

ELBA NATHALIA CORRÊA PEREIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE N-ALQUIL E N-
ARIL AMIDAS**

**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*.**

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2011**

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

P436s
2011

Pereira, Elba Nathalia Corrêa, 1986-
Síntese e avaliação da atividade inseticida de N-alquil e
N-aril amidas / Elba Nathalia Corrêa Pereira. – Viçosa,
MG, 2011.
xxi, 131f. : il. (algumas col.) ; 29cm.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.
Referências bibliográficas: f. 124-131

1. Amidas. 2. Inseticidas. 3. Inseto. I. Universidade Federal
de Viçosa. II. Título.

CDD 22. ed. 547.042

ELBA NATHALIA CORRÊA PEREIRA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE N-ALQUIL E N-ARIL AMIDAS

**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: 2 de junho de 2011.

Prof.^a Celia Regina Álvares Maltha

Prof. Antônio Jacinto Demuner

Prof. Ângelo de Fátima

**Prof. Marcelo Coutinho Picanço
(Coorientador)**

**Prof. Sergio Antonio Fernandes
(Presidente da Banca)**

“A vida é uma peça de teatro que não permite ensaios. Por isso cante, chore, dance e viva intensamente antes que a cortina se feche!”

Arnaldo Jabor

Dedico este trabalho aos meus pais,
Geraldo e Marina, pelo amor e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida.

Aos meus pais Marina e Geraldo pelo amor, incentivo e por ter deixado de realizar vários sonhos para que eu realizasse o meu.

Aos meus irmãos, Alba e Euler, pelo incentivo e apoio.

À Universidade Federal de Viçosa, ao Departamento de Química e ao Departamento de Entomologia, por possibilitarem o desenvolvimento deste trabalho.

Ao CNPQ pela concessão da bolsa de estudo.

Ao meu orientador Elson Santiago de Alvarenga, pela orientação na realização deste trabalho.

Ao professor Marcelo Picanço e alunos do laboratório de Manejo Integrado de Pragas pela grande ajuda durante a realização dos ensaios biológicos.

Ao professor Sergio Antonio Fernandes pela correção da dissertação e pela obtenção de espectros de RMN.

Aos técnicos Márcio e José Luís, pela boa vontade demonstrada para a obtenção dos espectros no infravermelho e de massas, respectivamente.

À funcionária do DEQ, Dona Onesina por ser tão prestativa e atenciosa.

Aos amigos da República Fim do Mundo, pela amizade, pelo carinho, vocês foram fundamentais na minha passagem por Viçosa.

Às amigas de república: Madu, Mari, Aline Direito, Aline Bio e Angélica por dividirem não apenas despesas de casa, mas também por se tornarem minhas irmãs de Viçosa que nunca serão esquecidas.

Às amigas: Silvia, Vânia, Nathália, Josi, pelos momentos alegres e outros não tão alegres assim vividos. Pelos desabafos, pelas festas, pelos sonhos compartilhados.

Aos amigos do laboratório 305 pela ajuda e boa convivência.

E em especial a aqueles que de uma forma ou de outra criaram obstáculos, mas foram com esses obstáculos que cresci e consegui construir meu caminho. Muito obrigada!

BIOGRAFIA

ELBA NATHALIA CORRÊA PEREIRA, filha de Geraldo Vianna Pereira e Marina Corrêa Miranda Pereira, nasceu em Caratinga, Minas Gerais, em 31 de Março de 1986.

Em 2004, ingressou na Universidade Federal de Ouro Preto, onde concluiu o curso de Bacharel em Química, habilitação Química Industrial em 2008.

Em agosto de 2008, começou o curso de Pós-Graduação em Agroquímica sendo a área de concentração Química Orgânica.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ESQUEMAS	xv
LISTA DE TABELAS	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS	xvii
RESUMO.....	xviii
ABSTRACT.....	xx
Introdução Geral.....	01
Objetivo Geral	04
Capítulo 1	05
Síntese de <i>N</i> -Aril e <i>N</i> -Alquil amidas	
1.1 Introdução	05
1.2 Atividade Biológica da Piperina	07
1.3 Biossíntese da Piperina	08
1.4 Trabalhos realizados utilizando a piperina como protótipo	09
2.1 Objetivos.....	14
3.1 Purificação de solventes e reagentes	15
3.1.1 Tratamento de Diclorometano	15
3.1.2 Tratamentos das Aminas.....	15
3.2 Técnicas Cromatográficas	15
3.2.1 Cromatografia em Camada Delgada	15
3.2.2 Cromatografia em Coluna.....	15
3.2.3 Recuperação da sílica.....	15
3.3 Caracterização das substância	16
3.3.1 Temperatura de Fusão.....	16
3.3.2 Análise Elementar.....	16
3.3.3 Espectroscopia no Infravermelho.....	16
3.3.4 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear(RMN).....	16
3.3.5 Espectrometria de Massas.....	16
3.4 Síntese dos Compostos.....	17
3.4.1 Síntese do ácido (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-hexa-2,4-dienóico.....	17
3.4.2 Síntese das Amidas	18

Etapa I: Conversão do ácido (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-hexa-2,4-dienóico em seu respectivo cloreto de ácido	18
Etapa II: Procedimento geral para obtenção das amidas [22-32]	19
Produto [22]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(cicloexil)exa-2,4-dienamida	21
Produto [23]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(benzil)exa-2,4-dienamida	22
Produto [24]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida	23
Produto [25]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(pentil)exa-2,4-dienamida	24
Produto [26]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(fenil)exa-2,4-dienamida	25
Produto [27]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> , <i>N</i> -(difenil)exa-2,4-dienamida.....	26
Produto [28]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> , <i>N</i> -di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida	27
Produto [29]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> , <i>N</i> -(dietil)exa-2,4-dienamida	28
Produto [30]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona	29
Produto [31]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(exil)exa-2,4-dienamida.....	30
Produto [32]: (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona	31
Etapa III: Procedimento geral para obtenção das amidas [33-41]	32
Produto [33]: <i>N</i> -fenilexanamida	33
Produto [34]: <i>N</i> benzilexanamida.....	34
Produto [35]: <i>N</i> -(cicloexil)exanamida	35
Produto [36]: 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona	36
Produto [37]: <i>N</i> -(pentil)exanamida	37
Produto [38]: <i>N</i> -(2-etilfenil)exanamida	38
Produto [39]: <i>N</i> -(3nitrofenil)exanamida.....	39
Produto [40]: <i>N</i> -(3-clorofenil)exanamida.....	40
Produto [41]: <i>N</i> -(3-clorofenil)exanamida	41
4.1 Resultados e Discussão	42
4.1.1 Síntese do ácido (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-hexa-2,4-dienóico	42
4.1.2 Síntese das amidas [22-32]	45
4.1.2.1 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22].....	46
4.1.2.2 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(benzil)exa-2,4-dienamida [23]	49
4.1.2.3 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24]	52
4.1.2.4 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(pentil)exa-2,4-dienamida [25].....	55
4.1.2.5 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(fenil)exa-2,4-dienamida [26].....	58
4.1.2.6 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> , <i>N</i> -(difenil)exa-2,4-dienamida [27]	61

4.1.2.7 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28].....	64
4.1.2.8 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -(dietil)exa-2,4-dienamida [29].....	67
4.1.2.9 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(pirrolidin-1-il)hexa-2,4-dien-1-ona [30].....	70
4.1.2.10 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(exil)exa-2,4-dienamida [31].....	73
4.1.2.11 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32]	76
4.1.3 Síntese das amidas [33-41]	79
4.1.3.1 <i>N</i> -fenilexanamida [33]	80
4.1.3.2 <i>N</i> -benzilexanamida [34]	83
4.1.3.3 <i>N</i> -(cicloexil)exanamida [35].....	86
4.1.3.4 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36]	89
4.1.3.5 <i>N</i> -(pentil)exanamida [37].....	92
4.1.3.6 <i>N</i> -(2-etilfenil)exanamida [38].....	95
4.1.3.7 <i>N</i> -(3-nitrofenil)exanamida [39].....	98
4.1.3.8 <i>N</i> -(4-clorofenil)exanamida [40]	101
4.1.3.9 <i>N</i> -(3-clorofenil)exanamida [41]	104
5.1 Conclusões	107
Capítulo 2	108
Avaliação da atividade inseticida das <i>N</i> -Aril e <i>N</i> -Alquil amidas.....	
2.1 Introdução	108
2.2 Materiais e Métodos	110
2.2.1 Tratamentos e Delineamento experimental	110
2.3 Resultados e Discussão	114
2.3.1 Toxicidade das amidas aos insetos	114
2.3.2 Rapidez de ação das amidas com maior toxicidade aos insetos	118
2.4 Conclusões	123
Referências bibliográficas	124

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula estrutural da Piperina	03
Figura 1.1: Alguns constituintes isolados de espécies do gênero <i>Piper</i>	07
Figura 1.2: Amidas <i>N,N</i> -dissubstituídas que demonstraram melhores atividades inseticidas sobre <i>A. monuste orseis</i> L.	10
Figura 1.3: Amidas que apresentaram atividade inseticida mais relevante em relação à <i>Ascia monuste orseis</i> e <i>Spodoptera frugiperda</i>	10
Figura 1.4: Amidas que apresentaram atividades relevantes para tratamento do vitiligo	11
Figura 1.5: Análogos da Piperina que apresentaram maior atividade tóxica ao <i>T. cruzi</i>	12
Figura 1.6: Amidas que apresentaram maior toxicidade contra o carcinoma de Ehrlich	13
Figura 1.7: Espectro no infravermelho do ácido (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-hexa-2,4 dienóico.....	43
Figura 1.8: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{TMS} = 0,00 ppm) do ácido (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-hexa-2,4-dienóico.....	44
Figura 1.9: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} = 77,00 ppm) do ácido (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-hexa-2,4-dienóico.....	44
Figura 1.10: Espectro no Infravermelho da amida (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22].....	46
Figura 1.11: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{TMS} = 0,00 pm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22]	47
Figura 1.12: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} = 77,00 ppm) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22].....	48
Figura 1.13: Espectro de massas da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22].....	48
Figura 1.14: Espectro no Infravermelho da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(benzil)exa-2,4-dienamida [23]	49
Figura 1.15: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{TMS} = 0,00 ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(benzil)exa-2,4-dienamida [23]	50
Figura 1.16: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} = 77,00) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(benzil)exa-2,4-dienamida [23].....	51

Figura 1.17: Espectro de massas da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(benzil)exa-2,4-dienamida [23]	51
Figura 1.18: Espectro no Infravermelho da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24]	52
Figura 1.19: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{TMS} = 0,00 ppm) (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24].....	53
Figura 1.20: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} = 77,00 ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24].....	54
Figura 1.21: Espectro de massas da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24].....	54
Figura 1.22: Espectro no Infravermelho da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(pentil)exa-2,4-dienamida [25].....	55
Figura 1.25: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{TMS} = 0,00 ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(pentil)exa-2,4-dienamida [25]	56
Figura 1.24: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} = 77,00) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(pentil)exa-2,4-dienamida [25].....	57
Figura 1.25: Espectro de massas da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(pentil)exa-2,4-dienamida [25].	57
Figura 1.26: Espectro no Infravermelho da amida (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(fenil)exa-2,4-dienamida [26]	58
Figura 1.27: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{TMS} = 0,00 ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(fenil)exa-2,4-dienamida [26].....	59
Figura 1.28: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} = 77,00) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(fenil)exa-2,4-dienamida [26].....	60
Figura 1.29: Espectro de massas da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(fenil)exa-2,4-dienamida [26].....	60
Figura 1.30: Espectro no Infravermelho da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -(difetil)exa-2,4-dienamida [27].....	61
Figura 1.31: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{TMS} = 0,00 ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -(difetil)exa-2,4-dienamida [27].....	62
Figura 1.32: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} = 77,00) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -(difetil)exa-2,4-dienamida [27]	63
Figura 1.33: Espectro de massas da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -(difetil)exa-2,4-	63

dienamida [27].	64
Figura 1.34: Espectro no Infravermelho da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28]	64
Figura 1.35: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28]	65
Figura 1.36: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28]	66
Figura 1.37: Espectro de massas da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28]	66
Figura 1.38: Espectro no Infravermelho da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -(dietil)exa-2,4-dienamida [29].	67
Figura 1.39: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -(dietil)exa-2,4-dienamida [29]	68
Figura 1.40: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -(dietil)exa-2,4-dienamida [29]	69
Figura 1.41: Espectro de massas da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N,N</i> -(dietil)exa-2,4-dienamida [29]	69
Figura 1.42: Espectro no Infravermelho da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30]	70
Figura 1.43: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30]	71
Figura 1.44: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30]	72
Figura 1.45: Espectro de massas da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30]	72
Figura 1.46: Espectro no Infravermelho da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(exil)exa-2,4-dienamida [31]	73
Figura 1.47: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(exil)exa-2,4-dienamida [31]	74
Figura 1.48: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(exil)exa-2,4-dienamida [31]	75
Figura 1.49: Espectro de massas da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(exil)exa-2,4-dienamida [31].	75

Figura 1.50: Espectro no Infravermelho da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32]	76
Figura 1.51: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32].....	77
Figura 1.52: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32]	78
Figura 1.53: Espectro de massas da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32]	78
Figura 1.54: Espectro no Infravermelho da <i>N</i> -fenilexanamida [33]	80
Figura 1.55: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da <i>N</i> -fenilexanamida [33]	81
Figura 1.56: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da <i>N</i> -fenilexanamida [33].	82
Figura 1.57: Espectro de massas da <i>N</i> -fenilexanamida [33].....	82
Figura 1.58: Espectro no Infravermelho da <i>N</i> -benzilexanamida [34].....	83
Figura 1.59: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da <i>N</i> -benzilexanamida [34]	84
Figura 1.60: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da <i>N</i> -benzilexanamida [34]	85
Figura 1.61: Espectro de massas da <i>N</i> -benzilexanamida [34].....	85
Figura 1.62: Espectro no Infravermelho da <i>N</i> -(cicloexil)exanamida [35].....	86
Figura 1.63: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da <i>N</i> -(cicloexil)exanamida [35].....	87
Figura 1.64: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da <i>N</i> -(cicloexil)exanamida [35]	88
Figura 1.65: Espectro de massas da <i>N</i> -(cicloexil)exanamida [35].....	88
Figura 1.66: Espectro no Infravermelho da 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36].....	89
Figura 1.67: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36]	90
Figura 1.68: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36]	91
Figura 1.69: Espectro de massas RMN da 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona	91

[36]	
Figura 1.70: Espectro no Infravermelho da <i>N</i> -(pentil)exanamida [37]	92
Figura 1.71: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da <i>N</i> -(pentil)exanamida [37]	93
Figura 1.72: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da <i>N</i> -(pentil)exanamida [37]	94
Figura 1.73: Espectro de massas da <i>N</i> -(pentil)exanamida [37].....	94
Figura 1.74: Espectro no Infravermelho da <i>N</i> -(2-etilfenil)exanamida [38]....	95
Figura 1.75: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da <i>N</i> -(2-etilfenil)exanamida [38].	96
Figura 1.76: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da <i>N</i> -(2-etilfenil)exanamida [38]	97
Figura 1.77: Espectro de massas da <i>N</i> -(2-etilfenil)exanamida [38].....	97
Figura 1.78: Espectro no Infravermelho da <i>N</i> -(3-nitrofenil)exanamida [39] .	98
Figura 1.79: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da <i>N</i> -(3-nitrofenil)exanamida [39]	99
Figura 1.80: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da <i>N</i> -(3-nitrofenil)exanamida [39]	100
Figura 1.81: Espectro de massas da <i>N</i> -(3-nitrofenil)exanamida [39].....	100
Figura 1.82: Espectro no Infravermelho da <i>N</i> -(4 clorofenil)exanamida [40].	101
Figura 1.83: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da <i>N</i> -(4-clorofenil)exanamida [40]	102
Figura 1.84: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da <i>N</i> -(4-clorofenil)exanamida [40]	103
Figura 1.85: Espectro de massas da <i>N</i> -(4-clorofenil)exanamida [40].....	103
Figura 1.86: Espectro no Infravermelho da <i>N</i> -(3-clorofenil)exanamida [41].	104
Figura 1.87: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da <i>N</i> -(3-clorofenil)exanamida [41]	105
Figura 1.88: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da <i>N</i> -(3-clorofenil)exanamida [41]	106
Figura 1.89: Espectro de massas da <i>N</i> -(3-clorofenil)exanamida [41].....	106
Figura 2.1: Compostos submetidos aos ensaios biológicos	111
Figura 2.2: (a) Lagarta de <i>Diaphania hyalinata</i> e (b) adulto de <i>Solenopsis</i>	112

<i>saevíssima</i>	
Figura 2.3: Mortalidade (média $\pm$ erro padrão) de lagartas de segundo ínstar de <i>Diaphania hyalinata</i> em função da aplicação de 20 amidas sintetizadas. Os histogramas seguidos pela mesma letra possuem médias que não diferem, entre si, pelo teste Scott- Knott a $p < 0,05$	116
Figura 2.4: Mortalidade de adultos (média $\pm$ erro padrão) de <i>Solenopsis saevissima</i> em função da aplicação de 20 amidas sintetizadas. Os histogramas seguidos pela mesma letra possuem médias que não diferem, entre si, pelo teste Scott- Knott a $p < 0,05$	117
Figura 2.5: Tempo letal para 50% da população de <i>Diaphania hyalinata</i> das oito substâncias de maior toxicidade. Os segmentos de reta verticais representam os intervalos fiduciais das TL_{50} a 95% de probabilidade.....	120
Figura 2.6: Tempo letal para 50% (TL_{50}) da população de <i>Solenopsis saevissima</i> das substâncias de maior toxicidade. Os segmentos de reta verticais representam os intervalos fiduciais das TL_{50} a 95% de probabilidade.....	120

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Formação da Piperidina	08
Esquema 2: Biossintética da Piperina	09
Esquema 3: Mecanismo para a formação do cloreto de ácido.....	19
Esquema 4: Rota sintética utilizada para o preparo de amidas insaturadas a partir do sorbato de potássio	45
Esquema 5: Rota sintética utilizada para o preparo de amidas saturadas a partir do anidrido hexanóico.....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Algumas atividades farmacológicas observadas por extratos orgânicos obtidos do gênero <i>Piper</i>	6
Tabela 1.2: Distribuição da Piperina nas folhas, caules e frutos da espécie <i>Piper nigrum</i>	8
Tabela 1.3: O IC ₅₀ da piperina e das amidas 3, 15, 16 e 17 para a forma epimastigota e amastigota do <i>Trypanosoma cruzi</i>	12
Tabela 2.1: Mortalidade (média ± erro padrão) de larvas de 2º ínstar de <i>Diaphania hyalinata</i> e de adultos de <i>Solenopsis saevissima</i> causadas por 23 substâncias após 48 e 120 horas após a aplicação, respectivamente ...	115
Tabela 2.2: Tempo letal das substâncias de maior toxicidade para larvas de 2º ínstar de <i>Diaphania hyalinata</i> e para adultos de <i>Solenopsis saevissima</i>	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
CCD	Cromatografia em camada delgada
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
dq	Duplo quarteto
dquit	Duplo quinteto
dt	Duplo tripleto
EM	Espectrometria de massas
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
m	Multipeto
MM	Massa molar
m/z	Relação massa/carga dos fragmentos no EM
q	Quarteto
quit	Quinteto
R_f	Fator de retenção em cromatografia em camada delgada
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
t	Tripleto
tl	Tripleto largo
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico
ν	Número de onda

RESUMO

PEREIRA, Elba Nathalia Corrêa, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, junho de 2011. **Síntese e avaliação da atividade inseticida de *N*-alquil e *N*-aril amidas**. Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Coorientadores: Sergio Antonio Fernandes e Marcelo Coutinho Picanço.

A piperina é uma amida isolada dos frutos das espécies de *Piper* e apresenta atividade inseticida. Este trabalho descreve a síntese de amidas insaturadas a partir do sorbato de potássio, visto que este reagente possui as ligações duplas conjugadas como aparece na estrutura da piperina e também amidas de cadeia saturadas, estas a partir do anidrido hexanóico para posterior comparação da atividade inseticida. Foram preparados vinte e um compostos, um composto intermediário e vinte amidas. Das vinte amidas quatro são inéditas, todos os compostos foram caracterizados por espectroscopias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear, análise elementar e espectrometria de massas. As amidas sintetizadas foram: (2*E*, 4*E*)-*N*-(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22], (2*E*, 4*E*)-*N*-(benzil)exa-2,4-dienamida [23], (2*E*, 4*E*)-*N*-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24], (2*E*, 4*E*)-*N*-(pentil)exa-2,4-dienamida [25], (2*E*, 4*E*)-*N*-(fenil)exa-2,4-dienamida [26], (2*E*, 4*E*)-*N,N*-(difetil)exa-2,4-dienamida [27], (2*E*, 4*E*)-*N,N*-di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28], (2*E*, 4*E*)-*N,N*-(dietil)exa-2,4-dienamida [29], (2*E*, 4*E*)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30], (2*E*, 4*E*)-*N*-(exil)exa-2,4-dienamida [31], (2*E*, 4*E*)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32], *N*-fenilexanamida [33], *N*-benzilexanamida [34], *N*-(cicloexil)exanamida [35], 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36], *N*-(pentil)exanamida [37], *N*-(2-etilfenil)exanamida [38], *N*-(3-nitrofenil)exanamida [39], *N*-(4-clorofenil)exanamida [40], *N*-(3-clorofenil)exanamida [41]. A atividade inseticida das amidas sintetizadas foi avaliada sobre *Diaphania hyalinata* e *Solenopsis saevissima*. As amidas que apresentaram maior taxa de mortalidade sobre *Diaphania hyalinata* foram [38], [32] e [22] apresentando taxas de 85,00%, 96,5% e 100,0%, respectivamente, sendo maior do que o apresentado pela piperina que foi de 88,3%. A piperina não apresentou atividade frente à *Solenopsis saevissima*, no entanto, os compostos [28], [29], [30], [31], [32], [36] e [37] apresentaram taxa de mortalidade igual a 100%. Dos compostos inéditos [24], [25], [31] e [41], para

Diaphania hyalinata apenas o [31] apresentou alta toxicidade com uma taxa de mortalidade de 78,33%, enquanto que os compostos [24], [25] e [41] apresentaram taxa de mortalidade igual a 51,67%, 53,33% e 40,00% respectivamente. Já para a *Solenopsis saevissima* os compostos [25], [31] e [41] apresentaram alta toxicidade com uma taxa de mortalidade igual a 85,00%, 100,00% e 96,67% respectivamente e o composto [24] 53,33%. Comparando-se as amidas que possuem ligação dupla conjugada com as amidas que não possuem essas ligações observa-se que tanto para os insetos das espécies *Diaphania hyalinata* quanto para *Solenopsis saevissima* essa diferença estrutural não afetou a toxicidade dos compostos.

ABSTRACT

PEREIRA, Elba Nathalia Corrêa, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, June of 2011. **Synthesis of N-alkyl and N-aryl amides and insecticide evaluation.** Adviser: Elson Santiago de Alvarenga. Co-advisers: Sergio Antonio Fernandes and Marcelo Coutinho Picanço.

Piperine is an amide found in fruits of Piper species presenting insecticide activity. The synthesis of unsaturated amides is described in this work from potassium sorbate as it has the conjugated double bonds as in piperine. Saturated amides were prepared from hexanoic anhydride and the insecticidal activity was compared with the unsaturated amides. A total of 21 compounds were prepared, where 4 of them are novel. The amides were purified and characterized by infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance, elemental analysis and mass spectrometry. The amides prepared were: (2E,4E)-N-cyclohexylhexa-2,4-dienamide [22], (2E,4E)-N-benzylhexa-2,4-dienamide [23], (2E,4E)-N-(2-phenylethyl)hexa-2,4-dienamide [24], (2E,4E)-N-pentylhexa-2,4-dienamide [25], (2E,4E)-N-phenylhexa-2,4-dienamide [26], (2E,4E)-N,N-diphenylhexa-2,4-dienamide [27], (2E,4E)-N,N-di(propan-2-yl)hexa-2,4-dienamide [28], (2E,4E)-N,N-diethylhexa-2,4-dienamide [29], (2E,4E)-1-(pyrrolidin-1-yl)hexa-2,4-dien-1-one [30], (2E,4E)-N-hexylhexa-2,4-dienamide [31], (2E,4E)-1-(piperidin-1-yl)hexa-2,4-dien-1-one [32], N-phenylhexanamide [33], N-benzylhexanamide [34], N-cyclohexylhexanamide [35], 1-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one [36], N-pentylhexanamide [37], N-(2-phenylethyl)hexanamide [38], N-(3-nitrophenyl)hexanamide [39], N-(4-chlorophenyl)hexanamide [40], N-(3-chlorophenyl)hexanamide [41]. The insecticidal activity of the amides was evaluated against *Diaphania hyalinata* and *Solenopsis saevissima*. The amides which presented the highest mortality rates against *Diaphania hyalinata* were [38], [32], and [22], showing rates of 85.00%, 96.5% and 100.0% respectively. The mortality rates presented by these amides were higher than piperine's, which was of 88.3%. Piperine has not presented activity against *Solenopsis saevissima*, however compounds [28], [29], [30], [31], [32], [36], and [37] presented mortality rate of 100%. The novel amides [24], [25], [31], and [41] presented mortality rates of 51.67%, 53.33%, 78.33%, and 40.00% against *Diaphania hyalinata* respectively. Therefore from the novel amides only [31]

presented high activity and the others presented only moderate activity against *Diaphania hyalinata*. The novel compounds [25], [31], and [41] presented high toxicity against *Solenopsis saevíssima* with mortality rates of 85.00%, 100.00%, and 96.67% respectively. While amide [24] presented a moderate activity of 53.33%. Comparing the amides with conjugated double bonds with the amides that don't have these unsaturations, it was observed that as for the *Diaphania hyalinata* insect species, as for the *Solenopsis saevíssima*, these structural differences has not affected the compounds toxicity.

INTRODUÇÃO GERAL

A otimização dos processos de produção constitui um fator extremamente importante para o progresso da humanidade. O desenvolvimento de novas técnicas que possam aumentar a produtividade e, ao mesmo tempo, diminuir os custos de produção tem atraído a atenção de pesquisadores nos mais diversos setores.

A população Brasileira atingiu em 2010, 190.732.694 habitantes de acordo com o IBGE (IBGE 2011) e como consequência a necessidade de aumento da produção de alimentos, aliada a impossibilidade de ampliação das áreas cultivadas faz com que o desenvolvimento de técnicas que possibilitem uma melhor produtividade por área plantada seja de suma importância para o setor agrário (SARMENTO, 2002; GOBBO-NETO *et al.*, 2007).

A produção mundial de alimentos torna-se ameaçada diante da diminuição da produção devido ao ataque de pragas, que acarretam aproximadamente um terço das perdas na produção de alimentos durante o processo de crescimento, colheita e estocagem (WARE, 1994). Diante das perdas provocadas pelo ataque das pragas, o produtor agrícola se depara com a necessidade de recorrer a diversos métodos de controle tais como: biológico, genético, técnicas de cultivo e químico. Este último é o que vem merecendo destaque devido às suas vantagens como: eficiência, baixo custo e facilidade de uso em relação aos demais (ESTRELA *et al.*, 2003; LUCCA, 2009).

Desta forma, o decreto 4.074, de 4 de janeiro de 2002, que regulamenta a Lei 7.802/1989, em seu artigo 1º, inciso IV, define os agroquímicos como: produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias de produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (Decreto Nº 4.074, de 4 de Janeiro de 2002).

Os agroquímicos podem ser chamados de defensivo agrícola, agrotóxico, pesticida, praguicida ou biocida (MARTINS, 2000; OLIVEIRA, 2006). Podem ser encontradas, ainda, diversas outras definições em textos sobre o assunto:

- Defensivos agrícolas, agrotóxicos, pesticidas ou praguicidas são produtos – naturais ou sintéticos – que atuam sobre pragas, ervas e fungos na produção agrícola (MARTINELLI, 2005);
- Defensivos agrícolas são substâncias com ação biológica que têm por finalidade defender as plantas de algum agente nocivo (EMBRAPA);
- Defensivos agrícolas, praguicidas ou pesticidas são substâncias químicas utilizadas para prevenir, combater ou controlar uma praga (GONÇALVES, 2004);
- Pesticida é qualquer substância ou mistura que tem por finalidade prevenir, destruir, repelir ou mitigar qualquer peste (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos [EPA]).

Os agroquímicos são classificados de acordo com seu modo de ação: acaricidas, bactericidas, fungicidas, herbicidas, inseticidas, moluscicidas, nematicidas e rodenticidas (GASPARIN, 2005; BAIRD, 1999; MANAHAN, *et al.*, 1993; MATOLCSY, 1988).

Dentre as diversas pragas que atacam as culturas, destacam-se os insetos, que representam o maior grupo de organismos já estudados em nosso planeta. Juntamente com outros grupos de pequenos animais, os insetos representam 80% de todos os animais conhecidos (LIMA, 1999). Os insetos são considerados insetos-praga quando competem com o homem por alimentos, fibras e abrigo, atuando também como transmissores de agentes causadores de doenças, alimentando-se de sangue humano e ainda, ameaçando a saúde, o conforto e o bem-estar do homem (MORAES *et al.*, 1999).

As primeiras substâncias introduzidas na agricultura para combater pragas e ou doenças foram o enxofre, sais de cobre, arsênio e cianetos (LARA *et al.*, 1992). No Brasil, estes produtos foram empregados após a crise de 1929, quando o algodão substituiu parte das culturas de café e com a importância econômica das culturas de milho e cana-de-açúcar (OKUMURA, 2009).

Outra classe de inseticidas conhecida é a dos piretróides, estes foram sintetizados a partir de um protótipo natural as piretrinas, foram introduzidos no mercado a partir da década de 70. As piretrinas são encontradas no piretro, pó obtido da trituração de flores de algumas espécies do gênero *Chrysanthemum* (*C. cinerariaefolium* e *C. coccineum*) (HIRATA,1995). Outra fonte de inseticidas de origem natural que tem sido muito estudada é a planta neem, *Azadirachta*, cujas sementes contêm substâncias com propriedades fungicidas e inseticidas (WARE,1994). Inseticidas naturais também são encontradas nas famílias Compositae, Piperaceae e Rutaceae que constituem uma fonte de isobutilamidas insaturadas de cadeia longa (STRUNZ *et al.*, 1994).

A piperina, cuja estrutura está apresentada na **Figura 1**, foi a primeira amida a ser isolada dos frutos das espécies de *Piper* e os seus constituintes químicos têm sido frequentemente investigados, dentre os quais as amidas lipofílicas insaturadas. Essas, além de constituírem o principal grupo de metabólitos da planta, são os principais responsáveis pela atividade inseticida (PARMAR *et al.*, 1997).

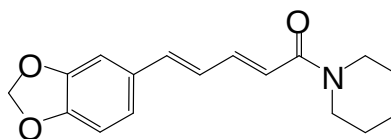


Figura 1: Fórmula estrutural da Piperina.

O grande sucesso alcançado pelos agroquímicos os torna de grande valia para a agricultura, mas cabe um alerta devido há algumas desvantagens no emprego dos mesmos tais como: a erupção de pragas secundárias, ressurgimento e resistência no campo. Estes problemas têm conduzido à busca constante de novos agroquímicos, que tenham menores efeitos adversos ao ambiente (ROMAO, 2008).

Este trabalho está dividido em dois capítulos:

Capítulo 1 – Síntese de *N*-aril e *N*-alquil amidas.

Capítulo 2 – Avaliação da atividade inseticida das *N*-aril e *N*-alquil amidas.

OBJETIVO GERAL

Diante da comprovada ação inseticida da piperina e da necessidade de novos inseticidas, este trabalho teve como objetivo sintetizar amidas *N*-aril e *N*-alquil e avaliar a atividade inseticida destas sobre *Diaphania hyalinata* e *Solenopsis saevissima*.

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE N-ARIL e N-ALQUIL AMIDAS

1.1 INTRODUÇÃO

O gênero *Piper* possui cerca de 700 espécies distribuídas nos hemisférios norte e sul. A família Piperaceae, em especial, é a de maior importância econômica devido a utilização da pimenta-preta (popularmente conhecida como pimenta do reino) como condimento em todo o mundo (PARMAR *et al.*, 1997; FERNANDES, 2006). A atividade inseticida do extrato desta pimenta foi relatado pela primeira vez em 1924 (SCOTT *et al.*, 1978; PAULA *et al.*, 2000), e desde então vários pesquisadores tem se dedicado ao estudo fitoquímico deste gênero (PARMAR *et al.*, 1997; MCFERREN *et al.*, 1998).

O estudo fitoquímico dos frutos da pimenta-preta (*Piper nigrum* L.) revelou a presença de terpenos e amidas de relevante importância biológica. Os extratos orgânicos apresentaram atividade inseticida para adultos da lagarta das espigas de milho *Helicoverpa zea* (Boddie), gorgulho do feijão de corda *Callosobruchus chinensis* (MIYAKADO, *et al.*, 1989; PARMAR *et al.*, 1997); caruncho do feijão *Acanthoscelides oblectus* (Say); mosca-doméstica *Musca domestica* L., gorgulho do arroz *Sitophilus oryzae* L., bicudo do algodoeiro *Anthonomus grandis* Boheman (SCOTT *et al.* 1978) e a lagarta da traça dos cereais (Oliever), *Sitotoga cerealella* (BOFF *et al.*, 1995).

A amida natural Piperina é o principal constituinte químico de *Piper nigrum* (Piperaceae), ocorrendo em maior proporção nos frutos da planta (ROMÃO, 2008). Outra característica deste produto natural é a sua abundância, sendo extraído com rendimentos de 3–7%, a partir dos frutos secos da planta (RIBEIRO *et al.*, 2004). A utilização de espécies do gênero *Piper* com fins medicinais é prática comum nas culturas orientais (FERREIRA, 2006). Na China algumas prescrições recomendam o uso de *P. futokasura* no tratamento de asma e arritmias cardíacas. Na Jamaica, dores estomacais são tratadas com a infusão de *P. aduncum* e *P. hispidum*. No México e Brasil usa-se *P. amalago* para aliviar dores estomacais e no combate

a infecções (PARMAR *et al.*, 1997). Na **Tabela 1.1**, estão algumas destas atividades (PARMAR *et al.*, 1997).

Tabela 1.1: Algumas atividades farmacológicas observadas para extratos orgânicos obtidos do gênero *Piper*

Atividade	Espécie do gênero <i>Piper</i>
Antitumoral	<i>P. hookeri</i> , <i>P. clarkii</i> , <i>P. hancei</i> , <i>P. rebesioides</i> , <i>P. wallichii</i>
Antileucêmica	<i>P. hookeri</i> , <i>P. futokadsura</i> , <i>P. attenuatum</i>
Antibiótica	<i>P. hookwri</i> , <i>P. wallichii</i>
Analgésica	<i>P. arborícola</i> , <i>P. nidrum</i>
Antibacteriana	<i>P. aducum</i> , <i>P. methysticum</i>
Antireumática	<i>P. guineense</i> , <i>P. nigrum</i>
Inseticida	<i>P. nigrum</i> , <i>P. hispidum</i> , <i>P. longum</i>
Anti-inflamatória	<i>P. amalago</i> , <i>P. nigrum</i>
Antipirética	<i>P. chaba</i> , <i>P. nigrum</i>
Anticâncer	<i>P. nigrum</i>

Na espécie *Piper nigrum*, a piperina se distribui tanto nas folhas, caules e frutos, neste último ocorrendo em maior proporção, como pode ser observado na **Tabela 1.2** (SEMLER *et al.*, 1988).

Tabela 1.2: Distribuição de piperina nas folhas, caules e frutos da espécie *Piper nigrum*

Material Vegetal		Piperina	
		(mg/g pfr) ^a	(mg/g ps) ^b
Raiz	Jovem	0,057	0,320
Folha	Jovem	0,0006	0,0049
	Madura	0,0002	0,0007
Caule	Jovem	0,0087	0,070
	Madura	0,460	1,92
Frutos^c	Pimenta preta	—	31,09 ^d
	Pimenta branca	—	2,25

^a Miligramas por grama de peso fresco de pimenta.

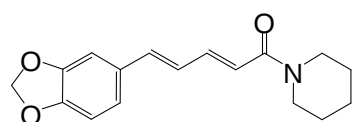
^b Miligramas por grama de peso seco de pimenta.

^c Obtido de amostras comerciais.

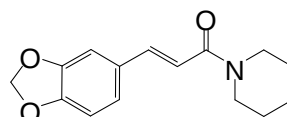
^d Médias dos valores encontrados das amostras de pimenta preta.

1.2 ATIVIDADE BIOLÓGICA DA PIPERINA

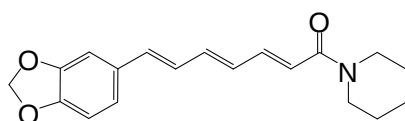
Dentre as principais substâncias encontradas no gênero *Piper*, as quais são atribuídas as atividades anteriormente citadas, (**pagina 6**), podemos destacar os alcalóides, propenilfenóis, lignanas, neoligninas, terpenos, esteróides, chalconas, diidrochalconas, flavonas e flavononas (PARMAR *et al.*, 1997 e 1998). Sendo as amidas os principais constituintes do gênero *Piper*. A **Figura 1.1** mostra as estruturas de algumas amidas naturais, isoladas de espécies do gênero *Piper*.



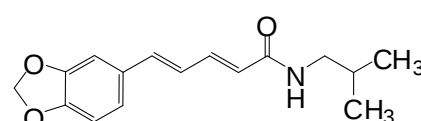
Piperina (1)



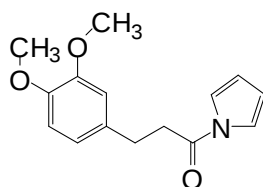
3,4-(metilenodioxo)-cinamoil piperidina (2)



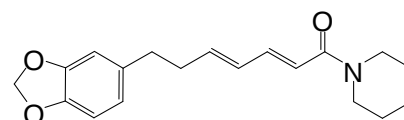
Piperitina (3)



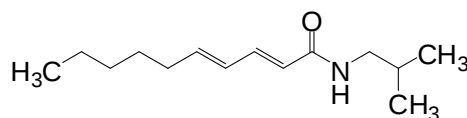
Piperlongumina (4)



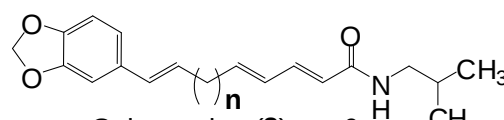
3-(3,4 dimetoxifenil)-propanoilpirrol (5)



Piperdadina (6)



Pellitorina (7)



Guineensina (8): n= 6
Retrofractamida (9): n= 2

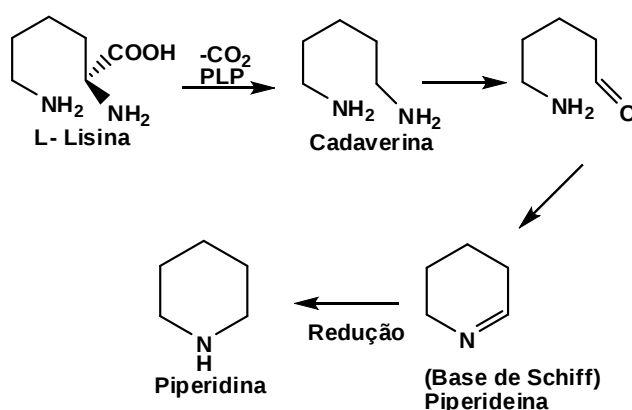
Figura 1.1: Alguns constituintes isolados de espécies do gênero *Piper* (PARMAR *et al.*, 1998 e 1997).

As atividades biológicas exibidas pela piperina é bem diversificada como, por exemplo: atividade anti-inflamatória, anticonvulsivante, antioxidante, efeito analgésico e antidepressivo (WATTANATHORN *et al.*, 2008). O aumento da biodisponibilidade de outros medicamentos pela piperina é a mais intrigante das atividades farmacológicas desta substância (WATTANATHORN *et al.*, 2008). Este efeito é observado quando alguns medicamentos são co-administrados com a piperina, traduzindo-se numa maior concentração plasmática dos mesmos. Tal efeito foi constatado em estudos com a vasicina, esparteína (ATA *et al.*, 1981), propanolol, teofilina, feitoína (BANO *et al.*, 1991), e curcumina (SHOBA *et al.*, 1998). A maioria dos trabalhos relata um aumento de 100% na concentração de tais substâncias na corrente sanguínea. As razões levantadas para este efeito, segundo a maioria dos autores são:

- ✓ Alterações na permeabilidade das células epiteliais do trato gastrointestinal, facilitando a absorção dos fármacos (JOHRI *et al.*, 1992);
- ✓ Influência na glucuronidação (etapa mais importante na biotransformação de compostos xenobióticos) (REEN *et al.*, 1993, ATAL *et al.*, 1981).

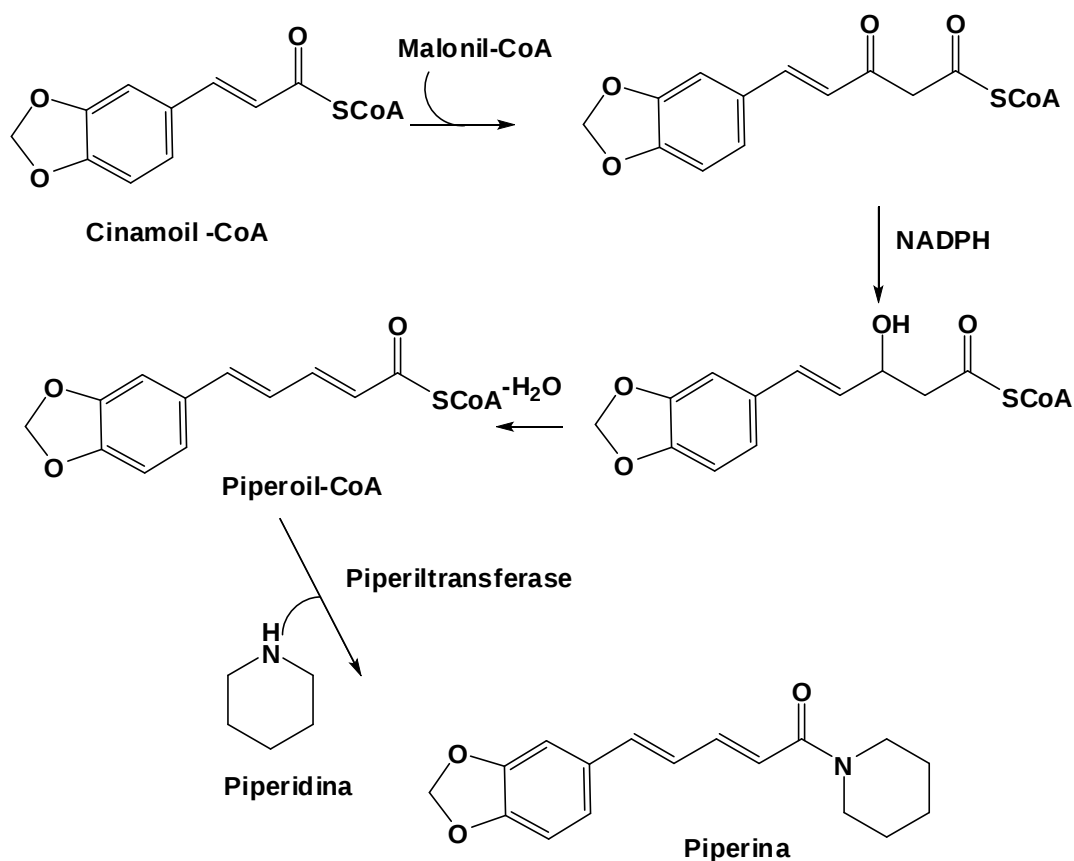
1.3 BIOSSÍNTESE DA PIPERINA

A biossíntese da piperina, envolve a formação do anel piperidínico o qual é originado após a perda do grupo carboxila da *L*-lisina, aminoácido precursor, como é mostrado no **Esquema 1**.



Esquema 1: Formação da piperidina (DEWICK, 2002).

Posteriormente, ocorre a formação da porção do ácido pipérico, derivado do cinamoil-CoA, cuja cadeia carbônica é aumentada através da incorporação de uma unidade de malonil-CoA, a qual sofre posterior redução, via catálise enzimática, seguida por uma desidratação, formando o tioéster piperoil-CoA que reage com a piperidina originando a piperina (**Esquema 2**) (DEWICK, 2002).



Esquema 2: Biossíntese da piperina (DEWICK, 2002).

1.4 TRABALHOS REALIZADOS UTILIZANDO A PIPERINA COMO PROTÓTIPO

Na literatura há diversos trabalhos que associam diversas atividades biológicas à piperina, entre estes destacam-se alguns, que além de evidenciarem o efeito da piperina mostram também o efeito de análogos, visando correlacionar a relação estrutura-atividade.

10 **11**

Estrela *et al.*, (2003) avaliou a relação dose-resposta de três análogos erina sobre *Ascia monuste orseis* e *Spodoptera frugiperda*. A **Figura 1.3** a os compostos sintetizados que apresentaram atividades biológicas mais ntes frente a estas duas espécies. A amida **12** (**Figura 1.3**) foi a mais sora como inseticida por ter apresentado maior toxicidade para as duas es como pode ser observado pelos DL₅₀ dos compostos. As amidas **12**, **14** (**Figura 1.3**) apresentaram DL₅₀ para a *Ascia monuste orseis* igual a 0,68 e 0,28 µg/mg de larva respectivamente e para *Spodoptera erda* 0,61, 1,24 e 1,35 µg/mg respectivamente (ESTRELA *et al.*, 2003).

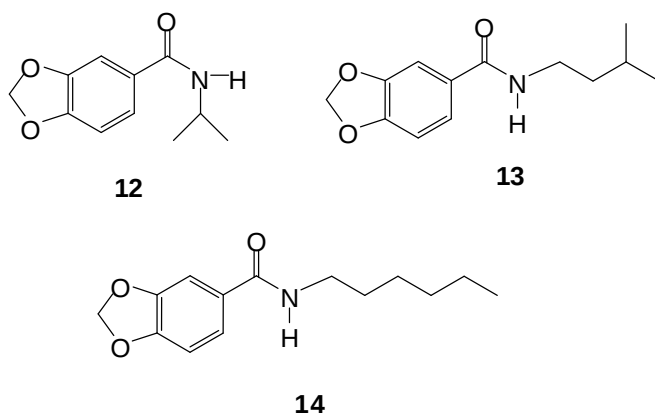


Figura 1.3: Amidas que apresentaram atividades inseticidas mais relevantes em relação a *Ascia monuste orseis* e *Spodoptera frugiperda* (ESTRELA *et al.*, 2003).

Venkatasamy *et al.* (2004) inspirado em trabalhos anteriores relatados na literatura sobre a atividade da piperina na proliferação de melanócitos (LIN *et al.*, 1999), sintetizou 35 análogos da amida natural, visando realizar um estudo de relação estrutura-atividade (SAR). Foram investigados os seus efeitos biológicos sobre a proliferação e diferenciação dos melanócitos visto que a perda progressiva dos melanócitos e despigmentação da pele ocasionam o vitiligo. Alguns exemplos de amidas tendo a piperina como protótipo que apresentaram atividades biológicas relevantes para o tratamento do vitiligo (VENKATASAMY *et al.*, 2004) estão apresentados na **Figura 1.4**. Os três análogos apresentados na **Figura 1.4** foram mais efetivos que a piperina em torno de 30%.

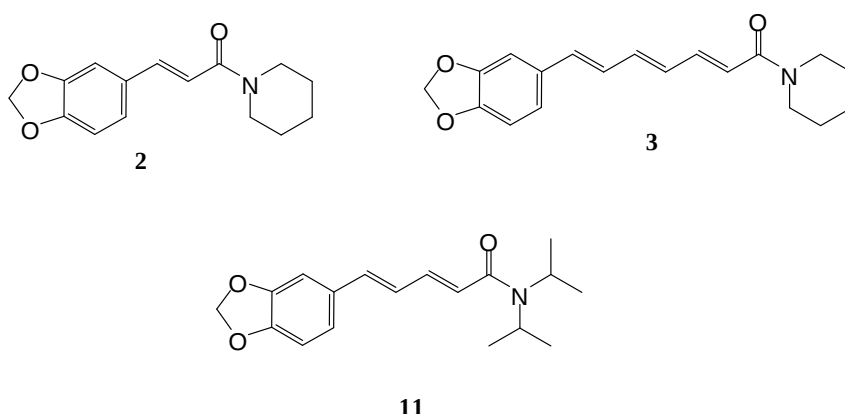


Figura 1.4: Amidas que apresentaram atividades relevantes para o tratamento do vitiligo.

Ribeiro *et al.*, (2004) motivado por dados descritos na literatura sobre a atividade antiparasitária da piperina sobre *Leishmania donovani* (Trypanosomatídeo - causador da leishmaniose visceral) (KAPIL, 1993; RAAY *et al.*, 1999), sintetizou uma série de análogos e derivados da amida natural, visando realizar um estudo sobre outro Trypanosomatídeo, o *Trypanosoma cruzi* (causador da doença de Chagas). A **Figura 1.5** mostra alguns exemplos de compostos modificados sinteticamente que apresentam atividades biológicas relevantes. O IC₅₀ da piperina e das amidas **3**, **15**, **16** e **17** para a forma de epimastigota e amastigota do *trypanosoma cruzi* estão apresentados na **Tabela 1.3** (RIBEIRO, *et al.*, 2004).

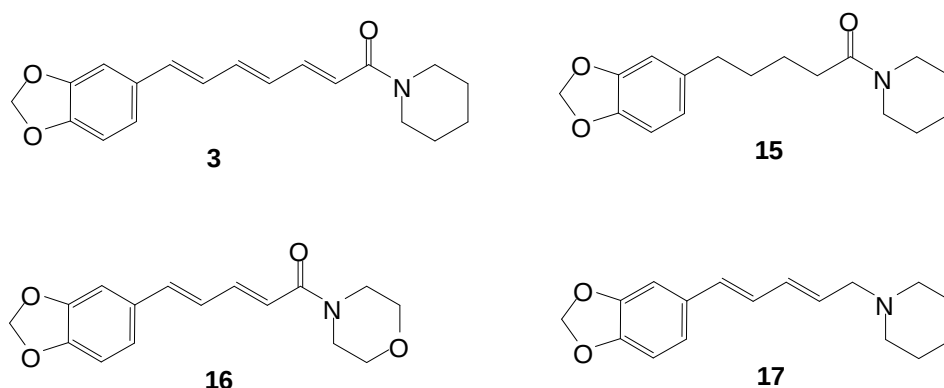


Figura 1.5: Análogos da piperina que apresentaram maior atividade tóxica ao *T. cruzi* (RIBEIRO *et al.*, 2004).

Tabela 1.3: O IC₅₀ da piperina e das amidas **3**, **15**, **16** e **17** para a forma de epimastigota e amastigota do *Trypanosoma cruzi* (RIBEIRO *et al.*, 2004)

Composto	Epimastigota IC ₅₀ µM	Amastigota IC ₅₀ µM
Piperina	7,36	4,91
3	10,67	7,40
15	19,41	11,52
16	56,13	5,71
17	17,49	9,63

Pissinate *et al.* (2004) baseado em dados relatados na literatura sobre a atividade antitumoral da piperina frente as culturas de células L929 *in vitro*, linfoma de Dalton (DLA) e do carcinoma ascítico de Ehrlich (EAL) (SUNILA *et al.*, 2004), sintetizou uma série de análogos a amida natural e investigou sua atividade citotóxica frente ao carcinoma de Ehrlich. A **Figura 1.6** mostra as estruturas das amidas mais ativas nas avaliações realizadas (BARRETO-JUNIOR, 2005; PISSINATE, 2006). A comparação entre os compostos com a piperina revelou a diminuição do IC₅₀, tornando-os mais ativos que a piperina. O IC₅₀ encontrado para piperina foi de 108,23 µM, e para os **compostos 18, 19, 20 e 21** foi de 61,81 µM, 50,28 µM, 131,55 µM e 59,52 µM respectivamente (PISSINATE 2006).

