

ALEX RAMOS DE AGUIAR

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE AMIDAS
DERIVADAS 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*.

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2014**

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

T

A282s
2014

Aguiar, Alex Ramos de, 1986-

Síntese e avaliação da atividade inseticida de amidas
derivadas do ácido (2e, 4e) - hexa-2,4-dienóico / Alex Ramos de
Aguiar. - Viçosa, MG, 2014.

xv, 134f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.68-73.

1. Inseticidas. 2. Amidas - Síntese. 3. *Diaphania hyalinata*.
4. *Solenopsis saevissima*. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Química. Programa de Pós-graduação em
Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 632.9517

ALEX RAMOS DE AGUIAR

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE AMIDAS
DERIVADAS 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*.

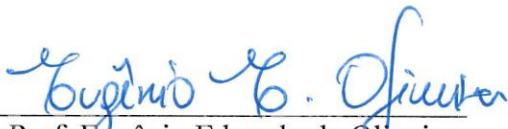
Aprovada: 21 de Fevereiro de 2014



Prof. Róbson Ricardo Teixeira



Prof.^a. Célia Regina Álvares Maltha
(Coorientadora)



Prof. Eugênio Eduardo de Oliveira



Prof.^a. Renata Barbosa de Oliveira



Prof. Elson Santiago de Alvarenga
(Orientador)

Dedico esse trabalho, a
meus pais José Alves e
Maria Luiza, à minha irmã
Dayane e a todos meus
amigos, pelo apoio durante
todo período do mestrado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me ajudar a superar mais esse obstáculo em minha vida.

Aos meus pais José Alves e Maria Luiza, a minha irmã Dayane, e aos meus tios Geraldo Vilela e Zeco, por todo carinho, compreensão e apoio. Obrigado por fazerem parte da minha vida!

Aos amigos de Guará, que acompanharam essa trajetória e sempre torceram pelo meu sucesso. Ao Bruno, parceiro de república desde os tempos de Diamantina.

A Priscila, por toda amizade, carinho e apoio nessa reta final!

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga pela orientação, amizade, incentivo, paciência e por todo conhecimento transmitido de forma generosa.

Agradeço aos colegas e amigos do LASA, Jodieh, Ulisses, Eva, Maria Cecília, Jaime, Montanari, Raphael e Carmindo. Aos “irmãos de laboratório” Juran, Suélen, Kariny e Simone!

Em especial, à Gabi, Milena, Fernanda e Éder. Vocês não mediram esforços para me ajudar, não sei se conseguiria sem o apoio de vocês. Serei eternamente grato!

Aos técnicos do Departamento de Química (Cris, José Luiz e Márcio) por toda atenção e dedicação.

Ao pessoal do Departamento de Entomologia da UFV, em especial, Mayara, Iza, Mirian, Tarcísio que sempre disponibilizaram boa vontade e atenção nos ensaios biológicos. Ao Professor Marcelo Picanço, por todas as sugestões e incentivo.

À Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química e ao Laboratório de Síntese de Agroquímicos (LASA), pela oportunidade de realização deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para realização desse trabalho.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xv
INTRODUÇÃO GERAL	1
CAPÍTULO 1: SÍNTESE DAS AMIDAS DERIVADOS DO ÁCIDO SÓRBICO E SUAS MODIFICAÇÕES	4
1.1 INTRODUÇÃO	4
1.1.1 Histórico dos inseticidas de origem natural	4
1.1.2 Piperina	6
1.1.3 Trabalhos realizados envolvendo a atividade inseticida contra pragas agrícolas comuns no Brasil.....	8
1.2 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	10
1.3 MATERIAL E MÉTODOS	11
1.3.1 Técnicas experimentais	11
1.3.1.1 Cromatografia em camada delgada (CCD)	11
1.3.1.2 Cromatografia em coluna	12
1.3.2 Caracterização das Substâncias	12
1.3.2.1 Espectroscopia no infravermelho	12
1.3.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	12
1.3.2.3 Cromatografia gasosa e espectrometria de massas	12
1.3.2.4 Temperatura de fusão	13
1.3.3 Tratamento de Solventes	13
1.3.3.1 Tratamento do diclorometano	13
1.3.4 Procedimento de síntese	13
1.3.4.1 Obtenção do ácido (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>) – hexa-2,4-dienóico	13
1.3.4.2 Síntese das amidas	13
1.3.5 Dados Referentes aos Compostos [1 - 9]	15

1.3.5.1 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(metil)exa-2,4-dienamida [1]	15
1.3.5.2 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(etil)exa-2,4-dienamida [2]	16
1.3.5.3 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(propil)exa-2,4-dienamida [3]	17
1.3.5.4 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(butil)exa-2,4-dienamida [4]	18
1.3.5.5 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(isopropil)exa-2,4-dienamida [5]	19
1.3.5.6 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(isobutil)exa-2,4-dienamida [6]	20
1.3.5.7 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(decil)exa-2,4-dienamida [7]	21
1.3.5.8 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(pirrolidin-1-il) etil)exa-2,4-dienamida [8]	22
1.3.5.9 (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(1-benzilpiperidin-4-il)exa-2,4-dienamida [9]	23
1.3.6 Procedimento de síntese das amidas epoxidadas	24
1.3.7 Dados Referentes aos Compostos [10-16]	25
1.3.7.1 (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -metil-4,5-epoxiexa-2-enamida [10]	25
1.3.7.2 (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -etil-4,5-epoxiexa-2-enamida [11].....	26
1.3.7.3 (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12]	27
1.3.7.4 (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -butil-4,5-epoxiexa-2-enamida [13]	28
1.3.7.5 (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -isopropil-4,5-epoxiexa-2-enamida [14]	29
1.3.7.6 (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -isobutil-4,5-epoxiexa-2-enamida [15]	30
1.3.7.7 (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -hexil-4,5-epoxiexa-2-enamida [16]	31
1.3.8 Síntese da (<i>E</i>)-(4,5-dibromo)- <i>N</i> -(butil)exa-2-enamida [17]	32
1.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
1.4.1 Síntese dos compostos [1-9]	33
1.4.2 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(propil)exa-2,4-dienamida [3].....	34
1.4.3 Síntese dos compostos [10-16]	40
1.4.4 (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12].....	41
1.4.4 (<i>E</i>)-(4,5-dibromo)- <i>N</i> -(butil)exa-2-enamida [17]	46
1.5 CONCLUSÕES	55
CAPITULO 2: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DAS AMIDAS CONTRA	
UMA PRAGA AGRÍCOLA (<i>DYAPHANIA HYALINATA</i>) E UM INIMIGO NATURAL	
<i>(SOLENEPSIS SAEVISSIMA)</i>	
2.1 INTRODUÇÃO.....	56
2.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	58
2.2.1 Obtenção dos insetos	58

2.2.3 Análise dos dados	60
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	61
2.4 CONCLUSÕES	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
ANEXOS	74

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1- Algumas amidas de origem vegetal que apresentaram atividade inseticida.....	7
Tabela 2: Aminas utilizadas para a síntese das amidas insaturadas.....	10
Tabela 3 : Cálculo do volume de acetona para o preparo das soluções teste.....	59
Tabela 4: Inclinação das curvas dose-mortalidade das substâncias mais ativas para larvas de segundo instar de <i>Diaphania hyalinata</i> , 48 horas após aplicação tópica.	64

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Projeção do crescimento da população mundial.....	1
Figura 2: Algumas piretrinas presentes no extrato de plantas das flores de <i>Chrysanthemum sp</i>	5
Figura 3: Estrutura de alguns compostos de origem natural usados como inseticidas	5
Figura 4: Estrutura da Piperina	6
Figura 5: Foto Folhas e frutos verdes da <i>pimenta-do-reino</i>	6
Figura 6: Amidas derivadas da piperina que apresentaram atividade significativa sobre a <i>Ascia monuste orseis</i>	8
Figura 7: Oxabicyclolactona (II) e novos piretróides (III) que apresentaram atividade biológica para espécies de grande importância econômica no Brasil.	9
Figura 8: Amidas com atividade inseticida <i>Diaphania hyalinata e Solenopsis saevissima</i>	9
Figura 9: Espectro no IV (pastilha de KBr) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(propil)exa-2,4-dienamida [3]... 36	36
Figura 10: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(propil)exa-2,4- dienamida [3].	37
Figura 11: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δCDCl ₃ = 77,00) da (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> - (propil)exa-2,4-dienamida [3]	38
Figura 12: Estrutura química de alguns epóxidos naturais.....	40
Figura 13: Estrutura química de alguns epóxidos com atividades biológicas.....	41
Figura 14: Espectro no IV (pastilha de KBr) da (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12].	43
Figura 15: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -propil-4,5-epoxiexa- 2-enamida [12].	44
Figura 16: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δCDCl ₃ = 77,00) da (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -propil- 4,5-epoxiexa-2-enamida [12].	45
Figura 17: Espectro de massas da (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12].	46
Figura 18: Espectro no IV (pastilha de KBr) da (<i>E</i>)-(4,5-dibromo)- <i>N</i> -(butil)exa-2-enamida [17].	48
Figura 19: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da (<i>E</i>)-(4,5-dibromo)- <i>N</i> -(butil)exa-2- enamida [17].....	49
Figura 20: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δCDCl ₃ = 77,00) da (<i>E</i>)-(4,5-dibromo)-	

<i>N</i> -(butil)exa-2-enamida [17].....	50
Figura 21: Espectro de massas da (<i>E</i>)-(4,5-dibromo)- <i>N</i> -(butil)exa-2-enamida [17].....	51
Figura 22: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da mistura de diastereoisômeros da (<i>E</i>)-(4,5-dibromo)- <i>N</i> -(butil)exa-2-enamida [17].....	53
Figura 23: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} = 77,00) da mistura de diastereoisômeros da (<i>E</i>)-(4,5-dibromo)- <i>N</i> -(butil)exa-2-enamida [17].....	54
Figura 24: (A) Lagarta de <i>Diaphania hyalinata</i> e (B) Adulto de <i>Solenopsis saevissima</i>	57
Figura 25: Compostos submetidos aos ensaios biológicos	59
Figura 26: Mortalidade (média ± erro padrão) de lagartas de segundo ínstar de <i>Diaphania hyalinata</i> em função da aplicação de 9 amidas sintetizadas. Os histogramas seguidos pela mesma letra possuem médias que não diferem, entre si, pelo teste Tukey a p < 0,05.	62
Figura 27: Curva dose-mortalidade as substâncias 3, 4 e 6 para lagartas de segundo ínstar <i>Diaphania hyalinata</i>	63
Figura 28: Índices de toxicidade relativa (ITR ₅₀) de três amidas para lagartas de segundo ínstar de <i>Diaphania hyalinata</i>	65
Figura 29: Seletividade das amidas ao inimigo natural <i>Solenopsis saevissima</i>	66
Figura 30: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [1].....	75
Figura 31: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto [1]	76
Figura 32: Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto [1].....	77
Figura 33: Espectro de massas do composto [1].....	78
Figura 34: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [2].....	79
Figura 35: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto [2]	80
Figura 36: Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto [2].....	81
Figura 37: Espectro de massas do composto [2].....	82
Figura 38: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [4].....	83
Figura 39: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto [4]	84
Figura 40: Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto [4].....	85
Figura 41: Espectro de massas do composto [4].....	86
Figura 42: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [5].....	87
Figura 43: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto [5]	88
Figura 44: Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto [5].....	89
Figura 45: Espectro de massas do composto [5].....	90

Figura 46: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [6].....	91
Figura 47: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [6]	92
Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [6].....	93
Figura 49: Espectro de massas do composto [6].....	94
Figura 50: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [7].....	95
Figura 51: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [7]	96
Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [7].....	97
Figura 53: Espectro de massas do composto [7].....	98
Figura 54: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [8].....	99
Figura 55: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [8]	100
Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [8].....	101
Figura 57: Espectro de massas do composto [8].....	102
Figura 58: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [9].....	103
Figura 59: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [9]	104
Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [9].....	105
Figura 61: Espectro de massas do composto [9].....	106
Figura 62: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [10].....	107
Figura 63: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [10]	108
Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [10].....	109
Figura 65: Espectro de massas do composto [10].....	110
Figura 66: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [11].....	111
Figura 67: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [11]	112
Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [11]	113
Figura 69: Espectro de massas do composto [11].....	114
Figura 70: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [12].....	115
Figura 71: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [12]	116
Figura 72: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [12].....	117
Figura 73: Espectro de massas do composto [12].....	118
Figura 74: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [13].....	119
Figura 75: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [13]	120
Figura 76: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [13].....	121
Figura 77: Espectro de massas do composto [13].....	122

Figura 77: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [14].....	123
Figura 79: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [14]	124
Figura 80: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [14].....	125
Figura 81: Espectro de massas do composto [14].....	126
Figura 82: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [15].....	127
Figura 83: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [15]	128
Figura 84: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [15].....	129
Figura 85: Espectro de massas do composto [15].....	130
Figura 86: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [16].....	131
Figura 87: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [16]	132
Figura 88: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [16].....	133
Figura 89: Espectro de massas do composto [16].....	134

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema geral de obtenção das amidas insaturadas, epoxidadas e halogenadas	11
Esquema 2: Mecanismo de obtenção do cloreto (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-hexa-2,4-dienoíla	34
Esquema 3: Mecanismo de formação das amidas	34
Esquema 4: Reação para obtenção da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(propil)exa-2,4-dienamida [3].....	35
Esquema 5: Espectro de massas e alguns mecanismos de fragmentações da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(propil)exa-2,4-dienamida [3]	39
Esquema 6: Mecanismo Reação para obtenção da (<i>trans</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12].....	41
Esquema 7: Mecanismo de epóxidação das amidas derivadas do ácido sórbico.....	42
Esquema 8: Mecanismo de formação do íon bromônio e os principais produtos da reação de bromação da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -(butil)exa-2,4-dienamida [4].....	47
Esquema 9: Mecanismo proposto para explicar a formação do diastereoisômero.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG	Cromatografia gasosa
DCM	Diclorometano
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
dq	Duplo quarteto
δ	Deslocamento químico
EM	Espectrometria de massas
Ha	Hidrogênio na posição axial
He	Hidrogênio na posição equatorial
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
MHz	Megahertz
m	Multiplete
q	Quarteto
quint	Quinteto
sext	Sexteto
Rf	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Triplete
Tf	Temperatura de fusão
dsxt	Duplo sexteto
hept	Hepteto

RESUMO

AGUIAR, Alex Ramos de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2014. **Síntese e avaliação da atividade inseticida de amidas derivadas do ácido (2E, 4E) – hexa-2,4-dienóico.** Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Coorientadores: Marcelo Coutinho Picanço e Célia Regina Álvares Maltha.

As amidas de origem natural constituem uma classe de compostos que apresentam, além de outras atividades biológicas, grande potencial inseticida. Diante a necessidade de desenvolver inseticidas menos tóxicos ao homem e ao meio ambiente, e que sejam seletivos aos predadores naturais, as amidas derivadas do sorbato de potássio podem ser uma alternativa para a busca de novos compostos bioativos, visto que esse reagente possui ligações duplas conjugadas como aparece na estrutura da piperina. O presente trabalho teve como objetivo a síntese de uma série de amidas possuindo ligações duplas [1-9]. A partir das amidas foram sintetizados sete compostos [10-16] utilizando reações de epoxidação sendo o composto [17] sintetizado empregando reação de bromação. No total, foram sintetizadas dezessete amidas, sendo [7], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16] e [17] inéditas. Os compostos preparados foram caracterizados utilizando-se espectroscopia no IV, de RMN ^1H e de ^{13}C , além da espectrometria de massas. A atividade inseticida das amidas sintetizadas [1-9] foi avaliada sobre o inseto-praga *Diaphania hyalinata* (Lepidoptera: Crambidae) e um predador natural *Solenopsis saevissima* (Hymenoptera: Formicidae). As amidas que apresentaram maior taxa de mortalidade sobre *Diaphania hyalinata* foram [3], [4] e [6] apresentando taxas de **74,0%**, **95,0%** e **86,0%**, respectivamente. Esses resultados são comparáveis ao inseticida comercial Malation[®]. Os compostos mais ativos [3], [4] e [6] foram avaliados frente ao inimigo natural *Solenopsis saevissima*, e como resultado, foram classificados como altamente seletivos.

ABSTRACT

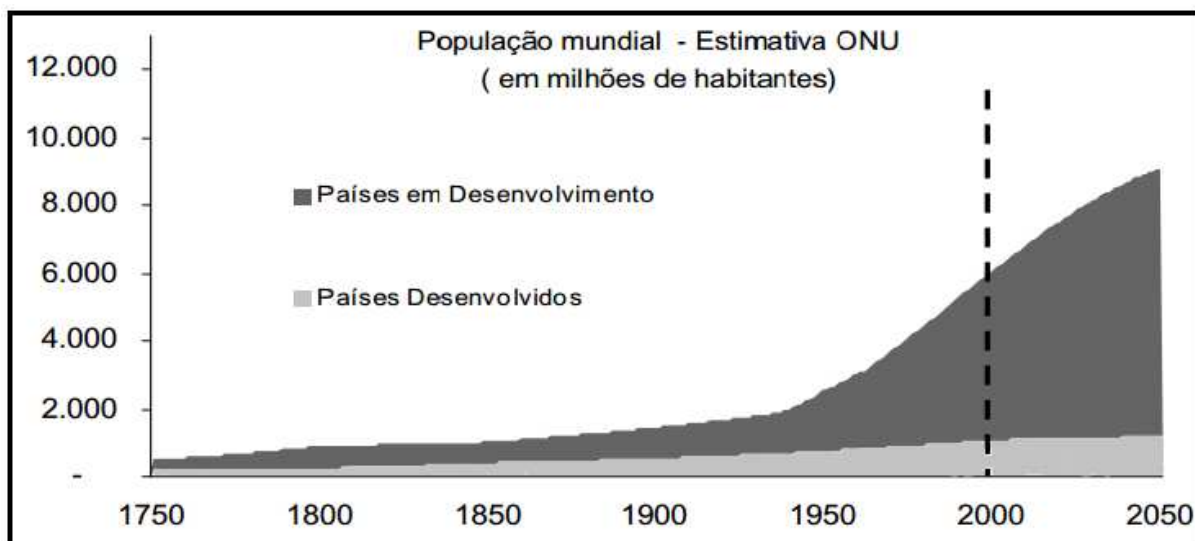
AGUIAR, Alex Ramos de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, february 2014. **Synthesis and evaluation of insecticidal activity of amides derived from (2E, 4E) - hexa-2,4-dienoic acid.** Advisor: Elson Santiago de Alvarenga. Co-Advisors: Marcelo Coutinho Picanço and Célia Regina Álvares Maltha.

Amides of natural origin constitute a class of compounds that exhibit, among others, major insecticidal potential biological activities. Considering the necessity to develop less toxic to humans and the environment insecticides, and are selective to natural predators, derived amides of potassium sorbate can be an alternative to the search for new bioactive compounds, since this reagent has conjugated double bonds as it appears in the structure of piperine. The present study aimed to the synthesis of a series of amides having double bonds [1-9], from seven amide compounds [10-16] were synthesized using epoxidation reactions with compound [17] synthesized using the bromination reaction.. In total, seventeen amides were synthesized, and [7], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16] and [17] unpublished. The compounds were characterized using IR, ¹H NMR and ¹³C spectroscopy, beyond mass spectrometry. Insecticidal activity of the synthesized amides [1-9] was evaluated on the insect pest *Diaphania hyalinata* (Lepidoptera: Crambidae) and a natural predator *Solenopsis saevissima* (Hymenoptera: Formicidae). Amides that had higher mortality rates were about *Diaphania hyalinata* [3], [4] and [6] present rates of **74.0%**, **95.0%** and **86.0%**, respectively. These results are comparable to commercial insecticide Malathion[®]. The most active compounds [3], [4] and [6] were evaluated against the natural enemy *Solenopsis saevissima*, and as a result were classified as highly selective.

INTRODUÇÃO GERAL

Durante séculos, o Brasil sempre esteve em uma situação favorável frente ao setor agrícola. A noção de que “aqui, em se plantando, tudo dá”, frase de Pero Vaz de Caminha que marcou o descobrimento do Brasil, mostra que hoje em dia essa colocação não seria válida. Existe uma grande disponibilidade de terra arável, grande oferta de água e clima favorável em praticamente todo o seu território, contudo, as terras são pouco exploradas. Os Estados Unidos, por exemplo, maior produtor de grãos no mundo, ocupa 62% de sua área agricultável; a China, 47%. Já o Brasil, utiliza apenas 12% de suas terras potencialmente úteis para a agricultura (ANDEF, 2013).

Segundo a ONU (Organização das Nações Unidas) a população mundial deve chegar a 8,1 bilhões de pessoas em 2025 e 9,6 bilhões em 2050 como observado na **Figura 1**, o que resulta no aumento da demanda por alimentos.



