

DANIELLE SOARES RAMOS

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE AMIDAS E EPÓXIDOS
DERIVADOS DO ÁCIDO (2E,4E)-HEXA-2,4-DIENÓICO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga

Coorientadora: Vânia Maria Teixeira Carneiro

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2020**

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

T

S676s
2020
Ramos, Danielle Soares, 1992-
Síntese e avaliação da atividade herbicida de amidas e
epóxidos derivados do ácido (2E,4E)-hexa-2,4-dienóico /
Danielle Soares Ramos. – Viçosa, MG, 2020.
150 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.88-91.

1. Amidas. 2. Epóxidos. 3. Solos - Movimento dos
herbicidas. 4. Acido sórbico. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica. II. Título.

CDD 22 ed. 547.042

DANIELLE SOARES RAMOS

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE AMIDAS E EPÓXIDOS
DERIVADOS DO ÁCIDO (2E,4E)-HEXA-2,4-DIENÓICO

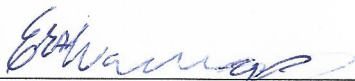
Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 28 de fevereiro de 2020.

Assentimento:



Danielle Soares Ramos
Autora



Elson Santiago de Alvarenga
Orientador

“Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanima, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.”

(Josué 1:9)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me acompanhado em todos os momentos, me proporcionando saúde, fé e força, durante essa jornada e por conceder mais uma vitória em minha vida.

Aos meus queridos pais, Antônio e Margarida, e meus irmãos, Daniel e Rodrigo, por serem o meu porto seguro e minha base durante essa etapa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) junto à Universidade Federal de Viçosa e Departamento de Química pela oportunidade de realização deste trabalho e pela bolsa de estudo concedida.

Aos amigos do Laboratório de Síntese de Agroquímicos (LASA), que estiveram sempre me ajudando durante toda essa caminhada, obrigada pelas conversas, forças e principalmente ajuda. Sem vocês meu sonho não seria realizado. Em especial, ao Júnio, por toda ajuda e, principalmente, amizade e companhia em dias cansativos no laboratório. Nada que eu falar será o suficiente para expressar meu agradecimento a tudo que você fez por mim. À Suélen, agradeço a amizade desde a graduação e que perdura até os dias de hoje me ajudando no que for preciso. Obrigada por não medir esforços em me ajudar mesmo de longe. E não posso esquecer também da Gabriella, Vinícius, Day, Lucas, Cristiane, Sabriny e João por estarem comigo nos momentos mais difíceis. Obrigada por comporem o lado A que nunca irei me esquecer.

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga, que mesmo pela distância, agradeço por me deixar independente e me fazer crescer.

Aos técnicos José Luiz, Cristiane e Márcio pela disponibilidade e pela aquisição dos espectros.

Agradeço ao meu namorado, Arthur, pelo apoio e companheirismo durante a minha caminhada. Obrigada por ser minha fortaleza. Não sei como lhe agradecer.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho.

RESUMO

RAMOS, Danielle Soares, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2020. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de amidas e epóxidos derivados do ácido (2E,4E)-hexa-2,4-dienóico**. Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Coorientadora: Vânia Maria Teixeira Carneiro.

Diante do amplo potencial biológico das amidas e de seus derivados, pesquisas buscam desenvolver novos compostos a partir dessa função orgânica. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar amidas e epóxidos derivadas do ácido sórbico e, posteriormente, submetê-las a avaliação da suas atividades herbicidas. Primeiramente, a obtenção das amidas deu-se a partir da conversão do ácido sórbico em cloreto de ácido, por meio do tratamento com cloreto de tionila. Em seguida, o cloreto de acila formado foi reagido com diferentes fenilaminas para obtenção das hexa-2,4-dienamidas desejadas: (2E,4E)-N-(fenil)exa-2,4-dienamida (**AM-1**), (2E,4E)-N-(4-metilfenil)exa-2,4-dienamida (**AM-2**), (2E,4E)-N-(4-fluorofenil)exa-2,4-dienamida (**AM-3**), (2E,4E)-N-(2-naftil)exa-2,4-dienamida (**AM-4**), (2E,4E)-N-(4-nitrofenil)exa-2,4-dienamida (**AM-5**), (2E,4E)-N-(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida (**AM-6**), (2E,4E)-N-(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida (**AM-7**) e (2E,4E)-N-(4-iodofenil)exa-2,4-dienamida (**AM-8**), com rendimentos que variaram de 74 a 90%. Após a obtenção das amidas, **AM-1**, **AM-2**, **AM-3**, **AM-4**, **AM-6** e **AM-7** foram submetidas a reação de epoxidação, por meio da adição do ácido *meta*-cloroperbenzóico em diclorometano para obtenção de seis derivados das amidas com rendimentos que variaram de 55% a 83%. Essa reação foi seletiva ocorrendo a formação do epóxido na dupla ligação do carbono 4 e 5 como produto majoritário. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono 13 (RMN de ¹³C), espectrometria de massas e temperatura de fusão. A atividade herbicida dos 15 compostos sintetizados foram avaliadas *in vitro* sobre a capacidade de estímulo ou inibição do crescimento da parte aérea e radicular de sementes monocotiledôneas, cebola (*Allium cepa*) e sorgo (*Sorghum bicolor*), e dicotiledôneas, pepino (*Cucumis sativus*), alface (*Lactuca sativa*) e picão-preto (*Bidens pilosa*), sendo suas atividades comparadas ao herbicida comercial (Dual Gold). Analisando os resultados do ensaio, todas as substâncias interferiram na germinação das sementes, porém **AM-3**, **AM-4**, **EP-2** ((±)-(E)-N-(4-metilfenil)-3-((2R,3R)-3-metiloxiran-2-il)acrilamida), **EP-6** ((±)-(E)-N-(4-bromofenil)-3-((2R,3R)-3-metiloxiran-2-il)acrilamida) e **EP-7** ((±)-(E)-N-(4-metoxifenil)-3-((2R,3R)-3-metiloxiran-2-il)acrilamida) foram as que apresentaram melhores resultados. A presença do substituinte flúor (**AM-3**) na posição *para* do

anel benzênico e o grupo naftil (**AM-4**) foram de grande importância na toxicidade para as sementes testadas. Além disso, a inserção do grupo epóxido em **AM-2**, **AM-6** e **AM-7** aumentaram a toxicidade das moléculas comparando com as estruturas sintetizadas nas etapas anteriores. Portanto, os resultados demonstram que o átomo de flúor, oxigênio e o naftil interagem com sítios ativos das plantas impedindo seu desenvolvimento.

Palavras-chave: Amidas. Epóxidos. Atividade herbicida. Ácido (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dieóico.

ABSTRACT

RAMOS, Danielle Soares, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2020. **Synthesis and evaluation of herbicidal activity of amides and epoxides derived from (2E,4E)-hexa-2,4-dienoic acid.** Adviser: Elson Santiago de Alvarenga. Co-adviser: Vânia Maria Teixeira Carneiro.

In view of the ample biological potential of amides and their derivatives, research seeks to develop new compounds based on this organic function. Thus, the present work aimed to synthesize amides and epoxides derived from sorbic acid and, subsequently, to subject them to evaluation of their herbicidal activities. First, the amides were obtained from the conversion of sorbic acid to acid chloride, through treatment with thionyl chloride. Then, the formed acyl chloride was reacted with different phenylamines to obtain the desired hexa-2,4-dienamides: (2E,4E)-N-(phenyl)hexa-2,4-dienamide (**AM-1**), (2E,4E)-N-(4-methylphenyl)hexa-2,4-dienamide (**AM-2**), (2E, 4E)-N-(4-fluorophenyl)hexa-2,4-dienamide (**AM-3**), (2E,4E)-N-(2-naphthyl)hexa-2,4-dienamide (**AM-4**), (2E,4E)-N-(4-nitrophenyl)hexa-2,4-dienamide (**AM-5**), (2E, 4E)-N-(4-bromophenyl)hexa-2,4-dienamide (**AM-6**), (2E,4E)-N-(4-methoxyphenyl)hexa-2,4-dienamide (**AM-7**) and (2E,4E)-N-(4-iodophenyl)hexa-2,4-dienamide (**AM-8**), with yields ranging from 74 to 90%. After obtaining the amides, **AM-1**, **AM-2**, **AM-3**, **AM-4**, **AM-6** and **AM-7** were subjected to an epoxidation reaction, through the addition of meta-chloroperbenzoic acid in dichloromethane to obtain six amide derivatives with yields ranging from 55% to 83%. This reaction was selective, with the formation of epoxide in the double bond of carbon 4 and 5 as the major product. All synthesized compounds were characterized by infrared spectroscopy, hydrogen magnetic resonance (¹H NMR) and carbon 13 (¹³C NMR) spectroscopy, mass spectrometry and fusion temperature. The herbicidal activity of the 15 synthesized compounds was evaluated in vitro on the ability to stimulate or inhibit the growth of aerial and root parts of monocot seeds, onion (*Allium cepa*) and sorghum (*Sorghum bicolor*), and dicot seeds, cucumber (*Cucumis sativus*), lettuce (*Lactuca sativa*) and beggarticks (*Bidens pilosa*), their activities being compared to the commercial herbicide (Dual Gold). Analyzing the test results, all substances interfered with seed germination, however **AM-3**, **AM-4**, **EP-2** ((±)-(E)-3-((2R,3R)-3-methyloxiran-2-yl)-N-(p-tolyl)acrylamide), **EP-6** ((±)-(E)-N-(4-bromophenyl)-3-((2R,3R)-3-methyloxiran-2-yl)acrylamide) and **EP-7** ((±)-(E)-N-(4-methoxyphenyl)-3-((2R,3R)-3-methyloxiran-2-yl)acrylamide) were the ones that showed the best results. The presence of the fluorine substituent (**AM-3**) in the para position of the benzene ring and the naphthyl group (**AM-4**) were of great importance in the toxicity for the tested

seeds. In addition, the insertion of the epoxide group in **AM-2**, **AM-6** and **AM-7** increased the toxicity of the molecules compared to the structures synthesized in the previous steps. Therefore, the results demonstrate that the fluorine, oxygen and naphthyl atom interact with active plant sites preventing their development.

Keywords: Amides. Epoxides. Herbicidal activity. (2*E*,4*E*) hexa-2,4-dienoic acid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fórmula estrutural da nicotina, anabasina, piretrina, aletrina, rotenona, quassina.	20
Figura 2 - Fórmula estrutural da hexacloroexano, DDT, aldrin, dieldrin e clordano.	21
Figura 3 - Fórmula estrutural da piperina.	22
Figura 4 - Fórmula estrutural da pellitorina e affinina.	23
Figura 5 - Fórmula estrutural do acetochlor, alachlor, metolachlor, butachlor e propachlor.	24
Figura 6 - Fórmula estrutural do sorbato de potássio e das dienamidas.	25
Figura 7 - Fórmula estrutural da (2E,4E)-N-(p-hidroxifenil)exa-2,4-dienamida.	25
Figura 8 - Estruturas químicas de epóxidos naturais.	27
Figura 9 - Estrutura química do produto natural Ailantol C.	27
Figura 10 - Fórmula estrutural do epóxido derivado do esteroide com atividade anticancerígena.	28
Figura 11 - Estrutura química do epóxido (+)-limoneno.	29
Figura 12 - Espectro do infravermelho do sorbato de potássio e do ácido sórbico.	51
Figura 13 - Fórmula estrutural do ânion carboxilato e seu híbrido de deslocalização de elétrons. Representação dos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações de grupos carboxilatos.	52
Figura 14 - Mecanismo da reação de obtenção do cloreto de ácido e das amidas de interesse.	53
Figura 15 - Espectro do infravermelho (Reflectância) do ácido sórbico e da (2E,4E)-N-(fenil)exa-2,4-dienamida (AM-1).	54
Figura 16 - Reação para obtenção (2E,4E)-N-(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida (AM-6).	55
Figura 17 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ _{DMSO-d₆} = 2,50 ppm) da (2E,4E)-N-(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida (AM-6).	56
Figura 18 - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆ , δ _{DMSO-d₆} = 39,50 ppm) de (2E,4E)-N-(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida (AM-6).	57
Figura 19 - Espectro de massas (EI, 70 eV) e mecanismo de fragmentação de (2E,4E)-N-(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida (AM-6).	59
Figura 20 - Reação para obtenção dos derivados epoxidados almeçados nesse trabalho.	60

Figura 21 – Reação para obtenção dos derivados epoxidados almejados nesse trabalho.	61
Figura 22 – Mecanismo de epoxidação das amidas derivadas do ácido sórbico.....	61
Figura 23 – Possíveis epóxidos a partir da (2E,4E)-N-(hexil)hexa-2,4-dienamida.	62
Figura 24 – Espectro do infravermelho (Reflectância) da (E)-N-fenil-3-(2R,3R)-3-metiloxiran-2-il)- acrilamida ((±)-EP-1).....	63
Figura 25 – Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} = 7,27 ppm) da (E)-N-fenil-3-(2R,3R)-3- metiloxiran-2-il)-acrilamida ((±)-EP-1).....	65
Figura 26 – Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} = 77 ppm) da (E)-N-fenil-3-(2R,3R)-3- metiloxiran-2-il)-acrilamida ((±)-EP-1).....	66
Figura 27 – Espectro de massas (EI, 70 eV) e proposta mecanística de fragmentação para (E)-N-fenil- 3-(2R,3R)-3-metiloxiran-2-il)-acrilamida ((±)-EP-1).....	67
Figura 28 – Fórmula estrutural de dienamidas naturais com excelentes atividades biológicas.	70
Figura 29 – Fórmula estrutural de dienamidas sintéticas com atividades inseticida e herbicida.	71
Figura 30 – Foto das plântulas de pepino obtidas para soluções de 100 µM do composto EP-7	72
Figura 31: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte aérea da semente de cebola (<i>Allium cepa</i>) em relação ao controle.	75
Figura 32: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte radicular da semente de cebola (<i>Allium cepa</i>) em relação ao controle.	76
Figura 33: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte aérea da semente de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>) em relação ao controle.	78
Figura 34: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte radicular da semente de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>) em relação ao controle.	79
Figura 35: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte aérea da semente de alface (<i>Lactuca sativa</i>) em relação ao controle.....	80
Figura 36: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para parte radicular da semente de alface (<i>Lactuca sativa</i>) em relação ao controle.....	81

Figura 37: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte aérea da semente de pepino (<i>Cucumis sativus</i>) em relação ao controle.	83
Figura 38: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte radicular da semente de pepino (<i>Cucumis sativus</i>) em relação ao controle.	84
Figura 39: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte aérea da semente de picão-preto (<i>Bidens pilosa</i>) em relação ao controle.	85
Figura 40: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte radicular da semente de picão-preto (<i>Bidens pilosa</i>) em relação ao controle.	86
Figura 41: Espectro no infravermelho do composto (SORB).	93
Figura 42: Espectro no infravermelho do composto (AC).	94
Figura 43: Espectro no infravermelho do composto (AM-1).	95
Figura 44: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$) do composto (AM-1).	96
Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (AM-1).	97
Figura 46: Espectro de massas do composto (AM-1).	98
Figura 47: Espectro no infravermelho do composto (AM-2).	99
Figura 48: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) do composto (AM-2). ...	100
Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (AM-2).	101
Figura 50: Espectro de massas do composto (AM-2).	102
Figura 51: Espectro no infravermelho do composto (AM-3).	103
Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) do composto (AM-3).	104
Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (AM-3).	105
Figura 54: Espectro de massas do composto (AM-3).	106
Figura 55: Espectro no infravermelho do composto (AM-4).	107
Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 2,50$ ppm) do composto (AM-4).	108

Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d ₆ , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 39,5$ ppm) do composto (AM-4).	109
Figura 58: Espectro de massas do composto (AM-4).	110
Figura 59: Espectro no infravermelho do composto (AM-5).	111
Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d ₆ , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 2,50$ ppm) do composto (AM-5).	112
Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d ₆ , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 39,5$ ppm) do composto (AM-5).	113
Figura 62: Espectro de massas do composto (AM-5).	114
Figura 63: Espectro no infravermelho do composto (AM-6).	115
Figura 64: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d ₆ , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 2,50$ ppm) do composto (AM-6).	116
Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d ₆ , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 39,5$ ppm) do composto (AM-6).	117
Figura 66: Espectro de massas do composto (AM-6).	118
Figura 67: Espectro no infravermelho do composto (AM-7).	119
Figura 68: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d ₆ , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 2,50$ ppm) do composto (AM-7).	120
Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d ₆ , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 39,5$ ppm) do composto (AM-7).	121
Figura 70: Espectro de massas do composto (AM-7).	122
Figura 71: Espectro no infravermelho do composto (AM-8).	123
Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d ₆ , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 2,50$ ppm) do composto (AM-8).	124
Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d ₆ , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 39,5$ ppm, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (AM-8).	125
Figura 74: Espectro de massas do composto (AM-8).	126

Figura 75: Espectro no infravermelho do composto (EP-1).....	127
Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) do composto (EP-1).....	128
Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (EP-1).....	129
Figura 78: Espectro de massas do composto (EP-1).....	130
Figura 79: Espectro no infravermelho do composto (EP-2).....	131
Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) do composto (EP-2).....	132
Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (EP-2).....	133
Figura 82: Espectro de massas do composto (EP-2).....	134
Figura 83: Espectro no infravermelho do composto (EP-3).....	135
Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) do composto (EP-3).....	136
Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (EP-3).....	137
Figura 86: Espectro de massas do composto (EP-3).....	138
Figura 87: Espectro no infravermelho do composto (EP-4).....	139
Figura 88: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 2,50$ ppm) do composto (EP-4).....	140
Figura 89: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6 , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 39,5$ ppm) do composto (EP-4).....	141
Figura 90: Espectro de massas do composto (EP-4).....	142
Figura 91: Espectro no infravermelho do composto (EP-6).....	143
Figura 92: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) do composto (EP-6).....	144
Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (EP-6).....	145
Figura 94: Espectro de massas do composto (EP-6).....	146
Figura 95: Espectro no infravermelho do composto (EP-7).....	147
Figura 96: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) do composto (EP-7).....	148
Figura 97: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (EP-7).....	149
Figura 98: Espectro de massas do composto (EP-7).....	150

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reagente, produtos e rendimentos das amidas sintetizadas (AM-1 a AM-8).....	34
Tabela 2: Reagente, produtos e rendimentos dos epóxidos sintetizados (±)-EP-1 a (±)-EP-7.....	43
Tabela 3: Desenvolvimento da parte aérea e radicular da plântula da cebola (<i>Allium cepa</i>).	77
Tabela 4: Desenvolvimento da parte aérea e radicular da plântula de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>).....	79
Tabela 5: Desenvolvimento da parte aérea e radicular da plântula de alface (<i>Lactuca sativa</i>).	82
Tabela 6: Desenvolvimento da parte aérea e radicular da plântula de pepino (<i>Cucumis sativus</i>).	84
Tabela 7: Desenvolvimento da parte aérea e radicular da plântula de picão-preto (<i>Bidens pilosa</i>).....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μM	Micromolar
ATR	Reflectância Total Atenuada
B.O.D.	Biological Oxygen Demand
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl_3	Clorofórmio Deuterado
CG-MS	Cromatografia Gasosa acoplado ao Espectrômetro de Massa
CH_2Cl_2	Diclorometano
d	Dupleto
dd	Dupleto Duplo
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
$\text{DMSO-}d_6$	Dimetilsulfóxido Deuterado
EM	Espectrometria de Massas
FAO	Food and Agriculture Organization
Hz	Hertz - Unidade de Frequência
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
m	Multiplete
<i>m/z</i>	Razão Massa/Carga
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -cloroperbenzóico
ONU	Organização das Nações Unidas
PhNH_2	Fenilamina
pKa	Constante de Acidez
ppm	Unidade de deslocamento químico no espectro de RMN
qd	Quarteto Duplo

R_f	Fator de Retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de C^{13}	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN de H^1	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
$SOCl_2$	Cloreto de Tionila
t	Tripleto
t.a	Temperatura Ambiente
UV	Ultravioleta
v/v	Volume/Volume
δ	Deslocamento Angular
ν_{as}	Estiramento Assimétrico
ν_s	Estiramento Simétrico

LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca Registrada

SUMÁRIO

1.1. INTRODUÇÃO	19
1.1.1. A importância da utilização de defensivos agrícolas na agricultura	19
1.1.2. Atividade biológica das amidas e derivados epoxidados.....	22
1.1.2.1. Amidas e suas atividades biológicas	22
1.1.2.2. Epóxidos e suas atividades biológicas.....	26
1.2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DA PROPOSTA APRESENTADA	29
1.3. MATERIAIS E METODOLOGIAS	30
1.3.1. Técnicas experimentais	30
1.3.1.1. Cromatografia em camada delgada	30
1.3.1.2. Cromatografia em coluna	30
1.3.2. Tratamento de solventes	30
1.3.2.1. Secagem da <i>N,N</i> -dimetilacetamida.....	30
1.3.3. Caracterização das substâncias.....	30
1.3.3.1. Espectroscopia no Infravermelho.....	30
1.3.3.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	31
1.3.3.3. Espectrometria de Massas	31
1.3.3.4. Temperatura de Fusão	31
1.3.4. Procedimentos de sintéticos.....	32
1.3.4.1. Síntese do ácido sórbico - AC	32
1.3.4.2. Síntese das amidas - AM-1 a AM-8	34
1.3.4.3. Síntese dos epóxidos - (\pm)- EP-1 a (\pm)- EP-7	43
1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
1.4.1. Síntese das amidas - AM-1 a AM-8.....	50
1.4.1.1. (<i>2E,4E</i>)- <i>N</i> -(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida (AM-6).....	55
1.4.2. Síntese dos epóxidos – (\pm)-EP-1 a (\pm)-EP-7	60
1.4.2.1. (\pm)-(<i>E</i>)- <i>N</i> -fenil-3-(<i>2R,3R</i>)-3-metioxiran-2-il)-acrilamida - (\pm)- EP-1	63
1.5. CONCLUSÃO	68
2.1. INTRODUÇÃO	69
2.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	71
2.2.1. Ensaio Herbicida	71
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	74
2.3.1. Efeitos das substâncias sobre as sementes de cebola (<i>Allium cepa</i>)	74
2.3.2. Efeitos das substâncias sobre as sementes de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>)	77
2.3.3. Efeitos das substâncias sobre as sementes de alface (<i>Lactuca sativa</i>)	80
2.3.4. Efeitos das substâncias sobre as sementes de pepino (<i>Cucumis sativus</i>)	82
2.3.5. Efeitos das substâncias sobre as sementes de picão-preto (<i>Bidens pilosa</i>)	85
2.4. CONCLUSÃO	87
2.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
2.4. APÊNDICE.....	92

CAPÍTULO 1

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE AMIDAS E EPOXIDOS DERIVADOS DO ÁCIDO (2E,4E)-HEXA-2,4-DIENÓICO

1.1. INTRODUÇÃO

1.1.1. A importância da utilização de defensivos agrícolas na agricultura

De acordo com a ONU (Organização das Nações Unidas), a população mundial está crescendo em um ritmo acelerado. Em 2017, ela atingiu 7,6 bilhões de habitantes e estima-se que, em 2050, supere a marca de 9,7 bilhões, o que representa um aumento populacional de, aproximadamente, 30%. Esse aumento progressivo da população ocasiona um crescimento de, aproximadamente, 70% na demanda por alimentos, tornando-se então necessário ampliar a produção agrícola mundial (FAO, 2019; SAATH *et al.*, 2018). Porém, aumentar a produção de alimentos, para suprir as necessidades humanas, vem sendo um problema pois, diariamente, lavouras são atacadas por parasitas, patógenos e ervas daninhas que causam prejuízos e danos às plantações, levando a uma diminuição da produção (SAATH *et al.*, 2018).

Segundo a FAO (2019) - órgão das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura, uma média anual de 35% do potencial global das lavouras são perdidas devido ao ataque de pragas. Destes 35%, 7,7% correspondem às perdas na produção agrícola brasileira, o que equivale a 55 bilhões de reais ao ano. Diante dessas perdas, produtores agrícolas buscam por estratégias para controlar/defender suas lavouras de pragas e doenças agrícolas indesejáveis que causam danos expressivos aos plantios (SUGAYAMA *et al.*, 2014). Devido a isso, produtores agrícolas recorrem a métodos biológicos, genéticos, químicos e técnicas de cultivo para o controle de pragas no campo (PEREIRA, 2011).

Atualmente, o principal método de contenção das pragas em ambientes agrícolas é o uso do controle químico, também conhecido como agroquímico, agrotóxico, pesticida, praguicida ou defensivos agrícolas. Este método é o mais utilizado devido ao seu baixo custo, sua alta eficiência, simplicidade de aplicação e rápido controle das pragas levando a uma alta rentabilidade da produtividade (VELASCO *et al.*, 2006).

O uso de defensivos agrícolas vem sendo utilizados desde a Antiguidade, onde os primeiros agroquímicos surgiram de forma genérica com a finalidade de combater insetos. Os primeiros inseticidas eram de origem natural, sendo inorgânicos e orgânicos. Alguns exemplos de agroquímicos orgânicos estão representados na figura abaixo (**Figura 1**) (VELASCO *et al.*, 2006; VIEGAS JÚNIOR, 2003).

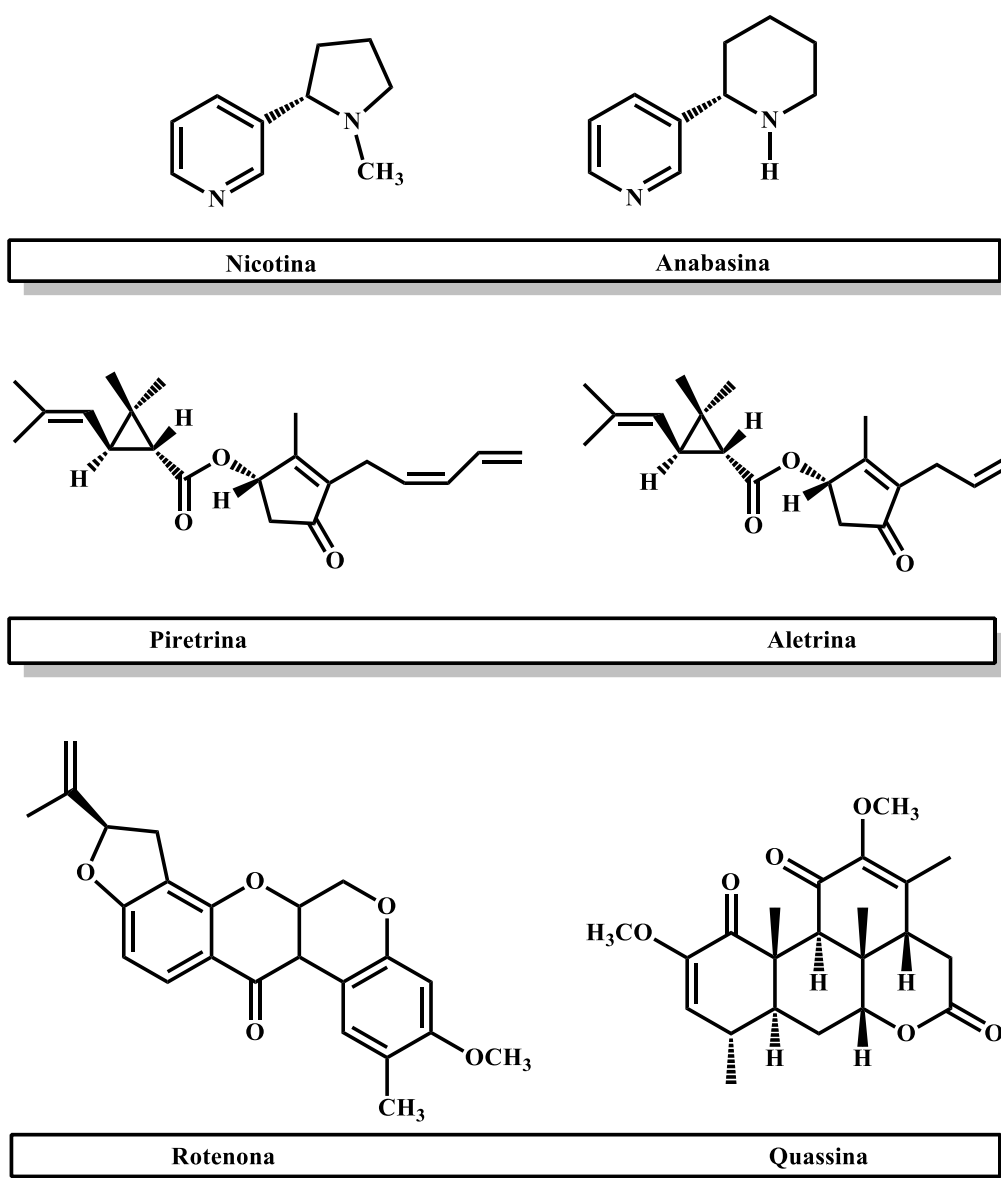


Figura 1 - Fórmula estrutural da nicotina, anabasina, piretrina, aletrina, rotenona, quassina.

Foi então durante a I e II Guerra Mundial, no período conhecido como Revolução Verde, que ocorreu o avanço dos agroquímicos. Nessa época, pesquisadores buscavam desenvolver substâncias químicas para fins militares, que mais tarde vieram a ser utilizadas em plantas e animais para obter maior produtividade (TERRA, 2008). Foi dentro desse contexto

que ocorreu a explosão e o desenvolvimento da síntese orgânica criando os primeiros agroquímicos sintéticos: hexacloroexano, DDT, aldrin, dieldrin e clordano (**Figura 2**) (VELASCO *et al.*, 2006; VIEGAS JÚNIOR, 2003).

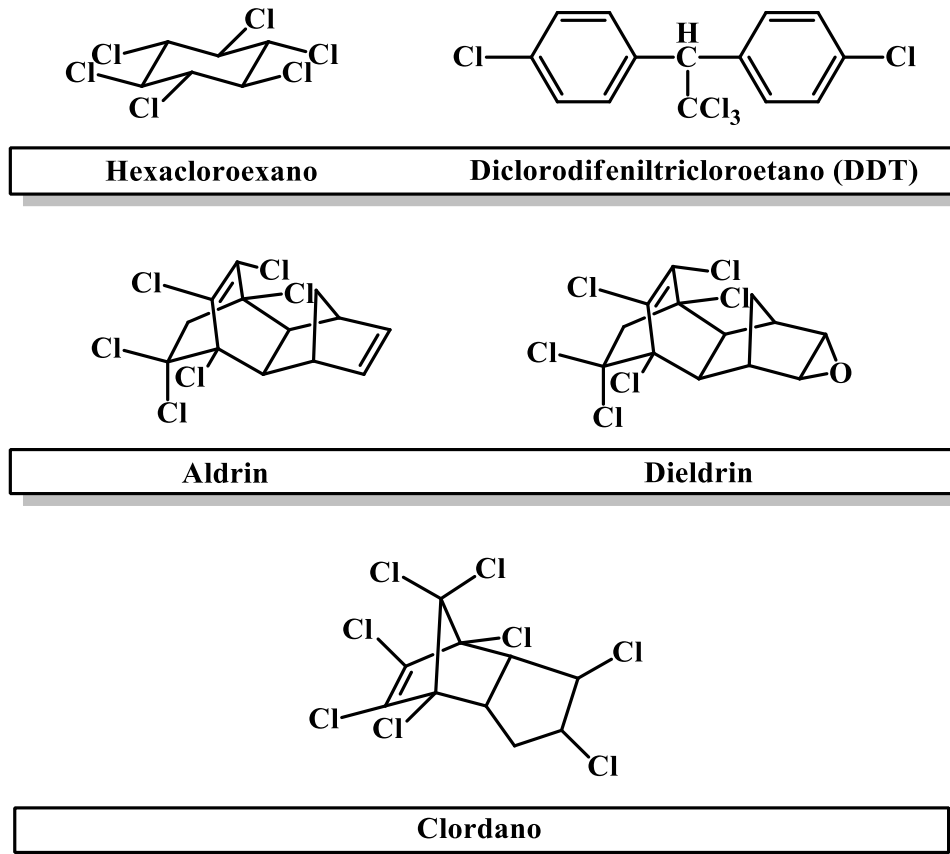


Figura 2 - Fórmula estrutural da hexacloroexano, DDT, aldrin, dieldrin e clordano.

Herbicidas são substâncias químicas destinadas a selecionar populações de plantas, isto é, eliminar ou impedir o crescimento de plantas indesejáveis que afetam negativamente a produção agrícola. Estas plantas indesejáveis, conhecidas com plantas daninhas, competem com as culturas pela luz, água, nutrientes e espaço, sendo as principais responsáveis pela redução nos rendimentos das culturas. Por isso, o uso de herbicidas é de extrema importância para prevenção e controle das perdas ocasionada por pragas às culturas (OLIVEIRA, 2011; VISHNOI *et al.*, 2009).

Entretanto, o uso indiscriminado e incorreto de herbicidas, nas últimas décadas, teve como resultado a seleção de plantas daninhas resistentes, que são hoje as principais causadoras da redução da produtividade. Devido a esse problema, o setor agropecuário, junto

aos pesquisadores, procuram desenvolver novos agroquímicos mais seletivos, eficientes e menos persistentes ao ambiente, visando combater os agentes nocivos às plantações e evitar prejuízos à agricultura (OLIVEIRA, 2011; BARBOSA *et al.*, 2004).

1.1.2. Atividade biológica das amidas e derivados epoxidados

1.1.2.1. Amidas e suas atividades biológicas

De acordo com relatos da literatura, compostos nitrogenados se destacam por apresentarem vastas e relevantes atividades biológicas. Dentre os compostos nitrogenados, as amidas foram as que se sobressaíram por estarem presentes em várias estruturas moleculares com importantes atividades herbicidas, inseticidas, fungicidas e acaricidas (OJEDA-PORRAS & GAMBA-SÁNCHEZ, 2016). Devido ao seu amplo espectro bioativo, as amidas passaram a ser alvo de estudos (CREMLYN, 1991).

Exemplos de amida que possui grande importância biológica é a piperina. Esta, cuja estrutura está representada na **Figura 3**, foi a primeira amida aromática natural isolada de plantas do gênero *Piper*, pertencente à família *Piperaceae*. Ela é a principal constituinte da pimenta-do-reino, como é conhecida no Brasil, e se destaca por apresentar diversas atividades biológicas como anti-inflamatória, antioxidante, inseticida, antifúngica e antibacteriana. Esta grande variedade de atividades biológicas são explicadas devido a possibilidade das amidas, desse gênero *Piper*, fazer ligações de hidrogênio intermolecular com alvos biológicos (CARNEVALLI & ARAÚJO, 2015; PEREIRA, 2011; PARMAR *et al.*, 1997; SARTORI, 2018).

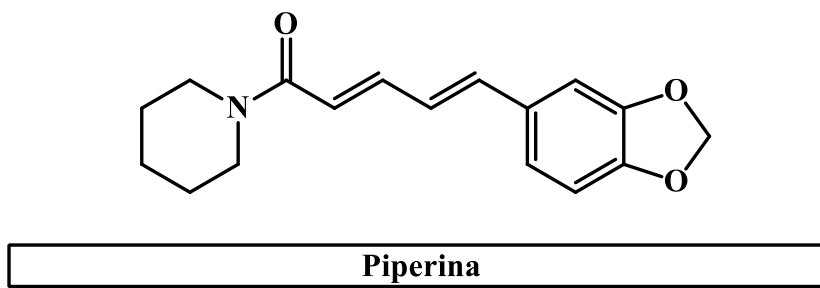


Figura 3 - Fórmula estrutural da piperina.

Outros exemplos de enamidas, de origem vegetal, que merecem destaque são a pellitorina e a afinina (**Figura 4**). A pellitorina, substância isolada da raiz de *A. Sieboldii*, apresenta várias propriedades biológicas, dentre elas destacam-se sua atividade inseticida, larvicida, antibacteriana, anticancerígenas e anticoagulante (KU *et al.*, 2013). Já a afinina, substância encontrada nas raízes de *Heliopsis longipes*, possui propriedades antimicrobianas, antifúngicas, analgésicas, anti-inflamatórias e antinociceptivos (CARIÑO-CORTÉS, 2010).

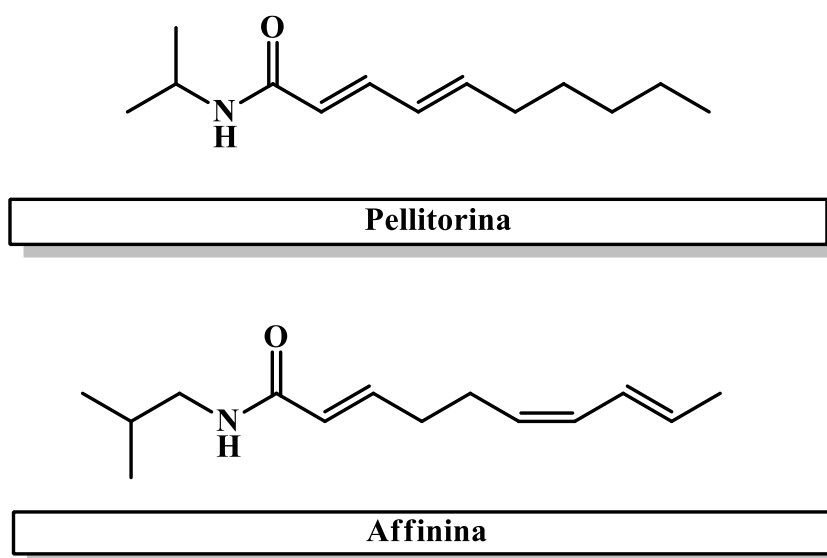


Figura 4 - Fórmula estrutural da pellitorina e afinina.

Devido às atividades apresentadas pelas amidas naturais, essa função orgânica tornou-se alvo de pesquisa de químicos sintéticos. Uma forma simples de obtê-las é a partir de rotas sintéticas tradicionais, onde o ácido carboxílico é convertido em um intermediário mais reativo (haletos de acila, acil azidas, anidridos ou ésteres) e, em seguida, este intermediário sofre um ataque nucleofílico por diferentes aminas (BENZ, 1992; NORDSTRØM *et al.*, 2008; MONTALBETTI & FALQUE, 2005).

Um exemplo de amida sintética com relevante atividade biológica são as cloroacetanilidas. Este grupo de herbicidas, introduzido pela Monsanto, é composto pelo acetochlor, alachlor, metolachlor, butachlor e propachlor (**Figura 5**). Estas substâncias, normalmente, são utilizadas no controle de plantas daninhas em culturas de milho, soja, café, feijão e cana-de-açúcar (FERRI & VIDAL, 2003; CREMLYN, 1991).

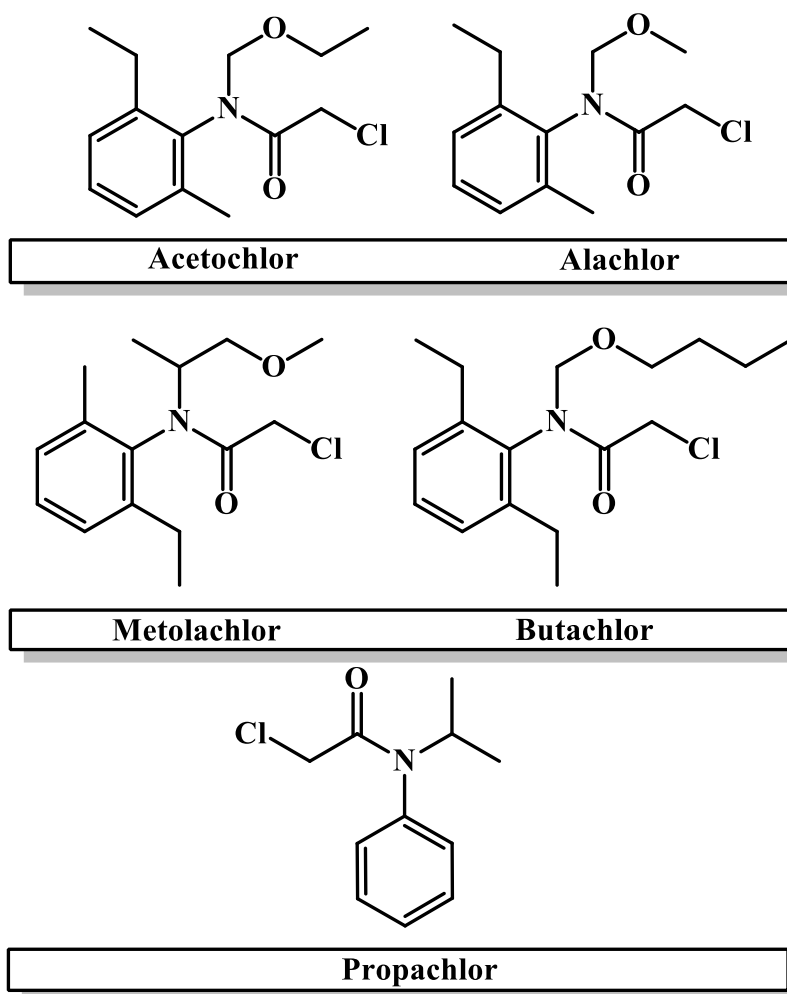


Figura 5 - Fórmula estrutural do acetochlor, alachlor, metolachlor, butachlor e propachlor.

Diante da empregabilidade de diversas dienamidas, estudos passaram a ser desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa para se obter, de forma sintética, novos análogos com potenciais biológicos (NARASIMHAN *et al.*, 2007). Aguiar e colaboradores, utilizou o sorbato de potássio como material de partida, e obteve novas dienamidas sintéticas. Dentre as moléculas sintetizadas, a (2*E*,4*E*)-*N*-(propil)exa-2,4-dienamida (**I**), (2*E*,4*E*)-*N*-(butil)exa-2,4-dienamida (**II**) e (2*E*,4*E*)-*N*-(isobutil)exa-2,4-dienamida (**III**), apresentaram atividade inseticida superior ao inseticida comercial (Malathion®) contra *Diaphania hyalinata* (verme do melão) (AGUIAR *et al.*, 2016). Em outro trabalho, Lopes e colaboradores revelaram que (**I**) e (**II**) exibiram também resultados superiores à piperina sobre larvas de *A. monuste*, matando mais que 90% das larvas expostas a essas moléculas (LOPES *et al.*, 2018). Na figura a seguir (**Figura 6**) está representada a estrutura do sorbato de potássio e das dienamidas obtidas.

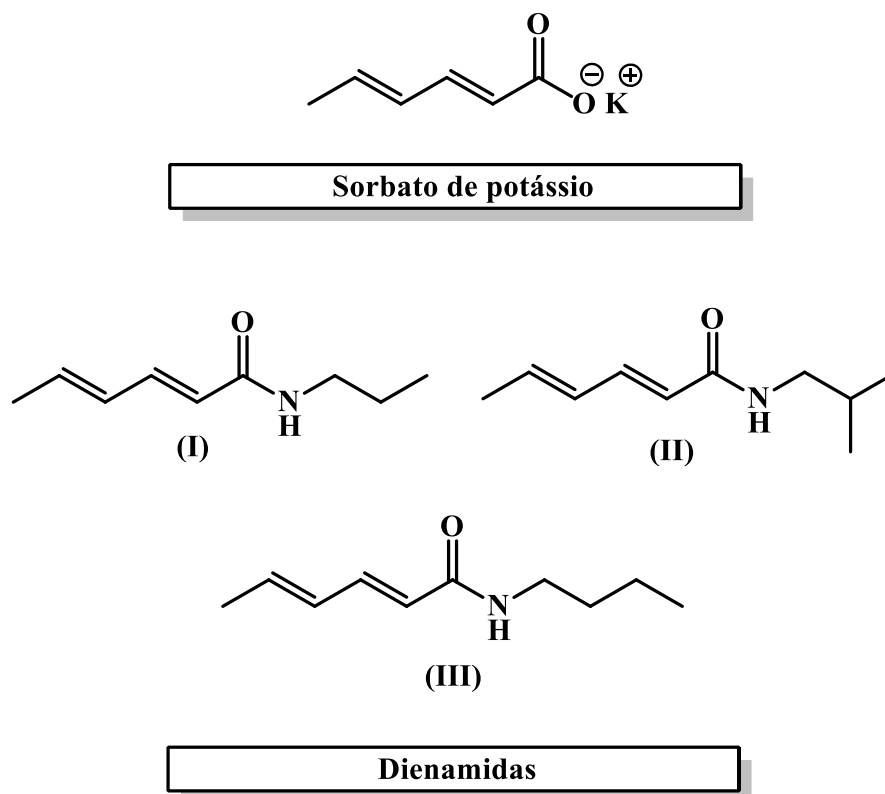


Figura 6 - Fórmula estrutural do sorbato de potássio e das dienamidas.

Ainda com relação as dienamidas, outro estudo mais recente também realizado em nosso grupo de pesquisa desenvolveu novas dienamidas a partir de anilinas. As moléculas sintetizadas foram avaliadas quanto às suas atividades herbicidas pré-emergentes em semente de picão-preto (*Bidens pilosa*) e o composto (2*E*,4*E*)-*N*-(*p*-hidroxifenil)exa-2,4-dienamida apresentou uma inibição da parte aérea de 72% (**Figura 7**) (SARTORI, 2018).

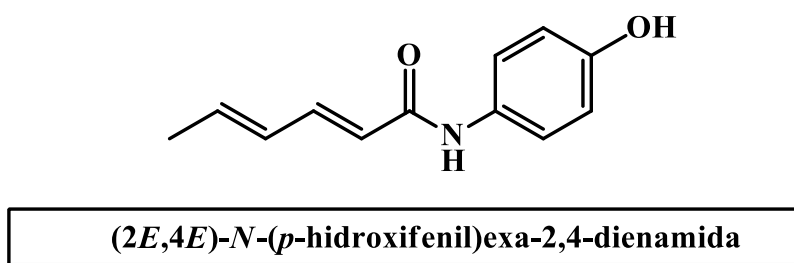


Figura 7 - Fórmula estrutural da (2*E*,4*E*)-*N*-(*p*-hidroxifenil)exa-2,4-dienamida.

1.1.2.2. Epóxidos e suas atividades biológicas

Em 1908, a reação de epoxidação foi reportada pela primeira vez na literatura, como “Reação de Prilaschajew”, e daí em diante, os epóxidos passaram a ser amplamente utilizados como estratégia de modificação estrutural para obtenção de novos análogos. Os epóxidos são estruturas que podem ser obtidas através da inserção de um átomo de oxigênio em uma ligação dupla, carbono-carbono, formando um anel hererocíclico de três membros, conhecido também como éter cíclico ou oxirano. Tradicionalmente, essa reação utiliza-se de um agente oxidante, como catalisadores metálicos, peróxidos orgânicos ou perácidos, porém os mais utilizados são os perácidos (exemplo: ácido perfórmico, peracético, trifluoroperacético e perbenzóico), sendo o ácido *m*-cloroperbenzóico o mais comumente utilizado nesse tipo de reação (VON HOLLEBEN & SCHUCH, 1997; ZWEIFEL *et al.*, 2017).

Compostos possuintes de um anel de três membros são amplamente encontrados em várias moléculas naturais com diferentes relatos de aplicações biológicas, tais como antibacterianas, antifúngicas e inseticidas (AGUIAR *et al.*, 2018). Exemplos de produtos naturais que apresentam esses éteres cíclicos em suas estruturas são a 2,3-epoxisesamona, isolada das raízes de *Sesamum indicum*, e a frenolicina, isolado de uma actinobacteria *Streptomyces fradiae* (**Figura 8**) (FEROJ, 2001; ELLESTAD *et al.*, 1968). Segundo relatos da literatura, esses dois compostos apresentam várias propriedades medicinais como atividades antibacterianas, antifúngicas e antiproliferativas. De acordo com Dharmaraja *et al.*, a atividade biológica dos epóxidos está relacionada a sua alta reatividade pois, devido a tensão do anel e sua polaridade, a estrutura fica disposta ao ataque de nucleófilos presentes no organismo (DHARMARAJA *et al.*, 2012; TEIXEIRA, 2015).

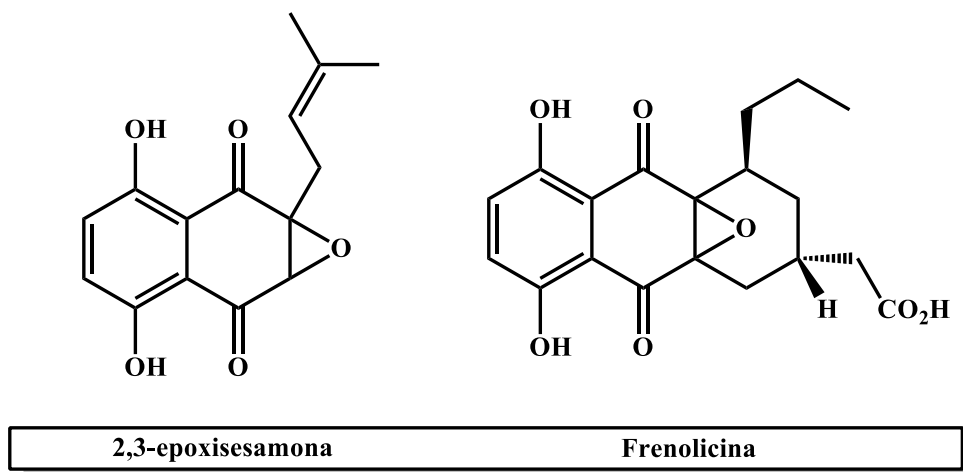


Figura 8 – Estruturas químicas de epóxidos naturais.

Um outro exemplo de epóxido de origem natural relatado na literatura é o Ailantinol C (**Figura 9**). Este produto isolado da *Ailanthus altissima*, árvore decídua da família *Simaroubaceae*, apresenta uma potente atividade antitumoral (ALMEIDA, 2007).

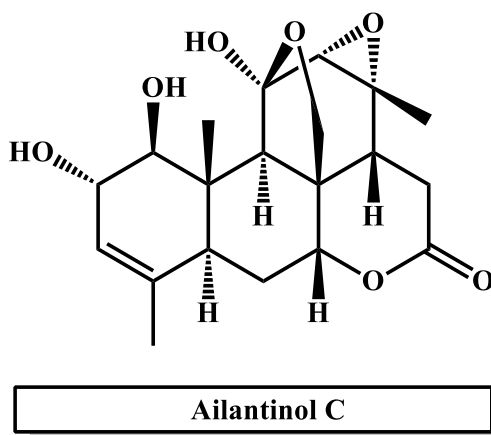


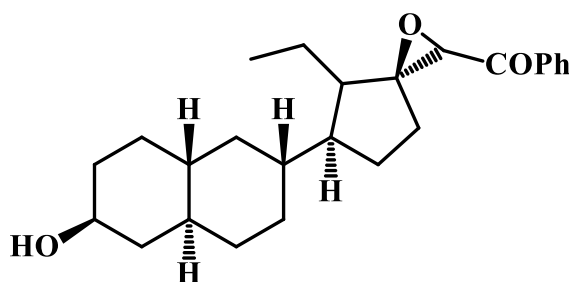
Figura 9 – Estrutura química do produto natural Ailantinol C.

Por esta estrutura estar presente em uma grande variedade de substâncias naturais, os epóxidos passaram a ser alvo de estudos dos químicos sintéticos. A inserção dessa unidade estrutural em moléculas cria uma região eletrofílica ocasionado por sua polaridade e tensão angular associado ao anel de três membros, o que o torna um versátil intermediário de possíveis reações. Conhecidos também como blocos construtores sintéticos, os epóxidos são, normalmente, empregados na obtenção de alcanolaminas, glicóis, álcoois, olefinas substituídas,

poliésteres, poliuretanos e resinas em indústrias químicas (VON HOLLEBEN & SCHUCH, 1997; YADAV & MANJULA, 2001).

Nesse contexto, uma aplicabilidade dos epóxidos ocorre em indústrias de plásticos e resinas. Por exemplo, nas confecções dos canos de cloreto de polivinila (PVC), os fabricantes buscam desenvolver plastificantes e estabilizadores de plástico a partir da introdução de epóxidos às estruturas de óleos vegetais insaturados, buscando obter melhor flexibilidade, elasticidade, resistência e estabilidade térmica dos materiais (YADAV & MANJULA, 2001).

Além de serem empregados em indústrias de materiais, os epóxidos se mostram promissores na área medicinal. Em um estudo realizado em 2011, Elmegeed e colaboradores (2011) obtiveram quassinóides isolados da árvore *Ailanthus altissima*. Dentre estes, o quassinóide que possuía o grupo epóxido em sua estrutura (**Figura 10**), apresentou um melhor resultado citotóxico contra o câncer de mama em relação as outras substâncias isoladas (ELMEGEED *et al.*, 2011).



Epóxido derivados dos esteróides

Figura 10 - Fórmula estrutural do epóxido derivado do esteroide com atividade anticancerígena.

Outro composto descrito na literatura que possui atividade antitumoral promissora é o epóxido obtido a partir do (+) – limoneno (**Figura 11**). Devido aos relatos na literatura, Moraes e colaboradores (2013) investigaram o seu potencial anti-helmíntico contra vermes adultos do *Schistosoma mansoni*. O resultado obtido foi semelhante ao do controle positivo (Praziquantel), o que torna a estrutura investigada um promissor alvo de pesquisa na busca de novos agentes esquistossomicidas. Além dessa atividade, é relatada também sua ação antinociceptiva, ou seja, essa substância possui a capacidade de reduzir a sensibilidade a dor (MORAES *et al.*, 2013).

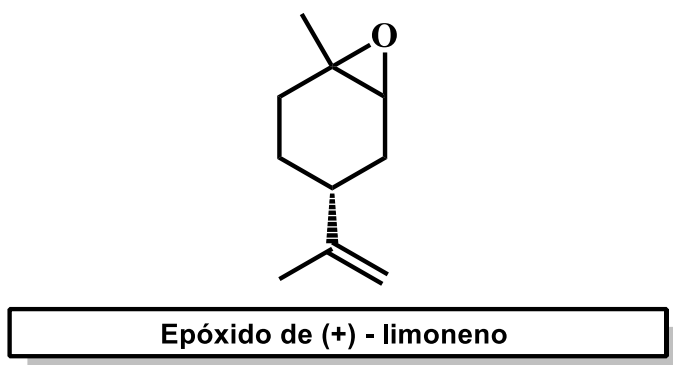


Figura 11 - Estrutura química do epóxido (+)-limoneno.

1.2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DA PROPOSTA APRESENTADA

Uma vez discutida os desafios enfrentados para se ampliar a produção de alimentos, os defensivos agrícolas tornam-se uma peça essencial para se obter melhor controle de pragas e, conseqüentemente, maior rentabilidade produtiva. Deste modo, pesquisadores procuram por novas estruturas que contribuem, relevantemente, no desenvolvimento de herbicidas mais eficientes, seletivos e menos persistentes ao ambiente que apresentem novos modos de ação.

Diante disso, realizou-se uma revisão da literatura onde foram relatadas diversas atividades biológicas do ácido *(2E,4E)*-hexa-2,4-dienóico (ácido sórbico), tais como antilevedura, antifúngica e antibactericida (DORKO *et al.*, 2000). Devido a essas atividades e no intuito de explorar e potencializar a atividade exibida por esta molécula, neste trabalho, optou-se por desenvolver análogos do ácido sórbico, convertendo a função ácido em amida e também, de maneira seletiva, promover a oxidação da porção alceno α,β -insaturado no grupo funcional epóxido. Assim, pelo fato dos epóxidos serem inéditos e não haver relatos na literatura sobre a atividade herbicida de algumas amidas obtidas a partir do ácido *(2E,4E)*-hexa-2,4-dienóico, visa-se então sintetizar estes compostos e avaliar suas propriedades fitotóxicas.

1.3. MATERIAIS E MÉTODOS

1.3.1. Técnicas experimentais

1.3.1.1. Cromatografia em camada delgada

Para a realização da análise em cromatografia em camada delgada (CCD) foi empregado placas WHATMAN AL/SIL G/UV254. Após a sua eluição, estas foram observadas em câmara sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e foram reveladas com solução de vanilina (4 g de vanilina em 100 mL de etanol e 0,5 mL de H₂SO₄ concentrado), solução de ninidrina (1 g de ninidrina e 50 mL de solução de etanol 95% v/v), solução de permanganato de potássio (3,0 g KMnO₄, 20,0 g K₂CO₃ e 0,3 g KOH em 300 mL de água) ou solução de ácido fosfomolibdico (12 g de H₂PO₄.2MoO₃.48H₂O em 250 mL de etanol) (PERRIN *et al.*, 1996).

1.3.1.2. Cromatografia em coluna

As separações cromatográficas em coluna foram realizadas empregando como fase estacionária sílica-gel (70-230 Mesh, SIGMA-ALDRICH) e como eluente foi utilizada a proporção 2:1 v/v de hexano e acetato de etila.

