

ISABELLA SILVA DE RESENDE SANTOS

**SÍNTESE E FITOTOXICIDADE DE ÉSTERES DERIVADOS DE ÁCIDOS
FENOXIACÉTICOS E ÁLCOOIS DE ORIGEM NATURAL**

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: Patrícia Fontes Pinheiro

Coorientador: Garbas Anacleto dos Santos Junior

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2024**

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

T

S237s
2024

Santos, Isabella Silva de Resende, 1998-

Síntese e fitotoxicidade de ésteres derivados de ácidos
fenoxiacéticos e álcoois de origem natural / Isabella Silva de
Resende Santos. – Viçosa, MG, 2024.

1 dissertação eletrônica (118 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndices.

Orientador: Patricia Fontes Pinheiro.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2024.

Referências bibliográficas: f. 77-85.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2024.586>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Plantas - Efeito dos fenóis. 2. Fenóis. 3. Citronelol.
4. Nerol. 5. Álcool isoamílico. 6. Herbicidas. 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

Bibliotecário(a) responsável: Bruna Silva CRB-6/2552


ISABELLA SILVA DE RESENDE SANTOS

**SÍNTESE E FITOTOXICIDADE DE ÉSTERES DERIVADOS DE ÁCIDOS
FENOXIACÉTICOS E ÁLCOOIS DE ORIGEM NATURAL**


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: 30/08/2024

Assentimento:

Documento assinado digitalmente
 ISABELLA SILVA DE RESENDE SANTOS
Data: 17/09/2024 21:36:20-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Isabella Silva de Resende Santos
Autor

Documento assinado digitalmente
 PATRÍCIA FONTES PINHEIRO
Data: 18/09/2024 06:24:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Patrícia Fontes Pinheiro
Orientadora

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter conseguido chegar até aqui, diante de tantos desafios.

Aos meus pais, Adriana, Robson e Carlos, por todo suporte, amparo, conselhos e por me fazerem acreditar que eu conseguiria realizar todos meus objetivos.

A Rebeca, por me incentivar a ser uma mulher independente.

Ao meu namorado Kaue, por sempre me dar força, acolhimento, ajuda, e por me lembrar que o mundo é pequeno perto dos nossos sonhos.

As amigas que a graduação me deu, Iare e Maria, por sempre estarem abertas a me escutar.

A Prof^a. Dr^a. Patrícia Fontes Pinheiro, por me acolher, incentivar, ensinar, e por me mostrar que pode existir uma orientação respeitosa.

Aos meus colegas do Lamob (Laboratório de Análises e Sínteses de Moléculas Orgânicas), a equipe que eu participei desde a minha graduação, por toda ajuda, por crescermos juntos, e principalmente pelas amizades que fiz lá dentro, em especial a Amanda e a Julianne por todo apoio.

Ao Departamento de Química da UFV pelo espaço e equipamentos, aos servidores e prestadores de serviço por toda ajuda.

A CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela bolsa concedida de pós-graduação, que foi por meio dela que consegui realizar esse sonho.

*“Que suas escolhas sejam o reflexo de suas esperanças,
e não de seus medos”.*

(Nelson Mandela)

RESUMO

SANTOS, Isabella da Silva de Resende, M.Sc. Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2024. **Síntese e fitotoxicidade de ésteres derivados de ácidos fenoxiacéticos e álcoois de origem natural.** Orientadora: Patrícia Fontes Pinheiro. Coorientador: Garbas Anacleto dos Santos Junior.

Entre os pesticidas, os herbicidas são os mais amplamente utilizados no campo, pois combatem as plantas daninhas, que são as pragas mais prejudiciais à produtividade das lavouras. Com o uso frequente de herbicidas para aumentar o rendimento das lavouras, surgiram graves problemas, como o aumento do número de espécies resistentes aos herbicidas comerciais. Além disso, há um risco significativo de contaminação ambiental devido aos resíduos desses compostos, o que pode acarretar sérias implicações para a saúde humana e para o ecossistema. Dessa forma, há uma necessidade que sejam descobertos novos herbicidas que possuam sítios de ação específicos e curta meia-vida no ambiente, deixando menos resíduos na planta, no solo e na água. Tendo em vista esses objetivos, os compostos naturais vêm atraindo interesse pela indústria e podem servir de inspiração na obtenção de novos herbicidas. Assim, os fenóis naturais representam uma classe que tem destaque na busca de bioherbicidas por apresentarem grande potencial fitotóxico, podendo ser encontrados geralmente em óleos essenciais de plantas. O guaiacol, eugenol, carvacrol e timol podem ser utilizados na busca de novos herbicidas. Outra classe interessante é a dos álcoois terpênicos, que em sua maioria são encontrados nas essências das flores e em óleos de plantas, tais como: citronelol e nerol. Entre os álcoois produzidos através das leveduras, o álcool isoamílico tem grande relevância, pois apresenta baixa toxicidade e já possui vários certificados de uso em produtos. Considerando esses fatores, objetivou-se com este trabalho sintetizar 15 ésteres híbridos, contendo um dos fenóis e um dos álcoois supracitados. Para isso, inicialmente foi realizada a síntese de ácidos fenoxiacéticos utilizando o fenol e os fenóis naturais citados como precursores (1-5), e a partir deles a síntese de ésteres com os álcoois mencionados (citronelol, nerol e isoamílico), por meio da esterificação de Fisher no caso dos ésteres obtidos a partir do citronelol e do álcool isoamílico. A esterificação de Steglich foi utilizada na síntese dos ésteres obtidos a partir do nerol. Todos os compostos sintetizados são inéditos e foram caracterizados por espectrometria de massas e Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e de

carbono. A fim de verificar o potencial fitotóxico dos ésteres (**6-20**) foram preparadas suspensões desses compostos, utilizando Tween 20 em água destilada. Como controle positivo foi preparada uma suspensão do herbicida 2,4-D (ácido 2,4-dicloroenoxiacético) e o controle negativo utilizado foi uma suspensão contendo apenas o Tween 20 em água destilada. O composto que mais inibiu a germinação e o crescimento radicular da alface foi o éster **19**. Esse composto poderá ser utilizado como inspiração na obtenção de novos compostos com potencial herbicida e poderá ser de interesse da indústria de agroquímicos.

Palavras-chave: Fenóis Naturais. Citronelol. Nerol. Álcool isoamílico.

ABSTRACT

SANTOS, Isabella da Silva de Resende, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, August, 2024. **Synthesis and phytotoxicity of esters derived from phenoxyacetic acids and alcohol of natural origin.** Adviser: Patrícia Fontes Pinheiro. Co-adviser: Garbas Anacleto dos Santos Junior.

Among pesticides, herbicides are the most widely used in agriculture because they target weeds, which are the pests that most significantly impact crop productivity. However, the frequent application of herbicides to boost crop yields has led to serious issues, such as the rise in the number of weed species resistant to commercial herbicides. Additionally, there is a significant risk of environmental contamination due to residues of these compounds, which can have severe implications for both human health and ecosystems. Consequently, there is a pressing need to discover new herbicides with specific modes of action and short environmental half-lives, resulting in less residue on plants, soil, and water. In light of these goals, natural compounds have garnered considerable attention in the industry and offer potential inspiration for developing new herbicides. Natural phenols, in particular, stand out in the search for bioherbicides due to their strong phytotoxic potential and their common presence in plant essential oils. Compounds such as guaiacol, eugenol, carvacrol, and thymol are promising candidates in this search. Another intriguing class is terpene alcohols, predominantly found in flower essences and plant oils, including citronellol and nerol. Among alcohols produced by yeast, isoamyl alcohol is notable for its low toxicity and existing certifications for use in various products. Given these considerations, the objective of this study was to synthesize 15 hybrid esters, each containing one of the phenols and one of the aforementioned alcohols. Initially, phenoxyacetic acids were synthesized using phenol and the mentioned natural phenols as precursors (1-5). These acids were then used to produce esters with citronellol, nerol, and isoamyl alcohol. Fisher esterification was employed for the esters derived from citronellol and isoamyl alcohol, while Steglich esterification was used for the esters obtained from nerol. All synthesized compounds are novel and were characterized by mass spectrometry as well as hydrogen and carbon Nuclear Magnetic Resonance. To assess the phytotoxic potential of the esters (6-20), suspensions of these compounds were prepared using Tween 20 in distilled water. A suspension of the herbicide 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) was prepared as a positive control, and a suspension

containing only Tween 20 in distilled water served as a negative control. Ester **19** demonstrated the most significant inhibition of germination and root growth in lettuce. This compound shows potential as a lead for developing new herbicidal agents and may be of interest to the agrochemical industry.

Keywords: Natural Phenols. Citronellol. Nerol. Isoamyl Alcohol.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estruturas dos herbicidas auxínico.....	19
Figura 2 - Estruturas dos fenóis: fenol, guaiacol, eugenol, carvacrol e timol.....	20
Figura 3 - Proposta mecanística para a reação de Esterificação de Fischer.....	23
Figura 4 - Proposta mecanística para a reação de Esterificação de Steglich.....	24
Figura 5 - Estruturas de fármacos híbridos: lodostigil e benorilato.....	25
Figura 6 - Estrutura do álcool isoamílico.....	27
Figura 7 - Biossíntese dos terpenos, formação dos precursores IPP e DMAPP que os originam.....	28
Figura 8 - Estrutura dos álcoois monoterpênicos: citronelol e nerol.....	30
Esquema 1 - Síntese dos ácidos fenoxiacéticos.....	33
Figura 9 - Espectro de massas do ácido carvacroxiacético.....	51
Figura 10 - Proposta de fragmentação do ácido carvacroxiacético.....	51
Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do ácido carvacroxiacético....	52
Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do ácido carvacroxiacético.....	53
Figura 13 - Espectro de DEPT (100 MHz, CDCl_3) do ácido carvacroxiacético.....	53
Figura 14 - Espectro de massas do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila.....	55
Figura 15 - Proposta de fragmentação do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila.....	55
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila.....	56
Figura 17 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila.....	57

Figura 18 - Espectro de DEPT (100 MHz, CDCl ₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila.....	58
Figura 19 - Espectro de HSQC (300 MHz, CDCl ₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila.....	59
Figura 20 - Espectro de COSY (300 MHz, CDCl ₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila.....	60
Figura 21 - Cromatograma de íons totais de alíquotas obtidas após a tentativa de purificação do composto 14 sintetizado por Esterificação de Fischer.....	61
Figura 22 - Espectro de massas do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila.....	62
Figura 23 - Proposta de fragmentação do composto 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila.....	62
Figura 24 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila.....	63
Figura 25 - Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila.....	64
Figura 26 - Espectro de DEPT (100 MHz, CDCl ₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila.....	65
Figura 27 - Espectro de HSQC (300 MHz, CDCl ₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila.....	66
Figura 28 - Espectro de COSY (300 MHz, CDCl ₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila.....	67
Figura 29 - Espectro de massas do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila.....	68
Figura 30 - Proposta de fragmentação do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila.....	68
Figura 31 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila.....	69

Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila.....	70
Figura 33 - Espectro de DEPT (100 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila.....	71
Figura 34 - Espectro de HSQC (300 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila.....	72
Figura 35 - Espectro de COSY (300 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila.....	73
Figura 36 - Porcentagem de germinação de sementes de alface tratadas com o solvente (água + 2% de Tween 20 a 2%, m.v $^{-1}$), com os ésteres 6-20 e 2,4-D (controle positivo) na concentração de 1 mmol L $^{-1}$	74
Figura 37 - Crescimento de plântulas de alface tratadas com o solvente (água + 2% de Tween 20 a 2%, m.v $^{-1}$), com os ésteres 6-20 e 2,4-D (controle positivo) na concentração de 1 mmol L $^{-1}$	75

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

°C	Graus Celsius
2,4-D	2,4-diclorofenoxiacético
2,4-DB	Ácido 4-(2,4-diclorofenoxi)butírico
2,4,5-T	Ácido 2,4,5-Triclorofenoxiacético
B.O.D	Estufa bacteriológica incubadora
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CG/EM	Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
dt	Dupleto triplo
δ	Deslocamento químico
DCC	<i>N,N</i> -dicicloexilcarboimida
DCU	Dicicloxiureia
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilpiridin-4-amina
DMAPP	Dimetilalil difosfato
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOXP	Deoxi-xilulose-5-fosfato
FDA	Food and Drug Administration
FPP	Farnesil difosfato
GGPP	Geranilgeranil difosfato
GPP	Geranil difosfato
h	Horas
HCl	Ácido clorídrico
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation
Hz	Hertz
IAA	Ácido indol-3-acético
IPP	Isopentenil difosfato
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
m	Multiplete
m.m ⁻¹	Massa/massa
MCPA	Ácido (4-cloro-2-metilfenoxi)acético

MCPB	Ácido 4-(4-cloro-2-metilfenoxi)butanoico
MEP	Metileritritol fosfato
Na ₃ SO ₄	Sulfato de sódio
Na ₃ PO ₄	Fosfato de sódio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
ppm	Partes por milhão
PTSA	Ácido p-toluenossulfônico
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
T _f	Temperatura de fusão
TMS	Tetrametilsilano
W	Watts

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO HERBICIDA 2,4-D E DE SEUS DERIVADOS	17
2.2 FENÓIS NATURAIS.....	20
2.3 ÉSTERES	22
2.4 ESTERIFICAÇÕES DE FISCHER E DE STEGLICH	23
2.5 HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NA BUSCA POR NOVOS PESTICIDAS.....	25
2.6 ÁLCOOL ISOAMÍLICO.....	26
2.7 CITRONELOL E NEROL - ÁLCOOIS MONOTERPÊNICOS	27
2.8 TESTES BIOLÓGICOS.....	30
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
3.1 GENERALIDADES METODOLÓGICAS	31
3.2 SÍNTESES	32
3.2.1 SÍNTESE DOS ÁCIDOS FENOXIACÉTICOS	33
3.2.2 SÍNTESE DOS ÉSTERES	34
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	50
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	50
4.1 SÍNTESE DOS ÁCIDOS FENOXIACÉTICOS (1-5)	50
4.2 SÍNTESE DOS ÉSTERES HÍBRIDOS (6-20).....	54
4.3 TESTE DE FITOTOXICIDADE DOS ÉSTERES HÍBRIDOS FRENTE À GERMINAÇÃO E CRESCIMENTO DE PLÂNTULAS DE ALFACE	74
5. CONCLUSÕES	76
REFERÊNCIAS.....	77
APÊNDICE - Notas	86

1. INTRODUÇÃO

A população mundial está crescendo constantemente e, segundo estimativas, alcançará 9,7 bilhões de pessoas em 2050, com isso, a demanda por alimentos também aumentará. Para atender a essa crescente demanda, além da mecanização agrícola, os agroquímicos são essenciais para garantir alta produtividade, sendo o controle de pragas e doenças importantes, para a obtenção de produtos agrícolas de melhor qualidade. Entre os agroquímicos, os herbicidas são usados para controlar plantas daninhas, esses representam 45% de todos os defensivos agrícolas utilizados no país [1].

O controle das plantas daninhas é crucial nas lavouras, pois elas podem causar grandes prejuízos se não forem manejadas adequadamente. Para que os herbicidas sejam eficazes, é necessário considerar sua seletividade, utilizando-os de forma adequada, fatores como o material genético das plantas e as condições edafoclimáticas podem influenciar na sua seletividade [2].

Embora os herbicidas tragam benefícios em termos de produtividade e lucratividade, também apresentam problemas. As plantas daninhas, ao longo do tempo, podem desenvolver resistência aos herbicidas, dificultando sua ação. Além disso os herbicidas podem possuir alta toxicidade, apresentando riscos para a natureza e para população mundial. Por esses motivos, a busca por novos herbicidas é extremamente importante [3].

Uma das estratégias mais utilizadas na indústria para encontrar moléculas com bioatividade é produzir compostos inspirados nos análogos já existentes [4]. Como exemplo disso, o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), que foi o primeiro herbicida seletivo comercializado, deu origem a muitos outros compostos com atividade biológica. A partir do 2,4-D são comercializados o seu sal correspondente a partir da reação com a dimetilamina e ésteres conhecidos como 2,4-D ésteres [5].

Outra técnica bastante utilizada para a produção de compostos bioativos é a hibridização molecular, que tem como finalidade a combinação de duas ou mais fragmentos de moléculas que possuam ações distintas, e combinadas aumentam seu potencial [6].

Os compostos naturais, como os fenóis, têm sido uma fonte de inspiração para o desenvolvimento de novos herbicidas. Presentes na natureza, os fenóis têm demonstrado potencial fitotóxico, propriedades antimicrobianas e antioxidantes.

Esses compostos são amplamente encontrados em plantas e óleos essenciais, a utilização deles como precursores em síntese orgânica pode ser viável na obtenção de compostos menos tóxicos [7].

Exemplos de fenóis naturais incluem o eugenol, presente no óleo de Cravoda-Índia e na canela [8]. O guaiacol, principal componente do creosoto obtido pela destilação da madeira seca, é também encontrado no extrato de baunilha e na vanilina [9]. Os isômeros constitucionais carvacrol e timol podem estar presentes nos óleos essenciais de orégano, hortelã pimenta, alecrim pimenta e tomilho [10].

Os álcoois são uma das classes de moléculas mais utilizadas na indústria, devido às suas propriedades químicas versáteis, como na fabricação de produtos farmacêuticos, cosméticos, combustíveis, agroquímicos e muitos outros [11]. Entre eles, podemos citar o álcool isoamílico, que é obtido através da via de Ehrlich na biossíntese de aminoácidos [12]. O álcool isoamílico é utilizado na fabricação de perfumes, sabonetes, aromatizantes, etc [13].

Álcoois monoterpênicos são uma classe de compostos químicos que pertencem ao grupo dos monoterpenos e possuem um grupo hidroxila (-OH) em sua estrutura. Monoterpenos são hidrocarbonetos cíclicos ou acíclicos que contêm 10 átomos de carbono, a maioria apresenta uma ou mais ligações duplas e servem como blocos de construção básicos de muitos compostos naturais encontrados em óleos essenciais, resinas e outras substâncias naturais [14].

Encontrados em abundância nas plantas, os álcoois monoterpênicos possuem potencial antioxidante, antifúngico, anti-inflamatório, antimicrobiano, entre outros, porém são utilizados na indústria na maior parte como aromatizantes alimentícios [15]. Fazendo parte dessa classe de álcoois, o citronelol é encontrado no óleo essencial das plantas *Cymbopogon*, ele possui um odor característico de rosas [16]. Outro álcool monoterpênico importante é o nerol, encontrado nas folhas de laranjeiras, limões, rosas e outras plantas, [17] esse álcool é usado como aromatizante na indústria, em produtos de higiene e na composição de detergentes [18].

Assim, objetivou-se com este trabalho a síntese de 15 (quinze) ésteres, obtidos a partir dos ácidos fenoxiacéticos obtidos a partir do fenol e dos fenóis naturais, guaiacol, eugenol, carvacrol e timol, com os álcoois isoamílico, citronelol e nerol. Os ésteres foram sintetizados pela esterificação de Fisher, usando ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) como catalisador, no caso dos ésteres derivados do álcool isoamílico e do citronelol. Por meio da esterificação de Steglich, usando *N,N'*-

dicicloexilcarboiimida (DCC) e *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (DMAP), foram sintetizados os ésteres derivados do nerol.

Os ésteres sintetizados, por serem similares ao herbicida 2,4-D éster, foram testados para averiguar o potencial fitotóxico, usando alface como planta indicadora, em experimentos realizados *in vitro* para averiguar a influência dos ésteres híbridos na germinação e crescimento radicular de *L. sativa*.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO HERBICIDA 2,4-D E DE SEUS DERIVADOS

Após a Segunda Guerra Mundial, houve avanços significativos na área das ciências, devido aos desafios e competições tecnológicas que ocorreram entre os países envolvidos nos conflitos. Durante esse período, cientistas britânicos fizeram uma descoberta significativa no campo dos defensivos agrícolas: o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), o primeiro herbicida seletivo. Desenvolvido com o objetivo de aumentar a produção de alimentos, o 2,4-D começou a ser comercializado em meados de 1946. Ele rapidamente se destacou por sua eficácia em culturas de grande consumo, como milho, trigo e arroz, entre outras [19].

O herbicida 2,4-D e seus derivados são conhecidos como "herbicidas auxínicos". Esses compostos mimetizam a ação da auxina, um hormônio vegetal natural que regula o desenvolvimento das plantas. As auxinas controlam muitos processos fisiológicos nas plantas, como o crescimento de raízes e a formação de novos tecidos. Os herbicidas auxínicos foram formulados para imitar ou interferir nos efeitos das auxinas naturais, resultando em distúrbios no crescimento e, eventualmente, na morte das plantas-alvo. Eles são geralmente eficazes contra plantas de folhas largas (dicotiledôneas), mas podem causar diversos efeitos em outras espécies de plantas, dependendo da composição e do modo de ação específico do herbicida [20].

Estudos sobre auxinas iniciaram nas décadas de 1920 e 1930, Kögl e seus colaboradores (1934) mostraram que o ácido indol-3-acético ou IAA promove o alongamento celular em plantas. Com base no entendimento do papel do IAA e de outras auxinas foi possível desenvolver métodos para manipular o crescimento das

plantas, tanto para melhorar o rendimento das culturas quanto para controlar as plantas daninhas [21].

Inspirados nas propriedades das auxinas foram desenvolvidos os herbicidas auxínicos, como o 2,4-D, que apresentam atividade similar ao IAA e são usados no controle de plantas daninhas de folha larga. Além do uso como herbicidas, as auxinas são usadas para promover o enraizamento de estacas, melhorar o desenvolvimento de frutos e controlar o crescimento de plantas ornamentais [22].

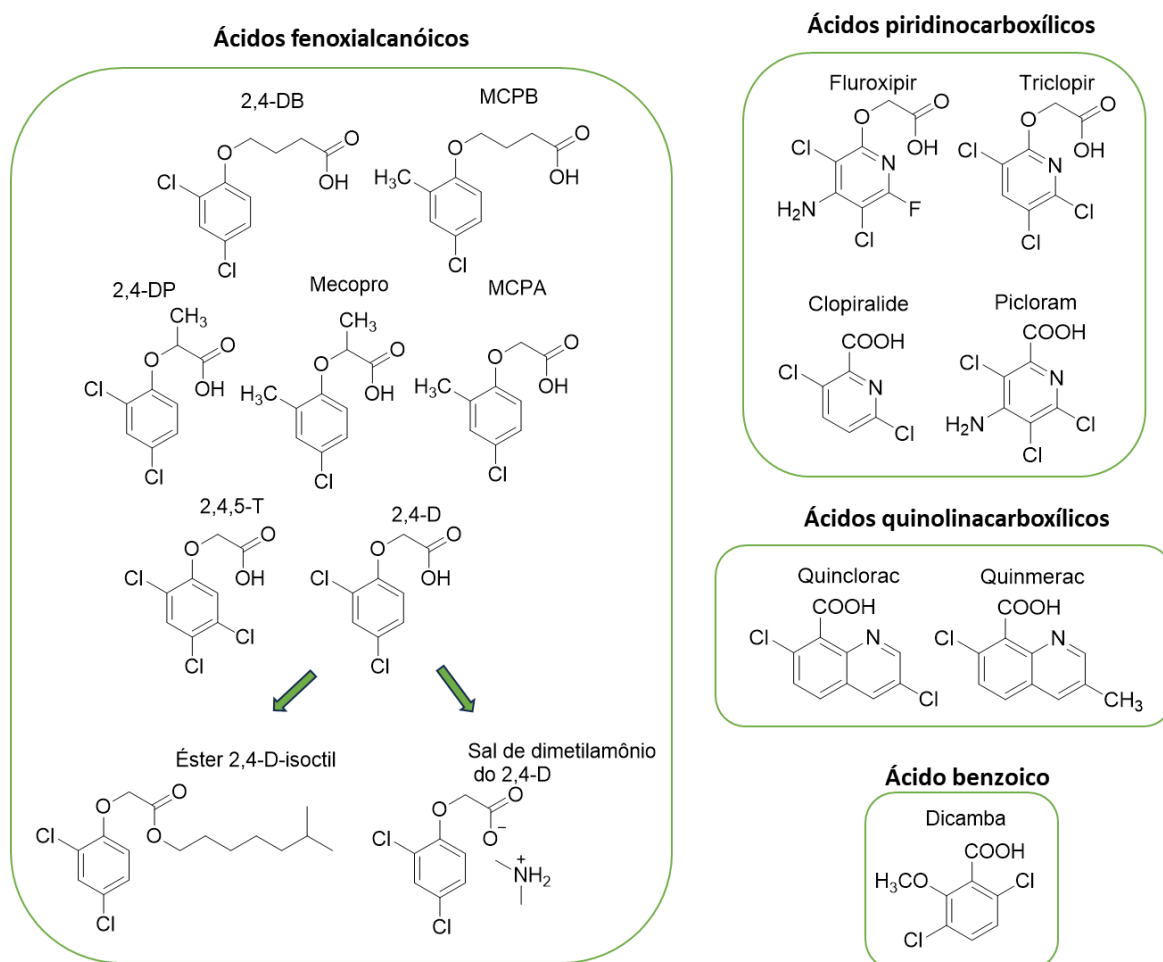
Os herbicidas auxínicos contém quatro grupos químicos principais, conforme apresentado na Figura 1 (página 19): ácidos fenoxialcanóicos (2,4-D, 2,4-DP, 2,4-DB, 2,4,5-T, MCPA, MCPB e mecopro), ácidos piridinocarboxílicos (fluroxipir, triclopir, clopiralide e picloram, ácidos quinolinocarboxílicos (quinmerac e quinclorac) e um ácido benzóico (dicamba) [23]. Além dos herbicidas citados, são utilizados na agricultura sais de amônio quaternário (sal de dimetilamônio do 2,4-D) ou ésteres, como o éster 2-(2,4-diclorofenoxi)acetato de 6-metieptila (nome comercial: 2,4-D-isooctil) [24].

Devido à dificuldade em desenvolver novos pesticidas com potencial para a comercialização, geralmente é usado como inspiração produtos análogos aos existentes [24], como foi mostrado nos exemplos citados anteriormente.

Com base na estrutura dos herbicidas auxínicos da classe dos ácidos fenoxialcanóicos, Alves et al. (2018 e 2021) [25][26] sintetizaram compostos análogos ao 2,4-D usando fenóis naturais como precursores, levando à formação de quatro ácidos fenoxiacéticos semissintéticos com potencial atividade herbicida. Os compostos foram: o ácido timoxiacético, o ácido carvacroxiacético, o ácido eugenoxiacético e o ácido guaiacoxiacético, que foram sintetizados usando o timol, carvacrol, eugenol e guaiacol, respectivamente, que também apresentam fitotoxicidade conforme relatado nestes estudos.

Roberto et al. (2023) [27] avaliaram a atividade fitogenotóxica do timol e do ácido timoxiacético em casa de vegetação na concentração de 3 mmol.L⁻¹ em aplicações pré e pós-emergentes em cinco espécies: *Amaranthus viridis* L., *Cucumis sativus* L., *Lactuca sativa* L., *Eleusine indica* L. e *Sorghum bicolor* L. Foram analisados o desenvolvimento inicial das mudas e as alterações no DNA. Onde foram observados danos na raiz e na parte aérea das mudas em nível de DNA, e a fitotoxicidade das plantas tratadas com o herbicida glifosato foi semelhante às plantas tratadas com as moléculas naturais testadas.

Figura 1. Estruturas dos herbicidas auxínicos



Fonte: a autora.

Esses ácidos fenoxiacéticos derivados de fenóis naturais têm vantagens importantes, os precursores utilizados estão presentes em óleos essenciais de plantas comestíveis, conforme será relatado a seguir. Além disso, esses compostos poderão ter menor toxicidade no meio ambiente, por serem originados de compostos naturais [28].

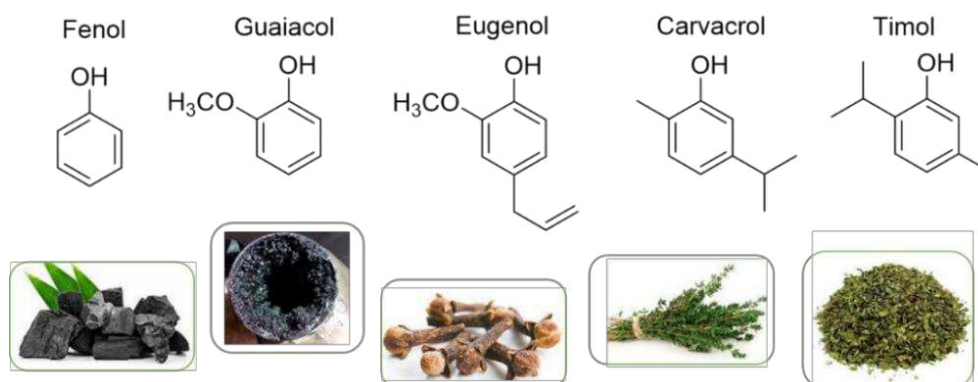
Com isso a união de compostos bioativos é considerada uma hibridação molecular, que se dá ao de fato de utilizar como inspiração moléculas já existentes, e as unir com moléculas com potencial pré-existente, tornando-se uma boa alternativa para atingir bons resultados [29].

2.2 FENÓIS NATURAIS

Os fenóis naturais podem ser utilizados como blocos construtores na síntese de várias moléculas, esses compostos possuem potencial antibacteriano, antioxidante, atividades farmacológicas e nutricionais [30], são encontrados principalmente em óleos essenciais e extratos botânicos. Devido à grande aplicabilidade desses compostos, a partir deles é possível vislumbrar a obtenção de novos herbicidas, inseticidas, desinfetantes, antissépticos, conservantes, medicamentos, plásticos e corantes [31].

Alguns fenóis que possuem grande destaque na indústria, são eles: fenol, guaiacol, eugenol, carvacrol e timol (Figura 2).

Figura 2. Estruturas dos fenóis: fenol, guaiacol, eugenol, carvacrol e timol.



Fonte: a autora.

O fenol é produzido através do resíduo orgânico na metabolização do benzeno, presente também no carvão mineral, assim se tratando de um composto abundante no nosso meio ambiente [32]. O fenol também está muito presente na indústria, sendo um dos principais subprodutos fabricados, já que aparece na produção de vários produtos, como plásticos, corantes, papel, medicamentos, antioxidantes [33], tintas, cerâmicas, refinarias de petróleo, explosivos, herbicidas, inseticidas entre muitos outros [34]. Hoje em dia todo fenol produzido industrialmente é proveniente de fontes petroquímicas, através da oxidação do cumeno, derivado do benzeno [33].

O fenol possui toxicidade alta, pois causa efeitos deletérios à humanidade e ao meio ambiente, é necessário que seja feito um tratamento adequado antes que seja

feito o descarte do fenol na natureza. A fim de minimizar os problemas relacionados ao uso do fenol, estudos de como sintetizá-lo de forma sustentável estão sendo realizados, como por exemplo a produção de fenol em microrganismos modificados, ou até mesmo a utilização do fenol em outros processos industriais a fim de reutilizá-lo [35].

O guaiacol é o principal composto do creosoto obtido através da destilação da madeira seca [36], também é encontrado no extrato da vanilina e baunilha [37] e no óleo de pinho [38]. Dentro do meio industrial, o guaiacol é utilizado como precursor de vários produtos, alguns com alto valor, bem como na fabricação de especiarias, medicamentos, pesticidas, herbicidas e conservantes [39]. O guaiacol apresenta atividade antibacteriana, antioxidante e antifúngica, podendo causar danos à membrana celular de diversos microrganismos [40].

O eugenol se trata do principal componente dos óleos essenciais de cravo-da-Índia, cânfora e de canela [41], possui atividade antimicrobiana, inseticida, antifúngica e anti-helmítica, além de atuar inibindo a germinação de sementes, retardando e/ou inibindo o desenvolvimento do crescimento vegetativo de várias espécies de plantas [42]. Entre outras atividades, estudos concluíram que o eugenol inibe a ciclooxigenase, favorecendo o efeito anestésico e analgésico por inibir a biossíntese das prostaglandinas [43].

Embora o eugenol seja utilizado em diversos setores industriais, esse composto pode causar queimaduras superficiais ou lesões cáusticas em contato com a pele, quando utilizado em altas concentrações sendo o dano proporcional ao tempo de exposição [43].

O carvacrol é um componente dos óleos essenciais de plantas aromáticas da família Lamiaceae, sendo o principal constituinte dos óleos essenciais de orégano e tomilho [44]. Esse composto apresenta atividade antioxidante, antiinflamatória, antitumoral, analgésica, anti-hepatotóxica e inseticida, a característica mais estudada é seu potencial antibacteriano, provando que ele é mais eficaz contra bactérias Gram-positivas do que contra as Gram-negativas [45].

Atualmente, o carvacrol está em destaque no setor de alimentos, ele foi aprovado pela FDA (*Food and Drugs Administration*) para uso alimentar, assim sendo classificado como geralmente reconhecido como seguro - GRAS (*Generally Recognized as Safe*) [45].

O timol, isômero do carvacrol, está presente nos óleos essenciais de orégano e tomilho. Embora compartilhe algumas propriedades com o carvacrol, como atividade antibacteriana e antifúngica, o timol também se destaca por suas propriedades acaricidas e antiprotozoárias. Por ser encontrado em várias fontes naturais, o timol é amplamente acessível e possui baixa toxicidade em alimentos, o que o torna uma opção segura para diversas aplicações [46].

Estando na lista dos agentes bacterianos do mercado, o timol tem seu uso relacionado a maior parte em conservantes em compostos farmacêuticos e alimentares [47].

Conforme já relatado, esses fenóis naturais foram utilizados na síntese de ácidos fenoxiacéticos que apresentaram atividade fitotóxica relevante. Esses ácidos podem ser utilizados na síntese de novos ésteres que também poderão apresentar atividade fitotóxica.

2.3 ÉSTERES

Os ésteres são compostos naturalmente presentes em flores, óleos vegetais e frutos, conferindo-lhes um odor característico. Além disso, eles também ocorrem na forma de ésteres graxos em gorduras animais. Os ésteres desempenham papéis importantes em diversas indústrias. No setor farmacêutico, por exemplo, o ácido acetilsalicílico é um conhecido éster utilizado como anti-inflamatório para o alívio de inflamações [48].

Na fabricação de tecidos, o poliéster é um exemplo de éster amplamente utilizado. No setor de fibras plastificantes e na indústria alimentícia, ésteres são empregados como flavorizantes em bebidas e alimentos. Além disso, os ésteres são intermediários importantes na síntese de várias outras moléculas [49].

Quanto às propriedades físico-químicas dos ésteres, aqueles com alta massa molecular tendem a ser sólidos, o que reduz sua volatilidade. Em contraste, ésteres com baixa massa molecular não apenas apresentam maior volatilidade, mas frequentemente possuem um aroma relativamente agradável. Devido à sua baixa polaridade, os ésteres são geralmente solúveis em solventes orgânicos e insolúveis em água, exceto aqueles derivados de ácidos carboxílicos e álcoois de cadeia curta. Em geral, os ésteres possuem temperaturas de ebulição mais baixas do que álcoois

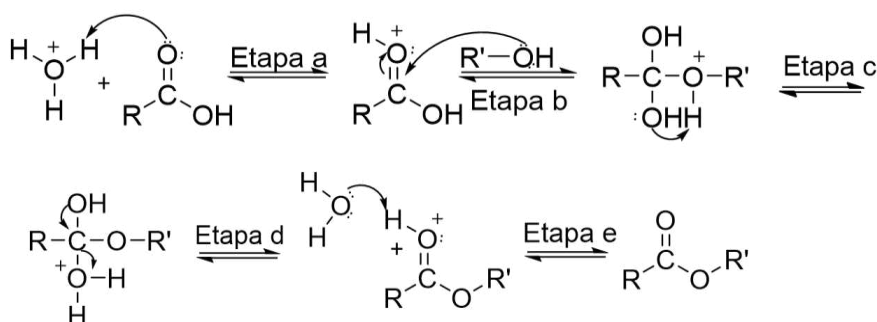
ou ácidos carboxílicos com massa molecular semelhante, uma vez que normalmente não formam ligações de hidrogênio fortes entre si [49].

2.4 ESTERIFICAÇÕES DE FISCHER E DE STEGLICH

O método clássico para a síntese de ésteres foi desenvolvido em 1895 por Emil Fischer e Arthur Speier. Eles foram os primeiros a demonstrar que um éster pode ser sintetizado a partir de um ácido carboxílico e um excesso de álcool na presença de um catalisador ácido. Esta reação é conhecida como Esterificação de Fischer [50]. O mecanismo dessa reação segue apresentado na Figura 3.

A Esterificação de Fischer é uma reação de substituição nucleofílica acílica. No primeiro passo, o ácido carboxílico é protonado pelo catalisador ácido (**etapa a**). Em seguida, o álcool ataca o carbono da carbonila protonada, formando um intermediário tetraédrico (**etapa b**). Na **etapa c**, ocorre um prototropismo, seguido pela reconstituição da carbonila, com a perda de uma molécula de água, que é um bom grupo de saída (**etapa d**). Finalmente, uma base, que pode ser a própria água ou outra molécula de álcool, remove o próton ligado à carbonila, resultando na formação do éster desejado (**etapa e**) [51].

Figura 3. Proposta mecanística para a reação de Esterificação de Fischer.



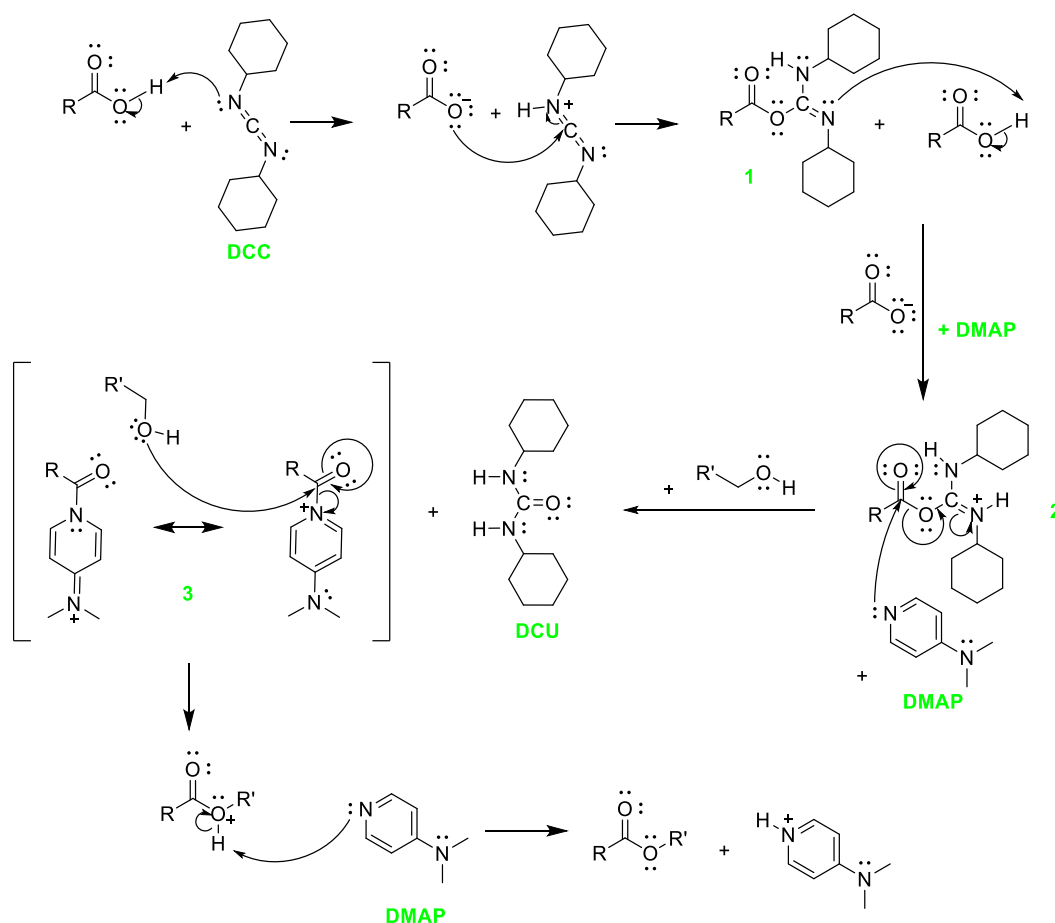
Fonte: adaptado de [51].

Wolfgang Steglich e Bernhard Neises relataram pela primeira vez, em 1978, um procedimento de esterificação utilizando o DMAP como catalisador e o DCC como agente de acoplamento, empregando diclorometano como solvente. Essa reação, que ficou conhecida como esterificação de Steglich, que tem como objetivo a síntese de

ésteres a partir de ácidos carboxílicos e álcoois em condições brandas, a temperatura ambiente e geralmente em pH próximo ao neutro [52].

Na Figura 4 é apresentada a proposta mecanística, para a esterificação de Steglich. Primeiramente ao reagir o DCC com o ácido carboxílico, é formado o intermediário reativo **1**, que ao reagir com outra molécula do ácido, libera o carboxilato, e forma o intermediário **2**. O DMAP ataca a carbonila do intermediário **2**, formando o DCU e o intermediário **3**. Então os elétrons livres do oxigênio do álcool atacam a carbonila no intermediário **3**, e ao reconstituir a carbonila, libera o éster protonado e o DMAP. O DMAP então retira o próton, formando assim o éster [52].

Figura 4. Proposta mecanística para a reação de Esterificação de Steglich



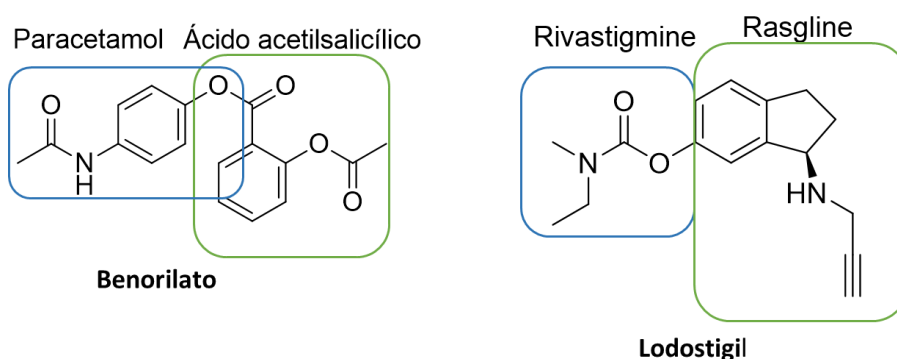
Fonte: adaptado de [52]

2.5 HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NA BUSCA POR NOVOS PESTICIDAS

A hibridação molecular vem sendo utilizada na produção de compostos bioativos, pela combinação de duas ou mais unidades de moléculas que possuem ações distintas em uma única molécula [53]. Essa técnica é usualmente empregada na química farmacêutica com o objetivo de melhorar a eficácia farmacológica e reduzir os efeitos adversos, por meio de uma entrega seletiva do medicamento ao local alvo [54].

Um exemplo famoso de hibridação molecular é o benorilato, um medicamento usado como antiinflamatório não esteroide, que foi criado através da ligação do grupo carboxila da aspirina com o grupo hidroxila fenólico do acetaminofeno, com isso conseguiram diminuir a irritação gastrointestinal que os antigos antiinflamatórios causavam [55]. O remédio lodostigil, usado para melhorar os sintomas das doenças de Alzheimer e Parkinson, também foi fabricado a partir da junção de duas moléculas que já possuíam atividade biológica, o rivastigmine e o rasglina (Figura 5) [56].

Figura 5. Estruturas de fármacos híbridos: lodostigil e benorilato.



Fonte: a autora.

O conceito de química “Lego” inspirado no brinquedo infantil, que visa montar novos objetos com peças já existentes oferece vários benefícios distintos, pois se trata de uma abordagem ágil e simples para a síntese de novas moléculas bioativas, porém com sua eficácia melhorada, utilizando blocos de construção moleculares bioativos prontamente disponíveis [57].

Visando a síntese de ésteres híbridos com potencial herbicida, neste trabalho foram utilizados como precursores desses compostos três álcoois de origem natural: o álcool isoamílico, o citronelol e o nerol. Esses álcoois são disponíveis comercialmente e apresentam aplicações industriais importantes, conforme relatado a seguir.

2.6 ÁLCOOL ISOAMÍLICO

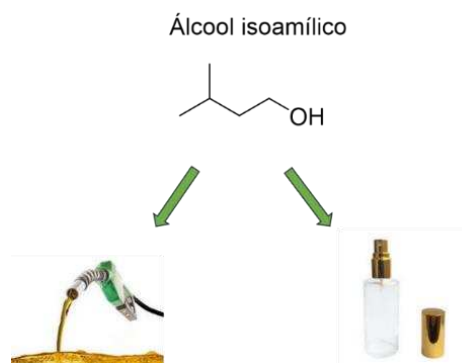
Entre os álcoois produzidos por leveduras, destaca-se o álcool isoamílico (3-metilbutan-1-ol), gerado principalmente pela via de Ehrlich na biossíntese de aminoácidos. O álcool isoamílico (Figura 6) é amplamente utilizado em cosméticos, perfumes, shampoos, sabonetes e outros produtos de higiene pessoal, além de produtos de limpeza doméstica, por pertencer ao grupo de fragrâncias de álcoois saturados de cadeia ramificada. Também é empregado em essências de frutas, como solvente para superfícies e em tintas para impressão, e utilizado no controle de qualidade para testar a termoestabilidade de matérias-primas [58].

Apresentando baixa toxicidade, o álcool isoamílico possui várias certificações que permitem seu uso em diversos produtos. Ele está incluído na lista de substâncias permitidas pelo Conselho da Europa e aprovado pela FDA como aromatizante, com um consumo mundial estimado entre 0,1 e 1,0 tonelada por ano [59].