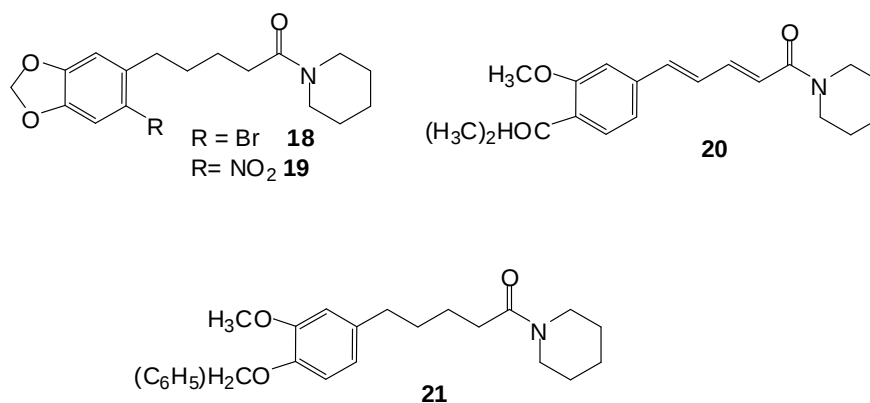


Figura 1.6: Amidas que apresentaram maior toxicidade contra o carcinoma de Ehrlich (BARRETO-JUNIOR, 2005; PISSINATE, 2006).

2.1 OBJETIVOS

Diante da comprovada ação inseticida das amidas insaturadas isoladas do gênero *Piper*, este trabalho objetivou a síntese de amidas insaturadas e saturadas a partir do sorbato de potássio e do anidrido hexanóico respectivamente para posterior avaliação da atividade inseticida dos compostos sintetizados.

3.1 PURIFICAÇÃO DE SOLVENTES E REAGENTES

3.1.1. TRATAMENTO DE DICLOROMETANO

O diclorometano foi tratado com hidreto de cálcio na proporção de 1,5 a 2% m/v, sob refluxo por duas horas, destilado e armazenado em frasco vedado contendo peneira molecular 4Å (PERRIN e ARMAREGO, 1996).

3.1.2. TRATAMENTO DAS AMINAS

As aminas foram refluxadas por três horas com carbonato de potássio, seco previamente em estufa a 120 °C por duas horas. Em seguida foram destiladas e armazenadas em frasco âmbar na geladeira para posterior utilização.

3.2 TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS

3.2.1. CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA

Foram utilizadas placas (ALDRICH) de sílica gel 60 (espessura de 250 µm) sobre vidro ou alumínio. Após aplicação dos padrões e misturas reacionais, solubilizadas em eluentes apropriados, foi empregada câmara de luz UV de $\lambda = 254$ nm (ESPECTRLINE modelo CM10), solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (4,0 g de ácido / 100 mL de etanol) e solução de permanganato foram utilizadas como reveladores.

3.2.2. CROMATOGRAFIA EM COLUNA

A purificação das substâncias foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária. O eluente usado variou de acordo com as substâncias a serem purificadas.

3.2.3. RECUPERAÇÃO DE SÍLICA

A sílica gel usada foi lavada com etanol e água. Para cada 100 g de sílica-gel adicionou-se duas alíquotas de 65,0 mL de peróxido de hidrogênio a 30% v/v com intervalo de uma hora entre cada adição. Deixou-se a sílica exposta ao sol por um período de cinco horas. Filtrou-se a vácuo e o material sólido foi lavado com dois litros de água destilada. A sílica foi seca e ativada em estufa a 125 °C durante 48 horas (TEIXEIRA *et al.*, 2003).

3.3 CARACTERIZAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS

3.3.1. TEMPERATURA DE FUSÃO

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-301 MICROQUÍMICA, sem correção.

3.3.2. ANÁLISE ELEMENTAR

As análises elementares de C, H, N e O dos compostos sintetizados foram realizadas em aparelho *Perkin Elmer* 2400, do Departamento de Solos da UFV.

3.3.3. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

Os espectros no infravermelho foram obtidos com as amostras espalhadas sobre cristal de diamante. As análises foram realizadas em espectrofotômetro VARIAN SPECTRUM FT-IR 660 do Departamento de Química da UFV.

3.3.4. ESPECTROSMETRIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

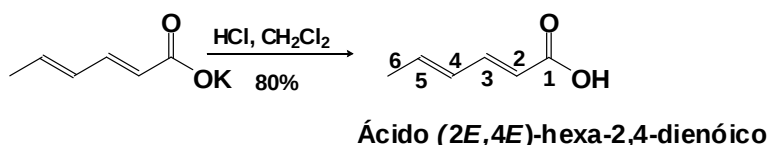
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 do Departamento de Química da UFV. Clorofórmio deuterado (CDCl_3) foi o solvente utilizado e o tetrametilsilano (TMS) foi o padrão de referência interna ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

3.3.5. ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV. As separações ocorreram em uma coluna DB-5 ms de 30m x 0,25 mm de diâmetro e 0,25 μm de espessura com a seguinte programação de temperatura: 20 $^\circ\text{C}$ inicial, 4 $^\circ\text{C}/\text{min}$ até 150 $^\circ\text{C}$. A energia da ionização foi de 70 eV e o detector usado foi o de massas.

3.4 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

3.4.1 Síntese do ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico



A um funil de separação de 1000 mL, adicionou-se sorbato de potássio (10 g, 67,5 mmol), CH_2Cl_2 (100 mL) e solução de ácido clorídrico 1 mol/L (100 mL). A mistura foi agitada por 10 minutos, as fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (4 x 70 mL). As fases orgânicas foram reunidas, adicionou-se MgSO_4 anidro para a remoção da água residual e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o ácido

(2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico (9,0 g, 80 mmol) em 80 % de rendimento na forma de um sólido branco cristalino.

Fórmula molecular: C₆H₈O₂ (MM: 112,05 g mol⁻¹).

Análise elementar: Calculado: C: 64,27%; H: 7,19 %.

Experimental: C: 64,29%; H: 7,21 %.

Erro relativo: C: 0,031 %; H: 0,278 %.

CCD: R_f = 0,55 (Hexano: Acetato de Etila 2:1).

Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3018, 2568, 1691, 1634, 1610.

Ponto de fusão: 133 -134 °C experimental

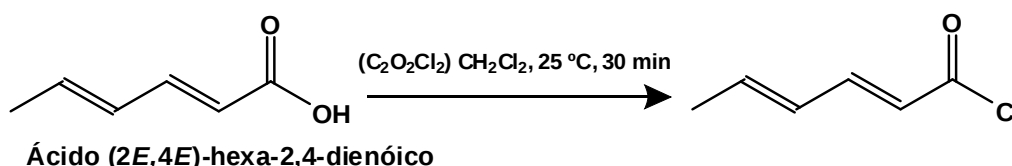
133-135 °C literatura (CARNEIRO, 2006).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,80 (3H, d, 15 Hz, H-6), 5,77 (1H, d, 15 Hz, H-2), 6,17-6,25 (2H, m, H-4 e H-5), 7,30-7,38 (1H, m, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 7,27 ppm) δ (atribuição) 18,9 (C-6), 118,3 (C-2), 129,9 (C-4), 141,0 (C-5), 147,5 (C-3), 173,1(C=O).

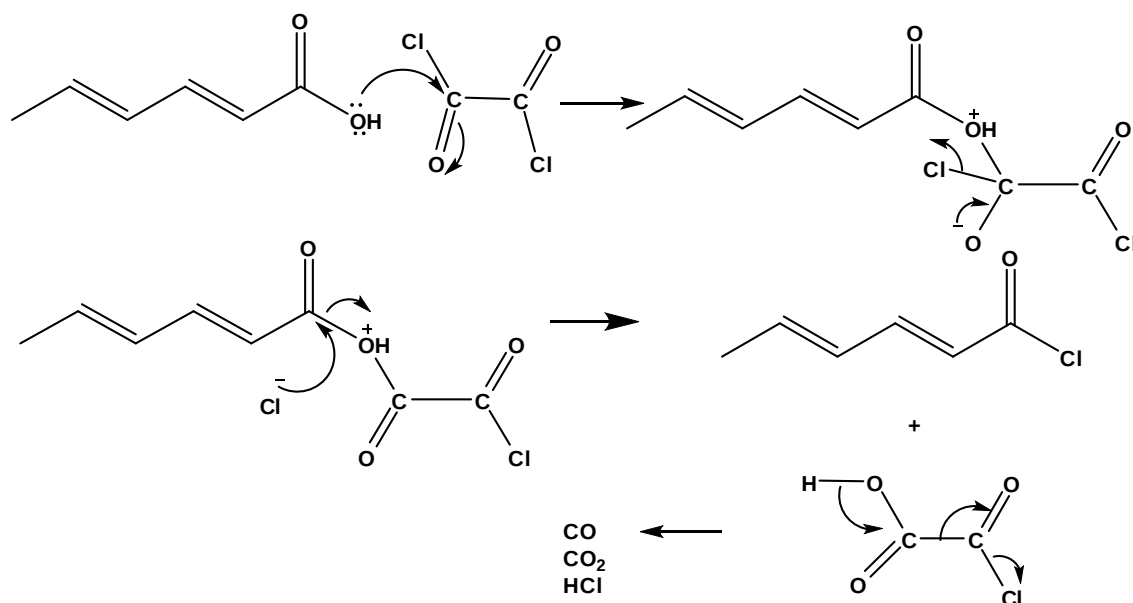
3.4.2 SÍNTESE DAS AMIDAS

Etapa I: Conversão do (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico em seu respectivo cloreto de ácido:



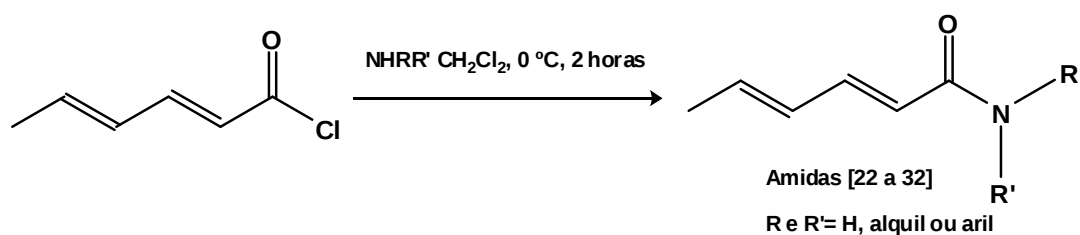
A um balão tritubulado adicionou-se o ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico (0,5 g, 4,46 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (10,0 mL) e em seguida adicionou-se o

cloreto de oxalila ($\text{C}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$) (1,0 mL, 11,5 mmol) formando o cloreto de ácido *in situ*. Após esse período o solvente e o excesso de cloreto de oxalila foram removidos sob pressão reduzida em evaporador rotatório levando a obtenção de um óleo verde (PAULA *et al.*, 2000). O mecanismo para obtenção do cloreto de ácido é mostrado no **Esquema 3**.



Esquema 3: Mecanismo para a formação do cloreto de ácido (MARCH, 1985).

Etapa II: Procedimento geral para obtenção das amidas [22 a 32]:



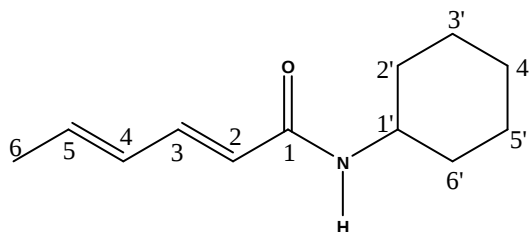
O óleo obtido na etapa I foi dissolvido em CH_2Cl_2 seco (5 mL) e transferido para um balão de fundo redondo e a esta solução foram adicionados 11,5 mmol de cada amina. A mistura reacional foi mantida sob

agitação e atmosfera inerte a 0 °C por duas horas. Em seguida o excesso de solvente foi removido em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica gel tendo como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila obtendo as amidas [22 a 32] puras (RIBEIRO *et al.*, 2004).

As amidas sintetizadas através deste procedimento foram:

- (2*E*, 4*E*)-*N*-(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22],
- (2*E*, 4*E*)-*N*-(benzil)exa-2,4-dienamida [23],
- (2*E*, 4*E*)-*N*-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24],
- (2*E*, 4*E*)-*N*-(pentil)exa-2,4-dienamida [25],
- (2*E*, 4*E*)-*N*-(fenil)exa-2,4-dienamida [26],
- (2*E*, 4*E*)-*N,N*-(difenil)exa-2,4-dienamida [27],
- (2*E*, 4*E*)-*N,N*-di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28],
- (2*E*, 4*E*)-*N,N*-(dietil)exa-2,4-dienamida [29],
- (2*E*, 4*E*)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30],
- (2*E*, 4*E*)-*N*-(exil)exa-2,4-dienamida [31],
- (2*E*, 4*E*)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32].

Produto [22]: (2E, 4E)-N-(cicloexil)exa-2,4-dienamida



Fórmula molecular: C₁₂H₁₉NO (MM: 193,29 g·mol⁻¹).

Aspecto: Sólido branco.

Rendimento: 85% (733 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 74,57%; H: 9,91 %; N: 7,25%.

Experimental: C: 75,11%; H: 9,56%; N: 7,38%.

Erro relativo: C: 0,07%; H: 3,53% N: 1,79%.

Ponto de fusão: 162,8-163,3 °C.

CCD: R_f = 0,34 (Hexano: Acetato de etila 2:1).

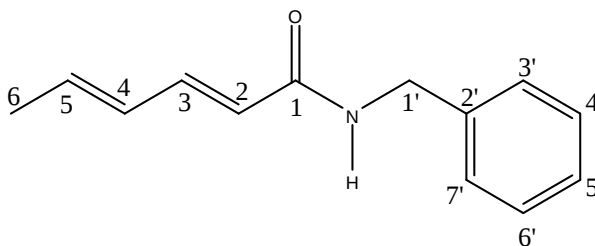
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3280, 3050, 2929, 2859, 1655, 1629, 1542, 984.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,06–1,25 (4H, m, H-3' e H-5'), 1,38 (2H, dq, ³J = 15 Hz, ⁴J = 3,6 Hz, H-4'), 1,58-1,95 (4H, m, H-2' e H-6'), 1,81 (3H, d, 15,7 Hz, H-6), 3,78-3,89 (1H, m, H-1'), 5,50 (1H, sl, **NH**), 5,70 (1H, d, 15 Hz, H-2), 6,00-6,17 (2H, m, H-4 e H-5), 7,10-7,20 (1H, dd, ³J = 15 Hz, ⁴J = 9,9 Hz H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 18,8 (C-6), 25,1 (C-3' e C-5'), 25,8 (C-4'), 33,4 (C-2' e C-6'), 48,4 (C-1'), 122,2 (C-2), 129,9 (C-4), 137,6 (C-5), 141,1 (C-3), 165,6 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 193 (27,07, M⁺), 112 (42,9), 98 (36,3), 96 (35,5), 95 (100), 69 (10,9), 67 (66,8), 65 (15,8), 56 (12,1), 55 (12,7).

Produto [23]: (2E, 4E)-N-(benzil)exa-2,4-dienamida



Fórmula molecular: C₁₃H₁₅NO (MM: 201,26 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido branco.

Rendimento: 91% (817 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 77,58%; H: 7,51 %; N: 6,96%.

Experimental: C: 78,37%; H: 7,70 %; N: 7,11%.

Erro relativo: C: 1,01%; H: 2,53% N: 2,15%.

Ponto de fusão: 127,5 -128,1 °C.

CCD: R_f = 0,32 (Hexano: Acetato de etila 2:1).

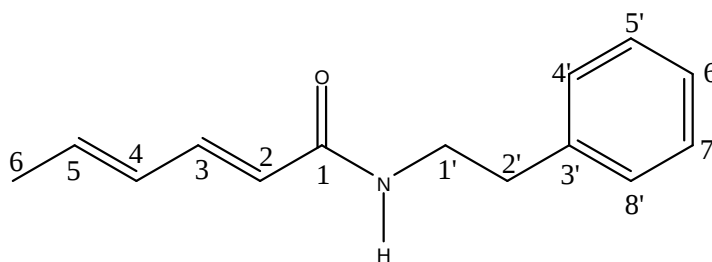
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3287, 3025, 2875, 1653, 1626, 1616, 1533, 993, 685.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,82 (3H, d, 5,7 Hz, H-6), 4,48 (2H, d, ³J = 5,7 Hz, H-1'), 5,76 (1H, d, 15,3 Hz, H-2), 6,00-6,18 (2H, m, H-4 e H-5), 7,16-7,34 (6H, m, H-3, H-3', H-4', H-5', H-6' e H-7').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 18,8 (C-6), 43,9 (C-1'), 121,5 (C-2), 127,6 (C-4', C-5' e C-6'), 128,0 (C-3' e C-7'), 128,8 (C-2'), 129,9 (C-4), 138,2 (C-5), 141,7 (C-3), 166,5 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 201 (56,54 M⁺), 186 (24,1), 106 (79,25), 96 (35,17), 95 (80,33), 91 (100,0), 84 (19,8), 81 (29,3), 79 (17,4), 77 (18,6), 67 (88,4), 66 (16,5), 65 (46,4), 51 (30,4).

Produto [24]: (2E, 4E)-N-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida



Fórmula molecular: C₁₄H₁₇NO (MM: 215,29 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido branco.

Rendimento: 88% (733 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 78,1%; H: 7,96%; N: 6,51%.

Experimental: C: 76,98%; H: 8,04 %; N: 6,61%.

Erro relativo: C: 1,43%; H: 1,00% N: 1,53%.

Ponto de fusão: 98,0 – 99,3 °C.

CCD: R_f = 0,40 (Hexano: Acetato de etila 2:1).

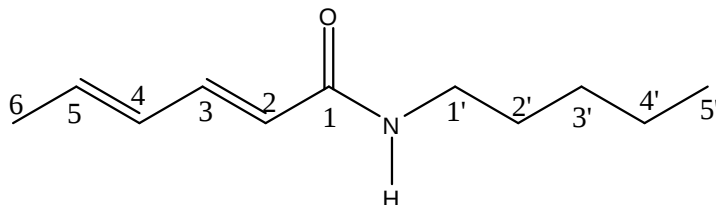
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3301, 3064, 2929, 1652, 1625, 1608, 1537.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,55 (2H, m, H-2'), 1,81 (3H, d, ³J = 6,0 Hz, H-6), 5,15-5,25 (2H, m, H-1'), 5,74 (1H, d, ³J = 15,0 Hz H-2), 5,93 (1H, sl, NH), 5,99-6,17 (2H, m, H-4 e H-5), 7,14-7,32 (6H, m, H-4', H-5', H-6', H-7', H-8' e H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 18,8 (C-6), 21,9 (C-2'), 48,9 (C-1'), 121,7 (C-2), 126,5 (C-6'), 127,5 (C-5' e C-7'), 128,8 (C-4' e C-8'), 129,8 (C-3' e C-4), 138,0 (C-5), 141,7 (C-3), 143,5 (C-3'), 165,7 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 215 (25,5 M⁺), 120 (90,0), 105 (35,5), 95 (100), 77 (29,3), 67 (65,8), 51 (17,0).

Produto [25]: (2E, 4E)-N-(pentil)exa-2,4-dienamida



Fórmula molecular: C₁₁H₁₉NO (MM: 181,27 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido amarelado.

Rendimento: 77 % (620 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 72,88%; H: 10,56%; N: 7,73%.

Experimental: C: 71,76%; H: 10,68%; N: 7,61%.

Erro relativo: C: 1,56%; H: 1,13% N: 1,55%.

Ponto de fusão: 65,6 -66,3°C.

CCD: R_f = 0,48 (Hexano: Acetato de etila 2:1).

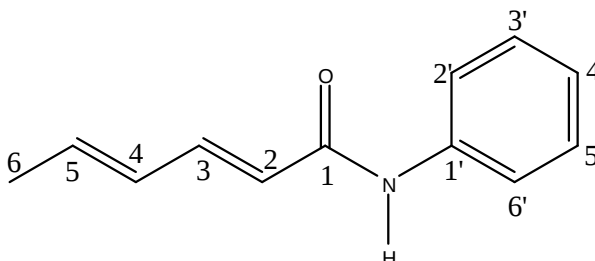
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3286, 2960, 2932, 2867, 1660, 1627, 1612, 1533, 1002.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,87 (3H, dt, ³J = 6,9 Hz, ⁴J = 3,0 Hz, H-5'), 1,26–1,46 (2H, m, H-4'), 1,50 (2H, quit, ³J = 7,2 Hz, H-3'), 1,80 (3H, d, ³J = 5,7 Hz, H-6), 2,93–3,00 (2H, m, H-2'), 3,29 (2H, q, ³J = 6,7 Hz, H-1'), 5,73 (1H, t, ³J = 8,3 Hz, H-2), 5,99–6,17 (2H, m, H-4 e H-5), 7,11–7,19 (1H, dd, ³J = 15,0 Hz, ⁴J = 9,9 Hz, H-3), 8,00 (1H, sl, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 14,0 (C-5'), 18,7 (C-3'), 22,3 (C-4'), 27,3 (C-6), 28,8 (C-2'), 40,3 (C-1'), 121,7 (C-2), 129,8 (C-4), 137,9 (C-5), 141,3 (C-3), 166,7 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 181 (8,9 M⁺), 166 (6,8), 152 (8,8), 124 (9,3), 110 (11,8), 96 (25,1), 95 (100,0), 84 (24,6), 67 (35,4), 51 (14,9).

Produto [26]: (2E, 4E)-N-(fenil)hexa-2,4-dienamida



Fórmula molecular: C₁₂H₁₃NO (MM: 187,24 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido branco.

Rendimento: 90% (666 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 76,98%; H: 7,00%; N: 7,48%.

Experimental: C: 77,24%; H: 7,08 %; N: 7,53%.

Erro relativo: C: 0,33%; H: 1,14% N: 0,66%.

Ponto de fusão: 149,8-150,6 °C.

CCD: R_f = 0,54 (Hexano: Acetato de etila 2:1).

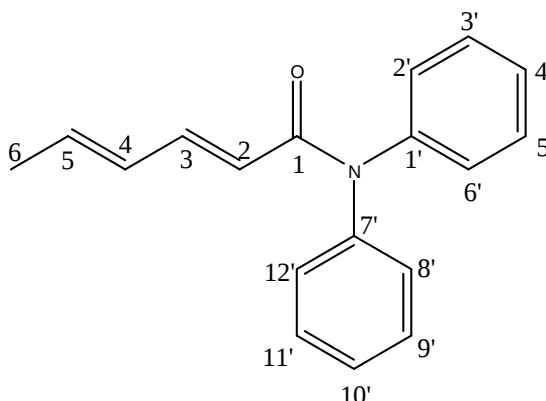
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3311, 3055, 2928, 1607, 1528, 998, 741, 688.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,84 (3H, d, ³J = 5,4 Hz, H-6), 5,92 (1H, d, ³J = 15 Hz, H-2), 6,11– 6,16 (1H, m, H-5), 7,09 (1H, t, ³J = 7,2 Hz H-4) 7,26– 7,34 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5' e H-6'), 7,60 (1H, dd, ³J = 15,0 Hz, ³J = 9,9 Hz, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 18,9 (C-6), 124,4 (C-2, C-2' e C-6'), 129,1 (C-3', C-4' e C-5'), 129,8 (C-4), 139,0 (C-5), 142,9 (C-3 e C-1'), 165,1 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 187 (35,2 M⁺), 172 (13,0), 95 (100), 93 (37,4), 67 (79,6), 65 (28,0), 51 (10,1).

Produto [27]: (2E, 4E)-N,N-(difenil)exa-2,4-dienamida



Fórmula molecular: C₁₈H₁₇NO (MM: 263,33 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido branco.

Rendimento: 77% (900 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 82,10%; H: 6,51%; N: 5,32%.

Experimental: C: 83,01%; H: 6,30 %; N: 5,17%.

Erro relativo: C: 1,10%; H: 3,22% N: 2,81%.

Ponto de fusão: 115,0 -115,7°C.

CCD: R_f = 0,42 (Hexano: Acetato de etila 2:1).

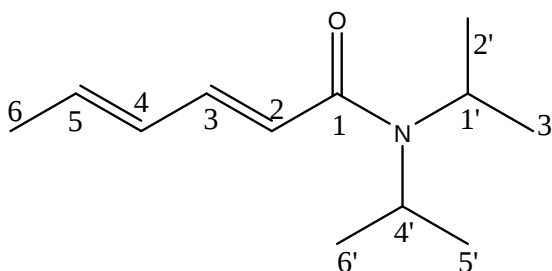
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3074, 2922, 1668, 695.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,87 (3H, d, ³J = 5,1 Hz, H-6), 4,06 (1H, dd, ³J = 14,1 Hz, ⁴J = 7,2 Hz, H-4), 5,78 (1H, d, ³J = 15 Hz, H-2), 6,18–6,23 (1H, m, H-5), 6,81 (1H, dd, ³J = 6,9 Hz, ⁴J = 1,5 Hz, H-3) 7,10– 7,42 (10H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-8', H-9', H-10', H-11', H-12').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 18,9 (C-6), 118,2 (C-2), 126,5 (C-4' e C-10'), 128,8 (C-3', C-5', C-9', C-11'), 129,3 (C-2', C-6', C-8' e C-12'), 140,9 (C-5), 147,5 (C-3, C-1' e C-7'), 172,5 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 269 (59,5, M⁺), 196 (100), 168 (67,3), 112 (12,7), 97 (23,7), 84 (35,7), 77 (36,5), 51 (54,0).

Produto [28]: (2E, 4E)-N,N-di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida



Fórmula molecular: C₁₂H₂₁NO (MM: 195,30 g mol⁻¹).

Aspecto: óleo incolor.

Rendimento: 60% (520 mg).

CCD: R_f = 0,57 (Hexano: Acetato de etila, 2:1).

Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 2971, 2933, 2885, 1649, 1623.

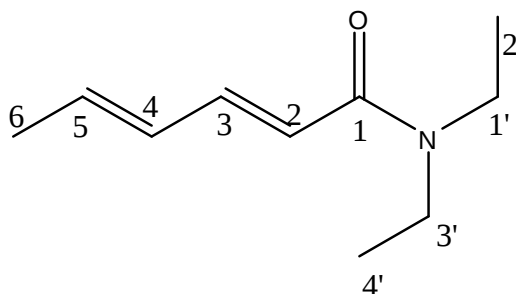
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,29* (12H, sl, H-2', H-3', H-5' e H-6'), 1,80 (3H, dd, ³J= 6,0 Hz ⁴J= 0,9 Hz, H-6), 3,8-4,0* (2H, 2sl, H-1' e H-4')*, 5,95 – 6,24 (3H, m, H-2, H-4, H-5), 7,12-7,21 (1H, dd, ³J = 15,0 Hz, ³J = 9,9 Hz, H-3).

*problema conformacional, os sinais aparecem alargados.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 18,7 (C-2', C-3', C-5' e C-6'), 21,1 (C-6), 46,1 (C-1' e C-4'), 121,3 (C-2), 130,5 (C-4), 136,8 (C-5), 141,9 (C-3), 166,9 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 195 (7,4, M⁺), 140 (4,92), 128 (6,2), 100 (40,4), 95 (60,2), 86 (100,0), 84 (47,4), 67 (18,3), 58 (23,9), 51 (24,8).

Produto [29]: (2E, 4E)-N,N-(dietil)exa-2,4-dienamida



Fórmula molecular: C₁₀H₁₇NO (MM: 167,25 g mol⁻¹).

Aspecto: Óleo incolor.

Rendimento: 80% (600 mg).

CCD: R_f = 0,55 (Hexano: Acetato de etila 2:1).

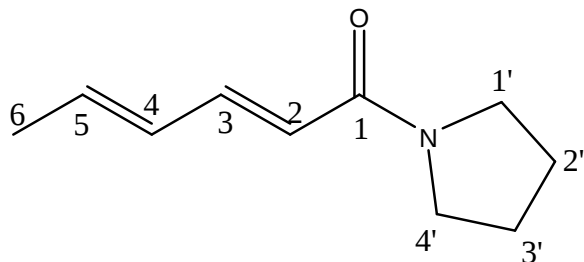
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 2979, 2929, 2876, 1649, 1612.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,19 (6H, sl, H-2' e H-4'), 1,80 (3H, dd, ³J = 6,0 Hz, ⁴J = 0,9 Hz, H-6), 3,38 – 3,40 (2H, sl, H-1' e H-3'), 5,98-6,24 (3H, m, H-2, H-4 e H-5), 7,22–7,30 (1H, dd, ³J = 15,0 Hz, ³J = 9,9 Hz, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 18,7 (C-2' e C-4'), 21,0 (C-6), 47,9 (C-1' e C-3'), 121,3 (C-2), 130,5 (C-4), 136,8 (C-5), 141,9 (C-3), 166,9 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 167 (5,5, M⁺), 155 (19,1), 126 (16,6), 112 (21,5), 100 (36,6), 86 (32,9), 84 (58,6), 72 (100), 58 (88,2), 55 (38,5), 51 (39,7).

Produto [30]: (2E, 4E)-1-(pirrolidin-1-il)hexa-2,4-dien-1-ona



Fórmula molecular: C₁₀H₁₅NO (MM: 165,23 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido amarelado.

Rendimento: 63% (300 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 72,69%; H: 9,15%; N: 8,48%.

Experimental: C: 71,89%; H: 8,97 %; N: 8,29%.

Erro relativo: C: 1,10%; H: 1,96% N: 2,24%.

Ponto de fusão: 130,3–131,2 °C.

CCD: R_f = 0,17 (Acetato de etila).

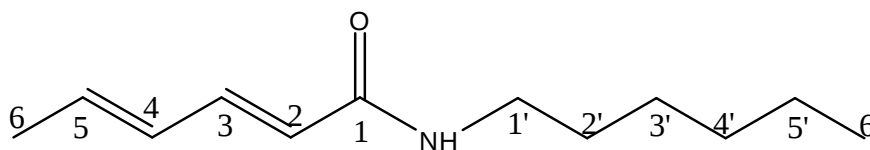
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 2971, 2872, 1660, 1616, 998.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,82 (3H, d, ³J= 6,3 Hz, H-6), 1,89-1,92 (4H, m, H-2' e H-3'), 3,51 (4H, t, ³J= 6,9 Hz, H-1' e H-4'), 6,03 – 6,23 (3H, m, H-2, H-4 e H-5), 7,21 – 7,29 (1H, dd, ³J = 15,0 Hz, ³J = 9,9 Hz, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 18,8 (C-6), 24,3 (C-2' e C-3'), 46,4 (C-1' e C-4'), 119,7 (C-2), 130,4 (C-4), 138,0 (C-5), 142,5 (C-3), 165,5 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 165 (36,6, M⁺), 150 (25,7), 122 (9,3), 95 (100), 85 (49,6), 84 (87,9), 70 (43,2), 67 (67,0), 55 (19,2), 51 (46,0).

Produto [31]: (2E, 4E)-N-(exil)exa-2,4-dienamida



Fórmula molecular: C₁₂H₂₁NO (MM: 195,30 g·mol⁻¹).

Aspecto: Sólido branco.

Rendimento: 80 % (700 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 73,80%; H: 10,84%; N: 7,17%.

Experimental: C: 72,55%; H: 10,66 %; N: 7,15%.

Erro relativo: C: 1,69%; H: 1,66% N: 0,27%.

Ponto de fusão: 73,3–74,0 °C.

CCD: R_f = 0,36 (Hexano: Acetato de etila 2:1).

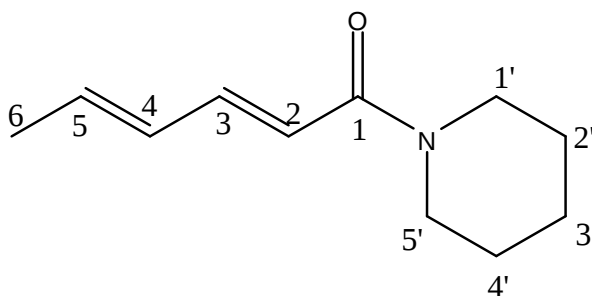
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3267, 2955, 2864, 1654, 1612, 1587, 998.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,51–1,66 (8H, m, H-2', H-3', H-4' e H-5'), 1,82 (6H, dd, ³J = 6,6 Hz, ⁴J = 0,9 Hz H-6 e H-6'), 3,53 (2H, tl, ³J = 4,8 Hz, H-1'), 6,06 – 6,25 (3H, m, H-2, H-4 e H-5), 7,17–7,26 (1H, dd, ³J = 15,0 Hz, ³J = 9,9 Hz, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 14,2 (C-6'), 18,8 (C-6), 22,8 (C-5'), 26,8 (C-4'), 29,8 (C-3'), 31,7 (C-2'), 39,9 (C-1'), 121,6 (C-2), 129,8 (C-4), 138,2 (C-5), 141,5 (C-3), 166,8 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 179 (21,6), 164 (10,9), 95 (45,9), 86 (30,9), 84 (100), 67 (37,5), 51 (28,4).

Produto [32]: (2E, 4E)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona



Fórmula molecular: C₁₁H₁₇NO (MM: 179,26 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido amarelado.

Rendimento: 77 % (620 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 73,70%; H: 9,56%; N: 7,81%.

Experimental: C: 72,77%; H: 9,62%; N: 7,70%.

Erro relativo: C: 1,26%; H: 0,62% N: 1,40%.

Ponto de fusão: 69,6-70,4°C.

CCD: R_f = 0,32 (Hexano: Acetato de etila 2:1).

Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 2934, 2848, 1646, 1619, 1586, 1000.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,51 – 1,65 (6H, m, H-2', H-3' e H-4'), 1,81 (3H, dd, ³J = 6,0 Hz, ⁴J = 0,6 Hz H-6), 3,53 (4H, tl, ³J = 5,7 Hz, H-1' e H-5'), 6,01 – 6,25 (3H, m, H-2, H-4 e H-5), 7,23 – 7,26 (1H, dd, ³J = 15,0 Hz, ³J = 9,9 Hz, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 18,7 (C-6), 26,3 (C-2', C-3' e C-4'), 45,4 (C-1' e C-5'), 118,4 (C-2), 130,5 (C-4), 137,3 (C-5), 143,0 (C-3), 166,0 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 179 (29,0, M⁺), 164 (14,6), 138 (13,0), 95 (58,2), 86 (20,6), 84 (100,0), 67 (42,0), 51 (21,6).

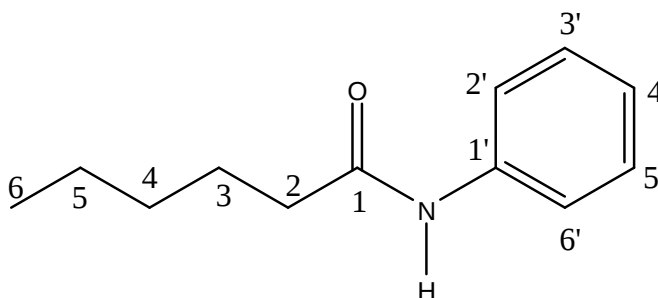
Etapa III: Procedimento geral para obtenção das amidas [33-41]

Em um balão tritubulado adicionou-se anidrido hexanóico (0,4 g; 1,87 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ anidro (10,0 mL) e em seguida adicionou-se a correspondente amina (1,87 mmol). A solução foi mantida sob agitação e atmosfera inerte por quatro horas a 0 °C. Após esse período adicionou-se a reação solução de NaHCO₃, para neutralizar o ácido formado na reação. As fases orgânicas e aquosas foram separadas com o auxílio de um funil de separação. Adicionou-se a fase orgânica sulfato de magnésio (MgSO₄) para a remoção da água residual, em seguida o solvente e o excesso de amina foram removidos com o auxílio de um evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica gel para obtenção das amidas [33-41].

As amidas sintetizadas através deste procedimento foram:

- *N*-fenilexanamida [33],
- *N*-benzilexanamida [34],
- *N*-(cicloexil)exanamida [35],
- 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36],
- *N*-(pentil)exanamida [37],
- *N*-(2-etilfenil)exanamida [38],
- *N*-(3-nitrofenil)exanamida [39],
- *N*-(4-clorofenil)exanamida [40],
- *N*-(3-clorofenil)exanamida [41].

Produto [33]: N-fenilexanamida



Fórmula molecular: C₁₂H₁₇NO (MM: 191,27 g·mol⁻¹).

Aspecto: Sólido amarelado.

Rendimento: 95 % (340 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 75,35%; H: 8,96%; N: 7,32%

Experimental: C: 75,65%; H: 9,17 %; N: 7,45%

Erro relativo: C: 0,39%; H: 2,34% N: 1,77%

Ponto de fusão: 75,4-76,6 °C.

CCD: R_f = 0,68 (Hexano: Acetato de etila 3:1)

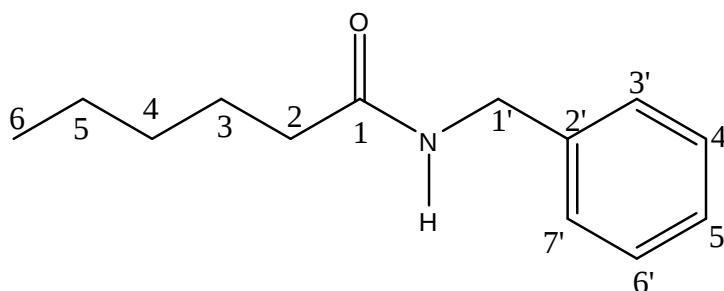
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3302, 3265, 2953, 2929, 2868, 1665, 1600, 1547, 757.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,90 (3H, t, 6,8 Hz, H-6), 1,31-1,36 (2H, m, H-5), 1,72 (4H, quit, ³J = 7,2 Hz, H-3 e H-4), 2,34 (2H, dt, ³J = 7,2 Hz, 2,1 Hz, H-2), 7,09 (1H, t, ³J = 7,2 Hz, H-4'), 7,30 (2H, t, ³J = 7,2 Hz, H-3' e H-5'), 7,51 (2H, d, ³J = 7,8 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 14,1 (C-6), 22,6 (C-5), 25,6 (C-4), 31,6 (C-3), 38,0 (C-2), 120,1 (C-2' e C-6'), 124,4 (C-4'), 129,2 (C-3' e C-5'), 138,2 (C-1'), 178,7 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 191 (5,99, M⁺), 135 (7,44), 93 (100), 77 (6,56), 65 (5,9), 51 (3,99).

Produto [34]: N-benzilexanamida



Fórmula molecular: C₁₃H₁₉NO (MM: 205,30 g·mol⁻¹).

Aspecto: Sólido branco.

Rendimento: 74 % (284 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 76,06%; H: 9,33%; N: 6,82%.

Experimental: C: 76,29%; H: 9,55 %; N: 6,67%.

Erro relativo: C: 0,302 %; H: 2,357 % N: 2,24 %.

Ponto de fusão: 63,7-64,6 °C

CCD: R_f = 0,52 (Hexano: Acetato de etila 2:1)

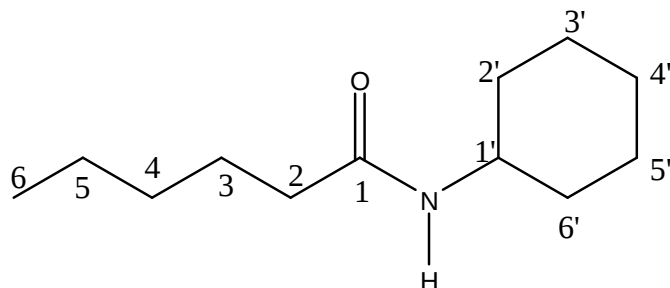
Infravermelho: (ν_{MAX}/cm⁻¹) 3289, 3066, 2948, 2928, 2854, 1630, 1540, 698.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,88 (3H, t, ³J= 6,0 Hz, H-6), 1,29–1,33 (2H, m, H-5), 1,65 (4H, quit, ³J= 7,5 Hz, H-3 e H-4), 2,20 (2H, dt, ³J = 7,5 Hz, ⁴J = 2,1 Hz H-2), 4,43 (2H, d, ³J= 5,7 Hz, H-1'), 5,80 (1H, sl, **NH**), 7,25–7,33 (5H, m, H-3', H-4', H-5', H-6' e H-7').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 14,2 (C-6), 22,6 (C-5), 25,6 (C-4), 31,7(C-3), 37,0 (C-2), 43,8 (C-1'), 127,7 (C-5'), 128,0 (C-4' e C-6'), 128,9 (C-3' e C-7'), 138,6 (C-2'), 173,3 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 205 (28,1, M⁺), 149 (69,1), 106 (49,3), 91 (100), 86 (27,2), 84 (46,2), 65 (15,4), 51 (34,0).

Produto [35]: N-(cicloexil)exanamida



Fórmula molecular: C₁₂H₂₃NO (MM: 197,32 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido branco.

Rendimento: 67 % (220 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 73,04%; H: 11,75%; N: 7,10%.

Experimental: C: 72,05%; H: 12,32 %; N: 6,87%.

Erro relativo: C: 1,355 %; H: 4,851 % N: 3,239 %.

Ponto de fusão: 61,5–62,8.

CCD: R_f = 0,63 (Hexano: Acetato de etila 3:1).

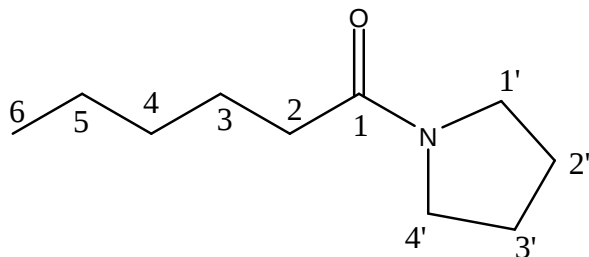
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3301, 2956, 2915, 2852, 1627, 1540.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,88 (3H, dt, ³J= 6,9 Hz, ⁴J= 2,4 Hz, H-6), 1,12 (2H, dquit, ³J= 8,7 Hz, ⁴J= 2,4 H-4'), 1,26-1,38 (4H, m, H-2' e H-6'), 1,56-1,72 (4H, m, H-3' e H-5'), 1,87-1,92 (2H, m, H-5), 2,11-2,16 (4H, m, H-3 e H-4), 2,32 (2H, t, ³J= 7,5 Hz, H-2), 3,70-3,80 (1H, m, H-1'), 5,48 (1H, sl, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 14,2 (C-6), 22,6 (C-4'), 25,0 (C-3' e C-5'), 25,7 (C-2' e C-6'), 31,6 (C-5), 33,3 (C-3 e C-4), 37,1 (C-2), 48,4 (C-1'), 178,3 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 197 (3,59, M⁺), 141 (47,8), 116 (85,8), 99 (13,1), 83 (11,2), 60 (53,2), 56 (100), 55 (39,8).

Produto [36]: 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona



Fórmula molecular: C₁₀H₁₉NO (MM: 169,26 g mol⁻¹).

Aspecto: Óleo incolor.

Rendimento: 89% (280 mg).

CCD: R_f = 0,32 (Hexano: Acetato de etila 1:1).

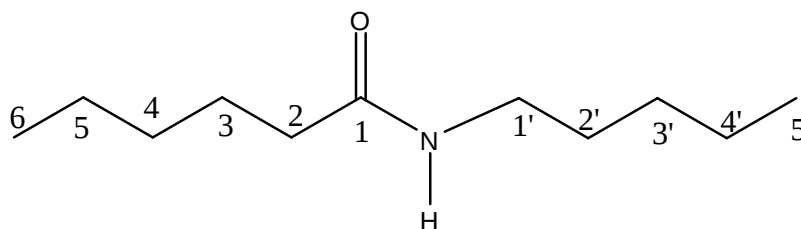
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 2930, 2877, 1635.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,88 (3H, t, ³J= 7,0 Hz, H-6), 1,29–1,32 (4H, m, H-4 e H-5), 1,63 (2H, dquit, ³J= 7,2 Hz, ⁴J= 2,0 Hz, H-3), 1,87–1,90 (4H, m, H-2' e H-3'), 2,24 (2H, t, ³J= 6,0 Hz, H-2), 3,35-3,41 (4H, m, H-1' e H-4').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 14,2 (C-6), 22,7 (C-5), 24,9 (C-2', C-3' e C-4), 31,9(C-3), 34,9 (C-2), 46,8 (C-1' e C-4'), 172,3 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 169 (6,67, M⁺), 140 (10,8), 126 (20,0), 113 (100), 98 (26,3), 84 (38,3), 70 (75,4), 55 (56,5).

Produto [37]: N-(pentil)exanamida



Fórmula molecular: $C_{11}H_{23}NO$ (MM: $185,31 \text{ g mol}^{-1}$).

Aspecto: Óleo incolor.

Rendimento: 78 % (270 mg).

CCD: $R_f = 0,60$ (Hexano: Acetato de etila 3:1).

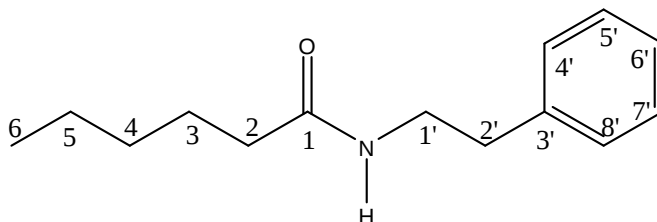
Infravermelho: ($\nu_{\text{MÁX}}/\text{cm}^{-1}$) 3282, 2964, 2931, 2871, 1642, 1552.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00 \text{ ppm}$): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,88 (6H, t, $^3J = 6,3 \text{ Hz}$, H-6 e H-5'), 1,28–1,32 (8H, m, H-4, H-5, H-3' e H-4'), 1,48 (2H, quit, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, H-3), 1,61 (2H, quit, $^3J = 7,5 \text{ Hz}$, H-2'), 2,15 (2H, t, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, H-2), 3,23 (2H, q, $^3J = 7,5 \text{ Hz}$, H-1') 5,6 (1H, sl, NH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00 \text{ ppm}$) δ (atribuição) 14,2 (C-6 e C-6'), 22,6 (C-5 e C-4'), 25,7 (C-4), 29,5 (C-3), 31,7 (C-2'), 37,0 (C-2), 39,8 (C-1'), 174,1 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 185 (16,6, M^+), 156 (38,4), 142 (32,4), 129 (100), 114 (65,8), 99 (56,1), 87 (47,6), 86 (57,7), 73 (68,9), 71 (68,3), 55 (40,9).

Produto [38]: *N*-(2-etilfenil)exanamida



Fórmula molecular: C₁₄H₂₁NO (MM: 219,32 g mol⁻¹)

Aspecto: Óleo incolor

Rendimento: 73% (300 mg)

CCD: R_f = 0,53 (Hexano: Acetato de etila 2:1)

Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3274, 3034, 2955, 2931, 2871, 1643, 1529, 696.

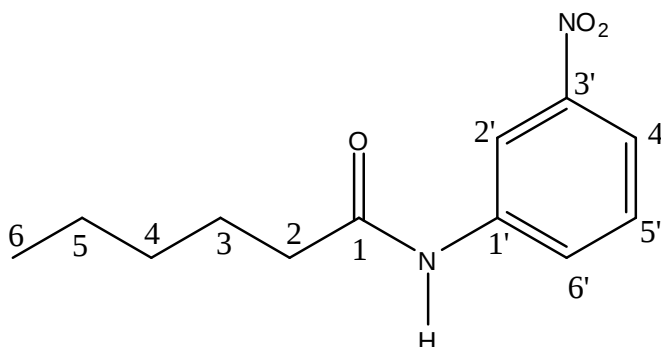
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,87 (3H, t, ³J = 6,9 Hz, H-6), 1,25–1,32 (4H, m, H-4 e H-5), 1,48 (2H, d, ³J = 6,9 Hz, H-2'), 1,64 (2H, quit, ³J = 6,6 Hz, H-3), 2,16 (2H, t, ³J = 7,2 Hz, H-2)*, 5,08-5,18 (4H, m, H-1'), 5,78 (1H, sl, NH), 7,22-7,36 (5H, m, H-4', H-5', H-6', H-7' e H-8').

*sinal deformado devido problemas conformacionais.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 14,1 (C-6), 22,6 (C-4 e C-5'), 25,7 (C-3), 31,6 (C-2'), 37,0 (C-2'), 48,8 (C-1'), 126,4 (C-6'), 127,0 (C-5' e C-7'), 128,9 (C-4' e C-8'), 143,5 (C-3'), 172,5 (C=O).

EM, m/z (%): 219 (38,3, M⁺), 163 (43,3), 120 (43,2), 106 (100), 105 (94,2), 104 (53,4), 103 (11,3), 86 (10,9), 79 (25,5), 77 (29,3), 72 (12,1), 71 (10,2), 59 (21,2), 51 (15,2).

Produto [39]: *N*-(3-nitrofenil)exanamida



Fórmula molecular: C₁₂H₁₆N₂O₃ (MM: 236,17 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido amarelado.

Rendimento: 90% (390 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 61,00%; H: 6,83 %; N: 11,86%.

Experimental: C: 61,36%; H: 6,94 %; N: 11,68%.

Erro relativo: C: 0,59%; H: 1,61% N: 1,51%.

Ponto de fusão: 55,4–56,3 °C.

CCD: R_f = 0,60 (Hexano: Acetato de etila 2:1).

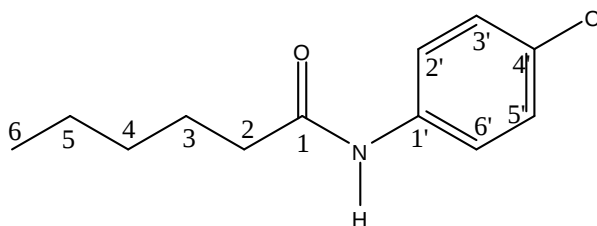
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3331, 2948, 2867, 1668, 1530, 1341.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,89 (3H, t, ³J = 7,2 Hz, H-6), 1,31–1,37 (4H, m, H-4, H-5), 1,73 (2H, quit, ³J = 7,2 Hz, H-3), 2,41 (2H, t, ³J = 7,2 Hz, H-2), 7,46 (1H, t, ³J = 2,1 Hz, H-2'), 7,75 (1H, sl, **NH**), 7,91–7,95 (2H, m, H-4' e H-6'), 8,37 (1H, t, ³J = 8,1 Hz, H-5').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 14,1 (C-6), 22,6 (C-5), 25,3 (C-4), 31,6 (C-3), 37,9 (C-2), 114,7 (C-6'), 118,9(C-2'), 125,7 (C-5'), 130,4 (C-4'), 139,3 (C-1'), 148,7 (C-3'), 172,3 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 236 (5,88, M⁺), 180 (19,0), 138 (100), 99 (34,4), 92 (15,8), 71 (56,5), 55 (21,5).

Produto [40]: *N*-(4-clorofenil)exanamida



Fórmula molecular: C₁₂H₁₆ClNO (MM: 225,71 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido branco.

Rendimento: 92% (350 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 63,85%; H: 7,14%; N: 6,21%.

Experimental: C: 64,13%; H: 7,17%; N: 6,20%.

Erro relativo: C: 0,43%; H: 0,42% N: 0,16%.

Ponto de fusão: 101,2–101,9°C.

CCD: R_f = 0,78 (Hexano).

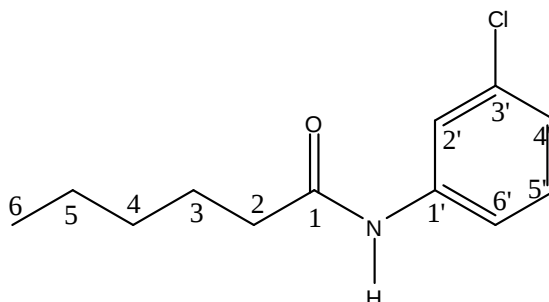
Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3293 2952 2932, 2859, 1664, 1600, 1539, 1484, 833.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,89 (3H, t, ³J = 7,0 Hz, H-6), 1,33 – 1,35 (4H, m, H-4, H-5), 1,68 - 1,75 (2H, m, H-3), 2,33 (2H, t, ³J = 7,5 Hz, H-2), 7,24 - 7,27 (2H, m, H-2' e H-6'), 7,38 (1H, sl, NH), 7,45 (2H, d, ³J = 8,7 Hz, H-3' e H-5').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 14,1 (C-6), 22,6 (C-5), 25,5 (C-4), 31,6 (C-3), 37,9 (C-2), 121,3 (C-2' e C-6'), 129,3 (C-3' e C-5'), 136,8 (C-1' e C-4'), 171,8 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 225 (7,99, M⁺), 169, (4,1), 129 (29,9), 127 (100), 71 (11,4), 55 (6,47).