1.3.2. Tratamento de solventes

1.3.2.1. Secagem da *N,N*-dimetilacetamida

A *N,N*-dimetilacetamida (DMA) foi armazenada em um frasco de vidro âmbar contendo peneira molecular 4Å e vedado com parafilme por 24 horas (PERRIN *et al.*, 1996).

1.3.3. Caracterização das substâncias

1.3.3.1. Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrofotômetro FT-IR VARIAN 660-IR com acessório Gladi-ATR (Departamento de Química da UFV). As amostras

sólidas foram analisadas a partir do método de Reflectância Total Atenuada (ATR - Attenuated Total Reflectance).

1.3.3.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro de RMN Bruker Advance DRX 400 MHz do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução (LAREMAR) - Departamento de Química da UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais) e no espectrômetro VARIAN MERCURY 300 MHz do Departamento de Química da UFV (Universidade Federal de Viçosa). Utilizou-se como solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3) e dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$), sendo empregados os padrões de referência interna, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm (^{13}C) e 7,27 ppm (^1H), para os espectros utilizando o clorofórmio deuterado e $\delta_{\text{DMSO}} = 39,5$ ppm (^{13}C) e 2,5 ppm (^1H), para os espectros utilizando o dimetilsulfóxido deuterado. Em alguns casos, os espectros foram referenciados pelo sinal do padrão de referência interna tetrametilsilano (TMS) ($\delta = 0,00$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz) e os deslocamentos químicos em δ .

1.3.3.3. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos em equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV, empregando para as separações coluna Rtx-5 com colunas de 30 m de comprimento, diâmetro de 0,25 mm e 0,25 μm de espessura. Além disso, foi empregado a seguinte programação de temperatura para as análises: 40 °C inicialmente e 12 °C/min até 300 °C. As moléculas foram ionizadas utilizando o método por impacto de elétrons (IE) sendo fornecida energia de 70 eV.

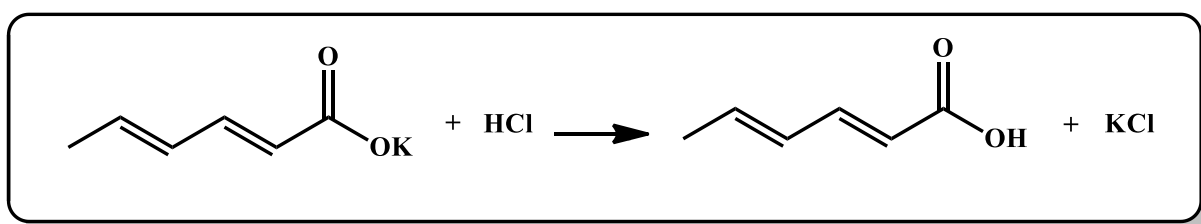
1.3.3.4. Temperatura de Fusão

As análises das temperaturas de fusão foram determinadas no aparelho MQAPF-302 MICROQUÍMICA, do Departamento de Química da UFV.

1.3.4. Procedimentos de sintéticos

1.3.4.1. Síntese do ácido sórbico - AC

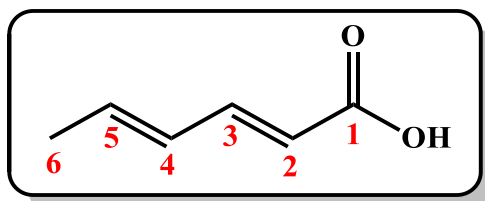
O ácido sórbico (ácido (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienóico) foi sintetizado a partir do seu sal, sorbato de potássio, conforme representa no **esquema 1** abaixo:



Esquema 1 – Síntese do ácido (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienóico.

Em um Erlenmeyer de 500 mL foram adicionados 20,0 g (133 mmol) de sorbato de potássio e 200 mL de solução de ácido clorídrico 1,0 mol L⁻¹. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos. Após esse período, a mistura foi transferida para um funil de separação de 1000 mL e realizou-se três extrações da fase aquosa, com mesmo volume de 200 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada para um balão de 500 mL e o solvente foi removido em evaporador rotatório sob vácuo para obtenção do produto, com 96% de rendimento (14,3 g, 128 mmol).

3.4.1.1. Dados referentes ao ácido sórbico



Fórmula Molecular: $C_6H_8O_2$ (MM = $112,1 \text{ g/mol}^{-1}$)

Característica: sólido branco cristalino

Faixa de fusão: $133,4\text{-}134,1 \text{ }^\circ\text{C}$ experimental

$133,0\text{-}136,0 \text{ }^\circ\text{C}$ literatura (NARASIMHAN *et al.*, 2007)

Rendimento: 96%

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3017, 2964, 2889, 1673, 1631, 1414, 1258, 989, 913, 691, 464.

1.3.4.2. Síntese das amidas - AM-1 a AM-8

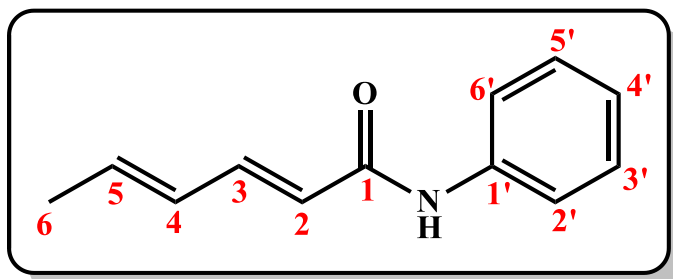
Os compostos (AM-1 a AM-8) foram sintetizadas a partir da metodologia de Cvetovich e DiMichele (2006). Para esta, utilizou-se um balão bitubulado de fundo redondo de 250 mL no qual adicionou-se 500 mg (4,5 mmol) de ácido sórbico e 3 mL de *N,N*-dimetilacetamida (DMA) anidra sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, a mistura reacional, sob agitação magnética, foi resfriada em banho de gelo por 5 minutos e, na sequência, adicionou-se lentamente 0,3 mL (4,1 mmol) de cloreto de tionila. Terminada a sua adição, foi acrescentado 4,5 mmol da correspondente fenilamina previamente solubilizadas em 5 mL de DMA. A mistura reacional foi retirada do banho de gelo e deixada sob agitação por 15 minutos a temperatura ambiente. Verificado o término da reação por cromatografia em camada delgada procedeu-se a elaboração da reação. Esta foi feita pela adição de 30 mL de água destilada gelada que proporcionou a formação do produto almejado na forma de um precipitado. Este foi filtrado sob vácuo e levado para o dessecador por onde permaneceu por 5 dias para remoção da água residual. A pureza dos compostos sintetizados foi avaliada por cromatografia em camada delgada, temperatura de fusão e ressonância magnética nuclear. Os rendimentos dos composto AM-1 a AM-8 variaram de 74-90%, conforme representado na **Tabela 1**.

Tabela 1: Reagente, produtos e rendimentos das amidas sintetizadas (AM-1 a AM-8).

Código	Amina	Rendimento
AM-1	anilina	78%
AM-2	4-metilanilina	80%
AM-3	4-fluoroanilina	82%
AM-4	1-naftilamina	79%
AM-5	4-nitroanilina	90%
AM-6	4-bromoanilina	75%
AM-7	4-metoxianilina	74%
AM-8	4-iodoanilina	77%

1.3.4.2.1. Dados referentes aos compostos (AM-1 a AM-8)

1.3.4.2.1.1. (2E,4E)-N-(fenil)hexa-2,4-dienamida (AM-1)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₃NO (MM = 187,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 154,7-156,6 °C experimental

152,0-155,0 °C literatura (NARASIMHAN, 2007)

Rendimento: 78%

CCD: R_f = 0,66 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

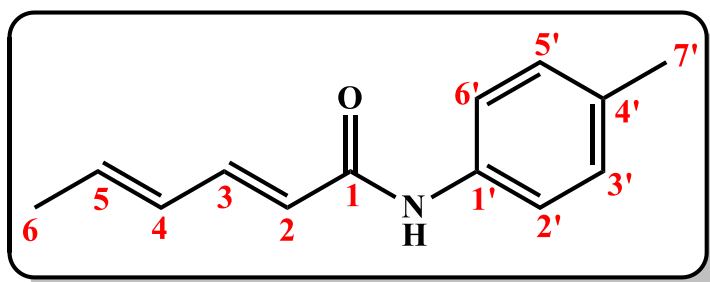
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3300, 3055, 2929, 1654, 1628, 1608, 1528, 1436, 1342, 1246, 1140, 1006, 867, 743, 689, 659, 494.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 1,85 (3H, d, $J = 5,7$ Hz, H6), 5,91 (1H, d, $J = 14,9$ Hz, H2), 6,06-6,22 (2H, m, H4 e H5), 7,10 (1H, t, $J = 7,4$ Hz, H4'), 7,24-7,36 (3H, m, H3, H3' e H5'), 7,50 (1H, s, N-H), 7,58 (2H, d, $J = 7,2$ Hz, H2' e H6').

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$): δ (atribuição) 18,58 (C6), 120,01 (C2), 121,69 (C4), 124,21 (C4'), 128,93 (C3' e C5'), 129,60 (C2' e C6'), 138,11 (C1'), 138,77 (C5), 142,61 (C3), 164,78 (C1).

EM, m/z (%): 188 (7, M+1), 187 (55, M⁺), 172 (20), 95 (100), 67 (88), 51 (20), 41 (85), 39 (62).

1.3.4.2.1.2. (2E,4E)-N-(4-metilfenil)exa-2,4-dienamida (AM-2)



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₅NO (MM = 201,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 128,9-129,5 °C experimental

128,0-131,0 °C literatura (NARASIMHAN, 2007)

Rendimento: 80%

CCD: R_f = 0,66 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

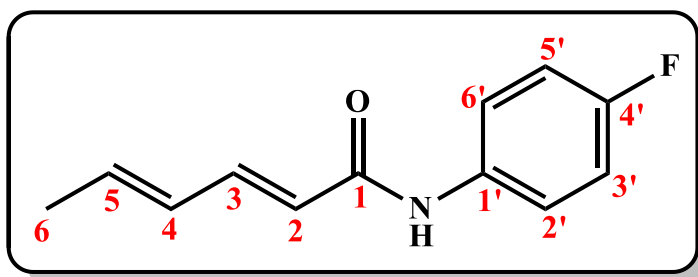
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3293, 3027, 2967, 1654, 1626, 1604, 1509, 1342, 1247, 1141, 1005, 814, 662, 509, 477.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,82 (3H, d, $J = 5,5$ Hz, H6), 2,30 (3H, s, H7'), 5,92 (1H, d, $J = 14,9$ Hz, H2), 5,99-6,22 (2H, m, H4 e H5), 7,09 (2H, d, $J = 7,6$ Hz, H3' e H5'), 7,28 (1H, dd, $J_{\text{H3}/\text{H2}} = 14,9$ Hz, $J_{\text{H3}/\text{H4}} = 9,8$ Hz, H3), 7,47 (2H, d, $J = 7,6$ Hz, H2' e H6'), 7,77 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição) 18,59 (C6), 20,84 (C7'), 120,03 (C2), 121,89 (C4), 129,39 (C3' e C5'), 129,64 (C2' e C6'), 133,71 (C4'), 135,60 (C1'), 138,40 (C5), 142,22 (C3), 164,65 (C1).

EM, m/z (%): 202 (5, M+1), 201 (31, M⁺), 186 (8), 107 (85), 95 (93), 77 (23), 67 (99), 65 (31), 41 (100).

1.3.4.2.1.3. (2E,4E)-N-(4-fluorofenil)exa-2,4-dienamida (AM-3)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₂FNO (MM = 205,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 144,5-145,7 °C experimental

144,3-144,7 °C literatura (SARTORI, 2018)

Rendimento: 80%

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3305, 3026, 2912, 1658, 1635, 1658, 1507, 1403, 1210, 991, 834, 660, 521.

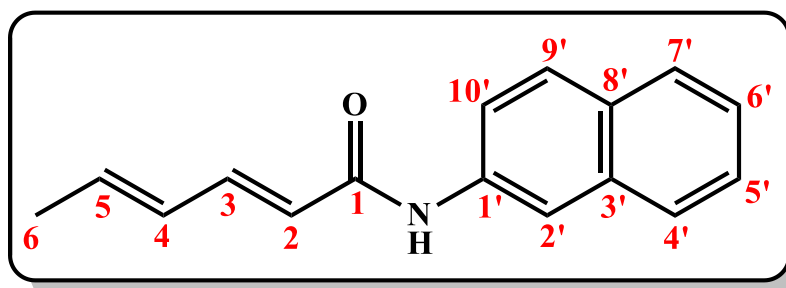
CCD: R_f = 0,53 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 1,84 (3H, d, $J = 5,2$ Hz, H6), 5,91 (1H, d, $J = 14,9$ Hz, H2), 5,99-6,24 (2H, m, H4 e H5), 6,98 (2H, t, $J_{\text{H3'}/\text{H2'}}$, $\text{H5'}/\text{H6'}$, $\text{H3'}/\text{F}$ e $\text{H5'}/\text{F} = 8,5$ Hz, H3' e H5'), 7,20-7,37 (1H, m, H3), 7,44-7,67 (2H, m, H2' e H6'), 7,86 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição) 18,64 (C6), 115,56 ($J_{\text{C3'}/\text{F}}$, e $\text{C5'}/\text{F} = 22,5$ Hz, C3' e C5'), 121,44 (C2), 121,79 ($J_{\text{C2'}/\text{F}}$, e $\text{C6'}/\text{F} = 7,5$ Hz, C2' e C6'), 129,54 (C4), 134,16 (C1'), 139,00 (C5), 142,71 (C3), 159,3 ($J_{\text{C4'}/\text{F}} = 241,6$ Hz, C4'), 164,80 (C1).

EM, m/z (%): 206 (3, M+1), 205 (23, M⁺), 190 (9), 111 (19), 95 (100), 67 (56), 41 (23), 39 (11).

1.3.4.2.1.4. (2E,4E)-N-(2-naftil)exa-2,4-dienamida (AM-4)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₅NO (MM = 237,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 169,1-169,9 °C experimental

Rendimento: 79%

CCD: R_f = 0,63 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

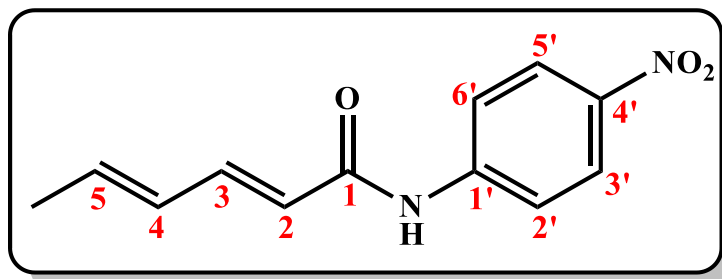
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3253, 3048, 3024, 2960, 1656, 1631, 1529, 1501, 1348, 1148, 987, 775, 671, 556, 482.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 2,50 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,84 (3H, d, J = 6,3 Hz, H₆), 6,13-6,46 (3H, m, H₂, H₄ H₅), 7,22 (1H, dd, $J_{\text{H3/H2}}$ = 14,9 Hz, $J_{\text{H3/H4}}$ = 10,7 Hz, H₃), 7,43-7,59 (3H, m, H_{4'}, H_{7'}, H_{9'}), 7,68-7,87 (2H, m, H_{5'} e H_{6'}), 8,04-8,13 (1H, m, H_{10'}), 7,89-7,98 (1H, m, H_{2'}), 10,01 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 39,5 ppm): δ (atribuição): 18,41 (C₆), 121,15 (C_{8'}), 122,63 (C_{10'}), 122,80 (C_{3'}), 125,06 (C_{2'}), 125,61 (C₂), 125,81 (C_{5'}), 126,03 (C_{6'}), 127,4 (C_{1'}), 128,19 (C_{4'}), 129,93 (C_{7'}), 133,61 (C_{9'}), 133,70 (C₄), 137,83 (C₅), 140,99 (C₃), 164,72 (C₁).

EM, *m/z* (%): 238 (6, M+1), 237 (29, M⁺), 220 (3), 207 (8), 143 (100), 115 (38), 95 (77), 67 (77), 41 (72).

1.3.4.2.1.5. (2E,4E)-N-(4-nitrofenil)exa-2,4-dienamida (AM-5)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₂N₂O₃ (MM = 232,1 g/mol)

Característica: sólido amarelado

Faixa de Fusão: 99,3-102,1 °C experimental

98-101 °C literatura (NARASIMHAN, 2007)

Rendimento: 90%

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3274, 3095, 2963, 1669, 1633, 1607, 1558, 1508, 1406, 1331, 1249, 1142, 1106, 994, 885, 749, 679, 503.

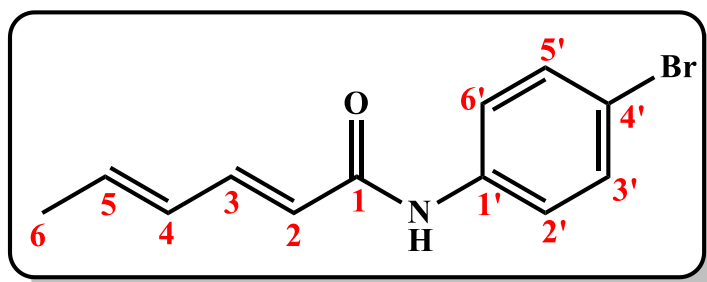
CCD: R_f = 0,56 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 2,50 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 1,06 (3H, d, J = 6 Hz, H₆), 5,20-5,47 (3H, m, H₂, H₄ e H₅), 6,44 (1H, dd, $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$ = 14,6 Hz, $J_{\text{H}_3/\text{H}_4}$ = 10,7 Hz, H₃), 7,02-7,11 (2H, d, $J_{\text{H}_3'/\text{H}_2'}$ e $J_{\text{H}_5'/\text{H}_6'}$ = 8,8 Hz, H_{2'} e H_{6'}), 7,25-7,35 (2H, d, $J_{\text{H}_3'/\text{H}_2'}$ e $J_{\text{H}_5'/\text{H}_6'}$ = 8,8 Hz, H_{3'} e H_{5'}), 9,46 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 39,5 ppm) δ (atribuição): 18,50 (C₆), 118,84 (C_{2'} e C_{6'}), 122,15 (C₂), 125,05 (C_{3'} e C_{5'}), 129,70 (C₄), 139,29 (C₅), 142,21 (C₃), 142,53 (C_{1'}), 145,74 (C_{4'}), 164,93 (C₁).

EM, *m/z* (%): 233 (1, M+1), 232 (12, M⁺), 95 (100), 67 (72), 65 (20), 41 (62).

1.3.4.2.1.6. (2*E*,4*E*)-*N*-(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida (AM-6)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₂BrNO (MM = 265,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 197,6-198,8 °C experimental

210,0-213,0 °C literatura (NARASIMHAN, 2007)

Rendimento: 75%

CCD: R_f = 0,73 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

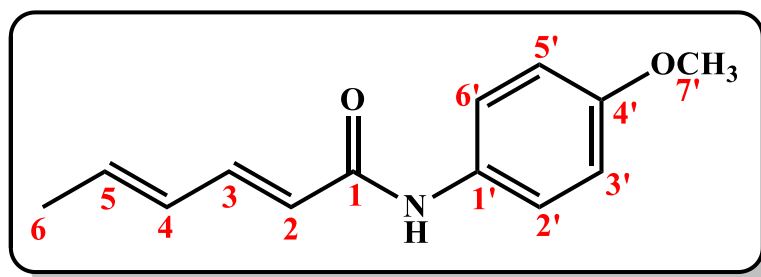
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3301, 3028, 2909, 1657, 1629, 1528, 1393, 990, 819, 645, 506.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 2,50 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,81 (3H, d, J = 6,3 Hz, H6), 6,09 (1H, d, J = 15 Hz, H2), 6,13-6,33 (2H, m, H4 e H5), 7,16 (1H, dd, $J_{\text{H3}/\text{H2}}$ = 15 Hz, $J_{\text{H3}/\text{H4}}$ = 10,5 Hz, H3), 7,47 (2H, d, $J_{\text{H2}'/\text{H3}'}$ e $J_{\text{H6}'/\text{H5}'}$ = 8,8 Hz, H3' e H5'), 7,62 (2H, d, $J_{\text{H3}'/\text{H2}'}$ e $J_{\text{H5}'/\text{H6}'}$ = 8,8 Hz, H2' e H6'), 10,15 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 39,5 ppm): δ (atribuição) 18,42 (C6), 114,87 (C4'), 121,20 (C3' e C5'), 122,61 (C2), 129,86 (C4), 131,6 (C2' e C6'), 138,34 (C5), 138,73 (C1'), 141,35 (C3), 164,23 (C1).

EM, m/z (%): 267 (22, M+2), 265 (21, M⁺), 173 (13), 171 (13), 95 (100), 67 (70), 65 (27), 41 (71), 39 (40).

1.3.4.2.1.7. (2E,4E)-N-(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida (AM-7)



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₅NO₂ (MM = 217,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 149,8-150,3 °C experimental

148,0-151,0 °C literatura (NARASIMHAN, 2007)

Rendimento: 74%

CCD: R_f = 0,61 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

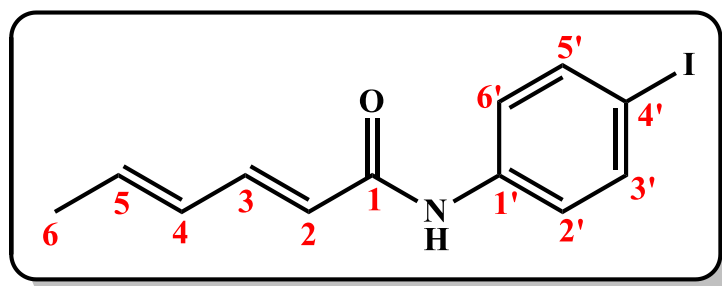
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3300, 3120, 3047, 3004, 2968, 2939, 1663, 1626, 1606, 1506, 1291, 1139, 1003, 823, 800, 778, 651, 518, 426.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 2,50 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,81 (3H, d, J = 6,5 Hz, H6), 3,71 (3H, s, H7'), 6,08 (1H, d, J = 15,0 Hz, H2), 6,11-6,31 (2H, m, H4 e H5), 6,87 (2H, d, $J_{\text{H2}'/\text{H3}'}$ e $J_{\text{H6}'/\text{H5}'}$ = 9,0 Hz, H3' e H5'), 7,13 (1H, dd, $J_{\text{H3}/\text{H2}}$ = 15,0 Hz, $J_{\text{H3}/\text{H4}}$ = 10,8 Hz, H3), 7,56 (2H, d, $J_{\text{H3}'/\text{H2}'}$ e $J_{\text{H5}'/\text{H6}'}$ = 9,0 Hz, H2' e H6'), 9,88 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 39,5 ppm): δ (atribuição) 18,31 (C6), 55,18 (C7'), 113,90 (C3' e C5'), 120,69 (C2' e C6'), 123,08 (C2), 129,91 (C4), 132,53 (C1'), 137,42 (C5), 140,33 (C3), 155,24 (C4'), 163,59 (C1).

EM, *m/z* (%): 218 (9, M+1), 217 (54, M⁺), 123 (100), 108 (37), 95 (55), 67 (58), 65 (18), 52 (15), 41 (59), 39 (28).

1.3.4.2.1.8. (2E,4E)-N-(4-iodofenil)exa-2,4-dienamida (AM-8)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₂INO (MM = 313,0 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 218,9-220,5 °C experimental. Não foi encontrado a faixa de fusão desse composto na literatura.

Rendimento: 77%

CCD: R_f = 0,77 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3282, 3022, 2905, 1657, 1631, 1517, 1389, 993, 817, 502.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ = 2,50 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 0,97 (3H, d, J = 6,5 Hz, H₆), 5,12-5,43 (3H, m, H₂, H₄ e H₅), 6,30 (1H, dd, $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$ = 14,9 Hz, $J_{\text{H}_3/\text{H}_4}$ = 10,8 Hz, H₃), 6,63 (2H, d, $J_{\text{H}_3'/\text{H}_2'}$ e $J_{\text{H}_5'/\text{H}_6'}$ = 8,3 Hz, H_{3'} e H_{5'}), 6,68 (2H, d, $J_{\text{H}_3'/\text{H}_2'}$ e $J_{\text{H}_5'/\text{H}_6'}$ = 8,3 Hz, H_{2'} e H_{6'}), 9,04 (1H, s, N-H).

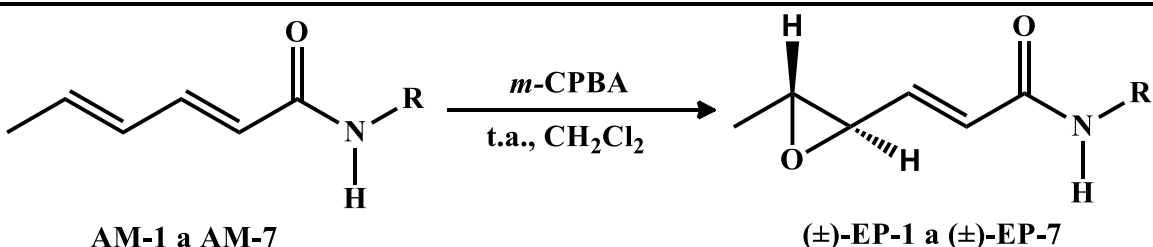
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ = 39,53 ppm, CDCl₃, δ_{CDCl_3} = 77,06 ppm): δ (atribuição) 18,18 (C₆), 85,79 (C_{4'}), 121,18 (C_{3'} e C_{5'}), 122,32 (C₂), 129,54 (C₄), 136,93 (C_{2'} e C_{6'}), 137,37 (C₅), 138,95 (C_{1'}), 140,94 (C₃), 164,13 (C₁).

EM, m/z (%): 314 (7, M+1), 313 (42, M⁺), 219 (46), 207 (18), 95 (100), 91 (10), 67 (78), 65 (27), 51 (10), 41 (88), 39 (42).

1.3.4.3. Síntese dos epóxidos - (\pm)-EP-1 a (\pm)-EP-7

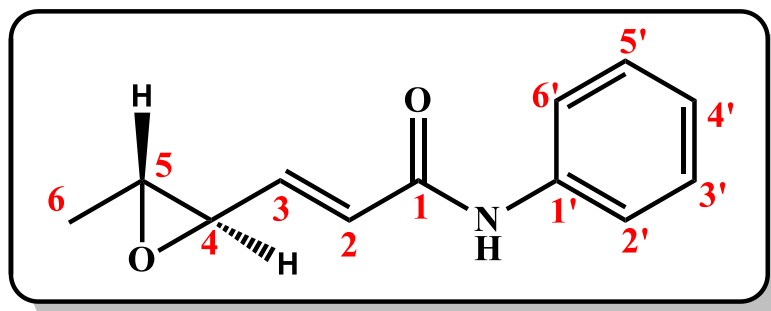
Os compostos (\pm)-EP-1 a (\pm)-EP-7 foram sintetizadas a partir da metodologia adaptada de Aguiar (2018), onde em um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 0,8 mmol da dienamida em 5 mL de diclorometano. Em seguida, adicionou-se 277 mg (1,6 mmol) do ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) diluído em diclorometano. A mistura reacional foi colocada sob agitação magnética e o tempo de reação foi verificado por cromatografia gasosa acoplado ao espectrômetro de massa (CG-MS). Observado o fim da reação, esta foi tratada com 828 mg (4,8 mmol) de Na₂SO₃, para remoção do excesso do *m*-CPBA. O ácido benzóico formado foi retirado pelo tratamento básico utilizando 886 mg (6,4 mmol) de carbonato de potássio. A mistura reacional foi filtrada e o sólido lavado com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi recolhida e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando como fase móvel hexano e acetato de etila (2:1 v/v) e sílica gel como fase estacionária. Os rendimentos dos composto (\pm)-EP-1 a (\pm)-EP-7 variaram de 59-83%, conforme representado na **Tabela 2**.

Tabela 2: Reagente, produtos e rendimentos dos epóxidos sintetizados (\pm)-EP-1 a (\pm)-EP-7.

			
Código	Amida	Rendimento	Tempo de reação
EP-1	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(fenil)exa-2,4-dienamida	83%	5 horas
EP-2	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(4-metilfenil)exa-2,4-dienamida	77%	5 horas
EP-3	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(4-fluorofenil)exa-2,4-dienamida	71%	5,5 horas
EP-4	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(2-naftil)exa-2,4-dienamida	61%	24 horas
EP-6	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida	62%	5,5 horas
EP-7	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida	59%	5,5 horas

1.3.4.3.1. Dados referentes aos compostos (±)-EP-1 a (±)-EP-7

1.3.4.3.1.1. (±)-(E)-N-(fenil)-3-((2R, 3R)-3-metiloxiran-2-il)acrilamida - (±)-EP-1



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₃NO₂ (MM = 203,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 94,6-96,9 °C experimental.

Rendimento: 83%

CCD: R_f = 0,42 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

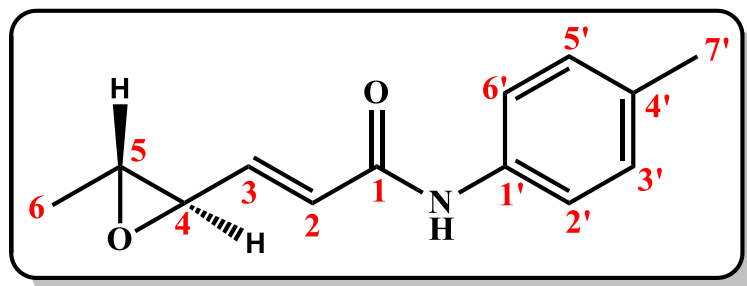
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3260, 3133, 2968, 1669, 1643, 1540, 1440, 1325, 976, 834, 753, 689, 580, 489.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,36 (3H, d, $J = 5,2$ Hz, H6), 2,92 (1H, qd, $J_{\text{H5/H6}} = 5,2$ Hz e $J_{\text{H5/H4}} = 1,6$ Hz, H5), 3,16 (1H, dd, $J_{\text{H4/H3}} = 6,5$ Hz e $J_{\text{H4/H5}} = 1,6$ Hz, H4), 6,28 (1H, d, $J = 15,2$ Hz, H2), 6,75 (1H, dd, $J_{\text{H3/H2}} = 15,2$ Hz e $J_{\text{H3/H4}} = 6,5$ Hz, H3), 7,10 (1H, t, $J = 7,4$ Hz, H4'), 7,24-7,34 (2H, t, $J = 7,4$ Hz, H3' e H5'), 7,56 (2H, d, $J = 7,4$ Hz, H2' e H6'), 7,97 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, $\delta_{\text{DMSO-d6}} = 39,53$ ppm, CDCl₃, $\delta_{\text{CDCl3}} = 77,0$ ppm): δ (atribuição) 17,51 (C6), 57,33 (C5), 57,86 (C4), 120,15 (C3' e C5'), 124,50 (C4'), 126,00 (C2), 127,94 (C2' e C6'), 137,80 (C1'), 141,58 (C3), 163,14 (C1).

EM, m/z (%): 204 (3, M+1), 203 (21, M⁺), 159 (36), 130 (39), 93 (100), 83 (42), 55 (42), 43 (37), 39 (95).

1.3.4.3.1.2. (±)-(E)-N-(4-metilfenil)-3-((2R, 3R)-3-metiloxiran-2-il)acrilamida – (±)- EP-2



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₃NO₂ (MM = 203,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 109,1-111,1 °C experimental.

Rendimento: 77%

CCD: R_f = 0,45 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

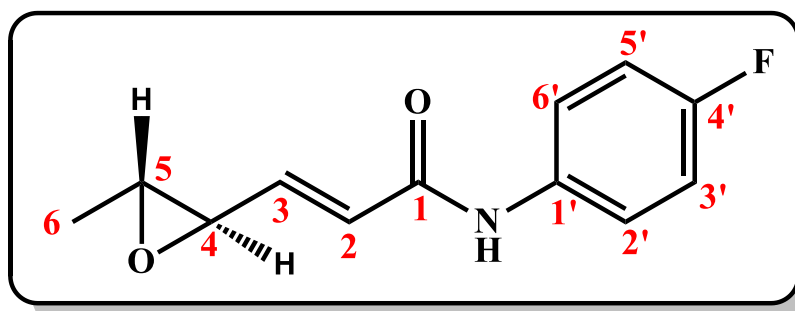
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3279, 3045, 3029, 2973, 2924, 1664, 1635, 1595, 1530, 1348, 1239, 970, 815, 671, 506.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,37 (3H, d, $J = 5,1$ Hz, H6), 2,30 (3H, s, H7'), 2,92 (1H, qd, $J_{\text{H5/H6}} = 4,9$ Hz e $J_{\text{H5/H4}} = 1,8$ Hz, H5), 3,20-3,13 (1H, m, H4), 6,25 (1H, d, $J = 15,2$ Hz, H2), 6,74 (1H, dd, $J_{\text{H3/H2}} = 15,2$ Hz e $J_{\text{H3/H4}} = 6,5$ Hz, H3), 7,10 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H3' e H5'), 7,44 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H2' e H6'), 7,78 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição) 17,52 (C6), 20,82 (C7'), 57,36 (C5), 57,82 (C4), 120,14 (C3' e C5'), 126,07 (C2), 129,45 (C2' e C6'), 134,15 (C4'), 135,23 (C1'), 141,31 (C3), 162,94 (C1).

EM, m/z (%): 218 (3, M+1), 217 (18, M⁺), 201 (7), 173 (13), 160 (7), 144 (14), 107 (100), 95 (17), 83 (21), 67 (15), 65 (13), 55 (21), 43 (33), 39 (49).

1.3.4.3.1.3. (\pm)-(*E*)-*N*-(4-fluorofenil)-3-((2*R*, 3*R*)-3-metiloxiran-2-il)acrilamida – (\pm)-EP-3



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₂FNO₂ (MM = 221,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 118,8-120,4 °C experimental.

Rendimento: 71%

CCD: R_f = 0,39 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

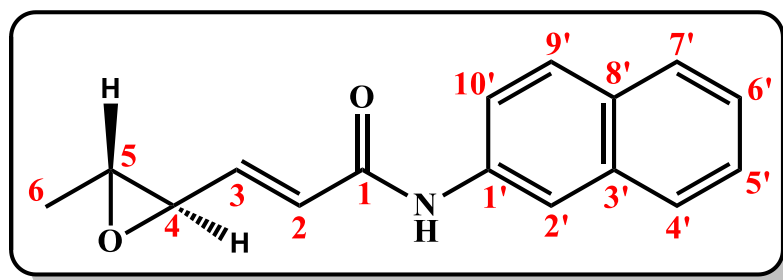
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3266, 3053, 2978, 1667, 1633, 1535, 1507, 1406, 1346, 1211, 973, 830, 660, 517, 488.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,38 (3H, d, $J = 5,1$ Hz, H6), 2,93 (1H, qd, $J_{\text{H5/H6}} = 5,0$ Hz e $J_{\text{H5/H4}} = 1,9$ Hz, H5), 3,14-3,21 (1H, m, H4), 6,25 (1H, d, $J = 15,2$ Hz, H2), 6,76 (1H, dd, $J_{\text{H3/H2}} = 15,2$ Hz e $J_{\text{H3/H4}} = 6,4$ Hz, H3), 6,99 (2H, t, $J = 8,6$ Hz, H3' e H5'), 7,45-7,56 (2H, m, H2' e H6'), 7,95 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição) 17,52 (C6), 57,28 (C5), 57,97 (C4), 115,60 ($J_{\text{C3' e C5'/F}} = 22,5$ Hz, C3' e C5'), 121,96 ($J_{\text{C2' e C6'/F}} = 7,4$ Hz, C2' e C6'), 125,64 (C2), 133,78 (C1'), 141,76 (C3), 159,47 ($J_{\text{C4'/F}} = 242,0$ Hz, C4'), 163,10 (C1).

EM, m/z (%): 222 (3, M+1), 221 (18, M⁺), 205 (9), 177 (30), 148 (26), 111 (100), 95 (42), 83 (70), 67 (25), 65 (8), 55 (44), 43 (63), 39 (82).

1.3.4.3.1.4. (±)-(E)-N-(2-naftil)-3-((2R, 3R)-3-metiloxiran-2-il)acrilamida - (±)- EP-4



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₅NO₂ (MM = 253,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 176,1-177,0 °C experimental.

Rendimento: 61%

CCD: R_f = 0,45 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

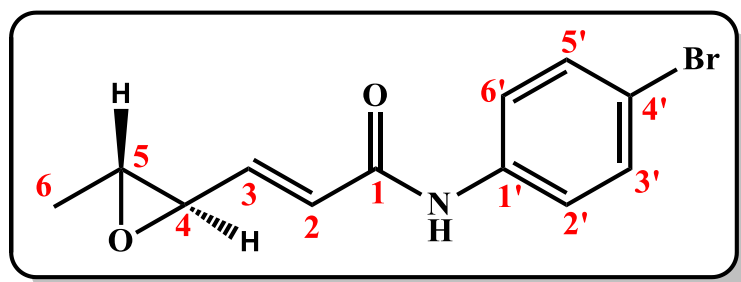
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3246, 3032, 2968, 2968, 2925, 1666, 1628, 1536, 1349, 1259, 971, 830, 787, 683, 489.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ = 2,50 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,10 (3H, d, J = 4,7 Hz, H6), 2,63-2,71 (1H, m, H5), 2,87-2,95 (1H, m, H4), 6,28-6,48 (2H, m, H2 e H3), 7,08-7,24 (3H, m, H4', H7'e H9'), 7,33-7,38 (1H, d, J = 7,9 Hz, H10'), 7,46-7,59 (2H, m, H5'e H6'), 7,67-7,77 (1H, m, H2'), 9,22 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ = 39,53 ppm): δ (atribuição) 17,15 (C6), 56,93 (C5), 57,14 (C4), 121,35 (C2'), 121,89 (C10'), 125,08 (C2), 125,01-126,03 (C4', C5', C6'e C7'), 126,35 (C8'), 127,65 (C3'), 132,51 (C9'), 133,60 (C1'), 140,55 (C3), 163,76 (C1).

EM, m/z (%): 254 (2, M+1), 253 (8, M⁺), 237 (10), 207 (14), 143 (100), 115 (30), 95 (28), 67 (18), 65 (6), 43 (62), 39 (20).

1.3.4.3.1.5. (±)-(E)-N-(4-bromofenil)-3-((2R, 3R)-3-metiloxiran-2-il)acrilamida- (±)-EP-6



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₂BrNO₂ (MM = 281,0 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 165,5-166,4 °C experimental.

Rendimento: 62%

CCD: R_f = 0,32 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

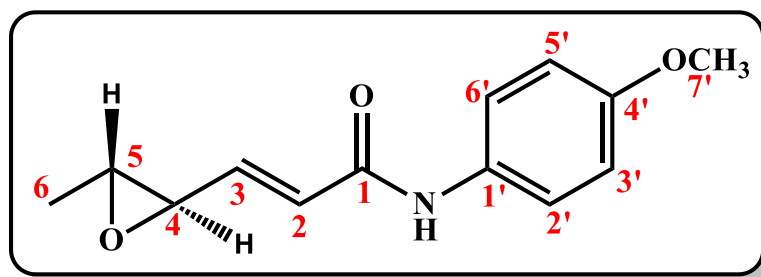
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3348, 2989, 2923, 1667, 1640, 1591, 1533, 1483, 1391, 1343, 1238, 1067, 1004, 965, 828, 585, 500.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,39 (3H, d, $J = 5,2$ Hz, H6), 2,95 (1H, qd, $J_{\text{H5/H6}} = 5,2$ Hz e $J_{\text{H5/H4}} = 1,8$ Hz, H5), 3,21 (1H, dd, $J_{\text{H4/H3}} = 6,2$ Hz e $J_{\text{H4/H5}} = 1,8$ Hz, H4), 6,22 (1H, d, $J = 15,2$ Hz, H2), 6,80 (1H, dd, $J_{\text{H3/H2}} = 15,2$ Hz e $J_{\text{H3/H4}} = 6,2$ Hz, H3), 7,39-7,49 (4H, m, H2', H3', H5' e H6'), 7,62 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição) 17,58 (C6), 57,23 (C5), 58,10 (C4), 117,17 (C4'), 121,54 (C3' e C5'), 125,32 (C2), 132,05 (C2' e C6'), 136,81 (C1'), 142,25 (C3), 162,94 (C1).

EM, m/z (%): 282 (7, M+1), 281 (19, M⁺), 233 (20), 207 (30), 123 (100), 108 (92), 95 (30), 43 (75), 41 (25), 39 (53).

1.3.4.3.1.6. (\pm)-(*E*)-*N*-(4-metoxifenil)-3-((2*R*, 3*R*)-3-metiloxiran-2-il)acrilamida- (\pm)-EP-7



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₅NO₃ (MM = 233,1 g/mol)

Característica: sólido branco

Faixa de Fusão: 151,8-154,9 °C experimental.

Rendimento: 59%

CCD: R_f = 0,52 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3258, 3060, 2924, 2838, 1666, 1634, 1537, 1508, 1234, 966, 825, 670, 521.

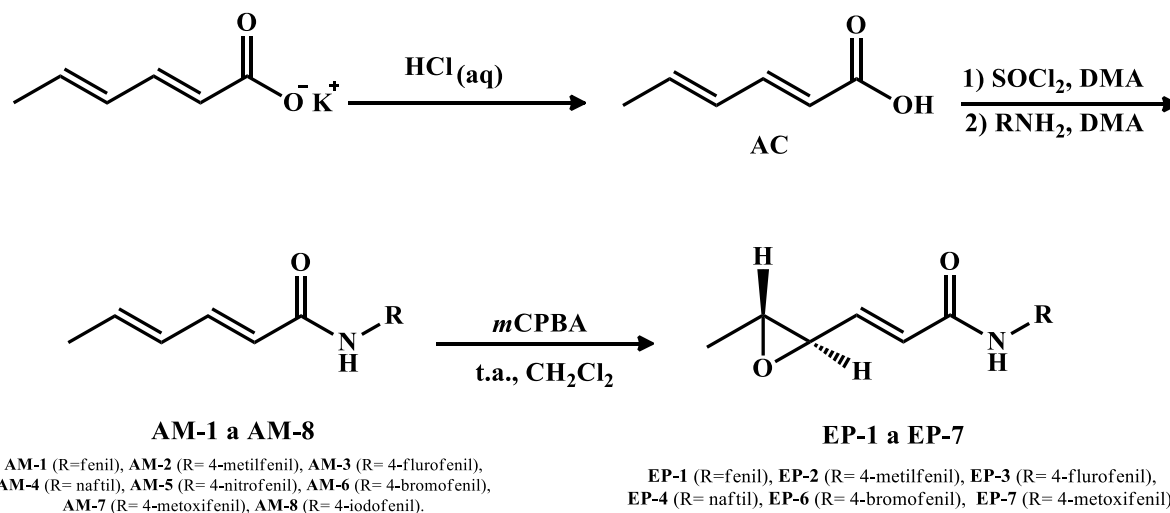
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,38 (3H, d, $J = 5,1$ Hz, H6), 2,94 (1H, qd, $J_{\text{H5/H6}} = 5,1$ Hz e $J_{\text{H5/H4}} = 1,9$ Hz, H5), 3,14-3,23 (1H, m, H4), 3,78 (3H, s, H7'), 6,23 (1H, d, $J = 15,2$ Hz, H2), 6,75 (1H, dd, $J_{\text{H3/H2}} = 15,2$ Hz e $J_{\text{H3/H4}} = 6,5$ Hz, H3), 6,85 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, H3' e H5'), 7,46 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, H2' e H6'), 7,59 (1H, s, N-H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição) 17,56 (C6), 55,44 (C7'), 57,36 (C5), 57,86 (C4), 114,14 (C3' e C5'), 121,81 (C2' e C6'), 125,90 (C2), 130,86 (C1'), 141,25 (C3), 156,55 (C4'), 162,80 (C1).

EM, m/z (%): 234 (3, M+1), 233 (23, M⁺), 217 (9), 189 (10), 149 (7), 123 (100), 108 (62), 95 (30), 83 (16), 67 (16), 55 (18), 43 (20), 39 (33).

1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção será abordado a rota sintética (**Esquema 2**) adotada neste trabalho bem como uma discussão sobre a caracterização dos produtos obtidos em cada etapa.



Esquema 2– Rota sintética para preparação das amidas e derivados epoxidados almeçados nesse trabalho.

4.1. Síntese das amidas - AM-1 a AM-8

O ácido sórbico, como já mencionado nesse trabalho, é muito utilizado em rotas sintéticas para a síntese de diversos compostos orgânicos, tendo em vista que seus derivados são conhecidos por apresentarem uma diversa gama de atividades biológicas. A síntese deste foi obtido por meio de uma reação ácido-base, através de uma protonação do sorbato de potássio com uma solução de ácido clorídrico. A sua formação pode ser comprovada pela análise comparativa dos espectros no infravermelho do material de partida com o do produto da reação e pela comparação das faixas de fusão (**Figura 12**).

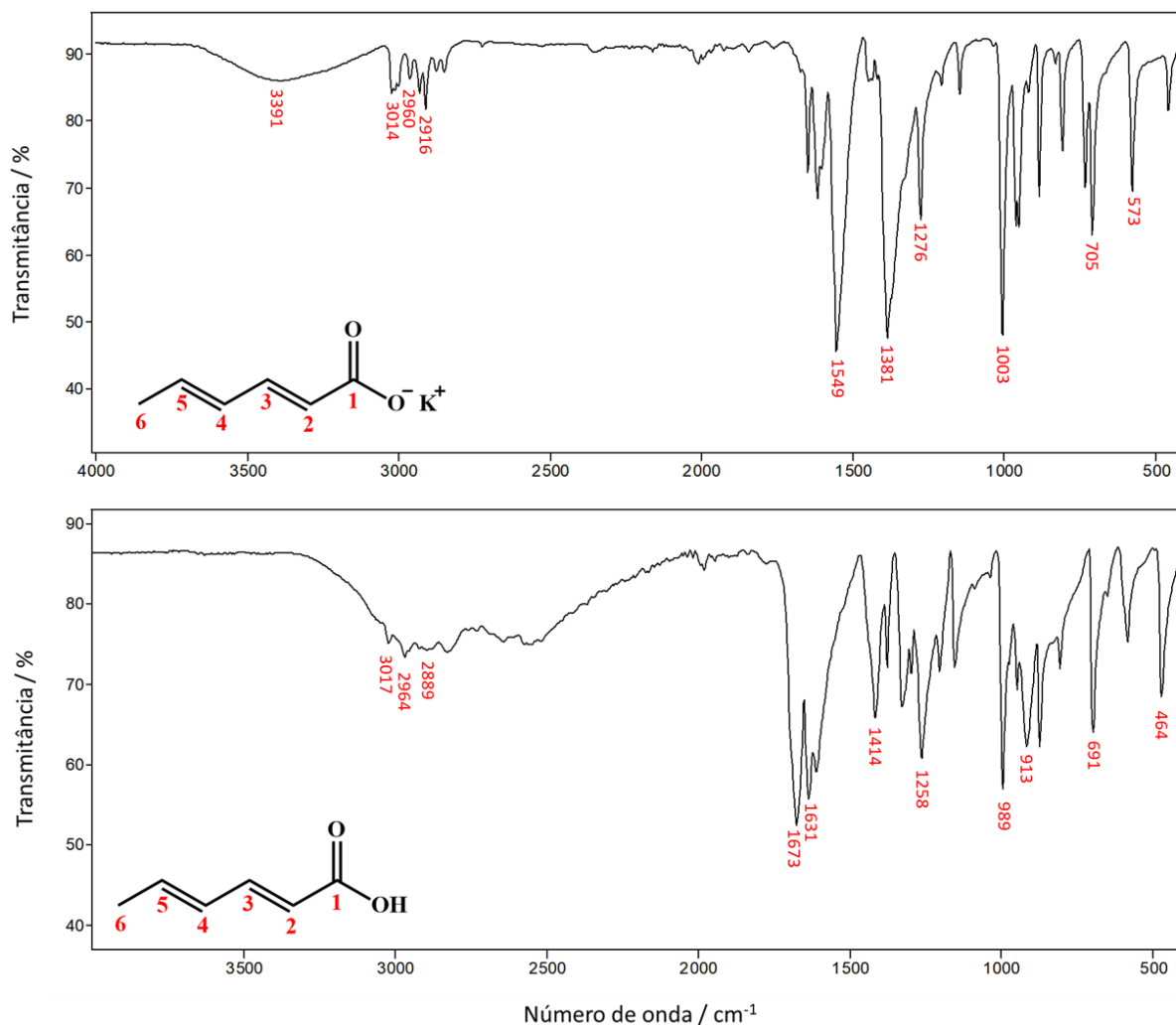


Figura 12 – Espectro do infravermelho do sorbato de potássio e do ácido sórbico.

Analisando o espectro do ácido sórbico (espectro inferior) é possível observar uma banda larga em 2500 a 3200 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H de ácidos carboxílicos que é inexistente no espectro do sorbato de potássio (espectro superior).

Além dessa banda, no espectro do ácido é possível também perceber uma banda de absorção em 1673 cm^{-1} , referente ao estiramento de ligação C=O. Esta banda aparece em uma frequência de absorção menor pois o ácido apresenta α,β -insaturações e, além disso, se associam na forma de dímeros por meio de ligações de hidrogênio, diminuindo o caráter de dupla ligação, logo provocando o enfraquecimento da ligação C=O e causando uma diminuição da frequência de absorção.

No espectro do sorbato de potássio é evidente a presença de duas bandas de estiramento, uma em 1549 cm^{-1} e outra em 1381 cm^{-1} . A presença dessas duas bandas é devido

ao sal de ácido carboxílico ser um ânion carboxilato que pode ser representado como um híbrido de deslocalização. Com isso, as ligações C-O são de comprimentos iguais e maior do que a ligação C=O de ácido carboxílico, logo essas ligações podem vibrar de duas formas: simétrica e assimétrica, conforme mostrado abaixo (**Figura 13**). O estiramento assimétrico resulta em uma banda de absorção forte em uma em 1549 cm^{-1} e o estiramento simétrico gera uma outra banda forte em 1381 cm^{-1} (BARBOSA, 2008).

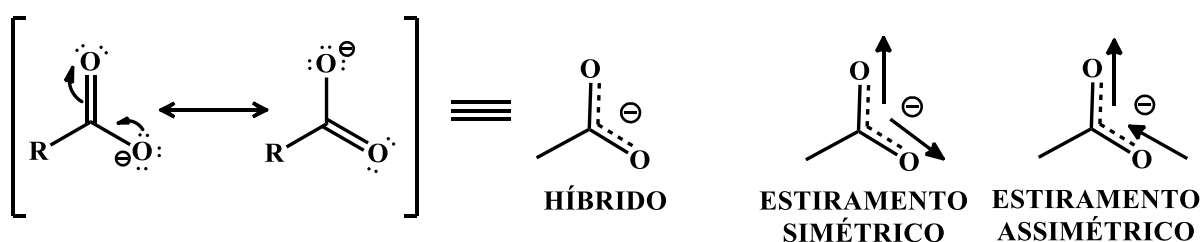


Figura 13 – Fórmula estrutural do ânion carboxilato e seu híbrido de deslocalização de elétrons. Representação dos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações de grupos carboxilatos.

Por fim, no espectro do ácido ainda é possível observar uma banda média e alargada em 913 cm^{-1} referente a deformação de ligação O-H, comprovando assim a formação do ácido carboxílico.

Obtido o ácido, a segunda etapa da síntese envolve uma substituição nucleofílica para obtenção das amidas desejadas (**AM-1** a **AM-8**). Inicialmente, o ácido carboxílico foi convertido em cloreto de acila, *in situ*, por meio do tratamento com o cloreto de tionila e DMA catalítico. Essa etapa foi empregada devido a necessidade de ativação do ácido, transformando-o em um derivado mais reativo pois o íon cloreto ($\text{pK}_a = -7$), por ser uma base mais fraca, é um melhor grupo de saída que a hidroxila ($\text{pK}_a = 15,7$). Após a formação do cloreto de (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienoíla, o mesmo foi submetido a um ataque nucleofílico por diferentes anilidas para obtenção das amidas de interesse. O mecanismo da reação está representado na figura abaixo (**Figura 14**).

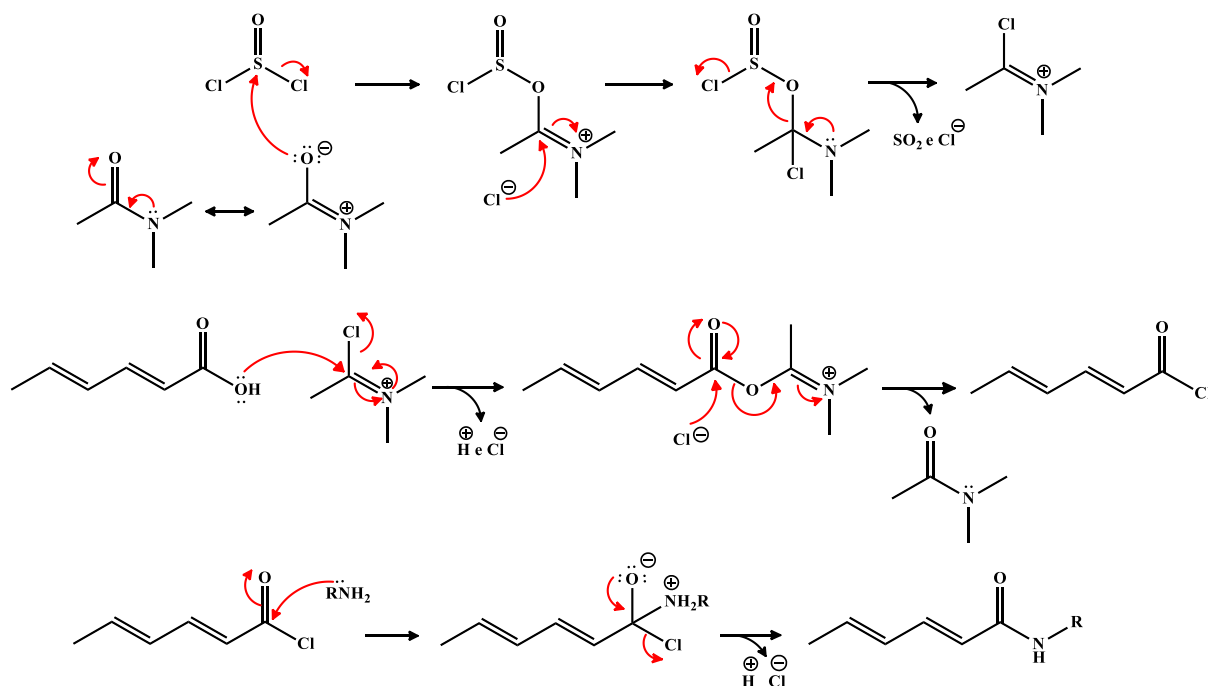


Figura 14 – Mecanismo da reação de obtenção do cloreto de ácido e das amidas de interesse.

Primeiramente, o DMA reage com o cloreto de tionila produzindo um intermediário cátionio eletrofílico. Este intermediário reativo, formado *in situ*, reage rapidamente com o ácido sórbico produzindo o respectivo cloreto de acila que, na etapa seguinte, reage por meio de uma substituição nucleofílica com diferentes aminas (CLAYDEN, 2001).

A reação de síntese das amidas duraram cerca de 15 minutos e a pureza dos compostos foi avaliada por cromatografia em camada delgada, temperatura de fusão e espectrometria de massas, não sendo necessária a purificação por coluna cromatográfica.

A formação dos compostos foi verificada por meio dos dados espectroscópicos. Observando o espectro no infravermelho IV das amidas foi possível verificar, como esperado, bandas características de compostos carbonílicos (estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$), anéis aromáticos, duplas ligações (estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ e deformação angular $\text{C}=\text{C}-\text{H}$), ligação $\text{C}-\text{N}$ (estiramento) e da ligação $\text{N}-\text{H}$ (estiramento e deformação angular) (**Figura 15**) (SILVERSTEIN *et al.*, 2007).