O álcool isoamílico é o componente mais abundante do óleo fúsel, uma mistura de álcoois superiores (com mais de dois átomos de carbono) que são subprodutos da fermentação alcoólica [60]. O óleo fúsel é encontrado em pequenas quantidades em bebidas alcoólicas destiladas, como whisky, rum e aguardente. Embora seu sabor e odor desagradáveis levem à sua remoção durante a destilação ou purificação, em pequenas quantidades, pode contribuir para o perfil sensorial de algumas bebidas [61].

Além de suas aplicações tradicionais, o álcool isoamílico está emergindo como uma alternativa promissora no setor de combustíveis, impulsionado pela conscientização ambiental, regulamentações sobre emissões de gases e a possível escassez de combustíveis fósseis. Compondo mais de 60% da fração mássica da mistura alcoólica do óleo fúsel, um subproduto gerado por várias indústrias, como destilarias, o álcool isoamílico tem demonstrado potencial como combustível, sendo frequentemente utilizado para suprir a demanda energética dessas empresas [62].

Figura 6. Estrutura do álcool isoamílico.



Fonte: a autora.

2.7 CITRONELOL E NEROL - ÁLCOOIS MONOTERPÊNICOS

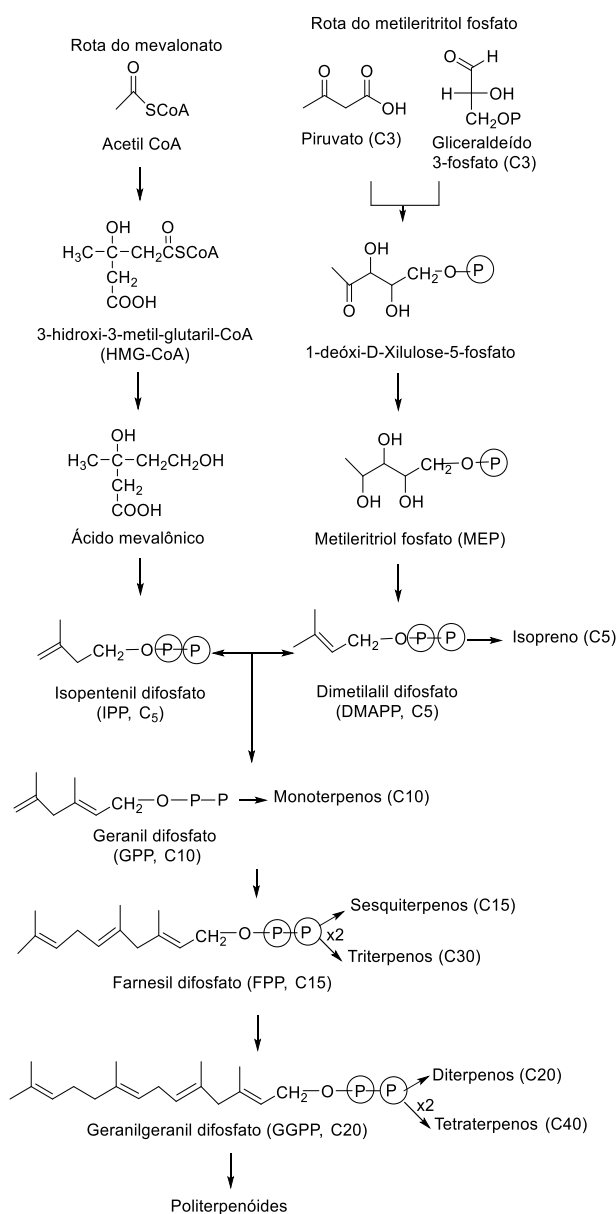
Os terpenos são uma classe de moléculas frequentemente descritas como "alquenos naturais" devido à presença de ligações duplas entre os átomos de carbono. Apesar da variedade de suas estruturas, todos os terpenos são formados por unidades básicas de cinco carbonos, conhecidas como isopreno (C_5H_8), que se ligam entre si para formar suas estruturas. Com base na quantidade de unidades de isopreno presentes em suas estruturas, os terpenos podem ser classificados em diferentes categorias [63].

Entre as classes de terpenos, os monoterpenos são uma das mais conhecidas e estudadas. Esses compostos são formados por duas unidades de isopreno, resultando em uma estrutura com 10 átomos de carbono e 16 átomos de hidrogênio ($C_{10}H_{16}$). Os monoterpenos são amplamente encontrados em plantas, onde desempenham vários papéis, como atrair polinizadores e repelir herbívoros [63].

Os terpenos são produzidos no cloroplasto através da via do ácido mevalônico e no citoplasma pela via do deoxi-xilulose-5-fosfato (DOXP). Na via do ácido mevalônico, onde três moléculas de acetil CoA (acetilcoenzima A) se combinam em uma série de reações para formar o isopentenil difosfato (IPP), uma unidade de cinco carbonos que dá origem aos terpenos. A via do metileritritol fosfato (MEP) também leva à produção de um isômero do IPP, o dimetilalil difosfato (DMAPP), que também possui cinco carbonos.

A combinação de IPP e DMAPP resulta na formação do geranyl difosfato (GPP), um precursor dos monoterpenos (C10). Adicionando mais uma unidade de IPP ao GPP, produz-se o farnesil difosfato (FPP), que tem quinze carbonos e é a base para a formação de sesquiterpenos e triterpenos. Quando mais uma molécula de IPP se une ao FPP, forma-se o geranylgeranyl difosfato (GGPP), com vinte carbonos, que é um precursor dos diterpenos. Além disso, a dimerização do GGPP pode gerar tetraterpenos (C40) e também politerpenos, como ilustrado na Figura 7 [64].

Figura 7. Biossíntese dos terpenos, formação dos precursores IPP e DMAPP que os originam.



Fonte: adaptado de [64].

Os monoterpenos são predominantes em óleos essenciais, compondo cerca de 90% de muitos desses óleos. Isso se deve à sua alta concentração em diversas partes das plantas, como folhas, flores e cascas [65].

Na natureza existem também os monoterpenos funcionalizados, que são monoterpenos que contêm um ou mais grupos funcionais adicionais em sua estrutura. Esses grupos funcionais podem incluir hidroxilas (-OH), cetonas (C=O), ésteres (R-COO-R'), entre outros. A introdução desses grupos altera as propriedades do monoterpeno original, como solubilidade, reatividade e atividade biológica [66].

A importância dos monoterpenos vai além de sua função em plantas. Eles têm aplicações significativas na indústria, como em fragrâncias, cosméticos, e produtos de limpeza, devido ao seu aroma agradável e propriedades terapêuticas. Além disso, sua presença abundante e diversidade de efeitos fazem dos monoterpenos um campo de estudo contínuo na química e na biotecnologia [67].

Encontrados nas essências das flores e em óleos de plantas, os álcoois monoterpênicos fazem parte de uma importante classe dos álcoois [68], possuindo características importantes, como potencial antioxidante, antifúngico, antiinflamatório, antimicrobiano, entre outros, porém apesar de todos esses atributos, são utilizados na indústria na sua maior parte como agentes de fragrâncias em aromatizantes para alimentos, cosméticos e agentes de limpeza, porém também são ingredientes da medicina complementar e alternativa [69].

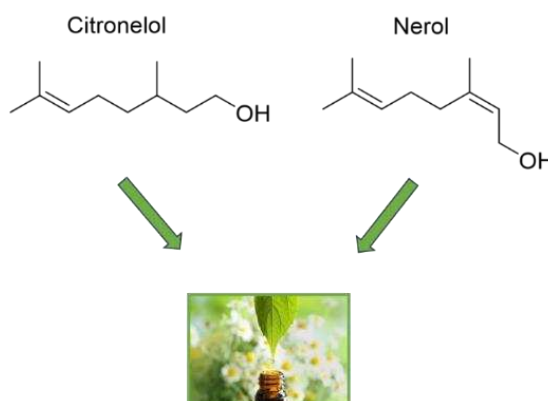
O álcool monoterpênico mais conhecido e utilizado na indústria é o mentol estando presente em vários produtos já comercializados. Outros álcoois monoterpênicos importantes e que podem ser utilizados para diversos fins são os compostos conhecidos como citronelol e nerol (Figura 8) [70].

O citronelol é um álcool monoterpênico, que possui um odor característico de rosas, encontrado no óleo essencial das plantas *Cymbopogon* que faz parte da família Poaceae, que possui 55 espécies [71]. Esse álcool possui uma vasta gama de atividades biológicas como antibacteriana, antifúngica, antiinflamatória, antialérgica, repelente, entre outras, além de possuir uma baixa toxicidade, o tornando uma molécula muito promissora na obtenção de compostos bioativos [72].

O nerol é um álcool monoterpeno de grande interesse industrial, encontrado nas folhas de laranjeiras, limoeiros, rosas e outras plantas. Este composto possui notáveis propriedades, incluindo potencial antioxidante, antibacteriano, antiespasmolítico e antifúngico. Na indústria, o nerol é amplamente utilizado como

fragrância em diversos produtos, incluindo alimentos, produtos de higiene e detergentes. Destaca-se especialmente no setor alimentício, onde sua segurança e eficácia foram reconhecidas. O nerol foi incluído pelo Conselho da Europa na lista de substâncias autorizadas e aprovado pela FDA [73].

Figura 8. Estruturas dos álcoois monoterpênicos: citronelol e nerol.



Fonte: a autora.

2.8 TESTES BIOLÓGICOS

O campo da toxicologia depende imensamente das áreas de química e biologia, estudando os vários efeitos que alguns compostos podem manifestar sobre os organismos vivos, procurando entender a toxicidade e as formas para erradicá-la ou reduzi-la [74].

Os valores relacionados a toxicidade desvendam os malefícios que determinados compostos podem prover a um organismo, esses danos podem mudar de acordo com as propriedades dos compostos e o tempo de exposição [75].

Diferentes análises são realizadas a fim de detectar os efeitos toxicológicos sobre animais e plantas, as mais comuns são feitas simultaneamente, utilizando variados mecanismos de ação, sabendo que determinadas plantas são ótimas indicadoras de mutagenicidade e genotoxicidade [76].

Existem fatores que ajudam para contribuir a intoxicação das plantas, como o período em que elas estão se desenvolvendo e também fatores genéticos [77].

As análises realizadas por meio dos testes de fitotoxicidade são feitos nas plantas no tardar da germinação de suas sementes, bloqueando o crescimento do vegetal, pelo fato das raízes serem a parte que mais sofrem os efeitos da toxicidade, se tratam de procedimentos de fácil aplicação e baixo custo [78].

É necessário que os testes sejam feitos em condições controladas em laboratórios para que não ocorra contaminação, assim os organismos serão submetidos a aplicação de compostos testes em várias concentrações diferentes. Os resultados são analisados quantitativamente, principalmente os riscos gerados à saúde humana e os riscos gerados na natureza [79].

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 GENERALIDADES METODOLÓGICAS

Os solventes e reagentes utilizados nas reações e purificações foram: fenol (Vetec, pureza 99%), carvacrol (Sigma-Aldrich, pureza 99%), eugenol (Sigma-Aldrich, pureza 99%), timol (Sigma-Aldrich, pureza 99%), guaiacol (Sigma-Aldrich, pureza 99%), hidróxido de sódio (Êxodo científica, pureza 97%), ácido 2-cloroacético (Sigma-Aldrich, pureza 99%), dicitclohexilcarbodiimida (Sigma-Aldrich, pureza 99%), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (Sigma-Aldrich pureza 99%), acetato de etila (Fmaia, pureza 99%), hexano (Ciavikko, pureza 99%), acetona (Êxodo científica, pureza 99,5%), etanol (Êxodo científica, pureza 96%), ácido clorídrico (Êxodo científica, pureza 38%), éter etílico (Synth, pureza 98%), bicarbonato de sódio (Dinâmica, pureza 99,7%), sulfato de sódio (ACS Científica, pureza 99%), acetonitrila (Biograde, pureza 99%), ácido p-toluenossulfônico (Sigma-Aldrich, pureza 99%), diclorometano (Cinética, pureza 99%), citronelol (Sigma-Aldrich, pureza 95%), nerol (Sigma-Aldrich, pureza 97%), álcool isoamilico (Sigma-Aldrich, pureza 98%).

Em cada etapa da reação os resultados foram acompanhados por cromatografia em camada delgada (CCD, Poligram-UV 254, 0,25 nm, Macherey-Nagel), utilizando placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio (espessura 250 µm). As separações feitas por cromatografia em coluna (DiogoLaB), foram realizadas utilizando sílica-gel (70 - 230 mesh, Agela Technologies).

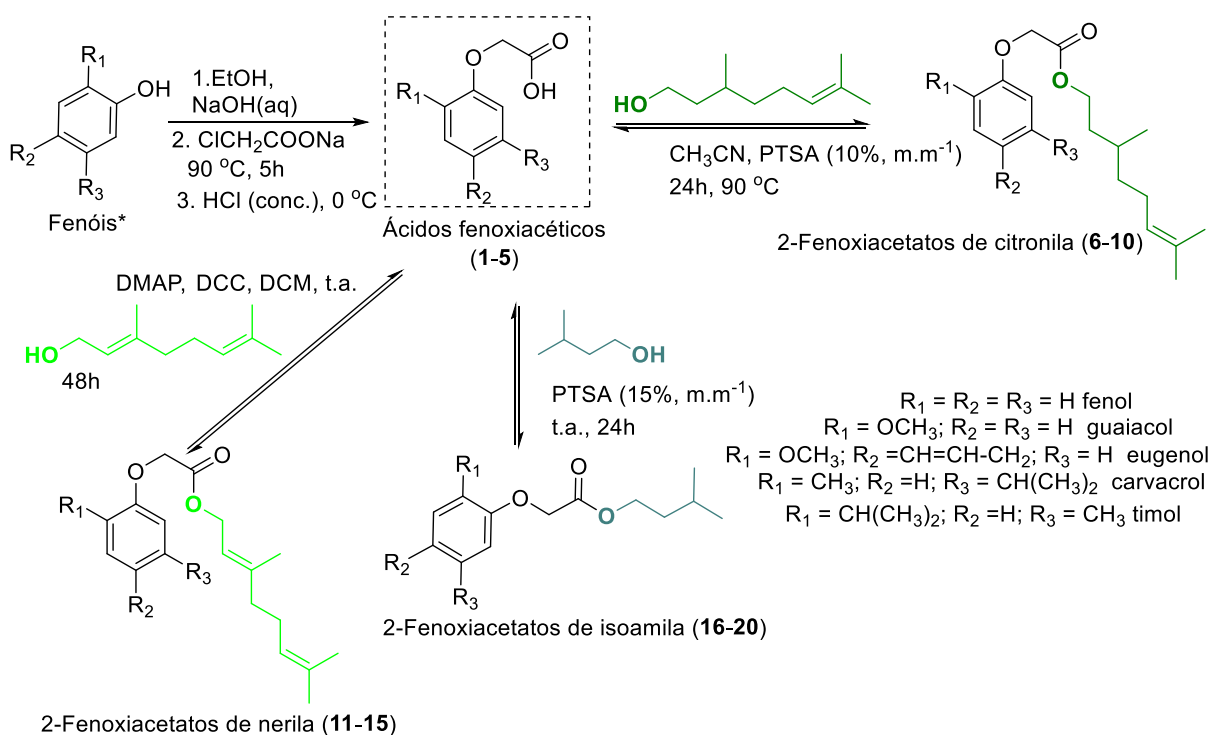
Os espectros de massas foram obtidos no cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas modelo GCMS-QP2010C Ultra Mass Spectrometer (Shimadzu). A fase estacionária usada foi a coluna capilar de sílica fundida SPB-5 (30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 μm de espessura de filme), o gás de arraste utilizado foi o hélio. A temperatura do injetor foi de 290 °C e do detector de 300 °C. A temperatura inicial da coluna foi de 40°C (2 min), sendo programada para ter acréscimos de 20 °C a cada minuto, até atingir a temperatura máxima de 300 °C (20 min). O fluxo da coluna usado foi de 1,60 mL min⁻¹.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C foram obtidos através do espectrofotômetro Varian Mercury 300 ou 400. Utilizou-se como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl₃) da Sigma Aldrich® e o cloreto de tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna (dH = 0). As constantes de acoplamento escalar (*J*) foram expressas em Hertz (Hz).

3.2 SÍNTESES

Para sintetizar os ésteres híbridos (**6-20**) foram utilizadas as rotas apresentadas no Esquema 1. Inicialmente foram sintetizados os ácidos fenoxiacéticos (**1-5**), intermediários-chave na síntese dos referidos ésteres. Os fenóis foram dissolvidos em etanol e então foi adicionado NaOH. Em seguida, foi adicionada uma solução aquosa de cloroacetato de sódio preparada previamente. Após 5h de reação a 90 °C, o meio foi acidificado com HCl concentrado e o ácido fenoxiacético foi precipitado. As purificações dos ácidos **1-5** foram realizadas por extração líquido-líquido usando solventes quimicamente ativos, conforme será detalhado a seguir.

Para a síntese dos ésteres derivados do citronelol (**6-10**) foi utilizada a reação de Esterificação de Fischer, catalisada por PTSA, em acetonitrila, por 24h a 90 °C. Os ésteres derivados do nerol (**11-15**) foram obtidos pela reação de Esterificação de Steglich utilizando diclorometano (DCM) como solvente, DMAP como catalisador e DCC como agente de acoplamento, a temperatura ambiente (t.a.) por 48h. Por fim, foram sintetizados os ésteres derivados do álcool isoamílico (**16-20**) também utilizando a Esterificação de Fischer, porém, em condições brandas, a t.a. por 24h e sem o uso de solvente, o álcool isoamílico foi utilizado em excesso (Esquema 1).

Esquema 1. Rotas sintéticas utilizadas na obtenção dos ésteres híbridos **6-20**.

Fonte: a autora.

3.2.1 SÍNTESE DOS ÁCIDOS FENOXIACÉTICOS

Para a síntese dos ácidos fenoxiacéticos (**1-5**), o primeiro passo foi dissolver o hidróxido de sódio (NaOH) (0,04 mmol) em água destilada (20 mL) e o fenol natural (0,04 mmol) (carvacrol, guaiacol, timol, eugenol ou fenol) em etanol (20 mL), os dois foram adicionados a um balão bitubulado que foi mantido em refluxo por 20 minutos. Após os 20 minutos foi adicionado gota a gota uma solução de cloroacetato de sódio, que foi previamente preparado com ácido 2-cloroacético (0,05 mmol) dissolvido em água destilada (20 mL), e um ajuste de pH com NaOH foi feito até pH 9-10, e a solução ficou por mais 5 horas em refluxo. Após o término da reação e do seu resfriamento por completo, o composto foi purificado por extração líquido-líquido, a primeira etapa foi alterar o pH da mistura foi acidificado para 1-2 com ácido clorídrico sob banho de gelo, e então foi feita a primeira extração com éter dietílico (2x50 mL) através de um funil de separação, reservando a fase orgânica. Em seguida foi adicionada uma solução saturada de NaHCO_3 , e após a agitação, foi separado as fases, reservando a fase aquosa. Novamente o meio foi acidificado com ácido clorídrico, sob banho de

gelo, e foi feita a segunda extração com éter dietílico (2x50 mL), reservando a fase orgânica. Então para finalizar foi adicionado Na₂SO₄ anidro, formando assim o ácido em questão [80].

3.2.2 SÍNTESE DOS ÉSTERES

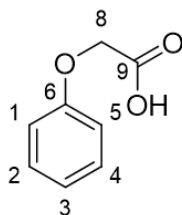
Os ésteres provenientes dos ácidos fenoxiacéticos com o citronelol (**6-10**) foram preparados utilizando a esterificação de Fischer. Em um tubo selado foram adicionados: o ácido fenoxiacético (0,01 mol), o PTSA (ácido *p*-toluenossulfônico) a 10% (m.m⁻¹), o citronelol (0,01 mol) e acetonitrila (5 mL). O tubo selado foi colocado dentro de um banho de glicerina, que foi aquecido a 90°C e mantido sob agitação magnética por 24h.

Para o preparo dos ésteres derivados do nerol (**11-15**), a reação utilizada foi a esterificação de Steglich. Em balão bitubulado foi adicionado o ácido fenoxiacético (0,01 mol), DMAP (0,001 mol), DCC (0,013 mol%) e diclorometano (10 mL), essa mistura foi agitada por 10 minutos em temperatura ambiente (t.a.). Após esse tempo foi adicionado o nerol (0,01 mol) e a reação foi mantida a t.a por 48 horas. Após o término da reação, foi feita uma filtração com pontas de pipetas recheadas com algodão para retirar o subproduto da reação, o DCU.

A reação utilizada na formação dos ésteres oriundos dos ácidos fenoxiacéticos e do álcool isoamílico (**16-20**) também foi utilizada a reação de esterificação de Fischer, porém em condições mais brandas. Em um tubo selado adicionou-se o ácido fenoxiacético (0,01 mol) que foi solubilizado em álcool isoamílico na proporção molar de 1:60 e o PTSA (ácido *p*-toluenossulfônico) (15% m.m⁻¹). A reação foi realizada a temperatura ambiente, sob agitação magnética, por 24h.

Todos os ésteres sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna, usando como fase estacionária a sílica gel e como eluente uma mistura de hexano: acetato de etila (8:1, v.v⁻¹).

A numeração das estruturas para a análise dos espectros foi feita de uma forma automática pelo MestReNova e não seguiu a ordem da IUPAC. A nomenclatura foi feita pelo software ChemDraw.



Ácido fenoxiacético (**1**)

Característica: sólido branco.

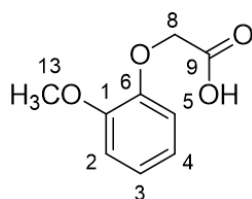
Rendimento: 58%.

Temperatura de fusão (Tf): 97,8 - 99,0 °C.

EM, m/z (%): 152 (C_8H_8O , $[M]^+$, 57); 107 (100); 94 (27); 79 (42); 77 (95); 65 (16); 51 (22).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 4,68 (s, 2H, H-8); 6,69 (d, $J= 6,9$ Hz, 2H, H-1, 5); 7,05 (dd, $J= 7,3$ Hz, 1H, H-3); 7,32 (m, 2H, C-2, 4).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 64,5 (C-8); 114,6 (C-1, 5); 122,1 (C-3); 129,7 (C-2, 4); 157,4 (C-6); 174,0 (C-9).



Ácido guaicoxiacético (**2**)

Característica: sólido alaranjado.

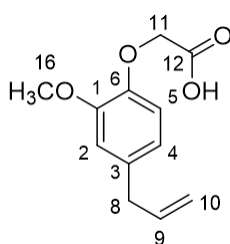
Rendimento: 59%.

Temperatura de fusão (Tf): 114,9 – 116,2 °C.

EM, m/z (%): 182 ($C_9H_{10}O_4$, $[M]^+$, 69); 138 (19); 123 (96); 109 (36); 95 (83); 77 (100); 65 (28).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 3,88 (s, 3H, H-13); 4,68 (s, 2H, H-8); 6,90 (d, $J=7,9$ Hz, 1H, H-2); 6,94-7,26 (m, 3H, H-3, 4, 5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 55,9 (C-13); 67,2 (C-8); 122,2 (C-2); 115,6 (C-5), 121,1 (C-4); 123,3 (C-3); 147,0 (C-6); 149,6 (C-1); 172,2 (C-9).



Ácido eugenoxiacético (**3**)

Característica: sólido amarronzado.

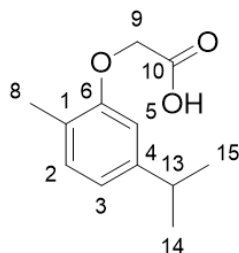
Rendimento: 22%.

Temperatura de fusão (Tf): 90,6 - 93,5 °C.

EM, m/z (%): 222 ($C_{12}H_{14}O_4$, $[M]^+$, 100); 163 (74); 131 (32); 115 (29); 103 (76); 91 (51); 77 (31).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 3,35 (s, 2H, H-8); 3,88 (s, 3H, H-16); 4,66 (s, 2H, H-11); 5,09 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-10); 5,95 (m, 1H, H-9); 6,75-6,86 (m, 3H, H-2, 4, 5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 39,8 (C-8); 55,9 (C-16); 67,7 (C-11); 112,6 (C-2), 116,0 (C-5); 116,1 (C-10); 120,9 (C-4); 135,6 (C-3); 137,2 (C-9); 145,4 (C-6); 149,4 (C-6); 172,5 (C-12).



Ácido carvacroxiacético (**4**)

Característica: sólido amarelado.

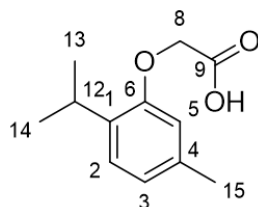
Rendimento: 72%.

Temperatura de fusão (Tf): 139,5 - 140,2 °C.

EM, m/z (%): 208 ($C_{12}H_{16}O_3$, $[M]^+$, 49); 193 (100); 147 (33); 135 (19); 117 (30); 105 (16); 91 (31).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 1,24 (d, $J= 6,9$ Hz, 6H, H-14, 15); 2,25 (s, 3H, H-8); 2,86 (sep, $J= 6,9$ Hz, 1H, H-13); 4,68 (s, 2H, H-9); 6,62 (s, 1H, H-5); 6,82 (d, $J= 7,6$ Hz, 1H, H-3); 7,10 (d, $J= 7,6$ Hz, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 15,7 (C-8); 24,0 (C-14, 15); 34,0 (C-13); 65,4 (C-9); 110,0 (C-5); 119,6 (C-3); 124,5 (C-1); 130,9 (C-2); 148,0 (C-4); 155,6 (C-6); 174,1 (C-10).



Ácido timoxiacético (**5**)

Característica: sólido amarelado.

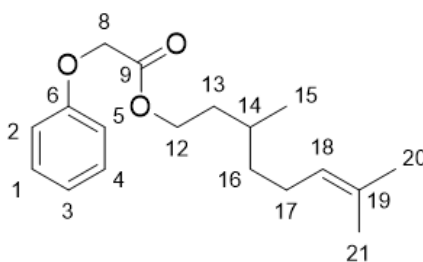
Rendimento: 55%.

Temperatura de fusão (Tf): 135,2 - 136,1 °C.

EM, m/z (%): 208 ($C_{12}H_{16}O_3$, $[M]^+$, 61); 193 (100); 147 (87); 135 (48); 119 (65); 105 (33); 91 (58).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 1,25 (d, $J=6,9$ Hz, 6H, H-13, 14); 2,32 (s, 3H, H-15); 3,36 (m, 1H, H-12); 4,69 (s, 2H, H-8); 6,58 (s, 1H, H-5); 6,83 (d, $J=7,6$ Hz 1H, H-3); 7,15 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 21,3 (C-15); 22,8 (C-13, 14); 26,6 (C-12); 65,2 (C-8); 112,4 (C-5); 122,7 (C-3); 126,4 (C-2); 134,6 (C-1); 136,4 (C-4); 154,6 (C-6); 174,3 (C-9).



2-fenoxiacetato de 3,7-dimetil oct-6-en-1-ila (**6**)

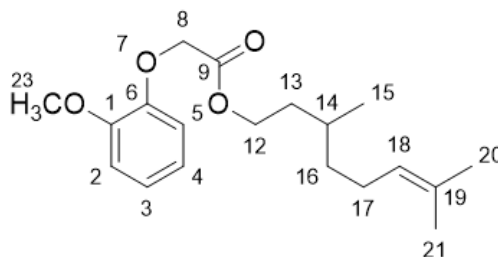
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 20%.

EM, m/z (%): 290 ($C_{18}H_{26}O_3$, $[M]^+$, 0,5); 152 (34); 138 (38); 123 (59); 107 (46); 95 (84); 81 (100); 69 (70); 55 (35); 41 (51).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 0,88 (d, $J=6,0$ Hz, 3H, H-15); 1,39 (m, 2H, H-16); 1,60 (m, 1H, H-14); 1,68 (s, 3H, H-21); 1,95 (m, 2H, H-13); 1,98 (s, 3H, H-20); 4,24 (t, $J=5,6$ Hz, 2H, H-12); 5,05 (s, 2H, H-8); 5,10 (t, $J=8,4$ Hz, 1H, H-18); 6,92-7,29 (m, 5H, H-1, 5); 7,01 (m, 1H, H-3); 7,29 (m, 1H, H-2, 4).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 17,8 (C-21); 17,8 (C-20); 19,4 (C-15); 25,5 (C-17); 29,5 (C-14); 35,5 (C-13); 37,0 (C-16); 64,0 (C-12); 65,5 (C-8); 114,7 (C-1, 5); 121,8 (C-3); 124,6 (C-18); 129,7 (C-2, 4); 131,5 (C-19); 157,9 (C-6); 169,2 (C-9).



2-(2-metoxifenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (7)

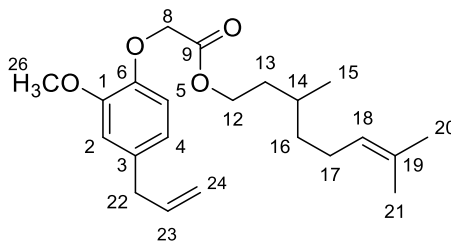
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 19%.

EM, m/z (%): 320 ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$, $[\text{M}]^+$, 2,5); 207 (12); 182 (100); 123 (63); 95 (47); 81 (44); 69 (43); 55 (25); 41 (40).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) H(J/Hz): 0,89 (d, $J=8,9$ Hz, 3H, H-15); 1,47 (m, 2H, H-16); 1,59 (m, 1H, H-14); 1,67 (s, 6H, H-21); 1,68 (s, 6H, H-21); 1,70 (m, 2H, H-13); 1,94 (m, 3H, H-17); 3,87 (s, 3H, H-23); 4,22 (t, $J=7,6$ Hz, 2H, H-12); 5,07 (t, $J=7,0$ Hz, 1H, H-18); 6,81-6,97 (m, 4H, H-2, 3, 4, 5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 17,6 (C-21); 17,7 (C-20); 19,3 (C-15); 25,3 (C-17); 29,3 (C-14); 35,3 (C-13); 36,9 (C-16); 55,8 (C-23); 63,7 (C-12); 66,4 (C-8); 112,1 (C-2); 114,3 (C-5); 120,7 (C-4); 122,4 (C-3); 124,5 (C-18); 131,3 (C-19); 147,3 (C-6); 149,6 (C-1); 169,6 (C-1).



2-(4-alil-2-metoxifenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (**8**)

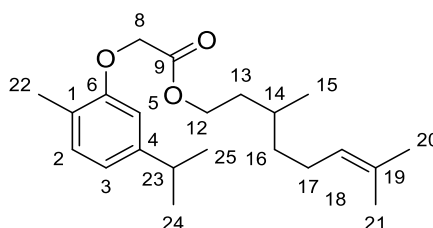
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 12%.

EM, m/z (%): 360 ($C_{22}H_{32}O_4$, $[M]^+$, 13); 222 (100); 163 (48); 123 (16); 81 (29); 69 (38); 55 (21); 41 (38).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 0,89 (d, $J= 6,2$ Hz, 3H, H-15); 1,47 (m, 2H, H-16); 1,60 (s, 3H, H-21); 1,62 (s, 3H, H-20); 1,64 (m, 1H, H-14); 1,68 (m, 2H, H-13); 1,95 (m, 2H, H-17); 3,34 (d, $J= 6,6$ Hz, 2H, H-22); 3,86 (s, 3H, H-26); 4,22 (t, $J= 5,7$ Hz, 2H, H-12); 4,65 (s, 2H, H-8); 5,04 (m, 1H, H-18); 5,10 (d, $J= 7,6$ Hz, 2H, H-24); 5,93 (m, 1H, H-23); 6,73-6,75 (m, 2H, H-4, 5); 7,26 (s, 1H, C-2).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 17,6 (C-15); 19,2 (C-21); 19,3 (C-20); 25,3 (C-17); 29,4 (C-14); 35,3 (C-13); 36,9 (C-16); 39,8 (C-22); 55,8 (C-26); 63,7 (C-12); 66,7 (C-8); 112,5 (C-2); 114,4 (C-5); 115,7 (C-24); 120,3 (C-4); 124,5 (C-18); 131,3 (C-19); 134,4 (C-3); 137,4 (C-23); 145,6 (C-6); 149,5 (C-1); 169,2 (C-9).



2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (**9**)

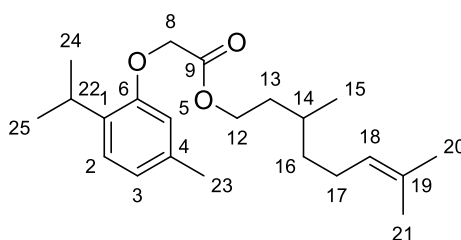
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 22%.

EM, m/z (%): 346 ($C_{22}H_{34}O_3$, $[M]^+$, 16); 208 (100); 193 (52); 149 (18); 123 (22); 95 (29); 81 (32); 69 (37); 41 (34).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 0,93 (d, $J=5,9$ Hz, 3H, H-15); 1,24 (d, $J=6,9$ Hz, 6H, H-24, 25); 1,29 (m, 1H, H-16); 1,50 (m, 3H, H-14); 1,62 (s, 3H, H-21); 1,63 (s, 3H, H-20); 1,71 (m, 2H, H-13); 2,20 (m, 2H, H-17); 2,28 (s, 3H, H-22); 2,86 (m, 1H, H-23); 4,27 (t, $J=6,2$ Hz, 2H, H-12); 4,66 (s, 2H, H-8); 5,10 (t, $J=6,8$ Hz, 1H, H-18); 6,60-7,10 (m, 3H, H-2, 3, 5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 15,7 (C-22); 19,2 (C-15); 24,0 (C-24, 25); 25,3, (C-21); 25,4 (C-20); 29,4 (C-17); 34,0 (C-14); 35,3 (C-23); 36,9 (C-13); 37,9 (C-16); 63,1 (C-12); 65,8 (C-8); 109,7 (C-5); 119,2 (C-3); 124,4 (C-18); 130,7 (C-1); 131,7 (C-2), 145,9 (C-19); 147,8 (C-4); 156,0 (C-6); 169,3 (C-9).



2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetil oct-6-en-1-ila (10)

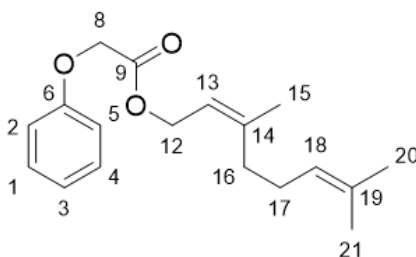
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 30%.

EM, m/z (%): 346 ($C_{22}H_{34}O_3$, $[M]^+$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) H(J/Hz): 0,91 (d, $J= 6,3$ Hz, 3H, H-15); 1,24 (d, $J= 6,9$ Hz, 6H, H-24, 25); 1,45 (m, 2H, H-16); 1,50 (m, 2H, H-13); 1,60 (m, 1H, H-14); 1,68 (s, 3H, H-21); 1,69 (s, 3H, H-20); 1,98 (m, 2H, H-17); 2,30 (s, 3H, H-23); 3,40 (m, 1H, H-22); 4,25 (t, $J= 5,5$ Hz, 2H, H-12); 4,63 (s, 2H, H-8); 5,09 (t, $J= 7,0$ Hz, 1H, H-18); 6,54 (s, 1H, H-5); 6,80 (d, $J= 7,6$ Hz, 1H, H-3); 7,13 (d, $J= 7,7$ Hz, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 17,6 (C-21); 17,7 (C-20); 19,2 (C-15); 22,0 (C-23); 25,5 (C-24, 25); 25,3 (C-17); 26,6 (C-22); 29,3 (C-14); 35,3 (C-13); 36,9 (C-16); 63,6 (C-12); 65,6 (C-8); 112,2 (C-5); 122,2 (C-18); 124,5 (C-3); 126,2 (C-2); 131,3 (C-19); 134,5 (C-1); 136,2 (C-4); 155,0 (C-6); 169,3 (C-9).



2-fenoxiacetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**11**)

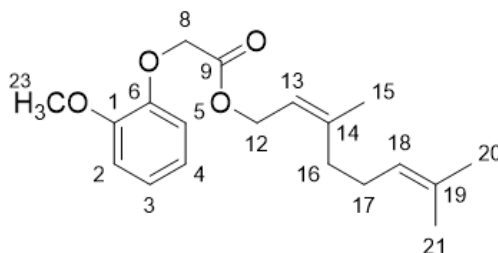
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 21%.

EM, m/z (%): 288 ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$, $[\text{M}]^+$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) H(J/Hz): 1,63 (s, 3H, H-15); 1,71 (s, 3H, H-21); 1,80 (s, 3H, H-20); 2,11 (m, 2H, H-16); 2,15 (m, 2H, H-17); 4,64 (s, 2H, H-8); 4,71 (d, $J= 7,3$ Hz, 2H, H-12); 5,11 (t, $J= 7,1$ Hz, 2H, H-18); 5,39 (t, $J= 6,9$ Hz, 1H, H-13); 6,92 (m, 2H, H-1, 5) 7,1 (m, 1H, H-3); 7,31 (m, 2H, H-2, 4).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 17,6 (C-21); 23,5 (C-20); 25,7 (C-15); 26,6 (C-17); 32,1 (C-16); 61,8 (C-12); 65,4 (C-8); 114,7 (C-1, 5); 118,4 (C-13); 121,7 (C-3); 123,4 (C-18); 129,5 (C-2, 4); 132,3 (C-19); 143,6 (C-14); 157,8 (C-6); 168,9 (C-9).



2-(2-metoxifenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**12**)

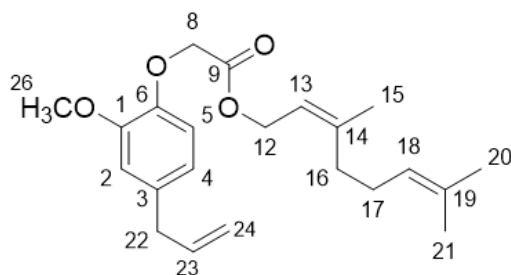
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 16%.

EM, m/z (%): 318 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$, $[\text{M}]^{+\cdot}$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) H(J/Hz): 1,62 (s, 3H, H-21); 1,70 (s, 3H, H-20); 1,78 (s, 3H, H-15); 2,09 (m, 2H, H-16); 2,12 (m, 2H, H-17); 3,90 (s, 3H, H-23); 4,70 (s, 2H, H-8); 4,72 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-12); 5,10 (t, $J=6,2$ Hz, 1H, H-18); 5,38 (t, $J=6,7$ Hz, 1H, H-13); 6,87-7,0 (m, 4H, H-2, 3, 4, 5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 17,6 (C-21); 23,5 (C-20); 25,7 (C-15); 26,6 (C-17); 32,1 (C-16); 55,8 (C-23); 61,8 (C-12); 66,6 (C-8); 112,1 (C-12); 123,5 (C-18); 132,2 (C-19); 143,3 (C-14); 147,3 (C-3); 149,7 (C-1); 169,0 (C-9).



2-(4-*alil*-2-metoxifenoxi)acetato de (*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**13**)

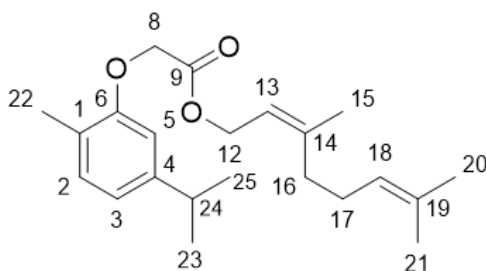
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 9%.

EM, m/z (%): 358 ($C_{22}H_{30}O_4$, $[M]^+$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 1,62 (s, 3H, H-21); 1,70 (s, 3H, H-20); 1,78 (s, 3H, H-15); 2,09 (m, 2H, H-16); 2,13 (m, 2H, H-17); 3,34 (d, $J=6,8$ Hz, 2H, H-22); 3,88 (s, 3H, H-26); 4,67 (s, 2H, H-8); 4,71 (d, $J=7,3$ Hz, 2H, H-12); 5,07 (m, 2H, H-24); 5,38 (t, $J=7,2$ Hz, 1H, H-18); 5,96 (t, $J=6,6$ Hz, 2H, H-13); 6,72 (m, 1H, H-23); 6,75-6,80 (m, 3H, H-2, 4, 5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 17,6 (C-21); 23,5 (C-20); 25,7 (C-15); 26,6 (C-17); 32,1 (C-16); 39,8 (C-22); 55,8 (C-26); 61,7 (C-12); 66,8 (C-8); 112,5 (C-2); 123,5 (C-18); 132,2 (C-19); 134,4 (C-3); 137,4 (C-23); 143,3 (C-14); 145,6 (C-6); 149,6 (C-1); 169,1 (C-9).



2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**14**)

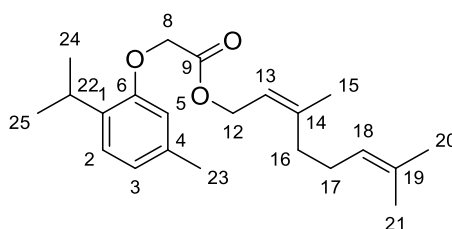
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 9%;

EM, m/z (%): 344 ($C_{22}H_{32}O_3$, $[M]^{+}$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 1,25 (d, $J=6,9$ Hz, 6H, H-24, 25); 1,62 (s, 3H, H-21); 1,70 (s, 3H, H-20); 1,78 (s, 3H, H-15); 2,10 (m, 2H, H-16); 2,14 (m, 2H, H-17); 2,27 (s, 3H, H-22); 2,83 (m, 1H, H-23); 3,73 (m, 2H, H-12); 4,64 (s, 2H, H-8); 5,10 (t, $J=6,1$ Hz, 1H, H-18); 5,39 (t, $J=7,1$ Hz, 1H, H-13); 6,59-7,09 (m, 3H, C-2, 3, 5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 15,7 (C-21); 17,6 (C-20); 18,3 (C-15); 24,0 (C-25); 25,6 (C-23); 26,6 (C-24); 32,1 (C-17); 34,0 (C-22); 58,3 (C-16); 61,7 (C-12); 65,9 (C-8); 109,8 (C-5); 118,5 (C-13); 119,2 (C-18); 123,4 (C-3); 124,6 (C-2); 130,7 (C-19); 132,2 (C-1); 143,4 (C-4); 147,8 (C-14); 156,0 (C-6); 169,3 (C-9).



2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**15**)

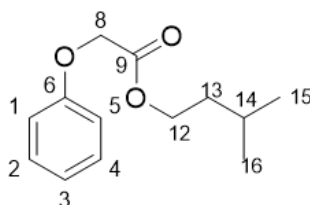
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 9%.

EM, m/z (%): 344 ($C_{22}H_{32}O_3$, $[M]^{+}$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) H(J/Hz): 1,27 (d, $J=6,9$ Hz, 6H, H-24, 25); 1,64 (s, 3H, H-21); 1,70 (s, 3H, H-20); 1,81 (s, 3H, H-15); 2,12 (m, 2H, H-17); 2,14 (m, 2H, H-16); 2,33 (s, 3H, H-23); 4,65 (s, 2H, H-8); 4,74 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, H-12); 5,13 (t, $J=6,3$ Hz, 1H, H-18); 5,41 (t, $J=7,7$ Hz, 1H, H-13); 6,83-7,28 (m, 3H, C-2, 3, 5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 17,6 (C-21); 21,2 (C-20); 22,8 (C-15); 23,5 (C-23); 25,7 (C-24, 25); 26,5 (C-17); 26,6 (C-22); 32,2 (C-16); 61,7 (C-12); 65,7 (C-8); 112,4 (C-5); 118,6 (C-13); 122,2 (C-18); 123,5 (C-3); 126,2 (C-2); 132,2 (C-19); 134,6 (C-1); 136,2 (C-4); 143,4 (C-14); 155,0 (C-6); 169,2 (C-9).



2-fenoxiacetato de isopentila (**16**)

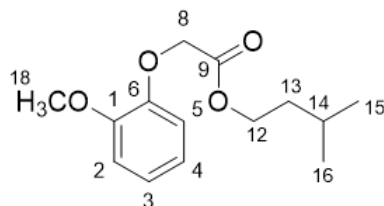
Característica: óleo transparente.

Rendimento: 39%

EM, m/z (%): 222 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, $[\text{M}]^+$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) H(J/Hz): 0,89 (d, $J=6,4$ Hz, 6H, H-15, 16); 1,23 (m, 2H, H-13); 1,55 (m, 1H, H-14); 4,23 (t, $J=6,7$ Hz, 2H, H-12); 4,61 (s, 2H, H-8); 6,92 (m, 2H, H-1, 5); 6,99 (m, 1H, H-3); 7,29 (m, 2H, H-2, 4).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 22,3 (C-15, 16); 24,9 (C-14); 37,1 (C-13); 63,9 (C-12); 64,3 (C-8); 114,6 (C-1, 5); 121,7 (C-3); 129,5 (C-2, 4); 157,8 (C-6); 169,1 (C-9).



2-(2-metoxifenoxi)acetato de isopentila (**17**)

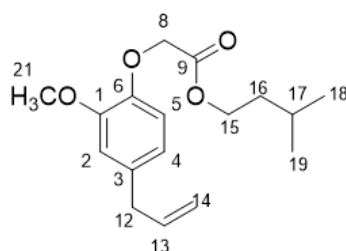
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 38%.

EM, m/z (%): 252 ($C_{14}H_{20}O_4$, $[M]^+$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 0,93 (d, $J=6,4$ Hz, 6H, H-15, 16); 1,28 (m, 2H, H-13); 1,57 (m, 1H, H-14); 3,91 (s, 3H, H-18); 4,25 (t, $J=6,7$ Hz, 2H, H-12); 4,71 (s, 2H, H-8); 6,87-7,29 (m, 4H, H-2, 3, 4, 5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 22,3 (C-15, 16); 24,9 (C-14); 55,9 (C-18); 63,9 (C-12); 66,5 (C-8); 112,5 (C-3); 147,3 (C-6); 149,6 (C-1); 169,2 (C-9).



