39
3. METODOLOGIA	44
3.1. MATERIAIS E PROCEDIMENTOS GERAIS	44
3.2. SÍNTESE DE DICLORETO DE IODOBENZENO	45
3.3. SÍNTESE DO ÁCIDO GUAIACOXIACÉTICO (AG)	45
3.4. SÍNTESE DE <i>N</i> -FENIL-2-GUAIACOXICETAMIDAS (1-17)	47
3.5. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X EM MONOCRISTAL	63
3.6. ENSAIO FITOTÓXICO	64
3.7. ENSAIO FUNGITÓXICO	65
3.8. ANÁLISES ESTATÍSTICAS	66
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
4.1. SÍNTESE DE DICLORETO DE IODOBENZENO	66
4.2. SÍNTESE DO ÁCIDO GUAIACOXIACÉTICO (AG)	67
4.3. SÍNTESE DE <i>N</i> -FENIL-2-GUAIACOXICETAMIDAS (1-17)	72
4.4. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X EM MONOCRISTAL	81
4.5. ENSAIO FITOTÓXICO	85
4.6. ENSAIO FUNGITÓXICO	89
5. CONCLUSÃO.....	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
APÊNDICES	108

1. INTRODUÇÃO

Com a população mundial se aproximando da marca de 10 bilhões até 2050, segundo estimativas da *Food and Agriculture Organization* (FAO) (Nishimoto, 2019), a segurança alimentar dependerá cada vez mais da intensificação da produção agrícola (Baffes; Etienne, 2024). Projeções indicam que a demanda por alimentos deverá crescer entre 35% e 56% até 2050, enquanto a população em risco de fome pode aumentar em até 8% (Dijk, Van et al., 2021).

Atualmente, países como Brasil, Argentina, Estados Unidos, China e Índia se destacam na produção de *commodities*, atendendo a necessidade alimentícia. Nosso país se destaca na produção e exportação de óleo de soja, milho, algodão, cana-de-açúcar, carne suína, bovina, de frango e de vitela. Além de se destacar como produtor de materiais básicos, a lavoura brasileira também possibilita a produção de biocombustíveis e bioeletricidade (Basso; Neves; Grossi-de-Sa, 2023).

O rápido crescimento populacional, aliado à queima de combustíveis fósseis e à emissão de gases poluentes, tem intensificado o aquecimento global, provocando mudanças climáticas significativas (Yuan et al., 2024). Considerando este cenário, a demanda alimentícia per capita pode aumentar entre 30% e 62% e a população em risco de insegurança alimentar pode crescer até 30%. Os países mais afetados tendem a ser aqueles de baixa e média renda, devido às suas altas taxas de crescimento populacional (Baffes; Etienne, 2024).

Além dos problemas climáticos, a agricultura sofre com o ataque de fitopatógenos, como fungos, e plantas daninhas. Estes são responsáveis por causar sérios danos às colheitas, diminuindo significativamente a qualidade e quantidade de produtos agrícolas (Islam et al., 2024; Sharma et al., 2020). As plantas daninhas são espécies vegetais indesejadas em uma lavoura que competem por recursos como água, luz e nutrientes, aumentando a demanda por mão de obra e tecnologia (Mesnage; Székács; Zaller, 2021). Além disso, a grande produção de sementes garante que espécies, como *Amaranthus* s., prejudiquem até mesmo a colheita de uma cultura devido à sobreposição da planta daninha (Damalas; Koutroubas, 2025). Já os fungos podem provocar infecções em vários estágios de uma cultura, afetando desde a semeadura ao crescimento, a produção e a pós-colheita (Cruz-Luna et al., 2021). Esses também são capazes de prejudicar gado e pessoas, especialmente se produzirem toxinas em ou sobre os produtos comestíveis (Islam et al., 2024). A podridão das frutas é uma doença que pode ser causada por diversas espécies do gênero *Aspergillus* e leva ao descarte dos frutos contaminados por não

serem adequados para consumo (Zakaria, 2024). Outra doença fúngica que causa grande prejuízo é a murcha-de-Fusarium, escurecendo os tecidos vasculares e levando folhas mais velhas a murchar, evoluindo para necrose, desfolha e então morte da planta inteira. Como o nome sugere, é provocada por fungos *Fusarium* spp. e afeta culturas como tomate, banana, batata-doce, cebola e legumes (Jackson et al., 2024).

O controle fúngico é feito com a aplicação de fungicidas, defensivos pertencentes a inúmeras classes de compostos, se diferenciando pelo modo de ação e por características de absorção e distribuição dentro da planta. Podem atingir vários alvos celulares nos fungos, os chamados inibidores de múltiplos sítios, ou bloquear apenas um sítio de ação, os monoespecíficos ou inibidores de sítio único (Deising et al., 2008). Quando se refere ao manejo de espécies vegetais invasoras, este pode ser realizado por métodos mecânicos ou culturais, como a roçada e a rotação de culturas (Mesnage; Székács; Zaller, 2021). No entanto, desde a década de 1960, os herbicidas têm sido o principal método de controle adotado (Perotti et al., 2020).

Herbicidas são defensivos agrícolas que interferem nos processos fisiológicos das plantas daninhas, inibindo seu crescimento e desenvolvimento. A aplicação destes pesticidas representa uma ferramenta indispensável para o aumento da produtividade agrícola, essencial para suprir a demanda da população global em crescimento (Mesnage; Székács; Zaller, 2021).

Os primeiros herbicidas a serem utilizados foram compostos inorgânicos tais como sais de cobre, ácido sulfúrico e clorato de sódio, há mais de um século, com os primeiros registros datados de 1874 (Kraehmer et al., 2014). Posteriormente surgiram defensivos como o glifosato e o 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) que se espalharam rapidamente devido à alta eficiência e baixo custo (Bailey, 2014). Entretanto, os modos de ação destes e outros compostos não eram foco de estudos antes de 1970 e somente na década seguinte que ferramentas analíticas foram empregues para identificá-los (Kraehmer et al., 2014).

Os fungicidas surgiram no final do século XIX e início do século XX, onde enxofre e cobre foram utilizados para controlar oídio e míldio. A partir da década de 1920, organomercuriais eram aplicados na Europa, sem avaliar sua toxicidade para humanos e outros organismos. Então, na década de 1970 e 1990, surgiram os fungicidas modernos, de sítio único e altamente específicos, como fenilamidas, estrobilurinas, benzimidazóis (Deising et al., 2008).

A aplicação do mesmo agroquímico repetidamente ou de compostos com o mesmo mecanismo de ação levaram as plantas daninhas e aos fungos a desenvolverem resistência, em decorrência da seleção natural (Perotti et al., 2020) e modificações genéticas (Deising et al., 2008), além de outros problemas ambientais (Zhao, L. xia et al., 2025). A redução da eficácia

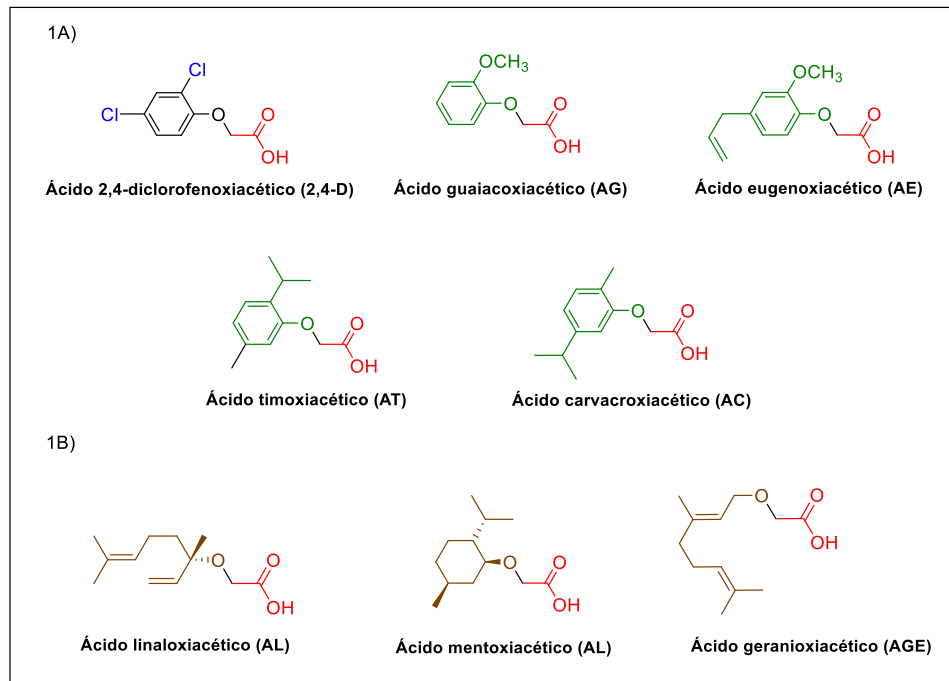
desses defensivos, aliada à necessidade de controlar plantas daninhas e doenças fúngicas, tem impulsionado pesquisas com o objetivo de desenvolver novos produtos mais eficazes.

Plantas produzem uma variedade de metabólitos secundários como terpenos, compostos fenólicos, alcaloides e hidrocarbonetos (Reshi et al., 2023). Estes compostos, são objetos de diversos estudos ecológicos e farmacológicos (Li, Z. H. et al., 2010). Diversos metabólitos secundários de origem vegetal constituem princípios ativos de fármacos utilizados no tratamento de câncer e doenças infecciosas, além de servirem como protótipos estruturais (lead structure) para o desenvolvimento racional de novos agentes terapêuticos. Nesse contexto, produtos naturais continuam sendo uma das principais fontes de inovação na descoberta de medicamentos, inclusive frente ao crescente desafio da resistência antimicrobiana (Atanasov et al., 2021).

Os fenóis naturais são amplamente utilizados em variados processos industriais, tanto para a fabricação de medicamentos, pesticidas, explosivos e corantes quanto para branqueamento de papel (Li, Z. H. et al., 2010). Além disso, estes compostos apresentam atividades antioxidantes, antimicrobianas (Floris et al., 2021), herbicidas, inseticidas e fungicidas (Li, Z. H. et al., 2010). Guaiacol (2-metoxifenol), por exemplo, é um fenol natural derivado da lignina e pode ser extraído de creosotos de madeira obtidos pela destilação do alcatrão de eucalipto (Pinheiro et al., 2018a). Este, além de outras atividades, é capaz de inibir o aparecimento de cotilédones e o crescimento de plântulas das espécies *Lactuca sativa* (alface) e *Allium cepa* (cebola) (Dávila et al., 2025). Em outro estudo, também demonstrou ação inibitória sobre o desenvolvimento micelial, na formação e germinação de conídios e na biossíntese de deoxinivalenol (micotoxina) em *Fusarium graminearum* (Gao et al., 2021). Assim, o guaiacol surge como um candidato promissor para a síntese de herbicidas semissintéticos, contribuindo para soluções mais sustentáveis no manejo de plantas daninhas e fungos.

Compostos fenólicos podem ser aplicados à síntese de vários compostos semissintéticos, incluindo os ácidos fenoxiacéticos (Alves et al., 2021). O principal representante desta classe é o 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) um dos primeiros defensivos agrícolas auxínicos usado em culturas (Alves et al., 2021). Em pesquisas recentes, ácidos fenoxiacéticos derivados de fenóis naturais (guaiacol, eugenol, timol e carvacrol) foram sintetizadas e demonstraram atividade fitotóxica contra plantas indicadoras, estruturas apresentadas na Figura 1A (Alves et al., 2021; Assis Alves, De et al., 2018). Outros compostos similares, porém obtidos de terpenos (Figura 1B) inibiram o crescimento de uma gama de fungos do gênero *Fusarium*, incluindo *Fusarium oxysporum* (Taghizadeh et al., 2024).

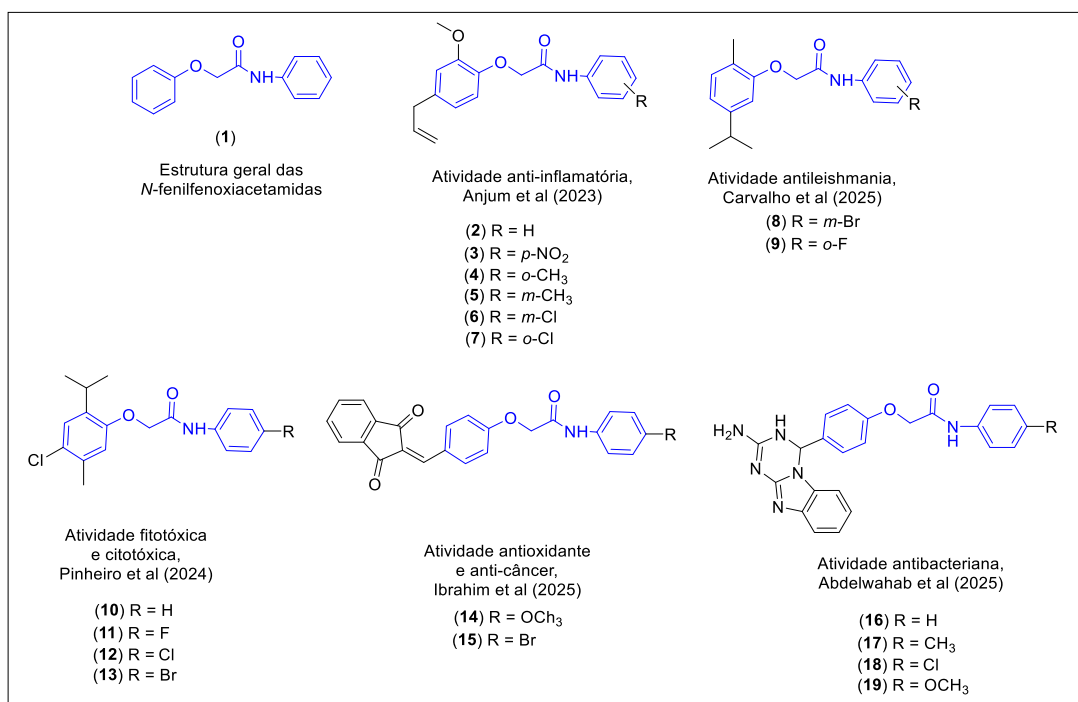
Figura 1. Estruturas do herbicida 2,4-D e de ácidos fenoxiacéticos derivados de fenóis (**1A**) e ácidos similares obtidos de terpenos naturais (**1B**).



Fonte: Autoria Própria.

Estes ácidos obtidos a partir de fenóis naturais são importantes precursores para a síntese de outros compostos semissintéticos como as amidas *N*-fenilfenoxiacetamidas. Derivados do eugenol apresentaram atividade anti-inflamatória (Anjum et al., 2023), enquanto derivados do carvacrol possuem atividade leishmanicida (Carvalho et al., 2025) e do timol demonstraram efeito fitotóxico e citogenotóxico superior ao 2,4-D (Pinheiro et al., 2024). Essa classe de amidas pode ser obtida a partir de outros reagentes, ainda apresentando atividades como antioxidante, anti-câncer (Ibrahim et al., 2025) e antibacteriana (Abdelwahab et al., 2025). A estrutura dessa classe de amidas, bem como seus derivados bioativos estão dispostos na Figura 2.

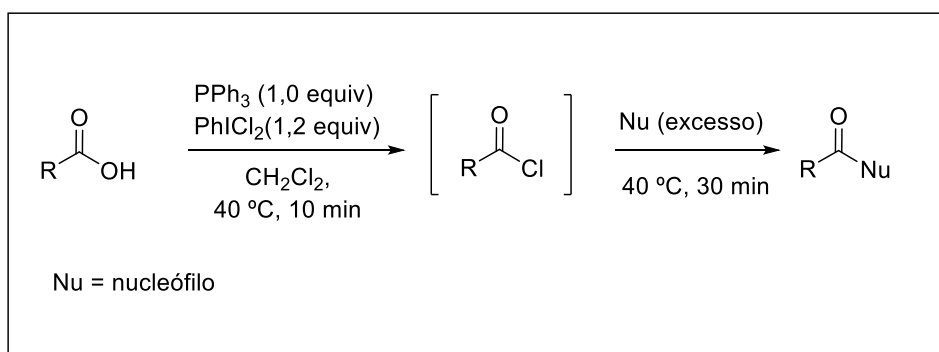
Figura 2. Estrutura geral da classe de *N*-fenilfenoxiacetamidas e seus derivados com potencial bioatividade.



Fonte. Adaptado de Anjum et al (2023), Carvalho et al (2025), Pinheiro et al (2024). Ibrahim et al (2025) e Abdelwahab et al (2025).

As metodologias mais efetivas para a síntese de amidas a partir de ácidos carboxílicos envolvem a conversão dos ácidos em cloreto de acila (CLAYDEN et al., 2012). O reagente mais empregado neste processo é o cloreto de tionila (SOCl₂), um líquido volátil altamente tóxico e corrosivo que libera vapores de ácido clorídrico (HCl) e dióxido de enxofre (SO₂), também prejudiciais à saúde (Kabaňová; Tokárová, 2025; Rajput; Gore, 2011). Para evitar este problema, agentes clorantes como o reagente hipervalente dicloreto de trifetilfosfina (PPh₃Cl₂) podem ser gerados *in situ* com trifetilfosfina (PPh₃) e dicloreto de iodobenzeno (PhICl₂) e promover conversões em condições brandas (Esquema 1) (Carle; Shimokura; Murphy, 2016). PhICl₂ é fonte reciclável de cloro, propício para substituir os reagentes convencionais, proporcionando um meio reacional brando e operacionalmente simples para produção de cloretos de acila e formação de ésteres e amidas (Carle; Shimokura; Murphy, 2016).

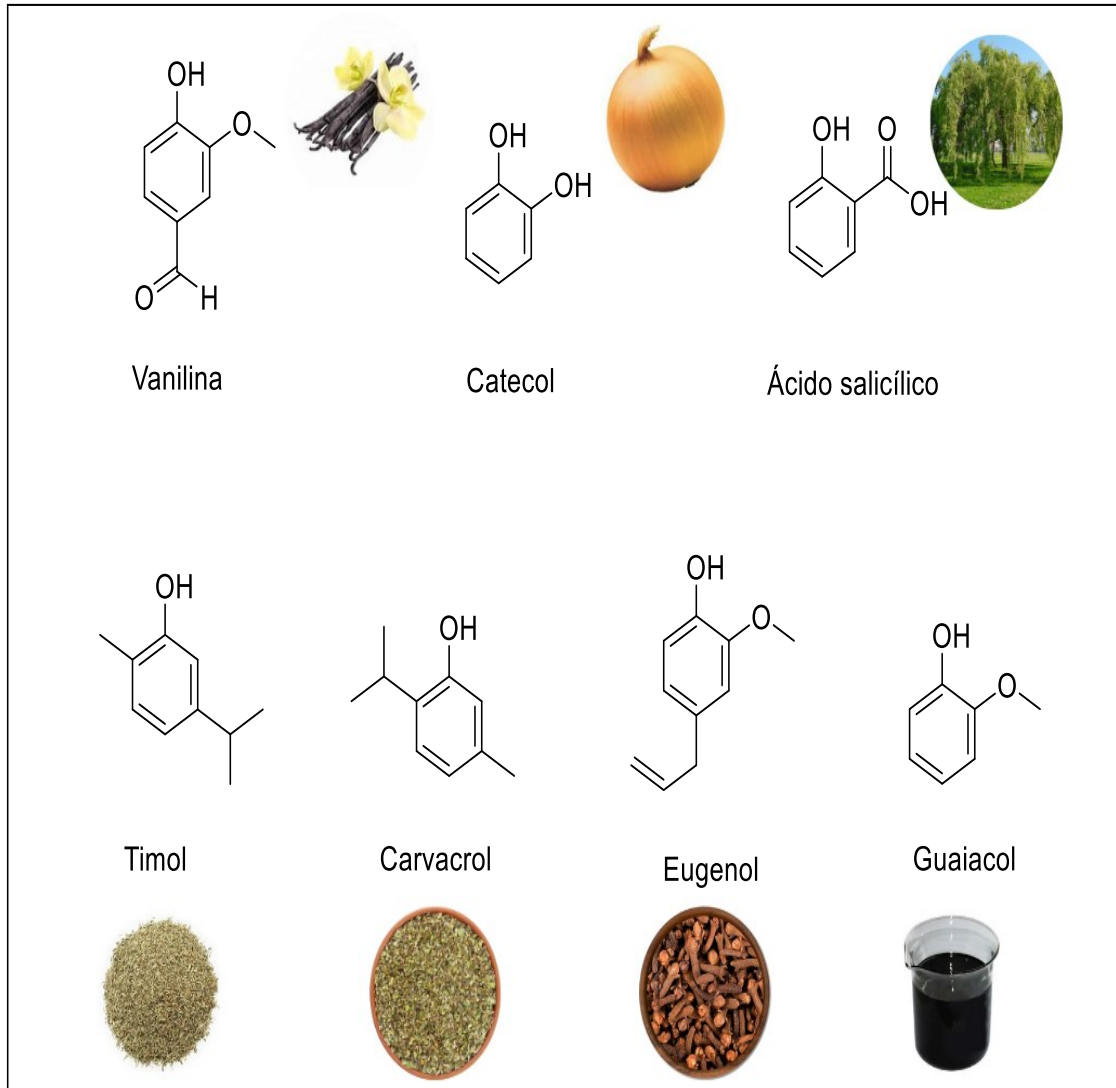
Esquema 1. Reação geral utilizada para sintetizar amidas a partir da formação *in situ* de cloreto de acila.



Fonte: Adaptado de Carle, Shimokura e Murphy (2016).

Assim, neste trabalho objetivou-se sintetizar do ácido guaiacoxiacético a partir do guaiacol (fenol natural), para ser utilizado como precursor na obtenção de dezessete amidas, classificadas como *N*-fenilguaiacoxiacetamidas derivadas de anilina sem substituintes e 1-naftilamina, bem como de anilinas *orto*, *meta* e *para* substituídas por fluoro, cloro, bromo, grupo nitro e grupo metil (Figura 3). A reação de amidação foi conduzida com a geração *in situ* do reagente hipervalente PPh_3Cl_2 , formado a partir de trifetilfosfina e dicloreto de iodobenzeno, permitindo a conversão branda do ácido em cloreto de acila. As amidas sintetizadas tiveram seu potencial fitotóxico e fungitóxica avaliado contra plantas mono e eudicotiledôneas e os fungos *Aspergillus niger* e *Fusarium oxysporum* com o objetivo de obter compostos candidatos a novos agroquímicos sustentáveis.

Figura 3. Estrutura das *N*-fenilguaiacoxiacetamidas propostas neste trabalho.



Fonte: autoria própria

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. AGRICULTURA E O USO DE AGROQUÍMICOS NO BRASIL

A agricultura é uma atividade antiga, sendo praticada há mais de dez mil anos pela humanidade (Salomão; Ferro; Ruas, 2020). Com o decorrer do tempo, a relação entre a capacidade mundial de produção de alimento e o crescimento populacional se tornou uma pauta importante. Thomas Malthus publicou uma obra em 1798 intitulada “Ensaio sobre o Princípio da População” onde afirmava que a população crescería de forma descontrolada, superando a oferta de alimentos, o que levaria a fome e a miséria (Zambenedetti et al., 2021). Contudo, este

cenário não se concretizou devido a chamada Revolução verde, uma disseminação de tecnologias no modo de produção agrícola ocorrida no final da Segunda Guerra Mundial, caracterizada pelo uso de agroquímicos e fertilizantes, pela mecanização e outras melhorias visando o aumento de produtividade. Graças à essas inovações, a produção alimentícia per capita mundial aumenta a cada ano desde 1950 (Ameen; Raza, 2017).

Na década de 1960, este movimento se inicia no Brasil e ganha impulso em 1975 com a criação do Programa Nacional de Defensivos Agrícolas (PNDA) (Siqueira et al., 2013). Por meio deste plano, o governo federal investiu US\$ 200 milhões na implementação e desenvolvimento de indústrias de agroquímicos, provocando mudanças na industrialização do país (Porto e Soares, 2012). O Estado incentivava diretamente a utilização de defensivos agrícolas, atrelando o seu uso ao crédito rural e diminuindo sua carga tributária. Além disso, com a publicação da Lei nº 11.105/2005 regulamentando o uso de organismos geneticamente modificados, houve a substituição de sementes adaptadas por sementes modificadas que exigem maior utilização de insumos (Mascarenhas; Silva; Araújo, 2020; Salomão; Ferro; Ruas, 2020). Como consequência, em 2008 o Brasil assumiu o posto de maior consumidor mundial de defensivos agrícolas, com um crescimento de 194% entre 2000 e 2012 (Ribeiro et al., 2022). O PNDA além de ações econômicas garantindo insumos para a produção agrícola, o programa também incentivava estudos e ações técnicas relacionados aos efeitos adversos causados pelos agroquímicos no meio ambiente e saúde humana (Pelaez et al., 2015).

A legislação brasileira (LEI Nº 14.785, 27 DE DEZEMBRO DE 2023) define os defensivos agrícolas como:

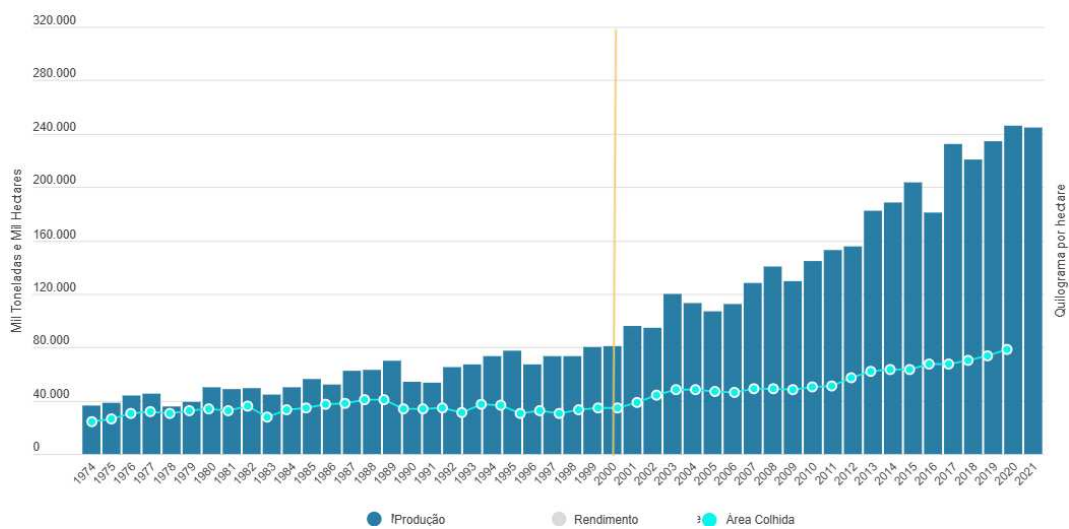
Produtos e agentes de processos físicos ou químicos isolados ou em mistura com biológicos destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e no beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens ou na proteção de florestas plantadas, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos (Brasil, 2023).

Assim, este termo engloba inseticidas, fungicidas, formicidas, herbicidas, nematicidas, acaricidas, rodenticidas, moluscidas e outros (Salomão; Ferro; Ruas, 2020). A utilização deste tipo de substância ajuda a aumentar significativamente a produtividade e, conseqüentemente, impulsiona o crescimento econômico de uma região (Sheahan; Barrett; Goldvale, 2017).

Segundo a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), a área plantada

de grãos no país passou de pouco mais de 27 milhões de hectares para 65 milhões, entre 1974 e 2021. Enquanto isso, a produção de grãos aumentou praticamente sete vezes, subindo de 36 milhões de toneladas para quase 245 milhões no mesmo período. Essa tendência é apresentada na forma de gráfico (Figura 3) e reflete o processo de modernização da agricultura brasileira, que inclui, entre outros fatores, o uso de agroquímicos (EMBRAPA, 2025).










Figura 3. Aumento no Brasil da produção (milhões de toneladas) e área planta (milhões de hectares) entre 1974 e 2021.



Fonte: EMBRAPA (2025).

De acordo com dados divulgados pela Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil (CNA), o agronegócio contribuiu com praticamente 1/4 de todo o Produto Interno Bruto (PIB) em 2024 o que correspondeu a R\$ 2,72 trilhões (CNA, 2025a). Para 2025, a CNA estima um crescimento de 9,6% para este setor, chegando a R\$ 3,13 trilhões, o que contribuiu para a redução da inflação (CNA, 2025b). Ainda segundo este órgão, em 2024 o país foi o maior produtor e exportar de soja, café, açúcar e suco de laranja e também se destacando na produção de milho e de carne bovina e de frango (Figura 4) (ABAG/RP, 2025).

Figura 4. Principais culturas agrícolas produzidas e exportadas pelo Brasil em 2024.

VARIÁVEIS									
	SOJA	CAFÉ	SUCO DE LARANJA	AÇÚCAR	CARNE BOVINA	CARNE DE FRANGO	MILHO	ALGODÃO	CARNE SUÍNA
PRODUÇÃO	MAIOR PRODUTOR MUNDIAL	MAIOR PRODUTOR MUNDIAL	MAIOR PRODUTOR MUNDIAL	MAIOR PRODUTOR MUNDIAL	2º MAIOR PRODUTOR MUNDIAL	2º MAIOR PRODUTOR MUNDIAL	3º MAIOR PRODUTOR MUNDIAL	3º MAIOR PRODUTOR MUNDIAL	4º MAIOR PRODUTOR MUNDIAL
(%) DA PRODUÇÃO MUNDIAL	40%	38%	70%	23%	19%	15%	10%	14%	4%
EXPORTAÇÃO	MAIOR EXPORTADOR MUNDIAL	MAIOR EXPORTADOR MUNDIAL	MAIOR EXPORTADOR MUNDIAL	MAIOR EXPORTADOR MUNDIAL	MAIOR EXPORTADOR MUNDIAL	MAIOR EXPORTADOR MUNDIAL	2º MAIOR EXPORTADOR MUNDIAL	MAIOR EXPORTADOR MUNDIAL	4º MAIOR EXPORTADOR MUNDIAL
(%) DA EXPORTAÇÃO MUNDIAL	58%	31%	71%	52%	28%	36%	24%	30%	14%

Fonte: ABAG/RP, 2025.

Tamanha produtividade foi responsável pelo país passar a marca de 800 mil toneladas de defensivos agrícolas usados em 2022, quase o dobro que o segundo colocado (Estados Unidos da América) (FAOSTAT, 2026). O Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal (Sindiveg) relata que em 2025 a área tratada com defensivos agrícolas no Brasil deve crescer em 3,4% quando comparada com o ano anterior. O volume de defensivos químicos usados aumentou 4,99%, principalmente devido ao uso de herbicidas (45%), fungicidas (24%), inseticidas (23%), tratamentos de sementes (1%) e outros produtos (7%), como adjuvantes e inoculantes. A previsão também diz que a área tratada total pode ultrapassar 2,6 bilhões de hectares, impulsionada pelo controle de lagartas, pragas sugadoras e doenças fúngicas (SINDIVEG, 2025).

Este grande número de produtos usados pode gerar problemas sérios devido à exposição ocupacional causando intoxicações agudas e crônicas (Ribeiro et al., 2022) e à capacidade de acumulação no ar, água e solo, o que pode causar danos ao decorrer do tempo (Salomão; Ferro; Ruas, 2020). Sendo assim, é de suma importância a busca por novos pesticidas que sejam mais seguros para os seres humanos e o meio ambiente (Pinheiro et al., 2018).

2.2. PLANTAS DANINHAS E RESISTÊNCIA AOS DEFENSIVOS AGRÍCOLAS COMERCIAIS

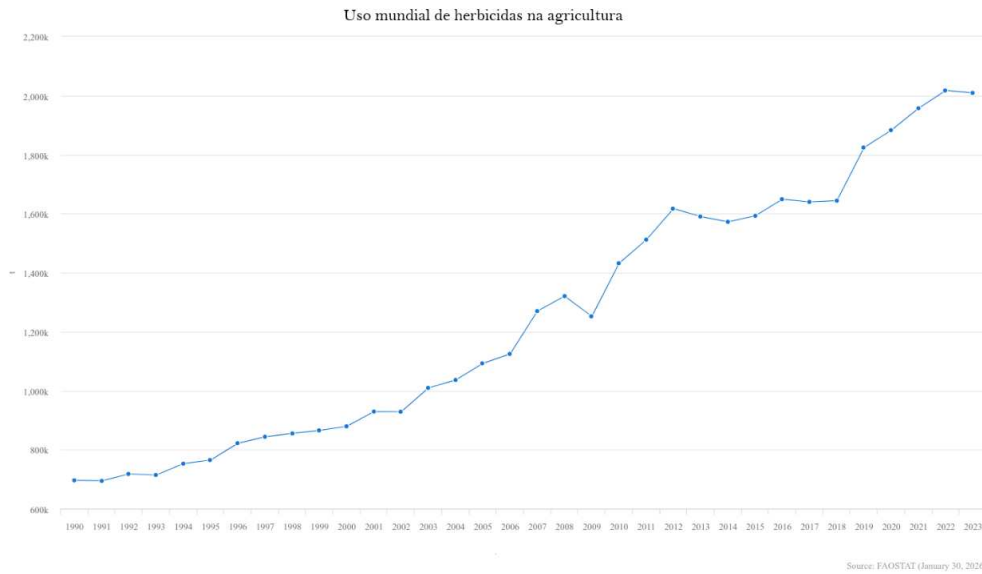
Não há uma definição universal para o termo “planta daninha”, mas todas se complementam. A *European Weed Research Society* (EWRS) e a *Weed Science Society of America* (WSSA) destacam que plantas daninhas são qualquer tipo de planta ou vegetação que interferem negativamente nas atividades ou necessidades humanas. Essa definição aberta

permite que a classificação de uma planta como daninha dependa do contexto em que ela ocorre, considerando sua interferência no ambiente ou na produção agrícola (Zimdahl, 2018). De modo geral, há consenso de que essas plantas causam impactos econômicos significativos e ameaçam ecossistemas naturais e sistemas de produção de alimentos em escala global. Plantas cultivadas e daninhas competem por nutrientes, luz, espaço e umidade, sendo que estas últimas apresentam grande capacidade de persistência no ambiente devido à dormência latente de suas sementes, que se acumulam no solo e dificultam seu controle (Bailey, 2014).

O controle dessas plantas pode ser feito de várias formas por produtores, embora muitas vezes utilizem métodos menos recomendados pelas práticas agroecológicas ou ambientais . A queima de áreas de pastagem e cultivo é muito comum no Brasil, apesar de ineficiente e prejudicar o solo, reduzindo o teor superficial de matéria orgânica, umidade e nutrientes. O controle mecânico com foices e roçadeiras também é muito utilizado, mas não elimina as espécies invasoras. Existem outras formas de controle mais eficazes como o controle biológico, utilizando inimigos naturais como insetos, fungos e bactérias, e o controle químico, com aplicação de herbicidas (Salomão; Ferro; Ruas, 2020).

Herbicidas são agroquímicos aplicados não somente no controle de daninhas na agricultura, mas também em ferroviárias, áreas urbanas, jardinagem, entre outros (Mesnage; Székács; Zaller, 2021). No entanto, a disseminação destes produtos causa sérios problemas como contaminação humana, de bacias hidrográficas e outras áreas não-alvo devido, principalmente, a aplicações inadequadas. Outro ponto negativo é o acúmulo de populações de plantas daninhas que adquiriram resistências provocado pelo uso exagerado de um herbicida e à baixa variedade dos sistemas tratados (Bailey, 2014). Segundo dados de FAOSTAT, o uso de herbicidas na agricultura praticamente só cresce com o passar dos anos (Figura 5) (FAOSTAT, 2026).

Figura 5. Uso global de herbicidas na agricultura entre os anos de 1990 e 2023.

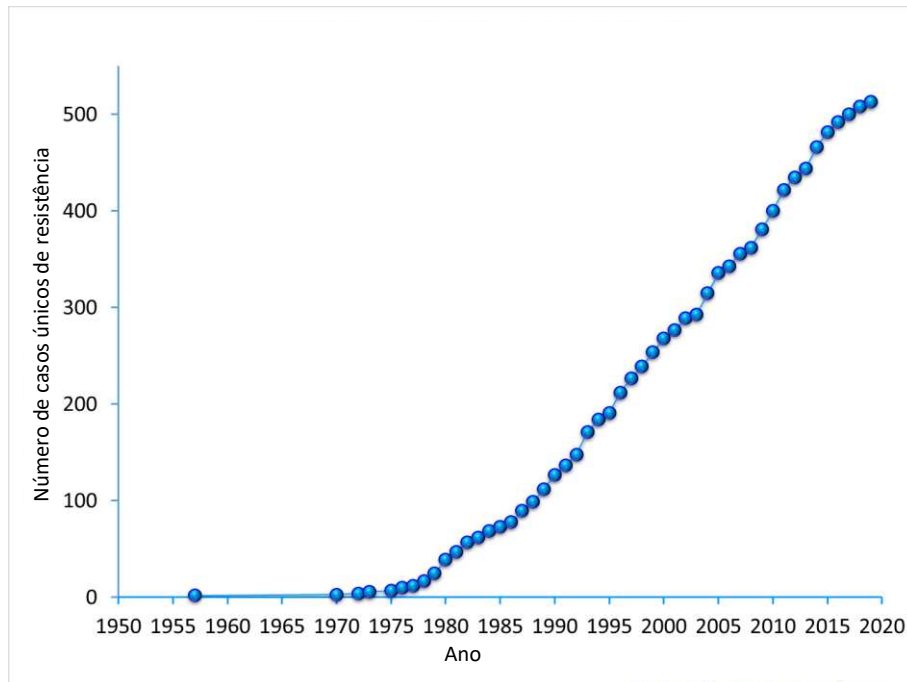


Fonte: *Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database* (2026).

Segundo a WSSA, resistência é a capacidade de reproduzir após a aplicação de um agente que, em condições normais, seria letal à maioria dos indivíduos da população (Zimdahl, 2018). Foi Harper em 1956 que propôs a ocorrência de resistência em plantas, que foi reportada no ano seguinte no Canadá e Estados Unidos por Hilton (Yamashita; Guimarães, 2011). No começo dos anos 90, de 100 casos de resistência foram descritos em uma ou mais das 15 classes químicas de herbicidas da época (Zimdahl, 2018). No Brasil, os casos passaram a ser documentados a partir de 1996, com o registro, em média, de uma nova espécie por ano (Yamashita; Guimarães, 2011).

Diferentemente da variabilidade natural e normal de uma espécie em resposta aos herbicidas, a resistência evolui fácil e rapidamente (Yamashita; Guimarães, 2011). De acordo com dados do *International Herbicide-Resistant Weed Database*, foram encontradas plantas daninhas em 102 culturas em 75 países, totalizando 534 casos únicos (espécie x local de ação). Número este que nunca deixou de crescer (Figura 6). As principais culturas afetadas são trigo, milho, arroz e soja, onde foram encontradas mais de 50 espécies resistentes a herbicidas (Heap, 2026).

Figura 6. Crescimento dos casos únicos de resistência a herbicidas.



Fonte: *International Herbicide-Resistant Weed Database* (2026).

Uma população de planta é capaz de desenvolver a resistência de forma natural graças à variabilidade genética, onde destacam-se as daninhas por se desenvolverem e evoluírem em ambiente hostil. Independente do manejo, alguns indivíduos podem apresentar carga genética passível de desenvolver resistência (Powles; Yu, 2010). Esses biotipos ocorrem com baixa frequência na natureza, mas devido ao constante uso de defensivos com mecanismos de ação similares houve aumento na pressão de seleção populacional (Yamashita; Guimarães, 2011).

Os indivíduos mais resistentes se perpetuam por meio da adaptação ecológica, aumentando sua proporção por serem mais competitivos do que os menos adaptados. (Powles; Yu, 2010). Isto se deve a características como ciclo anual, elevada produção de sementes, grande variabilidade genética, altas infestações e várias gerações ao longo de um ano são fatores que influenciam diretamente na resistência. Além disso, fatores agrônômicos, como a monocultura, também são forte contribuintes (Yamashita; Guimarães, 2011).

2.3. RESISTÊNCIA DE FUNGOS AOS FUNGICIDAS COMERCIAIS

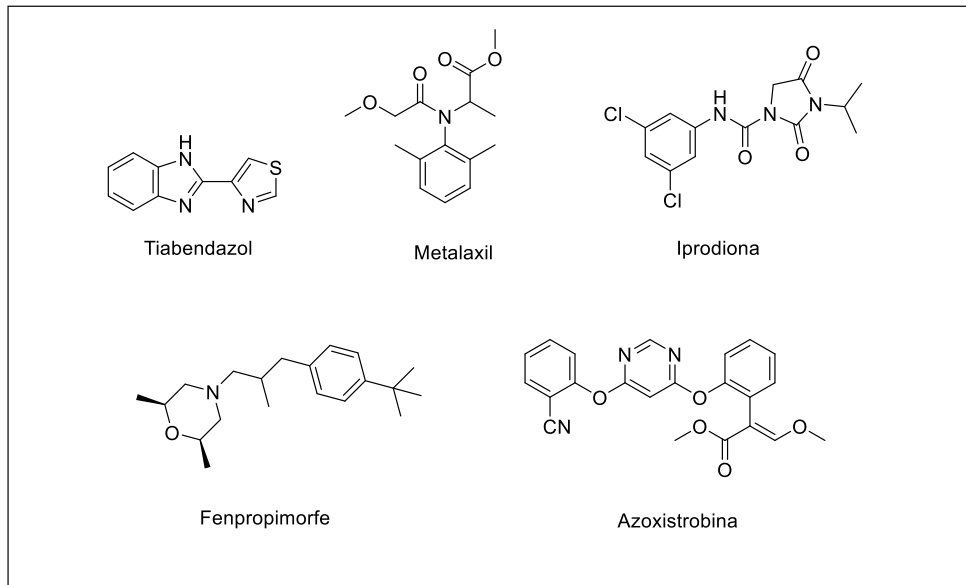
O reino fungi é um dos mais abundantes do planeta, abrangendo mais de 3,8 milhões de espécies (Hui; Gifford; Rhodes, 2024) e desempenham papéis fundamentais no meio-ambiente. Os fungos saprófitos atuando como agentes de decomposição de matéria orgânica, enquanto

fungos mutualistas são indicadores de propriedades ambientais e da dinâmica populacional dos hospedeiros (Bahram; Netherway, 2022). Entretanto, também existem fungos que causam crescente número de epidemias que afetam, plantas e animais (Islam et al., 2024). Em humanos, provocam doenças igualmente diversas, como infecções de pele, síndromes alérgicas e doenças que podem levar à morte (Hui; Gifford; Rhodes, 2024). Quando afetam vegetais, podem provocar surtos devastadores em culturas básicas, como a quase dizimação da monocultura de banana pelo mal-do-Panamá, causado por *Fusarium oxysporum var. cubense* (Lockhart; Chowdhary; Gold, 2023).

Enxofre e cobre foram responsáveis por iniciar, no fim do século XIX, a aplicação química de fungicidas na agricultura e estabilizar uma indústria multibilionária que viria a desenvolver compostos modernos pertencentes a várias classes (Deising et al., 2008). Na década de 1920, surgiram os defensivos à base de mercúrio, que também pertencem à classe dos inibidores multissítios e atuam sobre uma ampla gama de processos celulares (Lucas; Hawkins; Fraaije, 2015).

Os fungicidas modernos são distribuídos em diversas classes, como azóis, fenilamidas, dicarboximidas, morfolinas e estrobilurinas (Deising et al., 2008). Tiabendazol, metalaxil, iprodiona, fenpropimorfe e azoxistrobina, estruturas apresentadas na Figura 7, são, respectivamente, exemplares das classes citadas e ingredientes ativos presentes na formulação de fungicidas regulamentados no Brasil (Agrolinkfito, 2026). Estes defensivos são inibidores de sítio único, atingindo um alvo específico. Os azóis, por exemplo, impedem a biossíntese de ergosterol, controlando doenças como a ferrugem da folha (Islam et al., 2024). Ergosterol é um importante componente celular da maioria dos fungos, encontrado em grande quantidade nas camadas fosfolipídicas da membrana, desempenhando função estrutural (Moraes et al., 2003).

Figura 7. Ingredientes ativos presentes em fungicidas usados no Brasil.



Fonte: Agrolink.

Os casos de resistência fúngica eram raros até a década de 1970, mas a inserção de inibidores modernos e de sítio único mudou este cenário (Lucas; Hawkins; Fraaije, 2015). Somente após cerca de 40 anos de utilização que o primeiro caso de resistência a um organomercurial foi observado, pelo fungo *Pyrenophora avenae*. Entretanto, o tempo de surgimento de resistência aos fungicidas de sítio único é alarmante. Foram necessários apenas dois anos para o registro da diminuição de eficiência de azóis, fenilamidas e estrobilurinas e cinco anos para dicarboximidas (Deising et al., 2008). Esta rápida contrarresposta fúngica tornou-se um fator crucial para a indústria de proteção agrícola, impactando no uso e aplicação responsável dos defensivos (Lucas; Hawkins; Fraaije, 2015).

A aplicação excessiva de fungicidas está diretamente ligada ao crescimento do número de espécies de fungos resistentes (Pimentão et al., 2024). A maior parte dos indivíduos é levada à morte ou não consegue finalizar seu ciclo de vida, selecionando os mais naturalmente resistentes (Lucas; Hawkins; Fraaije, 2015). O complexo ciclo de vida destes seres promove a propagação de clones pela reprodução assexuada e recombinação gênica durante os processos sexuado e parassexuado. Assim, há diversidade genética e aumento das linhagens patogênicas resistentes tanto a agroquímicos como às defesas do hospedeiro e condições hostis (Hui; Gifford; Rhodes, 2024).

Um dos principais mecanismos de resistência a fungicidas envolve o rápido efluxo do

composto para fora da célula. Além disso, podem ocorrer modificações estruturais ou superexpressão da proteína-alvo. A diminuição da ação de azóis é frequentemente associada à baixa concentração intracelular causada pela superexpressão de bombas de efluxo da membrana plasmática. Entretanto, o grande problema relacionado aos fungicidas de sítio único é a modificação genética. Apenas uma alteração na proteína-alvo dos fungos já é suficiente para conferir alta resistência. Os curtos ciclos de vida e altas taxas de produção de esporos promovem grande dispersão e reprodução desses fitopatógenos, garantindo que até mesmo mutações raras sejam transmitidas pela linhagem, desde que não sejam maléficas para os indivíduos (Lucas; Hawkins; Fraaije, 2015).

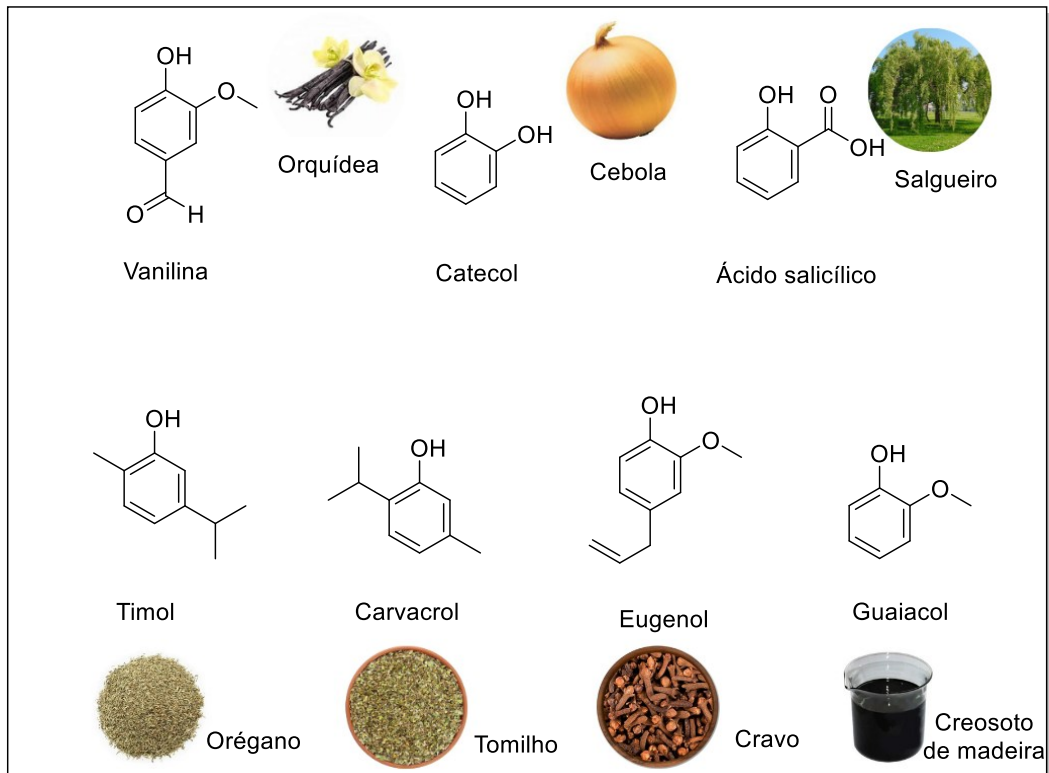
2.4. FENOIS NATURAIS E ATIVIDADE BIOLÓGICA

Plantas produzem metabólitos primários e secundários que são responsáveis pelo seu crescimento e sobrevivência. Lipídios, proteínas, carboidratos, aminoácidos e vitaminas são exemplos de metabólitos primários e atuam em processos celulares essenciais, como na respiração e fotossíntese (Reshi et al., 2023). Já os metabólitos secundários são encontrados em células específicas, atuando diretamente nos mecanismos de defesa celular, fazendo com que a planta resista a adversidades (Saini et al., 2024). São classificados em terpenos, polissacarídeos, compostos fenólicos, fitoalexinas, alcaloides, flavonoides e hidrocarbonetos baseando-se na sua similaridade estrutural e, conseqüentemente, na similaridade em suas vias de biossíntese (Madariaga-Mazón et al., 2019).

Extratos de diferentes partes de plantas são aplicados no tratamento de complicação como bronquite, diarreia, doenças de pele, câncer, hiperlipidemia, doenças do fígado, artrite hiperglicêmica, doenças cardiovasculares e distúrbios inflamatórios. A ação desses extratos é atribuída à presença de inúmeros compostos bioativos (Khalil et al., 2017).

Entre os metabólitos vegetais, os fenóis naturais (Figura 8) se destacam devido a suas aplicações indo da indústria alimentícia, como flavorizantes (vanilina), à indústria farmacêutica, como precursores para medicamentos (ácido salicílico) (Teoh, 2016). Do ponto de vista estrutural, fenóis são compostos que apresentam um grupo hidroxila (OH) ligado a um anel aromático e são ácidos fracos (Saini et al., 2024).

Figura 8. Exemplos de fenóis naturais e suas fontes.



Fonte: autoria própria.

Os óleos essenciais obtidos de diversas espécies de plantas das famílias Lamiaceae e Verbenaceae, como alecrim-da-chapada (*Lippia gracilis*), orégano (*Origanum vulgare* L.) e tomilho (*Thymus vulgaris* L.) são ricos em fenóis naturais. Os componentes majoritários desses óleos são os monoterpenos carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol) e timol (2-isopropil-5-metilfenol) (Sampaio et al., 2021). Esses compostos são isômeros constitucionais, possuindo uma estrutura química semelhante com um grupo isopropil e um grupo hidroxila ligados ao anel de benzeno (Taibi et al., 2024). São utilizados como aditivos para cosméticos e aromaterapia devido aos seus odores quentes, pungentes e aromáticos (Krause et al., 2021).

Extratos contendo timol ou carvacrol apresentam atividade bactericida, antiespasmódicas, antioxidantes e anticancerígenas (Krause et al., 2021). Além disso, estes compostos tanto isolados quanto em óleo essencial são capazes de retardar a germinação de sementes de *Lactuca sativa* e *Sorghum bicolor* e reduzir o crescimento das raízes e parte aérea das plântulas (Pinheiro et al., 2015). Também é relatada a ação destes isômeros contra fungos do gênero *Penicillium* e *Candida* (Memar et al., 2017).

Guaiacol (2-metoxifenol) é um óleo amarelo transparente presente na resina do guaiaco (*Guajacum officinale*) ou no óleo de pinho na natureza (Gao et al., 2021) e possui cheiro

defumado (Mageroy et al., 2012). É um fenol volátil presente no creosoto de madeira derivado da pirólise nas indústrias de papel e celulose para o processamento e/ou degradação da lignina (Alves et al., 2021b). Também pode ser encontrado em diversos produtos alimentícios processados, como café torrado, chá, vinho, cacau e aditivos alimentares, como a fumaça líquida (Mageroy et al., 2012).

Guaiacol é usado para a produção de uma variedade de fragrâncias, para preparado de soluções orais expectoração e tratamento de indigestão e também para a síntese do benzoato de guaiacol, um anestésico local e antisséptico (Gao et al., 2021). Pode ser usado como agente antiaderente em revestimentos de superfície, além de ser um antioxidante (Dávila et al., 2025). Soluções de vinagre de madeira, ricas em guaiacol, apresentaram efeitos antifúngicos e antibacterianos (Araújo et al., 2018). Estudos mais recentes comprovam que este fenol inibe o crescimento micelial, formação e germinação de conídios e a biossíntese de desoxinivalenol (metabólito secundário tóxico) em *Fusarium graminearum*, fungo que afeta a qualidade dos grãos de trigo (Gao et al., 2021).

Eugenol (4-alil-2-metoxifenol) é um composto fenólico pertencente à classe dos fenilpropanoides (Damasceno et al., 2024). É o principal componente (cerca de 85%) do óleo essencial de cravo (*Syzygium aromaticum* L.) e também é encontrado na canela (*Cinnamomum zeylanicum*), sassafrás (*Ocotea odorifera*) e mirra (*Commiphora myrrha*) (Pinheiro et al., 2015). Suas aplicações são diversas, sendo utilizado nas indústrias farmacêutica, agrícola, alimentícia e cosmética (Fernandes et al., 2020).

Em ensaios biológicos, eugenol demonstrou possuir várias atividades, tais como: antibacteriana, antioxidante, antituberculosa, anticancerígena, antifúngica, anti-inflamatória e anestésica (Anjum et al., 2023). Também se mostrou um potente inseticida, eficaz contra vários artrópodes pragas domésticos (Fernandes et al., 2020). Além disso, estudos relatam que eugenol e derivados são capazes de inibir a germinação de sementes e retardar ou inibir o crescimento de diversas plantas (Alves et al., 2021).

Catecol (1,2-dihidroxibenzeno) pode ser isolado de árvores decíduas (faia, bétula, carvalho, avelã, bordo, salgueiro, álamo) e coníferas (abeto-de-espruce, abeto-de-douglas, larício) a partir de folhas e agulhas. Também é sintetizado em grandes quantidades por cebolas e liberado por células da camada externa do vegetal (Kocaçalıskocaçalıskan; Talan; Terzi, 2006). É um reagente usado em fotografias, tingimento de peles, na indústria farmacêutica e na produção de borracha e plástico (Schweigert; Zehnder; Eggen, 2001).

Este benzenodiol possui diversas ações como antibacteriana, anticariogênica e antifúngica (Jothi et al., 2021). Durante processos oxidativos, catecol é capaz de gerar espécies

reativas de oxigênio dando propriedades antimicrobianas a polímeros adesivos e de revestimento (Razaviamri et al., 2021). Ademais, a presença do grupo catecol em compostos do azeite de oliva influencia significativamente nas atividades antioxidantes e neuroprotetoras no tecido cerebral de ratos (La Cruz, De et al., 2015).