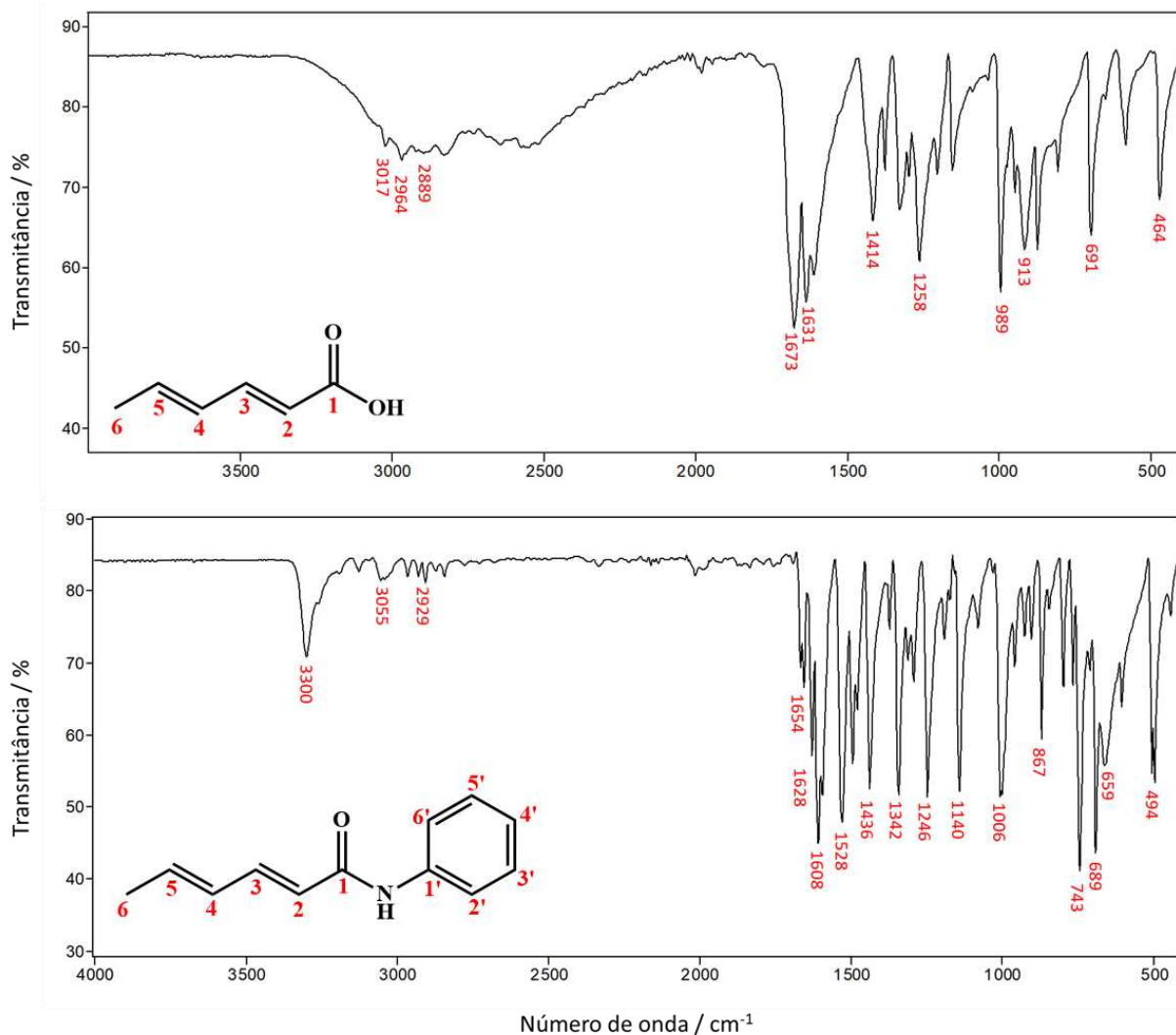


Figura 15 – Espectro do infravermelho (Reflectância) do ácido sórbico e da (2E,4E)-N-(fenil)hexa-2,4-dienamida (AM-1).

Uma análise comparativa dos dados obtidos no espectro no infravermelho do ácido sórbico **AC** (espectro superior) com os da (2E,4E)-N-(fenil)hexa-2,4-dienamida **AM-1** (espectro inferior) mostrou, assim como esperado, uma banda larga de absorção de 2300 a 3300 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H do grupo funcional ácido carboxílico (espectro superior). Já no espectro inferior, não há banda referente ao estiramento da ligação O-H, mas verifica-se uma banda aguda em 3300 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H, o que comprova a formação da amida.

Além dessa banda, foi possível observar uma banda moderada em 1654 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O. Esta aparece em um menor valor de deslocamento, do que o obtido para o ácido carboxílico (1673 cm^{-1}), devido ao efeito doador de elétrons do

nitrogênio, o que leva a uma diminuição do caráter de dupla ligação e, com isso causando um enfraquecimento da ligação C=O (BARBOSA, 2008).

Por fim, a presença de outras bandas que caracterizam a formação da amida são as em 1528, 1246 e 659 cm^{-1} que representam, respectivamente, a deformação angular da ligação N-H, estiramento da ligação C-N e a deformação angular fora do plano da ligação N-H (BARBOSA, 2008).

Outra forma de confirmar o sucesso na síntese das amidas é por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e espectros de massas. Devido à similaridade estruturais dos compostos dessa série, **AM-01** a **AM-08**, optou-se por discutir apenas os dados espectroscópicos e espectrométrico do composto **AM-6**. Os espectros das demais substâncias encontra-se em anexo.

4.1.1. (2E,4E)-N-(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida (AM-6)

A síntese da (2E,4E)-N-(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida transcorreu da mesma forma da descrita anteriormente, porém o nucleófilo utilizado na reação foi a 4-bromoanilina (**Figura 16**).

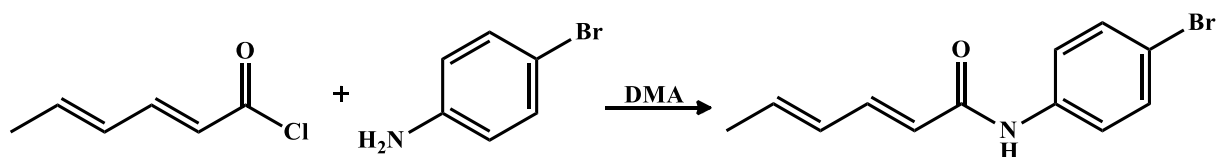


Figura 16 – Reação para obtenção (2E,4E)-N-(4-bromofenil)exa-2,4-dienamida (**AM-6**).

Analisando o espectro de RMN ^1H (**Figura 17**), primeiramente, verifica-se a presença de um sinal mais blindado em $\delta = 1,81$ ppm integrado para três hidrogênios. Tanto pelo valor do deslocamento químico quanto pela multiplicidade apresentada (duplete, $^3J = 6,3$ Hz) este sinal pode ser atribuído ao hidrogênio H6. Em seguida, verifica-se um sinal mais desblindado em $\delta = 10,15$ ppm que pode ser atribuído ao hidrogênio N-H do grupo amida. Esta atribuição pode ser confirmada pela multiplicidade (simpleto) e valor de integração do sinal, referente a um hidrogênio.

Após essas identificações, os sinais em $\delta = 7,47$ ppm e $\delta = 7,62$ ppm podem ser atribuídos aos hidrogênios aromáticos. Devido ao padrão de substituição do anel, espera-se que os hidrogênios deste apareça como dois sinais, sendo estes desdobrados na forma de dupletos e cada um deles integrado para dois hidrogênios com constante de acoplamento correspondentes a ${}^3J = 8,8$ Hz.

O sinal observado em $\delta = 6,09$ ppm, como um dupletos, pode ser atribuído ao hidrogênio alfa carbonílico (H2) devido ao acoplamento deste com o H3 e pela constante de acoplamento ser característica (${}^3J_{trans} = 15$ Hz). Pelo valor de ${}^3J = 15$ Hz do hidrogênio H2 é possível aferir o sinal em $\delta = 7,16$ ppm como sendo referente ao hidrogênio H3, por apresentar a mesma constante de acoplamento. Este sinal se apresentou na forma de um dupletos duplo com valor de integração referente a um hidrogênio.

Por fim, os hidrogênios H4 e H5, únicos até então não atribuídos à estrutura de **AM-6**, podem ser atribuídos ao multipletos em $\delta = 6,14$ - $6,33$ ppm, integrado para dois hidrogênios.

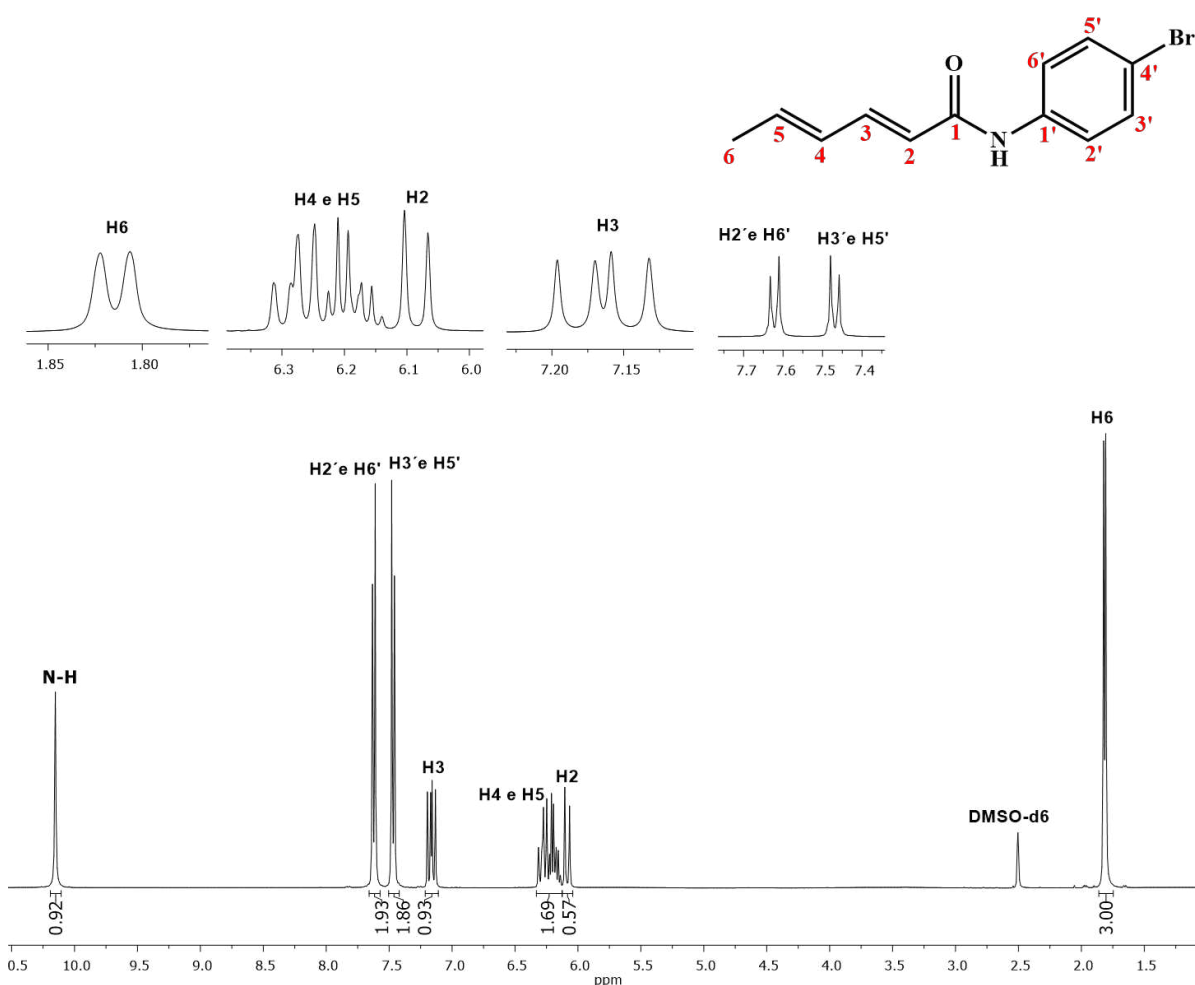


Figura 17 – Espectro de RMN ${}^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 2,50$ ppm) da (2E,4E)-N-(4-bromofenil)hexa-2,4-dienamida (**AM-6**).

Devido ao padrão de substituição do anel aromático, assim como esperado, o espectro de RMN ^{13}C (**Figura 18**), apresentou 10 sinais. O sinal em $\delta = 18,4$ ppm, por ser o mais blindado, pode ser atribuído ao carbono C6 que é o único de hibridação sp^3 . Em $\delta = 164,2$ ppm verifica-se o sinal referente ao carbono carbonílico C1. A região entre $\delta = 110 - 145$ ppm apresenta os demais sinais da cadeia olefínica e da porção aromática da estrutura do **AM-6**. Dentro desta região pode-se perceber a presença de sinais mais intensos referentes, cada um, a dois carbonos, C2'/C6' e C3'/C5' em $\delta = 131,6$ e $121,2$ ppm, respectivamente. Ademais, os sinais em $\delta = 114,9$ e $138,7$ ppm podem ser atribuídos aos carbonos C4' e C1', respectivamente. Os demais sinais em $\delta = 122,6$ ppm (C2), $129,9$ ppm (C4), $138,3$ ppm (C5) e $141,4$ ppm (C3) foram atribuídos aos carbonos olefínicos, não atribuídos até então.

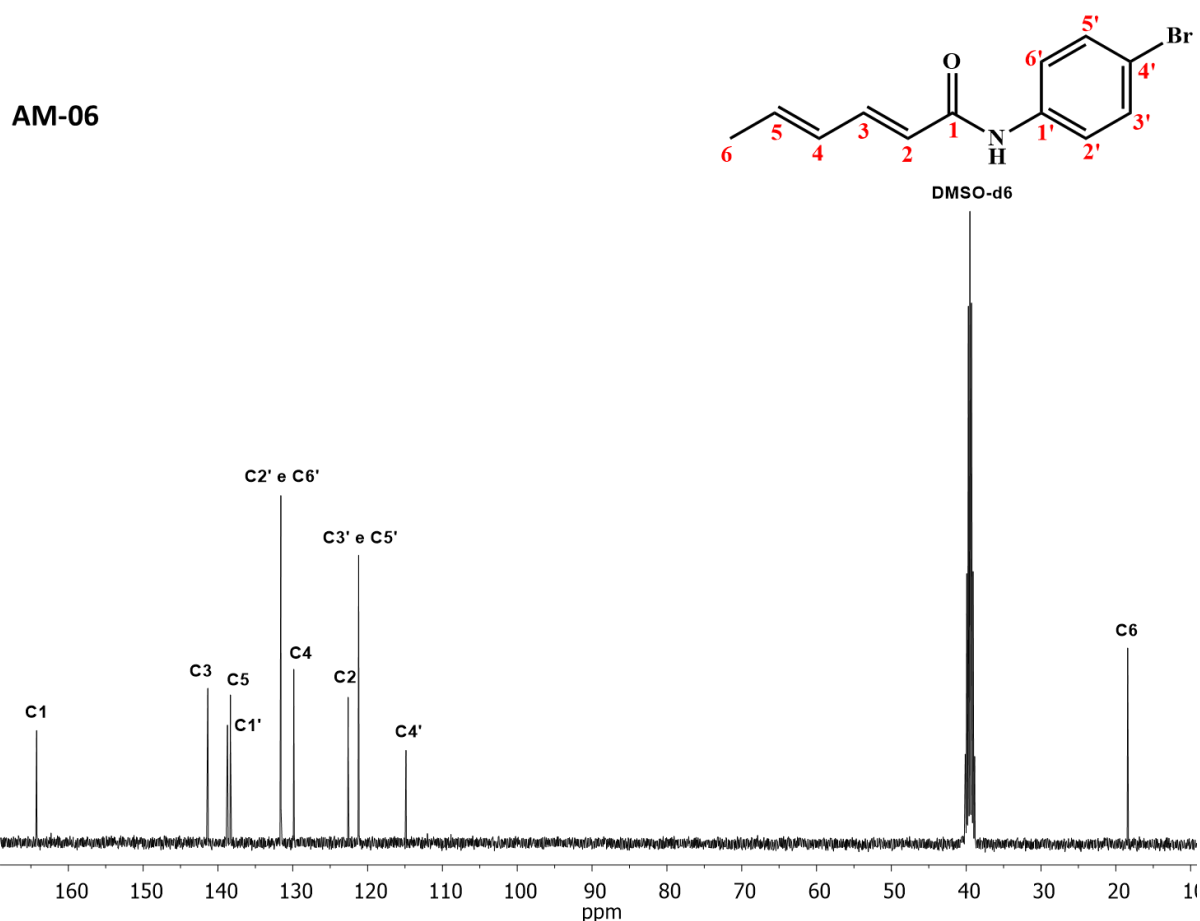


Figura 18 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 39,50$ ppm) de (2E,4E)-N-(4-bromofenil)hexa-2,4-dienamida (**AM-6**).

Analisando o espectro de massas de **AM-6 (Figura 19)** foi possível observar o pico do íon molecular. Assim como esperado, devido a abundância isotópica dos átomos de bromo, esse sinal se apresenta na forma de dois picos de intensidade similares, M^+ e $M+2$. O pico base em $m/z = 95$ é resultante da clivagem α -carbonílica C-N com formação de um cátion oxônio. Outra fragmentação de principal importância é a proveniente do rearranjo de *McLafferty* que gera o pico $m/z = 171$. O pico $m/z = 173$ é formado a partir do mesmo rearranjo, porém da outra forma isotópica do bromo. Na figura a seguir, estão representadas as propostas mecanísticas para as fragmentações dos principais picos, sendo possível confirmar a obtenção do composto **AM-6** (PAVIA, 2010).

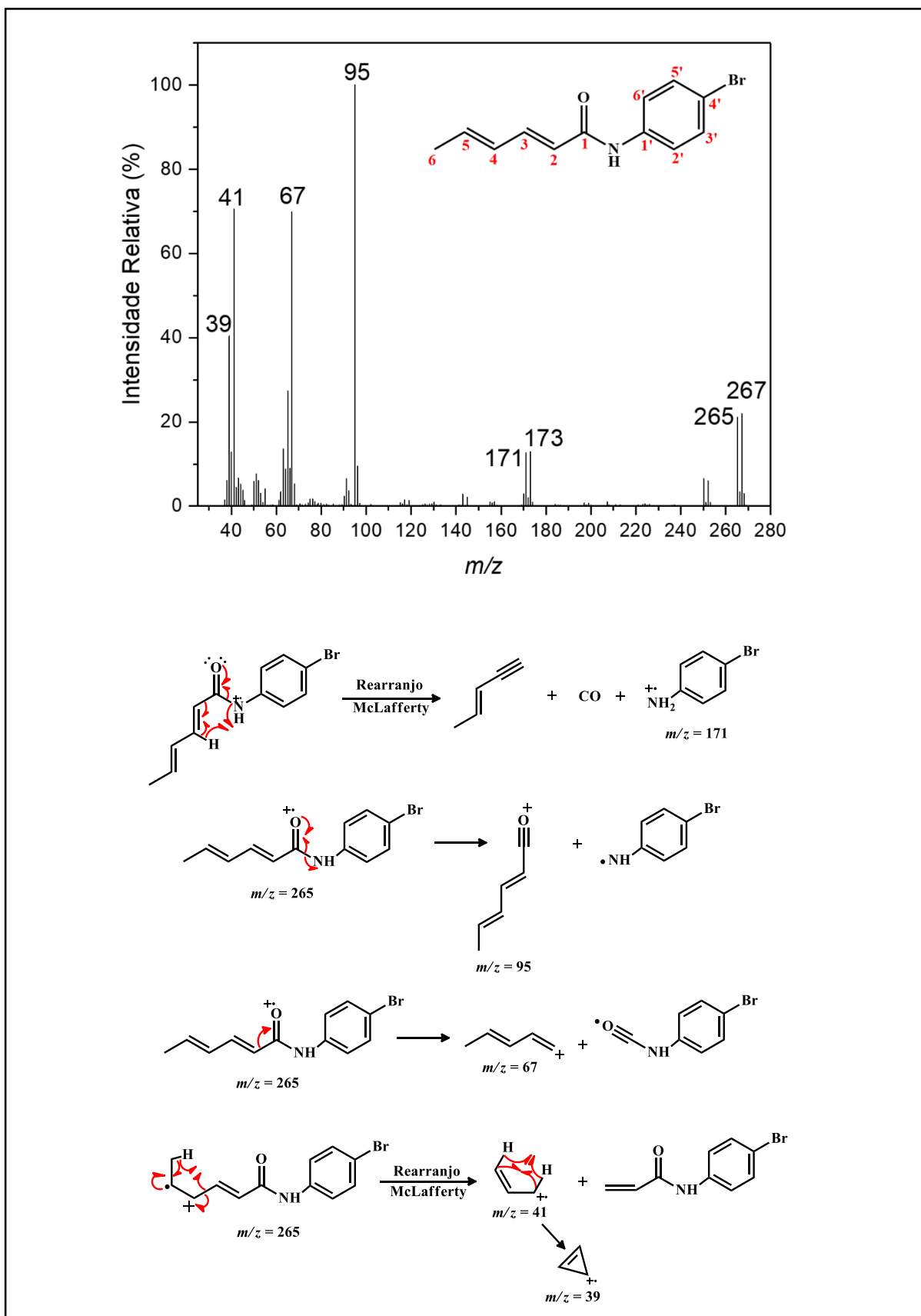


Figura 19 – Espectro de massas (EI, 70 eV) e mecanismo de fragmentação de (2E,4E)-N-(4-bromofenil)hexa-2,4-dienamida (AM-6).

4.2. Síntese dos epóxidos – (±)-EP-1 a (±)-EP-7

Devido ao amplo espectro de atividades biológicas de compostos que possuem epóxidos em sua estrutura, objetivou-se então sintetizá-los a partir das amidas **AM-1** a **AM-7**. Para tal, utilizou-se uma metodologia adaptada descrita por Aguiar (2018), empregando-se como reagente epoxidante o ácido *m*-cloroperbenzóico em diclorometano, com a finalidade de promover a oxidação de olefinas (AGUIAR, 2018).

Nesse contexto, foram preparados seis epóxidos (±)-**EP-1** a (±)-**EP-4**, (±)-**EP-6** e (±)-**EP-7**, a partir das dienamidas correspondentes, com exceção dos epóxidos (±)-**EP-5** e (±)-**EP-8**. Apesar de inúmeras tentativas, a obtenção de (±)-**EP-5** não foi possível. Justifica-se a baixa reatividade da amida **AM-5** frente a reação de epoxidação devido ao fato desta possuir o grupo funcional nitro na posição *para* do anel aromático. Isto faz com que o par de elétrons do nitrogênio do grupo funcional amida esteja em maior comprometimento com estruturas de deslocalização de elétrons voltadas para porção aromática. Com isto, os pares de elétrons da porção olefínica estão melhor conjugados com a carbonila, o que acaba por deixar as duplas mais pobres em elétrons e, portanto, menos reativas (**Figura 20**). Já (±)-**EP-8** não foi preparado devido à baixa quantidade obtida da **AM-8**.

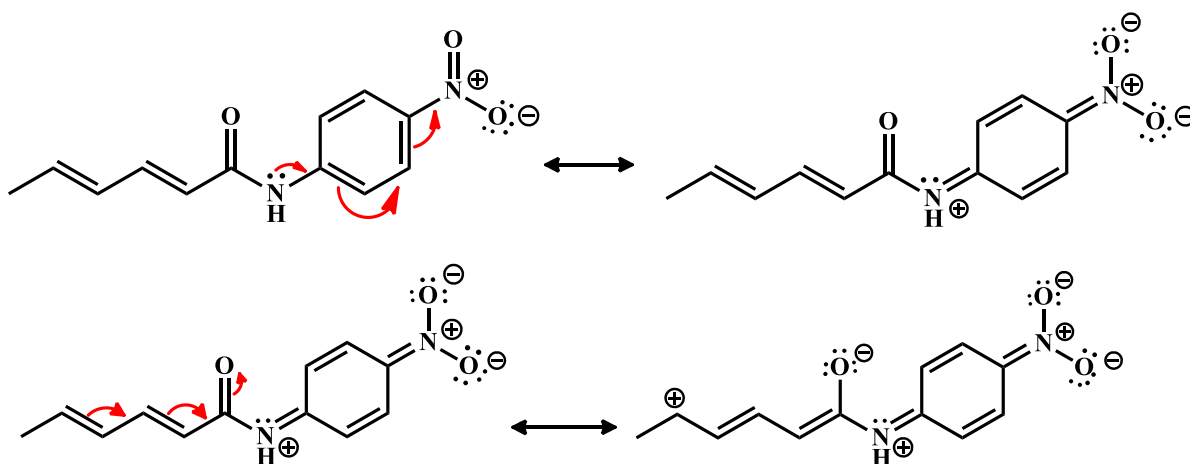


Figura 20 – Reação para obtenção dos derivados epoxidados almeçados nesse trabalho.

A reação da síntese desses compostos está representado abaixo (**Figura 21**).

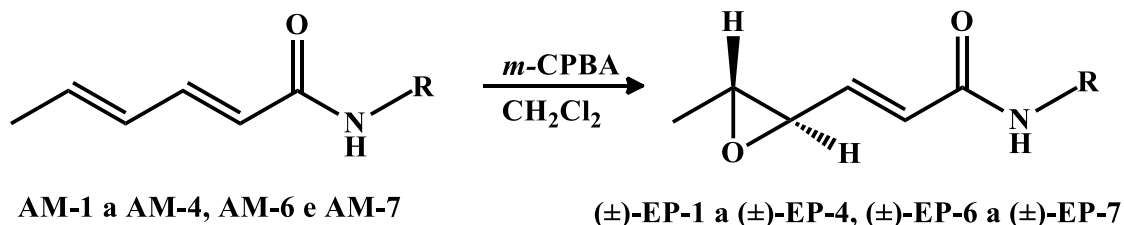


Figura 21 – Reação para obtenção dos derivados epoxidados almejados nesse trabalho.

A epoxidação ocorre por meio de uma adição eletrofílica do oxigênio do perácido a ligação dupla. As duas novas ligações C-O formadas se dão por um processo concertado e é devido a isso que esse tipo de reação é conhecida como estereoespecífica, ou seja, a estereoquímica do reagente determina a estereoquímica do produto. Em outras palavras, formam-se apenas os estereoisômeros de mesma geometria do reagente, nesse caso, o reagente *trans* gera uma mistura racêmica de enantiômeros *trans*. O mecanismo dessa reação está representado abaixo (**Figura 22**) (ZWEIFEL, 2017).

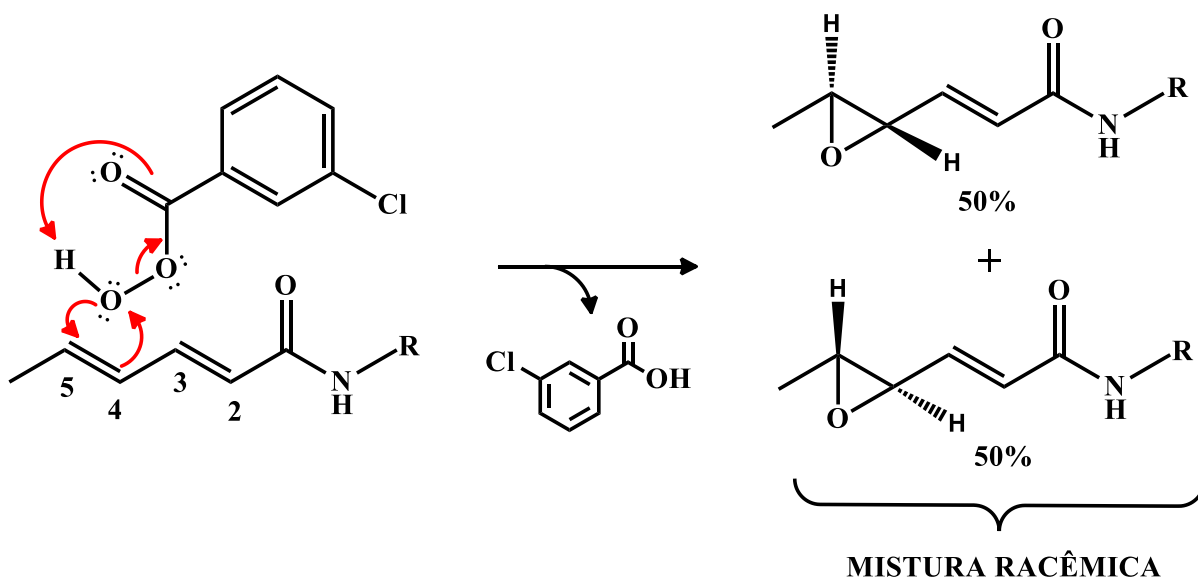


Figura 22 – Mecanismo de epoxidação das amidas derivadas do ácido sórbico.

Além de ser estereoespecífica, a reação de epoxidação é também considerada regioseletiva, isto é, ocorre preferencialmente em uma região da molécula. Isso se deve ao fato da reação ocorrer em duplas mais nucleofílicas, em outras palavras, a epoxidação das dienâmidas acontece, majoritariamente, na dupla do carbono 4 e 5 pois esta, quando comparada com a do carbono 2 e 3, é dita mais rica em elétrons. Isso se deve ao fato da dupla C2-C3 estar mais comprometida com estruturas de deslocalização de elétrons com a carbonila (CLAYDEN, 2001; VON HOLLEBEN & SCHUCH, 1997).

A formação do epóxido entre o carbono 4 e 5 pôde ser comprovada mediante ao estudo feito por nosso grupo de pesquisa, onde foram realizados cálculos de energia para analisar a formação dos dois possíveis epóxidos (epóxido 2g e 2g') (**Figura 23**). Conforme mencionado no trabalho, a formação do epóxido 2g é termodinamicamente e cineticamente mais favorável que o 2g', pois 2g é mais estável que 2g' por $13,37 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, justificando então a obtenção majoritária de 2g (AGUIAR, 2018).

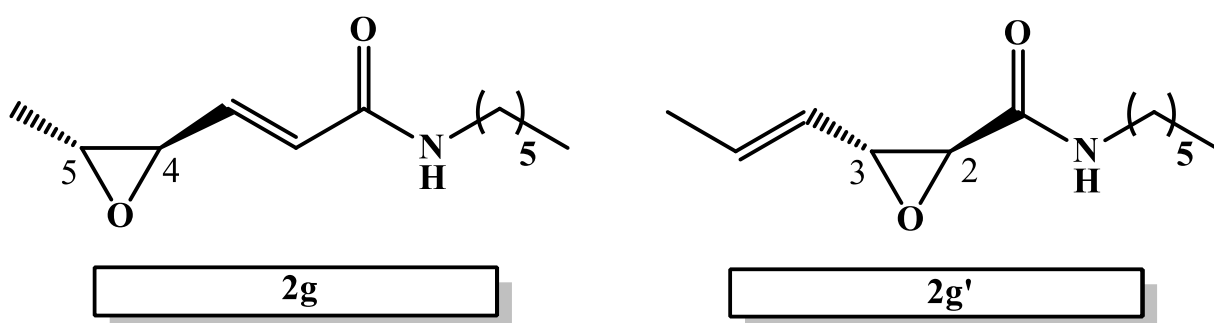


Figura 23 – Possíveis epóxidos a partir da (2E,4E)-N-(hexil)hexa-2,4-dienamida.

Assim como no trabalho de Aguiar (2018), também foi observada tal seletividade para a formação dos epóxidos (\pm)-EP-1 a (\pm)-EP-7. Esta pode ser comprovada a partir dos dados espectroscópicos e espectrométricos. Considerando a semelhança estrutural dos compostos, a caracterização foi fundamentada em (\pm)-EP-1, que pode ser estendida a todos os epóxidos.

4.2.1. (\pm)-(*E*)-*N*-fenil-3-(2*R*,3*R*)-3-metiloxiran-2-il)-acrilamida - (\pm)-EP-1

Analisando o espectro no infravermelho do composto (\pm)-EP-1 (**Figura 24**), como de esperado, pode-se observar bandas características do grupo funcional amida. Em 3260 cm^{-1} , aparece uma banda média alargada referente ao estiramento da ligação N-H e, em 1669 cm^{-1} , uma banda aguda, correspondente ao estiramento da ligação C=O. Ainda com relação a função amida, temos uma banda em 1540 cm^{-1} referente a deformação angular da ligação N-H e a banda em 689 cm^{-1} atribuída a deformação angular fora do plano da ligação N-H.

Observa-se duas bandas em 3133 e 3074 cm^{-1} atribuídas ao estiramento da ligação $C_{sp^2}\text{-H}$ do anel aromático e do alquenos, respectivamente. As bandas em 2968 cm^{-1} é característica do estiramento das ligações $C_{sp^3}\text{-H}$ do grupo metila.

Com relação a formação de um novo grupo funcional, éter cíclico, se observa duas bandas características da ligação C-O-C, em 1242 cm^{-1} e 834 cm^{-1} , referentes ao estiramento simétrico e assimétrico dessa ligação, respectivamente (AGUIAR *et al.*, 2018).

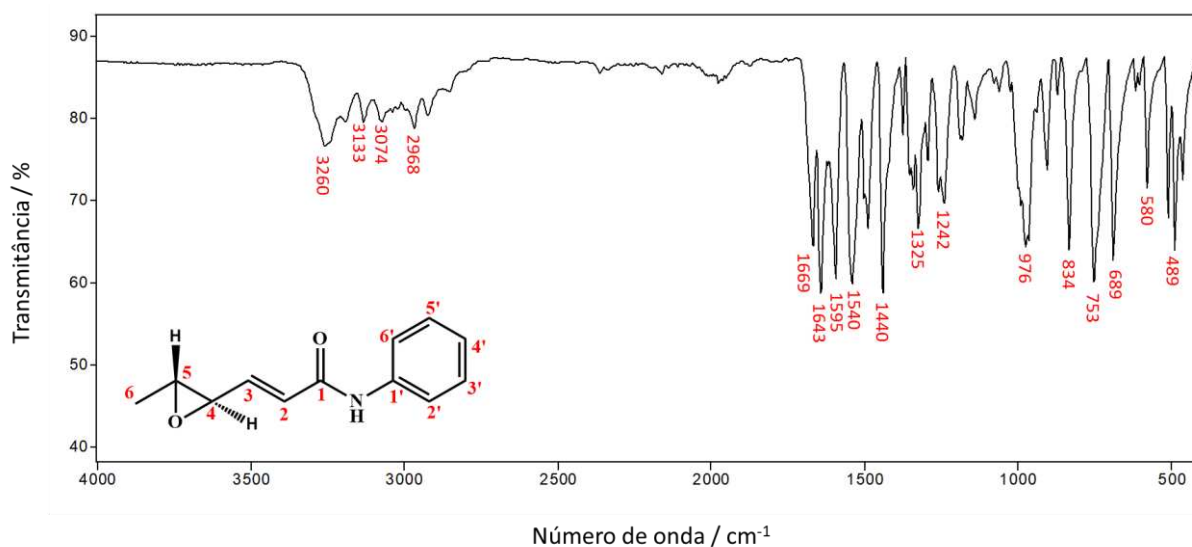


Figura 24 – Espectro do infravermelho (Reflectância) da (*E*)-*N*-fenil-3-(2*R*,3*R*)-3-metiloxiran-2-il)-acrilamida ((\pm)-EP-1).

Analisando o espectro de RMN ^1H da (*E*)-*N*-fenil-3-(2*R*,3*R*)-3-metiloxiran-2-il)-acrilamida (**Figura 25**), verifica-se a presença de um duplete ($^3J = 5,2\text{ Hz}$) em $\delta = 1,36\text{ ppm}$, integrado para três hidrogênios que, pelo valor do deslocamento químico e multiplicidade, é referente ao hidrogênio H6. Após essa identificação, o sinal em $\delta = 2,92\text{ ppm}$, por ser o único

que apresenta constante de acoplamento igual a 5,2 Hz, pode ser atribuído ao hidrogênio H5. Este por ser influenciado pelos hidrogênios vizinhos H4 e H6 se desdobra na forma de um quarteto duplo.

Baseado na constante de acoplamento ${}^3J = 1,6$ Hz, obtida do sinal H5, é possível atribuir o sinal em $\delta = 3,16$ ppm ao hidrogênio H4. Esse sinal se apresenta na forma de um duplete duplo integrado para um hidrogênio. Uma vez calculada a constante de acoplamento anterior ${}^3J = 6,5$ Hz, é possível atribuir o duplete duplo, integrado para um hidrogênio, em $\delta = 6,75$ ppm ao hidrogênio H3. Também pelo valor da constante de acoplamento ${}^3J = 15,2$ ppm obtido de H3, de maneira análogo as anteriores, o sinal em $\delta = 6,28$ ppm foi atribuído ao hidrogênio alfa carbonílico H2.

Os sinais restantes no espectro do RMN de ${}^1\text{H}$ são referentes à porção aromática do composto (\pm)-**EP-1**. Dentre esses sinais, em $\delta = 7,10$ ppm, foi observado um triplete (${}^3J = 7,4$ Hz). Devido a simetria observada no anel aromático, este é referente ao hidrogênio H4'. Dos sinais restantes, tanto pela multiplicidade e pelo valor de integração, foi possível atribuir o sinal em $\delta = 7,56$ ppm aos hidrogênios H2' e H6' e em $\delta = 7,24 - 7,34$ ppm aos hidrogênios H3' e H5'. Por fim, o simpleto em $\delta = 7,97$ ppm é referente ao hidrogênio N-H da função amida.

EP-01

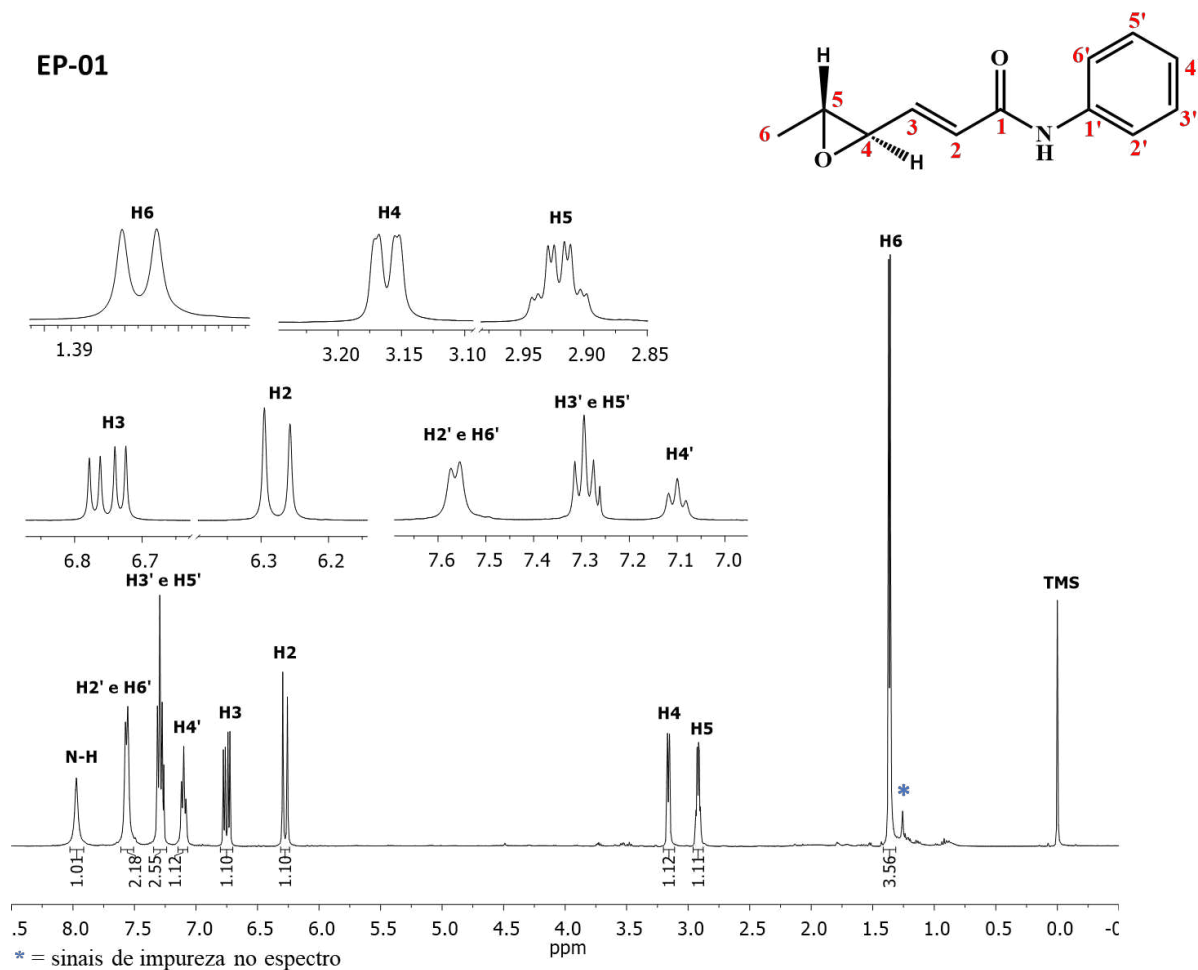


Figura 25 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) da (*E*)-*N*-fenil-3-(2*R*,3*R*)-3-metiloxiran-2-il)-acrilamida ((\pm)-**EP-1**).

No espectro de RMN ^{13}C (**Figura 26**), verifica-se, como esperado, pela simetria do anel aromático, 10 sinais. Pelo fato do carbono C6 ser o único na estrutura que possui hibridação sp^3 , o sinal em $\delta = 17,5$ ppm pode ser atribuído a este. Tanto pela intensidade relativa quanto pelo seu valor de deslocamento químico, o sinal em $\delta = 163,1$ ppm é referente ao carbono carbonílico do grupo funcional amida. Os sinais em $\delta = 57,9$ e $57,3$ ppm podem, pela região característica no espectro de RMN de ^{13}C , serem atribuídos aos carbonos C4 e C5, respectivamente. Os demais sinais foram observados na faixa de $\delta = 115$ a 145 ppm, na região de carbonos olefínicos. Esses sinais são dos carbonos C2, C3, C1', (C2' e C6'), (C3' e C5') e C4', estando eles presentes em δ 126,0, 141,6, 137,8, 120,2, 120,2 e 127,9. Por não ter sido feito espectros bidimensionais, não foi possível atribuir com segurança todos os carbonos nessa região, devido a isso as atribuições da **Figura 26** podem estar trocadas.

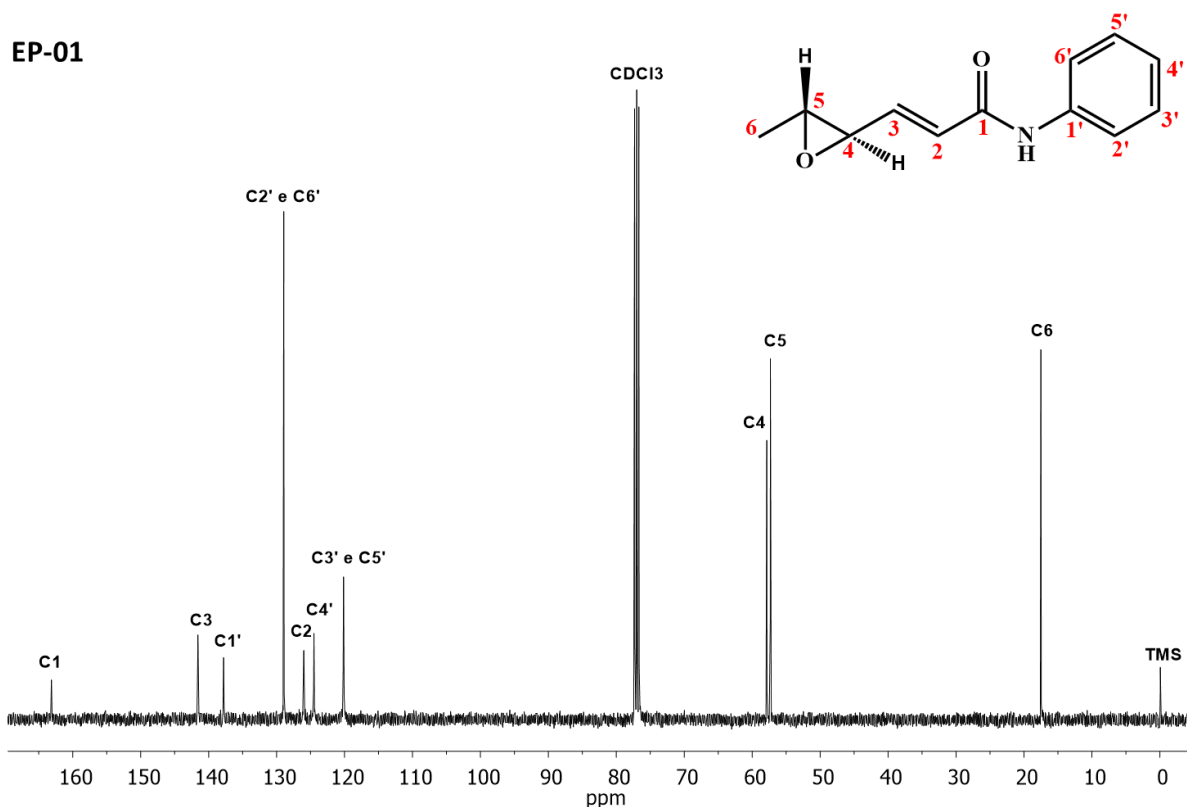


Figura 26 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77$ ppm) da (*E*)-*N*-fenil-3-(2*R*,3*R*)-3-metiloxiran-2-il)-acrilamida (**(±)-EP-1**).

Avaliando o espectro de massas do **(±)-EP-1** foi possível apresentar uma proposta mecanística de fragmentação para a formação dos principais picos observados (**Figura 27**). Primeiramente, o pico de maior massa, em $m/z = 203$, corresponde ao pico do íon molecular. O pico de maior intensidade, em $m/z = 93$, é resultante do rearranjo de *McLafferty*, onde o hidrogênio, ligado a três átomos de distância do nitrogênio, é transferido para o cátion radical (nitrogênio da amida). O íon em $m/z = 83$ pode ser obtido a partir de uma clivagem da ligação C-N formando o íon acílio correspondente. Este, por sua vez, pode sofrer eliminações de CO, etino e H_2 , sucessivamente, levando a formação do pico em $m/z = 55$. Um outro modo de fragmentação pode ocorrer no íon molecular é a clivagem de ligações C-O e C-C seguido de rearranjos para formação dos picos em $m/z = 130$ e $m/z = 39$.

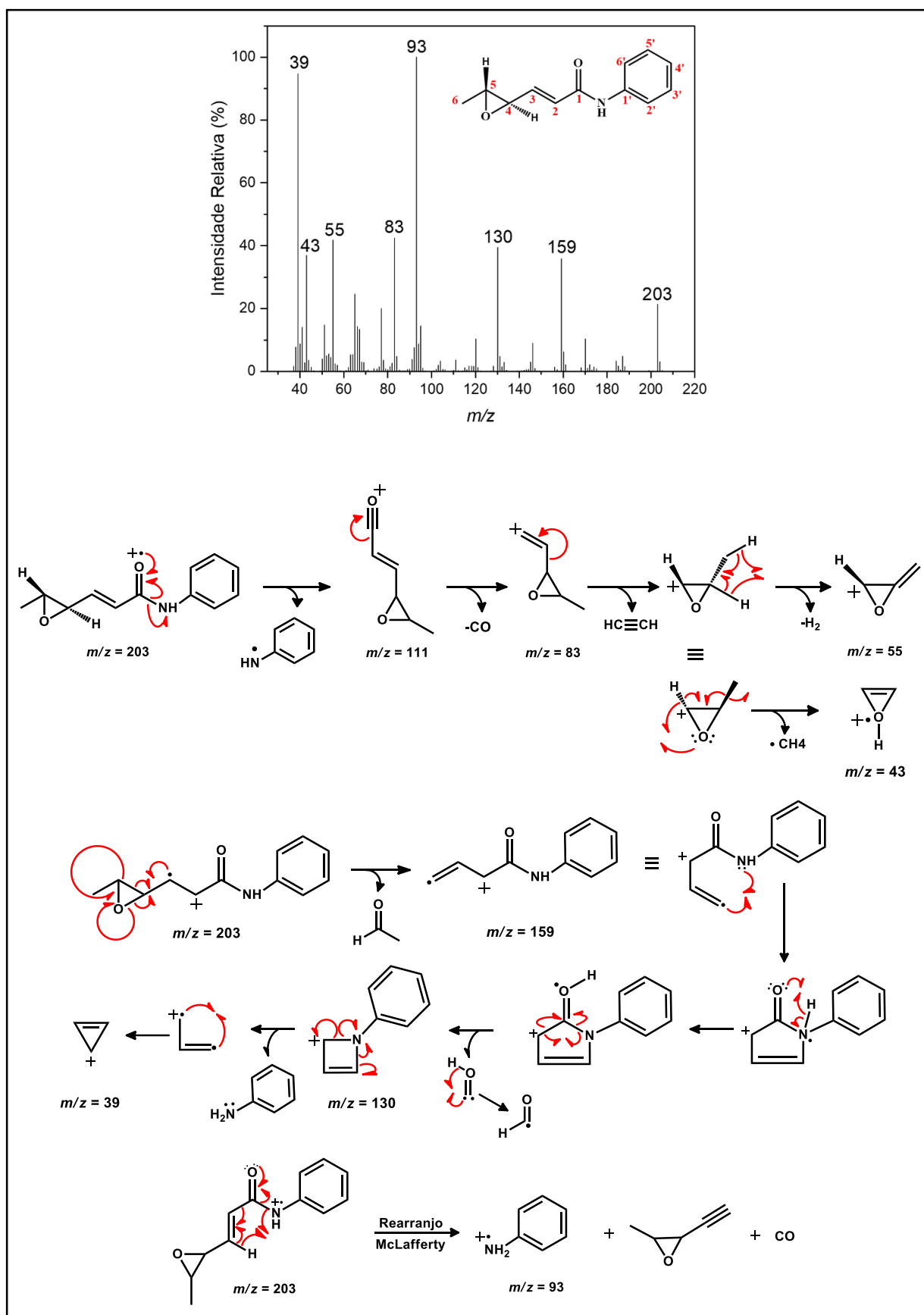


Figura 27 – Espectro de massas (EI, 70 eV) e proposta mecânica de fragmentação para *(E)*-*N*-fenil-3-(2*R*,3*R*)-3-metiloxiran-2-il)-acrilamida ((±)-**EP-1**).

1.5. CONCLUSÃO

Quatorze compostos foram sintetizados a partir do ácido sórbico, sendo oito dienamidas e seis derivados epoxidados. Os rendimentos dessas reações variaram de 74 a 90% para obtenção das amidas (**AM-1** a **AM-8**) e 59 a 83% para os derivados epoxidados ((±)-**EP-1** a (±)-**EP-4**, (±)-**EP-6** e (±)-**EP-7**). Todos os compostos foram completamente caracterizados via espectroscopia no IV, RMN ¹H e de ¹³C, bem como espectrometria de massas. Dentre as substâncias sintetizadas, a amida **AM-4** e os derivados epoxidados (±)-**EP-1** a (±)-**EP-4**, (±)-**EP-6** e (±)-**EP-7** são estruturas inéditas, não havendo relatos na literatura sobre suas sínteses.

Pode-se observar ainda que a formação dos epóxidos deu-se de forma seletiva, isto é, a reação de epoxidação ocorre preferencialmente a dupla ligação mais distante a carbonila devido ao fato de estar menos susceptível a deslocalização de elétrons, o que a torna mais nucleofílica.

Além do mais, a síntese dos compostos se deu de maneira simples e os reagentes utilizados foram de baixo custo, o que é economicamente viável para o desenvolvimento de novas moléculas bioativas.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

2.1. INTRODUÇÃO

Estudos estimam que a população mundial está crescendo gradativamente, podendo atingir, no ano de 2050, cerca de 9,6 bilhões de pessoas (FUJIWARA & O'HAGAN, 2014). Essa expansão rápida e contínua é o principal fator do crescimento no consumo de alimentos, que dever impulsionar a produção alimentícia em 70% (TESTER & LANGRIDGE, 2010). Atender essa demanda é, atualmente, impossível sem o uso de defensivos agrícolas que visam garantir maior rendimento das colheitas combatendo pragas e condições adversas (BUSI, & POWLES, 2016; GIANESSI, 2013).

Espécies de plantas daninhas, cotidianamente, infestam campos de cultivo e reduzem os rendimentos das lavouras através da competição por recursos como água, luz e nutrientes (TEIXEIRA *et al.*, 2019). Na China, dos 114,36 milhões de hectares de terras cultivadas no país, 35,8 milhões de hectares são ocupados por plantas daninhas que acabam resultando em perdas de 16,5 milhões de toneladas de grãos (ZHANG, 2003). Na África Subsaariana, culturas de arroz sofrem prejuízos anuais de até 2,2 milhões de toneladas da sua produção agrícola pelos mesmos motivos (RODENBURG *et al.*, 2019). Por isso, faz-se necessário estudos para o desenvolvimento de métodos de controle que sejam eficazes e seletivos no combate a estas pragas de modo a garantir maior produtividade no setor agroindustrial (GIANESSI, 2013).

Frente as várias estratégias que tornam a agricultura mais produtiva e lucrativa, métodos biológicos, genéticos e técnicas de cultivo podem ser utilizados (POPP & NAGY, 2013), porém o uso do controle químico tem sido o principal método de manejo de plantas daninhas por ser mais eficiente e econômico (ASADUZZAMAN *et al.*, 2019). Herbicidas são a principal ferramenta de controle, porém, o seu uso repetido e inadequado, acoplado a outros fatores, resultaram em mutações responsável pela seleção de plantas daninhas resistentes (RENTON *et al.*, 2014). Por isso, pesquisadores buscam desenvolver novos produtos visando obter melhor espectro de ação e eficácia no controle das pragas (FENNIMORE, & CUTULLE, 2019).

Dentre a variedade de classes de compostos que exibem atividade herbicida a subclasse das dienamidas mostram-se promissoras (MATHIESON *et al.*, 2009). Duplas conjugadas com a função amida está presente em muitos compostos naturais que apresentam excelentes atividades biológicas. Exemplo de dienamidas com atividades é a tricostatina A (**1**) e a pelitorina (**2**) (**Figura 28**), que são moléculas que possuem atividade antifúngica e anticâncer. Além dessas atividades, Chowdhury e colaboradores (2014) afirmam que a pelitorina (**2**) apresenta também atividades inseticida e citotóxica. Outras dienamidas com interessantes atividades é a piperlonguminina (**3**) que apresenta atividade antibacteriana, antifúngica, antitumoral, anticoagulante e anti-inflamatória (CHOWDHURY *et al.*, 2014).

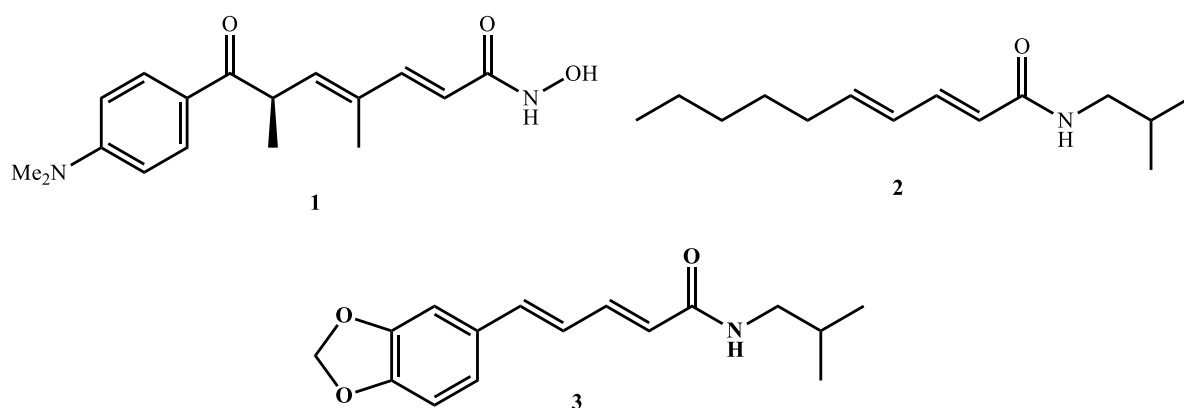


Figura 28 – Fórmula estrutural de dienamidas naturais com excelentes atividades biológicas.

Devido as interessantes atividades das dienamidas, estudos passaram a ser realizados pelo nosso grupo de pesquisa para se obter, de forma sintética, novos análogos com potenciais biológicos (**Figura 29**). Por exemplo, as dienamidas (2*E*,4*E*)-*N*-(propil)exa-2,4-dienamida (**4**), (2*E*,4*E*)-*N*-(butil)exa-2,4-dienamida (**5**) e (2*E*,4*E*)-*N*-(isobutil)exa-2,4-dienamida (**6**) sintetizadas apresentaram resultados superior ao Malathion® contra *Diaphania hyalinata* (verme do melão) (AGUIAR *et al.*, 2016; LOPES *et al.*, 2018). Inspirado nesse trabalho, um estudo mais recente foi realizado em nosso grupo de pesquisa, onde foram desenvolvidas novas dienamidas, a partir de anilinas, e foram feitas avaliações de suas atividades herbicidas pré-emergentes contra sementes de cebola, pepino, piçãopreto e alface, onde nesse experimento observou que a (2*E*,4*E*)-*N*-(*p*-hidroxifenil)exa-2,4-dienamida (**4**) apresentou um ótimo potencial herbicida (SARTORI *et al.*, 2018).