2-(4-aliil-2-metoxifenoxi)acetato de isopentila (**18**)

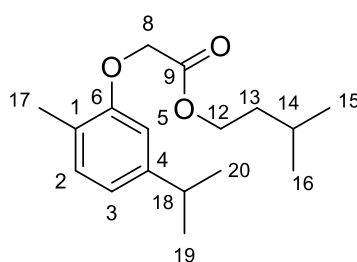
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 38%.

EM, m/z (%): 292 ($C_{17}H_{24}O_4$, $[M]^+$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) H(J/Hz): 0,91 (d, $J=6,5$ Hz, 6H, H-18, 19); 1,22 (m, 2H, H-16); 1,55 (m, 1H, H-17); 3,33 (d, $J=6,6$ Hz, 2H, H-12); 3,38 (s, 3H, H-21); 4,23 (t, $J=6,8$ Hz, 2H, H-15); 4,67 (s, 2H, H-8); 5,06 (m, 2H, H-14); 5,95 (m, 1H, H-13); 6,71-7,28 (m, 2H, H-2, 4, 5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 22,3 (C-18, 19); 24,9 (C-17); 37,1 (C-16); 55,8 (C-21); 63,8 (C-15); 66,6 (C-8); 112,6 (C-2); 114,4 (C-5); 115,7 (C-14); 120,4 (C-4); 134,4 (C-3); 137,4 (C-13); 145,6 (C-6); 149,5 (C-1); 169,3 (C-9).



2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila (**19**)

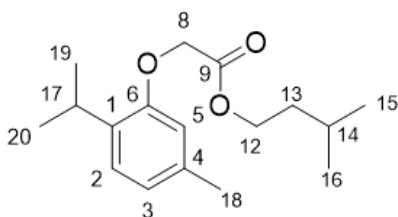
Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 45%.

EM, m/z (%): 278 ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$, $[\text{M}]^+$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) H(J/Hz): 0,95 (d, $J=6,5$ Hz, 6H, H-15, 16); 1,26 (d, $J=6,9$ Hz, 6H, H-19, 20); 1,59 (m, 2H, H-13); 1,69 (m, 1H, H-14); 2,29 (s, 3H, H-17); 2,87 (m, 1H, H-18); 4,27 (t, $J=6,7$ Hz, 2H, H-12); 4,68 (s, 2H, H-8); 5,61 (s, 1H, H-5); 6,82 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, H-3); 7,12 (d, $J=7,5$ Hz, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 15,8 (C-17); 22,4 (C-15, 16); 24,1 (C-19, 20); 24,9 (C-14); 34,0 (C-18); 37,2 (C-13); 63,8 (C-12); 65,8 (C-8); 109,7 (C-5); 114,2 (C-3); 124,5 (C-1); 130,8 (C-2); 147,8 (C-4); 156,0 (C-6); 169,4 (C-9).



2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)acetato de isopentila (**20**)

Característica: óleo amarelado.

Rendimento: 48%.

EM, m/z (%): 278 ($C_{17}H_{26}O_4$, $[M]^+$, 15); 208 (63); 193 (71); 149 (58); 123 (28); 95 (99); 81 (52); 69 (100); 55 (29); 41 (37).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) H(J/Hz): 0,92 (d, $J= 6,5$ Hz, 6H, H-15, 16); 1,25 (d, $J= 6,9$ Hz, 6H, H-19, 20); 1,58 (m, 2H, H-13); 1,65 (m, 1H, H-14); 2,33 (s, 3H, H-18); 3,40 (m, 1H, H-17); 4,27 (t, $J= 6,7$ Hz, 2H, H-12); 4,66 (s, 2H, H-8); 6,56 (m, 1H, H-3); 6,82 (d, $J= 7,7$ Hz, 1H, H-5); 7,12 (d, $J= 7,7$ Hz, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 21,2 (C-18); 22,3 (C-15, 16); 22,7 (C-19, 20); 24,8 (C-14); 26,6 (C-17); 37,2 (C-13); 63,7 (C-12); 65,6 (C-8); 112,2 (C-5); 122,2 (C-3); 126,2 (C-2); 134,5 (C-1); 136,2 (C-4); 155,0 (C-6); 169,4 (C-9).

3.3 ENSAIO FITOTÓXICO

Para avaliar o efeito dos ésteres **6** ao **20** frente à germinação e ao desenvolvimento de sementes de alface (*Lactuca sativa*) foram preparadas suspensões em Tween 20 (2%, m.v⁻¹) na concentração de 1 mmol.L⁻¹. O herbicida 2,4-D foi utilizado como controle positivo, para isso foi preparada uma suspensão desse composto na mesma concentração dos ésteres e a água destilada foi utilizada como controle negativo. O experimento foi conduzido usando um esquema inteiramente casualizado, com três repetições para cada substância avaliada.

Os experimentos foram conduzidos em placas de Petri de 8 cm de diâmetro, nas quais foram colocadas duas folhas de papel de filtro. Em cada placa adicionou-se 3 mL de cada suspensão, e em seguida 20 sementes da planta teste. As placas foram vedadas com filme plástico (parafilm) e incubadas a 25/20°C dia/noite, fotoperíodo de 12 a 14 horas sob luz fluorescente (8 x 40 W), por um período de quinze dias. De três em três dias, as sementes foram embebidas com água, evitando a secagem das placas. No final do experimento, determinou-se a porcentagem de germinação em cada placa, e se mediu o comprimento, incluindo parte aérea e raiz, de cinco plantas aleatoriamente com um paquímetro digital [81].

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

No teste biológico, os dados de germinação e comprimento das plântulas foram submetidos à análise de variância (ANOVA). Quando foram observadas diferenças significativas ($p \leq 0.05$), as médias foram comparadas utilizando o teste de Tukey. Ambas as análises foram realizadas no programa Statistix 9.0 (Analytical Software, Tallahassee, FL).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DOS ÁCIDOS FENOXIACÉTICOS (1-5)

Primeiramente foram sintetizados e caracterizados os ácidos fenoxiacéticos (1-5), inspirados na estrutura química do herbicida comercial 2,4-D, utilizando fenóis e o ácido 2-cloroacético como precursores. Esses ácidos foram obtidos com rendimentos que variaram de 22 a 72%, valores próximos aos encontrados por Alves et al. (2018) e Alves et al. (2021) [82][83].

Como exemplo, os dados da caracterização do ácido carvacroxiacético (4) foram apresentados a seguir. A caracterização dos demais ácidos foi realizada de forma similar e os seus respectivos espectros seguem apresentados no apêndice (A-B).

Pela análise do espectro de massas do composto 4 (Figura 9), foi possível observar o aparecimento do íon molecular $m/z=208$, referente a sua massa molecular, confirmando que houve sua formação.

Por meio do espectro de massas foi possível propor possíveis fragmentos (Figura 10), que representam os demais picos importantes observados no espectro de massas. A partir do íon molecular, pela eliminação de um radical metila, ocorreu à formação do íon $m/z=193$ (pico base), sendo esse estabilizado por ressonância. Além desse pico, $m/z=147$, que pode ser devido a perda de um radical referente ao ácido acético e de gás hidrogênio. Os picos em m/z em 91 (íon tropílio), em $m/z=77$, 65 e 55 confirmam a presença de um anel aromático.

Figura 9. Espectro de massas do ácido carvacroxiaacético (4).

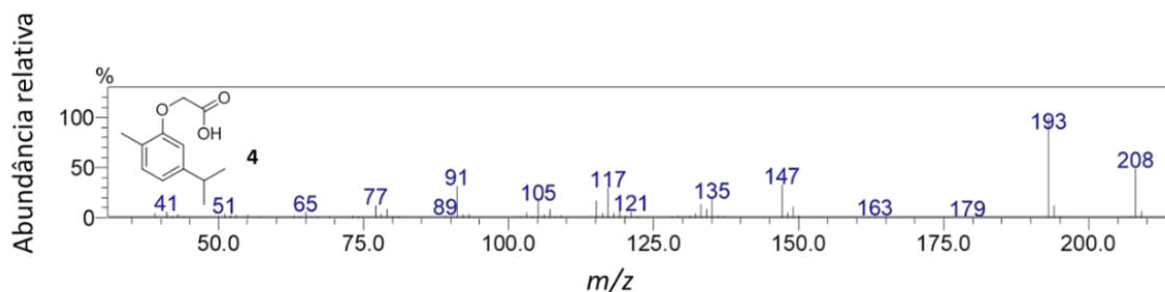
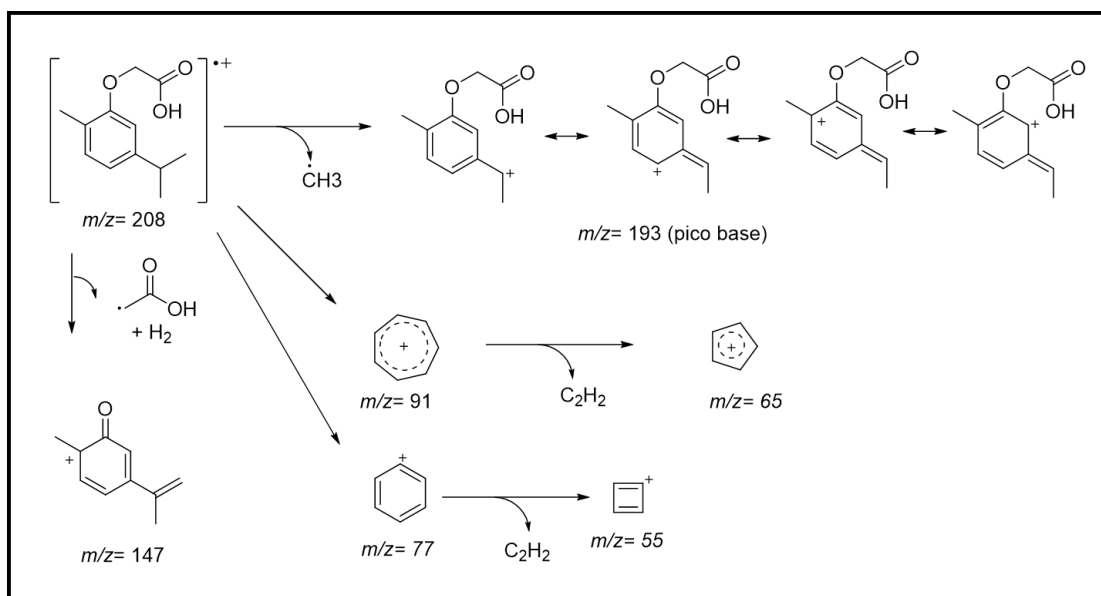
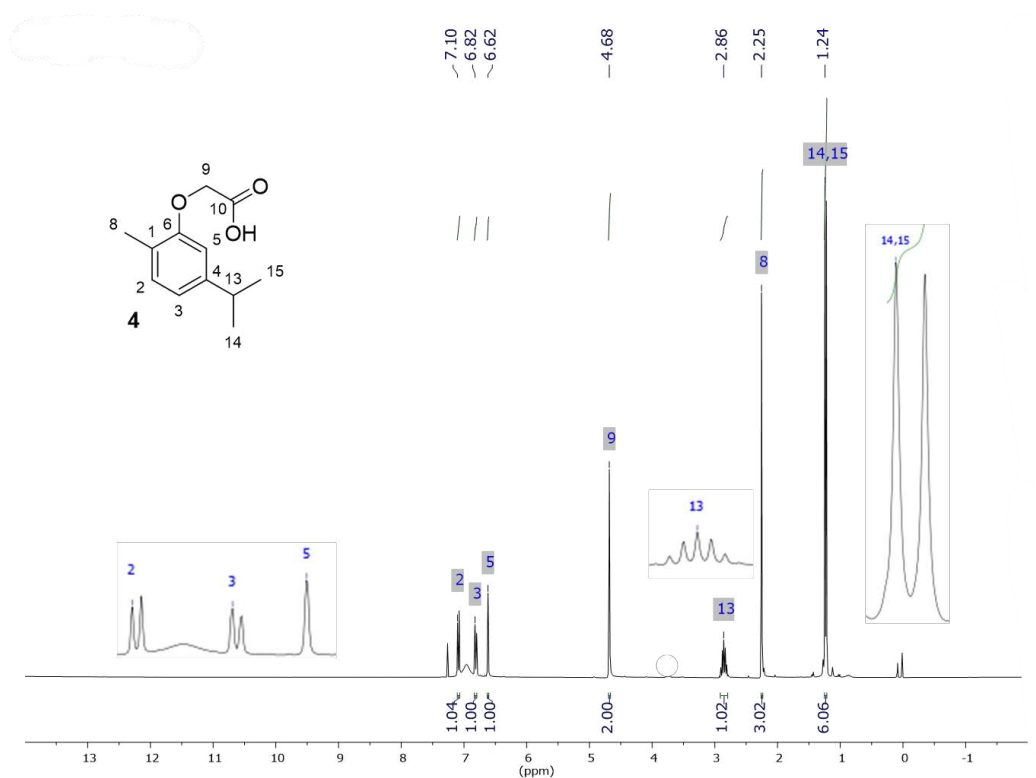


Figura 10. Proposta de fragmentação do ácido carvacroxiaacético (4).



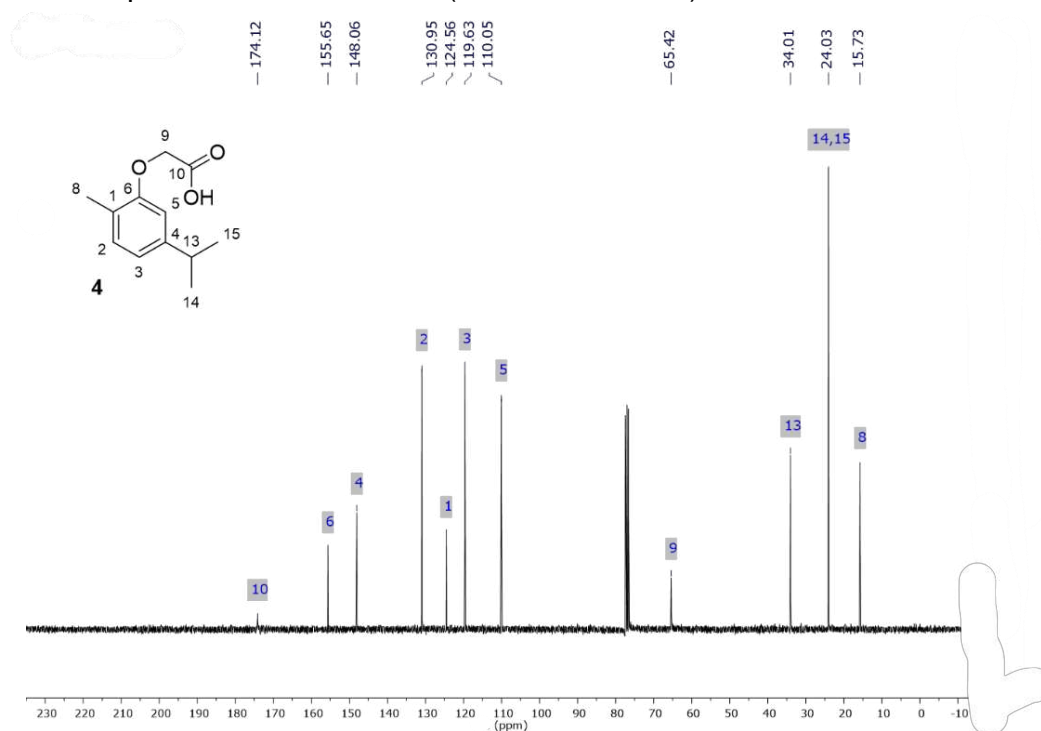
O espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) obtido para o composto **4** (Figura 11) apresentou todos os hidrogênios presentes nesse ácido. O septeto em 2,86 ppm ($J= 6,9\text{Hz}$) refere-se ao hidrogênio 13, formado pelo acoplamento com os hidrogênios 14 e 15. Já o sinal em 1,24 ppm refere-se aos hidrogênios 14 e 15, que se acoplam com o hidrogênio do carbono 13, formando um duplete ($J= 6,9\text{Hz}$). Os simpletos em 2,25 e 4,68 ppm são correspondentes aos hidrogênios 8 e 9, respectivamente. Por fim, os sinais em 6,62, 6,82 e 7,10 ppm referem-se aos três respectivos hidrogênios 5, 3 e 2 ligados diretamente no anel aromático.

Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do ácido carvacroxiacético (**4**).



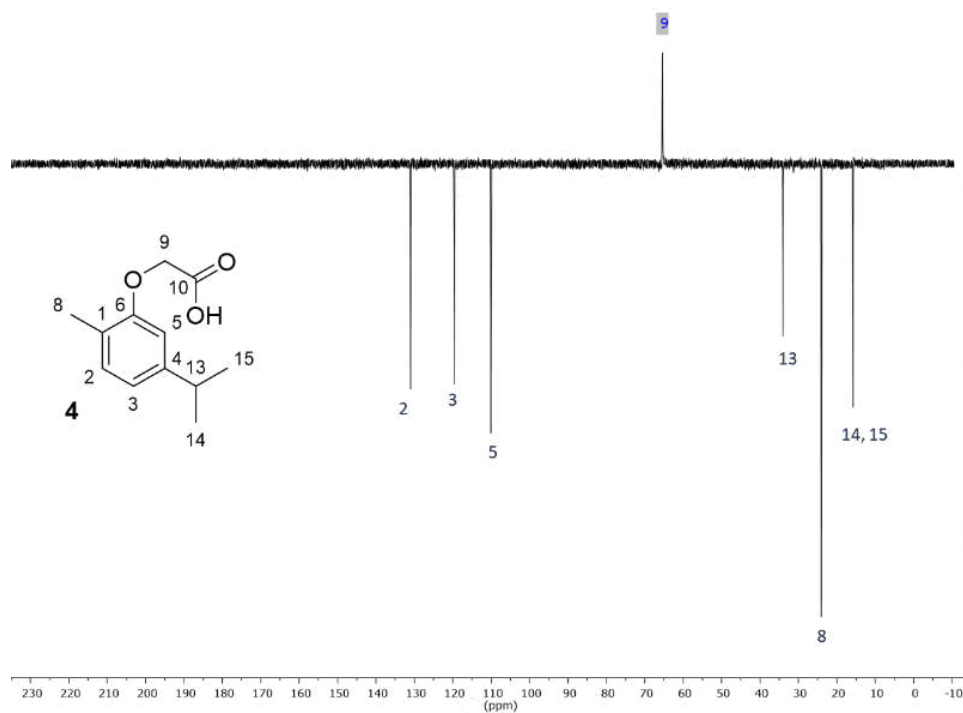
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 12) houve o aparecimento dos onze sinais referentes aos carbonos do composto **4**. Destacam-se os sinais em 65,4 e 174,1 ppm referentes aos carbonos 9 e 10. Foram observados também os sinais dos carbonos sp^3 presentes no composto (8, 14/15 e 13), os seis sinais na região de carbonos de compostos aromáticos (5, 3, 1, 2, 4 e 6) e o carbono da carbonila em 174,1 ppm.

Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do ácido carvacroxiacético (**4**).



Por fim, para confirmar sua estrutura, foi feito o DEPT para o composto **4**, apresentado na Figura 13. O sinal para cima indica o carbono 9, que se trata do único carbono CH_2 presente na molécula. E os outros sinais que estão para baixo representam os carbonos CH_3 e CH presentes na estrutura do ácido.

Figura 13. Espectro de DEPT (100 MHz, CDCl_3) do ácido carvacroxiacético (**4**)



4.2 SÍNTESE DOS ÉSTERES HÍBRIDOS (6-20)

A partir dos ácidos (1-5) foram realizadas reações de esterificação em diferentes condições para a obtenção dos ésteres (6-20), conforme já mencionado. As estratégias adotadas para a síntese desses ésteres híbridos foram escolhidas com base no acompanhamento das reações por análises por CCD e por CG-EM. Dessa forma, o procedimento adotado nas reações do nerol com os respectivos ácidos foi a esterificação de Steglich. Para a obtenção dos ésteres formados utilizando o citronelol e o álcool isoamílico a melhor estratégia foi a esterificação de Fischer.

Vale ressaltar que todos os ésteres sintetizados são inéditos, não foram encontrados na literatura consultada até a presente data.

Para exemplificar a caracterização dos ésteres, foram apresentados e discutidos os dados referentes aos compostos sintetizados a partir do ácido carvacroxiacético (4). A elucidação dos demais ésteres foi feita de forma similar e seus respectivos espectros foram disponibilizados no apêndice **A** e **B**.

O éster 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (9), obtido através da reação do ácido carvacroxiacético com o citronelol foi obtido com um rendimento de 21%.

A caracterização do éster **9** iniciou-se pela análise do seu espectro de massas (Figura 14), o íon molecular apareceu em $m/z= 346$, correspondente à massa molecular desse composto. Por meio das propostas de fragmentação (Figura 15), é possível sugerir que a perda de M-138 leva ao aparecimento do pico base em $m/z= 208$, originado do próprio precursor, o ácido carvacroxiacético. Além disso, outro pico importante, em $m/z= 123$, pode ter sido formado devido à perda de um radical correspondente a M-221 e do gás hidrogênio (H_2). O íon $m/z= 123$ pode ter sido formado após vários rearranjos e pode perder M-28, correspondente ao gás etileno ($CH_2=CH_2$), levando à formação do fragmento correspondente ao pico em $m/z= 95$, um íon estabilizado por ressonância.

Figura 14. Espectro de massas do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (**9**).

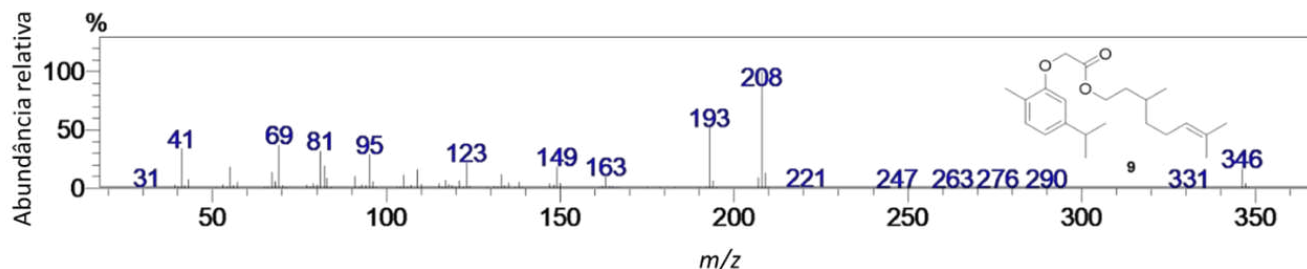
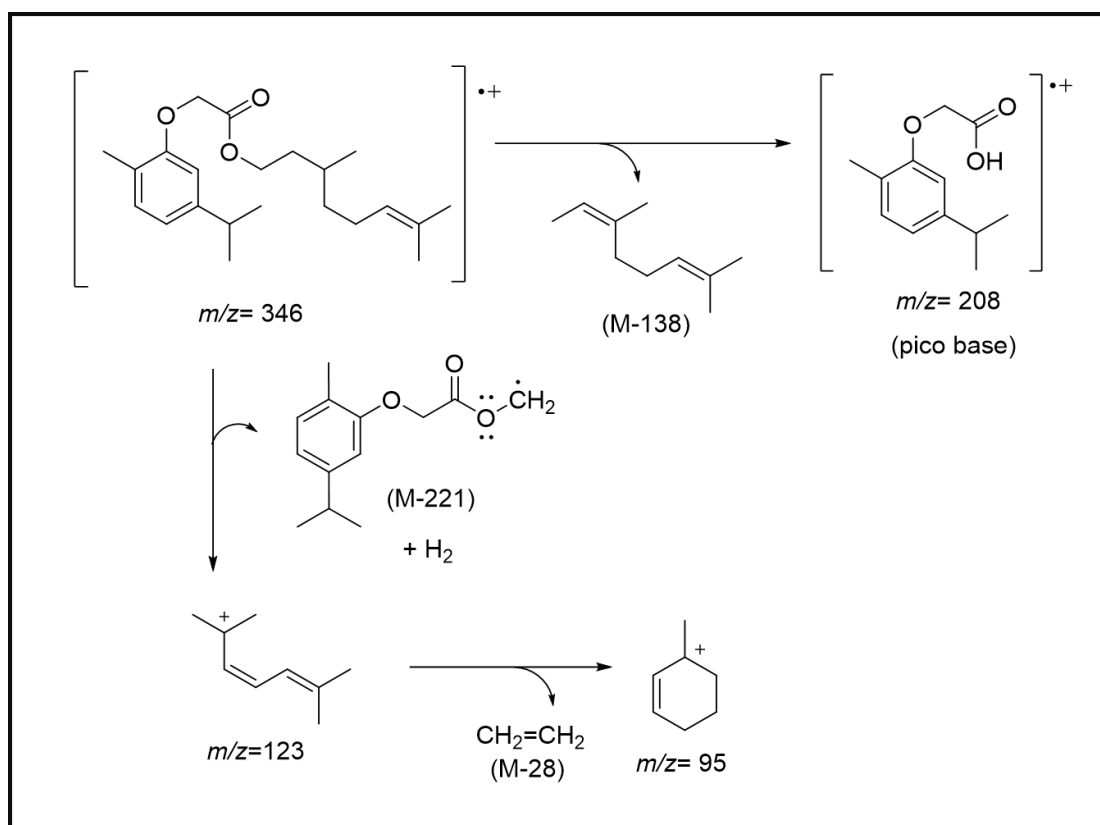


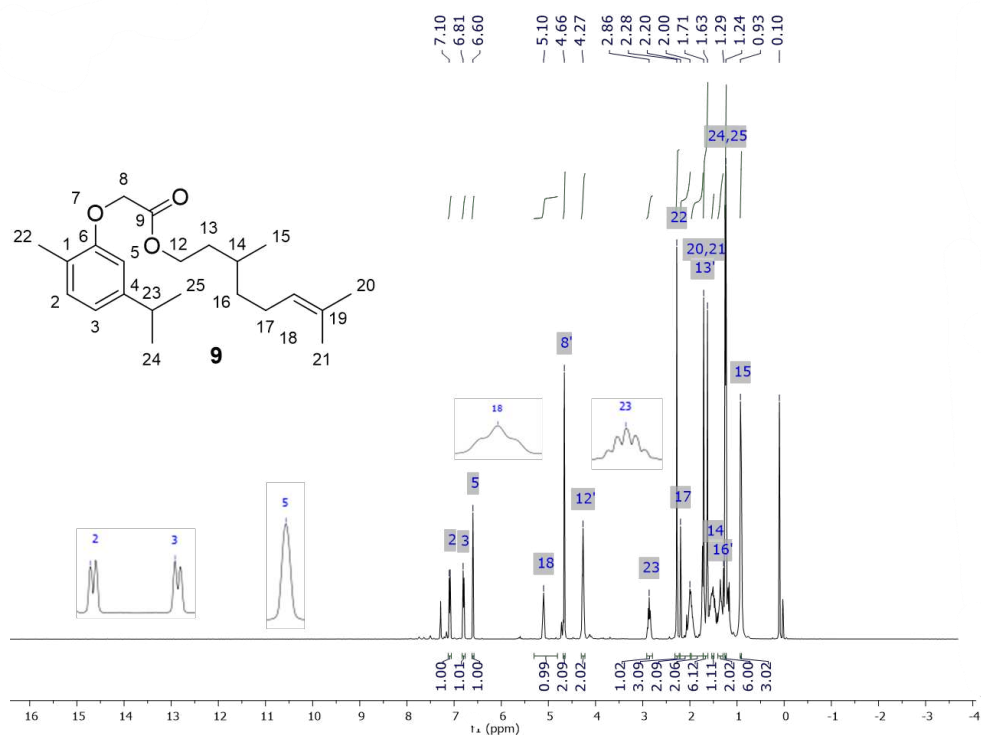
Figura 15. Proposta de fragmentação do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (**9**).



Através do espectro de RMN de ¹H do éster **9** (Figura 16) pode-se observar os sinais dos hidrogênios 12 ao 21 originados do citronelol, além dos hidrogênios do grupo carvacroxiacetato. O duplete ($J = 6,9$ Hz) em 1,24 ppm representa os hidrogênios 24 e 25 que por serem equivalentes possuem o mesmo sinal. O hidrogênio 18 apresenta seu sinal em 5,10 ppm e está representado por um tripleto

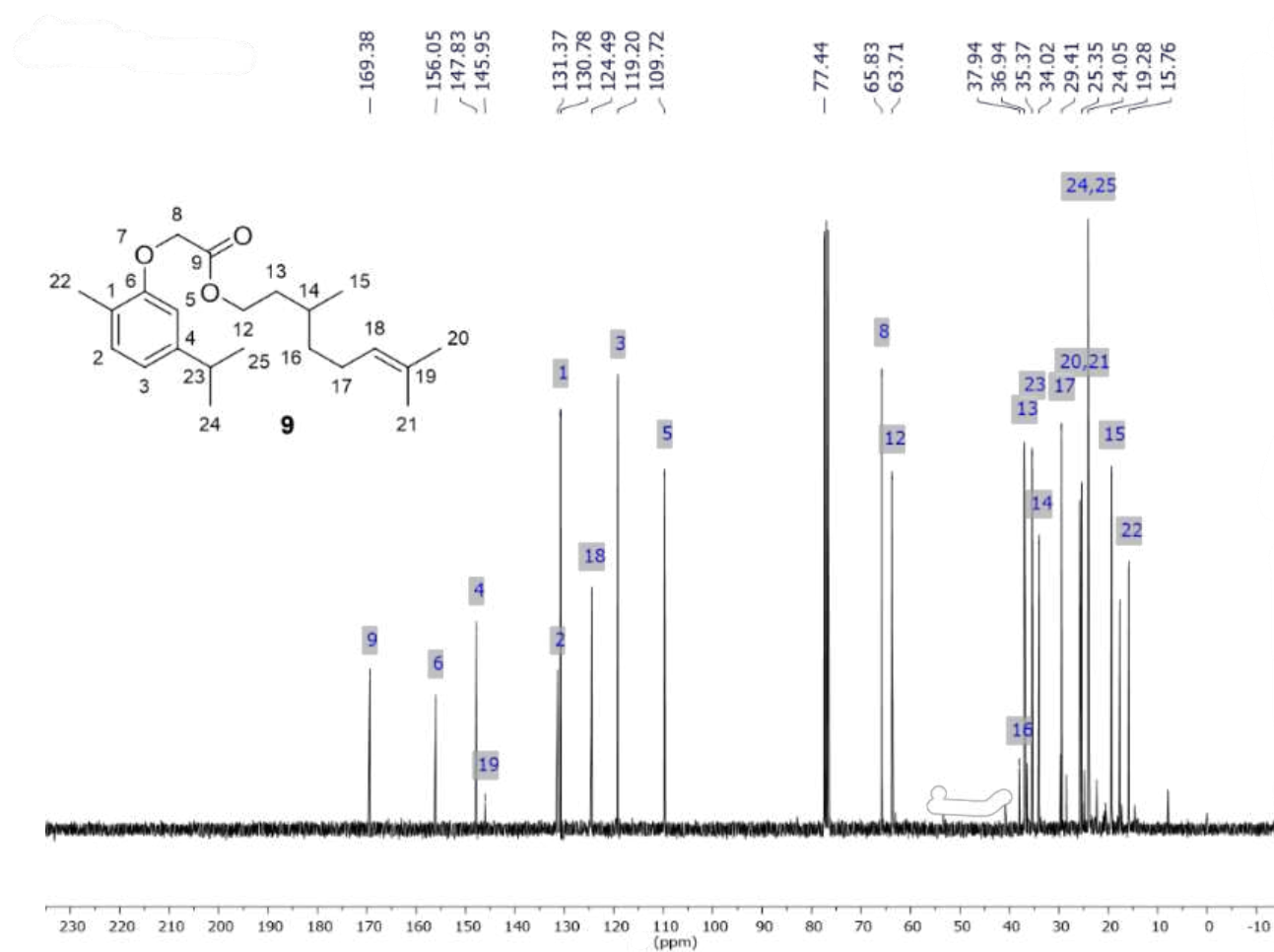
($J = 6,8$ Hz). Alguns hidrogênios estão representados na forma de multipletos, como os 16 e 17, isso se dá pelo grande número de hidrogênios que se acoplam e também pelo fato dos sinais se sobreporem.

Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (**9**).



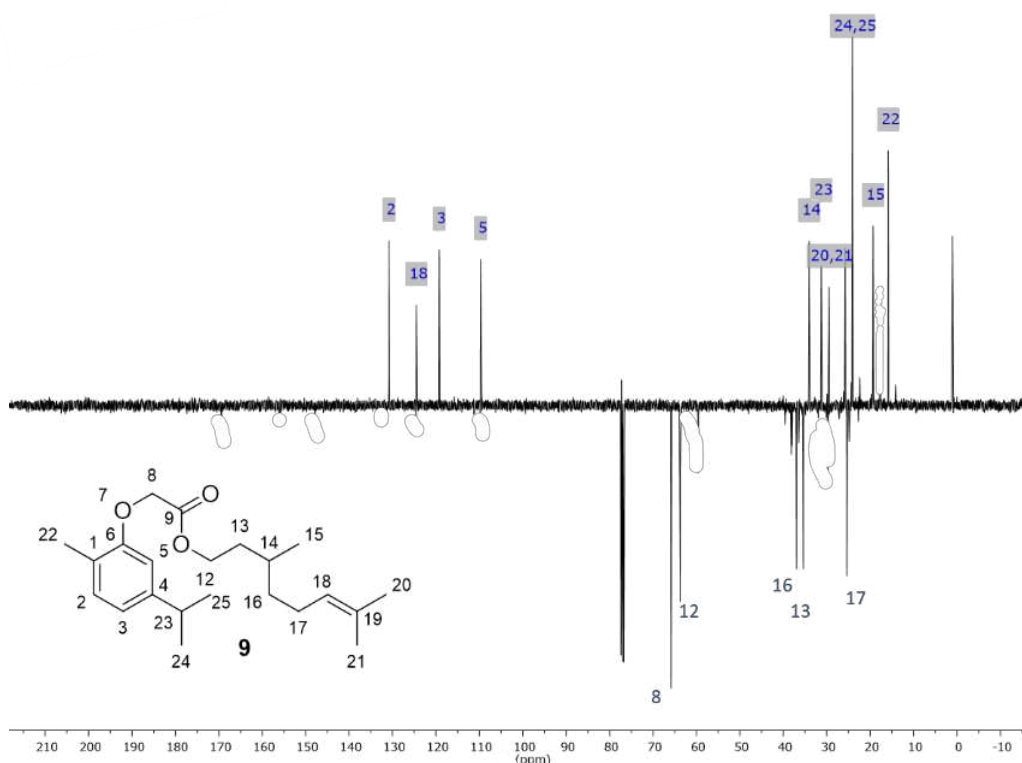
O espectro de RMN de ^{13}C para o éster **9** foi apresentado na Figura 17. Os sinais dos treze carbonos sp^3 presentes na molécula apareceram na região de 15,8 à 65,8 ppm, assim como foram observados os sinais dos carbonos 18 e 19 em 124,5 e 145,9 ppm, respectivamente, sendo essa região de carbonos sp^2 . Os demais sinais já discutidos para o ácido carvacroxiacético também apareceram nesse espectro, porém com o sinal da carbonila deslocado para 169,4 ppm.

Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (**9**).



No espectro DEPT do éster **9** (Figura 18), os sinais dos carbonos CH₃ e CH aparecem orientados para cima, enquanto os picos dos carbonos CH₂ estão voltados para baixo, confirmando as atribuições feitas a partir da análise do espectro de RMN de ¹³C.

Figura 18. Espectro de DEPT (100 MHz, CDCl₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (**9**).



No espectro HSQC (Figura 19), as correlações entre os núcleos dos carbonos e hidrogênios, estão de acordo com os espectros estudados anteriormente. Nesses espectros de HSQC, é possível observar que as correlações aparecem em duas cores distintas: vermelho e azul. Os pontos vermelhos representam as ligações entre carbonos e hidrogênios configurados como CH₂, enquanto os pontos azuis correspondem às configurações CH e CH₃. Como exemplos, o sinal que correlaciona H₁₂/C₁₂ aparece na cor vermelha e correspondente a um grupo CH₂ e o sinal que correlaciona H₂₂/C₂₂ aparece na cor azul e corresponde a um grupo CH₃.

As correlações entre os núcleos dos hidrogênios estão representadas no espectro COSY na Figura 20 e estão de acordo com as atribuições realizadas.

Figura 19. Espectro de HSQC (300 MHz, CDCl₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (9).

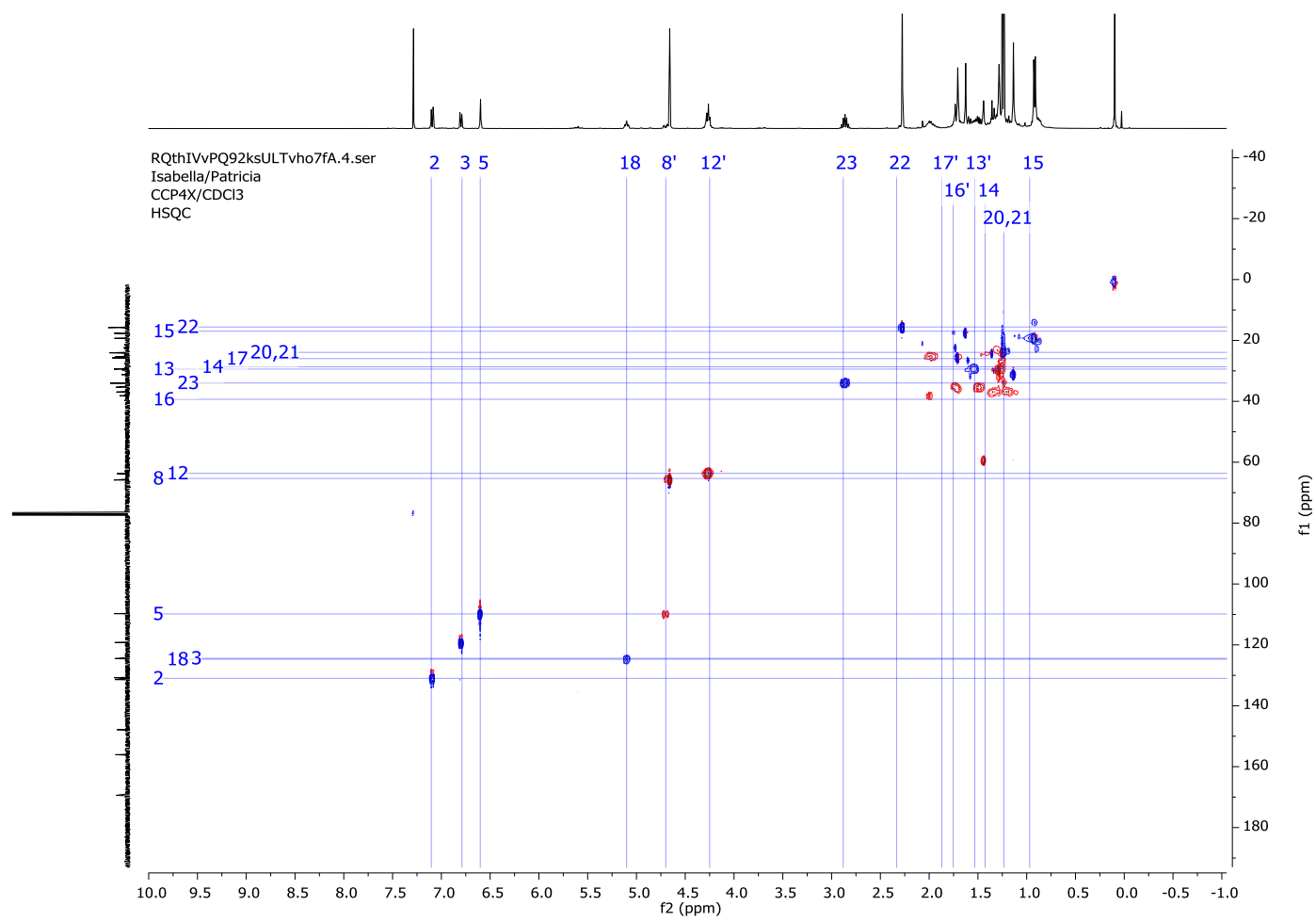
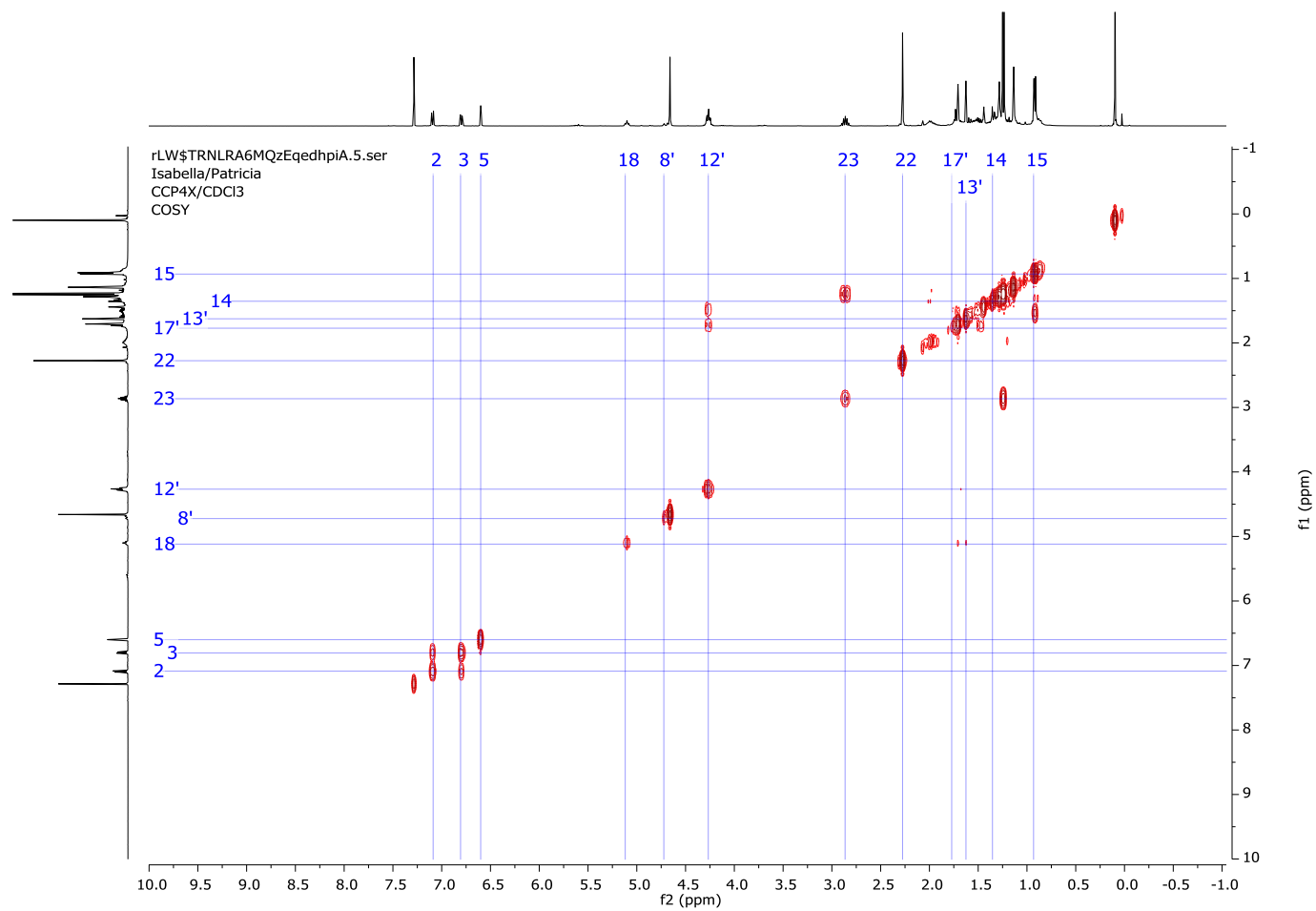


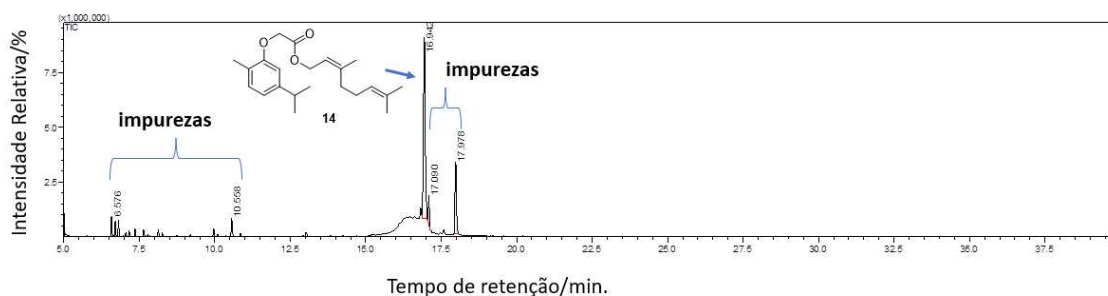
Figura 20. Espectro de COSY (300 MHz, CDCl₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (9).



O nerol foi o outro álcool monoterpênico utilizado neste trabalho para sintetizar os ésteres híbridos. Inicialmente, foram realizadas reações de esterificação de Fischer utilizando o nerol, citronelol e álcool isoamílico com os ácidos fenoxiacéticos (**1-5**) catalisadas por PTSA. As purificações dos produtos foram realizadas por cromatografia em coluna, os ésteres obtidos a partir do citronelol e do álcool isoamílico (**6-10** e **16-20**) foram devidamente purificados e os rendimentos dessas reações variaram de 13 a 48%.

