

RENAN LIMA DE OLIVEIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA
DE DERIVADOS DO ÁCIDO DE MELDRUM**

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

Orientadora: Vânia Maria Teixeira Carneiro

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2021**

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

T

O48s
2021
Oliveira, Renan Lima de, 1989-
Síntese, caracterização e avaliação da atividade herbicida de
derivados do ácido de meldrum / Renan Lima de Oliveira. - Viçosa,
MG, 2021.

1 dissertação eletrônica (89 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndice.

Orientador: Vânia Maria Teixeira Carneiro.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2021.

Referências bibliográficas: f. 63-67.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.097>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Acilação. 2. Germinação - Testes. 3. Compostos
tricarbonílicos. I. Carneiro, Vânia Maria Teixeira, 1982-.
II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química.
Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 547.2

Bibliotecário(a) responsável: Alice Regina Pinto CRB6 2523

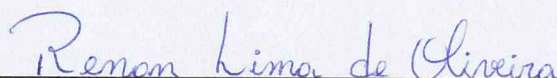
RENAN LIMA DE OLIVEIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE
DERIVADOS DO ÁCIDO DE MELDRUM**

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


APROVADA: 02 de dezembro de 2021.

Assentimento:



Renan Lima de Oliveira

Autor



Vânia Maria Teixeira Carneiro

Orientadora

***Dedico este trabalho a Deus,
por tornar tudo possível. À minha
família, pelo incentivo ao mestrado e
aos meus amigos, pela compreensão
nas horas de ausência.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado forças para prosseguir com a minha jornada nessa vida terrena, me acompanhando em todos os momentos e me guiando com a razão, em épocas de grandes dúvidas.

Ao meu pai, Edson, e a minha mãe Maria Neide (*in memoriam*), que sempre sonharam com o momento de ver o seu filho vencer mais uma etapa da vida acadêmica, em direção à formação profissional de excelência. Onde quer que ela estiver, estará bastante orgulhosa, pois era em seus filhos o reflexo de suas conquistas.

Ao meu irmão, Wagner, pelo carinho e pela compreensão durante todo o meu mestrado.

A minha tia, Maria Rita e aos seus filhos, Adriana e Alexandre, por tornarem tudo isso possível. O apoio deles foi a minha principal ferramenta para continuar lutando, em meio às dificuldades impostas pela vida. Gostaria de agradecer, também, a Luciana Saraiva e suas filhas, Carolina e Lívia, pelo indescritível coração e pelo enorme carinho que tem comigo.

Aos meus familiares, de maior ou menor grau, que se fizeram presentes durante toda essa caminhada. Em especial a minha avó, Marta, e a minha madrinha, Helena.

Um agradecimento super especial à professora Vânia, que me orientou e me guiou durante todo este ciclo da minha vida. Uma pessoa íntegra, além de uma excelentíssima profissional, que muito contribuiu para a concretização deste sonho. Sem sua força e determinação esta obra não seria possível. Obrigado por todos os conselhos e por me fazer enxergar mais longe.

A todos professores, em especial, a professora Deusanilde, pelos diversos ensinamentos e alegrias compartilhadas em laboratório. Agradeço, também, a professora Aparecida de Fátima, do qual eu tenho uma enorme admiração e afeto.

Aos professores Lidervan, Elson e Demuner e à Dra. Cristiane por aceitarem fazer parte desta banca como efetivos ou suplentes.

Aos meus queridos amigos que a Química-UFV me possibilitou conhecer e que hoje são presença marcante em minha vida. Ludmilla, Flávio e Larissa, obrigado por me tornarem especial.

Aos meus lindos e lindas do coração, Gabriela, Fernanda, Geraldo, Valdeir e Bruno, por me acolher na vida de vocês. Foram, e ainda são, a família que eu formei aqui em Viçosa. Amo vocês!

Aos meus extraordinários amigos de república, Álvaro e João Vitor, por partilharem comigo tantos anos de convívio e por me apoiarem nesse momento tão especial.

Aos meus amigos do LASA pelos diversos momentos vividos no laboratório, dividindo comigo todo um gradiente de emoções, em especial a Sabriny, Kamylla, Vinícius, Letícia, Bryan, Tássia, Gabriela e Cristiane. Obrigado por estarem lá nas diversas situações de alegria e desespero.

As meninas do LABPIM, Bárbara e Thayana, pelo enorme carinho, pela amizade e pelo companheirismo. Sempre compartilhando os revezes da vida com muito bom humor e altas gargalhadas.

Sou imensamente agradecido pela UFV, que muito contribuiu com a minha formação humana e profissional. Sem dúvidas, essa belíssima instituição me trouxe as maiores e melhores experiências da minha vida. Certamente a melhor e a mais querida Universidade do Brasil.

Ao Departamento de Química – UFV e ao Programa de Pós-graduação em Agroquímica por me permitirem trilhar meus caminhos na área científica, conhecendo, durante toda essa jornada, pessoas incríveis e incomparáveis, de grande coração e de forte índole.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Tereza de Calcutá

RESUMO

OLIVEIRA, Renan Lima de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, dezembro de 2021. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade herbicida de derivados do ácido de Meldrum.** Orientadora: Vânia Maria Teixeira Carneiro.

O desenvolvimento de novas classes de agroquímicos se deve, entre outros motivos, à necessidade de aumentar a produtividade das lavouras, ao desenvolvimento de mecanismos de resistência pelas pragas agrícolas e à preocupação com a preservação do meio ambiente. O ácido de Meldrum possui uma vasta aplicação como material de partida, além de possuir uma estrutura bastante dinâmica e versátil. Seus derivados *C*-acilados apresentam interessante atividade inibidora de fosfatases envolvidas no ciclo celular, atividades inibidoras do fotossistema II envolvido no processo de fotossíntese e atividades citotóxicas. Logo, dentro desse contexto, estes compostos apresentam viabilidade para se tornar uma nova classe de herbicidas, ainda que existam poucas pesquisas que visam explorar as potenciais atividades biológicas destes derivados. Desta forma, a obtenção de novos dados experimentais que corroborem com a possível descoberta de uma nova classe de herbicidas. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi a caracterização e avaliação da atividade fitotóxica (empregando ensaios de germinação) de uma série de derivados *C*-acilados do ácido de Meldrum: 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-estearoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (**2a**), 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-palmitoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (**2b**), 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-palmitoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (**2c**), 5-Dodecanoil-6-hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (**2d**), 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-octanoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (**2e**), 5-Hexanoil-6-hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (**2f**), 5-Butiril-6-hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (**2g**) e 5-Acetil-6-hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (**2h**). Os produtos sólidos (**2a-d**) foram purificados por recristalização empregando metanol como solvente e os rendimentos obtidos foram 89% para **2a**, 64% para **2b**, 93% para **2c** e 92% para **2d**. Os produtos oleosos (**2e-h**) foram filtrados através de coluna de sílica gel e os rendimentos obtidos foram de 91 % para **2e**, 94% para **2f**, 81% para **2g** e 74% para **2h**. Todos os produtos foram caracterizados através de espectroscopia no infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C. A avaliação da atividade herbicida dos compostos **2a-g** foi realizada através de testes de germinação com sementes de cebola (*Allium cepa*) e pepino (*Cucumis sativus*). Foi observado que estes compostos inibem o crescimento das sementes de cebola (monocotiledônea)

enquanto estimulam o crescimento das sementes de pepino (dicotiledônea).

Palavras-chave: C-acilação. Ensaio de germinação. Compostos tricarbônicos.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Renan Lima de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, December, 2021. **Synthesis, characterization, and evaluation of the herbicidal activity of Meldrum's acid derivatives.** Adviser: Vânia Maria Teixeira Carneiro.

The development of new classes of agrochemicals is due, among other reasons, to the need to increase the productivity crops, the development of resistance mechanisms of agricultural pests and the concern with the preservation of the environment. Meldrum's acid has a wide application as a starting material, in addition to have a very dynamic and versatile structure. Its C-acylate derivatives have an interesting inhibitory activity on phosphatases involved in the cell cycle, inhibitory activities on photosystem II involved in photosynthesis process and cytotoxic activities. Therefore, within this context, these compounds are viable to become a new class of herbicides, although there is a little research aimed to exploring the potential biological activity of these derivatives. In this way, obtaining new experimental data that corroborate the possible discovery of a new class of herbicides. Therefore, the objective of this work was to characterize and evaluate the phytotoxic activity (using germination tests) of a series of C-acylated derivatives of the acid of Meldrum: 6-hydroxy-2,2-dimethyl-5-stearoyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**2a**), 6-hydroxy-2,2-dimethyl-5-palmitoyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**2b**), 6-hydroxy-2,2-dimethyl-5-tetradecanoyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**2c**), 5-dodecanoyl-6-hydroxy-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**2d**), 6-hydroxy-2,2-dimethyl-5-octanoyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**2e**), 5-hexanoyl-6-hydroxy-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**2f**), 5-butyryl-6-hydroxy-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**2g**) and 5-acetyl-6-hydroxy-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**2h**). The solid products (**2a-d**) were purified by recrystallization using methanol as solvent and the obtained yields were 89% for **2a**, 64% for **2b**, 93% for **2c** and 92% for **2d**. The oily products (**2e-h**) were filtered through a silica gel column and the yields obtained were 91% for **2e**, 94% for **2f**, 81% for **2g** and 74% for **2h**. All products were characterized by infrared spectroscopy and ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance. The evaluation of the herbicidal activity of compounds **2a-g** was carried out through germination tests with onion (*Allium cepa*) and cucumber (*Cucumis sativus*) seeds. These compounds have been observed to inhibit the growth of onion seeds (monocots) while stimulating the growth of cucumber seeds (dicots).

Keywords: C-acylation. Germination tests. Tricarbonyl compounds.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura inicial (lactona) e corrigida (acetal) para o ácido de Meldrum	22
Figura 2 – Estrutura do 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-estearoil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2a).....	31
Figura 3 – Estrutura do 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-palmitoil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2b).	32
Figura 4 – Estrutura do 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-palmitoil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2c).	33
Figura 5 – Estrutura do 5-Dodecanoil-6-hidróxi-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2d).....	34
Figura 6 – Estrutura do 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-octanoil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2e).....	35
Figura 7 – Estrutura do 5-Hexanoil-6-hidróxi-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2f)....	36
Figura 8 – Estrutura do 5-Butiril-6-hidróxi-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2g).....	37
Figura 9 – Estrutura do 5-Acetil-6-hidróxi-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2g).....	38
Figura 10 – Estrutura do princípio ativo do herbicida comercial DUAL Gold®.....	39
Figura 11 – Foto representativa das plântulas de pepino (<i>Cucumis sativus</i>).....	40
Figura 12 – Espectro no IV (ATR) do ácido de Meldrum (1).....	45
Figura 13 – Espectro de RMN de ¹ H do ácido de Meldrum (1) (CDCl ₃ , 300 MHz)....	46
Figura 14 – Espectro de RMN de ¹³ C do ácido de Meldrum (1) (CDCl ₃ , 75 MHz).....	47
Figura 15 – Espectro no IV (ATR) do 2c.....	51
Figura 16 – Espectro de RMN de ¹ H do 2c (CDCl ₃ , 300 MHz).....	52
Figura 17 – Espectro de RMN de ¹³ C do 2c (CDCl ₃ , 75 MHz).....	54
Figura 18 – Estruturas dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum (2a-g) empregados nos testes de germinação.....	56

Figura 19 – Gráfico de porcentagem de inibição/estímulo do crescimento do caule da semente de cebola (<i>Allium cepa</i>).....	58
Figura 20 – Gráfico de porcentagem de inibição/estímulo do crescimento da raiz da semente de cebola (<i>Allium cepa</i>).....	59
Figura 21 – Gráfico de porcentagem de inibição/estímulo do crescimento do caule da semente de pepino caipira (<i>Cucumis sativus</i>).....	61
Figura 22 – Gráfico de porcentagem de inibição/estímulo do crescimento da raiz da semente de pepino caipira (<i>Cucumis sativus</i>).....	61
Figura 23 – Espectro no IV (ATR) do 2^a	69
Figura 24 – Espectro de RMN de ¹ H do 2a (CDCl ₃ , 300 MHz).....	70
Figura 25 – Espectro de RMN de ¹³ C do 2a (CDCl ₃ , 75 MHz).....	71
Figura 26 – Espectro no IV (ATR) do 2b	72
Figura 27 – Espectro de RMN de ¹ H do 2b (CDCl ₃ , 300 MHz).....	73
Figura 28 – Espectro de RMN de ¹³ C do 2b (CDCl ₃ , 75 MHz).....	74
Figura 29 – Espectro no IV (ATR) do 2d	75
Figura 30 – Espectro de RMN de ¹ H do 2d (CDCl ₃ , 300 MHz).....	76
Figura 31 – Espectro de RMN de ¹³ C do 2d (CDCl ₃ , 75 MHz).....	77
Figura 32 – Espectro no IV (ATR) do 2e	78
Figura 33 – Espectro de RMN de ¹ H do 2e (CDCl ₃ , 300 MHz).....	79
Figura 34 – Espectro de RMN de ¹³ C do 2e (CDCl ₃ , 75 MHz).....	80

Figura 2f	35	–	Espectro	no	IV	(ATR)	do	81
Figura 36	36	–	Espectro	de	RMN	de	^1H	do 2f (CDCl ₃ , 300 MHz).....82
Figura 37	37	–	Espectro	de	RMN	de	^{13}C	do 2f (CDCl ₃ , 75 MHz).....83
Figura 2g	38	–	Espectro	no	IV	(ATR)	do	84
Figura 39	39	–	Espectro	de	RMN	de	^1H	do 2g (CDCl ₃ , 300 MHz).....85
Figura 40	40	–	Espectro	de	RMN	de	^{13}C	do 2g (CDCl ₃ , 75 MHz).....86
Figura 2h	41	–	Espectro	no	IV	(ATR)	do	87
Figura 42	42	–	Espectro	de	RMN	de	^1H	do 2h (CDCl ₃ , 300 MHz).....88
Figura 43	43	–	Espectro	de	RMN	de	^{13}C	do 2h (CDCl ₃ , 75 MHz).....89

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Síntese do ácido de Meldrum (1) a partir do ácido malônico.....	22
Esquema 2 – Estruturas de ressonância mostrando a deslocalização da base conjugada do ácido de Meldrum.....	23
Esquema 3 – Síntese em duas etapas dos derivados C-acilados (2) do ácido de Meldrum (1).....	25
Esquema 4 – Síntese em uma etapa dos derivados C-acilados (2) do ácido de Meldrum (1).....	25
Esquema 5 – Derivados C-acilados do ácido de Meldrum.....	26
Esquema 6 – Condições reacionais empregadas na preparação do ácido de Meldrum(1).....	28
Esquema 7 – Condições reacionais empregadas na preparação dos derivados C-acilados (2a-h).....	30
Esquema 8 – Proposta para explicar a formação do ácido de Meldrum (1).....	43
Esquema 9 – Proposta de mecanismo mais detalhada para a formação do ácido de Meldrum (1).....	44
Esquema 10 – Proposta de mecanismo para a formação do derivado C-acilado 2c.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeito dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum (**2a-g**) e do Dual sobre o desenvolvimento das partes aérea e radicular da cebola (*Allium cepa*)^a..... 58

Tabela 2 - Efeito dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum (**2a-g**) e do Dual sobre o desenvolvimento das partes aérea e radicular do pepino caipira (*Cucumis sativus*)^a.....60

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac – Acetato de etila

Ac₂O – Anidrido acético

ATR – Reflectância Total Atenuada (do inglês, *Attenuated Total Reflectance*)

B.O.D – Biochemical Oxygen Demand

CCD – Cromatografia em Camada Delgada CDCl₃ – clorofórmio deuterado

DCC – *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

DCU – Diccloexiluréia

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

DMSO – Dimetilsulfóxido

Et₃N - Trietilamina

Et₃N – Trietilamina

FITR – Espectroscopia em Infravermelho por Transformada de Fourier (do inglês, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

HCl – Ácido clorídrico

Hz – Hertz

IV – Infravermelho

J – Constante de acoplamento

Lit. – Literatura

M – Molar, mol.L⁻¹

m – Multiplete

MeOH – Metanol

R_f – Fator de retenção (do inglês, *Retention Factor*)

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RMN de ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

s – Simpleto

t – Tripleto

t.a. – Temperatura ambiente

T_f – Temperatura de fusão

δ – Deslocamento químico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 A busca por novos agroquímicos.....	18
1.2 O uso de herbicidas	19
1.3 O ácido de Meldrum e seus derivados.....	21
2. OBJETIVOS	26
2.1 Objetivos Gerais	26
2.2 Objetivos específicos	26
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
3.1 Generalidades metodológicas.....	27
3.1.1 Secagem de diclorometano.....	27
3.1.2 Cromatografia em Camada Delgada	27
3.1.3 Temperaturas de fusão	27
3.1.4 Espectroscopia no Infravermelho (IV)	27
3.1.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	28
3.2. Procedimentos de síntese	28
3.2.1 Síntese do ácido de Meldrum.....	28
3.2.2 Procedimento geral para a C-acilação do ácido de Meldrum	29
3.2.2.1 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-estearoil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona(2a):	31
3.2.2.2 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-palmitoil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona(2b):.....	32
3.2.2.3 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-tetradecanoil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona(2c).....	33
3.2.2.4 5-Dodecanoil-6-Hidróxi-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona(2d).....	34
3.2.2.5 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-octanoil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2e).....	35

3.2.2.6	5-Hexanoil-6-Hidróxi-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2f)	36
3.2.2.7	5-Butiril-6-Hidróxi-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2g)	37
3.2.2.8	5-Acetil-6-Hidróxi-2,2-dimetil-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-ona (2g)	38
3.3.	Avaliação da atividade herbicida.....	39
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
4.1.	Síntese e caracterização do ácido de Meldrum	42
4.2.	Síntese e caracterização dos derivados <i>C</i> -acilados do ácido deMeldrum	47
5.	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA.....	54
5.1.	Efeito dos derivados <i>C</i> -acilados do ácido de Meldrum sobre assementes de cebola (<i>Allium cepa</i>).....	57
5.2.	Efeito dos derivados <i>C</i> -acilados do ácido de Meldrum sobre assementes de pepino caipira (<i>Cucumis sativus</i>)	59
6.	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	62
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
	APÊNDICE A – Espectros no IV e RMN dos compostos sintetizados.....	68

1. INTRODUÇÃO

1.1 A busca por novos agroquímicos

Desde os tempos remotos, o ser humano utiliza a agricultura como meio de obter a sua própria subsistência. Contudo, desde aquela época, pragas e doenças já afetavam as colheitas e os alimentos, até então, armazenados. Pode-se notar, portanto, que esses transtornos são tão antigos quanto o combate aos mesmos e, assim sendo, já desde os primórdios da humanidade, sempre houve a busca pela proteção dessas culturas. Para tal, o homem desenvolveu produtos químicos que o ajudassem nas mais variadas formas de cultivo. Sendo assim, os agroquímicos, também chamados de defensivos agrícolas, foram desenvolvidos com a finalidade de proteger, de forma eficaz, contra a ação danosa de seres vivos potencialmente nocivos às culturas vigentes (CHAGAS, 2017).

Com passar do tempo, houveram mudanças no sistema de produção da sociedade moderna e, para viabilizar o cultivo em larga escala, foi empregada o uso extensivo da tecnologia para potencializar a produção. Dessa forma, a atividade agropecuária desenvolveu uma prática comum e bastante eficiente, o controle químico de plantas daninhas (MADALÃO et. al., 2016). Tal prática é comumente utilizada em culturas como arroz, milho e algodão e tem, por finalidade, ajudar o homem do campo no manejo e no controle de interferentes que coexistam com as culturas (LOREZON et. al., 2016). Contudo, todas essas mudanças não foram acompanhadas pela promulgação de leis mais rígidas e mais específicas no controle da utilização dos agroquímicos e, tampouco, por uma fiscalização mais intensiva pelos órgãos ambientais competentes. Dessa forma, a “Lei dos Agrotóxicos” (Lei nº7.802/89), desenvolveu especial importância dentro desse contexto (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO, 1998).

O objetivo principal de categorizar os defensivos agrícolas é distinguir o grau de periculosidade dos mesmos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1990). A vigilância ao uso desses compostos é essencial para o monitoramento das diversas atividades que empregam os agroquímicos no campo, desde a produção e o transporte, até a comercialização e o uso dos alimentos submetidos à essas substâncias (OKUYAMA et. al., 2020).

Logo, para enfrentar novos desafios, como o grau de toxicidade dos herbicidas, a atividade das plantas daninhas quando expostas ao mesmo e a baixa produtividade de safra foram levantadas com o decorrer do tempo. No entanto, ainda há uma carência acerca de compostos seletivos a uma ampla gama de culturas e que não prejudiquem os ecossistemas existentes. Dessa forma, tanto a ciência quanto a agroindústria, buscam desenvolver novos herbicidas que sejam potentes e seletivos para o controle de plantas daninhas, e conseqüentemente, causem menor impacto ao meio ambiente (NDIKURYAYO, et al., 2017). Entretanto, devido a rigorosas exigências sanitárias e ambientais, a inserção de novos produtos químicos no mercado com atividade biológica comprovada, tem-se tornado cada vez mais difícil como decorrer dos anos.

Conseqüentemente, torna-se evidente que o nosso país ainda carece de políticas públicas mais contundentes que possam mitigar os efeitos nocivos provenientes desses produtos. Portanto, sendo o Brasil um dos líderes mundiais em produção agropecuária (QUEIROZ et. al., 2017; PIGNATI et. al., 2017), torna-se imperioso a busca por novos defensivos agrícolas com baixa toxicidade e alta eficiência.

1.2 O uso de herbicidas

Estima-se que a população mundial alcance, aproximadamente, 9,7 bilhões de indivíduos em 2050. Dessa forma, para suprir essa enorme demanda por alimentos, a produção agrícola prevê um incremento em torno de 60% a 70% globalmente. Com o auxílio de fertilizantes, esta produtividade aumentaria entre 2 a 4 vezes e, com uso de defensivos agrícolas, 2 a 5 vezes, quando comparados aos níveis dos anos 2000 (HALSTEAD et. al. 2018).

Dessa forma, verifica-se que a demanda por herbicidas na agricultura está em crescente aumento em todo o mundo. O constante aumento do consumo implica na necessidade de ampliar a produtividade das lavouras. Além disso, é importante destacar que muitos países em desenvolvimento enfrentam escassez de capinadores para a remoção manual de ervas daninhas nos campos de cultivo, já que milhões de pessoas estão se mudando das áreas rurais para as áreas urbanas. Em muitas partes do mundo, os herbicidas são cada vez mais usados para substituir o cultivo a fim de melhorar as condições ambientais. Em comparação com a capina

manual, o uso de herbicidas reduz a erosão, o uso de combustível, as emissões de gases de efeito estufa e o escoamento de nutrientes e conserva a água (HOSSAIN, 2016).

Alguns ecossistemas de água doce, tais como rios, lagos e pântanos são vitais para a agroindústria. No entanto, o uso irrestrito dos herbicidas nesses ambientes, mesmo em baixas concentrações, podem acarretar sérios transtornos se não descartados em lugares apropriados (MEITE et. al., 2018; YANG et. al., 2021). Apesar dos esforços para a redução dos impactos ambientais causados, tanto pela contaminação das águas quanto pelo controle de plantas daninhas na natureza, o emprego dos defensivos agrícolas ainda continuam sendo um importante aliado na agropecuária (FUENTE et. al. 2021). Vale a pena salientar que tais plantas ainda constituem um sério transtorno para a produtividade agrícola devido ao surgimento de novas espécies tolerantes a herbicidas e que, conseqüentemente, ocasionam ainda mais danos para a biodiversidade (SATORRE et. al., 2020).

Em uma transição para uma agricultura com ênfase na biodiversidade (DURU, et. al., 2015), várias alternativas podem contribuir para a redução progressiva de produtos nocivos no campo. Conhecer as variáveis do solo, como a quantidade de matéria orgânica presente, temperatura, estrutura, porosidade e atividade biológica, são fatores importantes que tem contribuído para o sucesso no plantio. Contudo, ignorar esses aspectos, pode se traduzir em um aumento na retenção e na degradação dos defensivos agrícolas no solo, diminuindo sua lixiviação (GIULIANO et. al., 2021).

Os herbicidas são classificados em grupos de acordo com o seu sítio de ação, através de sistemas de classificação desenvolvidos pela Sociedade Científica de Planta Daninha da América “Weed Science Society of America (WSSA)” e pelo Comitê Internacional de Ação de Resistência a Herbicidas “Herbicide Resistance Action Committee (HRAC)”. Dentre os vários mecanismos de ação conhecidos, podemos citar os herbicidas que interferem na fotossíntese através da inibição do fotossistema II, com atuação no sítio A ou no sítio B, os inibidores de acetil CoA carboxilase, os inibidores de acetolactase sintase, os inibidores da formação de microtubos, os inibidores de 5-enolpiruvil-xikimato-3-fosfatase sintase (EPSP), os inibidores de glutaminosintetase, os inibidores da biossíntese de carotenóides, entre outros (FOROUZESH et al., 2015; MALLORY-SMITH; RETZINGER, 2003).

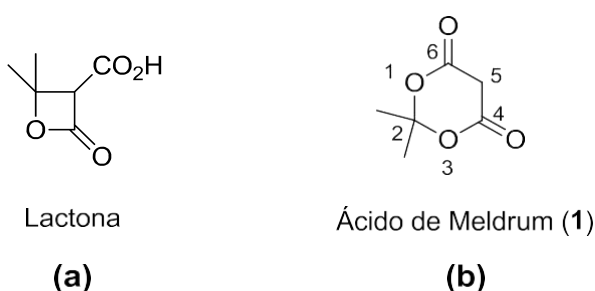
O controle químico de ervas daninhas começou há mais de um século com

compostos inorgânicos e fez a transição para a era dos herbicidas orgânicos. A pesquisa direcionada a herbicidas criou um fluxo constante de produtos de sucesso. No entanto, a crescente pressão regulatória e econômica mudou completamente a indústria, tornando mais difícil encontrar um herbicida bem-sucedido. Assim, à medida que o problema de resistência de ervas daninhas aumenta e os fitoprotetores existentes atingem seu potencial limite, novas classes de herbicidas se fazem necessárias (KRAEHMER et al., 2014).