Fonte: Organizações das Nações Unidas (ONU)

Figura 1: Projeção do crescimento da população mundial

A preservação dos recursos naturais torna-se um agente limitante para a expansão das áreas de cultivo. Os agroquímicos podem ser utilizados como uma solução para essa limitação, pois, apresentam uma melhoria da produtividade e da qualidade dos alimentos, fibras e vegetais, ao mesmo tempo, buscam atender os requisitos para produtos que são seguros para o meio ambiente (ANDEF, 2013).

O termo agroquímico apresenta a mesma definição que defensivo agrícola, agrotóxico, pesticida, praguicida ou biocida (VELASCO e CAPANEMA, 2006). É importante ressaltar que os termos agroquímico e defensivo agrícola são, normalmente, utilizados pelo setor industrial, enquanto os demais são empregados por agricultores, ecologistas e pesquisadores. Os agroquímicos são divididos nas seguintes classes: acaricidas, fungicidas, herbicidas, inseticidas e raticidas, sua categorização é feita de acordo com o modo de ação.

- 1) Acaricidas: destinados ao controle de ácaros.
- 2) Fungicidas: empregados, principalmente, para a eliminação de fungos tanto nas culturas quanto nas sementes.
- 3) Herbicidas: destinados a eliminar ou impedir o crescimento de plantas daninhas.
- 4) Inseticidas: usados para eliminar insetos.
- 5) Raticidas: destinados a eliminar ratos, marmotas, toupeiras, esquilos e camundongos.

Os agroquímicos possuem uma segunda classificação que está relacionada com seu poder tóxico. Segundo GASPARIN (2005), a maneira mais simples de se expressar a toxicidade é por meio de dose letal DL50, ou seja, a dose necessária para matar 50% de uma população, sob determinadas condições. No Brasil, a classificação toxicológica dos produtos agroquímicos é de responsabilidade do Ministério da Saúde e está definida na Lei 7.802/89.

De acordo com LIMA (1999), os insetos representam o maior grupo de organismos já estudados em nosso planeta. Em conjunto com outros grupos de pequenos animais, os insetos representam 80% de todos os animais conhecidos. Os insetos são considerados insetos-praga quando passam a competir com o homem principalmente por alimentos e abrigo, atuando também como transmissores de agentes causadores de doenças, ameaçando a saúde, o conforto e o bem-estar do homem (MORAES *et al.*, 1999).

Diante esses problemas, o homem se depara com a necessidade de recorrer a diversos métodos de controle, como: biológico, genético, cultural e químico. Esse último, pode ser feito com utilização dos agroquímicos que apresenta como vantagens eficiência, baixo custo e facilidade de uso (BARBOSA, 2004). Porém, o uso indiscriminado de agroquímicos não seletivos, sem a rotação de produtos, pode causar desequilíbrios devido à eliminação de

insetos não alvos, expansão populacional de pragas e a perda da eficácia de inseticidas mediante a seleção dos insetos resistentes a esses compostos químicos (KHALIQ, 2007).

Este trabalho está dividido em dois capítulos:

Capítulo 1 – Síntese de amidas derivadas do ácido sórbico e suas modificações.

Capítulo 2 – Avaliação da atividade inseticida das amidas contra a praga agrícola (*Diaphania hyalinata*) e um inimigo natural (*Solenopsis saevissima*).

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DAS AMIDAS DERIVADOS DO ÁCIDO SÓRBICO E SUAS MODIFICAÇÕES

1.1 INTRODUÇÃO

1.1.1 Histórico dos inseticidas de origem natural

A estratégia mais antiga para o controle de populações de insetos, e ainda a mais utilizada, é baseada no uso de inseticidas, substâncias de origem natural ou sintética utilizadas para eliminar insetos em diferentes fases do seu ciclo de vida. O ataque de pragas tem sido uma grande preocupação desde tempos remotos, o uso de substâncias químicas orgânicas ou inorgânicas no controle dos problemas decorrentes dos ataques de insetos na agricultura remontam à antiguidade clássica. Relatos de gregos e romanos mencionavam o uso de enxofre, sais de cobre, arsênio e cianetos, para o controle de pragas e doenças nos tempos primórdios da agricultura (BARBOSA,2004; WARE, 2000). Posteriormente, foi observado que compostos de origem botânica, como o sulfato de nicotina, rotenona e piretrina, eram capazes de repelir ou matar insetos (CASIDA e QUISTAD, 1998).

A piretrina, extraída das flores de crisântemos (*Chrysanthemum sp.*), era utilizada no combate de pragas na região do Cáusaco e norte do Irã em meados do século XVII (CORRÊA, 2007). A partir de 1828, o piretro (extrato) passou a ser processado e comercializado para o controle de pragas. Os Estados Unidos em 1939, chegou a importar mais 7 mil toneladas do piretro, o qual contém aproximadamente 50% de piretrinas, que são os componentes do inseticida (**Figura 2**, p.5) (CORRÊA, 2007; JUNIOR, 2003).

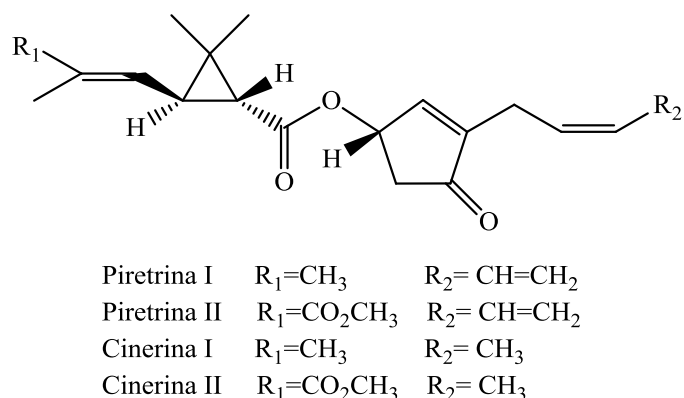


Figura 2: Algumas piretrinas presentes no extrato de plantas das flores de *Chrysanthemum sp.*

Relatos na literatura mostram que as piretrinas possuem uma elevada toxicidade para insetos e peixes, em contrapartida, para mamíferos e aves possuem baixa toxicidade. Além dessas características, auxiliam na segurança ambiental, sendo não persistentes ao meio ambiente, pois, degradam rapidamente em contato com o ar e a luz solar. Portanto, é considerada até hoje um dos inseticidas de origem natural mais seguro para o homem (ZIDAR, 2012).

A nicotina alcaloide simples, derivada das folhas do tabaco (*Nicotiana tabacum* e *Nicotiana rústica*), e a rotenona, extraída de raízes do timbó (*Derris chinensis*) tem suas propriedades inseticidas conhecidas há muito tempo. Em 1690, os franceses utilizavam o extrato das folhas de tabaco para exterminar pulgões que atacavam o caule das plantas, mas a identificação do princípio ativo só ocorreu em 1890, a partir dessa data, a nicotina passou a ser utilizada na forma de sulfato de nicotina como inseticida agrícola. Os rotenóides, compostos estruturalmente relacionados com a rotenona, também têm sido usados como inseticidas desde 1848 quando foram aplicados no controle de lagartas **Figura 3** (WARE, 2004 e CORRÊA, 2007).

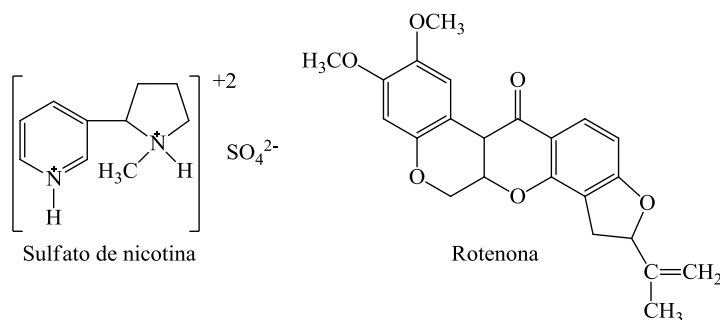


Figura 3: Estrutura de alguns compostos de origem natural usados como inseticidas.

1.1.2 Piperina

As amidas possuem grande importância sendo o gênero *Piper* a classe de compostos mais estudada. São conhecidas por proporcionar a possibilidade de estabelecimento de ligações de hidrogênio intermoleculares com os alvos biológicos (TSIKOLIA *et al.*, 2013). A Piperina (**I**), uma amida aromática, é o principal constituinte da *pimenta-do-reino*, isoladas de frutos *Piperaceae*, foi a primeira amida a ser isolada das espécies de *Piper* (PARMAR *et al.*, 1997).

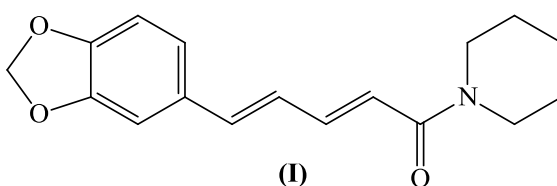


Figura 4: Estrutura da Piperina

O seu reconhecimento é devido a sua grande importância econômica, sendo a piperina uma das substâncias responsáveis pela sua pungência (MARQUES, 2009). Na espécie *Piper nigrum* **Figura 5**, a piperina se distribui nas folhas, caule e frutos, neste último ocorrendo em maior proporção podendo ser extraída em rendimentos de 3 a 7%, a partir dos frutos secos da planta (RIBEIRO *et al.*, 2004).

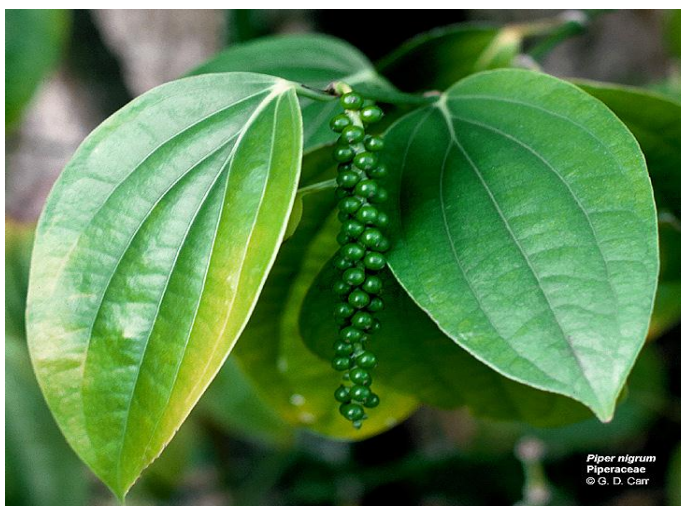
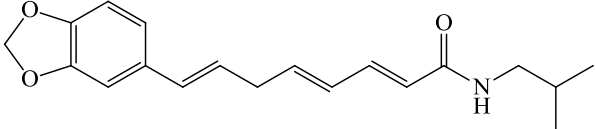
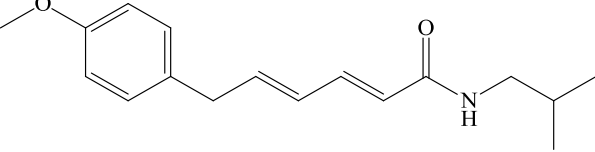
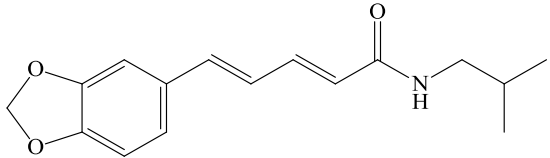
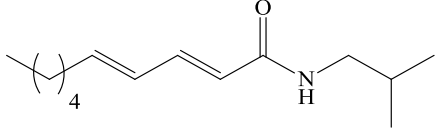


Figura 5: Folhas e frutos verdes da *pimenta-do-reino*.

Estudos feitos por SYNERHOLM *et al.*, (1945) e MIYAKADO *et al.*, (1989) revelaram a atividade inseticida da piperina. A piperina apresentou maior toxicidade a *Musca domestica* do que as piretrinas. Com a diversidade de insetos existentes, as amidas se apresentam como importante modelo para o desenvolvimento de novos inseticidas, a **Tabela 1** destaca algumas amidas isobutílicas de origem vegetal com atividade inseticida.

Tabela 1- Algumas amidas de origem vegetal que apresentaram atividade inseticida.

Compostos	Referência
 <p>Piperetina</p>	(GUPTA <i>et al.</i> , 1972) ; (PARMAR <i>et al.</i> , 1997)
 <p>Piperovatina</p>	(COSTA e MORS, 1981); (SILVA <i>et al.</i> , 2008)
 <p>Piperlonguminina</p>	GUPTA <i>et al.</i> , 1972) ; (PARMAR <i>et al.</i> , 1997)
 <p>Pelitorina</p>	(NAVICKIENE <i>et al.</i> , 2007)

1.1.3 Trabalhos realizados envolvendo a atividade inseticida contra pragas agrícolas comuns no Brasil

Existem vários relatos na literatura que associam diversas atividades biológicas as amidas, piretróides e outras classes de compostos.

PAULA *et al* (2000) relataram o uso da piperina e seus derivados no controle de diferentes espécies de insetos, destacando o uso dessas amidas contra a praga de hortaliças *Ascia monuste orseis*. Os análogos apresentados na **Figura 6** apresentaram atividade igual ou superior a da piperina (PAULA *et al.*, 2000).

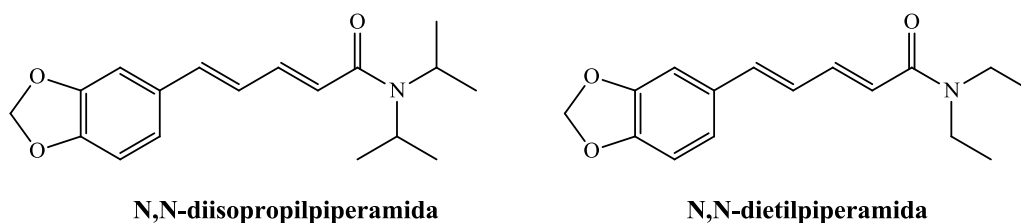


Figura 6: Amidas derivadas da piperina que apresentaram atividade significativa sobre a *Ascia monuste orseis*.

ALVARENGA *et al* (2012) relataram a síntese e avaliação da atividade biológica da oxabicyclicolactona (**II**) e novos piretróides (**III**) contra quatro espécies de insetos de importância econômica nomeadamente *Acanthoscelides obtectus*, *Sitophilus zeamais*, *Ascia monuste orseis* e *Periplaneta americana*. Esses compostos apresentados na (**Figura 7**, p.9) foram os mais ativos. Composto (**II**) com 90 % de mortalidade para *Sitophilus zeamais* e 100 % de mortalidade para os demais insetos. Já o Composto (**III**) que representa uma mistura de isômeros, apresentou 100% de mortalidade para todos os insetos avaliados.

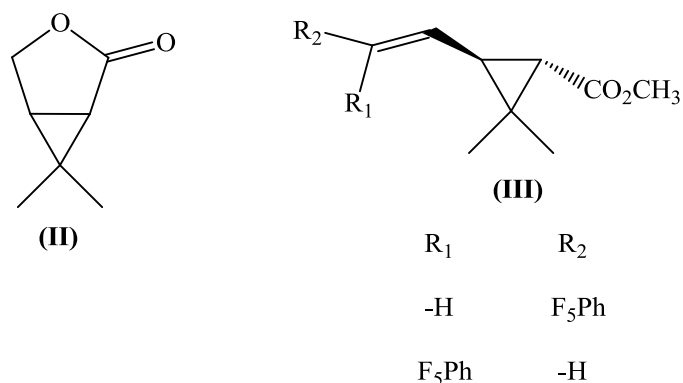


Figura 7: Oxabicyclic lactona (II) e novos piretróides (III) que apresentaram atividade biológica para espécies de grande importância econômica no Brasil.

SILVÉRIO e colaboradores (2009) relataram a atividade inseticida de dez novos piretróides contra cinco espécies de insetos de importância econômica *Ascia monuste orseis*, *Tuta absoluta*, *Periplaneta americana*, *Musca domestica* e *Sitophilus zeamais*. Foi feita uma avaliação da atividade inseticida contra o inimigo natural vespa predadora (*Protonectarina sylveirae*) e vespa polinizadora e produtora de mel (*Tetragonica angustula*) sendo que os novos ésteres apresentaram baixa toxicidade contra essas duas vespas.

PEREIRA, (2011) relatou a síntese e avaliação inseticida de *N*-alquil e *N*-aril amidas. Foram preparados vinte e um compostos, sendo um intermediário e vinte amidas. A atividade inseticida das amidas sintetizadas foi avaliada sobre *Diaphania hyalinata* e *Solenopsis saevissima*. As amidas que apresentaram maior taxa de mortalidade sobre *Diaphania hyalinata* foram (IV), (V) e (VI) (Figura 8), apresentando taxas de 85,0%, 96,5% e 100,0%, respectivamente, sendo maior do que o apresentado pela piperina que foi de 88,3%. As estruturas dos compostos mais ativos estão representadas na.

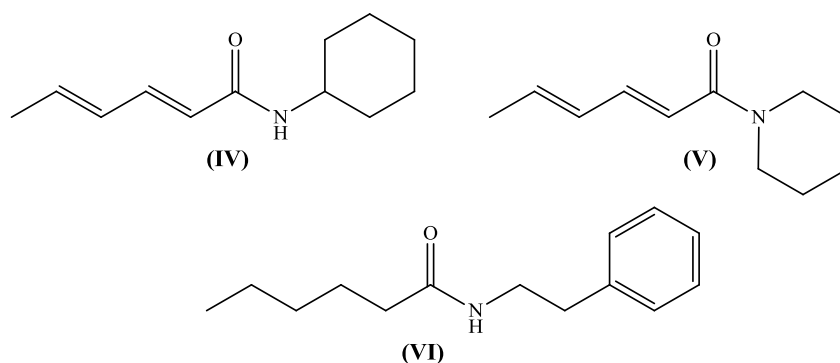


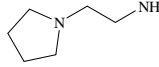
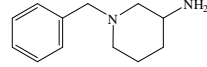
Figura 8: Amidas com atividade inseticida *Diaphania hyalinata* e *Solenopsis saevissima*.

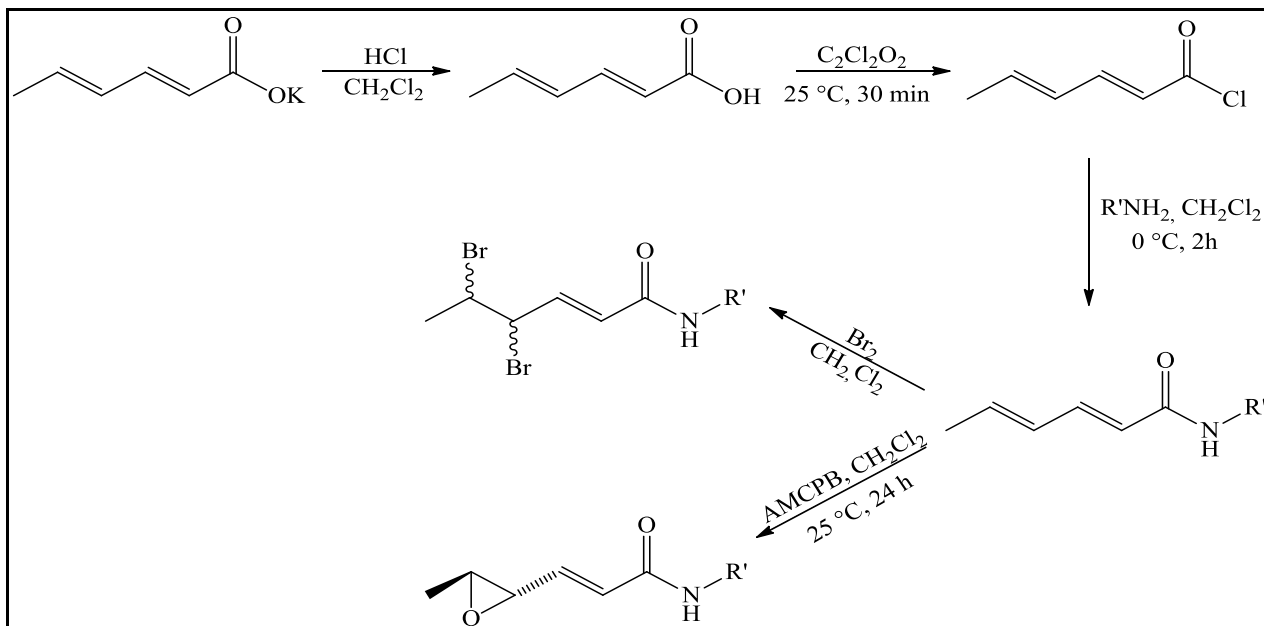
1.2 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Diante da comprovação da ação inseticida da piperina e da necessidade de novos inseticidas, este trabalho teve por objetivo sintetizar amidas insaturadas a partir do sorbato de potássio, onde estas estruturas possuem ligações duplas conjugadas, como apresentado pela piperina. Posteriormente, as ligações duplas encontradas na metade referente ao ácido sórbico serão bromadas e epoxidadas visando à introdução de grupos eletrofílicos na amida.

