

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

**Preparo e caracterização de complexos de inclusão de moléculas herbicidas
com ácido p-sulfônico-calix[6]areno e goma acácia: avaliação da atividade
herbicida**

Stephani Silva Ferreira
Magister Scientiae

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025**

STEPHANI SILVA FERREIRA

Preparo e caracterização de complexos de inclusão de moléculas herbicidas com ácido p-sulfônico-calix[6]areno e goma acácia: avaliação da atividade herbicida

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*.

Orientador: Elson S. de Alvarenga

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025**

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

T

F383p
2025

Ferreira, Stephani Silva, 1998-

Preparo e caracterização de complexos de inclusão de moléculas herbicidas com ácido p-sulfônico-calix[6]areno e goma acácia: Avaliação da atividade herbicida / Stephani Silva Ferreira. – Viçosa, MG, 2025.

1 dissertação eletrônica (112 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química, 2025.

Referências bibliográficas: f. 93-97.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2025.188>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Síntese orgânica. 2. Calixarenos. 3. Goma-arábica.
4. Herbicidas. I. Alvarenga, Elson Santiago de, 1967-.
II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química.
Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 547.2

STEPHANI SILVA FERREIRA

Preparo e caracterização de complexos de inclusão de moléculas herbicidas com ácido p-sulfônico calix[6]areno e goma acácia: avaliação da atividade herbicida

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: 27 de fevereiro de 2025.

Assentimento:

Stephani Silva Ferreira
Autora

Elson Santiago de Alvarenga
Orientador

Essa dissertação foi assinada digitalmente pela autora em 15/04/2025 às 15:05:47 e pelo orientador em 15/04/2025 às 15:18:12. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **MLBI.CRNP.9LVK** e clique no botão 'Validar documento'.

Dedico este trabalho aos meus pais, Gelson e Rosemeire e ao meu irmão Gelson Júnior, por todo apoio, incentivo e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, por ter me dado sabedoria, força e determinação para ultrapassar todos os obstáculos.

Aos meus pais, Rosemeire e Gelson, que sempre me apoiaram em todas as decisões e estiveram ao meu lado em todos os momentos. Obrigada por todo amor, carinho e apoio incondicional.

Ao meu irmão Gelson Júnior, que sempre esteve ao meu lado nos momentos difíceis. Obrigado pelo incentivo e por me fazer acreditar que era possível.

À minha avó, Maria Madalena e em memória ao meu avô Jesus, por todo o amor e carinho.

À Universidade Federal de Viçosa, ao Departamento de Química e ao Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), pela oportunidade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsas e apoio financeiro.

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

Ao professor e orientador Elson Santiago de Alvarenga, pelos ensinamentos, paciência e valiosas contribuições durante a realização deste trabalho.

Ao professor Antônio Jacinto Demuner e a técnica Cristiane Isaac Cerceau pela participação e contribuição durante a banca examinadora.

Aos professores da UFV que contribuíram para minha formação acadêmica e profissional.

Aos amigos do LASA pelo apoio e aprendizado compartilhado.

Aos funcionários e técnicos do Departamento de Química.

À todas as pessoas que participaram e contribuíram para a minha trajetória.

“A ciência é uma tentativa de entender, ao longo de todos os tempos, a grande aventura da natureza que nos rodeia.” – Richard Feynman

RESUMO

FERREIRA, Stephani Silva, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2025. **Preparo e caracterização de complexos de inclusão de moléculas herbicidas com ácido *p*-sulfônico calix[6]areno e goma acácia: avaliação da atividade herbicida.** Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

A expansão do setor agrícola tem resultado em mudanças significativas na qualidade de vida da população em geral. Para atender às crescentes demandas de produção agrícola e acomodar a expansão populacional, o controle de pragas e ervas daninhas por meio de pesticidas e herbicidas torna-se essencial. No entanto, o uso indiscriminado desses produtos tem favorecido o desenvolvimento de resistência entre as pragas e as ervas daninhas, o que impõe a necessidade de novos agentes com mecanismos de ação distintos, menores níveis de toxicidade e maior compatibilidade ecológica. Neste contexto, os análogos da cantaridina têm sido investigados como agentes fitotóxicos e herbicidas potenciais. Contudo, a baixa solubilidade em água de alguns desses compostos limita suas aplicações práticas. A solubilidade pode ser aprimorada pelo uso de polímeros ou outros agentes solubilizantes, ampliando o potencial de uso desses compostos. Calixarenos, por sua vez, têm mostrado capacidade de formar complexos de inclusão com diversas biomoléculas e substâncias bioativas, sem causar citotoxicidade, podendo ser usados para aprimorar a solubilidade e a eficácia dos compostos. Polissacarídeos naturais, como a goma acácia, têm sido amplamente adotados para encapsulamento de substâncias bioativas, oferecendo vantagens como disponibilidade, alta solubilidade e não toxicidade. O objetivo deste trabalho foi utilizar o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno e a goma acácia na preparação de complexos de inclusão com quatro análogos da cantaridina, com foco em melhorar a solubilidade desses compostos de baixa solubilidade em água. A solubilidade foi avaliada por RMN de ^1H , e as interações entre o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno, a goma acácia e as amidas foram analisadas por deslocamentos químicos (δ) nos espectros de RMN de ^1H e cálculos teóricos. Além disso, ensaios biológicos foram realizados para avaliar a atividade herbicida potencial dos complexos, utilizando sementes de cinco plantas monocotiledôneas e dicotiledôneas. Os complexos formados com os análogos (2) ácido (1*S*,4*R*)-3-(fenilcarbamoil)-7-oxabicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico e (3) ácido (1*S*,4*R*)-3-((4-clorofenil)carbamoil)-7-oxabicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico apresentaram bons resultados nos ensaios biológicos, indicando um potencial atividade herbicida.

Palavras-chave: calixareno; goma; complexo de inclusão; herbicida

ABSTRACT

FERREIRA, Stephani Silva, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2025. Preparation and characterization of inclusion complexes of herbicide molecules with *p*-sulfonic acid calix[6]arene and acacia gum: evaluation of herbicide activity . Adviser: Elson Santiago de Alvarenga.

The expansion of the agricultural sector has resulted in significant changes in the quality of life for the general population. To meet the growing demands for agricultural production and accommodate population expansion, pest and weed control through pesticides and herbicides becomes essential. However, the indiscriminate use of these products has favored the development of resistance among pests and weeds, which imposes the need for new agents with distinct mechanisms of action, lower toxicity levels, and greater ecological compatibility. In this context, cantharidin analogs have been investigated as potential phytotoxic agents and herbicides. However, the low water solubility of some of these compounds limits their practical applications. Solubility can be enhanced by using polymers or other solubilizing agents, thus expanding the potential use of these compounds. Calixarenes, in turn, have shown the ability to form inclusion complexes with various biomolecules and bioactive substances without causing cytotoxicity, making them suitable for improving the solubility and effectiveness of the compounds. Natural polysaccharides, such as acacia gum, have been widely adopted for encapsulating bioactive substances, offering advantages such as availability, high solubility, and non-toxicity. The aim of this study was to use *p*-sulfonicocalix[6]arene and acacia gum in the preparation of inclusion complexes with four cantharidin analogs, focusing on improving the solubility of these compounds with low water solubility. Solubility was evaluated by ¹H NMR, and the interactions between *p*-sulfonicocalix[6]arene, acacia gum, and the amides were analyzed by chemical shifts (δ) in the ¹H NMR spectra and theoretical calculations. Furthermore, biological assays were conducted to assess the potential herbicidal activity of the complexes, using seeds from five monocot and dicot plants. The complexes formed with the analogs (2) acid (1*S*,4*R*)-3-(phenylcarbamoyl)-7-oxabicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxylic and (3) acid (1*S*,4*R*)-3-((4-chlorophenyl)carbamoyl)-7-oxabicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxylic acids showed good results in the biological assays, indicating potential herbicidal activity.

Keywords: calixarene; gum; inclusion complex; herbicide

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura da cantaridina	19
Figura 2: Representação parcial da cadeia fundamental da goma arábica, evidenciando resíduos de β -D-galactopiranosil ligados em 1-3 e suas principais ramificações. (Gal) β -D-galactopiranosose, (Ara) α -L-arabinofuranose, (Rha) α -L-ramnopiranosose, (GlcA) ácido β -D-glucurônico e (mGlcA) 4-O-metil- β -D -ácido glucurônico.	21
Figura 3: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; DMSO- d_6 ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,33$ ppm) do composto (2).	28
Figura 4: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6 ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (2).	29
Figura 5: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; DMSO- d_6 ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (4).	30
Figura 6: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6 ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (4).	32
Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,67$ ppm) da goma acácia.	32
Figura 8: Espectro de RMN de ^1H do composto 2 (a) (400 MHz; DMSO- d_6 , $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), da goma acácia (b) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm).	34
Figura 9: Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (a) (400 MHz; DMSO- d_6 , $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), da goma acácia (b) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,67$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,67$ ppm).	36
Figura 10: Estrutura dos <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4]areno e <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[6]areno.	41
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl $_3$, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) do <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[6]areno.	47
Figura 12: DEPT 135 (a) do <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[6]areno e espectro (b) de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl $_3$, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm).	48
Figura 13: Espectro no infravermelho do ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno obtido em espectrofotômetro Agilent Cary 600-ATR FT-IR.	50
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,67$ ppm) do ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno.	51
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz; D $_2$ O) do ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno.	53
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H do composto 2 (a) (400 MHz; DMSO- d_6 , $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), do ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno (b) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm).	54
Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do composto 3 (a) (400 MHz; DMSO- d_6 , $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), do ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno (b) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm).	56
Figura 18: Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (a) (400 MHz; DMSO- d_6 , $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), do ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno (b) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm).	58

Figura 19: Espectro de RMN de ^1H do composto 5 (a) (400 MHz; DMSO- d_6 , $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), do ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno (b) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D $_2$ O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm).	60
Figura 20: Estrutura do composto (3) e do complexo formado com o ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno.	62
Figura 21: Estrutura do composto (4) e do complexo formado com o ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno.	63
Figura 22: Estrutura do composto (5) e do complexo formado com o ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno.	64
Figura 23: Foto da plântula de tomate obtida para o composto (5) na concentração de 300 μM .	71
Figura 24: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na raiz das sementes de tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	73
Figura 25: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na parte aérea das sementes de tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	74
Figura 26: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno na raiz das sementes de tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	75
Figura 27: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno na parte aérea das sementes de tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	76
Figura 28: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na raiz das sementes de pepino (<i>Cucumis sativus</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	77
Figura 29: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na parte aérea das sementes de pepino (<i>Cucumis sativus</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	78
Figura 30: Efeito dos compostos (2-5) com ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno na raiz das sementes de pepino (<i>Cucumis sativus</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	79
Figura 31: Efeito dos complexos formado entre os compostos (2-5) e o ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno na parte aérea das sementes de pepino (<i>Cucumis sativus</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	80
Figura 32: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na raiz das sementes de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	81
Figura 33: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na parte aérea das sementes de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	82
Figura 34: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno na raiz das sementes de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	82
Figura 35: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[6]areno na parte aérea das sementes de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	83
Figura 36: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na raiz das sementes de braquiária (<i>Urochloa brizantha</i>) em relação ao controle DUAL GOLD.	84

- Figura 37:** Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na parte aérea das sementes de braquiária (*Urochloa brizantha*) em relação ao controle DUAL GOLD. 85
- Figura 38:** Efeito dos complexos formados entre compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno na raiz das sementes de braquiária (*Urochloa brizantha*) em relação ao controle DUAL GOLD. 86
- Figura 39:** Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno na parte aérea das sementes de braquiária (*Urochloa brizantha*) em relação ao controle DUAL GOLD. 87
- Figura 40:** Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na raiz das sementes de picão-preto (*Bidens pilosa*) em relação ao controle DUAL GOLD. 88
- Figura 41:** Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na parte aérea das sementes de picão-preto (*Bidens pilosa*) em relação ao controle DUAL GOLD. 89
- Figura 42:** Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno na raiz das sementes de picão-preto (*Bidens pilosa*) em relação ao controle DUAL GOLD. 90
- Figura 43:** Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno na parte aérea das sementes de picão-preto (*Bidens pilosa*) em relação ao controle DUAL GOLD. 91

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese dos ácidos 2 e 3 derivados do aduto exo (1) .	23
Esquema 2: Síntese das imidas 5-6 derivadas dos ácidos 2-3, respectivamente.	25
Esquema 3: Síntese do <i>p-tert</i> -butilcalix[6]areno (7) .	43
Esquema 4: Síntese do ácido <i>p</i> -sulfônicocálix[6]areno (8) .	44
Esquema 5: Mecanismo de síntese do <i>p-tert</i> -btutilcalix[6]areno.	46
Esquema 6: Mecanismo de síntese do ácido <i>p</i> -sulfônicocálix[6]areno.	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados complementares das sementes	69
Tabela 2: Massas molares e massas utilizadas para o preparo das soluções	70

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

δ	Deslocamento químico
ν	Número de onda
λ	Comprimento de onda
AcOEt	Acetato de etila
B.O.D.	Biological oxygen demand
CG	Cromatografia gasosa
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de massas
Hz	Hertz, unidade de frequência
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
m	Multiplero
m/v	Razão massa/volume
m/z	Razão massa/carga
m/m	Razão massa/massa
v/v	Razão volume/volume
ppm	Unidade de deslocamento químico nos espectros de RMN
q	Quinteto
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
r.t.	Temperatura ambiente (room temperature)
Tf	Temperatura de fusão
t	Triplero

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	17
1 INTRODUÇÃO	18
2 MATERIAIS E MÉTODOS	21
2.1 Materiais	21
2.1.1 <i>Temperatura de fusão</i>	21
2.1.2 <i>Espectroscopia no infravermelho (IV)</i>	22
2.1.3 <i>Espectrometria de massas</i>	22
2.1.4 <i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)</i>	22
2.1.5 <i>Ferramentas para análises de espectros</i>	22
2.2 Métodos	22
2.2.1 <i>Síntese dos ácidos 2 e 3 análogos da cantaridina</i>	22
2.2.2 <i>Síntese das imidas (4-5) derivadas dos ácidos 2-3</i>	25
2.2.3 <i>Síntese dos complexos com goma acácia</i>	27
3 RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
3.1 Caracterização dos ácidos análogos da cantaridina	27
3.1.1 <i>Ácido (1S,4R) -3-(fenilcarbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (2)</i>	27
3.2 Caracterização das imidas análogas da cantaridina	29
3.2.1 <i>(4R,7S)-2-fenil-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H) -diona (4)</i>	30
3.3 Caracterização da goma acácia	32
3.4 Caracterização dos complexos formados	33
3.4.1 <i>Complexo entre o ácido (1S,4R) -3-(fenilcarbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (2) e a goma acácia</i>	34
3.4.2 <i>Complexo com o (4R,7S)-2-fenil-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H) -diona (4) e a goma acácia</i>	36
4 CONCLUSÃO	38
CAPÍTULO 2	39
5 INTRODUÇÃO	40
6 MATERIAIS E MÉTODOS	42
6.1 Materiais	42
6.1.1 <i>Espectroscopia no infravermelho (IV)</i>	42
6.1.2 <i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)</i>	42
6.1.3 <i>Ferramentas para análises de espectros</i>	42
6.2 Métodos	42
6.2.1 <i>Síntese do p-tert-butilcálix[6]areno</i>	42

6.2.2	<i>Síntese do ácido p-sulfônicocalix[6]areno</i>	43
6.2.3	<i>Síntese dos complexos com a utilização do ácido p-sulfônicocalix[6]areno</i>	44
6.2.4	<i>Cálculo teórico</i>	45
7	RESULTADOS E DISCUSSÕES	45
7.1	Caracterização do p-tert-butilcalix[6]areno	45
7.2	Caracterização do ácido p-sulfônicocalix[6]areno	49
7.3	Caracterização dos complexos formados	53
7.3.1	<i>Complexo com o Ácido (1S,4R) -3-(fenilcarbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (2) e o ácido p-sulfônicocalix[6]areno</i>	53
7.3.2	<i>Complexo com o Ácido (1S,4R) -3-((4-clorofenil) carbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (3) e o ácido p-sulfônicocalix[6]areno</i>	56
7.3.3	<i>Complexo com o (4R,7S)-2-fenil-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H) -diona (4) e o ácido p-sulfônicocalix[6]areno</i>	58
7.3.4	<i>Complexo com o (4R,7S) -2-(4-clorofenil) -3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H) -diona (5) e o ácido p-sulfônicocalix[6]areno</i>	60
7.4	Cálculo teórico	61
8	CONCLUSÃO	64
	CAPÍTULO 3	66
9	INTRODUÇÃO	67
10	MATERIAIS E MÉTODOS	68
10.1	Materiais	68
10.1.1	<i>Sementes para o bioensaio</i>	68
10.1.2	<i>Ferramentas para análises do bioensaio</i>	69
10.2	Métodos	69
10.2.1	<i>Preparo das soluções</i>	69
10.2.2	<i>Preparo do bioensaio</i>	71
11	RESULTADOS E DISCUSSÕES	72
11.1	Efeitos dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia ou o ácido p-sulfônicocalix[6]areno sobre as sementes de tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>)	73
11.2	Efeitos dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia ou o ácido p-sulfônicocalix[6]areno sobre as sementes de pepino (<i>Cucumis sativus</i>)	76
11.3	Efeitos dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia ou o ácido p-sulfônicocalix[6]areno sobre as sementes de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>)	80
11.4	Efeitos dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia ou o ácido p-sulfônicocalix[6]areno sobre as sementes de braquiária (<i>Urochloa brizantha</i>)	83

11.5	Efeitos dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia ou o ácido <i>p</i>-sulfônico calix[6]areno sobre as sementes de picão preto (<i>Bidens pilosa</i>)	87
12	CONCLUSÃO	91
13	CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
14	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93

CAPÍTULO 1

PREPARO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM A GOMA ACÁCIA

1 INTRODUÇÃO

A agricultura é um setor essencial para a produção de alimentos, o crescimento econômico e a saúde pública em todo o mundo, desempenhando um papel fundamental na garantia da segurança alimentar global [1]. Ela é a principal fonte de alimentos básicos necessários para a nutrição humana e, além disso, contribui significativamente para o desenvolvimento de países em diferentes estágios de crescimento econômico, promovendo a redução da pobreza e o aumento da qualidade de vida [2]. Contudo, desafios como a gestão ineficaz das cadeias de abastecimento e colheitas comprometidas continuam a representar obstáculos significativos, para o setor agrícola [2].

Com o crescimento populacional acelerado, estima-se que, até 2050, a população mundial atinja 9,2 bilhões de pessoas, o que exigirá um aumento de 70% na produtividade agrícola para garantir a segurança alimentar [3,4]. Para atender a essa demanda, é imperativo combater fatores que limitam a produção agrícola, como insetos, fungos e ervas daninhas, responsáveis por até 70% da redução na produtividade das culturas, impactando tanto a quantidade quanto a qualidade dos alimentos [1,3].

As ervas daninhas competem com as plantações por nutrientes, espaço, luz e umidade, além de transportarem doenças, contaminarem produtos e obstruírem o processo de colheita, resultando em queda nos rendimentos das culturas [3,5]. Para o controle dessas plantas, são empregados diferentes métodos, como abordagens manuais, mecânicas ou químicas, com ênfase na utilização de herbicidas. Estes, quando aplicados nas dosagens corretas, nas condições ambientais ideais e nos estágios de crescimento apropriados, são eficazes no controle dessas pragas [1,3]. O controle químico é amplamente utilizado devido à sua eficácia, custo-benefício e à necessidade de uma intervenção rápida [3]. No entanto, o uso prolongado ou inadequado de herbicidas pode resultar em riscos significativos à saúde humana e ao meio ambiente [6], como a persistência de resíduos em plantas, solos e águas subterrâneas, a toxicidade nas colheitas, a resistência das ervas daninhas e os impactos em organismos não-alvo [6–8]. Esses efeitos comprometem a qualidade e o rendimento das colheitas subsequentes, tornando necessário o desenvolvimento de estratégias para mitigar esses problemas [9].

A redução da eficácia dos herbicidas convencionais, aliada à escassez de novos produtos com modos de ação inovadores, tem gerado preocupações para a agricultura sustentável [10]. Nesse contexto, o desenvolvimento de novos herbicidas com mecanismos de ação diferenciados, eficazes e de baixo risco ambiental e para a saúde se torna imprescindível

[10,11]. Tais herbicidas devem ser projetados para garantir alta eficácia e ação rápida, mesmo quando aplicados em pequenas quantidades e em uma ampla faixa de temperatura. Devem também apresentar um mecanismo de ação único, ser seletivos para proteger as culturas desejadas e seguros para organismos não-alvo, além de terem baixo custo de produção e estabilidade nas formulações [11]. A solubilidade em água é um fator importante na eficácia desses produtos [12], pois garante que o herbicida forme uma solução homogênea, facilitando sua aplicação [13] e melhorando sua distribuição nas plantas, aumentando a absorção e a translocação, especialmente pelas raízes e folhas [12].

Moléculas de origem natural, que possuem em sua estrutura o grupamento funcional anidrido ácido cíclico (ou anidrido cíclico), têm atraído crescente interesse devido à sua singularidade estrutural e propriedades distintas [14]. O grupamento anidrido, reconhecido como um forte eletrófilo, possui elevada capacidade de acilação, e essas moléculas demonstram atividades biológicas significativas, como citotoxicidade, propriedades biocidas, efeitos purgativos e até potencializadores sexuais [14]. Entre essas moléculas, os derivados da cantaridina, um composto natural proveniente dos besouros-bolha (*Coleoptera Meloidae*) e besouros-bolha falsos (*Coleoptera Oedemeridae*), têm atraído atenção tanto no setor industrial quanto farmacológico, sendo considerados alternativas naturais aos defensivos agrícolas e a fármacos sintéticos [14–16].

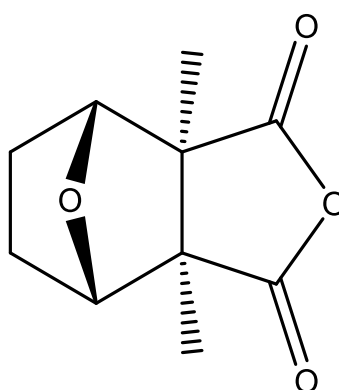


Figura 1: Estrutura da cantaridina

Os análogos da cantaridina, têm sido investigados para diversas aplicações, incluindo agentes fitotóxicos [15], inibidores de fosfatase de serina/treonina [17,18], tratamentos para câncer [18,19], repelentes de insetos [20] e herbicidas potenciais [15,17]. No entanto, alguns desses compostos apresentam uma limitação devido à baixa solubilidade em água, resultante de sua estrutura lipofílica, composta principalmente por grupos não polares, o que dificulta sua dissolução em meios aquosos e limita suas aplicações práticas, particularmente no controle de

plantas daninhas [20]. A solubilidade desses compostos pode ser aprimorada por modificações estruturais, como a introdução de grupos polares ou pela complexação com solventes orgânicos, polímeros ou outros agentes solubilizantes, ampliando seu potencial de uso em diversas áreas.

Entre os polímeros naturais, as gomas vegetais se destacam por suas propriedades vantajosas, sendo amplamente procuradas pela indústria farmacêutica devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e natureza não tóxica [21,22]. Elas têm sido usadas como carreadores em sistemas farmacológicos, visando melhorar a solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade e potencial biológico de medicamentos [21]. Um exemplo notável é a goma acácia (ou goma arábica), extraída das árvores *Acacia senegal* ou *Acacia seyal*. A goma acácia, um heteropolissacarídeo aniônico solúvel em água, tem sido associada a propriedades antimicrobianas e antidiabéticas, além de ser investigada como componente em sistemas de liberação controlada de medicamentos [23]. Sua biodegradabilidade e biocompatibilidade conferem benefícios no encapsulamento de moléculas bioativas, tornando-a uma escolha promissora para várias aplicações terapêuticas [23]. De acordo com a FDA, a goma acácia é classificada como “Geralmente Reconhecida como Segura (GRAS)”, o que a torna um ingrediente valioso em produtos farmacêuticos e alimentícios [23]. Além disso, ela exibe propriedades antibacterianas, antioxidante e anticâncer, e seu potencial para o encapsulamento de compostos bioativos é notável [23]. Sua estrutura composta principalmente por unidades de galactose ligadas por β -1,3, com cadeias laterais de galactose, arabinose e α -L-ramnose, e unidades de ácidos urônicos, como o ácido β -D-glucurônico e ácido 4-O-metil- β -D-glucurônico, torna-a apta a formar complexos com moléculas hidrofóbicas [24,25], facilitando sua dispersão em soluções aquosas e potencializando a biodisponibilidade e a eficácia dos compostos bioativos [26].

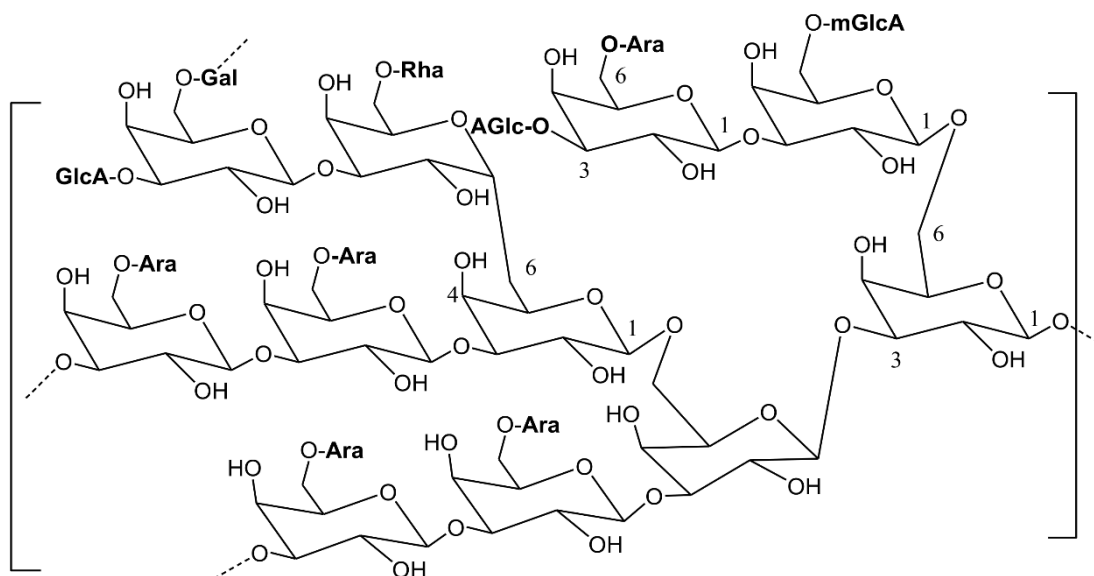


Figura 2: Representação parcial da cadeia fundamental da goma arábica, evidenciando resíduos de β -D-galactopiranosil ligados em 1-3 e suas principais ramificações. (Gal) β -D-galactopiranosil, (Ara) α -l-arabinofuranose, (Rha) α -l-ramnopiranosil, (GlcA) ácido β -D-glucurônico e (mGlcA) 4-O-metil- β -D -ácido glucurônico.

O aumento da solubilidade proporcionado pela goma acácia oferece novas possibilidades para o uso de análogos da cantaridina como herbicidas. Ao melhorar a solubilidade e estabilidade desses compostos em água, sua aplicação no controle de plantas daninhas torna-se mais viável. Além disso, a atividade herbicida pode ser potencializada, aproveitando as propriedades biológicas dos análogos para interferir em processos metabólicos essenciais das plantas daninhas. Assim, a formação de complexos entre goma acácia e análogos da cantaridina constitui uma estratégia promissora para o desenvolvimento de herbicidas mais eficazes. Nesse contexto, o objetivo deste estudo é investigar a solubilização em água de quatro amidas/imidas, análogas à cantaridina, por meio de complexos com goma acácia e avaliar sua atividade herbicida por meio de testes de germinação.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

2.1.1 Temperatura de fusão

Para a determinação das temperaturas de fusão das moléculas sintetizadas utilizou-se o aparelho MQAPF-302 no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

2.1.2 Espectroscopia no infravermelho (IV)

Os espectros no infravermelho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro *Agilent Cary* modelo 600 FTIR, equipado com o acessório GladiATR. As análises foram realizadas por meio da técnica de Reflectância Total Atenuada (ATR, sigla em inglês para *Attenuated Total Reflectance*), no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

2.1.3 Espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos a partir de um espectrômetro CG-SHIMADZU GCMS-QP5050A, no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (UFV). O solvente utilizado foi o acetato de etila (AcOEt).

2.1.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H RMN, 400 MHz) e de carbono (^{13}C RMN, 101 MHz) foram obtidos em um espectrômetro *BRUKER* 400 MHz, modelo *AvanceCore*, equipado com sonda de banda larga com detecção inversa (BBI) de 5 mm com ATMA, unidade geradora de gradiente de campo e unidade de controle de temperatura, no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Os solventes utilizados foram dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6), água deuterada (D_2O) e clorofórmio deuterado (CDCl_3). As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz).

2.1.5 Ferramentas para análises de espectros

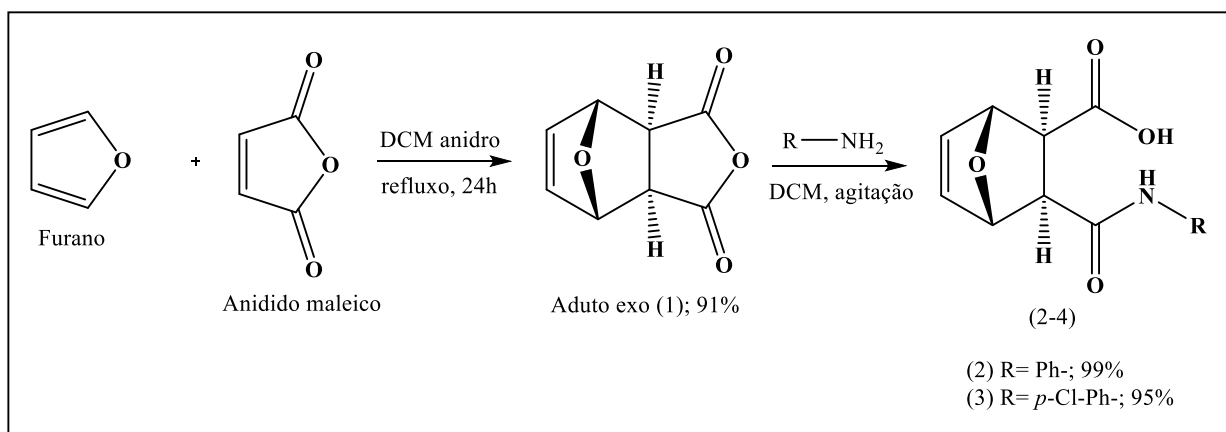
A análise dos espectros e a caracterização das moléculas e complexos sintetizados foram realizadas utilizando diversas plataformas de software, incluindo *MestReNova 14.2.0*, *Origin 2024*, *GCMS Postrun Analysis*, *ChemDraw 20.0* e *GRAMS AI*.

2.2 Métodos

2.2.1 Síntese dos ácidos 2 e 3 análogos da cantaridina

Inicialmente, adicionou-se 50 mmol de anidrido maleico e 200 mmol de furano dissolvidos em 20 mL de diclorometano anidro a um balão de fundo redondo de 500 mL. A mistura reacional foi submetida a refluxo por 24 horas. Após o término da reação, a solução foi concentrada em um evaporador rotatório sob vácuo. O sólido obtido foi purificado com uma solução de hexano e éter dietílico na proporção de 3:1 (v/v). Como resultado, obteve-se o aduto exo, um sólido branco cristalino, com um rendimento de 91% (Esquema 1) [27].

Para a obtenção dos ácidos 2 e 3, 3,0 mmol do aduto exo (1) foram dissolvidos em 5 mL de diclorometano anidro em um balão de fundo redondo de 50 mL. A reação foi mantida sob agitação magnética até a completa solubilização do composto. Em seguida, foram adicionados 3,0 mmol da amina correspondente, e a mistura foi mantida sob agitação até a formação do produto. Após o término da reação, o precipitado formado foi purificado por recristalização em hexano/diclorometano na proporção de 3:1 (v/v). Os ácidos foram obtidos como sólidos brancos, com rendimentos variando entre 95% e 99% (Esquema 1) [27].

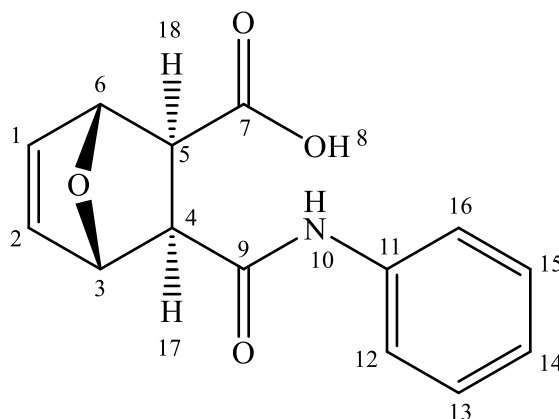


Esquema 1: Síntese dos ácidos 2 e 3 derivados do aduto exo (1).

- Ácido (1*S*,4*R*) -3-(fenilcarbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (2).

Fórmula molecular: C₁₄H₁₃NO₄ (MM = 259,26 g mol⁻¹)

Estrutura:



Temperatura de fusão: 176,8 – 177,9 °C

IV (ATR, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3306, 3273, 3201, 3140, 3088, 2951, 1721, 1684, 1597, 1546, 1489, 1441, 1367, 1300, 885, 753, 690, 488.

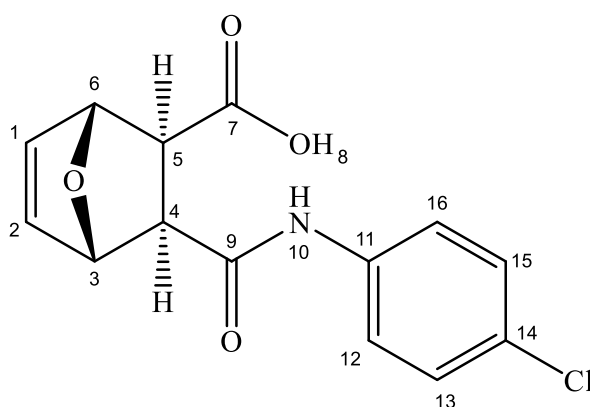
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 2,69 (1H, d, $J = 9,1$ Hz, H18); 2,82 (1H, d, $J = 9,1$ Hz, H17); 5,05 (1H, d, $J = 1,4$ Hz, H6); 5,14 (1H, d, $J = 1,4$ Hz, H3); 6,45-6,54 (2H, m, H1 e H2); 6,99-7,07 (1H, m, H14); 7,25-7,33 (2H, m, H13 e H15); 7,51-7,58 (2H, m, H12 e H16); 9,72 (1H, s, H10); 12,17 (1H, s, H8).

RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm); δ (atribuição): 47,24 (C5); 47,94 (C4); 79,57 (C3); 80,96 (C6); 119,63 (C12, C16); 123,48 (C14); 129,07 (C13, C15); 137,07 (C2); 137,45 (C1); 139,72 (C11); 169,99 (C9); 173,18 (C7).

- Ácido (1*S*,4*R*) -3-((4-clorofenil) carbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (**3**).

Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{Cl}$ (MM = 293,7 g mol $^{-1}$)

Estrutura:



Temperatura de fusão: 172,8 – 173,9°C

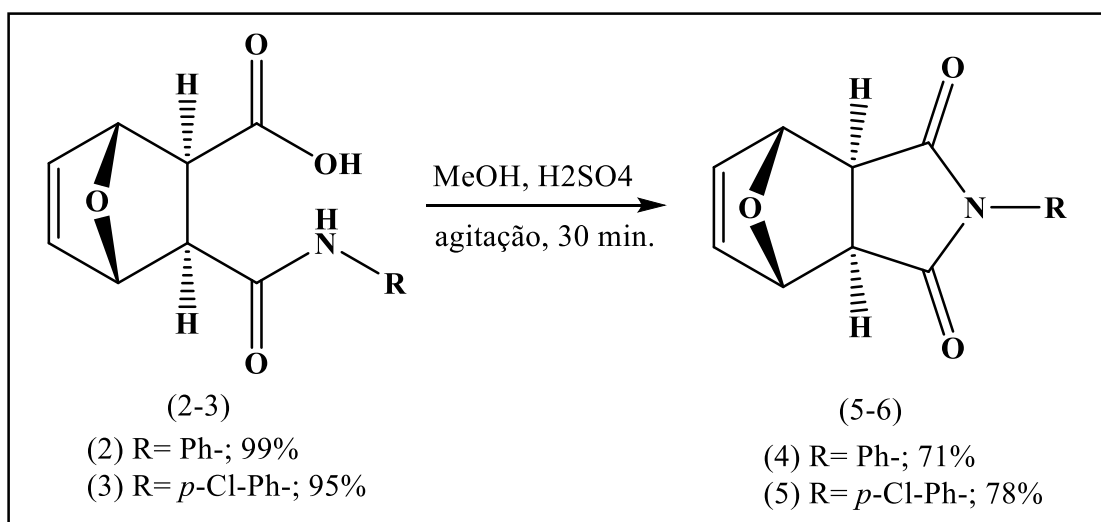
IV (ATR, $\bar{\nu}$ /cm $^{-1}$): 3284, 3160, 3080, 1729, 1669, 1509, 1365, 1215, 893, 837, 476.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 2,66 – 2,73 (1H, m, H5); 2,76 – 2,84 (1H, m, H4); 5,05 (1H, d, $J = 1,4$ Hz, H6); 5,14 (1H, t, $J = 1,2$ Hz, H3); 6,43 – 6,54 (2H, m, H1 e H2); 7,08 – 7,22 (2H, m, H12 e H16); 7,51 – 7,71 (2H, m, H13 e H15); 9,81 (1H, s, H10); 12,16 (1H, s, H8).

RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm); δ (atribuição): 47,24 (C5); 47,83 (C4); 79,56 (C6); 80,88 (C3); 115,50 (C12, C16); 121,16 (C14); 121,36 (C13, C15); 136,10 (C1); 137,08 (C2); 137,45 (C11); 169,95 (C9); 173,10 (C7).

2.2.2 Síntese das imidas (4-5) derivadas dos ácidos 2-3

Em um balão de fundo redondo de 50,0 mL, 1,0 mmol do ácido (2-3) foi dissolvido em 20 mL de metanol. Em seguida, adicionou-se 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. A reação foi mantida sob agitação por 30 minutos. Após o término, o excesso de metanol foi removido em um evaporador rotatório. O precipitado formado foi dissolvido em diclorometano anidro, e a solução obtida foi submetida a uma extração com bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi descartada, enquanto a fase orgânica foi concentrada novamente em evaporador rotatório. O sólido resultante foi lavado com uma mistura de hexano e diclorometano anidro na proporção de 3:1 (v/v). As imidas (4-5) foram obtidas como sólidos brancos, com rendimentos de 71% e 78%, respectivamente (Esquema 2) [27].