Contudo, não foi possível purificar os ésteres derivados do nerol (**11-15**) obtidos por essa metodologia, conforme as análises de alíquotas das frações obtidas da coluna por CG-EM. Como exemplo, na Figura 21 segue apresentado um cromatograma após a tentativa de purificação do composto **14** por duas cromatografias em colunas sucessivas. Pode-se observar que nos tempos de retenção de 6,57 a 10,56 minutos aparecerem alguns picos de impurezas, assim como em 17,09 e 17,98 minutos.

Figura 21. Cromatograma de íons totais de alíquotas obtidas após a tentativa de purificação do composto **14** sintetizado por Esterificação de Fischer.



Sendo assim, para a obtenção dos ésteres utilizando o nerol foi utilizada a metodologia de Esterificação de Steglich, usando DCC e DMAP a temperatura ambiente. As purificações dos compostos **11-15** foram realizadas e os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 9 a 21%.

Como exemplo de caracterização dos ésteres obtidos a partir do nerol, foram apresentados os dados de caracterização do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**14**), que foi obtido utilizando a reação de esterificação de Steglich. Esse éster foi obtido com rendimento de 9%.

Pelo espectro de massas do éster **14** (Figura 22), foi possível observar o pico em $m/z=344$, referente ao seu íon molecular. A proposta de fragmentação desse composto foi apresentada na Figura 23. O pico em $m/z=123$ é devido a perda de um radical (M-221), logo depois a molécula em questão sofre um rearranjo perdendo uma molécula de etileno (M-28) formando o cátion $m/z=95$. Esse, após perder outra molécula neutra, o acetileno (M-26), resulta no íon que é o pico base em $m/z=69$. É possível analisar também a proposta de fragmentação que dão origens a outros picos no espectro de massas.

Figura 22. Espectro de massas do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**14**).

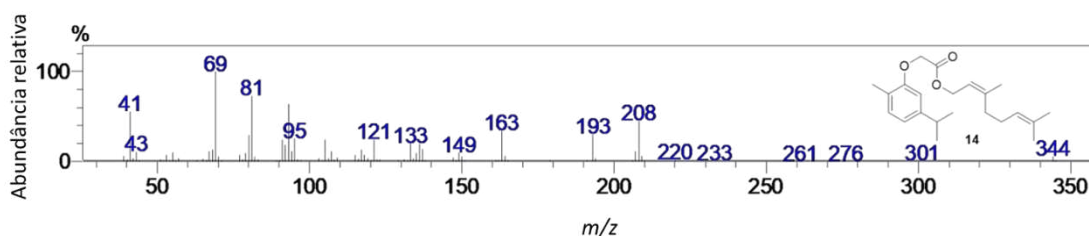
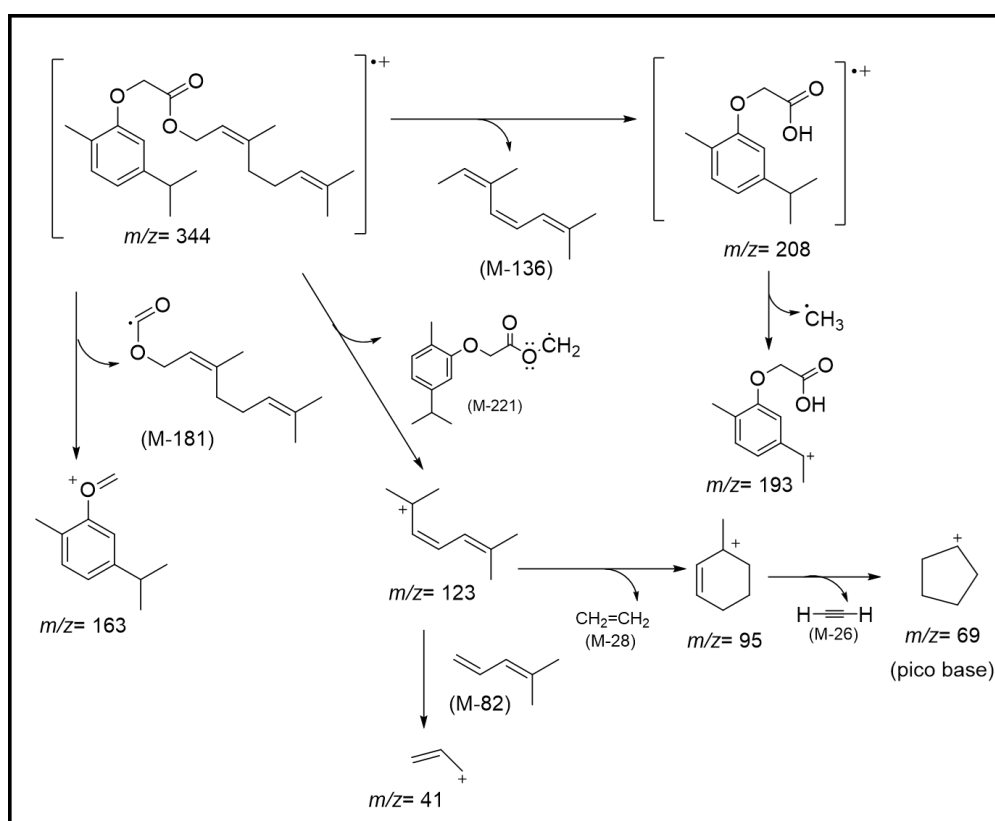
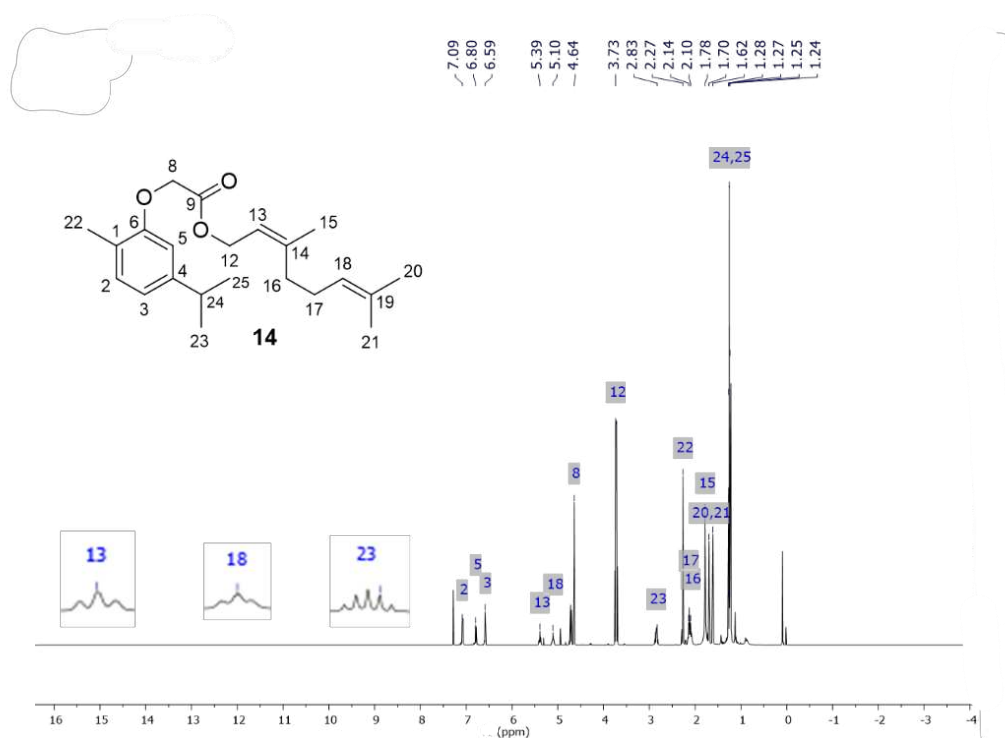


Figura 23. Proposta de fragmentação do composto 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**14**).



O espectro de RMN de ^1H do éster **14** foi apresentado na Figura 24, onde foi possível observar os sinais dos hidrogênios 12 ao 21 originados do nerol, além dos hidrogênios do grupo carvacroxiacetato. Efetuando a caracterização do éster **14**, é possível observar que apesar do grande número de hidrogênios representados, eles estão de forma clara no espectro, como por exemplo os hidrogênios 13 que por acoplarem com outros dois, apresenta o seu sinal em 5,39 ppm na forma de um tripleto ($J= 7,1$ Hz). Ainda é pertinente citar o hidrogênio 12, que por acoplar com um único hidrogênio em 2,83 ppm como um duplete.

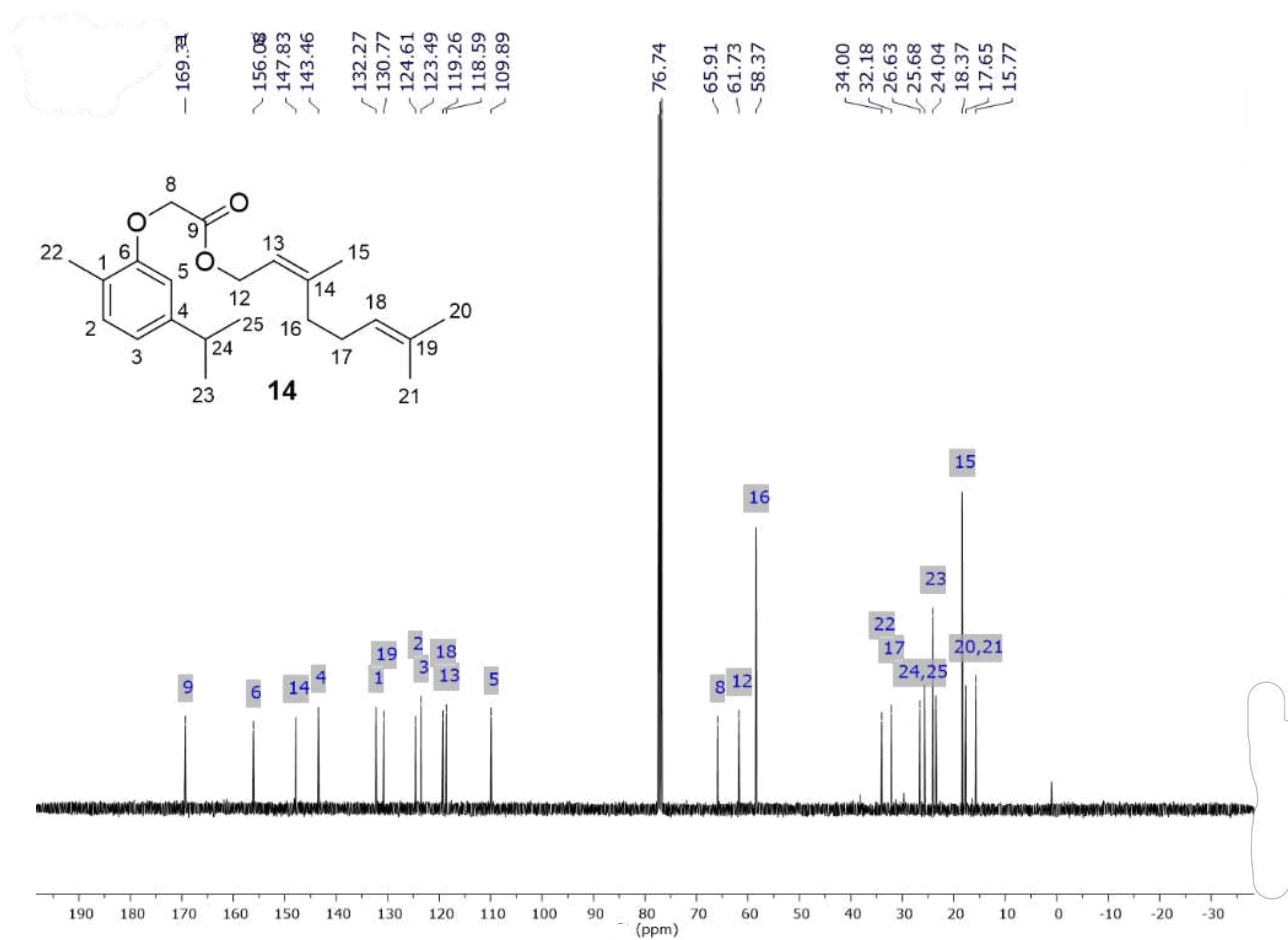
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**14**).



Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C do éster **14** (Figura 25) foram observados os sinais referentes aos vinte e dois carbonos presentes na molécula.

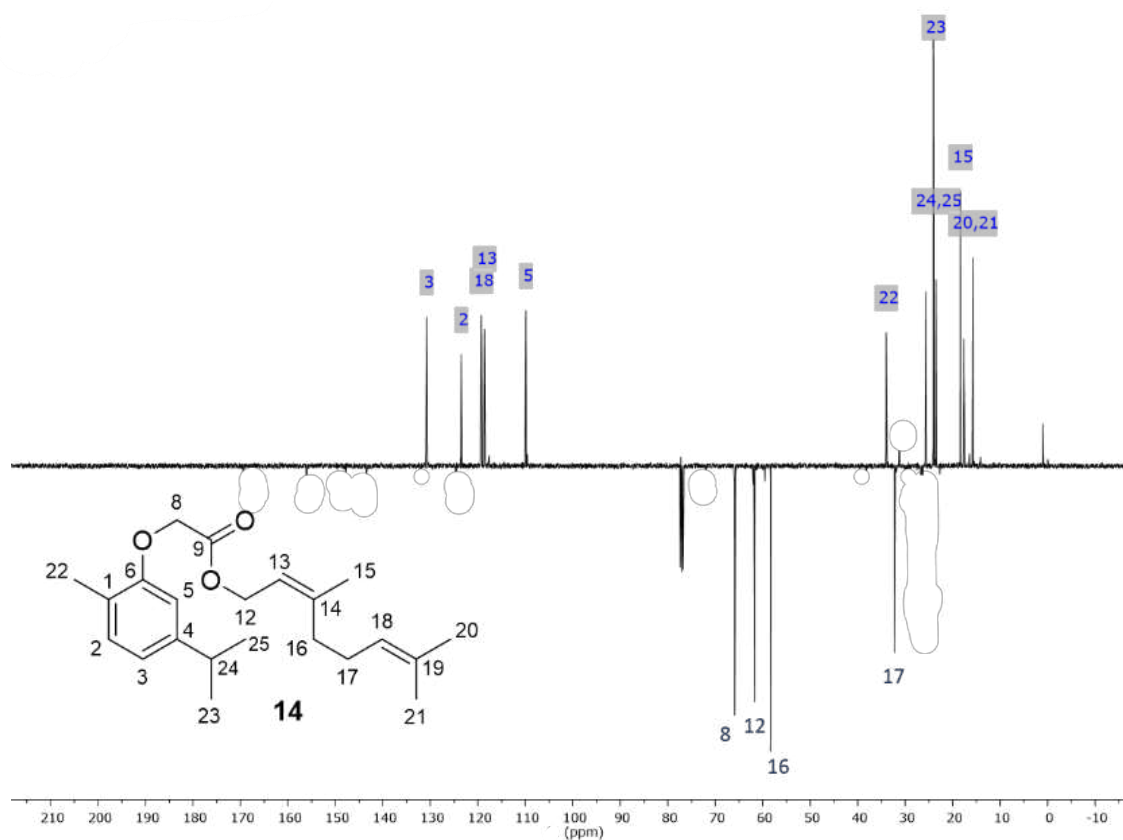
Os sinais dos onze carbonos sp^3 presentes na molécula apareceram nas regiões de 15,8 a 34,0 e 58,4 a 65,9 ppm, assim como foram observados os sinais dos carbonos 13, 14, 18 e 19 ppm na região de carbono sp^2 . Os demais sinais já discutidos para o ácido carvacroxiacético também apareceram nesse espectro, tendo aparecido também o sinal da carbonila em 169,3 ppm, valor similar ao observado para o éster **9**.

Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (14).



Analisando o DEPT do éster **14** (Figura 26), observa-se que os carbonos CH₃ e CH estão para cima e os carbonos CH₂ estão para baixo, contribuindo para confirmar as atribuições dos sinais do espectro de RMN de ¹³C desse composto.

Figura 26. Espectro de DEPT (100 MHz, CDCl₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**14**).



Através dos espectros de HSQC (Figura 27) e COSY (Figura 28), é possível confirmar toda as correlações apresentadas anteriormente.

Figura 27. Espectro de HSQC (300 MHz, CDCl₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (14).

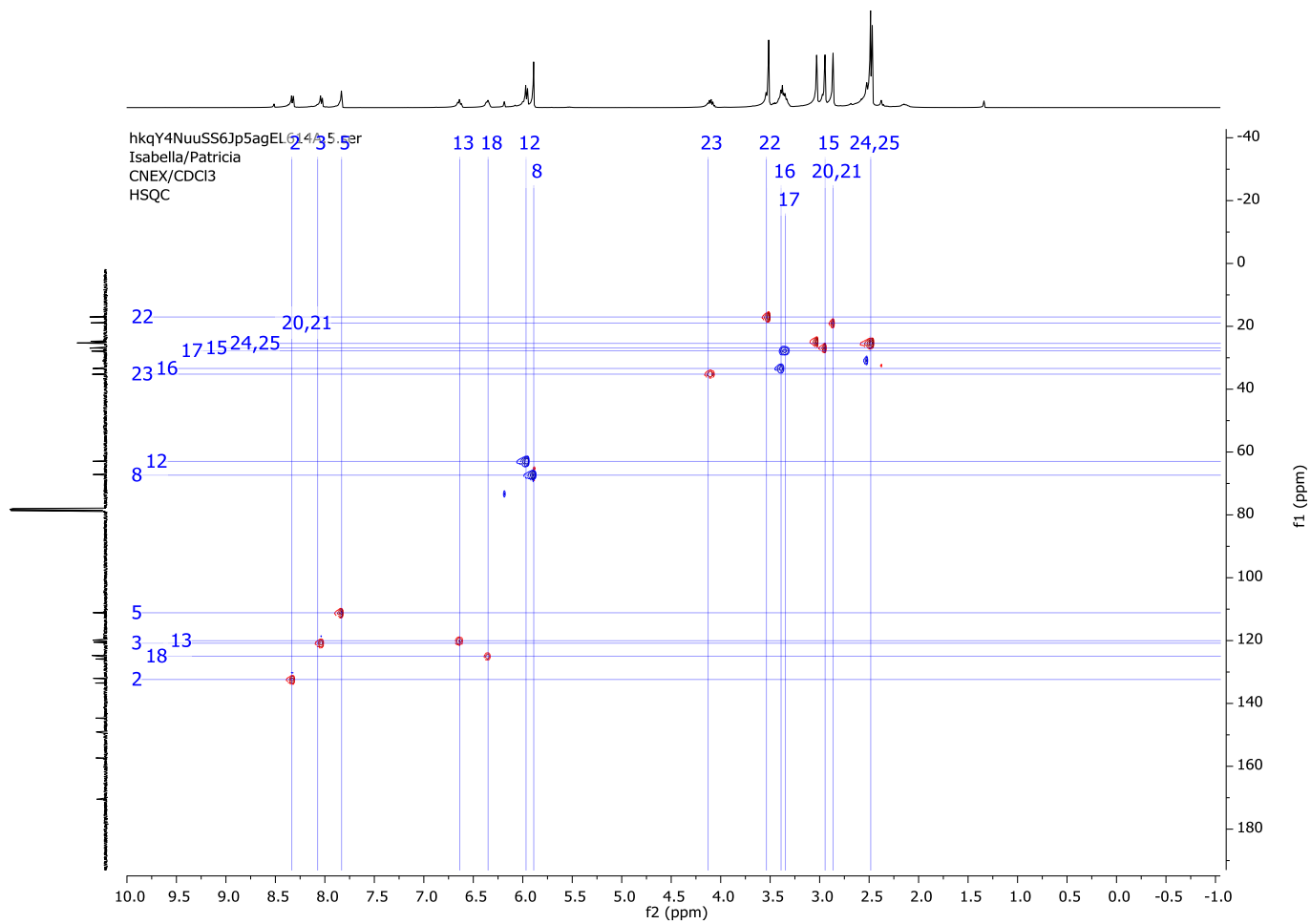
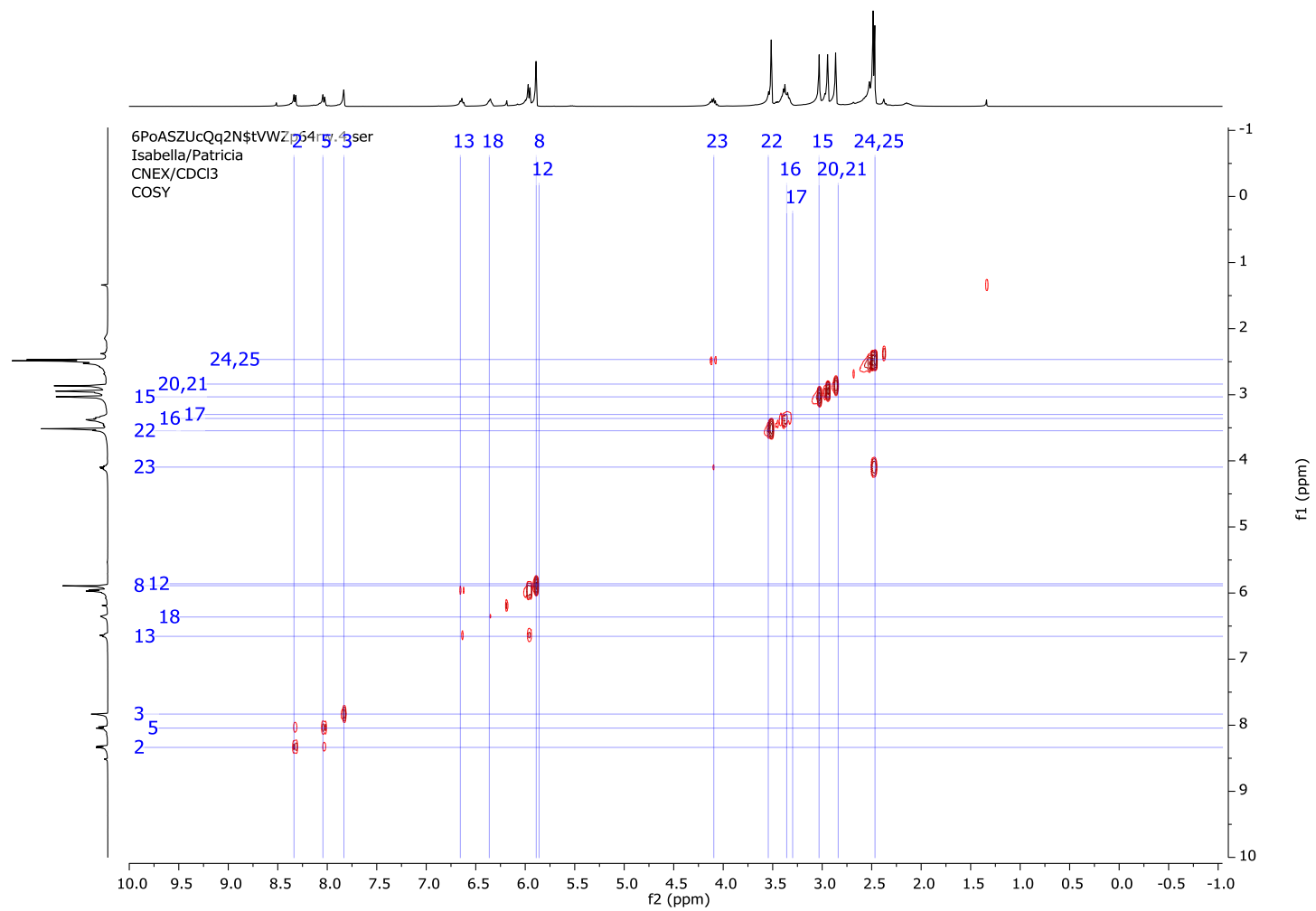


Figura 28. Espectro de COSY (300 MHz, CDCl₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (**14**).



Neste trabalho, o álcool isoamílico também foi utilizado na produção dos ésteres híbridos. Para exemplificar, os dados de caracterização do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila (**19**) foram apresentados a seguir. Esse éster foi obtido com rendimento de 48% pela reação de esterificação de Fisher, utilizando como catalisador o PTSA.

O espectro de massas do composto **19** (Figura 29) apresentou o sinal do íon molecular em $m/z = 278$, referente à massa molecular deste composto. As principais fragmentações do éster **19** foram propostas e apresentadas na Figura 30. É possível observar pico base em $m/z = 149$, após a perda de um radical (M-129). Vale salientar que, esse íon apresenta deslocalização de elétrons.

Figura 29. Espectro de massas do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila (**19**).

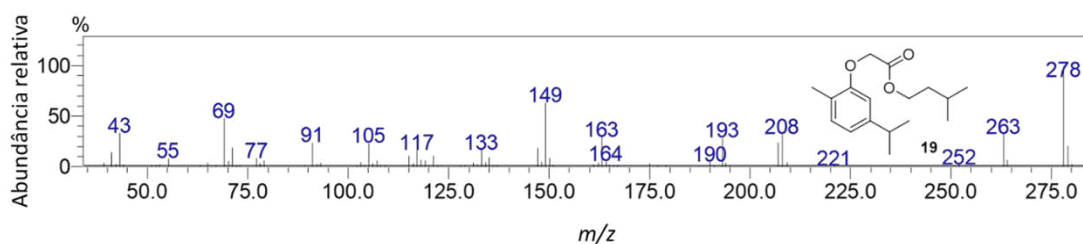
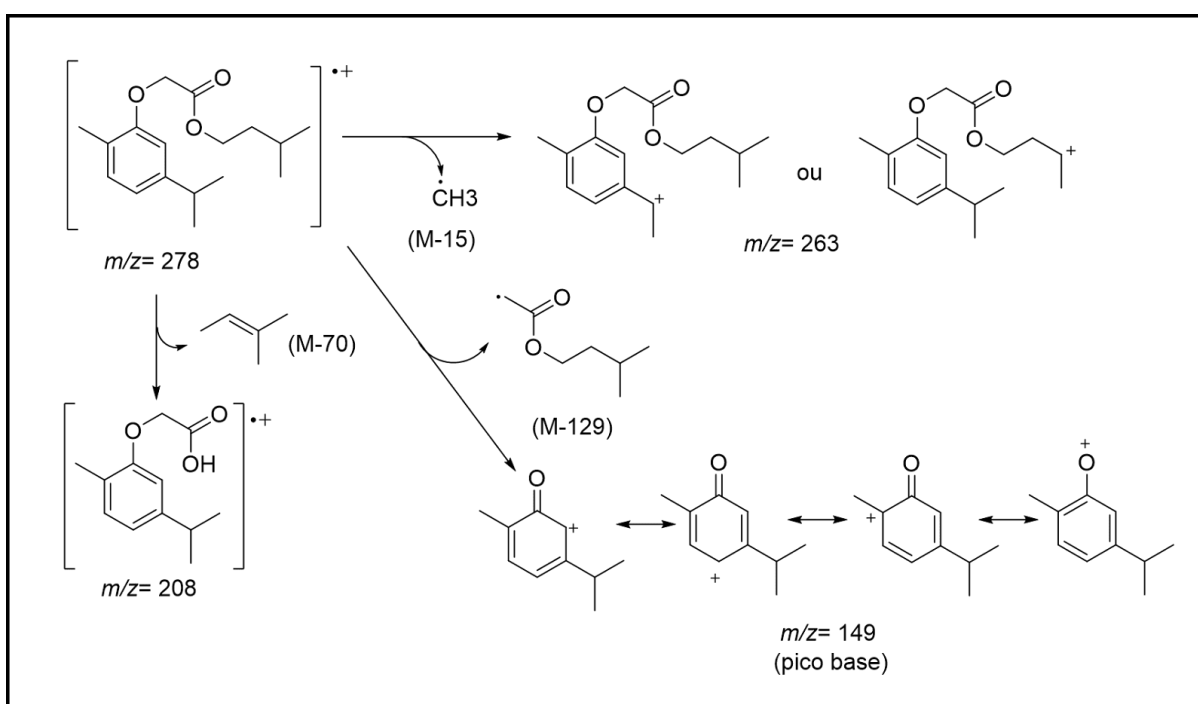
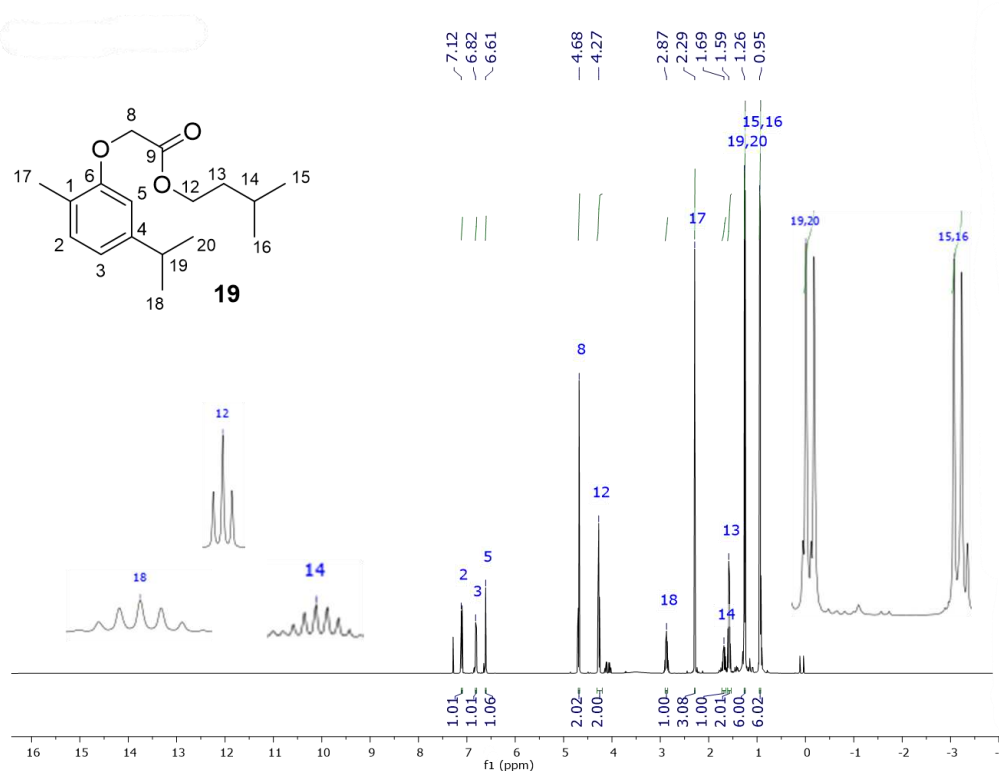


Figura 30. Proposta de fragmentação do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila (**19**).



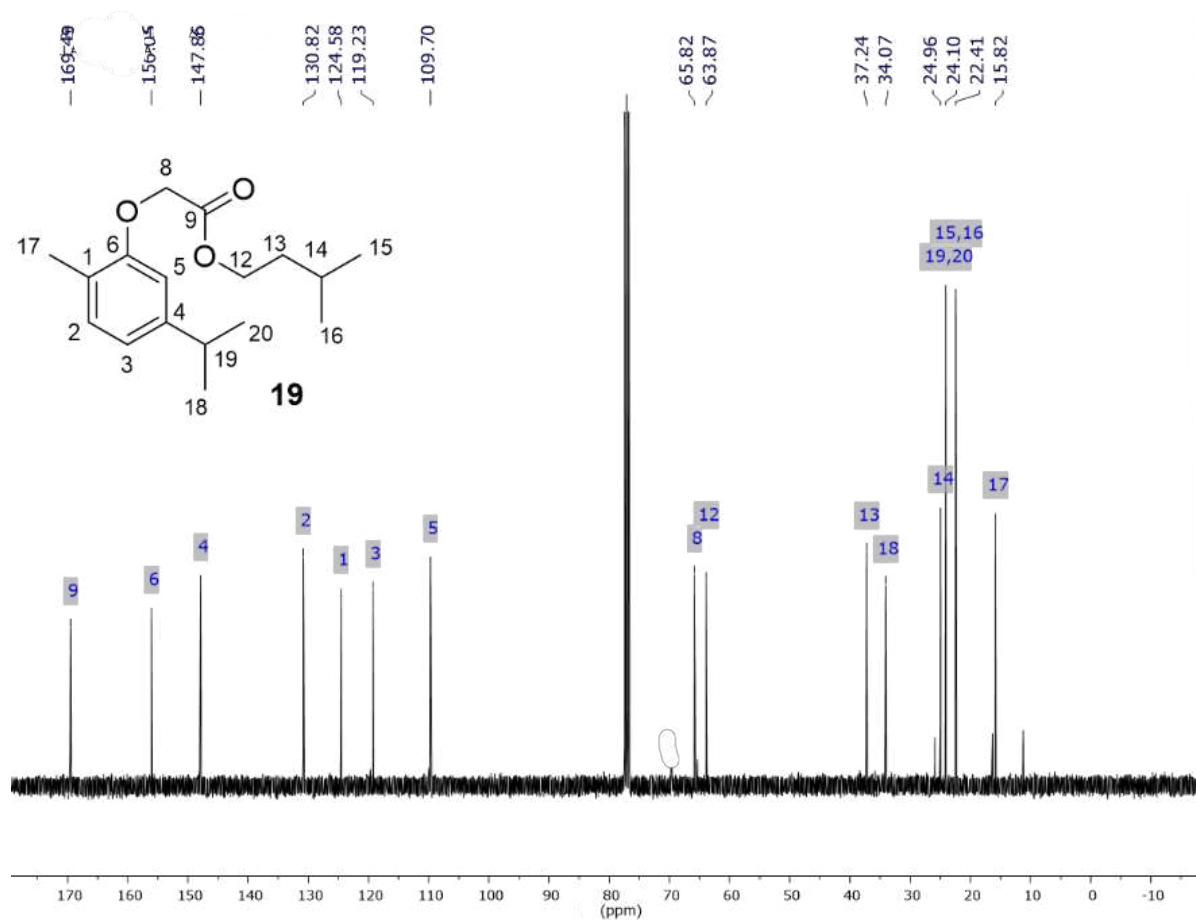
No espectro de RMN de ^1H do éster **19** (Figura 31) foi observado o sinal dos hidrogênios 12 em 4,27 ppm (triplete, $J= 6,7$ Hz). Um septeto em 1,69 ppm referente ao hidrogênio 14 também foi observado nesse espectro, assim como os sinais dos hidrogênios 13, 15 e 16 originados do álcool isoamílico e os hidrogênios do grupo carvacroxiacetato.

Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila (**19**).



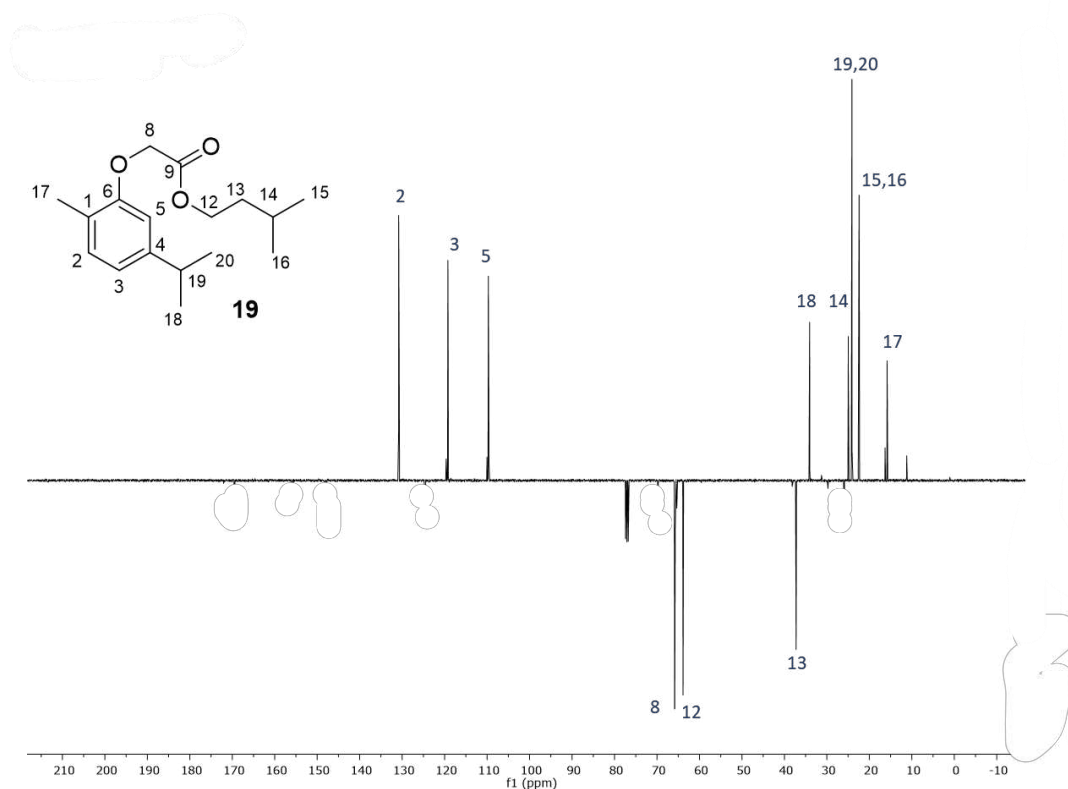
Pelo espectro de RMN de ^{13}C do éster **19** apresentado na Figura 32 foi possível atribuir os sinais dos dezessete carbonos presentes nesse composto. Na faixa de 15,8 a 37,2 ppm; em 63,9 e 65,8 ppm foram atribuídos os sinais dos dez carbonos sp^3 presentes nesse éster. Os demais sinais já discutidos para o ácido carvacroxiacético também apareceram nesse espectro, tendo aparecido também o sinal da carbonila em 169,5 ppm, deslocamento químico similar aos observados para os ésteres **9** e **14**.

Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila (**19**).



Analisando o espectro DEPT do éster **19** (Figura 33), observa-se que os picos dos carbonos CH₃ e CH estão orientados para cima, enquanto os picos dos carbonos CH₂ estão voltados para baixo. Os sinais correspondentes aos hidrogênios e carbonos estão em concordância com aqueles encontrados nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C.

Figura 33. Espectro de DEPT (100 MHz, CDCl₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila (**19**).



Os espectros de RMN em 2D, HSQC e COSY, Figuras 34 e 35, respectivamente apresentam as correlações citadas para os espectros do éster **19**.

Figura 34. Espectro de HSQC (300 MHz, CDCl₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila (**19**).

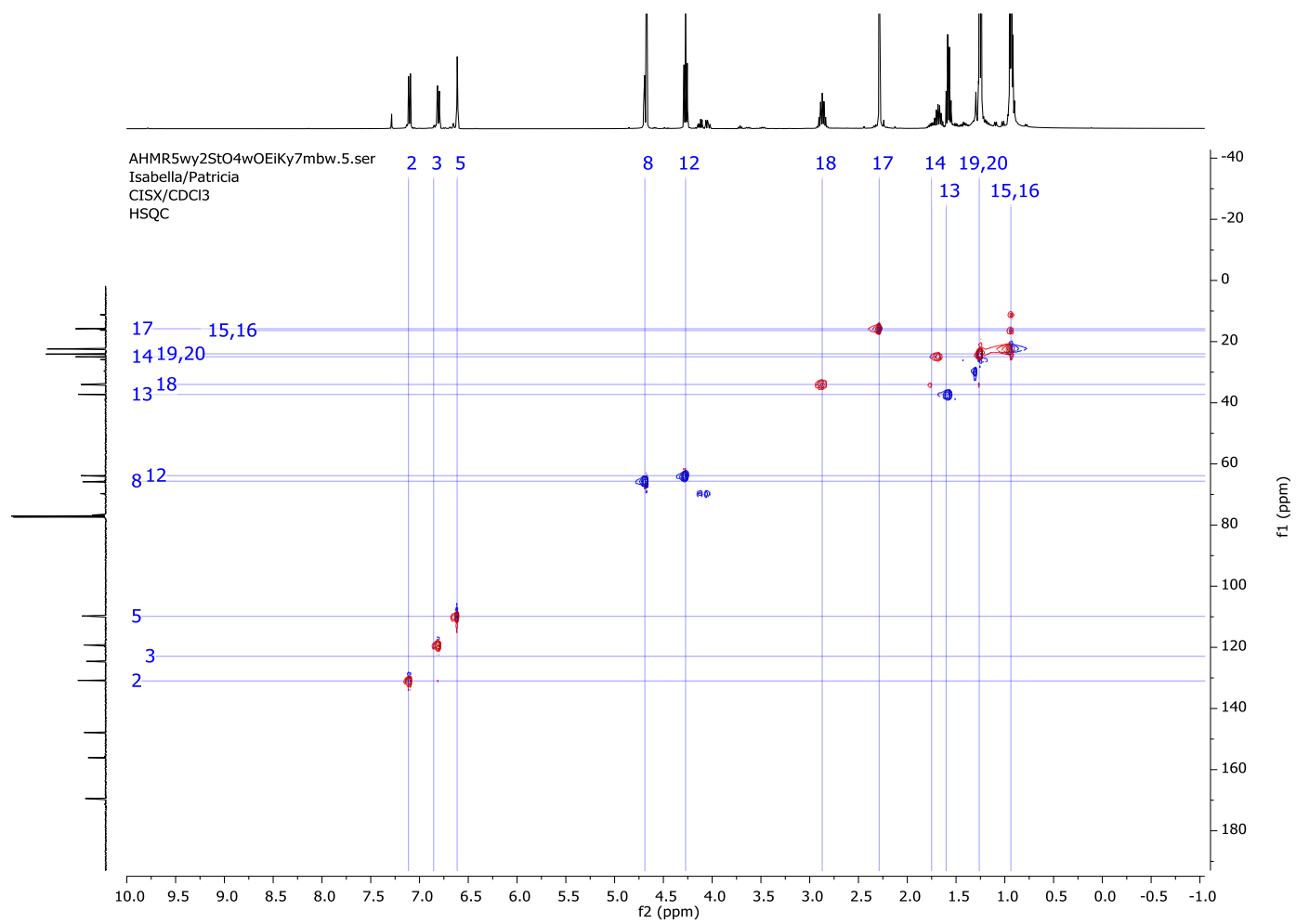
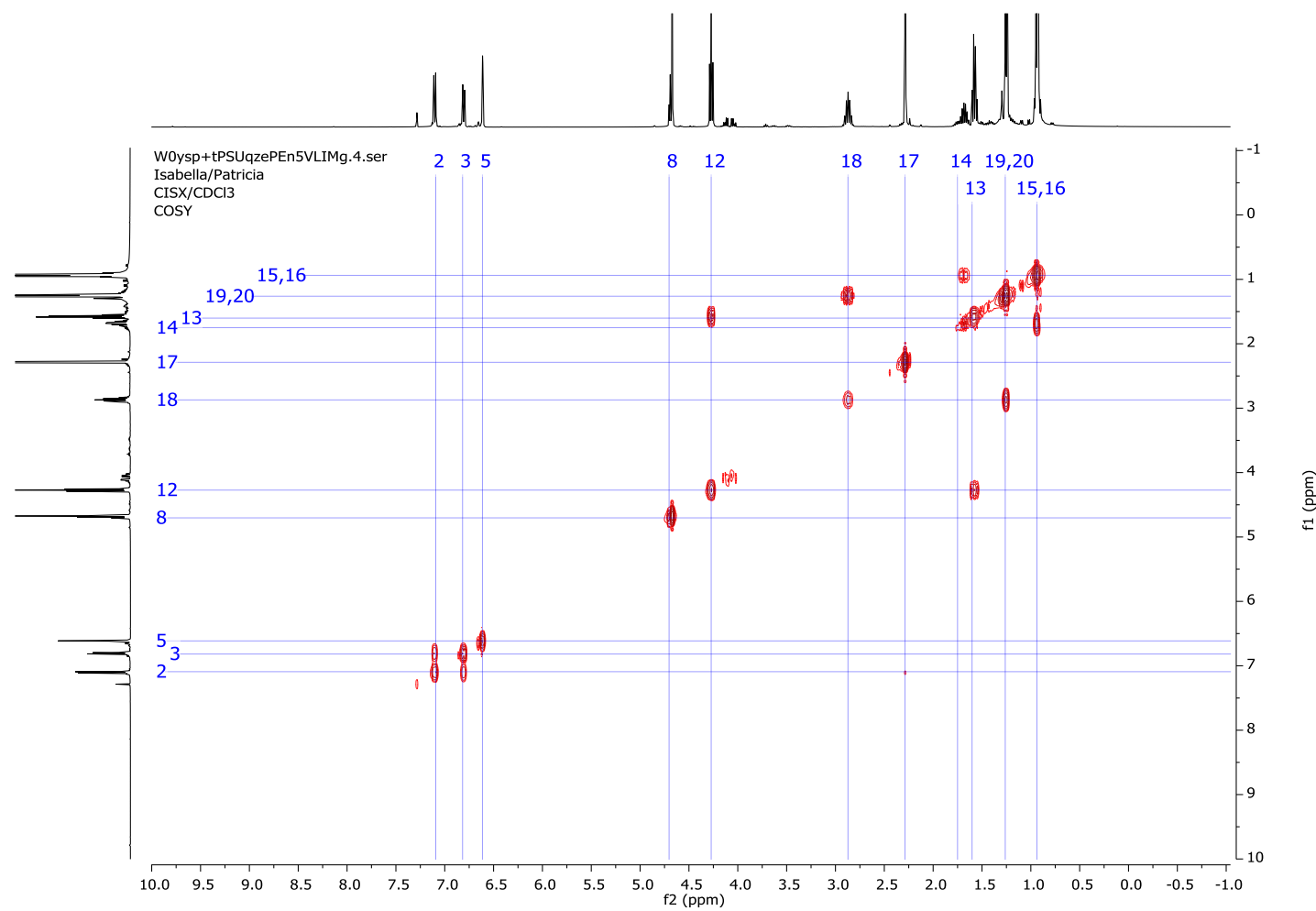


Figura 35. Espectro de COSY (300 MHz, CDCl₃) do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de isopentila (**19**).