1.3 O ácido de Meldrum e seus derivados

O ácido de Meldrum foi sintetizado pela primeira vez pelo químico escocês Andrew N. Meldrum, em 1908, a partir do precursor ácido malônico (MELDRUM, 1908). Uma vez que o produto mostrou um caráter claramente ácido, Meldrum propôs que um dos grupos carboxílicos do ácido malônico permaneceu intacto e propôs o ácido β,β -dimetil- β -propiolactona- α -carboxílico (Figura 1a) como sendo a estrutura deste composto. Posteriormente, em 1948, David Davidson e Sidney A. Bernhar corrigiram a estrutura do ácido de Meldrum como sendo 2,2-dimetil-4,6-dioxano-1,3-dioxano ou malonato de isopropilideno (Figura 1b), após a realização de várias reações de decomposição como hidrólise alcalina, alcoólise ácida, anilinólise e regeneração de acetona por pirólise (DAVIDSON; BERNHARD, 1948).

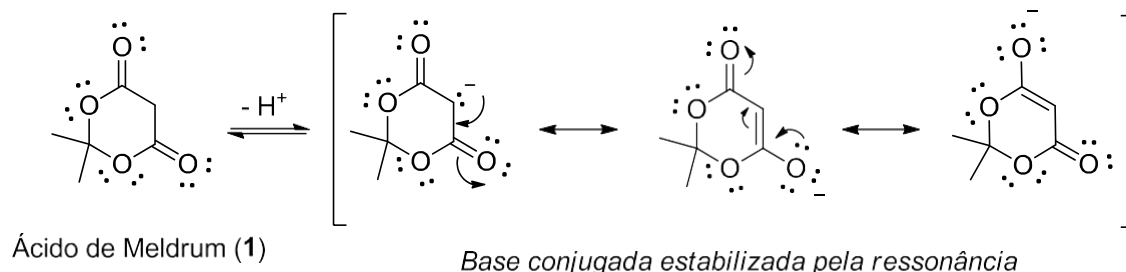
Figura 1 – Estrutura inicial (lactona) e corrigida (acetal) para o ácido de Meldrum.



Fonte: Adaptado de DAVIDSON; BERNHARD, 1948.

Hoje é amplamente conhecido que o ácido de Meldrum trata-se de um diéster cíclico de fórmula molecular $C_6H_8O_4$ e que pode ser obtido na forma de um sólido branco cristalino pela condensação do ácido malônico e acetona em anidrido acético, em um meio contendo ácido sulfúrico concentrado, como ilustrado no Esquema 1

Esquema 2 – Estruturas de ressonância mostrando a deslocalização da base conjugada do ácido de Meldrum.



Fonte: Adaptado de OIKAWA; SUGANO; YONEMITSU, 1978.

Mesmo em solvente orgânico, o produto em questão (1) é consideravelmente mais ácido ($pK_a=7,3$ em DMSO a 25°C) quando comparado aos compostos dicarbonílicos, tal como a dimedona ($pK_a=11,2$ em DMSO a 25°C) e ao seu análogo de cadeia carbônica aberta, o dimetil malonato ($pK_a=15,9$ em DMSO a 25°C) (BORDWELL, 1988). Assim, o referido composto reage prontamente com eletrófilos, mesmo na inexistência de uma base forte para formar produtos contendo grupamento acila na posição 5, comumente denominados derivados C-acilados do ácido de Meldrum (IVANOV, 2008; OIKAWA; SUGANO; YONEMITSU, 1978).

Os derivados C-acilados do ácido de Meldrum, assim como o próprio ácido, tem ampla aplicação sintética (JANIKOWSKA; RACHOŃ; MAKOWIEC, 2014). Dentre todas as reações conhecidas para os compostos acilados, podemos destacar a reação de alcólise e a reação de aminólise, que podem levar a β -cetoésteres e β -cetoamidas, respectivamente. Para que estas reações ocorram, os compostos acilados devem ser aquecidos na presença de álcoois ou amins (IVANOV, 2008).

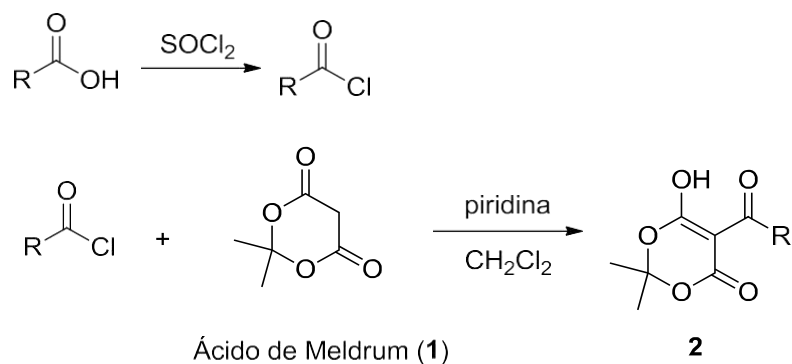
Até o momento, poucos estudos relativos às atividades biológicas dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum têm sido realizados. Todavia, compostos desta classe têm apresentado atividades inibidoras de fosfatases envolvidas no processo de progressão do ciclo celular (CARNEIRO et al., 2015), atividades inibidoras do fotossistema II envolvido no processo de fotossíntese (OETTMEIER; JÄGER; MASSON, 2006) e atividades citotóxicas¹.

Várias metodologias são encontradas na literatura para a realização do acoplamento entre o ácido de Meldrum e ácidos carboxílicos, no entanto, duas

metodologias merecem destaque. Na primeira metodologia, ilustrada no Esquema 3, o ácido carboxílico é convertido previamente em cloreto de acila que, em seguida, é submetido à reação de acoplamento com o ácido de Meldrum na presença de uma amina que atua como fonte de base (HUGGINS et al., 2008; OIKAWA; SUGANO; YONEMITSU, 1978). Na segunda metodologia, ilustrada no Esquema 4, o ácido carboxílico é acoplado ao ácido de Meldrum em uma única etapa, empregando como reagente de acoplamento a *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e como fontes de base a trietilamina (Et_3N) e a 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (CARNEIRO et al., 2015; PASHKOVSKII et al., 2003).

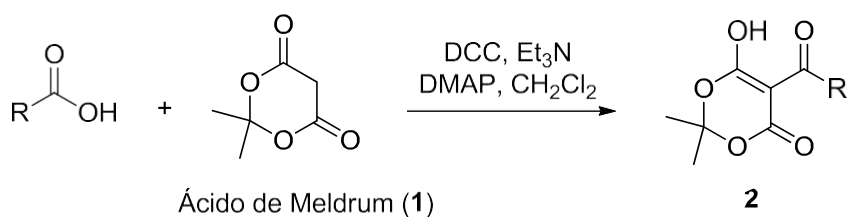
¹Resultados preliminares que ainda não foram publicados.

Esquema 3 – Síntese em duas etapas dos derivados *C*-acilados (**2**) do ácido de Meldrum (**1**).



Fonte: Adaptado de PUBLICATION, 1985.

Esquema 4 – Síntese em uma etapa dos derivados *C*-acilados (**2**) do ácido de Meldrum (**1**).



Fonte: Adaptado de CARNEIRO et al., 2015.

Devido a sua ampla aplicabilidade sintética e suas promissoras atividades biológicas, os derivados *C*-acilados do ácido de Meldrum apresentam-se como interessantes objetos de estudo. Assim, vislumbrado a obtenção de novos dados experimentais que corroborem com a possível descoberta de uma nova classe de herbicidas, este trabalho visou preparar, caracterizar e avaliar o efeito de uma série de derivados *C*-acilados do ácido de Meldrum frente à germinação de sementes dicotiledôneas e monocotiledôneas.

2. OBJETIVOS

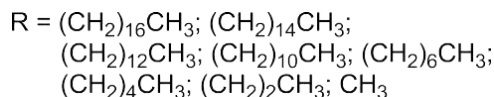
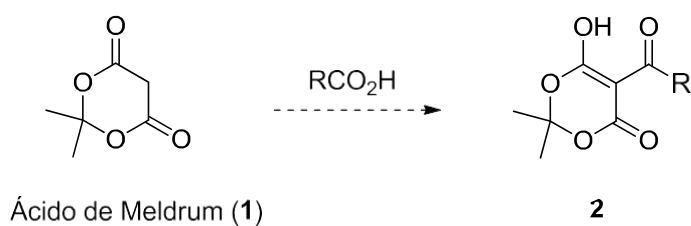
2.1 Objetivos Gerais

Síntese, caracterização e avaliação dos derivados *C*-acilados do ácido de Meldrum, além de analisar a potencial atividade herbicida destes compostos.

2.2 Objetivos específicos

- Preparar uma série de derivados *C*-acilados do ácido de Meldrum, empregando ácidos carboxílicos variados, como mostrado no Esquema 5.

Esquema 5 – Derivados *C*-acilados do ácido de Meldrum.



Fonte: O Autor.

- Caracterizar os compostos sintetizados através de técnicas espectroscópicas, tais como: a Espectroscopia no Infravermelho (IV) e a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN);
- Avaliar a potencial atividade herbicida dos derivados *C*-acilados do ácido de Meldrum, empregando ensaios de germinação de sementes no Departamento de Química da UFV.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Generalidades metodológicas

3.1.1 Secagem de diclorometano

O diclorometano foi seco através de sua estocagem sob peneira molecular 4 Å, em um frasco lacrado, por um período mínimo de 24 horas (WILLIAMS; LAWTON, 2010).

3.1.2 Cromatografia em Camada Delgada

Para as análises por cromatografia em camada delgada analítica (CCD), foram empregadas placas de sílica gel 60 G-F254 disponíveis comercialmente, com 4 cm de comprimento por 2 cm de largura e com espessura de 0,25 mm. Após a eluição, as placas foram observadas em câmara de luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e as manchas correspondes aos produtos foram circulasdas à lápis.

3.1.3 Temperaturas de fusão

As temperaturas de fusão dos compostos sólidos foram determinadas empregando o aparelho MQAPF-301, sendo realizadas três repetições para cada medida.

3.1.4 Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 do Departamento de Química da UFV. As análises das amostras sólidas e oleosas foram feitas por meio do método de Reflectância Total Atenuada (ATR).

3.1.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

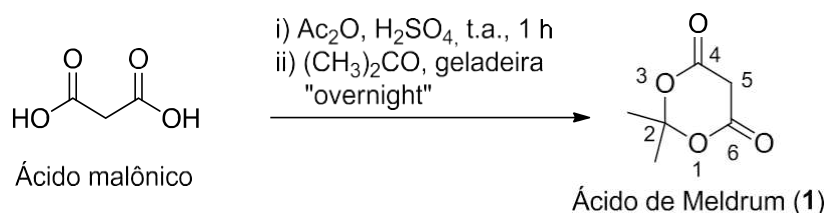
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizados no espectrômetro VARIAN MERCURY 300 MHz (Departamento de Química, UFV). O solvente utilizado para as análises foi o clorofórmio deuterado (CDCl_3). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

3.2. Procedimentos de síntese

3.2.1 Síntese do ácido de Meldrum

A metodologia empregada para a preparação do ácido de Meldrum foi apresentada no Esquema 6.

Esquema 6 – Condições reacionais empregadas na preparação do ácido de Meldrum (1).



Fonte: O Autor.

Adicionou-se H_2SO_4 conc. (0,86 mL) a uma mistura do ácido malônico (30,00 g; 0,29 mol) em anidrido acético (Ac_2O , 32,7 mL) sob agitação, sendo observado aquecimento. A mistura foi resfriada espontaneamente à temperatura ambiente (t.a.) e foi mantida sob agitação por mais 1 h. Em seguida, acetona (23,3 mL) foi adicionada lentamente e a mistura reacional foi transferida para a geladeira e mantida nesse ambiente durante a noite (no mínimo 16 h). Após este período, a mistura foi transferida para um banho de gelo, adicionou-se H_2O e manteve-se a agitação por 1 h. O sólido formado foi separado por filtração a pressão reduzida, empregando H_2O resfriada para lavagem dos cristais. Em seguida, foi transferido para um dessecador, onde foi mantido sob pressão reduzida até a sua secagem completa (DAVIDSON;BERNHARD, 1948; SHAIKH; CHEN, 2010).

Rendimento: 66,6 %

Fórmula Molecular: C₆H₈O₄

Massa Molar: 144,13 g.mol⁻¹

Solubilidade: Solúvel em CH₂Cl₂

Característica: Sólido branco

Tf: 92-94 °C (decomposição). Lit. (DAVIDSON; BERNHARD, 1948): 94-95 °C (decomposição). Lit. (NIKOLAEV et al., 2006): 91-93 °C.

Rf: 0,50 (Hexano:AcOEt 7:3)

IV (ATR) ν_{max}/cm^{-1} : 3003; 2929; 1788; 1747; 1281; 1198; 1068; 975; 955; 837.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,77 (s; 6H; 2 x CH₃); 3,62 (s; 2H; H5).

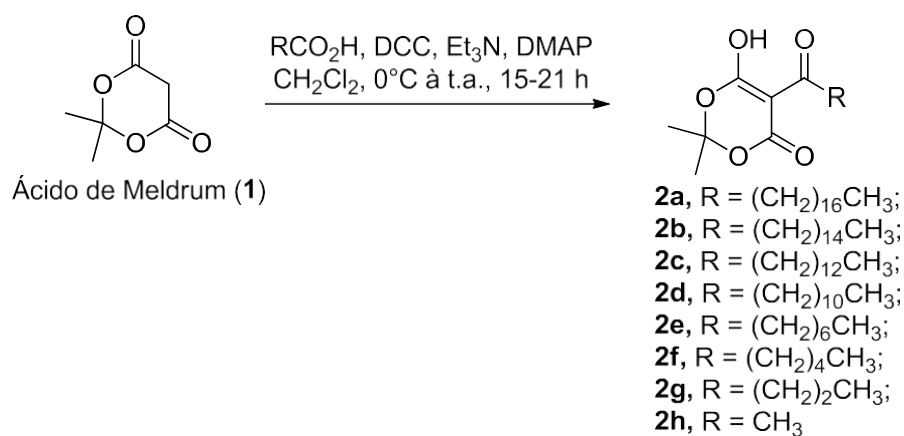
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 27,7 (2 x CH₃); 36,3 (C5); 106,4 (C2); 163,1 (C4 e C6).

Os dados espectroscópicos deste composto estão de acordo com os dados da literatura (NIKOLAEV et al., 2006; SHAIKH; CHEN, 2010)

3.2.2 Procedimento geral para a C-acilação do ácido de Meldrum

A metodologia empregada para as sínteses dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum foi apresentada no Esquema 7.

Esquema 7 – Condições reacionais empregadas na preparação dos derivados C-acilados (**2a-h**).



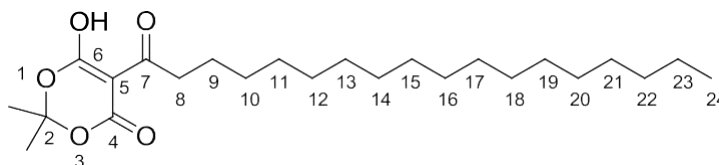
Fonte: O Autor.

A uma solução de **1** (288,00 mg; 1,0 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (5 mL), em banho de gelo e sob N₂, adicionou-se respectivamente Et₃N (300 µL; 2,16 mmol), DMAP (80,00 mg; 0,65 mmol), o ácido carboxílico correspondente (2,00 mmol) e DCC (459,00 mg; 2,20 mmol). Em seguida, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite (15-21 h). No dia seguinte, a mistura reacional foi filtrada empregando CH₂Cl₂ para lavagem (15 mL). O filtrado foi diluído com CH₂Cl₂ (25 mL), lavado com HCl 1 M (3 x 10 mL, para os compostos sólidos; 10 x 10 mL para os compostos oleosos), seco com MgSO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida, para dar origem aos produtos desejados. Os compostos sólidos foram recristalizados empregando 5 mL de metanol (MeOH) como solvente. Os compostos oleosos foram filtrados em uma coluna de sílica gel.

Os dados físicos e espectroscópicos dos compostos **2a-h** foram listados nos itens 4.2.2.1 ao 4.2.2.8 e as estruturas dos tautômeros majoritários foram mostradas nas Figuras 2-9.

3.2.2.1 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-estearoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona(2a):

Figura 2 – Estrutura do 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-estearoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona(2a).



Fonte: O Autor.

Material de partida: ácido esteárico

Rendimento após recristalização: 89%

Fórmula Molecular: C₂₄H₄₂O₅

Massa Molar: 410,59 g.mol⁻¹

Solubilidade: Solúvel em CH₂Cl₂

Característica: Sólido branco

Tf: 66-68 °C. Lit. (CARNEIRO et al., 2015): 59-60 °C

Rf: 0,62 (Hexano:AcOEt 7:3)

IV (ATR) ν_{max} /cm⁻¹: 2916; 2848; 1726; 1651; 1574; 1427; 1155; 955; 730.

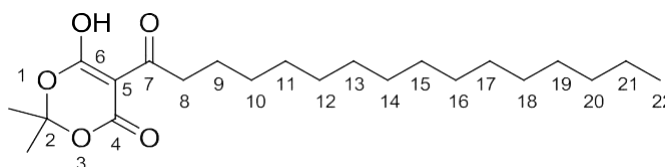
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,85-0,89 (m; 3H; H₂₄); 1,25 (m; 28H; H₁₀-H₂₃); 1,64-1,72 (m; 2H; H₉); 1,73 (s; 6H; 2 x CH₃); 3,03-3,08 (m; 2H; H₈).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 14,2 (CH₃; C₂₄); 22,8 (CH₂; C₂₃); 26,3 (CH₂; C₉); 26,9 (2 x CH₃); 29,4 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,6 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,8 (CH₂; 8C); 32,1 (CH₂; C₂₂); 35,9 (CH₂; C₈); 91,4 (C₅); 104,9 (C₂); 160,2 (C₄); 170,6 (C₆); 198,5 (C₇).

Os dados espectroscópicos deste composto estão de acordo com os dados da literatura (CARNEIRO et al., 2015).

3.2.2.2 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-palmitoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona(2b):

Figura 3 – Estrutura do 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-palmitoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona(2b).



Fonte: O Autor.

Material de partida: ácido palmítico

Rendimento após recristalização: 64%

Fórmula Molecular: C₂₂H₃₈O₅

Massa Molar: 382,53 g.mol⁻¹

Solubilidade: Solúvel em CH₂Cl₂

Característica: Sólido branco

Tf: 49-51 °C. Lit. (CARNEIRO et al., 2015): 55-57 °C

Rf: 0,43 (Hexano:AcOEt 7:3)

IV (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2916; 2848; 1726; 1651; 1574; 1429; 1155; 955; 729.

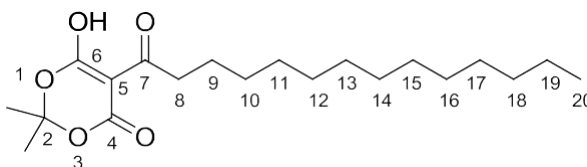
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,85-0,89 (m; 3H; H22); 1,25-1,42 (m; 24H; H10-H21); 1,64-1,74 (m; 2H; H9); 1,73 (s; 6H; 2 x CH₃); 3,03-3,08 (m; 2H; H8).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : (tautômero majoritário) 14,2 (CH₃; C22); 22,8(CH₂; C21); 26,3 (CH₂; C9); 26,9 (2 x CH₃); 29,4 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,6 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,8 (CH₂; 3C); 29,8 (CH₂); 32,1 (CH₂; C20); 35,9 (CH₂; C8); 91,4 (C5); 104,9 (C2); 160,2 (C4); 170,6 (C6); 198,5 (C7).

Os dados espectroscópicos deste composto estão de acordo com os dados da literatura (CARNEIRO et al., 2015).

3.2.2.3 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-tetradecanoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona(2c)

Figura 4 – Estrutura do 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-palmitoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona(2c).



Fonte: O Autor.

Material de partida: ácido mirístico

Rendimento após recristalização: 93%

Fórmula Molecular: C₂₀H₃₄O₅

Massa Molar: 354,48 g.mol⁻¹

Solubilidade: Solúvel em CH₂Cl₂

Característica: Sólido branco

Tf: 41-43 °C.

Rf: 0,50 (Hexano:AcOEt 7:3)

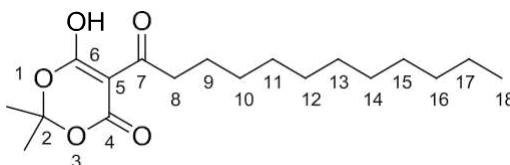
IV (ATR) ν_{max} /cm⁻¹: 2916; 2846; 1726; 1649; 1572; 1155; 955; 729.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,85-0,89 (m; 3H; H20); 1,25-1,42 (m; 20H; H10-H19); 1,64-1,74 (m; 2H; H9); 1,73 (s; 6H; 2 x CH₃); 3,03-3,08 (m; 2H; H8).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : (tautômero majoritário) 14,2 (CH₃; C20); 22,8(CH₂; C19); 26,3 (CH₂; C9); 26,9 (2 x CH₃); 29,4 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,6 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,8 (CH₂, 2C); 29,8 (CH₂); 32,1 (CH₂; C18); 35,9 (CH₂; C8); 91,4 (C5); 104,9 (C2); 160,2 (C4); 170,6 (C6); 198,5 (C7).

3.2.2.4 5-Dodecanoil-6-Hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona(2d)

Figura 5 – Estrutura do 5-Dodecanoil-6-hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona(2d).



Fonte: O Autor.

Material de partida: ácido láurico **Rendimento após recristalização:** 92%

Fórmula Molecular: C₁₈H₃₀O₅

Massa Molar: 326,43 g.mol⁻¹

Solubilidade: Solúvel em CH₂Cl₂

Característica: Sólido branco

Tf: 30-32 °C.

Rf: 0,35 (Hexano:AcOEt 7:3)

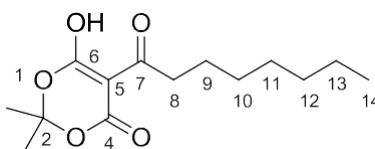
IV (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2916; 2848; 1734; 1651; 1562; 1429; 1155; 955; 648.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,85-0,89 (m; 3H; H18); 1,25-1,42 (m; 16H; H10-H17); 1,64-1,74 (m; 2H; H9); 1,73 (s; 6H, 2 x CH₃); 3,03-3,08 (m; 2H; H8).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : (tautômero majoritário) 14,2 (CH₃; C18); 22,8(CH₂; C17); 26,3 (CH₂; C9); 26,9 (2 x CH₃); 29,4 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,6 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,8 (CH₂); 32,1 (CH₂; C16); 35,9 (CH₂; C8); 91,4 (C5); 104,9 (C2); 160,3 (C4); 170,7 (C6); 198,5 (C7).

3.2.2.5 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-octanoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (2e)

Figura 6 – Estrutura do 6-Hidróxi-2,2-dimetil-5-octanoil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona(2e).



Fonte: O Autor.

Material de partida: ácido caprílico

Rendimento após purificação: 91%

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₂O₅

Massa Molar: 270,32 g.mol⁻¹

Solubilidade: Solúvel em CH₂Cl₂

Característica: óleo amarelado

Rf: 0,67 (Hexano:AcOEt 7:3)

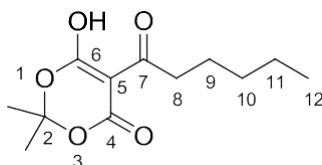
IV (ATR) ν_{\max} /cm⁻¹: 2926; 2856; 1739; 1664; 1572; 1292; 1205; 924.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,85-0,89 (m; 3H; H14); 1,29-1,37 (m; 16H; H10-H13); 1,60-1,72 (m; 2H; H9); 1,72 (s; 6H, 2 x CH₃); 3,03-3,08 (m; 2H; H8).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : (tautômero majoritário) 14,0 (CH₃; C14); 22,6 (CH₂; C13); 26,1 (CH₂; C9); 26,8 (2 x CH₃); 28,9 (CH₂; C10); 29,3 (CH₂; C11); 31,6 (CH₂; C12); 35,7 (CH₂; C8); 91,2 (C5); 104,7 (C2); 160,2 (C4); 170,6 (C6); 198,3 (C7).

3.2.2.6 5-Hexanoil-6-Hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (2f)

Figura 7 – Estrutura do 5-Hexanoil-6-hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona(2f).



Fonte: O Autor.

Material de partida: ácido capróico/hexanóico

Rendimento após purificação: 94%

Fórmula Molecular: C₁₂H₁₈O₅

Massa Molar: 242,27 g.mol⁻¹

Solubilidade: Solúvel em CH₂Cl₂

Característica: óleo amarelado

Rf: 0,87 (Hexano:AcOEt 7:3)

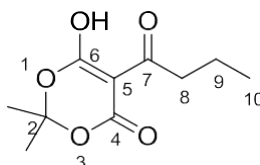
IV (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2933; 2864; 1738; 1660; 1568; 1201; 922; 733.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,87-0,91 (m; 3H; H18); 1,32-1,40 (m; 4H; H10-H17); 1,66-1,73 (m; 2H; H9); 1,72 (s; 6H, 2 x CH₃); 3,02-3,07 (m; 2H; H8).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : (tautômero majoritário) 13,8 (CH₃; C12); 22,3(CH₂; C11); 25,8 (CH₂; C9); 26,8 (2 x CH₃); 31,5 (CH₂; C10); 35,7 (CH₂; C8); 91,2 (C5); 104,7 (C2); 160,2 (C4); 170,6 (C6); 198,3 (C7).

3.2.2.7 5-Butiril-6-Hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (2g)

Figura 8 – Estrutura do 5-Butiril-6-hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (2g).



Fonte: O Autor.

Material de partida: ácido butírico

Rendimento após purificação: 81%

Fórmula Molecular: C₁₀H₁₄O₅

Massa Molar: 214,22 g.mol⁻¹

Solubilidade: Solúvel em CH₂Cl₂

Característica: óleo amarelado

Rf: 0,40 (Hexano:AcOEt 3:7)

IV (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2968; 2877; 1736; 1658; 1568; 1290; 199; 922; 731.

