

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE DERIVADO DO CALIX[4]ARENO

Milena Galdino Teixeira¹, Anderson Barros Archanjo², Patrícia Fontes Pinheiro²,
Vagner Tebaldi de Queiroz², Adilson Vidal Costa², Sérgio Antonio Fernandes¹.

¹Universidade Federal de Viçosa - Departamento de Química – UFV

²Universidade Federal do Espírito Santo - CCA/UFES- avcosta@hotmail.com

Resumo - Apesar da existência de diversos agroquímicos, existe uma incansável busca dos pesquisadores visando desenvolver novos compostos que possam também proteger o meio ambiente, de modo que estes compostos ataquem sítios específicos, a baixas dosagens e que, então, sejam degradados rapidamente, deixando um mínimo ou nenhum resíduo no solo, no ar, na água ou na planta. Essa necessidade aliada ao fato de não haver nenhum trabalho extensivo descrito na literatura visando o preparo de análogos aos calix[n]arenos, bem como o fato de não ter sido desenvolvido nenhum estudo da correlação entre a estrutura química e a atividade biológica de análogos a esses compostos, foram os motivadores que levaram a essa investigação, na busca de novos compostos-modelos (*lead structures*) para o desenvolvimento de novos agroquímicos sintéticos. Assim, o 25,27-Bis(3-bromoetoxi)-26,28-diidroxip-*tert*-butilcalix[4]areno teve sua atividade herbicida avaliada frente ao sorgo e ao pepino nas concentrações de 100 e 250 ppm. Os resultados observados demonstraram que o composto apresentou maior eficiência sobre o pepino.

Palavras-chave: Herbicidas, calixarenos, sorgo, pepino.

Área do Conhecimento: Ciências Exatas e da Terra

Introdução

A pesquisa sistemática por agroquímicos com maior seletividade e menor toxicidade iniciou-se em 1930, resultando na descoberta de compostos simples de serem sintetizados, mas bastante efetivos (STETTER e LIEB, 2000). Nesse contexto, podem ser citados como exemplos as substâncias DDT (1,1,1,-tricloro-2,2-bis-(*p*-clorofenil)-etano), tiran, paration e 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético).

Os bons resultados alcançados com os primeiros agroquímicos sintéticos motivaram uma corrida por novos agentes de controle de pragas culminando na descoberta de uma grande variedade de compostos organofosforados, organoclorados e nitrogenados com diferentes modos de ação (WARE, 2000; SILVA, 2000). Essas substâncias alicerçam a indústria de agroquímicos, que movimenta cerca de 30 bilhões de dólares por ano. Além disso, deve-se destacar o importante papel desempenhado pelos agroquímicos no tocante aos ganhos de produtividade agrícola. Tendo em vista o contínuo crescimento populacional e as previsões relativas a esse crescimento (STETTER e LIEB, 2000), ganhos de produtividade continuarão sendo uma necessidade, o que requer, entre outras coisas, controle de uma variedade de doenças e pragas. Neste contexto, os agroquímicos certamente continuarão sendo de fundamental importância.

Considerando-se a grande necessidade de pesquisas para desenvolver novos agroquímicos, este trabalho apresenta como objetivo sintetizar novos derivados dos calix[n]arenos, bem como avaliar a atividade biológica dos mesmos. Numa etapa subsequente, as substâncias que apresentarem atividade promissora serão submetidas a rigorosos processos de otimização da estrutura, visando à obtenção de produtos comerciais. Essa abordagem é aquela que tem sido utilizada pela indústria de agroquímicos com maior sucesso e resultou no desenvolvimento de grande variedade de agroquímicos (COBB, 1992; WARE, 2000; SILVA *et al.*, 2001).