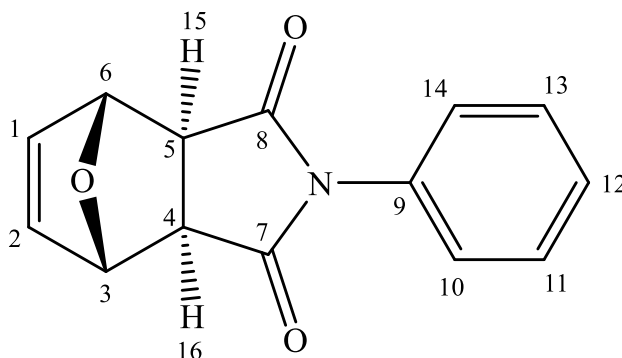


Esquema 2: Síntese das imidas 4-5 derivadas dos ácidos 2-3, respectivamente.

- (4*R*,7*S*) -2-fenil-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H) -diona (**4**)

Fórmula molecular: C₁₄H₁₁NO₃ (MM = 241,25 g mol⁻¹)

Estrutura:



Temperatura de fusão: 171,8 – 172,9°C

IV (ATR, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3450, 3025, 1696, 1491, 1371, 1182, 872, 710.

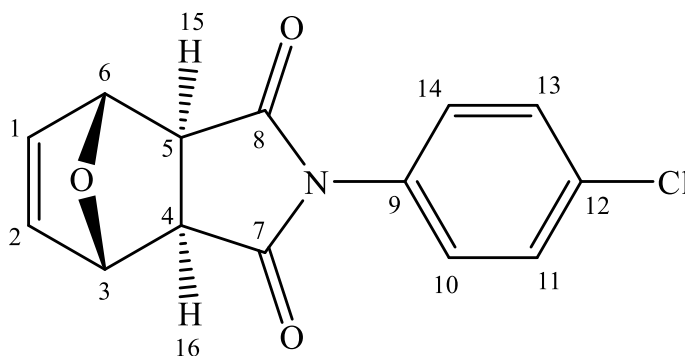
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 3,3 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 3,09 (2H, s, H15 e H16); 5,26 (2H, t, J = 0,9 Hz, H3 e H6); 6,62 (2H, t, J = 0,9 Hz, H1 e H2); 7,19 - 7,23 (2H, m, H10 e H14); 7,41 - 7,45 (1H, m, H12); 7,47 - 7,53 (2H, m, H11 e H13).

RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 40,0 ppm); δ (atribuição): 47,94 (C4, C5); 81,26 (C3, C6); 127,30 (C10, C14); 128,92 (C11, C13); 129,46 (C12); 132,59 (C9); 137,11 (C1, C2); 176,22 (C7, C8).

- (4*R*,7*S*) -2-(4-clorofenil) -3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H) -diona
(5)

Fórmula molecular: C₁₄H₁₀NO₃Cl (MM=275,69 g mol⁻¹)

Estrutura:



Temperatura de fusão: 173,0 – 173,9°C

IV (ATR, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3472, 3078, 3014, 1702, 1505, 1178, 718, 478.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 3,3 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 3,09 (2H, s, H15 e H16); 5,26 (2H, t, J = 0,9 Hz, H3 e H6); 6,61 (2H, t, J = 0,9 Hz, H1 e H2); 7,24-7,30 (2H, m, H10 e H14); 7,30-7,38 (2H, m, H11 e H13).

RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 40,0 ppm); δ (atribuição): 47,94 (C4, C5); 81,25 (C3, C6); 116,30 (C11, C13); 116,52 (C10, C14); 128,80 (C9); 129,50 (C12); 137,10 (C1, C2); 176,17 (C7, C8).

2.2.3 Síntese dos complexos com goma acácia

Em frascos de vidros, adicionam-se as moléculas (2-5) e goma acácia em uma proporção 1:2 (m/m), respectivamente. A essa mistura, adiciona-se uma quantidade de D₂O (água deuterada) equivalente à quantidade da molécula (m/v). A solução é submetida à agitação magnética por aproximadamente 36 horas. Após a homogeneização da amostra, ela é mantida em repouso por 12 horas à temperatura ambiente e, em seguida, transferida para um tubo de RMN para análise no espectrômetro de RMN ¹H (*Varian Mercury* 300 MHz) [28].

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Caracterização dos ácidos análogos da cantaridina

Os ácidos formados (2-3) diferem entre si apenas pelo ligante presente no anel aromático. Desta forma, serão apresentados e discutidos apenas os dados espectroscópicos (RMN de ¹H e ¹³C) do composto (2), que confirmam sua formação. Os espectros do composto 3 podem ser encontrados no material complementar deste trabalho.

3.1.1 Ácido (1*S*,4*R*) -3-(*fenilcarbamoil*) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (2)

Analisando o espectro de RMN de ¹H do ácido (2), observam-se sinais característicos desse composto. O sinal em $\delta = 9,72$ ppm pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (H10), que apresenta um simpleto em uma região desblindada do espectro, devido ao efeito de ressonância entre o par de elétrons livres do nitrogênio e o grupo C=O. Os sinais em $\delta = 7,53$ - $7,56$ ppm correspondem aos hidrogênios nas posições 12 e 16, que são simétricas no composto, gerando um duplete. Já os sinais em $\delta = 7,27$ - $7,31$ ppm referem-se aos hidrogênios nas posições 13 e 15, resultando em um tripleto. Esses sinais estão localizados em uma região mais desblindada do espectro, influenciados pelo efeito anisotrópico gerado pelos elétrons π do anel aromático.

Além disso, os sinais em $\delta = 6,48$ - $6,52$ ppm correspondem aos hidrogênios 1 e 2, ligados aos carbonos olefínicos, que fazem parte de uma dupla ligação. Os sinais em $\delta = 5,14$ ppm e $\delta = 5,05$ ppm são atribuídos aos hidrogênios 3 e 6, respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios 17 e 18, em $\delta = 2,82$ ppm e $\delta = 2,69$ ppm, são os mais blindados devido à proximidade com os grupos C=O e, aparecem como dupletos distorcidos, devido ao acoplamento desses hidrogênios e à proximidade dos deslocamentos químicos desses sinais.

Por fim, um pequeno sinal em $\delta = 12,17$ ppm é observado, correspondente ao hidrogênio 8, ligado ao grupo OH, sendo este o sinal mais desblindado do espectro.

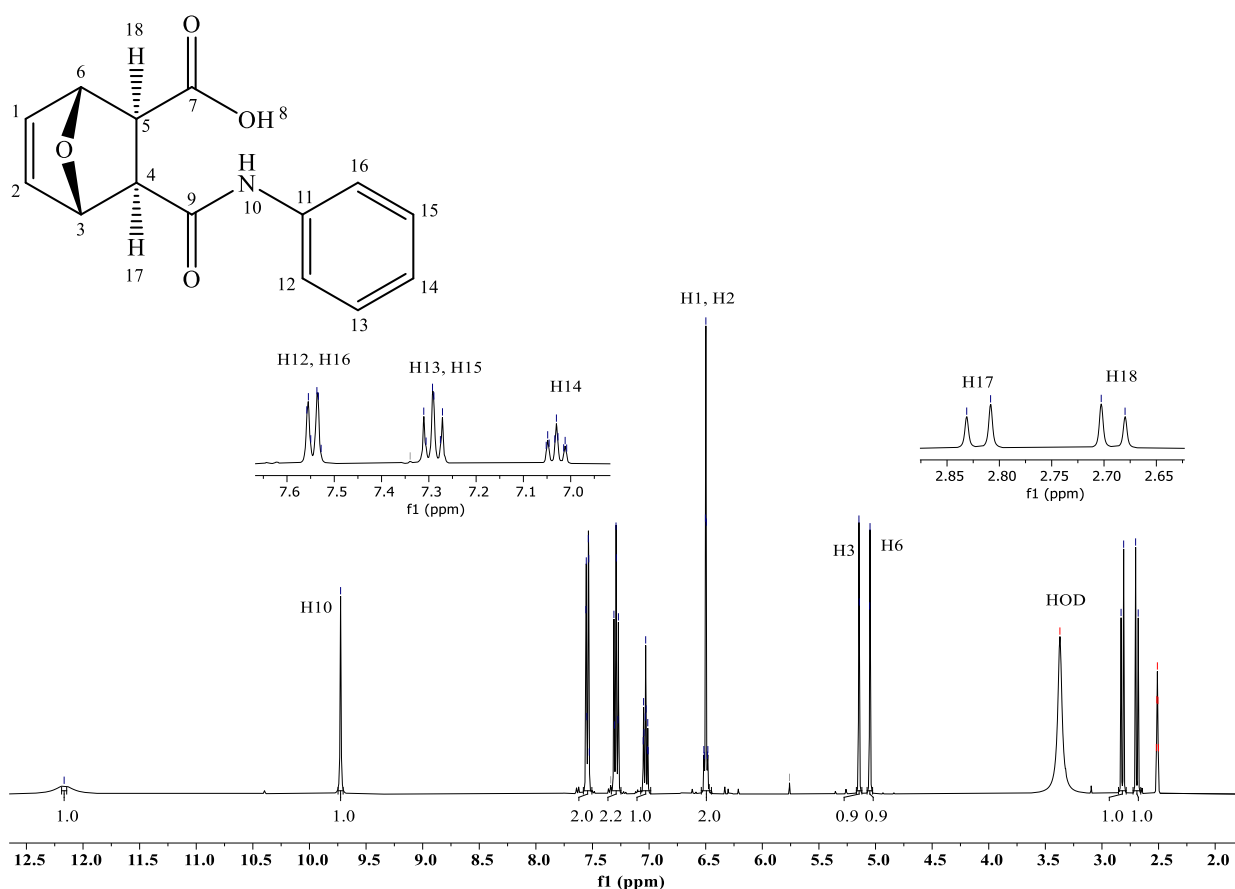


Figura 3: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,33$ ppm) do composto (2).

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C do ácido (2), são observados sinais característicos nos deslocamentos $\delta = 173,18$ ppm e $\delta = 169,99$ ppm, que correspondem aos carbonos do grupo ácido carboxílico (C7) e da amida (C9), respectivamente. Esses sinais estão mais desblindados devido à presença dos átomos de oxigênio e nitrogênio, que são eletronegativos e possuem pares de elétrons não ligantes, gerando um efeito de desblindagem sobre os carbonos ligados a ele.

Um sinal em $\delta = 139,72$ ppm é atribuído ao carbono C11, ligado ao átomo de nitrogênio, também localizado em uma região mais desblindada. Os sinais em $\delta = 137,45$ ppm e $\delta = 137,07$ ppm correspondem aos carbonos olefinicos (C1 e C2), que também estão em uma região mais desblindada devido à natureza da ligação dupla.

O sinal em $\delta = 129,07$ ppm é atribuído aos carbonos do anel aromático (C13 e C15), simétricos no composto, enquanto o sinal em $\delta = 123,48$ ppm é atribuído ao carbono C14. Os

sinais em $\delta = 119,63$ ppm referem-se aos carbonos C12 e C16, que também pertencem ao anel aromático. Estes carbonos estão localizados em uma região mais desblindada devido ao maior caráter s da hibridização sp^2 .

Os sinais em $\delta = 80,96$ ppm e $\delta = 79,57$ ppm são atribuídos aos carbonos C6 e C3, respectivamente, que estão ligados ao átomo de oxigênio. Por fim, os sinais em $\delta = 47,94$ ppm e $\delta = 47,24$ ppm correspondem aos carbonos C4 e C5, respectivamente, sendo os mais blindados do espectro.

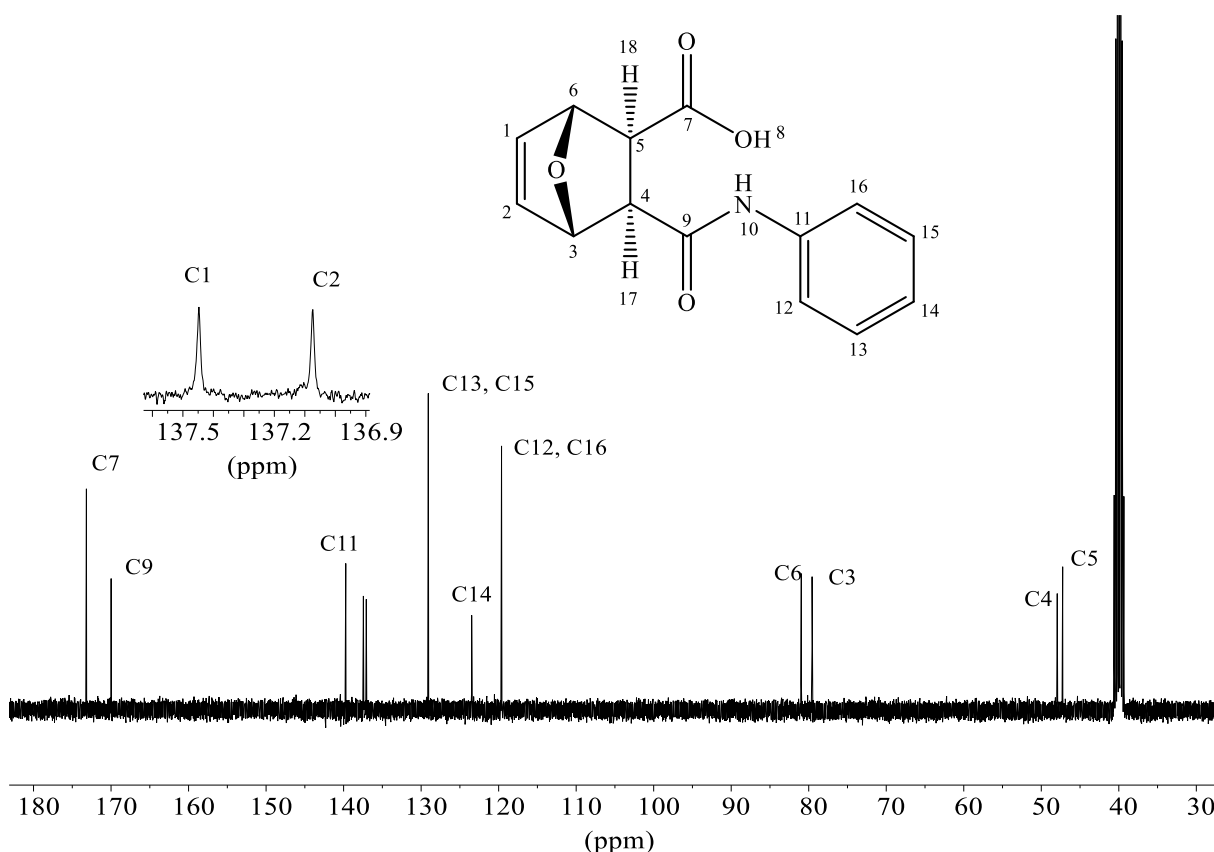


Figura 4: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (2).

3.2 Caracterização das imidas análogas da cantaridina

As imidas 4 e 5 diferem apenas por um grupo substituinte no anel aromático, sendo, portanto, compostos estruturalmente semelhantes. Por essa razão, serão apresentados e discutidos apenas os dados espectroscópicos (RMN de ^1H e ^{13}C) do composto 4, que confirmam sua formação. Os espectros do composto 5 podem ser encontrados nos anexos.

3.2.1 (4*R*,7*S*)-2-fenil-3*a*,4,7,7*a*-tetra-hidro-1*H*-4,7-epoxiisindol-1,3(2*H*)-diona (4)

Na análise do espectro de RMN de ^1H , é possível identificar os sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos presentes no composto 4. Observa-se, então, os sinais em $\delta = 7,47 - 7,53$ ppm integrados aos hidrogênios H11 e H13, e o sinal em $\delta = 7,41 - 7,45$ ppm atribuído ao H12, ambos desdobrados em multipletos, na região mais desblindada do espectro, devido ao efeito anisotrópico causado pelos elétrons π do anel aromático. Outro sinal afetado por essa interferência está em $\delta = 7,19 - 7,23$ ppm, relacionado aos hidrogênios H10 e H14, também desdobrados em um multipletto. O sinal em $\delta = 6,62$ ppm, atribuído aos hidrogênios H1 e H2, apresenta-se como um tripleto devido ao acoplamento (J^3) com os hidrogênios H3 e H6. De forma similar, o sinal em $\delta = 5,26$ ppm também se desdobra em um tripleto, devido ao acoplamento com os hidrogênios H1 e H2. Observa-se, ainda, um sinal em $\delta = 3,09$ ppm, caracterizado como um simpleto, localizado na região mais blindada do espectro.

Ao comparar com o espectro do composto 2, nota-se a ausência de um sinal na região mais desblindada ($\delta = 10-12$ ppm), o que confirma a ausência do ácido e o sucesso da reação.

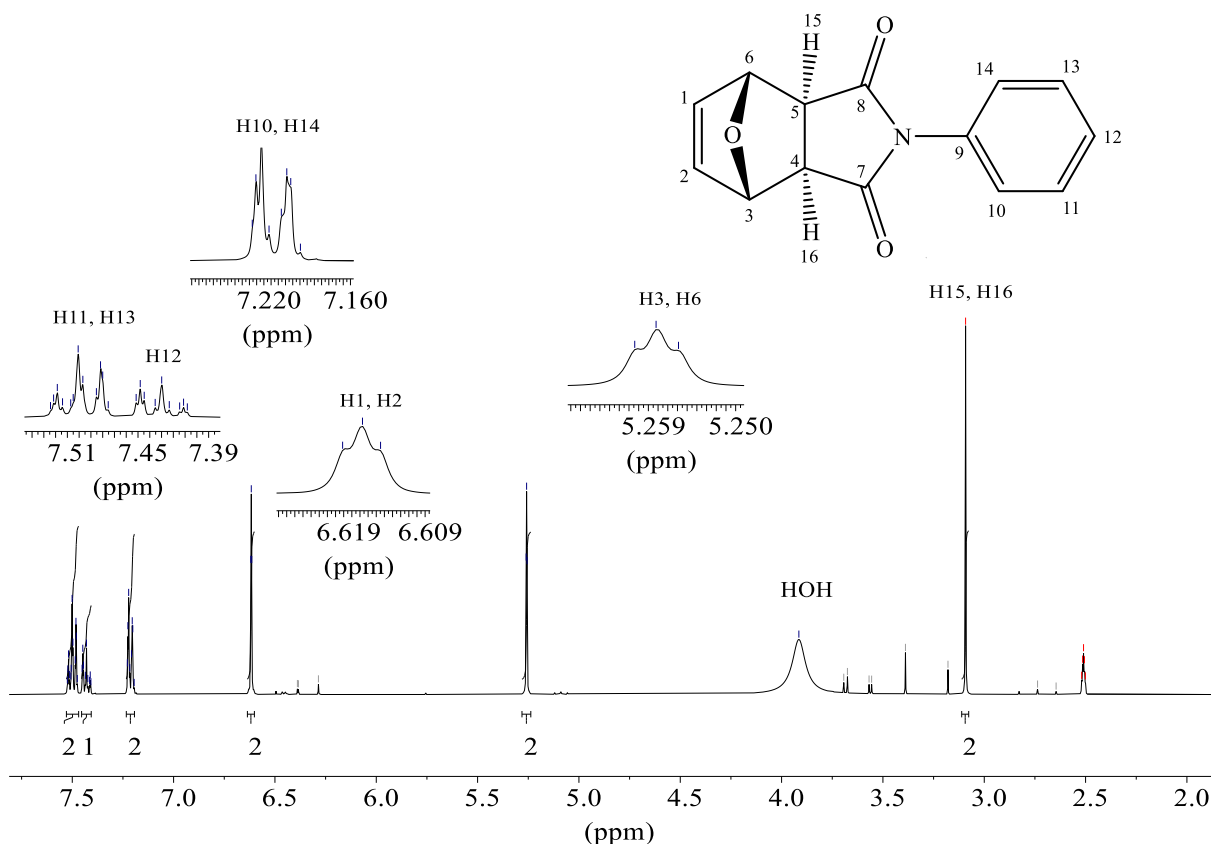


Figura 5: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (4).

Ao examinar o espectro de RMN de ^{13}C do composto 4, observa-se o sinal em $\delta = 176,22$ ppm, atribuído aos carbonos C7 e C8 das carbonilas ($\text{C}=\text{O}$). Esse sinal está localizado na região mais desblindada do espectro, uma vez que esses carbonos estão ligados a átomos de oxigênio, que são altamente eletronegativos, aumentando a desblindagem dos carbonos das ligações $\text{C}=\text{O}$.

O sinal em $\delta = 137,11$ ppm é atribuído aos carbonos olefinicos C1 e C2. Entre os carbonos do anel aromático podem-se notar os sinais em $\delta = 132,59$ ppm, $\delta = 129,46$ ppm, $\delta = 128,92$ ppm e $\delta = 127,30$ ppm, que correspondem respectivamente aos carbonos C9, C12, C11/C13 e C10/C14. O carbono C9 é mais desblindado devido à influência da eletronegatividade do átomo de nitrogênio ao qual está ligado. Os sinais de C11/C13 e C10/C14 aparecem em posições mais próximas no espectro, devido à simetria da molécula. Esses sinais também estão em regiões mais desblindadas devido ao maior caráter s da hibridização sp^2 desses carbonos.

O sinal em $\delta = 81,57$ ppm foi atribuído aos carbonos C3 e C6, que estão ligados ao oxigênio da ponte. Por fim, o sinal em $\delta = 47,94$ ppm corresponde aos carbonos C4 e C5, que são os mais blindados do espectro.

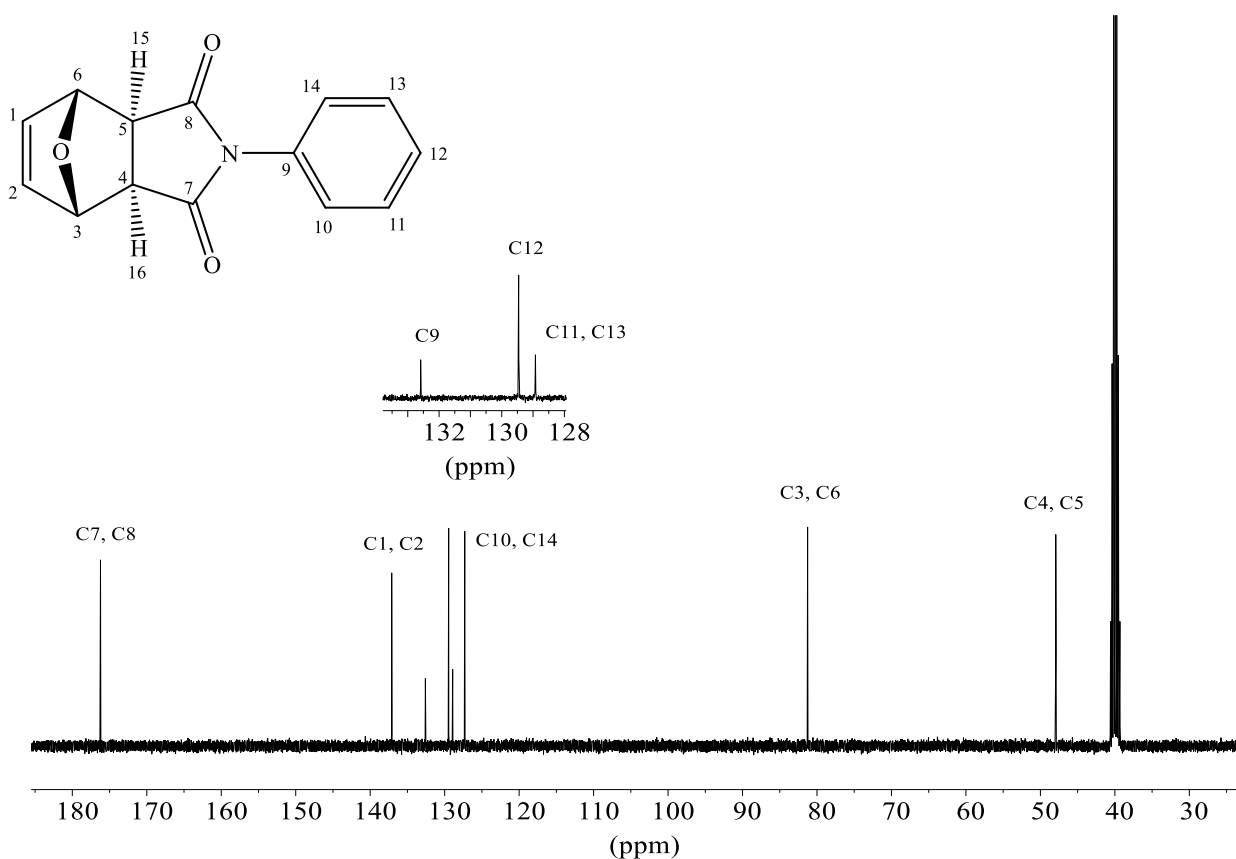


Figura 6: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (4).

3.3 Caracterização da goma acácia

A goma arábica em pó, também conhecida como goma de acácia, adquirida para a preparação dos complexos, apresenta elevado grau de pureza, com apenas 1% de impurezas insolúveis. Este produto contém 15% de água, o que é característico da goma arábica, sendo este teor de umidade importante para suas propriedades de solubilidade e viscosidade. Para uma caracterização detalhada do material, foi realizada a análise de RMN de ^1H , que permitiu avaliar suas características estruturais e confirmar sua identidade e pureza.

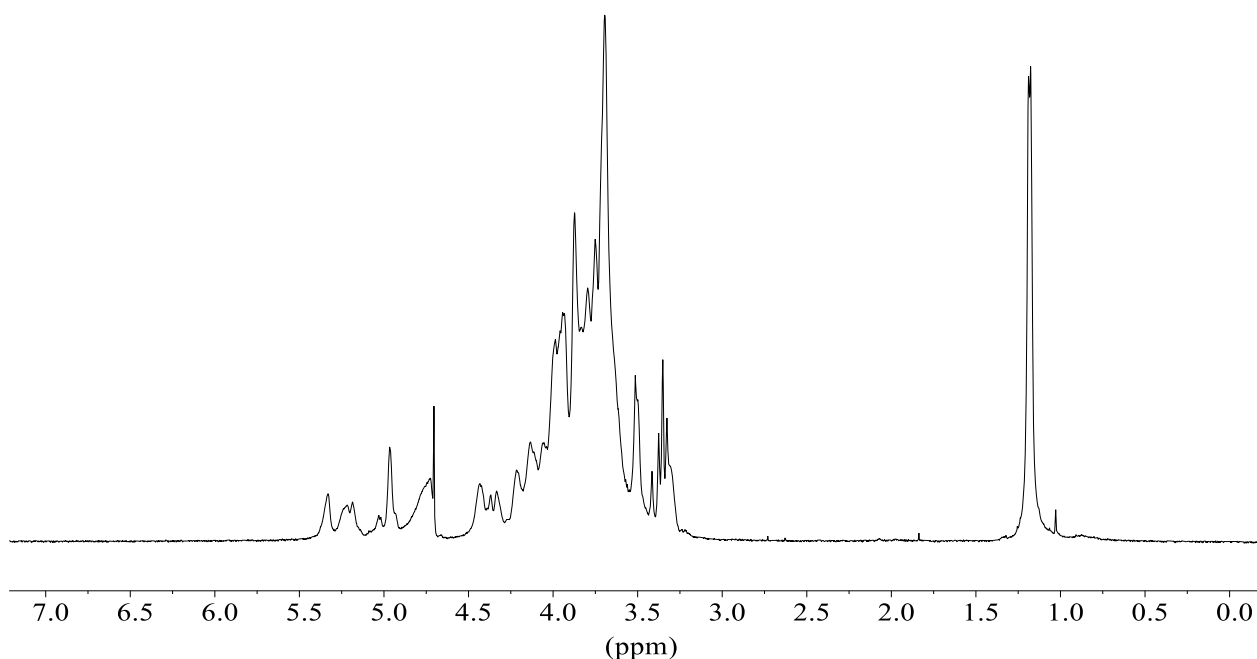


Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,67$ ppm) da goma acácia.

A goma arábica possui uma estrutura macromolecular mais complexa do que a dos polissacarídeos comumente estudados, como o alginato e a quitosana. Conseqüentemente, os espectros de RMN ^1H apresentam sinais mais complexos, o que torna sua caracterização mais desafiadora.

3.4 Caracterização dos complexos formados

A obtenção dos complexos entre as moléculas (2-5) e a goma acácia foi realizada na proporção de 1:2, seguida de agitação por aproximadamente 36 horas, até a completa solubilização das moléculas em D₂O (água deuterada). A goma acácia, um polissacarídeo natural, é conhecida por sua capacidade de formar complexos com diversas substâncias, o que a torna uma excelente candidata para interações com compostos similares as moléculas (2-5). Para confirmar a formação desses complexos, foi utilizado o espectro de RMN de ¹H, que permitiu a análise detalhada das interações moleculares e a verificação da estrutura dos complexos formados. Através dessa técnica, foi possível observar alterações nos sinais do espectro (deslocamento químico, multiplicidade e intensidade), fornecendo informações sobre a interação entre as moléculas e a goma acácia.

Os compostos 2 e 3 diferem entre si apenas pela presença de um átomo de cloro ligado ao anel aromático, da mesma forma que as imidas 4 e 5. Assim, serão apresentados e discutidos apenas os dados espectroscópicos, especificamente os espectros de RMN de ¹H, dos complexos formado pelos compostos 2 e 4 com a goma acácia. Os espectros dos complexos formados pelos compostos 3 e 5 podem ser encontrados no material suplementar deste trabalho.

3.4.1 Complexo entre o ácido (1*S*,4*R*) -3-(fenilcarbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (2) e a goma acácia

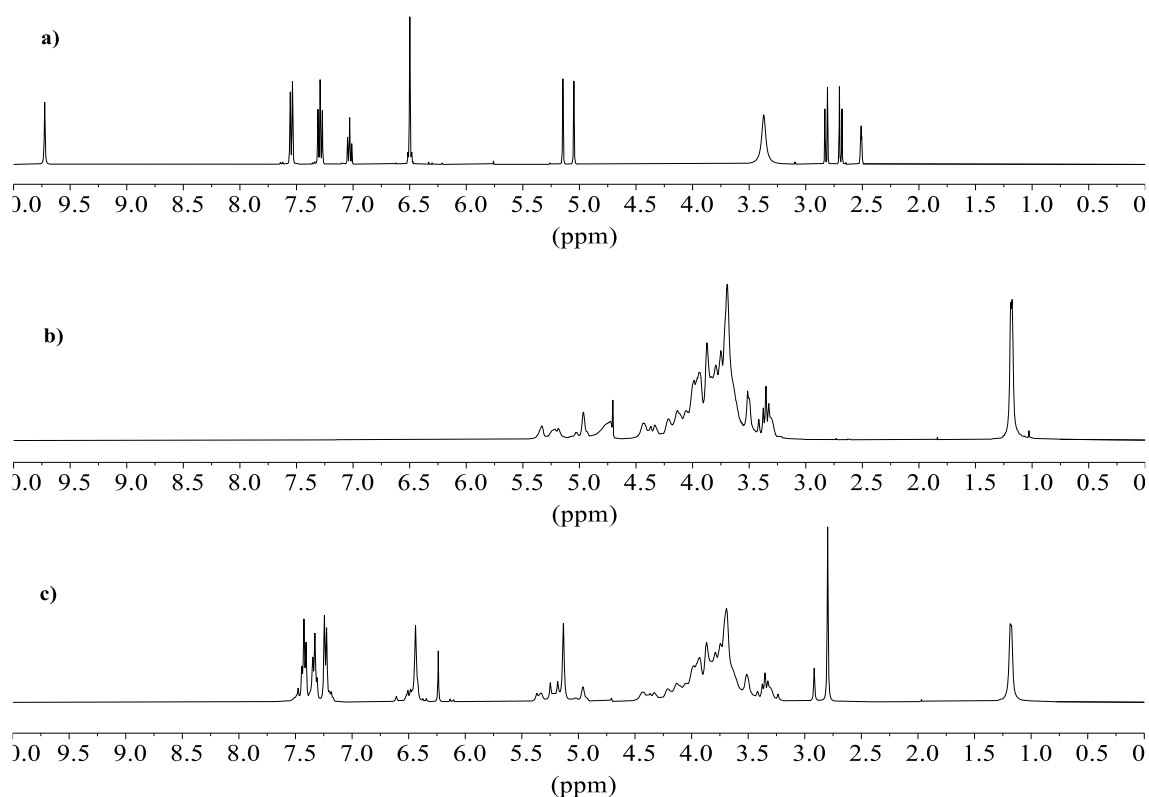


Figura 8: Espectro de RMN de ^1H do composto 2 (a) (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), da goma acácia (b) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm).

A análise do espectro de RMN de ^1H do complexo formado entre o composto 2 e a goma acácia revela características distintivas de ambos os compostos envolvidos na síntese, evidenciando interações significativas entre eles. Os sinais que correspondem à presença da goma acácia no complexo estão localizados na região de $\delta = 3,0$ - $4,5$ ppm, apresentando sinais largos, intensos e complexos, quando comparados aos sinais na mesma região do espectro da goma acácia (b), devido as várias hidroxilas do polissacarídeo. Esses sinais indicam uma possível interação de vários grupos hidroxila da goma acácia com os hidrogênios do ácido ou amida do composto 2. Além disso, um sinal em $\delta = 1,18$ ppm observado como um duplete (b), manteve o deslocamento, mas houve uma diminuição na intensidade (c). Isso sugere uma interação entre a goma acácia e a molécula, que torna esses hidrogênios menos detectáveis, provavelmente devido a mudanças no ambiente eletrônico local.

Adicionalmente, sinais na região entre $\delta = 4,5$ - $5,5$ ppm, associados à goma acácia (c), apresentaram mudanças em relação à goma isolada (b). Essas alterações indicam uma interação

mais forte com a molécula do composto 2, possivelmente devido as ligações de hidrogênio entre a goma e o composto, afetando o ambiente eletrônico desses hidrogênios.

No espectro do complexo (c), os sinais correspondentes ao composto 2 são observados na região entre $\delta = 7,0-7,5$ ppm, que é característica dos hidrogênios do anel aromático. Nesse caso, observa-se que, enquanto no espectro de RMN de ^1H do composto 2 (a) os sinais dessa região são bem definidos e separados, no espectro do complexo (c) esses sinais aparecem juntos, sugerindo uma aproximação e interação entre os hidrogênios aromáticos do composto e a goma acácia. A diminuição da separação entre esses sinais pode ser atribuída ao efeito de desblindagem causado pela interação com a goma acácia, que afeta o ambiente local dos hidrogênios aromáticos.

Além disso, os sinais dos hidrogênios H3, H6, H17 e H18 (a), localizados anteriormente em $\delta = 5,14$ ppm, $\delta = 5,05$ ppm, $\delta = 2,82$ ppm e $\delta = 2,69$ ppm, respectivamente, apresentaram modificações importantes. Esses sinais, que antes eram simétricos e com a mesma intensidade, agora se deslocaram e apresentaram uma mudança na multiplicidade, passando de dupletos para simpletos (c). Isso sugere que as interações com a goma acácia afetaram significativamente essas regiões da molécula, alterando o ambiente de acoplamento dos prótons e, conseqüentemente, a sua ressonância no espectro.

O desaparecimento dos sinais característicos do ácido e da amida no espectro obtido em DMSO-*d*₆ (a) pode ser atribuído a trocas isotópicas com o deutério da água deuterada.

Essas observações indicam claramente que a interação entre o composto 2 e a goma acácia resulta em modificações estruturais na molécula, evidenciadas pelas mudanças no espectro de RMN de ^1H (c). A formação do complexo é confirmada pelas alterações nos deslocamentos químicos, na multiplicidade dos sinais e pela perda de sinais característicos da estrutura original do composto, sugerindo que a goma acácia desempenha um papel importante na modulação da estrutura e das propriedades da molécula.

3.4.2 Complexo com o (4*R*,7*S*)-2-fenil-3*a*,4,7,7*a*-tetra-hidro-1*H*-4,7-epoxiisindol-1,3(2*H*)-diona (4) e a goma acácia

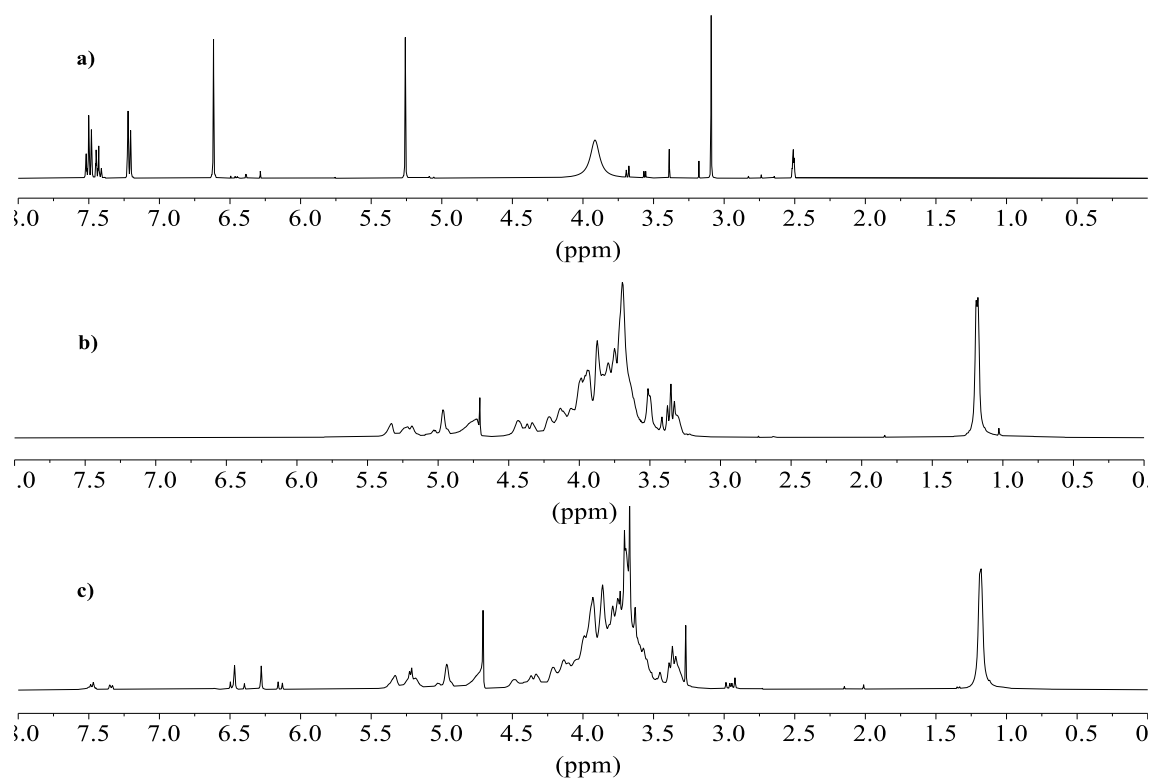


Figura 9: Espectro de RMN de ¹H do composto 4 (a) (400 MHz; DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), da goma acácia (b) (400 MHz; D₂O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,67$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D₂O, $\delta_{\text{HOD}} = 4,67$ ppm).

