UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AMANDA DE SOUZA MACHADO

SÍNTESE DE NOVAS N-ACILAMIDAS GRAXAS DERIVADAS DE HERBICIDAS E DE FONTES RENOVÁVEIS

CURITIBA

2022

AMANDA DE SOUZA MACHADO

SÍNTESE DE NOVAS N-ACILAMIDAS GRAXAS DERIVADAS DE HERBICIDAS E DE FONTES RENOVÁVEIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Setor de Ciências Exatas da Universidade Federal do Paraná, como requisito à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof. Dra. Caroline Da Ros Montes D'Oca

CURITIBA

2022

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA CIÊNCIA E TECNO

Machado, Amanda de Souza
Síntese de novas *N*-acilamidas graxas derivadas de herbicidas e de fontes renováveis / Amanda de Souza Machado. – Curitiba, 2022.
1 recurso on-line : PDF.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química.

Orientadora: Prof. Dra. Caroline Da Ros Montes D'Oca

1. Agroquímicos. I. D'Oca, Caroline Da Ros Montes. II. Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Bibliotecária: Roseny Rivelini Morciani CRB-9/1585

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA - 40001016026P2

ATA Nº427

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRA EM QUÍMICA

No dia vinte e dois de fevereiro de dois mil e vinte e dois às 08:30 horas, na sala Sala do PPGQ/UFPR e Plataforma Micorsoft TEAMS, Departamento de Química/UFPR e sala virtual, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **AMANDA DE SOUZA MACHADO**, intitulada**: Síntese de novas *N*-acilamidas graxas derivadas de herbicidas e de fontes renováveis**, sob orientação da Profa. Dra. CAROLINE DA ROS MONTES D`OCA. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: CAROLINE DA ROS MONTES D`OCA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARCELO GONÇALVES MONTES D`OCA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), IZABEL CRISTINA RIEGEL VIDOTTI MIYATA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DENNIS RUSSOWSKY (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela Aprovação. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestra está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, CAROLINE DA ROS MONTES D`OCA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 22 de Fevereiro de 2022.

CAROLINE DA ROS MONTES D`OCA
Presidente da Banca Examinadora

MARCELO GONÇALVES MONTES D`OCA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

IZABEL CRISTINA RIEGEL VIDOTTI MIYATA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

DENNIS RUSSOWSKY
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA - 40001016026P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **AMANDA DE SOUZA MACHADO** intitulada: **Síntese de novas *N*-acilamidas graxas derivadas de herbicidas e de fontes renováveis**, sob orientação da Profa. Dra. CAROLINE DA ROS MONTES D`OCA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 22 de Fevereiro de 2022.

CAROLINE DA ROS MONTES D`OCA
Presidente da Banca Examinadora

MARCELO GONÇALVES MONTES D`OCA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

IZABEL CRISTINA RIEGEL VIDOTTI MIYATA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

DENNIS RUSSOWSKY
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Ao meu esposo, Marco, e à
minha família, dedico este
trabalho com amor e carinho

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à Deus, pela dádiva da vida e por nos ter prestigiado com sabedoria e inteligência

Ao meu grande amor e esposo, Marco Vinícius, por todo o carinho, companheirismo, paciência, apoio e grande motivação, que foram essenciais para construir a relação sólida e de confiança existente entre nós. Ter a sua companhia é uma dádiva, você me completa e ao mesmo tempo me ensina como ser uma pessoa melhor. Compartilhar a vida com você é linda. Meu amor por você é eterno.

Aos meus pais, Silvana e Devanir, àqueles que foram meus mestres desde o primeiro dia de vida, que se dedicaram a me fornecer uma educação de qualidade e sempre me apoiaram nos meus estudos e na realização dos meus sonhos, e também pelos conselhos de grande valia que serão carregados por toda a vida. Obrigada por todo amor e carinho.

À minha irmã, Aline, e meu cunhado, Ismael, por terem sempre me aconselhado nos de dificuldade, e por sempre se mostrarem dispostos a me ajudar, além de terem me presenteado com duas sobrinhas maravilhosas, Laura e Luisa.

A todos os demais integrantes da minha família, pela união e amor existente entre nós.

À minha orientadora professora Dra. Caroline Da Ros Montes D'Oca, me faltam palavras para dedicar tal trabalho. Primeiramente, agradeço por ter me aceitado como sua aluna e ter confiado um projeto de pesquisa em minhas mãos. Obrigada por nos meus momentos de maior desespero durante esses anos, ter me presenteado com palavras de motivação, apoio e de muito carinho. O seu carisma, a sua dedicação e perseverança te tornam um modelo a ser seguido como profissional, docente e pessoa.

À professora Dra. Sônia Zawadzki, à Giuliana Pavanelli, ao Gabriel Lúcio Silvério e ao Laboratório de Ressonânica Magnética Nuclear, pela realização das análises presentes neste trabalho.

Aos membros da banca de defesa de dissertação, professores Dennis Russowsky, Marcelo Gonçalves Montes D'Oca e Izabel Cristina Riegel Vidotti Miyata, pela participação e contribuições no trabalho.

Aos membros da banca de defesa de qualificação, Claudiney Soares Cordeiro e Leandro Piovan, pelas contribuições para a conclusão deste trabalho.

Aos meus amigos de fora da universidade, pelas risadas e carinho. Os momentos com vocês são valiosos.

À Debora Meridiane Kochepka e à Laís Pastre Dill, pelos conselhos, amizades e cafés

Aos colegas do LAPOCA, que são ligeiramente doidos, mas muito divertidos. Muito obrigada.

Aos secretários do PPGQ, Fernanda e Marcelino, por todo o suporte fornecido durante esses anos

À Universidade Federal do Paraná, e ao Programa de Pós-Graduação em Química, por terem me aceitado como aluna.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela concessão da bolsa de estudo.

A todos que certa forma, seja direta ou indiretamente, contribuíram para o desenvolvimento dessa dissertação de mestrado e pelo processo de ensino a mim oferecido.

"Imagine uma nova história para

sua vida e acredite nela"

Paulo Coelho

RESUMO

Motivados fortemente pelas características ambientalmente amigáveis dos compostos graxos, e por apresentarem baixo risco à saúde humana, os derivados lipofílicos são uma interessante alternativa para comporem as formulações dos agroquímicos. Neste sentido, este trabalho visa a síntese de *N*-acilaminoamidas graxas, a partir de aminoácidos e ácidos graxos comumente presentes em oleaginosas convencionais. Para tanto, o grupo farmacofórico 3,4-dicloroanilina, presente na família dos herbicidas Propanil, Linuron e Diuron, foi inserido nas *N*-acilaminoamidas graxas propostas neste trabalho, a fim de explorar a aplicação destas na área agroquímica, buscando desenvolver moléculas que possam atuar como herbicidas e que possuam um comportamento ambiental menos agressivo. A síntese dos precursores aminoésteres foi executada, com sucesso, a partir da reação de esterificação dos aminoácidos selecionados glicina, valina, serina e alanina, com rendimentos entre 81-96%. Todos os aminoésteres foram devidamente caracterizados por meio de análise espectroscópica de Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H e ^{13}C, tendo os dados condizentes com os sinais descritos na literatura. A partir destes, a síntese dos *N*-acilaminoésteres foi realizada, a partir da acilação dos aminoésteres com os ácidos graxos palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), oleico (C18:1) e ricinoleico (C18:1, 12-OH), empregando tetrafluoroborato de O-(benzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU) como agente de acoplamento, levando à obtenção de 16 compostos de interesse, com rendimentos entre 49-98%. Por fim, a inserção do grupo funcional 3,4-dicloroanilina foi alcançada via acoplamento dos *N*-acilaminoácidos correspondentes, obtidos a partir da hidrólise do *N*-acilaminoésteres, por meio do emprego do agente de acoplamento TBTU. Os compostos alvo foram obtidos com rendimentos entre 24-71%. Todos os compostos foram devidamente caracterizados pelas técnicas espectroscópicas adequadas, apresentando sinais condizentes com o esperado. Além disso, as *N*-acilaminoamidas graxas foram submetidas a testes de solubilidade e apresentaram boa solubilidade frente ao diclorometano e baixa solubilidade aos demais solventes, sendo uma exceção a *N*-(3,4-diclorofenil),*N*-Oleilglicinamida, que mostrou boa solubilidade frente a solventes de polaridade média. No mais, tanto os *N*-acilaminoésteres quanto as *N*-acilaminoamidas graxas foram submetidos à análise de calorimetria exploratória diferencial (DSC), a fim de se identificar o perfil de fenômenos térmicos de cada molécula.

Palavras-chave: Agroquímicos, *N*-acilaminoésteres, *N*-acilaminoácidos, Amidas graxas.

ABSTRACT

Motivated by the friendly environmental characteristics of the chemical products, and for presenting a low risk to human health, the lipophilic products are an interesting alternative to the development of the chemical products for the agrochemical area. In this sense, this work aims the synthesis of fatty *N*-acylaminoamides, from amino acids and fatty acids commonly found in conventional oilseeds. Therefore, the pharmacophoric group 3,4-dichloroaniline, present in the family of the herbicides Propanil, Linuron, and Diuron was inserted in the proposed N-acylaminoamides in order to explore their application in the agrochemical area, seeking to find that it can act as herbicides and that had a less aggressive environmental behavior. In the first stage, the esterification reaction of selected amino acids was successfully realized from selected amino acids, in yields between 8 and 96%. All aminoesters were properly characterized by ^{1}H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance, with data consistent with the signals described in the literature. From these, a synthesis of *N*-acylaminoesters was performed, from the acylation of aminoesters with fatty acids palmitic (C16:0), stearic (C18:0), oleic (C18:1), and ricinoleic (C18:1, 12-OH) in yields from 49-98%. Finally, the insertion of the 3,4-aniline core was achieved via direct coupling of *N*-acylamino acids, obtained from the hydrolysis of the *N*-acylaminoesters, through the use of a coupling agent TBTU. The compounds were obtained with yields between 24-71%. All products were characterized by spectroscopic techniques, showing signals consistent with the expected. In addition, the solubility of the new fatty acid amides were tested, showing good solubility in dichloromethane, with the exception of *N*-(3,4-dichlorophenyl),*N*-Oleyl-glicinamide, which showed good solubility in solvents of medium polarity. Furthermore, both N-acylaminoesters and fatty N-acylaminoamides were studied by Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis, in order to identify each profile of thermal phenomena of molecules.

Keywords: Agrochemicals, *N*-acylaminoesters, *N*-acylamino acids, Fatty acid amides

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. EXEMPLOS DE COMPOSTOS QUE PODEM ATUAR COMO ADJUVNTES EM FORMULAÇÕES DE AGROQUÍMICOS. 20
FIGURA 2. EMPREGO DO ÁCIDO PELARGÔNICO COMO HERBICIDA NATURAL 21
FIGURA 3. ÉSTERES E AMIDAS GRAXAS DERIVADAS DO HERBICIDA 2,4-D. 21
FIGURA 4. AMIDAS GRAXAS DERIVADAS DO PROPANIL..... 22
FIGURA 5. SUBSTÂNCIAS ASSOCIADAS À MORTE DE ABELHAS 24
FIGURA 6. PRINCIPAIS HERBICIDAS UTILIZADOS EM GRANDE ESCALA EM CULTIVOS 26
FIGURA 7. ESTRUTURAS DOS SAIS E ÉSTERES DE GLIFOSATO 26
FIGURA 8. ÓLEO VEGETAL E ÓLEO MINERAL COMO ALTERNATIVAS PARA UTILIZAÇÃO COMO ADJUVANTES 28
FIGURA 9. AMINAS DE SEBO POLIETOXILADAS COMO ADJUVANTES EM AGROTÓXICOS..... 29
FIGURA 10. NOVOS DERIVADOS DO ÁCIDO ALQUIL-ITACÔNICO (AA), PRODUZIDO A PARTIR DA CULTURA DE FERMENTAÇÃO DO FUNGO *Nodulisporium sp.* 30
FIGURA 11. AS GERAÇÕES DOS LÍQUIDOS IÔNICOS HERBICIDAS. 31
FIGURA 12. SÍNTESE DE DERIVADOS GRAXOS HERBICIDAS A PARTIR DE DICLORCOP 19, (N = 1-17). 32
FIGURA 13. SÍNTESE DOS NOVOS COMPOSTOS PROPOSTOS NESTE TRABALHO. 35
FIGURA 14. ESPECTRO DE RMN DE ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) DOS MONOCLORIDRATOS (**25-28**) OBTIDOS..... 43
FIGURA 15. ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6) DO MONOCLORIDRATO DE GLICINATO DE METILA (**25**). 44
FIGURA 16. ESPECTRO COMPARATIVO DE RMN DE ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6, $CDCl_3$) L-VALINATO DE METILA (**27**), E DO *N*-RICINOLEILVALINATO DE METILA (**32d**). 48
FIGURA 17. ESPECTRO DE RMN DE ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-RICINOLEILVALINATO DE METILA (**32d**). 49

FIGURA 18. PLACA DE CCD APÓS 24 HORAS DE REAÇÃO ENTRE O *N*-ACILAMINOÉSTER **(30c)** E A AMINA (**42**). FASE MÓVEL: HEXANO:AcOEt (70/30); REVELAÇÃO EM CÂMARA DE IODO; ESQUERDA: AMINOÉSTER (**30c**); CENTRO; AMINA (**42**); DIREITA: BRUTO REACIONAL APÓS 24 HORAS. 50
FIGURA 19. ESPECTROS DE RMN DE ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6) DO *N*-PALMITIL-L-SERINA **(37a).** 53
FIGURA 20. ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-PALMITILGLICINAMIDA (**38a**). 56
FIGURA 21. ESPECTRO DE RMN DE ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DA *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-OLEILGLICINAMIDA **38a.** 57
FIGURA 22. TERMOGRAMAS DE DSC DOS *N*-OLEILAMINOÉSTERES (**30-33c).** 58
FIGURA 23. TERMOGRAMA DE DSC DO *N*-PALMITIL-L-ALANINATO DE METILA (**31a).** 60
FIGURA 24. (A) CURVA DE AQUECIMENTO OBTIDA POR DSC PARA A *N*-OLEILGLICINAMIDA 11C QUANDO A AMOSTRA FOI CONGELADA. (B) CURVA DE AQUECIMENTO OBTIDA POR DSC PARA A *N*-OLEILGLICINAMIDA 11C QUANDO A AMOSTRA FOI FUNDIDA. 63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CLASSIFICAÇÃO DOS AGROTÓXICOS SEGUNDO TOXICIDADE..... 18
TABELA 2. MONOCLORIDRATOS DE AMINOÉSTERES **(25-28)** SINTETIZADOS..... 42
TABELA 3**.** *N*-ACILAMINOÉSTERES SINTETIZADOS. 46
TABELA 4. SÍNTESE DOS *N*-ACILAMINOÁCIDOS GRAXOS. 51
TABELA 5. SÍNTESE DAS *N*-ACILAMINOAMIDAS GRAXOS. 54
TABELA 6. VALORES REFERENTES AOS EVENTOS TÉRMICOS ENCONTRADOS NAS CURVAS DE AQUECIMENTO DOS *N*-ACILAMINOÉSTRES **30-33a-d.** 61
TABELA 7. VALORES REFERENTES AOS FENÔMENOS TÉRMICOS DAS *N*-ACILAMINOAMIDAS GRAXAS 11-13A-C 64
TABELA 8. SOLUBILIDADE DOS *N*-ACILAMINOÉSTERES FRENTE A DIVERSOS SOLVENTES. 66
TABELA 9. SOLUBILIDADE DAS *N*-ACILAMINOAMIDAS GRAXAS FRENTE A DIVERSOS SOLVENTES. 69

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. SÍNTESE DOS AMINOÉSTERES. 36
ESQUEMA 2. SÍNTESE DOS *N*-ACILAMINOÉSTERES GRAXOS. 36
ESQUEMA 3.ESTERIFICAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS **21-24.** 37
ESQUEMA 4. ACILAÇÃO DOS AMINOÉSTERES **30-33** 38
ESQUEMA 5. HIDRÓLISE DOS *N*-ACILAMINOÉSTERES **30-33a-d** 38
ESQUEMA 6. SÍNTESE DAS *N*-ACILAMIDAS GRAXAS **38-41a-d** 39
ESQUEMA 7. SÍNTESE DOS NOVOS DERIVADOS GRAXOS HERBICIDAS PROPOSTOS NESTE TRABALHO. 41
ESQUEMA 8. SÍNTESE DOS AMINOÉSTERES **25-28.** 42
ESQUEMA 9**.** MECANISMO PROPOSTO PARA ATIVAÇÃO DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS EMPREGANDO TBTU. 45
ESQUEMA 10. SÍNTESE DA *N*-ACILAMINOAMIDA **38c** 50
ESQUEMA 11. MECANISMO PROPOSTO PARA A FORMAÇÃO DAS GUANIDINAS. 56

LISTA DE SIGLAS

2,4- D	Ácido diclorofenoxiacético
2,4-DCP	2,4-Diclorofenol
AA	Alquil-itacônico
BBO	Broad Band Observe/Sonda de detecção direta
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CIDASC	Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina
DIPEA	*N, N*-Diisopropiletilamina
DL_{50}	Dose letal mediana
DSC	Differential Scanning Calorimetry/Calorimetria Exploratória Diferencial
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
FTIR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
GBH	Glifosate based herbicides/Herbicidas à base de glifosato
GRAS	Generally Recognized As Safe/Geralmente reconhecido como seguro
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IP	Índice de polarização
K_{ow}	Coeficiente de partição octanol/água
LIH	Líquidos iônicos herbicidas
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
pH	Potencial de hidrogênio
POE-T	Aminas de sebo de polioxietileno
POEA	Aminas de sebo polietoxiladas
RMN ^{1}H	Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C
$T^{1/2}$	Tempo de meia vida
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 17

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 23

2.1 AGROQUÍMICOS: UTILIZAÇÃO E CONSEQUÊNCIAS 23

2.2 HERBICIDAS E SUAS COMPOSIÇÕES 25

3 OBJETIVOS 35

3.1 OBJETIVO GERAL 35

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 35

4 MATERIAIS E MÉTODOS 37

4.1 MATERIAIS 37

4.2 MÉTODOS 37

4.2.1 Síntese dos aminoésteres (25-28) 37

4.2.3 Síntese dos *N*-acilaminoácidos graxos (34-37a-d): 38

4.2.4 Síntese das *N*-acilamidas graxas (38-41a-d): 39

4.3 ACOMPANHAMENTO DAS REAÇÕES E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 39

4.3.1 Ressonância Magnética Nuclear 40

4.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) 40

4.3.3 Teste de solubilidade 40

4.3.4 Calorimetria Exploratória Diferencial 41

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 41

5.1 SÍNTESE DOS AMINOÉSTERES 41

5.2 SÍNTESE DOS *N*-ACILAMINOÉSTERES 44

5.3 SÍNTESE DAS *N*-ACILAMINOAMIDAS GRAXAS 50

5.4 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL DOS *N*-ACILAMINOÉSTERES E DAS *N*-ACILAMINOAMIDAS GRAXAS 58

5.5 TESTE DE SOLUBILIDADE 64

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS 70

DADOS ESPECTROSCÓPICOS 72

REFERÊNCIAS 79

ANEXO 1 – MATERIAL SUPLEMENTAR 84

1 INTRODUÇÃO

É de conhecimento que a cada ano o número populacional mundial cresce constantemente. Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), em 2020, a projeção era de cerca de 7,75 bilhões de pessoas no mundo, sendo que até 2050, são esperadas um total de 9,7 bilhões de pessoas[1], associadas, portanto, há uma grande demanda pela produção de alimentos. Esse argumento tem sido utilizado como uma forma de justificativa para o desenvolvimento e produção de monoculturas, como a soja, que possui grande importância comercial no Brasil e no mundo. Segundo a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), em 2020, o Brasil foi o maior produtor mundial de soja, contabilizando cerca de 135,409 milhões de toneladas deste grão. Dentre os estados brasileiros, o Mato Grosso foi o estado que mais contribuiu para a obtenção da soja, com uma produção de 35,947 milhões de toneladas, seguido pelo Paraná, com cerca de 21,598 milhões de toneladas.[2] Esta produtividade é acompanhada pelo crescimento contínuo no uso de insumos voltados ao agronegócio, principalmente de agroquímicos.

Os agroquímicos são definidos como substâncias químicas formuladas para aumentar o potencial produtivo dos solos, além de prevenir, combater ou destruir espécies indesejáveis, assim como doenças que possam interferir, principalmente, na produção de alimentos.[3] Essas substâncias podem ser divididas em herbicidas (controlam as plantas invasoras), inseticidas (controlam o surgimento de insetos), fungicidas (controlam o surgimento de fungos) e bactericidas (controlam o surgimento de bactérias). Segundo o relatório divulgado pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) em 2019, o Brasil se destaca no consumo de agrotóxicos, com mais de 500 mil toneladas anuais.[4] Apesar da importância econômica da produção agropecuária em nosso país e da participação dos agroquímicos neste cenário, seu uso

---

[1]Nações Unidas Brasil. População mundial deve chegar a 9,7 bilhões de pessoas em 2050, diz relatório da ONU. Disponível em: https://brasil.un.org/pt-br/83427-populacao-mundial-deve-chegar-97-bilhoes-de-pessoas-em-2050-diz-relatorio-da-onu. Acesso em 7 fev. 2022.

[2]Embrapa Soja. Soja em números (safra 2020/21). Disponível em: https://www.embrapa.br/web/portal/soja/cultivos/soja1/dados-economicos. Acesso em 7 fev. 2022.

[3]BRASIL. Lei n°7802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial da União,** Brasília, DF, 12 jul. 1989, p. 11459.

[4]INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE (IBAMA). **Relatório de comercialização de agrotóxicos.** Brasília, 2022. Disponível em: http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletinsanuais

está relacionado a diversos problemas ambientais, como empobrecimento do solo e contaminação do meio ambiente, assim como problemas relacionados à saúde.[5]

Em 2019, o Brasil realizou a reclassificação toxicológica dos agrotóxicos já registrados no país. Tal medida ocorreu em razão do Brasil adotar os parâmetros de classificação toxicológica de agrotóxicos com base nos padrões do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals – GHS). A partir disso, o país passou a possuir regras em concordância com as de países da União Europeia e da Ásia, entre outros, fortalecendo a comercialização de produtos nacionais no exterior.[6] Os agrotóxicos são classificados em cinco categorias nominais e de cores, além de incluir o item "não classificado", válido para produtos de baixíssimo potencial de dano, por exemplo, os produtos de origem biológica.

TABELA 1. CLASSIFICAÇÃO DOS AGROTÓXICOS SEGUNDO TOXICIDADE

Toxicidade[a]		
	Classificação	***Faixas***
Categoria 1	Extremamente tóxicos	Vermelha
Categoria 2	Altamente tóxicos	Vermelha
Categoria 3	Mediamente tóxicos	Amarelo
Categoria 4	Pouco tóxicos	Azul
Categoria 5	Produto improvável de causar dano agudo	Azul
Não classificado	Produto não classificado	Verde
	Não informado-	-
	Produto cujo processo matriz não foi localizado	

FONTE: RESOLUÇÃO-RE Nº 2.080, DE 31 DE JULHO DE 2019 – ANVISA[7]

A maior parte dos princípios ativos empregados mundialmente pertencem, respectivamente, às classes de agrotóxicos altamente e medianamente tóxicas. Devido a

[5]Moretto, J. A. S.; Furlan, J. P. R.; Fernandes, A. F. T.; Bauermeister, A.; Lopes, N. P.; Stehling, E. G. Alternative biodegradation pathway of the herbicide diuron. International Biodeterioration & Biodegradation. 2019. 143.

[6]Ascom/Anvisa. Publicada reclassificação toxicológica de agrotóxicos. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/publicada-reclassificacao-toxicologica-de-agrotoxicos#:~:text=Reclassifica%C3%A7%C3%A3o%20ocorre%20em%20raz%C3%A3o%20do,de%20baix%C3%ADssimo%20potencial%20de%20dano. Acesso em: 7 fev. 2022.

[7]AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução n° 2080, de 31 jul. **Diário Oficial da União.** Brasília, DF. Disponível em : https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-2080-de-31-de-julho-de-2019-208203097. Acesso em: 7 fev. 2022.

isso, há intensa preocupação com relação ao controle do uso destes compostos, uma vez que esses agroquímicos afetam a saúde de humanos e animais, a qualidade ambiental e ainda provocam resistência das pragas e doenças aos produtos utilizados, fazendo-se necessário a utilização de compostos de maior toxicidade.[8]

Apesar dos riscos associados a seu uso, que muitas vezes são ainda desconhecidos, os agrotóxicos possuem extrema importância para o desenvolvimento do agronegócio e, consequentemente, para a economia nacional. Em vista disso, existem inúmeros estudos acerca de novos princípios ativos voltados ao setor agrícola, visando o desenvolvimento de herbicidas ecológicos que seriam mais seguros tanto para o ambiente quanto para a saúde humana e animal.

Uma das soluções promissoras encontradas na literatura para a síntese de novos herbicidas, têm sido a introdução de cadeia graxas derivadas de óleos vegetais à formulação dos herbicidas como adjuvantes[9] ou através de sua incorporação à estrutura dos princípios ativos tradicionais por meio de ligações iônicas[10] ou covalentes[11] (FIGURA 1). Isso se deve, principalmente, pelo fato dos compostos graxos provenientes de produtos naturais apresentam vantagens ambientais, como baixa toxicidade aos organismos não alvos, sendo considerados como seguros, ou GRAS (Generally recognized as safe - Geralmente reconhecido como seguro). Estes estudos apontam para um comportamento ambiental que caracteriza os compostos como biodegradáveis, propriedade altamente desejável para insumos voltados à produção agroindustrial, além de exibirem maior diversidade estrutural em comparação aos compostos sintéticos tradicionais.[12,13]

---

[8]Ccanccapa, A.; Masiá, A.; Navarro-Ortega, A.; Picó, Y.; Barceló, D. Pesticides in the Ebro River basin: Ocurrence risk assessment. Environmental Pollution. 2016. 211, p. 414-424.

[9]Perim, L. Efeito de óleos nas características físicas e químicas da calda de aplicação e na ação da atrazina. 2011VII, 92f. Dissertação (Mestrado em Agronomia).Faculdade de Ciências Agronômicas da UNESP. Câmpus de Botucatu, Botucatu, 2011.

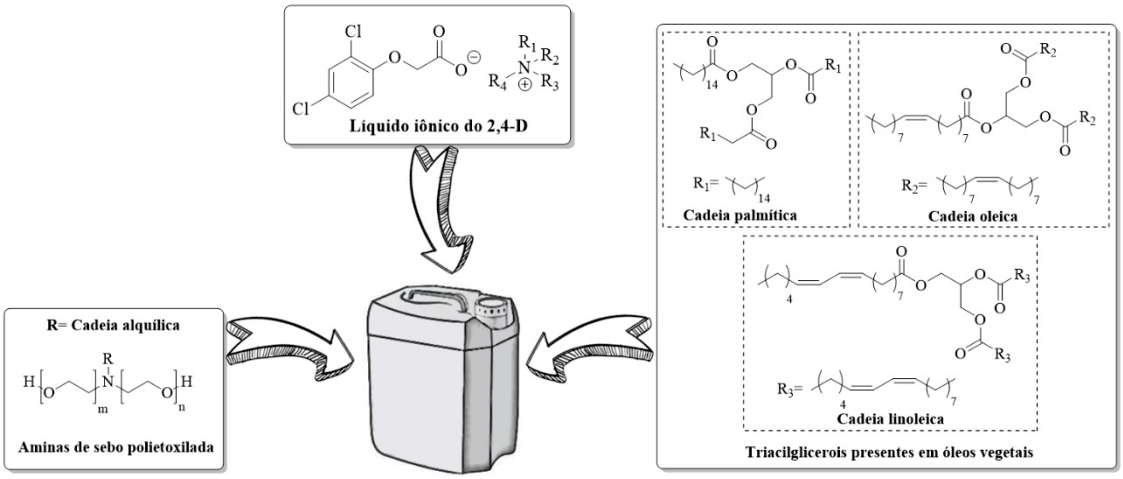
[10]Wang, W.; Liang, Y.; Yang, J.; Tang, G.; Zhou, Z.; Tang, R., Dong, H.; Li, J.; Cao, Y. Ionic Liquid Forms of Mesotrione with Enhanced Stability and Reduced Leaching Risk. ACS Sustainable Chemistry & Engineering. 2019. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b03948.

[11]Porciuncula, L. M.; Teixeira, A. R.; Santos, M. F. C.; Marcelo G.M.D'Oca, M. G. M.; Leonardo S.Santos, L. S.; Nachtigall, F. M.; Orth, E. S.; D'Oca, C. R. M. Novel lipophilic analogues from 2,4-D and Propanil herbicides: Biological activity and kinetic studies. Chemistry and Physics of Lipids. 2020. 231, nº 104947

[12]Coleman, R.; Penner, D. Organic Acid Enhancement of Pelargonic Acid. Weed Technology. 2008. 22(1), p. 38-41

[13] Pernak, J.; Czerniak, K.; Niemczak, M.; Ławniczak, L.; Kaczmarek, D. K.; Borkowski, A., Praczyk, T. Bioherbicidal Ionic Liquids. ACS Sustainable Chem. Eng. 2018. 6(2), p. 2741–2750.

FIGURA 1. EXEMPLOS DE COMPOSTOS QUE PODEM ATUAR COMO ADJUVNTES EM FORMULAÇÕES DE AGROQUÍMICOS.



Dentre as substâncias graxas aplicadas para esta finalidade, o ácido pelargônico, proveniente do éster pelargonato encontrado na planta *Pelargonium cucullatum*, atua como herbicida e regulador de crescimento de plantas, uma vez que penetra na cutícula das folhas e destrói as membranas celulares epidérmicas da planta, provocando uma "queima" rápida e não seletiva dos tecidos verdes (FIGURA 2). Além disso, apresenta pouca ou nenhuma toxicidade frente a espécies mamíferas, aquáticas e invertebrados, como as abelhas, e é uma substância que se decompõe rapidamente em ambientes terrestres e aquáticos, o que representa baixíssimos riscos de bioacumulação. Portanto, a utilização do ácido pelargônico como herbicida é uma potencial alternativa biosustentável de controle de ervas daninhas, que pode ser efetivamente melhorada com outras técnicas de controle de invasores ecologicamente corretas, para aplicação em culturas importantes, como a soja.[13,14, 15]

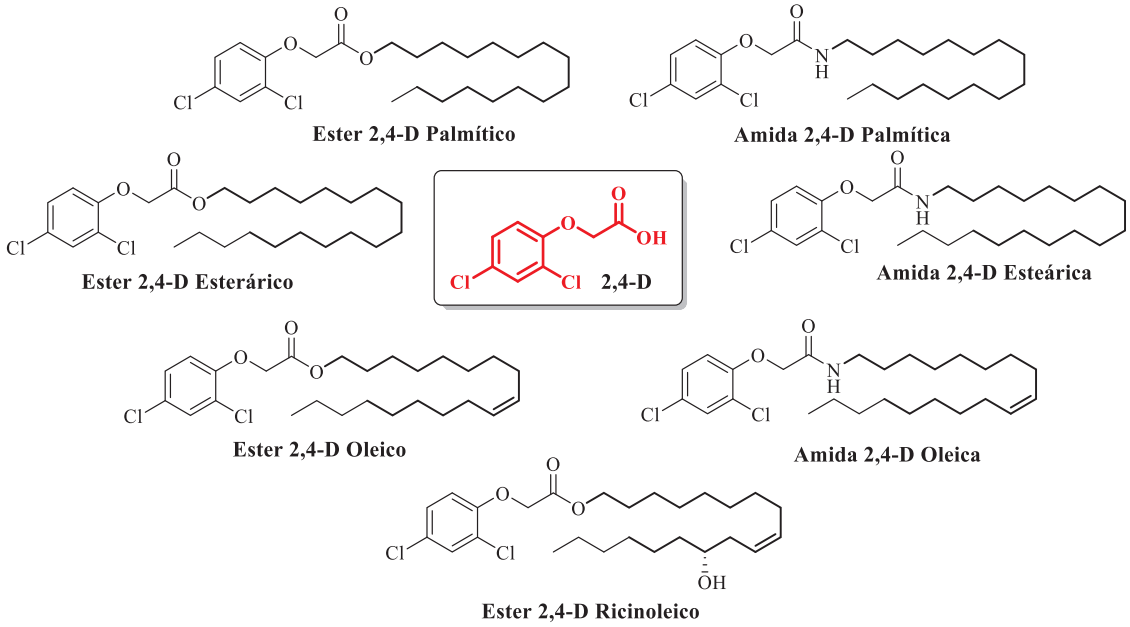
[14] Marrone, P. G. Pesticidal natural products – status and future potential. Pest Management Science, 2019, 75, p. 2325-2340. DOI: 10.1002/ps.5433

[15]Travlos, I.; Rapti, E.; Gazoulis, I.; Kanatas, P.; Tataridas, A.; Kakabouki, I.; Papastylianou, P. The Herbicidal Potential of Different Pelargonic Acid Products and Essential Oils against Several Important Weed Species. Agronomy, 2020, 10(11), 1687. DOI: 10.3390/agronomy10111687

FIGURA 2. EMPREGO DO ÁCIDO PELARGÔNICO COMO HERBICIDA NATURAL

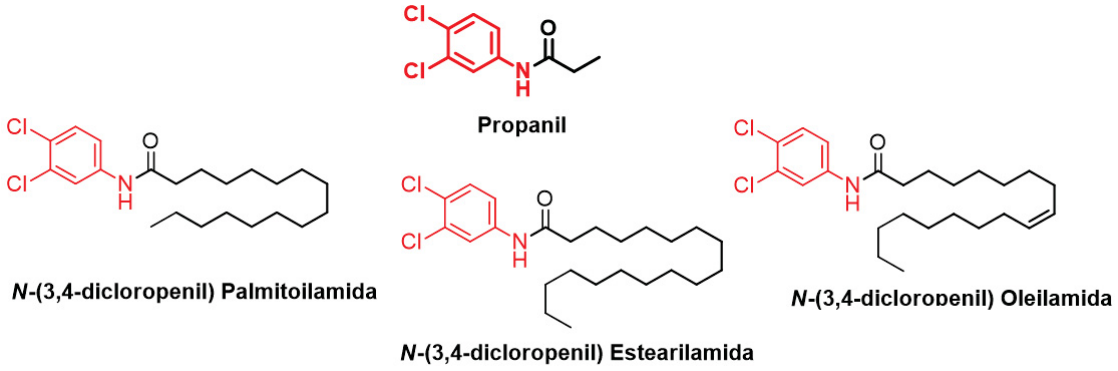
Baseados nos trabalhos descritos na literatura acerca da aplicação tecnológica de derivados lipofílicos no setor agroindustrial, e no histórico do grupo em explorar a síntese de derivados graxos com atividades biológicas, o grupo de pesquisa vem, desde 2015, investindo esforços no estudo de compostos derivados de óleos vegetais voltados ao setor agroquímico. Em trabalho recente, ésteres e amidas graxas foram sintetizados a partir do herbicida 2,4-D (FIGURA 3).[11]

FIGURA 3. ÉSTERES E AMIDAS GRAXAS DERIVADAS DO HERBICIDA 2,4-D.



Neste mesmo contexto, amidas graxas foram sintetizadas a partir da 3,4-dicloroanilina, grupo funcional comum aos herbicidas Linuron, Diuron e Propanil (FIGURA 4).

FIGURA 4. AMIDAS GRAXAS DERIVADAS DO PROPANIL



Neste estudo, a atividade herbicida pré-emergente dos compostos sintetizados foi avaliada *in vitro*, frente a sementes de cebola (*Allium cepa*, 'Anasac Jardin') e alface (*Lactuca sativa*, 'Vilmorin Jardin'), como modelos de mono e dicotiledôneas, respectivamente. De maneira geral, todos os compostos investigados apresentaram efeito de inibição germinativa das sementes em concentrações de 30 µM, sendo em alguns casos, superior aos herbicidas de referência.[11]

Motivados pelos resultados positivos de inibição germinativa obtidos a partir dos novos ésteres e amidas graxos, a próxima questão avaliada foi a influência das cadeias alquílicas sobre o comportamento ambiental dos novos compostos, incorporados à estrutura básica dos herbicidas 2,4-D e Propanil por meio de ligações covalentes. De acordo com a literatura, na presença de água e luz, a primeira quebra observada para o 2,4-D é clivagem da ligação fenoxi-acetil, liberando o 2,4-diclorofenol (2,4-DCP) e o ácido glicólico como produtos. Ao mesmo tempo, as espécies poli-hidroxiladas formadas no meio levariam subsequentemente à abertura do anel aromático para formar uma variedade de ácidos carboxílicos, incluindo ácido acético.[11,16]

Estudos cinéticos e experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) conduzidos no estudo mostraram que os novos derivados graxos foram significativamente mais suscetíveis à degradação, sugerindo que as modificações realizadas, em concordância com a literatura, podem agregar propriedades interessantes aos novos compostos herbicidas, como modulação da solubilidade, volatilidade e propriedades tensoativas. Além disso, derivados de recursos renováveis como óleos vegetais, podem substituir o uso de óleos minerais nas formulações comerciais, que são adicionados justamente para o alcance destas propriedades. Os resultados obtidos pelos autores

[16] Wei, T-B., Zhang, Y-M., Xing, H-Y., 2000. Phase Transfer Catalyzed Synthesis of Amides and Esters of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid. Synthetic Commun., 30, 485-491.

apontaram que a incorporação das cadeias graxas, tanto na forma de ésteres quanto de amidas, resultou na aceleração da degradação dos compostos estudados, agregando um comportamento ambientalmente desejável para compostos voltados ao setor agroquímico.[11]

Dentro deste contexto, dando continuidade aos estudos conduzidos no grupo de pesquisa para a síntese de compostos derivados de fontes renováveis - ácidos graxos de origem vegetal, com potenciais aplicações tecnológicas, e na problemática relacionada ao uso dos agrotóxicos, este estudo teve como objetivo investigar a síntese de novos compostos graxos voltados à aplicação como herbicidas, a partir de aminoácidos e ácidos graxos oriundos de oleaginosas comuns à cadeia produtiva brasileira, como o ácido palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), oleico (C18:1) e ricinoleico (C18:1, 12-OH), explorando as propriedades dos novos *N*-acilaminoésteres, *N*-acilaminoácidos e *N*-acilaminoamidas de interesse.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Agroquímicos: utilização e consequências

Os agroquímicos são substâncias químicas de importante uso na agricultura, uma vez que controlam o surgimento de pragas e outras doenças indesejadas, promovendo aumento da produtividade e lucratividade da indústria agrícola, tornando-os substâncias importantes para o desenvolvimento dos cultivos (Mirgorodskaya *et al.*, 2020).[17] No Brasil, o emprego desses insumos é extremamente difundido, sendo o país que lidera o ranking internacional de consumo mundial. Segundo dados de 2019, apenas em território brasileiro, foram utilizados cerca de 86% de todos os agrotóxicos consumidos na América Latina.[18]

---

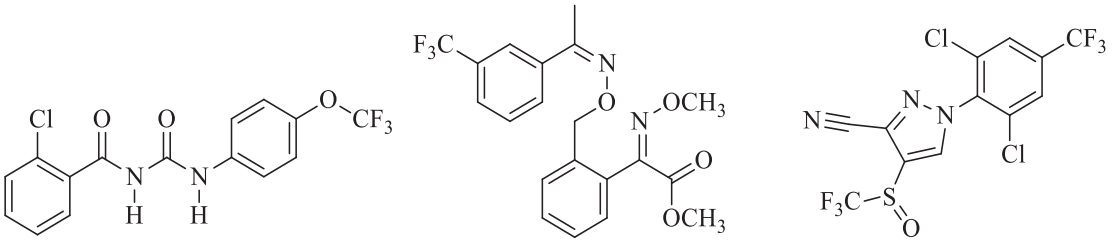
[17]Mirgorodskaya, A. B.; Kushnazarova, R. A.; Lukashenko, S. S.; Nikitin, E. N.; Sinyashin, K. O.; Nesterova, L. M.; Zakharova L. Y. Carbamate-bearing surfactants as effective adjuvants promoted the penetration of the herbicide into the plant. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2019.

[18]G1 Globo. Brasil usa 500 mil toneladas de agrotóxicos por ano, mas quantidade pode ser reduzida, dizem especialistas. Melo, Luísa. Disponível em: https://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2019/05/27/brasil-usa-500-mil-toneladas-de-agrotoxicos-por-ano-mas-quantidade-pode-ser-reduzida-dizem-especialistas.ghtml. Acesso em: 20 jan. 2020.

Além disso, o uso indiscriminado dos produtos ou sua aplicação em desacordo com as orientações técnicas, além da revenda não autorizada ou distribuição irregular de compostos não permitidos, geram cada vez mais problemas de intoxicações, tornando-se motivo de preocupação global principalmente pela contaminação cumulativa e gradativa da água, solo e uma variedade de alimentos pelos ingredientes ativos destes compostos ou seus metabólitos. Somados, estes fatores são relacionados à incidência de doenças neurodegenerativas, cardíacas, endócrinas e reprodutivas, assim como a associação ao elevado índice de ocorrência de câncer.[19] Segundo um balanço feito pelo Ministério da Saúde, entre 2007 e 2015, foram registrados mais de 84 mil casos de intoxicação por agrotóxicos, sendo o Paraná o estado com o maior número de casos.[18]

A utilização contínua de agrotóxicos influência de forma negativa o ecossistema, promovendo danos em todos os níveis da cadeia trófica.[20] Devido ao uso intensivo de agroquímicos, entre 2018 e 2019, a CIDASC registrou a morte de mais de 50 milhões de abelhas, atribuídas ao envenenamento por agrotóxicos como o triflumuron (**1**), trifloxistrobina (**2**) fipronil (**3**), que foram proibidos em países como Vietnã, Uruguai e África do Sul (FIGURA 5). [21]

FIGURA 5. SUBSTÂNCIAS ASSOCIADAS À MORTE DE ABELHAS



Triflumuron **(1)** **Trifloxistrobina** **(2)** **Fipronil** **(3)**

Apesar da degradação destas substâncias ao longo do tempo no ambiente, os resíduos gerados têm muitas vezes sua persistência e periculosidade desconhecidas, afetando o meio ambiente e as áreas de cultivo, contaminando fauna e flora. Além disso, dependendo das condições ambientais, alguns destes compostos podem persistir por

[19]Huang, T.; Huang, Y.; Huang, Y.; Yang, Y.; Zhao, Y.; Martyniuk, C. J. Toxicity assessment of the herbicide acetochlor in the human liver carcinoma (HepG2) cell line. Chemosphere. 2020. 243.
[20]Bilal, M.; Iqbal, H. M. N.; Barceló, D. Persistence of pesticides-based contaminants in the environment and their effective degradation using laccase-assisted biocatalytic systems. Science of the Total Environment. 2019. **695.**
[21] BBC News Brasil. O agrotóxico que matou 50 milhões de abelhas em Santa Catarina em um só mês. Torres, Aline. Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/brasil-49657447. Acesso em: 07 fev. 2022.

tempo superior a 180 dias no solo e parte destes podem ser detectados em cursos de águas superficiais e subterrâneas, que também recebem estes compostos através de efluentes industriais, esgotos, sedimentos, atmosfera e por contaminação direta durante a aplicação. A alta solubilidade em água destes compostos favorece seu transporte por escoamento para os sistemas fluviais locais, representando uma ameaça ao equilíbrio ambiental de todo ecossistema.[22,23]

Devido a isso, aumenta-se a necessidade de estudos para o monitoramento ambiental, uma vez que processos de degradação químico, físico ou biológicos podem levar à formação de metabólitos ainda mais tóxicos e persistentes que seu precursor. Ainda, a pesquisa por novas entidades químicas que possam oferecer soluções, menos impactantes à saúde e ao ambiente, às demandas desta área é de fundamental importância para que possamos contribuir com o avanço tecnológico sustentável do país.

2.2 Herbicidas e suas composições

A flexibilização do Projeto de Lei Nº 6299 de 2002, ocorrida em meados de 2018, também conhecida como "Pacote do Veneno", que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, levou a um aumento significativo no pedido de registro desta classe de compostos no Brasil. Apenas em 2019, mais de 63 agroquímicos foram inseridos no mercado nacional, totalizando 325 pesticidas liberados no país (G1 Globo, 2019).[24] Dentre os diversos agrotóxicos permitidos, os herbicidas representam a principal classe comercializada, sendo o Glifosato (**4**) e o ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético ou 2,4-D (**5**) os líderes de consumo (FIGURA 6).

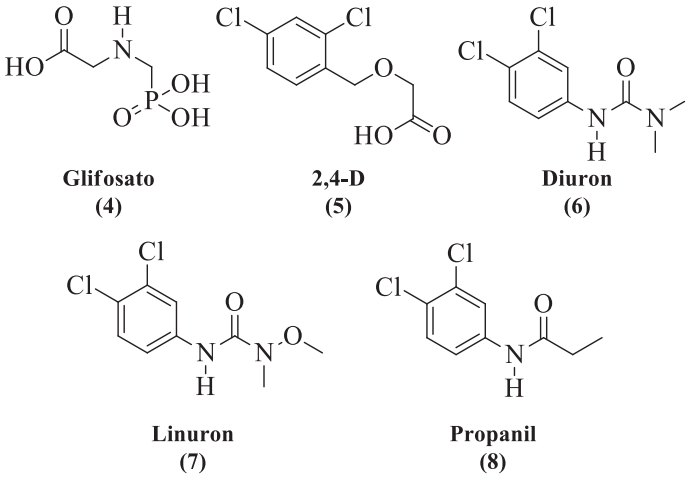
---

[22]Liu1, M.; Huang, D.; Quan, S.; Zheng, J.; Zhang, W.; Liu, L.. Degradation of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid in an Internal Circulation Three-Phase Fluidized Photoreactor Using N-TiO2=γ-Al2O3 Granule as Adsorbent and Photocatalyst Journal of Environmental Engineering. 2014. **140(8), p.** 1-10.

[23]Islama, F.; Wanga, J.; Farooqa, M.; Khana, M.; Xuc, L.; Zhua, J.; Zhaod, M.; Muñose, S.; Lif, Q.; Zhoua, W. Potential impact of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on human and ecosystems. Environment International. 2018. **111**, p. 332- 351.

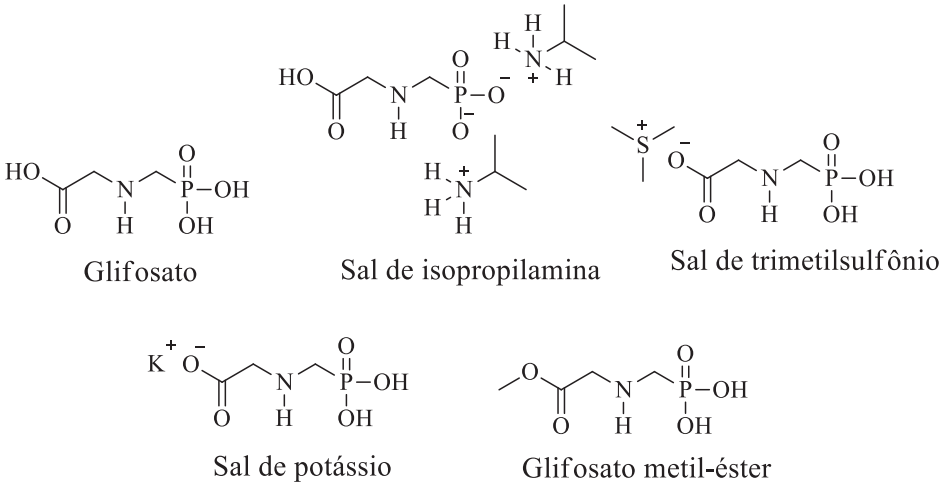
[24] G1 Globo. Governo autoriza mais 63 agrotóxicos sendo 7 novos; total de registros em 2019 chega a 325. Tooge, Rikardy. Disponível em: https://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2019/09/17/governo-autoriza-mais-63-agrotoxicos-sendo-7-novos-total-de-registros-em-2019-chega-a-325.ghtml. Acesso em: 01 fev. 2022.

FIGURA 6. PRINCIPAIS HERBICIDAS UTILIZADOS EM GRANDE ESCALA EM CULTIVOS



Os herbicidas à base de Glifosato (GBHs) são mundialmente conhecidos e amplamente utilizados devido à grande eficiência que apresentam no controle de diversas pragas, sendo rotineiramente utilizados no setor agrícola, especialmente na cultura da soja. Geralmente, os GBHs são encontrados na forma de sais ou ésteres de glifosato (FIGURA 7), facilitando o transporte e manuseio de tais substâncias (Xu, J *et al.* 2019).[25]

FIGURA 7. ESTRUTURAS DOS SAIS E ÉSTERES DE GLIFOSATO



FONTE: Adaptado de Xu, J. *et al.* 2019. [25]

[25]Xu, J.; Smith, S.; Smith, G.; Wang, W.; Li, Y. Glyphosate contamination in grains and food. Food Control. 2019. 106.

No entanto, por mais que seja mundialmente empregado em cultivos, existe na literatura uma forte discussão acerca da utilização desses GBHs, uma vez que o efeito tóxico que esse herbicida pode causar à saúde humana permanece incerto.

Assim como o glifosato, compostos organoclorados são comumente empregados como princípios ativos de herbicidas, a exemplo dos compostos Diuron (**6**), Linuron (**7**) e Propanil (**8**), derivados da 3,4-dicloroanilina. Pertencentes à família das fenilamidas, são vastamente utilizados para o controle de ervas daninhas em cultivos de frutas cítricas, café, e principalmente em plantações de cana-de-açúcar. No entanto, são classificados como altamente tóxicos, em virtude dos riscos que exercem a espécies aquáticas como peixes, moluscos e corais, além de provocar danos ao sistema renal, endócrino e hepático em seres humanos e apresentar-se potencialmente cancerígenos.[5,26]

O uso de herbicidas para o controle de crescimento de pragas em cultivos é extremamente comum em todo o mundo. No entanto, devido à maioria dos herbicidas causarem danos à saúde humana e ao meio ambiente, muito estudos têm sido desenvolvidos, com o intuito de sintetizar compostos cada vez menos agressivos à saúde e ao ambiente, e que possam atuar na proteção da produção agrícola. Em vista da variabilidade estrutural que compostos de origem natural apresentam, esses têm sido considerados uma fonte alternativa e promissora de novos compostos com potencial atividade herbicida.[13]

Inicialmente, um dos caminhos adotados para a redução do emprego direto de herbicidas é a adição de compostos adjuvantes aos agroquímicos. Esses adjuvantes facilitam a aplicação do produto, além de aumentar a eficiência e modificar determinadas propriedades químicas e físicas da solução, como tensão superficial, pH, propriedades hidrofílicas e lipofílicas, absorção do herbicida e potencial de deriva. Além disso, a adição de adjuvantes às caldas de pulverização, podem auxiliar na minimização da quantidade de agroquímico utilizado na mistura.[27]

O óleo mineral é amplamente empregado como adjuvante em agroquímicos, por promover uma melhor distribuição, aderência e absorção do agroquímico à superfície da

---

[26]Azab, E.; Kebeish, R.; Hegazy, A. K. Expression of the human gene CYP1A2 enhances tolerance and detoxification of the phenylurea herbicide linuron in Arabidopsis thaliana plants and Escherichia coli. Environmental Pollution. 2018. 238, p. 281-290.