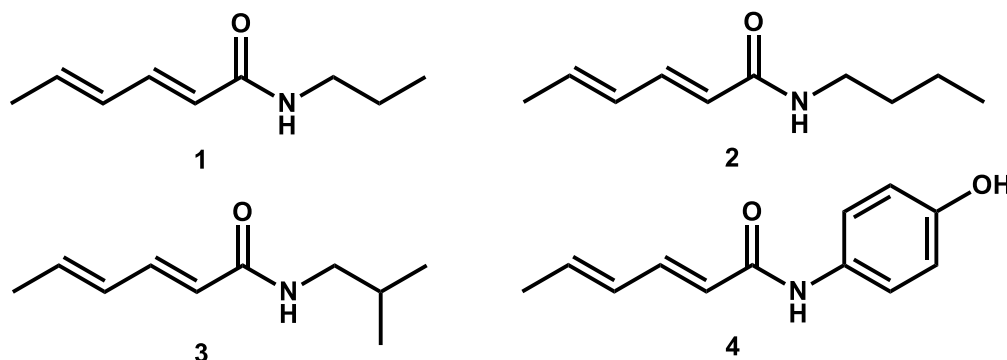


Figura 29 – Fórmula estrutural de dienamidas sintéticas com atividades inseticida e herbicida.

Dada a diversidade de aplicações biológicas da dienamidas e de seus análogos, nessa parte do trabalho foi realizado avaliação preliminar dos efeitos das moléculas sintetizadas, ácido sórbico **AC**, amidas **AM-1** a **AM-8** e epóxidos ((±)-**EP-1** a (±)-**EP-4**, (±)-**EP-6** e (±)-**EP-7**), sobre a germinação das sementes de cebola (*Allium cepa*), sorgo (*Sorghum bicolor*), alface (*Lactuca sativa*), pepino (*Cucumis sativus*) e picão-preto (*Bidens pilosa*). Ademais, investigamos o efeito das dienamidas e a inserção do grupo epóxido na cadeia carbônica alifática dos compostos sintetizados.

2.2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.2.1. Ensaio Herbicida

As atividades pré-emergentes de todos os compostos (**AC**, **AM-1** a **AM-8** e ((±)-**EP-1** a (±)-**EP-4**, (±)-**EP-6** e (±)-**EP-7**) foram avaliadas em sementes de alface (*Lactuca sativa* 'Manteiga'), cebola (*Allium cepa* 'Baia Periforme'), sorgo (*Sorghum bicolor*), pepino (*Cucumis sativus* 'Caipira') e picão-preto (*Bidens pilosa*). As sementes de cebola, sorgo, alface e pepino utilizadas no ensaio foram obtidas comercialmente (linha Topseed) e as de picão-preto foram coletadas, em julho de 2019, no Córrego São João, localizado na área rural de Viçosa, Minas Gerais, Brasil (Altitude: 889 m, Latitude: 20° 42' 22" South and Longitude: 42° 54' 08" West, coordinates obtained by Google Earth application). A quebra de dormência nas sementes de picão-preto foram feitas colocando-as em imersão em água destilada (20 °C) por 24 horas.

As soluções dos compostos foram preparadas em balões de 100,0 mL e as moléculas foram dissolvidas em 0,3% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO) e o volume foi preenchido com

água destilada, previamente fervida e resfriada, para obtenção das soluções nas concentrações de 500, 250, 100 e 50 μM . O preparo dessas soluções se deu através da equação (1) abaixo, utilizada para calcular a massa necessária das substâncias a serem pesadas para o preparo de todas as soluções aquosas.

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

C é a concentração da solução, MM é a massa molecular do composto e V é o volume do balão volumétrico utilizado.

Em placas de Petri de 60 mm, contendo papel de germinação, foram distribuídas 20 sementes de cebola e de alface e, posteriormente, adicionadas alíquotas de 2,5 mL das soluções preparadas. Para as sementes de sorgo, pepino e picão foram utilizadas placas de 90 mm e 5,0 mL das soluções. O experimento foi realizado em triplicatas e as placas foram devidamente identificadas, seladas com plástico filme e levadas a câmara de germinação (B.O.D) a 25 °C, na ausência de luz, por 120 horas (5 dias). Após esse tempo, as sementes germinadas foram congeladas a 0 °C por 24 horas para cessar o crescimento e facilitar o manejo na etapa de medição. Removidas do freezer, as sementes foram alinhadas em papel preto e fotografadas (**Figura 30**). As análises das imagens (parte aérea e radicular das sementes) foram feitas digitalmente no programa ImageJ.



Figura 30 – Foto das plântulas de pepino obtidas para soluções de 100 μM do composto **EP-7**.

Como controle positivo do ensaio foram preparadas soluções aquosas do herbicida comercial Dual Gold (S-metolaclor), comercializado pela empresa Syngenta®, nas mesmas concentrações dos compostos sintetizados. Já para o controle negativo foi preparado uma solução aquosa 0,3% (v/v) de DMSO.

Os dados são apresentados por meio de gráficos de barras, onde as barras acima da linha da base gráfica correspondem a porcentagem de estímulo das partes aéreas ou radiculares das sementes em relação ao controle, e as linhas abaixo da base gráfica correspondem à porcentagem de inibição. Essas porcentagens foram calculadas, a partir da seguinte equação (2), em relação ao crescimento da plântula na solução avaliada e o crescimento da plântula no controle negativo.

$$G (\%) = \frac{(S-C)}{C} \cdot 100 \quad (2)$$

$G (\%)$ indica a porcentagem de germinação, S corresponde ao valor médio de crescimento da parte aérea ou radicular das plântulas e C é o crescimento médio do controle negativo (solução de 0,3% de DMSO).

Assim, os valores positivos representam estímulo, os negativos representam inibição e o zero representa o controle dos parâmetros estudados. Além das porcentagens, foram apresentados também os valores de desvio padrão sobre as barras de estímulo e inibição que foram calculados a partir da equação seguinte (3).

$$S = \sqrt{\frac{\sum_i^N (x_i - \bar{X})^2}{N}} \quad (3)$$

S é o desvio padrão, X_i corresponde o valor da medida de uma plântula, \bar{X} é o valor médio das medidas de todas as plântulas e N é o número de repetições empregadas no experimento.

2.3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse experimento foi avaliada a eficiência dos compostos **AC**, **AM-1** a **AM-8** e **(±)-EP-1** a **(±)-EP-4**, **(±)-EP-6** e **(±)-EP-7** como reguladores do crescimento de sementes monocotiledôneas e dicotiledôneas. Os resultados do bioensaio foram apresentados por meio de tabelas e gráficos de barras com seus respectivos valores de desvio padrão. Os valores de estímulo/inibição das partes aéreas e radiculares das sementes testadas foram avaliados de acordo com o controle negativo. Foi possível ainda observar que os compostos foram perdendo potencial à medida que se diminuía sua concentração.

2.3.1. Efeitos das substâncias sobre as sementes de cebola (*Allium cepa*)

Analisando o gráfico (**Figura 31**) e a **Tabela 3** da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento da parte aérea das sementes de cebola em relação ao controle, verifica-se que todos os compostos testados inibiram o crescimento da parte aérea, porém a substância mais ativa analisada foi a **AM-4**. Na concentração de 500 μM , esta substância inibiu 60% do crescimento, enquanto que o *S*-metolacoloro (Dual Gold) inibiu 51%. Ainda com relação a **AM-4** na concentração de 250 μM inibiu 62%, ou seja, as duas concentrações mais altas tiveram respostas equivalentes. Assim, pode-se obter mesmo resultado utilizando-se uma solução de concentração mais baixa. Ainda, é possível verificar que os compostos **AM-3** e **(±)-EP-2** também apresentaram bons resultados, inibindo 46 e 41%, respectivamente, na maior concentração empregada.

**PORCENTAGEM DE CRESCIMENTO DA PARTE AÉREA DE *ALLIUM CEPA*
EM RELAÇÃO À SOLUÇÃO CONTROLE**

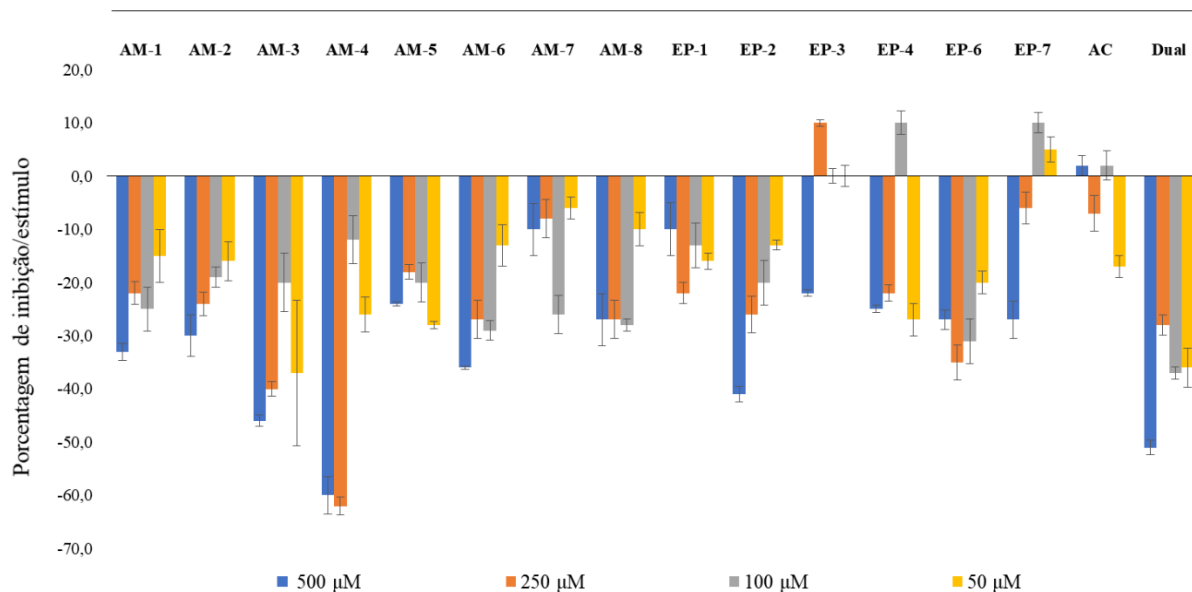


Figura 31: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte aérea da semente de cebola (*Allium cepa*) em relação ao controle.

Já com relação a parte radicular das sementes (**Figura 32 e Tabela 3**), o herbicida comercial teve uma inibição de 66% na concentração de 500 µM, o que foi semelhante a inibição apresentada pelos compostos (\pm)-**EP-2** e (\pm)-**EP-4**, ambas inibindo 67%. O composto **AM-4** apresentou um resultado superior ao Dual, inibindo 75% da raiz na concentração de 500 µM. Além desses, outros compostos também tiveram bons resultados, como **AM-3**, (\pm)-**EP-6** e (\pm)-**EP-7**, que apresentaram uma inibição de 65, 62 e 58%, respectivamente.

Analisando comparativamente os resultados obtidos neste ensaio com os dados obtidos por Sartori e colaboradores (2018), podemos perceber que **AM-2**, **AM-3** e **AM-7** apresentaram inibições semelhantes.

No geral, as modificações realizadas nas estruturas das moléculas surtiram efeitos satisfatórios na atividade fitotóxica. Avaliando a porcentagem de inibição da parte aérea e radicular do material de partida **AC** em relação aos derivados sintetizados, pode-se perceber que **AC** apresentou uma inibição menor quanto aos derivados. Isto nos permite então concluir que a inserção da função amida e da unidade estrutural epóxido foi de extrema importância para a atividade das moléculas nas sementes de cebola.

Ainda é possível verificar, com relação a parte aérea, que a substância (\pm)-**EP-2** apresentou uma melhor atividade que os compostos das etapas anteriores, **AM-2** e **AC**. Quanto

a parte radicular, apenas os compostos (\pm)-EP-2, (\pm)-EP-6 e (\pm)-EP-7 apresentaram melhoras, justificando assim as modificações realizadas no intuito de obter melhores resultados.

Portanto, o composto **AM-4** foi o único que causou uma inibição superior ao herbicida comercial, tanto da parte aérea e radicular da semente, indicando a importância do grupo naftil para a atividade do composto.

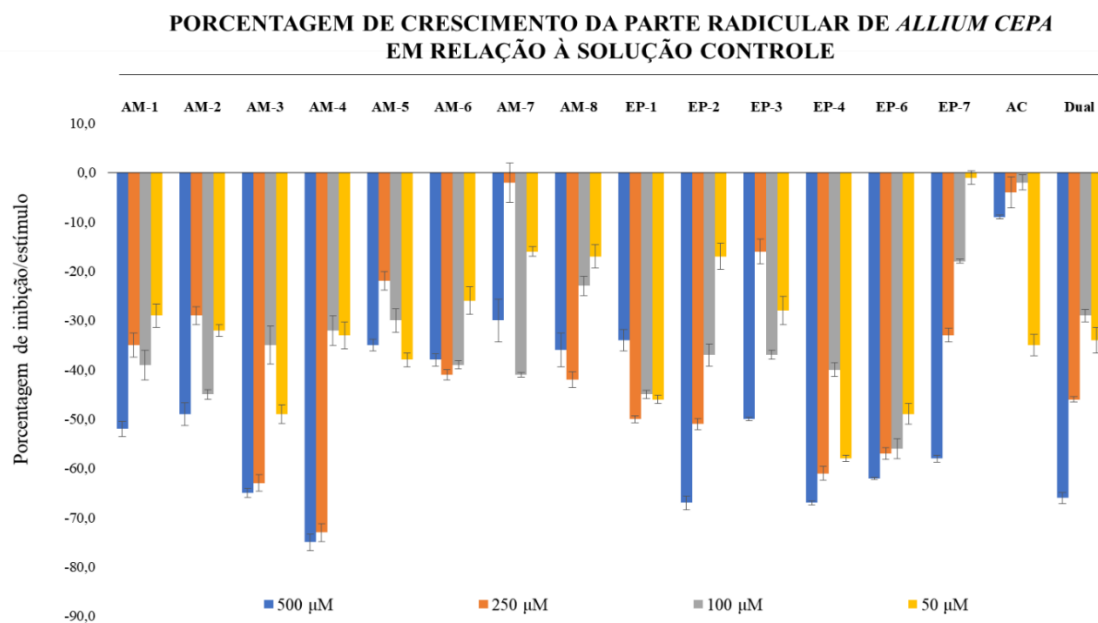


Figura 32: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte radicular da semente de cebola (*Allium cepa*) em relação ao controle.

Tabela 3: Desenvolvimento da parte aérea e radicular da plântula da cebola (*Allium cepa*).

Crescimento da semente (%)								
Código	Parte aérea				Parte Radicular			
	500 μ M	250 μ M	100 μ M	50 μ M	500 μ M	250 μ M	100 μ M	50 μ M
AM-1	-33,0	-22	-25	-15	-52	-35	-39	-29
AM-2	-30,0	-24	-19	-16	-49	-29	-45	-32
AM-3	-46,0	-40	-20	-37	-65	-63	-35	-49
AM-4	-60,0	-62	-12	-26	-75	-73	-32	-33
AM-5	-24,0	-18	-20	-28	-35	-22	-30	-38
AM-6	-36,0	-27	-29	-13	-38	-41	-39	-26
AM-7	-10,0	-8	-26	-6	-30	-2	-41	-16
AM-8	-27,0	-27	-28	-10	-36	-42	-23	-17
(\pm)-EP-1	-10	-22	-13	-16	-34	-50	-45	-46
(\pm)-EP-2	-41	-26	-20	-13	-67	-51	-37	-17
(\pm)-EP-3	-22	10	0	0	-50	-16	-37	-28
(\pm)-EP-4	-25	-22	10	-27	-67	-61	-40	-58
(\pm)-EP-6	-27	-35	-31	-20	-62	-57	-56	-49
(\pm)-EP-7	-27	-6	10	5	-58	-33	-18	-1
AC	2	-7	2	-17	-9	-4	-2	-35
Dual	-51	-28	-37	-36	-66	-46	-29	-34

2.3.2. Efeitos das substâncias sobre as sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Ao analisar o gráfico da **Figura 33** e a **Tabela 4**, pôde-se observar que nenhum dos compostos apresentaram uma eficiência comparada ao herbicida comercial. Com relação a parte aérea da semente de sorgo, apenas as substâncias **AM-4** e **AM-5** inibiram 21% na concentração de 500 μ M, enquanto que o herbicida comercial inibiu 39%.

**PORCENTAGEM DE CRESCIMENTO DA PARTE AÉREA DE *SORGHUM BICOLOR*
EM RELAÇÃO À SOLUÇÃO CONTROLE**

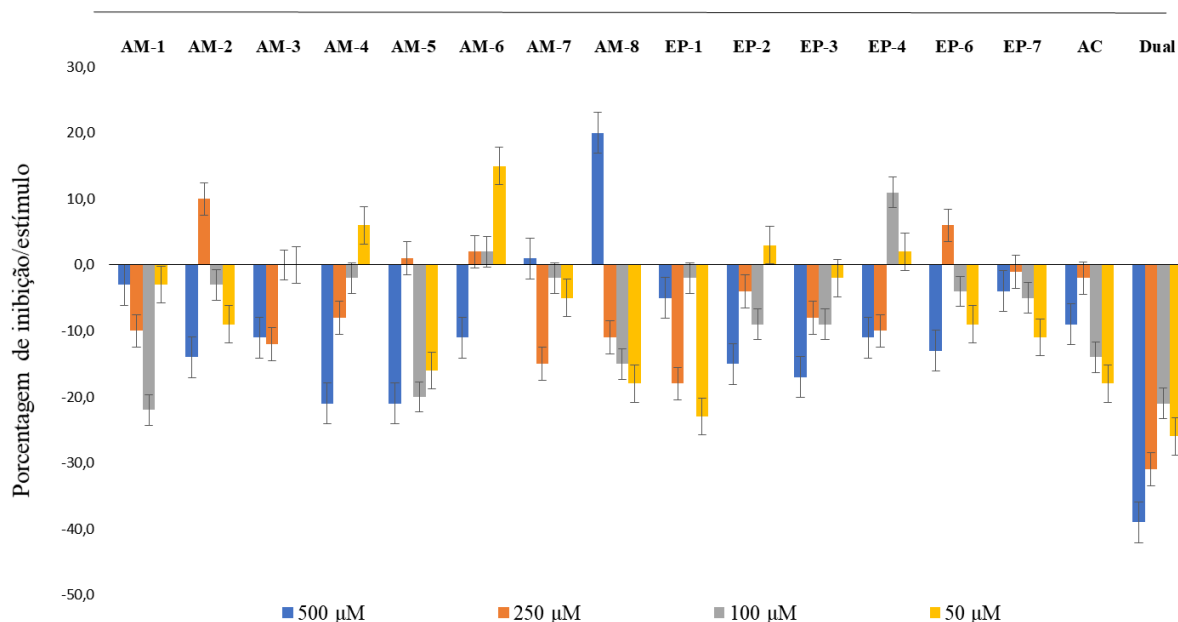


Figura 33: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte aérea da semente de sorgo (*Sorghum bicolor*) em relação ao controle.

Já para a parte radicular, conforme mostrado na **Figura 34** e na **Tabela 4**, o herbicida comercial apresentou uma inibição de 38% (500 µM), visto que os compostos **AM-1** e **AM-2** apresentaram uma atividade inibitória semelhante, inibindo 39 e 41%, respectivamente. Os compostos **AM-3**, **AM-4**, **(±)-EP-2**, **(±)-EP-3** e **(±)-EP-6** apresentaram uma inibição considerável de 33, 36, 28, 27 e 28%, respectivamente.

Desse modo, a inserção do grupo epóxido nas estruturas não surtiram efeitos satisfatórios na parte aérea e radicular dessa semente. Além disso, nenhum dos compostos inibiram, efetivamente, como o herbicida comercial.

**PORCENTAGEM DE CRESCIMENTO DA PARTE RADICULAR DE *SORGHUM BICOLOR*
EM RELAÇÃO À SOLUÇÃO CONTROLE**

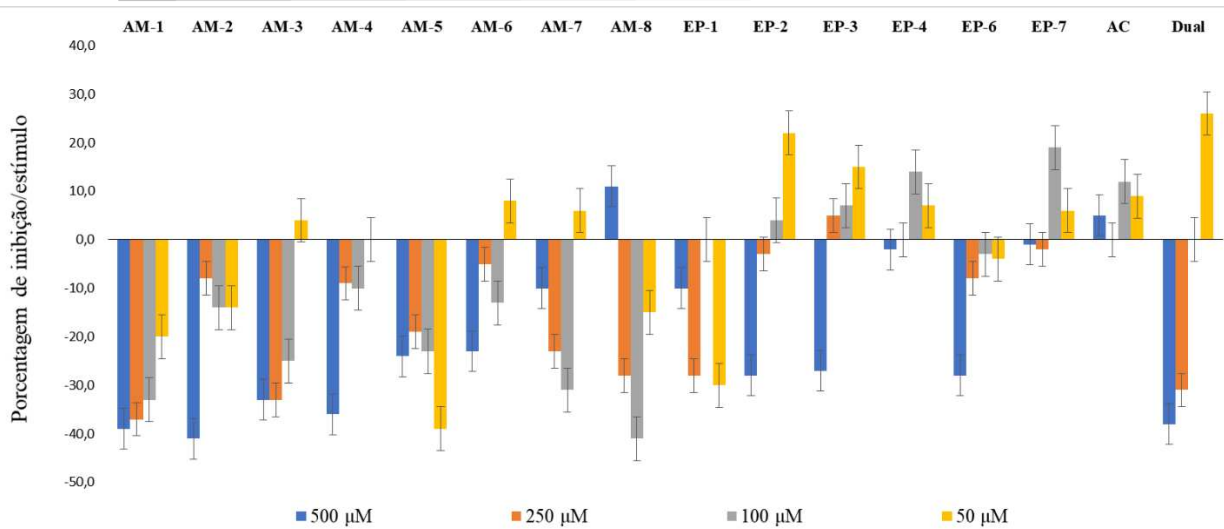


Figura 34: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte radicular da semente de sorgo (*Sorghum bicolor*) em relação ao controle.

Tabela 4: Desenvolvimento da parte aérea e radicular da plântula de sorgo (*Sorghum bicolor*).

Código	Crescimento da semente (%)							
	Parte aérea				Parte Radicular			
	500 µM	250 µM	100 µM	50 µM	500 µM	250 µM	100 µM	50 µM
AM-1	-3	-10	-22	-3	-39	-37	-33	-20
AM-2	-14	10	-3	-9	-41	-8	-14	-14
AM-3	-11	-12	0	0	-33	-33	-25	4
AM-4	-21	-8	-2	6	-36	-9	-10	0
AM-5	-21	1	-20	-16	-24	-19	-23	-39
AM-6	-11	2	2	15	-23	-5	-13	8
AM-7	1	-15	-2	-5	-10	-23	-31	6
AM-8	20	-11	-15	-18	11	-28	-41	-15
(±)-EP-1	-5	-18	-2	-23	-10	-28	0	-30
(±)-EP-2	-15	-4	-9	3	-28	-3	4	22
(±)-EP-3	-17	-8	-9	-2	-27	5	7	15
(±)-EP-4	-11	-10	11	2	-2	0	14	7
(±)-EP-6	-13	6	-4	-9	-28	-8	-3	-4
(±)-EP-7	-4	-1	-5	-11	-1	-2	19	6
AC	-9	-2	-14	-18	5	0	12	9
Dual	-39	-31	-21	-26	-38	-31	0	26

2.3.3. Efeitos das substâncias sobre as sementes de alface (*Lactuca sativa*)

Analisando o gráfico (Figura 35) e a tabela (Tabela 5) da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento da parte aérea das sementes de alface, em relação ao controle, podemos observar que todas as substâncias avaliadas influenciaram no crescimento, porém nenhuma delas apresentou um melhor resultado que o herbicida comercial (*S*-metolacoloro). As substâncias AM-3 e AM-4 apresentaram maior porcentagem de inibição do crescimento frente às demais, exceto pelo Dual. Na maior concentração (500 μ M), as duas substâncias tiveram uma inibição de 44%, enquanto que o herbicida comercial apresentou uma inibição de 52%. As substâncias AM-2, (\pm)-EP-2, (\pm)-EP-3, (\pm)-EP-6 e (\pm)-EP-7 também apresentaram um valor considerável de inibição na concentração de 500 μ M, sendo 35, 32, 34, 31 e 35%, respectivamente. Logo, pode-se observar que a presença do grupo naftil e do substituinte flúor na posição *para* do anel aromático foram significativas para a atividade inibitória na parte aérea da plântula.

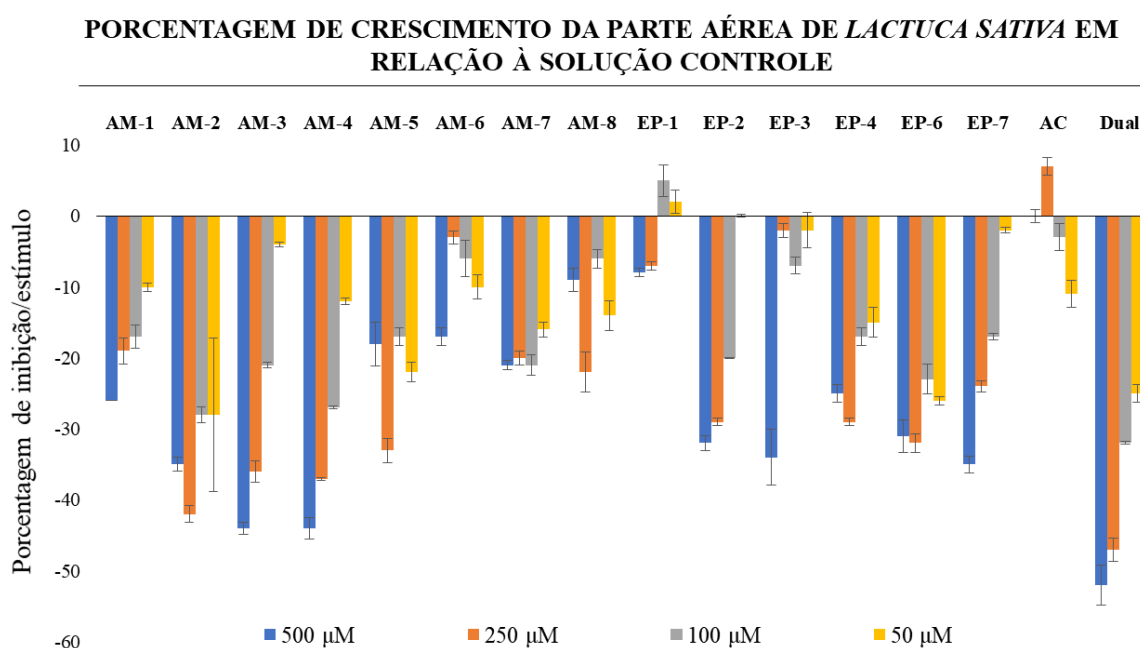


Figura 35: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte aérea da semente de alface (*Lactuca sativa*) em relação ao controle.

Com relação a parte radicular, **Figura 36** e **Tabela 5**, as substâncias mais ativas foram **(±)-EP-6** e **(±)-EP-7**, apresentando uma porcentagem de inibição de 44 e 39%, respectivamente. Os compostos **(±)-EP-2** e **(±)-EP-3** causaram uma inibição igual à do herbicida comercial de 24%, na maior concentração. O composto **AM-5** apresentou inibição de 20%, na concentração de 500 μM , tendo resultado próximo ao Dual. Já os compostos **AM-1** e **AM-3** apresentaram valores percentuais de estímulo ao crescimento radicular em todas as concentrações avaliadas. Desta maneira, observa-se que variando o substituinte da posição *para* do anel modifica-se a atividade da molécula.

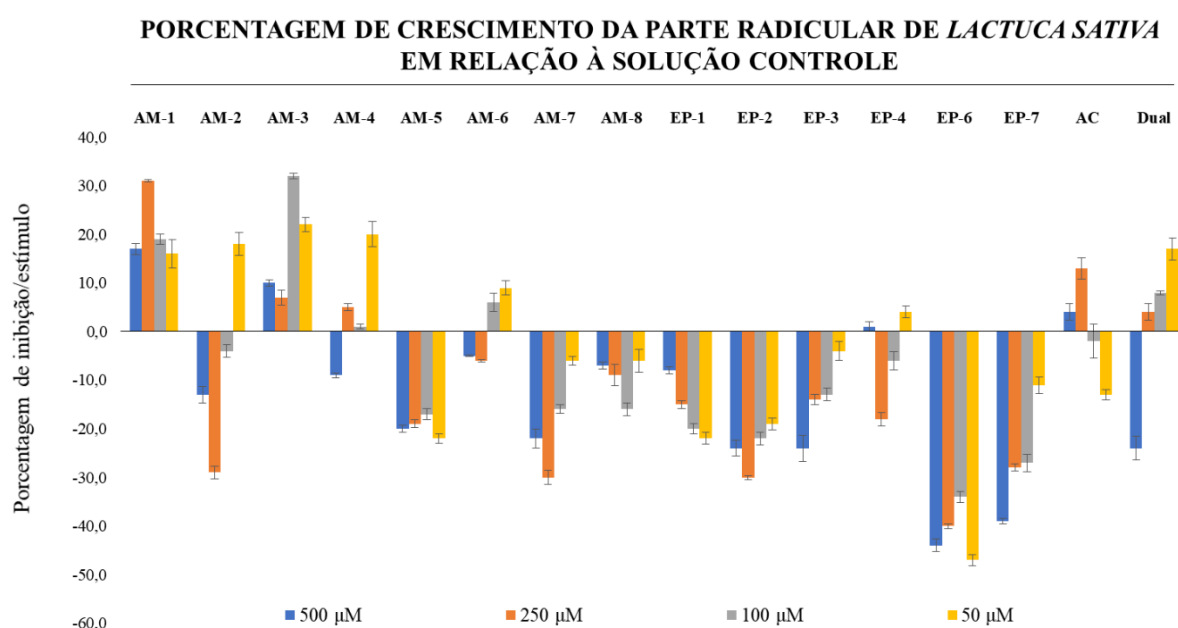


Figura 36: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para parte radicular da semente de alface (*Lactuca sativa*) em relação ao controle.

Analisando comparativamente os resultados obtidos neste ensaio com os dados obtidos por Sartori e colaboradores (2018), podemos perceber que **AM-2**, **AM-3** e **AM-7** apresentaram inibições semelhantes.

Tabela 5: Desenvolvimento da parte aérea e radicular da plântula de alface (*Lactuca sativa*).

Código	Crescimento da semente (%)							
	Parte aérea				Parte Radicular			
	500 μ M	250 μ M	100 μ M	50 μ M	500 μ M	250 μ M	100 μ M	50 μ M
AM-1	-26	-19	-17	-10	17	31	19	16
AM-2	-35	-42	-28	-28	-13	-29	-4	18
AM-3	-44	-36	-21	-4	10	7	32	22
AM-4	-44	-37	-27	-12	-9	5	1	20
AM-5	-18	-33	-17	-22	-20	-19	-17	-22
AM-6	-17	-3	-6	-10	-5	-6	6	9
AM-7	-21	-20	-21	-16	-22	-30	-16	-6
AM-8	-9	-22	-6	-14	-7	-9	-16	-6
(\pm)-EP-1	-8	-7	5	2	-8	-15	-20	-22
(\pm)-EP-2	-32	-29	-20	0	-24	-30	-22	-19
(\pm)-EP-3	-34	-2	-7	-2	-24	-14	-13	-4
(\pm)-EP-4	-25	-29	-17	-15	1	-18	-6	4
(\pm)-EP-6	-31	-32	-23	-26	-44	-40	-34	-47
(\pm)-EP-7	-35	-24	-17	-2	-39	-28	-27	-11
AC	0	7	-3	-11	4	13	-2	-13
Dual	-52	-47	-32	-25	-24	4	8	17

2.3.4. Efeitos das substâncias sobre as sementes de pepino (*Cucumis sativus*)

Avaliando o ensaio com sementes de *Cucumis sativus* (Figura 37 e Tabela 6), verificou-se que os compostos **AM-2**, **AM-3**, **AM-4**, **(\pm)-EP-6** e **(\pm)-EP-7** apresentaram uma porcentagem de inibição da parte aérea igual a 39, 46, 46, 37 e 50%, respectivamente, enquanto que o herbicida comercial apresentou uma inibição de 35%, na concentração de 500 μ M. Os compostos **AM-1**, **AM-5**, **(\pm)-EP-2**, **(\pm)-EP-3** e **(\pm)-EP-4**, na concentração de 500 μ M, apresentaram resultados semelhantes ao herbicida comercial possuindo uma inibição de 30, 33, 35, 32 e 33%, respectivamente.

**PORCENTAGEM DE CRESCIMENTO DA PARTE AÉREA DE *CUCUMIS SATIVUS*
EM RELAÇÃO À SOLUÇÃO CONTROLE**

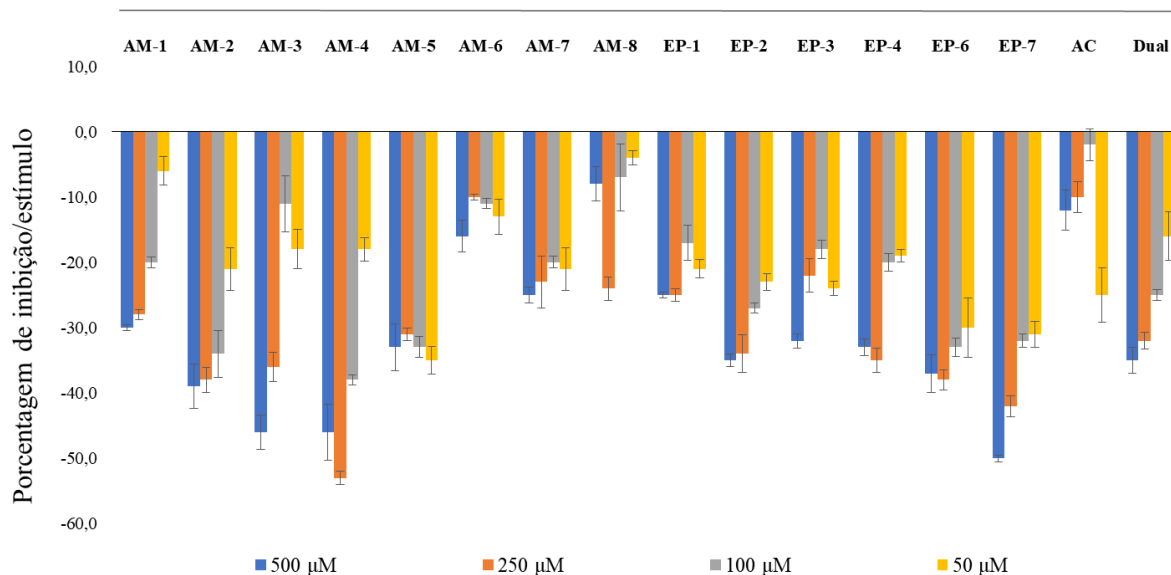


Figura 37: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte aérea da semente de pepino (*Cucumis sativus*) em relação ao controle.

Comparando os resultados do crescimento da parte radicular da semente de pepino com o Dual (**Figura 38 e Tabela 6**), temos que as inibições causadas pelas substâncias foram menores que o apresentado pelo *S*-metolaclopro (69%), porém, **AM-2**, **AM-3**, **AM-4**, **AM-5**, **(±)-EP-2**, **(±)-EP-6** e **(±)-EP-7** apresentaram resultados consideráveis de 44, 50, 53, 50, 46, 44 e 56%, respectivamente, de inibição.

As modificações realizadas em **AC** teve resultado satisfatório apenas para a parte aérea de **(±)-EP-6** e **(±)-EP-7**, frente aos compostos das etapas anteriores, **AM-6**, **AM-7** e **AC**. Além do mais, nenhum dos compostos inibiram, efetivamente, tanto a parte aérea e radicular, como o herbicida comercial.

Analisando comparativamente os resultados obtidos no ensaio com os dados obtidos por Sartori e colaboradores (2018), podemos perceber que **AM-2**, **AM-3** e **AM-7** apresentaram inibições similares.

**PORCENTAGEM DE CRESCIMENTO DA PARTE RADICULAR DE *CUCUMIS SATIVUS*
EM RELAÇÃO À SOLUÇÃO CONTROLE**

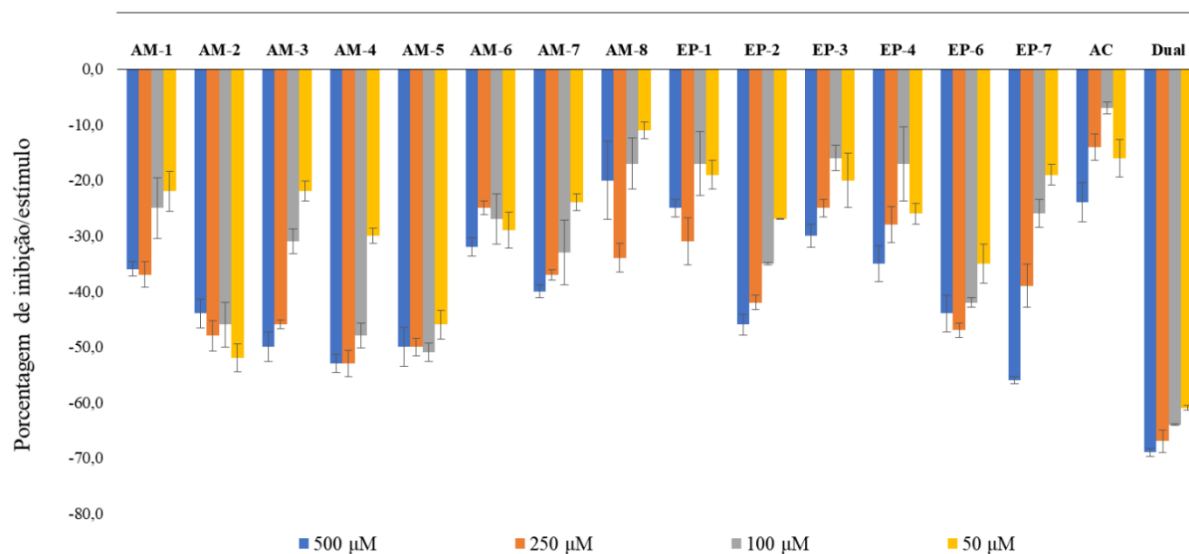


Figura 38: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte radicular da semente de pepino (*Cucumis sativus*) em relação ao controle.

Tabela 6: Desenvolvimento da parte aérea e radicular da plântula de pepino (*Cucumis sativus*).

Crescimento da semente (%)								
Código	Parte aérea				Parte Radicular			
	500 µM	250 µM	100 µM	50 µM	500 µM	250 µM	100 µM	50 µM
AM-1	-30	-28	-20	-6	-36	-37	-25	-22
AM-2	-39	-38	-34	-21	-44	-48	-46	-52
AM-3	-46	-36	-11	-18	-50	-46	-31	-22
AM-4	-46	-53	-38	-18	-53	-53	-48	-30
AM-5	-33	-31	-33	-35	-50	-50	-51	-46
AM-6	-16	-10	-11	-13	-32	-25	-27	-29
AM-7	-25	-23	-20	-21	-40	-37	-33	-24
AM-8	-8	-24	-7	-4	-20	-34	-17	-11
(±)-EP-1	-25	-25	-17	-21	-25	-31	-17	-19
(±)-EP-2	-35	-34	-27	-23	-46	-42	-35	-27
(±)-EP-3	-32	-22	-18	-24	-30	-25	-16	-20
(±)-EP-4	-33	-35	-20	-19	-35	-28	-17	-26
(±)-EP-6	-37	-38	-33	-30	-44	-47	-42	-35
(±)-EP-7	-50	-42	-32	-31	-56	-39	-26	-19
AC	-12	-10	-2	-25	-24	-14	-7	-16
Dual	-35	-32	-25	-16	-69	-67	-64	-61

2.3.5. Efeitos das substâncias sobre as sementes de picão-preto (*Bidens pilosa*)

Com relação a parte aérea da semente de picão-preto (**Figura 39 e Tabela 7**), todas as substâncias avaliadas inibiram o crescimento, porém nenhuma delas tiveram um efeito superior ao herbicida comercial. O *S*-metolaclopro inibiu 61%, enquanto que os compostos **AM-1**, **AM-3**, **AM-4**, **(±)-EP-1**, **(±)-EP-2**, **(±)-EP-3** e **(±)-EP-6** apresentaram uma inibição considerável de 40, 38, 35, 35, 43, 49 e 38%, respectivamente, na concentração de 500 μM .

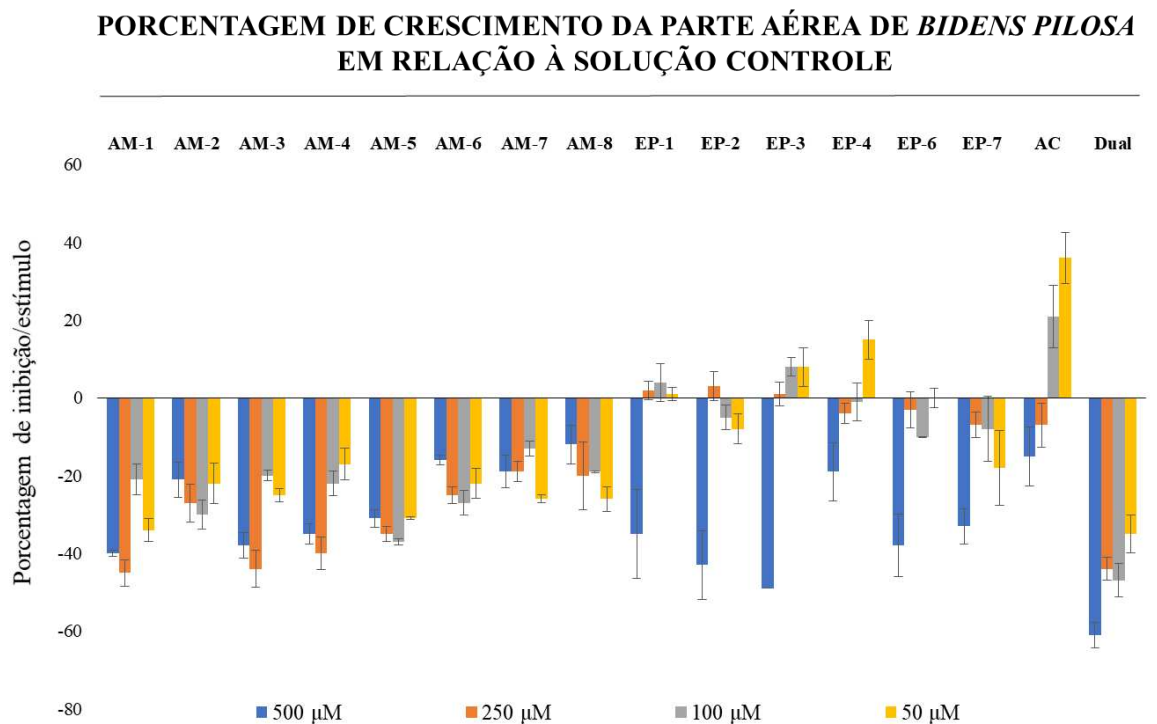


Figura 39: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte aérea da semente de picão-preto (*Bidens pilosa*) em relação ao controle.

Analisando o efeito das substâncias na parte radicular (**Gráfico 40 e Tabela 7**), podemos observar que os compostos **AM-5**, **(±)-EP-2**, **(±)-EP-3** e **(±)-EP-6** apresentaram efeito inibitório semelhante e superior ao Dual Gold na maior concentração. Estes inibiram 62, 77, 72 e 66%, respectivamente, enquanto que o Dual inibiu 62%. Além disso, os compostos **(±)-EP-1** e **(±)-EP-7** apresentaram bons valores inibitórios de 55 e 57%, respectivamente.

Analisando comparativamente os resultados obtidos no ensaio com os dados obtidos por Sartori e colaboradores (2018), podemos perceber que **AM-2** e **AM-3** apresentaram inibições similares. Já com relação a **AM-7** podemos perceber uma mudança nos dados obtidos

que podem ser justificados pela diferença nas sementes coletadas e que foram realizados em condições diferentes.

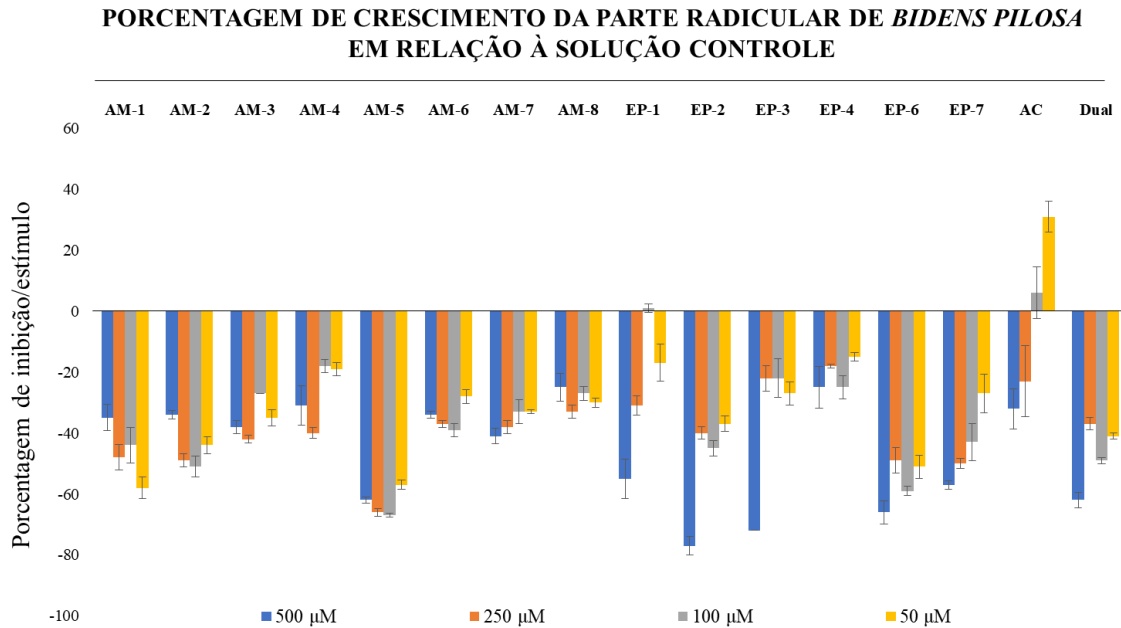


Figura 40: Gráfico da porcentagem de inibição/estímulo do crescimento para a parte radicular da semente de picão-preto (*Bidens pilosa*) em relação ao controle.

Tabela 7: Desenvolvimento da parte aérea e radicular da plântula de picão-preto (*Bidens pilosa*).

Código	Crescimento da semente (%)							
	Parte aérea				Parte Radicular			
	500 µM	250 µM	100 µM	50 µM	500 µM	250 µM	100 µM	50 µM
AM-1	-40	-45	-21	-34	-35	-48	-44	-58
AM-2	-21	-27	-30	-22	-34	-49	-51	-44
AM-3	-38	-44	-20	-25	-38	-42	-27	-35
AM-4	-35	-40	-22	-17	-31	-40	-18	-19
AM-5	-31	-35	-37	-31	-62	-66	-67	-57
AM-6	-16	-25	-27	-22	-34	-37	-39	-28
AM-7	-19	-19	-13	-26	-41	-38	-33	-33
AM-8	-12	-20	-19	-26	-25	-33	-27	-30
(±)-EP-1	-35	2	4	1	-55	-31	1	-17
(±)-EP-2	-43	3	-5	-8	-77	-40	-45	-37
(±)-EP-3	-49	1	8	8	-72	-22	-22	-27
(±)-EP-4	-19	-4	-1	15	-25	-18	-25	-15
(±)-EP-6	-38	-3	-10	0	-66	-49	-59	-51
(±)-EP-7	-33	-7	-8	-18	-57	-50	-43	-27
AC	-15	-7	21	36	-32	-23	6	31
Dual	-61	-44	-47	-35	-62	-37	-49	-41

2.4.CONCLUSÃO

Os quinze compostos sintetizados foram submetidos a avaliação do seus potenciais herbicidas em 5 espécies de sementes, sendo duas monocotiledôneas (*Allium cepa* e *Sorghum bicolor*) e três dicotiledôneas (*Cucumis sativus* e *Lactuca sativa*), onde uma delas é uma planta daninha (*Bidens pilosa*). A relação estrutura-atividade foi avaliada testando-se o ácido sórbico **AC** e seus derivados **AM-1** a **AM-8** e **(±)-EP-1** a **(±)-EP-4**, **(±)-EP-6** e **(±)-EP-7**. Todos os compostos exibiram estímulo/inibição a germinação das sementes, porém **AM-3**, **AM-4**, **(±)-EP-2**, **(±)-EP-6** e **(±)-EP-7** foram os que apresentaram melhores resultados comparados ao herbicida comercial - Dual Gold (*S*-metolacoloro), contudo não se pode observar seletividade das substâncias entre as sementes monocotiledôneas e dicotiledôneas utilizadas.

No geral, os derivados sintéticos obtidos a partir do composto **AC** surtiram efeito sobre as sementes, causando uma melhora na atividade equiparada ao material de partida. Assim, os derivados epoxidados tiveram efeitos ainda melhores que as dienamidas, o que justifica as modificações sintéticas no objetivo de atingir herbicidas mais eficientes. Além do mais, a presença dos substituintes na posição *para* do anel aromático proporcionaram uma melhora da atividade equiparadas a **AM-1** e **(±)-EP-1**, em algumas sementes.

Além dos dados obtidos nessa pesquisa, novas propostas foram traçadas para os compostos sintetizados. Assim, parcerias estão sendo firmadas a fim de proporcionar a realização de estudos visando avaliar seu potencial inseticida. Também serão realizados testes citotóxicos com intuito de entender se esses compostos tem potencialidade para serem usados no tratamento de doenças.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, A. R.; ALVARENGA, E. S.; OLIVEIRA, R. P.; CARNEIRO, V. M. T.; & MOURA, L. G. Syntheses of epoxides, and structural analysis of (*E*)-*N*-hexyl-3-(*trans*-3-methyloxiran-2-yl)prop-2-enamide by spectroscopic techniques and DFT calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1165, p. 312-317, 2018.

AGUIAR, A. R.; ALVARENGA, E.S.; LOPES, M.C.; SANTOS, I.B.D.; GALDINO, T.V.; PICANÇO, M.C. Active insecticides for *Diaphania hyalinata* selective for the natural enemy *Solenopsis saevissima*. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**, v. 51, n. 9, p. 579-588, 2016.

ALMEIDA, M. M. B.; ARRIAGA, A. M. C.; DOS SANTOS, A. K. L.; LEMOS, T. L.; BRAZ-FILHO, R.; VIEIRA, I. J. C. Ocorrência e atividade biológica de quassinóides da última década. **Química Nova**, 30(4), p. 935-951, 2007.

ASADUZZAMAN, M.; PRATLEY, J.E.; LUCKETT, D.; LEMERLE, D.; WU, H. Weed management in canola (*Brassica napus* L): a review of current constraints and future strategies for Australia. **Archives of Agronomy and Soil Science**, p. 1-18, 2019.

BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J.; FILOMENO, C. A; SILVA, A. A. Síntese de novos herbicidas derivados do 1,2 α ,4 α ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 241-246, 2004.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: Ed. UFV, Brasil. 2008.

BENZ, G. U. N. T. E. R. **Synthesis of amides and related compounds**. Comprehensive Organic Synthesis, p. 381, 1992.

BUSI, R.; POWLES, S. B. Cross-resistance to prosulfocarb + *S*-metolachlor and pyroxasulfone selected by either herbicide in *Lolium rigidum*. **Pest management science**, v. 72, n. 9, p. 1664-1672, 2016.

CARIÑO-CORTÉS, R., GAYOSSO-DE-LUCIO, J. A.; ORTIZ, M. I.; SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ, M.; GARCÍA-REYNA, P. B.; CILIA-LÓPEZ, V. G.; & PONCE-MONTER, H. Antinociceptive, genotoxic and histopathological study of *Heliopsis longipes* S.F. Blake in mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 130, n. 2, p. 216-221, 2010.

CARNEVALLI, D. B.; DE ARAÚJO, A. P. S. Atividade Biológica da Pimenta Preta (*Piper nigrum* L.): Revisão de Literatura. **UNICIÊNCIAS**, v. 17, n. 1, 2015.

CHOWDHURY, M.; MANDAL, S. K.; BANERJEE, S.; & ZAJC, B. Synthesis of regiospecifically fluorinated conjugated dienamides. **Molecules**, v. 19, n. 4, p. 4418-4432, 2014.

CLAYDEN, J.; GEEVES, N.; WARREN, S.; **Organic Chemistry**, 1^a Ed. Oxford University Press, 2001.

CREMLYN, R.J. **Agrochemicals: Preparation and mode of action**. John Wiley & Sons Ltd, England, 1991.

CVETOVICH, R. J.; DIMICHELE, L. Formation of acrylanilides, acrylamides, and amides directly from carboxylic acids using thionyl chloride in dimethylacetamide in the absence of bases. **Organic process research & development**, v. 10, n. 5, p. 944-946, 2006.

- DHARMARAJA, A. T.; DASH, T. K.; KONKIMALLA, V. B.; & CHAKRAPANI, H. Synthesis, thiol-mediated reactive oxygen species generation profiles and anti-proliferative activities of 2,3-epoxy-1,4-naphthoquinones. **MedChemComm**, p. 219-224, 2012.
- DORKO, C. L.; FORD, G. T.; BAGGETT, M. S.; BEHLING, A. R.; & CARMAN, H. E. **Sorbic Acid**. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 2000. doi:10.1002/0471238961.1915180204151811.
- ELLESTAD, G. A.; KUNSTMANN, M. P.; WHALEY, H. A.; & PATTERSON, E. L. **Structure of frenolicin**. Journal of the American Chemical Society, 90(5), 1325–1332, 1968. doi:10.1021/ja01007a039
- ELMEGEED, G. A.; KHALIL, W. K.; MOHAREB, R. M.; AHMED, H. H.; ABD-ELHALIM, M. M.; & ELSAYED, G. H. Cytotoxicity and gene expression profiles of novel synthesized steroid derivatives as chemotherapeutic anti-breast cancer agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 19, n. 22, p. 6860-6872, 2011.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAOSTAT). **OECD-FAO Agricultural outlook 2019-2028**. [online]. Disponível em: https://doi.org/10.1787/agr_outlook-2019-en. Acesso em: 5 dezembro 2019.
- FENNIMORE, S. A.; CUTULLE, M. Robotic weeders can improve weed control options for specialty crops. **Pest management science**, v. 75, n. 7, p. 1767-1774, 2019.
- FEROJ HASAN, A. Hydroxysesamone and 2,3-epoxysesamone from roots of *Sesamum indicum*. **Phytochemistry**, 58(8), 1225–1228. 2001.
- FERRI, M. V. W.; VIDAL, R. Ao. Controle de plantas daninhas com herbicidas cloroacetamidas em sistemas convencional e de semeadura direta. **Planta daninha**. Londrina, PR. Vol. 21, n. 1, p. 131-136, 2003.
- FUJIWARA, T.; O'HAGAN, D. Herbicidal and Fungistatic Properties of Fluorine Analogs of Phenoxyacetic Herbicides. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 167, p. 16-29, 2014.
- GIANESSI, L. P. The increasing importance of herbicides in worldwide crop production. **Pest management science**, v. 69, n. 10, p. 1099-1105, 2013.
- KU, S. K.; LEE, I. C.; KIM, J. A.; & BAE, J. S. Antithrombotic activities of pellitorine in vitro and in vivo. **Fitoterapia**, v. 91, p. 1-8, 2013.
- LOPES, M. C.; ALVARENGA, E. S.; AGUIAR, A. R.; SANTOS, I. B. D.; SILVA, G. A.; ARCANJO, L. D. P.; & PICANÇO, M. C. Insecticidal activity of dienamides on cabbage caterpillar and beneficial insects. **Química Nova**, v. 41, n. 4, p. 375-379, 2018.
- MATHIESON, J. E.; CRAWFORD, J. J.; SCHMIDTMANN, M.; & MARQUEZ, R. Fast and efficient one step synthesis of dienamides. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 7, n. 10, p. 2170-2175, 2009.
- MONTALBETTI, C. A.; FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10827-10852, 2005.
- MORAES, J.; ALMEIDA, A. A.; BRITO, M. R.; MARQUES, T. H.; LIMA, T. C.; DE SOUSA, D. P.; ... & FREITAS, R. M. Anthelmintic activity of the natural compound (+)-limonene epoxide against *Schistosoma mansoni*. **Planta Medica**, v. 79, n. 03/04, p. 253-258, 2013.
- NAÇÕES UNIDAS BRASIL. **População mundial, 2019**. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/> > . Acesso em: 24 jun. 2019.