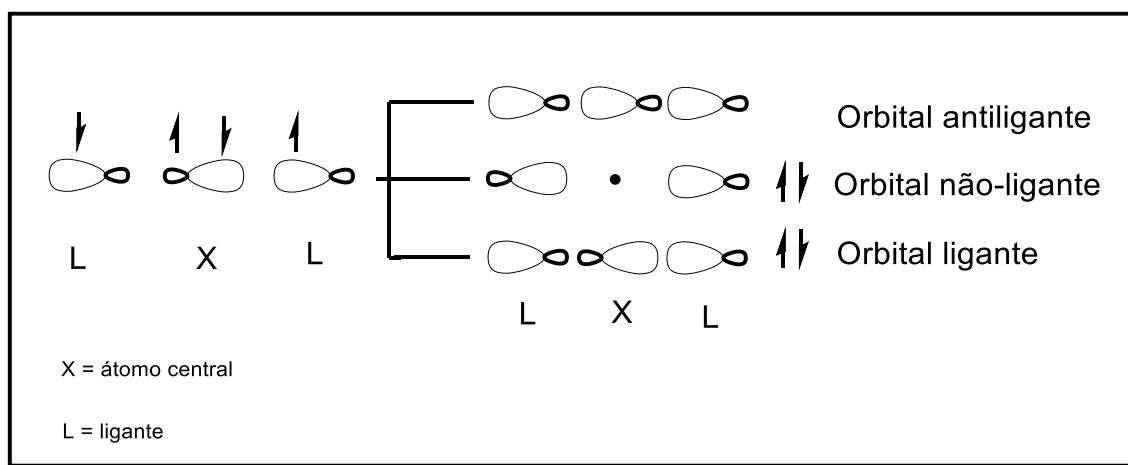
As aplicações e atividades biológicas desempenhadas por fenóis naturais são as mais vastas, o que justifica os inúmeros estudos investigativos apresentados. A fim de potencializar suas ações e analisar mudanças estruturais, estes compostos podem ser facilmente convertidos a derivados, como os ácidos fenoxiacéticos (Alves et al., 2021).

2.5. REAGENTES HIPERVALENTES E SUAS APLICAÇÕES

Hipervalência é um conceito proposto em 1969 por J. I. Musher, que a descreveu como a capacidade de um átomo, em íons ou moléculas, acomodar mais de oito elétrons em sua camada de valência. Nessas espécies, o número de ligações ao redor do átomo central é superior ao previsto pela regra do octeto (Musher, 1969). Essa característica é observada com maior frequência em elementos do bloco p da Tabela Periódica (Norman; Pringle, 2022). Modelos mais antigos relatam que essa capacidade se deve ao envolvimento de orbitais d vazios, formando hibridizações do tipo dsp^3 ou $d^2 sp^3$ (Zhdankin, 2014).

Cálculos modernos demonstram que ligações hipervalentes são mais bem descritas por um orbital molecular envolvendo ligação do tipo três-centros, 4-elétrons ($3c,4e$). Este modelo foi proposto em 1951 de forma independente por G. C. Pimentel, 1951 e R. J. Hach e R. E. Rundle (1951). A ideia por trás desta ligação se baseia na teoria do orbital molecular (TOM) (Zhdankin; Yoshimura, 2014). A interação entre o átomo central X e dois ligantes L geram três orbitais: um ligante, um não-ligante e um antiligante. Um par de elétrons se distribui pelo orbital ligante que está deslocalizado entre os três átomos. O outro par de elétrons pertence ao orbital não-ligante que é localizado essencialmente entre os ligantes, sem interação com o átomo central (Figura 9). Assim, a regra do octeto não é realmente violada nos compostos hipervalentes seguindo este modelo onde três átomos (três centros) acomodam quatro elétrons. Um composto do tipo XL_5 , possui três ligações covalentes e uma ligação do tipo $3c,4e$, totalizando oito elétrons para o fósforo (um par de elétrons se deslocaliza somente por dois átomos de cloro) (Norman; Pringle, 2022). Este tipo de ligação é mais polarizada, longa e fraca que uma ligação covalente convencional (Zhdankin; Yoshimura, 2014).

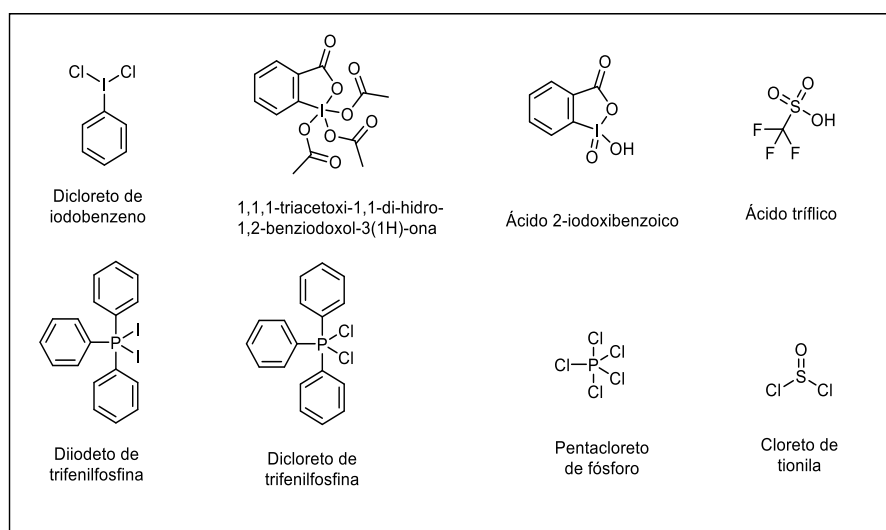
Figura 9. Orbitais gerados pela interação de um átomo central (X) com dois ligantes (L) e distribuição de elétrons.



Fonte: Adaptada de Zhdankin, 2014.

Os reagentes hipervalentes mais numerosos são os que possuem iodo como átomo central, mas também existem reagentes a base de fósforo e enxofre (Figura 10).

Figura 10. Reagentes hipervalentes comumente utilizados.

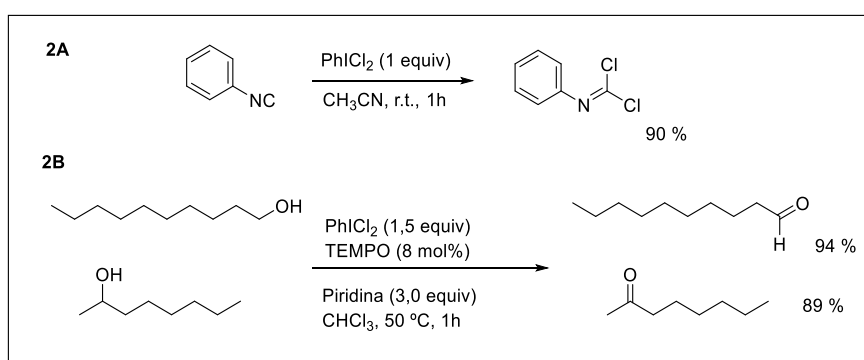


Fonte: autoria própria.

O primeiro reagente de iodo hipervalente sintetizado foi o dicloreto de iodobenzeno, em 1886 por C. Willgerodt. Este tem sido utilizado desde então em reações de cloração,

como substituinte de reagentes como o cloro gasoso (Zhao, X. F.; Zhang, 2007). É um agente clorante que promove a dicloração seletiva de isonitrilas aromáticas (Zhang, H. et al., 2016) e a oxidação álcoois primários a aldeídos e secundários a cetona, utilizando (2,2,6,6-tetrametil-piperidi-1-yl)oxil (TEMPO) como catalisador Zhao; Zhang (2007) (Esquema 2).

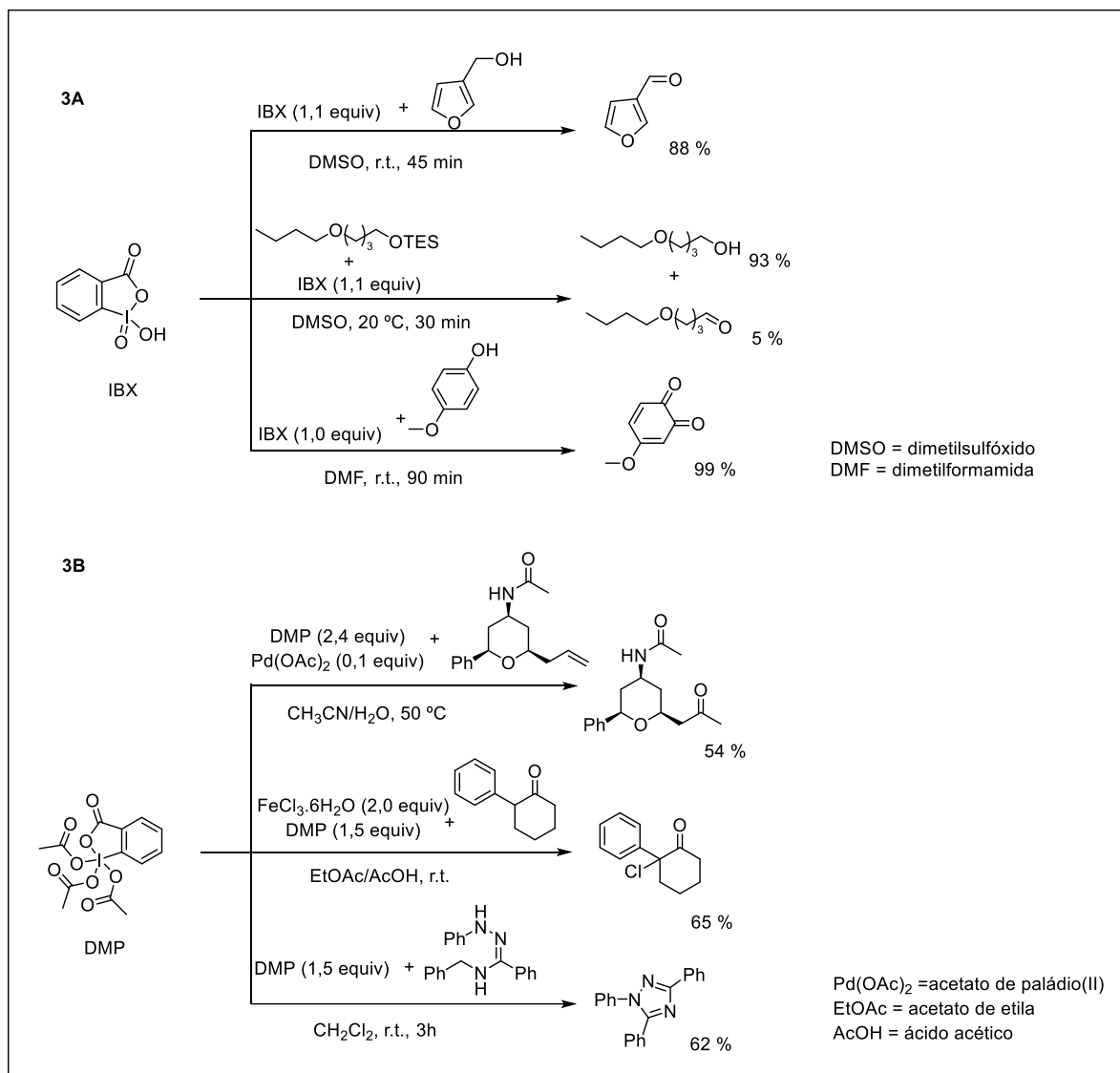
Esquema 2. Rotas sintéticas empregadas para dicloração seletiva de isonitrilas aromáticas (**2A**) e oxidação álcoois (2007) (**2B**).



Fonte: Adaptado de Zhang et al (2016) (**2A**) e Zhao e Zhang (2007) (**2B**).

Os compostos de iodo hipervalente ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) e 1,1,1-triacetoxi-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, mais conhecido como periodinana de Dess-Martin (DMP), são reagentes importantes na formação do grupo carbonil (Uyanik; Ishihara, 2009). IBX pode ser empregado na oxidação de álcoois a compostos carbonílicos, na desproteção de grupos como éteres silílicos e na conversão de fenóis em orto-quinonas (Satam et al., 2010). Já DMP também oxida olefinas em compostos carbonílicos, além de formação de anéis heterocíclicos, halogenação e diversos outros processos oxidativos (Varala et al., 2023). Estes procedimentos sintéticos estão descritos no Esquema 3.

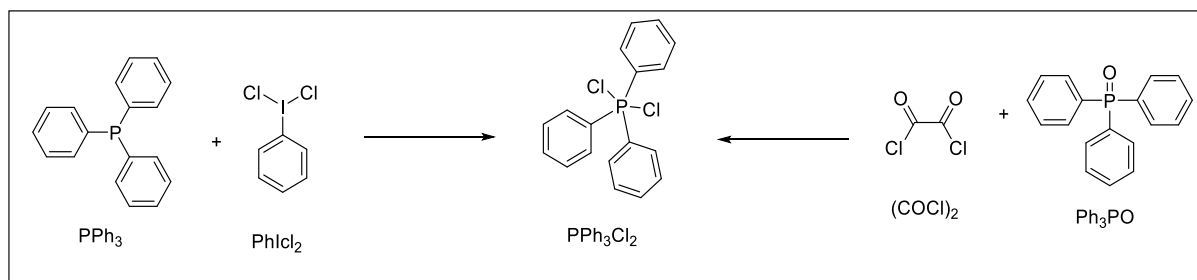
Esquema 3. Aplicações de IBX na oxidação, desproteção e conversão de fenóis em orto-quinonas (3A) e de DMP para oxidação de olefinas, halogenação e formação de anéis heterocíclicos (3B).



Fontes: Adaptada por Satam et al (2009) (3A) e por Varala et al (2023) (3B)

O reagente PPh₃Cl₂ é um sólido disponível comercialmente, mas que também pode ser gerado *in situ* a partir de trifenilfosfina (PPh₃) e diversos agentes clorantes, como o PhICl₂ (Carle; Shimokura; Murphy, 2016), e pela reação entre cloreto de oxalila ((COCl)₂) e óxido de trifenilfosfina (Ph₃PO), um subproduto comum em reações envolvendo PPh₃ e derivados (Ren et al., 2021) (Esquema 4).

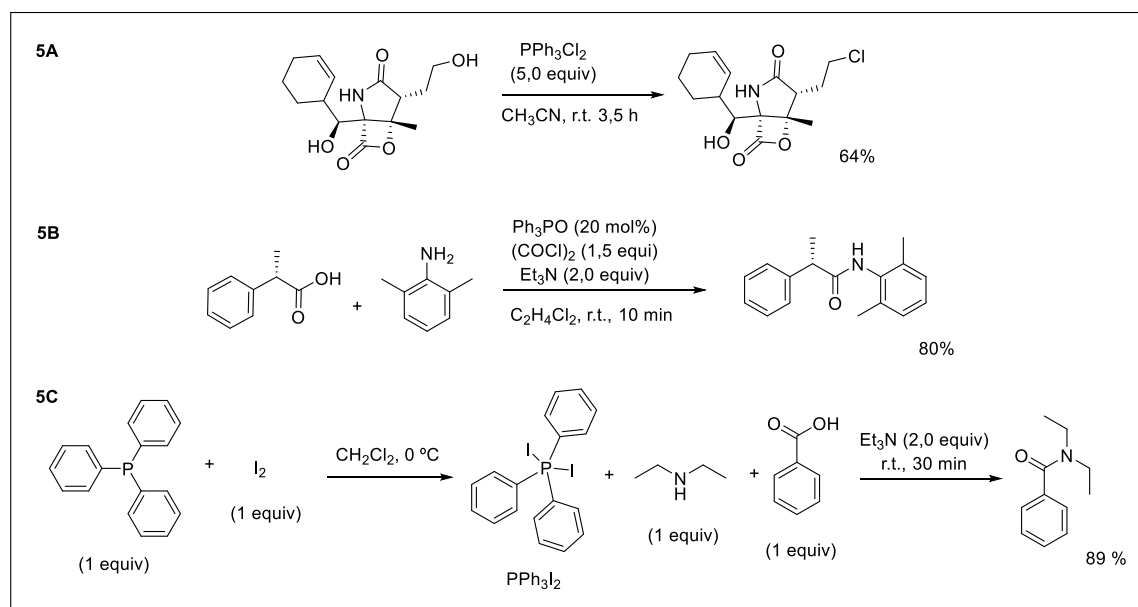
Esquema 4. Formação de PPh_3Cl_2 *in situ* a partir de diferentes fontes.



Fonte: Adaptado de Carle, Shimokura e Murphy (2016) e de Ren et al (2021).

Em reações, dicloreto de trifenilfosfina é aplicado principalmente na conversão de álcool em cloreto de alquila (Gholami et al., 2019) (Esquema 5A) e condensação entre ácido carboxílico e aminas (Ren et al., 2021) (Esquema 5B). Outro reagente a base de fósforo é PPh_3I_2 que pode ser gerado *in situ* a partir da reação entre PPh_3 e iodo molecular I_2 , sendo usado em reações de amidação entre ácidos carboxílicos e aminas (Wangngae et al., 2015) (Esquema 5C).

Esquema 5. Aplicações sintéticas de PPh_3Cl_2 e PPh_3I_2 .

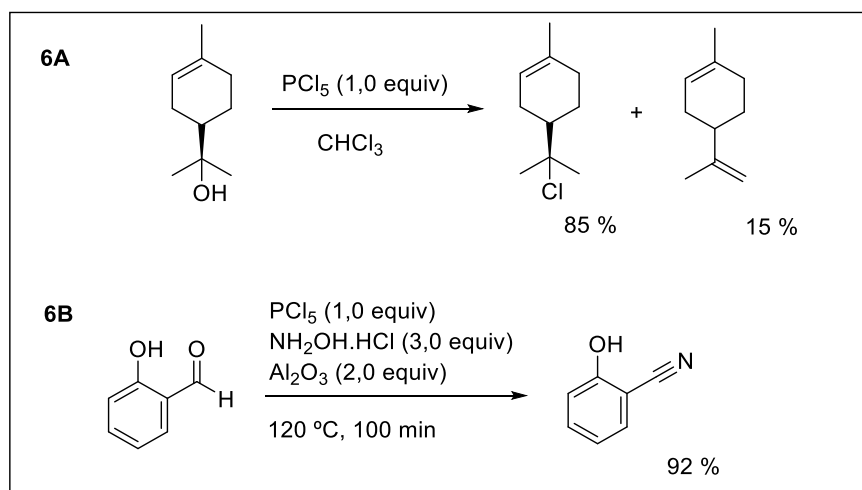


Fonte: Adaptado de Gholami et al (2019) (**5A**) de Ren et al (2021) (**5B**) e Wangngae et al (**5C**) (2015).

Pentacloroeto de fósforo (PCl_5) é um composto de fósforo hipervalente utilizado para

diversas reações. Carman e Shaw (1976) trazem em seu estudo a síntese de cloretos de alquila (R-Cl) a partir de álcoois terciários, como α -terpineol, 3-cloro-3-metilcolestanos e 4-*tert*-butil-1-metilciclohexan-1-ol utilizando PCl_5 (Esquema 6A). Além disso, Niknam et al. (2005) relata que PCl_5 combinado com óxido de alumínio (Al_2O_3) e cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) promovem a conversão de aldeídos em nitrilas (Esquema 6B). O grupo ciano (-CN) é um importante precursor para a síntese de aminas, ácidos carboxílicos, cetonas, amidas e compostos heterocíclicos.

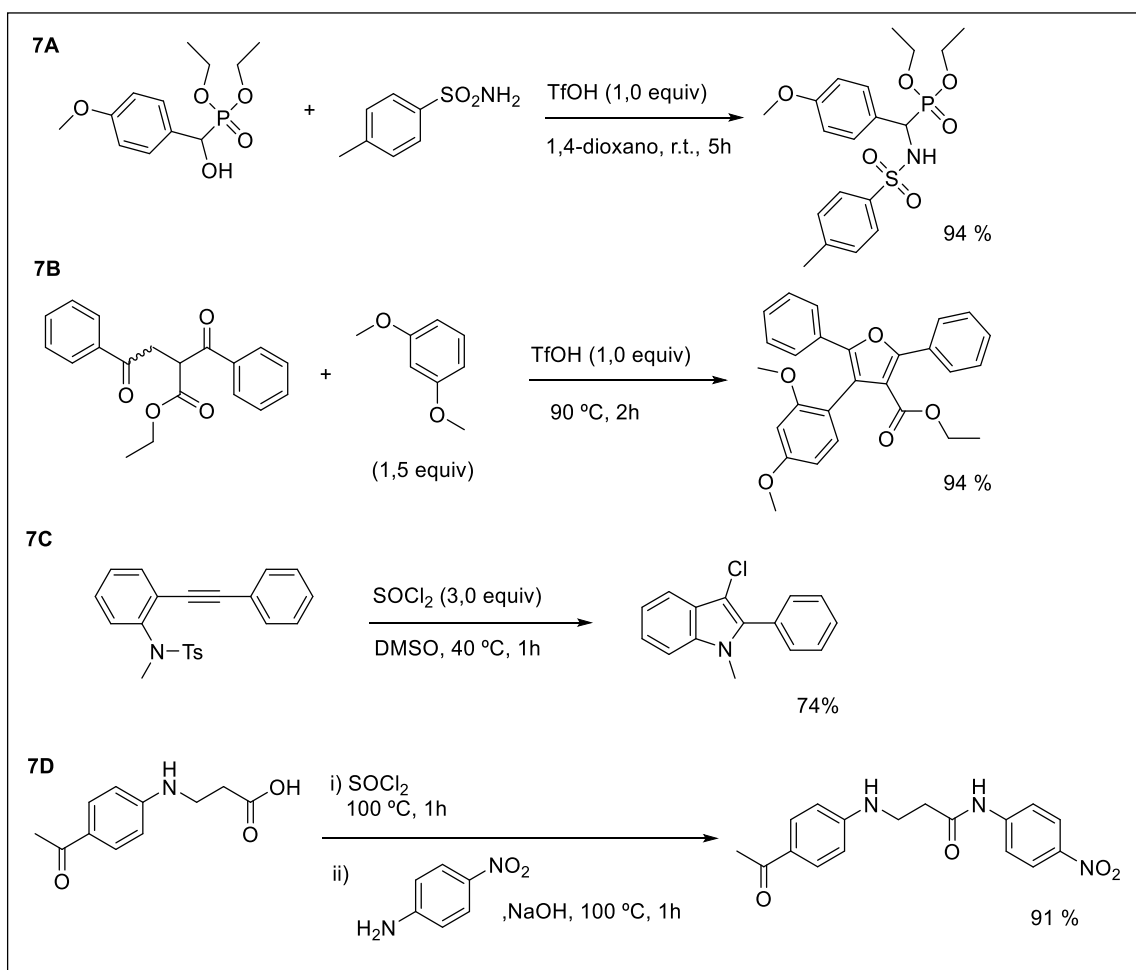
Esquema 6. Formação de cloreto de alquila e de nitrilas utilizando PCl_5 .



Fonte: Adaptado de Carman e Shaw (1976) (6A) e Niknam et al. (2005) (6B).

O ácido trifílico (TfOH) é uma importante fonte de prótons, sendo usado em várias reações como formação de sulfonamidas (Pallikonda; Chakravarty, 2013) e aneis furânicos (Vijayaprasad et al., 2017). Cloreto de tionila (SOCl_2) é outro composto de enxofre hipervalente, atuando na ciclização de compostos insaturados, como 2-alquinilanilinas (Li, X. et al., 2024), e na condensação via formação de cloreto de acila (Momin; Desai; Chavan, 2025). As rotas sintéticas utilizadas pelos autores citados estão dispostas no Esquema 7.

Esquema 7. Aplicações sintéticas do ácido trifílico na formação de sulfonamidas (7A), anéis furânicos (7B) e cloreto de tionila na formação de heterocíclicos (7C) e de amidas (7D).



Fonte: Adaptado de Pallikonda e Chakravarty (2013) (7A), Vijayaprasad et al (2017) (7B), Li et al. (2024) (7C) e Momin, Desai e Chavan (2025) (7D).

2.6. METODOLOGIAS PARA SÍNTESE DE AMIDAS

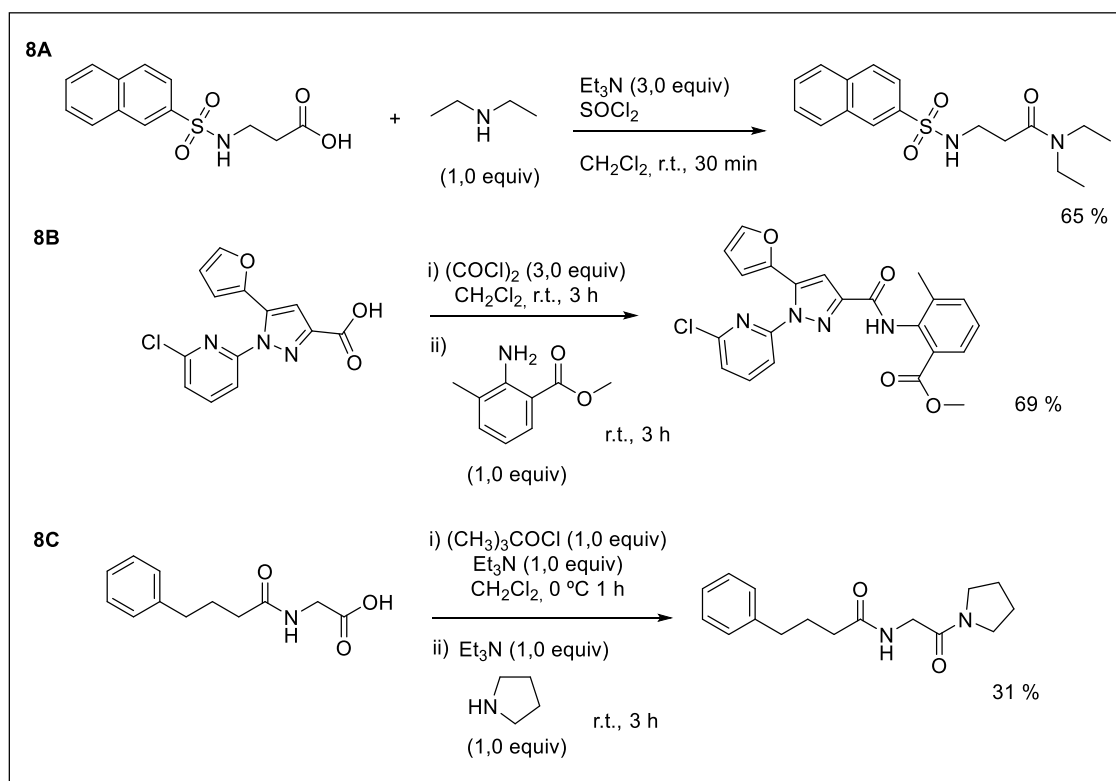
O grupo amida é de extrema importância, formando a estrutura base de peptídeos, proteínas, polímeros naturais e sintéticos, além de estar presente em moléculas bioativas naturais e preparadas em laboratório (Massolo; Pirola; Benaglia, 2020; Seavill; Wilden, 2020). Tão importante é este grupo que as reações de amidação são as mais comumente realizadas na indústria farmacêutica, correspondendo a um quarto dos medicamentos comercializados (Seavill; Wilden, 2020).

A reação entre um ácido carboxílico e uma amina é a metodologia mais atraente para se obter um grupo amida, em uma condensação clássica com eliminação de uma molécula

de água (Seavill; Wilden, 2020). Esta transformação é realizada com esplendor por sistemas biológicos, entretanto, em sistemas *in vitro*, são desafiadoras do ponto de vista energético, necessitando de estratégias que facilitem a conversão (Massolo; Pirola; Benaglia, 2020; Seavill; Wilden, 2020).

Cloretos de acila (RCOCl) são reagentes usados como agentes de acilação, amplamente empregados devido à alta eletrofilicidade, sendo capazes de reagir com inúmeros nucleófilos, mesmo os mais fracos (Denton; Stepanović; Morandi, 2024). São facilmente sintetizados em pequena ou larga escala a partir do ácido carboxílico correspondente utilizando reagentes de cloração (Denton; Stepanović; Morandi, 2024). Kumari e Awasthi (2025) utilizou cloreto de tionila (SOCl_2) para sintetizar naftil-sulfonamidas com rendimentos superiores a 58% e apenas trinta minutos de reação. Estes compostos são análogos ao hormônio juvenil presente em insetos e retardaram o crescimento de larvas de *Aedes aegypti* e *Spodoptera litura* (Kumari; Awasthi, 2025). Cloreto de oxalila ($(\text{COCl})_2$) (Xie et al., 2025; Zeng et al., 2025) e cloreto pivaloila ($(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$) (Ganesan et al., 2021; Pátsi et al., 2024; Zhang, X. et al., 2024) são outros reagentes utilizados em pesquisas recentes para formar amidas a partir de cloretos de acila. O Esquema 8 ilustra as reações mencionadas.

Esquema 8. Reações de amidação conduzidas por cloreto de tionila (**8A**), cloreto de oxalila (**8B**) e cloreto de pivaloíla (**8C**).



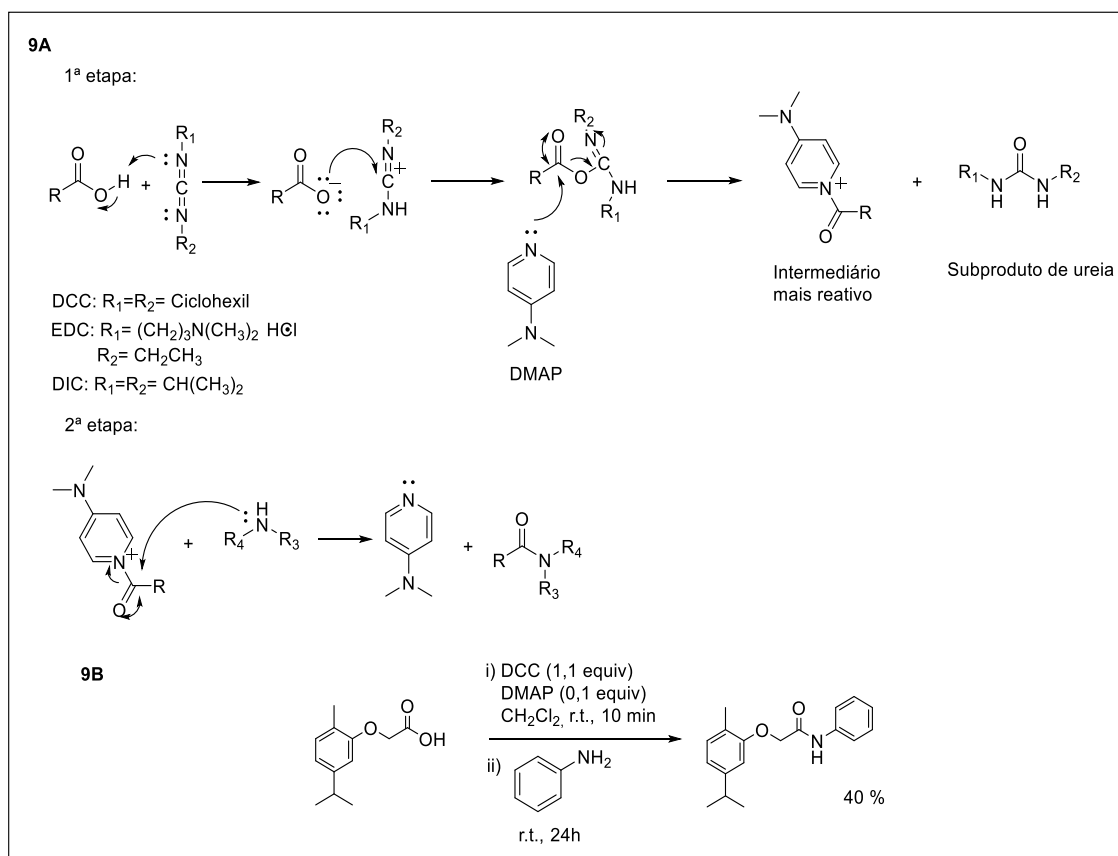
Fonte: Adaptador de Kumari e Awasthi (2025) (**8A**), Xie et al (2025) (**8B**) e Pátsi et al (2024) (**8C**).

Apesar da aplicação destes reagentes, a toxicidade apresentada é um problema. A reação com cloreto de tionila que libera vapores prejudiciais ao ser humano e ambiente além do próprio reagente ser tóxico e corrosivo (Kabaňová; Tokárová, 2025). Cloreto de oxalila é um líquido irritante e corrosivo, capaz de causar injúrias no trato respiratório de ratos, levando à morte (Barbee; Stone; Hilaski, 1995). Em contrapartida, a formação de agentes clorantes *in situ* como PPh_3Cl_2 e PPh_3I_2 (Esquemas 5B, 5C) é uma alternativa segura para reações de amidação ainda foi pouco explorada.

Carbodiimidas são agentes acoplantes amplamente empregados em reações de condensação gerando amidas. Os mais utilizados são: dicitlohexilcarbodiimida (DCC) (Gomaa et al., 2025; Luo et al., 2024; Wei et al., 2025), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (García-Domínguez et al., 2012; Sajitha et al., 2025; Tareq et al., 2024; Thuaud et al., 2014) e diisopropilcarbodiimida (DIC) (Šimelis et al., 2024; Zhang, J. et al., 2024). Na primeira etapa reacional, estes compostos interagem

com o ácido carboxílico, gerando uma espécie que é, então, atacada por 4-dimetilaminopiridina (DMAP), levando a formação um intermediário mais reativo e um subproduto de ureia. Então, na segunda etapa, a amina realiza um ataque nucleofílico, liberando DMAP e formando a amida e liberando DMAP que atua de forma catalítica (Esquema 9A) (Lutjen et al., 2018). Carvalho et al (2025) sintetizou amidas derivadas do carvacrol usando DCC e DMAP, com rendimentos entre 11 e 60% e 24 horas de reação (Esquema 9B). O subproduto formado é de difícil eliminação e não é reaproveitado (Lundberg et al., 2014).

Esquema 9. Mecanismo de amidação por meio de acoplamento com carbodiimidas (**9A**) e exemplo de uma metodologia utilizando DCC (**9B**).

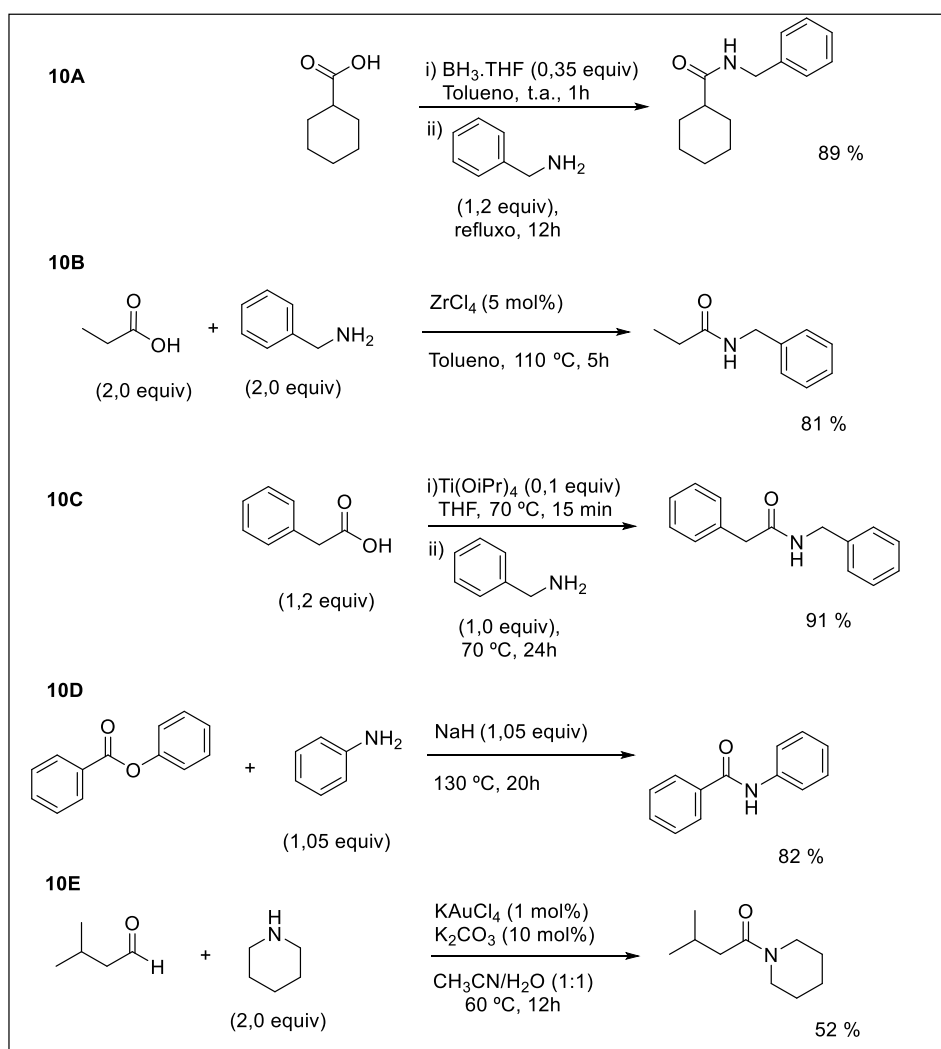


Fonte: Adaptado de Lundberg et al (2014) (**9A**) e de Carvalho et al (2025).

A reação de amidação também pode ser conduzida com boranos, como borano-tetraidrofurano ($BH_3.THF$) (Huang, Z.; Reilly; Buckle, 2007) e catalisadores metálicos, como cloreto de zircônio (IV) ($ZrCl_4$) (Allen; Chhatwal; Williams, 2012) e isopropóxido de

titânio(IV) ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) (Lundberg; Tinnis; Adolfsson, 2012). Além disso, é possível obter amidas a partir de outros diferentes precursores, como ésteres (Rzhevskiy et al., 2019), aldeídos (Li, G. L.; Kung; Wong, 2012) e outros compostos. As reações descritas estão dispostas no Esquema 10. Estas inúmeras metodologias para síntese de amidas mostram a importância dessa classe de substâncias e a necessidade de investigar suas atividades.

Esquema 10. Reações de amidação utilizando borano (10A) e catalisadores metálicos de zircônico (10B) e de titânio (10C), além da obtenção de amidas por éster (10D) e aldeído (10E).



Fonte: Adaptado de Huang, Reilly e Buckle (2007) (10A), Allen, Chhatwal e Williams (2012) (10B), Lundberg, Tinnis e Adolfsson (10C), Rzhevskiy et al. (2019) (10D) e Li, Kung e Wong (2012) (10E).

3. METODOLOGIA

3.1. MATERIAIS E PROCEDIMENTOS GERAIS

Os solventes usados nas reações e nas purificações dos compostos, tais como diclorometano, éter dietílico, hexano e acetato de etila, foram de grau P.A. Guaiacol, ácido 2-cloroacético, NaOH, iodobenzeno, trifenilfosfina e todas as anilinas (*orto*, *meta* e *para*) foram adquiridos da empresa Merck®. A fonte de hipoclorito de sódio utilizada foi água sanitária comercial (5,0% de NaClO).

Todas as etapas reacionais foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio (espessura de 250 µm). As separações das amidas foram realizadas por cromatografia em coluna, usando como fase estacionária sílica-gel (70-230 mesh). Misturas dos solventes hexano e acetato de etila nas proporções 3:1 e 5:1 v/v foram os eluentes utilizados, escolhidas de acordo com as placas de CCD de cada produtos. Estas foram observadas sob luz ultravioleta e então reveladas em solução aquosa de permanganato de potássio.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrofotômetro (ALPHAA II, BRUKER, EUA) equipado com um acessório de reflectância total atenuada (ATR) na região de 4000-400 cm⁻¹ com 16 varreduras e 4 cm⁻¹ de resolução espectral.

Os espectros de massas dos compostos sintetizados foram obtidos em um cromatógrafo a gás com detector de Espectrometria de Massas (CG-EM) QP 2010 ultra da empresa Shimadzu, usando o modo de ionização eletrônica de 70 eV. A coluna cromatográfica utilizada foi a Rtx-5MS (30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 µm de espessura do filme), utilizando hélio como gás de arraste. A temperatura do injetor foi 220 °C e do detector 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.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C e DEPT-135, COSY e HSQC foram realizadas no espectrômetro da empresa Bruker (400 MHz) à temperatura de 25 °C. As constantes de acoplamento escalar (*J*) são expressas em Hertz (Hz).

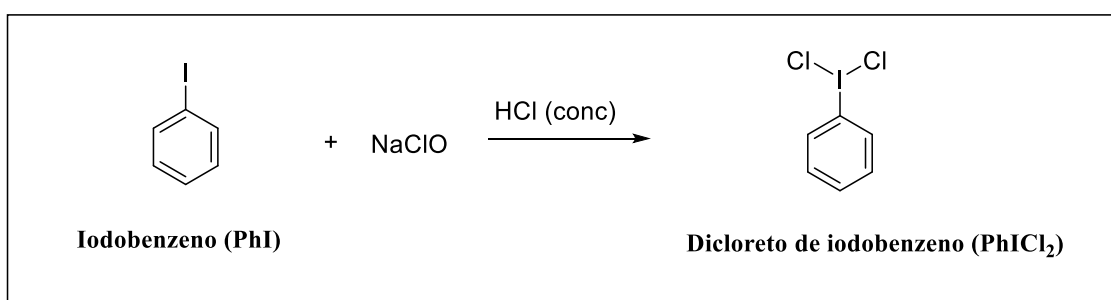
A numeração dos átomos e dos sinais espectrais dos compostos foi realizada de acordo com o padrão automático de numeração adotado pelo software MestReNova, também utilizado para a análise e interpretação dos espectros de RMN.

3.2. SÍNTESE DE DICLORETO DE IODOBENZENO

A síntese de dicloreto de iodobenzeno (PhICl_2) seguiu metodologia descrita na literatura (Esquema 11), utilizando água sanitária comercial como solução de hipoclorito de sódio (NaClO) a $5\% \text{ m V}^{-1}$ (Carle; Shimokura; Murphy, 2016).

Em um balão de fundo redondo foi adicionado iodobenzeno (PhI) (0,010 mol; 1,12 mL) sob água sanitária (60,0 mL) em agitação vigorosa, a temperatura ambiente. Então, adiciona-se ácido clorídrico (HCl) concentrado (20,0 mL) vagarosamente durante 2 minutos. A reação seguiu por 5 minutos. O sólido amarelo obtido foi filtrado à vácuo, lavado com água destilada e seco em temperatura ambiente até massa constante.

Esquema 11. Preparação de dicloreto de iodobenzeno (PhICl_2).



Fonte: Adaptado de Carle, Shimokura e Murphy (2016).

3.3. SÍNTESE DO ÁCIDO GUAIACOXIACÉTICO (AG)

O ácido guaiacoxiacético (AG) foi sintetizado seguindo metodologia já descrita na literatura (Alves et al., 2021) com algumas modificações. A rota seguida está representada no esquema 12.

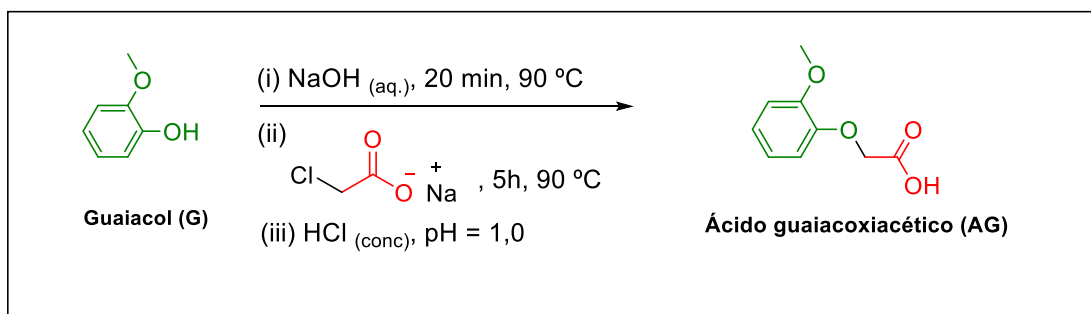
Primeira etapa: para a síntese deste ácido, em um balão de fundo redondo bitubulado acoplado a um condensador foi adicionado guaiacol (0,0800 mol; 8,90 mL) diluído em 40 mL de etanol e hidróxido de sódio (NaOH) (0,08 mol, 3,20 g) dissolvido em 40 mL de água destilada. Esta mistura reacional foi mantida sob agitação magnética durante 20 minutos a 90°C em banho de glicerina.

Segunda etapa: em um béquer em banho de gelo, foi adicionado o ácido 2-cloroacético (0,08 mol; 7,56 g), 40 mL de água destilada e uma quantidade de NaOH até que o pH do meio esteja entre 9-10. Esta nova solução foi transferida, gota a gota, para o balão bitubulado da

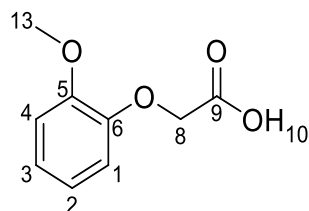
primeira etapa e a reação seguiu em refluxo por mais 5 horas. Ao final da reação, adicionou-se HCl concentrado até que o pH seja 1.

A etapa de purificação seguiu com filtração à vácuo, lavando o sólido formado com água destilada gelada (2 x 20 mL). O material foi seco à temperatura ambiente até massa constante.

Esquema 12. Rota sintética para obtenção do ácido guaiacoxiacético (AG).



Fonte: Adaptado de Alves et al. (2021).



Ácido 2-metoxifenoxiacético (AG)

Característica: sólido branco.

Rendimento: 71%.

Temperatura de fusão (Tf): 117,0 – 118,2 °C. Lit. 122,0 – 125,0 (ALVES et al., 2021).

IV (ATR, cm⁻¹): 3062, 3019, 2969, 2913, 2842, 2786, 2574, 2319, 1738, 1710, 1505, 1455, 1222, 1130, 748.

EM (70 eV), m/z (%): 183 ($[M+1]^+$, 11); 182 ($C_9H_{10}O_4$, $[M]^+$, 100); 138 (16); 137 (11); 124 (25); 123 (89); 122 (29); 121 (10); 109 (34); 95 (70); 92 (17); 81 (15); 77 (84); 67 (11); 65 (24); 64 (12); 63 (14); 52 (23); 51 (21); 50 (10); 41 (17); 39 (11).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,39 (s, 1H, H-10); 7,07 – 7,01 (m, 1H, H-3); 6,97 – 6,90 (m, 3H, H-1, H-2 e H-4); 4,72 (s, 2H, H-8); 3,90 (s, 3H, H-13).

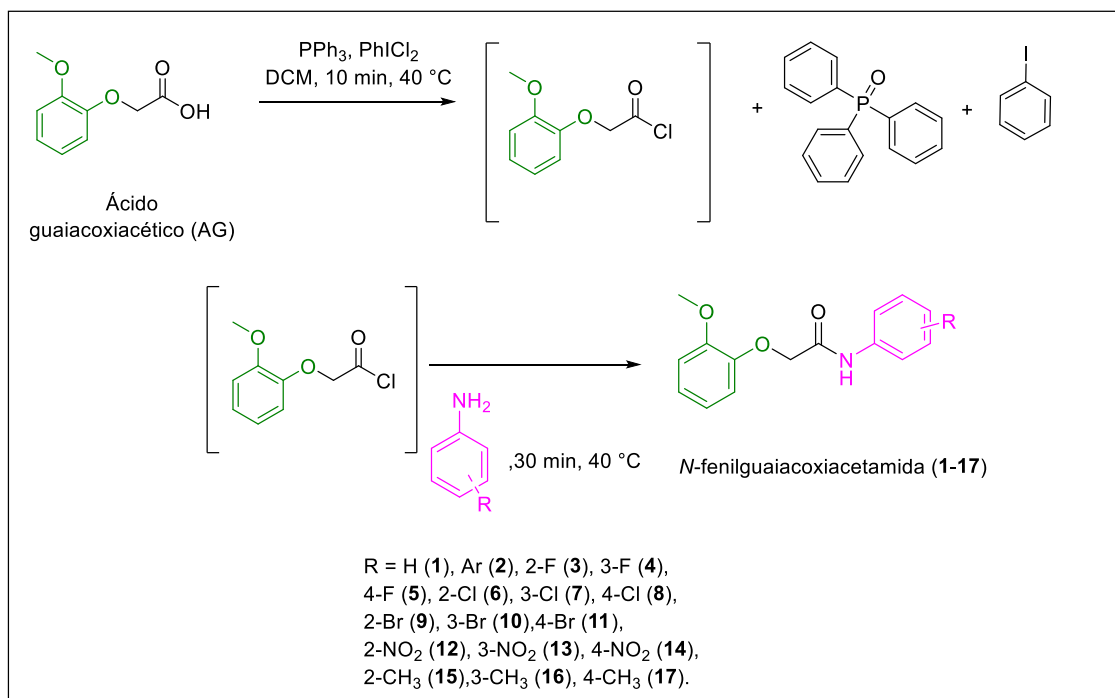
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 173,4 (C-9); 149,7 (C-5); 147,0 (C-6); 123,4 (C-3); 121,1 (C-2); 115,7 (C-1); 112,2 (C-4); 67,1 (C-8); 55,9 (C-13).

3.4. SÍNTESE DE *N*-FENIL-2-GUAIACOXICETAMIDAS (1-17)

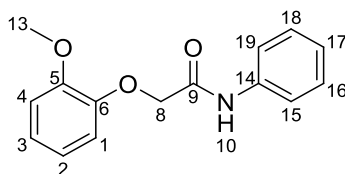
Para a síntese das amidas (*N*-fenil-2-guaiacoxiacetamidas), inicialmente, o ácido guaiacoxiacético (1,0 mmol, 0,1821 g) foi adicionado a um tubo selado contendo 1,5 mL de diclorometano (DCM) anidro e o sistema foi mantido sob agitação magnética em temperatura ambiente. Com a completa solubilização do ácido, adicionou-se trifetilfosfina (PPh_3) (2,0 mmol, 0,5246 g) seguida de dicloreto de iodobenzeno (2,0 mmol, 0,5498 g), deixando a reação sob agitação e aquecimento a 40 °C em banho de glicerina por 10 minutos (Carle; Shimokura; Murphy, 2016 com modificações). A rota sintética utilizada foi apresentada no Esquema 13.

Na próxima etapa, o tubo foi retirado do sistema de aquecimento e adicionou-se a anilina (1,5 mmol) vagarosamente. A reação continuou sob agitação e aquecimento a 40 °C por mais 30 minutos. A conclusão da síntese foi averiguada por CCD revelada em permanganato de potássio, comparando com os reagentes de partida e por injeções no CG-EM após verificação da formação do produto pretendido. Com a confirmação de formação do produto, foi realizada a etapa de purificação por cromatografia em coluna.

Esquema 13. Rota sintética das *N*-fenil-2-guaiacoxiacetamidas (1-17).



Fonte: Autoria própria



N-fenil-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (1)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 87%.

Temperatura de fusão (Tf): 76,8 – 78,0 °C. Lit. Não relatado (Wang et al, 2018).

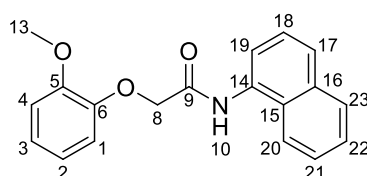
Rf: 0,30 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm⁻¹): 3338, 3069, 2998, 2920, 2842, 1668, 1505, 1434, 1222, 1123, 741, 684.

EM (70 eV), *m/z* (%): 258 ([M+1]⁺, 14); 257 (C₁₅H₁₅NO₃, [M]⁺, 86); 226 (10); 207 (13); 138 (26); 137 (73); 124 (43); 123 (29); 122 (39); 109 (18); 107 (14); 106 (100); 95 (23); 93 (23); 92 (31); 79 (19); 77 (72); 65 (33); 64 (11), 52 (13); 51 (13); 39 (10).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,99 (s, 1H, H-10); 7,63 (dd, $J = 8,6$; 1,1 Hz, 2H, H-15, 19); 7,41 (m, 2H, H-16, 18); 7,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-17); 7,09 (ddd, $J = 8,5$; 6,9; 1,8 Hz, 1H, H-3); 7,04 – 6,95 (m, 3H, H-1, H-2, H-4); 4,68 (s, 2H, H-8); 3,97 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 167,0 (C-9); 149,9 (C-5); 147,4 (C-6); 137,3 (C-14); 129,1 (C-16, C-18); 124,6 (C-17); 123,7 (C-3); 121,4 (C-2); 119,9 (C-15, C-19); 116,7 (C-1); 112,2 (C-4); 70,6 (C-8); 56,0 (C-13).



N-naftil-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**2**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 67%.

Temperatura de fusão (Tf): 97,4 – 98,8 °C.

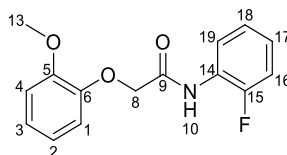
Rf: 0,26 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3401, 3055, 3006, 2920, 2836, 1682, 1554, 1505, 1335, 1222, 1023, 790, 769, 741.

EM (70 eV), m/z (%): 308 ($[\text{M}+1]^+$, 21); 307 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, $[\text{M}]^+$, 100); 183 (10); 156 (39); 155 (33); 154 (20); 143 (33); 141 (13); 137 (21); 129 (33); 128 (13); 127 (10); 122 (24); 115 (47); 92 (11); 77 (28); 52 (7).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,56 (s, 1H, H-10); 8,21 (dd, $J = 7,5$; 1,1 Hz, 1H); 8,05 (ddd, $J = 7,4$; 2,3; 0,9 Hz, 1H, HAr-naf); 7,92 (dd, $J = 7,7$; 1,7 Hz, 1H, HAr-naf); 7,74 (dt, $J = 8,2$; 1,1 Hz, 1H, HAr-naf); 7,60 – 7,51 (m, 3H, HAr-naf); 7,13 – 7,06 (m, 2H, H-1, H-3); 7,04 – 6,99 (m, 2H, H-2, H-4); 4,82 (s, 2H, H-8); 3,94 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 167,2 (C-9); 149,8 (C-5); 147,2 (C-6); 134,1 (C-14); 131,8 (C-16); 128,8 (C Ar-naf); 126,5 (C Ar-naf); 126,3 (C Ar-naf); 126,0 (C Ar-naf); 125,9 (C Ar-naf); 125,5 (C Ar-naf); 123,5 (C-3); 121,3 (C-2); 120,4 (C Ar-naf); 119,5 (C Ar-naf); 115,8 (C-1); 112,0 (C-4); 70,1 (C-8); 55,8 (C-13).



N-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**3**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 90%.

Temperatura de fusão (Tf): 66,5 – 67,3 °C.

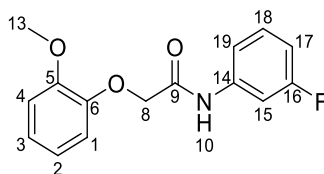
Rf: 0,32 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3395, 3083, 3055, 2991, 2920, 2842, 1703, 1533, 1505, 1455, 1434, 1257, 1222, 1123, 1101, 1023, 741, 450.