[27]Vargas, L.; Roman, E. S. Conceitos e aplicações dos adjuvantes. Passo Fundo: Embrapa Trigo, 2006. 10p. (Embrapa Trigo. Documentos Online, 56). Disponível em: http://www.cnpt.embrapa.br/biblio/do/p_do56.htm. Acesso em: 01 fev. 2022

planta, retardar o processo de evaporação da calda, como também os riscos de deriva tanto em aplicações terrestres quanto aéreas. A adição dos óleos minerais à formulação de herbicidas está associada à característica desses promoverem uma maior homogeneidade da mistura e por estabilizarem melhor as caldas de pulverização. Uma alternativa que vem sendo utilizada pela indústria, como alternativa ambientalmente amigável, é o uso de óleos vegetais como adjuvantes, uma vez que não são fitotóxicos e são rapidamente degradados e metabolizados no meio ambiente por meio de microorganismos e enzimas. Além disso, quando se fala em sustentabilidade, os óleos vegetais ganham a atenção, pois são provenientes de recursos renováveis, sendo uma alternativa de substituição ao emprego de combustíveis fósseis (FIGURA 8). (Vargas *et al.* 2006; Perim, 2011; Izadi-Darbandi *et al.* 2013; Porciuncula *et al.* 2020) [9,11,27,28]

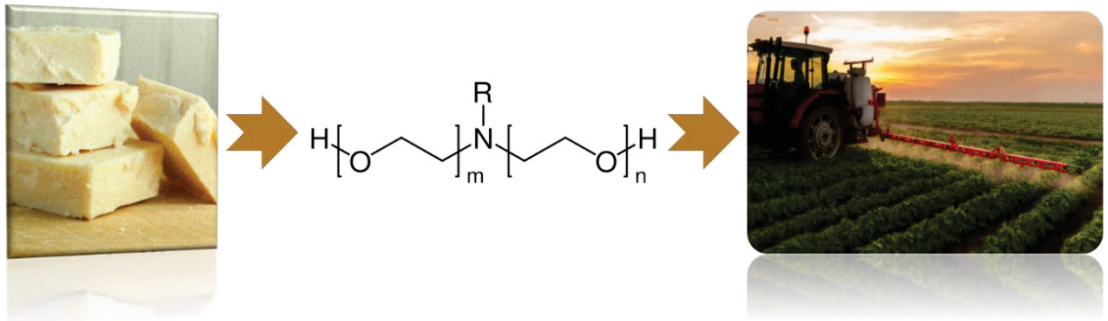
FIGURA 8. ÓLEO VEGETAL E ÓLEO MINERAL COMO ALTERNATIVAS PARA UTILIZAÇÃO COMO ADJUVANTES

Não apenas óleos minerais e vegetais têm atuado com adjuvantes na indústria de insumos agroindustriais, mas também derivados do sebo animal. Os primeiros adjuvantes desse tipo estiveram presentes nas formulações do glifosato nas décadas de 1970 e 1980, contendo principalmente as chamadas aminas de sebo de polioxietileno (POE-T) ou aminas de sebo polietoxiladas (POEA) (FIGURA 9). Essas aminas consistem basicamente de um nitrogênio trissubstituído, ligado a uma cadeia alifática linear proveniente de gordura animal (principalmente cadeias C_{16} e C_{18} saturadas ou insaturadas), e mais duas cadeias polietoxi de comprimento variável (média de 10-15 grupos etoxi). A utilização das POEA's como adjuvantes promovem a penetração do

[28]Izadi-Darbandi, E.; Aliverdi, A.; Hammami, H. Behavior of vegetable oils in relation to their influence on herbicides' effectiveness. Industrial Crops and Products, 2013, 44, p. 712–717. DOI: 10.1016/j.indcrop.2012.08.023

princícpio ativo pelas cutículas das plantas por meio da interação da sua parte hidrofóbica com as ceras presentes na camada mais externa das folhas das plantas.[29,30,31] Entretanto, existe uma preocupação em torno do uso POEA's ou das misturas de POEA's e glifosato, uma vez que essas exibiram elevada toxicidade quando comparado ao glifosato sozinho, devido a formação de dioxinas, sendo prejudicial a espécies mamíferias e organismos aquáticos. Além disso, Tush e colaboradores mostraram que a aplicação de POEA's no solo resulta na acumulação do composto ano a ano, podendo levar a uma possível contaminação so solo.[32,33,34,35] Em vista disso, existe a necessidade do desenvolvimento de agroquímicos e adjuvantes que sejam mais seguros tanto para o ambiente quanto para a saúde animal e vegetal.[36]

FIGURA 9. AMINAS DE SEBO POLIETOXILADAS COMO ADJUVANTES EM AGROTÓXICOS



[29]Brausch, J. M.; Smith, P. N. Toxicity of Three Polyethoxylated Tallowamine Surfactant Formulations to Laboratory and Field Collected Fairy Shrimp, Thamnocephalus platyurus. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2006, 52(2), p. 217–221. DOI: 10.1007/s00244-006-0151-y

[30] Mesnage, R.; Benbrook, C.; Antoniou, M. N. Insight into the confusion over surfactant co-formulants in glyphosate-based herbicides. Food and Chemical Toxicology, 2019, 128, p. 137–145. DOI: 10.1016/j.fct.2019.03.053

[31] Martens, M. A.; Bleeke, M. S.; Leopold, V. A.; Farmer, D. R. Toxicology and human health risk assessment of polyethoxylated tallow amine surfactant used in glyphosate formulations. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2019, 107, 104347. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.03.014

[32]Tush, D.; Loftin, K. A.; Meyer, M. T. Characterization of polyoxyethylene tallow amine surfactants in technical mixtures and glyphosate formulations using ultra-high performance liquid chromatography and triple quadrupole mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 2013, 1319, p. 80–87.

[33]Tush, D.; Meyer, M. T. Polyoxyethylene Tallow Amine, a Glyphosate Formulation Adjuvant: Soil Adsorption Characteristics, Degradation Profile, and Occurrence on Selected Soils from Agricultural Fields in Iowa, Illinois, Indiana, Kansas, Mississippi, and Missouri. Environmental Science & Technology, 2016, 50(11), p. 5781–5789. DOI: 10.1021/acs.est.6b00965

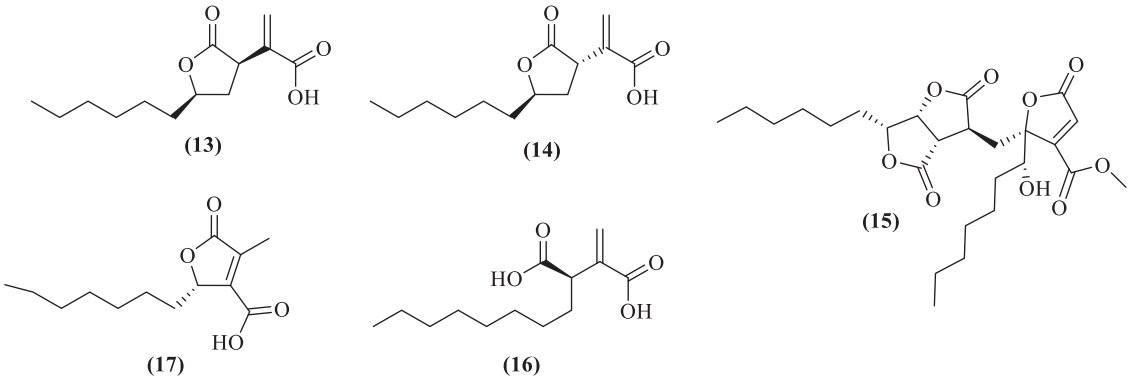
[34]Tush, D.; Maksimowicz, M. M.; Meyer, M. T. Dissipation of polyoxyethylene tallow amine (POEA) and glyphosate in an agricultural field and their co-occurrence on streambed sediments. Science of The Total Environment, 2018, 636, p. 212–219. DOI: /10.1016/j.scitotenv.2018.04.246

[35]Räsch, A.; Hunsche, M.; Mail, M.; Burkhardt, J.; Noga, G.; Pariyar, S. Agricultural adjuvants may impair leaf transpiration and photosynthetic activity. Plant Physiology and Biochemistry, 2018. DOI: 10.1016/j.plaphy.2018.08.042

[36]Cossetin, L. F.; Santi, E. M. T.; Garlet, Q. I.; Matos, A. F. I. M.; De Souza, T. P.; Loebens, L.; Heinzmann, B. M.; Monteiro, S. G. Comparing the efficacy of nutmeg essential oil and a chemical pesticide against Musca domestica and Chrysomya albiceps for selecting a new insecticide agent against synantropic vectors. Experimental Parasitology, 2021, 225, 108104. DOI: 10.1016/j.exppara.2021.108104

Uma abordagem sempre atual na busca por compostos que apresentem propriedades herbicidas e características ambientalmente menos agressivas é a síntese química. Cao e colaboradores (2019) estudaram a síntese e atividade herbicida de novos derivados do ácido alquil-itacônico (AA)[37], produzido a partir da cultura de fermentação do fungo *Nodulisporium sp.* O estudo mostrou que os derivados apresentaram notável atividade contra o crescimento de ervas daninhas, sendo passíveis de utilização como suporte para o desenvolvimento de novos herbicidas (FIGURA 10).

FIGURA 10. NOVOS DERIVADOS DO ÁCIDO ALQUIL-ITACÔNICO (AA), PRODUZIDO A PARTIR DA CULTURA DE FERMENTAÇÃO DO FUNGO *Nodulisporium sp.*



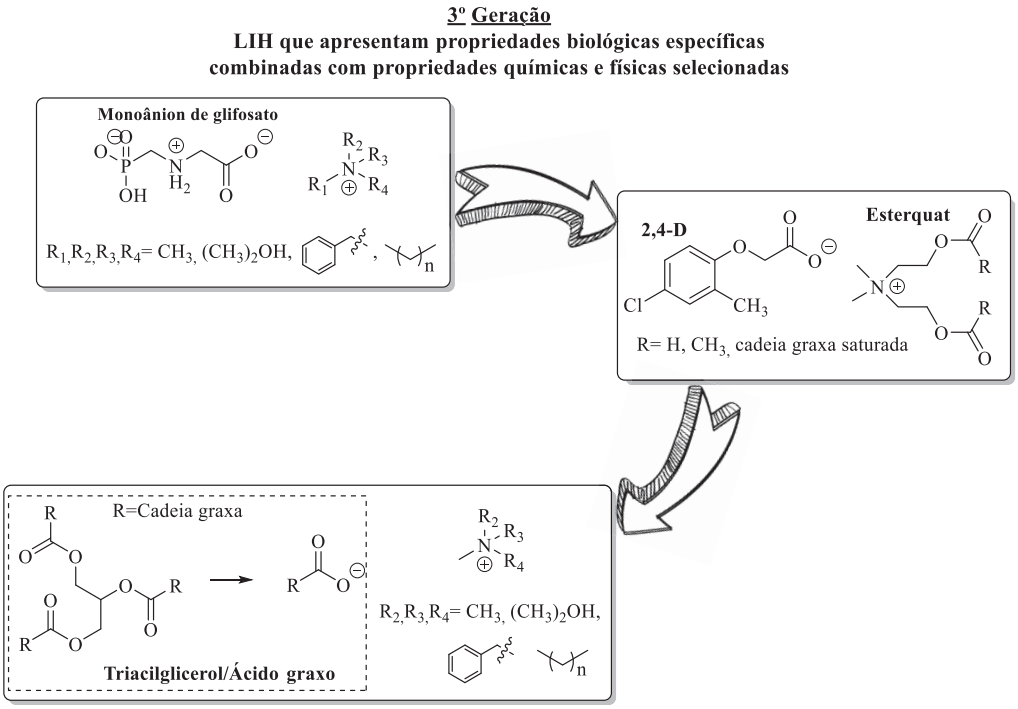
No trabalho de Pernak e colaboradores (2014)[38], o sucesso da síntese de sais de glifosato derivados de glifosato monoaniônico e dianiônico e cátions apróticos, somado às propriedades herbicidas que tais compostos apresentaram, deram origem a uma nova classe de herbicidas, conhecida por Líquidos Iônicos Herbicidas (LIH). Além dos sais de glifosato, é descrito também que a combinação do esterquat com sais de amônio quaternário, promoveu uma melhora nas propriedades herbicidas do composto, contribuindo assim para a aplicação de baixas dosagens do agroquímico em plantações.[39] A partir disso, inúmeros trabalhos foram publicados relatando a respeito da associação de cátions de amônio com ânions, de diferentes princípios ativos de herbicidas, como por

[37]Cao L.; Yan, W.; Gu, C.; Wang ,Z.; Zhao, S.; Kang, S.; Khan, B.; Zhu, H.; Li, J.; Ye, Y. New alkylitaconic acid derivatives from Nodulisporium sp. A21 and their auxin herbicidal activities on weed seeds. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2019, 67, p. 2811-2817. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b04996.
[38]Pernak J.; Niemczak, M.; Giszter,R.; Shamshina, J. L.; Gurau G.; Cojocaru, O. A.; Praczyk, T.; Marcinkowska, K.; Rogers, R. D. Glyphosate-Based Herbicidal Ionic Liquids with Increased Efficacy. ACS Sustainable Chemistry & Engineering. 2014, 2, p. 2845–2851. DOI: 10.1021/sc500612y
[39] Pernak, J.; Czerniak, K.; Niemczak, M.; Chrzanowski, Ł.; Ławniczak, Ł.; Fochtman, P.; Marcinkowska, K.; Praczyk, T. Herbicidal ionic liquids based on esterquats. New Journal of Chemistry. 2015, 39, p. 5715–5724.DOI: 10.1039/C5NJ00609K

exemplo, o 2,4-D[40], diclorprop[41]; dicamba[42], iodosulfuron–methyl sodiu[43], entre outros mais.

Além da utilização de ânions de herbicidas comerciais, é descrito na literatura também a síntese de Líquidos Iônicos Herbicidas a partir da combinação do ânion pelargonato com cátions de amônio populares, baratos e disponíveis comercialmente. Tais compostos foram obtidos em alto rendimento e os produtos foram facilmente purificados, apresentando atividade herbicida eficaz e não seletiva, com propriedades biodegradáveis. Além disso, os compostos sintetizados também exibiram atividade antifúngica e antibacteriana para as cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* e *Pseudomonas aeruginosa,* sendo esses líquidos iônicos classificados como compostos multifuncionais (FIGURA 11).[13]

FIGURA 11. AS GERAÇÕES DOS LÍQUIDOS IÔNICOS HERBICIDAS.



[40]Niemczak, M.; Biedziak, A.; Czerniak, K.; Marcinkowska, K.; Preparation and characterization of new ionic liquid forms of 2,4-DP herbicide. Tetrahedron. 2017. **73(52)**, p. 7315-7325.

[41]Niemczak, M.; Rzemieniecki, T.; Sobiech, Ł.; Skrzypczak, G.; Praczyk, T.; Pernak, J. *Influence of the alkyl chain length on the physicochemical properties and biological activity in a homologous series of dichlorprop-based herbicidal ionic liquids.* Journal of Molecular Liquids, 2018. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.12.013

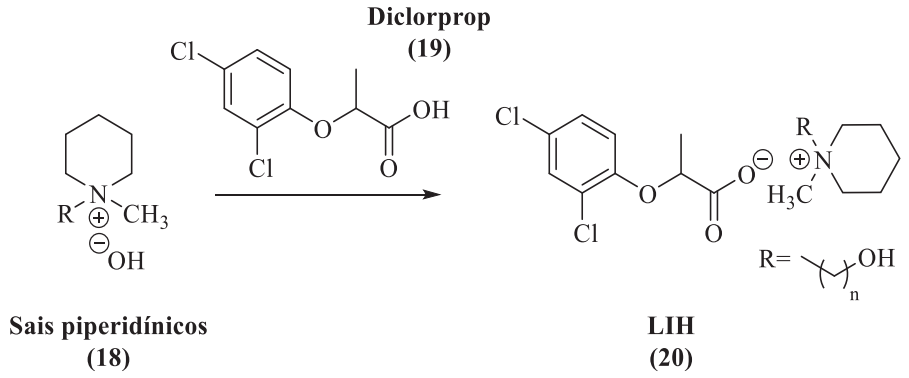
[42]Pernak, J.; Kaczmarek, D. K.; Rzemieniecki, T.; Niemczak, M.; Chrzanowski, L.; Praczyk, T. *Dicamba-based herbicides: herbicidal ionic liquids vs. commercial forms.* Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68, p. 4588-4594. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c00632

[43]Niemczak, M.; Sobiech, Ł.; Grzanka, M. Iodosulfuron-Methyl-Based Herbicidal Ionic Liquids Comprising Alkyl Betainate Cation as Novel Active Ingredients with Reduced Environmental Impact and Excellent Efficacy. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(47), p. 13661–13671.

Recentemente, a produção de líquidos iônicos biodegradáveis deu origem à terceira geração de LIH's (FIGURA 11), denominada como líquidos bioiônicos. sintetizados a partir de triglicerídeos presentes em óleos vegetais, introduzindo de uma vez por todas os recursos renováveis oleoquímicos como fonte para a síntese de ativos aplicados nas práticas agrícolas [44]

A inserção de cadeias graxas na síntese de líquidos iônicos com atividade herbicida, também foi descrita na literatura, baseada na obtenção de sais piperidínicos (**18**) como contra-íons para alguns herbicidas selecionados. Niemczak e colaboradores (2019), investigaram a influência do tamanho dos substituintes alquílicos nas propriedades físico-químicas e atividade biológica de uma série homóloga de LIH (**19**) à base de Diclorprop (**20)** (FIGURA 12)[41].

FIGURA 12. SÍNTESE DE DERIVADOS GRAXOS HERBICIDAS A PARTIR DE DICLORCOP 19, (N = 1-17).



Neste estudo, os líquidos iônicos sintetizados por Niemczak e colaboradores (2019), apresentaram atividade biológica preservada contra algumas pragas comuns em cultivos, sendo que, dentre os líquidos iônicos testados, os derivados contendo cadeias alquílicas de 12 a 18 carbonos apresentaram a maior eficácia herbicida. Além disso, os autores relatam o estudo do parâmetro coeficiente de partição octanol-água (K_{ow}) dos líquidos iônicos sintetizados, sendo esse parâmetro importante na avaliação de riscos ambientais, uma vez que os pesticidas podem ser facilmente lixiviados do solo para os cursos de água.[41]

Para os líquidos iônicos sintetizados por Niemczak e colaboradores (2019)[41], os valores de coeficientes de partição octanol-água se encontraram em uma faixa entre -0,57

[44]Pernak, J.; Łegosz, B.; Klejdysz, T.; Marcinkowska, K.; Rogowski, J.; Kurasiak-Popowska, D.; Stuper-Szablewska, K. *Ammonium bio-ionic liquids based on camelina oil as potential novel agrochemicals*. The Royal Society Of Chemistry Advances. 2018. **8**, p. 28676-28683.

a 2,15, que segundo os autores, sugere um baixo potencial de lixiviação e acumulação, tanto no solo quanto em águas subterrâneas, diminuindo os impactos negativos no meio ambiente.

A partir desses estudos, a substituição de formulações de agrotóxicos usuais por compostos derivados de ácidos graxos vem sendo estudada na literatura como uma alternativa de controle de pragas em plantas, motivada fortemente pelas características ambientalmente amigáveis que os derivados lipofílicos apresentam o baixo risco à saúde humana e ao ambiente.[13,45] O ácido pelargônico, por exemplo, é classificado como um herbicida e regulador de crescimento de plantas, enquanto que o ácido oleico, é classificado como herbicida, inseticida e fungicida.[13] Além disso, segundo a literatura, o uso de mono-alquil ésteres derivados de óleos vegetais é relatado como potenciais herbicidas de contato de baixa toxicidade. Por tratarem-se de compostos de cadeias alquílicas longas, tais substâncias têm tido a ação contra ervas daninhas associada à capacidade de romper a cutícula da planta-alvo e solubilizar os lipídios da membrana celular, causando a morte dos tecidos. [46]

A contribuição mais significativa da inserção de ácidos graxos na estrutura dos herbicidas tradicionais citada na literatura recente está baseada na modificação das propriedades físico-químicas destes, principalmente com relação à volatilidade, solubilidade e propriedades de superfície-ativa, que contribuem para o aumento da aderência e contato entre as folhas e o ingrediente ativo, aumentando a adsorção do herbicida pela planta.[11]

Somado a essas características, Duarte e colaboradores (2012)[47] estudaram a capacidade de amidas graxas, assim como também *N*-acilaminoácidos, e *N*-acilaminoésteres graxos, em formar géis quando expostos a diferentes solventes orgânicos. Neste estudo, os autores propuseram que, tanto a variação da cadeia graxa quanto a variação dos grupos laterais dos aminoácidos, influenciam na gelificação dos *N*-acil compostos, devido a formação de uma rede estrutural tridimensional a partir dos grupamentos que promovem ligações de hidrogênio. Tal característica possibilita a

---

[45]Cantrell, C. L.; Dayan, F. E.; Duke, S. O. Natural products as sources for new pesticides. Journal of Natural Products. 2012, **75**, p. 1231-1242.

[46] Vaughn, S. F.; Holser, R. A. Evaluation of biodiesels from several oilseed sources as environmental friendly contact herbicides. Industrial Crops and Products. 2007. **26**, p. 63-68.

[47]Duarte, R. C.; Ongaratto, R.; Piovesan, L. A.; Lima, V. R.; Soldi, V.; Merlo, A. A.; D'oca, M. G. M. New *N*-acylamino acids and derivatives from renewable fatty acids: gelation of hydrocarbons and thermal properties. Tetrahedron Letters. 2012. **53**, p. 2454-2460.

utilização desses em atividades biológicas, como veículos de entrega de fármacos, além de se apresentarem como compostos biodegradáveis e biocompatíveis com sistemas biológicos, promovendo a degradação em poucas semanas.[17]

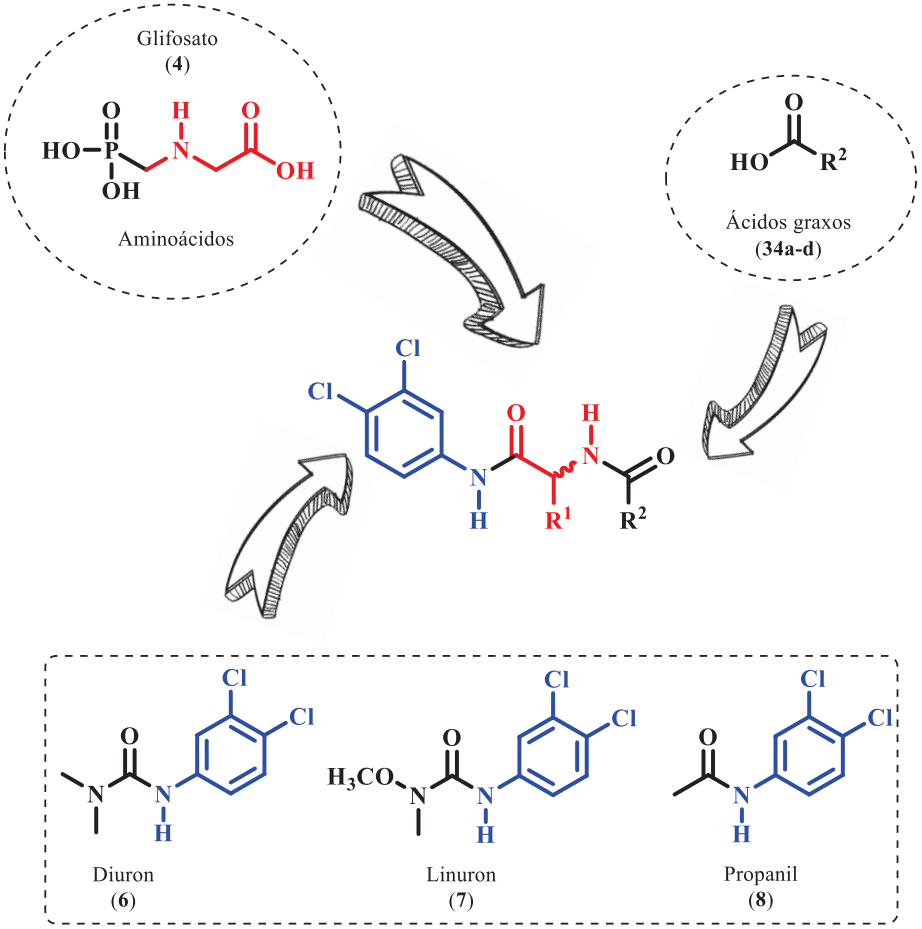
Baseados nos relatos encontrados na literatura e nos trabalhos anteriores realizados pelo grupo de pesquisa na síntese de compostos lipofílicos, no presente estudo, foi investigada a síntese de *N*-acilaminoamidas a partir de aminoácidos e ácidos graxos como o palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), oleico (C18:1) e ricinoleico (C18:1, 12-OH), explorando a inserção do grupo farmacofórico presente na família dos herbicidas Propanil, Linuron e Diuron.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Este trabalho teve como objetivo principal, a síntese de novos compostos com potencial ação herbicida, derivados de fontes renováveis - ácidos graxos e aminoácidos, explorando grupos farmacofóricos presentes em agroquímicos amplamente empregados no país (FIGURA 13).

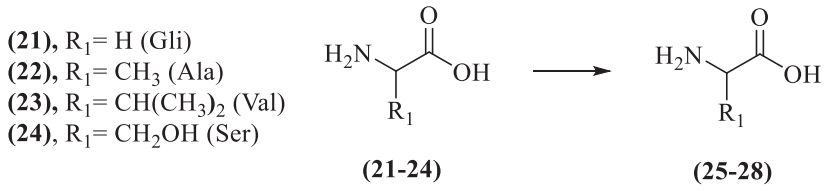
FIGURA 13. SÍNTESE DOS NOVOS COMPOSTOS PROPOSTOS NESTE TRABALHO.



3.2 Objetivos específicos

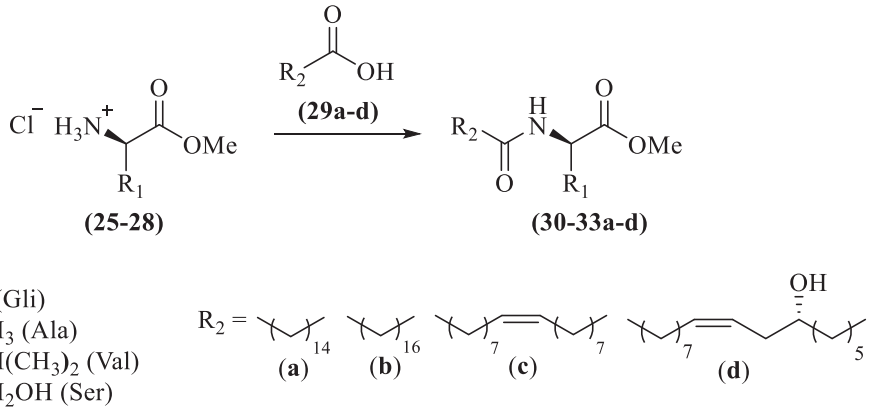
I. Sintetizar e caracterizar os precursores aminoésteres (**25-28**), a partir da esterificação dos aminoácidos Glicina (**21**), Alanina (**22**), Valina (**23**) e Serina (**24**) selecionados para o trabalho, de acordo com metodologias descritas na literatura (ESQUEMA 1);

ESQUEMA 1. SÍNTESE DOS AMINOÉSTERES.



II. Investigar a síntese de *N*-acilaminoésteres graxos (**30-33a-d)**, a partir dos aminoésteres (**25-28)** e dos ácidos graxos palmítico (C16:0, **29a**), esteárico (C:18:0, **29b**), oleico (C8:1, **29c**), comuns em oleaginosas convencionais, e o ácido ricinoleico (C18:1, 12-OH, **29d**), constituinte majoritário do óleo de mamona (ESQUEMA 2);

ESQUEMA 2. SÍNTESE DOS *N*-ACILAMINOÉSTERES GRAXOS.



III. Investigar a síntese das *N*-acilaminoamidas graxas (**38-41a-d)**, a partir dos precursores *N*-acilaminoésteres (**30-33a-d)**.

IV. Estudar, em colaboração com a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), a atividade biológica dos compostos sintetizados;

V. Realizar a caracterização físico-química dos novos compostos sintetizados, como tensão superficial, estabilidade térmica e solubilidade;

VI. Agregar valor às substâncias graxas abundantes no estado do PR, ácidos graxos e óleos vegetais, através da síntese de novos derivados oleoquímicos;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

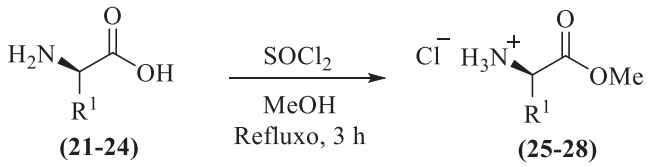
4.1 Materiais

Os reagentes utilizados para as sínteses descritas neste trabalho foram obtidos de fonte comercial, utilizados conforme recebido ou então submetidos à procedimentos de purificação e secagem seguindo os procedimentos estabelecidos na literatura. Todos os resíduos gerados foram classificados conforme as instruções vigentes da instituição e enviados à Central de Resíduos Químicos do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná.

4.2 Métodos

4.2.1 Síntese dos aminoésteres (25-28)

ESQUEMA 3. ESTERIFICAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS (**21-24**).

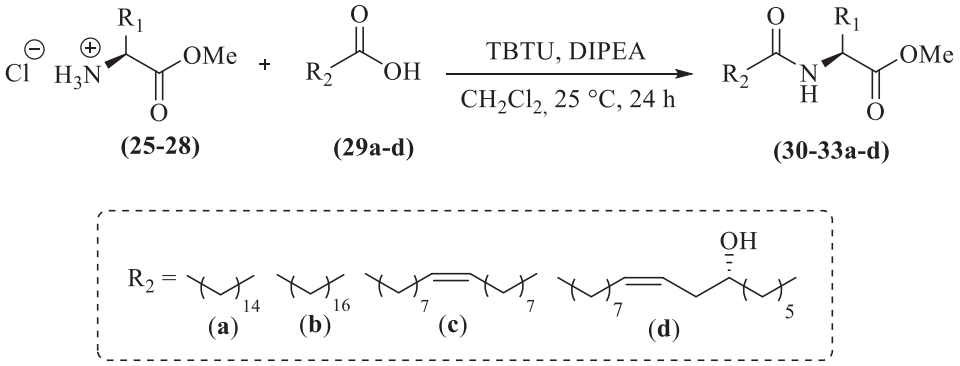


(21), R_1= H (Gli)
(22), R_1= CH_3 (Ala)
(23), R_1= $CH(CH_3)_2$ (Val)
(24), R_1= CH_2OH (Ser)

Em um frasco reacional, foram adicionados 20 mmol do aminoácido de partida (**21-24**) e 20 mL de metanol. A suspensão foi resfriada a 0 ºC em banho de gelo, para a adição lenta de $SOCl_2$ (30 mmol) destilado previamente. Após o término da adição, o sistema foi submetido à agitação magnética, aquecido a temperatura ambiente e subsequentemente mantido em refluxo por 3 horas adicionais.[47] Após, os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o bruto reacional purificado por recristalização.

4.2.2 Síntese dos *N*-acilaminoésteres graxos (30-33a-d):

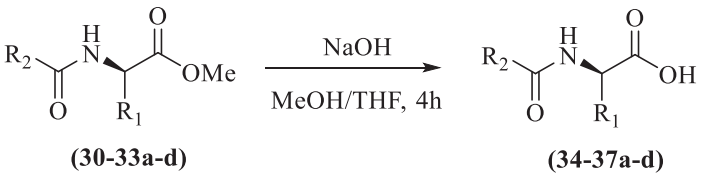
ESQUEMA 4. ACILAÇÃO DOS AMINOÉSTERES **(25-28)**



Em um frasco reacional, foram adicionados o ácido graxo (**29a-d)** (0,8 mmol), Tetrafluoroborato de O-(benzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU, 0,85 mmol) e *N,N*-Diisopropriletilamina (DIPEA, 0,85 mmol), em 10 mL de CH_2Cl_2. A solução foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 5 minutos. Em um segundo frasco reacional, o aminoéster (**25-28)** (1,76 mmol), foi mantido sob agitação constante a temperatura ambiente por 10 minutos, na presença de DIPEA (1,8 mmol) e 10 mL de CH_2Cl_2. Após, a solução do segundo frasco foi lentamente adicionada sobre a solução do primeiro, mantendo a mistura final em agitação por 24 horas a 25 ºC. A reação foi monitorada por Cromatografia em Camada Delgada (CCD). Após o término da reação, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o bruto reacional foi então submetido à purificação por cromatografia em coluna, utilizando mistura de hexano e acetato de etila como eluentes.

4.2.3 Síntese dos *N*-acilaminoácidos graxos (34-37a-d):

ESQUEMA 5. HIDRÓLISE DOS *N*-ACILAMINOÉSTERES **30-33a-d**

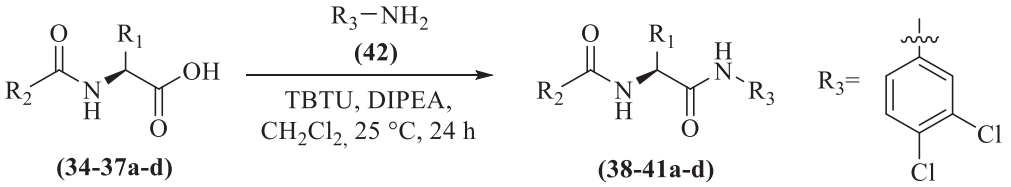


Os *N*-acilaminoésteres graxos (**30-33a-d)** foram solubilizados em uma mistura de metanol/THF (1:1), mantidos em banho de gelo para adição de uma solução aquosa de NaOH (0,4 mol L^{-1}). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 4 horas. O monitoramento da reação foi realizado por Cromatografia em Camada Delgada

(CCD). A seguir, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e a solução restante foi neutralizada com a adição de uma solução de HCl (6M). O precipitado branco formado foi solubilizado em acetato de etila e a fase orgânica foi separada da fase aquosa por meio de filtração em funil de separação, com posterior remoção dos voláteis sob pressão reduzida.[47]

4.2.4 Síntese das *N*-acilamidas graxas (38-41a-d):

ESQUEMA 6. SÍNTESE DAS N-ACILAMIDAS GRAXAS (**38-41a-d**)



Em um frasco reacional, foram adicionados os *N*-acilaminoácidos graxos (**34-37a-d)** (1,0 mmol), Tetrafluoroborato de O-(benzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU, 1,5 mmol) e *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA, 1,5 mmol), em 10 mL de CH_2Cl_2. A solução foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 5 minutos. Em seguida, foi feita a adição da 3,4-dicloroanilina (**42)** (2 mmol), e a mistura final foi mantida sob agitação constante por 24 horas a 25 ºC. Após o término da reação, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o bruto reacional foi então submetido à purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e misturas de hexano e acetato de etila como eluentes.

4.3 Acompanhamento das reações e caracterização dos compostos

As reações foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), reveladas em câmara da Iodo ou UV. Os compostos isolados foram submetidos às análises espectroscópicas por RMN de ^{1}H e ^{13}C e infravermelho usualmente empregadas. Os compostos tiveram sua solubilidade avaliada frente aos solventes hexano, diclorometano, etanol, acetato de etila, metanol, acetonitrila e água. Os compostos sintetizados foram submetidos à análise por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

4.3.1 Ressonância Magnética Nuclear

As análises espectroscópicas de RMN foram realizadas no Laboratório Multiusuário de RMN, localizado no Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná. Cerca de 20 mg das amostras foram pesadas em eppendorf, solubilizadas em 600 μL de clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) e transferidos para tubos de RMN de 5 mm. As análises de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram realizadas a temperatura ambiente, em um espectrômetro Bruker Avance 400, operando a 9,4 Tesla, equipado com uma sonda de detecção direta (BBO), observando os núcleos de ^{1}H e ^{13}C a 400 e 100 MHz, respectivamente. Em alguns casos, excepcionalmente, os experimentos de ^{13}C foram adquiridos em espectrômetro Bruker DPX200, operando a 4,7 T, observando o núcleo de ^{13}C a 50 MHz.

4.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

As análises por espectroscopia no infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas em um equipamento BOMEM Michelson MB1000 series (DQUI/UFPR). Pastilhas de brometo de potássio (KBr, P.A. mín. 99%) foram preparadas após a mistura de 1% m m^{-1} da amostra de teste em KBr seco e prensadas a 8 ton. No caso das análises realizadas com amostras líquidas, estas foram depositadas em uma pastilha de KBr previamente preparada. Ambas as análises foram realizadas no modo de transmissão, na faixa de 4000 a 400 cm^{-1}, com resolução de 4 cm^{-1} e acumulação de 32 varreduras.

4.3.3 Teste de solubilidade

As solubilidades em água e solventes orgânicos dos compostos sintetizados foram realizadas a partir de metodologias já descrita na literatura. Além da água, foram investigados os solventes hexano, diclorometano, etanol, acetato de etila, metanol, acetonitrila e água. Aproximadamente 0,1 g de amostra foram adicionadas a um eppendorf, acrescido da adição de 1 a 3 mL do respectivo solvente. Após vedação e agitação em sonicador por 30 segundos, o comportamento das amostras foi observado e registrado. Uma amostra de 0,1 g completamente dissolvida em 1 mL de solvente foi considerada como “boa solubilidade”, e o termo “solubilidade limitada” indicava que 0,1

g de amostra estava completamente dissolvida em 3 mL de solvente. O termo "baixa solubilidade" indicava que a amostra não podia ser dissolvida em 3 mL de solvente.[10]

4.3.4 Calorimetria Exploratória Diferencial

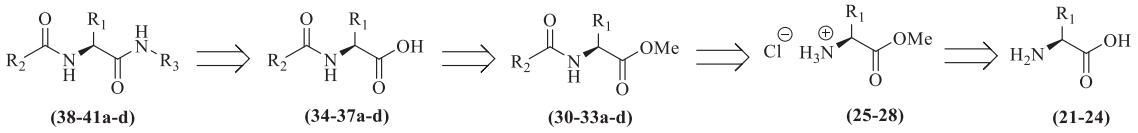
Para as análises de estabilidade térmica dos compostos por calorimetria exploratória diferencial, os compostos **35-38a-d** foram pesados em cadinhos de alumínio. Cerca de 6 a 14 mg de amostra foram devidamente pesadas, e posteriormente lacradas nos recipientes com o auxílio de uma prensa para condução dos experimentos. Os suportes metálicos contendo a amostra foram submetidos à análise de DSC em forno DSC-200F3 da marca Netzsch, em atmosfera de Nitrogênio (N_2), configurado para resfriamento das amostras até –40 °C, mantidos por 5 minutos e seguido de posterior aquecimento até atingir a temperatura de 300 °C, a uma taxa de incremento de temperatura de 10 K/min e igualmente mantidos nesta temperatura por um tempo de 5 minutos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese dos aminoésteres

De acordo com os objetivos do trabalho, a obtenção dos derivados graxos propostos baseou-se na inserção do grupo farmacofórico comum aos herbicidas Linuron, Diuron e Propanil, a partir da funcionalização dos *N*-acil derivados com a 3,4-dicloroanilina (**42**), conforme retrossíntese apresentada no ESQUEMA 7.

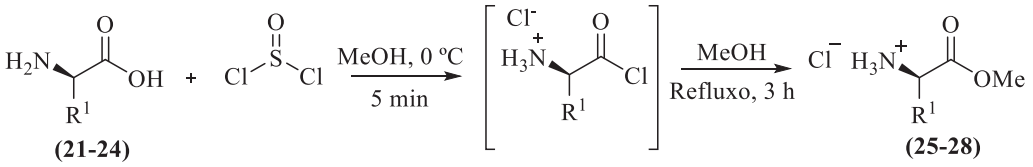
ESQUEMA 7. SÍNTESE DOS NOVOS DERIVADOS GRAXOS HERBICIDAS PROPOSTOS NESTE TRABALHO.



Para tanto, a etapa inicial do trabalho consistiu na síntese dos aminoésteres (**25-28**), a partir da esterificação dos aminoácidos selecionados. As reações de esterificação dos aminoácidos seguiram metodologias descritas na literatura e implementadas em trabalhos anteriores do grupo.[11,47,48] Este procedimento é baseado na conversão do ácido

carboxílico em seu respectivo cloreto de ácido, gerado *in situ* na presença do cloreto de tionila ($SOCl_2$, ESQUEMA 8).

ESQUEMA 8. SÍNTESE DOS AMINOÉSTERES **(25-28).**

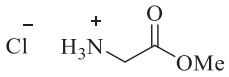
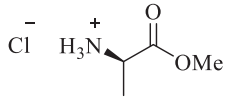
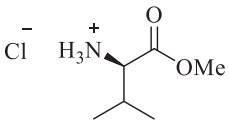
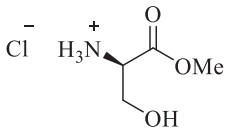


(21), R_1= H (Gli)
(22), R_1= CH_3 (Ala)
(23), R_1= $CH(CH_3)_2$ (Val)
(24), R_1= CH_2OH (Ser)

(25), R_1= H (Gli)
(26), R_1= CH_3 (Ala)
(27), R_1= $CH(CH_3)_2$ (Val)
(28), R_1= CH_2OH (Ser)

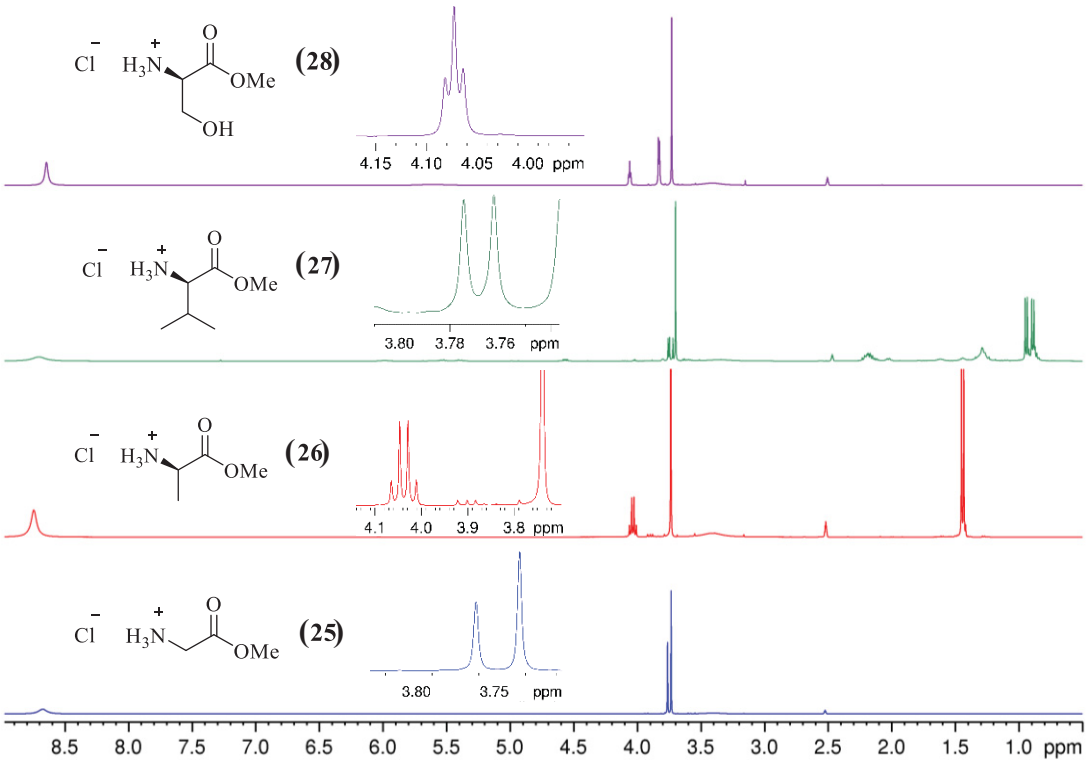
Os aminoésteres, isolados após a evaporação dos voláteis residuais ao final da reação, foram submetidos à purificação por recristalização em metanol, levando à obtenção dos compostos (**25-28)** na forma de monocloridrato, em rendimentos que variaram de 81 a 96% (TABELA 2).

TABELA 2. MONOCLORIDRATOS DE AMINOÉSTERES **(25-28)** SINTETIZADOS

Ent.	Aminoácidos	Aminoéster		Rend. (%)	Estado físico	P.F. (ºC)
1	**21**		**(25)**	96	Sólido branco	158-165
2	**22**		**(26)**	93	Sólido branco	109-111
3	**23**		**(27)**	81	Sólido branco	171-173
4	**24**		**(28)**	92	Sólido branco	157-161

Os aminoésteres (**25-28)** foram submetidos à caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C. Em todos os compostos, o principal sinal observado no espectro corresponde a um simpleto em 3,73 ppm aproximadamente, correspondente aos 3 hidrogênios do grupo metoxila introduzido na reação de esterificação, confirmando a formação do composto de interesse (FIGURA 14).

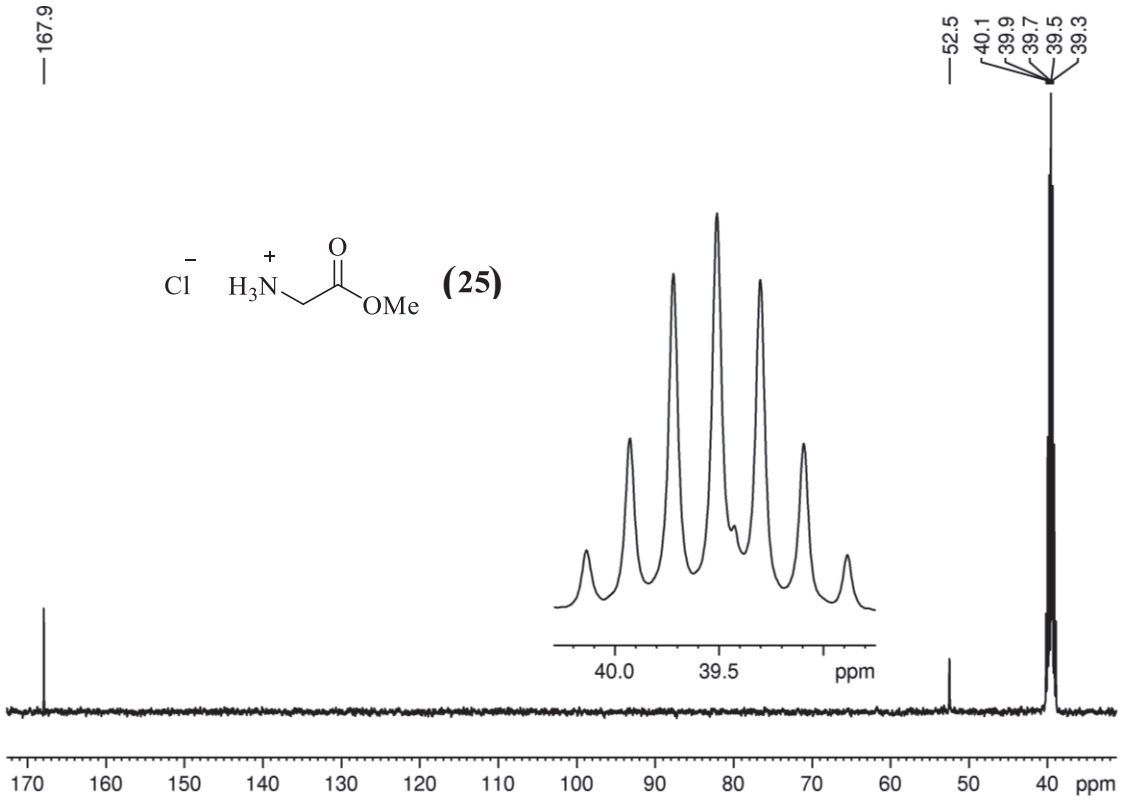
FIGURA 14. ESPECTRO DE RMN DE ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) DOS MONOCLORIDRATOS (**25-28**) OBTIDOS



Além do simpleto atribuído à metoxila, todos os espectros obtidos apresentaram sinais na região compreendida entre 3,76 a 4,10 ppm, referentes aos hidrogênios α-carbonílicos e cujo desdobramento depende do substituinte presente na estrutura do aminoácido de partida. Outro sinal característico desta classe de compostos, presente em todos os espectros adquiridos em DMSO-*d6* é o simpleto largo acima de 8 ppm, atribuído aos 3 hidrogênios do grupo $-NH_3^+$.

Nas análises de RMN de ^{13}C, exemplificadas pelo espectro obtido para o monocloridrato de glicinato de metila (**21**) mostrado na FIGURA 15, o principal sinal representativo dos compostos é observado em 167,9 ppm. Este sinal é atribuído ao carbono carbonílico de éster, que juntamente com o sinal observado em 52,4 ppm, atribuído ao grupo metoxila, confirmam a formação do produto de interesse. O sinal referente ao carbono α–carbonila pode ser observado em 39,4 ppm, que neste caso, coincidentemente, encontra-se encoberto pelo sinal do solvente.

FIGURA 15. ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d6*) DO MONOCLORIDRATO DE GLICINATO DE METILA (**25**).



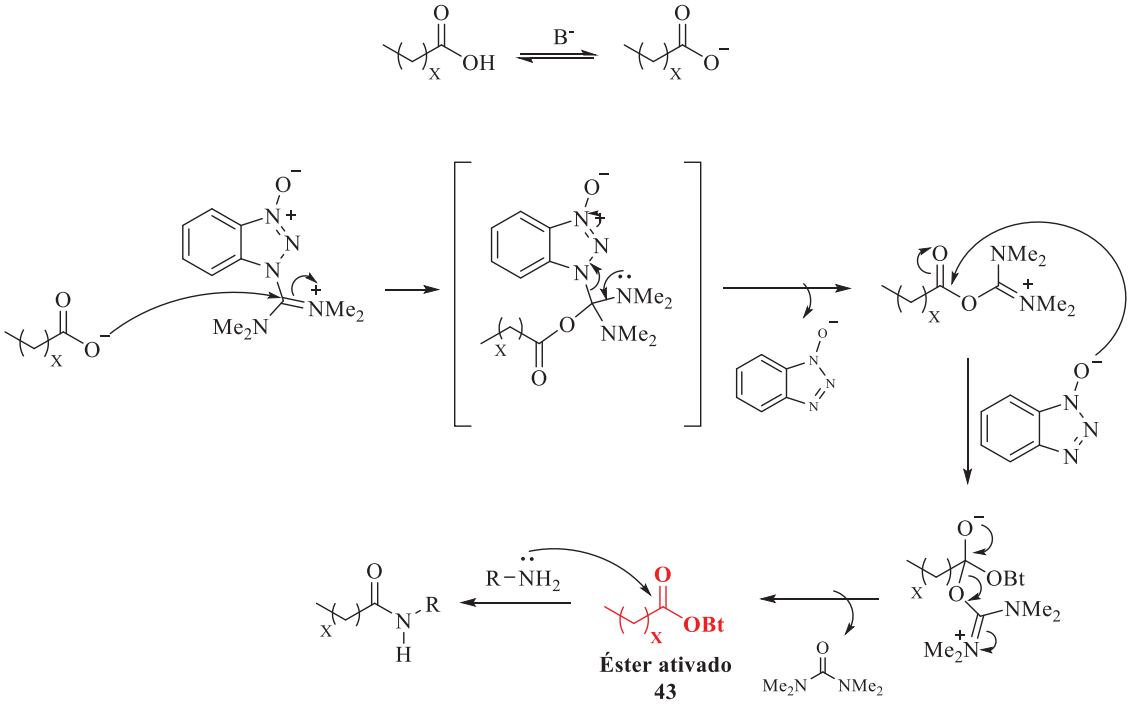
5.2 Síntese dos *N*-acilaminoésteres

De posse dos aminoésteres (**25-28)**, a etapa de *N*-acilação com os ácidos graxos palmítico, C16:0 (**29a**), esteárico, C18:0 (**29b**), oleico, C18:1 (**29c**) e ricinoleico, C18:1, 12-OH (**29d**) foi investigada. Para tanto, as reações foram conduzidas com o emprego de sais de uronio, como o Tetrafluoroborato de O-(benzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU), como agente de acoplamento, amplamente utilizado na ativação de ácidos carboxílicos para a formação de ligações do tipo amida.

Segundo a literatura[48], o TBTU promove a formação do intermediário éster (**43)**, conhecido como éster hidroxibenzotriazol, que atua como sítio eletrofílicos ativado para a reação com nucleófilos nitrogenados, levando à formação de amidas em altos rendimentos (ESQUEMA 9).

[48]Dunetz, J.; Magano, J.; Weisenburger, G. A.; Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. Organic Process Research & Development. 2016. **20**, p. 140-177.

ESQUEMA 9. MECANISMO ADAPTADO PARA ATIVAÇÃO DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS EMPREGANDO TBTU.



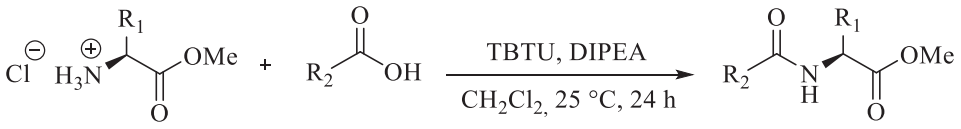
FONTE: Adaptado de Dunetz, J. 2016.[48]

Inúmeras metodologias podem ser utilizadas para a síntese de amidas a partir de ácidos carboxílicos, como por exemplo a utilização de carbodiimidas, como a *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida (DCC), derivados de sais de fosfônio, como o benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (BOP), entre demais outros agentes de acoplamento.[48,49] Neste sentido, o emprego de TBTU tem como vantagens, segundo a literatura, ser rápido e efetivo no acoplamento de aminoácidos estericamente impedidos, além de ser particularmente atrativo quando há a presença de um α-estereocentro epimerizável, uma vez que a utilização desse agente de acoplamento diminui as possibilidades de epimerização.

