

LOURDES CARDOSO DE SOUZA NETA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE
AMIDAS ANÁLOGAS À PIPERINA**

Tese 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
JUNHO - 2000

LOURDES CARDOSO DE SOUZA NETA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE
AMIDAS ANÁLOGAS À PIPERINA**

Tese 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: 05 de outubro de 1999.

Luiz Cláudio de A. Barbosa
(Conselheiro)

Raul Narciso C. Guedes
(Conselheiro)

Mayura Marques M. Rubinger

Antônio Jacinto Demuner

Célia Regina A. Maltha
(Orientador)

Ainda que a figueira não floresça, nem haja fruto na vide; o produto da oliveira minta, e os campos não produzam mantimento; as ovelhas sejam arrebatadas do aprisco, e nos currais não haja gado, todavia, eu me alegro no Senhor, exulto no Deus da minha salvação.

Hc. 3:17.

Ao meu amado Deus.

Ao meu esposo e amigo Madson.

Aos meus pais José, Lourdes e Leonizia.

Aos meus queridos irmãos Merinha e Vítor.

AGRADECIMENTO

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química, pela oportunidade cedida para a realização deste trabalho.

À CAPES, pela bolsa de estudo concedida.

À Primeira Igreja Batista de Viçosa, pela amizade e pelas constantes orações.

À professora Célia Regina Álvares Maltha, pela cooperação e atenção dispensadas durante toda a realização deste trabalho.

Ao professor Raul Narciso Carvalho Guedes, pela atenção dispensada na realização dos ensaios biológicos.

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, pelas sugestões.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner, Élon Santiago de Alvarenga, Mayura Rubinger e Marcelo Picanço, pelo carinho e pela atenção dispensados constantemente.

Aos técnicos do departamento de Química da UFV, Antônio, Ricardo e Márcio, pela cooperação.

À secretária Solange, pela realização dos trabalhos burocráticos.

Aos amigos e colaboradores: Ângelo, Itamar, Lucimar e Rita.

Aos colegas e amigos do LASA: Adilson e Fernando, pela disponibilidade e ajuda; e Alan, Alberto, Andréia, Cassiano, Ednardo, Larissa,

Leandro, Leonardo, Luciano, Patrícia, Remilson, Roqueline e Sinval, pelos bons momentos compartilhados.

BIOGRAFIA

LOURDES CARDOSO DE SOUZA NETA, filha de Leonizia Cardoso de Souza, nasceu em Ilhéus, Bahia, em 17 de abril de 1972.

Em julho de 1997, recebeu o título de Bacharel e Licenciada em Química pela Universidade Federal de Viçosa.

Em agosto de 1997, iniciou o Programa de Mestrado em Agroquímica, área de concentração em Síntese de Agroquímicos, na Universidade Federal de Viçosa, submetendo-se à defesa de tese em 5 de outubro de 1999.

CONTEÚDO

	Página
LISTA DE QUADROS	ix
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
EXTRATO	xiv
ABSTRACT	xvi
INTRODUÇÃO	1

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE AMIDAS ANÁLOGAS À PIPERINA	5
1. INTRODUÇÃO	5
2. MATERIAL E MÉTODOS	10
2.1. Generalidades metodológicas	10
2.2. Procedimentos sintéticos	12
2.2.1. Síntese do 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(3,4-metilenodioxifenil)- propan-1-ol [1]	12
2.2.2. Síntese do 2-[(2 <i>E</i>)-3-(3,4-metilenodioxifenil)propenil]-1,3- dioxolano [2]	13

	Página
2.2.3. Tentativa de síntese do 4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3 <i>E</i>)-but-3-enal [3]	15
2.2.4. Síntese do 2-[3-(3,4-metilenodioxifenil)propil]-1,3-dioxolano [5]	16
2.2.5. Tentativa de síntese do 4-(3,4-metilenodioxifenil)-butanal [6]	17
2.2.6. Síntese do 3-(3,4-metilenodioxifenil)-(<i>E</i>)-prop-2-enoato de etila [8]	19
2.2.7. Síntese do ácido (<i>E</i>)-3-(3,4-metilenodioxifenil)prop-2-enóico [9]	20
2.2.8. Síntese da N-isopropil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(<i>E</i>)-prop-2-enamida [10], N-isobutil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(<i>E</i>)-prop-2-enamida [11], N-isopentil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(<i>E</i>)-prop-2-enamida [12] e N-hexil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(<i>E</i>)-prop-2-enamida [13]	21
2.2.9. Síntese do ácido piperonílico [14]	25
2.2.10. Síntese da N-isopropil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [15], N-isobutil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [16], N-isopentil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [17] e N-hexil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [18]	26
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
3.1. Tentativa de síntese de amidas do tipo N-alkil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3 <i>E</i>)-but-3-enamida [VII]	30
3.1.1. Síntese do 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(3,4-metilenodioxifenil)propan-1-ol [1]	31
3.1.2. Síntese do 2-[(2 <i>E</i>)-3-(3,4-metilenodioxifenil)propenil]-1,3-dioxolano [2]	36
3.1.3. Tentativa de síntese do 4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3 <i>E</i>)-but-3-enal [3]	40
3.1.4. Síntese do 2-[3-(3,4-metilenodioxifenil)propil]-1,3-dioxolano [5]	42

	Página
3.1.5. Tentativa de síntese do 4-(3,4-metilenodioxifenil)-butanal [6]	47
3.2. Síntese das amidas N-alkil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)- prop-2-enamida [VIII] e N-alkil-(3,4-metilenodioxifenil)- amida [IX]	51
4. RESUMO E CONCLUSÕES	68

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE AMIDAS ANÁLOGAS À PIPERINA	70
1. INTRODUÇÃO	70
2. MATERIAL E MÉTODOS	73
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	76
4. RESUMO E CONCLUSÕES	81
RESUMO E CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

LISTA DE QUADROS

CAPÍTULO 1

	Página
1. Perdas agrícolas em grandes culturas do Brasil	2
2. Condições gerais para o preparo das amidas [10], [11], [12] e [13] e seus rendimentos	22
3. Condições gerais para o preparo das amidas [15], [16], [17] e [18] e seus rendimentos	27

CAPÍTULO 2

1. Substâncias utilizadas nos ensaios de aplicação tópica em <i>Musca domestica</i> , <i>Tenebrio molitor</i> , <i>Sitophilus zeamais</i> e <i>Plutella xylostella</i>	75
2. Mortalidade (%) de larvas de <i>T. molitor</i> , após 24 horas de aplicação das 14 substâncias do Quadro 1. As doses aplicadas foram de 0,01 e 0,03 µg/mg de larva	77
3. Mortalidade (%) de larvas de dois dias de <i>Musca doméstica</i> L., após aplicação das 14 substâncias do Quadro 1. As doses aplicadas foram de 0,05 e 0,23 µg/mg de larva	78

	Página
4. Mortalidade (%) de adultos de <i>S. zeamais</i> , após 24 horas de aplicação das 14 substâncias do Quadro 1. As doses aplicadas foram de 0,14 e 7,50 µg/mg de adulto	80
5. Mortalidade (%) da larva de <i>Plutella xylostella</i> , após 24 horas de aplicação das 14 substâncias do Quadro 1. A dose aplicada foi de 0,26 µg/mg de larva	80

LISTA DE FIGURAS

	Página
CAPÍTULO 1	
1. Rota sintética proposta para o preparo de amidas análogas à piperina.	9
2. Estrutura química das amidas análogas à piperina.	30
3. Rota sintética proposta para a síntese de amidas N-alkuil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3 <i>E</i>)-but-3-enamida [VII].	31
4. Esquema da síntese do álcool [1], via reação de Grignard.	31
5. Espectro no infravermelho (NaCl) do álcool [1].	33
6. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do álcool [1].	34
7. Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do álcool [1].	35
8. Esquema da síntese do alqueno [2].	36
9. Espectro no infravermelho (NaCl) do alqueno [2].	37
10. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do alqueno [2].	38
11. Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do alqueno [2].	39
12. Esquema da reação de hidrólise do grupo acetal do alqueno [2].	40
13. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) da mistura de aldeídos, com ampliação em δ 9,40-9,70.	41
14. Rota sintética para a síntese de amidas a partir do acetal [5].	42
15. Espectro no infravermelho (NaCl) do acetal [5].	44

	Página
16. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do acetal [5].	45
17. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do acetal [5].	46
18. Esquema da reação de hidrólise do acetal [5].	47
19. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 1,2-diidro-6,7- metilenodioxinaftaleno [7].	49
20. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1,2-diidro-6,7- metilenodioxinaftaleno [7].	50
21. Mecanismo proposto para a síntese de [7].	51
22. Rota sintética para o preparo de N-alquil-3-(3,4- metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [VIII].	53
23. Espectro no infravermelho (KBr) do éster [8].	54
24. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do éster [8].	55
25. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do éster [8].	56
26. Esquema do mecanismo proposto para a síntese do éster [8].	57
27. Espectro no infravermelho (KBr) da amida [11].	60
28. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da amida [11].	61
29. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da amida [11].	62
30. Rota sintética para a síntese de N-alquil-(3,4-metilenodioxifenil)- amida [IX].	63
31. Espectro no infravermelho (KBr) da amida [16].	65
32. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da amida [16].	66
33. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da amida [16].	67
34. Substâncias sintetizadas neste trabalho.	69

CAPÍTULO 2

1. Amidas naturais com ação inseticida das espécies de <i>Piper</i>	71
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

THF	Tetraidrofurano
CCD	Cromatografia em camada delgada
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
R _f	Fator de retenção
T _f	Temperatura de fusão
IV	Infravermelho
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
δ	Deslocamento químico
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
Hz	Hertz
s	Simpleto
d	Dupleto
t	Tripleto
dd	Duplo dupleto
dt	Duplo tripleto
ddt	Duplo duplo tripleto
q	Quarteto
m	Multiplete

EXTRATO

NETA, Lourdes Cardoso de Souza, M.S., Universidade Federal de Viçosa, junho de 2000. **Síntese e avaliação da atividade inseticida de amidas análogas à piperina.** Orientadora: Célia Regina Álvares Maltha. Conselheiros: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa e Raul Narciso Carvalho Guedes.

Diante da necessidade de se controlarem os insetos-praga e da descoberta de novos inseticidas comerciais que causem menos efeitos adversos, objetivaram-se, com este trabalho, sintetizar amidas análogas à piperina e avaliar a atividade inseticida destas. Tentou-se, inicialmente, sintetizar amidas análogas à piperina através de duas rotas sintéticas baseadas na reação de Grignard entre o piperonal e o haleto 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano, para a formação do álcool 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(3,4-metilenodioxifenil)propan-1-ol [1], que foi obtido com rendimento de 88%. A desidratação do álcool [1] forneceu o alqueno 2-[(2E)-3-(3,4-metilenodioxifenil)propenil]-1,3-dioxolano [2], com rendimento de 73%. A reação de hidrólise de [2] não levou ao aldeído desejado [3], sendo, neste caso, obtida uma mistura de aldeídos α,β -insaturados [4], com rendimento de 25%. Não sendo possível prosseguir com esta rota sintética devido ao baixo rendimento, partiu-se para um outro procedimento, em que o álcool [1] foi convertido no acetal 2-[3-(3,4-metilenodioxifenil)propil]-1,3-dioxolano [5], por meio de uma reação de hidrogenólise (rendimento de 75%). Em seguida, a

hidrólise do acetal [5] também não levou ao aldeído desejado, sendo obtido o 1,2-diidro-6,7-metilenodioxinaftaleno [7], com rendimento de 52%, conseguido através de uma reação de ciclodesidratação. Em razão das dificuldades encontradas no preparo dos aldeídos [3] e [6], duas outras rotas sintéticas foram desenvolvidas para o preparo das amidas análogas à piperina. A primeira rota sintética baseou-se na reação de Wittig-Horner entre o piperonal e o fosfonoacetato de trietila, sendo obtido o éster 3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enoato de etila [8], com rendimento de 61%. O éster [8] foi convertido no ácido (E)-3-(3,4-metilenodioxifenil)prop-2-enóico [9] por reação de hidrólise (rendimento de 82%), que, após reação com cloreto de oxalila, em presença de THF, seguida da reação com aminas, forneceu as amidas N-isopropil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [10], N-isobutil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [11], N-isopentil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [12] e N-hexil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [13], com rendimentos de 74, 74, 53 e 42%, respectivamente. A outra rota sintética baseou-se na reação de oxidação do piperonal para formação do ácido piperonílico [14], que foi obtido com rendimento de 85%. Em seguida, a reação do ácido [14] com cloreto de oxalila, em presença de THF, seguida da reação com aminas, forneceu as amidas N-isopropil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [15], N-isobutil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [16], N-isopentil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [17] e N-hexil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [18], obtidas com rendimento de 42, 51, 58 e 61%, respectivamente. O efeito inseticida das amidas sintetizadas por ensaios de aplicação tópica foi baixo para o caruncho-do-milho (*Sitophilus zeamais*; Coleoptera: Curculionidae), o besouro-da-farinha (*Tenebrio molitor*; Coleoptera: Tenebrionidae), a mosca-doméstica (*Musca domestica*; Diptera: Muscidae) e a traça das crucíferas (*Plutella xylostela*; Lepidoptera: Plutellidae).

ABSTRACT

NETA, Lourdes Cardoso de Souza, M.S., Universidade Federal de Viçosa, June, 2000. **Synthesis and evaluation of the insecticidal activity of the amides analogous to the piperine.** Adviser: Célia Regina Álvares Maltha. Committee members: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa and Raul Narciso Carvalho Guedes.

Due to the need of controlling insect-plagues and of the discovery of new commercial insecticides that cause less adverse effects, it was the aim, of this work, to synthesize amides analogous to the piperine and to evaluate its insecticidal activity. It was tried, initially, to synthesize amides analogous to piperine through two synthetic routes based on the Grignard reaction between the piperonal and the halide 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane, for the formation of the alcohol 3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-ol [1], which was obtained in 88% yield. The dehydration of the alcohol [1] supplied the alkene 2-[(2*E*)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propenyl]-1,3-dioxolane [2], in 73% yield. The hydrolysis of [2] did not yield the desired aldehyde [3], being obtained instead a mixture of α,β -unsaturated aldehydes [4], in 25% yield. Due to the low yield it was not possible to complete this synthetic route. Alternatively, the alcohol [1] was converted into the acetal 2-[3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propyl]-1,3-dioxolane [5], by hydrogenolysis (75% yield). The hydrolysis of the acetal [5] did not lead to the desired aldehyde, being obtained the 1,2-dihydro-6,7-methylenedioxynaphthalene [7] in 52% yield, by cyclodehydration. Due to the difficulties found in the preparation of the aldehydes [3] and [6] two other synthetic routes were developed for the

preparation of the amides analogous to the piperine. The first route was based on the Wittig-Horner reaction between the piperonal and the triethyl phosphonoacetate, being obtained the ester ethyl 3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-(E)-prop-2-enoate [8] in 61% yield. The ester [8] was converted into the (E)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)prop-2-enoic acid [9] by hydrolysis reaction (82% yield), which, after reaction with oxallyl chloride, in THF, followed by the reaction with amines, supplied the amides N-isopropyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-(E)-prop-2-enamide [10], N-isobutyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-(E)-prop-2-enamide [11], N-isopentyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-(E)-prop-2-enamide [12] and N-hexyl-3-(3,4-methylene-dioxyphenyl)-(E)-prop-2-enamide [13], in 74, 74, 53 and 42% yield, respectively. The other synthetic route was based on the oxidation of piperonal for the formation of the piperonilic acid [14], which was obtained in 85% yield. The reaction of the acid [14] with oxallyl chloride, in THF, followed by the reaction with several amines, yielded the amides N-isopropyl-(3,4-methylenedioxyphenyl)-amide [15], N-isobutyl-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-amide [16], N-isopentyl-(3,4-methylenedioxyphenyl)-amide [17] and for N-hexyl-(3,4-methylenedioxyphenyl)-amide [18], in 42, 51, 58 and 61% yield, respectively. On bioassays of topical application, the amides synthesized showed little insecticidal effect over the maize weevil (*Sitophilus zeamais*; Coleoptera: Curculionidae), the yellow mealworm (*Tenebrio molitor*; Coleoptera: Tenebrionidae), the house fly (*Musca domestica*; Diptera: Muscidae) and diamondback moth (*Plutella xylostela*; Lepidoptera: Plutellidae).

1. INTRODUÇÃO

A produção agrícola exerce a nobre função de saciar a fome da população mundial, assegurando a esta alimentos em quantidade e qualidade. Estima-se que a população mundial para o ano de 2050 será de mais de 11 bilhões de habitantes, praticamente o dobro da população atual (COPPING e HEWITT, 1998). Como grave conseqüência desse aumento demográfico tem-se o decréscimo das áreas disponíveis para o plantio, conduzindo, assim, à necessidade de aumento da produção agrícola por unidade de área cultivada (COPPING e HEWITT, 1998).

A produção mundial de alimentos se torna ameaçada diante da diminuição da produção devido ao ataque de pragas, que acarretam aproximadamente 1/3 das perdas na produção de alimentos durante o processo de crescimento, colheita e a estocagem (WARE, 1994).

Dentre as diversas pragas que atacam as culturas, destacam-se os insetos, que representam o maior grupo de organismos do 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 e ZANETTI, 1999). As perdas

anuais no Brasil, segundo dados publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), pela Companhia Nacional de Abastecimento (CONAB) e pela Secretaria de Abastecimento e Agricultura do Paraná (DERAL), são de 7,1%, em média, variando de 2 a 30%, o que representa US\$ 2,2 bilhões de dólares ao ano (BENTO, 1999). As grandes culturas são um dos principais alvos de ataque dos insetos (Quadro 1).

Quadro 1 - Perdas agrícolas em grandes culturas no Brasil

Culturas	Produção/t (1997)	Perdas devidas a insetos (%)
Algodão	828.755	10
Arroz	9.521.457	10
Café	1.171.552	12
Feijão	2.923.158	7
Milho	35.715.600	7

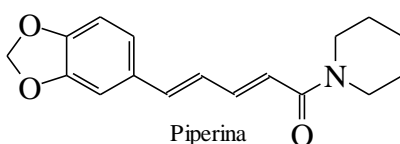
Fonte: BENTO (1999).

Diante das perdas provocadas pelo ataque dos insetos, o produtor agrícola se depara com a necessidade de recorrer a diversos métodos de controle, como o controle por comportamento e os controles biológico, genético, cultural e químico. Este último, que se realiza pela utilização dos inseticidas convencionais e específicos, é o que tem estabelecido maiores vantagens devido à sua eficiência, ao seu baixo custo e à sua facilidade de uso em relação aos demais (SODERLUND, 1995). Um grande número de inseticidas sintéticos é utilizado para controlar insetos indesejáveis nas culturas agrícolas, na pecuária e na saúde pública (JEPSON, 1989; DENT, 1995).

Os inseticidas podem ser produzidos a partir de um protótipo natural, como os piretróides sintéticos que foram introduzidos no mercado a partir da década de 70. Estes são análogos das piretrinas, 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 bastante investigada é a planta neem, *Azadirachta indica*, cujas sementes contêm substâncias com propriedades fungicidas e inseticidas (WARE, 1994). Inseticidas naturais são também encontrados nas famílias Compositae, Piperaceae e Rutaceae, que constituem uma fonte de isobutilamidas insaturadas de cadeia longa com propriedades inseticidas (STRUNZ e FINLAY, 1994).

A piperina, isolada dos frutos de Piperaceae, foi a primeira amida a ser isolada das espécies de *Piper* (PARMAR et al., 1997). A atividade inseticida da piperina sobre a mosca-doméstica (*Musca domestica*, Diptera: Muscidae) foi maior que aquela observada para as piretrinas (MIYAKADO et al., 1989).



Piperina

A utilização de inseticidas por um longo período de tempo pode causar efeitos adversos ao controle de insetos, como a erupção de pragas secundárias, ressurgência e resistência a inseticidas no campo. Estes problemas têm conduzido à busca constante de novos inseticidas, que tenham menores efeitos adversos ao ambiente.

Diante da comprovada ação inseticida da piperina e da necessidade de novos inseticidas, este trabalho teve por objetivos preparar amidas análogas à piperina e avaliar a atividade inseticida destas sobre alguns insetos-praga.

Este estudo é constituído de dois capítulos. No primeiro, são apresentados os procedimentos empregados para o preparo das amidas análogas à piperina e, no segundo, são discutidos os resultados dos ensaios biológicos realizados com as amidas sintetizadas, visando avaliar a atividade inseticida sobre *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae), *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) e *Plutella xylostela* (Lepidoptera: Plutellidae), insetos-praga que atacam culturas de importância econômica.

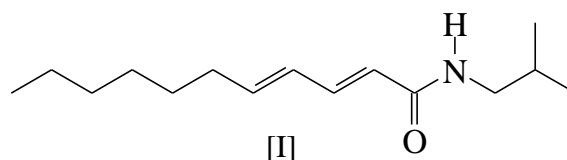
CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE AMIDAS ANÁLOGAS À PIPERINA

1. INTRODUÇÃO

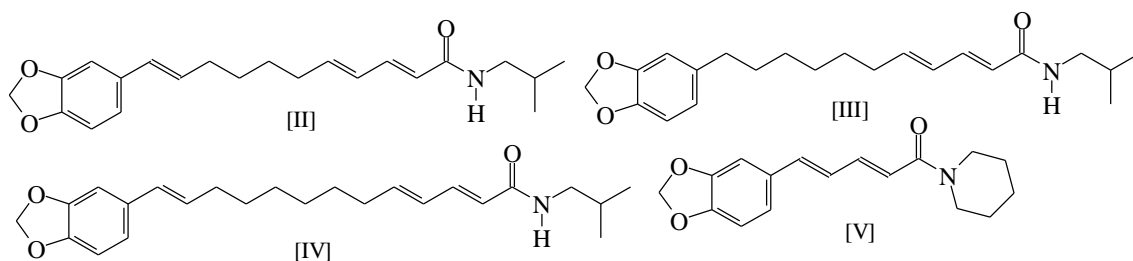
O gênero *Piper* possui cerca de 700 espécies distribuídas em ambos os hemisférios (PARMAR et al., 1997). A família Piperaceae, em especial, é de maior importância econômica devido à utilização da pimenta-preta (pimenta-do-reino) como condimento em todo o mundo (PARMAR et al., 1997). A presença de amidas com atividade inseticida nas espécies de *Piper* tem conduzido a um estudo fitoquímico intenso deste gênero (PARMAR et al., 1997; MCFERREN e RODRIGUEZ, 1998).

Isobutilamidas insaturadas, presentes nas famílias Compositae, Rutaceae e Piperaceae, constituem uma classe de compostos com propriedades inseticidas reconhecidas. A pelitorina (N-isobutil-(2*E*,4*E*)-undeca-2,4-dienamida) [I], descrita em 1895 por Dustan, apresenta atividade inseticida contra *Musca domestica* L. e é também o princípio ativo responsável pela pungência das raízes de *Anacyelus pyrethrum* DC. A estrutura química desta amida foi confirmada em 1952 através de sua síntese. A partir de então as pesquisas se desenvolveram, visando o preparo de compostos análogos para a avaliação do potencial inseticida desta classe de compostos (MIYAKADO et al., 1989).



O estudo fitoquímico dos frutos da pimenta-preta (*Piper nigrum* L.) revelou a presença de terpenos e amidas de relevante importância biológica (KIUCHI et al., 1988). Os extratos orgânicos apresentaram atividade inseticida para os adultos da lagarta das espigas, *Helicoverpa zea* (Boddie); gorgulho-do-feijão adzuki, *Callosobruchus chinensis* (MIYAKADO, et al., 1989; PARMAR et al., 1997); caruncho-do-feijão, *Acanthoscelides oblectus* (Say); mosca-doméstica, *Musca domestica* L.; gorgulho-de-arroz, *Sitophilus oryzae* L.; bicudo-do-algodoeiro, *Anthonomus grandis Boheman* (SCOTT e MCKIBBEN, 1978); e lagarta da traça dos cereais (oliver.), *Sitotroga cerealella* (BOFF e ALMEIDA, 1995).

As isobutilamidas insaturadas [II], [III] e [IV] isoladas de frutos de pimenta-preta foram altamente tóxicas para os adultos *Callosobruchus maculatus* (F.) e *Callosobruchus chinensis* (COLEOPTERA: Bruchidae), ambos insetos-praga de grãos armazenados (SU e HOVART, 1981). Estudos quanto ao modo de ação destas amidas em baratas (*Periplaneta americana* L.) indicaram que estas podem agir como venenos neurotóxicos (GBEWONYO et al., 1993).

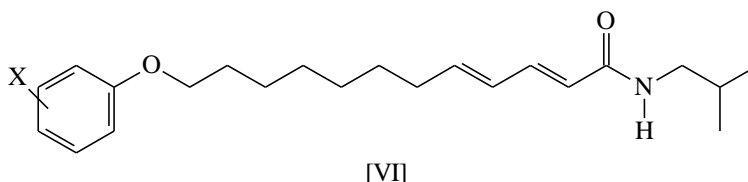


A piperina [V] é uma amida insaturada presente em algumas espécies do gênero *Piper*, principalmente na pimenta-preta (*Piper nigrum* L.) e na

pimenta-branca (*Piper longum* L.) (REEN et al., 1997). Esta foi a primeira amida isolada do gênero *Piper*, sendo considerada o principal alcalóide presente na pimenta-preta e também a substância responsável pela pungência dos frutos (KIUCHI et al., 1988; GEISLER e GROSS, 1990; MIYAKADO et al., 1989).

Ensaio biológicos para a avaliação da atividade inseticida contra *Musca domestica* realizados com a piperina e piretrinas, nas mesmas concentrações, mostraram que a piperina possui maior atividade inseticida que as piretrinas. Entretanto, a ação de “knockdown” da piperina, quantidade de moscas incapaz de voar em 10 minutos, foi menor que aquela observada para as piretrinas (SYNERHOLM et al., 1945; MIYAKADO et al., 1989). Também foi observada ação sinergista da piperina com as piretrinas (SU e HORVAT, 1981).

Transformações químicas em amidas de origem natural têm sido realizadas, objetivando melhoria na sua atividade inseticida (DAS et al., 1997). A introdução de um átomo de halogênio no anel aromático da amida [VI] aumentou consideravelmente a sua toxicidade para o inseto *C. chinensis* (MIYAKADO et al., 1989).



Diante da comprovada ação inseticida das amidas insaturadas isoladas do gênero *Piper*, este trabalho objetivou a síntese das seguintes amidas análogas à piperina: N-alkil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3E)-but-3-enamida [VII], N-alkil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [VIII] e N-alkil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [IX].

As amidas com estrutura química [VII] serão preparadas a partir de uma rota sintética que se fundamenta na reação de Grignard entre o piperonal

e o 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano, para formação do álcool [1], que, via reação de desidratação, fornecerá o alqueno correspondente [2]. Este, através de uma reação de hidrólise do grupo acetal, produzirá o aldeído [3], que posteriormente será submetido a uma seqüência de reações para obtenção das amidas desejadas (Figura 1).