No espectro de RMN de ¹H do complexo formado entre o composto 4 e a goma acácia (c), observam-se características específicas de ambos os compostos envolvidos, evidenciando interações significativas que sugerem a formação de um complexo de inclusão. As alterações nos sinais indicam que houve modificações no ambiente eletrônico de ambos os participantes.

Entre os sinais característicos da goma acácia (b), destaca-se o sinal em $\delta = 1,18$ ppm, que não sofreu alterações no RMN do complexo (c). Esse comportamento sugere que essa parte da molécula da goma acácia não interagiu com o composto 4, mantendo seu ambiente original. Já os sinais na região entre $\delta = 3,0 - 5,5$ ppm, que são típicos dos grupos hidroxilas em um ambiente polissacarídico, mantiveram seu caráter largo e intenso, mas apresentaram mudanças significativas. Isso indica uma interação com o composto (4*R*,7*S*)-2-fenil-3*a*,4,7,7*a*-tetra-hidro-1*H*-4,7-epoxiisindol-1,3(2*H*)-diona, provavelmente devido as ligações de hidrogênio entre a goma e o composto, sugerindo que o complexo de inclusão é formado entre essas duas entidades.

No espectro do complexo (c), os sinais correspondentes ao composto 4 são observados na região entre $\delta = 7,30 - 7,50$ ppm, característica dos hidrogênios do anel aromático. No entanto, observa-se uma mudança em relação ao espectro do composto isolado (a), enquanto os sinais dessa região são intensos e bem definidos no espectro do composto 4 (a), no espectro do complexo (c), esses sinais praticamente desapareceram, com uma redução substancial de intensidade. Além disso, a multiplicidade dos sinais foi alterada, passando de um multipletto para um dupletto. Esse comportamento sugere uma interação entre os hidrogênios aromáticos do composto 4 e a goma acácia, possivelmente relacionada a uma mudança no ambiente eletrônico desses hidrogênios, provavelmente devido à inclusão do composto 4 na estrutura da goma.

Uma modificação ainda mais notável foi o desaparecimento do sinal correspondente aos hidrogênios H1 e H2, indicando que essas regiões sofreram alterações devido às interações com a goma acácia. Esse resultado sugere que a dupla ligação presente no composto 4 sofreu uma modificação estrutural, possivelmente devido a reações de adição ou interação molecular com a goma acácia afetando essas funções do composto.

Além disso, observou-se que os sinais dos hidrogênios H3, H6, H15 e H16, com deslocamento químico em $\delta = 5,26$ e $\delta = 3,09$ ppm (espectro a), foram deslocados para $\delta = 4,70$ e $\delta = 3,67$ ppm, respectivamente (espectro c). Esse deslocamento sugere uma interação mais forte com a goma acácia, resultando em uma maior blindagem desses hidrogênios. Essa blindagem pode ser explicada pela formação de um complexo de inclusão, no qual a goma acácia altera o ambiente eletrônico desses hidrogênios, tornando-os mais protegidos ou “blindados” em relação ao campo magnético.

Essas mudanças no espectro de RMN de ^1H confirmam que a interação entre o composto 4 e a goma acácia resultou em modificações estruturais no composto. A formação do complexo de inclusão é evidenciada pelas alterações nos deslocamentos químicos, pela modificação na multiplicidade dos sinais e pela perda de sinais característicos da estrutura original do composto 4. Tais mudanças indicam que a goma acácia desempenha um papel fundamental na modulação da estrutura e das propriedades do composto 4, sugerindo a formação de um complexo estável, possivelmente mediado por interações de inclusão, como ligações de hidrogênio, entre a goma e o composto.

4 CONCLUSÃO

Considerando o desenvolvimento deste trabalho, pode-se concluir que o objetivo deste estudo foi alcançado, no que tange ao preparo de complexos de inclusão utilizando goma acácia e compostos orgânicos análogos da cantaridina, insolúveis em água. A formação desses complexos foi confirmada por meio da análise de RMN de ^1H , tanto dos compostos isolados quanto dos complexos formados.

Os dados espectroscópicos indicam que a goma acácia interage de maneira significativa com os compostos estudados, formando complexos de inclusão que alteram suas estruturas e propriedades, promovendo um aumento na solubilidade destes. Dessa forma, os resultados obtidos contribuem para ampliar o conhecimento sobre as interações moleculares envolvendo polissacarídeos, sugerindo que a goma acácia pode ser explorada em futuras pesquisas para o desenvolvimento de potenciais agroquímicos.

CAPÍTULO 2

PREPARO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM ÁCIDO *p*- SULFÔNICO CALIX[6]ARENO

5 INTRODUÇÃO

Os polímeros supramoleculares, compostos por unidades repetitivas interligadas por interações não covalentes, têm se destacado na ciência dos materiais devido às suas propriedades inovadoras, como a adaptabilidade a diferentes condições ambientais e a capacidade de autorreparação [29]. Esses sistemas têm sido amplamente aplicados em áreas como energia, biomedicina e sustentabilidade ambiental [29]. A utilização de macrociclos para a construção de polímeros supramoleculares tem ganhado crescente atenção, uma vez que essas estruturas apresentam características vantajosas, como cavidades ajustáveis, facilidade de funcionalização, abundância de interações não covalentes e diversas estratégias de montagem [30]. Entre os macrociclos mais estudados, destacam-se os éteres de coroa, ciclodextrinas, calix[*n*]arenos, cucurbita[*n*]urilas e pillar[*n*]arenos, que desempenham papéis essenciais na química hospedeiro-hóspede [29,30]. As cavidades tridimensionais desses macrociclos possibilitam a acomodação seletiva de moléculas, por meio de interações não covalentes dinâmicas e reversíveis [30,31].

Os complexos hospedeiro-hóspede têm se mostrado uma abordagem eficaz para resolver problemas como a baixa solubilidade em água, um desafio recorrente no desenvolvimento de novos compostos ativos com potencial para aplicações farmacêuticas e agroquímicas [32,33]. Esses complexos são formados pela inserção completa ou parcial de uma molécula hidrofóbica em uma cavidade não polar do hospedeiro, cuja superfície externa é polar [32]. Essa interação tem sido amplamente investigada devido à sua capacidade de melhorar a dissolução, biodisponibilidade e estabilidade de compostos pouco solúveis em meios aquosos [32,34].

Dentre os macrociclos, os calix[*n*]arenos ($n = 4,6,8$) têm se consolidado como compostos hospedeiros excepcionais devido à sua estrutura geométrica única e à facilidade de preparação [35,36]. Esses compostos apresentam uma cavidade central formada por unidades fenólicas conectadas por grupos metileno nas posições 2 e 6 [37,38]. As bordas superior e inferior dos anéis de benzeno podem ser funcionalizadas, o que permite modificações na estrutura química e no tamanho da cavidade [37]. Essa versatilidade estrutural confere aos cálix[*n*]arenos a capacidade de acomodar uma ampla gama de espécies, desde moléculas orgânicas neutras até compostos iônicos [35].

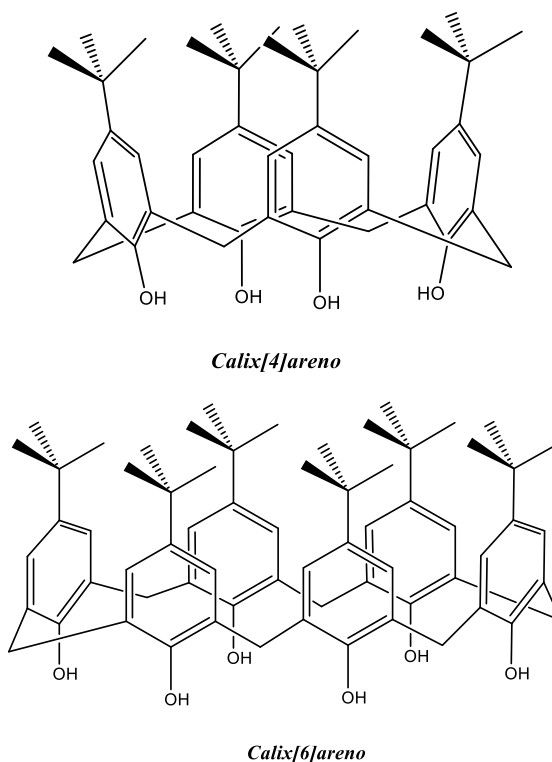


Figura 10: Estrutura dos *p*-*tert*-butilcalix[4]areno e *p*-*tert*-butilcalix[6]areno.

Os calix[*n*]arenos têm sido amplamente aplicados em várias áreas da química, incluindo cromatografia, imitação de enzimas, catálise, cristalização de proteínas e formação de complexos hospedeiro-hóspede [37]. Sua flexibilidade estrutural permite que esses compostos realizem separações seletivas de aminoácidos, nucleobases, pequenos peptídeos, gases e derivados aromáticos [37]. Além disso, compostos derivados de calixarenos têm mostrado grande potencial em aplicações biomédicas, como biocatalisadores e agentes antitumorais, apresentando propriedades notáveis, como atividades antibacterianas, antifúngicas e anticancerígenas [35].

Devido à sua vasta gama de propriedades e aplicações, os calix[*n*]arenos têm se tornado uma classe de compostos macrocíclicos intensamente estudada, com implicações em diversos campos científicos. Neste contexto, o presente estudo investiga a complexação de quatro amidas/imidas com baixa solubilidade em água, utilizando o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno como hospedeiro. A avaliação desses complexos visa explorar seu potencial para atividade herbicida, por meio de testes de germinação.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Materiais

6.1.1 Espectroscopia no infravermelho (IV)

Os espectros no infravermelho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro *Agilent Cary* modelo 600 FTIR, equipado com o acessório GladiATR. As análises foram realizadas por meio da técnica de Reflectância Total Atenuada (ATR, sigla em inglês para *Attenuated Total Reflectance*), no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

6.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H RMN, 300 MHz) e de carbono (^{13}C RMN, 75 MHz) foram obtidos no espectrômetro *VARIAN MERCURY* 300 MHz, e no *BRUKER AvanceCore*, 400 MHz, no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl_3) e água deuterada (D_2O). As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz).

6.1.3 Ferramentas para análises de espectros

A análise dos espectros e a caracterização das moléculas e complexos sintetizados neste capítulo, foram realizadas utilizando diversas plataformas de software, incluindo *MestReNova* 14.2.0, *Origin* 2024, *ChemDraw* 20.0, *GaussView* 6.0.16 e *GRAMS AI*.

6.2 Métodos

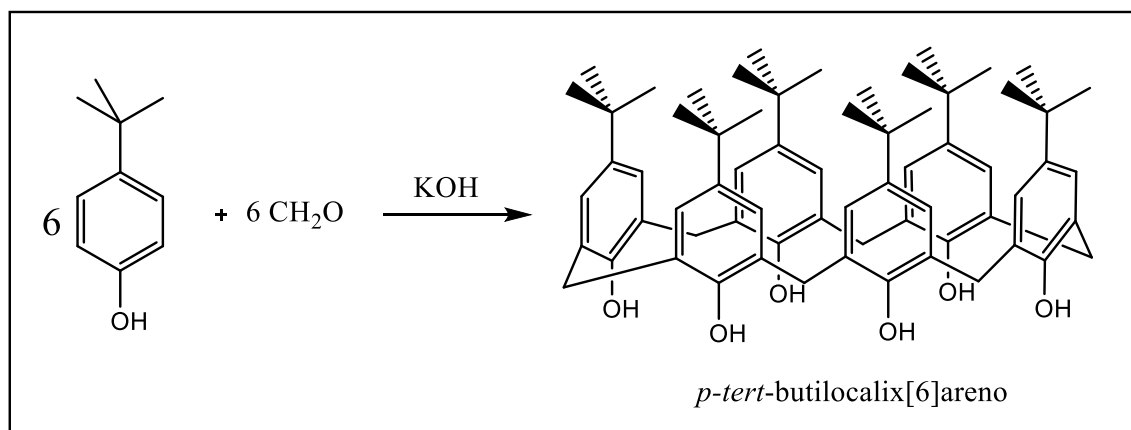
6.2.1 Síntese do *p*-tert-butilcalix[6]areno

Em um balão de fundo redondo de 200,0 mL, adicionam-se 12,5 g de *p*-tert-butilfenol, 45 mL de formaldeído 40% e 1,9 g de hidróxido de potássio em pastilhas. A mistura é aquecida a 120-130°C por 2 horas. Durante a reação, a solução inicialmente transparente adquire coloração amarelo-limão e, com a perda de água, transforma-se em uma massa amarela e espessa. Em seguida, adicionam-se 125 mL de xileno para dissolver a massa semi-sólida, obtendo-se uma solução que é imediatamente submetida a refluxo por 3 horas [39,40].

Após o refluxo, a mistura é resfriada à temperatura ambiente e filtrada a vácuo. O precipitado obtido é lavado com xileno frio, até que se obtenha um sólido branco. O precipitado é então dissolvido em 315 mL de clorofórmio e tratado com 100 mL de ácido clorídrico (1 mol/L). A solução é agitada por 15 minutos e, em seguida, transferida para um funil de

separação. A fase orgânica é separada e seca com sulfato de magnésio anidro, sendo depois filtrada [39,40].

A solução é concentrada por aquecimento até que reste aproximadamente 125 mL. Em seguida, adicionam-se 125 mL de acetona à solução aquecida, e a mistura é resfriada e filtrada. O produto, obtido como um sólido branco, é seco e recristalizado em clorofórmio, com rendimento de 61%.



Esquema 3: Síntese do *p-tert*-butylcalix[6]areno (7).

- *p-tert*-butylcalix[6]areno (7)

Fórmula molecular: C₆₆H₈₄O₆ (MM= 973,39 g mol⁻¹)

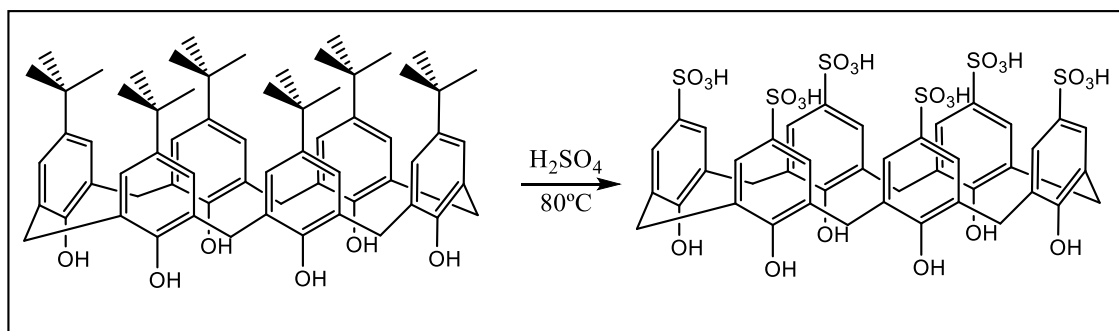
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 7,26 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 1,24 – 1,33 (54H, m, CH₃); 3,90 (12H, s, CH₂); 7,12 – 7,21 (12H, m, CH); 10,49 – 10,58 (6H, m, OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,0 ppm); δ (atribuição): 31,50 (C7); 33,04 (C6); 34,02 (C8); 126,18 (C4); 127,00 (C3); 144,29 (C5); 147,32 (C2).

6.2.2 Síntese do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno

A mistura de *p-tert*-butylcalix[6]areno (0,764 g; 0,767 mmol) e 8,0 mL de ácido sulfúrico concentrado (98%) é transferida para um balão de 10 mL e submetida à agitação magnética a uma temperatura de 80°C. Com a adição do ácido sulfúrico, a mistura reacional inicialmente apresenta coloração rosa, que, com o passar do tempo, torna-se marrom-escura. Após 24 horas de reação, são retiradas alíquotas para testar a solubilidade do produto em água. A reação é considerada completa quando o material sólido se torna totalmente solúvel [41,42].

Após o término da reação, a mistura reacional é filtrada a vácuo em um funil sinterizado G4, e o sólido é lavado com acetato de etila para eliminar o excesso de ácido sulfúrico. O produto é obtido na forma de um sólido marrom-claro, com rendimento de 72% de ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno [41,42].



Esquema 4: Síntese do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno (**8**).

- Ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno (**8**)

Fórmula molecular: C₄₂H₃₆O₂₄S₆ (MM= 1117,09 g mol⁻¹)

IV (ATR, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3226, 1700, 1443, 1193, 1100, 1026, 887, 550.

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O, δ_{D_2O} = 4,67 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 3,87 (6H, s, CH₂); 7,38 (12H, s, CH).

RMN de ¹³C (101 MHz, D₂O): δ (atribuição): 30,60 (C5); 126,23 (C2); 127,80 (C3); 135,09 (C4); 153,06 (C1).

6.2.3 Síntese dos complexos com a utilização do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno

Os complexos de inclusão do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno, como hospedeiro, foram preparados em frascos de vidro. Para isso, uma solução hospedeira, preparada em solvente deuterado D₂O, na proporção de 1:1 (m/v), será adicionada às moléculas (2-5) em quantidades equimolares. A solução é submetida à agitação magnética por aproximadamente 36 horas. Após a homogeneização da amostra, ela é mantida em repouso por 12 horas à temperatura ambiente e, em seguida, transferida para um tubo de RMN para análise no espectrômetro de RMN ¹H (Varian Mercury 300 MHz) [28].

6.2.4 Cálculo teórico

Para a análise e elucidação estrutural desses complexos utiliza-se a ressonância magnética nuclear (RMN) assim como cálculo teórico. Métodos computacionais têm se mostrado ferramentas valiosas para resolver questões estruturais e mecanísticas, uma vez que programas especializados podem calcular parâmetros químicos de maneira eficaz. Em certos casos, a obtenção dessas informações por métodos convencionais, como a ressonância magnética nuclear (RMN), pode ser dificultada por fatores como a sobreposição de sinais (especialmente em espectros de RMN de ^1H), a complexidade das moléculas envolvidas ou até pela quantidade limitada de amostra disponível [43].

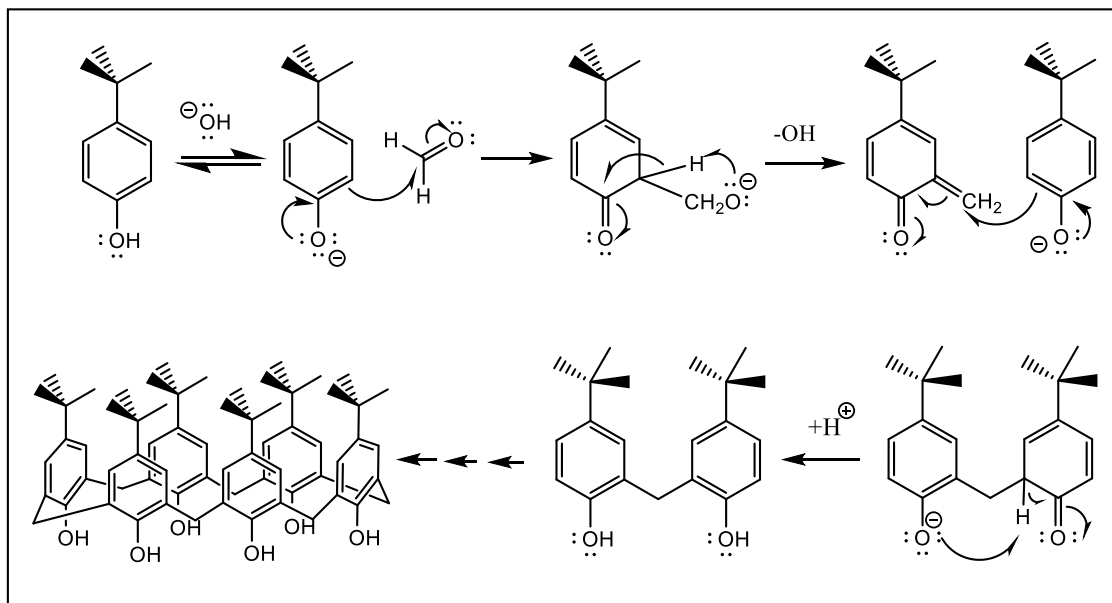
Os cálculos foram realizados no software Gaussian 16, utilizando o nível da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), que abrange a otimização da geometria molecular e o cálculo das frequências vibracionais.

Cálculos de frequência foram realizados para todos os pontos estacionários no nível de teoria correspondente para permitir a validação da estrutura, garantindo que cada geometria otimizada seja um mínimo local (sem frequência imaginária), que, se presente, será indicado pela presença de um valor negativo de frequência. Todas as estruturas foram otimizadas com o funcional B3LYP e o conjunto de base utilizado foi 6-31G(d,p). O funcional B3LYP foi usado para otimização de geometria e cálculos de frequência devido à sua ampla aplicabilidade demonstrada em química.

7 RESULTADOS E DISCUSSÕES

7.1 Caracterização do *p-tert*-butilcalix[6]areno

A síntese dos *p-tert*-butilcalix[6]areno foi conduzida por meio de uma reação de condensação entre o *p-tert*-butilfenol e formaldeído em meio básico, utilizando KOH como base e xileno como solvente, com aquecimento a 140°C, resultando em um rendimento de 61%. O mecanismo geral da reação de formação desse composto está representado no esquema 5.



Esquema 5: Mecanismo de síntese do *p-tert*-butilcalix[6]areno.

A partir do mecanismo acima, pode-se observar que o processo se inicia com a remoção de um próton da hidroxila fenólica, gerando o fenóxido correspondente. Em seguida, ocorre um ataque nucleofílico da dupla ligação do anel aromático sobre o carbono do formaldeído, o que provoca a perda temporária da aromaticidade no *p-tert*-butilfenol. A perda da aromaticidade e a liberação do grupo hidroxila do hidroximetil levam à formação de um aduto tipo quinona.

Posteriormente, a dupla ligação de um fenóxido no meio realiza uma adição de Michael ao aduto formado. Essa etapa é seguida por uma reação ácido-base, que favorece a formação de um dímero de *p-tert*-butilfenol ligado por uma ponte metilênica. Por fim, os *p-tert*-butilcalix[6]arenos são formados por meio de sucessivas reações de condensação entre os dímeros formados no meio de reação.

Para uma caracterização detalhada deste composto, foram realizadas as análises de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e DEPT-135, que permitiram avaliar suas características estruturais e confirmar sua identidade.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do *p-tert*-butilcalix[6]areno, observa-se a presença de quatro sinais principais. O sinal em $\delta = 1,24 - 1,33$ ppm, localizado na região mais blindada do espectro, corresponde aos grupos metil (CH_3) do radical *tert*-butil, com integração para 54 hidrogênios. Esse deslocamento químico é característico de grupos metil em ambientes menos eletronegativos, como o radical *tert*-butil. O sinal em $\delta = 3,90$ ppm, caracterizado por um simpleto largo e integrado para 12 hidrogênios, é atribuído aos grupos metileno (CH_2),

evidenciando a formação da estrutura cíclica do cálix[6]areno. Esse padrão de absorção reflete a simetria da molécula e a interação entre os grupos metileno. Outro sinal, observado em $\delta = 7,12 - 7,21$ ppm, pode ser atribuído aos 12 hidrogênios dos grupos CH no anel aromático, cujos deslocamentos são típicos de hidrogênio em anéis aromáticos substituídos. Por fim, o sinal em $\delta = 10,49 - 10,58$ ppm corresponde aos 6 hidrogênios das hidroxilas (OH), que aparecem na região mais desblindada do espectro devido à alta polaridade dos grupos funcionais, evidenciando o efeito desblindante causado pelos átomos de oxigênio.

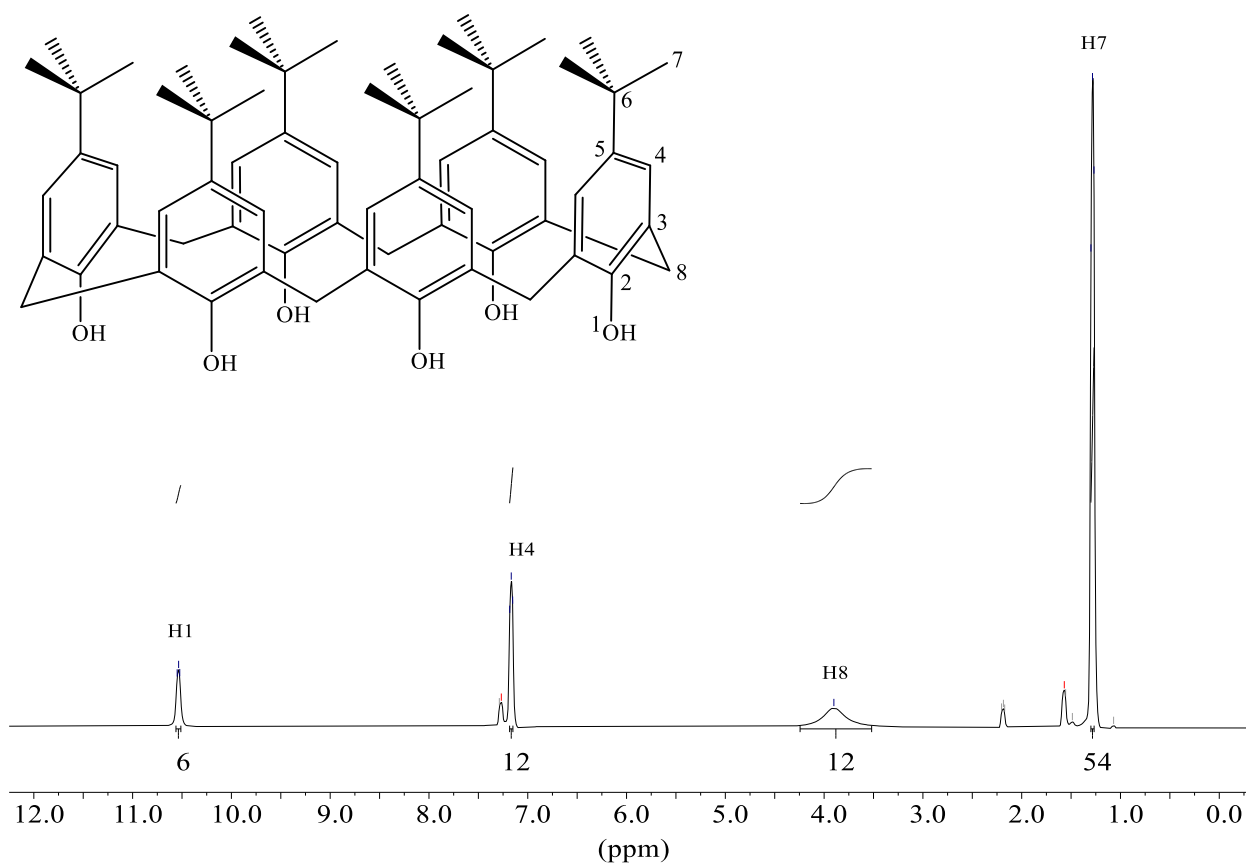


Figura 11: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno.

No espectro de RMN de ¹³C, observa-se a presença de sete sinais principais, que permitem caracterizar o *p*-*tert*-butilcalix[6]areno. O sinal em $\delta = 31,50$ ppm corresponde aos carbonos metil (CH₃) na posição C7, pertencentes ao grupo *tert*-butil, e está localizada na faixa de $\delta = 0 - 45$ ppm, região típica para os sinais de grupos alquila. O sinal em $\delta = 33,04$ ppm é atribuído ao carbono na posição C8, correspondente ao grupo metileno (CH₂) das pontes metilênicas do composto. Essa atribuição é confirmada pelo subespectro DEPT-135, que apresenta sinais positivos para os carbonos CH e CH₃ e sinais negativos para os carbonos CH₂, permitindo distinguir os diferentes tipos de carbono ligados a hidrogênios.

Na região do espectro associada aos carbonos do grupamento alquila, observa-se ainda o sinal em $\delta = 34,02$ ppm, que é o único ausente no DEPT-135. Este sinal pode ser atribuído ao carbono na posição C6 do grupo *tert*-butil, com um deslocamento químico característico dessa posição.

O sinal em $\delta = 126,18$ ppm corresponde ao carbono na posição C4, e é confirmado pelo DEPT 135, por ser o único sinal nesta região associado a um carbono ligado a um hidrogênio (CH). Os sinais em $\delta = 127$ ppm e $\delta = 144,29$ ppm são atribuídos aos carbonos C3 e C5, respectivamente. Por fim, o sinal em $\delta = 147,32$ ppm, localizado na região mais desblindada do espectro, pode ser atribuído ao carbono na posição C2, devido ao efeito da desblindagem causado pela eletronegatividade do oxigênio ligado a este carbono.

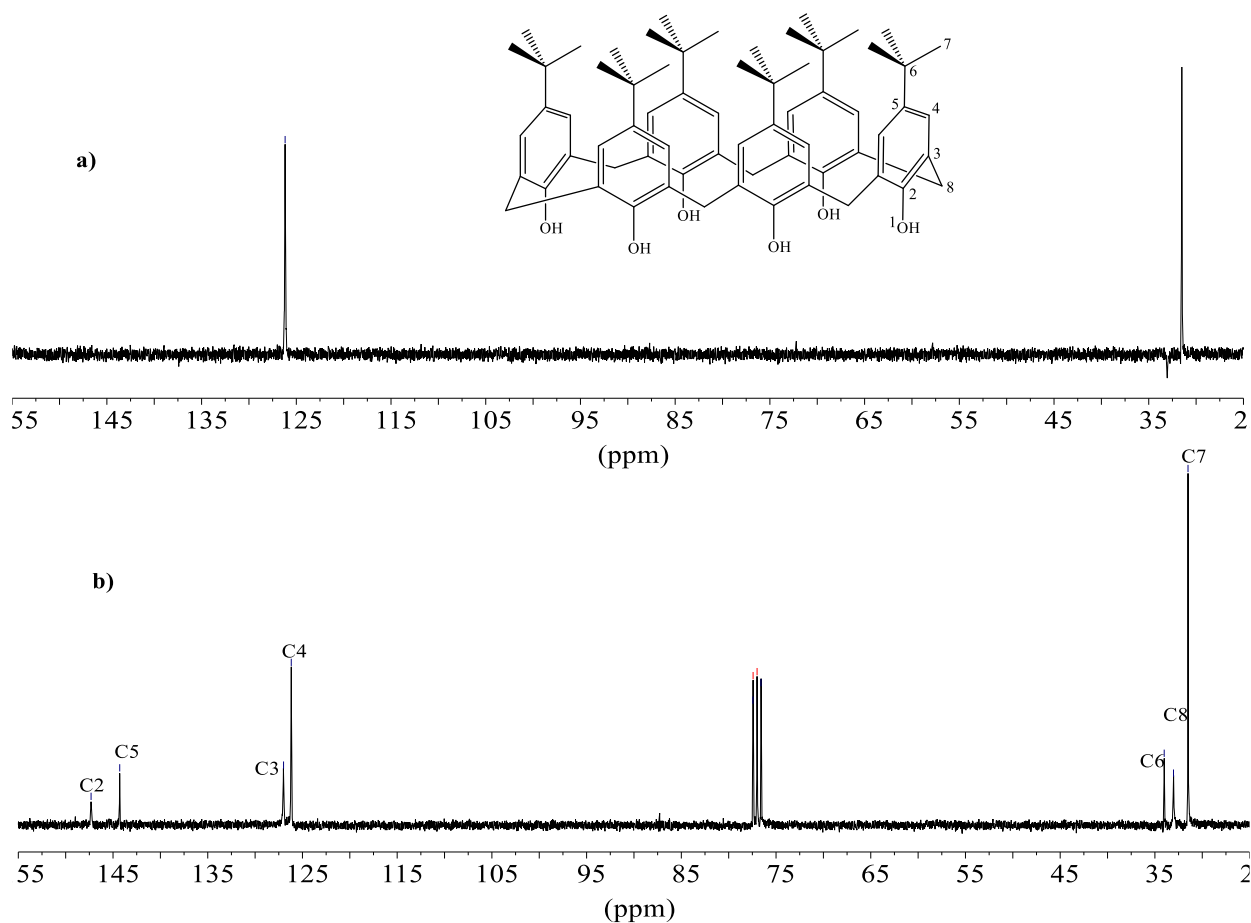
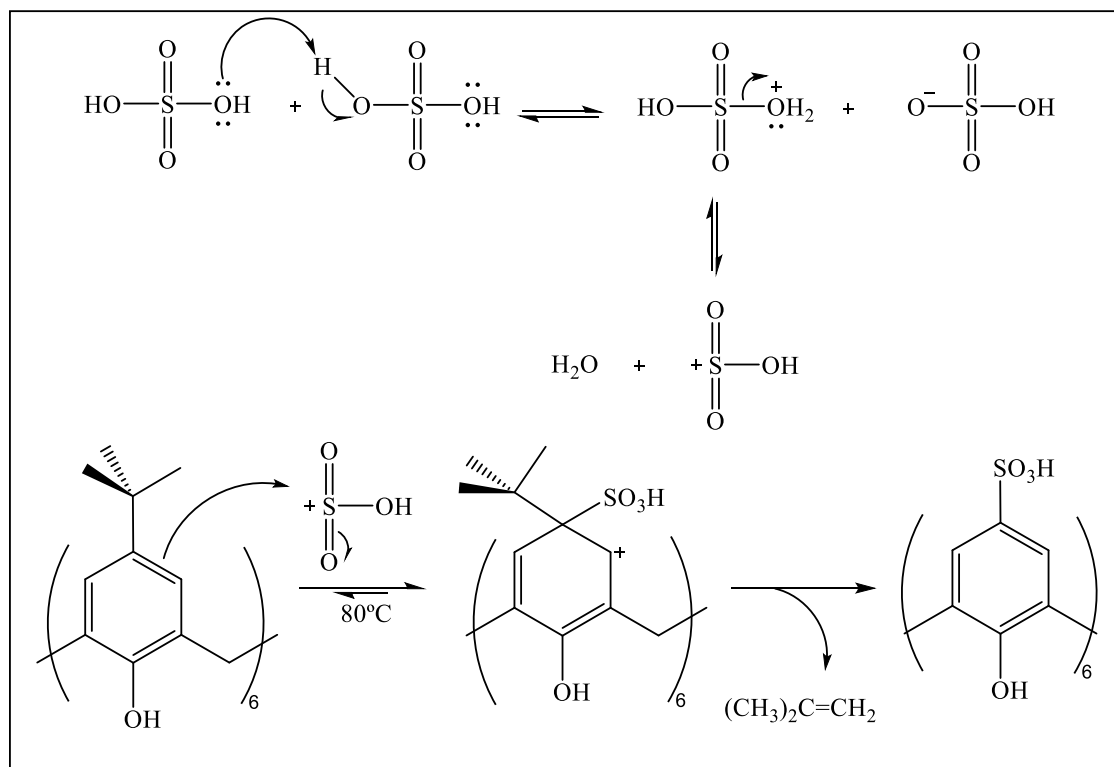


Figura 12: DEPT 135 (a) do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno e espectro (b) de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm).

7.2 Caracterização do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno

A síntese do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno foi realizada em um única etapa, na qual o *p*-*tert*-butilcalix[6]areno foi submetido a uma reação de sulfonação utilizando ácido sulfúrico concentrado (98%) como agente de sulfonação, a uma temperatura de 80°C. Sob essas condições, o composto foi obtido com um rendimento de 72%. O mecanismo geral desta reação está ilustrado no esquema abaixo.



Esquema 6: Mecanismo de síntese do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno.

O processo se inicia com a autoprotoneação do ácido sulfúrico. Posteriormente, ocorre a perda de água do ácido sulfúrico protonado, resultando na formação do eletrófilo ($^+\text{SO}_3\text{H}$). Esse eletrófilo reage com o anel aromático do calixareno por substituição nucleofílica, em que a dupla ligação do anel aromático ataca o eletrófilo, resultando na formação do composto sulfonado. A perda da aromaticidade da unidade monomérica é temporária e é restaurada com a eliminação do grupo *tert*-butil, gerando o anel sulfonado (SO_3H).

A sulfonação do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno parece ocorrer por meio de uma substituição *ipso*, levando à formação do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno. Esse processo é favorecido pela estrutura do composto e pela orientação do grupo *tert*-butil, que promove a substituição na posição para o anel aromático.

Para uma caracterização detalhada deste composto, foram realizadas as análises de espectro no infravermelho, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , que permitiram avaliar suas características estruturais e confirmar sua identidade.

O espectro no infravermelho do ácido *p*-sulfônicocálix[6]areno apresentou diversas bandas características, que refletem os grupos funcionais presentes em sua estrutura. Inicialmente, observou-se uma banda larga e intensa aproximadamente em 3226 cm^{-1} , atribuída aos grupos hidroxilas (OH) presentes no composto. A largura dessa banda indica a presença de interações de hidrogênio, que podem se sobrepor a outras bandas, como aquelas de estiramento C-H, localizadas na mesma região do espectro.

Outra banda relevante é a de estiramento da ligação S=O, associada ao grupo sulfonato (SO_3H), localizada em 1100 cm^{-1} . Essa absorção é forte, estreita e bem definida, refletindo a forte polarização da ligação S=O.

Adicionalmente, uma banda observada em 1443 cm^{-1} , de intensidade média, pode ser atribuída ao estiramento das ligações C=C do anel aromático. Também foram observadas bandas na região de $900 - 650\text{ cm}^{-1}$, que estão relacionadas aos padrões de substituição dos anéis aromáticos presentes na estrutura do composto.

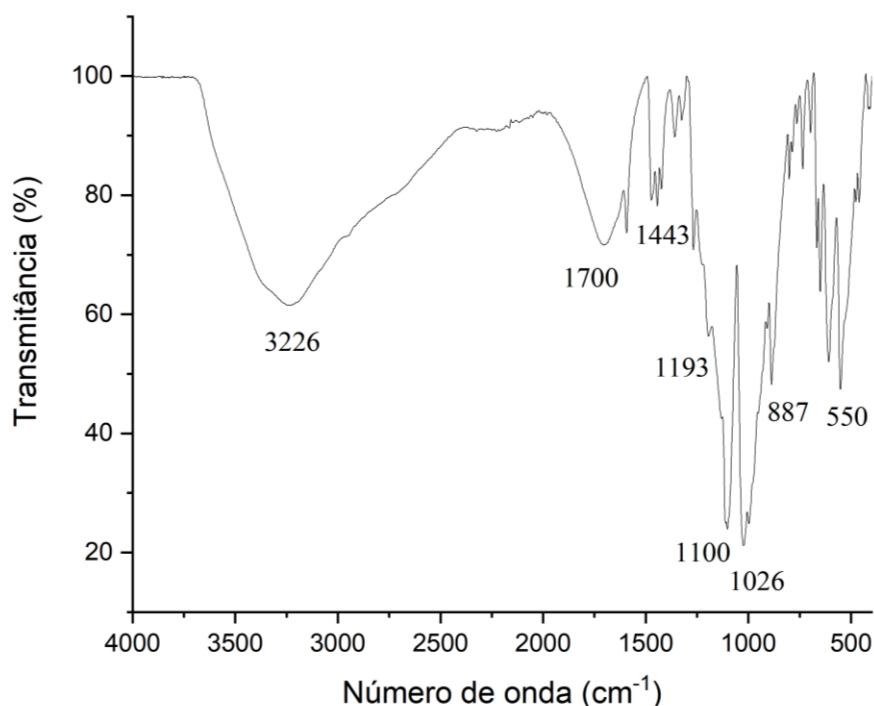


Figura 13: Espectro no infravermelho do ácido *p*-sulfônicocálix[6]areno obtido em espectrofotômetro Agilent Cary 600-ATR FT-IR.