As amidas de estrutura química [1-9] serão preparadas a partir de uma rota sintética que primeiramente se baseia na reação do sorbato de potássio com cloreto de oxalila, formando o cloreto de ácido. O cloreto de ácido, através de uma reação de substituição nucleofílica com as correspondentes aminas (**Tabela 2**), darão origem as respectivas amidas. As amidas [10-17] serão preparadas a partir de reações de epoxidação e bromação buscando introduzir grupos eletrofílicos nas amidas insaturadas, como está representado no (**Esquema 1**, p. 11).

Tabela 2- Aminas utilizadas para a síntese das amidas insaturadas

R-NH ₂	Composto	R-NH ₂	Composto	R-NH ₂	Composto
CH ₃ NH ₂	[1]	CH ₃ (CH ₂) ₃ NH ₂	[4]	CH ₃ (CH ₂) ₉ NH ₂	[7]
CH ₃ CH ₂ NH ₂	[2]	(CH ₃) ₂ CHNH ₂	[5]		[8]
CH ₃ (CH ₂) ₂ NH ₂	[3]	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ NH ₂	[6]		[9]



Esquema 1: Esquema geral de obtenção das amidas insaturadas, epoxidadas e halogenadas.

1.3 MATERIAL E MÉTODOS

1.3.1 Técnicas experimentais

1.3.1.1 Cromatografia em camada delgada (CCD)

O progresso das reações foi visualizado por cromatografia em camada delgada (CCD) empregando placas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio (WHATMAN AL/SIL G/UV254). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 ml de NaOH 5% m/v, 300 mL de água) e vanilina (500 mg em 50 mL de etanol e 2 mL de H_2SO_4 concentrado).

1.3.1.2 Cromatografia em coluna

As separações cromatográficas em coluna foram efetuadas utilizando-se sílica-gel (70-230 Mesh, SIGMA-ALDRICH) como fase estacionária. O eluente usado foi variado de acordo com as substâncias a serem purificadas.

1.3.2 Caracterização das Substâncias

1.3.2.1 Espectroscopia no infravermelho

Os espectros no IV foram realizados em espectrofotômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química, UFV). As amostras foram analisadas sob a forma de pastilhas de KBr.

1.3.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de Carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz), foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 MHz (Departamento de Química, UFV). Como solvente foi utilizado clorofórmio deuterado (CDCl_3), sendo o espectro de RMN de ^1H referenciado ao sinal do clorofórmio não deuterado em δ 7,27. O espectro de RMN de ^{13}C foi referenciado ao sinal do carbono do clorofórmio deuterado em δ 77,0. As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

1.3.2.3 Cromatografia gasosa e espectrometria de massas

Os cromatogramas e espectros de massas foram obtidos nos equipamentos CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) e CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5000 do Laboratório de Química Supramolecular e Biomimética (LQSB) do Departamento de Química da UFV. As moléculas foram ionizadas por impacto de elétrons (IE) com energia de 70 eV ($6,75 \times 10^3 \text{ kJ mol}^{-1}$).

1.3.24 Temperatura de fusão

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 MICROQUÍMICA, e os valores das faixas de fusão não foram corrigidos.

1.3.3 Tratamento de Solventes

1.3.3.1 Tratamento do diclorometano

O diclorometano foi armazenado em contato com peneira molecular 4Å em um frasco vedado por 24 horas antes da sua utilização (PERRIN e ARMAREGO, 2003).

1.3.4 Procedimento de síntese

1.3.4.1 Obtenção do ácido (2*E*, 4*E*) – hexa-2,4-dienóico

A um funil de separação de 1000 mL, adicionou-se sorbato de potássio (10 g, 67,2 mmol), CH₂Cl₂ (100 mL) e solução de ácido clorídrico 1 mol/L (100 mL). A mistura foi agitada por 10 minutos, as fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3 x 70 mL). As fases orgânicas foram reunidas, adicionou-se MgSO₄ anidro para a remoção da água residual, filtrou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico (5,89 g, 52,5 mmol).

1.3.4.2 Síntese das amidas

Primeira Etapa: Procedimento para obtenção *in situ* do cloreto (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienoíla

A um balão tritubulado adicionou-se o ácido (2*E*, 4*E*)-hexa-2,4-dienóico (0,5 g, 4,46 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (20,0 mL) e em seguida adicionou-se cloreto de oxalila (C₂Cl₂O₂) (1,0 mL, 11,5 mmol) formando o cloreto de ácido *in situ*. Após esse período o solvente e o

excesso de cloreto de oxalila foram removidos sob pressão reduzida em evaporador rotatório levando a obtenção de um óleo verde.

Segunda Etapa: Procedimento geral para obtenção das amidas derivadas do ácido (2E, 4E) – hexa-2,4-dienóico.

O óleo verde obtido na primeira etapa foi dissolvido em CH₂Cl₂ seco (20 mL) e transferido para um balão de fundo redondo. Foram adicionados 11,5 mmol de cada amina. A mistura reacional foi mantida sob agitação e atmosfera de N₂ a 0 °C por duas horas. Em seguida o excesso de solvente foi removido em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano, acetato de etila, diclorometano e metanol, obtendo assim as amidas [1 a 9] puras.

As amidas sintetizadas por meio deste procedimento foram:

(2E, 4E)-N-(metil)hexa-2,4-dienamida [1],

(2E, 4E)-N-(etil)hexa-2,4-dienamida [2],

(2E, 4E)-N-(propil)hexa-2,4-dienamida [3],

(2E, 4E)-N-(butil)hexa-2,4-dienamida [4],

(2E, 4E)-N-(isopropil)hexa-2,4-dienamida [5],

(2E, 4E)-N-(isobutil)hexa-2,4-dienamida [6],

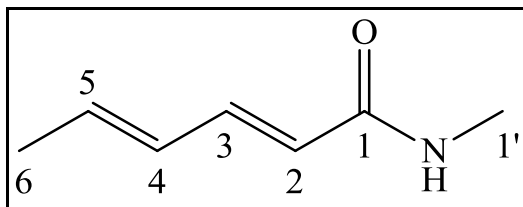
(2E, 4E)-N-(decil)hexa-2,4-dienamida [7],

(2E, 4E)-N-(pirrolidin-1-il)etil)hexa-2,4-dienamida [8],

(2E, 4E)-N-(1-benzilpiperidin-4-il)hexa-2,4-dienamida [9],

1.3.5 Dados Referentes aos Compostos [1 - 9]

1.3.5.1 (2*E*, 4*E*)-*N*-(metil)exa-2,4-dienamida [1].



[1]

Fórmula Molecular: C₇H₁₁NO

Característica: Sólido branco.

CCD: R_f = 0,43 (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

Rendimento: 74% (423,3 mg)

Tf: 111,5 – 112,6 °C (Experimental)

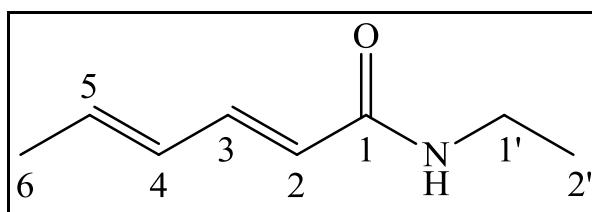
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3301; 2940; 2914; 1658; 1629; 1618; 992.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,80 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H, H₆), 2,85 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H, H_{1'}), 5,78 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H, H₂), 6,18 – 5,98 (m, 3H, H₄, H₅ e N-H), 7,15 (dd, *J* = 15,0, 10,0 Hz, 1H, H₃),

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 18,50 (C₆), 26,29 (C_{1'}), 121,38 (C₂), 129,61 (C₄), 137,54 (C₅), 140,80 (C₃), 167,24 (C₁).

EM, m/z (%): 125 (M⁺, C₇H₁₁NO, 32); 110 (50); 95 (52); 81 (4); 67 (100); 43 (15); 41 (9)

1.3.5.2 (2E, 4E)-N-(etil)exa-2,4-dienamida [2].



Fórmula Molecular: C₈H₁₃NO

Característica: Sólido branco.

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

Rendimento: 69% (428,5, mg)

Tf: 68,5 – 69,6 °C

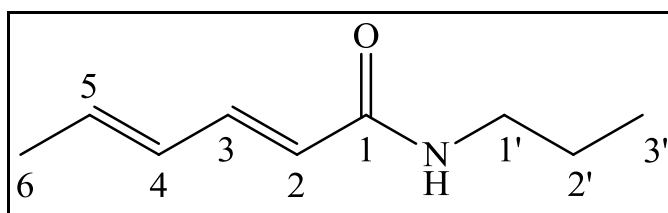
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3291; 2979; 2882; 1655; 1612; 1255; 995.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H2'), 1,79 (s, 3H, H6), 3,33 (quint, $J = 7,1$ Hz, 2H, H1'), 5,76 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H, H2), 6,18 – 5,96 (m, 3H, H4, H5 e N-H), 7,14 (dd, $J = 15,0$ e 10,0 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 14,74 (C2'), 18,47 (C6), 34,32 (C1'), 121,70 (C2), 129,64 (C4), 137,35 (C5), 140,72 (C3), 166,36 (C1).

EM, m/z (%): 139 (M⁺, C₈H₁₃NO, 33); 124 (43); 110 (7); 95 (94); 81 (11); 67 (100); 44 (48); 41 (94).

1.3.5.3 (2E, 4E)-N-(propil)exa-2,4-dienamida [3].



[3]

Fórmula Molecular: C₉H₁₅NO

Característica: Sólido branco.

CCD: R_f = 0,55 (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

Rendimento: 86% (587,1, mg)

Tf: 82,3 - 84,1 °C

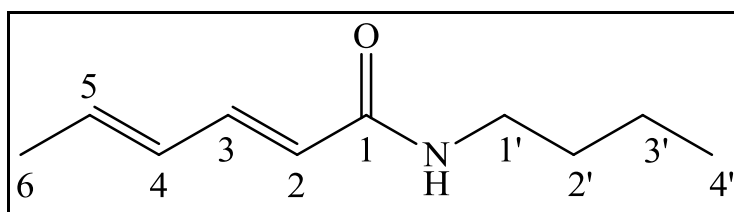
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3291; 2979; 2882; 1655; 1612

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, H3'), 1,53 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H, H2'), 1,80 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H, H6), 3,27 (q, $J = 13,6, 6,9$ Hz, 2H, H1'), 5,77 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H, H2), 6,21 – 5,92 (m, 3H, H4, H5 e N-H), 7,16 (dd, $J = 15,0, 10,1$ Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 11,35 (C3'), 18,50 (C6), 22,82 (C2'), 41,24 (C1'), 121,66 (C2), 129,63 (C4), 137,41 (C5), 140,83 (C3), 166,44 (C1).

EM, m/z (%): 153 (M⁺, C₉H₁₅NO, 32); 138 (19); 124 (9); 110 (11); 95 (100); 81 (6); 67 (56); 65 (19); 41 (67); 39 (41).

1.3.5.4 (2E, 4E)-N-(butil)exa-2,4-dienamida [4].



Fórmula Molecular: C₁₀H₁₇NO

Característica: Sólido amarelo.

CCD: R_f = 0,65 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

Rendimento: 68,0% (509,2, mg)

Tf: 59,3 - 60,1 °C

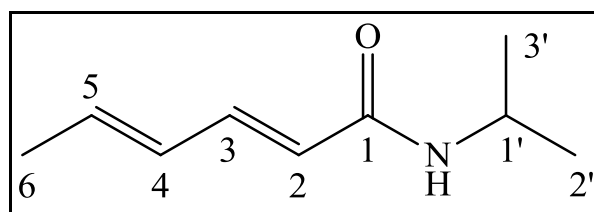
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3304; 2967; 2936; 1656; 1618; 1540, 996.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H4'), 1,33 (sext, J = 14,1, 7,0 Hz, 2H, H3'), 1,49 (quint, J = 11,9, 7,0 Hz, 2H, H2'), 1,80 (d, J = 5,7 Hz, 3H, H6), 3,30 (q, J = 13,0, 7,0 Hz, 2H, H1'), 5,77 (d, J = 15,0 Hz, 1H, H2), 6,19 – 5,95 (m, 3H, H4, H5 e N-H), 7,15 (dd, J = 15,0, 10,0 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 13,70 (C4'), 18,49 (C6), 20,03 (C3'), 31,65 (C2'), 39,26 (C1'), 121,69 (C2), 129,63 (C4), 137,37 (C5), 140,77 (C3), 166,43 (C1).

EM, m/z (%): 167 (M⁺, C₁₀H₁₇NO, 32); 152 (16); 138 (7); 124 (12); 110 (16); 95 (100); 82 (5); 67 (100); 65 (16); 44 (32); 41 (84); 32 (76).

1.3.5.5 (2E, 4E)-N-(isopropil)exa-2,4-dienamida [5].



[5]

Fórmula Molecular: C₉H₁₅NO

Característica: Sólido branco.

CCD: R_f = 0,68 (hexano/acetato de etila/diclorometano 1:1:1 v/v)

Rendimento: 57 % (309,9, mg)

Tf: 108,1 – 109,7 °C

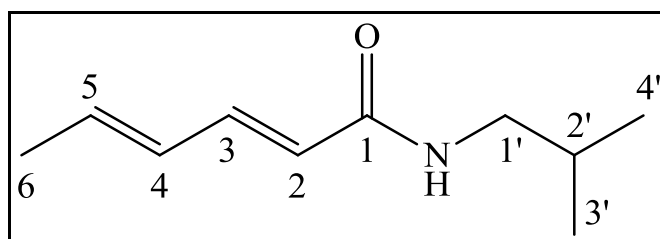
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3209; 2971; 2930; 2874; 1656; 1628; 1546; 908.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 6H, H2' e H3'), 1,79 (d, J = 5,7 Hz, 3H, H6), 4,13 (dsxt, J = 19,8, 6,6 Hz, 1H, H1'), 5,77 (d, J = 18,4, 10,3 Hz, 2H, H2 e N-H), 6,17 – 5,96 (m, 2H, H4 e H5), 7,14 (dd, J = 15,0, 10,0 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 18,48 (C6), 22,69 (C2' e C3'), 41,22 (C1'), 121,90 (C2), 129,62 (C4), 137,27 (C5), 140,71 (C3), 165,52 (C1).

EM, m/z (%): 153 (M⁺, C₉H₁₅NO, 22); 138 (12); 112 (1); 110 (6); 95 (100); 81 (10); 67 (61); 44 (33); 41 (81).

1.3.5.6 (2E, 4E)-N-(isobutil)exa-2,4-dienamida [6].



Fórmula Molecular: C₁₀H₁₇NO

Característica: Sólido branco.

CCD: R_f = 0,40 (hexano/acetato de etila 3:1 v/v)

Rendimento: 73 % (554,1 mg)

Tf: 87,9 - 88,7 °C

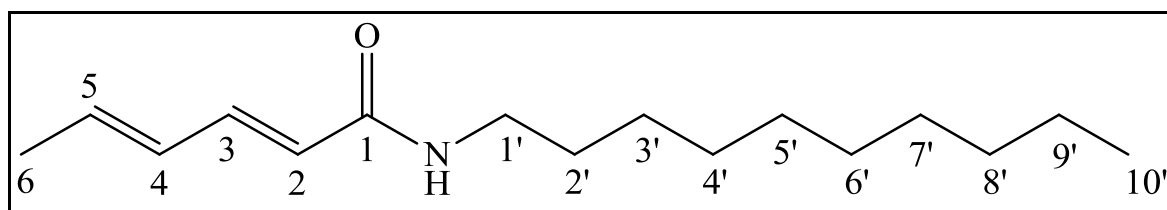
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3297; 2971; 2914; 2868; 1657; 1630; 1546; 908.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H, H3' e H4'), 1,86 – 1,69 (m, 4H, H2' e H6), 3,13 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H1'), 5,79 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H, H2), 6,20 – 5,96 (m, 3H, H4, H5 e N-H), 7,16 (dd, $J = 15,0, 10,0$ Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 18,50 (C6), 20,08 (C3' e C4'), 28,52 (C2'), 46,88 (C1'), 121,69 (C2), 129,63 (C4), 137,41 (C5), 140,89 (C3), 166,53 (C1).

EM, m/z (%): 167 (M⁺, C₁₀H₁₇NO, 5); 152 (15); 124 (4); 110 (4); 95 (100); 77 (6); 67 (42); 52 (6); 41 (38).

1.3.5.7 (2E, 4E)-N-(decil)exa-2,4-dienamida [7].



Fórmula Molecular: C₁₆H₂₉NO

Característica: Sólido branco.

CCD: Rf = 0,58 (hexano/acetato de etila/diclorometano 3:1:1 v/v)

Rendimento: 77 % (870,6 mg)

Tf: 81,9 - 82,7 °C

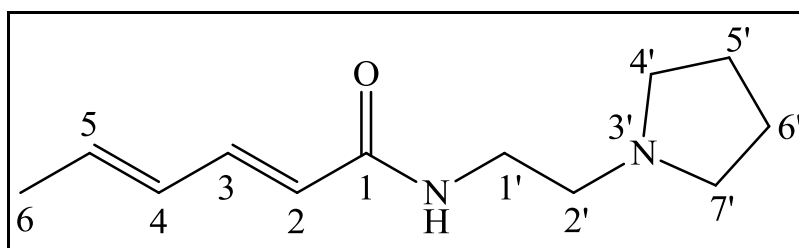
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3295; 3021; 2952; 2925; 2851; 1657; 1540; 995.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H, H10'), 1,24 (s, 16H, H3, H4, H5 H6, H7, H8 e H9), 1,57 – 1,43 (m, 2H, H2'), 1,81 (d, J = 5,7 Hz, 1H, H6), 3,30 (q, J = 12,9, 6,6 Hz, 2H, H1'), 5,75 (d, J = 15,0 Hz, 2H, H2 e N-H), 6,20 – 5,99 (m, 2H, H4 e H5), 7,17 (dd, J = 14,9, 9,9 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 14,07 (C10'), 18,52 (C6), 22,62 (C9'), 26,92 (C3'), 29,26 (C7'), 29,28 (C4'), 29,50 (C5' e C6'), 29,62 (C8'), 31,83 (C2'), 39,60 (C1'), 121,64 (C2), 129,64 (C4), 137,44 (C5), 140,86 (C3), 166,34 (C1).

EM, m/z (%): 251 (M⁺, C₁₆H₂₉NO, 9); 236 (9); 222 (3); 208 (4); 194 (3); 180 (6); 166 (12); 152 (13); 138 (8), 125 (19); 110 (21), 95 (100); 83 (5), 67 (36); 55 (10), 41 (51); 39 (19).

1.3.5.8 (2*E*, 4*E*)-*N*-(pirrolidin-1-il) etil)exa-2,4-dienamida [8].



[8]

Fórmula Molecular: C₁₂H₂₀N₂O

Característica: Sólido Amarelo.

CCD: R_f = 0,16 (acetato de etila / metanol 25% / diclorometano 10%)

Rendimento: 41 % (384,8 mg)

Tf: 99,5 - 100,1 °C

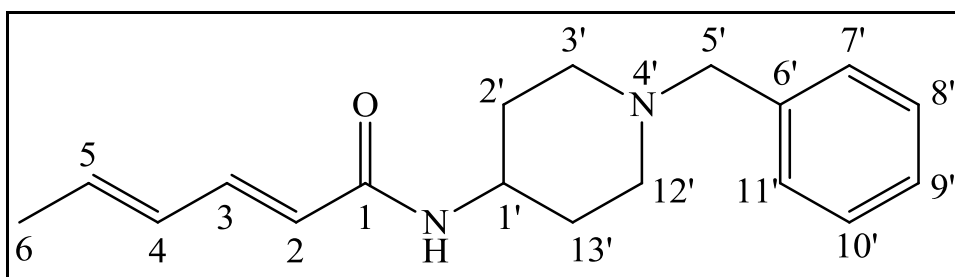
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3444; 3258; 2940; 2794; 2770; 1656; 1631; 1567; 1001.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,45 – 1,64 (m, 2H, H5' e H6'), 1,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H6), 2,53 – 2,35 (m, 5H, H2', H4' e H7'), 3,42 (q, *J* = 11,1, 5,4 Hz, 2H, H1'), 5,79 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H, H2), 6,21 – 5,96 (m, 2H, H4 e H5), 6,50 (s, 1H, N-H), 7,16 (dd, *J* = 15,0, 10,0 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 18,52 (C6), 25,52 (C5' e C6'), 35,80 (C1'), 54,20 (C4' e C7'), 57,26 (C2'), 121,63 (C2), 129,66 (C4), 137,43 (C5), 140,83 (C3), 166,39 (C1).