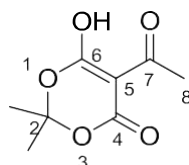
RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,01 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H; H10); 1,71-1,72 (m; 2H; H9); 1,72 (s; 6H; 2 x CH₃); 3,06 (t; $J = 7,4$ Hz; 2H; H8).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : (tautômero majoritário) 14,0 (CH₃; C10); 19,7 (CH₂; C9); 26,9 (2 x CH₃); 37,6 (CH₂; C8); 91,4 (C5); 104,9 (C2); 160,3 (C4); 170,7 (C6); 198,2 (C7).

Os dados espectroscópicos deste composto estão de acordo com os dados da literatura (CARNEIRO et al., 2015; MIYAMOTO et al., 2011).

3.2.2.8 5-Acetil-6-Hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (2g)

Figura 9 – Estrutura do 5-Acetil-6-hidróxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (**2g**).



Fonte: O Autor.

Material de partida: ácido acético

Rendimento após purificação: 74%

Fórmula Molecular: C₈H₁₀O₅

Massa Molar: 186,16 g.mol⁻¹

Solubilidade: Solúvel em CH₂Cl₂

Característica: sólido branco

Tf: 60-62 °C. Lit. (YAMAMOTO; WATANABE; OHNISHI, 1987): 83-84 °C(decomp);

(SATO et al., 1983): 82-85 °C.

Rf: 0,73 (Hexano:AcOEt 3:7)

IV (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2985; 2929; 1732; 1662; 1547; 1201; 924; 795.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 2,66 (s; 3H; H8); 1,72 (s; 6H; 2 x CH₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : (tautômero majoritário) 23,6 (CH₃; C8); 27,0 (2x CH₃); 92,0 (C5); 105,0 (C2); 160,6 (C4); 170,3 (C6); 194,7 (C7).

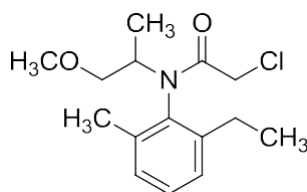
Os dados espectroscópicos desde composto estão de acordo com os dados da literatura (CARNEIRO et al., 2015; YAMAMOTO; WATANABE; OHNISHI, 1987).

3.3. Avaliação da atividade herbicida

A potencial atividade herbicida dos compostos C-acilados provenientes do ácido de Meldrum (**2a-g**) foi avaliada empregando-se, para essa finalidade, uma cultura monocotiledônea e uma cultura dicotiledônea. A cultura monocotiledônea escolhida foi a cebola (*Allium cepa*) e a cultura dicotiledônea escolhida foi o pepino caipira (*Cucumis sativus*). As sementes utilizadas neste ensaio foram adquiridas comercialmente, escolhendo-se a linha “*Topseed Garden*” da empresa Agristar do Brasil. A escolha das culturas se deu pela viabilidade comercial e estudos anteriores (MORAES et al., 2016; SARTORI et al., 2018; TEIXEIRA et al., 2019).

Os compostos **2a-g** tiveram a sua atividade fitotóxica avaliada nas concentrações de 1000 µM, 500 µM, 250 µM, e 100 µM e, para o controle negativo, empregou-se uma solução aquosa de DMSO 0,3% (v/v). Como controle positivo utilizou-se o herbicida comercial Dual Gold® da empresa Syngenta, em concentrações idênticas às avaliadas para os demais compostos sintetizados neste trabalho. A estrutura do princípio ativo (*S*-metolaclo-ro) do Dual Gold® está apresentada na Figura 10.

Figura 10 – Estrutura do princípio ativo do herbicida comercial DUAL Gold®.



Fonte: Adaptado de PINTO, 2018, p. 36.

Foram preparadas soluções estoque (1000 µM) dos compostos **2a-g** e do Dual, sendo estas utilizadas para a testagem na maior concentração e para a realização das diluições a fim de obter as concentrações de 500 µM, 250 µM, e 100 µM.

Para este ensaio, foram escolhidas placas de Petri (90 x 15 mm) contendo, em seu interior, papel de germinação. Em seguida, foram distribuídas vinte unidades de semente da cultura desejada e adicionada, de maneira uniforme, 5 mL da solução escolhida para o teste. Todo o processo foi realizado em triplicata para cada concentração de cada substância avaliada. Após a aplicação das soluções em suas

respectivas placas Petri, estas foram seladas com plástico filme, para garantir a não contaminação e, as mesmas, foram mantidas em uma estufa incubadora B.O.D (do inglês, *Biochemical Oxygen Demand*) à 25 °C pelo período de 120 horas.

As placas foram transferidas para um congelador ao término do período de incubação supracitado. Após essa etapa, foram transferidas para um *freezer* e mantidas por 24 horas para o congelamento das plântulas. Na sequência, as placas foram deixadas à temperatura ambiente, garantindo-se o equilíbrio térmico das plântulas. Por fim, foram dispostas em placas de fundo preto e fotografadas (Figura 11).

Figura 11 – Foto representativa das plântulas de pepino (*Cucumis sativus*).



Fonte: O Autor.

Com a finalidade de se mensurar o crescimento das raízes e do caule, foi utilizado o programa *Fiji*² (SCHINDELIN et al., 2012). Os resultados provenientes deste programa foram compilados e tratados empregando o *Microsoft Excel*. Para elucidar os dados obtidos, foram construídos gráficos de barras, onde as barras acima da

linha de base correspondem às porcentagens de estímulo do crescimento dos caules e raízes das culturas em relação ao controle negativo e as barras abaixo da linha de base correspondem às porcentagens de inibição. Estas porcentagens foram calculadas empregando a equação 1.

$$G(\%) = \frac{(S-C)}{C} \cdot 100 \quad (1)$$

em que G (%) indica a porcentagem de germinação (os valores positivos representam estímulo e os valores negativos representam inibição), S corresponde ao valor médio de crescimento do caule ou da raiz das plântulas em cada tratamento e C refere-se ao crescimento médio do controle negativo (solução aquosa de DMSO 0,3% v/v).

² Fiji é uma distribuição do programa ImageJ.

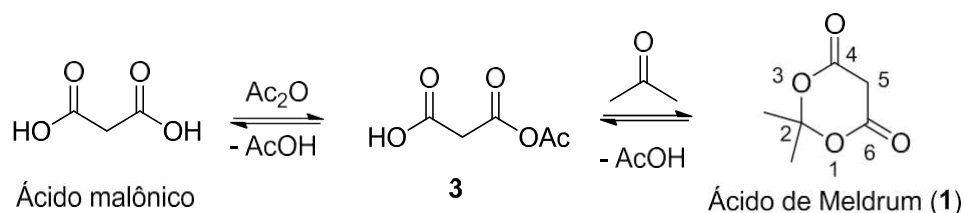
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Síntese e caracterização do ácido de Meldrum

Por ser um composto orgânico de alto custo³, o ácido de Meldrum (**1**), apesar de poder ser obtido comercialmente, foi preparado em uma única etapa e em 66,6 % de rendimento, empregando o ácido malônico como material de partida e seguindo metodologias clássicas descritas na literatura (DAVIDSON; BERNHARD, 1948; SHAIKH; CHEN, 2010). Após a mistura de ácido malônico com anidrido acético, foi realizada a adição de ácido sulfúrico concentrado, deixando o meio fortemente ácido e permitindo a acetilação do ácido malônico, para, ao realizar a adição de acetona, propiciar a formação do produto desejado **1**. O isolamento do produto foi realizado através da precipitação do mesmo em água a frio e subsequente filtração sob pressão reduzida. O produto foi mantido em dessecador sob pressão reduzida até a completa remoção dos resíduos de água.

O Esquema 8 ilustra uma proposta de mecanismo para a formação de **1** a partir do ácido malônico encontrada na literatura (IVANOV, 2008). De acordo com esta proposta, o ácido malônico seria inicialmente acetilado com Ac_2O para formar o intermediário **3**. Em seguida, a reação entre **3** e a acetona levaria ao ácido de Meldrum (**1**).

³Custo em reais do ácido malônico disponível no catálogo eletrônico da Sigma-Aldrich em 26/06/2021: 100 g = R\$ 247,00. Custo em reais do ácido de Meldrum disponível no catálogo eletrônico da Sigma-Aldrich em 26/06/2021: 100 g = R\$ 1.272,00.

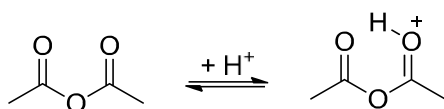
Esquema 8 – Proposta para explicar a formação do ácido de Meldrum (**1**).

Fonte: Adaptado de IVANOV, 2008, p. 1.

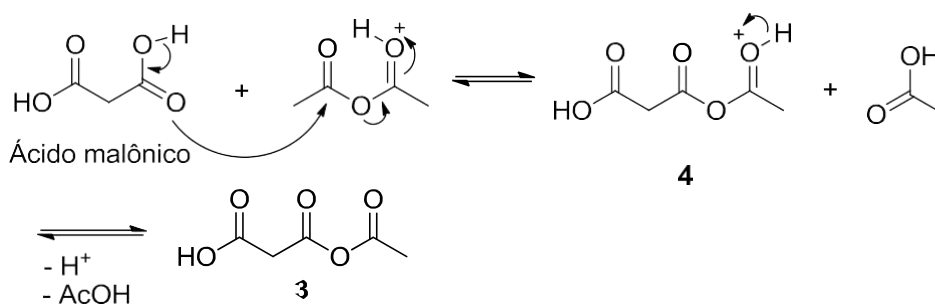
O Esquema 9 apresenta uma proposta mais detalhada para o mecanismo de transformação de **1** a partir do ácido malônico. Primeiramente, por se tratar de um meio fortemente ácido, deve ocorrer a protonação do anidrido acético, aumento assim a sua eletrofilicidade. Em seguida, ocorre a reação do ácido malônico com a anidrido acético protonado para a formação do intermediário **4** e liberação de ácido acético. Na sequência, uma espécie básica presente no meio deve promover a desprotonação de **4** para a formação do intermediário **3**. Com a adição de acetona ao meio reacional, ela deve ser inicialmente protonada, tornando-se mais eletrofílica e mais reativa. Prontamente, o ataque nucleofílico de **3** à cetona protonada pode formar o intermediário **5**, que levaria ao intermediário **6**, após uma troca de próton. Em seguida, ocorreria a ciclização de **6** para formar o intermediário **7** e, uma troca de próton, para formar o intermediário **8**. Este último pode sofrer a eliminação de ácido acético, dando origem ao ácido de Meldrum protonado **9**. Finalmente, a desprotonação de **9** levaria ao ácido de Meldrum (**1**) como produto da reação.

Esquema 9 – Proposta de mecanismo mais detalhada para a formação do ácido de Meldrum (1).

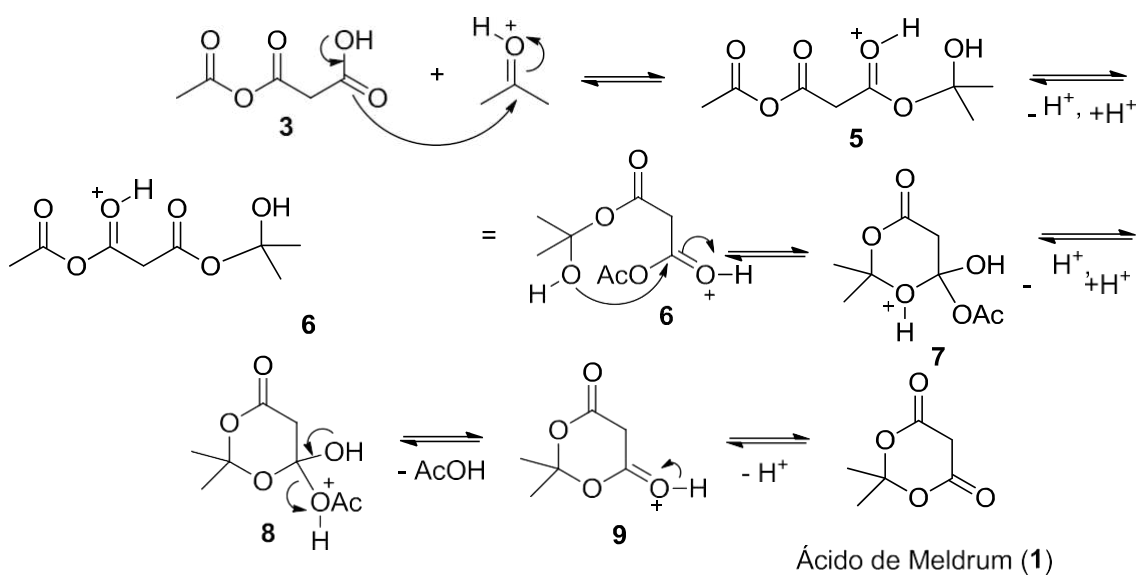
Protonação do anidrido acético



Acetilação do ácido malônico



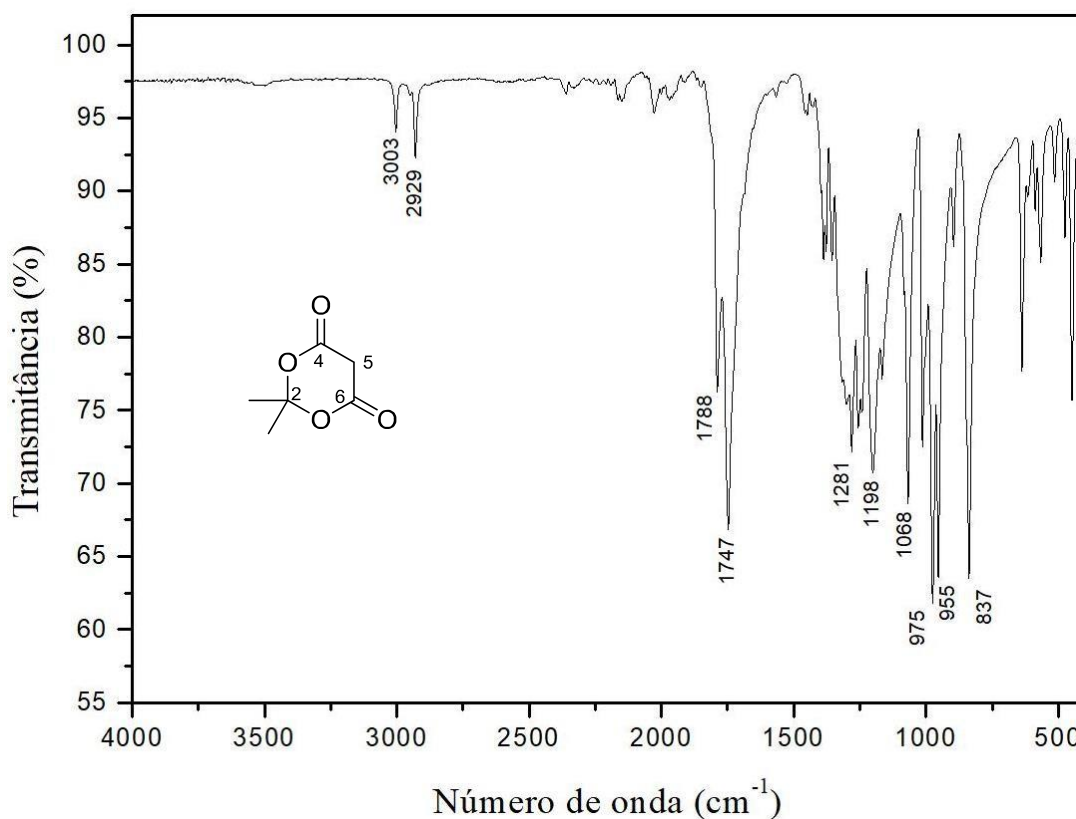
Reação com acetona



Fonte: O autor.

No espectro no IV do ácido de Meldrum (**1**), mostrado na Figura 12, pode-se observar duas bandas fracas em 3003 e 2929 cm^{-1} , referentes ao estiramento das ligações C-H. Observa-se também duas bandas em 1788 e 1747 cm^{-1} , sendo a primeira de intensidade moderada e a segunda de intensidade forte, que podem ser atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico das duas carbonilas. Na faixa de 1300 a 1000 cm^{-1} é possível observar bandas fortes de estiramento das ligações C-O. As demais bandas na região abaixo de 1000 cm^{-1} são consideradas como os desdobramentos das ligações C-H, dos grupos CH_2 , no plano.

Figura 12 – Espectro no IV (ATR) do ácido de Meldrum (**1**).

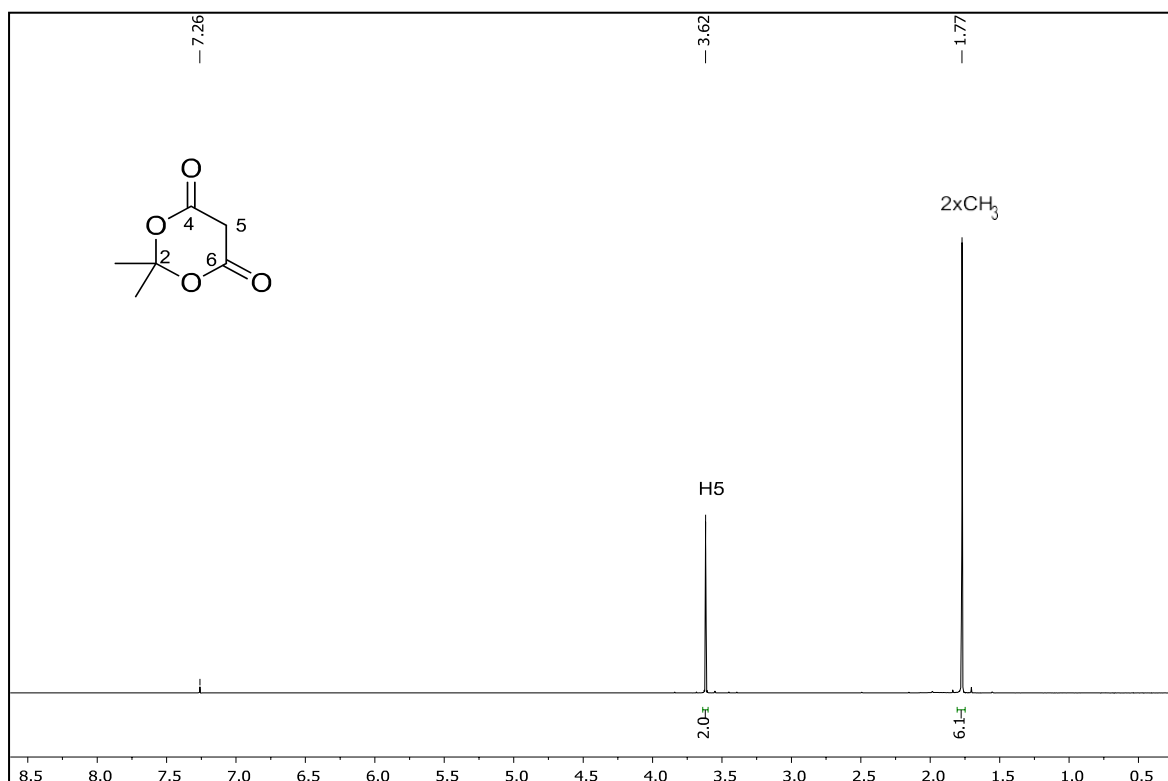


Fonte: O Autor.

O espectro de RMN de ^1H do ácido de Meldrum (**1**), mostrado na Figura 13, realizado em CDCl_3 , forneceu dois simples. O simpleto em δ 1,77, integrado para seis hidrogênios, corresponde aos seis átomos de hidrogênio dos dois grupos metila. Os átomos de hidrogênio dos dois grupos metila em **1** apresentam equivalência química e magnética, devido a simetria da molécula. Já o simpleto em δ 3,62, integrado para dois hidrogênios, corresponde aos átomos de hidrogênio do grupo

metila presente na posição 5, que também apresentam equivalência química e magnética.

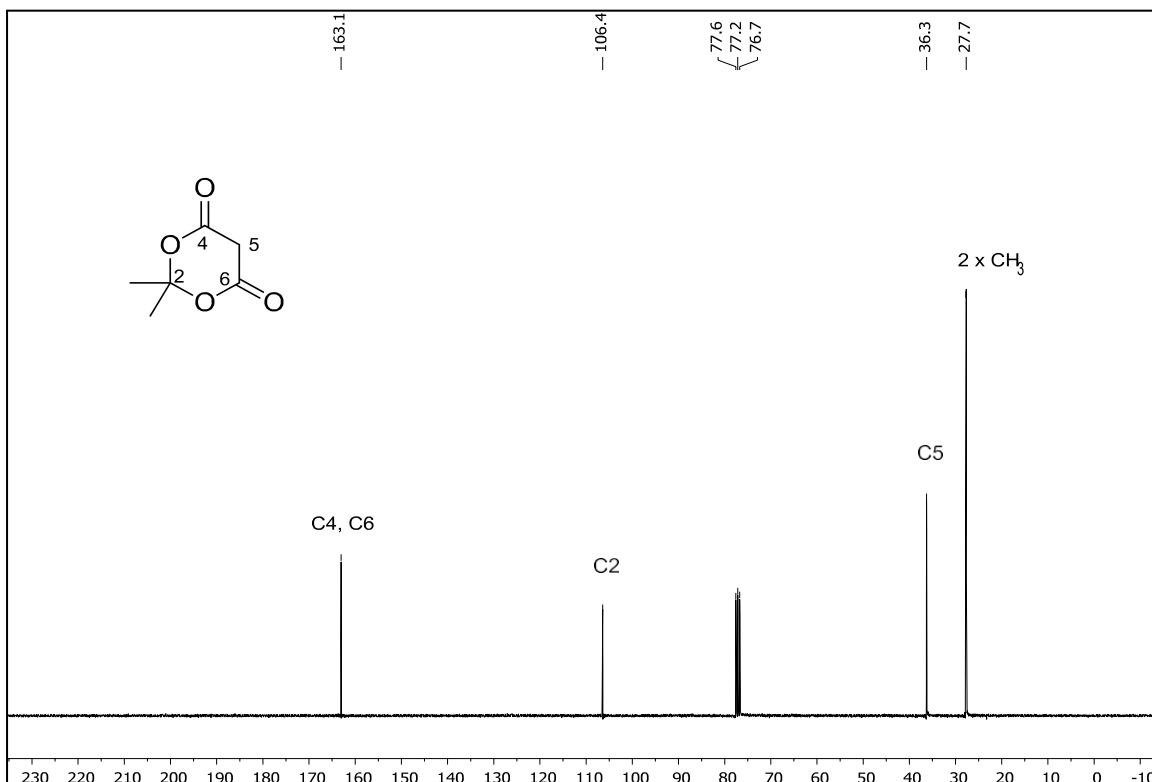
Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H do ácido de Meldrum (**1**) (CDCl_3 , 300MHz).



Fonte: O Autor.

No espectro de RMN de ^{13}C do ácido de Meldrum (**1**), mostrado na Figura 14, realizado em CDCl_3 , podemos observar quatro sinais. O sinal mais blindado em δ 27,7, refere-se aos átomos de carbono dos dois grupos metila, que apresentam equivalência química e magnética. O sinal em δ 36,3, corresponde ao carbono em C5, que se encontra em posição alfa à duas carbonilas. O sinal de menor intensidade em δ 106,4, refere-se ao carbono C2e, finalmente, o sinal em δ 163,1 encontrado em uma região desblindada, refere-se aos dois átomos de carbono carbonílicos.

Figura 14 – Espectro de RMN de ^{13}C do ácido de Meldrum (**1**) (CDCl_3 , 75MHz).



Fonte: O Autor.

4.2. Síntese e caracterização dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum

Os derivados C-acilados do ácido de Meldrum foram preparados empregando reações de acoplamento entre **1** e uma série de ácidos carboxílicos: ácido esteárico (C18:0), ácido palmítico (C16:0), ácido mirístico (C14:0), ácido láurico (C12:0), ácido caprílico (C8:0), ácido caprílico (C6:0) e ácido butírico (C4:0).