Na análise do espectro de RMN de ^1H do composto, observam-se dois sinais principais. O sinal em $\delta = 7.38$ ppm, que é um simpleto, é atribuído a 12 hidrogênios correspondentes aos hidrogênios do grupo CH na posição H3, relativos aos hidrogênios presentes nos anéis aromáticos. Já o sinal em $\delta = 3.87$ ppm, também um simpleto, é atribuído a 6 hidrogênios, correspondendo aos hidrogênios metilênicos (CH_2) na posição H5 do composto.

A ausência de sinais que representem os hidrogênios das hidroxilas (OH), e do grupo sulfonato (SO_3H), pode ser explicado pela utilização de D_2O como solvente para a obtenção do espectro de RMN de ^1H . Os hidrogênios ligados aos átomos de oxigênio sofrem uma troca química muito rápida em relação à escala de tempo da ressonância, sendo substituídas rapidamente por deutério (D), o que impede a detecção dos sinais correspondentes a esses hidrogênios no espectro.

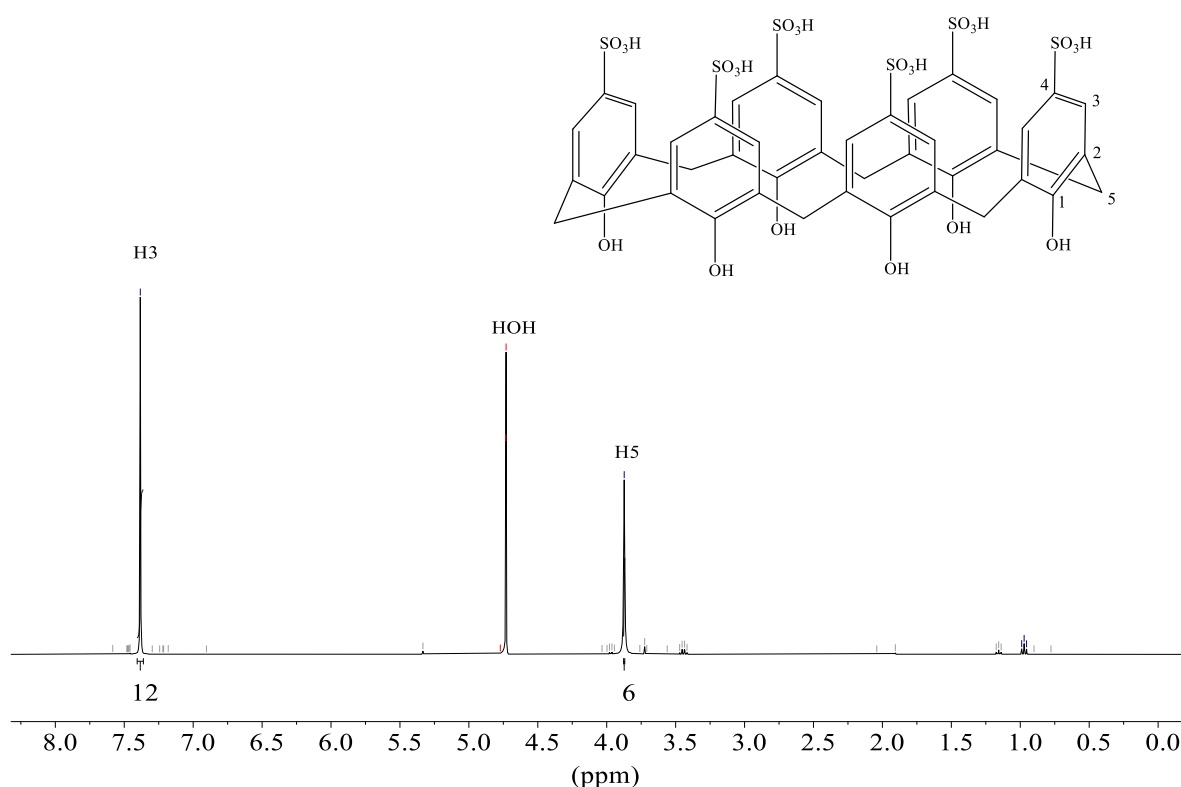


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,67$ ppm) do ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno.

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C do ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno, observam-se cinco sinais principais, os quais são fundamentais para a caracterização do composto. O sinal mais desblindado, localizado na região de maior deslocamento químico $\delta = 153,06$ ppm, corresponde aos carbonos ligados aos grupos hidroxila (OH), na posição C1. Esse deslocamento

mais desblindado ocorre devido à presença dos átomos de oxigênio, que, sendo eletronegativos e possuindo pares de elétrons não ligantes, geram um efeito de desblindagem sobre os carbonos diretamente ligados a eles.

O sinal em $\delta = 135,09$ ppm, refere-se aos carbonos localizados na posição C4. Este sinal também aparece em uma região mais desblindada do espectro, dado que os carbonos em questão estão ligados a grupos sulfônicos ($-\text{SO}_3\text{H}$), que são altamente eletronegativos e exercem um efeito de desblindagem sobre os carbonos adjacentes.

Os sinais em $\delta = 127,80$ ppm e $\delta = 126,23$ ppm, são atribuídos aos carbonos do anel aromático nas posições C3 e C2, respectivamente. Esses sinais estão localizados em uma região mais desblindada do espectro devido à maior densidade eletrônica de elétrons do sistema π , resultante da hibridização sp^2 dos carbonos no anel aromático. O caráter *s* da hibridização também contribui para a maior sensibilidade desses carbonos à interação com o ambiente eletronegativo.

Por fim, o sinal em $\delta = 30,60$ ppm corresponde aos carbonos metilênicos (CH_2) das pontes metilênicas presentes na estrutura do composto. Este é o sinal mais blindado do espectro, dado que os carbonos estão envolvidos em ligações simples, sendo menos influenciados por efeitos desblindantes de grupos eletronegativos.

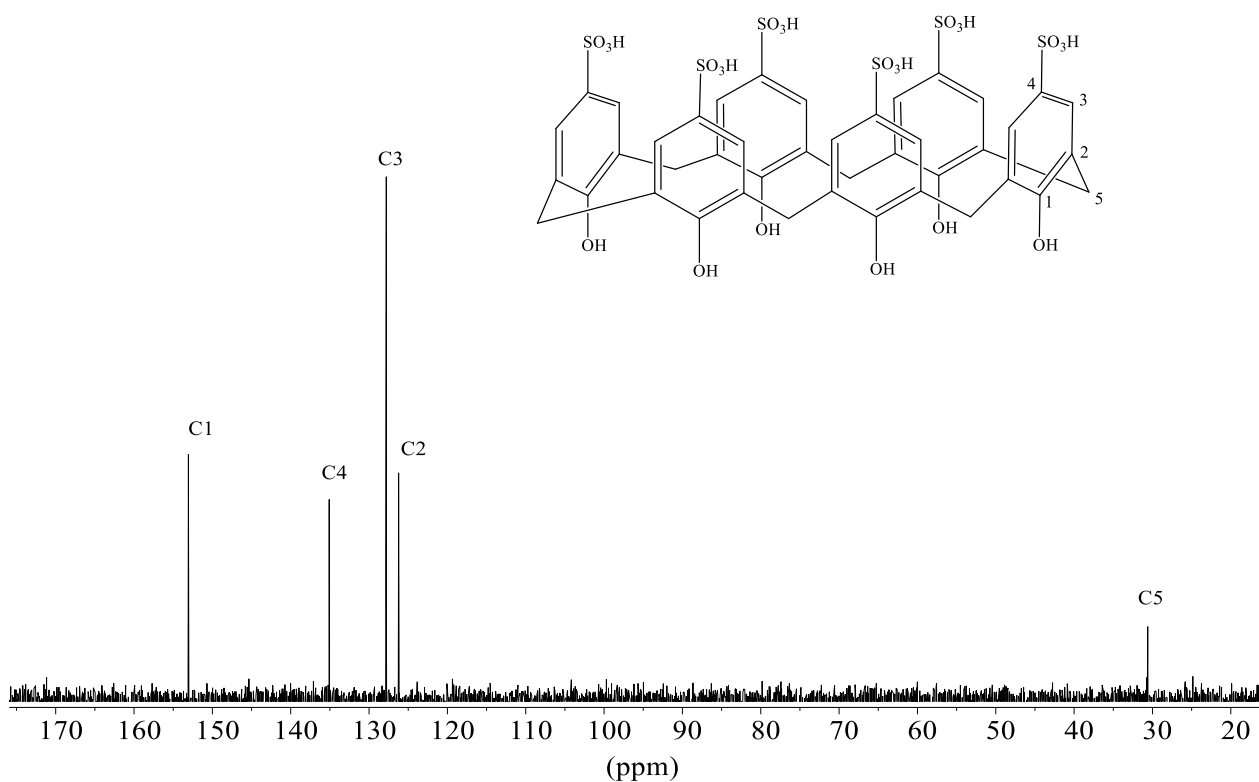


Figura 15: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz; D₂O) do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno.

7.3 Caracterização dos complexos formados

7.3.1 Complexo com o Ácido (1*S*,4*R*)-3-(fenilcarbamoil)-7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (2) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno

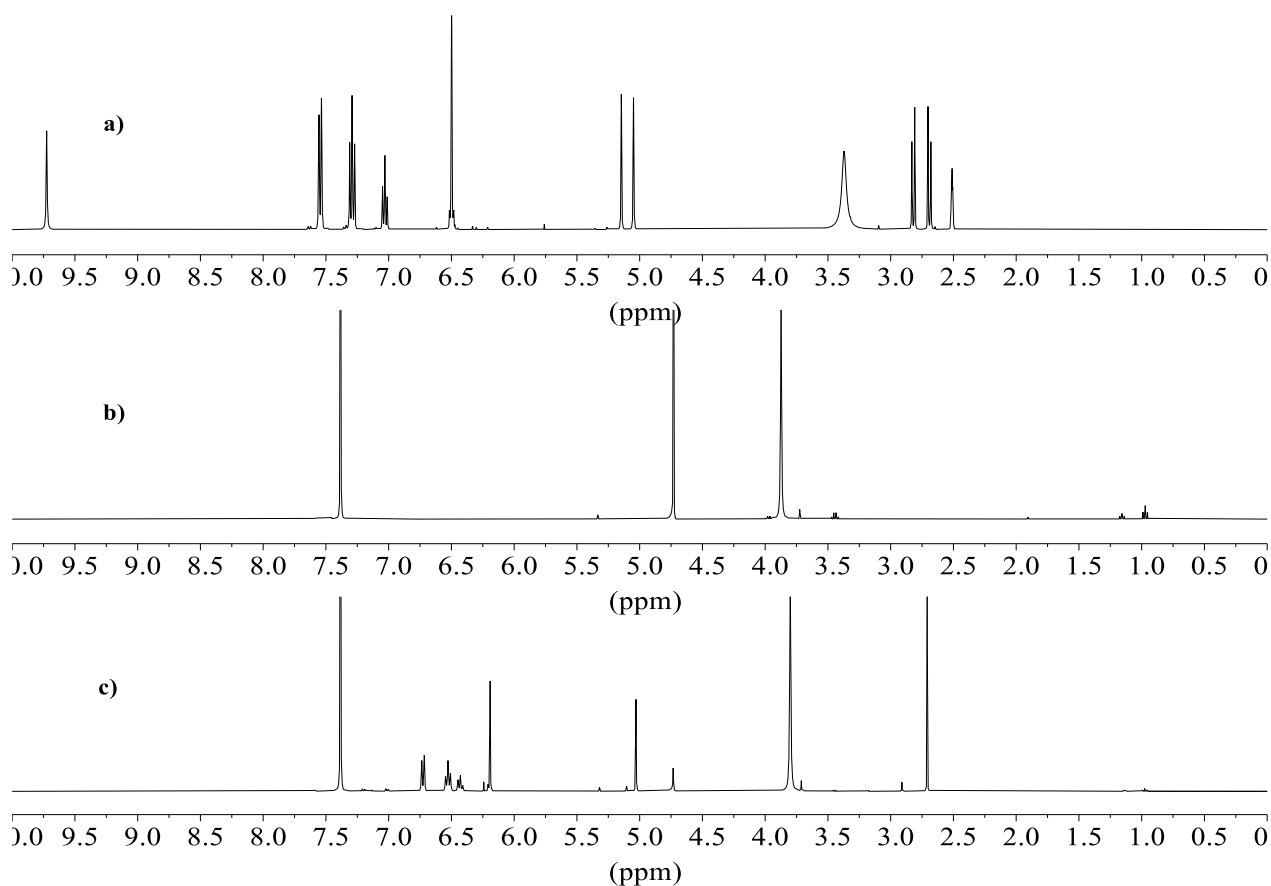


Figura 16: Espectro de RMN de ^1H do composto **2** (a) (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (b) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm).

Considerando a análise do espectro de RMN de ^1H do complexo formado entre o composto **2** e o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (Figura 16 c), observam-se características singulares desses compostos, as quais evidenciam as interações que ocorrem entre eles. No espectro do composto isolado (Figura 16 a), os sinais que representam a estrutura do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno estão localizados em $\delta = 7,38$ ppm e $\delta = 3,87$ ppm, na forma de simpletos. Esses mesmos sinais podem ser observados no espectro do complexo (Figura 16 c) nos deslocamentos de $\delta = 7,38$ ppm, indicando que não houve mudanças nos anéis aromáticos do composto, e em $\delta = 3,79$ ppm, onde se observa um pequeno deslocamento para a região mais blindada do espectro, sugerindo uma leve interação com os grupos metilênicos (CH_2) do hospedeiro.

Os sinais característicos do composto **2** sofreram mudanças mais significativas no espectro do complexo (Figura 16 c). Primeiramente, observa-se a região entre $\delta = 7,0 - 7,6$ ppm no espectro do composto isolado (Figura 16 a), que apresenta sinais bem definidos para os hidrogênios do anel aromático, além do sinal em $\delta = 6,48 - 6,52$ ppm, correspondente aos

hidrogênios ligados aos carbonos olefínicos. Em ambos os casos, esses sinais mantiveram suas multiplicidades no espectro do complexo (Figura 16 c), porém foi possível verificar que se deslocaram de maneira notável para $\delta = 6,40 - 6,74$ ppm e $\delta = 6,18 - 6,20$ ppm, respectivamente. Esse deslocamento sugere que esses hidrogênios não interagiram diretamente com o cálix, mas que as interações entre os compostos afetaram o deslocamento destes hidrogênios, tornando-os mais blindados.

Outra mudança ocorreu com os sinais dos hidrogênios H3, H6, H17 e H18 do composto 2 (Figura 16 a). No espectro isolado, esses sinais aparecem como dupletos, localizados em $\delta = 5,14$ ppm, $\delta = 5,05$ ppm, $\delta = 2,82$ ppm e $\delta = 2,69$ ppm respectivamente. No espectro do complexo (Figura 16 c), observa-se que os sinais simétricos correspondentes aos hidrogênios H3 e H6 foram alterados para um único simpleto deslocado para $\delta = 5,03$ ppm, sugerindo que o hidrogênio na posição H3 interagiu com o cálix, possivelmente por meio de ligações de hidrogênio.

De forma análoga, os hidrogênios H17 e H18, que antes apresentavam sinais simétricos no espectro do composto 2 (Figura 16 a), passaram a apresentar apenas um singleto em $\delta = 2,71$ ppm (Figura 16 c), o que sugere uma ligação de hidrogênio entre o H17 do análogo da cantaridina com o ácido *p*-sulfônico-cálix[6]areno.

Finalmente, o desaparecimento dos sinais correspondentes ao ácido e à amida (quando o espectro foi obtido em DMSO deuterado, Figura 16 a) pode ser atribuída a trocas com o deutério da água deuterada

Essas observações indicam claramente que a interação entre os compostos resulta em modificações estruturais na molécula, evidenciadas pelas mudanças no espectro de RMN de ^1H . A formação do complexo é confirmada pelas alterações nos deslocamentos químicos, na multiplicidade dos sinais e pela perda de sinais característicos da estrutura original do composto 2.

7.3.2 Complexo com o Ácido (1*S*,4*R*) -3-((4-clorofenil) carbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (3) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno

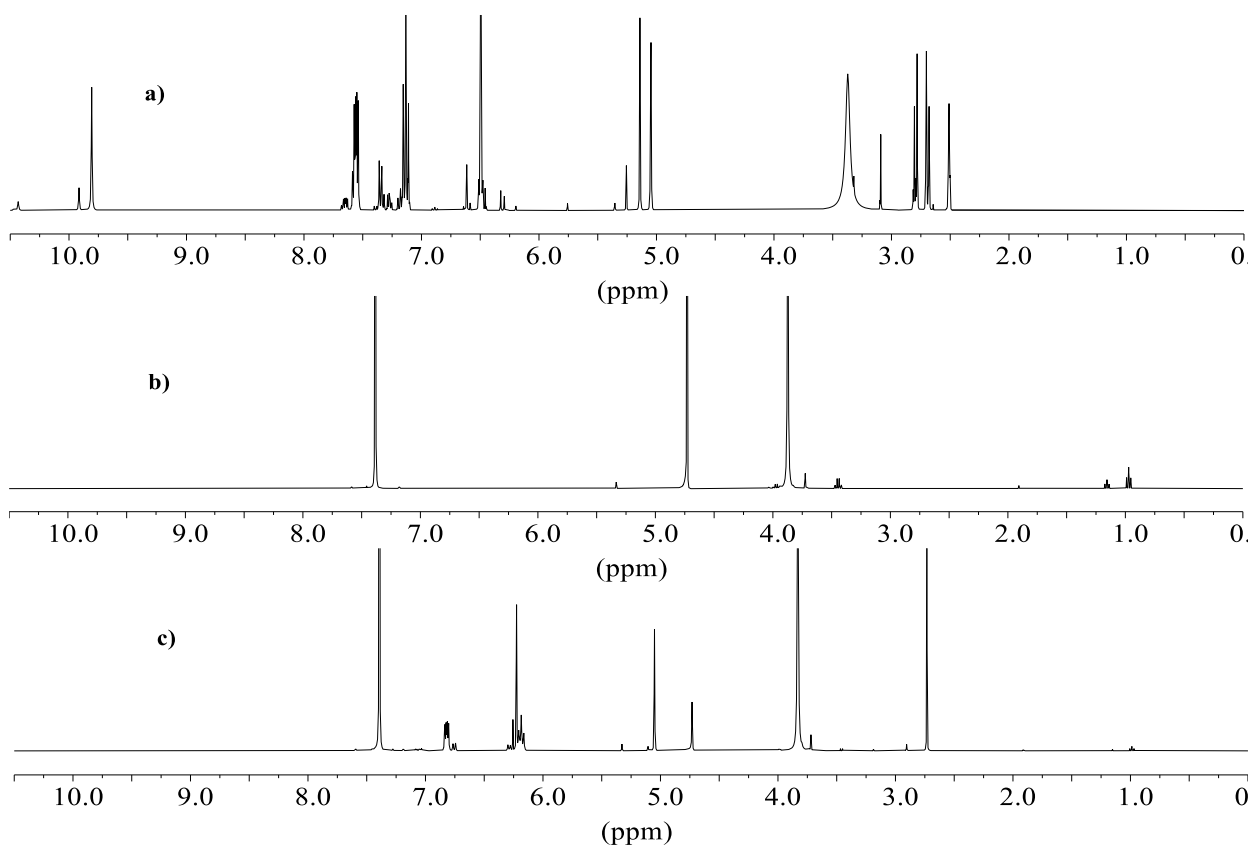


Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do composto **3** (a) (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno (b) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm).

De forma análoga a análise do composto **2**, a análise do espectro de RMN de ^1H do complexo formado entre o ácido (1*S*,4*R*) -3-((4-clorofenil) carbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (composto **3**) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno (Figura 17 c), é essencial para investigar as interações e confirmar a formação do complexo entre esses compostos.

No espectro do complexo (Figura 17 c), os sinais característicos do cálix, localizados em $\delta = 7.38$ ppm e $\delta = 3.87$ ppm no espectro do composto isolado (Figura 17 a), permaneceram em $\delta = 7.38$ ppm e $\delta = 3.83$ ppm, respectivamente. Esses resultados sugerem que as interações entre as moléculas não ocorreram nas regiões dos hidrogênios dos anéis aromáticos ou das pontes metilênicas do cálix, já que esses sinais distintivos não apresentaram alterações significativas em sua multiplicidade, intensidade ou deslocamento. Assim, pode-se deduzir que

as interações entre os compostos ocorreram nas extremidades do cálix, especificamente nos grupos hidroxila (OH) ou sulfônicos (-SO₃H).

Por outro lado, no espectro do composto 3 (Figura 17 a), observam-se alterações expressivas nos sinais característicos de sua estrutura. Os hidrogênios nas posições H4 e H5, localizados em $\delta = 2,76 - 2,84$ ppm e $\delta = 2,66 - 2,73$ ppm na forma de um multipletto, no espectro do composto isolado (Figura 17 a), aparecem no espectro do complexo como um único simpleto em $\delta = 2,73$ ppm (Figura 17 c). Esse deslocamento sugere que esses hidrogênios interagem com a macromolécula do cálix, provavelmente por meio de ligação de hidrogênio. De forma similar, os sinais correspondentes aos hidrogênios nas posições H3 e H6, antes localizados em $\delta = 5,14$ ppm e $\delta = 5,05$ ppm no espectro do complexo isolado (Figura 17 a), aparecem no complexo (Figura 17 c) como um único sinal, na forma de um triplete em $\delta = 5,05$ ppm.

Adicionalmente, os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático e os das posições H1 e H2 do composto 3, que no espectro do composto isolado (Figura 17 a) estavam localizados entre $\delta = 7,08 - 7,71$ ppm e $\delta = 6,43 - 6,54$ ppm, deslocaram-se para a região $\delta = 6,79 - 6,84$ e $\delta = 6,15 - 6,26$ respectivamente no espectro do complexo (Figura 17 c). Além disso, observou-se uma diminuição na intensidade desses sinais, o que sugere uma interação menos intensa com a macromolécula do cálix.

Por fim, o desaparecimento dos sinais correspondentes ao ácido e à amida (quando o espectro foi obtido em DMSO deuterado, Figura 17 a) pode ser atribuído às trocas com o deutério da água deuterada. Esses resultados, sugerem a formação de um complexo por inclusão. A confirmação da formação do complexo é dada pelas alterações nos deslocamentos químicos, na multiplicidade dos sinais e perda dos sinais característicos da estrutura original do composto.

7.3.3 Complexo com o (4R,7S)-2-fenil-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H)-diona (4) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno

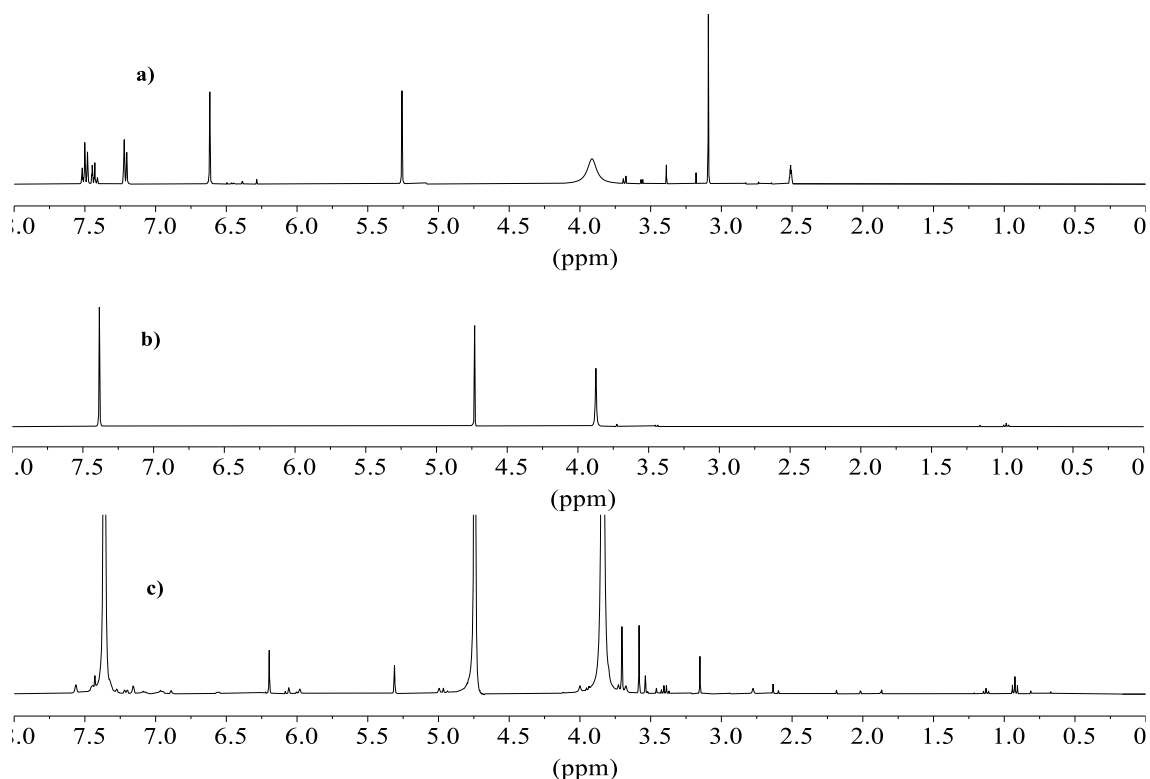


Figura 18: Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (a) (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno (b) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm).

Em relação ao espectro do complexo formado entre o ácido *p*-sulfônico cálix[6]areno e o composto 4 (Figura 18 c), é possível observar uma assimetria na intensidade dos sinais apresentados, com uma intensidade significativamente maior dos sinais da macromolécula em comparação com os da imida. Este fato sugere a possibilidade de a macromolécula estar presente em maior quantidade ou que a imida está fortemente associada à macromolécula, resultando em uma menor visibilidade de seus sinais devido à interação direta entre as duas espécies.

Os sinais característicos do ácido *p*-sulfônicocálix[6]areno, localizados em $\delta = 7,38$ ppm e $\delta = 3,87$ ppm, aparecem de forma pronunciada no espectro do complexo (Figura 18 c), reafirmando a ideia de que os hidrogênios tanto do anel aromático quanto das pontes metilênicas (CH_2) do cálix não participam diretamente das interações com o compostos analisados.

Por outro lado, os sinais correspondentes ao composto 4 (Figura 18 a) apresentaram alterações no espectro do complexo (Figura 18 c). Observa-se que o deslocamento químico do sinal em $\delta = 3,09$ ppm, referente aos hidrogênios nas posições H15 e H16 (Figura 18 a), foi alterado para $\delta = 3,15$ ppm (Figura 18 c). De forma similar, o deslocamento químico do sinal em $\delta = 5,26$ ppm, correspondente aos hidrogênios H3 e H6 (Figura 18 a), foi alterado para $\delta = 5,31$ ppm (Figura 18 c), enquanto o deslocamento químico do sinal referente aos hidrogênios H1 e H2, inicialmente em $\delta = 6,62$ ppm (Figura 18 a), foi alterado para $\delta = 6,19$ ppm (Figura 18 c). Estes deslocamentos indicam que os primeiros dois sinais (H15/H16 e H3/H6) não sofreram interações expressivas com a macromolécula, enquanto o sinal referente a H1/H2 interage de forma mais significativa, resultando em uma maior alteração de deslocamento do sinal.

Além disso, os sinais correspondentes ao anel aromático do composto 4 (Figura 18 a) apresentam uma diminuição de intensidade no espectro do complexo (Figura 18 c), sugerindo uma interação entre os hidrogênios aromáticos e o cálix. Essas alterações nos deslocamentos e na intensidade dos picos fornecem evidências claras da formação do complexo de inclusão, confirmando que o composto 4 interage com a macromolécula de forma a modificar sua estrutura, como evidenciado pelas mudanças observadas no espectro de RMN de ^1H .

7.3.4 Complexo com o (4*R*,7*S*)-2-(4-clorofenil)-3*a*,4,7,7*a*-tetra-hidro-1*H*-4,7-epoxiisindol-1,3(2*H*)-diona (**5**) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno

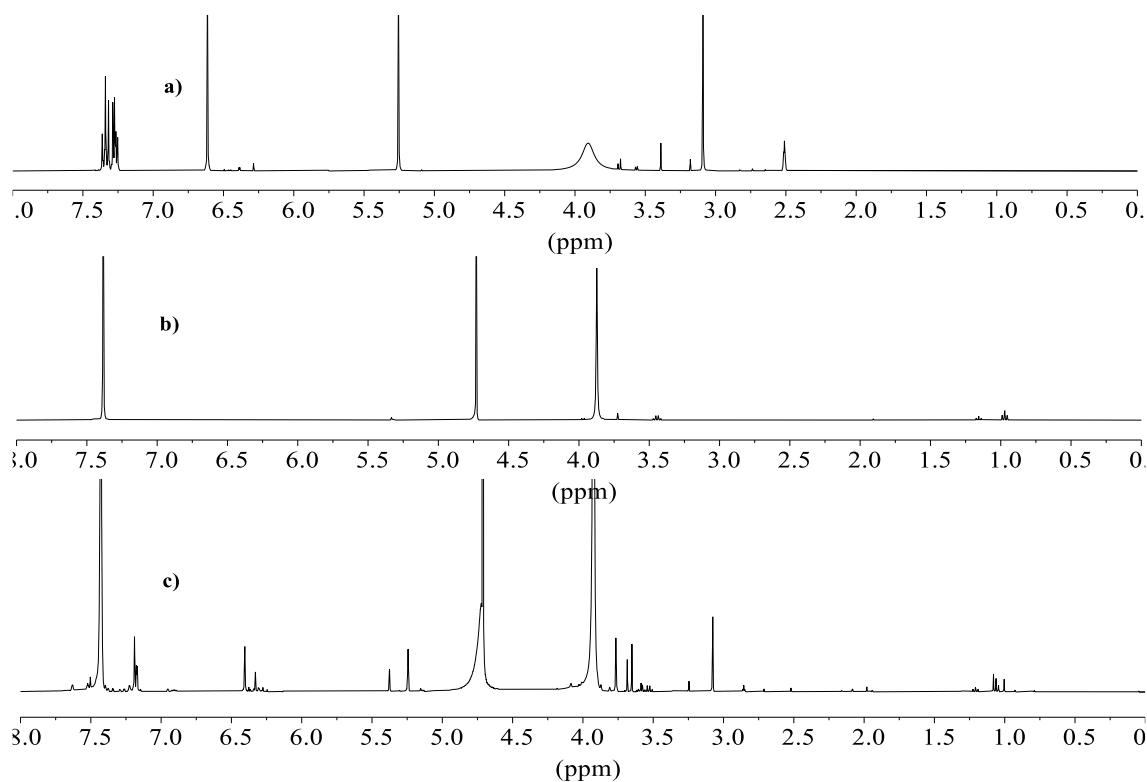


Figura 19: Espectro de RMN de ^1H do composto **5** (a) (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno (b) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{HOD}} = 4,79$ ppm).

A análise do espectro de RMN de ^1H , do complexo formado pelo ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno e o composto **5** (Figura 19 c) revela similaridades com o espectro do complexo formado com o composto **4** (Figura 18 c). Essas semelhanças podem ser atribuídas à maior intensidade dos sinais referentes à macromolécula, em comparação com os da imida, o que sugere uma maior concentração da macromolécula no complexo ou uma interação forte entre a imida e a macromolécula, resultando em menor visibilidade dos sinais da imida, possivelmente devido à interação direta entre as duas espécies.

De forma análoga aos resultados anteriores, os sinais correspondentes ao ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno são observados de forma pronunciada no espectro, em $\delta = 7,43$ ppm e $\delta = 3,92$ ppm (Figura 19 b), com variações mínimas (Figura 19 c). Esses resultados reforçam a ideia de que os hidrogênios tanto do anel aromático quanto das pontes metilênicas (CH_2) do cálix não participam diretamente das interações com os compostos analisados.

Observa-se uma alteração mais significativa nos sinais associados ao composto 5. O sinal do composto isolado, localizado em $\delta = 3,09$ ppm que corresponde aos hidrogênios H15 e H16 (Figura 19 a), deslocou-se para $\delta = 3,08$ ppm no espectro do complexo (Figura 19 c), indicando que não houve interação significativa entre esses hidrogênios e a macromolécula. Por outro lado, os sinais em $\delta = 5,26$ ppm e $\delta = 6,61$ ppm, referentes aos hidrogênios H3/H6 e H1/H2, respectivamente, que no composto isolado aparecem como simpletos (Figura 19 a), se desdobraram em dois sinais cada, localizados entre $\delta = 5,23 - 5,38$ ppm e $\delta = 6,32 - 6,41$ ppm como multipletos (Figura 19 c), sugerindo a presença de interações de ligação de hidrogênio entre o hóspede e hospedeiro.

Finalmente, observa-se que os multipletos, correspondentes aos hidrogênios do anel aromático do composto 5 (Figura 19 a), sofreram uma pequena alteração no deslocamento químico, passando de $\delta = 7,24 - 7,38$ ppm no composto isolado (Figura 19 a) para $\delta = 7,15 - 7,20$ ppm no espectro do complexo (Figura 19 c). Essa alteração sugere uma interação menos significativa desses hidrogênios do hóspede com o hospedeiro, possivelmente devido à proximidade da macromolécula e às mudanças na densidade eletrônica local. As variações nos deslocamentos e na multiplicidade dos sinais evidenciam a formação do complexo de inclusão, confirmando que o composto 5 interage com a macromolécula de forma a modificar sua estrutura, como demonstrado pelas mudanças observadas no espectro de RMN de ^1H .

7.4 Cálculo teórico

A utilização de cálculos teóricos para a análise estrutural de complexos moleculares é uma ferramenta poderosa, pois métodos computacionais, como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), têm se mostrado essenciais para resolver questões estruturais e mecanísticas. Esses métodos são particularmente valiosos quando a obtenção de dados experimentais enfrenta dificuldades, como sobreposição de sinais ou a disponibilidade limitada de amostras.

Nos cálculos realizados com o software Gaussian 16, emprega-se o método DFT para otimização geométrica e cálculo das frequências vibracionais. O DFT permite determinar propriedades moleculares a partir de cálculos baseados na densidade eletrônica, proporcionando um equilíbrio eficiente entre custo computacional e precisão nos resultados. Para otimizar ainda mais a precisão dos cálculos, utiliza-se o funcional B3LYP, combinado com o conjunto de bases 6-31G(d,p). Este método é amplamente reconhecido por sua precisão em cálculos de otimização geométrica, frequências vibracionais e cálculos de tensores de blindagem. Além disso, o B3LYP

é eficaz para determinar estados de transição e aprimorar a qualidade da geometria das estruturas, tornando-o uma escolha ideal para estudos de reatividade e mecanismos de reação.

A análise dos resultados obtidos através do cálculo teórico dos complexos formados pelos compostos 3, 4 e 5 com o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno indicou a formação dos complexos de inclusão, evidenciada pela interação entre os grupos funcionais das moléculas e as cavidades do hospedeiro. Especificamente, observou-se a formação de ligações de hidrogênio entre os hidrogênios das hidroxilas (OH) e dos grupos sulfônicos (-SO₃H) do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno e os átomos de oxigênio presentes nas moléculas dos compostos. Esses dados são corroborados pelas figuras abaixo, que ilustram a natureza dessas interações e confirmam a complexação hóspede-hospedeiro.

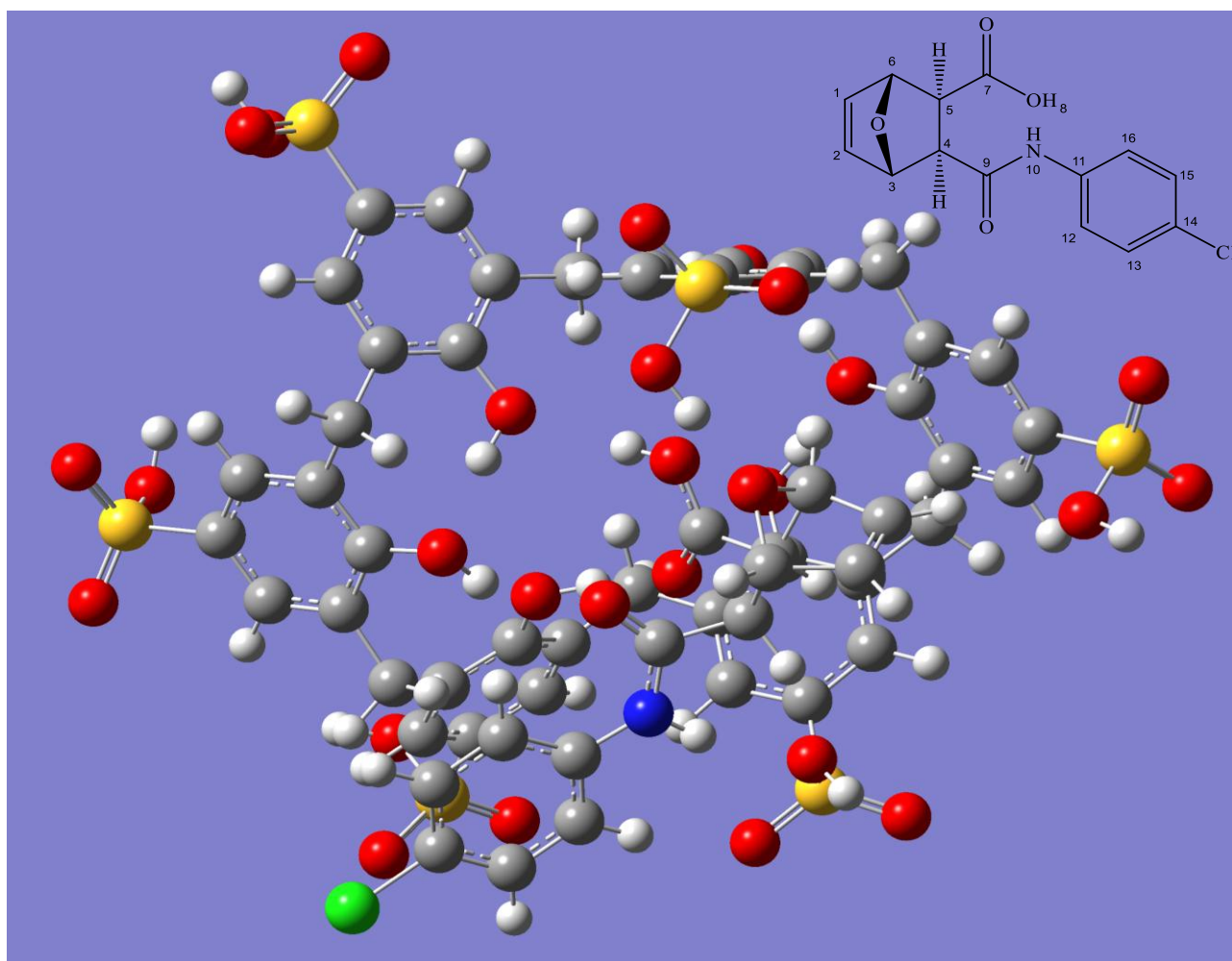


Figura 20: Estrutura do composto (3) e do complexo formado com o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno.