Metodologia

Síntese do *p*-*tert*-butilcalix[4]areno:

Para um balão bitubulado de 1000 mL, foram transferidos o *p*-*tert*-butilfenol (50 g, 0,33 mol), hidróxido de sódio (0,6 g, 15 mmol) e formaldeído (solução 40%, 31 mL), que foram submetidos à agitação mecânica. A mistura reacional foi aquecida entre 110-120 oC. Com o progresso da reação, a solução originalmente transparente tornou-se amarelo limão luminoso e com a remoção da água, a mistura reacional adquiriu uma consistência espessa („goma“) com coloração amarela dourada. Observou-se também

a formação de um pouco de espuma e a mistura reacional se expandiu antes de regredir ao volume original. Após um período de aproximadamente duas horas adicionou-se 400 mL de éter difenílico e manteve-se uma agitação magnética por uma hora, até que toda a massa semi-sólida fosse solubilizada. Em seguida a mistura reacional foi aquecida sob um fluxo de nitrogênio para a remoção de água residual formada durante a reação. Posteriormente, submeteu-se o sistema a refluxo por duas horas. Durante o refluxo notou-se uma mudança na cor da mistura reacional de amarelo pra marrom escuro. Decorrido esse período, o aquecimento foi removido e a mistura reacional atingiu a temperatura ambiente, sendo o produto precipitado pela adição de 750 mL de acetato de etila. A mistura resultante foi agitada por 30 minutos e depois foi colocada sob repouso por 68 mais 30 minutos. O sólido foi filtrado e lavado com 50 mL de acetato de etila, 100 mL de ácido acético e 50 mL de água nessa ordem⁴⁴. Esse procedimento levou à obtenção de um pó branco com 29,9 g (46,1 mmol) com 55 % de rendimento (Gutsche, 1989)

Síntese do 25,27-Bis(3-bromoetoxi)-26,28-diidroxip-*tert*-butilcalix[4]areno

O procedimento descrito a seguir foi adaptado do trabalho publicado por Wei e colaboradores.

Para um balão tritubulado de 100 mL, sob atmosfera de nitrogênio, foram transferidos o *p-tert*-butilcalix[4]areno (1,0 g, 1,5 mmol), carbonato de potássio (0,5 g, 3,6 mmol), Br-(CH₂)₃-Br (6 mmol) e acetonitrila anidra (31,0 mL). A mistura reacional foi submetida a refluxo por um período de 96 horas. Decorrido esse período, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o material resultante foi tratado com solução aquosa de HCl 5% (20 mL) e CHCl₃ (40 mL). A mistura resultante foi transferida para um funil de separação. Recolheu-se a fase orgânica resultante e adicionou-se sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) para eliminar a água residual. Em seguida, a fase orgânica foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida, resultando num material oleoso de coloração amarelada, que foi dissolvido em metanol e deixado em repouso por 24 horas para a precipitação do produto desejado.

Efeitos do composto 25,27-Bis(3-bromoetoxi)-26,28-diidroxip-*tert*-butilcalix[4]areno, sobre o crescimento radicular de plantas de *Sorghum bicolor* L. e *Cucumis sativus* L.

Os ensaios biológicos foram realizados de acordo com a metodologia descrita na literatura por EINHELLIG e LEATHER em 1988, com

sementes de *Sorghum bicolor* L. (sorgo) e *Cucumis sativus* L. (pepino). Foi preparada soluções do composto em DMSO, nas concentrações de 100 e 250 µg mL⁻¹. Os experimentos foram conduzidos em placas de Petri de 6 cm de diâmetro, nas quais foram colocados duas folhas de papel de filtro. Em cada placa foram adicionados 2 mL de cada solução, e deixadas à temperatura ambiente até evaporação total do solvente. Em seguida, adicionaram-se 2 mL de água, seguido por 20 sementes da planta teste, previamente esterilizadas por imersão durante 10 minutos em solução a 20% de hipoclorito de sódio. As placas foram incubadas a 25 °C, sob luz fluorescente (8 x 40 W), por um período de três dias, quando os comprimentos das raízes foram então medidos. As raízes foram separadas das partes aéreas, e secas em estufa até massa constante. Em seguida as massas das mesmas foram determinadas em balança analítica. As porcentagens de inibição foram calculadas com base nos dados obtidos nos experimentos de controle, realizados nas mesmas condições descritas. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com cinco repetições. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente, e para as comparações das médias utilizou-se o teste de Tukey.