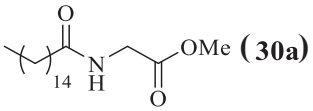
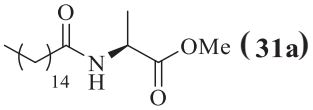
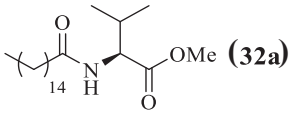
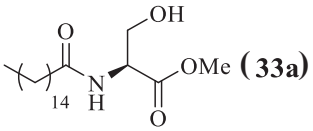
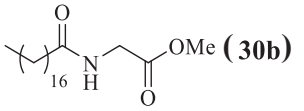
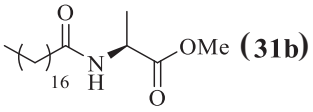
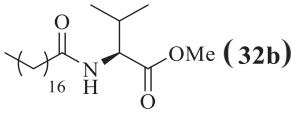
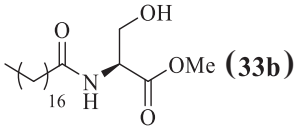
A escolha da base nitrogenada demonstrou ser crucial para o alcance do desempenho associado ao uso de TBTU em reações envolvendo aminoácidos. De acordo com os resultados obtidos, apresentados na TABELA 3, o uso de DIPEA levou ao isolamento dos compostos de interesse em rendimentos significativamente superiores aos obtidos para reações conduzidas na presença de Et_3N.

[49]El-Faham, A.; Albericio, F. Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup. Chemical Reviews. 2011, 111, p. 6557–6602. DOI: 10.1021/cr100048w

TABELA 3. *N*-ACILAMINOÉSTERES SINTETIZADOS.

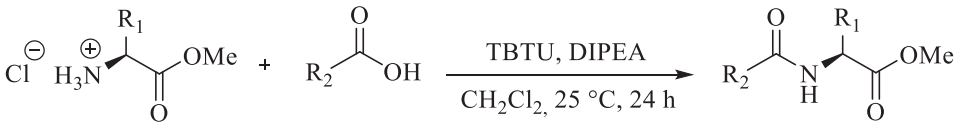


(25-28) **(29a-d)** **(30-33a-d)**

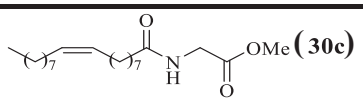
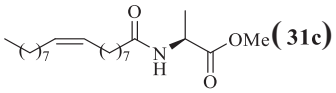
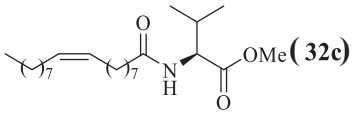
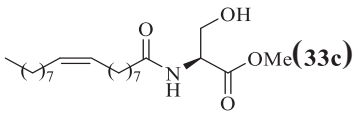
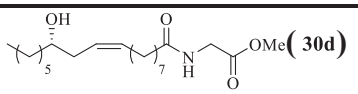
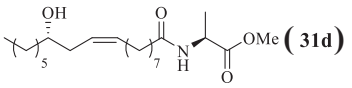
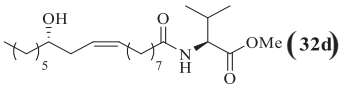
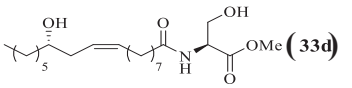
Ent.	R_2	Aminoéster	*N*-acilaminoéster	Rendimento (%) DIPEA	Rendimento (%) Et_3N	P. F. (ºC)[a]
1	**29a**	**25**	 **(30a)**	**98**	41	78,6-86,1
2		**26**	 **(31a)**	89	62	74,7-82,4
3		**27**	 **(32a)**	**89**	49	65,3-71,3
4		**28**	 **(33a)**	**70**	57	83,1-89,9
5	**29b**	**25**	 **(30b)**	**94**	59	82,4-90,7
6		**26**	 **(31b)**	**96**	58	80,6-89,0
7		**27**	 **(32b)**	**88**	54	61,4-71,5
8		**28**	 **(33b)**	**75**	36	88,9-95,5

[a]Ponto de fusão determinado sob atmosfera de nitrogênio (N_2).

TABELA 3. *N*-ACILAMINOÉSTERES SINTETIZADOS (CONTINUA).



(25-28) **(29a-d)** **(30-33a-d)**

Ent.	R_2	Aminoéster	*N*-acilaminoéster	Rendimento (%) DIPEA	Rendimento (%) Et_3N	P. F. (ºC)[a]
9	**29c**	**25**	 **(30c)**	**95**	54	35,5-42,7
10		**26**	 **(31c)**	**90**	44	8,1-17,9
11		**27**	 **(32c)**	**82**	41	5,9-13,3
12		**28**	 **(33c)**	**70**	36	39,2-47,5
13	**34d**	**25**	 **(30d)**	**66**	-	26,0-36,5
14		**26**	 **(31d)**	**82**	-	-3,4-30,0
15		**27**	 **(32d)**	**49**	-	-
16		**28**	 **(33d)**	**70**	-	20,5-28,9

[a]Ponto de fusão determinado sob atmosfera de nitrogênio (N_2).

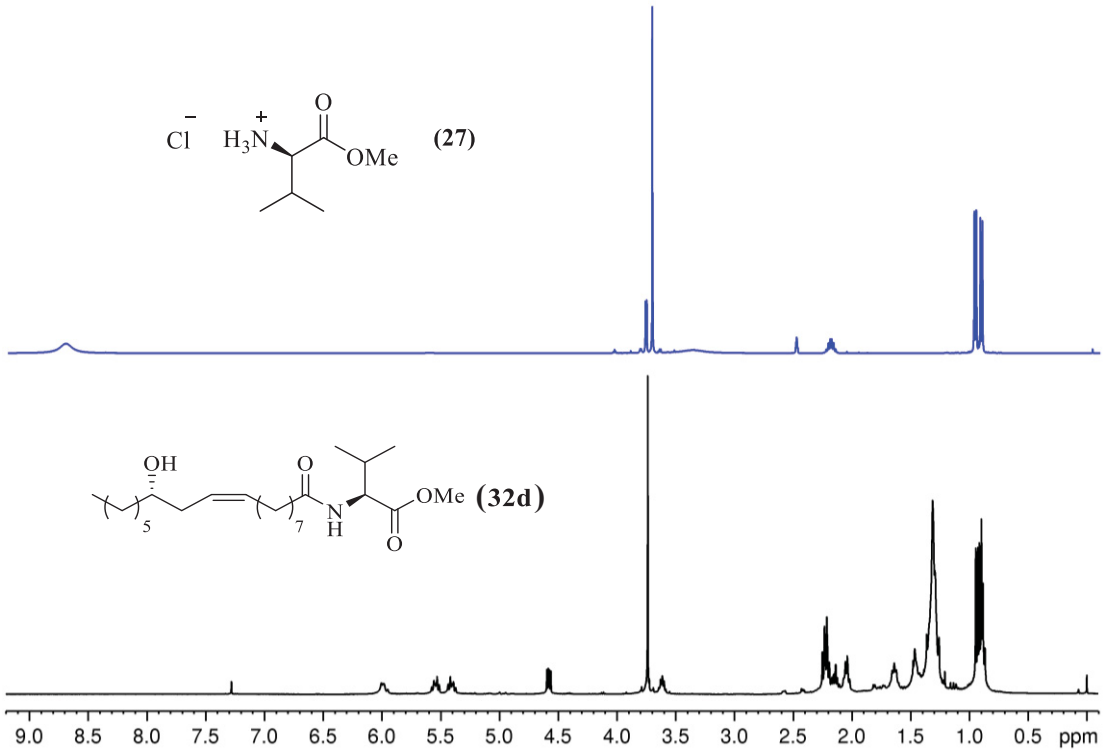
Nota-se que a base é um dos reagentes determinantes para o sucesso da síntese dos –*N*-acilaminoésteres, uma vez que a utilização da DIPEA forneceu rendimentos bem melhores quando comparado a utilização de Et_3N. Tal comportamento pode ser associado ao fato da DIPEA ser uma base mais forte que a Et_3N (pka ≈ 11,4 e 10,6, respectivamente.[50] Além disso, por ser mais impedida estericamente, a DIPEA diminui a

[50] Vries, A. J. O.; Nieuwland, P. J.; Bart, J.; Koch, K.; Janssen, J. W. G.; Bentum, P. J. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Gardeniers, H. J. G. E.; Kentgens, A. P. M. Inline Reaction Monitoring of Amine-Catalyzed Acetylation of Benzyl Alcohol Using a Microfluidic Stripline Nuclear Magnetic Resonance Setup. *Journal of the American Chemical Society*. **2019**,*141*(13), p. 5369-5380. DOI: 10.1021/jacs.9b00039

possibilidade de abstração do hidrogênio α-carbonila e α-nitrogênio, mantendo a integridade do centro assimétrico contido nos derivados de aminoácidos.

A inserção da cadeia alquílica através da *N*-acilação foi confirmada a partir da espectroscopia de RMN de ^{1}H. A título de exemplo representativo para a transformação realizada e a fim de comparar as diferenças espectroscópicas observadas entre o produto e o aminoéster de partida, um comparativo entre estes espectros é apresentado na Figura 13. De acordo com os sinais presentes nos espectros, pode-se destacar a manutenção do simpleto atribuído aos hidrogênios da metoxila, indicando a manutenção deste grupamento funcional. Outro fator de destaque refere-se ao surgimento do sinal observado em 4,56 ppm no espectro do produto (Figura 16, B), inexistente no material de partida (Figura 16, A). Da mesma forma, o sinal observado em 3,76 ppm no material de partida, não está presente no espectro do produto final. Esta modificação se deve pela introdução da carbonilaà estrutura do aminoéster de partida, e consequentemente a formação da ligação amida, ocasionando a desblindagem do sinal, que corrobora com a expectativa de sucesso na reação de acilação.

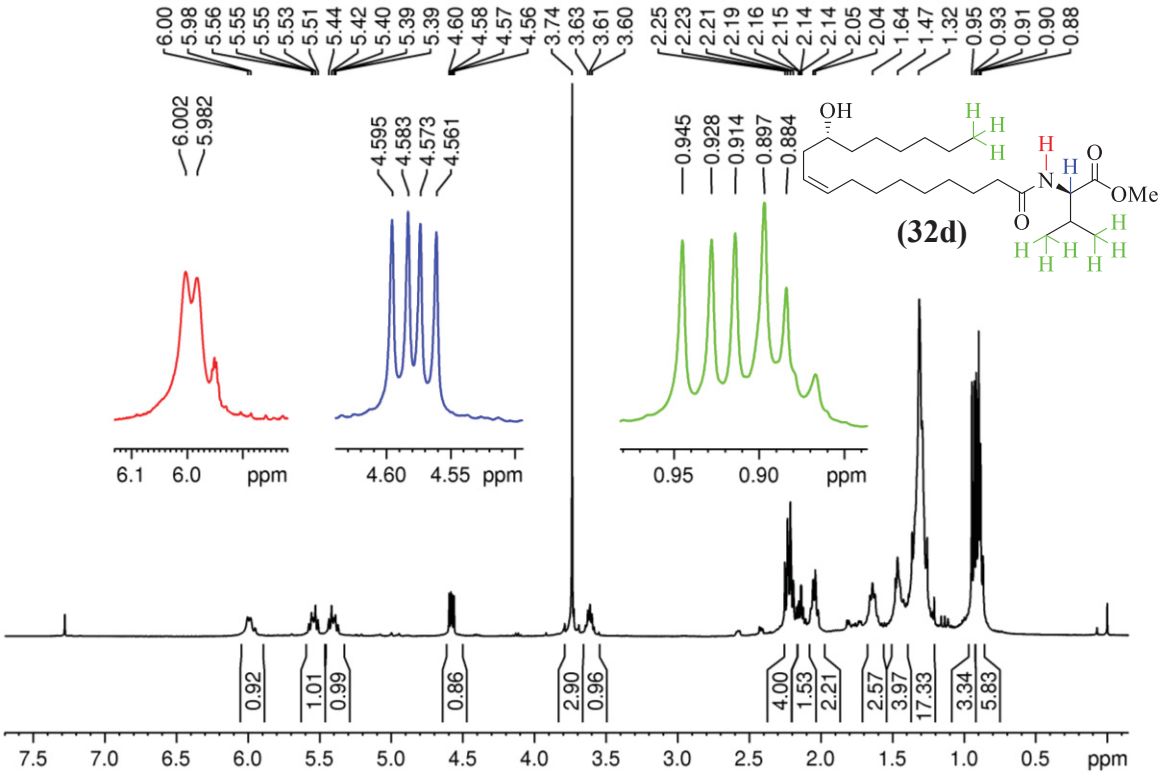
FIGURA 16. ESPECTRO COMPARATIVO DE RMN DE ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*, $CDCl_3$) L-VALINATO DE METILA (**27**), E DO *N*-RICINOLEILVALINATO DE METILA (**32d**).



A título de exemplo ilustrativo para esta classe de compostos, o espectro do *N*-acilaminoéster (**32d**), derivado do ácido ricinoleico (**29d**) e da L-Valina (**23**), mostrado

na FIGURA 17, será utilizado para a discussão espectroscópica detalhada. Os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos demais compostos (aminoésteres e *N*-acilaminoésteres) encontram-se no Anexo 1 deste material.

FIGURA 17. ESPECTRO DE RMN DE ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-RICINOLEILVALINATO DE METILA (**32d**).

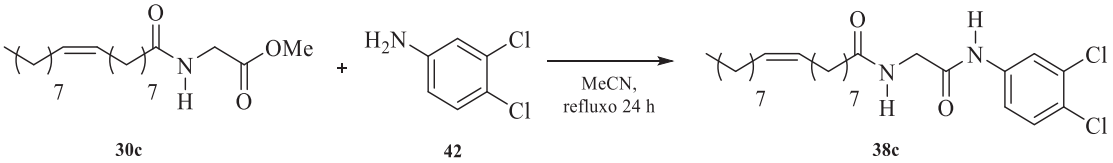


Além dos sinais discutidos na comparação espectral, é possível observar no espectro a presença de dois dupletos em 0,91 ppm (*J*= 8,0 Hz) e 0,90 ppm (*J*= 8,0 Hz), referentes às metilas diasterotópicas do aminoéster. Entretanto, o sinal referente aos hidrogênios metílicos da cadeia graxa é observado em 0,88 ppm, sobrepondo-se, portanto, aos anteriores e por esta razão, descritos como multipleto, com integral relativa a 9 hidrogênios. O sinal observado em 4,57 ppm é atribuído ao hidrogênio α-carbonila e α-nitrogênio, com integral relativa a 1 hidrogênio. Neste caso, a multiplicidade do sinal é desdobrada para um duplo dupleto (*J* = 8,2 Hz, 5,0 Hz), em virtude do acoplamento com o hidrogênio N-H, observado por sua vez em 5,99 ppm na forma de dupleto (*J*= 8,2 Hz). Os demais sinais presentes no espectro são característicos da cadeia graxa ricinoleica, com destaque para o sinal desdobrado em um quarteto em 3,61 ppm (1H, *J*= 8,0 Hz), referente ao hidrogênio carbinólico, presente exclusivamente neste ácido graxo biossintetizado como enantiômero *R*.

5.3 Síntese das *N*-acilaminoamidas graxas

Com os *N*-acilaminoésteres graxos devidamente purificados e caracterizados, iniciou-se a investigação de metodologias para a inserção do grupo farmacofórico 3,4-dicloroanilina (**42**), através da conversão do grupo funcional éster, presente nos *N*-acilamonoésteres (**30-33a-d)** nas respectivas amidas de interesse. A reação de aminólise foi realizada a partir de procedimento descrito na literatura[51], empregando 3 equivalentes de amina, em acetonitrila como solvente, submetendo a mistura a condições de refluxo por 24 horas (ESQUEMA 10).

ESQUEMA 10. SÍNTESE DA *N*-ACILAMINOAMIDA **38c**



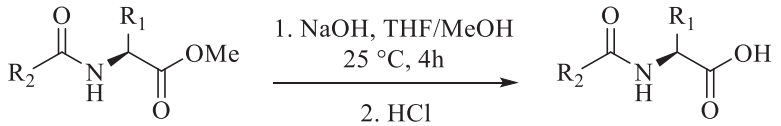
A evolução da reação foi monitorada por CCD. Entretanto, mesmo transcorridas 24 horas de reação, não foi possível observar a formação de outros compostos, mantendo-se visíveis na placa apenas os materiais de partida (FIGURA 18).

FIGURA 18. PLACA DE CCD APÓS 24 HORAS DE REAÇÃO ENTRE O *N*-ACILAMINOÉSTER **(30c)** E A AMINA (**42**). FASE MÓVEL: HEXANO:AcOEt (70/30); REVELAÇÃO EM CÂMARA DE IODO; ESQUERDA: AMINOÉSTER (**30c**); CENTRO; AMINA (**42**); DIREITA: BRUTO REACIONAL APÓS 24 HORAS.

[51]Lopes, C. R.; D'Oca, C.R.M.; Duarte, R.; Kutz, M.H.; Primel, E.; Clementin, R.M.; Villarreves, J.A.M.; D'Oca, M.G.M.; Síntese de novas amidas graxas a partir da aminólise de ésteres metílicos. Química Nova. 2010, 33, p. 1335-1341.

Diante do insucesso das aminólises, a alternativa adotada foi executar a hidrólise dos *N*-acilaminoésteres, levando à obtenção dos respectivos *N*-acilaminoácidos, que poderiam ser submetidos subsequentemente ao acoplamento com **42** empregando a mesma metodologia utilizada na etapa de acilação. Para tanto, os *N*-acilaminoésteres graxos foram solubilizados em uma mistura de metanol/THF, na proporção 1:1 v:v, mantidos sob agitação a 0º C para posterior adição de uma solução aquosa de NaOH (0,4 mol L^{-1}). A mistura resultante foi mantida sob agitação a temperatura ambiente, para evitar racemização ou epimerização, durante um período de 4 horas. O acompanhamento da reação foi realizado por cromatografia em camada delgada com o uso de acetato de etila como eluente. Após o consumo do aminoéster de partida, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e a suspensão aquosa restante foi neutralizada com a adição de uma solução ácida de HCl 6M. O precipitado branco formado foi solubilizado em acetato de etila e a fase orgânica foi separada da fase aquosa por meio de filtração em funil de separação, com posterior remoção dos voláteis sob pressão reduzida. Os resultados obtidos para as hidrólises são mostrados na TABELA 4.

TABELA 4. SÍNTESE DOS *N*-ACILAMINOÁCIDOS GRAXOS.



(30-33a-c) **(34-37a-c)**

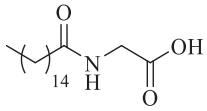
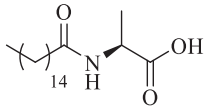
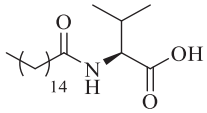
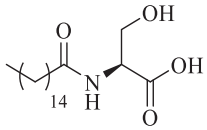
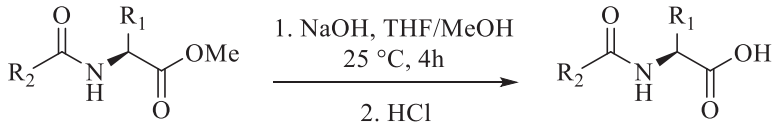
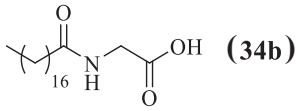
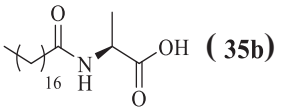
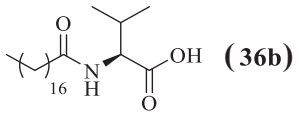
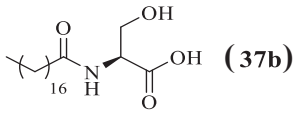
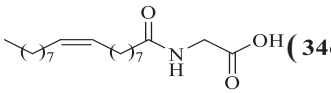
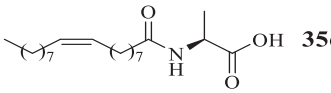
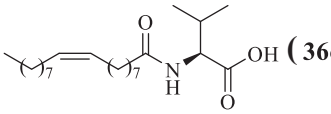
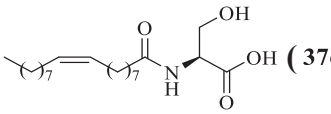
Ent.	***N*-acilaminoéster**	***N*-acilaminoácido**	**Rend. (%)**
1	**30a**	 **(34a)**	94
2	**31a**	 **(35a)**	97
3	**32a**	 **(36a)**	93
4	**33a**	 **(37a)**	91

TABELA 4. SÍNTESE DOS *N*-ACILAMINOÁCIDOS GRAXOS (CONTINUA).

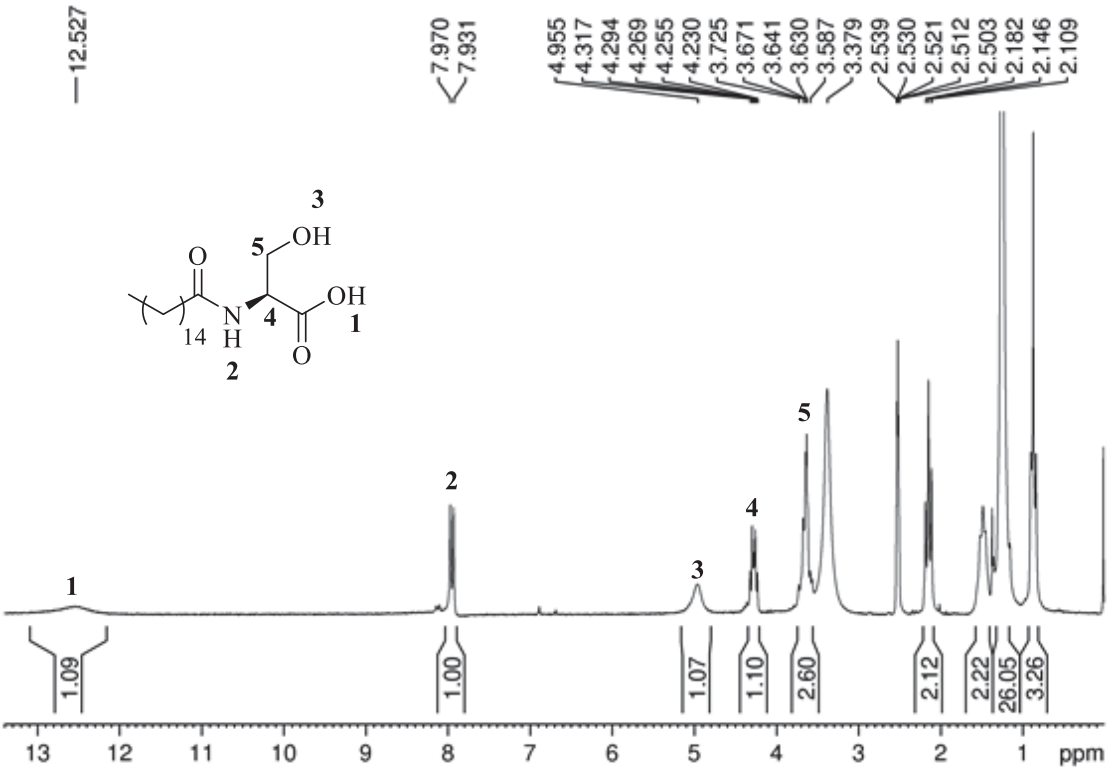


(30-33a-c) **(34-37a-c)**

Ent.	*N*-acilaminoéster	*N*-acilaminoácido	Rend. (%)
5	**30b**	 **(34b)**	88
6	**31b**	 **(35b)**	96
7	**32b**	 **(36b)**	83
8	**33b**	 **(37b)**	97
9	**30c**	 **(34c)**	70
10	**31c**	 **35c**	90
11	**32c**	 **(36c)**	90
12	**33c**	 **(37c)**	85

A confirmação da obtenção dos *N*-acilaminoácidos graxos foi realizada a partir da espectroscopia de RMN de ^{1}H. Como exemplo ilustrativo desta classe de compostos, o espectro obtido para o *N*-acilaminoácido (**37a),** derivado do ácido palmítico (**29a**) e da serina (**24**) é apresentado na FIGURA 19. De acordo com o espectro obtido, pode ser observado o desaparecimento do simpleto em 3,75 ppm, atribuído à metoxila do material de partida, indicando o sucesso da reação de hidrólise (Anexo 1, S.14, pág.86).

FIGURA 19. ESPECTROS DE RMN DE ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6) DO *N*-PALMITIL-L-SERINA **(37a).**

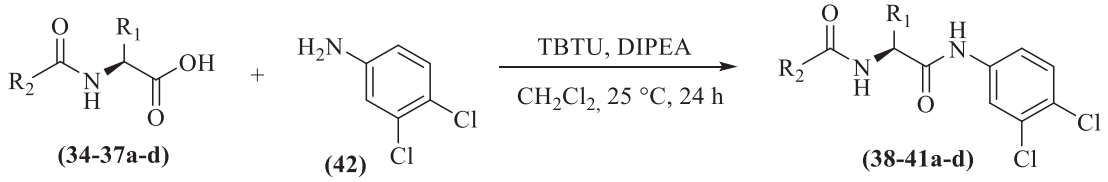


Além disso, é possível verificar a mudança de deslocamento químico do hidrogênio da ligação N-H de 6,57 ppm no *N*-palmitil-L-serinato de metila (**28a)**, para 7,93 ppm, como mostrado na FIGURA 19. Tal fenômeno ocorre devido ao efeito indutivo proveniente da carbonila do ácido carboxílico, por conta da conjugação dos elétrons da hidroxila com a carbonila, promovendo assim a uma menor densidade eletrônica no átomo de hidrogênio da ligação N-H, e consequentemente, o deslocamento do sinal para regiões mais desblindadas no espectro. Além disso, há o surgimento de um simpleto largo em 12,52 ppm aproximadamente, característico de hidrogênio carboxílico. Os sinais abaixo de 2,18 ppm, referem-se aos hidrogênios da cadeia alquílica presente na molécula. Com relação aos demais sinais do espectro, ocorreram baixas variações nos deslocamentos químicos comparado com o espectro da *N*-palmitil-L-serinato de metila.

Com os *N*-acilaminoácidos graxos devidamente sintetizados, os testes da etapa final da proposta sintética foram iniciados. A síntese das amidas foi realizada a partir da metodologia utilizada previamente na etapa de acilação, empregando os *N*-acilaminoácidos graxos (**34-37a-d)** e Tetrafluoroborato de O-(benzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU) como agente de acoplamento, na presença de *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA) como base, em 10 mL de CH_2Cl_2. A solução foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 5 minutos. Em seguida, foi feita a adição da 3,4-

dicloroanilina (**42**), mantendo-se a agitação constante por 24 horas a 25 ºC. Após o término da reação, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o bruto reacional foi então submetido à purificação por cromatografia em coluna, utilizando mistura de hexano e acetato de etila como eluentes. Os resultados obtidos foram mostrados na TABELA 5.

TABELA 5. SÍNTESE DAS *N*-ACILAMINOAMIDAS GRAXOS.



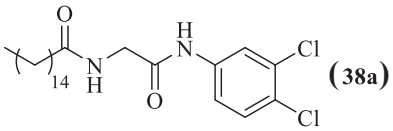
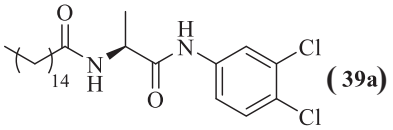
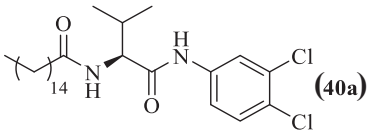
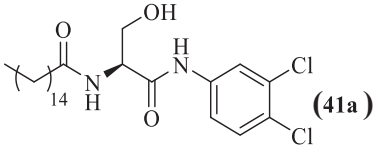
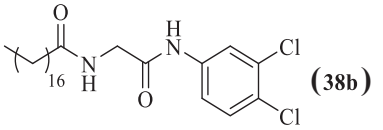
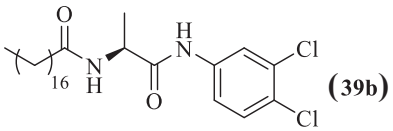
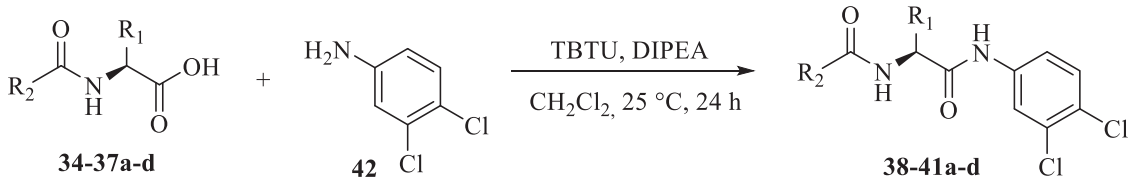
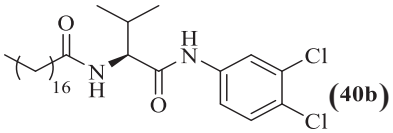
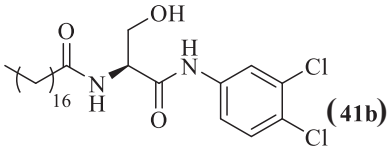
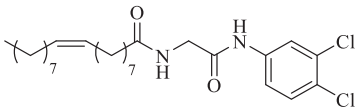
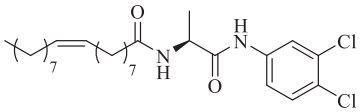
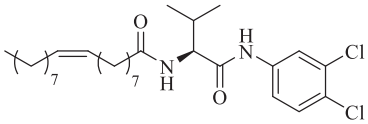
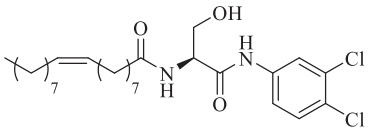
Ent.	*N*-acilaminoácido	*N*-acilaminoamidas	Rend. (%)
1	**34a**	 (38a)	69
2	**35a**	 (39a)	38
3	**36a**	 (40a)	56
4	**37a**	 (41a)	-
5	**34b**	 (38b)	83
6	**35b**	 (39b)	71

TABELA 5. SÍNTESE DAS *N*-ACILAMINOAMIDAS GRAXOS (CONTINUA).

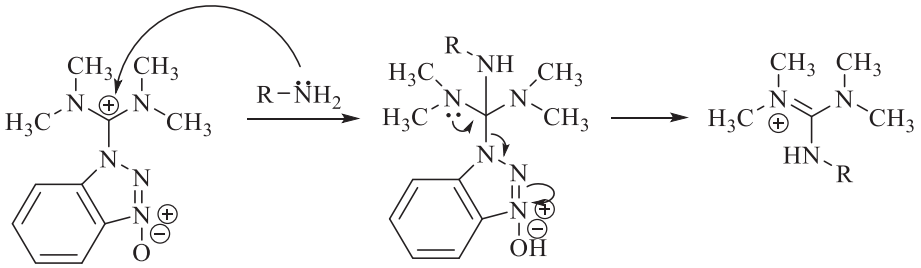


Ent.	*N*-acilaminoácido	*N*-acilaminoamidas	Rend. (%)
7	**36b**	 **(40b)**	37
8	**37b**	 **(41b)**	-
9	**34c**	 **(38c)**	48
10	**35c**	 **(39c)**	-
11	**36c**	 **(40c)**	24
12	**37c**	 **(41c)**	-

De acordo com os resultados obtidos, as *N*-acilaminoamidas (**38-40a-c)** foram isoladas em rendimentos moderados (24-83%), porém, a síntese das *N*-acilserinamidas, por meio da metodologia utilizada não apresentou sucesso. Uma das possíveis causas para a não formação das amidas derivadas da serina pode estar associada a uma possível reação lateral do TBTU com a hidroxila livre presente na estrutura, acarretando na inserção da amina **42** no carbono β-carbonílico. Outro fator que também pode ter influenciado a reatividade das *N*-acilserinas (**37a-c)**, é que quando um sal de urônio é empregado como reagente de acoplamento, um produto secundário de guanidina pode surgir quando o reagente reage diretamente com a amina presente no meio. Isso ocorre muitas vezes

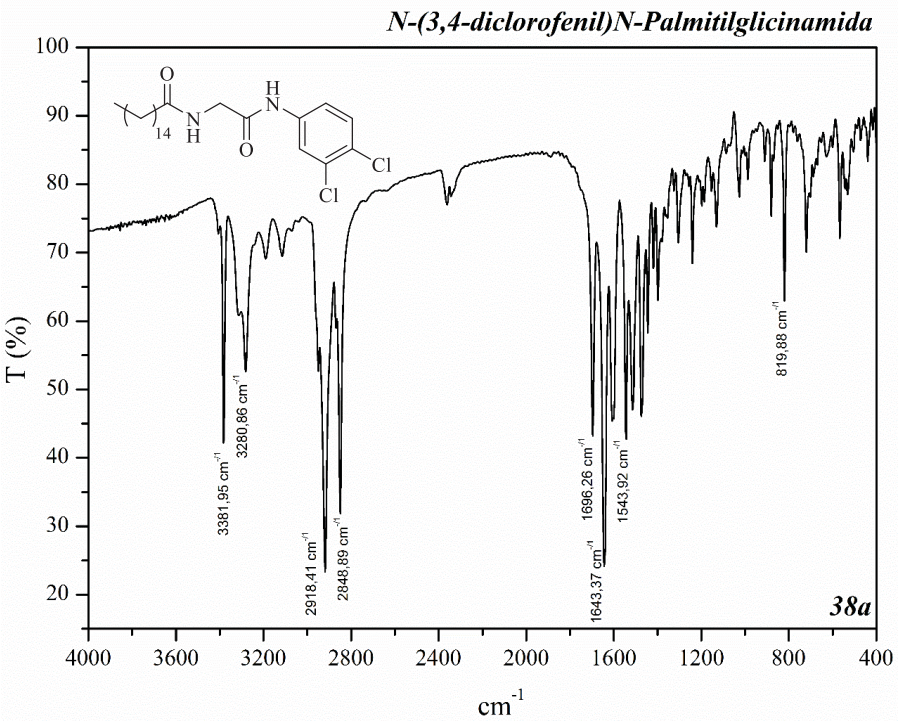
devido à pré-ativação lenta do ácido carboxílico ou ao uso de reagente de urônio em excesso.[48]

ESQUEMA 11. MECANISMO PROPOSTO PARA A FORMAÇÃO DAS GUANIDINAS.



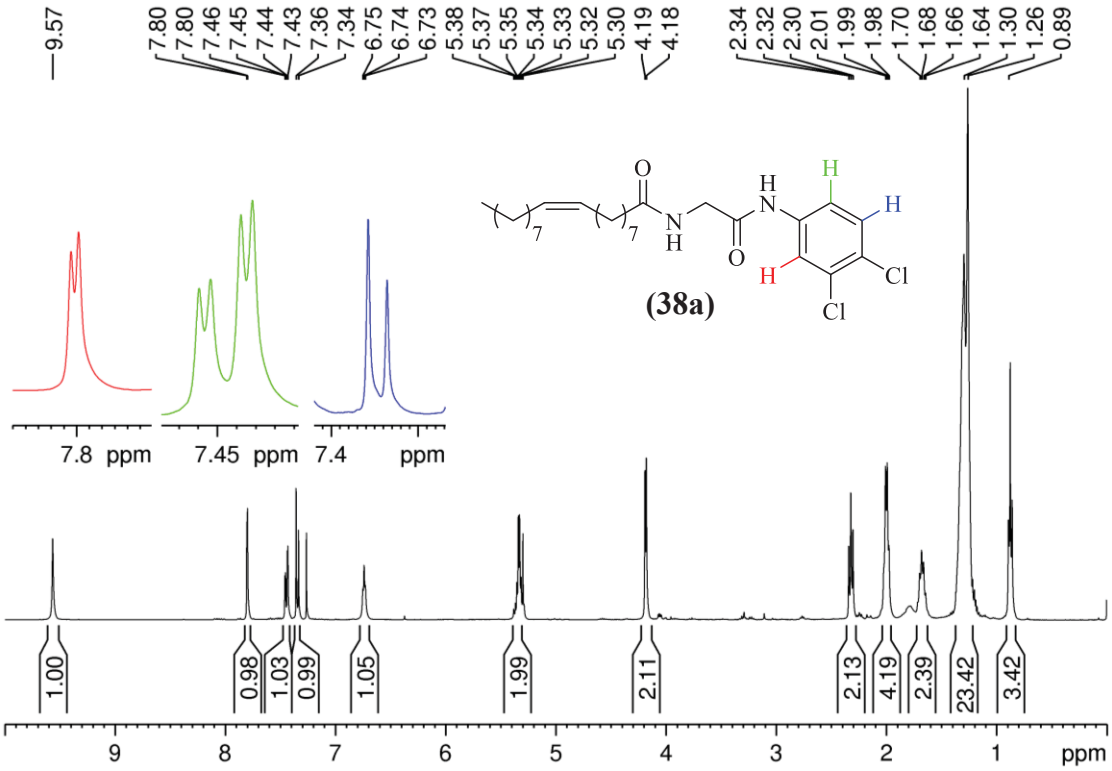
No mais, as *N*-acilaminoamidas obtidas foram caraterizados pelas técnicas espectroscópicas usuais, sendo a verificação da formação do produto visualizada de forma rápida e direta por Infravermelho. O espectro de infravermelho para a *N*-(3,4-diclorofenil),*N*-Palmitilglicinamida (**38a)** (FIGURA 20) é mostrado abaixo como exemplificação da classe, sendo possível identificar na região de 3361-3280 cm^{-1} bandas do estiramento típicos de amidas secundárias, referentes ligações N-H presentes na molécula alvo. Na faixa de 2918-2848 cm^{-1} é possível notar bandas de estiramento da ligação C-H da porção alifática, assim como nota-se as bandas de estiramento C=C em 1696 cm^{-1}, C=O de amidas em 1643 cm^{-1}, e estiramento da ligação C-Cl em 819 cm^{-1}.

FIGURA 20. ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-PALMITILGLICINAMIDA (**38a**).



A inserção da 3,4-dicloroanilina, precursora dos herbicidas Diuron, Linuron e Propanil, na estrutura do *N*-acilaminoácido a partir da reação de aminólise mediada por TBTU, foi confirmada também a partir da espectroscopia de RMN de ^{1}H. O espectro obtido para o composto *N*-(3,4-diclorofenil)*N*-acilaminoamida (**38a**), derivado da *N*-oleilglicina (**34c**) e 3,4-dicloroanilina (**42**), é mostrado na FIGURA 21 como exemplo ilustrativo desta classe.

FIGURA 21. ESPECTRO DE RMN DE ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DA *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-OLEILGLICINAMIDA **38a.**



De acordo com o espectro obtido, além dos sinais já conhecidos da porção *N*-oleilglicina (**34c**), foi possível observar a presença de um sinal na forma de simpleto, integrado para um hidrogênio, em 9,57 ppm, referente ao hidrogênio N-H da amida da porção aromática. Além disso, é possível observar a presença de sinais característicos da região de hidrogênios aromáticos, sendo um dupleto (J= 2,3 Hz) em 7,80 ppm, integrado para um hidrogênio, atribuído ao hidrogênio β-nitrogênio e β-cloro do anel aromático, seguido de um sinal em 7,43, na forma de duplo dubleto (J = 8,7 Hz,2,3 Hz) atribuído ao hidrogênio β-nitrogênio e β-hidrogênio e um dupleto (J = 8,7 Hz) em 7,34, atribuído ao hidrogênio β-hidrogênio e β-cloro. No mais, por mais que tenha ocorrido a formação de uma ligação amida, os hidrogênios α-carbonílicos e α-nitrogênio apresentaram uma

pequena variação no deslocamento químico, aproximadamente 0,15 ppm, quando comparado com o sinal do espectro do *N*-acilaminoésteres de partida (Anexo 1, S.24, pág. 91). Isso se deve ao fato de ambos os grupos, tanto o metoxila e quando a amida, possuírem a característica de retirarem densidade eletrônica por efeito indutivo indução. Os demais sinais possuíram deslocamentos praticamente inalteráveis em relação àqueles presentes nos espectros do *N*-oleilglicinato de metila (**25c).**

5.4 Calorimetria Exploratória Diferencial dos *N*-acilaminoésteres e das *N*-acilaminoamidas graxas

Assim como Duarte e colaboradores (2012)[47], que utilizaram a técnica Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para avaliar o comportamento térmico dos organogéis, os *N*-acilaminoésteres e *N*-acilaminoamidas graxos deste trabalho foram submetidos à variações de temperatura a fim de se obter os perfis térmicos de cada molécula. A FIGURA 22 apresenta as curvas de aquecimento obtidas por DSC para os *N*-acilaminoésteres de cadeia oleica (**30-33c**). De acordo com os resultados obtidos, pode-se evidenciar eventos térmicos de fusão, cujos picos significativos foram identificados como **A**. Este fenômeno é caracterizado como um processo endotérmico, cuja absorção de energia promove o surgimento de um pico descendente no termograma.

FIGURA 22. TERMOGRAMAS DE DSC DOS *N*-OLEILAMINOÉSTERES (**30-33c).**

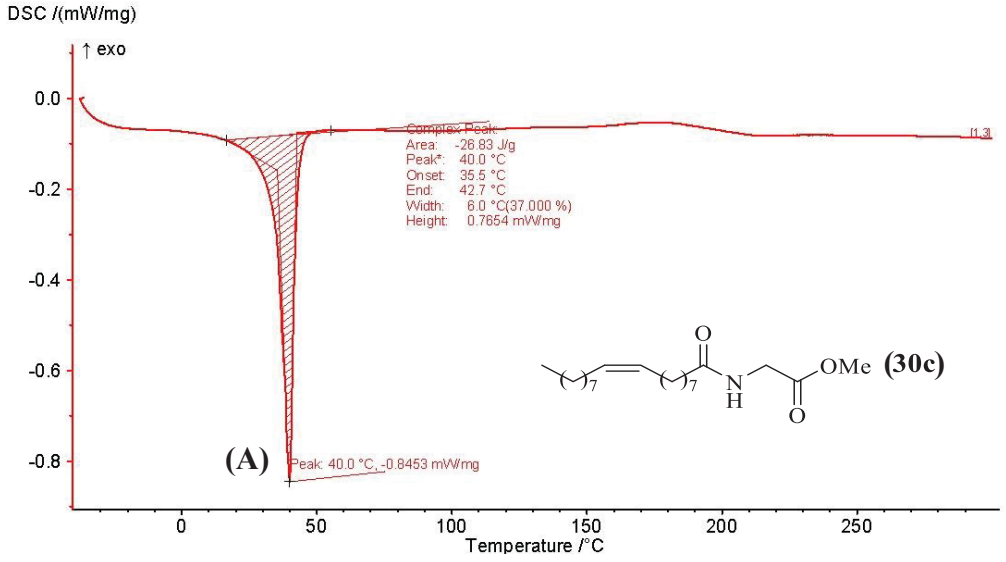
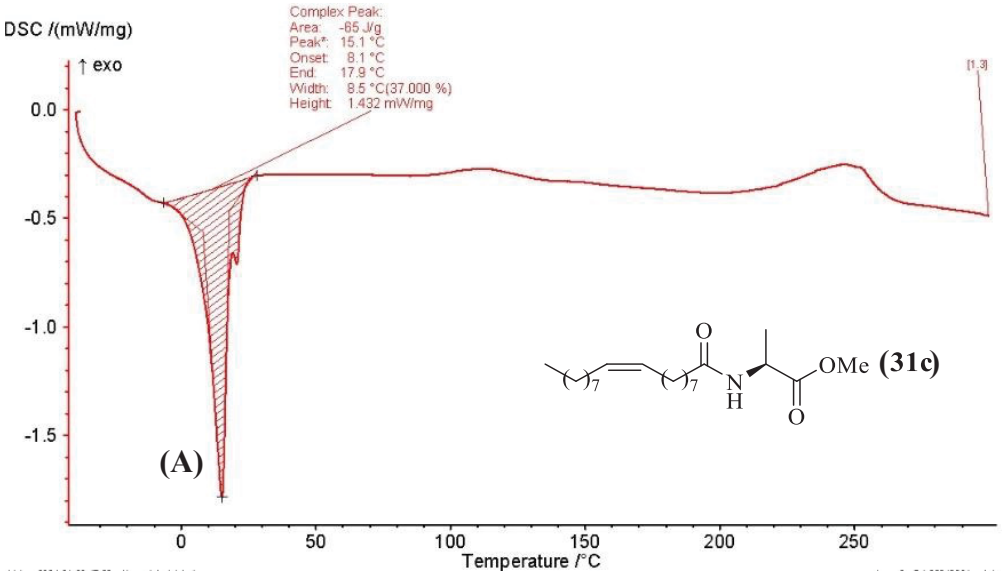
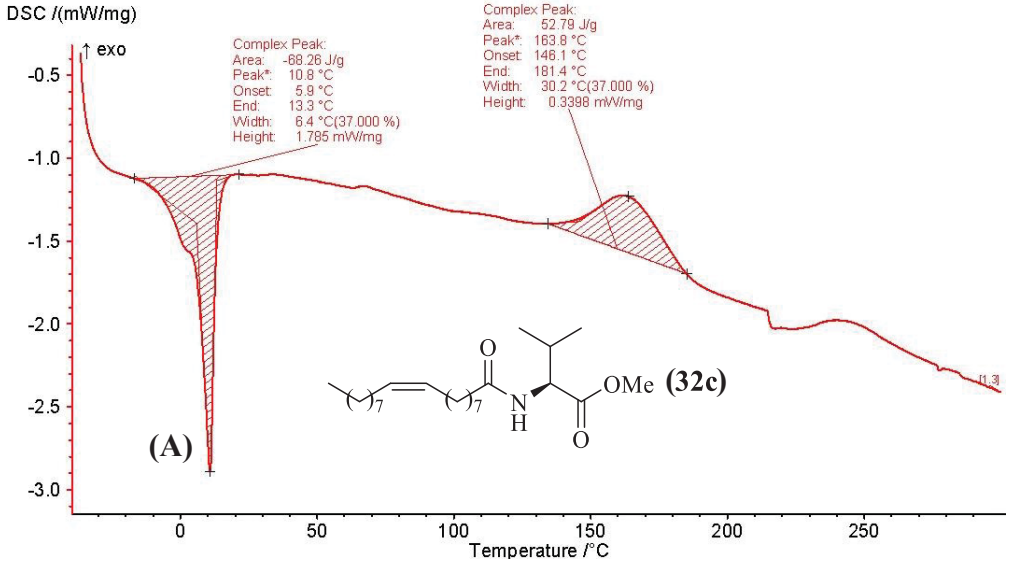
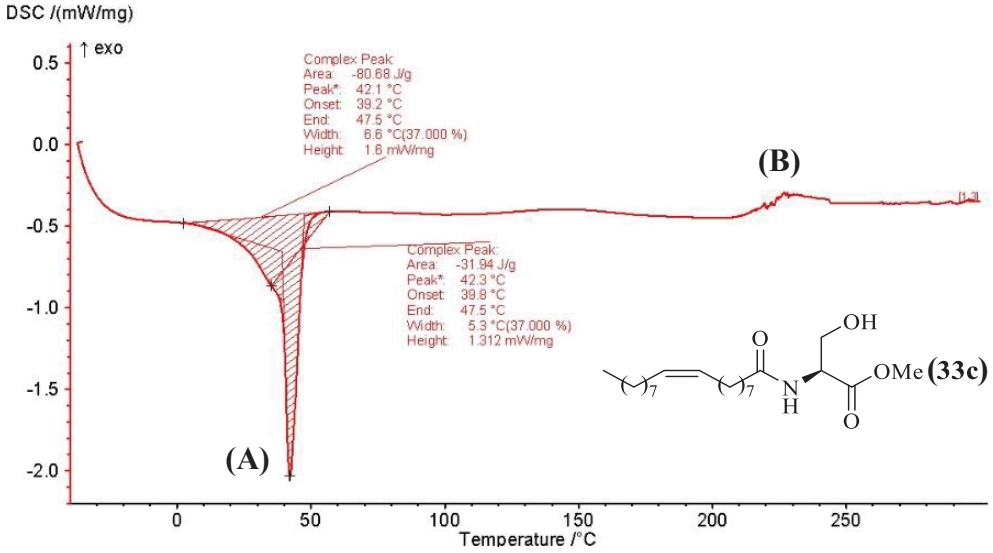


FIGURA 22. TERMOGRAMAS DE DSC DOS N-OLEILAMINOÉSTERES (**30-33c**) (CONTINUA).





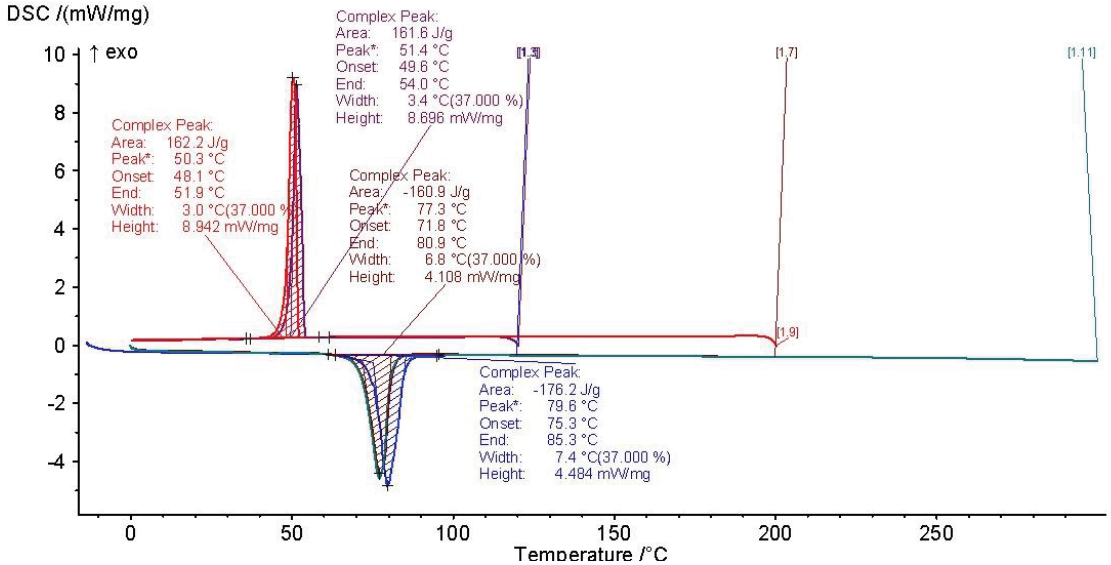


Na amostra do *N*-oleil-L-serinato de metila (**33c**), foi possível observar um fenômeno térmico em torno de 200 °C, associado a um possível perfil característico de degradação térmica, identificado como **B**.

No caso da amostra **30c** o termograma obtido apresenta, de forma suave, um possível fenômeno térmico além do processo de fusão, em aproximadamente 150 ºC. Já no caso dos *N*-acilaminoéstres **31c** e **32c**, nota-se a presença de dois fenômenos térmicos, nas regiões de 100 °C e 200 ºC. Neste caso, o perfil apresentado assemelha-se ao formato de uma gaussiana, sem a presença de ruídos, sugerindo tratar-se de eventos térmicos e não ter origem na decomposição térmica do composto.

Em vista deste mesmo comportamento também ter sido observado para a amostra **31a**, um segundo experimento foi programado. A rampa de temperatura foi configurada para resfriamento da amostra até –20 °C, mantidos por 5 minutos e seguido de posterior aquecimento até atingir a temperatura de 120 °C, a uma taxa de incremento de temperatura de 10 K/min e igualmente mantidos nesta temperatura por um tempo de 5 minutos. A amostra foi submetida a mais duas etapas de resfriamento e aquecimento, sendo essas de 0 °C a 250 °C e 0 °C a 300 °C, respectivamente, mantendo-se sempre o tempo de 5 minutos nos extremos de temperatura. Os perfis obtidos são apresentados na FIGURA 23.

FIGURA 23. TERMOGRAMA DE DSC DO N-PALMITIL-L-ALANINATO DE METILA (**31a**).



Os termogramas apresentados de forma compilada na FIGURA 24 não revelaram os picos atribuídos anteriormente aos fenômenos térmicos nas regiões de 100 °C e 200 °C para o composto **31a**, o que indica que tais perturbações, também encontradas

nas curvas dos compostos **30c**, **31c** e **32c**, respectivamente, mostradas na FIGURA 23, não ocorrem em decorrência de degradação térmica. Isso pode ser afirmado pois, quando este fenômeno ocorre, o pico de fusão do composto tende a desaparecer à medida que novas etapas de resfriamento e aquecimento são iniciadas.

Os *N*-acilaminoésteres graxos acilados com as cadeias palmítica, esteárica e ricinoleica também foram submetidos aos experimentos de calorimetria, e assim como os compostos de cadeia oleica, apresentaram apenas fenômenos de fusão. Os dados obtidos foram plotados na TABELA 6 abaixo, e os respectivos gráficos encontram-se no Anexo 1 deste material.