EM (70 eV), m/z (%): 276 ($[\text{M}+1]^+$, 8); 275 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$, $[\text{M}]^+$, 47); 138 (9); 137 (30); 124 (100); 123 (15); 122 (29); 111 (10); 109 (16); 95 (12); 92 (11); 83 (11); 77 (40); 65 (6); 52 (17).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,22 (s, 1H, H-10); 8,41 (td, $J = 8,0$; 1,8 Hz, 1H, H-18); 7,20 – 7,06 (m, 4H, H-3, H-16, H-17, H-19); 7,03 – 6,94 (m, 3H, H-1, H-2, H-4); 4,71 (s, 2H, H-8); 3,94 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 167,2 (C-9); 152,6 (d, $J = 242,8$ Hz, C-15); 150,1 (C-5); 147,3 (C-6); 125,9 (d, $J = 10,3$ Hz, C-14); 124,7 (d, $J = 7,5$ Hz, C-17); 124,6 (d, $J = 3,6$ Hz, C-19); 123,7 (C-3); 121,8 (C-18); 121,1 (C-2); 116,4 (C-1); 115,0 (d, $J = 19,0$ Hz, C-16); 112,1 (C-4); 70,4 (C-8); 55,8 (C-13).



N-(3-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**4**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 89%.

Temperatura de fusão (Tf): 62,3 – 63,1 °C.

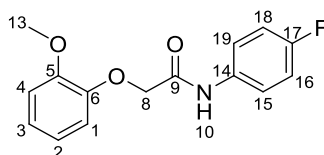
Rf: 0,24 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3514, 3387, 3309, 3260, 3196, 3139, 3083, 3006, 2955, 2920, 2842, 1696, 1618, 1554, 1505, 1427, 1222, 1123, 1023, 741, 500, 450.

EM (70 eV), m/z (%): 276 ($[\text{M}+1]^+$, 9); 275 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$, $[\text{M}]^+$, 52); 207 (7); 138 (12); 137 (42); 124 (100); 123 (21); 122 (37); 121 (8); 111 (9); 110 (8); 109 (19); 95 (24); 92 (12); 83 (13); 77 (39); 65 (9); 52 (10); 51 (7).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,08 (s, 1H, H-10); 7,58 (dt, $J = 10,9, 2,3$ Hz, 1H, H-19); 7,35 – 7,25 (m, 2H, H-15, H-18); 7,09 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,9$ Hz, 1H, H-3); 7,04 – 6,95 (m, 3H, H-1, 2, 4); 6,89 – 6,83 (m, 1H, H-17); 4,67 (s, 2H, H-8); 3,97 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 167,1 (C-9); 163,0 (d, $J = 243,8$ Hz, C-16); 149,9 (C-5); 147,3 (C-6); 138,8 (d, $J = 11,1$ Hz, C-14); 130,2 (d, $J = 9,5$ Hz, C-18); 123,9 (C-3); 121,5 (C-2); 117,0 (C-1); 115,1 (d, $J = 3,2$ Hz, C-19); 112,3 (C-4); 111,3 (d, $J = 21,2$ Hz, C-15); 107,3 (d, $J = 26,0$ Hz, C-17); 107,2 (C-19); 70,7 (C-8); 56,0 (C-13).



N-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**5**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 89%.

Temperatura de fusão (Tf): 101,5 – 102,2 °C.

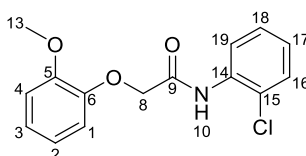
Rf: 0,30 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3324, 3090, 3006, 2920, 2842, 1668, 1526, 1505, 1441, 1413, 1250, 1208, 1498, 835, 748, 507, 479.

EM (70 eV), m/z (%): 276 ($[\text{M}+1]^+$, 9); 275 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$, $[\text{M}]^+$, 49); 138 (12); 137 (42); 124 (100); 123 (21); 122 (37); 121 (8); 111 (9); 110 (8); 109 (19); 95 (24); 92 (12); 83 (13); 77 (39); 65 (9); 52 (10); 51 (7).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,97 (s, 1H, H-10); 7,61 – 7,57 (m, 2H, H-15, H-19); 7,12 – 6,95 (m, 6H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-16, H-18); 4,68 (s, 2H, H-8); 3,96 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 166,9 (C-9); 159,5 (d, $J = 242,4$ Hz, C-17); 149,9 (C-5); 147,3 (C-6); 133,3 (d, $J = 2,8$ Hz, C-14); 123,8 (C-3); 121,6 (d, $J = 7,9$ Hz, C-15, C-19); 121,5 (C-2); 116,8 (C-1); 115,7 (d, $J = 22,4$ Hz, C-16, C-18); 112,2 (C-4); 70,5 (C-8); 56,0 (C-13).



N-(2-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**6**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 84%.

Temperatura de fusão (Tf): 82,9 – 83,5 °C.

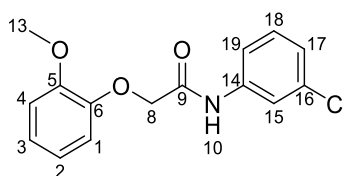
Rf: 0,54 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3345, 3069, 2998, 2920, 2828, 1689, 1533, 1505, 1434, 1257, 1222, 1123, 1031, 755, 726, 670, 514.

EM (70 eV), m/z (%): 293 ($[M+2]^{+}$, 27); 292 (13); 291 ($C_{15}H_{14}ClNO_3$, $[M]^{+}$, 72); 256 (49); 142 (31); 141 (10); 140 (100); 139 (8); 138 (25); 137 (66); 133 (15); 132 (17); 125 (9); 124 (95); 123 (33); 122 (66); 121 (14); 109 (28); 99 (15); 95 (23); 92 (30); 78 (11); 77 (97); 65 (18); 64 (16); 63 (15); 52 (19); 51 (16); 41 (11); 39 (11).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 9,38 (s, 1H, H-10); 8,47 (dd, $J = 8,3; 1,6$ Hz, 1H, H-19); 7,42 (dd, $J = 8,0; 1,5$ Hz, 1H, H-16); 7,36 – 7,28 (m, 1H, H-18); 7,14 – 7,02 (m, 2H, H-3, H-17); 7,01 – 6,93 (m, 3H, H-1, H-2, H-4); 4,70 (s, 2H, H-8); 3,92 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 166,9 (C-9); 149,9 (C-5); 146,9 (C-6); 134,1 (C-14); 129,2 (C-16); 127,7 (C-18); 125,0 (C-17); 123,4 (C-3); 123,4 (C-15); 121,6 (C-19); 121,0 (C-2); 115,4 (C-1); 112,1 (C-4); 69,5 (C-8); 55,8 (C-13).



N-(3-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (7)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 91%.

Temperatura de fusão (Tf): 66,9 – 67,4 °C.

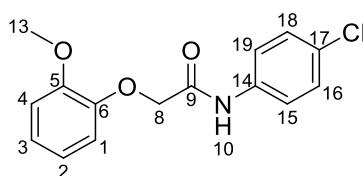
Rf: 0,38 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3514, 3401, 3317, 3246, 3189, 3111, 3069, 2998, 2913, 2842, 1793, 1660, 1590, 1505, 1427, 1250, 1222, 1123, 1017, 741, 606, 500, 436.

EM (70 eV), m/z (%): 293 ($[M+2]^{+}$, 20); 292 (10); 291 ($C_{15}H_{14}ClNO_3$, $[M]^{+}$, 61); 142 (13); 140 (40); 138 (22); 137 (63); 124 (100); 123 (29); 122 (49); 109 (21); 95 (19); 92 (19); 77 (57); 65 (13); 64 (11); 63 (11); 52 (12); 51 (10); 41 (8).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,05 (s, 1H, H-10); 7,74 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-15); 7,48 (ddd, $J = 8,2; 2,1; 1,0$ Hz, 1H, H-19); 7,29 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-18); 7,15 – 7,07 (m, 2H, H-3, 17); 7,04 – 6,96 (m, 3H, H-1, H-2, H-4); 4,67 (s, 2H, H-8); 3,97 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 167,1 (C-9); 149,9 (C-5); 147,3 (C-6); 138,4 (C-14); 134,7 (C-16); 130,1 (C-18); 124,6 (C-17); 123,9 (C-3); 121,5 (C-2); 119,9 (C-15); 117,8 (C-19); 116,9 (C-1); 112,3 (C-4); 70,6 (C-8); 56,0 (C-13).



N-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**8**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 67%.

Temperatura de fusão (Tf): 92,9 – 94,5 °C.

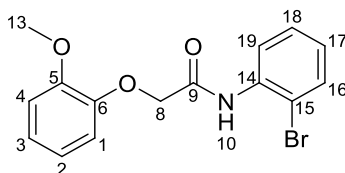
Rf: 0,32 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3324, 2012, 2977, 2920, 2836, 1668, 1590, 1498, 1434, 1222, 1123, 1009, 818, 741, 500.

EM (70 eV), m/z (%): 293 ($[\text{M}+2]^+$, 34); 292 (17); 291 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$, $[\text{M}]^+$, 100); 260 (7); 142 (19); 141 (7); 140 (62); 139 (9); 138 (26); 137 (82); 133 (12); 127 (19); 126 (11); 125 (11); 124 (96); 123 (31); 122 (56); 121 (10); 109 (21); 105 (9); 99 (14); 95 (21); 92 (20); 77 (59); 65 (13); 64 (11); 63 (11); 52 (14); 51 (11); 41 (8); 39 (7).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,02 (s, 1H, H-10); 7,62 (m, 2H, H-15, H-19); 7,35 – 7,31 (m, 2H, H-16, H-18); 7,09 (ddd, $J = 8,2; 6,9; 1,9$ Hz, 1H, H-3); 7,03 – 6,95 (m, 3H, H-1, H-2, H-4); 4,67 (s, 2H, H-8); 3,96 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 167,0 (C-9); 149,9 (C-5); 147,3 (C-6); 135,9 (C-14); 129,5 (C-17); 129,1 (C-16, 18); 123,8 (C-3); 121,5 (C-2); 121,0 (C-15, 19); 116,9 (C-1); 112,3 (C-4); 70,6 (C-8); 56,0 (C-13).



N-(2-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**9**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 49%.

Temperatura de fusão (Tf): 82,5 – 83,1 °C.

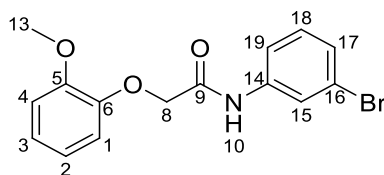
Rf: 0,58 (Hexano/AcOEt, 3:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3338, 3069, 2991, 2913, 2828, 1669, 1533, 1505, 1427, 1250, 1215, 1123, 1017, 755, 726, 670, 606, 705.

EM (70 eV), m/z (%): 338 (10); 337 ($[\text{M}+2]^+$, 62); 336 (11); 335 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$, $[\text{M}]^+$, 62); 257 (17); 256 (100); 186 (32); 184 (34); 138 (16); 137 (56); 133 (40); 132 (41); 124 (56); 123 (24); 122 (43); 121 (14); 109 (18); 105 (23); 104 (14); 95 (18); 92 (23); 91 (19); 78 (11); 77 (60); 65 (18); 64 (16); 63 (14); 52 (16); 51 (12); 39 (8).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,32 (s, 1H, H-10); 8,44 (dd, $J = 8,3; 1,6$ Hz, 1H, H-19); 7,59 (dd, $J = 8,1; 1,4$ Hz, 1H, H-16); 7,39 – 7,34 (m, 1H, H-18); 7,09 – 6,96 (m, 5H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-17); 4,70 (s, 2H, H-8); 3,92 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 166,9 (C-9); 149,9 (C-5); 146,9 (C-6); 135,2 (C-14); 132,5 (C-16); 128,4 (C-18); 125,5 (C-17); 123,4 (C-3); 122,0 (C-19); 121,0 (C-2); 115,4 (C-1); 113,8 (C-15); 112,1 (C-4); 69,4 (C-8); 55,8 (C-13).



N-(3-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**10**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 61%.

Temperatura de fusão (Tf): 62,4 – 63,0 °C.

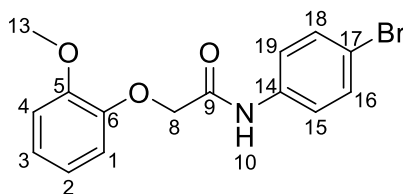
Rf: 0,41 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3493, 3451, 3267, 3239, 3182, 3111, 3062, 2977, 2949, 2913, 2836, 1654, 1590, 1533, 1498, 1420, 1520, 1215, 1123, 1017, 776, 726, 493.

EM (70 eV), m/z (%): 338 (10); 337 ($[\text{M}+2]^+$, 55); 336 (10); 335 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$, $[\text{M}]^+$, 55); 186 (15); 184 (16); 138 (25); 137 (87); 133 (23); 125 (8); 124 (100); 123 (31); 122 (46); 121 (9); 109 (21); 105 (20); 104 (11); 95 (19); 92 (18); 91 (14); 78 (8); 77 (46); 65 (12); 64 (12); 63 (11); 52 (11); 51 (8); 41 (6); 39 (5).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,05 (s, 1H, H-10); 7,87 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-15); 7,55 (ddd, $J = 7,9; 2,1; 1,2$ Hz, 1H, H-19); 7,30 – 7,28 (m, 1H, H-17); 7,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-18); 7,12 – 7,07 (ddd, $J = 8,1; 6,9; 2,0$ Hz, 1H, H-3); 7,03 – 6,95 (m, 3H, H-1, H-2, H-4); 4,67 (s, 2H, H-8); 3,97 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 167,1 (C-9); 149,9 (C-5); 147,3 (C-6); 138,6 (C-14); 130,4 (C-18), 127,6 (C-17); 123,9 (C-2); 122,8 (C-15); 122,7 (C-16); 121,5 (C-2); 118,3 (C-19); 116,9 (C-1); 112,3 (C-4); 70,7 (C-8); 56,0 (C-13).



N-(4-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**11**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 88%.

Temperatura de fusão (Tf): 91,6 – 92,4 °C.

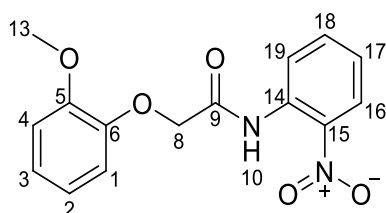
Rf: 0,24 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3331, 3097, 3047, 3012, 2934, 2842, 1689, 1526, 1484, 1392, 1243, 1208, 1179, 1116, 1023, 818, 748, 712, 691, 500.

EM (70 eV), m/z (%): 338 (14); 337 ($[\text{M}+2]^{+}$, 81); 336 (14); 335 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$, $[\text{M}]^{+}$, 81); 186 (26); 184 (29); 173 (10); 171 (11); 138 (25); 137 (100); 133 (29); 125 (7); 124 (95); 123 (32); 122 (55); 121 (11); 109 (21); 105 (27); 104 (14); 95 (22); 92 (23); 91 (22); 78 (10); 77 (60); 65 (16); 64 (15); 63 (16); 52 (15); 51 (11); 41 (8); 39 (7).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,02 (s, 1H, H-10); 7,55 – 7,46 (m, 4H, H-15, H-16, H-18, H-19); 7,09 (ddd, $J = 8,4; 6,9; 1,9$ Hz, 1H, H-3); 7,03 – 6,95 (m, 3H, H-1, 2, 4); 4,67 (s, 2H, H-8); 3,96 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 167,1 (C-9); 149,9 (C-5); 147,3 (C-6); 136,4 (C-14); 132,1 (C-16, C-18); 123,9 (C-3); 121,5 (C-15, C-19); 121,4 (C-2); 117,2 (C-17); 116,9 (C-1); 112,3 (C-4); 70,6 (C-8); 56,0 (C-13).



N-(2-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**12**)

Característica: Sólido amarelo cristalino.

Rendimento: 64%.

Temperatura de fusão (Tf): 101,5 – 102,7 °C.

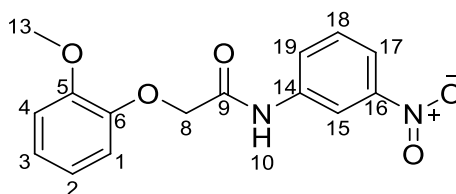
Rf: 0,42 (Hexano/AcOEt, 3:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3324, 3076, 2998, 2913, 2828, 1696, 1604, 1576, 1490, 1427, 1343, 12779, 1250, 1222, 1116, 741, 698.

EM (70 eV), m/z (%): 303 ($[\text{M}+1]^+$, 16); 302 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$, $[\text{M}]^+$, 90); 281 (7); 207 (17); 179 (32); 163 (7); 151 (13); 138 (8); 137 (24); 135 (10); 125 (8); 124 (100); 123 (19); 122 (64); 121 (17); 109 (24); 105 (10); 104 (9); 95 (16); 92 (24); 91 (9); 79 (9); 78 (16); 77 (56); 65 (14); 64 (12); 63 (10); 52 (15); 51 (11); 41 (6); 39 (6).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 11,50 (s, 1H, H- 10); 8,88 (dd, $J = 8,5; 1,3$ Hz, 1H, H-16); 8,26 (dd, $J = 8,5; 1,6$ Hz, 1H, H-19); 7,69 (ddd, $J = 8,6; 7,2; 1,6$ Hz, 1H, H-18); 7,30 – 7,21 (m, 1H, H-17); 7,07 (ddd, $J = 8,3; 7,2; 1,7$ Hz, 1H, H-3); 7,03 – 6,89 (m, 3H, H-1, H-2, H-4); 4,72 (s, 2H, H-8); 3,96 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 168,1 (C-9); 150,1 (C-5); 146,7 (C-6); 137,0 (C-14); 135,7 (C-18); 133,8 (C-15); 125,8 (C-19); 123,8 (C-17); 123,4 (C-3); 122,3 (C-16); 120,8 (C-2); 115,2 (C-1); 112,2 (C-4); 69,2 (C-8); 55,9 (C-13).

*N*-(3-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**13**)

Característica: Sólido amarelo cristalino.

Rendimento: 65%.

Temperatura de fusão (Tf): 85,4 – 86,9 °C.

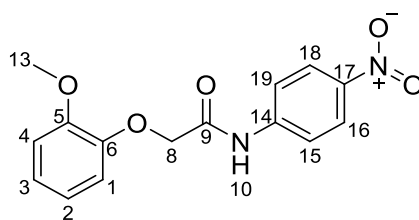
Rf: 0,34 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3387, 3133, 3090, 3026, 2955, 2920, 2828, 1696, 1540, 1505, 1328, 1222, 1123, 1023, 734, 656.

EM (70 eV), m/z (%): 303 ($[\text{M}+1]^+$, 11); 302 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$, $[\text{M}]^+$, 61); 151 (7); 138 (6); 137 (41); 125 (8); 124 (100); 123 (18); 122 (40); 121 (7); 109 (15); 105 (8); 104 (5); 95 (10); 92 (10); 77 (23); 65 (5).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,39 (s, 1H, H-10); 8,43 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H, H-15); 8,10 (ddd, $J = 8,2; 2,2; 1,0$ Hz, 1H, H-17); 8,00 (ddd, $J = 8,2; 2,2; 1,0$ Hz, 1H, H-19); 7,54 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-18); 7,11 (ddd, $J = 8,1; 7,1; 1,8$ Hz, 1H, H-3); 7,10 – 6,94 (m, 3H, H-1, H-2, H-4); 4,71 (s, 2H, H-8); 4,01 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 167,6 (C-9); 149,9 (C-5); 148,6 (C-16); 147,3 (C-6); 138,5 (C-14); 130,0 (C-18); 125,4 (C-17); 124,1 (C-3); 121,6 (C-2); 119,1 (C-19); 117,3 (C-1); 114,5 (C-15); 112,4 (C-4); 70,9 (C-8); 56,1 (C-13).



N-(4-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**14**)

Característica: Sólido amarelo cristalino.

Rendimento: 76%.

Temperatura de fusão (Tf): 152,8 - 153,4 °C.

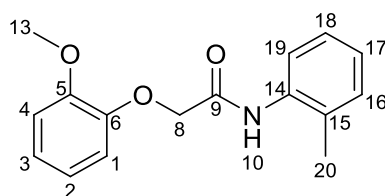
Rf: 0,33 (Hexano/AcOEt, 3:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3373, 33119, 3090, 3062, 2977, 2920, 2842, 1703, 1547, 1498, 1434, 1328, 1250, 1215, 1109, 1017, 853, 734, 656, 500.

EM (70 eV), m/z (%): 303 ($[M+1]^+$, 10); 302 ($C_{15}H_{14}N_2O_5$, $[M]^+$, 60); 151 (6); 138 (6); 137 (39); 125 (8); 124 (100); 123 (18); 122 (48); 121 (8); 109 (17); 105 (12); 95 (9); 92 (11); 77 (32); 65 (5); 64 (5).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 9,40 (s, 1H, H-10); 8,28 – 8,24 (m, 2H, H-16, H-18); 7,84 – 7,80 (m, 2H, H-15, H-19); 7,12 (ddd, $J = 8,5; 7,1; 1,9$ Hz, 1H, H-3); 7,05 – 6,97 (m, 3H, H-1, H-2, H-4); 4,71 (s, 2H, H-8); 3,99 (s, 3H, H-13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,7 (C-9); 149,9 (C-5); 147,2 (C-6); 143,8 (C-17); 143,1 (C-14); 125,1 (C-16, C-18); 124,2 (C-3); 121,6 (C-2); 119,2 (C-15, C-19); 117,3 (C-1); 112,4 (C-4); 70,8 (C-8); 56,1 (C-13).



N-(2-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**15**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 71%.

Temperatura de fusão (Tf): 97,0- 97,5 °C.

Rf: 0,35 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

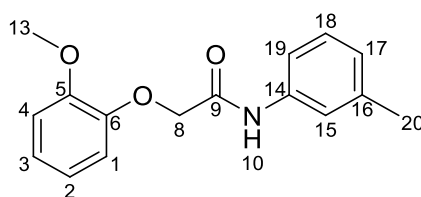
IV (ATR, cm^{-1}): 3401, 3076, 2991, 2928, 2836, 1689, 1526, 1505, 1448, 1427, 1257, 1222, 1123, 1023, 741, 578, 550.

EM (70 eV), m/z (%): 272 ($[M+1]^+$, 14); 271 ($C_{16}H_{17}NO_3$, $[M]^+$, 78); 148 (11); 138 (33); 137 (54); 134 (16); 124 (29); 123 (26); 122 (38); 121 (18); 120 (100); 119 (13); 118 (18); 109 (11); 107 (30); 106 (25); 95 (14); 92 (20); 91 (27); 77 (62); 65 (17); 52 (11); 51 (10); 39 (8).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$):): 8,76 (s, 1H, H-10); 8,05 (dd, $J = 8,1; 1,3$ Hz, 1H, H-19); 7,31 – 7,20 (m, 2H, H-16, H-18); 7,13 (dd, $J = 7,5; 1,3$ Hz, 1H, H-17); 7,11 – 7,04 (m, 1H, H-

3); 7,02 – 6,93 (m, 3H, H-1, H-2, H-4); 4,70 (s, 2H, H-8); 3,91 (s, 3H, H-13); 2,33 (s, 3H, H-20).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 166,6 (C-9); 149,6 (C-5); 146,9 (C-6); 135,2 (C-14); 130,5 (C-16); 128,4 (C-15); 126,9 (C-18); 125,1 (C-17); 123,2 (C-3); 122,1 (C-19); 121,1 (C-2); 115,0 (C-1); 112,0 (C-4); 69,3 (C-8); 55,7 (C-13); 17,4 (C-20).



N-(3-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**16**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 75%.

Temperatura de fusão (Tf): 71,9 – 72,7 °C.

Rf: 0,32 (Hexano/AcOEt, 3:1 v/v).

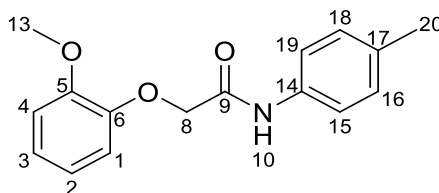
IV (ATR, cm^{-1}): 3324, 2047, 3006, 2969, 2920, 2836, 1668, 1526, 1505, 1434, 1222, 1123, 1045, 1023, 775, 734, 691, 500, 450.

EM (70 eV), m/z (%): 272 ($[\text{M}+1]^+$, 12); 271 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, $[\text{M}]^+$, 62); 148 (15); 138 (27); 137 (50); 124 (28); 123 (25); 122 (29); 121 (15); 120 (100); 119 (13); 109 (10); 107 (30); 106 (14); 95 (15); 92 (19); 91 (26); 77 (57); 65 (17); 52 (11); 51 (9); 39 (8).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,91 (s, 1H, H-10); 7,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H-15); 7,39 (dt, $J = 7,8; 1,7$ Hz, 1H, H-19); 7,29 – 7,23 (m, 1H, H-18); 7,11 – 7,06 (m, 1H, H-3); 7,05 – 6,94 (m, 4H, H-1, H-2, H-4, H-17); 4,67 (s, 2H, H-8); 3,97 (s, 3H, H-13); 2,39 (s, 3H, H-20).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 166,9 (C-9); 149,9 (C-5); 147,4 (C-6); 139,0 (C-14); 137,2 (C-16); 128,9 (C-18); 125,4 (C-17); 123,7 (C-3); 121,4 (C-2); 120,6 (C-15); 117,0 (C-19); 116,7

(C-1); 112,2 (C-4); 70,6 (C-8); 55,9 (C-13); 21,5 (C-20).



N-(4-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**17**)

Característica: Sólido branco.

Rendimento: 92%.

Temperatura de fusão (Tf): 77,8 – 78,3 °C.

Rf: 0,38 (Hexano/AcOEt, 5:1 v/v).

IV (ATR, cm^{-1}): 3338, 3069, 3006, 2955, 2913, 2828, 1682, 1540, 1505, 1257, 1222, 1123, 1017, 818, 741, 648, 507.

EM (70 eV), m/z (%): 272 ($[\text{M}+1]^+$, 11); 271 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, $[\text{M}]^+$, 60); 148 (11); 138 (20); 137 (40); 124 (19); 123 (19); 122 (27); 121 (15); 120 (100); 119 (19); 109 (8); 107 (31); 106 (18); 95 (12); 92 (17); 91 (20); 77 (53); 65 (14); 52 (10); 51 (9); 39 (6).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,90 (s, 1H, H-10); 7,52 – 7,49 (m, 2H, H-15, H-19); 7,20 – 7,16 (m, 2H, H-16, H-18); 7,08 (ddd, $J = 8,4; 6,9; 1,9$ Hz, 1H, H-3); 7,04 – 6,95 (m, 3H, H-1, 2, 4); 4,67 (s, 2H, H-8); 3,96 (s, 3H, H-13); 2,35 (s, 3H, H-20).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 166,8 (C-9); 149,9 (C-5); 147,4 (C-6); 134,7 (C-14); 134,2 (C-17); 129,6 (C-16,C-18); 123,6 (C-3); 121,4 (C-2); 119,9 (C-15, C-19); 116,7 (C-1); 112,2 (C-4); 70,5 (C-8); 55,9 (C-13); 20,9 (C-20).

3.5. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X EM MONOCRISTAL

Os monocristais foram obtidos a partir da lenta cristalização do composto *N*-(2-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**12**) após solubilização a quente em solução de hexano/metanol na proporção 1:1. Estes foram analisados em um difratômetro BRUKER D8 Quest, utilizando radiação Mo-K α monocromatizada por grafite ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) na Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). A correção de absorção semiempírica foi realizada pelo programa SADABS (SHELDRICK, 1996). A solução e o refinamento da estrutura foram realizados com os programas SHELX (SHELDRICK, 2008, 2015) incluídos no pacote de programas OLEX2 (DOLOMANOV et al., 2009). Todos os átomos não hidrogênio foram refinados com parâmetros de deslocamento anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram calculados para as posições idealizadas e tratados com a opção 'riding model' do SHELXL. A representação das estruturas moleculares foi feita utilizando o programa DIAMOND (Putz; Brandenburg, 2022). A Tabela 1 traz os dados de refinamento e parâmetros cristalinos para o composto.

Tabela 1. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para o composto *N*-(2-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida

	Composto
Fórmula Molecular	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅
Massa Molecular (g/mol)	320,28
Radiação utilizada λ (Å)	Mo K α ; 0,71073
T° (K)	273,15
Sistema Cristalino	Ortorrombico
Grupo Espacial	Pca2 ₁
Parâmetros de Cella	
<i>a</i> (Å)	8,2087(3)
<i>b</i> (Å)	21,5620(9)
<i>c</i> (Å)	16,1525(7)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90

Volume (Å ³)	2858,9(2)
Número de fórmulas elementares	Z= 8
Densidade Calculada Mg/m ³	1,405
Coefficiente linear de absorção (mm ⁻¹)	0,107
F (000)	1264
Região de varredura angular θ (°)	3,778 a 57,03
Índices de varredura	-10<=h<=10 -28<=k<=28 -21<=l<=21
Número de reflexões coletadas	241027
Número de reflexões independentes	7201 [R(int) = 0,1872]
Dados/Restrições/Parâmetros	7201 / 1 / 407
Goodness-of-fit (F ²)	1,200
Índice R Final [I> 2sigma(I)]	R1 = 0,1099 wR2 = 0,2465
Índice R (dados totais)	R1 = 0,1495 wR2 = 0,2334
Densidade eletrônica residual. (e/Å ³)	0,29 e -0,36

3.6. ENSAIO FITOTÓXICO

As amidas sintetizadas tiveram a sua ação fitotóxica avaliada utilizando os ensaios pré-emergente, as espécies indicadoras usadas foram: *Cucumis sativus* (pepino) e *Sorghum bicolor* (sorgo). Sorgo e pepino são plantas classificadas como mono e eudicotiledôneas, respectivamente.

A concentração de aplicação das emulsões foi fixada em 3,00 mmol L⁻¹ para servir como indicativo de atividade e posterior realização de testes com outras concentrações, caso necessário. O controle positivo foi feito com 2,4-D e os controles negativos (brancos) com água destilada e com solução de Tween 20 a 0,5% (m v⁻¹).

O teste foi conduzido de acordo com metodologia descrita em Regras para Análise de Sementes (RAS), do Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento (Brasil, 2009). O experimento foi realizado no Laboratório de Sementes do Departamento de Agronomia da UFV.

Para realização do ensaio, foram usadas caixas plásticas do tipo gerbox (11 × 11 × 3 cm), nas quais foram dispostas duas folhas de papel germitest, posteriormente umedecidas com água destilada. O volume de água em mililitros utilizado em cada caixa foi determinado como o equivalente a 2,5 vezes a massa do papel seco, expressa em gramas. Então, foram adicionados 2 mL de emulsão previamente preparada com Tween 20.

Cada unidade experimental recebeu 25 sementes de uma única espécie, distribuídas uniformemente sobre o papel, sem sobreposição. As caixas tampadas foram acondicionadas em sacos plásticos e transferidas para incubadoras do tipo B.O.D. (*Biological Oxygen Demand*), mantidas à temperatura constante de 25 °C. O período de incubação foi de quatro dias, também conforme estabelecido por RAS (Brasil, 2009). O experimento foi conduzido em quadruplicata, totalizando 80 caixas gerbox e 2000 sementes para cada espécie avaliada.

Ao final do período de incubação, procedeu-se à avaliação da atividade fitotóxica, por meio da medida individual do comprimento da parte aérea e da raiz de cada semente.

3.7. ENSAIO FUNGITÓXICO

Para avaliação de fungitoxicidade, foram utilizadas as espécies de fitopatógenos *Aspergillus niger* e *Fusarium oxysporum*. Além das amidas semissintéticas, guaiacol e ácido guaiacoxiacético também foram avaliados, visto que não há registro de estudos contra os fungos mencionados.

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada conforme o protocolo M38 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), por meio do método de microdiluição em caldo, utilizando placas de 96 poços (CLSI, 2017). Suspensões fúngicas de *A. niger* e *F. oxysporum* foram preparadas e ajustadas para uma concentração final de 1×10^4 conídios/mL, empregando meio RPMI 1640 suplementado com 2% de glicose.

As moléculas foram avaliadas em uma faixa de concentrações compreendida entre $800 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $6,25 \mu\text{g mL}^{-1}$. As placas foram incubadas a 28 °C por 48 horas, sendo a CIM definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento fúngico, de acordo com os critérios estabelecidos pelo CLSI, 2017.

Após a incubação, adicionou-se resazurina a 0,01% como indicador de viabilidade celular. A CIM foi confirmada como a menor concentração na qual não foi observada a redução da resazurina, evidenciada pela ausência da mudança de coloração de azul para amarelo, no caso de *A. niger*, ou para rosa, no caso de *F. oxysporum*. Todos os ensaios foram realizados em duplicata biológica.

3.8. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados obtidos nos ensaios de fitotoxicidade foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e as médias foram comparadas pelo teste de Dunnett, a 5% de probabilidade de erro ($p < 0,05$). Este é o teste mais recomendado para comparar tratamentos com controles. Utilizou-se o software R versão 4.5.1 para as avaliações.

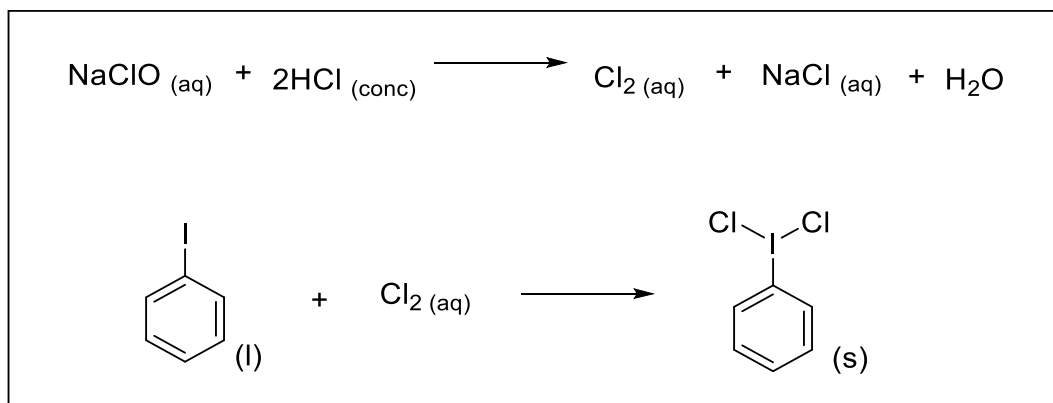
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. SÍNTESE DE DICLORETO DE IODOBENZENO

Dicloreto de iodobenzeno pode ser obtido pela reação de iodobenzeno em solução de HCl com agentes oxidantes, como permanganato de potássio, clorato de potássio, persulfato de sódio, entre outros. Entretanto, estes compostos são tóxicos e as sínteses necessitam de altas temperaturas, e apresentam baixo rendimento (Zhao, X. F.; Zhang, 2007). Para contornar esses problemas, Zhao e Zhang desenvolveram metodologias utilizando clorito de sódio (NaClO_2) e hipoclorito de sódio (NaClO) (Zhao, X. F.; Zhang, 2007). A grande diferença entre os dois métodos citados está no tempo de reação, caindo de 3 horas com NaClO_2 para 5 minutos com NaClO .

No presente trabalho, dicloreto de iodobenzeno (PhICl_2) foi sintetizado utilizando água sanitária comercial como fonte de NaClO , procedimento descrito por Carle e colaboradores (Carle; Shimokura; Murphy, 2016). A formação de PhICl_2 ocorre em duas etapas (Esquema 14), onde primeiro é necessária a liberação de cloro (Cl_2) pela reação do oxidante NaClO com HCl concentrado, e então ocorre a cloração oxidativa do iodobenzeno (PhI) (Zhao, X. F.; Zhang, 2007).

Esquema 14. Etapas reacionais para cloração de iodobenzeno.



Fonte: Adaptado de Zhao e Zhang (2007).

O rendimento obtido foi de 87%, comparável aos 93% de *Carle et al.* A caracterização deste organoclorado é escassa, sendo relatado somente a temperatura de fusão. A faixa de fusão encontrada neste trabalho foi 110,5 – 111,2 °C, que está de acordo com o valor encontrado na literatura (110 – 112 °C) (Carle; Shimokura; Murphy, 2016).

Este reagente foi usado com trifetilfosfina (PPh₃) para gerar dicloreto de trifetilfosfina (PPh₃Cl₂) *in situ* sem necessidade de seu manuseio e evitando contato com umidade. A confirmação desta conversão foi feita por Carle *et al* através de RMN de ³¹P (Carle; Shimokura; Murphy, 2016). Até a redação deste trabalho não foram encontrados relatos sobre um mecanismo elucidado para esta reação.

4.2. SÍNTESE DO ÁCIDO GUAICOXIACÉTICO (AG)

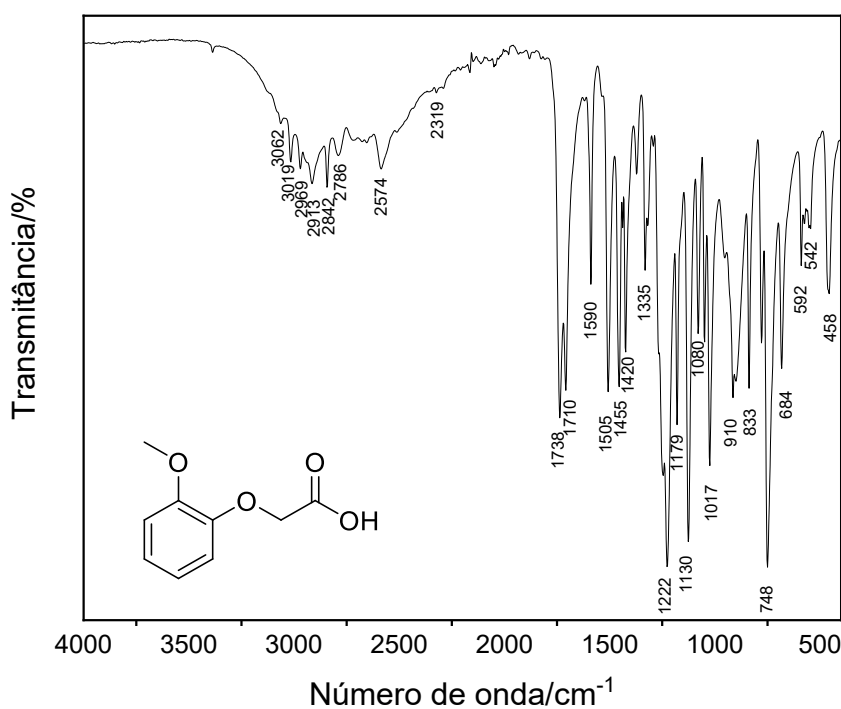
O ácido guaiacoxiacético é um composto descrito na literatura e disponível comercialmente, sendo reportado como um sólido cristalino. No presente trabalho, esse composto foi sintetizado com o objetivo de introduzir o grupo -CH₂COOH ao fenol natural guaiacol, originando o precursor semissintético necessário para a posterior obtenção das amidas de interesse. O ácido guaiacoxiacético foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho (IV), espectrometria de massas e espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C e DEPT-135.

A síntese desse ácido é pouco explorada na literatura, sendo geralmente realizada em meio básico, utilizando o guaiacol como material de partida (Alves et al., 2021a; Huang, G. et al., 2017) Além disso, o ácido guaiacoxiacético também é relatado como um dos produtos formados durante a despolimerização da lignina carboxilada por oxidação eletroquímica

(Rafiee et al., 2019). Alves et al. (2021a) relataram a obtenção desse composto com rendimento de 63%, empregando extrações líquido-líquido quimicamente ativas. Neste trabalho, o ácido de interesse foi sintetizado com rendimento de 71%, evidenciando a eficiência e simplicidade do procedimento de isolamento do produto através de filtração simples a vácuo.

No espectro no infravermelho (IV) do ácido guaiacoxiacético (Figura 11), banda de estiramento da ligação O-H foi observado na faixa 3300-2200 cm^{-1} , característico do grupo carboxila (Stanciu, 2025). A banda de estiramento do grupo C=O aparece em 1738 cm^{-1} , similar ao relatado na literatura para o ácido em questão (Ferenc; Bernat; Sarzyński, 2010). Em 1710 cm^{-1} há outra banda que também pode ser atribuída à ligação C=O, em menor número de onda devido à formação de dímeros por ligação de hidrogênio intramolecular (Max; Chapados, 2004). Também é possível observar as bandas das ligações C-O das porções éter em 1222 e 1130 cm^{-1} como sugerido por Swiderski ao analisar o ácido fenoxiacéticos (Świderski et al., 2025). Em 748 cm^{-1} está o estiramento característico de anéis aromáticos orto substituídos.

Figura 11. Espectro no IV do ácido guaiacoxiacético (AG).



No espectro de massas do ácido guaiacoxiacético (Figura 12), o pico base coincide

com o íon molecular em m/z 182, consistente com a massa molecular do composto. Observa-se ainda o fragmento em m/z 138, atribuído à descarboxilação (perda de CO_2 , 44 u) a partir do íon molecular, formando um cátion radical aromático. O pico em m/z 123 pode ser formado por clivagem na região α ao grupo carbonila e/ou pela perda de um radical metila (15 u) a partir do íon m/z 138. A partir de m/z 123, a eliminação de CO (28 u) leva ao fragmento em m/z 95. Adicionalmente, os sinais em m/z 77 e 52 são compatíveis com fragmentos aromáticos de menor massa. A proposta de fragmentação é apresentada na Figura 13.

Figura 12. Espectro de massas do ácido guaiacoxiacético.

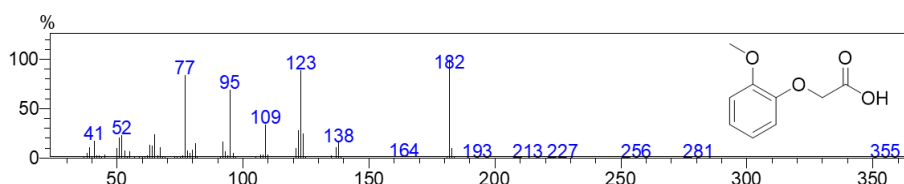
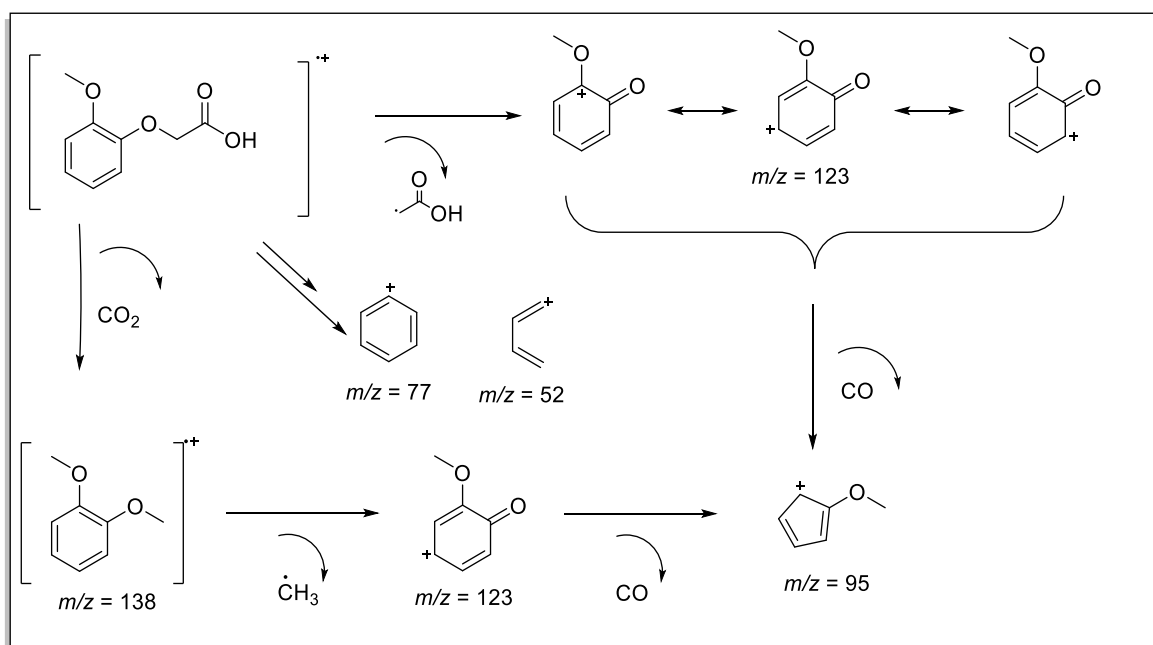


Figura 13. Proposta de fragmentação do ácido guaiacoxiacético.

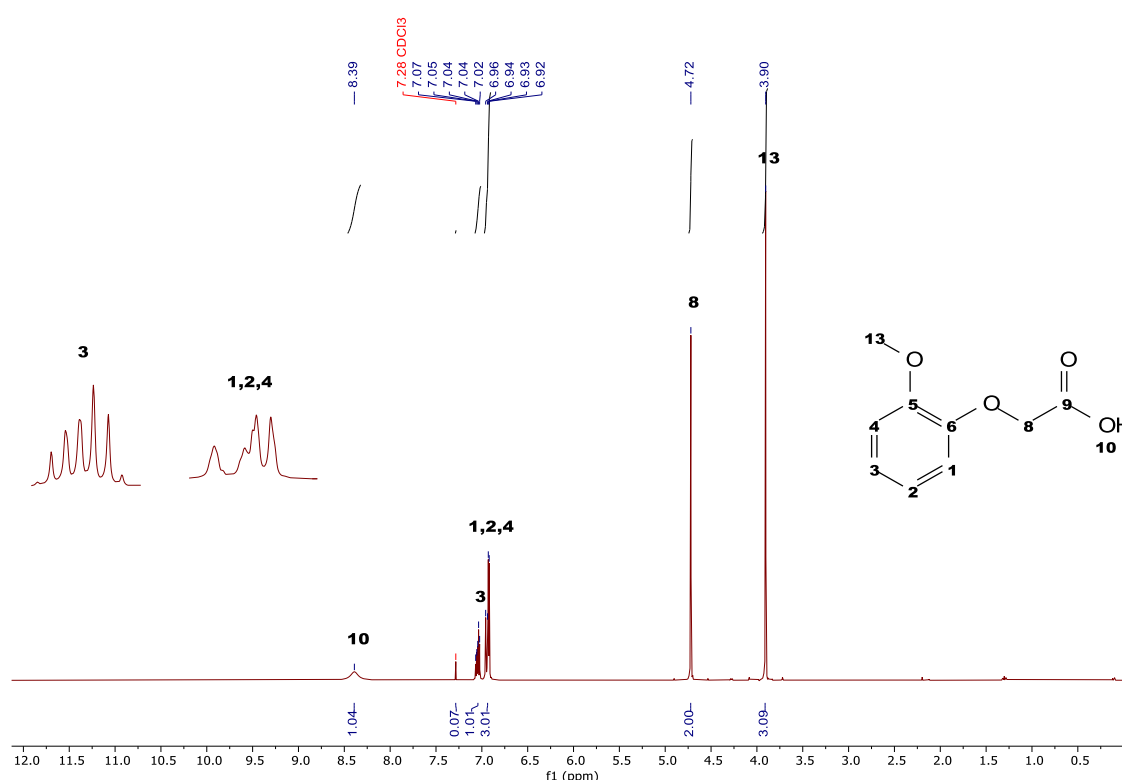


Fonte: Autoria própria

Os deslocamentos químicos obtidos por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) estão em conformidade com os dados reportados na literatura (ALVES et al., 2021). No

espectro de RMN de ^1H do ácido guaiacoxiacético (Figura 14, CDCl_3 , 400 MHz), o sinal em δ 8,39 (s, 1H) é atribuído ao próton da hidroxila carboxílica (H-10). Os prótons do grupo metoxila aparecem em δ 3,90 (s, 3H, H-13), enquanto o simpleto em δ 4,72 (s, 2H) refere-se aos hidrogênios metilênicos (H-8). Na região dos aromáticos, observam-se dois multipletos: o primeiro entre δ 7,07 – 7,01 (m, 1H), atribuído ao próton H-3, e o segundo entre δ 6,97 – 6,90 (m, 3H), correspondente aos prótons H-1, H-2 e H-4.

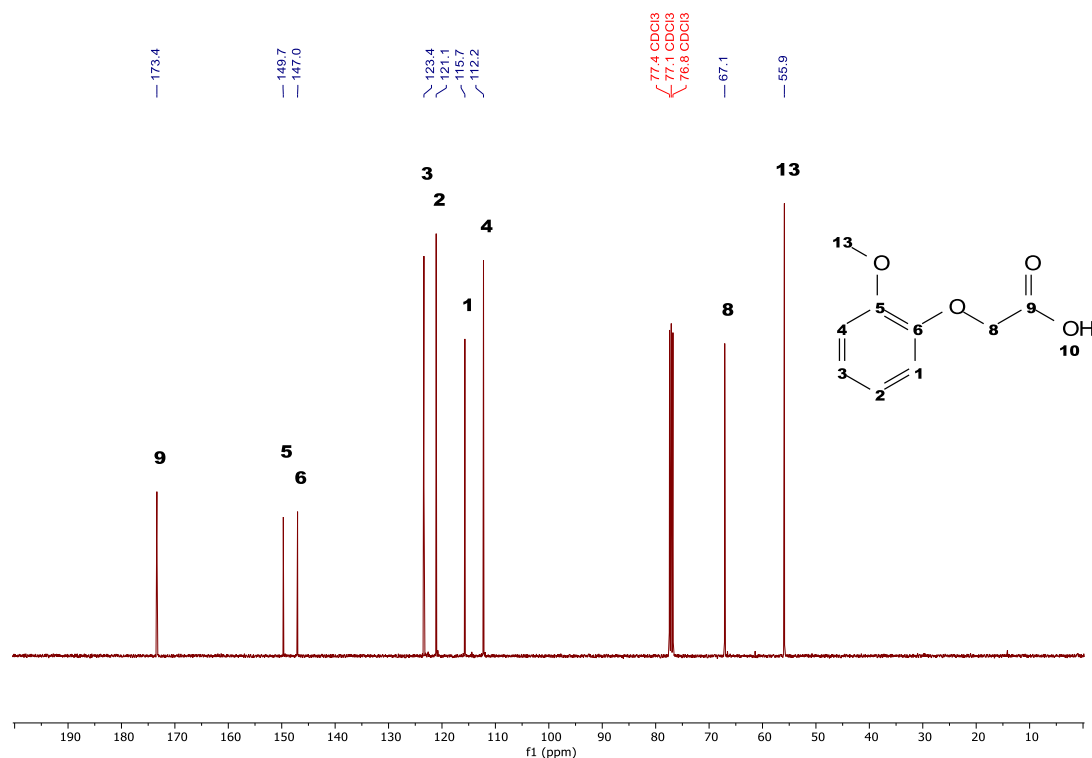
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do ácido guaiacoxiacético obtido em CDCl_3 .



Fonte: Autoria própria

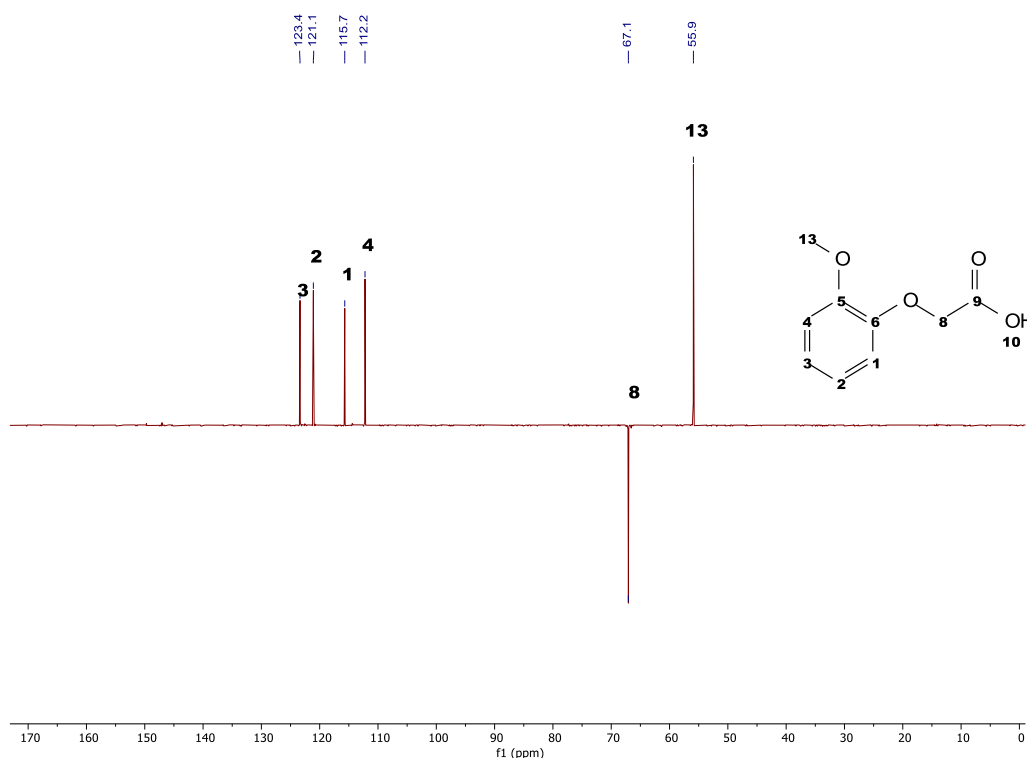
O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15) confirmou a estrutura do ácido guaiacoxiacético. O sinal em δ 173,4 é característico do carbono da carbonila (C-9). Os sinais em δ 149,7 (C-5) e 147,0 (C-6) são atribuídos aos carbonos *ipso* aromáticos ligados aos átomos de oxigênio (porções éter). Na região alifática, observam-se os sinais em δ 67,1 e 55,9, referentes aos carbonos metilênico (C-8) e metoxílico (C-13), respectivamente. Os demais sinais na região entre δ 123,4 e 112,2 correspondem aos carbonos aromáticos não substituídos (C-1 a C-4).

Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do ácido guaiacoxiacético obtido em CDCl_3 .



No espectro de DEPT-135 (Figura 16), observa-se a ausência dos sinais em δ 173,4 (C-9), 149,7 (C-5) e 147,0 (C-6), o que corrobora a classificação destes como carbonos com 4 ligantes, uma vez que a técnica suprime sinais de carbonos que não possuem prótons diretamente ligados. Adicionalmente, o sinal em δ 67,1 (C-8) apresenta inversão de fase (sinal negativo), padrão característico para grupos metilênicos. Por outro lado, os sinais dos átomos de carbono aromáticos (C-1 a C-4) e do grupo metoxila (C-13) permaneceram com fase positiva, confirmando suas identidades (Mitschke; Vemulapalli; Dittmar, 2023).