EM, m/z (%): 208 (M⁺, C₁₂H₂₀N₂O, 2); 138 (3); 125 (0,1); 111 (18); 98 (100); 82 (3); 67 (9); 55 (11); 41 (38); 32 (13).

1.3.5.9 (2E, 4E)-N-(1-benzilpiperidin-4-il)exa-2,4- dienamida [9].



[9]

Fórmula Molecular: C₁₈H₂₄N₂O

Característica: Sólido Branco.

CCD: R_f = 0,41 (acetato de etila/metanol – 95:5 v/v)

Rendimento: 52 % (663,3 mg)

Tf: 153,3 - 154,7 °C

IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3235; 3066; 2955; 2800; 2762; 1656; 1627; 1555; 995.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,56 – 1,40 (dq, *J* = 11,4 Hz, 2H, H2' e H13'), 1,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H, H6), 1,92 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H, H2' e H13'), 2,13 (dt, *J* = 11,4 Hz, 2H, H3' e H12'), 2,27 (s, 1H, H6'), 2,82 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H, H3' e H12'), 3,49 (s, 2H, H5'), 3,97 – 3,79 (m, 1H, H1'), 5,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, N-H), 5,71 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H, H2), 6,20 – 5,98 (m, 2H, H4 e H5), 7,16 - 7.30 (m, 5H, H7', H8', H9' H10' e H11').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 18,57 (C6), 32,18 (C2' e C13'), 46,45 (C1'), 52,24 (C3' e C12'), 63,01 (C5'), 121,55 (C2), 127,05 (C9'), 128,19 (C7' e C11'), 129,13 (C8' e C10'), 129,57 (C4), 137,74 (C5), 138,05 (C6'), 141,16 (C3), 165,60 (C1)

EM, m/z (%): 284 (M^+ , $C_{18}H_{24}N_2O$, 4); 269 (1); 253 (0,37); 207 (1); 193 (3); 172 (65); 159 (5); 146 (6); 132 (7); 118 (4); 91 (100); 82 (78); 65 (16); 56 (12); 41 (28).

1.3.6 Procedimento de síntese das amidas epoxidadas

A um balão de fundo redondo (50 mL), equipado com uma barra de agitação magnética, foi adicionado a amida insaturada (aproximadamente 100 mg) e 5 mL de diclorometano anidro. Em seguida, o ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCPB) (proporção de 1:2) dissolvido em 3 mL diclorometano anidro, foi adicionado gota a gota, e a reação foi mantida sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente. O excesso do ácido *m*-cloroperbenzóico foi removido com a adição de 20 mL da solução de Na_2SO_3 (20% v/v). A fase aquosa resultante foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, seca com $NaSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo os compostos [10-16].

As amidas sintetizadas através deste procedimento foram:

(*trans, E*)-*N*-metil-4,5-epoxiexa-2-enamida [10],

(*trans, E*)-*N*-etil-4,5-epoxiexa-2-enamida [11],

(*trans, E*)-*N*-propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12],

(*trans, E*)-*N*-butil-4,5-epoxiexa-2-enamida [13],

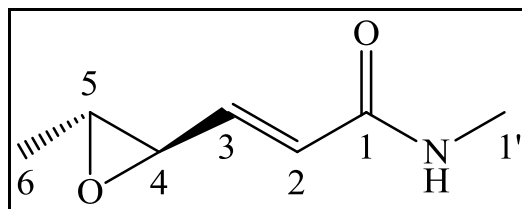
(*trans, E*)-*N*-isopropil-4,5-epoxiexa-2-enamida [14],

(*trans, E*)-*N*-isobutil-4,5-epoxiexa-2-enamida [15],

(*trans, E*)-*N*-hexil-4,5-epoxiexa-2-enamida [16],

1.3.7 Dados Referentes aos Compostos [10-16]

1.3.7.1 (*trans, E*)-*N*-metil-4,5-epoxiexa-2-enamida [10],



[10]

Fórmula Molecular: C₇H₁₁NO₂

Característica: Sólido branco

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

Rendimento: 61 % (69,0 mg)

Tf: 93,2 - 94,9 °C

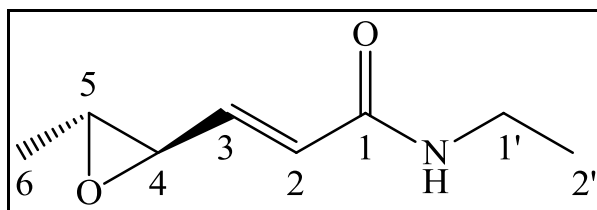
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3297; 3108; 2975; 1674; 1626; 1572; 1054; 976.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,37 (d, *J* = 5,2, 1,5 Hz, 3H, H₆), 2,87 (d, *J* = 4,9, 2,4 Hz, 3H, H_{1'}), 2,92 (qdd, *J* = 5,2, 2,0, 1,2 Hz, 1H, H₅), 3,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, H₄), 5,90 (s, 1H, N-H), 6,09 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, H₂), 6,62 (dd, *J* = 15,3, 6,6, 3,4 Hz, 1H, H₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 17,52 (C₆), 26,36 (C_{1'}), 57,35 (C₅), 57,61 (C₄), 125,43 (C₂), 140,11 (C₃), 165,61 (C₁).

EM, m/z (%): 141 (M⁺, C₇H₁₁NO₂, 0,1); 125 (1); 112 (2); 97 (100); 82 (21); 68 (56); 58 (37); 43 (16).

1.3.7.2 (*trans, E*)-*N*-etil-4,5-epoxiexa-2-enamida [11].



Fórmula Molecular: C₈H₁₃NO₂

Característica: Sólido branco

CCD: R_f = 0,31 (hexano/acetato de etila 1:2: v/v)

Rendimento: 61 % (69,0 mg)

Tf: 74,7 – 75,5 °C

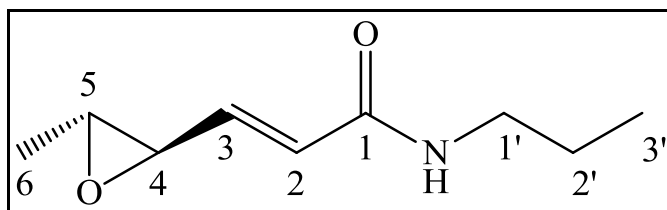
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3276; 3087; 2981; 2928; 1667; 1630; 972.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H₂'), 1,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H, H₆), 2,92 (qd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H, H₅), 3,16 (d, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 1H, H₄), 3,35 (qd, *J* = 7,3, 5,7 Hz, 2H, H₁'), 5,78 (s, 1H, N-H), 6,07 (d, *J* = 15,3, 0,7 Hz, 1H, H₂), 6,61 (dd, *J* = 15,3, 6,6 Hz, 1H, H₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 14,71 (C₂'), 17,53 (C₆), 34,45 (C₁'), 57,37 (C₅), 57,57 (C₄), 125,72 (C₂), 140,02 (C₃), 164,69 (C₁).

EM, m/z (%): 155 (M⁺, C₈H₁₃NO₂, 2); 127 (3); 114 (21); 99 (28); 83 (15); 71 (43); 55 (41); 44 (100).

1.3.7.3 (*trans, E*)-*N*-propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12].



[12]

Fórmula Molecular: C₉H₁₅NO₂

Característica: Sólido branco

CCD: R_f = 0,43 (hexano/acetato de etila/diclorometano 1:1:1 v/v)

Rendimento: 46 % (51,0 mg)

Tf: 66,2 - 66,7 °C

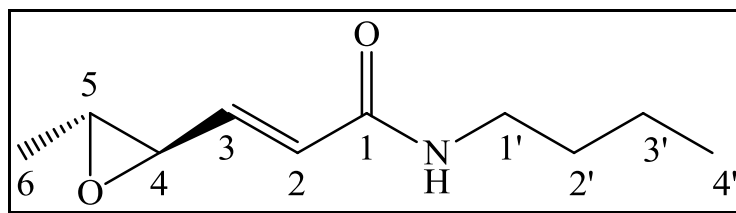
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3285; 3086; 2967; 2871; 1666; 1634; 1554; 1052; 989.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H3'), 1,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H, H6), 1,54 (sext, *J* = 7,5 Hz, 2H, H2'), 2,93 (qd, *J* = 5,1, 2,0 Hz, 1H, H5), 3,16 (d, *J* = 6,6, 1,5 Hz, 1H, H4), 3,27 (q, *J* = 14,1, 6,9 Hz, 2H, H1'), 5,83 (s, 1H, N-H), 6,09 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, H2), 6,61 (dd, *J* = 15,3, 6,6 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 11,33 (C3'), 17,55 (C6), 22,74 (C2'), 41,29 (C1'), 57,38 (C5), 57,59 (C4), 125,72 (C2), 140,05 (C3), 164,80 (C1).

EM, m/z (%): 169 (M⁺, C₉H₁₅NO₂, 5); 151 (9); 138 (11); 127 (20); 111 (18); 96 (81); 83 (51); 67 (32); 55 (44); 43 (100).

1.3.7.4 (*trans, E*)-*N*-butil-4,5-epoxiexa-2-enamida [13].



[13]

Fórmula Molecular: C₁₀H₁₇NO₂

Característica: Sólido Amarelo.

CCD: R_f = 0,20 (hexano/acetato de etila 2:1: v/v)

Rendimento: 63% (72,0 mg)

Tf: 49,6 - 51,0 °C

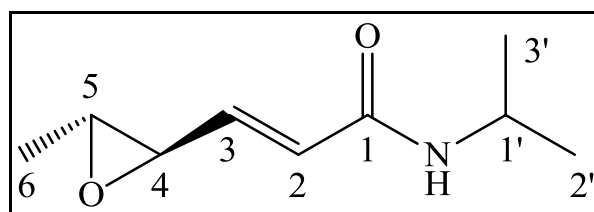
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3280; 3082; 2967; 2927; 2874; 1671; 1624; 1556; 1264; 1054; 973.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H4'), 1,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 5H, H6 e H3'), 1,49 (sext, *J* = 7,1 Hz, 2H, H2'), 2,93 (qd, *J* = 5,1, 2,1 Hz, 1H, H5), 3,16 (d, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 1H, H4), 3,31 (q, *J* = 13,0, 7,0 Hz, 2H, H1'), 5,77 (s, 1H, N-H), 6,08 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, H2), 6,61 (dd, *J* = 15,3, 6,6 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 13,69 (C4'), 17,54 (C6), 20,01 (C3'), 31,51 (C2'), 39,35 (C1'), 57,38 (C5), 57,64 (C4), 125,63 (C2), 140,14 (C3), 164,89 (C1).

EM, m/z (%): 183 (M⁺, C₁₀H₁₇NO₂, 3); 168 (2); 154 (4); 139 (72); 126 (3); 111 (17); 96 (100); 83 (98); 68 (14); 55 (53); 41 (47).

1.3.7.5 (*trans, E*)-*N*-isopropil-4,5-epoxiexa-2-enamida [14].



Fórmula Molecular: C₉H₁₅NO₂

Característica: Sólido Branco.

CCD: R_f = 0,16 (hexano/acetato de etila 1: 2 v/v)

Rendimento: 56% (61,5 mg)

Tf: 84,6 - 85,9 °C

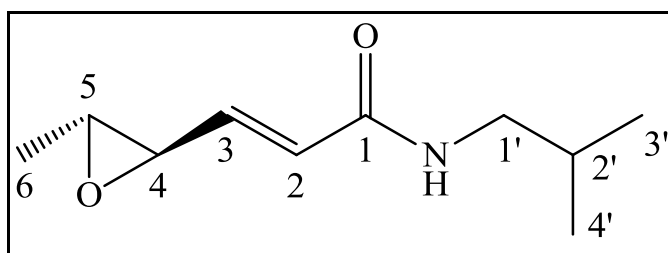
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3289; 3075; 2964; 2925; 2881; 1673; 1555; 1556; 1214; 1057.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H, H2' e H3'), 1,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H, H6), 2,92 (qd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H, H5), 3,15 (d, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 1H, H4), 4,12 (dsext, *J* = 13,1, 7,9, 6,6 Hz, 1H, H1'), 5,65 (s, *J* = 6,2 Hz, 1H, N-H), 6,05 (d, *J* = 15,3, 0,7 Hz, 1H, H2), 6,59 (dd, *J* = 15,3, 6,6 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 17,54 (C6), 22,64 (C2' e C3'), 41,44 (C1'), 57,37 (C5), 57,55 (C4), 125,97 (C2), 139,90 (C3), 163,89 (C1).

EM, m/z (%): 169 (M⁺, C₉H₁₅NO₂, 1); 154 (2); 140 (3); 125 (38); 110 (13); 95 (5); 83 (100); 70 (7); 55 (38); 43 (42).

1.3.7.6 (*trans, E*)-*N*-isobutil-4,5-epoxiexa-2-enamida [15].



[15]

Fórmula Molecular: C₁₀H₁₇NO₂

Característica: Sólido Branco.

CCD: R_f = 0,13 (hexano/acetato de etila 2: 1 v/v)

Rendimento: 59% (65,8 mg)

Tf: 63,3 - 64,2 °C

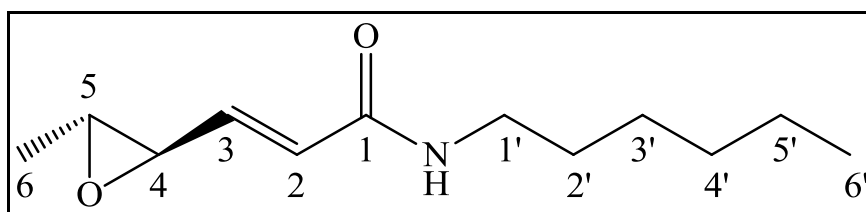
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3298; 3088; 2961; 2872; 1664; 1632; 1552; 1160; 983.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H, H3' e H4'), 1,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H, H6), 1,78 (hept, 1H, H2'), 2,92 (qd, *J* = 5,1, 2,0 Hz, 1H, H5), 3,20 – 3,09 (m, 3H, H1' e H4), 5,98 (s, 1H, N-H), 6,11 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, H2), 6,60 (dd, *J* = 15,3, 6,6 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 17,52 (C6), 20,04 (C3' e C4'), 28,45 (C2'), 46,89 (C1'), 57,38 (C5), 57,57 (C4), 125,79 (C2), 140,01 (C3), 164,88 (C1).

EM, m/z (%): 183 (M⁺, C₁₀H₁₇NO₂, 6); 168 (1); 154 (1); 139 (44); 127 (1); 111 (26); 96 (82); 83 (100); 67 (10); 55 (44); 41(39).

1.3.7.7 (*trans, E*)-*N*-hexil-4,5-epoxiexa-2-enamida [16].



Fórmula Molecular: C₁₂H₂₁NO₂

Característica: Sólido Branco.

CCD: R_f = 0,47 (hexano/acetato de etila/diclorometano 1: 1: 1 v/v)

Rendimento: 64% (74 mg)

Tf: 57,2 - 59,1 °C

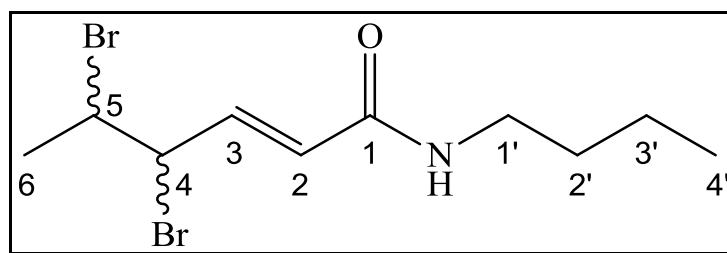
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3288; 3069; 2931; 2859; 1665; 1626; 1544; 1260; 977.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, H6'), 1,35 – 1,20 (m, 6H, H3', H4' e H5'), 1,37 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H, H6), 1,50 (q, *J* = 14,2, 6,7 Hz, 2H, H2'), 2,93 (qd, *J* = 5,2, 2,1 Hz, 1H, H5), 3,16 (d, *J* = 6,5, 2,0 Hz, 1H, H4), 3,30 (dd, *J* = 7,1, 6,0 Hz, 2H, H1'), 5,71 (s, 1H, N-H), 6,07 (d, *J* = 15,3, 0,8 Hz, 1H, H2), 6,62 (dd, *J* = 15,3, 6,5 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 13,96 (C6'), 17,54 (C6), 22,50 (C5'), 26,54 (C3'), 29,47 (C2'), 31,42 (C4'), 39,66 (C1'), 57,37 (C5), 57,61 (C4), 125,70 (C2), 140,05 (C3), 164,77 (C1).

EM, m/z (%): 183 (M⁺, C₁₀H₁₇NO₂, 6); 168 (1); 154 (1); 139 (44); 127 (1); 111 (26); 96 (82); 83 (100); 67 (10); 55 (44); 41(39).

1.3.8 Síntese da (*E*)-(4,5-dibromo)-*N*-(butil)exa-2-enamida [17].



[17]

A um balão de fundo redondo (100 mL), contendo uma solução da amida (*2E*, *4E*)-*N*-(butil)exa-2,4-dienamida [4] (300 mg, 1,79 mmol), em 50 mL de diclorometano anidro, adicionou-se Br₂ dissolvido em diclorometano, gota a gota, até observar a mudança da coloração do meio reacional de amarelado para alaranjado. O sistema reacional foi deixado aberto e sob agitação magnética por um período de 30 minutos para liberar o excesso de bromo. Por fim, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica obtendo o composto [17].

Fórmula Molecular: C₁₀H₁₇Br₂NO

Característica: Sólido Branco.

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

Rendimento: 18% (108 mg)

Tf: 95,4 - 96,1 °C

Recristalização: clorofórmio/tolueno

IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3288; 2959; 2936; 2873; 1666; 1626; 1548; 568; 545.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H4'), 1,37 (sext, $J = 14,1$, 7,1 Hz, 2H, H3'), 1,59 – 1,47 (m, 2H, H2'), 1,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H6), 3,34 (q, $J = 13,4$, 6,4 Hz, 2H, H1'), 4,24 (dq, $J = 9,0$, 6,6 Hz, 1H, H5), 4,66 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H, H4), 5,78 (s, 1H, N-H), 5,98 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H, H2), 6,85 (dd, $J = 15,0$, 9,6 Hz, 1H, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 13,73 (C4'), 20,07 (C6), 24,64 (C3'), 31,53 (C2'), 39,52 (C1'), 49,92 (C5), 55,82 (C4), 126,52 (C2), 139,99 (C3), 164,27 (C1).

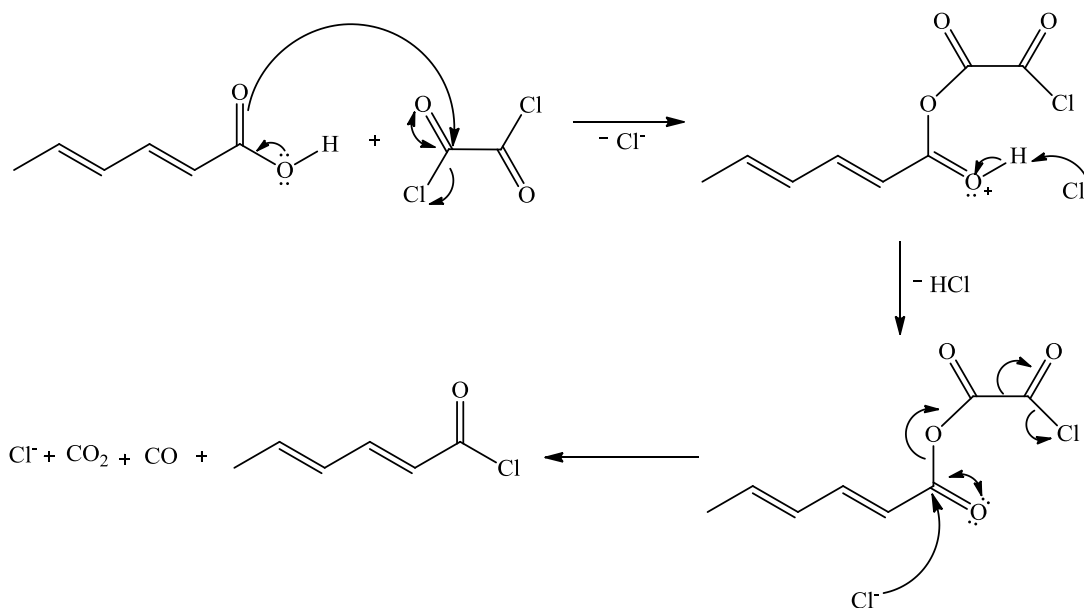
EM, m/z (%): 327 (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}$, 2); 298 (2); 285 (4); 272 (2); 255 (7); 248 (6); 227 (6); 206 (10); 193 (2); 175 (5); 167 (19); 152 (9); 139 (5); 125 (10); 110 (13); 95 (100); 80 (48); 67 (64); 44 (15); 41 (70).