- NARASIMHAN, B.; Judge, V.; Narang, R.; Ohlan, R.; & Ohlan, S. Quantitative structure–activity relationship studies for prediction of antimicrobial activity of synthesized 2,4-hexadienoic acid derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2007, 17, 5836-5845.
- NORDSTRØM, L.U.; VOGT, H.; MADSEN, R. Amide synthesis from alcohols and amines by the extrusion of dihydrogen. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 52, p. 17672-17673, 2008.
- OJEDA-PORRAS, A.; GAMBA-SÁNCHEZ, D. Recent developments in amide synthesis using nonactivated starting materials. **The Journal of organic chemistry**, v. 81, n. 23, p. 11548-11555, 2016.
- OLIVEIRA, R. S. Introdução ao controle químico. **Biologia e Manejo de Plantas**. 125-140, 2011.
- PARMAR, V. S.; JAIN, S. C.; BISHT, K. S.; JAIN, R.; TANEJA, P.; JHA, A.; ... & BOLL, P. M. Phytochemistry of the genus Piper. **Phytochemistry**, v. 46, n. 4, p. 597-673, 1997.
- PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning, 2010.
- PEREIRA, E. N. C. **Síntese e avaliação da atividade inseticida de N-alkil e N-aril amidas**. 2011. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG.
- PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4th. 1996.
- POPP, J.; PETŐ, K.; NAGY, J. Pesticide productivity and food security. A review. **Agronomy for sustainable development**, v. 33, n. 1, p. 243-255, 2013.
- RENTON, M.; BUSI, R.; NEVE, P.; THORNBY, D.; & VILA-AIUB, M. Herbicide resistance modelling: past, present and future. **Pest management science**, v. 70, n. 9, p. 1394-1404, 2014.
- RODENBURG, J.; JOHNSON, J. M.; DIENG, I.; SENTHILKUMAR, K.; VANDAMME, E.; AKAKPO, C.; ... & BASSORO, I. Status quo of chemical weed control in rice in sub-Saharan Africa. **Food Security**, v. 11, n. 1, p. 69-92, 2019.
- SAATH, K. C. O.; FACHINELLO, A. L. Crescimento da demanda mundial de alimentos e restrições do fator terra no Brasil. **Revista de Economia e Sociologia Rural**, v. 56, n. 2, p. 195-212, 2018.
- SARTORI, S. K.; ALVARENGA, E. S.; FRANCO, C. A.; RAMOS, D. S.; & OLIVEIRA, D. F. One-pot synthesis of anilides, herbicidal activity and molecular docking study. **Pest management science**, v. 74, n. 7, p. 1637-1645, 2018.
- SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 7a ed., 2007.
- SUGAYAMA, R. L. *et al.* Defesa vegetal: fundamentos, ferramentas, política e perspectivas. Belo Horizonte: Sociedade Brasileira de Defesa Agropecuária, 2015. 544p. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/pab/v51n5/1678-3921-pab-51-05-00483.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2019.

TEIXEIRA, M. G.; ALVARENGA, E. S.; LOPES, D. T.; & OLIVEIRA, D. F. Herbicidal activity of isobenzofuranones and in silico identification of their enzyme target. **Pest management science**, v. 75, n. 12, p. 3331-3339, 2019.

TEIXEIRA, M. G. **Síntese e avaliação das atividades inseticida e herbicida de derivados da furan-2(5H)-ona**. 2015. 262 f. Tese (Doutorado em Agroquímica) – Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2015.

TERRA, F. H. B. **A indústria de agrotóxicos no Brasil**. 2008. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento Econômico) - Departamento de Economia, Setor de Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2008.

TESTER, M.; LANGRIDGE, P. Breeding technologies to increase crop production in a changing world. **Science**, v. 327, n. 5967, p. 818-822, 2010.

VELASCO, L. O. M.; CAPANEMA, L. X. L. **O setor de agroquímicos**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n.24, p. 69-96, set. 2006.

VIEGAS JÚNIOR, C. Terpenos com atividade inseticida: uma alternativa para o controle químico de insetos. **Química Nova**, p. 390-400, 2003.

VISHNOI, S.; AGRAWAL, V.; KASANA, V. K. Synthesis and structure–activity relationships of substituted cinnamic acids and amide analogues: a new class of herbicides. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 57, n. 8, p. 3261-3265, 2009.

VON HOLLEBEN, M. L. A.; SCHUCH, C. M. activating agents of the hydrogen peroxide in the epoxidation of unfunctionalized alkenes. A general overview about the more useful activating agents of the hydrogen. **Química Nova**, v. 20, p. 1, 1997.

YADAV, G. D.; MANJULA DEVI, K. A kinetic model for the enzyme-catalyzed self-epoxidation of oleic acid. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 78, n. 4, p. 347-351, 2001.

ZHANG, Z. P. Development of chemical weed control and integrated weed management in China. **Weed Biology and Management**, v. 3, n. 4, p. 197-203, 2003.

ZWEIFEL, G. S.; NANTZ, M. H.; SOMFAI, P. **Modern organic synthesis: an introduction**. John Wiley & Sons, 2017.

APÊNDICE

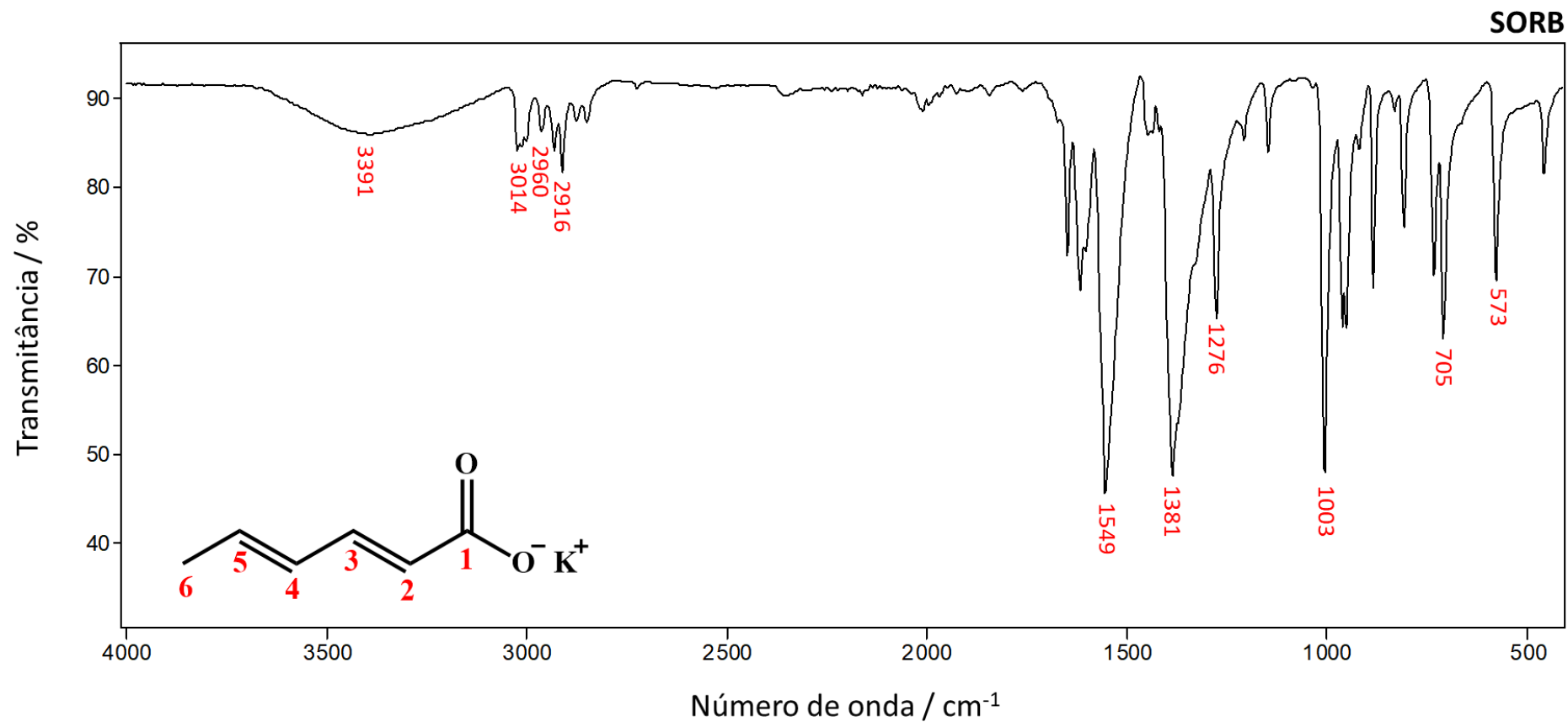


Figura 41: Espectro no infravermelho do composto (SORB).

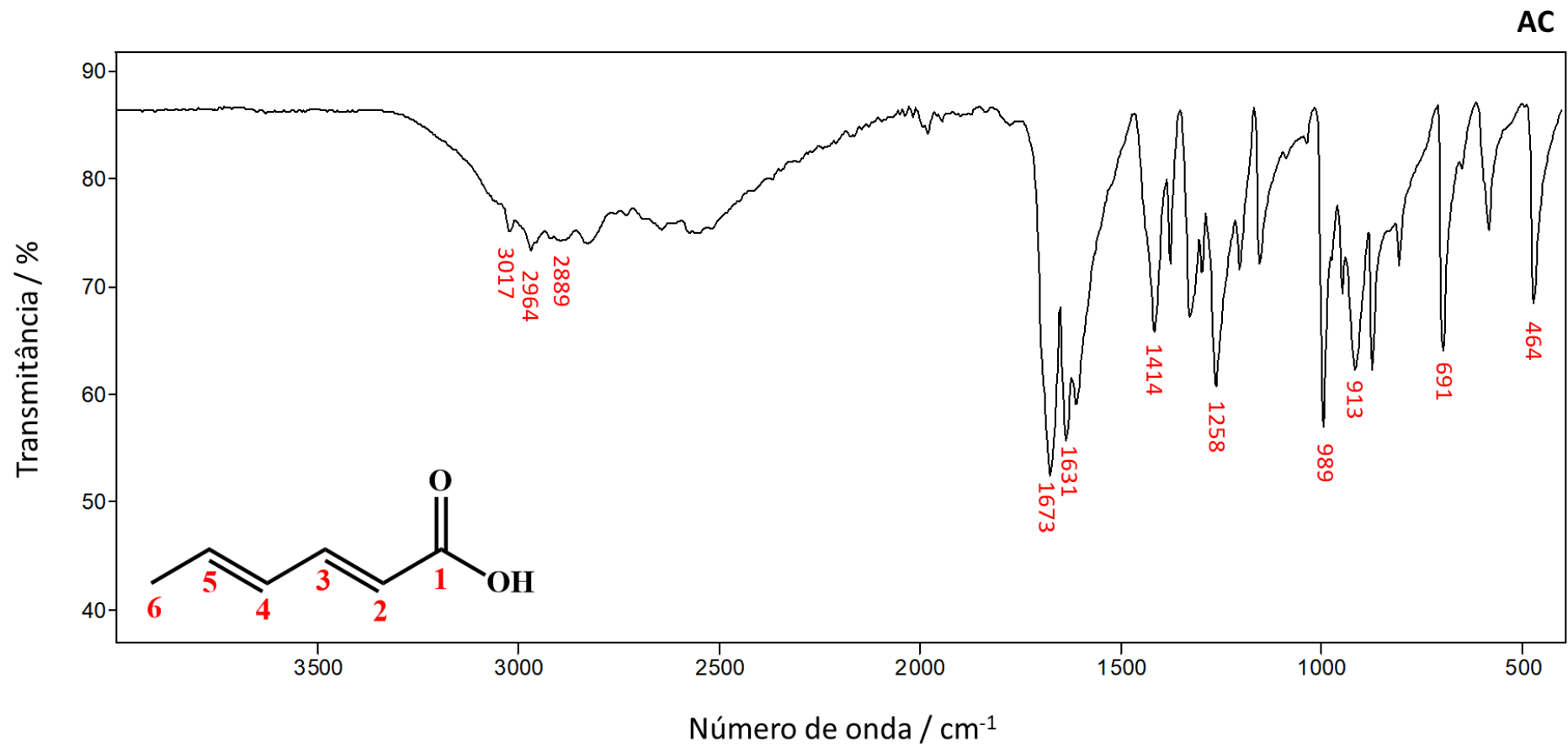


Figura 42: Espectro no infravermelho do composto (AC).

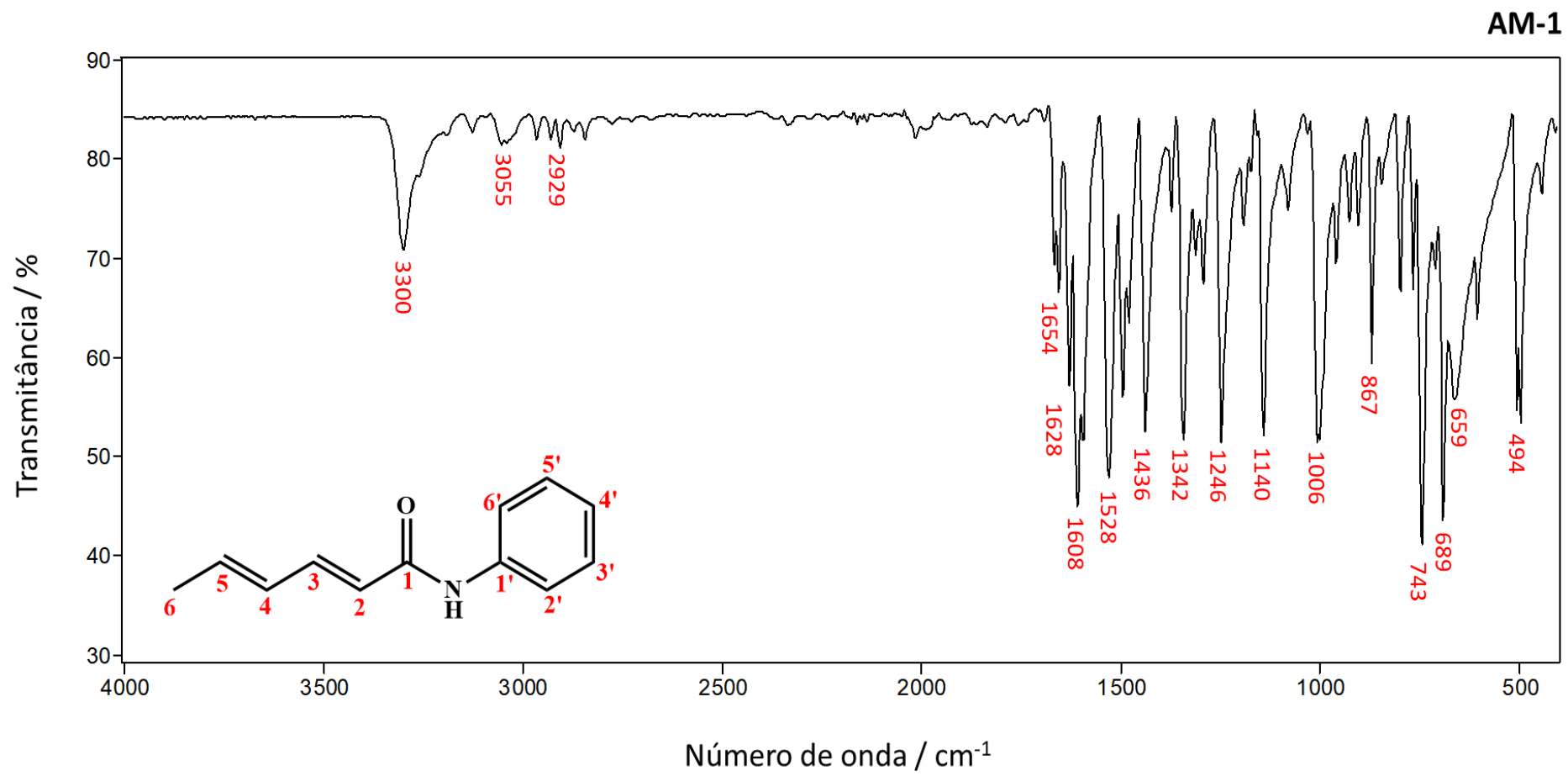


Figura 43: Espectro no infravermelho do composto (AM-1).

AM-01

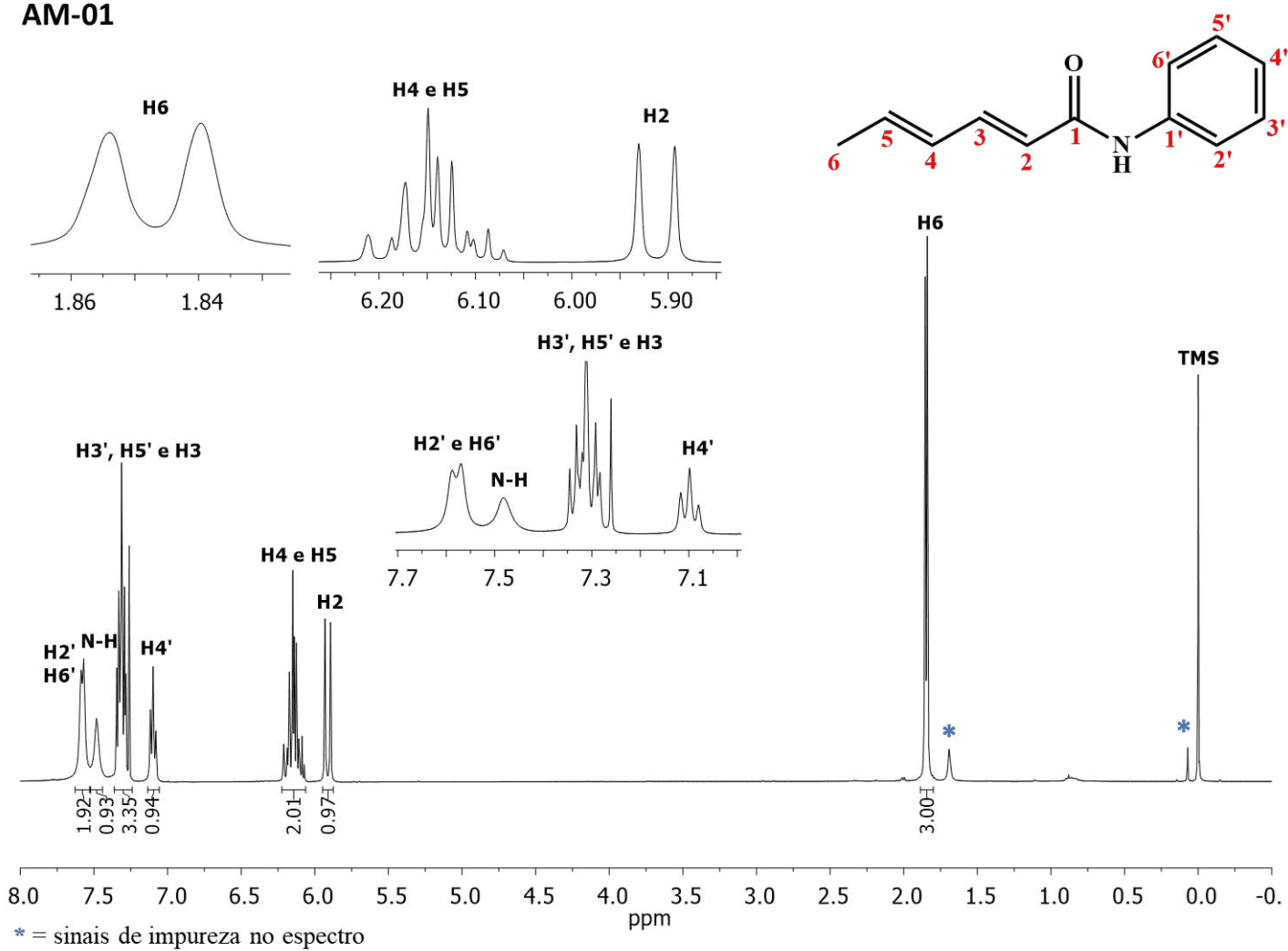


Figura 44: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00) do composto (AM-1).

AM-01

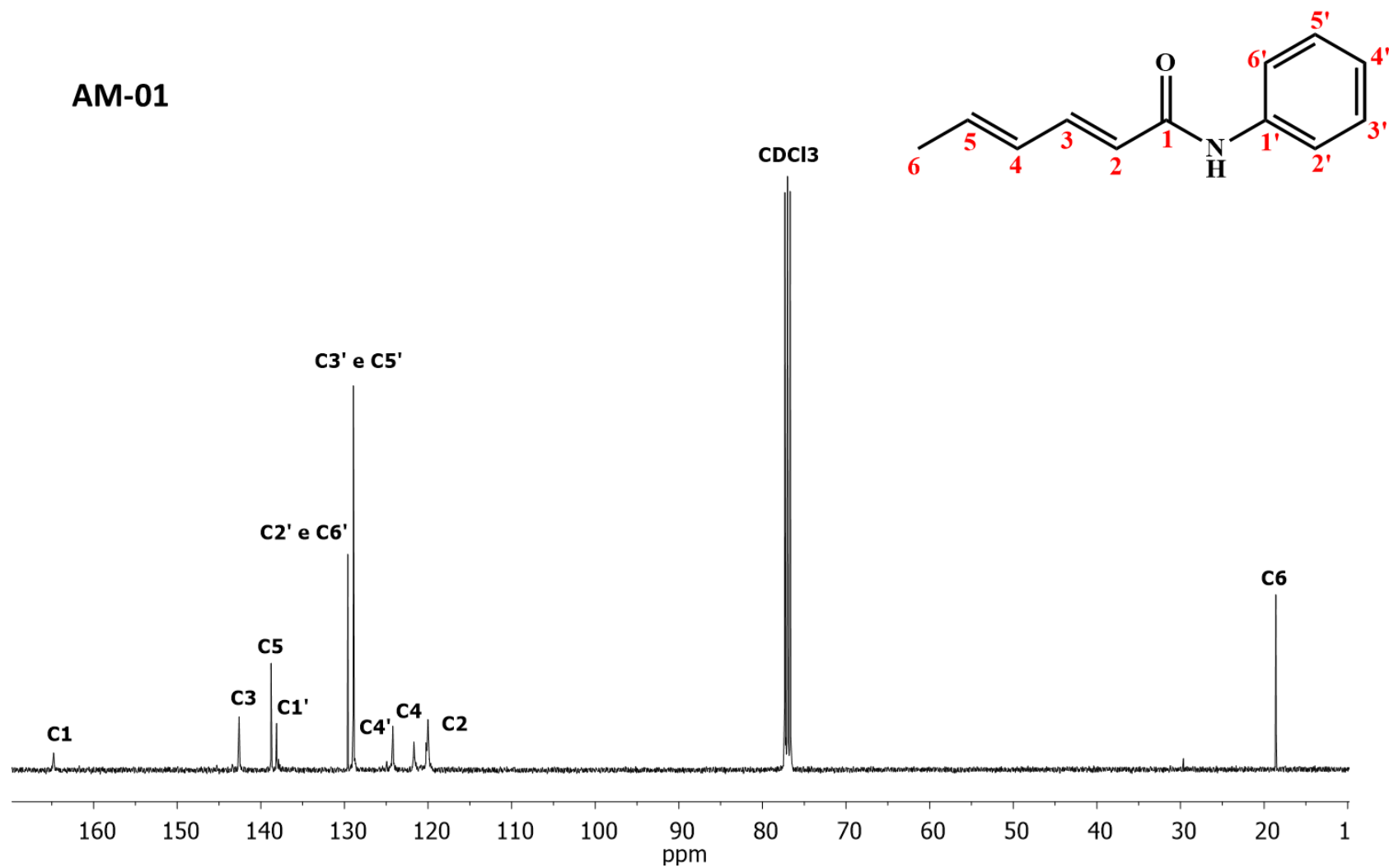


Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (AM-1).

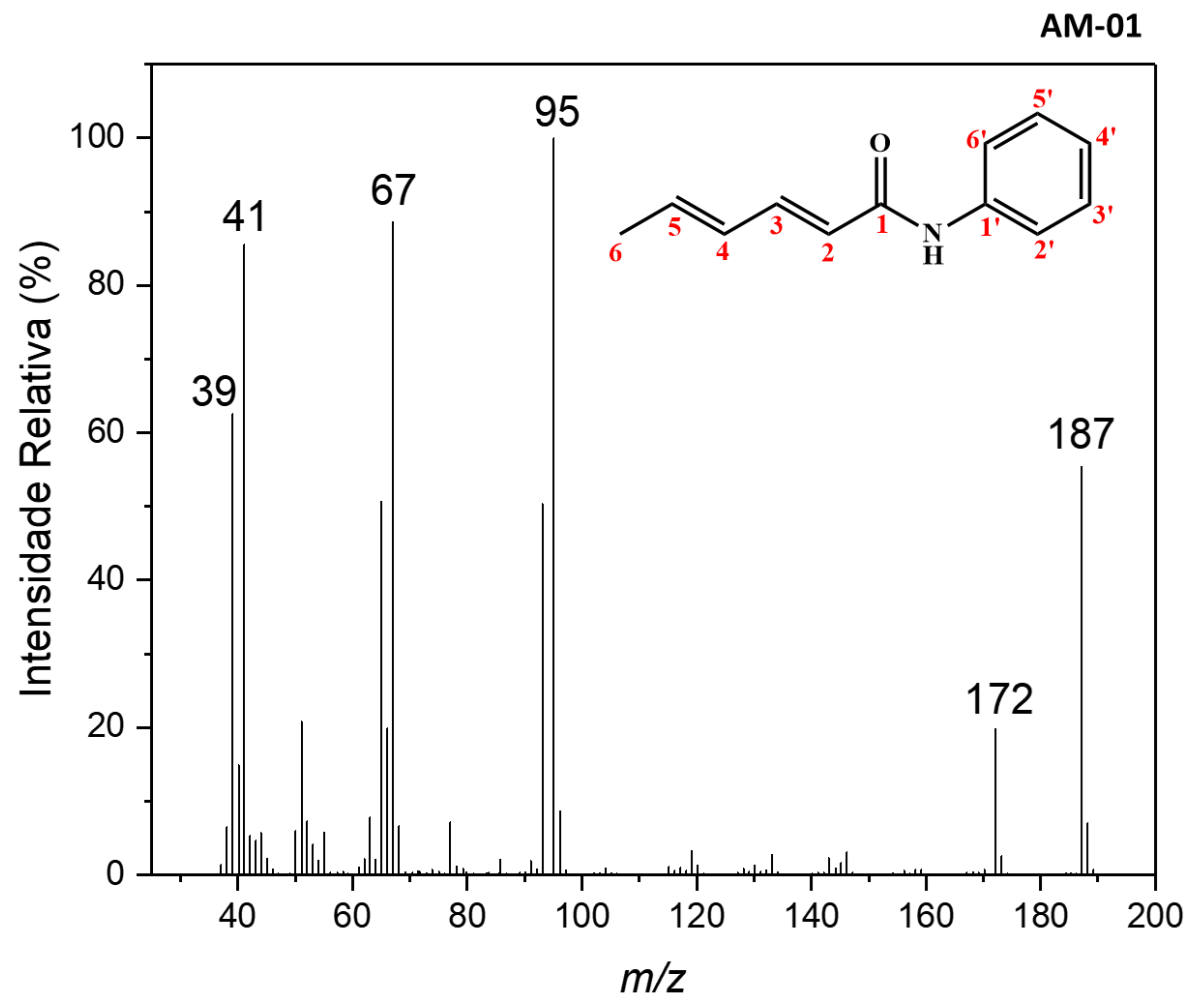


Figura 46: Espectro de massas do composto (AM-1).

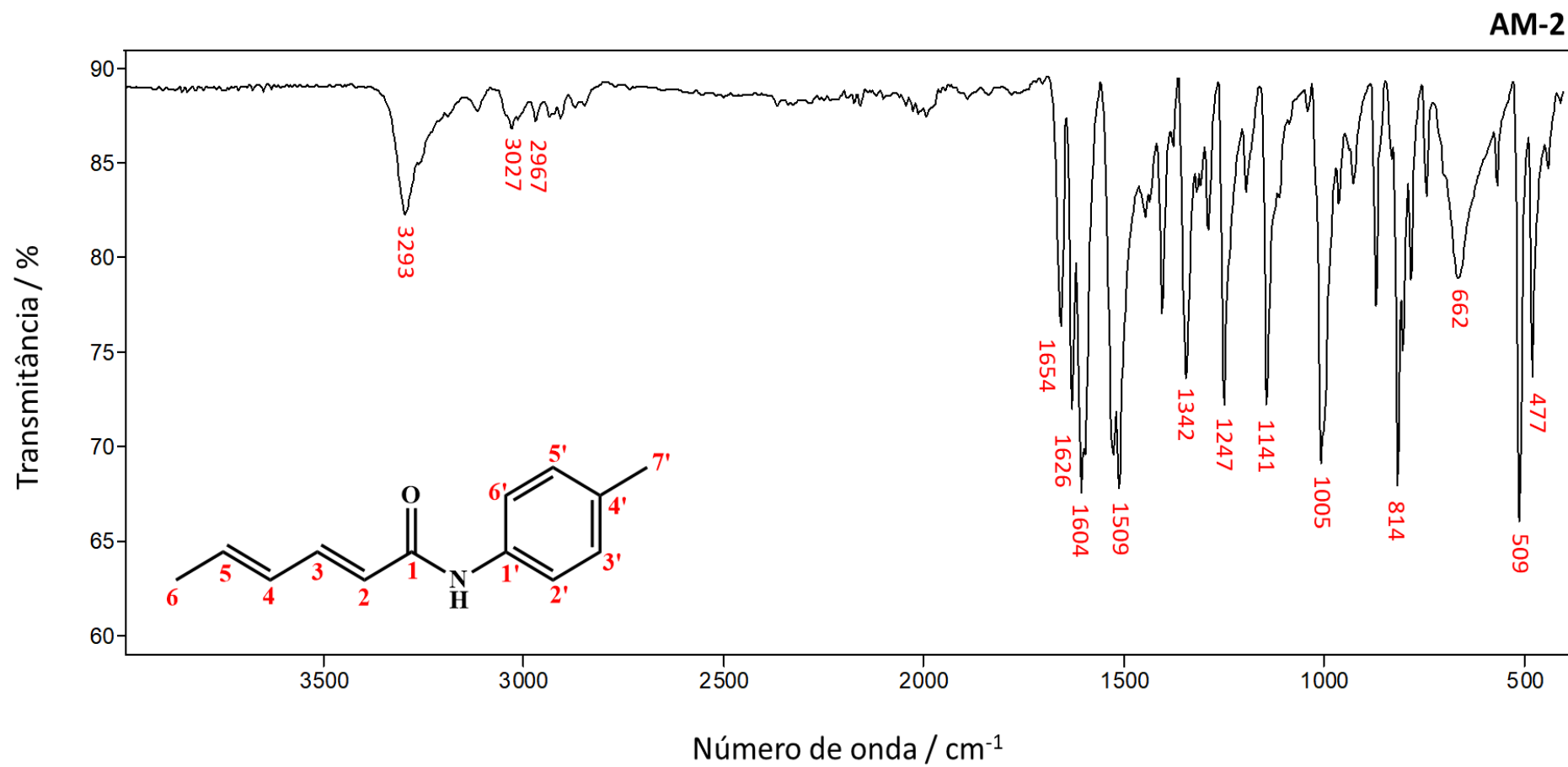
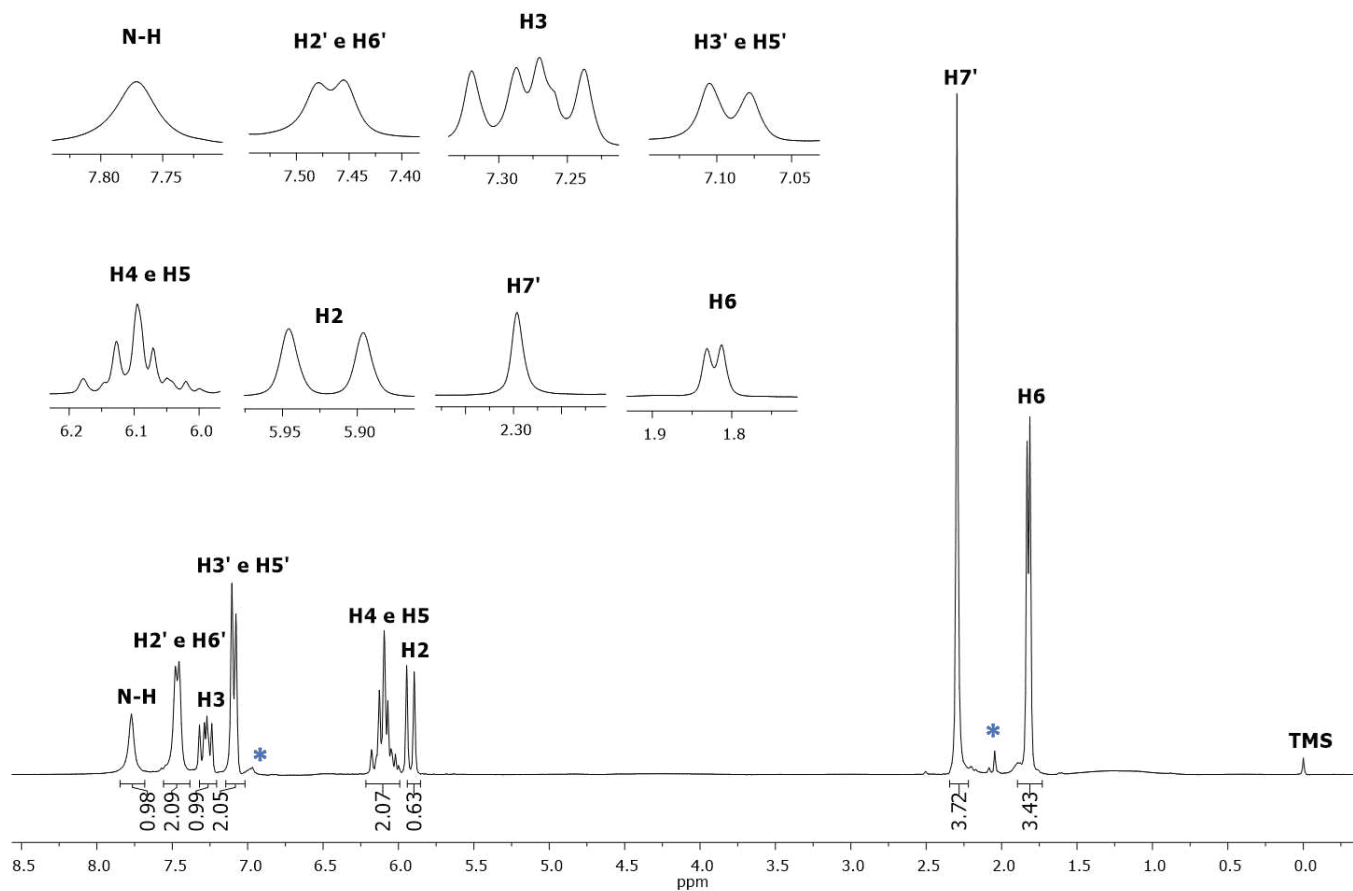
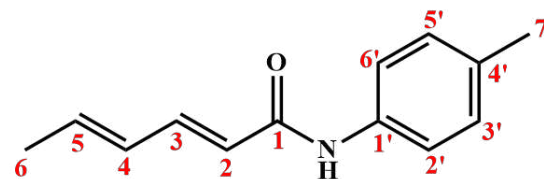


Figura 47: Espectro no infravermelho do composto (AM-2).

AM-02



* = sinais de impureza no espectro

Figura 48: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm) do composto (AM-2).

AM-02

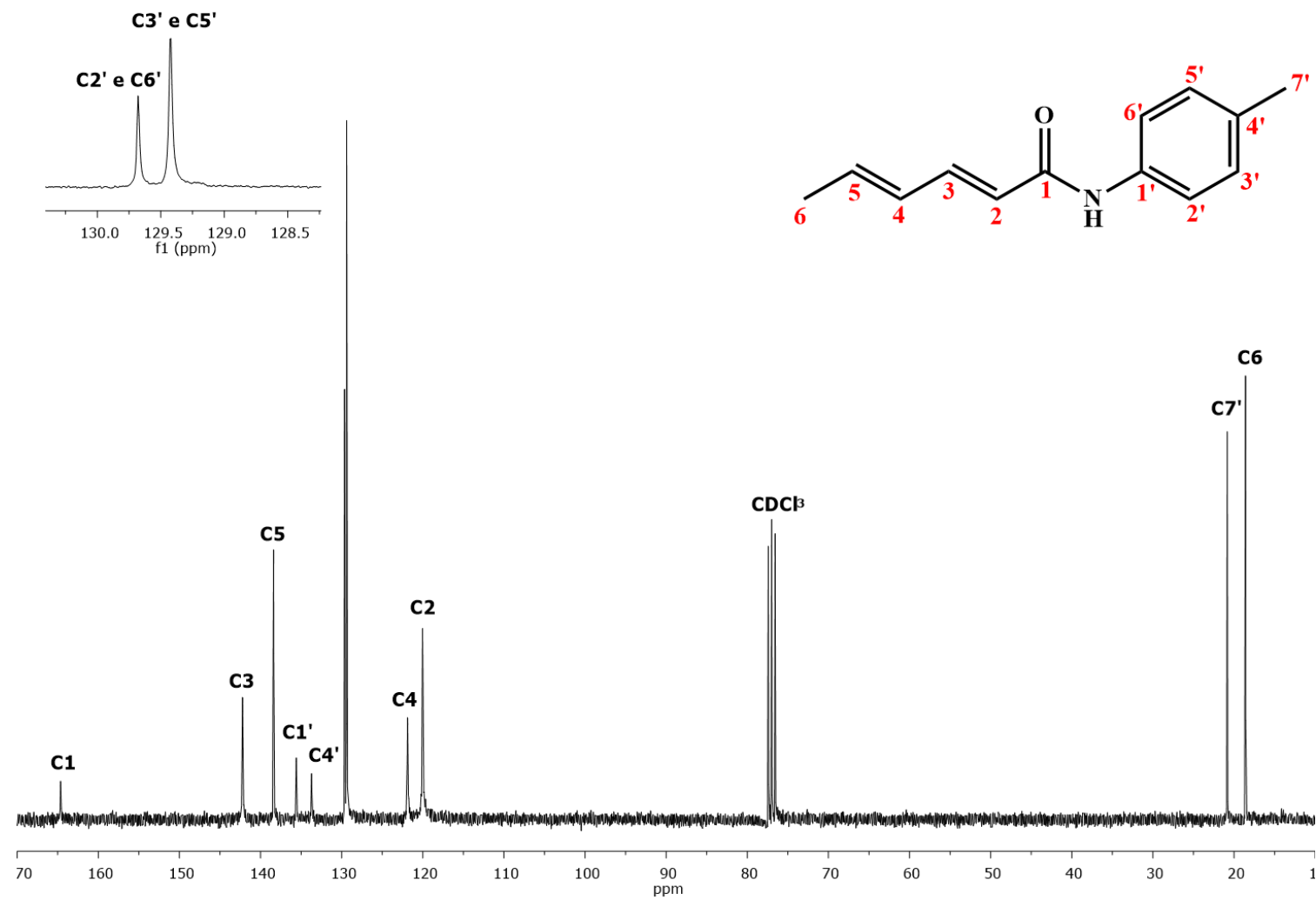


Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (AM-2).

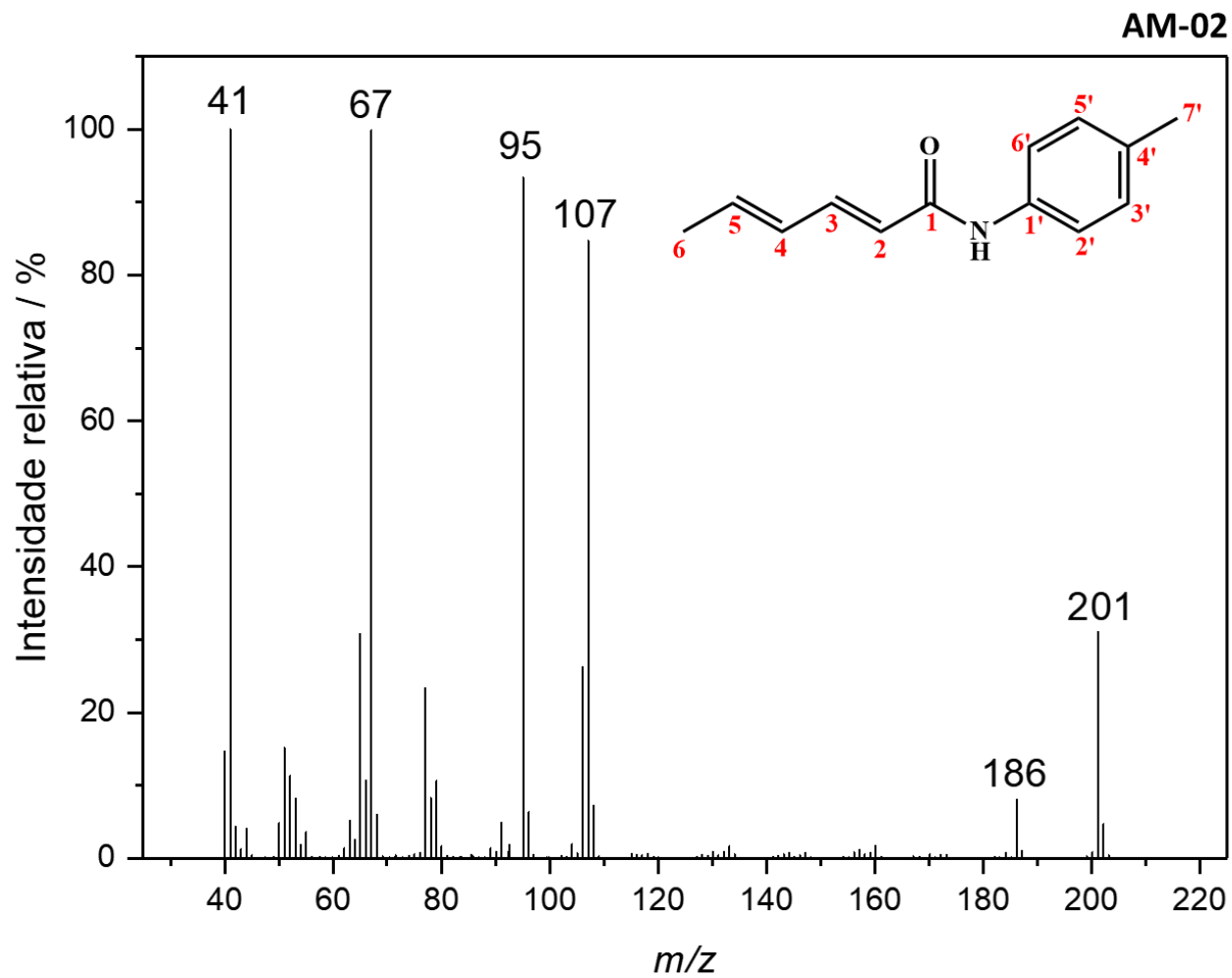


Figura 50: Espectro de massas do composto (AM-2).

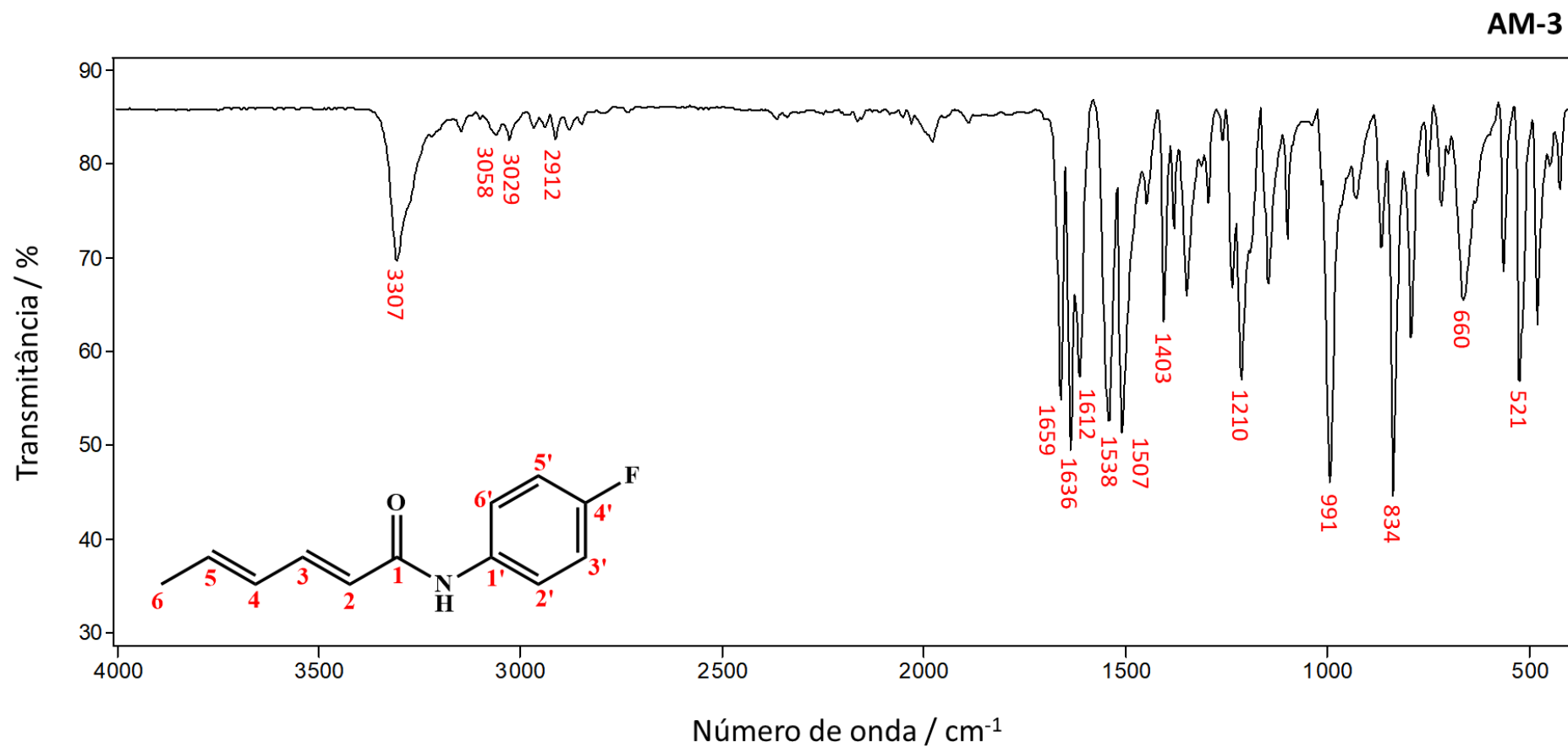


Figura 51: Espectro no infravermelho do composto (AM-3).

AM-03

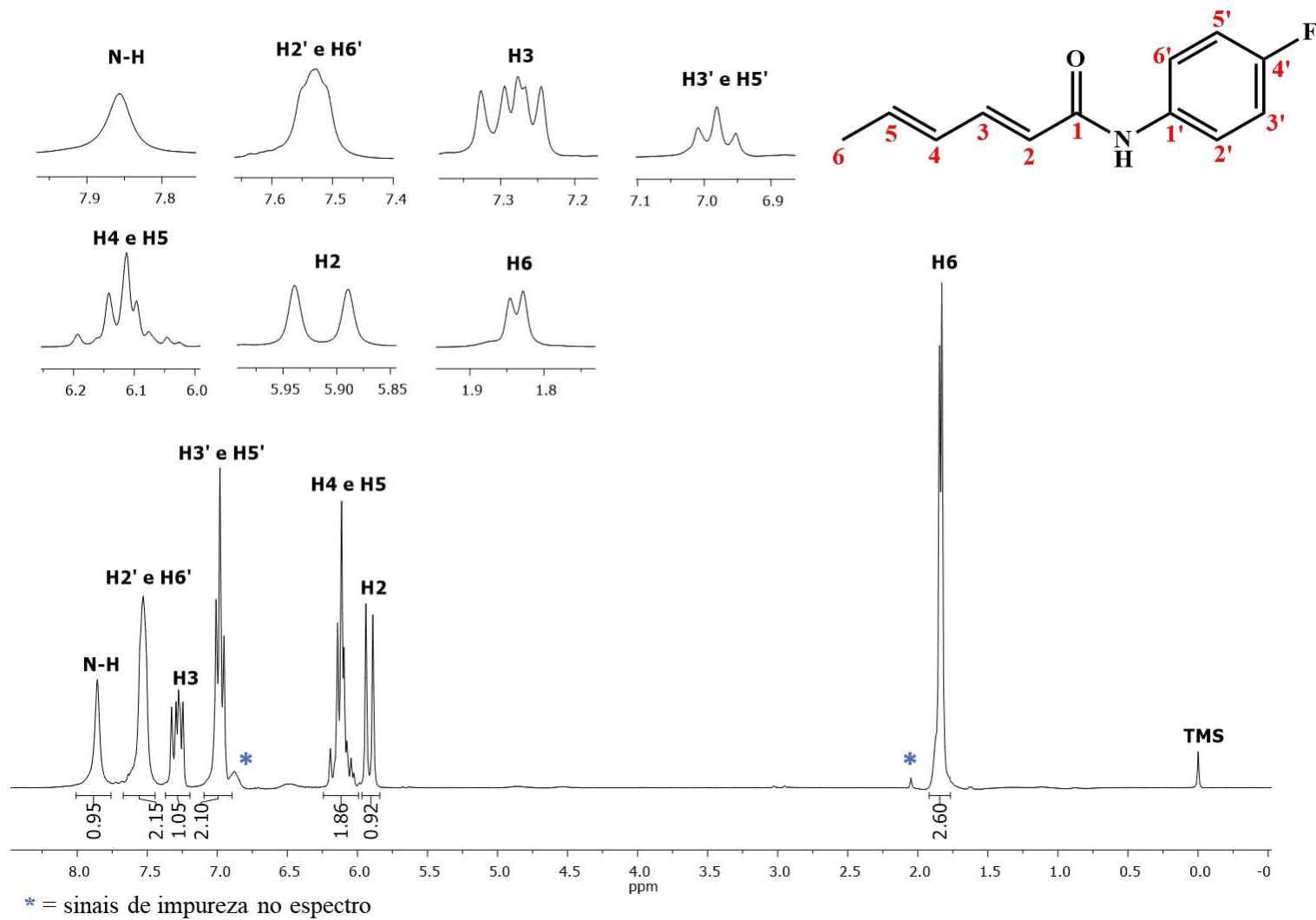


Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm) do composto (AM-3).

AM-03

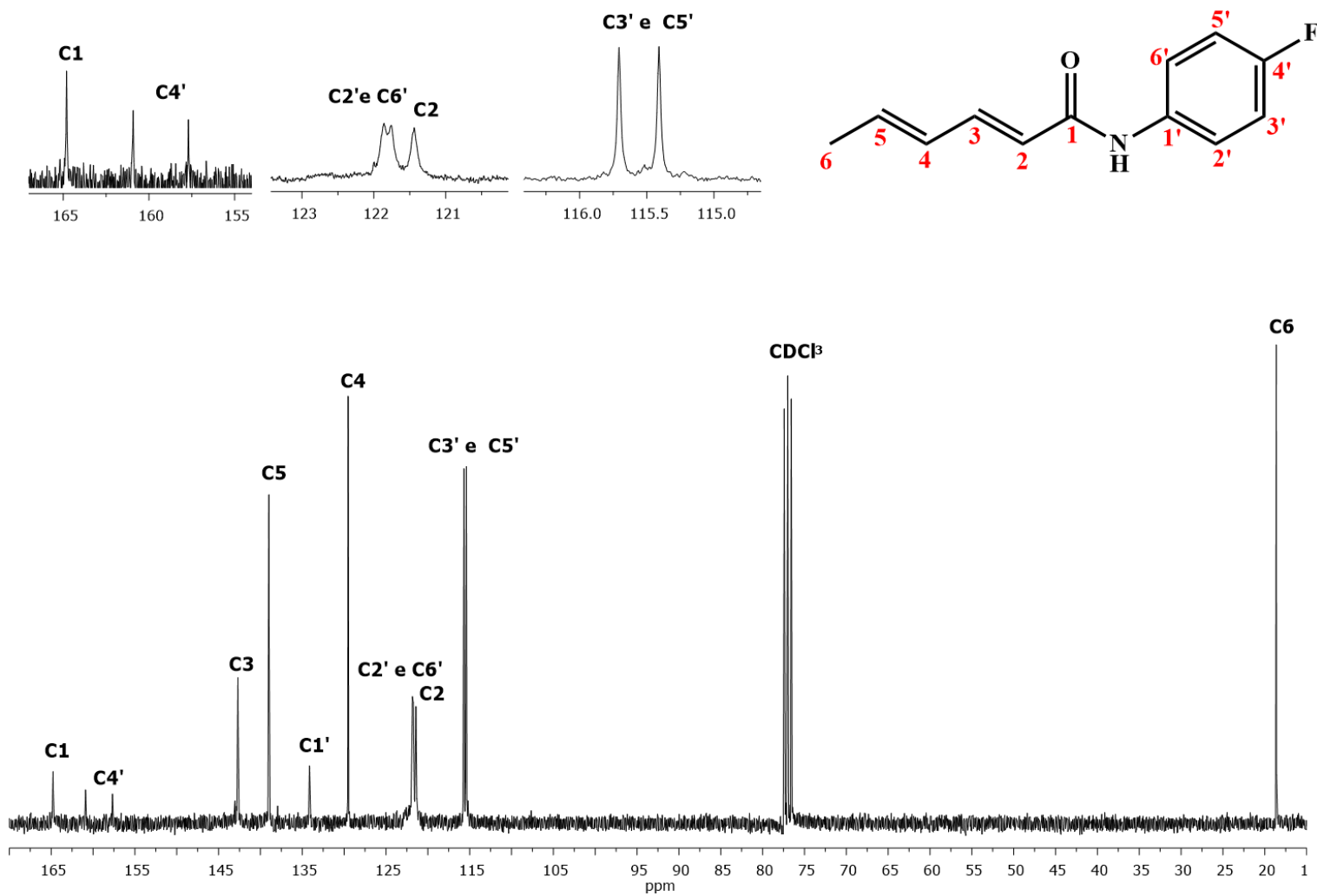


Figura 53: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00) do composto (AM-3).

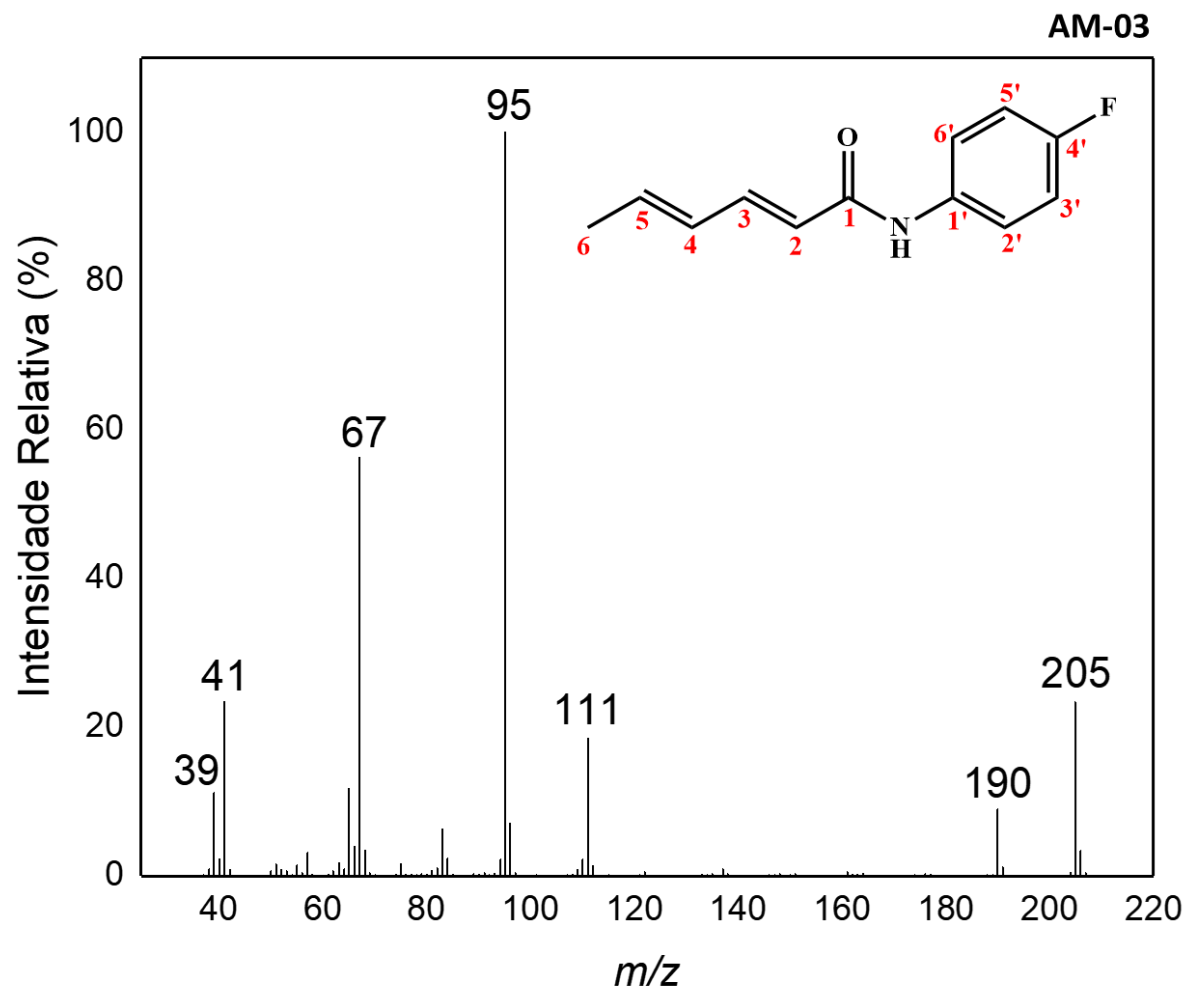


Figura 54: Espectro de massas do composto (AM-3).