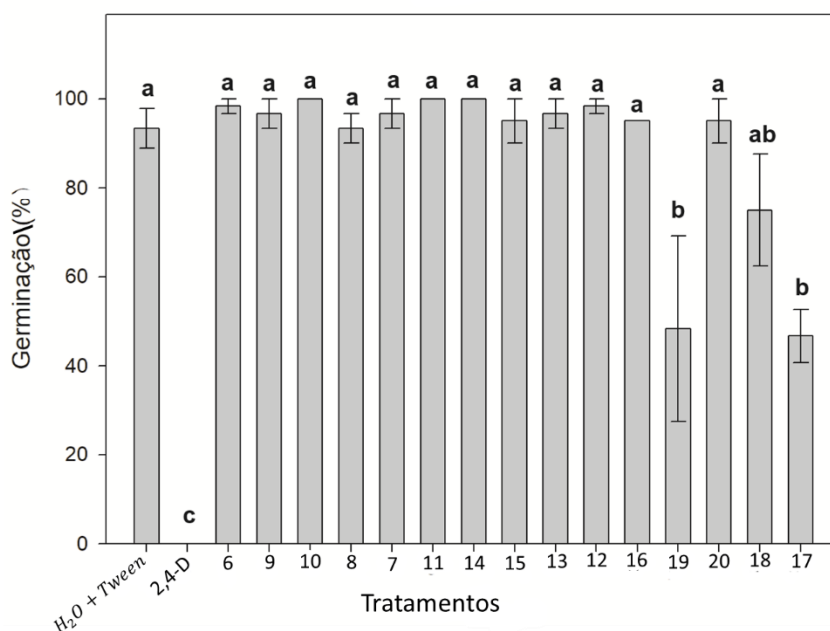


4.3 TESTE DE FITOTOXICIDADE DOS ÉSTERES HÍBRIDOS FRENTE À GERMINAÇÃO E CRESCIMENTO DE PLÂNTULAS DE ALFACE

As suspensões contendo os ésteres a 1 mmol. L^{-1} (**6-20**) foram utilizadas no bioensaio para avaliar a atividade fitotóxica referente à germinação e o crescimento de plântulas de alface. O controle positivo usado foi o herbicida 2,4-D na mesma concentração dos ésteres e o controle negativo foi o solvente utilizado no preparo das suspensões (água + Tween 20 a 2%, m.v^{-1}).

Na Figura 36 foi apresentado o gráfico contendo as porcentagens de germinação de sementes de alface. Os ésteres **17** (ácido guaicoxiacético + álcool isoamílico) e **19** (ácido carvacroxiacético + álcool isoamílico) inibiram significativamente a germinação, já os outros compostos testados apresentaram porcentagem de germinação estatisticamente igual a do controle negativo (solvente).

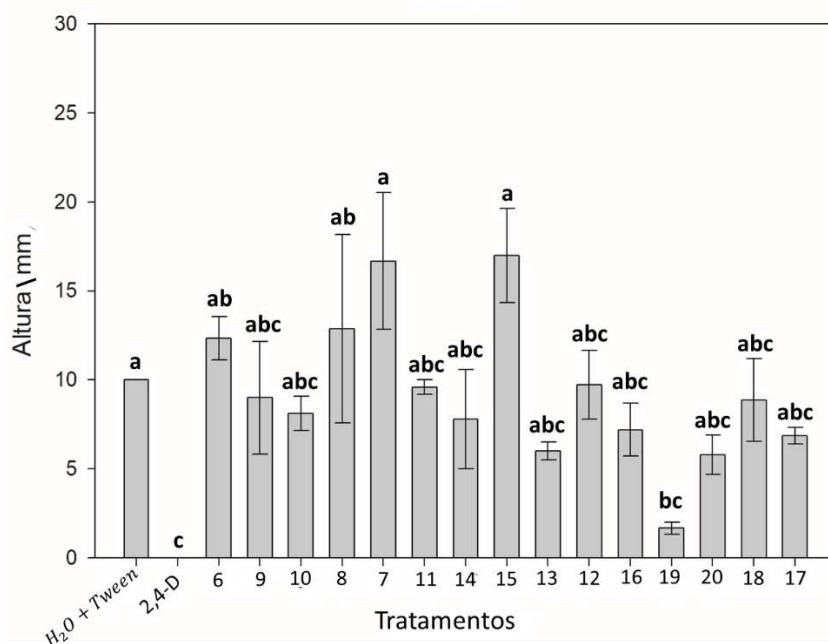
Figura 36. Porcentagem de germinação de sementes de alface tratadas com o solvente (água + 2% de Tween 20 a 2%, m.v^{-1}), com os ésteres **6-20** e 2,4-D (controle positivo) na concentração de 1 mmol L^{-1} .



Médias seguidas da letra a são estatisticamente iguais ao solvente (controle negativo), médias seguidas da letra b são estatisticamente diferentes do solvente e médias seguidas da letra c são estatisticamente iguais ao 2,4-D (controle positivo), segundo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Em relação ao crescimento das plântulas de alface (Figura 37) tratadas com os ésteres **6-20**, o composto que inibiu significativamente esse parâmetro também foi o éster **19**. Os ésteres **7** e **15** proporcionaram um crescimento das plântulas de alface estatisticamente iguais ao controle negativo, assim como os demais compostos testados.

Figura 37. Crescimento de plântulas de alface tratadas com o solvente (água + 2% de Tween 20 a 2%, m.v⁻¹), com os ésteres **6-20** e 2,4-D (controle positivo) na concentração de 1 mmol L⁻¹.



Médias seguidas da letra a são estatisticamente iguais ao solvente (controle negativo), médias seguidas da letra b são estatisticamente diferentes do solvente e médias seguidas da letra c são estatisticamente iguais ao 2,4-D (controle positivo), segundo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Os ensaios de fitotoxicidade são essenciais para avaliar o potencial de compostos a serem investigados como possíveis herbicidas. No entanto, mesmo que os compostos não apresentem fitotoxicidade, essa informação é valiosa, pois pode direcionar estudos biológicos em que a ausência de fitotoxicidade seja desejável [74].

5. CONCLUSÕES

Os 15 (quinze) ésteres foram obtidos a partir dos ácidos fenoxiacéticos, sintetizados a partir do fenol e de fenóis naturais (guaiacol, eugenol, carvacrol e timol), em reações com álcoois de origem natural (citronelol, nerol e álcool isoamílico).

As condições reacionais foram adequadas para cada tipo de éster sintetizado, para obter os ésteres a partir do citronelol (**6-10**) foi utilizada a reação de Esterificação de Fischer, resultando em rendimentos que variaram de 13 a 22%.

Para os ésteres oriundos do nerol (**11-15**) a melhor estratégia encontrada foi a Esterificação de Steglich. Os rendimentos obtidos para esses compostos variaram de 9 a 21%.

Por fim, para a síntese dos ésteres obtidos a partir do álcool isoamílico (**16-20**) foram utilizadas condições brandas, empregando a Esterificação de Fischer. Esses ésteres foram obtidos com melhores rendimentos, que variaram de 38 a 48%.

Os baixos rendimentos das reações de esterificação usando os álcoois monoterpênicos podem ser devido à formação de subprodutos (não identificados), devido a presença de ligações duplas C=C, esses compostos apresentam maior reatividade, podendo ocorrer reações de polimerização, rearranjos e degradações, originando outras moléculas não desejáveis.

O ensaio fitotóxico preliminar foi realizado com todos os ésteres na mesma concentração e os efeitos foram comparados com o herbicida comercial 2,4-D, *in vitro*, quanto à germinação e crescimento de plântulas de alface. Os compostos **17** e **19** inibiram significativamente a germinação de alface e, somente o composto **19** inibiu o crescimento.

Com base nesses resultados, o composto **19** será testado em plantas daninhas para averiguar o seu potencial herbicida. Ademais, os outros ésteres serão testados quanto outras atividades biológicas, como: inseticida, antimicrobiana e antifúngica.

REFERÊNCIAS

- [1] GERLAND, Patrick et al. World population stabilization unlikely this century. **Science**, v. 346, n. 6206, p. 234-237, 2014.
- [2] PAZ, Luan et al. Phytotoxic Effects of African Mahogany Seedlings to Herbicides. **Floresta e Ambiente**, v. 25, p. e20170186, 2018.
- [3] MONQUERO, Patrícia Andréa; CHRISTOFFOLETI, Pedro Jacob. Weed seed bank and herbicides as selection factor. **Bragantia**, v. 64, p. 203-209, 2005.
- [4] GONCALVES, Patricia Martins. SÍNTESE E ATIVIDADE FITOTÓXICA DE ÉSTERES OBTIDOS A PARTIR DE FENÓIS E DO ÁCIDO FENOXIACÉTICO. 2020.
- [5] SONG, Yaling. Insight into the mode of action of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid (2, 4-D) as an herbicide. **Journal of integrative plant biology**, v. 56, n. 2, p. 106-113, 2014.
- [6] ROHMAN, Nur et al. Recent Trends in the Synthesis and Bioactivity of Coumarin, Coumarin–Chalcone, and Coumarin–Triazole Molecular Hybrids. **Molecules**, v. 29, n. 5, p. 1026, 2024.
- [7] FLORIS, Barbara et al. Tailored functionalization of natural phenols to improve biological activity. **Biomolecules**, v. 11, n. 9, p. 1325, 2021.
- [8] ALVES, Thammyres A. et al. Bioactivity and molecular properties of Phenoxyacetic Acids Derived from Eugenol and Guaiacol compared to the herbicide 2, 4-D. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 93, n. 4, p. e20191368, 2021.
- [9] GAO, Tao et al. The antioxidant guaiacol exerts fungicidal activity against fungal growth and deoxynivalenol production in *Fusarium graminearum*. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 762844, 2021.

- [10] ZOTTI, Margherita et al. Carvacrol: from ancient flavoring to neuromodulatory agent. **Molecules**, v. 18, n. 6, p. 6161-6172, 2013.
- [11] Zimmermann, Heinz et al.. Ethylene. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. **John Wiley**. v. 7, p. 465–529, 2009.
- [12] KOBASHI, Yuki et al. THI3 contributes to isoamyl alcohol biosynthesis through thiamine diphosphate homeostasis. **Journal of bioscience and bioengineering**, v. 137, n. 2, p. 108-114, 2024.
- [13] MCGINTY, D. et al. Fragrance materials review on isoamyl alcohol. **Food and chemical toxicology**, v. 48, p. S102-S109, 2010.
- [14] STUMPF, Paul Karl (Ed.). **Lipids: structure and function: the biochemistry of plants**. Elsevier, 2014.
- [15] HYLDGAARD, Morten; MYGIND, Tina; MEYER, Rikke Louise. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. **Frontiers in microbiology**, v. 3, p. 12, 2012.
- [16] JAYARAJ, Richard L. et al. Effect of citronellol on oxidative stress, neuroinflammation and autophagy pathways in an in vivo model of Parkinson's disease. **Heliyon**, v. 8, n. 11, 2022.
- [17] GAO, Tao et al. The antioxidant guaiacol exerts fungicidal activity against fungal growth and deoxynivalenol production in *Fusarium graminearum*. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 762844, 2021.
- [18] TRAILOVIĆ, Saša M.; ROBERTSON, P. A.; NEDELJKOVIĆ-TRAILOVIĆ, Jelena. Inhibitory effect of eugenol on rat ileal motility in vitro. **Acta veterinaria**, v. 59, n. 2-3, p. 123-131, 2009.
- [19] DE CASTILHOS GHISI, Nédia et al. Glyphosate and its toxicology: A scientometric review. **Science of the Total Environment**, v. 733, p. 139359, 2020.

[20] KEARNEY, Philip. KAUFMAN, Donald. *Herbicides Chemistry: Degradation and Mode of*. **CRC Press**. v. 1, p. 153-168, 1988.

[21] CREMLYN, Richard James. **Agrochemicals. Preparation and mode of action**. 1990.

[22] CHRISTOFFOLETI, Pedro Jacob et al. Auxinic herbicides, mechanisms of action, and weed resistance: a look into recent plant science advances. **Scientia Agricola**, v. 72, n. 4, p. 356-362, 2015.

[23] SONG, Yaling. Insight into the mode of action of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid (2, 4-D) as an herbicide. **Journal of integrative plant biology**, v. 56, n. 2, p. 106-113, 2014.

[24] GONCALVES, Patricia Martins. SÍNTESE E ATIVIDADE FITOTÓXICA DE ÉSTERES OBTIDOS A PARTIR DE FENÓIS E DO ÁCIDO FENOXIACÉTICO. 2020.

[25] DE ASSIS ALVES, Thammyres et al. Toxicity of thymol, carvacrol and their respective phenoxyacetic acids in *Lactuca sativa* and *Sorghum bicolor*. **Industrial crops and products**, v. 114, p. 59-67, 2018.

[26] ALVES, Thammyres A. et al. Bioactivity and molecular properties of Phenoxyacetic Acids Derived from Eugenol and Guaiacol compared to the herbicide 2, 4-D. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 93, n. 4, p. e20191368, 2021.

[27] DE OLIVEIRA ROBERTO, Carlos Eduardo et al. Phytogenotoxicity of thymol and semisynthetic thymoxyacetic acid in pre/post emergence of model plants and weeds. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 30, n. 13, p. 38955-38969, 2023.

[28] PAZ, Luan et al. Phytotoxic Effects of African Mahogany Seedlings to Herbicides. **Floresta e Ambiente**, v. 25, p. e20170186, 2018.

- [29] SOPEÑA, Fátima; MAQUEDA, Celia; MORILLO, Esmeralda. Controlled release formulations of herbicides based on micro-encapsulation. **Ciencia e investigación agraria**, v. 36, n. 1, p. 27-42, 2009.
- [30] GALANAKIS, C. M. et al. A knowledge base for the recovery of natural phenols with different solvents. **International Journal of Food Properties**, v. 16, n. 2, p. 382-396, 2013.
- [31] FLORIS, Barbara et al. Tailored functionalization of natural phenols to improve biological activity. **Biomolecules**, v. 11, n. 9, p. 1325, 2021.
- [32] MÍGUEZ, Clara et al. The reuse of bio-waste from the invasive species *Tradescantia fluminensis* as a source of phenolic compounds. **Journal of Cleaner Production**, v. 336, p. 130293, 2022.
- [33] KUMOKITA, Ryota et al. High-level phenol bioproduction by engineered *Pichia pastoris* in glycerol fed-batch fermentation using an efficient pertraction system. **Bioresource Technology**, v. 393, p. 130144, 2024.
- [34] CAÑADAS, Raquel et al. Hydrophobic eutectic solvents for extraction of natural phenolic antioxidants from winery wastewater. **Separation and Purification Technology**, v. 254, p. 117590, 2021.
- [35] FERRI, Francesco et al. Recovery of low molecular weight phenols through solid-phase extraction. **Chemical Engineering Journal**, v. 166, n. 3, p. 994-1001, 2011.
- [36] GAO, Tao et al. The antioxidant guaiacol exerts fungicidal activity against fungal growth and deoxynivalenol production in *Fusarium graminearum*. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 762844, 2021.
- [37] ROMERO-CORTES, Teresa et al. Antifungal activity of vanilla juice and vanillin against *Alternaria alternata*. **CyTA-Journal of Food**, v. 17, n. 1, p. 375-383, 2019.

- [38] MOHAN, Dinesh; PITTMAN JR, Charles U.; STEELE, Philip H. Pyrolysis of wood/biomass for bio-oil: a critical review. **Energy & fuels**, v. 20, n. 3, p. 848-889, 2006.
- [39] SHEN, Xiaojun et al. Selective catalytic transformation of lignin with guaiacol as the only liquid product. **Chemical Science**, v. 11, n. 5, p. 1347-1352, 2020.
- [40] GAO, Tao et al. The antioxidant guaiacol exerts fungicidal activity against fungal growth and deoxynivalenol production in *Fusarium graminearum*. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 762844, 2021.
- [41] TRAILOVIĆ, Saša M.; ROBERTSON, P. A.; NEDELJKOVIĆ-TRAILOVIĆ, Jelena. Inhibitory effect of eugenol on rat ileal motility in vitro. **Acta veterinaria**, v. 59, n. 2-3, p. 123-131, 2009.
- [42] ALVES, Thammyres A. et al. Bioactivity and molecular properties of Phenoxyacetic Acids Derived from Eugenol and Guaiacol compared to the herbicide 2, 4-D. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 93, n. 4, p. e20191368, 2021.
- [43] GONZÁLEZ ESCOBAR, Raimara. Eugenol: propiedades farmacológicas y toxicológicas. Ventajas y desventajas de su uso. **Revista cubana de Estomatología**, v. 39, n. 2, p. 139-156, 2002.
- [44] ZOTTI, Margherita et al. Carvacrol: from ancient flavoring to neuromodulatory agent. **Molecules**, v. 18, n. 6, p. 6161-6172, 2013.
- [45] NOSTRO, Antonia; PAPALIA, Teresa. Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future perspectives. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, v. 7, n. 1, p. 28-35, 2012.
- [46] HYLDGAARD, Morten; MYGIND, Tina; MEYER, Rikke Louise. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. **Frontiers in microbiology**, v. 3, p. 12, 2012.

[47] LIN, Alison Li et al. Herbal monoterpene alcohols inhibit propofol metabolism and prolong anesthesia time. **Life sciences**, v. 79, n. 1, p. 21-29, 2006.

[48] SOUSA, A. G. et al. Determinação Condutométrica e Potenciométrica de Ácido Acetilsalicílico em Aspirina®: Uma Sugestão de Prática para a Análise Instrumental. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 3, p. 502-517, 2018.

[49] FERREIRA, Alana Rodrigues et al. Ésteres sintéticos derivados do ácido 3-metil-4-nitrobenzoico e avaliação da sua atividade antifúngica. 2018.

[50] BRUICE, Paula Yurkanis. **Química orgânica**: volume 1. 4. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.

[51] SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, Craig B. Química orgânica. Vol.1. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2009.

[52] GONÇALVES, Renan O. et al. Preparation, spectral characterization and anticancer potential of cinnamic esters. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, p. 1931-1942, 2021.

[53] ROHMAN, Nur et al. Recent Trends in the Synthesis and Bioactivity of Coumarin, Coumarin–Chalcone, and Coumarin–Triazole Molecular Hybrids. **Molecules**, v. 29, n. 5, p. 1026, 2024.

[54] PAWEŁCZYK, Anna et al. Molecular consortia—Various structural and synthetic concepts for more effective therapeutics synthesis. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 4, p. 1104, 2018.

[55] GUO, Ming-Hao et al. Design, synthesis and anti-inflammatory activity of diterpenoid alkaloids and non-steroidal anti-inflammatory drug hybrids based on molecular hybridization strategy. **Fitoterapia**, v. 168, p. 105536, 2023.

[56] CHOUDHARY, Shalki et al. Success stories of natural product-based hybrid molecules for multi-factorial diseases. **European journal of medicinal chemistry**, v. 151, p. 62-97, 2018.

[57] KUMAR, Halmuthur M. Sampath; HERRMANN, Lars; TSOGOEVA, Svetlana B. Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 23, p. 127514, 2020.

[58] USLU, Samet; CELIK, M. Bahattin. Combustion and emission characteristics of isoamyl alcohol-gasoline blends in spark ignition engine. **Fuel**, v. 262, p. 116496, 2020.

[59] MCGINTY, D. et al. Fragrance materials review on isoamyl alcohol. **Food and chemical toxicology**, v. 48, p. S102-S109, 2010.

[60] AĞBULUT, Ümit; SARIDEMIR, Suat; KARAGÖZ, Mustafa. Experimental investigation of fusel oil (isoamyl alcohol) and diesel blends in a CI engine. **Fuel**, v. 267, p. 117042, 2020.

[61] CHRISTOPH, Norbert; BAUER-CHRISTOPH, Claudia. Flavour of spirit drinks: Raw materials, fermentation, distillation, and ageing. In: **Flavours and fragrances: chemistry, bioprocessing and sustainability**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007. p. 219-239.

[62] YUAN, Jifeng et al. Metabolically engineered *Saccharomyces cerevisiae* for enhanced isoamyl alcohol production. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 101, p. 465-474, 2017.

[63] STUMPF, Paul Karl (Ed.). **Lipids: structure and function: the biochemistry of plants**. Elsevier, 2014.

[64] TZORTZAKIS, Nikos G.; ECONOMAKIS, Costas D. Antifungal activity of lemongrass (*Cymbopogon citratus* L.) essential oil against key postharvest pathogens. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 8, n. 2, p. 253-258, 2007.

[65] NABAVI, Seyed Mohammad et al. (Ed.). Recent advances in natural products analysis. 2020.

[66] McMurry, J.E. Organic. **Chemistry Brooks Cole**. v. 8, 2011.

[67] STAUDT, Amanda et al. Biocatalytic synthesis of monoterpene esters—A review study on the phylogenetic evolution of biocatalysts. **Molecular Catalysis**, v. 528, p. 112464, 2022.

[68] LIN, Alison Li et al. Herbal monoterpene alcohols inhibit propofol metabolism and prolong anesthesia time. **Life sciences**, v. 79, n. 1, p. 21-29, 2006.

[69] HYLDGAARD, Morten; MYGIND, Tina; MEYER, Rikke Louise. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. **Frontiers in microbiology**, v. 3, p. 12, 2012.

[70] ZOTTI, Margherita et al. Carvacrol: from ancient flavoring to neuromodulatory agent. **Molecules**, v. 18, n. 6, p. 6161-6172, 2013.

[71] GERLAND, Patrick et al. World population stabilization unlikely this century. **Science**, v. 346, n. 6206, p. 234-237, 2014.

[72] MONQUERO, Patrícia Andréa; CHRISTOFFOLETI, Pedro Jacob. Weed seed bank and herbicides as selection factor. **Bragantia**, v. 64, p. 203-209, 2005.

[73] GAZOLA, Tiago et al. Selectivity and residual weed control of pre-emergent herbicides in soybean crop. **Revista Ceres**, v. 68, p. 219-229, 2021.

[74] SHIBAMOTO, Takayuki; BJELDANES, Leonard F. Introduction to food toxicology. 2009.

[75] RAND, Gary M. (Ed.). **Fundamentals of aquatic toxicology: effects, environmental fate and risk assessment**. CRC press, 1995.

[76] LYUBENOVA, Mariyana et al. Ecotoxicological Assessment Model of Cultural Plant-Soil Complex Treated with Waste Water. **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, v. 26, n. 2, p. 2883-2893, 2012.

[77] GICHNER, Tomáš et al. Maleic hydrazide induces genotoxic effects but no DNA damage detectable by the Comet assay in tobacco and field beans. **Mutagenesis**, v. 15, n. 5, p. 385-389, 2000.

[78] SANDALIO, L. M. et al. Cadmium-induced changes in the growth and oxidative metabolism of pea plants. **Journal of experimental botany**, v. 52, n. 364, p. 2115-2126, 2001.

[79] DORNFELD, Carolina Buso et al. **Utilização de análises limnológicas, bioensaios de toxicidade e macroinvertebrados bentônicos para o diagnóstico ambiental do reservatório de Salto Grande (Americana, SP)**. 2002. Tese de Doutorado. Escola de Engenharia de São Carlos-Universidade de São Paulo, 06.08. 2002.

[80] DE ASSIS ALVES, Thammyres et al. Toxicity of thymol, carvacrol and their respective phenoxyacetic acids in *Lactuca sativa* and *Sorghum bicolor*. **Industrial crops and products**, v. 114, p. 59-67, 2018.

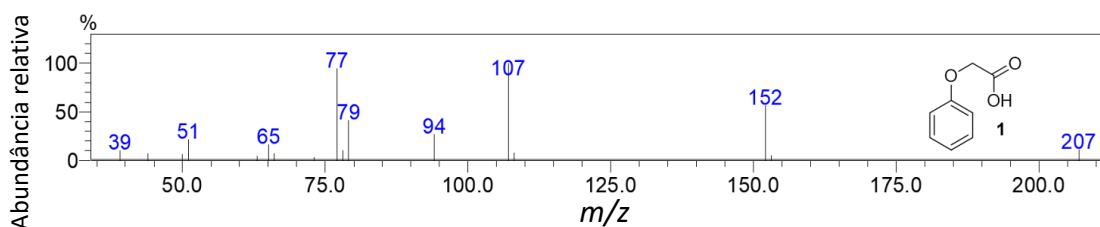
[81] EINHELLIG, F. A.; SCHON, M. K.; RASMUSSEN, J. A. Synergistic effects of four cinnamic acid compounds on grain sorghum. p.251-257. 1982.

[82] DE ASSIS ALVES, Thammyres et al. Toxicity of thymol, carvacrol and their respective phenoxyacetic acids in *Lactuca sativa* and *Sorghum bicolor*. **Industrial crops and products**, v. 114, p. 59-67, 2018.

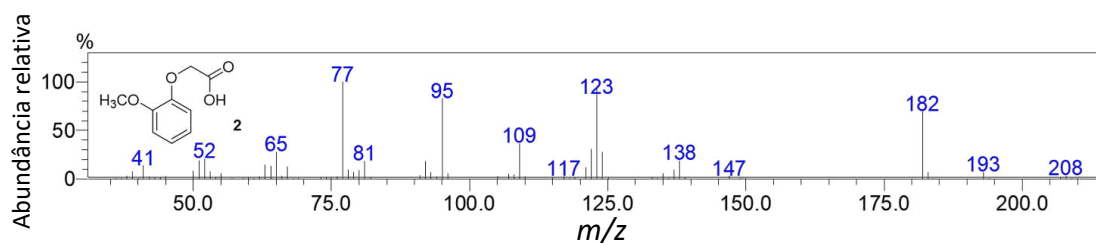
[83] JUVANHOL, Ronie S. et al. Gis and fuzzy logic applied to modelling forest fire risk. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 93, p. e20190726, 2021.

APÊNDICE - Notas

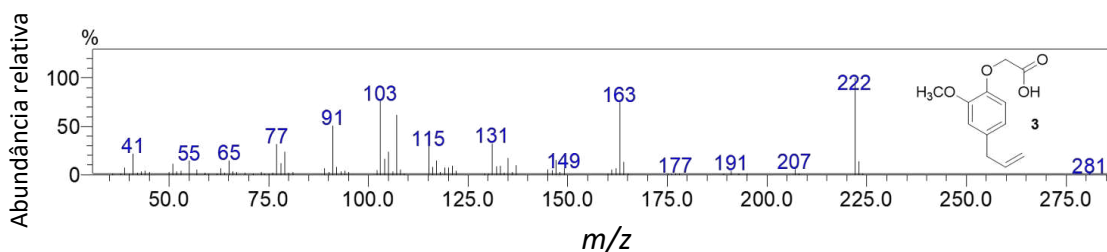
APÊNDICE A: Espectros de massas.



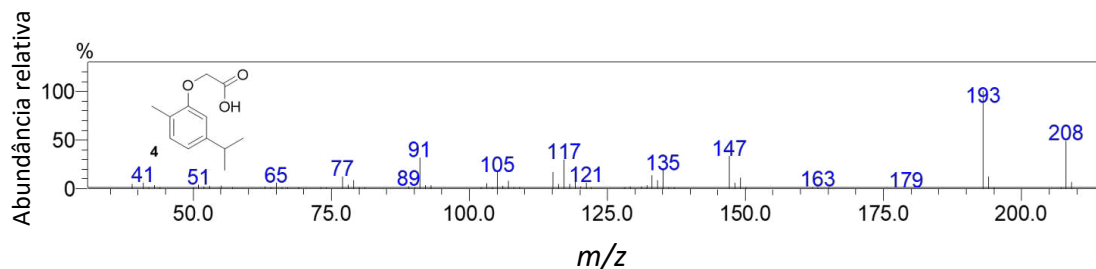
Espectro de massas do ácido fenoxicético (1)



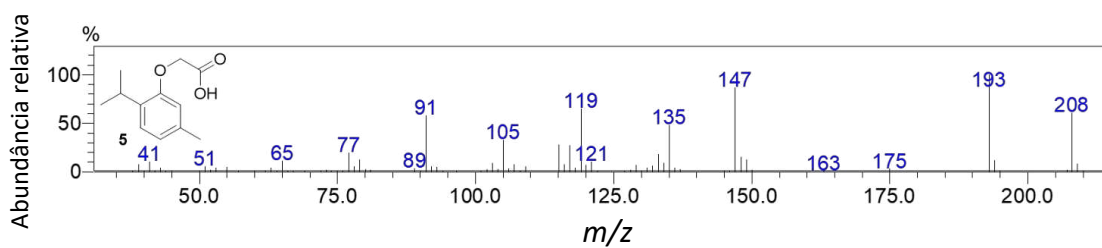
Espectro de massas do ácido guaicoxiacético (2)



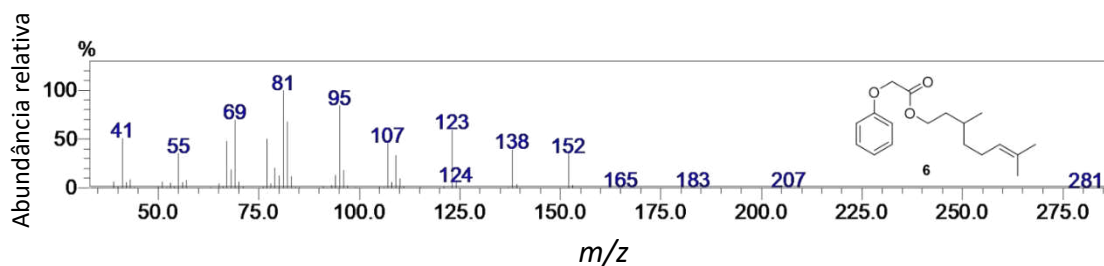
Espectro de massas do ácido eugenoxiacético (3)



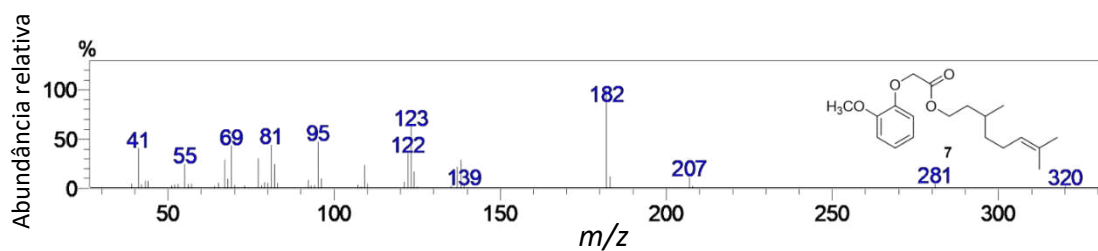
Espectro de massas do ácido carvacroxiacético (4)



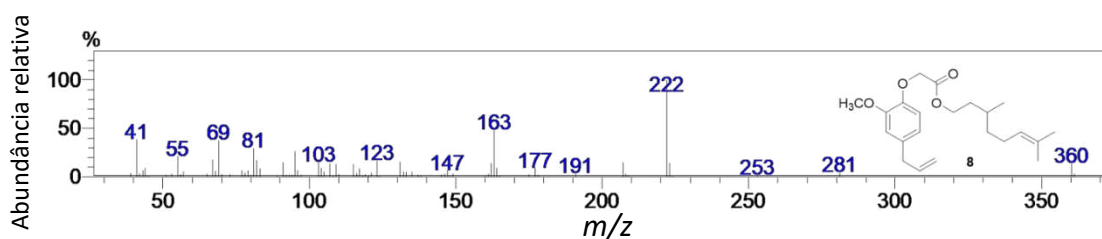
Espectro de massas do ácido timoxiacético (5)



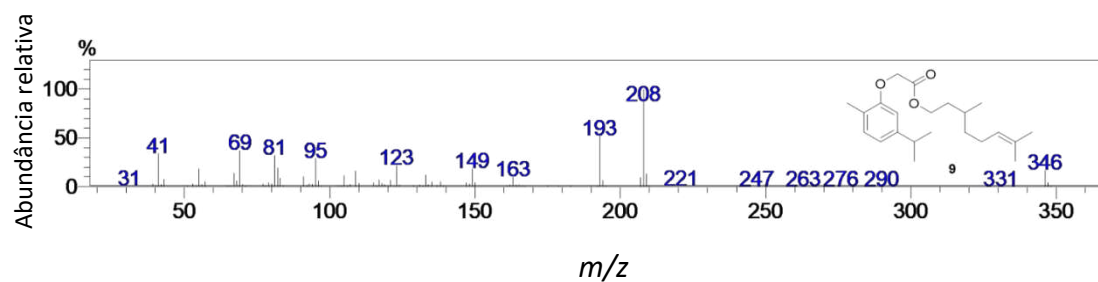
Espectro de massas do 2-fenoxiacetato de 3,7-dimetil-6-en-1-ila (6)



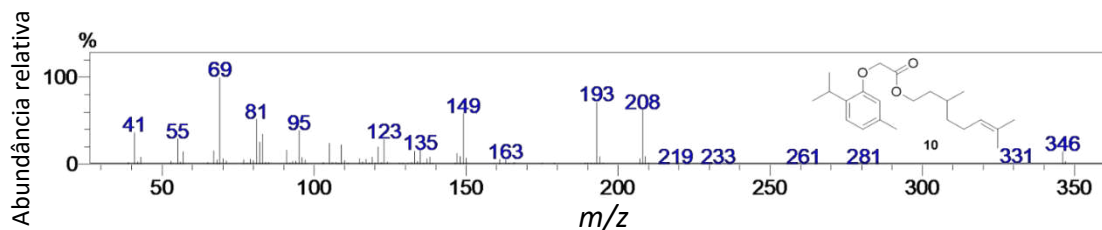
Espectro de massas do 2-(2-metoxifenoxi)acetato de 3,7-dimetil-6-en-1-ila (7)



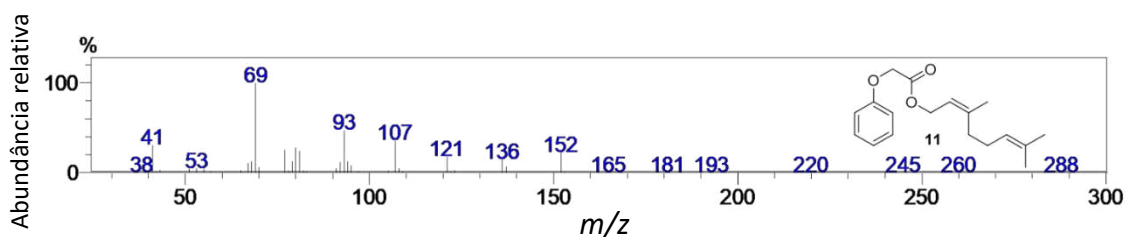
Espectro de massas do 2-(4-ali-2-metoxifenoxi)acetato de 3,7-dimetil-6-en-1-ila (8)



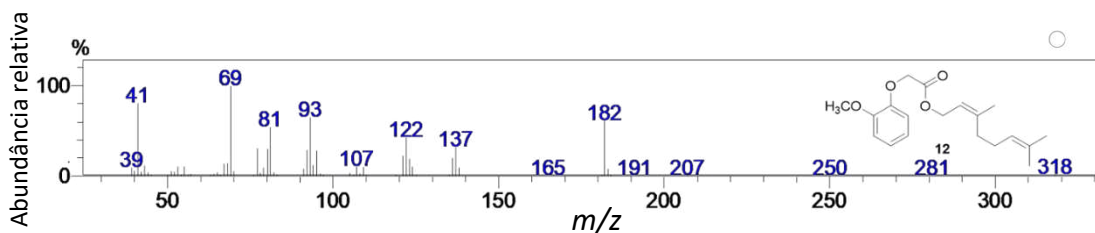
Espectro de massas do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (9)



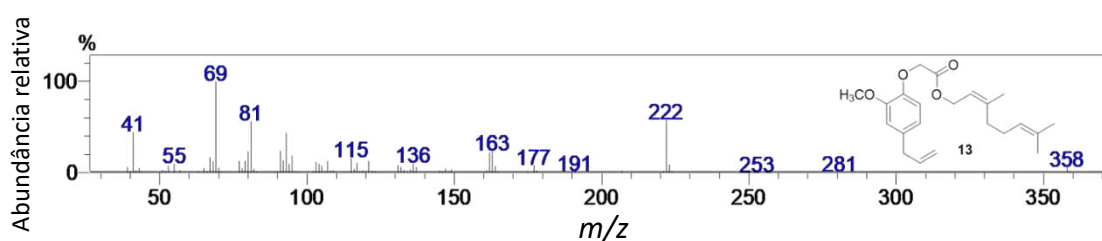
Espectro de massas do 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)acetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ila (10)



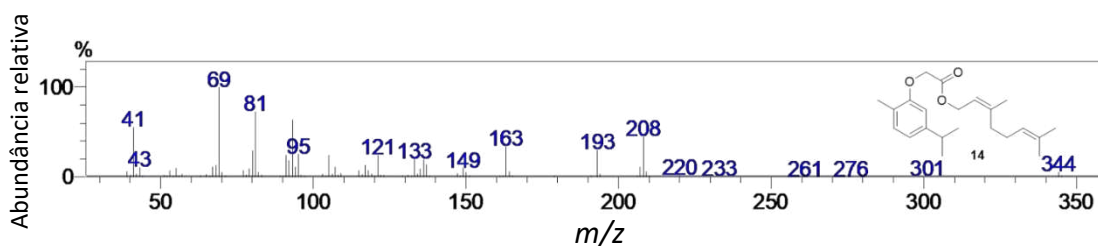
Espectro de massas do 2-fenoxiacetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (11)



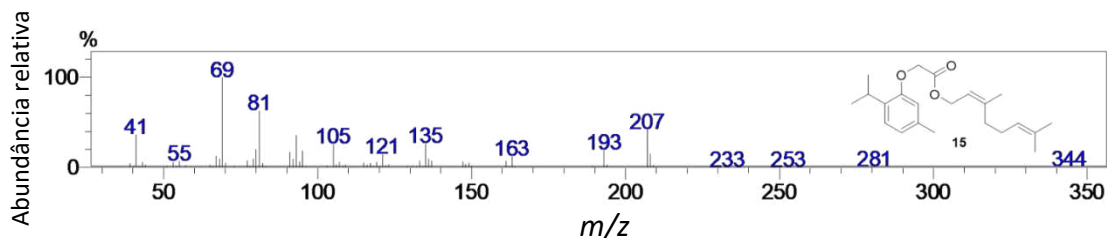
Espectro de massas do 2-(2-metoxifenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (12)



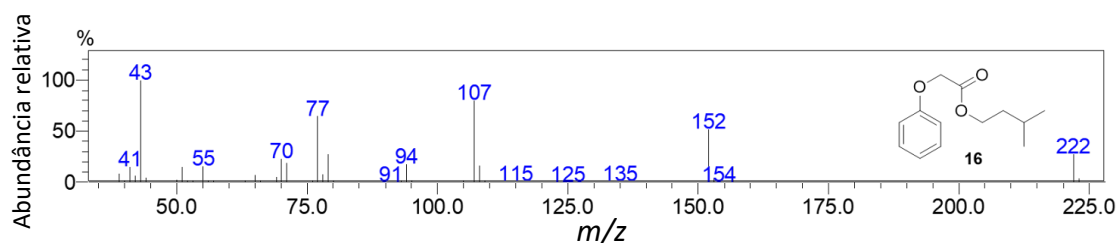
Espectro de massas do 2-(4-alil-2-metoxifenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (13)



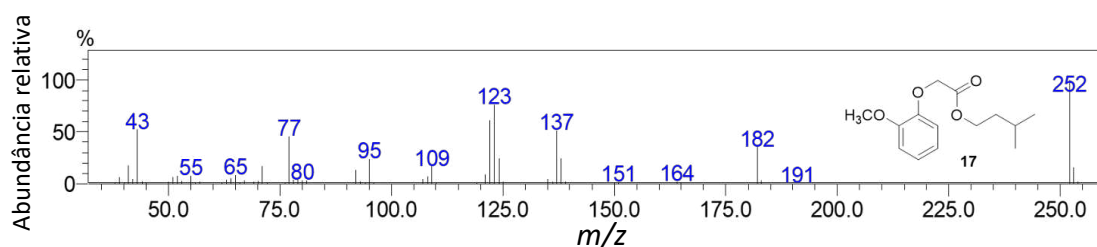
Espectro de massas do 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (14)



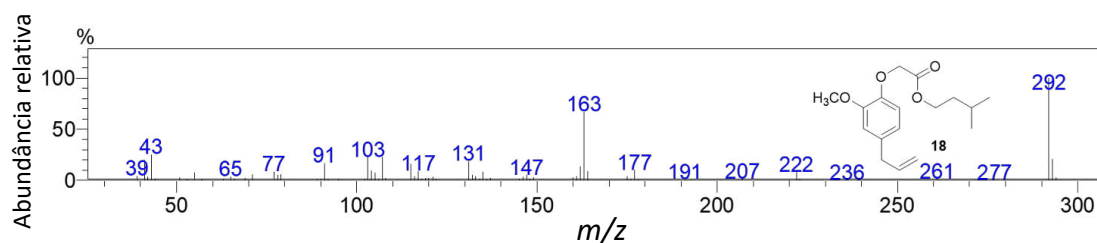
Espectro de massas do 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila (15)



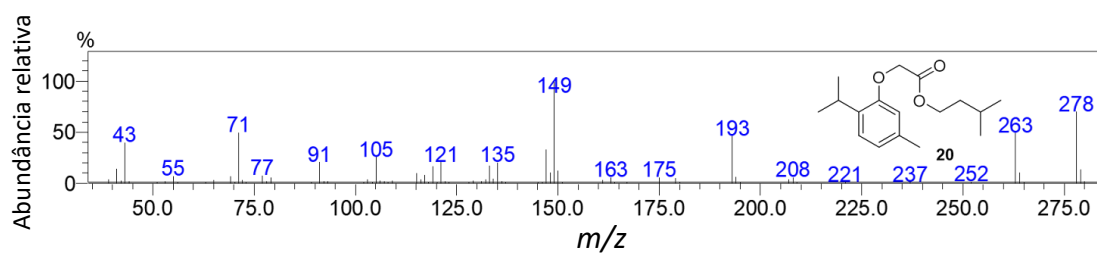
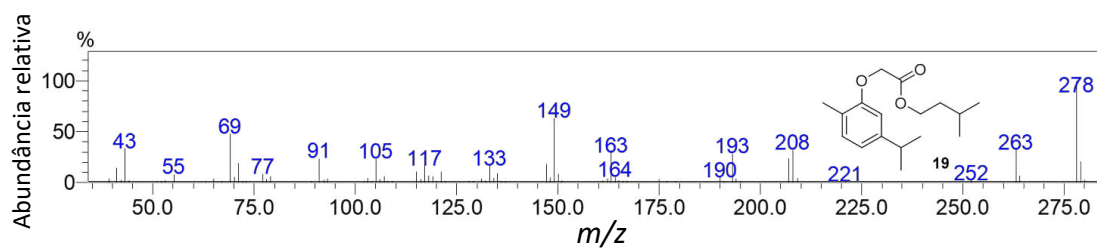
Espectro de massas do 2-fenoxiacetato de isopentila (16)



Espectro de massas do 2-(2-metoxifenoxi)acetato de isopentila (17)

