

Flaviano Oliveira Silvério

Síntese e avaliação da atividade inseticida de compostos análogos às piretrinas

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
2004

AGRADECIMENTOS

A Deus, que em todos os momentos me fez sentir a sua presença. E por tudo que Ele tem me proporcionado e em especial pelo que não sou capaz de reconhecer.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química, pela oportunidade de desenvolvimento deste trabalho de pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de estudo.

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga, por sua orientação e atenção em momentos de angústia e pela paciência demonstrada ao longo deste trabalho.

Aos professores Marcelo Coutinho Picanço, Mayura Marques Magalhães Rubinger pelas sugestões e apoio durante o desenvolvimento do trabalho de pesquisa.

Às secretárias Cida e Marisa, pela atenção e amizade durante o desenvolvimento do curso.

Aos técnicos Lúcia Helena (Lucinha), Onesina, Mário e José Luiz pela disposição em ajudar sempre que se fizeram necessário.

Aos colegas do Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de Biologia Animal da UFV pela prestatividade e convivência agradável.

, A minha família que mesmo distante sempre foi presença viva nos momentos de dificuldade.

À querida amiga Renata H. Lindermann, que através da convivência se mostrou muito prestativa e sincera. Assim como os colegas de laboratório Pedro, Andréia Magaton, Fernanda, Willian, Douglas, Cristiane, Tiago, Lldiane, Mariluze, Leonel e André.

E, principalmente a GEVANY, minha melhor amiga, namorada, futura esposa e motivo de minha alegria, que em todos os momentos me apoiou com seu terno ombro e aconchegante colo.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram de forma positiva para a realização deste trabalho e que, por descuido de minha parte, não foram citados.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	v
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
1 - INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 1	6
1.1. INTRODUÇÃO.....	6
1.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
1.2.1. Técnicas Experimentais e Instrumentos.....	14
1.2.2. Técnicas Espectroscópicas	14
1.2.3. Tratamento e preparo de Reagentes e Solventes	15
1.2.4. Procedimentos sintéticos	16
1.2.4.1 Preparo dos sais de Wittig	16
1.2.4.2 Preparo do intermediário-chave	20
1.2.4.3 Síntese de piretróides.....	27
1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
1.3.1. Preparo de intermediário-chave para a síntese de piretróides.....	40
1.3.2. Síntese de piretróides	67
1.4. CONCLUSÕES	94
1.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	95

CAPÍTULO 2	98
2.1. INTRODUÇÃO.....	98
2.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	102
2.3. RESULTADOS	104
2.4. DISCUSSÃO	117
2.5. CONCLUSÕES	120
2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121

LISTA DE ABREVIATURAS

BuLi	Butilítio
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
DCM	Diclorometano
HETCOR	<i>HeteronuclearChemical Shift Correlation</i>
IV	Infravermelho
NOE	<i>Nuclear overhauser effect</i>
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
T _f	Temperatura de fusão
THF	Tetraidrofurano
UV	Ultravioleta
<i>J</i>	constante de acoplamento escalar em Hertz
δ	Deslocamento químico
s	simpleto
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
t	Tripleto
m	Multipleteo

RESUMO

SILVÉRIO, Flaviano Oliveira, M.S., Universidade Federal de Viçosa, março de 2004. **Síntese e avaliação da atividade inseticida de compostos análogos às piretrinas.** Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Conselheiros: Mayura Marques Magalhães Rubinger e Marcelo Coutinho Picanço.

O objetivo deste trabalho foi sintetizar compostos potencialmente inseticidas análogos às piretrinas a partir do D-manitol [1] em 7 etapas. A primeira reação foi de proteção das hidroxilas do D-manitol fornecendo o 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-manitol [2] com rendimento quantitativo. O acetal [2] foi convertido no aldeído 2,3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldeído [3] por meio de clivagem oxidativa com NaIO₄ em 70% de rendimento. O aldeído [3] com metoxycarbonilmetileno(trifenil)fosforano por reação de Wittig produzindo os isômeros (*S*)-(*Z*)-4,5-*O*-isopropilidenopent-2-enoato de metila [4] e (*S*)-(*E*)-4,5-*O*-isopropilidenopent-2-enoato de metila [5] em 65 % de rendimento na proporção de 8:2, respectivamente. (1*S*,3*R*)-2-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3,3-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [6] foi sintetizado a partir do éster [4] e iodeto de isopropiltrifenilfosfônio/Butilítio em 81% de rendimento. O produto obtido na etapa anterior foi submetido a uma hidrólise utilizando ácido perclórico. O diol obtido foi submetido à clivagem oxidativa utilizando NaIO₄ obtendo 3-formil-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [8]. Por meio de reações de Wittig o aldeído [8] obtido na etapa anterior foi transformado nos piretróides (1*S*,3*S*)-2,2-dimetil-3-[2-metilprop-1-en-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de metila [9] (23% de rendimento), (1*S*,3*S*)-2,2-dimetil-3-[(*Z*)-2-(4-nitrofenil)eten-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de metila [10] e (1*S*,3*S*)-2,2-dimetil-3-[(*E*)-2-(4-nitrofenil)eten-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de metila [11] (80% de rendimento), (1*S*,3*S*)-3-[(*Z*)-2-(4-bromofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [12] e (1*S*,3*S*)-3-[(*E*)-2-(4-bromofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-

carboxilato de metila [13] (83% de rendimento), (1*S*,3*S*)-3-[(*Z*)-2-(4-clorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [14] e (1*S*,3*S*)-3-[(*E*)-2-(4-clorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [15] (95% de rendimento), (1*S*,3*S*)-3-[(*Z*)-2-(4-fluorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [16] e (1*S*,3*S*)-3-[(*E*)-2-(4-fluorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [17] (66% de rendimento), (1*S*,3*S*)-3-[(*Z*)-2-fenileteten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [18] e (1*S*,3*S*)-3-[(*E*)-2-fenileteten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [19] (60% de rendimento). Os compostos sintetizados [10], [14], [15], [18] e [19] foram submetidos a ensaios de atividade inseticida sobre: larvas de 2^o ínstar de *Musca domestica* (L.) (Diptera: Muscidae) e dos Lepidoptera *Ascia monuste orseis* (Godart) (Pieridae), *Leucoptera coffeella* (Guérin-Mèneville) (Lyonetiidae) e *Tuta absoluta* (Meyrick) (Gelechiidae); ninfas de 2^o ínstar de *Periplaneta americana* (L.) (Dictyoptera: Blattidae) e adultos de *Sitophilus zeamais* Mots. (Coleoptera: Curculionidae). Utilizando doses de 1 e 5 µg de cada substância/ mg de massa corporal do inseto e avaliação após 4, 12, 24 e 48 horas de aplicação. Não foi detectada toxicidade dos piretróides a *M. domestica* e *S. zeamais*. Os piretróides apresentaram toxicidade a *A. monuste orseis*, *P. americana* e *T. absoluta*. Apenas o piretróide [15] não apresentou toxicidade a *L. coffeella*. *L. coffeella* e *T. absoluta* foram mais suscetíveis aos piretróides [10], [14], [18] e [19] que *A. monuste orseis* e *P. americana*. *A. monuste orseis*, *P. americana* e *T. absoluta* apresentaram suscetibilidade semelhante ao piretróide [15]. A mortalidade de *T. absoluta* pelos piretróides ocorreu até quatro horas após a aplicação. Para *A. monuste orseis* a mortalidade ocorreu até 12 horas após a aplicação. Já para *P. americana* a mortalidade ocorreu até 24 horas após a aplicação, com exceção do piretróide [15] para o qual a mortalidade foi verificada até 12 horas após a aplicação. Os piretróides tenderam a apresentar maiores toxicidades na maior dose.

ABSTRACT

SILVÉRIO, Flaviano Oliveira, M.S., Universidade Federal de Viçosa, March, 2004. **Synthesis and evaluation of the insecticide activity of compounds analogous to the pyrethrins.** Adviser: Elson Santiago de Alvarenga. Committee members: Mayura Marques Magalhães Rubinger and Marcelo Coutinho Picanço.

The current study had the purpose to synthesize compounds analog to pyrethrins with potential insecticide activity. The compounds were obtained in seven steps starting with D-Manitol [1]. The first step of the synthetic route corresponded to the protection of the hydroxyl groups present in D-Manitol [1] affording the acetal 1,2:5,6-di-O-isopropylidene-D-manitol [2] in quantitative yield. The oxidative cleavage of [2] utilizing NaIO_4 gave 2,3-O-isopropylidene-D-gliceraldehyde in 70% yield. The Wittig reaction between [3] and (methyl(triphenylphosphoranylidene) acetate produced a mixture (65% yield) of two isomers namely methyl (S)-Z-4,5-O-isopropylidenepent-2-enoate [4] and methyl (S)-E-4,5-O-isopropylidenepent-2-enoate [5] in the ratio of 8:2 respectively. The reaction between compound [4] and isopropyltriphenylphosphonium iodide / buthyl lithium afforded methyl (1S,3S)-3-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimethyl cyclopropane-1-carboxylate [6] in 81% yield. The hydrolysis of [6] with perchloric acid resulted in a diol that was submitted to oxidative cleavage with NaIO_4 affording the aldehyde methyl (1S,3S)-3-formyl-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate [8]. This aldehyde, through Wittig reactions with different ylides, was converted to the pyrethrins mehtyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[2-methylprop-1-en-1-il]cyclopropane-1-carboxylate [9] (23% yield), methyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[(Z)-2-(4-nitrophenyl)ethen-1-il]cyclopropane-1-carboxylate [10] and methyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[(E)-2-(4-nitrophenyl)ethen-1-il]cyclopropane-1-carboxylate [11] (80% yield), methyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[(Z)-2-(4-bromophenyl)ethen-1-

il]cyclopropane-1-carboxylate [12] and methyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[(E)-2-(4-bromophenyl)ethen-1-il]cyclopropane-1-carboxylate [13] (83% yield), methyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[(Z)-2-(4-chlorophenyl)ethen-1-il]cyclopropane-1-carboxylate [14] and methyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[(E)-2-(4-nitrophenyl)ethen-1-il]cyclopropane-1-carboxylate [15] (95% yield), methyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[(Z)-2-(4-fluorophenyl)ethen-1-il]cyclopropane-1-carboxylate [16] and (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[(E)-2-(4-fluorophenyl)ethen-1-il]cyclopropane-1-carboxylate [17] (66% yield), methyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[(Z)-2-phenylethen-1-il]cyclopropane-1-carboxylate [18] and methyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-[(E)-2-phenylethen-1-il]cyclopropane-1-carboxylate [19] (60% yield).

Biological tests were conducted in laboratory using second instar larvae of *Musca domestica* (L.) (Diptera: Muscidae), *Ascia monuste orseis* (Godart) (Peridae), *Leucoptera coffeella* (Guérin-Mèneville) (Lyonetiidae) and *Tuta absoluta* (Meyrick) (Gelechiidae). Second instar nymphs of *Periplaneta americana* (L.) and adult insects of *Sitophilus zeamais* Mots (Coleoptera: Curculionidae) were also used to evaluate the potential insecticide activity of the synthesized pyrethrins. Doses ranging from 1 to 5 µg of each pyrethrin/mg of insect corporal mass were used to perform the testes and the effect of the compounds over the insects were evaluated after 4, 12, 24 and 48 hours after the application of the pyrethrins. The tests revealed that the pyrethrins are ineffective against *M. domestica* and *S. zeamais*. All of the pyrethrins showed activity against *A. monuste orseis*, *P. Americana* and *T. absoluta*. Only the compound [15] did not show any activity against *L. coffeella* and *T. absoluta*. *L. coffeella* and *T. absoluta* were more susceptible to pyrethrins [10], [14], [18] and [19] than *A. monuste orseis* and *P. Americana*. *A. monuste orseis*, *P. Americana* and *T. absoluta* showed similar susceptibility to the pyrethrin [15]. The death of the insects *T. absoluta* happened after four hours of the pyrethrins application. Regarding *P. Americana*, the death was observed after 24 hours of the pyrethrins application, except for the pyrethrin [15] that led to death after 12 hours of application. The toxicity of the pyrethrins against the insects was superior when the compounds were applied in higher doses.

1 – INTRODUÇÃO

Sempre houve competição por alimentos entre outros seres vivos e o homem e desta forma este procurou usar sua inteligência para obter um balanço favorável nesta competição. Uma de suas armas foi a utilização de produtos para controlar as pragas, doenças e plantas daninhas com o objetivo de aumentar a produção de alimentos (CHAIM, 1999).

A utilização de pesticidas é quase tão antiga quanto a agricultura. Os gregos, romanos e chineses já utilizavam, há 3000 anos, o pó e a fumaça de enxofre para controlar insetos (SANTOS, 2002). Destaca-se como um grande marco na história dos pesticidas a descoberta, em 1865, do “Verde Paris”, uma mistura de arsênio e cobre, muito utilizada no combate a pragas em culturas de batatas. No início do século passado descobriu-se que produtos naturais como a rotenona, a nicotina e as piretrinas controlavam diferentes tipos de insetos. Entretanto, o grande avanço no desenvolvimento dos agrotóxicos ocorreu com os produtos sintéticos, a partir da Segunda Guerra Mundial, com a redescoberta do DDT e outros organoclorados (SANTOS, 2002). Esses produtos foram por muito tempo utilizados de forma indiscriminada, até surgirem algumas preocupações com os impactos ambientais causados pelo seu uso inadequado e abusivo, além de intoxicação e morte de seres humanos. Associados a esses problemas, surgiram os discursos dos ambientalistas que defendem uma agricultura sem a utilização de produtos químicos sintéticos (SANTOS, 2002). Entretanto, sabe-se que culturas isentas de agroquímicos geram colheitas com menor rendimento (SANTOS, 2002), o que conduz a maiores áreas de cultivo para se obter a mesma quantidade de alimentos, colocando em risco florestas e matas.

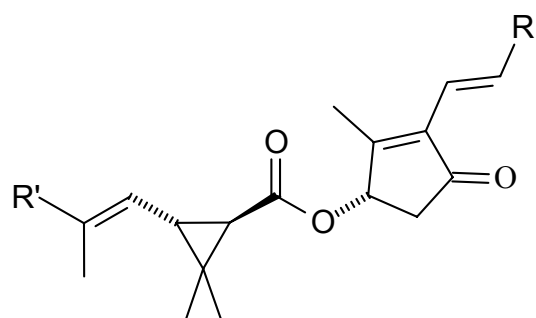
Uma alternativa muito discutida no meio científico é a utilização de produtos naturais para o controle de pragas. Porém, do ponto de vista econômico, os pesticidas botânicos são mais caros do que os sintéticos (SANTOS, 2002), por serem de difícil extração e obtidos em baixos rendimentos, chegando em alguns casos a 1% do extrato bruto (KASCHERES e CUNHA, 1989).

Desta forma, a utilização de agroquímicos sintéticos continua sendo uma das maneiras mais eficazes de combater as pragas. Nessas circunstâncias, a tendência do mundo atual é a procura de compostos mais específicos, menos tóxicos e menos persistentes no ambiente (SANTOS, 2002). Impulsionada por estes aspectos, a síntese de novos agroquímicos é muito motivada, pois como é do conhecimento do meio científico, os organismos vivos podem com o passar dos anos desenvolver resistência a determinados agroquímicos.

Neste sentido, os produtos naturais com atividade biológica têm sido uma fonte de inspiração para pesquisadores organossintéticos, pois servem de modelo para a síntese de análogos, objetivando compostos com superior atividade biológica e, ao mesmo tempo, menos agressivos ao ambiente. Este trabalho fundamenta na produção de compostos análogos aos constituintes ativos do piretro, o qual apresenta um expressivo potencial inseticida.

O termo “piretro” é utilizado para designar o pó de flores secas das plantas do gênero *Chrysanthemum cinerariaefolium* ou os extratos obtidos a partir dessas flores (JEANMART, 2003; KIRIAMITI *et al.*, 2002). Recentemente este gênero foi reclassificado recebendo o nome de *Tanacetum* (JEANMART, 2003). Apenas duas espécies de plantas possuem importância comercial como fonte de piretro, *Chrysanthemum coccineum* (ou *Tanacetum coccineum*) e *Chrysanthemum cinerariaefolium* (ou *Tanacetum cinerariaefolium*) (WANDAHWA *et al.*, 1996). Os constituintes químicos do piretro que são responsáveis pela atividade inseticida são genericamente denominados piretrinas (KASCHERES e CUNHA, 1989; WANDHWA *et al.*, 1996; SANTOS, 2002). Atualmente apenas *cinerariaefolium* apresenta importância comercial como fonte de piretro.

Apesar de as piretrinas (Figura 1) serem encontradas em todas as partes da planta *C. cinerariaefolium*, sua concentração é mais elevada nas inflorescências, que, quando secas, chegam a variar de 0,7 a 3% em massa desses compostos (KASCHERES e CUNHA, 1989). A fórmula estrutural de uma piretrina é apresentada na Figura 1.



		R	R'
Piretrina I	(1a)	CH ₃	CH=CH ₂
Piretrina II	(1b)	CO ₂ CH ₃	CH=CH ₂
Cinerina I	(1c)	CH ₃	CH ₂ CH ₃
Cinerina II	(1d)	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
Jasmolina I	(1e)	CH ₃	CH ₃
Jamolina II	(1f)	CO ₂ CH ₃	CH ₃

Figura 1 - Esquema geral das piretrinas

As piretrinas são letais contra uma ampla variedade de insetos. Entretanto, a toxicidade varia em função da espécie do inseto e das condições de tratamento. Uma característica que merece destaque é o poderoso efeito *Knock down*, ou seja, ao ser atingido, o inseto é derrubado instantaneamente (MIYAMOTO *et al.*, 1995; SODERLUND *et al.*, 2002).

Apesar das grandes vantagens que as piretrinas apresentam, existem alguns fatores que dificultam o seu uso, destacando-se o alto custo de extração, a dificuldade de conservação de extratos e a instabilidade na presença de ar e luz (KASCHERES e CUNHA, 1989). Devido a essa instabilidade, as piretrinas nunca tiveram utilização na agricultura, sendo usadas apenas em ambientes domésticos, onde é menor a exposição ao sol (CASIDA e QUISTAD, 1973; KASCHERES e CUNHA, 1989, SODERLUND *et al.*, 2002).

Numa tentativa de suprir estas necessidades, o trabalho de síntese foi intensificado após a Segunda Guerra Mundial até 1970, resultando na descoberta de diversos produtos fotoestáveis e mais potentes como inseticidas que os produtos naturais (MIYAMOTO *et al.*, 1995; SODERLUND *et al.*, 2002). Esses compostos sintéticos, análogos aos produtos naturais, são denominados de piretróides

(MUELLER–BEILSCHMIDT, 1990; MIYAMOTO *et al.*, 1995; SODERLUND *et al.*, 2002; SANTOS, 2002).

A alta atividade inseticida dos piretróides possibilita seu emprego em pequenas doses que, associada à sua seletividade e baixo risco para os usuários, tem permitido o aparecimento de novos produtos de origem sintética inclusive mais estáveis à luz e menos voláteis que os naturais, propiciando sua grande difusão como domissanitários ou para uso na agropecuária (SODERLUND *et al.*, 2002). Segundo JEANMART (2003) os piretróides persistem nas plantações por até 30 dias e, como os resíduos são degradados a produtos normalmente polares (solúveis em água), eles não se acumulam na cadeia alimentar, como ocorre com outros compostos como os organoclorados.

Ensaio realizados com esta classe de inseticidas confirmaram que a atividade inseticida depende não apenas dos elementos químicos presentes, mas principalmente da geometria (forma tridimensional) das moléculas (KASCHERES e CUNHA, 1989; SODERLUND *et al.*, 2002; JEANMART, 2003). Em vista disso, e na tentativa de produzir novos derivados, foi proposta uma rota sintética para o preparo de uma série de piretróides com cadeia lateral aromática (parte ácida), que posteriormente foram submetidos a testes biológicos, para avaliação da atividade inseticida (Figura 2).

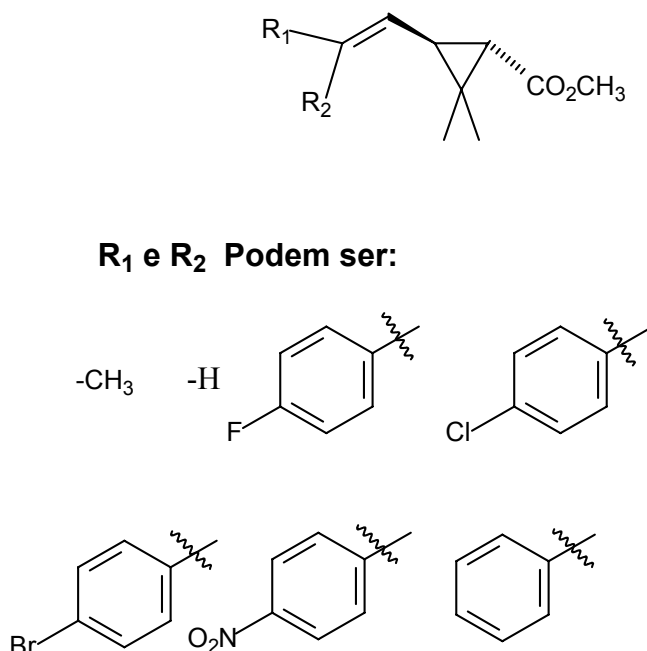


Figura 2 – Estrutura geral dos piretróides sintetizados e os grupos usados.

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE COMPOSTOS ANÁLOGOS AOS PIRETRÓIDES

1.1. INTRODUÇÃO

O piretro e os piretróides

O mais conhecido dentre os inseticidas naturais é sem dúvida o piretro, uma mistura de compostos bioativos encontrada nas flores de *Chrysanthemum cinerariaefolium*, existente no Japão, África e América do Sul (SANTOS, 2002). Historicamente, o uso de flores do piretro como inseticida teve origem na Pérsia, onde o *Chrysanthemum coccineum* foi a primeira espécie a ser utilizada (WANDAHWA *et al.*, 1996). Em 1800 foi introduzido na Europa e em 1860 nos EUA. Mas somente em 1920 houve progressos no processo de extração. A partir de 1930, a produção desse inseticida assumiu grande importância econômica, durante a Segunda Guerra Mundial, sendo utilizado como repelente de mosquitos e no combate à sarna (WANDAHWA *et al.*, 1996). Posteriormente, seu uso foi estendido ao combate a outros insetos e na proteção de alimentos (WANDAHWA *et al.*, 1996). Atualmente, apesar de existirem outros inseticidas no mercado, o piretro se destaca por agir de forma rápida e eficaz contra uma ampla classe de insetos, além de ser ecologicamente viável por ser menos tóxico aos mamíferos e a outros animais de sangue quente (WANDAHWA *et al.*, 1996).

Apesar da atividade inseticida do Piretro ter sido observada desde o século XIX, somente em 1924, os pesquisadores Staudinger e Ruzicka (KASCHERES *et*

Apesar da atividade inseticida do piretro ter sido observada desde o século XIX, somente em 1924, os pesquisadores Staudinger e Ruzicka (KASCHERES e CUNHA, 1989) descobriram os componentes ativos desse extrato, denominados de piretrinas, caracterizadas como ésteres perfumados (CASIDA, 1996). Esses ésteres são originários de dois ácidos (ácido crisantêmico e o ácido pirétrico) e três álcoois (piretrolona, cinerolona e jasmolona). Dessa forma, os ésteres do ácido crisantêmico são conhecidos como Piretrina I, Cinerina I e Jasmolina I e os derivados do ácido pirétrico são chamados de Piretrinas II, Cinerina II e Jasmolina II (KASCHERES e CUNHA, 1989) (Figura 3).

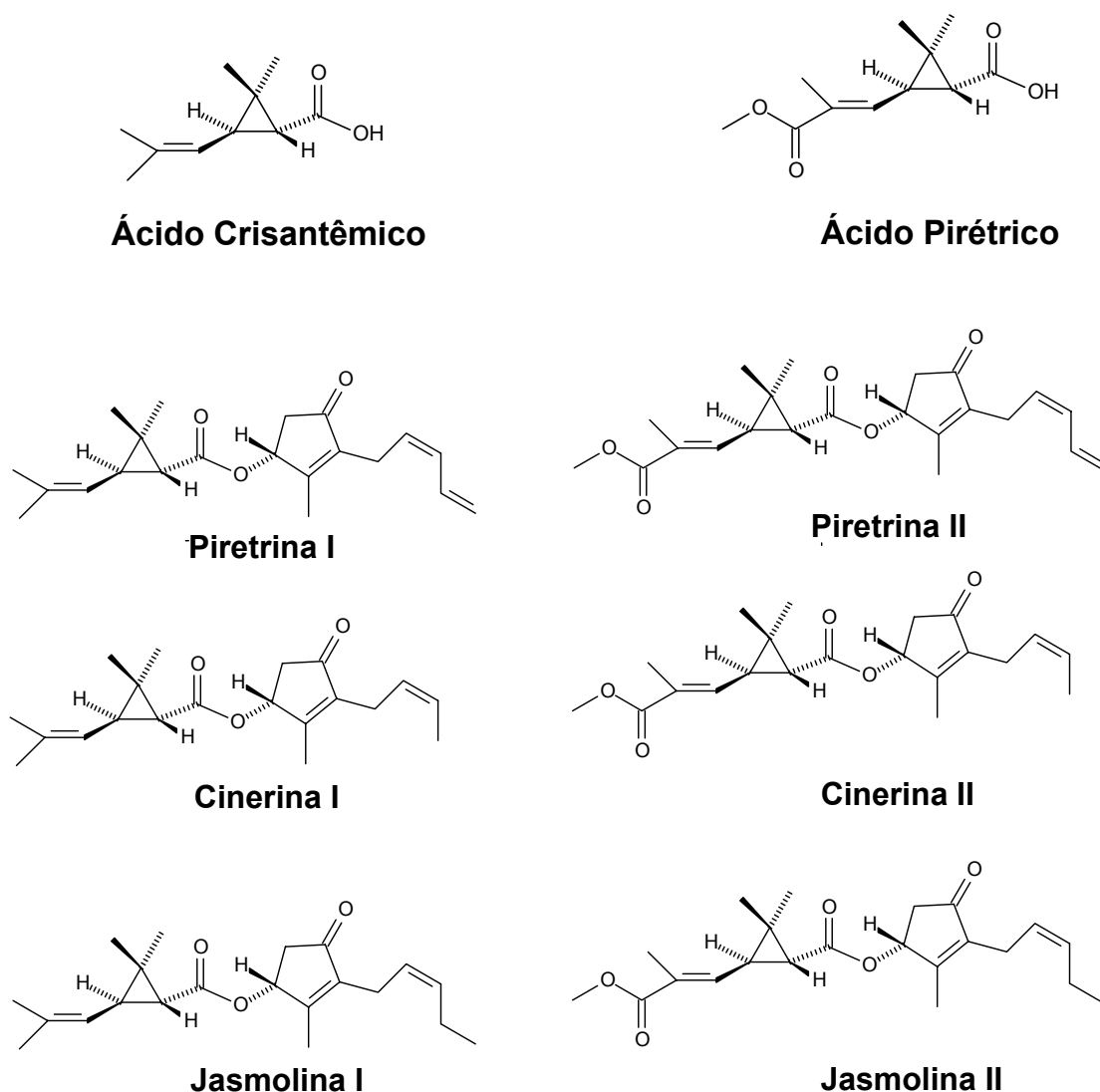
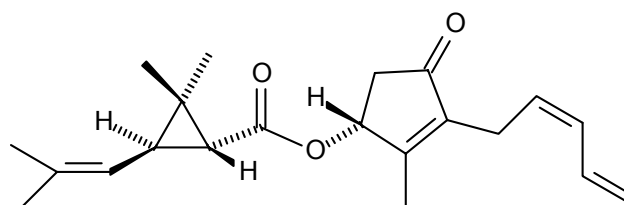


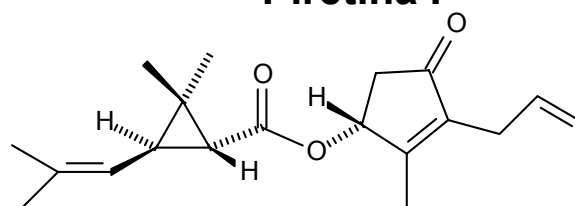
Figura 3 – Estruturas do ácido crisantêmico, ácido pirétrico e de piretrinas naturais.

Essas estruturas inspiraram a síntese de análogos mais estáveis e mais ativos, coletivamente chamados piretróides, os quais são atualmente muito

importantes no controle de insetos (SANTOS, 2002). O desenvolvimento de piretróides sintéticos é o resultado de tentativas de modificar a estrutura das piretrinas de forma a melhorar a fotoestabilidade, o potencial inseticida, sem torná-los mais tóxicos ao ambiente (SODERLUND *et al.*, 2002). Foi demonstrado que pequenas alterações constitucionais e configuracionais, tanto na unidade correspondente ao ácido como na parte alcoólica dos ésteres piretróides, podem ter grande influência na atividade inseticida (KASCHERES e CUNHA, 1989). Por exemplo, a aletrina, um dos primeiros piretróides sintéticos ainda muito utilizado, apresenta insaturações na parte alcoólica, não apresentando dieno conjugado, como no caso da Piretrina I, aumentando sua estabilidade e seu caráter inseticida (KASCHERES e CUNHA, 1989).

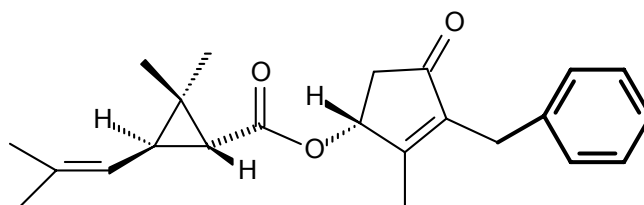


Piretrina I



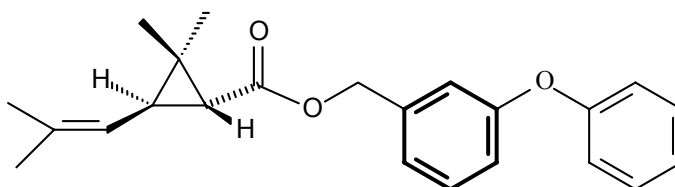
Aletrina

Ensaio realizados com a benzilretrina, que possui um grupo aromático, mostraram que esta alteração não modificou sua atividade inseticida, com relação a Piretrina I (KASCHERES e CUNHA, 1989).



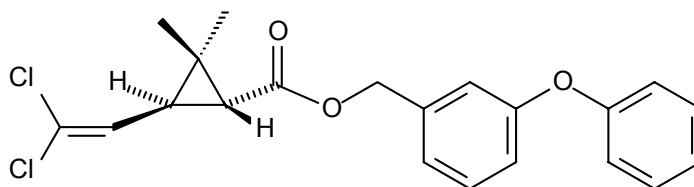
Benzilretrina

Entretanto, em compostos que possuem um anel aromático ao invés do anel ciclopentenona, como a fenotrina, a estabilidade teve um aumento significativo, o que lhe rendeu o título de primeiro piretróide sintético com suficiente fotoestabilidade para a agricultura (SODERLUND *et al.*, 2002), embora tenha sido observada diminuição da atividade inseticida (KASCHERES e CUNHA, 1989).

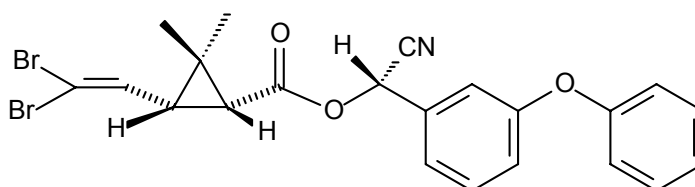


Fenotrina

Outros fatores, como por exemplo a presença de determinados substituintes, podem colaborar para o aumento do poder inseticida, como no caso da deltametrina, que apresenta um grupo α -ciano, e destaca-se entre os piretróides pela sua expressiva atividade biológica (SODERLUND *et al.*, 2002).



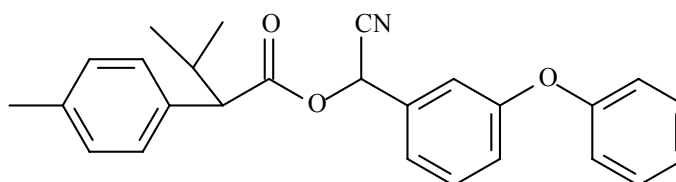
Biopermetrina



Deltametrina

Tomando-se a fenotrina como referência, e substituindo-se as metilas por átomos de cloro obtém-se a biopermetrina, com excelentes atividade inseticida e fotoestabilidade. Substituição dos átomos de cloro por átomos de bromo no estereoisômero com configuração *cis* produziu um aumento significativo na atividade.

KASCHERES e CUNHA (1989) destacam os compostos di-halovinílicos ciclopropanos, como os mais potentes inseticidas, sendo estes pouco tóxicos a mamíferos e, principalmente, mais estáveis ao ar e à luz que os outros piretróides. Entretanto, a presença do anel ciclopropano na estrutura dessa classe de inseticida, não é indispensável, pois o fenvalerato, um composto com grande atividade inseticida, não apresenta o anel ciclopropano em sua estrutura.



Fenvalerato

Outro aspecto extremamente interessante na química desses inseticidas é a estereoquímica, onde os estereoisômeros possuem atividades biológicas diferentes (SANTOS, 2002). De acordo com Soderlund e Kascheres (SODERLUND *et al.*, 2002; KASCHERES e CUNHA, 1989) compostos com maior atividade inseticida são os que apresentam em sua estrutura o anel de três membros e configuração absoluta *R* no carbono 1. Porém, se a configuração absoluta for *S*, a atividade inseticida diminui significativamente. Para compostos como o fenvalerato, que não apresentam o anel ciclopropano, a configuração absoluta deve ser *S* para o carbono 2, como mostrado na Figura 4.

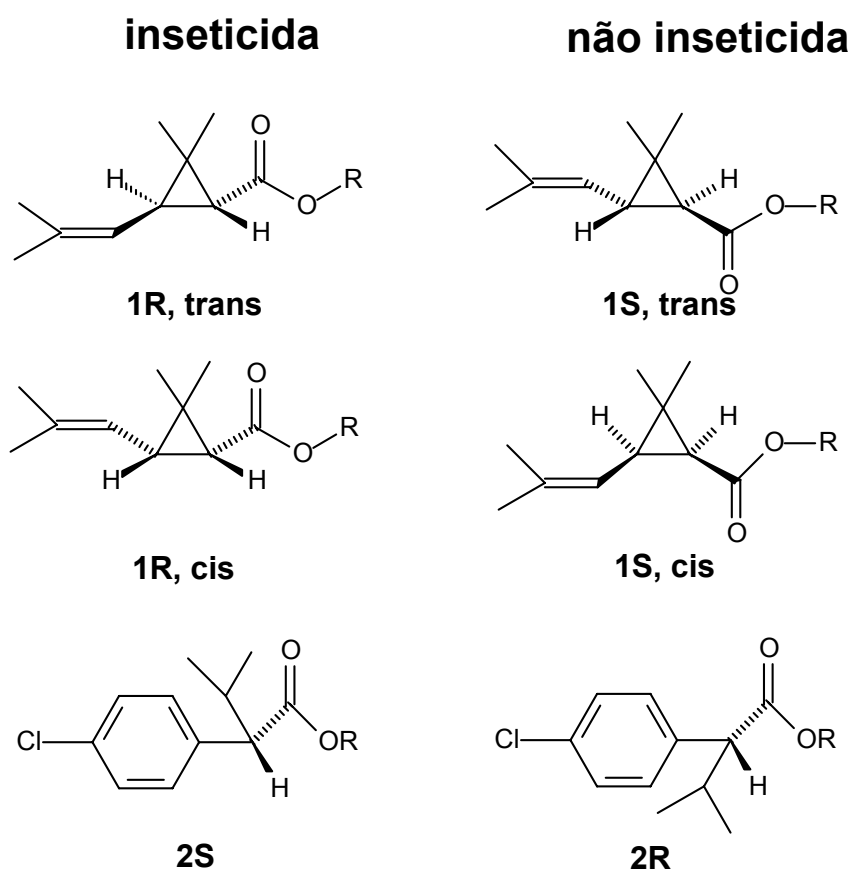


Figura 4 – Influência da estereoquímica na atividade inseticida

Com relação ao modo de ação, os piretróides atuam no sistema nervoso central e periférico (SANTOS, 2002). Esse efeito é temporário, por isso a necessidade de ser administrado conjuntamente com um composto sinérgico, como por exemplo, o butóxido de piperonila, o que potencia a atividade do inseticida. Os agentes sinérgicos aumentam a toxicidade dos piretróides, diminuindo a quantidade do inseticida a ser aplicado.

Tendo em vista que a maioria das modificações estruturais dos piretróides se concentra na parte de origem alcoólica, neste trabalho foram feitas propostas baseadas na rota sintética, mostradas nas Figuras 5 e 6, visando o preparo de compostos análogos às piretrinas, contendo modificações na parte de origem ácida, em busca de compostos com expressiva atividade biológica e não tóxicos ao ambiente.

De acordo com a Figura 5, na primeira parte do trabalho D-manitol [1], comercialmente disponível, foi acetalado resultando no composto [2]. Este foi submetido à clivagem oxidativa, resultando no aldeído [3]. Por fim, os ésteres [4] e [5] foram preparados por reação de Wittig.