As N-alquilamidas com estrutura química [VIII] serão sintetizadas por meio de uma rota sintética que se fundamenta na reação de Wittig-Horner entre o piperonal e o fosfonoacetato de trietila, para formação do éster [8]. A hidrólise alcalina do éster [8], seguida de acidificação, fornecerá o ácido carboxílico correspondente [9], que, após reação com cloreto de oxalila e aminas, fornecerá as respectivas amidas (Figura 1).

Para o preparo de N-alquilamidas [IX] será feita inicialmente a reação de oxidação do piperonal, para obtenção do ácido piperonílico [14]. Em seguida, o ácido piperonílico será utilizado em reações de acilação de aminas, para obtenção das amidas desejadas (Figura 1).

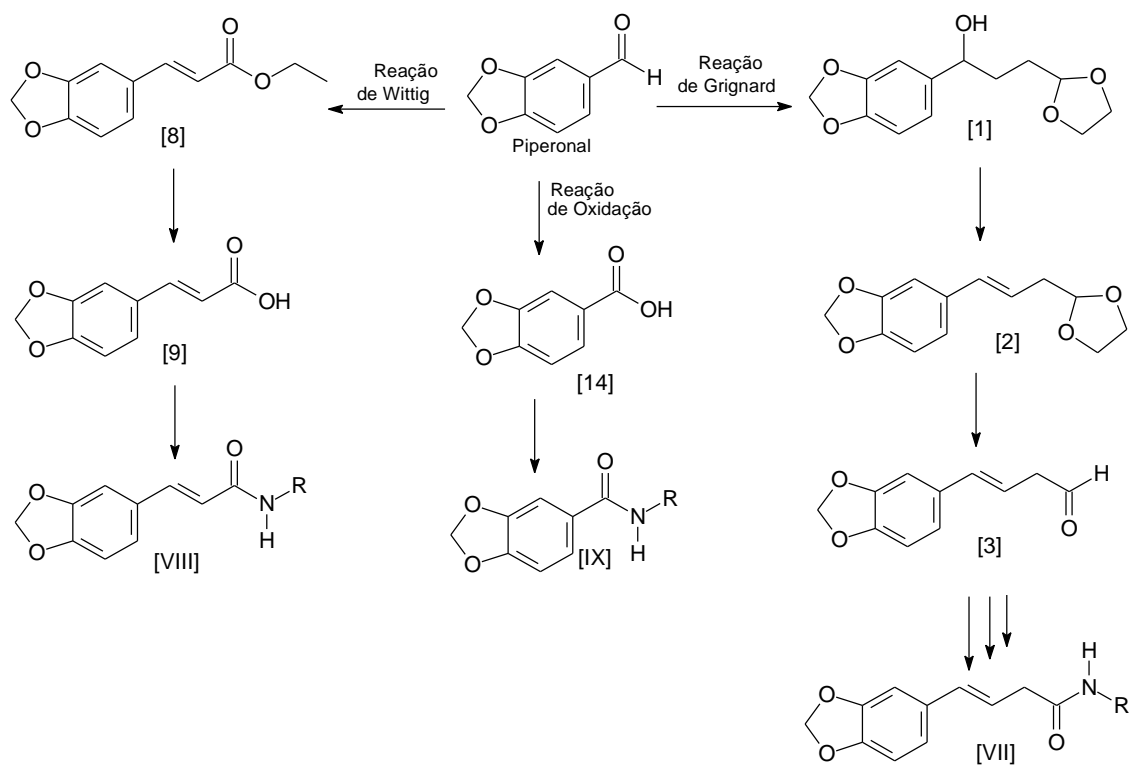


Figura 1 - Rota sintética proposta para o preparo de amidas análogas à piperina.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Generalidades metodológicas

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 200 MHz) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C e DEPT, 50 MHz) foram registrados em espectrômetro DPX 200 (Departamento de Química, ICEX-UFMG). Foram utilizados clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

Os espectros no infravermelho (IV) foram realizados em pastilha de KBr, no aparelho PERKIN ELMER, modelo FT Spectrum 1000, do Departamento de Química-UFV. No caso de compostos oleosos, os espectros foram obtidos através de filme de NaCl.

Os reagentes utilizados para o preparo dos compostos foram de grau analítico. Os solventes foram devidamente secados por refluxo sobre um agente secante, destilados e armazenados sobre peneira molecular e atmosfera de nitrogênio, de acordo com os procedimentos descritos na literatura (PERRIM e ARMAREGO, 1988; VOGEL, 1988).

O magnésio utilizado na reação de Grignard foi triturado, lavado com éter dietílico e deixado em estufa a 120 °C, por 16 horas.

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-301 e não foram corrigidas.

As fases orgânicas foram concentradas, sob pressão reduzida, em evaporador rotatório.

Para purificação e isolamento dos compostos sintetizados, utilizou-se a técnica de cromatografia em coluna de sílica-gel (70-230 mesh ASTM, MERCK).

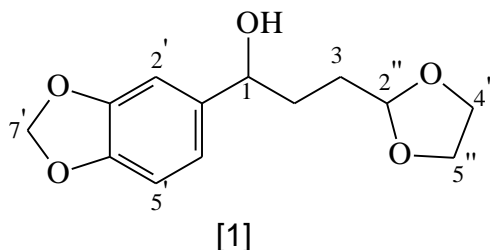
No que se refere à cromatografia em camada delgada (CCD), foram utilizadas placas de vidro impregnadas de sílica (sílica-gel 60 GF-254), com espessura de 0,25 mm, preparadas com uma mistura de sílica e água destilada na razão de 1:2.

As placas cromatográficas foram reveladas com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (12 g/250 mL de etanol) e solução aquosa de KMnO_4 (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de NaOH 5% e 300 mL de água).

A purificação dos produtos sólidos foi feita pelo processo de recristalização, descrito por GONÇALVES et al. (1988).

2.2. Procedimentos sintéticos

2.2.1. Síntese do 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(3,4-metilenodioxifenil)propan-1-ol [1]



A um balão tritubulado de fundo redondo (50 mL) adicionaram-se 264 mg (10,9 mmol) de magnésio metálico, triturado e secado a 120 °C, durante 16 horas, em estufa, e uma pequena quantidade de cristais de iodo, deixando a mistura sob agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, durante cinco minutos. A esta mistura foram adicionados 10 mL de THF, deixando-a sob agitação magnética durante 10 minutos.

Transcorrido esse período, foi preparada em um funil de adição, adaptado ao balão de reação, uma solução de 1,2 mL do 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (10,2 mmol) em 3 mL de THF. Cerca de metade do volume desta solução foi adicionado lentamente ao magnésio e iodo. Em seguida, adicionaram-se mais 2 mL de THF à solução do haleto, que foi adicionada à mistura de reação. Esta mistura foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos, até que se observasse a mudança da cor amarelada para acinzentada. A seguir, a mistura de reação foi resfriada em banho de gelo, para adição da solução de piperonal (500 mg, 3,33 mmol, em 3 mL de THF). Após 15 minutos, retirou-se o banho de gelo e a mistura foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente. Após 30 minutos, a cromatografia em camada delgada mostrou o consumo total do material de partida, e a reação foi elaborada.

Adicionaram-se à mistura 30 mL de solução saturada de cloreto de amônio, mantendo-se a agitação magnética por 20 minutos. A mistura

resultante foi extraída com clorofórmio (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo oleoso obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/éter dietílico 3:1) e forneceu um óleo amarelo (737 mg, 2,92 mmol, 88%) que foi identificado como o álcool [1].

Caracterização do composto [1]

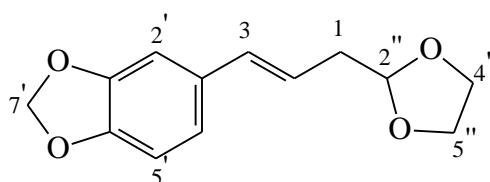
CCD: $R_f = 0,20$ (hexano/éter dietílico 3:1).

IV (filme NaCl) $\bar{\nu}$ / cm^{-1} : 3.434, 2.956, 2.884, 1.612, 1.510, 1.486, 1.020 e 1.247.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (J/Hz): 1,60 - 1,92 (m, 4H, H2 e H3); 2,40 - 2,60 (sl, 1H, OH); 3,80 - 4,10 (m, 4H, H4'' e H5''); 4,60 - 4,68 (m, 1H, H1); 4,85 - 4,93 (m, 1H, H2''); 5,94 (s, 2H, H7'); 6,76 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 8,0$ e $J_{5',2'} = 0,5$, H5'); 6,80 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,0$ e $J_{6',2'} = 1,5$, H6'); e 6,87 (dd, 1H, $J_{2',6'} = 1,5$ e $J_{2',5'} = 0,5$, H2').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 30,02 (C3); 33,10 (C2); 64,98 (C4'' e C5''); 73,94 (C1); 100,95 (C7'); 104,23 (C2''); 106,39 (C2'); 108,04 (C5'); 119,21 (C6'); 138,69 (C1'); 146,83 (C4'); e 147,75 (C3').

2.2.2. Síntese do 2-[(2E)-3-(3,4-metilenodioxifenil)propenil]-1,3-dioxolano [2]



[2]

A um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL) foram adicionados 226 mg do álcool [1] (0,896 mmol), 10 mL de benzeno seco e quantidade

catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA). A mistura foi mantida sob atmosfera inerte, agitação magnética e refluxo durante uma hora. Após esse tempo, adicionaram-se 10 mL de acetato de etila à mistura reacional. Em seguida, a mistura foi transferida para um funil de separação e extraída com água destilada (3 x 20 mL).

A fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/éter dietílico 6:1), levando à obtenção do composto oleoso [2] (153 mg, 0,653 mmol, 73%).

Caracterização do composto [2]

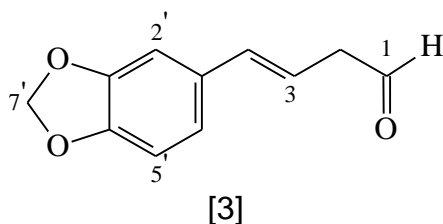
CCD: $R_f = 0,26$ (hexano/éter dietílico 6:1).

IV (filme NaCl) $\bar{\nu}$ / cm^{-1} : 2.930, 1.479, 1.510, 1.450, 1.395, 1.250, 1.041, 1.083 e 862.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (J/Hz): 2,56 (ddd, 2H, $J_{1,2} = 7,1$, $J_{1,2''} = 4,7$ e $J_{1,3} = 1,3$, H1); 3,80 - 4,10 (m, 4H, H4'' e H5''); 4,96 (t, 1H, $J_{2'',1} = 4,7$, H2''); 5,93 (s, 2H, H7'); 6,05 (dt, 1H, $J_{2,3} = 15,8$ e $J_{2,1} = 7,1$, H2); 6,41 (d, 1H, $J_{3,2} = 15,8$, H3); 6,72 (d, 1H, $J_{5',6'} = 8,0$, H5'); 6,78 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,0$ e $J_{6',2'} = 1,5$, H6'); e 6,91 (d, 1H, $J_{2',6'} = 1,5$, H2').

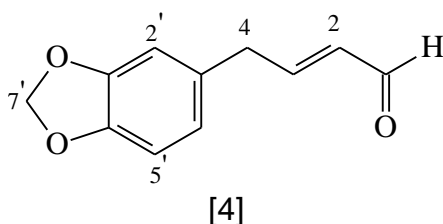
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 37,82 (C1); 65,05 (C4'' e C5''); 100,96 (C7'); 103,89 (C2''); 105,60 (C2'); 108,18 (C5'); 120,68 (C6'); 121,97 (C2); 131,92 (C1'); 132,73 (C3); 146,90 (C4'); e 147,94 (C3').

2.2.3. Tentativa de síntese do 4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3E)-but-3-enal [3]



A um balão bitubulado de fundo redondo foram adicionados 100 mg do alqueno [2] (0,427 mmol), 3 mL de etanol e 5 mL de solução 0,5 mol L⁻¹ de ácido clorídrico. A mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação magnética durante cinco horas.

Após esse tempo, a mistura foi resfriada e o excesso de etanol foi eliminado à pressão reduzida em evaporador rotatório, sendo a mistura obtida extraída com diclorometano (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 10 mL), secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/diclorometano 2:1), levando à obtenção de um óleo (20,3 mg, 0,11 mmol, 25%), que foi caracterizado como uma mistura isomérica de aldeídos (E/Z) α,β -insaturados [4].



Caracterização dos aldeídos α,β -insaturados [4]

CCD: $R_f = 0,4$ (hexano/diclorometano 2:1).

IV (filme NaCl) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 2.800, 2.780, 1.690, 1.500, 1.450, 1.255 e 1.050.

Isômero *E*

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{J/Hz})$: 3,56 (dd, 2H, $J_{4,3} = 6,6$ e $J_{4,2} = 1,5$, H4); 5,95 (s, 2H, H7'); 6,09 (ddt, 1H, $J_{2,3} = 15,5$ Hz, $J_{2,\text{CHO}} = 7,7$ Hz e $J_{2,4} = 1,5$ Hz, H2); 6,60 - 7,10 (m, 3H, H2', H5' e H6'); 6,91 (dt, 1H, $J_{3,2} = 15,5$ e $J_{3,4} = 6,6$, H3); e 9,53 (d, 1H, $J_{\text{CHO},2} = 7,7$ Hz, CHO).

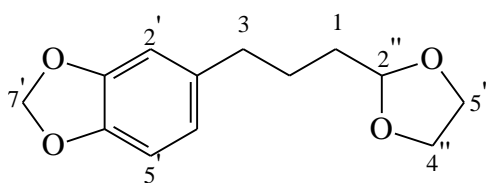
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 38,67 (C4); 101,08 (C7'); 108,56 (C2'); 109,20 (C5'); 121,79 (C6'); 130,61 (C1'); 133,39 (C2); 148,02 (C3' e C4'); 156,48 (C3); e 193,74 (C1).

Isômero *Z*

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{J/Hz})$: 3,56 (dd, 2H, $J_{4,3} = 6,6$ Hz e $J_{4,2} = 1,5$ Hz , H4); 5,85 - 6,17 (m, 3H, H2 e H7'); 6,61 - 7,10 (m, 4H, H2', H5', H6' e H3); e 9,64 (d, 1H, $J_{\text{CHO},2} = 7,7$ Hz, CHO).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 38,67 (C4); 101,08 (C7'); 108,56 (C2'); 109,20 (C5'); 121,79 (C6'); 130,61 (C1'); 133,39 (C2); 148,02 (C3' e C4'); 156,48 (C3); e 193,57 (C1).

2.2.4. Síntese do 2-[3-(3,4-metilenodioxifenil)propil]-1,3-dioxolano [5]



A um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL) foram adicionados 156 mg do álcool [1] (0,618 mmol), 22 mg de Pd/C 10% (0,021 mmol) e 10 mL de etanol. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente e sob atmosfera de hidrogênio, durante cinco horas.

Após esse tempo, a mistura reacional foi filtrada sob vácuo, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/éter dietílico 12:1), fornecendo o composto oleoso [5] (110 mg, 0,466 mmol, 75%).

Caracterização do composto [5]

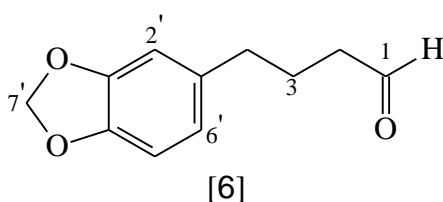
CCD: $R_f = 0,20$ (hexano/éter dietílico 12:1).

IV (filme NaCl) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 2.948, 1.489, 1.442, 1.363, 1.245, 1.136 e 1.039.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{J/Hz})$: 1,60 - 1,80 (m, 4H, H1 e H2); 2,50 - 2,65 (m, 2H, H3); 3,75 - 4,05 (m, 4H, H4'' e H5''); 4,80 - 4,90 (m, 1H, H2''); 5,90 (s, 2H, H7'); e 6,50 - 6,80 (m, 3H, H2', H5' e H6').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 25,95 (C2); 33,27 (C1); 35,42 (C3); 64,87 (C4'' e C5''); 100,71 (C7'); 104,45 (C2''); 108,07 (C2'); 108,91 (C5'); 121,15 (C6'); 136,04 (C1'); 145,54 (C4'); e 147,50 (C3').

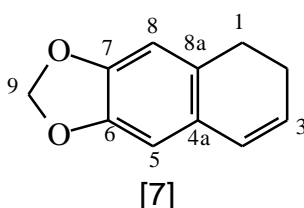
2.2.5. Tentativa de síntese do 4-(3,4-metilenodioxifenil)-butanal [6]



A um balão de fundo redondo (25 mL) foram adicionados 60 mg do acetal [5] (0,254 mmol) e 3 mL de solução de ácido clorídrico 0,5 mol L⁻¹. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética durante nove horas. Transcorrido esse intervalo de tempo, a mistura reacional foi deixada resfriar à

temperatura ambiente e acrescentada de 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio.

A mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica obtida foi secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada à pressão reduzida em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/éter etílico 60:1), obtendo-se um sólido amarelado (22,8 mg, 0,131 mmol, 52%), que foi identificado como o 1,2-diidro-6,7-metilenodioxinaftaleno [7].



Caracterização do composto [7]

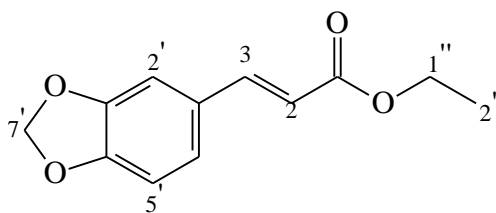
CCD: $R_f = 0,28$ (hexano/éter dietílico 60:1).

IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 2.925, 1.612, 1.502, 1.481, 1.463, 1.243 e 862.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (J/Hz): 2,10 - 2,33 (m, 2H, H2); 2,62 - 2,76 (m, 2H, H1); 5,80 - 5,95 (m, 3H, H3 e H9); 6,33 (dt, 1H, $J_{4,3} = 9,5$ e $J_{4,2} = 1,7$, H4); 6,54 (s, 1H, H5); e 6,61 (s, 1H, H8).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 23,11 (C2); 27,75 (C1); 100,61 (C9); 106,69 (C5); 108,52 (C8); 126,51 (C4); 127,47 (C3); 127,98 (C4a); 129,26 (C8a); 145,83 (C6); e 145,94 (C7).

2.2.6. Síntese do 3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enoato de etila [8]



[8]

A um balão de fundo redondo tritubulado (50 mL) foram adicionados 723 mg (6,45 mmol) de *tert*-butóxido de potássio, dissolvidos em 7 mL de THF e 3,0 mL (15,1 mmol) de fosfonoacetato de trietila. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio, durante uma hora. Em seguida, esta mistura foi resfriada em banho de gelo e a ela foi adicionada uma solução de piperonal (751 mg, 5,00 mmol) em 4 mL de THF. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética e banho de gelo durante uma hora. Após este tempo, retirou-se o banho de gelo e a reação foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada e interrompida após cinco horas.

A mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório, e ao resíduo obtido foram adicionados 20 mL de água. A solução obtida foi transferida para um funil de separação e extraída com éter dietílico (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila 6:1), onde se obteve o éster cristalino [8] (667 mg, 3,03 mmol, 61%).

Caracterização do composto [8]

CCD: $R_f = 0,41$ (hexano/acetato de etila 6:1).

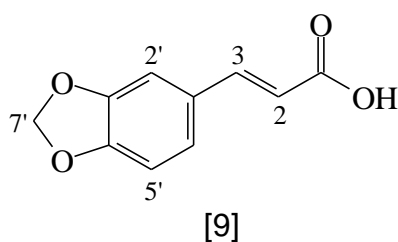
$T_f = 60,8 - 61,0$ °C.

IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ / cm^{-1} : 3.034, 2.989, 1.702, 1.641, 1.611, 1.503, 1.490 e 1.175.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{J}/\text{Hz})$: 1,33 (t, 3H, $J_{2'',1''} = 7,0$, H2''); 4,25 (q, 2H, $J_{1'',2''} = 7,0$, H1''); 5,97 (s, 2H, H7'); 6,25 (d, 1H, $J_{2,3} = 15,9$, H2); 6,81 (d, 1H, $J_{5',6'} = 7,8$, H5'); 6,98 - 7,03 (m, 2H, H2' e H6'); e 7,59 (d, 1H, $J_{3,2} = 15,9$, H3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 14,35 (C2''); 60,39 (C1''); 101,55 (C7'); 106,48 (C2'); 108,53 (C5'); 116,23 (C2); 124,36 (C6'); 128,91 (C1'); 144,27 (C3); 148,34 (C4'); 149,56 (C3'); e 167,17 (C1).

2.2.7. Síntese do ácido (*E*)-3-(3,4-metilenodioxifenil)prop-2-enóico [9]



A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados 127 mg do éster [8] (0,577 mmol), 5 mL de solução de hidróxido de lítio (1 mol L^{-1}) e 3 mL de acetona. A reação foi mantida sob refluxo e agitação magnética durante duas horas. Após este tempo, interrompeu-se o aquecimento e a mistura foi deixada sob agitação magnética por 30 minutos. Em seguida, adicionaram-se 5 mL de água destilada à mistura, que foi acidificada com ácido clorídrico concentrado até pH 3. O precipitado formado foi filtrado sob vácuo e lavado com água destilada. A recristalização do precipitado em etanol forneceu o composto sólido [9] (91 mg, 0,473 mmol, 82%).

Caracterização do composto [9]

CCD: $R_f = 0,12$ (hexano/éter dietílico 1:1).

$T_f = 207,7 - 208,5 \text{ } ^\circ\text{C}$.

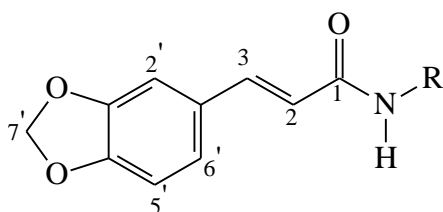
IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3.150-2.500, 2.922, 1.669, 1.625, 1.492, 1.449, 1.249 e 844.

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{J}/\text{Hz})$: 6,09 (s, 2H, H7'); 6,37 (d, 1H, $J_{2,3} = 15,9$, H2); 6,96 (d, 1H, $J_{5',6'} = 8,0$, H5'); 7,18 (dd, 1H, $J_{6',2'} = 1,3$ e $J_{6',5'} = 8,0$, H6'); 7,38 (d, 1H, $J_{2',6'} = 1,3$, H2'); e 7,52 (d, 1H, $J_{3,2} = 15,9$, H3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ : 101,26 (C7'); 106,41 (C2'); 108,19 (C5'); 116,86 (C2); 124,27 (C6'); 128,42 (C1'); 143,52 (C3); 147,73 (C4'); 148,85 (C3'); e 167,49 (C1).

2.2.8. Síntese da N-isopropil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [10], N-isobutil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [11], N-isopentil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [12] e N-hexil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [13]

A seguir será descrito o procedimento geral para o preparo das amidas [10], [11], [12] e [13].



- [10] R = —CH(CH₃)₂
[11] R = —CH₂CH(CH₃)₂
[12] R = —CH₂CH₂CH(CH₃)₂
[13] R = —CH₂[CH₂]₄CH₃

A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados 200 mg do ácido [9] (1,04 mmol), 10 mL de THF seco e 0,4 mL de cloreto de oxalila (4,6 mmol). Em seguida, adaptou-se ao balão um tubo contendo cloreto de cálcio. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante seis horas. Após este tempo, o THF e o excesso de cloreto de oxalila foram removidos em evaporador rotatório, tomando-se o cuidado para que a temperatura do banho não ultrapassasse 60 °C. Ao resíduo alaranjado obtido adicionaram-se 10 mL de THF seco e a amina (2,00 mmol). Esta mistura foi submetida a aquecimento, em banho de glicerina a 60 °C por uma hora e meia.

O material bruto de reação foi concentrado em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel, para a purificação das amidas obtidas.

As quantidades das aminas utilizadas para o preparo das amidas [10], [11], [12] e [13] e os respectivos rendimentos estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 - Condições gerais para o preparo das amidas [10], [11], [12] e [13] e seus rendimentos

Amida	Massa da amina/g	Quantidade da amina/mmol	Solvente para fracionamento	Rendimento (%)
[10]	0,118	2,0	H/E 1:2	74
[11]	0,146	2,0	H/E 1:1	74
[12]	0,174	2,0	H/E 1:2	53
[13]	0,202	2,0	H/E 1:1	42

H: hexano.
E: éter dietílico.

Caracterização da amida [10]

CCD: $R_f = 0,20$ (hexano/éter dietílico 1:2).

$T_f = 158,6 - 159,1 \text{ } ^\circ\text{C}$.

IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3.294, 2.975, 1.649, 1.515, 1.457, 1.225 e 761.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{J/Hz})$: 1,21 (d, 6H, $J_{2'',1''} = J_{3'',1''} = 6,5$, H2'' e H3''); 4,10 - 4,32 (m, 1H, H1''); 5,54 (sl, 1H, NH); 5,98 (s, 2H, H7'); 6,20 (d, 1H, $J_{2,3} = 15,5$, H2); 6,78 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 8,4$ e $J_{5',2'} = 0,8$, H5'); 6,90 - 7,00 (m, 2H, H2' e H6'); e 7,51 (d, 1H, $J_{3,2} = 15,5$, H3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 22,82 (C2'' e C3''); 41,51 (C1''); 101,35 (C7'); 106,26 (C2'); 108,46 (C5'); 119,09 (C2); 123,69 (C6'); 129,31 (C1'); 140,37 (C3); 148,14 (C4'); 148,89 (C3'); e 165,15 (C1).

Caracterização da amida [11]

CCD: $R_f = 0,12$ (hexano/éter dietílico 1:1).

$T_f = 118,2 - 118,7 \text{ } ^\circ\text{C}$.

IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3.297, 1.652, 1.532, 1.438, 1.369, 1.307 e 761.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{J/Hz})$: 0,91 (d, 6H, $J_{3'',2''} = J_{4'',2''} = 7,3$, H3'' e H4''); 1,70 - 1,95 (m, 1H, H2''); 3,15 - 3,26 (m, 2H, H1''); 5,80 - 5,90 (sl, 1H, NH); 5,98 (s, 2H, H7'); 6,27 (d, 1H, $J_{2,3} = 15,5$, H2); 6,77 (d, 1H, $J_{5',6'} = 7,8$, H5'); 6,94 - 7,10 (m, 2H, H2' e H6'); e 7,53 (d, 1H, $J_{3,2} = 15,5$, H3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 20,64 (C3'' e C4''); 29,11 (C2''); 47,51 (C1''); 101,84 (C7'); 106,74 (C2'); 108,96 (C5'); 119,37 (C2); 124,17 (C6'); 129,75 (C1'); 140,96 (C3); 148,61 (C4'); 149,37 (C3'); e 166,56 (C1).

Caracterização da amida [12]

CCD: $R_f = 0,14$ (hexano/éter dietílico 1:2).

$T_f = 98,3 - 98,8$ °C.

IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3.287, 1.653, 1.612, 1.552, 1.492, 1.448 e 1250.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{J/Hz})$: 0,93 (d, 6H, $J_{4'',5''} = J_{5'',4''} = 6,5$, $\text{H4}''$ e $\text{H5}''$); 1,38 - 1,53 (m, 2H, $\text{H2}''$); 1,55 - 1,75 (m, 1H, $\text{H3}''$); 3,40 (td, 2H, $J_{1'',2''} = 7,2$ e $J_{1'',\text{NH}} = 6,6$, $\text{H1}''$); 5,54 - 5,73 (tl, 1H, NH); 5,98 (s, 1H, $\text{H7}'$); 6,23 (d, 1H, $J_{2,3} = 15,5$, H2); 6,77 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 7,9$ e $J_{5',2'} = 0,6$, $\text{H5}'$); 6,90 - 7,00 (m, 2H, $\text{H2}'$ e $\text{H6}'$); e 7,52 (d, 1H, $J_{3,2} = 15,5$, H3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 22,48 ($\text{C4}''$ e $\text{C5}''$); 25,88 ($\text{C3}''$); 38,05 ($\text{C2}''$); 38,58 ($\text{C1}''$); 101,40 ($\text{C7}'$); 106,31 ($\text{C2}'$); 108,50 ($\text{C5}'$); 118,91 (C2); 123,75 ($\text{C6}'$); 129,32 ($\text{C1}'$); 140,46 (C3); 148,19 ($\text{C4}'$); 148,94 ($\text{C3}'$); e 166,01 (C1).

Caracterização da amida [13]

CCD: $R_f = 0,16$ (hexano/éter dietílico 1:1).

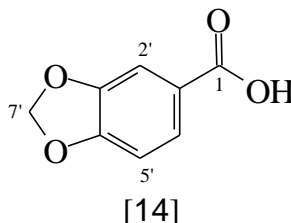
$T_f = 77,4 - 78,7$ °C.

IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3.306, 1.648, 1.609, 1.530, 1.500, 1.448 e 1.261

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{J/Hz})$: 0,87 (t, 3H, $J_{6',5'} = 6,4$, $\text{H6}''$); 1,20 - 1,40 (m, 6H, $\text{H3}''$, $\text{H4}''$ e $\text{H5}''$); 1,45 - 1,65 (m, 2H, $\text{H2}''$); 3,28-3,44 (m, 2H, $\text{H1}''$); 5,97 (s, 2H, $\text{H7}'$); 5,90-5,95 (sl, 1H, NH); 6,26 (d, 1H, $J_{2,3} = 15,5$, H2); 6,76 (d, 1H, $J_{5',6'} = 7,8$, $\text{H5}'$); 6,90 - 7,00 (m, 2H, $\text{H2}'$ e $\text{H6}'$); e 7,52 (d, 1H, $J_{3,2} = 15,5$, H3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 13,96 (C6''); 22,50 (C5''); 26,60 (C4''); 29,61 (C3''); 31,46 (C2''); 39,75 (C1''); 101,32 (C7'); 106,25 (C2'); 108,41 (C5'); 118,95 (C2); 123,67 (C6'); 129,29 (C1'); 140,33 (C3); 148,11 (C4'); 148,86 (C3'); e 166,03 (C1).

2.2.9. Síntese do ácido piperonílico [14]



A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados 570 mg (14,3 mmol) de hidróxido de sódio e 5 mL de água destilada. Após a completa dissolução do hidróxido de sódio, adicionaram-se 5 mL de uma solução de nitrato de prata ($1,4 \text{ mol L}^{-1}$, 1,20 g, 7,06 mmol). A mistura obtida foi mantida sob agitação durante cinco minutos e, então, foram adicionados a ela 500 mg (3,33 mmol) de piperonal, dissolvidos em 5 mL de etanol. A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 40 minutos. Após este tempo, o material sólido foi separado por filtração a vácuo e lavado com água quente. O filtrado obtido foi acidificado com ácido clorídrico concentrado até pH 3. O precipitado formado foi recristalizado em etanol, levando à obtenção do ácido [14] (473 mg, 2,85 mmol, 85%).

Caracterização do composto [14]

CCD: $R_f = 0,21$ (hexano/éter dietílico 2:1).

$T_f = 229,4 - 230,8 \text{ }^\circ\text{C}$.

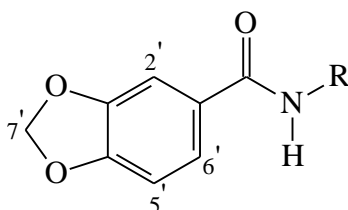
IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3.100-2.500, 2.922, 1.673, 1.618, 1.453, 1.300 e 1.261.

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6), δ (J/Hz): 6,11 (s, 2H, H7'); 7,01 (d, 1H, $J_{5',6'} = 8,1$, H5'); 7,37 (d, 1H, $J_{2',6'} = 1,6$, H2'); e 7,56 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,1$ e $J_{6',2'} = 1,6$, H6').

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ : 102,82 (C7'); 108,94 (C5'); 109,69 (C2'); 125,60 (C6'); 125,85 (C1'); 148,37 (C3'); 152,85 (C4'); e 167,52 (C1).

2.2.10. Síntese da N-isopropil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [15], N-isobutil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [16] N-isopentil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [17] e N-hexil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [18]

A seguir será descrito o procedimento geral para o preparo das amidas [15], [16], [17] e [18], derivadas do ácido piperonílico [14].



[15] R = —CH(CH₃)₂

[16] R = —CH₂CH(CH₃)₂

[17] R = —CH₂CH₂CH(CH₃)₂

[18] R = —CH₂[CH₂]₄CH₃

A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados 200 mg do ácido [14] (1,20 mmol), 10 mL de THF seco e 0,5 mL de cloreto de oxalila (6 mmol) . Em seguida, adaptou-se ao balão um tubo com cloreto de cálcio e a mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, durante seis horas. Após este tempo, o THF e o excesso do cloreto de oxalila foram eliminados em evaporador rotatório, cuidando para que a temperatura do banho não ultrapassasse 60 °C. Ao resíduo alaranjado obtido foram

adicionados 10 mL de THF seco e a amina desejada (2,40 mmol). A mistura foi submetida a aquecimento em banho de glicerina por uma hora e meia.

O material bruto de reação foi concentrado em evaporador rotatório, sendo o resíduo sólido obtido purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel. O Quadro 3 mostra os rendimentos e as quantidades de aminas empregadas no preparo das amidas [15], [16], [17] e [18].

Quadro 3 - Condições gerais para o preparo das amidas [15], [16], [17] e [18] e seus rendimentos

Amida	Massa da amina/g	Quantidade da amina/mmol	Solvente para fracionamento	Rendimento (%)
[15]	0,142	2,4	H/E 1:1	42
[16]	0,175	2,4	H/E 1:1	51
[17]	0,209	2,4	H/E 1:1	58
[18]	0,243	2,4	H/E 1:1	61

H: hexano.

E: éter dietílico.

Caracterização da amida [15]

CCD: $R_f = 0,31$ (hexano/éter dietílico 1:1).

$T_f = 111,3 - 113,7$ °C.

IV (KBr $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3.293, 2.974, 1.632, 1.543, 1.493, 1.263 e 879.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (mult.,J/Hz): 1,24 (d, 6H, $J_{2'',1''} = J_{3'',1''} = 6,5$ e $J_{2'',1''} = 6,5$, H2'' e H3''); 4,10 - 4,40 (m, 1H, H1''); 5,83 - 5,98 (sl, 1H, NH); 6,00 (s, 2H, H7'); 6,79 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 6,8$ e $J_{6',2'} = 1,9$, H6'); e 7,20 - 7,30 (m, 2H, H2' e H5').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 22,79 ($\text{C}2''$ e $\text{C}3''$); 41,86 ($\text{C}1''$); 101,55 ($\text{C}7'$); 107,54 ($\text{C}2'$); 107,83 ($\text{C}5'$); 121,25 ($\text{C}6'$); 129,20 ($\text{C}1'$); 147,84 ($\text{C}4'$); 150,04 ($\text{C}3'$); e 165,93 ($\text{C}1$).

Caracterização da amida [16]

CCD: $R_f = 0,32$ (hexano/éter dietílico 1:1).

$T_f = 77,8 - 78,0$ °C.

IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3.305, 2.959, 1.656, 1.533, 1.438, 1.227 e 768.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (mult.,J/Hz): 0,95 (d, 6H, $J_{3'',2''} = 6,7$ e $J_{4'',2''} = 6,7$, $\text{H}3''$ e $\text{H}4''$); 1,78 - 1,98 (m, 1H, $\text{H}2''$); 3,24 (dd, 2H, $J_{1'',2''} = 6,7$ e $J_{1'',\text{NH}} = 6,0$, $\text{H}1''$); 6,01 (s, 2H, $\text{H}7'$); 6,11 - 6,35 (sl, 1H, NH); 6,81 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 7,4$ e $J_{6',2'} = 1,1$, $\text{H}6'$); e 7,20 - 7,35 (m, 2H, $\text{H}2'$ e $\text{H}5'$).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 22,44 ($\text{C}3''$ e $\text{C}4''$); 30,89 ($\text{C}2''$); 49,66 ($\text{C}1''$); 103,88 ($\text{C}7'$); 109,87 ($\text{C}2'$); 110,19 ($\text{C}5'$); 123,58 ($\text{C}6'$); 131,45 ($\text{C}1'$); 150,18 ($\text{C}4'$); 152,40 ($\text{C}3'$); e 169,14 ($\text{C}1$).

Caracterização da amida [17]

CCD: $R_f = 0,29$ (hexano/éter dietílico 3:2).

$T_f = 63,3 - 66,5$ °C.

IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3.301, 2.955, 2.867, 1.637, 1.557, 1.453, 1.253 e 934.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,94 (d, 6H, $J_{4'',3''} = J_{5'',3''} = 6,5$, $\text{H}4''$ e $\text{H}5''$); 1,40 - 1,55 (m, 2H, $\text{H}2''$); 1,57 - 1,80 (m, 1H, $\text{H}3''$); 3,43 (td, 2H, $J_{1'',2''} = 7,3$ e $J_{1'',\text{NH}} = 5,7$, $\text{H}1''$); 6,05 - 6,15 (sl, 1H, NH); 6,81 (dd, 1H, $J_{6',5'} = J_{6',2'} = 1,9$ e $J_{6',5'} = 6,7$, $\text{H}6'$); e 7,26 - 7,29 (m, 2H, $\text{H}5'$ e $\text{H}2'$).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 22,46 ($\text{C4}''$ e $\text{C5}''$); 25,93 ($\text{C3}''$); 38,39 ($\text{C2}''$); 38,51 ($\text{C1}''$); 101,59 ($\text{C7}'$); 107,54 ($\text{C2}'$); 107,90 ($\text{C5}'$); 121,26 ($\text{C6}'$); 129,07 ($\text{C1}'$); 147,89 ($\text{C4}'$); 150,11 ($\text{C3}'$); e 166,72 (C1).

Caracterização da amida [18]

CCD: $R_f = 0,36$ (hexano/éter dietílico 1:1).

$T_f = 73,5 - 73,9$ °C.

IV (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3.337, 2.853, 1.637, 1.605, 1.536, 1.482, 1.439, 1.258 e 833.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{J/Hz})$: 0,89 (t, 3H, $J_{6'',5''} = 6,5$, $\text{H6}''$); 1,12 - 1,44 (m, 6H, $\text{H3}''$, $\text{H4}''$ e $\text{H5}''$); 1,50 - 1,66 (m, 2H, $\text{H2}''$); 3,40 (td, 2H, $J_{1'',2''} = 7,0$ Hz e $J_{1'',\text{NH}} = 5,9$ Hz, $\text{H1}''$); 5,98 (s, 2H, $\text{H7}'$); 6,10 - 6,20 (sl, 1H, NH); 6,81 (dd, 1H, $J_{6',2'} = 2,0$ e $J_{6',5'} = 7,0$, $\text{H6}'$); e 7,29 (m, 2H, $\text{H2}'$ e $\text{H5}'$).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 13,97 ($\text{C6}''$); 22,52 ($\text{C5}''$); 26,63 ($\text{C4}''$); 29,60 ($\text{C3}''$); 31,47 ($\text{C2}''$); 40,12 ($\text{C1}''$); 101,57 ($\text{C7}'$); 107,54 ($\text{C2}'$); 107,88 ($\text{C5}'$); 121,27 ($\text{C6}'$); 129,09 ($\text{C1}'$); 147,86 ($\text{C4}'$); 150,08 ($\text{C3}'$); e 166,74 (C1).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir será feita a discussão das reações realizadas para o desenvolvimento de rotas sintéticas, visando a síntese de amidas análogas à piperina. A discussão será realizada considerando-se a estrutura geral das amidas análogas à piperina (Figura 2).

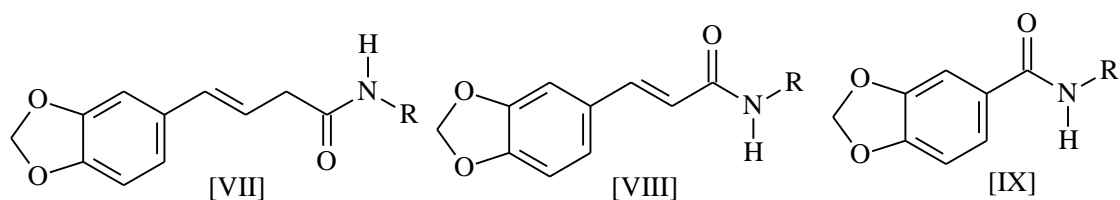


Figura 2 - Estrutura química das amidas análogas à piperina.

3.1. Tentativa de síntese de amidas do tipo N-alkil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3E)-but-3-enamida [VII]

O preparo de amidas com estrutura geral do tipo [VII] foi planejado conforme rota sintética mostrada na Figura 3.

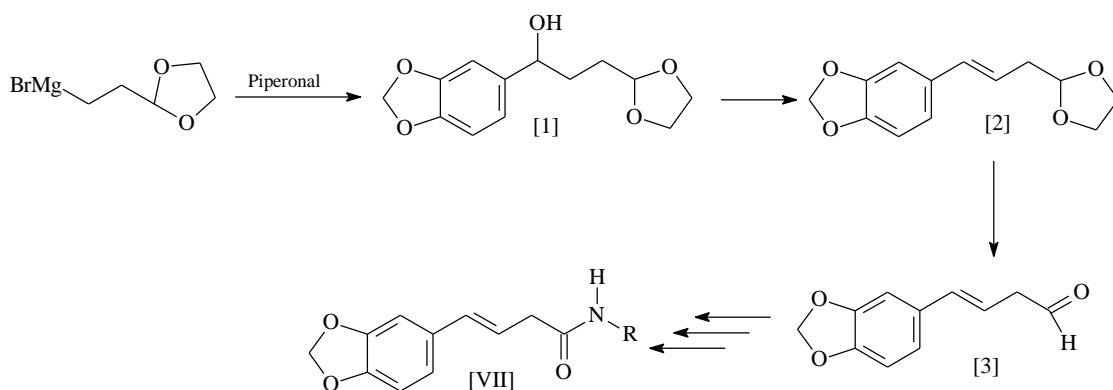


Figura 3 - Rota sintética proposta para a síntese de amidas N-alkil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3*E*)-but-3-enamida [VII].

3.1.1. Síntese do 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-propan-1-ol [1]

O álcool [1] foi preparado através da reação de Grignard entre o piperonal e o 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (Figura 4), de acordo com a metodologia descrita por TIETZE e FISCHER (1988).

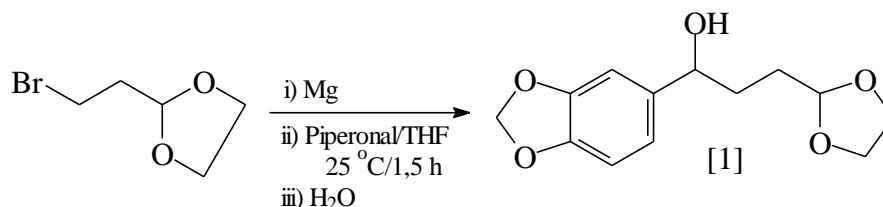


Figura 4 - Esquema da síntese do álcool [1], via reação de Grignard.

O reagente de Grignard foi preparado pela reação entre o magnésio e o 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano em presença de THF seco. A formação do reagente de Grignard foi observada através da mudança de cor do sistema, que passou de amarelada a acinzentada. Após formação do reagente de Grignard, o piperonal foi adicionado à reação.

A estrutura química do álcool foi confirmada pela análise de espectros no IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

O espectro no IV de [1] (Figura 5) evidenciou a formação do álcool pela presença de uma banda larga e intensa em 3.434 cm^{-1} , que caracterizou o estiramento da ligação O-H, e pela banda intensa em 1.142 cm^{-1} , referente à deformação axial de C-O. O grupo metilenodioxi do álcool [1] foi identificado pela banda em 1.246 cm^{-1} , relativa à deformação axial de C-O-C. O grupo dioxolano foi evidenciado pela banda em 1.142 cm^{-1} , referente à deformação axial da ligação C-O-C. A banda de média intensidade observada em 1.510 cm^{-1} refere-se à deformação axial das ligações C=C do anel aromático.

O espectro de RMN de ^1H do álcool [1] (Figura 6) mostrou um sinal largo em $\delta\ 2,40\text{-}2,60$, que desapareceu no espectro obtido após adição de D_2O . Este sinal foi atribuído à hidroxila. O multiplete em $\delta\ 3,80\text{-}4,10$ foi atribuído aos hidrogênios H4'' e H5'' do grupo dioxolano. O multiplete em $\delta\ 1,60\text{-}1,92$, integrado para quatro hidrogênios, caracterizou os hidrogênios metilênicos H2 e H3. O simpleto em $\delta\ 5,94$ foi relativo aos hidrogênios metilênicos (H7') do grupo metilenodioxi.

O espectro de RMN de ^{13}C obtido para o álcool [1] (Figura 7) apresentou um total de 12 sinais, sendo o sinal em $\delta\ 64,98$ referente aos carbonos C4'' e C5'' do grupo dioxolano. Os sinais em $\delta\ 73,94$ e $\delta\ 104,23$ foram atribuídos ao carbono hidroxilado C1 e ao carbono do grupo dioxolano C2'', respectivamente.

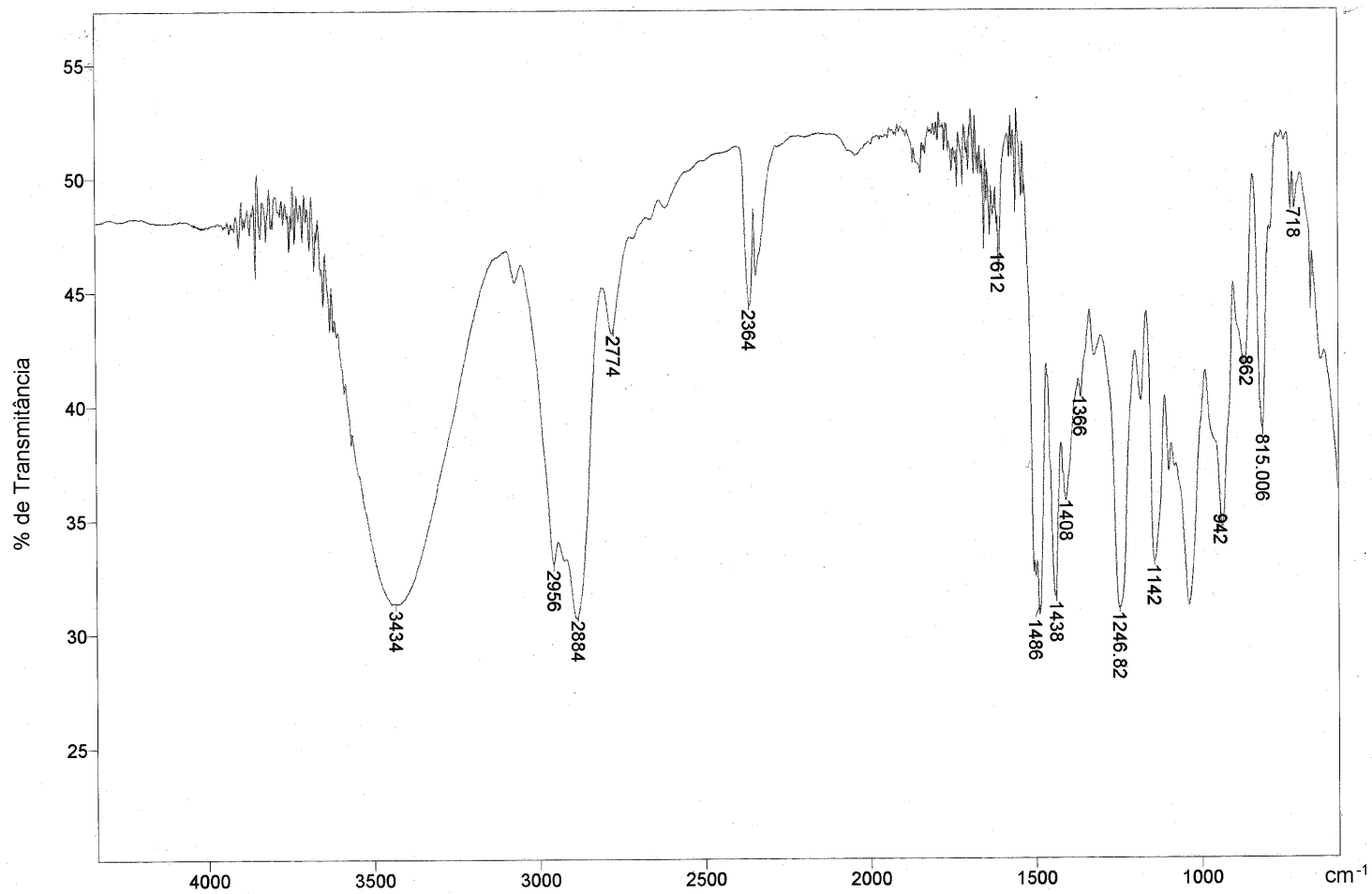


Figura 5 - Espectro no infravermelho (NaCl) do álcool [1].

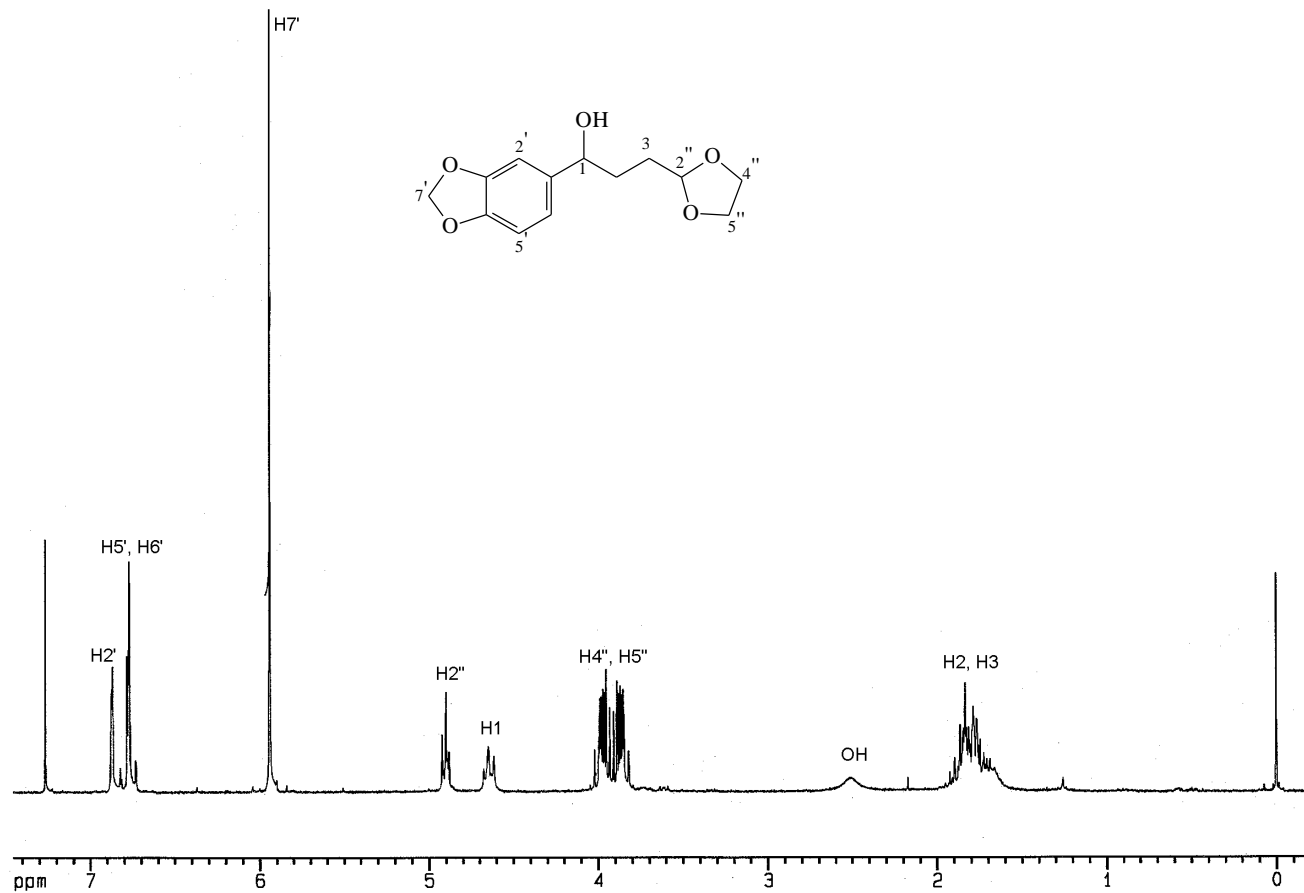


Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do álcool [1].