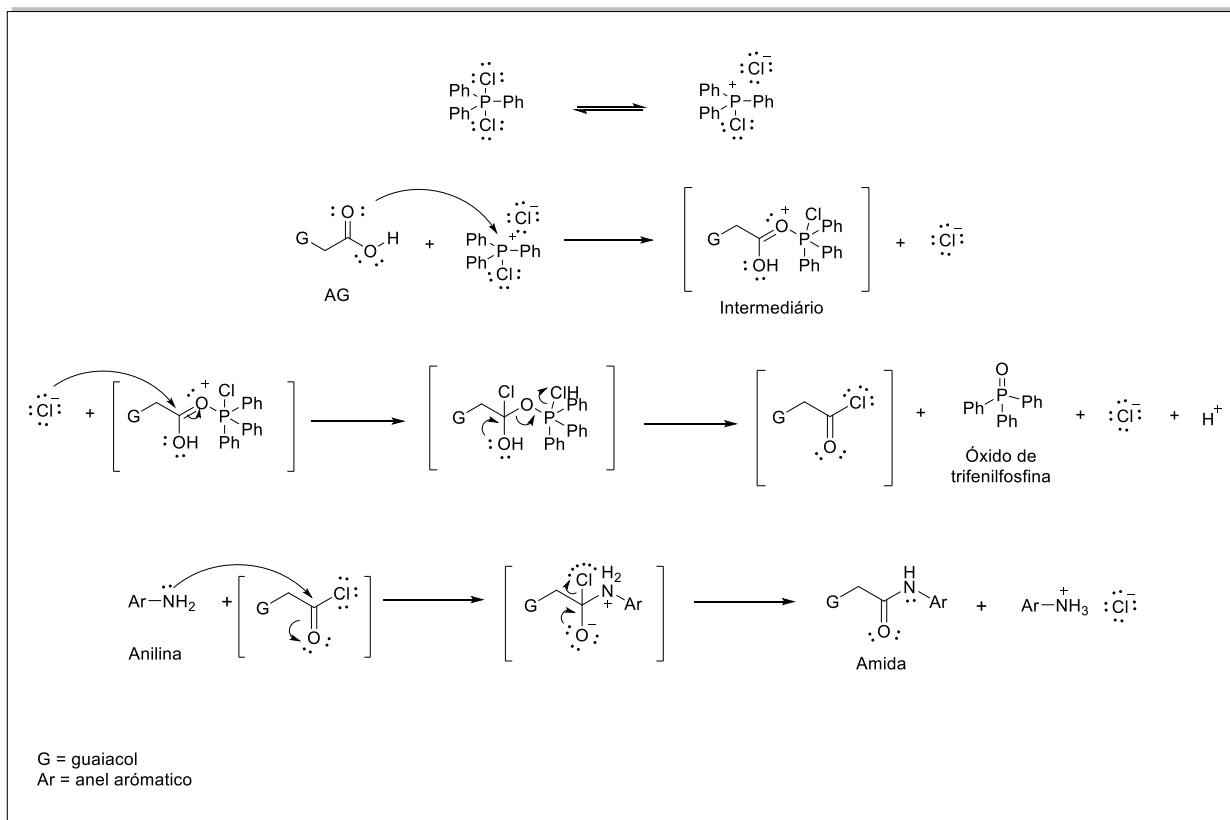
Figura 16. Espectro de DEPT do ácido guaiacoxiacético obtido em CDCl_3 .



4.3. SÍNTESE DE *N*-FENIL-2-GUAIACOXICETAMIDAS (1-17)

A síntese das amidas (*N*-fenil-2-guaiacoxiacetamidas) foi realizada via formação de cloreto de acila por reação de PPh_3Cl_2 com o ácido guaiacoxiacético e diferentes aminas aromáticas. É relatado na literatura que este composto hipervalente é observado em sua forma covalente em solventes como tolueno e benzeno, e na forma iônica em clorofórmio e diclorometano (Eljo; Carle; Murphy, 2017). Então, uma proposta mecanística (Figura 17) inicia-se com o ataque nucleofílico do oxigênio carbonílico ao átomo de fosforo. É formado um intermediário eletrofílico que pode sofrer o ataque nucleofílico de um cloreto, convertendo-o em cloreto de acila e óxido de trifenilfosfina. A formação deste óxido é a força motriz devido à estabilidade e baixa reatividade da ligação $\text{P}=\text{O}$ (Ung; Li, 2023). A amina, então, reage com o cloreto de acila, formando a amida desejada e liberando íons H^+ e Cl^- que neutralizam o excesso de amina em forma de sal.

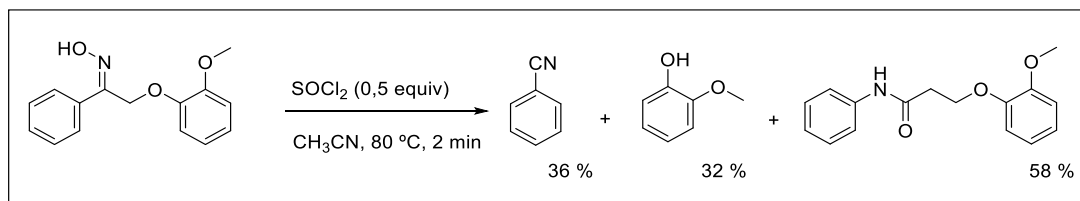
Figura 17. Mecanismo proposto para formação das amidas a partir de PPh_3Cl_2 .



Fonte: autoria própria

Dentre os compostos sintetizados, apenas a amida *N*-fenil-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**1**) não é inédita, sendo obtida por Wang et al. (2018) a partir de uma oxima com rendimento de 58 % (Esquema 15).

Esquema 15. Síntese da *N*-fenil-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**1**) relatada na literatura.



Fonte: Adaptado de Wang et al (2018).

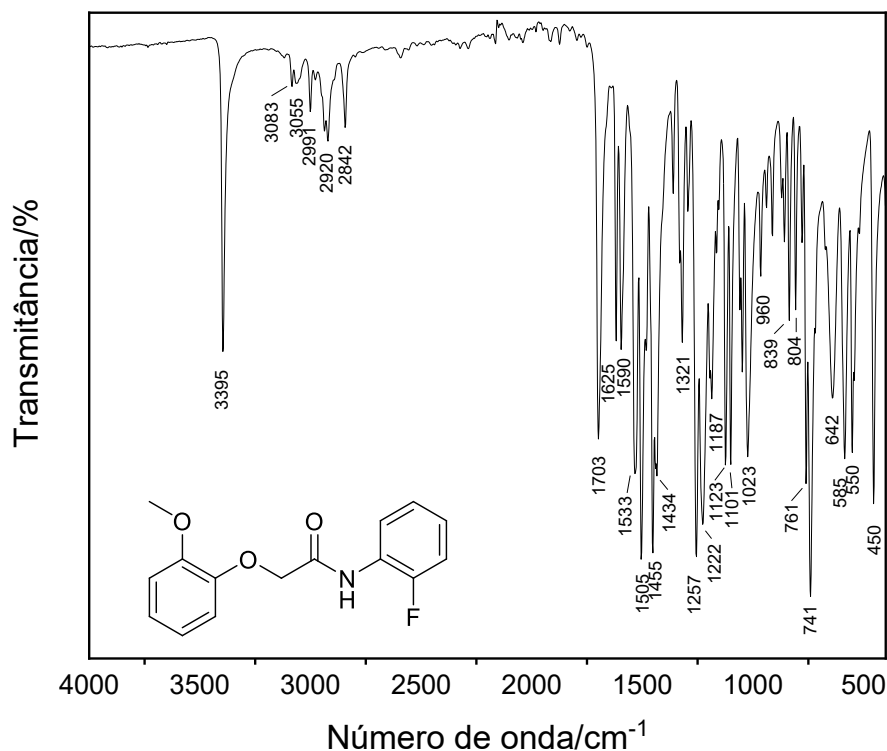
As amidas foram obtidas com rendimentos entre 49 e 92 %, superiores ao relatado

em trabalhos utilizando carbodiimidas como o de Carvalho et al (2025). Os autores sintetizaram *N*-fenil-fenoxiacetamidas derivadas do carvacrol utilizando anilinas substituídas por flúor, cloro e bromo empregando DCC e DMAP. Para estes compostos, os rendimentos foram entre 11 e 60%, inferior ao observado para as amidas análogas neste trabalho (49 a 91 %). Além disso, não há relatos da obtenção desta classe de amidas via cloreto de acila, entretanto, Leggio et al (2016) sintetizaram *N*-fenilbenzamida usando cloreto de tionila. Este composto foi obtido a partir da reação do ácido benzoico com anilina, tendo rendimento de 89%. Este valor é próximo obtido na síntese do composto **1** (87%), também derivado da anilina. Tais comparações evidenciam a eficácia da metodologia adotada neste trabalho, apresentando superiores a agentes acoplantes como DCC e comparável a agentes clorantes, como cloreto de tionila. Além disso, não há formação de subprodutos gasosos, e os subprodutos sólidos gerados podem ser facilmente removidos por uma única etapa de purificação.

Todos compostos propostos foram devidamente purificados e caracterizados quanto a IV, CG-EM e RMN de ^1H e de ^{13}C e DEPT-135. A caracterização das amidas foi exemplificada por *N*-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**3**).

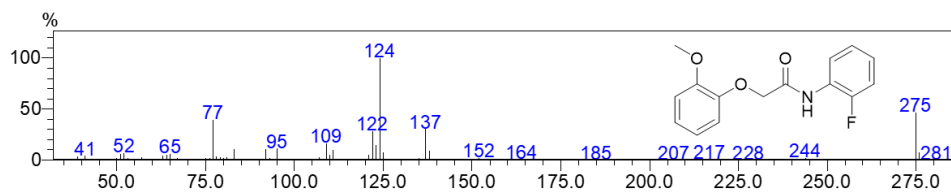
No espectro de infravermelho (Figura 18) do composto **3** observa-se o surgimento de uma banda aguda em 3396 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H de amidas secundárias. Complementarmente, observa-se o deslocamento da banda de estiramento da carbonila (Banda Amida I) para 1703 cm^{-1} (C=O), valor inferior ao observado no ácido guaiacoxiacético, o que reflete o efeito de ressonância característico do grupo amida. A identidade da função amida é ainda ratificada pela presença da banda em 1533 cm^{-1} , denominada Banda Amida II, resultante da combinação da deformação angular N-H no plano com o estiramento da ligação C-N. O estiramento da ligação C-F pode ser observado em 1257 cm^{-1} . Os grupos éteres presentes na molécula foram identificados pelos estiramentos C-O-C em 1222 e 1023 cm^{-1} , enquanto a banda em 741 cm^{-1} confirma o padrão de substituição *orto* dos anéis aromáticos.

Figura 18. Espectro no IV da *N*-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**3**).



Ao analisar o espectro de massas da amida **3** (Figura 19), encontra-se o pico do íon molecular em $m/z = 275$ e pico base em $m/z = 124$, devido à formação de um cátion radical guaiacol. A maioria das amidas sintetizadas neste trabalho possuem o mesmo pico base, em algumas exceções este aparece em $m/z = 137$ ou coincide com íon molecular.

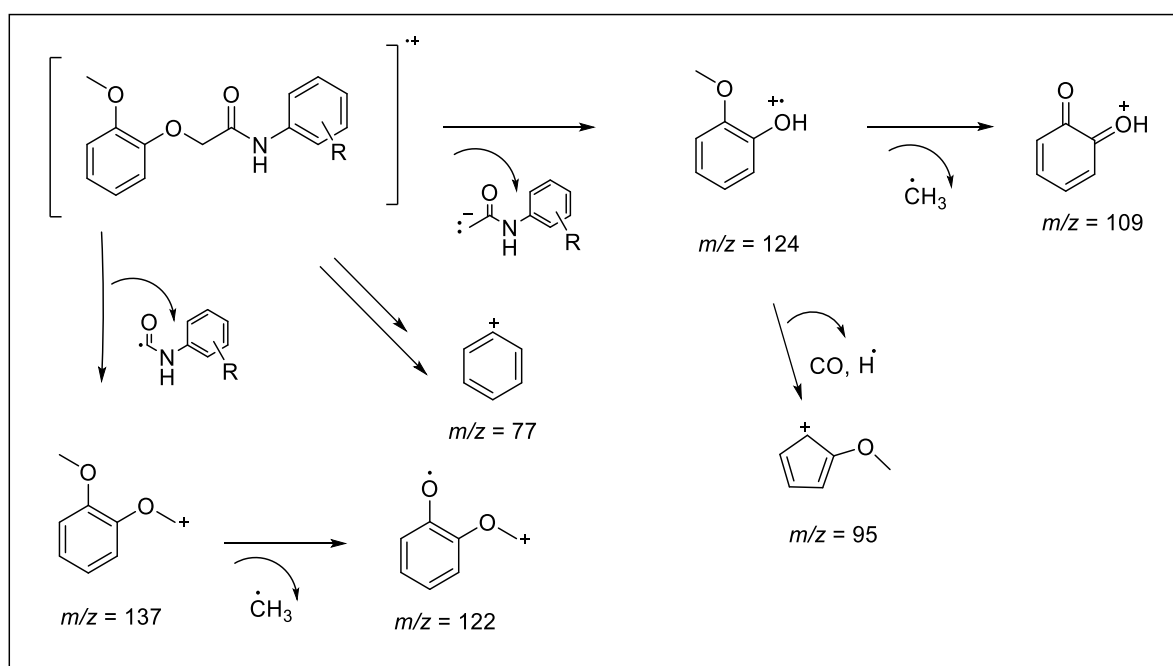
Figura 19. Espectro de massas de *N*-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**3**).



O cátion radical molecular da amida pode sofrer duas vias principais de clivagem envolvendo o grupo amida, originando os fragmentos em $m/z = 137$ e $m/z = 124$, conforme proposto na Figura 20. O íon em $m/z = 137$ é atribuído à clivagem da ligação entre o carbono

carbonílico e o carbono metilênico adjacente, resultando na formação de um cátion. A subsequente perda de um radical metila ($\cdot\text{CH}_3$) desse fragmento conduz ao íon em $m/z = 122$. Por sua vez, o pico em $m/z = 124$ é decorrente de um rearranjo intramolecular seguido de clivagem da ligação amida, levando à formação do cátion radical correspondente ao núcleo guaiacol. A partir desse intermediário, pode-se propor a geração do fragmento em $m/z = 109$, associado à perda de um radical metila, e do íon em $m/z = 95$, resultante da eliminação de uma molécula neutra de CO acompanhada da perda de um hidrogênio radicalar. Todos os fragmentos propostos apresentam estabilização por deslocalização eletrônica ao longo do sistema aromático, o que justifica a intensidade relativa observada no espectro.

Figura 20. Proposta de fragmentação de *N*-fenilguaiacoxiacetamidas.

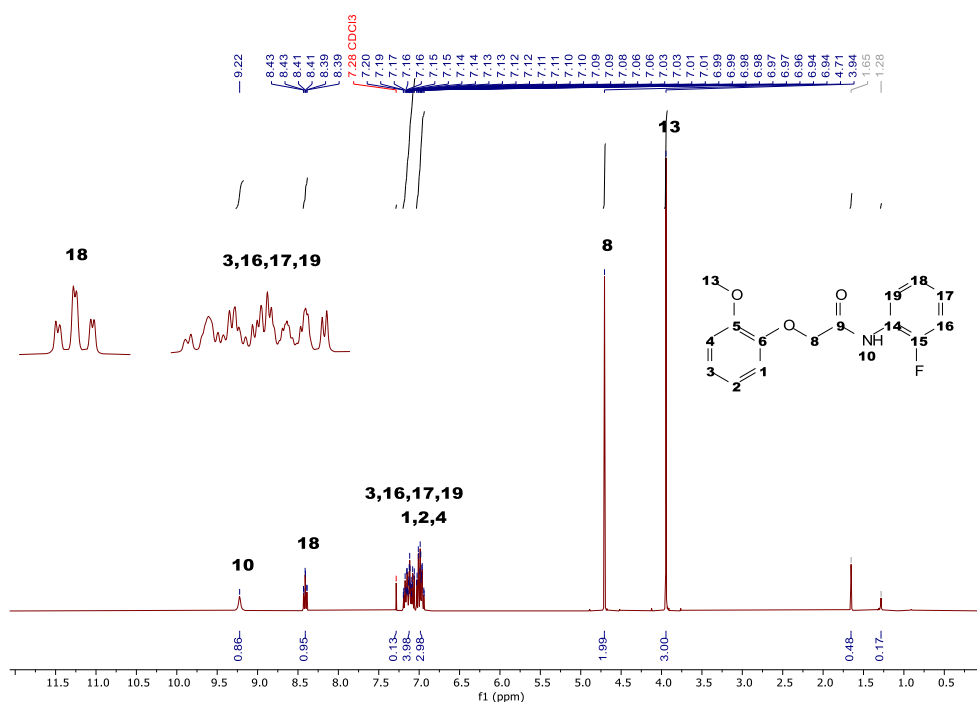


Fonte: Autoria própria.

No espectro de RMN de ^1H da amida 3 (Figura 21), observa-se um simpleto em δ 9,22, integrado para um hidrogênio, atribuído ao próton ligado ao nitrogênio (H-10), sendo este o sinal mais desblindado do espectro. Na região aromática correspondente à porção amida, identifica-se um tripleto de duplete (td) em δ 8,41 (1H, H-18) e um multiplete em δ 7,20–7,06 (4H, H-16, H-17 e H-19), este último sobreposto ao sinal de H-3 do anel de

guaiacol. O deslocamento de H-18 para campo mais baixo pode ser atribuído ao efeito indutivo retirador de elétrons exercido pelo átomo de flúor em posição *para*, uma vez que essa posição não é significativamente blindada pelo efeito de ressonância do nitrogênio. O padrão de tripleto de duplete decorre do acoplamento de H-18 com dois hidrogênios aromáticos *orto* de constantes semelhantes, originando inicialmente um tripleto, cujas linhas são posteriormente desdobradas pelo acoplamento adicional de menor constante, possivelmente um acoplamento meta ou para com o próprio F (Pavia et al., 2015). Os sinais correspondentes à porção do ácido guaiacoxiacético permaneceram coerentes com os observados para o precursor, destacando-se o multipletto em δ 7,03–6,94 (3H, H-1, H-2 e H-4), o simpleto em δ 4,72 (2H, H-8) e o sinal da metoxila em δ 3,94 (3H, H-13).

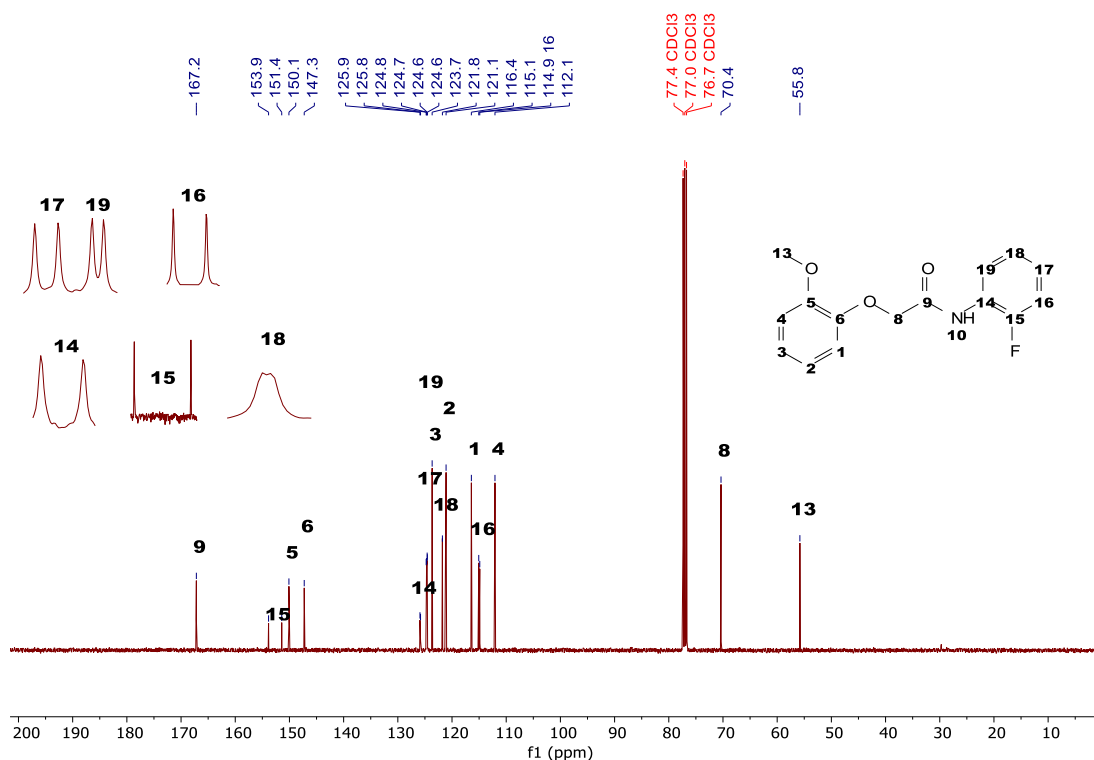
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H da *N*-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**3**) obtido em CDCl_3 .



No espectro de RMN de ^{13}C do composto **3** (Figura 22), o sinal correspondente ao carbono carbonílico da amida ($\text{C}=\text{O}$) é observado em δ 167,2, valor mais blindado em comparação ao ácido carboxílico precursor. Esse deslocamento pode ser atribuído à deslocalização eletrônica promovida pela doação por ressonância do nitrogênio ao grupo carbonila, que reduz a densidade de carga positiva parcial sobre o carbono. Um aspecto

relevante do espectro é o desdobramento dos sinais dos carbonos do anel aromático substituído por flúor, em virtude do acoplamento heteronuclear ^{13}C - ^{19}F . Observa-se um duplete em δ 152,6 com elevada constante de acoplamento ($J = 242,8$ Hz), atribuído ao carbono C-15, diretamente ligado ao átomo de flúor, característico de um acoplamento $^1\text{J}(\text{C}-\text{F})$. Os carbonos em posição *orto* apresentam dupletos em δ 115,0 ($J = 19,0$ Hz, C-16) e δ 125,9 ($J = 10,3$ Hz, C-14), compatíveis com acoplamentos $^2\text{J}(\text{C}-\text{F})$. Já os carbonos em posição *meta* exibem sinais em δ 124,7 ($J = 7,5$ Hz, C-17) e δ 124,6 ($J = 3,6$ Hz, C-19), atribuídos a acoplamentos $^3\text{J}(\text{C}-\text{F})$. O sinal em δ 121,8 não apresenta desdobramento observável, sendo atribuído ao carbono *para* ao flúor (C-18), para o qual o acoplamento $^4\text{J}(\text{C}-\text{F})$ é tipicamente pequeno ou não resolvido (Kalinowski; Berger; Braun, 1988). Os demais sinais presentes no espectro são coerentes com os observados no ácido precursor.

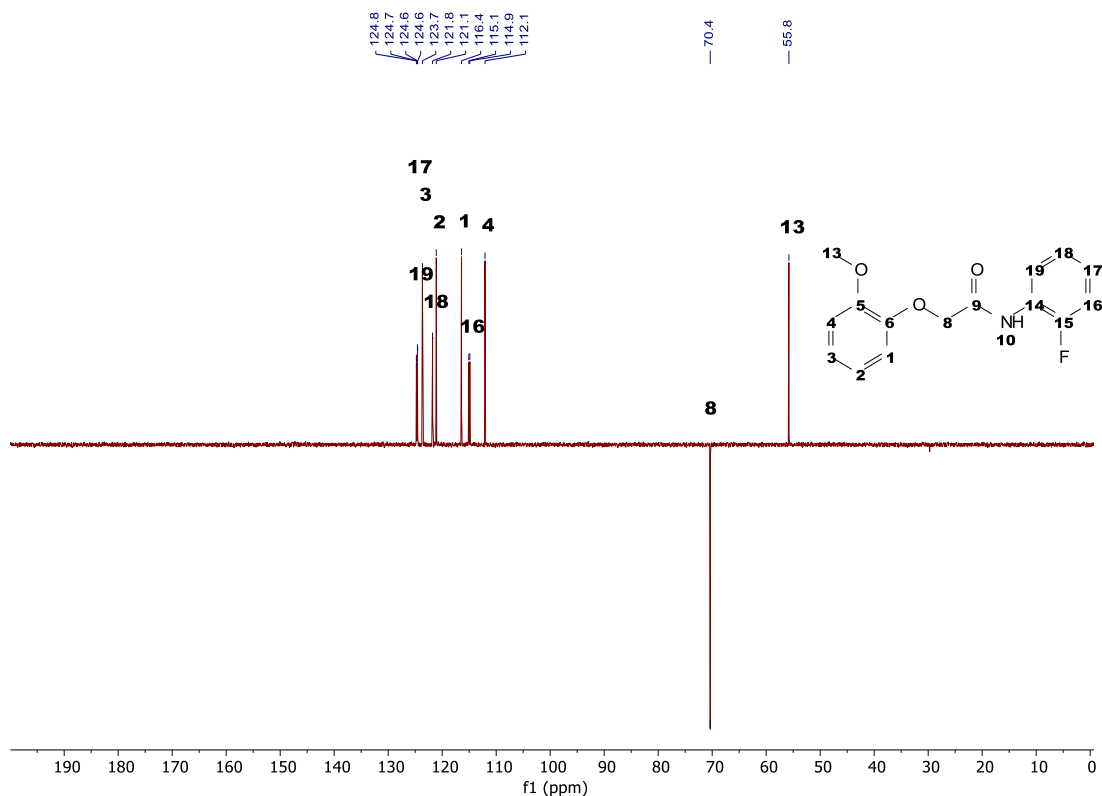
Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C da *N*-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**3**) obtido em CDCl_3 .



A análise do espectro DEPT-135 (Figura 23) permitiu a distinção inequívoca dos carbonos hidrogenados da amida **3**, corroborando as atribuições feitas no espectro de ^{13}C . O sinal em δ 70,4, referente ao carbono metilênico C-8, apresenta-se invertido (fase negativa), confirmando seu caráter de grupo CH_2 . Em contrapartida, o sinal em δ 55,8, atribuído à metoxila (C-13), e os sinais na região aromática entre δ 125,9 e 112,1 (referentes

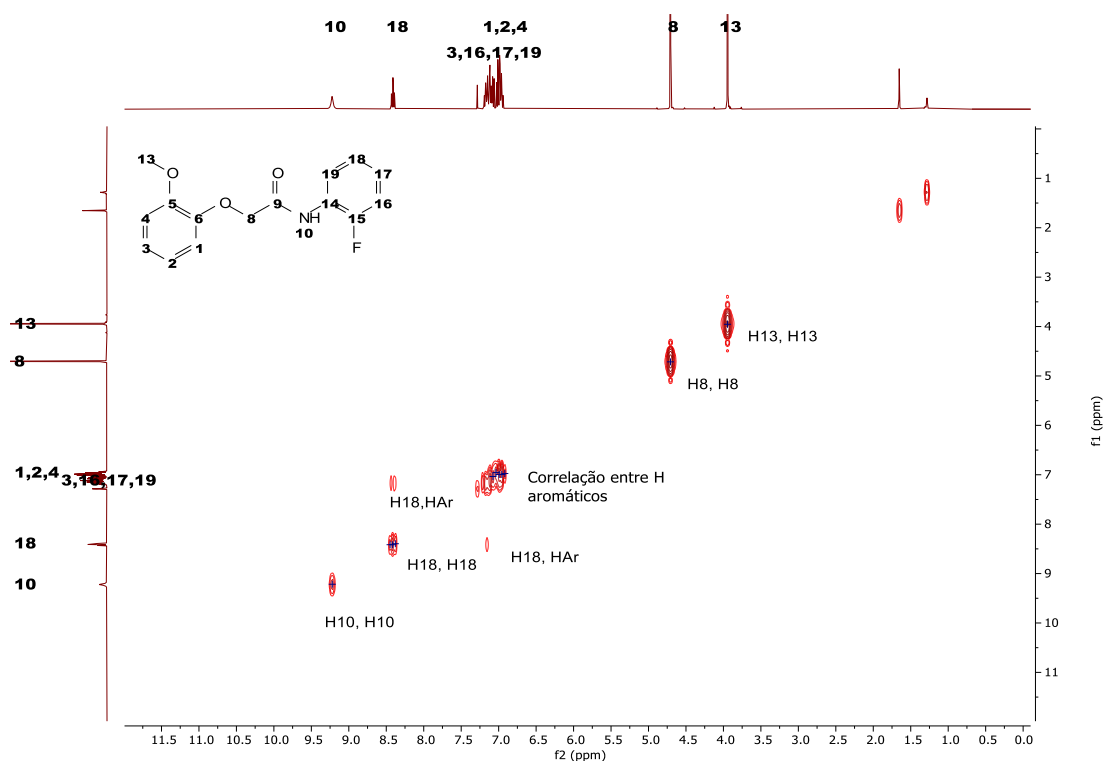
aos carbonos CH de ambos os anéis) apresentam fase positiva. Observa-se ainda a ausência dos sinais em referentes aos átomos de carbono não hidrogenados (C-5, C-6, C-9, C-14 e C-15), uma vez que o método detecta apenas carbonos ligados a prótons.

Figura 23. Espectro de DEPT-135 da *N*-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**3**) obtido em CDCl₃.



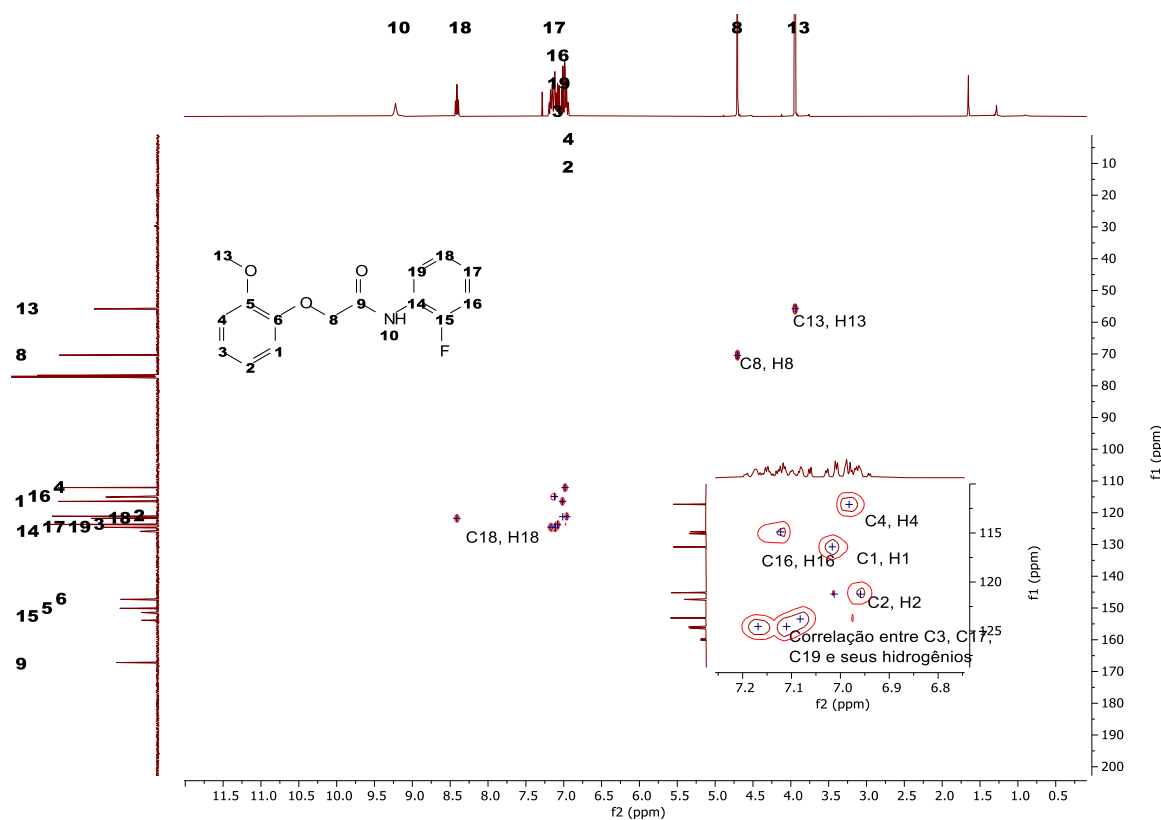
O mapa de contorno COSY, experimento de RMN bidimensional homonuclear (¹H, ¹H), do composto **3** (Figura 24) mostra que os hidrogênios H-8, H-10 e H-13 não possuem correlação com nenhum outro além deles mesmo, o que se deve ao fato de serem simpletos. As demais correlações são provenientes dos sinais aromáticos, como H-18 interagindo com o próprio sinal e com o multipletto formado por H-3, H-16, H-17 e H-19, se acopla especificamente com o sistema guaiacol. Essas elucidções corroboram com as atribuições feitas.

Figura 24. Mapa de contorno COSY da *N*-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**3**) obtido em CDCl₃.



As correlações Carbono-Hidrogênio da amida **3** foram obtidas pelo espectro de HSQC (Figura 25). Não há interação nos sinais dos átomos de carbono C-5, C-6, C-9, C-14 e C-15, comprovando que todos estes são não hidrogenados. Destaca-se a correlação do próton H-18 (δ 8,41) com o carbono C-18 (δ 121,1), distinguindo-o dos prótons do anel guaiacoxila. Além disso, as correlações dos grupos metilênico (δ 4,72/70,4) e metoxílico (δ 3,94/55,8) ratificam a estrutura da ponte acetamida e do substituinte do anel fenólico.

Figura 25. Mapa de contorno HSQC da *N*-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**3**) obtido em CDCl₃.



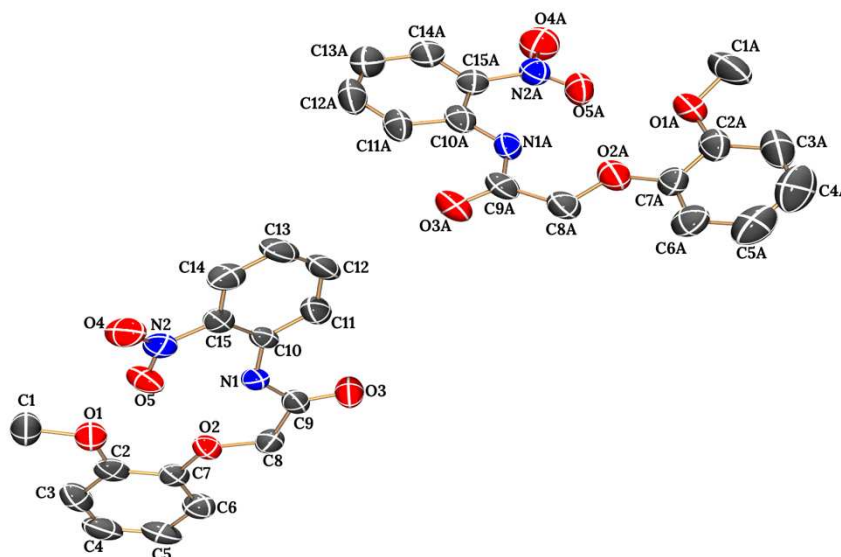
4.4. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X EM MONOCRISTAL

O composto *N*-(2-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**12**) apresentou-se na forma de monocristais em formato de placas, com coloração levemente amarelada. A análise das reflexões coletadas indicou a ausência de extinções sistemáticas na classe integral de reflexões (hkl), permitindo deduzir uma cela unitária pertencente ao tipo de Bravais primitivo (P). A cela primitiva exibida pelo composto é pertencente ao sistema cristalino ortorrômbico e ao grupo espacial não centro simétrico $Pca2_1$ (Nº 29 – *International Tables for Crystallography*) (Hahn, 1987), sendo que as condições de reflexão observadas são condizentes com os operadores de simetria 2_1 (eixo helicoidal) paralelo ao eixo cristalográfico c , bem como planos de deslizamento dos tipos c e a , perpendiculares aos eixos a e b , respectivamente. Esses elementos de simetria combinam reflexões com translações fracionárias, sendo responsáveis pela geração das posições equivalentes na cela unitária e pela organização do empacotamento cristalino.

A unidade assimétrica do composto é composta por duas moléculas

cristalograficamente independentes (não relacionadas por simetria), sendo esta apresentada na Figura 26.

Figura 26. Projeção da unidade assimétrica da amida **12**. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.



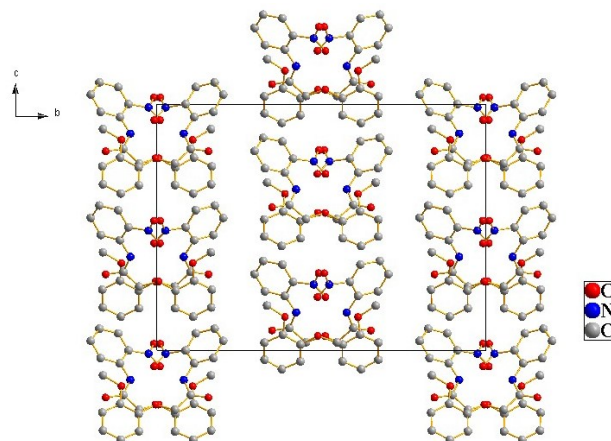
A elucidação estrutural por difratometria de raios X evidencia a formação do composto *N*-(2-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**12**) evidenciando um esqueleto estrutural da molécula constituído por dois núcleos aromáticos substituídos interligados por um fragmento cetoamídico. Analisando-se a geometria dos átomos no composto, verifica-se que o carbono do grupo carbonílico apresenta geometria trigonal planar, compatível com hibridização sp^2 , enquanto o nitrogênio amídico mostra tendência à planaridade, indicando deslocalização eletrônica no fragmento $-C(=O)-NH-$, assim como, os anéis aromáticos exibem comprimentos de ligação típicos de sistemas conjugados ($\sim 1,38-1,40$ Å), evidenciando caráter aromático preservado. A presença do grupo carbonila no composto é evidenciado através da determinação das distâncias de ligações C9-O3 (1,225 Å) e C9A-O3A (1,217 Å), valores estes que se encontram em consonância com os dados da literatura para ligação dupla característica (C=O) (ALLEN et al., 1987; BATSANOV, 2017). As principais distâncias e ângulos de ligações encontram-se descritos na tabela a seguir.

Tabela 2. Principais distâncias e ângulos de ligações.

Átomos	Comprimento (Å)	Átomos	Ângulo(^o)
O3 - C9	1,220(7)	C7-O2-C8	117,6(5)
N1-C9	1,370(8)	C2-O1-C1	118,8(6)
N1-C10	1,382(8)	C9-N1-C10	128,5(5)
N2-O5	1,230(7)	O3-C9-N1	125,1(6)
N2-O4	1,213(7)	O4-N2-O5	121,0(6)
N2-C15	1,456(8)	O5-N2-C15	118,9(6)
C2-O1	1,365(9)	N1-C10-C15	121,2(5)
O2-C7	1,372(7)		
O2-C8	1,425(7)		
O3A-C9A	1,221(8)	C9A-N1A-C10A	127,3(6)
N1A-C9A	1,353(10)	O3A-C9A-C8A	118,1(7)
N1A-C10A	1,397(10)	O5A-N2A-O4A	121,6(6)
N2A-O5A	1,210(9)	C7A-O2A-C8A	118,6(6)
N2A-O4A	1,240(9)	O5A-N2A-C15A	122,2(7)
N2A-C15	1,470(9)	N1A-C10A-C15A	121,6(6)
C2A-O1A	1,424(10)	C2A-O1A-C1A	118,9(8)
O2A-C7A	1,363(9)		
O2A-C8A	1,426(9)		

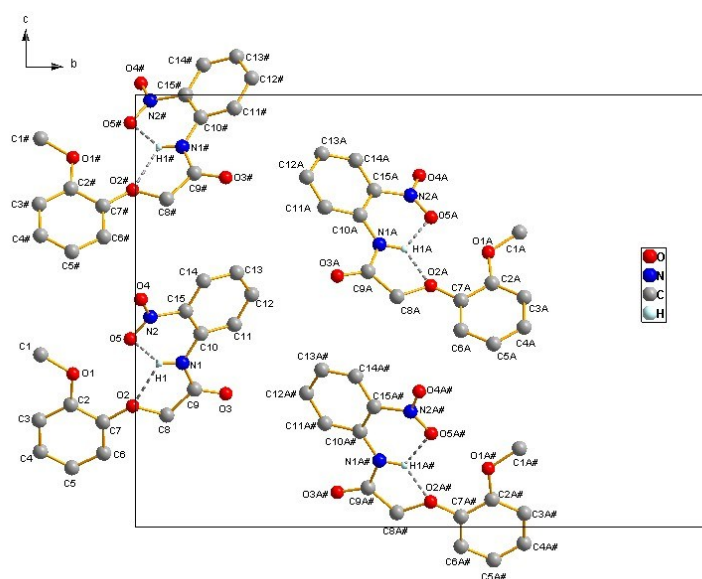
Para o composto **12** a representação sistemática do conteúdo de cela unitária pode ser prevista pela análise das operações de simetria contidas no grupo espacial $Pca2_1$ e na rede ortorrômbica. As oito moléculas ($Z=8$) encontram-se organizadas de acordo com os operadores de simetria do grupo espacial e estão relacionadas por eixo de rotação-translação (2_1) ao longo do eixo cristalográfico e por planos de deslizamento do tipo c e a , resultando em arranjo tridimensional ordenado como mostra a Figura 27.

Figura 27. Projeção do conteúdo da cela unitária ortorrômbica do composto na direção cristalográfica [1 0 0] (direita). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos.



A análise estrutural demonstra a existência de interações intramoleculares de hidrogênio, que envolvem o átomo de H do nitrogênio amídico e os átomos de oxigênio do grupo nitro e do grupo éter como observado na Figura 28.

Figura 28. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo c para o composto. Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #0,5-x,y,-0,5+z. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos.[



As ligações de hidrogênio, contribuem para a estabilização conformacional da

molécula no estado sólido e, a geometria observada para essas interações apresenta distâncias H...O compatíveis com ligações de hidrogênio intramoleculares e ângulos D-H...A indicativos de caráter direcional, reforçando assim sua relevância estrutural. Verifica-se que essas interações promovem a formação de pseudoanéis intramoleculares, que podem restringir a liberdade rotacional do fragmento cetoamídico e, ocasionar assim uma conformação mais rígida da molécula. Neste sentido, as ligações intramoleculares de H desempenham um papel importante na organização geométrica interna da molécula, influenciando diretamente sua conformação cristalina. As distâncias entre os átomos doadores N1 e N1A e os átomos aceptores O5/O5A e O2/O2A encontram-se na Tabela a seguir.

Tabela 3. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio para a amida 12.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)...O5	0,91	1,8497(0)	2,6241(1)	140,39(3)
N(1A)-H(1A)...O5A	0,94	2,1031(0)	2,639(1)	114,74(3)
N(1)-H(1)...O2	0,94	2,1810(1)	2,5769(1)	127,51(4)
N(1A)-H(1A)...O2A	0,91	1,8855(1)	2,5694(1)	105,03(4)

4.5. ENSAIO FITOTÓXICO

Os compostos 1-17 foram submetidos ao teste fitotóxico pré-emergente e avaliados quanto ao comprimento médio de parte aérea (CMPA) e de raiz para *S. bicolor* L. e somente comprimento médio de raiz (CMR) para *C. sativus*. Esta diferença se deve ao fato de que a parte aérea das plantas de pepino ainda estavam em desenvolvimento no interior das sementes. Os dados obtidos foram apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados obtidos para CMR e CMPA de sorgo e para CMR de pepino.

Tratamento	CMR (cm)		CMPA (cm)
	Pepino	Sorgo	Sorgo
1	4,94 ^{ab}	2,10 ^b	0,89 ^{ab}
2	4,09 ^{ab}	2,18 ^b	0,83 ^{ab}
3	4,51 ^{ab}	2,65 ^b	0,90 ^{ab}
4	4,19 ^{ab}	2,01 ^b	0,94 ^{ab}
5	4,46 ^{ab}	1,99 ^b	0,94 ^{ab}
6	3,66 ^{ab}	1,98 ^b	0,91 ^{ab}
7	5,18 ^{ab}	2,57 ^b	1,17 ^{ab}
8	5,18 ^{ab}	2,26 ^b	1,15 ^{ab}
9	5,21 ^{ab}	2,31 ^b	1,01 ^{ab}
10	5,49 ^a	2,73 ^b	0,95 ^{ab}
11	4,13 ^{ab}	2,24 ^b	0,91 ^{ab}
12	3,74 ^{ab}	2,52 ^b	1,04 ^{ab}
13	5,61 ^a	2,12 ^b	0,81 ^{ab}
14	4,08 ^{ab}	2,64 ^b	1,09 ^{ab}
15	4,60 ^{ab}	2,85 ^b	1,27 ^a
16	4,78 ^{ab}	1,98 ^b	0,82 ^{ab}
17	5,33 ^{ab}	2,01 ^b	1,02 ^{ab}
Água	4,52	4,38	1,04
Água + Tween 20	4,26	2,65	0,84
2,4-D	0,33	0,09	0,31

Legenda:

^a = diferença não significante entre água e o tratamento;

^b = diferença não significante entre água + Tween 20 e o tratamento;

* = diferença não significante entre 2,4-D e o tratamento.

Conforme apresentado na Tabela 4, nenhum dos tratamentos avaliados apresentou valores de CMR de pepino estatisticamente diferentes do controle negativo (água).

Tendência semelhante foi observada para o controle o solvente Tween 20 a 0,5% (m.v⁻¹), no qual apenas os compostos **10** e **13** exibiram valores médios superiores, estatisticamente distintos dos demais tratamentos. Ressalta-se que nenhuma das amidas testadas apresentou efeito fitotóxico comparável ao controle positivo (o herbicida 2,4-D), no qual o desenvolvimento radicular foi severamente inibido. Dessa forma, não foi evidenciada atividade fitotóxica das amidas avaliadas sobre sementes de pepino nas condições experimentais empregadas.

As sementes de sorgo foram avaliadas quanto ao CMR e não foi obtido para nenhum dos compostos testados valores similares ao branco com água pura. Quando a comparação é feita com o controle positivo, nenhuma amida se mostrou similar.

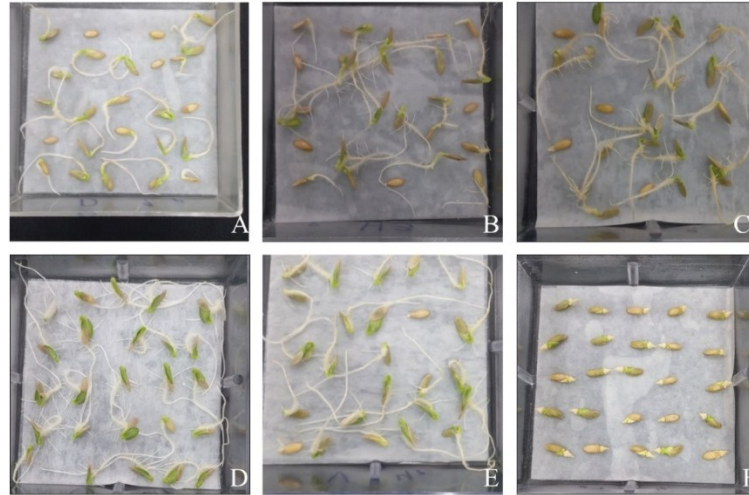
De acordo com os valores de CMPA obtidos para as sementes de sorgo, todas as amidas semissintéticas avaliadas apresentaram desenvolvimento radicular estatisticamente semelhante aos controles negativos. Apenas o composto **15** apresentou diferença estatística em relação ao solvente (Tween 20 a 0,5% m.v⁻¹), exibindo valor médio superior. Assim, não foi observada atividade fitotóxica das amidas nas partes aéreas do sorgo.

A atividade fitotóxica do guaiacol e do ácido foi previamente avaliada por Alves et al. (2021), utilizando uma solução de preparo das emulsões distinta da empregada neste trabalho, porém com comportamento semelhante ao da água. Nessas condições, os autores observaram redução do crescimento radicular de sorgo de 82,49% para o fenol natural e de 97,93% para seu derivado ácido, ambos na concentração de 3,00 mmolL⁻¹. Em contraste, no presente estudo, a introdução do grupo *N*-fenil, com ou sem substituintes no anel aromático, contribuiu para a perda da atividade fitotóxica.

De acordo com Pinheiro et al (2024), a presença de um halogênio na posição *para* em relação ao grupo hidroxila do fenol natural timol potencializou o efeito herbicida de *N*-fenil-fenoxiacetamidas semissintéticas. Este resultado indica que mudanças estruturais na porção fenólica também contribuem para a ação fitotóxica dessa classe de amidas e devem ser consideradas.

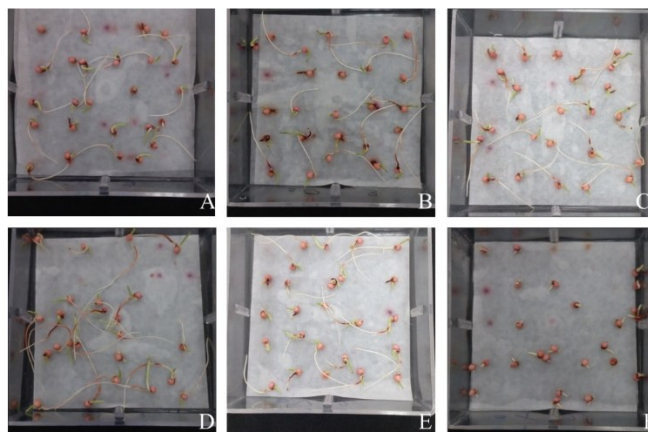
Os compostos **2**, **6** e **12** apresentaram menor valor de CMR para pepino, mas ainda, estatisticamente foram comparáveis aos controles negativos. Para ilustrar, na Figura 29 foi apresentada uma figura de caixas gerbox contendo sementes de pepino tratadas com os compostos **2**, **6** e **12**, além dos controles negativos e positivo utilizados no ensaio fitotóxico.

Figura 29. Caixas Gerbox contendo sementes de pepino após os tratamentos relativos aos compostos 2 (A), 6 (B) e 12 (C) e aos controles com água (D), água + Tween 20 a 0,5% (m.v⁻¹) (E) e 2,4-D (F).



Para as sementes de sorgo, levando em consideração apenas CMPA, as amidas **2**, **13** e **16** se destacaram com menor valor médio. Entretanto, esses dados não indicam fitotoxicidade, não foram estatisticamente diferentes dos controles negativos. As caixas Gerbox utilizadas no ensaio fitotóxico contendo os compostos 2, 13 e 16, além dos controles negativos e positivos foram apresentados na Figura 30.

Figura 30. Caixas Gerbox contendo sementes de sorgo dos tratamentos relativos aos compostos 2 (A), 13 (B) e 16 (C) e aos controles com água (D), água + tween 20 (E) e 2,4-D (F).



4.6. ENSAIO FUNGITÓXICO

Com o objetivo de avaliar os efeitos da modificação estrutural, todas as amidas sintetizadas (1-17), bem como seus precursores guaiacol (G) e ácido guaiacoxiacético (AG), foram avaliados quanto ao potencial fungicida frente a *Aspergillus niger* e *Fusarium oxysporum*. Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) expressos em $\mu\text{g.mL}^{-1}$ encontram-se dispostos na Tabela 5.

Tabela 5. Valores de concentração inibitória mínima (CIM) para as amidas (1-17).

Composto	Concentração inibitória mínima (CIM) / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>
G	400	400
AG	400	800
1	200	400
2	400	400
3	200	400
4	200	400
5	400	800
6	400	400
7	200	400
8	400	800
9	400	400
10	400	800
11	400	800
12	400	800
13	400	800
14	400	800
15	400	800
16	200	400
17	400	800

O guaiacol inibiu o crescimento de ambos os fungos testados, apresentando CIM de $400 \mu\text{g.mL}^{-1}$, resultado consistente com os poucos estudos disponíveis para essas espécies. Hwang *et al.* (2005) avaliaram o vinagre de madeira e seus constituintes frente a *F.*

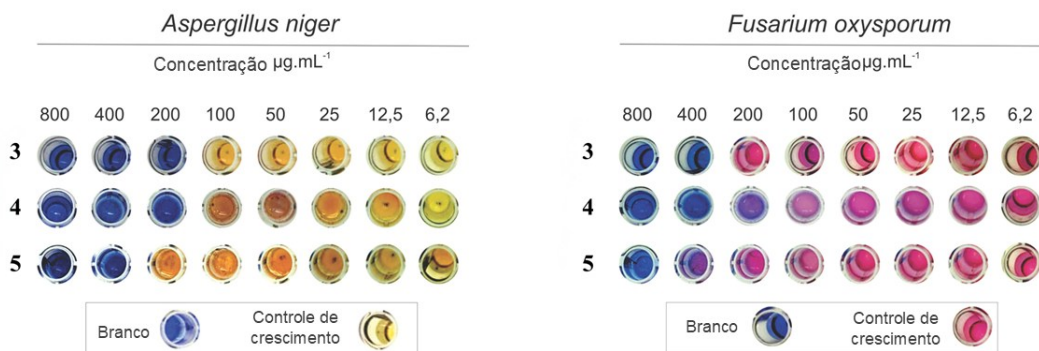
oxysporum (CIM = 250 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) e atribuíram parte da atividade antimicrobiana observada à presença do guaiacol. De forma semelhante, empregaram guaiacol na preparação de nanoemulsões óleo-em-água, sendo observado que a nanoemulsão contendo esse fenol natural apresentou atividade frente a um amplo espectro de microrganismos, incluindo *A. niger*, com inibição do crescimento micelial ($\text{EC}_{50} = 36.73 \mu\text{g.mL}^{-1}$). Não há estudos relacionados ao ácido guaiacoxiacético.

Em relação a *A. niger*, as amidas **1**, **3**, **4**, **7** e **16** inibiram o crescimento de fúngico em concentrações inferiores aos demais compostos (CIM = 200 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Este resultado é similar ao obtido por Gund, Tripathi e Vaidya (2017) ao sintetizar benzimidazóis *N*-substituídos que apresentaram CIM = 250 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Além disso, os controles utilizados neste trabalho citado exibiram atividade na concentração de 100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, próximo ao observado para as *N*-fenil-2-guaiacoxiacetamidas.

A ação inibitória contra *F. oxysporum* foi mais bem observada nos compostos **1**, **2**, **3**, **4**, **6**, **7**, **9**, e **16**, na concentração de 400 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Este valor é muito inferior ao apresentado por amidas halogenadas sintetizadas por Yu, Hu e Zhang (2025) que inibiram o crescimento micelial na maior concentração testada (6000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$).

A atividade fungicida é evidenciada pela ausência de mudança de coloração, como apresentado nas pranchas de avaliação dispostas na Figura 31. As amidas **3** e **4** foram capazes de inibir o crescimento fúngico a partir de 200 $\mu\text{g mL}^{-1}$, para *A. niger*, e a partir de 400 $\mu\text{g mL}^{-1}$, para *F. oxysporum*. Esta foram as concentrações mínimas onde observou-se a manutenção da coloração azul da resazurina, indicando que o corante não foi reduzido pelas enzimas metabólicas dos fungos e, portanto, não houve atividade celular detectável.

Figura 31. Pranchas de avaliação de concentração inibitória mínima das amidas **3**, **4** e **5**.