TABELA 6. VALORES REFERENTES AOS EVENTOS TÉRMICOS ENCONTRADOS NAS CURVAS DE AQUECIMENTO DOS N-ACILAMINOÉSTRES **30-33a-d.**

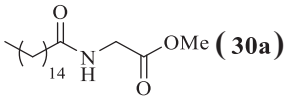
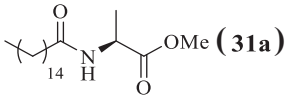
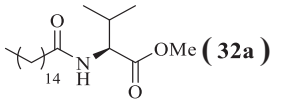
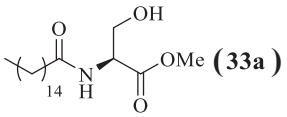
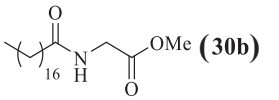
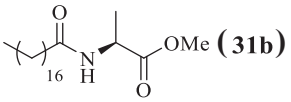
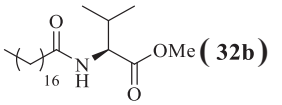
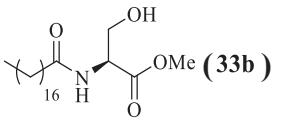
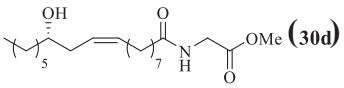
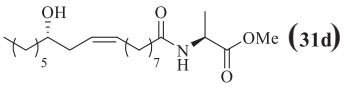
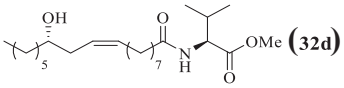
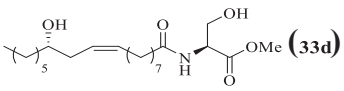
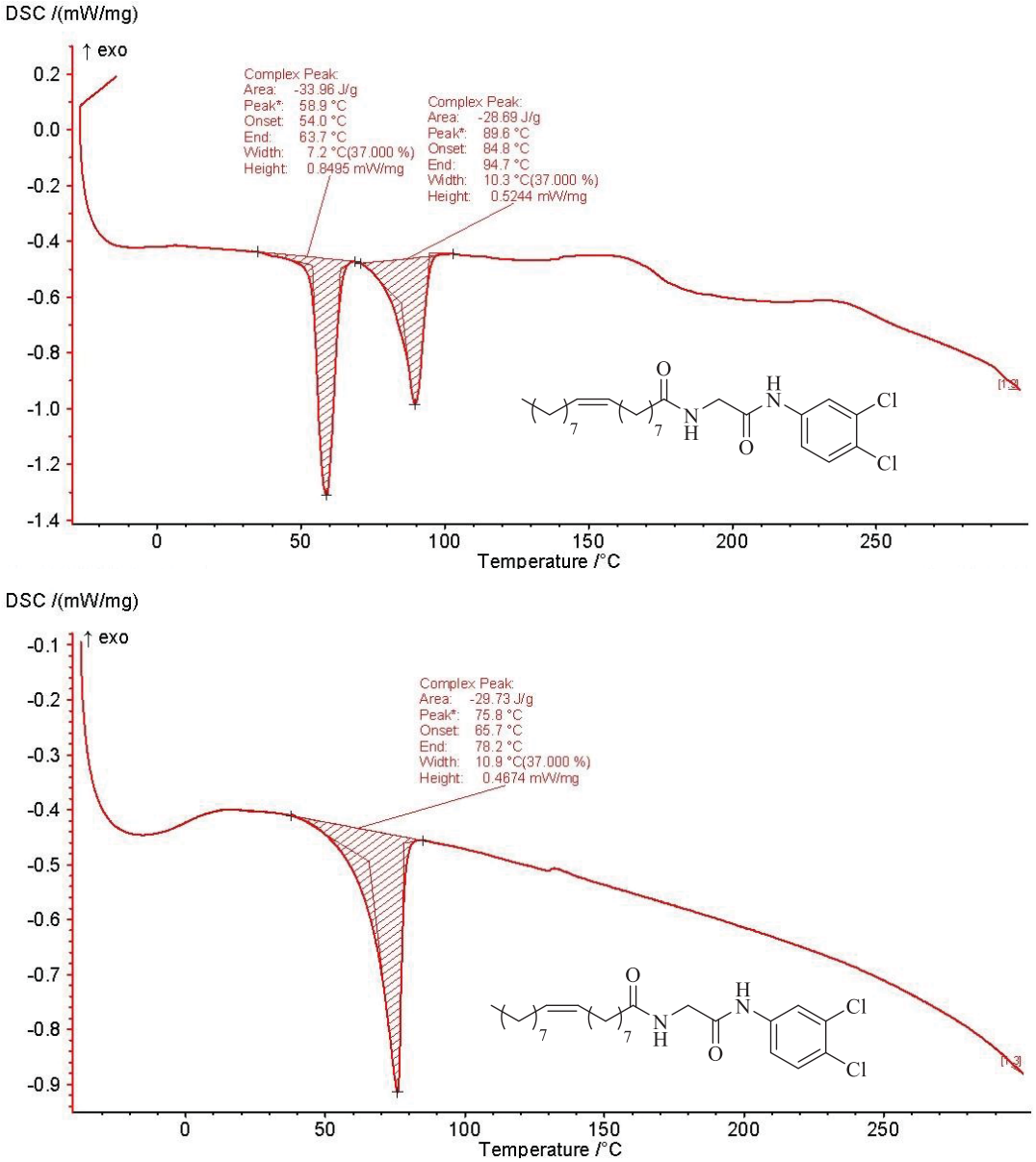
***N*-acilaminoéster**	**Início (°C)**	**Pico (°C)**	**Fim (°C)**	**Área (J g^{-1})**	**Transição vítrea (°C)**
 **(30a)**	78,6	82,5	86,1	-228,3	-
 **(31a)**	74,7	78,8	82,4	-188,8	-
 **(32a)**	65,3	68,5	71,3	-149,9	-
 **(33a)**	83,1	86,6	89,9	-164,1	-
 **(30b)**	82,4	86,6	90,7	-210,6	-
 **(31b)**	80,6	85,3	89,0	-196,0	-
 **(32b)**	61,4	69,5	71,5	-188,1	-
 **(33b)**	88,9	91,7	95,5	-179,4	-

TABELA 6. VALORES REFERENTES AOS EVENTOS TÉRMICOS ENCONTRADOS NAS CURVAS DE AQUECIMENTO DOS N-ACILAMINOÉSTRES **30-33a-d.** (CONTINUA)

***N*-acilaminoéster**	**Início (°C)**	**Pico (°C)**	**Fim (°C)**	**Área (J g^{-1})**	**Transição vítrea (°C)**
 **(30d)**	26,0 134,1	33,4 156,5	36,5 171,7	-102,2 15,6	-
 **(31d)**	-3,4	15,6	30,0	-51,49	108,9
 **(32d)**	-	-	-	-	101,3
 **(33d)**	20,5 228,4	25,1 232,7	28,9 240,3	-54,6 -33,8	79,1

Assim como os *N*-acilaminoésteres graxos, as *N*-acilaminoamidas graxas também foram submetidos aos experimentos de calorimetria. Como exemplo ilustrativo desta classe, a FIGURA 24 mostra uma curva de aquecimento obtida por DSC para a *N*-oleilglicinamida (**11c**). De acordo com os resultados obtidos, podem ser evidenciados eventos de fusão térmica, cujos picos significativos foram identificados como picos voltados para baixo. Este fenômeno caracteriza-se como um processo endotérmico, cuja absorção de energia promove o aparecimento de um pico descendente no gráfico.

FIGURA 24. (A) CURVA DE AQUECIMENTO OBTIDA POR DSC PARA A N-OLEILGLICINAMIDA 11C QUANDO A AMOSTRA FOI CONGELADA. (B) CURVA DE AQUECIMENTO OBTIDA POR DSC PARA A N-OLEILGLICINAMIDA 11C QUANDO A AMOSTRA FOI FUNDIDA.



A série das *N*-oleilglicinamidas (FIGURA 24), mostrou a presença de dois fenômenos de fusão quando a análise ocorreu com a amostra congelada. Tal comportamento pode ser explicado por uma possível formação de uma rede cristalina entre as moléculas de amida, por meio de ligações de hidrogênio, uma vez que esse comportamento desaparece quando a análise ocorre com a amostra fundida. Tal fenômeno não foi observado para as demais moléculas, cujos dados referentes aos perfis térmicos obtidos foram plotados na TABELA 7 abaixo, e os respectivos gráficos encontram-se no Anexo 1 deste material.

TABELA 7. VALORES REFERENTES AOS FENÔMENOS TÉRMICOS DAS N-ACILAMINOAMIDAS GRAXAS 11-13A-C

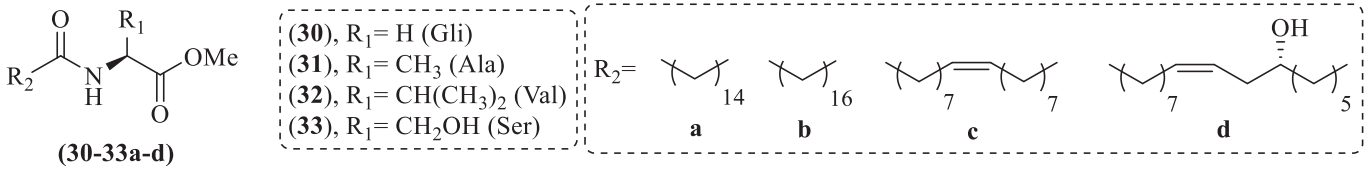
N-acilaminoamida	Início (°C)	Pico (°C)	Fim (°C)	Área (J g^{-1})	Transição vítrea (°C)
11a	96,6 109,1	100,2 114,7	104,5 116,2	-15,9 -49,8	-
12a	90,3	94,6	97,6	-120	162,7
13a	72,6 95,3	74,2 99,9	79,8 105,1	-72,7 -12,31	-
11b	94,2 98,5	95,6 103,2	103,3 102,1	-93,42 14,2	168,3
12b	100,4	103,4	105,4	-102,8	-
13b	-	-	-	-	-
11c	54,0 84,8	58,9 89,6	63,7 94,7	-33,9 -28,7	-
13c	62,4	67,9	74,9	-108,9	146,7

5.5 Teste de solubilidade

O estudo da solubilidade dos compostos voltados para aplicações tecnológicas tem sido constantemente descrito nos trabalhos encontrados na literatura.[10] Neste sentido, os *N*-acilaminoésteres e as *N*-acilaminoamidas tiveram sua solubilidade em água e solventes orgânicos investigada, seguindo procedimento padronizado. Os resultados observados são expressos de acordo com o volume necessário de solvente para dissolver completamente a amostra, sendo considerada como "boa solubilidade" o composto que apresentar-se completamente dissolvido em 1 mL de solvente, como "solubilidade limitada" para compostos que demandem a adição de mais 1 mL de solvente para completa dissolução e o termo "baixa solubilidade" para compostos que mesmo após a adição de um total de 3 mL de solvente, permanecem insolúveis ou parcialmente solúveis

no meio.[10] Os resultados obtidos para o estudo de solubilidade são mostrados na TABELA 8 e TABELA 9.

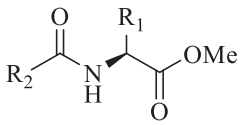
TABELA 8. SOLUBILIDADE DOS *N*-ACILAMINOÉSTERES FRENTE A DIVERSOS SOLVENTES.



Ent.	*N*-Acilaminoéster	Solventes						
		Hexano (IP = 0,1)	Diclorometano (IP = 3,1)	Etanol (IP = 4,3)	Acetato de etila (IP = 4,4)	Metanol (IP = 5,1)	Acetonitrila (IP = 5,8)	Água (IP = 10,2)
1	*N*-Palmitilglicinato de metila	-	+	+	±	±	-	-
2	*N*-Palmitil-L-Alaninato de metila	-	+	+	±	±	-	-
3	*N*-Palmitil-L-Valinato de metila	-	+	+	+	+	-	-
4	*N*-Palmitil-L-Serinato de metila	-	±	+	±	±	-	-
5	*N*-Estearilglicinato de metila	-	+	±	-	-	-	-
6	*N*-Estearil-L-Alaninato de metila	-	+	+	-	-	-	-
7	*N*-Estearil-L-Valinato de metila	-	+	+	±	-	-	-
8	*N*-Esteril-L-Serinato de metila	-	±	+	-	-	-	-

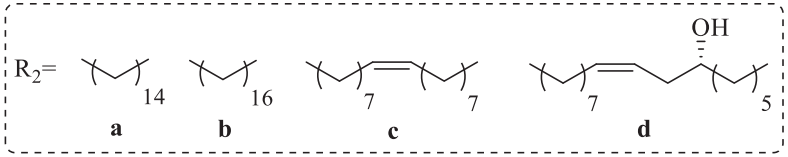
"IP": Índice de polaridade; "+": Boa solubilidade; "±": Limite de solubilidade; "-": Baixa solubilidade

TABELA 8. SOLUBILIDADE DOS *N*-ACILAMINOÉSTERES FRENTE A DIVERSOS SOLVENTES (CONTINUA).



(30-33a-d)

(**30**), R_1= H (Gli)
(**31**), R_1= CH_3 (Ala)
(**32**), R_1= $CH(CH_3)_2$ (Val)
(**33**), R_1= CH_2OH (Ser)



Ent.	*N*-Acilaminoéster	Solventes						
		Hexano (IP = 0,1)	Diclorometano (IP = 3,1)	Etanol (IP = 4,3)	Acetato de etila (IP = 4,4)	Metanol (IP = 5,1)	Acetonitrila (IP = 5,8)	Água (IP = 10,2)
9	*N*-Oleilglicinato de metila	±	+	+	+	+	+	-
10	*N*-Oleil-L-Alaninato de metila	+	+	+	+	+	+	-
11	*N*-Oleil-L-Valinato de metila	+	+	+	+	+	+	-
12	*N*-Oleil-L-Serinato de metila	-	+	+	+	+	+	-
13	*N*-Ricinoleilglicinato de metila	-	+	+	+	+	+	-
14	*N*-Ricinoleil-L-Alaninato de metila	-	+	+	+	+	±	-
15	*N*-Ricinoleil-L-Valinato de metila	-	+	+	+	+	±	-
16	*N*-Ricinoleil-L-Serinato de metila	-	+	+	+	+	±	-

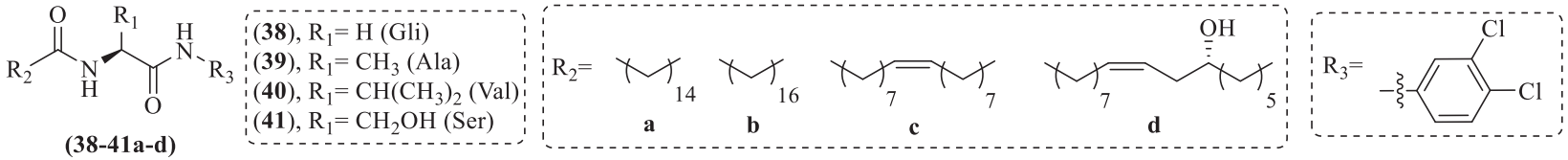
"IP": Índice de polaridade; "+": Boa solubilidade; "±": Limite de solubilidade; "-": Baixa solubilidade

Nota-se que todos os *N*-acilaminoésteres apresentaram baixa solubilidade em solventes de polaridades extremas, como a água e o hexano, sendo os compostos pertencentes à série oleica uma exceção pelo fato de mostrarem boa solubilidade frente ao hexano. Em contrapartida, os *N*-acilaminoésteres mostraram excelente solubilidade para solventes como etanol e diclorometano, que possuem um índice de polaridade próximos. No mais, é possível observar que os compostos de cadeia graxa mais polares, constituídas de insaturações e ramificações, como o caso da cadeia oleica e ricinoleica, foram mais solúveis em solventes orgânicos de polaridade entre 3,1 e 5,8, característica que diminuiu para os compostos palmíticos e esteáricos, constituídos de cadeias graxas completamente saturadas, uma vez que a solubilidade foi comprometida frente a solventes como acetonitrila.

A partir do estudo de solubilidade, foi possível identificar que alguns compostos mostraram ser solúveis em solventes a quente e pouco solúveis a frio, condição ideal para processos de recristlização. O *N*-Palmitilglicinato de metila apresentou este comportamento em metanol, acetato de etila e hexano. Já para o *N*-Palmitil-L-Alaninato de metila e *N*-Palmitil-L-Valinato de metila, o fenômeno de recristalização ocorreu na utilização apenas de acetonitrila. Com relação a cadeia esteárica, o *N*-Estearilglicinato de metila e *N*-Estearil-L-Alaninato de metila tiveram o acetato de etila como solvente ideal para recristalização, sendo que para o *N*-Estearil-L-Valinato de metila, o metanol e hexano mostraram-se ideais.

Já para as *N,*-acilaminoamidas (TABELA 9), nota-se que todas as apresentaram baixa solubilidade frente ao hexano, assim como também para água, acetonitrila, metanol, acetato de etila e etanol. No entanto, a *N*-(3,4-diclorofenil),*N*-Oleilglicinamida (**38c)** é considerada uma exceção pelo fato de mostrar boa solubilidade frente a solventes como metanol, acetato de etila, etanol e diclorometano. Além disso, todas as *N*-acilaminoamidas mostraram excelente solubilidade para o diclorometano, exceto a *N*-(3,4-diclorofenil),*N*-Palmitilglicinamida (**38a)**, que apresentou ser solúvel a quente frente a este solvente, podendo assim ser utilizado em purificações por recristalização.

TABELA 9. SOLUBILIDADE DAS *N,*-ACILAMINOAMIDAS GRAXAS FRENTE A DIVERSOS SOLVENTES.



Ent	*N,N*-Acilaminoamida graxas	Solventes orgânicos						
		Hexano (IP = 0,1)	Diclorometano (IP = 3,1)	Etanol (IP = 4,3)	Acetato de etila (IP = 4,4)	Metanol (IP = 5,1)	Acetonitrila (IP = 5,8)	Água (IP = 10,2)
1	*N*-(3,4-diclorofenil),*N*-Palmitilglicinamida	-	-	-	-	-	-	-
2	*N*-(3,4-diclorofenil),N-Palmitil-L-Alaninamida	-	+	-	-	-	-	-
3	*N*-(3,4-diclorofenil),N-Palmitil-L-Valinamida	-	+	-	-	-	-	-
4	*N*-(3,4-diclorofenil),*N*-Esterarilglicinamida	-	+	-	-	-	-	-
5	*N*-(3,4-diclorofenil),N-Estearil-L-Alaninamida	-	+	-	-	-	-	-
6	*N*-(3,4-diclorofenil),N-Estearil-L-Valinamida	-	+	-	-	-	-	-
7	*N*-(3,4-diclorofenil),*N*-Oleilglicinamida	-	+	+	+	±	-	-

"IP": Índice de polaridade; "+": Boa solubilidade; "±": Limite de solubilidade; "-": Baixa solubilidade

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da interrupção do trabalho em regime presencial no laboratório em virtude da pandemia de Covid-19, após a retomada das atividades de forma gradual e seguindo as medidas de segurança, as reações e procedimentos de purificação puderam ser recuperadas. A partir desta retomada, a síntese de todos os aminoésteres de interesse foi execução com sucesso, levando ao isolamento dos compostos em bons rendimentos (81-96%). Todos os aminoésteres foram devidamente caracterizados, apresentando dados condizentes com o descrito na literatura.

De posse dos aminoésteres (**25-28)**, partiu-se para a etapa de acilação, a partir do acoplamento com os ácidos graxos palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), oleico (C18:1) e ricinoleico (C18:1, 12-OH). A metodologia empregada para a síntese dos *N*-acilaminoésteres (**30-33a-d),** explorou o uso de Tetrafluoroborato de O-(benzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU) como agente de acoplamento, fornecendo um total de 16 compostos, em rendimentos que variaram de 49-98%. Todos os compostos isolados foram devidamente caracterizados por RMN de ^{1}H e ^{13}C, apresentando os sinais esperados para a estrutura e em concordância com os dados descritos na literatura.

Os aminoésteres obtidos foram submetidos à reação de aminólise, na presença da amina 3,4-dicloroanilina em condições estabelecidas na literatura, porém não resultando na obtenção de produto, sendo os materiais de partida recuperados ao final do processo. Em vista disso, a hidrólise dos *N*-acilaminoésteres (**30-33a-d)** levou ao isolamento dos respectivos *N*-acilaminoácidos (**34-37a-c)** em bons rendimentos (70-97%).

De posse dos *N*-acilaminoácidos (**34-37a-c)**, as amidas de interesse foram sintetizadas a partir da reação de acoplamento, utilizando o Tetrafluoroborato de O-(benzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU) como agente de ativação, fornecendo 8 compostos de interesse em rendimentos que variaram de 24-71%. Todos os compostos foram devidamente caracterizados RMN de ^{1}H e ^{13}C, apresentando sinais esperados para a estrutura e em concordância com os dados descritos na literatura.

Todos os compostos graxos sintetizados tiveram estudo acerca da estabilidade térmica realizado a partir de Calorimetria Exploratório Diferencial (DSC), revelando que as moléculas de interesse são estáveis termicamente, em uma faixa de temperatura que compreende variações de -40 °C a 300 °C.

Os compostos tiveram sua solubilidade em água e diferentes solventes orgânicos testada, uma vez que esta propriedade é fundamental a compostos que se projetem a aplicações tecnológicas como as deste trabalho.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS

Monocloridrato de glicinato de metila (25): Massa molar 125,55 g mol^{-1}; Ponto de Fusão: 158-165°C; Sólido branco; Rendimento: 96%; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ (ppm) 3,73 (s, 3H); 3,76 (s, 2H); 8,67 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d6*): δ (ppm) 52,4; 167,9.

Monocloridrato de L-alaninato de metila (26): Massa molar 139,58 g mol^{-1}; Ponto de Fusão: 109-111°C; Sólido branco; Rendimento: 93%; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ (ppm) 1,43 (d, 3H, *J*= 7,16 Hz); 3,74 (s, 3H); 4,01 (q, 1H, *J*= 7,16 Hz); 8,74 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d6*): δ (ppm) 16,0; 16,1; 48,2; 53,1; 170,7.

Monocloridrato de L-valinato de metila (27): Massa molar: 167,63 g mol^{-1}; Ponto de Fusão: 171-173°C; Sólido branco; Rendimento: 81%; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ (ppm) 0,90 (d, 3H, *J*= 6,92 Hz); 0,95 (d, 3H, *J*= 6,96 Hz); 2,15 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,76 (d, 1H, *J* = 4,76 Hz); 8,70 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d6*): δ (ppm) 17,5; 18,5; 52,4; 57,3; 169,1.

Monocloridrato de L-serinato de metila (28): Massa molar: 155,58 g mol^{-1}; Ponto de Fusão: 157-161°C; Sólido branco; Rendimento: 92%; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) 3,74 (s, 3H); 3,84 (d, 2H, *J*= 3,60 Hz); 4,06 (t,1H, *J*= 3,56 Hz); 5,62 (s, 1H); 8,65 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d6*): δ (ppm) 52,7; 54,4; 59,4; 168,4.

***N*-Palmitilglicinato de metila (30a):** Massa molar: 327,50 g mol^{-1}; Cristal branco; Rendimento: 40,7%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,87 (t, 3H, *J*=6,8Hz); 1,28 (s, 24H); 1,64 (q, 2H, *J*=7,5 Hz); 2,24 (t, 2H, *J*=7,7 Hz); 3,76 (s, 3H); 4,05 (d, 2H, *J*= 5,1 Hz); 6,06 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 22,7; 25,6; 29,2; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7; 31,9; 36,4; 41,2; 52,3; 170,6; 173,4.

***N*-Palmitil-L-alaninato de metila (31a):** Massa molar: 341,53 g mol^{-1}; Cristal branco; Rendimento: 62,3%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,25 (s, 24H); 1,39 (d, 3H, *J*=7,1 Hz); 1,62 (q, 2H, *J*=7,0 Hz); 2,19 (q, 2H, *J*=7,4 Hz); 3,75 (s, 3H); 4,61 (q, 1H, *J*= 7,2 Hz); 6,01 (d, 1H, *J*=6,5 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 18,6; 22,7; 25,5; 29,2; 29,3; 29,4; 29,6; 29,6; 31,9; 36,6; 47,8; 52,4; 172,6; 173,7.

***N*-Palmitil-L-valinato de metila (32a):** Massa molar: 369,58 g mol^{-1}; Cristal branco; Rendimento: 49,2%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (m, 6H); 0,94 (d, 3H,

J=6,7 Hz); 1,25 (s, 25H); 1,64 (q, 2H, *J*=7,5 Hz); 2,23 (t, 2H, *J*=7,8 Hz); 3,73 (s, 3H); 4,58 (dd, 1H, *J*= 8,8Hz, 5,0 Hz); 5,34 (m, 2H); 5,94 (d, 1H, *J*=8,6 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 17,8; 18,9; 22,7; 25,7; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 29,6; 29,6; 29,7; 31,3; 31,9; 36,7; 52,1; 56,8; 172,8; 173,1.

***N*-Palmitil-L-serinato de metila (33a):** Massa molar: 357,53 g mol $^{-1}$; Cristal branco; Rendimento: 57,2%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,87 (t, 3H, *J*=6,9 Hz); 1,24 (s, 24H); 1,64 (q, 2H, *J*=7,3 Hz); 2,26 (t, 2H, *J*=8,0 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,93 (ddd, 2H, *J*=29,7 Hz, 11,1 Hz, 3,9 Hz); 4,67 (q, 1H, *J*= 3,7 Hz); 6,57 (d, 1H, *J*=7,1 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 22,7; 25,6; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7; 29,7; 31,9; 36,5; 52,7; 54,6; 63,5; 171,1; 173,9.

***N*-Estearilglicinato de metila (30b):** Massa molar: 355,56 g mol $^{-1}$; Cristal branco; Rendimento: 59,2%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,25 (s, 28H); 1,64 (q, 2H, *J*=7,5 Hz); 2,24 (t, 2H, *J*=7,5 Hz); 3,76 (s, 3H); 4,05 (d, 2H, *J*= 5,2 Hz); 5,98 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,3; 22,9; 25,8; 29,5; 29,5; 29,7; 29,9; 32,1; 36,6; 41,4; 52,5; 170,8; 173,5.

***N*-Estearil-L-alaninato de metila (31b):** Massa molar: 369,59 g mol $^{-1}$; Cristal branco; Rendimento: 58,2%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (t, 3H, *J*=6,9 Hz); 1,25 (s, 28H); 1,40 (d, 3H, *J*=7,2 Hz); 1,63 (q, 2H, *J*=7,7 Hz); 2,20 (t, 2H, *J*=7,8 Hz); 3,75 (s, 3H); 4,61 (q, 1H, *J*= 7,3 Hz); 6,01 (d, 1H, *J*=6,8 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 18,6; 22,7; 25,6; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7; 31,9; 36,6; 47,9; 52,4; 172,7; 173,7.

***N*-Estearil-L-valinato de metila (32b):** Massa molar: 397,64 g mol $^{-1}$; Cristal branco; Rendimento: 53,7%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (m, 6H); 0,94 (d, 3H, *J*=6,7 Hz); 1,25 (s, 28H); 1,64 (q, 2H, *J*=7,3 Hz); 2,23 (t, 2H, *J*=7,3 Hz); 3,74 (s, 3H); 4,59 (dd, 1H, *J*= 8,8Hz, 4,9 Hz); 5,34 (m, 2H); 5,98 (d, 1H, *J*=8,8 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 17,8; 18,9; 22,7; 24,7; 25,7; 29,1; 29,2; 29,4; 29,4; 29,5; 29,7; 31,3; 31,9; 34,0; 36,7; 52,1; 56,8; 172,9; 173,3; 179,2.

***N*-Estearil-L-serinato de metila (33b):** Massa molar: 385,59 g mol $^{-1}$; Cristal branco; Rendimento: 35,6%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (t, 3H, *J*=6,9 Hz); 1,25 (s, 28H); 1,64 (q, 2H, *J*=7,6 Hz); 2,26 (t, 2H, *J*=7,8 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,93 (ddd, 2H, *J*=28,5 Hz, 11,2 Hz, 3,9 Hz); 4,67 (q, 1H, *J*= 3,8 Hz); 6,49 (d, 1H, *J*=7,0 Hz). RMN

de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 22,7; 25,5; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7; 31,9; 36,5; 38,6; 52,7; 54,7; 63,5; 171,1; 173,8.

***N*-Oleilglicinato de metila (30c):** Massa molar: 353,54 g mol $^{-1}$; Cristal branco; Rendimento: 77%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,28 (d, 20H, *J*=14,9 Hz); 1,64 (m, 2H); 2,00 (m, 4H); 2,23 (t, 2H, *J*=7,7 Hz); 3,76 (s, 3H); 4,05 (d, 2H, *J*= 5,0 Hz); 5,34 (m, 2H); 5,96 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,0; 22,6; 25,5; 27,1; 27,2; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7; 31,8; 36,3; 41,1; 52,3; 129,7; 129,9; 170,6; 173,2.

***N*-Oleil-L-alaninato de metila (31c):** Massa molar: 367,57 g mol $^{-1}$; Óleo; Rendimento: 66%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,28 (d, 20H, *J*=13,5 Hz); 1,40 (d, 2H, *J*=7,1 Hz); 1,63 (q, 2H, *J*=7,3 Hz); 2,01 (m, 4H); 2,20 (t, 2H, *J*=7,7 Hz); 3,75 (s, 3H); 4,60 (q, 1H, *J*= 7,2 Hz); 5,34 (m, 2H); 6,04 (d, 1H, *J*=7,0 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 18,6; 22,7; 25,5; 27,2; 27,2; 29,1; 29,2; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7; 29,8; 31,9; 36,5; 47,9; 52,4; 129,7; 130,0; 172,6; 173,7.

***N*-Oleil-L-valinato de metila (32c):** Massa molar: 395,63 g mol $^{-1}$; Óleo; Rendimento: 41,5%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,89 (m, 6H); 0,93 (d, 3H, *J*=6,8 Hz); 1,28 (d, 20H, *J*=15,0 Hz); 1,64 (m, 2H); 2,00 (m, 4H); 2,24 (t, 2H, *J*=7,7 Hz); 3,75 (s, 3H); 4,59 (dd, 1H, *J*= 8,8Hz, 5,0 Hz); 5,34 (m, 2H); 5,98 (d, 1H, *J*=9,0 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 17,8; 18,9; 22,7; 24,8; 25,7; 27,2; 27,2; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7; 29,8; 30,9; 31,3; 31,9; 33,8; 52,1; 56,8; 129,7; 130,0; 172,8; 173,1.

***N*-Oleil-L-serinato de metila (33c):** Massa molar: 383,57 g mol $^{-1}$; Cristal branco; Rendimento: 35,6%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,87 (t, 3H, *J*=6,8 Hz); 1,28 (d, 20H, *J*=15,8 Hz); 1,64 (q, 2H, *J*=7,4 Hz); 2,00 (m, 4H); 2,26 (t, 2H, *J*=7,4 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,93 (dd, 2H, *J*=28,1 Hz, 11,1 Hz); 4,67 (q, 1H, *J*= 3,6 Hz); 5,34 (m, 2H); 6,49 (d, 1H, *J*=6,8 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,0; 22,6; 25,5; 27,1; 27,2; 29,1; 29,2; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7; 29,7; 31,8; 36,4; 38,6; 52,6; 54,6; 63,4; 129,7; 130,0; 171,0; 173,7.

***N*-Ricinoleilglicinato de metila (30d):** Massa molar: 369,55 g mol^{-1}; Óleo amarelado; Rendimento: 66% RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (t, 3H, *J*= 7,0 Hz); 1,30 (s, 18H); 1,46 (m, 3H); 1,64 (q, 2H, *J*= 7,0 Hz); 2,04 (q, 2H, *J*= 6,5 Hz); 2,20 (m, 4H); 3,60 (q, 1H, *J*= 6,4 Hz); 3,76 (s, 3H); 4,04 (d, 2H, *J*= 5,2 Hz); 5,40 (m, 1H); 5,54 (m,

1H); 6,04 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,0; 22,6; 25,5; 25,7; 27,7; 29,0; 29,1; 29,3; 29,5; 31,8; 35,3; 36,3; 36,8; 41,2; 52,3; 71,5; 125,2; 133,3; 170,6; 173,3.

***N*-Ricinoleil-L-alaninato de metila (31d):** Massa molar: 383,57 g mol^{-1}; Óleo amarelado; Rendimento: 82% RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,8 (t, 3H, *J*= 7,0 Hz); 1,30 (s, 18H); 1,39 (d, 3H, *J*= 7,1 Hz); 1,46 (m, 3H); 1,62 (q, 2H, *J*= 7,2 Hz); 2,04 (q, 2H, *J*= 6,5 Hz); 2,20 (m, 4H); 3,60 (q, 1H, *J*= 6,4 Hz); 3,74 (s, 3H); 4,60 (q, 1H, *J*= 7,2 Hz); 5,40 (m, 1H); 5,54 (m, 1H); 6,04 (d, 1H, *J*= 6,6 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,0; 18,5; 22,6; 25,3; 25,5; 25,7; 27,3; 29,0; 29,1; 29,3; 29,5; 31,8; 33,6; 35,3; 36,5; 36,9; 47,8; 52,3; 71,5; 74,0; 125,2; 133,3; 172,6; 173,7.

***N*-Ricinoleil-L-valinato de metila (32d):** Massa molar: 411,63 g mol^{-1}; Óleo amarelado; Rendimento: 21% RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (m, 6H); 0,92 (d, 3H, *J*= 6,8 Hz); 1,31 (m, 16H); 1,46 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 2,14 (m, 1H); 2,20 (m, 4H); 3,59 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,56 (dd, 1H, *J*= 8,7 Hz); 5,38 (m, 1H); 5,51 (m, 1H); 5,98 (d, 1H, *J*= 8,1 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,0; 17,8; 18,9; 22,6; 25,6; 25,7; 27,3; 29,0; 29,1; 29,3; 29,5; 31,3; 31,8; 35,4; 36,6; 36,9; 52,0; 56,8; 71,5; 125,2; 133,2; 172,7; 172,9.

***N*-Ricinoleil-L-serinato de metila (33d):** Massa molar: 384,54 g mol^{-1}; Óleo amarelado; Rendimento: 70% RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,88 (t, 3H, *J*= 7,0 Hz); 0,92 (d, 3H, *J*= 6,8 Hz); 1,31 (m, 17H); 1,46 (m, 3H); 1,62 (m, 2H); 2,02 (t, 2H, *J*= 6,8 Hz); 2,24 (m, 6H); 3,61 (q, 1H, *J*= 6,4 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,89 (dd, 1H, *J*=11,1 Hz; 3,4 Hz); 3,97 (dd, 1H, *J*=11,1 Hz; 3,4 Hz;; 4,67 (s, 1H, *J*=3,7 Hz);5,38 (m, 1H); 5,51 (m, 1H); 6,52 (d, 1H, *J*= 8,1 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,0; 22,6; 25,4; 25,7; 27,3; 28,9; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; 31,8; 35,3; 36,4; 36,8; 38,6; 52,6; 54,68; 63,4; 71,5; 125,2; 133,2; 171,1; 173,7.

***N*-Palmitil-L-Serina (37a):** Massa molar: 343,51 g mol^{-1}; Sólido branco; Rendimento: 91%; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,85 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,23 (s, 28H); 1,47 (t, 2H, *J*= 7,0 Hz), 2,13 (t, 2H, *J*= 7,3 Hz); 3,63 (ddd, 2H, *J*=14,7 Hz; 10,9 Hz; 5,6 Hz); 4,25 (m, 1H); 4,90 (s, 1H); 7,89 (d, 1H, *J*= 7,9 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,4; 22,6; 25,7; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 31,8; 35,5; 55,0; 61,9; 172,6; 172,7.

***N*-Estearil-L-Serina (37b):** Massa molar: 371,56 g mol^{-1}; Sólido branco; Rendimento: 97%; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,85 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,23 (s, 29H); 1,47 (t, 2H, *J*= 7,0 Hz), 2,13 (t, 2H, *J*= 7,3 Hz); 3,63 (ddd, 2H, *J*=14,7 Hz; 10,9 Hz; 5,6 Hz);

4,25 (m, 1H); 4,90 (s, 1H); 7,89 (d, 1H, *J*= 7,9 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,4; 22,6; 25,7; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 31,8; 35,5; 55,0; 61,9; 172,6; 172,7.

***N*-Oleil-L-Serina (37c):** Massa molar: 369,55 g mol $^{-1}$; Sólido branco; Rendimento: 85%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,85 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,24 (s, 26H); 1,47 (t, 2H, *J*= 7,0 Hz), 1,97 (q, 5H, *J*= 6,5 Hz); 2,12 (t, 2H, *J*= 7,3 Hz); 3,62 (ddd, 2H, *J*=14,7 Hz; 10,9 Hz; 5,6 Hz); 4,25 (m, 1H); 4,91 (s, 1H); 5,3 (m, 2H); 7,88 (d, 1H, *J*= 7,9 Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,4; 22,5; 25,7; 27,0; 27,1; 29,0; 29,1; 29,1; 29,2; 29,3; 29,6; 31,7; 35,5; 55,0; 61,9; 130,1; 172,6; 172,7.

***N*-(3,4-diclorofenil), *N*-Palmitilglicinamida (38a):** Massa molar: 457,48 g mol $^{-1}$; Sólido branco; Rendimento: 69%; IV (cm^{-1}): 3381,95; 3280,86; 2918,41; 2848,89; 1696,26; 1643,37; 1543,92; 819,88. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,87 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,24 (s, 24H); 1,67 (q, 2H, *J*= 7,5 Hz); 2,32 (t, 2H, *J*=7,5 Hz); 4,18 (d, 2H, *J*= 5,0 Hz); 6,77 (t, 1H, *J*= 4,6 Hz)); 7,34 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz); 7,44 (dd, 1H, *J*= 8,7 Hz; 2,3 Hz); 7,80 (d, 1H, *J*= 2,3 Hz); 9,60 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 22,7; 25,6; 27,1; 27,2; 29,1; 29,2; 29,2; 29,3; 29,5; 26,7; 29,8; 31,9; 36,3; 44,5; 118,9; 121,4; 127,4; 129,6; 130,0; 132,7; 137,5; 167,2; 174,6.

***N*-(3,4-diclorofenil), *N*-Palmitil-L-alaninamida (39a):** Massa molar: 471,51 g mol $^{-1}$; Sólido branco; Rendimento: 38%; IV (cm^{-1}): 3276,63; 2918,55; 2850,67; 1640,48. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,87 (t, 7H, *J*=7,0 Hz); 1,25 (s, 58H); 1,43 (d, 5H, *J*= 7,0 Hz); 1,65 (m, 4H); 2,26 (m, 4H); 4,70 (q, 1H, *J*= 7,0 Hz); 4,79 (m, 1H); 6,29 (d, 1H, *J*= 7,3 Hz); 6,65 (s, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,80 (d, 2H, *J*= 2,3 Hz); 9,36 (s, 1H); 9,68 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 17,5, 18,5; 22,7; 25,6; 25,7; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7; 31,9; 36,6; 40,6; 119,0; 121,5; 127,3; 130,4; 132,6; 137,6;137,7; 170,6; 171,0; 174,0; 174,3.

***N*-(3,4-diclorofenil), *N*-Palmitil- L-valinato de metila (40c):** Massa molar: 525,60 g mol $^{-1}$; Sólido amarelado; IV (cm^{-1}): 3281,40; 2917,97; 2850,45; 1638,35; 1527,25; 1475,29; 719,76. Rendimento: 56%; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,87 (t, 6H, *J*= 7,0 Hz); 0,94 (m, 9H); 1,24 (s, 50H); 1,64 (s, 3H,*J*= 7,0 Hz); 1,83 (s, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,23 (t, 1H, *J*= 7,7 Hz); 2,29 (t, 2H, *J*= 7,5 Hz); 4,59 (m, 1H); 6,59 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz); 7,32 (d, 1H, *J*= 8,6Hz); 7,42 (dd, 1H, *J*= 8,6 Hz; 2,3 Hz); 7,80 (d, 1H, *J*= 2,3 Hz); 9,64 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 17;8; 18,4; 18,9; 19,2; 22,7;

25,7; 25,9; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7;31,3; 31,4; 31,9; 36,8; 52,1; 56,4; 59,1; 119,2; 121,6; 127,4; 130,3; 132,6; 137,5; 170,3; 174,0.

***N*-(3,4-diclorofenil), *N*-Estearilglicinamida (38b):** Massa molar: 485,53 g mol $^{-1}$; Sólido branco; Rendimento: 83%; IV (cm^{-1}): 3398,57; 3274,86; 2918,35; 2848,83; 1643,48. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,87 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,25 (s, 26H); 1,67 (q, 2H, *J*= 7,5 Hz); 2,31 (t, 2H, *J*=7,5 Hz); 4,17 (d, 2H, *J*= 5,0 Hz); 6,78 (t, 1H, *J*= 4,6 Hz)); 7,34 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz); 7,44 (dd, 1H, *J*= 8,7 Hz; 2,3 Hz); 7,80 (d, 1H, *J*= 2,3 Hz); 9,60 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 22,7; 25,6; 29,2; 29;3; 29,5; 29,7; 31,9; 36,3; 38,6; 44,5; 118,9; 121,4; 127,4; 130,4; 132,7; 137,5; 167,3; 174,6.

***N*-(3,4-diclorofenil), *N*-Estearil-L-alaninamida (39b):** Massa molar: 499,56 g mol $^{-1}$; Sólido branco; Rendimento: 71%; IV (cm^{-1}): 3276,99; 2918,17; 2850,46; 1640,44. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,87 (t, 7H, *J*=7,0 Hz); 1,25 (s, 26H); 1,43 (d, 3H, *J*= 7,0 Hz); 1,65 (q, 2H, *J*= 7,0 Hz); 2,28 (t, 2H, *J*= 7,5 Hz); 4,78 (q, 1H, *J*= 7,0 Hz); 6,55 (d, 1H, *J*= 7,3 Hz); 7,33 (d, H, *J*= 8,7 Hz); 7,43 (dd, 1H, *J*= 8,6 Hz; 2,3 Hz); 7,81 (d, 2H, *J*= 2,3 Hz); 9,62 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 18,3; 22,7; 25,7; 29,2; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 31,9; 36,6; 49,6; 119,0; 121,5; 127,3; 130,4; 132,6; 137,7; 170,9; 174,0.

***N*-(3,4-diclorofenil), *N*-Estearil- L-valinato de metila (40b):** Massa molar: 527,62 g mol $^{-1}$; Sólido amarelado; Rendimento: 37%; IV (cm^{-1}): 3295,58; 2974,31; 2917,77; 2848,78; 1640,74; 1049,68. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,93 (m, 29H); 1,2 (s, 97H); 1,63 (q, 7H, *J*= 7,4 Hz); 2,14 (m, 3H); 2,23 (m, 6H); 4,58 (m, 3H); 5,97 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz); 6,51 (d, 1H, *J*= 8,8Hz); 7,32 (d, 1H, *J*= 8,6Hz); 7,42 (dt, 1H, *J*= 8,6 Hz; 2,3 Hz); 7,81 (t, 1H, *J*= 2,3 Hz); 9,53 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 17,8; 18,4; 18,9; 19,3; 22,7; 25,7; 25,8; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7; 31,3; 31,9; 36,7; 52,1; 56,8; 59,1; 119,1; 121,6; 127,4; 130,3; 132,6; 137,5; 170,7; 172,8; 173,1; 174,0.

***N*-(3,4-diclorofenil), *N*-Oleilglicinamida (38c):** Massa molar: 483,52 g mol $^{-1}$; Sólido amarelado; Rendimento: 48%; IV (cm^{-1}): 3306,25; 2922,92; 2852,70; 1702,17; 1647,53; 1546,88; 817,07; 711,76. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,87 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,27 (d, 20H, *J*=14,0 Hz); 1,67 (q, 2H, *J*= 7,2 Hz); 2,00 (q, 4H, *J*= 6,1 Hz); 2,32 (t, 2H, *J*=7,5 Hz); 4,18 (d, 2H, *J*= 5,0 Hz); 5,34 (m, 2H); 6,74 (t, 1H, *J*= 4,6 Hz)); 7,34 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz); 7,44 (dd, 1H, *J*= 8,7 Hz; 2,3 Hz); 7,80 (d, 1H, *J*= 2,3 Hz); 9,56 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 22,7; 25,6; 27,1; 27,2; 29,1; 29,2; 29,2;

29,3; 29,5; 26,7; 29,8; 31,9; 36,3; 44,5; 118,9; 121,4; 127,4; 129,6; 130,0; 132,7; 137,5; 167,2; 174,6.

***N*-(3,4-diclorofenil), *N*-Oleil-L-valinato de metila (40c):** Massa molar: 525,60 g mol $^{-1}$; Cera; Rendimento: 24%; IV (cm^{-1}): 3285,29; 2925,86; 2854,49; 1643,07; 1477,08. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0,80 (t, 6H, *J*= 7,0 Hz); 0,90 (t, 6H, *J*=6,5 Hz); 1,18 (s, 36H); 1,58 (m, 3H); 1,92 (m, 6H); 2,22 (t, 2H, *J*=7,4 Hz); 4,50 (m, 1H); 5,26 (m, 2H); 7,25 (d, 1H, *J*= 8,6Hz); 7,35 (dd, 1H, *J*= 8,6 Hz; 2,3 Hz); 7,73 (d, 1H, *J*= 2,3 Hz); 9,54 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 18,4; 19,3; 22,7; 25,9; 27,2; 27,2; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7; 29,8; 31,4; 31,9; 36,8; 59,1; 119,1; 121,6; 127,4; 129,6; 130,0; 130,3; 132,6; 137,5; 170,3; 174,0.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução n° 2080, de 31 jul. **Diário Oficial da União.** Brasília, DF. Disponível em : https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-2080-de-31-de-julho-de-2019-208203097. Acesso em: 7 fev. 2022.

Ascom/Anvisa. Publicada reclassificação toxicológica de agrotóxicos. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/publicada-reclassificacao-toxicologica-de-agrotoxicos#:~:text=Reclassifica%C3%A7%C3%A3o%20ocorre%20em%20raz%C3%A3o%20do,de%20baix%C3%ADssimo%20potencial%20de%20dano. Acesso em: 7 fev. 2022.

Azab, E.; Kebeish, R.; Hegazy, A. K. Expression of the human gene CYP1A2 enhances tolerance and detoxification of the phenylurea herbicide linuron in Arabidopsis thaliana plants and Escherichia coli. Environmental Pollution. 2018. 238, p. 281-290.

BBC News Brasil. O agrotóxico que matou 50 milhões de abelhas em Santa Catarina em um só mês. Torres, Aline. Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/brasil-49657447. Acesso em: 07 fev. 2022.

Bilal, M.; Iqbal, H. M. N.; Barceló, D. Persistence of pesticides-based contaminants in the environment and their effective degradation using laccase-assisted biocatalytic systems. Science of the Total Environment. 2019. **695.**

BRASIL. Lei n°7802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial da União,** Brasília, DF, 12 jul. 1989, p. 11459.

Brausch, J. M.; Smith, P. N. Toxicity of Three Polyethoxylated Tallowamine Surfactant Formulations to Laboratory and Field Collected Fairy Shrimp, Thamnocephalus platyurus. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2006, 52(2), p. 217–221. DOI: 10.1007/s00244-006-0151-y

Cao L.; Yan, W.; Gu, C.; Wang ,Z.; Zhao, S.; Kang, S.; Khan, B.; Zhu, H.; Li, J.; Ye, Y. New alkylitaconic acid derivatives from Nodulisporium sp. A21 and their auxin herbicidal activities on weed seeds. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2019, 67, p. 2811-2817. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b04996.

Cantrell, C. L.; Dayan, F. E.; Duke, S. O. Natural products as sources for new pesticides. Journal of Natural Products. 2012, **75**, p. 1231-1242.

Ccanccapa, A.; Masiá, A.; Navarro-Ortega, A.; Picó, Y.; Barceló, D. Pesticides in the Ebro River basin: Ocurrence risk assessment. Environmental Pollution. 2016. 211, p. 414-424.

Coleman, R.; Penner, D. Organic Acid Enhancement of Pelargonic Acid. Weed Technology. 2008. 22(1), p. 38-41

Cossetin, L. F.; Santi, E. M. T.; Garlet, Q. I.; Matos, A. F. I. M.; De Souza, T. P.; Loebens, L.; Heinzmann, B. M.; Monteiro, S. G. Comparing the efficacy of nutmeg essential oil and a chemical pesticide against Musca domestica and Chrysomya albiceps for selecting a new insecticide agent against synantropic vectors. Experimental Parasitology, 2021, 225, 108104. DOI: 10.1016/j.exppara.2021.108104

Duarte, R. C.; Ongaratto, R.; Piovesan, L. A.; Lima, V. R.; Soldi, V.; Merlo, A. A.; D'oca, M. G. M. New *N*-acylamino acids and derivatives from renewable fatty acids: gelation of hydrocarbons and thermal properties. Tetrahedron Letters. 2012. **53**, p. 2454-2460.

Dunetz, J.; Magano, J.; Weisenburger, G. A.; Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. Organic Process Research & Development. 2016. **20**, p. 140-177.

El-Faham, A.; Albericio, F. Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup. Chemical Reviews. 2011, 111, p. 6557–6602. DOI: 10.1021/cr100048w

Embrapa Soja. Soja em números (safra 2020/21). Disponível em: https://www.embrapa.br/web/portal/soja/cultivos/soja1/dados-economicos. Acesso em 7 fev. 2022.

G1 Globo. Brasil usa 500 mil toneladas de agrotóxicos por ano, mas quantidade pode ser reduzida, dizem especialistas. Melo, Luísa. Disponível em: https://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2019/05/27/brasil-usa-500-mil-toneladas-de-agrotoxicos-por-ano-mas-quantidade-pode-ser-reduzida-dizem-especialistas.ghtml. Acesso em: 20 jan. 2020.

G1 Globo. Governo autoriza mais 63 agrotóxicos sendo 7 novos; total de registros em 2019 chega a 325. Tooge, Rikardy. Disponível em: https://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2019/09/17/governo-autoriza-mais-63-agrotoxicos-sendo-7-novos-total-de-registros-em-2019-chega-a-325.ghtml. Acesso em: 01 fev. 2022.

Huang, T.; Huang, Y.; Huang, Y.; Yang, Y.; Zhao, Y.; Martyniuk, C. J. Toxicity assessment of the herbicide acetochlor in the human liver carcinoma (HepG2) cell line. Chemosphere. 2020. 243.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE (IBAMA). **Relatório de comercialização de agrotóxicos.** Brasília, 2022. Disponível em: http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletinsanuais

Islama, F.; Wanga, J.; Farooqa, M.; Khana, M.; Xuc, L.; Zhua, J.; Zhaod, M.; Muñose, S.; Lif, Q.; Zhoua, W. Potential impact of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on human and ecosystems. Environment International. 2018. **111**, p. 332- 351.

Izadi-Darbandi, E.; Aliverdi, A.; Hammami, H. Behavior of vegetable oils in relation to their influence on herbicides' effectiveness. Industrial Crops and Products, 2013, 44, p. 712–717. DOI: 10.1016/j.indcrop.2012.08.023

Liu1, M.; Huang, D.; Quan, S.; Zheng, J.; Zhang, W.; Liu, L.. Degradation of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid in an Internal Circulation Three-Phase Fluidized Photoreactor Using N-TiO2=γ-Al2O3 Granule as Adsorbent and Photocatalyst Journal of Environmental Engineering. 2014. **140(8), p.** 1-10.

Lopes, C. R.; D'Oca, C.R.M.; Duarte, R.; Kutz, M.H.; Primel, E.; Clementin, R.M.; Villarreves, J.A.M.; D'Oca, M.G.M.; Síntese de novas amidas graxas a partir da aminólise de ésteres metílicos. Química Nova. 2010, 33, p. 1335-1341.

Martens, M. A.; Bleeke, M. S.; Leopold, V. A.; Farmer, D. R. Toxicology and human health risk assessment of polyethoxylated tallow amine surfactant used in glyphosate formulations. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2019, 107, 104347. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.03.014

Marrone, P. G. Pesticidal natural products – status and future potential. Pest Management Science, 2019, 75, p. 2325-2340. DOI: 10.1002/ps.5433

Mirgorodskaya, A. B.; Kushnazarova, R. A.; Lukashenko, S. S.; Nikitin, E. N.; Sinyashin, K. O.; Nesterova, L. M.; Zakharova L. Y. Carbamate-bearing surfactants as effective adjuvants promoted the penetration of the herbicide into the plant. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2019.