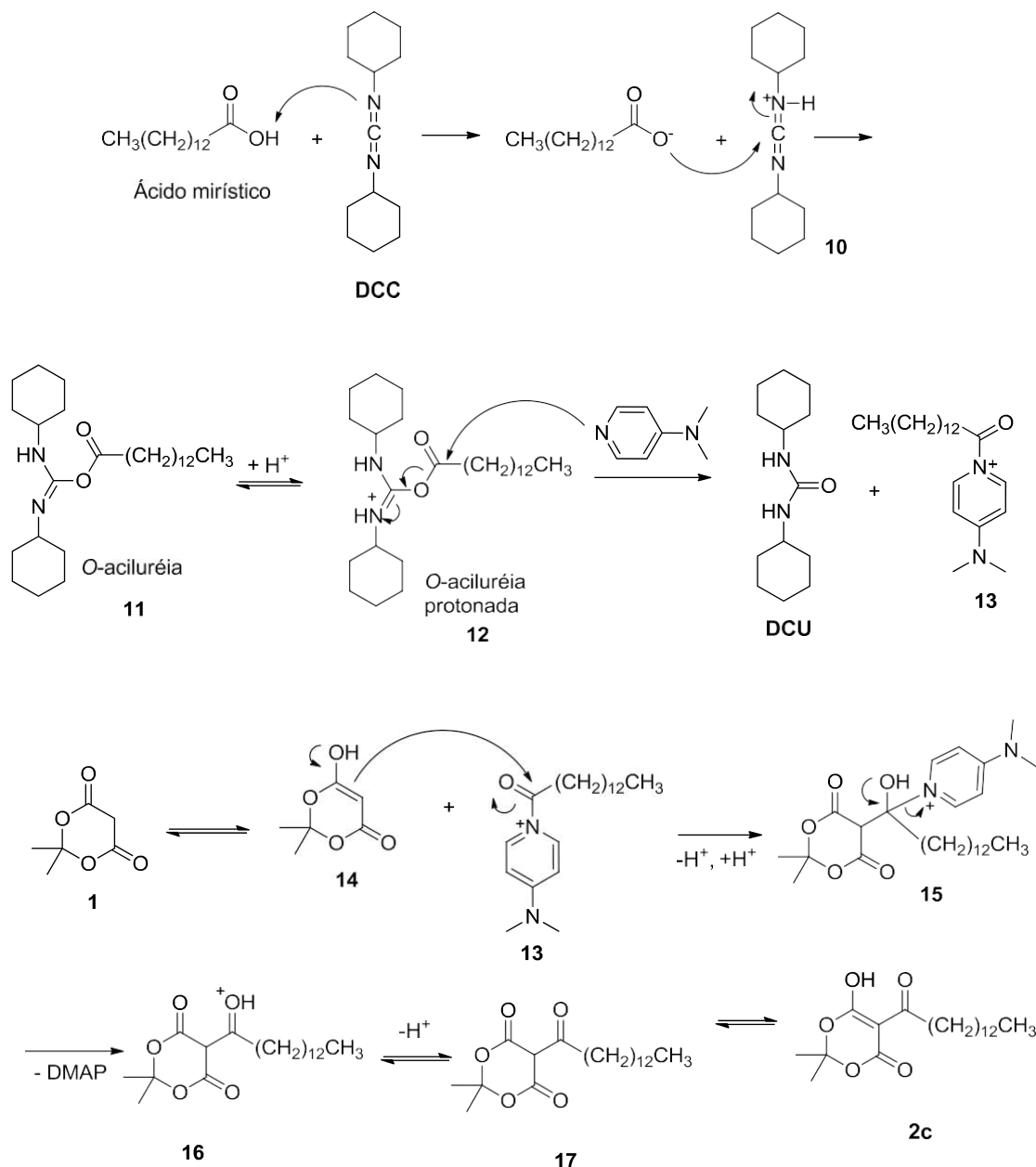
O procedimento utilizado nesta parte do trabalho foi adaptado a partir de metodologias descritas na literatura (CARNEIRO et al., 2015; PASHKOVSKII et al., 2003). A metodologia empregada utilizou como reagente de acoplamento a *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e como fontes de base a trietilamina (Et_3N) e a 4-dimetilaminopiridina (DMAP). As reações foram conduzidas empregando acetato de etila ou diclorometano como solventes, no entanto, foram encontrados melhores resultados com o uso de diclorometano, provavelmente devido à sua maior volatilidade e consequente facilidade de evaporação em evaporador rotatório, evitando assim a necessidade de aquecimento do banho de água.

Os produtos sólidos (**2a-d**) foram purificados por recristalização empregando

metanol como solvente e os rendimentos obtidos foram 89% para **2a**, 64% para **2b**, 93% para **2c** e 92% para **2d**.

Os produtos oleosos (**2e-h**) foram purificados através da sua dissolução em diclorometano e sucessivas lavagens com solução aquosa ácida de HCl na concentração de 1 M, para promover a remoção completa da dicitloexiluréia (DCU), que é um subproduto formado a partir do DCC. Em seguida, estes compostos foram filtrados através de uma coluna de sílica gel. Os rendimentos obtidos foram de 91 % para **2e**, 94% para **2f**, 81% para **2g** e 74% para **2h**.

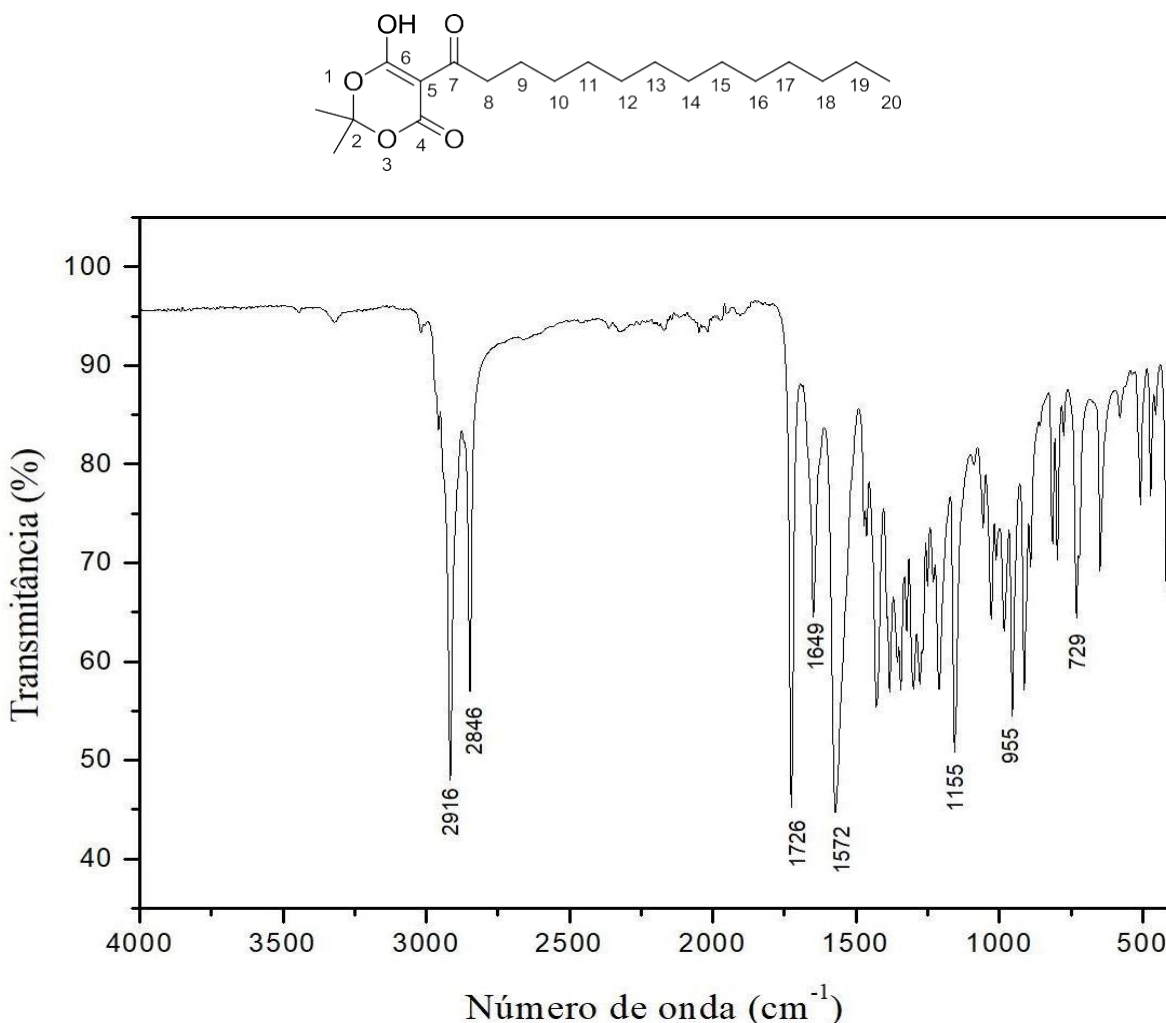
O mecanismo proposto para o acoplamento de **1** e ácido mirístico promovido por DCC foi ilustrado no Esquema 10. Inicialmente, pode ocorrer uma transferência de próton entre o DCC e o ácido mirístico para formar miristato e o DCC protonado **10**. Em seguida, o ataque nucleofílico do miristato à **10** formaria o intermediário *O*-aciluréia **11**. Após a protonação de **11** para originar a *O*-aciluréia protonada **12**, ocorreria o ataque nucleofílico do DMAP, promovendo a formação da DCU e do íon *N*-acil piridínio **13**. Este último, pode reagir com a forma enólica **14** do ácido de Meldrum para formar o intermediário **15**, que, após a eliminação do DMAP, daria origem ao intermediário **16**. Por fim, a desprotonação de **16** levaria à forma tautomérica **17**, que está em equilíbrio com a forma tautomérica majoritária **2c**.

Esquema 10 – Proposta de mecanismo para a formação do derivado *C*-acilado **2c**.

Fonte: O Autor.

No espectro no IV do produto *C*-acilado **2c**, mostrado na Figura 15, pode-se notar a presença de duas bandas fortes na região típica de estiramento de ligações C-H, referentes ao estiramento assimétrico (2916 cm^{-1}) e simétrico (2846 cm^{-1}) das ligações C-H dos grupos metileno presentes na cadeia alifática. Observa-se também uma banda forte em 1726 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da carbonila do grupo éster conjugado. A banda de intensidade moderada observada em 1649 cm^{-1}

¹, refere-se ao estiramento da carbonila do grupo cetona, estando substancialmente deslocado em comparação com o valor normal para cetona, 1715 cm^{-1} , em virtude da formação de ligação de hidrogênio intramolecular e do efeito de conjugação. Outra banda forte pode ser visualizada em 1572 cm^{-1} , sendo que esta pode ser atribuída ao estiramento da ligação C=C do enol. Na faixa de 1350 a 1000 cm^{-1} é possível observar bandas de estiramento das ligações C-O, com intensidades moderadas. Por fim, não foi possível localizar a banda esperada para o estiramento da ligação O-H do enol, no entanto, esta pode estar sobreposta às bandas de estiramento das ligações C-H, visto que a faixa esperada para este tipo de absorção é 3200 a 2400 cm^{-1} (PAVIA; LAMPMAN; KRIZ, 2001; SCHIERING; KATON, 1986). As bandas encontradas na faixa entre 700 cm^{-1} e 1000 cm^{-1} podem ser atribuídas aos movimentos de flexão (no plano) correlacionados aos grupos CH_2 da extensa cadeia carbônica do composto em questão (denominada, também, de banda de cadeia longa) (PAVIA, LAMPMAN, KRIZ, VYVYAN, 2013).

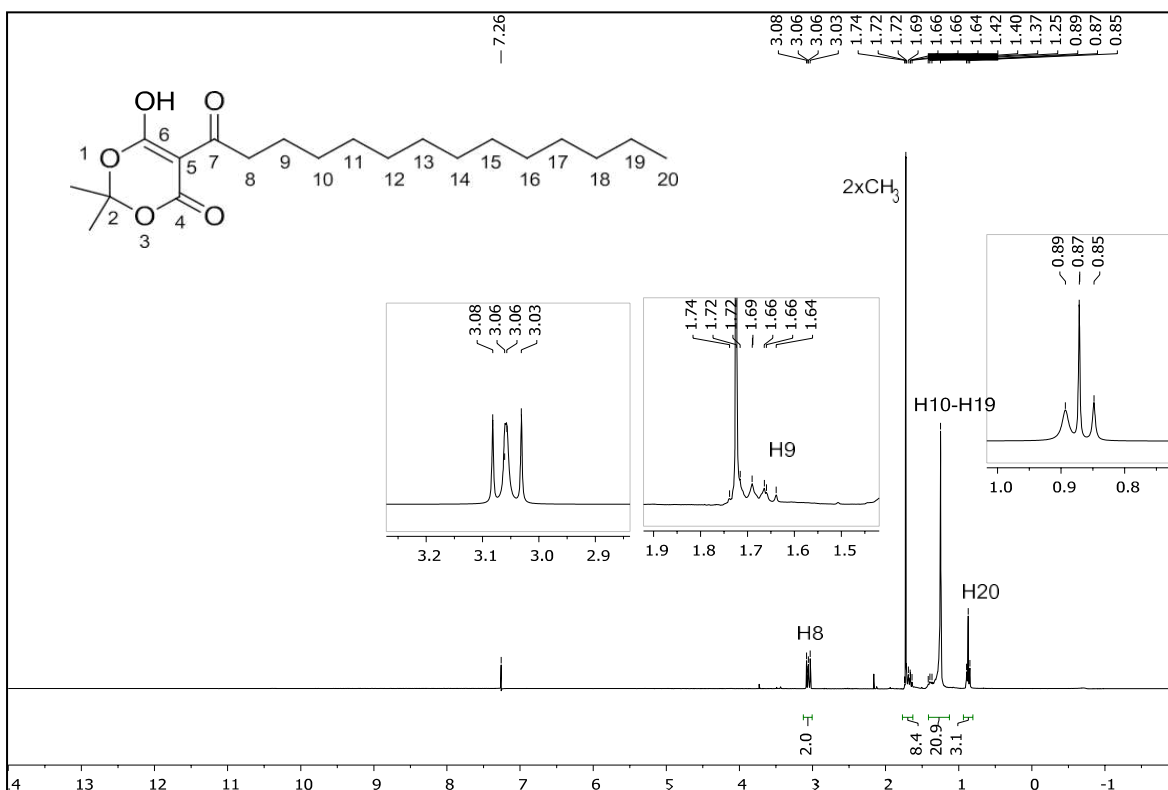
Figura 15 – Espectro no IV (ATR) do **2c**.

Fonte: O Autor.

No espectro de RMN de ¹H do produto **2c**, mostrado na Figura 16, realizado em CDCl₃, podemos observar um multipeto em δ 0,85-0,89, integrado para três hidrogênios, corresponde aos três átomos de hidrogênio (H20) do grupo metila localizado na posição terminal da cadeia alifática. Em δ 1,25-1,42, observa-se um multipeto integrado para vinte átomos de hidrogênio (H10-H19), que se referem aos átomos de hidrogênio dos grupos metilênicos localizados na cadeia alifática entre as posições 10 e 19. O simpleto em δ 1,73 e o multipeto em δ 1,64-1,74 aparecem sobrepostos e foram integrados conjuntamente para oito átomos de hidrogênio. O sinal em δ 1,73 foi atribuído aos átomos de hidrogênio dos dois grupos metila ligados ao carbono C2, que apresentam equivalência química e magnética. Já o multipeto em δ 1,64-1,74 foi atribuído aos átomos de hidrogênio β-carbonílicos do grupo metileno da posição H9. Finalmente, o multipeto em δ 3,03-3,08, integrado para dois

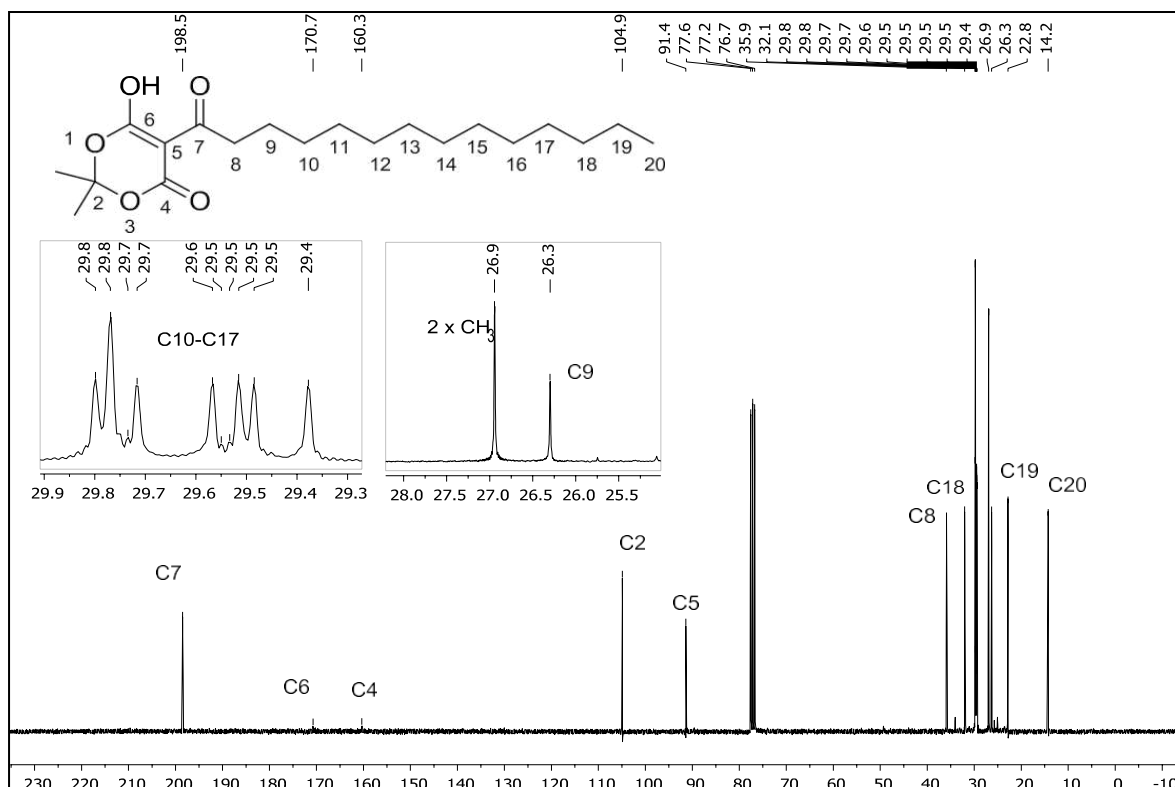
hidrogênios, corresponde aos átomos de hidrogênio α -carbonílicos H8. Os átomos de hidrogênio em H8 e H9 sofrem efeito de desblindagem promovido pelo grupo carbonila e, por este motivo, seus sinais encontram-se em maiores deslocamentos químicos quando comparados com os sinais dos demais átomos de hidrogênio da cadeia alifática. O efeito de desblindagem é mais pronunciado para hidrogênios α -carbonílicos comparado aos hidrogênios β - carbonílicos, assim H8 apresenta maior deslocamento químico que H9. Por fim, o sinal correspondente ao hidrogênio do grupo hidroxila não foi observado, provavelmente devido à formação de ligação de hidrogênio intramolecular deste grupo com o grupo carbonila em C7, diminuindo a densidade eletrônica ao redor do hidrogênio e promovendo o alargamento do sinal e o seu deslocamento para frequências mais elevadas.

Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H do **2c** (CDCl_3 , 300 MHz).



Fonte: O Autor.

No espectro de RMN de ^{13}C do produto **2c**, mostrado na Figura 17, realizado em CDCl_3 , podemos observar um total de dezoito sinais, uma vez que os grupos metila geminais geram um único sinal, mais blindado, em δ 26,9. Além disso, ocorreu uma sobreposição de dois sinais referentes aos grupos metilênicos da cadeia alifática em δ 29,8, devido à equivalência química e magnética dos mesmos. O sinal observado em δ 14,2 que corresponde a uma região mais desblindada, é atribuído ao carbono terminal desta cadeia. Os sinais em δ 22,8 e δ 26,3 correspondem respectivamente aos átomos de carbono em C19 e C9. Entre δ 29,4 e 29,8 observam-se os sinais referentes aos átomos de carbono metilênicos da cadeia alifática (C10-17). Em δ 32,1 e δ 35,9 aparecem os sinais relativos aos átomos de carbono C18 e C8, respectivamente. O sinal correspondente aos carbonos C5 e C2 são observados em δ 91,4 e δ 104,9, respectivamente. Em δ 160,2 e δ 170,6 são observados os sinais relativos aos átomos de carbono C4 e C6 e, finalmente, em δ 198,5 pode ser observado o sinal correspondente ao carbono carbonílico C7.

Figura 17 – Espectro de RMN de ^{13}C do **2c** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: O Autor.

5. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA

A agricultura é o principal meio de subsistência humana desde épocas muito remotas. No entanto, o desenvolvimento e a aplicação intensiva de defensivos agrícolas são recentes e datam de um período após a Segunda Guerra Mundial, durante a chamada Revolução Verde, na década de 50, quando os tradicionais meios de produção agrícola enfrentaram radicais mudanças como, por exemplo, o emprego de novas tecnologias, com o objetivo de maximizar a produção agrícola (Salomão, P. E. A., Ferro, A. M. S., & Ruas, W. F., 2020).

Entre os anos de 1945 a 1985, durante o período da modernização da agricultura nacional, os defensivos agrícolas foram introduzidos no Brasil. Naquela época, o estado apoiava amplamente o seu uso, com a finalidade de aumentar a produtividade e facilitar o manejo no campo (CARNEIRO et. al., 2011).

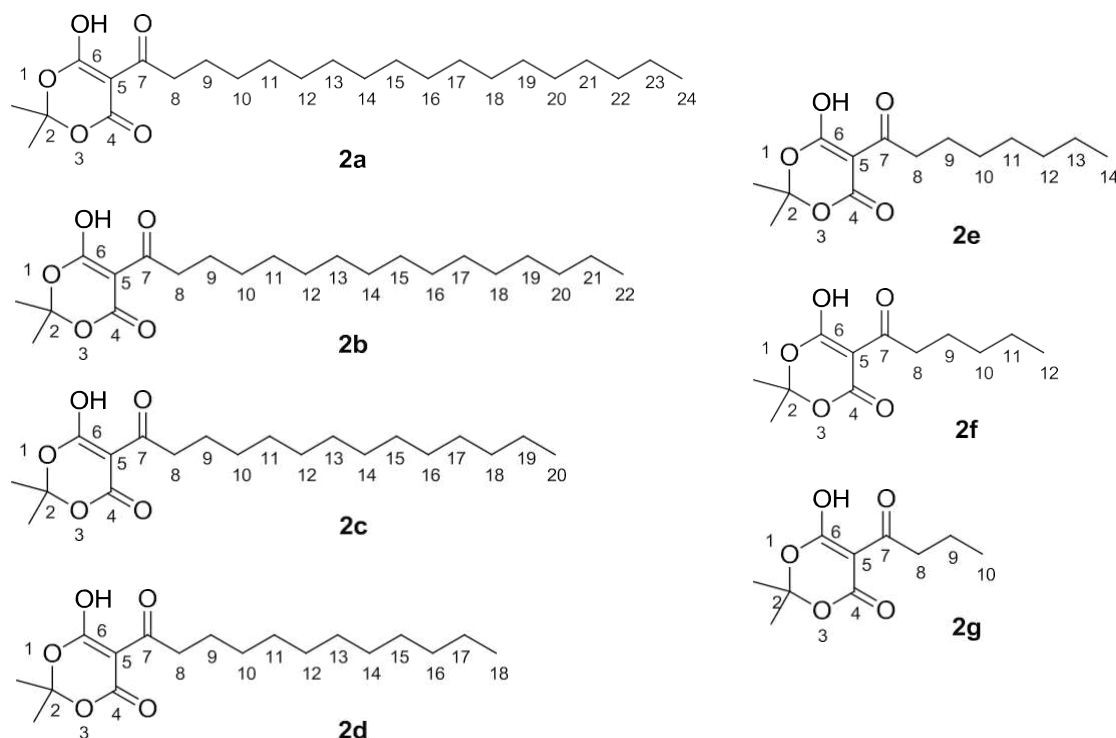
A diminuição da produtividade pode estar associada com presença das plantas daninhas. Estas, por sua vez, causam uma série de prejuízos, afetando a

economia mundial. Calcula-se que diversas culturas teriam sua produção reduzida pela metade se não fosse o emprego de agroquímicos nas lavouras (JESCHKE, 2016).

A utilização de defensivos agrícolas é, ainda hoje, o melhor método para o combate a pragas, uma vez que incrementa a produtividade das plantações e contribui para o desempenho da produção (HEAP,2014), diminuindo-se os gastos gerados pelas perdas causadas pelas plantas daninhas.

Nesta etapa do trabalho, foi avaliado o efeito fitotóxico dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum (**2a-g**), cujas estruturas estão ilustradas na Figura 18, sobre o crescimento das partes aérea e radicular de uma cultura monocotiledônea, como a cultura de cebola (*Allium cepa*), e uma cultura dicotiledônea, como o pepino caipira (*Cucumis sativus*). Sendo assim, o principal objetivo deste ensaio foi verificar uma possível seletividade no estímulo ou na inibição da germinação das sementes quando aplicados os compostos desejados. Dessa forma, foram escolhidas sementes de culturas que apresentassem uma boa porcentagem de germinação nas condições empregadas. Mediante essa prerrogativa, a empresa escolhida foi a Agristar do Brasil, através da linha comercial “*Topseed Garden*”.

Figura 18 – Estruturas dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum (**2a-g**) empregados nos testes de germinação.



Fonte: O Autor.

Os dados obtidos por este ensaio foram organizados em tabelas e gráficos, com a finalidade de se elucidar os resultados. Para cada cultura, foram construídos dois gráficos alusivos ao crescimento das plântulas. Um deles contendo os dados obtidos do caule (parte aérea) e outro referente ao crescimento da raiz (parte radicular).

O controle negativo do bioensaio foi mensurado através das porcentagens de inibição/estímulo da germinação das sementes, sendo os valores positivos relativos à estimulação do crescimento e os valores negativos relativos à inibição do crescimento. Como controle negativo empregou-se uma solução aquosa de DMSO 0,3% (v/v). Como controle positivo utilizou-se o herbicida comercial Dual Gold® da empresa Syngenta, nas mesmas concentrações avaliadas para os compostos sintetizados neste trabalho.

5.1. Efeito dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum sobre assementes de cebola (*Allium cepa*)

Os resultados obtidos para a germinação da cebola são apresentados na Tabela 1, Figura 19 (caule) e Figura 20 (raiz). Verifica-se que todos os compostos C-acilados (**2a-g**) apresentaram uma boa porcentagem de inibição, tanto no crescimento do caule quanto da raiz, variando de acordo com as concentrações empregadas. Quando comparado ao herbicida comercial, Dual Gold, o composto **2g** apresentou, na concentração mais elevada (1000 μM), os maiores valores de inibição no conjunto caule/raiz, com -78,8% e -66,1%, respectivamente. Em contrapartida, o mesmo apresentou uma das menores porcentagens de inibição em baixa concentração (100 μM), com somente -51,4% e -4,9%, respectivamente. O menor desempenho nesta análise ficou à cargo do composto **2d**, apresentando resultado satisfatório apenas na concentração mais elevada, constatada na inibição do caule, com uma porcentagem de -75,3%.