1.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

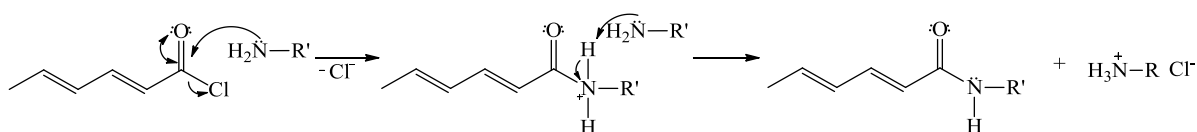
1.4.1 Síntese dos compostos [1-9]

Para a obtenção das amidas [1-9], inicialmente foi sintetizado o ácido sórbico por meio de uma reação ácido-base envolvendo o sorbato de potássio e o ácido clorídrico. Em seguida o ácido sórbico foi submetido a uma reação de substituição nucleofílica, para a formação *in situ* do cloreto (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienoíla. Para tanto, foi empregado cloreto de oxalila e como resultado a hidroxila foi substituída por um átomo de cloro (**Esquema 2**, p. 34). A vantagem de se utilizar o cloreto de oxalila é a formação de subprodutos gasosos (CO e CO_2), que podem ser facilmente eliminados do meio reacional.

A utilização desse tipo de reação é justificável devido ao fato de cloretos de ácido serem mais reativos que ácidos carboxílicos. Uma vez que o íon cloreto é melhor grupo abandonador que a hidroxila, por se tratar de uma base mais fraca. A basicidade dos grupos é consequência do tamanho relativo entre os átomos. O cloro é maior que o oxigênio, assim, ele comporta/distribui melhor a carga negativa, tornando-se uma base menos reativa, ou, mais fraca. Portanto, a opção para a obtenção de cloretos de ácido foi feita já que favorece a próxima etapa do trabalho, que inclui reações de substituição nucleofílica sendo utilizado como nucleófilos diferentes aminas (**Esquema 3**, p. 34).



Esquema 2. Mecanismo de obtenção do cloreto (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienoíla (MARCH 1992).

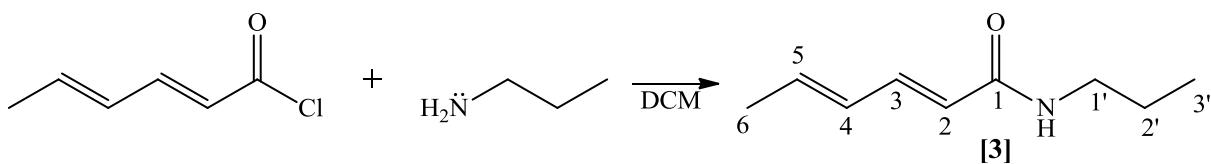


Esquema 3. Mecanismo de formação das amidas (MARCH 1992).

Devido à alta similaridade das moléculas [1-9] optou-se por discutir apenas os dados espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e ^{13}C) e espectrométricos (massas) referentes à substância [3]. Os espectros no IV, de RMN de ^1H e ^{13}C e massas obtidos para as demais substâncias [1-2 e 4-9] encontram-se no anexo (p.72). Os dados espectroscópicos das substâncias [1-2 e 4-9] encontram-se descritos nos procedimentos de síntese (p.11).

1.4.2 Síntese da (2*E*,4*E*)-*N*-(propil)hexa-2,4-dienamida [3]

A obtenção da (2*E*,4*E*)-*N*-(propil)hexa-2,4-dienamida [3], envolveu a substituição do átomo de cloro pelo átomo de nitrogênio da propilamina de acordo com o **Esquema 4**, (p. 35).



Esquema 4: Reação para obtenção da (2*E*,4*E*)-*N*-(propil)exa-2,4-dienamida [3].

Analisando-se o espectro no infravermelho de [3] (**Figura 9**, p. 36), observou-se uma banda de absorção intensa em 3285 cm^{-1} , característica de estiramento da ligação N-H. Observou-se ainda duas bandas em 2963 e 2874 cm^{-1} atribuídas ao estiramento das ligações $\text{Csp}^3\text{-H}$ e uma banda em 3067 cm^{-1} característica de estiramento da ligação $\text{Csp}^2\text{-H}$. A banda em torno de 1655 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C=C. A banda de absorção intensa presente em 1610 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C=O do grupo carbonila de amidas, pois além dos elétrons π estarem deslocalizados com o nitrogênio, eles apresentam deslocalização com os carbonos insaturados, o que faz essa ligação possuir menor caráter de dupla, e portanto, apresente um número de onda menor. Já a banda em 996 cm^{-1} corresponde à deformação angular fora do plano da ligação C-H de alqueno.

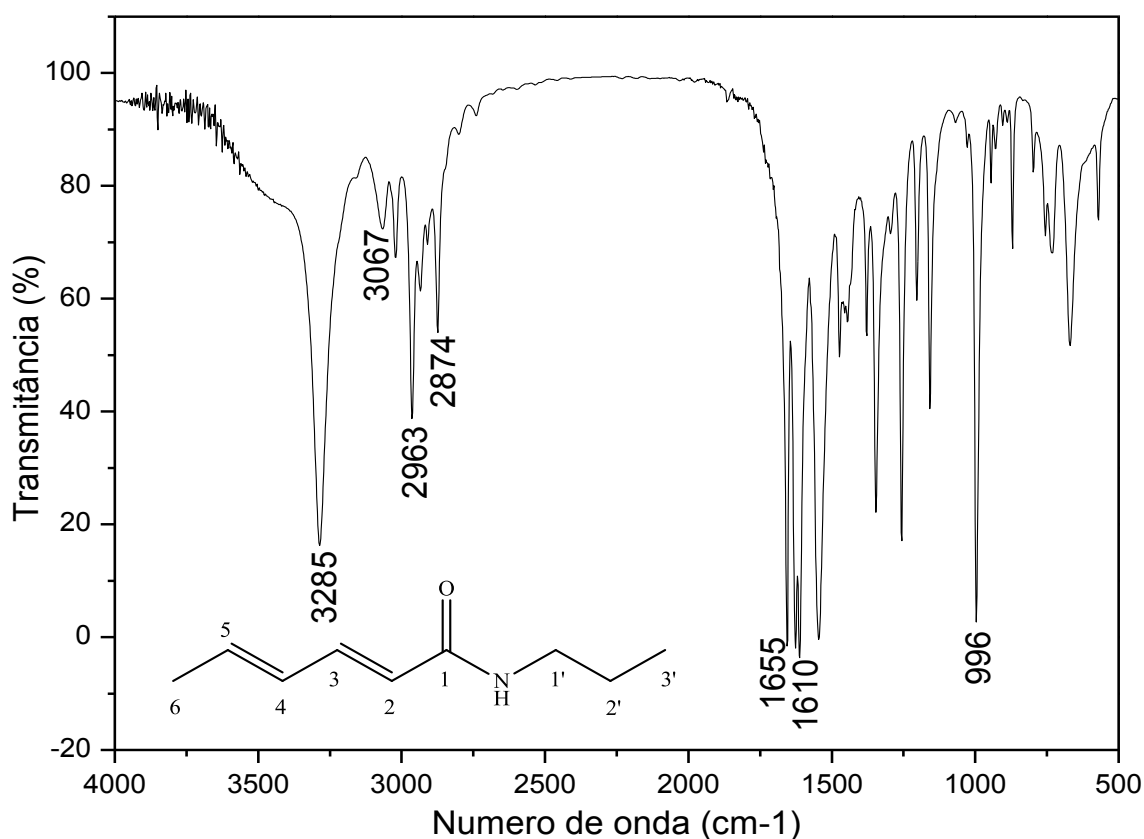


Figura 9: Espectro no IV (pastilha de KBr) da (2*E*, 4*E*)-*N*-(propil)exa-2,4-dienamida [3].

No espectro de RMN de ^1H do composto [3] (**Figura 10**, p. 37), o sinal mais desblindado em δ 7,16 foi atribuído ao hidrogênio H3, esse sinal é observado como um duplete, devido aos acoplamentos entre H3/H2 ($^3J= 15,1$ Hz) e H3/H4 ($^3J=10,1$ Hz). Os sinais correspondentes aos hidrogênios H4, H5 e NH, foram observados como um multiplete em δ 5,92-6,21. O sinal observado em δ 5,77 foi atribuído ao hidrogênio H2 e está presente como um duplete com $^3J= 15,0$ Hz. Todos os sinais acima citados são correspondentes a hidrogênios ligados a Csp^2 por isso possuem os maiores deslocamentos químico, além disso, na estrutura do composto [3] as ligações duplas encontram-se conjugadas com a carbonila o que justifica, por exemplo, o deslocamento químico do hidrogênio H3 em 7,16.

Os sinais dos hidrogênios referentes aos hidrogênios H1' em δ 3,24 foi observado como um quarteto com $^3J= (13,6$ e $6,9$ Hz) esse valores da multiplicidade indicam o acoplamentos do H1' como os hidrogênios H2' e H3'.

Ainda com respeito ao espectro da **Figura 10**, foi observado um sexteto com $^3J = 7,4$ Hz em δ 1,53 corresponde aos hidrogênios H2'. O triplo em δ 0,91 foi atribuído aos hidrogênios metílicos H3'. Já o sinal correspondente os hidrogênios metílicos H6 estão presentes em δ 1,80.

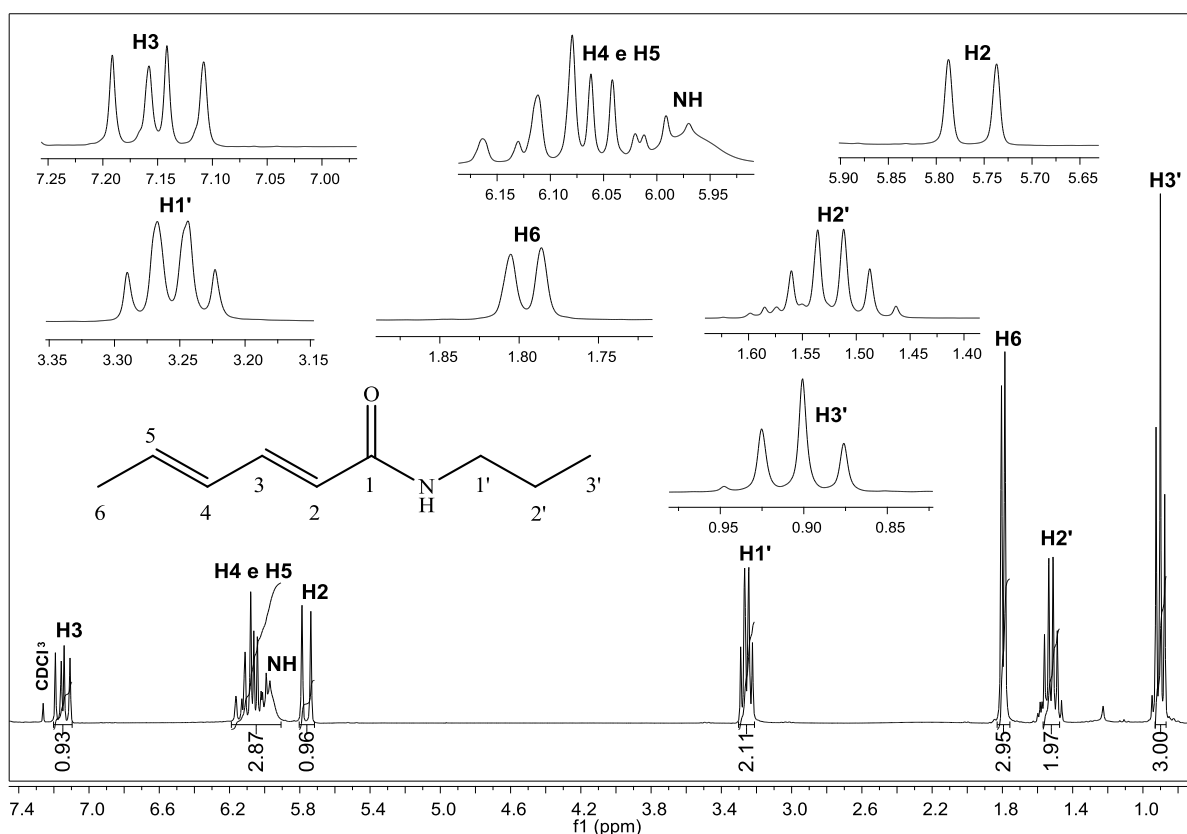


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (2E, 4E)-N-(propil)hexa-2,4-dienamida [3].

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 11**, p. 38), o sinal observado em δ 166,4 foi inequivocamente atribuído ao grupo carbonila (C1). Como esperado para a região característica de carbono sp^2 estão presentes sinais em δ 121,6, 129,6, 137,4 e 140,8 que foram atribuídos aos sinais referentes aos carbonos C2, C4, C5 e C3, respectivamente. Foi possível observar também a presença dos sinais referentes ao grupo alquila oriundos da propilamina. Como exemplo, podemos citar o sinal em δ 11,3 que foi atribuído ao carbono C3'. Esse sinal se encontra mais blindado se comparado ao sinal referente ao carbono C6,

devido ao fato do último estar ligado a um carbono sp^2 enquanto que o carbono C3' está ligado a um carbono sp^3 .

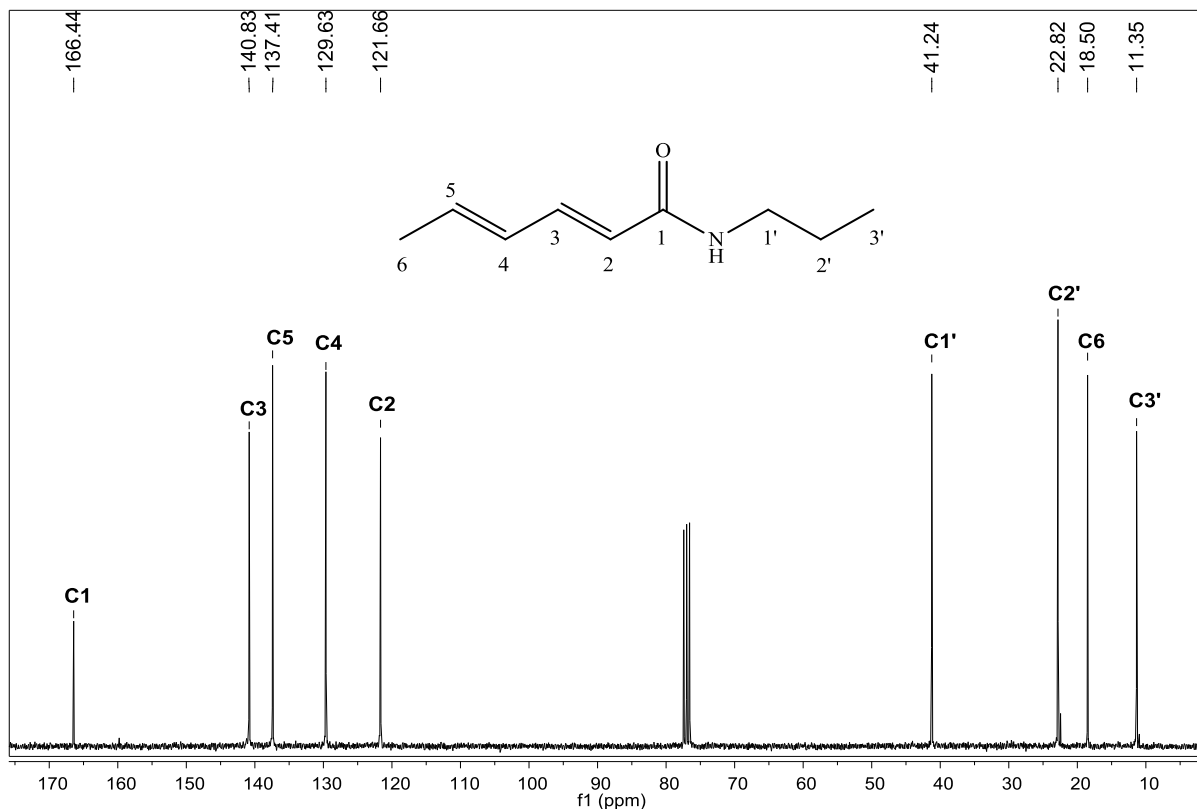
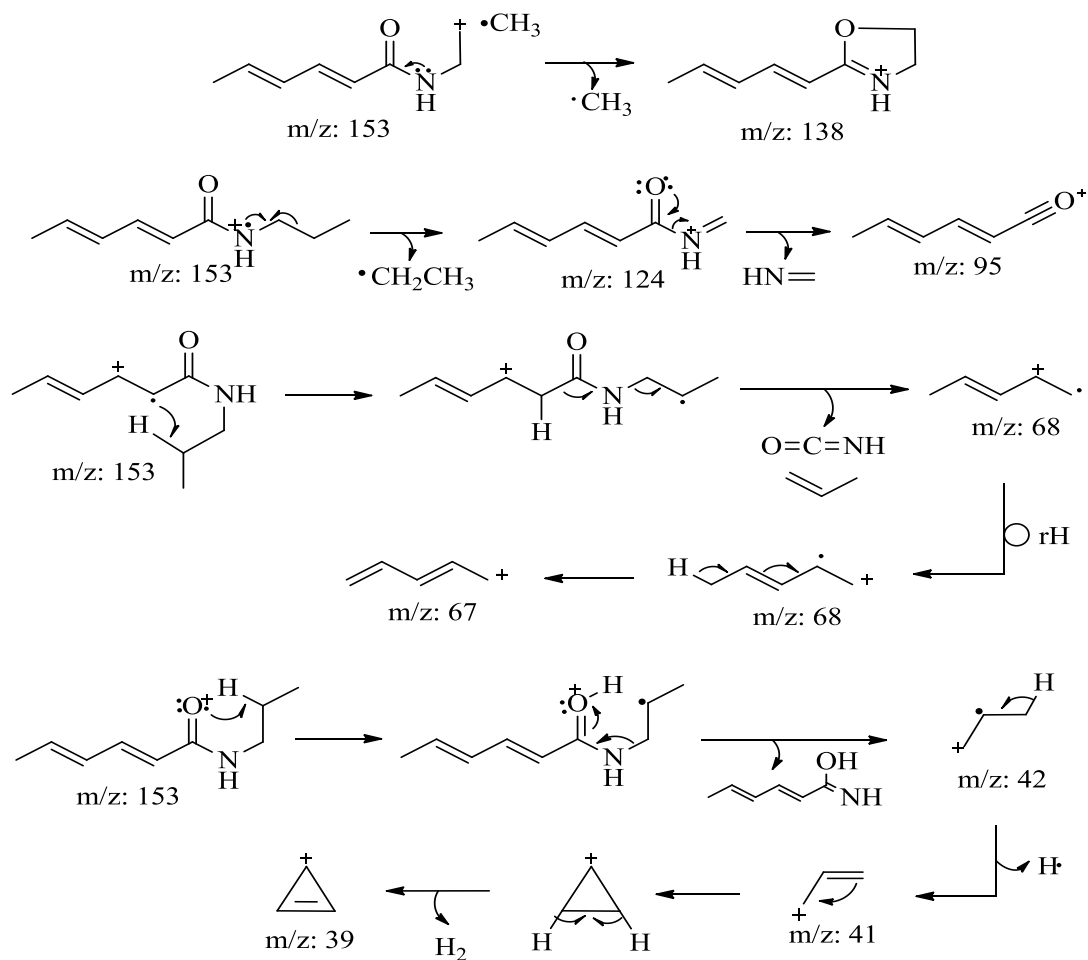
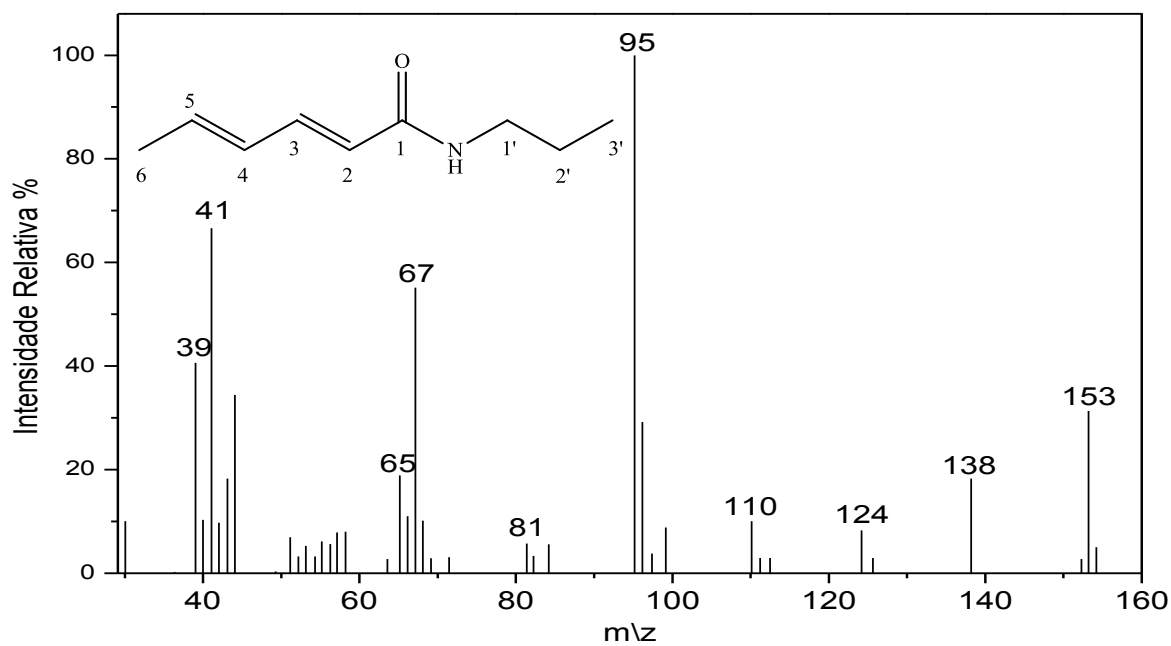


Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) da (2E, 4E)-N-(propil)hexa-2,4-dienamida [3].