Resultados

Os resultados obtidos nos ensaios biológicos encontram-se apresentados no gráfico 1.

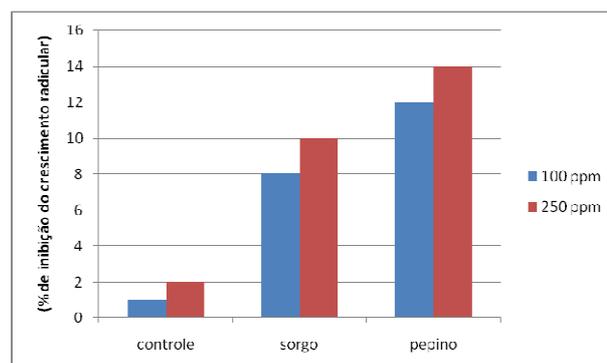


Gráfico 1 : Efeito do composto 25,27-Bis(3-bromoetoxi)-26,28-diidroxip-*tert*-butilcalix[4]areno sobre o crescimento radicular de plantas de *Sorghum bicolor* (sorgo, S) e *Cucumis sativus* (pepino, P), nas concentrações de 100 µg mL⁻¹ e 250 µg mL⁻¹, após 72 horas de incubação a 25 °C.

Discussão

A síntese do *p-tert*-butilcalix[4]areno, foi realizada utilizando-se *p-tert*-butilfenol, solução de formaldeído, meio básico, sob aquecimento conforme Figura 1.

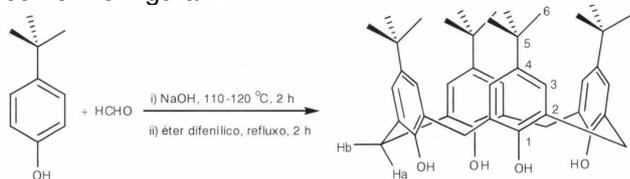


Figura 1. Reação de obtenção do *p-tert*-butilcalix[4]areno

O espectro no IV do *p-tert*-butilcalix[4]areno apresenta uma banda larga em 3150 cm⁻¹, devido ao estiramento da ligação OH (Figura 2). Comparando o espectro do material de partida *p-tert*-butilfenol com o do produto, observa-se que no primeiro a banda devido ao estiramento da ligação OH é mais larga e aparece em um número de onda maior 3219 cm⁻¹. Essa alteração no formato e na posição das bandas está relacionada com o tipo de ligação de hidrogênio que os compostos apresentam.

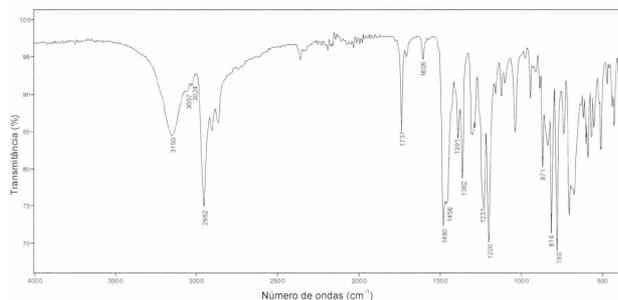


Figura 2. Espectro no infravermelho do *p-tert*-butilcalix[4]areno.