5. CONCLUSÃO

A metodologia utilizada para síntese das amidas mostrou-se eficiente, alcançando rendimentos entre 49 e 92 %. No ensaio fitotóxico pré-emergente, os compostos não apresentaram atividade relevante, sendo estatisticamente próximos aos controles. Entretanto, quando analisados em relação à atividade fungitóxica, todas as amidas foram capazes de inibir o crescimento micelial de fungos fitopatógenos. Com base nesses resultados as *N*-fenil-2-guaiacoxiacetamidas são candidatas a serem utilizadas como fungicidas semissintéticos, podendo ser aplicadas em sementes de plantas de interesse comercial para prevenir a contaminação com fungos nocivos. Todas as amidas são compostos sólidos, menos voláteis que o guaiacol, além de não apresentarem o seu odor característico, facilitando seu manuseio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELWAHAB, Reham E.; ELWAHY, Ahmed H.M.; IBRAHIM, Nada S.; ABDELMONIEM, Amr M.; ABDELHAMID, Ismail A. **Synthesis, and antibacterial activities of novel 1,3,4a,9-tetraza-4H-fluoren-2-amines incorporating phenoxy-N-arylacetamide, pyrazole, and 2-(4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)phenoxy)-N-arylacetamide moieties.** *In: BMC Chemistry*, v. 19, nº 1, 2025. DOI: 10.1186/s13065-025-01421-5.
- ABIEDALLA, Younis; CLARK, C. Randall. **Electron ionization fragmentation studies for a series of 4-methoxymethylene benzoate esters.** *In: Rapid Communications in Mass Spectrometry*, v. 37, nº 24, 2023. DOI: 10.1002/rcm.9654.
- AGROLINKFITO.** *Agrolinkfito: busca direta de produtos fitossanitários.* Agrolink – o portal do conteúdo agropecuário, 2026. Disponível em: <https://www.agrolink.com.br/agrolinkfito/busca-direta-produto>. Acesso em: jan. 2026
- ALLEN, C. Liana; CHHATWAL, A. Rosie; WILLIAMS, Jonathan M.J. **Direct amide formation from unactivated carboxylic acids and amines.** *In: Chemical Communications*, v. 48, nº 5, p. 666–668, 2012. DOI: 10.1039/c1cc15210f.
- ALLEN, Frank H.; KENNARD, Olga; WATSON, David G.; BRAMMER, Leslie; ORPEN, A. Guy; TAYLOR, Robin. **Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds.** *In Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, [S.L.], p. S1–S19, 1987. Royal Society of Chemistry. DOI: <https://doi.org/10.1039/P29870000S1>.
- ALVES, Thammyres A.; PINHEIRO, Patrícia F.; PRAÇA-FONTES, Milene M.; ANDRADE-VIEIRA, Larissa F.; CORRÊA, Kellen B.; ALVES, Thayllon A.; CRUZ, Franceli A.; JÚNIOR, Valdemar L.; FERREIRA, Adésio; SOARES, Taís Cristina B. **Toxicity of thymol, carvacrol and their respective phenoxyacetic acids in *Lactuca sativa* and *Sorghum bicolor*.** *In: Industrial Crops and Products*, v. 114, p. 59–67, 2018. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.01.071.
- ALVES, Thammyres A.; PINHEIRO, Patrícia F.; PRAÇA-FONTES, Milene M.; ANDRADE-VIEIRA, Larissa F.; LOURENÇO, Maicon P.; LAGE, Mateus R.; ALVES, Thayllon A.; CRUZ, Franceli A.; CARNEIRO, José W.M.; FERREIRA, Adésio; SOARES, Taís C.B. **Bioactivity and molecular properties of phenoxyacetic acids derived from eugenol and guaiacol compared to the herbicide 2,4-d.** *In: Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 93, nº 4, 2021a. DOI: 10.1590/0001-3765202120191368.
- AMEEN, Ayesha; RAZA, Shahid. **Green Revolution: A Review.** *In: International Journal of Advances in Scientific Research*, v. 3, nº 12, p. 129–137, 2017. DOI: 10.7439/ijasr.
- ANJUM, Noor F.; SHANMUGARAJAN, Dhivya; PRASHANTHA KUMAR, B. R.; FAIZAN, Syed; DURAI, Priya; RAJU, Ruby Mariam; JAVID, Saleem; PUROHIT, Madhusudan N. **Novel Derivatives of Eugenol as a New Class of PPAR γ Agonists in Treating Inflammation: Design, Synthesis, SAR Analysis and In Vitro Anti-Inflammatory Activity.** *In: Molecules*, v. 28, nº 9, 2023. DOI: 10.3390/molecules28093899.

ARAÚJO, E. S.; PIMENTA, A. S.; FEIJÓ, F. M. C.; CASTRO, R. V. O.; FASCIOTTI, M.; MONTEIRO, T. V. C.; DE LIMA, K. M. G. **Antibacterial and antifungal activities of pyroligneous acid from wood of *Eucalyptus urograndis* and *Mimosa tenuiflora***. In *Journal of Applied Microbiology*, [S.L.], v. 124, n. 1, p. 85–96, jan. 2018. Wiley-Blackwell. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.13626>.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO AGRONEGÓCIO DA REGIÃO DE RIBEIRÃO PRETO – ABAG/RP. Números do Agro. *ABAG/RP – Agronegócio*, 2025. Disponível em: <https://www.abagrp.org.br/numeros-do-agro>. Acesso em: jan. 2026.

ATANASOV, Atanas G.; ZOTCHEV, Sergey B.; DIRSCH, Verena M.; SUPURAN, Claudiu T.; *et al.* **Natural products in drug discovery: advances and opportunities**. In *Nature Reviews Drug Discovery*, [S.L.], v. 20, p. 200–216, mar. 2021. Springer Nature. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>

BAFFES, John; ETIENNE, Xiaoli. **Yield growth patterns of food commodities: Insights and challenges**. In: *PLoS ONE*, v. 19, nº 11, 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0313088.

BAHRAM, M.; NETHERWAY, T. **Fungi as mediators linking organisms and ecosystems**. In *FEMS Microbiology Reviews*, [S.L.], v. 46, n. 2, fuab058, 2022. Oxford University Press. DOI: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab058>

BAILEY, Karen L. **The Bioherbicide Approach to Weed Control Using Plant Pathogens**. In: *Integrated Pest Management: Current Concepts and Ecological Perspective*. [no place]: Elsevier Inc., 2014. p. 245–266. DOI: 10.1016/B978-0-12-398529-3.00014-2.

BASSO, Marcos F.; NEVES, Marcos F.; GROSSI-DE-SA, Maria F.. **Agriculture evolution, sustainability and trends, focusing on Brazilian agribusiness: a review**. In *Frontiers in Sustainable Food Systems*, [S.L.], v. 7, 1296337, 2024. Frontiers Media S.A. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsufs.2023.1296337>.

BATSANOV, Andrei S. **X-Ray Diffraction, Small Molecule Applications**. In: LINDON, John C.; TRANTER, George E.; KOPPENAAL, David W. (eds.). *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*. 3. ed. Oxford: Academic Press, 2017. p. 656–666. ISBN 978-0-12-803224-4.

BRASIL. Lei nº 14.785, de 27 de dezembro de 2023. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem, a rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e das embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, de produtos de controle ambiental, de seus produtos técnicos e afins; revoga as Leis nºs 7.802, de 11 de julho de 1989, e 9.974, de 6 de junho de 2000, e partes de anexos das Leis nºs 6.938, de 31 de agosto de 1981, e 9.782, de 26 de janeiro de 1999. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 1, 27 dez. 2023. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/lei/l14785.htm. Acesso em: 28 mai. 2025.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Regras para análise de sementes**. Brasília: MAPA/ACS, 2009. ISBN 978-85-99851-70-8. Disponível em:

<https://www.agrolink.com.br/downloads/REGRAS%20PARA%20AN%C3%81LISE%20DE%20SEMENTES.pdf>. Acesso em : jan. 2026

CARLE, Myriam S.; SHIMOKURA, Grace K.; MURPHY, Graham K. **Iodobenzene Dichloride in the Esterification and Amidation of Carboxylic Acids: In-Situ Synthesis of Ph₃PCl₂**. In: *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2016, n° 23, p. 3930–3933, 2016. DOI: 10.1002/ejoc.201600714.

CARMAN, Raymond M.; SHAW, Ian M. **The Reaction of Tertiary Alcohols with Phosphorus Pentachloride**. In *Australian Journal of Chemistry*, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 133–143, 1976

CARVALHO, Rayane L.; SILVA, Alícia da C. T.; VENTURA, Bianca M. L.; GODOY, Sara A. M.; NGUEMA, Olívia . A. A.; FIETTO, Juliana L. R.; MARIOTINI-MOURA, Christiane; TEIXEIRA, Michelle D. de O.; VASCONCELLOS, Raphael S.; DESPAIGNE, Angel A. R.; PAES, Bruna V.; RODRIGUES, Bernardo L.; PEREIRA, Ulisses A.; PINHEIRO, Patrícia F. **Synthesis and Antileishmanial Evaluation of N-Phenyl-2-phenoxyacetamides Derived from Carvacrol**. In: *ACS Omega*, 2025. DOI: 10.1021/acsomega.4c11359.

CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart; WOTHERS, Peter. **Organic Chemistry**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2012. ISBN 978-0-19-927029-3.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi*. 3. ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, nov. 2017. (CLSI standard M38). Disponível em: <https://clsi.org/shop/standards/m38/>. Acesso em: 11 jan. 2026.

CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL – CNA (CNA, 2025a). PIB do agronegócio fecha 2024 com crescimento de 1,81 %. *CNA Brasil – Notícias*, Brasília, 09 abr. 2025. Disponível em: <https://www.cnabrazil.org.br/noticias/pib-do-agronegocio-fecha-2024-com-crescimento-de-1-81>. Acesso em: jan. 2026

CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL – CNA (CNA, 2025b). Agro ajuda indicadores econômicos em 2025, mas cenários de incertezas desafiam produtores em 2026. *CNA Brasil – Notícias*, Brasília, 09 dez. 2025. Disponível em: <https://www.cnabrazil.org.br/noticias/agro-ajuda-indicadores-economicos-em-2025-mas-cenarios-de-incertezas-desafiam-produtores-em-2026>. Acesso em: 11 jan. 2026.

CRUZ-LUNA, Aida R.; CRUZ-MARTÍNEZ, Heriberto; VÁSQUEZ-LÓPEZ, Alfonso; MEDINA, Dora I. **Metal nanoparticles as novel antifungal agents for sustainable agriculture: current advances and future directions**. In *Journal of Fungi*, [S.L.], v. 7, n. 12, p. 1033, dez. 2021. In MDPI. <https://doi.org/10.3390/jof7121033>.

DAMALAS, Christos A.; KOUTROUBAS, Spyridon D. **Current status of herbicide resistance in global cotton production: trends and perspectives**. In *Crop Protection*, [S.L.], v. 197, p. 107320, 2025. Elsevier. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2025.107320>.

DAMASCENO, Renan Oliveira Silva; PINHEIRO, João Lucas Silva; RODRIGUES, Lucas Henrique Marques; GOMES, Rebeca Carneiro; DUARTE, Allana Brunna Sucupira; EMÍDIO, Jeremias Justo; DINIZ, Lúcio Ricardo Leite; DE SOUSA, Damião Pergentino. **Anti-**

Inflammatory and Antioxidant Activities of Eugenol: An Update. In *Pharmaceuticals*, [S.L.], v. 17, n. 11, p. 1505, nov. 2024. MDPI. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17111505>.

DÁVILA, Diego O.; FRAZÃO, David F.; SILVA, Amélia M.; DÍAZ, Teresa Sosa. **Phytotoxic Activity Analysis of 2-Methoxyphenol and 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol Present in *Cistus ladanifer* L. Essential Oil.** In: *Plants*, v. 14, n° 1, 2025. DOI: 10.3390/plants14010022.

DEISING, Holger B; REIMANN, Sven; SÉRGIO, Pascholati F. **MECHANISMS AND SIGNIFICANCE OF FUNGICIDE RESISTANCE.** In: *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 39, p. 286–295, 2008. DOI: doi: 10.1590/S1517-838220080002000017.

DENTON, Emily H.; STEPANOVIĆ, Oliver; MORANDI, Bill. **The Divergent Reactivity of Acid Chlorides Under Transition Metal Catalysis.** In *Chemistry – A European Journal*, [S.L.], v. 30, n. 67, p. e202401852, dez. 2024. Wiley-VCH. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.202401852>.

DOLOMANOV, Oleg V.; BOURHIS, Luc J.; GILDEA, Richard J.; HOWARD, Judith A. K.; PUSCHMANN, Horst. **OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program.** In *Journal of Applied Crystallography*, [S.L.], v. 42, p. 339–341, 2009. International Union of Crystallography. DOI: <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.

DIJK, Michiel VAN; MORLEY, Tom; RAU, Marie Luise; SAGHAI, Yashar. **A meta-analysis of projected global food demand and population at risk of hunger for the period 2010–2050.** In: *Nature Food*, v. 2, n° 7, p. 494–501, 2021. DOI: 10.1038/s43016-021-00322-9.

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Principais grãos. *Embrapa – Trajetória do Agro: Desempenho recente do agro*, 2025. Disponível em: <https://www.embrapa.br/visao-de-futuro/trajetoria-do-agro/desempenho-recente-do-agro/principais-graos>. Acesso em: jan. 2026.

ELJO, Jasmin; CARLE, Myriam S.; MURPHY, Graham K. **Hypervalent Iodine-Based Activation of Triphenylphosphine for the Functionalization of Alcohols.** In: *Synlett*, v. 28, n° 20, p. 2871–2875, 2017. DOI: 10.1055/s-0036-1589069.

FERENC, W; BERNAT, M; SARZYŃSKI, J. **The physico-chemical properties of 2-methoxyphenoxyacetates of Mn(ii), Co(ii), Ni(ii) and Cu(ii).** [no place]: [no publisher], 2010. v. 35, n° 2, 35–37 p. In: *Ecl. Quím.* DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-46702010000200010>.

FERNANDES, Maria J. G.; PEREIRA, Renato B.; PEREIRA, David M.; FORTES, A. Gil; CASTANHEIRA, Elisabete M.S.; GONÇALVES, M. Sameiro T. **New eugenol derivatives with enhanced insecticidal activity.** In: *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n° 23, p. 1–14, 2020, DOI: 10.3390/ijms21239257.

FERNÁNDEZ FARNOCCHIA, Rocio Belen; BENECH-ARNOLD, Roberto Luis; MANTESE, Anita; BATLLA, Diego. **Optimization of timing of next-generation emergence in *Amaranthus hybridus* is determined via modulation of seed dormancy by**

the maternal environment. *In: Journal of Experimental Botany*, v. 72, n° 12, p. 4283–4297, 2021. DOI: 10.1093/jxb/erab141.

FLORIS, Barbara; GALLONI, Pierluca; CONTE, Valeria; SABUZI, Federica. **Tailored functionalization of natural phenols to improve biological activity.** *In: Biomolecules* [S.L.], v. 11, n. 9, p. 1325, set. 2021. MDPI, 2021. DOI: 10.3390/biom11091325

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS – FAO. *FAOSTAT: Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database.* Rome, ITA: FAOSTAT, 2026. Disponível em: <https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP>. Acesso em: . 2026.

GANESAN, Moorthiamma S.; RAJA, Kamatchi K.; MURUGESAN, Sankaranarayanan; KARANKUMAR, Banoth; FAHEEM, Faheem; THIRUNAVUKKARASU, Sappanimuthu; SHETYE, Gauri; MA, Rui; FRANZBLAU, Scott G.; WAN, Baojie; RAJAGOPAL, Gurusamy. **Quinoline-Proline, Triazole Hybrids: Design, Synthesis, Antituberculosis, Molecular Docking, and ADMET Studies.** *In: Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 58, n° 4, p. 952–968, 2021. DOI: 10.1002/jhet.4229.

GANGARDE, Yogesh M.; T. K., Sajeev; PANIGRAHI, Nihar R.; MISHRA, Ram K.; SARAOGI, Ishu. **Amphiphilic Small-Molecule Assemblies to Enhance the Solubility and Stability of Hydrophobic Drugs.** *In: ACS Omega*, v. 5, n° 43, p. 28375–28381, 2020. DOI: 10.1021/acsomega.0c04395.

GAO, Tao; ZHANG, Yao; SHI, Jianrong; MOHAMED, Sherif Ramzy; XU, Jianhong; LIU, Xin. **The Antioxidant Guaiacol Exerts Fungicidal Activity Against Fungal Growth and Deoxynivalenol Production in *Fusarium graminearum*.** *In: Frontiers in Microbiology*, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.762844.

GARCÍA-DOMÍNGUEZ, Patricia; WEISS, Mélanie; LEPORÉ, Ilaria; ÁLVAREZ, Rosana; ALTUCCI, Lucia; GRONEMEYER, Hinrich; LERA, Ángel R. DE. **A DNA Methyltransferase Modulator Inspired by Peyssonenyne Natural Product Structures.** *In: ChemMedChem*, v. 7, n° 12, p. 2101–2112, 2012. DOI: 10.1002/cmdc.201200366.

GHOLAMI, Hadi; KULSHRESTHA, Aman; FAVOR, Olivia K.; STAPLES, Richard J.; BORHAN, Babak. **Total Synthesis of (–)-Salinosporamide A via a Late Stage C–H Insertion.** *In: Angewandte Chemie*, v. 131, n° 30, p. 10216–10219, 2019. DOI: 10.1002/ange.201900340.

GOMAA, Mohamed S.; AHMED, Abdulghany H.A.; RAYES, S. M. EL; ALI, Ibrahim A.I.; FATHALLA, Walid; ALTURKI, Mansour S.; KHZEM, Abdulaziz Hassan AL; ALMALKI, Atiah H.; ALDAWSARI, Mohammed F.; POTTOO, F. H.; KHAN, Firdos A.; AMIR, Mohd. **Design, synthesis and antiproliferative activity against colorectal cancer cells of methyl 2-(3-(2-oxo-3-phenylquinoxalin-1(2H)-yl)propanamido)alkanoates and related compounds.** *In: Journal of Molecular Structure*, v. 1330, 2025. DOI: 10.1016/j.molstruc.2025.141456.

GUND, Dnyandev Radhu; RAO, Balivada Venkata Satyasai Varaprasad; MANDHARE, Pandurang Narayanrao; VAIDYA, Sanjay Dashrath. **Synthesis of some novel benzimidazole derivatives and their biological evaluation.** *In European Journal of Chemistry*, [S.L.], v. 6,

n. 3, p. 270–274, set. 2015. Atlanta Publishing House LLC. DOI:
<https://doi.org/10.5155/eurjchem.6.3.270-274.1242>.

GROZAV, Alina; FEDORIV, Mariana; CHORNOUS, Vitaliy; YAKOVYCHUK, Nina; KEMSKYI, Sergiy; VOVK, Mykhailo. **Synthesis and bioevaluation of 5-chloro-4-(1,3-oxazol-5-yl)-1H-pyrrole-3-carboxyamides as antimicrobial agents**. In: *Biointerface Research in Applied Chemistry*, v. 11, n° 3, p. 10595–10606, 2021. DOI: 10.33263/BRIAC113.1059510606.

HACH, Ralph J; RUNDLE, R E. **The Structure of Tetramethylammonium Pentaiodidel**. In: *Journal of the American Chemical Society*, v. 73, n° 9, p. 4321–4324, 1951. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja01153a086>.

HAHN, Theo. **International Tables for Crystallography. Volume A: Space-Group Symmetry**. 2. ed. Dordrecht, Holland: D. Reidel Publishing Company for the International Union of Crystallography, 1987. ISBN 978-90-277-1445-4.

HASSAN, Noura A; BADR, Mai M; TAKTAK, Nehad E M; ALY, Hesham M; BADAWY, Mohamed E I. **The phytochemical constituents, antioxidant activity, and antimicrobial activity of wood vinegar from *Leucaena leucocephala*, its main components, and their nanoemulsions**. In: *Journal of Biologically Active Products from Nature*, v. 15, n° 5, p. 455–471, 2025. DOI: 10.1080/22311866.2025.2573685.

HEAP, I. **International Herbicide-Resistant Weed Database**. Online. Disponível em: <https://www.weedscience.org/Home.aspx>. Acesso em: dia mês ano.

HUANG, Gaochao; SHRESTHA, Ruben; JIA, Kaimin; GEISBRECHT, Brian V.; LI, Ping. **Enantioselective Synthesis of Dilignol Model Compounds and Their Stereodiscrimination Study with a Dye-Decolorizing Peroxidase**. In: *Organic Letters*, v. 19, n° 7, p. 1820–1823, 2017. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00587.

HUANG, Zhongping; REILLY, John E.; BUCKLE, Ronald N. **An efficient synthesis of amides and esters via triacyloxyboranes**. In: *Synlett*, n° 7, p. 1026–1030, 2007. DOI: 10.1055/s-2007-973890.

HUI, Sui Ting; GIFFORD, Hugh; RHODES, Johanna. **Emerging Antifungal Resistance in Fungal Pathogens**. In: *Current Clinical Microbiology Reports*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2024. DOI: 10.1007/s40588-024-00219-8

HWANG; YOUNG-HEE; MATSUSHITA, Yoh-Ichi; SUGAMOTO, Kazuhiro; MATSUI, Takanao. **Antimicrobial Effect of the Wood Vinegar from *Cryptomeria japonica* Sapwood on Plant Pathogenic Microorganisms**. In: *Journal of Microbiology and Biotechnology* [S.L.], v. 15, n. 5, p. 1106–1109, 2005.

HYODO, Kengo; HASEGAWA, Genna; OISHI, Naoki; KURODA, Kazuma; UCHIDA, Kingo. **Direct and Catalytic Amide Synthesis from Ketones via Transoximation and Beckmann Rearrangement under Mild Conditions**. In: *Journal of Organic Chemistry*, v. 83, n° 21, p. 13080–13087, 2018. DOI: 10.1021/acs.joc.8b01810.

IBRAHIM, Nada S.; ELGHANY, Rahma Ali A.; SHARAKY, Marwa; DIAB, Hadeer M.; ABDELHAMID, Ismail A.; ELWAHY, Ahmed H.M. **Synthesis, cytotoxicity, antiproliferative, antioxidant, anti-inflammatory, and anti-metastatic activities of novel 2-arylidene-indane-1,3-dione scaffolds incorporating 2-phenoxy-N-arylacetamide moiety: Induction of apoptosis in Hela cells.** *In: Journal of Molecular Structure*, v. 1328, 2025. DOI: 10.1016/j.molstruc.2025.141424.

ISLAM, Tarequl; DANISHUDDIN; TAMANNA, Noshin Tabassum; MATIN, Muhammad Nurul; BARAI, Hasi Rani; HAQUE, Md Azizul. **Resistance Mechanisms of Plant Pathogenic Fungi to Fungicide, Environmental Impacts of Fungicides, and Sustainable Solutions.** *In: Plants*, [S.L.], v. 13, n. 19, p. 2737, set. 2024. MDPI. DOI: 10.3390/plants13192737.

JACKSON, Edan; LI, Josh; WEERASINGHE, Thilini; LI, Xin. **The Ubiquitous Wilt-Inducing Pathogen *Fusarium oxysporum*: A Review of Genes Studied with Mutant Analysis.** *In: Pathogens*, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 823, set. 2024. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). DOI: 10.3390/pathogens13100823.

JOTHI, Ravi; SANGAVI, Ravichellam; KUMAR, Ponnuchamy; PANDIAN, Shunmugiah Karutha; GOWRISHANKAR, Shanmugaraj. **Catechol thwarts virulent dimorphism in *Candida albicans* and potentiates the antifungal efficacy of azoles and polyenes.** *In Scientific Reports*, [S.L.], v. 11, Art. 21049, 26 out. 2021. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00485-2>.

KABAŇOVÁ, N.; TOKÁROVÁ, Z. **Novel approach of thionyl chloride detection and disposal using a benzimidazole-based derivative: perspectives and proposals.** *In: International Journal of Environmental Science and Technology*, v. 22, n° 10, p. 8665–8674, 2025. DOI: 10.1007/s13762-024-06022-8

KALINOWSKI, Hans-Otto; BERGER, Stefan; BRAUN, Siegfried. **Carbon-13 NMR Spectroscopy.** Chichester: John Wiley & Sons, 1988. ISBN 0-471-91278-8.

KHALIL, Anees Ahmed; RAHMAN, Ubaid Ur; KHAN, Moazzam Rafiq; SAHAR, Amna; MEHMOOD, Tariq; KHAN, Muneeb. **Essential oil eugenol: Sources, extraction techniques and nutraceutical perspectives.** *In: RSC Advances*, [S.L.], v. 7, p. 32669-32681, 27 jun. 2017. Royal Society of Chemistry. DOI: 10.1039/C7RA04803C.

KOCAÇALIŞKAN, Ismail; TALAN, Ismet; TERZI, Irfan. **Antimicrobial Activity of Catechol and Pyrogallol as Allelochemicals.** *Zeitschrift für Naturforschung C: Journal of Biosciences*, [S.L.], v. 61, n. 9-10, p. 639–642, set-out. 2006. Verlag der Zeitschrift für Naturforschung. DOI: <https://doi.org/10.1515/znc-2006-9-1004>.

KRAEHMER, Hansjoerg; LABER, Bernd; ROSINGER, Chris; SCHULZ, Arno. **Herbicides as Weed Control Agents: State of the Art: I. Weed Control Research and Safener Technology: The Path to Modern Agriculture.** *In: Plant Physiology*, v. 166, n° 3, p. 1119–1131, 2014. DOI: 10.1104/pp.114.241901.

KRAUSE, Sandra T; LIAO, Pan; CROCOLL, Christoph; IT BOACHON, Beno^; FÉ ORSTER, Christiane; LEIDECKER, Franziska; WIESE, Natalie; ZHAO, Dongyan; WOOD,

Joshua C; BUELL, C Robin; GERSHENZON, Jonathan; DUDAREVA, Natalia; ORG DEGENHARDT, JÉ. **The biosynthesis of thymol, carvacrol, and thymohydroquinone in Lamiaceae proceeds via cytochrome P450s and a short-chain dehydrogenase.** , [S.L.], v. 118, n. 52, p. e2110092118, dez. 2021. National Academy of Sciences. DOI: 10.1073/pnas.2110092118/-/DCSupplemental.

KUMARI, Neetika; AWASTHI, Pamita. **Structural and biological studies on beta – alanine substituted Sulfonamide derivatives: A new class of Juvenile hormone mimics as insect growth regulators.** *In: Journal of Molecular Structure*, , [S.L.], v. 1321, p. 140046, fev. 2025. Elsevier. DOI: 10.1016/j.molstruc.2024.140046.

DE LA CRUZ, Juan P.; RUIZ-MORENO, María I.; GUERRERO, Antonio; LÓPEZ-VILLODRES, José A.; REYES, Juan J.; ESPARTERO, José L.; LABAJOS, María T.; GONZÁLEZ-CORREA, José A. **Role of the catechol group in the antioxidant and neuroprotective effects of virgin olive oil components in rat brain.** *In The Journal of Nutritional Biochemistry*, [S.L.], v. 26, n. 5, p. 549–555, maio 2015. Elsevier. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.12.013>.

LEGGIO, Antonella; BELSITO, Elisabetta L.; DE LUCA, Giancarlo; DI GIOIA, Maria L.; LEOTTA, Vincenzo; ROMIO, Elena; SICILIANO, Caterina; LIGUORI, Antonio. **One-pot synthesis of amides from carboxylic acids activated using thionyl chloride.** *In RSC Advances*, [S.L.], v. 6, n. 41, p. 463–470, abr. 2016. Royal Society of Chemistry. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA24527C>.

LI, Gai-Li; KUNG, Karen Ka-Yan; WONG, Man-Kin. **Gold-catalyzed amide synthesis from aldehydes and amines in aqueous medium.** *In Chemical Communications*, [S.L.], v. 48, n. 34, p. 4112–4114, abr. 2012. Royal Society of Chemistry. DOI: <https://doi.org/10.1039/C2CC17689K>.

LI, Zhao-Hui; WANG, Qiang; RUAN, Xiao; PAN, Cun-De; JIANG, De-An. **Phenolics and plant allelopathy.** *In Molecules*, [S.L.], v. 15, n. 12, p. 8933–8952, dez. 2010. MDPI. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules15128933>.

LOCKHART, Shawn R; CHOWDHARY, Anuradha; GOLD, Jeremy A W. **The rapid emergence of antifungal resistant human-pathogenic fungi HHS Public Access.** *In: Nat Rev Microbiol*, [S.L.], v. 21, n° 12, p. 818–832, dez. 2023. DOI: 10.1038/s41579-023-00960-9.

LUCAS, John A.; HAWKINS, Nichola J.; FRAAIJE, Bart A. **The Evolution of Fungicide Resistance.** *In: Advances in Applied Microbiology*, [S.L.], v. 90, p. 29–92, 2015. DOI: 10.1016/bs.aambs.2014.09.001.

LUNDBERG, Helena; TINNIS, Fredrik; ADOLFSSON, Hans. **Titanium(IV) isopropoxide as an efficient catalyst for direct amidation of nonactivated carboxylic acids.** *In: Synlett*, [S.L.], v. 23, n° 15, p. 2201–2204, 2012. DOI: 10.1055/s-0032-1316993.

LUNDBERG, Helena; TINNIS, Fredrik; SELANDER, Nicklas; ADOLFSSON, Hans. **Catalytic amide formation from non-activated carboxylic acids and amines.** *In Chemical Society Reviews*, [S.L.], v. 43, n. 8, p. 2714–2742, ago. 2014. Royal Society of Chemistry. DOI: <https://doi.org/10.1039/C3CS60345H>.

LUO, Xianglin; HOU, Peichao; SHEN, Jiayi; KUANG, Yifeng; SUN, Fengchao; JIANG, Huanfeng; GOOSSEN, Lukas J.; HUANG, Liangbin. **Ligand-enabled ruthenium-catalyzed meta-C–H alkylation of (hetero)aromatic carboxylic acids**. In: *Nature Communications*, [S.L.], v. 15, nº 1, 2024. DOI: 10.1038/s41467-024-49362-2.

LUTJEN, Andrew B.; QUIRK, Mackenzie A.; BARBERA, Allycia M.; KOLONKO, Erin M. **Synthesis of (E)-cinnamyl ester derivatives via a greener Steglich esterification**. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 26, n. 19, p. 5291–5298, 15 out. 2018. Elsevier. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.04.007.

MADARIAGA-MAZÓN, Abraham; HERNÁNDEZ-ALVARADO, Ricardo Bruno; NORIEGA-COLIMA, Karla Olivia; OSNAYA-HERNÁNDEZ, Adriana; MARTINEZ-MAYORGA, Karina. **Toxicity of secondary metabolites**. In: *Physical Sciences Reviews*, [S.L.], v. 4, nº 12, p. 20180116, ago. 2019. Walter de Gruyter GmbH. DOI: 10.1515/psr-2018-0116

MAGEROY, Melissa H.; TIEMAN, Denise M.; FLOYSTAD, Abbye; TAYLOR, Mark G.; KLEE, Harry J. **A Solanum lycopersicum catechol-O-methyltransferase involved in synthesis of the flavor molecule guaiacol**. In: *Plant Journal*, [S.L.], v. 69, nº 6, p. 1043–1051, mar. 2012. Blackwell Publishing Ltd. DOI: 10.1111/j.1365-313X.2011.04854.x.

MASCARENHAS, Giovani M. A.; SILVA, José A. T.; ARAÚJO, Luciane M. **Agrotóxicos, dominação e fronteiras: significação, relação e perspectivas sobre o pacote tecnológico agrícola e a Amazônia brasileira**. In: *Revista Brasileira de Políticas Públicas*, [S.L.], v. 10, 2020. DOI: doi:10.5102/rbpp.v10i3.7148.

MAX, Jean-Joseph; CHAPADOS, Camille. **Infrared Spectroscopy of Aqueous Carboxylic Acids: Comparison between Different Acids and Their Salts**. In *The Journal of Physical Chemistry A*, [S.L.], v. 108, n. 16, p. 3324–3337, mar. 2004. American Chemical Society. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp036401t>.

MEMAR, Mohammad Y; RAEI, Parisa; ALIZADEH, Naser; AKBARI AGHDAM, Masoud; KAFIL, Hossein Samadi. **Carvacrol and thymol: strong antimicrobial agents against resistant isolates**. In: *Reviews and Research in Medical Microbiology*, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 63–68, abr. 2017. Wolters Kluwer Health, Inc. DOI: 10.1097/MRM.000000000000100.

MESNAGE, Robin; SZÉKÁCS, András; ZALLER, Johann G. **Herbicides: Brief history, agricultural use, and potential alternatives for weed control**. In: *Herbicides: Chemistry, Efficacy, Toxicology, and Environmental Impacts*, [S.L.], p. 1–20, jan. 2021. Elsevier. DOI: 10.1016/B978-0-12-823674-1.00002-X.

MITSCHE, N.; VEMULAPALLI, S. P.B.; DITTMAR, T. **NMR spectroscopy of dissolved organic matter: a review**. In: *Environmental Chemistry Letters*, [S.L.], v. 21, p. 689–723, dez. 2022. Springer Nature. DOI: 10.1007/s10311-022-01528-4.

MORAES, Ronaldo J. Q.; ALMEIDA, Célia A. A.; DILKIN, Paul; KOWALSKI, Carlos H.; MÜRMAN, Lisete; MALLMANN, Cristiano A. **Dosagem de ergosterol como indicador de contaminação fúngica em milho armazenado**. In: *Arquivos do Instituto* [S.L.], v. 70, n. 4, p. 483–489, out./dez. 2003. Instituto Biológico, São Paulo. DOI: 10.1590/1808-1657v70p4832003.

MUSHER, Jeremy I. **The Chemistry of Hypervalent Molecules.** In *Angewandte Chemie International Edition in English*, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 54–68, jan. 1969. Wiley-VCH. DOI <https://doi.org/10.1002/anie.196900541>.

NIKNAM, Khodabakhsh; KARAMI, Bahador; KIASAT, Ali R. **Basic Al₂O₃/PCl₅ as an efficient reagent for the direct synthesis of nitriles from aldehydes under solvent-free conditions.** In: *Bulletin of the Korean Chemical Society*, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 975–978, 2005. Korean Chemical Society. DOI: <https://doi.org/10.5012/bkcs.2005.26.6.975>.

NISHIMOTO, Ray. **Global trends in the crop protection industry.** In *Journal of Pesticide Science*, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 141–147, 20 ago. 2019. DOI:10.1584/jpestics.D19-101.

NORMAN, Nicholas C.; PRINGLE, Paul G. **Hypervalence: A Useful Concept or One That Should Be Gracefully Retired?** In: *Chemistry (Switzerland)* v. 4, n. 4, p. 1226–1249, 8 out. 2022. DOI: 10.3390/chemistry4040082.

PALLIKONDA, Gangaram; CHAKRAVARTY, Manab. **Triflic acid mediated functionalization of α -hydroxyphosphonates: Route for sulfonamide phosphonates.** In: *RSC Advances*, [S.L.], v. 3, n. 43, p. 20503–20511, 2013. DOI:10.1039/c3ra43823f.

PÄTTSI, Henri T.; KILPELÄINEN, Tommi P.; JUMPPANEN, Mikael; UHARI-VÄÄNÄNEN, Johanna; WIELENDAELE, Pieter Van; LORENZO, Francesca DE; CUI, Hengjing; AUNO, Samuli; SAHARINEN, Janne; SEPPÄLÄ, Erin; SIPARI, Nina; SAVINAINEN, Juha; MEESTER, Ingrid DE; LAMBEIR, Anne Marie; LAHTELA-KAKKONEN, Maija; MYÖHÄNEN, Timo T.; WALLÉN, Erik A.A. **5-Aminothiazoles Reveal a New Ligand-Binding Site on Prolyl Oligopeptidase Which is Important for Modulation of Its Protein-Protein Interaction-Derived Functions.** In: *Journal of Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 67, n. 7, p. 5421–5436, 11 abr. 2024. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c01993.

PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; KRIZ, George S.; VYVYAN, James R. **Introdução à espectroscopia.** 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 716 p. ISBN 9788522107080.

PELAEZ, Victor M.; SILVA, Leticia R.; GUIMARÃES, Thiago A.; DAL RI, Fabiano; TEODOROVICZ, Thomaz. **A (des)coordenação de políticas para a indústria de agrotóxicos no Brasil.** *Revista Brasileira de Inovação*, [Campinas, SP, BR], v. 14, n. Especial, p. 153–178, mar. 2015. Universidade Estadual de Campinas. DOI: 10.20396/rbi.v14i0.8649104.

PEROTTI, Valeria E.; LARRAN, Alvaro S.; PALMIERI, Valeria E.; MARTINATTO, Andrea K.; PERMINGEAT, Hugo R. **Herbicide resistant weeds: A call to integrate conventional agricultural practices, molecular biology knowledge and new technologies.** In: *Plant Science*, [S.L.], v. 290, p. 110255, jan. 2020, Elsevier Ireland Ltd. DOI:10.1016/j.plantsci.2019.110255.

PIMENTÃO, Ana Rita; CUCO, Ana Patrícia; PASCOAL, Cláudia; CÁSSIO, Fernanda; CASTRO, Bruno B. **Current trends and mismatches on fungicide use and assessment of the ecological effects in freshwater ecosystems.** In: *Environmental Pollution*, [S.L.], v. 347, p. 123678, 15 abr. 2024, Elsevier Ltd, 2024. DOI:10.1016/j.envpol.2024.123678.

PIMENTEL, George C. **The bonding of trihalide and bifluoride ions by the molecular orbital method.** In: *The Journal of Chemical Physics*, [S.L.], v. 19, p. 446–448, abr. 1951. DOI: 10.1063/1.1748245.

PINHEIRO, Patrícia F.; COSTA, Adilson V.; ALVES, Thammyres A.; GALTER, Iasmini N.; PINHEIRO, Carlos A.; PEREIRA, Alexandre F.; OLIVEIRA, Carlos M. R.; PRAÇA-FONTES, Milene M. **Phytotoxicity and Cytotoxicity of Essential Oil from Leaves of *Plectranthus amboinicus*, Carvacrol, and Thymol in Plant Bioassays.** In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, [S.L.], v. 63, n° 41, p. 8981–8990, 2015. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b03049.

PINHEIRO, Patrícia F.; SANTIAGO, Aparecida de S.; SANTOS, Bianca P.; SOUZA, Julia R. C. L.; SILVA, Tairone F.; FERREIRA, Gisele de Freitas; OLIVEIRA, Carlos M. R.; PRAÇA-FONTES, Milene M.; COSTA, Adilson V. **Phytotoxicity and Cytotoxicity of New Thymol-Based Carbamates on *Lactuca sativa* and *Allium cepa*.** In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, [S.L.], v. 72, no 5, p. 2548–2558, 2024. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c06889.

PINHEIRO, Patrícia F.; SANTIAGO, Aparecida de S.; SANTOS, Bianca P.; VALENTE, Vânia M. M.; COSTA, Adilson V.; OLIVEIRA, Carlos M. R.; PRAÇA-FONTES, Milene M. **Effect of Phenyl Isocyanate Substituent Groups on the Phytotoxicity and Cytotoxicity of Carbamates Derived from Eugenol.** In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, [S.L.], v. 65, no 50, p. 10874–10884, 2017. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b04418.

POLO, Efrain; TRILLERAS, Jorge; CABRERA, Margarita Gutiérrez. **N-{4-[(2E)-3-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)prop-2-enoyl]phenyl}quinoline-3-carboxamide.** In: *MolBank*, [S.L.], v. 2017, no 4, p. M1584, set. 2017. DOI: 10.3390/M960.

PORTO, Marcelo Firpo; SOARES, Wagner Lopes. **Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora.** In *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, [S.L.], v. 37, n. 125, p. 17–31, jun. 2012. Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho – FUNDACENTRO. <https://doi.org/10.1590/S0303-76572012000100004>.

POWLES, Stephen B.; YU, Qin. Evolution in action: plants resistant to herbicides. **Annual Review of Plant Biology**, [S.L.], v. 61, p. 317–347, 2010. Annual Reviews. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-042809-112119>

PUTZ, Helmut; BRANDENBURG, Klaus. **DIAMOND – Visualização de estrutura cristalina e molecular.** Versão 4.6.8. Bonn, Alemanha: Crystal Impact, 2022. Programa de computador.

RAFIEE, Mohammad; ALHERECH, Manar; KARLEN, Steven D.; STAHL, Shannon S. **Electrochemical Aminoxyl-Mediated Oxidation of Primary Alcohols in Lignin to Carboxylic Acids: Polymer Modification and Depolymerization.** In: *Journal of the American Chemical Society*, [S.L.], v. 141, n° 38, p. 15266–15276, set. 2019. DOI: 10.1021/jacs.9b07243.

RAZAVIAMRI, Seyedehfatemeh; WANG, Kan; LIU, Bo; LEE, Bruce P. **Catechol-Based Antimicrobial Polymers**. In *Molecules*, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 559, 21 jan. 2021. MDPI. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26030559>.

REN, Ji-Wei; TONG, Meng-Nan; ZHAO, Yu-Fen; NI, Feng. **Synthesis of dipeptide, amide, and ester without racemization by oxalyl chloride and catalytic triphenylphosphine oxide**. In *Organic Letters*, [S.L.], v. 23, n. 19, p. 7497–7502, 1 out. 2021. American Chemical Society (ACS). DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02614>.

RESH I, Zubair Altaf; AHMAD, Waquar; LUKATKIN, Alexander S.; JAVED, Saad Bin. **From Nature to Lab: A Review of Secondary Metabolite Biosynthetic Pathways, Environmental Influences, and In Vitro Approaches**. In *Metabolites*, [S.L.], v. 13, n. 8, Art. 895, 28 jul. 2023. MDPI. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo13080895>.

RIBEIRO, Suellen D. M.; SIQUEIRA, Marília T.; GURGEL, Idê G. D.; DINIZ, George T. N. **A comercialização de agrotóxicos e o modelo químico-dependente da agricultura do Brasil**. In: *Saúde em Debate*, [S.L.], v. 46, n. especial 2, p. 210–223, jun. 2022. Centro Brasileiro de Estudos de Saúde. DOI: 10.1590/0103-11042022e214.

RZHEVSKIY, Sergey A.; AGESHINA, Alexandra A.; CHESNOKOV, Gleb A.; GRIBANOV, Pavel S.; TOPCHIIY, Maxim A.; NECHAEV, Mikhail S.; ASACHENKO, Andrey F. **Solvent- and transition metal-free amide synthesis from phenyl esters and aryl amines**. In: *RSC Advances*, [S.L.], v. 9, p. 1536–1540, 11 jan. 2019. Royal Society of Chemistry. DOI: 10.1039/C8RA10040C.

SAINI, Nancy; ANMOL, Anmol; KUMAR, Sanjeev; WANI, Ab W.; BAKSHI, Manish; DHIMAN, Zarina. **Exploring phenolic compounds as natural stress alleviators in plants- a comprehensive review**. In: *Physiological and Molecular Plant Pathology*, [S.L.], v. 133, Art. 102383, set. 2024. Elsevier. ISSN 0885-5765.

SAJITHA, K.; NARAYANA, V. V.P.C.; BALA YESU, V.; MANJUNATH, D. M.; SURESH YADAV, P.; VAMSI, K.; BABU, Suresh S.; MURALI, V.; UTTAM, A. M.; ANITHA, A.; BHANU PRASAD, J.; CHANDRA SUBHASH, M.; SRINIVASULU, D.; JYOTHI, N. V.V. **Design, Synthesis and in silico Study of Diarylsulfide Piperazine-Amide Hybrids as Antibacterial Motifs**. In: *Asian Journal of Chemistry*, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 166–176, 31 dez. 2024. Asian Publishers. DOI: 10.14233/ajchem.2025.32973.

SALOMÃO, Pedro E. A.; FERRO, Antônio M. S.; RUAS, Wilson F.. **Herbicidas no Brasil: um breve revisão**. In: *Research, Society and Development*, [S.L.], v. 9, n. 2, p. e32921990, 2020. Research, Society and Development. ISSN 2525-3409. DOI: 10.33448/rsd-v9i2.1990.

SAMPAIO, Laeza A.; PINA, Lícia T. S.; SERAFINI, Mairim R.; TAVARES, Débora dos S.; GUIMARÃES, Adriana G.. **Antitumor Effects of Carvacrol and Thymol: A Systematic Review**. In: *Frontiers in Pharmacology*, [S.L.], v. 12, Art. 702487, 7 jul. 2021. Frontiers Media S.A. DOI: 10.3389/fphar.2021.702487.

SATAM, Vijay; HARAD, Ajay; RAJULE, Rajkumar; PATI, Hari. **2-Iodoxybenzoic acid (IBX): An efficient hypervalent iodine reagent**. In: *Tetrahedron*, [S.L.], v. 66, n. 39, p. 7659–7706, 25 set. 2010. Pergamon-Elsevier Science Ltd. DOI:10.1016/j.tet.2010.07.014.

SCHWEIGERT, Nina; ZEHNDER, Alexander J. B.; EGGEN, Rik I. L. **Chemical properties of catechols and their molecular modes of toxic action in cells, from microorganisms to mammals.** In *Environmental Microbiology*, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 81–91, fev. 2001. Wiley-Blackwell. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1462-2920.2001.00176.x>.

SHARMA, A.; SHUKLA, A.; ATTRI, K.; KUMAR, M.; KUMAR, P.; SUTTEE, A.; SINGH, G.; BARNWAL, R. P.; SINGLA, N. **Global trends in pesticides: a looming threat and viable alternatives.** In *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 201, Art. 110812, 15 set. 2020. Elsevier. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110812>.

SHEAHAN, Michael; BARRETT, Christopher B.; GOLDVALE, Cara. **Human health and pesticide use in Sub-Saharan Africa.** In *Agricultural Economics*, [S.L.], v. 48, n. S1, p. 27–41, 2017. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1111/agec.12384.

SHELDRIK, George M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, [S.L.], v. 64, p. 112–122, 2008. International Union of Crystallography. DOI: <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.

SHELDRIK, George M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, [S.L.], v. 71, p. 3–8, 2015. International Union of Crystallography. DOI: <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.

SHELDRIK, George M. **SADABS**. Version 2014/5. Göttingen: Universität Göttingen, 1996. Programa de computador.

ŠIMELIS, Klemensas; SARAC, Hilal; SALAH, Eidarus; NISHIO, Kosuke; MCALLISTER, Tom E.; CORNER, Thomas P.; TUMBER, Anthony; BELLE, Roman; SCHOFIELD, Christopher J.; SUGA, Hiroaki; KAWAMURA, Akane. **Selective targeting of human TET1 by cyclic peptide inhibitors: Insights from biochemical profiling.** In *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 99, p. 117597, 1 fev. 2024. Elsevier. DOI: 10.1016/j.bmc.2024.117597.

SINDIVEG. Área tratada com defensivos agrícolas no Brasil deve encerrar 2025 com crescimento de 3,4 %. *Sindiveg – Últimas Notícias*, São Paulo, 27 out. 2025. Disponível em: <https://sindiveg.org.br/ultimas-noticias/area-tratada-com-defensivos-agricolas-no-brasil-deve-encerrar-2025-com-crescimento-de-34/>. Acesso em: jan. 2026.

SIQUEIRA, D F; MOURA, R M; LAURENTINO, Gec; ARAÚJO, A J; CRUZ, S L. **Análise da exposição de trabalhadores rurais a agrotóxicos.** In *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 182–191, abr./jun. 2013. Universidade de Fortaleza. DOI: <https://doi.org/10.5020/2902>.

STANCIU, Ioana. **Study of the composition of carboxylic compounds using IR spectroscopy.** In *International Journal of Advanced Research and Development*, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 59–62, 11 dez. 2025. DOI: *nenhum disponível*.

ŚWIDERSKI, Grzegorz; KOWALCZYK, Natalia; TYNIECKA, Gabriela; KALINOWSKA, Monika; ŁYSZCZEK, Renata; BOCIAN, Aleksandra; CISZKOWICZ, Ewa; SIERGIEJCZYK, Leszek; PAWŁOWSKA, Małgorzata; CZERWIŃSKI, Jacek. **Study of the Relationship Between the Structures and Biological Activity of Herbicides Derived from**

Phenoxyacetic Acid. In *Materials*, [S.L.], v. 18, n. 7, Art. 1680, 7 abr. 2025. MDPI.. DOI:10.3390/ma18071680.

TAGHIZADEH, Seyedeh F.; AZIZI, Majid; REZAEI, Ramin; ASILI, Javad; KARIMI, Gholamreza; GIESY, John P.; FARHADI, Faegheh; SALAVATI NIK, Amir A.; HASSANPOURFARD, Giti. **Evaluation of herbicidal and fungicidal activities of six natural components and their phenoxyacetic acids derivatives and assessment of human health risk posed by oral exposure to them.** In *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, [S.L.], v. 104, n. 17, p. 5280–5305, out. 2022. Taylor & Francis. DOI: <https://doi.org/10.1080/03067319.2022.2118595>.

TAIBI, Mohamed; ELBOUZIDI, Amine; HADDOU, Mounir; BARAICH, Abdellah; OUYAHIA, Douaa; BELLAOUCHI, Reda; MOTHANA, Ramzi A.; AL-YOUSEF, Hanan M.; ASEHRAOU, Abdeslam; ADDI, Mohamed; GUERROUJ, Bouchra El; CHAABANE, Khalid. **Evaluation of the Interaction between Carvacrol and Thymol, Major Compounds of *Ptychotis verticillata* Essential Oil: Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anticancer Activities against Breast Cancer Lines.** In *Life (Basel)*, [S.L.], v. 14, n. 8, Art. 1037, 20 ago. 2024. MDPI. DOI: 10.3390/life14081037.

TAREQ, Alarqam Z.; HYDER, Matthew; MERINO, Daniel Hermida; CHIPPINDALE, Ann M.; KAUR, Amanpreet; COOPER, James A.; HAYES, Wayne. **Thermally and mechanically robust self-healing supramolecular polyurethanes featuring aliphatic amide end caps.** In *Polymer*, [S.L.], v. 302, p. 127052, 16 mai. 2024. Elsevier. DOI:10.1016/j.polymer.2024.127052.

TEOH, Eng S.. **Secondary Metabolites of Plants.** In *Medicinal Orchids of Asia*, [S.L.], p. 59–74, 2016. Springer International Publishing. DOI: 10.1007/978-3-319-24274-3_5

THUAUD, Frédéric; KOJIMA, Shuntaro; HIRAI, Go; OONUMA, Kana; TSUCHIYA, Ayako; UCHIDA, Takako; TSUCHIMOTO, Teruhisa; SODEOKA, Mikiko. **RE12 derivatives displaying Vaccinia H1-related phosphatase (VHR) inhibition in the presence of detergent and their anti-proliferative activity against HeLa cells.** In *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 22, n. 9, p. 2771–2782, 1 mai. 2014. Elsevier. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.03.012.

UNG, Sosthène P.-M.; LI, Chao-Jun. **From rocks to bioactive compounds: a journey through the global P(v) organophosphorus industry and its sustainability .** In *RSC Sustainability*, [S.L.], v. 1, p. 11–37, 4 nov. 2022. Royal Society of Chemistry. DOI:10.1039/d2su00015f.

VARALA, Ravi; SEEMA, Vittal; ALAM, Mohammed M.; AMANULLAH, Mohammed; DUBASI, Narsimhaswamy. **Dess-Martin Periodinane (DMP) in Organic Synthesis-A Septennial Update (2015-till Date).** In: *Current Organic Chemistry*, [S.L.], v. 27, n° 17, p. 1504–1530, 2023. DOI: 10.2174/0113852728262311231012060626.

VIJAYAPRASAD, Pulaganti; VENKANNA, Avudoddi; SHANKER, Medi; KISHAN, Eslavath; VENKATESWAR RAO, Pallapothula. **Triflic acid promoted solvent free synthesis of densely functionalized furans.** In: *RSC Advances*, [S.L.], v. 7, n° 17, p. 10524–10528, 2017. DOI: 10.1039/c7ra00489c.

WANG, Yinling; DU, Yiman; HE, Jianghua; ZHANG, Yuetao. **Transformation of lignin model compounds to N-substituted aromatics via Beckmann rearrangement.** In *Green Chem.*, [S.L.], v. 20, n. 14, p. 3318–3326, 2018. Royal Society of Chemistry. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8GC00920A>.

WANGNGAE, Sirilak; DUANGKAMOL, Chuthamat; PATTARAWARAPAN, Mookda; PHAKHODEE, Wong. **Significance of reagent addition sequence in the amidation of carboxylic acids mediated by PPh₃ and I₂.** In: *RSC Advances*, [S.L.], v. 5, n.º 33, p. 25789–25793, 11 mar. 2015. Royal Society of Chemistry. DOI:10.1039/c5ra03184b.

WEI, Yi; HE, Xiaoling; LONG, Zhiwu; LE, Yi; LIU, Li; YAN, Longjia. **Discovery of noncovalent diaminopyrimidine-based Inhibitors for glioblastoma via a dual FAK/DNA targeting strategy.** In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 286, 2025. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.117288.

XIE, Weibin; GUO, Yanlin; QI, Hongqian; YANG, Na; XIONG, Lixia; GAO, Jianzhao; ZHOU, Sha. **Prediction, Design, Synthesis, Insecticidal Activities of Polysubstituted Pyridine Anthranilic Amide Derivatives.** In: *Journal of Molecular Structure*, [S.L.], v. 1321, 15 mar. 2025. Elsevier Masson SAS. DOI: 10.1016/j.molstruc.2024.140203.

YAMASHITA, Oscar M.; GUIMARÃES, Sebastião C. **Resistência de plantas daninhas ao herbicida glyphosate.** In *Varia Scientia Agrárias*, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 189–215, 2011.

YU, Jingyi; HU, Wenjie; ZHANG, Xuebin. **Study on the synthesis, structural characterization and antifungal mechanism of ar-turmerone derivatives.** In *Journal of Molecular Structure*, [S.L.], v. 1346, p. 142821, dez. 2025. Elsevier B.V. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142821>.

YUAN, Xiangning; LI, Sien; CHEN, Jinliang; YU, Haichao; YANG, Tianyi; WANG, Chunyu; HUANG, Siyu; CHEN, Haochong; AO, Xiang. **Impacts of Global Climate Change on Agricultural Production: A Comprehensive Review.** In: *Agronomy*, [S.L.], v. 14, n. 7, 24 junho 2024, 1360. MDPI. DOI: 10.3390/agronomy14071360.

ZAKARIA, Latiffah. **An Overview of Aspergillus Species Associated with Plant Diseases.** In: *Pathogens* [S.L.], v. 13, n. 9, 20 set. 2024, 813. MDPI. DOI: 10.3390/pathogens13090813.

ZAMBENEDETTI, Lidiane; OLIVEIRA, Luciane R.; DOS SANTOS, Méroli S.; LAZAROTTO, Elizabete C.-G.; MARZALL, Luciana F. **Revolução Verde: história e impactos no desenvolvimento agrícola.** In: *Agricultura e Agroindústria no Contexto do Desenvolvimento Rural Sustentável*, [S.L.], Cap. 25, p. 370–377, 01 out. 2021. Científica Digital. DOI: 10.37885/210705219.

ZENG, Yanping; XIAO, Jian; SHI, Li; LI, Yangsha; XU, Yuanxin; ZHOU, Jiayun; DONG, Xiao; HOU, Haiyang; ZHONG, Chao; CHENG, Gang; CHEN, Yi; ZHANG, Naixia; FANG, Yanfen; HU, Youhong. **Discovery of 2,4-quinazolinedione derivatives as LC3B recruiters in the facilitation of protein complex degradations.** In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 287, 5 abr. 2025, 117293. Elsevier Masson SAS. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.117293.