A massa molecular da (2E,4E)-N-(propil)hexa-2,4-dienamida [3] foi confirmada por meio do espectro de massas (**Esquema 5**, p. 39). Observou-se o pico do íon molecular ($m/z = 153$) com intensidade de 32% que, após a perda de um radical metila, tem-se a formação do pico $m/z = 138$. O pico base ($m/z = 95$) é resultante da perda de um radical etila e da liberação de uma molécula de metanimina, levando a formação de um cátion oxônio altamente estável. A liberação de ácido isociânico e propeno, com posterior rearranjo de hidrogênio e consecutiva eliminação de $\text{H}\cdot$ explicam a formação do fragmento $m/z = 67$. Os fragmentos $m/z = 41$ e $m/z = 39$ são originados de rearranjo de McLafferty seguido por eliminação de uma hidroxilamina.



Esquema 5. Espectro de massas e alguns mecanismos de fragmentações da (2E,4E)-N-(propil)hexa-2,4-dienamida [3].

1.4.3 Síntese dos compostos [10-16]

Nesta etapa do trabalho foram realizadas modificações nas ligações duplas presentes no esqueleto carbônico das amidas sintetizadas [1-5]. Para tanto utilizamos reações de epoxidação.

Epóxidos são constituintes da estrutura de vários produtos naturais que possuem propriedades medicinais. Por exemplo, a figura **Figura 12** mostra a estrutura da 2,3-epoxisesamona e a frenolicina que apresentam atividades anti-bacterianas, anti-fúngicas e anti-proliferativas (MCF-7, ELMEGEED, *et al* 2011), (HCT116, SHIRAGAMI, *et al* 2013). A atividade biológica de 2,3-epoxi-1,4-naftoquinonas é em parte atribuída à reatividade do anel epóxido, uma vez que esse é bastante susceptível ao ataque de nucleófilos. Por exemplo, a 2,3-epoxi-2,3-diidro-1,4-naftoquinona (vitamina K-epóxido) **Figura 12**, pode reagir com nucleófilos, tais como tióis. Um exemplo desse tipo de nucleófilo é a glutatona (GSH), que é essencial para a manutenção da homeostase redox e o seu esgotamento poderia induzir estresse celular e, conseqüentemente, morte celular.

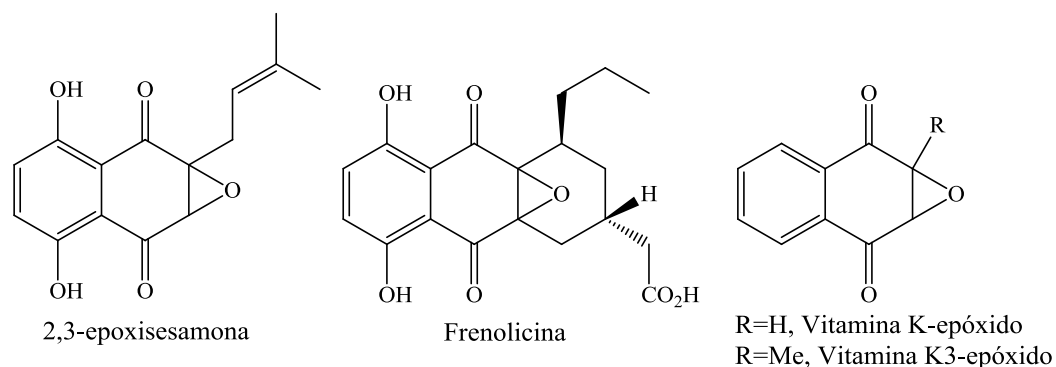


Figura 12: Estrutura química de alguns epóxidos naturais.

Diversas substâncias sintéticas e naturais possuem um grupo epóxido em suas estruturas e apresentam diferentes atividades biológicas: citotóxica (MCF-7, ELMEGEED, *et al* 2011), (HCT116, SHIRAGAMI, *et al* 2013) e atividade inibitória de (V-ATPase, YOSHIDA, *et al* 2014), como observado na (**Figura 13**, p. 41).

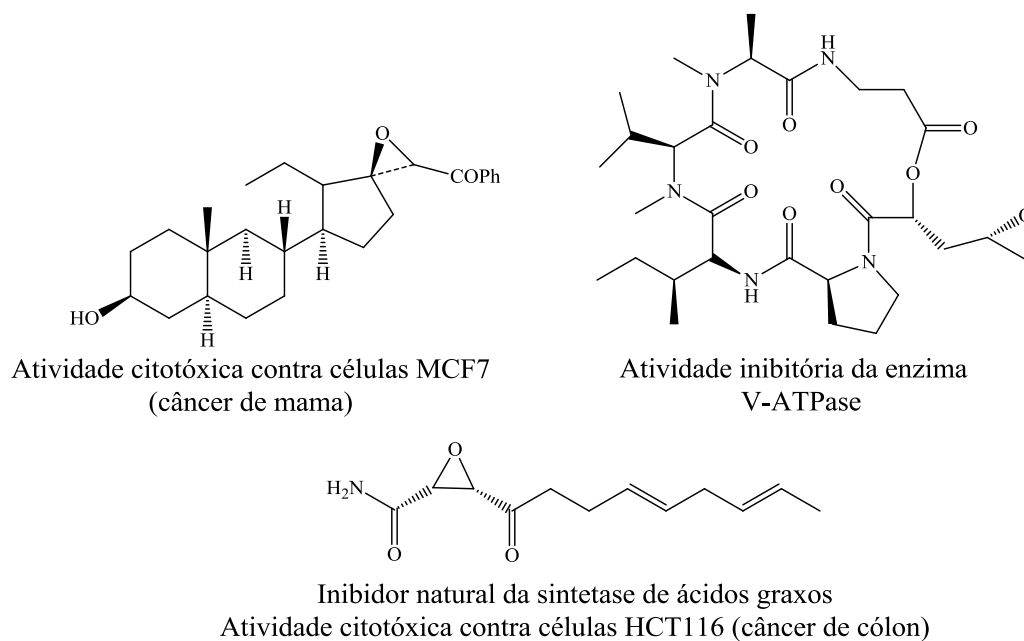
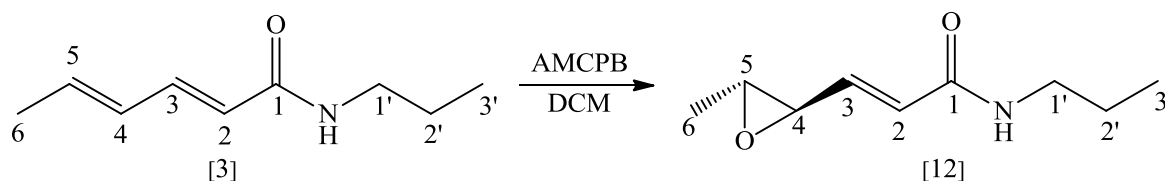


Figura 13: Estrutura química de alguns epóxidos com atividades biológicas.

1.4.4 (*trans, E*)-*N*-propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12]

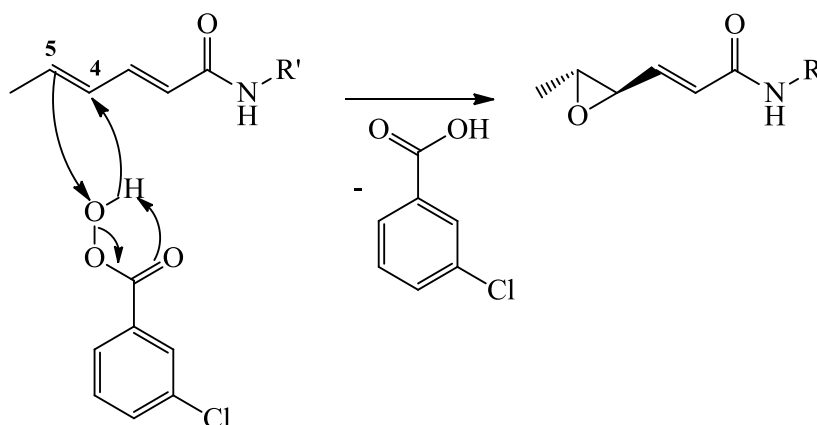
A síntese do composto (*trans, E*)-*N*-propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12], foi realizada através da reação do composto [3] com o ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCPB) utilizando diclorometano como solvente, conforme mostrado no **Esquema 6**.



Esquema 6. Reação para obtenção da (*trans, E*)-*N*-propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12].

A formação do epóxido ocorre de maneira estereoespecífica, ou seja, de acordo com a geometria do alqueno. Compostos com geometria *cis* levaram à formação do epóxido com substituintes do mesmo lado do anel. Por sua vez, alquenos com geometria *trans* levaram à formação do epóxido com substituintes em lados opostos.

As amidas do presente trabalho (possuem duas instaurações com geometria *trans*) a reação ocorre de maneira estereoespecífica, regioseletiva e quimiosseletiva. A regioseletividade pode ser explicada pelo fato de que a reação acontece na ligação dupla mais distante da carbonila (ligação entre os carbonos 4 e 5), já que essa dupla torna-se mais nucleofílica em comparação com a ligação dupla entre os carbonos 2 e 3, estando mais propícia a sofrer o ataque eletrofílico pelo oxigênio do ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCPB), como pode ser observado no **Esquema 7**.



Esquema 7. Mecanismo de epoxidação das amidas derivadas do ácido sórbico.

Analisando o espectro no infravermelho (**Figura 14**, p.43) observam-se bandas intensas em 3285 e 1634 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação N-H e de C=O de amida, respectivamente. Observaram-se ainda uma banda em 1666 cm^{-1} característica de estiramento de ligação C=C, uma banda em 3086 cm^{-1} características de estiramento das ligações $C_{sp^3}\text{-H}$ e duas bandas em 2967 e 2871 cm^{-1} características de estiramento das ligações $C_{sp^2}\text{-H}$. Ainda está presente a banda de estiramento assimétrico da ligação C-O-C do epóxido em 1220 cm^{-1} .

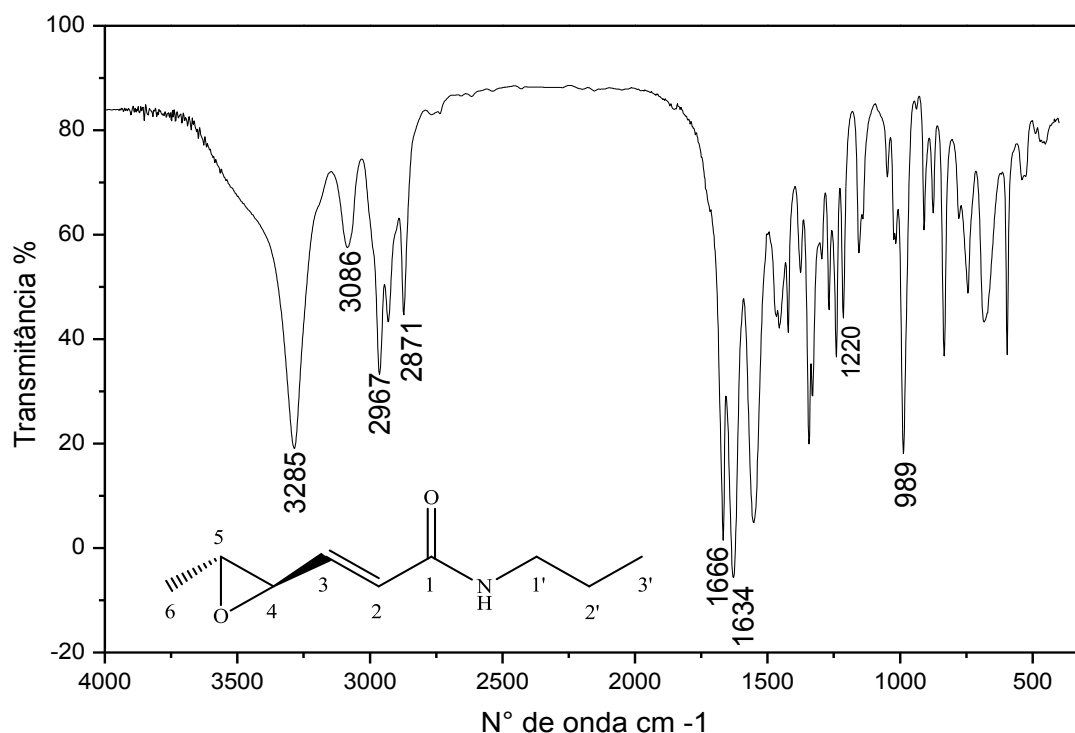


Figura 14: Espectro no IV (pastilha de KBr) da *(trans, E)*-*N*-propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12].

No espectro de RMN de ^1H do composto [12] observa-se um quarteto duplo com deslocamento δ 2,93 e ($J = 5,1$ e $2,0$ Hz) integrado para um átomo de hidrogênio referente ao H5 e duplete duplo com deslocamento δ 3,16 ($J = 6,6$ e $1,5$ Hz) integrado para um átomo de hidrogênio referente ao H4. Esses sinais estão mais blindados se comparados aos mesmos hidrogênios no material de partida composto [3] (δ 5,92-6,21, H4, H5 e NH) (Figura 15, p. 44), o que comprova a formação do epóxido.

Ainda com relação ao espectro de RMN de ^1H da substância [12] (Figura 15, p.44) observa-se um tripleto em δ 0,92 ($J = 7,2$ Hz) e um duplete em δ 1,37 ($J = 5,1$ Hz) referentes aos hidrogênios metílicos H3' e H6, respectivamente.

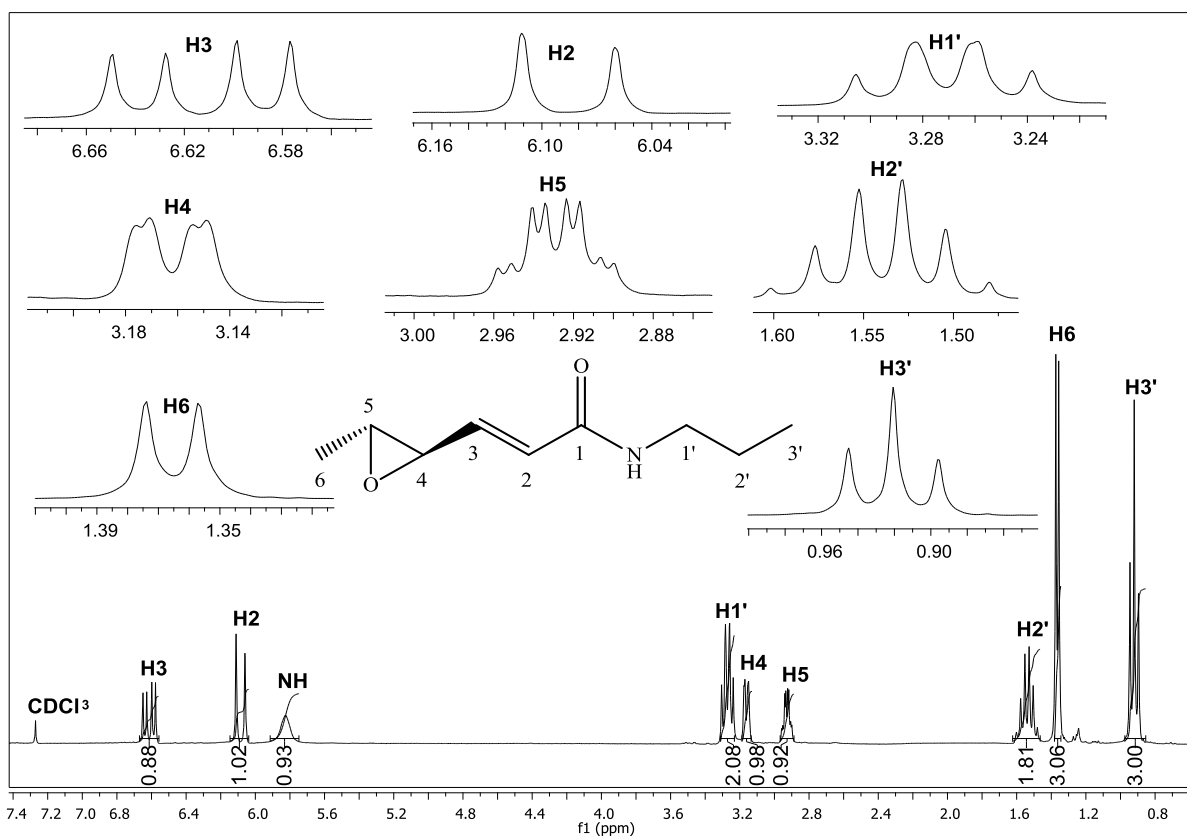


Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (*trans, E*)-*N*-propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12].

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16, p. 43), a reação de epoxidação do composto [3] pode ser comprovada pela presença de apenas dois sinais na região de carbonos sp^2 , uma vez que no material de partida [3] estão presentes quatro sinais de carbono olefínicos (Figura 16, p. 45). No composto [3] os sinais referentes aos carbonos C5 e C4 estão presentes em δ 110 e 140, respectivamente. Já para a substância [12], os sinais dos carbonos C5 e C4 estão presentes em δ 57,38 e δ 57,59, respectivamente.

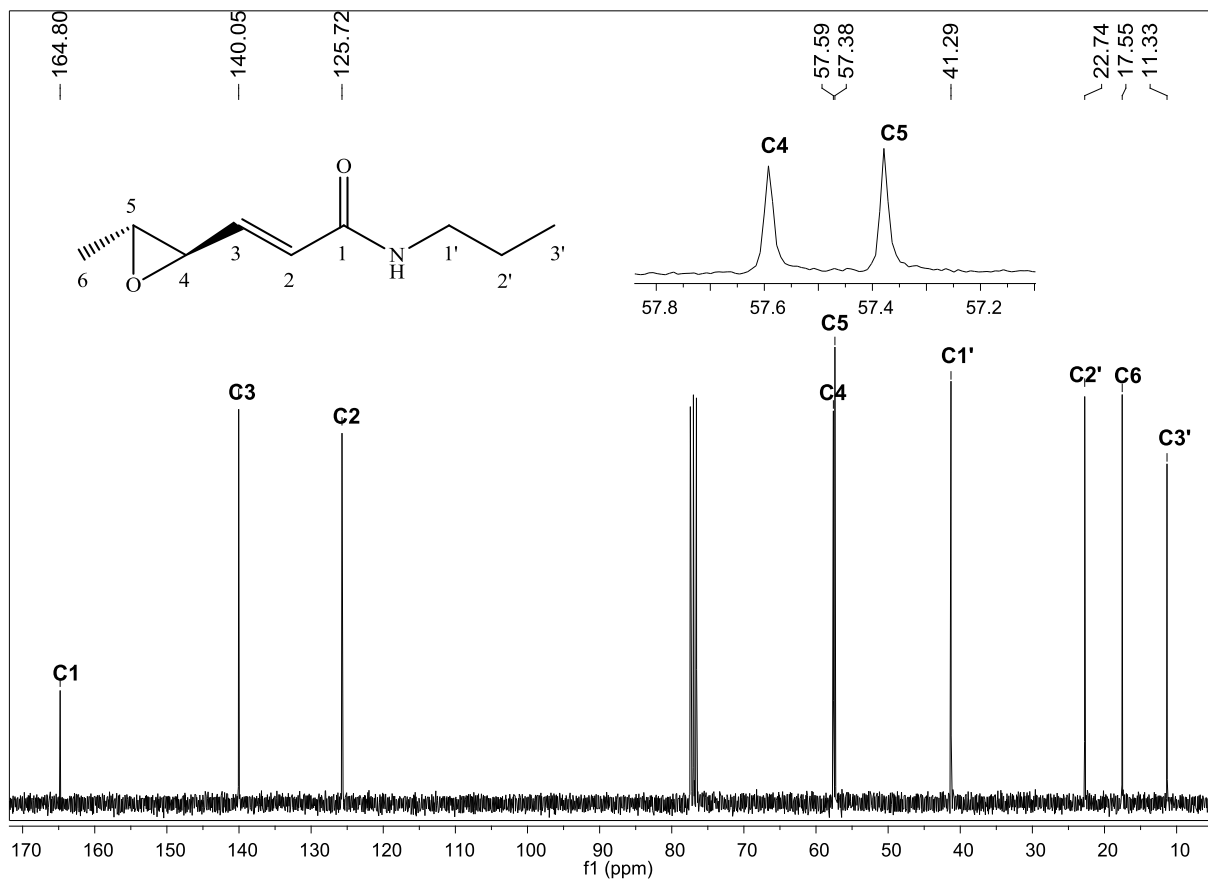


Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) (*trans, E*)-*N*-propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12].