No espectro de RMN de ¹H do *p-tert*-butilcalix[4]areno, o sinal correspondente aos hidrogênios das hidroxilas foi observado em δ 10,34, esse sinal se encontra consideravelmente desblindado, devido a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares (Figura 3). Para análogos acíclicos os sinais para este tipo de átomo de hidrogênio ligado ao oxigênio são observados entre 7 e 9 ppm. Ainda com respeito ao espectro da Figura 3, o sinal para os átomos de hidrogênio aromáticos em δ 7,05 (8H, s, H-3) é o esperado para um anel aromático 1,2,4,6-tetrasubstituído e simétrico. Os sinais para os átomos de hidrogênios dos grupos metilênicos do composto foram observados em δ 3,49, H-a e 4,26, H-b na forma de dois dupletos largos integrados para quatro hidrogênios cada, com constante de acoplamento geminal de 13,0 Hz. Os

hidrogênios H-a se encontram voltados para o interior da cavidade, dessa maneira encontram-se mais blindados. Já os hidrogênios H-b, os quais estão voltados para fora da cavidade, apresentam-se mais desblindados. A diferença nos deslocamentos químicos desses hidrogênios é observada devido ao *p-tert*-butilcalix[4]areno adotar a conformação cone como preferencial, o que faz com que tais hidrogênio sejam heterotópicos. Estes deslocamentos químicos e as multiplicidades são diagnósticos para a identificação do *p-tert*-butilcalix[4]areno¹⁶. O sinal para os átomos de hidrogênios metílicos do grupo *tert*-butil (H-6) foi observado em δ 1,21 como um simpleto integrado para 36 hidrogênios.

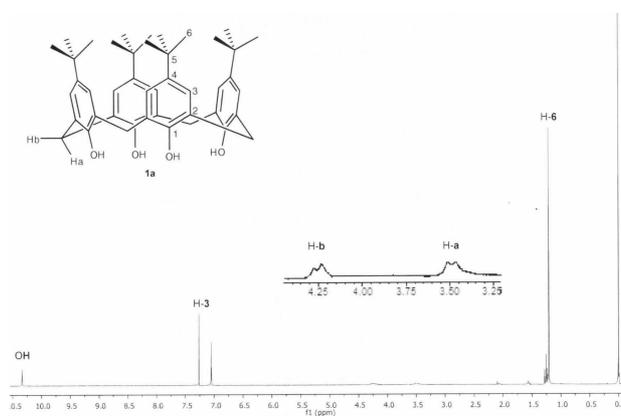


Figura 3. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃) do *p-tert*-butilcalix[4]areno.

No espectro de RMN de ¹³C, o sinal correspondente ao carbono C-6 (metilas do grupo *tert*-butil) foi observado em δ 31,6 (Figura 4). O sinal correspondente aos carbonos metilênicos (ArCH₂Ar) foi observado em δ 32,8. O carbono quaternário do grupo *tert*-butil apresentou um sinal em δ 34,2. Nota-se ainda, os sinais dos carbonos aromáticos: δ 126,1 (C-3), 127,9 (C-2), 144,6 (C-4) e 146,7 (C-1).

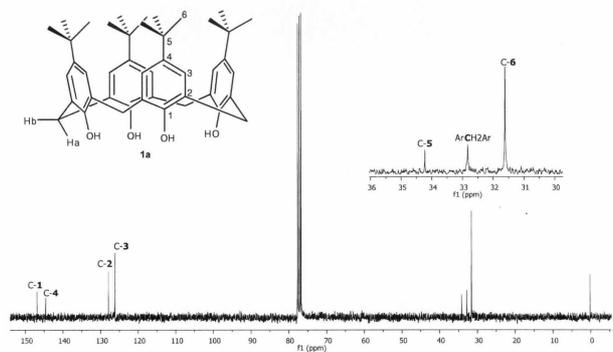


Figura 4. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃) do *p-tert*-butilcalix[4]areno.

A síntese do 25,27-bis(3-bromoetoxi)-26,28-diidroxip-*tert*-butilcalix[4]areno, foi realizada utilizando-se *p-tert*-butilcalix[4]areno, 1,3-dibromoetano, em meio básico (K_2CO_3) e acetoneitrila anidra como solvente.