Produto [41]: N-(3-clorofenil)exanamida



Fórmula molecular: C₁₂H₁₆ClNO (MM: 225,71 g mol⁻¹).

Aspecto: Sólido amarelado.

Rendimento: 79 % (300 mg).

Análise elementar: Calculado: C: 63,85%; H: 7,14%; N: 6,21%.

Experimental: C: 64,13%; H: 7,01%; N: 6,10%.

Erro relativo: C: 0,43%; H: 1,82% N: 1,77%.

Ponto de fusão: 58,9–59,7°C.

CCD: R_f = 0,77 (Hexano).

Infravermelho: (ν_{MÁX}/cm⁻¹) 3278, 2955, 2926, 2859, 1659, 1592, 1519, 744.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,91 (3H, t, ³J = 6,0 Hz, H-6), 1,32 – 1,40 (4H, m, H-4, H-5), 1,75 (2H, quit, ³J = 7,2 Hz H-3), 2,33 (2H, t, ³J = 7,5 Hz, H-2), 7,05 (1H, dt, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 1,5 Hz H-4'), 7,26 (1H, dt, ³J = 7,2 Hz, ⁴J = 1,5 Hz H-3'), 7,37 (1H, dd, ³J = 2,8 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, H-2'), 7,63 (1H, sl, NH), 8,38 (1H, d, ³J = 7,8 Hz, H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00 ppm) δ (atribuição) 14,1 (C-6), 22,6 (C-5), 25,5 (C-4), 31,5 (C-3), 38,2 (C-2), 121,8 (C-2'), 124,9 (C-4'), 129,1 (C-6'), 134,8 (C-1' e C-5'), 178,5 (C=O).

EM (EI 70 eV) m/z (%): 225 (7,1, M⁺), 129 (31,9), 127 (100), 99 (10), 83 (10,6), 71 (16,2), 55 (14,3).

4.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obtenção do ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico intermediário sintético já descrito na literatura (CARNEIRO 2006) foi confirmada a partir dos dados de temperatura de fusão, espectro no infravermelho, espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e por comparação com dados da literatura (CARNEIRO 2006). As estruturas dos produtos de [22-41] também foram confirmadas pelas técnicas citadas anteriormente.

4.1.1. Síntese do ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico

O ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico foi obtido a partir do sorbato de potássio pela reação com ácido clorídrico 1 mol L⁻¹. O produto foi separado da fase aquosa por meio de extração com diclorometano. Após a evaporação do solvente obteve-se o ácido com 80 % de rendimento na forma de um sólido branco. A confirmação do composto ocorreu através das características encontradas nos seguintes espectros: no espectro no infravermelho, **Figura 1.7**, observou uma banda larga de 2568 a 3018 cm⁻¹ característica de banda de estiramento de ligação OH de ácidos carboxílicos. Outra banda de estiramento em 1691 cm⁻¹ característica de estiramento da ligação C=O conjugada e duas bandas em 1634 e 1610 cm⁻¹ referentes aos estiramentos das duas ligações C=C.

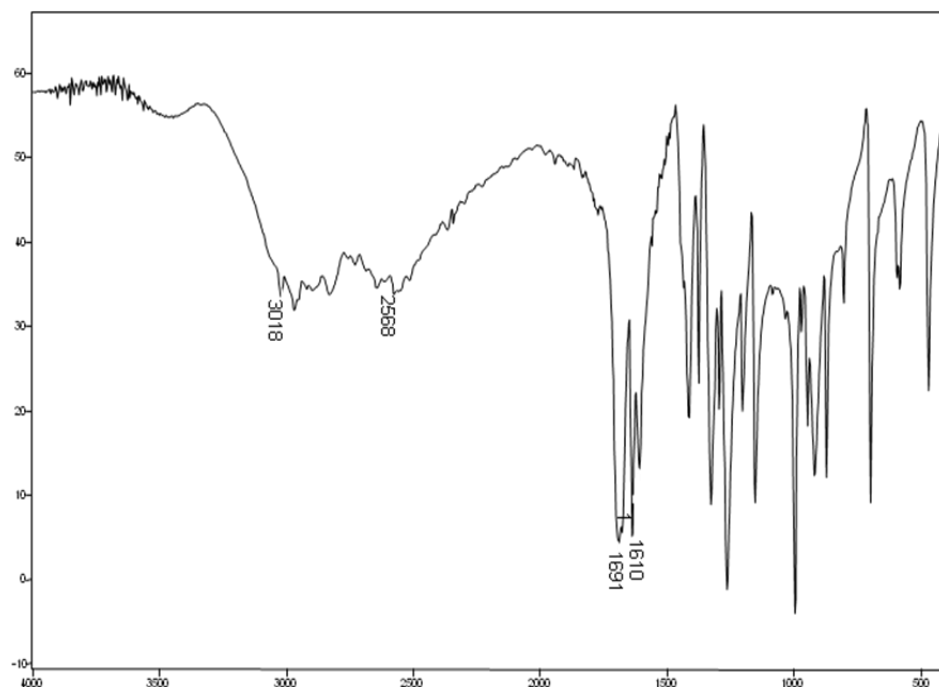


Figura 1.7 - Espectro no Infravermelho do ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico.

No espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.8**, observa-se um duplete em δ 5,77 referente ao hidrogênio (H-2) com $^3J = 15$ Hz, referente ao seu acoplamento com H-3. Também podemos observar outro duplete em δ 1,80 integrado para três hidrogênios (H-6) com $^3J = 15$ Hz, referente ao seu acoplamento com H-5, observou-se uma sobreposição dos sinais de H-4 e H-5 não sendo possível realizarmos a atribuição da multiplicidade destes sinais, os mesmos foram descritos como multiplete em δ 6,17-6,25. E o sinal de H-3 foi atribuído como um multiplete em δ 7,30-7,38, integrado para um hidrogênio.

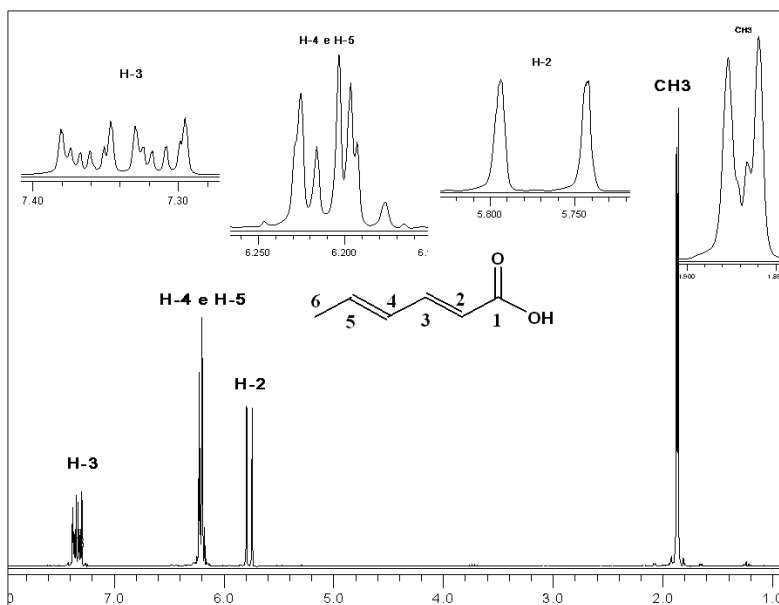


Figura 1.8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) do ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico.

A **Figura 1.9** representa o espectro de RMN de ^{13}C do ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico onde nota-se o sinal em 173,1 ppm atribuído ao carbono C-1, valor característico de carbonila de ácido, e na região característica de carbono sp^2 , observa-se quatro sinais como era esperado para os carbonos C-3, C-5, C-4 e C-2 (147,5, 141,0, 129,9 e 118,3, valores de deslocamento, respectivamente). Por fim também podemos observar um sinal, em 18,9 referente ao grupo metila (C-6).

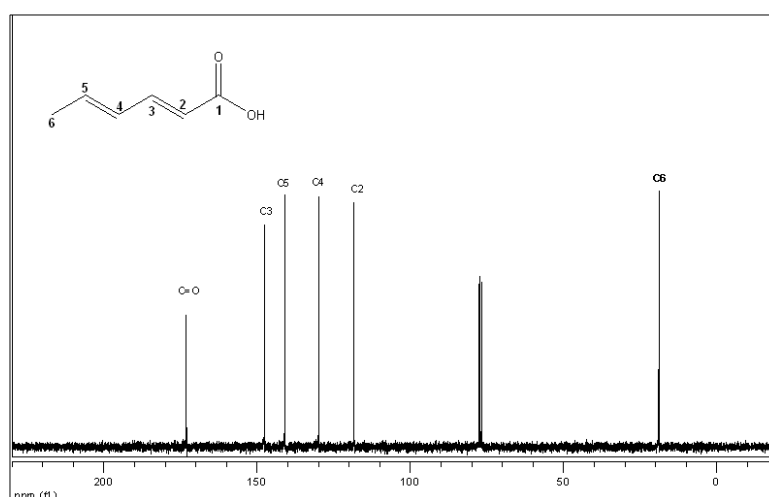
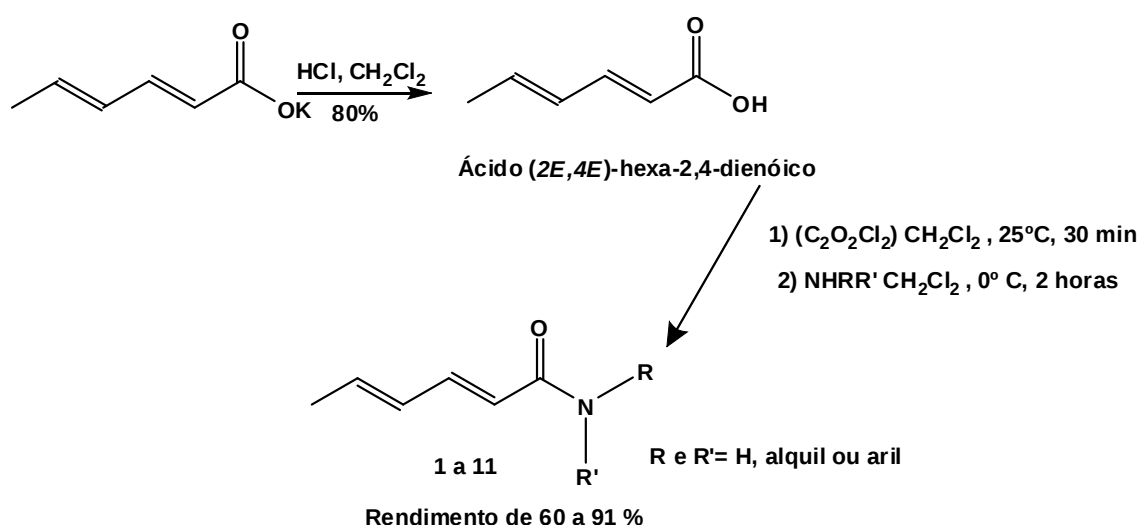


Figura 1.9 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) do ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico.

4.1.2. Síntese das amidas [22-32]

As amidas com estrutura química [22-32] foram preparadas a partir do sorbato de potássio utilizando uma rota sintética que se fundamenta na transformação do sorbato de potássio em ácido sórbico. Em seguida o ácido sórbico foi transformado no cloreto de ácido através da reação com cloreto de oxalila e sem tratamento prévio foi colocado para reagir com as aminas formando as amidas insaturadas desejadas, como mostrado no **Esquema 4**.



Esquema 4: Rota sintética utilizada para o preparo das amidas insaturadas a partir do sorbato de potássio.

Na síntese do cloreto de ácido foi utilizado o cloreto de oxalila (COCl)₂. Este reagente foi escolhido devido à vantagem de formar subprodutos gasosos (CO e CO_2) que são fáceis de serem eliminados não contaminando assim o produto desejado (MARCH, 1985). Como descrito na literatura os cloretos de ácidos apresentam alta reatividade, para manter a integridade do material sintetizado, o mesmo não foi purificado, sendo então empregado na etapa seguinte após a remoção do excesso de cloreto de oxalila e outros gases por pressão reduzida.

Foram sintetizadas **onze** amidas a partir do ácido (2E,4E)-hexa-2,4-dienóico. A escolha do ácido (2E,4E)-hexa-2,4-dienóico como um dos reagentes foi devido às ligações duplas conjugadas presente na estrutura do

mesmo, ligações que também estão presentes na estrutura da piperina, e por ser um reagente de fácil acesso.

4.1.2.1 (2E, 4E)-N-(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22]

A amida [22] foi obtida na forma de um sólido branco com 85% de rendimento, apresentando faixa de temperatura de fusão de 162,8-163,3 °C. A confirmação da estrutura proposta para a amida [22] foi possível mediante a análise de espectros no infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e de massas.

Analizando o espectro no infravermelho, **Figura 1.10**, observa-se uma banda em 3280 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação NH, uma banda em 1542 cm^{-1} característica de deformação angular da ligação NH e uma banda em 1629 cm^{-1} característica de estiramento de C=O de carbonila de amida.

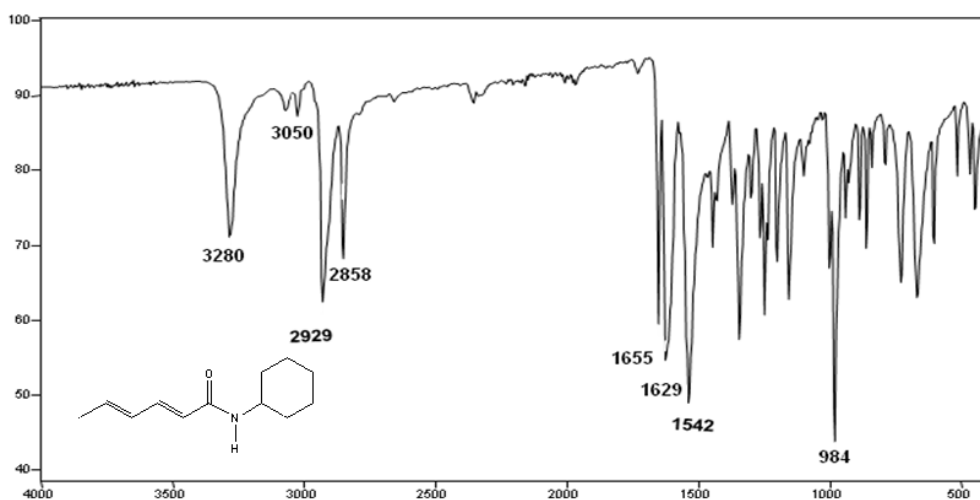


Figura 1.10 - Espectro no Infravermelho da (2E,4E)-N-(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22].

No espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.11**, observa-se um sinal em δ 5,50 na forma de um simpleto largo referente ao NH da amida, outro sinal na forma de um multipeto, integrado para quatro hidrogênios em δ 1,58-1,95, referente ao H-2' e H-6', um duplo quarteto em δ 1,38, referente ao H-4' integrado para

dois hidrogênios e com $J = 15$ Hz acoplado com H-3' e H-5' e $J = 3,6$ Hz acoplado com H-2' e H-6', e um multipeto em δ 1,07-1,21, referente aos H-3' e H-5' sinais da cadeia lateral que foi adicionada ao ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico. No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.12** podemos observar o aparecimento de sinais na região de carbono sp^3 sendo um sinal em δ 48,4 atribuído ao C-1', carbono ligado ao nitrogênio, portanto o mais desblindado do ciclohexano. O espectro de massas, **Figura 1.13**, deste produto apresenta o pico referente ao íon molecular em m/z 193 com intensidade de 27%.

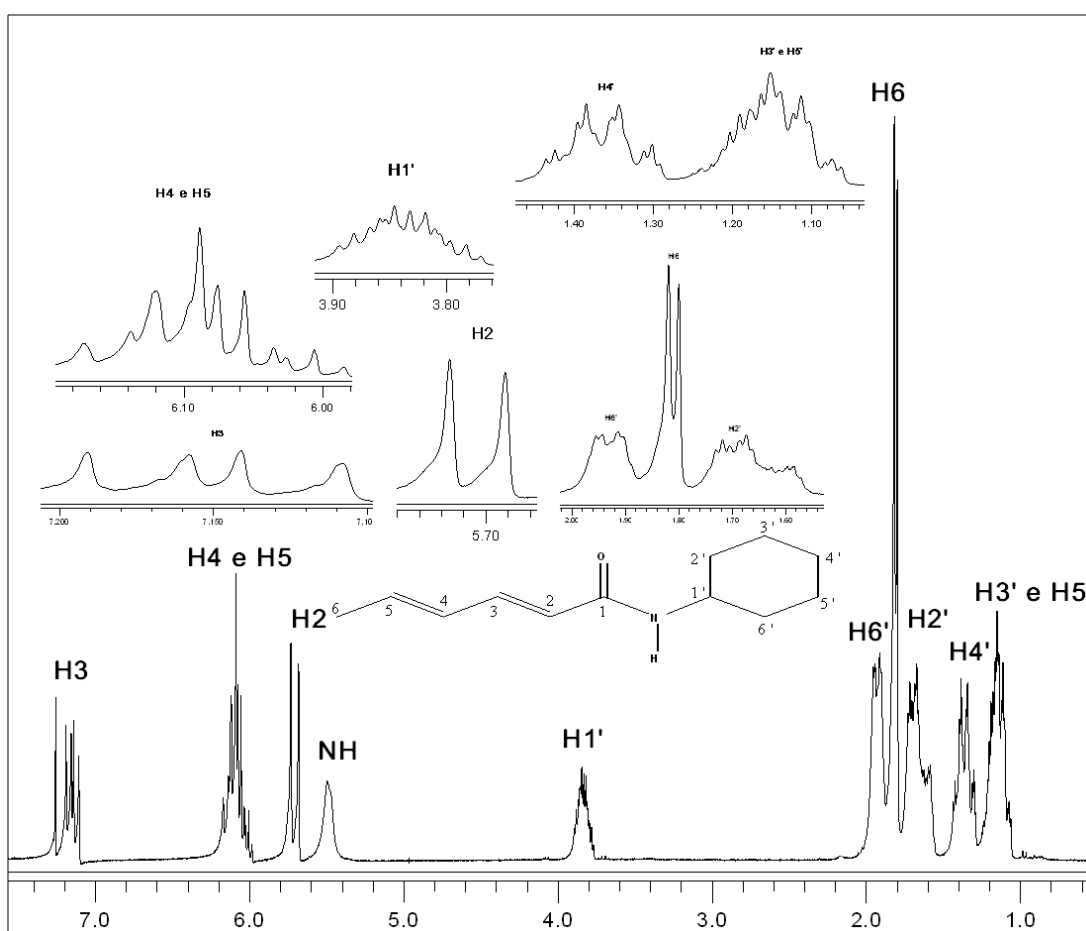


Figura 1.11: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ pm) da (2*E*, 4*E*)-*N*-(cicloexil)hexa-2,4-dienamida [22].

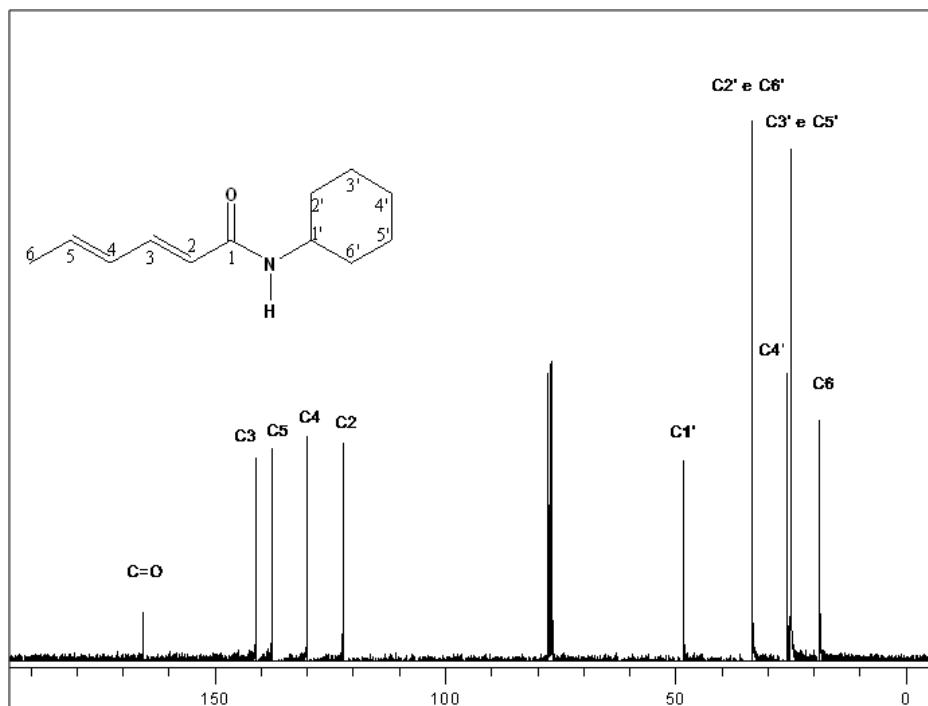


Figura 1.12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2E,4E)-N-(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22].

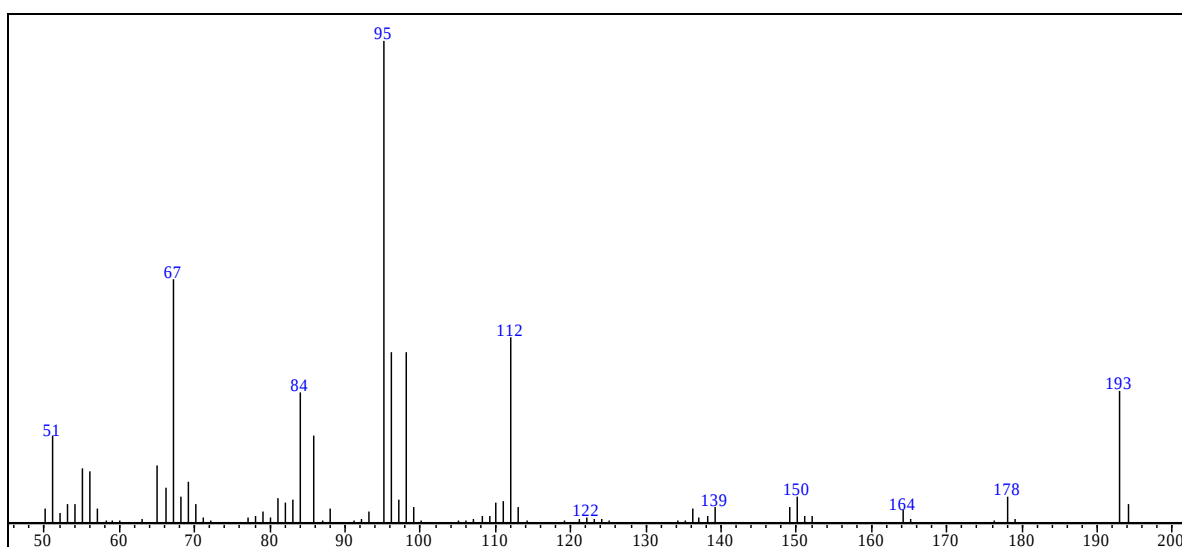


Figura 1.13: Espectro de massas da (2E,4E)-N-(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22].

4.1.2.2 (2E, 4E)-N-(benzil)exa-2,4-dienamida [23]

A amida [23] foi obtida com 91% de rendimento, sendo a faixa de temperatura de fusão de 127,5-128,1 °C. Observa-se no espectro no infravermelho, **Figura 1.14**, uma banda em 3287 cm⁻¹ característica de banda de estiramento da ligação NH, varias bandas entre 3025 a 2875 cm⁻¹ características de estiramento das ligações C_{sp}³ – H e C_{sp}²- H, uma banda em 1616 cm⁻¹ característica de estiramento de C=O de carbonila de amida, uma banda 1533 cm⁻¹ característica de deformação angular da ligação NH e uma banda em 686 cm⁻¹ característica de deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático monossustituído.

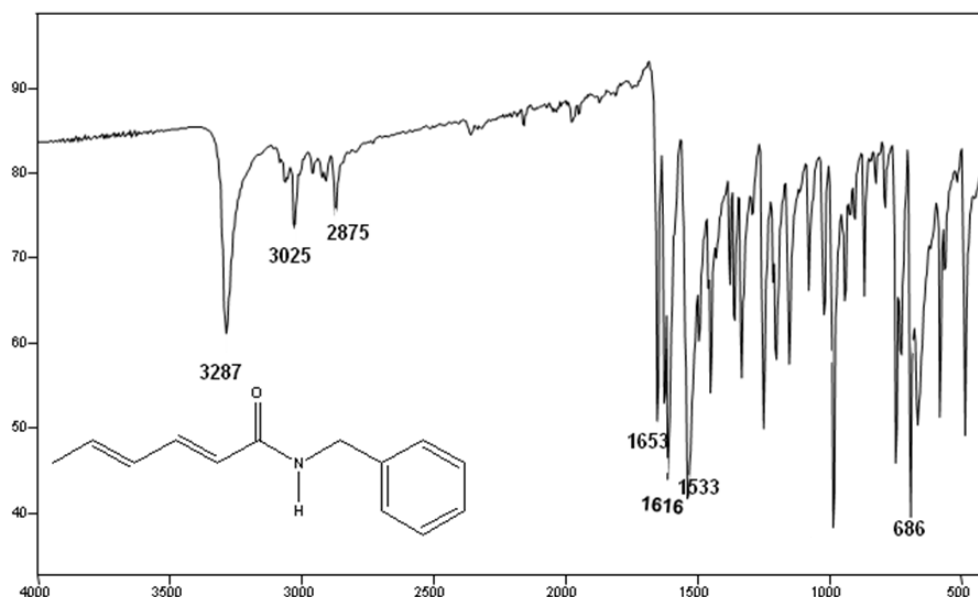


Figura 1.14: Espectro no Infravermelho da (2E, 4E)-N-(benzil)exa-2,4-dienamida [23].

Analizando o espectro de RMN de ¹H, **Figura 1.15**, observa-se o um duplete integrado para dois hidrogênios em δ 4,48 com J = 5,7 Hz atribuído aos H-1' hidrogênio vizinho a carbonila, portanto em um campo desblindado devido a presença da carbonila e do anel aromático. Observa-se também um multipeto em δ 7,16-7,34 referente a seis hidrogênios, atribuído aos

hidrogênios do anel aromático e ao H-3. Estes sinais são referentes a cadeia lateral que foi adicionada ao ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico.

No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.16**, observamos seis sinais na região de carbonos sp^2 atribuídos aos carbonos do anel aromático e um sinal em 43,9 região de carbono sp^3 , atribuído ao C-1'. O C-1' aparece desblindado em relação ao C-6, porque está ligado ao nitrogênio da amida. No espectro de massas, **Figura 1.17**, é possível observar o pico referente ao íon molecular m/z 201 com intensidade de 56,5%.

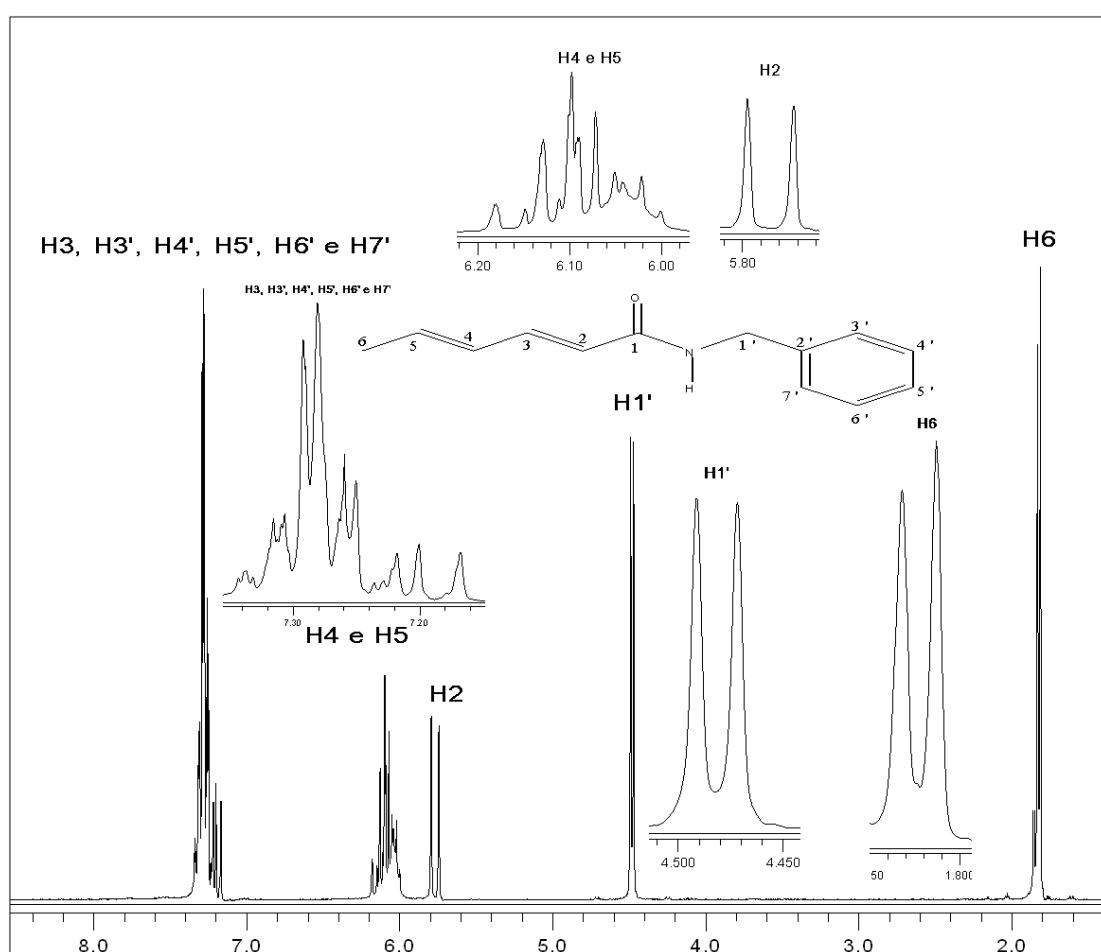


Figura 1.15: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2*E*, 4*E*)-*N*-(benzil)hexa-2,4-dienamida [23].

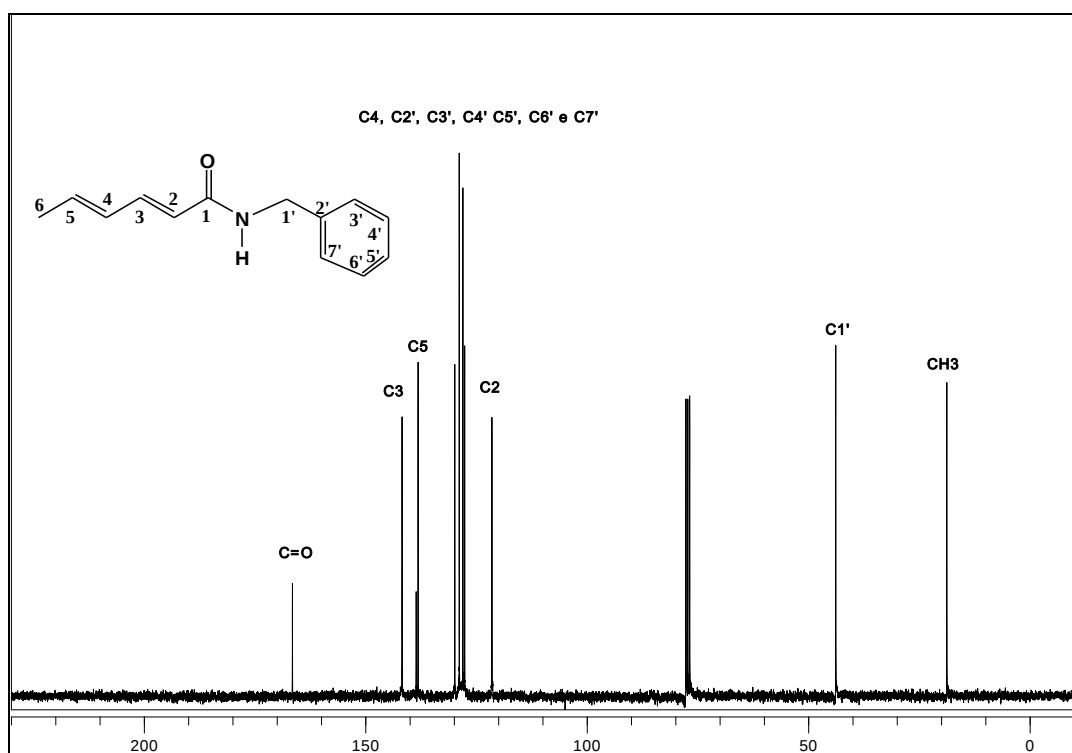


Figura 1.16: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) da (2E, 4E)-N-(benzil)hexa-2,4-dienamida [23].

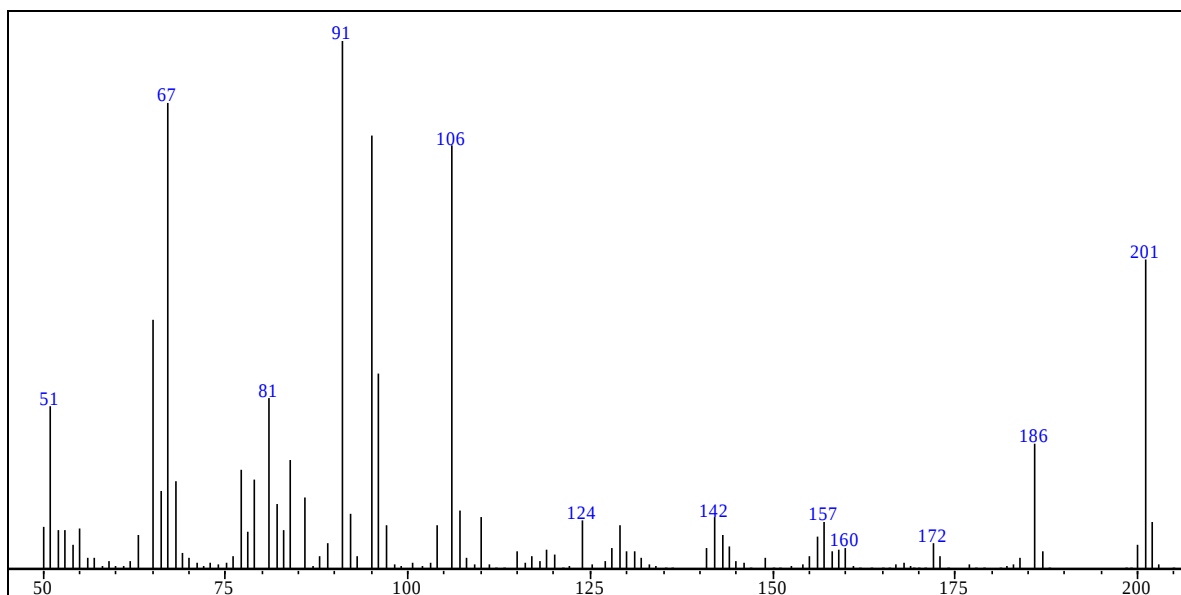


Figura 1.17: Espectro de massas da (2E, 4E)-N-(benzil)hexa-2,4-dienamida [23].

4.1.2.3 (2E, 4E)-N-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24]

A amida [24] foi obtida na forma de um sólido branco e possui um $R_f = 0,40$, numa mistura de Hexano:AcOEt (2:1). Seu espectro no infravermelho, **Figura 1.18**, apresenta uma banda em 3301 cm^{-1} característica de estiramento da ligação NH, várias bandas entre 3064 a 2929 cm^{-1} características de estiramento das ligações $C_{sp^3}-H$ e $C_{sp^2}-H$. Observa-se também duas banda em 1652 e 1625 cm^{-1} características de estiramento de ligação $C=C$, uma banda em 1608 cm^{-1} característica de estiramento de $C=O$ de carbonila de amida e uma banda 1537 cm^{-1} característica de deformação angular da ligação NH.

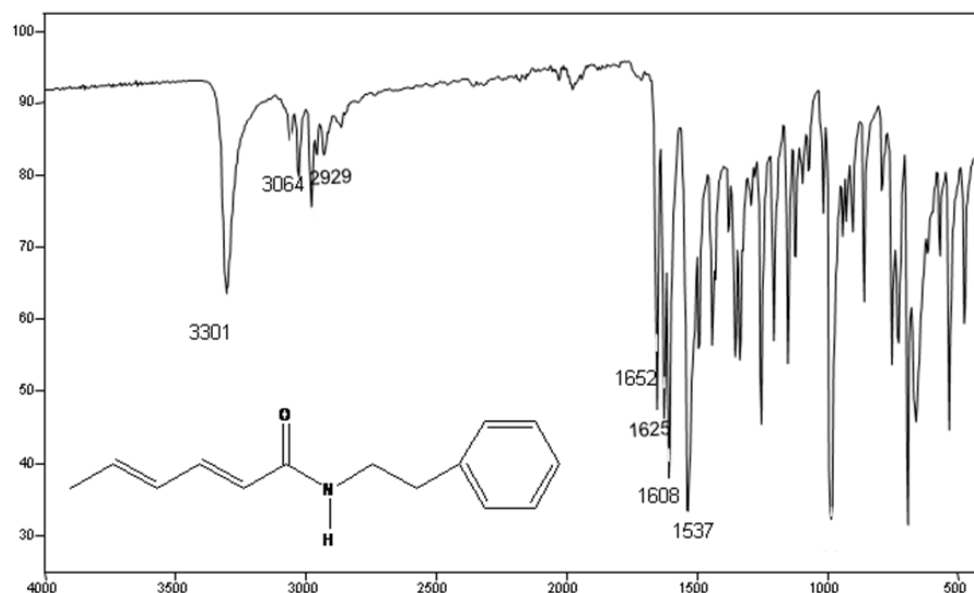


Figura 1.18: Espectro no Infravermelho da (2E, 4E)-N-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24].

Verifica-se no espectro de RMN de 1H , **Figura 1.19**, um multipeto em $\delta 7,14-7,32$ atribuído aos hidrogênios do anel aromático e ao H-3, um simpleto largo em $\delta 5,93$ atribuído ao NH, um multipeto em $\delta 5,15-5,25$ atribuído H-1', um multipeto em $1,55$ atribuído ao H-2'. A (2E, 4E)-N-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida apresenta em seu espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.20**, um sinal em $165,7\text{ ppm}$ atribuído ao carbono C-1, carbonila de amida, um sinal em $48,9\text{ ppm}$ atribuído ao C-1', região de carbono ligado ao nitrogênio. Observa-se também um sinal em $21,9\text{ ppm}$ atribuído ao C-2', um carbono sp^3 mais

desblindado que o C-6, 18,8 ppm, devido o C-2' esta ligado a um anel aromático. O pico do íon molecular m/z 215 está presente no espectro de massas mostrado na **Figura 1.21**.

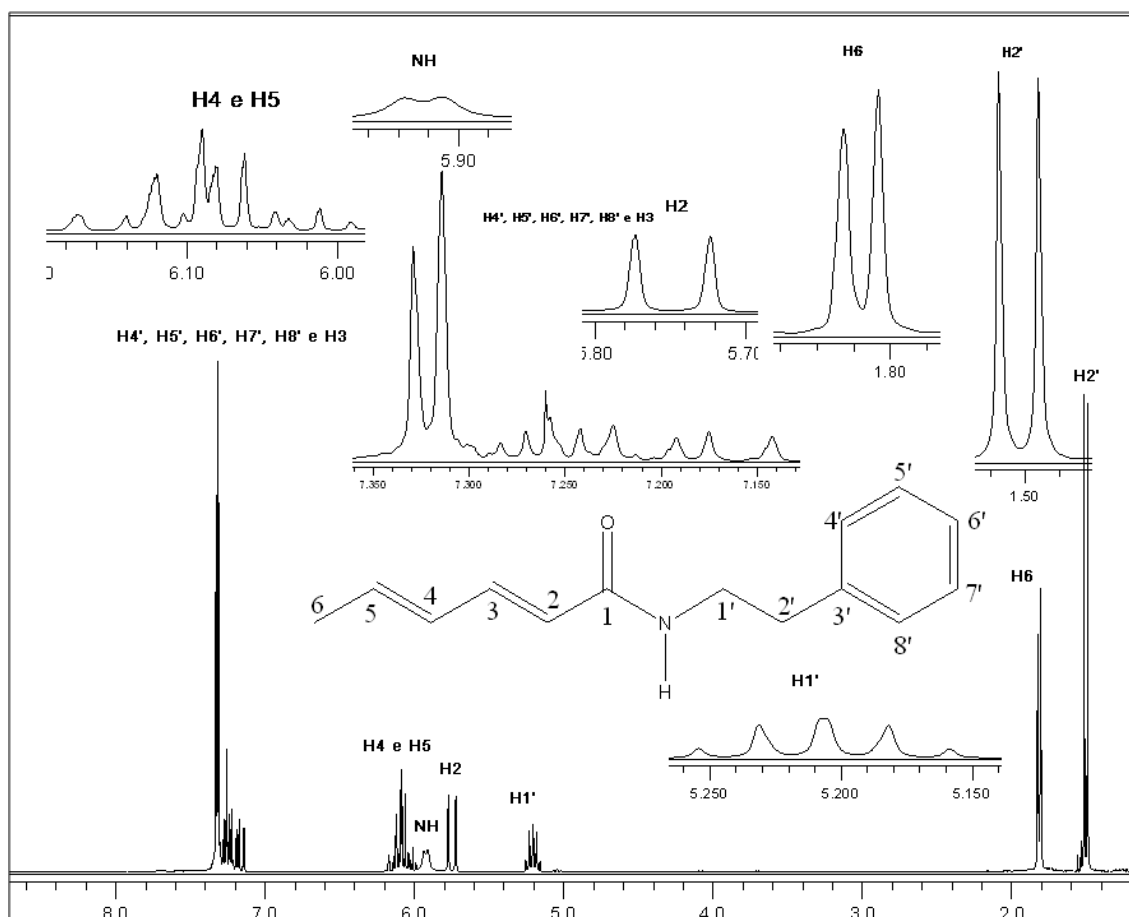


Figura 1.19: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da *(2E,4E)*-*N*-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24].

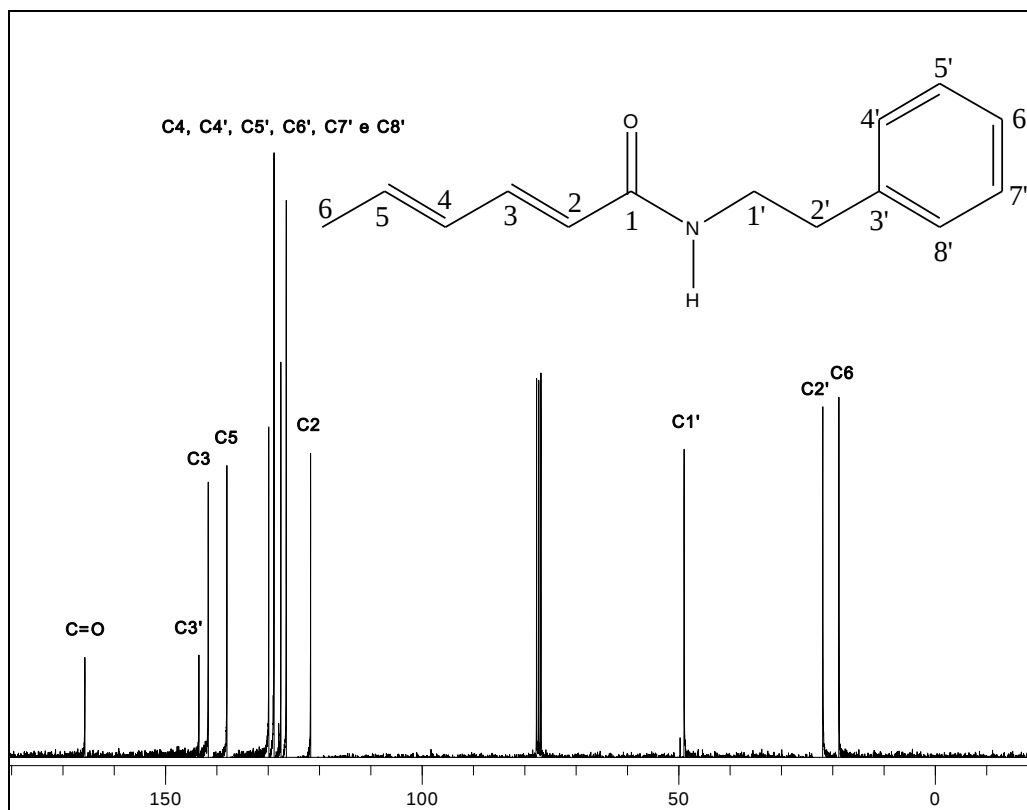


Figura 1.20: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2E, 4E)-N-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24].

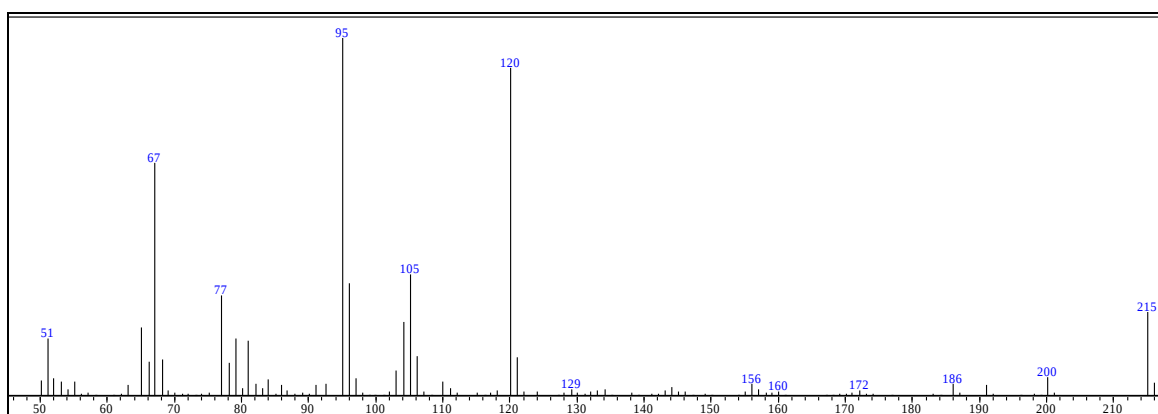


Figura 1.21: Espectro de massas da amida da (2E, 4E)-N-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24].

4.1.2.4 (2E, 4E)-N-(pentil)exa-2,4-dienamida [25]

A amida [25] foi obtida na forma de um sólido amarelado com 77 % de rendimento, apresentou uma faixa de temperatura de fusão de 65,6-66,3 °C. Em seu espectro no infravermelho, **Figura 1.22**, observou-se uma banda em 3285 cm⁻¹ característica de estiramento da ligação NH, bandas em 2960, 2932 e 2867 cm⁻¹ características de estiramento das ligações C_{sp}³-H e C_{sp}²-H. Observou-se também duas bandas em 1660 e 1627 cm⁻¹ característica de estiramento de ligação C=C e uma banda em 1612 cm⁻¹ característica de estiramento de C=O de carbonila de amida. Observou-se também uma banda 1533 cm⁻¹ característica de deformação angular da ligação NH e uma banda em 1002 cm⁻¹ característica de deformação angular fora do plano da ligação de C-H de alqueno.

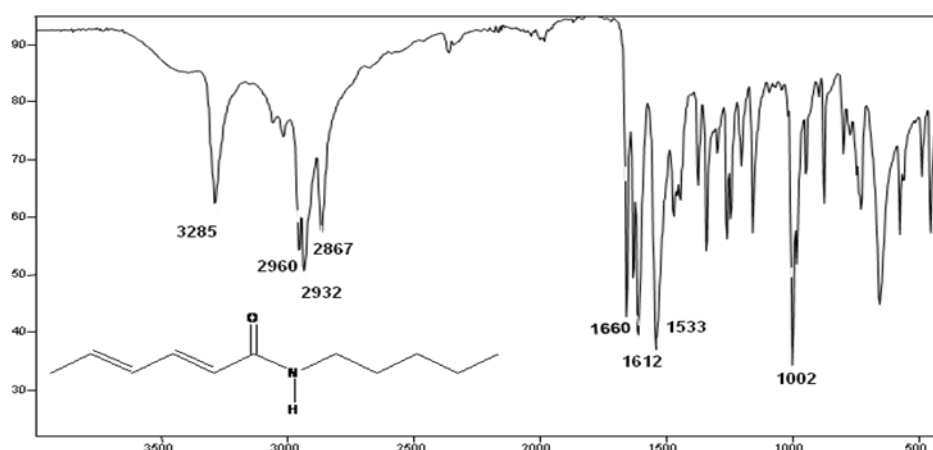


Figura 1.22: Espectro no Infravermelho da (2E, 4E)-N-(pentil)exa-2,4-dienamida [25].

Verificou-se no espectro de RMN de ¹H, **Figura 1.23**, o aparecimento de simpleto largo em δ 8,00 atribuído ao NH, um quarteto com J = 6,7 Hz em δ 3,29 atribuído ao H-1', região característica de hidrogênio vizinho a nitrogênio. Um multipeto em δ 2,93-3,00 referente ao H-2', um multipeto em δ 1,26-1,46 referente ao H-4', um quinteto δ 1,50 integrado para dois hidrogênios referente ao H-3' e um duplo tripleto com J = 6,9 atribuído ao H-5' em δ 0,87, estes sinais são referentes a cadeia lateral que adicionada ao ácido (2E, 4E)-hexa-2,4-

dienólico. No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.24**, observamos sinais na região de carbono sp^3 , como era esperado, para o grupo alquila da cadeia lateral, atribuído ao sinal em 14,0 ppm ao C-5' em um campo mais blindado que o C-6, devido o C-6 está ligado a um carbono sp^2 enquanto que o C-5' está ligado a um carbono sp^3 . No espectro de massas, **Figura 1.25**, é possível observar o pico referente ao íon molecular m/z 181 com intensidade de 8,9%.

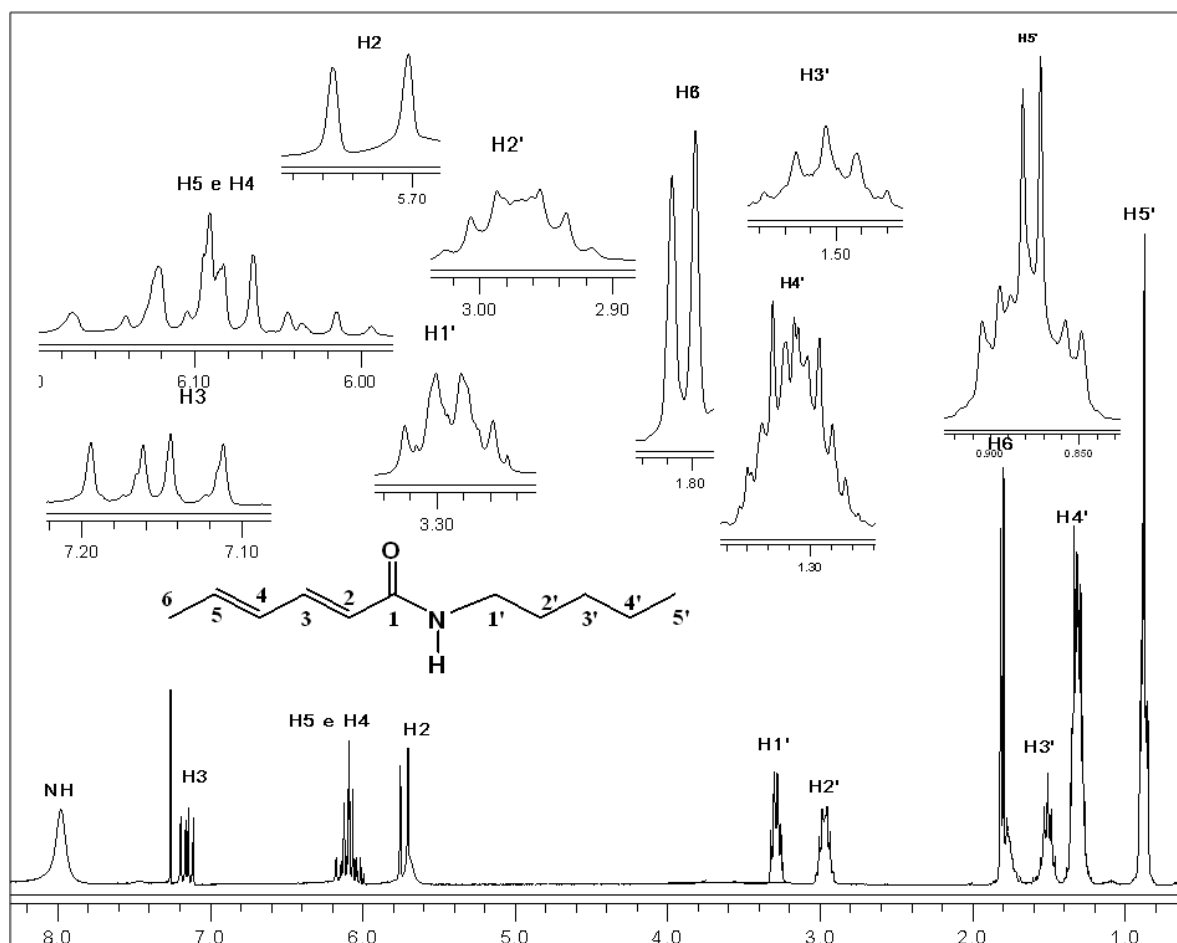


Figura 1.23: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2E, 4E)-N-(pentil)exa-2,4-dienamida [25].