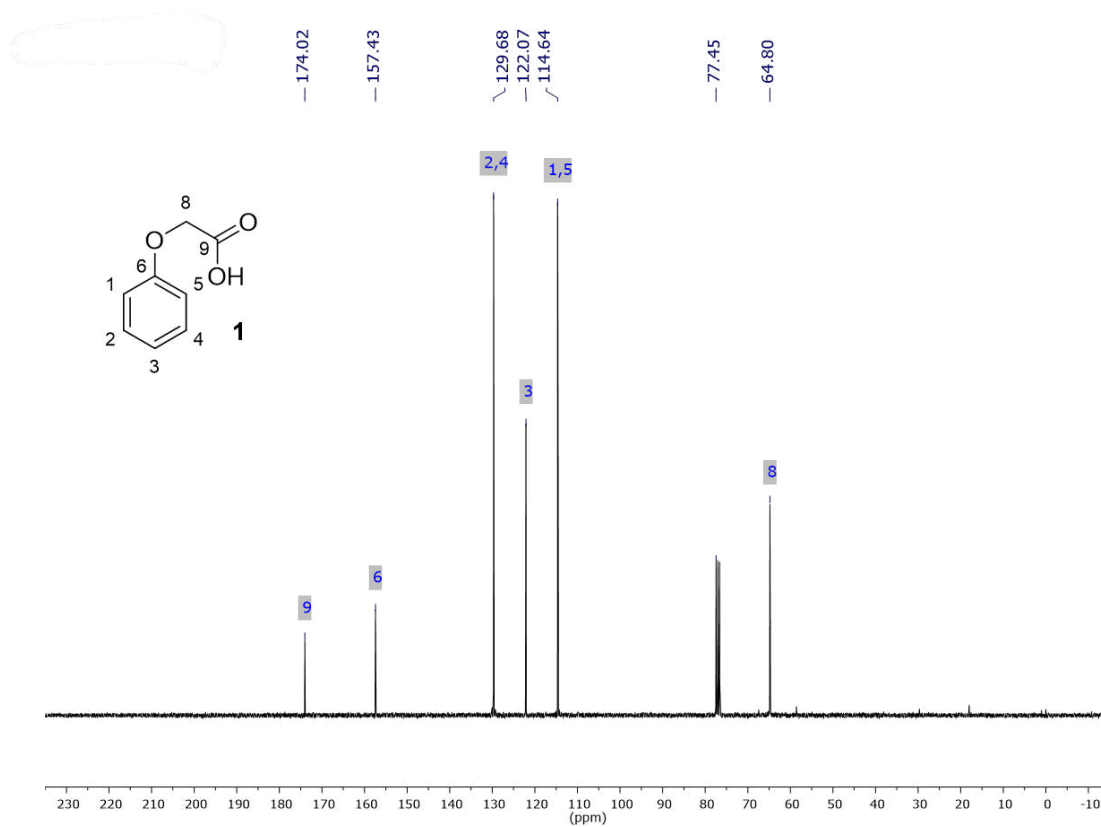
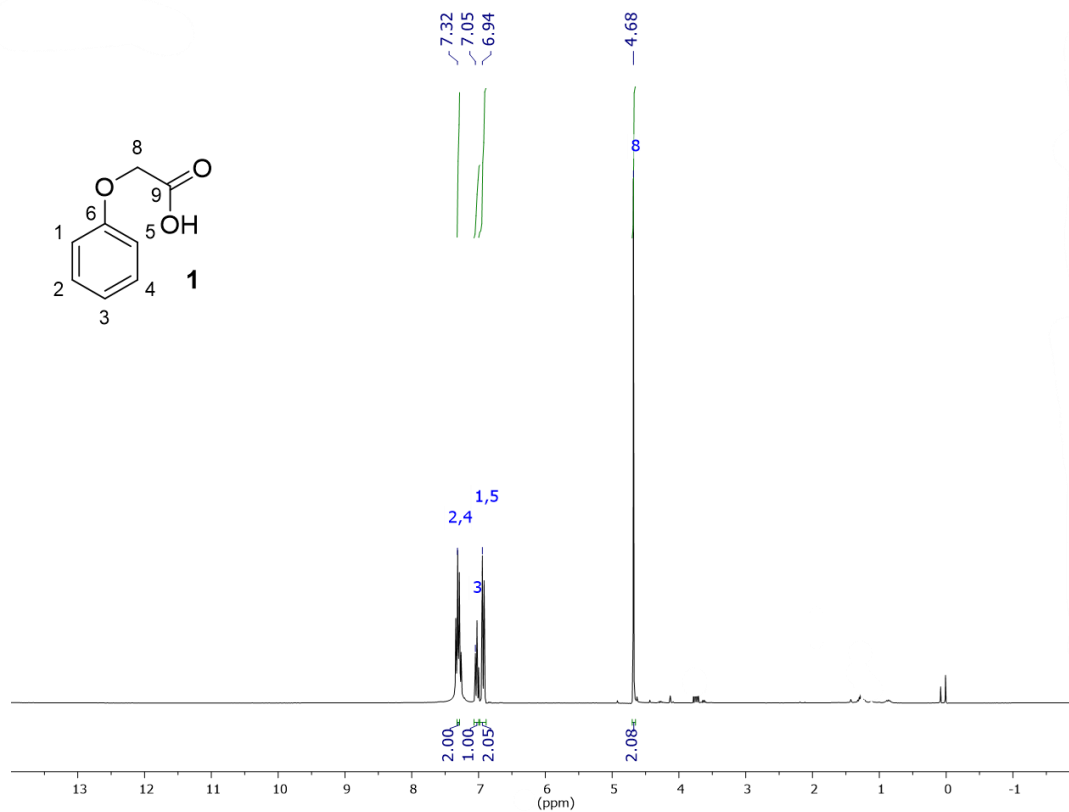


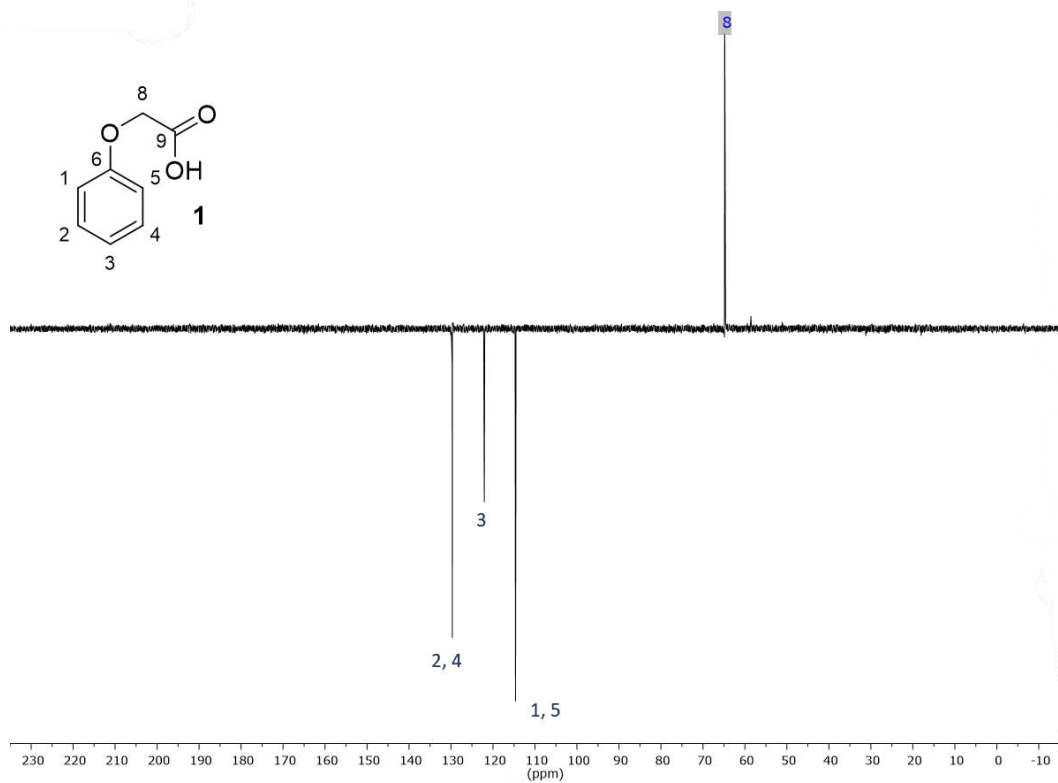
Espectro de massas do 2-(4-alil-2-metoxifenoxi)acetato de isopentila (18)



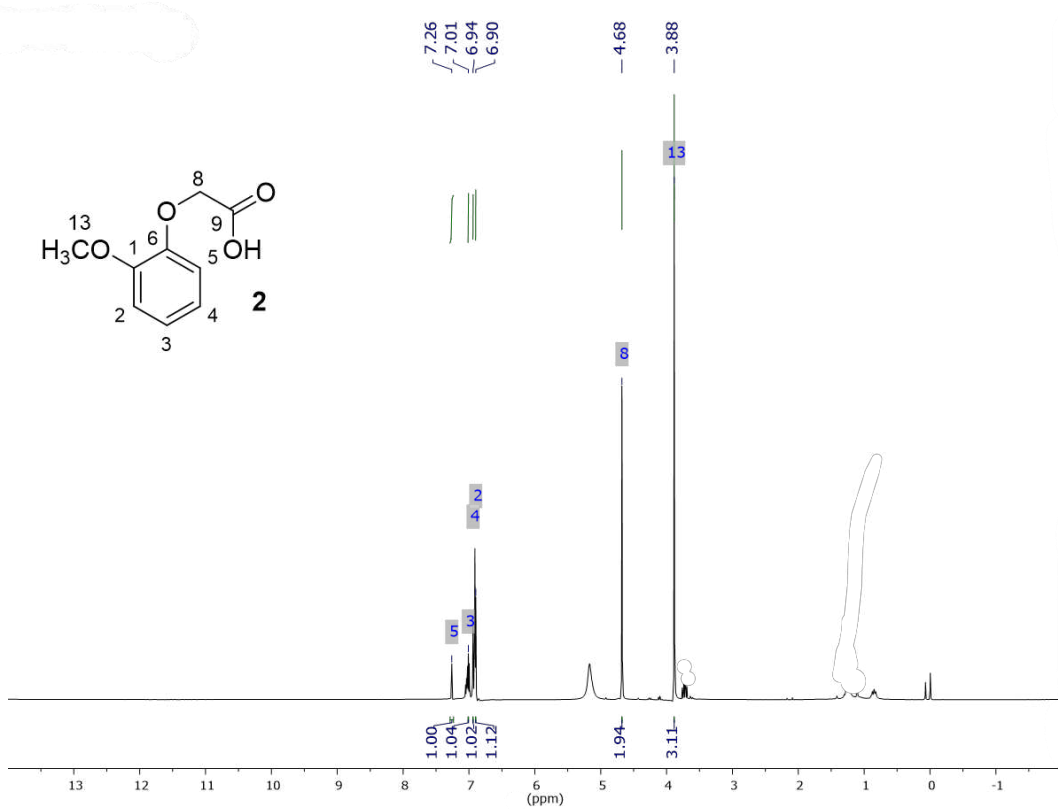
APÊNDICE B - Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e DEPT.

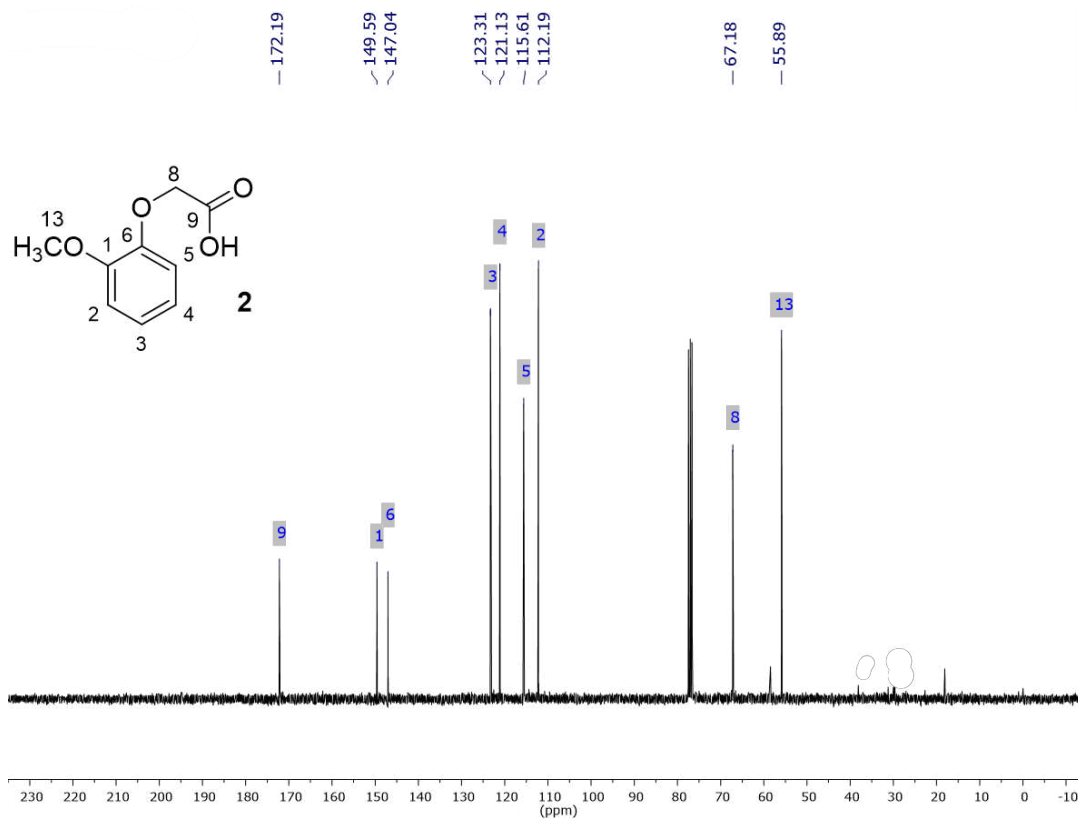
Ácido fenoxiacético (1)



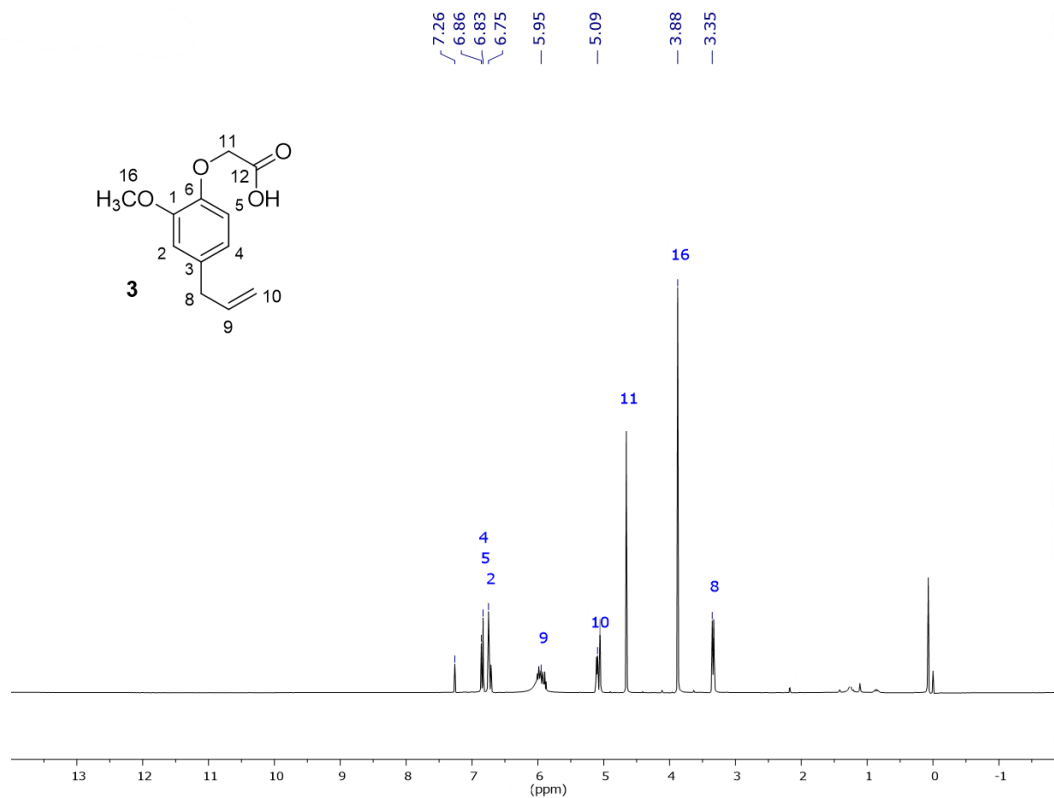


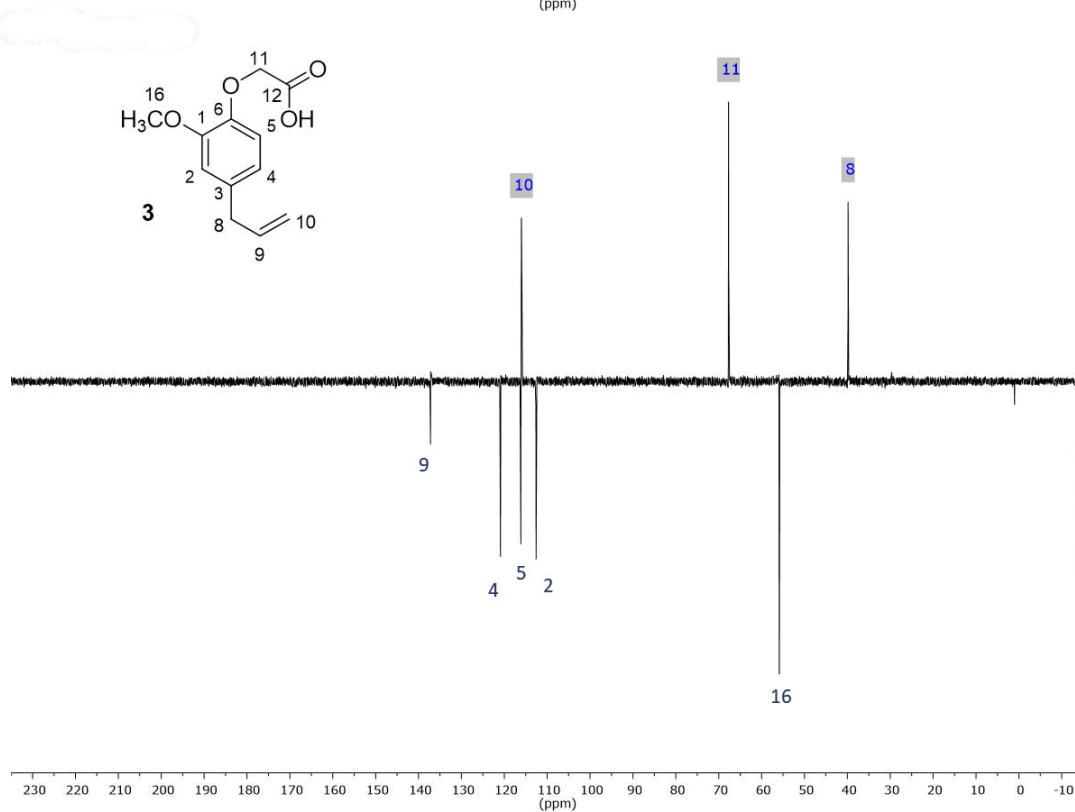
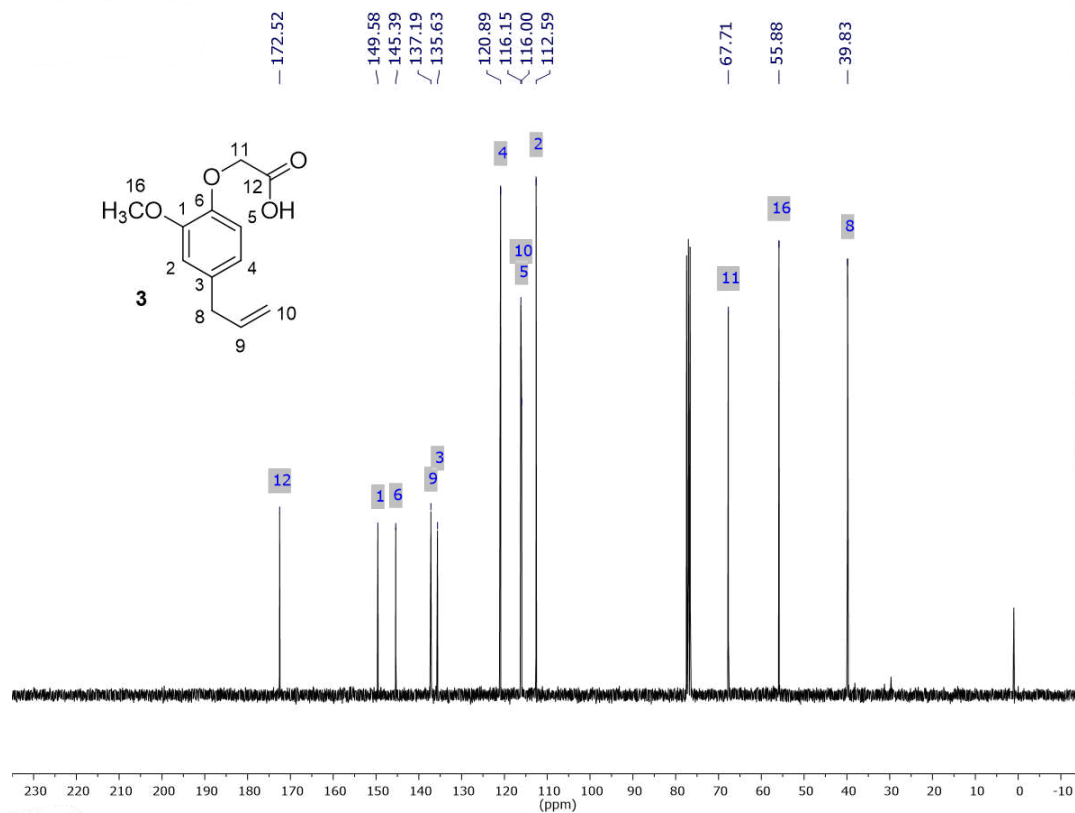
Ácido guaicoxiacético (2)



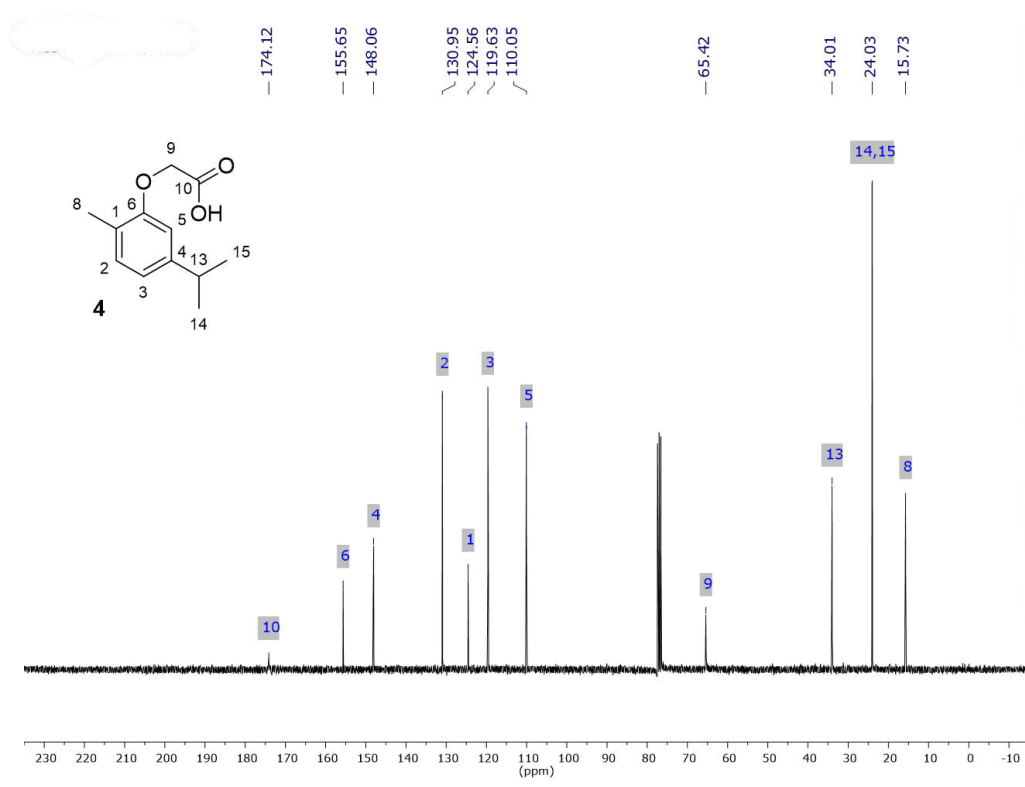
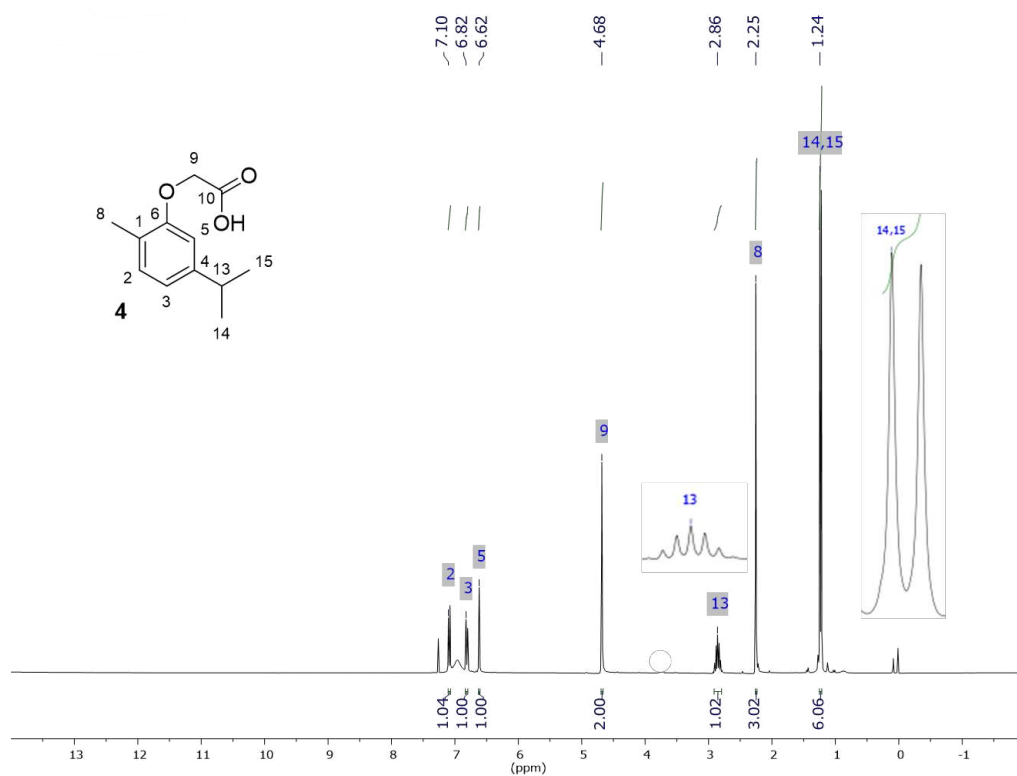


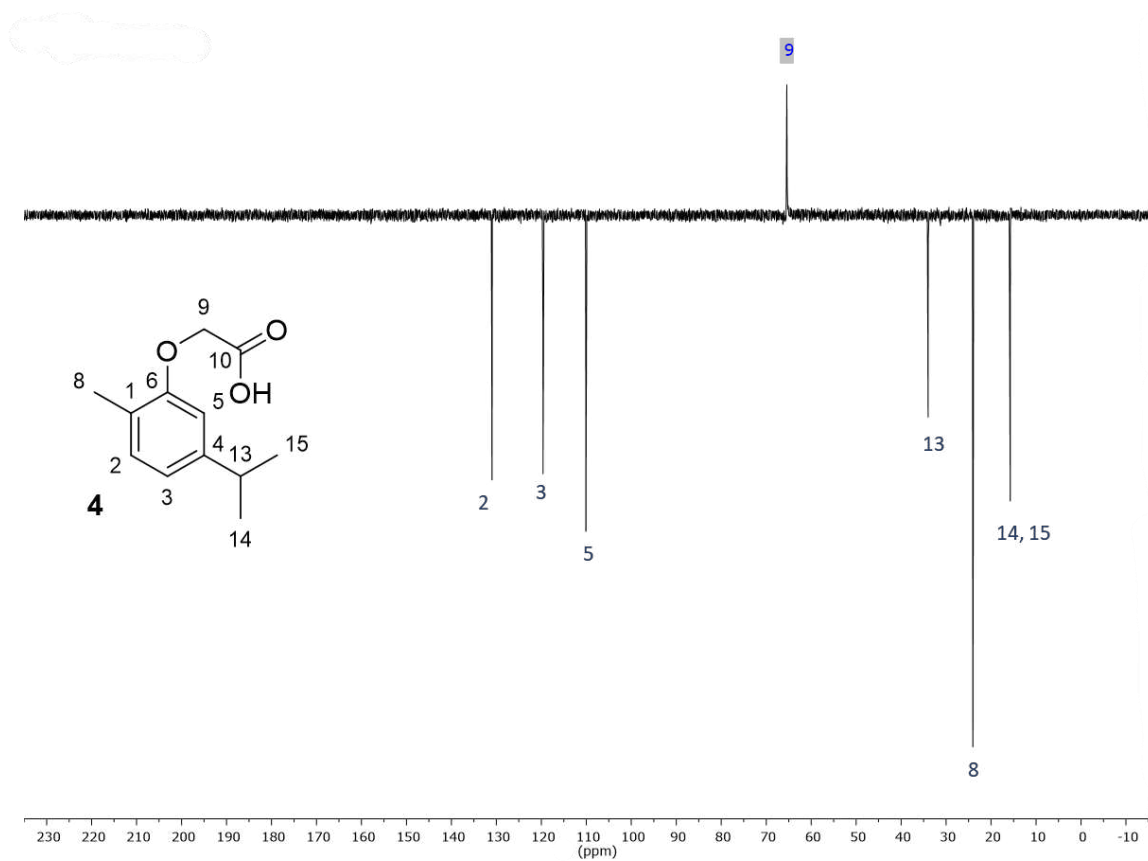
Ácido eugenoxiacético (3)



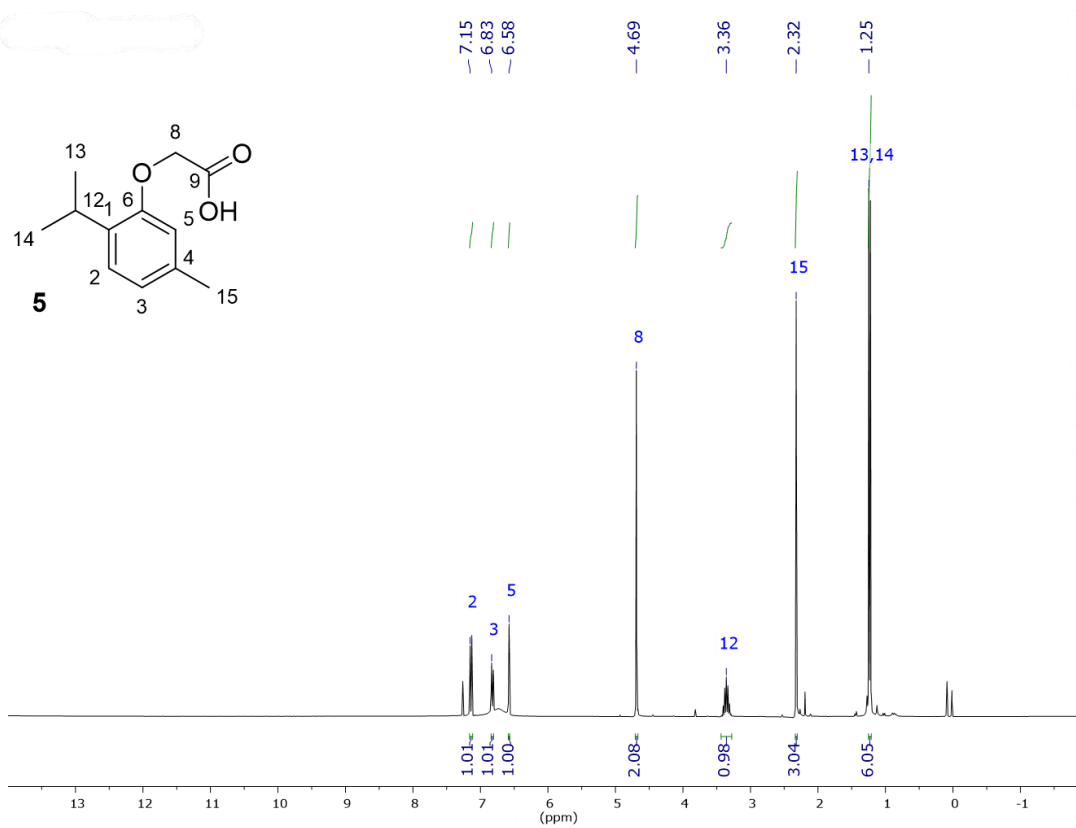


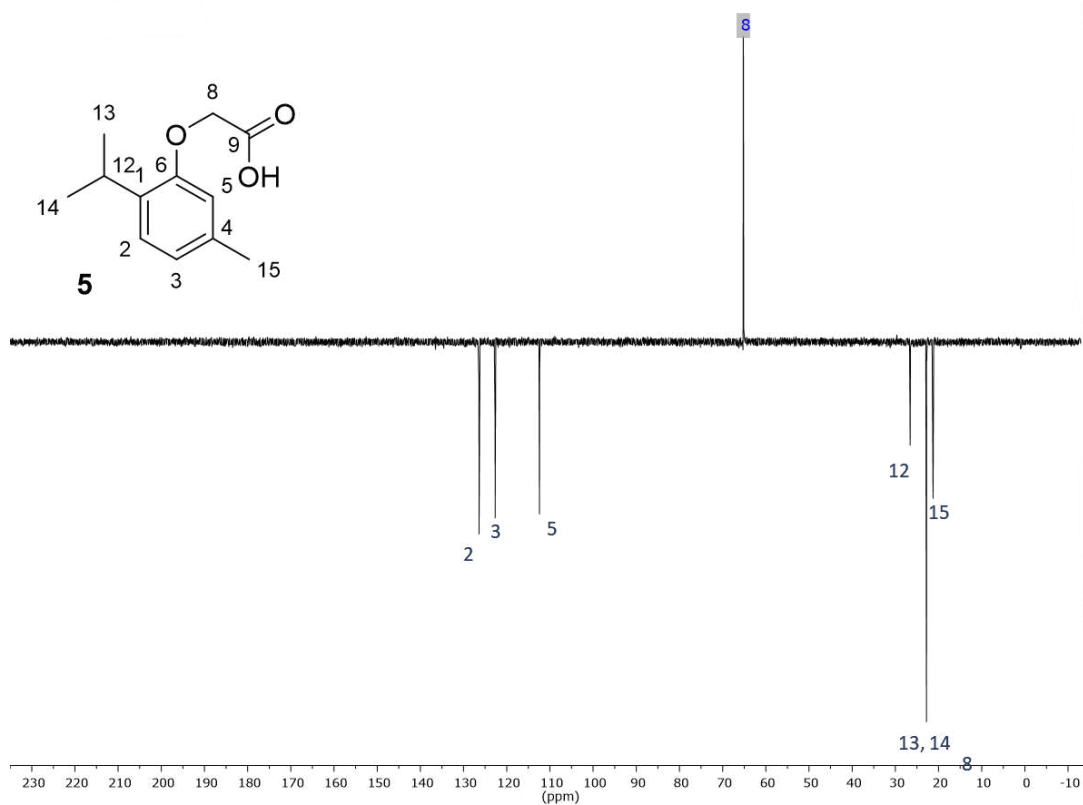
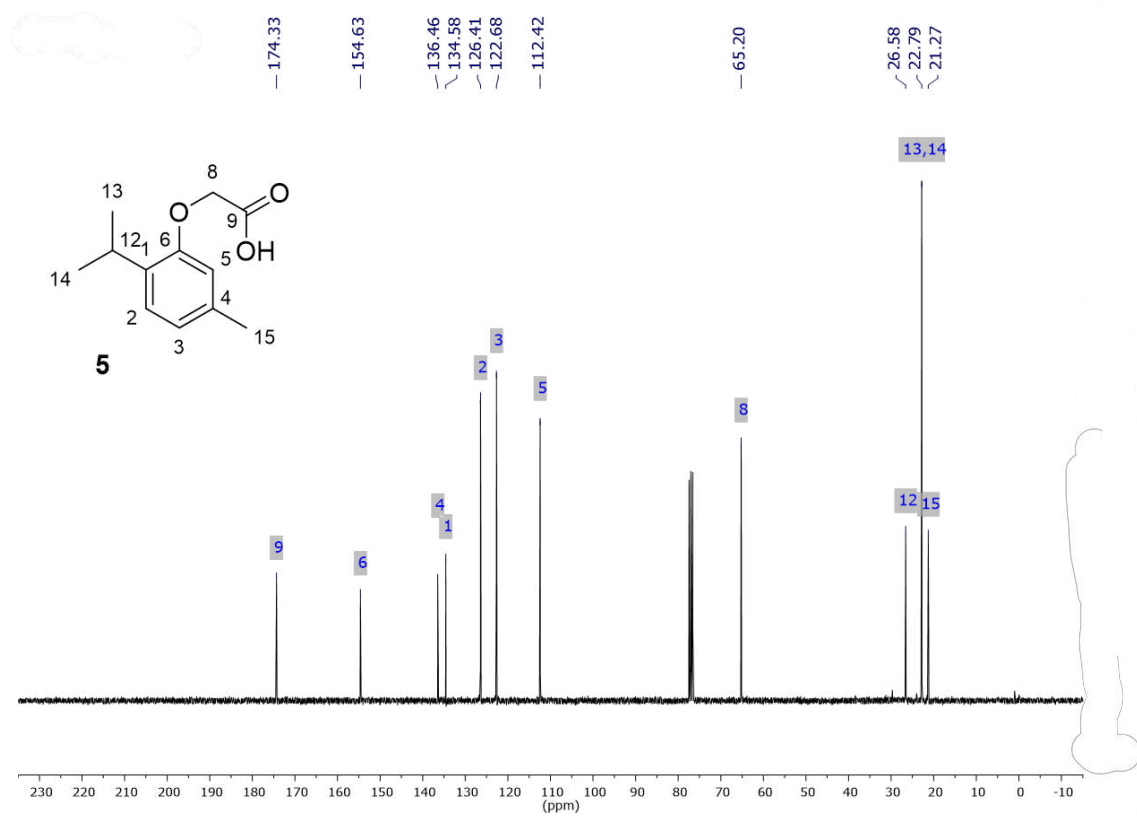
Ácido carvacroxiacético (4)



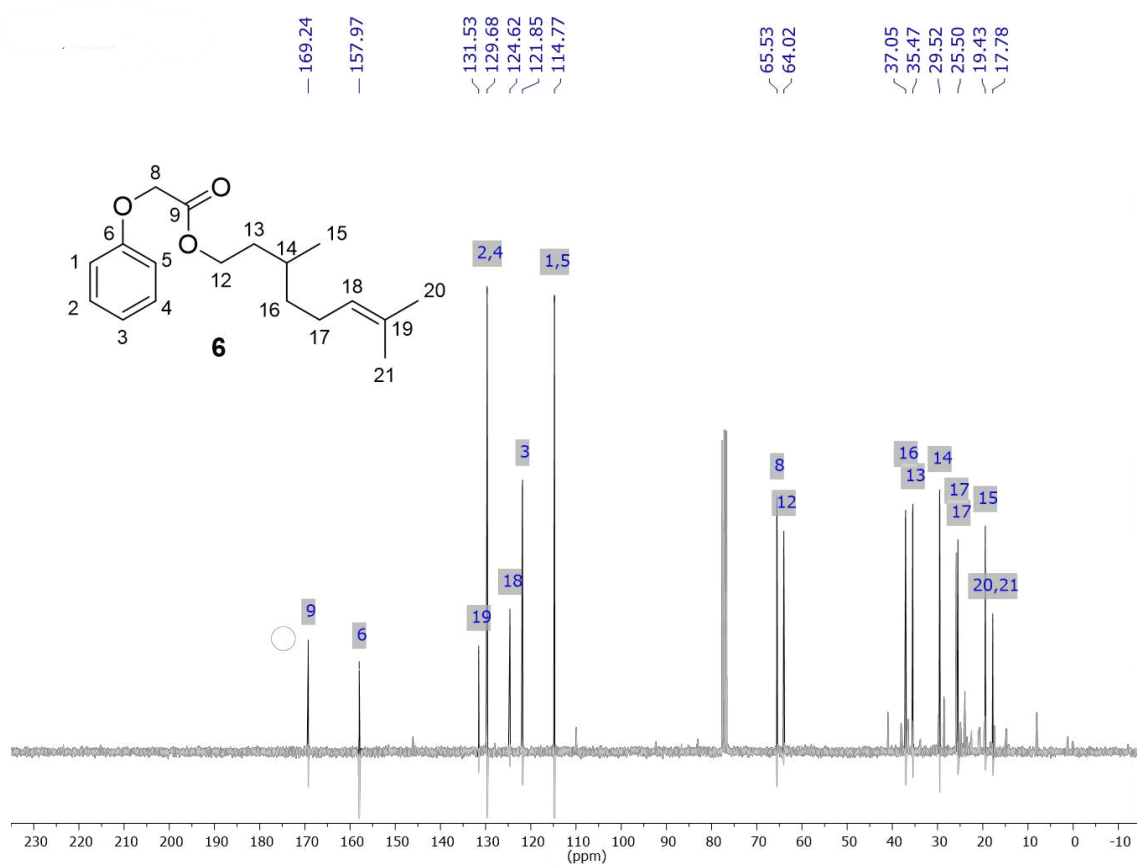
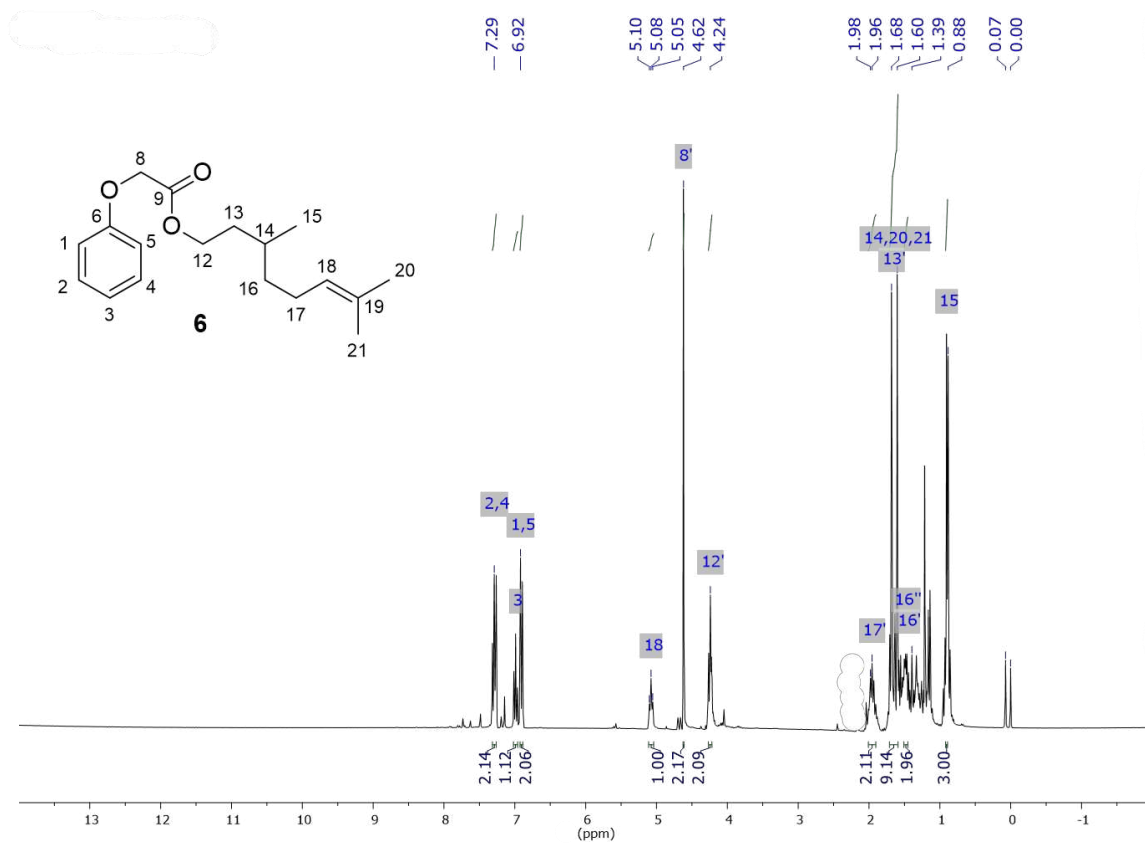


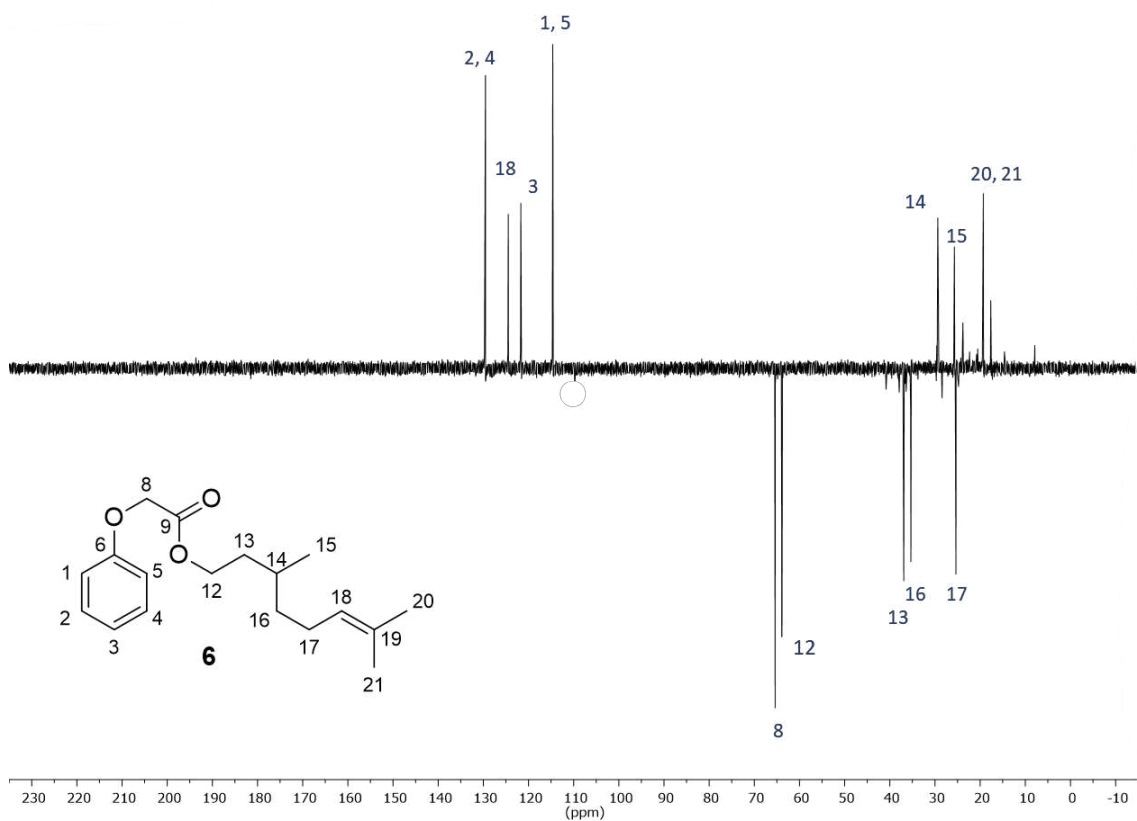
Ácido timoxiacético (5)