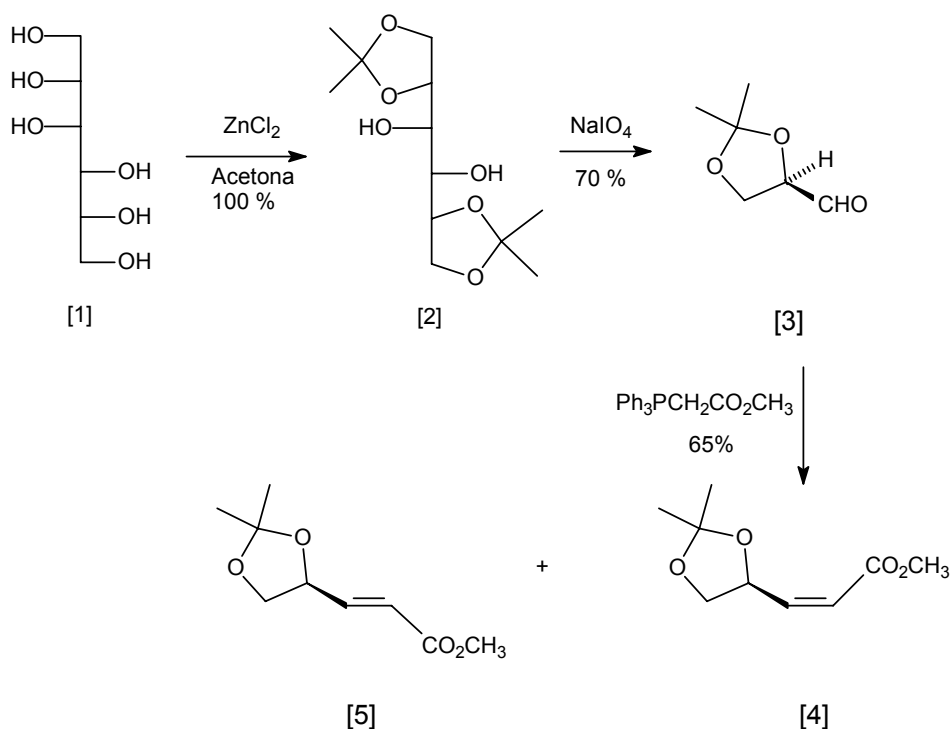


Figura 5 – Preparo de Intermeidário-chave

Na segunda parte do trabalho, o éster [4] foi submetido a reação de formação do anel de três membros (ciclopropano). Por hidrólise foi obtido o composto [7]. Em seguida, o diol [7] foi submetido a uma clivagem oxidativa, formando o aldeído [8]. Finalmente, [8] foi utilizado para a síntese dos compostos [9]-[19], por uma reação de Wittig, (Figura 6).

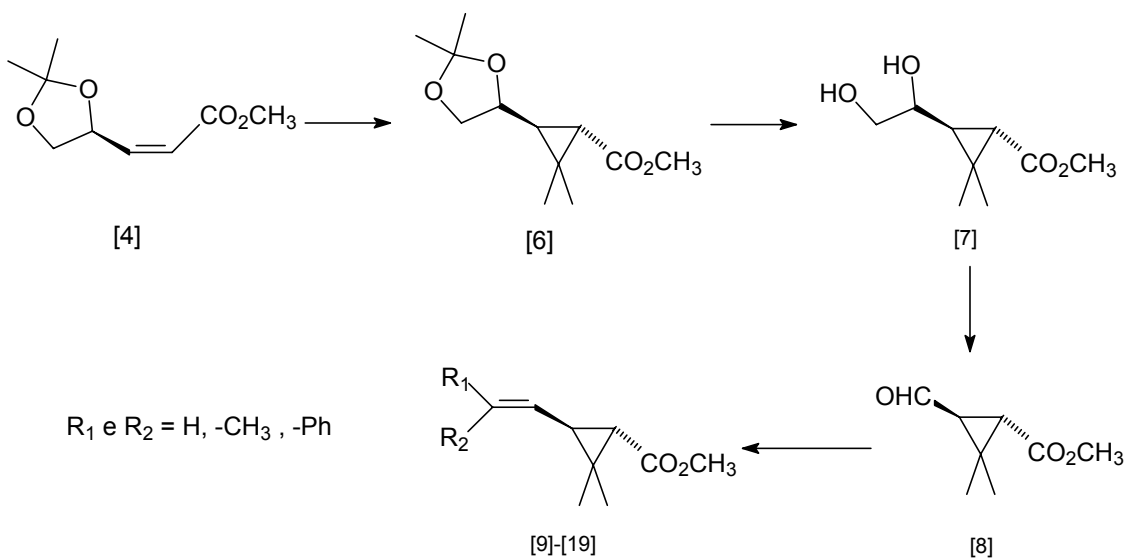


Figura 6 – Rota sintética para o preparo de análogos às piretrinas.

1.2. MATERIAIS E MÉTODOS

1.2.1. Técnicas Experimentais e Instrumentos

Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Utilizou-se Sílica Gel 60 G para o preparo de placas para CCD com indicador de fluorescência. Foi medida a massa de 7 g de sílica, e adicionados 14 mL de água destilada. Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de NaOH 5% em 300 mL de água) ou de ácido fosfomolibdico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 20\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol) ou, ainda, vapor de iodo.

Temperatura de Fusão

As temperaturas de fusão foram determinadas utilizando-se o aparelho MQAPF-301.

1.2.2. Técnicas Espectroscópicas

Infravermelho

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro PERKIM ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química – UFV). As amostras sólidas

foram analisadas em pastilhas de KBr a 1%, e as líquidas, em filmes sobre placas de NaCl ou CsI.

Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos em VARIAN MERCURY 300 MHz, do Departamento de Química da UFV. Utilizou-se clorofórmio deuterado e tetracloreto de carbono como solventes e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz), e os deslocamentos químicos, em δ .

1.2.3. Tratamento e Preparo de Reagentes e Solventes

Tratamento de Tetraidrofurano (THF)

Adicionou-se sódio metálico ao THF. A mistura foi aquecida até a temperatura de ebulição do THF e mantida sob refluxo por 3h. Em seguida, adicionou-se benzofenona, deixando o sistema sob agitação e refluxo até que a mistura adquirisse coloração azul. Ocorrida a mudança de coloração, destilou-se o THF seco, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4Å em um recipiente vedado.

Tratamento de Tolueno

Similar ao item anterior (tratamento de tetraidrofurano)

Tratamento de acetona

Adicionaram-se 40 g de carbonato de potássio anidro (K_2CO_3), previamente seco a 200°C por duas horas, à acetona (600 mL). A mistura foi, então, aquecida a temperatura de ebulição da acetona e mantida sob refluxo por 2h. Decorrido este período de tempo, destilou-se a acetona seca, que foi armazenada em um recipiente vedado.

1.2.4. Procedimentos sintéticos

1.2.4.1 Preparo dos sais de Wittig

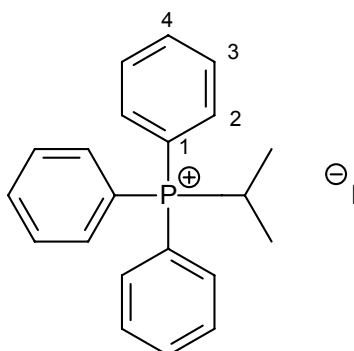
A um balão bitubulado de 25 mL contendo trifenilfosfina (2,62 g, 10 mmol), fez-se ambiente de nitrogênio. Adicionou-se tolueno seco (7 mL) e, em seguida, o haleto de alquila (10 mmol). A temperatura foi ajustada para 110°C. O final da reação foi verificado pela precipitação do produto. Filtrou-se a mistura e lavou-se com éter dietílico, obtendo-se os sais de Wittig 1 a 6, (Tabela 1), a serem utilizados na síntese dos compostos [9] ao [19].

Tabela 1 – Condições para a obtenção dos sais de Wittig 1 ao 6.

Sal	Haleto de alquila ou arila	(g)	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
1	(H ₃ C) ₂ CHI	(1,717)	10	60
2	PhCH ₂ Br	(1,710)	3	97
3	<i>p</i> -O ₂ NPhCH ₂ Br	(2,181)	3	94
4	<i>p</i> -BrPhCH ₂ Br	(2,550)	3	98
5	<i>p</i> -ClPhCH ₂ Cl	(1,695)	6	63
6	<i>p</i> -FPhCH ₂ Cl	(1,460)	6	46

Dados de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C, e infravermelho referentes aos sais de Wittig obtidos.

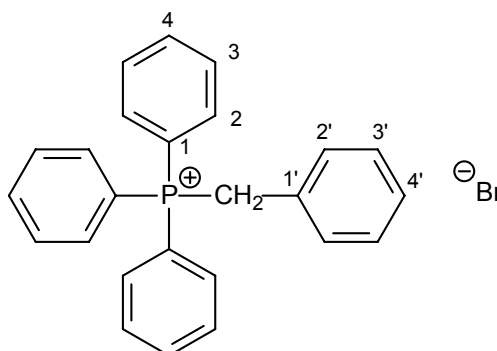
Sal 1: Iodeto de isopropiltrifenilfosfônio



IV (KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2878, 1629, 1439, 1112, 755, 723, 693, 531.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (m, I, $J(\text{Hz})$, atrib.): 1,33 (dd, 6H, $J_{\text{CH}_3-\text{CH}} = 6,9$ e $J_{\text{CH}_3-\text{P}} = 18,9$, 2x CH_3), 5,29-5,37 (m, 1H, CH), 7,26-7,98 (m, 15H, PPh_3).

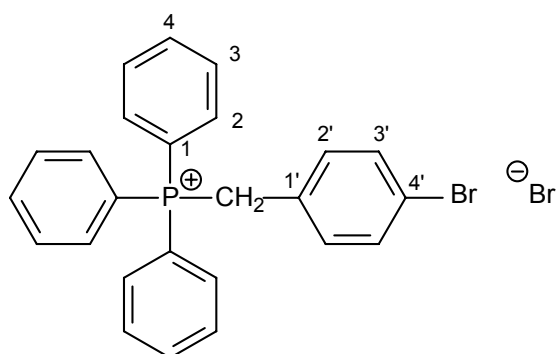
Sal 2: Brometo de benziltrifenilfosfônio



IV (CsI , $\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 3048, 2886, 2851, 2779, 1436, 1110, 1110, 1019, 755, 719, 690, 509.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (m, I, $J(\text{Hz})$, atrib.): 5,40 (d, 2H, $J_{\text{CH}_2-\text{P}} = 14,1$, CH_2), 7,09-7,15 (m, 5H, 2x $\text{H}2'$, 2x $\text{H}3'$, $\text{H}4'$), 7,26-7,77 (m, 15H, PPh_3).

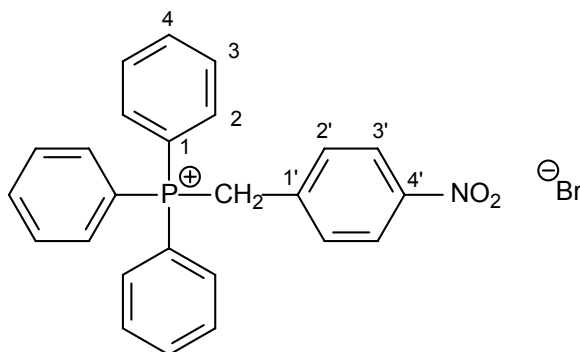
Sal 3: Brometo de 4-bromobenziltrifenilfosfônio



IV (CsI , $\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 3060, 3008, 2901, 2860, 2789, 1488, 1438, 1111, 1013, 840, 760, 744, 721, 711, 693, 531, 509, 497.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (m, l, $J(\text{Hz})$, atrib.): 5,52 (d, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{-P}} = 14,7$, CH_2), 7,02-7,26 (m, 4H, $2\times\text{H}_2'$, $2\times\text{H}_3'$), 7,58-7,80 (m, 15H, PPh_3).

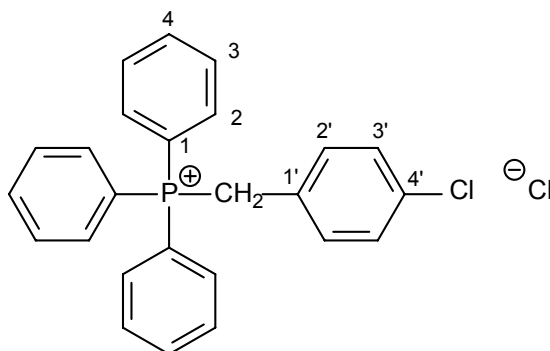
Sal 4: Brometo de 4-nitrobenziltrifenilfosfônio



IV (Csl , $\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 3006, 2991, 2864, 2773, 1519, 1438, 1349, 1112, 872, 750, 720, 698, 689, 507, 497.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (m, l, $J(\text{Hz})$, atrib.): 5,90 (d, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{-P}} = 15,6$, CH_2), 7,43 (dd, 2H, $J_{2',2'} = 2,4$, $J_{2',3'} = 9$, H_2'), 7,60-7,88 (m, 15H, PPh_3), 7,90 (d, 2H, $J_{3',2'} = 2,4$, H_3').

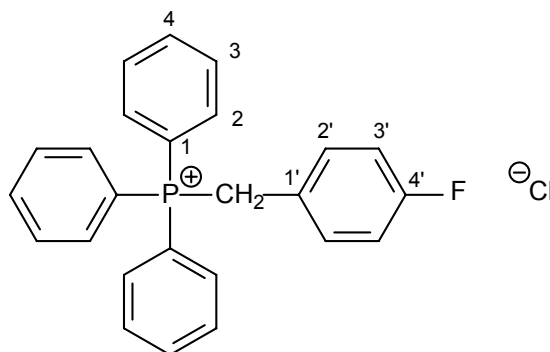
Sal 5: Cloreto de 4-clorobenziltrifenilfosfônio



IV (Csl , $\bar{\nu}$ / cm^{-1}) : 3045, 3005, 2988, 2901, 2863, 2771, 1587, 1485, 1437, 1111, 1090, 743, 724, 692, 538, 508.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (m, I, $J(\text{Hz})$, atrib.): 5,60 (d, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{-P}} = 14,7$, CH_2), 7,07-7,09 (m, 4H, $2\times\text{H}_2'$, $2\times\text{H}_3'$), 7,26-7,82 (m, 15H, PPh_3).

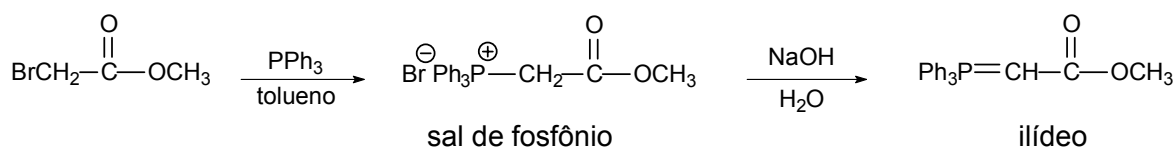
Sal 6: Cloreto de 4-fluorobenziltrifenilfosfônio



IV (Csl , $\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 3053, 3005, 2988, 2965, 2871, 2847, 2774, 1597, 1588, 1505, 1437, 1216, 1158, 1113, 995, 857, 761, 740, 719, 693, 555, 513, 504.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (m, I, $J(\text{Hz})$, atrib.): 5,63 (d, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{-P}} = 14,4$, CH_2), 7,12-7,18 (m, 4H, $2\times\text{H}_2'$, $2\times\text{H}_3'$), 7,26-7,82 (m, 15H, PPh_3).

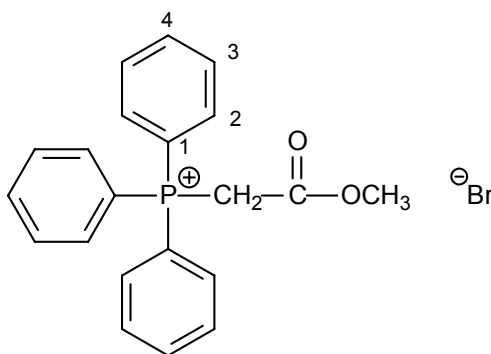
Preparo de brometo de metoxycarbonilmetileno(trifenil)fosforano



A um balão de fundo redondo (500mL), equipado com condensador de refluxo, tubo de cloreto de cálcio e agitador magnético, adicionaram-se 14 g (91,5 mmol) de bromoacetato de metila, 300 mL de tolueno e, em seguida, 26 g (99,2 mol) de trifetilfosfina. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética durante 20 horas. Observou-se a formação de um precipitado branco (sal de fosfônio) que foi separado da mistura reacional por filtração sob pressão reduzida. Esse foi lavado com éter dietílico (2 x 50 mL). A reação teve rendimento quantitativo. O sólido branco obtido na etapa anterior foi dissolvido em 300 mL de água destilada e, em seguida, adicionou-se lentamente, mantendo o sistema sob agitação, o mesmo volume de

solução de hidróxido de sódio (2 mol L^{-1}). Obteve-se um sólido castanho, que foi separado da fase aquosa por filtração a vácuo e lavado com solução de hidróxido de sódio $0,1 \text{ molL}^{-1}$ ($3 \times 50 \text{ mL}$). Em seguida, o sólido foi dissolvido em 150 mL de diclorometano e secado sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi filtrada e concentrada à pressão reduzida obtendo-se o ilídeo em rendimento de 70%.

Dados referentes ao sal de fosfônio:

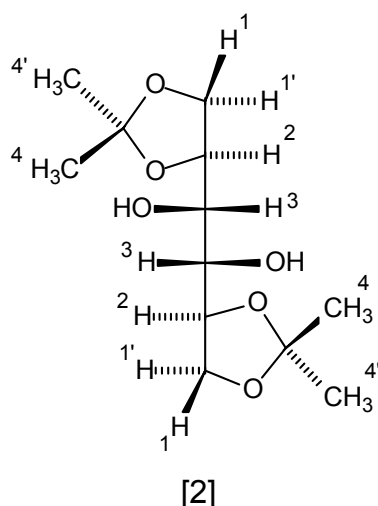


IV (KBr, $\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 3057, 2942, 1619, 1482, 1436, 1349, 1183, 1123, 1103, 1070, 1027, 996, 926, 881, 751, 721, 713, 694, 528.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (m, I, J (Hz), atrib.): 3,53 (s, 3H, OCH₃), 5,48 (d, 2H, CH₂), 7,60-7,86 (m, 15H, PPh₃).

1.2.4.2 Preparo do intermediário-chave

Síntese de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol [2]:



Um balão de fundo redondo (500 mL) contendo cloreto de zinco (20,0 g, 146,7 mmol) foi aquecido em bico de gás até a fusão de todo o cloreto de zinco, removendo assim toda água residual. O frasco foi fechado com tubo de cloreto de cálcio anidro, e resfriado à temperatura ambiente. Acetona anidra (250 mL) foi adicionada e mantido sob agitação magnética até a completa solubilização do sólido. Em seguida, D-manitol (10,0 g, 54,9 mmol) foi rapidamente adicionado, vedado com rolha esmerilhada e a mistura foi mantida sob agitação magnética até se apresentar límpida (5 horas). A mistura reacional foi vertida sobre uma suspensão de carbonato de potássio (25,0 g, 180 mmol) em 40,0 mL de água, vigorosamente agitada, filtrada e o carbonato de zinco formado foi lavado com acetona anidra (50 mL). O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório a 25 °C para remover os solventes orgânicos, e um fluxo de ar comprimido foi usado para remover a água residual. O resíduo sólido obtido foi dissolvido em uma mistura de éter dietílico/ hexano (9:1), transferido para funil de separação. O éter foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido branco cristalino (15 g, 100%), que apresentou as seguintes características.

Dados referentes ao composto [2]:

T_f: 117,4-118,3 °C

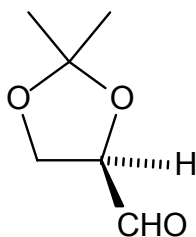
CCD: R_f: 0,67 (hexano/acetate de etila 8:2)

IV (KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹) : 3403, 3280, 2991, 2934, 2892, 2880, 1384, 1372, 1259, 1212, 1159, 1069, 859, 846, 650, 610.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (m, l, $J(\text{Hz})$, atrib.): 1,36 (s, 6H, $\text{H4}'$), 1,42 (s, 6H, H4), 2,66 (d, 2H, OH), 3,74 (dd, 2H, $J_{3,\text{OH}} = 6$ $J_{3,2} = 5,7$, H3), 3,98 (dd, 2H, $J_{1,2} = 5,4$ $J_{1,1'} = 8,4$, H1), 4,09-4,22 (m, 4H, $\text{H1}'$ e H2).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 25,4 ($\text{C4}'$), 26,9 (C4), 67,0 (C1), 71,3 (C3), 76,3 (C2) e 109,6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

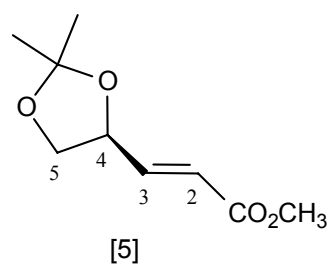
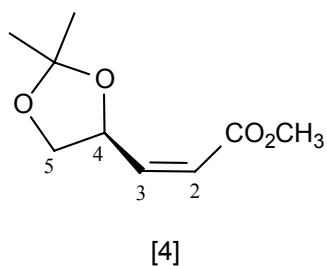
Síntese de 2,3-*O*-isopropilideno-*D*-gliceraldeído [3]:



[3]

A um balão de fundo redondo (250 mL) adicionou-se NaIO_4 (14,7 g; 68,7 mmol) e uma mistura de THF/ H_2O (60 mL) na proporção de 3:2 (v:v). À suspensão formada sob agitação magnética, adicionou-se o composto [2] (15,0 g, 57,2 mmol) dissolvido em THF (15 mL). O sistema permaneceu sob agitação magnética por uma hora. Após este período, a mistura reacional foi filtrada, secada com MgSO_4 anidro, filtrada novamente e concentrada sob pressão reduzida sem aquecimento, o que resultou na obtenção de um óleo castanho claro, com odor característico de amêndoas doces. O produto obtido não foi purificado devido à sua instabilidade e foi imediatamente utilizado na etapa seguinte.

Síntese de (*S*)-(*Z*)-4,5-*O*-isopropilidenopent-2-enoato de metila [4] e (*S*)-(*E*)-4,5-*O*-isopropilidenopent-2-enoato de metila [5]



A um balão de fundo redondo (250 mL), contendo o aldeído [3] (7,00 g, 53,8 mmol) e metanol (50 mL), sob agitação magnética, adicionou-se lentamente, a 0 °C, metoxycarbonilmetileno(trifenil)fosforano (ilídeo) (20,1 g, 60.0 mmol). Após a completa dissolução do ilídeo (4 horas), evaporou-se o metanol, obtendo-se uma mistura dos ésteres [4] e [5] e óxido de trifenilfosfina. Procedeu-se, então, a sucessivas extrações com hexano (10 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e concentradas à pressão reduzida, obtendo-se um óleo castanho escuro. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 9:1), resultando na obtenção dos ésteres [4] (4,50 g, 24,2 mmol) e [5] (1,16 g, 6,24 mmol) em 81% de rendimento, como um óleo castanho claro.

Dados referentes ao compostos [4]:

CCD: R_f: 0,7 (hexano/acetato de etila 9:1)

IV (KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2987, 2952, 2875, 1720, 1647, 1439, 1401, 1381, 1372, 1209, 1183, 1155, 1059, 1000, 859, 820.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,37 (s, 3H, CH₃), 1,43 (s, 3H, CH₃), 3,58 (dd, 1H, J_{5,5'} = 6,9, J_{5,4} = 8,1, H₅), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 4,35 (dd, 1H, J_{5',5} = 6,9, J_{5',4} = 8,4, H_{5'}), 5,44-5,51 (m, 1H, H₄), 5,84 (dd, 1H, J_{2,3} = 11,7, J_{2,4} = 1,8, H₂), 6,35 (dd, 1H, J_{3,2} = 11,7, J_{3,4} = 6,6, H₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 25,6 (CH₃), 26,7 (CH₃), 51,7 (OCH₃), 69,5 (C₄), 73,7 (C₅), 109,9 (C(CH₃)₂), 120,5 (C₂), 149,7 (C₃), 166,3 (C=O).

Dados referentes ao composto [5]:

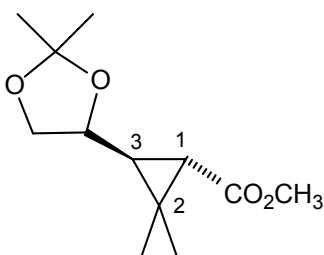
CCD: R_f: 0,61 (hexano/ acetato de etila 9:1)

IV (KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2988, 2953, 2877, 1727, 1663, 1437, 1381, 1373, 1307, 1263, 1217, 1196, 1173, 1157, 1063, 978, 865, 845.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,40 (s, 3H, CH₃), 1,44 (s, 3H, CH₃), 3,67 (dd, 1H, J_{5,5'} = 8,4, J_{5,4} = 7,1, H5), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,18 (dd, 1H, J_{5',5} = 8,4, J_{5',4} = 6,6, H5'), 4,63-4,70 (m, 1H, H4), 6,10 (d, 1H, J_{2,3} = 15,6, J_{2,4} = 1,5, H2), 6,89 (dd, 1H, J_{3,2} = 15,6, J_{3,4} = 5,4, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 25,9 (CH₃), 26,6 (CH₃), 51,9 (OCH₃), 69,0 (C4), 75,1 (C5), 110,4 (C(CH₃)₂), 122,2(C2), 145,2 (C3), 166,7 (C=O).

Síntese de (1*S*,3*S*)-3-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [6]



[6]

A um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL) contendo o sal [1] (8,65 g; 20,0 mmol) e THF (25 mL), sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se lentamente, a 0°C, butilítio (2,5 molL⁻¹ em hexano, 4,40 mL; 11,0 mmol). O sistema permaneceu nestas condições por 20 minutos. Decorrido este tempo adicionou-se o composto [4] (1,88 g; 10,1 mmol) e deixou-se agitar nestas condições por 3 horas. Em seguida, o THF foi evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido adicionou-se água destilada (10 mL) e procedeu-se à extração com éter dietílico (5 x 20 mL). A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, obtendo-se um óleo marrom. O produto obtido foi

fracionado em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/ acetato de etila (9:1), o que resultou na obtenção do éster [6] (1,87 g; 8,21 mmol) em 81% de rendimento como um óleo amarelo viscoso.

Dados referentes ao composto [6]:

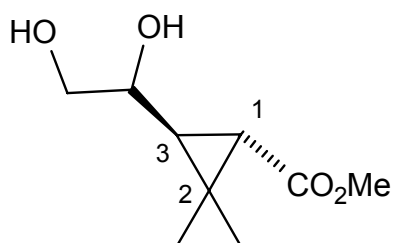
CCD: R_f: 0,65 (hexano/ acetato de etila 8:2)

IV (KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2985, 2953, 2874, 1729, 1462, 1447, 1379, 1234, 1213, 1175, 1116, 1066, 853.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, I, J(Hz), atrib.): 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,26 (s, 3H, CH₃), 1,28 (d, 1H, J_{1,3} = 5,4, H1), 1,34 (s, 3H, CH₃), 1,43 (s, 3H, CH₃), 1,55 (dd, 1H, J_{3,1} = 5,4, J_{3,4} = 6,6, H3), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,70-3,72 (m, 2H, H4 e H5), 3,97-4,00 (m, 1H, H5').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 21,1 (CH₃), 22,0 (CH₃), 26,4 (CH₃), 27,4 (C2), 27,5 (CH₃), 30,9 (C1), 35,2 (C3), 52,1 (OCH₃), 69,6 (C5), 76,1 (C4), 109,6 (C(CH₃)₂), 172,0 (C=O).

Síntese de (1*S*,3*S*)-3-(1,2-diidroxietil)-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [7]



[7]

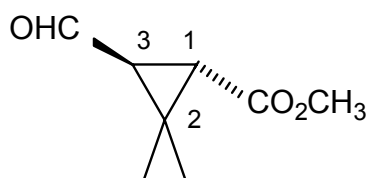
A um balão de 50 mL foi adicionada uma solução de [6] (1,80 g, 7,88 mmol) em 20 mL de THF. Em seguida, adicionaram-se 12,5 mL (31,3 mmol) de solução

aquosa de HClO_4 $2,5 \text{ molL}^{-1}$. O sistema foi mantido sob agitação magnética por 1 hora. Após esse tempo, CCD indicou o desaparecimento do material de partida no meio reacional. Adicionou-se solução aquosa saturada de Na_2CO_3 para neutralizar o meio. Em seguida, retirou-se o THF em evaporador rotatório e a fase aquosa com o produto [7] foi utilizada na etapa seguinte da rota sintética.

Dado referente ao composto [7]:

CCD: $R_f = 0,20$ (hexano/ acetato de etila, 1:1)

Síntese de (1*S*, 3*S*)-3-formil-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [8]



[8]

À solução aquosa contendo o diol [7], obtido da etapa anterior, foi adicionada solução de NaIO_4 (3,37 g, 15,7 mmol) em 20 mL de água destilada e 20 mL de THF. A mistura foi agitada e o pH mantido em torno de 7 pela adição de gotas de solução de NaOH $0,1 \text{ molL}^{-1}$. Após 1,5 h, evaporou-se o THF a pressão reduzida, e a mistura reacional foi submetida à extração com éter dietílico (5 x 30 mL). As fases orgânicas reunidas foram secadas com MgSO_4 anidro e concentradas em evaporador rotatório. O material obtido foi submetido a fracionamento cromatográfico em coluna de sílica-gel utilizando-se como eluente mistura de hexano/ acetato de etila (9:1). Obtiveram-se 0,511 g (3,27 mmol) da substância [8] (52% de rendimento a partir de [6]), como um óleo incolor.

Dados referentes ao composto [8]:

CCD: $R_f = 0,75$ (hexano/ acetato de etila 9:1)

IV (KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹) : 2957, 2933, 2875, 2742, 1731, 1710, 1442, 1380, 1338, 1277, 1236, 1220, 1173, 1134, 1111, 1039, 1021, 973, 913, 824, 762.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, *J*(Hz), atrib.): 1,30 (s, 3H, CH₃), 1,34 (s, 3H, CH₃), 1,28 (d, 1H, *J*_{1,3} = 5,4, H1), 2,46 (d, 1H, *J*_{3,1} = 5,4, H3), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 9,58 (d, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,8 (CH₃), 21,1 (CH₃), 33,4 (C2), 34,4 (C3), 42,2 (C1), 52,3 (OCH₃), 170,1 (C=O de éster), 198,7 (C=O de aldeído).

1.2.4.3 Síntese de piretróides

A um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL), contendo o sal de Wittig (obtido como descrito no item 1.2.4.1) sob atmosfera de nitrogênio, acrescentou-se THF anidro (5 mL), e a mistura foi mantida sob agitação magnética. Adicionou-se lentamente, a 0°C, butilítio (2,5 molL⁻¹ em hexano, 0,52 mL; 1,30 mmol). Após 15 minutos, o aldeído [7] (0,20 g, 1,28 mmol), dissolvido em THF (2 mL), foi adicionado lentamente. A temperatura foi mantida a 0°C durante meia hora e, em seguida, a mistura foi deixada a temperatura ambiente, sob agitação magnética, por três horas. Após esse tempo, evaporou-se o THF sob pressão reduzida, e adicionou-se água destilada (10 mL). Procedeu-se, então, a sucessivas extrações com éter dietílico (5 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secadas sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentradas à pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo. O produto bruto foi fracionado em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (proporção de cada mistura de eluente está descrito na Tabela 2).

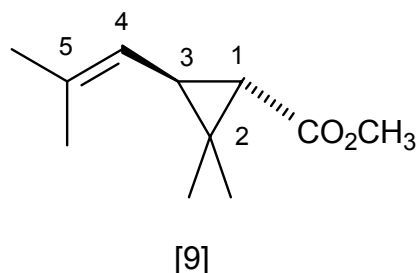
O procedimento anteriormente descrito foi utilizado para o preparo dos compostos [9] a [19]. As quantidades dos sais de Wittig, as proporções da mistura hexano/acetato de etila utilizados na purificação, os fatores de retenção (*R_f*) e os rendimentos para cada reação são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados referentes ao preparo e purificação dos compostos [9], [10],

[11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18] e [19].

Produto	Sal de Wittig (g, mmol)	(R _f) hexano/ acetato de etila	rendimento (g; %)
[9]	1;(1,11; 2,56)	(0,64) 20:1	(0,052; 23)
[10] e [11]	3;(1,22; 2,56)	(0,48 e 0,39) 30:1	(0,28; 80)
[12] e [13]	4;(1,31; 2,56)	(0,58 e 0,50) 20:1	(0,33; 83)
[14] e [15]	5;(1,08; 2,56)	(0,53 e 0,47) 40:1	(0,32; 95)
[16] e [17]	6;(1,04; 2,56)	(0,62 e 0,56) 20:1	(0,21; 66)
[18] e [19]	2;(1,10; 2,56)	(0,72 e 0,63) 40:1	(0,17; 60)

Dados obtidos para (1*S*,3*S*)-2,2-dimetil-3-[2-metilprop-1-en-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de metila [9]



Aspecto: óleo incolor

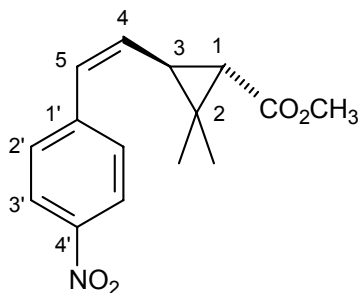
CCD: R_f: 0,64 (hexano/ acetato de etila 20:1)

IV (NaCl, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2953, 2926, 2878, 2736, 1727, 1439, 1378, 1197, 1163, 1115, 857, 807.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,12 (s, 3H, CH₃), 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,36 (d, 1H, J_{1,3}= 5,4, H1), 1,59-1,65 (m, 1H, H₃), 1,69 (s, 6H, =CCH₃), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 4,70 (dd, 1H, J_{4,3} = 8,1, J_{4,1} = 1,5, H4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,6 (CH_3), 22,4 (CH_3), 25,7 (C1), 28,6 (C2), 34,8 (C3), 51,7 (OCH_3), 60,6 ($=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 64,3 (C4), 121,4 ($=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 135,7 (C5), 173,0 ($\text{C}=\text{O}$).

Dados obtidos para (1*S*,3*S*)-2,2-dimetil-3-[(*Z*)-2-(4-nitrofenil)eten-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de metila [10]



Aspecto: sólido amarelo

CCD: R_f : 0,48 (hexano/ acetato de etila 30:1)

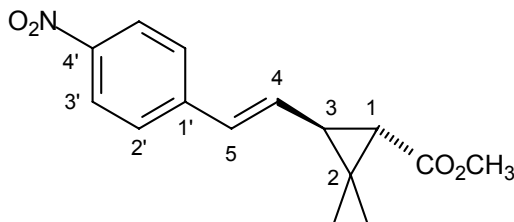
T_f : 56,5-57,8 °C

IV (KBr , $\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 2950, 1719, 1593, 1514, 1437, 1341, 1219, 1167, 1114, 871, 855, 774, 697.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (m, l, J (Hz), atrib.): 1,37 (s, 3H, CH_3), 1,42 (s, 3H, CH_3), 1,65 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,4$, H1), 2,39-2,44 (m, 1H, H3), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 5,72 (dd, 1H, $J_{4,3} = 9$ $J_{4,5} = 11,7$, H4), 6,65 (d, 1H, $J_{5,4} = 11,7$, H5), 7,59 (d, 2H, $J_{2',3'} = 8,7$, H2'), 8,32 (d, 2H, $J_{3',2'} = 8,7$, H3').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,5 (CH_3), 22,5 (CH_3), 29,7 (C2), 32,7 (C3), 35,8 (C1), 51,7 (OCH_3), 123,9 (C3'), 129,4 (C2'), 130,0 (C5), 132,8 (C4), 147,1 (C4'), 170,0 ($\text{C}=\text{O}$).

Dados obtidos para (1*S*,3*S*)-2,2-dimetil-3-[(*E*)-2-(4-nitrofenil)eten-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de metila [11]



[11]

Aspecto: sólido amarelo

CCD: R_f: 0,39 (hexano/ acetato de etila 30:1)

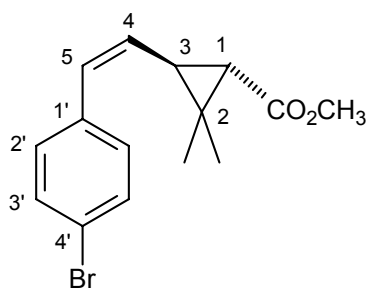
T_f: 56,5-57,8 °C

IV (KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2949, 1716, 1641, 1593, 1510, 1439, 1339, 1214, 1169, 1117, 970, 851, 749.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,39 (s, 3H, CH₃), 1,42 (s, 3H, CH₃), 1,78 (d, 1H, J_{1,2} = 5,4, H1), 2,20-2,30 (m, 1H, H3), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 6,20 (dd, 1H, J_{4,3} = 9,3, J_{4,5} = 15,6, H4), 6,72 (d, 1H, J_{5,4} = 15,6, H5), 7,50 (d, 2H, J_{2',3'} = 8,7, H2'), 8,28 (d, 2H, J_{3',2'} = 8,7, H3').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 20,7 (CH₃), 22,7 (CH₃), 29,7 (C2), 32,7 (C3), 35,0 (C1), 51,6 (OCH₃), 124,3 (C3'), 126,2 (C2'), 130,5 (C5), 132,8 (C4), 143,9 (C4'), 171,0 (C=O).

Dados obtidos para (1*S*,3*S*)-3-[(*Z*)-2-(4-bromofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [12]



[12]

Aspecto: óleo incolor

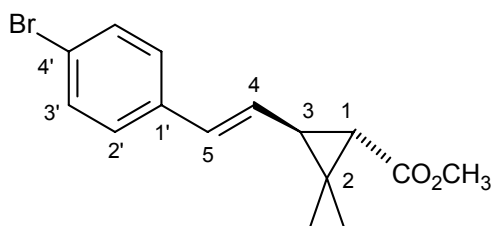
CCD: R_f : 0,58 (hexano/ acetato de etila 20:1)

IV (Csl, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3023, 2949, 1723, 1646, 1487, 1438, 1378, 1279, 1214, 1165, 1114, 1071, 1009, 962, 911, 839, 804, 553.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, J (Hz), atrib.): 1,35 (s, 3H, CH₃), 1,40 (s, 3H, CH₃), 1,57 (d, 1H, $J_{1,3} = 5,4$, H1), 2,40 (dd, 1H, $J_{3,1} = 5,4$, $J_{3,4} = 8,7$, H3), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 5,54 (dd, 1H, $J_{4,3} = 8,7$, $J_{4,5} = 11,7$, H4), 6,54 (d, 1H, $J_{5,4} = 11,7$, H5), 7,10-7,26 (m, 2H, H2'), 7,31-7,60 (m, 2H, H3').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,2 (CH₃), 22,5 (CH₃), 29,8 (C2), 34,7 (C3), 36,2 (C1), 51,7 (OCH₃), 121,0 (C1'), 126,7 (C2'), 128,0 (C4), 130,5 (C5), 132,8 (C3'), 136,4 (C4), 172,4 (C=O).