No espectro de RMN de 1H do 25,27-bis(3-bromoetoxi)-26,28-diidroxip-*tert*-butilcalix[4]areno, os sinais para os átomos de hidrogênio dos grupos metilênicos δ 4,31 (4H, t, $3J=6,5$ Hz, H-13) e δ 3,84 (4H, t, $3J=6,5$ Hz, H-14), são os esperados para o produto. Outra informação importante que podemos inferir a respeito desses sinais, é que ocorreu a formação de duas ligações éter, uma vez que cada sinal está integrado para quatro hidrogênios. Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos δ 6,79 (4H, s, H-9) e δ 7,06 (4H, s, H-3). A presença desses dois sinais está de acordo com o esperado, uma vez que a estrutura da substância contém dois anéis aromáticos distintos (substituintes em *para* diferentes). O sinal observado em δ 6,92 (2H, s) foi atribuído aos átomos de hidrogênio das hidroxilas. A presença desse sinal é uma evidência da formação das ligações éter, visto que está integrado para dois hidrogênios. Além disso, esse sinal se encontra blindado se comparado com o mesmo sinal no espectro do composto de partida δ 10,34 (4H, O-H). A explicação para essa última observação é a diminuição no número de ligações de hidrogênio intramoleculares possíveis para a substância. Os sinais para os átomos de hidrogênio do grupo *tert*-butil foram observados em δ 0,95 (18H, s, H-12) e 1,29 (18H, s, H-6), diferentemente do composto de partida onde os hidrogênios do grupo *tert*-butil apresentam apenas um sinal em δ 1,21.

No espectro de RMN de ^{13}C , o sinal correspondente ao carbono diretamente ligado ao átomo de oxigênio (OCH₂) foi observado em δ 75,4 e o sinal do BrCH₂ foi observado em δ 29,3. A presença de oito sinais para os carbonos aromáticos, entre eles: δ 125,1 (C-9), 132,3 (C-8), 141,6 (C-10) e 150,5 (C-7). Os sinais supramencionados correspondem aos carbonos do anéis aromáticos que possuem como substituinte na posição *para* o grupo éter. Os sinais dos carbonos dos anéis fenólicos foram observados em δ 125,7 (C-3), 127,7 (C-2), 147,2 (C-4) e 149,3 (C-1). Os sinais dos carbonos do grupo *tert*-butil foram observados em δ 31,0 (C-12), 31,7 (C-6), 33,8 (C-11), 33,9 (C-5).

No gráfico 1, são encontrados os resultados de porcentagem de inibição do crescimento radicular de sorgo e pepino, causado pelo composto 25,27-bis(3-bromoetoxi)-26,28-diidroxip-*tert*-butilcalix[4]areno. Verificando maior porcentagem de inibição a 250 $\mu g mL^{-1}$. A inibição do comprimento da radícula e da biomassa foram maiores, tanto para o sorgo, quanto para o pepino. Observa-se que a

sensibilidade do pepino aos inibidores foi ligeiramente maior que o sorgo.

Conclusão

Embora o composto avaliado não tenha apresentado atividade herbicida relevante, devem-se explorar novas metodologias e também novas plantas-teste para avaliar possíveis efeitos desses compostos sobre outros processos vitais das plantas.

Referências

- COBB, A. **Herbicides and plant physiology**. London: Chapman & Hall, 1992. 176 p.
- Gutsche, C. D.; Iqbal, M. **Org. Synth**. 1989, 234.
- Li, Z.; Ji, G.; Zhao, C.; Yuan, S.; Ding, H.; Huang, C.; Du, A.; Wei, M. **J. Org. Chem**. 1999, 64, 3572.
- SILVA, P. S. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de análogos do ácido helmintospórico**. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 2000. 137p.
- SILVA, A. A.; SILVA, J. F.; FERREIRA, F. A.; FERREIRA, L. R.; SILVA, J. F. **Curso de especialização por tutoria à distância, módulo 3 - Controle de plantas daninhas**. Brasília, ABEAS, 201 p., 2001.
- STETTER, J.; LIEB, F. Innovation in crop protection: Trends in research. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, p. 1724-1744, 2000.
- WARE, G. W. **The pesticide book**. Fresno: Thomson Publications, 2000. 418p.