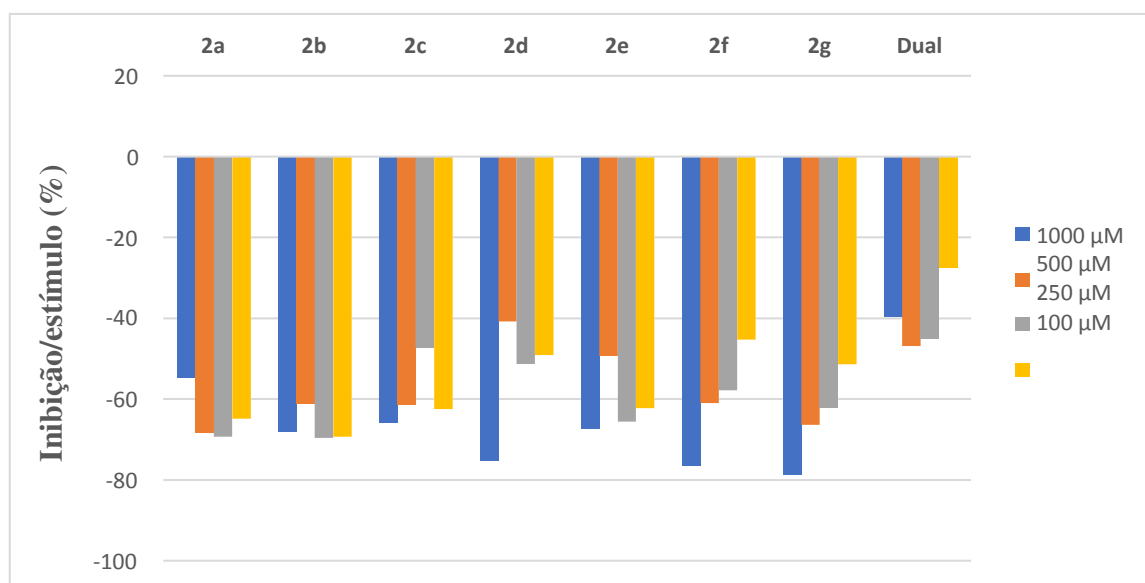
Portanto, através dos dados apresentados neste ensaio, podemos verificar que os compostos C-acilados sintetizados apresentam, de forma geral, uma inibição para o par caule/raiz das plântulas. Não foi constatado nenhum estímulo em nenhum dos compostos para o referido par.

Tabela 1 - Efeito dos derivados *C*-acilados do ácido de Meldrum (**2a-g**) e do Dual sobre o desenvolvimento das partes aérea e radicular da cebola (*Allium cepa*).^a

	Porcentagem de inibição/estímulo (%)							
	Caule				Raiz			
	1000 μM	500 μM	250 μM	100 μM	1000 μM	500 μM	250 μM	100 μM
2a	-54,7	-68,3	-69,3	-64,9	-24,3	-43,8	-39,5	-31,7
2b	-68,2	-61,1	-69,7	-69,3	-45,7	-31,8	-36,4	-44,3
2c	-65,9	-61,3	-47,3	-62,5	-47,9	-17,9	-6,0	-38,7
2d	-75,3	-40,8	-51,3	-49,1	-31,3	-10,4	-23,3	-4,1
2e	-67,2	-49,4	-65,6	-62,3	-45,3	-26,4	-39,1	-30,0
2f	-76,6	-61,0	-57,8	-45,3	-65,0	-42,8	-24,6	-13,5
2g	-78,8	-66,3	-62,2	-51,4	-66,1	-29,1	-30,3	-4,9

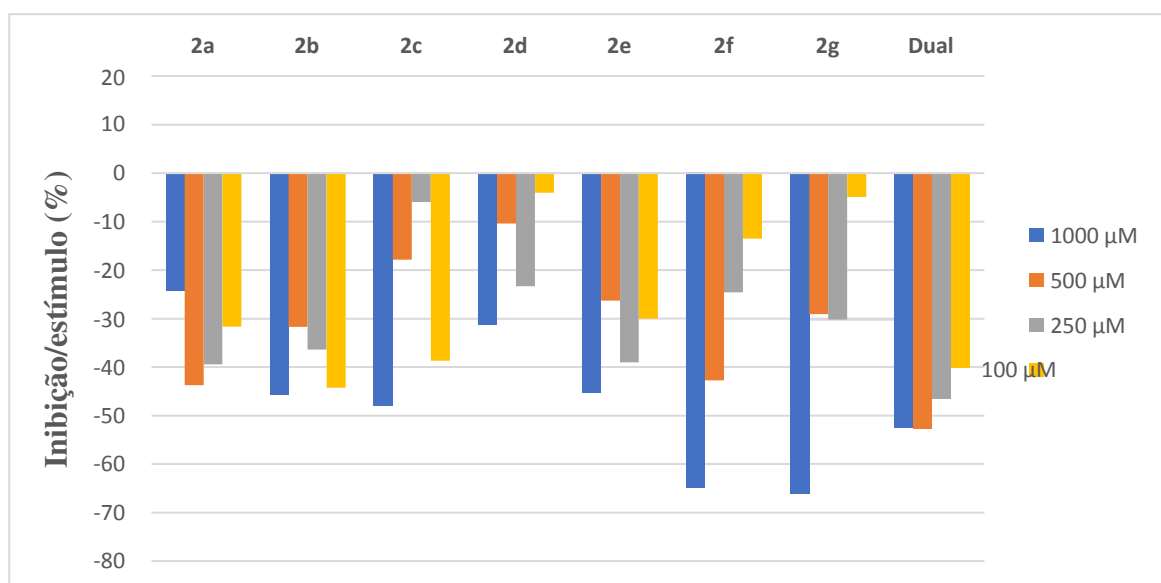
^aAs porcentagens de inibição/estímulo foram calculadas em relação ao desenvolvimento da cultura em solução aquosa de DMSO 0,3% (v/v), empregado como controle negativo.

Figura 19 - Gráfico de porcentagem de inibição/estímulo do crescimento do caule da semente de cebola (*Allium cepa*).



Fonte: O Autor.

Figura 20 – Gráfico de porcentagem de inibição/estímulo do crescimento da raiz da semente de cebola (*Allium cepa*).



Fonte: O Autor.

5.2. Efeito dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum sobre assementes de pepino caipira (*Cucumis sativus*)

Os resultados obtidos para a germinação da cebola são apresentados na Tabela 2, Figura 21 (caule) e Figura 22 (raiz). Verifica-se que todos os compostos C-acilados (**2a-g**) apresentaram, em suas respectivas concentrações, boas porcentagens na estimulação do crescimento do caule das plântulas, quando comparadas ao herbicida de referência. Contudo, o mesmo não foi observado de forma uniforme no crescimento das raízes das mesmas. Os compostos **2b**, **2e**, **2f** e **2g**, foram aqueles que obtiveram o melhor desempenho quando comparados com os demais. É notório salientar que, na contramão do esperado, o composto **2g** aumentou a sua porcentagem de estimulação das raízes conforme à diminuição da concentração, sendo a melhor delas, na concentração de 100 µM com um crescimento de 55,1%. Entretanto, os compostos **2a**, **2c** e **2d** demonstraram ter pouca influência no estímulo ao crescimento da raiz, uma vez que, suas respectivas porcentagens de 8,9%, 12,7% e 6,8% na concentração de 1000 µM apresentaram baixos valores. Também, na contramão do esperado para a raiz do pepino, os compostos **2a** e **2d** apresentaram, na concentração de 100 µM, porcentagens negativas na ordem de -2,4% e -13,5%, respectivamente. Tais valores evidenciam

um maior caráter de inibição do crescimento desta parte da plântula em concentrações mais baixas.

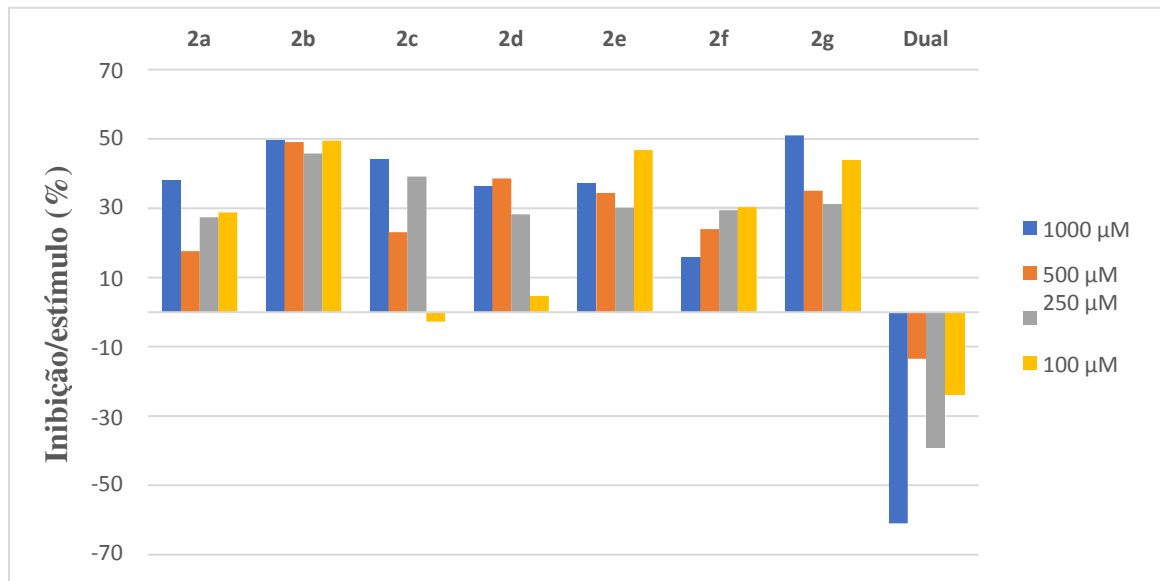
A atividade dos compostos C-acilados frente ao estímulo/inibição ao desenvolvimento das plântulas do pepino caipira (*Cucumis sativus*) demonstrou um resultado bastante diferente do apresentado pela cebola (*Allium cepa*). Como verificado, o efeito dos compostos produziu diferenças no estímulo nas mesmas. Tal seletividade pode ser talvez explicada pelas características distintas de cada cultura e, também, pelo fato de se tratar de diferentes classes de semente, na qual a primeira, uma dicotiledônea, e a segunda, uma monocotiledônea. Um estudo, *a posteriori*, poderia ser realizado para fins de confirmação deste distinto comportamento.

Tabela 2 - Efeito dos derivados C-acilados do ácido de Meldrum (**2a-g**) e do Dual sobre o desenvolvimento das partes aérea e radicular do pepino caipira (*Cucumis sativus*).^a

	Porcentagem de inibição/estímulo (%)							
	Caule				Raiz			
	1000 μM	500 μM	250 μM	100 μM	1000 μM	500 μM	250 μM	100 μM
2a	38,1	17,6	27,4	28,8	8,9	8,0	8,9	-2,4
2b	49,6	49,1	45,8	49,4	61,5	48,8	38,5	51,9
2c	43,9	23,0	39,1	-2,7	12,7	2,8	15,1	10,2
2d	36,2	38,6	28,2	4,6	6,8	5,6	4,3	-13,5
2e	37,3	34,4	30,1	46,8	20,6	41,1	46,6	41,7
2f	15,7	24,0	29,4	30,3	24,6	31,1	22,5	22,0
2g	51,0	35,0	31,2	43,9	7,6	41,0	53,2	55,1
Dual	-61,0	-13,5	-39,2	-23,8	-78,1	-56,9	-62,6	-55,6

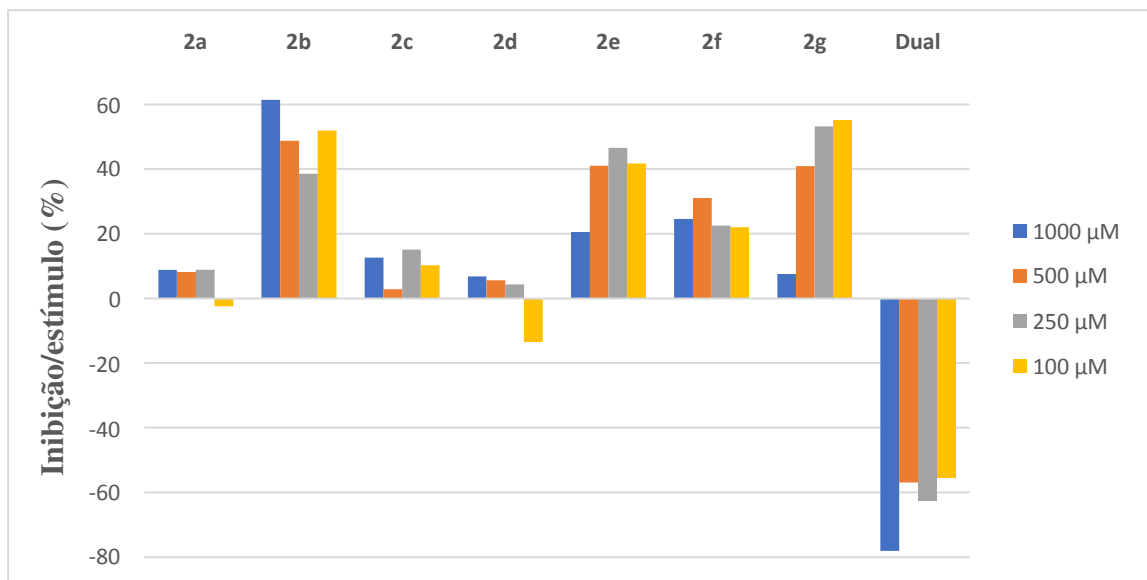
^aAs porcentagens de inibição/estímulo foram calculadas em relação ao desenvolvimento da cultura em solução aquosa de DMSO 0,3% (v/v), empregado como controle negativo.

Figura 21 – Gráfico de porcentagem de inibição/estímulo do crescimento do caule da semente de pepino caipira (*Cucumis sativus*).



Fonte: O Autor.

Figura 22 – Gráfico de porcentagem de inibição/estímulo do crescimento da raiz da semente de pepino caipira (*Cucumis sativus*).



Fonte: O Autor.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho, foram sintetizados sete derivados *C*-acilados do ácido de Meldrum, compostos **2a-h**, com rendimentos que variaram de 93% a 74%. Todos os compostos foram caracterizados através da espectroscopia no infravermelho e espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C .

Apesar de ser disponível comercialmente, o ácido de Meldrum (**1**) foi obtido a partir do ácido malônico, uma vez que este último apresenta um considerável menor custo de aquisição.

Os derivados **2a-g** e o ácido de Meldrum foram submetidos a ensaios de germinação empregando as culturas de cebola (monocotiledônea) e pepino (dicotiledônea). Foi observado que estes compostos inibem o crescimento das sementes de cebola enquanto estimulam o crescimento das sementes de pepino. Para a obtenção de mais informações que possam indicar uma possível seletividade dos compostos avaliados em relação às culturas mono ou dicotiledôneas, estão sendo conduzidos testes de germinação empregando culturas de sorgo (*Sorghum bicolor*) e alface (*Lactuca sativa*).

Em trabalhos futuros, os derivados *C*-acilados **2a-h** poderão ser empregados na síntese de β -ceto amidas, através da reação com aminas sob aquecimento (EL-MELIGIE et al., 2019). Uma vez que a reação dos derivados *C*-acilados do ácido de Meldrum pode ser realizada, a princípio, com qualquer tipo de amina, esta seria uma abordagem versátil para a produção de β -ceto amidas para posterior estudos biológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORDWELL, F. G. Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. **Accounts of Chemical Research**, v. 21, n. 12, p. 456–463, 1988.

Brasil. Ministério do Meio Ambiente. **IBAMA**. Relatórios de comercialização de agrotóxicos. Brasília: IBAMA; 2019.

Brasil. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, 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. **In: Legislação federal de agrotóxicos e afins. Brasília (DF): Ministério da Agricultura e do Abastecimento; 1998.** p. 7-13.

CARNEIRO, F.F.; ALMEIDA, V. E. S; TEIXEIRA, M. M.; BRAGA, L. Q. V. **Agronegócio e Agroecologia: desafios para a formulação de políticas públicas sustentáveis** In: RIGOTTO, R (Org) Agrotóxicos, Trabalho e Saúde - vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no Baixo Jaguaribe/CE. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, p. 1-612, 2011.

CARNEIRO, V. M. T. et al. Is RK-682 a promiscuous enzyme inhibitor? Synthesis and invitro evaluation of protein tyrosine phosphatase inhibition of racemic RK-682 and analogues. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 42–54, 2015.

CHAGAS, I. D.; Os Impactos dos Agroquímicos Sobre o Meio Ambiente.

FINOM/PROMINAS, v. 1, p. 8-31, 2017.

CHANDRABALAN, A. et al. N-Cinnamoylanthranilates as human TRPA1 modulators: Structure-activity relationships and channel binding sites. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 170, p. 141–156, maio 2019.

DAVIDSON, D.; BERNHARD, S. A. The Structure of Meldrum's Supposed β -Lactonic Acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 10, p. 3426–3428, 1948.

DURU, M.; THEROND, O.; FARES, M. Designing agroecological transitions; A review. *Agron. Sustain. Dev.* 2015.

EL-MELIGIE, S. E. M. et al. A Review on the Synthetic Routes to β -Keto Amides. **Current Organic Chemistry**, v. 23, n. 19, p. 2005–2015, 19 dez. 2019.

FOROUZESH, A. et al. Classification of herbicides according to chemical family for weed resistance management strategies-an update. **Weed Research**, v. 55, n. 4, p. 334–358, 2015.

GIULIANO, S.; ALLETO, L.; DESWARTE, C.; PERDRIEUX, F.; DAYDÉ, J.; DEBAEKE, P. Reducing herbicide use and leaching in agronomically performant maize-based cropping systems: An 8-year study. *Science of the total environment*, v.788, 2021.

HALSTEAD, N. T.; HOOVER, C. M.; ARAKALA, A.; CIVITELLO, D. C.; DE LEO, G. A.; GAMBHIR, M.; JOHNSON, S. A.; JOUANARD, N.; LOERNS, K. A.; McMAHON, T. A.; NDIONE, R. A.; NGUYEN, K.; RAFFAEL, T. R.; REMAIS, J. V.; RIVEAU, G.; SOKOLOW,

S. H.; ROHR, J. R. Agrochemicals increase risk of human schistosomiasis by supporting higher densities of intermediate hosts. **Nature Communications**. 2018.

HEAP, I. Global perspective of herbicide-resistant weeds. **Pest Management Science**, v.70, n. 9, p. 1306–1315, 2014.

HOLT, J. S. Herbicides. **Encyclopedia of Biodiversity: Second Edition**, v. 4, n. 1974, p. 87–95, 2013.

HOSSAIN, M. Recent perspective of herbicide: Review of demand and adoption in world agriculture. **Journal of the Bangladesh Agricultural University**, v. 13, n. 1, p. 19–30, 2016.

HUGGINS, M. T.; BARBER, P. S.; FLORIAN, D.; HOWTON, W. Short, Efficient Syntheses

of Pyrrole α -Amides. **Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry**, v. 38, n. 23, p. 4226–4239, 2008.

IVANOV, A. S. Meldrum's acid and related compounds in the synthesis of natural products and analogs. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 4, p. 789–811, 2008.

JANIKOWSKA, K.; RACHOŃ, J.; MAKOWIEC, S. Acyl Meldrum's acid derivatives: application in organic synthesis. **Russian Chemical Reviews**, v. 83, n. 7, p. 620–637, 2014.

JESCHKE, P. Progress of modern agricultural chemistry and future prospects. **Pest Management Science**, v. 72, n. 3, p. 433–455, 2016.

KRAEHMER, H. et al. Herbicides as Weed Control Agents: State of the Art: I. Weed Control Research and Safener Technology: The Path to Modern Agriculture. **Plant Physiology**, v. 166, n. 3, p. 1119–1131, 2014.

LA FUENTE, E. B.; OREJA, F. H.; LENARDIS, A. E.; FUENTES, M. T.; AGOSTI, B.; BARRIO, A.; BARBERIS, S.; ROBREDO, J.; GIL A.; MAZETTI, M.; NICCIA, E. Intensification of crop rotation affecting weed communities and the use of herbicides in the rolling Pampa. **Heliyon**. v. 7. 2020.

LORENZON, J.; YAMASHITA, O. M.; PANOSSO A.; FRANCESCHI, M.; CAMPOS, O. R. Ação do herbicida Trifluralin na germinação e no desenvolvimento inicial de milho, sorgo e milheto. **Evidência**, Joaçaba, v. 16, n. 1, p 19-30, 2016.

MADALÃO, J. C.; DA SILVA, A. A.; JUNIOR, W. A. O.; SARAIVA, D. T.; MELO, C. A. D.;

D'ANTONINO, L. O herbicida sulfentrazone interfere na biomassa microbiana e na atividade microbiana do solo. **Ver. Cienc. Agrar.**, v. 59, n. 1, p. 54-59, 2016.

MALLORY-SMITH, C. A.; RETZINGER, E. J. Revised Classification of Herbicides by Site of Action for Weed Resistance Management Strategies 1. **Weed Technology**, v. 17, n. 3, p. 605–619, 2003.

MELDRUM, A. N. LIV. - A β -lactonic acid from acetone and malonic acid. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, 1908.

MIYAMOTO, Y. et al. Discovery of a 3-pyridylacetic acid derivative (TAK-100) as a potent, selective and orally active dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 3, p. 831–850, 2011.

MOHSSEN, H. F.; ALI, N. M.; ALI, H. A. Suzuki miyaura cross - Coupling reactions of 4-chloro quinoline derivatives and studying of biological activity for some of them. **International Journal of ChemTech Research**, 2016.

MORAES, F. C. et al. Novel platensimycin derivatives with herbicidal activity. **Pest Management Science**, 2016.

NDIKURYAYO, F.; MOOSAVI, B.; YANG, W. C.; YANG, G. F. 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitors: from chemical biology to Agrochemicals. **J. Agric. Chem.**, v. 65, p. 8523-8537. 2017.

NIKOLAEV, V. A. et al. Chemistry of diazocarbonyl compounds: XXV. Comparative photochemistry of diazo compounds and sulfur ylides of the 1,3-dioxane-4,6-dione series. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 42, n. 6, p. 815–827, 2006.

OETTMEIER, W.; JÄGER, J.; MASSON, K. Inhibition of photosystem II electron transport by acyl derivatives of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum's acid). **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**, v. 1757, n. 7, p. 727–729, 2006.

OIKAWA, Y.; SUGANO, K.; YONEMITSU, O. Meldrum's Acid in Organic Synthesis. 2. A General and Versatile Synthesis of β -Keto Esters. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 10, p. 2087–2088, 1978.

OKUYAMA, J. H. H.; GALVÃO, T. F.; SILVA, M. T. Intoxicações e Fatores Associados ao Óbito por Agrotóxicos: Estudo Caso Controle. **Rev. Bras. Epidemiologia**, vol. 33, Rio de Janeiro, 2020.

OLIVEIRA-TINTINO, C. D. DE M. et al. Chemical synthesis, molecular docking and MepA efflux pump inhibitory effect by 1,8-naphthyridines sulfonamides. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 160, p. 105753, maio 2021.

PASHKOVSKII, F. S. et al. Heterocyclic analogs of prostaglandins: I. Synthesis of 3-alkyl(aralkyl)-2,5-dihydrofuran-2-ones as synthons for 11-deoxy-10-oxaprostanooids. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 7, p. 998–1009, 2003.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy**. Third edition. Thomson Learning, Inc., 2001.

PAVIA, F. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introduction to Spectroscopy**. Fifth edition. Cengage Learning, Inc., 2013.

PIGNATI, W. A.; LIMA, F.; LARA, S. S.; CORREA, M. L. M.; BARBOSSA, J. R.; LEÃO, L. et al. Spatial distribution of pesticide use in Brazil: a strategy for Health Surveillance. **Ciência Saúde Coletiva** 2017; v. 22, n. 10, p. 3281-93.

PUBLICATION, A. METHYL PHENYLACETYLACETATE FROM PHENYLACETYL CHLORIDE AND MELDRUM'S ACID. **Organic Syntheses**, v. 63, n. September, p. 198, 1985.

QUEIROZ, P. R.; Lima, K. C.; OLIVEIRA, T. C.; SANTOS, M. M. D.; JACOB, J. F.;

OLIVEIRA, A. Notifiable Diseases Information System and human poisoning by pesticides in Brazil. **Rev. Bras. Epidemiologia** 2019; 22: e190033.

SALOMÃO, P. E. A., FERRO, A. M. S., & RUAS, W. F. (2020). **Herbicidas no Brasil: um breve revisão**. *Research, Society and Development*, 9(2), 2020.

SARTORI, S. K. et al. One-pot synthesis of anilides, herbicidal activity and molecular docking study. **Pest Management Science**, v. 74, n. 7, p. 1637–1645, jul. 2018.

SATO, M. et al. Reaction of 2,2,6-trimethyl-1,3-dioxin-4-one with imines. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, n. 6, p. 1902–1909, 1983.

SATORRE, E. H.; DE LA FUENTE, E. B.; MAS, M. T.; SUÁREZ, S. A.; KRUK, B. C.;

GUGLIELMINI, A.; VERDU, A. M. C. Crop rotation effects on weed communities of soybean (*Glycine max* L. Merr.) agricultural fields of the Flat Inland Pampa. **Crop Protect.** v. 130. 2020.

SCHIERING, D. W.; KATON, J. E. Characteristic Infrared Absorption Frequencies of the Enol Group of 1,3-Dicarbonyl Compounds. **Applied Spectroscopy**, v. 40, n. 7, p. 1049–1054, 30 set. 1986.

SCHINDELIN, J. et al. Fiji: An open-source platform for biological-image analysis. **Nature Methods**, v. 9, n. 7, p. 676–682, 2012.

SHAIKH, A. C.; CHEN, C. Facile and efficient aromatization of 1,4-dihydropyridines with $M(NO_3)_2 \cdot xH_2O$, TNCB, TBAP and HMTAI and preparation of deuterium labeled dehydronifedipine from nifedipine- d_3 . **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 12, p. 3664–3668, 2010.

TEIXEIRA, M. G. et al. Herbicidal activity of isobenzofuranones and in silico identification of their enzyme target. **Pest Management Science**, v. 75, n. 12, p. 3331–3339, 20 dez. 2019.

TONG, F. et al. Crystal-to-Gel Transformation Stimulated by a Solid-State E→Z Photoisomerization. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 58, n. 43, p. 15429–15434, 21 out. 2019.

WILLIAMS, D. B. G.; LAWTON, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 24, p. 8351–8354, 17 dez. 2010.