Dados obtidos para (1*S*,3*S*)-3-[(*E*)-2-(4-bromofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [13]



[13]

Aspecto: óleo incolor

CCD: R_f: 0,50 (hexano/ acetato de etila 20:1)

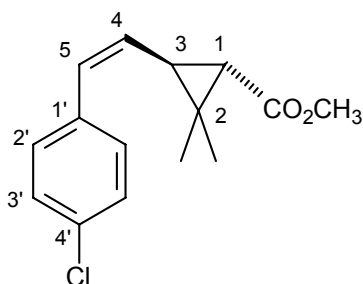
IV (NaCl, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3026, 2951, 2924, 2852, 1727, 1646, 1487, 1439, 1398, 1379, 1352, 1280, 1211, 1168, 1115, 1072, 1009, 963, 913, 867, 845, 805, 511*.

* sinal apresentado no espectro feito em CsI

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,30 (s, 3H, CH₃), 1,67 (d, 1H, J_{1,3} = 5,4, H1), 2,20 (dd, 1H, J_{3,1} = 5,4, J_{3,4} = 8,7, H3), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 5,93 (dd, 1H, J_{4,3} = 8,7, J_{4,5} = 15,6, H4), 6,48 (d, 1H, J_{5,4} = 15,6, H5), 7,17 (dd, 2H, J_{2',3'} = 6,6, J_{2',2'} = 1,8, H2'), 7,40 (dd, 2H, J_{3',2'} = 6,6, J_{3',3'} = 2,1, H3').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 20,6 (CH₃), 22,4 (CH₃), 29,7 (C2), 34,9 (C3), 36,9 (C1), 51,9 (OCH₃), 121,0 (C1'), 127,6 (C2'), 128,4 (C4), 130,9 (C5), 131,8 (C3'), 136,3 (C4), 172,5 (C=O).

Dados obtidos para (1S,3S)-3-[(Z)-2-(4-clorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [14]



[14]

Aspecto: óleo incolor

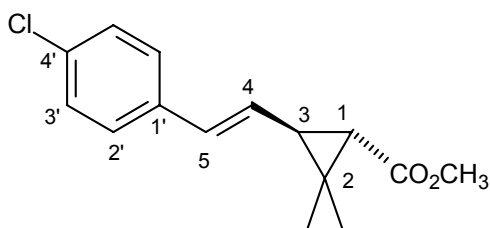
CCD: R_f: 0,53 (hexano/ acetato de etila 40:1)

IV (KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2951, 1725, 1490, 1441, 1399, 1281, 1222, 1165, 1115, 1092, 1013, 841, 777, 487.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, *J*(Hz), atrib.): 1,31 (s, 3H, CH₃), 1,36 (s, 3H, CH₃), 1,55 (d, 1H, *J*_{1,3} = 5,4, H1), 2,34-2,39 (m, 1H, H3), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 5,48 (dd, 1H, *J*_{4,5} = 8,4, *J*_{4,3} = 11,4, H4), 6,50 (d, 1H, *J*_{5,4} = 11,4, H5), 7,28-7,40 (m, 4H, aromáticos).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,4 (CH₃), 22,5 (CH₃), 29,4 (C2), 31,3 (C3), 32,7 (C1), 51,5 (OCH₃), 128,8 (C3'), 130 (C5), 130,9 (C2'), 131,0 (C4), 133,1 (C1'), 135,5 (C4'), 171,0 (C=O).

Dados obtidos para (1*S*,3*S*)-3-[(*E*)-2-(4-clorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [15]



[15]

Aspecto: óleo incolor

CCD: R_f: 0,47 (hexano/ acetato de etila 40:1)

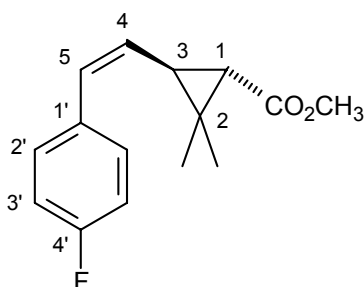
IV (KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3027, 2951, 1724, 1492, 1463, 1435, 1403, 1392, 1381, 1351, 1279, 1211, 1166, 1116, 1092, 976, 959, 845, 832, 808, 487*.

* *sinal apresentado no espectro feito em CsI*

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, *J*(Hz), atrib.): 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,30 (s, 3H, CH₃), 1,65 (d, 1H, *J*_{1,3} = 5,4, H1), 2,16-2,20 (m, 1H, H3), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 5,89 (dd, 1H, *J*_{4,5} = 15,6, *J*_{4,3} = 9, H4), 6,48 (d, 1H, *J*_{5,4} = 15,6, H5), 7,22-7,26 (m, 4H, aromáticos).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,7 (CH₃), 22,6 (CH₃), 29,2 (C2), 34,4 (C3), 36,6 (C1), 51,4 (OCH₃), 127,2 (C3'), 128,1 (C5), 128,9 (C2'), 131,2 (C4), 133,1 (C1'), 135,8 (C4'), 170,9 (C=O).

Dados obtidos para (1S,3S)-3-[(Z)-2-(4-fluorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [16]



[16]

Aspecto: óleo incolor

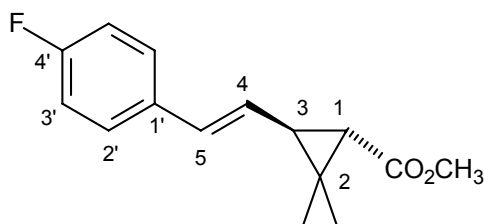
CCD: R_f: 0,62 (hexano/ acetato de etila 20:1)

IV (NaCl, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3020, 2951, 2874, 1725, 1602, 1508, 1440, 1379, 1326, 1281, 1223, 1193, 1166, 1115, 964, 912, 842, 694..

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,33 (s, 3H, CH₃), 1,38 (s, 3H, CH₃), 1,57 (d, 1H, J_{1,3} = 5,4, H1), 2,27-2,31 (m, 1H, H3), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 5,38 (dd, 1H, J_{4,5} = 11,7, J_{4,3} = 8,4, H4), 6,80 (d, 1H, J_{5,4} = 11,7, H5), 6,94-7,00 (m, 2H, H2'), 7,20-7,30 (m, 2H, H3').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,7 (CH₃), 22,6 (CH₃), 29,1 (C2), 34,4 (C3), 36,6 (C1), 51,5 (OCH₃), 115,5 (d, J = 21,7, C3'), 128,3 (C4), 130,5 (d, J = 7,5, C2'), 131,0 (C5), 133,1 (d, J = 3,45, C1'), 162,5 (d, J = 246, C4'), 171,1 (C=O).

Dados obtidos para (1S,3S)-3-[(E)-2-(4-fluorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [17]



[17]

Aspecto: óleo incolor

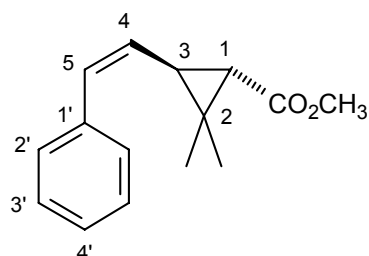
CCD: R_f: 0,56 (hexano/ acetato de etila 20:1)

IV (KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3034, 2951, 2926, 2873, 1727, 1601, 1509, 1439, 1282, 1230, 1211, 1168, 1115, 963, 838, 750.

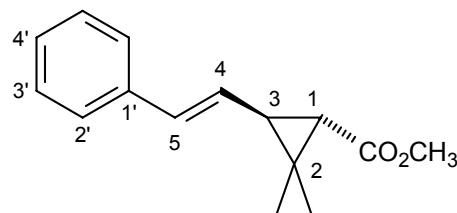
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,35 (s, 3H, CH₃), 1,40 (s, 3H, CH₃), 1,67 (d, 1H, J_{1,3} = 5,4, H1), 2,00-2,25 (m, 1H, H3), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 5,90 (dd, 1H, J_{4,5} = 15,6, J_{4,3} = 8,7, H4), 6,58 (d, 1H, J_{5,4} = 15,6, H5), 7,00-7,10 (m, 2H, H2'), 7,30-7,35 (m, 2H, H3').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,7 (CH₃), 22,6 (CH₃), 29,1 (C2), 34,4 (C3), 36,6 (C1), 51,4 (OCH₃), 115,7 (d, J = 21,7, C2'), 127,4 (C4), 127,5 (d, J = 32,6, C3'), 131,2 (C5), 133,1 (d, J = 3,45, C1'), 162,5 (d, J = 246, C4'), 170,9 (C=O).

Síntese de (1S,3S)-3-[(Z)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [18] e (1S,3S)-3-[(E)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [19]



[18]



[19]

Dados referentes à mistura de composto [18] e [19]:

Aspecto: óleo incolor

IV (NaCl, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3025, 2950, 2873, 1725, 1598, 1492, 1438, 1378, 1352, 1281, 1212, 1165, 1115, 1028, 996, 961, 912, 865, 841, 819, 763, 752, 694.

Dados referentes ao composto [18]:

CCD: R_f: 0,72 (hexano/ acetato de etila 40:1)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,23 ou 1,24 (s, 3H, CH₃)*, 1,26 ou 1,27 (s, 3H, CH₃)*, 1,57 (d, 1H, J_{1,3} = 5,4, H1), 2,41-2,47 (m, 1H, H3), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 5,43 (dd, 1H, J_{4,5(cis)} = 11,4, J_{4,3(cis)} = 8,4, H4), 6,56 (d, 1H, J_{5,4(cis)} = 11,4, H5), 7,18-7,40 (m, 5H, 2xH2', 2xH3', H4').

* não foi possível atribuir estes sinais inequivocamente a [18] ou [19].

Dados referentes ao composto [19]:

CCD: R_f: 0,63 (hexano/ acetato de etila 40:1)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,23 ou 1,24 (s, 3H, CH₃)*, 1,26 ou 1,27 (s, 3H, CH₃)*, 1,69 (d, 1H, J_{1,3} = 5,4, H1), 2,20-2,60 (m, 1H, H3), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 5,97 (dd, 1H, J_{4,5(trans)} = 15,6, J_{4,3(trans)} = 8,4, H4), 6,56 (d, 1H, J_{5,4(trans)} = 15,6, H5), 7,18-7,40 (m, 5H, 2xH2', 2xH3',H4').

* não foi possível atribuir estes sinais inequivocamente a [18] ou [19].

Dados referentes à mistura de composto [18] e [19]:

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 20,4 e 20,6 (CH₃)*, 22,3 e 22,4 (CH₃)*, 28,8 e 29,6 (C2)*, 33,3 (C1 de [18]), 34,6 (C1 de [19]), 35,8 (C3 de [19]), 36,4 (C3 de [18]), 51,7 e 51,8 (OCH₃)*, 126,1 e 127,2 (C2')*, 127,3 e 128,4 (C4')*, 127,5 (C4 de [19]), 128,8 e 128,9 (C3')*, 129 (C4 de [18]), 131,9 e 132,2 (C5)*, 137,3 e 137,5 (C1')*, 172,5 e 172,6 (C=O)*.

* não foi possível atribuir estes sinais inequivocamente a [18] ou [19].

1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.3.1. Preparo de intermediário-chave para a síntese de piretróides.

Visando o preparo de compostos análogos às piretrinas, potencialmente inseticidas, utilizou-se a rota sintética ilustrada na Figura 7, partindo-se do açúcar D-manitol [1], disponível comercialmente.

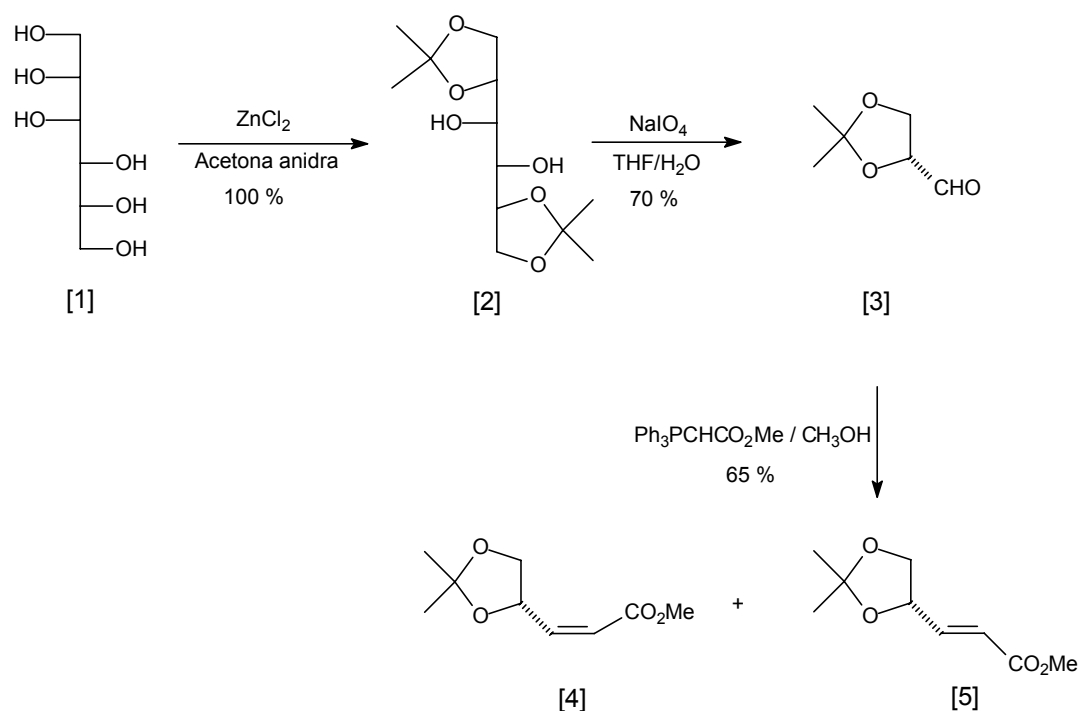


Figura 7 – Rota sintética para o preparo de intermediário-chave para a síntese de piretróides a partir de D-manitol

A acetalação é uma técnica muito utilizada em síntese orgânica para proteção de grupos reativos, pois os acetais são estáveis sob várias

condições, podendo ser facilmente removido por hidrólise ácida. Uma das propostas de síntese de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol [2] foi realizada por Chittenden (CHITTENDEN, 1980) utilizando D-manitol e 2,2-dimetoxipropano em 1,2-dimetoxietano sob refluxo, em rendimento de 52%.

O composto [1] foi submetido à reação de proteção originando o acetal [2] segundo metodologia modificada de Baer (BAER, 1945). O procedimento sintético para essa reação consistiu em dissolver o cloreto de zinco em acetona seguido de adição de D-manitol [1]. O término da reação foi observado quando a mistura reacional se apresentou límpida, ou seja, todo o açúcar (insolúvel em acetona) foi transformado em acetal (solúvel em acetona). A função do cloreto de zinco é formar um complexo com a acetona e, assim, aumentar o caráter eletrofílico do carbono da carbonila, facilitando a reação com a hidroxila de [1]. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada onde se observou uma mancha referente ao produto desejado. O composto [2] foi obtido como um sólido amorfo branco em rendimento quantitativo após elaboração. O acetal [2] foi caracterizado por análise dos espectros no IV e de RMN de ^1H e ^{13}C .

No espectro no IV, foram observadas duas bandas em 3403 e 3280 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação O-H, indicativas de presença de hidroxila, assim como, duas bandas na região 1370-1390 cm^{-1} referentes à deformação C-H das metilas geminais (Figura 8). Essas bandas são evidências da formação de acetal.

No espectro de RMN de ^1H , os sinais mais importantes que evidenciaram a formação do acetal [2] foram dois simpletos em δ 1,36 e δ 1,42 integrando para 6 hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios metílicos e um duplete em δ 2,66 atribuído ao hidrogênio da hidroxila (Figura 9).

No espectro de RMN de ^{13}C do acetal [2] (Figura 10), a presença de dois sinais em δ 25,7 e δ 27,2 atribuídos aos carbonos metílicos também confirmaram a formação do acetal.

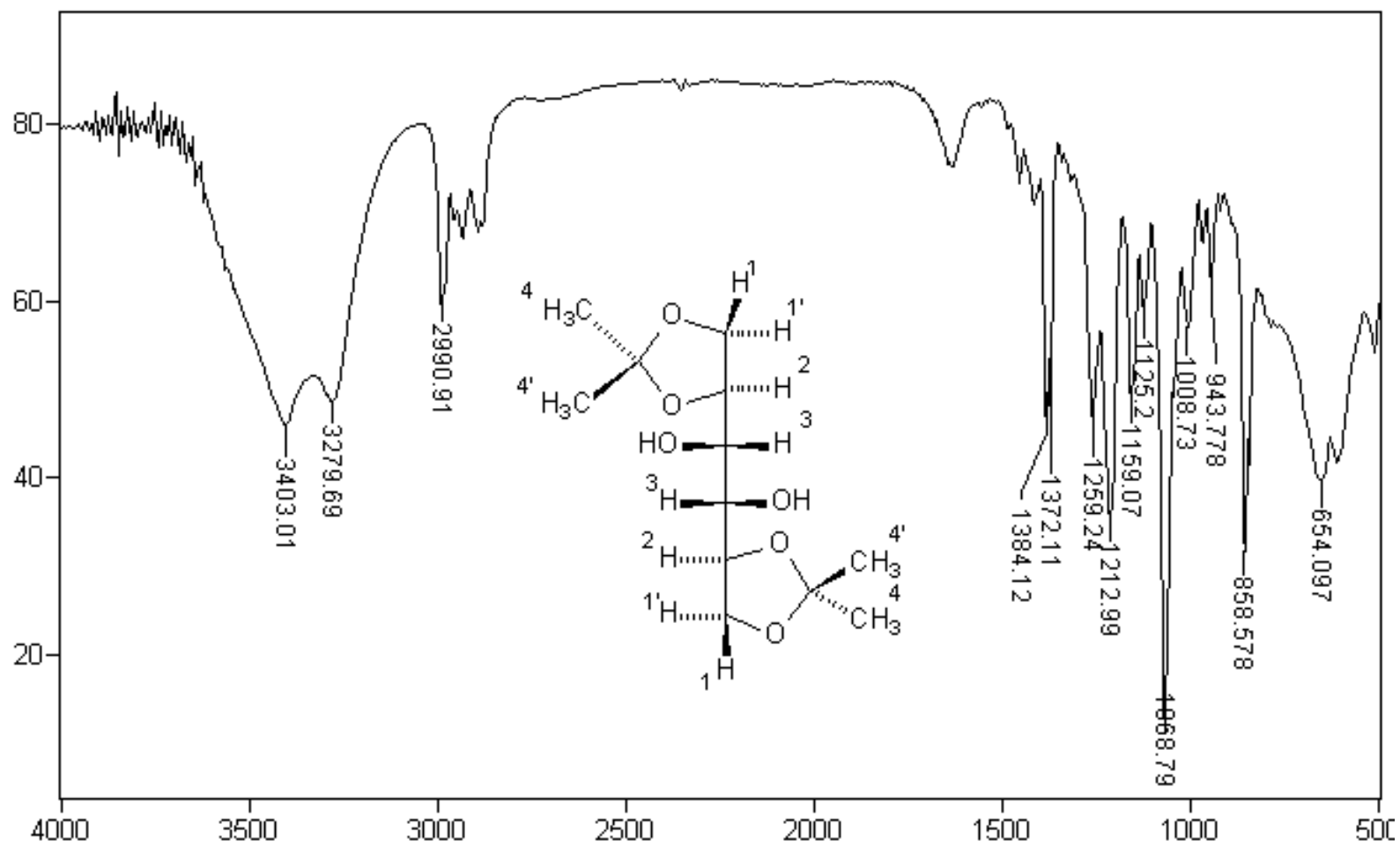


Figura 8 - Espectro no IV de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol [2]

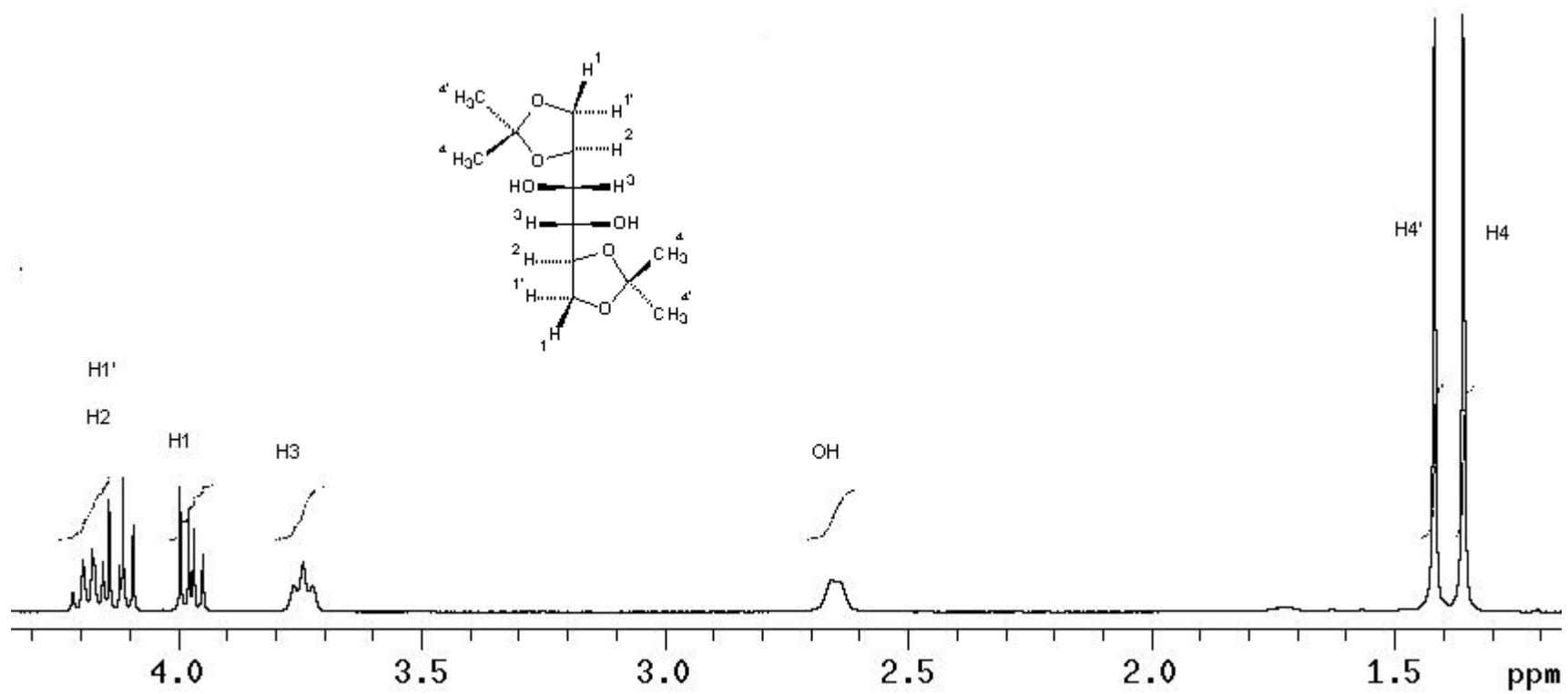


Figura 9– Espectro de RMN de ^1H de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol [2].

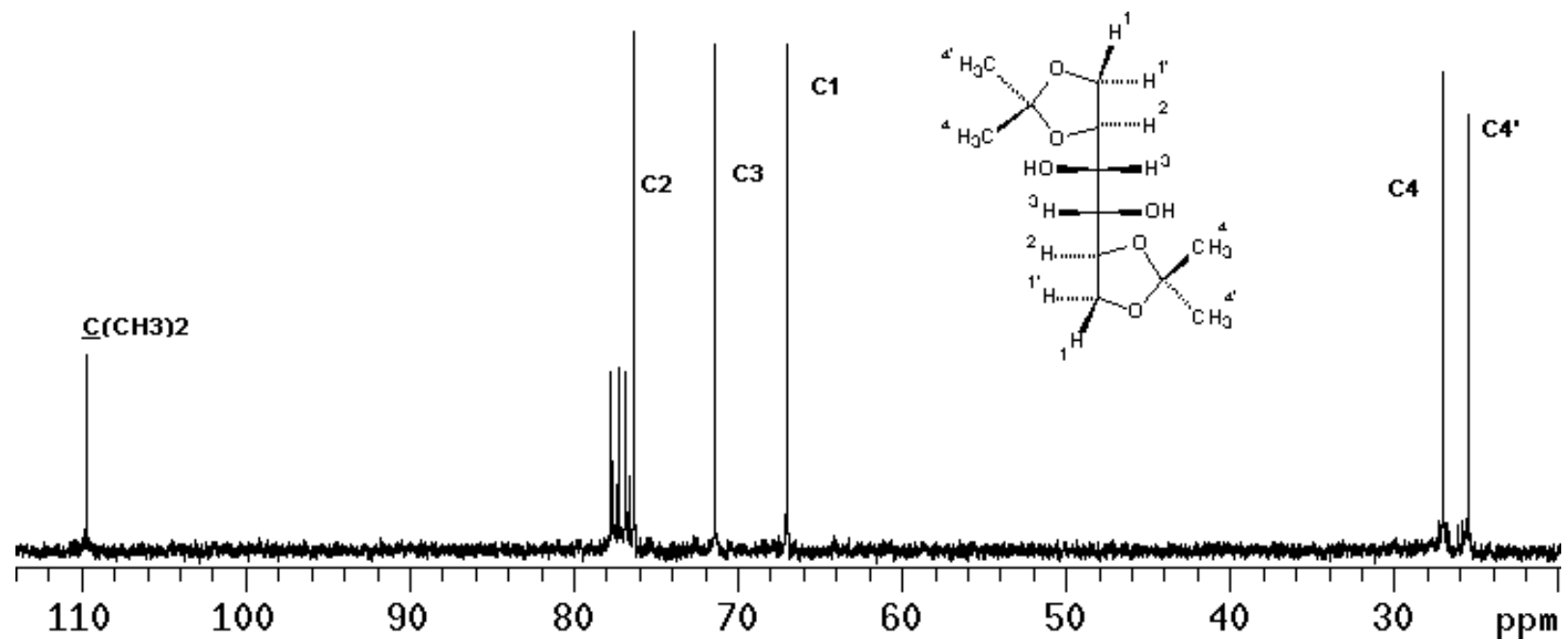


Figura 10 – Espectro de RMN de ^{13}C de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol [2].

A atribuição completa dos sinais de RMN de ^1H foi feita utilizando a técnica de dupla irradiação. Como se pode observar na Figura 11 (b), a irradiação em H3, mostrou uma alteração na multiplicidade do sinal em δ 2,66 (OH), passando de um duplete para um simpleto. Desacoplamento de H2 (Figura 11 (c)), faz com que o duplete duplo em δ 3,75 se transforme em um duplete, sugerindo que este sinal seja de H3. O sinal de H1 torna-se um simpleto deformado devido a sua proximidade ao sinal irradiado. Também foi observada uma modificação na multiplicidade ao desacoplar o OH (Figura 11 (d)), duplete duplo passando a duplete em δ 3,75, confirmando a atribuição do sinal a H3.

As atribuições dos sinais das metilas foram feitas com o auxílio de NOEDIF (Figura 12). Irradiação do sinal em δ 1,36 levou a um NOE de 1,54% nos sinais em δ 4,13-4,23 (H1' e H2), sendo o sinal em δ 1,36 atribuído a H4'. Irradiação do sinal em δ 1,42 apresentou um NOE de 0,55% com no sinal em δ 3,75 (H1), sendo este sinal atribuído a H4.

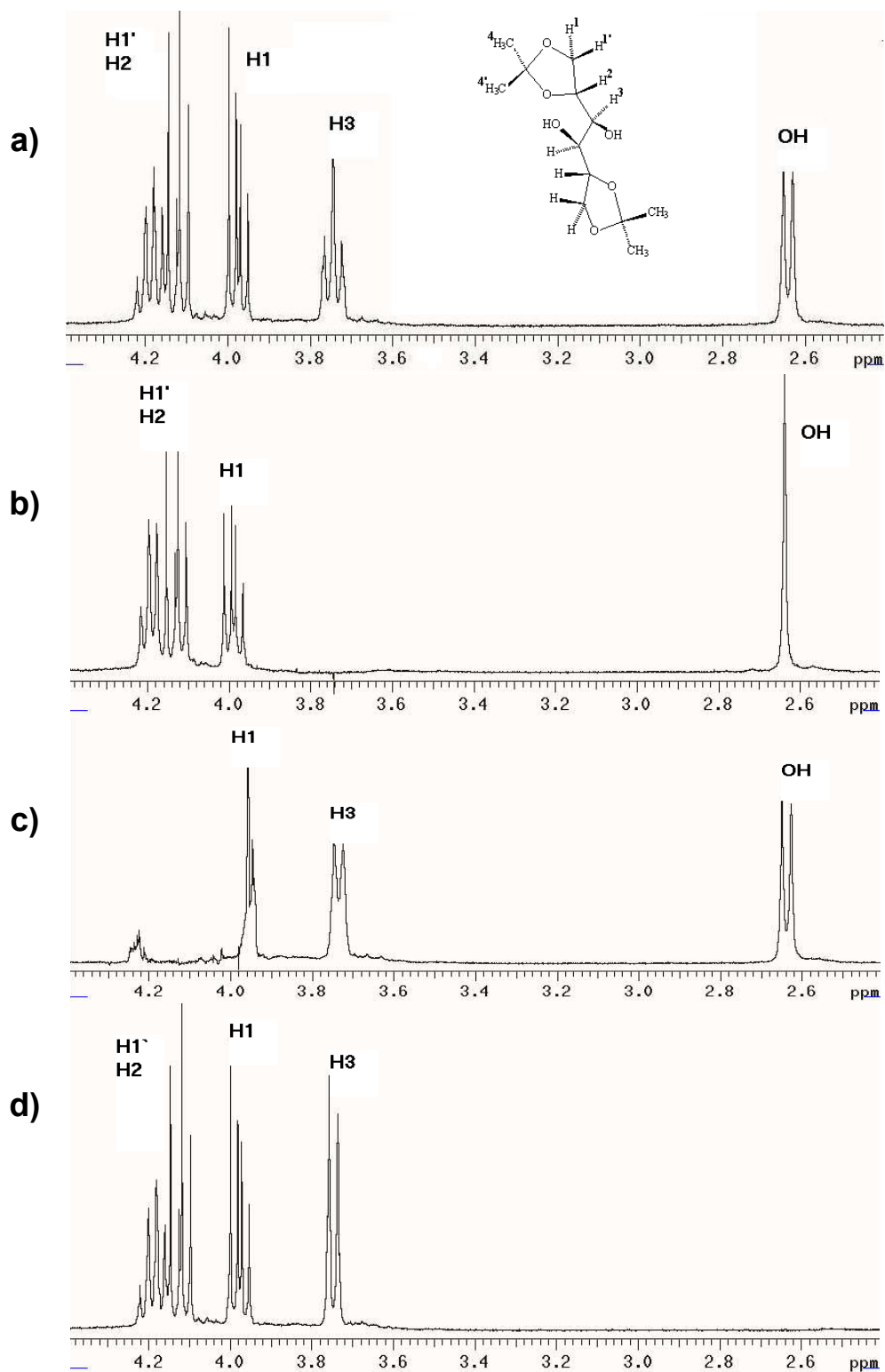


Figura 11 – Espectro parcial de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol [2]. (b) H3 desacoplado. (c) H1'e H2 desacoplados. (d) OH desacoplado.

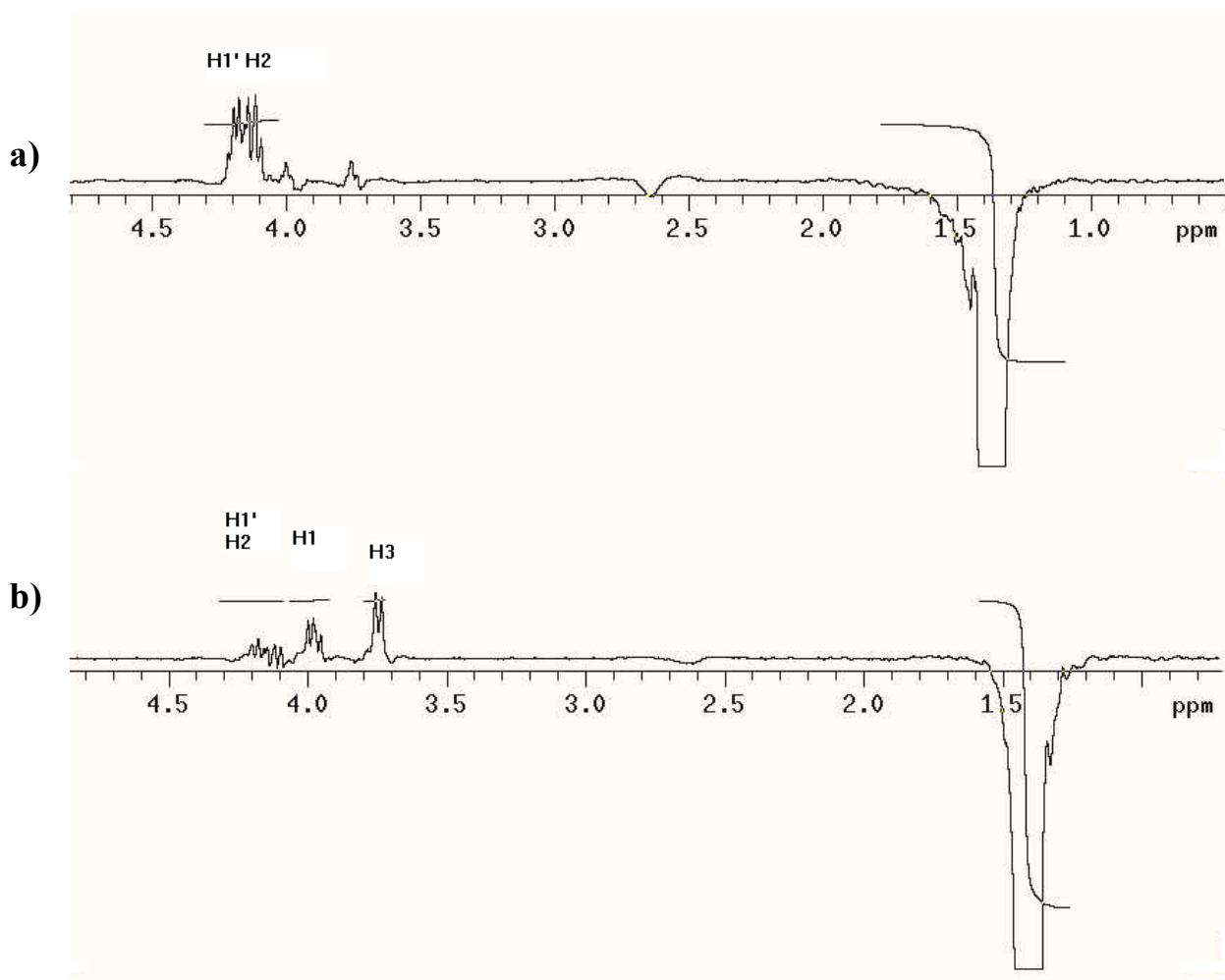
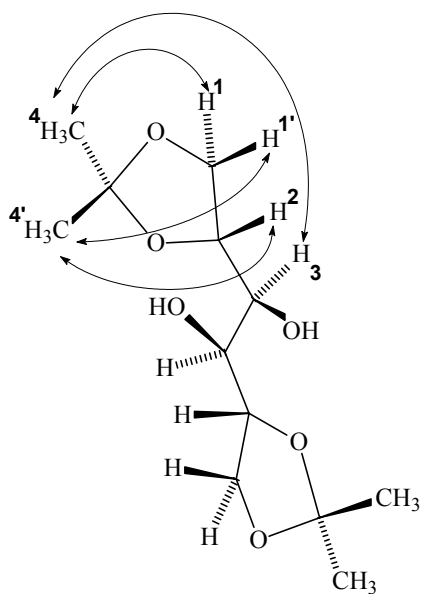


Figura 12 – Espectro de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol [2]. (a) irradiado o sinal em δ 1,36 (b) irradiado o sinal em δ 1,42.

2,3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldeído [3] foi preparado por clivagem oxidativa do diol [2] com metaperiodato de sódio (Figura 7). O final da reação foi verificado por CCD com o consumo de todo o material de partida. A formação do aldeído foi confirmada por reação com reagente de Tollens (Ag_2O).]

A reação do aldeído [3] com metoxycarbonilmetileno(trifenil)fosforano preparado no item (1.2.4.1) levou à formação dos alquenos *cis* [4] e *trans* [5] (Figura 7) na proporção de 4:1, respectivamente, em rendimento de 65 %. O *cis* [4] é formado preferencialmente quando se realiza a reação a 0°C em metanol, conforme descrito na literatura (ALVARENGA *et al.*, 1996) (Figura 13). O produto final formado em maior quantidade por este mecanismo depende do solvente e da temperatura. Solventes próticos como metanol podem interagir com os intermediários 3a e 3b, formando ligação de hidrogênio. O abaixamento da temperatura favorece a formação do intermediário 3a por ser mais estável que o intermediário 3b. Desta forma, como 3a' está em equilíbrio com 3a, que foi formado em maior proporção na etapa anterior, 3a' será mais favorecido em rendimento que 3b'. Assim, o éster *cis* será obtido como produto principal nestas condições. Por outro lado, o composto *trans* seria favorecido em presença de solventes apróticos e temperaturas mais elevadas.