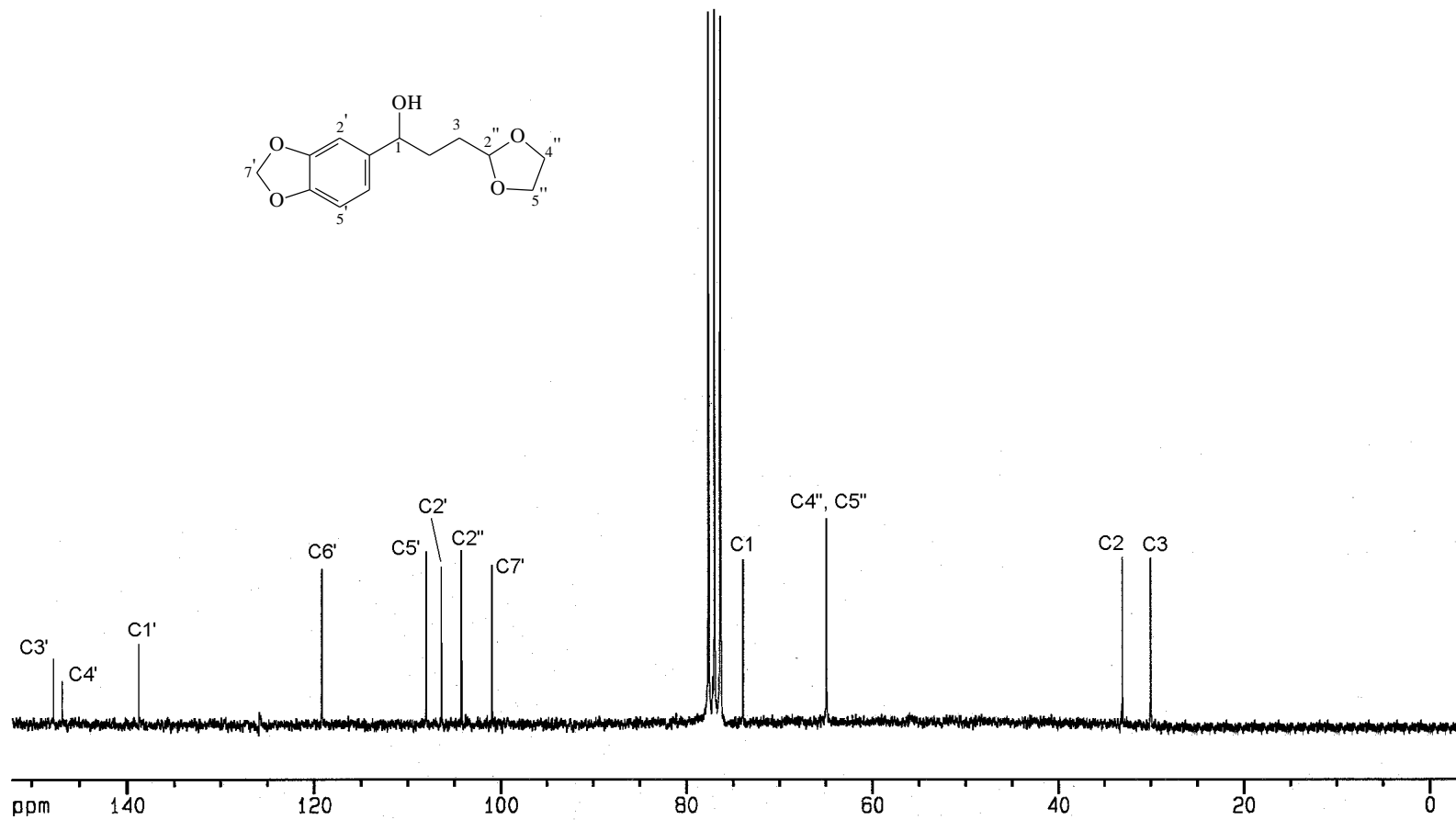


Figura 7 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do álcool [1].

3.1.2. Síntese do 2-[(2E)-3-(3,4-metilenodioxifenil)propenil]-1,3-dioxolano [2]

O alqueno [2] foi obtido pela reação de desidratação do álcool [1], utilizando-se como agente desidratante o ácido *p*-toluenossulfônico (Figura 8) em benzeno seco, conforme metodologia descrita por DEPUY et al. (1965).

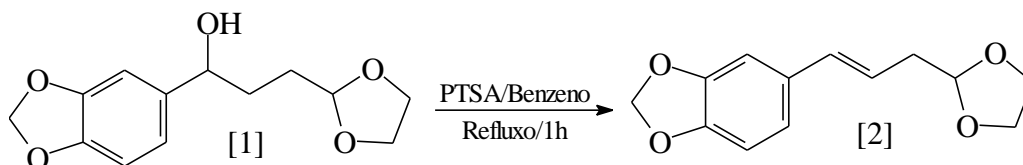


Figura 8 - Esquema da síntese do alqueno [2].

No espectro no IV do alqueno [2] (Figura 9) foi observada a ausência da banda em 3.434 cm^{-1} , relativa à deformação axial de O-H de álcoois. A absorção devida à deformação axial de C=C alifática não foi observada no espectro.

No espectro de RMN de ^1H de [2] (Figura 10), observou-se um duplo tripleto relativo ao hidrogênio H2 em δ 6,05 ($J_{2,3} = 15,8\text{ Hz}$ e $J_{2,1} = 7,1\text{ Hz}$) e um duplete referente ao hidrogênio H3 em δ 6,41 ($J_{3,2} = 15,8\text{ Hz}$). Os valores das constantes de acoplamento dos hidrogênios H2 e H3 ($J_{2,3} = J_{3,2}$) confirmaram a geometria *trans* da ligação dupla.

Os sinais em δ 121,97 e δ 132,73, observados no espectro de RMN de ^{13}C do alqueno [2] (Figura 11), foram atribuídos aos carbonos da ligação dupla (C2 e C3, respectivamente).

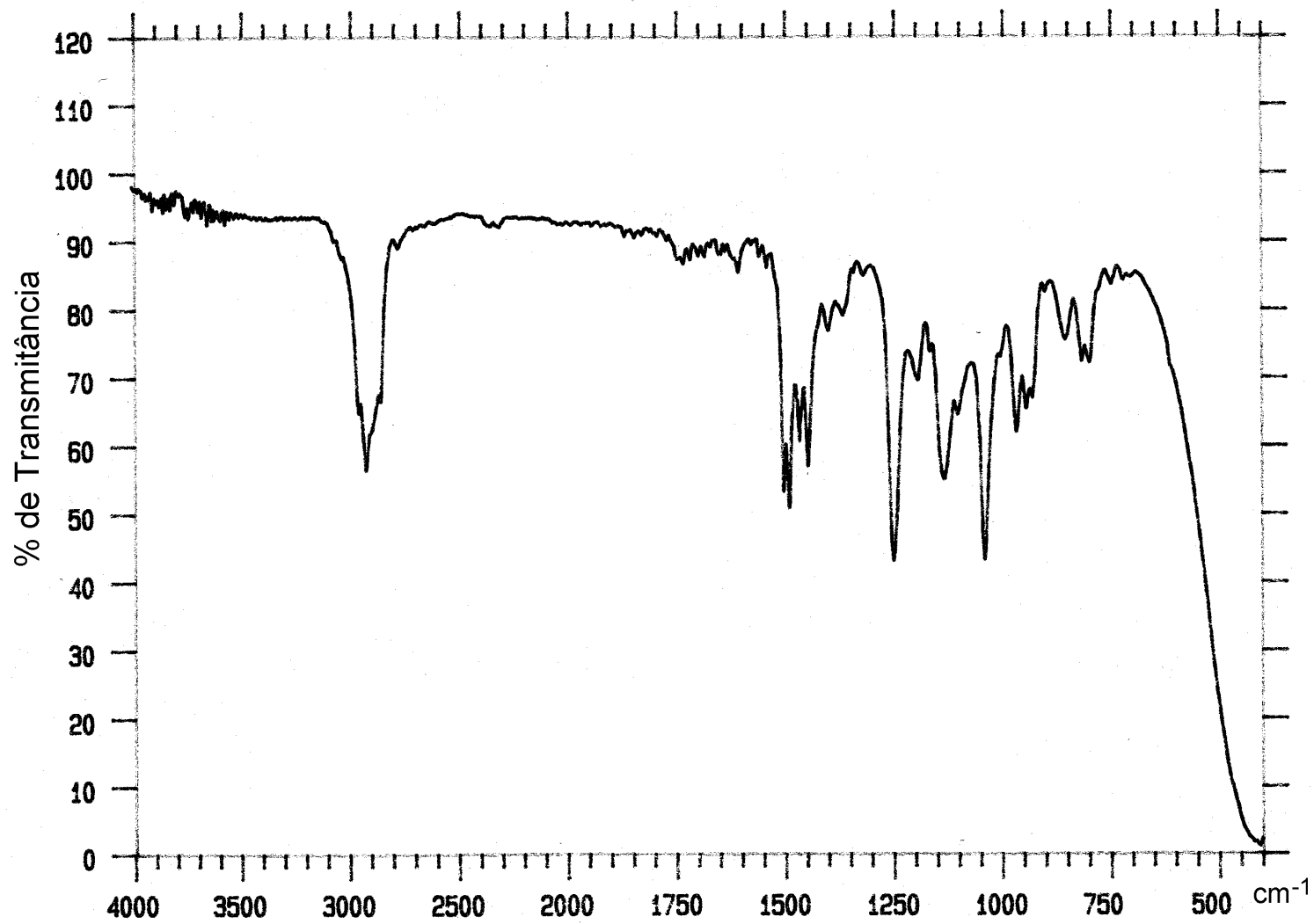


Figura 9 - Espectro no infravermelho (NaCl) do alqueno [2].

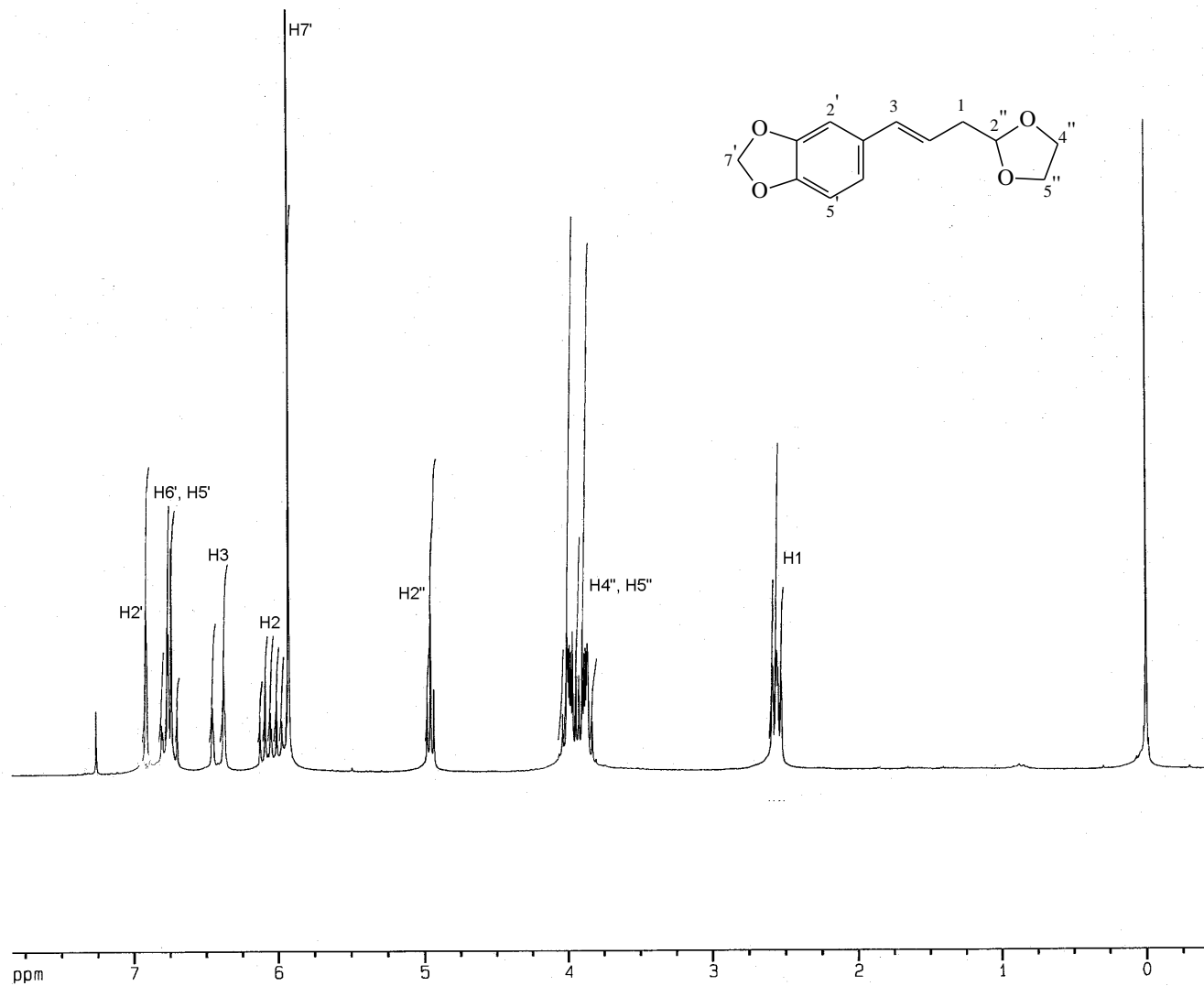


Figura 10 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do alqueno [2].

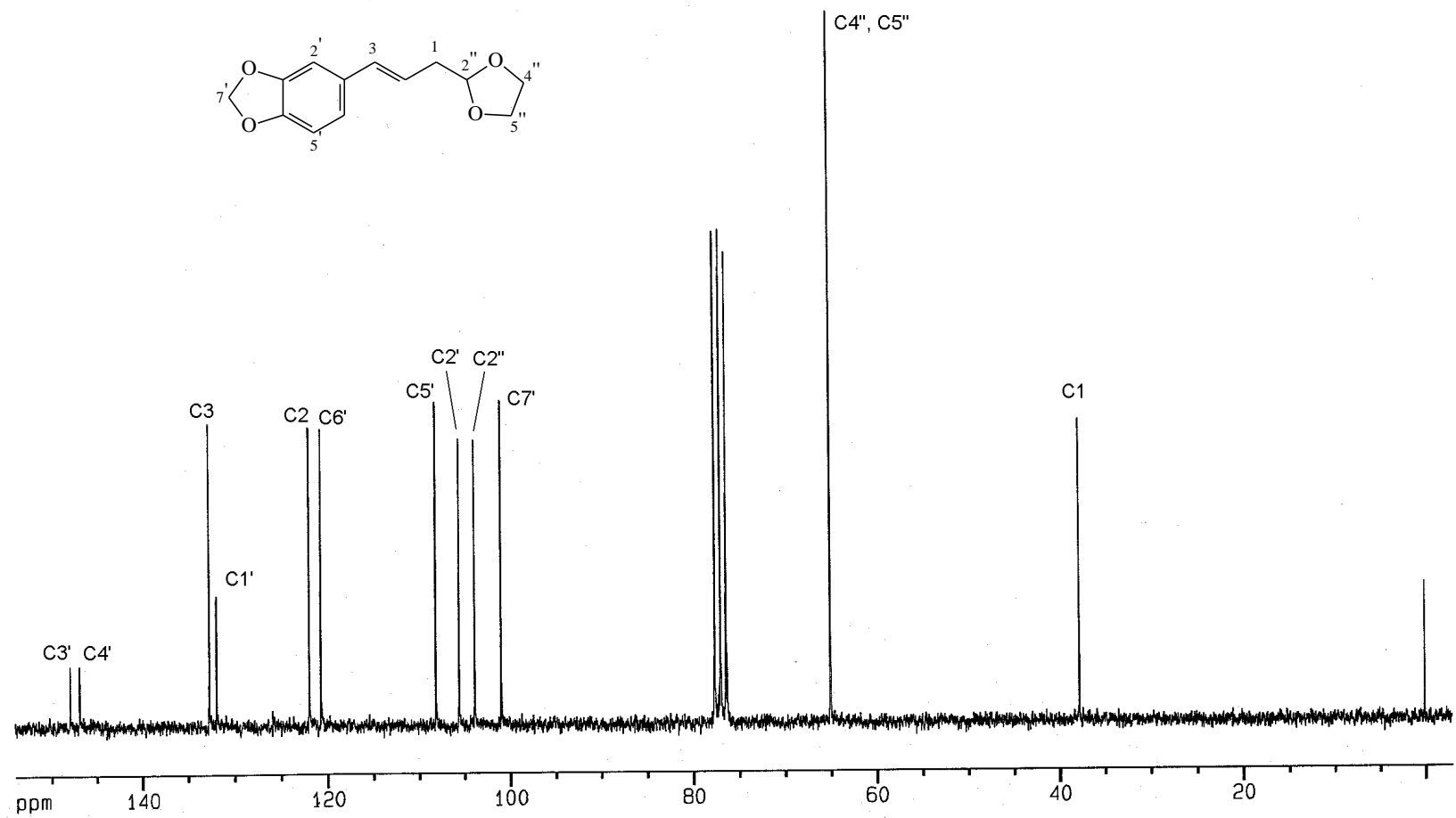


Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do alqueno [2].

3.1.3. Tentativa de síntese do 4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3E)-but-3-enal [3]

Os acetais são facilmente clivados em meio ácido, enquanto em soluções básicas eles são bastante estáveis. Essas características viabilizam a utilização dos acetais como um método conveniente para proteger os grupos aldeídos e cetonas (MARCH, 1992; SOLOMONS, 1996).

A tentativa de hidrólise do grupo acetal do alqueno [2] foi realizada com ácido clorídrico 0,5 mol L⁻¹, conforme o procedimento descrito por ISIDOR e CARLSON (1973) (Figura 12).

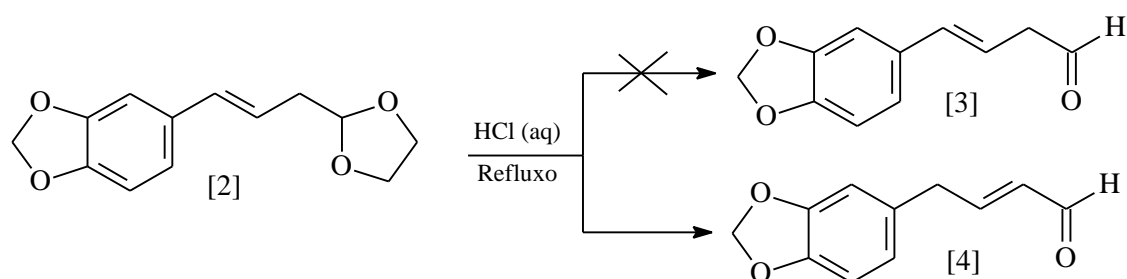


Figura 12 - Esquema da reação de hidrólise do grupo acetal do alqueno [2].

A reação de hidrólise do grupo acetal do alqueno [2] não forneceu o aldeído esperado [3], mas sim uma mistura de aldeídos α,β -insaturados [4] (rendimento de 25%), de acordo com a análise dos espectros no IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C.

O espectro no IV de [4] mostrou uma banda intensa em 1.690 cm⁻¹, que caracterizou a deformação axial da ligação C=O conjugada a uma ligação C=C. Duas bandas de baixa intensidade foram observadas em 2.780 e 2.800 cm⁻¹, relativas à deformação axial C-H do grupo aldeído.

A mudança de posição da ligação dupla pode ser verificada no espectro de RMN de ¹H, principalmente pela presença de dois dupletos em δ 9,64 ($J_{\text{CHO,H}_2} = 7,7$ Hz) e 9,53 ($J_{\text{CHO,H}_2} = 7,7$ Hz), que foram atribuídos aos hidrogênios aldeídicos (Figura 13). A integração dos sinais no espectro de RMN de ¹H mostrou-se de acordo com a mistura obtida.

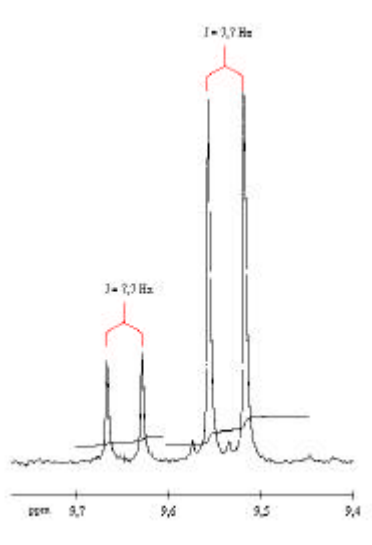


Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura de aldeídos, com ampliação em δ 9,40-9,70.

A integração dos sinais dos hidrogênios aldeídicos mostrou que a proporção de isômeros *E:Z* é de 3,25:1,0. Para o isômero *E*, foi possível identificar o sinal dos hidrogênios H2 e H3. Um duplo triplete em δ 6,91 foi atribuído ao hidrogênio H3 ($J_{3,2} = 15,5$ Hz e $J_{3,4} = 6,6$ Hz), e para o hidrogênio H2 observou-se um duplo duplo triplete em δ 6,09 ($J_{2,3} = 15,5$ Hz, $J_{2,1} = 7,7$ Hz e $J_{2,4} = 1,5$ Hz). Para o isômero *Z* não foi possível fazer atribuição precisa dos sinais de acordo com a multiplicidade esperada, mas a integração dos sinais mostrou-se de acordo com a formação da mistura isomérica.

Os sinais no espectro de RMN de ^{13}C foram devidamente atribuídos, de acordo com a estrutura proposta. Para os carbonos carbonílicos foram observados sinais distintos, sendo os sinais em δ 193,74 e δ 193,57 atribuídos às carbonilas dos isômeros *E* e *Z*, respectivamente.

3.1.4. Síntese do 2-[3-(3,4-metilenodioxifenil)propil]-1,3-dioxolano [5]

Diante das dificuldades encontradas para o preparo do aldeído [3], partiu-se para uma rota sintética, visando a obtenção de uma nova série de amidas (Figura 14).

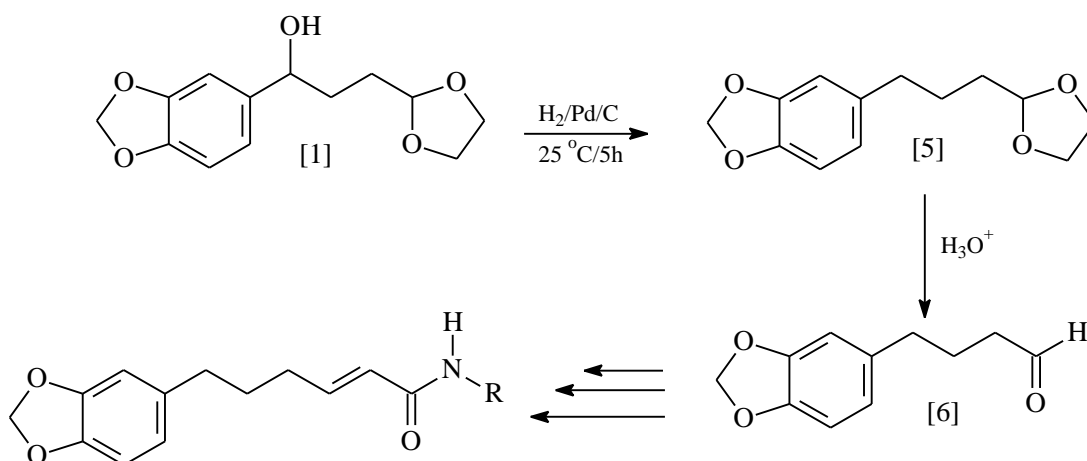


Figura 14 - Rota sintética para a síntese de amidas a partir do acetal [5].

O desenvolvimento da rota sintética se iniciou com a reação de hidrogenólise do álcool [1], que consiste na clivagem do grupo hidroxila do álcool [1], por reação com hidrogênio catalisada por paládio (MARCH, 1992). O acetal [5] foi obtido com rendimento de 74%, de acordo com a metodologia descrita por BUCHI e WUEST (1969).

No espectro no IV do acetal [5] (Figura 15), observou-se a ausência da banda em 3.434 cm⁻¹, que caracterizava a deformação axial de O-H do álcool [1]. As bandas presentes em 1.136 e 1.039 cm⁻¹ são referentes à deformação axial de C-O-C do grupo dioxolano. A banda em 1.245 cm⁻¹ foi atribuída à deformação axial assimétrica de C-O-C do grupo metilenodioxi.

O espectro de RMN de ^1H de [5] (Figura 16) mostrou sinais de acordo com a estrutura do acetal desejado. O multiplete observado em δ 2,50 - 2,65 caracterizou os hidrogênios benzílicos H3, e o multiplete em δ 1,60 - 1,80 foi atribuído aos hidrogênios alifáticos H1 e H2. O espectro obtido mostrou também a ausência do sinal em δ 2,40 - 2,60 relativo ao sinal da hidroxila do álcool [1].

O espectro de RMN de ^{13}C obtido para o acetal [5] (Figura 17) mostrou um total de 12 sinais. O sinal em δ 35,42 foi atribuído ao carbono benzílico (C3), e os sinais em δ 25,95 e 33,27 foram atribuídos aos carbonos metilênicos C2 e C1, respectivamente.

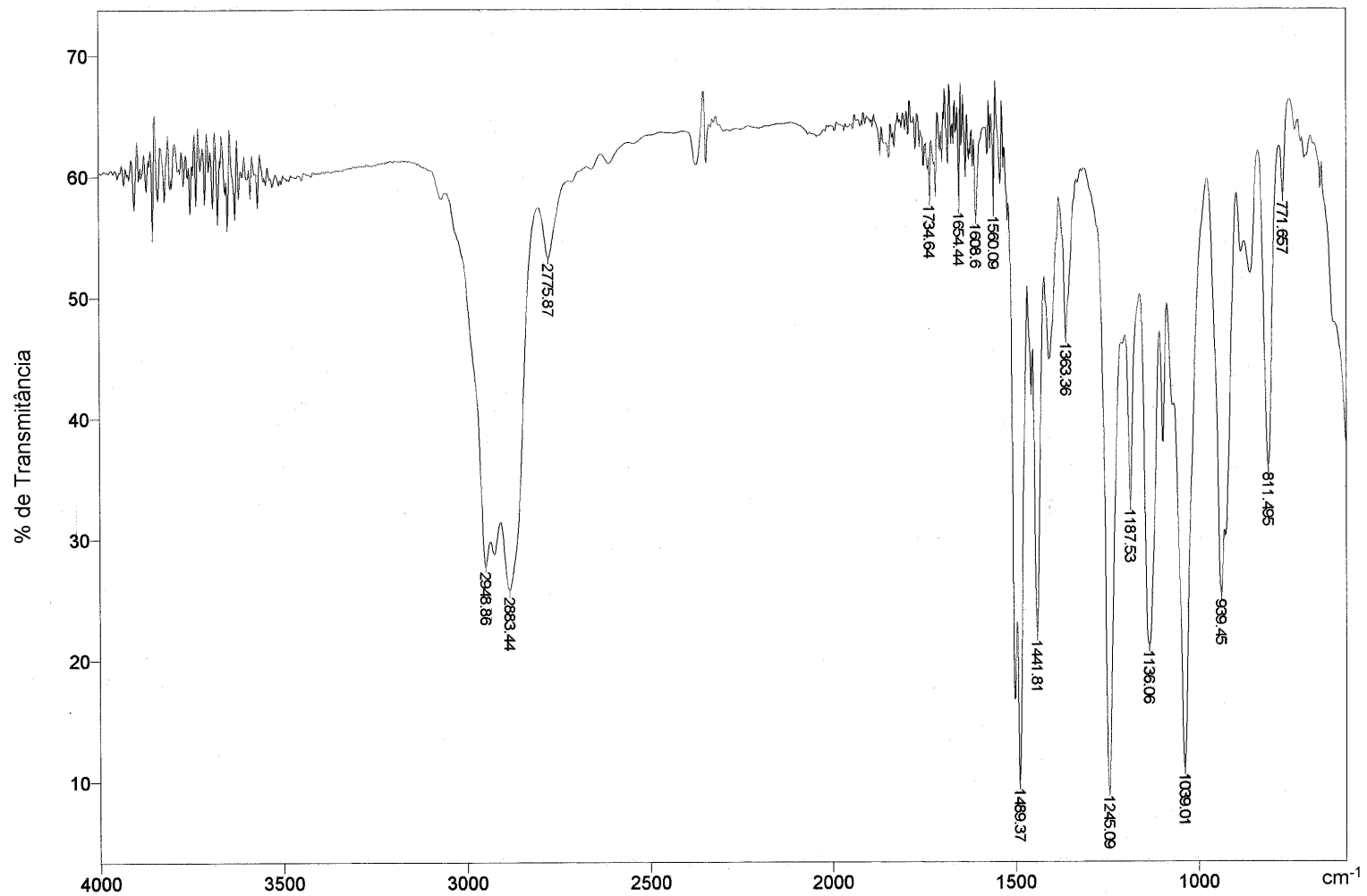


Figura 15 - Espectro no infravermelho (NaCl) do acetal [5].