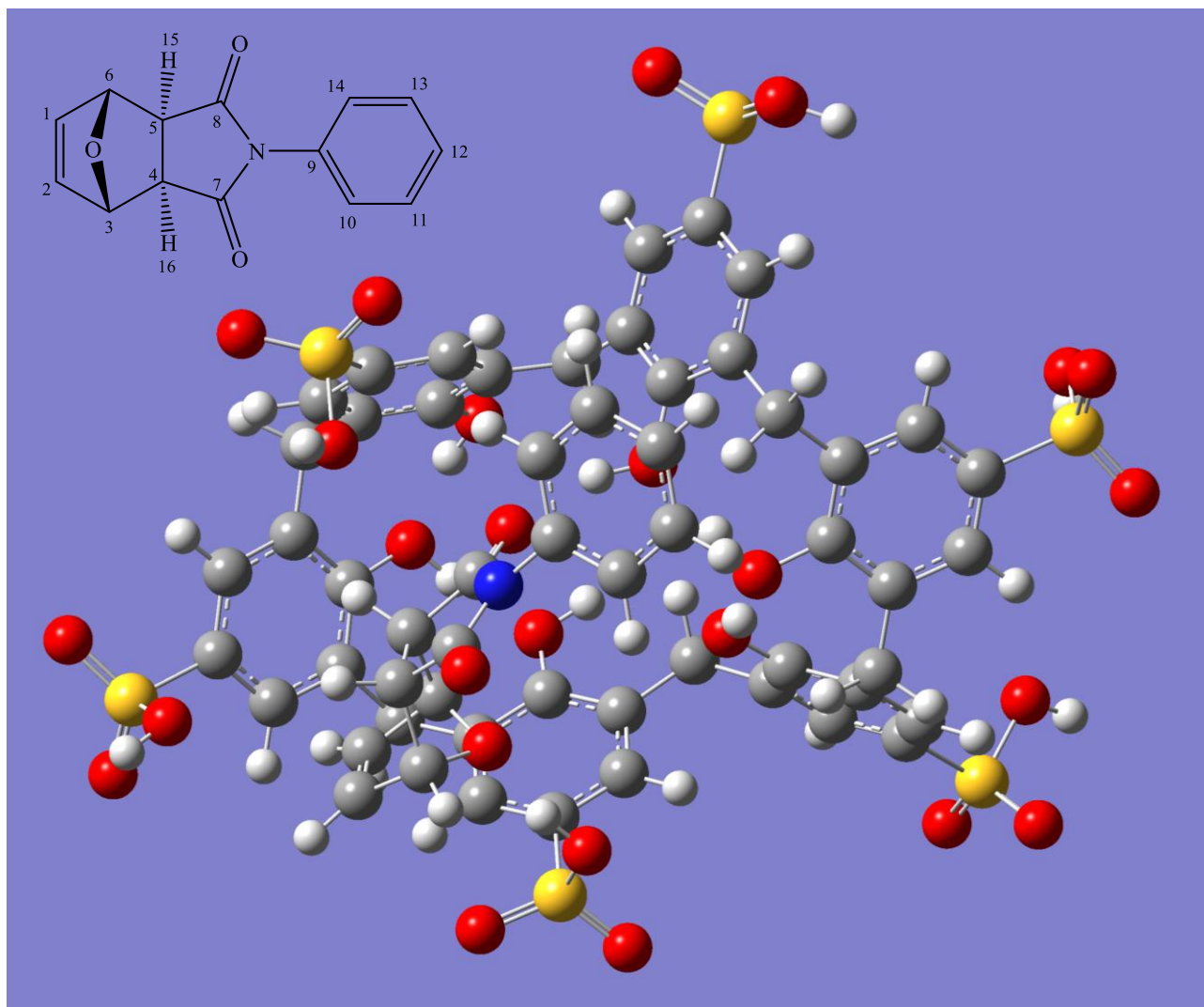


Figura 21: Estrutura do composto (4) e do complexo formado com o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno.

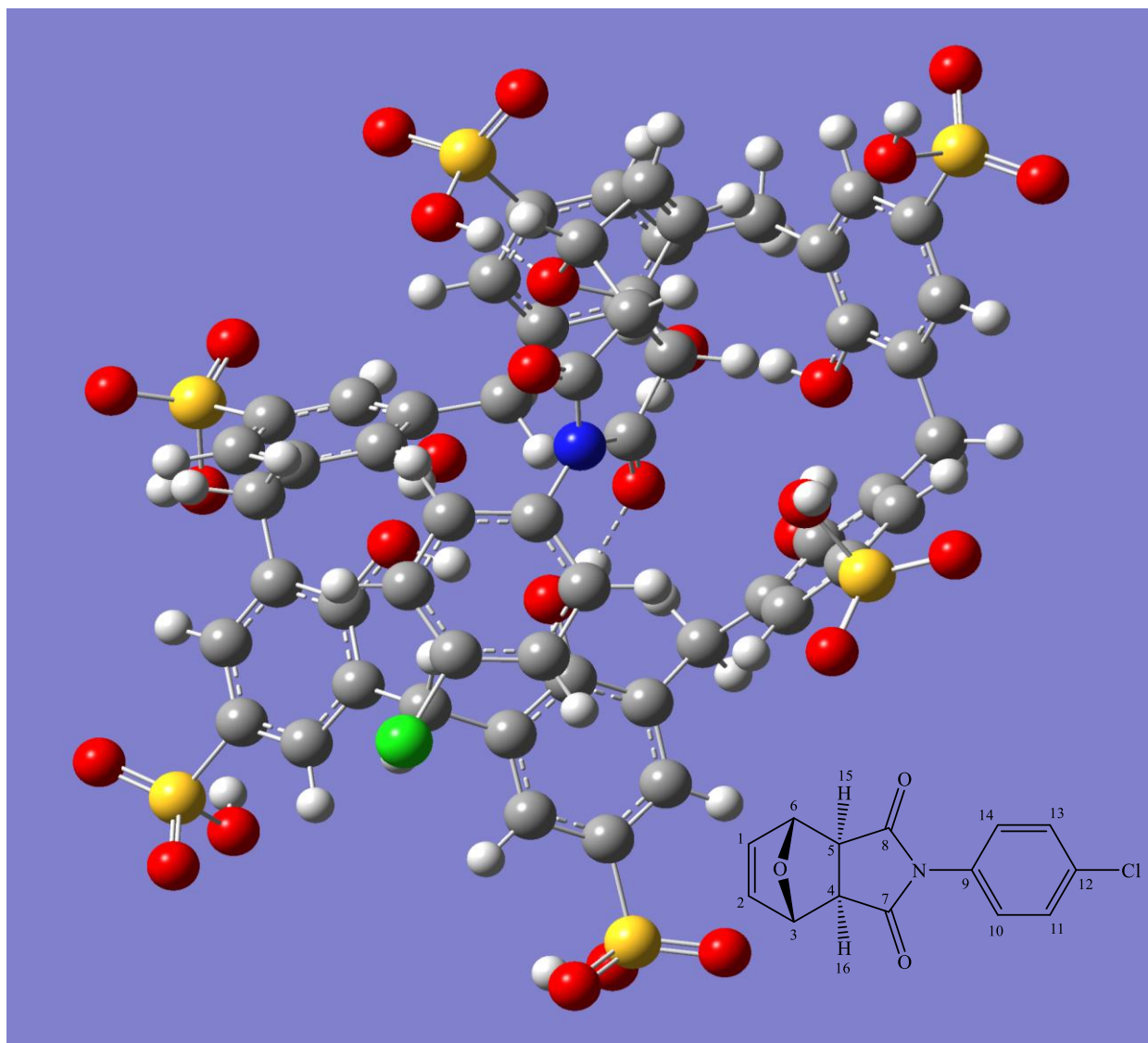


Figura 22: Estrutura do composto (5) e do complexo formado com o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno.

8 CONCLUSÃO

Em decorrência dos resultados obtidos durante o desenvolvimento deste trabalho, pode-se verificar que os objetivos deste trabalho foram alcançados. Através das análises dos dados espectroscópicos apresentados neste capítulo, foi confirmada as sínteses das macromoléculas *p-tert*-butilcalix[6]areno, ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno, bem como dos complexos formados com as moléculas (2-5), análogas à cantaridina. A formação desses complexos foi corroborada por análise de RMN de ^1H , tanto para os compostos isolados quanto para os complexos formados, além da análise estrutural realizada por cálculos teóricos.

Os dados indicam que o ácido *p*-sulfônicocálix[6]areno interage de maneira significativa com os compostos estudados, formando complexos de inclusão que alteram suas estruturas e propriedades, promovendo um aumento na solubilidade, principalmente por meio de ligações de hidrogênio. Observa-se também, que os complexos formados com os compostos 2 e 3 são mais evidentes nos espectros, sugerindo que os compostos ácidos, estruturalmente semelhantes às imidas, apresentam uma interação mais equilibrada com o cálix.

Dessa forma, os resultados obtidos contribuem para a ampliação do conhecimento sobre as interações moleculares envolvendo os ácidos *p*-sulfônicocálix[6]arenos, sugerindo que essas interações podem ser exploradas em futuras pesquisas, com o objetivo de aumentar a solubilidade de compostos e, possivelmente, viabilizar o desenvolvimento de potenciais agroquímicos.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DOS COMPLEXOS DE MOLÉCULAS HERBICIDAS COM GOMA ACÁCIA E ÁCIDO *p*-SULFÔNICO CALIX[6]ARENO

9 INTRODUÇÃO

As plantas daninhas desempenham um papel fundamental nos sistemas agrícolas, interagindo com as culturas e com outros organismos de diversas maneiras. Essas plantas são altamente adaptáveis ao ambiente e se desenvolvem naturalmente em áreas controladas pelo ser humano [44,45]. Possuem também uma alta capacidade de germinação e propagação. Sua presença é um desafio constante, pois crescem vigorosamente, competindo com as culturas por luz, água e nutrientes, o que impacta negativamente a produção agrícola [44,45].

A germinação é um estágio crítico no desenvolvimento das plantas daninhas. O estabelecimento bem-sucedido dessas espécies depende principalmente de sua capacidade de desenvolver dinâmicas de germinação adequadas em diferentes práticas agrícolas [46]. A germinação das ervas daninhas é, em grande parte, resultado da interação entre fatores ambientais e genéticos. Temperatura, luz, pH, salinidade e estresses osmóticos são alguns dos principais fatores ambientais que influenciam a germinação das sementes de plantas daninhas [46,47].

Os herbicidas, compostos químicos amplamente utilizados no controle dessas plantas, atuam em pontos específicos do metabolismo das plantas [48]. Eles inibem ou interrompem o desenvolvimento das ervas daninhas por meio da inibição enzimática, mimetização de compostos reguladores do crescimento endógeno ou interferindo nos fotossistemas [48]. Os herbicidas são, portanto, um dos principais métodos de controle das plantas daninhas.

A resistência das plantas daninhas aos herbicidas é definida como a capacidade de uma população de plantas de continuar seu desenvolvimento e produzir descendentes após a exposição a uma dose do herbicida que seria letal para uma população sensível [48]. Esse fenômeno resulta de um processo evolutivo da espécie, frequentemente causado pelo uso repetido de herbicidas com o mesmo mecanismo de ação (MOA) [44,48].

Os mecanismos moleculares de resistência aos herbicidas podem ser classificados em duas categorias: resistência no local alvo e resistência no local não alvo [49]. A resistência no local alvo ocorre quando há uma redução na afinidade de ligação entre o herbicida e seu alvo, o que resulta em uma diminuição da eficácia do produto. A resistência no local não alvo geralmente afeta herbicidas com o mesmo MOA, levando a uma redução na eficácia de controle das ervas

daninhas [49,50]. Essa forma de resistência pode ser gerida de maneira eficaz por meio da alternância e/ou mistura de herbicidas com diferentes MOAs [49,50].

Por outro lado, a resistência no local não alvo está relacionada a alterações nos processos de absorção, translocação, sequestro ou metabolismo dos herbicidas [49,50]. Esse mecanismo resulta em um aumento da tolerância das plantas daninhas, o que pode comprometer a eficácia dos herbicidas, tanto os atuais quanto os futuros. A resistência no local não alvo representa uma ameaça significativa para o controle eficaz das plantas daninhas [49,50].

Portanto, uma das estratégias mais eficazes para o manejo de ervas daninhas resistentes a herbicidas é a aplicação alternada de herbicidas com diferentes mecanismos de ação. Essa abordagem ajuda a retardar o desenvolvimento de resistência e melhora o controle das plantas daninhas [50,51]. Nesse contexto, é fundamental investir na pesquisa e no desenvolvimento de novos herbicidas, com mecanismos de ação inovadores, alta seletividade, baixa toxicidade, baixa taxa de aplicação, custo-benefício favorável e impacto ambiental mínimo [50,51].

Neste estudo, o objetivo foi avaliar a atividade biológica dos compostos (2-5) complexados com goma acácia e ácido *p*-sulfônicocálix[6]areno, com foco na eficácia desses compostos sobre as plântulas de tomate (*Solanum lycopersicum*), pepino (*Cucumis sativus*), sorgo (*Sorghum bicolor*), braquiária (*Urochloa brizantha*) e picão-preto (*Bidens pilosa*). Os resultados obtidos podem contribuir para o desenvolvimento de novas alternativas para o manejo de ervas daninhas, especialmente aquelas resistentes aos herbicidas convencionais.

10 MATERIAIS E MÉTODOS

10.1 Materiais

10.1.1 Sementes para o bioensaio

Para avaliar a atividade herbicida dos compostos (2-5) complexados com goma acácia e ácido *p*-sulfônicocálix[6]areno de forma equimolar, foram realizados experimentos no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (UFV). O impacto dessas substâncias sobre o crescimento das plântulas de tomate (*Solanum lycopersicum*), pepino (*Cucumis sativus*), sorgo (*Sorghum bicolor*), braquiária (*Urochloa brizantha*) e picão-preto (*Bidens pilosa*) foi analisado. As sementes de pepino caipira, tomate e braquiária utilizadas foram adquiridas comercialmente, enquanto as sementes de sorgo e picão preto foram cultivadas e disponibilizadas pelo Departamento de Agronomia da UFV.

Tabela 1: Dados complementares das sementes

Semente	Lote	Germinação (%)	Pureza (%)	Marca
Pepino caipira	098039	90	99	Topseed
Tomate				
Santa Adélia Super	101733	81	99	Topseed
Sorgo forrageiro				
	-	90	90	-
Picão preto				
	-	90	90	-
Braquiária brizantha				
	04/24	97,7	-	Germimax

10.1.2 Ferramentas para análises do bioensaio

Para auxiliar na medição das raízes e partes aéreas das plântulas em análise, utiliza-se a plataforma de software *ImageJ*.

10.2 Métodos

10.2.1 Preparo das soluções

Para a análise da atividade herbicida dos compostos (2-5) complexados com goma acácia e com ácido *p*-sulfônicocálix[6]areno, realizou-se duas séries de soluções. Primeiramente, soluções estoque de 500 μM de cada substância testada foram preparadas em solução aquosa de 2% (m/v) de goma acácia. A massa de cada composto foi calculada para o preparo de 200 mL de solução estoque a 500 μM , sendo que 95 mL dessas soluções foram utilizadas para o teste de maior concentração, e o volume restante foi empregado para diluições subsequentes, a fim de obter as concentrações de 300 μM , 150 μM e 75 μM .

Os cálculos das massas necessárias para preparar as soluções de 500 μM foram realizados de acordo com a equação (1):

$$C = \frac{m}{MM \cdot V}$$

$$m = C \cdot MM \cdot V \quad (1)$$

Considerando que C é a concentração da solução em mol L^{-1} , MM é a massa molar do composto em g mol^{-1} e V é o volume da solução em litro (L).

As soluções de concentrações de $300 \mu\text{M}$, $150 \mu\text{M}$ e $75 \mu\text{M}$ foram preparadas a partir da diluição das soluções estoques de $500 \mu\text{M}$ utilizando a equação (2):

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f \quad (2)$$

Onde C_i é a concentração da solução inicial de $500 \mu\text{M}$ em g mol^{-1} , V_i é o volume dessa solução em L, C_f é a concentração da solução final ($300 \mu\text{M}$, $150 \mu\text{M}$ e $75 \mu\text{M}$) em g mol^{-1} e V_f é o volume dessa solução L.

De forma análoga, as soluções de $500 \mu\text{M}$, $300 \mu\text{M}$, $150 \mu\text{M}$ e $75 \mu\text{M}$ para os compostos complexados com ácido *p*-sulfônico cálix[6]areno foram preparadas, mas com uma proporção equimolar entre a molécula e o cálix. As massas calculadas para cada substância avaliada são apresentadas na tabela abaixo:

Tabela 2: Massas molares e massas utilizadas para o preparo das soluções

Molécula	Massa Molar (g.mol^{-1})	Massa (g)
2	259,26	0,0259
3	293,07	0,0293
4	241,25	0,0241
5	275,69	0,0275

10.2.2 Preparo do bioensaio

Para a realização do bioensaio, 20 sementes de cada cultura foram dispostas em placas de Petri de 90mm de diâmetro, contendo papel de germinação. Em cada placa, foram adicionados 5 mL das soluções preparadas anteriormente com as moléculas solubilizadas. As placas foram identificadas, lacradas com plástico filme e transferidas para a câmara de germinação (Incubadora tipo B.O.D – Incubadora de Demanda Biológica de Oxigênio), mantidas a 25°C, na ausência de luz, por um período de 5 a 7 dias.

Após esse período, as placas foram retiradas da incubadora e armazenadas a -10 °C por 24 horas para interromper o crescimento das plântulas. Após esse intervalo, as plântulas foram descongeladas, dispostas sobre uma placa de emborrachado de fundo preto e fotografadas. O comprimento das plântulas foi medido utilizando o programa *ImageJ*.



Figura 23: Foto da plântula de tomate obtida para o composto (5) na concentração de 300 μ M.

Esse experimento, realizado em triplicata, foi conduzido por 5 dias com sementes de tomate (*Solanum lycopersicum*), pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*), e por 7

dias com sementes de braquiária (*Urochloa brizantha*) e picão preto (*Bidens pilosa*). Os resultados obtidos para o crescimento das plântulas foram comparados com o controle positivo, sendo este o herbicida comercial DUAL GOLD, comercializado pela empresa *Syngenta*, em concentrações de 500 μM , 300 μM , 150 μM , e 75 μM . Os controles negativos, consistem em soluções de goma acácia ou ácido *p*-sulfônicoalix[6]areno proporcionais aos utilizados para solubilizar a substância analisada. O nível de atividade foi expresso em porcentagem de inibição de acordo com a equação (3):

$$\% \text{ inibição} = \left(\frac{\bar{x}_P - \bar{x}_C}{\bar{x}_C} \right) \times 100\% \quad (3)$$

Onde \bar{x}_P é o valor médio do crescimento da plântula e \bar{x}_C o valor médio do crescimento do controle. Os valores positivos indicam estímulo ao crescimento e os valores negativos indicam inibição.

11 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A atividade fitotóxica dos compostos (2-5) em goma acácia e ácido *p*-sulfônicoalix[6]areno, foi avaliada de forma seletiva com sementes de plantas monocotiledôneas (sorgo e braquiária) e dicotiledôneas (pepino, tomate e picão). Essas plantas, devido à sua diversidade de resposta aos tratamentos, resultante de diferenças fisiológicas e genéticas, oferecem uma ampla gama de dados. Além disso, apresentam crescimento mesmo em baixas concentrações dos princípios ativos e em curto prazo. Ademais, por serem culturas comerciais, possuem genética homogênea e germinam de forma uniforme.

Os resultados do bioensaio foram apresentados por meio de gráficos de barras, acompanhados dos respectivos valores de desvio padrão. Os efeitos dos complexos formados entre compostos (2-5) com a goma acácia ou com o ácido *p*-sulfônicoalix[6]areno sobre o desenvolvimento das plântulas foram comparados ao controle positivo (Dual Gold) e apresentados em tabelas. Assim, os valores positivos indicaram estímulo ao crescimento das plântulas, enquanto valores negativos refletiram inibição do crescimento da raiz e caule das sementes testadas.

11.1 Efeitos dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia ou o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno sobre as sementes de tomate (*Solanum lycopersicum*)

Ao analisar o efeito dos compostos (2-5) complexados com goma acácia nas sementes de tomate, observa-se que todas as substâncias influenciaram o desenvolvimento das raízes. Quando comparados ao herbicida comercial Dual Gold, os resultados indicaram que o complexo formado com o composto 2 apresentou efeitos inibitórios relevantes no crescimento radicular nas concentrações de 75 μM , 150 μM e 300 μM , assim como o complexo formado com o composto 3, na concentração de 300 μM . Contudo, nas demais concentrações, esses compostos não demonstraram efeitos inibitórios expressivos, assim como o complexo formado com o composto 4. Por outro lado, o complexo formado com o composto 5, contrário dos outros, promoveu o crescimento das raízes das plântulas, sugerindo que, nessas condições, esse composto estimulou o desenvolvimento radicular das sementes de tomate.

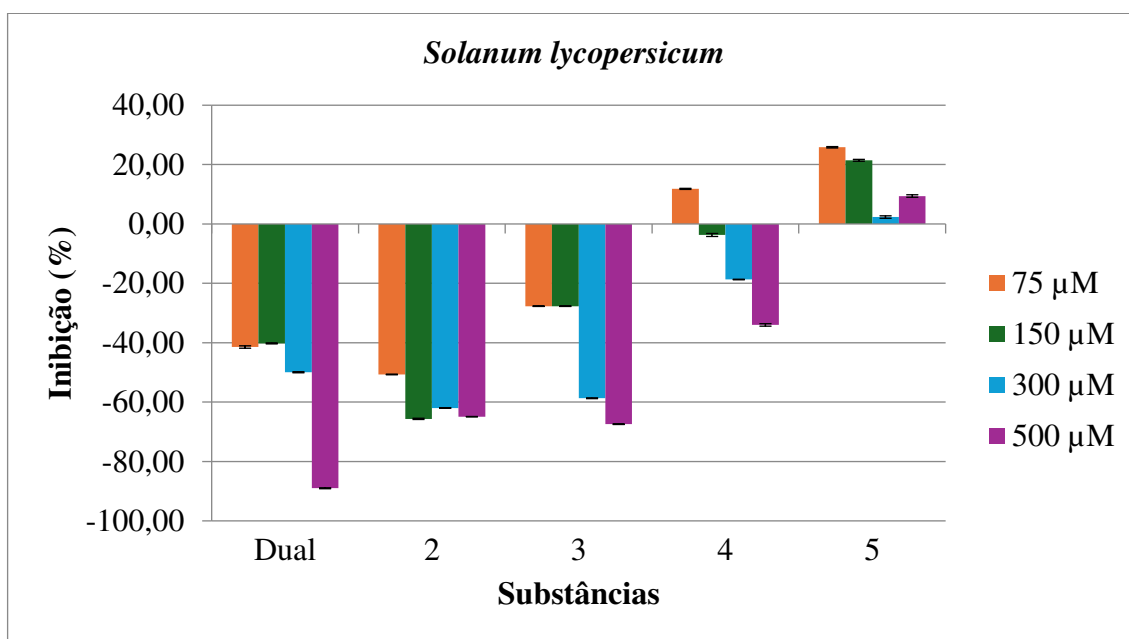


Figura 24: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na raiz das sementes de tomate (*Solanum lycopersicum*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Os resultados obtidos sobre o desenvolvimento da parte aérea das sementes de tomate, apresentados no gráfico abaixo, indicaram que somente o complexo formado entre o composto 3 e a goma acácia, na concentração de 500 μM causou um efeito de inibição significativo quando comparado ao controle positivo. O complexo formado com o composto 2 apresentou um efeito inibitório nas concentrações de 150 μM , 300 μM e 500 μM , porém, na concentração de 75 μM promoveu o crescimento da parte aérea da plântula. Os resultados relativos aos

complexos formados com os compostos 4 e 5 também evidenciaram o crescimento da plântula, sugerindo um efeito estimulante no desenvolvimento das sementes.

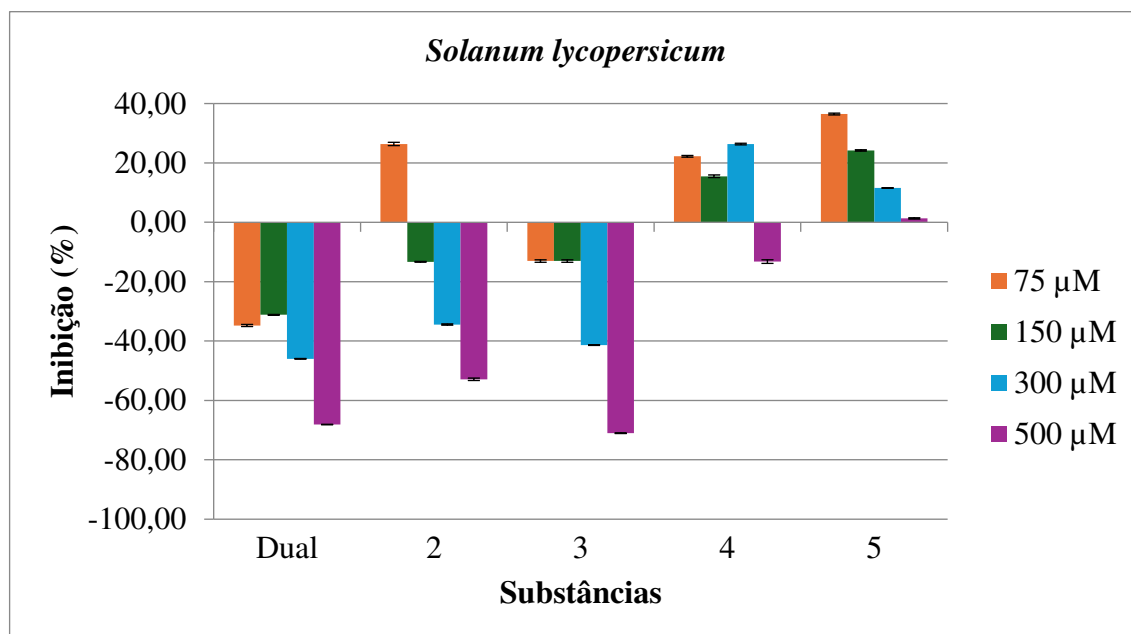


Figura 25: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na parte aérea das sementes de tomate (*Solanum lycopersicum*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Em relação ao desenvolvimento das raízes das sementes de tomate em resposta aos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno, observa-se que os complexos formados com os compostos 2 e 3 apresentaram os melhores resultados. Quando comparados ao herbicida comercial, esses complexos demonstraram inibição superior a 60%, em todas as concentrações testadas, indicando sua eficácia. Quanto ao complexo formado pelo composto 4, verifica-se que nas concentrações de 300 µM e 500 µM, a inibição das raízes foi de 83,20% e 91,14%, respectivamente, valores superiores ao do controle positivo. No entanto, nas concentrações de 75 µM e 150 µM, o efeito foi inferior. O complexo formado pelo composto 5, por sua vez, apresentou menor desenvolvimento nas raízes das sementes de tomate, em comparação aos demais compostos, sugerindo a pouca sua baixa eficácia, como um possível futuro agroquímico.

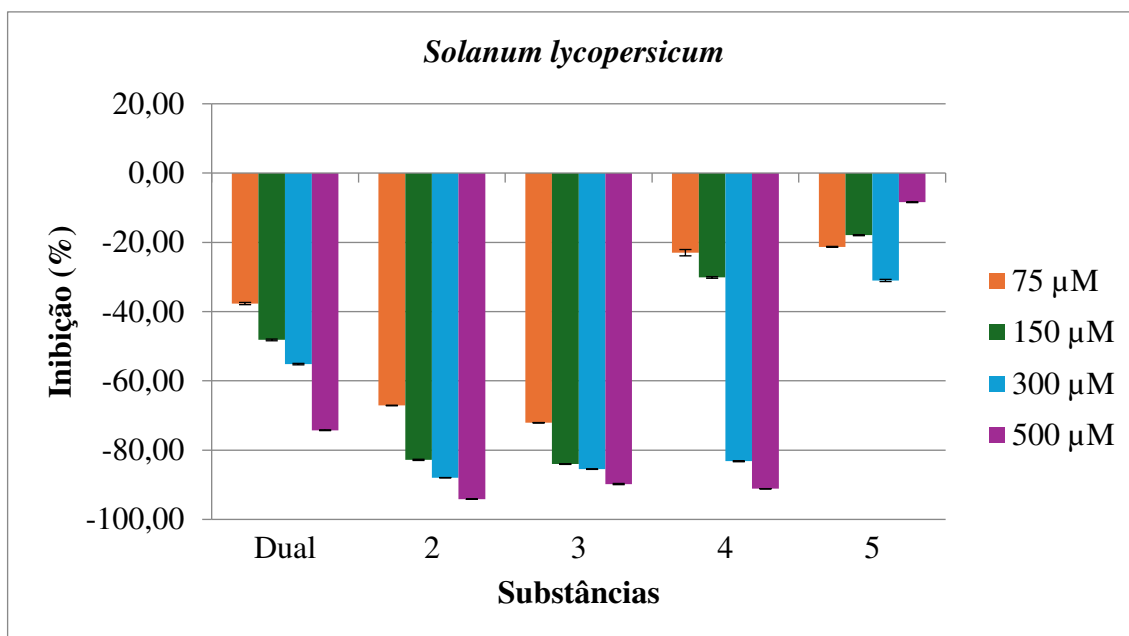


Figura 26: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno na raiz das sementes de tomate (*Solanum lycopersicum*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Quanto ao desenvolvimento da parte aérea das sementes de tomate em relação aos compostos complexados com ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno, observa-se que o complexo formado pelo composto 3 obteve os melhores resultados frente a todas as concentrações avaliadas. O complexo formado pelo composto 2, obteve um maior efeito de inibição comparando com o controle positivo nas concentrações de 150 µM, 300 µM e 500 µM assim como o complexo formado com o composto 4 na concentração de 500 µM. Porém, como nas demais análises, o complexo formado pelo composto 5 causou um efeito pouco significativo na inibição.

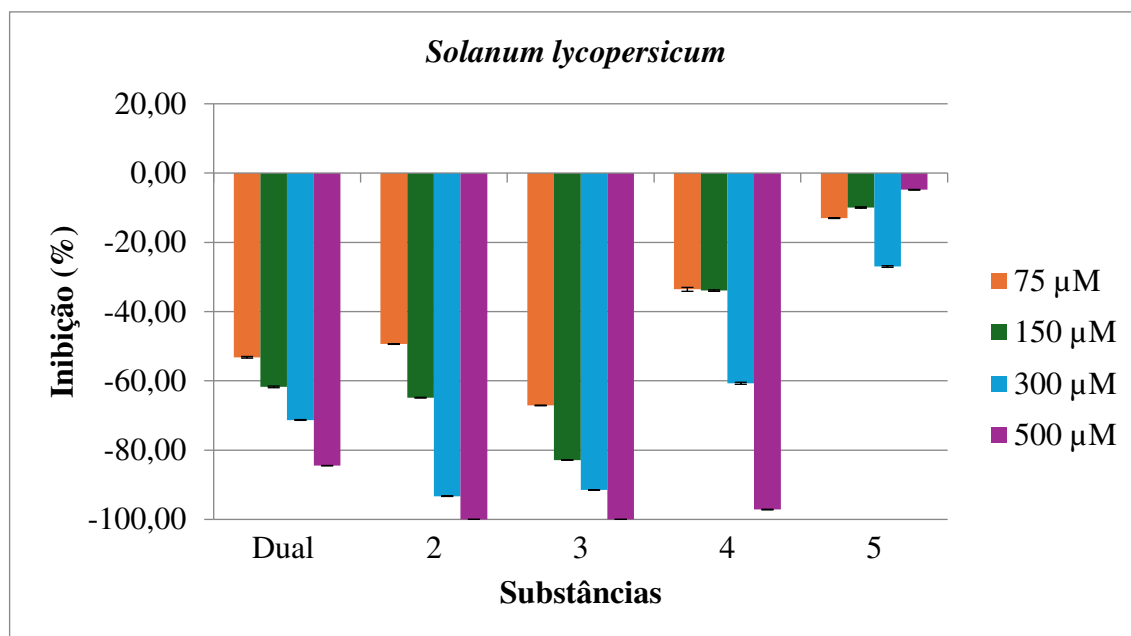


Figura 27: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno na parte aérea das sementes de tomate (*Solanum lycopersicum*) em relação ao controle DUAL GOLD.

11.2 Efeitos dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia ou o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno sobre as sementes de pepino (*Cucumis sativus*)

Analisando os efeitos dos complexos formados pelos compostos (2-5) com a goma acácia, nas sementes de pepino (*Cucumis sativus*), observa-se que o complexo formado pelo composto 2 apresentou os melhores resultados quando comparado ao herbicida comercial Dual Gold. Todos os complexos formados entre os compostos e a goma acácia, com exceção do 4 na concentração de 150 μM, apresentaram um efeito inibitório nas sementes de pepino, com ênfase nos complexos formados pelos compostos 2 e 3 que apresentaram resultados de inibição maiores ou semelhante ao do herbicida comercial.

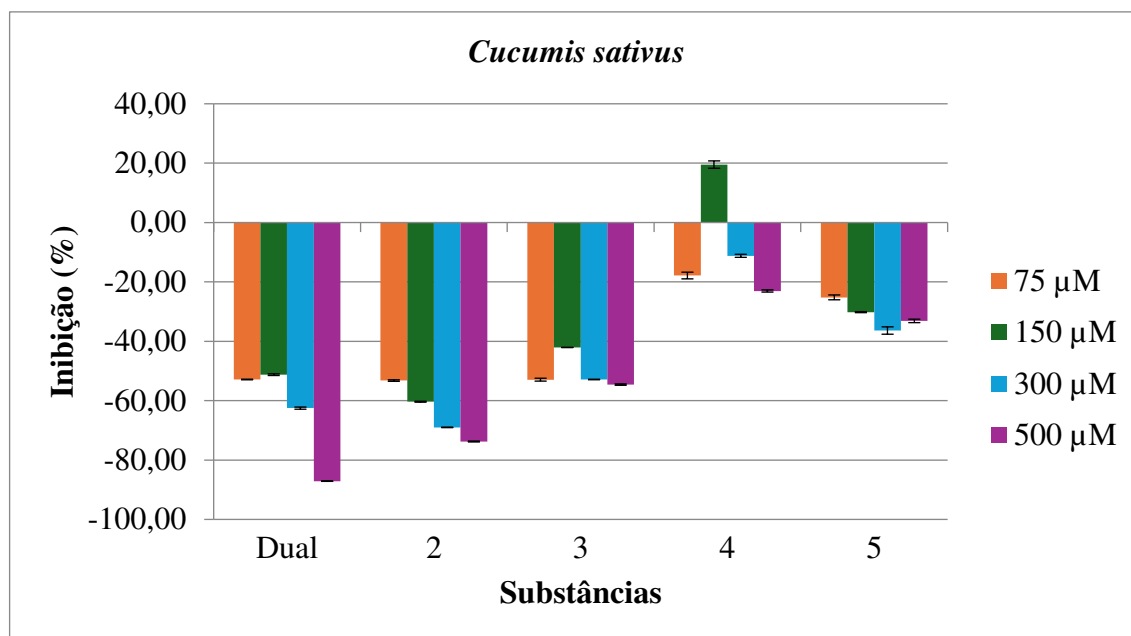


Figura 28: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na raiz das sementes de pepino (*Cucumis sativus*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Com relação aos efeitos produzidos na parte aérea das sementes de pepino, observa-se que apenas os complexos formados pelos compostos 3 e 5 na concentração de 75 μM e o complexo formado a partir do composto 2 na concentração de 150 μM , obtiveram efeitos inibitórios significativos comparados ao do herbicida comercial. Porém, verifica-se que as demais concentrações do complexo formado pelo composto 2 apresentaram efeitos semelhantes aos do Dual, enfatizando a eficiência deste produto.

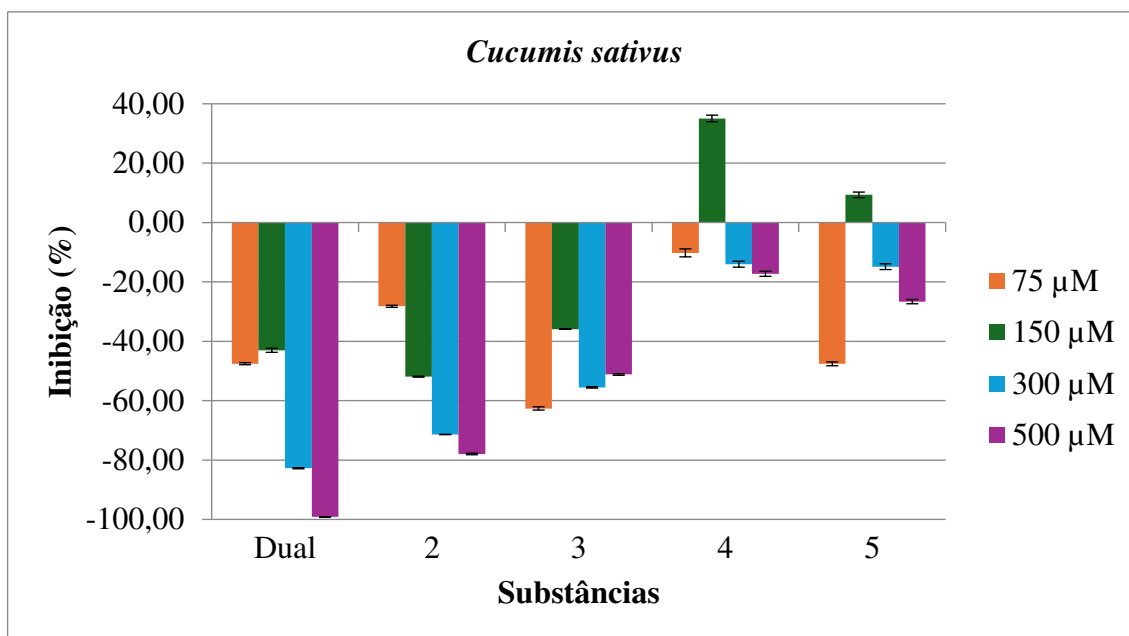


Figura 29: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na parte aérea das sementes de pepino (*Cucumis sativus*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Observa-se a partir do gráfico (Figura 30), que todos os complexos formados pelos compostos (2-5), com ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno obtiveram um efeito inibitório nas sementes de pepino (*Cucumis sativus*). Os complexos formados pelos compostos 2 e 3 apresentaram resultados significativos em todas as concentrações estudadas, inibindo as raízes das plântulas em uma porcentagem maior que as do herbicida comercial. O complexo formado pelo composto 4, na concentração de 75 μM , apresentou uma porcentagem de 68,88% de inibição, semelhante ao do Dual, 69,32%. Porém, tanto o complexo formado pelo composto 5, quanto o formado com composto 4 nas concentrações de 150 μM , 300 μM e 500 μM , não obtiveram um efeito inibitório expressivo.