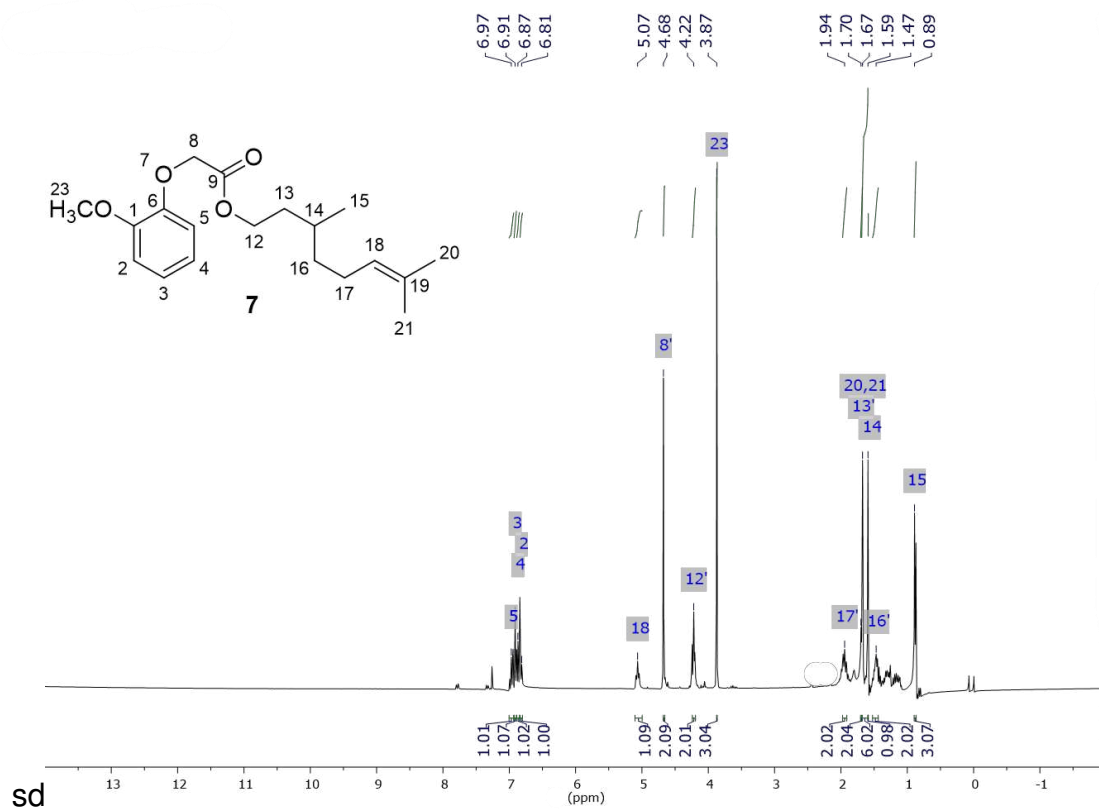


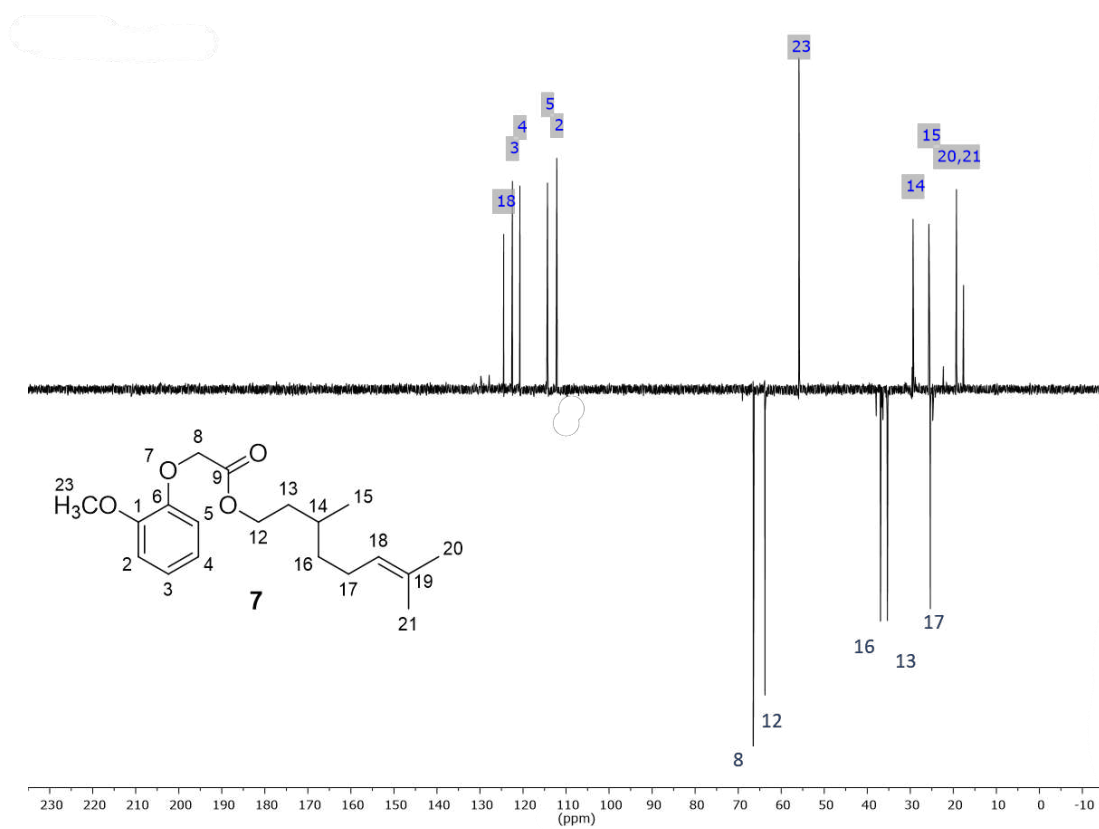
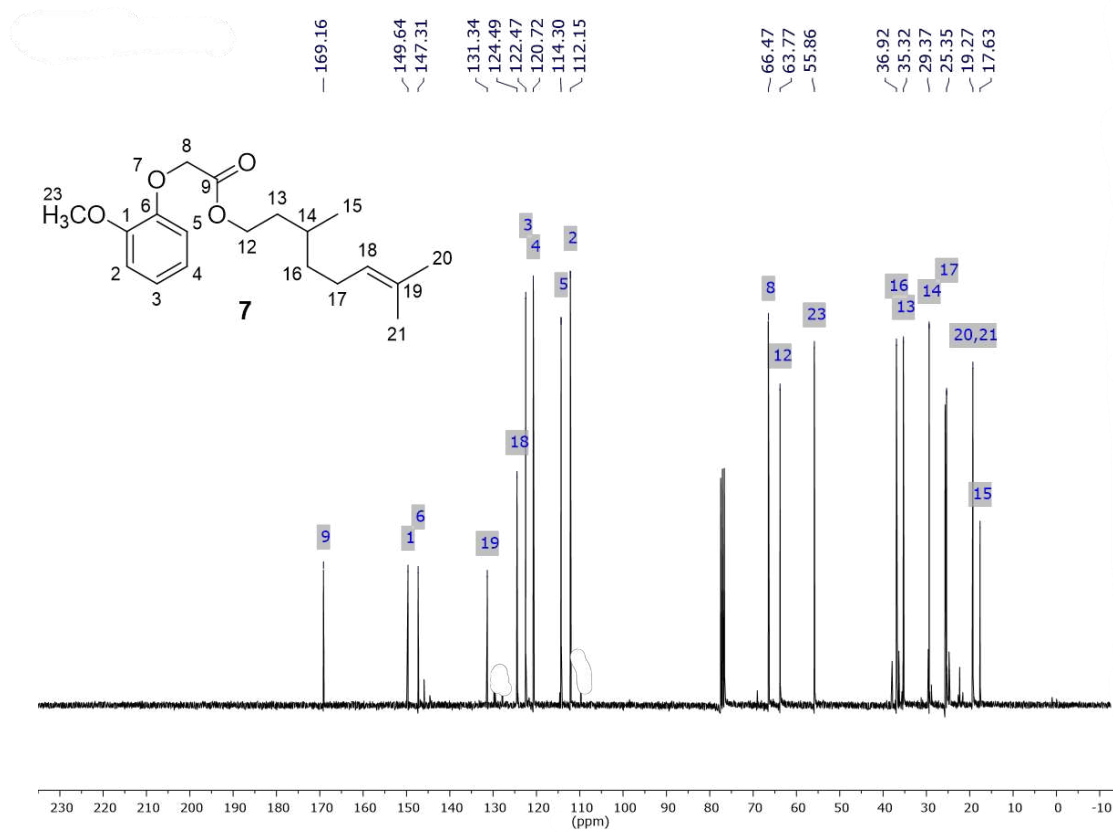
2-fenoxiacetato de 3,7-dimetiloct-6-en-1-ilo (6)



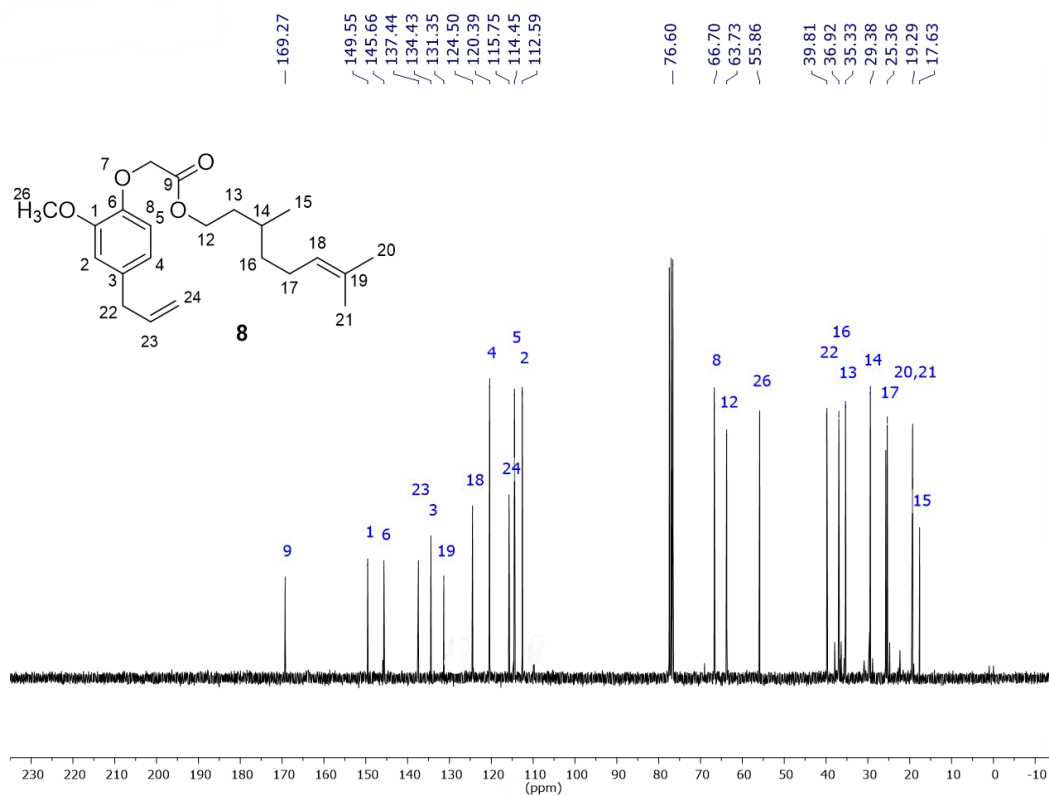
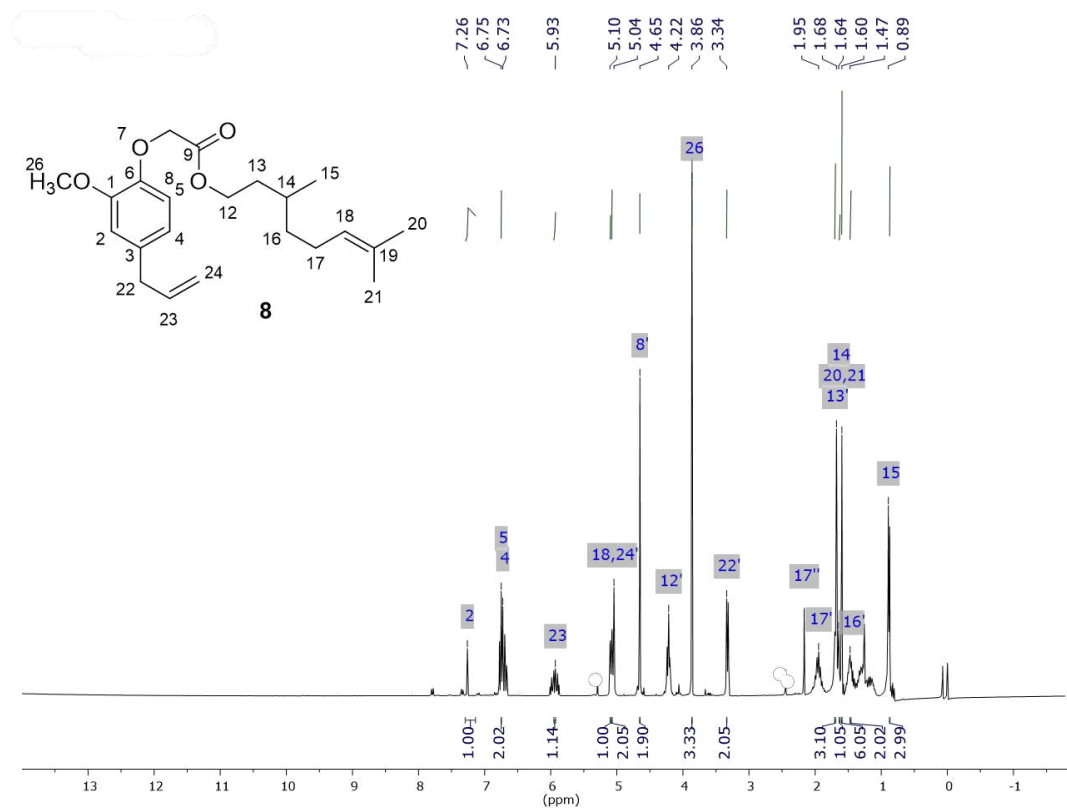


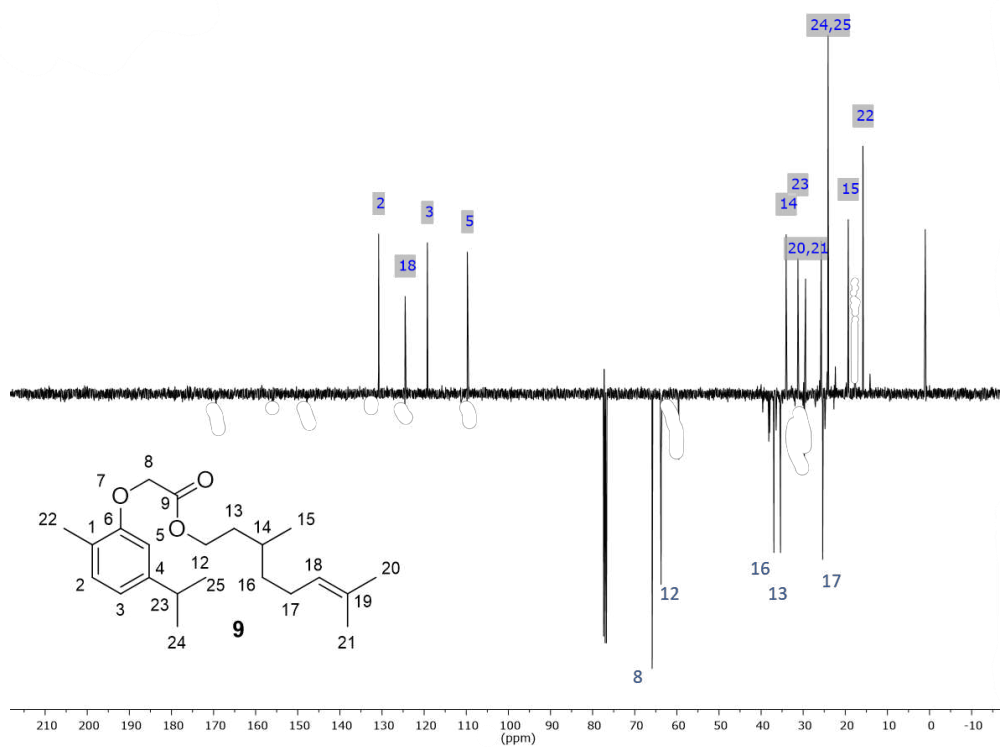
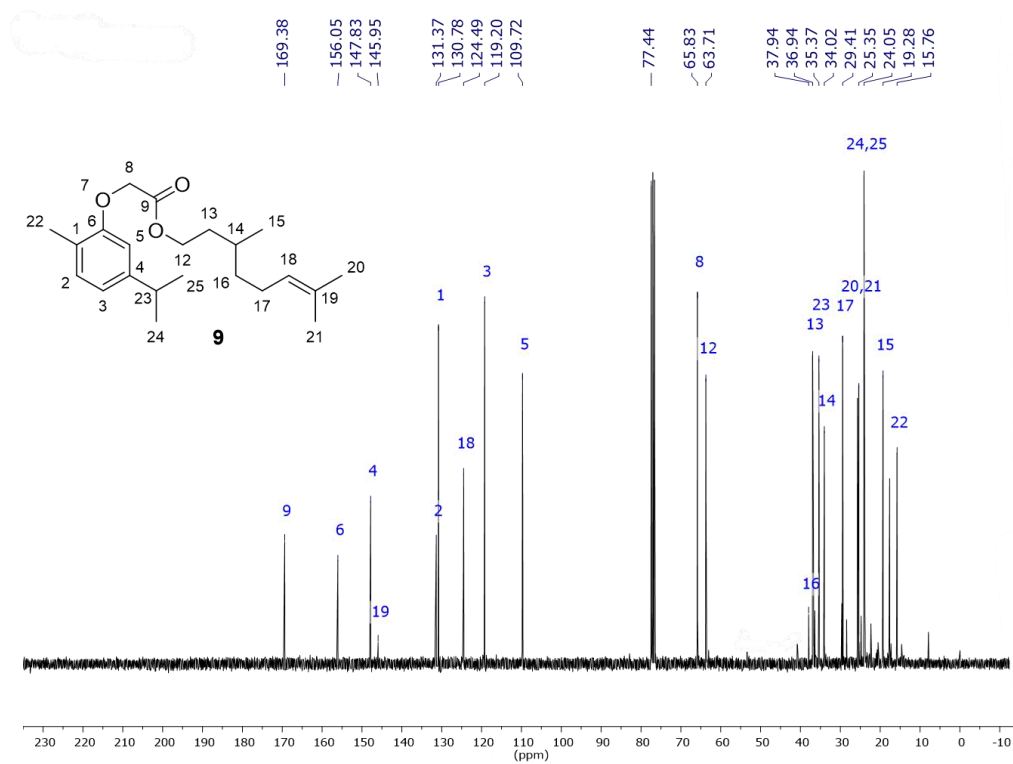
2-(2-metoxifenoxi)acetato de 3,7-dimetil oct-6-en-1-ilo (7)



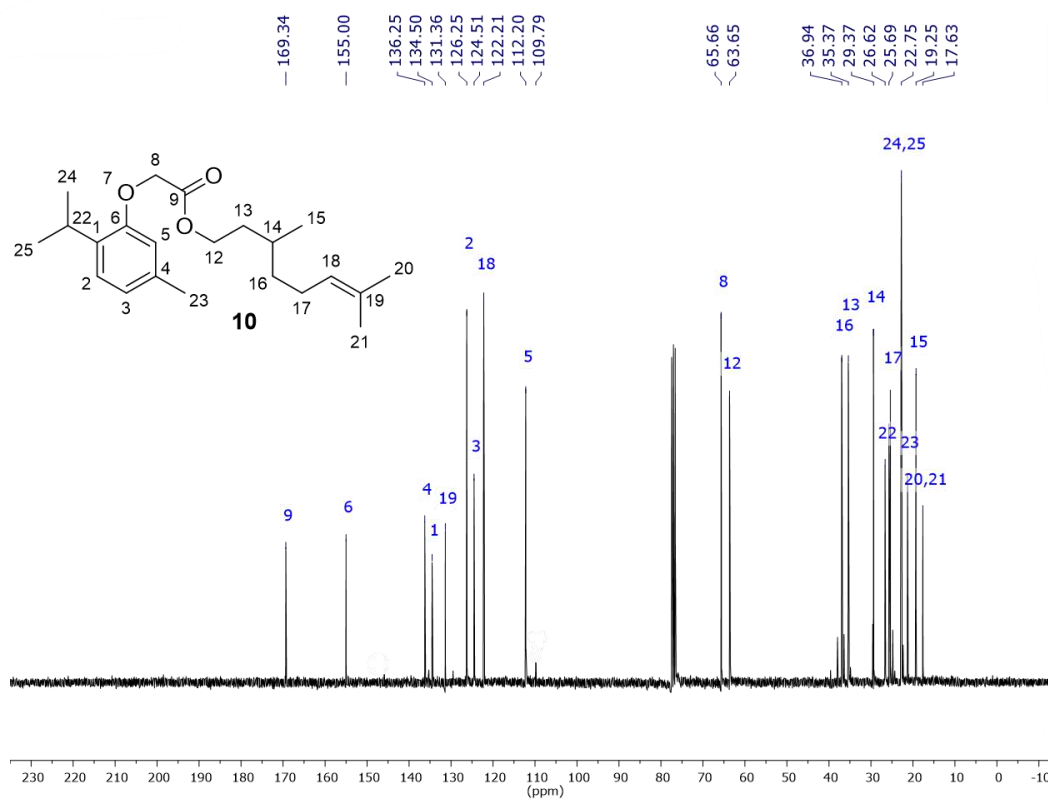
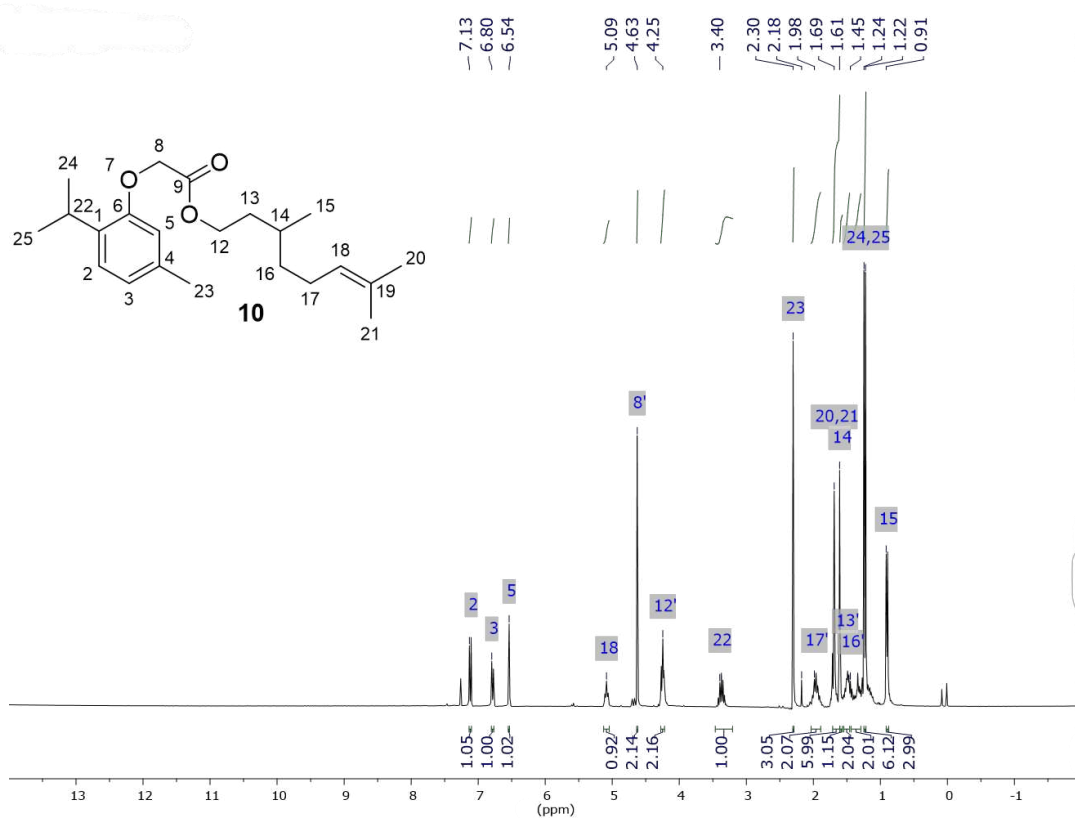


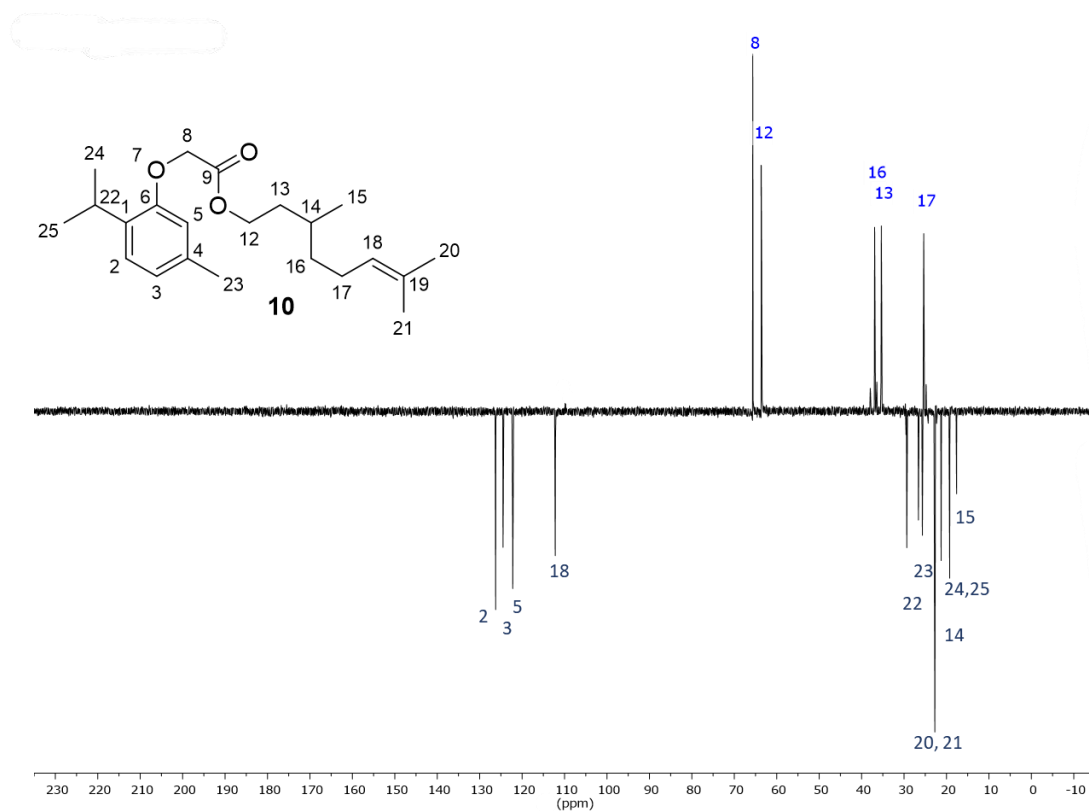
2-(4-allyl-2-methoxyphenoxy)acetate de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ol (8)



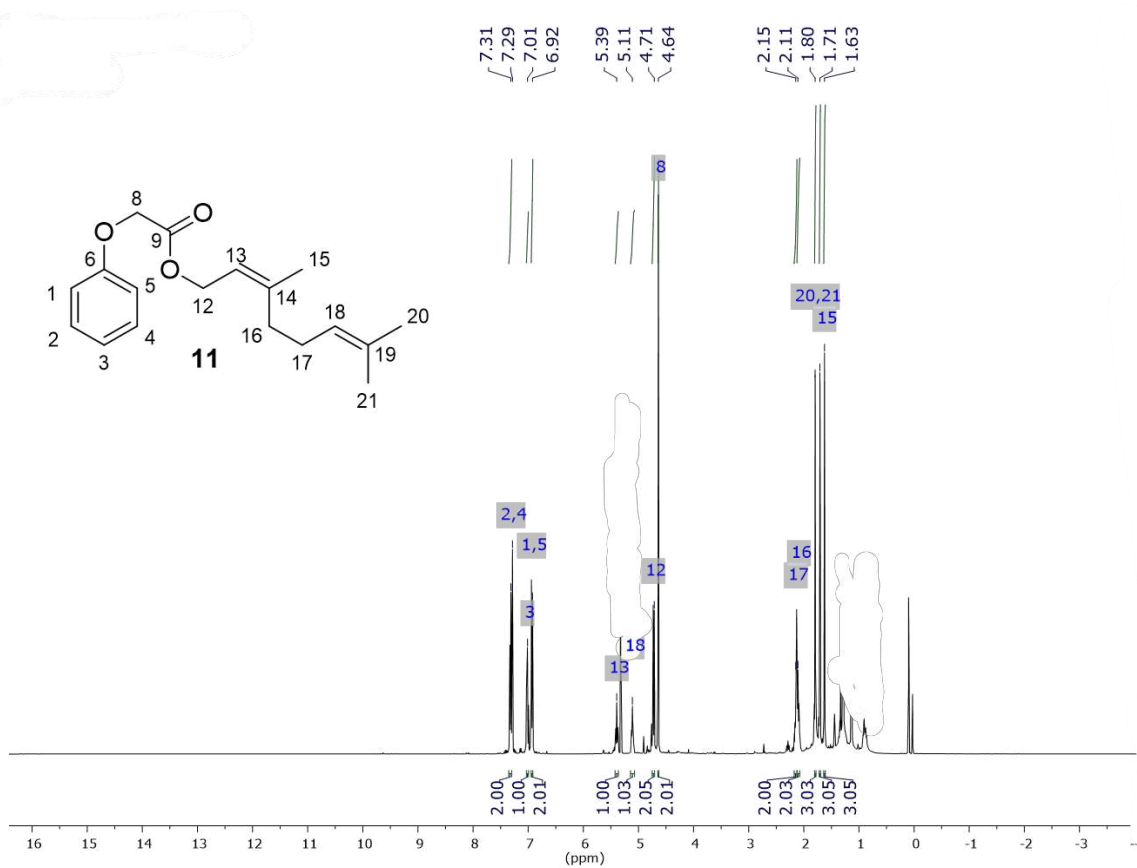


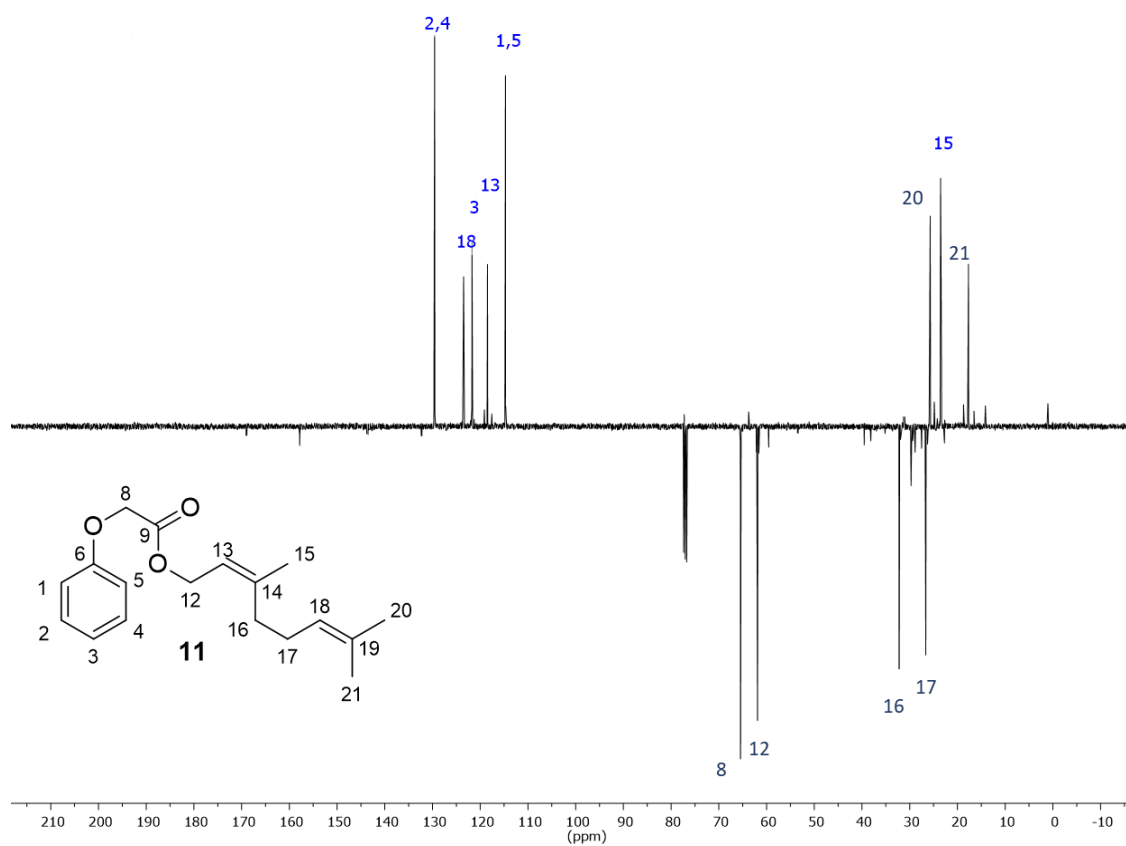
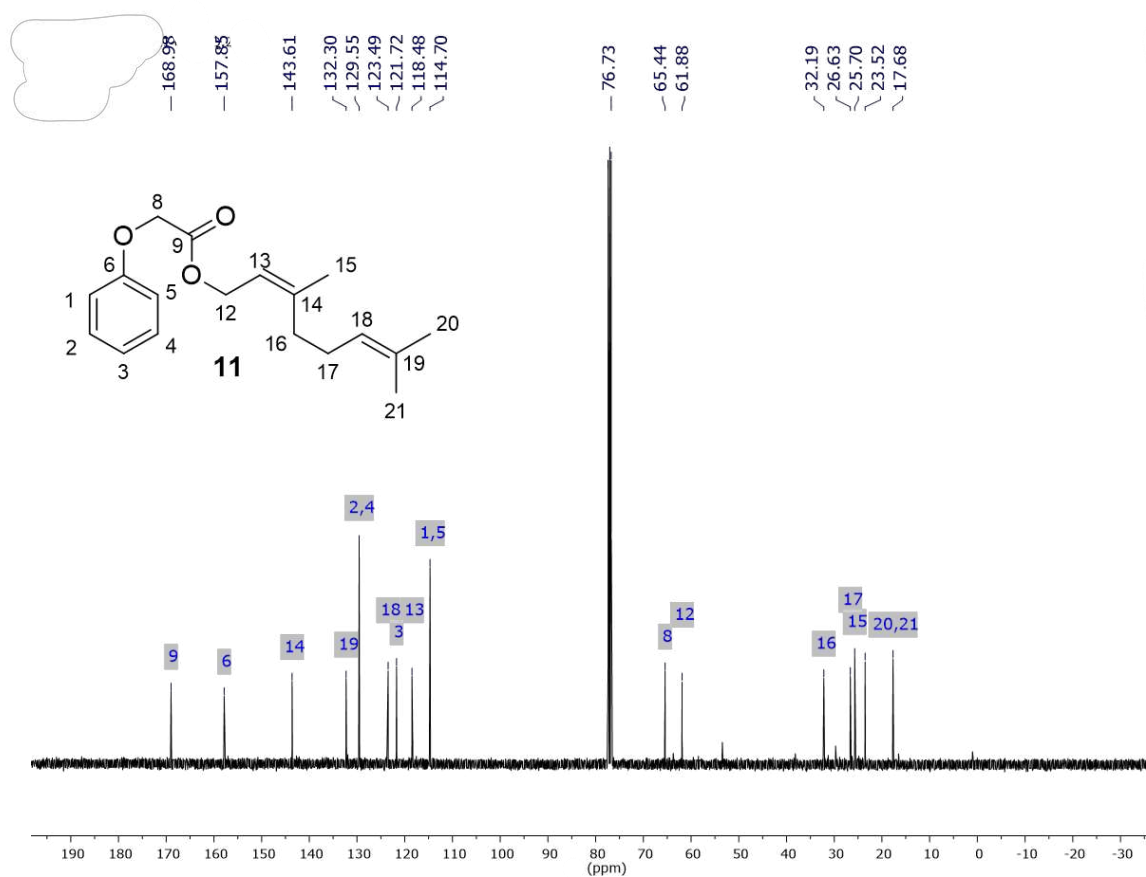
2-(2-isopropil-5-metilfenoksi)acetato de 3,7-dimetil oct-6-en-1-ilo (10)



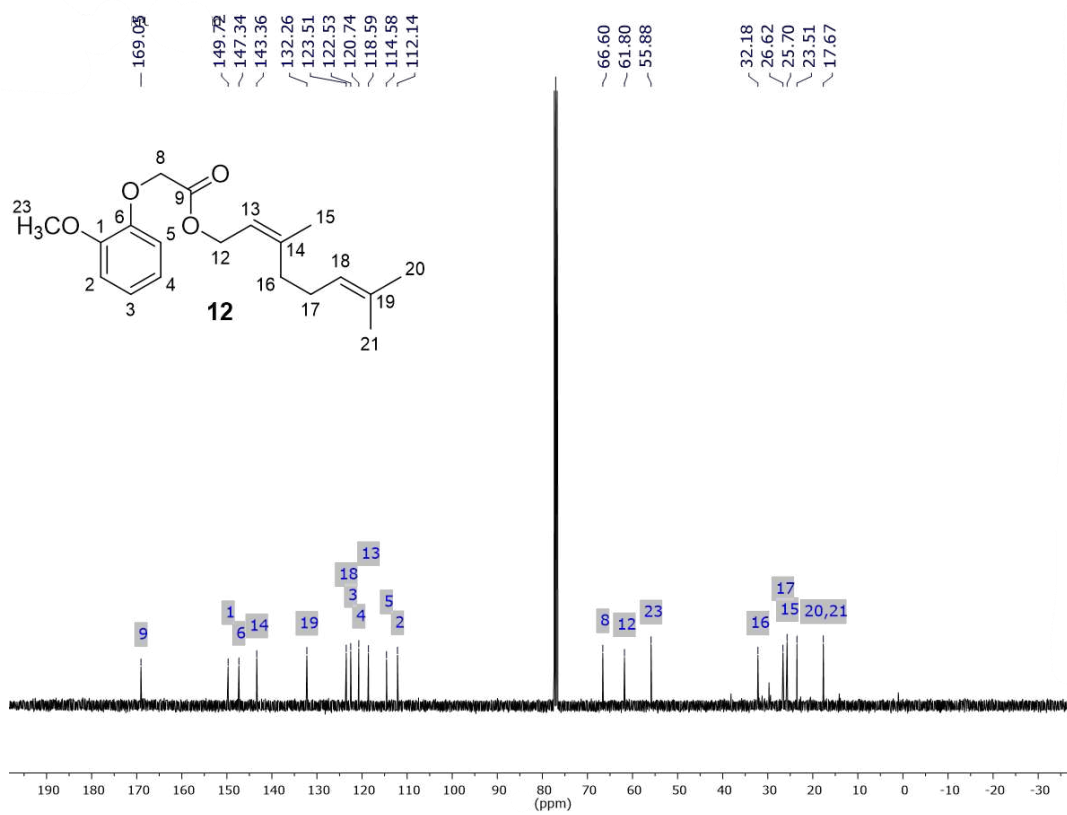
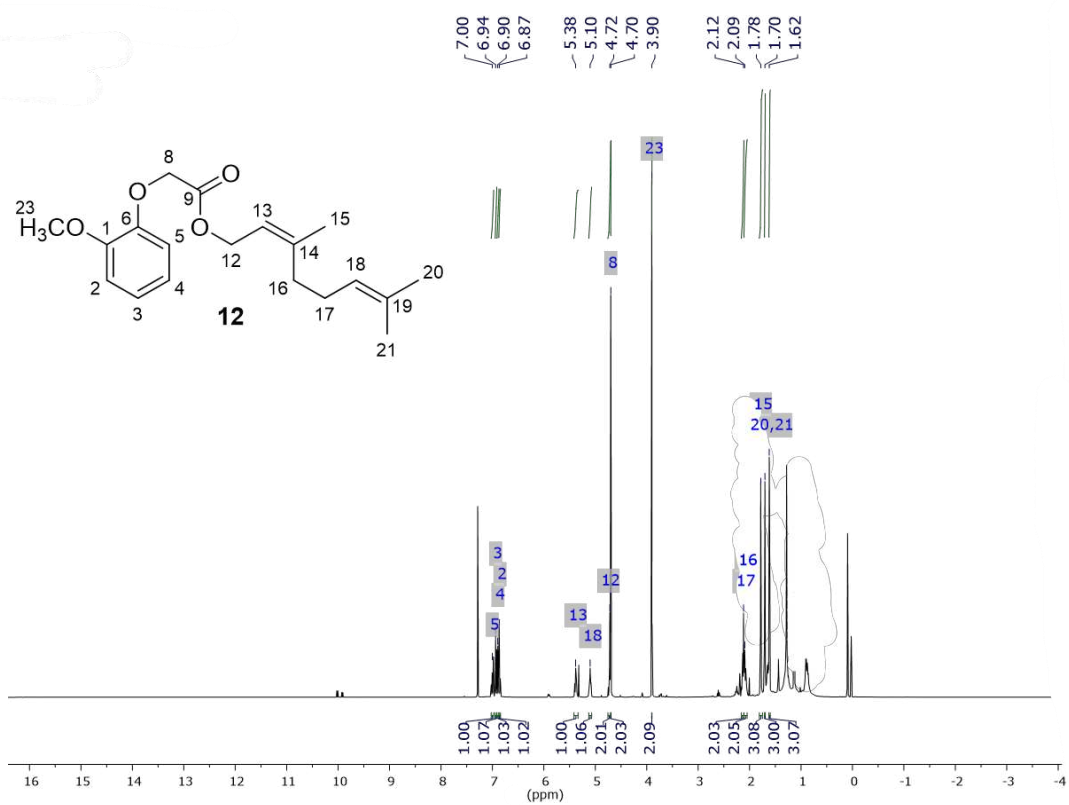


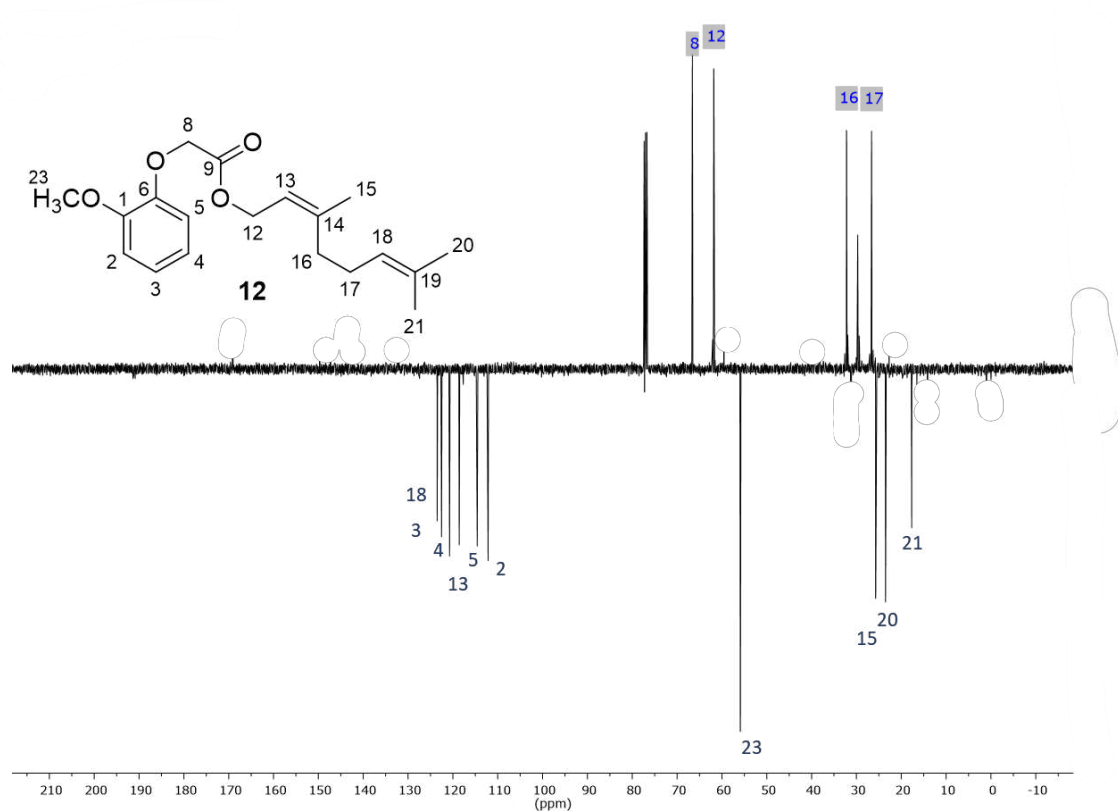
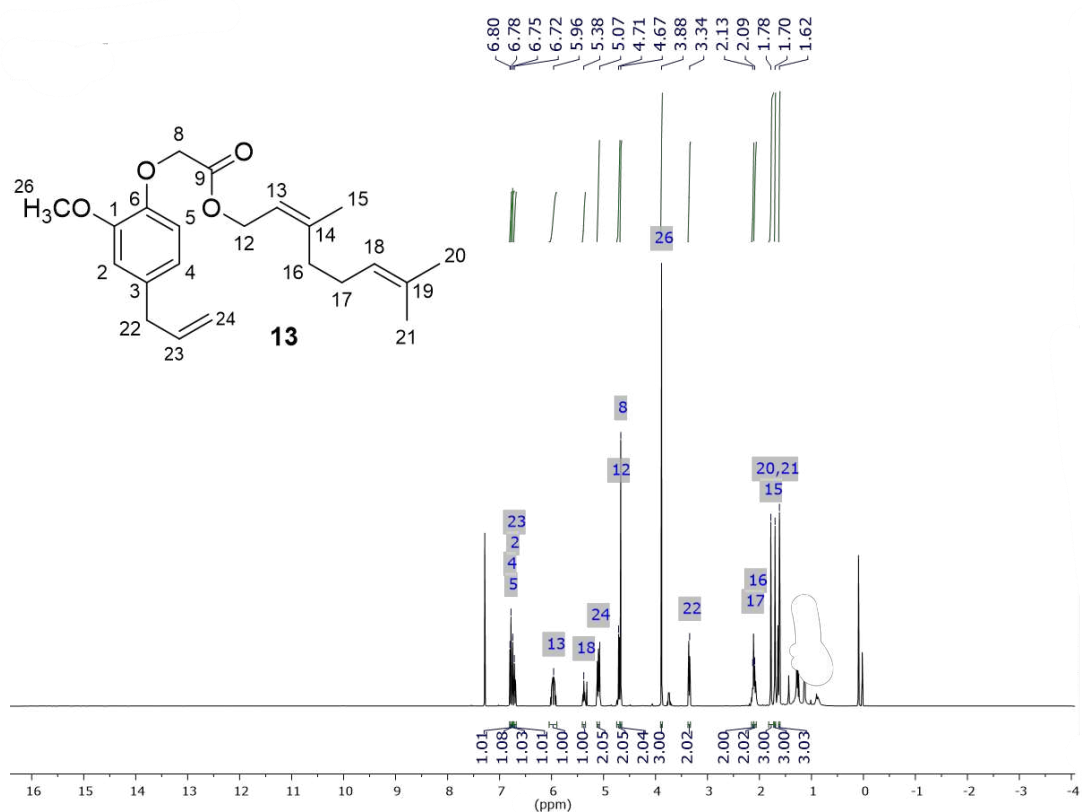
2-fenoxiacetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ilo (11)