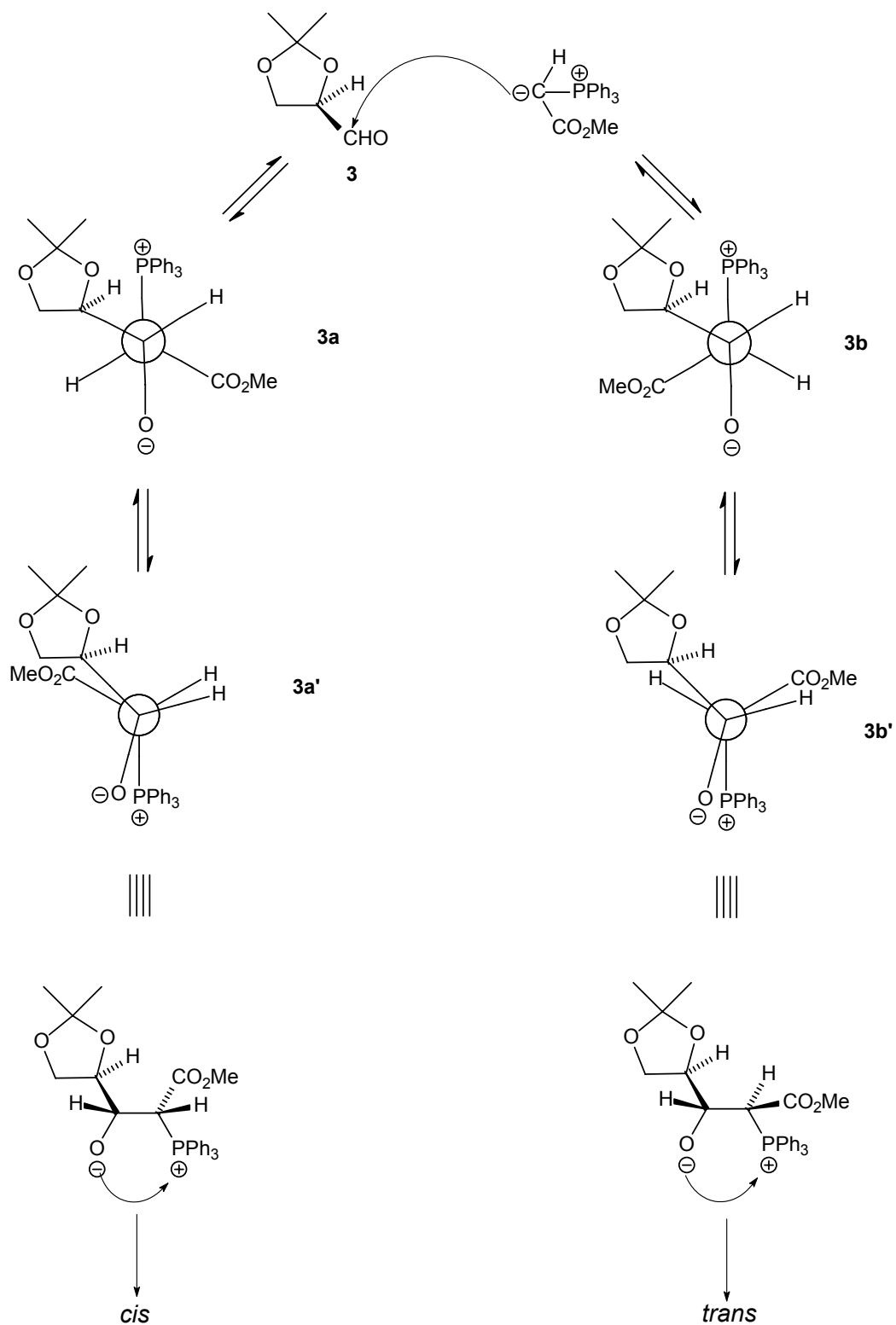


Figura 13– Proposta mecanística para a formação majoritária de (S)-(Z)-4,5-O-isopropilidenopent-2-enoato de metila [4]

Os ésteres [4] e [5] foram caracterizados pelas espectroscopias no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C . As bandas em 1720 e 1727 cm^{-1} nos espectros no IV confirmaram a presença da carbonila de éster. A estereoquímica da ligação

dupla pode ser indicada pela banda de média intensidade em 1642 cm^{-1} e de intensidade fraca em 1663 cm^{-1} para o *cis* e *trans* alquenos, respectivamente (Figuras 14 e 15).

No espectro de RMN de ^1H dos ésteres [4] e [5], o sinal de metoxila em torno de $\delta\ 3,70$ é a principal evidência da obtenção desses compostos.

No espectro de RMN de ^1H do composto *cis* [4] foram observados dois simpletos em $\delta\ 1,37$ e $\delta\ 1,43$ integrando para 3 hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios metílicos, mas o sinal de metoxila em torno $\delta\ 3,70$ é a principal evidência da obtenção desse composto. A geometria da ligação dupla é confirmada pelo padrão de desdobramento dos sinais de H2 e H3 e pelas constantes de acoplamento, onde o duplete duplo em $\delta\ 5,84$ atribuído a H2 do *cis* alqueno (Figura 16) é devido ao acoplamento de H3 e H4 ($J_{2,3} = 11,7$ e $J_{2,4} = 1,5$ Hz), respectivamente, e um duplete duplo em $\delta\ 6,35$ atribuído a H3 devido aos acoplamentos de H3 com H2 e H4 ($J_{2,4} = 1,5$ Hz, $J_{3,4} = 6,6$ Hz). A constante de acoplamento observada para o isômero *cis* ($J_{2,3} = 11,7$ Hz) está de acordo com o valor descrito na literatura (SILVERSTEIN *et al.*, 1991)

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 17), além do sinal de carbono de metoxila em $\delta\ 51,7$, os sinais de carbonos olefínicos em $\delta\ 120,5$ e $\delta\ 149,7$ atribuídos a C2 e C3, respectivamente, são fortes evidências da formação do alqueno.

Para o isômero *trans*, os sinais de RMN de ^1H mais importantes foram o duplete duplo em $\delta\ 6,10$ atribuído a H-2 (Figura 18) devido ao acoplamento com H3 e H4 ($J_{2,3} = 15,6$ Hz e $J_{2,4} = 1,5$ Hz) e um duplete duplo em $\delta\ 6,89$ atribuído a H3 ($J_{2,4} = 1,5$ Hz, $J_{3,4} = 7,5$ Hz).

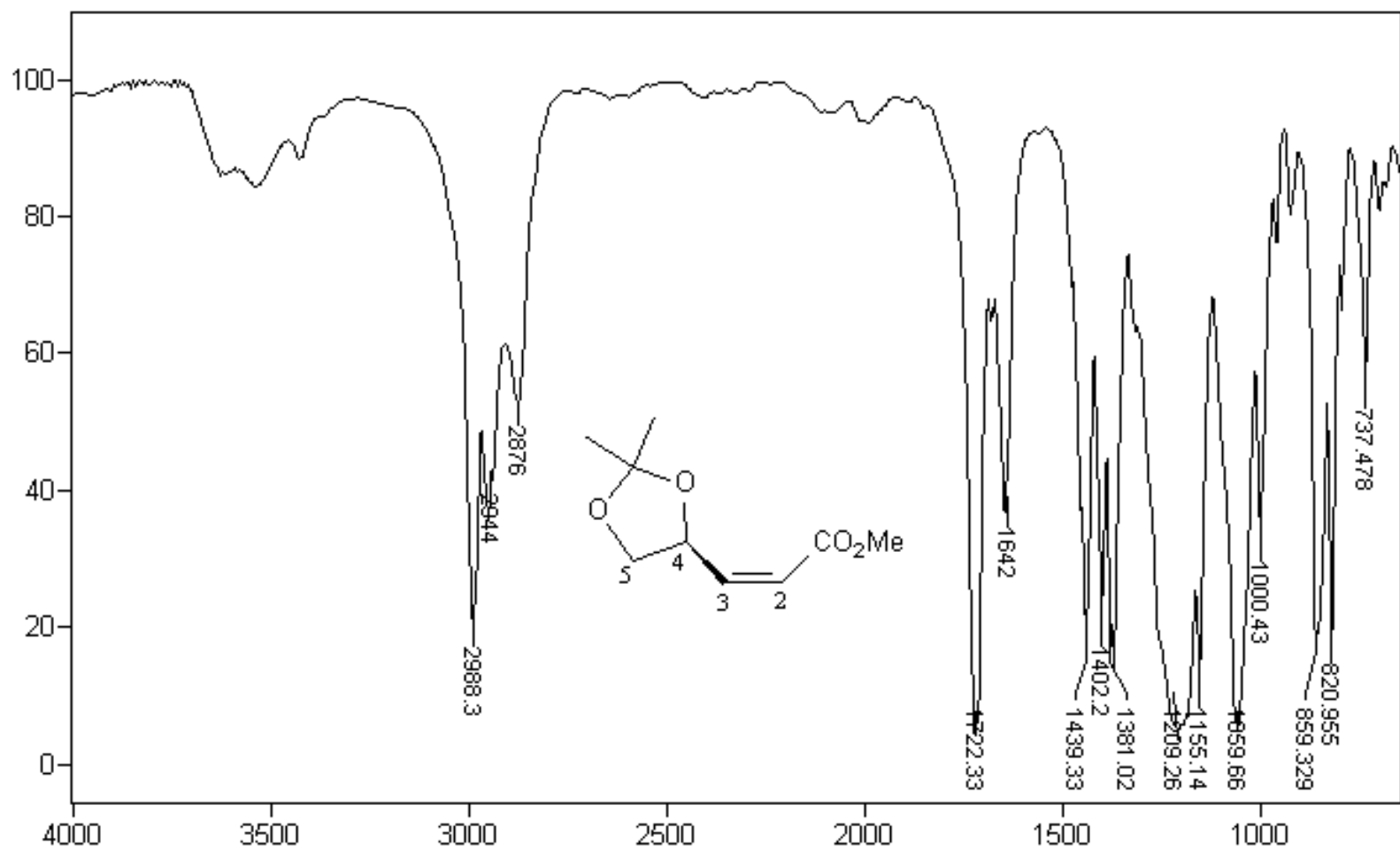


Figura 14 - Espectro no IV de (S)-(Z)-4,5-O-isopropilidenopent-2-enoato de metila [4]

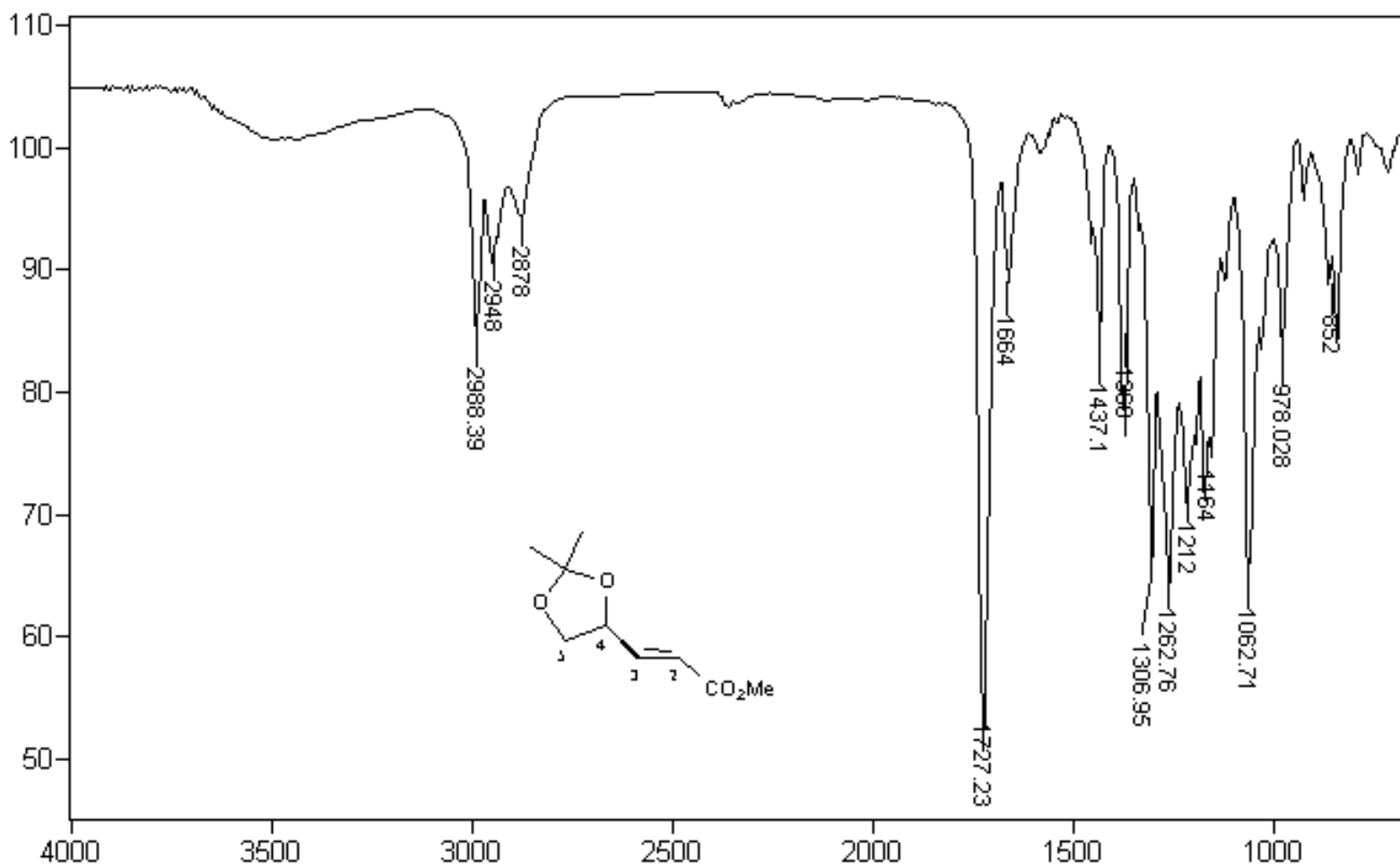


Figura 15 – Espectro no IV de (S)-(E)-4,5-O-isopropilidenopent-2-enoato de metila [5]

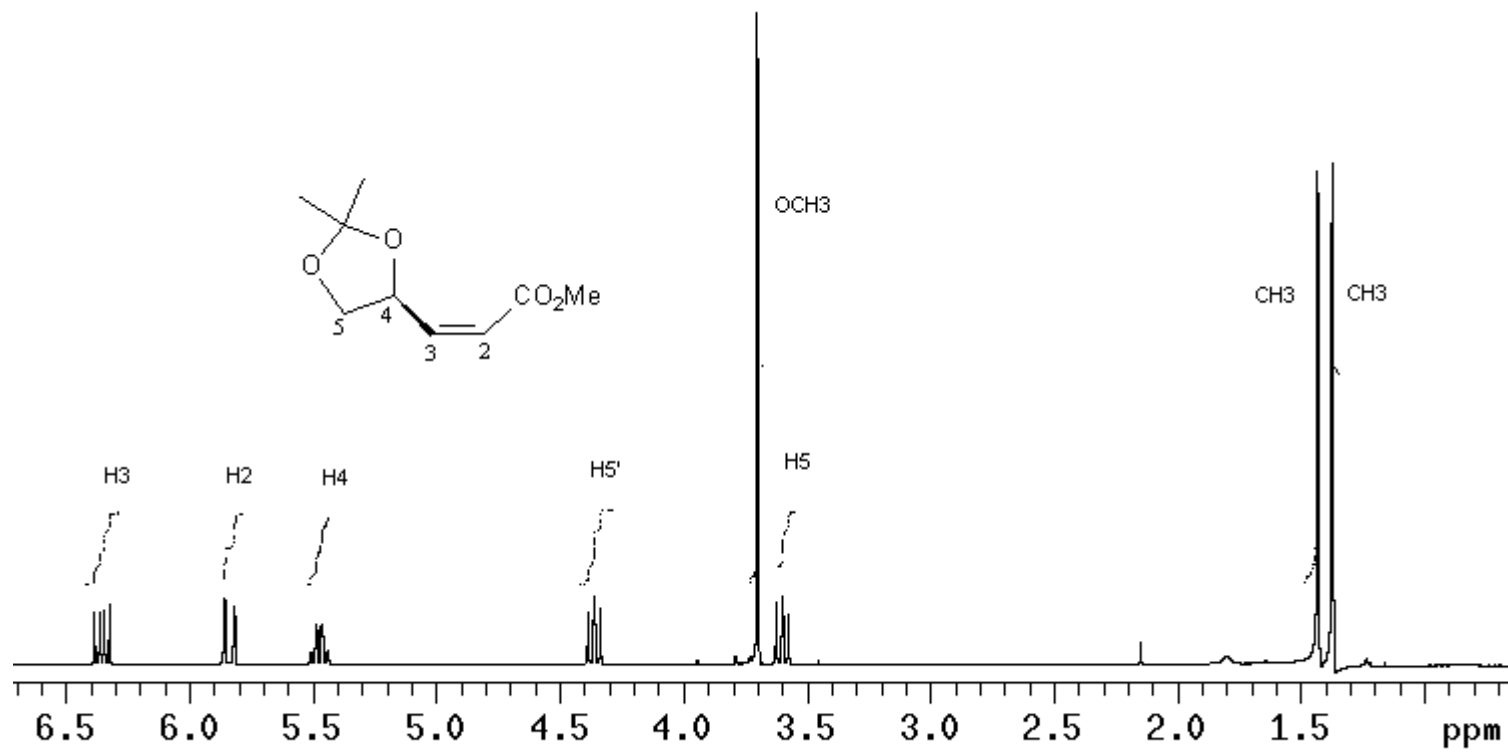


Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H de (S)-(Z)-4,5-O-isopropilidenopent-2-enoato de metila [4]

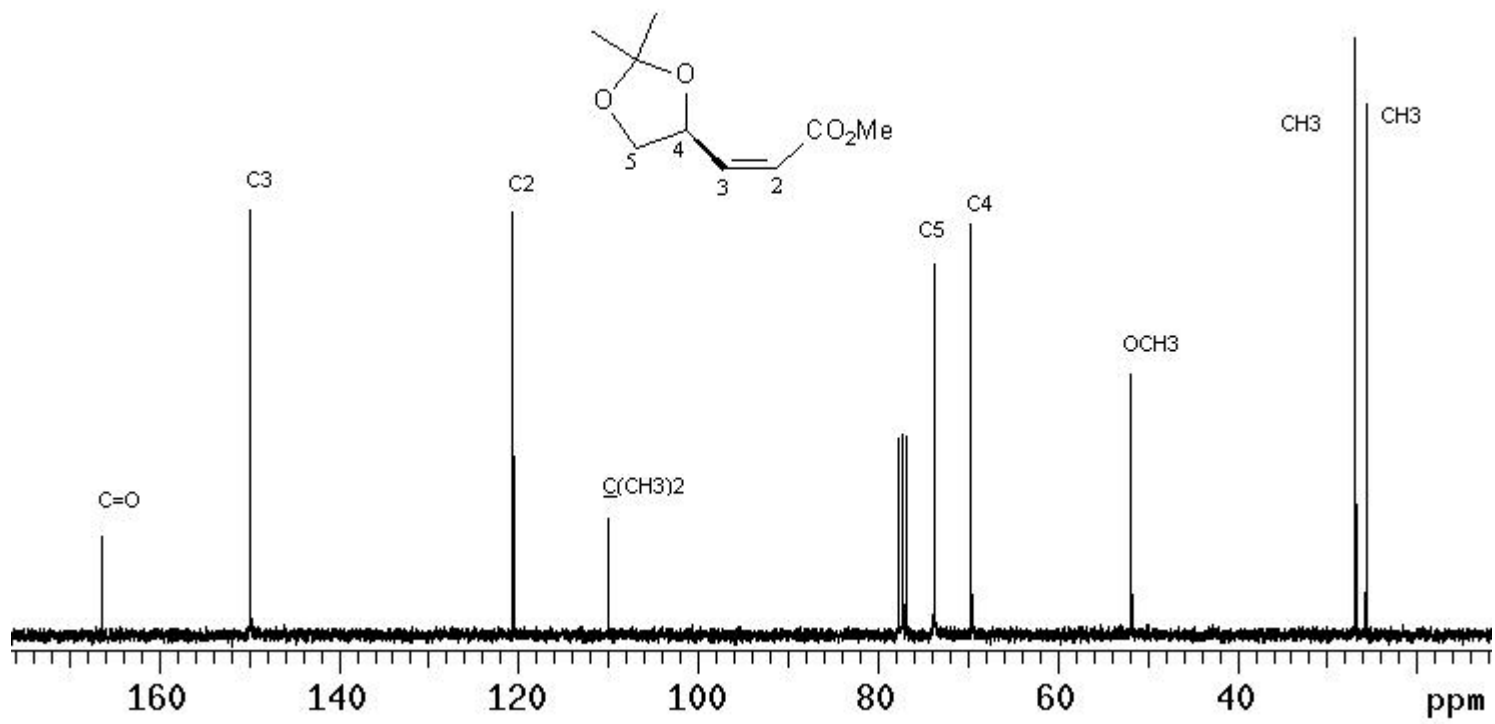


Figura 17 – Espectro de RMN de ^{13}C de (S)-(Z)-4,5-O-isopropilidenopent-2-enoato de metila [4]

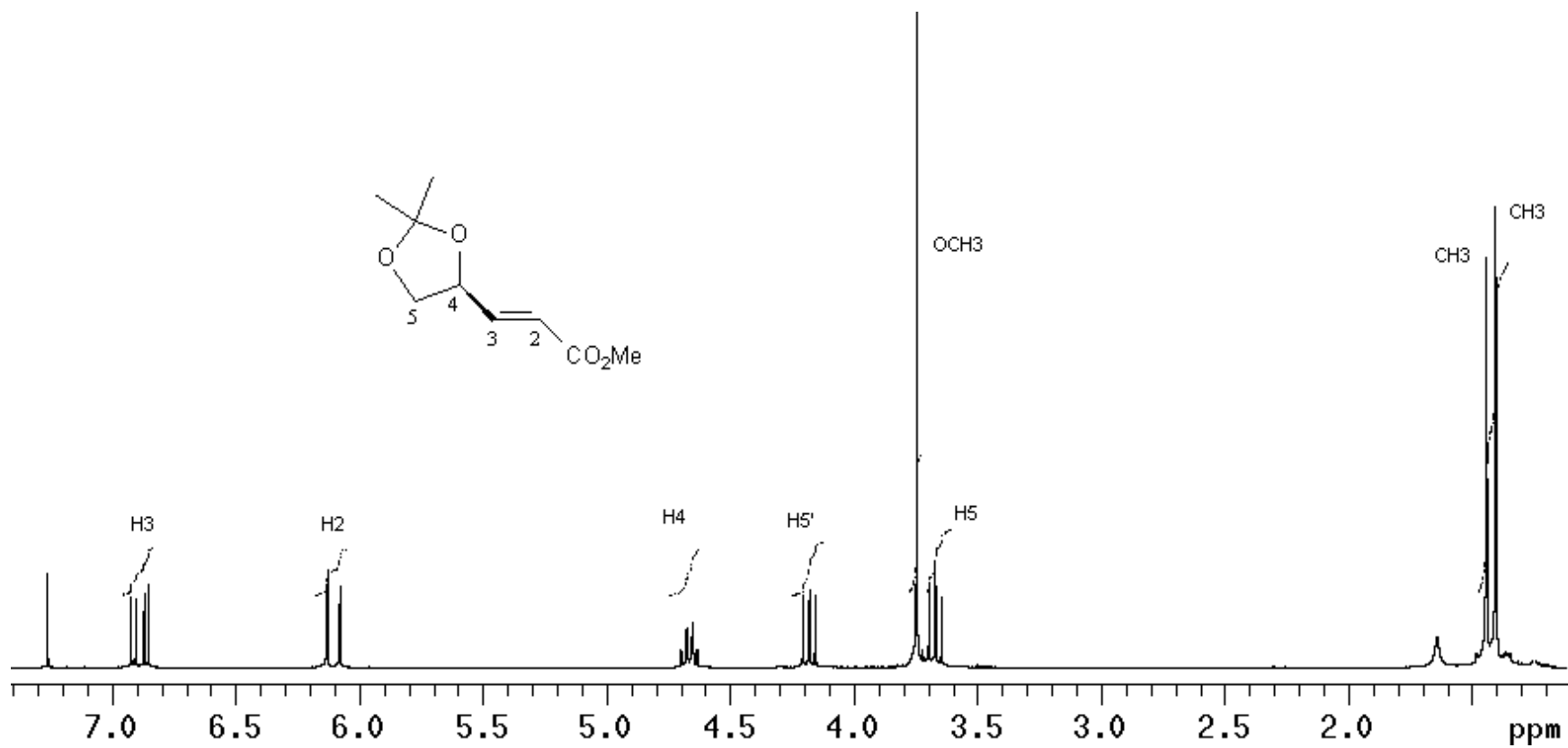
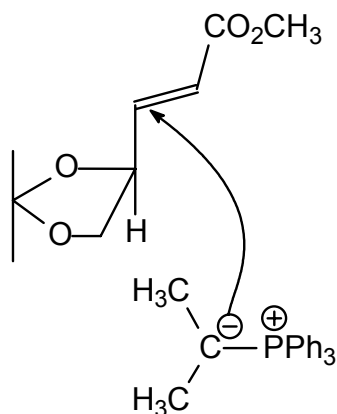


Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H de (S)-(E)-4,5-O-isopropilidenopent-2-enoato de metila [5]

O objetivo da próxima etapa de síntese é a formação do anel de três membros a partir do composto [4]. O composto [5] será utilizado em trabalhos posteriores. Nesse sentido, algumas condições de síntese foram estudadas por Krief (KRIEF *et al.*, 1993). Dentre estas se destacam a utilização de ilídeos de enxofre e fósforo. Segundo o mesmo autor, este tipo de reação é altamente estereoespecífica utilizando ilídeo de enxofre e completamente estereosseletiva na presença de ilídeo de fósforo, ou seja, tanto alquenos *cis* quanto *trans* darão *trans*-ciclopropanos utilizando os compostos de fósforo. Um estudo detalhado deste mecanismo feito por Krief propõe que, em sistemas α,β -insaturados deste tipo, o ataque do ilídeo de fósforo acontece pela face *Re* quando a molécula apresenta geometria *cis*, enquanto que em moléculas que apresentam geometria *trans* o ataque acontece pela face *Si* como mostrado na Figura 19.

Ataque pela face Si



Ataque pela face Re

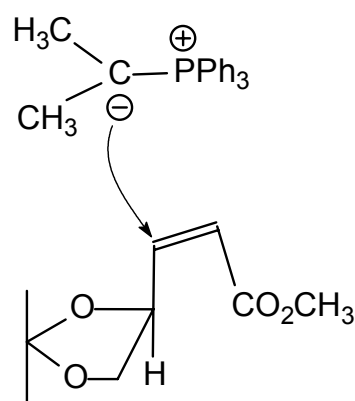


Figura 19 – Esquema mostrando o ataque pela face *Re* e *Si* de uma mesma molécula

Moléculas aquirais podem ser convertidas em moléculas quirais através de substituição em átomos sp^3 ou por adição em átomos sp^2 . Este fenômeno é denominado de proquiralidade. As moléculas que possuem átomos com estas características são chamadas de moléculas proquirais. Estas moléculas possuem duas faces denominadas de enantiofaces. Assim, em moléculas que possuem um centro proquiral trigonal, a face que apresenta os três grupos ligantes com orientação horária é chamada de face *Re* (de *rectus*). Da mesma

forma, a face que possui os três grupos ligantes com orientação anti-horária é denominada de face *Si* (de *sinister*). Cada uma dessas faces leva a um produto com configuração absoluta diferente. Esta terminologia pode ser aplicada também para moléculas que possuem dois centros proquirais como os alquenos. Neste caso as faces são analisadas para cada centro proquiral separadamente, ou seja, cada átomo da dupla apresenta uma face *Re* e uma face *Si*.

Assim, a reação se processa por um mecanismo semelhante à reação de Wittig (Figura 20), diferindo por não acontecer em um centro carbonílico. Para isso, o ílide de fósforo foi obtido por reação entre o sal de Wittig [1], preparado no item (1.2.4.1) com butilítio. A este sistema foi adicionado o éster [4], o que levou à formação do composto [6]. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e a elaboração foi feita pelo método de partição utilizando-se água e éter dietílico. As fases etéreas foram combinadas e concentradas em evaporador rotatório, e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel. O composto [6] foi obtido em 80% de rendimento.

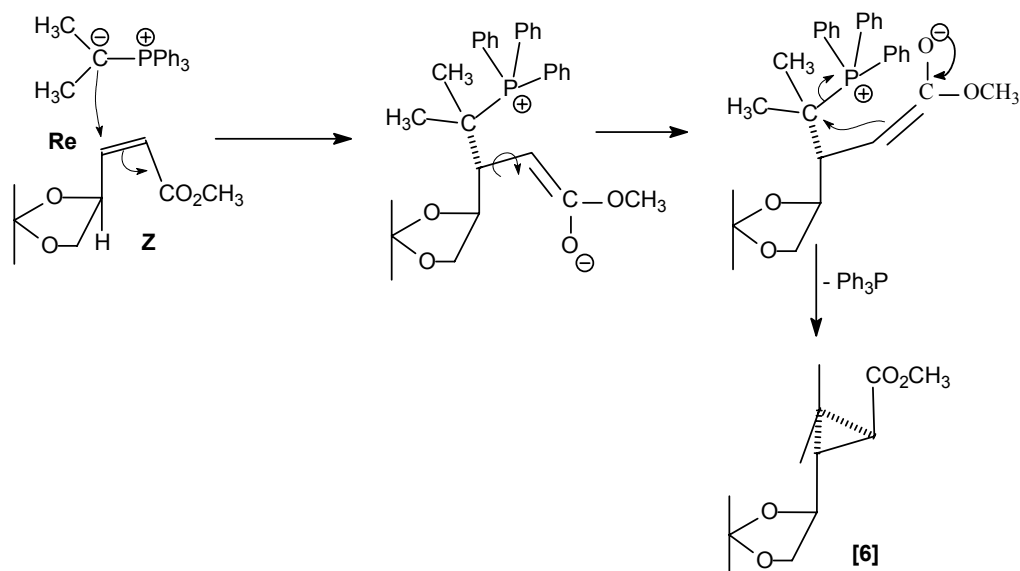


Figura 20 – Proposta mecanística para a formação do anel de três membros.

A substância [6] foi totalmente caracterizada por IV, RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro no IV, o desaparecimento do sinal de $\text{C}=\text{C}$ em 1642 cm^{-1} e

aparecimento de duas bandas de C-H de ciclopropano em 1447 cm^{-1} e 1374 cm^{-1} , sugerem a formação do anel de três membros (Figura 21).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 22), os sinais das cinco metilas e o desaparecimento dos sinais de hidrogênios olefínicos são modificações importantes que evidenciaram a formação do composto [6] a partir do éster [4]. Um estudo mais detalhado desta molécula foi realizado utilizando a técnica de dupla irradiação. Ao irradiar o sinal em $\delta\ 3,7$ observou-se que o multipletto em $\delta\ 3,90\text{-}4,20$ tornou-se dupletto e que o dupletto duplo em $\delta\ 1,55$ tornou-se um dupletto ($J = 5,4\text{ Hz}$), indicando que os grupos ligados ao anel ciclopropano estão em posições opostas (*trans*). Segundo o mecanismo proposto por Krief (Figura 20), e baseado na configuração estrutural proposta, pode-se concluir que se trata do *trans*-ciclopropano e a configuração absoluta do carbono 1 é S.

No espectro de ^{13}C (Figura 23), os quatro sinais de carbonos metílicos e o desaparecimento dos sinais dos carbonos olefínicos são características importantes para a confirmação da estrutura proposta. As atribuições dos sinais à estrutura desta molécula foram confirmadas pelos mapas de contorno de RMN em duas dimensões, COSY $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ e HETCOR $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$.

No mapa de contornos COSY $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ (Figura 24), observaram-se manchas de correlação obtidas do acoplamento entre os hidrogênio H5' ($\delta\ 4,05$) e H5 ($\delta\ 3,70$), e entre os hidrogênio H4 ($\delta\ 3,70$) e H2 ($\delta\ 1,50$), confirmando a atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^1H .

No mapa de contornos HETCOR $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$ (Figura 25), o sinal do carbono C5 em torno de $\delta\ 70$ apresentou duas manchas de correlação em $\delta\ 4,00$ (H5') e $\delta\ 3,70$ (H5). Outros sinais foram observados confirmando a atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^1H e ^{13}C .

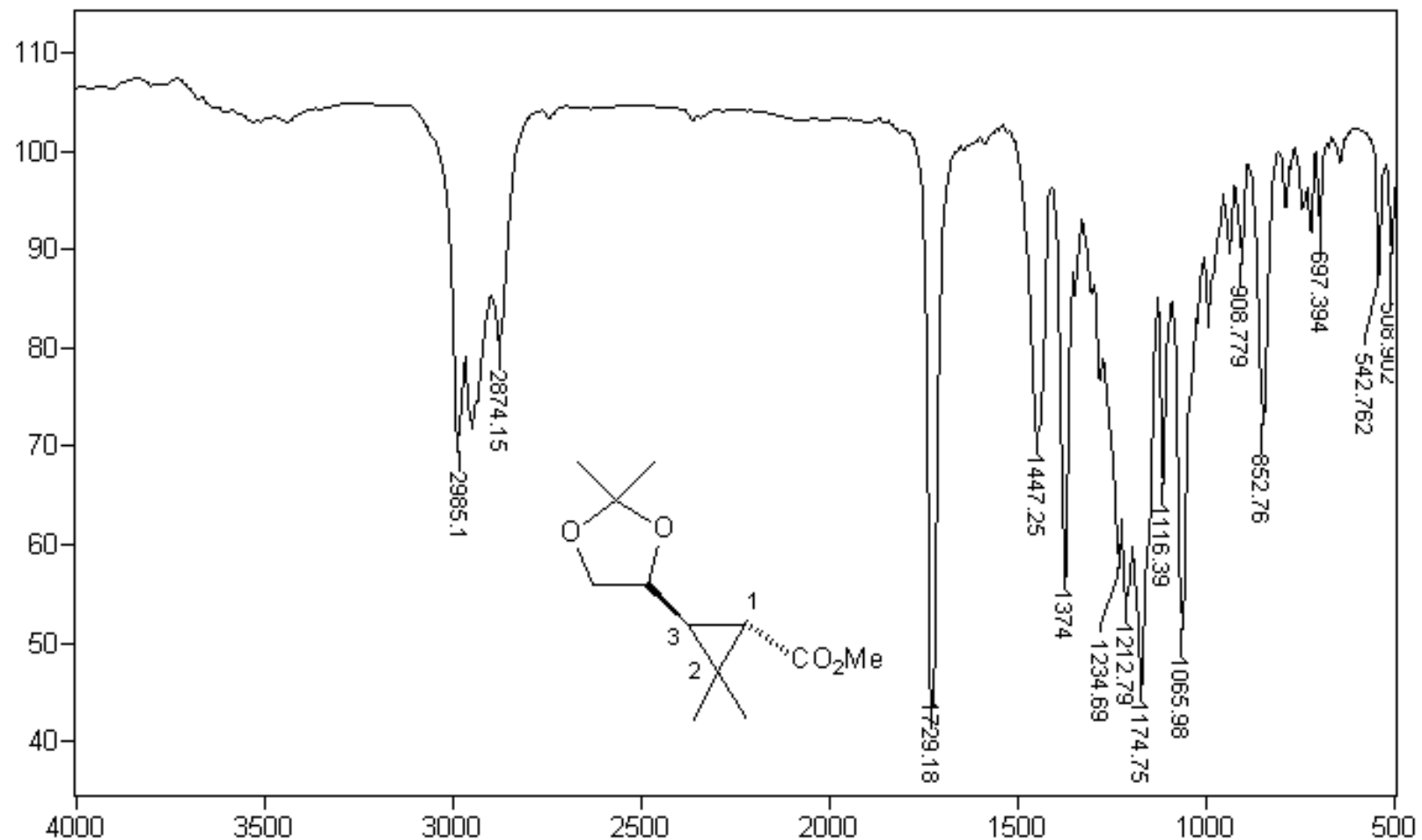


Figura 21 – Espectro no IV de (1S,3S)-3-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [6]

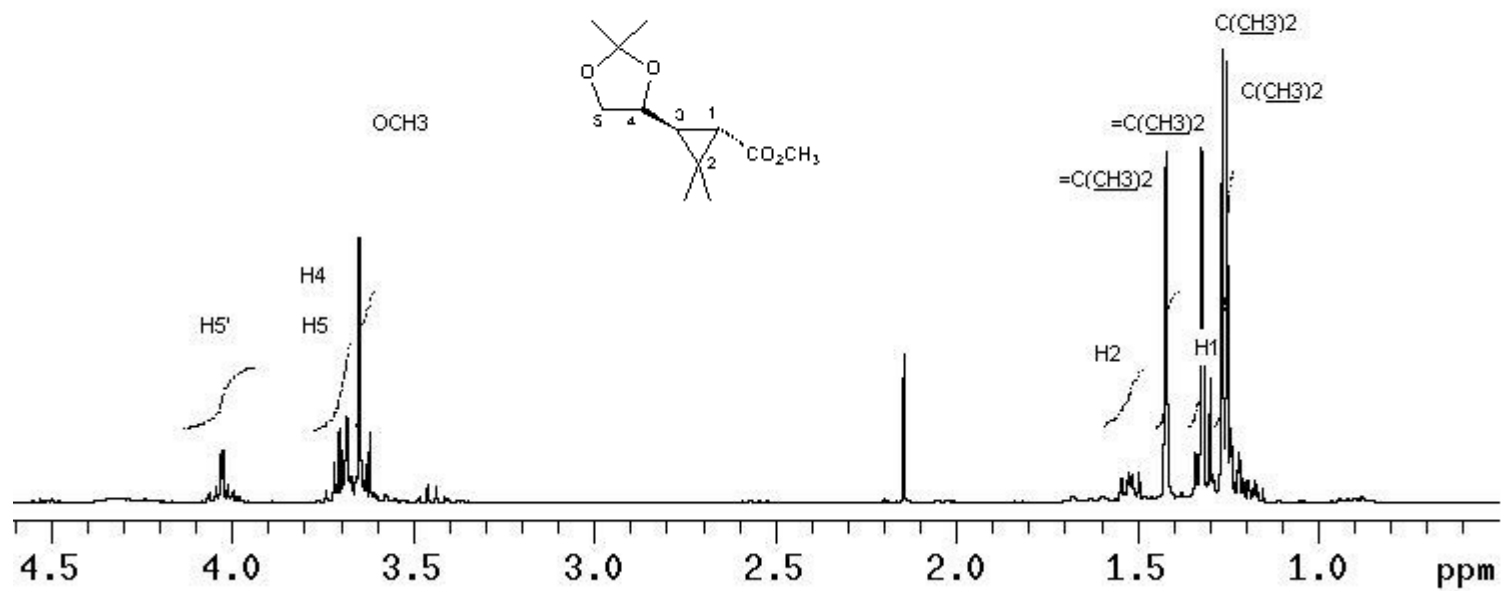


Figura 22 - Espectro de RMN de ^{13}C de (1S,3S)-3-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [6]

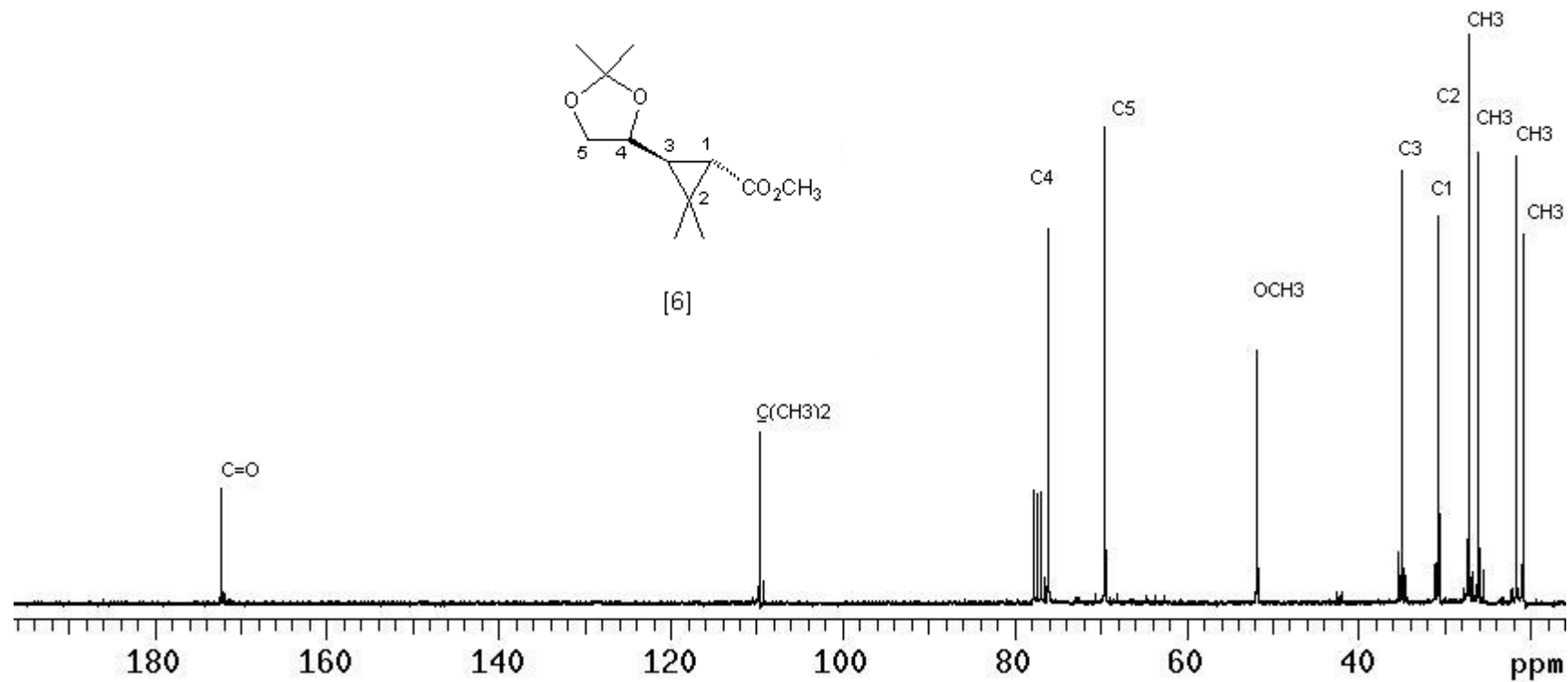


Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C de (1S,3S)-3-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [6]

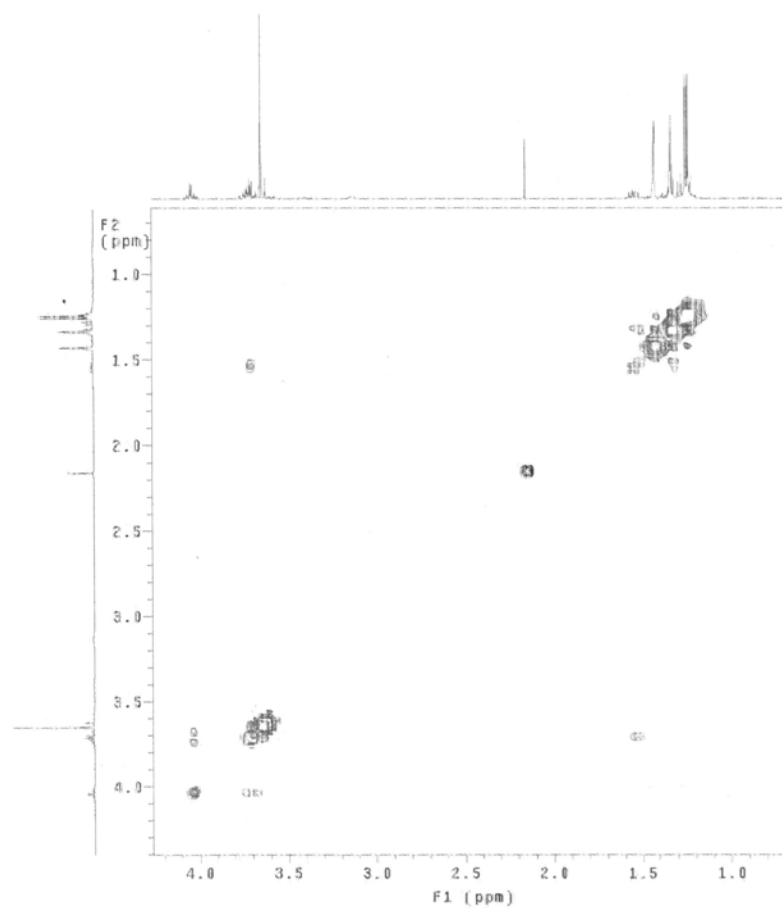


Figura 24 – Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H de (1S,3S)-3-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [6]

A próxima etapa de síntese foi a remoção do grupo isopropilideno, restaurando a funcionalidade diol da molécula. Para isso, foi feita uma hidrólise utilizando ácido perclórico, segundo metodologia descrita por Krief (Krief *et al.*, 1988). Alternativamente, a remoção do grupo isopropilideno pode ser realizada com ácido periódico (MARTIN *et al.*, 1999). A purificação do diol não foi realizada devido à alta polaridade da molécula, sendo utilizado em solução aquosa para a próxima reação.