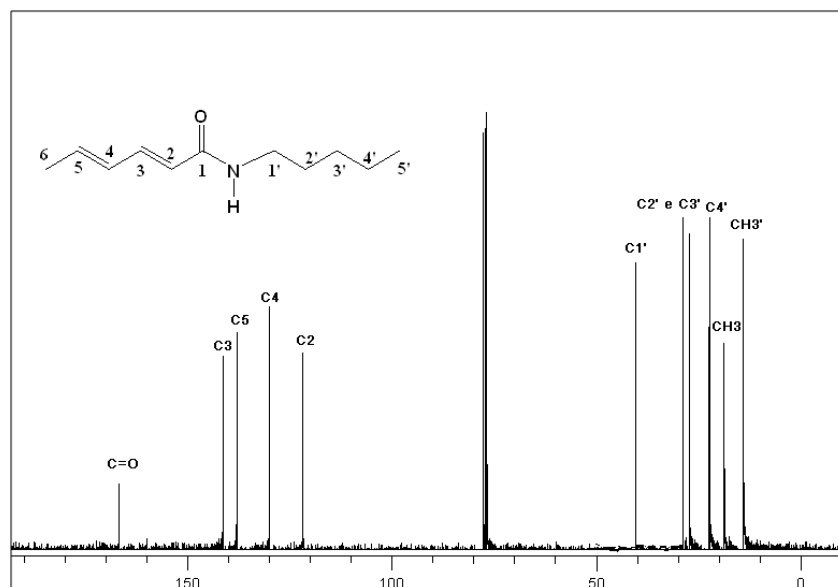


Figura 1.24 Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) da *(2E, 4E)*-*N*-(pentil)hexa-2,4-dienamida [25].

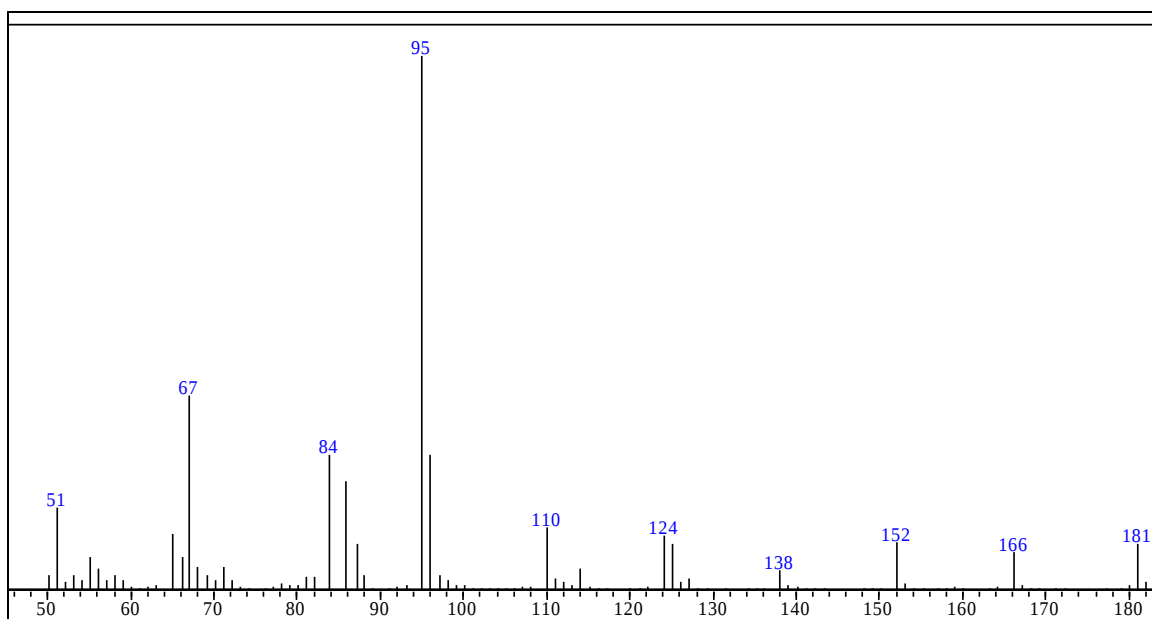


Figura 1.25: Espectro de massas da *(2E, 4E)*-*N*-(pentil)hexa-2,4-dienamida [25].

4.1.2.5 (2E,4E)-N-(fenil)exa-2,4-dienamida [26]

A amida [26] foi obtida na forma de um sólido branco com 85% de rendimento. Através dos resultados das análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio foi possível confirmar a fórmula mínima e a pureza deste composto, com um erro relativo abaixo de 2,5%. Em seu espectro no infravermelho, **Figura 1.26**, observa-se uma banda em 3311 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação NH, várias bandas entre 3055 a 2928 cm^{-1} características de estiramento das ligações $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$ e $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$, duas banda em 1660 e 1627 cm^{-1} característica de estiramento de ligação $\text{C}=\text{C}$. Observa-se também uma banda em 1607 cm^{-1} característica de estiramento de $\text{C}=\text{O}$ de carbonila de amida, várias bandas entre 1528 a 1430 cm^{-1} característica de estiramento de ligação $\text{C}=\text{C}$ de anel aromático e duas bandas em 738 e 690 cm^{-1} característica de deformação angular fora do plano da ligação de C-H de anel benzênico.

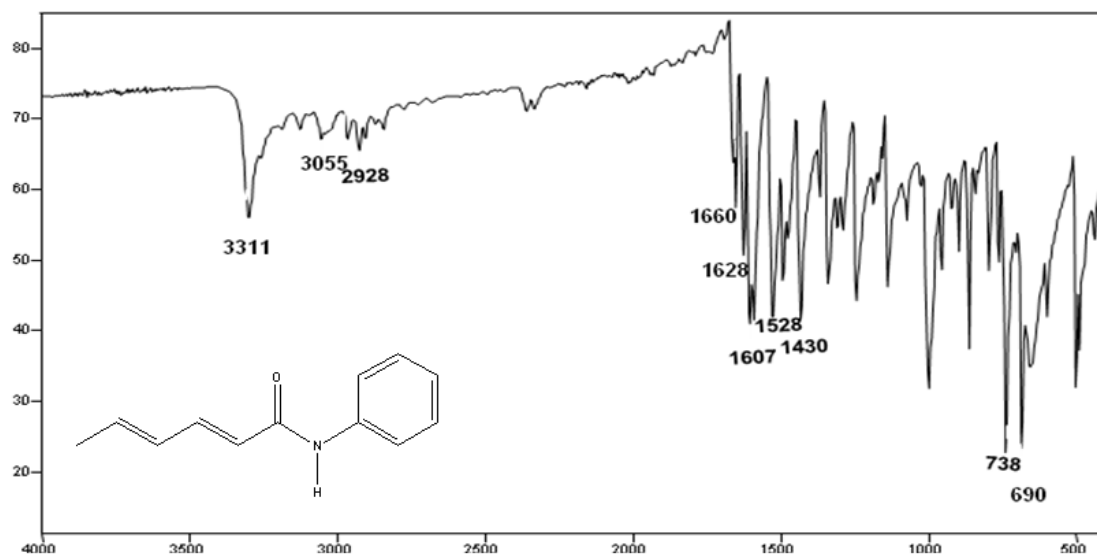


Figura 1.26: Espectro no Infravermelho da (2E, 4E)-N-(fenil)exa-2,4-dienamida [26].

Verificou-se no espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.27**, o surgimento de um multipeto em δ 7,26-7,34 integrado para cinco hidrogênios, referentes aos hidrogênios do anel aromático, sinais da cadeia lateral que foi adicionada ao

ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico. No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.28**, ocorreu sobreposição dos sinais de C-2, com os C-2' e C-6' do anel aromático em 124,4 ppm, e também do C-3 com o C-1' em 142,9 ppm. O espectro de massas desta amida, **Figura 1.29**, apresentou o pico do íon molecular em m/z 187 com 35,2% de intensidade relativa.

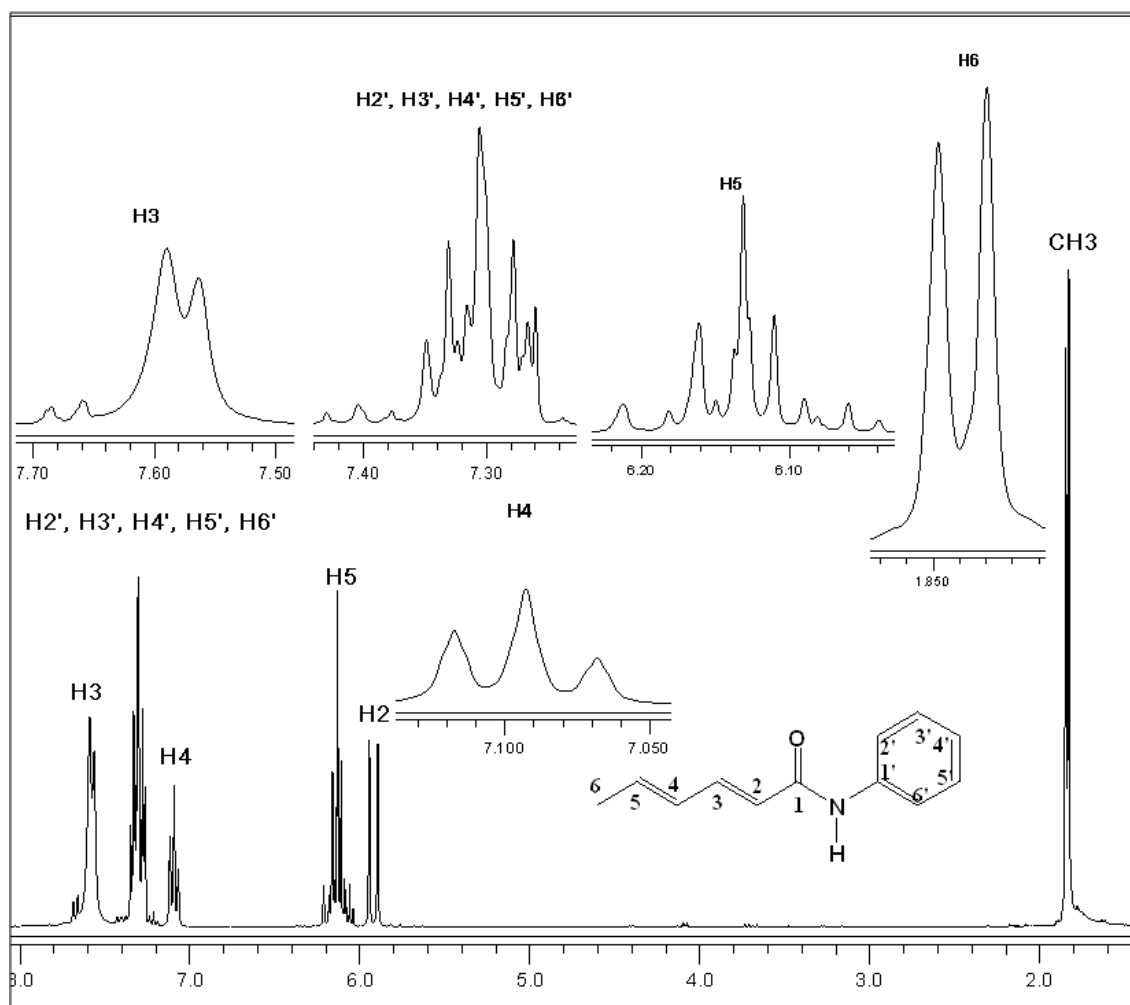


Figura 1.27: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2*E*, 4*E*)-*N*-(fenil)hexa-2,4-dienamida [26].

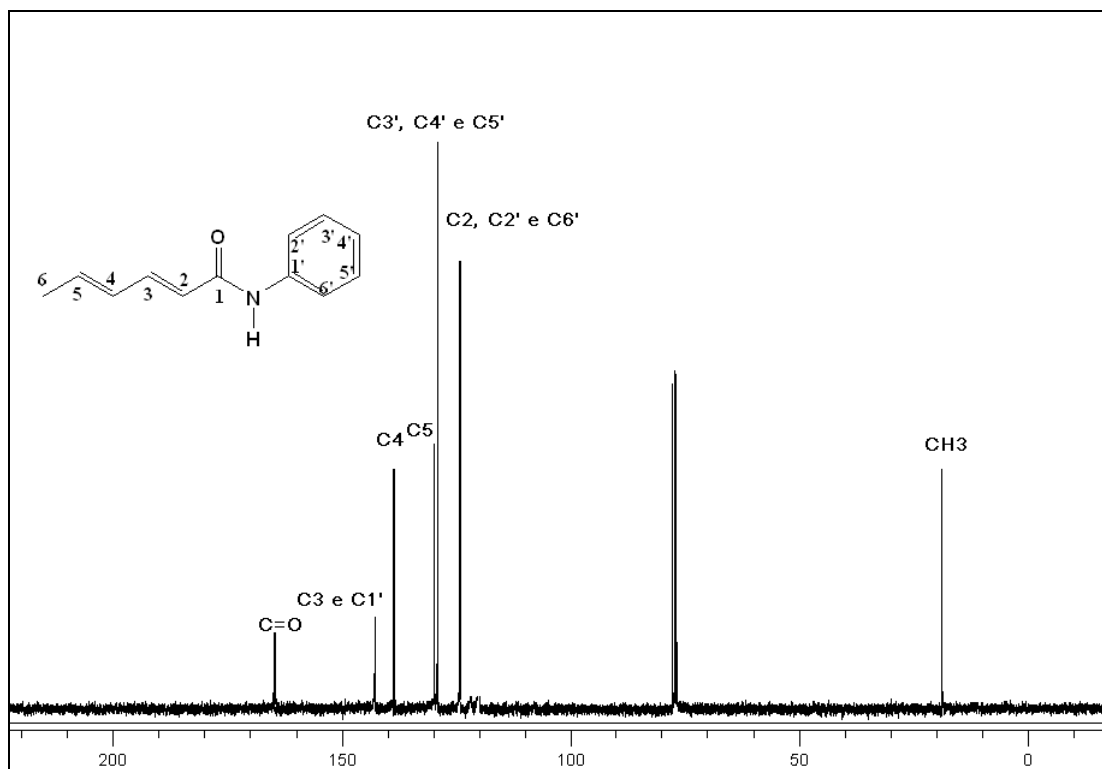


Figura 1.28: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) da (2E, 4E)-N-(fenil)exa-2,4-dienamida [26].

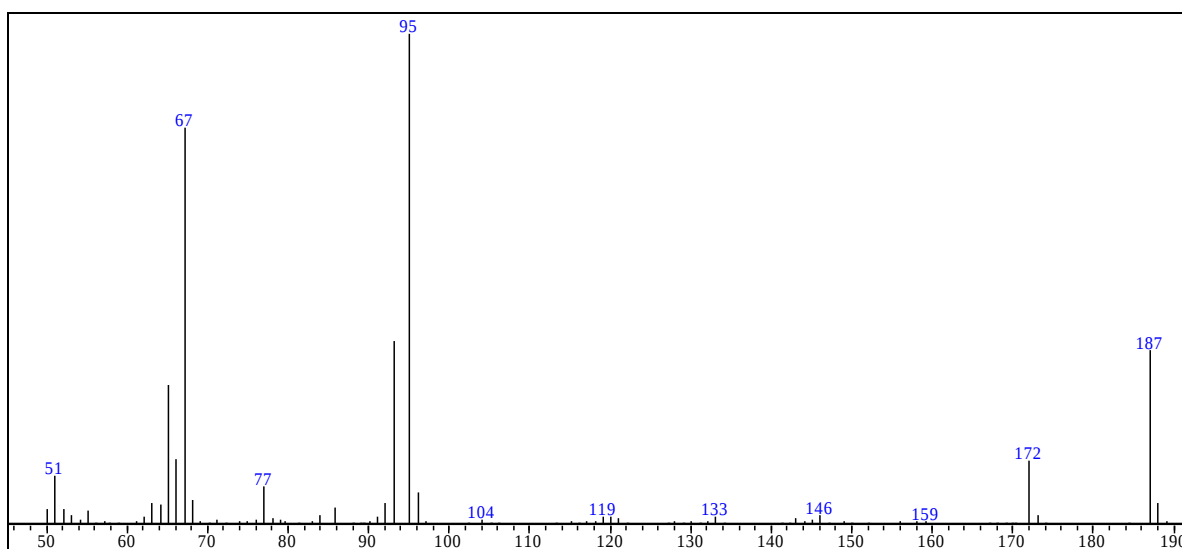


Figura 1.29: Espectro de massas da (2E, 4E)-N-(fenil)exa-2,4-dienamida [26].

4.1.2.6 (2E, 4E)-N,N-(difenil)exa-2,4-dienamida [27]

A amida [27] apresentou uma faixa de temperatura de fusão de 115-115,7°C e um $R_f = 0,42$, numa mistura de Hexano:AcOEt (2:1). Esta amida apresenta em seu espectro no infravermelho, **Figura 1.30**, várias bandas entre 3074 a 2922 cm^{-1} características de estiramento das ligações $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$ e $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$, uma banda em 1668 cm^{-1} característica de estiramento de C=O de carbonila de amida, várias bandas entre 1528 a 1430 cm^{-1} característica de estiramento de ligação C=C de anel aromático e uma banda em 695 cm^{-1} característica de deformação angular fora do plano da ligação de C-H de anel benzênico.

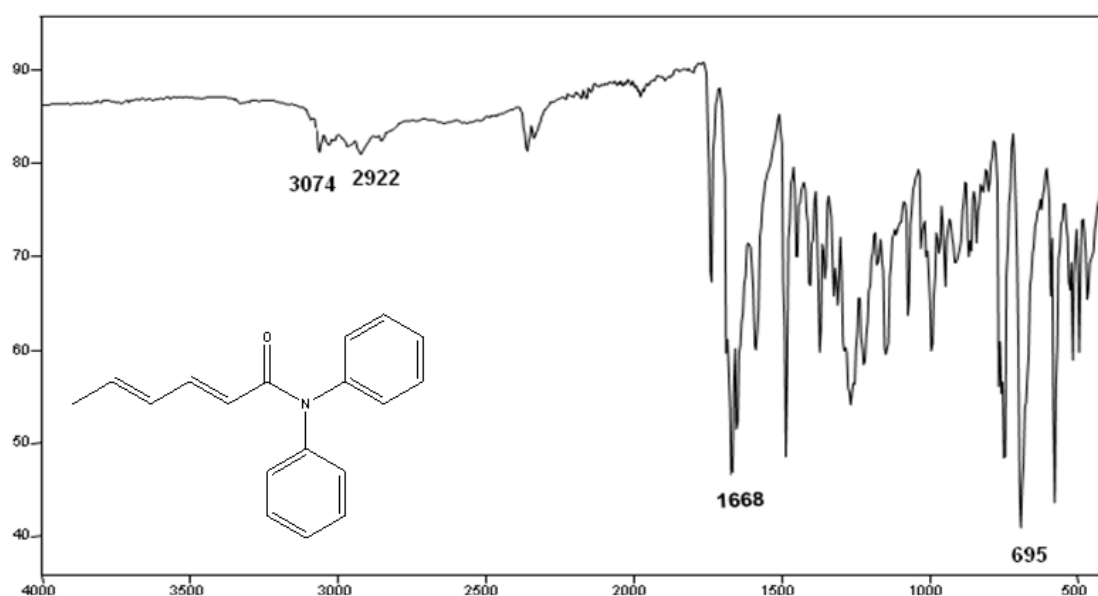


Figura 1.30: Espectro no Infravermelho da (2E, 4E)-N,N-(difenil)exa-2,4-dienamida [27].

Verifica-se no espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.31**, um multipletto em δ 7,10-7,42 atribuído aos hidrogênios do anel aromático. A amida (2E, 4E)-N,N-(difenil)exa-2,4-dienamida apresenta em seu espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.32**, um único sinal na região de carbono sp^3 , em 18,9 ppm, atribuído ao C-6, todos os outros sinais são de carbono sp^2 , sendo observado sobreposição dos sinais dos carbonos C-3, C-1' e C-7' em 147,5 ppm, e neste composto o C=O apareceu bastante desblindado em 172,5 ppm, devido os dois anéis aromáticos

presentes nessa amida. No espectro de massas, **Figura 1.33**, é possível observar o pico referente ao íon molecular m/z 269 com intensidade de 59,5%.

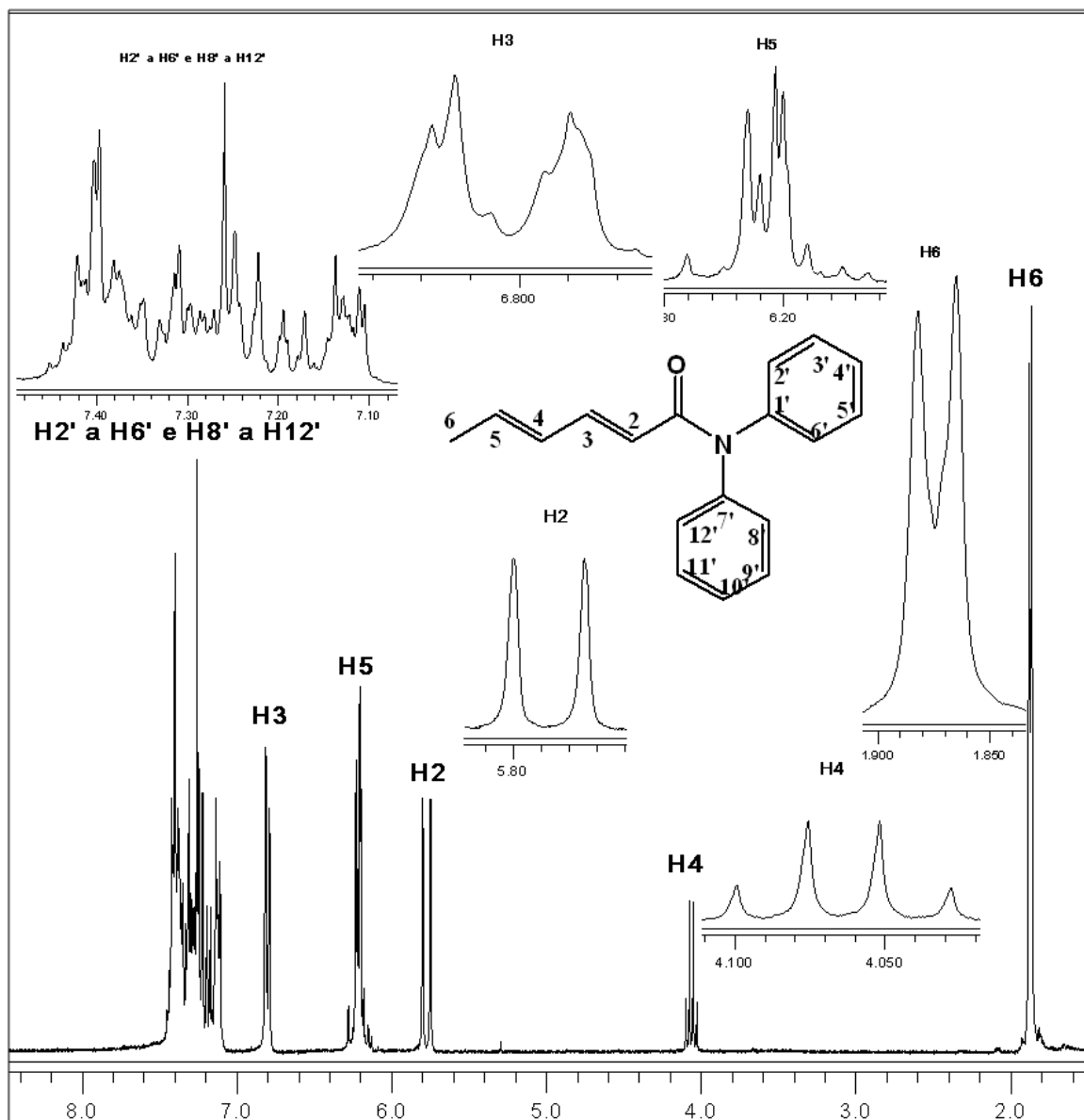


Figura 1.31: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da *(2E, 4E)*-*N,N*-(difenil)hexa-2,4-dienamida [27].

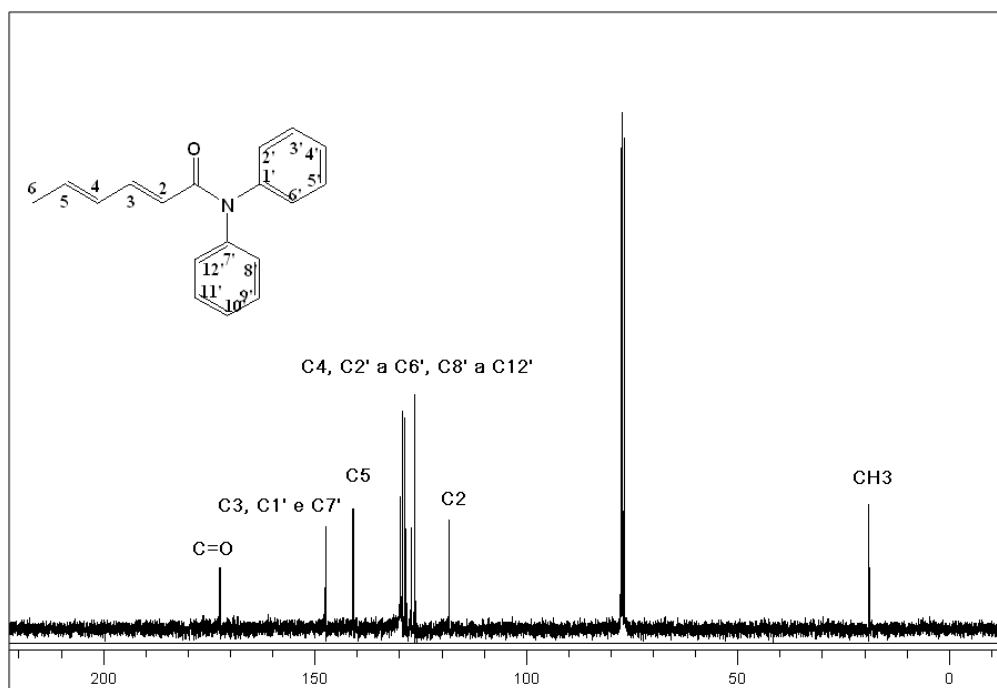


Figura 1.32: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) da *(2E, 4E)*-*N,N*-(difenil)exa-2,4-dienamida [27].

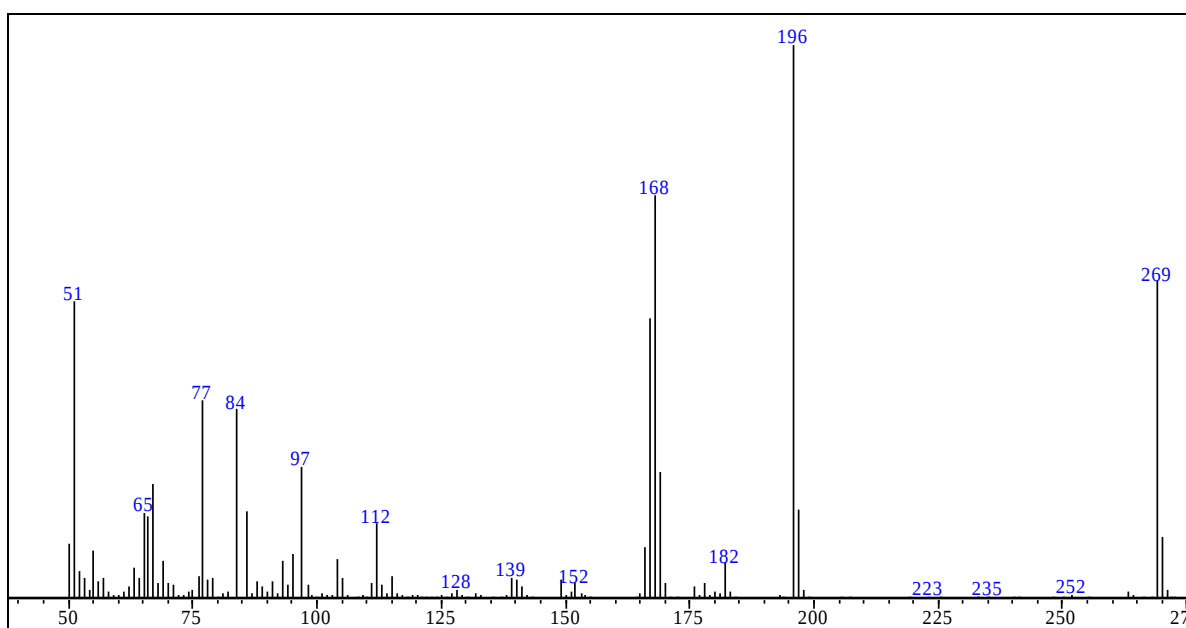


Figura 1.33: Espectro de massas da *(2E, 4E)*-*N,N*-(difenil)exa-2,4-dienamida [27].

4.1.2.7 (2E, 4E)-N,N-di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28]

A amida [28] foi obtido na forma de um óleo incolor com 60% de rendimento. Analisando o espectro no infravermelho, **Figura 1.34**, observa-se bandas em 2971, 2933 e 2885 cm^{-1} características de estiramento das ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$, uma banda em 1649 cm^{-1} característica de estiramento de ligação $\text{C}=\text{C}$, uma banda em 1623 cm^{-1} de estiramento de $\text{C}=\text{O}$ de carbonila de amida.

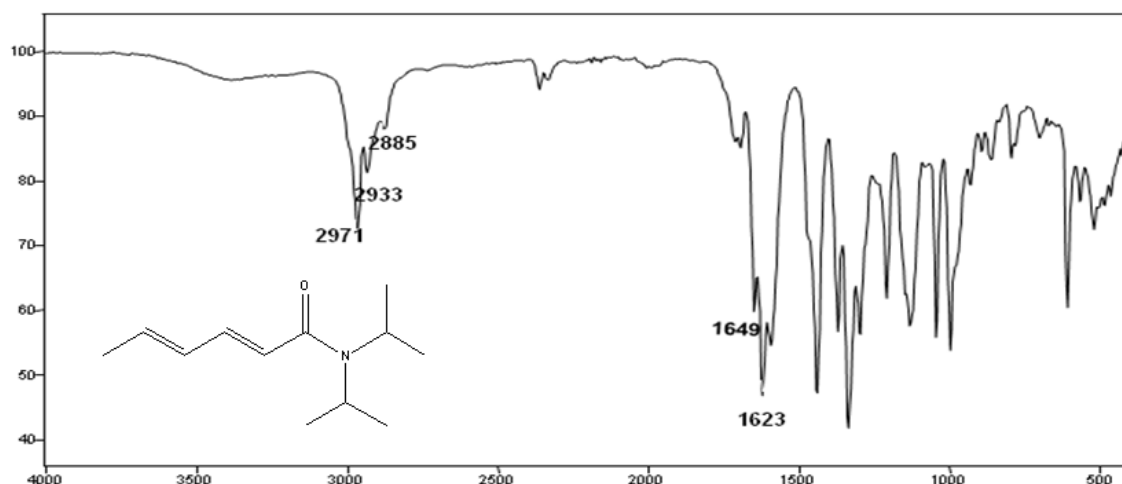


Figura 1.34: Espectro no Infravermelho da (2E, 4E)-N,N-di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28].

No espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.35**, observa-se um simpleto largo em δ 1,29 referente aos doze hidrogênios (H-2', H-3', H-5' e H-6'), um campo mais blindado que o duplo duplete do H-6 em δ 1,80 devido os H-2', H-3', H-5' e H-6' estarem ligado a um carbono sp^3 enquanto que o H-6 está ligado a um carbono sp^2 . Observa-se em δ 3,80-4,08 dois simpletos largos, atribuídos aos H-1' e H-4', esses sinais estão alargados devido a problemas conformacionais da molécula. Ocorreu sobreposição dos sinais de H-2, H-4, e H-5 formando assim um multiplete em δ 5,95-6,24. Verificou-se através de plaquinha de CCD que esta amida é instável a luz solar, portanto teve que ser armazenada em frasco âmbar para maior estabilidade. Sinais de menor intensidade não identificados comprovaram a hipótese da presença de impureza. Verificou-se no espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.36**, um sinal em 18,7 ppm atribuído C-2',

C-3', C-5' e C-6' , 21,1 ppm atribuído ao C-6, 46,1 ppm atribuído ao C-1' e C-4' região de carbono ligado ao nitrogênio, e 166,9 ppm ao C=O da amida. O pico do íon molecular m/z 195 está presente no espectro de massas, **Figura 1.37**, com 7,43 % de intensidade.

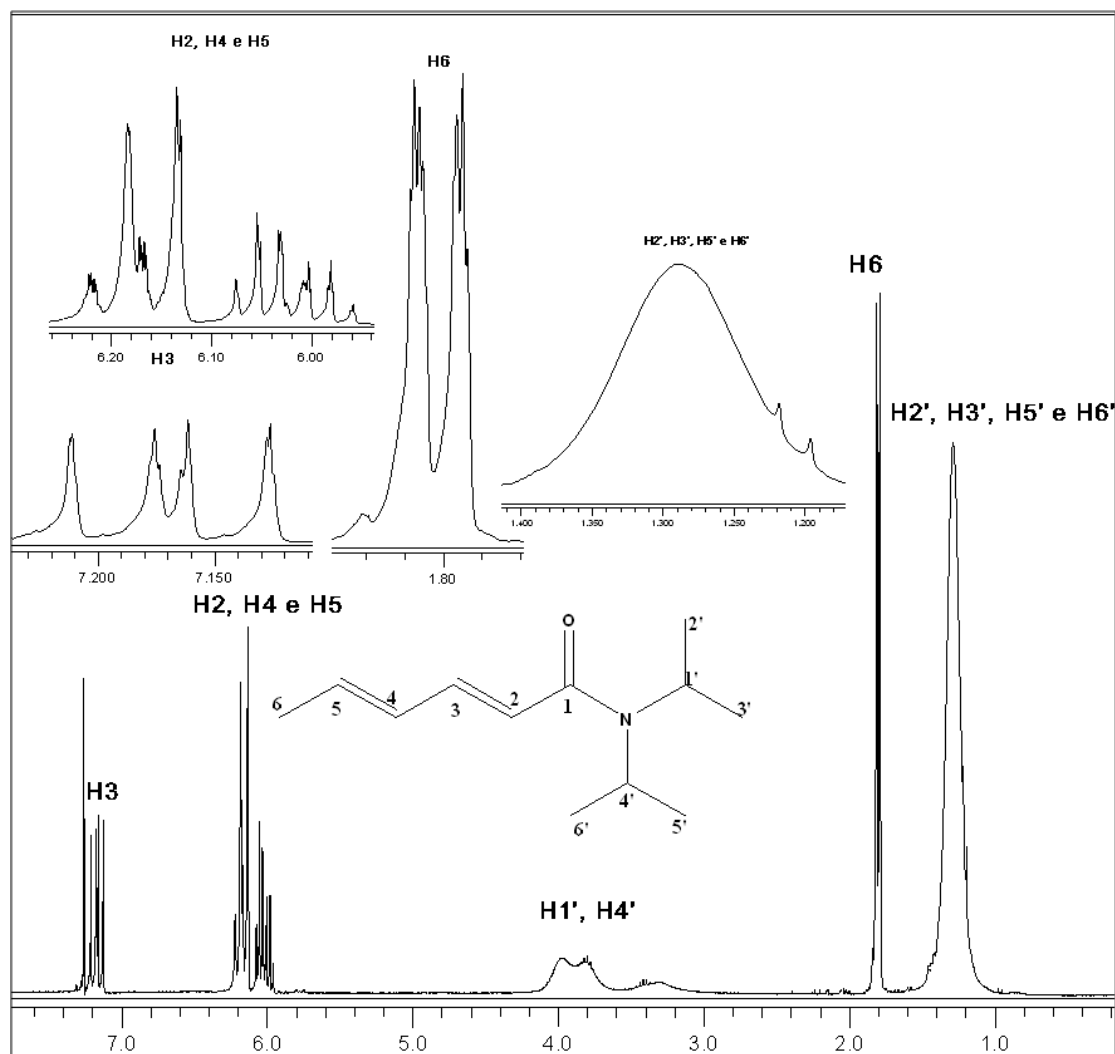


Figura 1.35: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2E, 4E)-N,N-di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28].

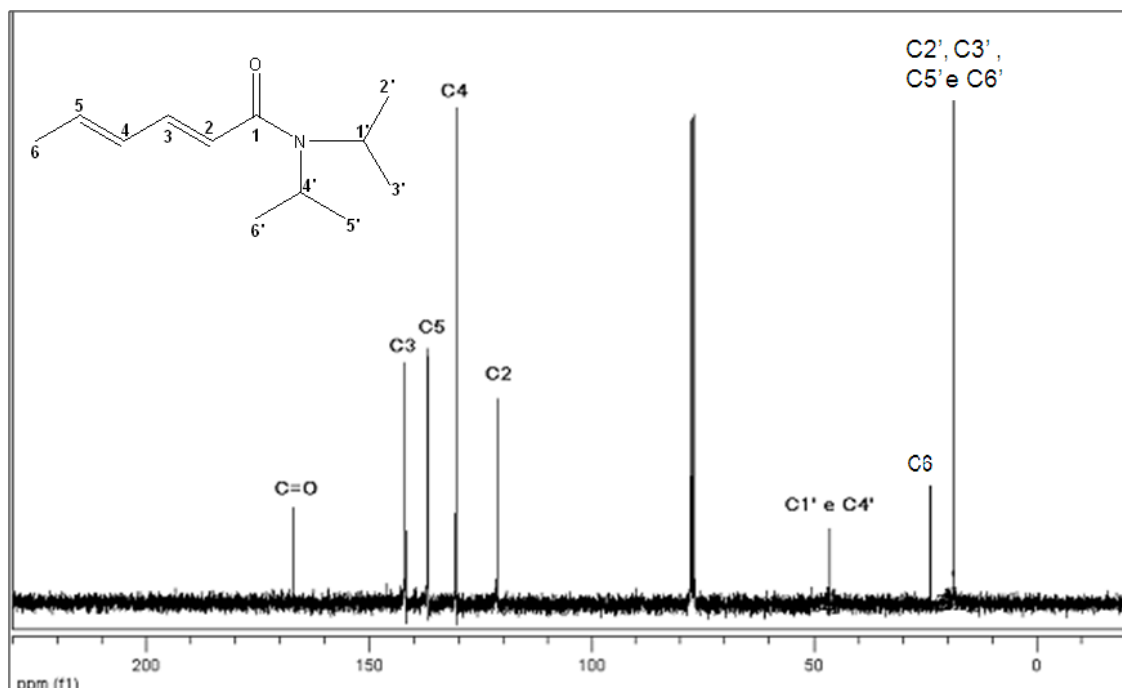


Figura 1.36: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2E, 4E)-N,N-di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28].

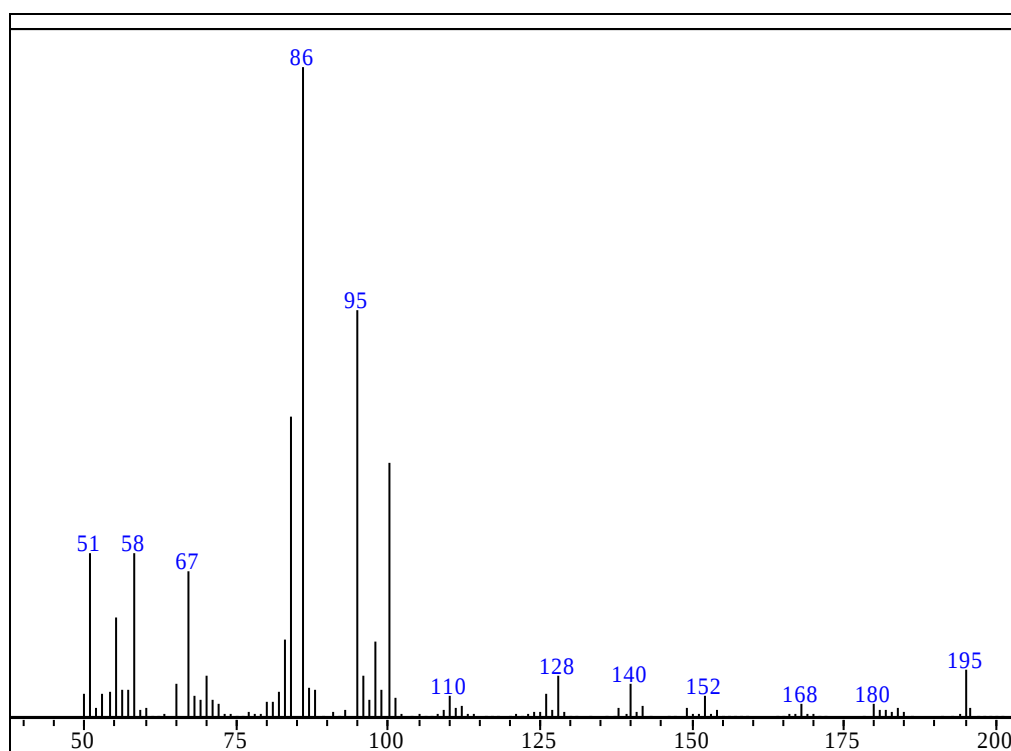


Figura 1.37: Espectro de massas da (2E, 4E)-N,N-di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28].

4.1.2.8 (2E, 4E)-N,N-(dietil)exa-2,4-dienamida [29]

O produto [29] foi obtido na forma de um óleo incolor com 80% de rendimento, e apresenta um $R_f = 0,55$, numa mistura de Hexano:AcOEt (2:1). No espectro no, **Figura 1.38**, observamos bandas em 2979 e 2927 cm^{-1} característica de estiramento das ligações $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$ e $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$, uma banda em 1649 cm^{-1} característica de estiramento de ligação $\text{C}=\text{C}$, uma banda em 1612 cm^{-1} característica de estiramento de $\text{C}=\text{O}$ de carbonila de amida.

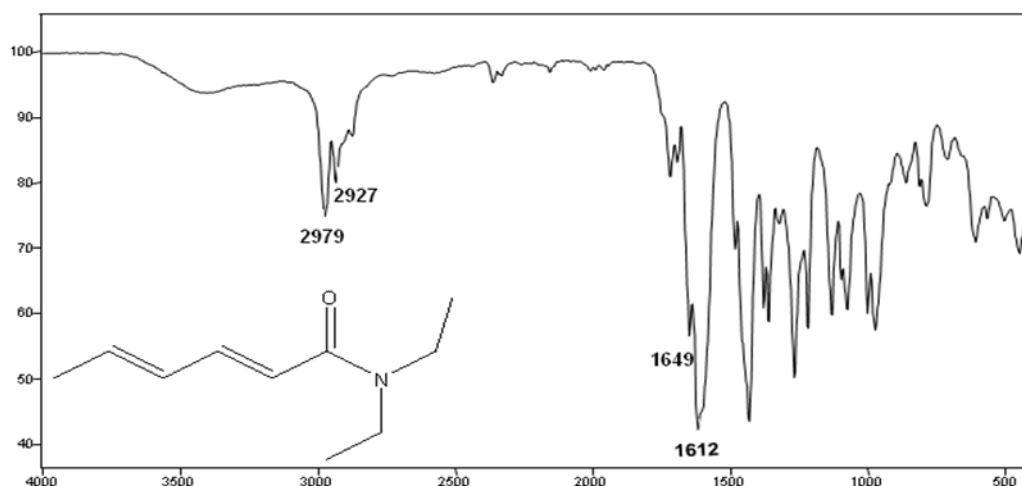


Figura 1.38: Espectro no Infravermelho da (2E, 4E)-N,N-(dietil)exa-2,4-dienamida [29].

No espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.39**, verificou-se a presença de um simpleto largo em δ 3,38-3,40 referente aos H-1' e H-3' e um simpleto largo em δ 1,19 atribuído aos H-2' e H-4' sinais blindados em relação ao duplo duplete do H-6 em δ 1,8. Verificou-se através de plaquinhas de CCD que esta amida também é instável a luz solar, portanto teve que ser armazenada em frasco âmbar para maior estabilidade. No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.40**, observou-se a presença de dois sinais na região de carbono sp^3 atribuído ao C-1' e C-3' em δ 47,9, carbono ligado ao nitrogênio e um sinal em δ 18,7 atribuído aos C-2' e C-4' sinal blindado em relação ao C-6. O pico do íon molecular m/z 167 está presente no espectro de massas, **Figura 1.41**, com 5,51 % de intensidade.

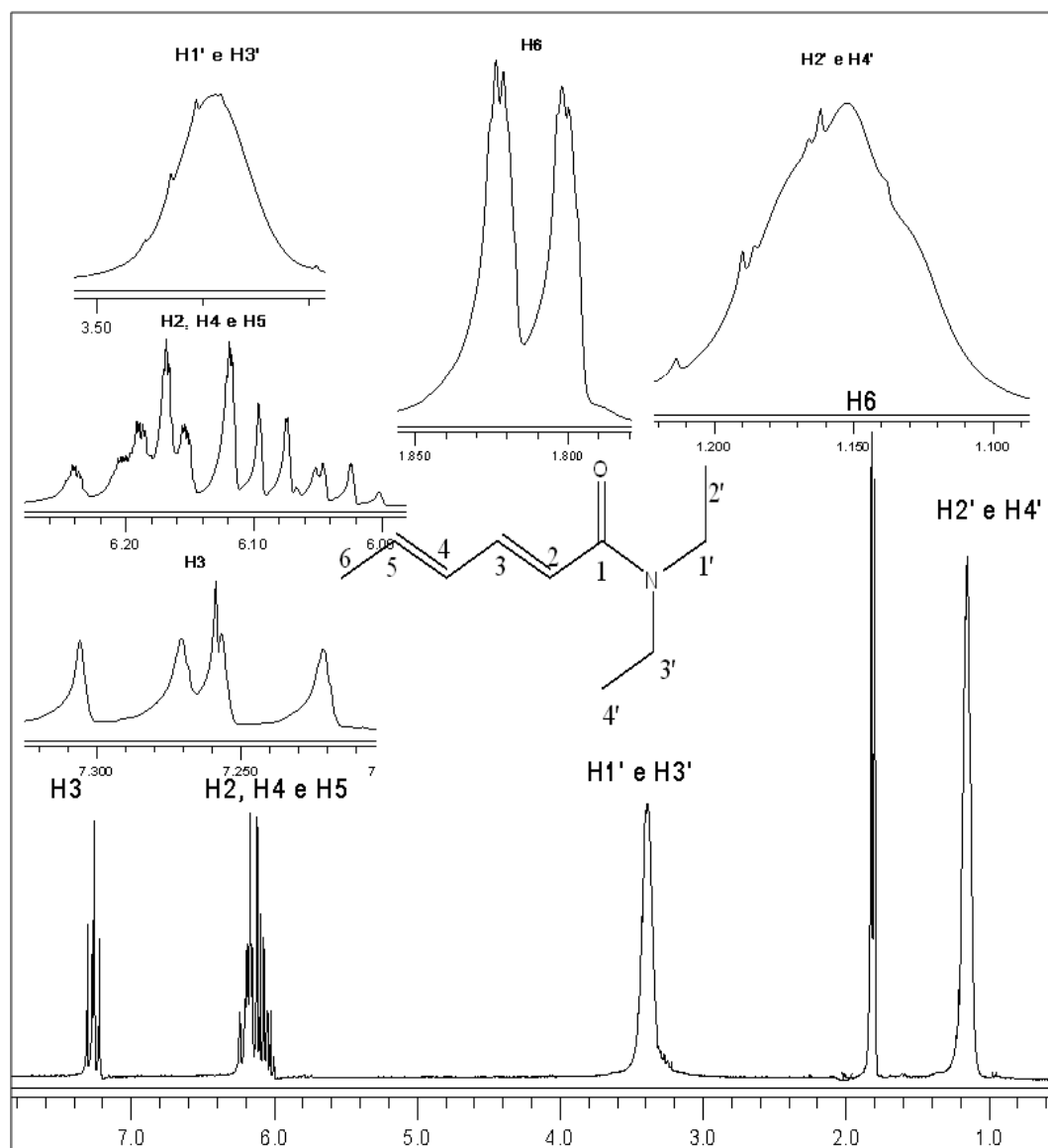


Figura 1.39: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2E, 4E)-N,N-(diethyl)hexa-2,4-dienamida [29].

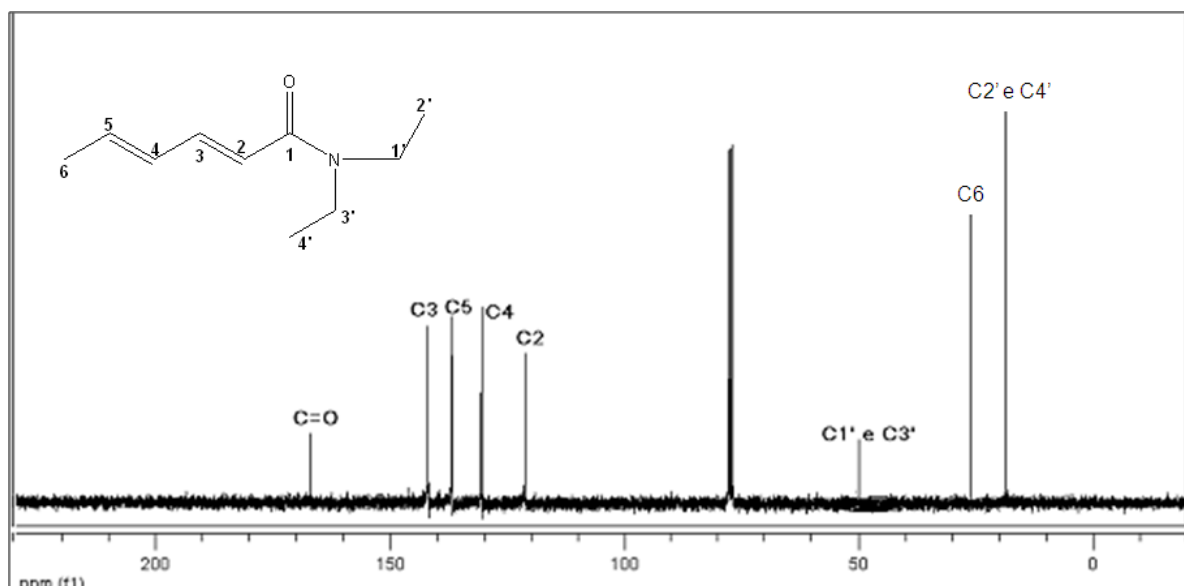


Figura 1.40: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da *(2E, 4E)*-*N,N*-(dietil)hexa-2,4-dienamida [29].