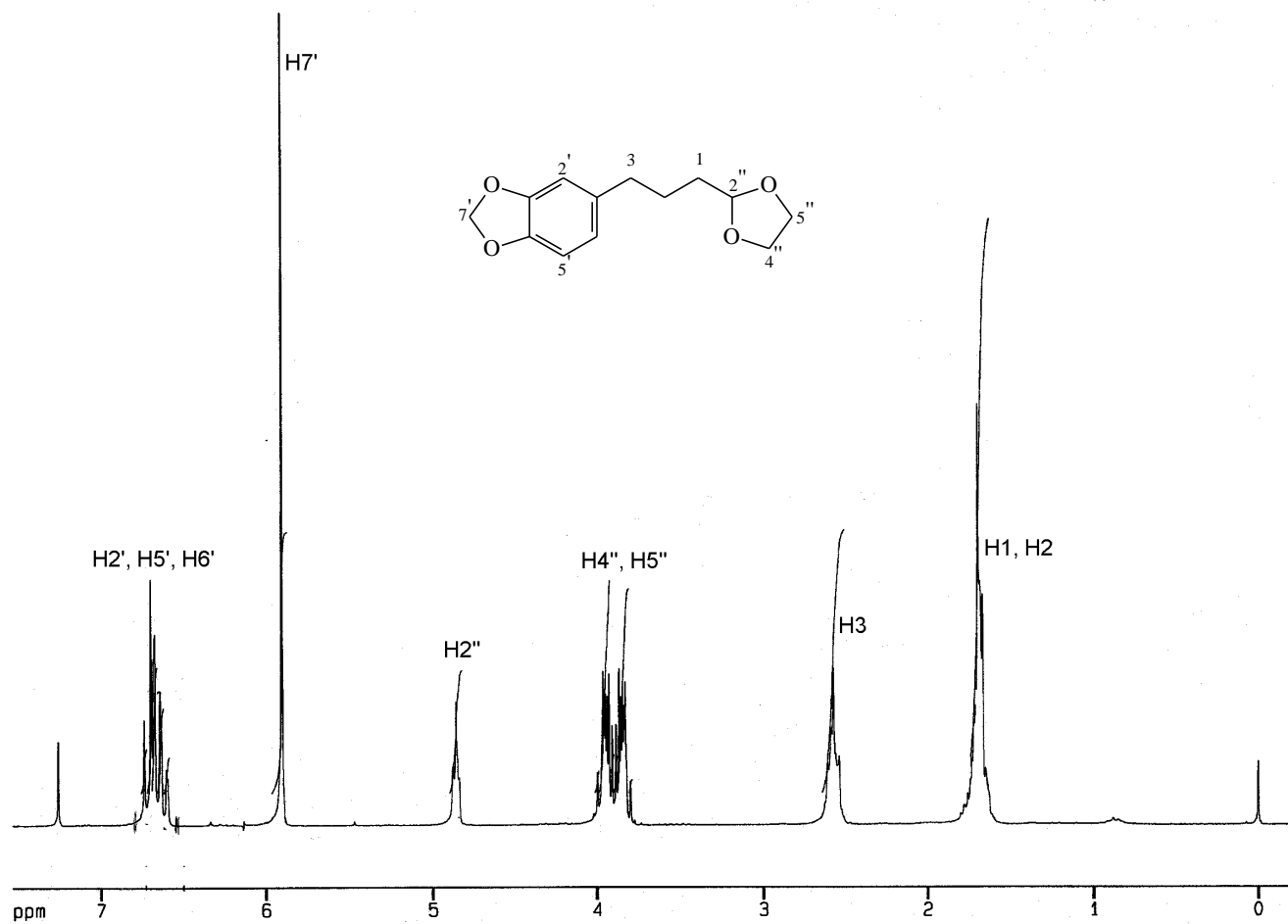


Figura 16 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do acetal [5].

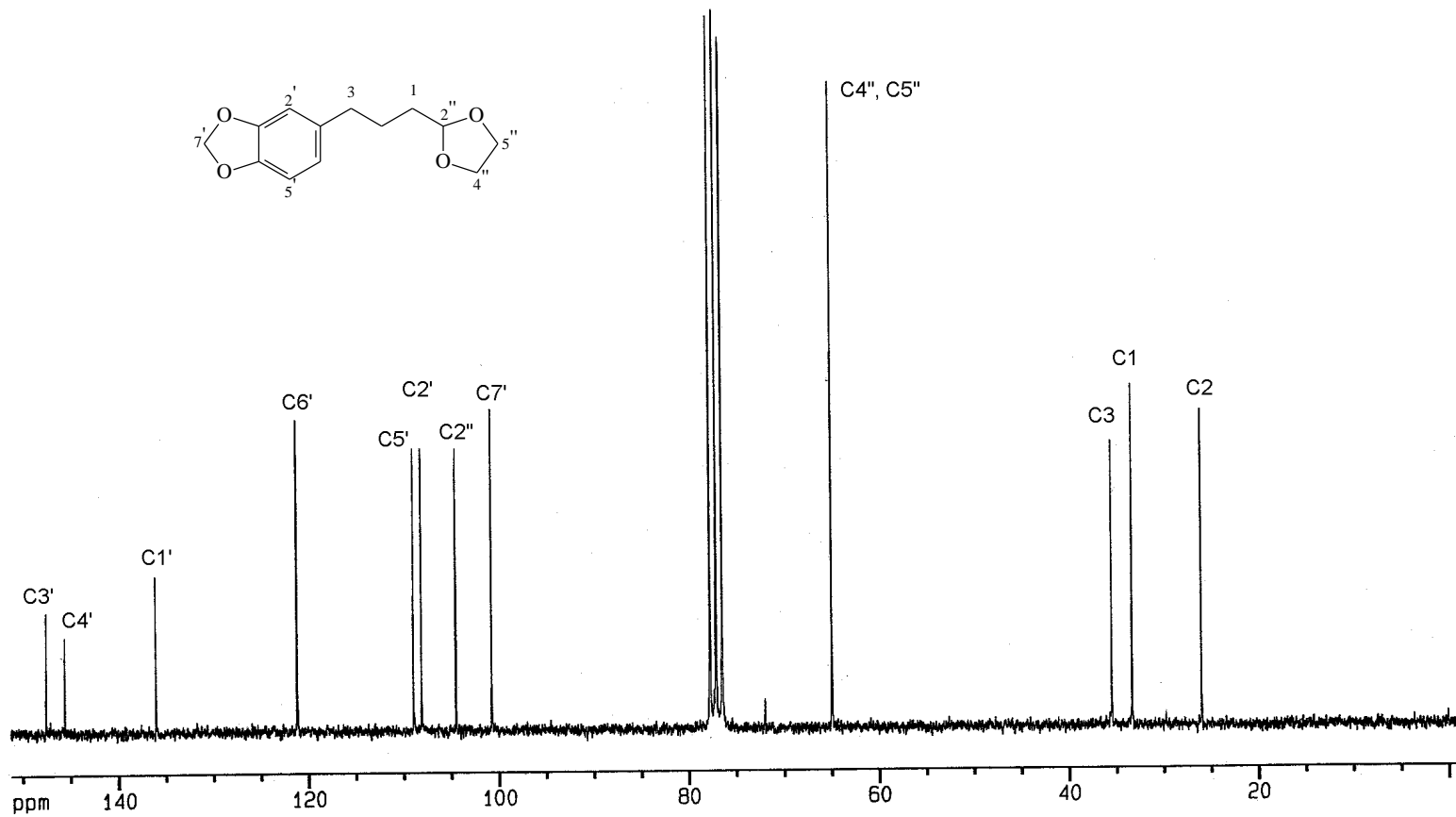


Figura 17 - Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do acetal [5].

3.1.5. Tentativa de síntese do 4-(3,4-metilenodioxifenil)-butanal [6]

A tentativa de hidrólise do acetal [5] para obtenção do aldeído correspondente [6] foi realizada com solução de ácido clorídrico 0,5 mol L⁻¹, de acordo com a metodologia descrita por BUCHI e WUEST (1969) (Figura 18).

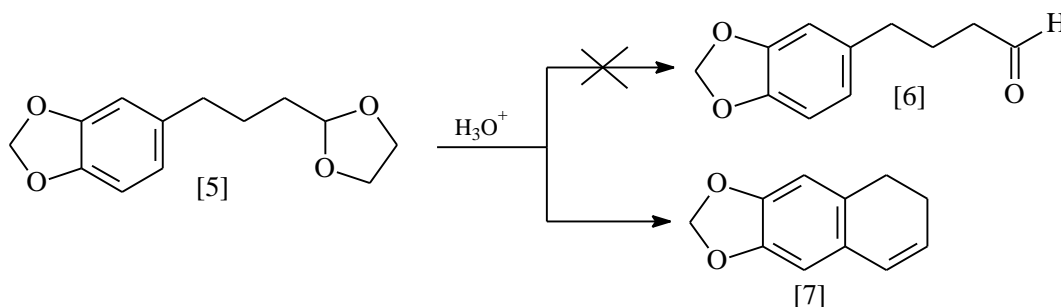


Figura 18 - Esquema da reação de hidrólise do acetal [5].

A análise dos espectros no IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C do produto obtido da reação de hidrólise do acetal [5] mostrou a formação de um composto diferente do aldeído esperado [6]. Foi formado o composto 1,2-diidro-6,7-metilenodioxinaftaleno [7], proveniente da reação de ciclodesidratação. Esta reação ocorre quando compostos aromáticos que contêm um grupo aldeídico em posição favorável à formação de um anel de seis membros são tratados com ácidos (MARCH, 1992).

O espectro no IV de [7] mostrou uma banda de moderada intensidade em 1.612 cm⁻¹, que correspondeu à deformação axial da ligação C=C formada.

O espectro de RMN de ¹H de [7] (Figura 19) apresentou dois simpletos em δ 6,61 e 6,54, referentes aos dois hidrogênios do anel aromático H8 e H5, respectivamente, mostrando mudança no padrão de substituição do anel aromático em relação ao material de partida (acetal [5]), cujo espectro de RMN de ¹H mostrou um multiplete em δ 6,50 - 6,80, integrado para três hidrogênios. O duplo tripleto observado em δ 6,33 foi atribuído ao hidrogênio H4 (J_{4,3} = 9,5 e

$J_{4,2} = 1,7$ Hz). O sinal do hidrogênio H3 foi observado em δ 5,80 - 5,95, juntamente com os dois hidrogênios metilênicos H9 do grupo metilenodioxi.

O espectro de RMN de ^{13}C de [7] (Figura 20) mostrou sinais em δ 126,51 e 127,47 referentes aos dois carbonos olefínicos C4 e C3, respectivamente.

O mecanismo proposto para a formação do composto [7], via reação de ciclodesidratação, envolve o ataque nucleofílico da ligação dupla do anel aromático à carbonila do aldeído, levando à formação do álcool correspondente, que em meio ácido perde uma molécula de água, formando uma dupla ligação conjugada com o anel aromático (Figura 21).



Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 1,2-diidro-6,7-metilenodioxinaftaleno [7].

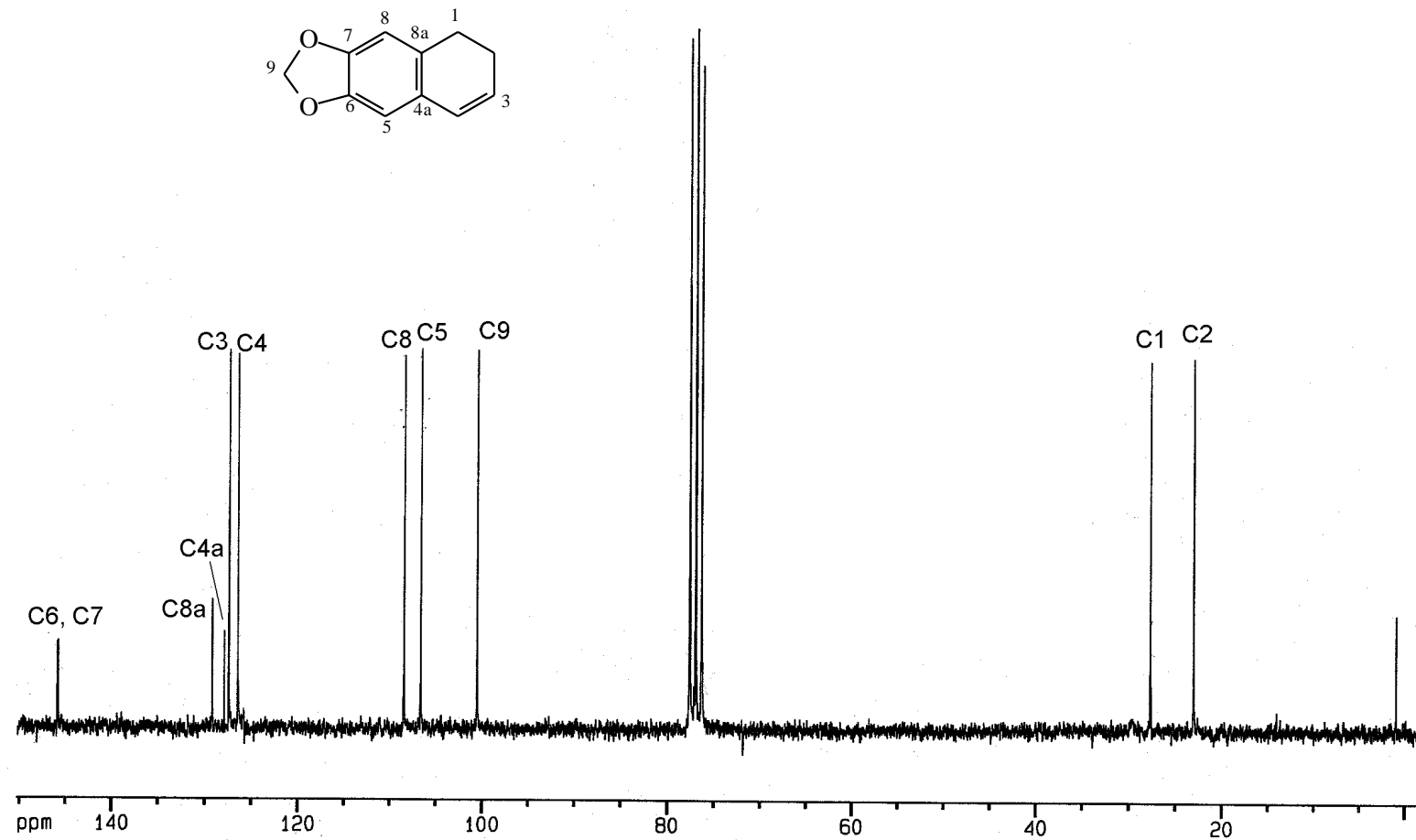


Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1,2-diidro-6,7-metilenodioxinaftaleno [7].

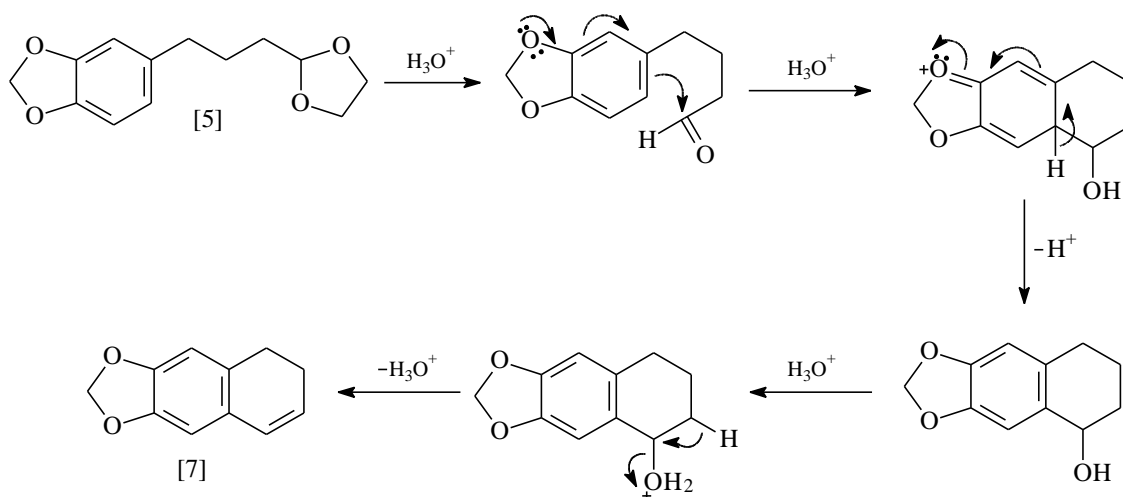
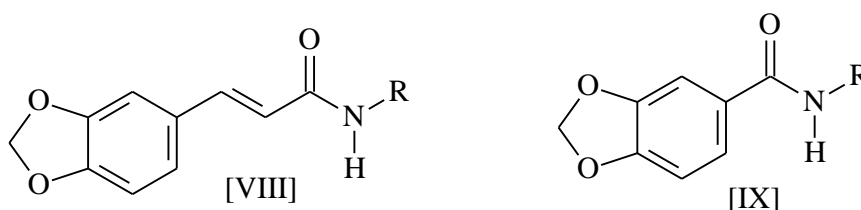


Figura 21 - Mecanismo proposto para a síntese de [7].

3.2. Síntese das amidas N-alkil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [VIII] e N-alkil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [IX]

Conforme discussão apresentada no item 3.1., não foi possível dar prosseguimento à rota sintética para o preparo das amidas N-alkil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3E)-but-3-enamida [VII], pois o aldeído [3] não foi obtido. Também não foi possível prosseguir com a rota proposta na Figura 14, uma vez que o aldeído [6] não foi obtido. Partiu-se então para duas novas propostas, visando a obtenção de amidas análogas à piperina. A seguir será feita a discussão das reações desenvolvidas no preparo das amidas N-alkil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [VIII] e N-alkil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [IX].



A reação de Wittig é uma das mais empregadas para o preparo de alquenos a partir de compostos carbonílicos e ílideos de fósforo (SOLOMONS, 1996). Algumas modificações no procedimento original têm sido bastante vantajosas em relação à reação de Wittig (BOUTAGY e THOMAS, 1974). Um procedimento modificado da reação de Wittig é a reação de carbânions fosfonatos com compostos carbonílicos, conhecida como reação de Wittig-Horner. Esta reação permite a síntese estereosseletiva de alquenos, com formação do isômero *trans* como o produto principal. A reação de Wittig tem a grande vantagem, sobre outros métodos de síntese de alquenos, de não oferecer ambigüidade sobre a localização da ligação dupla (SOLOMONS, 1996).

Para o preparo de amidas N-alkil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [VIII] (Figura 22), foi feita a reação de Wittig-Horner entre o piperonal e o fosfonoacetato de trietila, para formação da ligação dupla carbono-carbono e obtenção do éster [8], conforme metodologia seguida por ROSENTHAL e NGUYEN (1969).

No espectro no IV de [8] (Figura 23), pode-se observar uma banda intensa em 1.702 cm^{-1} , que se refere à deformação axial de C=O do éster α,β -insaturado [8]. As bandas intensas em 1.368 e 1.175 cm^{-1} são referentes à deformação axial da ligação C-O do éster α,β -insaturado [8].

O espectro de ressonância de RMN de ^1H de [8] (Figura 24) apresentou os sinais em δ 7,59 e 6,25, que são referentes aos hidrogênios H3 e H2, respectivamente. O valor obtido para a constante de acoplamento entre os hidrogênios H2 e H3 ($J_{2,3} = J_{3,2} = 15,9\text{ Hz}$) confirmou a geometria *trans* da ligação dupla. O grupo etil do éster [8] foi caracterizado pelo tripleto em $\delta = 1,33$ ($J_{2'',1''} = 7,0\text{ Hz}$), referente aos hidrogênios metílicos H2'', e pelo quarteto em δ 4,25 ($J_{1'',2''} = 7,0\text{ Hz}$), referente aos hidrogênios H1''.

No espectro de RMN de ^{13}C de [8] (Figura 25), os sinais em δ 144,27 e 116,23 foram atribuídos aos carbonos C3 e C2, respectivamente. Já os sinais em δ 14,35 e 60,39 foram atribuídos aos carbonos C2'' e C1'' do grupo etil, respectivamente.

O mecanismo proposto para a síntese do éster [8] está apresentado na Figura 26. O mecanismo dessas reações com carbânions é bastante semelhante ao da reação de Wittig. O produto fosforado obtido, neste caso, é o íon fosfonato, solúvel em água, que pode ser facilmente separado do alqueno.

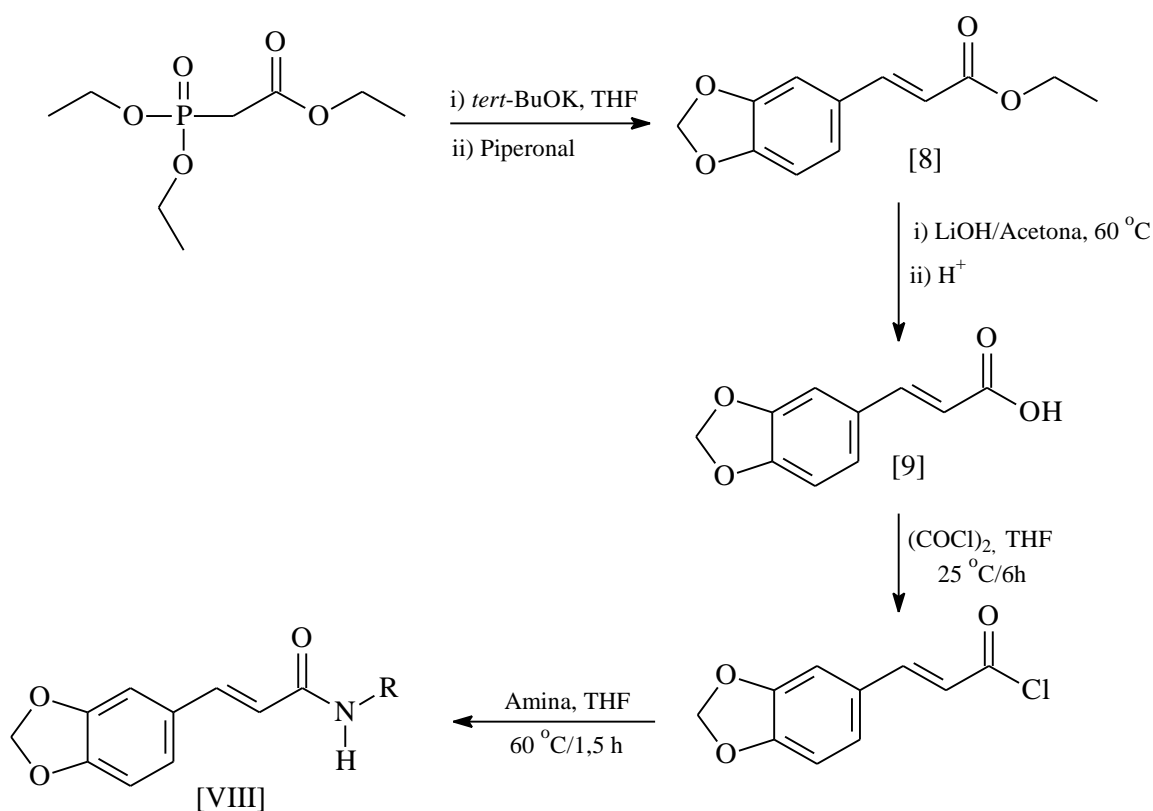


Figura 22 - Rota sintética para o preparo de N-álquil-3(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [VIII].

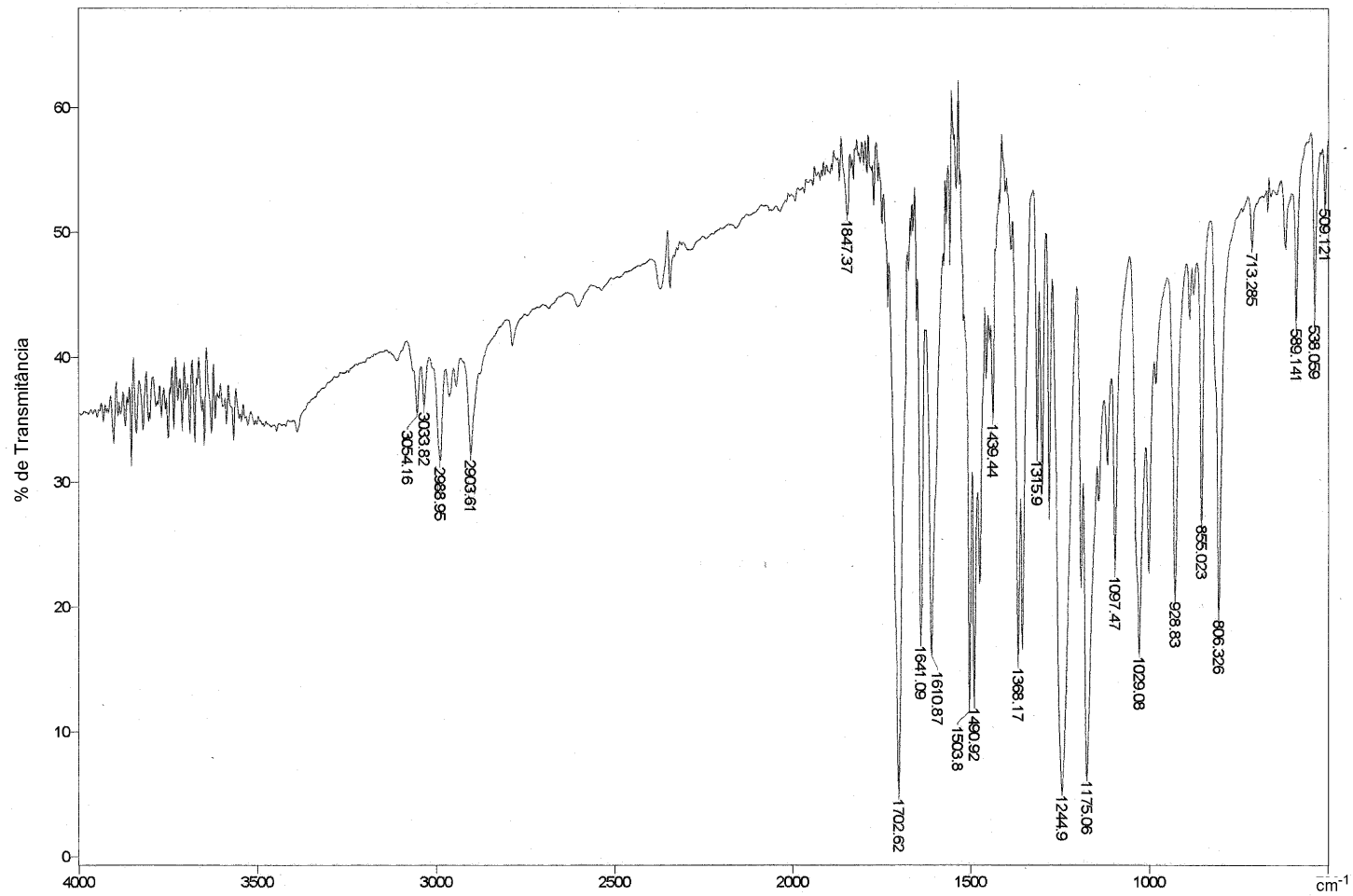


Figura 23 - Espectro no infravermelho (KBr) do éster [8].