Mesnage, R.; Benbrook, C.; Antoniou, M. N. Insight into the confusion over surfactant co-formulants in glyphosate-based herbicides. Food and Chemical Toxicology, 2019, 128, p. 137–145. DOI: 10.1016/j.fct.2019.03.053

Moretto, J. A. S.; Furlan, J. P. R.; Fernandes, A. F. T.; Bauermeister, A.; Lopes, N. P.; Stehling, E. G. Alternative biodegradation pathway of the herbicide diuron. International Biodeterioration & Biodegradation. 2019. 143.

Nações Unidas Brasil. População mundial deve chegar a 9,7 bilhões de pessoas em 2050, diz relatório da ONU. Disponível em: https://brasil.un.org/pt-br/83427-populacao-mundial-deve-chegar-97-bilhoes-de-pessoas-em-2050-diz-relatorio-da-onu. Acesso em 7 fev. 2022.

Niemczak, M.; Biedziak, A.; Czerniak, K.; Marcinkowska, K.; Preparation and characterization of new ionic liquid forms of 2,4-DP herbicide. Tetrahedron. 2017. **73(52)**, p. 7315-7325.

Niemczak, M.; Rzemieniecki, T.; Sobiech, Ł.; Skrzypczak, G.; Praczyk, T.; Pernak, J. *Influence of the alkyl chain length on the physicochemical properties and biological activity in a homologous series of dichlorprop-based herbicidal ionic liquids.* Journal of Molecular Liquids, 2018. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.12.013

Niemczak, M.; Sobiech, Ł.; Grzanka, M. Iodosulfuron-Methyl-Based Herbicidal Ionic Liquids Comprising Alkyl Betainate Cation as Novel Active Ingredients with Reduced

Environmental Impact and Excellent Efficacy. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(47), p. 13661–13671.

Perim, L. Efeito de óleos nas características físicas e químicas da calda de aplicação e na ação da atrazina. 2011VII, 92f. Dissertação (Mestrado em Agronomia).Faculdade de Ciências Agronômicas da UNESP. Câmpus de Botucatu, Botucatu, 2011.

Pernak, J.; Czerniak, K.; Niemczak, M.; Chrzanowski, Ł.; Ławniczak, Ł.; Fochtman, P.; Marcinkowska, K.; Praczyk, T. Herbicidal ionic liquids based on esterquats. New Journal of Chemistry. 2015, 39, p. 5715–5724.DOI: 10.1039/C5NJ00609K

Pernak, J.; Czerniak, K.; Niemczak, M.; Ławniczak, L.; Kaczmarek, D. K.; Borkowski, A., Praczyk, T. Bioherbicidal Ionic Liquids. ACS Sustainable Chem. Eng. 2018. 6(2), p. 2741–2750.

Pernak, J.; Kaczmarek, D. K.; Rzemieniecki, T.; Niemczak, M.; Chrzanowski, L.; Praczyk, T. *Dicamba-based herbicides: herbicidal ionic liquids vs. commercial forms.* Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68, p. 4588-4594. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c00632

Pernak, J.; Łegosz, B.; Klejdysz, T.; Marcinkowska, K.; Rogowski, J.; Kurasiak-Popowska, D.; Stuper-Szablewska, K. *Ammonium bio-ionic liquids based on camelina oil as potential novel agrochemicals*. The Royal Society Of Chemistry Advances. 2018. **8**, p. 28676-28683.

Pernak J.; Niemczak, M.; Giszter,R.; Shamshina, J. L.; Gurau G.; Cojocaru, O. A.; Praczyk, T.; Marcinkowska, K.; Rogers, R. D. Glyphosate-Based Herbicidal Ionic Liquids with Increased Efficacy. ACS Sustainable Chemistry & Engineering. 2014, 2, p. 2845–2851. DOI: 10.1021/sc500612y

Porciuncula, L. M.; Teixeira, A. R.; Santos, M. F. C.; Marcelo G.M.D'Oca, M. G. M.; Leonardo S.Santos, L. S.; Nachtigall, F. M.; Orth, E. S.; D'Oca, C. R. M. Novel lipophilic analogues from 2,4-D and Propanil herbicides: Biological activity and kinetic studies. Chemistry and Physics of Lipids. 2020. 231, nº 104947

Räsch, A.; Hunsche, M.; Mail, M.; Burkhardt, J.; Noga, G.; Pariyar, S. Agricultural adjuvants may impair leaf transpiration and photosynthetic activity. Plant Physiology and Biochemistry, 2018. DOI: 10.1016/j.plaphy.2018.08.042

Travlos, I.; Rapti, E.; Gazoulis, I.; Kanatas, P.; Tataridas, A.; Kakabouki, I.; Papastylianou, P. The Herbicidal Potential of Different Pelargonic Acid Products and Essential Oils against Several Important Weed Species. Agronomy, 2020, 10(11), 1687. DOI: 10.3390/agronomy10111687

Tush, D.; Loftin, K. A.; Meyer, M. T. Characterization of polyoxyethylene tallow amine surfactants in technical mixtures and glyphosate formulations using ultra-high performance liquid chromatography and triple quadrupole mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 2013, 1319, p. 80–87.

Tush, D.; Maksimowicz, M. M.; Meyer, M. T. Dissipation of polyoxyethylene tallow amine (POEA) and glyphosate in an agricultural field and their co-occurrence on streambed sediments. Science of The Total Environment, 2018, 636, p. 212–219. DOI: /10.1016/j.scitotenv.2018.04.246

Tush, D.; Meyer, M. T. Polyoxyethylene Tallow Amine, a Glyphosate Formulation Adjuvant: Soil Adsorption Characteristics, Degradation Profile, and Occurrence on Selected Soils from Agricultural Fields in Iowa, Illinois, Indiana, Kansas, Mississippi, and Missouri. Environmental Science & Technology, 2016, 50(11), p. 5781–5789. DOI: 10.1021/acs.est.6b00965

Vargas, L.; Roman, E. S. Conceitos e aplicações dos adjuvantes. Passo Fundo: Embrapa Trigo, 2006. 10p. (Embrapa Trigo. Documentos Online, 56). Disponível em: http://www.cnpt.embrapa.br/biblio/do/p_do56.htm. Acesso em: 01 fev. 2022

Vaughn, S. F.; Holser, R. A. Evaluation of biodiesels from several oilseed sources as environmental friendly contact herbicides. Industrial Crops and Products. 2007. **26**, p. 63-68.

Vries, A. J. O.; Nieuwland, P. J.; Bart, J.; Koch, K.; Janssen, J. W. G.; Bentum, P. J. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Gardeniers, H. J. G. E.; Kentgens, A. P. M. Inline Reaction Monitoring of Amine-Catalyzed Acetylation of Benzyl Alcohol Using a Microfluidic Stripline Nuclear Magnetic Resonance Setup. *Journal of the American Chemical Society*. **2019**,*141*(13), p. 5369-5380. DOI: 10.1021/jacs.9b00039

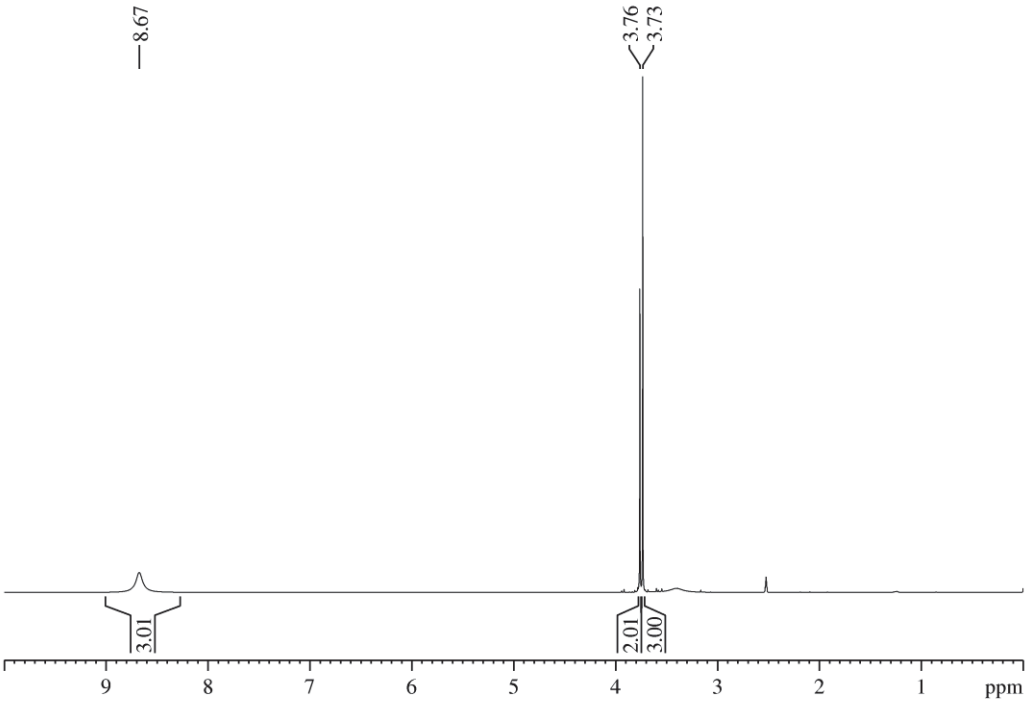
Wang, W.; Liang, Y.; Yang, J.; Tang, G.; Zhou, Z.; Tang, R., Dong, H.; Li, J.; Cao, Y. Ionic Liquid Forms of Mesotrione with Enhanced Stability and Reduced Leaching Risk. ACS Sustainable Chemistry & Engineering. 2019. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b03948.

Wei, T-B., Zhang, Y-M., Xing, H-Y., 2000. Phase Transfer Catalyzed Synthesis of Amides and Esters of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid. Synthetic Commun., 30, 485-491.

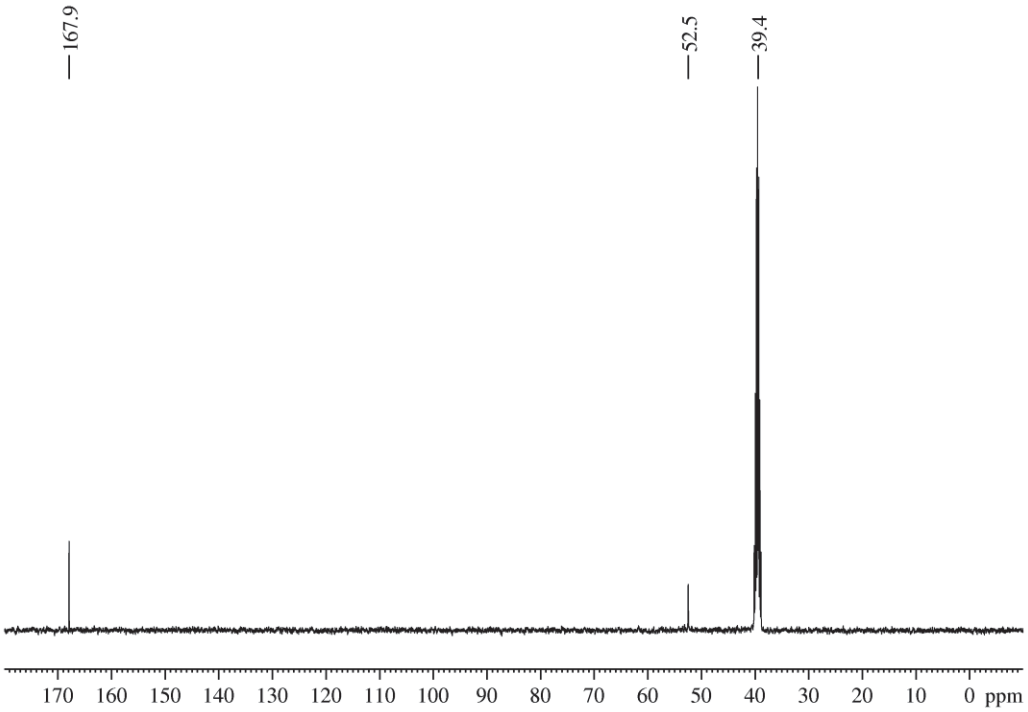
Xu, J.; Smith, S.; Smith, G.; Wang, W.; Li, Y. Glyphosate contamination in grains and food. Food Control. 2019. 106.

ANEXO 1 – MATERIAL SUPLEMENTAR

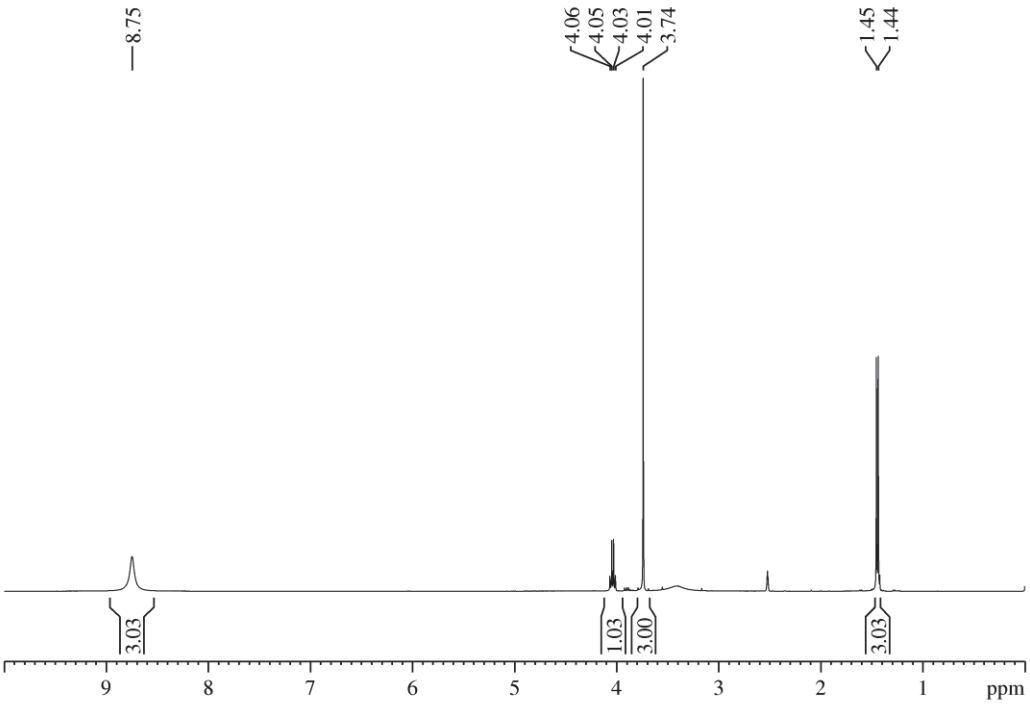
S1. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO GLICINATO DE METILA **25**



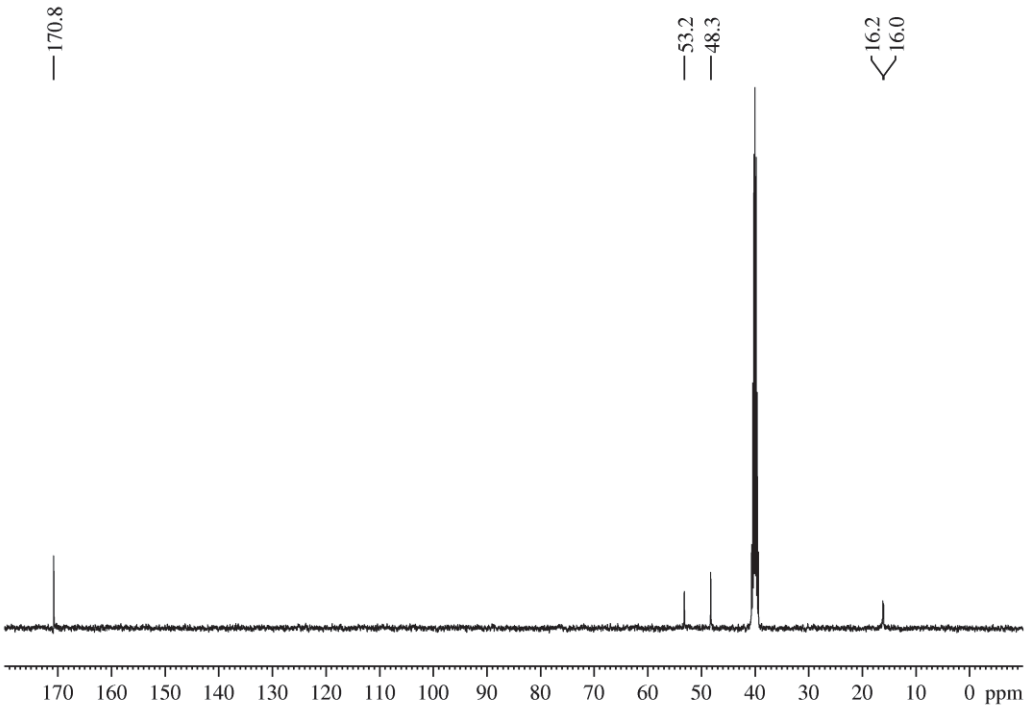
S2. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO GLICINATO DE METILA **25**



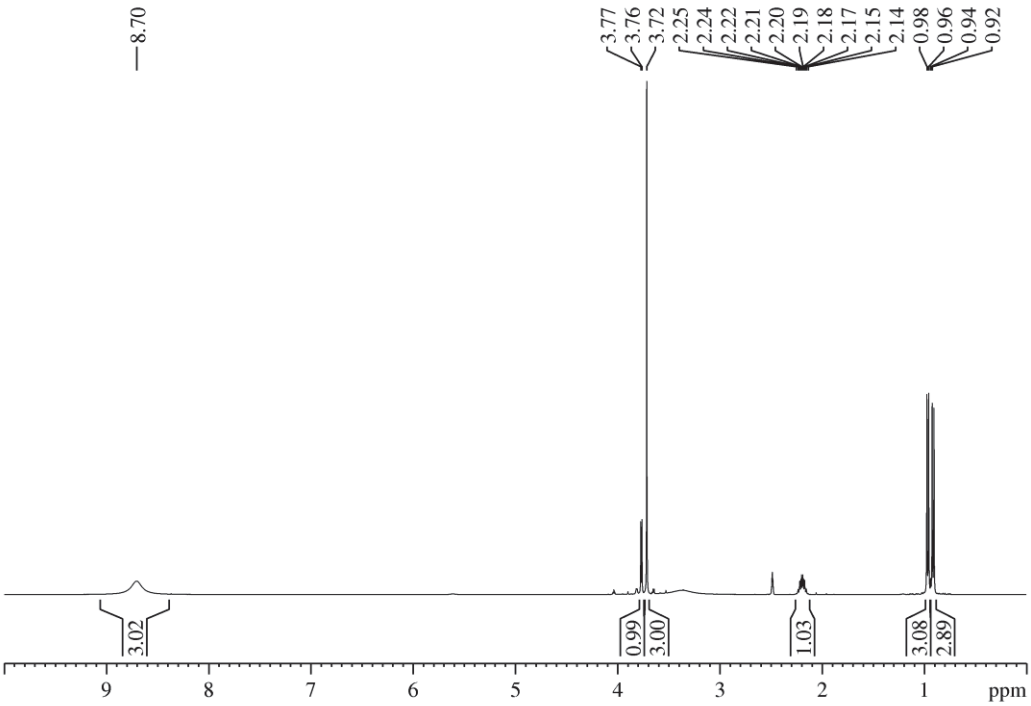
S3. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO L-ALANINATO DE METILA **26**



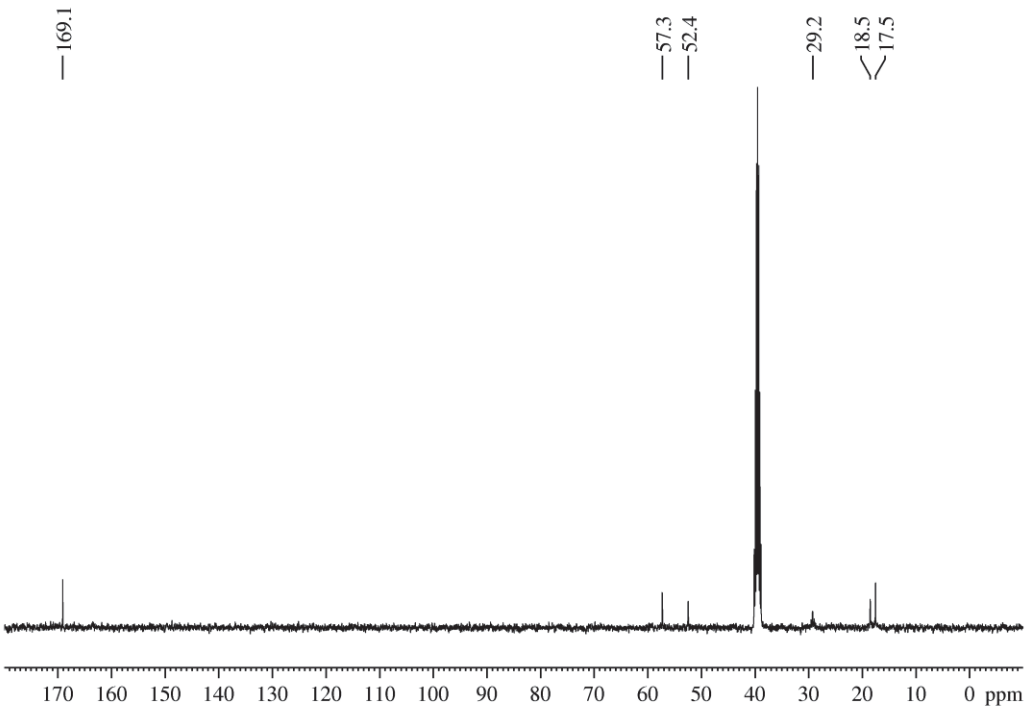
S4. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO L-ALANINATO DE METILA **26**



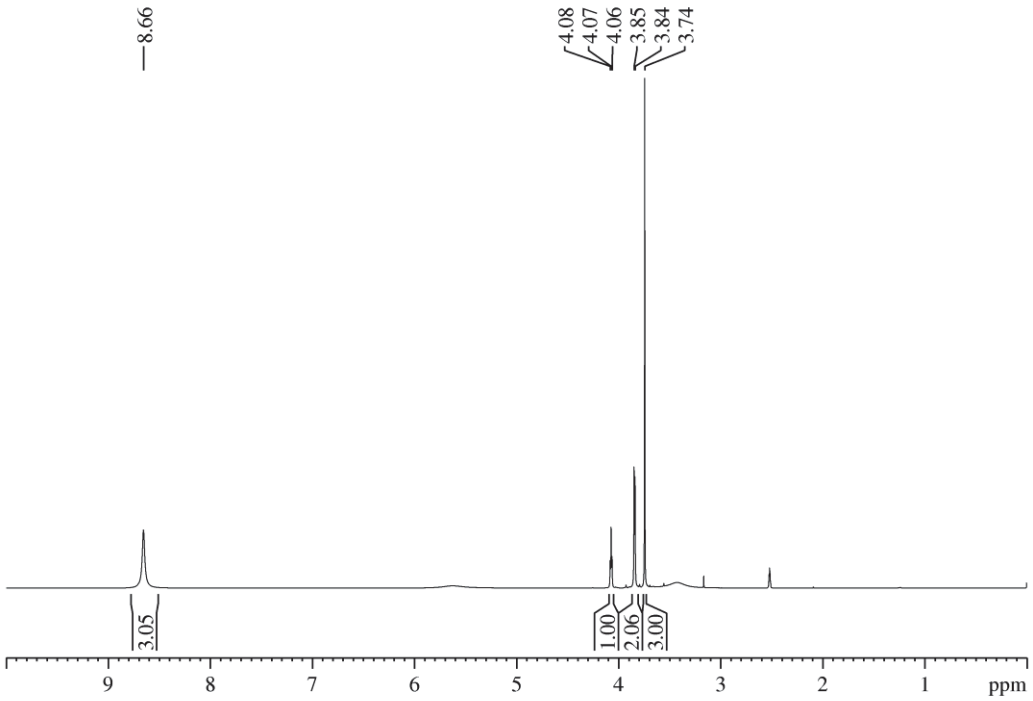
S5. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO L-VALINATO DE METILA **27**



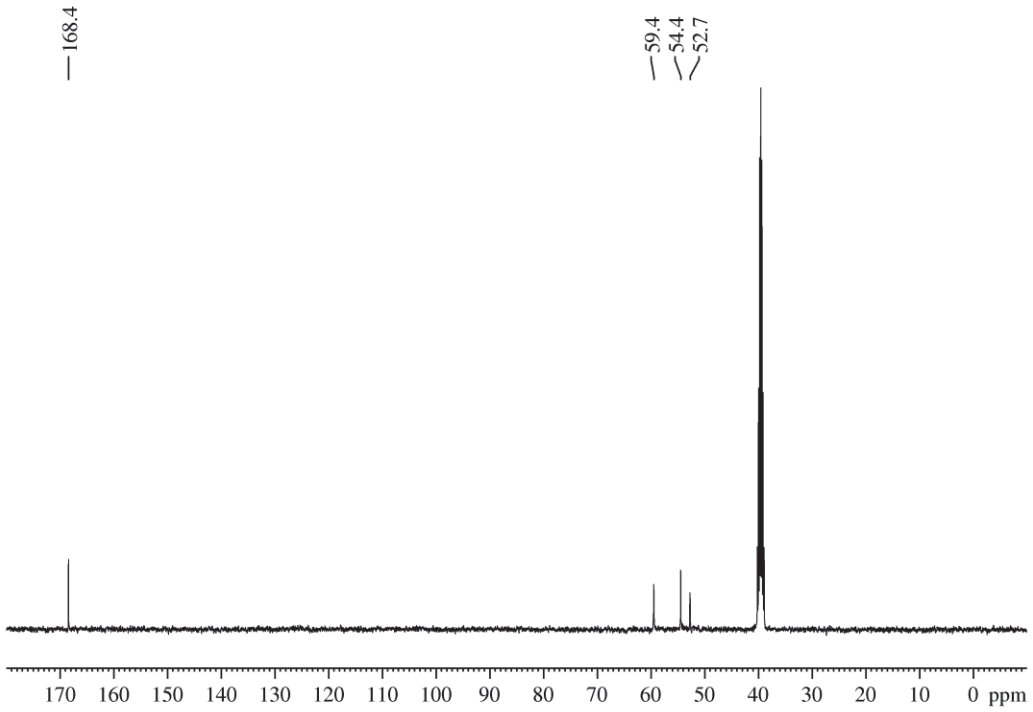
S6. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO L-VALINATO DE METILA **27**



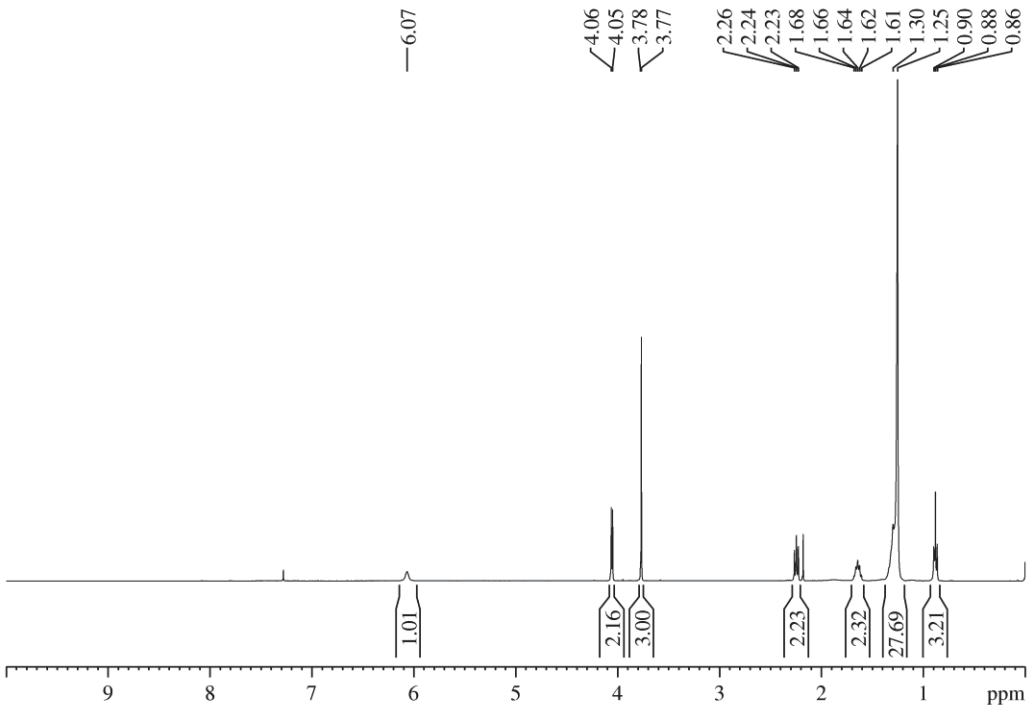
S7. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO L-SERINATO DE METILA **28**



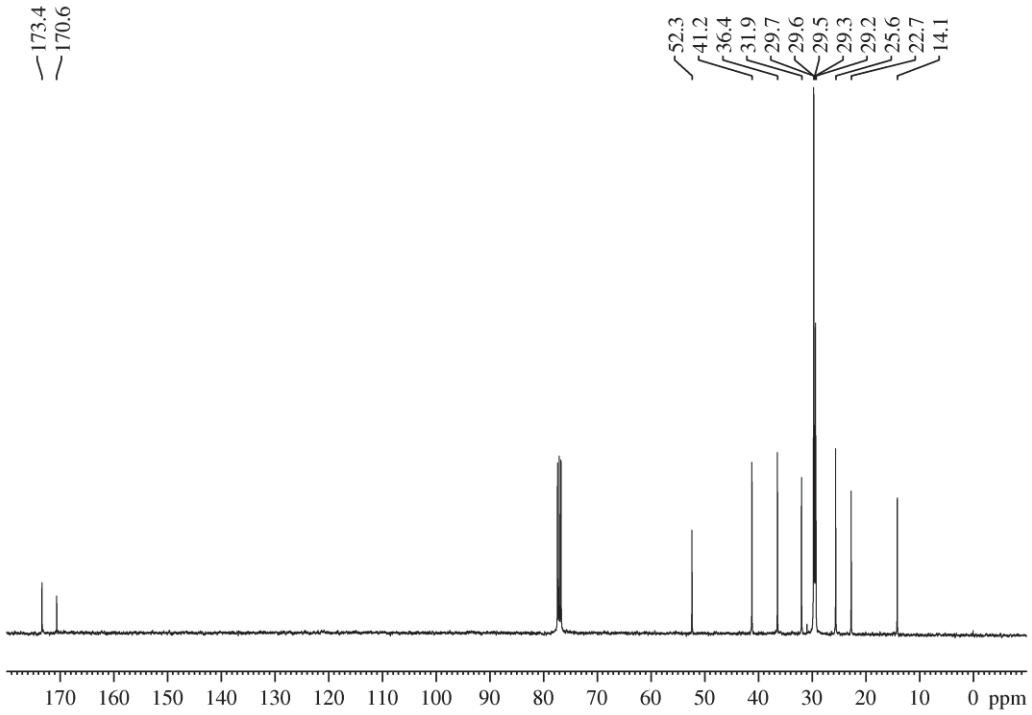
S8. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO L-SERINATO DE METILA **28**



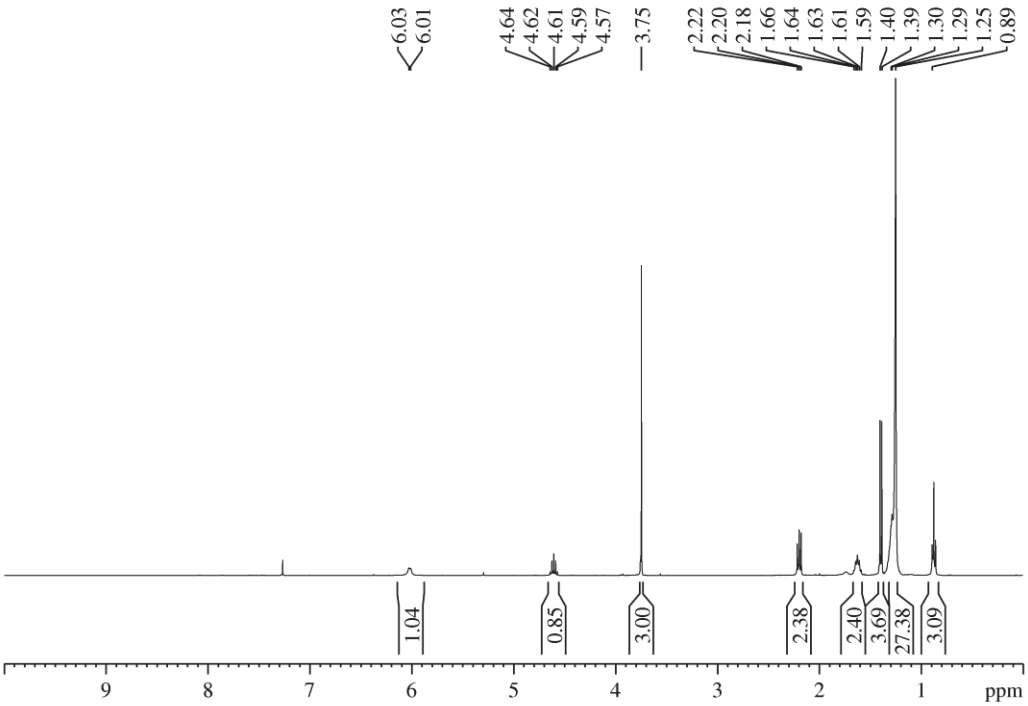
S9. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-PALMITILGLICINATO DE METILA **30a**



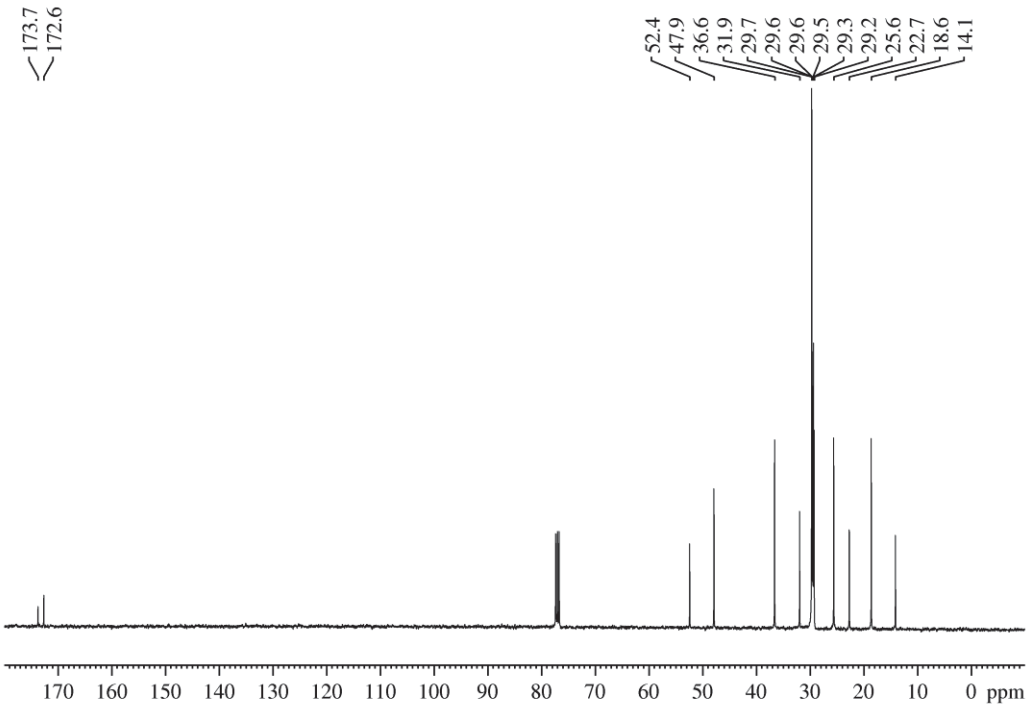
S10. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-PALMITILGLICINATO DE METILA **30a**



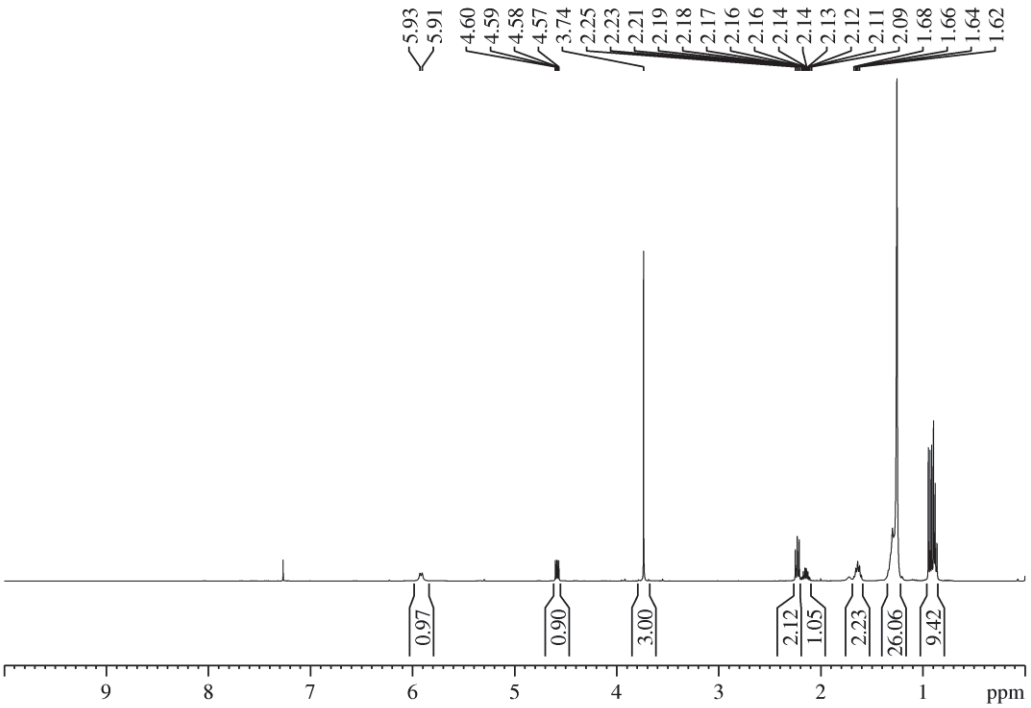
S11. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-PALMITIL-L-ALANINATO DE METILA **31a**



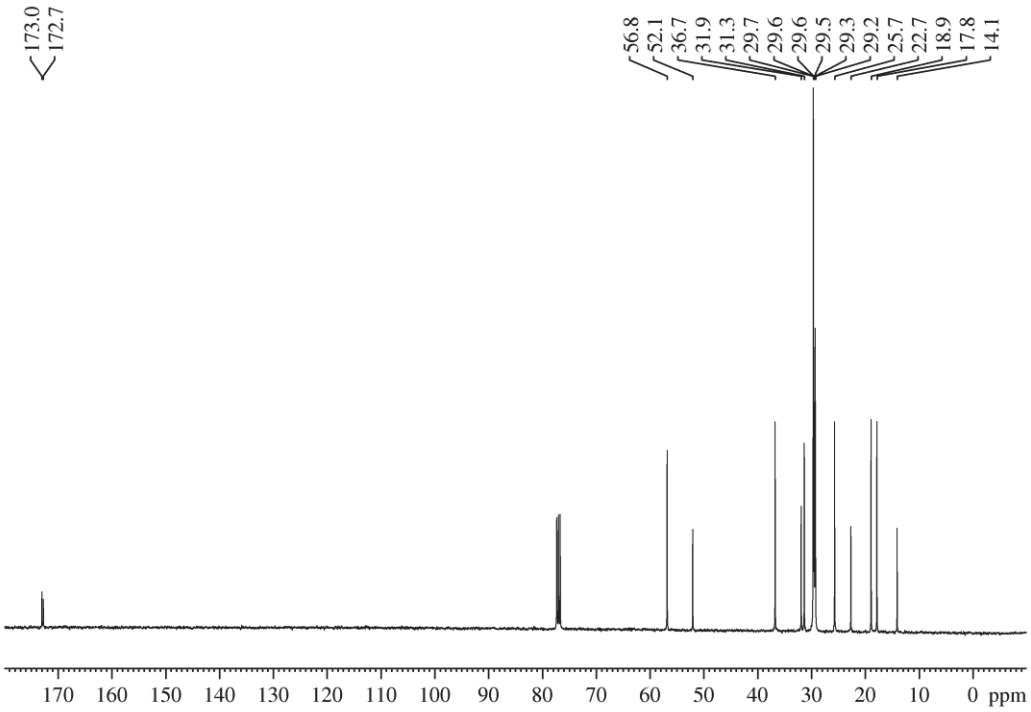
S12. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)) DO *N*-PALMITIL-L-ALANINATO DE METILA **31a**



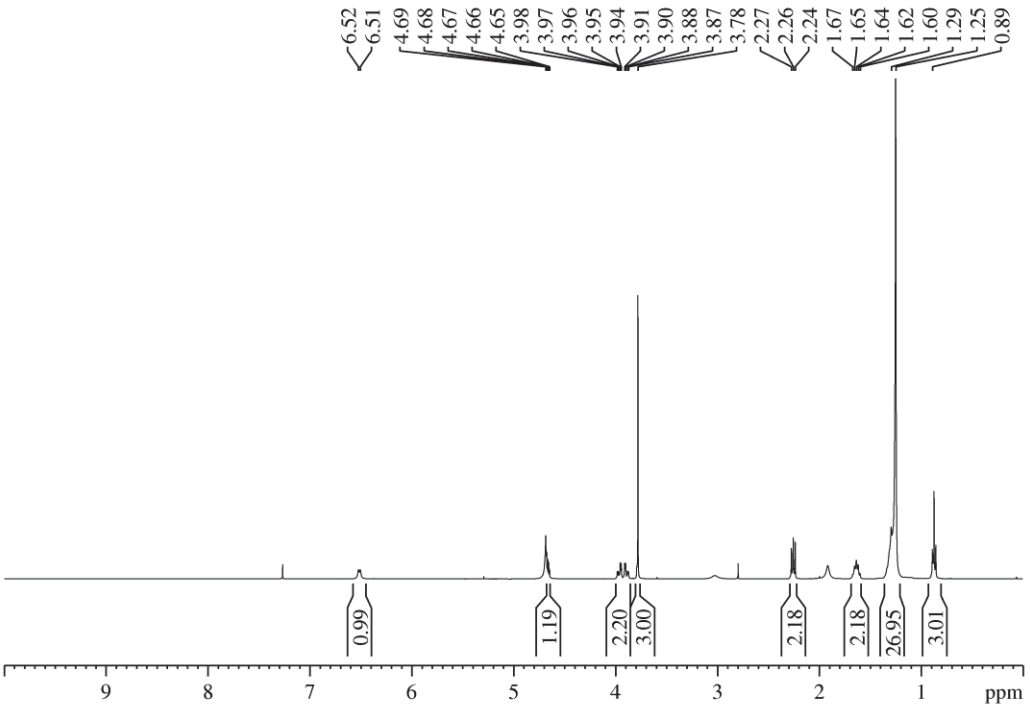
S13. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-PALMITIL-L-VALINATO DE METILA **32a**



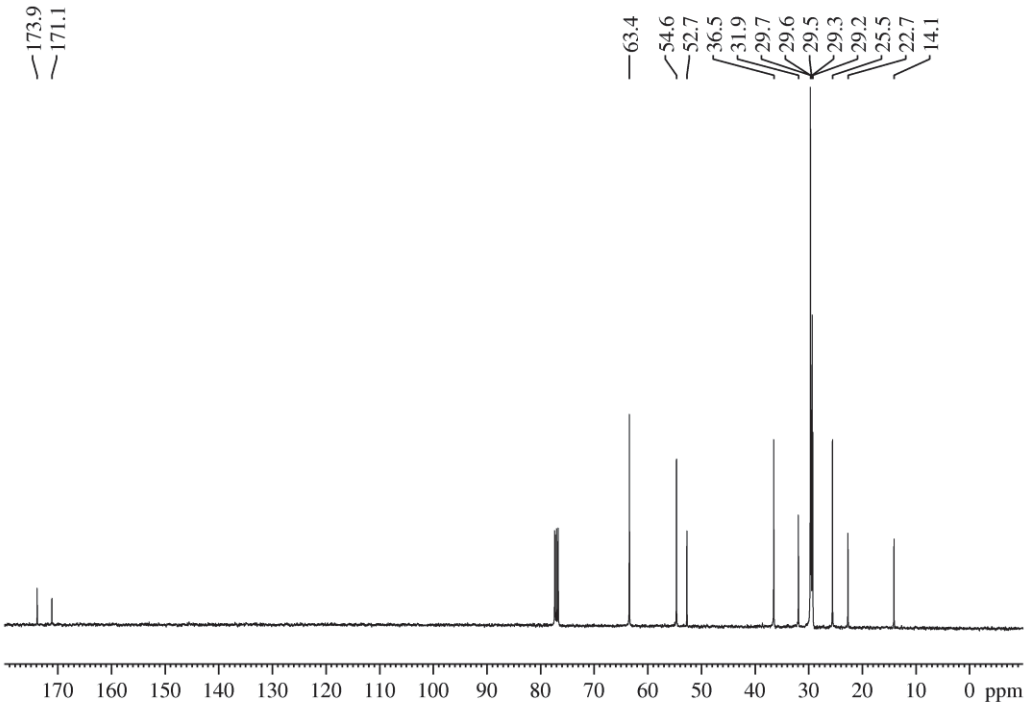
S14. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-PALMITIL-L-VALINATO DE METILA **32a**



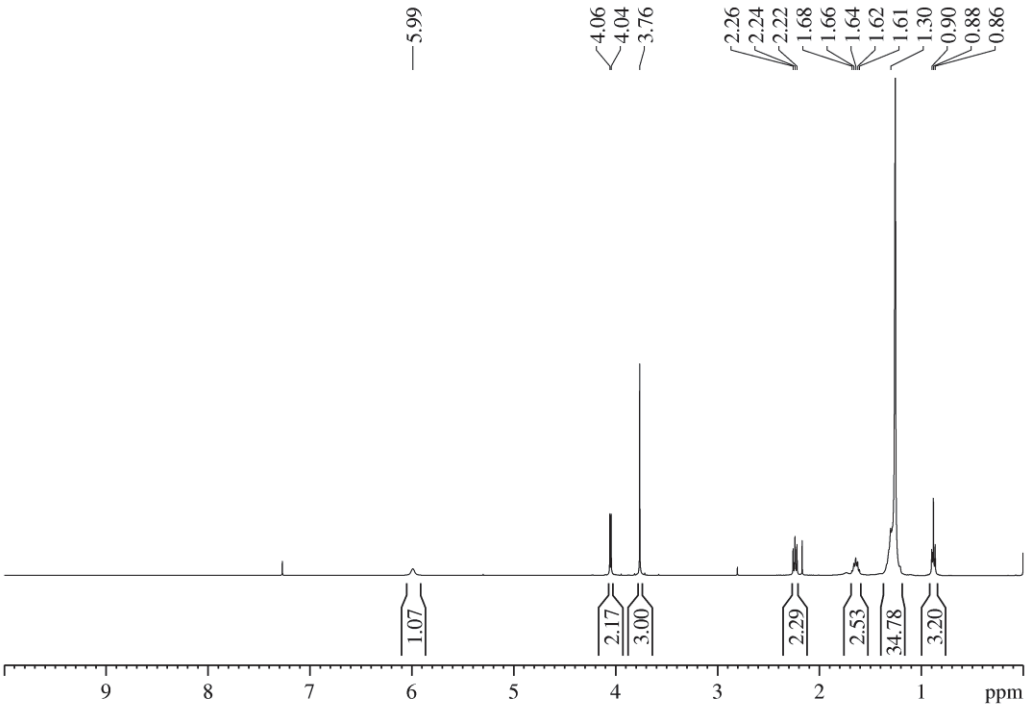
S15. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-PALMITIL-L-SERINATO DE METILA **33a**



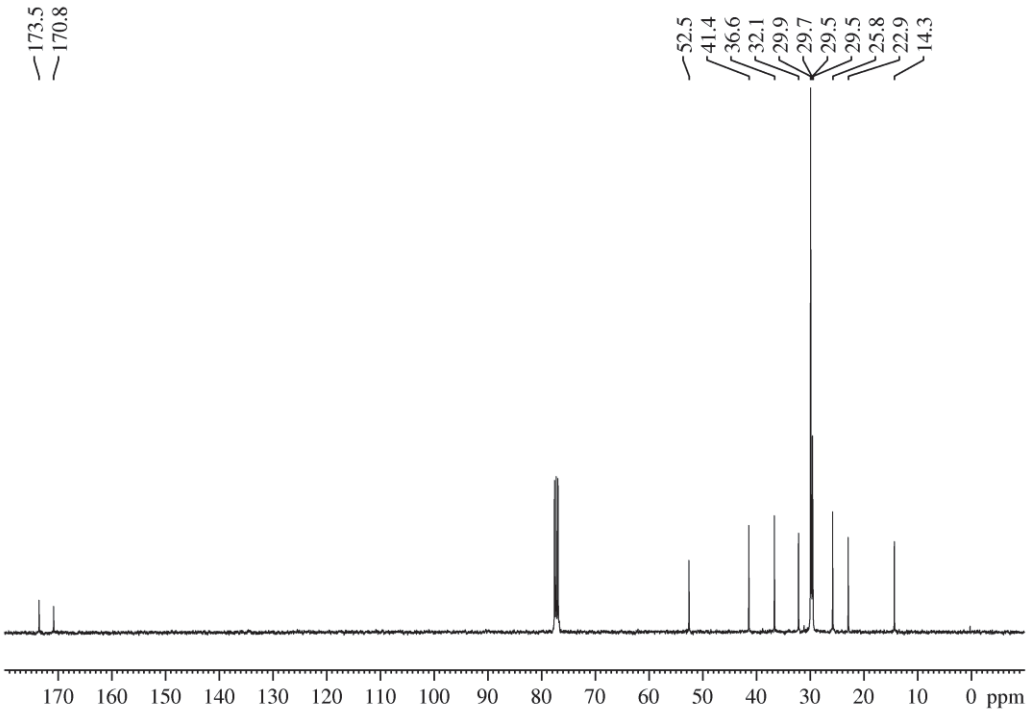
S16. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-PALMITIL-L-SERINATO DE METILA **33a**



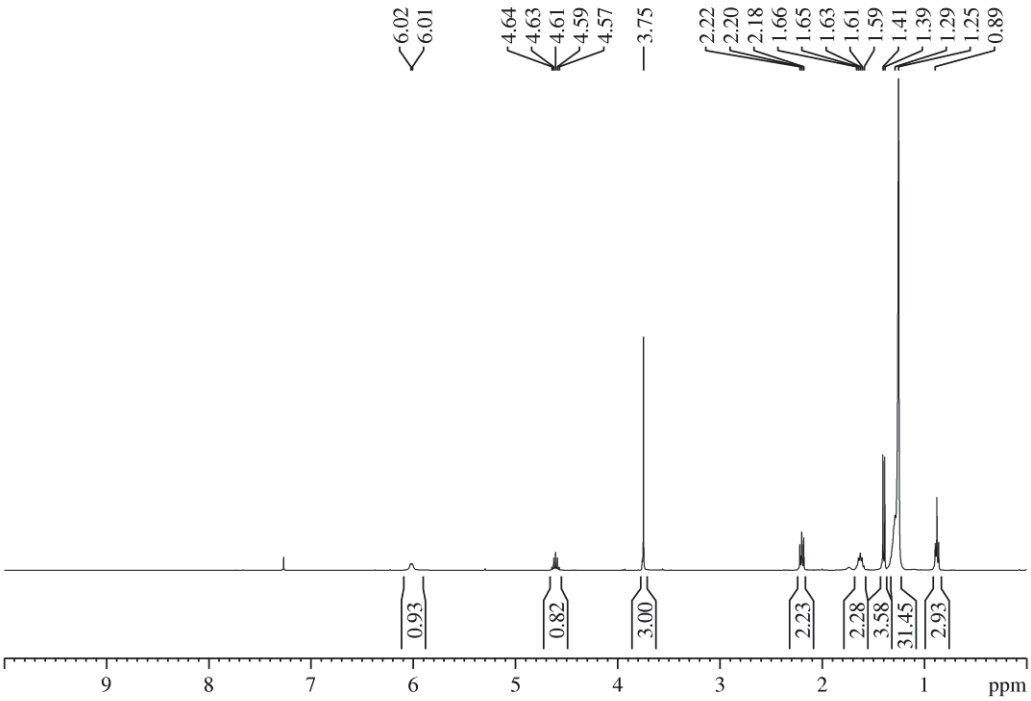
S17. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-ESTEARILGLICINATO DE METILA **30b**