A massa molecular (*E*)-*N*-propil-3-((2*R*, 3*R*)-3-metiloxiran-2-il)acrilamida [12], foi confirmada por meio do espectro de massas (**Figura 17**, p. 46), apresentando o pico do íon molecular ($m/z = 169$) com intensidade de 5% e o pico base ($m/z = 43$).

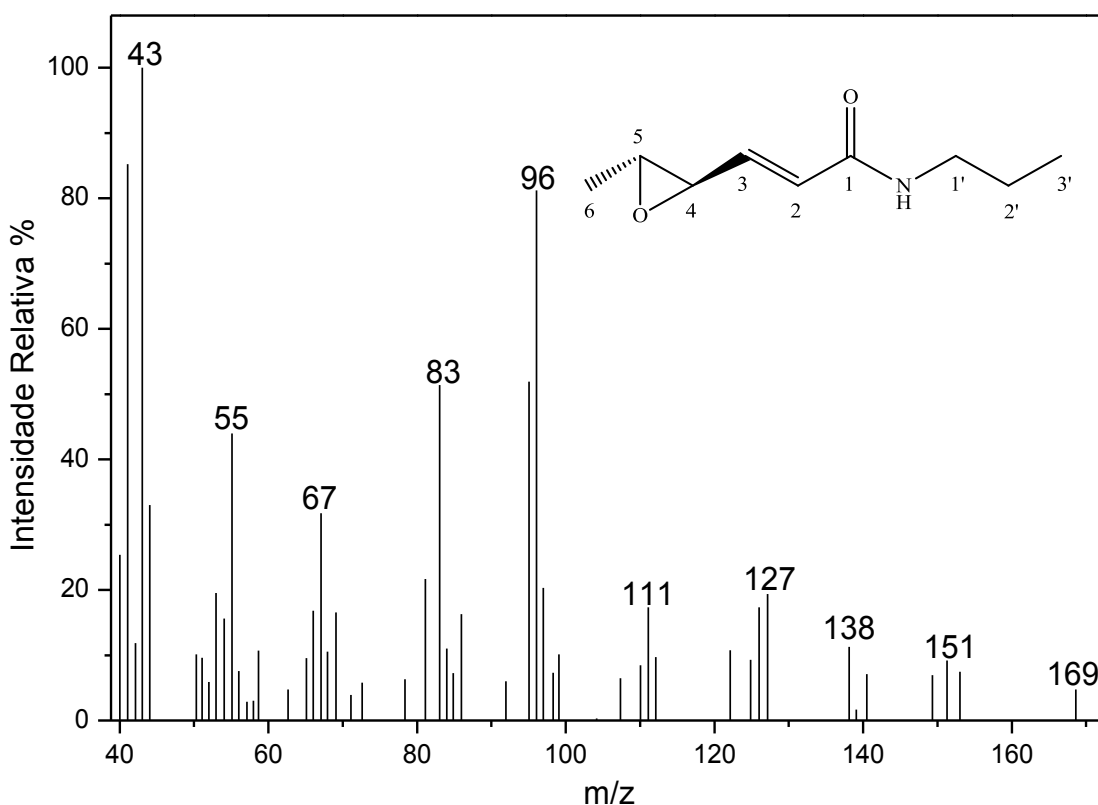


Figura 17: Espectro de massas da (*trans, E*)-*N*-propil-4,5-epoxiexa-2-enamida [12].

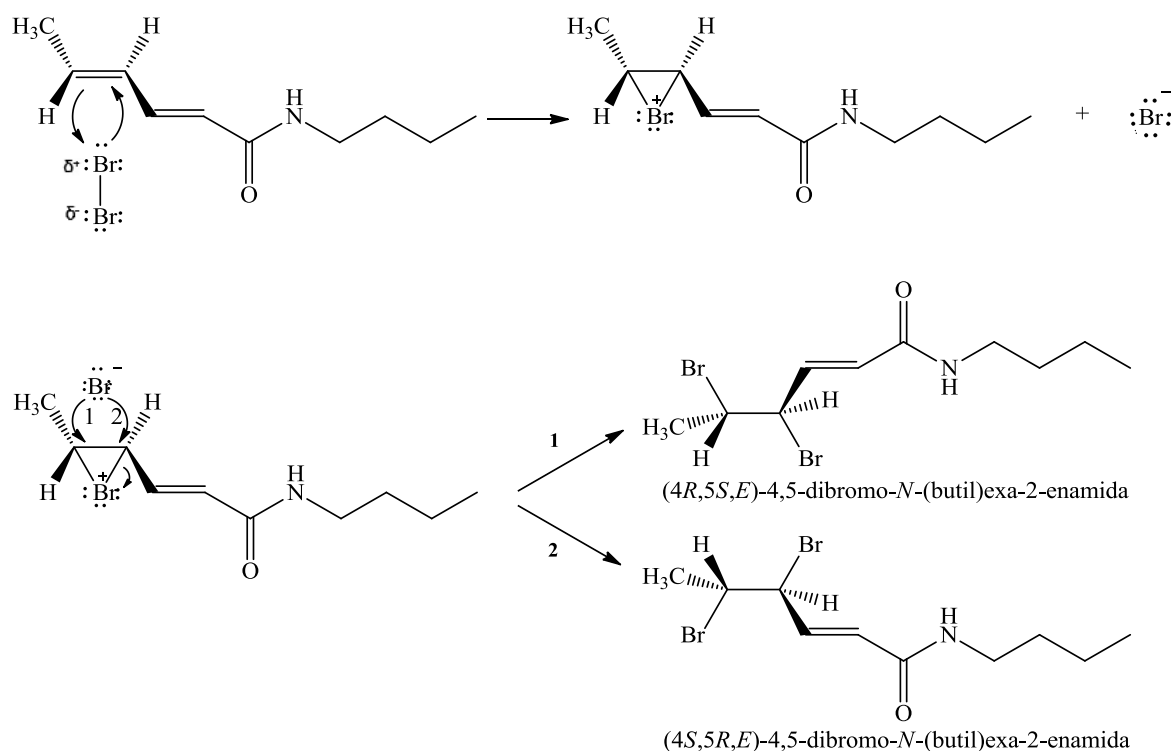
Devido à alta similaridade das moléculas [10-16] optou-se por discutir apenas os dados espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e ^{13}C) e espectrométricos (massas) referentes à substância [12]. Os espectros no IV, de RMN de ^1H e ^{13}C e massas obtidos para as demais substâncias [10-11 e 13-16] encontram-se nos anexos (p. 104). Os dados espectroscópicos assim como as metodologias empregadas para a obtenção das substâncias [10-11 e 13-16] encontram-se descritos nos procedimentos de síntese (p. 104).

1.4.5 (*E*)-(4,5-dibromo)-*N*-(butil)exa-2-enamida [17]

A adição de halogênios à ligação dupla de alquenos é um processo muito utilizado em química orgânica. A presença de halogênios como bromo e cloro, podem influenciar no equilíbrio hidrófilo-hidrofóbico de uma molécula (SAFAVI, 2012), aumentando a interação dessas moléculas com o alvo biológico.

Nesta parte do trabalho foi realizada uma reação de halogenação em que um átomo de bromo foi adicionado ao composto (2*E*, 4*E*)-*N*-(butil)exa-2,4-dienamida [4]. O produto principal [17] foi obtido com um rendimento de 18%. Devido a presença de uma mistura de diastereoisômeros, optamos pelo processo de recristalização do produto utilizando uma mistura de diclorometano e tolueno.

A adição de bromo à ligação dupla de um alceno corresponde a um processo *anti* com o envolvimento de um intermediário íon bromônio. (CLAYDEN et al., 2001). O **Esquema 8** mostra a estrutura do íon bromônio formado pelo ataque de uma molécula de bromo ao composto (2*E*, 4*E*)-*N*-(butil)exa-2,4-dienamida [4].



Esquema 8. Mecanismo de formação do íon bromônio e os principais produtos da reação de bromação da (2*E*,4*E*)-*N*-(butil)exa-2,4-dienamida [4]. Formação da mistura racêmica.

Inicialmente a identificação da estrutura do composto [17] foi feita pela técnica de espectroscopia no infravermelho, (**Figura 18**, p. 48). Observou-se a banda em 3288 cm⁻¹ característica de estiramento da ligação NH. A banda em 3069 cm⁻¹ foi atribuída ao estiramento da ligação C_{sp2}-H. Estão presentes ainda as banda em 2936 e 2873 cm⁻¹

características de estiramento das ligações Csp^3-H , uma banda em 1666 cm^{-1} característica de estiramento de ligação $C=C$ e outra em 1626 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $C=O$ de carbonila de amida. Por fim, foi observada a banda de estiramento da ligação $C-Br$ em 568 cm^{-1} .

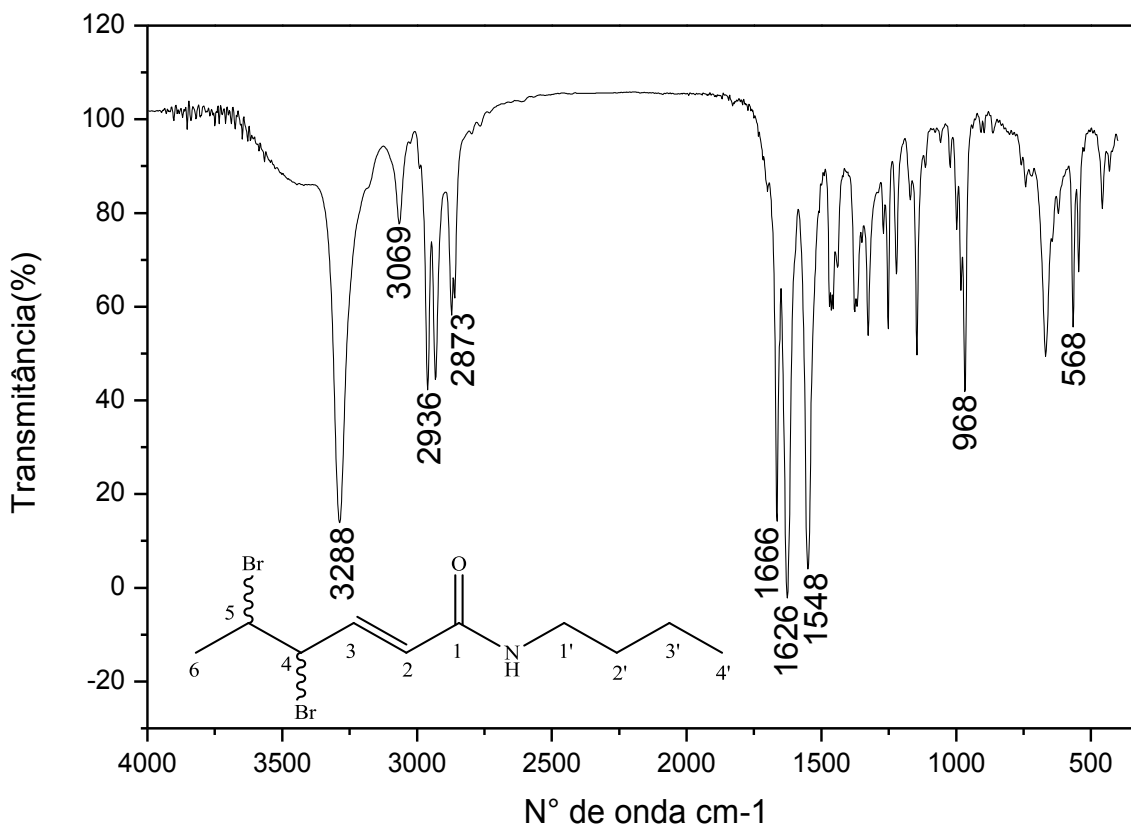


Figura 18: Espectro no IV (pastilha de KBr) da (*E*)-(4,5-dibromo)-*N*-(butil)hexa-2-enamida [17].

O espectro de RMN de ^1H da substância [17], (**Figura 19**, p. 49) apresentou um tripleto e um duplete com deslocamentos em δ 0,93 ($J = 7,2$) e δ 1,89 ($J = 6,6$) referentes aos hidrogênios metílicos $H4'$ e $H6$, respectivamente. Outros sinais importantes para a elucidação da estrutura [17] são o duplete duplo ($J = 9,0$ Hz) em δ 4,66, referente ao $H4$, e um quinteto ($J = 9,0$ e $6,60$ Hz) em δ 4,24 referente ao $H5$. Para os átomos de hidrogênios $H3$ e $H2$ foram observados um duplo duplete ($J = 15,0$ e $9,60$ Hz) em δ 6,85 e um duplete ($J = 15,0$ Hz) em δ 5,98, respectivamente.

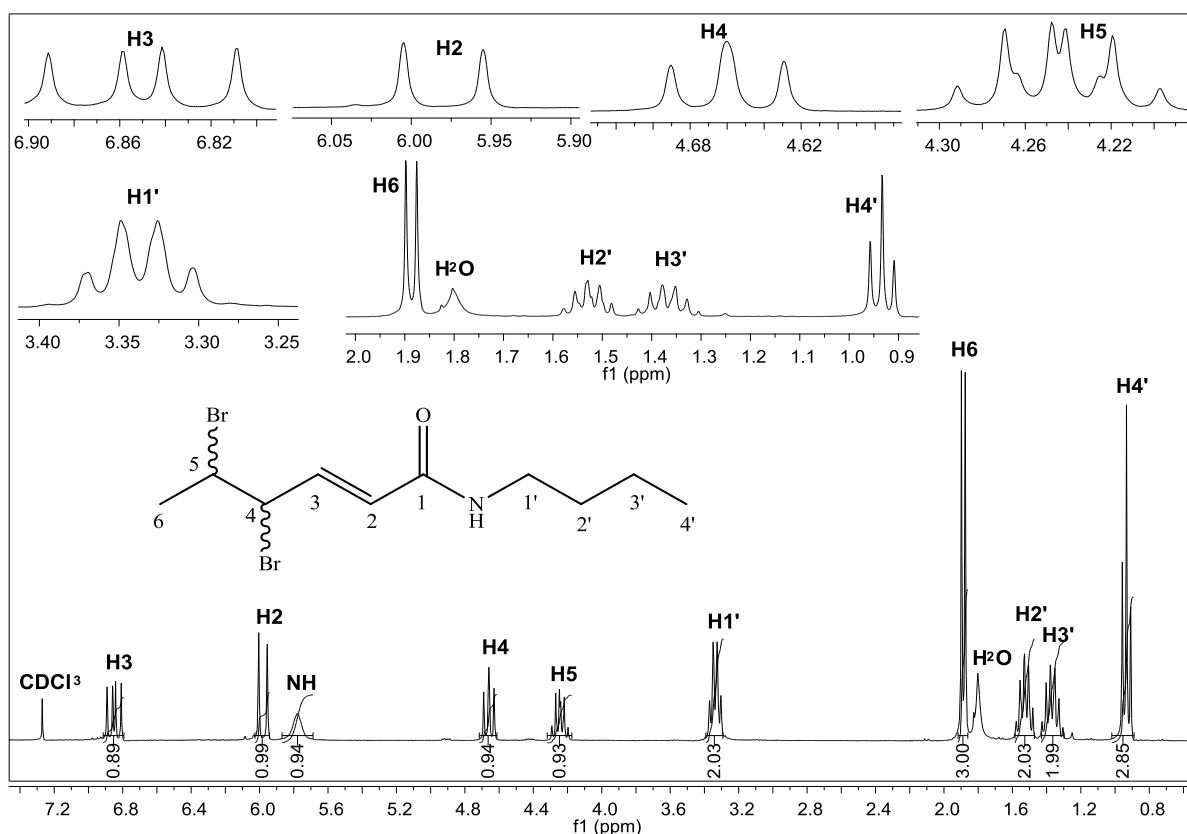


Figura 19: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da (*E*)-(4,5-dibromo)-*N*-(butil)hexa-2-enamida [17].

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 20**, p. 50), observou-se um sinal em δ 164,2 atribuído a carbonila de amidas. Foram observados também os sinais em δ 49,9 e 55,8 referentes aos carbonos C4 e C5, respectivamente. Antes de serem halogenados, os sinais desses carbonos se encontravam em regiões típicas de *C-sp2* (δ 129,6 C4 e δ 137,3 C5) (Figura 40, p. 83). Após a reação, C4 e C5 se encontram na região típica de *C-sp3*, porém mais blindados que os demais carbonos saturados indicando que estão ligados a átomos eletronegativos, nesse caso, os átomos de bromo.

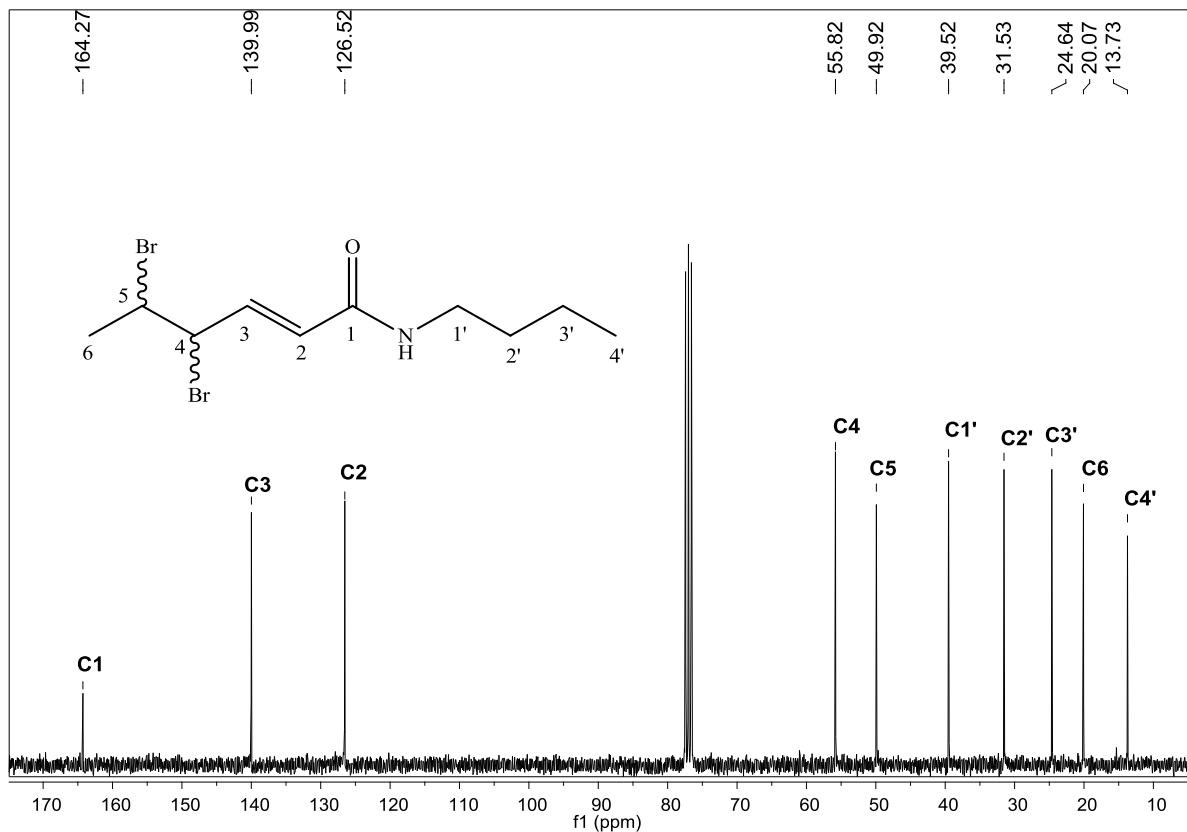


Figura 20: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} = 77,00) da (*E*)-(4,5-dibromo)-*N*-(butil)hexa-2-enamida [17].