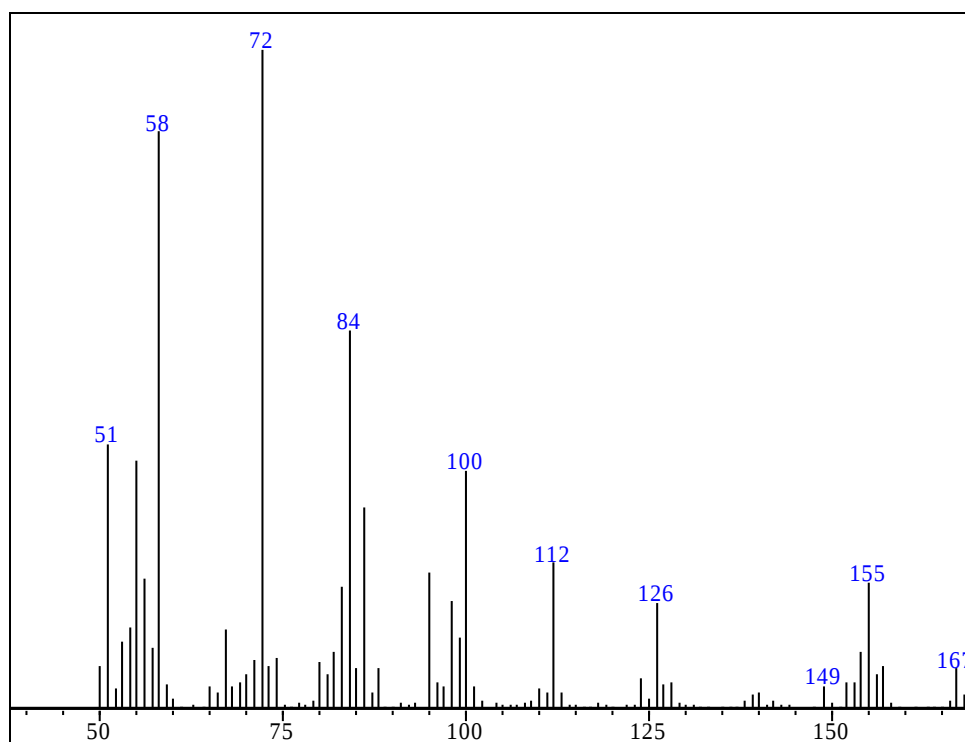


Figura 1.41: Espectro de massas da *(2E, 4E)*-*N,N*-(dietil)hexa-2,4-dienamida [29].

4.1.2.9 (2E, 4E)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30]

O produto [30] foi obtido com 63 % de rendimento, na forma de um sólido amarelado, e possui faixa de temperatura de fusão de 130,3-131,2 °C. Analisando o espectro no infravermelho, **Figura 1.42**, observamos bandas em 2971 e 2872 cm^{-1} características de estiramento das ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$, uma banda em 1660 cm^{-1} característica de estiramento de ligação $\text{C}=\text{C}$, uma banda em 1616 cm^{-1} característica de estiramento de $\text{C}=\text{O}$ de carbonila de amida e uma banda em 998 cm^{-1} característica de deformação angular fora do plano da ligação de C-H de alqueno.

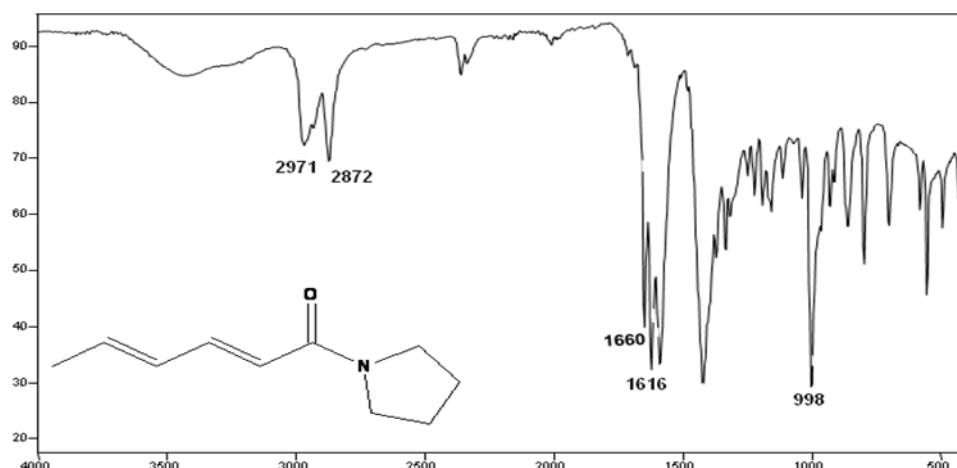


Figura 1.42: Espectro no Infravermelho da (2E, 4E)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30].

No espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.43**, verificou-se sobreposição de sinais, formando assim um multipeto em δ 1,89-1,92 referente aos hidrogênios H-2' e H-3', um tripleto em δ 3,51 referente aos hidrogênios H-1' e H-4' este sinal apresenta-se desblindado devido esta ligado diretamente ao nitrogênio da amida. Em relação aos demais sinais da cadeia, não houve mudanças em relação ao material de partida. Verifica-se no espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.44**, um sinal em 24,3 ppm atribuído ao C-2' e C-3', o sinal 46,4 ppm atribuído ao C-1' e C-4' região de carbono ligado a nitrogênio. Analisando o espectro de

massas, **Figura 1.45**, nota-se o pico relativo ao íon molecular em m/z 165 com 36,6 % de intensidade.

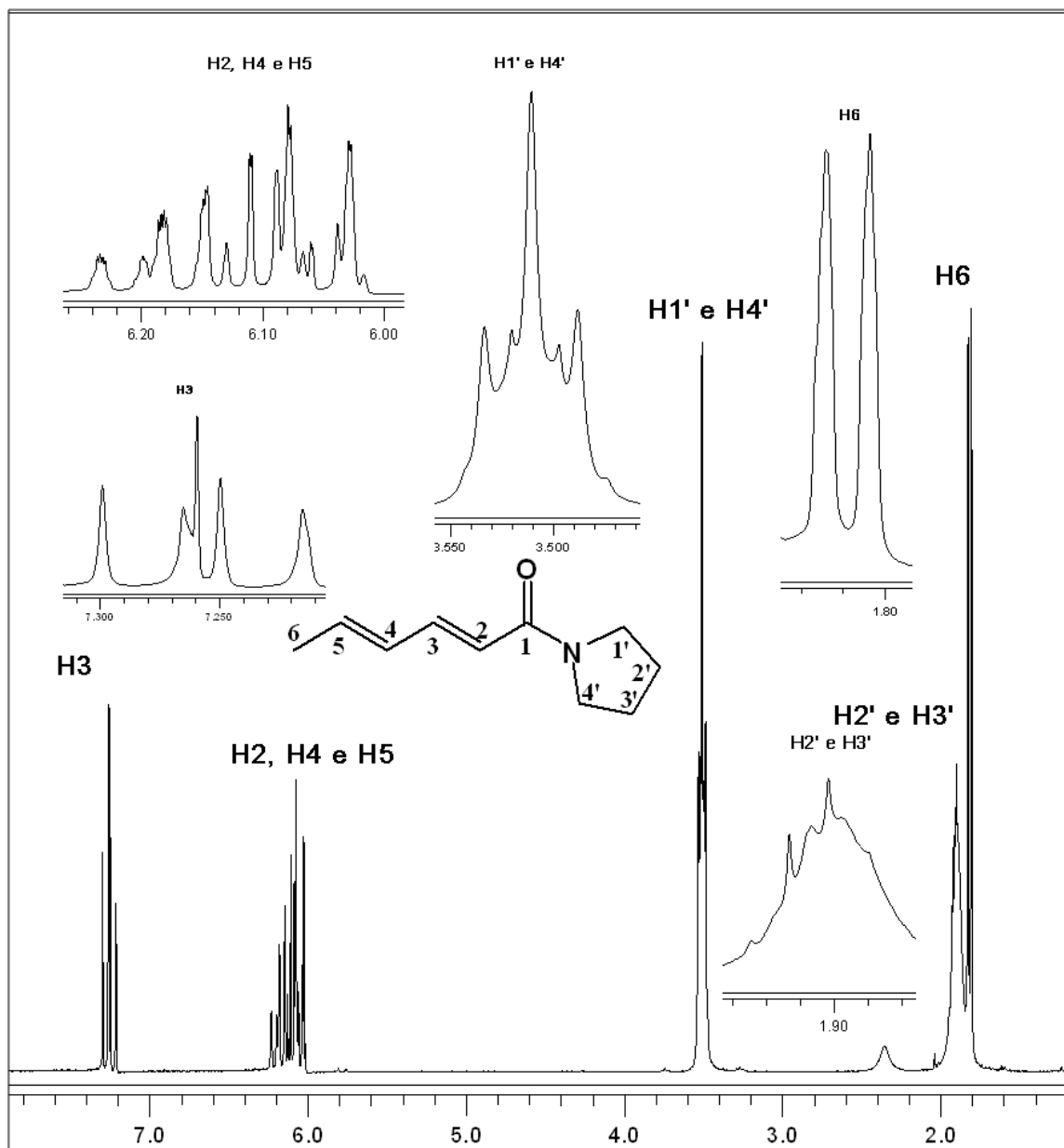


Figura 1.43: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2*E*, 4*E*)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30].

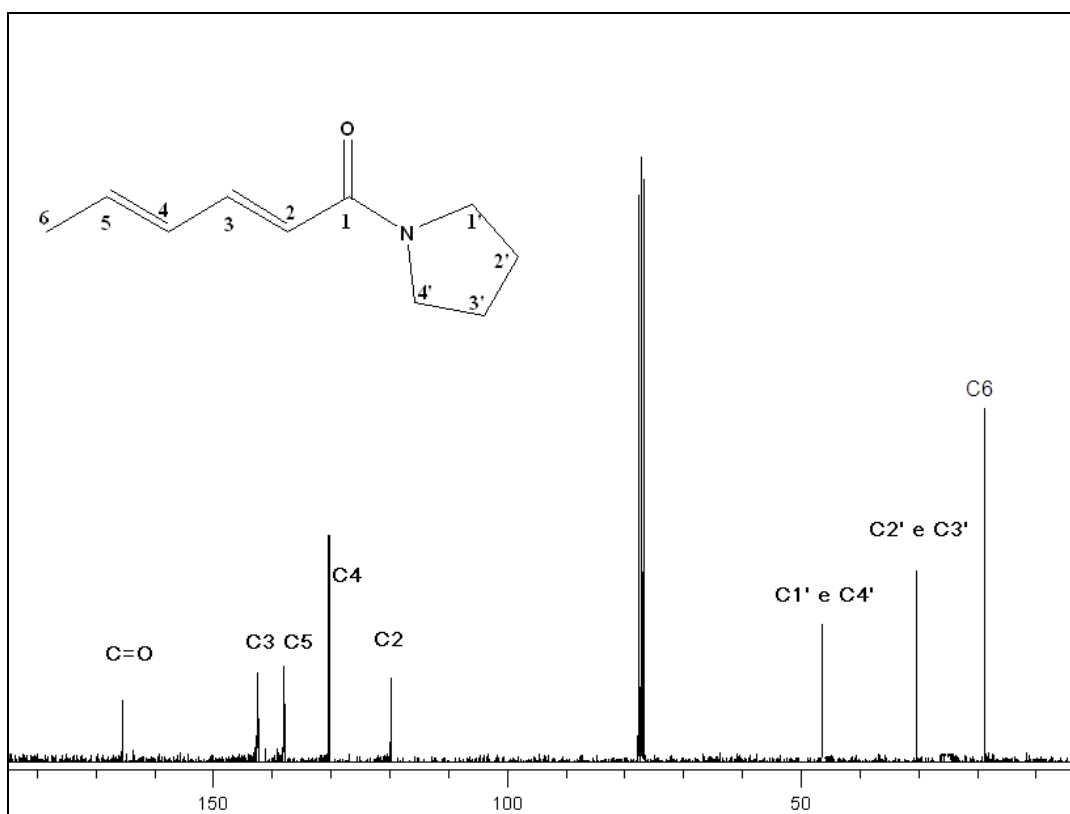


Figura 1.44: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2E, 4E)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30].

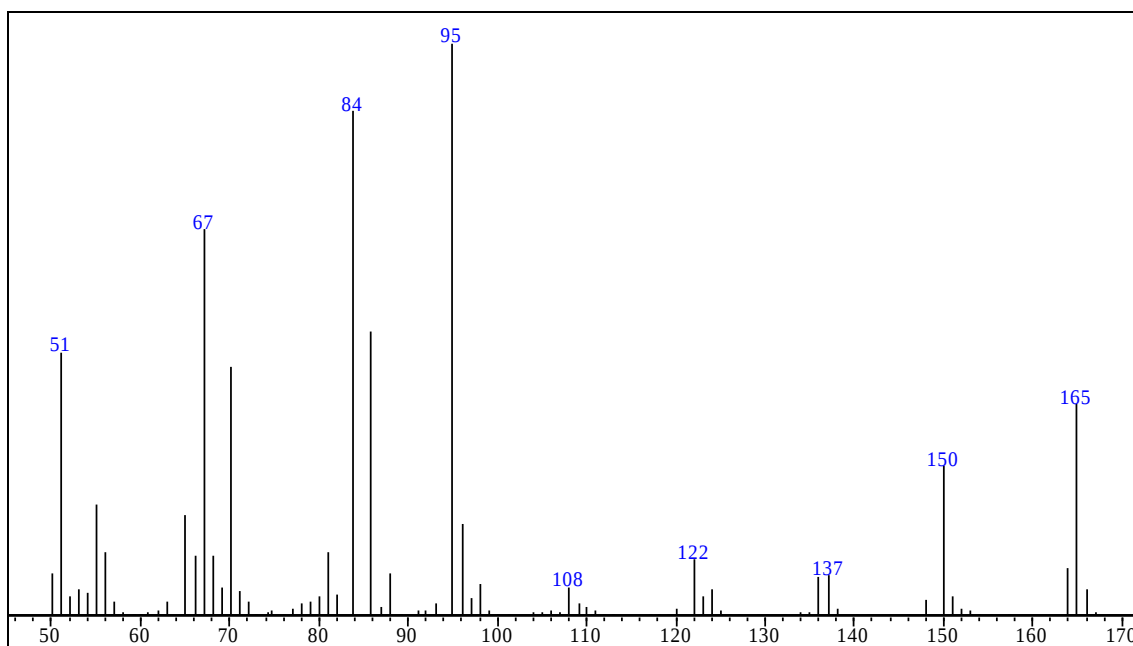


Figura 1.45: Espectro de massas da (2E, 4E)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30].

4.1.2.10 (2E, 4E)-N-(exil)exa-2,4-dienamida [31]

O produto [31] possui um $R_f = 0,36$, numa mistura de Hexano:AcOEt (2:1), e foi obtido na forma de um sólido branco, apresentando faixa de temperatura de fusão de 73,3-74,0 °C. Seu espectro no infravermelho, **Figura 1.46**, mostra uma banda em 3267 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação NH, bandas entre 2955 a 2860 cm^{-1} são características de estiramento das ligações $C_{sp^3}-H$ e $C_{sp^2}-H$. Observa-se bandas em 1654 e 1631 cm^{-1} características de estiramento de ligação $C=C$, uma banda em 1612 cm^{-1} característica de estiramento de $C=O$ de carbonila de amida, uma banda em 1537 cm^{-1} característica de deformação angular da ligação NH e uma banda em 998 cm^{-1} característica de deformação angular fora do plano da ligação de C-H de alqueno.

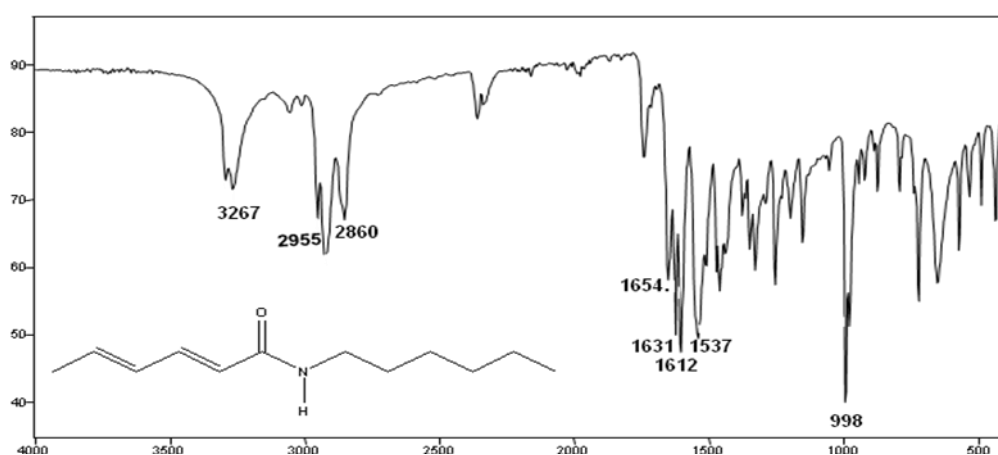


Figura 1.46: Espectro no Infravermelho da (2E, 4E)-N-(exil)exa-2,4-dienamida [31].

De acordo com o espectro, **Figura 1.47**, notamos que houve sobreposição dos sinais dos hidrogênios H-2', H-3', H-4' e H-5', não sendo possível realizarmos a atribuição da multiplicidade destes sinais, os mesmos foram descritos como multipletos em δ 1,51-1,66, e sinais em δ 1,82 atribuídos aos hidrogênios H-6 e H-6' na forma de um duplo dupletos. No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.48**, observamos o aparecimento de vários sinais na região de carbono sp^3 , o que era previsto de acordo com o grupo alquila adicionado. O sinal em 39,9 ppm foi atribuído ao C-1', carbono ligado ao nitrogênio, um sinal

em 14,2 ppm atribuído ao C-6' blindado em relação ao C-6, devido este C-6' está ligado a carbono sp^3 enquanto que o C-6 está ligado a um carbono sp^2 .

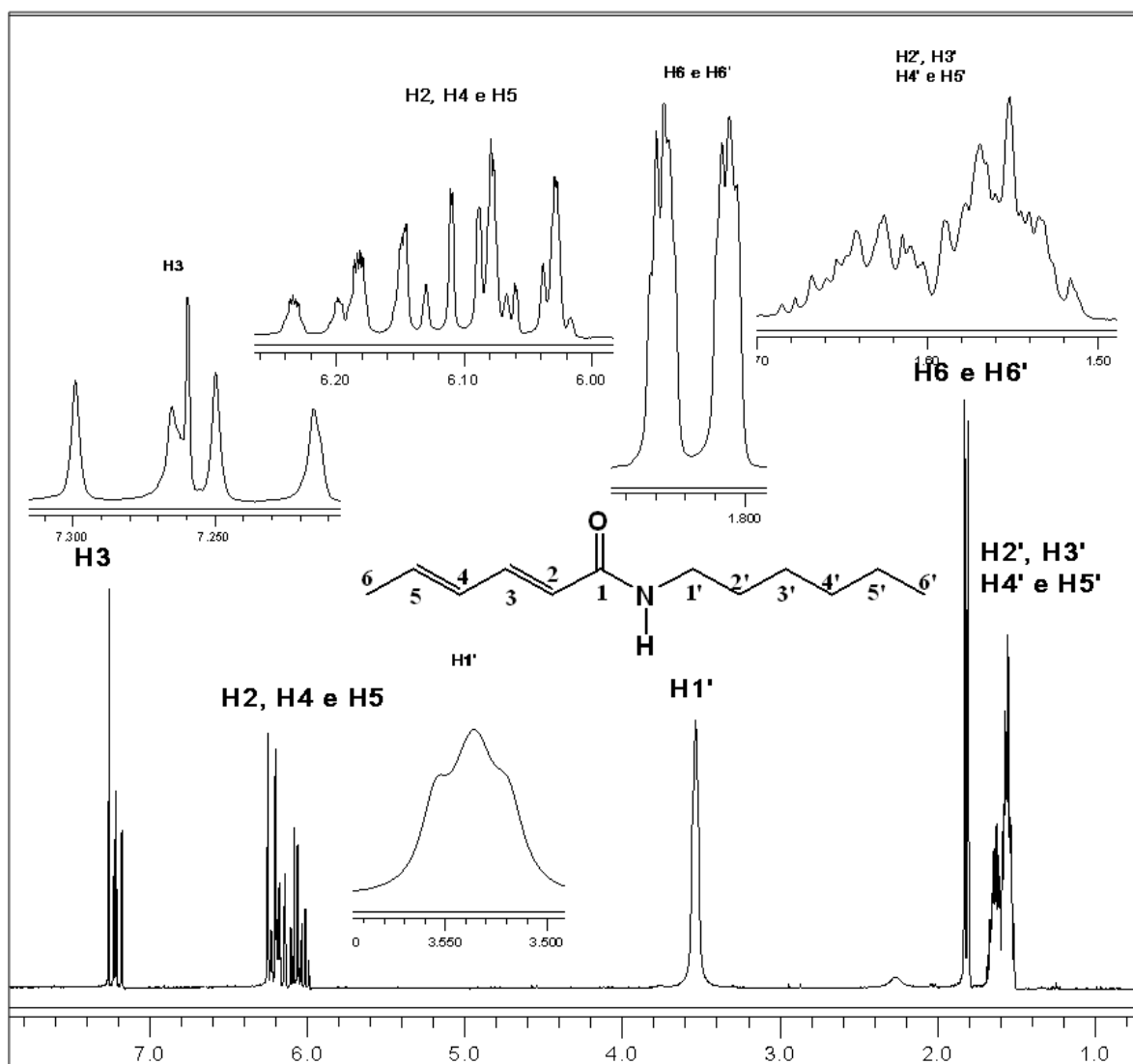


Figura 1.47: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2E, 4E)-N-(exil)hexa-2,4-dienamida [31].

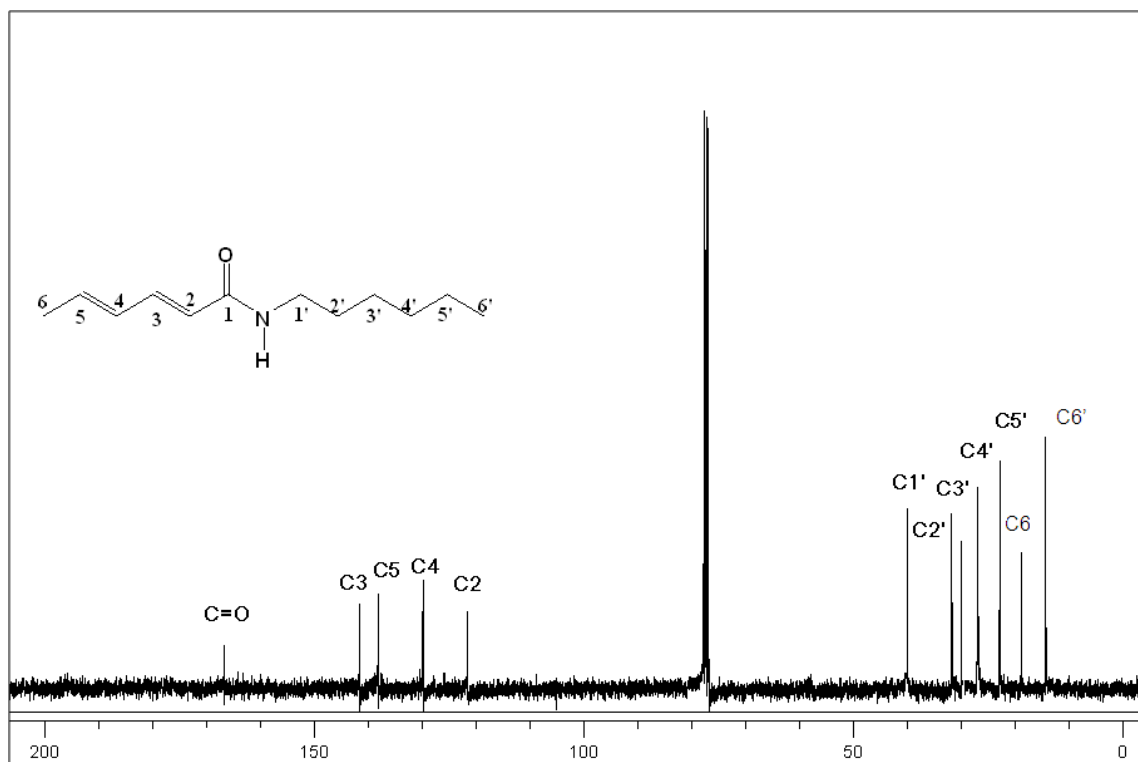


Figura 1.48: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2E, 4E)-N-(exil)hexa-2,4-dienamida [31].

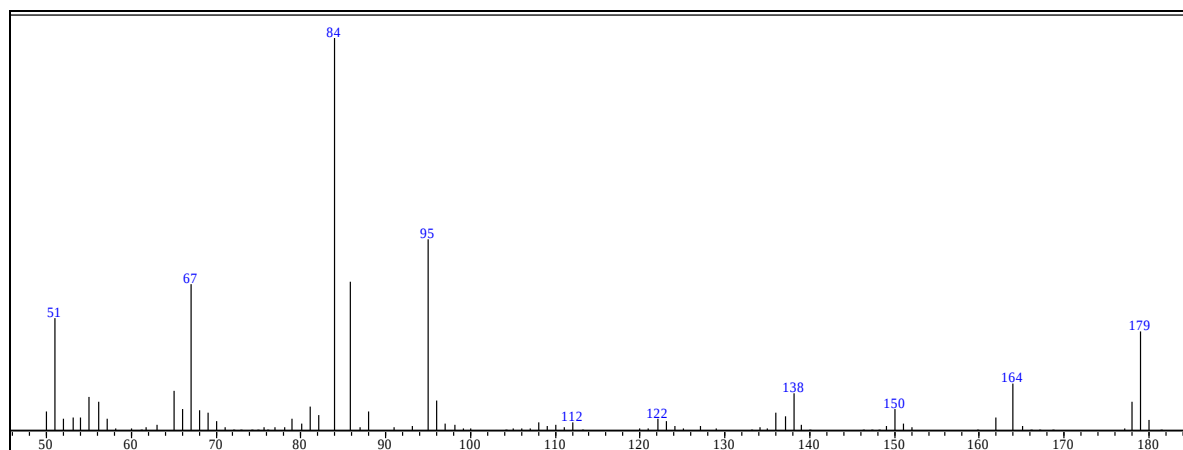


Figura 1.49: Espectro de massas da (2E, 4E)-N-(exil)hexa-2,4-dienamida [31].

4.1.2.11 (2E, 4E)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32]

O produto [32] foi obtido na forma de um sólido amarelado com 77% de rendimento, e através dos resultados das análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio foi possível confirmar a fórmula mínima e a pureza deste composto, com um erro relativo abaixo de 1,5%. Em seu espectro no infravermelho, **Figura 1.50**, observa-se bandas entre 2934 a 2848 cm^{-1} características de estiramento das ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$, duas bandas em 1646 e 1627 cm^{-1} característica de estiramento de ligação $\text{C}=\text{C}$, uma banda em 1619 cm^{-1} característica de estiramento de $\text{C}=\text{O}$ de carbonila de amida, e uma banda em 1000 cm^{-1} característica de deformação angular fora do plano da ligação de C-H de alqueno.

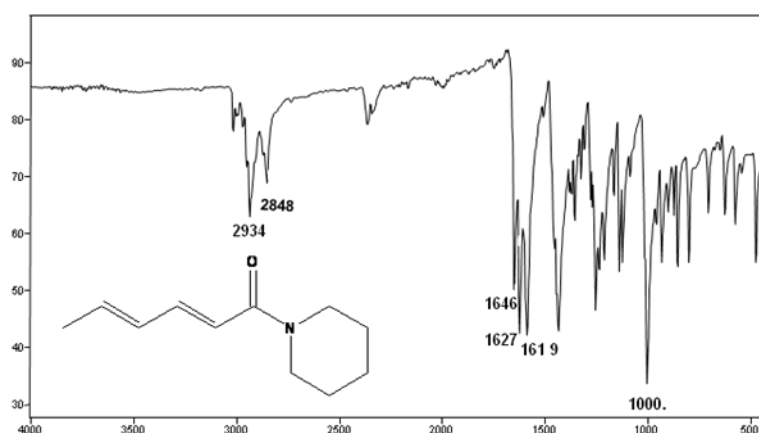


Figura 1.50: Espectro no Infravermelho da (2E, 4E)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32].

Verificou-se no espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.51**, sobreposição dos sinais dos hidrogênios H-2' , H-3' e H-4' , não sendo possível realizarmos a atribuição da multiplicidade destes sinais, os mesmos foram descritos como multipletto em δ 1,51-1,65 observa-se também um tripleto largo em δ 3,53 atribuído ao H-1' e H-5' com $J = 5,7$ Hz. No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.52**, verifica-se o aparecimento de dois novos sinais, um sinal em δ 45,4 atribuído ao C-1' e C-6' , região de carbono ligado ao nitrogênio e δ 26,3 atribuído aos carbonos C-2' , C-3' e C-4' . Analisando o espectro de massas,

Figura 1.53, nota-se o pico relativo ao íon molecular em m/z 179 com 29 % de intensidade.

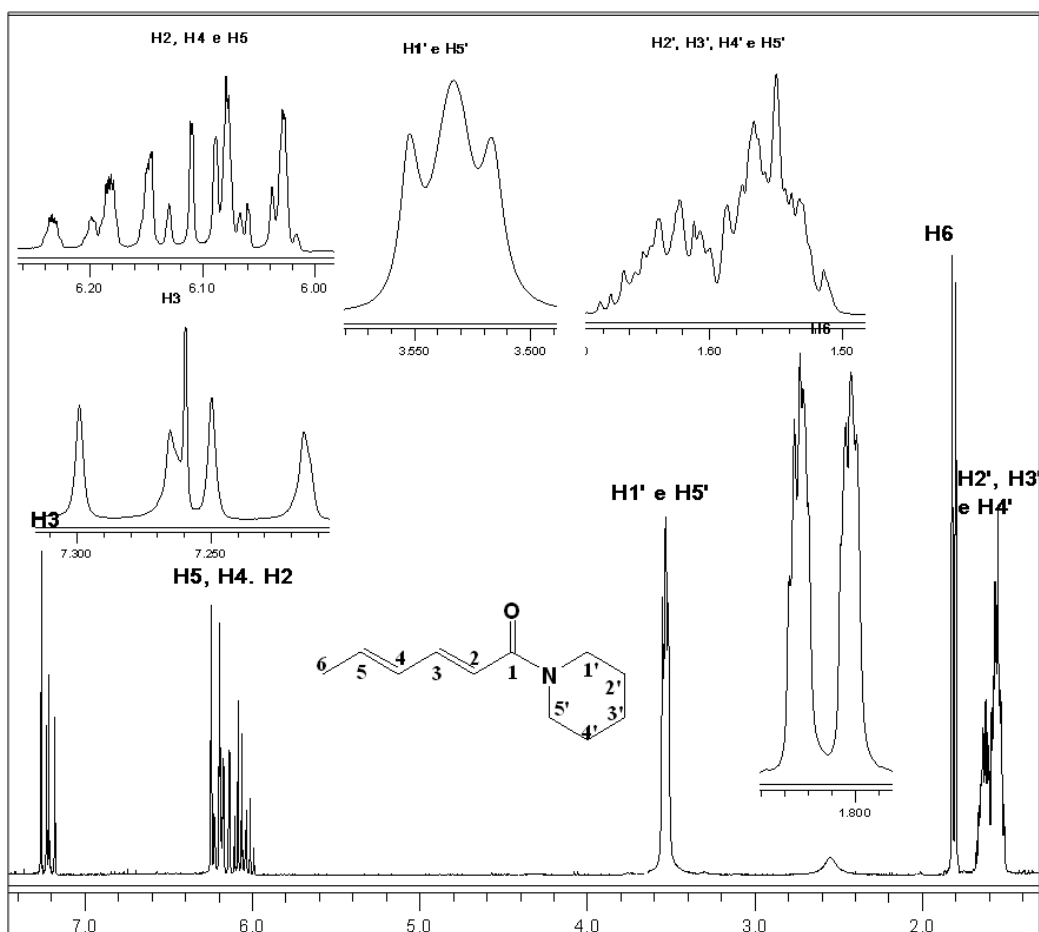


Figura 1.51: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da (2E, 4E)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32].

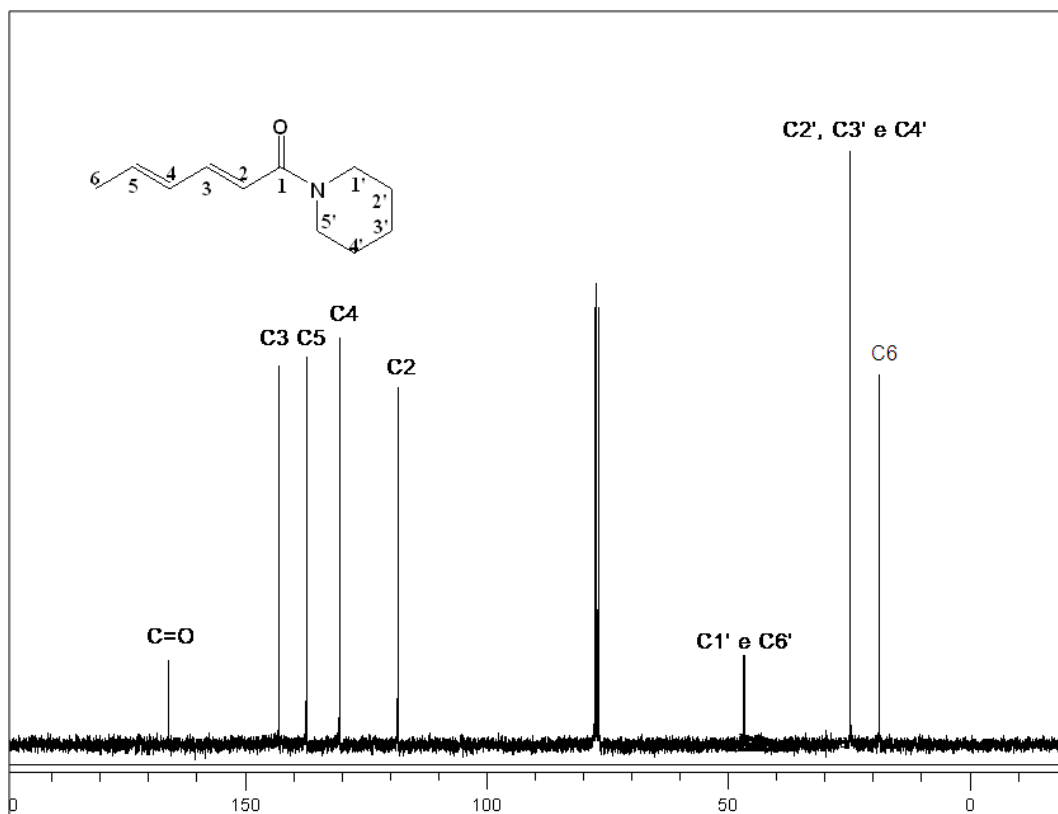


Figura 1.52: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da (2E, 4E)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32].

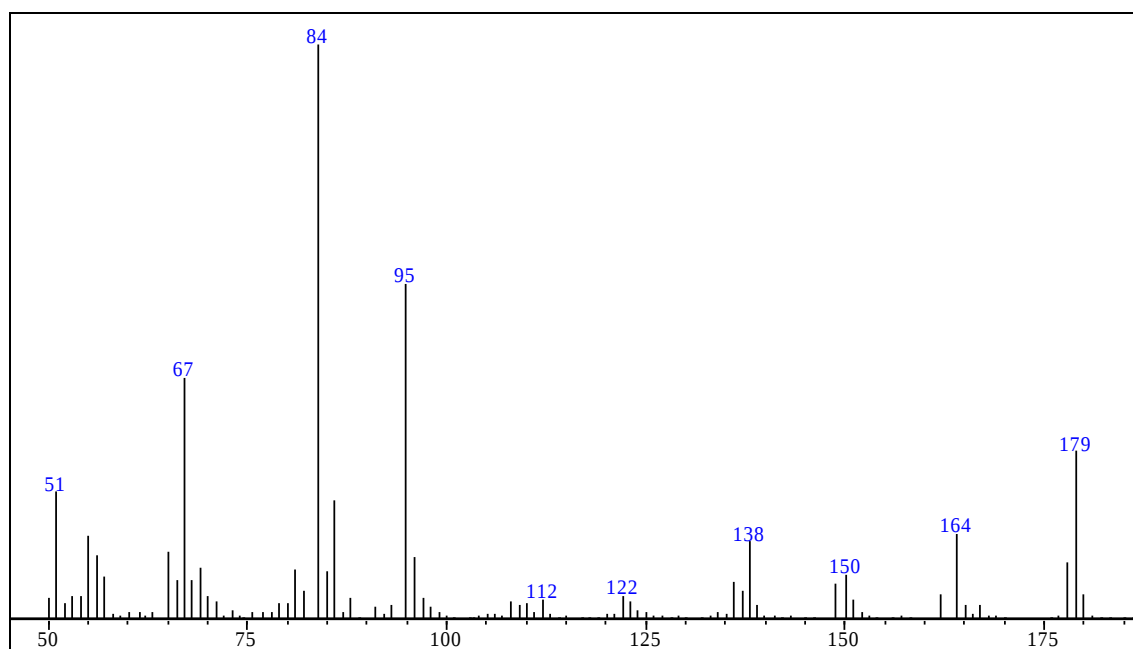
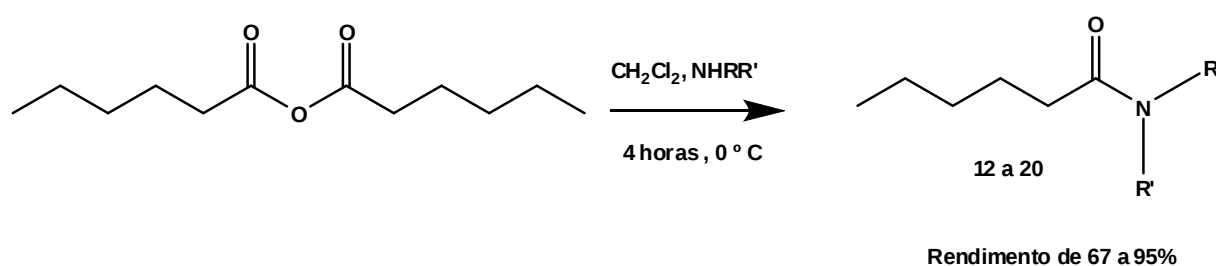


Figura 1.53: Espectro de massas da (2E, 4E)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32].

4.1.3. Síntese das amidas [33-41]

As amidas com estrutura química [33-41], apresentadas no **Esquema 5**, foram preparadas a partir do anidrido hexanóico. A rota sintética utilizada foi fundamentada na reação direta do anidrido com as aminas obtendo-se assim as amidas saturadas desejadas. A reação direta do anidrido com as aminas fundamentou-se na reatividade do anidrido ser maior que a do ácido sórbico, não sendo necessário transformar o mesmo em cloreto de ácido. Foram sintetizadas **nove** amidas a partir dessa rota sintética. Este procedimento é apresentado no **Esquema 5**.



Esquema 5: Rota sintética utilizada para o preparo das amidas saturadas a partir do anidrido hexanóico.

4.1.3.1. *N*-fenilexanamida [33]

O produto [33] foi obtido com 85% de rendimento, na forma de um sólido amarelado, e possui uma faixa de temperatura de fusão de 75,4-76,6 °C. Em seu espectro no infravermelho, **Figura 1.54**, observou-se uma banda em 3302 cm^{-1} característica de estiramento simétrico da ligação NH, uma banda em 3265 cm^{-1} característica de estiramento assimétrico da ligação NH e bandas entre 2953, 2929 e 2868 cm^{-1} características de estiramento das ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$. Observou-se também uma banda em 1665 cm^{-1} característica de estiramento de ligação C=C, uma banda em 1600 cm^{-1} característica de estiramento de C=O de carbonila de amida, uma banda 1547 cm^{-1} característica de deformação angular da ligação NH e também uma banda característica de estiramento de ligação C=C de anel aromático.

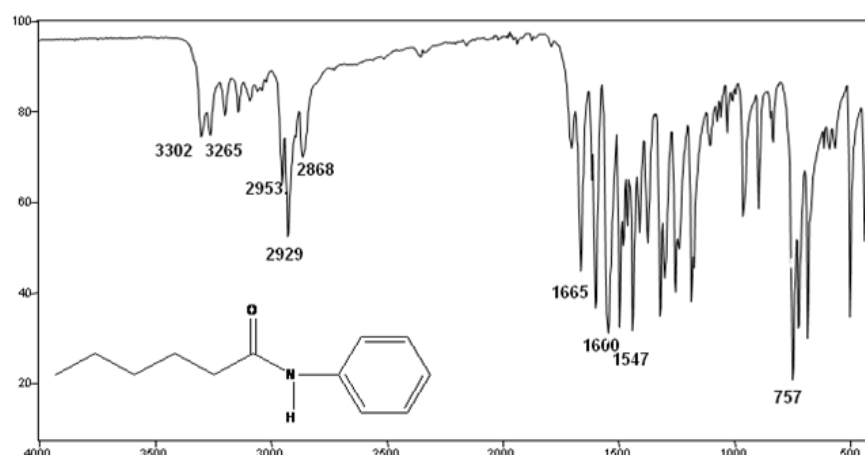


Figura 1.54: Espectro no Infravermelho da *N*-fenilexanamida [33].

Observa-se no espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.55**, um tripleto em δ 0,90 referente ao H-6 com $J = 6,8$ Hz acoplado com o H-5, atribuímos ao H-5 um multiplete em δ 1,31-1,36. Ocorreu sobreposição dos sinais de H-3 e H-4 aparecendo como um quinteto em δ 1,72, um duplo tripleto em δ 2,34 referente aos dois hidrogênios H-2 com $J = 7,2$ acoplado com o H-3, um tripleto em δ 7,09 referente ao hidrogênio H-4' com $J = 7,2$ Hz acoplado com o H-3' e H-5', tripleto em δ 7,30 referente aos dois hidrogênios H-3' e H-5' com $J = 7,2$ Hz e um duplete em δ 7,51 referente aos dois hidrogênios H-2' e H-6'. Verificou-se

no espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.56**, sinais na região de carbono sp^3 e na região de carbono sp^2 , como era esperado de acordo com a cadeia lateral adicionada. O sinal em δ 178,7 foi atribuído a C=O valor de carbonila de amida, um sinal δ 138,2 atribuído ao C-1', carbono sp^2 ligado ao nitrogênio e δ 38,0 atribuído ao C-2, carbono sp^3 ligado a carbonila. Analisando o espectro de massas, **Figura 1.57**, nota-se o pico relativo ao íon molecular em m/z 191 com 6,0 % de intensidade.

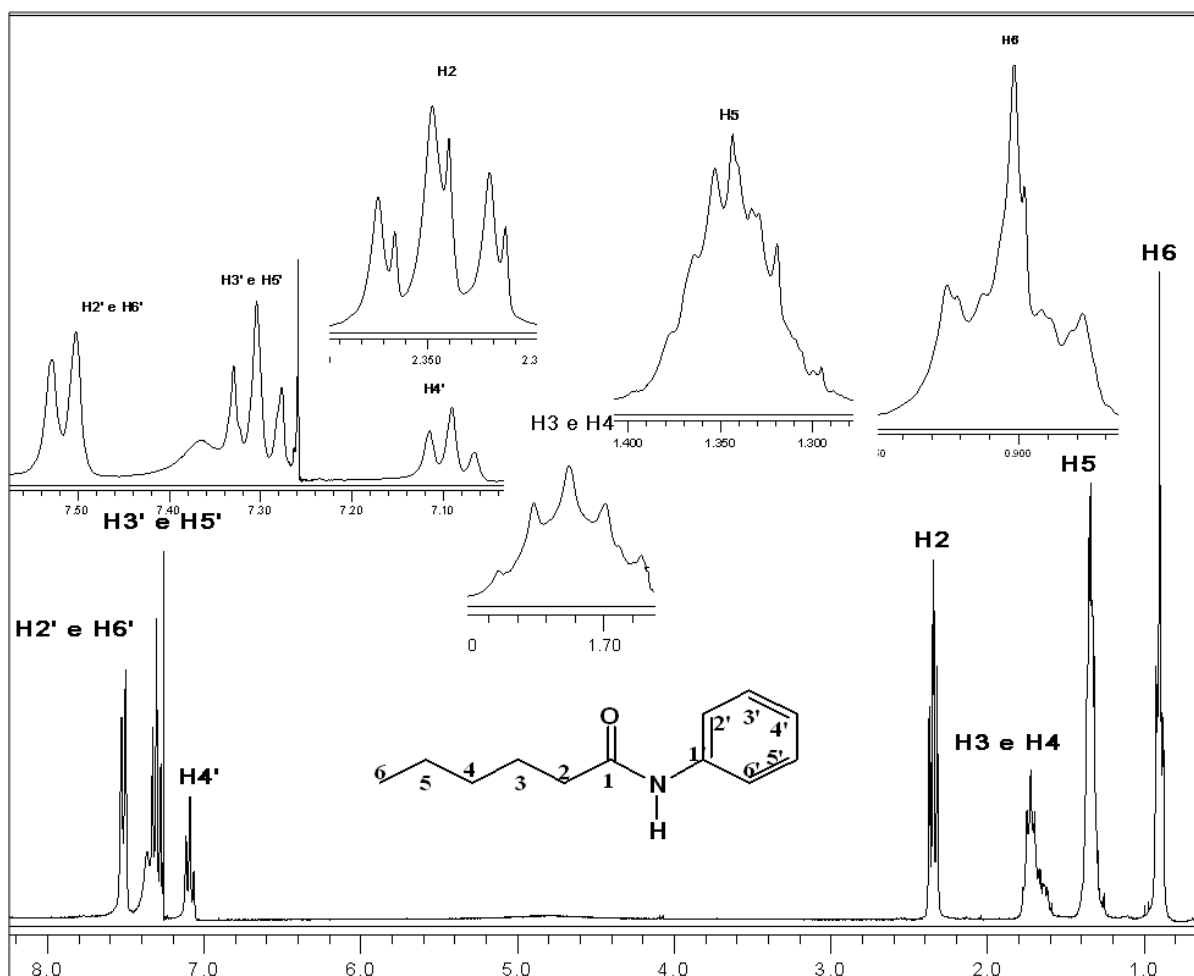


Figura 1.55: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da *N*-fenilexanamida [33].

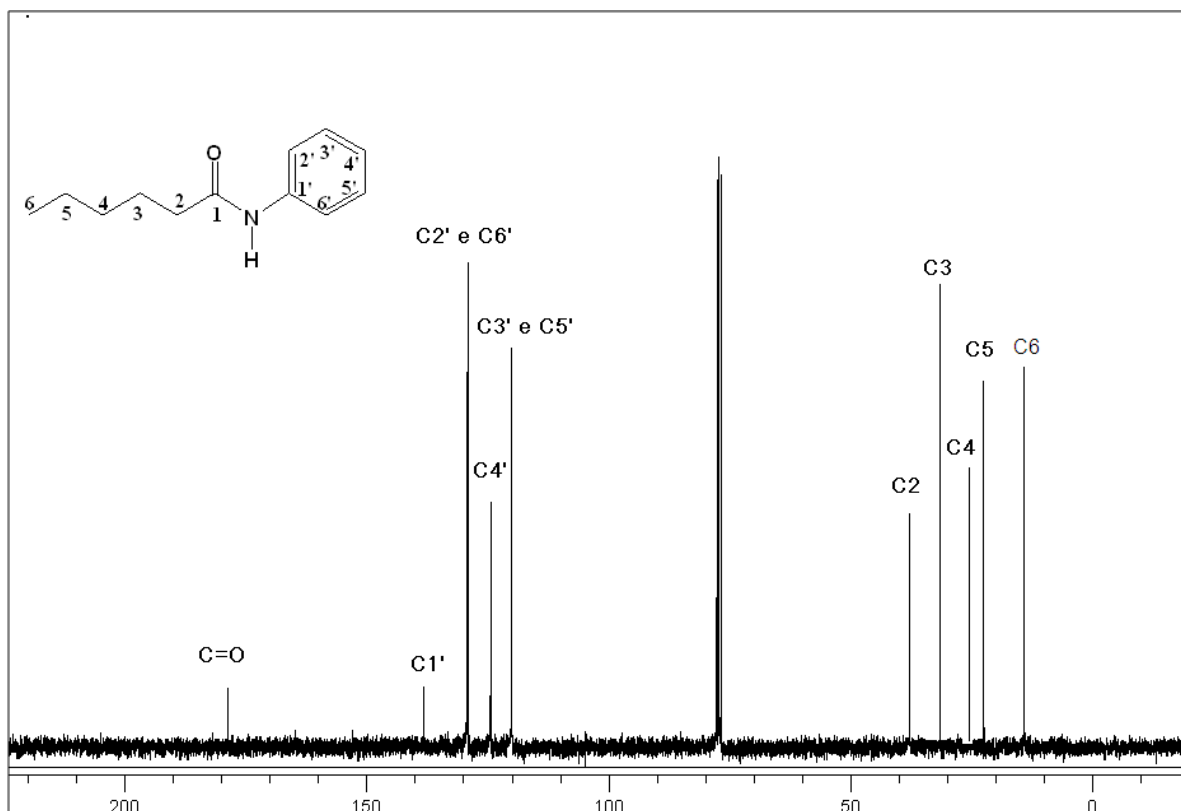


Figura 1.56: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da *N*-fenilexanamida [33].

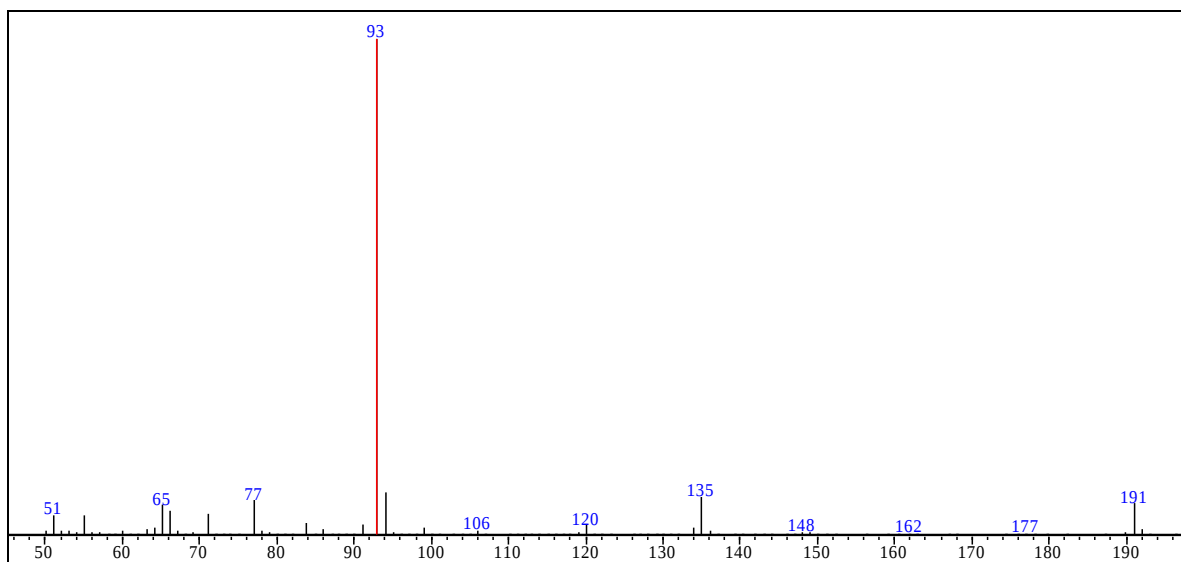


Figura 1.57: Espectro de massas da *N*-fenilexanamida [33].