World Health Organization (WHO), International Programme on Chemical Safety (IPCS). The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 1990-1991 [*on-line*]. Geneva; 1990.

YANG, C.; LIM, W.; SONG, G. Reproductive toxicity due to herbicide exposure in freshwater organisms. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*. v. 248. 2021.

YAMAMOTO, Y.; WATANABE, Y.; OHNISHI, S. 1,3-Oxazines and related compounds.

XIII. Reaction of acyl Meldrum's acids with Schiff bases giving 2,3-disubstituted 5-acyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazine-4,6-diones and 2,3,6-trisubstituted 2,3-dihydro-1,3-oxazin-4-ones. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 35, n. 5, p. 1860–1870, 1987.

YU, B. et al. Synthesis of new chalcone-based homoserine lactones and their antiproliferative activity evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 163, p. 500–511, fev. 2019.

APÊNDICE A – Espectros no IV e RMN dos compostos sintetizados.

Figura 23 – Espectro no IV (ATR) do **2a**.

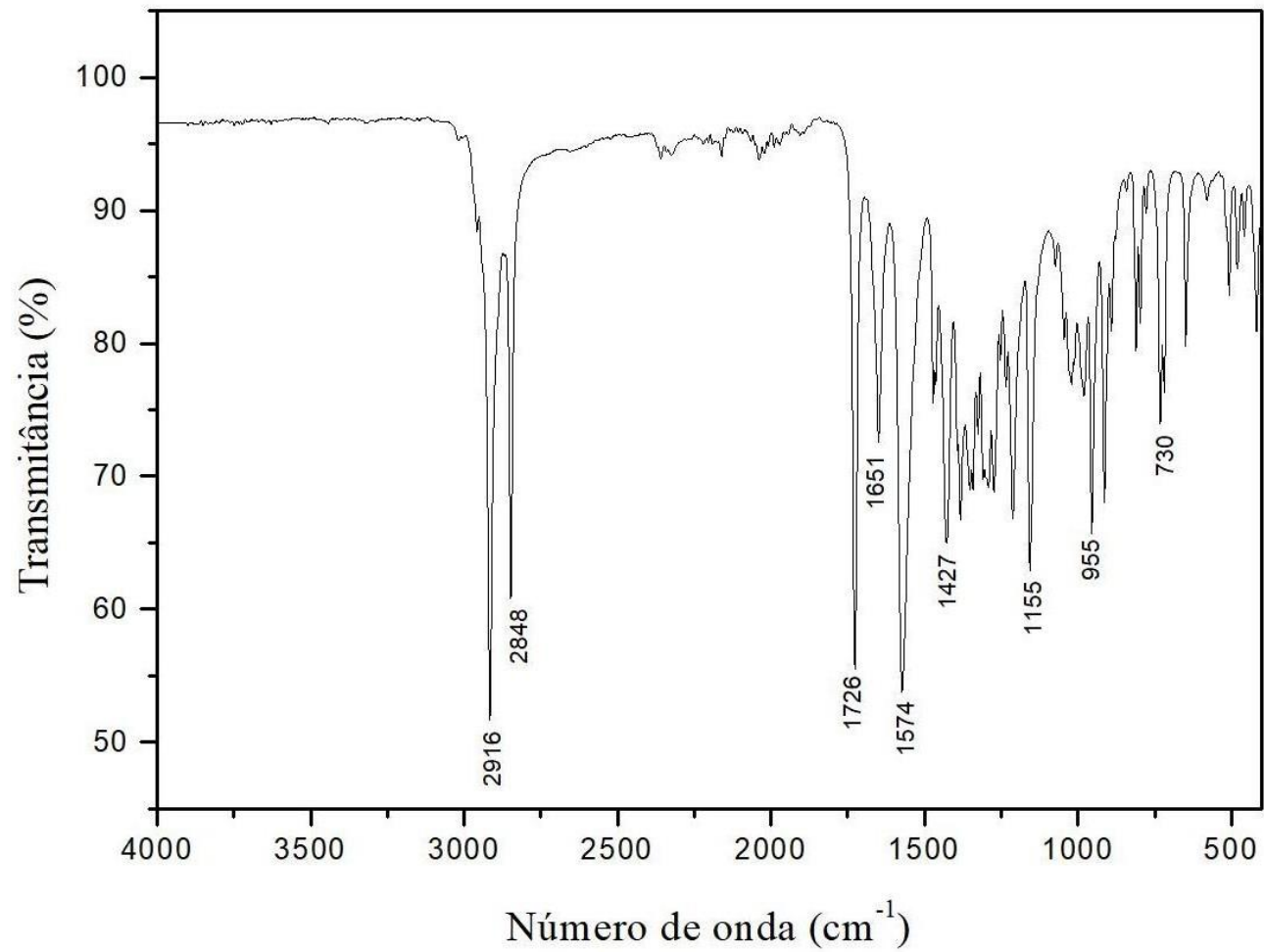


Figura 24 – Espectro de RMN de ^1H do **2a** (CDCl_3 , 300 MHz).

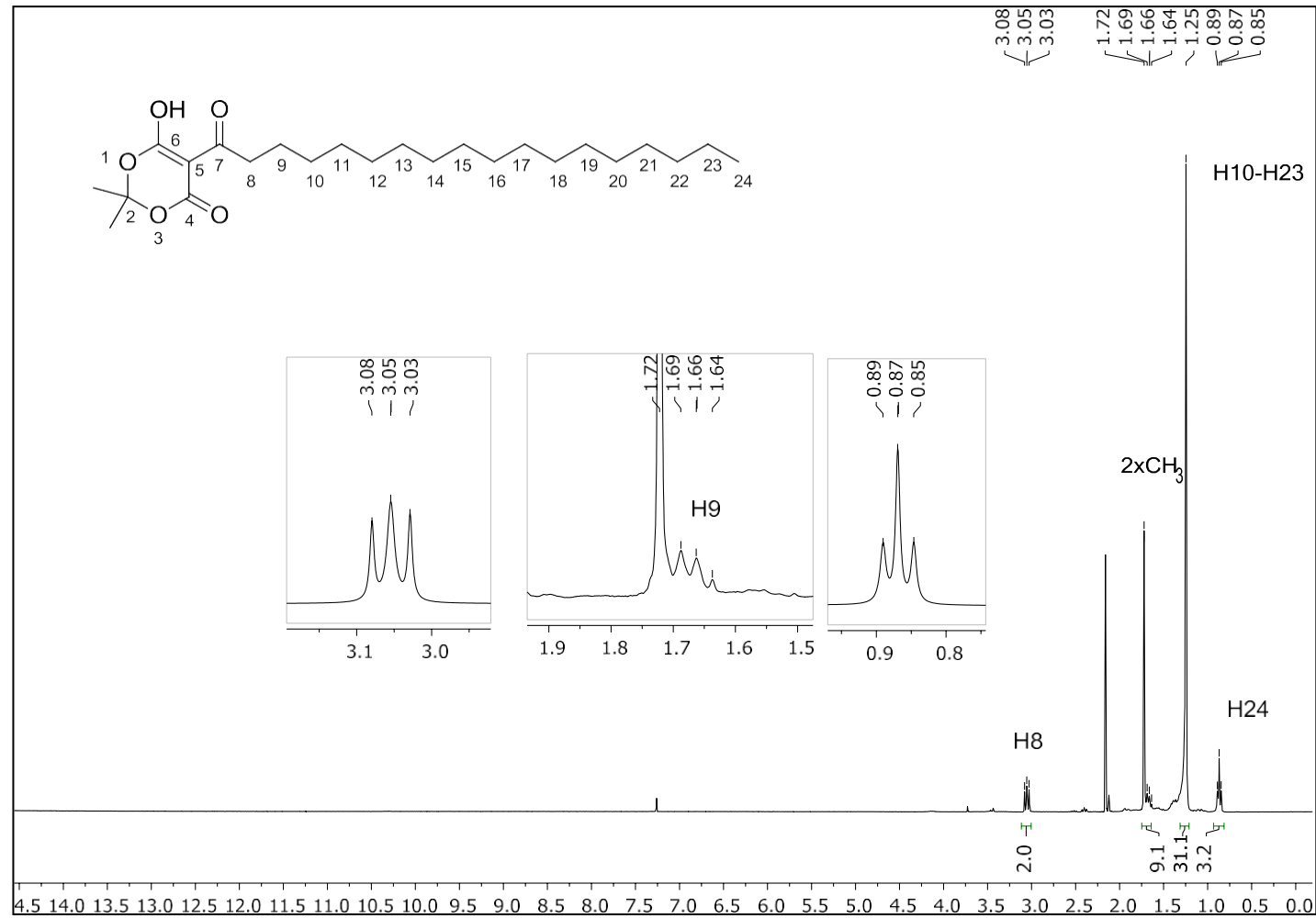


Figura 25 – Espectro de RMN de ^{13}C do **2a** (CDCl_3 , 75 MHz).

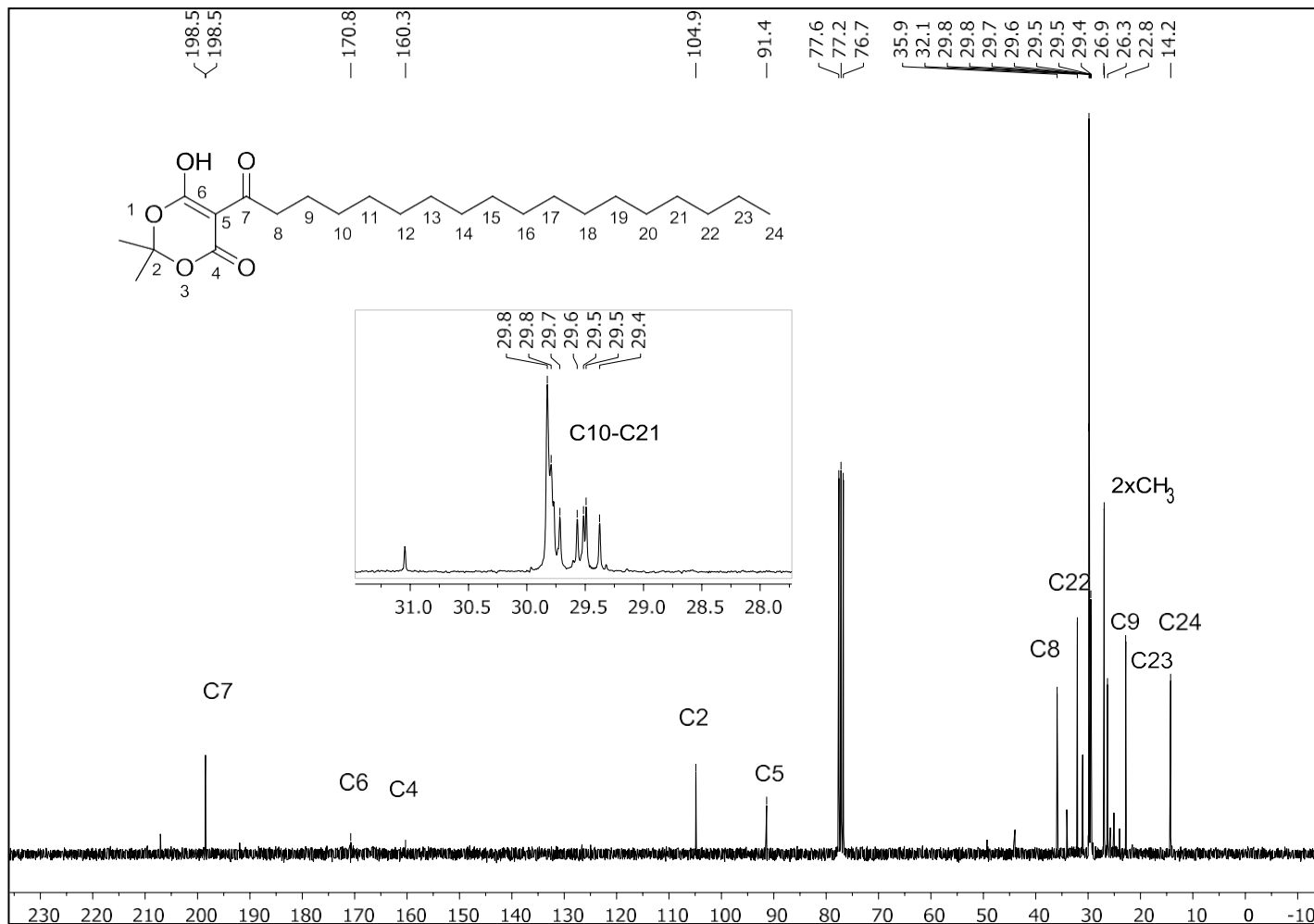


Figura 26 – Espectro no IV (ATR) do **2b**.

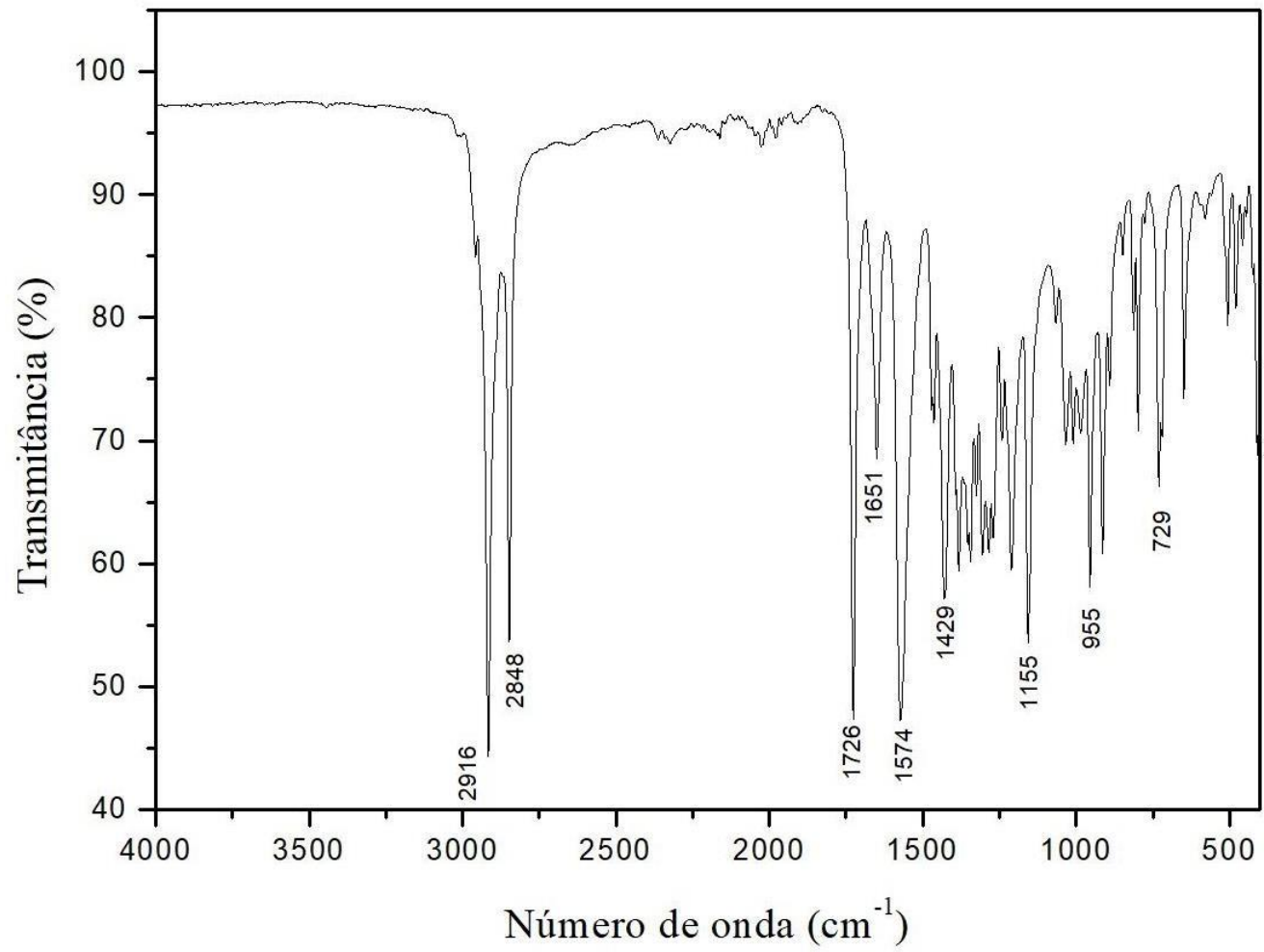


Figura 27 – Espectro de RMN de ^1H do **2b** (CDCl_3 , 300 MHz).

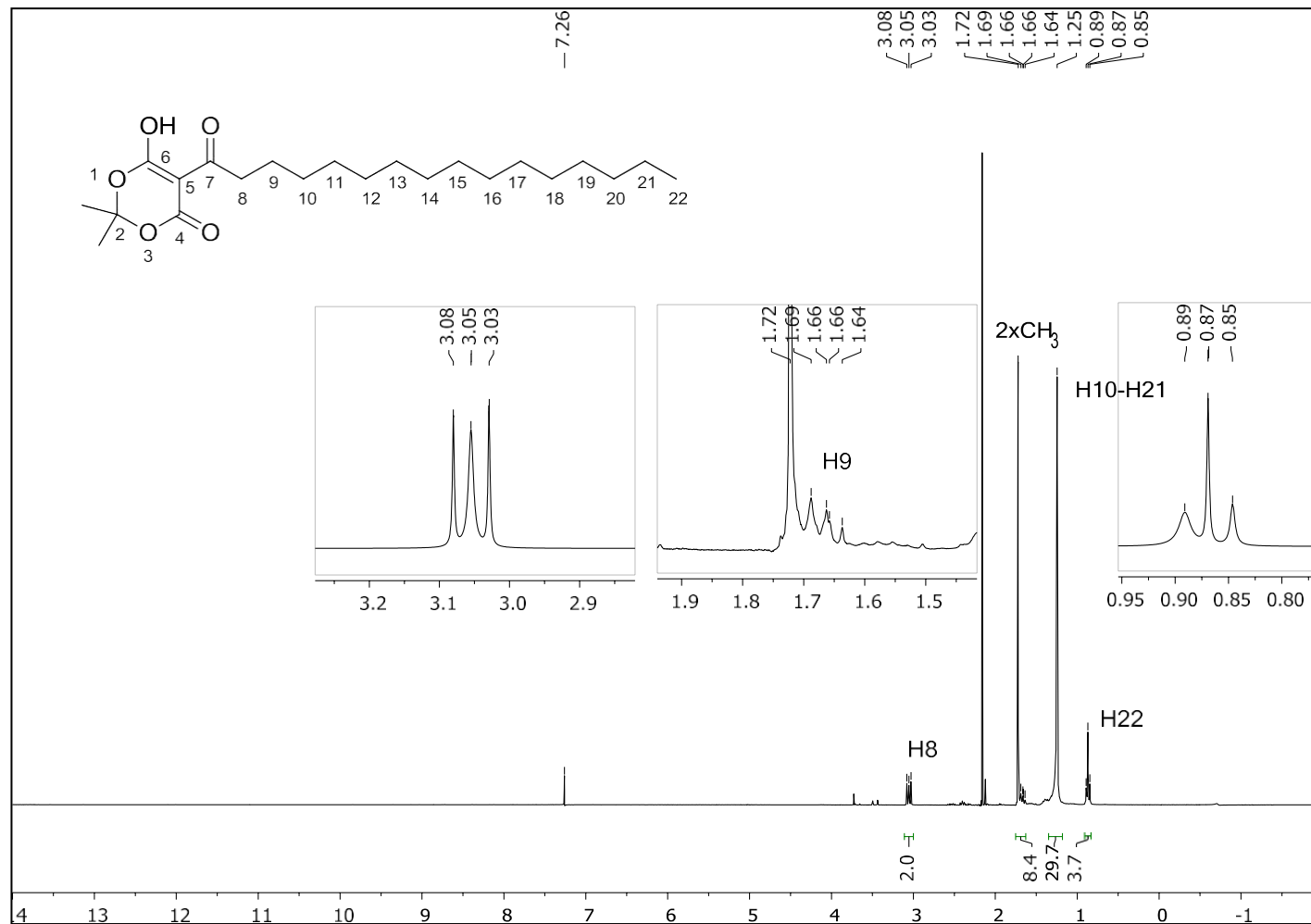


Figura 28 – Espectro de RMN de ^{13}C do **2b** (CDCl_3 , 75 MHz).

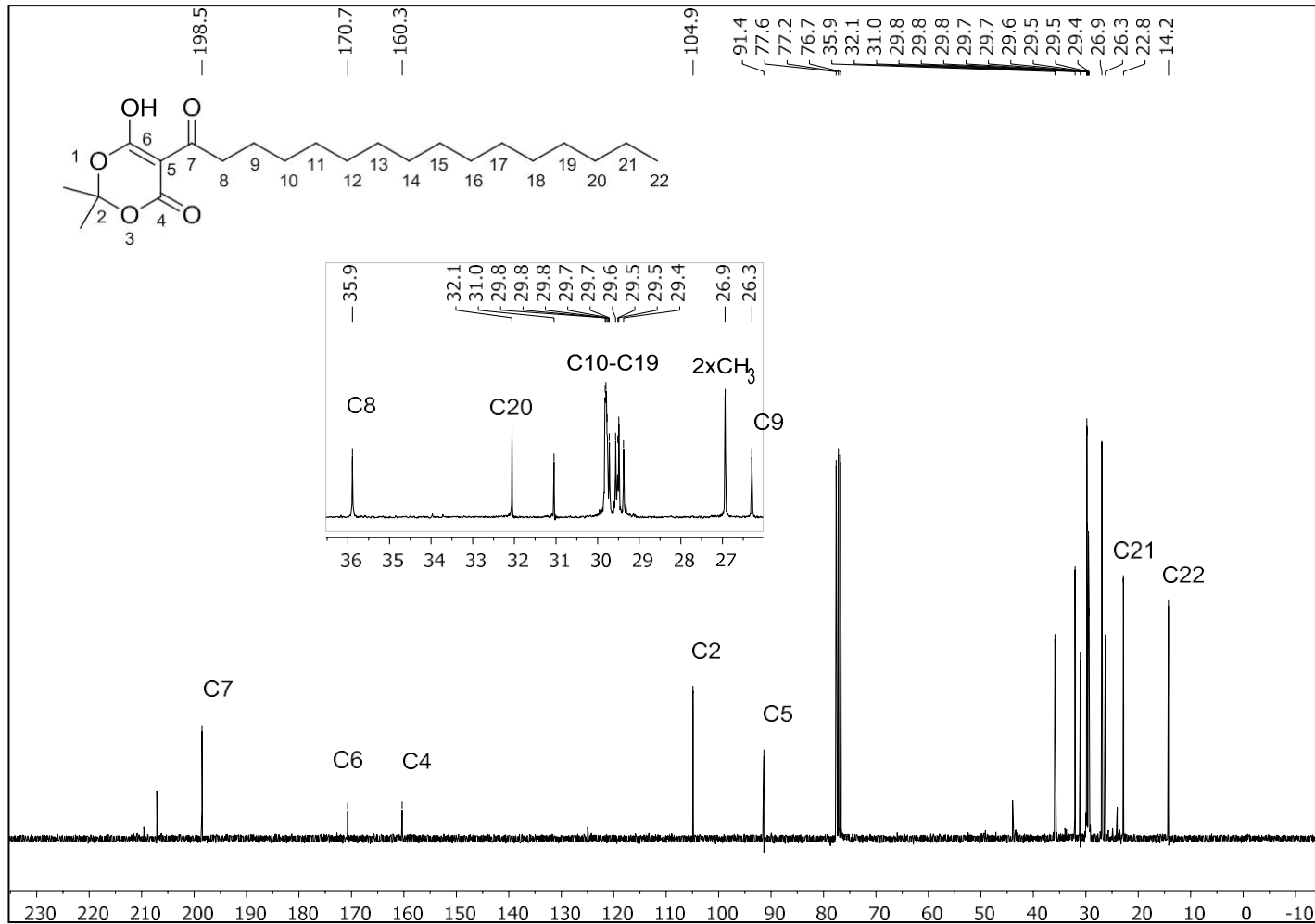


Figura 29 – Espectro no IV (ATR) do **2d**.