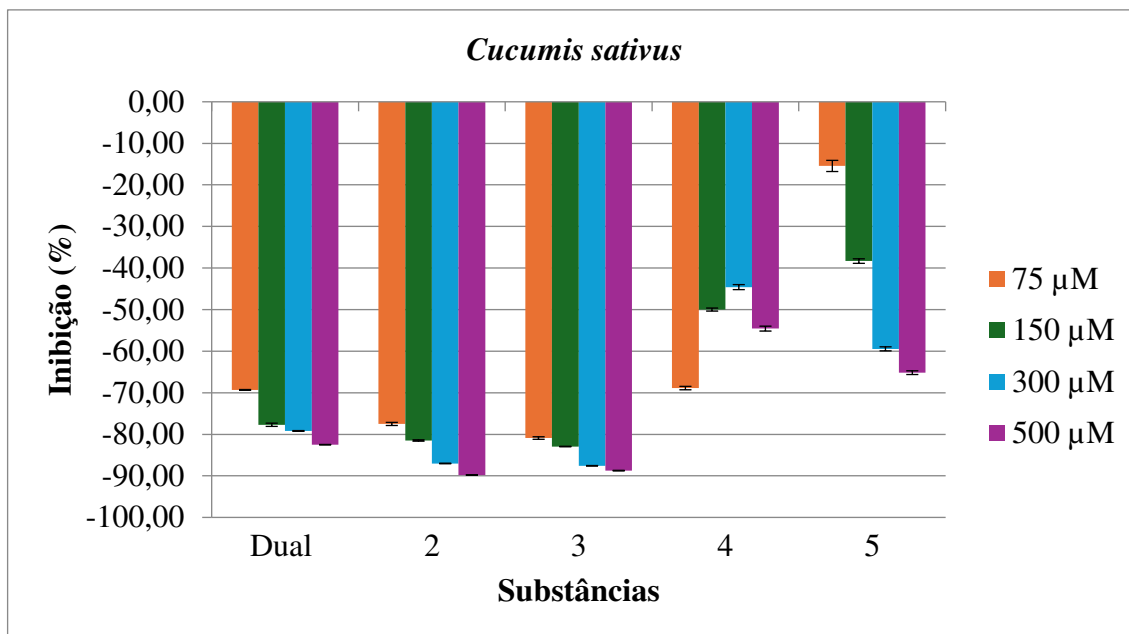


Figura 30: Efeito dos compostos (2-5) com ácido *p*-sulfônico calix[6]areno na raiz das sementes de pepino (*Cucumis sativus*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Ao analisar o gráfico (Figura 31), pode-se observar que todas as substâncias testadas interferiram no desenvolvimento da parte aérea da semente de pepino, inibindo as plântulas. Porém apenas o complexo formado a partir do composto 4, na concentração de 75 μM , apresentou um resultado significativo quanto a inibição da parte aérea da plântula. Quando comparado com o herbicida comercial, com porcentagem de inibição de 74,23%, observa-se uma inibição de 88,27% do complexo formado pelo composto 4. Os complexos formados pelos compostos 2 e 3, apresentam valores de inibição semelhantes ao Dual nas concentrações de 75 μM , 300 μM e 500 μM , com uma diferença menor que 10%, sugerindo um efeito semelhante ao do herbicida. Por fim, o complexo formado pelo composto 5 não apresentou resultados significativos quando comparado as demais substâncias.

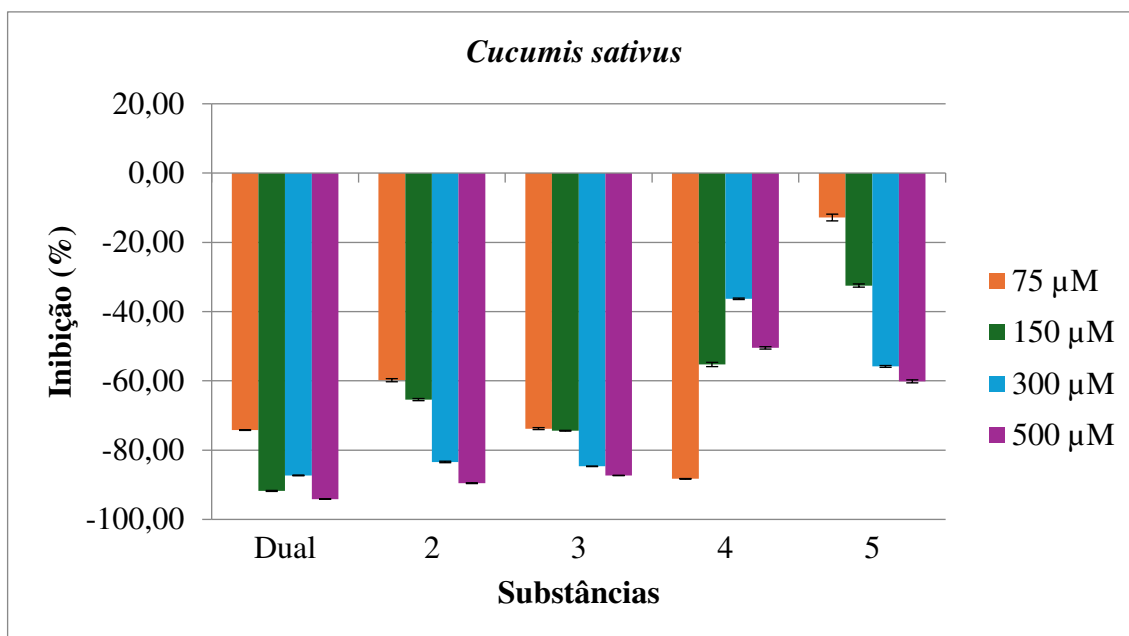


Figura 31: Efeito dos complexos formado entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno na parte aérea das sementes de pepino (*Cucumis sativus*) em relação ao controle DUAL GOLD.

11.3 Efeitos dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia ou o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno sobre as sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Ao avaliar o desenvolvimento da parte radicular das sementes de sorgo, observa-se que com exceção do complexo formado pelo composto 5, na concentração de 75 μM, todas as substâncias inibiram seu crescimento. Na concentração de 500 μM, os complexos formados pelos compostos 2 e 3 obtiveram resultados relativamente próximos aos do Dual, com 92,21% e 81,40% de inibição, sugerindo um efeito expressivo nas raízes das plântulas. Em relação ao efeito inibitório dos complexos na concentração de 300 μM, pode-se observar que novamente os complexos dos compostos 2 e 3 proporcionaram um efeito significativo, com uma porcentagem de 77,15% e 82,89%, valores próximos ao do herbicida de 88,66%. Nas concentrações de 75 μM e 150 μM, nenhum dos complexos obtiveram uma porcentagem de inibição acima de 60%, mantendo uma diferença de no mínimo 20% em relação as porcentagens que representam os efeitos do Dual.

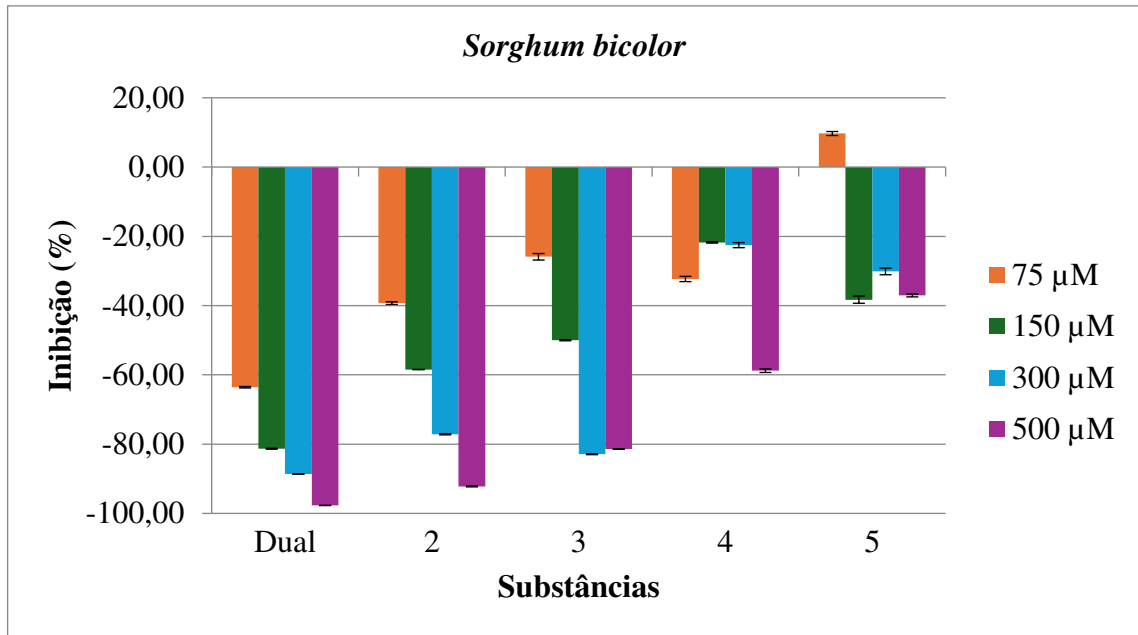


Figura 32: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na raiz das sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Analisando os resultados obtidos para o desenvolvimento da parte aérea das sementes de sorgo, observa-se que todos os compostos testados interferiram no crescimento da plântula. Com exceção do complexo formado pelo composto 2, na concentração de 500 μM , e do complexo formado a partir do composto 3, nas concentrações de 300 μM e 500 μM , todos estimularam o crescimento da parte aérea do sorgo, sendo o complexo do composto 5 em 75 μM , o crescimento mais significativo. Porém, nenhuma das substâncias obtiveram resultados de inibição semelhantes ou melhores que o observado para o herbicida comercial.

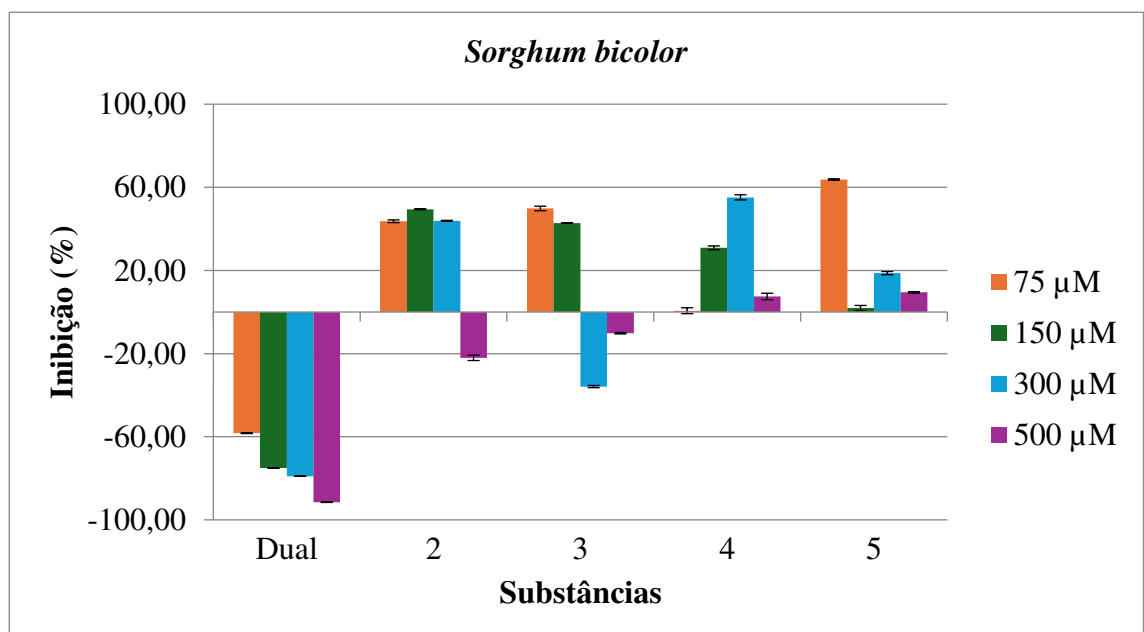


Figura 33: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na parte aérea das sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Ao analisar o gráfico do desenvolvimento da parte radicular das sementes de sorgo, diante dos complexos formados pelos compostos (2-5) e pelo ácido *p*-sulfônicoalix[6]areno, pode-se observar que todas as substâncias interferiram no crescimento da plântula. Na concentração de 500 μM , os complexos formados pelos compostos 2 e 3, obtiveram resultados de inibição de 88,79% e 84,88%, respectivamente, resultados maiores que os obtidos para o herbicida comercial na mesma concentração 83,25%. De forma análoga, na concentração de 300 μM , estes também obtiveram um melhor resultado de inibição, 84,33% e 75,30%, em relação ao do Dual, 75,22%. O complexo formado pelo composto 4, foi o único a apresentar inibição da raiz em todas as suas concentrações, sendo a de 75 μM , o valor mais próximo ao do controle positivo. Por fim, o complexo do composto 5, apresentou um estímulo de crescimento da raiz do sorgo, obtendo um valor significativo de 57,89% no crescimento, na concentração de 75 μM .

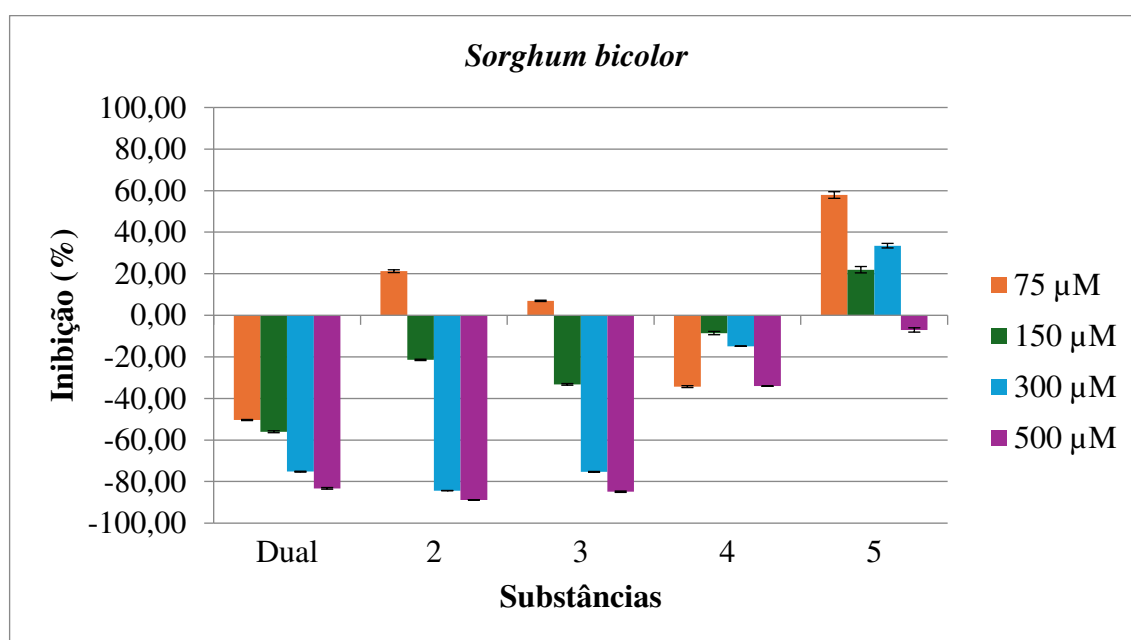


Figura 34: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicoalix[6]areno na raiz das sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Considerando os resultados adquiridos a partir do gráfico abaixo, é possível observar o desenvolvimento da parte aérea das sementes de sorgo frente aos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicoalix[6]areno. Observa-se que todas as substâncias interferiram no crescimento do caule das sementes, porém nenhum destes compostos

apresentaram resultados de inibição ou estímulo expressivos, sendo todos os resultados inferiores ao observado para o Dual. Dentre as substâncias avaliadas, os complexos formados pelos compostos 2 e 3, na concentração de 500 μM , foram os únicos a apresentar uma inibição superior a 50%, com valores de inibição de 60,20% e 66,65% respectivamente.

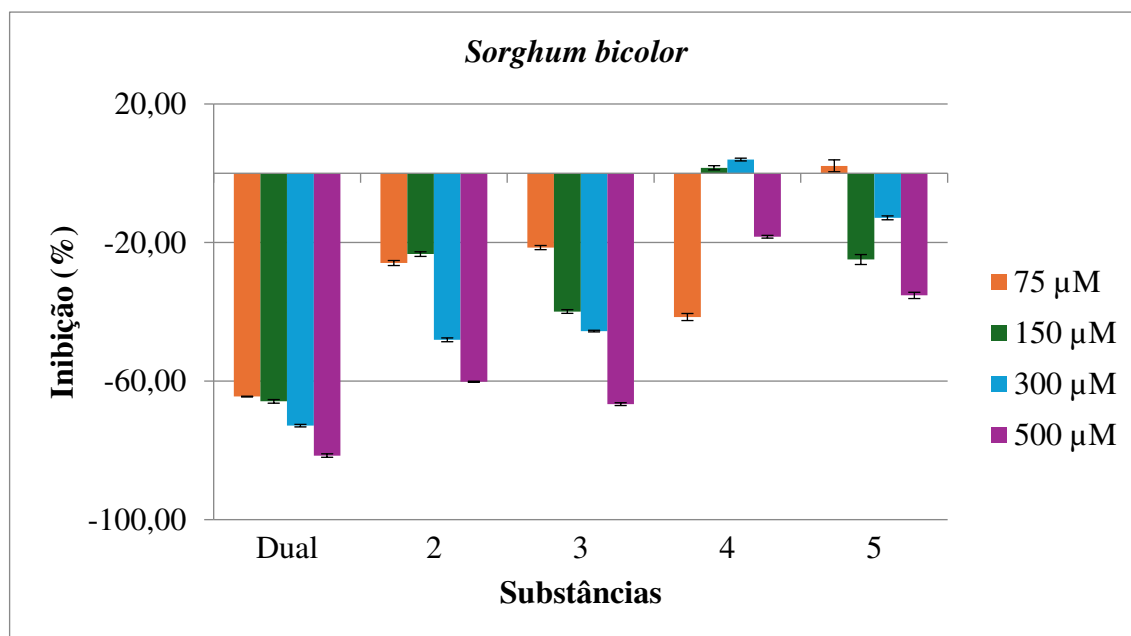


Figura 35: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno na parte aérea das sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*) em relação ao controle DUAL GOLD.

11.4 Efeitos dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia ou o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno sobre as sementes de braquiária (*Urochloa brizantha*)

Avaliando o desenvolvimento da parte radicular das plântulas de braquiária, observa-se que todas as substâncias testadas interferiram no crescimento das raízes desta semente. O complexo formado pelo composto 2, na concentração de 500 μM , foi o único a demonstrar atividade inibitória significativa, com uma inibição de 92,76%, superior à do herbicida comercial (91,10%). Na concentração de 300 μM , este complexo apresentou inibição de 50,39%, valor que, embora inferior ao do herbicida Dual, pode ser considerado relevante para este estudo. Os complexos formados pelos compostos 2 (na concentração de 75 μM), 3 (nas concentrações de 75 μM e 150 μM), 4 e 5 (em todas as concentrações), indicaram efeitos estimulantes consideráveis no crescimento das raízes das sementes de braquiária. Na concentração de 500 μM , o complexo formado pelo composto 4 apresentou um aumento expressivo de 173,43%, seguido pelo complexo formado pelo composto 5 com 95,82%. Na

concentração de 300 μM , o complexo formado pelo composto 4 obteve um crescimento de 124,74%; na concentração de 150 μM , o complexo do composto 3 exibiu um aumento de 114,27%, e o complexo do composto 5, 82,04%. Na concentração de 75 μM , os complexos dos compostos 2,3,4 e 5 demonstraram crescimentos de 91,05%, 108,24%, 138,25% e 107,29%, respectivamente.

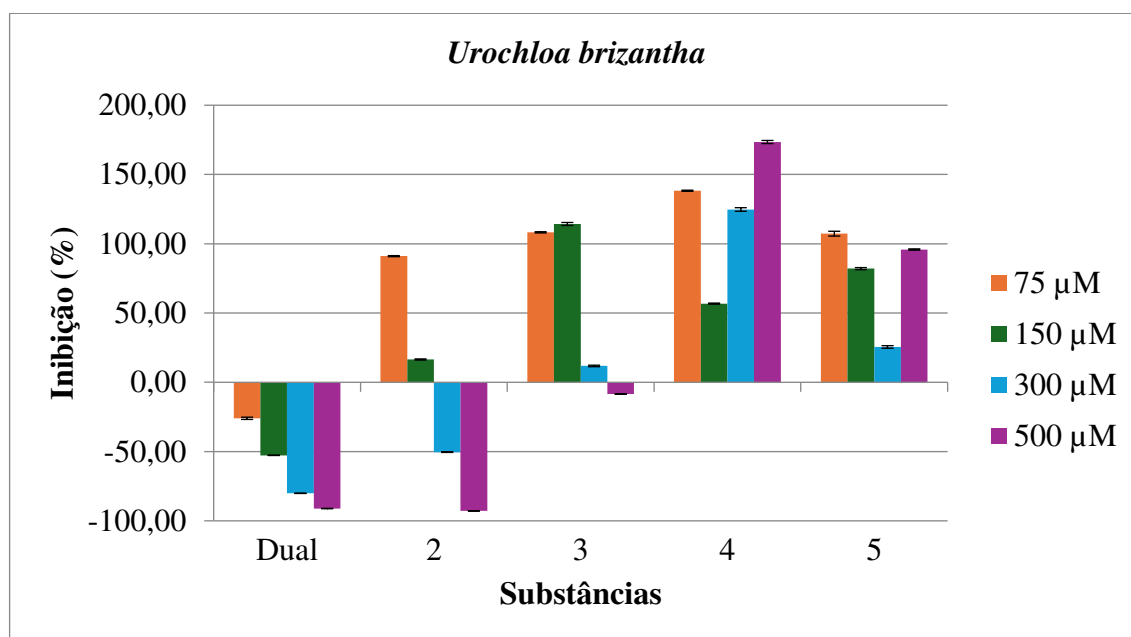


Figura 36: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na raiz das sementes de braquiária (*Urochloa brizantha*) em relação ao controle DUAL GOLD.

De forma análoga a análise realizada para a parte radicular, observa-se que apenas o complexo formado pelo composto 2 obteve um resultado de inibição satisfatório na parte aérea das sementes de braquiária. Este complexo, na concentração de 500 μM , apresentou uma atividade inibitória de 84,63%, que difere pouco da porcentagem de inibição exibida pelo herbicida comercial, de 95,34%. Porém, verifica-se que todos os compostos, nas concentrações de 75 μM e 150 μM , e os complexos formados pelos compostos 4 e 5, nas concentrações de 300 μM e 500 μM , apresentam valores consideráveis no estímulo do crescimento das plântulas da braquiária. Na concentração de 500 μM , o complexo do composto 4 apresentou um aumento significativo de 191,58%, seguido pelo complexo formado pelo composto 5 com 93,72%. Na concentração de 300 μM , o complexo formado pelo composto 4 obteve um crescimento de 174,14%, enquanto o complexo do composto 5 um aumento de 54,18%. Na concentração de 150 μM , os complexos dos compostos 2,3,4 e 5 demonstraram um crescimento de 66,53%, 75,90%, 89,15% e 150,20%, respectivamente e, na concentração de 75 μM , esses compostos apresentaram um crescimento de 139,25%, 117,83%, 148,13% e 124,60%.

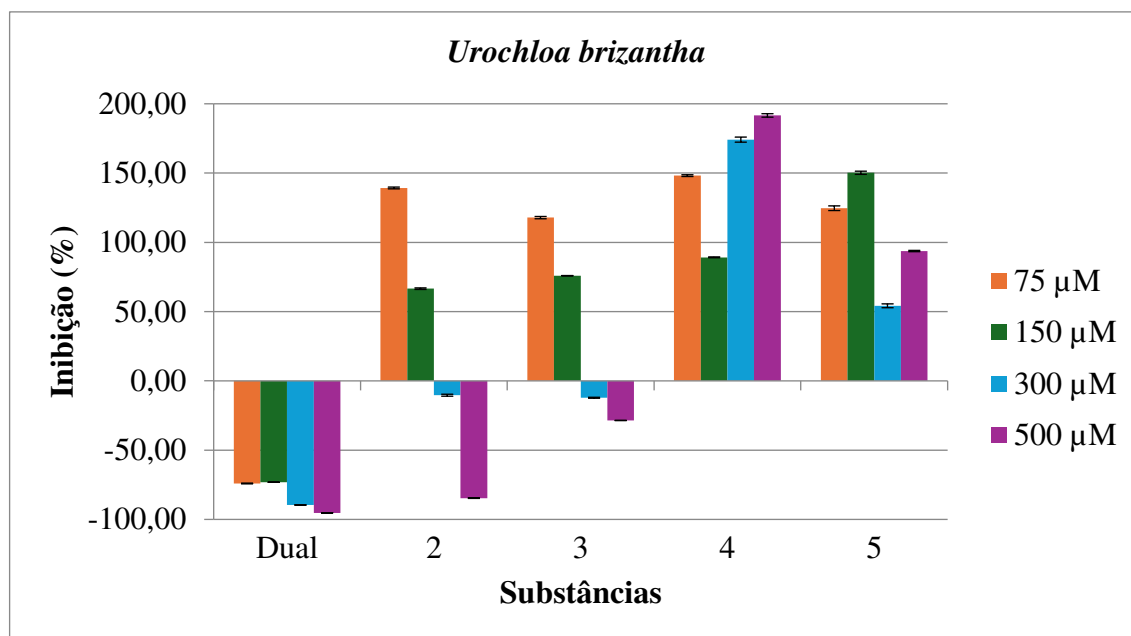


Figura 37: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na parte aérea das sementes de braquiária (*Urochloa brizantha*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Ao analisar o efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno nas sementes de braquiária, observou-se que todas as substâncias influenciaram o desenvolvimento da parte radicular das plântulas. Os complexos formados pelos compostos 2 e 3 apresentaram atividade inibitória significativa de 96,45% e 82,85%, respectivamente, na concentração de 300 μM, superando o herbicida comercial, que obteve inibição de 75,05%. Na concentração de 500 μM, esses compostos exibiram inibição de 98,46% e 99,05%, resultados superiores à atividade inibitória do Dual Gold (94,37%). Outro resultado relevante foi a inibição promovida pelo complexo formado pelo composto 4 nas concentrações de 300 μM e 500 μM, com valores de 62,62% e 90,34%, respectivamente. Nas concentrações de 75 μM e 150 μM, no entanto, observou-se um estímulo no crescimento das raízes, com aumento de 74,73% e 59,06% respectivamente. O complexo formado pelo composto 5 também demonstrou efeito estimulante nas concentrações de 75 μM e 150 μM, com aumento de 59,56% e 81,91%, no crescimento da parte radicular das sementes de braquiária.

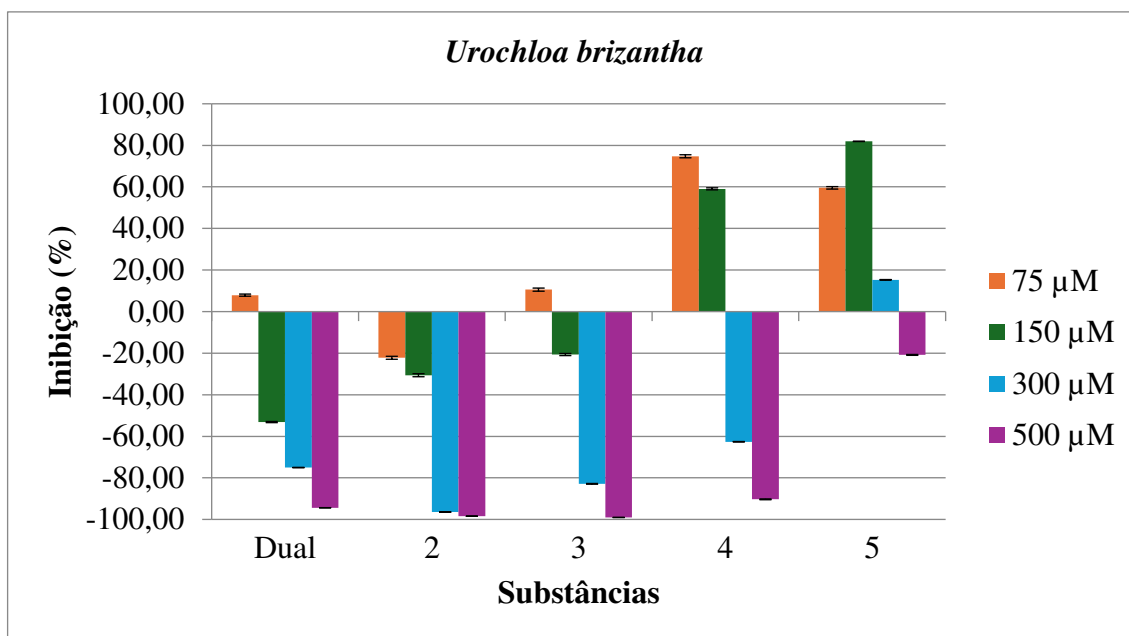


Figura 38: Efeito dos complexos formados entre compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno na raiz das sementes de braquiária (*Urochloa brizantha*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Os resultados obtidos sobre o desenvolvimento da parte aérea das sementes de braquiária, apresentados no gráfico abaixo, indicam que nenhum dos compostos testados superou a atividade inibitória do controle positivo. No entanto, tanto o complexo formado pelo composto 2 quanto o complexo formado pelo composto 3 apresentaram resultados relevantes nas concentrações de 300 µM e 500 µM. O complexo do composto 2, demonstrou inibição de 87,77% na concentração de 300 µM e 96,36% na de 500 µM, valores próximos aos obtidos pelo Dual, que exibiu atividade inibitória de 89,79% e 99,35%, respectivamente. De maneira similar, o complexo do composto 3 obteve inibição de 87,02% e 95,47% nas concentrações de 300 µM e 500 µM, respectivamente. Por fim, o complexo formado pelo composto 4, apresentou atividade inibitória significativa de 62,70% na concentração de 500 µM.

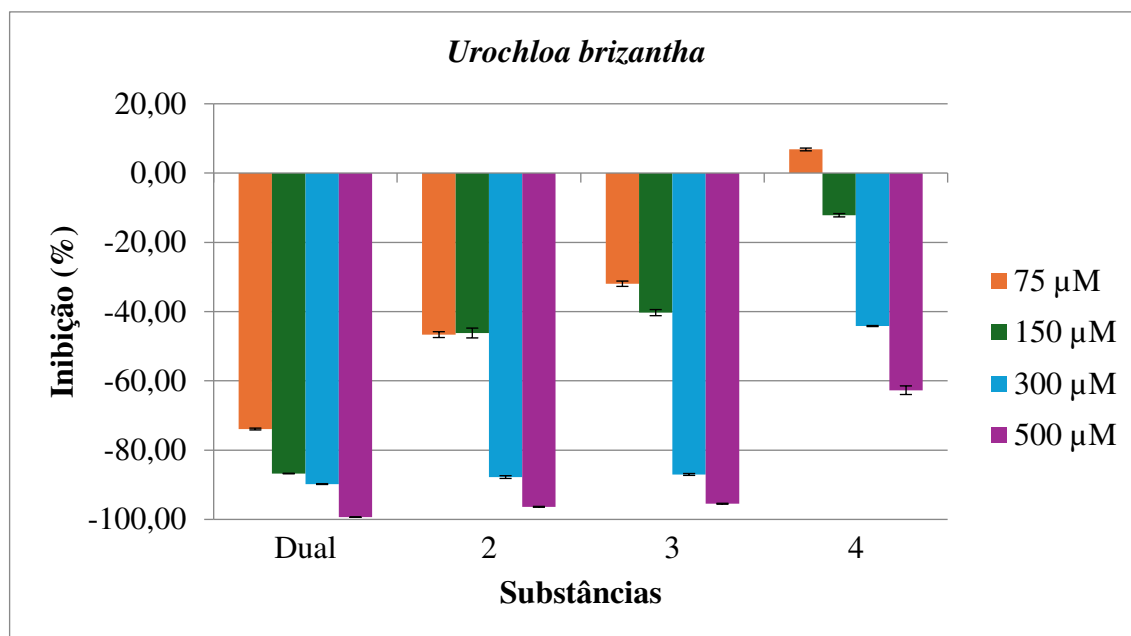


Figura 39: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno na parte aérea das sementes de braquiária (*Urochloa brizantha*) em relação ao controle DUAL GOLD.

11.5 Efeitos dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia ou o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno sobre as sementes de picão preto (*Bidens pilosa*)

Ao avaliar o desenvolvimento das raízes das sementes de picão-preto expostos aos complexos formados pelos compostos (2-5) e a goma acácia, observou-se que todas as substâncias interferiram no crescimento da parte aérea das plântulas. Na concentração de 75 μM , os complexos formados pelos compostos 2 e 3, demonstraram atividade inibitória significativa, com valores de 78,49% e 69,46%, respectivamente, em comparação ao herbicida comercial, que apresentou inibição de 29,12%. Na concentração de 150 μM , três compostos se destacaram em relação à atividade inibitória do Dual (39,69%), com inibição de 73,84%, 72,23% e 32,70%, referentes aos complexos dos compostos 2,3 e 4, respectivamente. Na concentração de 300 μM , novamente os valores dos complexos formados pelos compostos 2 e 3 superaram o do herbicida (56,24%), com inibição de 74,36% e 82,31%, respectivamente. Na concentração de 500 μM , todos os compostos apresentaram inibição superior a 50%, com destaque para o complexo formado pelo composto 3, que foi o único a ultrapassar o valor do Dual (96,13%), com inibição de 97,11%.

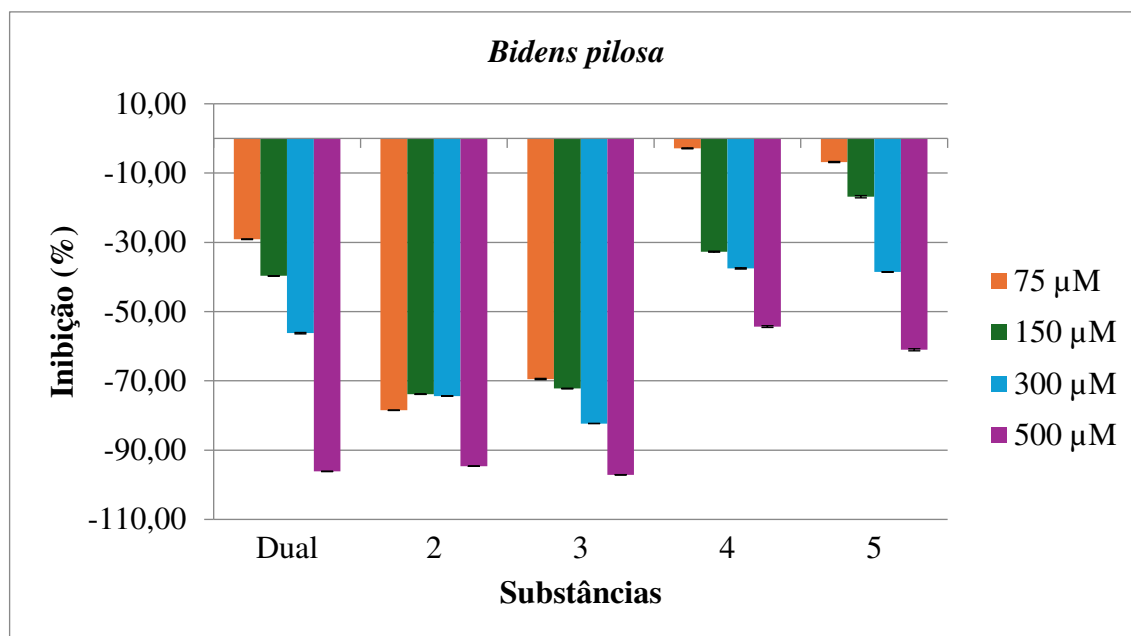


Figura 40: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na raiz das sementes de picão-preto (*Bidens pilosa*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Analisando o desenvolvimento da parte aérea das sementes de picão-preto, observa-se que todas as substâncias inibiram seu crescimento. Na concentração de 500 μM , os complexos formados pelos compostos 2 e 3 obtiveram resultados próximos aos do Dual (96,44%), com 94,85% e 92,96% de inibição, sugerindo um efeito expressivo no caule das plântulas. Em relação ao efeito inibitório dos compostos na concentração de 300 μM , pode-se observar que novamente os complexos formados pelos compostos 2 e 3 proporcionaram um efeito significativo, com uma porcentagem de 76,94% e 69,72%, respectivamente, valores superiores ao do herbicida de 65,17%. Nas concentrações de 75 μM e 150 μM , novamente os complexos dos compostos 2 e 3 apresentaram uma atividade inibitória similares a do Dual, porém apenas o complexo do composto 2, na concentração de 150 μM , exibiu um resultado acima de 50%, sendo este 53,46%.