4.1.3.2. *N*-benzilexanamida [34]

O produto [34] foi obtido na forma de um sólido branco com 74% de rendimento, através do resultado da análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio foi possível confirmar a fórmula mínima e a pureza deste composto, com um erro relativo abaixo de 2,3%. Em seu espectro no infravermelho, **Figura 1.58**, observa-se uma banda em 3289 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação NH, várias bandas entre 3066 a 2854 cm^{-1} características de estiramento das ligações $C_{sp^3}-H$ e $C_{sp^2}-H$ e uma banda em 1630 cm^{-1} característica de estiramento de $C=O$ de carbonila de amida. Observou-se também uma banda em 1540 cm^{-1} característica de deformação angular da ligação NH e também característica de estiramento de ligação $C=C$ de anel aromático, nesse caso ocorreu sobreposição de bandas e uma banda em 698 cm^{-1} característica de deformação angular fora do plano da ligação de C-H de anel benzênico monossustituído.

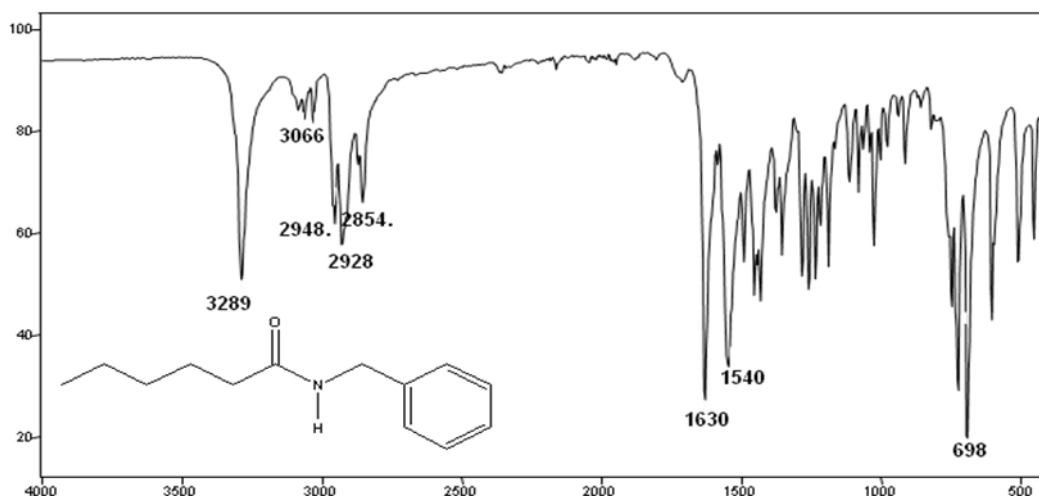


Figura 1.58: Espectro no Infravermelho da *N*-benzilexanamida [34].

No espectro de RMN de 1H , **Figura 1.59**, verificou-se o surgimento de um duplete em δ 4,43 referente aos dois hidrogênios H-1' com $J = 5,7\text{ Hz}$, um simpleto largo em δ 5,80 referente ao NH e um multiplete em δ 7,25-7,33 referentes aos hidrogênios do anel aromático sinais da cadeia lateral que foi adicionada ao anidrido hexanóico. No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.60**, observa-se o aparecimento de um sinal em δ 43,8 atribuído ao C-1' valor característico de carbono ligado a nitrogênio, e sinais na região de carbono sp^2 ,

mas com destaque para o sinal em δ 138,6 atribuído ao C-2' carbono quaternário. O pico do íon molecular m/z 205 está presente no espectro de massas, **Figura 1.61**, com 28% de intensidade relativa.

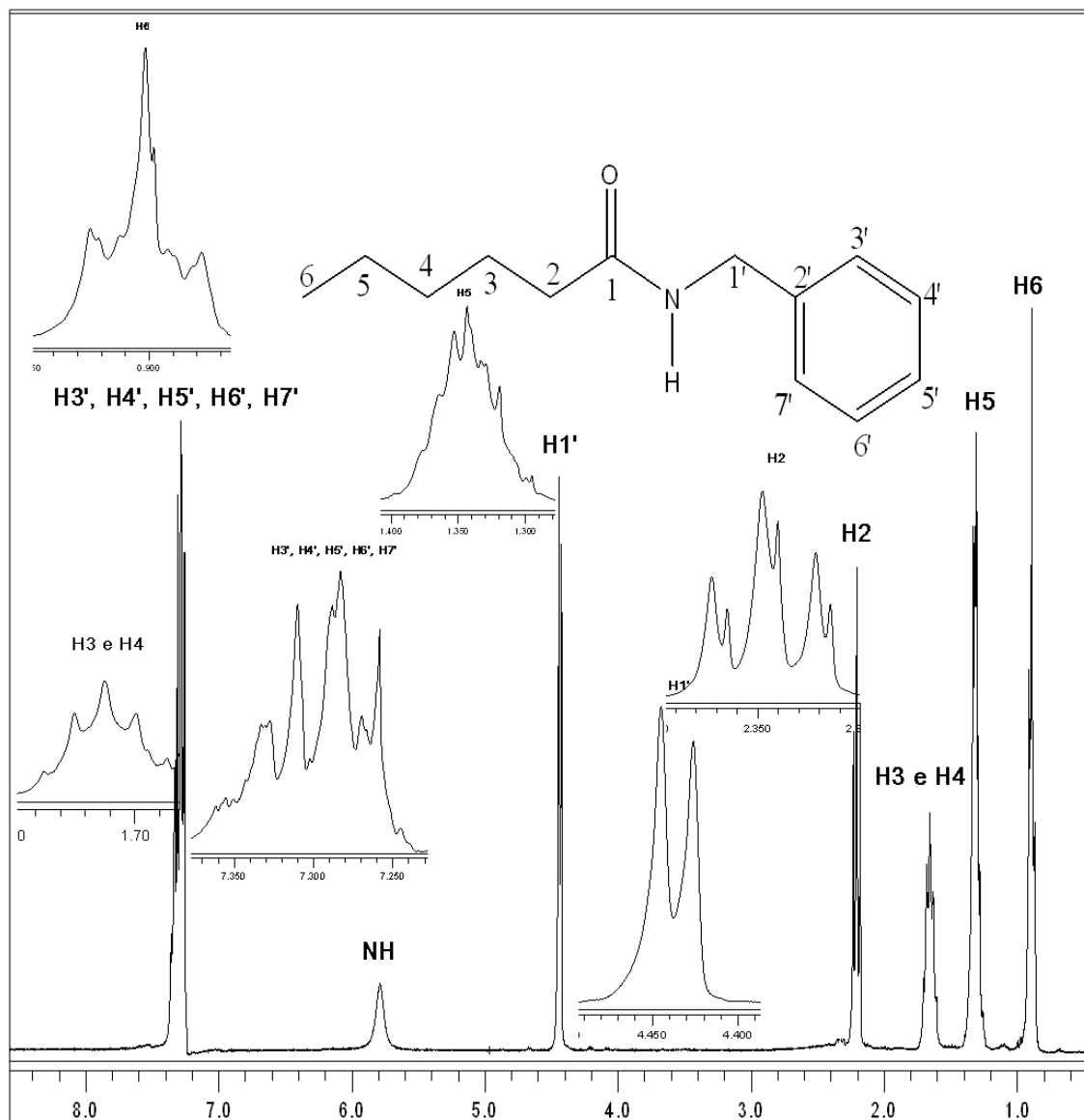


Figura 1.59: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da *N*-benzilexanamida [34].

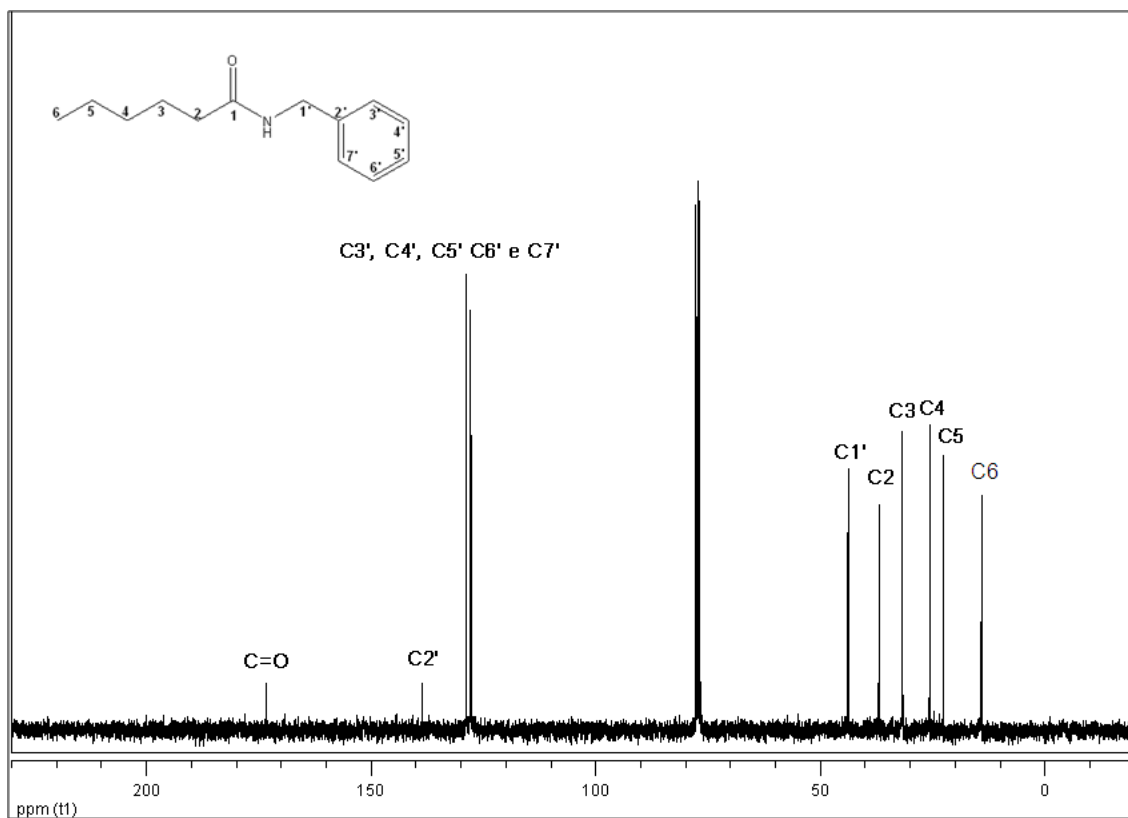


Figura 1.60: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da *N*-benzilexanamida [34].

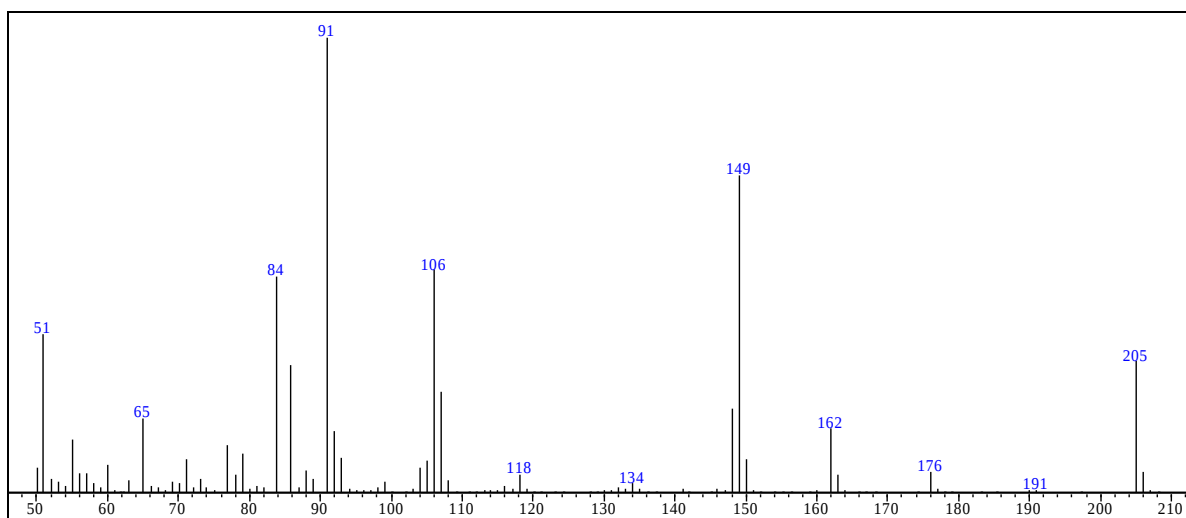


Figura 1.61: Espectro de massas da *N*-benzilexanamida [34].

4.1.3.3. *N*-(cicloexil)hexanamida [35]

O produto [35] possui um $R_f = 0,63$, quando eluído numa mistura de Hexano:AcOEt (3:1), e foi obtido na forma de um sólido branco com rendimento de 67%. Seu espectro no infravermelho, **Figura 1.62**, apresenta uma banda em 3301 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação NH, bandas entre 2956 a 2852 cm^{-1} características de estiramento das ligações $C_{sp^3}-H$ e $C_{sp^2}-H$, uma banda em 1627 cm^{-1} característica de estiramento de $C=O$ de carbonila de amida, uma banda 1540 cm^{-1} característica de deformação angular da ligação NH.

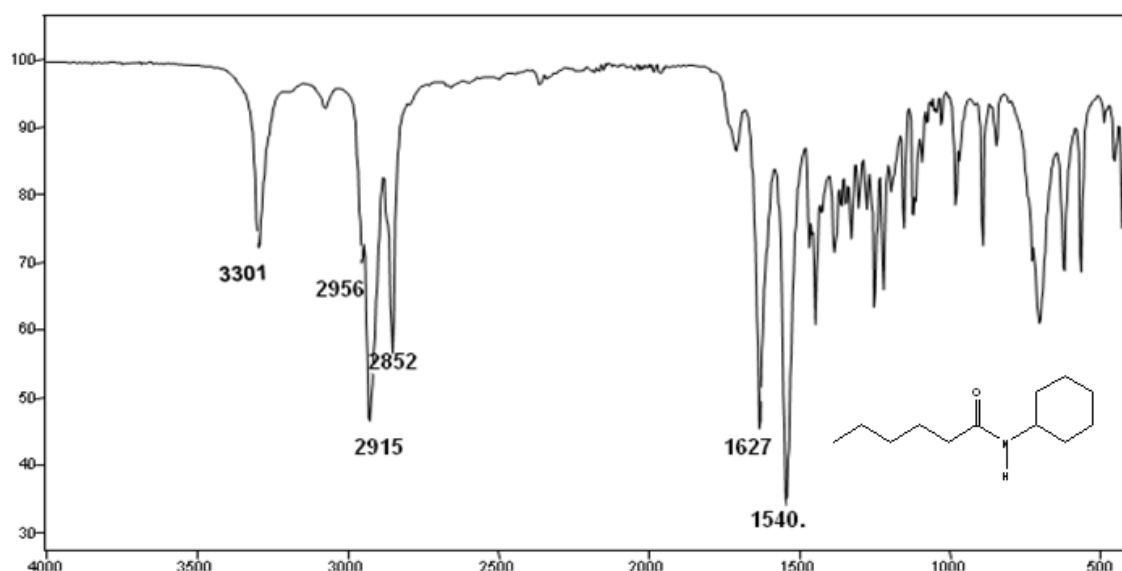


Figura 1.62: Espectro no Infravermelho da *N*-(ciclohexil)hexanamida [35].

O espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.63**, revelou o aparecimento de um duplo quinteto em $\delta 1,12$ atribuído ao $\text{H-4}'$ com um $J = 8,7\text{ Hz}$ o que indica que ele está acoplado com $\text{H-3}'$ e $\text{H-5}'$. De acordo com o espectro (**Figura 1.63**) notamos que houve sobreposição dos sinais de $\text{H-3}'$ com $\text{H-5}'$ não sendo possível realizarmos a atribuição da multiplicidade destes sinais, os mesmos foram descritos como multipletos em $\delta 1,56\text{-}1,72$. Também foi observado a sobreposição de sinais dos hidrogênios $\text{H-2}'$ com $\text{H-6}'$ formando um multipletos em $\delta 1,26\text{-}1,38$, um multipletos em $\delta 3,70\text{-}3,80$ atribuído ao $\text{H-1}'$ em um campo mais desblindado devido a presença do nitrogênio, e um simpleto largo em $\delta 5,48$ atribuído ao NH. No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.64**, observa-se o

aparecimento de sinais na região de carbono sp^3 como era esperado de acordo com o grupo adicionado, e um sinal em 48,4 ppm atribuído ao C-1', carbono sp^3 ligado ao nitrogênio. O pico do íon molecular m/z 197 está presente no espectro de massas desta amida, **Figura 1.65**.

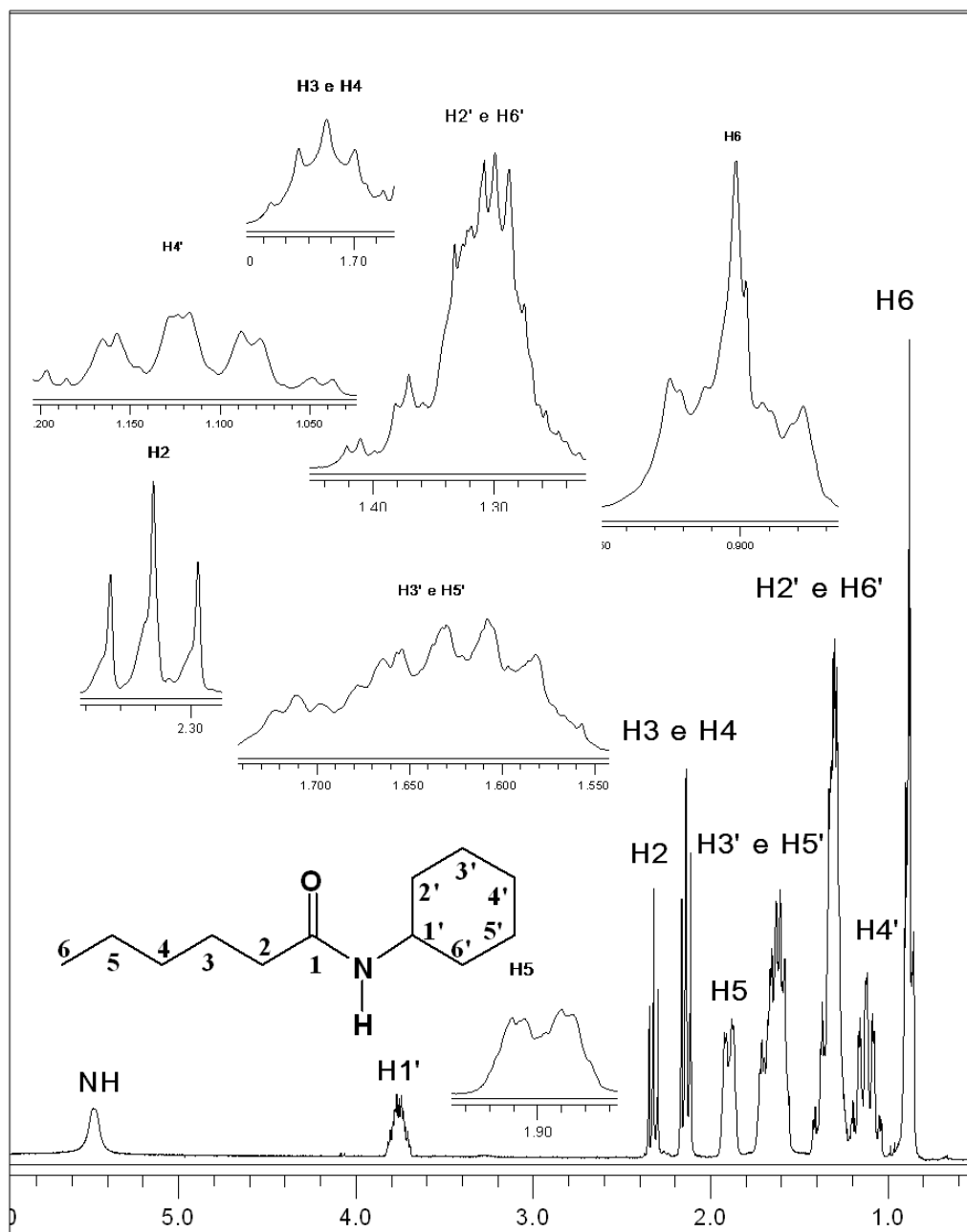


Figura 1.63: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da *N*-(cicloexil)exanamida [35].

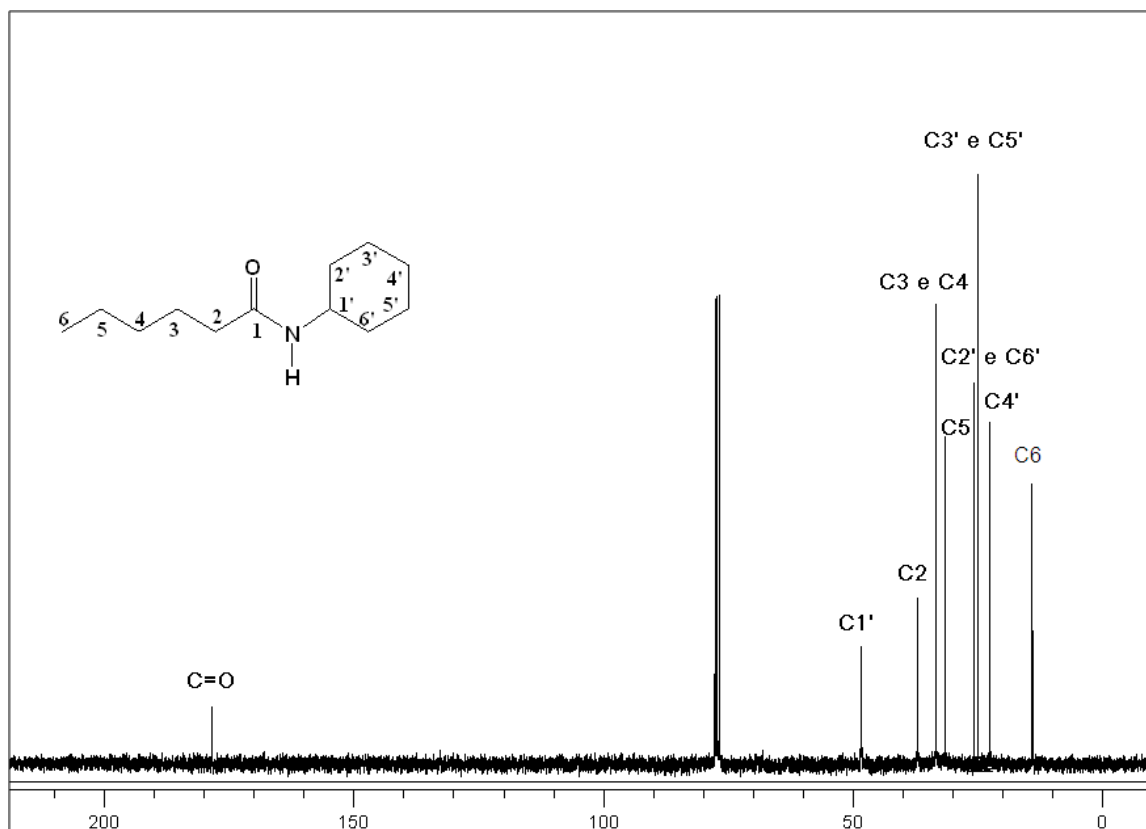


Figura 1.64: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da *N*-(cicloexil)exanamida [35].

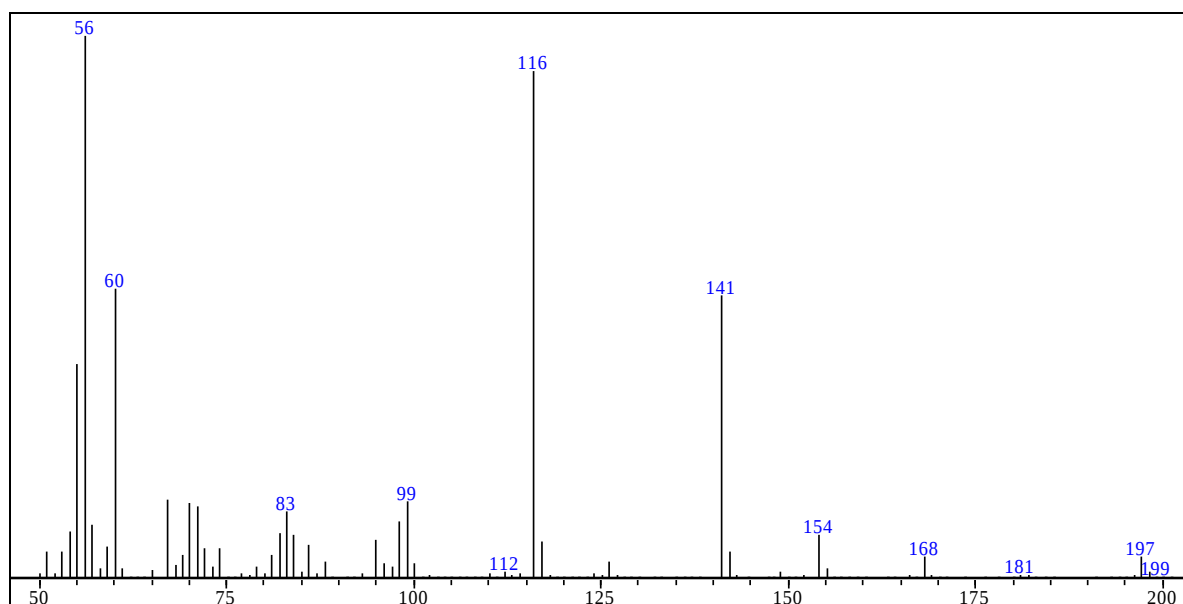


Figura 1.65: Espectro de massas da *N*-(cicloexil)exanamida [35].

4.1.3.4. 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36]

O produto [36] foi obtido na forma de um óleo incolor com 78% de rendimento, e possui um $R_f = 0,32$, numa mistura de Hexano:AcOEt (1:1). Observamos em seu espectro no infravermelho, **Figura 1.66**, bandas entre 2930 e 2877 cm^{-1} características de estiramento das ligações C_{sp^3} e uma banda em 1635 cm^{-1} característica de estiramento de $\text{C}=\text{O}$ de carbonila de amida.

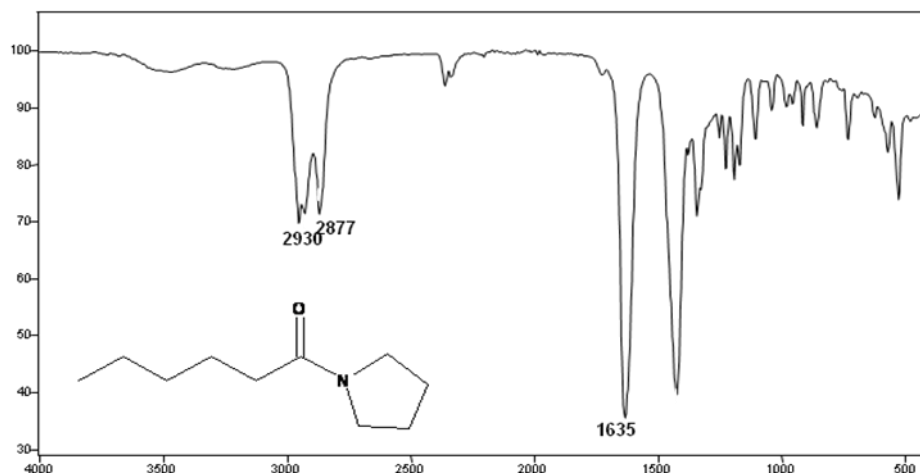


Figura 1.66: Espectro no Infravermelho da 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36].

O espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.67**, revelou o aparecimento de um multipeto em δ 3,35-3,41 atribuído aos $\text{H-1}'$ e $\text{H-4}'$ o que indica que eles estão acoplados com $\text{H-2}'$ e $\text{H-3}'$. De acordo com o espectro (**Figura 1.67**) notamos que houve sobreposição dos sinais de $\text{H-2}'$ com $\text{H-3}'$ não sendo possível realizarmos a atribuição da multiplicidade destes sinais, os mesmos foram descritos como multipeto em δ 1,87-1,90 estes sinais eram esperados de acordo com a cadeia lateral adicionada. Também foi observado um tripeto em δ 0,88 com um $J = 7,0$ Hz atribuído ao H-6 o que indica que ele esta acoplado com o H-5 , a sobreposição de sinais dos hidrogênios H-4 com H-5 formando um multipeto em δ 1,29-1,32, um duplo quinteto em δ 1,63 com um $J = 7,2$ Hz atribuído ao H-3 e um tripeto em 2,24 com um $J = 7,2$ Hz, atribuído ao H-2 o que indica que ele está acoplado com o H-3 . No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.68**, observa-se um sinal em 46,8 ppm atribuído ao $\text{C-1}'$ e $\text{C-4}'$, região característica de carbono ligado ao nitrogênio. O espectro de massas do composto, **Figura 1.69**, apresentou o pico do íon molecular em m/z 169 com 6,67% de intensidade relativa.

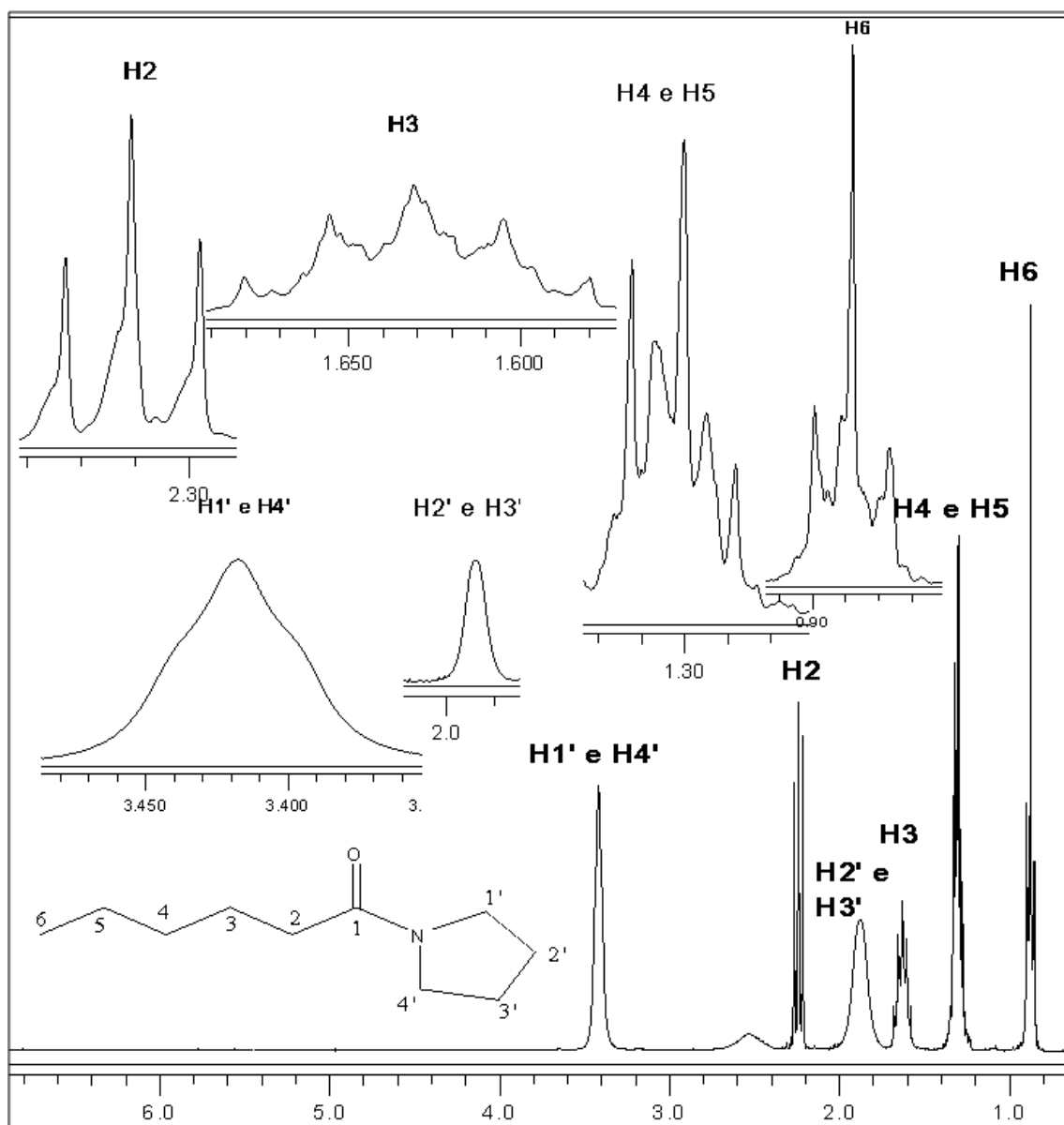


Figura 1.67: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36].

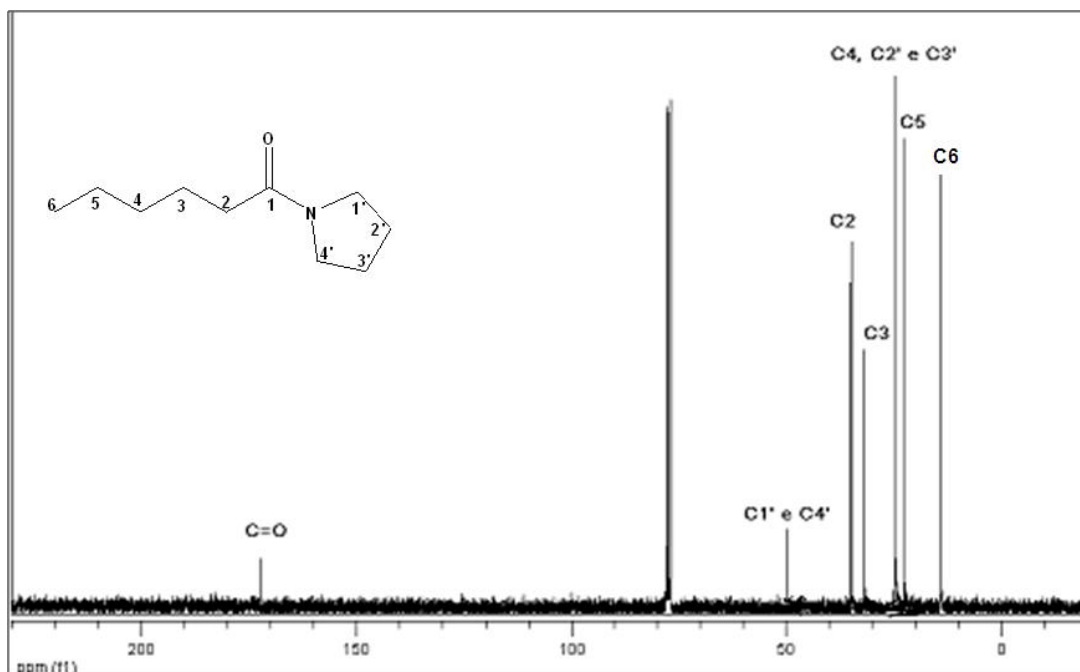


Figura 1.68: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36].

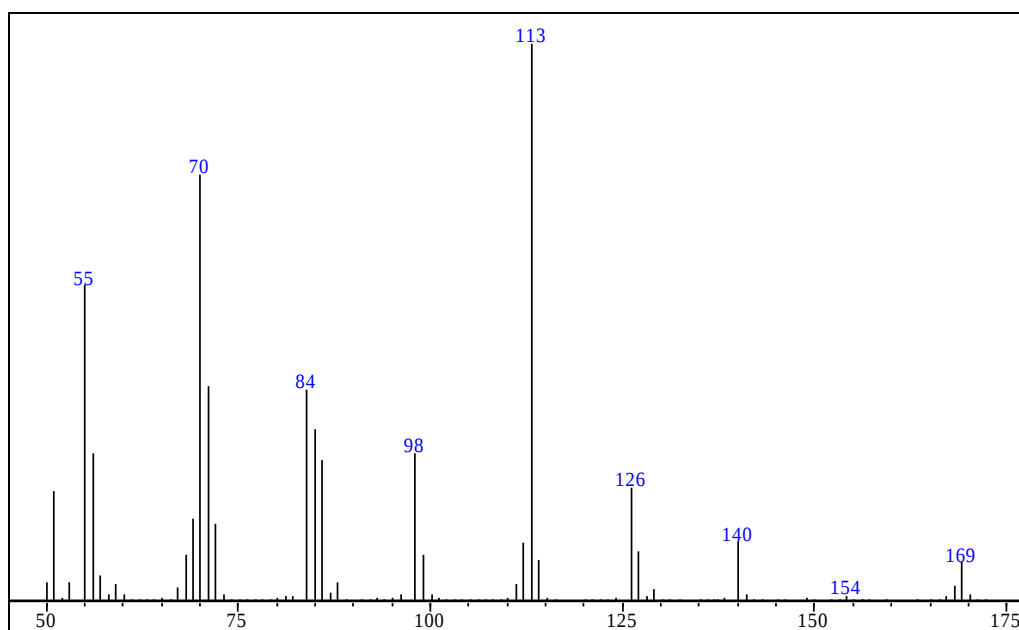


Figura 1.69: Espectro de massas RMN da 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36].

4.1.3.5. *N*-(pentil)exanamida [37]

O produto [37] foi obtido na forma de um óleo incolor com 78% de rendimento, e através do espectro no infravermelho, **Figura 1.70**, observamos uma banda em 3282 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação NH, bandas entre 2964 , 2931 e 2871 cm^{-1} características de estiramento das ligações $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$ uma banda em 1642 cm^{-1} característica de estiramento de C=O de carbonila de amida, uma banda 1552 cm^{-1} característica de deformação angular da ligação NH.

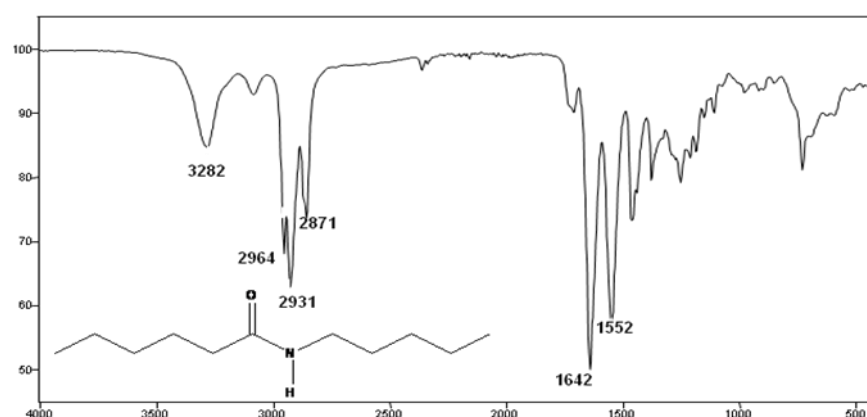


Figura 1.70: Espectro no Infravermelho da *N*-(pentil)exanamida [37].

No espectro de RMN de ^1H , apresentado na **Figura 1.71**, observa-se sobreposição dos sinais do grupo H-6 com o H-6' em δ 0,88 formando um tripleto com constante de acoplamento $J = 6,3\text{ Hz}$ indicando acoplamento com o H-5 e H-4' respectivamente, observa-se também sobreposição dos sinais de H-4, H-5, H-3' e H-4' formando um multipletto em δ 1,28-1,32, um quinteto em δ 1,48 do H-3 com constante de acoplamento $J = 7,2\text{ Hz}$ indicando que ele está acoplado com H-2 e H-4, um quinteto em δ 1,61 do H-2' com constante de acoplamento $J = 7,5\text{ Hz}$ indicando que ele está acoplado com H-1' e H-3', um quarteto em δ 3,23 atribuído ao H-1', região característica de hidrogênio vizinho a nitrogênio, e um simpleto largo em δ 5,6 característico de NH. Observa-se no espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.72**, o aparecimento de sinais na região de carbono sp^3 , como era esperado de acordo com a cadeia lateral adicionada. Atribui-se o sinal em δ 39,8 ppm atribuído ao C-1', valor característico de

carbono ligado ao nitrogênio. O espectro de massas, **Figura 1.73**, apresentou o pico do íon molecular em m/z 185 com 16,6 % de intensidade relativa.

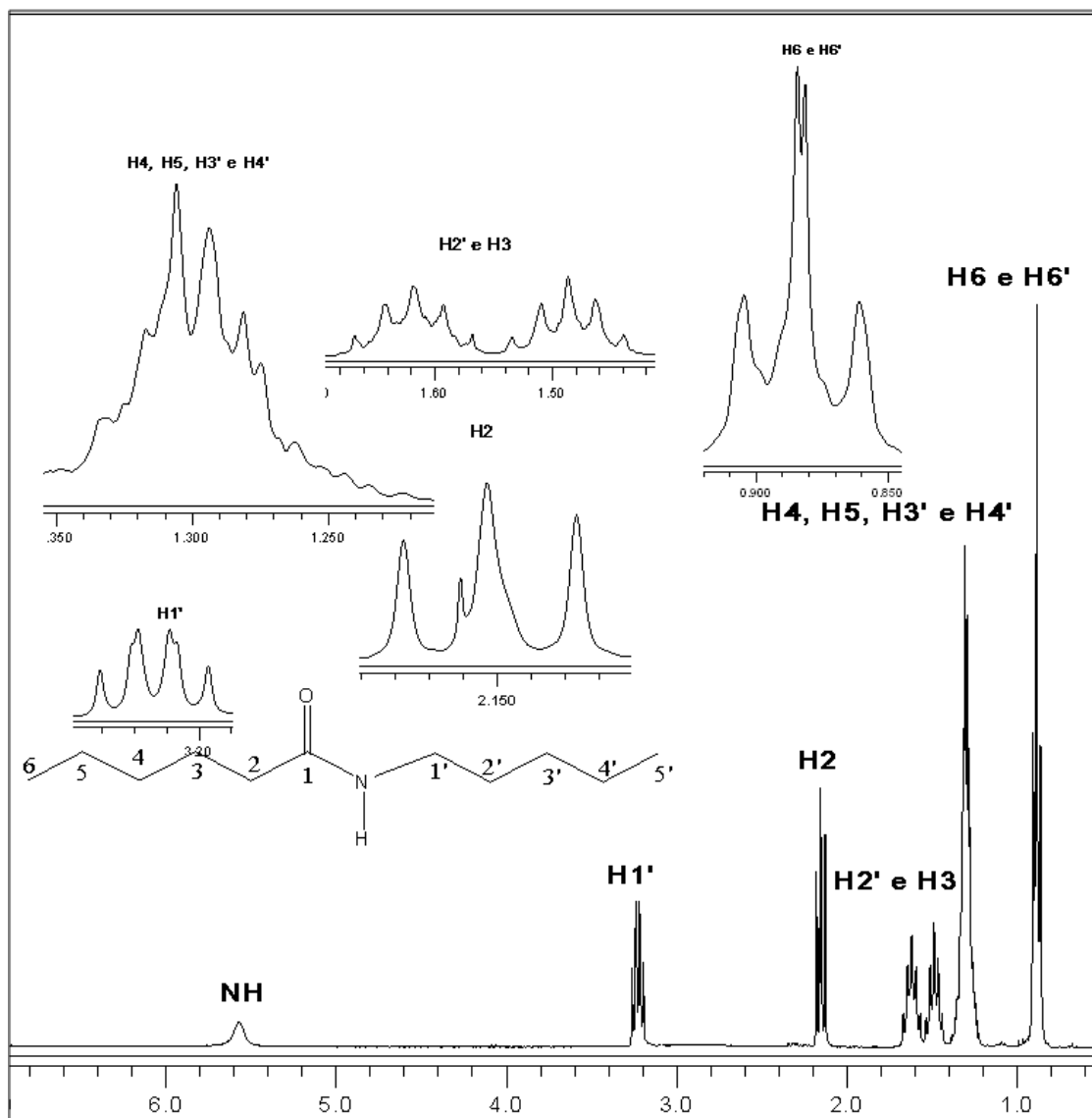


Figura 1.71: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da *N*-(pentil)exanamida [37].

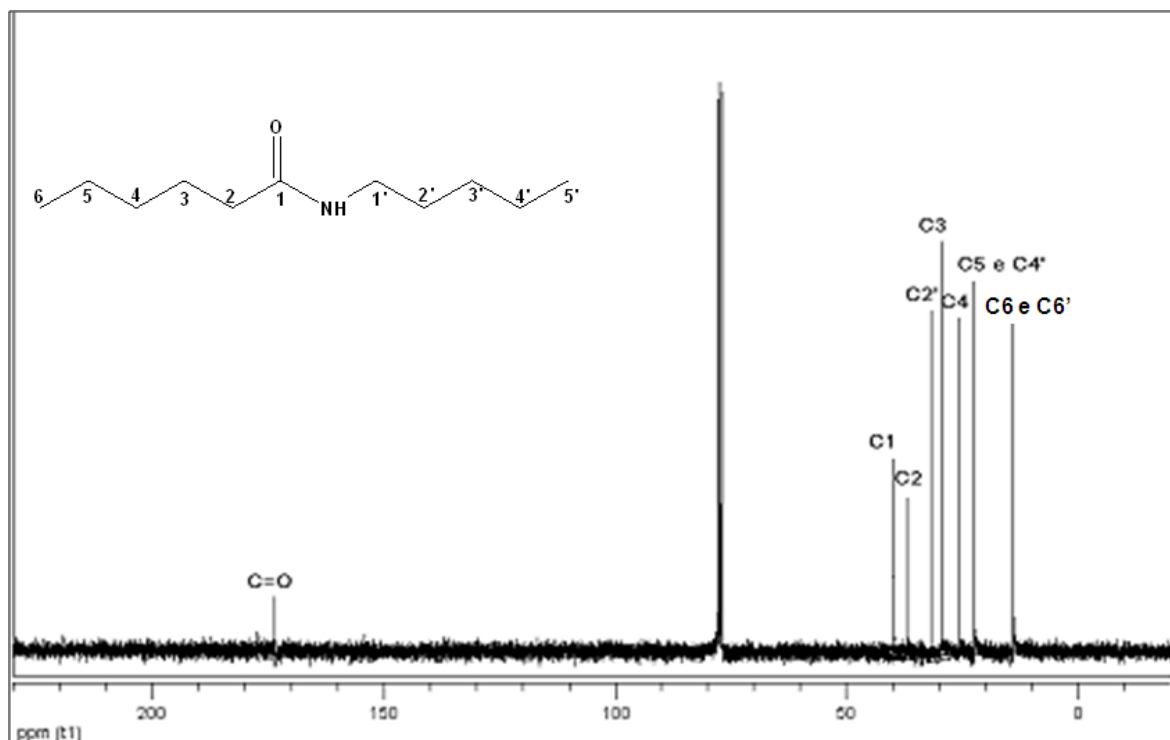


Figura 1.72: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da *N*-(pentil)exanamida [37].

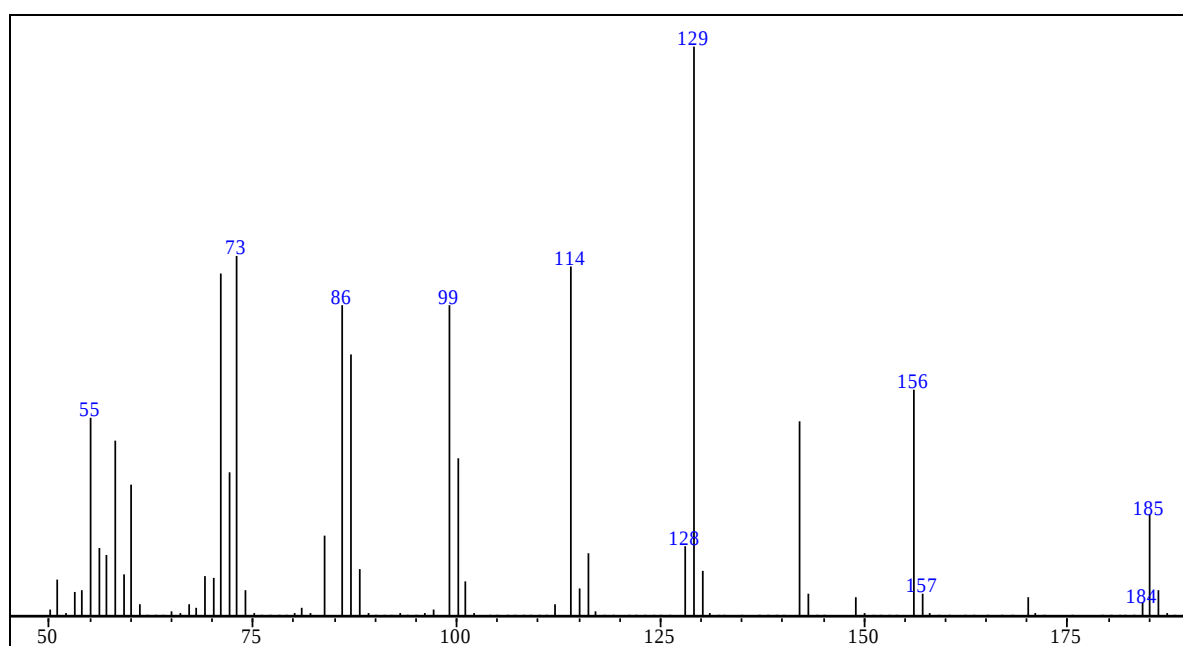


Figura 1.73: Espectro de massas da *N*-(pentil)exanamida [37].

4.1.3.6. N-(2-etilfenil)exanamida [38]

A amida [38] foi obtida na forma de um óleo incolor com 73% de rendimento, e possui um $R_f = 0,53$, quando eluido numa mistura de Hexano: AcOEt (2:1). No espectro de infravermelho, **Figura 1.74**, foi observado uma banda em 3274 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação NH, bandas em 3034 a 3062 cm^{-1} harmônica da banda de 1538 cm^{-1} , a qual é característica de estiramento de C=C de anel aromático. Observa-se também bandas em 2955 a 2871 cm^{-1} características de estiramento das ligações $C_{sp^3}-H$ e $C_{sp^2}-H$, uma banda em 1643 cm^{-1} característica de estiramento de C=O de carbonila de amida, uma banda 1529 cm^{-1} característica de deformação angular da ligação NH e também característica de estiramento de ligação C=C de anel aromático, nesse caso ocorreu sobreposição de bandas e uma banda em 696 cm^{-1} característica de deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel benzênico monossustituído.

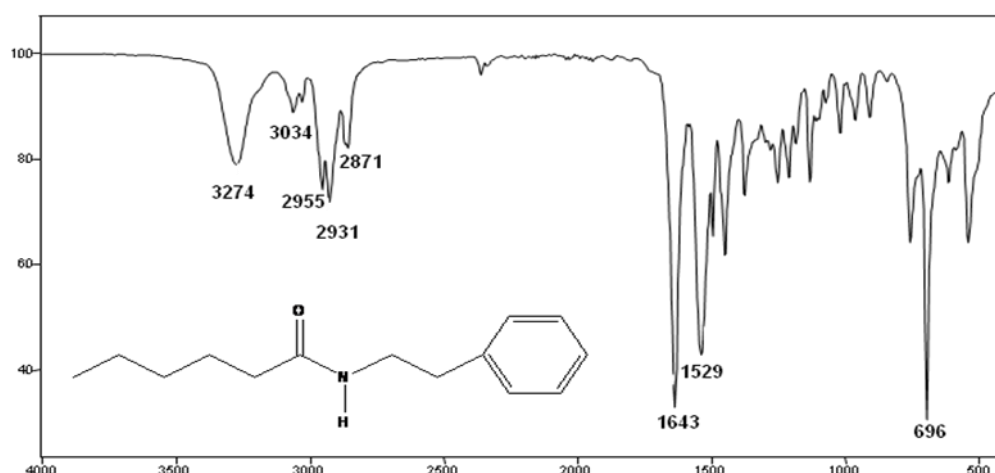


Figura 1.74: Espectro no Infravermelho da N-(2-etilfenil)exanamida [38].