ZHANG, Haifeng; SHI, Dongdong; REN, Shaobo; JIN, Hongwei; LIU, Yunkui. **Selective gem-Dichlorination of Isonitriles Mediated by (Dichloroiodo)benzene.** In: *European Journal of Organic Chemistry* [S.L.], 2016, p. 4224–4229. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. DOI: 10.1002/ejoc.201600667.

ZHANG, Juan; WANG, Zhen; WANG, Jing; ZHUO, Xiaobin; YU, Luyao; HAN, Ting; SONG, Yan; GAI, Conghao; ZOU, Yan; MENG, Qingguo; CHAI, Xiaoyun; ZHAO, Qingjie. **Total synthesis and structural modification of the dibenzylbutane lignan LCA as a potent anti-inflammatory agent against LPS-induced acute lung injury.** In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 268, 15 mar. 2024, 116272. Elsevier Masson SAS. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116272.

ZHANG, Xuan; HE, Yonghan; LIU, Xingui; ZHANG, Xin; SHI, Peizhong; WANG, Yingying; ZHOU, Daohong; ZHENG, Guangrong. **Design and optimization of piperlongumine analogs as potent senolytics.** In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 98, 2024. DOI: 10.1016/j.bmcl.2023.129593.

ZHAO, Li-xia; [outros autores]. **Re-exploration of phenolic compounds from natural waste rice husks: Combined synthesis of novel herbicide and evaluation of herbicidal activity.** In *Ecotoxicology and Environmental Safety*, [S.L.], v. 208, mar. 2025, 106312. Elsevier. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2025.106312.

ZHAO, Xue-Fei; ZHANG, Chi. **Iodobenzene Dichloride as a Stoichiometric Oxidant for the Conversion of Alcohols into Carbonyl Compounds; Two Facile Methods for Its Preparation.** In *Synthesis*, [S.L.], v. 2007, n. 4, p. 551–557, 2007. Georg Thieme Verlag. DOI: 10.1055/s-2007-965889.

ZHDANKIN, Viktor V. **Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds.** Chichester: John Wiley & Sons, 03 out. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781118341155>.

ZIMDAHL, Robert L. *Fundamentals of Weed Science*. 5th Ed. Amsterdam: Academic Press, 2018. ISBN 978-0-12-811143-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2015-0-04331-3>.

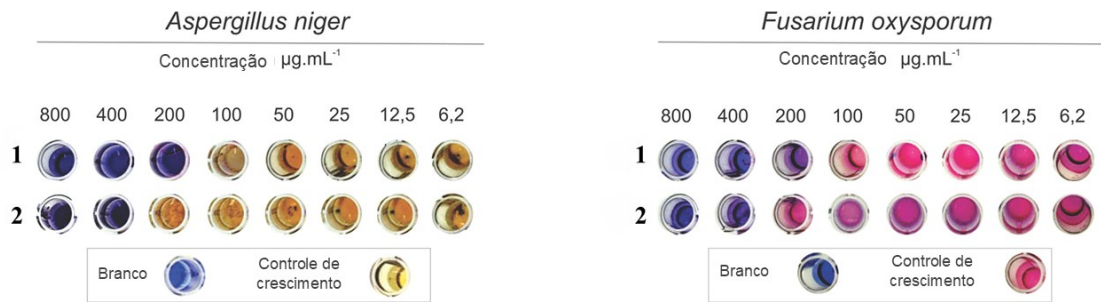
APÊNDICES

APÊNDICE A: PRANCHAS DE ATIVIDADE FUNGITÓXICA

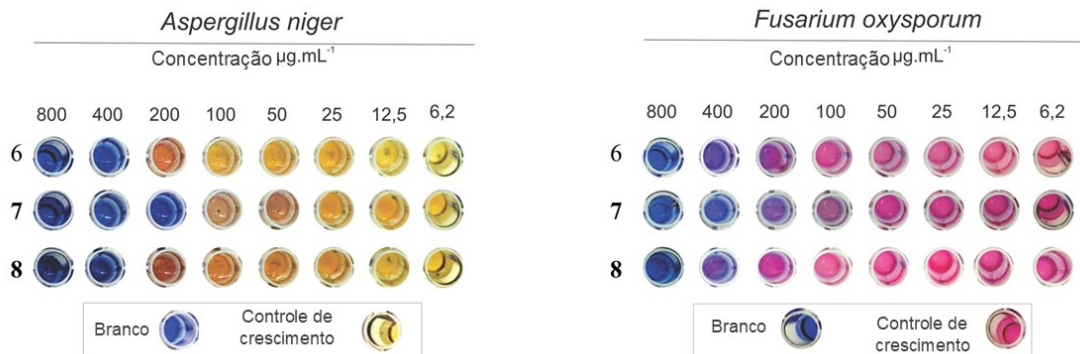
Pranchas de guaiacol (G) e ácido guaiacoxiacético (AG)



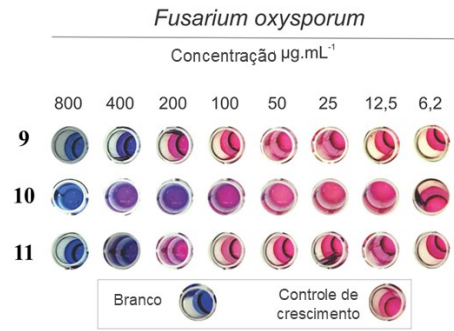
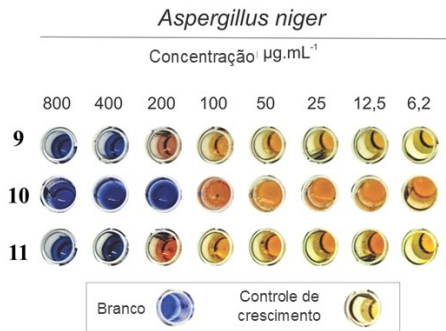
Pranchas dos compostos 1 e 2



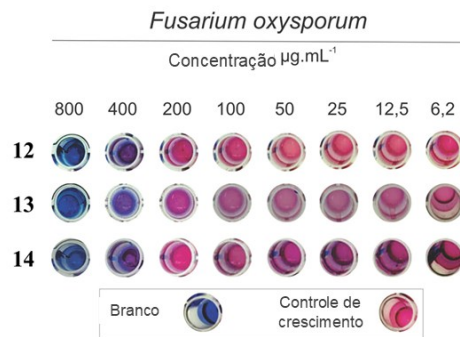
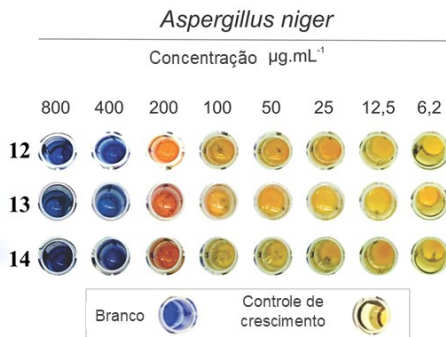
Pranchas dos compostos 6, 7 e 8.



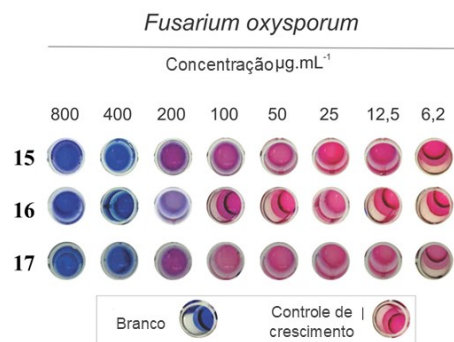
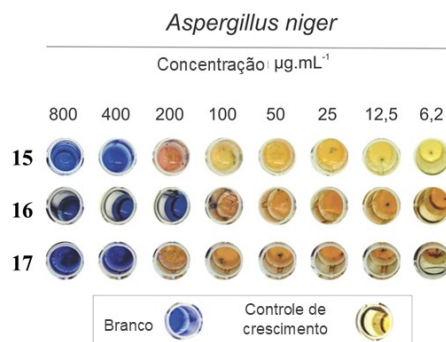
Pranchas dos compostos 9, 10 e 11.



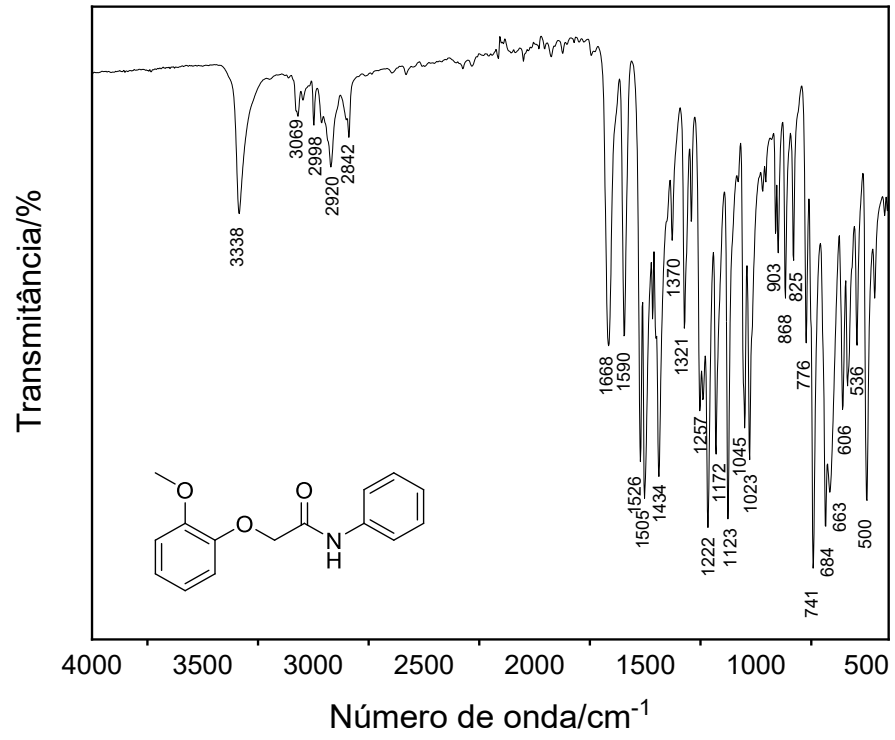
Pranchas dos compostos 12, 13 e 14.

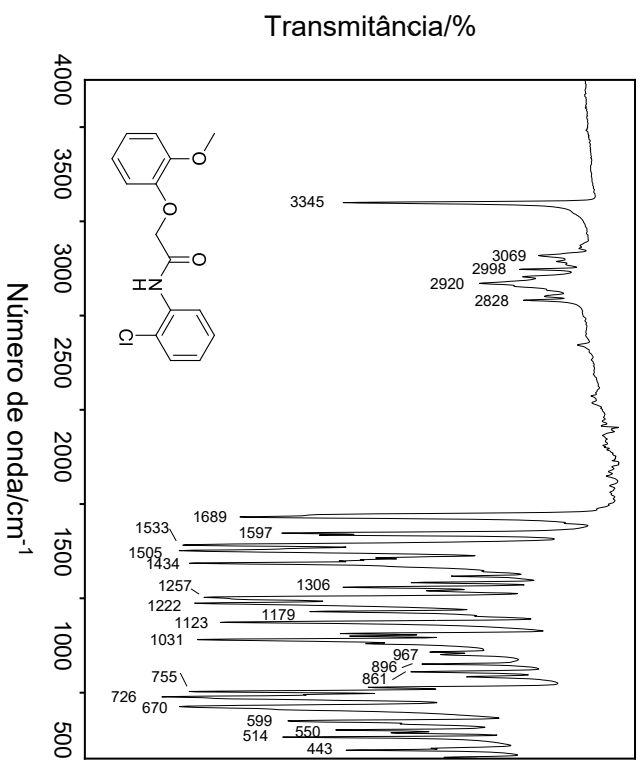


Pranchas dos compostos 15, 16 e 17.

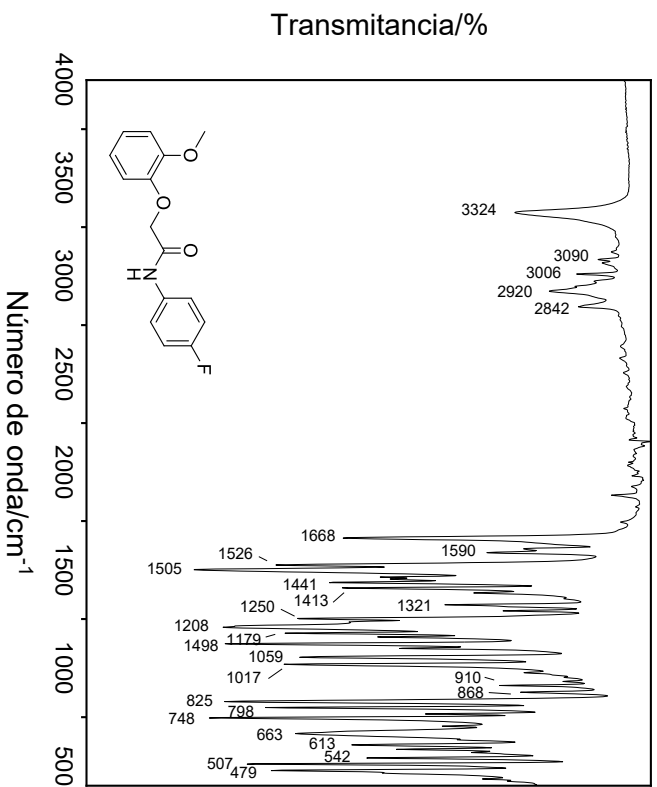


APÊNDICE B: ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

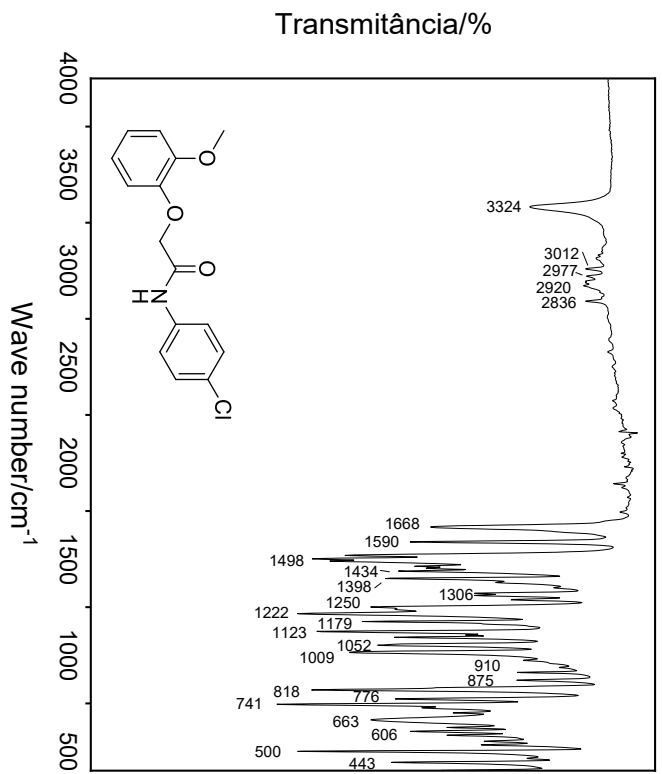
N-fenil-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (1)



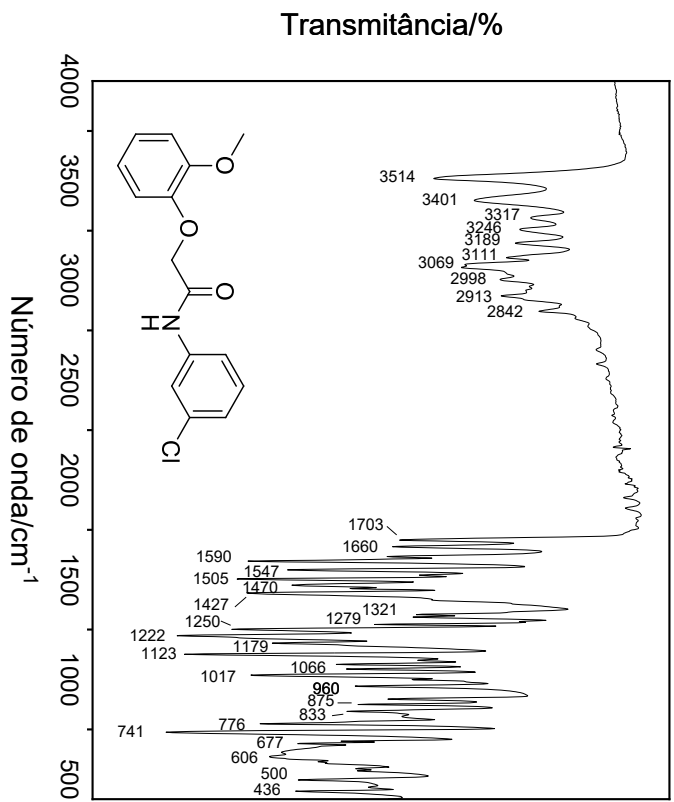
N-(2-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (6)



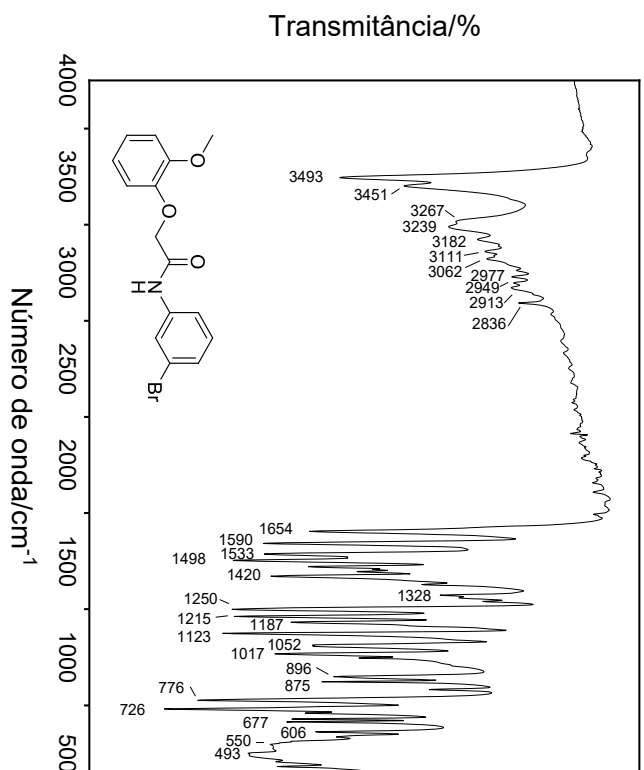
N-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (5)



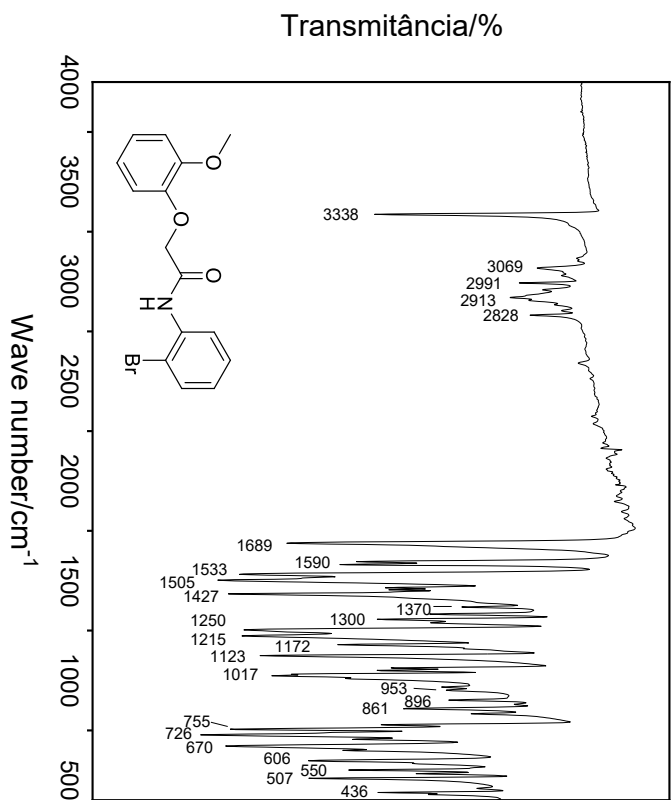
N-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (8)



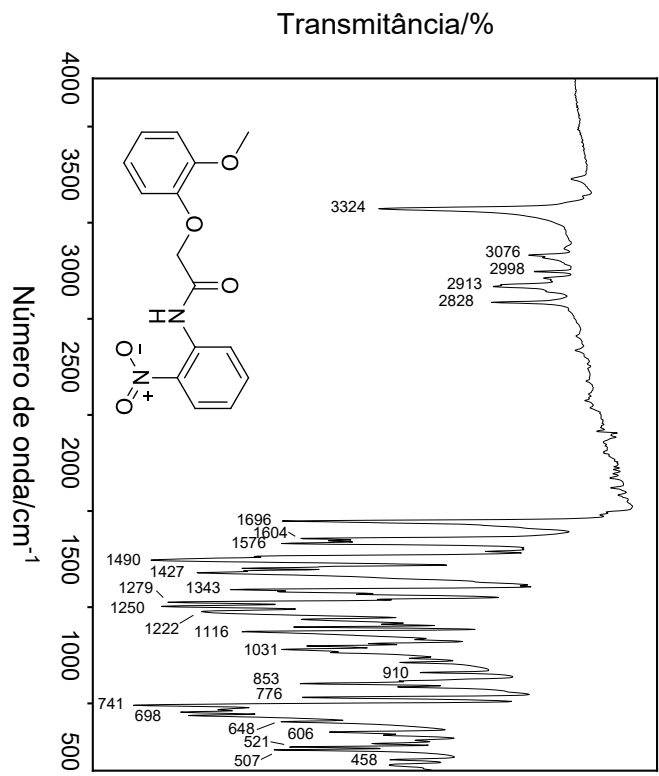
N-(3-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (7)



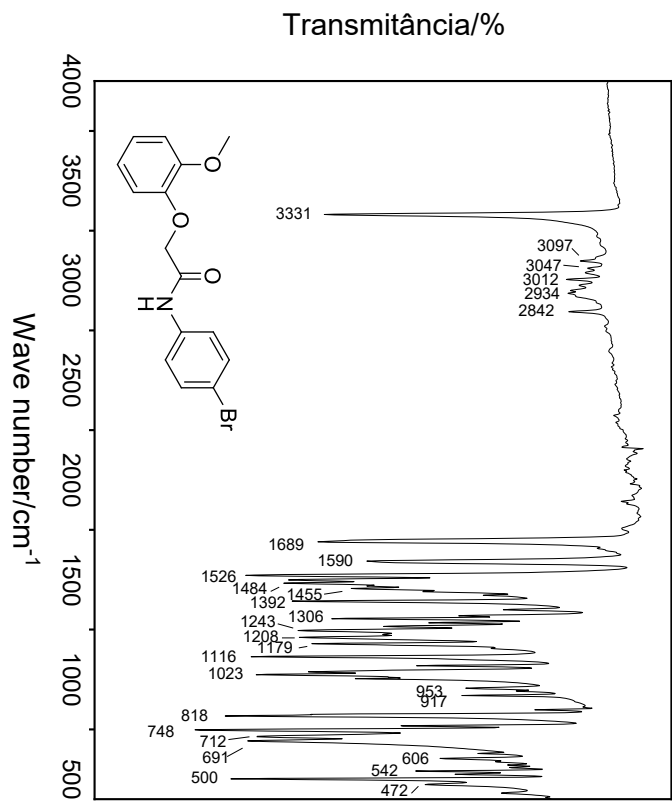
N-(3-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**10**)



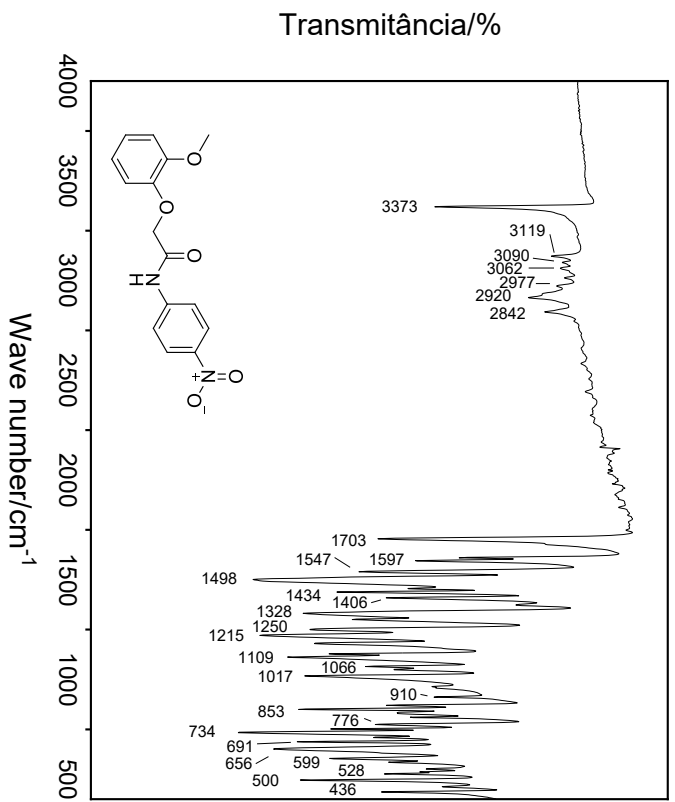
N-(2-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**9**)



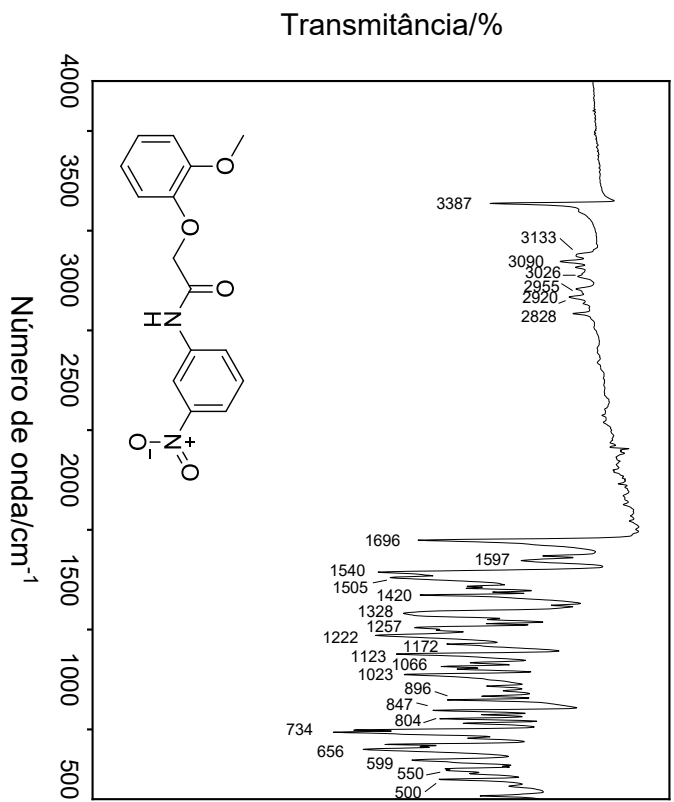
N-(2-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**12**)



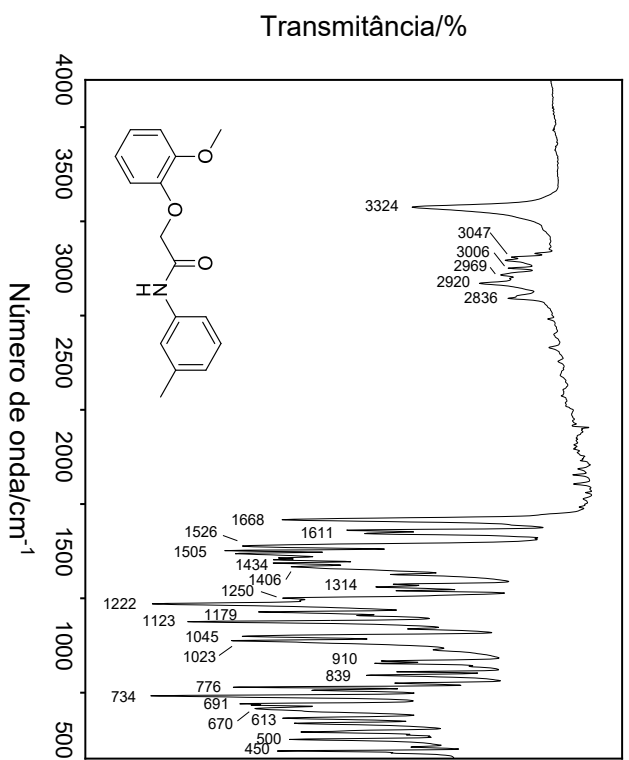
N-(4-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**11**)



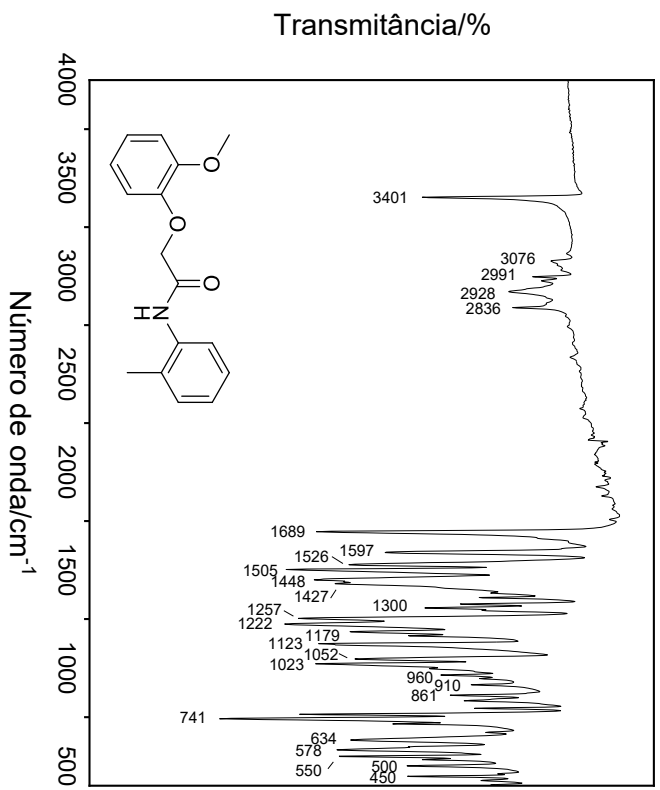
N-(4-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**14**)



N-(3-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**13**)

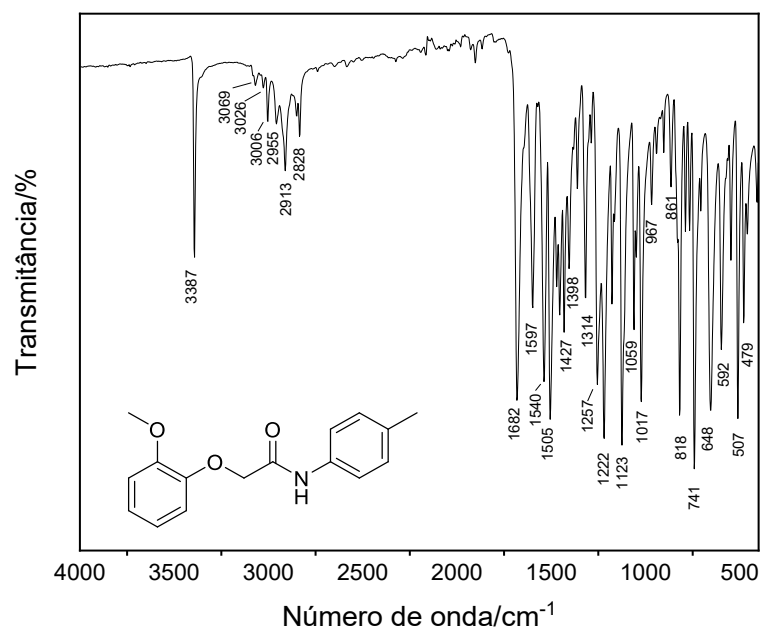


N-(3-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**16**)



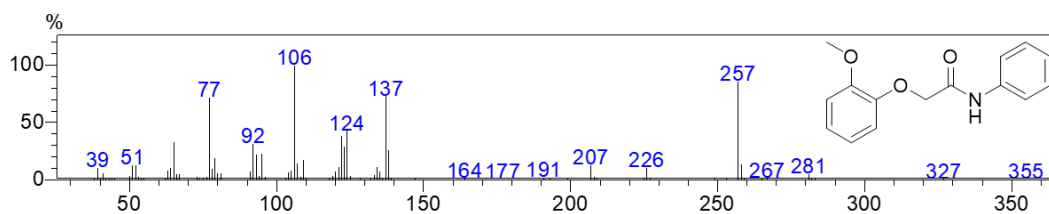
N-(2-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**15**)

N-(4-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**17**)

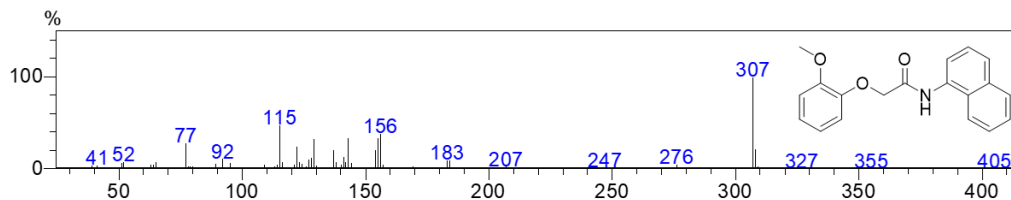


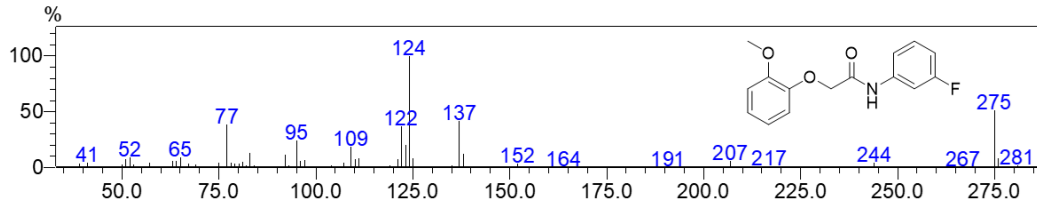
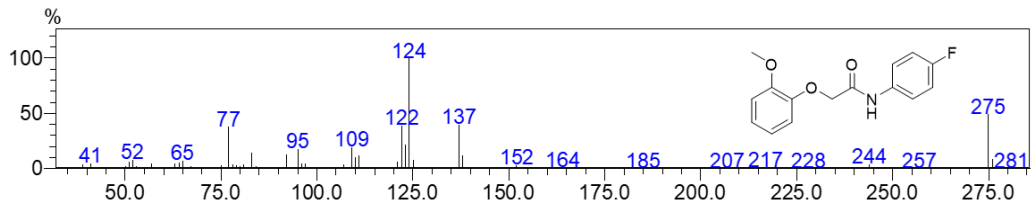
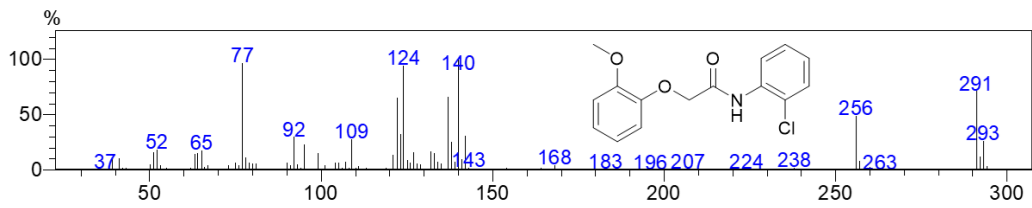
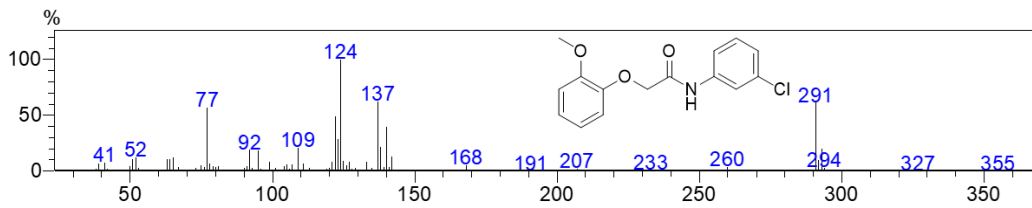
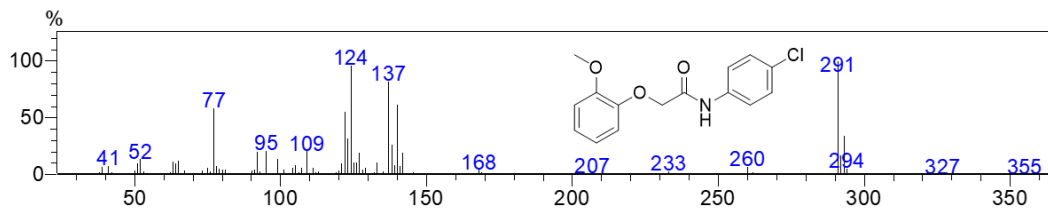
APENDICE C: ESPECTROS DE MASSAS

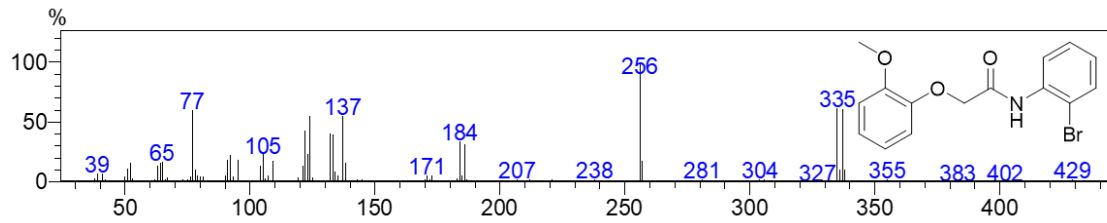
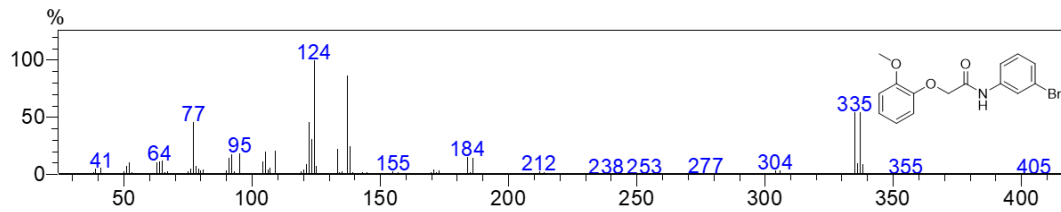
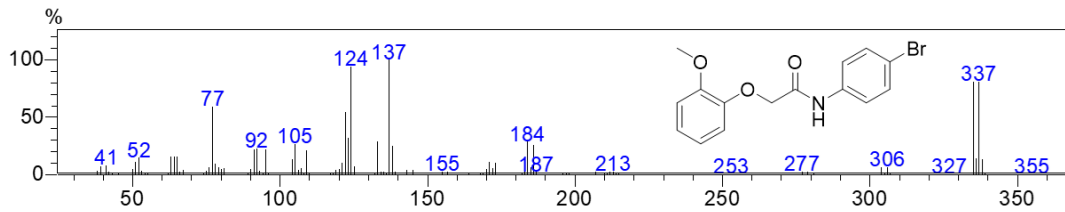
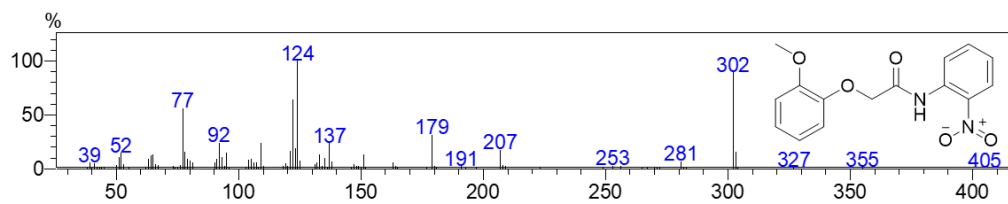
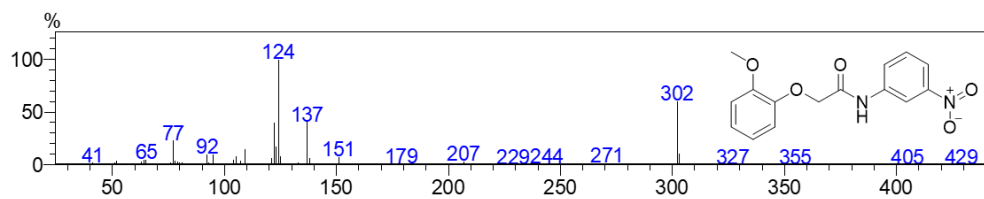
N-fenil-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**1**)

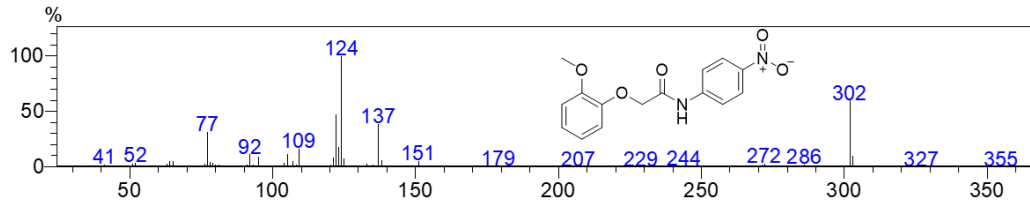
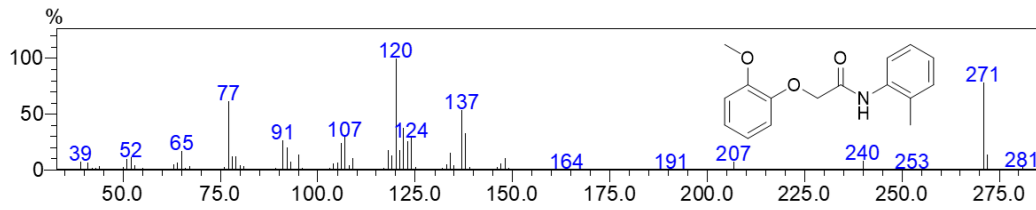
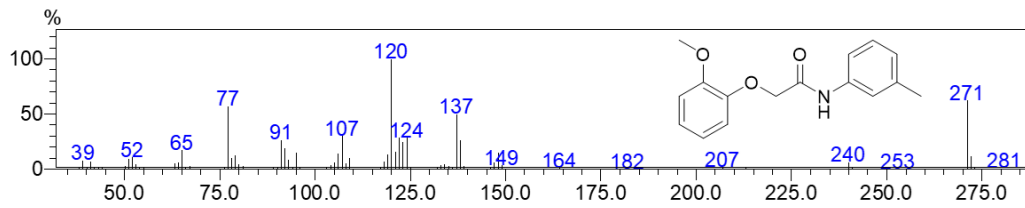
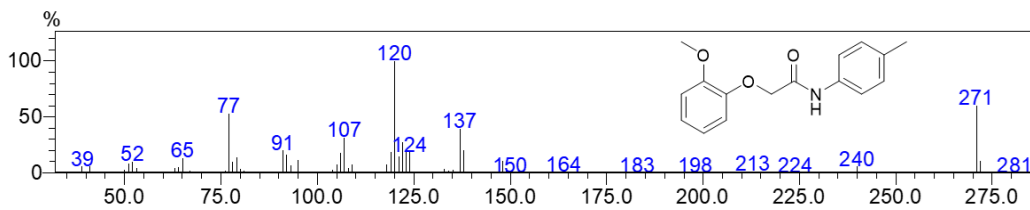


N-naftil-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**2**)



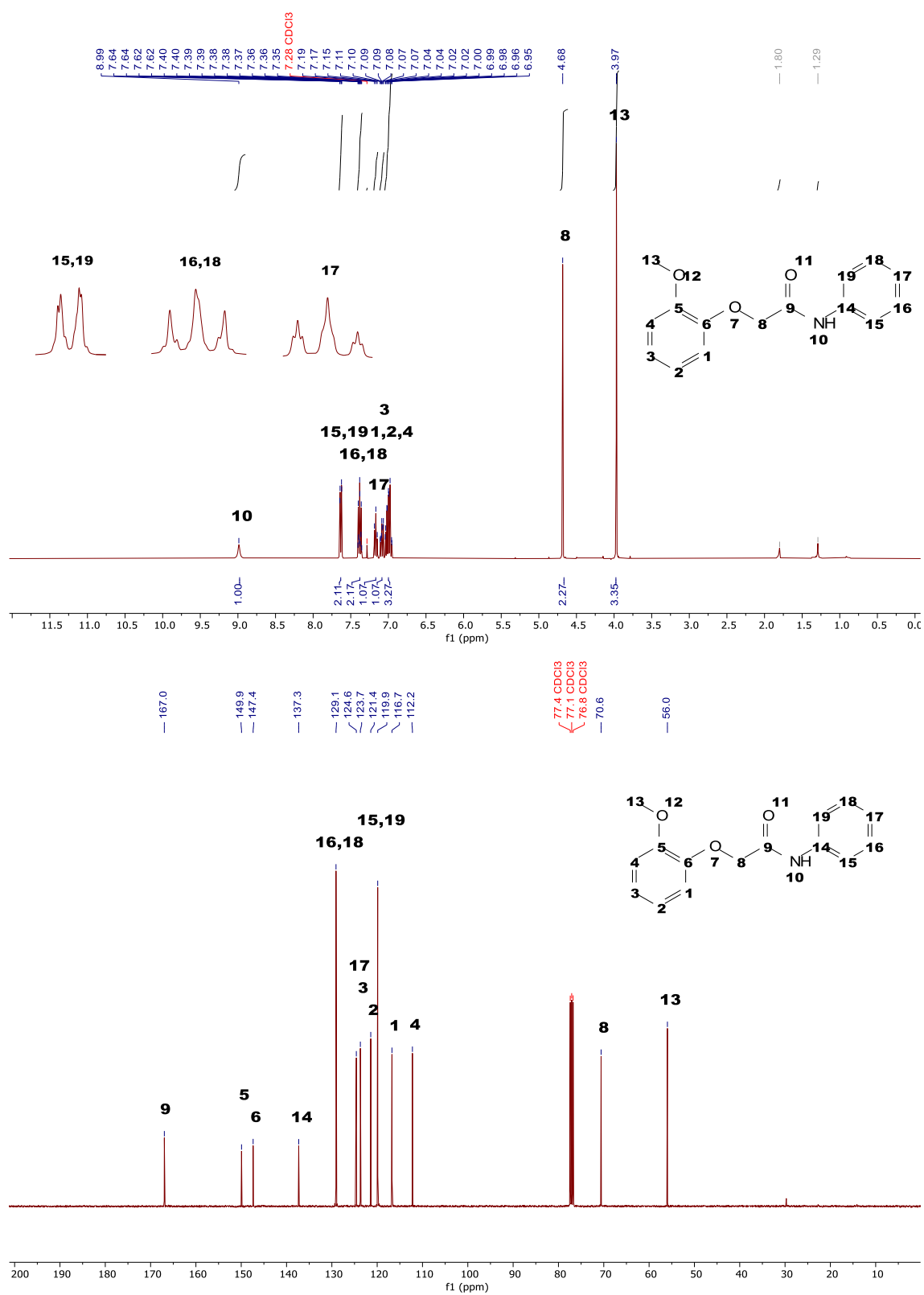
N-(3-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**4**)*N*-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**5**)*N*-(2-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**6**)*N*-(3-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**7**)*N*-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**8**)

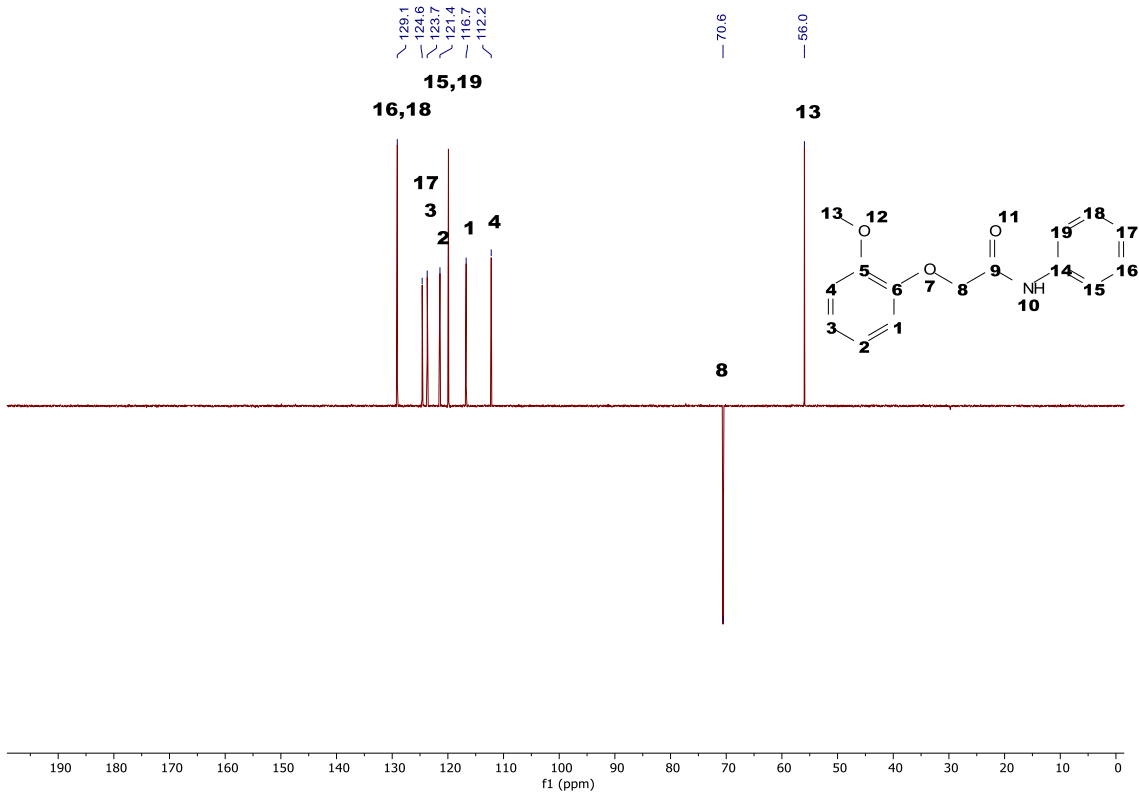
N-(2-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**9**)*N*-(3-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**10**)*N*-(4-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**11**)*N*-(2-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**12**)*N*-(3-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**13**)

N-(4-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**14**)*N*-(2-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**15**)*N*-(3-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**16**)*N*-(4-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**17**)

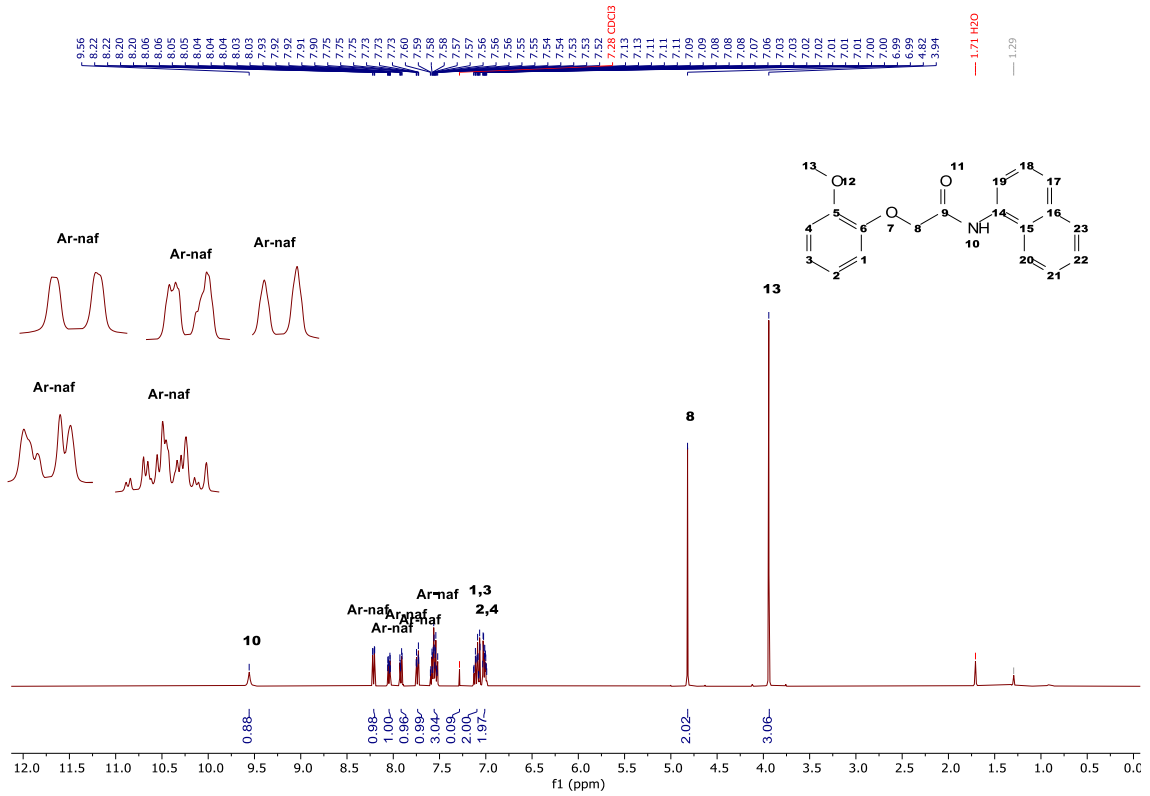
APENDICE D: ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C E DEPT