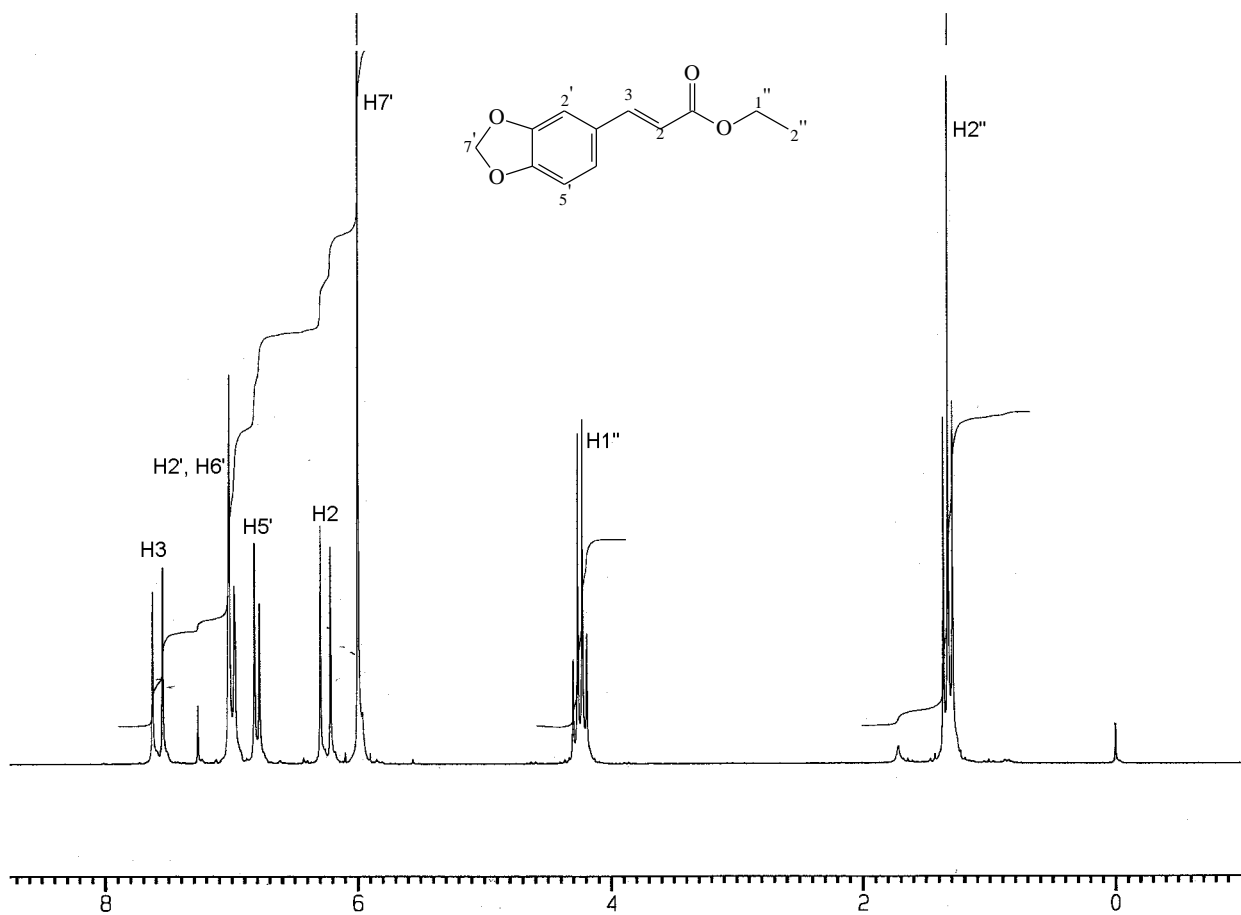


Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do éster [8].

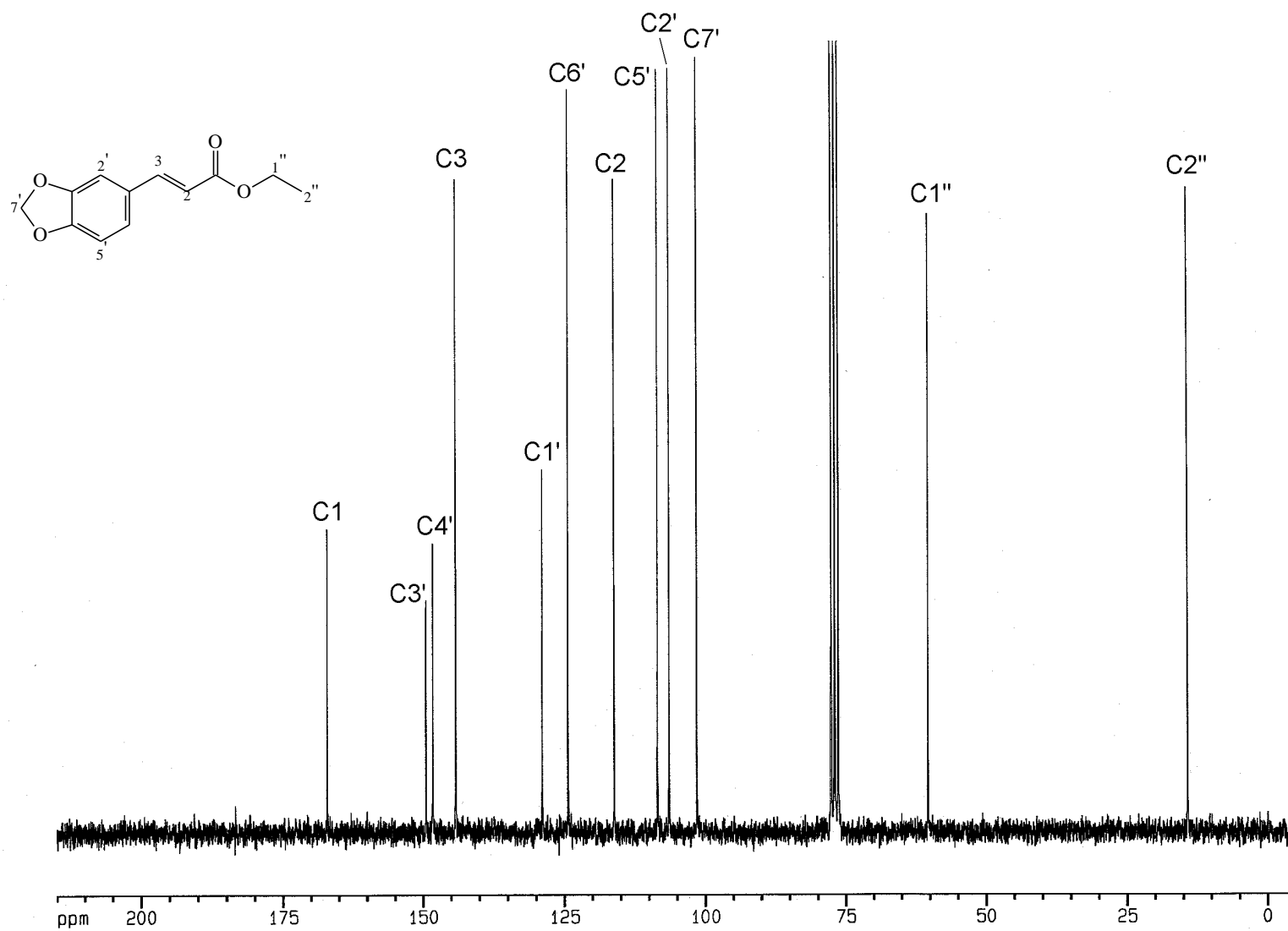


Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do éster [8].

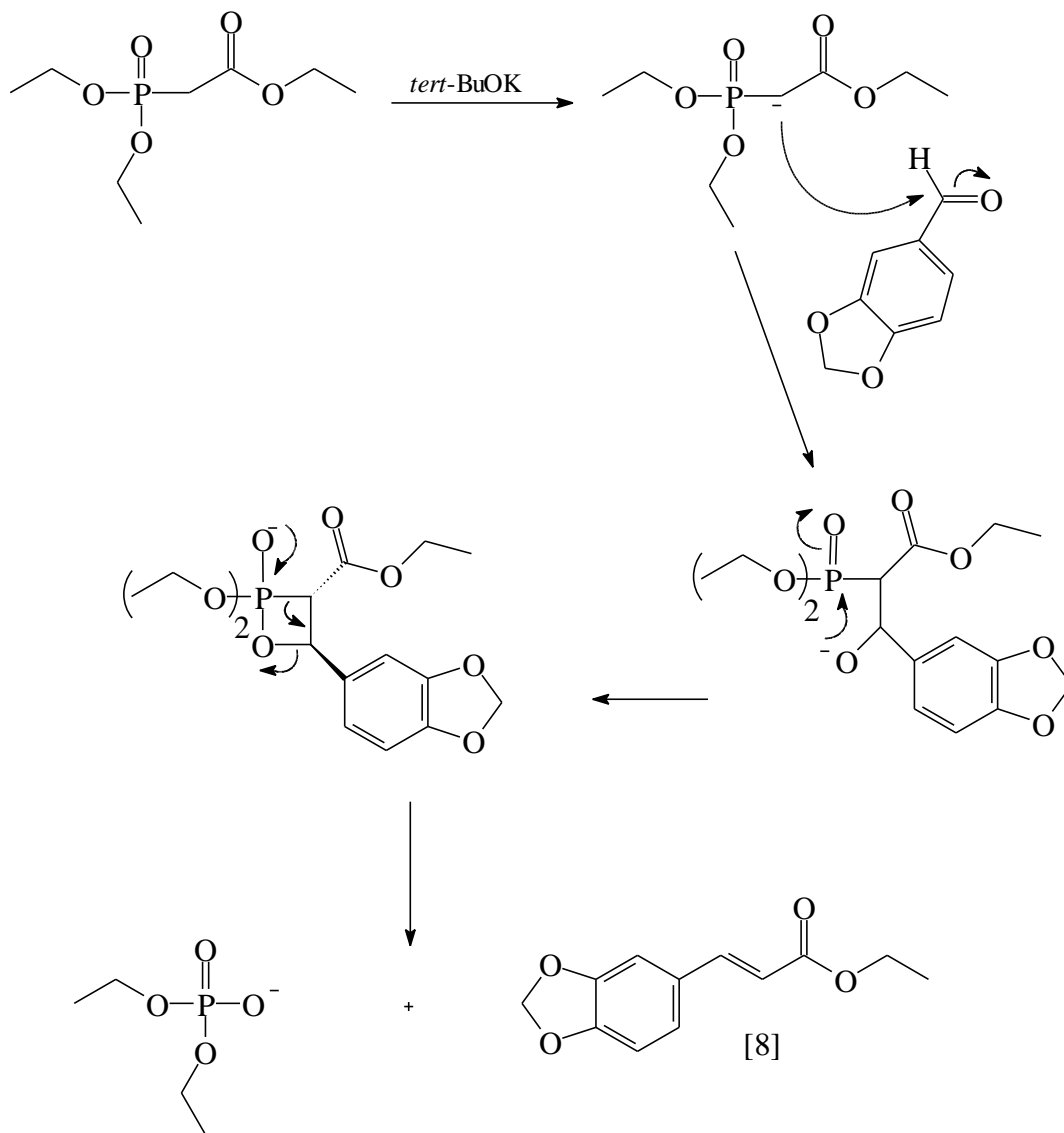


Figura 26 - Esquema do mecanismo proposto para a síntese do éster [8].

Uma vez obtido o éster [8], partiu-se para a reação de obtenção do ácido [9], o qual foi preparado por reação de hidrólise do éster [8] com hidróxido de lítio, conforme a metodologia descrita por STRUNZ e FINLAY (1994).

O espectro no IV do ácido [9] mostrou uma banda em $3.150-2.500\text{ cm}^{-1}$, referente à deformação axial O-H, e uma banda em 1.669 cm^{-1} , referente à deformação axial da ligação C=O do ácido [9].

O espectro de RMN de ^1H de [9] apresentou todos os sinais de acordo com a estrutura do ácido, exceto o sinal do hidrogênio do ácido (COOH), que não foi registrado no espectro. O duplete em $\delta 6,37$ ($J_{2,3} = 15,9\text{ Hz}$) foi atribuído ao hidrogênio H2, e o duplete em $\delta 7,52$ ($J_{3,2} = 15,9\text{ Hz}$), ao hidrogênio H3.

No espectro de RMN de ^{13}C do ácido [9] foram observados 10 sinais. O sinal do grupo COOH foi observado em $\delta 167,49$.

O ácido [9] foi, em seguida, utilizado para o preparo das amidas do tipo [VIII]. O cloreto de ácido formado pela reação do ácido [9] com cloreto de oxalila (Figura 22) não foi purificado, sendo utilizado diretamente na etapa seguinte para a reação com aminas, levando à formação das amidas [10], [11], [12] e [13] (SLOOP, 1995).

Os espectros obtidos para as amidas [10], [11], [12] e [13] foram bastante semelhantes, apresentando diferenças em relação aos substituintes alifáticos. A seguir será feita a discussão detalhada dos espectros no IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C da amida N-isobutil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [11]. Em alguns casos, foram obtidos espectros de RMN de ^{13}C (DEPT-135), que permitiram a atribuição precisa do número de carbonos metilênicos presentes na estrutura química das amidas sintetizadas. Os espectros de RMN de ^{13}C , juntamente com o experimento em DEPT-135, foram importantes para confirmação do número de carbonos metilênicos presentes na estrutura química das amidas sintetizadas.

O espectro no IV da amida [11] (Figura 27) mostrou uma banda intensa em 3.297 cm^{-1} , referente à deformação axial N-H, e uma banda em 1.652 cm^{-1} , relativa à deformação axial C-O de amidas. A banda observada em 761 cm^{-1} foi atribuída à deformação angular simétrica fora do plano da ligação N-H.

O espectro de RMN de ^1H de [11] (Figura 28) apresentou um sinal largo em δ 5,80 - 5,90, referente ao hidrogênio N-H. Os hidrogênios metílicos (H3'' e H4'') do grupo isobutil foram atribuídos ao duplete em δ 0,91 ($J_{3'',2''} = J_{4'',2''} = 7,3$ Hz), e o hidrogênio metínico H2'' foi atribuído ao multiplete em δ 1,70 - 1,95. Para os hidrogênios metilênicos H1'' foi observado um multiplete em δ 3,15 - 3,26.

O espectro de RMN de ^{13}C de [11] (Figura 29) apresentou o sinal em δ 166,56 (C1) referente ao grupo carbonila e os sinais em δ 47,51 e 28,08 atribuídos aos carbonos alifáticos C1'' e C2''. O sinal em δ 20,64 refere-se aos carbonos C3'' e C4''.

Para a obtenção da série de amidas N-alkil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [IX], foi feita a reação de oxidação do piperonal para formação do ácido piperonílico [14]. A reação do ácido [14] com cloreto de oxalila, em THF anidro, seguida da reação com diferentes aminas, levou às amidas [15], [16], [17] e [18] (SLOOP, 1995).

A oxidação de aldeídos a ácidos carboxílicos é uma das reações mais comuns em química orgânica. Diversos agentes oxidantes podem ser empregados, sendo bastante utilizados o permanganato de potássio, o ácido crômico e o óxido de prata. Este último é produzido *in situ* a partir de hidróxido de sódio e nitrato de prata (MARCH, 1992).

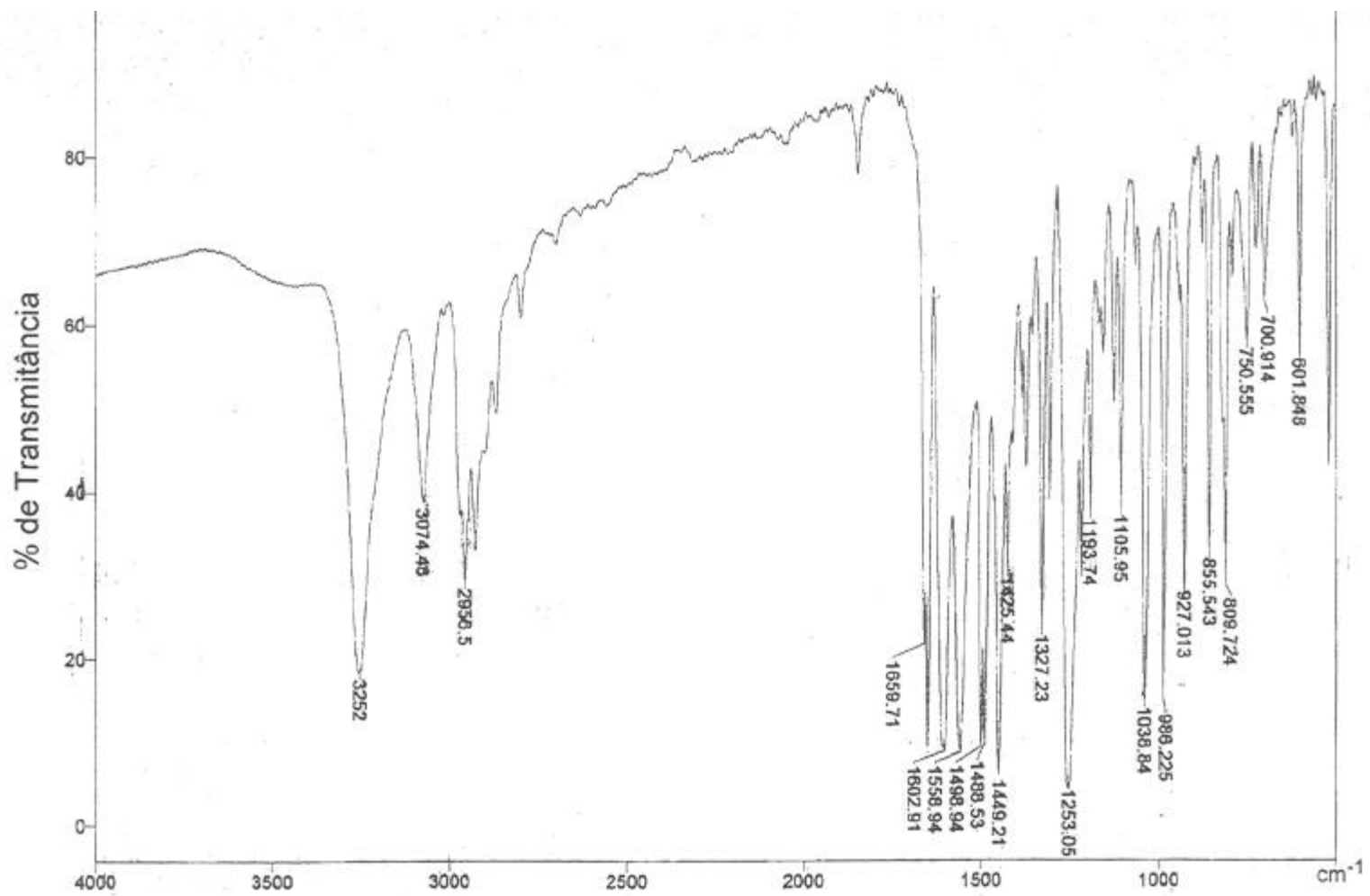


Figura 27 - Espectro no infravermelho (KBr) da amida [11].

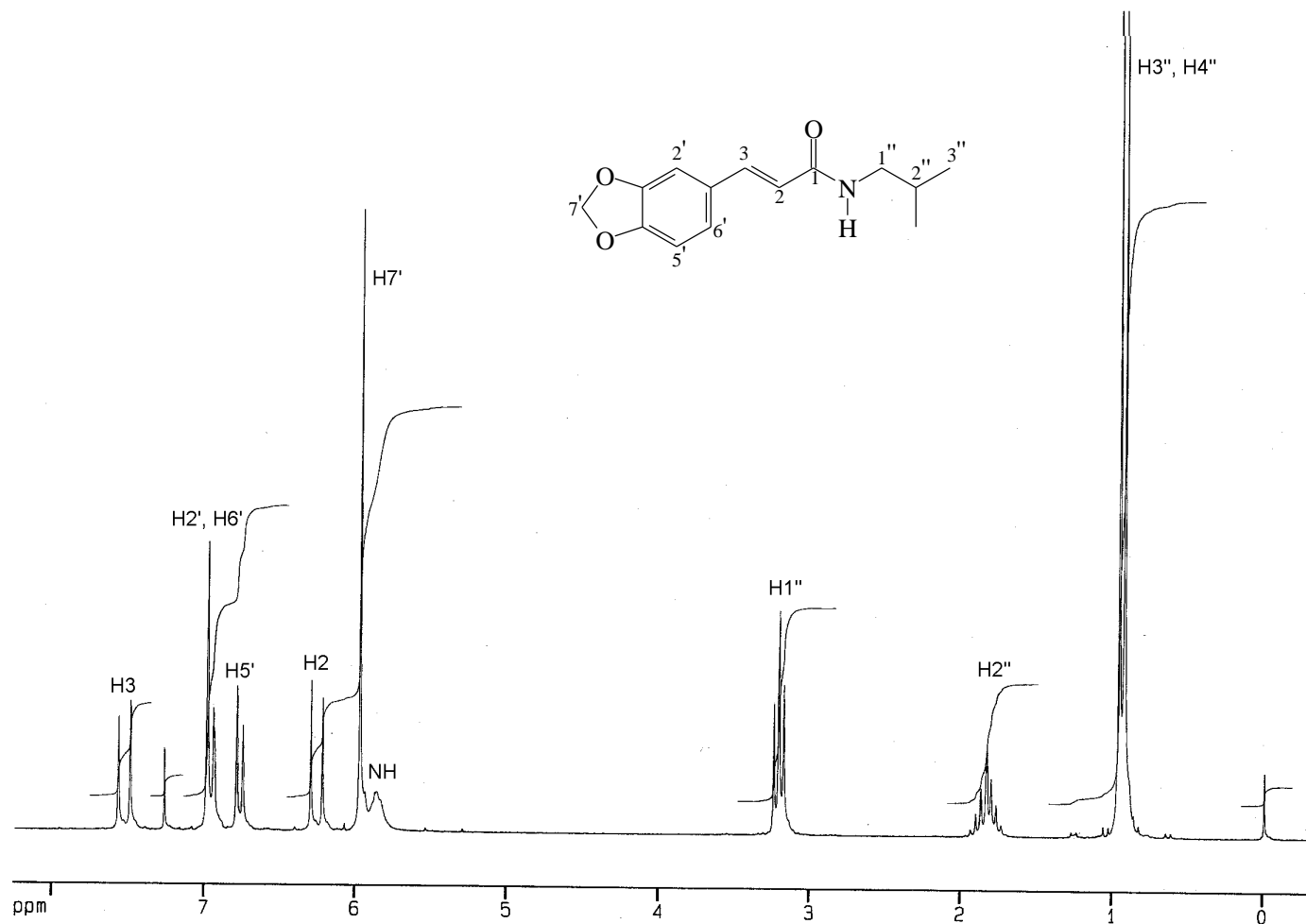


Figura 28 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) da amida [11].

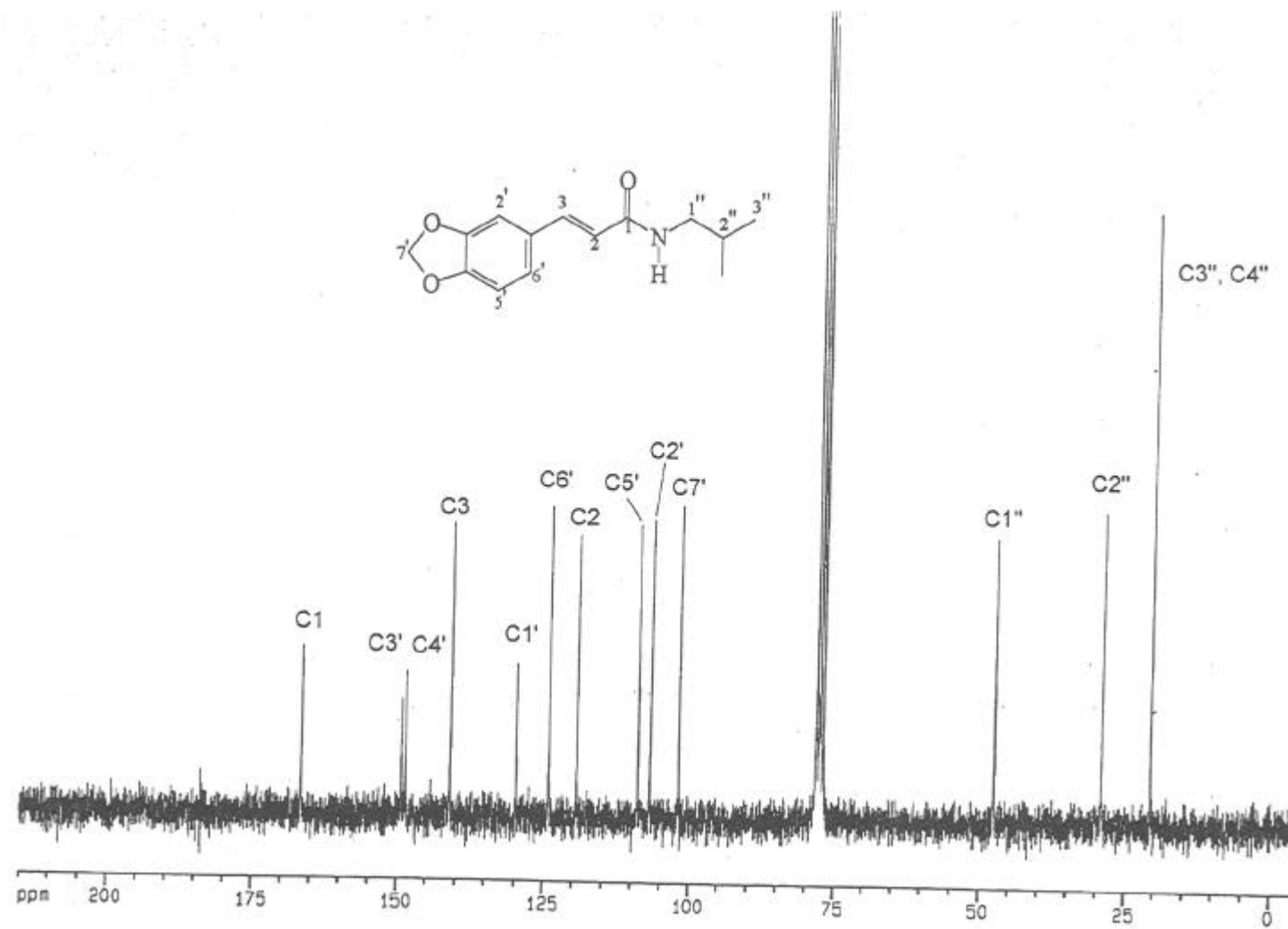


Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da amida [11].