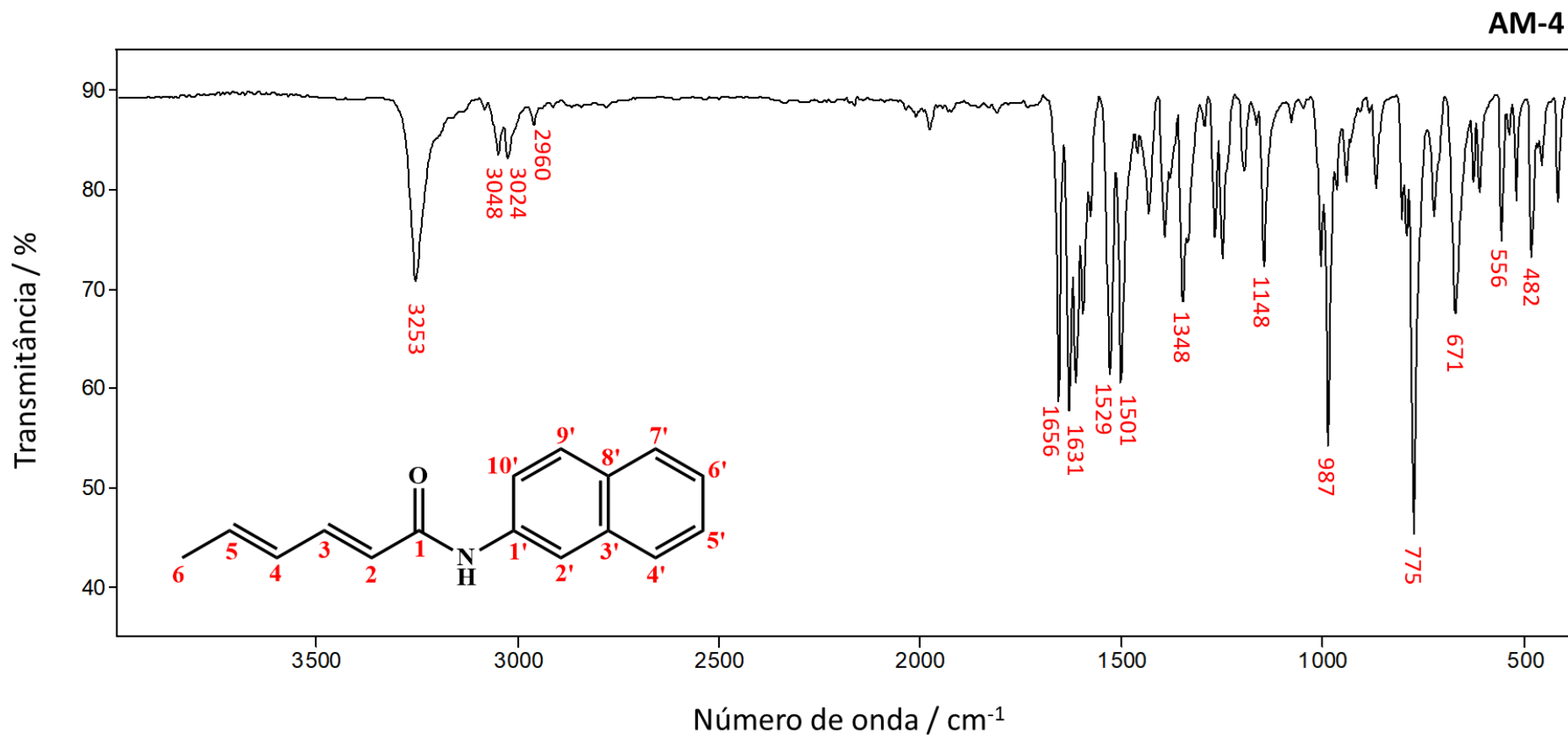


Figura 55: Espectro no infravermelho do composto (AM-4).

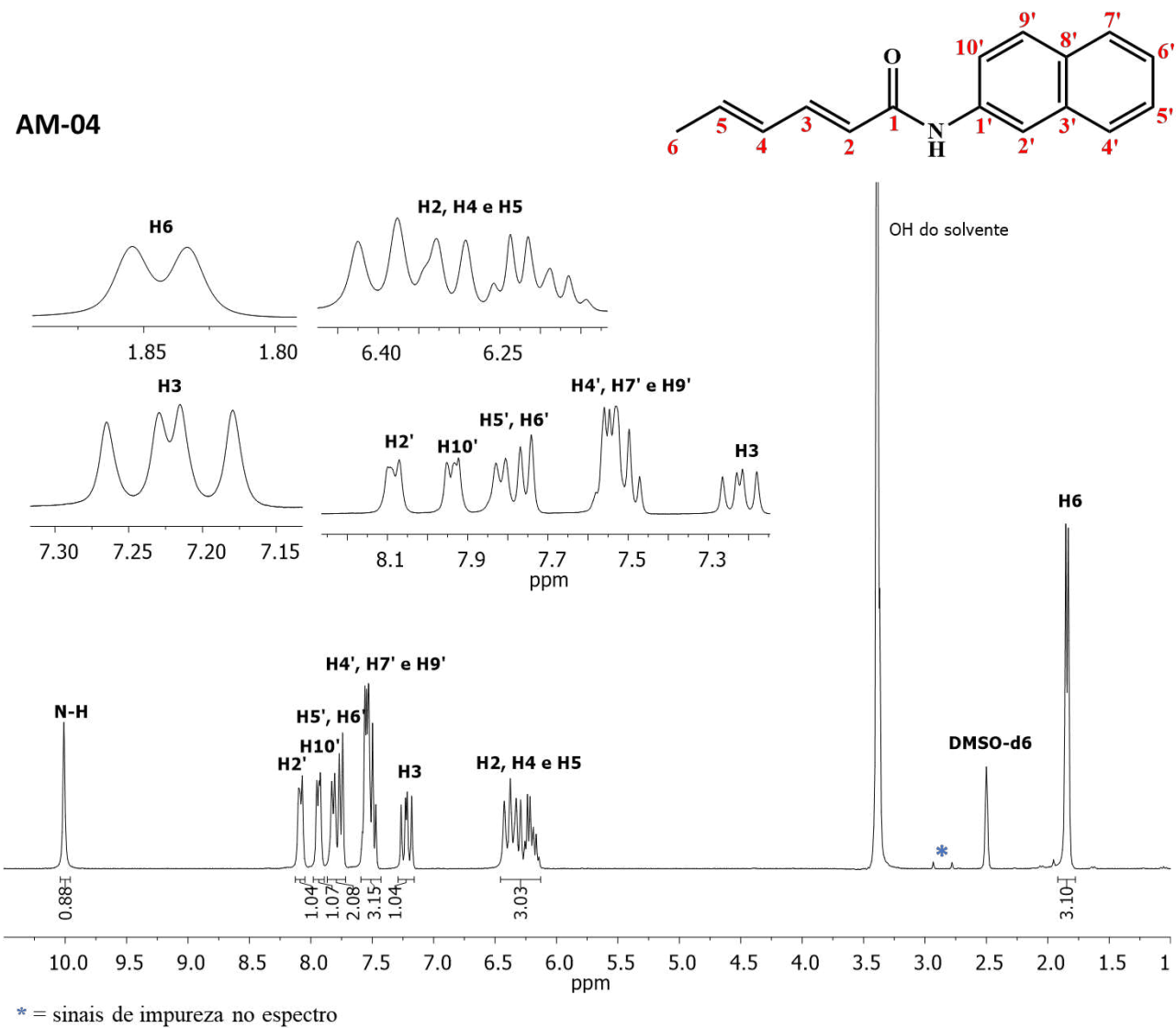


Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 2,50$ ppm) do composto (**AM-4**).

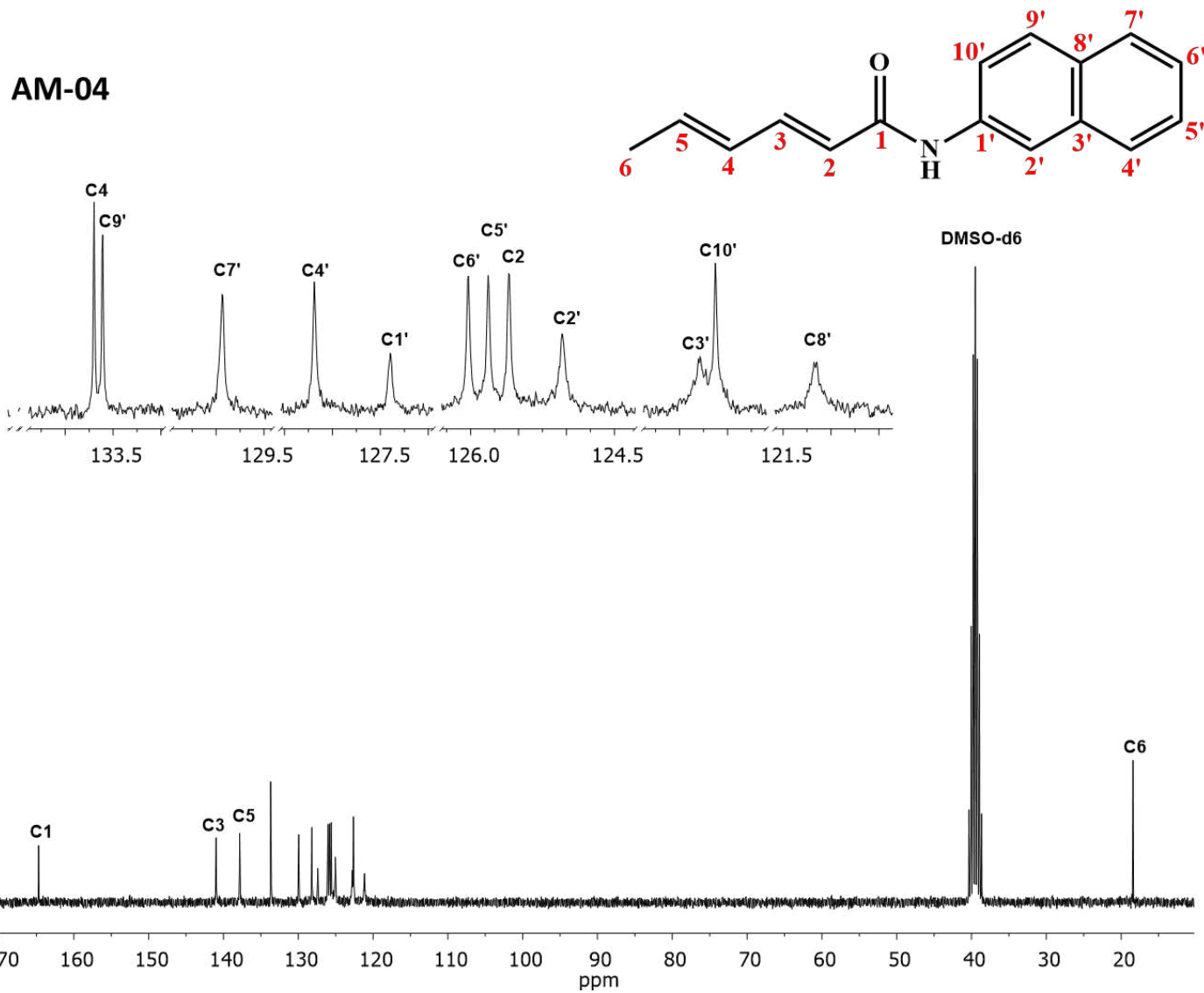


Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 39,5$ ppm) do composto (AM-4).

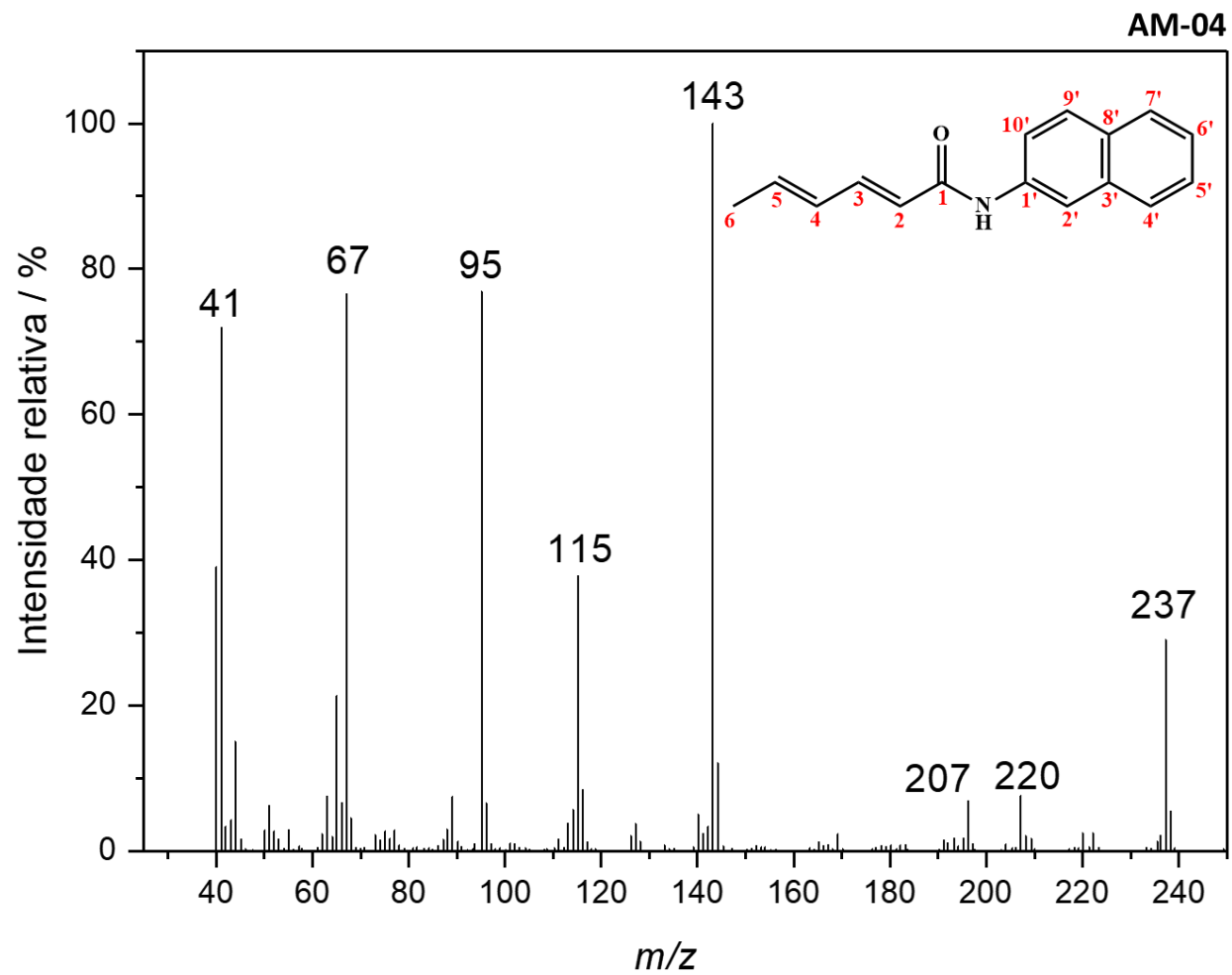


Figura 58: Espectro de massas do composto (AM-4).

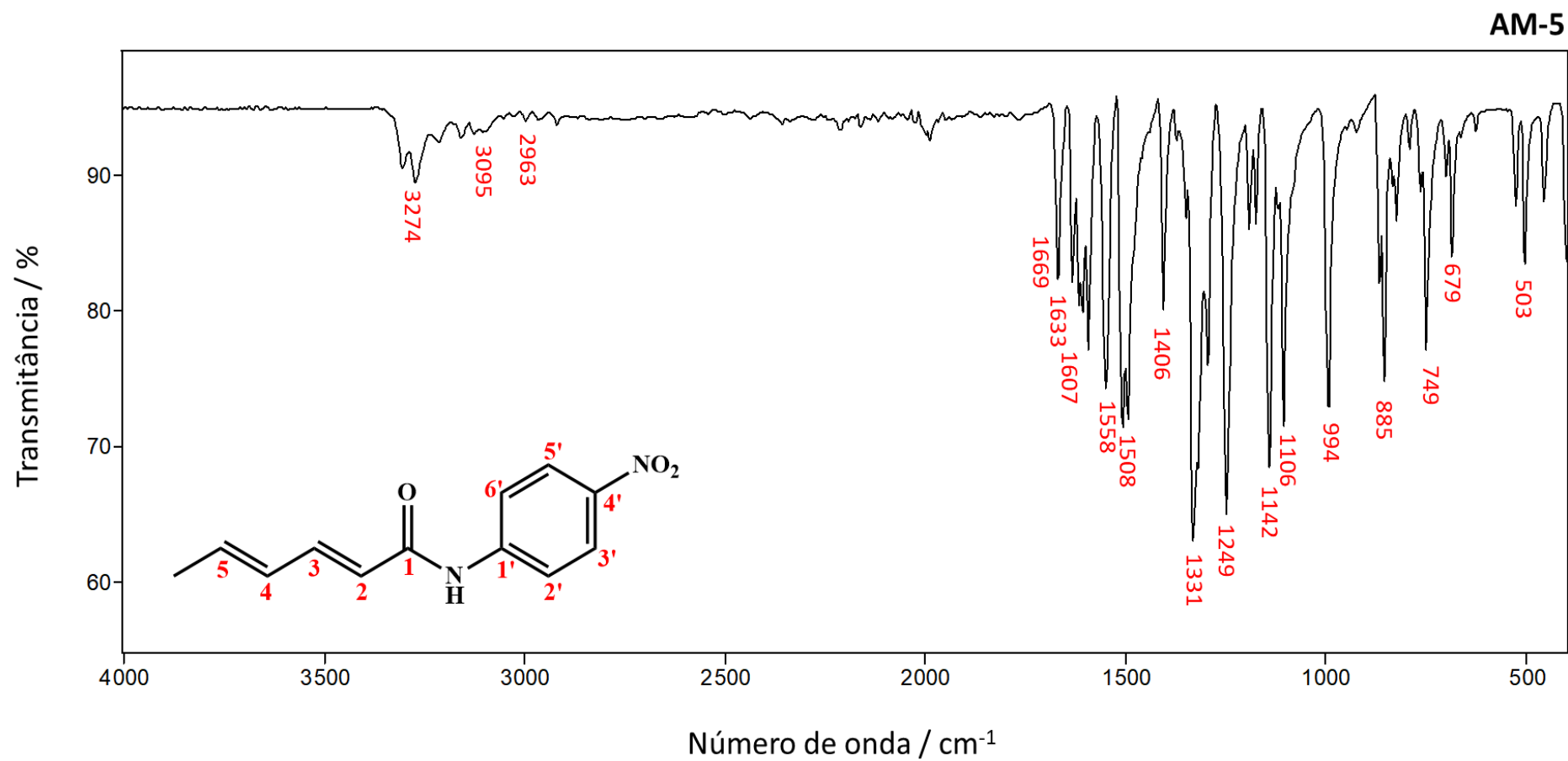


Figura 59: Espectro no infravermelho do composto (AM-5).

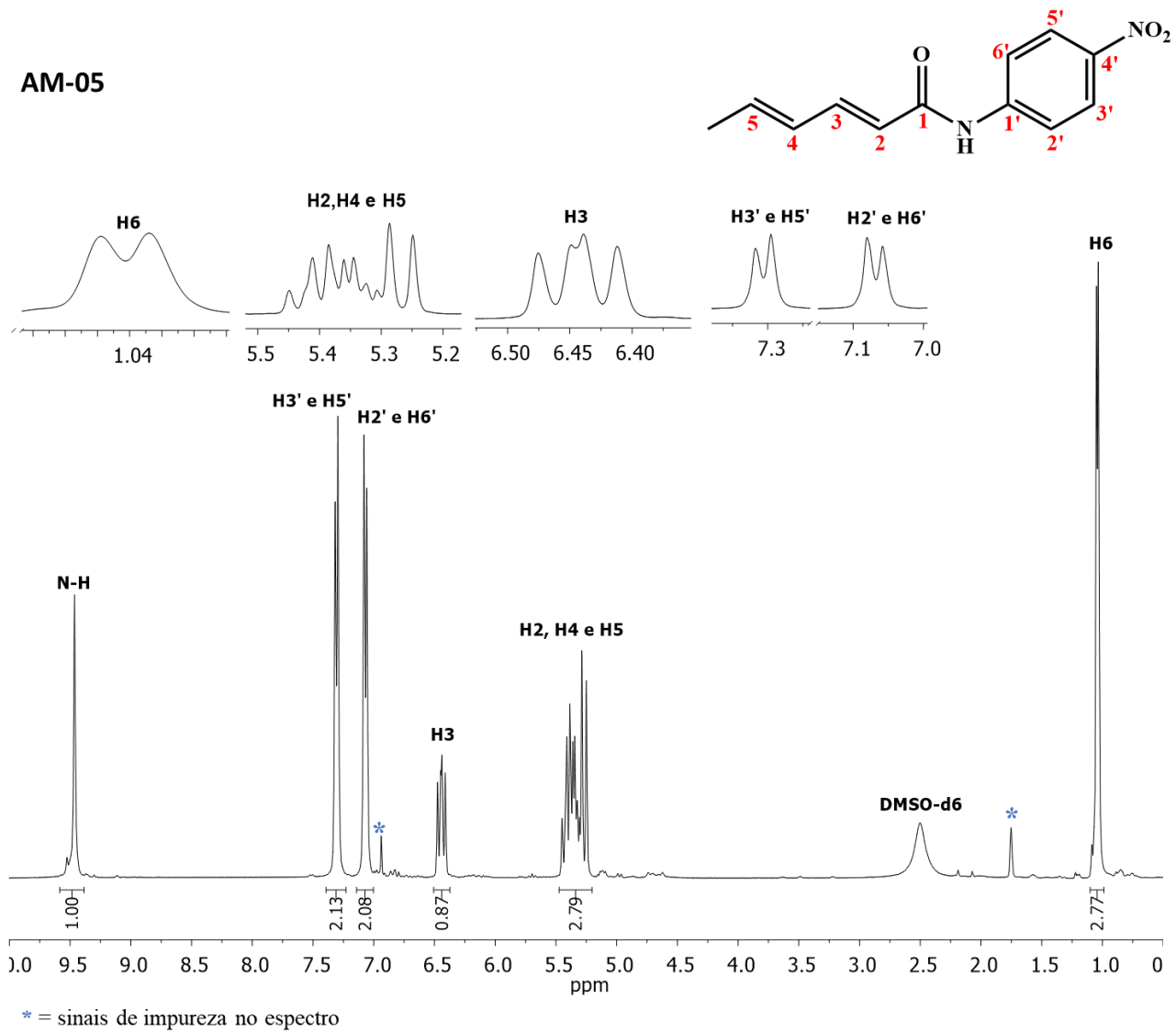


Figura 60: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ_{DMSO-d₆} = 2,50 ppm) do composto (AM-5).

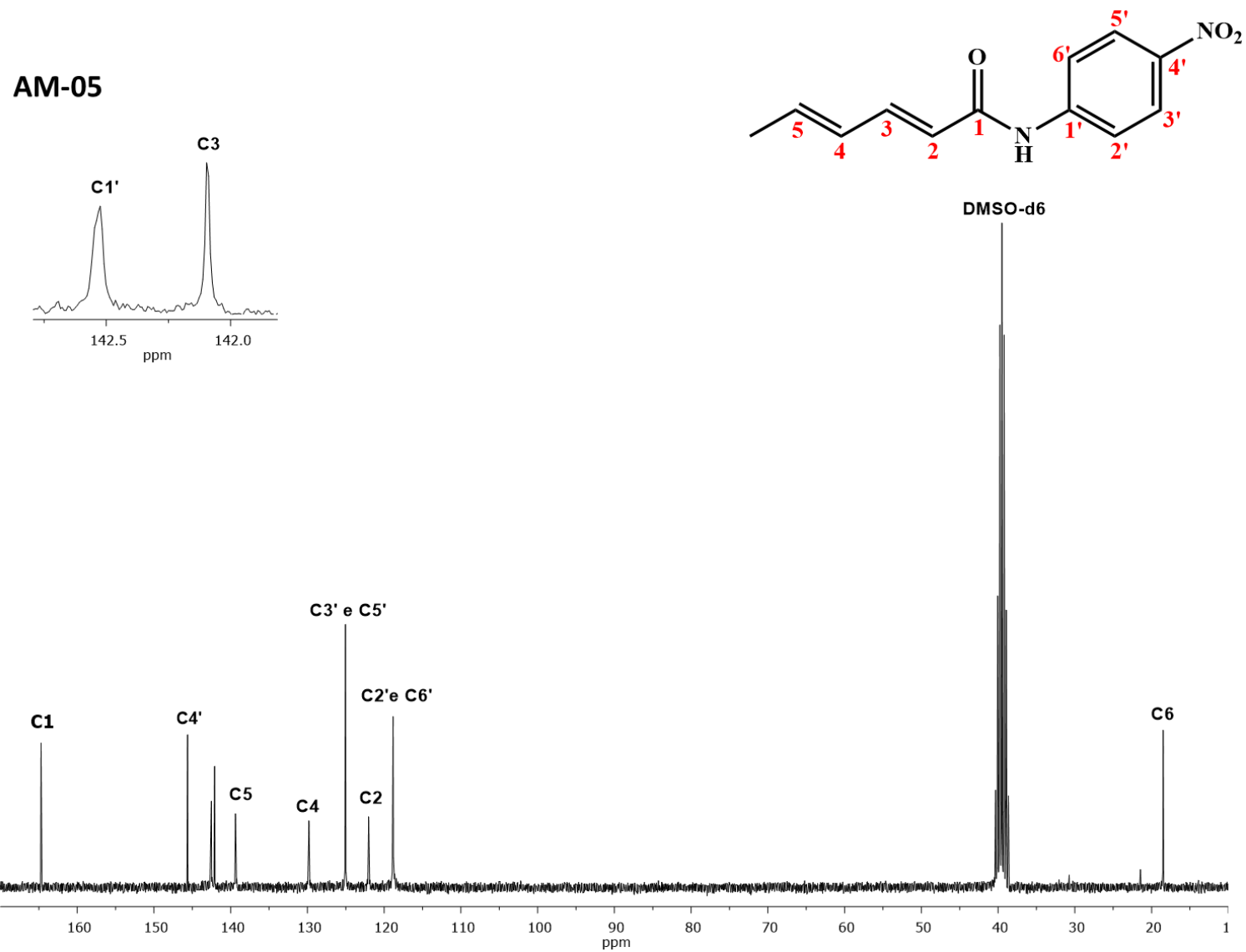


Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 39,5$ ppm) do composto (AM-5).

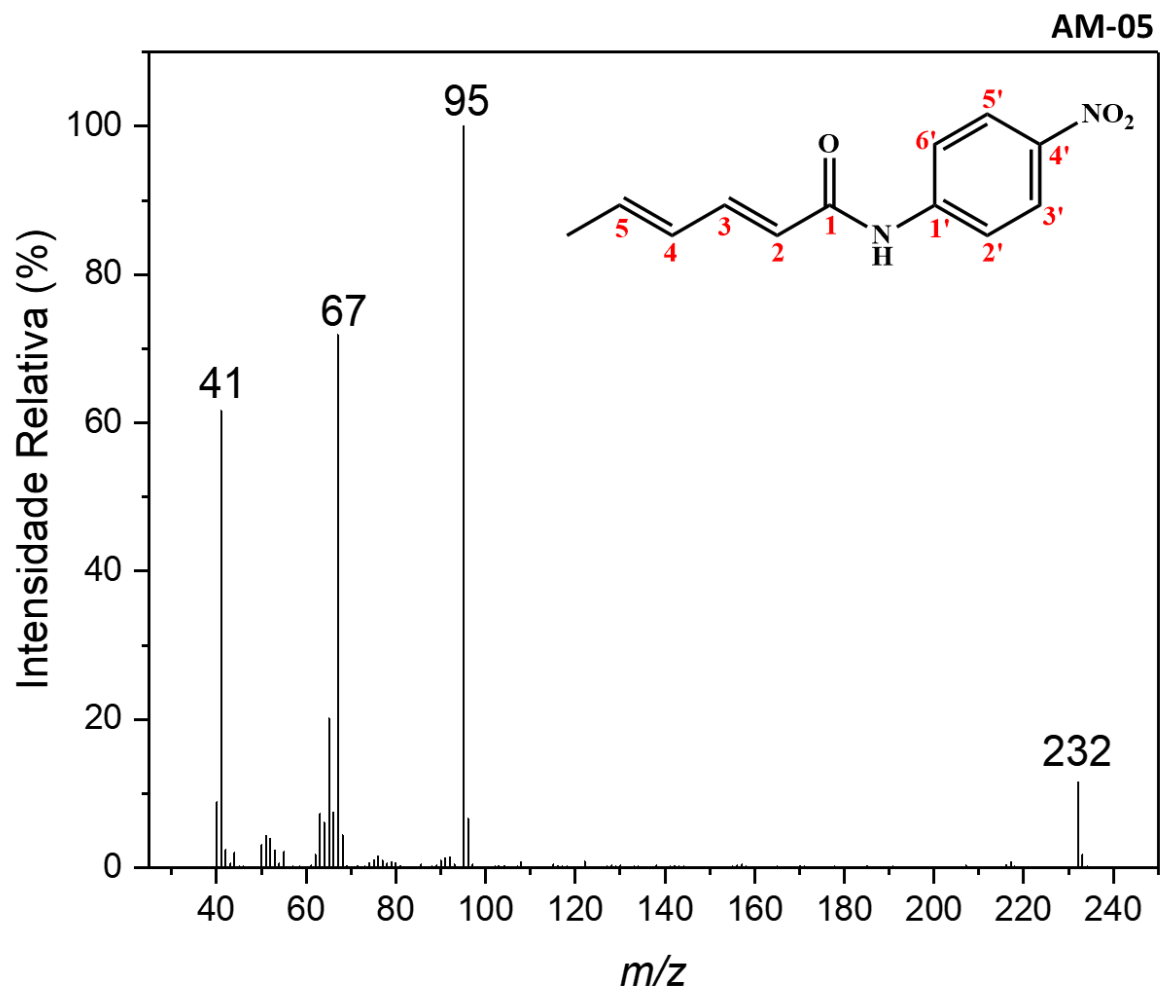


Figura 62: Espectro de massas do composto (AM-5).

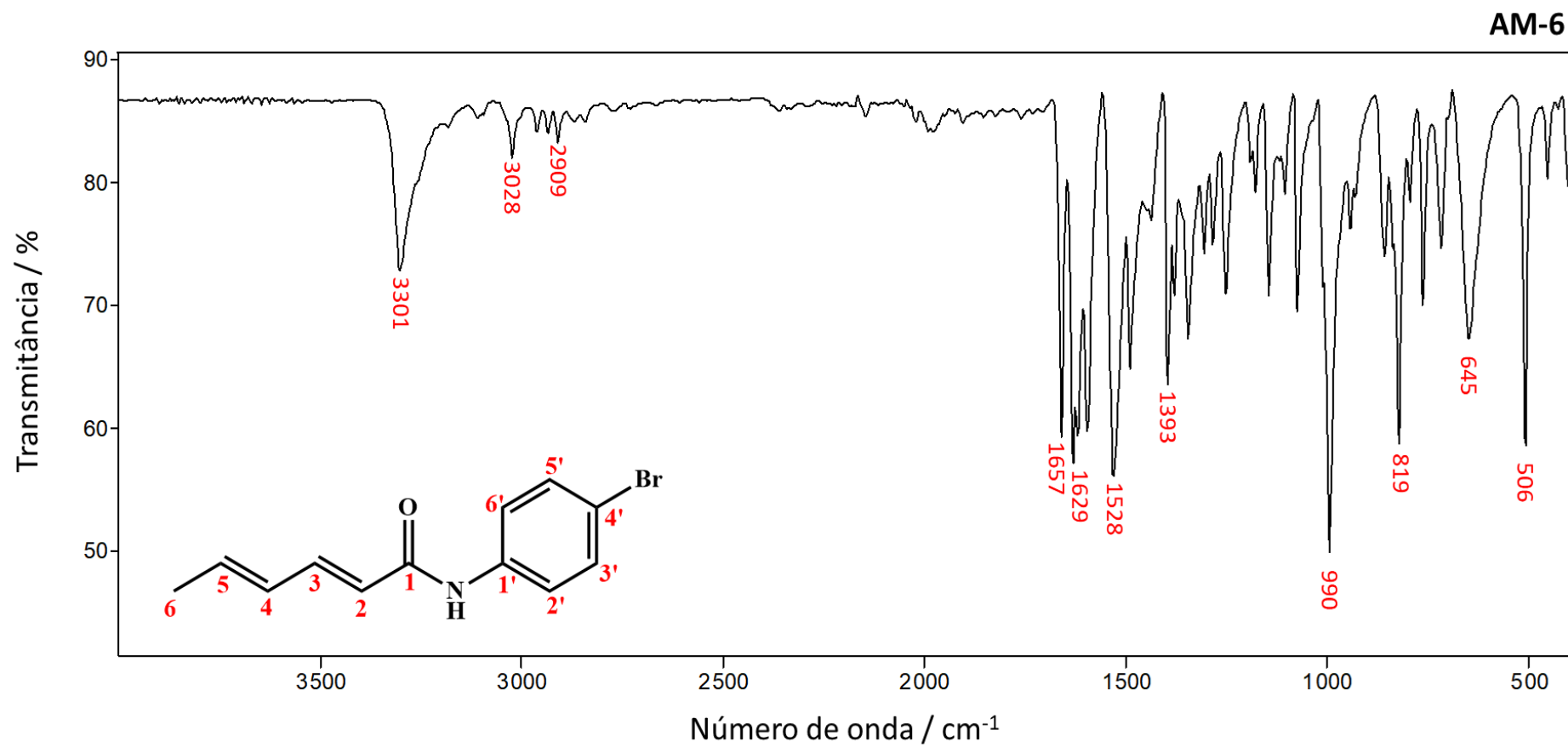


Figura 63: Espectro no infravermelho do composto (AM-6).

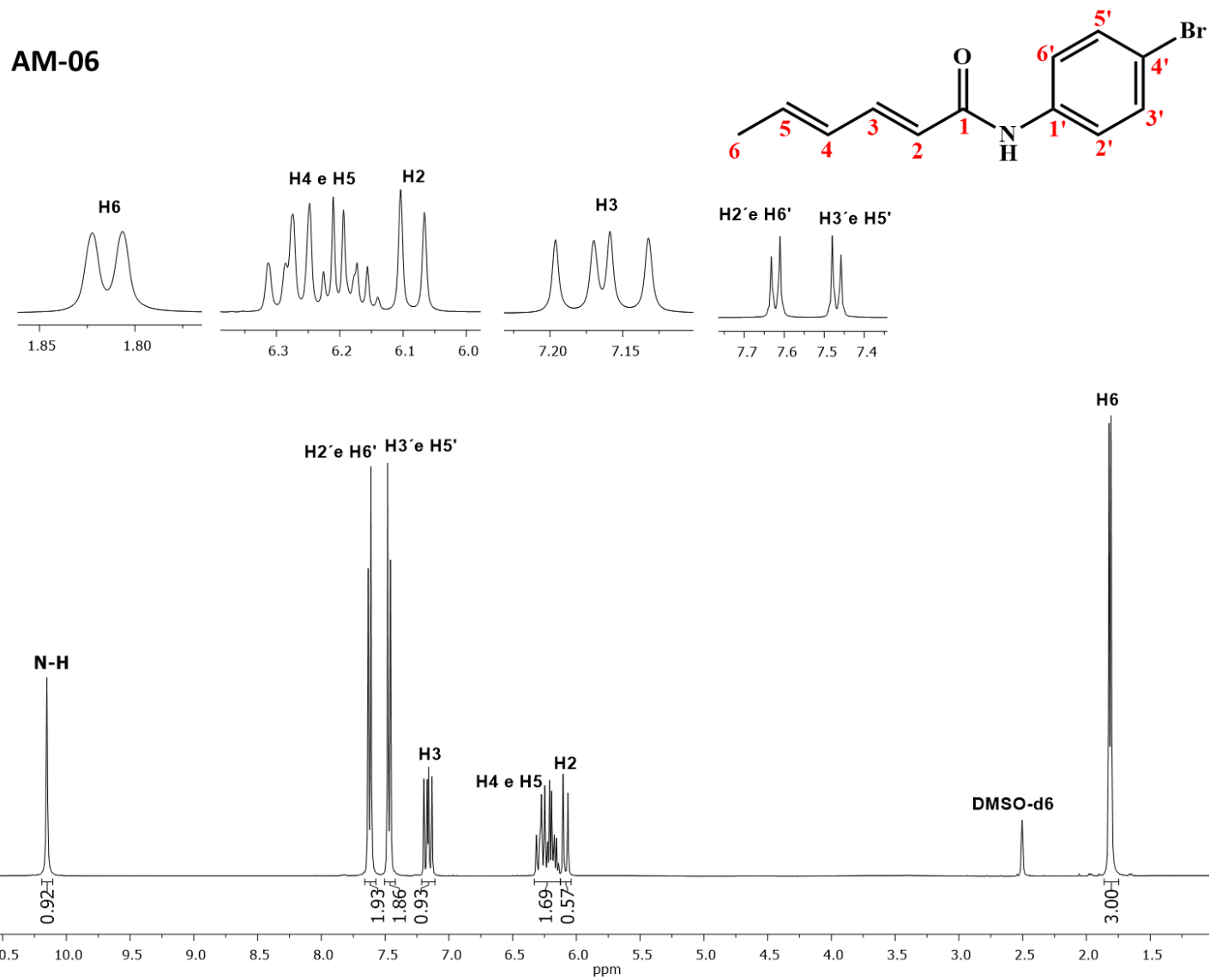


Figura 64: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 2,50$ ppm) do composto (AM-6).

AM-06

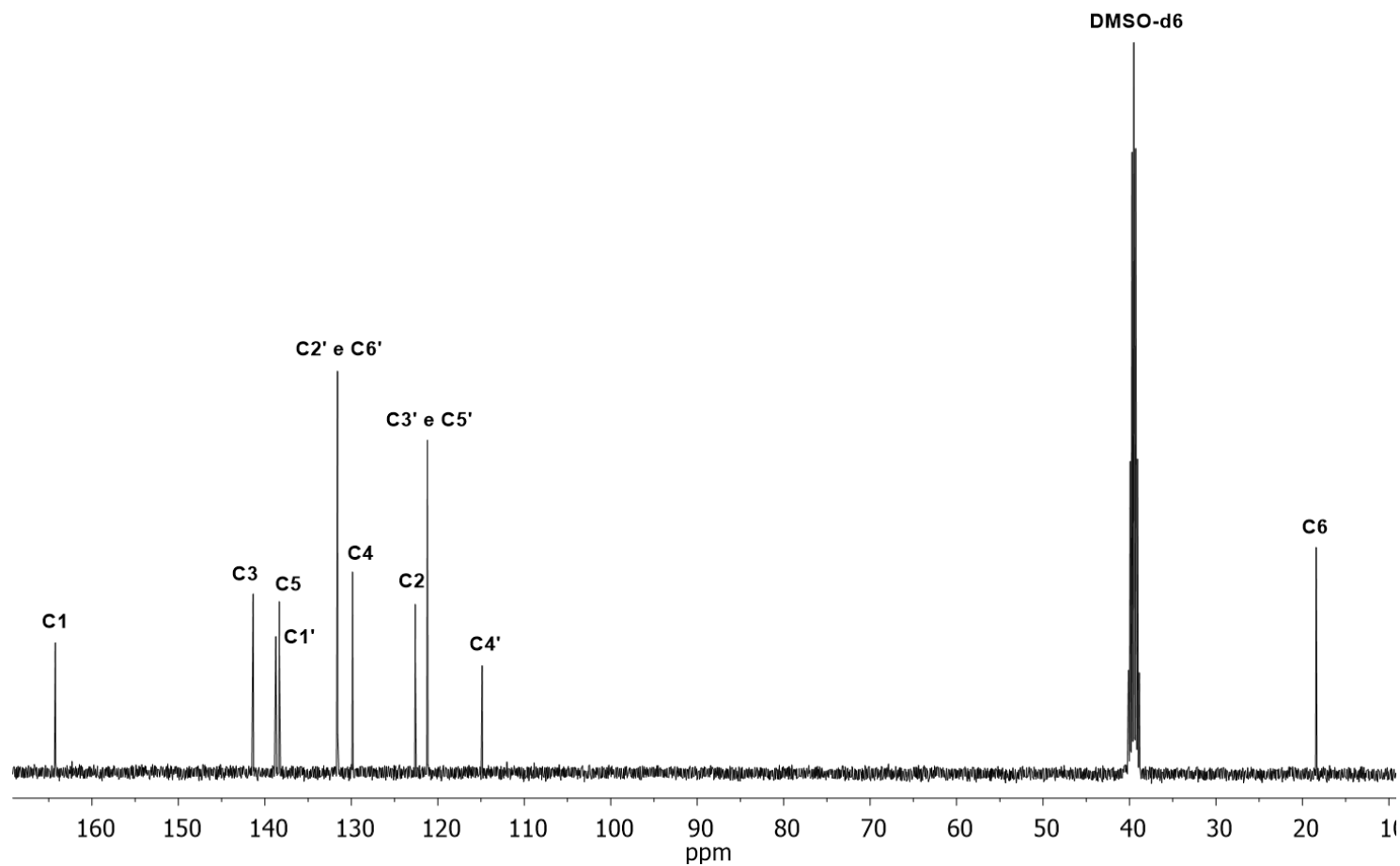
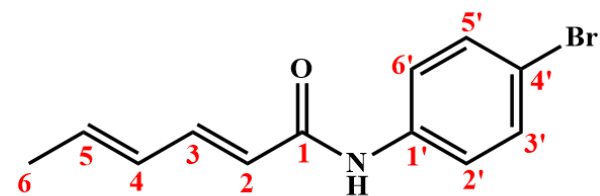


Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 39,5$ ppm) do composto (AM-6).

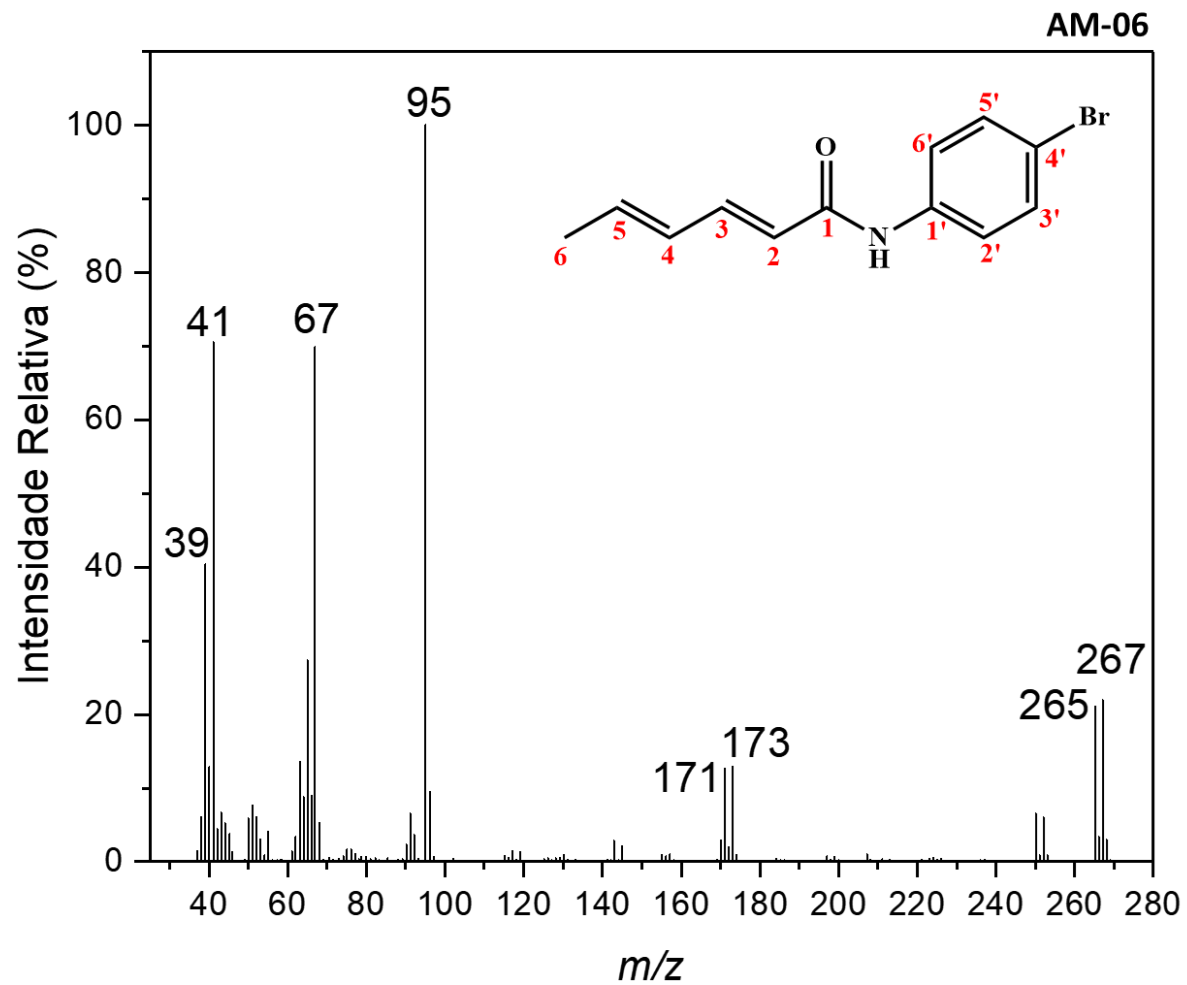


Figura 66: Espectro de massas do composto (AM-6).

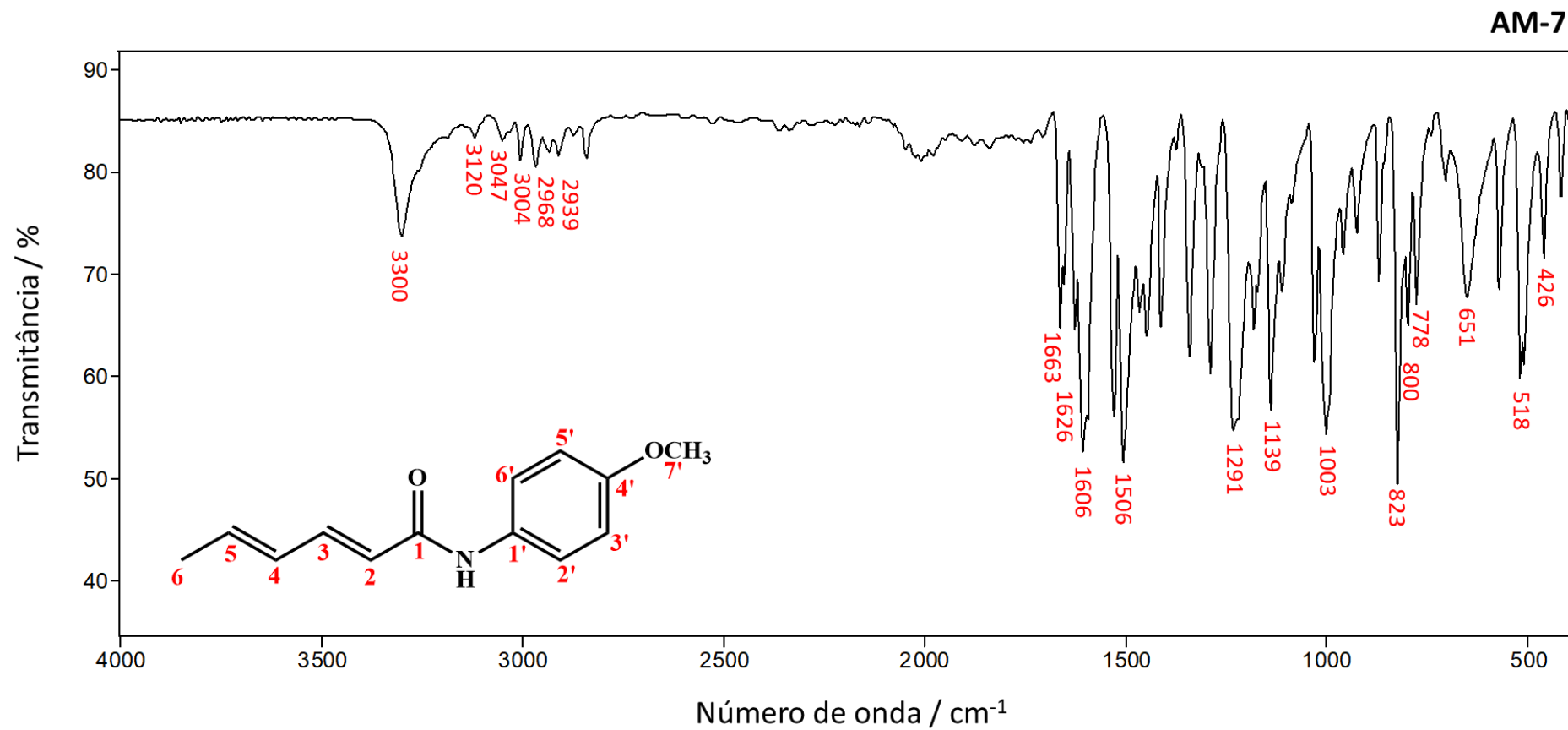


Figura 67: Espectro no infravermelho do composto (AM-7).

AM-07

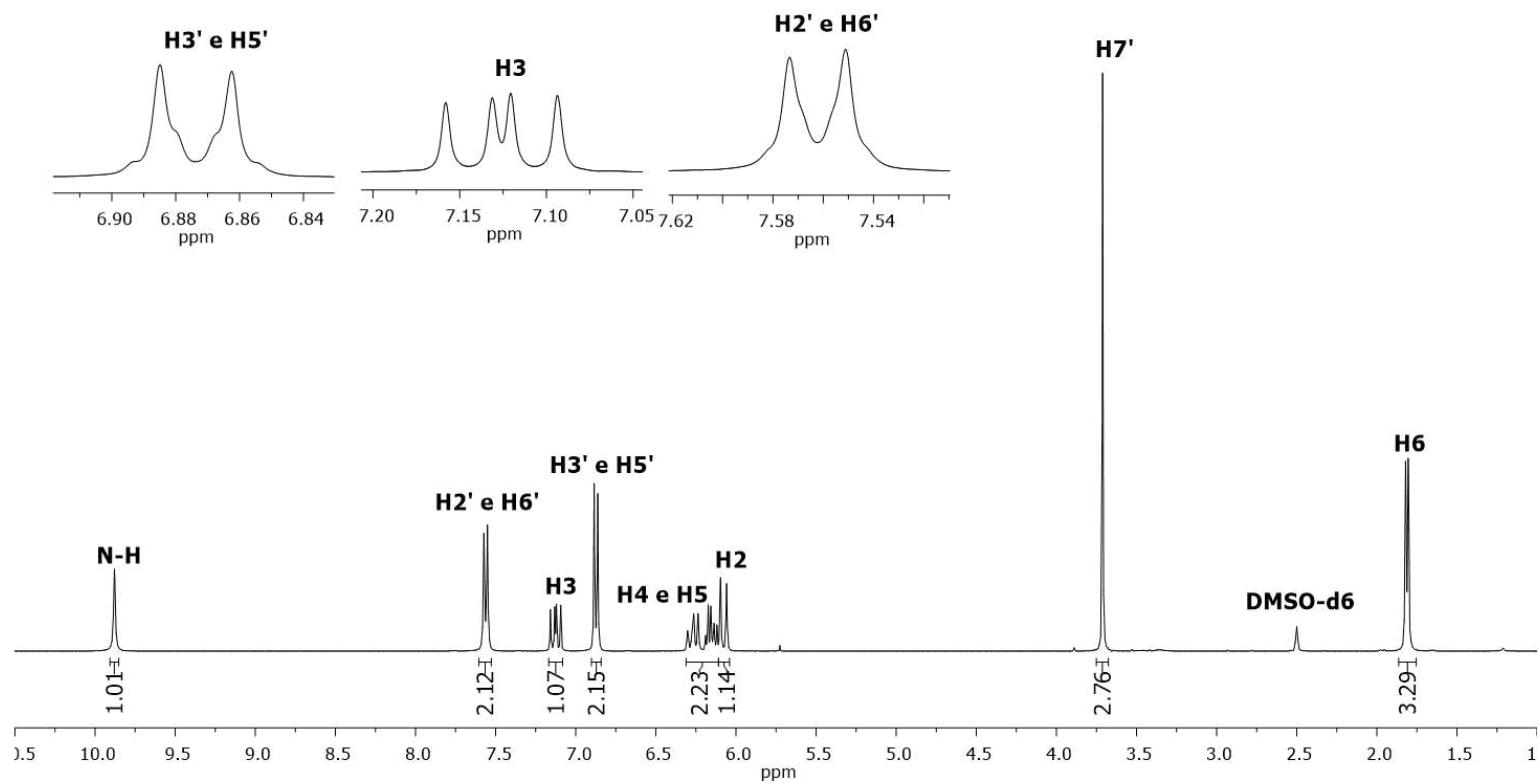
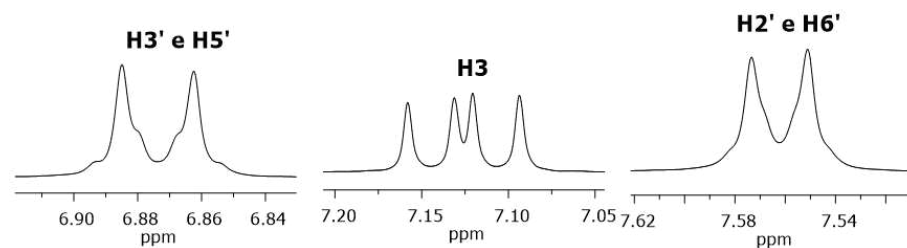
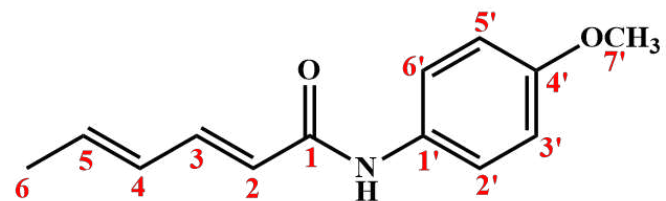
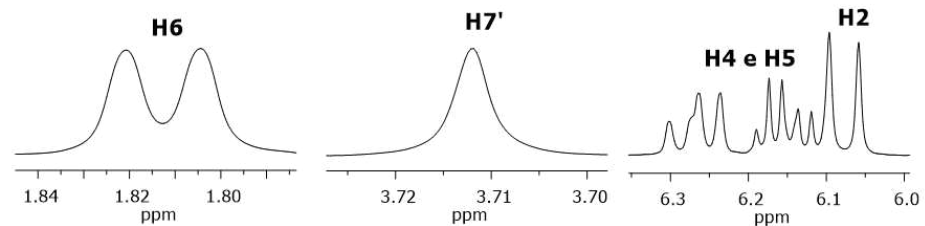


Figura 68: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ_{DMSO-*d*₆} = 2,50 ppm) do composto (AM-7).