Atribui-se no espectro de RMN de 1H , **Figura 1.75**, um duplete em δ 1,48 ao H-2', um multipeto em δ 5,08-5,18 ao H-1', um simpleto largo em 5,78 ao NH e um multipeto em δ 7,22-7,36 aos hidrogênios do anel aromático sinais referentes a cadeia adicionada ao anidrido hexanóico. A **Figura 1.76** representa o espectro de RMN de ^{13}C desta amida, nota-se um sinal em 14,1 ppm atribuído ao C-6, um sinal 48,8 ppm atribuído ao C-1' região de carbono ligado a nitrogênio e 172,5 ppm ao C=O da amida. O espectro de massas,

Figura 1.77, apresenta o pico do íon molecular em m/z 219 com 38% de intensidade relativa.

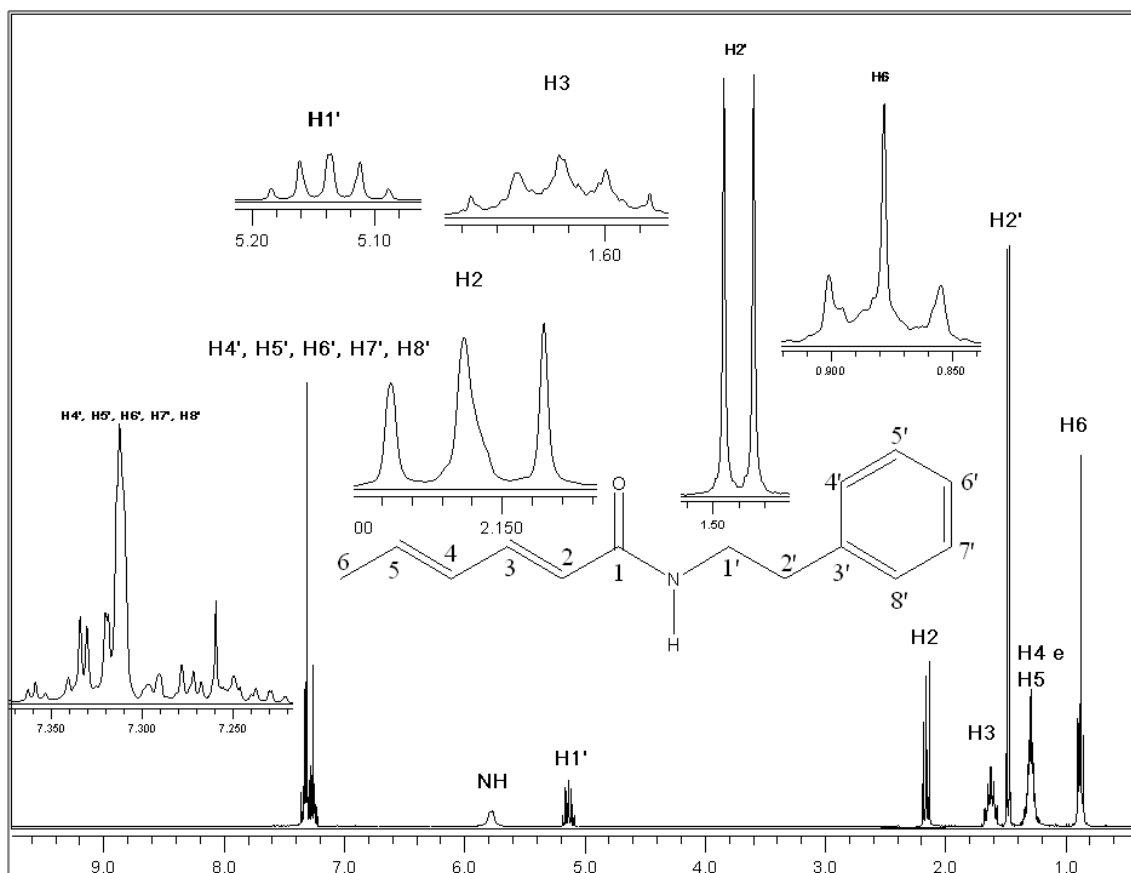


Figura 1.75: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da *N*-(2-etilfenil)exanamida [38].

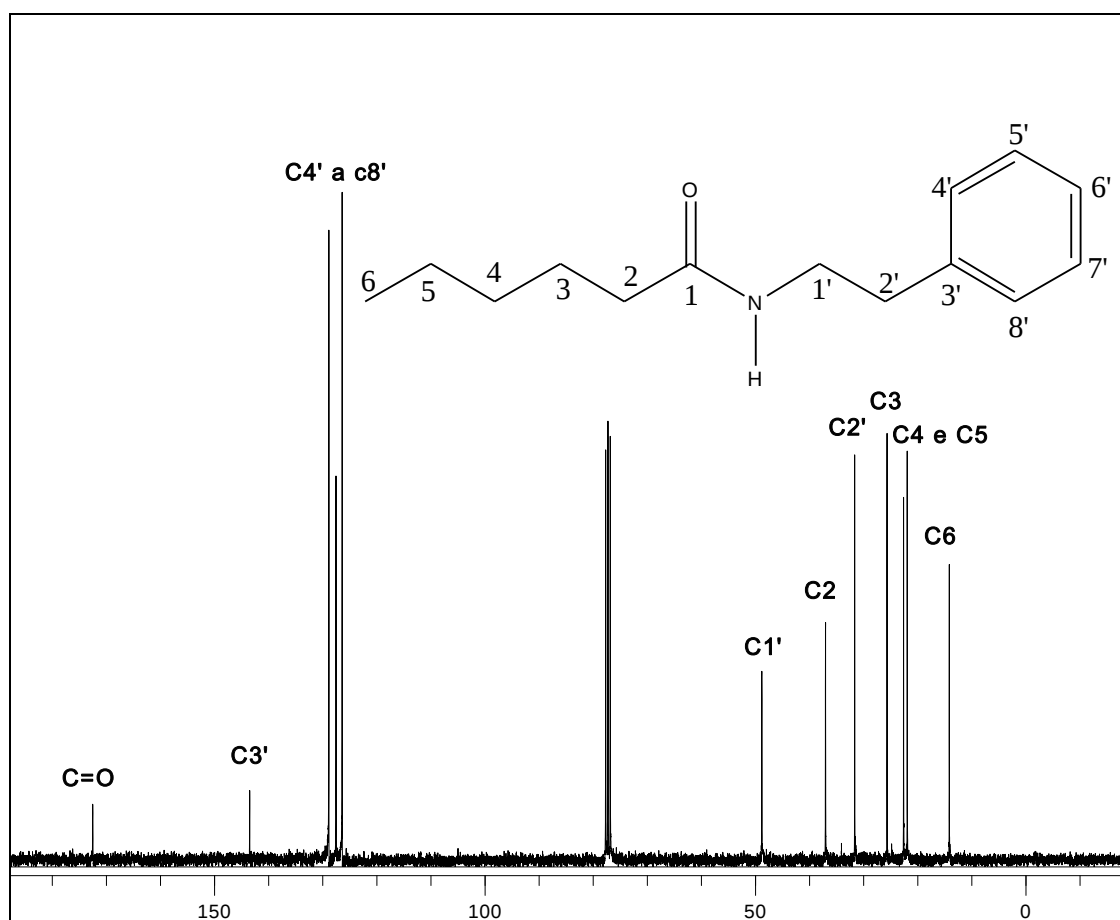


Figura 1.76: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da *N*-(2-etilfenil)exanamida [38].

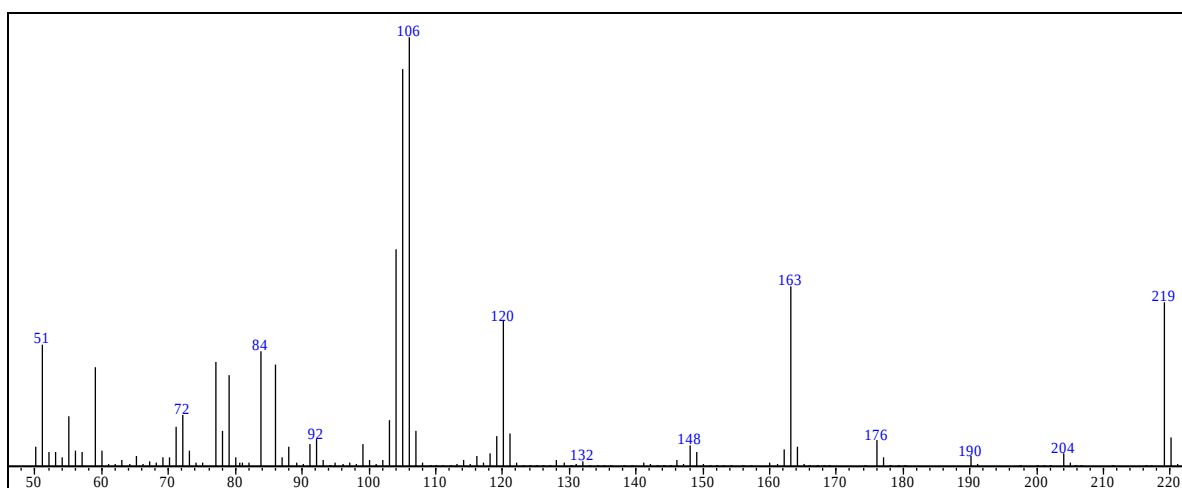


Figura 1.77: Espectro de massas da *N*-(2-etilfenil)exanamida [38].

4.1.3.7. *N*-(3-nitrofenil)exanamida [39]

O produto [39] foi obtido com 90% de rendimento, na forma de um sólido amarelado, e possui uma faixa de temperatura de fusão de 55,4-56,3°C, e um $R_f = 0,60$, quando eluido numa mistura de Hexano:AcOEt (2:1). No espectro no infravermelho, **Figura 1.78**, podemos observar uma banda em 3331 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação NH, duas bandas em 2948 e 2867 cm^{-1} características de estiramento das ligações $C_{sp^3}-H$ e $C_{sp^2}-H$, uma banda em 1668 cm^{-1} característica de estiramento de C=O de carbonila de amida, uma banda 1530 cm^{-1} característica de deformação angular da ligação NH e também característica de estiramento assimétrico da ligação Ar-NO₂ nesse caso ocorreu sobreposição de bandas e uma banda em 1341 cm^{-1} característica de estiramento simétrico da ligação Ar-NO₂.

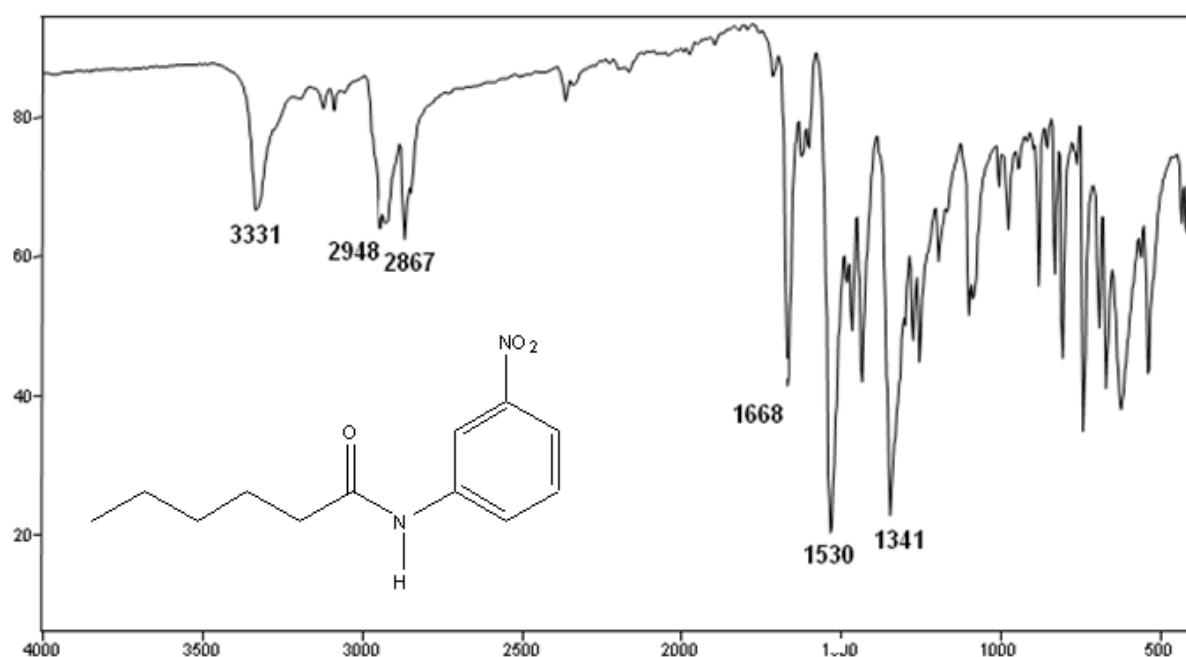


Figura 1.78: Espectro no Infravermelho da *N*-(3-nitrofenil)exanamida [39].

A **Figura 1.79**, representa o espectro de RMN de ¹H, desta amida. Observa-se o aparecimento de um tripleto em δ 8,37 com constante de acoplamento $J = 2,1\text{ Hz}$ atribuído ao H-2', um multipletto em δ 7,91-7,95 atribuído ao H-4' e H-6', um simpleto largo em δ 7,75 referente ao NH e um tripleto em δ 7,46 referente ao hidrogênio H-5' com constante de acoplamento J

= 8,1 Hz. No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 1.80**, observa-se o aparecimento de sinais na região de carbono sp^2 como era esperado de acordo com a cadeia lateral adicionada. Um sinal em δ 148,7 atribuído ao carbono quaternário C-3', em um campo desblindado devido ao carbono está ligado ao grupo nitro e um sinal em δ 139,3 atribuído ao carbono quaternário C-1', um carbono sp^2 ligado ao nitrogênio. O pico do íon molecular m/z 236 está presente no espectro de massas, **Figura 1.81**, em 5,88 %.

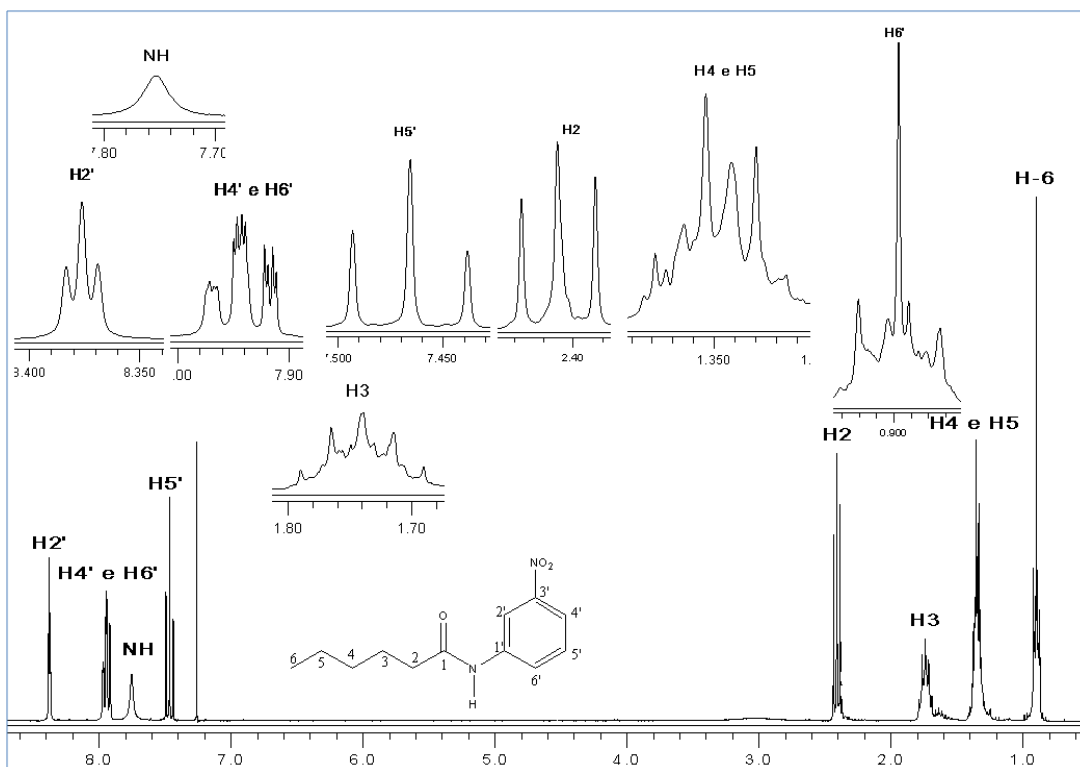


Figura 1.79: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da *N*-(3-nitrofenil)exanamida [39].

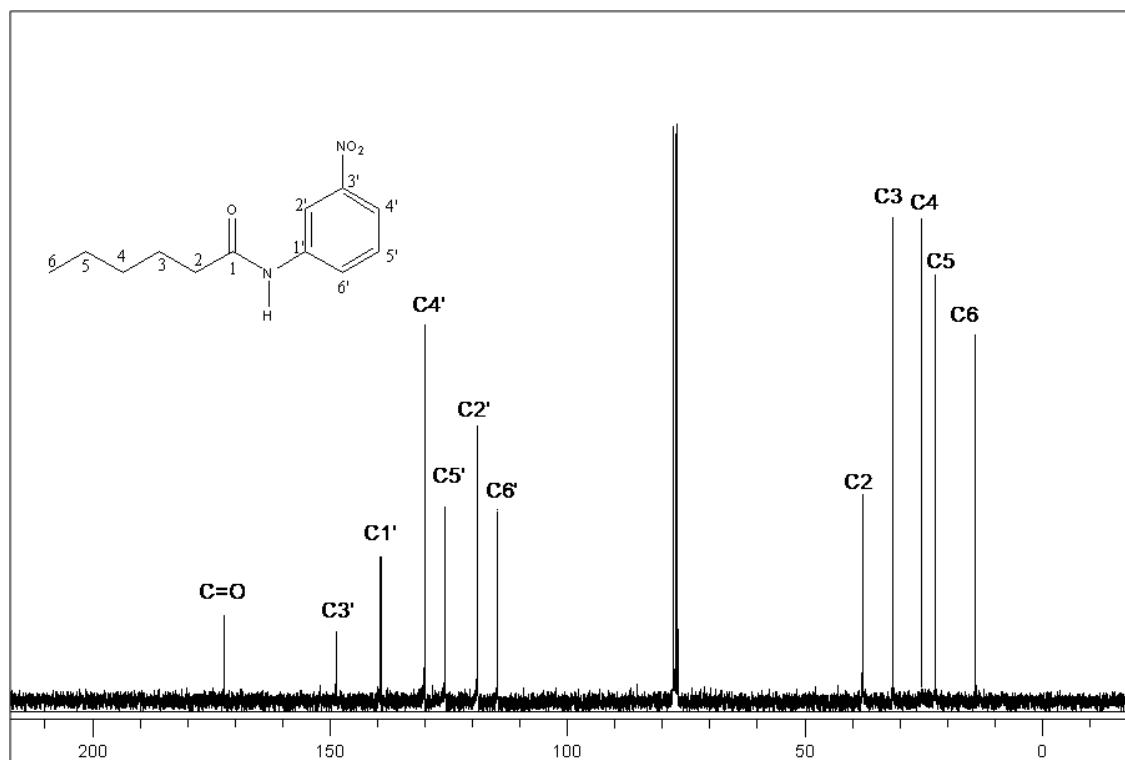


Figura 1.80: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da *N*-(3-nitrofenil)exanamida [39].

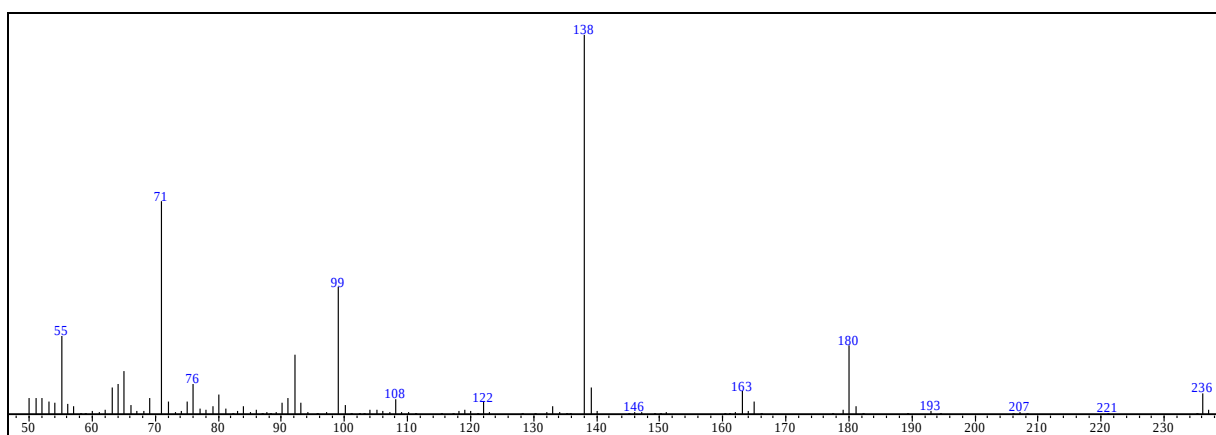


Figura 1.81: Espectro de massas da *N*-(3-nitrofenil)exanamida [39].

4.1.3.8. *N*-(4-clorofenil)exanamida [40]

O produto [40] foi obtido na forma de um sólido branco com 92% de rendimento, através dos resultados das análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio foi possível confirmar a fórmula mínima e a pureza deste composto, com um erro relativo abaixo de 0,5%. Em seu espectro no infravermelho, **Figura 1.82**, observa-se uma banda em 3293 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação NH, algumas bandas em 2952, 2932 e 2859 cm^{-1} característica de estiramento das ligações $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$ e $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$, uma banda em 1664 cm^{-1} característica de estiramento de C=O de carbonila de amida, várias bandas em 1600, 1539 e 1484 cm^{-1} característica de estiramento da ligação C=C de anel aromático e uma banda em 833 cm^{-1} característica de deformação angular fora do plano de ligação C-H de anel aromático 1,4 dissustituído.

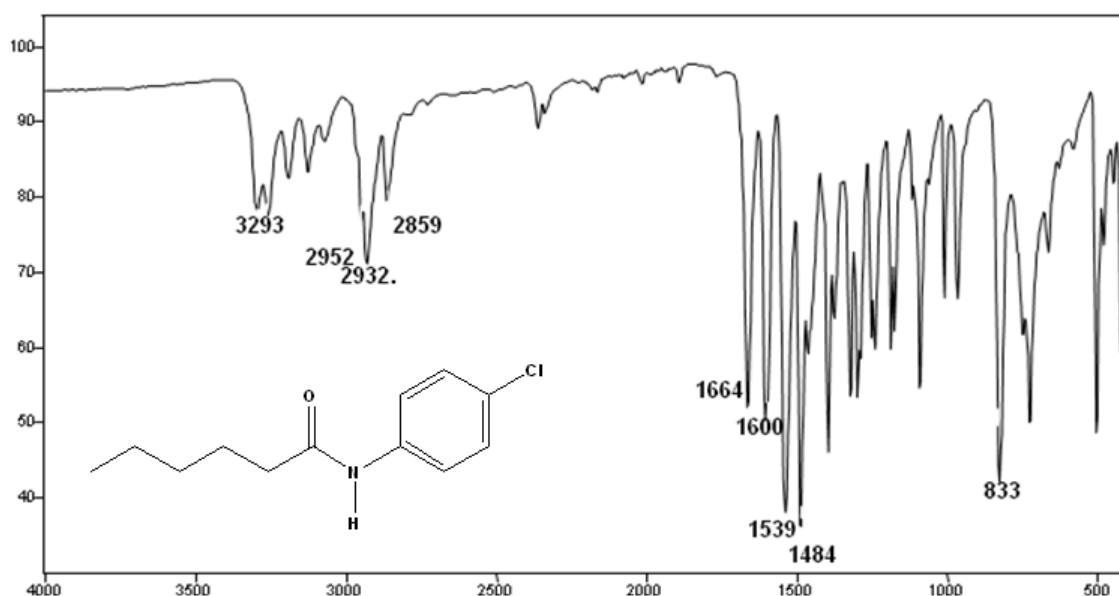


Figura 1.82: Espectro no Infravermelho da *N*-(4-clorofenil)exanamida [40].

Observa-se no espectro de RMN de ^1H , **Figura 1.83** o aparecimento de um duplete em δ 7,45 com constante de acoplamento $J = 8,7\text{ Hz}$ atribuído aos hidrogênios H-3' e H-5', em um campo mais desblindado devido estarem na posição *orto* ao nitrogênio, um simpleto largo em δ 7,38 referente ao NH e um multiplete em δ 7,24-7,27, dos hidrogênios H-2' e H-6', sinais esperados de acordo com a cadeia lateral adicionada. No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura**

1.84, aparece sinais na região de carbono sp^2 o sinal em δ 136,8 atribuído aos carbonos quaternários C-1' e C-4', em um campo desblindado devido a ligação com nitrogênio e o cloro respectivamente. O espectro de massas, **Figura 1.85**, apresenta o pico do íon molecular em m/z 225 com 7,99% de intensidade relativa.

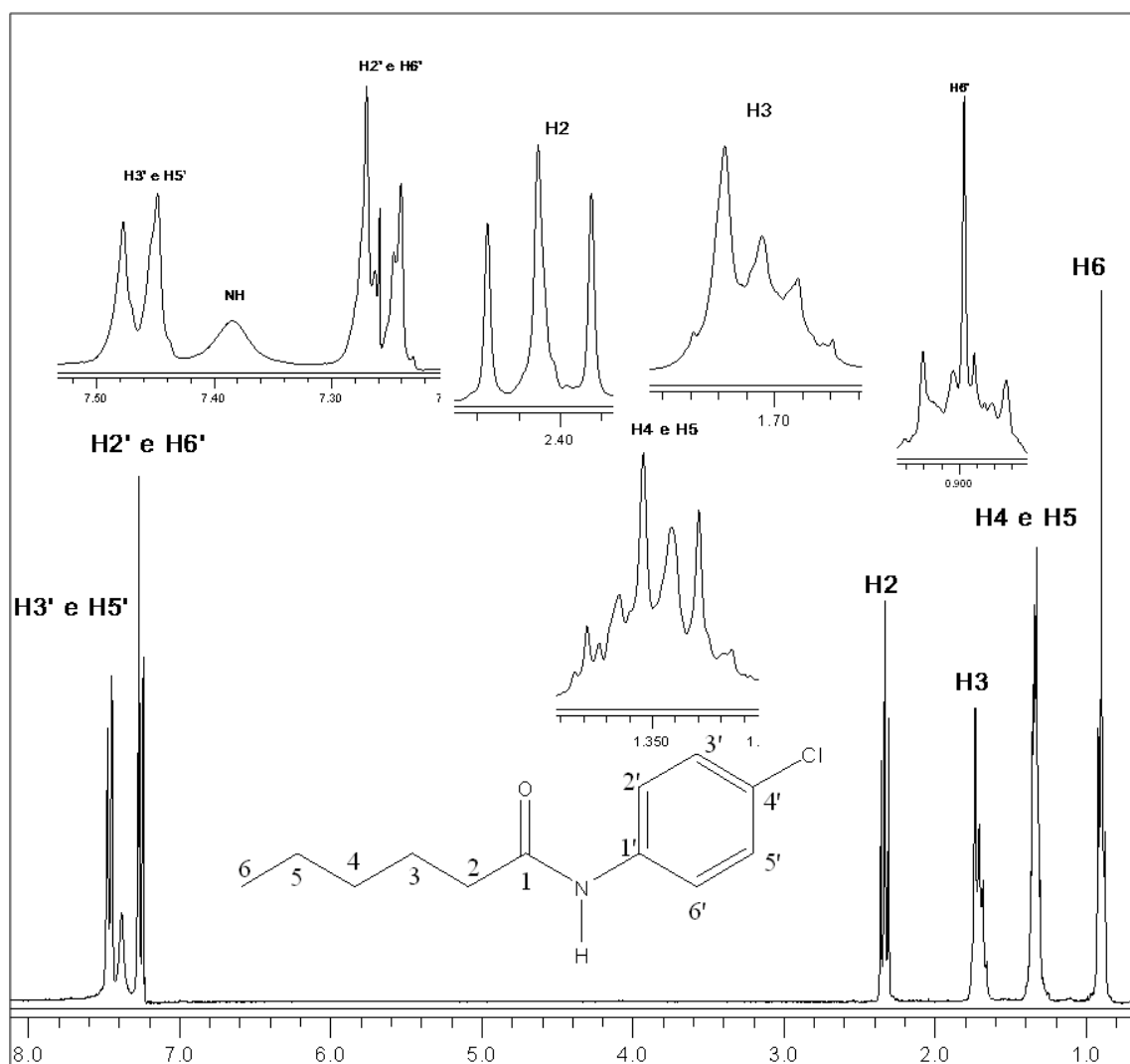


Figura 1.83: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da *N*-(4-clorofenil)exanamida [40].

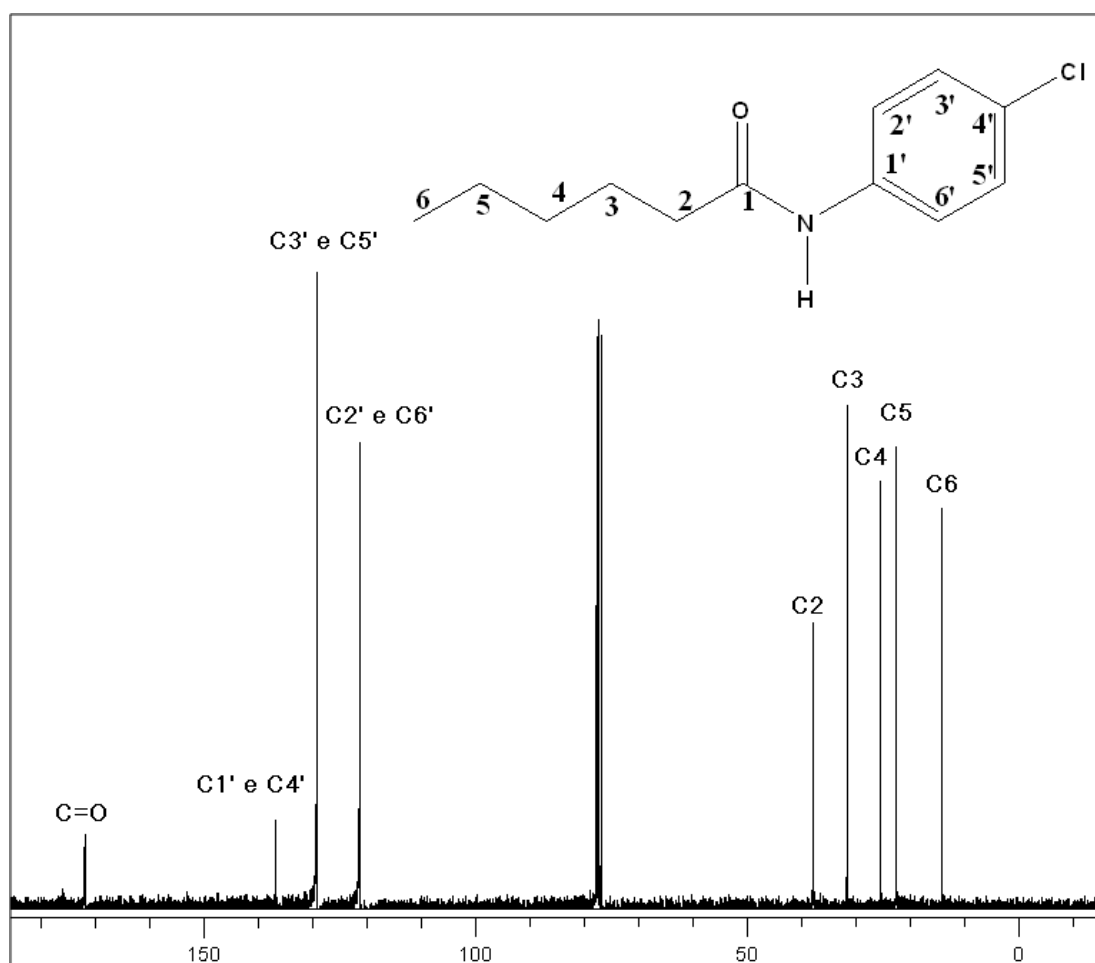


Figura 1.84: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da *N*-(4-clorofenil)exanamida [40].

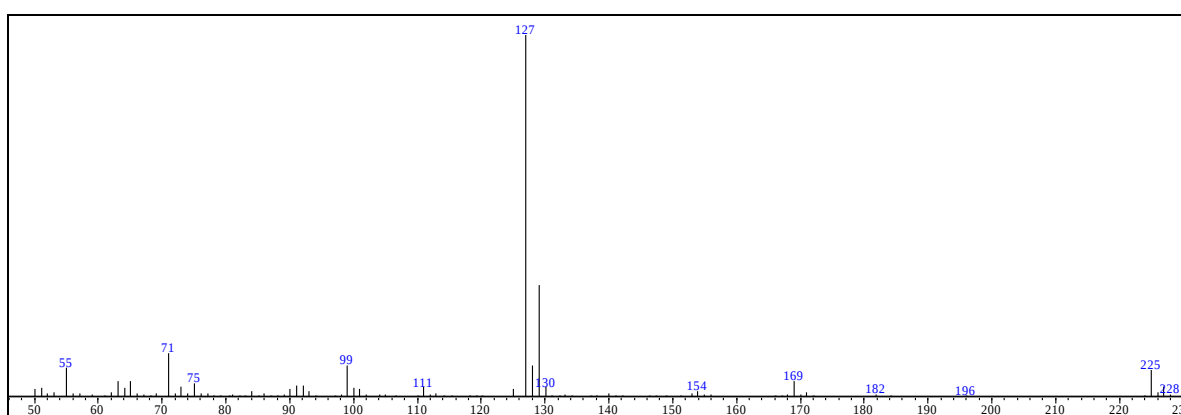


Figura 1.85: Espectro de massas da *N*-(4-clorofenil)exanamida [40].

4.1.3.9. *N*-(3-clorofenil)exanamida [41]

O produto [41] foi obtido com 79% de rendimento, na forma de um sólido amarelado possui uma faixa de temperatura de fusão de 58,9-59,7 °C. No espectro no infravermelho, **Figura 1.86**, observa-se o uma banda em 3278 cm⁻¹ característica de banda de estiramento da ligação NH, algumas bandas em 2955, 2926 e 2859 cm⁻¹ características de estiramento das ligações C_{sp}³-H e C_{sp}²-H, uma banda em 1659 cm⁻¹ característica de estiramento de C=O de carbonila de amida, duas bandas em 1592 e 1519 cm⁻¹ característica de estiramento da ligação C=C de anel aromático e uma banda em 744 cm⁻¹ característica de deformação angular fora do plano de ligação C-H de anel aromático 1,3-dissubstituído.

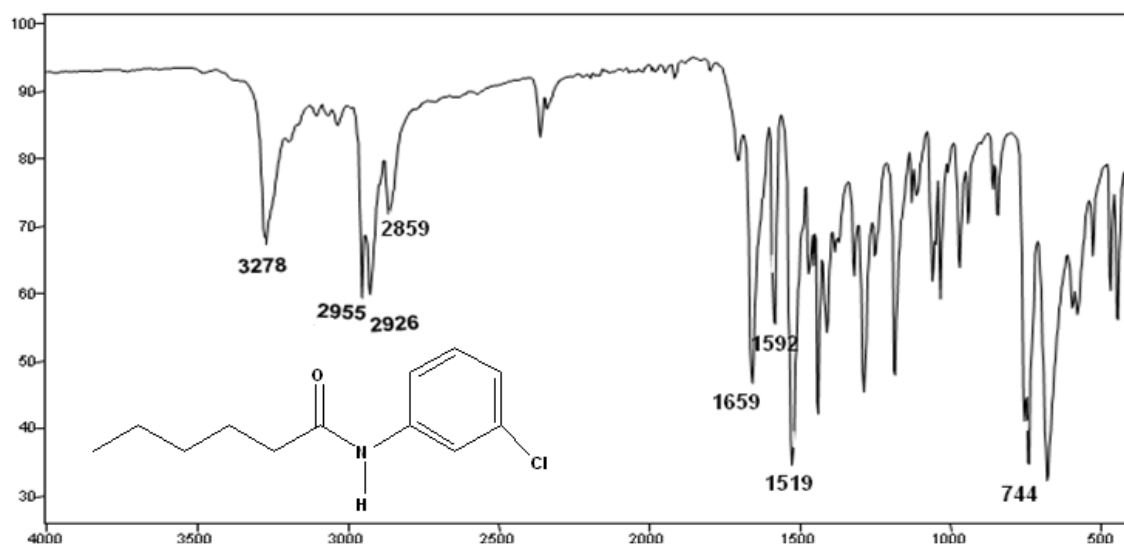


Figura 1.86: Espectro no Infravermelho da *N*-(3-clorofenil)exanamida [41].

Observa-se no espectro de RMN de ¹H, **Figura 1.87**, o aparecimento de um duplete em δ 8,38 com constante de acoplamento J= 7,8 Hz atribuído ao hidrogênio H-6', em um campo desblindado devido está na posição *orto* em relação ao cloro e ao nitrogênio, um simpleto largo em δ 7,63 atribuído ao NH, um duplo duplete em δ 7,37 com constante de acoplamento J= 7,2 Hz atribuído ao hidrogênio H-4', um duplo tripleto em δ 7,26 com constante de acoplamento J= 7,2 Hz atribuído ao hidrogênio ao H-5', um duplo tripleto em δ 7,05 com constante de acoplamento J= 7,8 Hz atribuído ao hidrogênio ao H-2'. No espectro de RMN de ¹³C, **Figura 1.88**, aparece sinais na região de carbono sp²

e o sinal em δ 134,8 é atribuído aos carbonos quaternários C-1' e C-3', carbono ligado ao nitrogênio e ao cloro respectivamente. O espectro de massas dos compostos **40** e **41**, **Figura 1.87** e **Figura 1.89**, são muito semelhantes e em ambos é possível observar o pico referente ao íon molecular em m/z 225 com 5,79% de intensidade relativa.

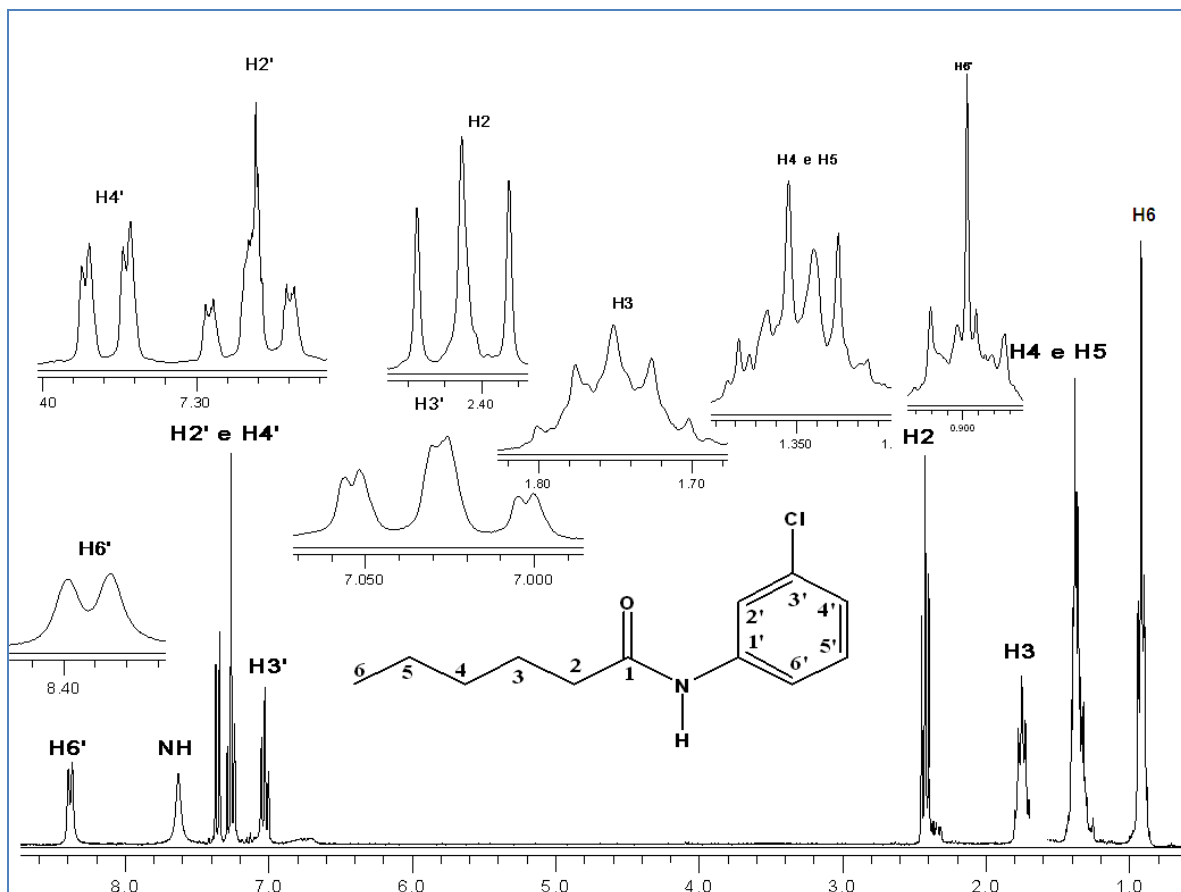


Figura 1.87: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) da *N*-(3-clorofenil)exanamida [**41**].

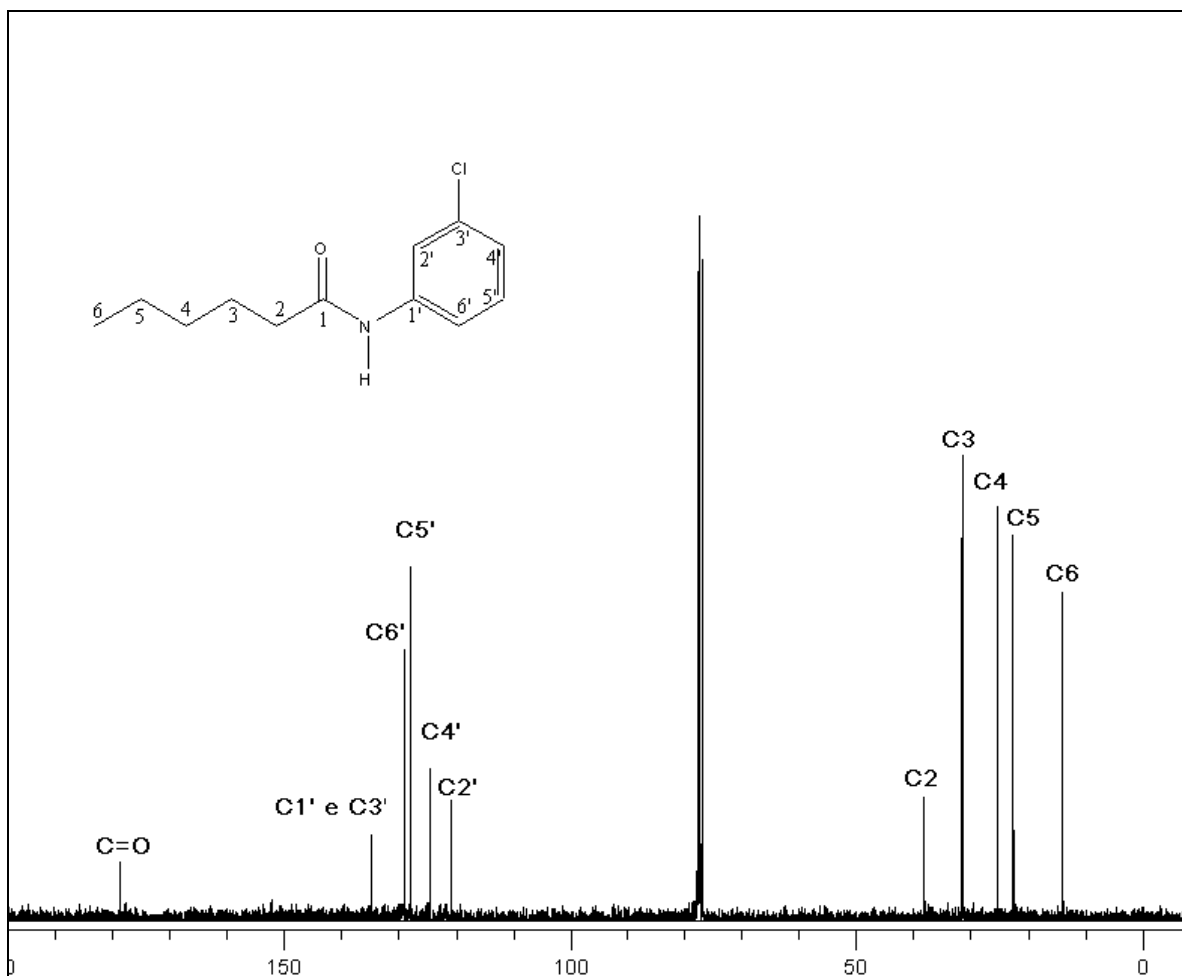


Figura 1.88: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$ ppm) da *N*-(3-clorofenil)exanamida [41].

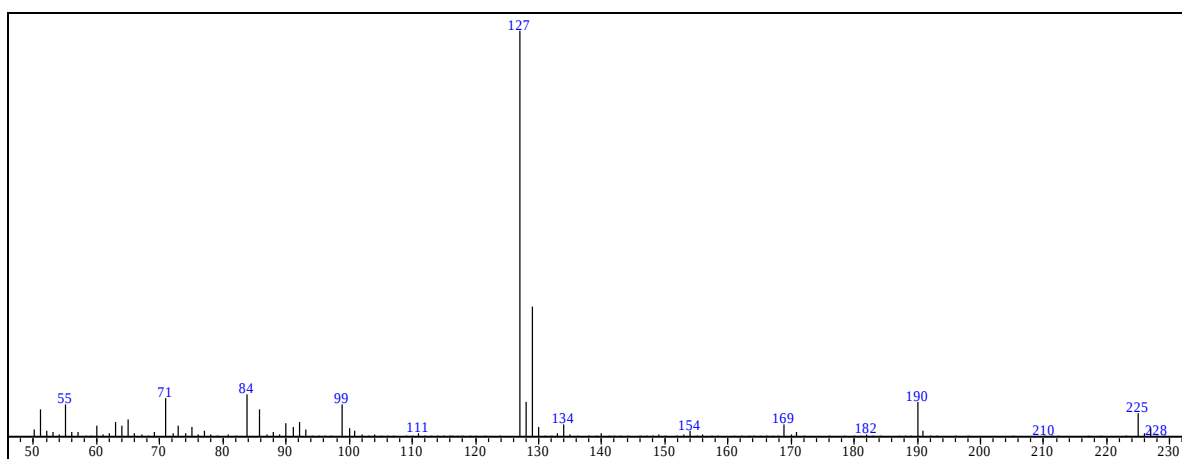


Figura 1.89: Espectro de massas da *N*-(3-clorofenil)exanamida [41].

5.1 CONCLUSÕES

Com uma sequência de reações simples seguindo procedimentos modificados aos descritos por PAULA (2000), ESTRELA (2003) e VENKATASAMY (2004) e partindo do sorbato de potássio obteve-se a síntese de um intermediário, o ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico em uma etapa, o qual foi usado para a preparação de **11** amidas, com rendimentos que variaram de 60 a 91%.

A partir do ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico, seguindo-se a estratégia descrita por RIBEIRO (2004) foram preparadas e caracterizadas mais **11** substâncias sendo três inéditas. Os produtos foram caracterizados como sendo: (2*E*, 4*E*)-*N*-(cicloexil)exa-2,4-dienamida [**22**], (2*E*, 4*E*)-*N*-(benzil)exa-2,4-dienamida [**23**], (2*E*, 4*E*)-*N*-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [**24**], (2*E*, 4*E*)-*N*-(pentil)exa-2,4-dienamida [**25**], (2*E*,4*E*)-*N*-(fenil)exa-2,4-dienamida [**26**], (2*E*, 4*E*)-*N,N*-(difenil)exa-2,4-dienamida [**27**], (2*E*, 4*E*)-*N,N*-di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [**28**], (2*E*, 4*E*)-*N,N*-(dietil)exa-2,4-dienamida [**29**], (2*E*, 4*E*)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [**30**] (2*E*, 4*E*)-*N*-(exil)exa-2,4-dienamida [**31**], (2*E*, 4*E*)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [**32**].

Para posterior comparação da atividade inseticida das amidas com ligações duplas conjugadas (compostos de **22-32**), nove amidas não insaturadas (compostos de **33-41**), foram sintetizadas a partir do anidrido hexanóico sendo uma inédita. Essas reações foram realizadas empregando metodologia modificada descrita por RIBEIRO (2004), obtendo-se amidas com um rendimento reacional variando de 67 a 95%.

Os produtos foram caracterizados como *N*-fenilexanamida [**33**], *N*-benzilexanamida [**34**], *N*-(cicloexil)exanamida [**35**], 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [**36**], *N*-(pentil)exanamida [**37**], *N*-(2-etilfenil)exanamida [**38**], *N*-(4-nitrofenil)exanamida [**39**], *N*-(4-clorofenil)exanamida [**40**], *N*-(3-clorofenil)exanamida [**41**].

Dos compostos sintetizados são inéditos [**24**], [**25**], [**31**] e [**41**], sendo o [**24**], [**25**] e [**31**] amidas com ligação dupla conjugada e o [**41**] sem ligação dupla conjugada.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DAS N-ARIL E N-ALQUIL AMIDAS.

2.1 INTRODUÇÃO

Os insetos-praga constituem um dos maiores problemas enfrentados pelo homem tanto no ambiente urbano como em cultivos agrícolas. A principal ferramenta empregada no controle dos insetos-praga é o uso de inseticidas os quais são eficientes, de baixo custo e de fácil utilização (SONDERLUND, 1995). Entretanto o uso contínuo dos mesmos inseticidas leva a seleção de populações de pragas resistentes a estes produtos fazendo com que eles não apresentem eficácia de controle. Neste contexto é necessária a busca constante por novos inseticidas que sejam eficientes no controle dos insetos-praga. Estes inseticidas além de eficientes não devem ser persistentes no ambiente, terem baixa toxicidade aos mamíferos e a organismos benéficos como os inimigos naturais das pragas (BACCI *et al.*, 2007; BACCI *et al.*, 2009). Um dos caminhos para alcançar estes objetivos é a síntese de moléculas que tenham como modelos inseticidas naturais. Um modelo que pode ser usado nestas sínteses são as amidas encontradas nas plantas da família Piperaceae, sobretudo aquelas encontradas na pimenta do reino (*Piper nigrum* L.) (NAVICKIENE, 2007).

Os extratos de frutos de pimenta do reino são tóxicos aos Coleoptera *Acanthoscelides obtectus* (Say), *Callosobruchus chinensis* L., *Callosobruchus maculatus* e *Zabrotes subfasciatus* (Boh.) (Bruchidae); *Anthonomus grandis* Boh. e *Sitophilus oryzae* L. (Curculionidae); aos Diptera *Culex pipiens* L. (Culicidae) e *Musca domestica* L. (Muscidae) e aos Lepidoptera *Helicoverpa zea* (Bod.) (Noctuidae) e *Sitotroga cerealella* Oliver (Lepidoptera: Gelechiidae) (Scott 1978, Su 1981, Miyakado 1989, Boff 1996). A toxicidade destes extratos aos insetos-praga é atribuída a amidas como a piperina (PAULA *et al.*, 2000).

Diaphania hyalinata L. (Lepidoptera: Crambidae) é uma das principais pragas de cucurbitáceas (abóboras, chuchu, melancia, melão, moranga, pepino, etc.) causando até 100% de perdas na produção destas culturas (PICANÇO *et al.*, 1999, PICANÇO *et al.*, 2000). Suas lagartas atacam as

folhas, caule e principalmente os frutos das cucurbitáceas. Já a formiga *Solenopsis saevissima* (Smith) (Hymenoptera: Formicidae) é uma praga urbana que com suas picadas provoca queimaduras na pele das pessoas além de ser vetora de doenças ao homem como as bactérias dos gêneros *Bacillus*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Gemella*, *Streptococcus* e *Serratia* (MARINHO *et al.*, 2001; MOREIRA *et al.*, 2005).

Portanto a síntese e o estudo da toxicidade de 20 amidas *N*-aril e *N*-alquil constitui um caminho promissor para descobrir novos inseticidas com potencial de uso no controle de insetos-praga. Assim, neste trabalho nós objetivamos avaliar a atividade inseticida das amidas *N*-aril e *N*-alquil a *D. hyalinata* e *S. saevissima*.