O ácido [14] foi preparado por oxidação do piperonal com óxido de prata (BAKER e COATES, 1979), sendo obtido com rendimento de 85% (Figura 30).

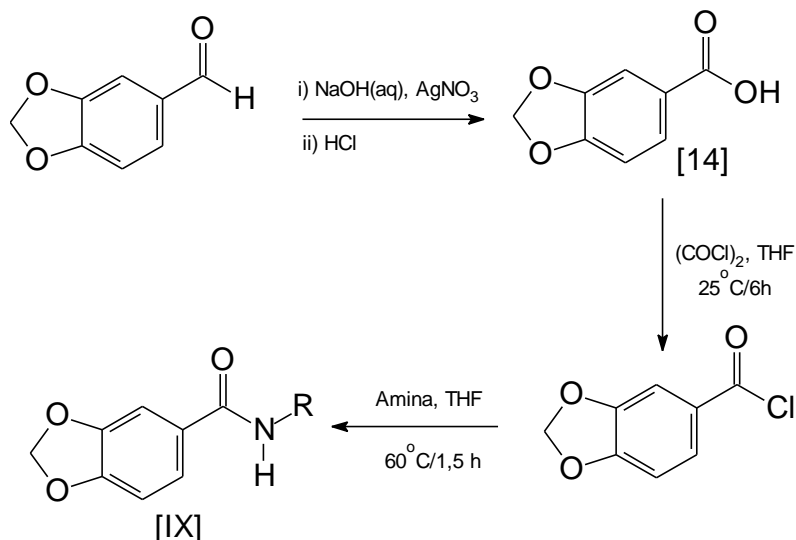


Figura 30 - Rota sintética para a síntese de N-alkil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [IX].

No espectro no IV do ácido [14], observou-se uma banda em 2.500-3.100 cm⁻¹, referente à deformação axial O-H do ácido. As bandas em 1.673 e 1.300 cm⁻¹ são referentes às deformações axiais das ligações C=O e C-O do ácido [14], respectivamente.

O sinal referente ao hidrogênio do grupo O-H não foi observado no espectro de RMN de ¹H. Os hidrogênios do anel aromático foram facilmente identificados pelos sinais em δ 7,01 (d, J_{5',6'} = 8,1 Hz, H5'), δ 7,56 (dd, J_{6',5'} = 8,1Hz e J_{6',2'} = 1,6Hz, H6') e δ 7,37 (d, J_{2',6'} = 1,6 Hz, H2').

O espectro de RMN de ¹³C de [14] mostrou um sinal em δ 167,52, que corresponde ao carbono do grupo carboxila.

Em razão da similaridade entre os espectros no IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C das amidas sintetizadas a partir do ácido [14], será feita a discussão detalhada dos espectros obtidos para a amida N-isobutil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [16].

O espectro no IV da amida [16] (Figura 31) mostrou uma banda intensa em 3.305 cm^{-1} , referente à deformação axial da ligação N-H, e a banda larga observada em 768 cm^{-1} foi atribuída à deformação angular simétrica fora do plano da ligação N-H. A banda observada em 1.656 cm^{-1} foi referente à deformação axial da ligação C=O.

O espectro de RMN de ^1H da amida [16] (Figura 32) mostrou um sinal largo em $\delta\ 6,11\text{-}6,35$, que caracterizou o hidrogênio N-H. Os sinais dos hidrogênios do grupo isobutil foram devidamente caracterizados. O duplete em $\delta\ 0,95$, integrado para seis hidrogênios, caracterizou os hidrogênios metílicos H3'' e H4'' ($J_{3'',2''} = J_{4'',2''} = 6,7\text{ Hz}$). O multiplete em $\delta\ 1,78 - 1,98$ foi atribuído ao hidrogênio metínico H2'', e o duplo duplete em $\delta\ 3,24$ foi atribuído aos dois hidrogênios metilênicos H1'' ($J_{1'',2''} = 6,7\text{ Hz}$ e $J_{1'',\text{NH}} = 6,0\text{ Hz}$). Para os hidrogênios do anel aromático, foram observados sinais em $\delta\ 6,81$ (dd, 1H, H6', $J_{6',5'} = 7,4\text{ Hz}$ e $J_{6',2'} = 1,1\text{ Hz}$) e $7,20 - 7,35$ (m, 2H, H2' e H5').

O deslocamento químico para o hidrogênio aromático H6' foi atribuído de acordo com a sua multiplicidade (duplo duplete). Os valores encontrados para as constantes de acoplamento ($J_{6',5'} = 7,4\text{ Hz}$ e $J_{6',2'} = 1,1\text{ Hz}$) referem-se aos acoplamentos com hidrogênios em posições *orto* e *meta*, respectivamente. Os outros dois hidrogênios aromáticos (H2' e H5') mostraram um multiplete cuja área foi integrada para dois hidrogênios ($\delta\ 7,20 - 7,35$).

O espectro de RMN de ^{13}C de [16] (Figura 33) mostrou sinal em $\delta\ 169,14$, que foi atribuído à carbonila da amida [16]. O grupo isobutil foi identificado pelos sinais em $\delta\ 49,66$ e $30,89$, referentes aos carbonos C1'' e C2'', e o sinal em $\delta\ 22,44$ foi atribuído aos carbonos C3'' e C4'', respectivamente.

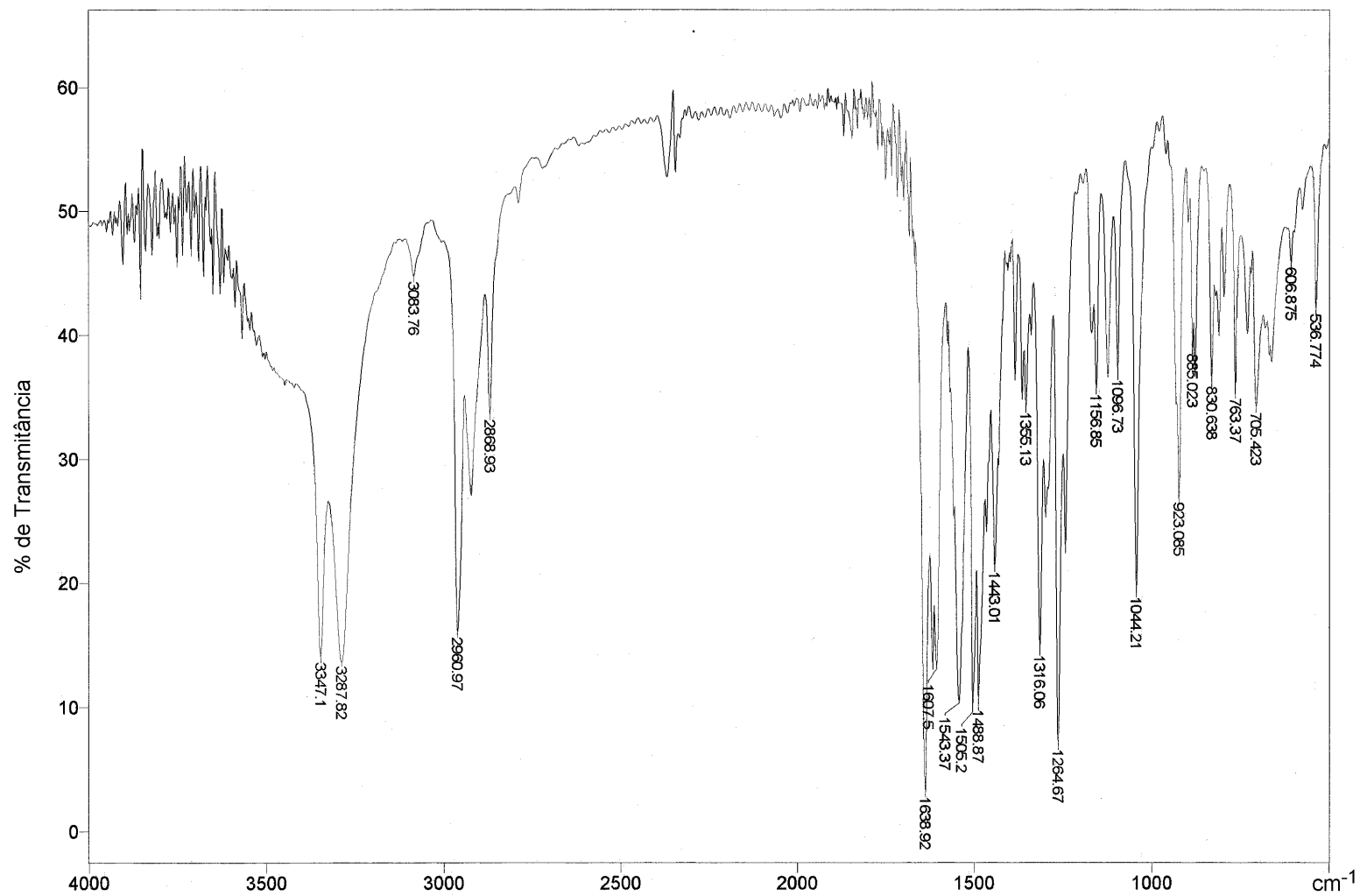


Figura 31 - Espectro no infravermelho (KBr) da amida [16].

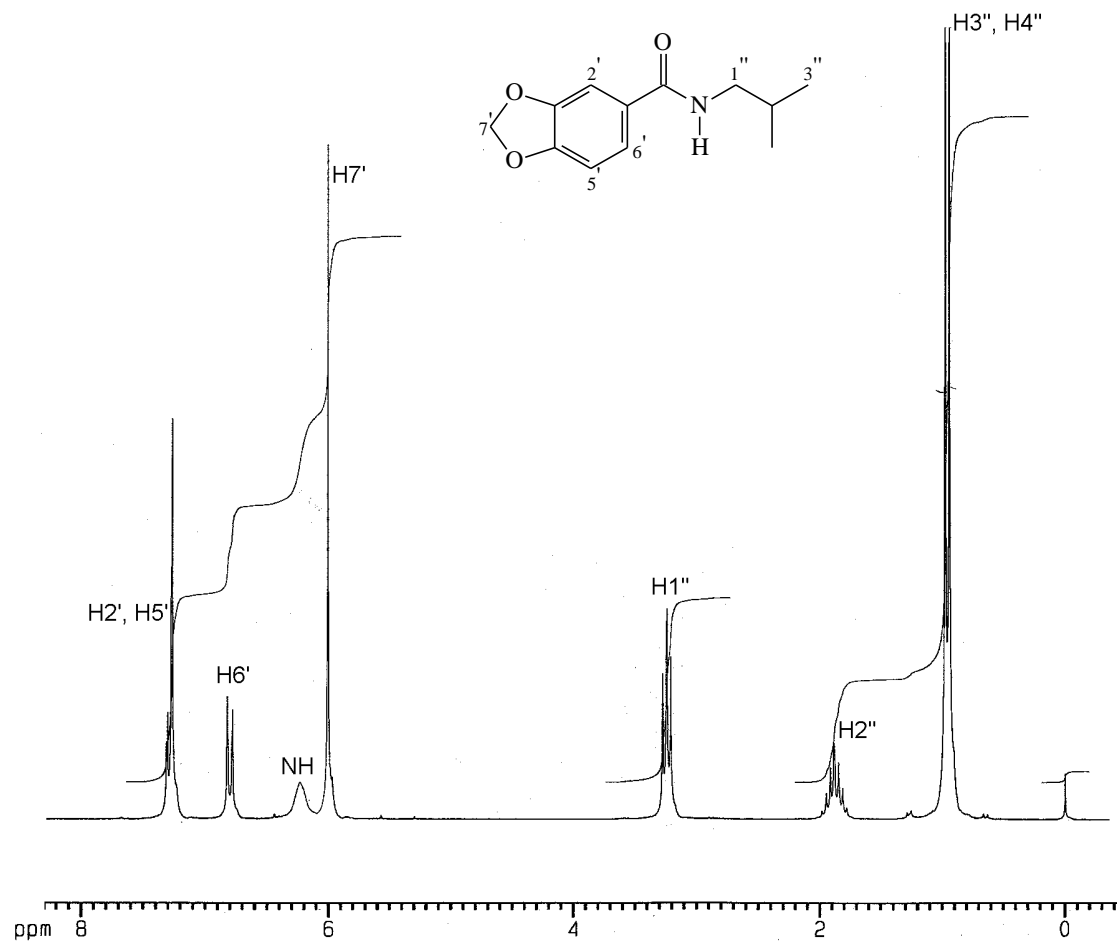


Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da amida [16].

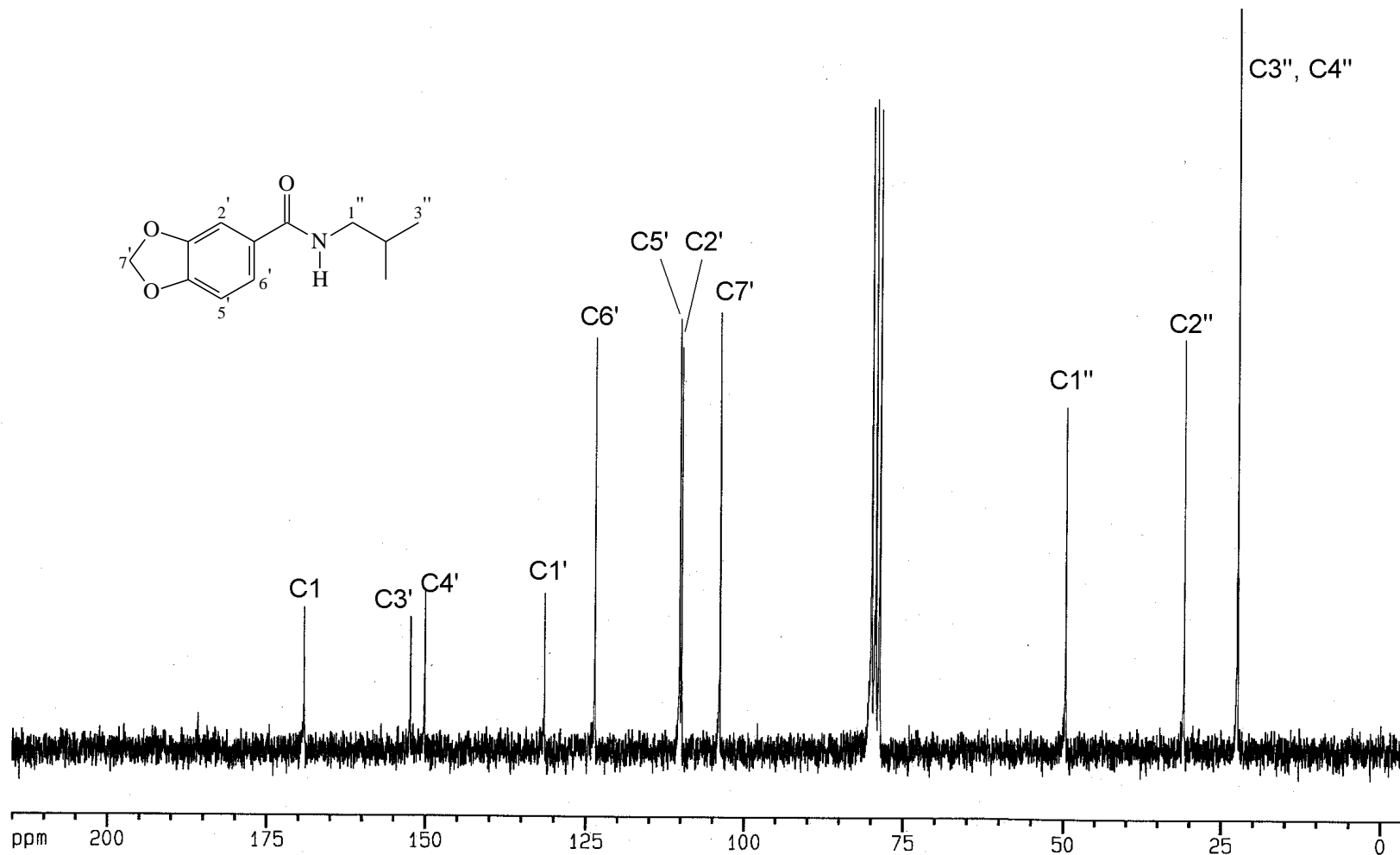


Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da amida [16].

4. RESUMO E CONCLUSÕES

Neste trabalho foram investigadas quatro rotas sintéticas para a síntese de amidas análogas à piperina. A Figura 34 apresenta a estrutura dos compostos sintetizados. Não se obteve sucesso na tentativa de converter o alqueno [2], proveniente da reação de desidratação do álcool [1], em seu aldeído correspondente [3], sendo obtida uma mistura de aldeídos α,β -insaturados [4]. Também não foram obtidos bons resultados na reação de hidrólise do acetal [5]; neste caso, foi formado o produto [7], resultante da reação de ciclodesidratação.

Foram sintetizadas oito amidas análogas à piperina através de dois procedimentos alternativos. As amidas [10], [11], [12] e [13], obtidas com rendimento de 74, 74, 53 e 42%, respectivamente, foram preparadas a partir do ácido [9], que foi obtido com rendimento de 82%, pela reação de hidrólise do éster [8], o qual resultou da reação de Wittig-Horner entre o piperonal e o fosfonoacetato de trietila, com 61% de rendimento.

As amidas [15], [16], [17] e [18], obtidas com rendimento de 42, 51, 58 e 61%, respectivamente, foram preparadas a partir do ácido piperonílico [14], o qual foi obtido pela reação de oxidação do piperonal, com 85% de rendimento.

Todos os compostos sintetizados tiveram suas estruturas determinadas através da análise dos espectros no infravermelho (IV),

ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C).

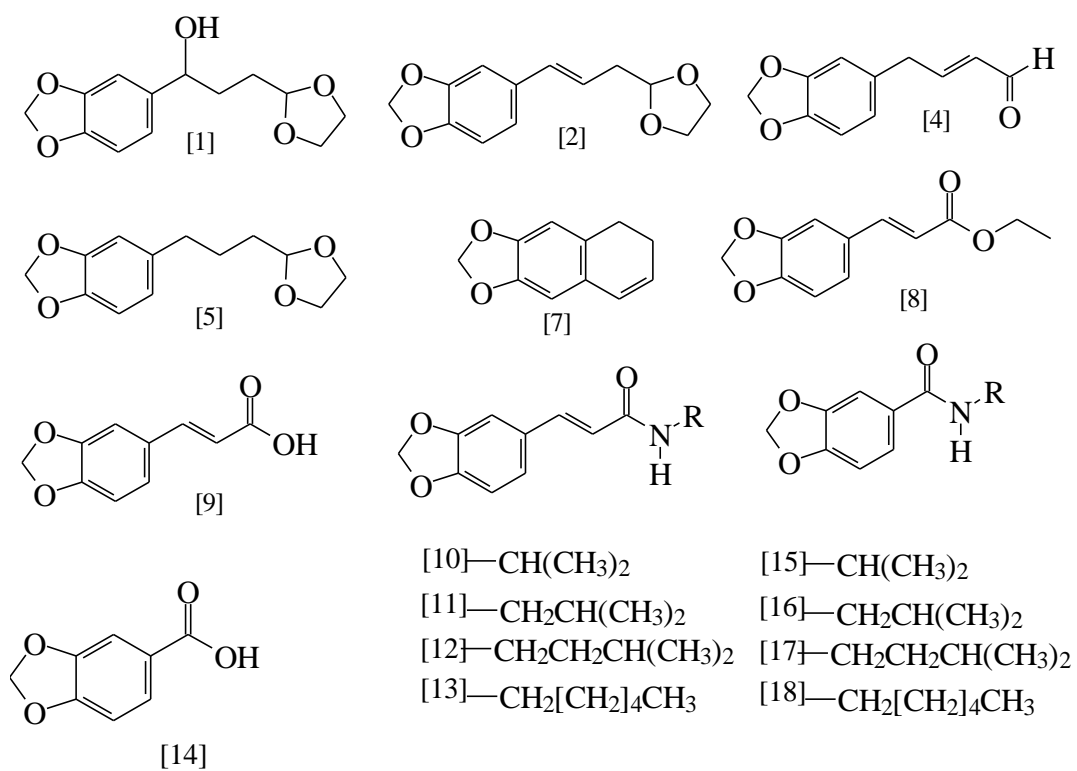


Figura 34 - Substâncias sintetizadas neste trabalho.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE AMIDAS ANÁLOGAS À PIPERINA

1. INTRODUÇÃO

A preocupação atual com a busca de uma agricultura sustentável tem conduzido à procura de pesticidas que possam ser mais seletivos do ponto de vista toxicológico. Uma das mais promissoras fontes destes agentes fitossanitários são as substâncias químicas isoladas e identificadas de alguns condimentos alimentares, especialmente a pimenta-preta (MIYAKADO et al., 1989).

A atividade inseticida das amidas isoladas das espécies de *Piper* é conhecida há décadas. A amida piperina, extraída da espécie *Piper nigrum* L., teve sua ação inseticida comprovada em 1924 (SU, 1977). Ela mostrou ser tóxica para *Musca domestica*, sendo esta toxicidade maior que a manifestada pelas piretrinas (SYNERHOLM et al., 1945; MIYAKADO et al., 1989).

Algumas amidas análogas à piperina, que foram também extraídas das espécies de *Piper nigrum*, demonstraram ação inseticida. As amidas (II), (III) e (IV) foram ativas contra o gorgulho-do-feijão adzuki (GBEWONYO et al., 1993; PARMAR et al., 1997), enquanto as amidas (V), (X), (XI), (XII), (XIII) e (XIV)

(Figura 1) mostraram atividade larvídica para o segundo estágio da larva de *Toxocara canis* (KIUCHI et al., 1988; PARMAR et al., 1997).

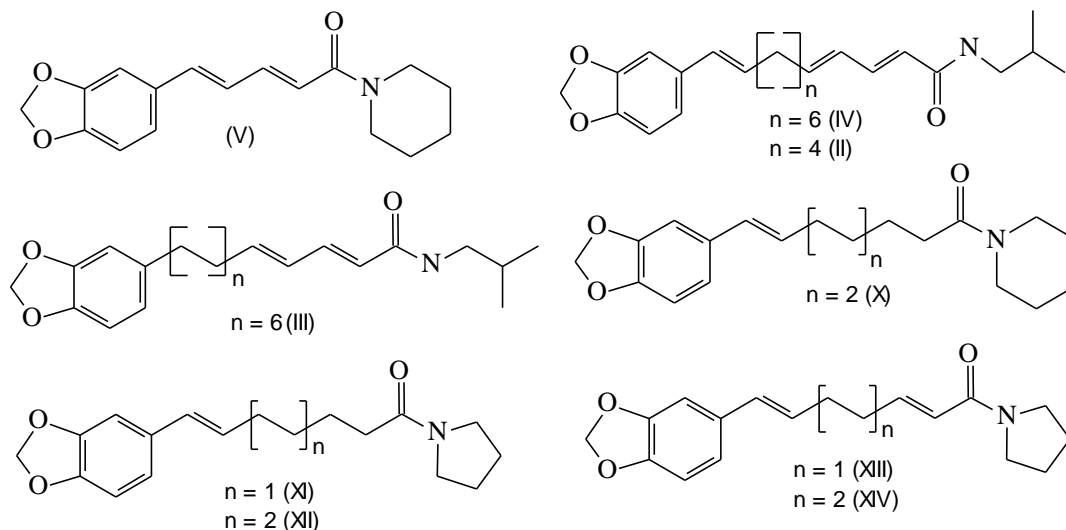
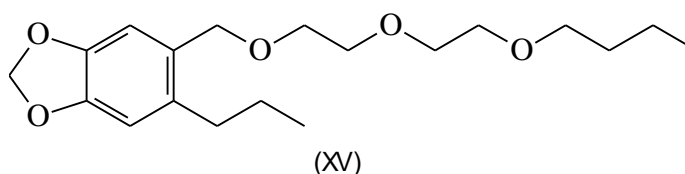


Figura 1 - Amidas naturais com ação inseticida das espécies de *Piper*.

A piperina também apresentou atividade fagoinibidora para a larva *Chilopartillus* no seu quinto ínstar. Estudos sugerem que esta atividade é influenciada pela presença do grupo metilenodioxifenil na estrutura química da molécula da piperina (PARMAR et al., 1997). Outra ação verificada nesta amida foi o sinergismo a piretrinas (MIYAKADO et al., 1989). Os sinergistas são definidos como substâncias que, em doses subletais, aumentam a letalidade desses inseticidas (BERNARD e PHILOGENE, 1993). O butóxido de piperonila (XV) é um sinergista comercial que também possui em sua estrutura química o grupo metilenodioxifenil.



Apesar do reconhecimento da ação inseticida da piperina e de seus análogos, pouco ainda se conhece sobre o modo de ação destas amidas no organismo dos insetos. As amidas (II) e (III) (Figura 1) demonstraram ser neurotóxicas para a barata *Periplaneta americana* L. (GBEWONYO et al., 1993).

O mecanismo de ação da piperina tem sido bastante investigado. Observou-se que a piperina inibiu algumas enzimas responsáveis pelo metabolismo de drogas em camundongos, especificamente enzimas do sistema citocromo P450, que estão envolvidas nas oxidações microsossomais do metabolismo de drogas em insetos (REEN et al., 1997; REEN et al., 1996).

Diante da necessidade de melhor compreensão da relação estrutura química-atividade biológica das amidas análogas à piperina, objetivou-se com este trabalho avaliar a atividade inseticida das amidas sintetizadas. Foram realizados ensaios de aplicação tópica com N-isopropil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [10], N-isobutil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [11], N-isopentil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [12], N-hexil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [13], N-isopropil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [15], N-isobutil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [16], N-isopentil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [17] e hexil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [18]. Para a realização dos ensaios biológicos, foram utilizadas quatro espécies de insetos-praga: caruncho-do-milho (*Sitophilus zeamais*; Coleoptera: Curculionidae); besouro-da-farinha (*Tenebrio molitor*; Coleoptera: Tenebrionidae), mosca-doméstica (*Musca domestica*; Diptera: Muscidae) e a traça das crucíferas (*Plutella xylostella*; Lepidoptera: Plutellidae).

Os ensaios de aplicação tópica foram realizados também com as amidas N-isopropilpiperamida [19], N-isobutilpiperamida [20], N-isopentilpiperamida [21] e N-hexilpiperamida [22], sintetizadas por PAULA (1999), e também com piperina e butóxido de piperonila, sendo este um sinergista que possui em sua estrutura o grupo metilenodioxifenil, comum nas amidas sintetizadas. As estruturas das amidas [19]-[22] estão apresentadas no Quadro 1, na parte experimental.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Os ensaios de aplicação tópica foram realizados em quatro espécies de insetos: adultos de *S. zeamais*; larvas do quinto ínstar de *T. molitor*; larva de dois dias de *M. domestica*; e larvas do quarto ínstar de *P. xylostella*. Para cada experimento foram utilizadas quatro repetições, contendo 10 insetos cada uma.