AM-07

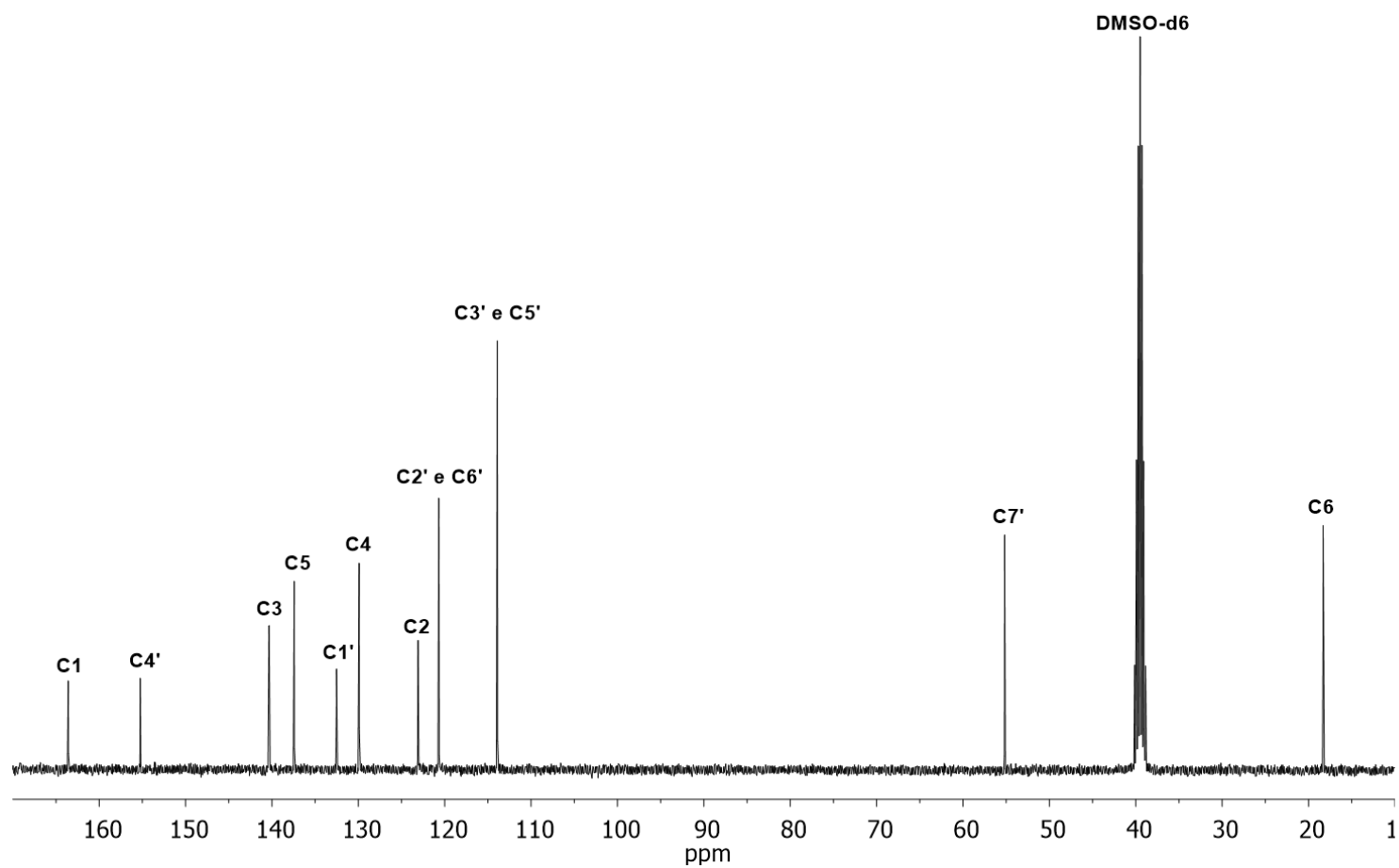
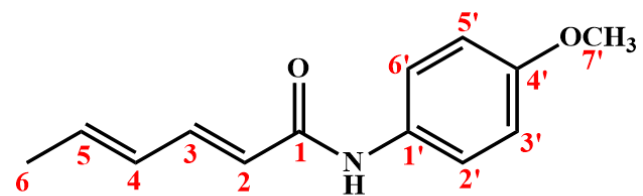


Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 39,5$ ppm) do composto (AM-7).

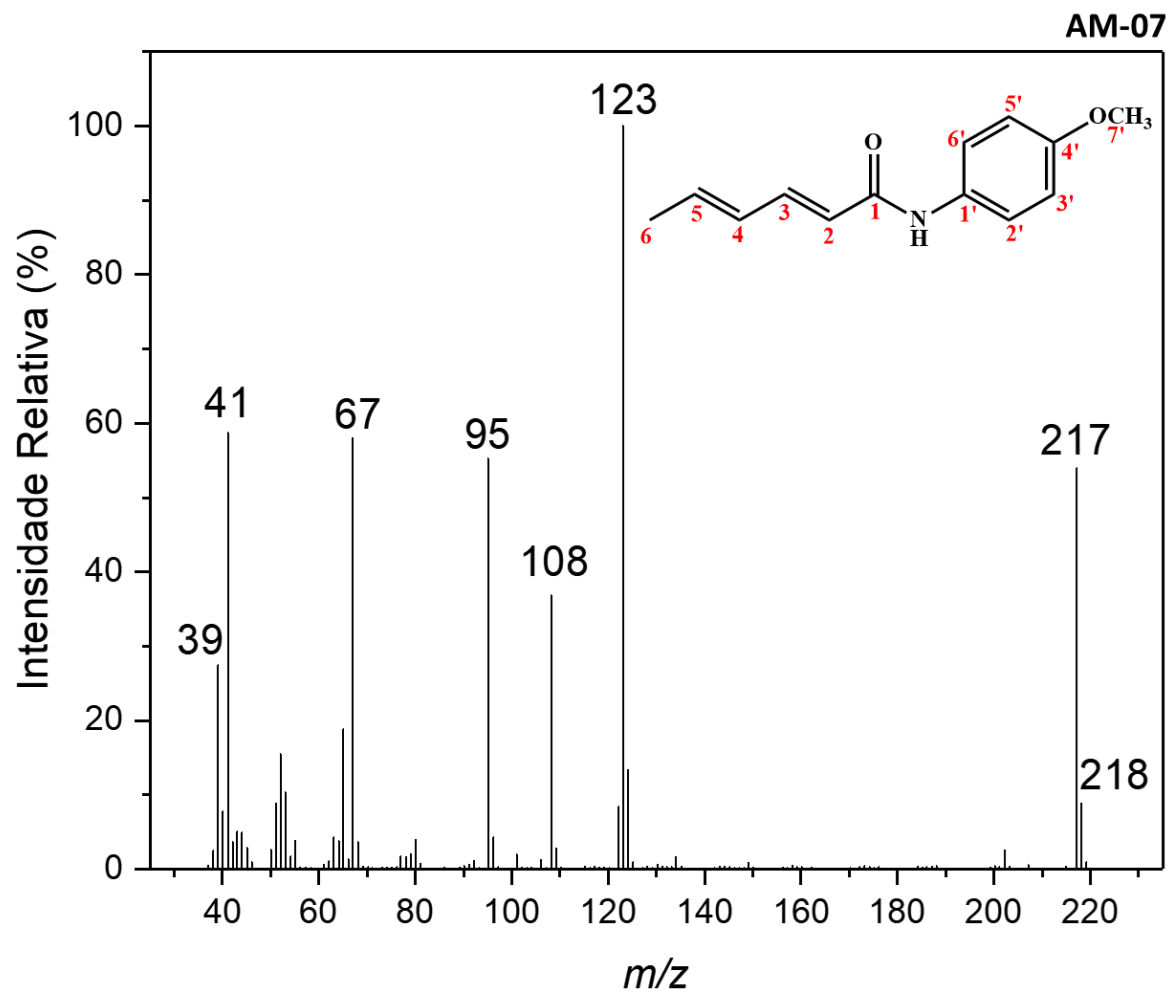


Figura 70: Espectro de massas do composto (AM-7).

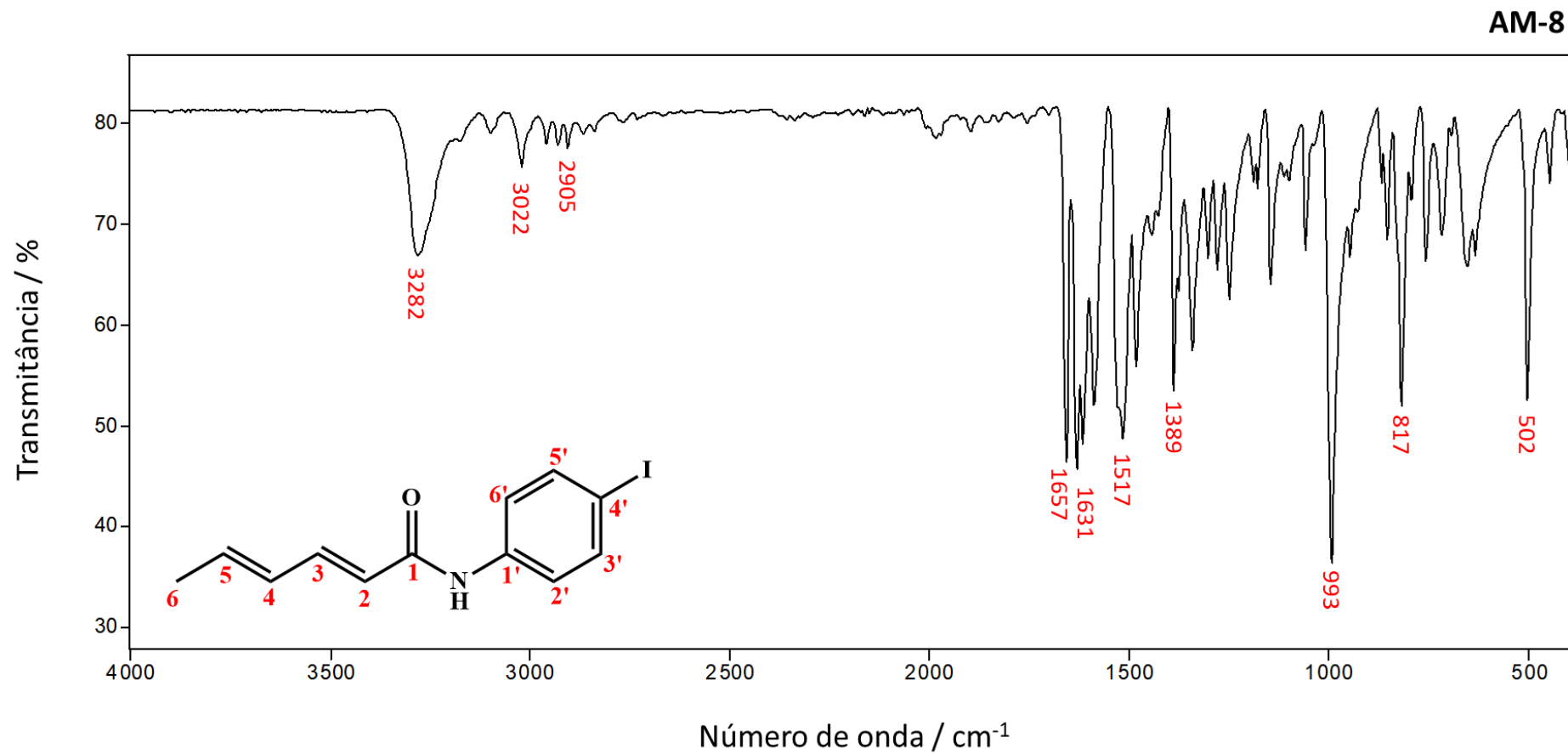


Figura 71: Espectro no infravermelho do composto (AM-8).

AM-8

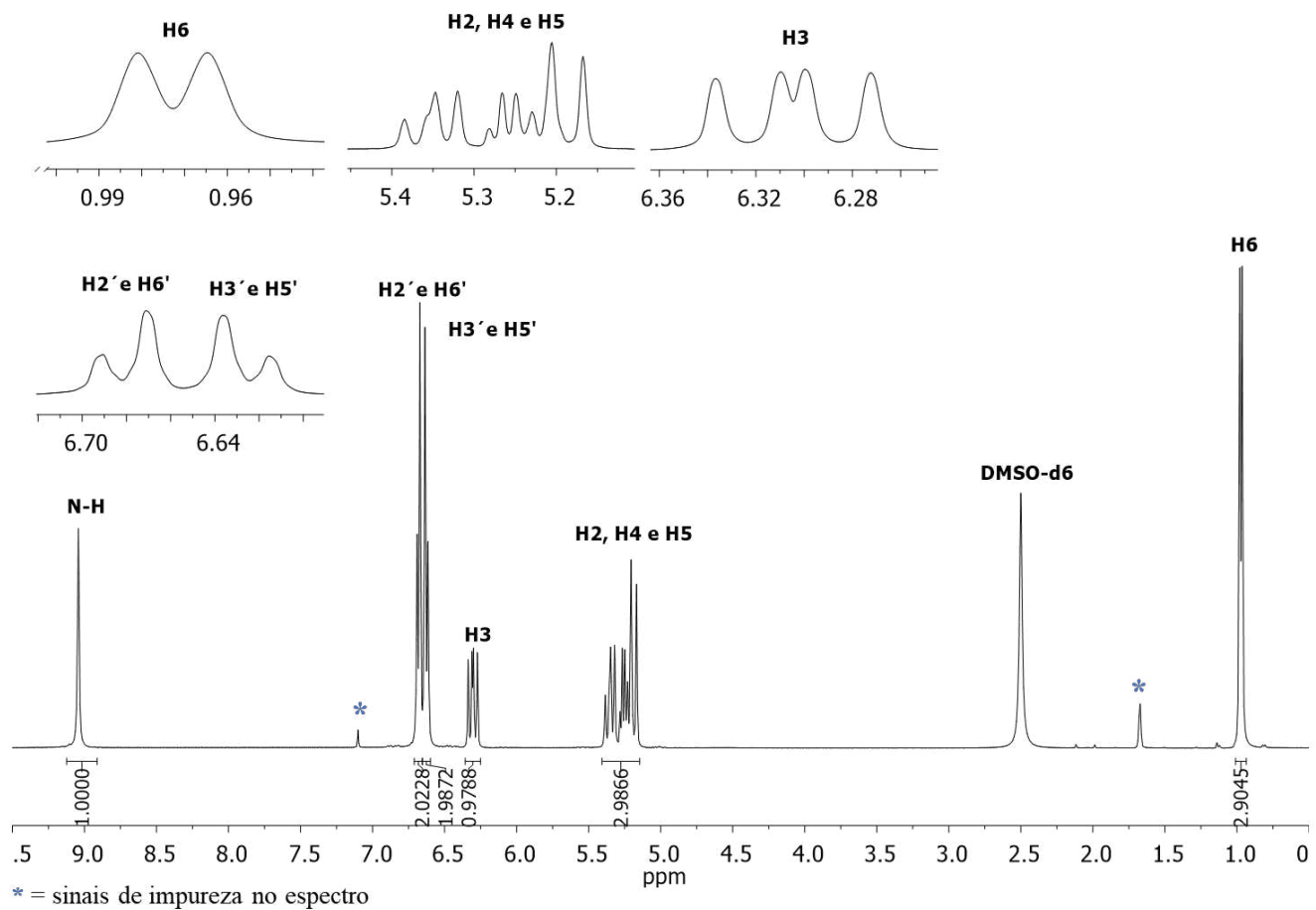
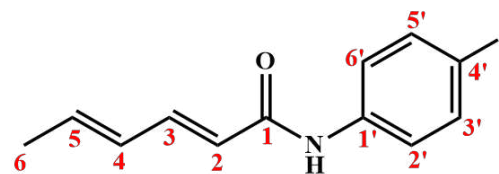


Figura 72: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ_{DMSO-d₆} = 2,50 ppm) do composto (AM-8).

AM-08

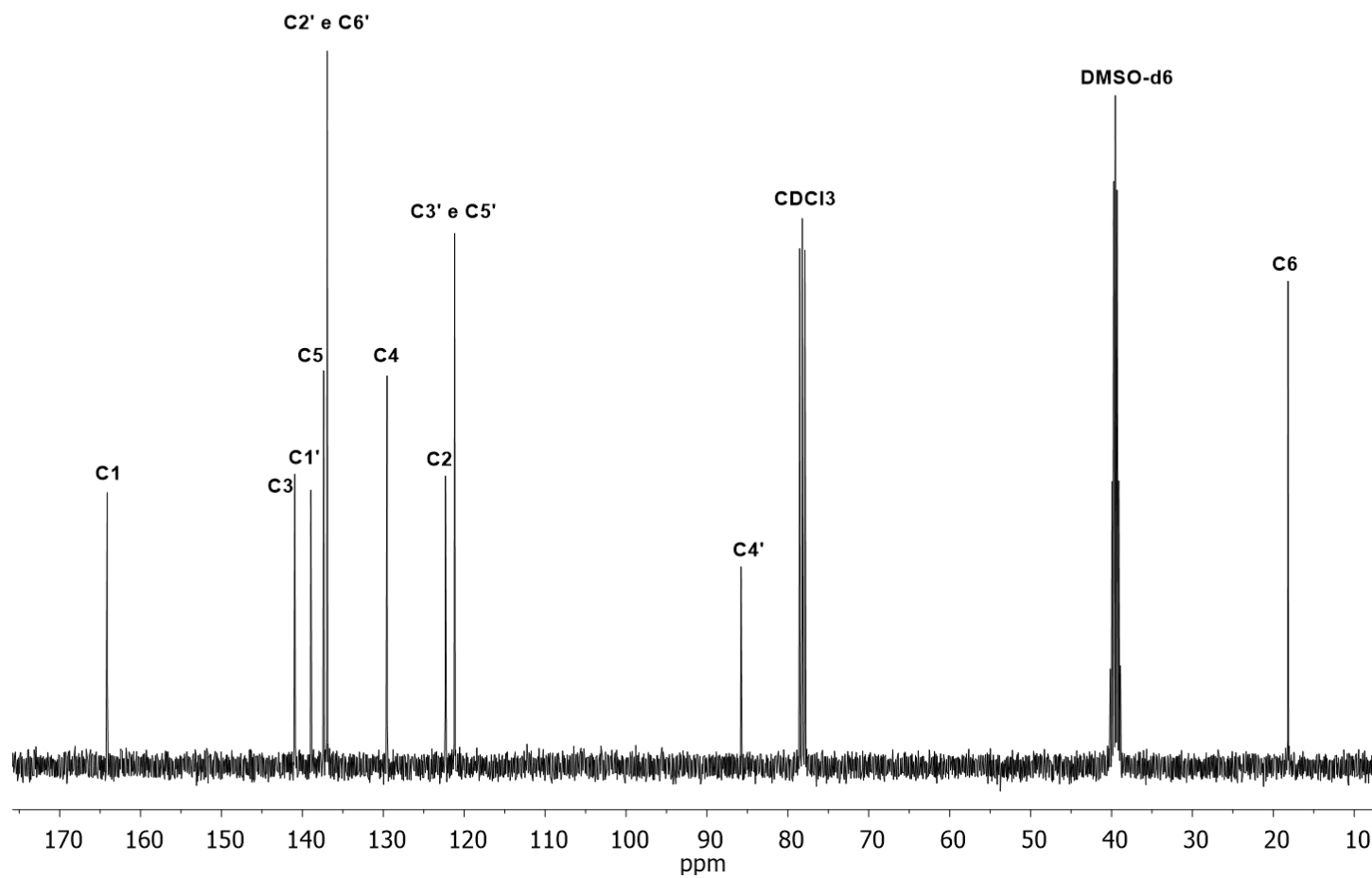
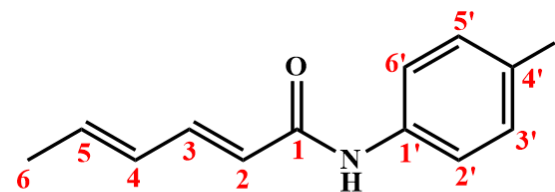


Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ = 39,5 ppm, CDCl₃, δ_{CDCl_3} = 77,00) do composto (AM-8).

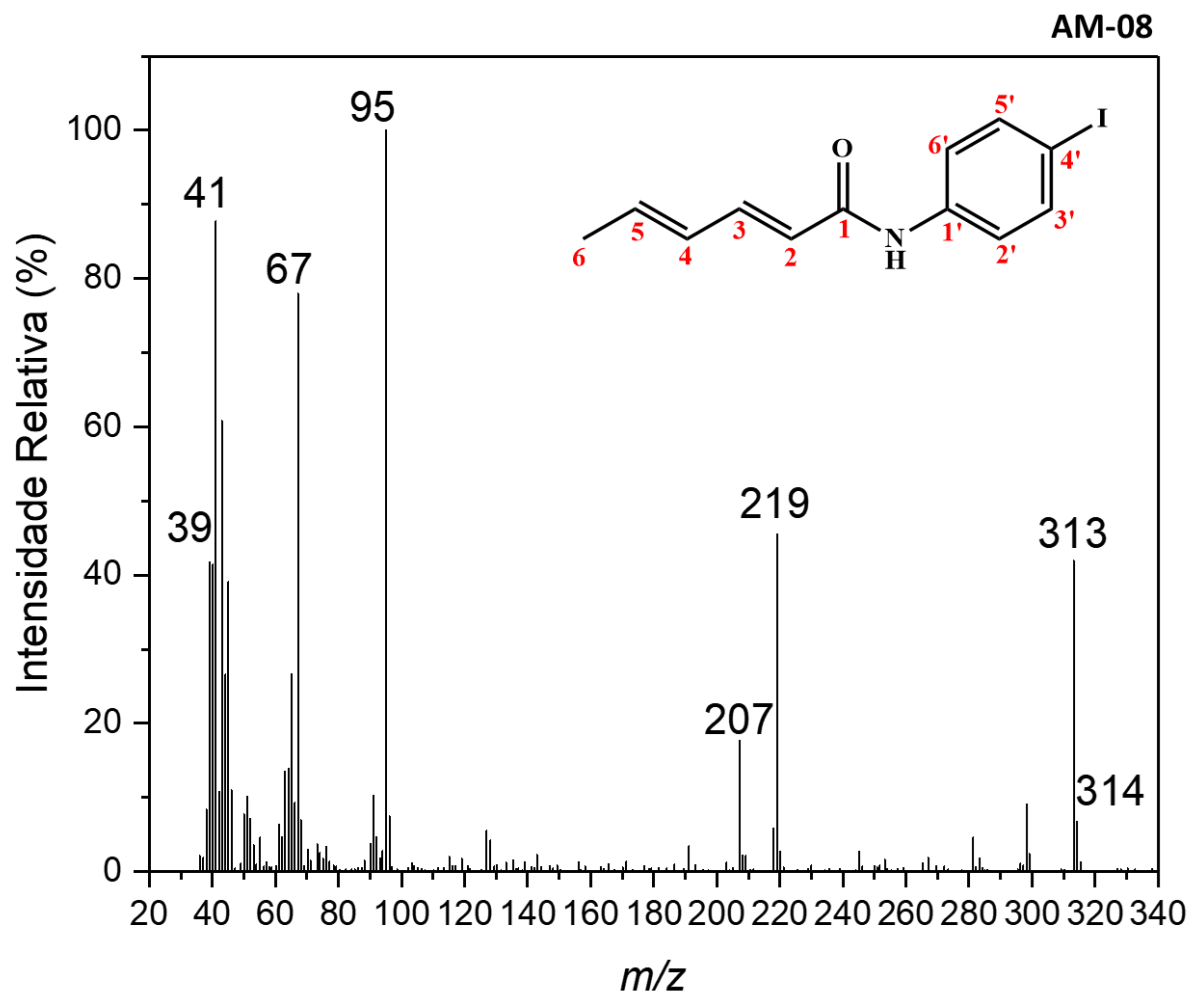


Figura 74: Espectro de massas do composto (AM-8).

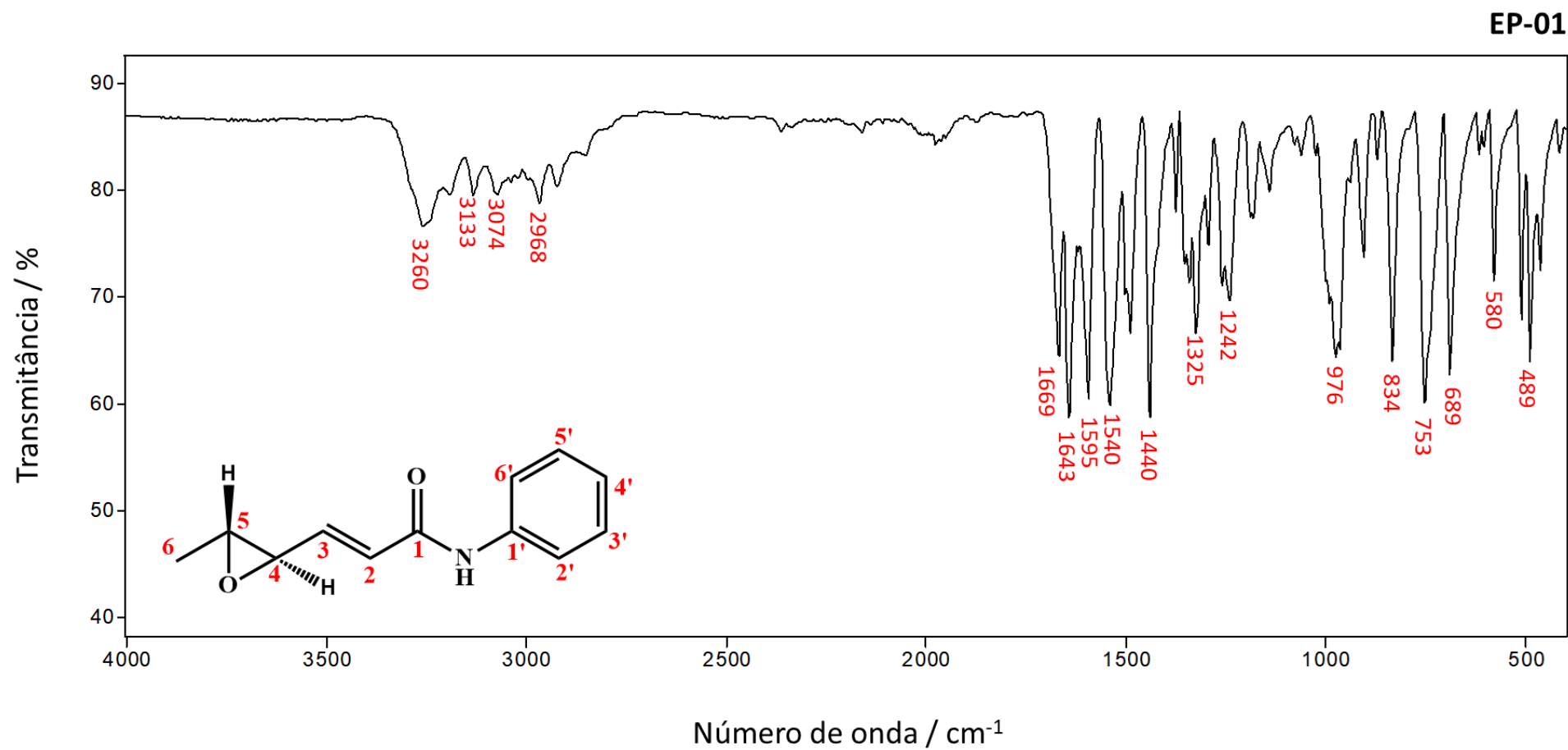


Figura 75: Espectro no infravermelho do composto (**EP-1**).

EP-01

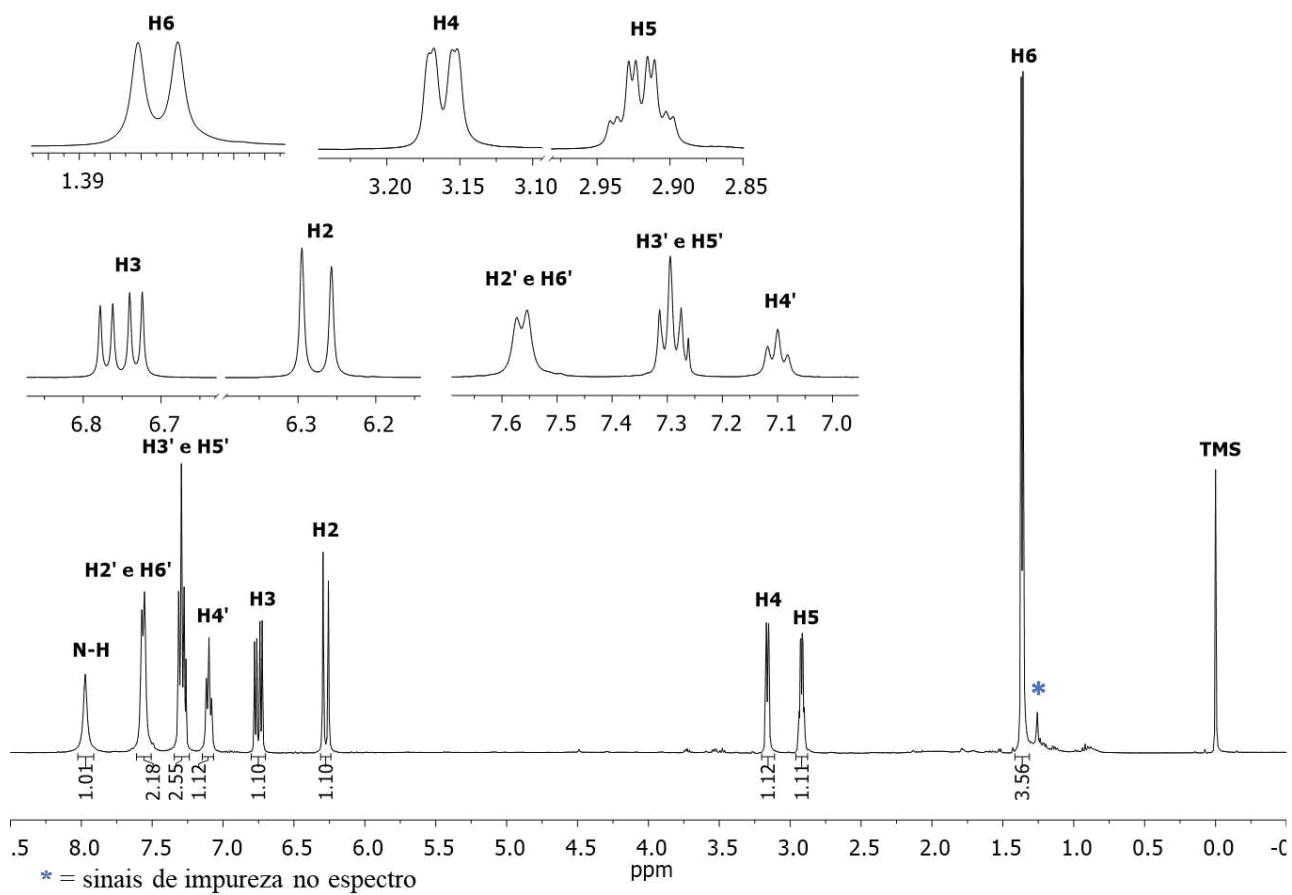
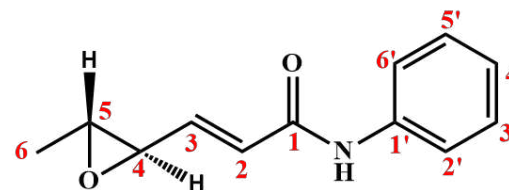


Figura 76: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm) do composto (EP-1).

EP-01

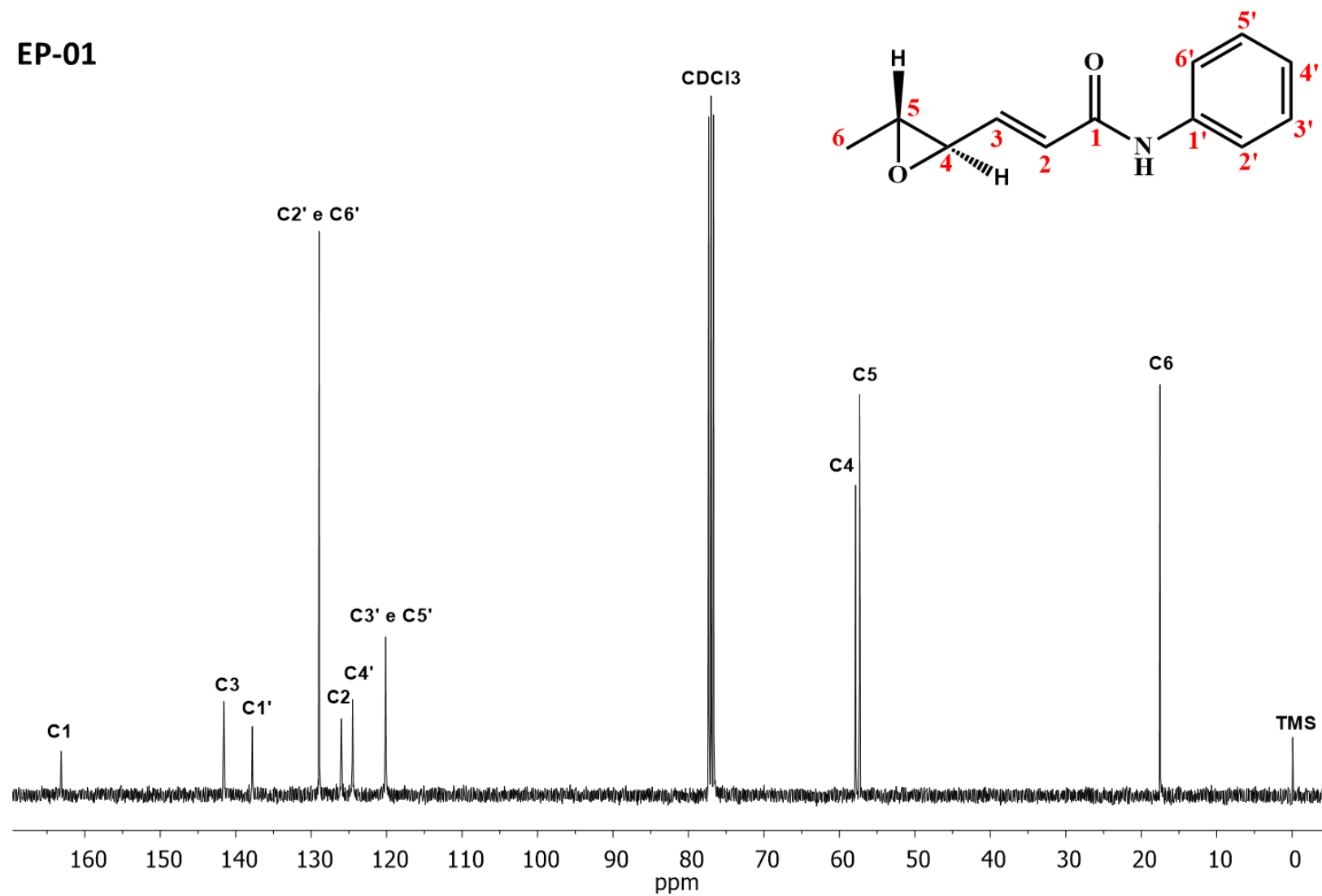


Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (EP-1).

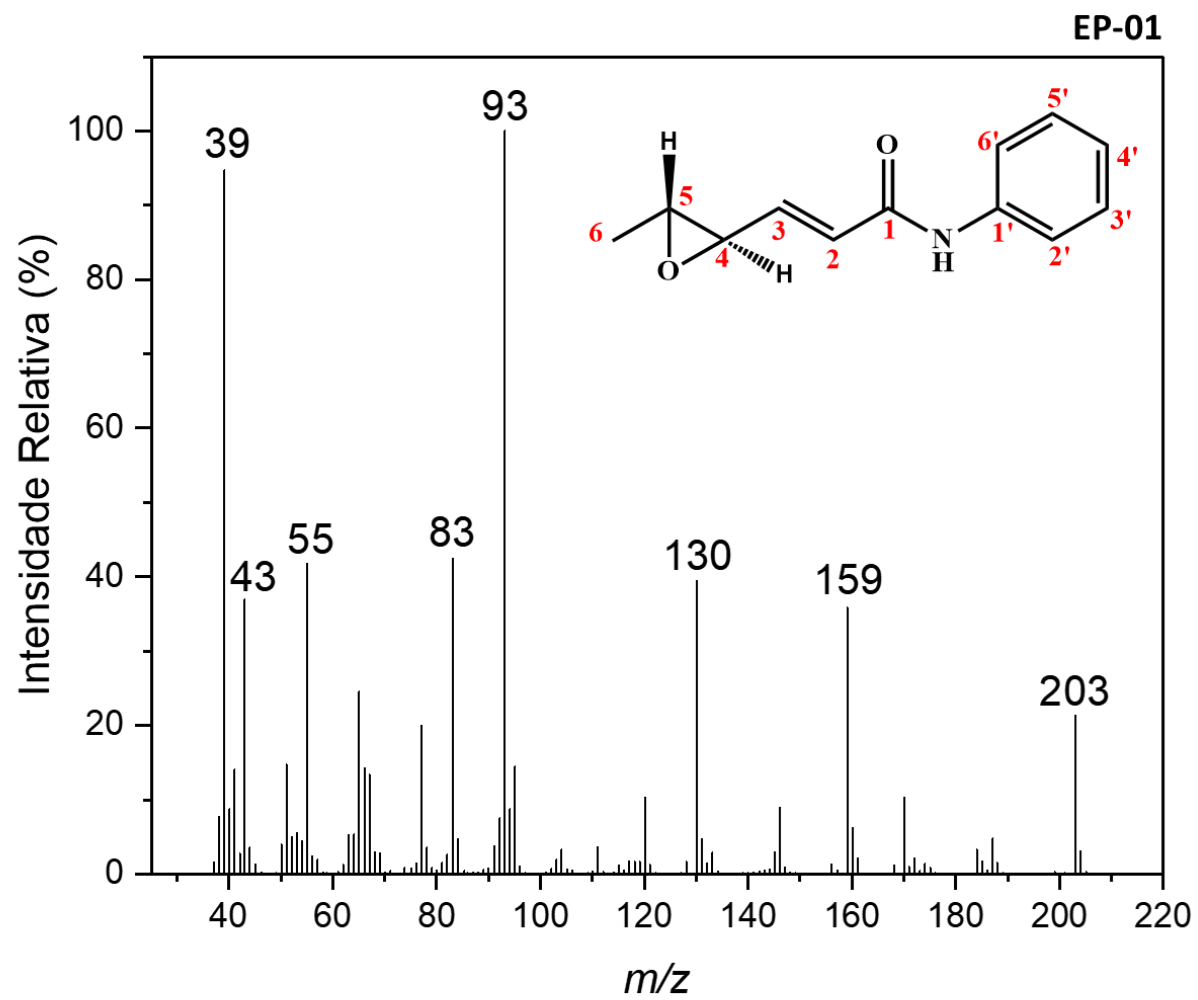


Figura 78: Espectro de massas do composto (**EP-1**).

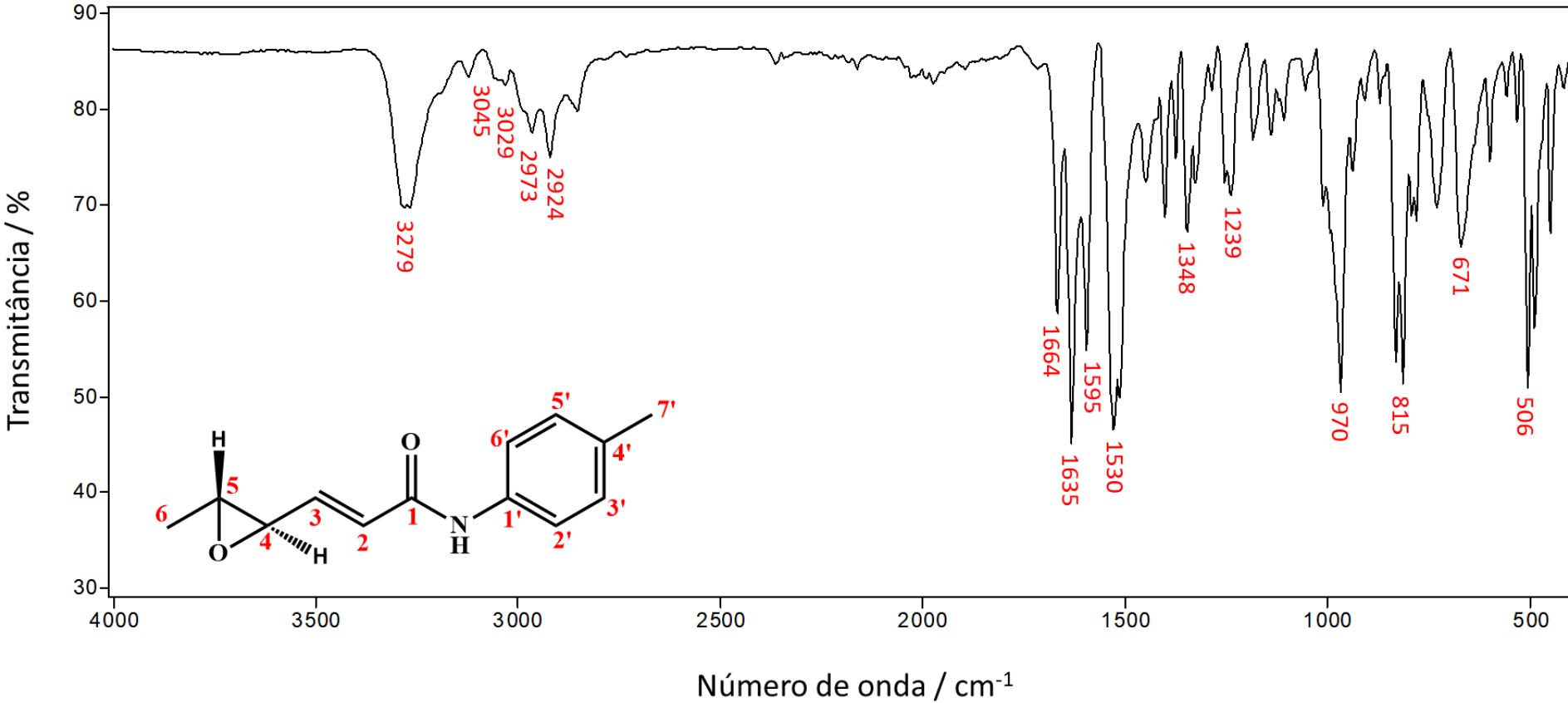
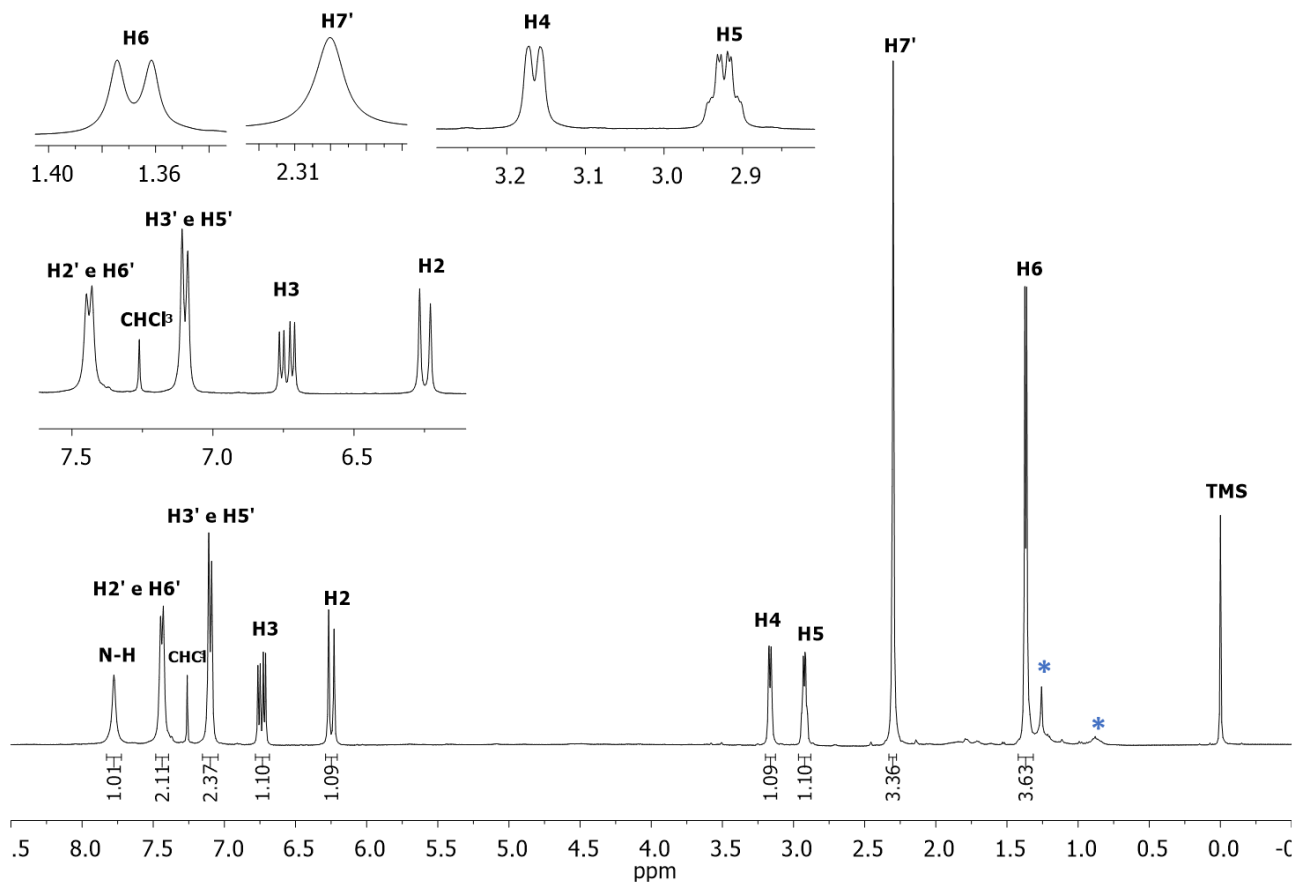
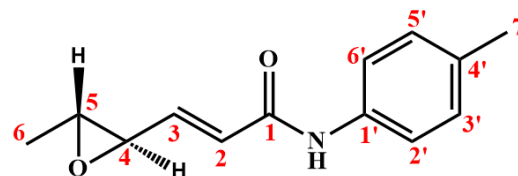


Figura 79: Espectro no infravermelho do composto (EP-2).

EP-02



* = sinais de impureza no espectro.

Figura 80: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm) do composto (EP-2).

EP-02

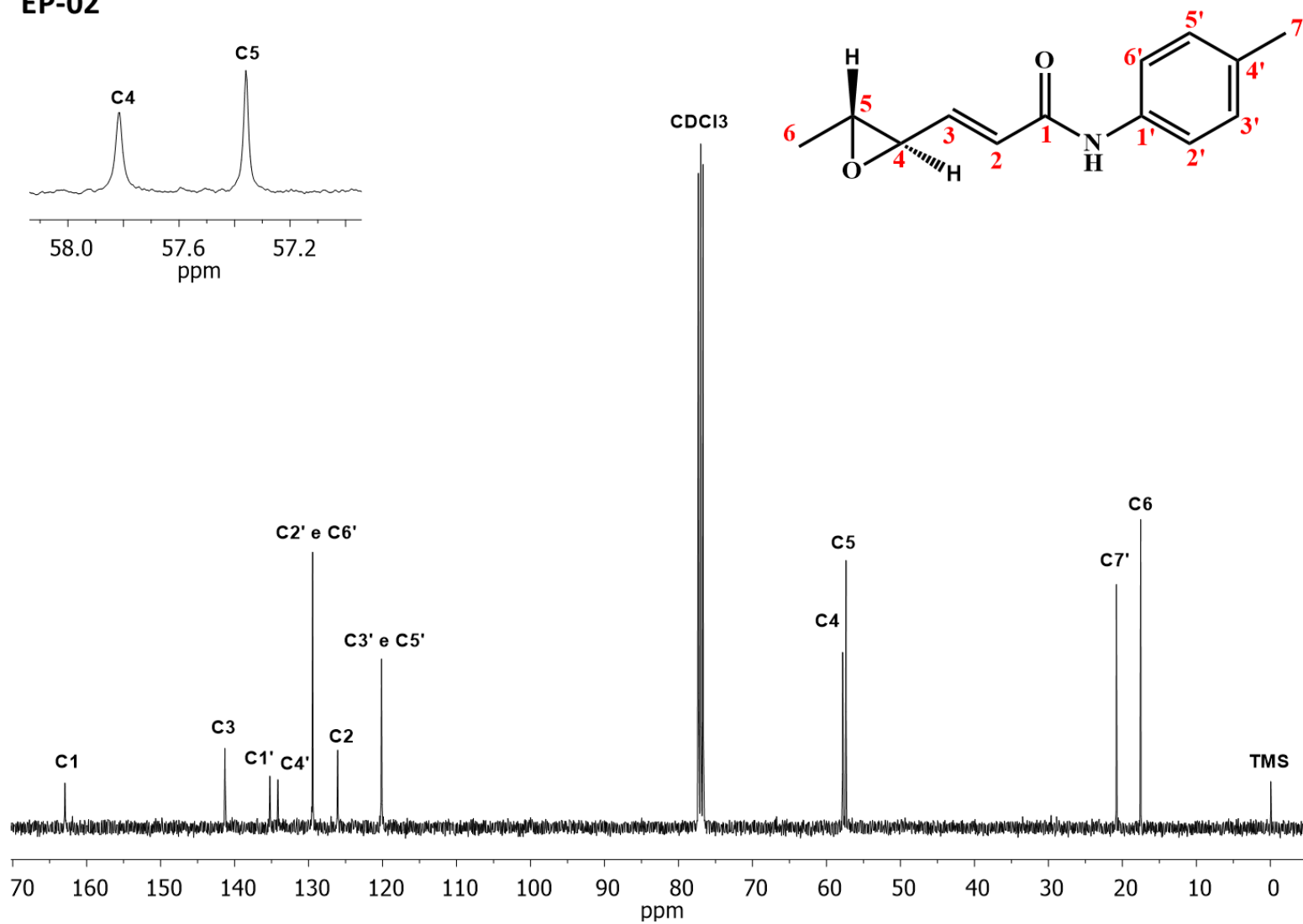


Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (EP-2).

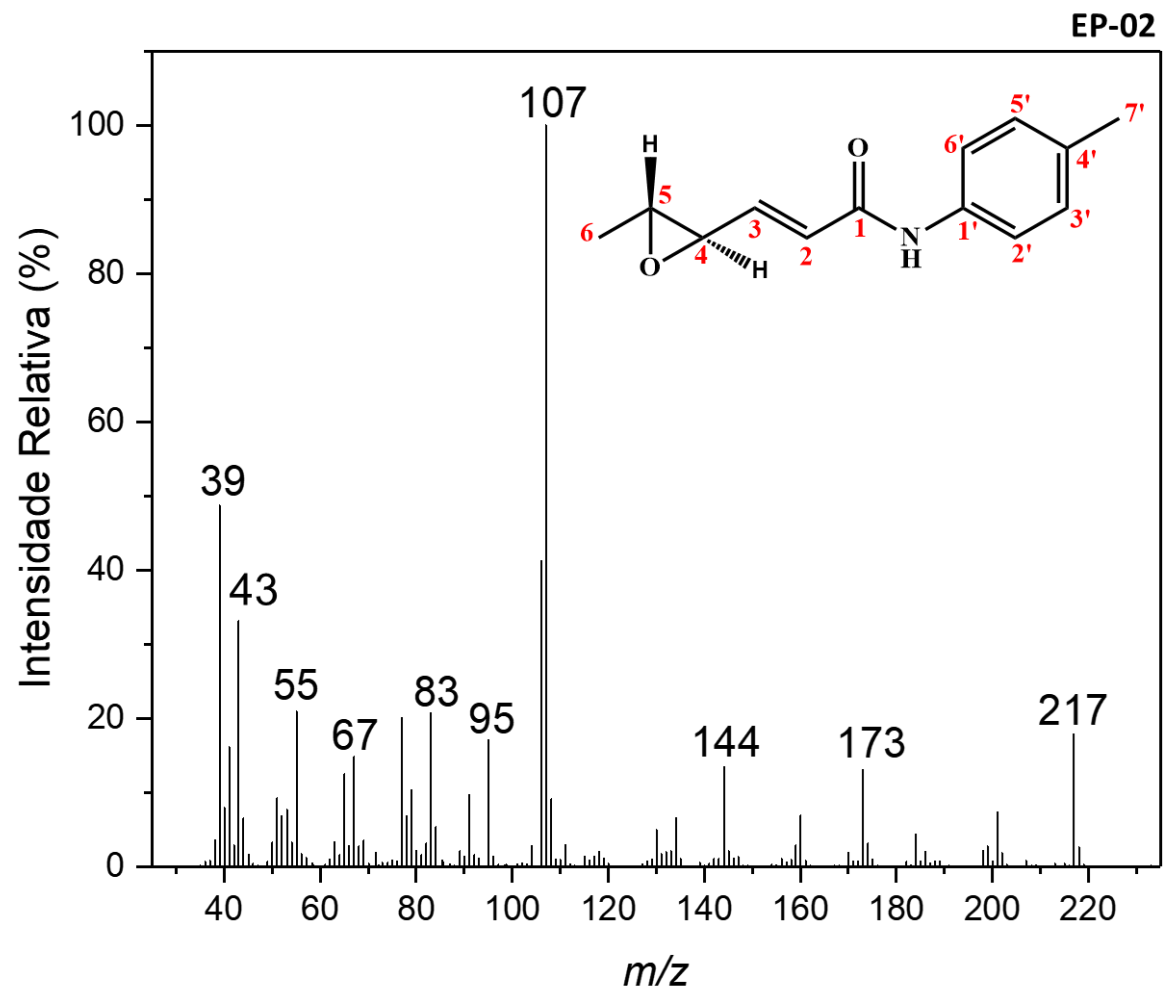


Figura 82: Espectro de massas do composto (EP-2).

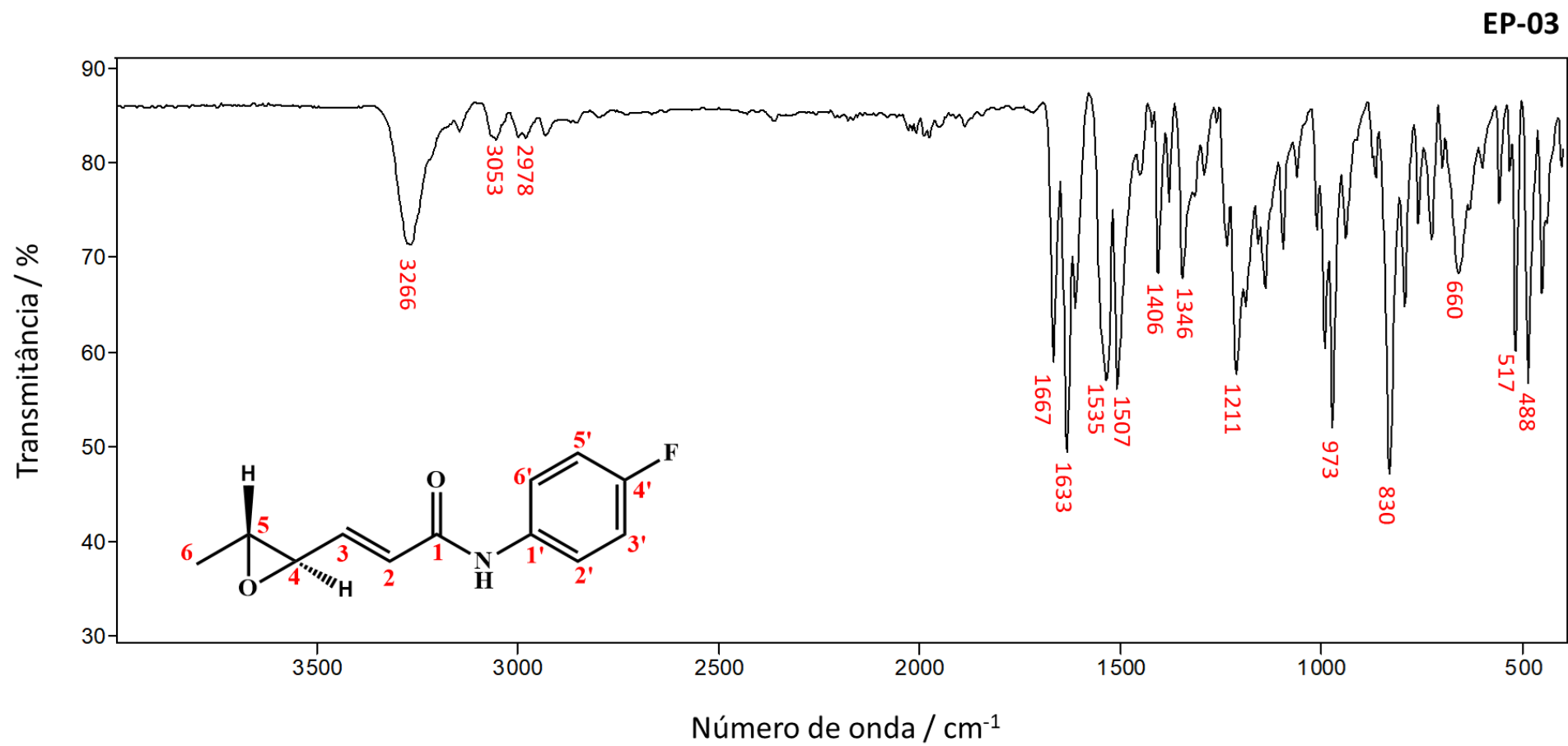


Figura 83: Espectro no infravermelho do composto (EP-3).