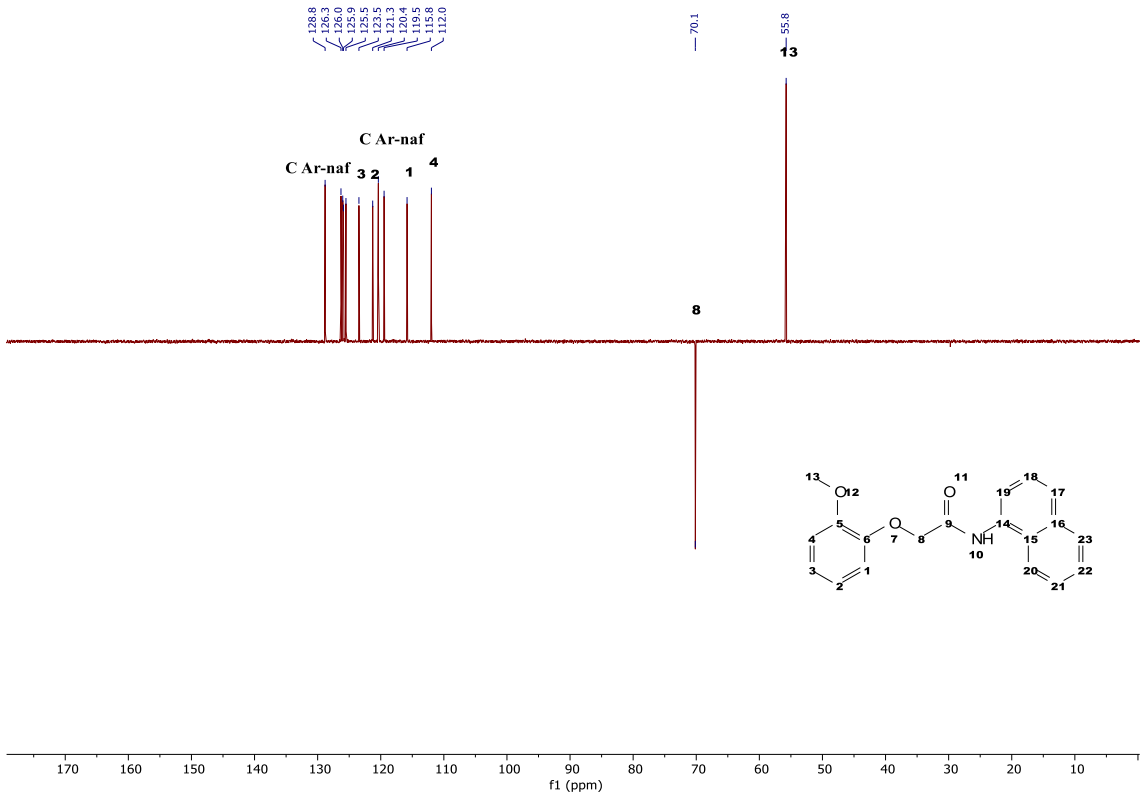
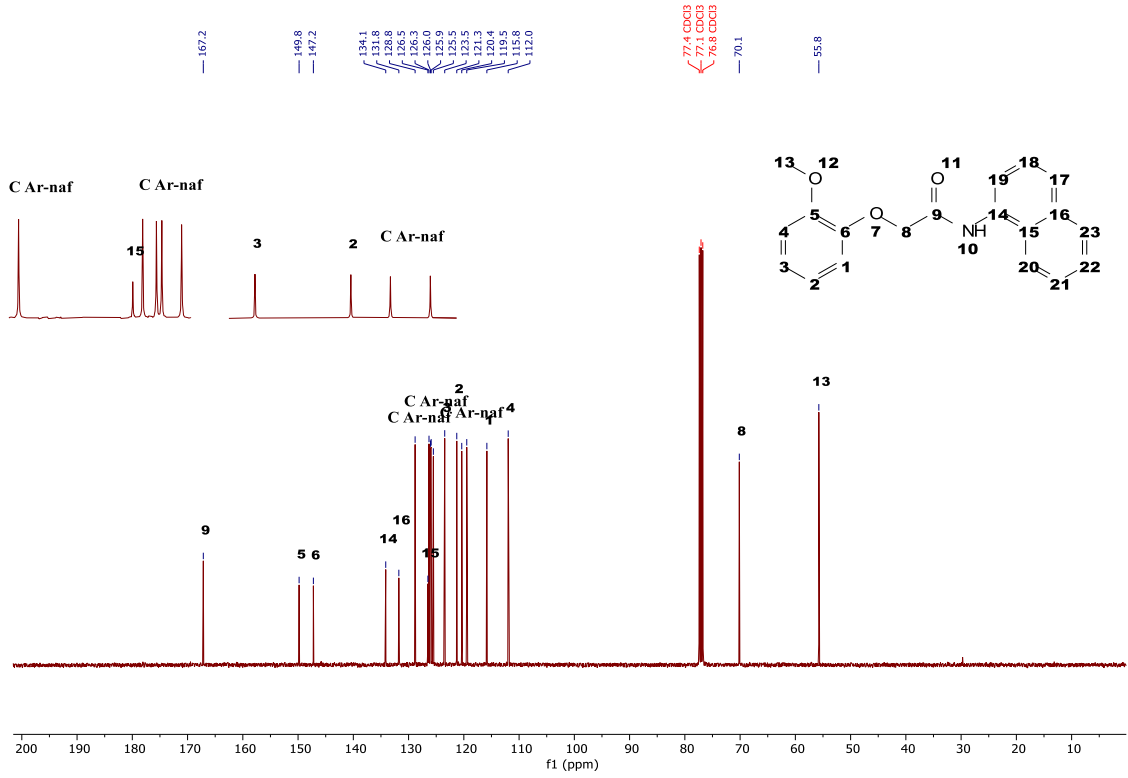
N-fenil-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**1**)



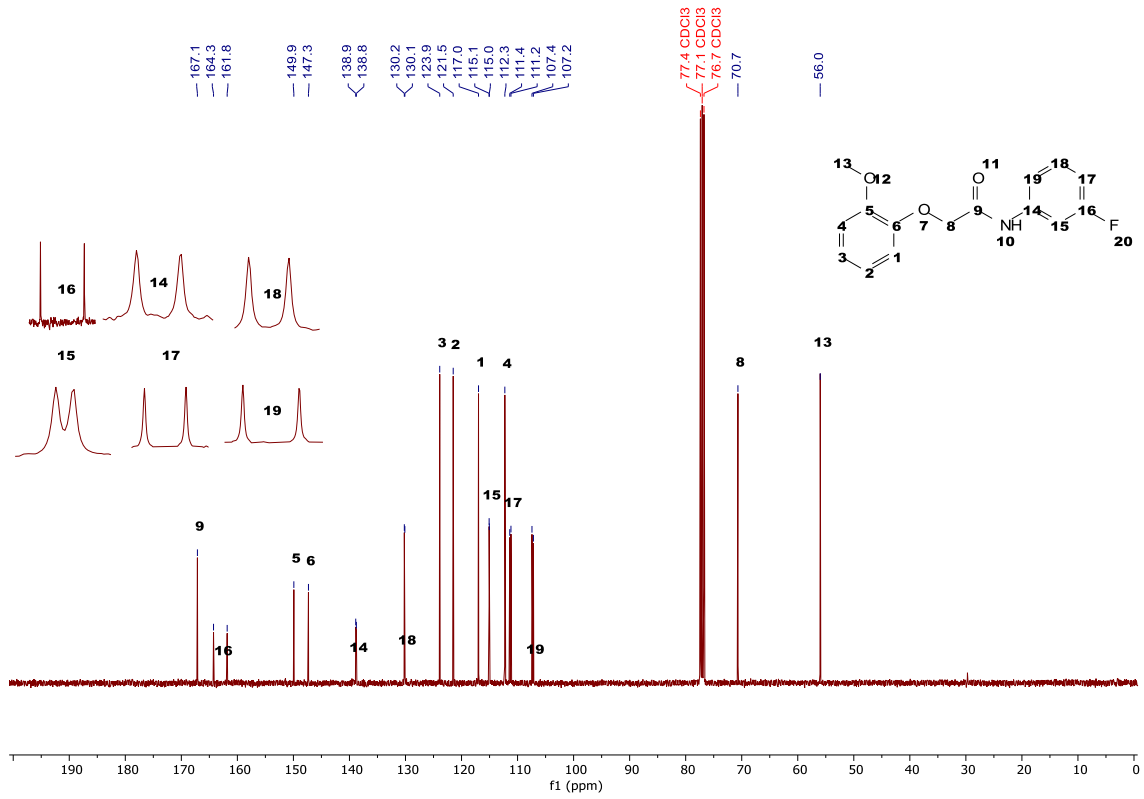
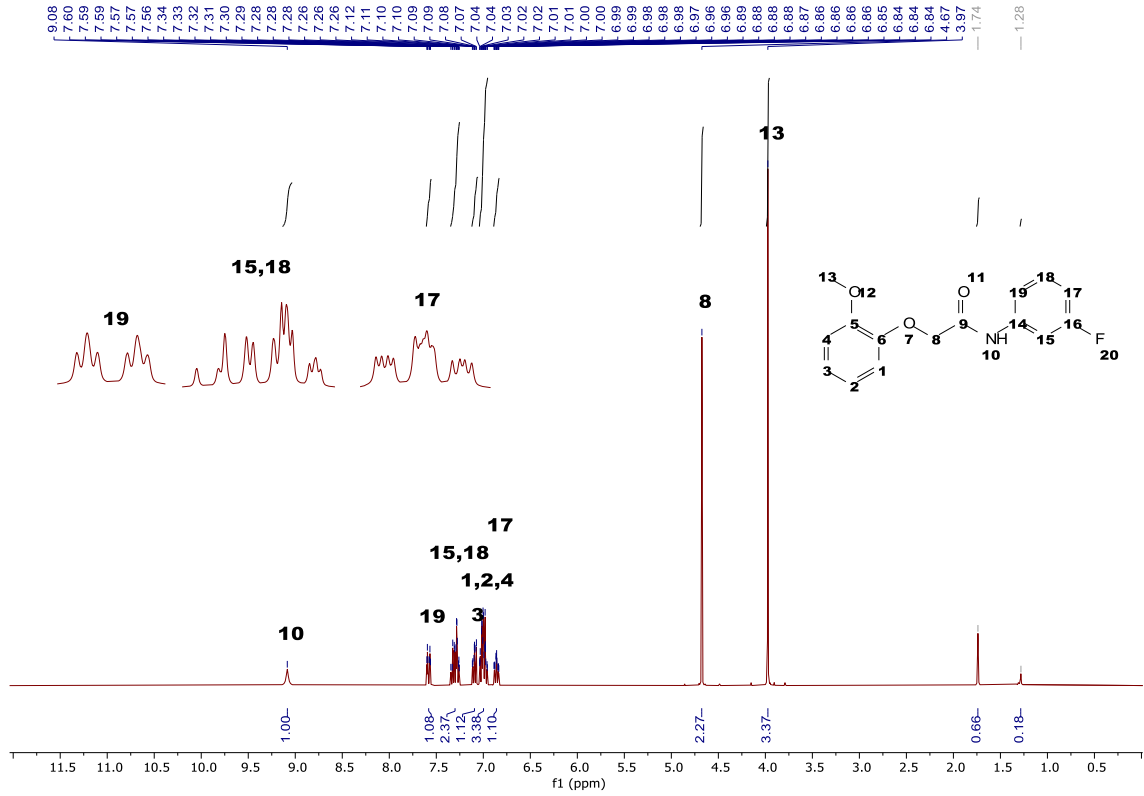


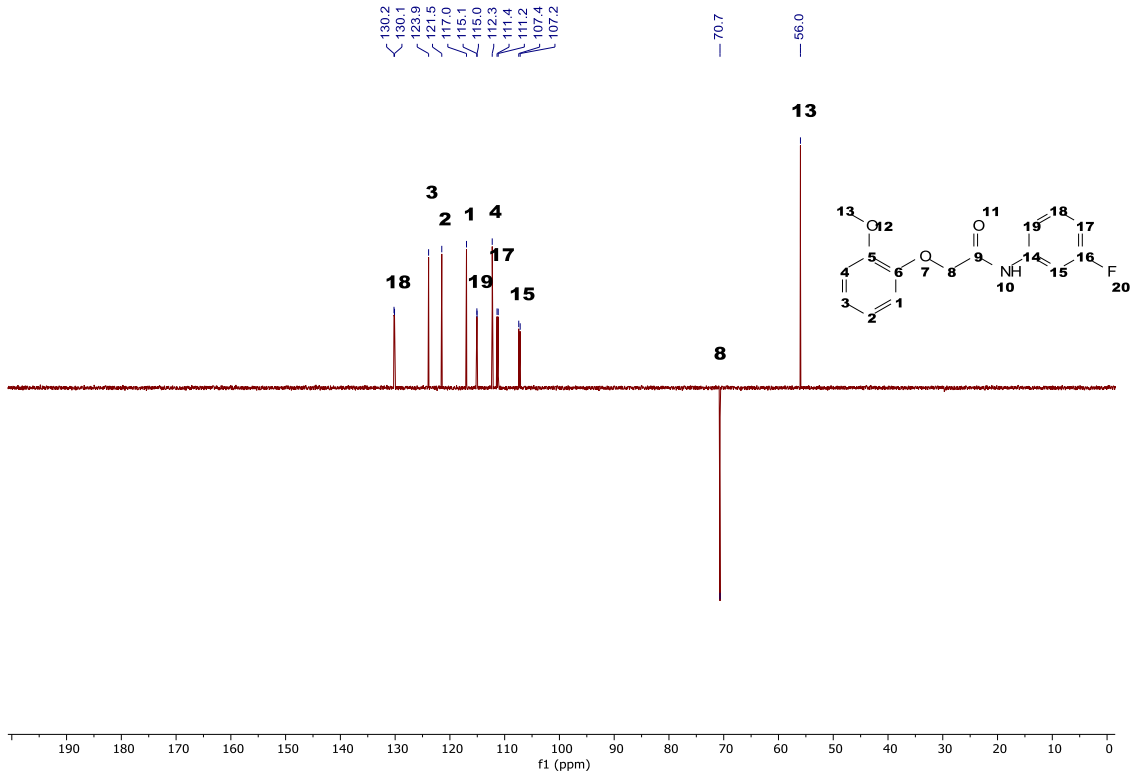
N-naftil-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (2)



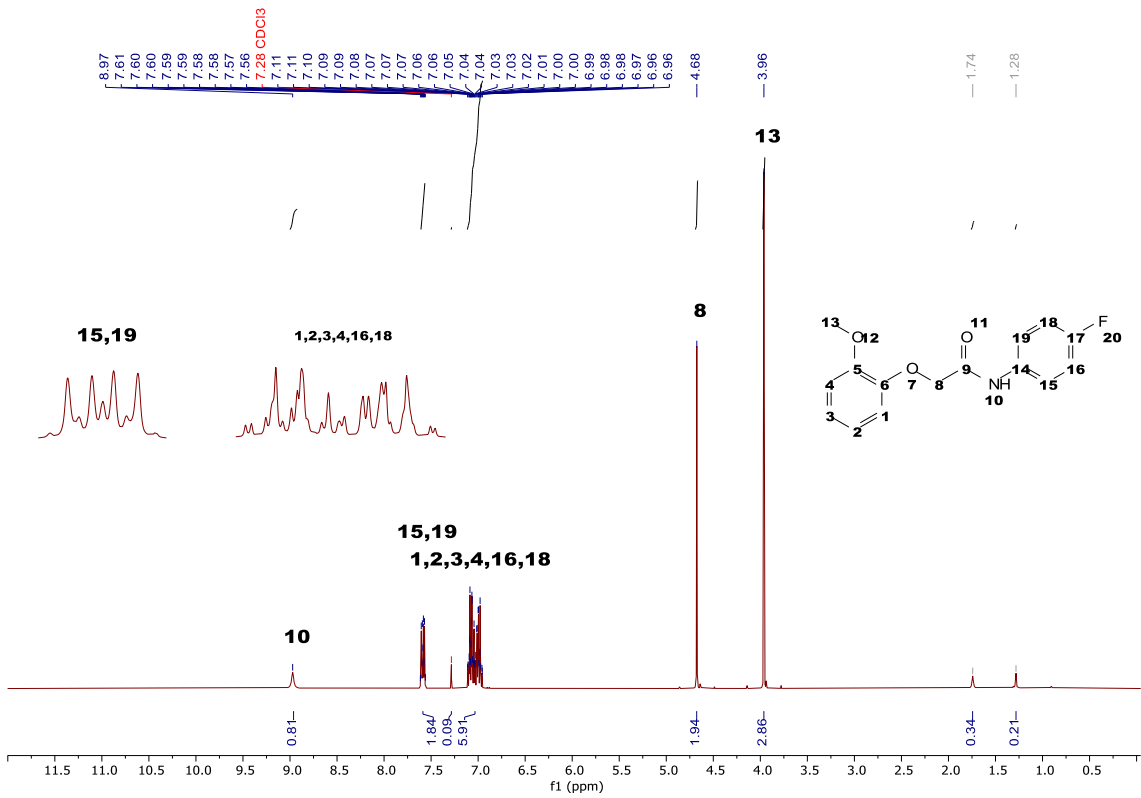


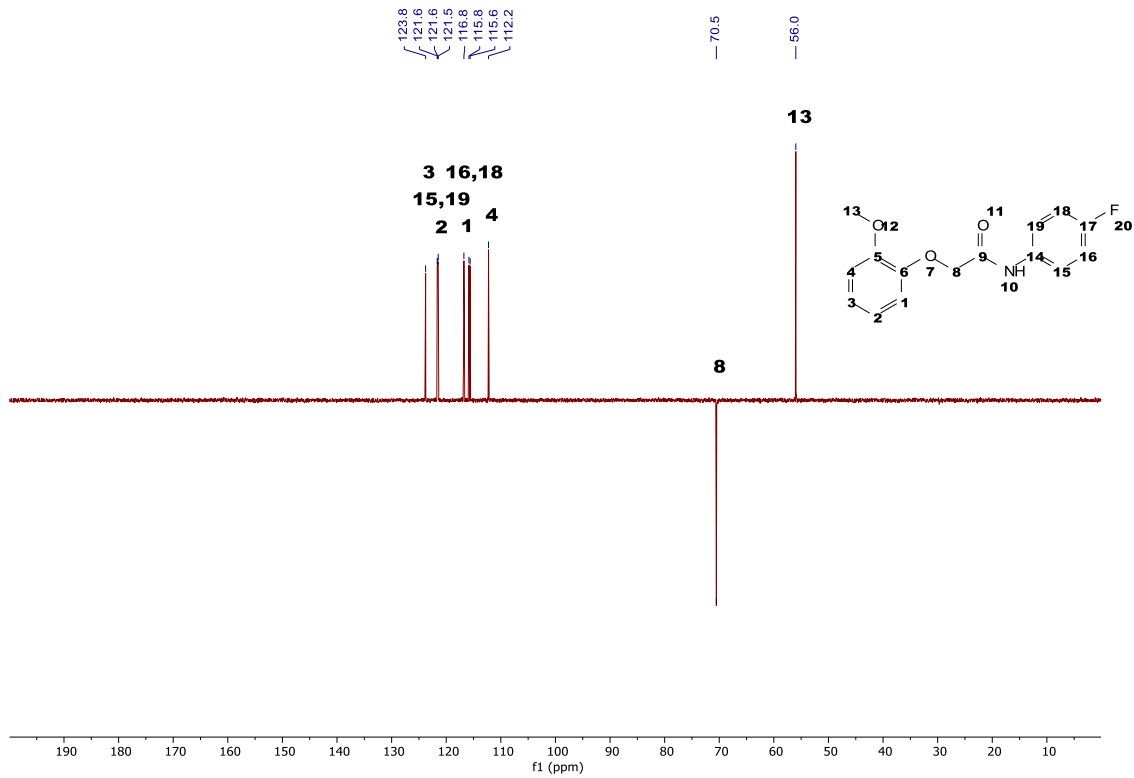
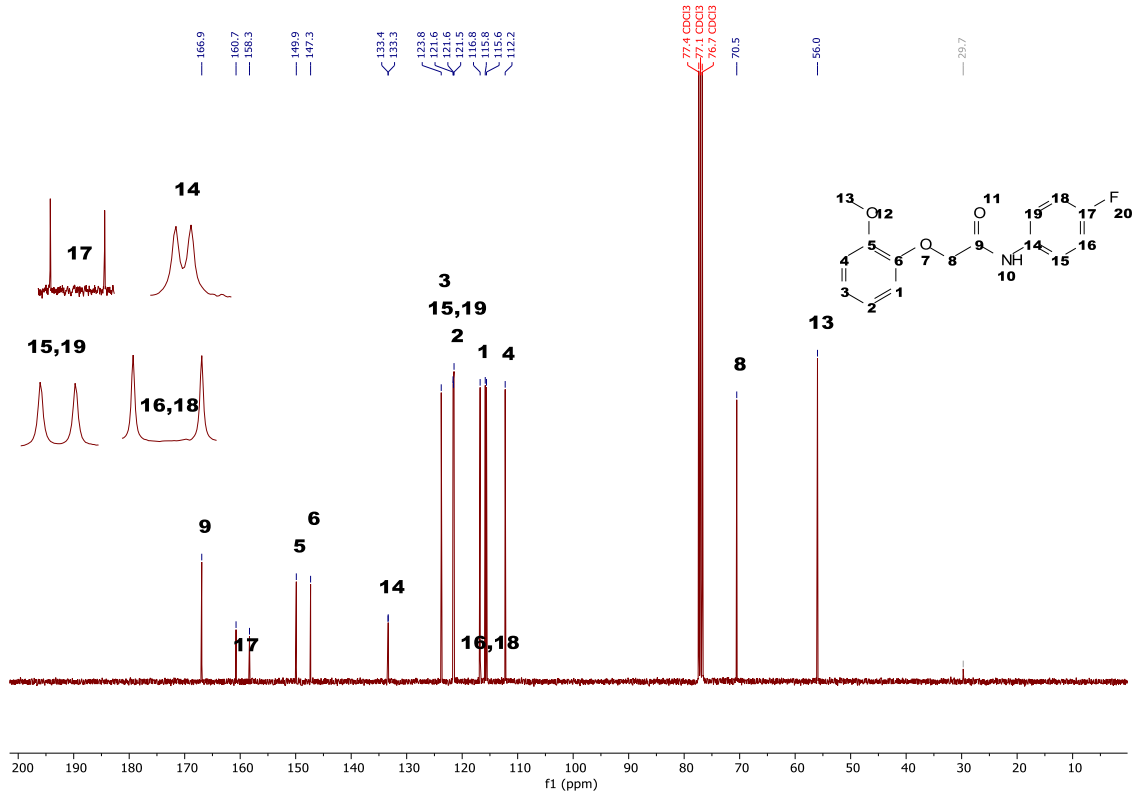
N-(3-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (4)



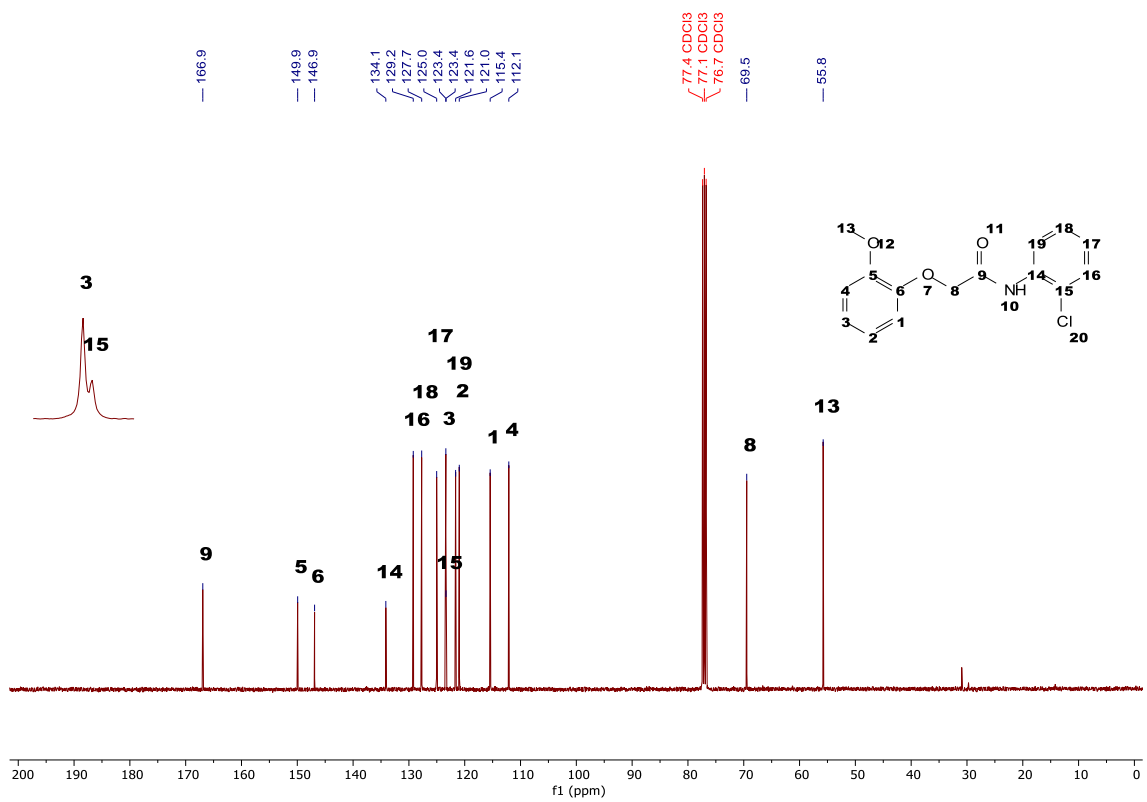
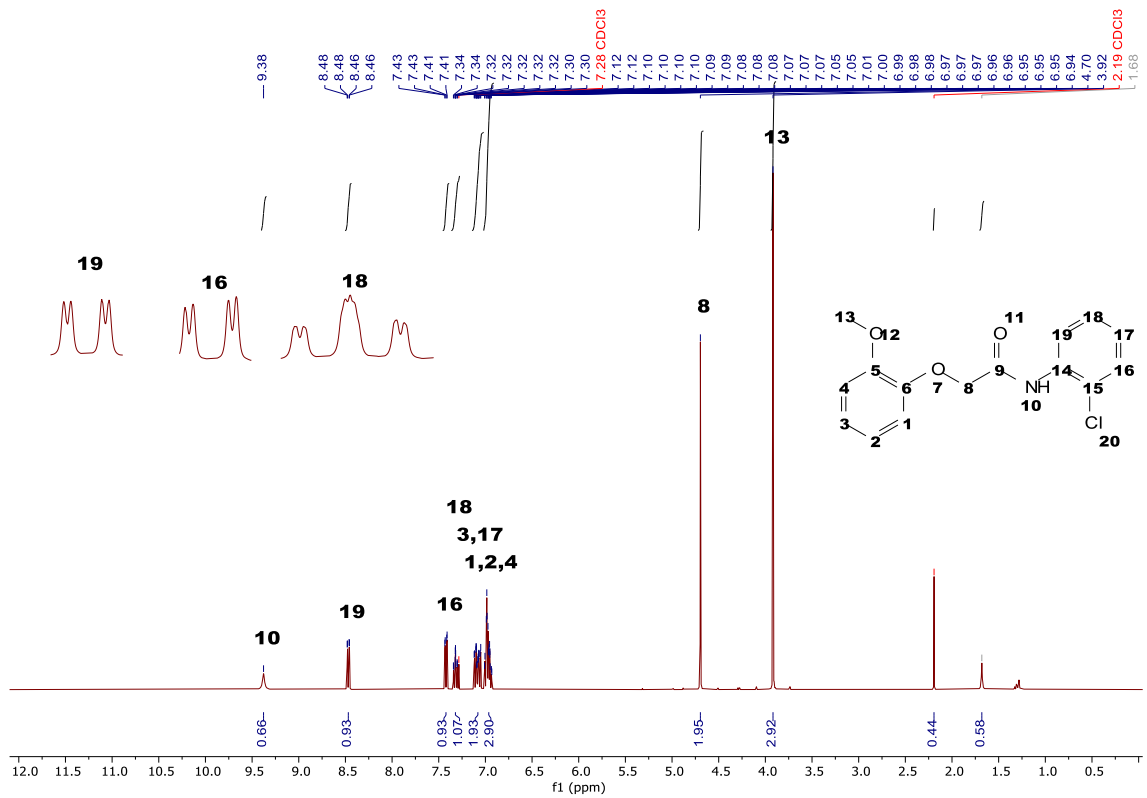


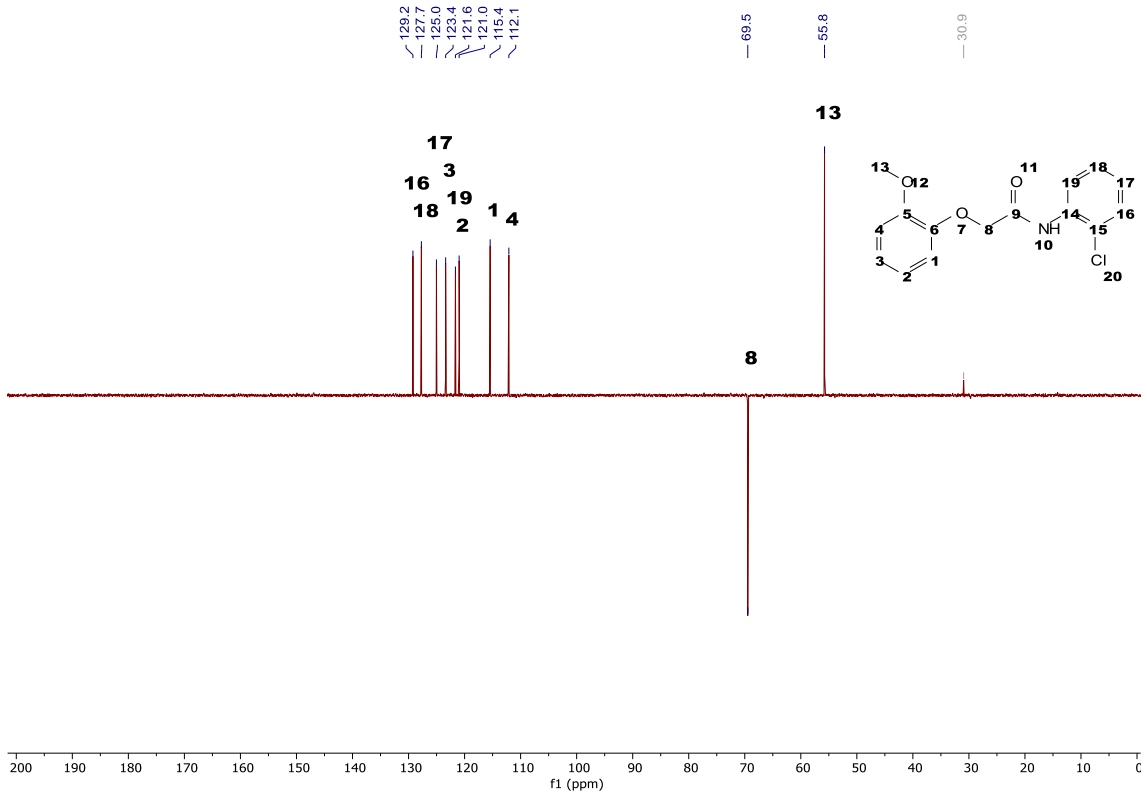
N-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (5)



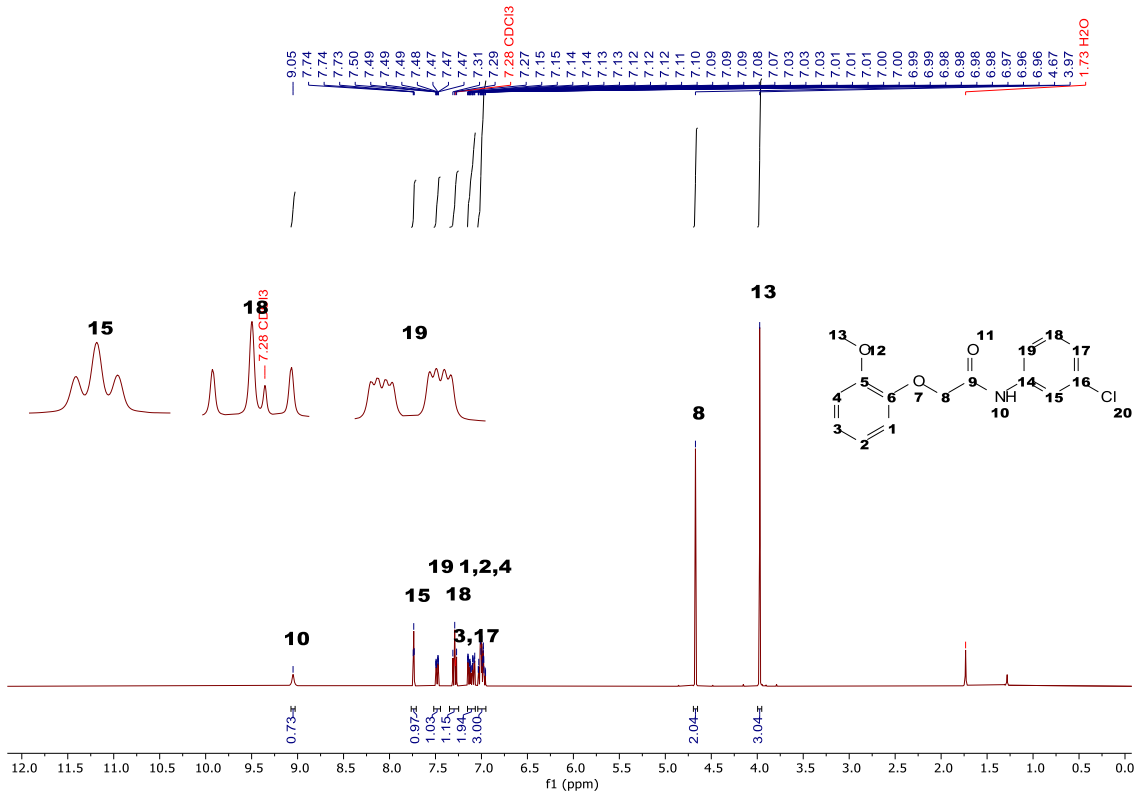


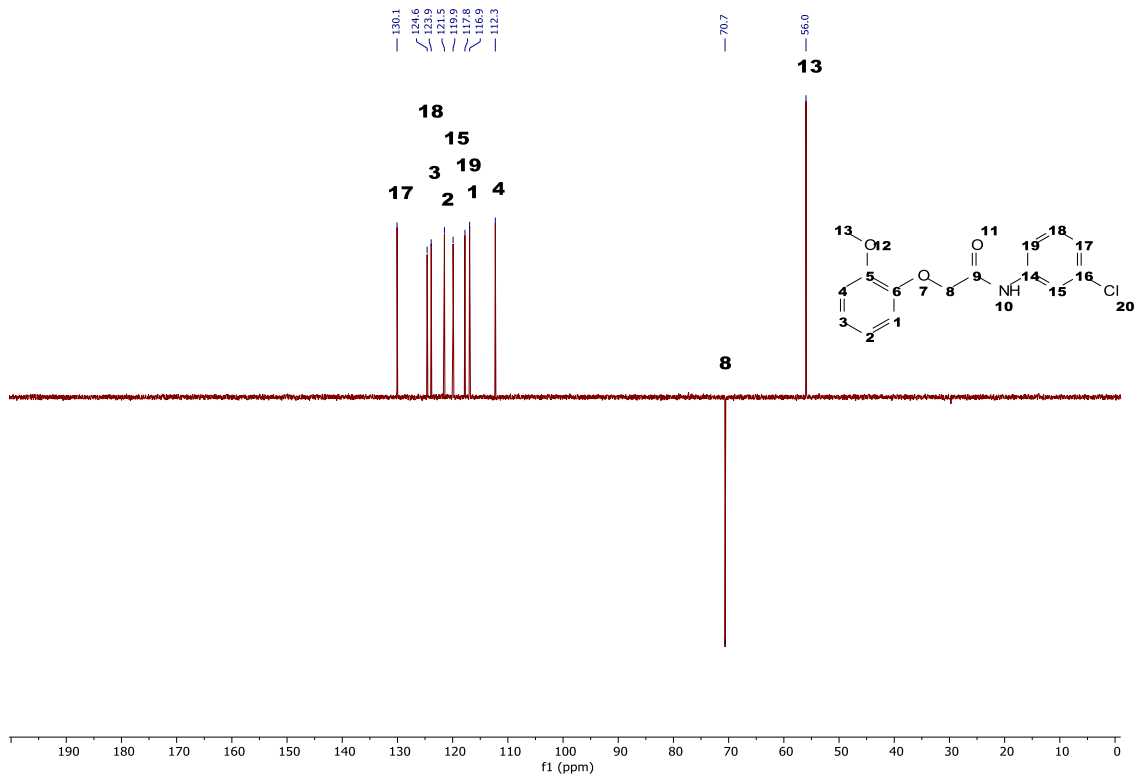
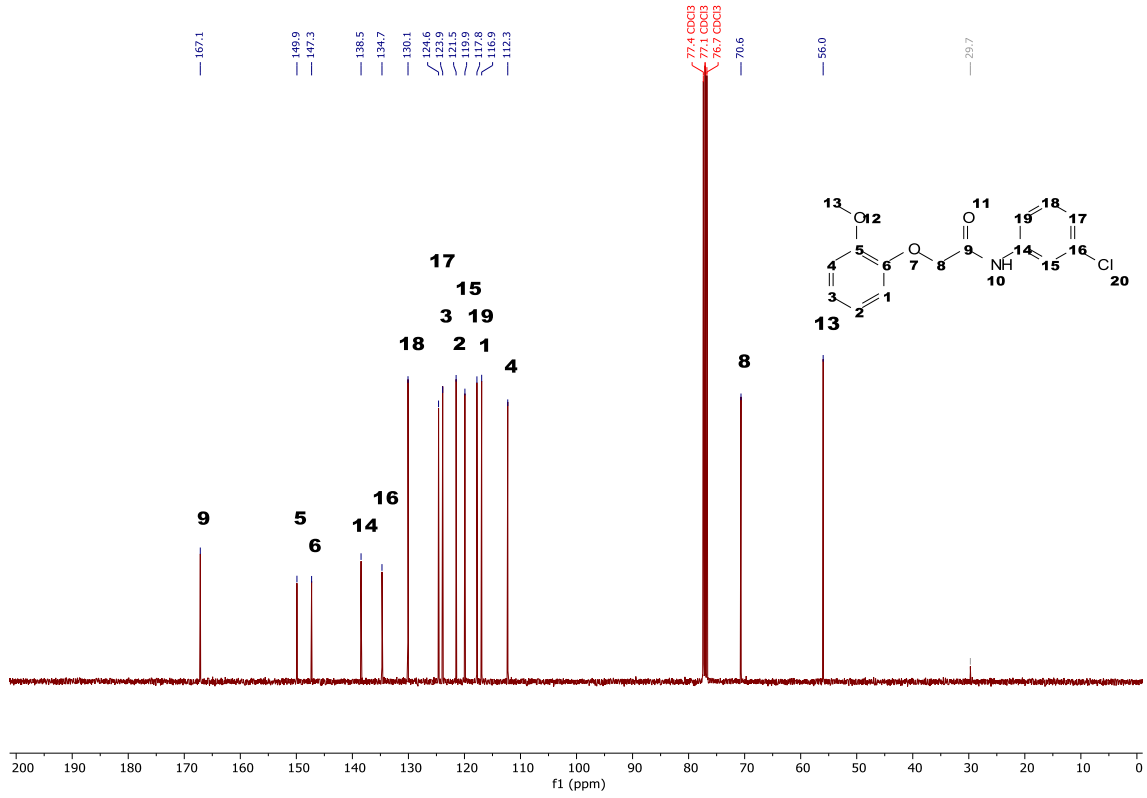
N-(2-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**6**)



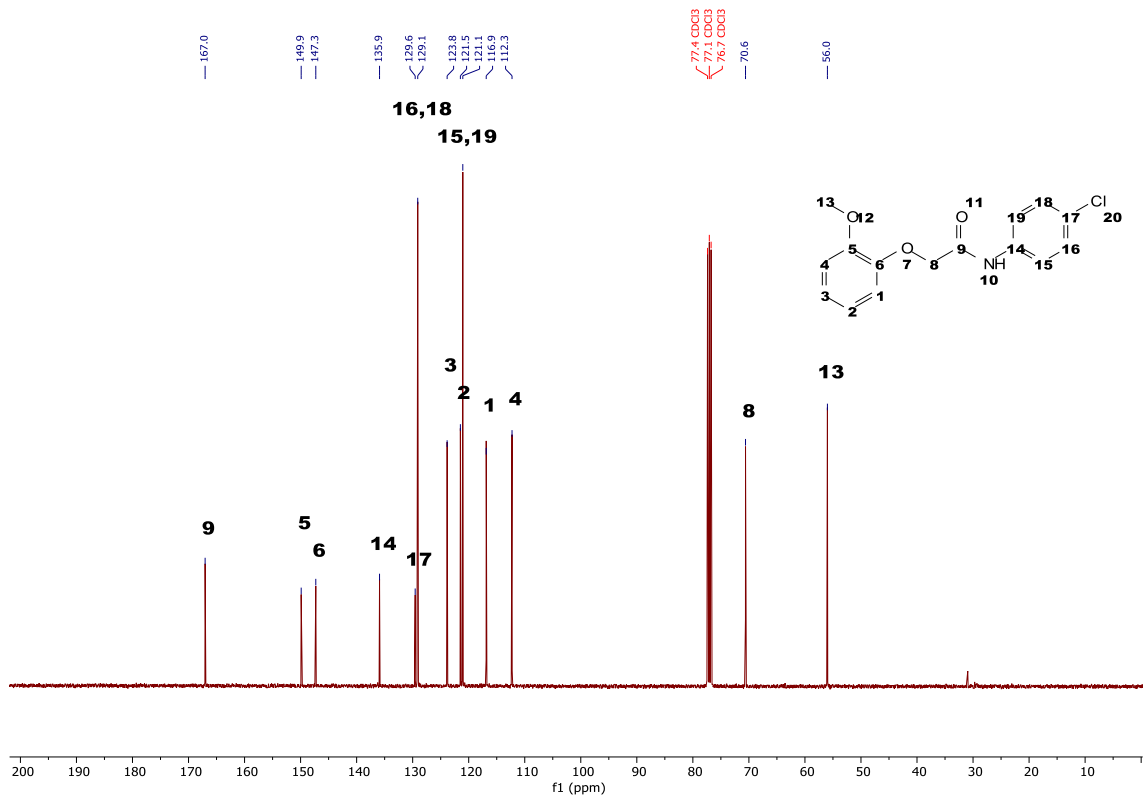
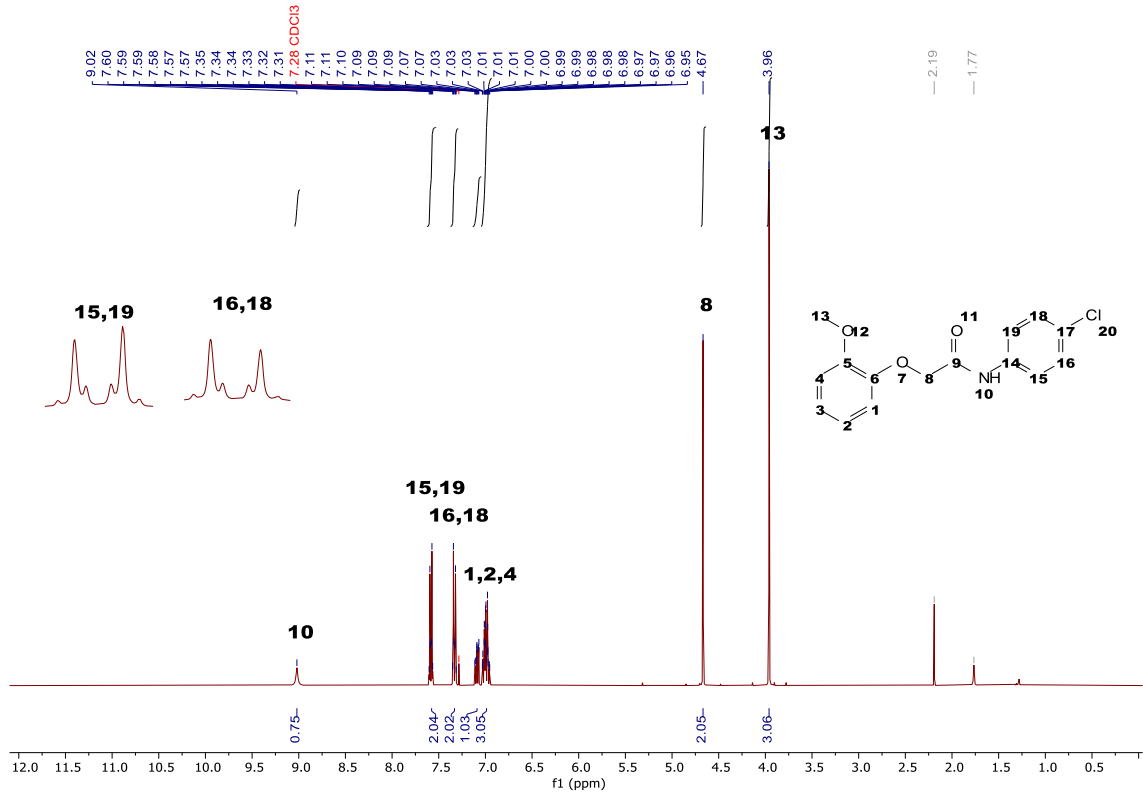


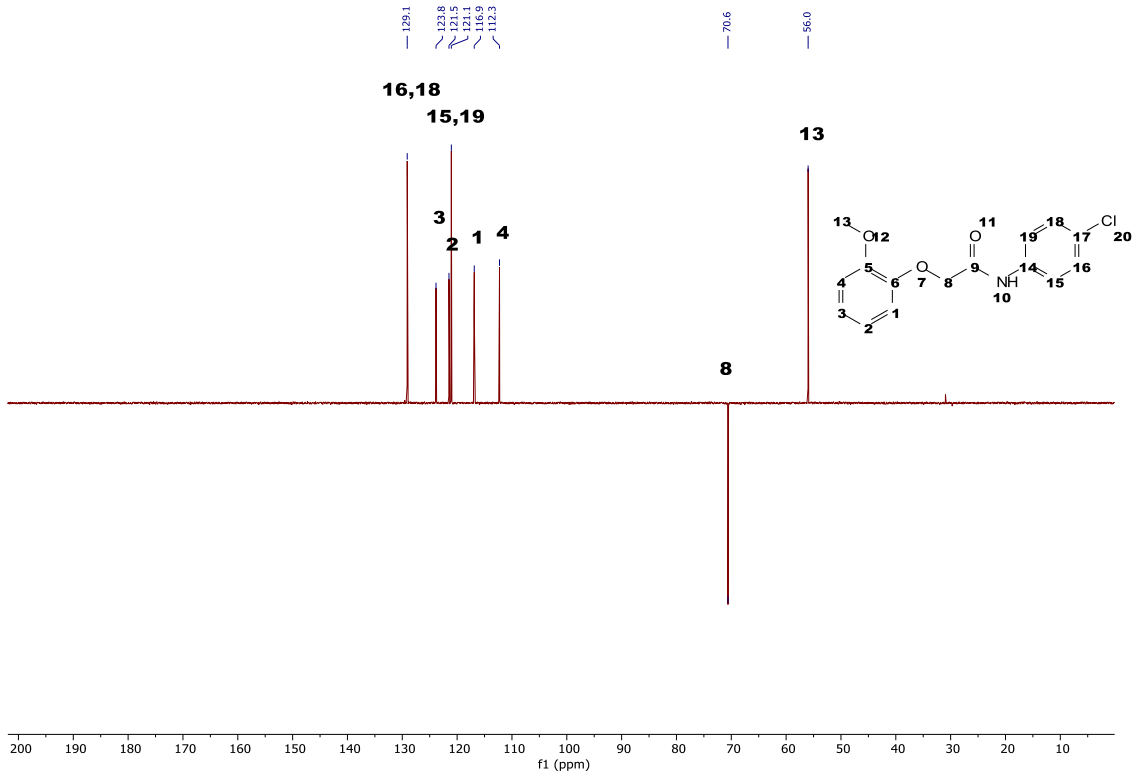
N-(3-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (7)



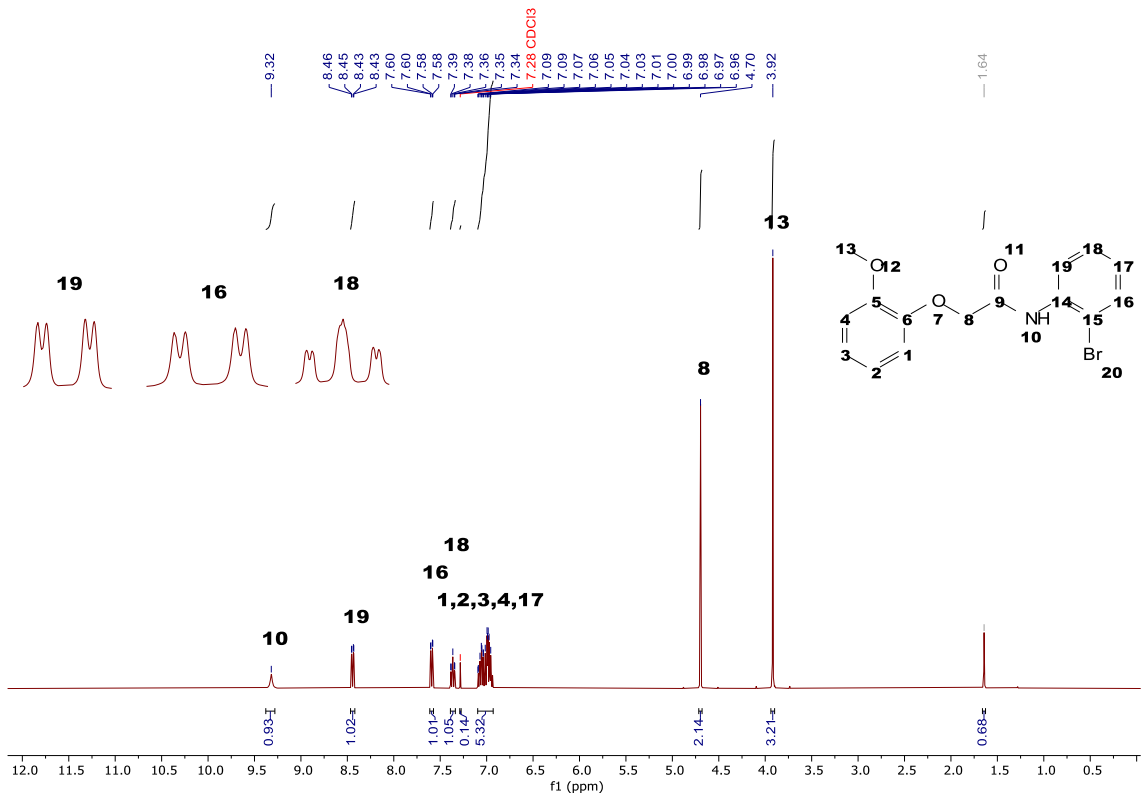


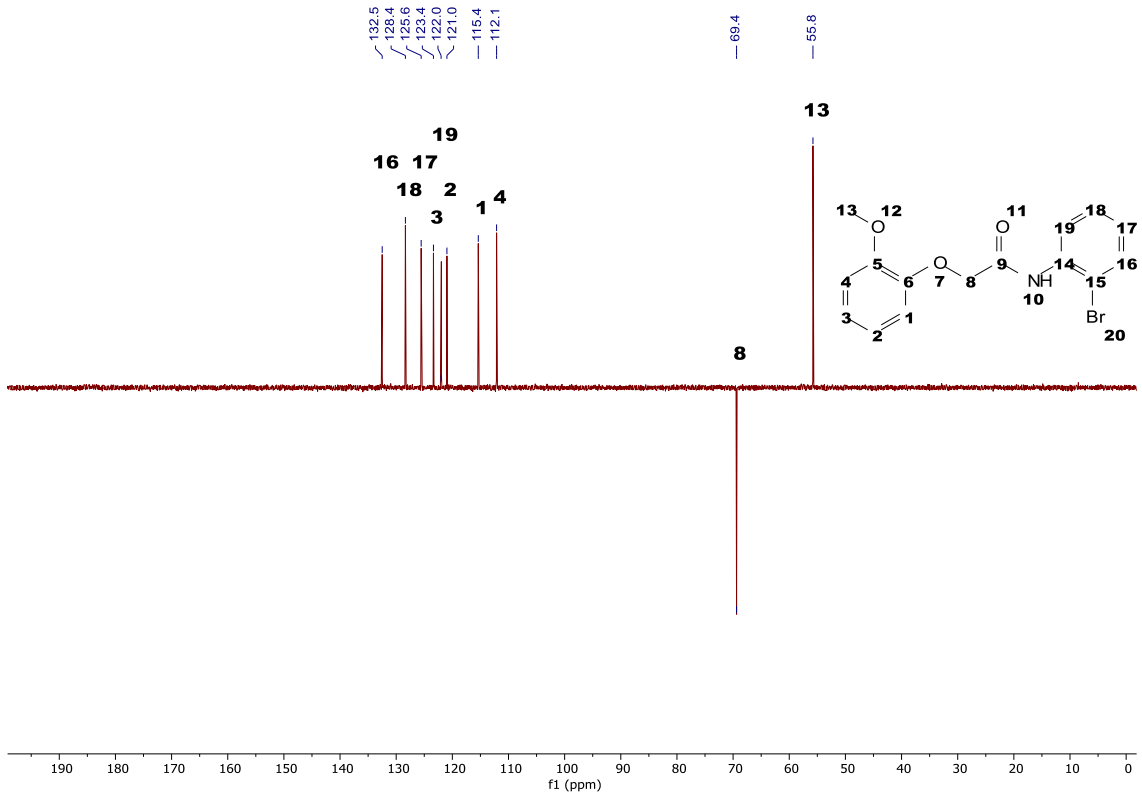
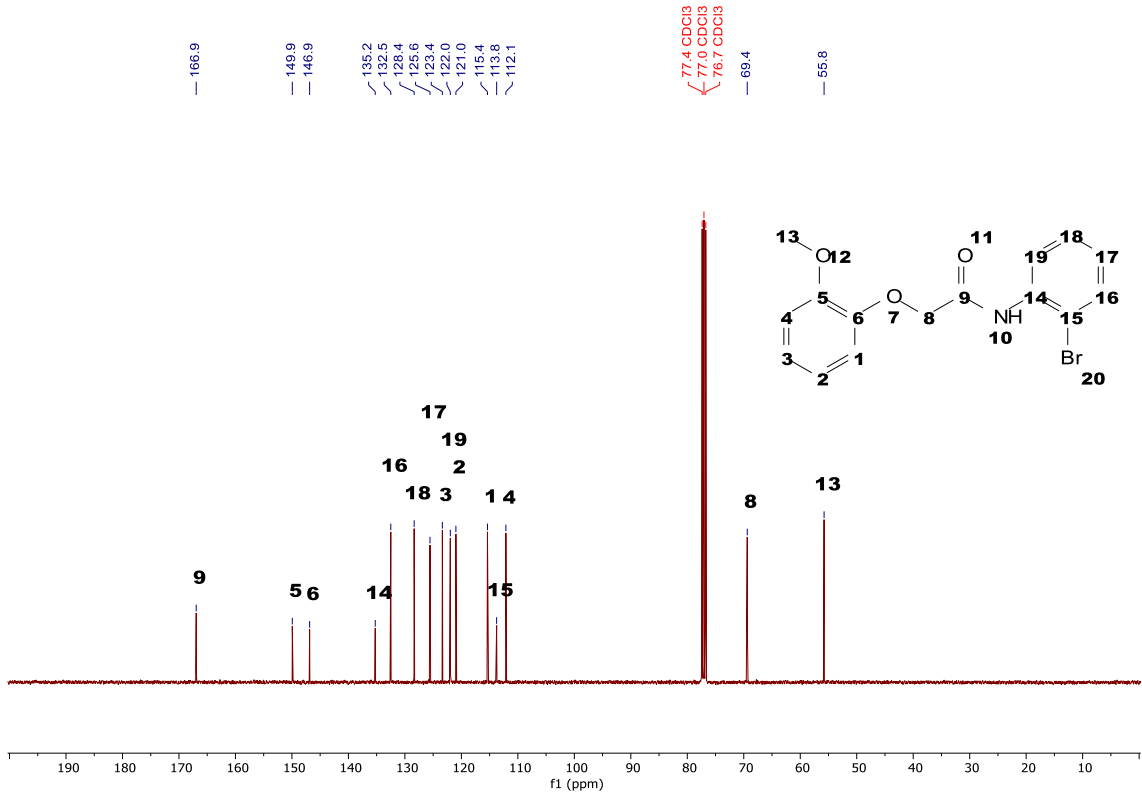
N-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**8**)