O diol obtido foi submetido à clivagem oxidativa utilizando-se periodato de sódio segundo metodologia proposta por Krief (KRIEF *et al.*, 1988). Martin e colaboradores (1999) realizaram esta reação com permanganato de potássio. Em ambos os casos, o pH do meio reacional deve ser mantido próximo a 7, utilizando soluções tampão. Entretanto, neste trabalho o pH foi ajustado pela adição de gotas de solução NaOH 0,1 mol L⁻¹. Após purificação em coluna de sílica-gel, o aldeído foi obtido como um óleo incolor em rendimento de 52% a partir do composto [6].

Aldeído [8] foi totalmente caracterizado pelas espectroscopias no IV e de RMN de ¹H e ¹³C. O espectro no IV de [8] (Figura 26) mostrou uma absorção de intensidade média em 2742 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C-H de aldeído, acompanhada por duas bandas de carbonila em 1710 cm⁻¹ e 1731 cm⁻¹ referentes aos grupos aldeído e éster, respectivamente, sendo indicativas da formação do composto 8. No espectro de RMN de ¹H (Figura 27), um duplete em δ 9,58 referente ao hidrogênio carbonílico é o principal sinal que confirma o sucesso da reação. Da mesma forma, no espectro de RMN de ¹³C (Figura 28), o aparecimento do sinal referente à carbonila de aldeído em δ 197,8 confirma a ocorrência da transformação desejada.

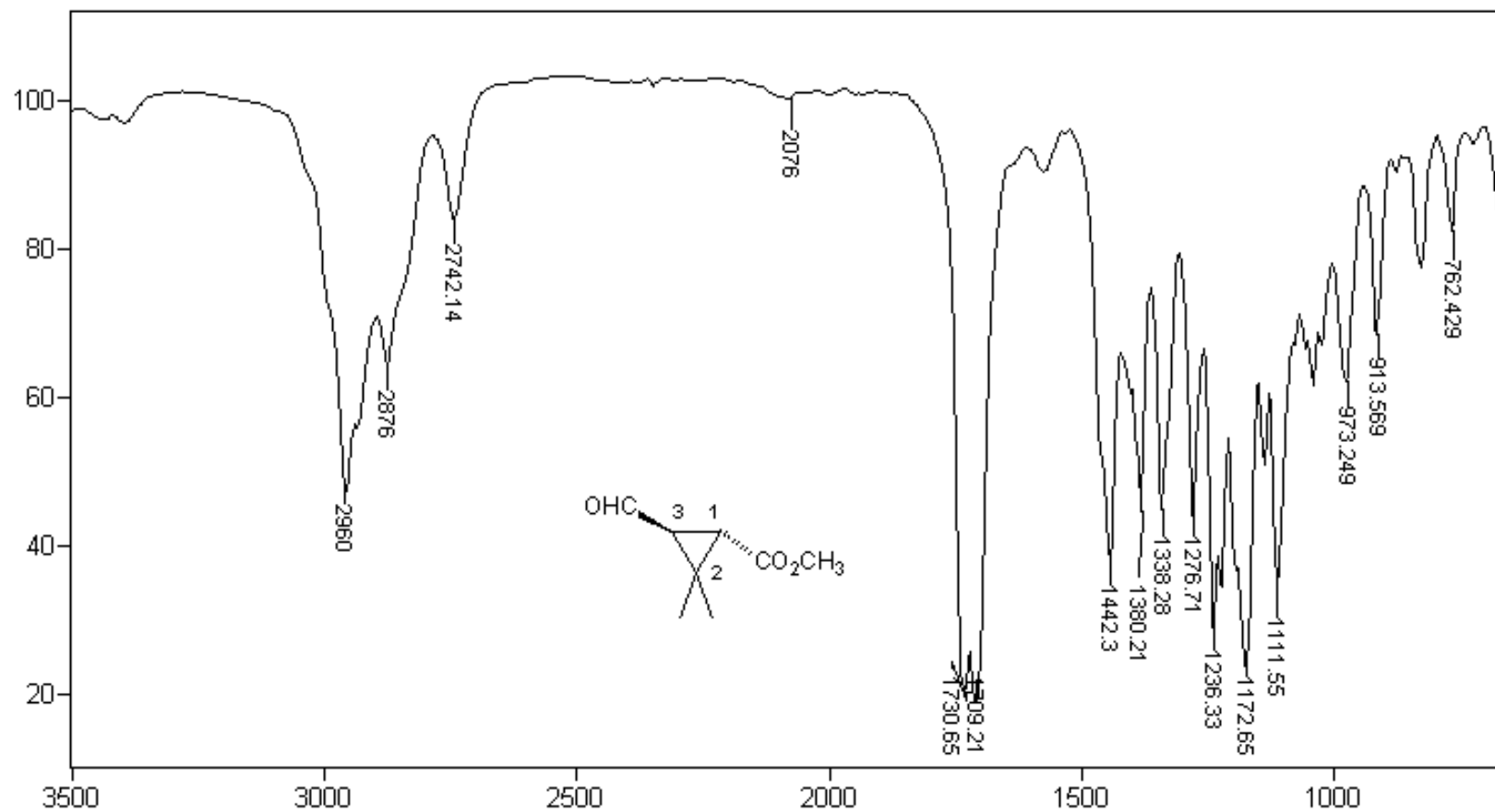


Figura 26 – Espectro no IV de (1S, 3S)-3-formil-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [8]

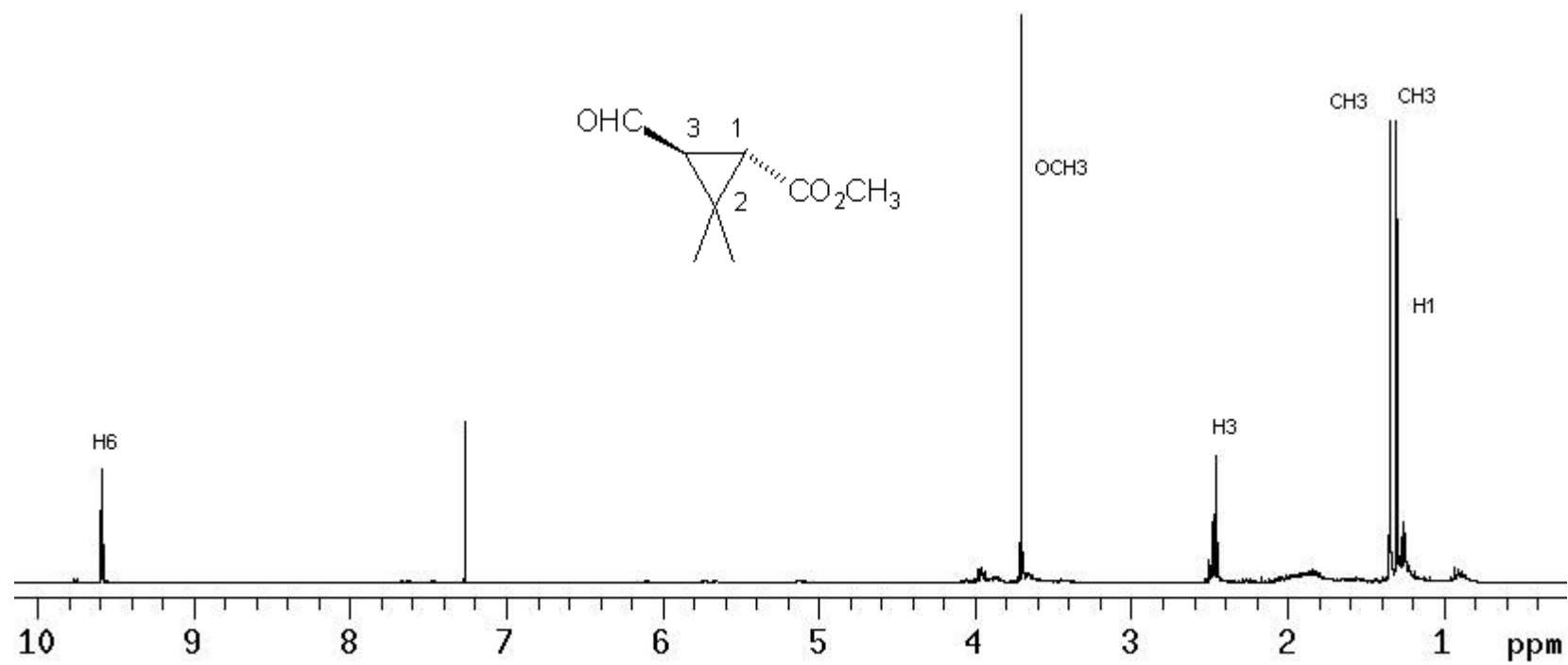


Figura 27 - Espectro de RMN de ¹H de (1S, 3S)-3-formil-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [8]

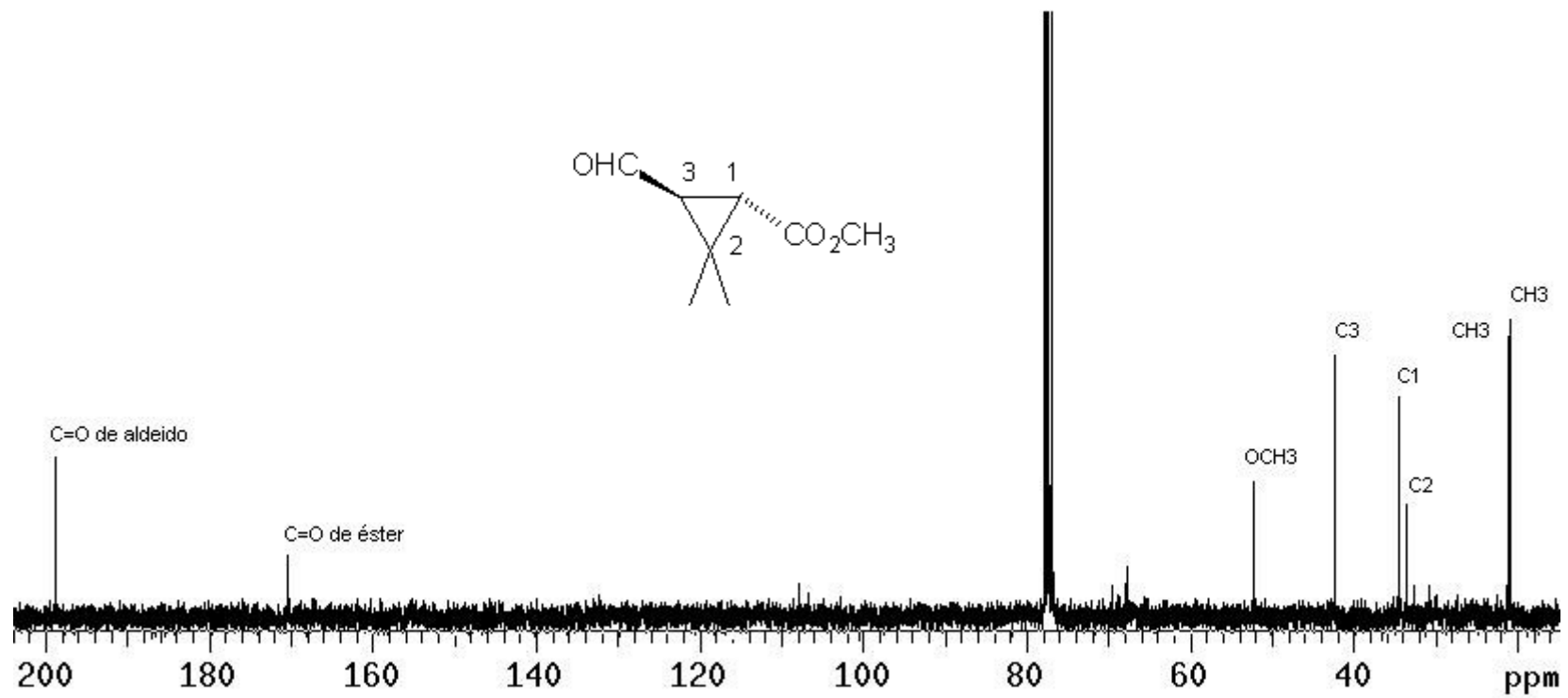
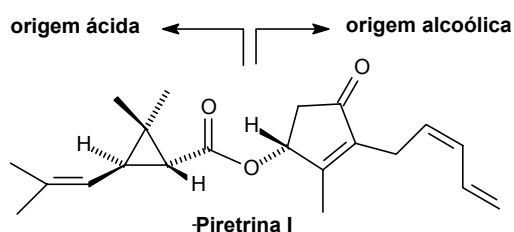


Figura 28 – Espectro de RMN de ^{13}C de (1S, 3S)-3-formil-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [8]

1.3.2. Síntese de piretróides

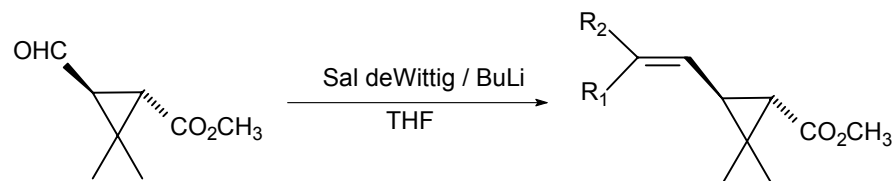
A presença de anel aromático na parte de origem alcoólica de um piretróide aumenta significativamente a estabilidade dessa classe de compostos (SODERLUND *et al*, 2002). Entretanto, não existem na literatura relatos de piretróides contendo o anel aromático na parte de origem ácida. Por outro lado a presença de halogênios na parte ácida diminui a toxicidade a mamíferos e aumenta a estabilidade na presença de ar e luz (KASCHERES e CUNHA, 1989).



Desta forma, objetivou-se neste trabalho a síntese de uma série de análogos aos piretróides, com cadeia lateral aromática a partir de 3-formil-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [8]. A reação se processa segundo reação de Wittig (KRIEF *et al.*, 1988; HAUSER *et al.*, 1962), utilizando os sais preparados no item (1.2.4.1.) com butilítio, levando à formação dos compostos [9] ao [19], (Tabela 3).

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada e a elaboração foi feita pelo método de partição utilizando-se água e éter dietílico. Os compostos foram obtidos como misturas de isômeros, não sendo totalmente separados, devido a proximidade dos fatores de retenção (R_f 's). Assim, não foi possível determinar os rendimentos de cada isômero e o produto majoritário. A Tabela 3 apresenta os compostos sintetizados e os rendimentos das misturas de isômeros.

Tabela 3: Rendimento e estrutura dos compostos sintetizados a partir de



Composto	R ₁	R ₂	Rendimento (%)
[9]	-CH ₃	-CH ₃	23
[10]		-H	80
[11]	-H		
[12]		-H	83
[13]	-H		
[14]		-H	95
[15]	-H		
[16]		-H	66
[17]	-H		
[18]		-H	60
[19]	-H		

3-formil-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [8]

Dentre os compostos sintetizados somente o [9] não apresenta grupo aromático. Em todos os casos, uma evidência da ocorrência da reação esperada foi o desaparecimento da banda de estiramento de carbonila de

aldeído em 1710 cm^{-1} . A banda de estiramento de carbonila de éster foi mantida, sendo observada em torno de 1727 cm^{-1} para a maioria dos compostos [9] a [19] obtidos.

No espectro no IV do composto [9] (Figura 29), além dos sinais já mencionados, destaca-se a banda atribuída à deformação C-H fora do plano, de alqueno trissubstituído em 807 cm^{-1} , como forte indício da sua formação. No espectro de RMN de ^1H (Figura 30), a presença de quatro sinais de metilas é uma forte evidência à formação de (1S,3S)-2,2-dimetil-3-[2-metilprop-1-en-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de metila [9]. Devido à dificuldade de purificação, o espectro de RMN de ^{13}C deste composto não foi totalmente analisado, entretanto alguns sinais importantes foram identificados como por exemplo a carbonila de éster em $\delta\ 173,2$ e os carbonos olefínicos em $\delta\ 135,7$ e $\delta\ 121,4$, referentes a C5 e C4, respectivamente. Também foram observados sinais em $\delta\ 64,3$ e $\delta\ 60,6$, atribuídos aos dois carbonos metílicos ligados ao carbono C5 (Figura 31).

Os dados espectroscópicos obtidos para os compostos [10] a [19] sintetizados apresentam-se bastante semelhantes, sendo as principais diferenças nos espectros relacionadas ao grupo substituinte no anel e à estereoquímica da ligação dupla. Dessa forma, faz-se necessário, uma discussão geral dos compostos obtidos.

Os espectros no infravermelho apresentaram bandas intensas em torno de 840 cm^{-1} , atribuídas aos compostos aromáticos *para*-disubstituídos. Estas bandas não foram observadas para os compostos [18] e [19], pois estes são aromáticos monosubstituídos. As bandas de estiramento C=C de compostos aromáticos foram observadas na região de 1600 cm^{-1} a 1400 cm^{-1} . A estereoquímica da dupla ligação também pode ser determinada no IV, pois as bandas fortes entre $980\text{-}960\text{ cm}^{-1}$ referem-se à deformação de C-H fora do plano de alquenos *trans*-disubstituídos e, entre $730\text{-}665\text{ cm}^{-1}$ referem-se à vibrações de alquenos *cis*-disubstituídos. Assim, os isômeros *cis* e *trans* podem ser diferenciados pela presença ou ausência de bandas nessas regiões, (Tabela 4).

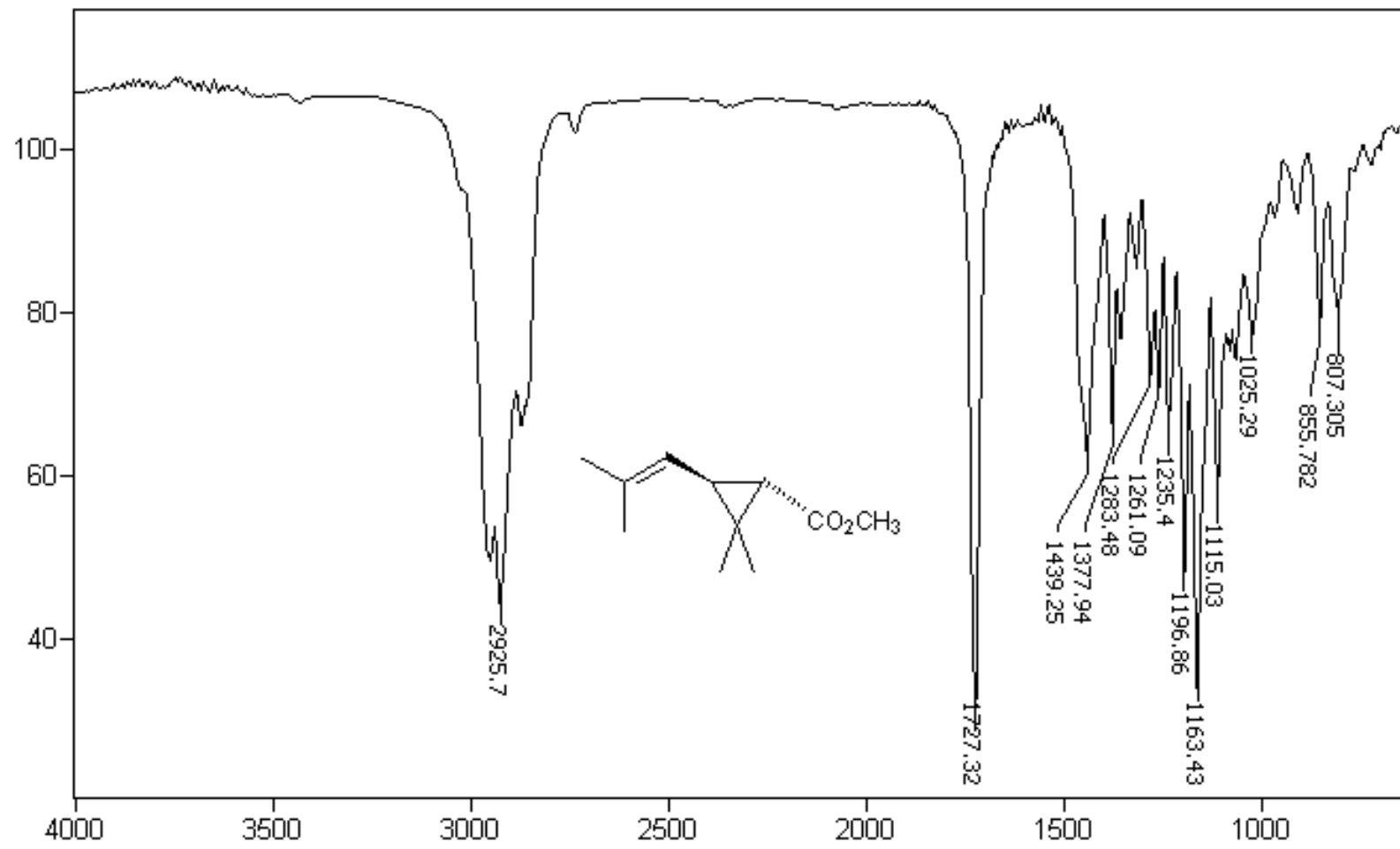


Figura 29 – Espectro no IV de (1S,3S)-2,2-dimetil-3-[2-metilprop-1-en-1-il] ciclopropano-1-carboxilato de metila [9]

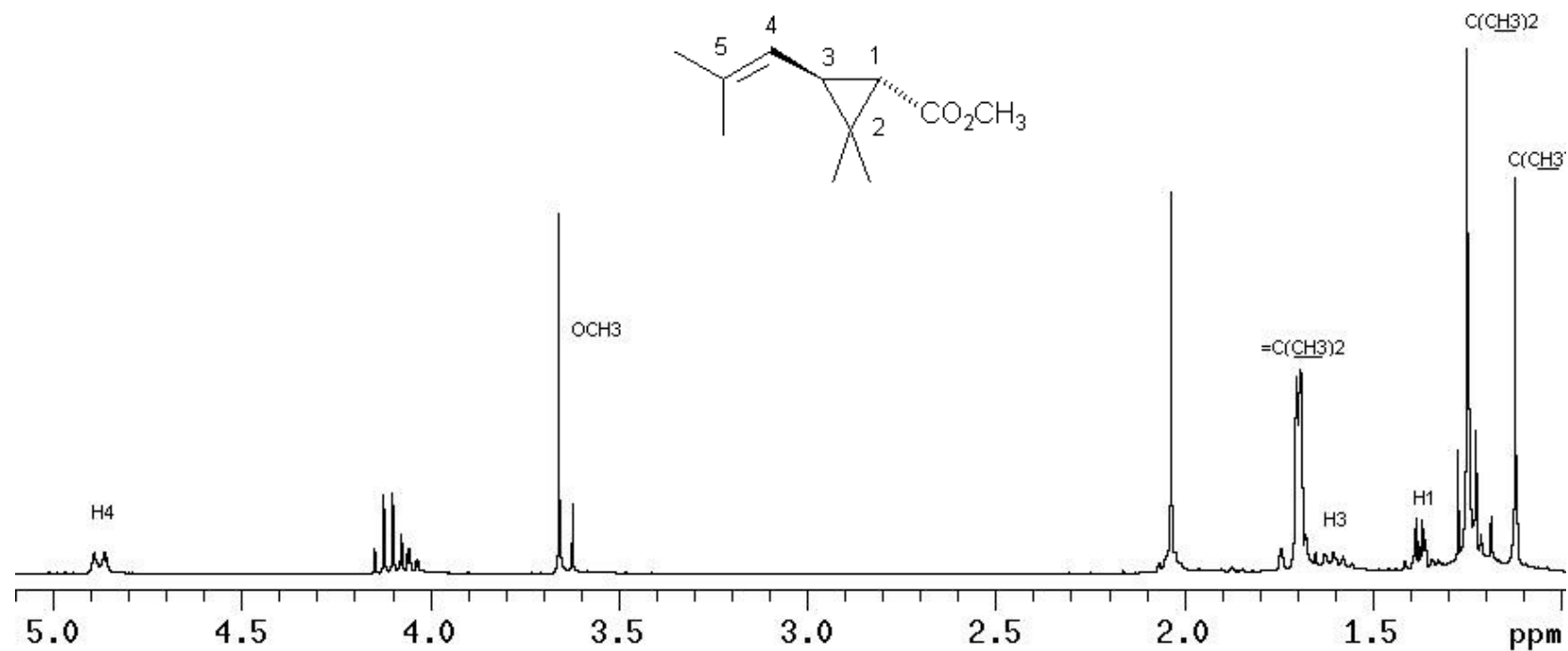


Figura 30 – Espectro de RMN de ¹H de (1S,3S)-2,2-dimetil-3-[2-metilprop-1-en-1-il] ciclopropano-1-carboxilato de metila [9]

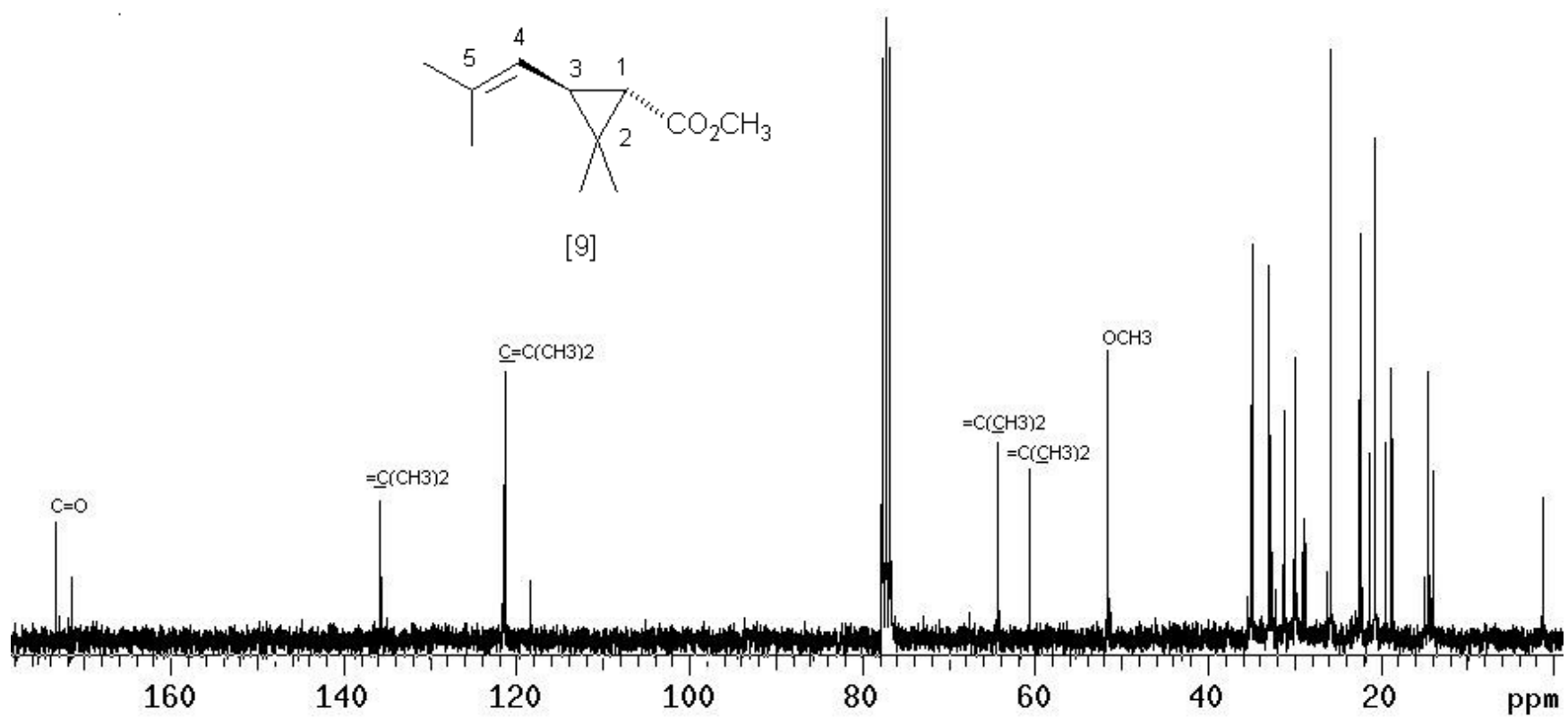
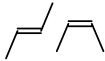


Figura 31 – Espectro de RMN de ¹³C de (1S,3S)-2,2-dimetil-3-[2-metilprop-1-en-1-il] ciclopropano-1-carboxilato de metila [9]

Portanto, os compostos [11], [13], [15], [17] e [19] consistem no isômero *trans*, e os compostos [10], [12], [14], [16] e [18] no isômero *cis*.

O espectro no IV do composto [10] (Figura 32) mostrou uma absorção de intensidade média em 871 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-N, acompanhada por duas bandas de N=O em 1514 cm^{-1} e 1341 cm^{-1} referentes ao grupo nitro, sendo indicativas de sua formação. As mesmas vibrações foram observadas para o composto [11], e seus dados estão descritos na Tabela 4. No espectro de RMN de ^1H do composto [10] (Figura 33), o desaparecimento do sinal de hidrogênio de aldeído, bem como o aparecimento dos sinais de hidrogênio olefínicos e aromáticos são fortes evidências da formação deste composto. Um outro sinal importante está associado ao padrão de desdobramento e a constante de acoplamento dos hidrogênios olefínicos H4 e H5 onde, o duplete em $\delta 6,65$ atribuído a H5 com $J = 11,7\text{ Hz}$ confere a geometria *cis* ao composto [10]. Os hidrogênios aromáticos H2' e H3' apresentam-se como dupletos em $\delta 7,6$ e $\delta 8,3$, respectivamente, devido ao acoplamento de H2' com H3' ($J = 8,7\text{ Hz}$).