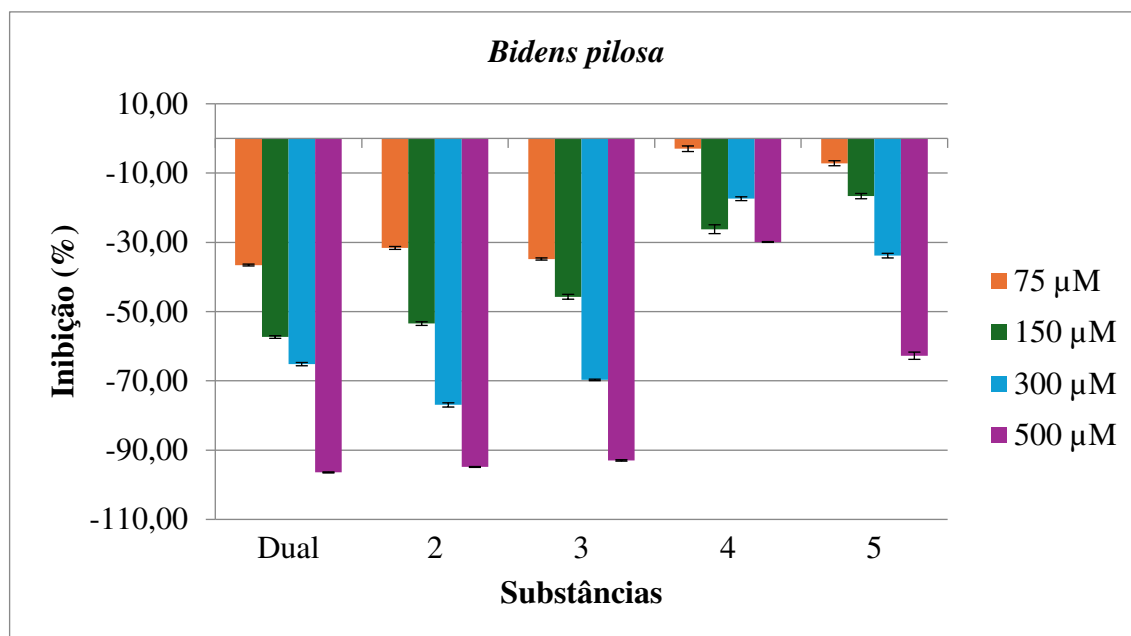


Figura 41: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e a goma acácia na parte aérea das sementes de picão-preto (*Bidens pilosa*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Em relação ao desenvolvimento da parte radicular das sementes de sorgo, expostos aos complexos formados pelos compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno, observa-se que com exceção do complexo formado pelo composto 4, na concentração de 75 μM , todas as substâncias inibiram seu crescimento. É possível observar que na concentração de 75 μM , os complexos formados pelos compostos 2 e 3 obtiveram resultados significativamente maiores quando comparados ao Dual (39,23%), com 76,07% e 79,95% de atividade inibitória. Considerando o efeito inibitório dos compostos na concentração de 150 μM , observa-se que os complexos dos compostos 2, 3 e 5 apresentaram inibição com uma porcentagem de 79,78%, 85,74% e 45,61%, respectivamente, valores superiores ao do herbicida de 44,29%. Na concentração de 300 μM , todas as substâncias apresentaram uma inibição relevantes frente ao do Dual (61,13%), com valores de 84,13%, 84,79%, 58,16% e 87,61%, para os complexos dos compostos 2,3,4 e 5 respectivamente. Na concentração de 500 μM , novamente, todos os compostos obtiveram uma porcentagem de inibição acima do Dual de 65,77%, com porcentagens de 91,12%, 96,05%, 82,36% e 92,72% para os complexos dos compostos 2,3,4 e 5 respectivamente.

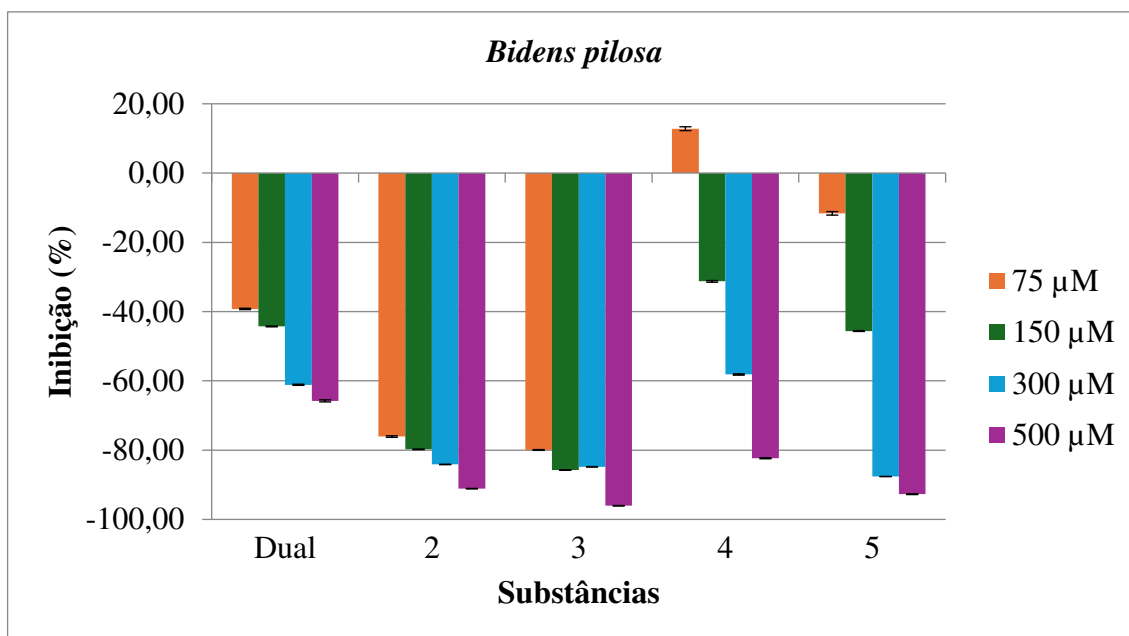


Figura 42: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno na raiz das sementes de picão-preto (*Bidens pilosa*) em relação ao controle DUAL GOLD.

Finalmente, quanto ao desenvolvimento da parte aérea das sementes de picão-preto em relação aos complexos com ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno, observa-se que todas as substâncias inibiram o crescimento destas plântulas. Na concentração de 500 μM , o complexo formado pelo composto 3 foi o único que apresentou uma atividade inibitória maior que o do herbicida comercial. Os complexos formados com os compostos 2,3,4 e 5 obtiveram porcentagem de inibição de 94,07%, 99,31%, 78,91% e 91,32% respectivamente, resultados similares ao do Dual com 94,49%, na mesma concentração. Na concentração de 300 μM , os complexos dos compostos 2,3 e 5 apresentaram uma porcentagem de inibição de 88,31%, 83,79% e 86,45% respectivamente, valores superiores ao do herbicida com 71,57%. De forma análoga, estes três compostos obtiveram um efeito de inibição de 73,54%, 82,54% e 51,99% respectivamente, na concentração de 150 μM , superiores ao Dual em 51,21%. Por fim, na concentração de 75 μM , apenas os resultados dos complexos formados pelos compostos 2 e 3 foram significativos, sendo estes 63,58% e 69,82%, enquanto o Dual apresentou uma inibição de 38,26%.

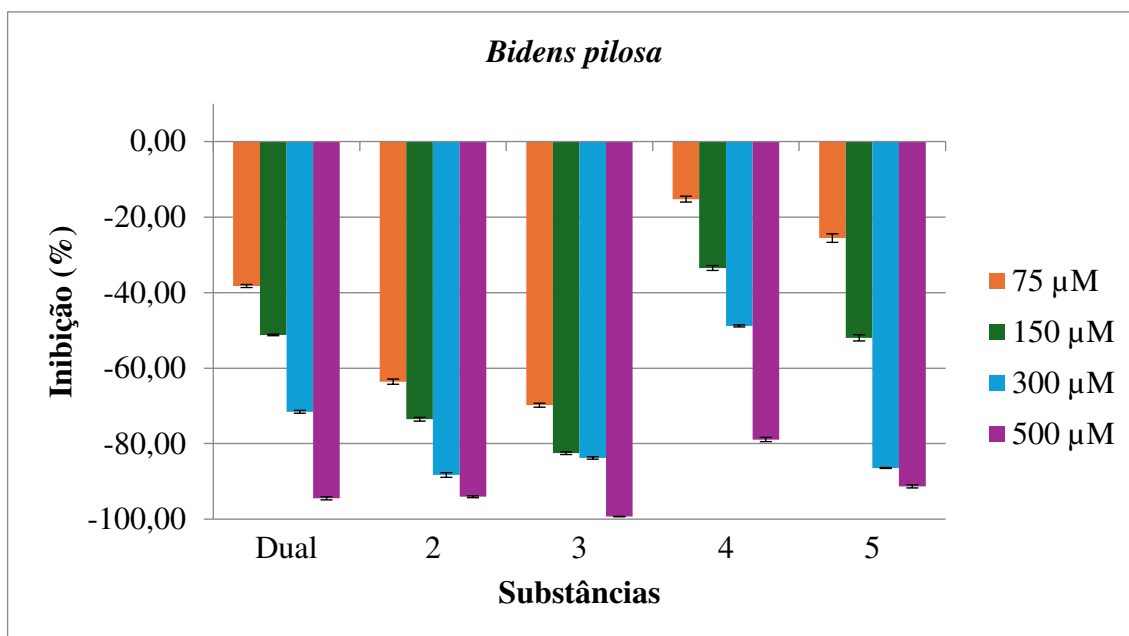


Figura 43: Efeito dos complexos formados entre os compostos (2-5) e o ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno na parte aérea das sementes de picão-preto (*Bidens pilosa*) em relação ao controle DUAL GOLD.

12 CONCLUSÃO

Os compostos caracterizados e complexados com goma acácia e ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno, nos capítulos 1 e 2, foram analisados quanto a sua atividade fitotóxica por meio de testes de germinação com sementes de tomate, pepino, sorgo, braquiária e picão-preto. Desta forma, foi possível avaliar de forma seletiva a interferência destas substâncias no crescimento das partes aérea e radicular de plantas monocotiledôneas e dicotiledônias, utilizadas no ensaio.

Considerando os resultados obtidos neste estudo, destacam-se os compostos 2 e 3, que em ambas as condições, complexados com a goma ou com o cálix, obtiveram resultados satisfatórios, apresentando efeitos inibitórios relevantes no crescimento das plântulas. Em diversas concentrações, os complexos mostraram-se mais eficazes do que o herbicida comercial Dual Gold, utilizado como controle, especialmente em concentrações mais elevadas, como 300 µM e 500 µM. Portanto, com base nesses resultados, os complexos formados pelos compostos 2 e 3 demonstraram potencial significativo de atividade herbicida, indicando que possuem propriedades que podem ser exploradas no desenvolvimento de novos herbicidas, oferecendo uma alternativa viável e eficaz para o manejo de plantas daninhas.

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados apresentados ao longo deste trabalho, pode-se concluir que o objetivo do estudo foi alcançado, especialmente no que se refere à preparação de complexos de inclusão utilizando a goma acácia e o ácido *p*-sulfônicocálix[6]areno, em associação com compostos orgânicos análogos à cantaridina, insolúveis em água. A formação desses complexos foi confirmada por meio da análise de RMN de ^1H , com base nas alterações observadas nos espectros, incluindo deslocamentos químicos, intensidade e multiplicidade dos sinais. Adicionalmente, a análise estrutural realizada por cálculos teóricos corroborou a formação dos complexos com o *p*-sulfônicocálix[6]areno.

Os resultados indicaram que tanto a goma acácia quanto o ácido *p*-sulfônicocálix[6]areno interagem de forma significativa com as amidas/imidas estudadas, formando complexos de inclusão que alteram suas estruturas e propriedades, promovendo um aumento na solubilidade, especialmente por meio de ligações de hidrogênio.

Os compostos caracterizados e complexados foram submetidos à avaliação de atividade fitotóxica por meio de testes de germinação com sementes de tomate, pepino, sorgo, braquiária e picão-preto. Os resultados demonstraram que os complexos formados com os compostos 2 e 3, em ambas as condições testadas, apresentaram efeitos inibitórios mais eficazes que o herbicida comercial Dual Gold, especialmente nas concentrações mais elevadas (300 μM e 500 μM). Dessa forma, os complexos mostraram um potencial significativo de atividade herbicida, sugerindo que possuem propriedades que podem ser exploradas no desenvolvimento de novos herbicidas, oferecendo uma alternativa viável e eficaz para o manejo de plantas daninhas.

Portanto, os resultados obtidos contribuem para a ampliação do conhecimento sobre as interações moleculares envolvendo gomas e ácidos *p*-sulfônicocálix[6]arenos, sugerindo que essas interações podem ser aproveitadas em futuras pesquisas, com o objetivo de aumentar a solubilidade de compostos e possibilitar o desenvolvimento de potenciais agroquímicos.

14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sharifi Kalyani, F.; Babaei, S.; Zafarsohrabpour, Y.; Nosratti, I.; Gage, K.; Sadeghpour, A. Investigating the Impacts of Airborne Dust on Herbicide Performance on *Amaranthus Retroflexus*. *Scientific Reports* **2024**, *14*, doi:10.1038/s41598-024-54134-5.
2. Nti, I.K.; Zaman, A.; Nyarko-Boateng, O.; Adekoya, A.F.; Keyeremeh, F. A Predictive Analytics Model for Crop Suitability and Productivity with Tree-Based Ensemble Learning. *Decision Analytics Journal* **2023**, *8*, doi:10.1016/j.dajour.2023.100311.
3. Parven, A.; Meftaul, I.M.; Venkateswarlu, K.; Megharaj, M. Herbicides in Modern Sustainable Agriculture: Environmental Fate, Ecological Implications, and Human Health Concerns. *International Journal of Environmental Science and Technology*, *22*, 1181–1202, **2025**, doi: 10.1007/s13762-024-05818-y.
4. Riseh, R.S.; Vazvani, M.G.; Hassanisaadi, M.; Thakur, V.K. Agricultural Wastes: A Practical and Potential Source for the Isolation and Preparation of Cellulose and Application in Agriculture and Different Industries. *Industrial Crops Products* **2024**, *208*, doi:10.1016/j.indcrop.2023.117904.
5. Yates, R.J.; Steel, E.J.; Edwards, T.J.; Harrison, R.J.; Hackney, B.F.; Howieson, J.G. Adverse Consequences of Herbicide Residues on Legumes in Dryland Agriculture. *Field Crops Research* **2024**, *308*, doi:10.1016/j.fcr.2024.109271.
6. Hulme, P.E. Weed Resistance to Different Herbicide Modes of Action Is Driven by Agricultural Intensification. *Field Crops Research* **2023**, *292*, doi:10.1016/j.fcr.2023.108819.
7. Ma, Q.; Li, Q.; Wang, J.; Parales, R.E.; Li, L.; Ruan, Z. Exposure to Three Herbicide Mixtures Influenced Maize Root-Associated Microbial Community Structure, Function and the Network Complexity. *Environmental Pollution* **2023**, *336*, doi:10.1016/j.envpol.2023.122393.
8. Foletto-Felipe, M. d. P.; Abrahão, J.; Siqueira-Soares, R. d. C.; Contesoto, I. d. C.; Grizza, L.H.E.; Almeida, G.H.G.; Constantin, R.P.; Philippsen, G.S.; Seixas, F.A.V.; Bueno, P.S.A.; et al. Inhibition of O-Acetylserine (Thiol) Lyase as a Promising New Mechanism of Action for Herbicides. *Plant Physiology and Biochemistry* **2023**, *204*, doi:10.1016/j.plaphy.2023.108127.
9. Zhao, Y.; Ye, F.; Fu, Y. Research Progress on the Action Mechanism of Herbicide Safeners: A Review. *J Agric Food Chem* **2023**, *71*, 3639–3650, doi: 10.1021/acs.jafc.2c08815.
10. Zhao, Y.; Ye, F.; Fu, Y. Herbicide Safeners: From Molecular Structure Design to Safener Activity. *J Agric Food Chem* **2024**, *72*, 2451–2466, doi: 10.1021/acs.jafc.3c08923.

11. Berestetskiy, A. Modern Approaches for the Development of New Herbicides Based on Natural Compounds. *Plants* **2023**, *12*, doi: 10.3390/plants12020234.
12. Xiao, Y.; Wu, C.; Feng, S.; Chen, K.; Zhou, L.; Yin, Q. Temperature-Responsive Cocrystal Engineering for Efficacious Delivery of Poorly Water-Soluble Herbicide. *Crystal Growth Design* **2023**, *23*, 8381–8395, doi:10.1021/acs.cgd.3c01045.
13. Lima, B.; Reverte, C.; Coimbra, M.; Machado, J.M.; Guimarães, A.; Mendes, K.; Castro, G.; Inoue, M. Revisão Sobre Fatores Físicos E Químicos Dos Herbicidas No Solo, Destacando O Conceito De Lixiviação E Seu Potencial. *In: Cultivando o futuro: tendências e desafios nas ciências agrárias 2*; **2024**; pp. 68–84, doi: 10.22533/at.ed.2692405017.
14. Inzunza, M.; González, M.; Navarro, S.; Joon Yoon, Y.; Molina Inzunza, D.O.; Martín González, J.E.; José Segura Navarro, M.; Barrero, A.F.; Quílez del Moral, J.F. Citation: Natural Occurring Terpene Cyclic Anhydrides: Biosynthetic Origin and Biological Activities. *Biosynthetic Origin and Biological Activities. Biomolecules* **2024**, *14*, 955, doi:10.3390/biom.
15. Mode, A.S.; J Med, W.A.; Fr Patent, H.J.; Activity, H.; Toxicity Masafumi Matsuzawa, M.; Graziano, M.J.; Casida, J.E. Endothal and Cantharidin Analogues: Relation of Structure ToHerbicidal Activity and Mammalian Toxicity; 59785q. *Societe DE Produits Chimiques ET DE Synthèse Fr*, **1987**; Vol. 35.
16. Dong, S.; Hu, K.; Shi, Y.; Wang, G.; Yu, D.; Zhao, Y.; Zhang, H.; Wang, Y.; Sun, H.; Xu, Z.; et al. Design and Synthesis of Cantharidin Derivative DCZ5418 as a TRIP13 Inhibitor with Anti-Multiple Myeloma Activity in Vitro and in Vivo. *Bioorg Med Chem Lett* **2024**, *98*, doi:10.1016/j.bmcl.2023.129590.
17. Bajsa, J.; Pan, Z.; Dayan, F.E.; Owens, D.K.; Duke, S.O. Validation of Serine/Threonine Protein Phosphatase as the Herbicide Target Site of Endothal. *Pestic Biochem Physiol* **2012**, *102*, 38–44, doi:10.1016/j.pestbp.2011.10.007.
18. Lee, K.; Nada, H.; Kim, M.; Park, H.; Lee, K.; Seo, D.; Lee, K.; Choi, Y. Cantharidin-Based Verbenone Derivatives as a Novel Insecticide against *Plutella Xylostella*: Design, Synthesis, Insecticidal Activity Evaluation, and 3D QSAR Study. *Biomolecules* **2023**, *13*, doi:10.3390/biom13081272.
19. Li, Y.D.; Mao, Y.; Dong, X.D.; Lei, Z.N.; Yang, Y.; Lin, L.; Ashby, C.R.; Yang, D.H.; Fan, Y.F.; Chen, Z.S. Methyl-Cantharidimide (MCA) Has Anticancer Efficacy in ABCB1- and ABCG2-Overexpressing and Cisplatin Resistant Cancer Cells. *Front Oncol* **2020**, *10*, doi:10.3389/fonc.2020.00932.
20. Zeng, L.; Liu, Y.; Pan, J.; Liu, X. Formulation and Evaluation of Norcanthridin Nanoemulsions against the *Plutella Xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae). *BMC Biotechnol* **2019**, *19*, doi:10.1186/s12896-019-0508-8.

21. Bakshi, J.; Mehra, M.; Grewal, S.; Dhingra, D.; Kumari, S. Synthesis, Characterization and Evaluation of in Vitro Antimicrobial and Anti-Diabetic Activity of Berberine Encapsulated in Guar-Acacia Gum Nanocomplexes. *J Bioact Compat Polym* **2022**, *37*, 233–251, doi:10.1177/08839115221106700.
22. Kumar, R.; Duhan, J.S.; Manuja, A.; Kaur, P.; Kumar, B.; Sath, P.K. Toxicity Assessment and Control of Early Blight and Stem Rot of Solanum Tuberosum L. by Mancozeb-Loaded Chitosan–Gum Acacia Nanocomposites. *J Xenobiot* **2022**, *12*, 74–90, doi:10.3390/jox12020008.
23. Bakshi, J.; Grewal, S.; Dhingra, D.; Kumari, S. Improving the Biological Properties of Berberine by Using Gellan and Gum Acacia as a Potential Delivery Carrier. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications* **2023**, *6*, doi:10.1016/j.carpta.2023.100347.
24. Mudgil, D.; Mudgil, S. Acacia Gum: Chemistry, Properties & Food Applications. *Food and Humanity* **2024**, *2*, 100264, doi:10.1016/j.foohum.2024.100264.
25. Ashour, M.A.; Fatima, W.; Imran, M.; Ghoneim, M.M.; Alshehri, S.; Shakeel, F. A Review on the Main Phytoconstituents, Traditional Uses, Inventions, and Patent Literature of Gum Arabic Emphasizing Acacia Seyal. *Molecules* **2022**, *27*, doi: 10.3390/molecules27041171.
26. Zobot, G.L.; Schaefer Rodrigues, F.; Polano Ody, L.; Vinícius Tres, M.; Herrera, E.; Palacin, H.; Córdova-Ramos, J.S.; Best, I.; Olivera-Montenegro, L. Encapsulation of Bioactive Compounds for Food and Agricultural Applications. *Polymers* **2022**, *14*, 4194, doi: 10.3390/polym14194194.
27. Calzolari, K. F. Síntese De Análogos Da Cantaridina E Avaliação Da Atividade Herbicida; **2021**. Dissertação, Mestrado em Agroquímica, Universidade Federal de Viçosa, doi: 10.47328/ufvbbt.2021.046.
28. Vieira Varejão, E.; de Fátima, Â.; Fernandes, S. Calix[n]Arenes as Goldmines for the Development of Chemical Entities of Pharmaceutical Interest. *Curr Pharm Des* **2013**, *19*, 6507–6521, doi:10.2174/13816128113199990406.
29. Hua, B.; Shao, L.; Li, M.; Liang, H.; Huang, F. Macrocyclic-Based Solid-State Supramolecular Polymers. *Acc Chem Res* **2022**, *55*, 1025–1034, doi:10.1021/acs.accounts.2c00011.
30. Guan, W.L.; Chen, J.F.; Liu, J.; Shi, B.; Yao, H.; Zhang, Y.M.; Wei, T.B.; Lin, Q. Macrocyclic-Assembled AIE Supramolecular Polymer Networks. *Coord Chem Rev* **2024**, *507*, doi: 10.1016/j.ccr.2024.215717.
31. Lazar, A.N.; Perret, F.; Perez-Lloret, M.; Michaud, M.; Coleman, A.W. Promises of Anionic Calix[n]Arenes in Life Science: State of the Art in 2023. *Eur J Med Chem* **2024**, *264*, doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115994.

32. Souza Viol, L.C.; Liberto Silva, N.A.; Cerceau, C.I.; de Andrade Barros, M.V.; Siqueira, R.P.; Sousa Gonçalves, V.H.; Bressan, G.C.; Fernandes, S.A.; Alvarenga, E.S.; Teixeira, R.R. NMR Analysis, Cytotoxic Activity and Theoretical Study of a Complex between SRPIN340 and p-Sulfonic Acid Calix[6]Arene. *Future Med Chem* **2024**, *16*, 1537–1550, doi:10.1080/17568919.2024.2366690.
33. Shan, P. hui; Hu, J. hang; Liu, M.; Tao, Z.; Xiao, X.; Redshaw, C. Progress in Host–Guest Macrocycle/Pesticide Research: Recognition, Detection, Release and Application. *Coord Chem Rev* **2022**, *467*, doi: 10.1016/j.ccr.2022.214580.
34. Alabrahim, O.A.A.; Fahmy, S.A.; Azzazy, H.M.E.S. Stimuli-Responsive Cucurbit[n]Uril-Based Supramolecular Nanocarriers for Delivery of Chemotherapeutics. *ACS Appl Nano Mater* **2023**, *6*, doi: 3139–3158, 10.1021/acsanm.2c05391.
35. Oguz, M.; Yildirim, A.; Karakurt, S.; Yilmaz, M. Synthesis of New Calixarene Derivatives and Evaluation of Their Cytotoxic Activity. *Research Square* **2021**, doi:10.21203/rs.3.rs-688067/v1.
36. Abd Karim, N.F.N.; Supian, F.L.; Wong, Y.Y.; Radzwan, A.; Musa, M.; Shaari, A.; F. Al Naim, A. Energy Band Gap Investigation Using First Principle Simulation and Tauc Plot Method of Calixarene and Calixarene-Drug Inclusion Complexes. *Journal of Science and Mathematics Letters* **2023**, *11*, 73–80, doi:10.37134/jsml.vol11.sp.8.2023.
37. Zaorska, E.; Stachowicz, M.; Malinska, M. Preferential Crystallization of Tert-Butyl-Calix[6]Arene Chlorobenzene Solvate from a Solvent Mixture. *Cryst Growth Des* **2023**, *23*, 3455–3462, doi:10.1021/acs.cgd.3c00007.
38. Queiroz, V.T.; Botelho, B. de O.; Guedes, N.A.; Cubides-Román, D.C.; Careta, F. de P.; Freitas, J.C.C.; Cipriano, D.F.; Costa, A. V.; de Fátima, Â.; Fernandes, S.A. Inclusion Complex of Ketoconazole and P-Sulfonic Acid Calix[6]Arene Improves Antileishmanial Activity and Selectivity against *Leishmania Amazonensis* and *Leishmania Infantum*. *Int J Pharm* **2023**, *634*, doi:10.1016/j.ijpharm.2023.122663.
39. David Gutsche, C.; Dhawan, B.; Hyun No, K.; Muthukrishnan, R. Characterization, and Properties of the Calixarenes from p-Terf-Butylphenol; *Journal of the American Chemical Society*, **1981**; Vol. 103 (13), 3782-3792, doi: 10.1021/ja00403a028.
40. P-Tert-Butylcalix[6]Arene. *Organic Syntheses* **1990**, *68*, 238, doi:10.15227/orgsyn.068.0238.
41. Kumar, S.; Chawla, M.; Varadarajan, R. Note A Single Step Preparation of P-Sulphonated Calixarenes; *ChemInform*, **2003**.
42. Banerjee, B.; Kaur, G.; Kaur, N. P-Sulfonic Acid Calix[n]Arene Catalyzed Synthesis of Bioactive Heterocycles: A Review. *Curr Org Chem* **2020**, *25*, 209–222, doi:10.2174/1385272824999201019162655.

43. Alvarenga, E.S.; Teixeira, M.G.; Lopes, D.T.; Demuner, A.J. Computation and Structural Elucidation of Compounds Formed via Epoxide Alcoholysis. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2019**, *57*, 101–107, doi:10.1002/mrc.4818.
44. Salomão, P.E.A.; Ferro, A.M.S.; Ruas, W.F. Herbicidas No Brasil: Um Breve Revisão. *Research, Society and Development* **2020**, *9*, e32921990, doi:10.33448/rsd-v9i2.1990.
45. Esposito, M.; Westbrook, A.S.; Maggio, A.; Cirillo, V.; Ditommaso, A. Neutral Weed Communities: The Intersection between Crop Productivity, Biodiversity, and Weed Ecosystem Services. *Weed Sci* **2023**, *71*, 301–311, doi:10.1017/wsc.2023.27.
46. Chen, W.; Peng, Y.; Lin, Q.; Zhang, T.; Yan, B.; Bai, L.; Pan, L. Germination Characteristics Associated With Glutathione S-Transferases Endowed Quizalofop-p-Ethyl Resistance in Polypogon Fugax. *Front Plant Sci* **2022**, *13*, doi:10.3389/fpls.2022.861056.
47. Hooda, V.S.; Chauhan, B.S. Herbicide Response and Germination Behavior of Two Goosegrass (*Eleusine Indica*) Populations in the Australian Environment. *Weed Sci* **2023**, *71*, 584–593, doi:10.1017/wsc.2023.51.
48. Baccin, L.C.; Albrecht, A.J.P.; Albrecht, L.P.; Silva, A.F.M.; Filho, R.V. Mechanisms of Multiple Resistance to Herbicides in *Conyza* Sp. Complex. *Journal of Plant Protection Research*, **2022**, *62*, 113–121, doi: 10.24425/jppr.2022.141358.
49. Montgomery, J.; Morran, S.; MacGregor, D.R.; McElroy, J.S.; Neve, P.; Neto, C.; Vila-Aiub, M.M.; Sandoval, M.V.; Menéndez, A.I.; Kreiner, J.M.; et al. Current Status of Community Resources and Priorities for Weed Genomics Research. *Genome Biol* **2024**, *25*, 139, doi: 10.1186/s13059-024-03274-y.
50. Qu, R.Y.; He, B.; Yang, J.F.; Lin, H.Y.; Yang, W.C.; Wu, Q.Y.; Li, Q.X.; Yang, G.F. Where Are the New Herbicides? *Pest Manag Sci* **2021**, *77*, 2620–2625, doi: 10.1002/ps.6285.
51. He, B.; Hu, Y.; Wang, W.; Yan, W.; Ye, Y. The Progress towards Novel Herbicide Modes of Action and Targeted Herbicide Development. *Agronomy* **2022**, *12*, doi: 10.3390/agronomy12112792.

**MATERIAL
SUPPLEMENTAR**

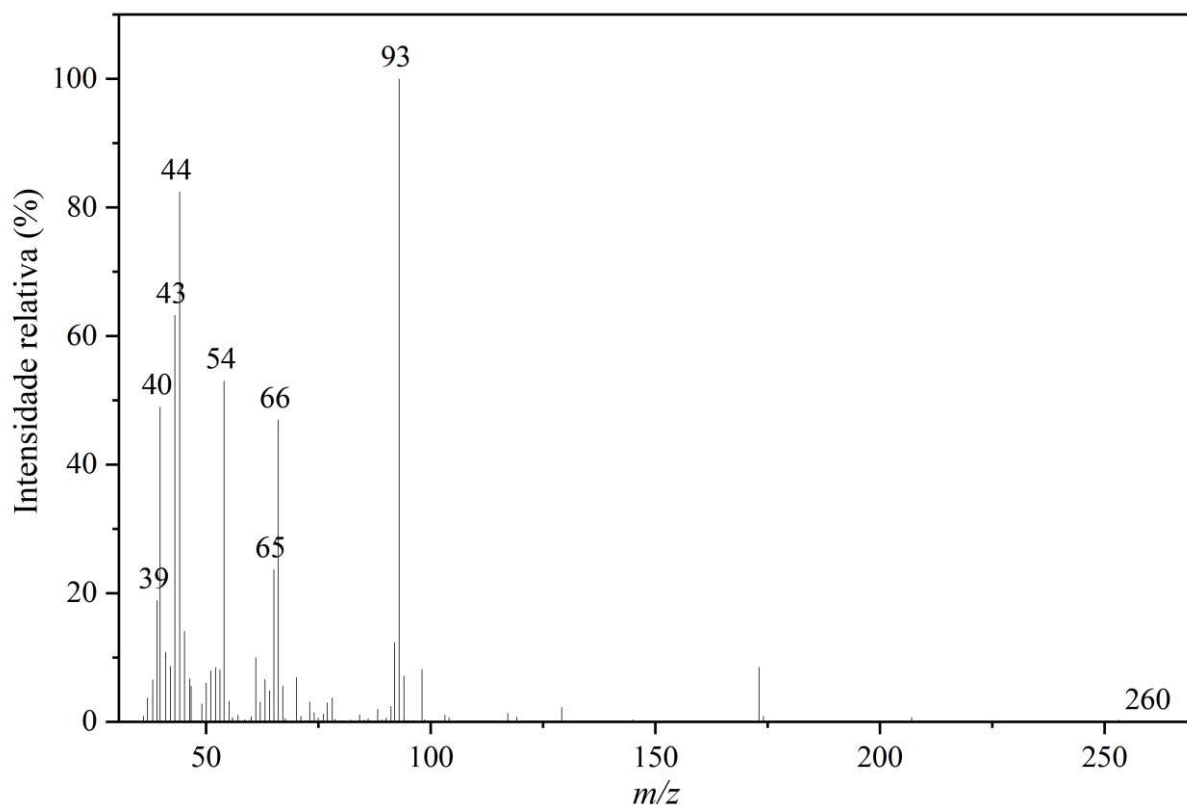


Figura S1: Espectro de massas do Ácido (1*S*,4*R*) -3-(fenilcarbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (**2**) obtido por espectrômetro *CG-SHIMADZU GCMS-QP5050A*.

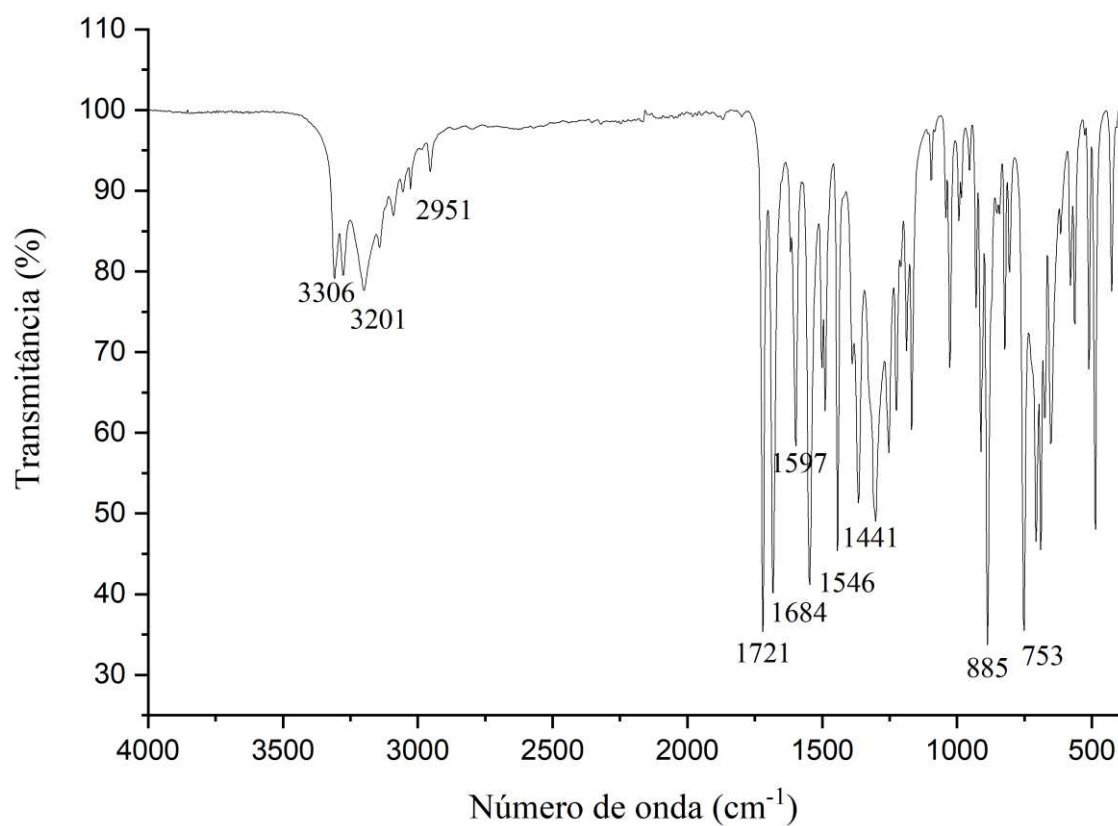


Figura S2: Espectro no infravermelho do Ácido (1*S*,4*R*) -3-(fenilcarbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (**2**) obtido por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR*.

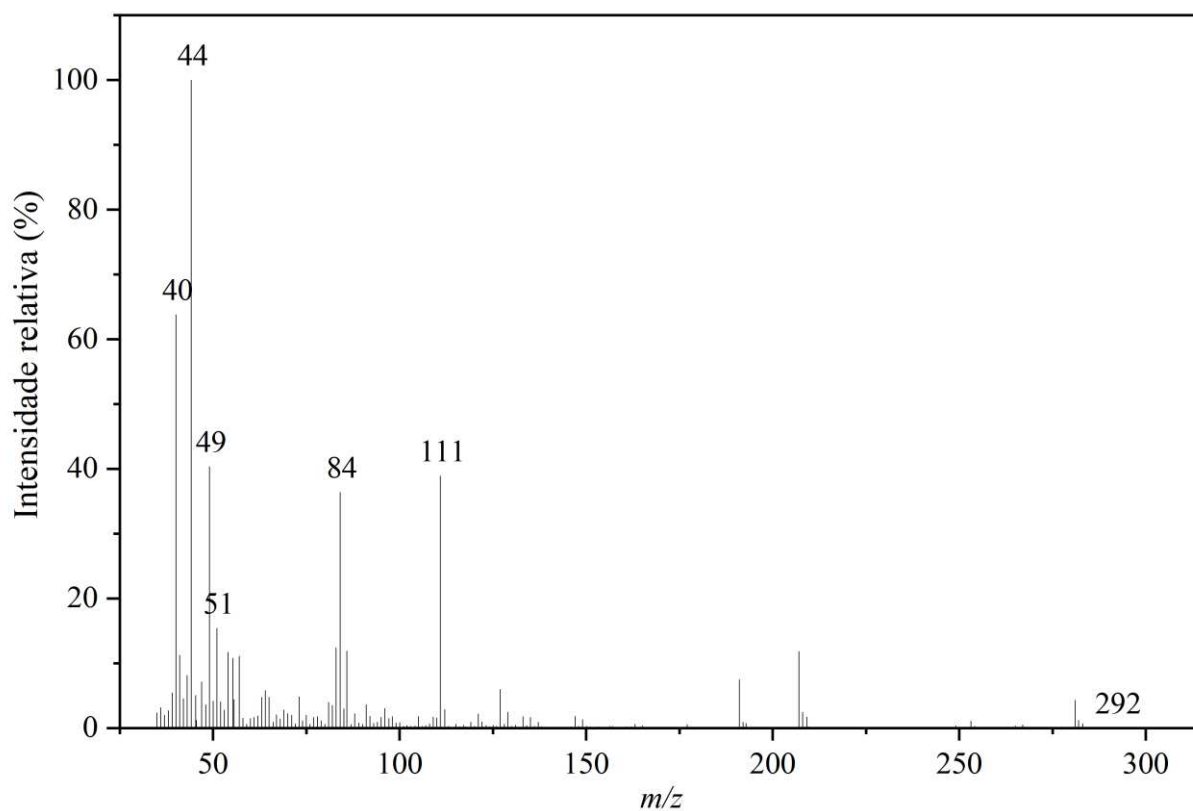


Figura S3: Espectro de massas do ácido (1*S*,4*R*) -3-((4-clorofenil) carbamoil) -7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (**3**) obtido por espectrômetro *CG-SHIMADZU GCMS-QP5050A*.