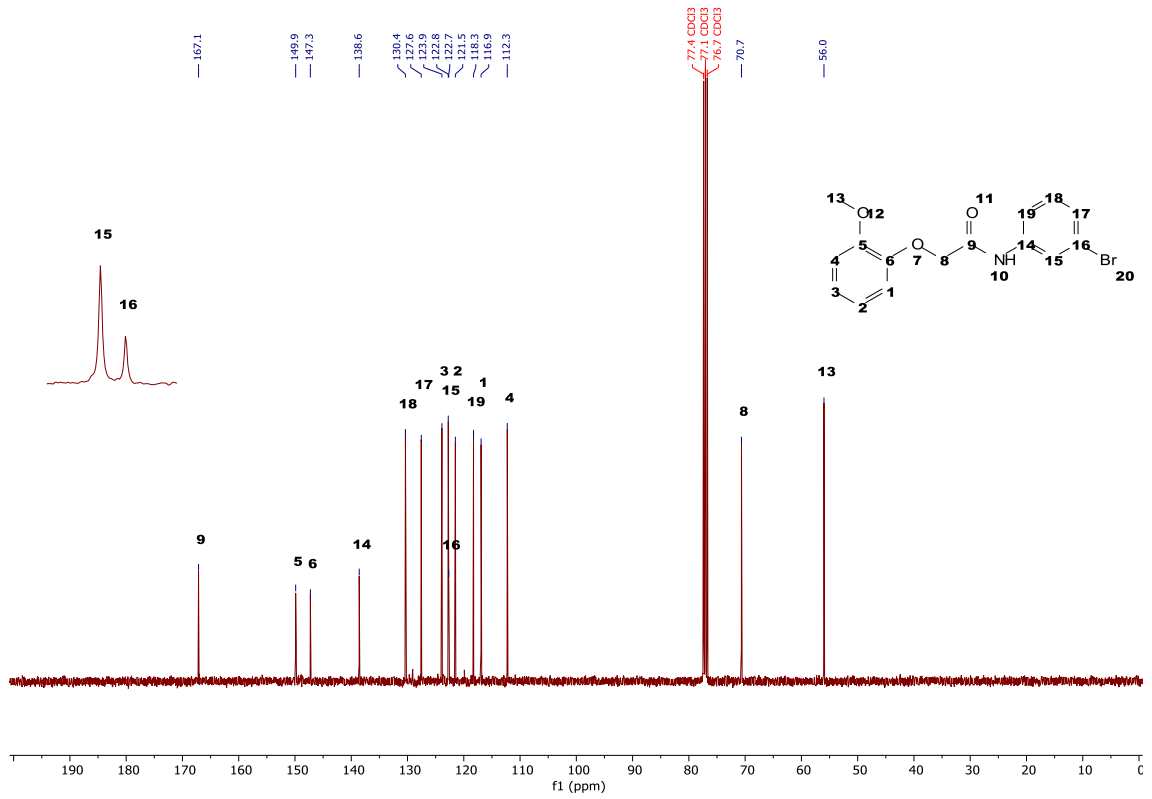
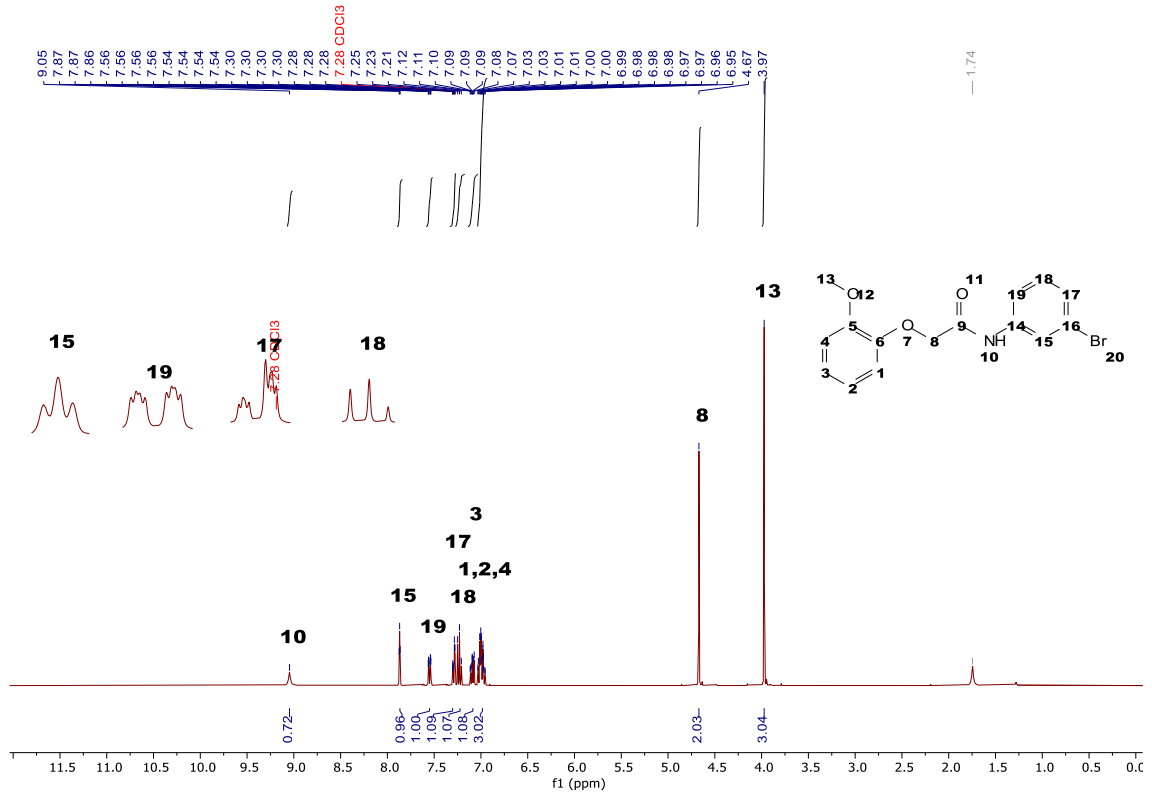


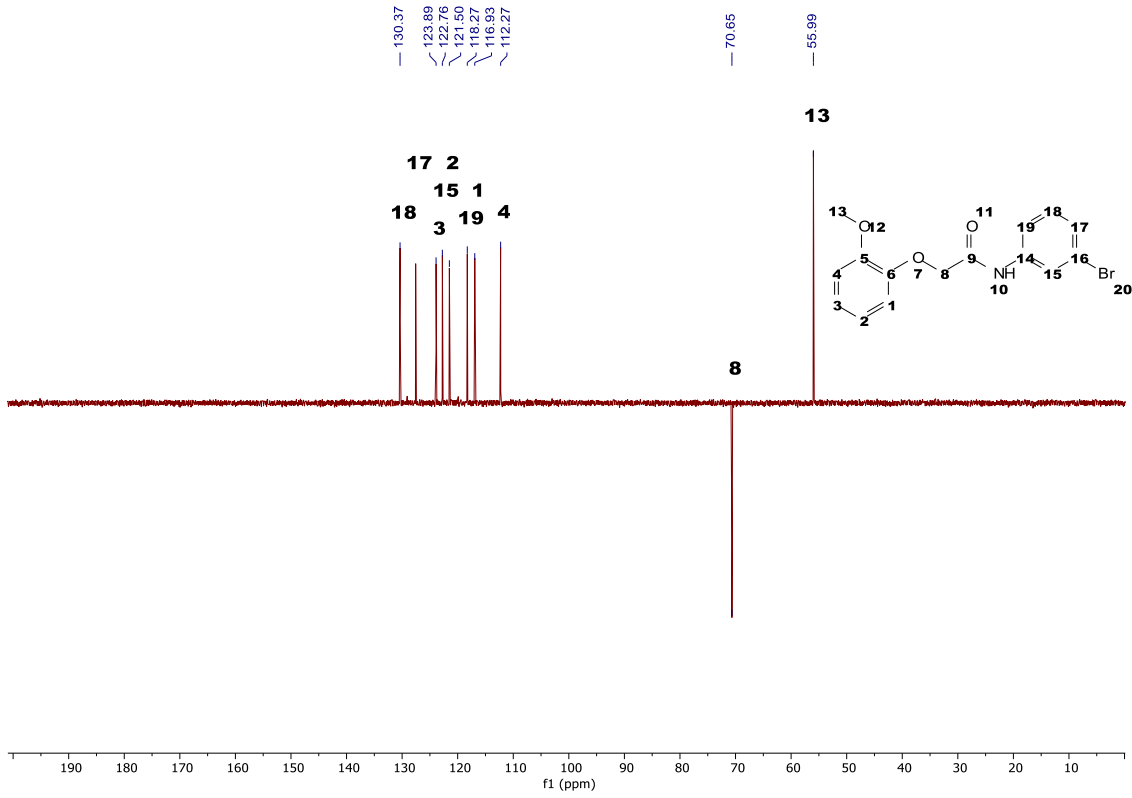
N-(2-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (9)



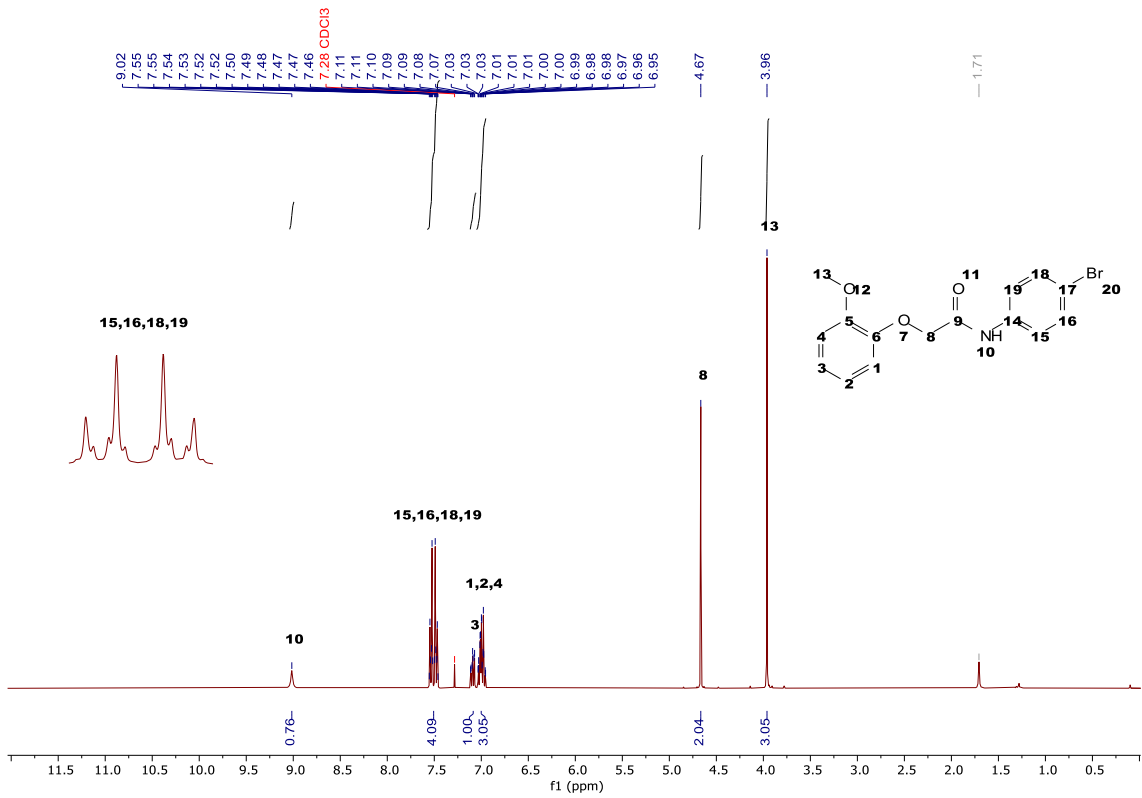


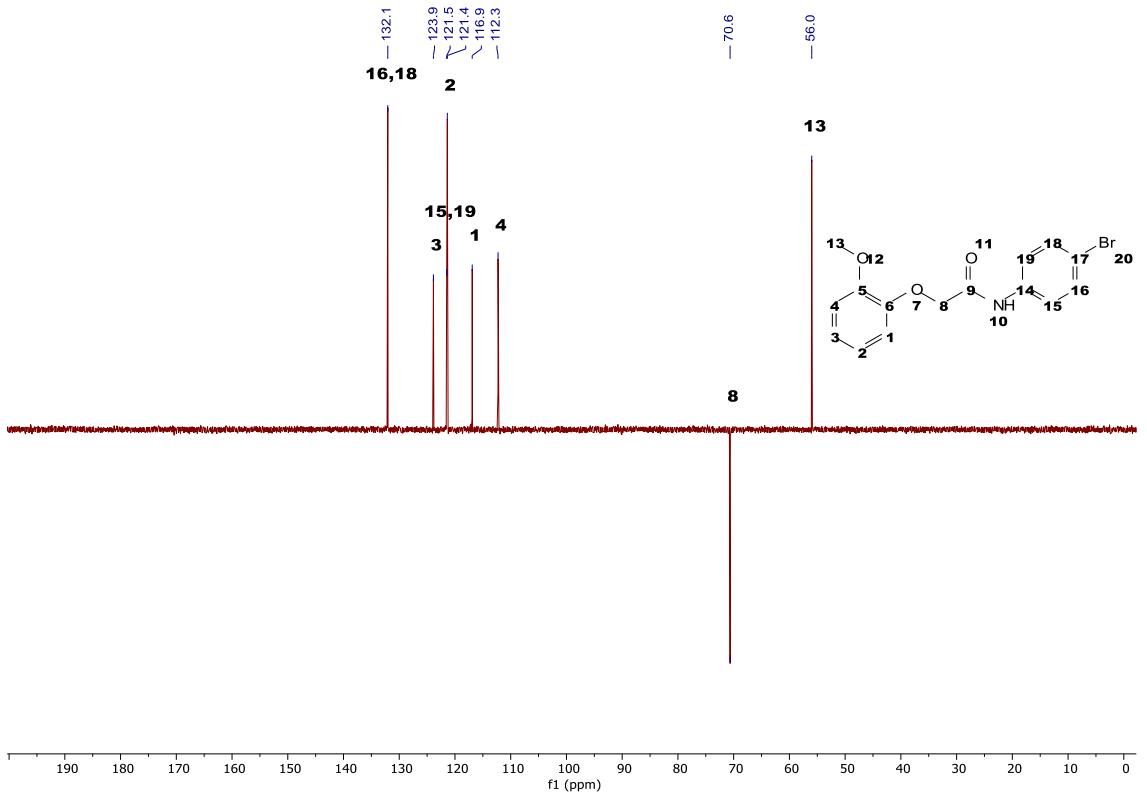
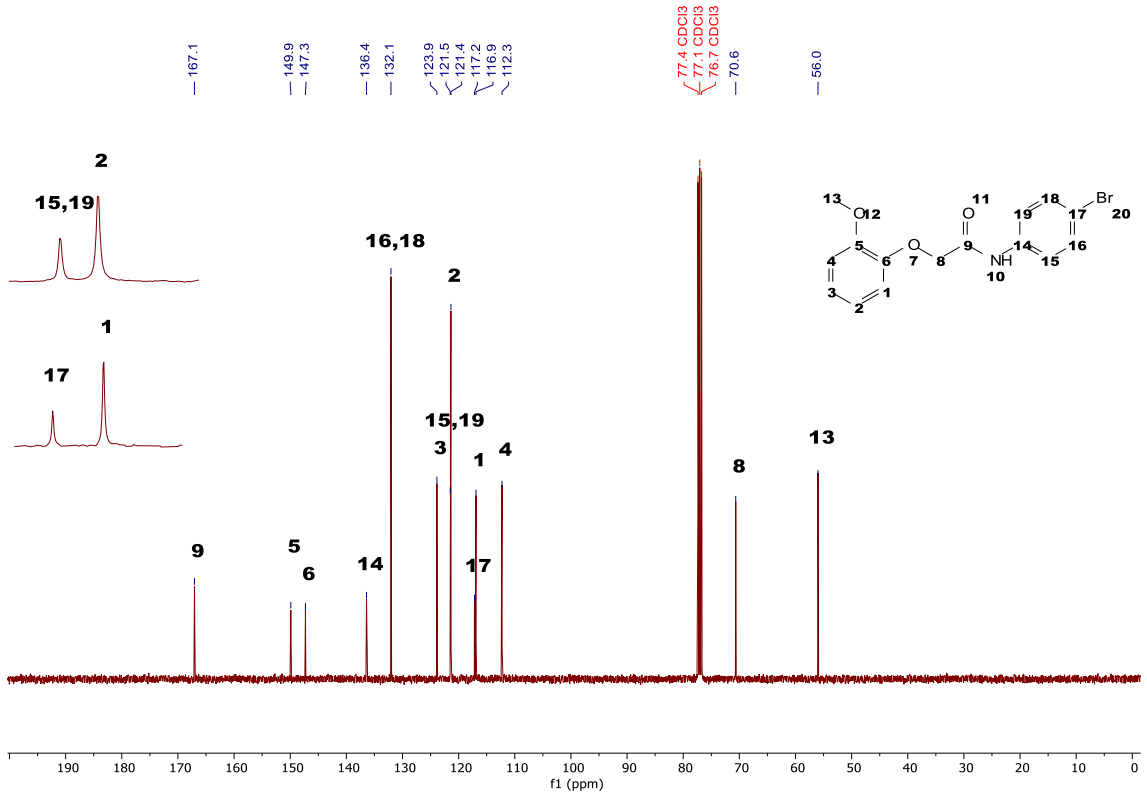
N-(3-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (10)



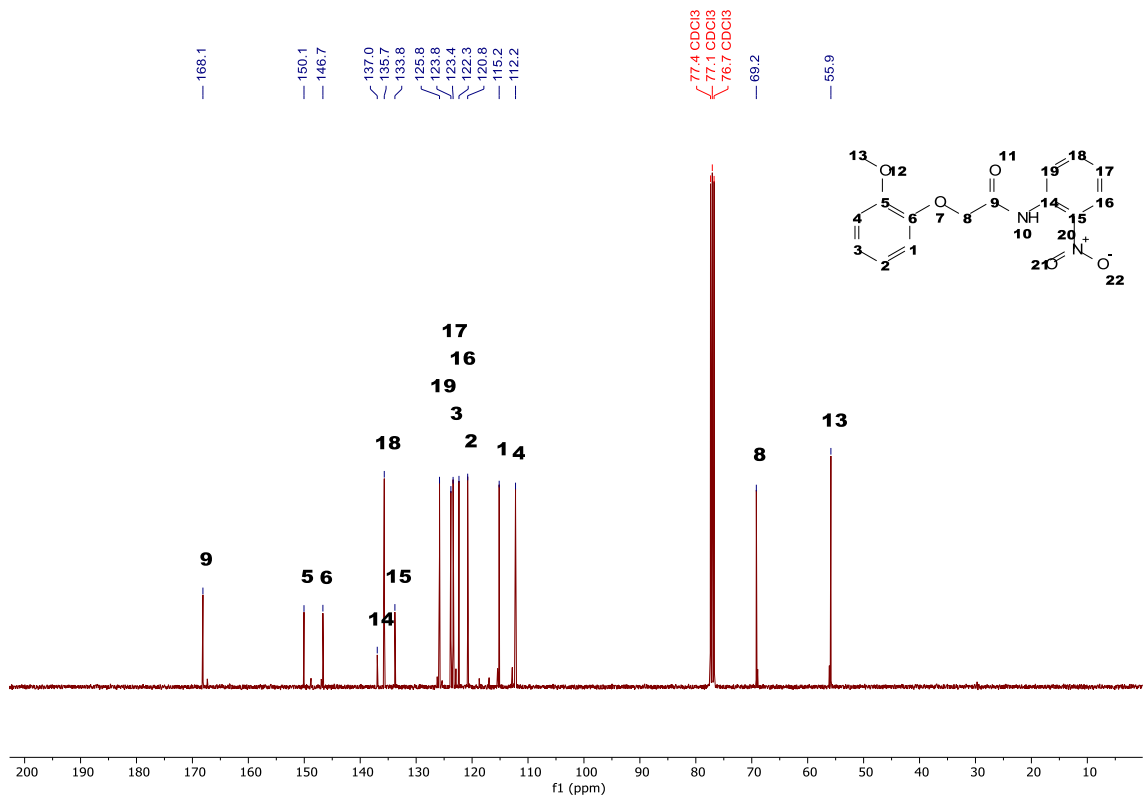
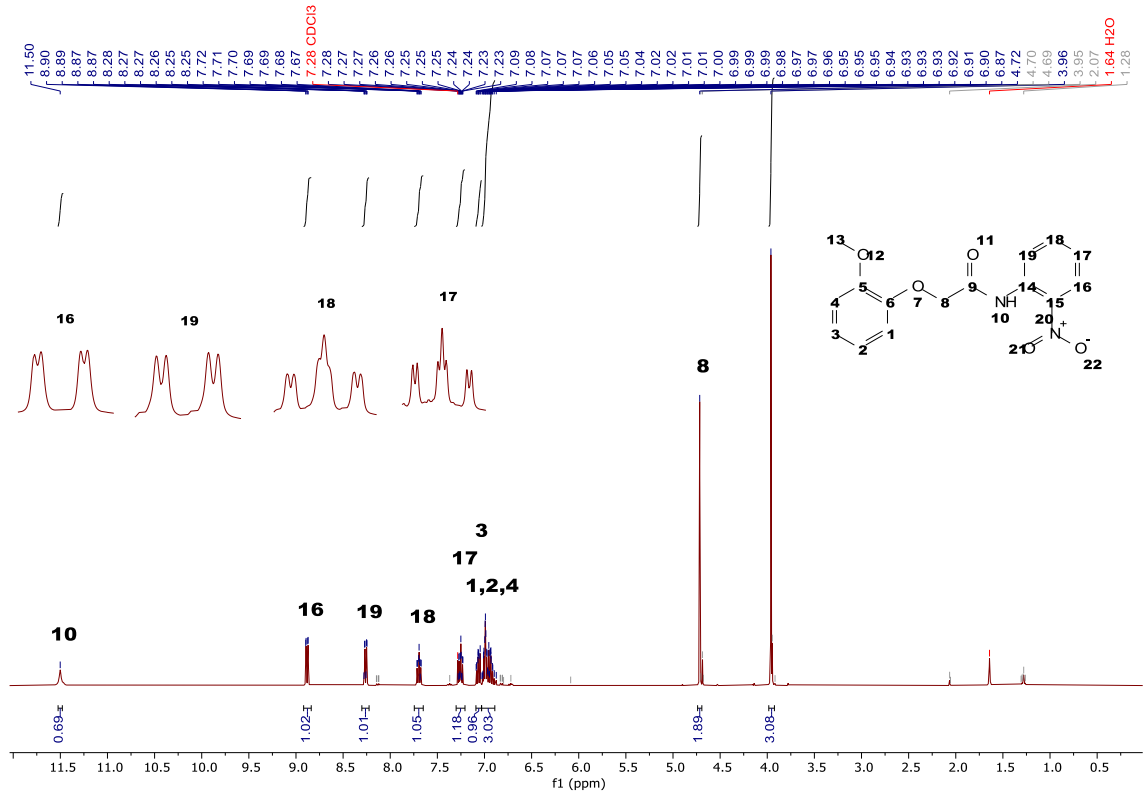


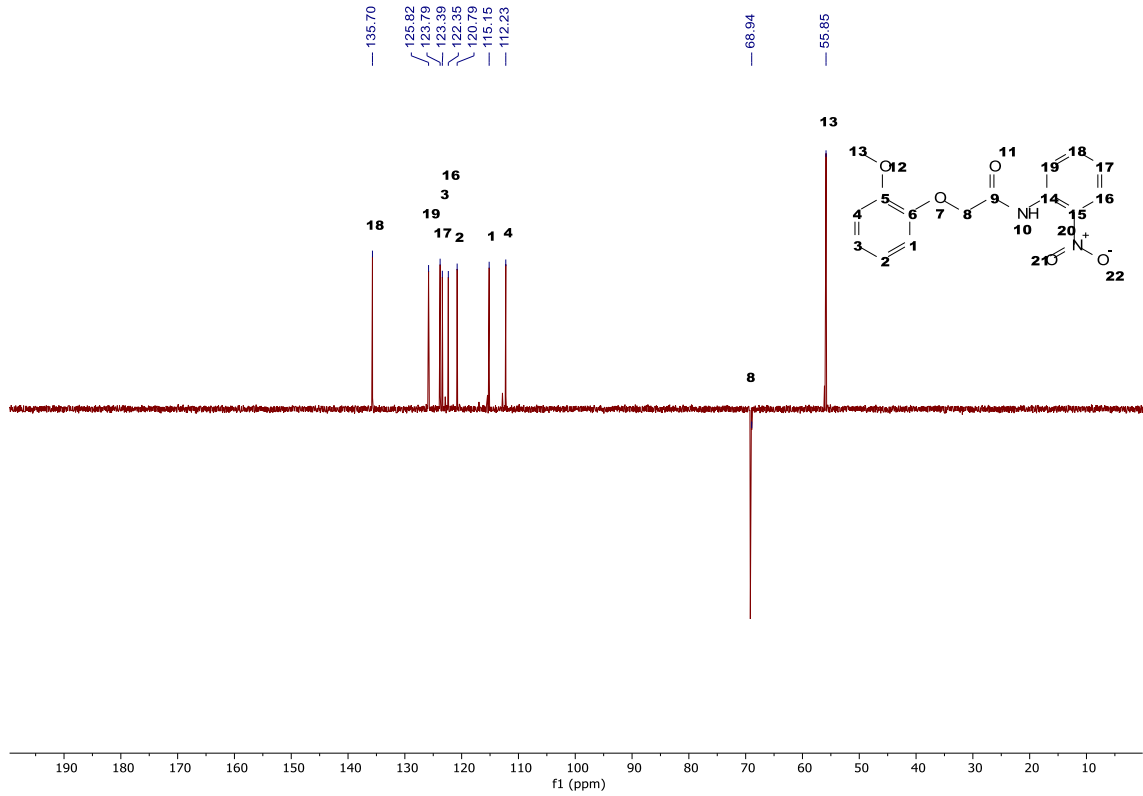
N-(4-bromofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (11)



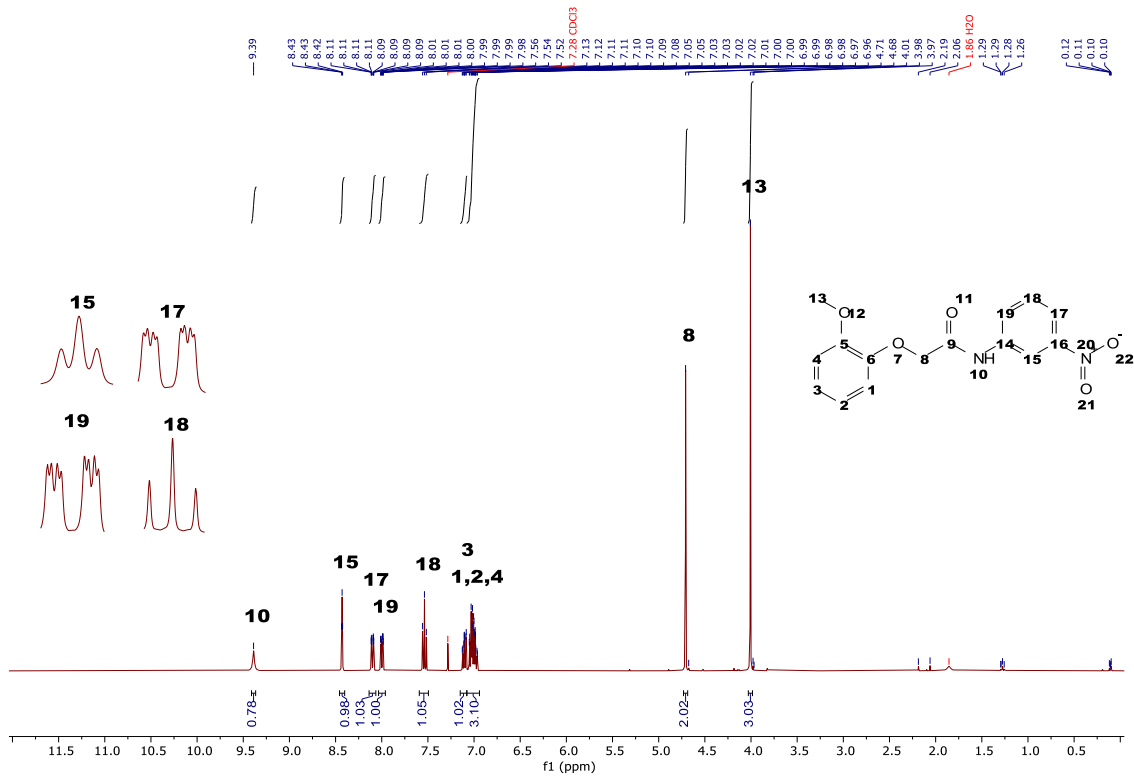


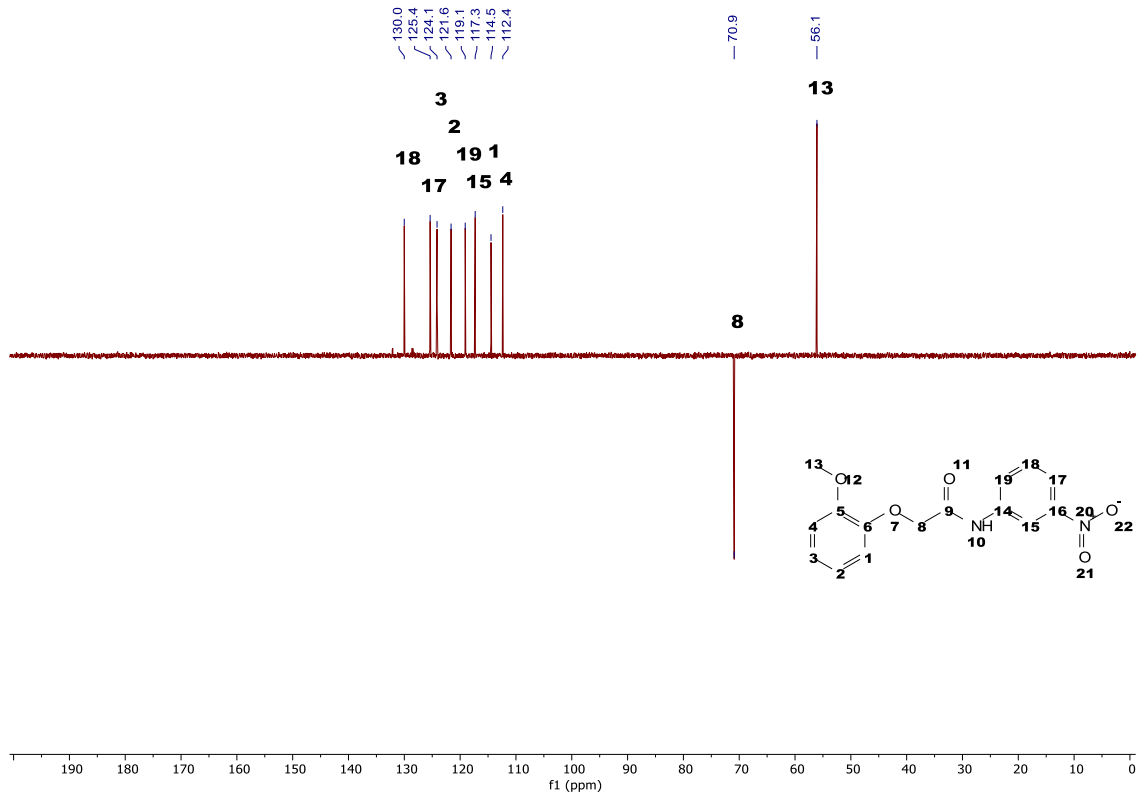
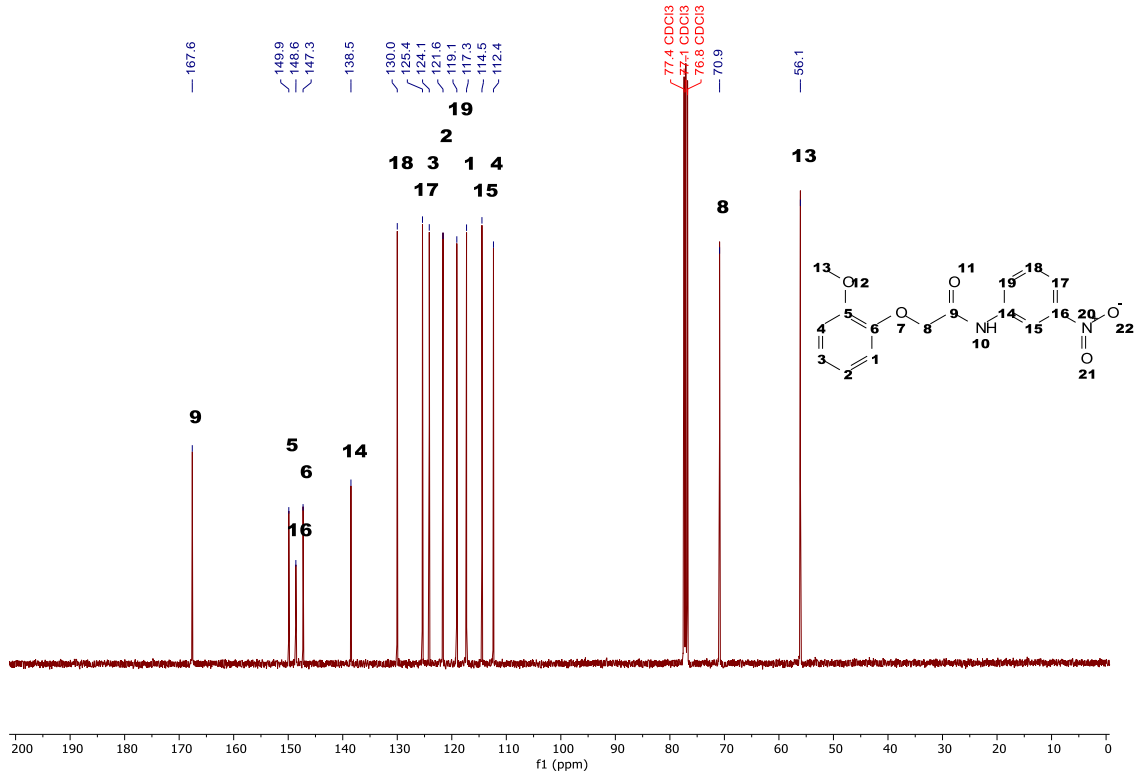
N-(2-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**12**)

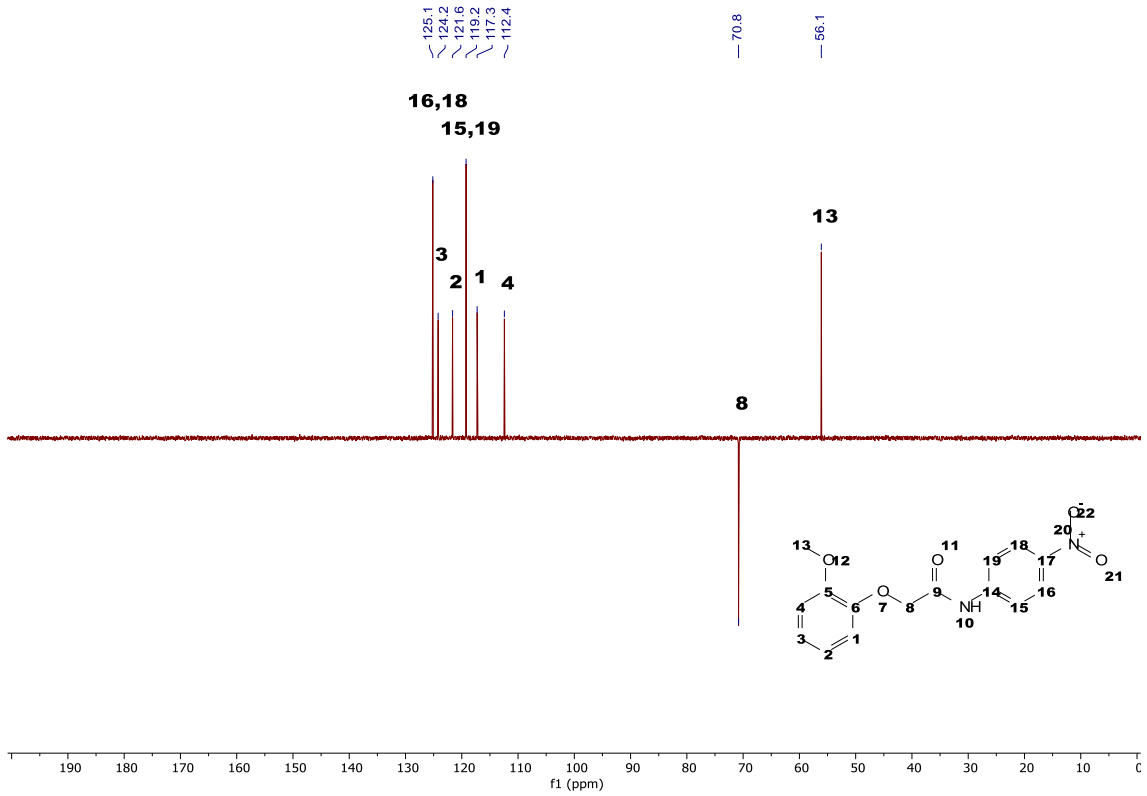




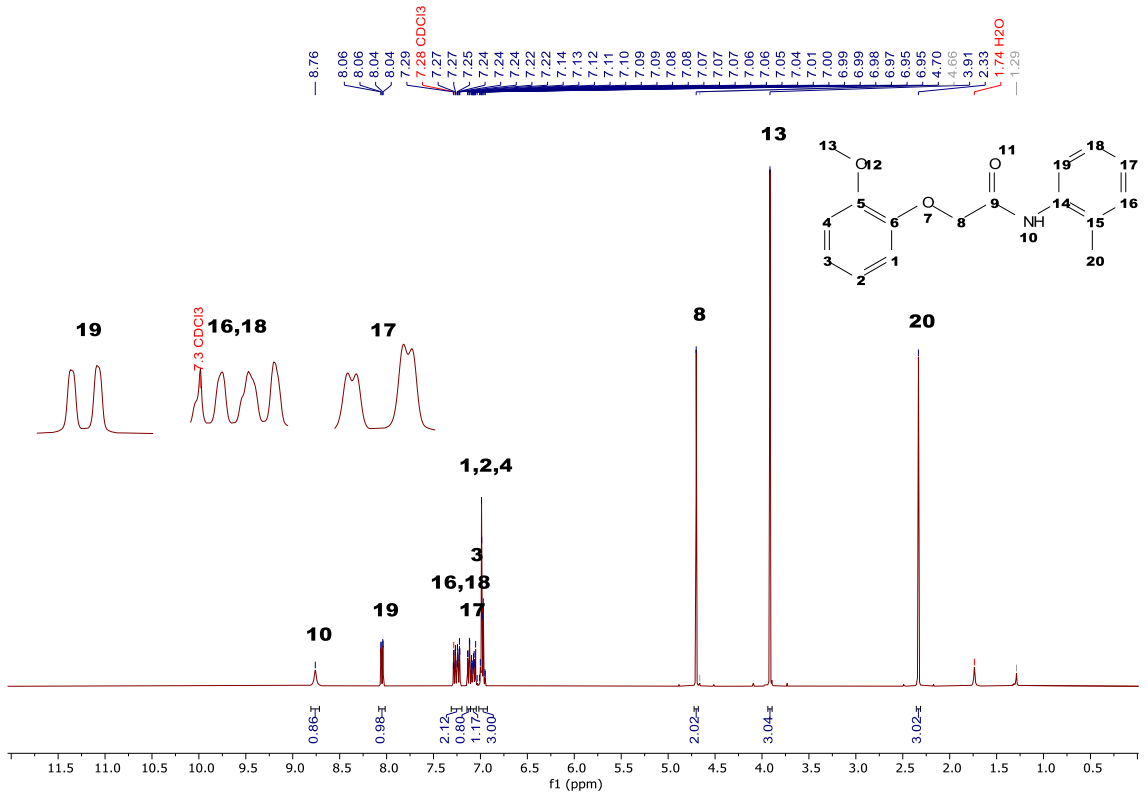
N-(3-nitrofenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**13**)

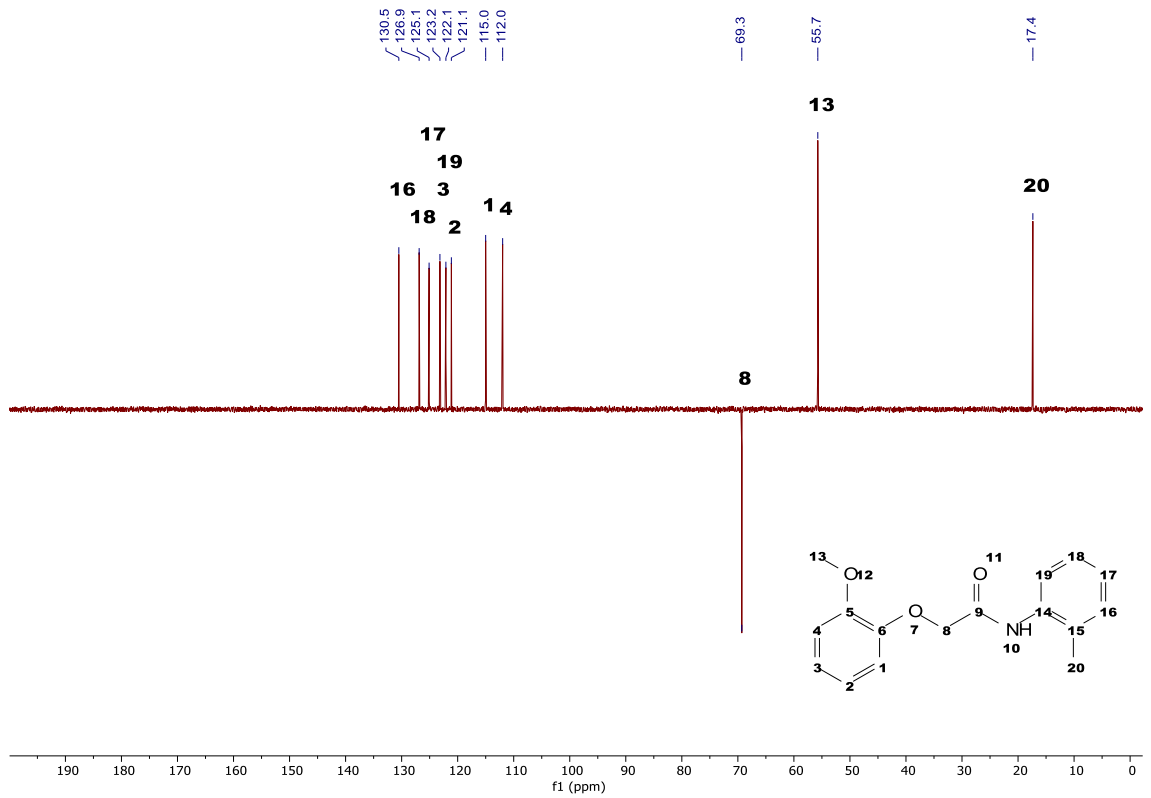
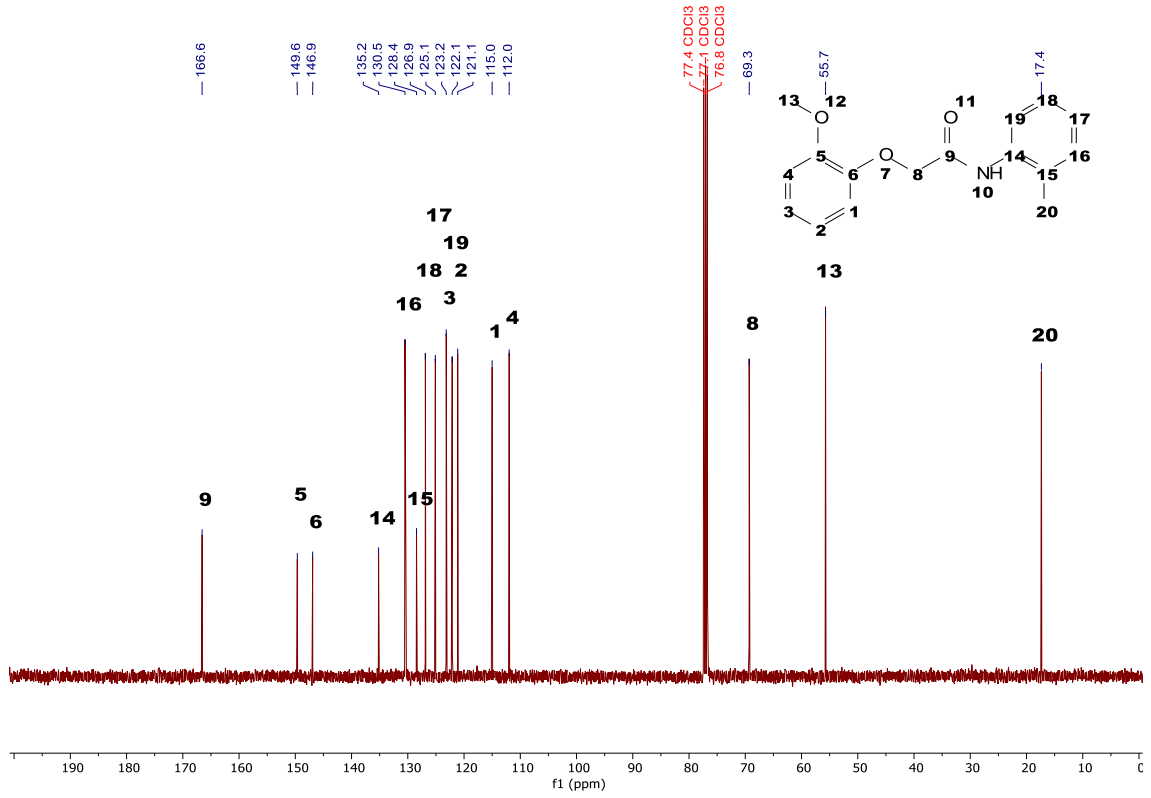




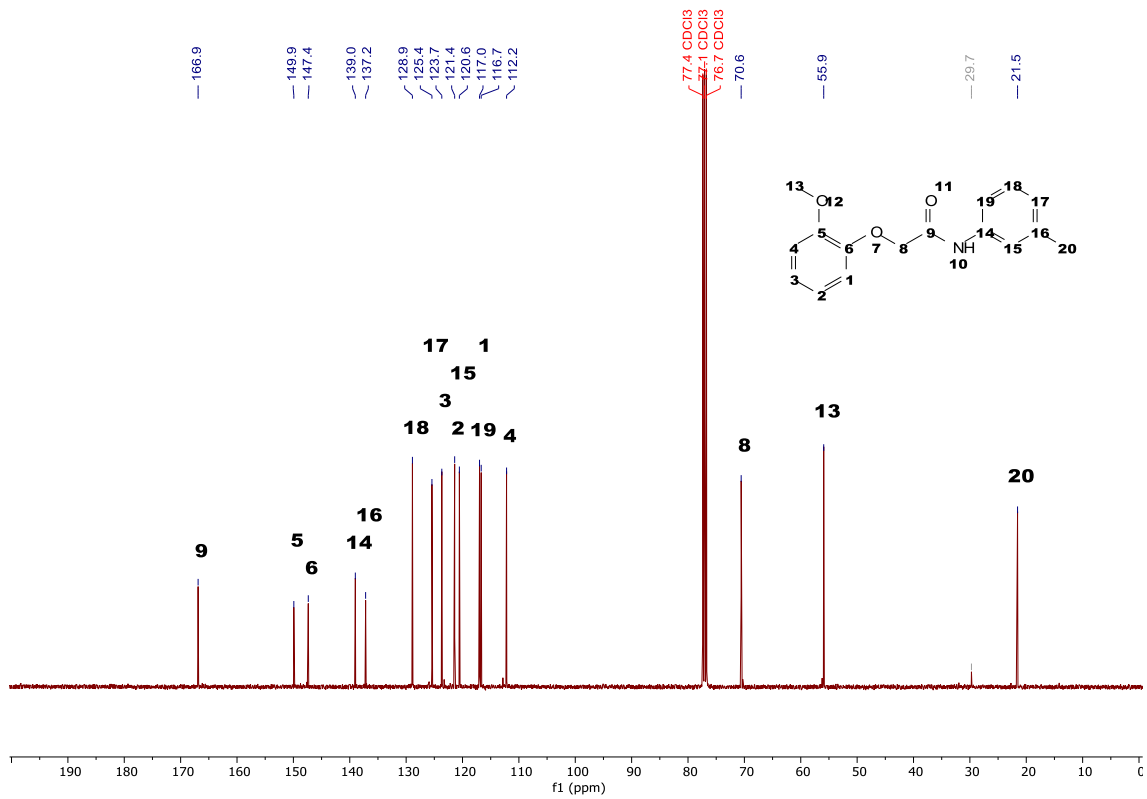
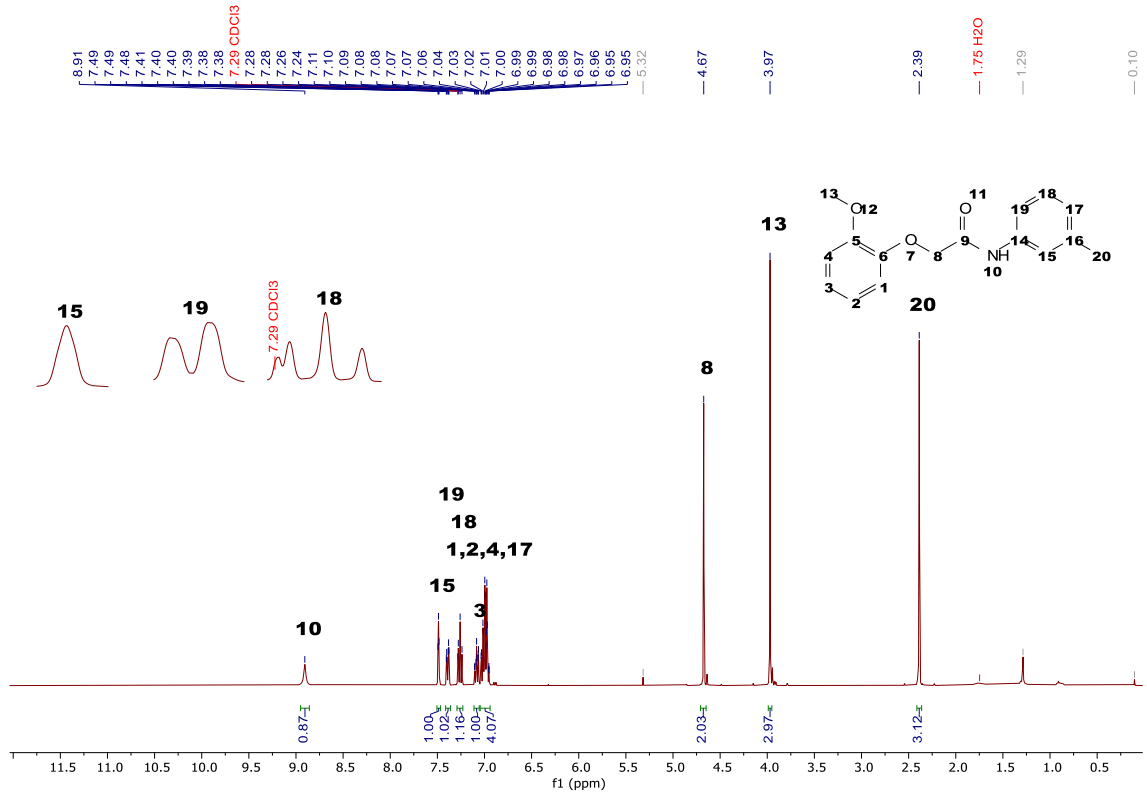


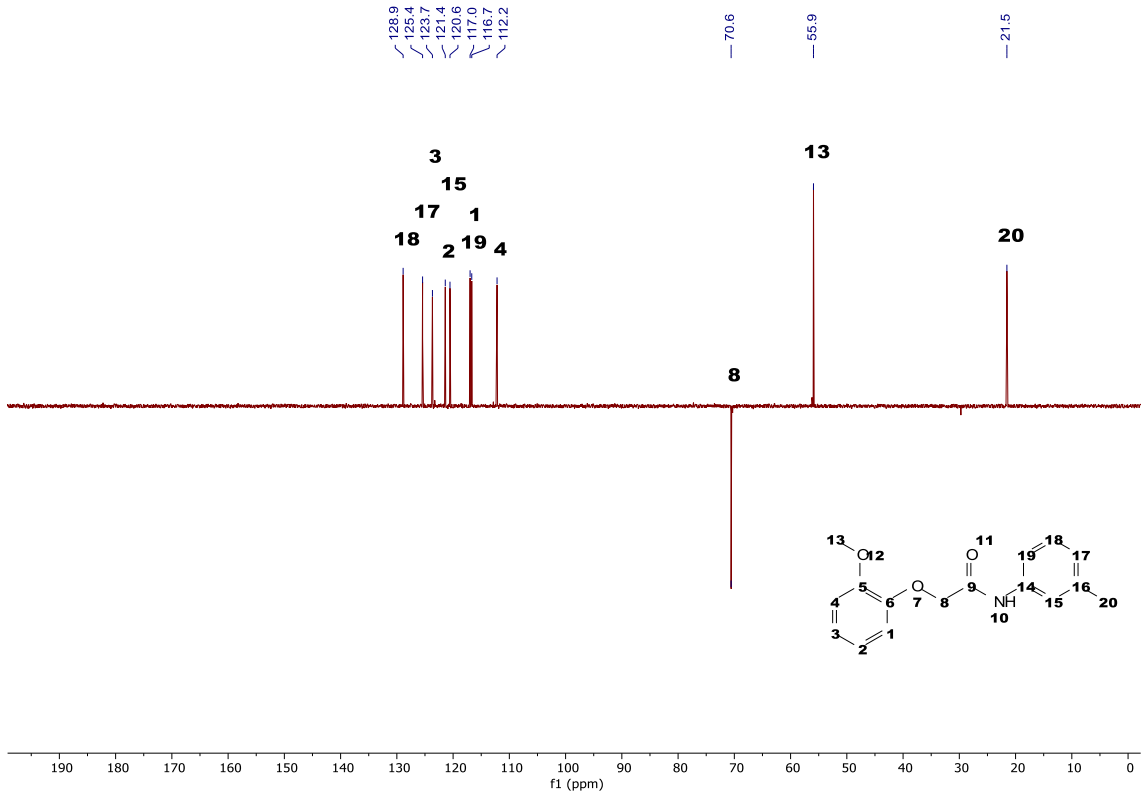
N-(2-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (15)





N-(3-metilfenil)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida (**16**)





N-(4-metilfenil)-2-(2-metoxifenoksi)acetamida (17)