Tabela 4: Dados espectroscópicos referentes aos compostos [9] a [19]

Composto	Estereoquímica da dupla	RMN de ^1H ($J_{4,5}/\text{Hz}$)	IV/ cm^{-1}		
				C=O	X-Ph
9	-	-	-	1727	-
10	Z	11,7	697	1719	1341, 871
11	E	15,9	964	1719	1343, 874
12	Z	11,4	1643, 699	1724	1165
13	E	15,6	1646, 963	1727	1168
14	Z	11,4		1727	1092
15	E	15,6	976	1724	1092
16	Z	11,7	695	1725	1223
17	E	15,6	963	1727	1230
18	Z	11,4	694	1725	#
19	E	15,6	961	1725	#

não possui grupo substituinte ligado ao anel aromático e - X pode ser F, Cl, Br ou NO_2

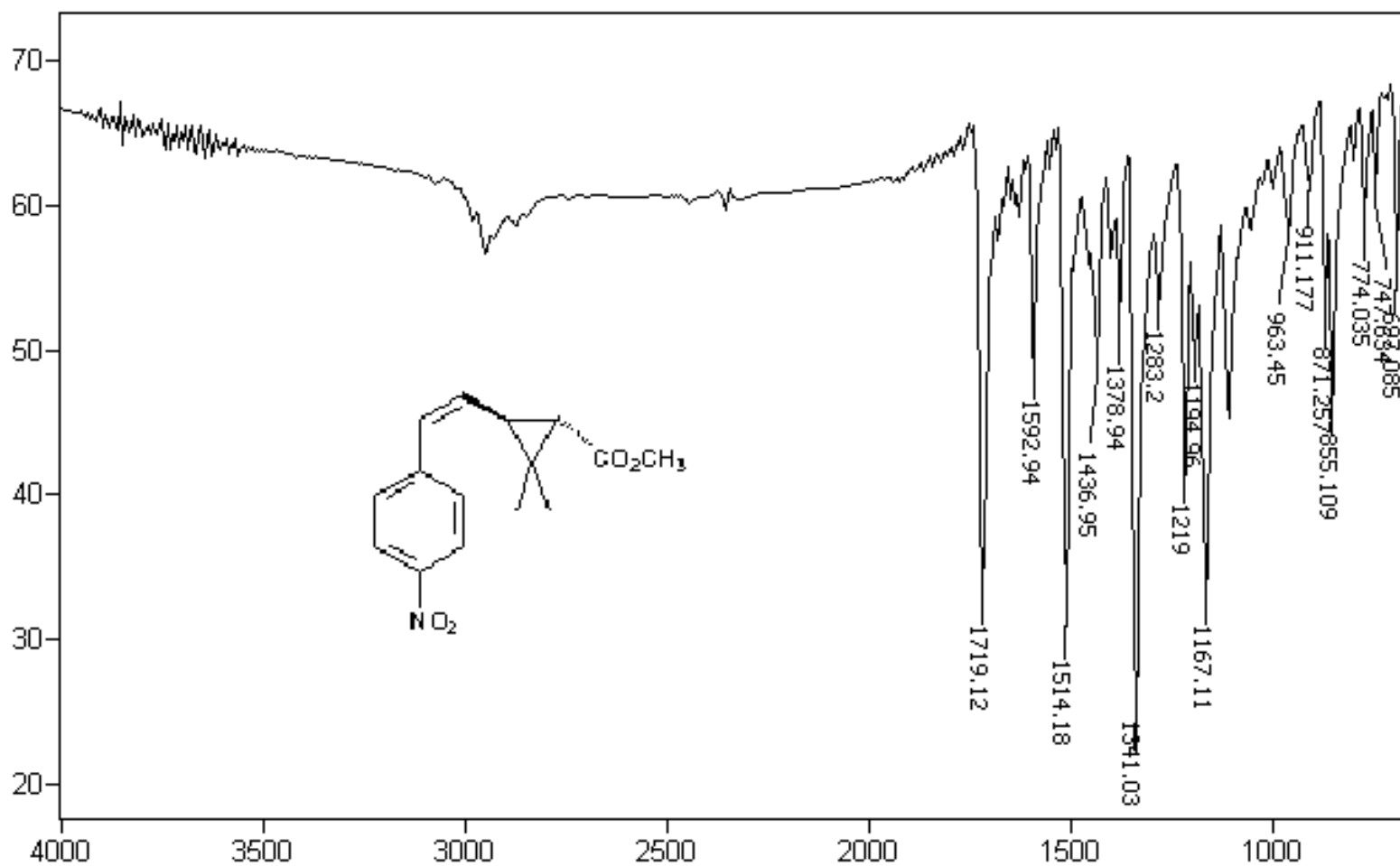


Figura 32 – Espectro no IV de (1S,3S)-2,2-dimetil-3-[(Z)-2-(4-nitrofenil)eten-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de metila [10]

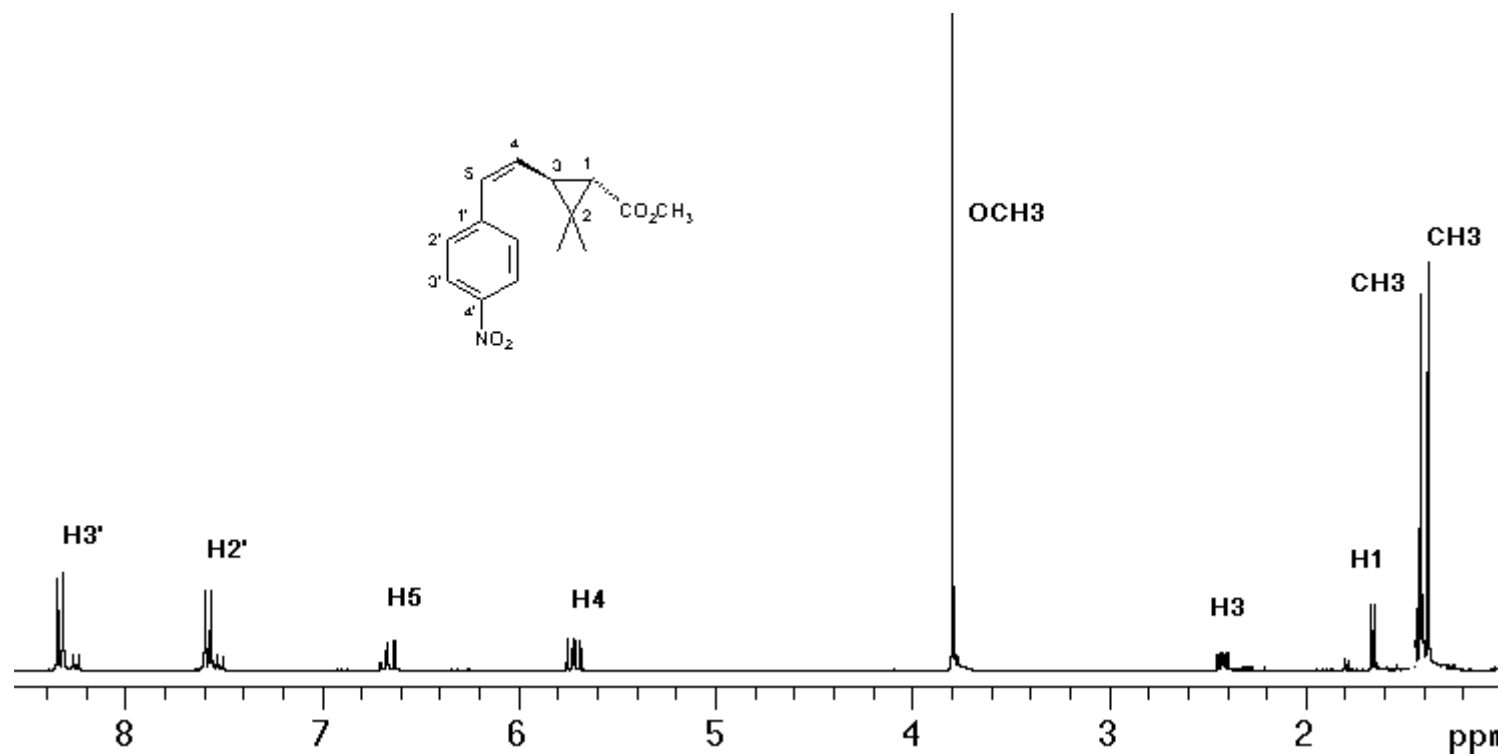


Figura 33 – Espectro de RMN de ¹H de (1S,3S)-2,2-dimetil-3-[(Z)-2-(4-nitrofenil)eten-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de metila [10]

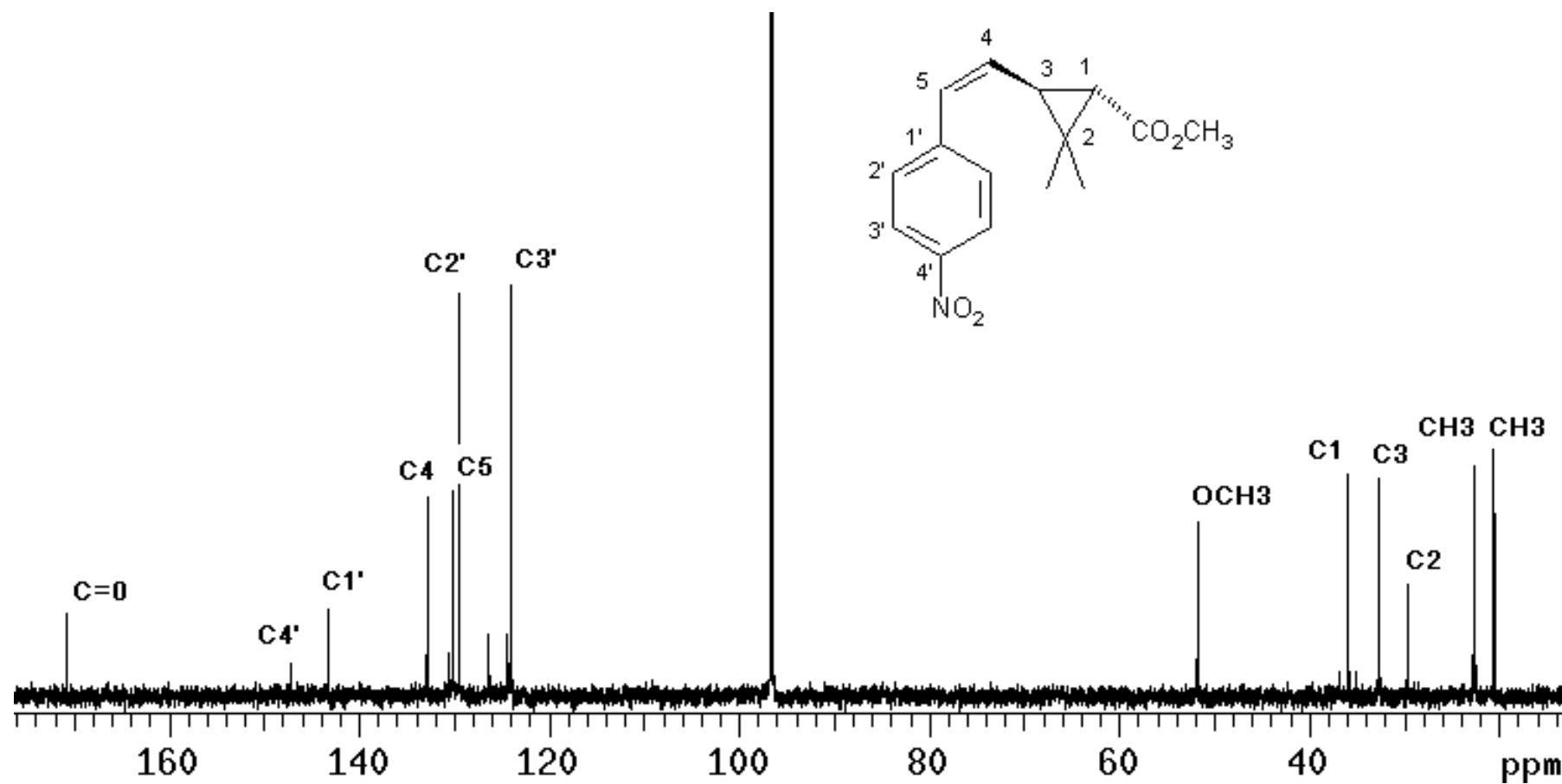


Figura 34 – Espectro de RMN de ^{13}C de (1S,3S)-2,2-dimetil-3-[(Z)-2-(4-nitrofenil)eten-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de metila [10]

No espectro de RMN de ^{13}C desse composto (Figura 34), além do desaparecimento do sinal de carbonila do aldeído, a presença dos sinais de carbono olefínicos e aromáticos em torno de δ 120 e δ 150, comprovam sua formação. Não foi possível purificar o composto [11], entretanto seus dados de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos através do espectro da mistura de isômeros.

O composto [12] não foi totalmente purificado, porém os dados de IV, RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos através dos espectros da mistura de isômeros. Por outro lado, uma fração pura do composto [13] foi totalmente caracterizada por IV, RMN de ^1H e ^{13}C .

No espectro no IV de [13] (Figura 35), uma absorção de intensidade média em 1167 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-Br, associada com bandas já mencionadas são indicativas de sua formação. Estas absorções também foram observadas para o composto [12], sendo os dados descritos na Tabela 4.

No espectro de RMN de ^1H do composto [13] (Figura 36), além dos sinais já mencionados, destaca-se o duplete em δ 6,48 com $J = 15,6\text{ Hz}$, confirmando a geometria *trans*. Outros sinais importantes para a elucidação da molécula foram os hidrogênios aromáticos H2' e H3' que se apresentaram como dupletos em δ 7,17 e δ 7,40, respectivamente, devido ao acoplamento de H2' com H3' ($J = 6,6\text{ Hz}$), acoplamento de H2' com H2' ($J = 1,8\text{ Hz}$) e H3' com H3' ($J = 2,1\text{ Hz}$).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto [13] (Figura 37), os carbonos aromáticos em δ 130 e os carbonos olefínicos C4 (δ 128,4) e C5 (δ 130,9) são indícios da obtenção deste composto.

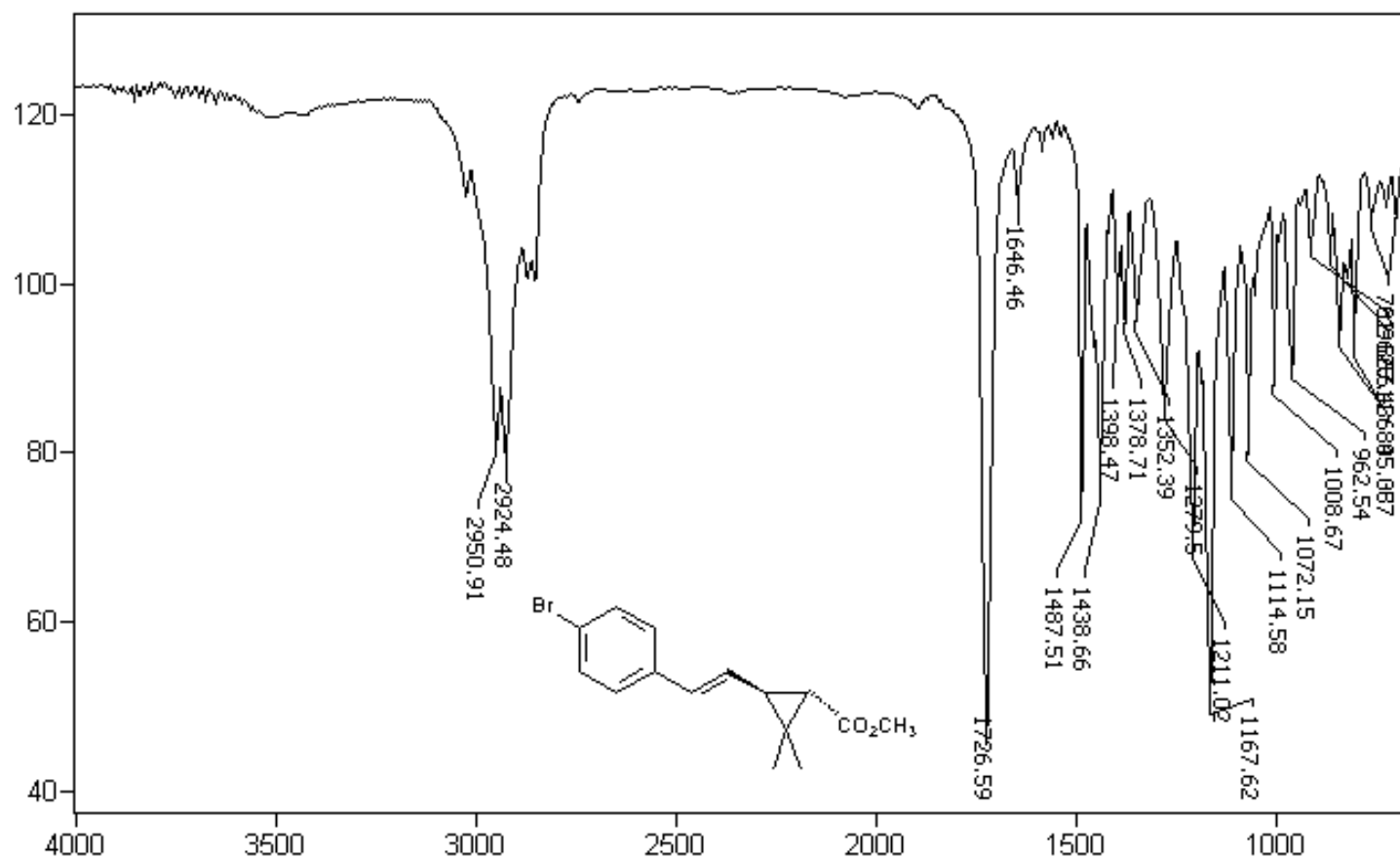


Figura 35 – Espectro no IV de (1S,3S)-3-[(E)-2-(4-bromofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [13]

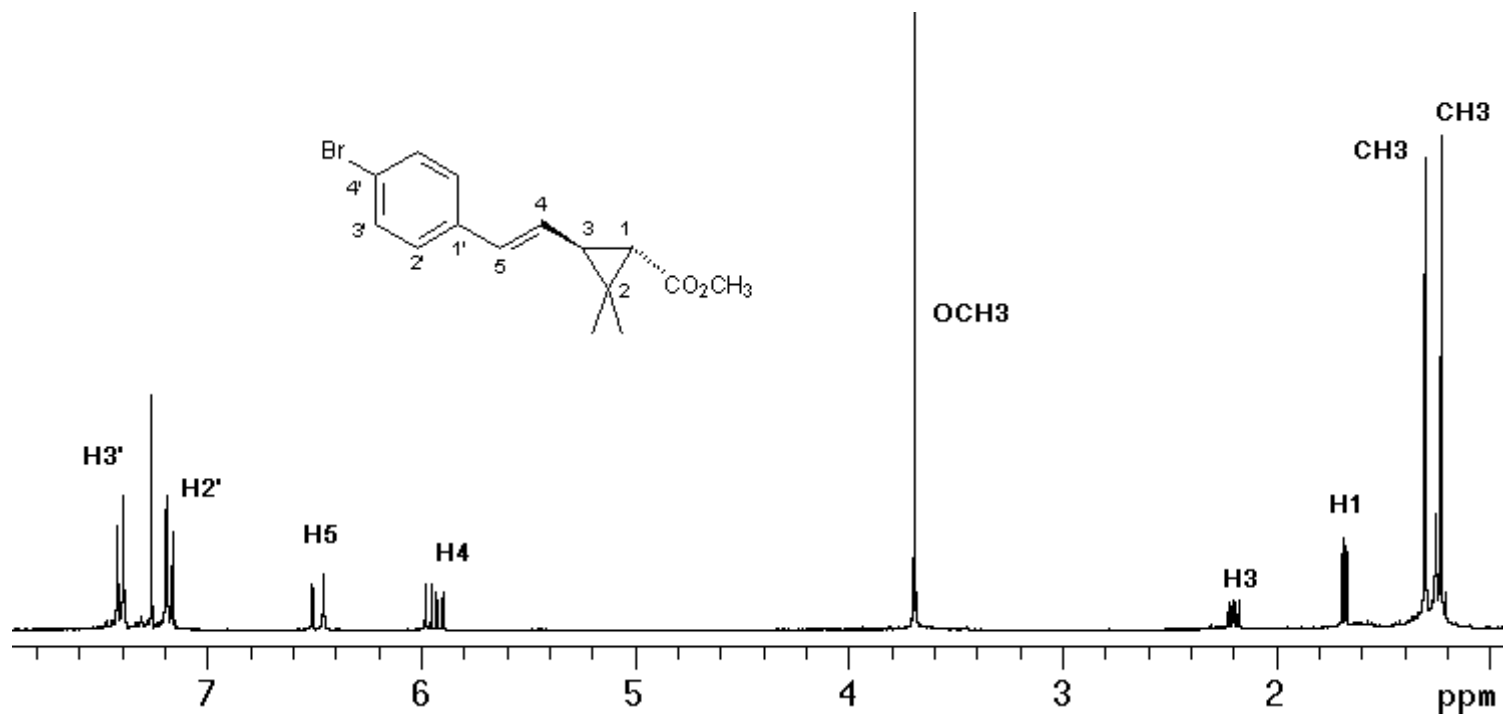


Figura 36 – Espectro de RMN de ¹H de (1S,3S)-3-[(E)-2-(4-bromofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [13]

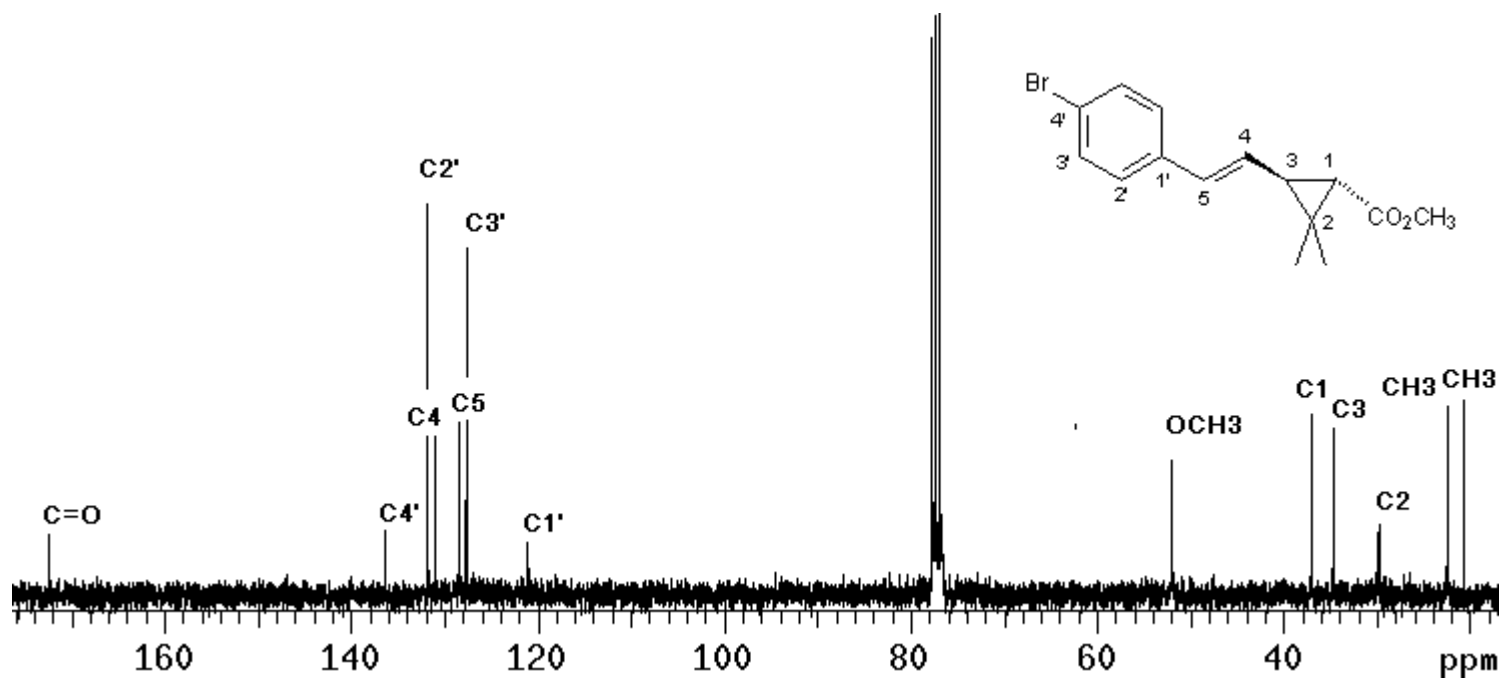


Figura 37 – Espectro de RMN de ^{13}C de (1S,3S)-3-[(E)-2-(4-bromofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [13]

Não foi possível a total separação dos isômeros [14] e [15]. Assim, os dados de IV, RMN de ^1H e ^{13}C do composto [14] foram obtidos através dos espectros da mistura de isômeros. Entretanto, uma fração pura do composto [15] foi totalmente caracterizada por IV, RMN de ^1H e ^{13}C . Sendo que o espectro no IV de [15] (Figura 38) mostrou além das bandas já mencionadas, a banda de C-Cl em 1092 cm^{-1} , confirmando sua formação.

No espectro de RMN de ^1H de [15] (Figura 39), o H5 apresentou-se como um duplete em $\delta 6,48$ com $J = 15,6$ Hz, conferindo a geometria *trans* ao composto [15]. Os sinais dos hidrogênios aromáticos H2' e H3' apresentaram-se como multiplete entre $\delta 7,22$ a $\delta 7,26$. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 40), os carbonos C4 e C5 em $\delta 128,1$ e $\delta 131,2$, respectivamente, e, os carbonos aromáticos em torno de $\delta 130$, confirmaram a formação do composto [15].

Apesar dos isômeros [16] e [17] não terem sido separados, o composto [16] foi caracterizado através dos espectros da mistura de isômeros. Já uma fração pura do composto [17] foi totalmente caracterizada por IV, RMN de ^1H e ^{13}C . Além das bandas já mencionadas, o espectro no IV do composto [17] (Figura 41), possui uma banda em 1230 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação C-F, sendo indicativas de sua obtenção.

No espectro de RMN de ^1H do composto [17] (Figura 42), o duplete em $6,58$ com $J = 15,6$ Hz atribuído ao H5, confirmam a geometria *trans*. Os hidrogênios aromáticos H2' e H3' apresentaram-se como multipletos em $\delta 7,00-7,10$ e $\delta 7,30-7,35$, respectivamente. No espectro no RMN de ^{13}C (Figura 43), a presença de sinais de carbonos olefínicos e aromáticos já mencionados, confirmam a formação do composto [17]. Destacam-se os sinais dos carbonos aromáticos por apresentarem-se como dupletos com as seguintes constantes de acoplamento $J_{\text{F-C1}'} = 27\text{ Hz}$, $J_{\text{F-C2}'} = 37\text{ Hz}$, $J_{\text{F-C3}'} = 57\text{ Hz}$, $J_{\text{F-C4}'} = 217\text{ Hz}$.

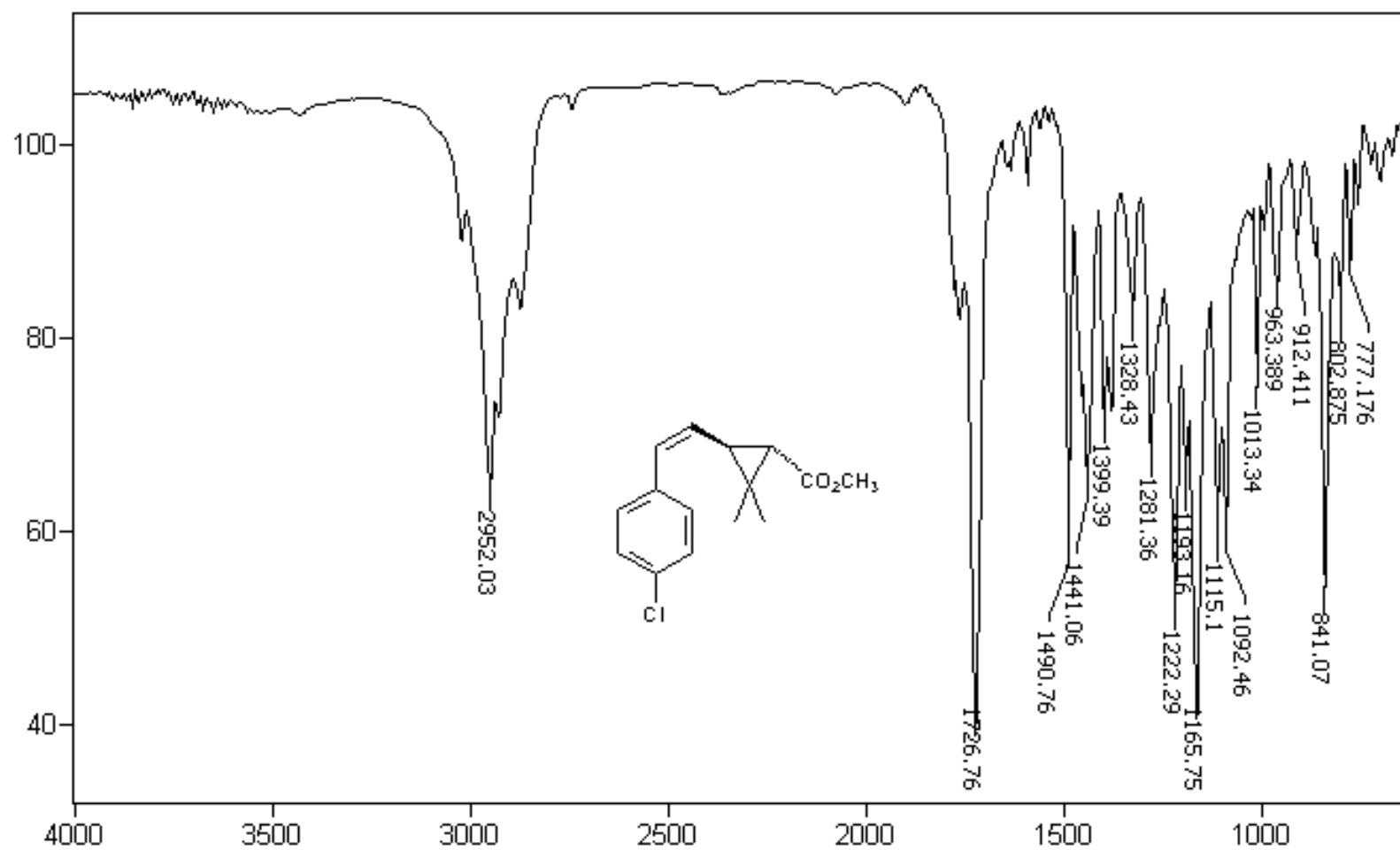


Figura 38 – Espectro no IV de (1S,3S)-3-[(Z)-2-(4-clorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [14]

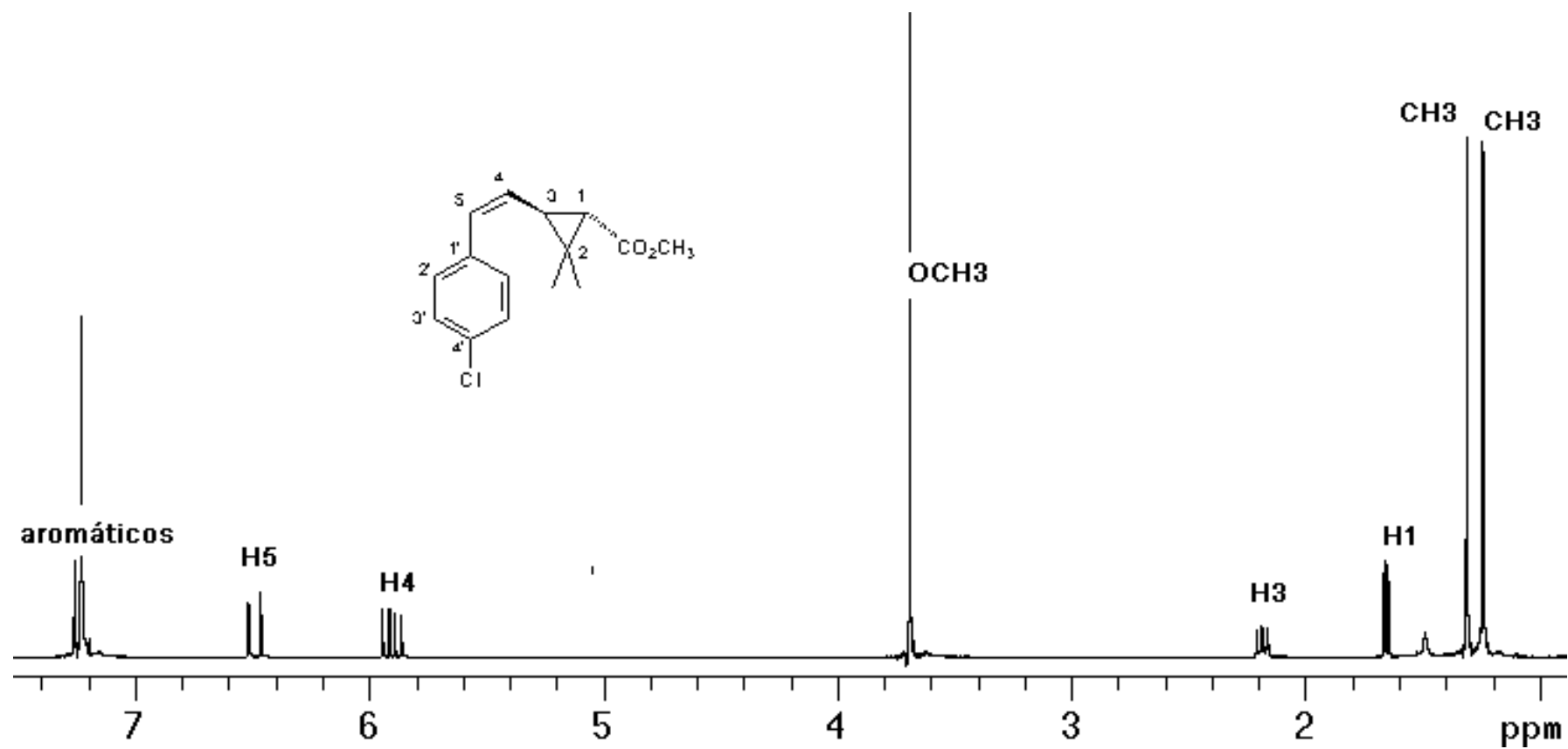


Figura 39 – Espectro de RMN de ^1H de (1S,3S)-3-[(Z)-2-(4-clorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [14]

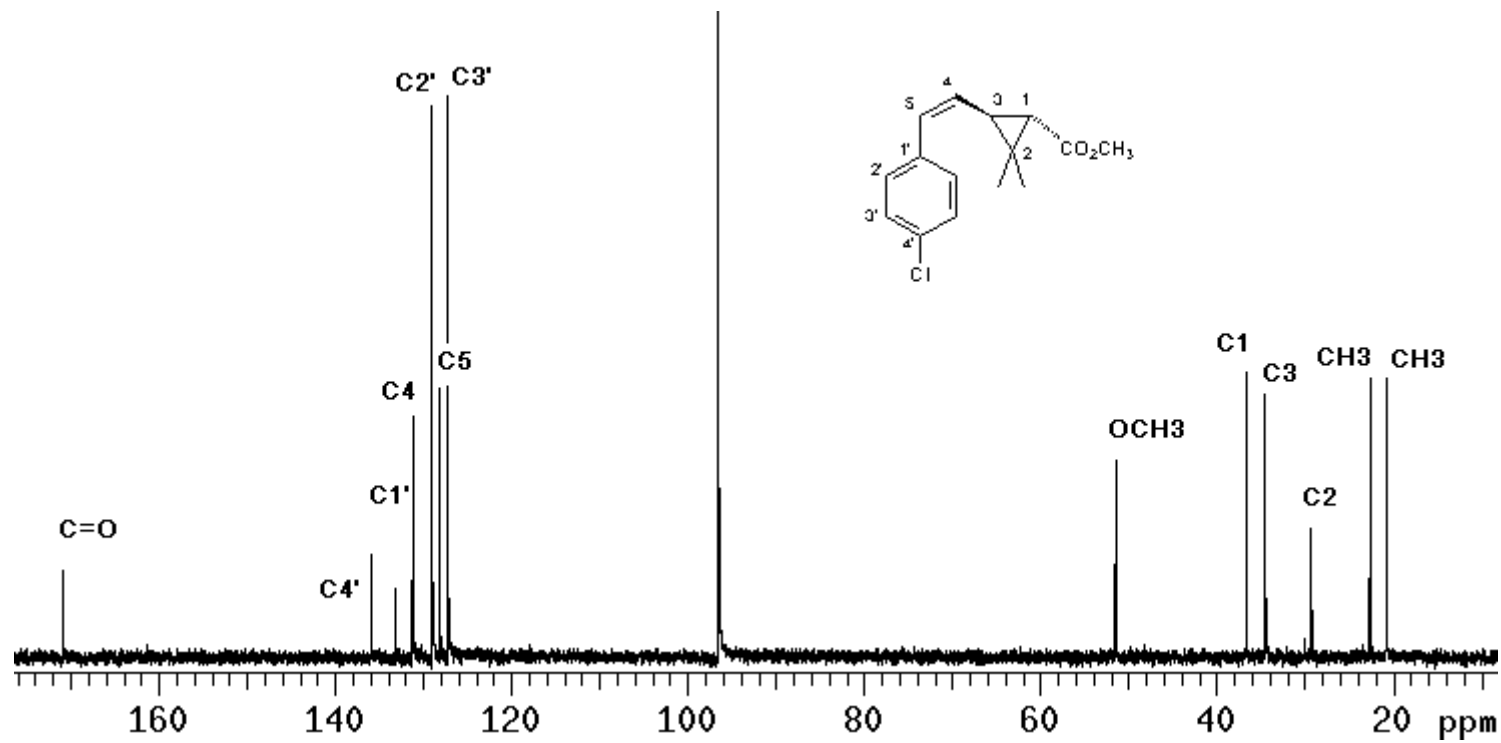


Figura 40– Espectro de RMN de ^{13}C de (1S,3S)-3-[(Z)-2-(4-clorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [14]

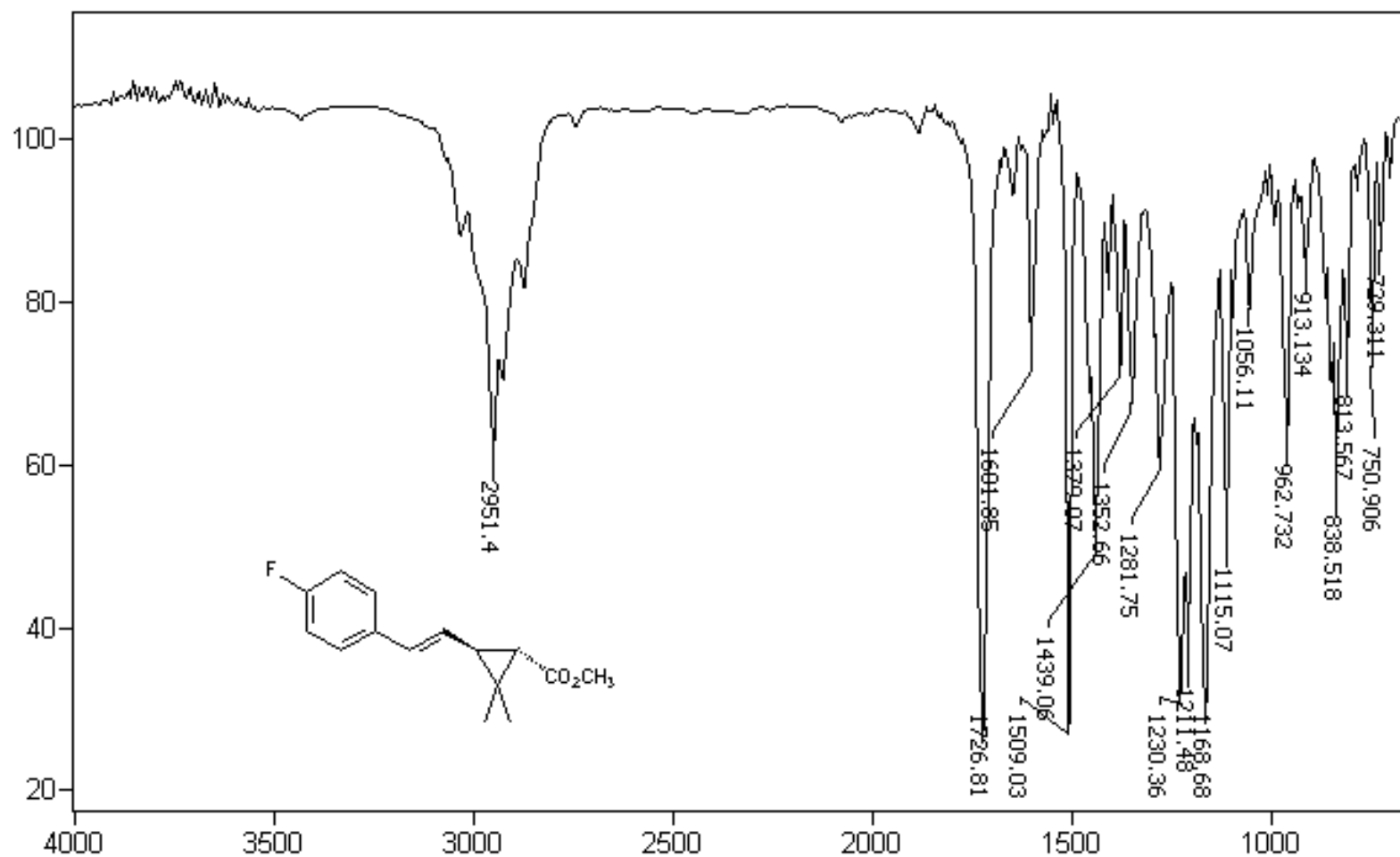


Figura 41 – Espectro no IV de (1S,3S)-3-[(E)-2-(4-fluorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [17]