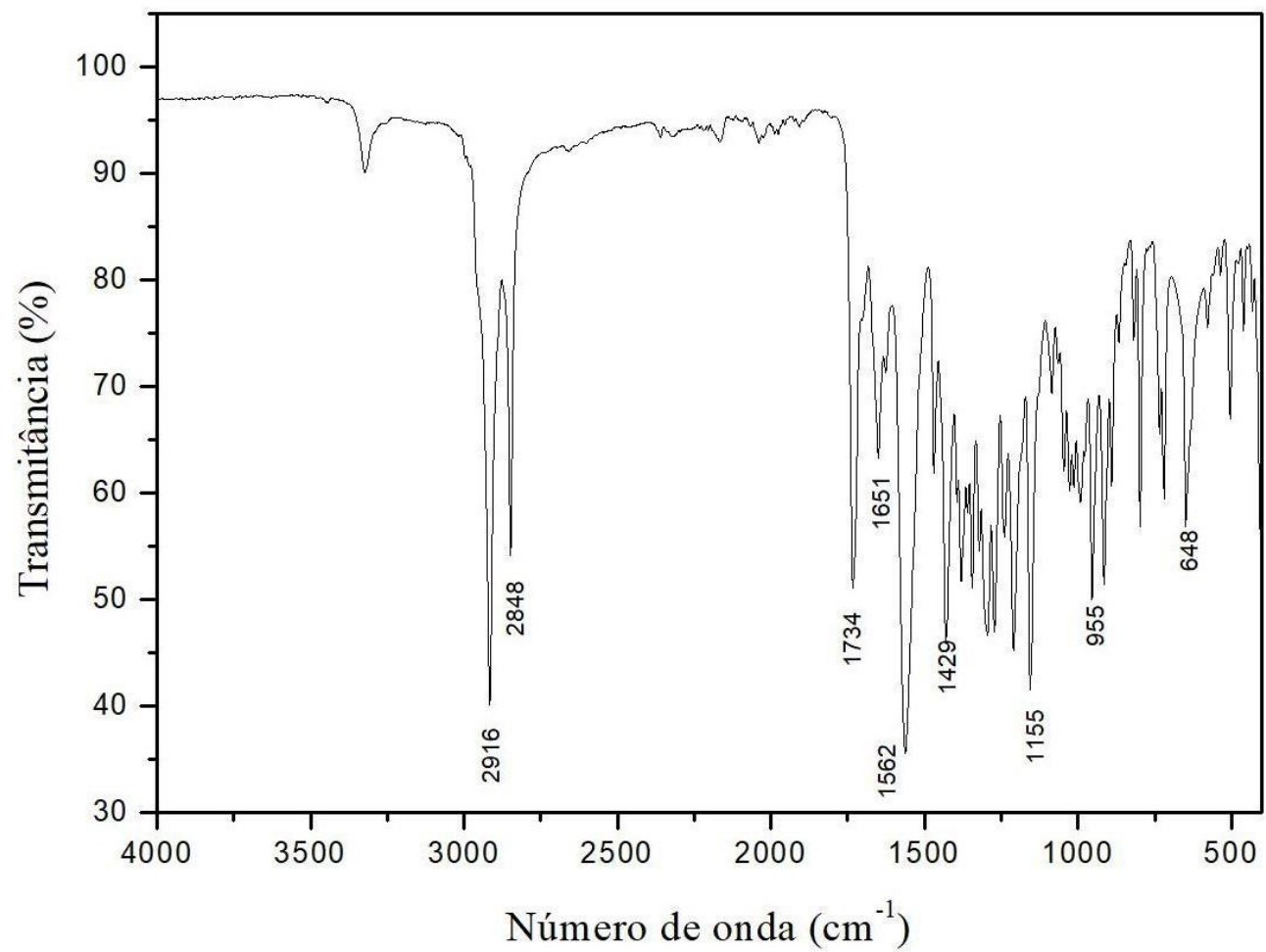


Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H do **2d** (CDCl_3 , 300 MHz).

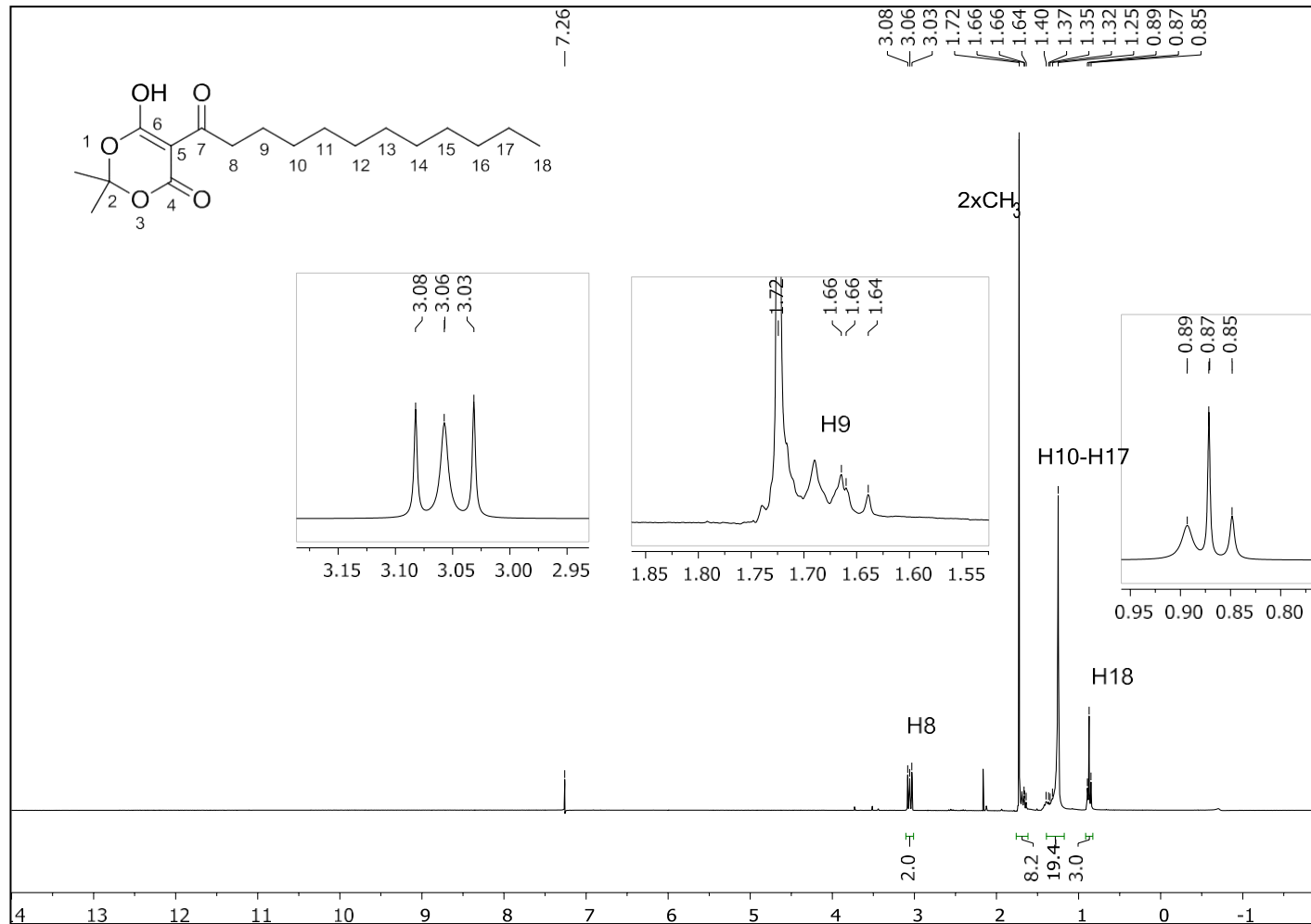


Figura 31 – Espectro de RMN de ^{13}C do **2d** (CDCl_3 , 75 MHz).

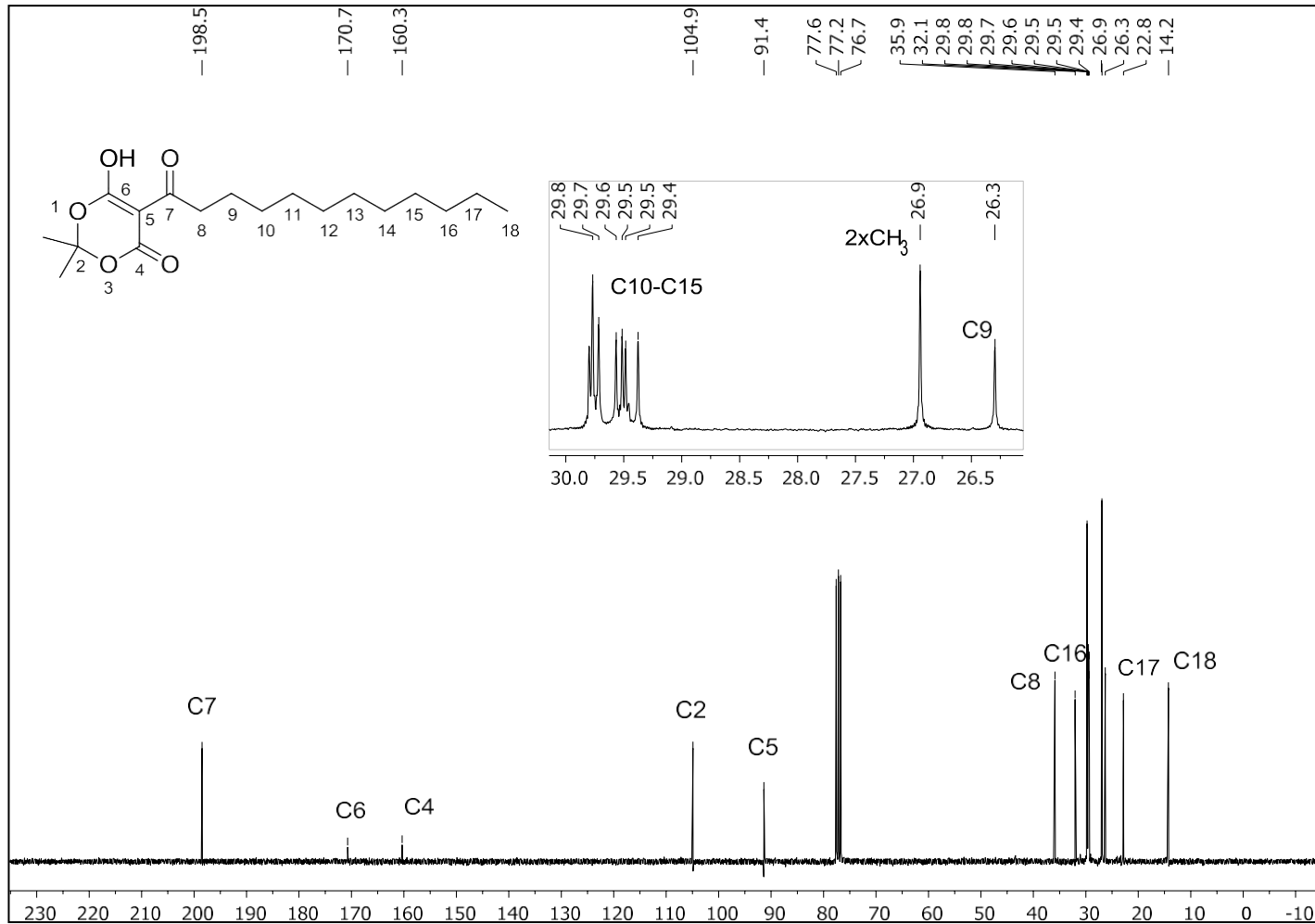


Figura 32 – Espectro no IV (ATR) do **2e**.

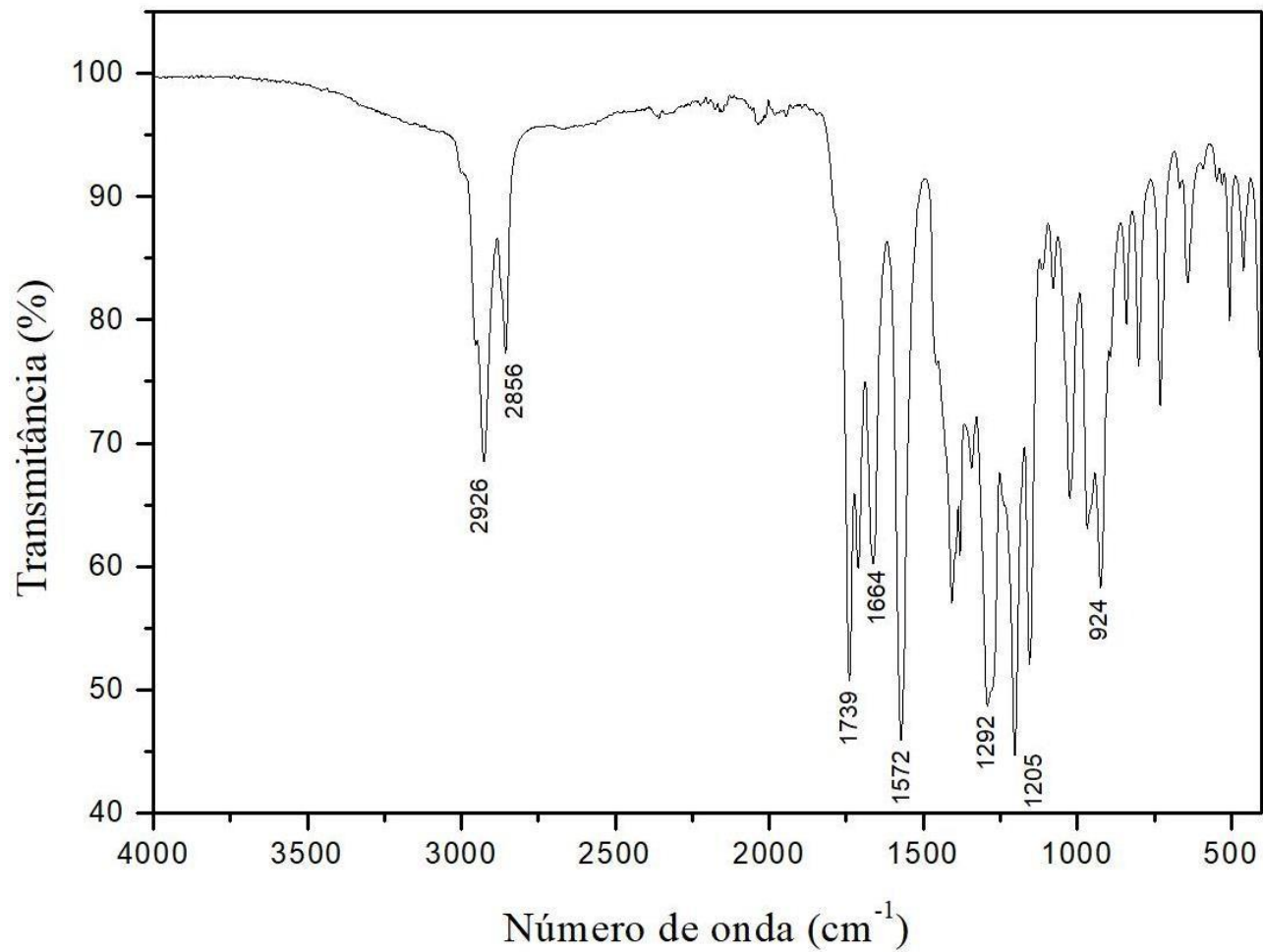


Figura 33 – Espectro de RMN de ^1H do **2e** (CDCl_3 , 300 MHz).

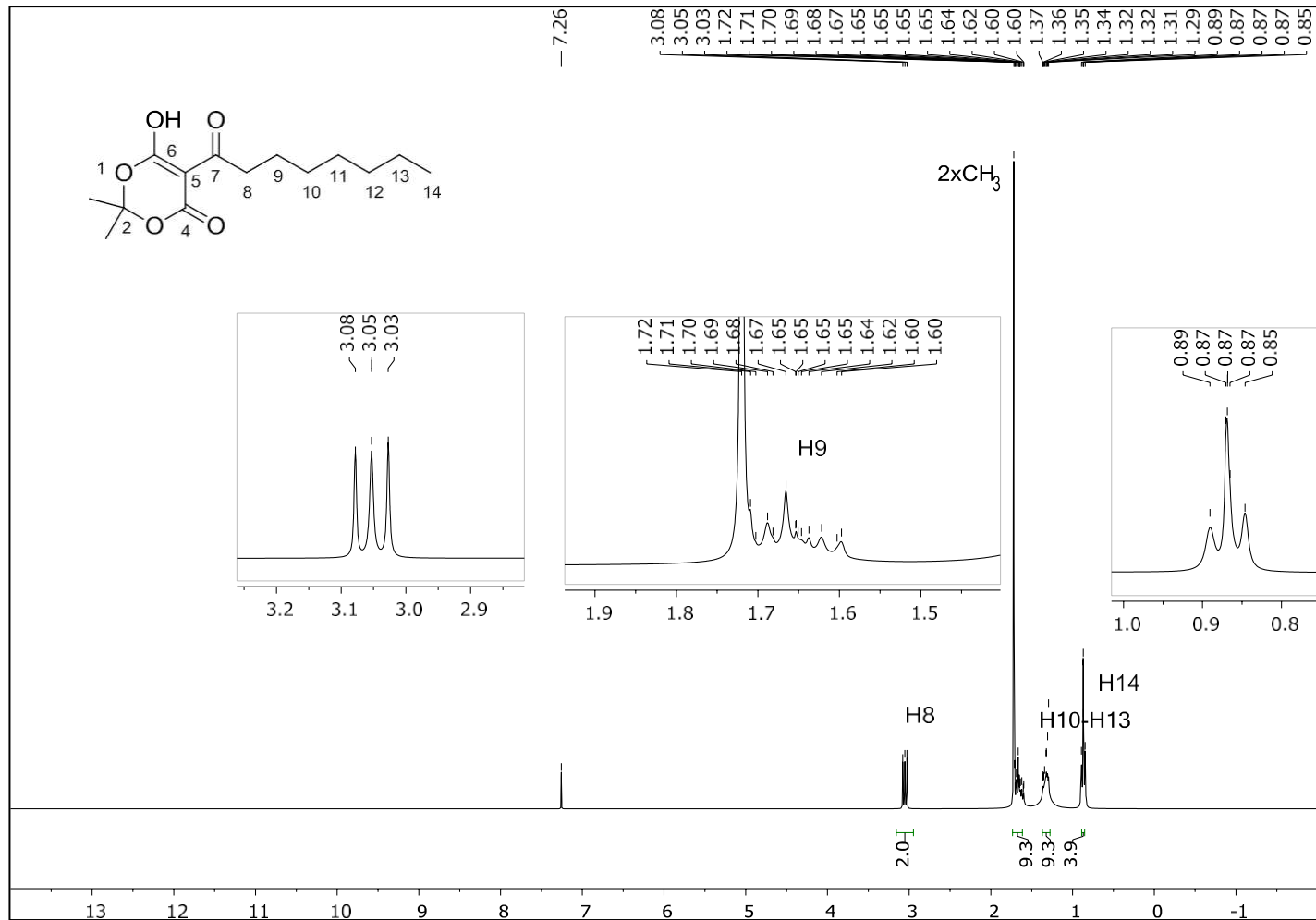


Figura 34 – Espectro de RMN de ^{13}C do **2e** (CDCl_3 , 75 MHz).

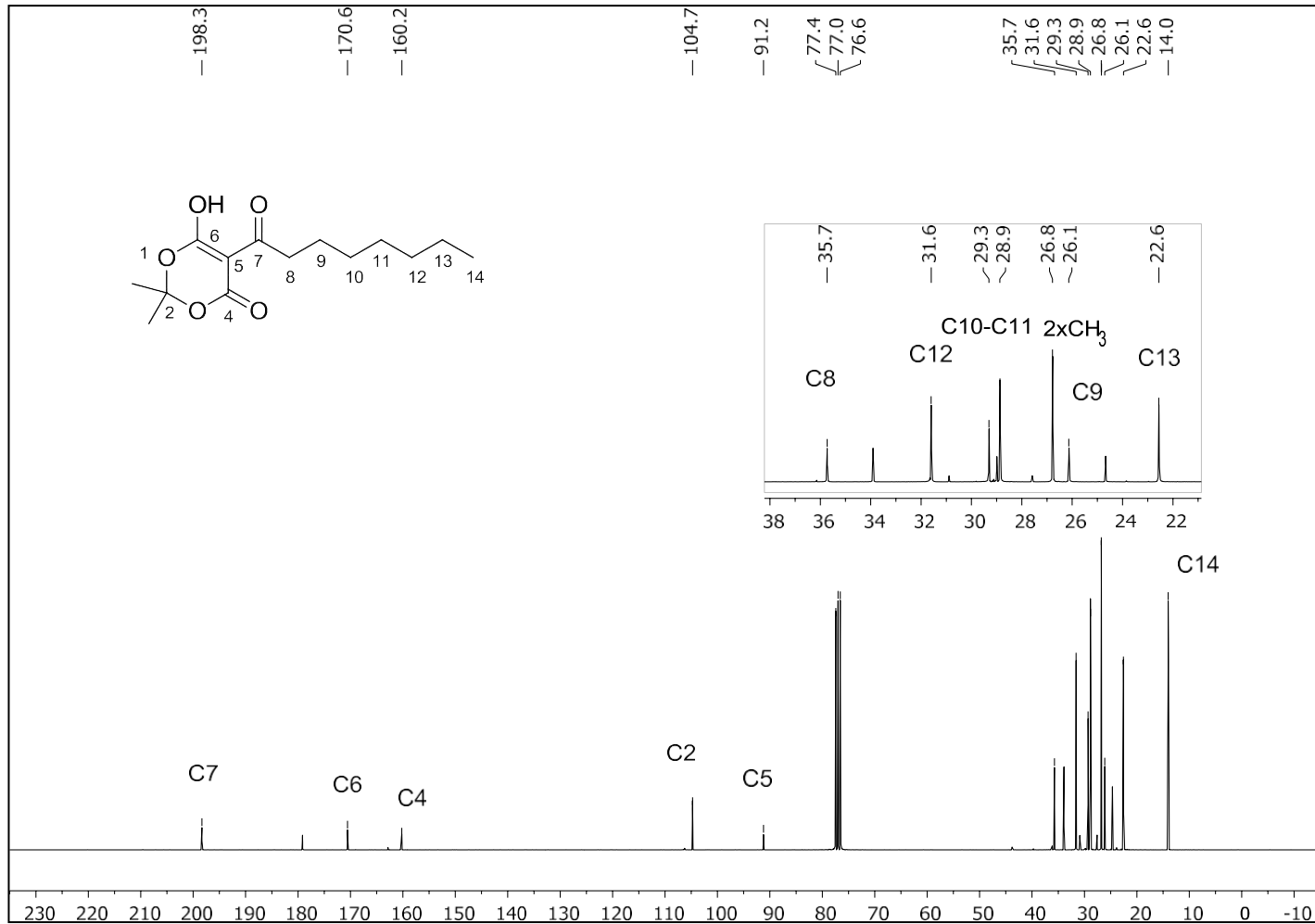


Figura 35 – Espectro no IV (ATR) do **2f**.

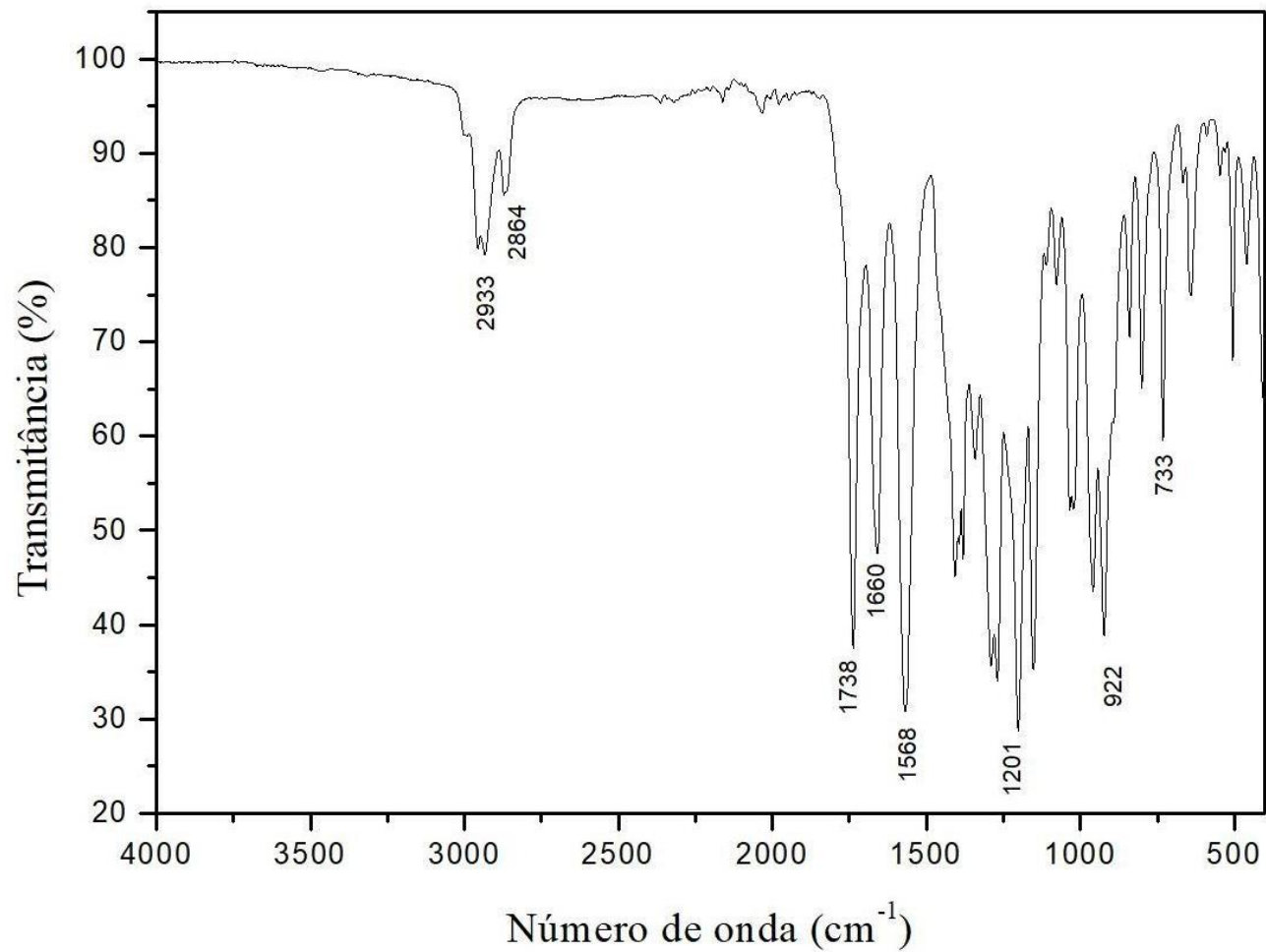


Figura 36 – Espectro de RMN de ^1H do **2f** (CDCl_3 , 300 MHz).