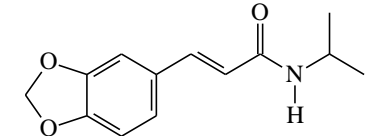
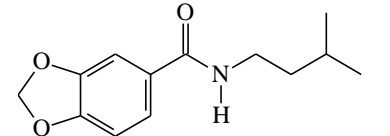
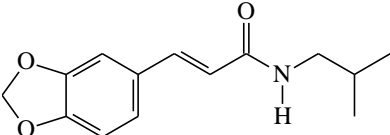
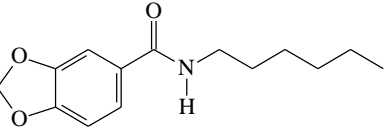
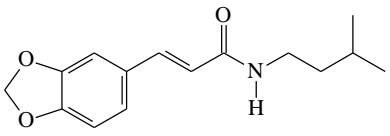
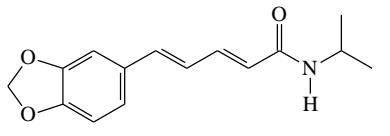
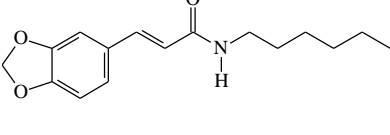
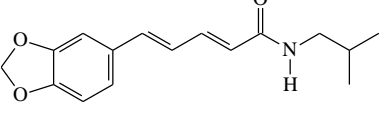
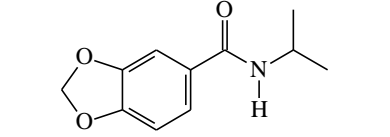
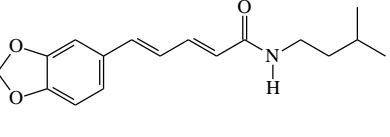
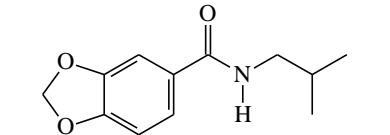
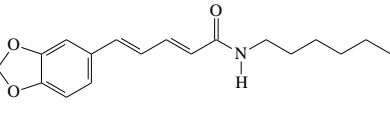
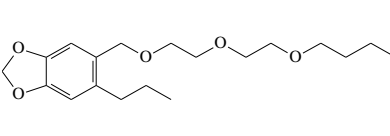
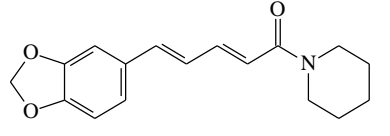
As soluções das substâncias (Quadro 1) foram preparadas em acetona nas concentrações de 10 mg/mL e 50 mg/mL, para os insetos *T. molitor*, *M. domestica* e *P. xylostella*. O ensaio de aplicação tópica para os insetos *T. molitor*, *M. domestica* e *P. xylostella* foram realizados aplicando-se 1 µL de solução das amidas na concentração de 10 mg/mL em cada inseto, que correspondeu às doses de 0,01, 0,05 e 0,26 µg/mg (µg de substância/mg de massa corporal do inseto), respectivamente. Para a solução de concentração de 50 mg/mL foi aplicado 1 µL desta solução em cada inseto, correspondendo às doses de 0,03 e 0,23 µg/mg (µg de substância/mg de massa corporal de inseto) em *T. molitor* e *M. domestica*. Nas testemunhas foi aplicado 1 µL de acetona.

A aplicação da solução das substâncias na concentração de 10 mg/mL foi de 0,2 µL em cada espécime de *S. zeamais*, correspondendo a uma dose de 0,14 µg/mg (µg de substância/mg de massa corporal do inseto). Para a concentração de 50,0 mg/mL, foi aplicada uma dose de 7,5 µg/mg

(μg de substância/mg de massa corporal do inseto). Nas testemunhas, para ambas as concentrações, foi aplicado 0,2 μL de acetona por inseto.

A mortalidade dos insetos foi avaliada 24 horas após a exposição destes às amidas sintetizadas. Os ensaios com *S. zeamais*, *T. molitor* e *M. domestica* seguiram um arranjo fatorial 2 x 14 (duas doses e 14 inseticidas), ao contrário dos ensaios para *P. xylostella*, em que apenas uma dose foi usada. O delineamento experimental utilizado foi o inteiramente casualizado, com três ou quatro repetições, cada uma constituindo-se de 10 insetos. Os resultados foram submetidos à análise de variância e ao teste de Tukey a 5% de probabilidade.

Quadro 1 - Substâncias utilizadas nos ensaios de aplicação tópica em *Musca domestica*, *Tenebrio molitor*, *Sitophilus zeamais* e *Plutella xylostella*

SUBSTÂNCIAS	CÓDIGO	SUBSTÂNCIAS	CÓDIGO
	[10]		[17]
	[11]		[18]
	[12]		[19]
	[13]		[20]
	[15]		[21]
	[16]		[22]
	Butóxido de Piperonila		Piperina

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O efeito inseticida dos compostos N-isopropil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [15], N-isopentil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [17], N-hexil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [13], N-isobutil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [11], N-hexilpiperamida [22], piperina e butóxido de piperonila foi baixo para *T. molitor*, quando aplicados na dose de 0,01 µg/mg de inseto. As mortalidades avaliadas, após 24 horas de aplicação tópica das substâncias, foram de 17,9; 20,5; 28,2; 19,2; 28,2; 33,3; e 23,1%, respectivamente, que, estatisticamente, não apresentaram diferenças significativas entre si, pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade (Quadro 2). Os testes realizados para as demais amidas com esse inseto apresentaram mortalidades inferiores a 17,5%. A espécie *T. molitor* foi a que apresentou maior massa média por indivíduo dentre todos os insetos empregados neste ensaio de aplicação tópica, ocasionando, assim, a aplicação de menor dose de amidas por unidade de peso corpóreo, o que pode ter influenciado as baixas toxicidades apresentadas por esses compostos. Uma dose maior das substâncias (0,03 µg/mg de larva) foi aplicada nesta espécie, com exceção das amidas [19], [20], [21] e [22], para verificar se ocorreria aumento significativo da mortalidade das larvas em relação à dose anterior. As amidas N-isopropil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [10], N-isopentil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [12] e N-isobutil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida

[16] apresentaram diferença significativa entre as médias nas duas doses (Quadro 2).

Quadro 2 - Mortalidade (%) de larvas de *T. molitor*, após 24 horas de aplicação das 14 substâncias do Quadro 1. As doses aplicadas foram de 0,01 e 0,03 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de larva

Composto	Mortalidade (%)*	
	0,01 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de larva	0,034 $\mu\text{g}/\text{mg}$ larva
[10]	10,8 \pm 5,9 aA	40,3 \pm 3,3 aB
[11]	28,2 \pm 5,9 aA	40,3 \pm 6,7 aA
[12]	10,2 \pm 2,6 aA	50,3 \pm 3,3 aB
[13]	28,2 \pm 5,9aA	43,6 \pm 8,8aA
[15]	17,9 \pm 7,2 a	-
[16]	10,2 \pm 2,6 aA	43,7 \pm 8,8 aB
[17]	20,5 \pm 10,2 aA	30,3 \pm 8,8 aA
[18]	6,4 \pm 3,7 aA	37,0 \pm 5,8 aA
[19]	8,3 \pm 3,6 a	-
[20]	1,9 \pm 1,9 a	-
[21]	6,4 \pm 4,2 a	-
[22]	19,2 \pm 11,8 a	-
Butóxido de Piperonila	23,1 \pm 6,6 bA	13,7 \pm 6,7 bA
Piperina	33,3 \pm 8,9 bA	27,0 \pm 5,8 bA

* Médias seguidas pela mesma letra minúscula na coluna, ou mesma letra maiúscula na linha, não diferem significativamente entre si, a 5% de probabilidade, pelo teste de Tukey.

SYNERHOLM et al. (1945) e MIYAKADO et al. (1989) relataram que a piperina possui ação inseticida para *M. domestica* na idade adulta. No ensaio de aplicação tópica para larvas de *M. domestica* foi observada baixa ação inseticida da piperina, que apresentou mortalidade de apenas 4,3%, na dose de 0,05 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de larva.

Para as larvas de *M. domestica* foi observada baixa toxicidade das amidas sintetizadas na dose de 0,05 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de inseto. A mortalidade, avaliada após 24 horas de aplicação das substâncias, não ultrapassou o percentual de 20%. Verificou-se maior toxicidade nas amidas N-isobutilpiperamida [21] e N-hexilpiperamida [22], que causaram mortalidades de 17,3 e 12,1%, respectivamente (Quadro 3). O baixo efeito inseticida observado para estas amidas pode ser explicado pelo fato de terem sido utilizados insetos na fase

larval, que podem possuir atividade desintoxicativa mais pronunciada que adultos. A metodologia de exposição ao princípio tóxico também foi distinta nesses estudos, o que provavelmente contribuiu para a diferença dos resultados observados. Além disso, esse tipo de ensaio, a curto prazo, não evidencia a atividade inseticida de compostos de ação mais lenta, como os reguladores de crescimento. Esse tipo de ação pode ser relevante para os compostos estudados, o que não foi contemplado neste estudo.

Uma dose maior foi aplicada nas larvas de *M. domestica* (0,23 µg/mg de larva), visando obter maior letalidade das substâncias testadas, com exceção das amidas [19], [20], [21] e [22]. Entretanto, não foi verificada diferença significativa entre as médias nas duas doses aplicadas (Quadro 3).

Quadro 3 - Mortalidade (%) de larvas de dois dias de *Musca domestica* L., após aplicação das 14 substâncias do Quadro 1. As doses aplicadas foram de 0,05 e 0,23 µg/mg de larva

Composto	Mortalidade (%)*		X
	0,05 µg/mg de larva	0,23 µg/mg de larva	
[10]	4,27 ± 0,9	14,2 ± 6,2	9,3ab
[11]	5,15 ± 1,0	4,7 ± 1,3	4,9b
[12]	7,6 ± 3,3	7,1 ± 3,6	7,4b
[13]	3,4 ± 0,0	7,1 ± 3,6	5,2b
[15]	4,27 ± 0,9	11,1 ± 7,7	7,7ab
[16]	5,15 ± 1,0	4,7 ± 1,2	4,9b
[17]	4,27 ± 0,9	8,3 ± 3,1	6,3b
[18]	3,4 ± 0,0	10,6 ± 3,6	7,0b
[19]	3,4 ± 0,0	-	3,4b
[20]	7,6 ± 3,2	-	7,6ab
[21]	17,3 ± 0,0	-	17,3 a
[22]	12,1 ± 3,0	-	12,1ab
Butóxido de Piperonila	9,5 ± 2,6	7,1 ± 3,6	8,3ab
Piperina	4,27 ± 0,9	10,7 ± 7,2	7,5ab
X	5,1a	8,5a	

Segundo a literatura, os extratos dos frutos de pimenta-preta, *Piper nigrum*, foram tóxicos para os insetos de grãos armazenados, dentre estes a traça dos cereais (*Sitotogra cerealella*). Os extratos foram aplicados nos grãos em concentrações variadas, e as larvas foram deixadas em contato com estes

grãos durante 30 a 60 dias. Contudo, neste ensaio de aplicação tópica foi detectado baixo efeito inseticida das substâncias mostradas no Quadro 1, para o adulto do gorgulho-do-milho (*S. zeamais*). A dose aplicada foi de 0,14 µg/mg de adulto da espécie *S. zeamais*. As amidas N-hexil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [15] e a piperina foram as que apresentaram maiores toxicidades, com taxas de mortalidade de 22,5 e 40,0%, respectivamente (Quadro 4). O butóxido de piperonila foi o composto de maior toxicidade dentre as substâncias aplicadas, acarretando mortalidade de 57,5%. As demais amidas apresentaram médias de mortalidade muito baixas. Nesta espécie também foi aplicada uma dose maior (7,5 µg/mg de adulto) das substâncias, com exceção das amidas sintetizadas por PAULA (1999). No entanto, não foi constatada diferença significativa entre as médias nas duas doses aplicadas (Quadro 4).

A ação inseticida para as larvas do quarto ínstar da espécie *P. xylostella* foi apenas verificada nas amidas preparadas a partir do ácido piperonílico [14]. A taxa de mortalidade para as amidas N-isopropil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [15], N-isobutil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [16] e N-hexil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [18] foi de 7,5% (Quadro 5). As demais amidas apresentaram índices de mortalidades inferiores a 5%, e, em alguns casos, não foi observada a mortalidade de insetos. O butóxido de piperonila foi o composto com maior ação inseticida nesta espécie, com mortalidade de 32,5%.

Diante da baixa mortalidade obtida para os compostos sintetizados neste trabalho e por PAULA (1999), do butóxido de piperonila e da piperina, para as quatro espécies de insetos testadas, pode-se concluir que o grupo metilenodioxifenil, comum em todas as estruturas dos compostos utilizados, não contribuiu para aumentar a toxicidade destas substâncias.

Quadro 4 - Mortalidade (%) de adultos de *S. zeamais*, após 24 horas de aplicação das 14 substâncias do Quadro 1. As doses aplicadas foram de 0,14 e 7,50 µg/mg de adulto

Composto	Mortalidade (%)*	
	0,14 µg/mg de adulto	7,5 µg/mg de adulto
[10]	2,5 ± 2,5 aA	3,4 ± 0,0 bA
[11]	0,0 ± 0,0 aA	12,5 ± 6,4 aA
[12]	15,0 ± 9,6 aA	27,6 ± 5,1 aA
[13]	0,0 ± 0,0 aA	27,6 ± 0,0 aA
[15]	10,0 ± 4,1 aA	17,3 ± 5,2 aA
[16]	0,0 ± 0,0 aA	34,5 ± 2,9 aA
[17]	2,0 ± 2,5 aA	14,9 ± 1,2 aA
[18]	22,5 ± 13,1 aA	51,7 ± 2,9 bA
[19]	5,0 ± 5,0 a	-
[20]	7,5 ± 4,8 a	-
[21]	0,0 ± 0,0 a	-
[22]	5,0 ± 2,9 a	-
Butóxido de piperonila	62,5 ± 4,8 bA	50,3 ± 20,1 bA
Piperina	40,0 ± 4,1 bA	51,7 ± 7,8 bA

* Médias seguidas pela mesma letra minúscula na linha, ou mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si, a 5% de probabilidade, pelo teste de Tukey. Análises foram feitas com dados transformados para arco-seno ($x + 1$).

Quadro 5 - Mortalidade (%) da larva de *Plutella xylostella*, após 24 horas de aplicação das 14 substâncias do Quadro 1. A dose aplicada foi de 0,26 µg/mg de larva

Compostos	Mortalidade (%)*
[10]	0,0 ± 0,0 a
[11]	0,0 ± 0,0 a
[12]	0,0 ± 0,0 a
[13]	0,0 ± 0,0 a
[15]	7,5 ± 5,0 a
[16]	7,5 ± 5,0 a
[17]	2,5 ± 5,0 a
[18]	7,5 ± 5,0 a
[19]	0,0 ± 0,0 a
[20]	0,0 ± 0,0 a
[21]	0,0 ± 0,0 a
[22]	0,0 ± 0,0 a
Butóxido de piperonila	32,5 ± 9,6 b
Piperina	0,0 ± 0,0 a

* Médias seguidas pela mesma letra minúscula na linha, ou mesma letra maiúscula na coluna, não diferem significativamente entre si, a 5% de probabilidade, pelo teste de Tukey.

4. RESUMO E CONCLUSÕES

Nos ensaios de aplicação tópica realizados neste trabalho foi constatado baixo efeito inseticida das amidas [10], [11], [12] e [13] sintetizadas a partir do ácido (*E*)-3-(3,4-metilenodioxifenil)prop-2-enóico [9] e das amidas [15], [16], [17] e [18], preparadas a partir do ácido piperonílico [14], para as espécies *T. molitor*, *S. zeamais*, *P. xylostella* e *M. domestica*, nas doses empregadas.

Ao ser aplicada uma dose mais elevada dessas substâncias na espécie *T. molitor*, foi verificado aumento da letalidade das amidas [10], [12] e [16]. Contudo, as demais amidas não apresentaram aumento significativo nas mortalidades.

Os demais compostos empregados neste ensaio em nível de comparação, como as amidas sintetizadas por PAULA (1999), a piperina e o butóxido de piperonila, também não apresentaram atividade inseticida promissora, à semelhança das amidas preparadas neste trabalho.

Apesar de a ação inseticida das substâncias sintetizadas ter sido baixa para as espécies *T. molitor*, *S. zeamais*, *M. domestica* e *P. xylostella*, é necessária a continuidade da realização de ensaios biológicos destas amidas utilizando-se outras técnicas e outras espécies de insetos-praga, devido ao reconhecimento, na literatura, da atividade inseticida de algumas amidas análogas à piperina. Além disso, a toxicidade de uma determinada substância pode variar de acordo com a espécie estudada, o estágio de desenvolvimento

e o método de exposição ao agente tóxico. Além do mais, tais compostos podem ter lenta ação inseticida ou desencadear efeitos subletais importantes nessas e outras espécies, o que não foi contemplado no presente estudo.

RESUMO E CONCLUSÕES

Diante do reconhecimento da atividade inseticida de amidas insaturadas, este trabalho teve como objetivos sintetizar amidas análogas à piperina e avaliar sua atividade inseticida.

Para o preparo das amidas análogas à piperina foram investigadas quatro diferentes metodologias. Inicialmente foi obtido o álcool 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(3,4-metilenodioxifenil)propan-1-ol [1], com 88% de rendimento, e, em seguida, o alqueno 2-[(2*E*)-3-(3,4-metilenodioxifenil)propenil]-1,3-dioxolano [2], com 73% de rendimento. A hidrólise do alqueno [2] forneceu uma mistura isomérica do 4-(3,4-metilenodioxifenil)-(3*E*)-but-3-enal [3], com rendimento de 25%.

Em uma outra proposta de síntese, foi obtido o acetal 2-[3-(3,4-metilenodioxifenil)propil]-1,3-dioxolano [5], com rendimento de 75%, formado por reação de hidrogenólise do álcool [1]. A hidrólise de [5] não forneceu o aldeído desejado, sendo obtido o composto 1,2-diidro-6,7-metilenodioxinaftaleno [7], com rendimento de 52%, resultante da reação de ciclodesidratação.

Diante das dificuldades encontradas para o desenvolvimento das rotas sintéticas anteriormente mencionadas, partiu-se para outros procedimentos, com o objetivo de obter amidas análogas à piperina.

Foram sintetizadas oito amidas análogas à piperina, através de dois procedimentos alternativos. As amidas N-isopropil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [10], N-isobutil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [11], N-isopentil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [12] e N-hexil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enamida [13] foram preparadas a partir do ácido (E)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-prop-2-enóico [9], com rendimento de 74, 74, 53 e 42%, respectivamente. O ácido [9] foi preparado por reação de hidrólise do éster 3-(3,4-metilenodioxifenil)-(E)-prop-2-enoato de etila [8], com 82% de rendimento, e o éster [8] foi obtido por reação de Wittig-Horner entre o piperonal e o fosfonoacetato de trietila, com 61% de rendimento.

As amidas N-isopropil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida[15], N-isobutil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [16], N-isopentil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [17] e N-hexil-(3,4-metilenodioxifenil)-amida [18] foram obtidas com rendimento de 42, 51, 58 e 61%, respectivamente, a partir do ácido piperonílico [14], formado pela reação de oxidação do piperonal, com rendimento de 85%.

Nos ensaios de aplicação tópica realizados com os insetos-praga *T. molitor*, *S. zeamais*, *P. xylostella* e *M. domestica*, foi detectado baixo efeito inseticida das amidas sintetizadas neste trabalho, sendo interessante a utilização destas amidas em outros ensaios de dose-resposta e com outras espécies de insetos diferentes das utilizadas neste trabalho. Também poderiam ser investigadas outras metodologias para ensaios com os mesmos insetos-praga utilizados neste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKER, W. R., COATES, R. M. Synthesis of 4,5,6,7-tetrahydro-1(3H)-isobenzofuranones by reaction of N,N-dimethyl-2-lithio-1-cyclohexenecarboximide with aldehydes and ketones. **Journal of Organic Chemistry**, v.44, n.6, p.1022-1024, 1979.
- BENTO, J. M. S. Perdas por insetos na agricultura. **Ação Ambiental**, Ano II, n.4, p.19-21, 1999.
- BERNARD, C., PHILOGENE, B. J. R. Inseticides synergists: role, importance, and perspectives. **Journal of Toxicity and Environmental Health**, v.38, p.199-233, 1993.
- BOUTAGY J., THOMAS, R. Olefin synthesis with organic phosphonate carbanions. **Chemical Reviews**, v.74, n.1, p.87-99, 1974.
- 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.1, p.115-121, 1995.
- BUCHI, G., WUEST, H. Synthesis of (\pm)-nuciferal. **Journal of Organic Chemistry**, v.34, n.4, p.1122-1123, 1969.

- COPPING, L. G., HEWITT, H. G. **Chemistry and mode of action of protection agents**. Cambridge: CBAHWF, The Royal Society of Chemistry, VK. 1998. 145p.
- DAS, B., KASHINATHAM, A., MADHUSUDHAN, P. Bakers's yeast treatment of some naturally occurring amides. **Tetrahedron Letters**, v.38, n.42, p.7457-7455, 1997.
- DENT, D. **Integrated pest management**. London: Chapman e Hall, 1995. 356p.
- DEPUY, C. H., MORRIS, G. F., SMITH, J. S., SMAT, R. J. Electronic effects in elimination reactions. V. Bimolecular *cis* eliminations. 2 - arylcyclopentyl Tosylates. **Journal of the American Chemical Society**, v.87, p.111, 1965.
- GBEWONYO, W. S. K., CANDY, D. J., ANDERSON, M. Structure - activity relationships of insecticidal amides from *Piper guineense* root. **Pesticide Science**, v.37, p.57-66, 1993.
- GEISLER, J. G., GROSS, G. G. The biosynthesis of piperine in *Piper nigrum*. **Phytochemistry**, v.29, n.2, p.489-492, 1990.
- GONÇALVES, D., WAL, E., ALMEIDA, R. R. **Química orgânica experimental**. São Paulo: Mcgraw-Hill, 1988. 269p.
- HIRATA, R. Estrutura química-atividade biológica. **Química Nova**. v.18, n.4, p.368-374, 1995.
- ISIDOR, J. L., CARLSON, R. M. Mono- and di-2,2,2-trichloroethyl acetals as protecting groups. **Journal of Organic Chemistry**. v.38, n.3, p.554-560, 1973.
- JEPSON, P. C. **Pesticides and non target invertebrates**. London: Athenaeum Press, 1989. 240p.

- KIUCHI, F., NAKAMURA, I., TSUDA, Y., KONDO, K., YOSHIMURA, H. Studies on crude drugs effective on visceral larva migrans. IV. Isolation and identification of larvicidal principles in pepper. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v.36, n.7, p.2452 - 2465, 1988.
- LIMA, E. R. A importância dos insetos. **Ação Ambiental**, Ano II, n.4, p.19-21, 1999.
- MARCH, J. **Advanced organic chemistry**. New York: John Wiley & Sons, 1992. 1495p.
- MCFERREN, M. A., RODRIGUEZ, E. Piscicidal properties of piperovatine from *Piper piscatorum* (Piperaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v.60, p.183 -187, 1998.
- MORAES, J. C., ZANETTI, R. Surgimento de pragas. **Ação Ambiental**, Ano II, n.4, p. 8-10, 1999.
- MIYAKADO M., NAKAYAMA, I., OHNO N. Inseticidal unsaturated isobutylamides, p.173-187. In: J. T. Arnason, B. J. R. Philogéne, P. Morad (Eds.) **Insecticides of Plant Origin**. ACS symposium series 387, 1989.
- PARMAR, V. S., JAIN, S. C., BISHT, K. S., JAIN, R., TANEJA, P., JHA, A., TYAGI, O. D., PRASAD, A. K., WENGEL, J., OLSEN, C. E., BOLL, P. Phytochemistry of the genus Piper. **Phytochemistry**, v.46, n.4, p.597-673, 1997.
- PAULA, V. F. **Estudo químico de *Ochroma lagopus* swartz e síntese de amidas derivadas da piperina, com avaliação das suas respectivas atividades inseticida**. Belo Horizonte, MG: UFMG, 1999, 219p. Tese (Doutorado em Química, Universidade Federal de Minas Gerais) - 1999.
- PERRIM, D. D., ARMAREGO, W. L. F. **Purification of laboratory chemicals**. 3.ed., Oxford: Pergamon press, 1988. 340p.
- REEN, R. K., WIEBEL, F. J., SINGH, J. Piperine inhibits aflatoxin B₁-induced cytotoxicity and genotoxicity in V79 chinese hamster cells genetically engineered to express rat cytochrome P4502B1. **Journal of Ethnopharmacology**, v.58, p.165-173, 1997.

- REEN, R. K., ROESCH, S. F., KIEFER, F., WIEBEL, F. J., SINGH, J. Piperine impairs cytochrome P4501A1 activity by direct interaction with the enzyme and not by down regulation of CYP1A1 gene expression in the rat hepatoma 5L cell line. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.218, p.562-569, 1996.
- ROSENTHAL, A., NGUYEN, L. Branched - chain sugar nucleosides. **Journal of Organic Chemistry**, v.34, p.1029-1032, 1969.
- SCOTT, W. P., MCKIBBEN, G. H. Toxicity of black pepper extract to boll weevils. **Journal Economic Entomology**, v.71, p.343-344, 1978.
- SODERLUND, D. M. **Molecular neurobiology and insecticide discovery**. p.309-319. In: 8th International Congress of pesticide Chemistry: Options 2000. Washington: ACS, 1995.
- SLOOP, J. C. Microscale synthesis of the natural products carpanone and piperine. **Journal Chemical Education**, v.72, p. A25-A28, 1995.
- SOLOMONS, T. W. G. **Organic chemistry**. New York: John Wiley & Sons, 6.ed., 1996. 1218p.
- STRUNZ, G. M., FINLAY, H. Concise, efficient new synthesis of pipericide, an insecticidal unsaturated amide from *Piper nigrum*, and related compounds. **Tetrahedron**, v.50, p.11113 -11122, 1994.
- SU, H. C. F., HOVART, R. Isolation identification and insecticidal properties of *Piper nigrum* amides. **Journal Economic Entomology**, v.29, p.115-118, 1981.
- SU, H. C. F. Insecticidal properties of black pepper to rice weevils and cowpea weevils. **Journal of Economic Entomology**, v.70, p.19-22, 1977.
- SYNERHOLM, M. E., HARTZELL, A., ARTHUR, J. M. Derivatives of piperic acid and their toxicities toward houseflies. **Contrib. Boyce Thompson Inst.**, v.13, p.433-442, 1945.

TIETZE, L. F., FISCHER, T. **Reactions and synthesis**. London: University Science Books, 1988. 593p.

VOGEL, A. I., **Química orgânica - Análise orgânica - Análise orgânica qualitativa**, 3. ed. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico, v.3, 1988. 1251p.

WARE, G. W. **Pesticides: chemical tools**. In: THE PESTICIDE book. Fresno: Thompson, 4. ed. 1994. 386p.