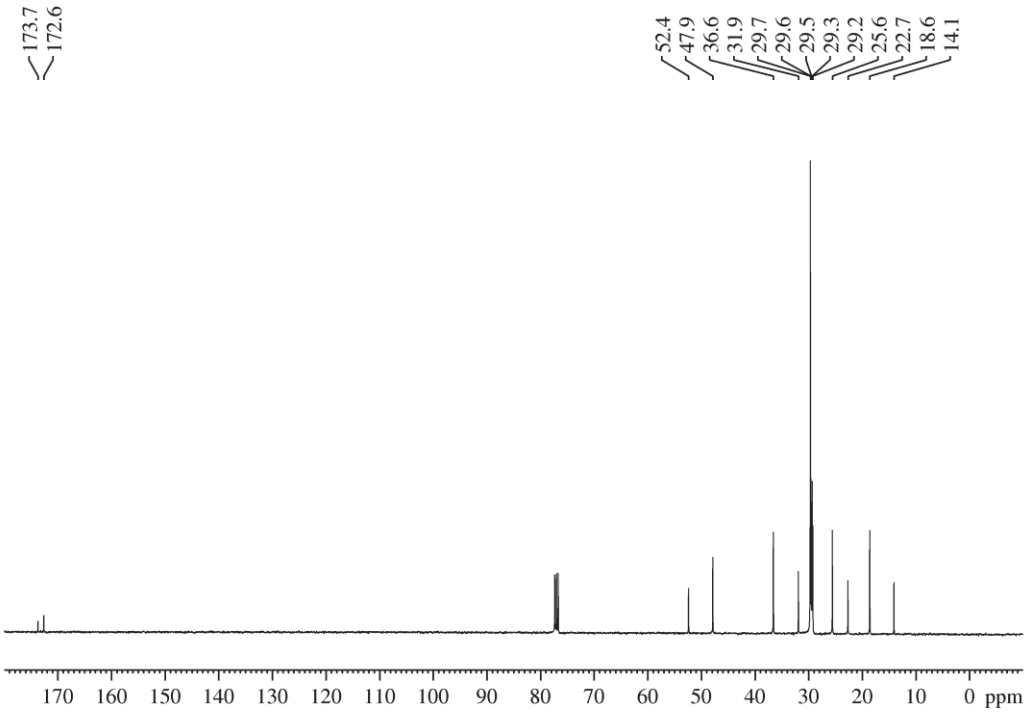
S18. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-ESTEARILGLICINATO DE METILA **30b**



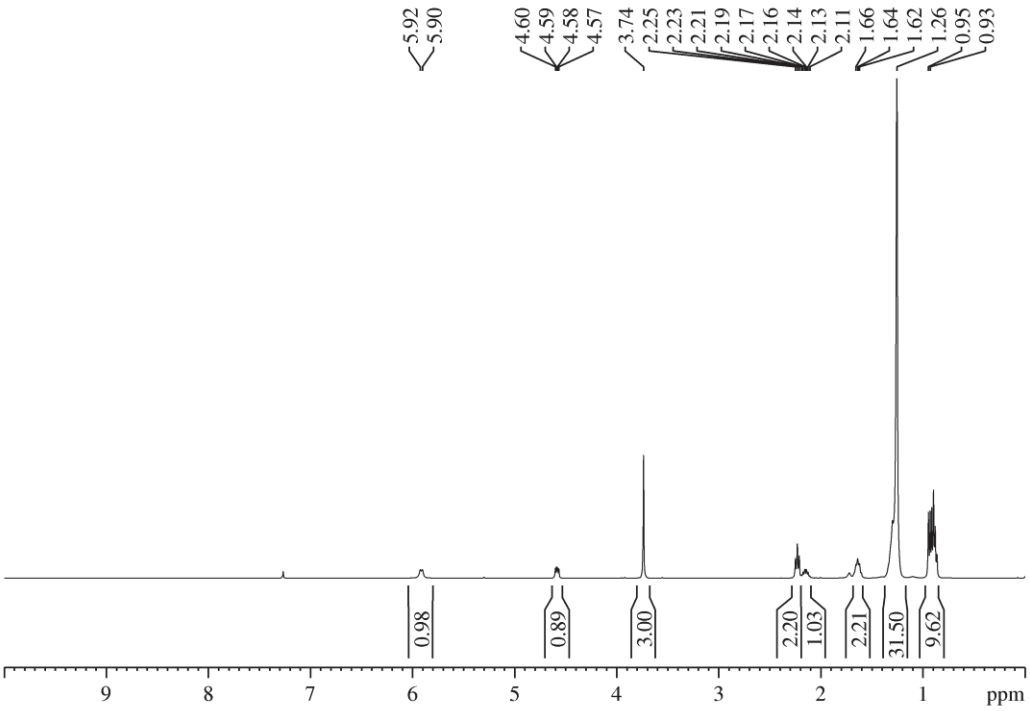
S19. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-ESTEARIL-L-ALANINATO DE METILA **31b**



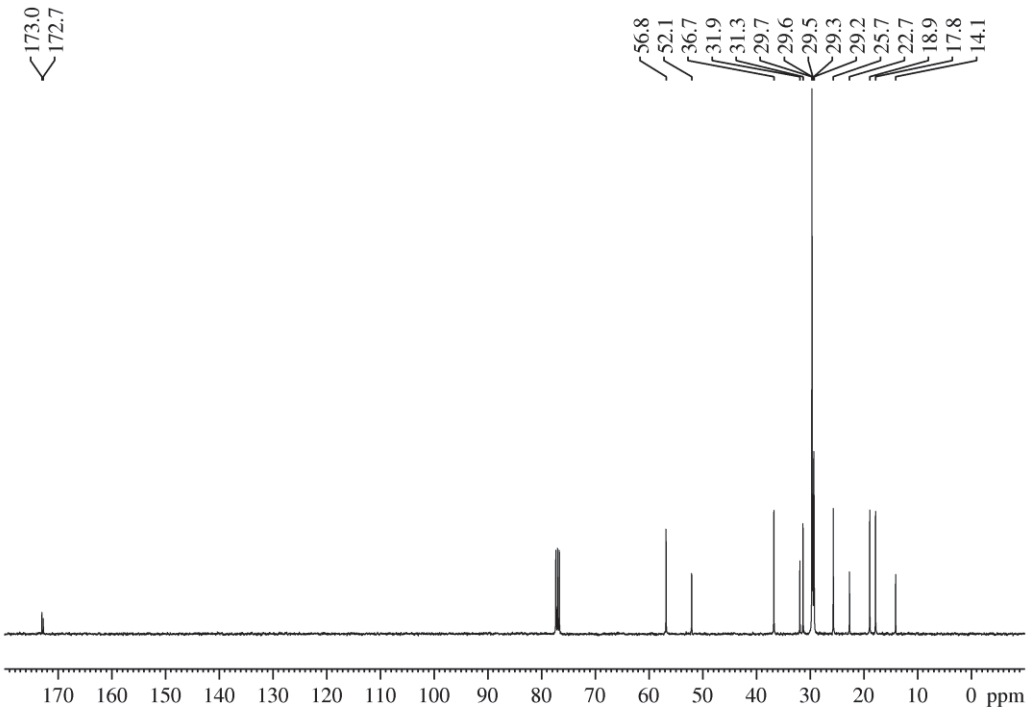
S20. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-ESTEARIL-L-ALANINATO DE METILA **31b**



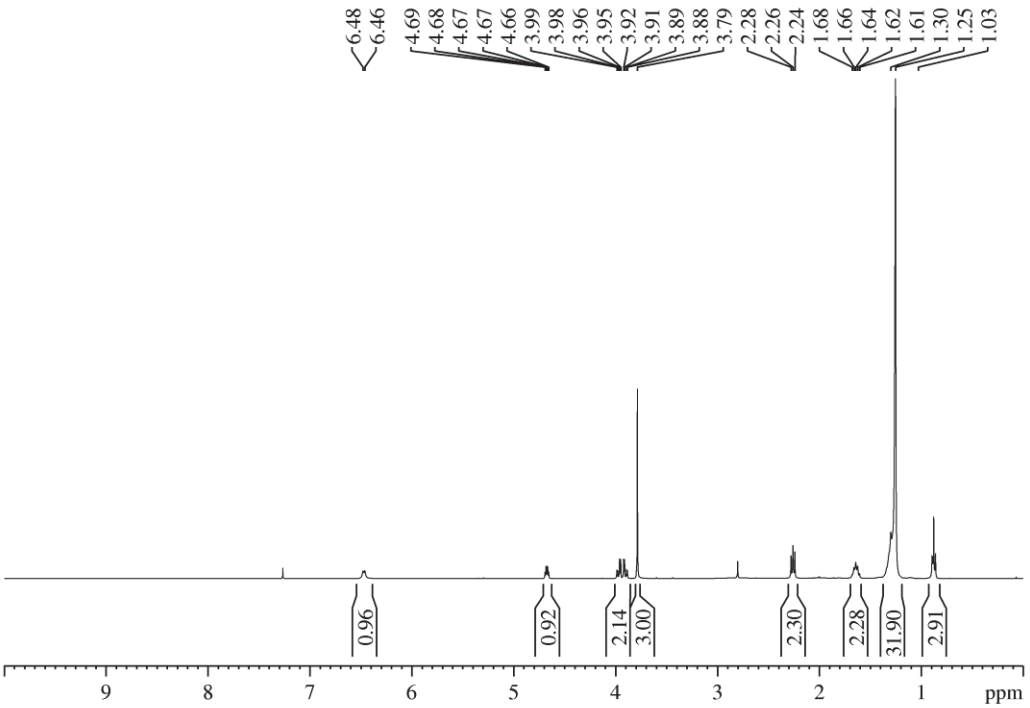
S21. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-ESTEARIL-L-VALINATO DE METILA **32b**



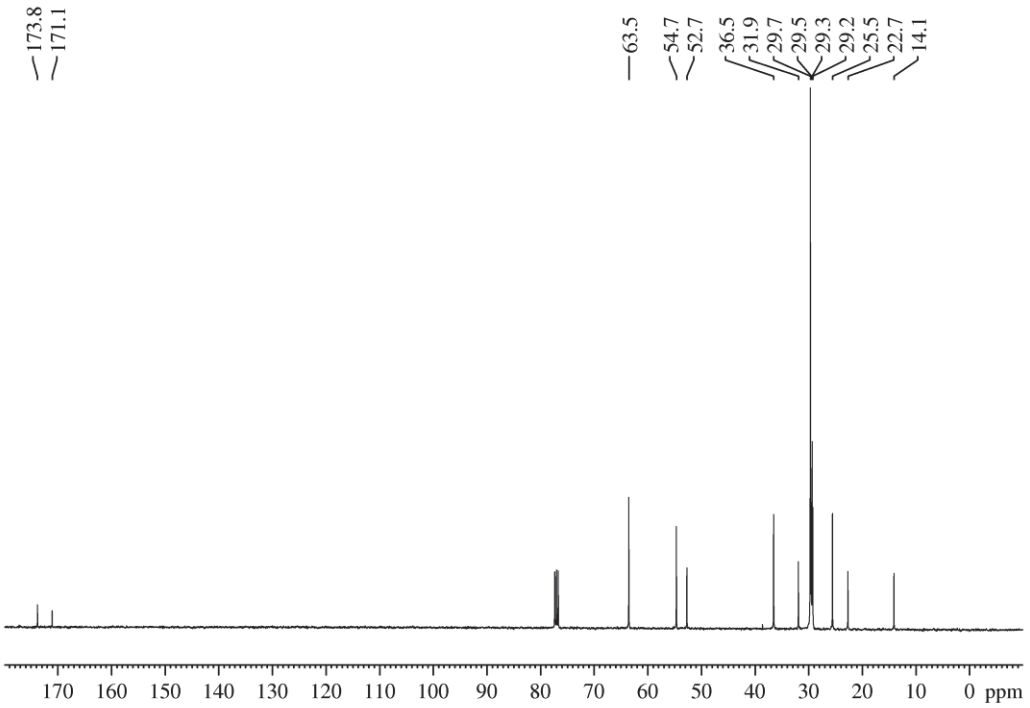
S22. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-ESTEARIL-L-VALINATO DE METILA **32b**



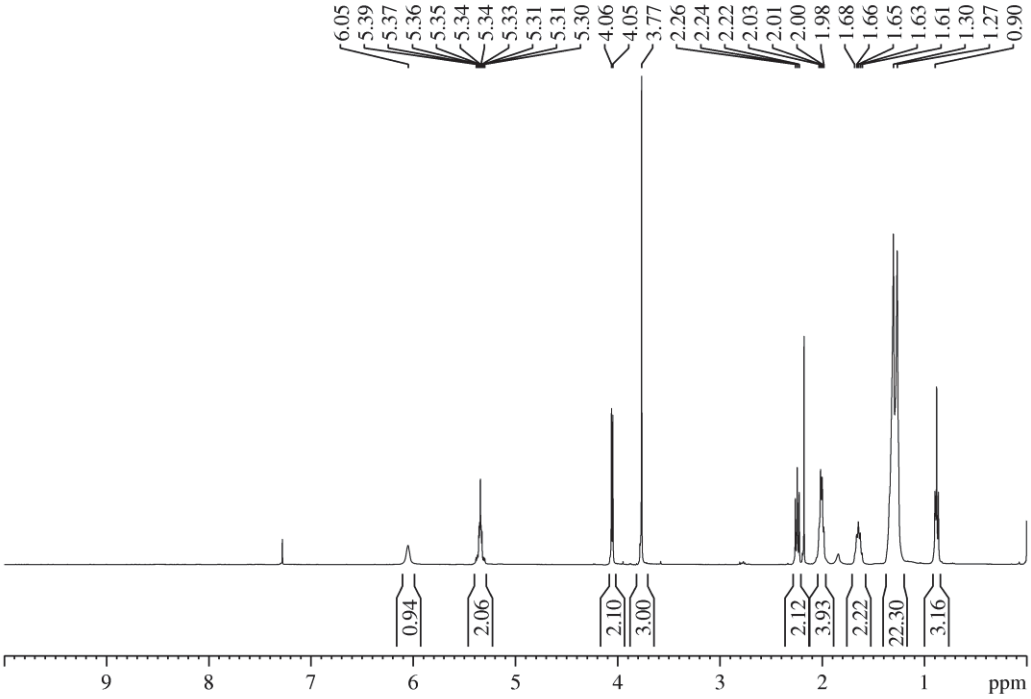
S23. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-ESTEARIL-L-SERINATO DE METILA **33b**



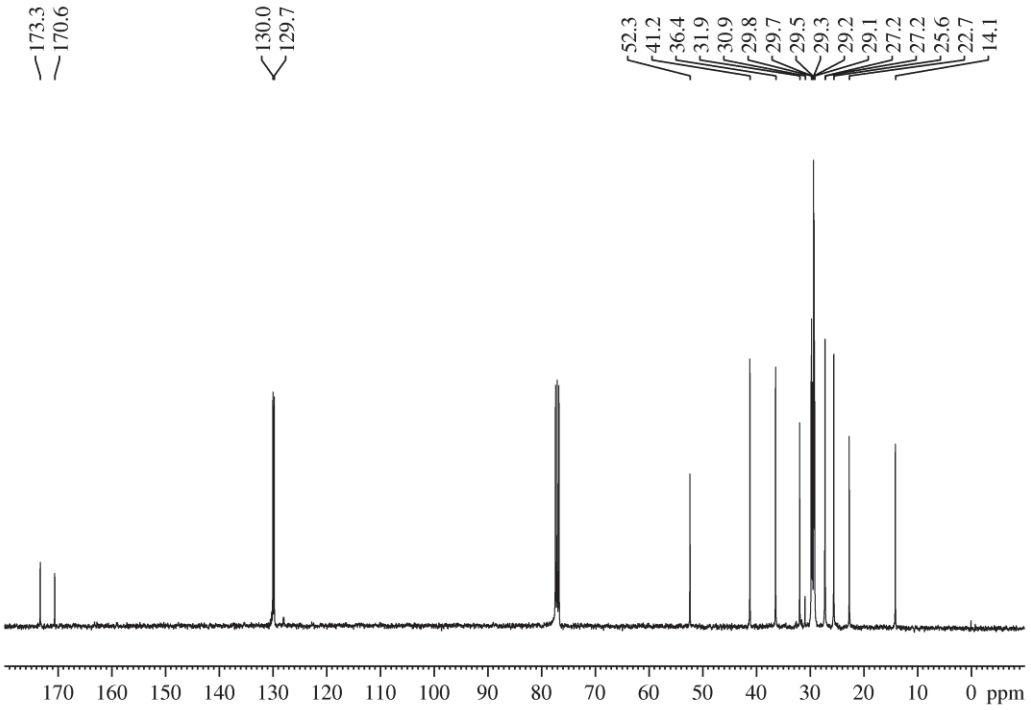
S24. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-ESTEARIL-L-SERINATO DE METILA **33b**



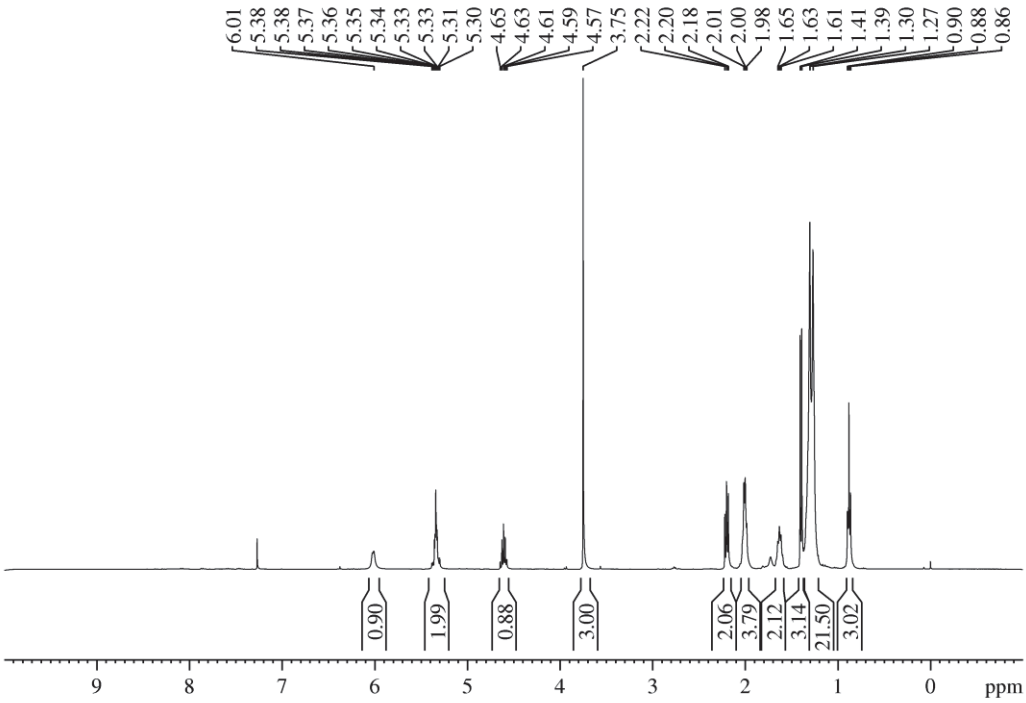
S25. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-OLEILGLICINATO DE METILA **30c**



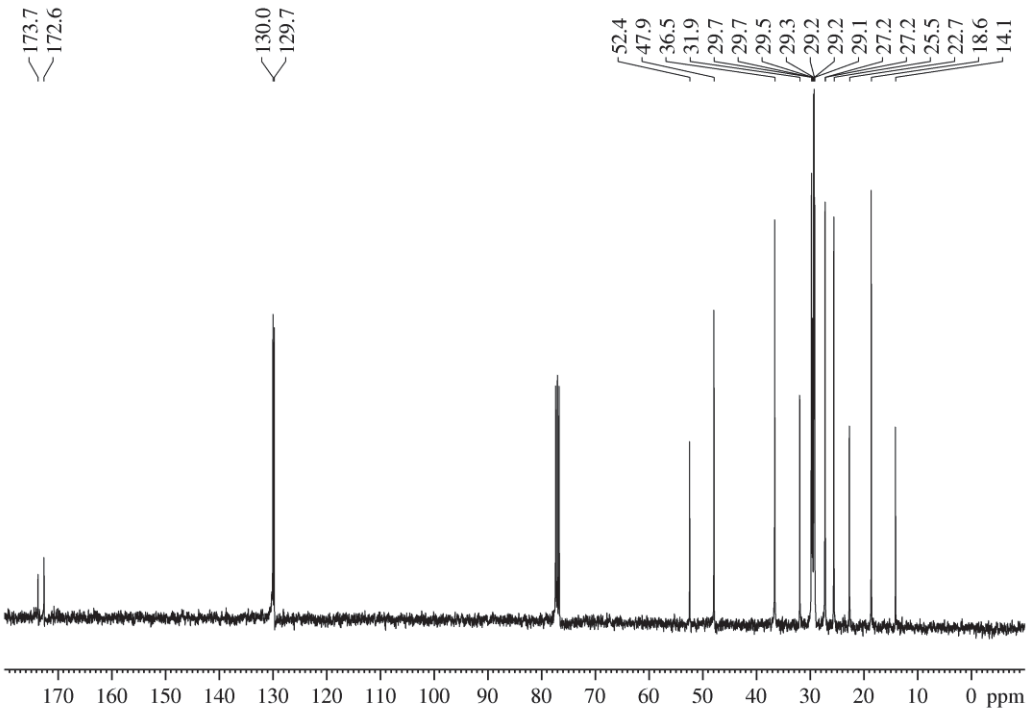
S26. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-OLEILGLICINATO DE METILA **30c**



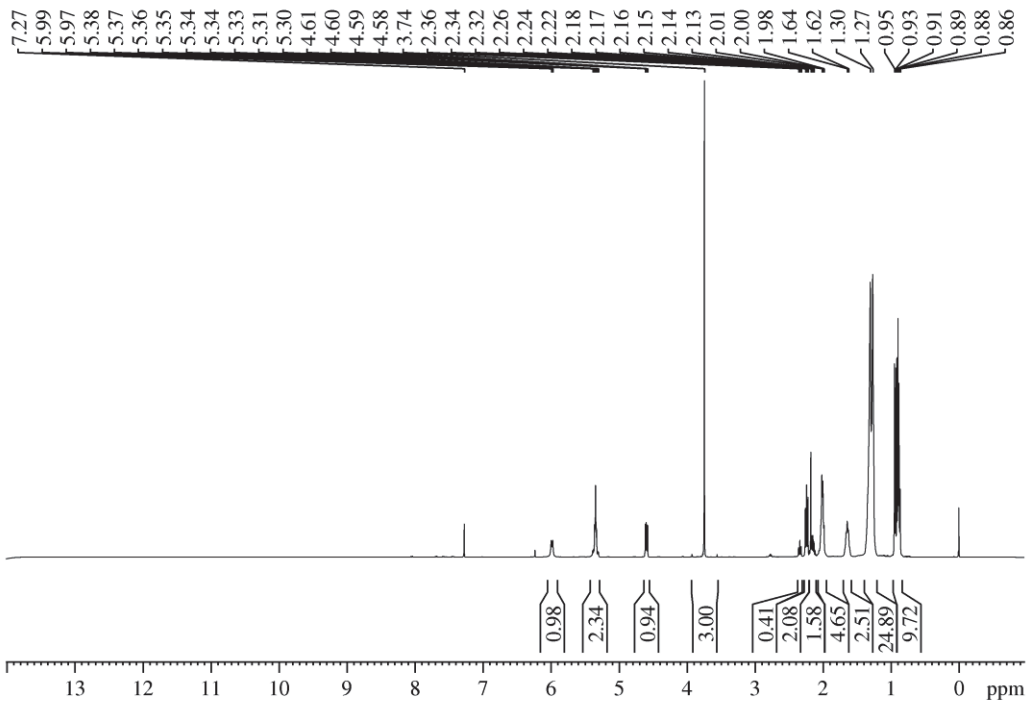
S27. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-OLEIL-L-ALANINATO DE METILA **31c**



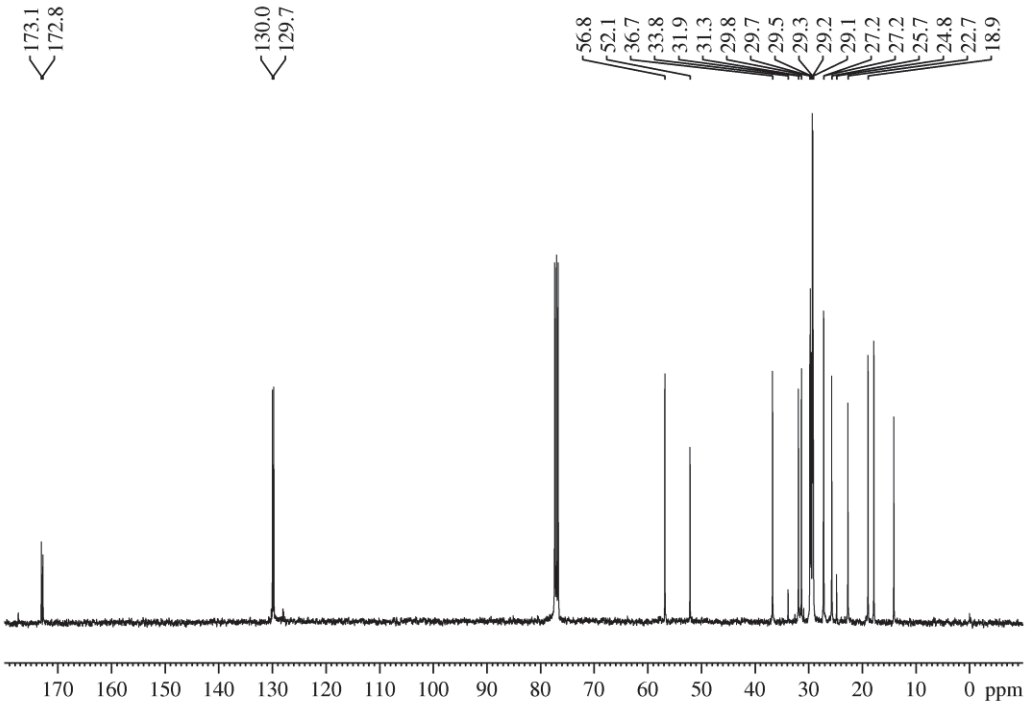
S28. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-OLEIL-L-ALANINATO DE METILA **31c**



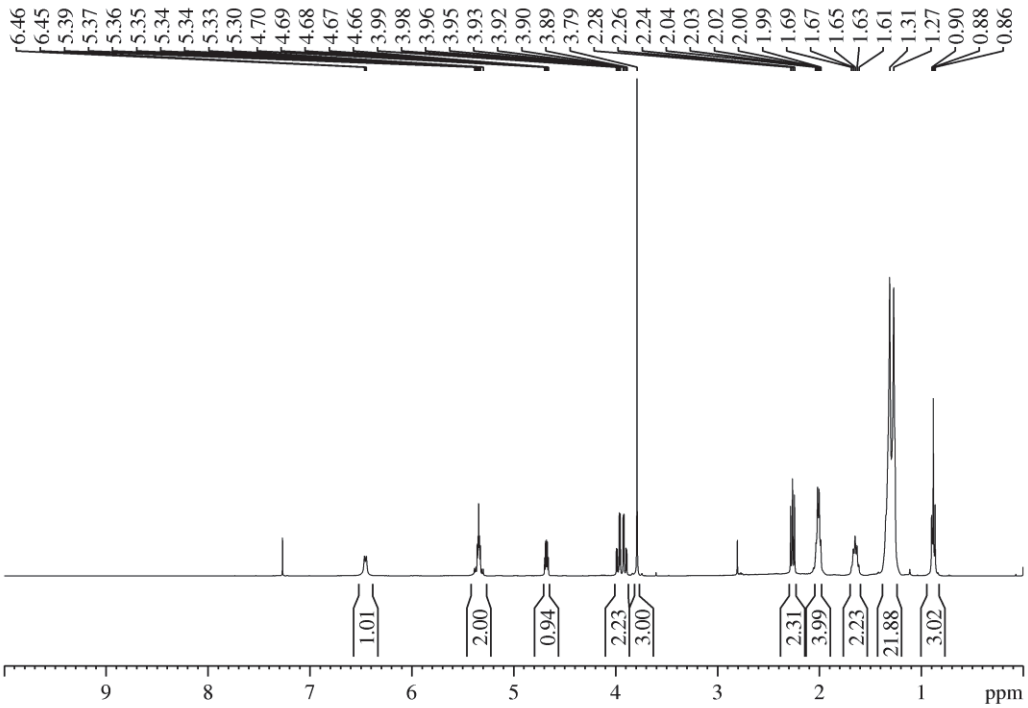
S29. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-OLEIL-L-VALINATO DE METILA **32c**



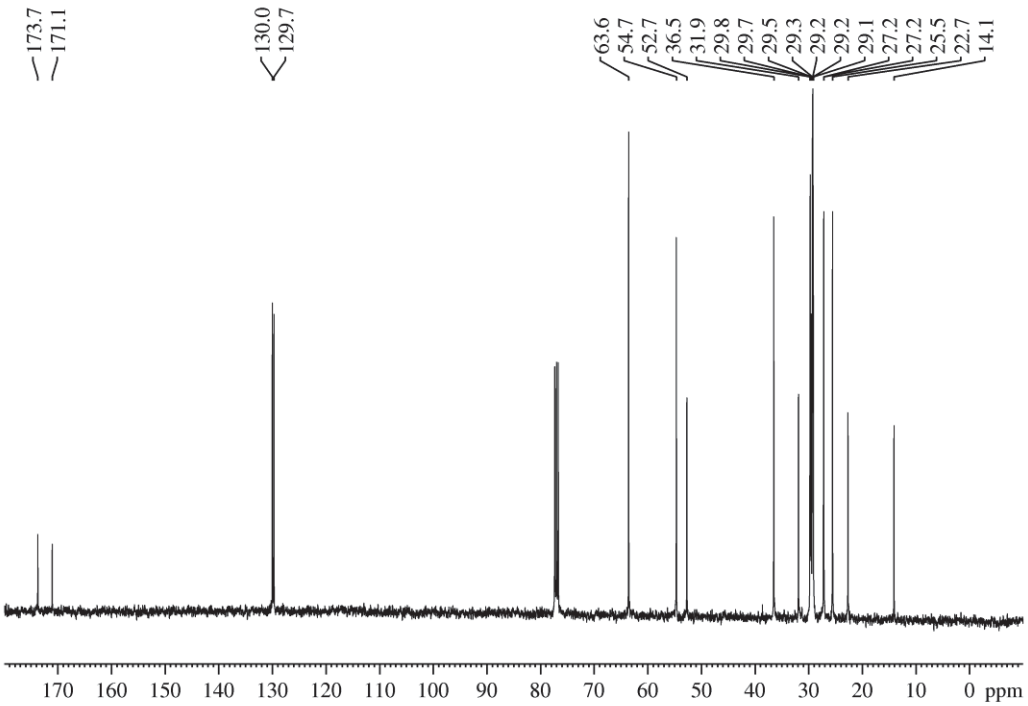
S30. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-OLEIL-L-VALINATO DE METILA **32c**



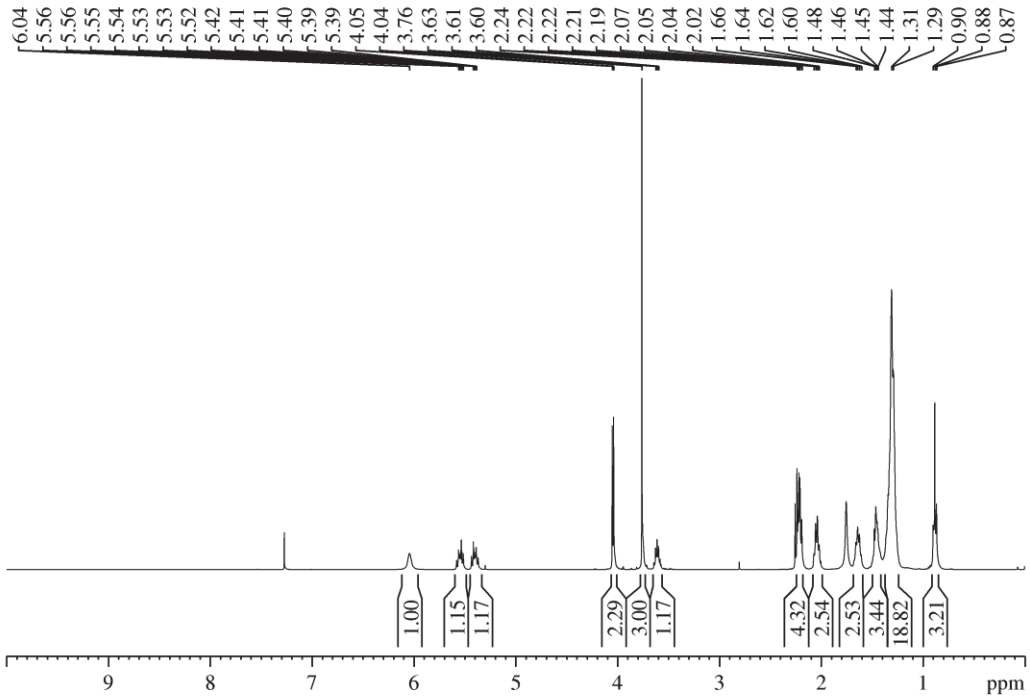
S31. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-OLEIL-L-SERINATO DE METILA **33c**



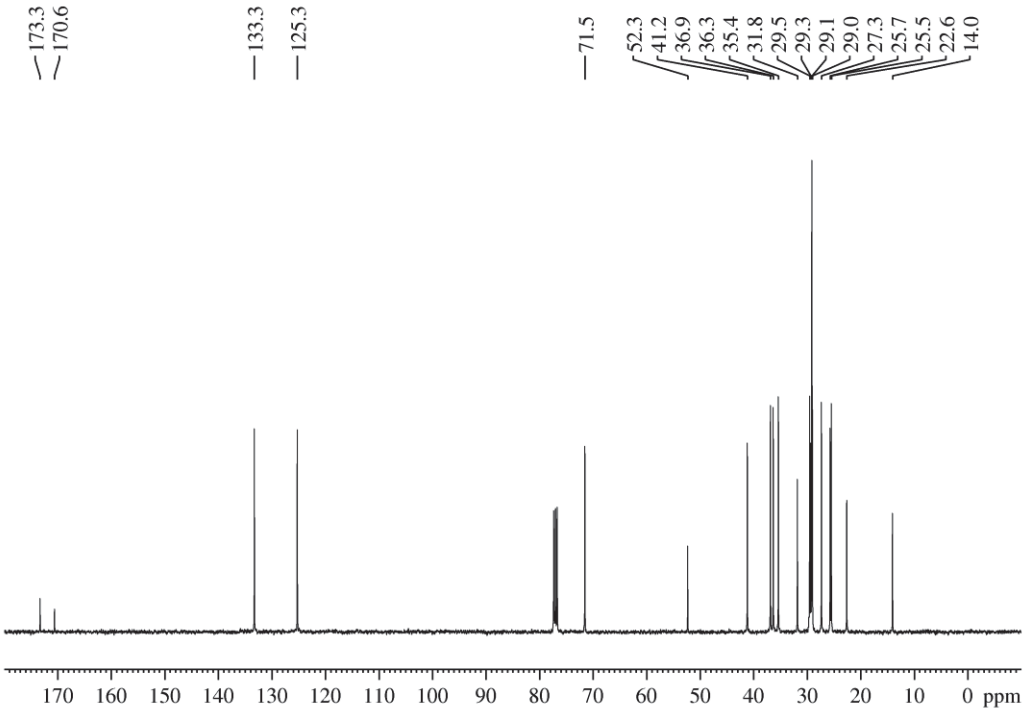
S32. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-OLEIL-L-SERINATO DE METILA **33c**



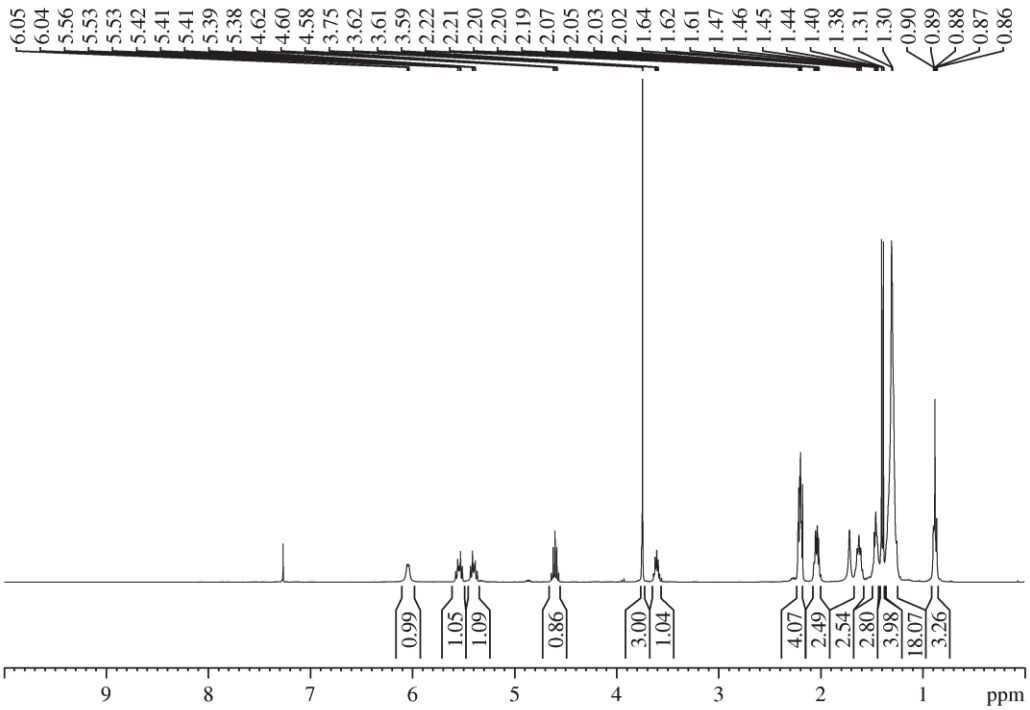
S33. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-RICINOLEILGLICINATO DE METILA **30d**



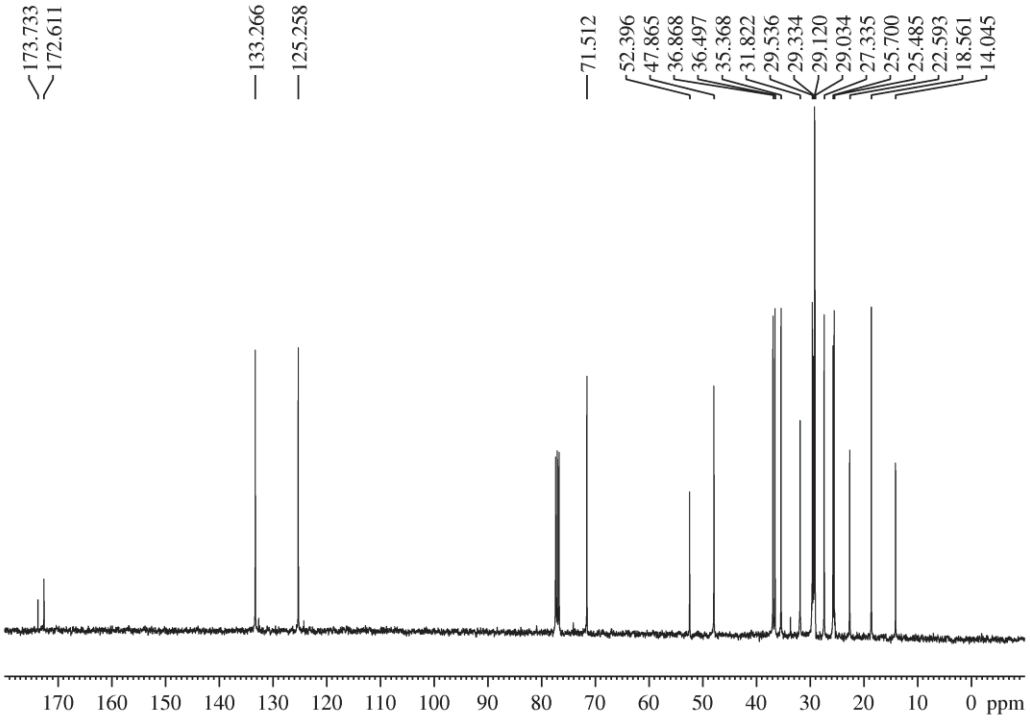
S34. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-RICINOLEILGLICINATO DE METILA **30d**



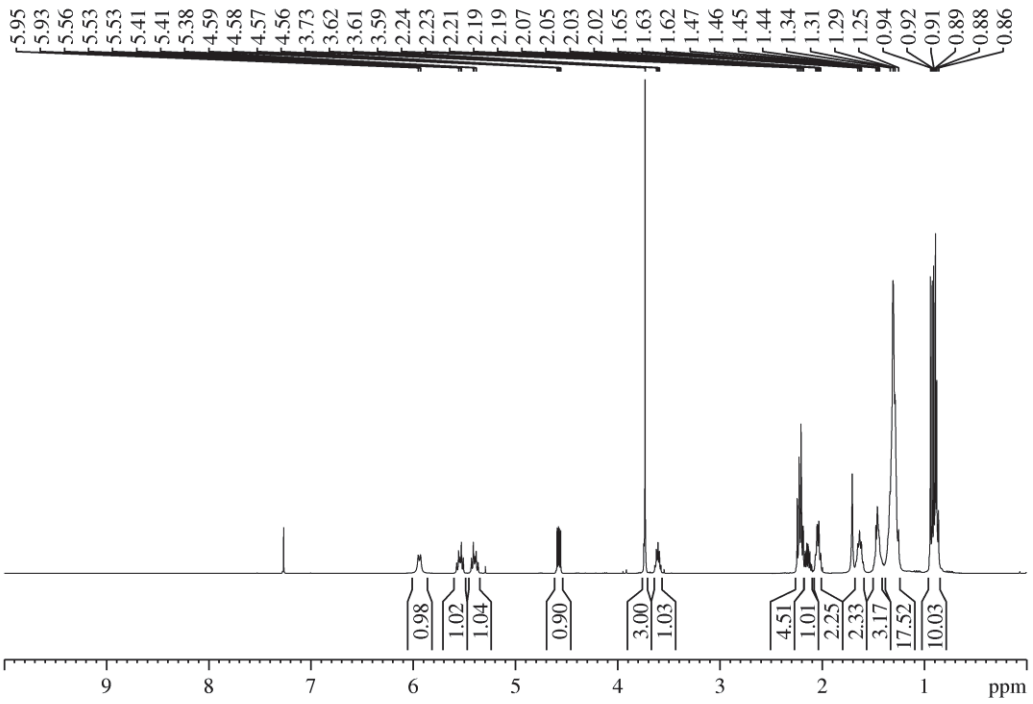
S35. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-RICINOLEIL-L-ALANINATO DE METILA **31d**



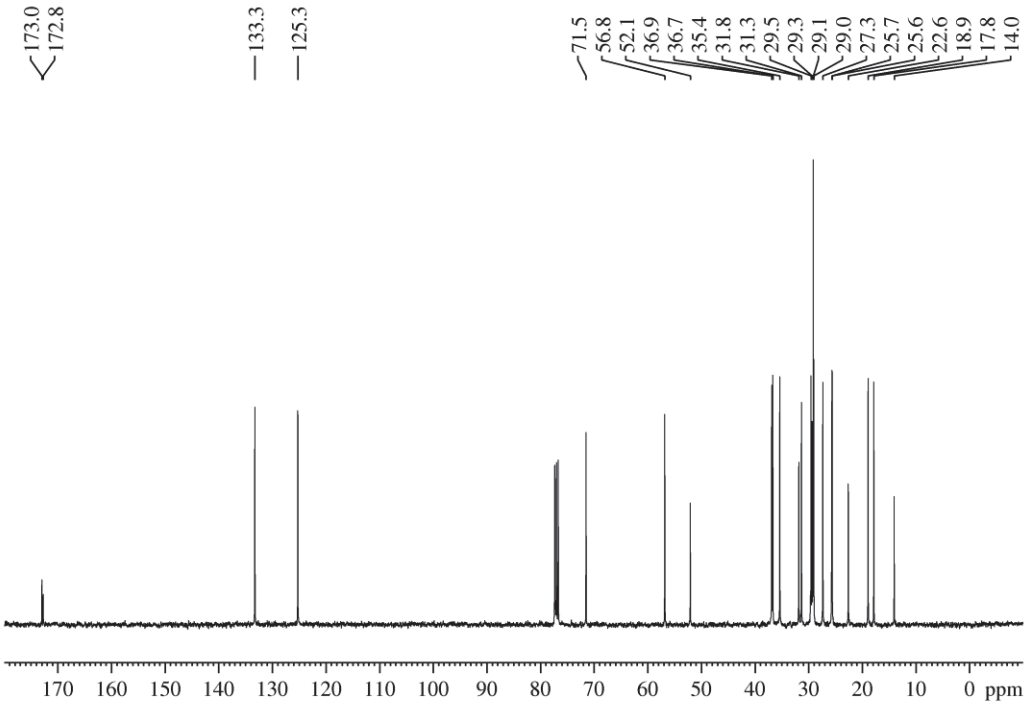
S36. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-RICINOLEIL-L-ALANINATO DE METILA **31d**



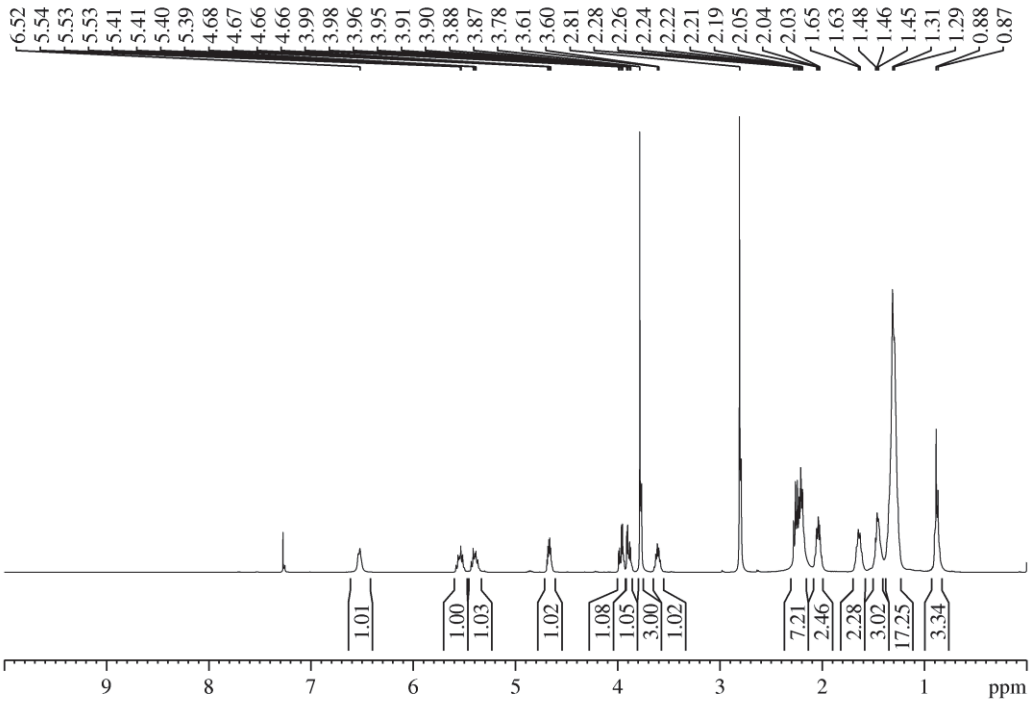
S37. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-RICINOLEIL-L-VALINATO DE METILA **32d**



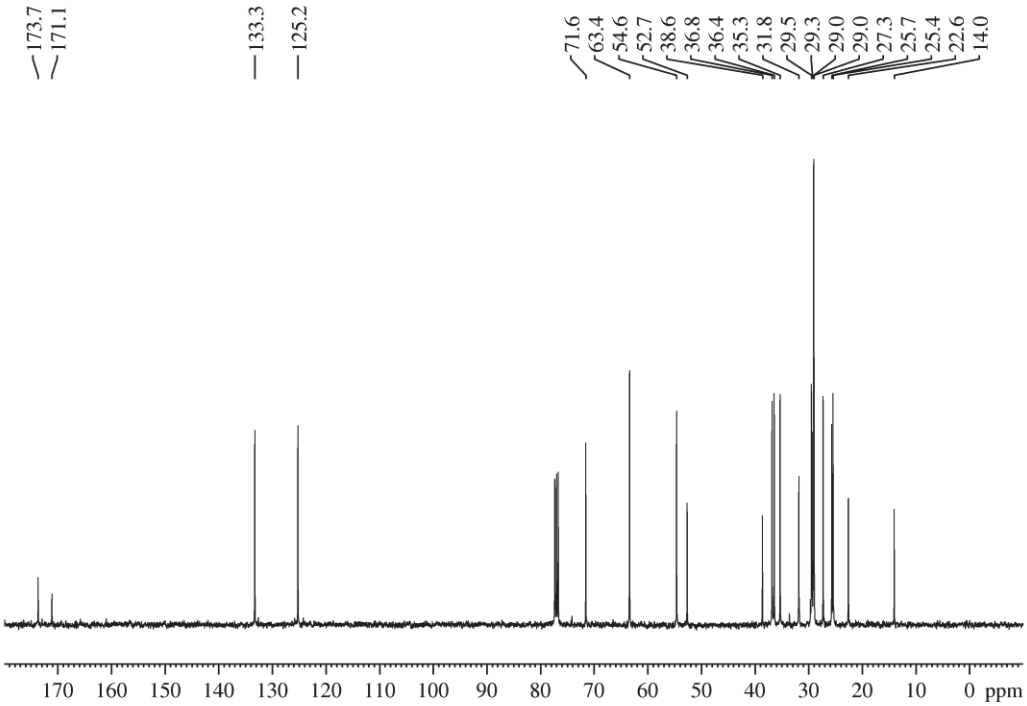
S38. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-RICINOLEIL-L-VALINATO DE METILA **32d**



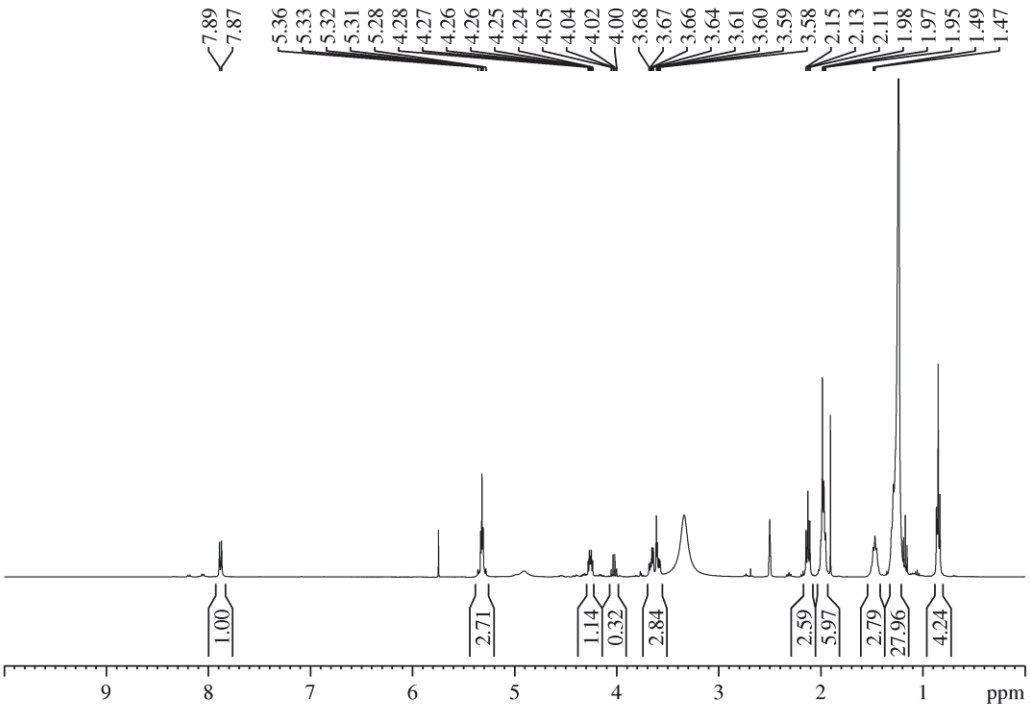
S39. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-RICINOLEIL-L-SERINATO DE METILA **33d**