2.2. MATERIAL E MÉTODOS

Os bioensaios de atividade inseticida das amidas foram realizados no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de Entomologia da Universidade Federal de Viçosa. Nos bioensaios foram usadas larvas de segundo ínstar de *D. hyalinata* e adultos de *S. saevissima*. As lagartas de *D. hyalinata* foram obtidas de criações em laboratório conforme Mendes (MENDES *et al.*, 1981). Já os adultos de *S. saevissima* foram coletados em ninhos localizados no Campus da UFV. Com o auxílio de uma pá-de-corte, parte do formigueiro juntamente com o solo foi retirado e transportado para o laboratório em potes plásticos de 5 L, onde foram mantidas até a realização dos ensaios.

2.2.1. TRATAMENTOS E DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com 21 tratamentos e três repetições. Cada repetição foi constituída de placa de Petri (9 cm de diâmetro por 2 cm de altura) contendo dez insetos. Os tratamentos foram a testemunha, 20 amidas *N*-aril e *N*-alquil, a piperina e o ácido sórbico. As amidas sintetizadas possuem modificações na cadeia lateral em relação as outras já sintetizadas. O ácido sórbico foi usado devido possuir as ligações duplas conjugadas como ocorre na piperina. A piperina também serviu como padrão de avaliação de eficácia de controle das novas amidas.

As amidas análogas da piperina sintetizadas foram: (2*E*, 4*E*)-*N*-(cicloexil)exa-2,4-dienamida [22], (2*E*, 4*E*)-*N*-(benzil)exa-2,4-dienamida [23], (2*E*, 4*E*)-*N*-(2-etilfenil)exa-2,4-dienamida [24], (2*E*, 4*E*)-*N*-(pentil)exa-2,4-dienamida [25], (2*E*, 4*E*)-*N*-(fenil)exa-2,4-dienamida [26], (2*E*, 4*E*)-*N,N*-(difetil)exa-2,4-dienamida [27], (2*E*, 4*E*)-*N,N*-di(propan-2-il)exa-2,4-dienamida [28], (2*E*, 4*E*)-*N,N*-(dietil)exa-2,4-dienamida [29], (2*E*, 4*E*)-1-(pirrolidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [30], (2*E*, 4*E*)-*N*-(exil)exa-2,4-dienamida [31], (2*E*, 4*E*)-1-(piperidin-1-il)exa-2,4-dien-1-ona [32], *N*-fenilexanamida [33], *N*-benzilexanamida [34], *N*-(cicloexil)exanamida [35], 1-(pirrolidin-1-il)exan-1-ona [36], *N*-(pentil)exanamida [37], *N*-(2-etilfenil)exanamida [38], *N*-(4-nitrofenil)exanamida [39], *N*-(4-clorofenil)exanamida [40], *N*-(3-

clorofenil)exanamida [41] (**Figura 2.1**). Essas amidas foram testadas sobre lagarta de *Diaphania hyalinata* e adulto de *Solenopsis saevissima* (**Figura 2.2**).

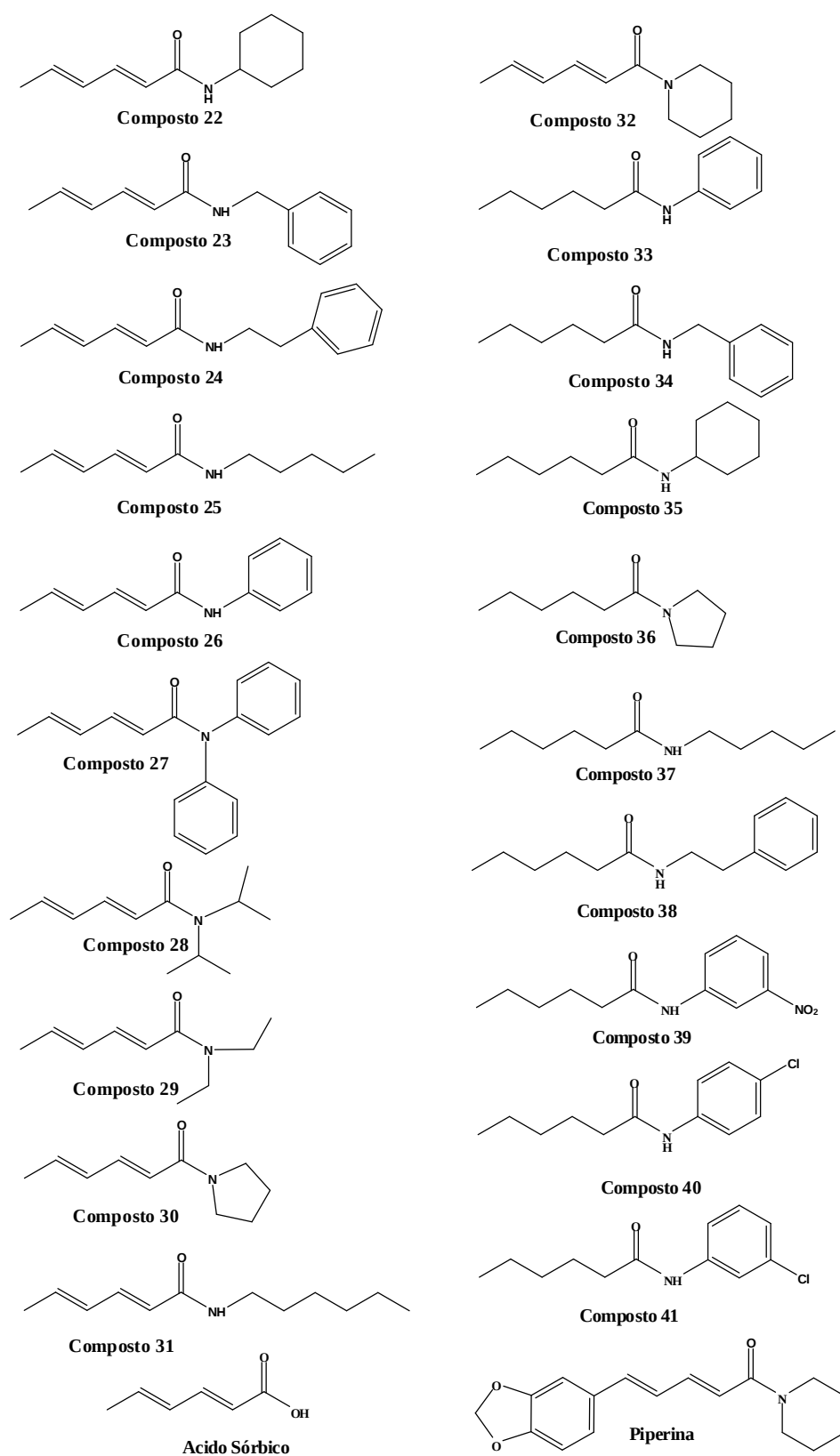


Figura 2.1: Compostos submetidos aos ensaios biológicos



Figura 2.2: (A) Lagarta de *Diaphania hyalinata* e (B) adulto de *Solenopsis saevissima*.

Os insetos foram pesados e tratados com soluções contendo as substâncias diluídas em acetona (Vetec P.A. 99,5%). A dose usada foi de 30 μg de cada substância por mg de massa corporal do inseto. No tórax de cada inseto foi aplicado 0,5 μL de solução usando-se uma microseringa de 10 μL (Hamilton 76620). Na testemunha os insetos foram tratados 0,5 μL de acetona. Após a aplicação dos tratamentos os insetos foram mantidos em placas de Petri (9 cm de diâmetro x 2 cm de altura) contendo alimento. Os alimentos usados foram: discos de folha de chuchu para *D. hyalinata* e cândi (85% de açúcar e 15% de mel) e água para *S. saevissima*. O cândi e a água foram oferecidos em recipientes plásticos (1,5 cm de diâmetro x 1,0 cm de altura).

As placas de Petri com os insetos foram acondicionadas em estufa incubadora a $25 \pm 0,5$ °C e umidade relativa de $75 \pm 5\%$. Para *D. hyalinata* foi usada fotofase de 12 horas. Já *S. saevissima* foi mantida no escuro. A mortalidade de *D. hyalinata* foi avaliada com 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 e 168 horas após a aplicação dos tratamentos. Já a mortalidade de *S. saevissima* foi avaliada com 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96 e 120 horas após a aplicação dos tratamentos. Nas avaliações os insetos foram considerados mortos os insetos que perderam a coordenação motora.

Os dados de mortalidade dos insetos 48 horas após a aplicação dos tratamentos foram submetidos a análise de variância e as médias dos tratamentos foram comparadas pelo teste Scott-Knott a $p < 0,05$.

As mortalidades dos insetos causados pelas substâncias mais tóxicas foram corrigidas em relação à mortalidade ocorrida com a testemunha usando-se a fórmula de Abbott (1925). As mortalidades corrigidas em função do tempo após a aplicação das substâncias foram submetidas à análise de próbite, segundo Finney (1971), utilizando-se o procedimento PROC PROBIT do SAS (SAS INSTITUTE, 1997). Foram aceitas curvas cuja probabilidade de aceitação da hipótese de nulidade (de que os dados possuem distribuição de próbite) pelo teste χ^2 fosse maior que 0,05 (Young & Young, 1998). Por meio destas curvas, foram estimados os tempos letais para 50% da população (TL₅₀). Os TL₅₀ de duas substâncias foram considerados diferentes quando suas médias não se inseriram no intervalo fiducial da outra substância.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1. TOXICIDADE DAS AMIDAS AOS INSETOS

De acordo com os resultados obtidos de toxicidade a *D. hyalinata* as amidas foram divididas em quatro grupos. O primeiro grupo foi formado pelas novas amidas sintetizadas mais tóxicas a *D. hyalinata* e estas foram: [22], [30], [31], [32], [35], [36] e [38]. As mortalidades causadas por estas substâncias a *D. hyalinata* variaram de 78,3 a 100%, sendo estas mortalidades foram semelhantes as causadas pela piperina. Entretanto, elas foram muito mais tóxicas que o ácido sórbico que não apresentou atividade inseticida para *D. hyalinata* (Tabela 2.1 e Figura 2.3).

As substâncias do segundo grupo causaram mortalidades a *D. hyalinata* que variaram de 44,8 a 63,3%. As novas amidas sintetizadas componentes deste segundo grupo foram: [24], [25], [27], [28], [29], [37] e [39]. As substâncias do terceiro grupo tiveram baixa atividade inseticida a *D. hyalinata* e elas causaram mortalidades que variaram de 33,3 a 40,0% a este inseto. As novas amidas sintetizadas componentes deste terceiro grupo foram: [23], [33], [34], [40] e [41]. Já no quarto grupo estão os compostos que não apresentaram atividade inseticida a *D. hyalinata* e nele encontram-se: o ácido sórbico e [26] (Tabela 2.2 e Figura 2.4).

De acordo com os resultados obtidos de toxicidade a *S. saevissima* as amidas foram divididas em três grupos. No primeiro grupo estão as amidas que apresentaram maiores valores de toxicidade a *S. saevissima*: [22], [23], [25], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [34], [35], [36], [37], [38] e [41]. As mortalidades causadas por estas substâncias a *S. saevissima* variaram de 76,7 a 100%, sendo estas porcentagens de mortalidades foram muito superiores as causadas pela piperina e pelo ácido sórbico (Tabela 2.1 e Figura 2.4). As substâncias [24], [26] e [39] do segundo grupo causaram mortalidades a *S. saevissima* que variaram de 41,7 a 53,3%. Já no terceiro grupo estão os compostos que não apresentaram atividade inseticida a *S. saevissima* e nele encontram-se: a piperina, o ácido sórbico, [33] e [40] (Tabela 2.1 e Figura 2.4).

Tabela 2.1. Mortalidade (média $\pm$ erro padrão) de larvas de 2º ínstar de *Diaphania hyalinata* e de adultos de *Solenopsis saevissima* causadas por 23 substâncias após 48 e 120 horas após a aplicação, respectivamente

Produto	Mortalidade (%)*	
	<i>Diaphania hyalinata</i>	<i>Solenopsis saevissima</i>
[22]	100,00 $\pm$ 0,00 A	78,70 $\pm$ 12,42 A
[23]	37,33 $\pm$ 3,87 C	80,19 $\pm$ 13,96 A
[24]	51,67 $\pm$ 3,07 B	53,33 $\pm$ 14,98 B
[25]	53,33 $\pm$ 4,22 B	85,00 $\pm$ 8,47 A
[26]	26,94 $\pm$ 3,56 D	48,00 $\pm$ 21,31 B
[27]	63,33 $\pm$ 4,22 B	76,67 $\pm$ 10,54 A
[28]	44,81 $\pm$ 9,83 B	100,00 $\pm$ 0,00 A
[29]	58,33 $\pm$ 8,72 B	100,00 $\pm$ 0,00 A
[30]	88,33 $\pm$ 4,77 A	100,00 $\pm$ 0,00 A
[31]	78,33 $\pm$ 3,07 A	100,00 $\pm$ 0,00 A
[32]	96,48 $\pm$ 2,23 A	100,00 $\pm$ 0,00 A
[33]	33,33 $\pm$ 7,15 C	25,00 $\pm$ 8,06 C
[34]	38,33 $\pm$ 7,92 C	93,33 $\pm$ 4,22 A
[35]	79,63 $\pm$ 9,32 A	90,00 $\pm$ 10,00 A
[36]	81,67 $\pm$ 3,07 A	100,00 $\pm$ 0,00 A
[37]	56,67 $\pm$ 5,58 B	100,00 $\pm$ 0,00 A
[38]	85,00 $\pm$ 2,24 A	96,67 $\pm$ 3,33 A
[39]	57,50 $\pm$ 2,50 B	41,67 $\pm$ 11,38 B
[40]	39,26 $\pm$ 8,86 C	23,33 $\pm$ 13,82 C
[41]	40,00 $\pm$ 6,83 C	96,67 $\pm$ 3,33 A
Ácido sórbico	26,52 $\pm$ 4,98 D	10,00 $\pm$ 2,58 C
Piperina	88,33 $\pm$ 3,07 A	31,67 $\pm$ 16,82 C
Testemunha	13,33 $\pm$ 3,33 D	8,33 $\pm$ 3,07 C

*As médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem, entre si, pelo teste Scott- Knott a $p < 0,05$.

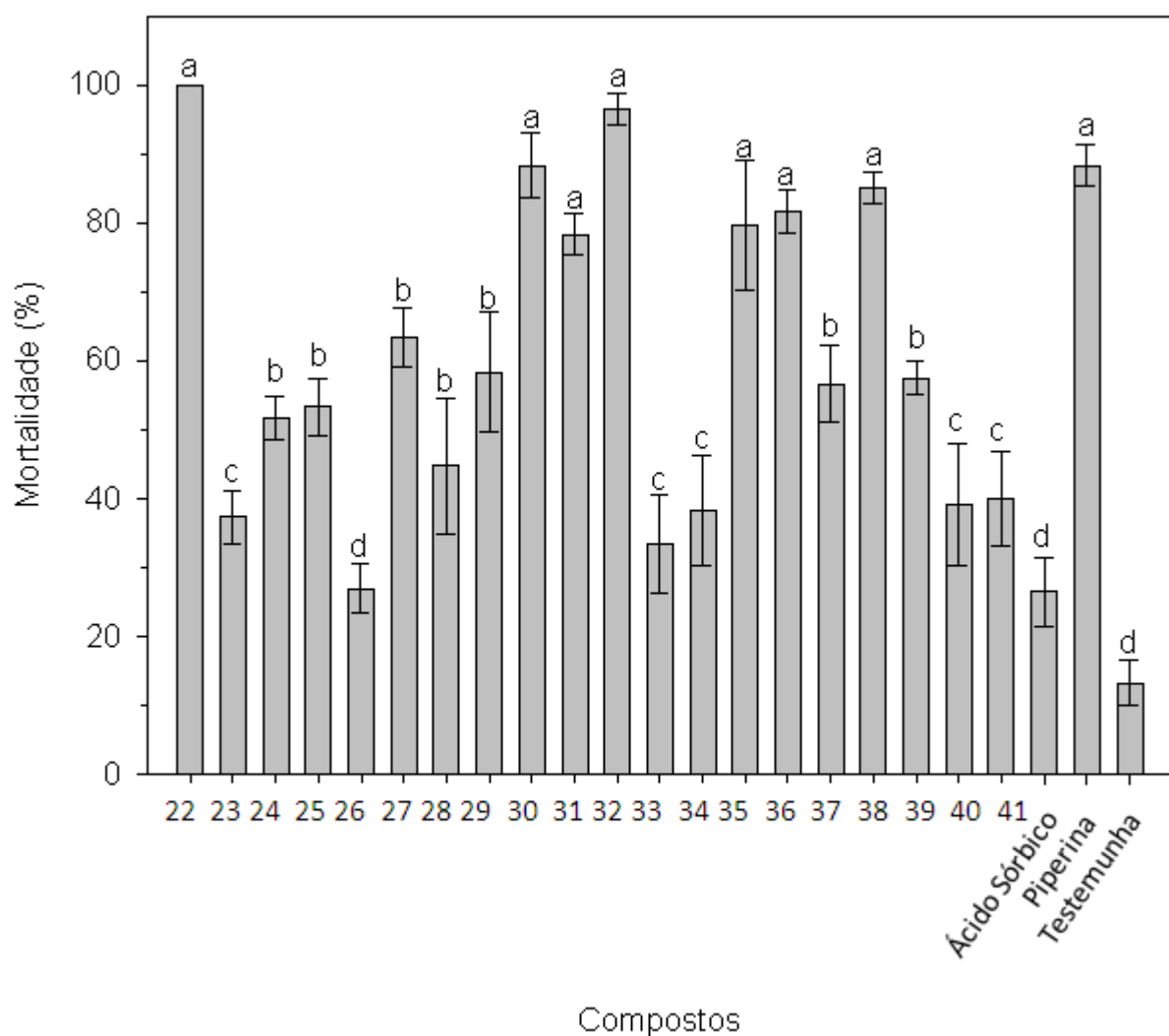


Figura 2.3: Mortalidade (média $\pm$ erro padrão) de lagartas de segundo ínstar de *Diaphania hyalinata* em função da aplicação de 20 amidas sintetizadas. Os histogramas seguidos pela mesma letra possuem médias que não diferem, entre si, pelo teste Scott- Knott a $p < 0,05$.

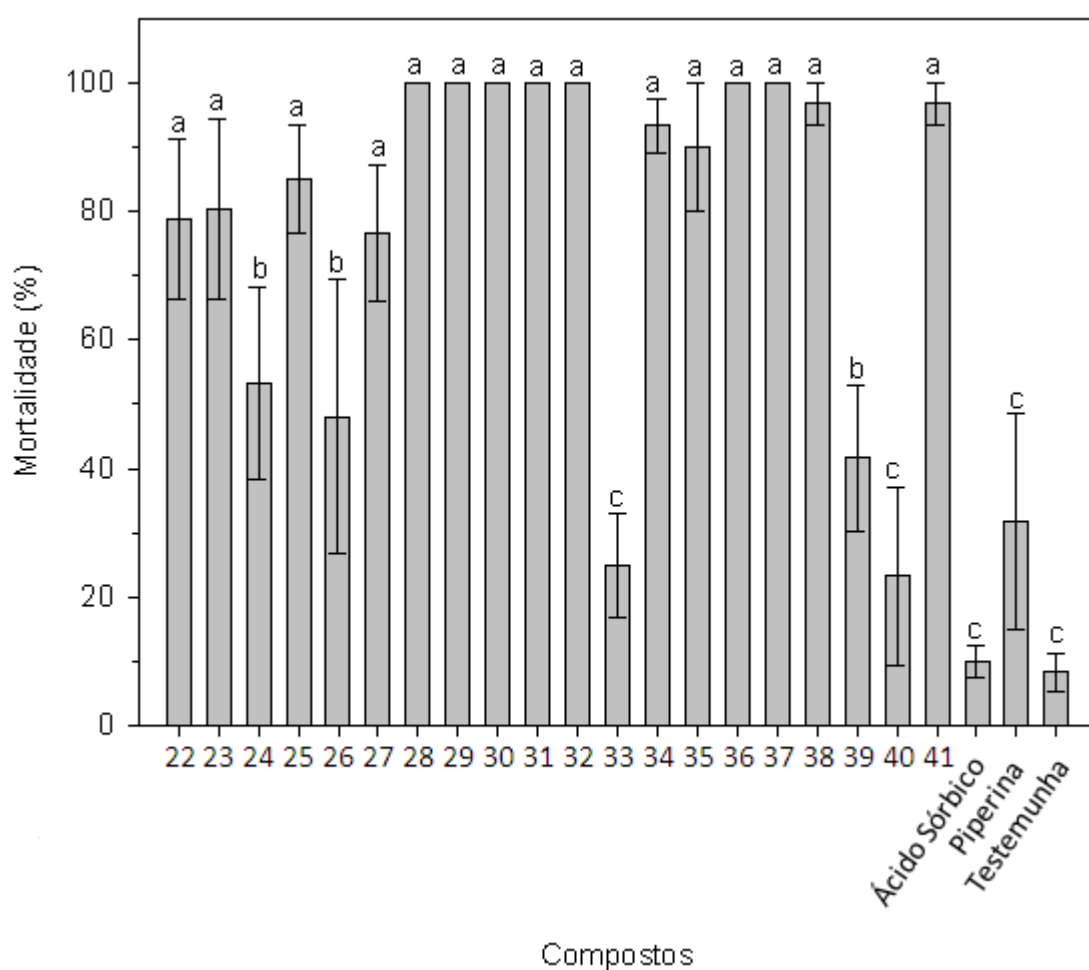


Figura 2.4: Mortalidade de adultos (média $\pm$ erro padrão) de *Solenopsis saevissima* em função da aplicação de 20 amidas sintetizadas. Os histogramas seguidos pela mesma letra possuem médias que não diferem, entre si, pelo teste Scott- Knott a $p < 0,05$.

Comparando-se as mortalidades causadas pelas amidas aos insetos e suas estruturas moleculares foi verificado que quatro das onze amidas (36%) com ligação dupla conjugada estiveram no grupo de maior toxicidade a *D. hyalinata*. Enquanto que apenas três das nove das amidas (33%) sem ligação dupla conjugada estiveram no grupo de maior toxicidade a *D. hyalinata*. Já para *S. saevissima* 82% (nove das onze amidas) amidas com ligação dupla conjugada estiveram no grupo de maior toxicidade a esta formiga. Enquanto que 66% (seis das nove amidas) sem ligação dupla conjugada estiveram no

grupo de maior toxicidade a *S. saevissima* (**Figuras 2.1, 2.3, 2.4 e Tabela 2.1**). As amidas com ligação dupla conjugada foram sintetizadas a partir do ácido sórbico e aquelas sem estas ligações foram sintetizadas a partir do anidrido hexanóico, portanto pode-se verificar que as substâncias produzidas por estas duas rotas sintéticas proporcionaram diferenças na toxicidade das amidas aos insetos. Assim as amidas sintetizadas a partir do ácido sórbico tenderam a ser mais tóxicas tanto a *D. hyalinata* como a *S. saevissima* do que aquelas produzidas pela síntese com o anidrido hexanóico.

2.3.2. RAPIDEZ DE AÇÃO DAS AMIDAS COM MAIOR TOXICIDADE AOS INSETOS

De acordo com a rapidez de ação das substâncias mais tóxicas a *D. hyalinata* as amidas foram divididas em três grupos. No primeiro grupo ficaram as amidas de atividade inseticida mais rápida e estas foram: **[30]** e **[36]**. O TL₅₀ destas substâncias a *D. hyalinata* variou de 5 a 11 minutos. As substâncias do segundo grupo foram **[32]**, **[35]** e **[38]** e estas tiveram TL₅₀ de 2h:46min. a 3h:41min. Já as substâncias do terceiro grupo foram as de atividade inseticida mais lenta (TL₅₀ de 10h: 07min. a 13h: 40min.) e estas foram: **[22]**, **[31]** e a piperina (**Tabela 2.2 e Figura 2.5**).

De acordo com a rapidez de ação das substâncias mais tóxicas a *S. saevissima* as amidas foram divididas em quatro grupos. No primeiro grupo ficaram as amidas de atividade inseticida mais rápida e estas foram: **[32]** e **[36]**. O TL₅₀ destas substâncias a *S. saevissima* variou de 4 a 28 minutos. As substâncias do segundo grupo foram: **[25]**, **[28]**, **[29]**, **[30]**, **[31]**, **[34]**, **[35]**, **[37]** e **[41]** e estas tiveram TL₅₀ de 1h:18min. a 4h:08min. As substâncias do terceiro grupo foram: **[23]** e **[38]** e estas tiveram TL₅₀ de 7h:36min. a 8h:04min. Já o quarto grupo foi constituído pela substância de atividade inseticida mais lenta para *S. saevissima* **[22]** cujo TL₅₀ foi de 13h:06min (**Tabela 2.2 e Figura 2.6**).

Tabela 2.2: Tempo letal das substâncias de maior toxicidade para larvas de 2º ínstar de *Diaphania hyalinata* e para adultos de *Solenopsis saevissima*

Substância	TL ₅₀ (IF _{95%}) horas	Inclinação ± EPM	χ^2	GL	P
<i>D. hyalinata</i>					
[22]	10,12 (7,48 – 12,95)	1,71 ± 0,16	2,25	4	0,690
[30]	0,18 (0,004 – 0,84)	0,41 ± 0,10	3,30	6	0,770
[31]	12,63 (8,81 – 16,95)	0,96 ± 0,13	4,74	4	0,314
[32]	2,76 (1,13 – 5,01)	1,06 ± 0,15	5,66	4	0,225
[35]	3,02 (1,24 – 5,54)	0,61 ± 0,08	5,84	3	0,118
[36]	0,08 (1,7. 10 ⁻⁶ – 0,82)	0,27 ± 0,09	1,64	6	0,950
[38]	3,68 (1,72 – 6,12)	0,69 ± 0,09	6,81	6	0,339
Piperina	13,66 (9,98 – 17,97)	1,39 ± 0,12	3,91	4	0,417
<i>S. saevissima</i>					
[22]	13,10(12,02 – 14,27)	4,79 ± 0,58	4,34	2	0,112
[23]	8,06 (6,24 – 10,30)	1,34 ± 0,15	7,31	4	0,120
[25]	3,35 (2,07 – 4,79)	1,12 ± 0,14	5,83	3	0,121
[28]	1,67 (1,18 – 2,16)	1,81 ± 0,21	2,80	4	0,592
[29]	1,30 (0,86 – 1,74)	1,76 ± 0,21	1,82	4	0,768
[30]	2,22 (1,84 – 2,60)	3,33 ± 0,34	0,91	4	0,923
[31]	2,24 (1,84 – 2,65)	3,07 ± 0,31	3,59	4	0,464
[32]	0,46 (0,03 – 1,75)	0,65 ± 0,08	2,23	3	0,529
[34]	2,73 (1,90 – 3,61)	1,45 ± 0,17	4,97	4	0,290
[35]	4,13 (3,81 – 4,36)	7,64 ± 0,92	1,50	2	0,522
[36]	0,07 (0,038- 0,17)	8,02 ± 0,96	4,69	2	0,093
[37]	1,72 (1,46 – 2,02)	4,18 ± 0,49	1,14	4	0,887
[38]	7,60 (5,46 – 9,68)	2,54 ± 0,32	3,36	2	0,185
[41]	3,10 (0,93 – 5,28)	3,20 ± 0,53	4,81	2	0,09

No cabeçalho: TL₅₀ = Tempo letal para 50% da população. IF_{95%} = Intervalo fiducial a 95% de probabilidade. EPM = Erro padrão da média. χ^2 = Qui-quadrado. GL = graus de liberdade. P = Probabilidade.

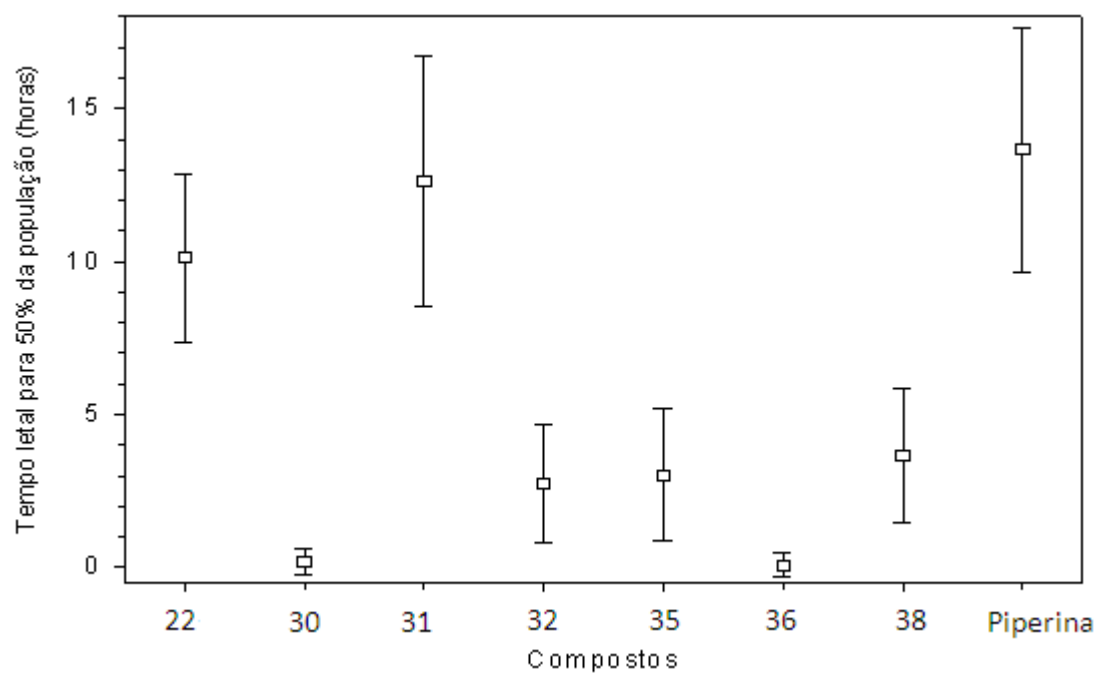


Figura 2.5: Tempo letal para 50% da população de *Diaphania hyalinata* das oito substâncias de maior toxicidade. Os segmentos de reta verticais representam os intervalos fiduciais das TL₅₀ a 95% de probabilidade.

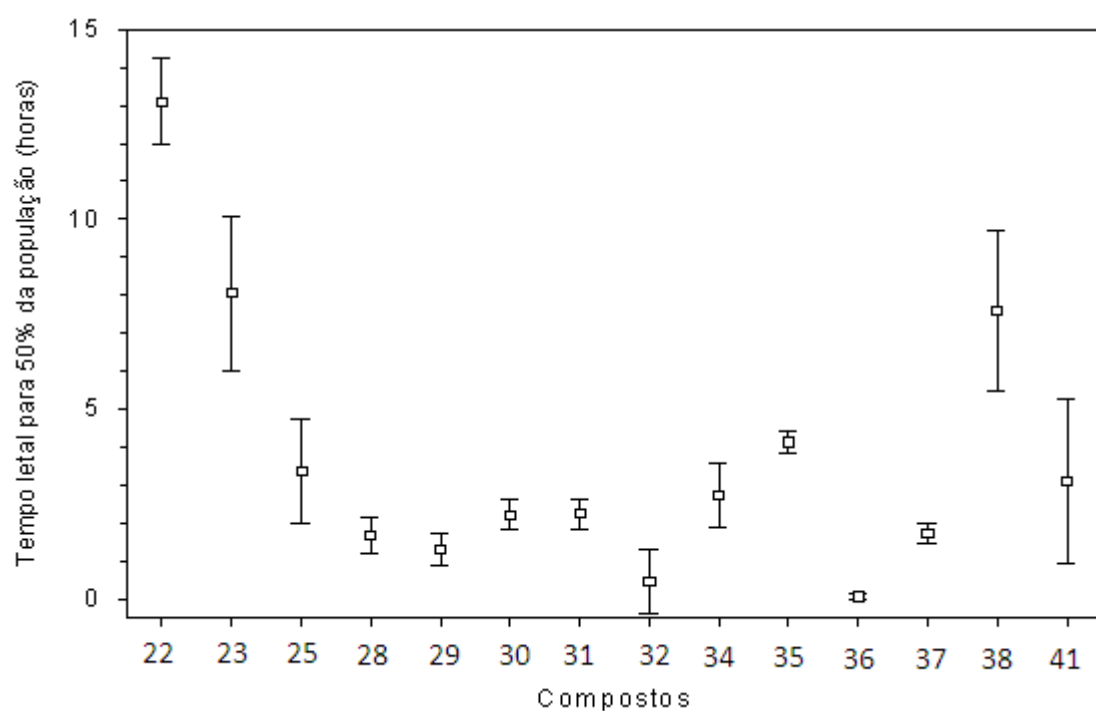


Figura 2.6: Tempo letal para 50% (TL₅₀) da população de *Solenopsis saevissima* das substâncias de maior toxicidade. Os segmentos de reta verticais representam os intervalos fiduciais das TL₅₀ a 95% de probabilidade.

Foi verificado que as amidas com cadeia lateral com quatro e cinco carbonos com ação inseticida mais rápida para ambos os insetos possuem cadeia fechada. A amida com quatro carbonos com ação inseticida mais rápida (o composto [36]) é derivada do anidrido hexanóico. Já a amida com cinco carbonos com ação inseticida mais rápida (o composto [32]) é a derivada do ácido sorbico. Das amidas com seis carbonos na cadeia lateral a que apresentou ação mais rápida sobre *S. saevissima* (o composto [28]) é derivada do ácido sórbico que possui cadeia aberta ramificada. Já a amida com seis carbonos na cadeia lateral com ação mais rápida sobre *D. hyalinata* (o composto [35]) é derivada do anidrido hexanóico com cadeia fechada. As amidas com cadeia lateral com sete carbonos só foram tóxicas a *S. saevissima*. Destas amidas a que apresentou ação mais rápida (o composto [34]) é derivada do anidrido hexanóico. Já das amidas com cadeia lateral com oito carbonos apenas o composto [38] que é derivado do anidrido hexanóico apresentou toxicidade a ambos os insetos (**Figuras 2.1, 2.5 e 2.6, Tabela 2.2.**)

Os resultados por nós obtidos são inéditos e demonstram que as novas amidas sintetizadas apresentam grande potencial de uso tanto no controle de pragas agrícolas e urbanas. Estas amidas possuem velocidade de ação inseticida variável o que possibilita seu uso em situações distintas. Por exemplo, a amida [36] teve ação inseticida rápida (alguns minutos) tanto para *D. hyalinata* como para *S. saevissima* enquanto que a amida [22] teve ação lenta a estas duas pragas. No controle de pragas agrícolas como *D. hyalinata* os inseticidas de ação rápida são indicados no controle de pragas quando elas atingem grande infestação ou mesmo no controle de insetos de grande potencial de causar dano às plantas como as lagartas de últimos ínstaes. Já as substâncias de ação lenta são recomendadas no controle de focos iniciais de pragas e de pragas com menor potencial de causarem dano às plantas como as lagartas em instares iniciais (GALDINO *et al.* 2011; SILVA *et al.* 2011).

Também os resultados de toxicidade das novas amidas sintéticas análogas a piperinas a formiga *S. saevissima* são promissores. Já que a FAO (Food and Agriculture Organization da ONU) e a Organização Mundial da Saúde têm realizado reuniões internacionais no sentido de banir o uso da molécula mais eficaz como isca formicida (a sulfuramida) (FAO 2010, VASCONCELLOS 2010; BARROSOEN 2011). Os inseticidas podem ser

usados no controle de formigas em termonebulização, em iscas granuladas ou como nas formulações de pós-secos. Os formicidas aplicados em termonebulização devem ter ação rápida. Os inseticidas usados em iscas formicidas devem ter ação lenta de modo a permitir que a isca seja transportada pelas formigas para seu ninho onde vão exercer sua ação de controle. Já os inseticidas em formulação em pós-secos são usados no controle de pequenos ninhos de formiga intermediária aos usados em termonebulização e em iscas (DELLA LUCIA 1993; RIBEIRO *et al.* 2009). Como entre as amidas análogas a piperina de maior toxicidade a *S. saevissima* nós encontramos substâncias de ação rápida, lenta e intermediária, possivelmente estas substâncias possam ser utilizadas tanto em termonebulização, iscas granuladas ou pós-secos.

2.4 CONCLUSÕES

Das amidas sintetizadas as mais tóxicas a *D. hyalinata* são: [22], [30], [31], [32], [35], [36], [38] e a piperina. Entre estas as de ação mais rápida são [9] e [15] e as de ação mais lenta são [22], [31] e a piperina. Das amidas sintetizadas as mais tóxicas a *S. saevissima* são: [22], [23], [25], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [34], [35], [36], [37], [38] e [41]. Entre estas as de ação mais rápida são [32] e [36] e a de ação mais lenta é [22]. As amidas sintetizadas a partir do ácido sórbico tenderam a ser geralmente mais tóxicas a *D. hyalinata* e a *S. saevissima* do que aquelas produzidas da síntese com o anidrido hexanóico. A rapidez de ação inseticida das amidas é algo particular de cada molécula e está relacionada a diferenças na estrutura molecular da substância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ATAL, C. K.; ZUTSHI, U.; RAO, P.G. Scientific evidence on the role of ayurvedic herbals on bioavailability of drugs. *J. Ethnopharm*, v.4, n.2, p. 229-232, 1981.

BACCI, L.; CRESPO, A.L.B.; GALVAN, T.L.; PEREIRA, E.J.G.; PICANÇO, M.C.; SILVA, G.A.; CHEDIAK, M. Toxicity of insecticides to the sweetpotato whitefly (Homoptera: Aleyrodidae) and its natural. *Pest Management Science*, v.63, p. 699-706, 2007.

BACCI, L.; PICANÇO, M.C.; SILVA, E.M.; MARTINS, J.C.; CHEDIAK, M.; SENA, M.E. Seletividade fisiológica de inseticidas aos inimigos naturais de *Plutella xylostella* (L.) (Lepidoptera: Plutellidae) em brássicas. *Ciência e Agrotecnologia*, v.33, p.1706-1714, 2009.

BAIRD, C. Química Ambiental. São Paulo: Ed. Bookman, p. 622, 1999.

BANO, G.; RAINA, R. K.; ZUTSHI, U.; BEDI, K. L.; JOHRI, R. K.; SHARMA, S. C. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy-volunteers. *Eur. J. Clin. Pharm*, v.41, n.6, p.615-617, 1991.

BARBOSA, L. C. A. Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos, 1 ed, Viçosa; Ed. UFV, p.189, 2007.

BARRETO-JUNIOR, C. B. Abordagem para a síntese de amidas naturais bioativas e seus análogos. Dissertação de mestrado apresentada a Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2005.

BARROSOEN, J.M. Commission Regulation N° 757/2010 of 24 August 2010 amending Regulation (EC) N° 850/2004 of the European Parliament and of the Council on persistent organic pollutants as regards Annexes I and III. *Official Journal of the European Union* 223:29-36, 2010.

BOFF, M. I. C.; ALMEIDA, A. Efeito residual de extratos de *Piper nigrum* (L.) sobre larvas neonatas de *Sitotroga cerealella* (OLIV.). *Anuais Sociedade Entomológica*, v.24, n.4, p.115-121,1995.

CARNEIRO, V.M.T. Síntese de piretróides e estudo de sua atividade inseticida. Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2006.

DELLA LUCIA, T.M.C. As formigas cortadeiras. *Folha de Viçosa*, p.252, 1993.

DEWICK, P. M. Medicinal natural products: A biosynthetic approach. John Wiley & Sons, New York, 2002.

ESTRELA, J. L. V.; GUEDES, R. N. C.; MALTHA, C. R. A.; FAZOLIN, M. Toxicidade de amidas análogas a larvas de *Ascia monuste orseis* Godart (Lepidoptera Pieridae) e *Spodoptera frugiperda* (J. E. Smith) (Lepidoptera: Noctuidae). *Netropical Entomology*, Londrina, v.32, n.2, p.16-20, 2003.

FAO (Food and Agriculture Organization), PIC Circular XXXII, p.518, December 2010.

FERNANDES, G. G.; Avaliação fitoquímica de *Sarcocornis Obstusa*-Piperacea, Dissertação de mestrado apresentada a Universidade Federal do Paraná, 2006.

FERREIRA, W. S. Utilização da Piperina como protótipo na síntese de novos anti-chagásicos da classe das 1,3,4-Tiadiazólio-2-fenilaminas. Dissertação de mestrado apresentada a Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2006.

GALDINO, T.V.S.; PICANÇO, M.C.; MORAIS, E.G.F.; SILVA, N.R.; SILVA, G.A.R.; LOPES, M.C. Bioassay method for toxicity studies of insecticides formulations to *Tuta absoluta*, *Ciência e Agrotecnologia*, v.33, 2011.

GASPARIN, D. C. Defensivos agrícolas e seus impactos sobre o meio ambiente, Pontifícia Universidade Católica de Curitiba, 2006.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N.P.; Plantas medicinais: Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários, *Química Nova*, v. 30, n. 2, p.374-381, 2007.

GONÇALVES, F. M. Agrotóxicos: o controle da saúde dos trabalhadores expostos. Curso do “Congresso ANAMT”. Goiânia, Maio 2004.

HIRATA, R.; Estrutura química-atividade biológica, *Química Nova*, v.18, n.4, p. 368-374, 1995.

JOHRI, R. K.; THUSU, N.; KHAJURIA, A.; ZUTSHI, U. Piperine-mediated changes in the permeability of rat intestinal epithelial-cells the status of gamma-glutamyl transpeptidase activity, uptake of amino-acid and lipid-peroxidation. *Biochem. Pharmacol.* v. 43, n. 7, p.1401-1407, 1992.

KAPIL, A. Piperine: a potent inhibitor of *Leishmania donovani* promastigotes in vitro, *Planta Medica*, v.59, p.474, 1993.

LARA, W. H.; BATISTA, G. C. Pesticidas. *Química Nova*, v. 15, n.2, p.161-166, 1992.

LUCCA, P. S. R. Potencial inseticida de extratos de funcho, erva-doce, cravo-da-índia e do preparado homeopático para controle de pulgão em couve. Dissertação de mestrado apresentada a Universidade Estadual do Oeste do Paraná, 2009.

MANAHAN, S. E. Fundamentals of environmental chemistry. *Boca Raton: Lewis Publishers*, p.844, 1993.

MARCH, J. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 4. ed., New York: John Wiley & Sons, p.1495, 1992.

MARINHO, C. G. Efeito da idade do sub-bosque de eucaliptais sobre a comunidade de formigas (Hymenoptera: Formicidae). Dissertação de mestrado apresentada a Universidade Federal de Lavras, 2001.

MARTINELLI, O. Relatório Setorial Final- Setor agroquímico, Finep, Novembro de 2009.

MARTINS, P. R. Trajetórias tecnológicas e meio ambiente: a indústria de agroquímicos/transgênicos no Brasil. Tese de Doutorado apresentada a Universidade Estadual de Campinas, 2000.

MATOLCSY, G. Pesticide chemistry. Amsterdam: *Elsevier*, p. 786, 1988.

MCFERREN, M. A., RODRIGUEZ, E. Piscicidal properties of piperovatine from *Piper piscatorium* (piperácea). *Journal of Ethnopharmacology*, v.60, p. 183-187, 1998.

MIYAKADO, M., NAKAYAMA, L., OHNO, N., Insecticidal unsaturated isobutylamides: from natural products to agrochemical leads. In J. T. Arnason, B. J. R. Philogène. P. Morad (eds). *Insecticides of Plant Origin*. ACS Symposium Series 387, *Am. Chem. Soc.*, p. 183-187, 1989.

MORAES, J. C., ZANETTI, R. Surgimento de pragas, *Ação ambiental*, Ano II, n.4, p.8-10, 1999.

MOREIRA, D.D.O.; MORAIS, V.; MOTTA, O.V.; FARINHA, A.E.C.C.; TONHASCA J.R.A. Ants as carriers of antibiotic-resistant bacteria in hospitals, *Neotropical Entomology*, v. 35, p.999-1006, 2005.

NAVICKIENE, D. H. M.; MIRANDA, J. E.; BORTOLI, S. A.; KATO, M. J.; BOLZANI, V. S. Furlan M. Toxicity of extracts and isobutyl amides from *Piper tuberculatum*: potent compounds with potential for control of the velvetbean Caterpillar; *Anticarsia gemmatilis*. *Pest Manag Sci*, v.63, p. 399-403, 2007.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002, *J. Nat. Prod*, v.66, p.1022-1037, 2003.

OKUMURA, F. Estudo voltamétrico e desenvolvimento de metodologia eletroanalítica para determinação do inseticida fipronil utilizando o eletrodo composto de grafite poluretano, Tese de doutorado apresentada ao Instituto de Química de São Carlos, 2009.

OLIVEIRA, C. F. N. Redução do crescimento micelial de *Rhizoctonia solani* Kuhn, submetido a meios de cultura preparado com extrato aquoso de *Piper aduncum* L. Sebrae, p. 33, 2006.

PARMAR, V. S.; JAIN, S. C.; BISHT, K. S.; TANEJA, P.; JHA, A.; TYAGI, O. D.; PRASAD, A. K.; WENGEL, J.; OLSEN, C. E.; BOLL, P. M. Phytochemistry of the genus *Piper*, *Phytochemistry*, v.46, n.4, p. 597-673, 1997.

PARMAR, V. S.; JAIN, S. C.; GUPTA, S.; TALWAR, S.; RAJWANSSHI, V. K.; KUMAR, R.; AZIM, A.; MALHOTRA, S.; KUMAR, N.; JAIN, R.; SHARMA, M. M. K.; TYAGI, O.D.; LAWRIE, S. J.; ERRINGTON, W.; HOWART, O. W.; OLSEN, C. E.; SINGH, S.K.; WENGEL, J. Polyphenols and alkaloids from *Piper* species. *Phytochemistry*, v.49, n.4, p.1069-1078, 1998.

PAULA, V. F.; BARBOSA, L.C.A.; DEMUNER, A. J.; VELOSO, D.P.; PICANÇO, M. C. Synthesis and inseticidal activity of new amide derivatives of piperine, *Pest. Manag. Sci.*, v.56, n.2, p. 168-174, 2000.

PICANÇO, M.; MAQUINI, F. Manejo integrado de pragas de hortaliças em ambiente protegido, *Informe agropecuário*, v.20, n. 200/201, p.126-133, 1999.

PICANÇO, M.; GUSMÃO, M. R.; GALVAN, T. L.; Manejo integrado de pragas de hortaliças. In: ZAMBOLIM, L., Manejo integrado: doenças pragas e plantas daninhas. Viçosa, UFV, p. 275-324, 2000.

PISSINATE, K. Atividade citotóxica de *Piper nigrum* e *Struthanthus marginatus*. Estudo preliminar da correlação entre citotoxicidade e hidrofobicidade da piperina e derivados sintéticos, Dissertação de mestrado apresentada a Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2006.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals, *Oxford*: Reed Educational and Professional Publishing, 4.ed, 1996.

RAAY, B.; MEDDA, S.; MUKHOPADHYAY, S.; BASU, M. K. Targetin of piperine intercalated in mannose-coated liposomes in experimental leishmaniasis, *Biochem. Biopharmacol*, v.36, n.4, p. 248-251, 1999.

REEN, R. K.; JAMWAL, D. S.; TANJA, S. C.; KOUL, J. L.; DUBEY, R. K.; WIEBEL, F. J.; SINGH, J.; Impairment of UDP-glucose dehydrogenase and glucuronidation activities in liver and small-intestine of rat and guinea-pig in vitro by piperine, *Biochem. Pharmacol.*, v.46, n.2, p. 229-238, 1993.

RIBEIRO, M.M.R.; DELLA LUCIA, T.M.C.; BACCI, L.; MOREIRA, M.D.; Picanço, M.C. Effect of plant extracts on survival of leaf-cutting ant workers (Hymenoptera: Formicidae), *Sociobiology*, v. 52, p.387-398, 2008.

RIBEIRO, T. S.; Transformações químicas no alcalóide natural piperina e avaliação da atividade tóxica sobre *Trypanosoma cruzi*, Dissertação de mestrado apresentada a Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2004.

RIBEIRO, T. S.; DE LIMA, L. F.; PREVIATO, J. O.; PREVIATO, L. M.; HEISE, N.; LIMA, M. E. F. Toxic effects of natural piperine and its derivatives on epimastigotes and amastigotes of *Trypanosoma cruzi*, *Bioorg. Med. Chem*, v.14, p.3555-3558, 2004.

ROMAO, J.A.; BOCCARDO, L.; PAULA, V.F.; CHAGAS, R.J.; MOREIRA, B.O.; Toxicidade de extratos de *Piper nigrum*, piperina e piperamidas para o diplópodo *Orthoporus fuscipes* em condições de laboratório, *Revista Brasileira de Toxicologia* v. 21, n.1, p. 33-38, 2008.

SARMENTO, R. A.; AGUIAR, R. W. S.; AGUIAR, R. A. S. S.; VIEIRA, S. M. J.; OLIVEIRA, H. G.; HOLTS, A. M. Biology review, occurrence and control of *spodoptera frugiperda* (Lepidoptera, noctuidae) in corn in Brazil, *Biosci J.*, v.18, n.2, p.41-48, 2002.

SCOTT, W. P.; MCKIBBEN, G. H. Toxicity of black pepper extract to boll weevils. *Journal Economic Entomology*, v.71, p.343-344, 1978.

SEMLER, U.; GROSS, G.G; Distribution of piperine in vegetative parts of *piper nigrum*, *Phytochemistry*, v.27. n.5, p.1566-1567, 1988.

SILVA, G.A.; PICANÇO, M.C.; BACCI, L.; CRESPO, A.L.B.; ROSADO, J.F.; GUEDES, R.N.C. Control failure likelihood and spatial dependence of

insecticide resistance in the tomato pinworm, *Tuta absoluta*. *Pest Management Science*, v. 67, 2011.

SHOBA, G.; JOY, D.; THANGAM, J.; MAJEED, M.; TAGENDRAM, R.; SRINIVAS, P.S.R. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers, *Planta Medica*, v.64, n.4, p.353-356, 1998.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, 6 ed., Rio de Janeiro: LTC, p.460, 2000.

SONDERLUND, D. M.; Molecular neurobiology and insecticide discovery. In: o International Congress of pesticide Chemistry, Washington, 1995.

STRUNZ, G. M.; FINLAY, H. Concise, efficient new synthesis of piperidine, an insecticidal unsaturated amide from Piper nigrum, and related compounds. *Tetrahedron*, v.50, p.11113-11122, 1994.

TEIXEIRA, S.C.G.; MATHIAS, L.; CANELA, M. C. Recuperação de sílica-gel utilizando processos oxidativos avançados: uma alternativa simples e de baixo custo. *Química Nova*, v. 26, n. 6, p. 931-933, 2003.

VASCONCELLOS, A.B.P.A. Relatório de Gestão 2007-2010 Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição. Brasília: Ministério da Saúde, p.105, 2010.

VENKATASAMY, R.; FAAS, L.; YOUNG, A. R.; RAMAN, A.; HIDER, R. C. Effects of piperine analogues on stimulation of piperine analogues stimulation of melanocyte proliferation and melanocyte differentiation, *Bioorg. Med. Chem.*, v.12, p.1905-1920, 2004.

WARE, G. W. Pesticides: chemical tools. In: The Pesticide book, Fresno: Thompson. 4 ed., p.386, 1994.

WATTANATHORN, J.; CHONPATHOMPIKUNLERT, P.; MUCHIMAPURA, S.; PRIPREM, A.; TANKAMNERDTHAI, O. Piperine, the potential functional food for mood and cognitive disorders, *Food and Chemical Toxicology*, v.46, p.3016-3110, 2008.

Sites consultados:

EMBRAPA- Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

(www.embrapa.br)

FAO- Food and Agriculture Organization of United Nation

(www.fao.org)

MDIC- Ministério do Desenvolvimento, Industria e Comércio Exterior

([www. Desenvolvimento.gov.br](http://www.Desenvolvimento.gov.br))

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

(www.ibge.gov.br)