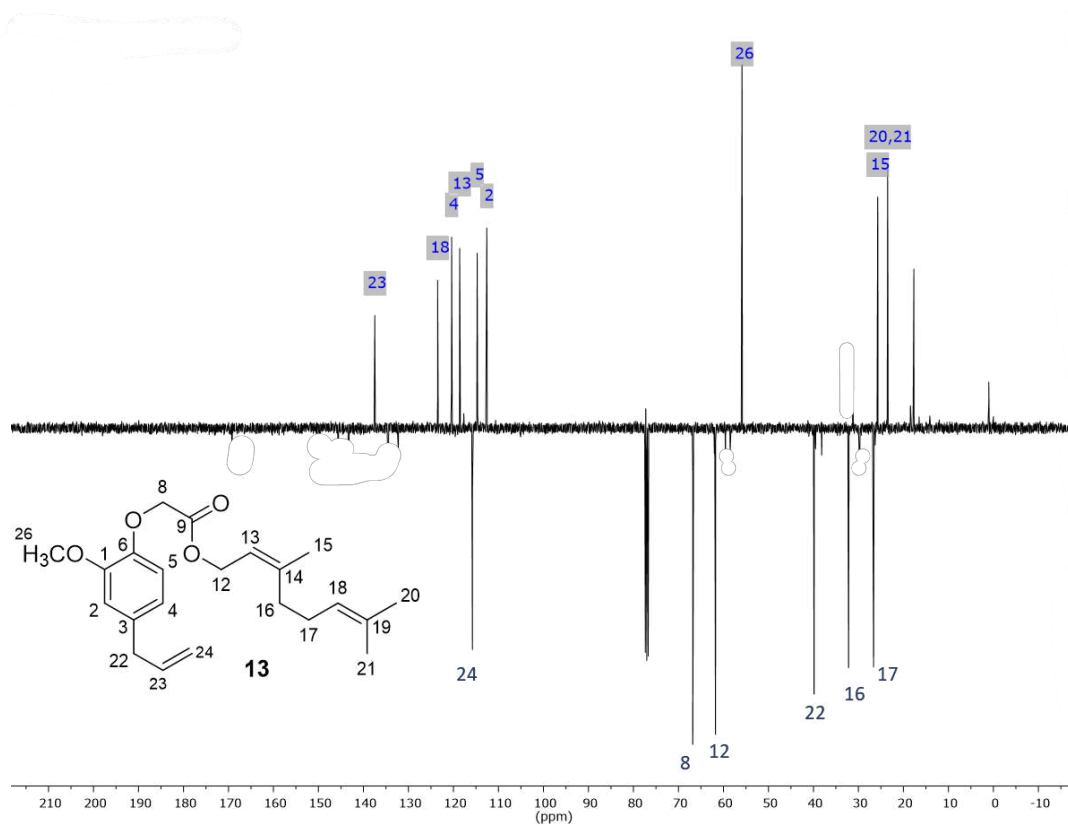
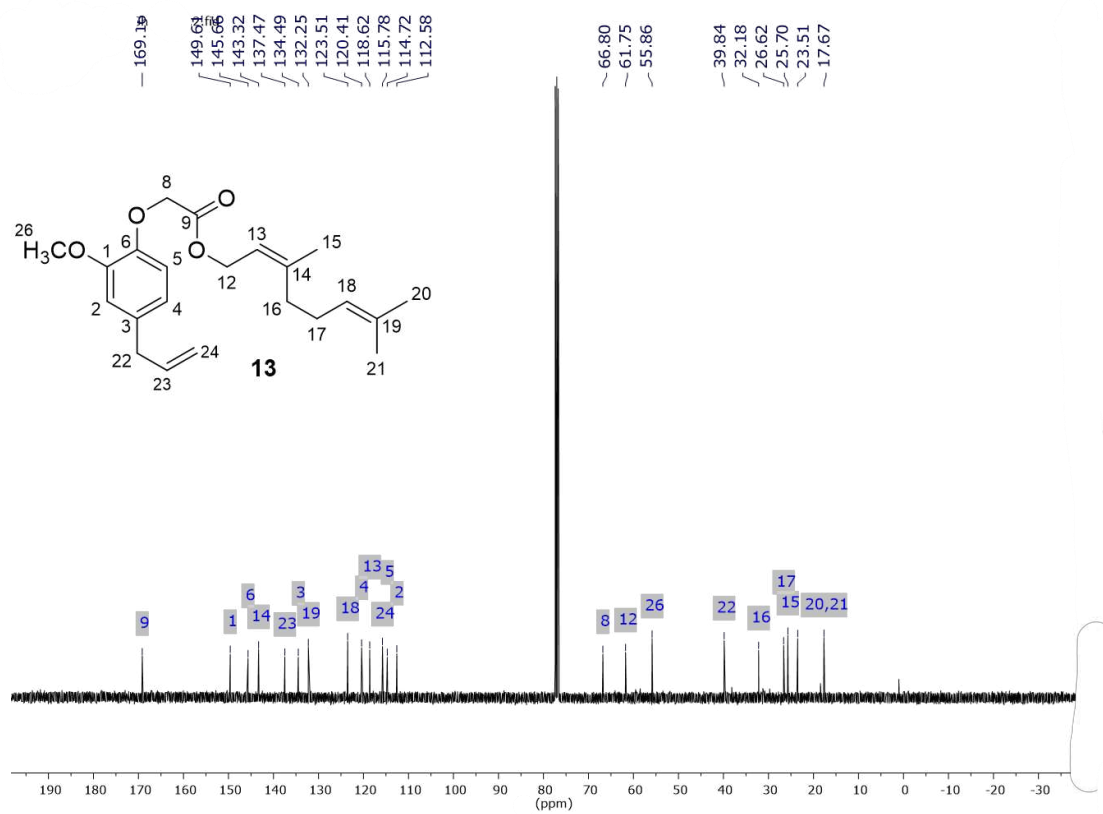




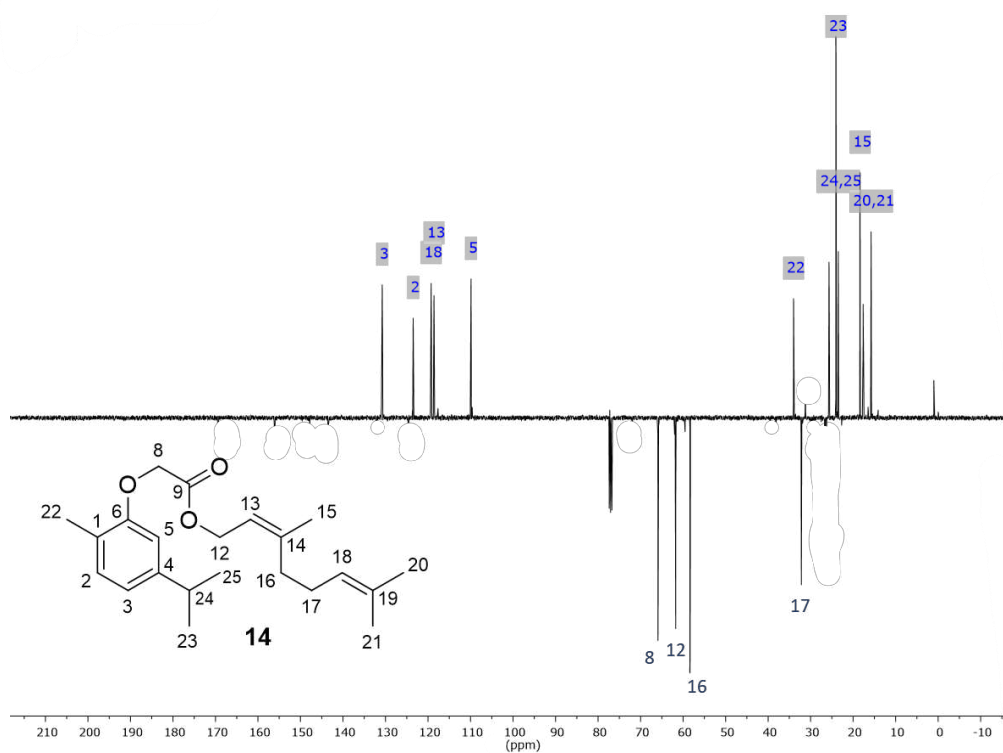
2-(2-metoxifenoxi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ilo (12)



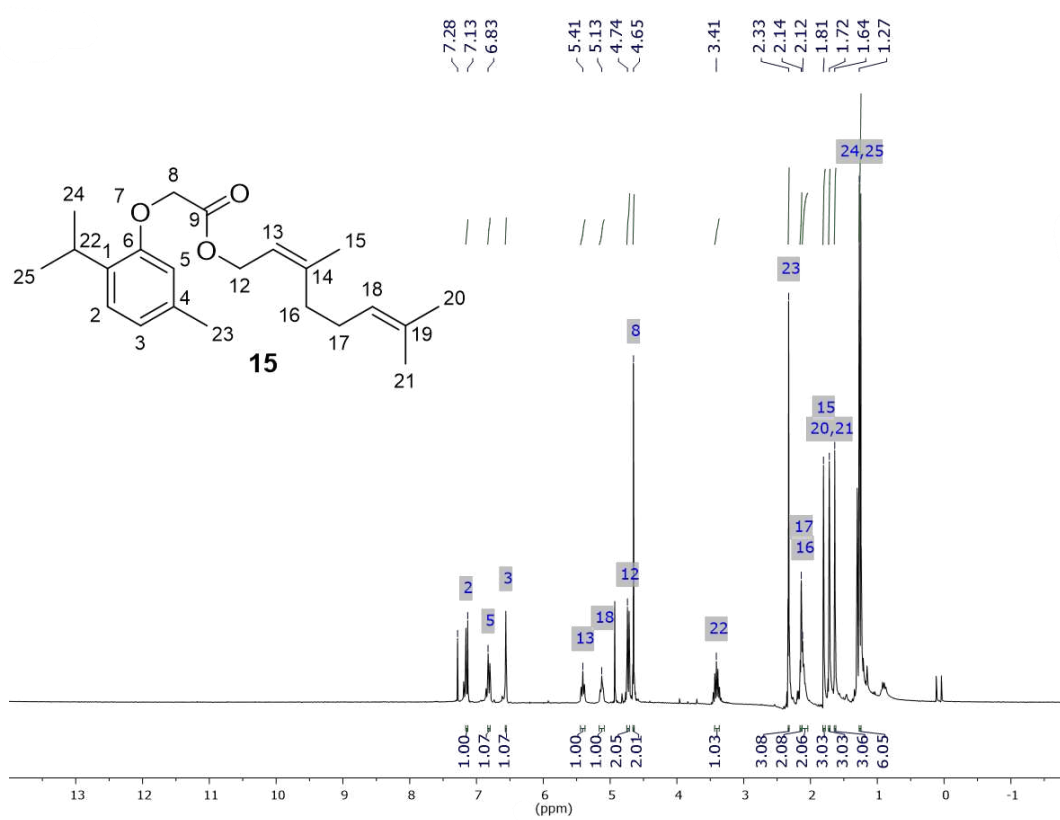
2-(4-*alil*-2-metoxifenoxi)acetato de (*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ilo (13)

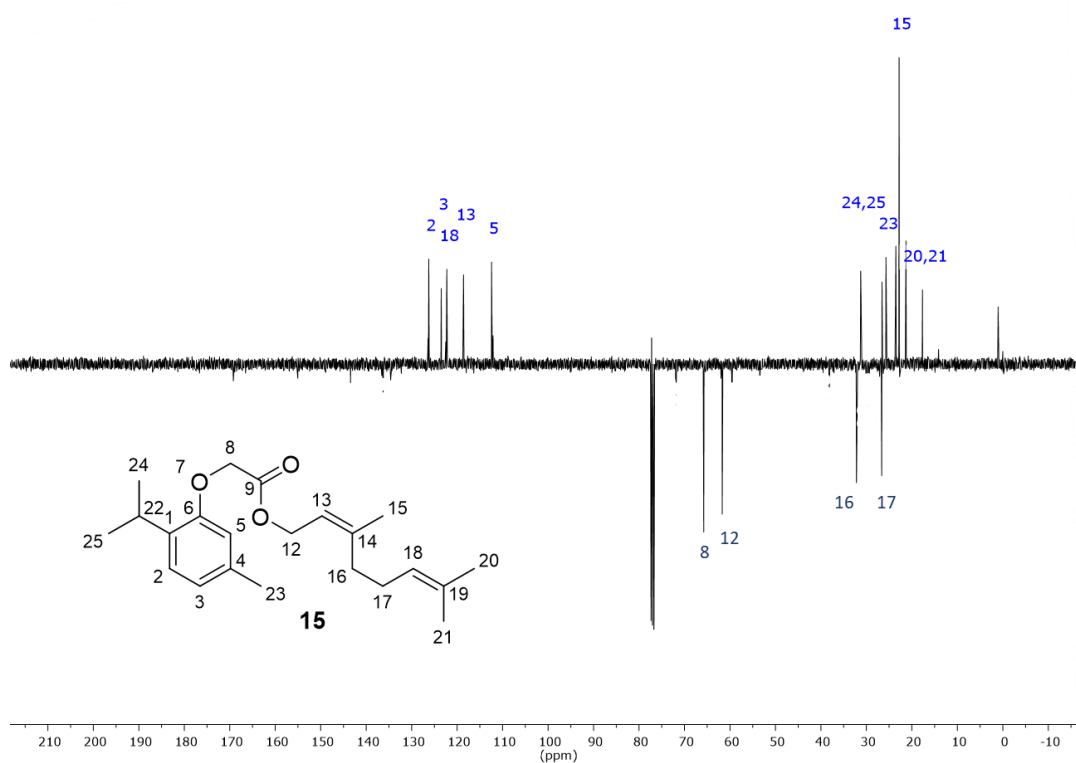
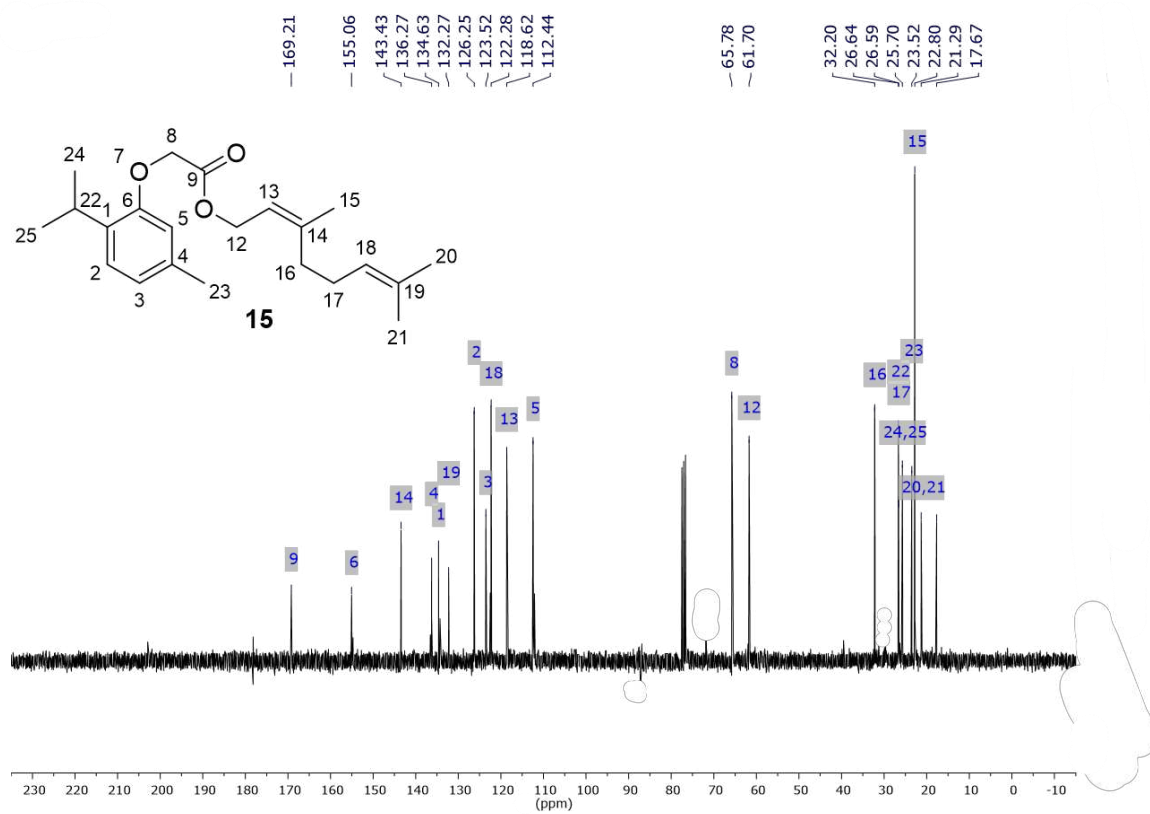


2-(5-isopropil-2-metilfenoksi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ilo (14)

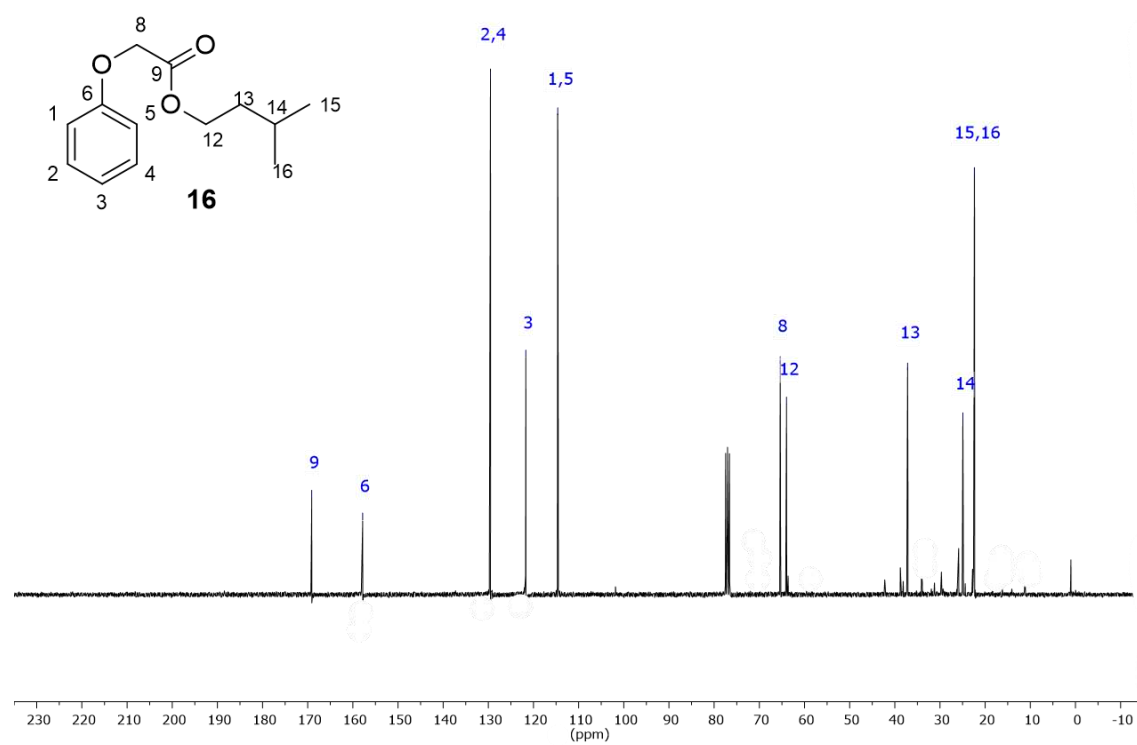
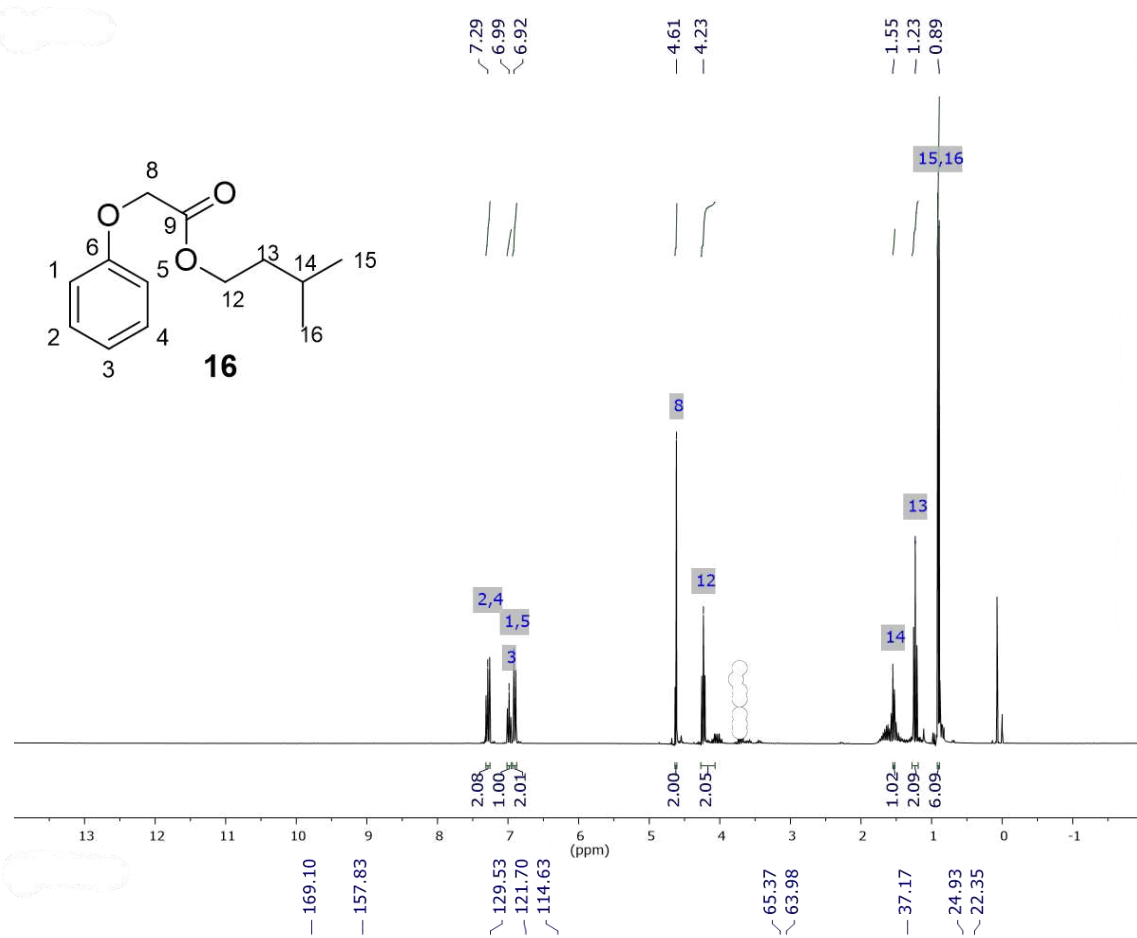


2-(2-isopropil-5-metilfenoksi)acetato de (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ilo (15)

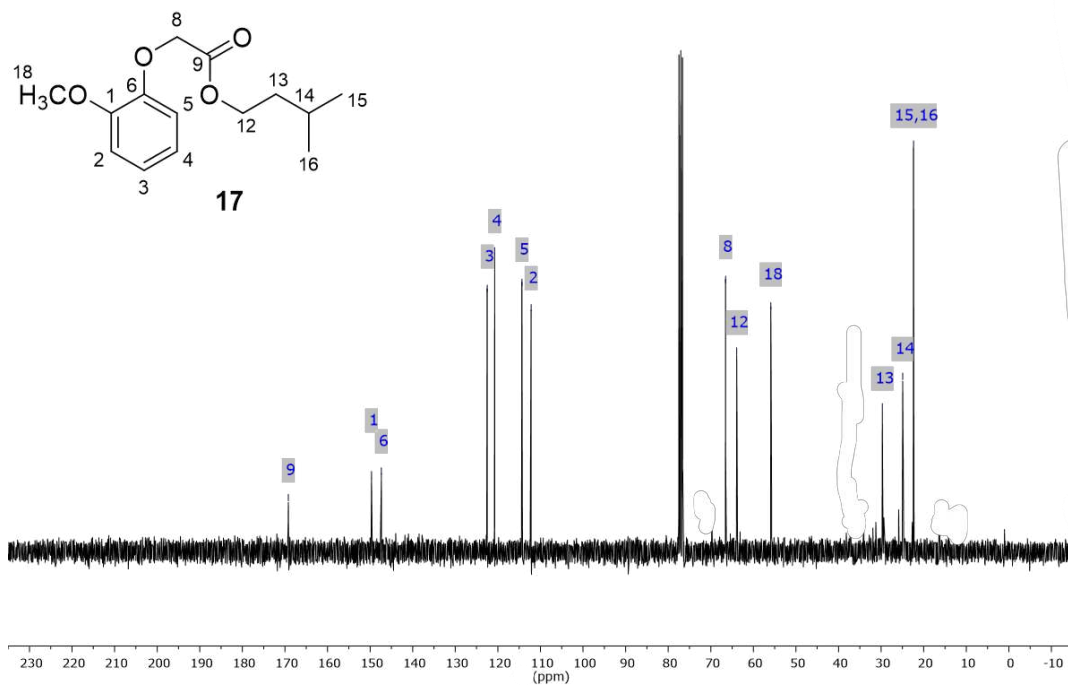
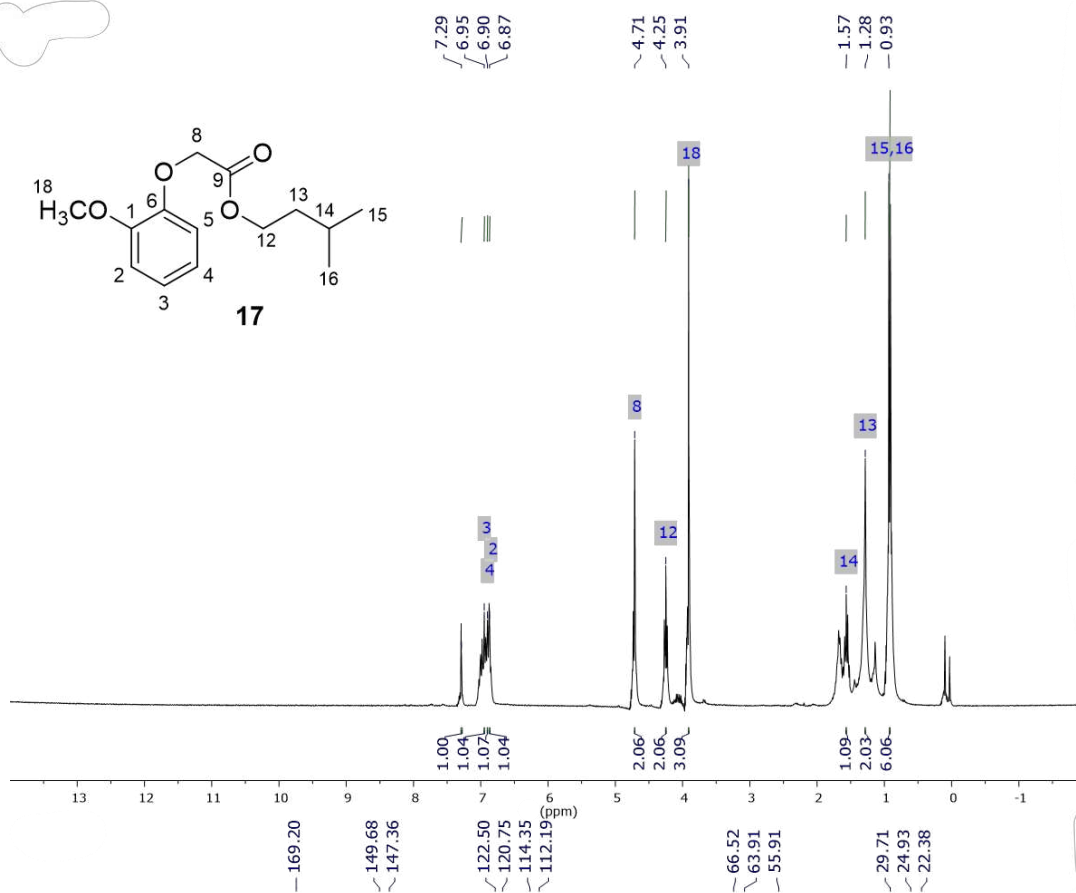
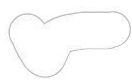


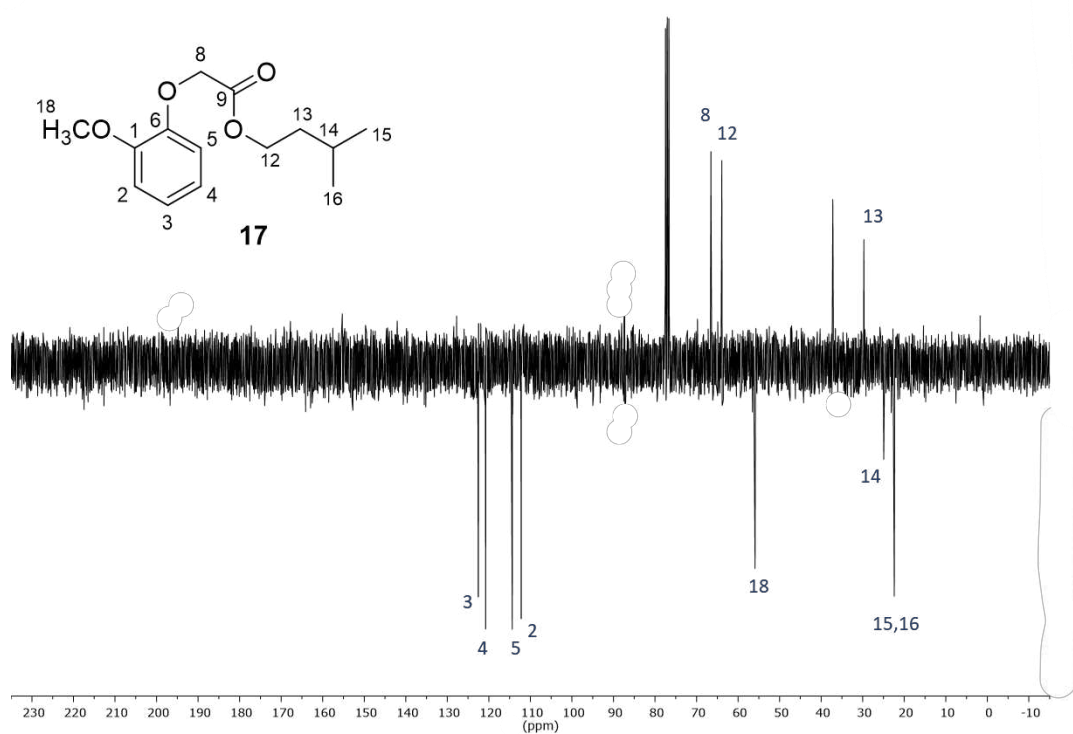


2-fenoxiacetato de isopentila (16)

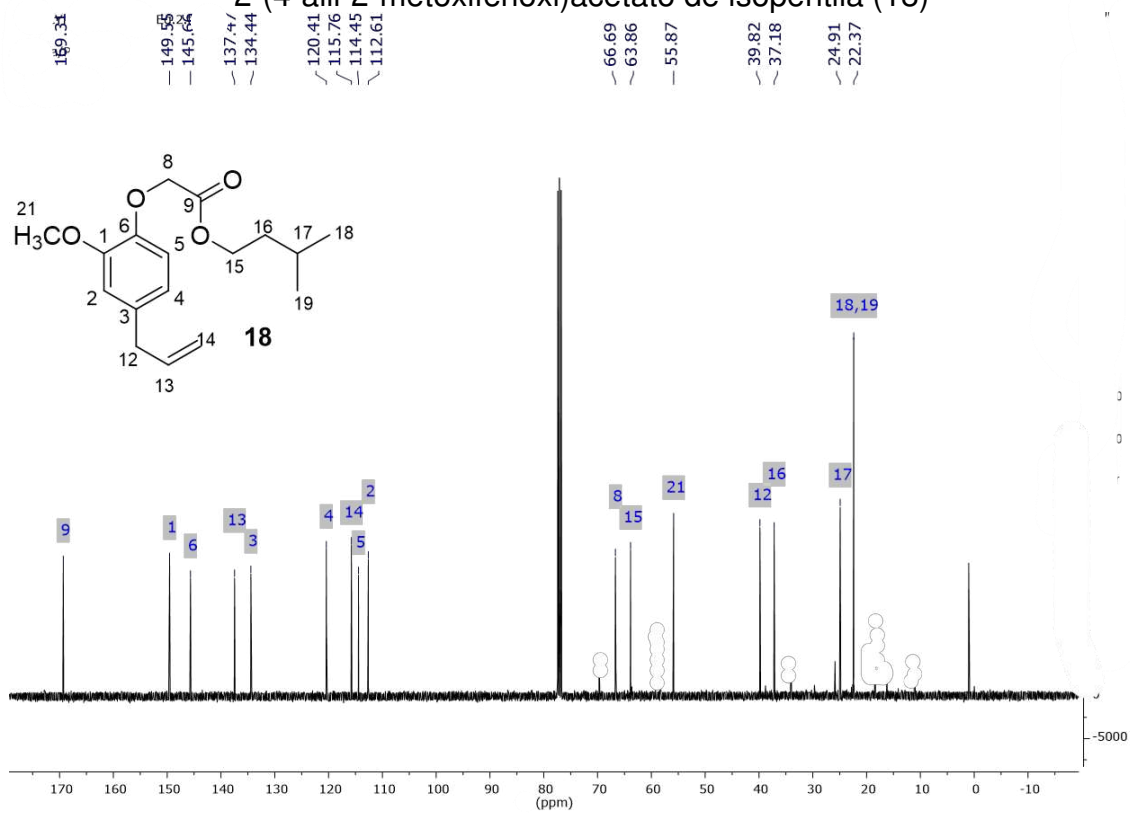


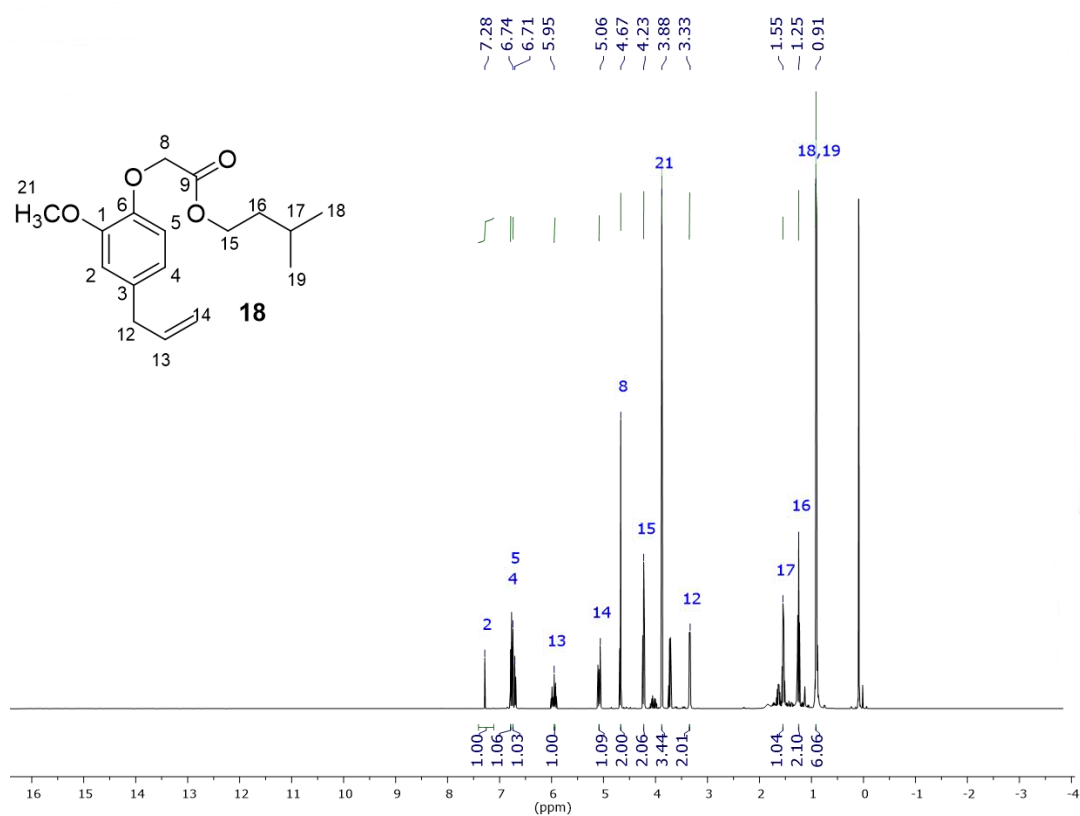
2-(2-metoxifenoxi)acetato de isopentila (17)



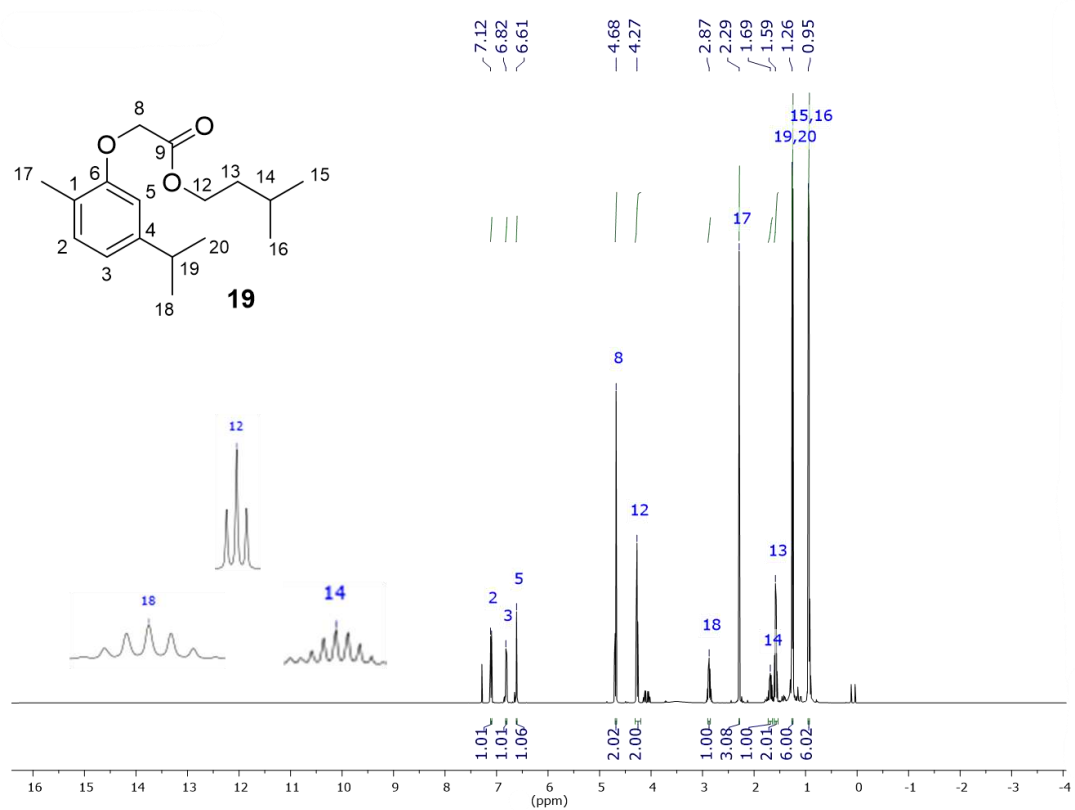


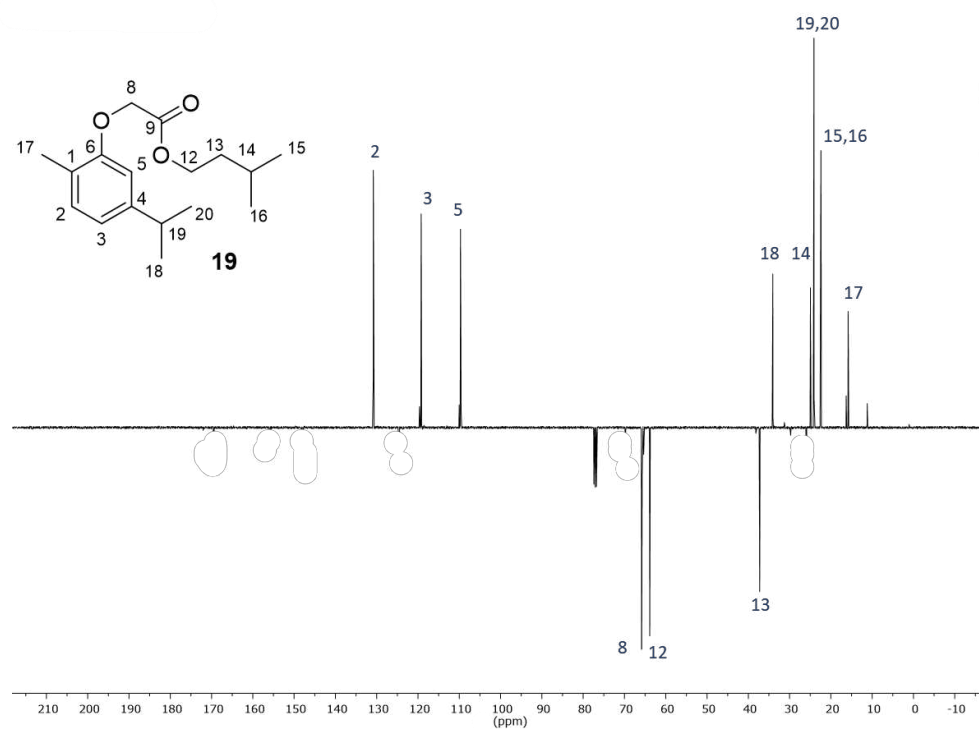
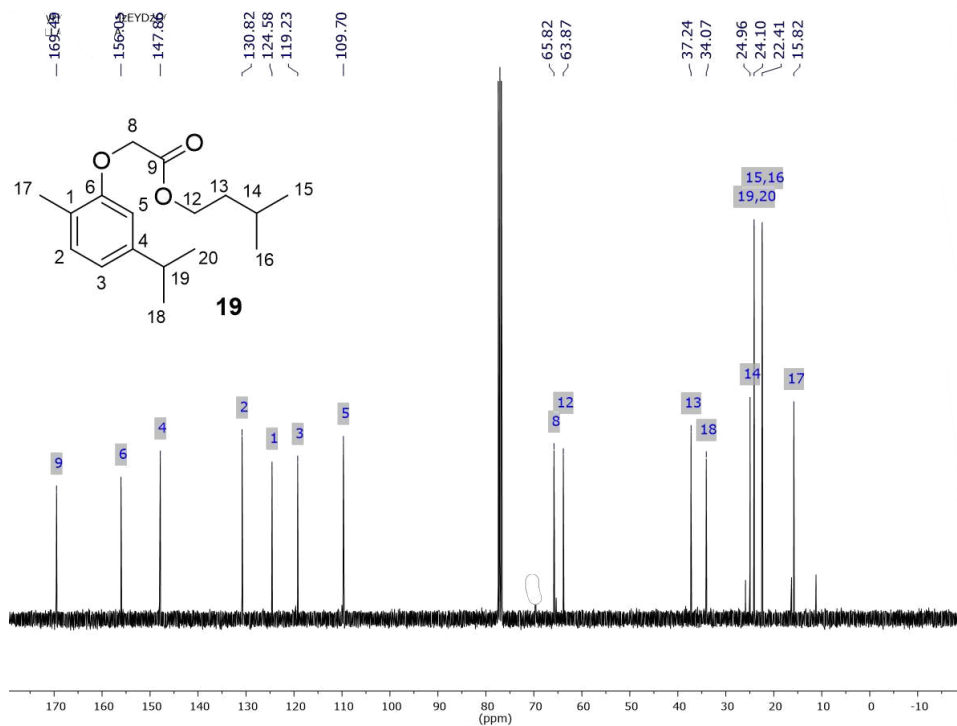
2-(4-allyl-2-metoxifenoxi)acetato de isopentila (18)





2-(5-isopropil-2-metilfenoksi)acetato de isopentila (19)





2-(2-isopropil-5-metilfenoksi)acetato de isopentila (20)