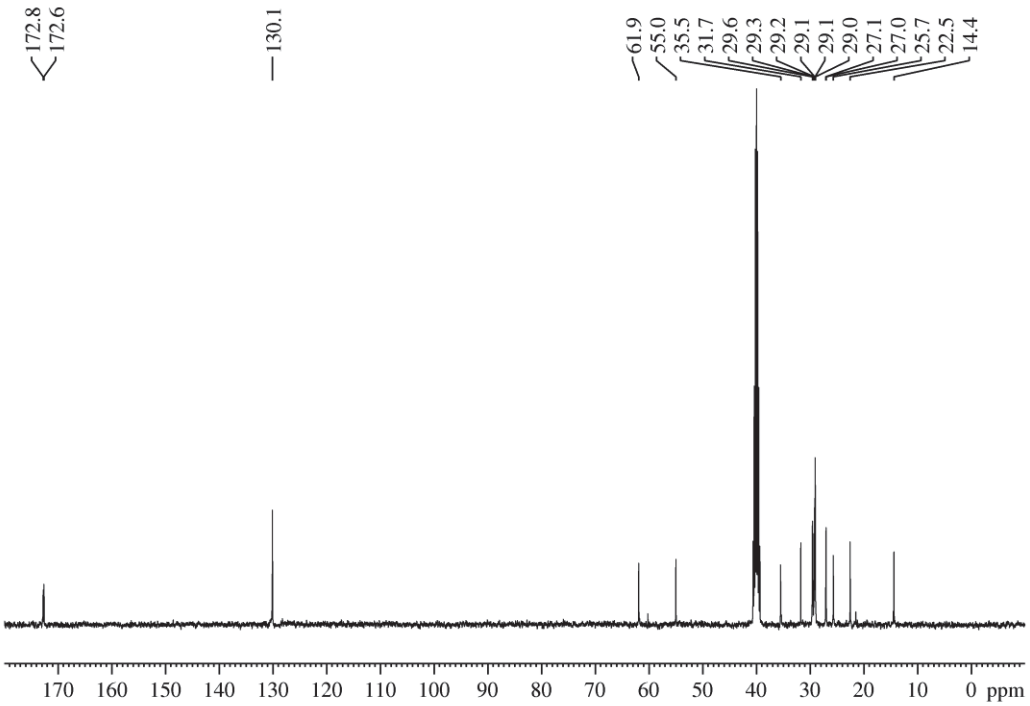
S40. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-RICINOLEIL-L-SERINATO DE METILA **33d**



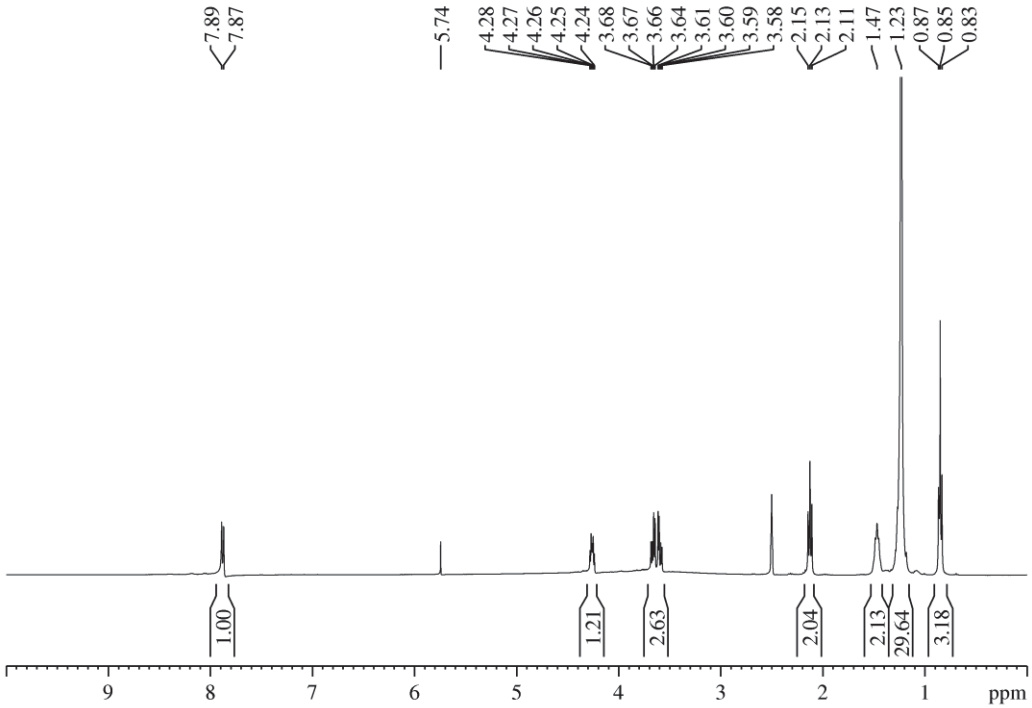
S41. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHZ, DMSO-D_6) DO *N*-OLEIL-L-SERINA **37c**



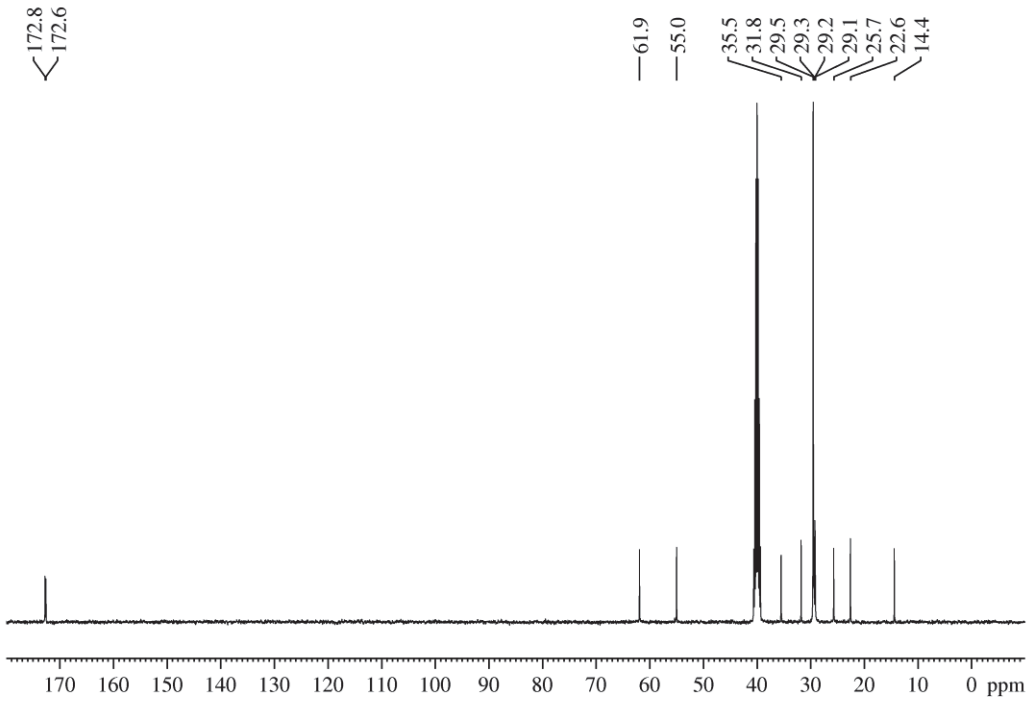
S42. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHZ, DMSO-D_6) DO *N*-OLEIL-L-SERINA **37c**



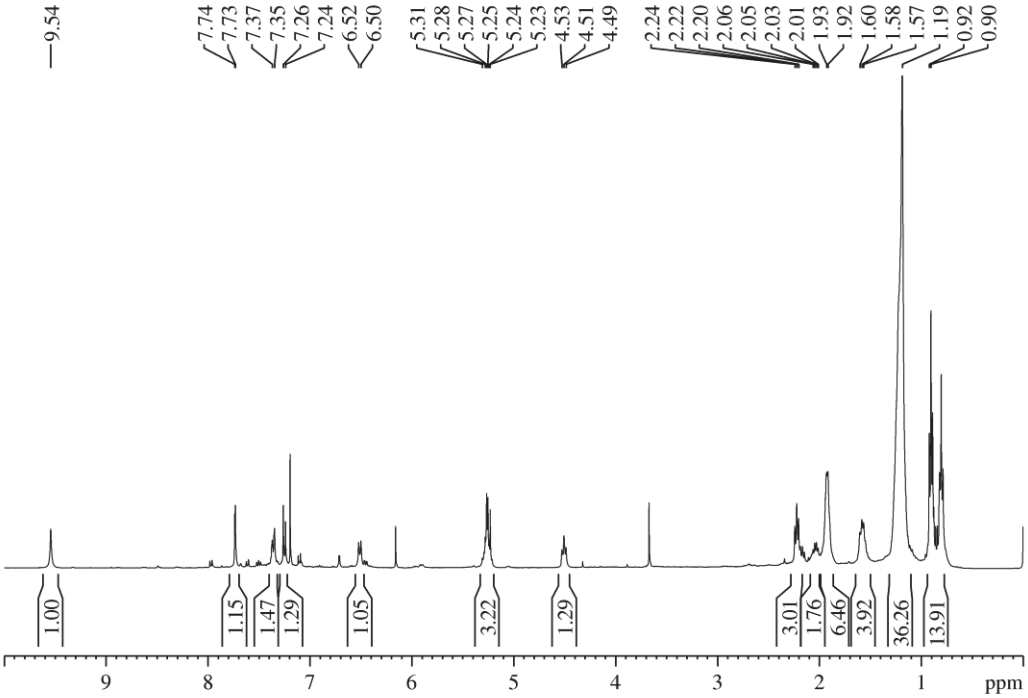
S43. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHZ, DMSO-D_6) DO *N*-ESTEARIL-L-SERINA **37c**



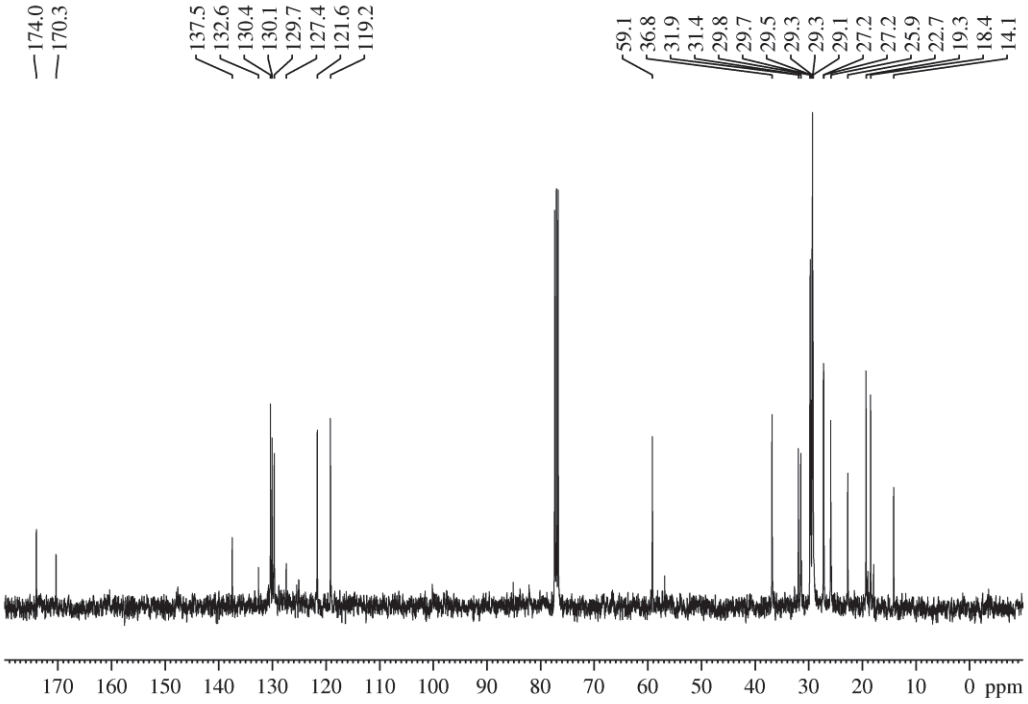
S44. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHZ, DMSO-D_6) DO *N*-ESTEARIL-L-SERINA **37c**



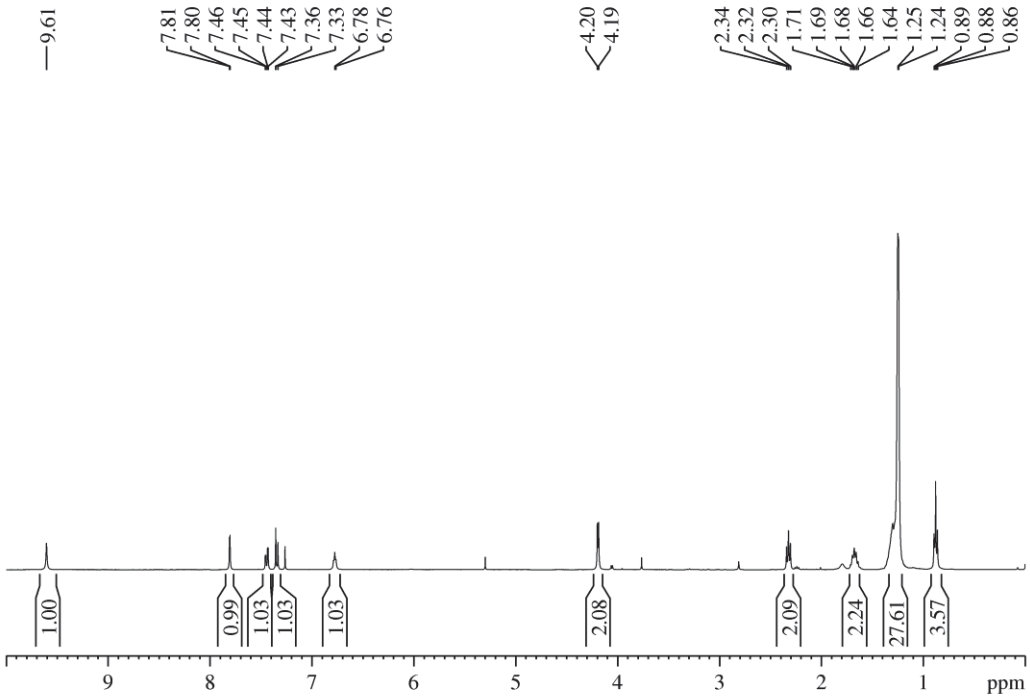
S45. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-OLEIL-L-VALINAMIDA **40c**



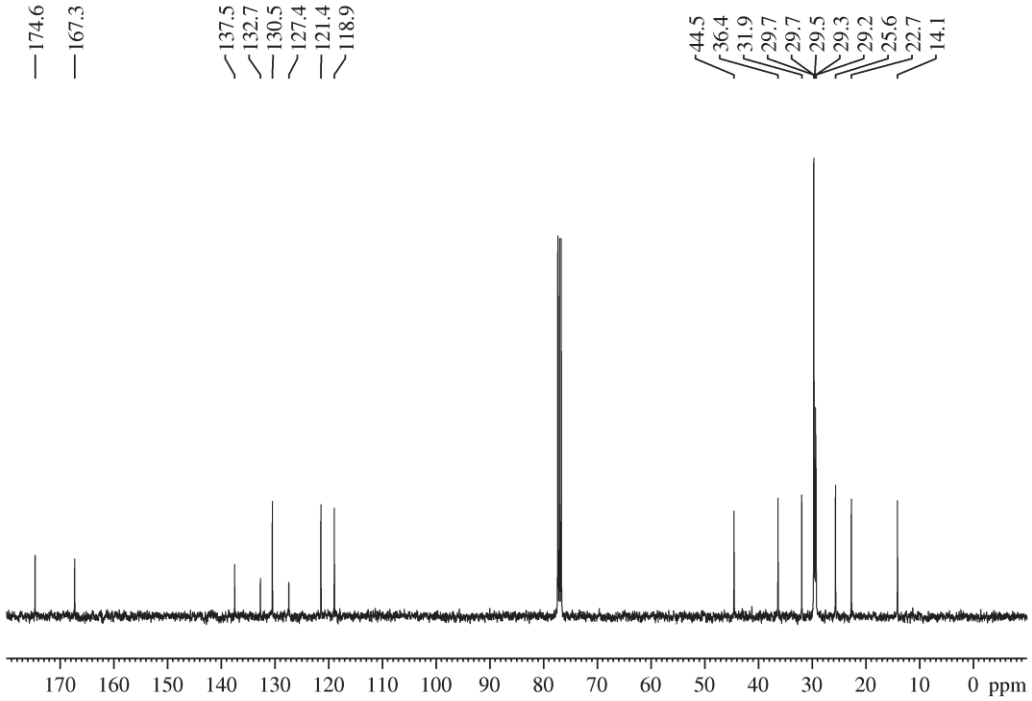
S46. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-OLEIL-L-VALINAMIDA **40c**



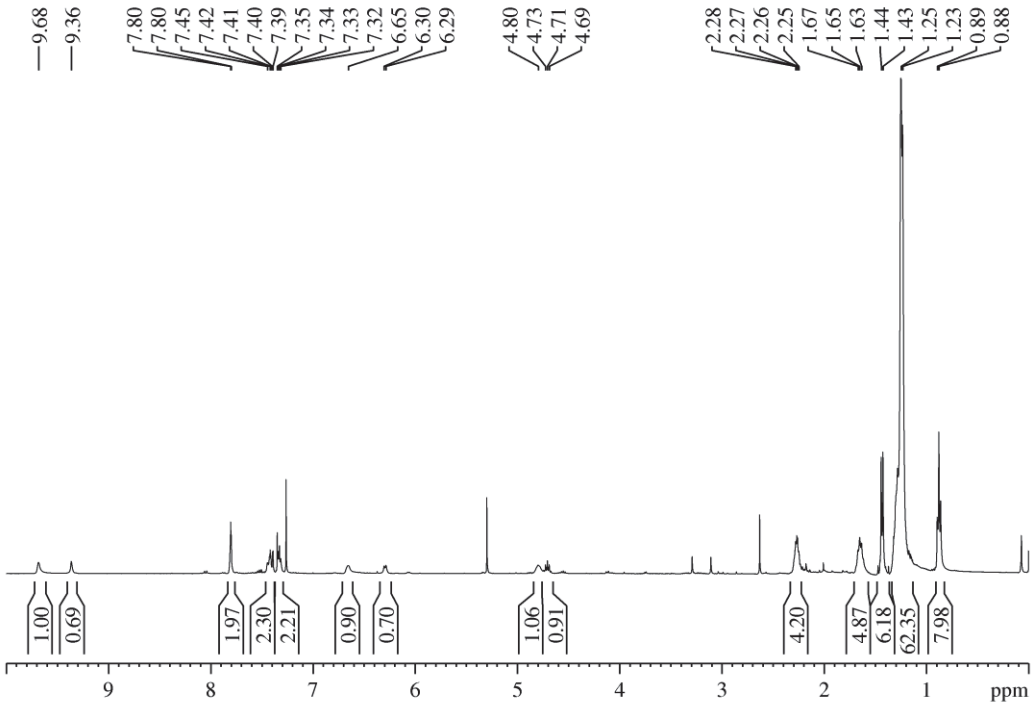
S47. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-PALMITILGLICINAMIDA **38a.**



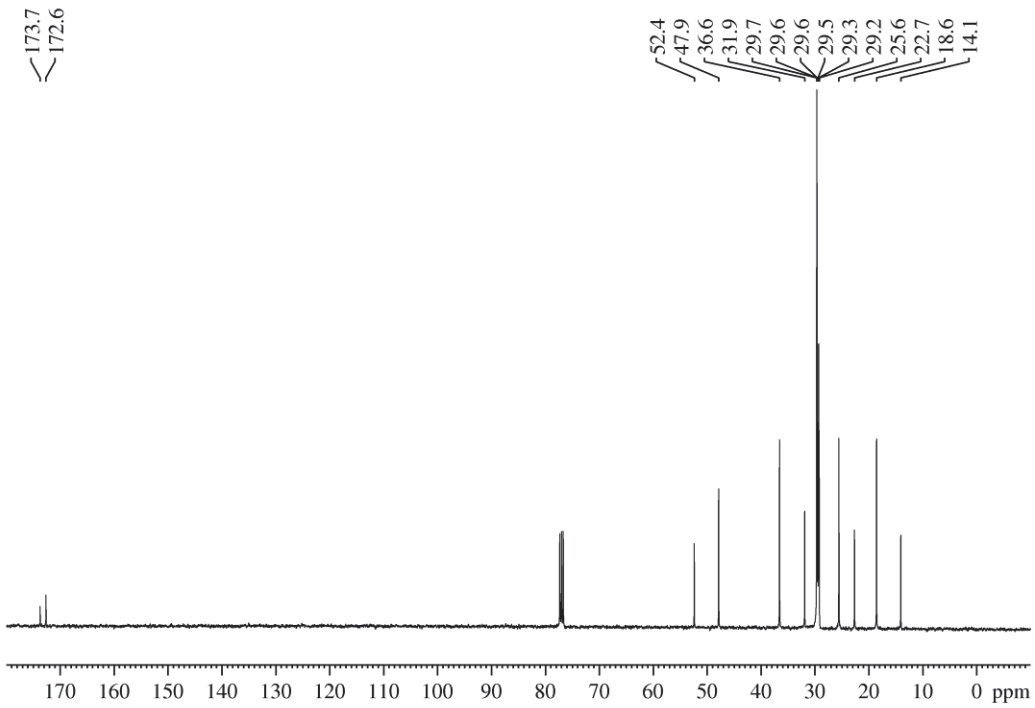
S48. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-PALMITILGLICINAMIDA **38a**



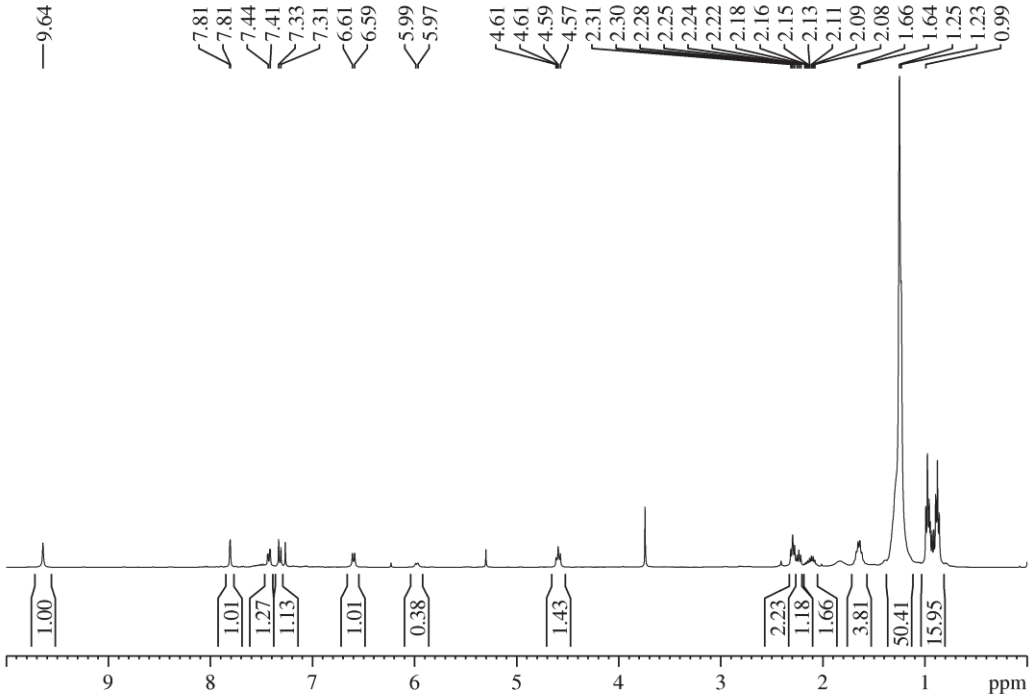
S49. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-PALMITIL-L-ALANINAMIDA **39a**



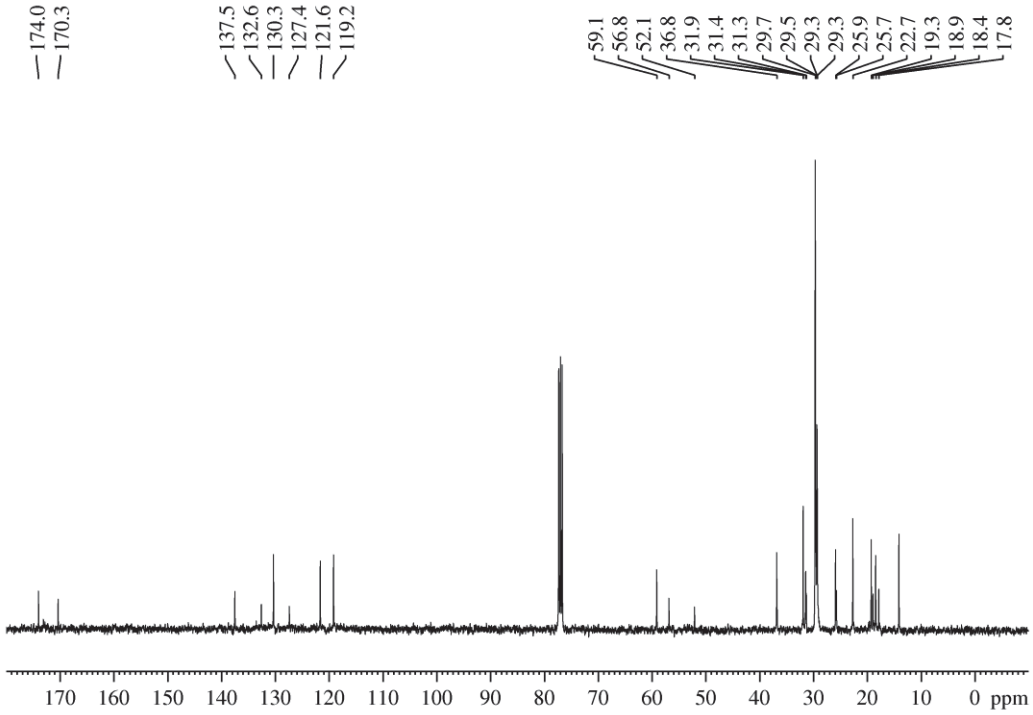
S50. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-PALMITIL-L-ALANINAMIDA **39a**



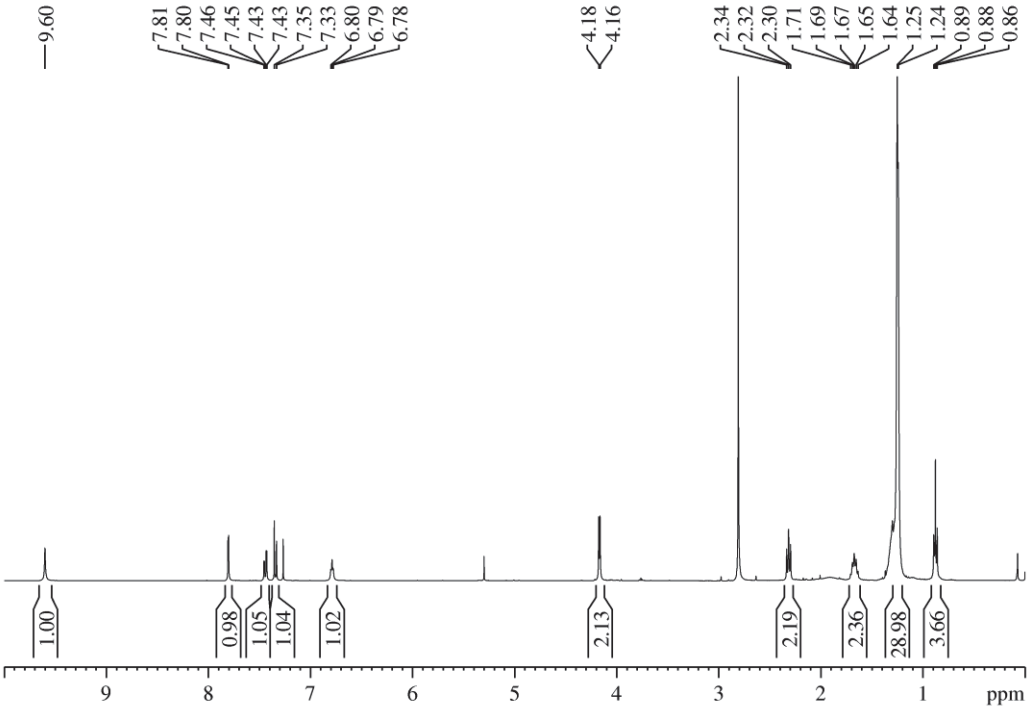
S51. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-PALMITIL-L-VALINAMIDA **40a**



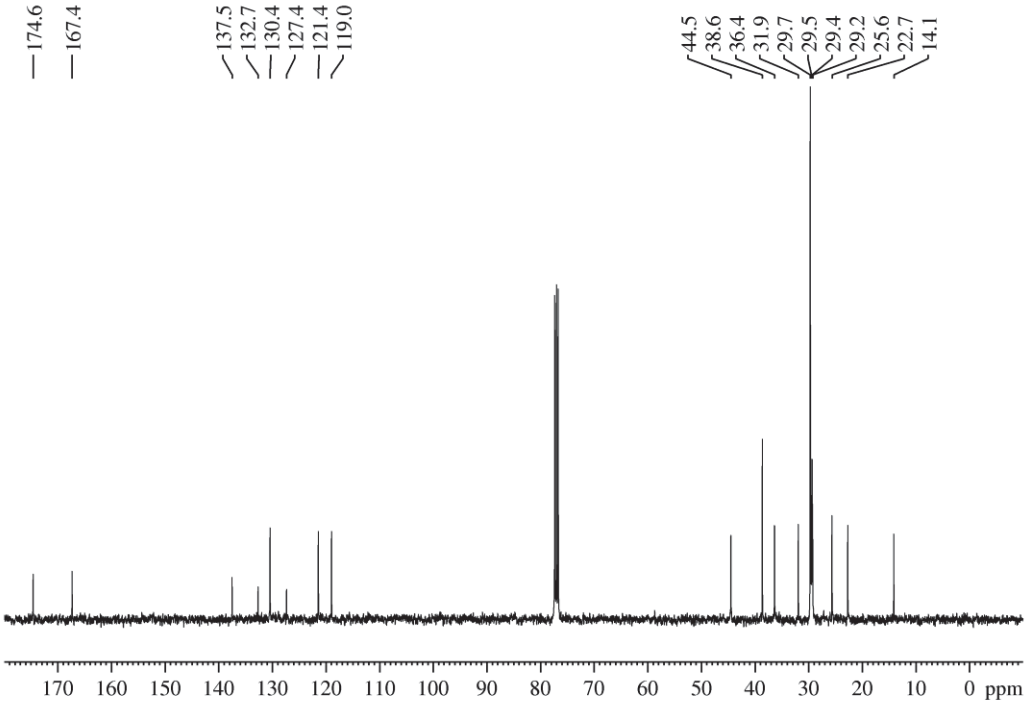
S52. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-PALMITIL-L-VALINAMIDA **40a**



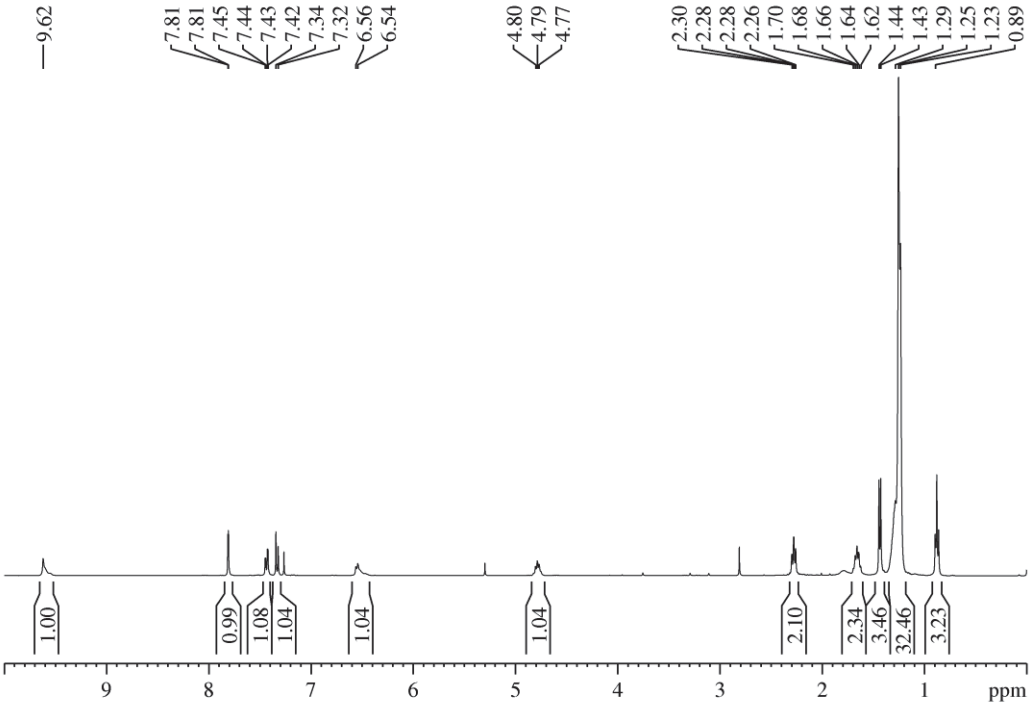
S53. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-ESTEARILGLICINAMIDA **38b**



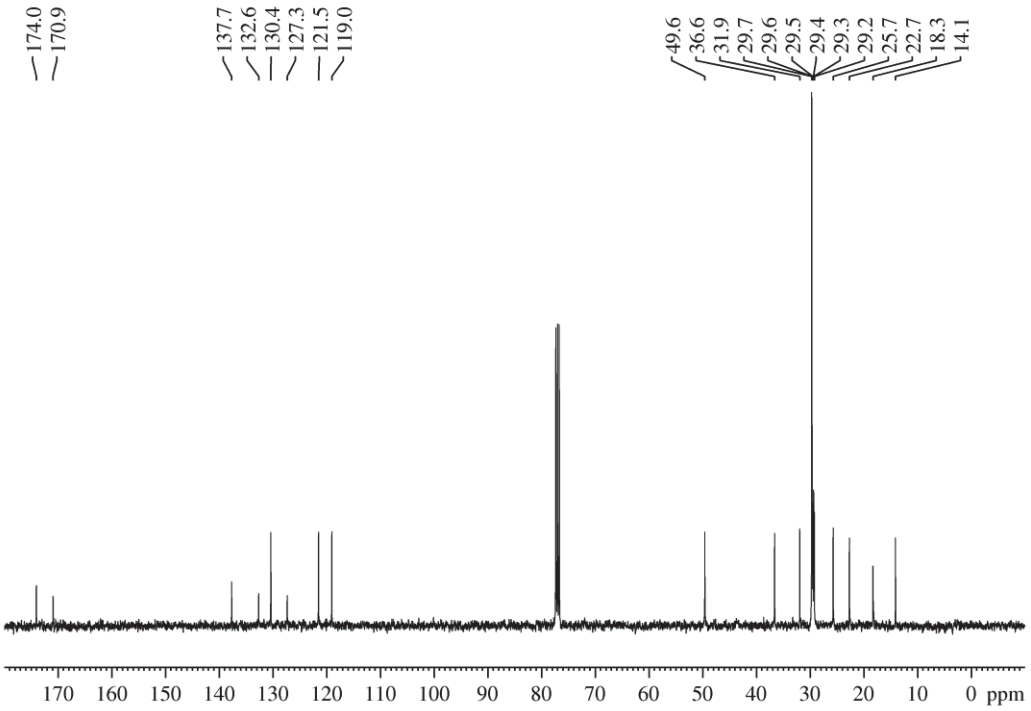
S54. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-ESTEARILGLICINAMIDA **38b**



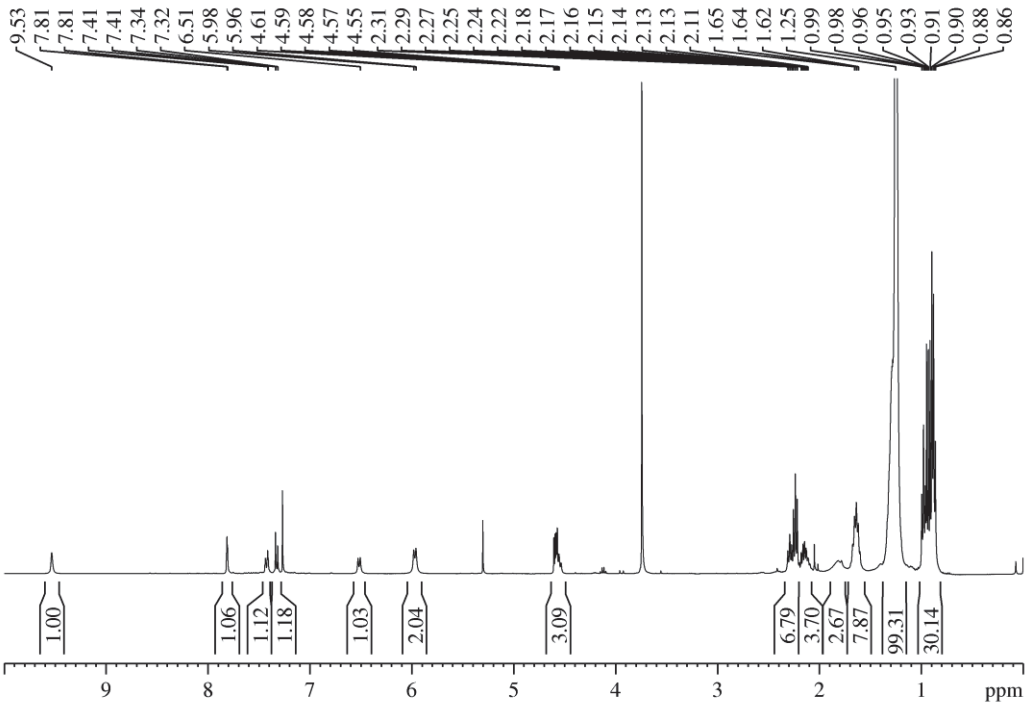
S55. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-ESTEARIL-L-ALANINAMIDA **39b**



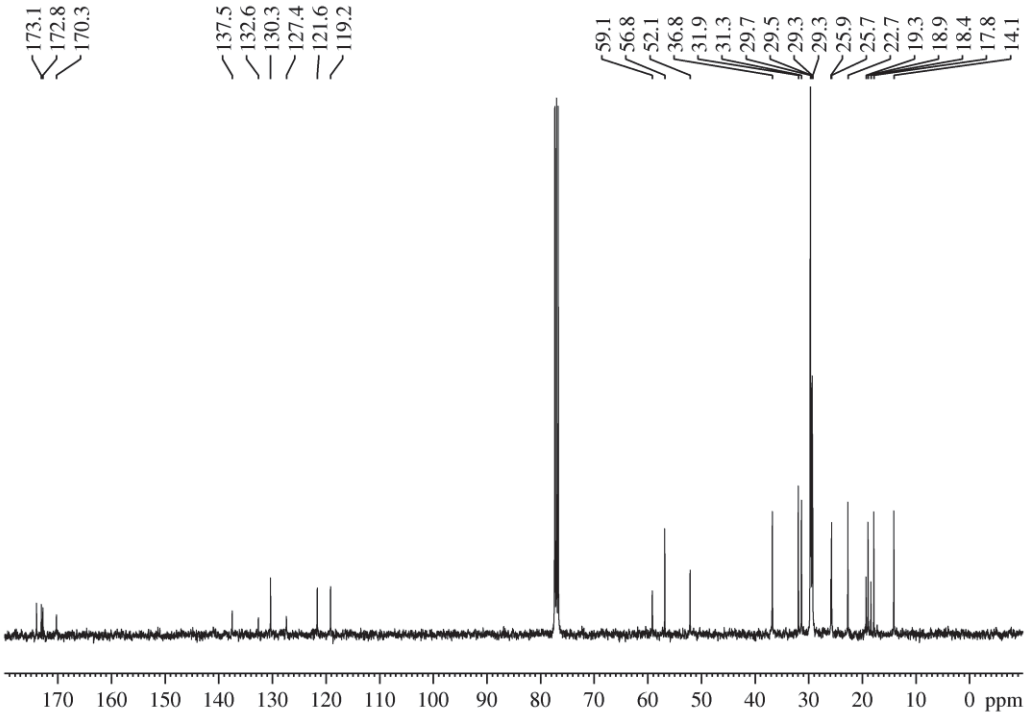
S56. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-ESTEARIL-L-ALANINAMIDA **39b**



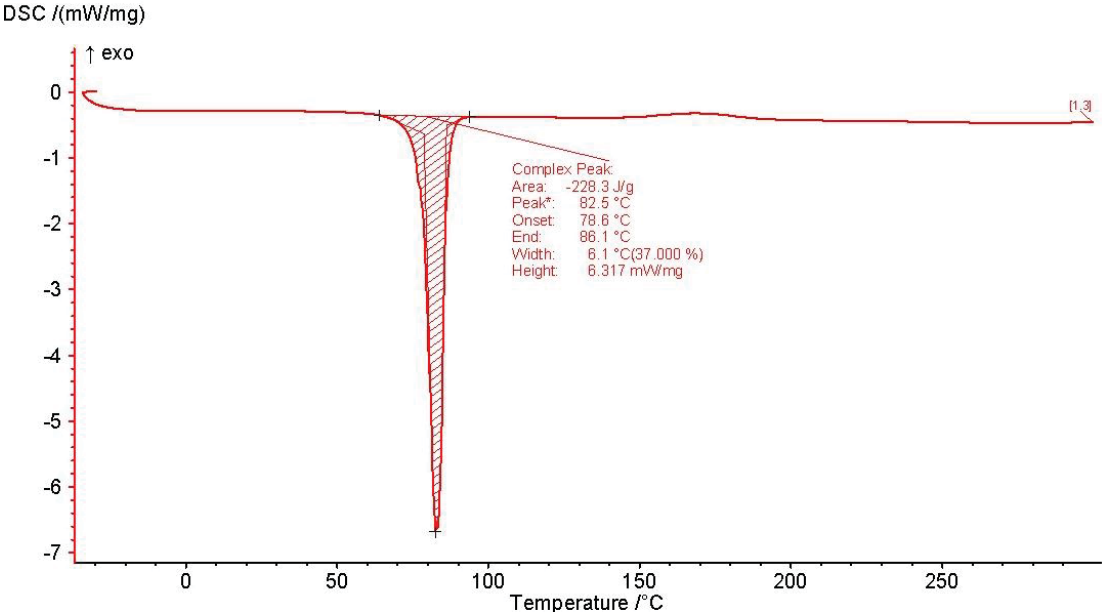
S57. ESPECTRO DE RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-ESTEARIL-L-VALINAMIDA **40b**



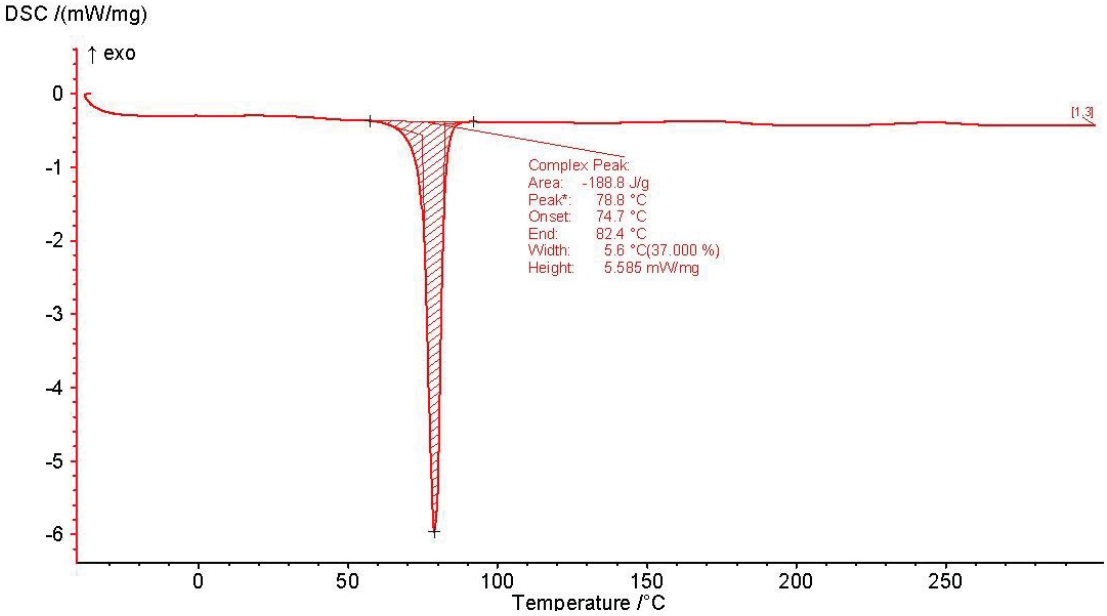
S58. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) DO *N*-(3,4-DICLOROFENIL)*N*-ESTEARIL-L-VALINAMIDA **40b**