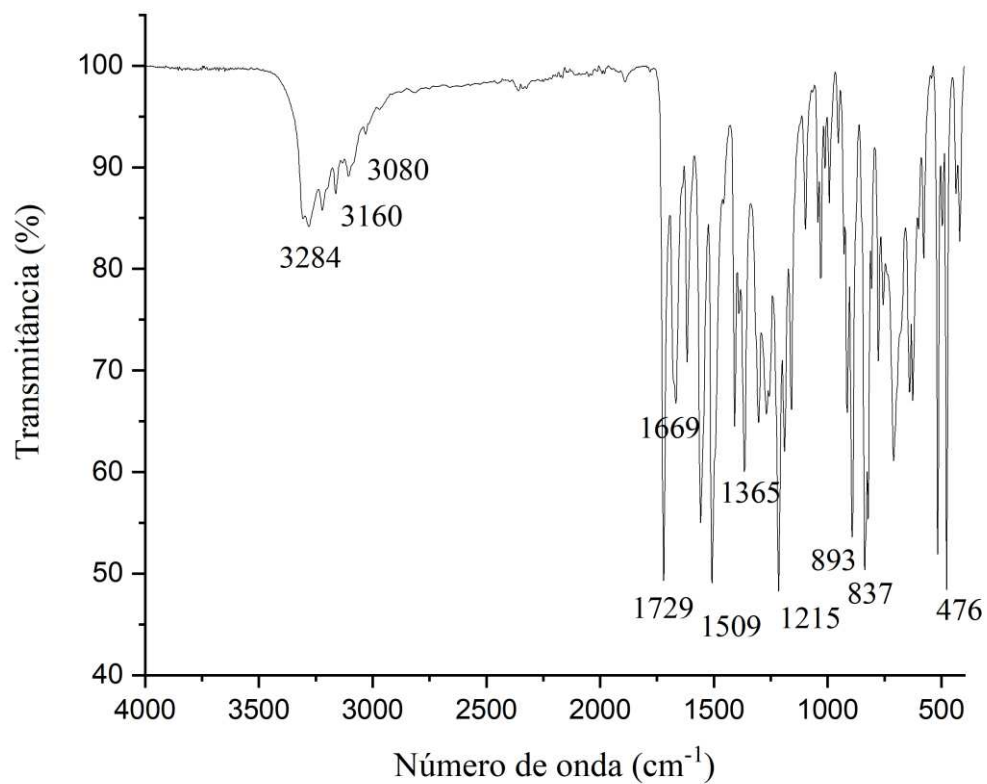


Figura S4: Espectro no infravermelho do ácido (1*S*,4*R*)-3-((4-clorofenil) carbamoil) - 7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (**3**) obtido por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR*.

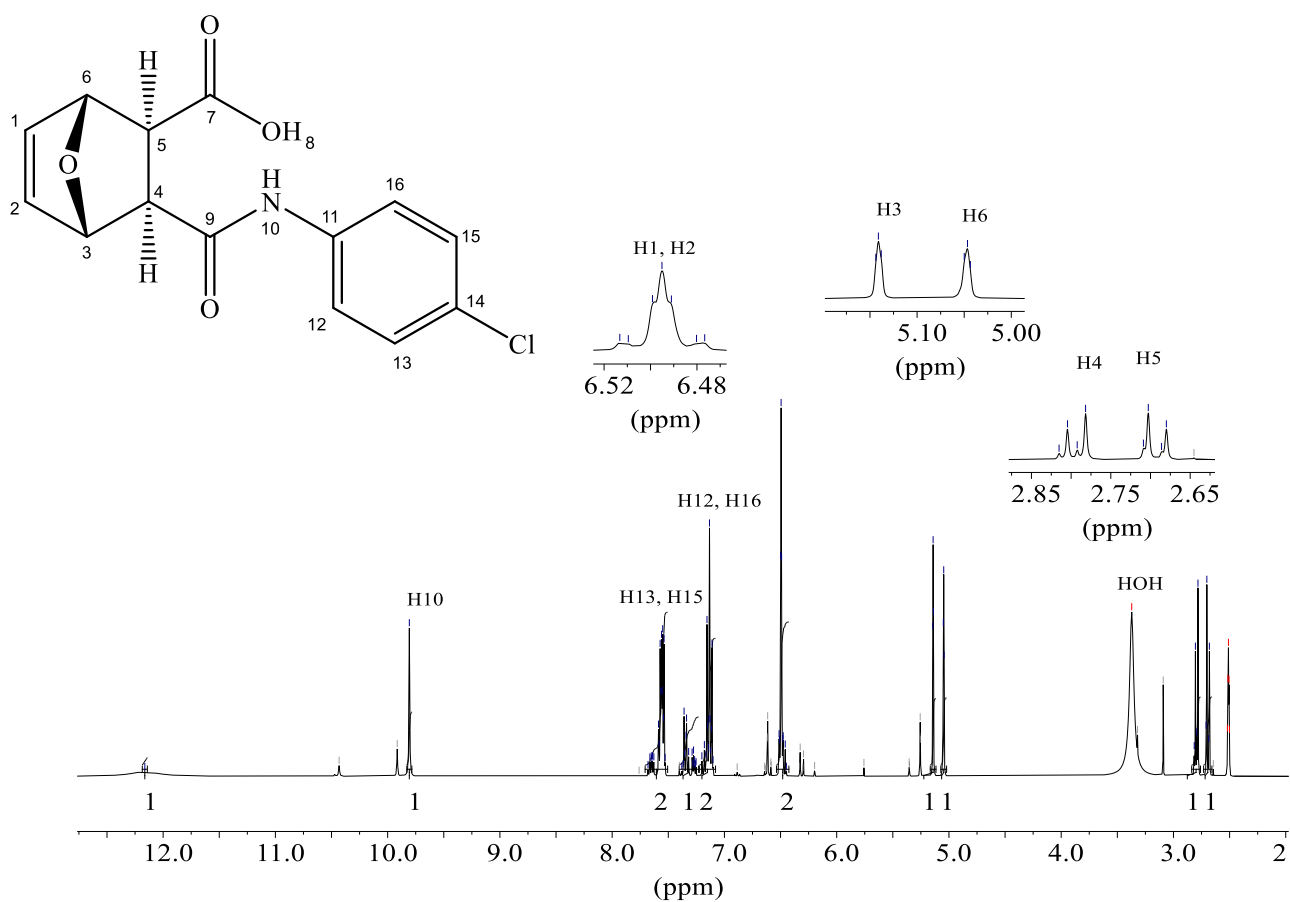


Figura S5: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-*d*₆; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,33$ ppm) do ácido (1*S*,4*R*)-3-((4-clorofenil) carbamoil)-7-oxabicyclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (**3**).

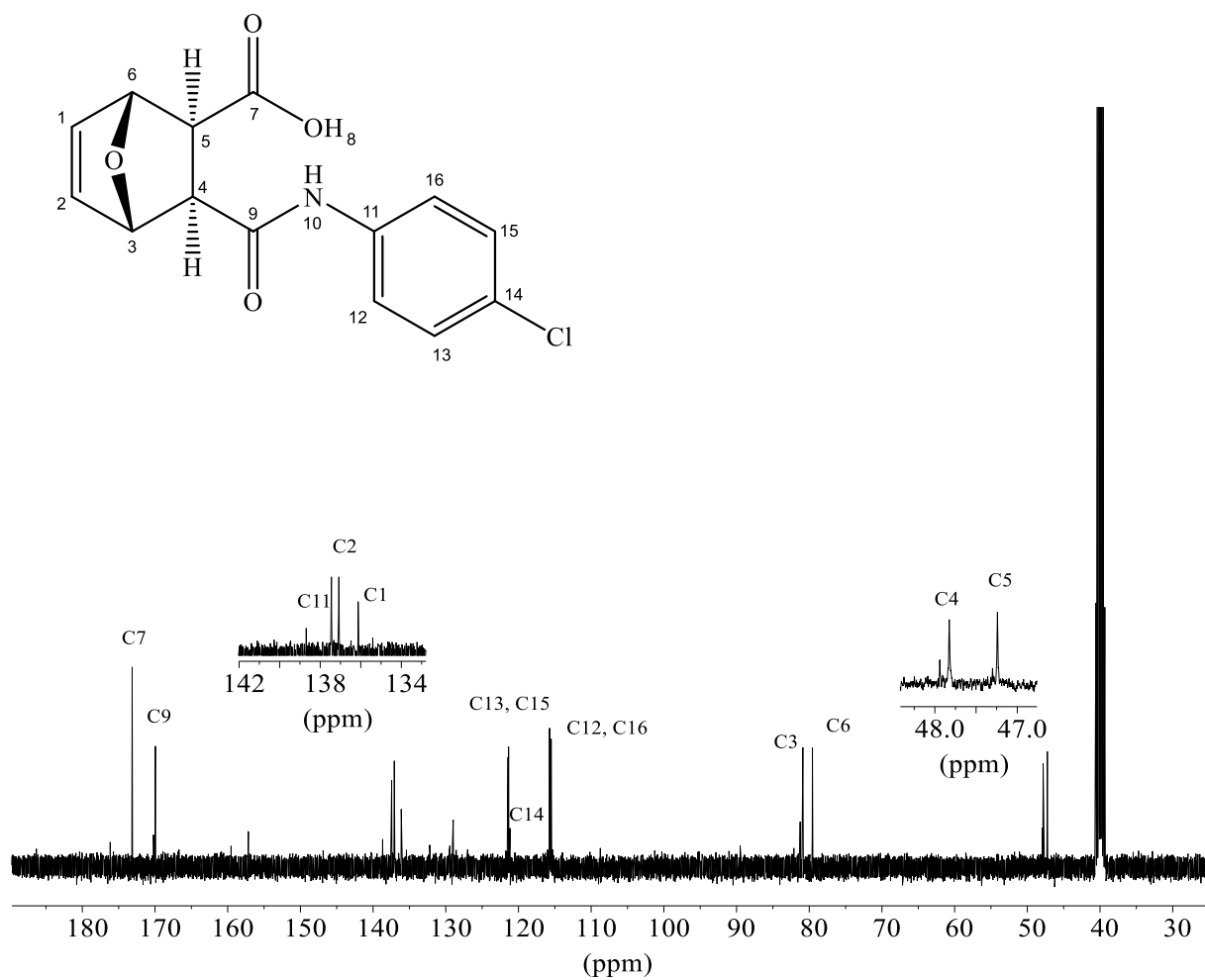


Figura S6: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz; DMSO-*d*₆; $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 40,0$ ppm) do ácido (1*S*,4*R*)-3-((4-clorofenil) carbamoil) -7-oxabíciclo [2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico (**3**).

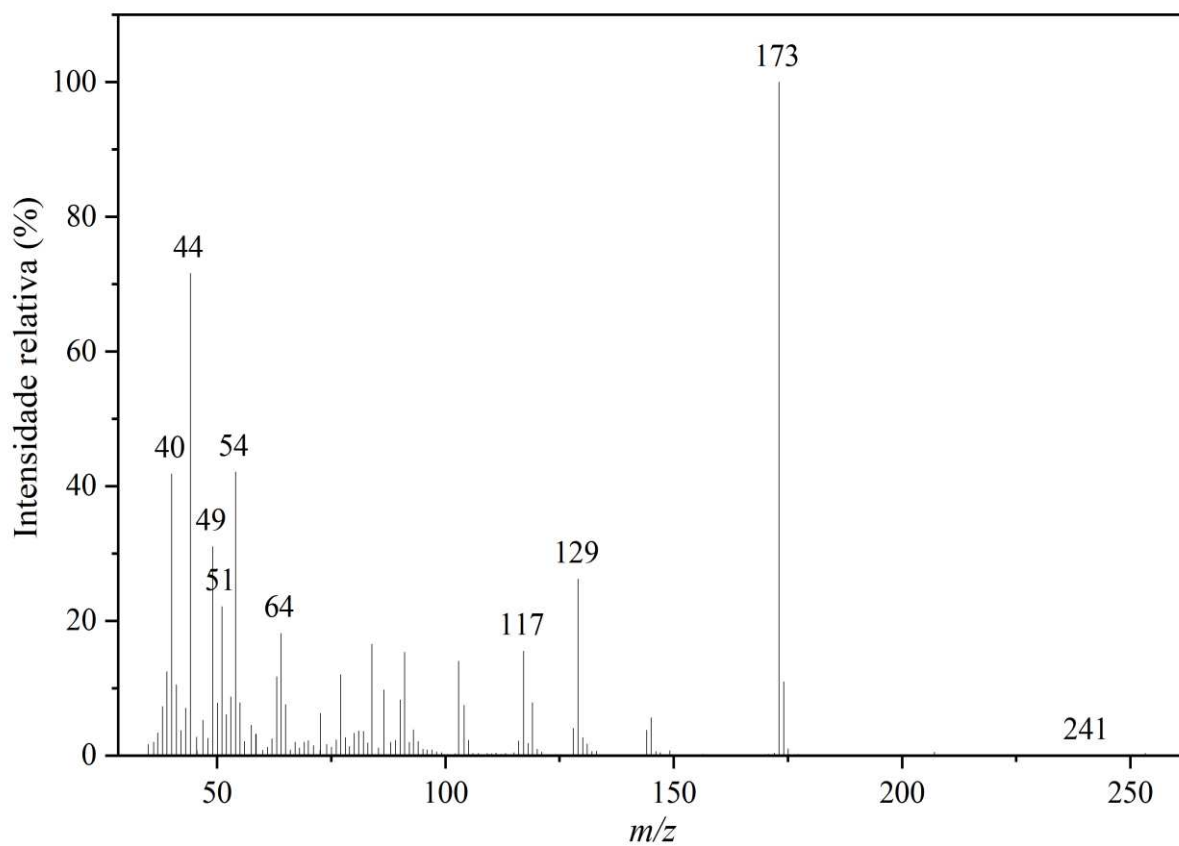


Figura S7: Espectro de massas do (4*R*,7*S*) -2-fenil-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H) -diona (**4**) obtido por espectrômetro *CG-SHIMADZU GCMS-QP5050A*.

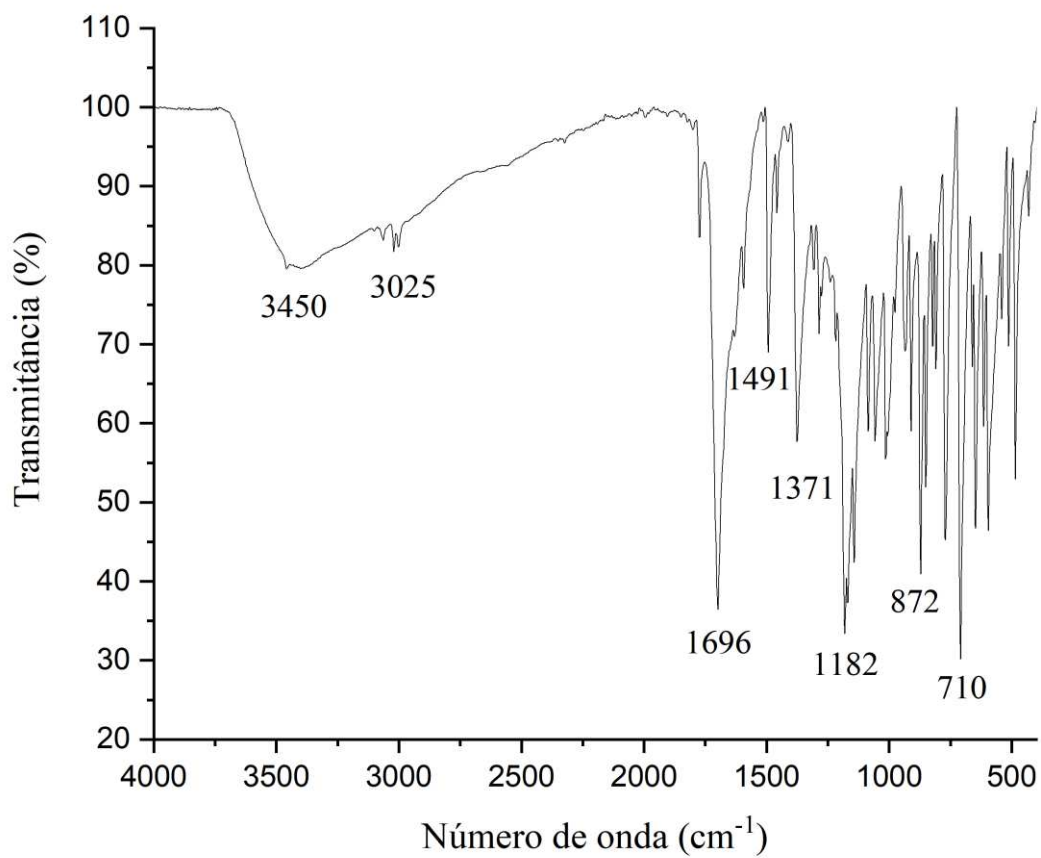


Figura S8: Espectro no infravermelho do (4*R*,7*S*)-2-fenil-3*a*,4,7,7*a*-tetra-hidro-1*H*-4,7-epoxiisindol-1,3(2*H*)-diona (**4**) obtido por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR*.

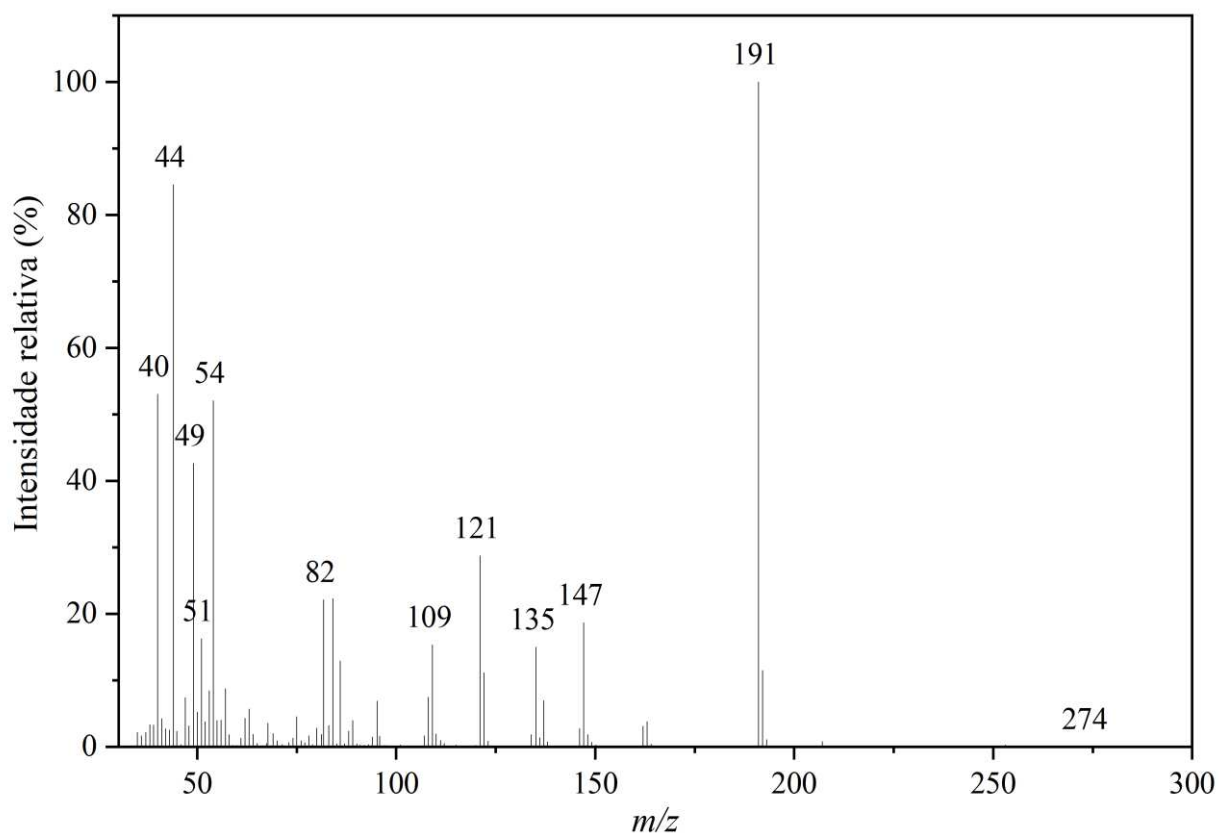


Figura S9: Espectro de massas do (4*R*,7*S*)-2-(4-clorofenil)-3,4,7,7*a*-tetra-hidro-1*H*-4,7-epoxiisindol-1,3(2*H*)-diona (**5**) obtido por espectrômetro *CG-SHIMADZU GCMS-QP5050A*.

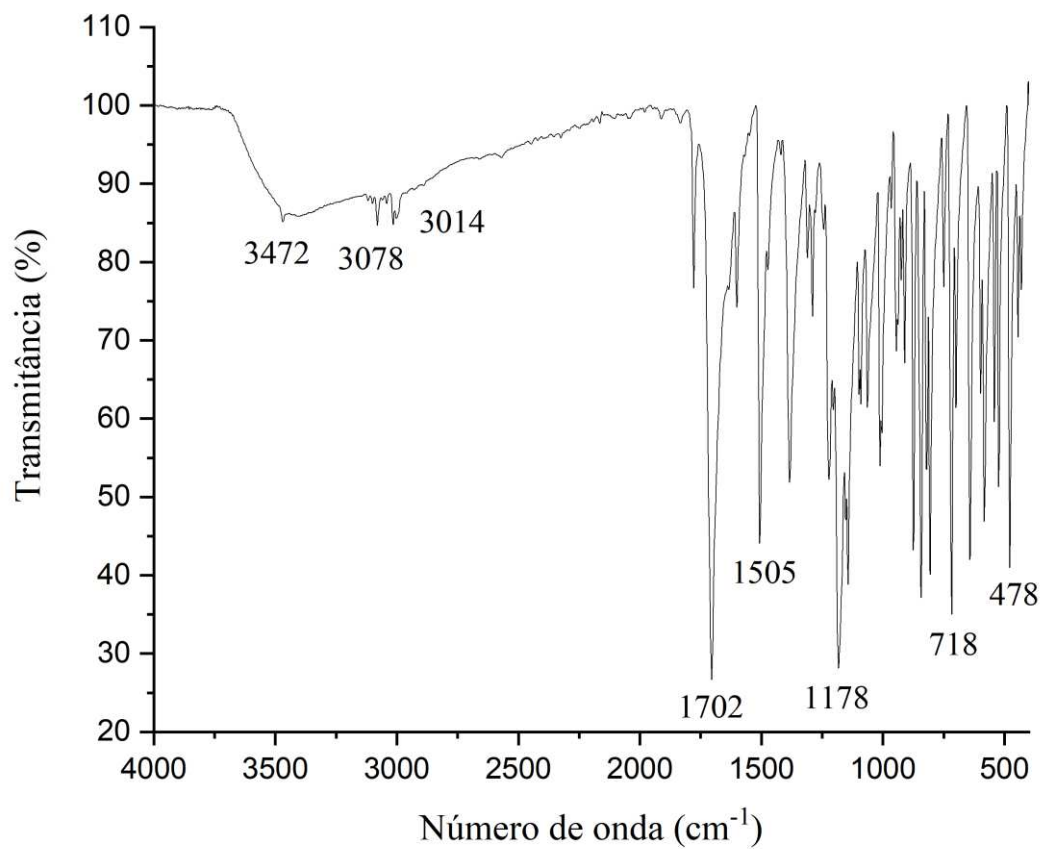


Figura S10: Espectro no infravermelho do (4*R*,7*S*) -2-(4-clorofenil) -3*a*,4,7,7*a*-tetra-hidro-1*H*-4,7-epoxiisindol-1,3(2*H*) -diona (**5**) obtido por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR*.

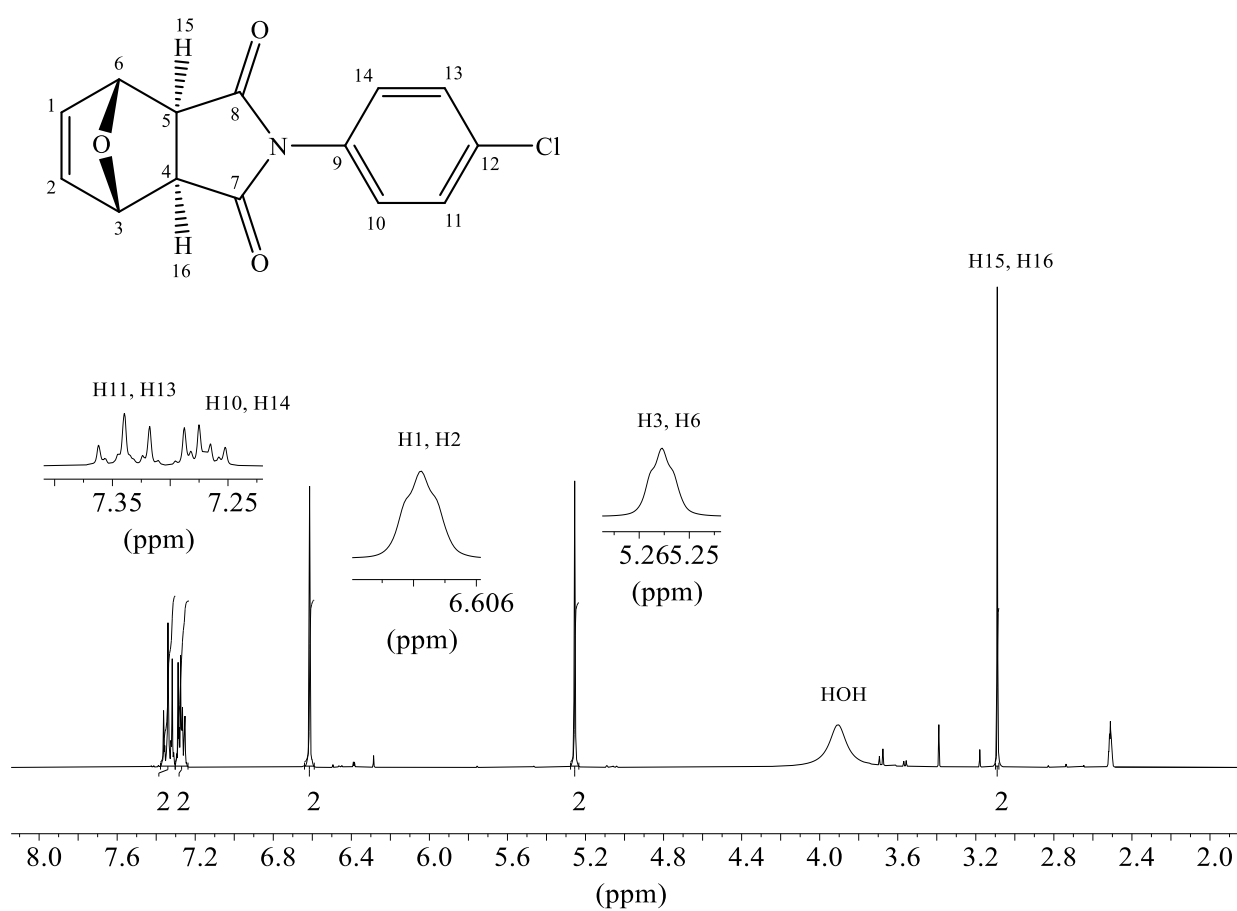


Figura S11: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-*d*₆; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,33$ ppm) do (4*R*,7*S*)-2-(4-clorofenil)-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1*H*-4,7-epoxiisindol-1,3(2*H*)-diona (**5**).

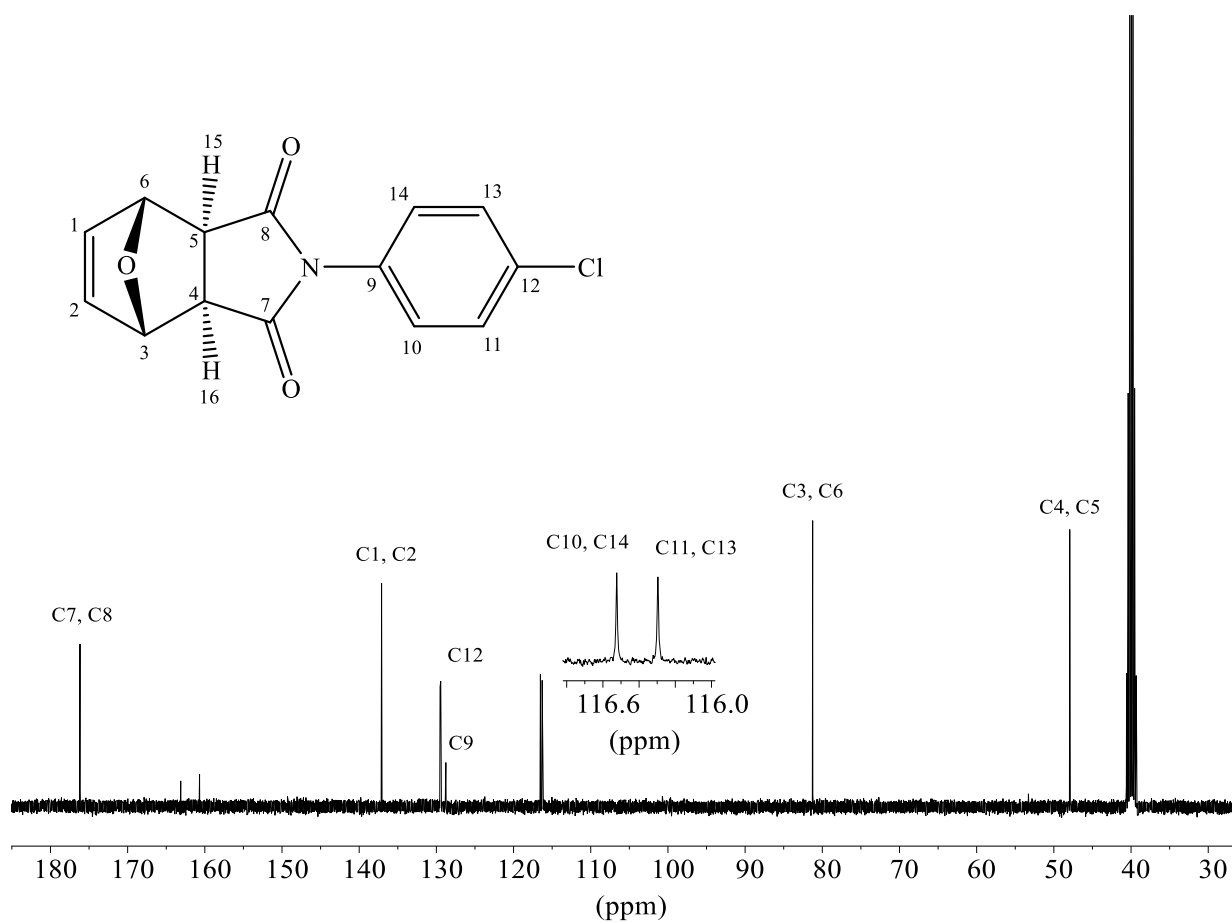


Figura S12: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz; DMSO-*d*₆; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do (4*R*,7*S*)-2-(4-clorofenil)-3*a*,4,7,7*a*-tetra-hidro-1*H*-4,7-epoxiisindol-1,3(2*H*)-diona (**5**).

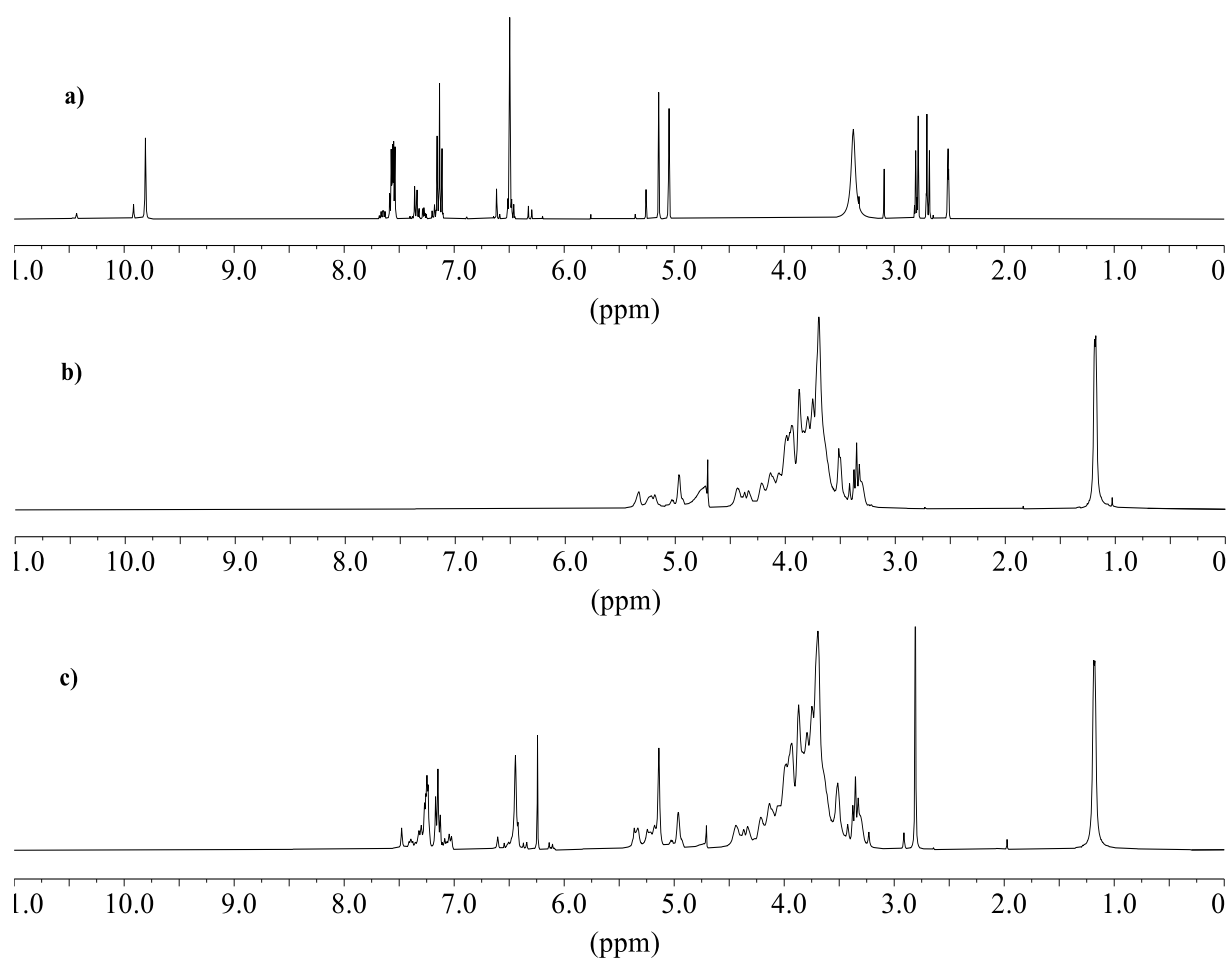


Figura S13: Espectro de RMN de ^1H do composto **3** (a) (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), da goma acácia (b) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{D}_2\text{O}} = 4,67$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{D}_2\text{O}} = 4,67$ ppm).

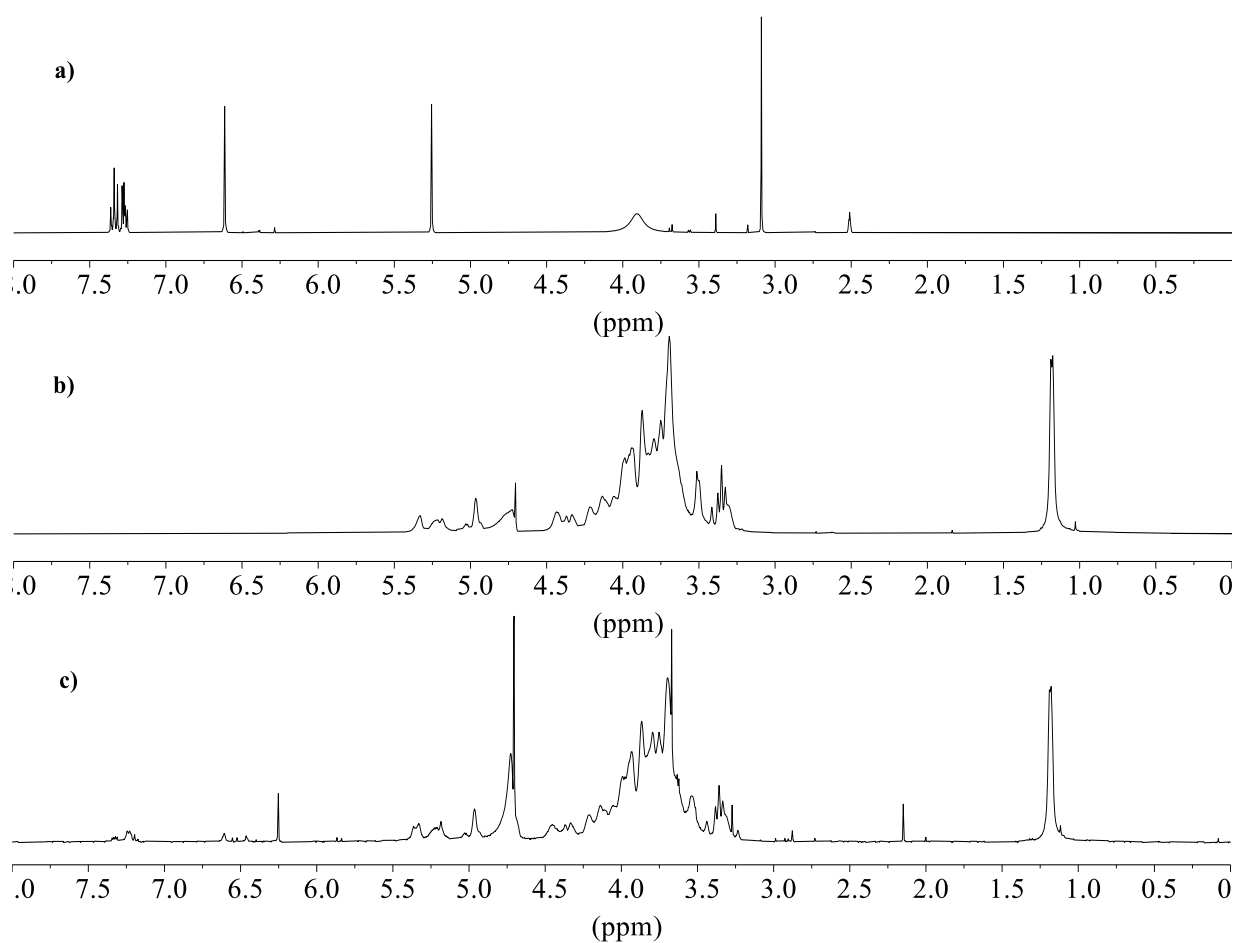


Figura S14: Espectro de RMN de ^1H do composto **5** (a) (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{HOD}} = 3,33$ ppm), da goma acácia (b) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{D}_2\text{O}} = 4,67$ ppm) e do complexo formado (c) (400 MHz; D_2O , $\delta_{\text{D}_2\text{O}} = 4,67$ ppm).