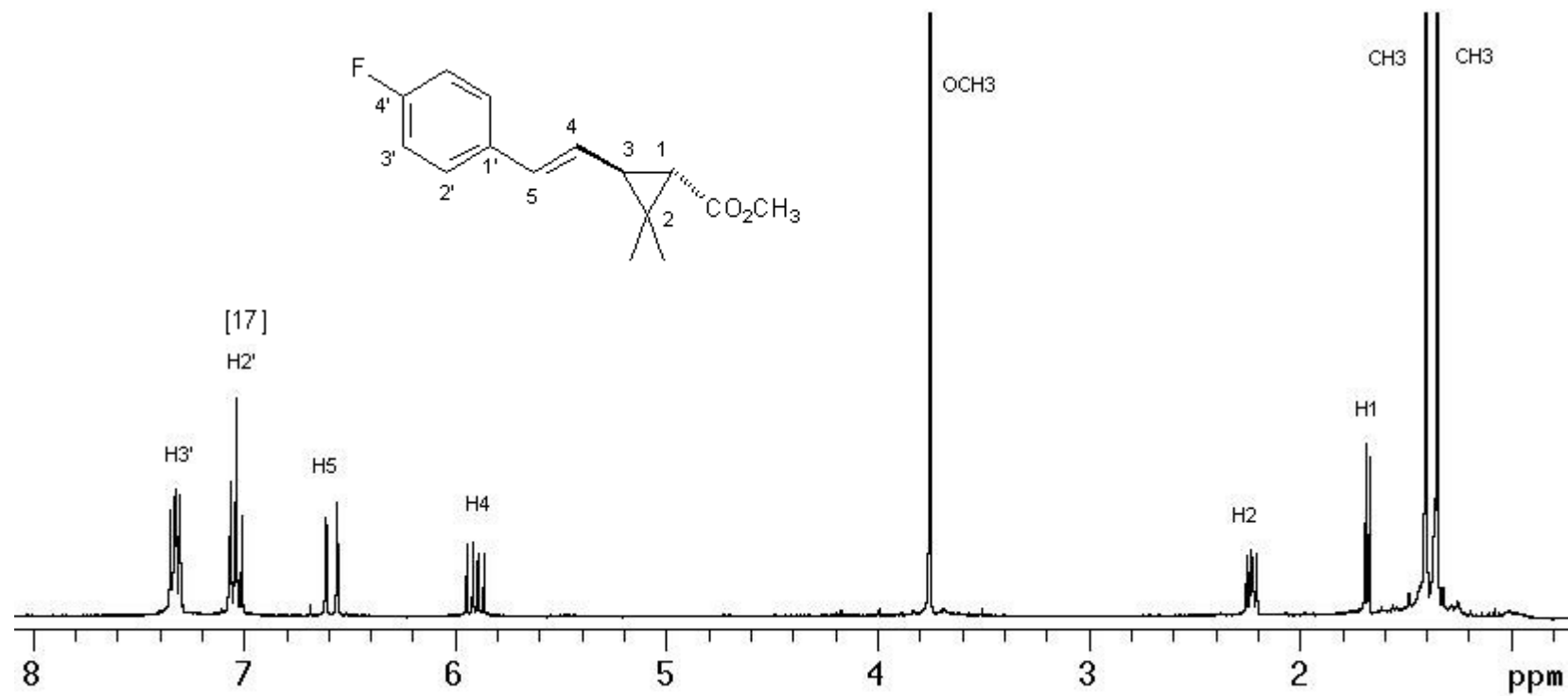


Figura 42 – Espectro de RMN de ¹H de (1S,3S)-3-[(E)-2-(4-fluorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [17]

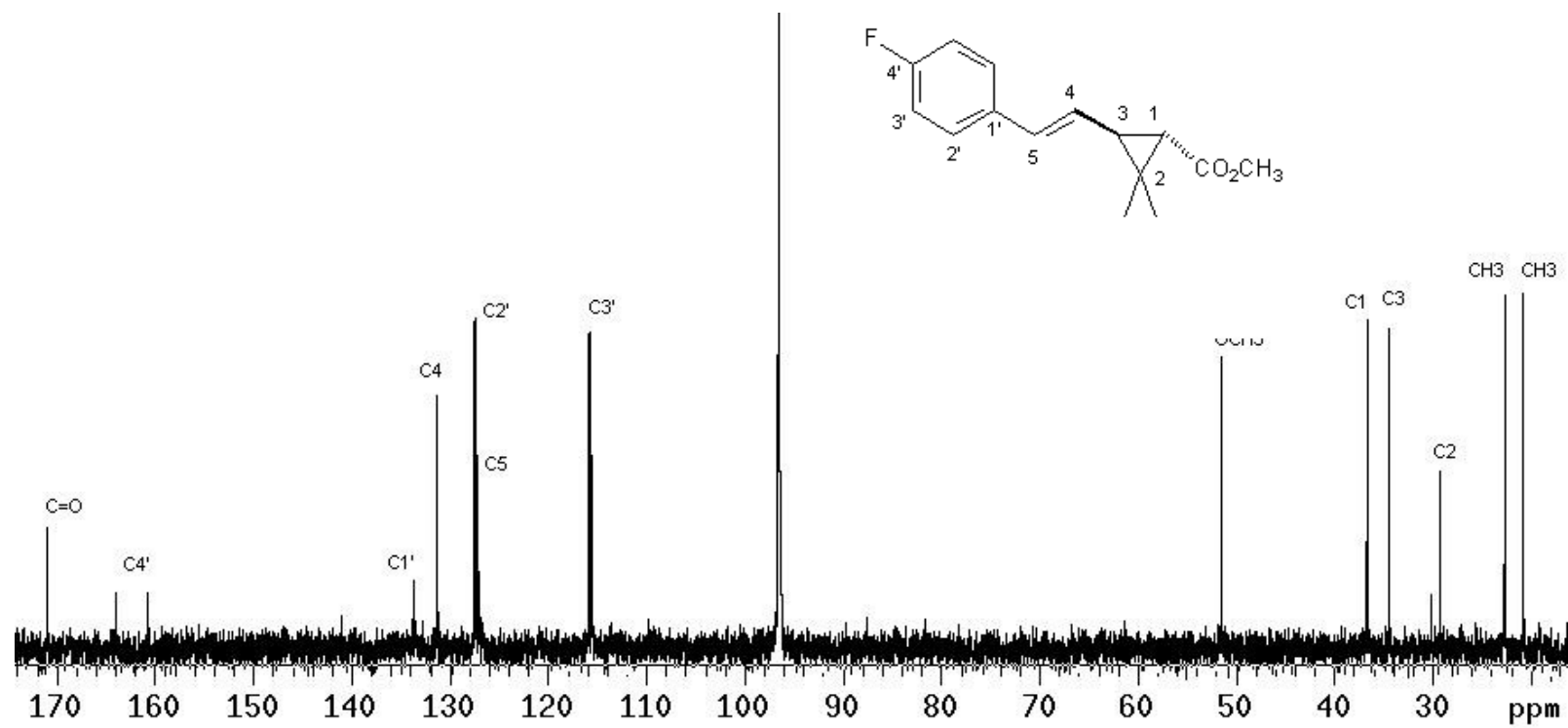


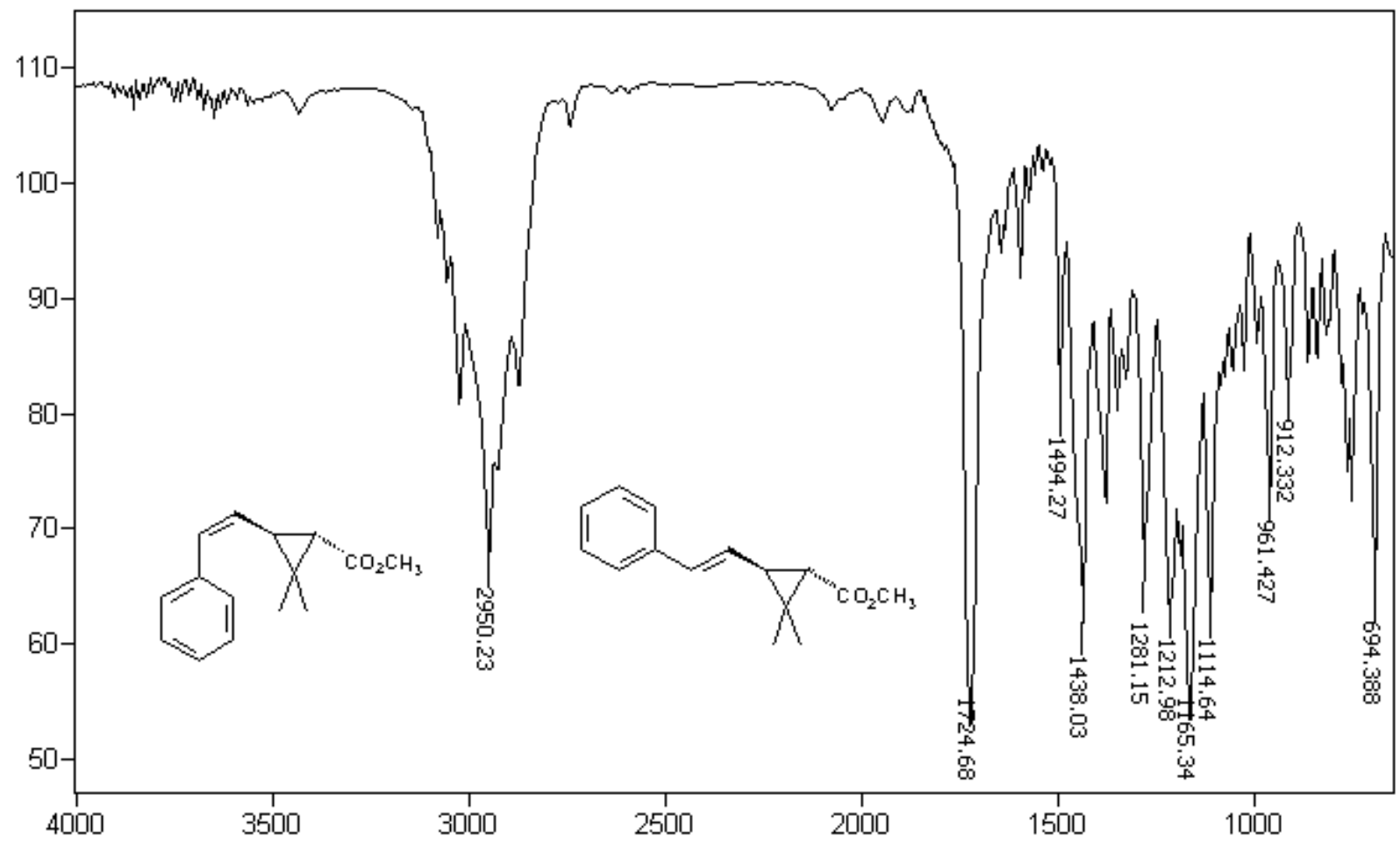
Figura 43 – Espectro de RMN de ^{13}C de (1*S*,3*S*)-3-[(*E*)-2-(4-fluorofenil)eten-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [17]

Os compostos [18] e [19] não foram separados. Assim, os dados de IV, RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos através dos espectros da mistura de isômeros. No espectro no IV da mistura de [18] e [19] (Figura 44), a banda intensa em 694 cm^{-1} , atribuída a deformação angular fora do plano das ligações C-H do anel, também indicativa de compostos aromáticos monossustituído, é uma evidência da obtenção desses compostos. No espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros (Figura 45), foram observados os sinais dos hidrogênios olefinicos H4, H5 e os sinais de hidrogênios aromáticos, confirmando a formação dos compostos [18] e [19].

No mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Figura 46), observaram-se manchas de correlação obtidas do acoplamento entre os hidrogênios H4 (δ 5,43) e H3 (δ 2,40) do composto [18]. Também foram observadas manchas de correlação do acoplamento entre os hidrogênios H4 (δ 5,97) e H3 (δ 2,20) do composto [19]. Outros sinais foram observados confirmando a atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^1H .

No mapa de contornos HETCOR ^{13}C - ^1H (Figura 47), o carbono C1 em δ 33,7 foi atribuído ao composto [18] e em δ 34,6 ao [19]. O sinal em δ 35,8 foi atribuído a C3 para o composto [19] e em δ 36,4 para [18]. Outros sinais foram observados confirmando a atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^1H .

No espectro de RMN de ^{13}C da mistura de [18] e [19] (Figura 48), os sinais dos carbonos olefínicos e aromáticos são características importantes para a confirmação da transformação desejada.



F

figura 44 – Espectro no IV de de (1*S*,3*S*)-3-[(*Z*)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [18] e (1*S*,3*S*)-3-[(*E*)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [19]

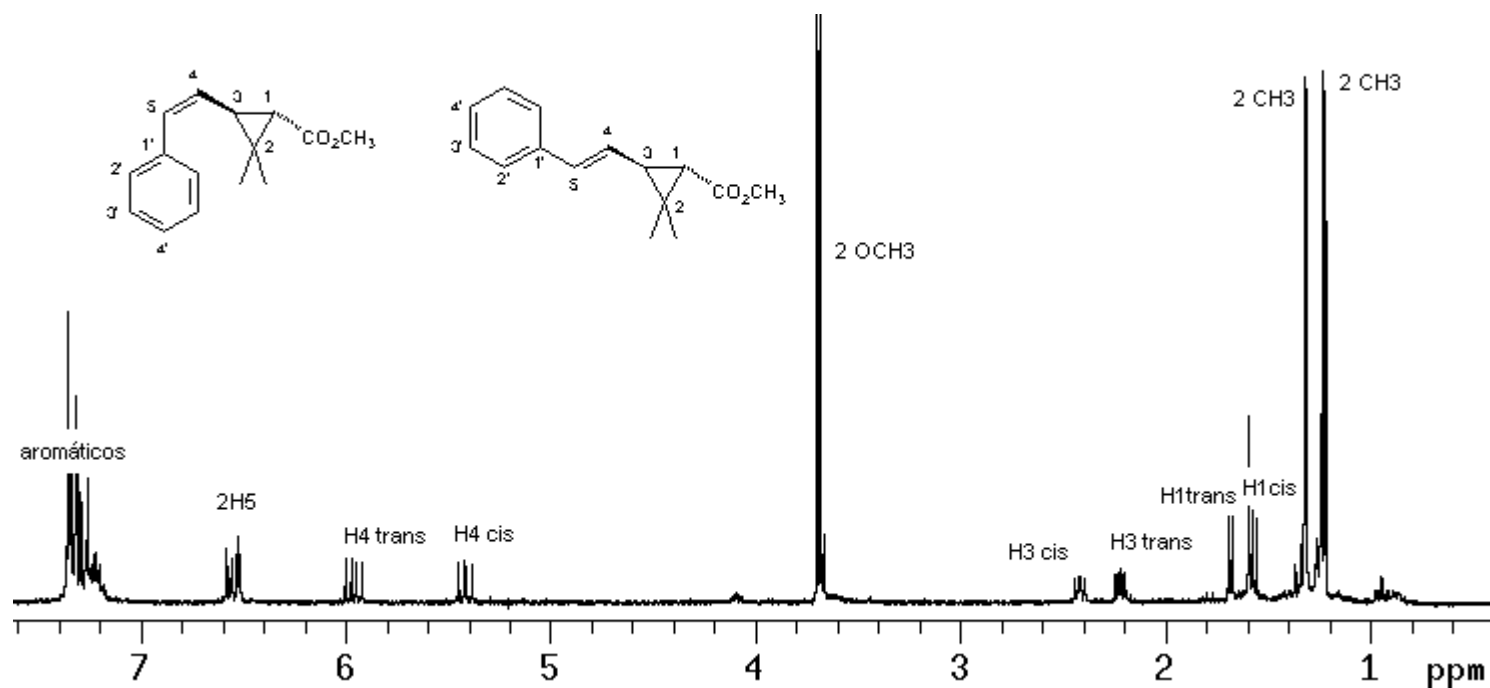


Figura 45 – Espectro de RMN de ¹H de (1S,3S)-3-[(Z)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [18] e (1S,3S)-3-[(E)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [19]

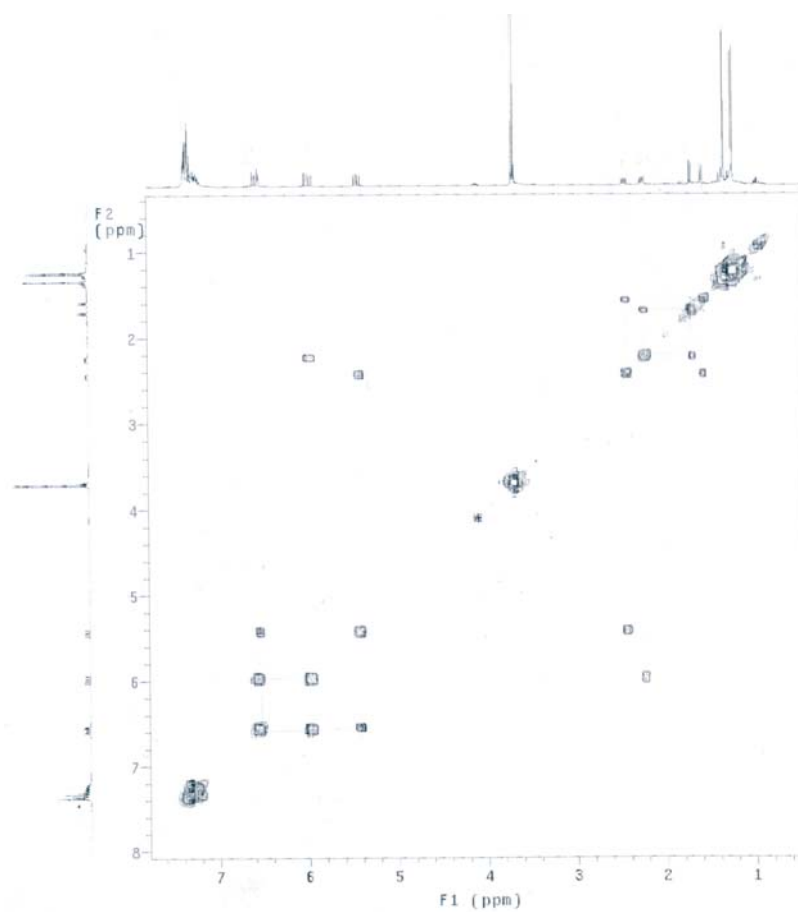


Figura 46 – Mapa de contornos COSY ¹H-¹H de (1S,3S)-3-[(Z)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [18] e (1S,3S)-3-[(E)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [19].

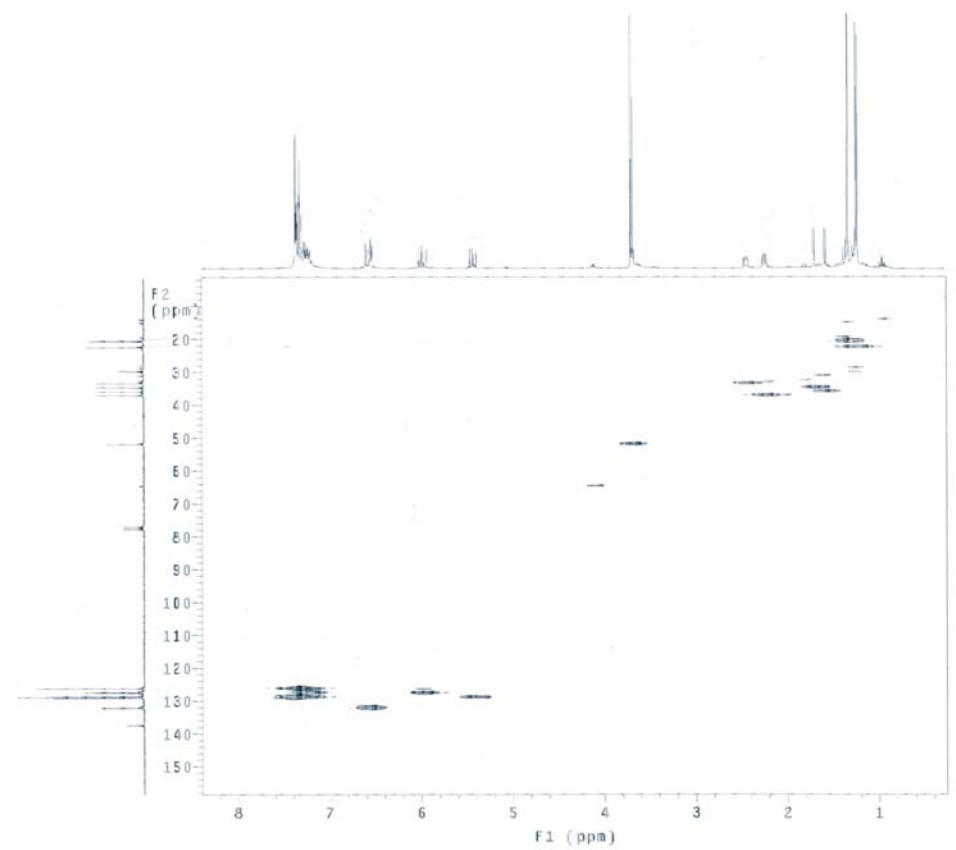


Figura 47 – Mapa de contornos HETCOR ^{13}C - ^1H de (1S,3S)-3-[(Z)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [18] e (1S,3S)-3-[(E)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [19].

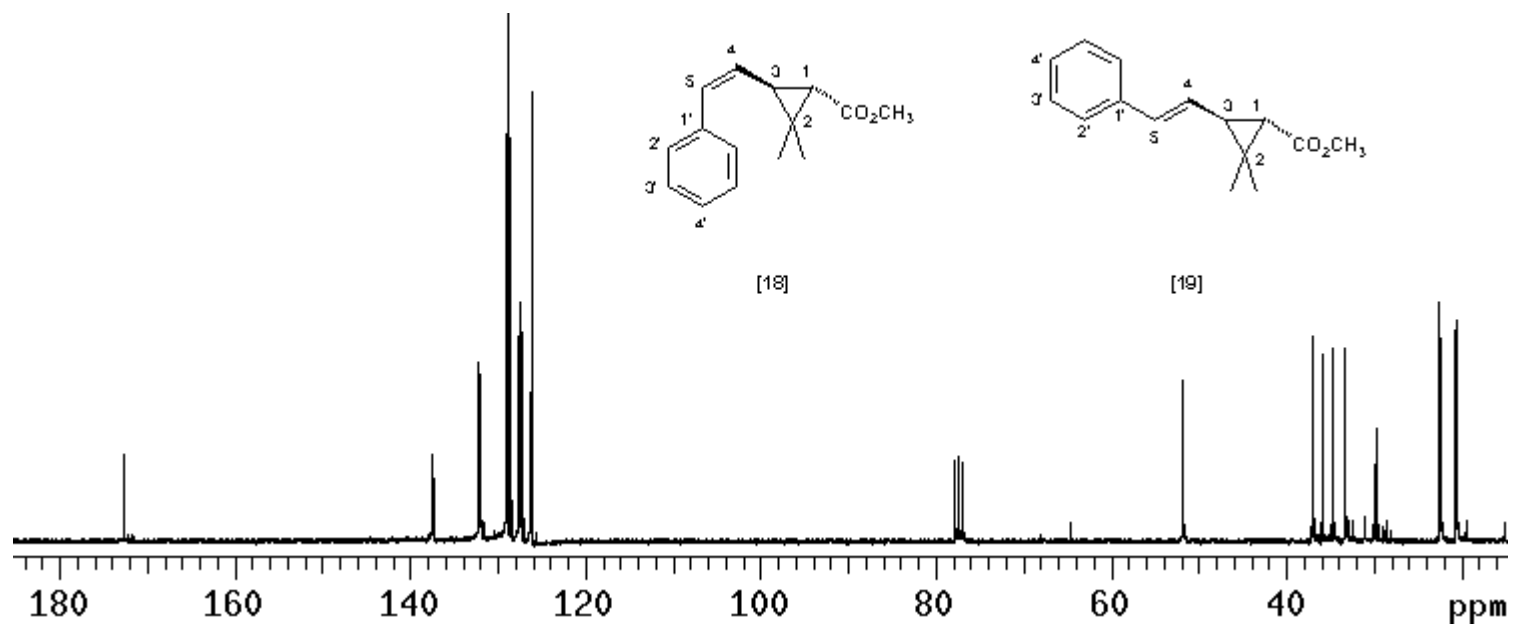


Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H de (1*S*,3*S*)-3-[(*Z*)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [18] e (1*S*,3*S*)-3-[(*E*)-2-feniletén-1-il]-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de metila [19]

1.4. CONCLUSÕES

Nesta primeira etapa do trabalho foram preparados 11 compostos análogos às piretrinas (Figura 3). A rota sintética iniciou-se a partir do açúcar D-manitol, disponível comercialmente. A rota é composta de 7 etapas, incluindo acetalação, clivagem oxidativa, hidrólise ácida e reação de Wittig. As reações apresentaram bons rendimentos, tornando esta rota sintética uma boa alternativa para o preparo de piretróides.

Os compostos obtidos foram purificados e caracterizados por IV, RMN de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas.

Dos piretróides obtidos somente o [9], não apresenta anel aromático. Por outro lado, este foi o único que não foi obtido como mistura de isômeros.

Dos compostos obtidos apenas [10], [14], [15], [18] e [19] foram submetidos a ensaios biológicos para avaliação da atividade inseticida.

1.5. REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA

- ALVARENGA, E. S. A New Approach to Pyrrolizidine and Indolizidine Alkaloids. (Tese de doutorado). **The University of Reading** – Inglaterra. 1996. p.188.
- BAER, E. 1,2,5,6-Dicetone D-mannitol and 1,2,5,6-diacetone L-mannitol. **Journal of the American Chemical Society**, v.67, p.338-339, 1945.
- CASIDA, J. E., QUISTAD, G. B. Pyrethrum : The Natural Insecticide. **Academic Press**. p. 01-325, 1973.
- CHAIM, A. O passado e o presente da tecnologia de aplicação de agrotóxicos. **Ciência e tecnologia – Informativo Semanal de Radiobras**, 1999.
- CHITTENDEN, G. J. F..Isopropylidenation of D-mannitol under neutral conditions. **Carbohydrate Research**. v. 87, p.219-226, 1980.
- HAUSER, C. F., BROOKS, T. W., MILES, M. L., RAYMOND, M. A., BUTLER, G. B., The Wittig Synthesis. I. Use of Certain Aliphatic Aldehydes As Intermediates in the Synthesis of Olefins. v.28, p.372-379, 1962.
- JEANMART, S. Trens in chrysanthemac acid chemistry: a survey of recent pyrethrum syntheses. **Aquatic Toxicology**. v. 56, p. 559-566, 2003.

- KASCHERES, C.; CUNHA, I.B.S. Piretróides como uma classe de inseticidas. Aplicações, desenvolvimento químico e perspectivas. **Química Nova**. v.12(8), p.272–281, 1989
- KIRIAMITI, H. K.; CAMY, S.; GOURDON, C.; CONDORET, J. S. Pyrethrin extraction from pyrethrum flowers using carbon dioxide. **The Journal Of Supercritical Fluids**. p. 1-8, 2002.
- KRIEF, A.; DUMONT, W.; PASAU, P.; From tartaric acid to the most biologically active insecticides. **Tetrahedron Letters**. v.29. p.1079-1082, 1988.
- KRIEF, A.; LECOMTE, P. Stereoselective synthesis of cyclopropane derivatives from γ -Alkoxy- α,β -unsaturated carbonil compounds and isopropylidene transfer reagents . **Tetrahedron Letters**. v.34(16), p.2695-2698, 1993.
- MARTIN, B. k. D.; MANN, J. SAGEOT, O. A.. Synthesis of analogues of the marine anti-tumour agent curacin A. **Journal Chemical Society Perkin Trans**, v. 1, p. 2455-2460, 1999.
- MIYAMOTO, J.; KANEKO, H.; TSUJI, R.; OKUNO, Y. Pyrethroids, nerve poisons: how their risks to human health should be assessed. **Toxicology Letters**. v. 82/83, p. 933-940, 1995.
- MOORE, A.; WARING, C. The effects of a synthetic pyrethroid pesticide on some aspects of reproduction in atlantic salmon (*Salmo salar* L.). **Aquatic Toxicology**. v.52, p. 1-12, 2001.
- MUELLER-BEILSCHMIDT, D. Toxicology and environmental fate of synthetic pyrethroids. **Journal of Pesticide Reform**. v.10, p.32-37, 1990.
- SANTOS, S. P. A química dos inseticidas (parte I e II), Boletim da Sociedade Portuguesa de Química, v.85, p.43-47, 2002.
Disponível em: <http://www.spq.pt/boletim/85/index.html>(julho de 2003).

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. **Guanabara Koogan**. 5ª ed., 01-300, 1994.

SODERLUND, D. M.; CLARK, J. M.; SHEETS, L. P.; MULLIN, L. S.; PICCIRILLO, V. J.; SARGENT, D.; STEVENS, J. T.; WEINER, M. L. Mechanisms of pyrethoid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. **Toxicology**. v. 171, p. 3-59, 2002.

WANDAHWA, P.; RANST, E. V.; DAMME, P. V. Pyrethrum (*Chrysanthemum cinerariaefolium* Vis.) cultivation in West Kenya: origin, ecological conditions and management. **Industrial Crops and Products** v.5, p. 307-322, 1996.

CAPÍTULO 2

2.1. INTRODUÇÃO

Os piretróides e as piretrinas são inseticidas pouco ou moderadamente tóxicos a mamíferos. Devido a sua baixa estabilidade ao ar e à luz, raramente, estão envolvidos em intoxicações ocupacionais no campo. São pouco polares, entretanto possuem um tempo de degradação relativamente curto, aproximadamente de 30 dias, sendo desta forma não cumulativo nos tecidos gordurosos de animais (KASCHERES e CUNHA, 1989, SODERLUND *et al.*, 2002, JEANMART, 2003).

A maior parte dos piretróides são ésteres que possuem geralmente um anel ciclopropano. Entretanto o anel ciclopropano não é fundamental para sua atividade biológica, uma vez que o piretróide fenvalerato não possui este anel e apresenta expressiva atividade biológica (Figura 1) (SODERLUND *et al.*, 2002).

Os inseticidas desta classe possuem efeito de imobilização (*Knock-down*) quase instantâneo, sendo que os insetos posteriormente recuperam os movimentos. As piretrinas apesar de possuírem baixa toxicidade a mamíferos, possuem grande toxicidade a insetos e peixes (KASCHERES *et al.*, 1989; SODERLUND *et al.*, 2002). Na Tabela 1 é mostrada a toxicidade de piretrinas a alguns mamíferos e insetos. Destaca-se a alta toxicidade a *Aedes aegypti* (adulto) (1 µg/ g de massa corporal) e a baixa toxicidade a mamíferos, como por exemplo, (820 µg/ g de massa corporal) para rato.

Tabela 1. Toxicidade de mistura de piretrinas I e II a alguns mamíferos e insetos.

Animal	Via de aplicação	DL ₅₀ (μ g da substância/ mg de massa corporal)
Rato	oral	820
Cobaia	oral	1.500
<i>Anasa tristis</i>	tópica	7
<i>Oncopeltus fasciatus</i>	tópica	8
<i>Popilia japonica</i>	tópica	40
<i>Mosca domestica</i>	tópica	57
<i>Aedes aegypti</i> (adulto)	tópica	1

Fonte: BAPTISTA (2001).

Os piretróides ganharam mercado a partir dos anos 1970, intensificando a produção e a síntese de novos piretróides, alguns com grande sucesso como a aletrina utilizada muito no controle de pragas domissanitárias e a deltametrina (Figura 1) utilizada tanto no controle de pragas agrícolas, domissanitárias e de animais (KASCHERES e CUNHA, 1989; SODERLUND *et al.*, 2002).

A baixa toxicidade para mamíferos, aliada a sua excelente ação no controle pragas, faz com que muitos novos piretróides sejam sintetizados e comercializados (KASCHERES e CUNHA, 1989). A toxicidade de alguns destes está descrita na Tabela 2. Muitos destes piretróides atuantes no mercado estão associados a seus isômeros (BAPTISTA, 2001).

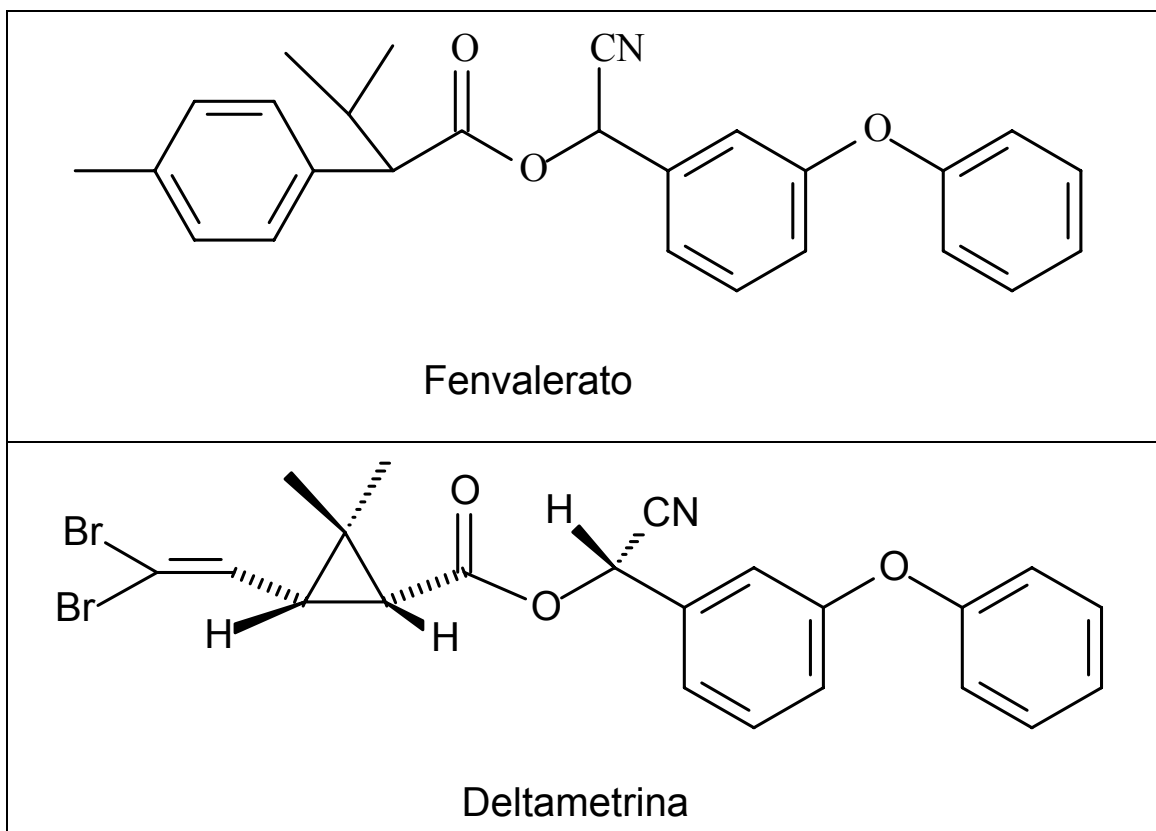


Figura 1. Estrutura química dos piretróides fenvalerato e deltametrina.

Tabela 2. Toxicidade dos piretróides, para alguns mamíferos e insetos.

Piretróide	Via de aplicação	DL ₅₀ (μg da substância /mg de massa corporal)
Aletrina	oral	680-1000 ^a , 4.290 ^c
Permetrina	oral	2.000 – 4.000 ^a , > 4000 ^b
Deltametrina	oral	128-138 ^a
Cipermetrina	oral	1.741-4.123 ^a
Alfacipermetrina	oral	79 ^a
Bifetrina	oral	54 ^a
Lambdacialotrina	oral	79 (macho) e 56 (fêmea) ^a
Zetacipermetrina	oral	106 ^a
Betaciflutrina	oral	270 ^a , 140 ^b
Fenvalerato	oral e dérmica	451 ^a , 100-300 ^b , >1000 ^d

^a ratos albinos, ^b camundongos, ^c coelhos, ^d aguda dérmica para camundongos, Fonte: BAPTISTA (2001)

Os piretróides têm ação neurotóxica atuando na transmissão do impulso nervoso. Segundo Soderlund (2002) o modo de ação desta classe de

inseticidas é semelhante ao dos organoclorados ciclodienos. Isto é, são neurotóxicos atuando na transmissão axônica, interferindo no fluxo normal dos íons sódio envolvidos na transmissão do impulso nervoso.

O metabolismo dos piretróides está associado à hidrólise da função éster (BAPTISTA, 2001; SODERLUND *et al.*, 2002). Estudos sobre o metabolismo dos piretróides indicam que eles são metabolizados por esterases ativas e produzidas com origem em vários tecidos de insetos, mas principalmente pelo corpo gorduroso, para originar compostos não ativos como o ácido crisantêmico ou pirétrico (BAPTISTA, 2001; SODERLUND *et al.*, 2002). Neste sentido são utilizados sinergistas que agem bloqueando este mecanismo de degradação impedindo ou retardando a hidrólise do éster, deste modo potencializando a ação tóxica para insetos. Um dos agentes sinergistas mais utilizados é o butóxido de piperonila.

Dada a potencialidade de uso dos piretróides no controle de insetos-praga a síntese de novos compostos pertencentes a esta classe de inseticidas tem grande importância. Assim este trabalho teve por objetivo avaliar a atividade inseticida de cinco piretróides sintetizados.