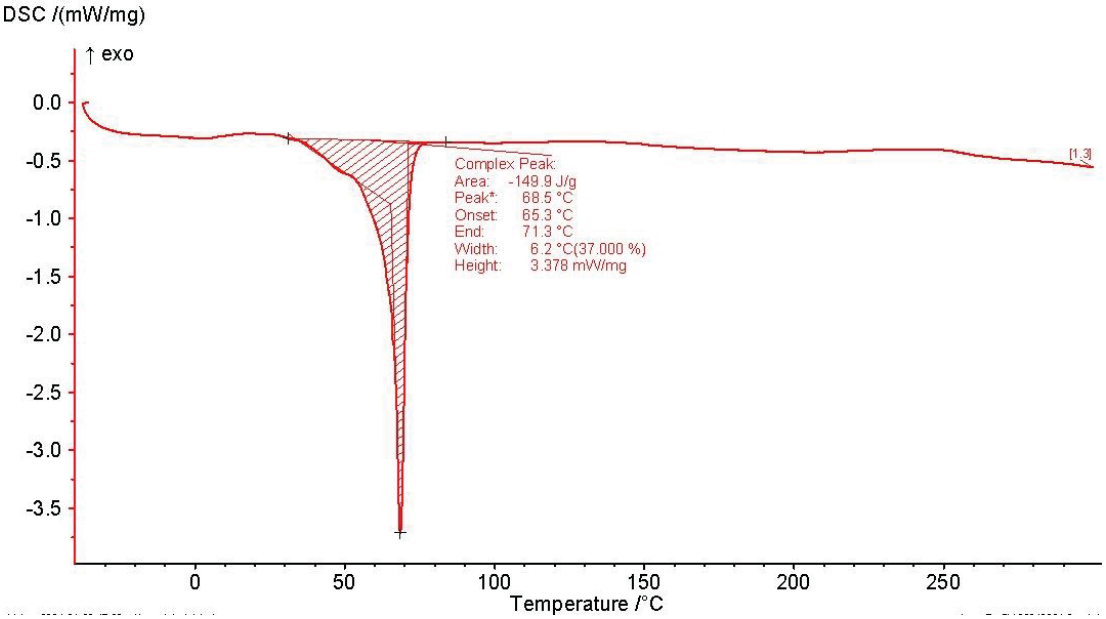
S59. CURVA DE AQUECIMENTO DE DSC DO *N*-PALMITILGLICINATO DE METILA **30a.**



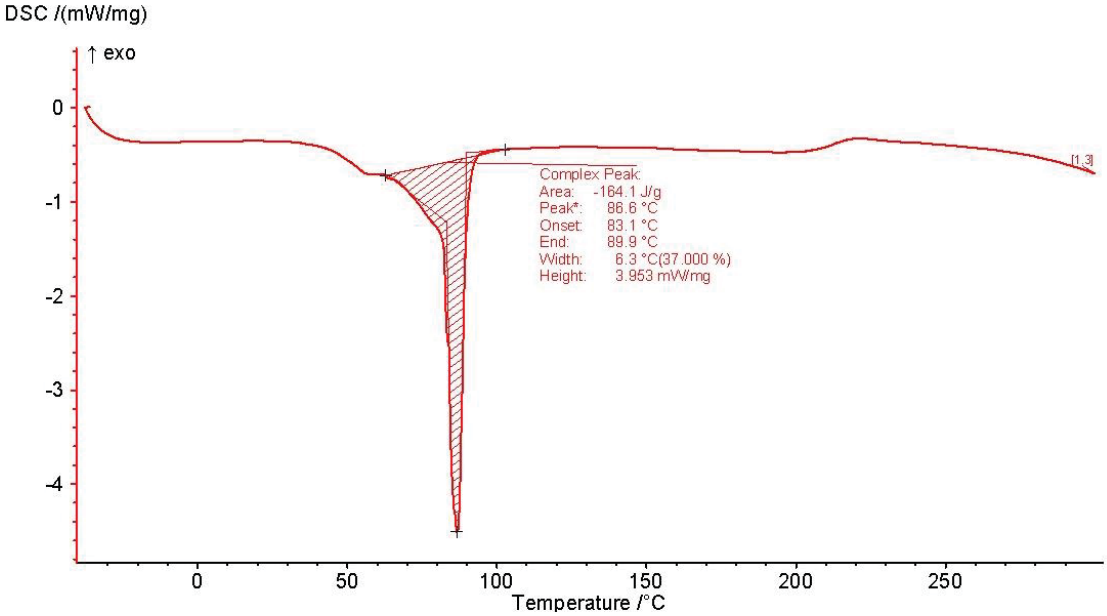
S60. CURVA DE AQUECIMENTO DE DSC DO *N*-PALMITIL-L-ALANINATO DE METILA **31a.**



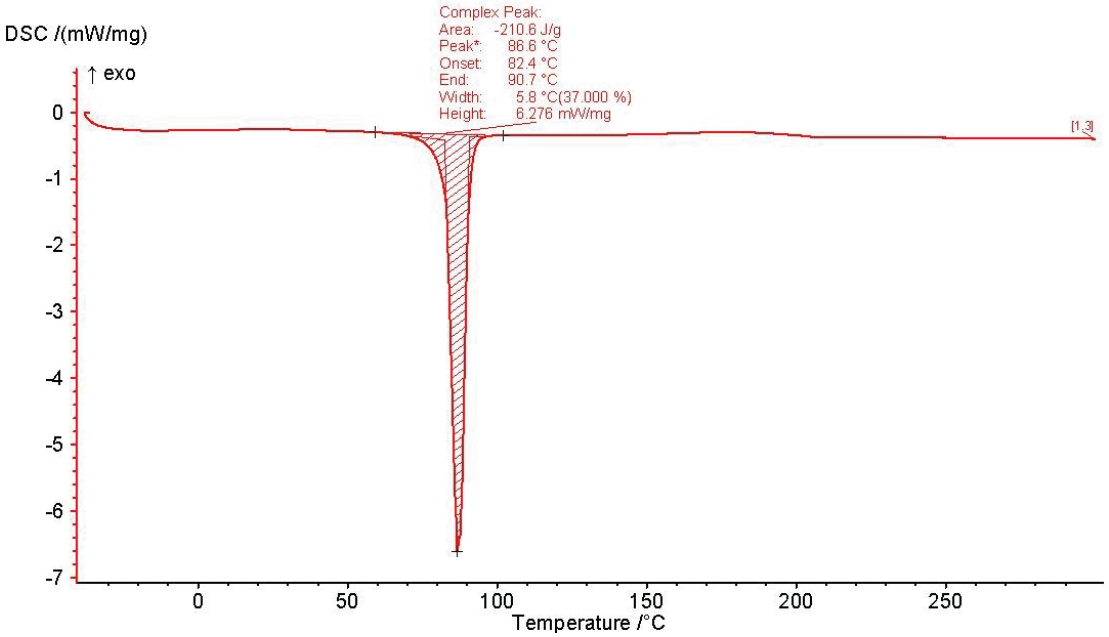
S61. CURVA DE AQUECIMENTO DE DSC DO *N*-PALMITIL-L-VALINATO DE METILA **32a.**



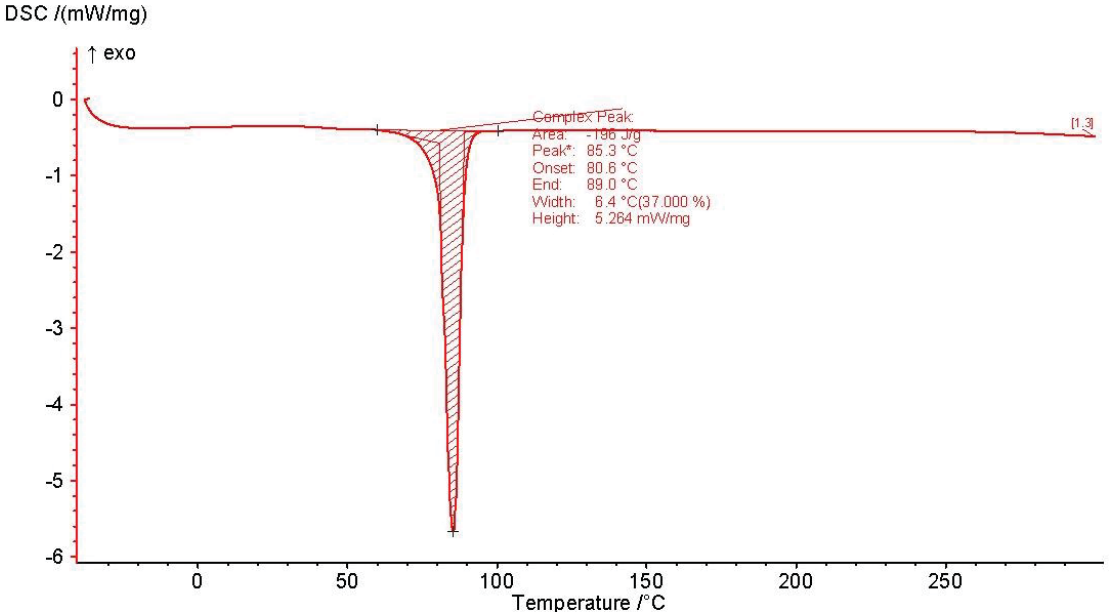
S62. CURVA DE AQUECIMENTO DE DSC DO *N*-PALMITIL-L-SERINATO DE METILA **33a.**



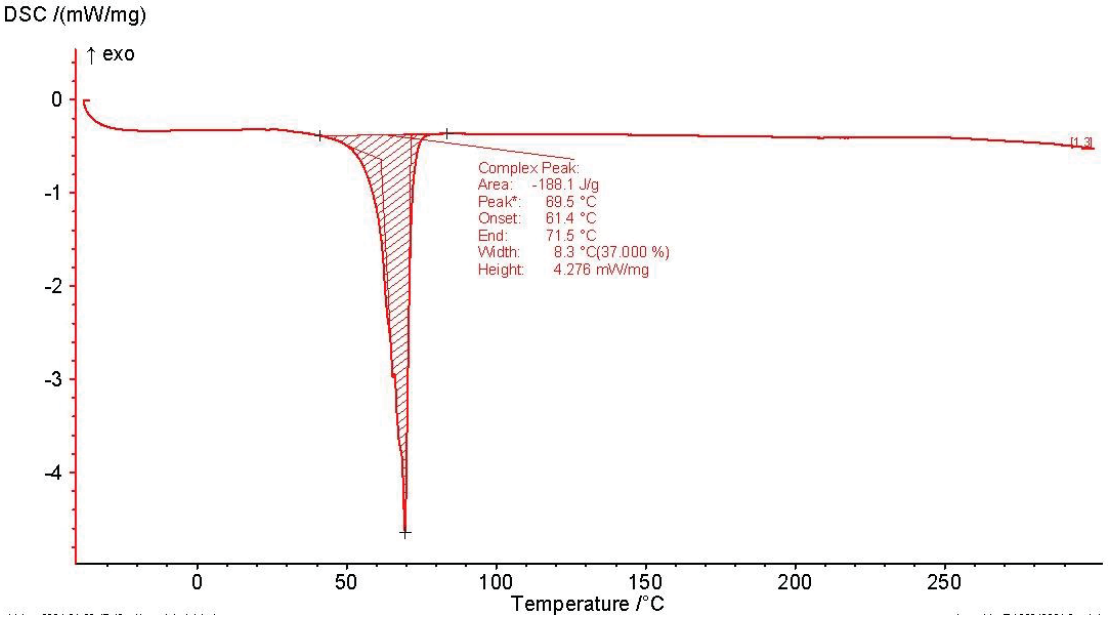
S63. CURVA DE AQUECIMENTO DE DSC DO *N*-ESTEARILGLICINATO DE METILA **30b.**



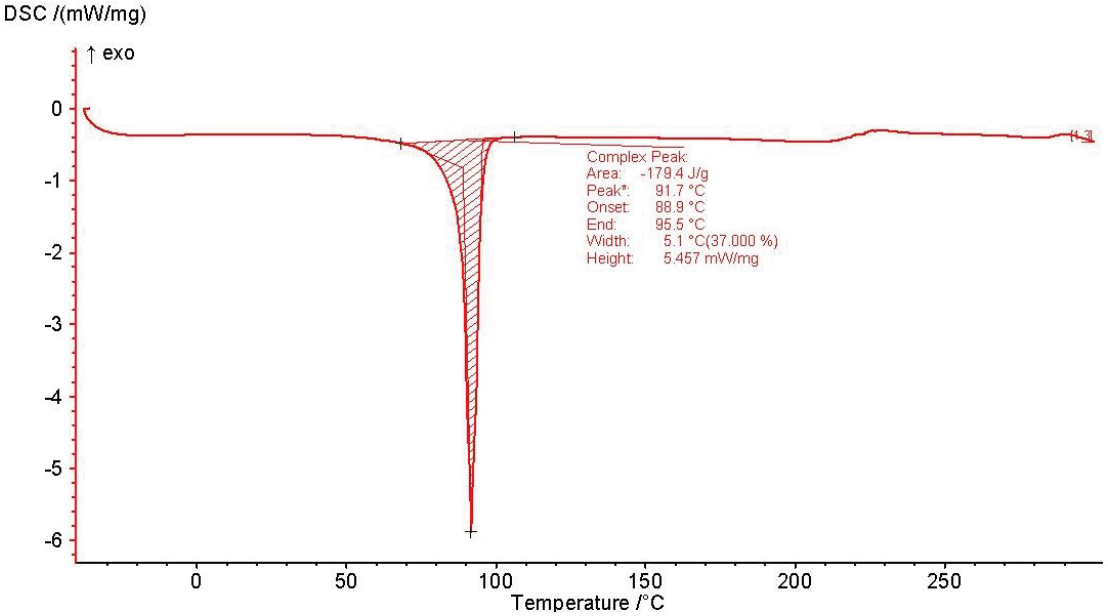
S64. CURVA DE AQUECIMENTO DE DSC DO *N*-ESTEARIL-L-ALANINATO DE METILA **31b.**



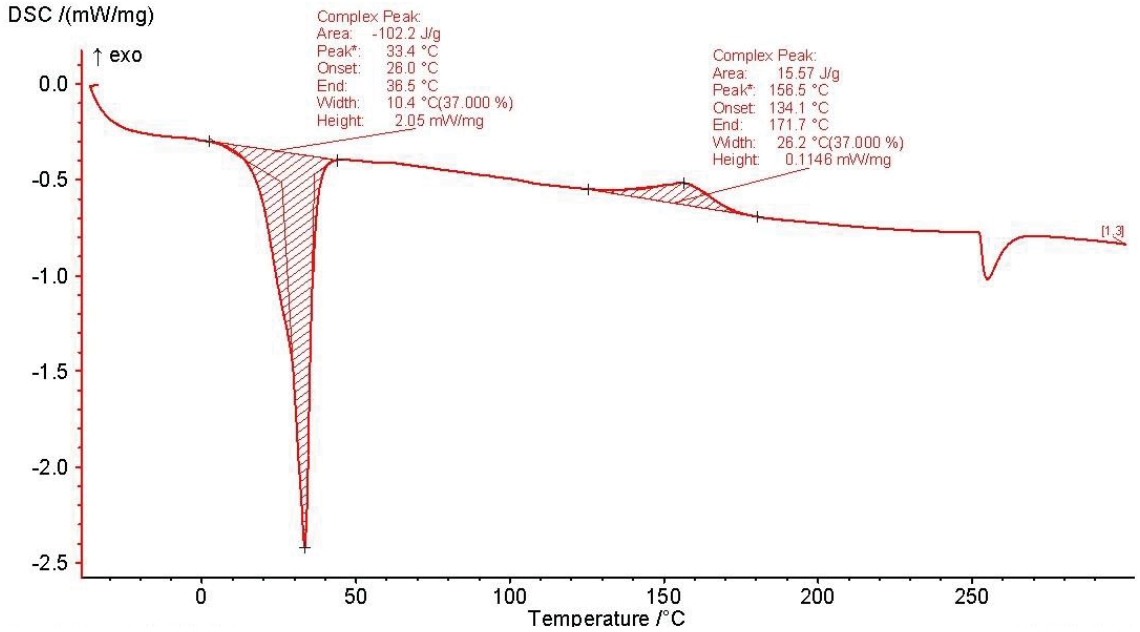
S65. CURVA DE AQUECIMENTO DE DSC DO *N*-ESTEARIL-L-VALINATO DE METILA **32b.**



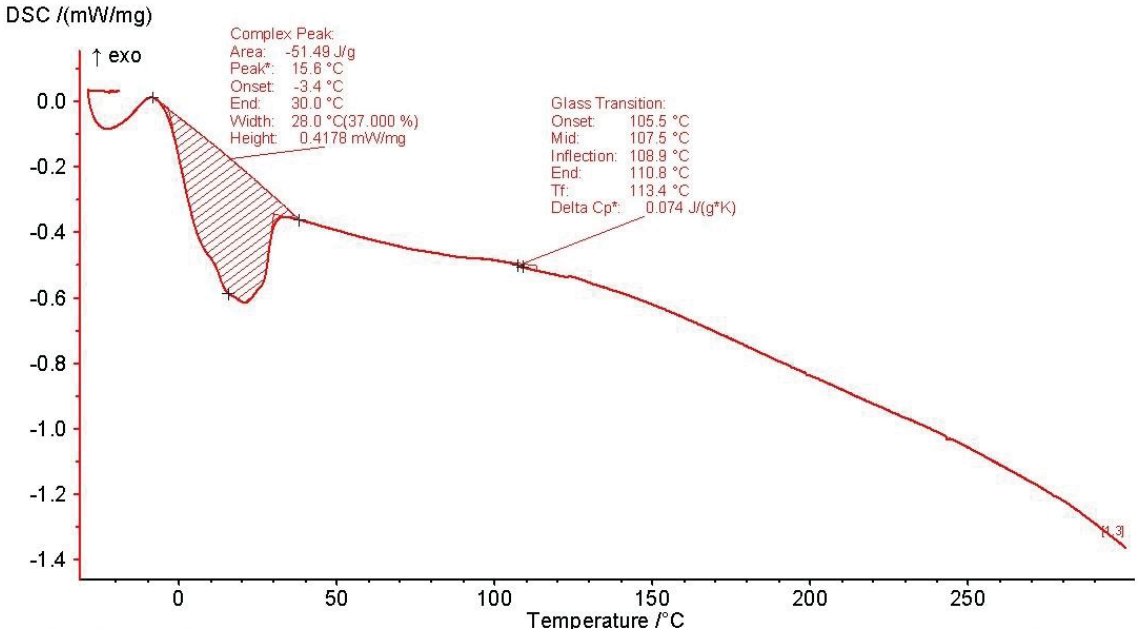
S66. CURVA DE AQUECIMENTO DSC DO *N*-ESTEARIL-L-SERINATO DE METILA **33b.**



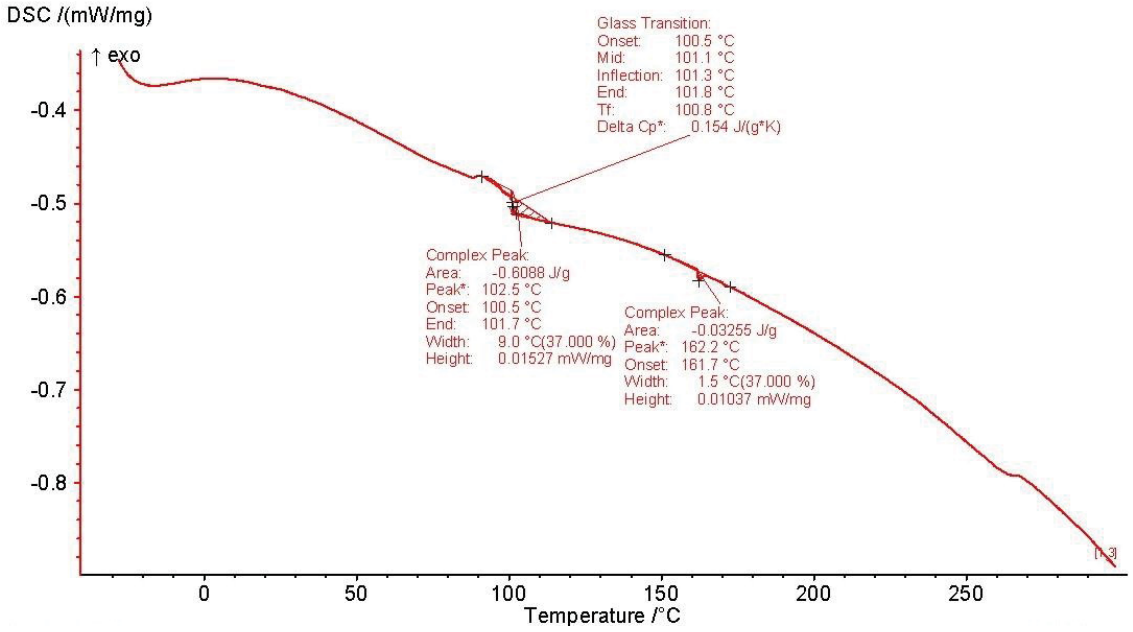
S67. CURVA DE AQUECIMENTO DSC DO *N*-RICINOLEILGLICINATO DE METILA **30d**



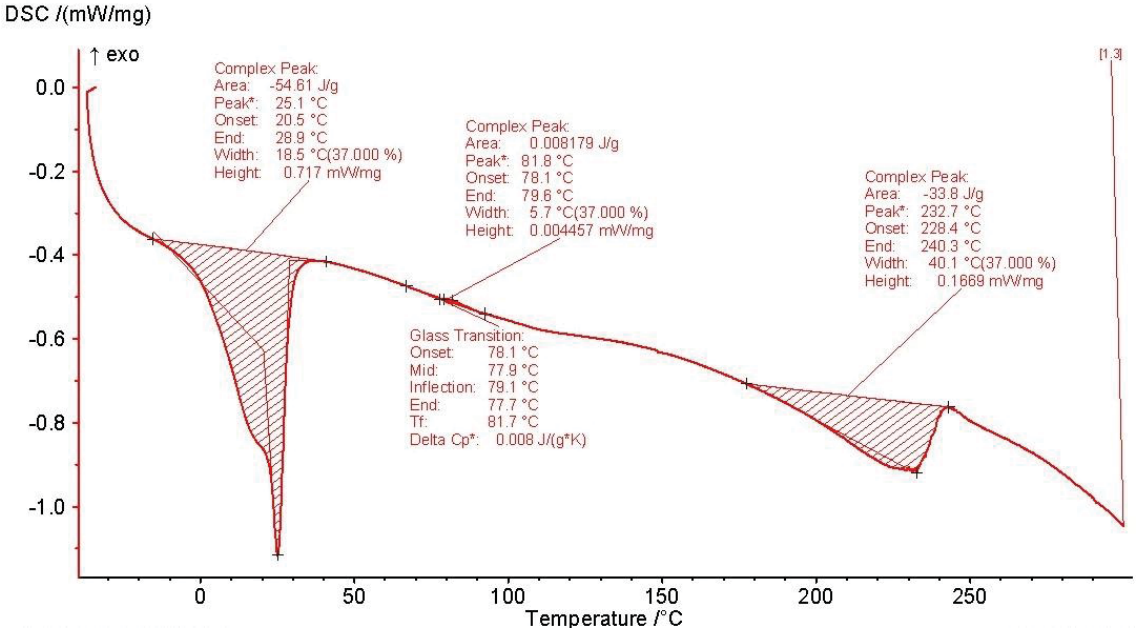
S68. CURVA DE AQUECIMENTO DSC DO *N*-RICINOLEIL-L-ALANINATO DE METILA **31d**



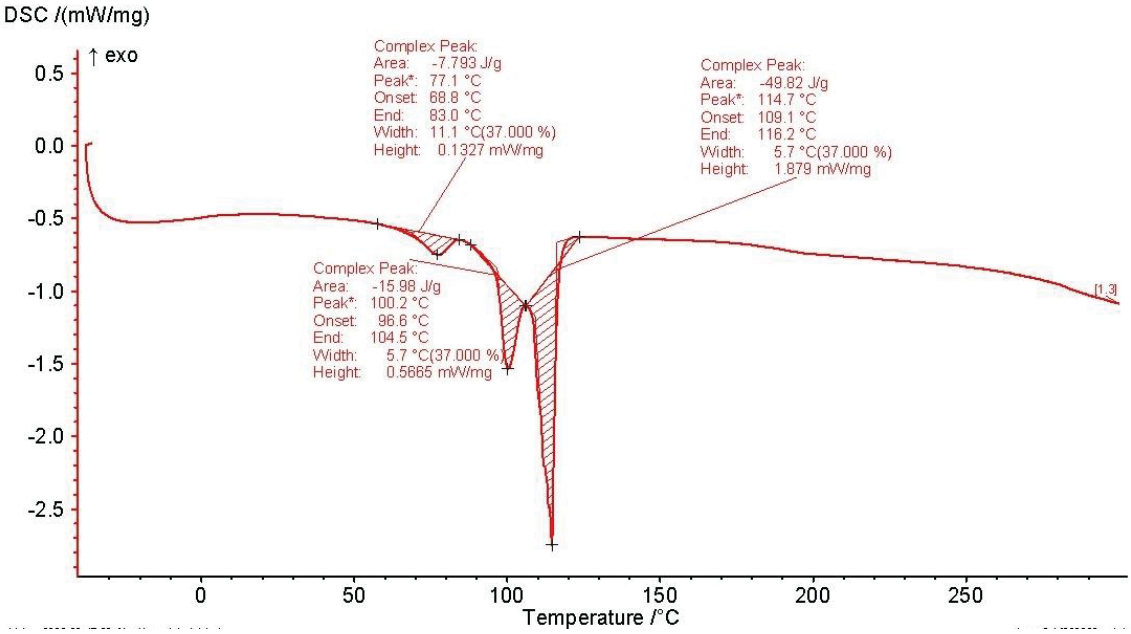
S69. CURVA DE AQUECIMENTO DSC DO *N*-RICINOLEIL-L-VALINATO DE METILA **32d**



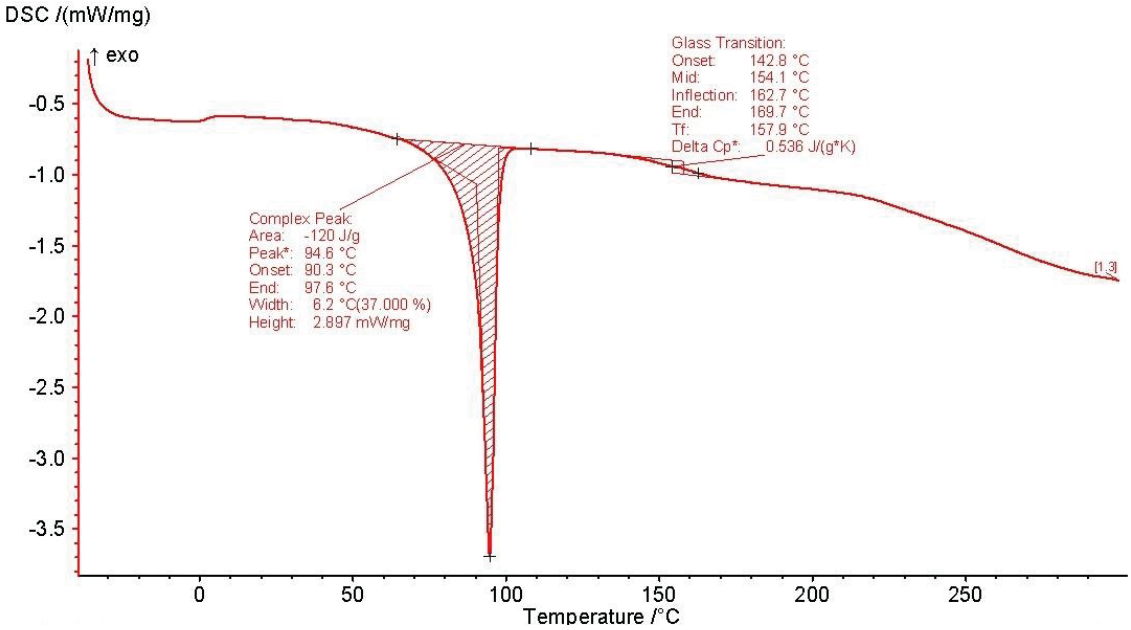
S.70. CURVA DE AQUECIMENTO DSC DO *N*-RICINOLEIL-L-SERINATO DE METILA **33d**



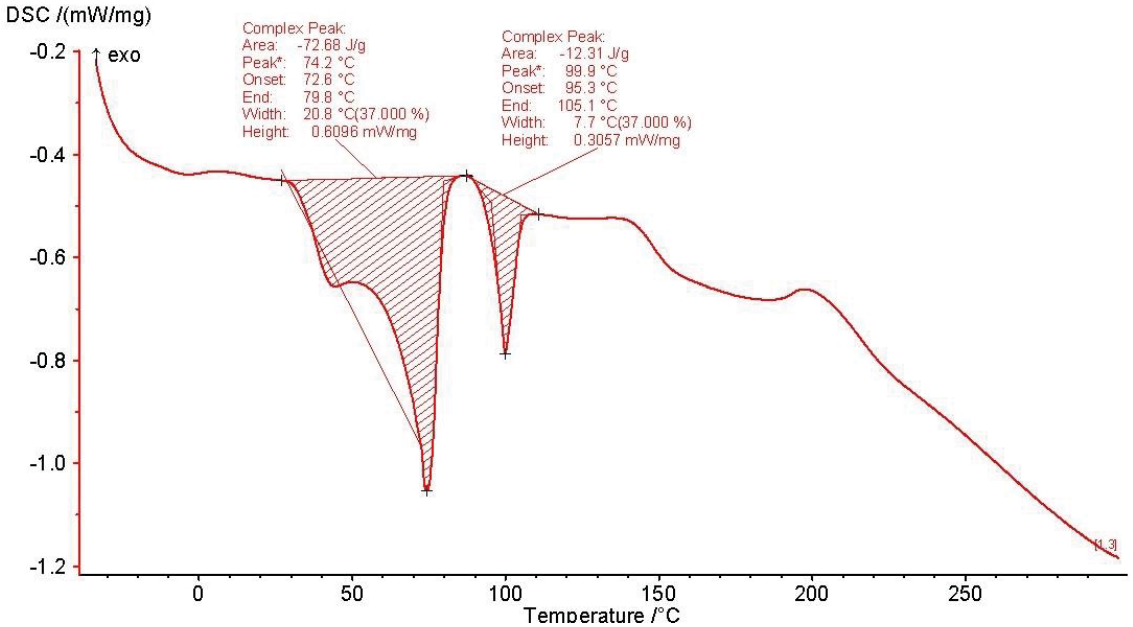
S71. CURVA DE AQUECIMENTO DSC PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-PALMITIL-L-GLICINAMIDA **38a**.



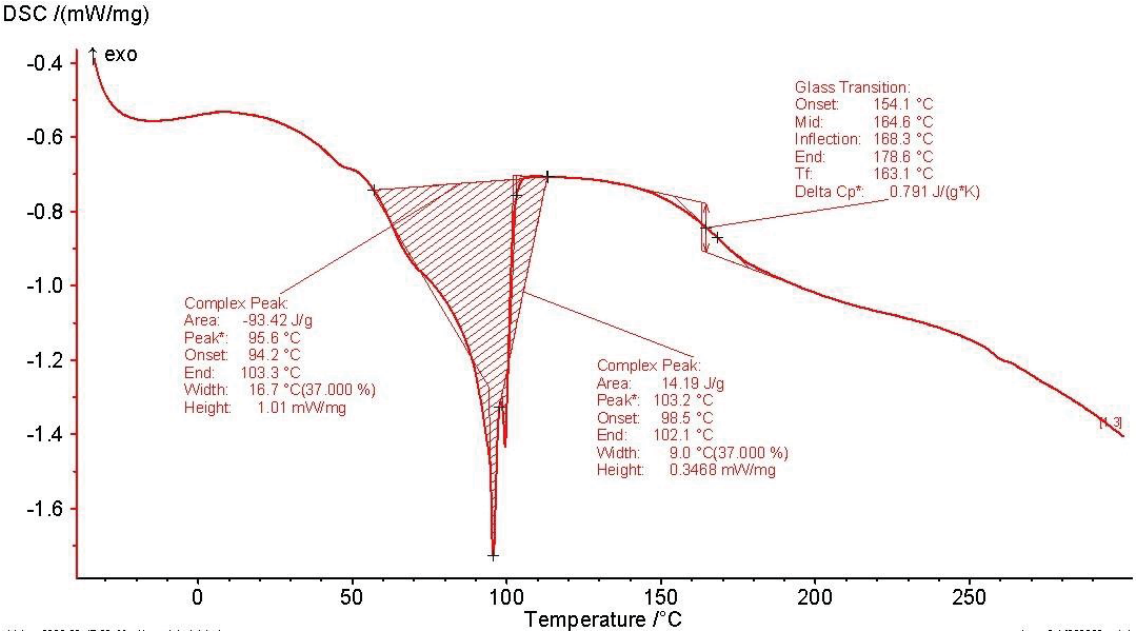
S72. CURVA DE AQUECIMENTO DSC PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-PALMITIL-L-ALANINAMIDA **39a**.



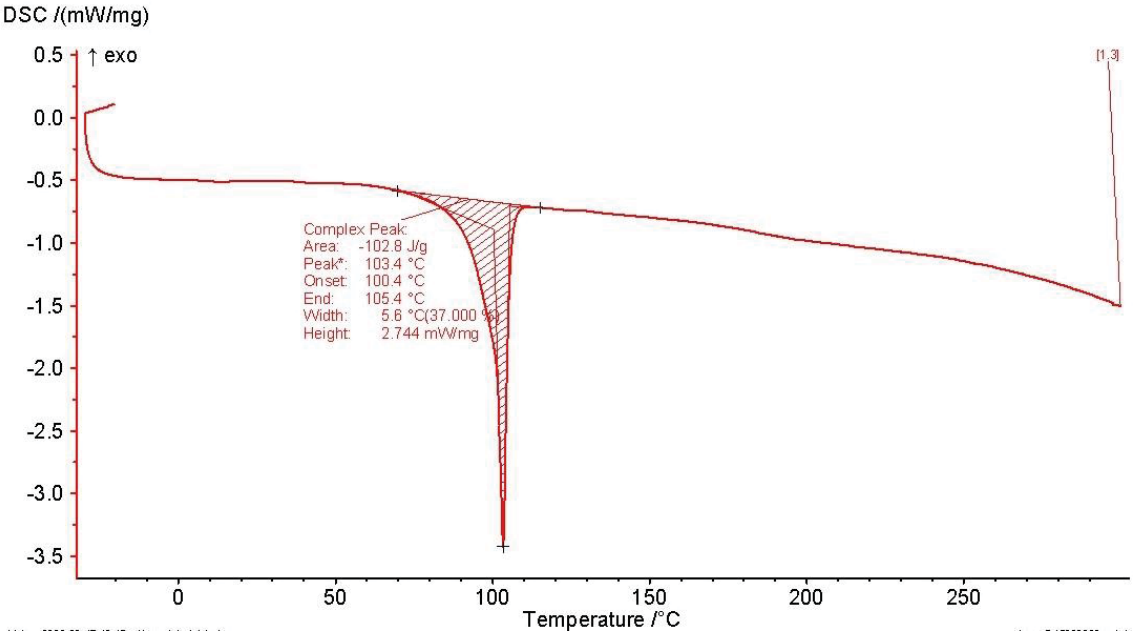
S73. CURVA DE AQUECIMENTO DSC PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-PALMITIL-L-VALINAMIDA **40a**.



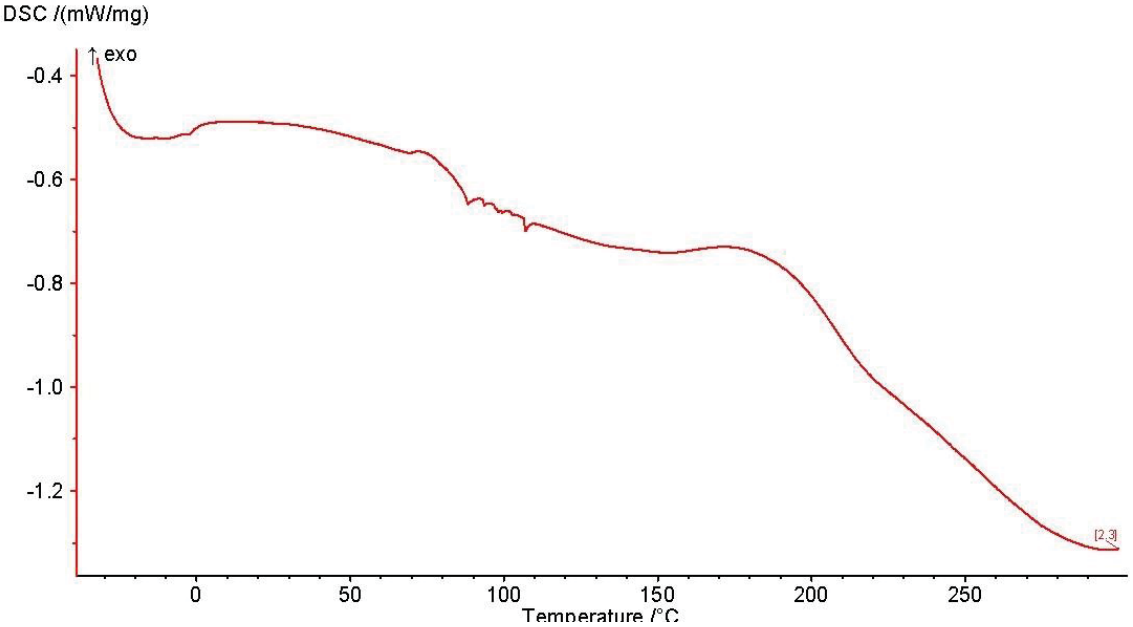
S74. CURVA DE AQUECIMENTO DSC PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-ESTEARIL-L-GLICINAMIDA **38b**.



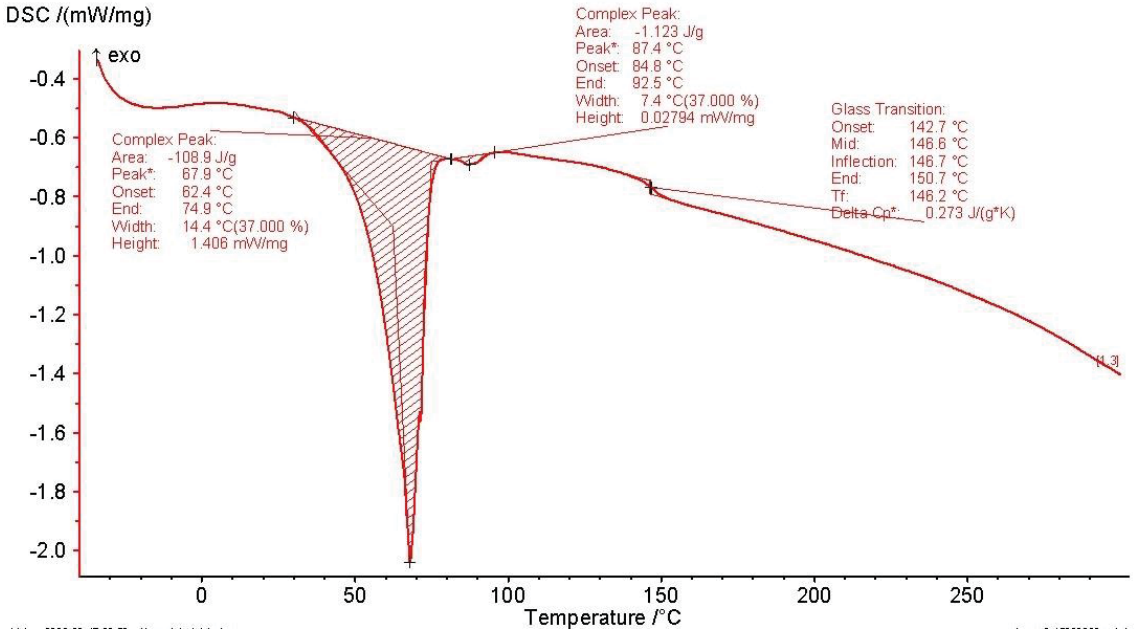
S75. CURVA DE AQUECIMENTO DSC PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-ESTEARIL-L-ALANINAMIDA **39b**.



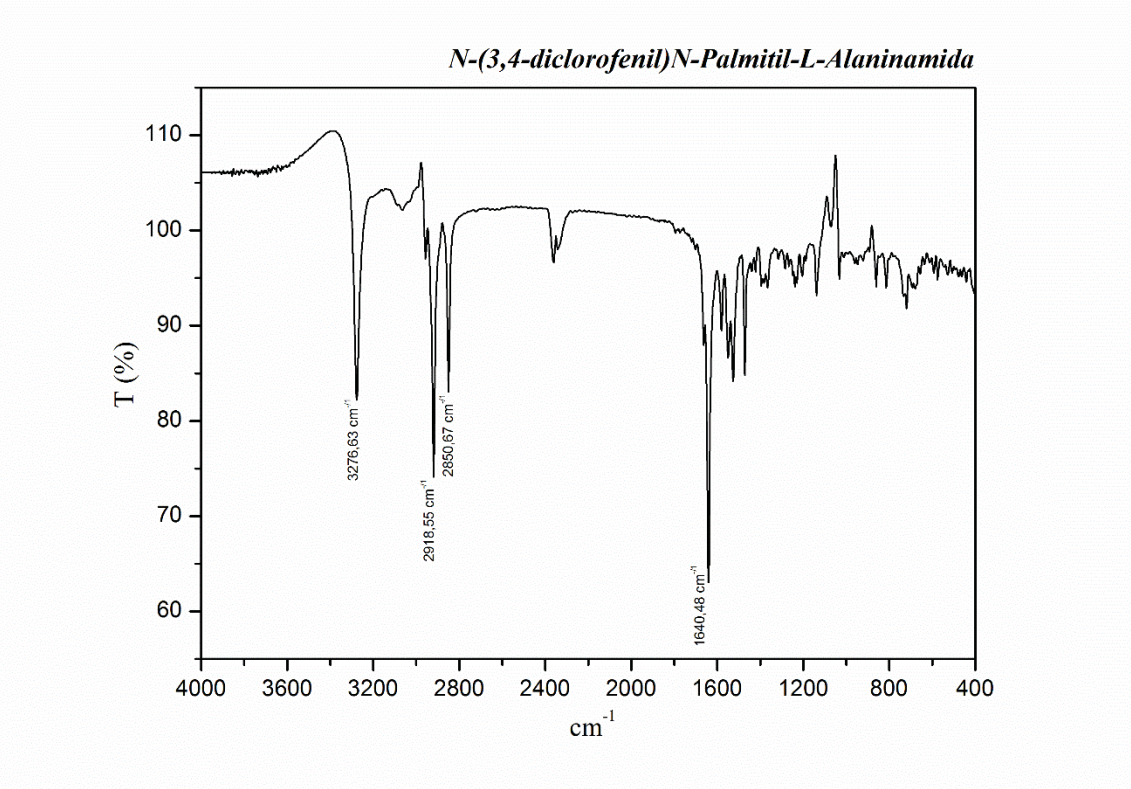
S76. CURVA DE AQUECIMENTO DSC PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-ESTEARIL-L-VALINAMIDA **40b**.



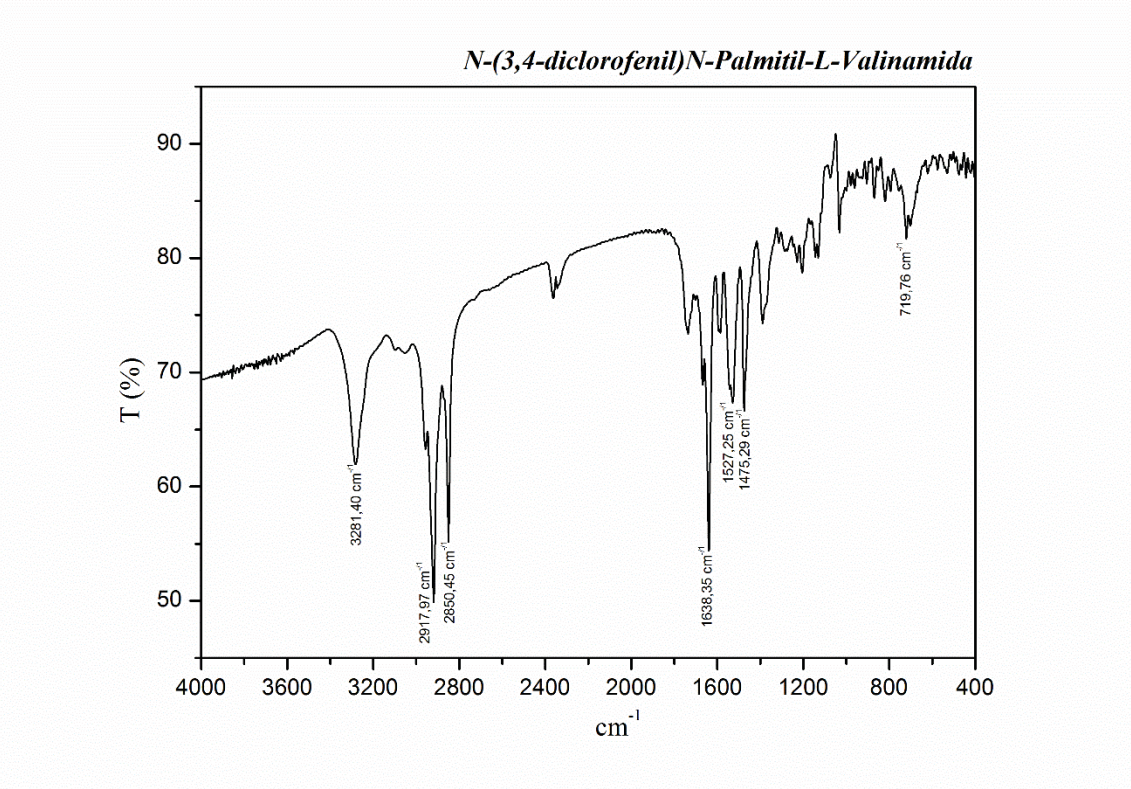
S77. CURVA DE AQUECIMENTO DSC PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-OLEIL-L-VALINAMIDA **40c**



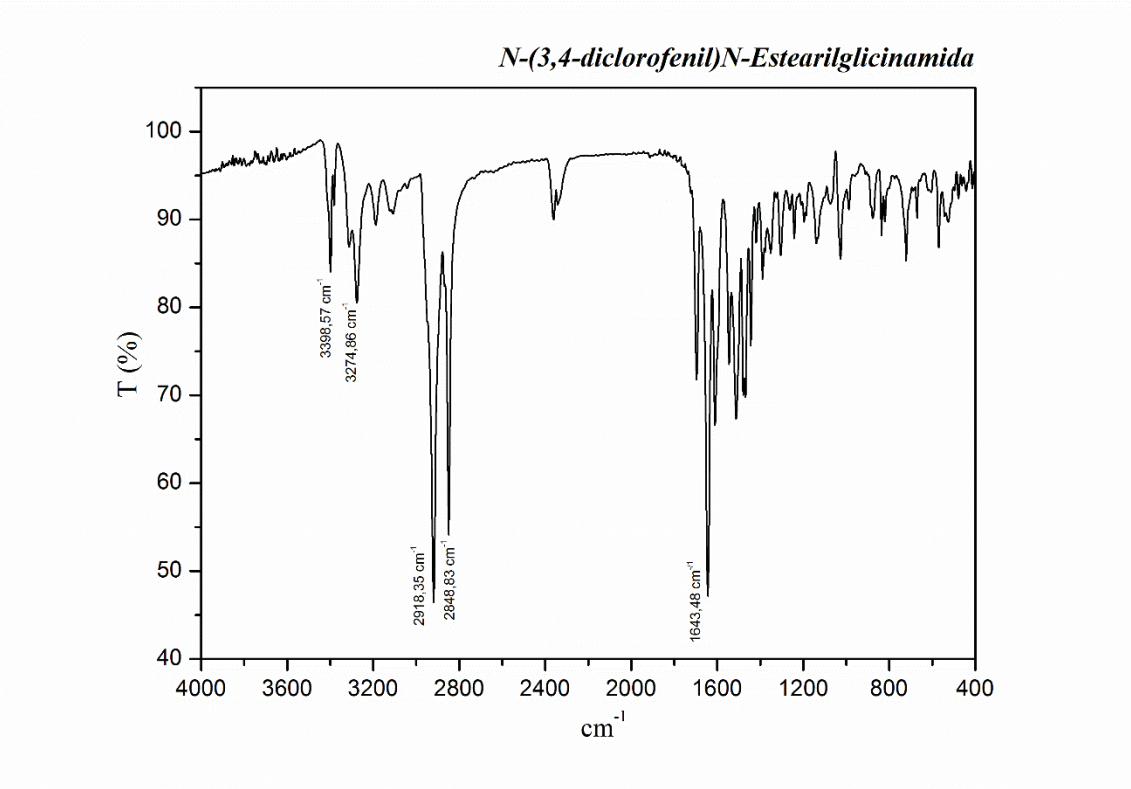
S78. ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-PALMITIL-L-ALANINAMIDA **39a**.



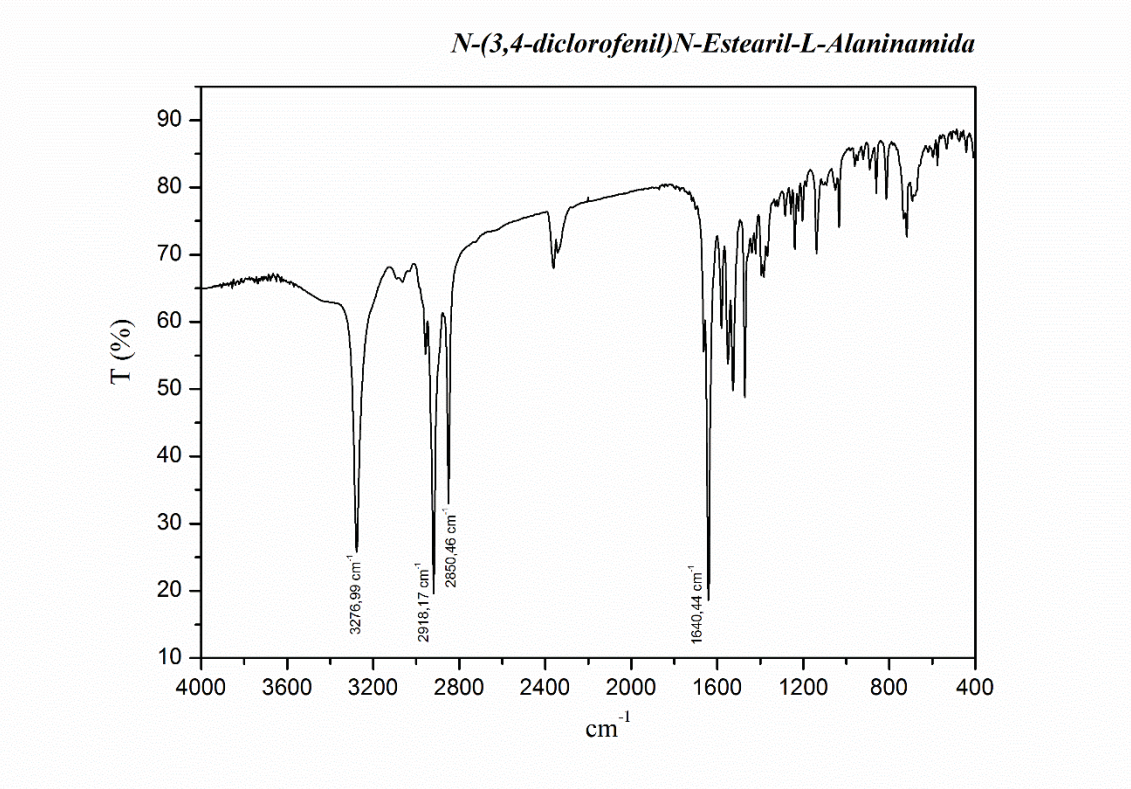
S79. ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-PALMITIL-L-VALINAMIDA **40a**.



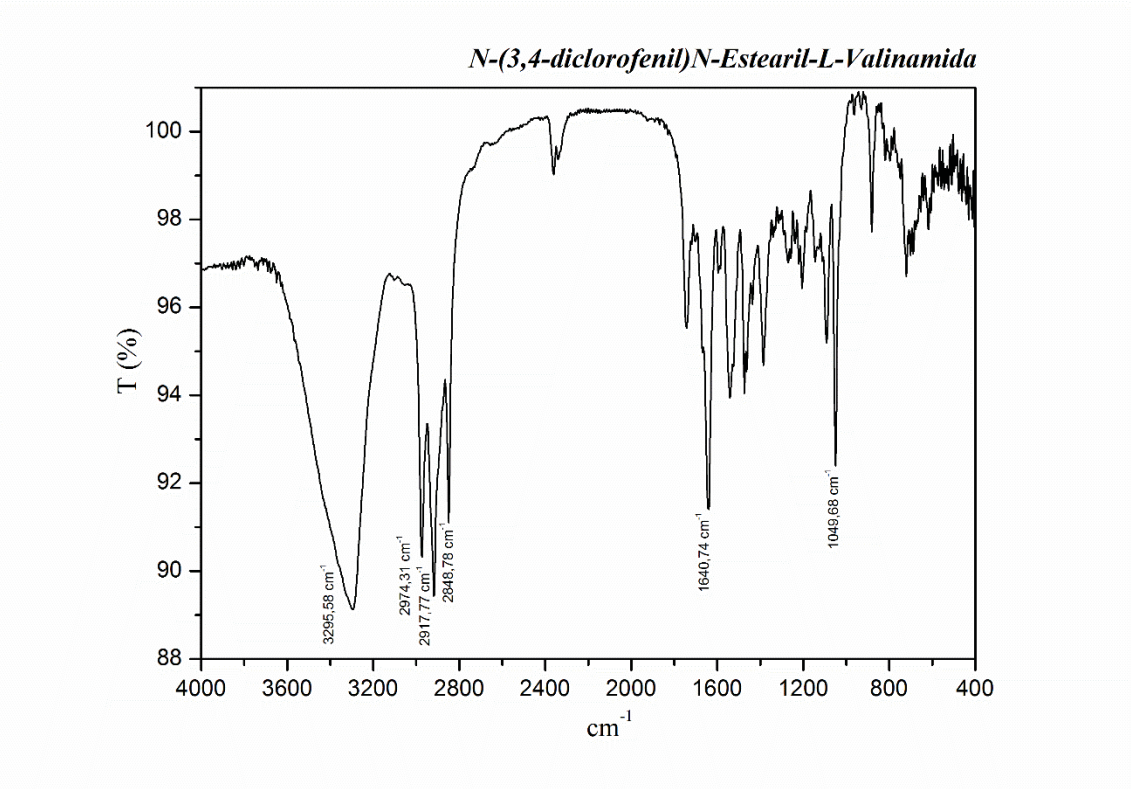
S80. ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-ESTEARILGLICINAMIDA **38b**.



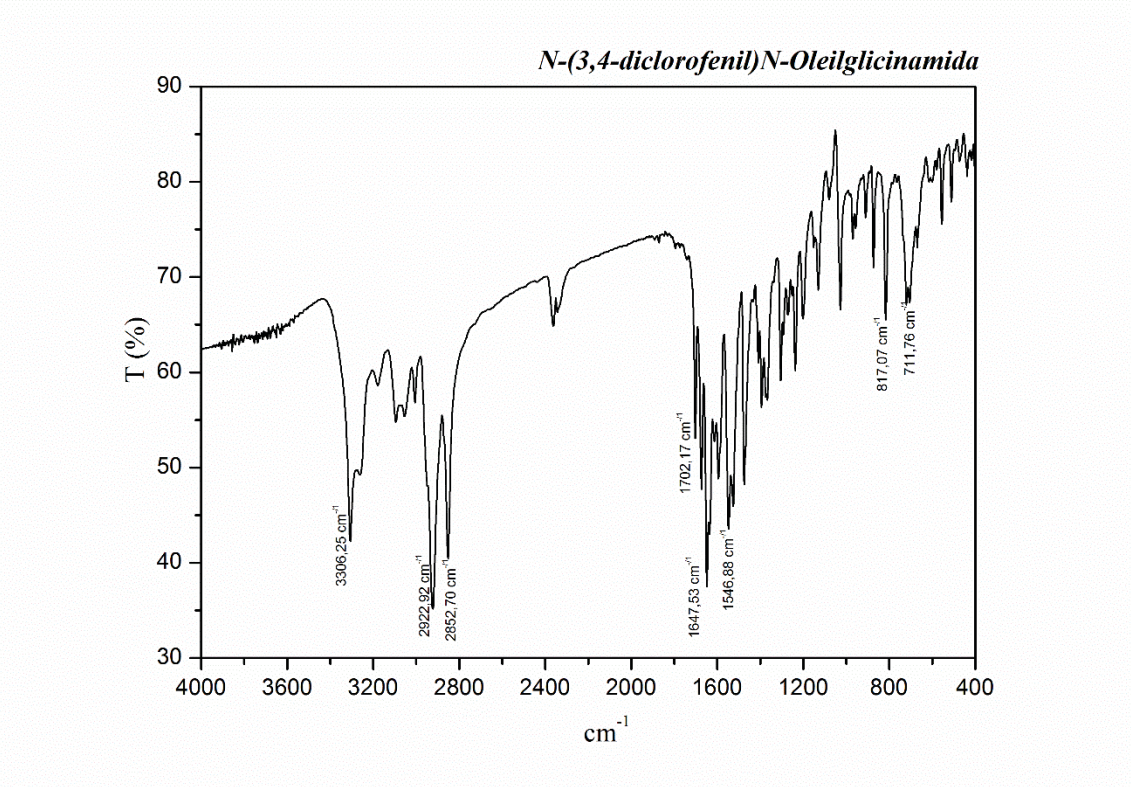
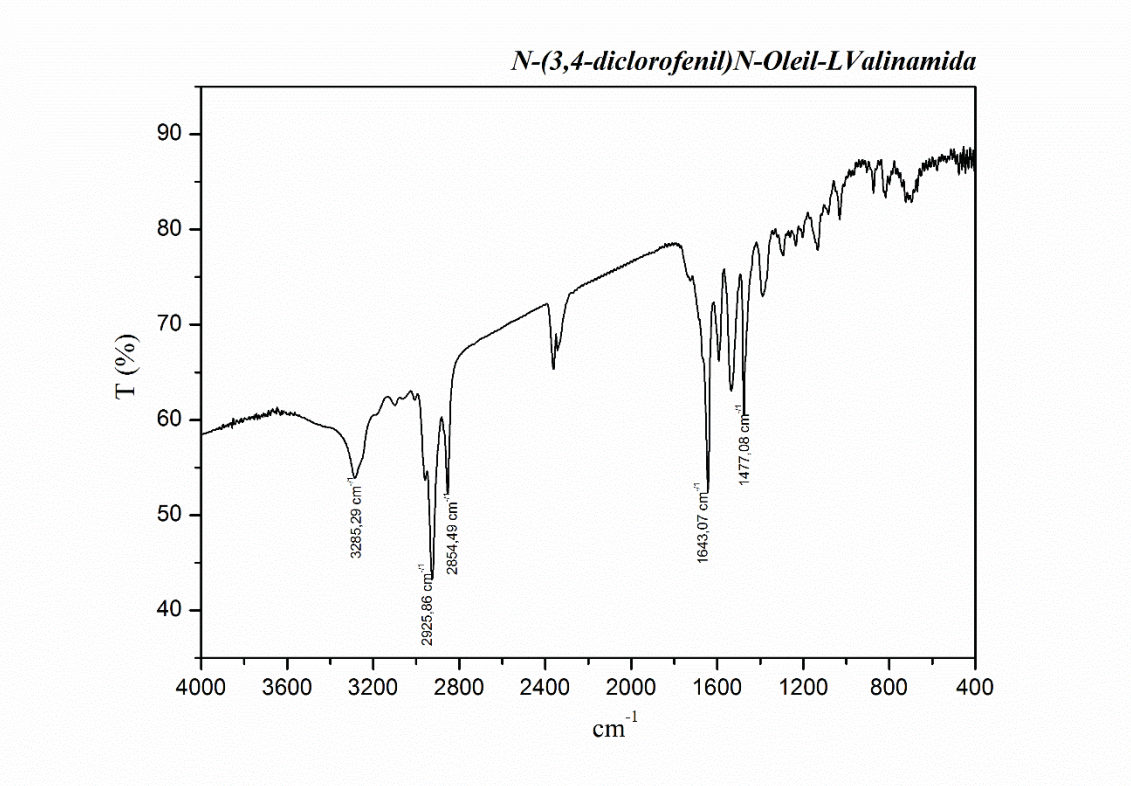
S81. ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-ESTEARIL-L-ALANINAMIDA **39b**.



S82. ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-ESTEARIL-L-VALINAMIDA **40b**.



S83. ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-OLEILGLICINAMIDA **38c**.



S84. ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA A *N*-(3,4-DICLOROFENIL),*N*-OLEIL-L-VALINAMIDA **40c**.