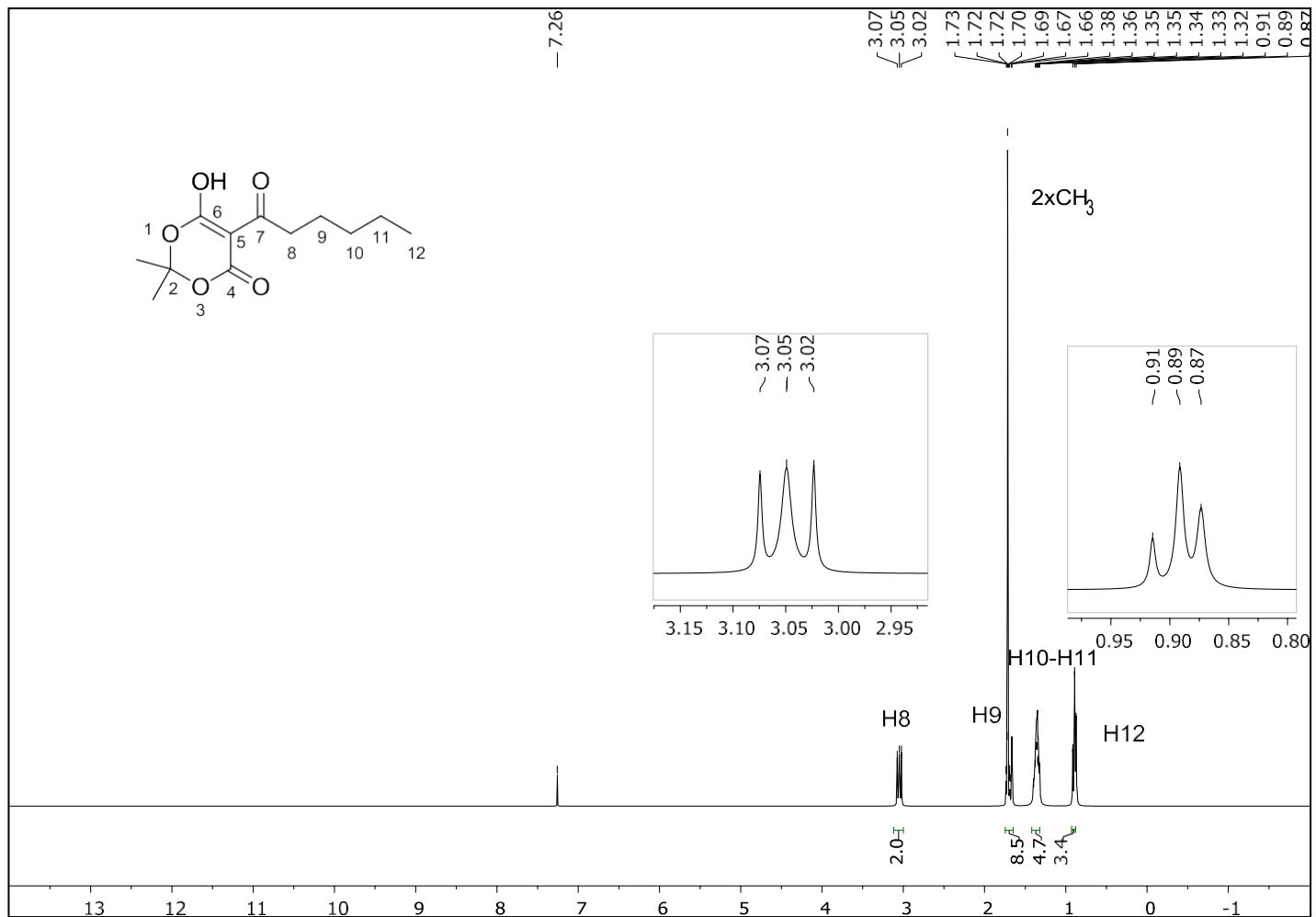


Figura 37 – Espectro de RMN de ^{13}C do **2f** (CDCl_3 , 75 MHz).

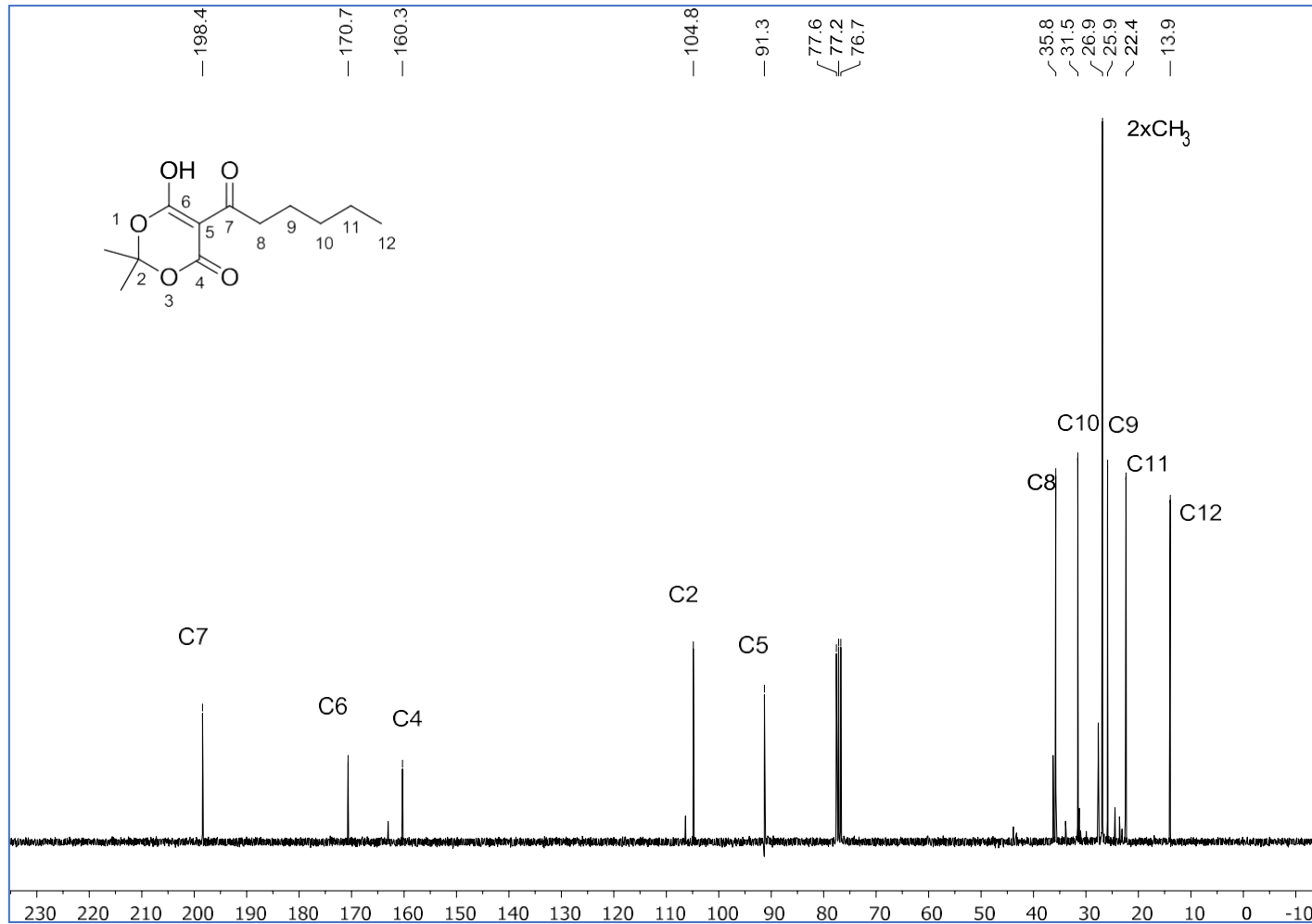


Figura 38 – Espectro no IV (ATR) do **2g**.

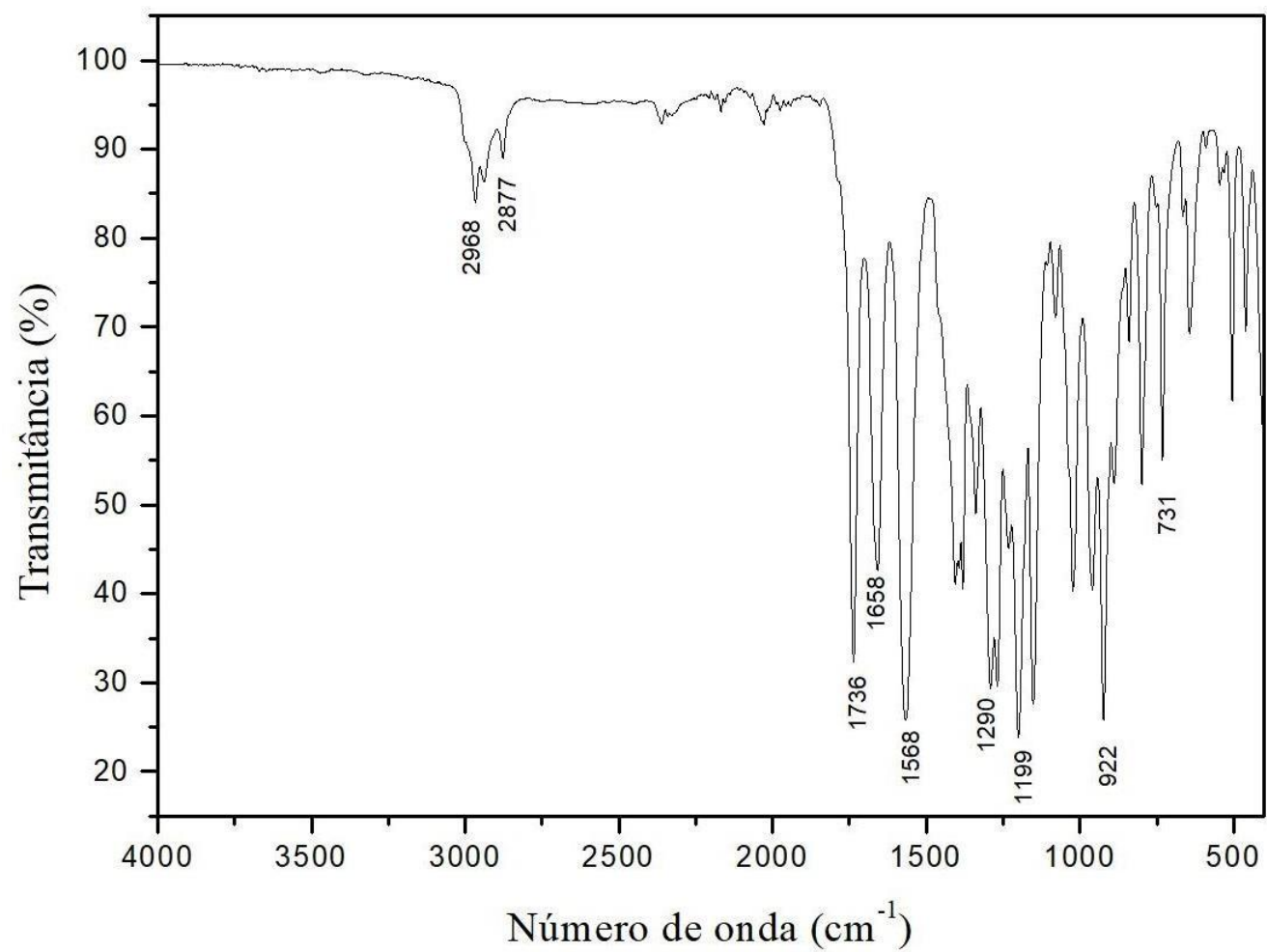


Figura 39 – Espectro de RMN de ^1H do **2g** (CDCl_3 , 300 MHz).

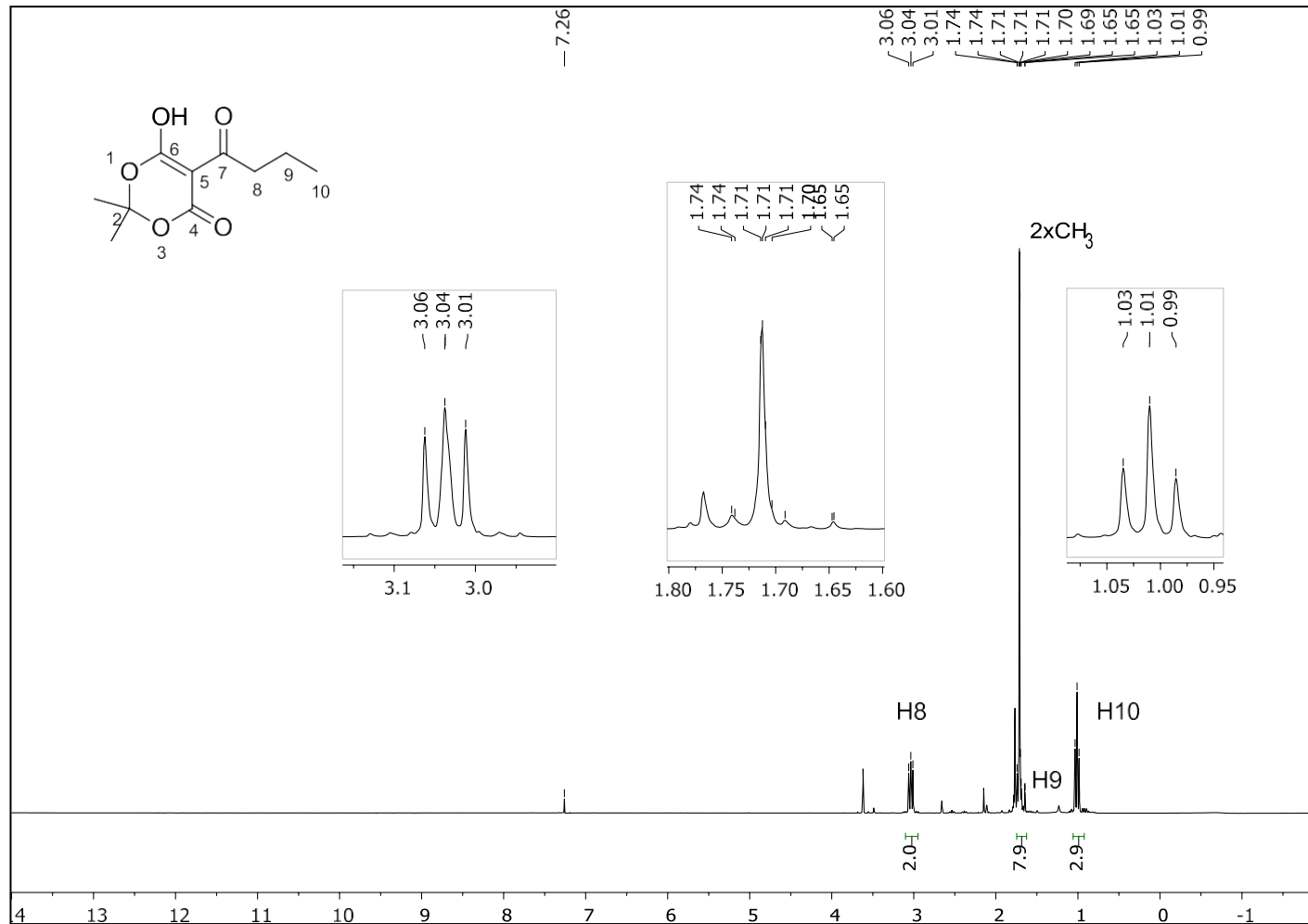


Figura 40 – Espectro de RMN de ^{13}C do **2g** (CDCl_3 , 75 MHz).

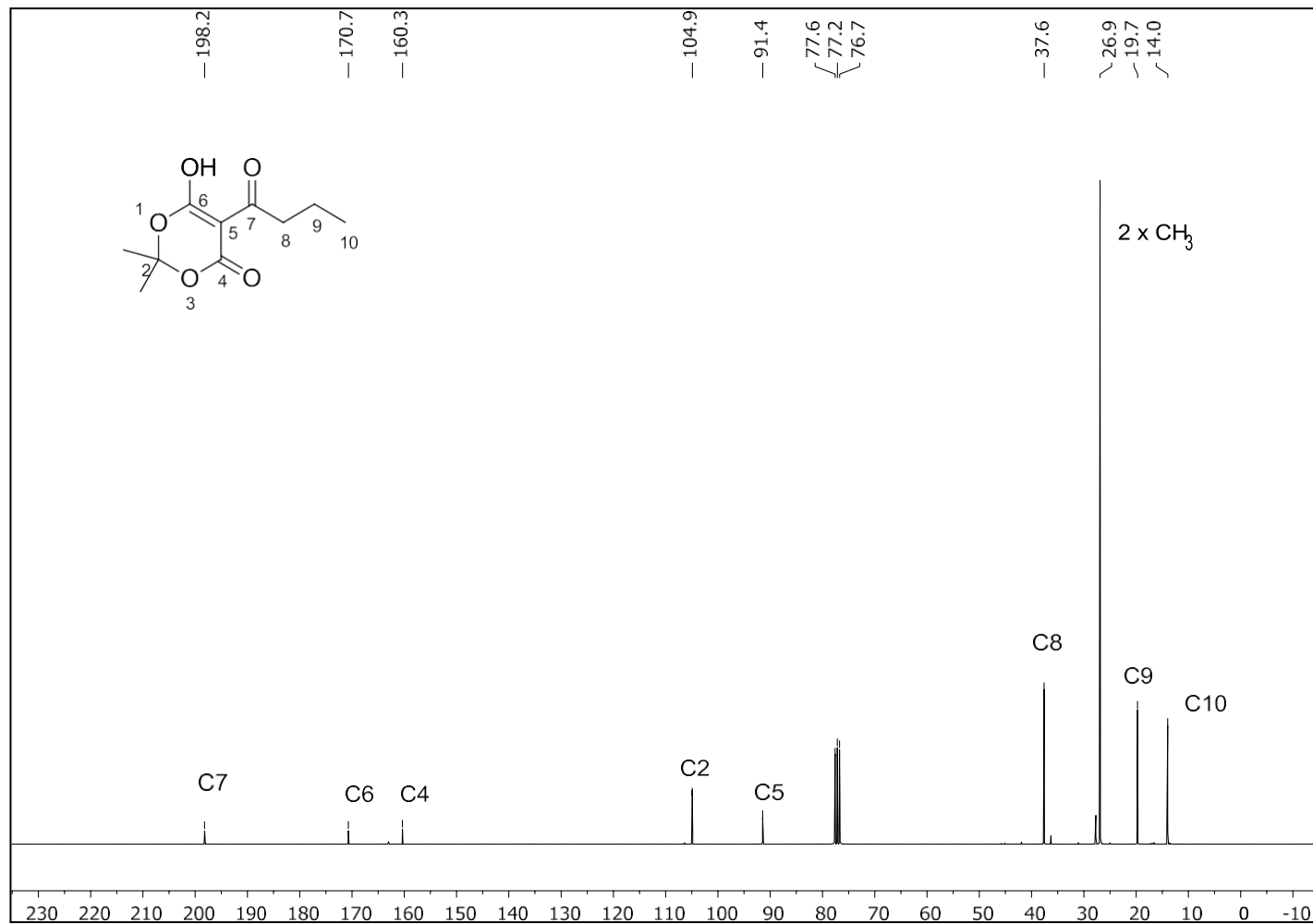


Figura 41 – Espectro no IV (ATR) do **2h**.

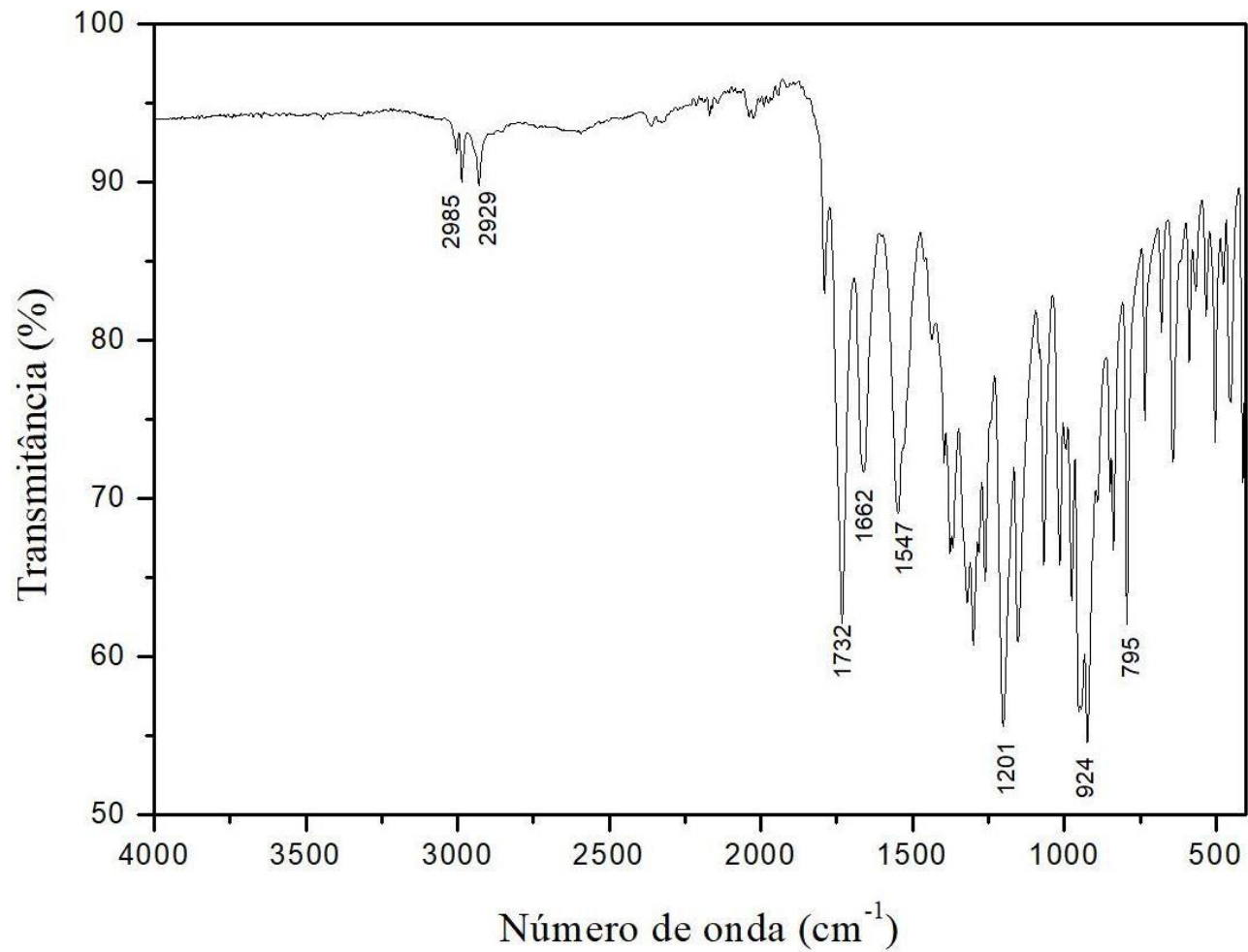


Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H do **2h** (CDCl_3 , 300 MHz).

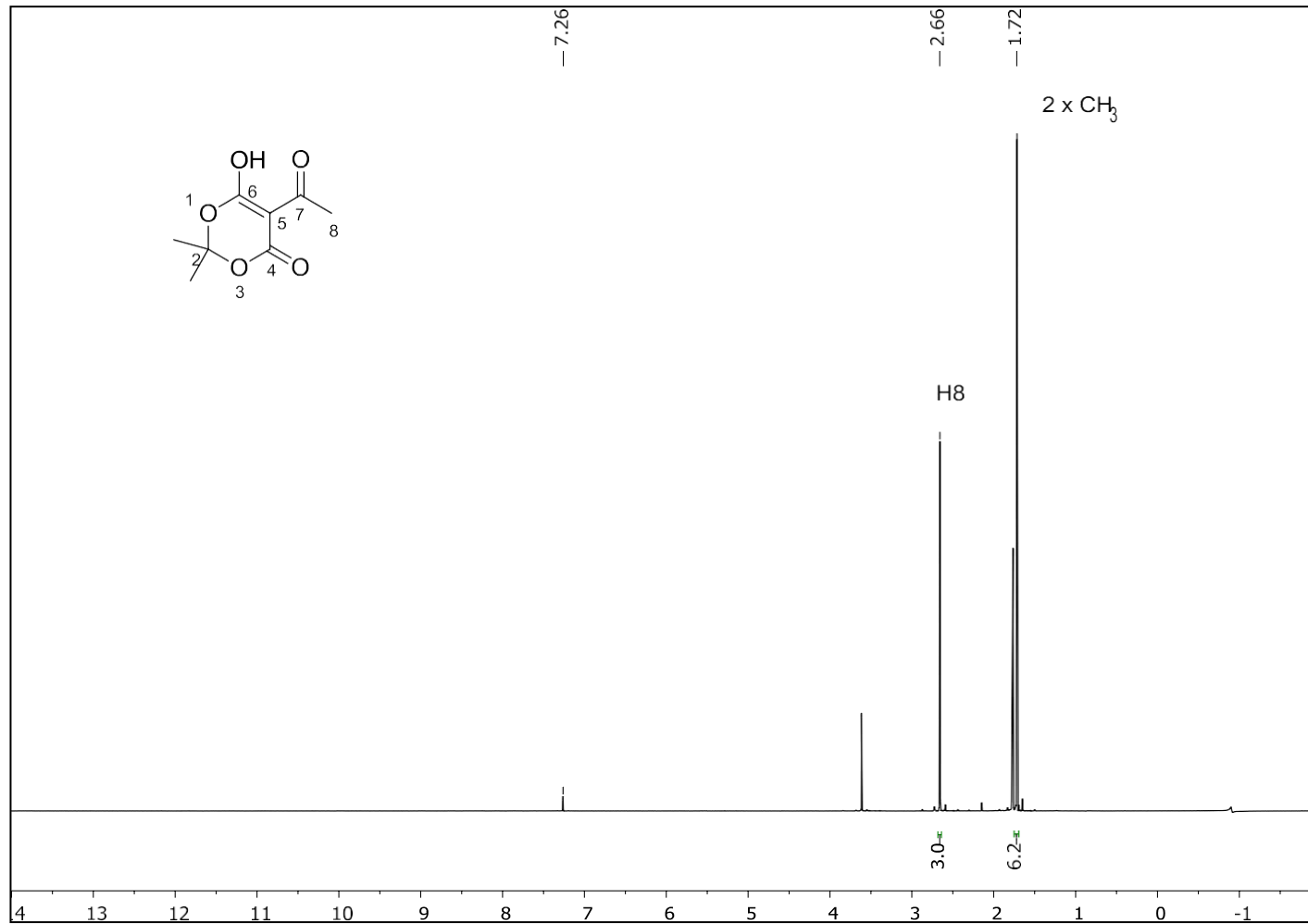


Figura 43 – Espectro de RMN de ^{13}C do **2h** (CDCl_3 , 75 MHz).