2.2. MATERIAL E MÉTODOS

Os bioensaios de avaliação da atividade inseticida dos piretróides foram conduzidos no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de Biologia Animal da UFV. Os insetos usados nos bioensaios foram: larvas de 2º instar de *Ascia monuste orseis* (Godart) (Lepidoptera: Pieridae), larvas de 2º instar de *Leucoptera coffeella* (Guérin-Mèneville) (Lepidoptera: Lyonetiidae), larvas de 2º instar de *Tuta absoluta* (Meyrick) (Lepidoptera: Gelechiidae), ninfas de 2º instar de *Periplaneta americana* (L.) (Dictyoptera: Blattidae), larvas de 2º instar de *Musca domestica* (L.) (Diptera: Muscidae) e adultos de *Sitophilus zeamais* Mots. (Coleoptera: Curculionidae). Esses insetos foram selecionados por representarem quatro das mais importantes ordens de insetos e pela sua importância como pragas. *A. monuste orseis*, *L. coffeella* e *T. absoluta* são pragas-chave na América do Sul de brássicas, cafeeiro e tomateiro, respectivamente (PICANÇO *et al.*, 2000; GALLO *et al.*, 2002). *P. americana* e *M. domestica* são pragas-chave em ambientes urbanos no mundo inteiro (GRAMAM-SMITH, 1913; WEST, 1951; SCHAL & HAMILTON, 1990; RUST *et al.*, 1991) enquanto *S. zeamais* é praga-chave de cereais armazenados no mundo inteiro (GALLO *et al.*, 2002).

As lagartas de *A. monuste orseis* e *L. coffeella* foram coletadas no campus da UFV em plantações de couve e café, respectivamente onde não se realizam aplicações de inseticidas. As lagartas destes insetos foram mantidas alimentadas até os bioensaios com folhas destes hospedeiros. Os insetos foram obtidos de criações em laboratórios conforme Miranda *et al.* (1998) para *T. absoluta*, Aleixo *et al.* (1984) e Basden (1947) para *M. domestica* e para *P.*

americana. Os insetos de *S. zeamais* foram criados em grãos de milho a $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, umidade relativa de $75 \pm 5\%$ e fotofase de 12 horas.

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com três repetições. Os fatores em estudo foram os quatro inseticidas ([10], [14], [15], mistura de [18] e [19]), as doses (1 e 5 μg de cada substância/ g de massa corporal de cada inseto) e os tempos de avaliação (4, 12, 24 e 48 horas após a aplicação). Cada parcela experimental foi constituída de placa de Petri (9 cm de diâmetro por 2 cm de altura) contendo 10 insetos. Os inseticidas foram dissolvidos em acetona e aplicados topicamente nos insetos usando-se microseringa Hamilton de 10 μL . Aplicou-se 0,5 μL de solução/ inseto. Na testemunha os insetos foram tratados topicamente com igual volume de acetona pura. Após a aplicação dos tratamentos os insetos foram transferidos para placas de Petri contendo alimento. O alimento usado para cada espécie de inseto foi o mesmo utilizado nas criações dos mesmos com exceção das larvas de *L. coffeella* que depois de retiradas das folhas não mais se alimentam e após cerca de seis horas de inanição começam a morrer (FRAGOSO *et al.*, 2002).

As placas de Petri com os insetos foram acondicionadas em estufa incubadora a $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, $75 \pm 5\%$ de umidade relativa e fotofase de 12 horas. Os insetos vivos e mortos foram contados 4, 12, 24 e 48 horas após a aplicação dos tratamentos, com exceção das larvas de *L. coffeella* que foram avaliadas somente às quatro horas após a aplicação dos tratamentos. Foram calculadas as médias e os respectivos erros padrões das mortalidades. Os dados de mortalidade dos insetos foram submetidos à análise de variância e as médias comparadas pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

2.3. RESULTADOS

Verificou-se que quatro horas após a aplicação, nenhuma das duas doses dos quatro piretróides apresentou toxicidade a *A. monuste orseis*. Às 12 horas após a aplicação da maior dose apenas o piretróide [10] não apresentou toxicidade a *A. monuste orseis*. Já às 24 e 48 horas após a aplicação a maior dose dos quatros inseticidas causou toxicidade a *A. monuste orseis*. Às 48 horas após a aplicação da maior dose a ordem decrescente de toxicidade a *A. monuste orseis* foi [14] e [15] maior que os piretróides [10], [18] e [19]. Às 12, 24 e 48 horas após a aplicação, os piretróides [15] e [14] causaram maior mortalidade a *A. monuste orseis* na maior dose do que na menor dose (Tabela 3).

Às quatro horas após aplicação da menor dose, apenas os piretróides [10], [18] e [19] apresentaram toxicidade a *L. coffeella*. Entretanto, quatro horas após aplicação da maior dose apenas o piretróide [15] não apresentou toxicidade a *L. coffeella*. A ordem decrescente de toxicidade a *L. coffeella*, após quatro horas de aplicação da maior dose, foi a mistura dos piretróides [18] e [19] maior que [10] e [14] maior que [15]. A mistura dos piretróides [18] e [19] foi a que causou maior mortalidade a *L. coffeella* e o piretróide [15] foi o que apresentou a menor toxicidade (Tabela 4).

Os quatro inseticidas não apresentaram toxicidade a *T. absoluta* na menor dose. As quatro horas após a aplicação da maior dose, somente o piretróide [10] não apresentou toxicidade a *T. absoluta*. As 12 horas após a aplicação da maior dose a ordem decrescente de toxicidade a *T. absoluta* foi piretróide [18], [19] e [15] maior que piretróides [14] e [10]. Já as 24 e 48 horas após a aplicação da maior dose todos dos quatros piretróides apresentaram toxicidade semelhante a *T. absoluta*. Os piretróides [14], [15] e a mistura de [18] e [19] causaram maior mortalidade a *T. absoluta* na maior dose do que na

menor dose, sendo que o mesmo ocorreu com o piretróide [10] às 24 e 48 horas após a aplicação (Tabela 5).

Tabela 3. Mortalidades (media \pm erro padrão) de larvas de 2^o ínstar de *Ascia monuste orseis* (Godart) (Lepidoptera: Pieridae) causadas por duas doses de cinco piretróides em quatro tempos de avaliação. 25 \pm 0,5°C, 75 \pm 5% de umidade relativa do ar e fotofase de 12 horas

Tratamentos	Tempo após a aplicação do tratamento (horas)*							
	4		12		24		48	
	Dose (μ g da substância/ g de massa corporal do inseto)							
	1	5	1	5	1	5	1	5
Piretróide [14]	10,6 \pm 0,6 aA	15,0 \pm 5,0 aA	41,1 \pm 18,9 aAB	85,0 \pm 15,0 bBC	46,1 \pm 23,9 aB	90,0 \pm 10,0 bC	46,1 \pm 23,9 aB	90,0 \pm 10,0 bC
Piretróide [15]	0,0 \pm 0,0 aA	5,0 \pm 5,0 aA	60,0 \pm 10,0 aB	85,0 \pm 5,0 aC	60,0 \pm 10,0 aB	85,0 \pm 5,0 aC	60,0 \pm 10,0 aB	85,0 \pm 5,0 aC
Piretróides [18] e [19]	2,5 \pm 2,5 aA	7,5 \pm 4,8 aA	15,3 \pm 8,6 aA	49,4 \pm 12,5 bBC	22,8 \pm 15,9 aAB	49,4 \pm 12,5 bBC	22,8 \pm 15,9 aAB	49,4 \pm 12,5 bBC
Piretróide [10]	2,5 \pm 2,5 aA	2,8 \pm 2,8 aA	24,8 \pm 9,7 aAB	27,4 \pm 1,8 aAB	24,8 \pm 9,7 aAB	39,0 \pm 9,0 aB	24,8 \pm 9,7 aAB	39,0 \pm 9,0 aB
Testemunha	0,0 \pm 0,0 A		2,0 \pm 2,0 A		2,0 \pm 2,0 A		2,0 \pm 2,0 A	

* As médias seguidas por pelo menos uma mesma letra minúscula na linha (para comparação entre as doses em cada tempo após a aplicação) ou maiúscula na coluna (para comparação entre os tratamentos) não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

Tabela 4. Mortalidades (media \pm erro padrão) de larvas de 2^o ínstar de *Leucoptera coffeella* (Guérin-Mèneville) (Lepidoptera: Lyonetiidae). causadas por duas doses de cinco piretróides às quatro horas após a aplicação. $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, $75 \pm 5\%$ de umidade relativa do ar e fotofase de 12 horas

Tratamentos	Mortalidade (%)*	
	1 $\mu\text{g/ g}$ de massa corporal	5 $\mu\text{g/ g}$ de massa corporal
Piretróides [18] e [19]	25,7 \pm 2,3 aA	60,0 \pm 0,0 bB
Piretróide [10]	25,1 \pm 7,6 aA	50,0 \pm 10,0 bB
Piretróide [14]	6,7 \pm 3,3 aA	50,0 \pm 10,0 bB
Piretróide [15]	3,7 \pm 3,7 aA	12,5 \pm 12,5 aA
Testemunha	8,8 \pm 5,2 A	

* As médias seguidas por pelo menos uma mesma letra minúscula na linha (para comparação entre as doses em cada tempo após a aplicação), ou maiúscula na coluna (para comparação entre os tratamentos) não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

Tabela 5. Mortalidades (media \pm erro padrão) de larvas de 2^o ínstar de *Tuta absoluta* (Meyrick) (Lepidoptera: Gelechiidae) causadas por duas doses de cinco piretróides em quatro tempos de avaliação. 25 \pm 0,5°C, 75 \pm 5% de umidade relativa do ar e fotofase de 12 horas

Tratamentos	Tempo após a aplicação do tratamento (horas)*							
	4		12		24		48	
	Dose (μ g da substância/ mg de massa corporal do inseto)							
	1	5	1	5	1	5	1	5
Piretróides [18] e [19]	26,7 \pm 17,6 aA	100,0 \pm 0,0 bB	26,7 \pm 17,6 aA	100,0 \pm 0,0 bC	26,7 \pm 17,6 aA	100,0 \pm 0,0 bB	26,7 \pm 17,6 aA	100,0 \pm 0,0 bB
Piretróide [15]	13,3 \pm 6,7 aA	100,0 \pm 0,0 bB	13,3 \pm 6,7 aA	100,0 \pm 0,0 bC	13,3 \pm 6,7 aA	100,0 \pm 0,0 bB	13,3 \pm 6,7 aA	100,0 \pm 0,0 bB
Piretróide [14]	26,7 \pm 13,3 aA	80,0 \pm 20,0 bB	26,7 \pm 13,3 aA	80,0 \pm 20,0 bBC	26,7 \pm 13,3 aA	80,0 \pm 20,0 bB	26,7 \pm 13,3 aA	80,0 \pm 20,0 bB
Piretróide [10]	10,0 \pm 4,1 aA	0,0 \pm 0,0 aA	15,0 \pm 2,9 aA	40,0 \pm 20,0 aB	17,5 \pm 4,8 aA	70,0 \pm 10,0 bB	17,5 \pm 4,8 aA	70,0 \pm 10,0 bB
Testemunha	0,0 \pm 0,0 A		2,2 \pm 1,5 A		2,2 \pm 1,5 A		2,2 \pm 1,5 A	

* As médias seguidas por pelo menos uma mesma letra minúscula na linha (para comparação entre as doses em cada tempo após a aplicação) ou maiúscula na coluna (para comparação entre os tratamentos) não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

Verificou-se às quatro horas após a aplicação, que nenhuma das duas doses dos quatro inseticidas apresentaram toxicidade a *P. americana*. Às 12 horas após a aplicação das duas doses, somente os piretróides [14] e [15] apresentaram toxicidade a *P. americana*. Entretanto, os quatro piretróides causaram toxicidade a *P. americana*, às 24 e 48 horas após a aplicação da maior dose. Às 48 horas após a aplicação da maior dose a ordem decrescente de mortalidade a *P. americana* foi piretróide [14] maior que piretróide [15] maior que a mistura de [18] e [19] maior que [10]. Às 12, 24 e 48 horas após a aplicação, os piretróides [14] e [15] causaram maior mortalidade a *P. americana* na maior dose do que na menor dose (Tabela 6).

Não foi verificada toxicidade a *M. domestica* e a *S. zeamais* (Tabelas 7 e 8). Verificou-se que na dose de 1 µg/ g de massa do inseto as seis espécies de insetos não apresentaram suscetibilidade à mistura dos piretróides [18] e [19]. A espécie mais suscetível a esse inseticida na maior dose foi *T. absoluta* seguido a *L. coffeella* e *A. monuste orseis*. Já *P. americana* não foi suscetível a essa substância (Tabela 9).

Verificou-se que, na dose de 1 µg/ g de massa do inseto que seis espécies de insetos não apresentaram suscetibilidade ao piretróide [10]. A espécie suscetível às quatro horas após a aplicação da maior dose desse piretróide foi *L. coffeella*. Entretanto, às 48 horas após a aplicação, a espécie mais suscetível foi a *T. absoluta* seguido de *A. monuste orseis* e *P. americana* (Tabela 10).

Às 12, 24 e 48 horas após a aplicação de 1 µg/ g somente *A. monuste orseis* e *P. americana* apresentaram suscetibilidade ao piretróide [14]. Já a espécie mais suscetível à maior dose desse piretróide foi a *T. absoluta* seguida de *P. americana* e *A. monuste orseis*. Às 4 horas após a aplicação, nenhuma das espécies apresentou suscetibilidade ao piretróide [15]. Às 12, 24 e 48 horas após a aplicação de 1 µg/ g a espécie mais suscetível a esse piretróide foi *T. Absoluta* seguido de *A. monuste orseis* e *P. americana*. Somente *T. Absoluta* apresentou suscetibilidade a maior dose do piretróide [15], quatro horas após a aplicação. Já às 12, 24, e 48 horas após a aplicação de 5 µg/ g *A. monuste orseis*, *P. americana* e *T. Absoluta* apresentaram suscetibilidade semelhante ao piretróide [15] (Tabela 12).

Os piretróides [10], [14] e [15] tenderam a apresentar toxicidade a *A. monuste orseis* e *P. americana* a partir de 12 horas após a aplicação. Fato semelhante foi também verificado para *A. monuste orseis* para a mistura dos

piretróides [18] e [19]. Já para *T. Absoluta* os quatro piretróides apresentaram toxicidade a partir de 4 horas após a aplicação (Tabelas 9 e 12).

Tabela 6. Mortalidades (media \pm erro padrão) de ninfas de 2^o ínstar de *Periplaneta americana* (L.) (Dictyoptera: Blattidae) causadas por duas doses de cinco piretróides em quatro tempos de avaliação. 25 \pm 0,5°C, 75 \pm 5% de umidade relativa do ar e fotofase de 12 horas

Tratamentos	Tempo após a aplicação do tratamento (horas)*							
	4		12		24		48	
	Dose (μ g da substância/ mg de massa corporal do inseto)							
	1	5	1	5	1	5	1	5
Piretróide [14]	10,0 \pm 0,0 aA	5,0 \pm 5,0 aA	80,0 \pm 10,0 aB	95,0 \pm 5,0 aC	95,0 \pm 5,0 aC	100,0 \pm 0,0 aC	95,0 \pm 5,0 aC	100,0 \pm 0,0 aC
Piretróide [15]	0,0 \pm 0,0 aA	10,0 \pm 0,0 aA	60,0 \pm 10,0 aB	70,0 \pm 10,0 aB	75,0 \pm 15,0 aC	90,0 \pm 0,0 aC	75,0 \pm 15,0 aC	90,0 \pm 0,0 aC
Piretróides [18] e [19]	0,0 \pm 0,0 aA	5,6 \pm 3,3 aA	0,0 \pm 0,0 aA	15,6 \pm 2,6 bA	5,3 \pm 3,1 aA	23,8 \pm 2,4 bB	5,3 \pm 3,1 aA	23,8 \pm 2,4 bB
Piretróide [10]	2,8 \pm 2,8 aA	2,5 \pm 2,5 aA	13,7 \pm 2,9 aA	10,9 \pm 4,1 aA	30,2 \pm 3,7 aB	21,8 \pm 8,3 aAB	30,2 \pm 3,7 aB	21,8 \pm 8,3 aAB
Testemunha	0,0 \pm 0,0 A		2,5 \pm 2,5 A		7,5 \pm 2,5 A		7,5 \pm 2,5 A	

* As médias seguidas por pelo menos uma mesma letra minúscula na linha (para comparação entre as doses em cada tempo após a aplicação) ou maiúscula na coluna (para comparação entre os tratamentos) não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

Tabela 7. Mortalidades (media \pm erro padrão) de larvas de 2^o instar de *Musca domestica* (L.) (Díptera: Muscidae) causadas por duas doses de quatro inseticidas em quatro tempos de avaliação. 25 \pm 0,5°C, 75 \pm 5% de umidade relativa do ar e fotofase de 12 horas

Tratamentos	Tempo após a aplicação do tratamento (horas)*							
	4		12		24		48	
	Dose (μ g da substância/ mg de massa corporal do inseto)							
	1	5	1	5	1	5	1	5
Piretróides [18] e [19]	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	5,0 \pm 5,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	7,5 \pm 4,8 aA	0,0 \pm 0,0 aA	7,5 \pm 4,8 aA	0,0 \pm 0,0 aA
Piretróide [10]	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	2,5 \pm 2,5 aA	0,0 \pm 0,0 aA	5,0 \pm 2,9 aA	0,0 \pm 0,0 aA	5,0 \pm 2,9 aA	0,0 \pm 0,0 aA
Piretróide [15]	0,0 \pm 0,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	5,0 \pm 2,9 aA	10,0 \pm 10,0 aA	5,0 \pm 2,9 aA	10,0 \pm 10,0 aA	5,0 \pm 2,9 aA	10,0 \pm 10,0 aA
Piretróide [14]	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA
Testemunha	0,0 \pm 0,0 A		0,0 \pm 0,0 A		0,0 \pm 0,0 A		0,0 \pm 0,0 A	

* As médias seguidas por pelo menos uma mesma letra minúscula na linha (para comparação entre as doses em cada tempo após a aplicação) maiúscula na coluna (para comparação entre os tratamentos) não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

Tabela 8. Mortalidades (media \pm erro padrão) de adultos de *Sitophilus zeamais* Mots. (Coleóptera: Curculionidae) causadas por duas doses de quatro inseticidas em quatro tempos de avaliação. $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, $75 \pm 5\%$ de umidade relativa do ar e fotofase de 12 horas

Tratamentos	Tempo após a aplicação do tratamento (horas)*							
	4		12		24		48	
	Dose (μg da substância/ mg de massa corporal do inseto)							
	1	5	1	5	1	5	1	5
Piretróides [18] e [19]	0,0 \pm 0,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA
Piretróide [10]	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA
Piretróide [15]	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA
Piretróide [14]	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA
Testemunha	0,8 \pm 0,8 A		0,8 \pm 0,8 A		0,8 \pm 0,8 A		0,8 \pm 0,8 A	

* As médias seguidas por pelo menos uma mesma letra minúscula na linha (para comparação entre as doses em cada tempo após a aplicação) maiúscula na coluna (para comparação entre os tratamentos) não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

Tabela 9. Mortalidades (media \pm erro padrão) causadas por duas doses da mistura dos piretróides [18] e [19] a seis espécies de insetos-praga em quatro tempos de avaliação. 25 \pm 0,5°C, 75 \pm 5% de umidade relativa do ar e fotofase de 12 horas

Espécie	Tempo após a aplicação do tratamento (horas)*			
	4	12	24	48
	(1 μ g da substância/ mg de massa corporal do inseto)			
<i>T. absoluta</i>	26,7 \pm 17,6 aA	26,7 \pm 17,6 aA	26,7 \pm 17,6 aA	26,7 \pm 17,6 aA
<i>L. coffeella</i>	25,7 \pm 2,3 A	-	-	-
<i>A. monuste orseis</i>	2,5 \pm 2,5 aA	15,3 \pm 8,6 aA	22,8 \pm 15,9 aA	22,8 \pm 15,9 aA
<i>P. americana</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	5,3 \pm 3,1 aA	5,3 \pm 3,1 aA
<i>M. domestica</i>	0,0 \pm 0,0 aA	5,0 \pm 5,0 aA	7,5 \pm 4,8 aA	7,5 \pm 4,8 aA
<i>S. zeamais</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA
	(5 μ g da substância/ mg de massa corporal do inseto)			
<i>T. absoluta</i>	100,0 \pm 0,0 aB	100,0 \pm 0,0 aC	100,0 \pm 0,0 aC	100,0 \pm 0,0 aC
<i>L. coffeella</i>	60,0 \pm 0,0 B	-	-	-
<i>A. monuste orseis</i>	7,5 \pm 4,8 aA	49,4 \pm 12,5 bB	49,4 \pm 12,5 bB	49,4 \pm 12,5 bB
<i>P. americana</i>	5,6 \pm 3,3 aA	15,6 \pm 2,6 aA	23,8 \pm 2,4 aAB	23,8 \pm 2,4 aAB
<i>M. domestica</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA
<i>S. zeamais</i>	10,0 \pm 10,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA

* As médias seguidas por pelo menos uma mesma letra minúscula na linha (para comparação entre os diferentes tempos de avaliação de uma dose da substância) e maiúscula na coluna (para comparação da suscetibilidade das espécies à substância) não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

Tabela 10. Mortalidades (media \pm erro padrão) causadas por duas doses do piretróide [10] a seis espécies de insetos-praga em quatro tempos de avaliação. $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, $75 \pm 5\%$ de umidade relativa do ar e fotofase de 12 horas

Espécie	Tempo após a aplicação do tratamento (horas)*			
	4	12	24	48
	(1 μg da substância/ mg de massa corporal do inseto)			
<i>L. coffeella</i>	25,1 \pm 7,6 B	-	-	-
<i>P. americana</i>	2,8 \pm 2,8 aAB	13,7 \pm 2,9 abAB	30,2 \pm 3,7 bC	30,2 \pm 3,7 bC
<i>A. monuste orseis</i>	2,5 \pm 2,5 aAB	24,8 \pm 9,7 bB	24,8 \pm 9,7 bBC	24,8 \pm 9,7 bBC
<i>M. domestica</i>	0,0 \pm 0,0 aA	2,5 \pm 2,5 aA	5,0 \pm 2,9 aAB	5,0 \pm 2,9 aAB
<i>S. zeamais</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA
<i>T. absoluta</i>	10,0 \pm 4,1 aAB	15,0 \pm 2,9 aAB	17,5 \pm 4,8 aABC	17,5 \pm 4,8 aABC
	(5 μg da substância/ mg de massa corporal do inseto)			
<i>L. coffeella</i>	50,0 \pm 10,0 B	-	-	-
<i>T. absoluta</i>	0,0 \pm 0,0 aA	40,0 \pm 20,0 bC	70,0 \pm 10,0 cC	70,0 \pm 10,0 cC
<i>A. monuste orseis</i>	2,8 \pm 2,8 aA	27,4 \pm 1,8 bBC	39,0 \pm 9,0 bB	39,0 \pm 9,0 bB
<i>P. americana</i>	2,5 \pm 2,5 aA	10,9 \pm 4,1 abAB	21,8 \pm 8,3 bAB	21,8 \pm 8,3 bAB
<i>M. domestica</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA
<i>S. zeamais</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA

* As médias seguidas por pelo menos uma mesma letra minúscula na linha (para comparação entre os diferentes tempos de avaliação de uma dose da substância) e maiúscula na coluna (para comparação da suscetibilidade das espécies à substância) não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

Tabela 11. Mortalidades (media \pm erro padrão) causadas por duas doses do piretróide [14] a seis espécies de insetos-praga em quatro tempos de avaliação. 25 \pm 0,5°C, 75 \pm 5% de umidade relativa do ar e fotofase de 12 horas

Espécie	Tempo após a aplicação do tratamento (horas)*			
	4	12	24	48
	(1 μ g da substância/ mg de massa corporal do inseto)			
<i>P. americana</i>	0,0 \pm 0,0 aA	60,0 \pm 10,0 bB	75,0 \pm 15,0 bB	75,0 \pm 15,0 bB
<i>A. monuste orseis</i>	0,0 \pm 0,0 aA	60,0 \pm 10,0 bB	60,0 \pm 10,0 bB	60,0 \pm 10,0 bB
<i>T. absoluta</i>	13,3 \pm 6,7 aA	13,3 \pm 6,7 aA	13,3 \pm 6,7 aA	13,3 \pm 6,7 aA
<i>L. coffeella</i>	6,7 \pm 3,3 A	-	-	-
<i>M. domestica</i>	0,0 \pm 0,0 aA	5,0 \pm 2,9 aA	5,0 \pm 2,9 aA	5,0 \pm 2,9 aA
<i>S. zeamais</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA
	(5 μ g da substância/ mg de massa corporal do inseto)			
<i>T. absoluta</i>	100,0 \pm 0,0 aC	100,0 \pm 0,0 aC	100,0 \pm 0,0 aB	100,0 \pm 0,0 aB
<i>L. coffeella</i>	50,0 \pm 10,0 B	-	-	-
<i>P. americana</i>	10,0 \pm 0,0 aA	70,0 \pm 10,0 bB	90,0 \pm 0,0 cB	90,0 \pm 0,0 cB
<i>A. monuste orseis</i>	5,0 \pm 5,0 aA	85,0 \pm 5,0 bBC	85,0 \pm 5,0 bB	85,0 \pm 5,0 bB
<i>M. domestica</i>	10,0 \pm 10,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA
<i>S. zeamais</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA

* As médias seguidas por pelo menos uma mesma letra minúscula na linha (para comparação entre os diferentes tempos de avaliação de uma dose da substância) e maiúscula na coluna (para comparação da suscetibilidade das espécies à substância) não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

Tabela 12. Mortalidades (media \pm erro padrão) causadas por duas doses do piretróide [15] a seis espécies de insetos-praga em quatro tempos de avaliação. 25 \pm 0,5°C, 75 \pm 5% de umidade relativa do ar e fotofase de 12 horas

Espécie	Tempo após a aplicação do tratamento (horas)*			
	4	12	24	48
(1 μ g da substância/ mg de massa corporal do inseto)				
<i>P. americana</i>	10,0 \pm 10,0 aA	80,0 \pm 10,0 bC	95,0 \pm 5,0 bC	95,0 \pm 5,0 bC
<i>A. monuste orseis</i>	10,6 \pm 0,6 aA	41,1 \pm 18,9 abBC	46,1 \pm 23,9 bBC	46,1 \pm 23,9 bBC
<i>T. absoluta</i>	26,7 \pm 13,3 aA	26,7 \pm 13,3 aAB	26,7 \pm 13,3 aAB	26,7 \pm 13,3 aAB
<i>L. coffeella</i>	3,7 \pm 3,7 A	-	-	-
<i>M. domestica</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA
<i>S. zeamais</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA
(5 μ g da substância/ mg de massa corporal do inseto)				
<i>P. americana</i>	5,0 \pm 5,0 aA	95,0 \pm 5,0 bB	100,0 \pm 0,0 bB	100,0 \pm 0,0 bB
<i>A. monuste orseis</i>	15,0 \pm 5,0 aA	85,0 \pm 15,0 bB	90,0 \pm 10,0 bB	90,0 \pm 10,0 bB
<i>T. absoluta</i>	80,0 \pm 20,0 aB	80,0 \pm 20,0 aB	80,0 \pm 20,0 aB	80,0 \pm 20,0 aB
<i>L. coffeella</i>	12,5 \pm 12,5 A	-	-	-
<i>M. domestica</i>	0,0 \pm 0,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA	10,0 \pm 10,0 aA
<i>S. zeamais</i>	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA	0,0 \pm 0,0 aA

* As médias seguidas por pelo menos uma mesma letra minúscula na linha (para comparação entre os diferentes tempos de avaliação de uma dose da substância) e maiúscula na coluna (para comparação da suscetibilidade das espécies à substância) não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

2.4. DISCUSSÃO

Não se detectou toxicidade dos cinco piretróides a *M. domestica* e *S. zeamais*. Os cinco inseticidas apresentaram toxicidade a *A. monuste orseis*, *P. americana* e *T. absoluta*. Das cinco substâncias apenas o piretróide [15] não apresentou toxicidade a *L. coffeella*. De modo geral *L. coffeella* e *T. absoluta* foram mais suscetíveis aos piretróides [10], [14], [18] e [19] que *A. monuste orseis* e *P. americana*. *A. monuste orseis*, *P. americana* e *T. absoluta* apresentaram suscetibilidade semelhante ao piretróide [15]. As possíveis razões da variação da toxicidade das substâncias às diferentes espécies de insetos podem ser: a taxa de penetração das substâncias através da cutícula dos insetos; as doses usadas; a decomposição e excreção das substâncias; e modificações nos sítios de ação dos piretróides (GEORGHIOU & SAITO, 1983).

A taxa de penetração das substâncias através da cutícula dos insetos está relacionada à espessura da cutícula e às semelhanças de polaridade do inseticida e da cutícula dos insetos (GEROLT, 1970). Com relação a espessura da cutícula, entre os insetos testados as larvas de Lepidoptera e Diptera e as ninfas de baratas possuem cutícula menos espessa que os adultos de *S. zeamais*. Portanto, esse fato deve ter contribuído para que não se tenha detectado toxicidade dos quatro piretróides a *S. zeamais*. Entretanto as diferenças na espessura da cutícula dos insetos não devem ser a única razão das variações de suscetibilidade entre as espécies de insetos estudadas aos quatro piretróides, já que as ninfas da barata *P. americana* apesar de

possuírem cutícula pouco espessa não apresentaram suscetibilidade aos piretróides estudados.

As semelhanças de polaridade dos cinco piretróides com as substâncias que compõem a cutícula das seis espécies estudadas não deve ser a causa da variação da suscetibilidade destas espécies a estes inseticidas. Já que a lipofilia das substâncias é inversamente proporcional a solubilidade do inseticida em água, sendo que compostos lipofílicos devido a sua semelhança com a cutícula, geralmente penetram em maiores taxas no corpo do inseto (MEISTER, 2001). Como os cinco piretróides estudados são praticamente insolúveis em água então estes compostos devem ter alta lipofilia, possuindo, portanto altas taxas de penetração através da cutícula dos insetos.

Outro fato que pode ter contribuído para as diferenças de suscetibilidade das espécies de insetos estudadas aos cinco piretróides é a decomposição e excreção das substâncias para cada uma destas espécies. Os piretróides sintéticos são ésteres passíveis de hidrólise do grupo éster, produzindo metabólicos ácidos e alcoólicos, sendo que estes metabólicos são de fácil eliminação pelos insetos. A hidrólise dos piretróides está ligada à facilidade das enzimas esterases atuarem sobre estas moléculas inseticidas. Outras enzimas também podem atuar nestes compostos inserindo grupos hidroxilas, de modo a tornarem mais solúveis (RIBEIRO *et al.*, 2003, SODERLUND *et al.*, 2002).

Outra razão para a não detecção de toxicidade dos quatro piretróides a *M. domestica* e *S. zeamais* pode ser modificações ocorridas nos canais de sódio dos neurônios (que constitui o sítio de ação tóxica dos piretróides). Segundo Kascheres (1989) a adição de grupos halogênios na parte ácida torna os compostos mais tóxicos a insetos, entretanto como se pode observar pelos compostos [14] e [15] que apresentam ambos o grupo (-Cl) na posição *para* do anel aromático, não foi mais tóxico que a mistura dos piretróides [18] e [19] que não possui nenhum grupo ligado ao anel aromático. Um fator estrutural muito importante citado por (SODERLUND *et al.*, 2002) é a estereoquímica, sendo que os isômeros de um piretróide apresentam propriedades inseticidas muito diferentes, fato que foi observado, pois os compostos [15] e [14] por serem isômeros, o [14] foi mais eficaz do que o [15] em todas as doses e para todos os insetos. Esta observação não foi possível para os piretróides [10], [18] e [19], pois o inseticida [10] foi apenas um dos isômeros, enquanto que o [18] e [19] referem-se a uma mistura de isômeros.

Outra razão que pode ter contribuído para a não detecção de toxicidade dos quatro piretróides a *M. domestica* e *S. zeamais* é o fato de que as doses usadas podem ter sido baixas para estas espécies. Esta hipótese explicativa é baseada no fato de que a curva de variação da mortalidade dos insetos em função das doses dos inseticidas tem formato sigmoidal tendo baixa variação da mortalidade dos insetos em baixas doses (FINNEY, 1971). Também Moreira (2001) verificou que as doses de inseticidas para *M. domestica* e *S. zeamais* são normalmente maiores do que as requeridas para larvas de Lepidoptera.

As mortalidades de *T. absoluta* causadas pelos quatro piretróides ocorreram até quatro horas após a aplicação dos inseticidas. Para *A. monuste orseis* a mortalidade ocorreu até 12 horas após a aplicação. Já para *P. americana* a mortalidade ocorreu até 24 horas após a aplicação, com exceção do piretróide [15] para o qual a mortalidade foi verificada até 12 horas após a aplicação. Portanto, a toxicidade dos quatro piretróides ocorreu em um período relativamente curto após a aplicação dos mesmos. Também outros autores têm verificado que outros piretróides como ciflutrina (EL HAMAKY *et al.*, 1990), deltametrina e permetrina (PICANÇO *et al.*, 2003) e fenproprina (GALVAN *et al.*, 2002) também exercem sua ação tóxica sobre lagartas em poucas horas. Além dos piretróides terem exercido sua ação inseticida em poucas horas nós também observamos durante os testes toxicológicos que após a aplicação dos quatro piretróides ocorreu efeito de imobilização (*knock-down*), especialmente para a barata *P. americana*. Também Awal & Nezami (2002) observaram efeito de choque do piretróide lambdacihalotrina sobre a barata *Blattella germanica* (L.) (Dyctioptera: Blattellidae).

2.5. CONCLUSÕES

- Os piretróides [10], [14] e a mistura de [18] e [19] apresentam toxicidade a *Ascia monuste orseis*, *Leucoptera coffeella*, *Periplaneta americana* e *Tuta absoluta*.
- O piretróide [15] apresenta toxicidade a *A. monuste orseis*, *P. americana* e *T. absoluta*.
- A ação inseticida dos piretróides [10], [14], [15] e a mistura de [18] e [19] ocorre num tempo menor que 24 horas.
- Não detectou-se toxicidade dos piretróides [10], [14], [15] e da mistura de [18] e [19] a *Musca domestica* e *Sitophilus zeamais*.

2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AWAL, M.M.; NEZAMI, A. Comparison of the effects of some insecticides on German cockroach, *Blattella germanica* (L.) (Blattaria: Blattellidae). **Agricultural Sciences and Technology**, v.16, n.1, p.75-82, 2002.
- BAPTISTA, G. C. Toxicologia e impacto ambiental de produtos fitossanitários. Brasília-DF, **BAPTISTA - Associação Brasileira de Educação Agrícola Superior**. 2001, p.92-100, (Módulo 8)
- COOPER, R.A.; SCHAL, C. Differential development and reproduction of the German cockroach (Dictyoptera: Blattellidae) on three laboratory diets. **Journal of Economic Entomology**, v.85, n.3, p.838-844, 1992.
- EL HAMAKY, M.A.; REFAEI, A.F.; HEGAZY, M.A.; HUSSEIN, N.M. Knock-down and residual activity of certain insecticides, *Bacillus thuringiensis* and their binary mixtures against the cotton leafworm, *Spodoptera littoralis* (Boisd.) in cotton fields. **Mededelingen van de Faculteit Landbouwwetenschappen Rijksuniversiteit Gent**, v.55, p.593-599, 1990.
- FINNEY, D.J. **Probit analysis**. 3 ed. London: Cambridge University, 1971. 333p.

- FRAGOSO, D.B.; GUEDES, R.N.C.; PICANÇO, M.C.; ZAMBOLIM, L. Insecticide use and organophosphate resistance in Coffea leafminer *Leucoptera coffeella* (Lepidoptera: Lyonetiidae). **Bolletín of Entomological Research**, v.92, p.203-212, 2002.
- GALLO, D.; NAKANO, O.; SILVEIRA NETO, S.; CARVALHO, R.L.P.; BATISTA, G.C.; BERTI FILHO, E.; PARRA, J.R.P.; ZUCCHI, R.A.; ALVES, S.B.; VENDRAMIM, J.D.; MARCHINI, L.C.; LOPES, J.R.S.; OMOTO, C. **Manual de entomologia agrícola**. Piracicaba: FEALQ, 2002. 920p.
- GALVAN, T.L.; PICANÇO, M.C.; BACCI, L.; PEREIRA, E.J.G.; CRESPO, A.L.B. Seletividade de oito inseticidas a predadores de lagartas em citros. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.37, n.2, p.117-122, 2002.
- GEORGHIOU, G.P.; SAITO, T. **Pest resistance to pesticides: challenges and prospects**. New York: Plenum Press, 1983.
- GEROLT, P. The mode of entry of contact insecticides. **Pesticide Science**, v.1, p.209-212, 1970.
- JEANMART, S. Trenches in chrysanthemic acid chemistry: a survey of recent pyrethrum syntheses. **Aquatic Toxicology**. v.56, p.559-566, 2003.
- KASCHERES, C.; CUNHA, I.B.S. Piretróides como uma classe de inseticidas. Aplicações, desenvolvimento químico e perspectivas. **Química Nova**. v.12(8), p.272-281, 1989
- MOREIRA, M.D. **Isolamento, identificação e atividade inseticida de constituintes químicos de *Ageratum conyzoides***. Viçosa: UFV. 2001. 60p. (Tese de Mestrado em Entomologia).
- PICANÇO, M.C.; GUSMÃO, M.R.; GALVAN, T.L. Manejo integrado de pragas de hortaliças. In: ZAMBOLIM, L. **Manejo integrado de doenças, pragas e ervas daninhas**. Visconde do Rio Branco: Suprema, 2000. p.275-324.

- PICANÇO, M.C.; MOURA, M.F.; MIRANDA, M.M.M.; GONTIJO, L.M.; FERNANDES, F.L. Seletividade de inseticidas a *Doru luteipes* (Scudder, 1876) (Dermaptera: Forficulidae) e *Cotesia* sp. (Hymenoptera: Braconidae) inimigos naturais de *Ascia monuste orseis* (Godart, 1818) (Lepdoptera: Pieridae). **Ciência Rural**, v.33, n.2, p.183-188, 2003.
- RIBEIRO, B.M.; GUEDES, R.N.C.; OLIVEIRA, E.E.; SANTOS, J.P. Insecticide resistance and synergism in Brazilian populations of *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae). **Journal of Stored Products Research**, v.39, p.21–31, 2003.
- RUST, M.K.; REIERSON, D.A.; HANSGEN, K.H. Control of American cockroaches (Dictyoptera: Blattidae) in sewers. *Journal of Medical Entomology*, v.28, p.210-213, 1991.
- SCHAL, C.; HAMILTON, R.L. Integrated suppression of synanthropic cockroaches. *Annual Review of Entomology*, v.35, p.521-551; 1990.
- SODERLUND, D. M.; CLARK, J. M.; SHEETS, L. P.; MULLIN, L. S.; PICCIRILLO, V. J.; SARGENT, D.; STEVENS, J. T.; WEINER, M. L. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. **Toxicology**. v.171, p.3-59, 2002.