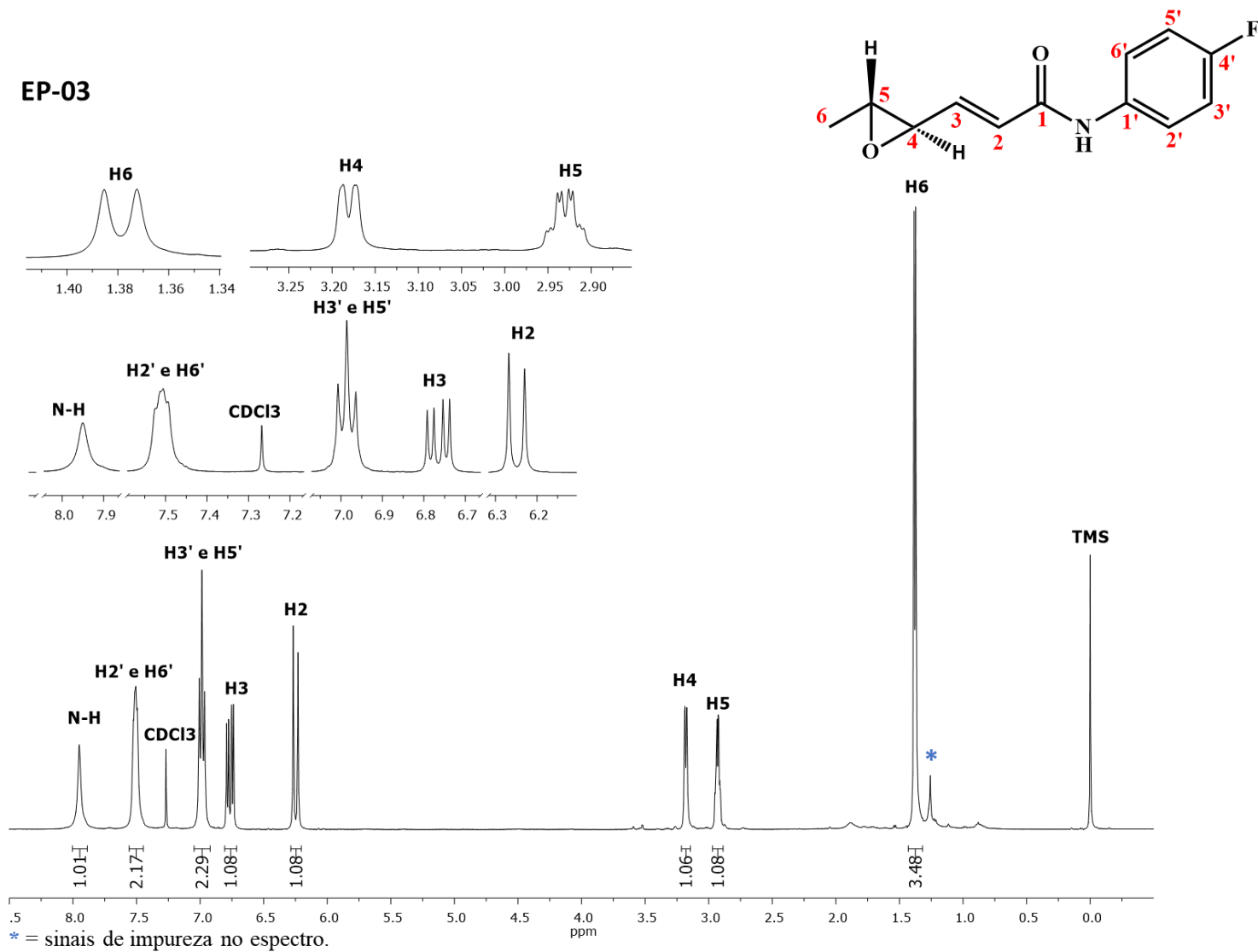


Figura 84: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm) do composto (**EP-3**).

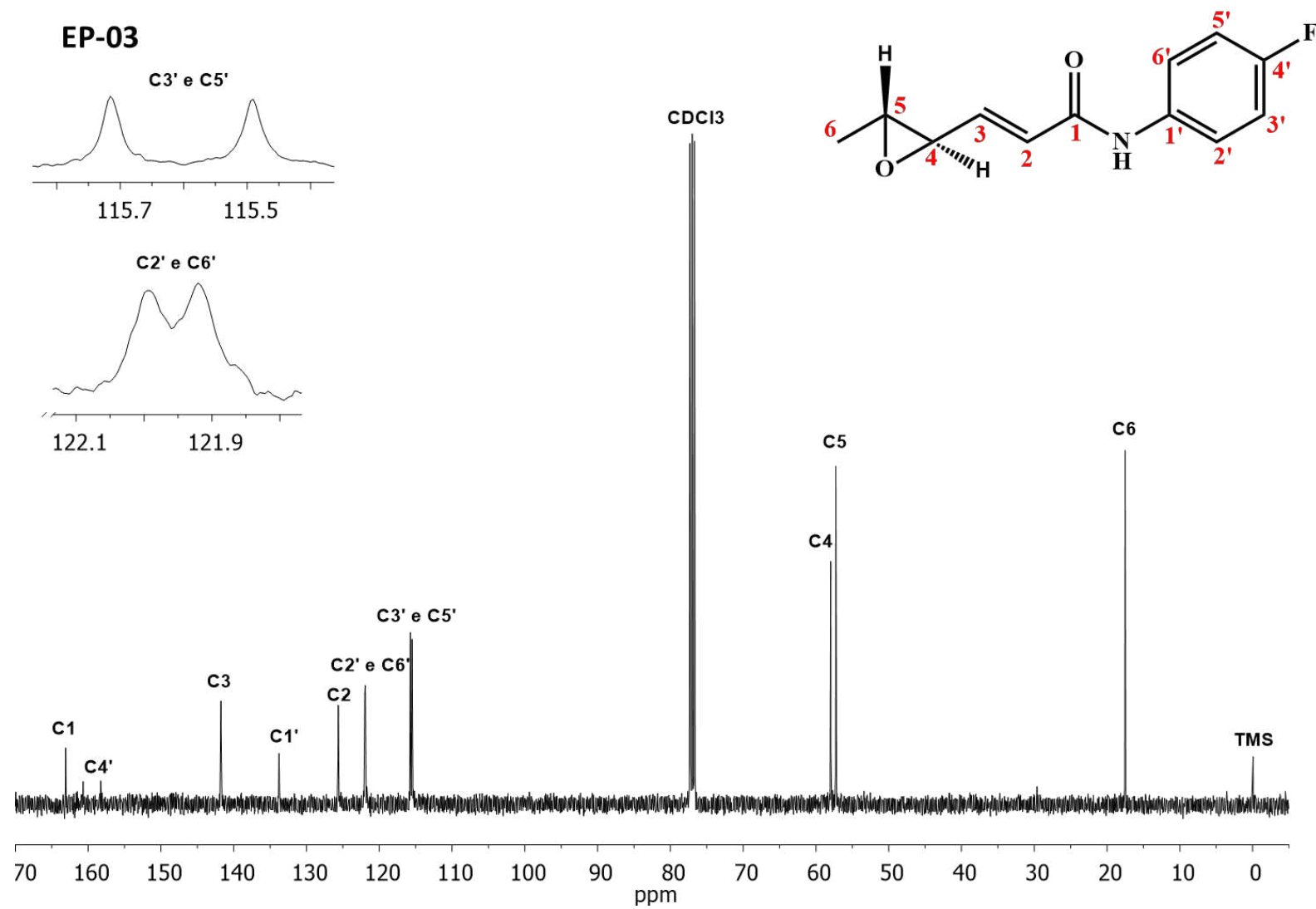


Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (**EP-3**).

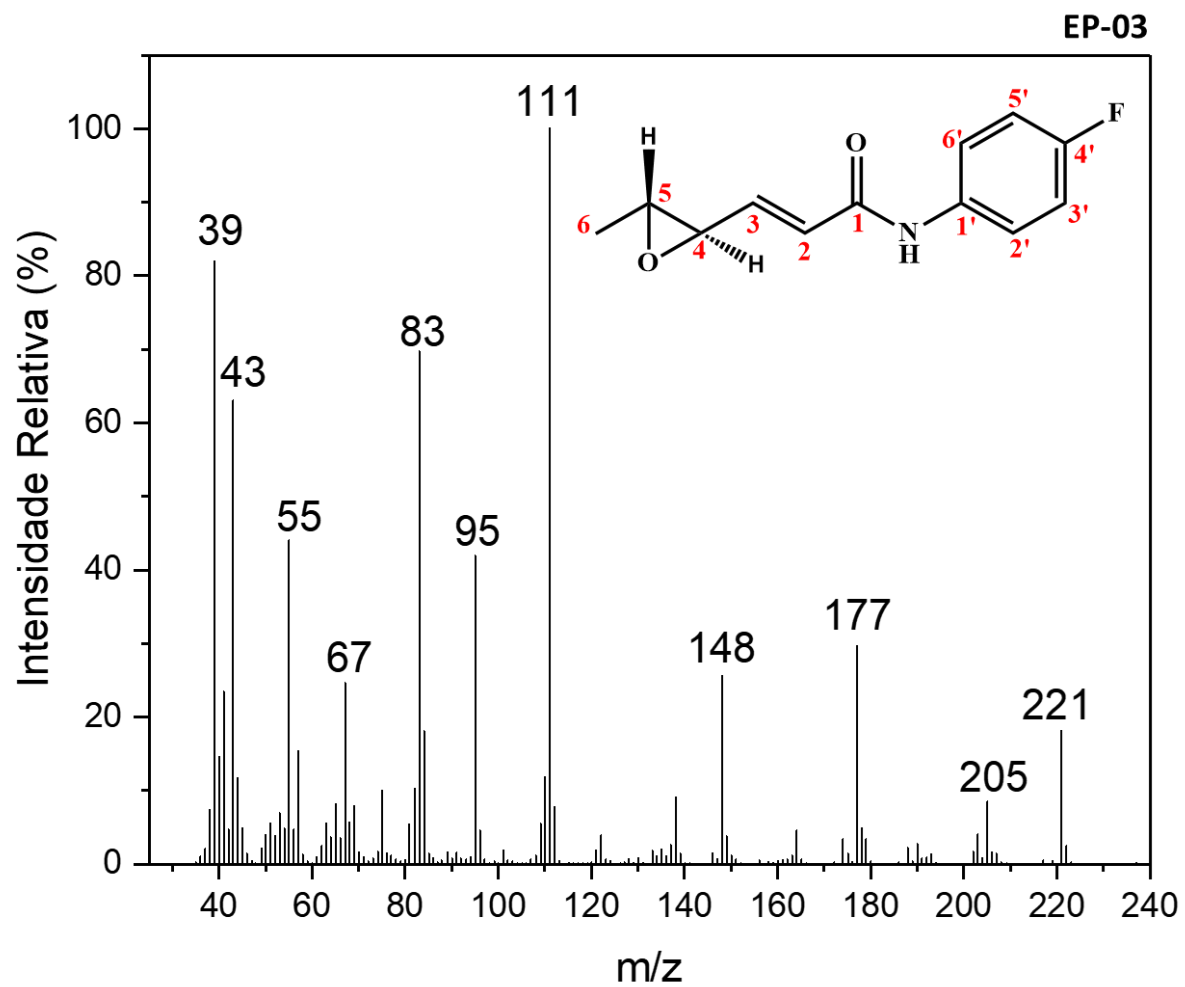


Figura 86: Espectro de massas do composto (**EP-3**).

EP-04

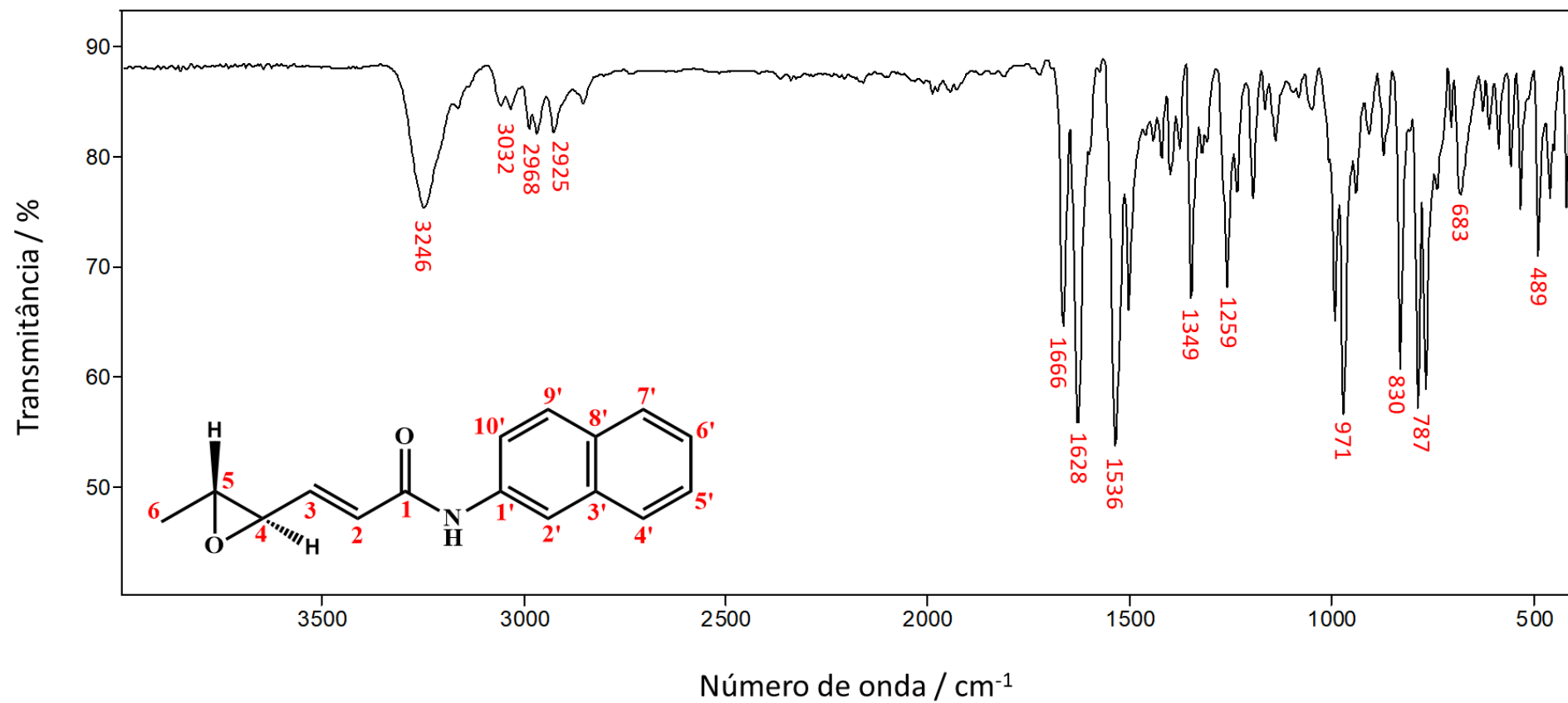
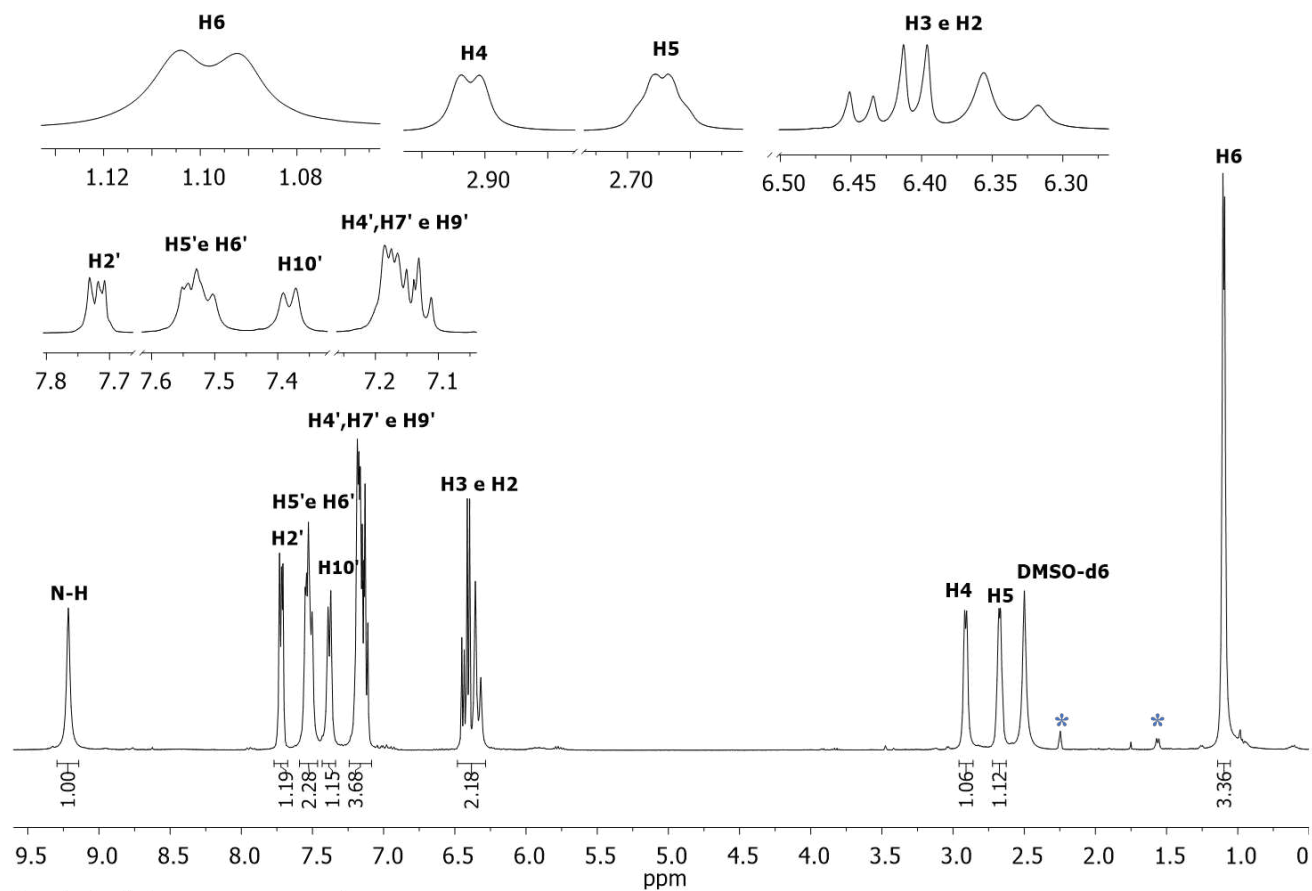
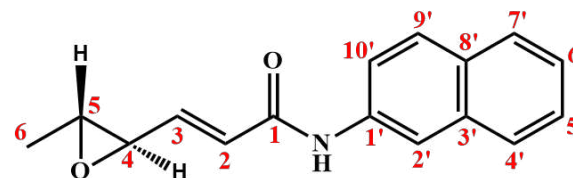


Figura 87: Espectro no infravermelho do composto (EP-4).

EP-04



* = sinais de impureza no espectro.

Figura 88: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 2,50$ ppm) do composto (EP-4).

EP-04

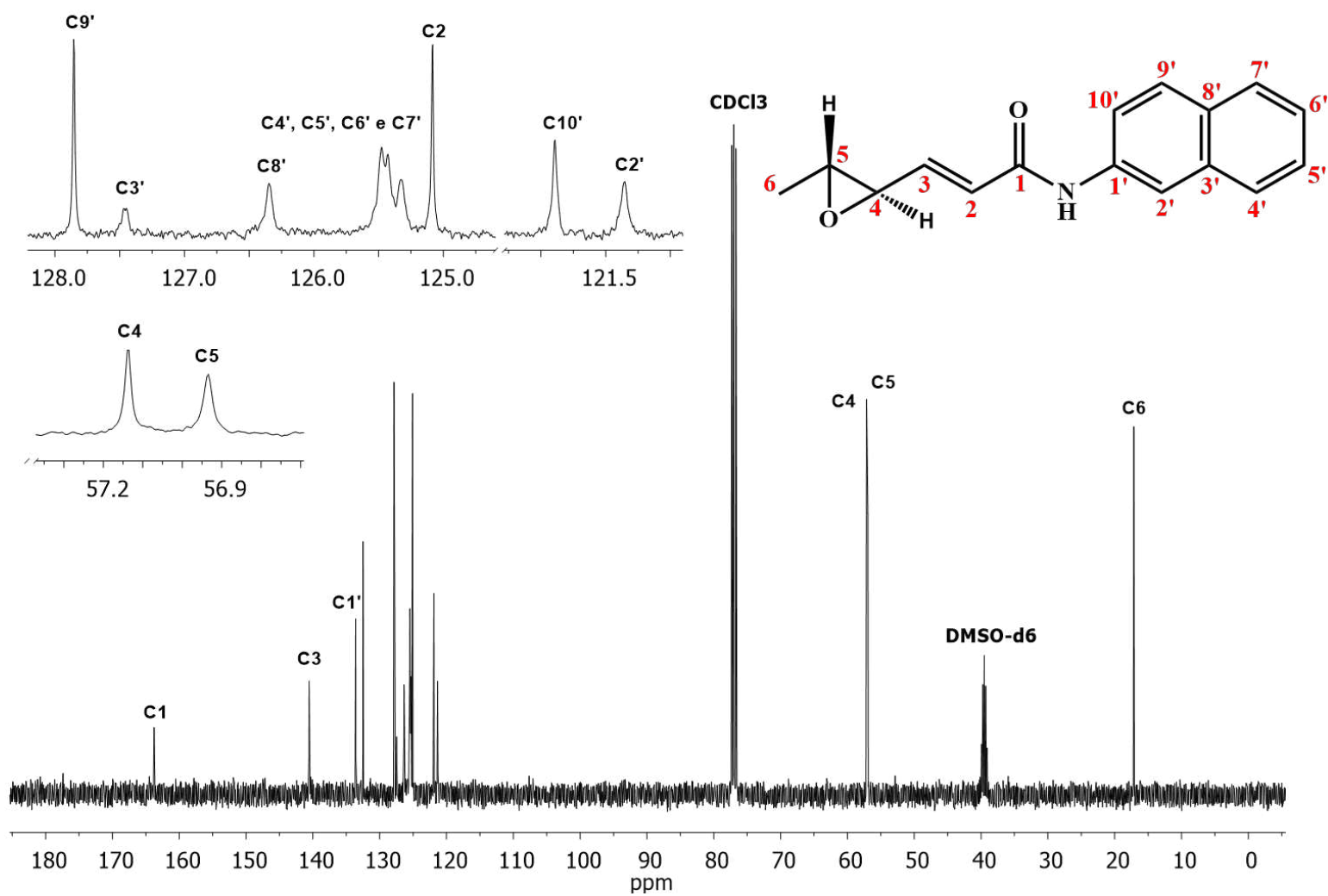


Figura 89: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 39,5$ ppm) do composto (EP-4).

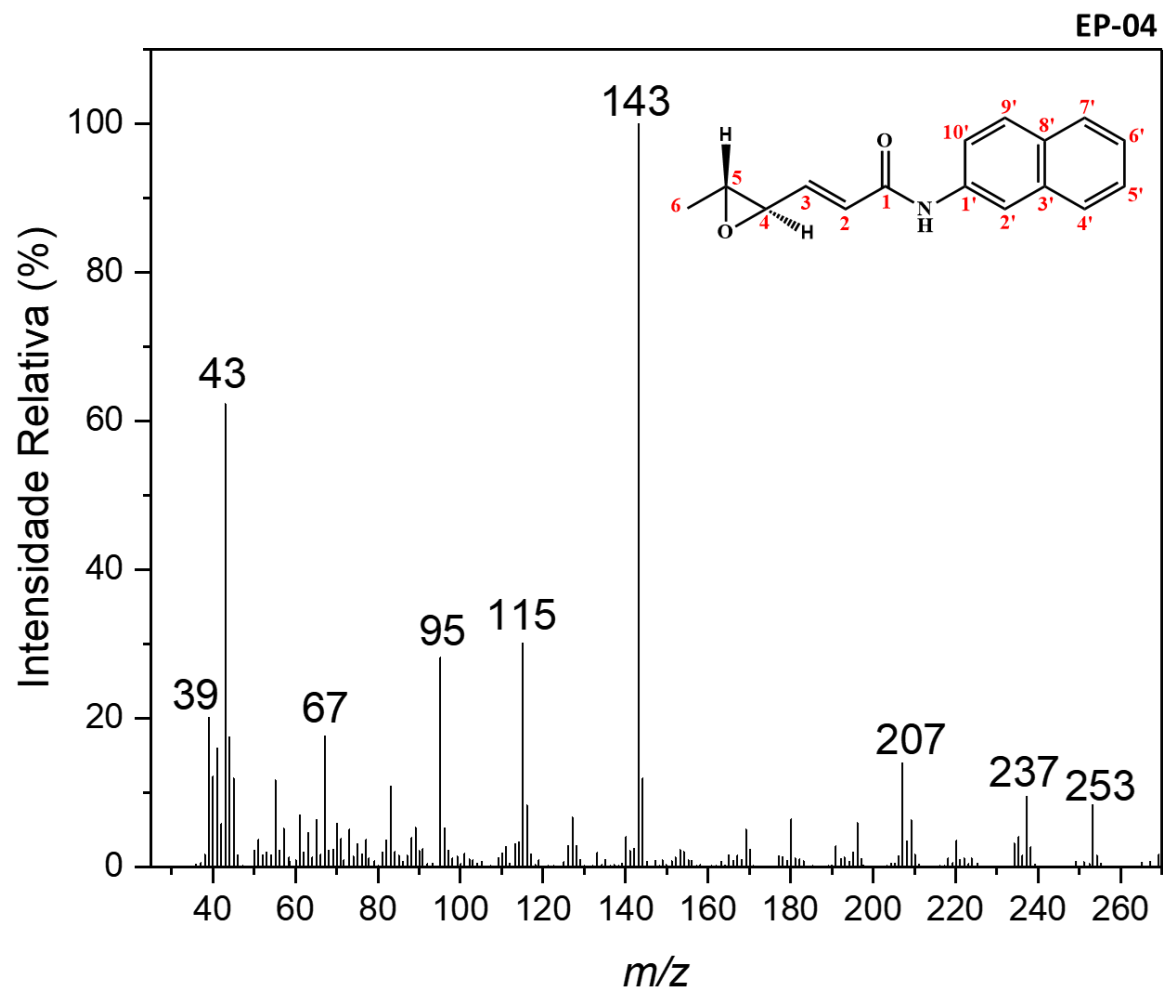


Figura 90: Espectro de massas do composto (EP-4).

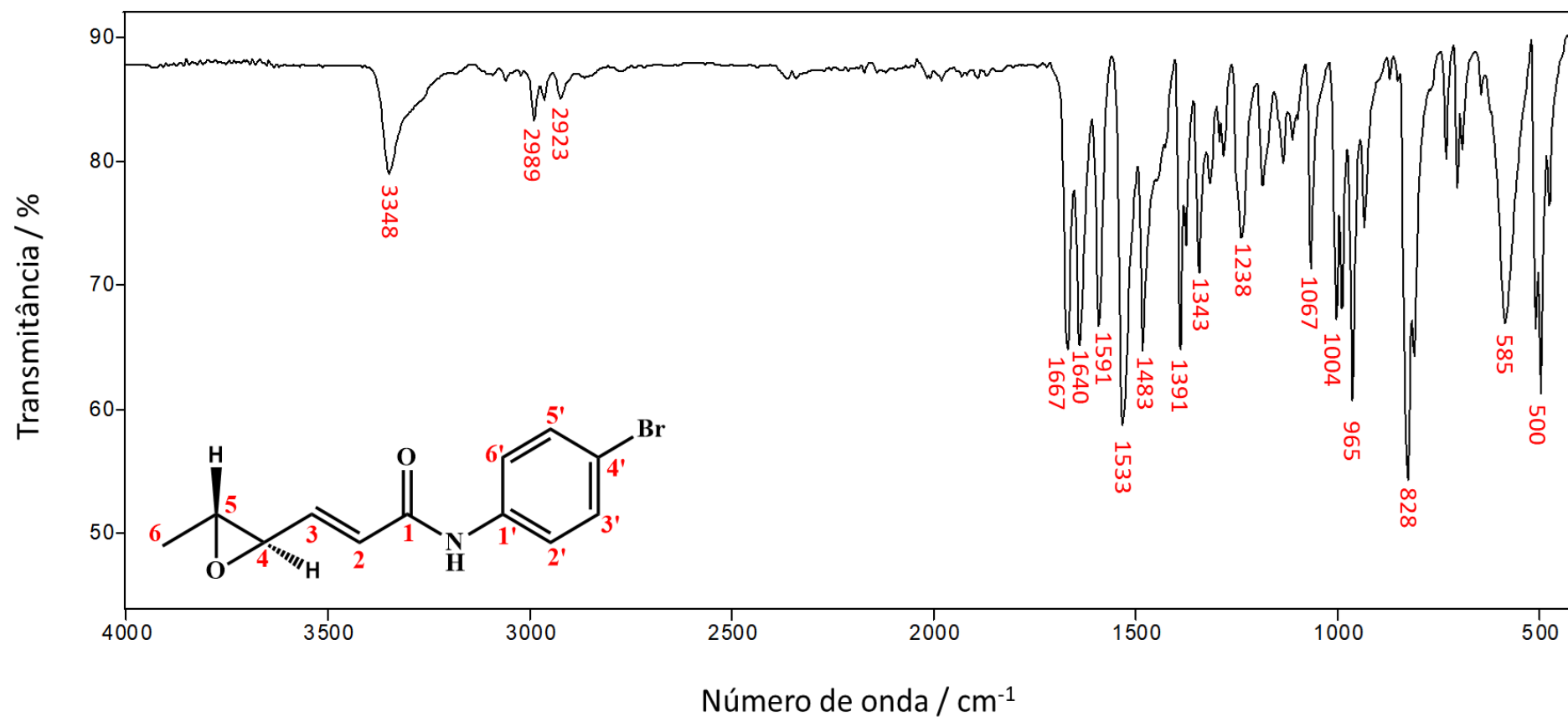


Figura 91: Espectro no infravermelho do composto (EP-6).

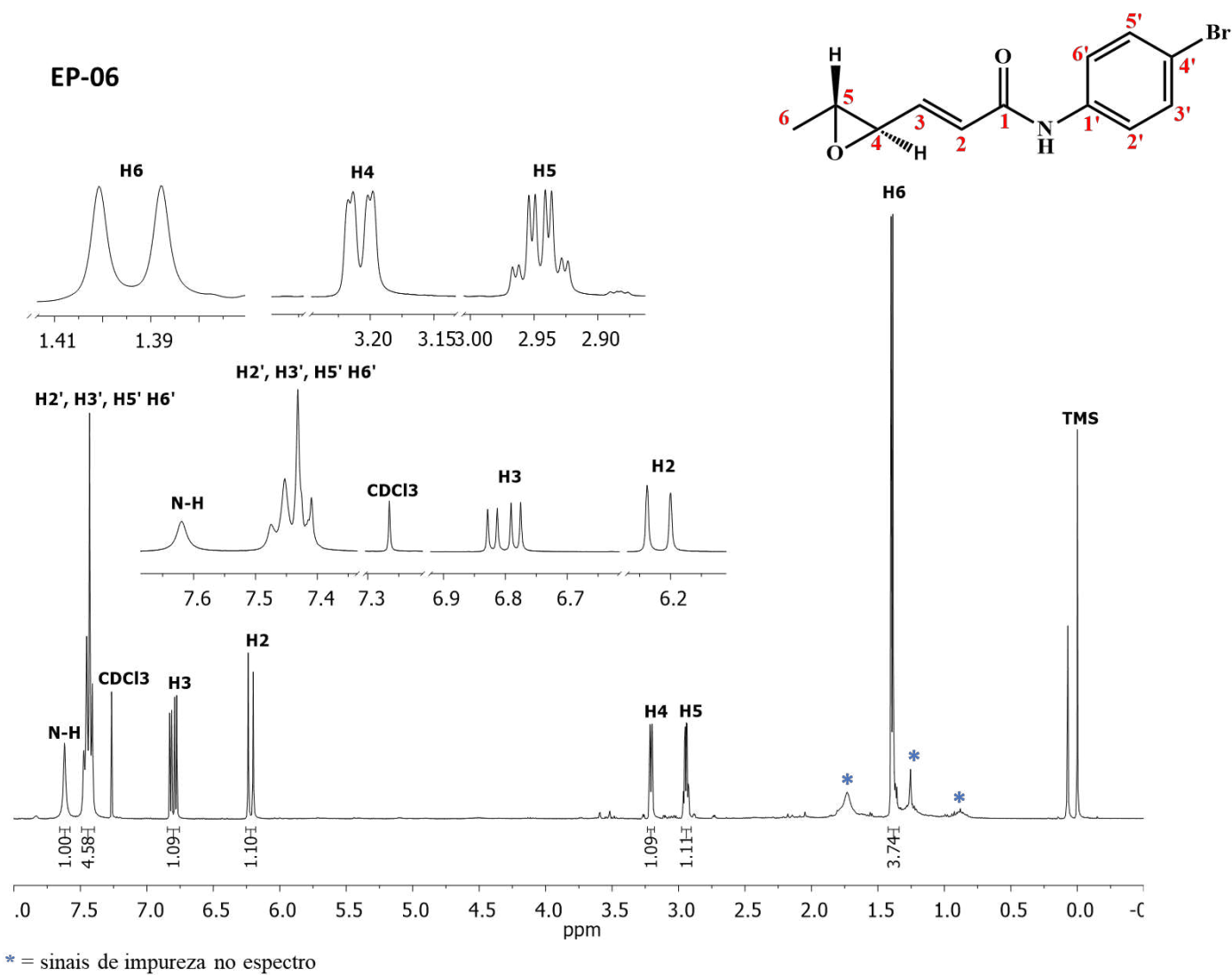


Figura 92: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm) do composto (**EP-6**).

EP-06

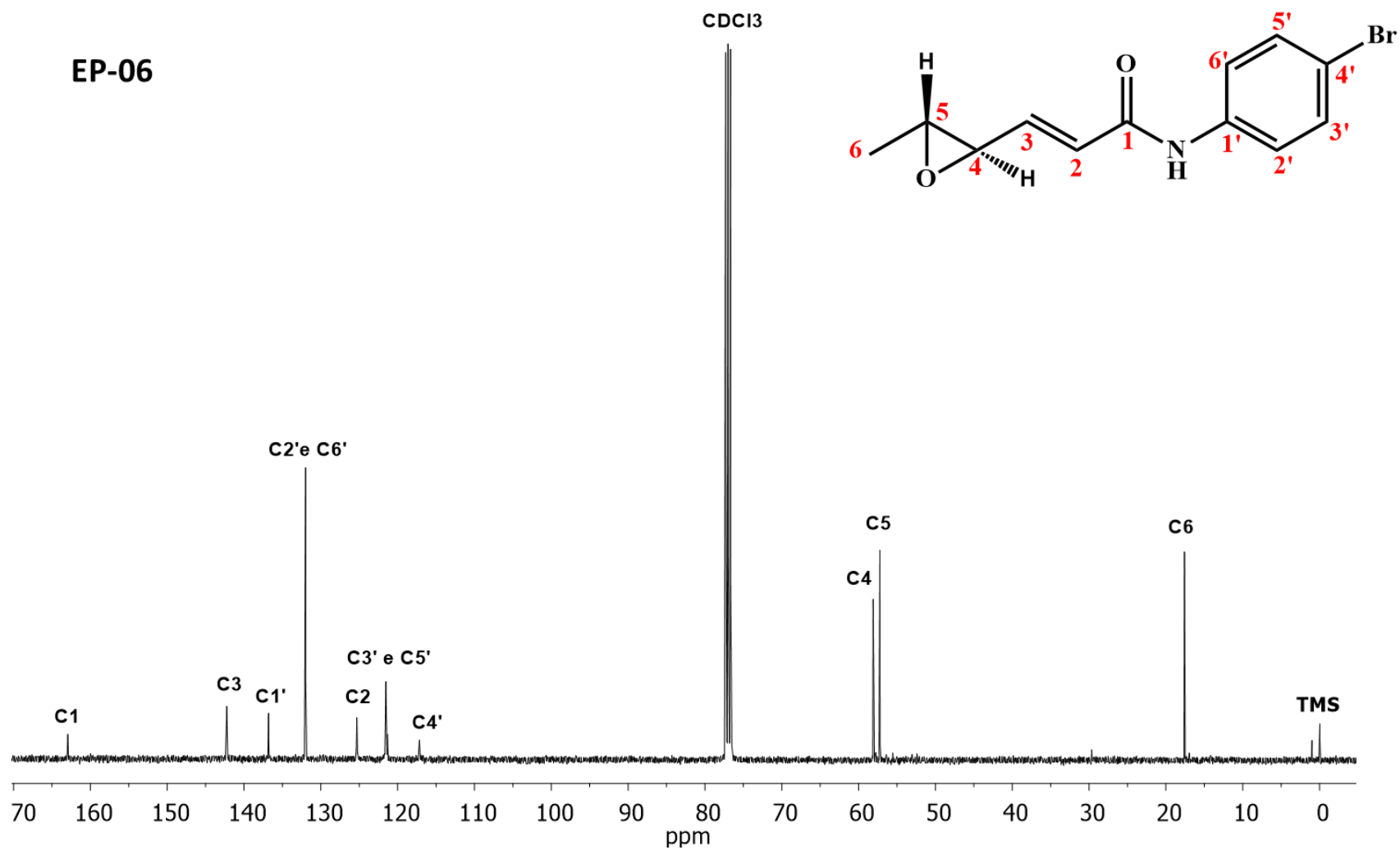


Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (EP-6).

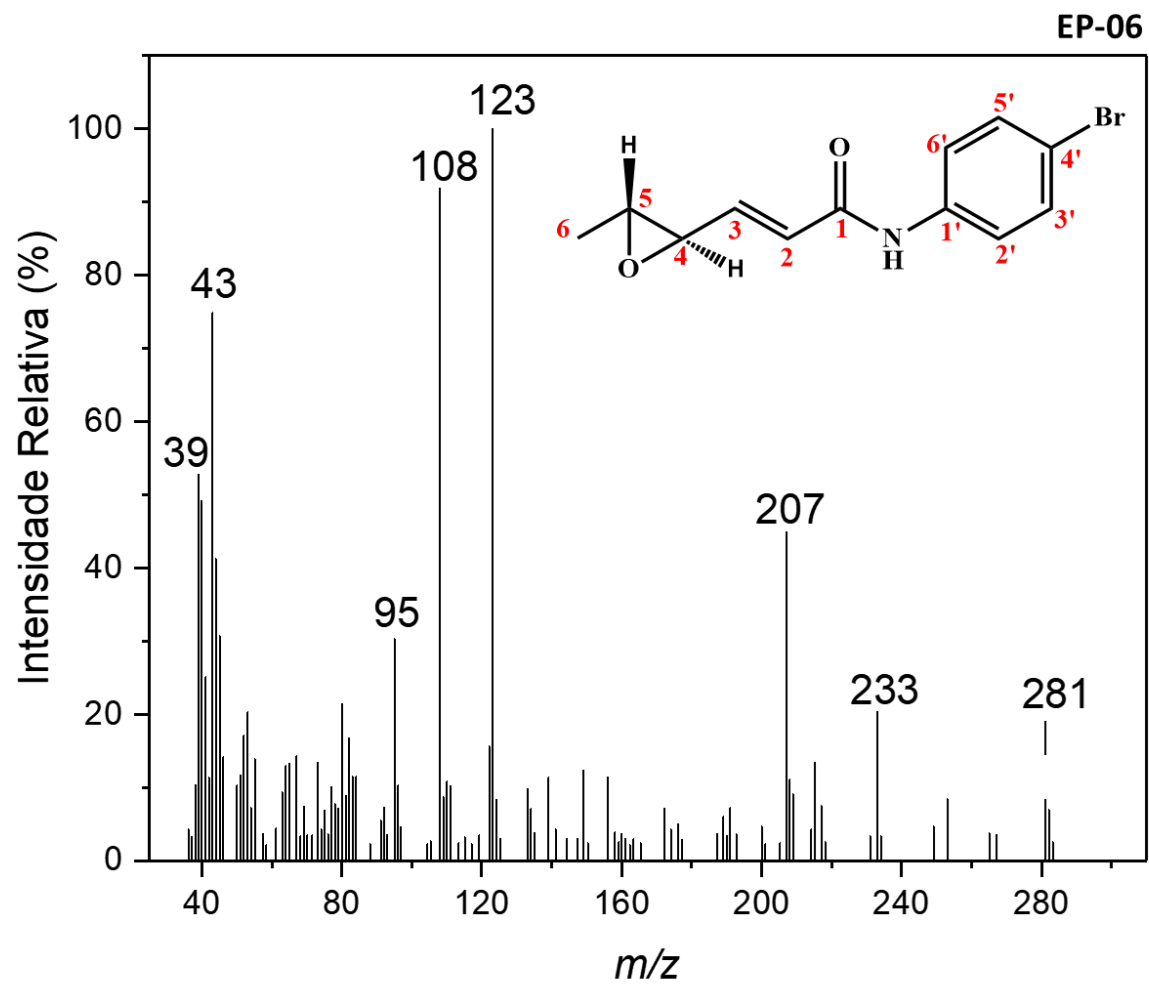


Figura 94: Espectro de massas do composto (**EP-6**).

EP-07

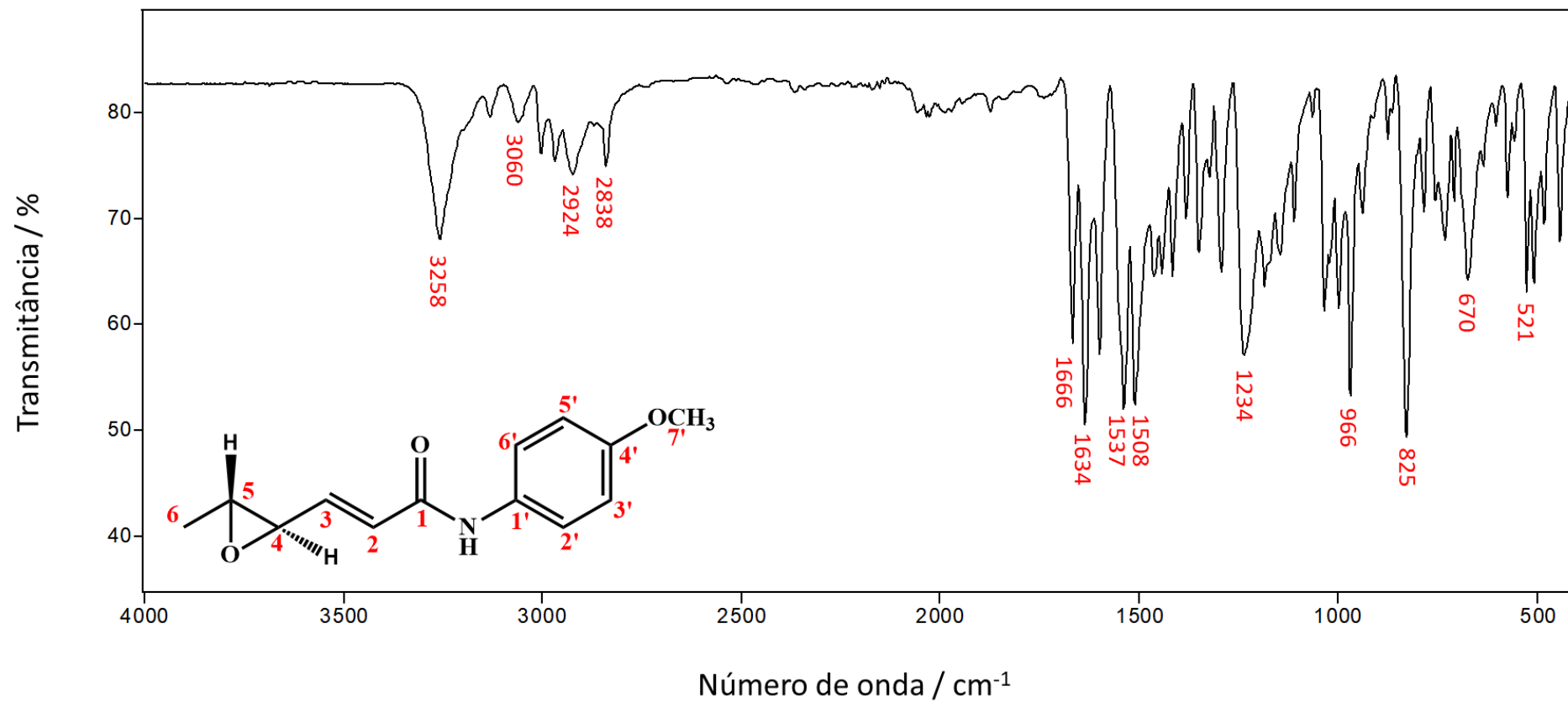


Figura 95: Espectro no infravermelho do composto (EP-7).

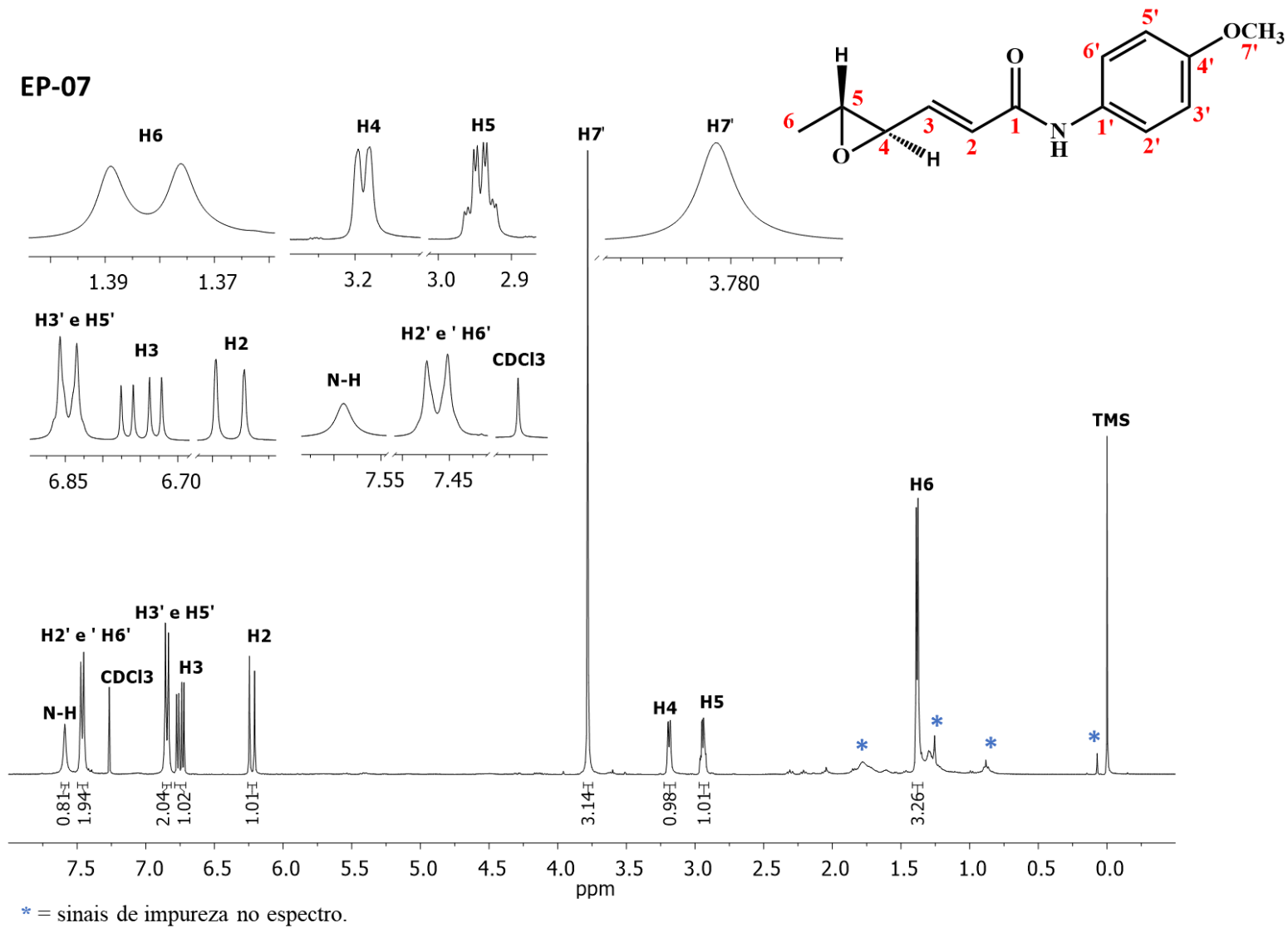


Figura 96: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} = 0,00 ppm) do composto (**EP-7**).

EP-07

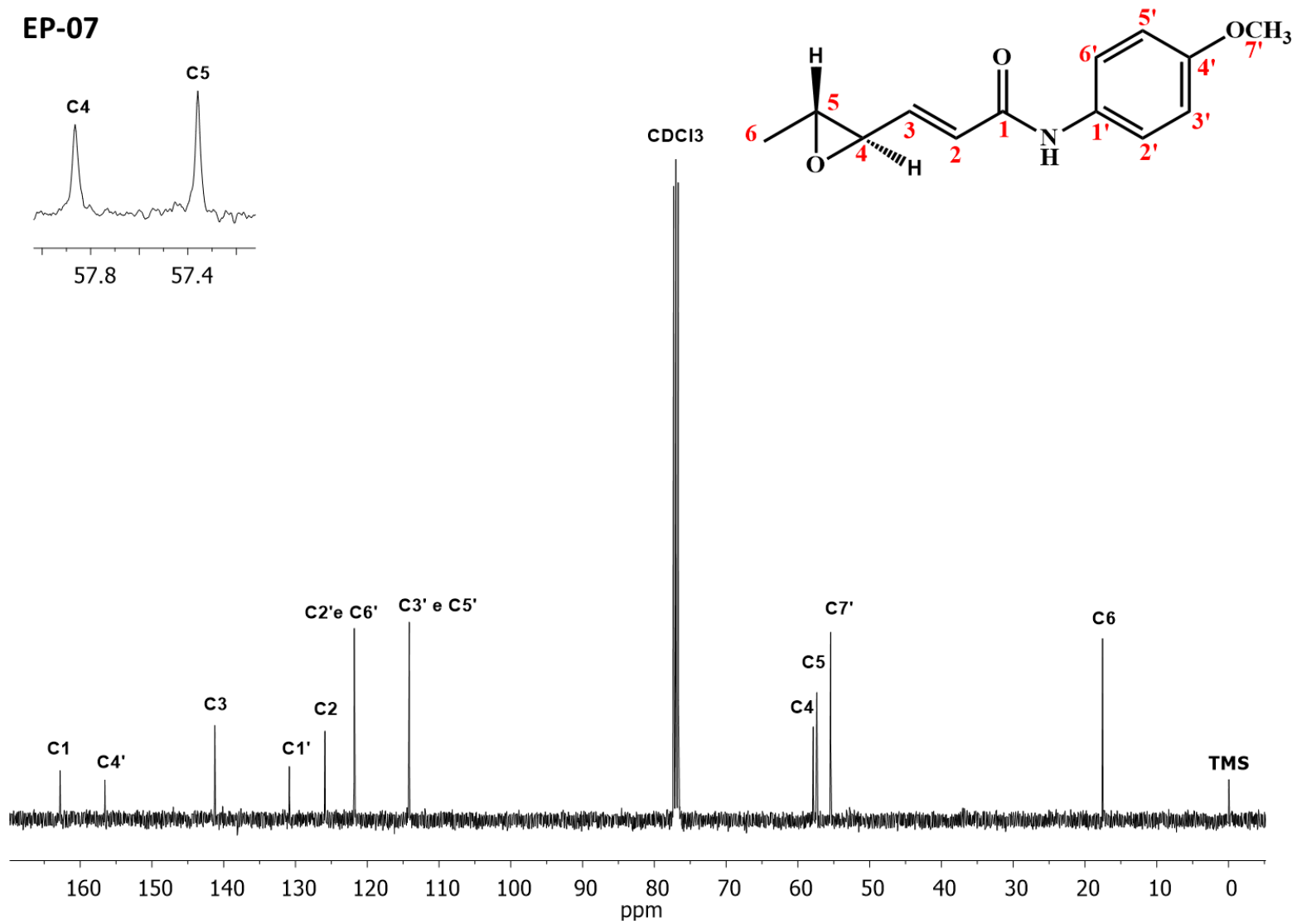


Figura 97: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) do composto (EP-7).

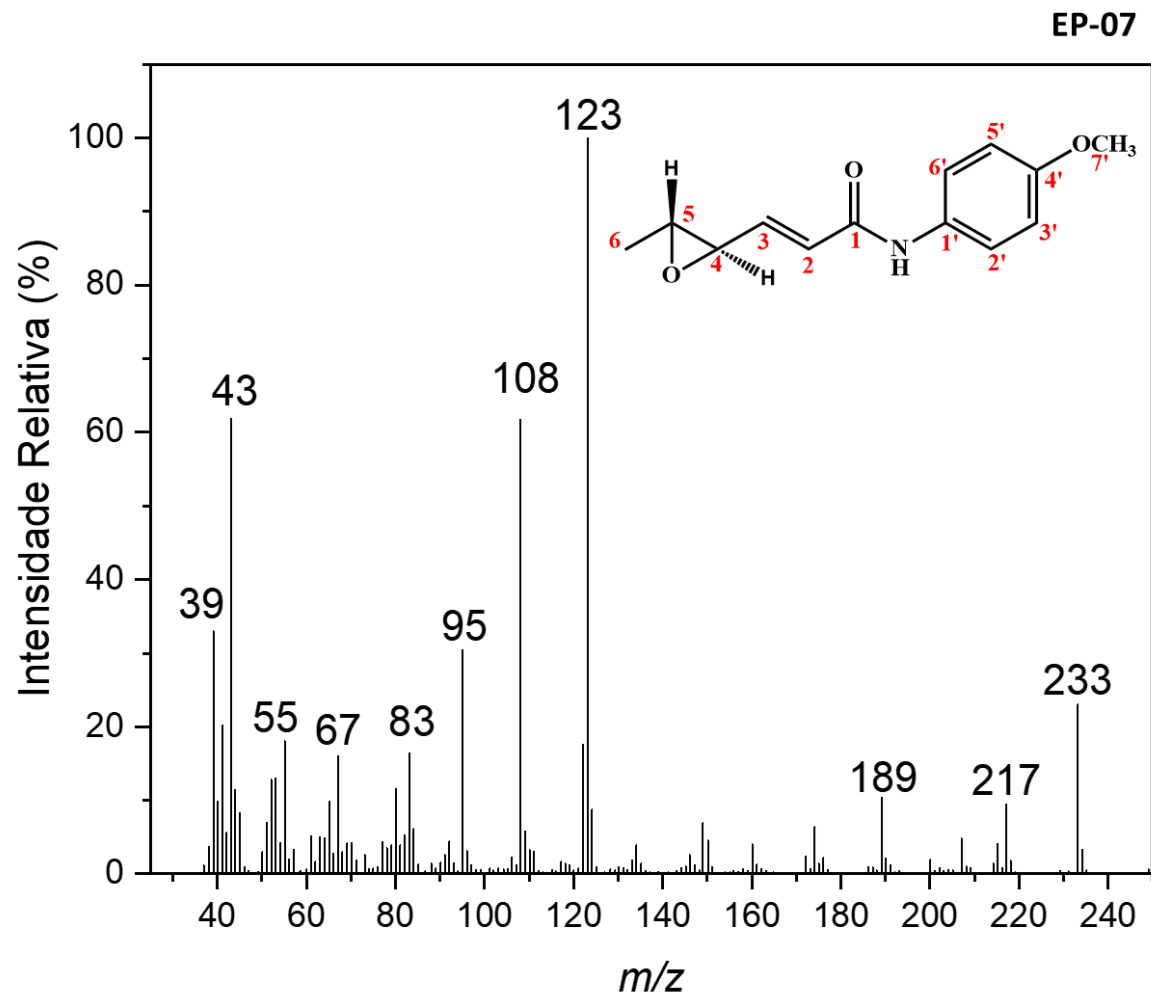


Figura 98: Espectro de massas do composto (**EP-7**).