A massa molecular (*E*)-(4,5-dibromo)-*N*-(butil)hexa-2-enamida [17], foi confirmada através do espectro de massas (**Figura 21**, p. 51) apresentando o pico do íon molecular ($m/z = 327$) com intensidade de 2% e o pico base ($m/z = 95$).

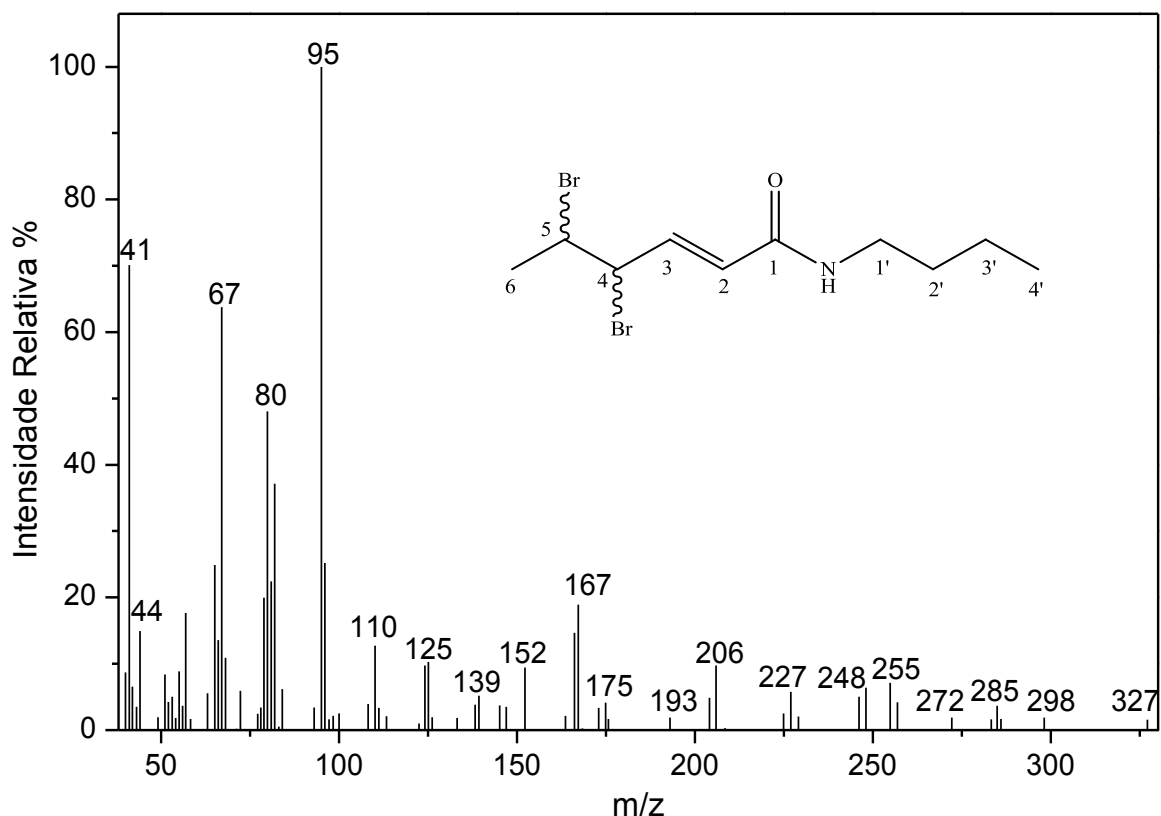
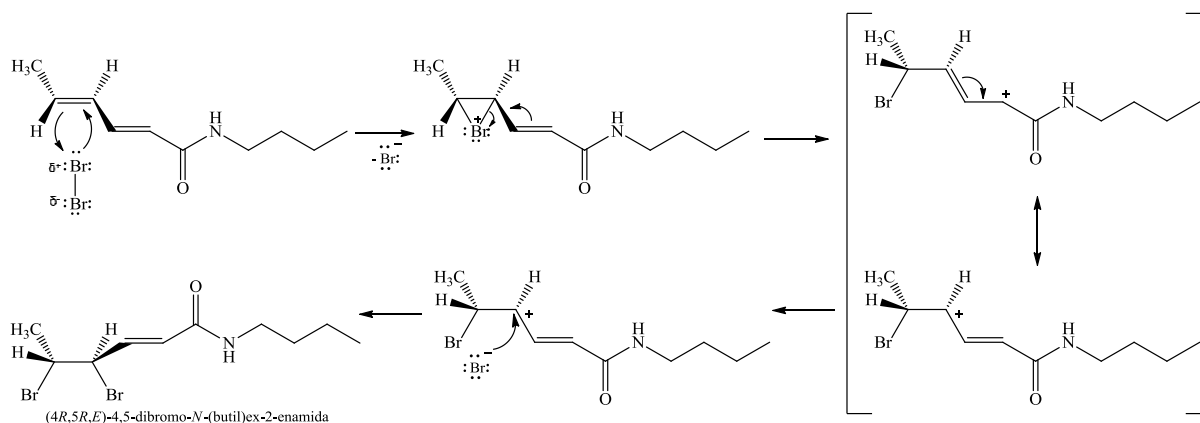


Figura 21: Espectro de massas da (*E*)-(4,5-dibromo)-*N*-(butil)hexa-2-enamida [17].

Antes da recristalização foi observado a formação de um produto secundário, constituindo uma mistura de diastereoisômeros (**Esquema 9**, p.52). Nesse caso, para explicarmos a formação desse produto minoritário, temos inicialmente a adição de uma molécula de bromo a ligação dupla mais externa, com a formação do respectivo íon bromônio. Em seguida, a deslocalização dos elétrons π da dupla conjugada com a carbonila promove a abertura do anel de três membros do íon bromônio. Posteriormente, o íon brometo ataca o carbono positivo formando um produto com (adição *sin*) dos bromos. Essa reação não é muito favorável, e por isso, os sinais dos hidrogênios e carbonos nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C (**Figuras 22 e 23**, p. 53 e 54) referentes a esse subproduto apresentam menor intensidade em relação ao produto principal (adição *anti*). Semelhante a reação de epoxidação (p. 42), a reação de bromação ocorre preferencialmente na dupla mais externa a carbonila.



Esquema 9. Mecanismo proposto para explicar a formação do diastereoisômero.

De acordo com o espectro de RMN ^1H e ^{13}C verificou-se a presença de sinais na região de $C\text{-}sp^2$ e $C\text{-}sp^3$. Observou-se dupletos duplos com deslocamentos em δ 6,85; e 6,94 referentes aos hidrogênios, H3-1, H3-2, respectivamente. Já os dupletos com deslocamentos em δ 1,82 e 1,89 foram atribuídos aos hidrogênios H6-1 ($J = 6,6$ Hz), H6-2 ($J = 6,6$ Hz), respectivamente, devido ao acoplamento com H5 ($J = 6,6$ Hz), também foi atribuído dupletos para os hidrogênios H2-1, H2-2, com deslocamentos em δ 5,98; 6,06. Os duplos quartetos com deslocamentos em δ 4,25 e 4,42 foram atribuídos aos hidrogênios H5 dos dois isômeros H5-1 ($J = 8,5$ e 6,0 Hz) e H5-2 ($J = 6,6$ e 3,8 Hz). Os multipletos em δ 3,34 e 4,66 foram atribuídos aos hidrogênios H1' e H4-1, respectivamente. Observou-se um dupletos duplos com deslocamento em δ 4,91 referente ao H4-2 ($J = 9,1, 3,8, 0,9$ Hz).

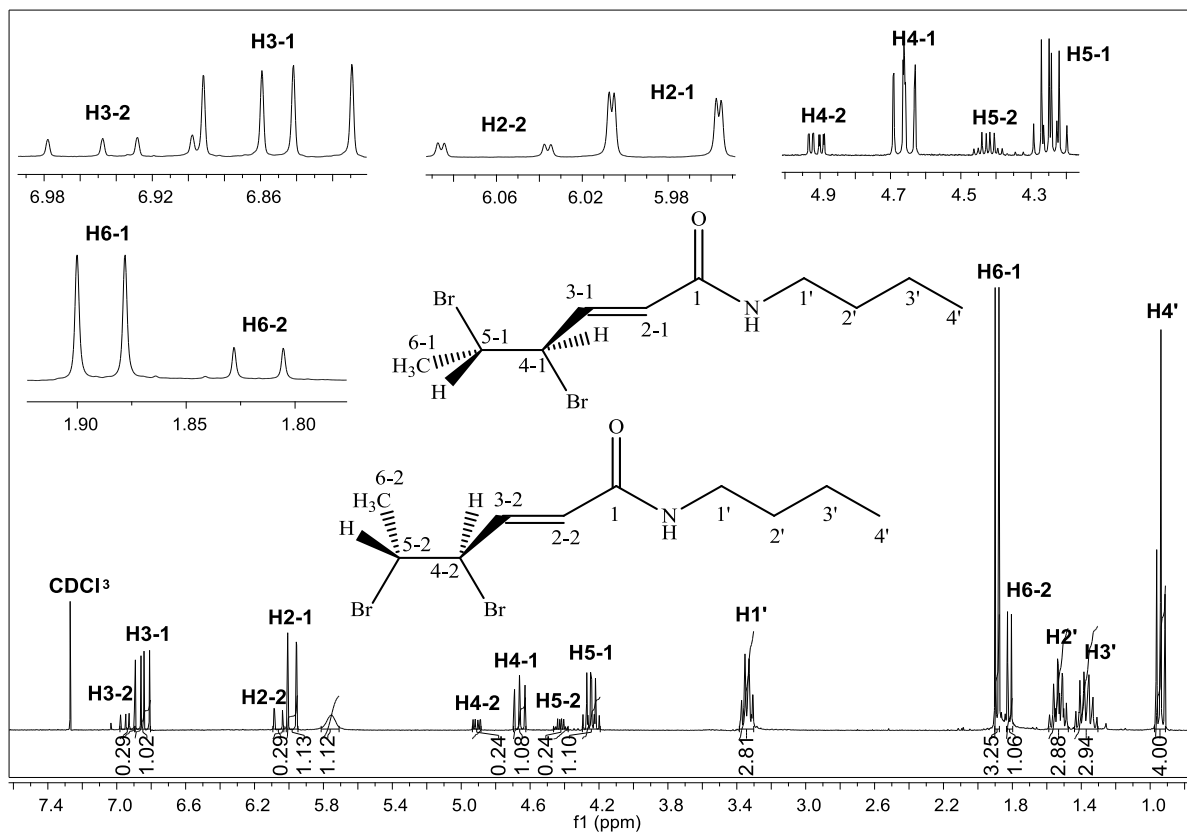


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de diastereoisômeros da *(E)*-(4,5-dibromo)-*N*-(butil)hexa-2-enamida.

No espectro de RMN de ^{13}C , observou-se os sinais dos carbonos C2 e C3 na região de *C-sp*² quando comparado com a amida precursora (**Figura 23**, p. 54), indicando que esses átomos de carbono não foram halogenados. Em contrapartida, os átomos de carbonos C4 e C5 aparecem na região de *C-sp*³, indicando que os átomos de bromo foram adicionados aos mesmos.

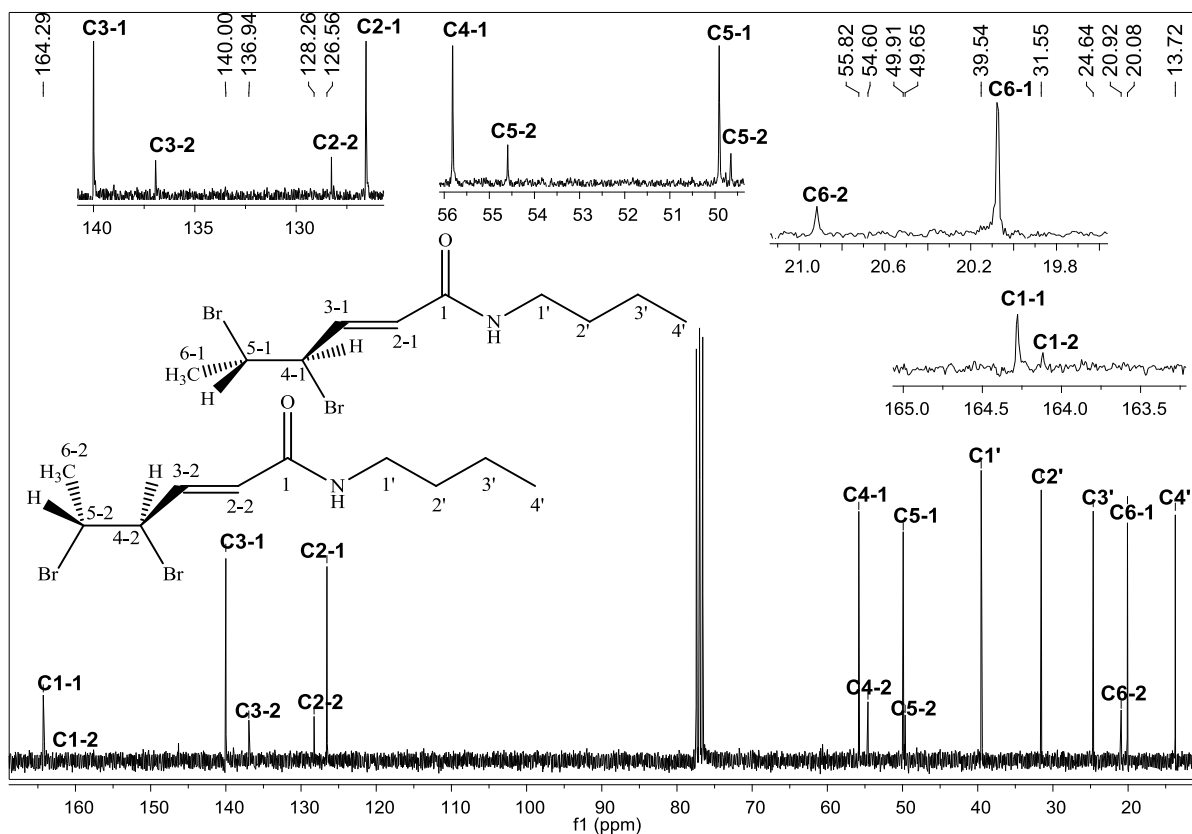


Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$) da mistura de diastereoisômeros da *(E)*-(4,5-dibromo)-*N*-(butil)hexa-2-enamida.

Todas as amidas sintetizadas nesse trabalho foram caracterizadas pelos mesmos métodos espectrométricos descritos acima. Limitaremos-nos em relatar as discussões dos dados espectrométricos para todos os compostos na parte experimental. Assim não discutiremos a caracterização das demais amidas, pois os compostos apresentam-se distintos apenas na cadeia carbônica ligada ao nitrogênio da amida.

1.5 CONCLUSÕES

Esse trabalho descreve a síntese de 17 compostos, sendo que nove dienamidas [1-9] foram preparadas pela reação do cloreto sórbico com metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, isopropilamina, isobutilamina, decilamina, 2-(pirrolidin-1-il)etanamina e 4-amino-1-benzil-piperidina em rendimentos que variaram de 41 a 86%. Os compostos inéditos [10-16] foram preparados por reações de epoxidação das amidas [1-6] e da (2*E*, 4*E*)-*N*-(hexil)exa-2,4-dienamida em rendimentos entre 45 e 60%. O composto inédito [17] foi preparado por bromação de [4] em 18% de rendimento.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DAS AMIDAS CONTRA A PRAGA AGRÍCOLA *DIAPHANIA HYALINATA* E UM INIMIGO NATURAL *SOLENOPSIS SAEVISSIMA*

2.1 INTRODUÇÃO

A produção de hortaliças no Brasil, cada vez mais vem conquistando simpatizantes tanto na agricultura familiar como no seguimento empresarial formado por médios e grandes produtores rurais. Apesar do aumento da demanda de produtores, o setor de hortaliças vem sofrendo com o ataque de insetos-praga. A *Diaphania hyalinata* L. (Lepidoptera: Crambidae) é considerada uma praga-chave em cucurbitáceas, causando perdas que podem chegar, a 100% da produção (PICANÇO & MARQUINI 1999, PICANÇO *et al.* 2002)

A broca das cucurbitáceas *Diaphania hyalinata* é uma praga de grande importância para culturas como abóbora (*Curcubita pepo*), pepino (*Cucumis sativus*) e melão (*Cucumis melo*). Suas lagartas (**Figura 24**, p.57) atacam os frutos, brotos novos, ramos e principalmente as folhas. Os maiores danos que a *Diaphania hyalinata* pode causar, acontecem na fase reprodutiva da cultura quando as larvas penetram nos frutos alimentando da polpa, tornando impróprio para o consumo. Essa praga ocorre com maior intensidade de março a setembro diminuindo no período de fim de ano.

Solenopsis saevissima (**Figura 24**, p.57) é um grupo que engloba formigas ecologicamente importantes, de ampla distribuição no Brasil. Elas estão entre as espécies mais variáveis e mais bem adaptadas da fauna de formigas, ocupando além dos ambientes naturais, aqueles modificados pela ação antrópica. Dentre as funções desempenhadas pelas formigas dentro da comunidade de artrópodes, destaca-se a sua atividade como predadores.



Figura 24: (A) Lagarta de *Diaphania hyalinata* e (B) Adulto de *Solenopsis saevissima*

Para contornar tais problemas, o controle de pragas tem sido tradicionalmente realizado através da aplicação de inseticidas químicos PRATISSOLI (2002). O grande problema apresentado pelos inseticidas ainda disponíveis é sua alta toxicidade para o homem e o meio ambiente SANTOS, *et al* (2007). Alguns inseticidas são considerados persistentes ao meio ambiente, pois demoram muitos anos para ser degradados na natureza devido à baixa reatividade química presentes no composto em condições normais. A seletividade aos predadores naturais é outro problema, a preservação desses organismos é um ponto crucial explorado pelo sistema de manejo integrado de pragas.

A síntese de moléculas que tenham como modelos inseticidas naturais é um caminho promissor para o controle dos insetos-pragas. Essas moléculas além de eficientes, não devem ser persistentes no ambiente, e ter baixa toxicidade a organismos benéficos como os inimigos naturais das pragas (BACCI *et al.*, 2007; BACCI *et al.*, 2009).

Assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar a toxicidade de amidas derivadas do ácido sórbico a fim de elucidar a atividade inseticida desses compostos contra a praga de hortaliças *Diaphania hyalinata* e a seletividade ao predador *Solenopsis saevissima*.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1 Obtenção dos insetos

Para o ensaio biológico foram utilizadas lagartas de segundo ínstar de *Diaphania hyalinata* como praga agrícola e adultos da formiga lava pé *Solenopsis saevissima* como inimigo natural. As lagartas de *Diaphania hyalinata* foram obtidas da criação do laboratório de Manejo Integrado de Pragas. Já as formigas *Solenopsis saevissima* foram coletadas em ninhos localizados dentro do campus da UFV.

2.2.2 Toxidade das amidas

Os bioensaios de atividade inseticida das amidas derivadas do ácido sórbico foram realizados no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de Entomologia da Universidade Federal de Viçosa.

Primeiramente os compostos foram submetidos à avaliação da mortalidade (média \pm erro padrão) sobre as lagartas de 2º instar *Diaphania hyalinata*, na concentração inicial de 193 $\mu\text{mol/g}$ de inseto.

Os teste foram realizados por meio de aplicações tópicas, o delineamento experimental foi inteiramente casualizado com seis repetições, para cada repetição foram utilizadas placas de Petri (9 cm de diâmetro x 2 cm de altura) contendo dez insetos.

A parte experimental foi realizada com onze tratamentos (nove substâncias, um inseticida comercial Malation® e a testemunha). No tratamento da testemunha, os insetos foram tratados com acetona destilada (Vetec P.A. 99,5%). Após o tratamento da testemunha, foram preparadas soluções contendo as substâncias diluídas em acetona destilada para aplicação dos compostos.

Os compostos utilizados no ensaio foram: (2*E*, 4*E*)-*N*-(metil)exa-2,4-dienamida [1], (2*E*, 4*E*)-*N*-(etil)exa-2,4-dienamida [2], (2*E*, 4*E*)-*N*-(propil)exa-2,4-dienamida [3], (2*E*, 4*E*)-*N*-(butil)exa-2,4-dienamida [4], (2*E*, 4*E*)-*N*-(isopropil)exa-2,4-dienamida [5], (2*E*, 4*E*)-*N*-(isobutil)exa-2,4-dienamida [6], (2*E*, 4*E*)-*N*-(decil)exa-2,4-dienamida [7], (2*E*, 4*E*)-*N*-(pirrolidin-1-il)etil)exa-2,4-dienamida [8], (2*E*,4*E*)-*N*-(1-benzilpiperidin-4-il)exa-2,4dienamida [9], como pode ser observado na (Figura 25, p.59).

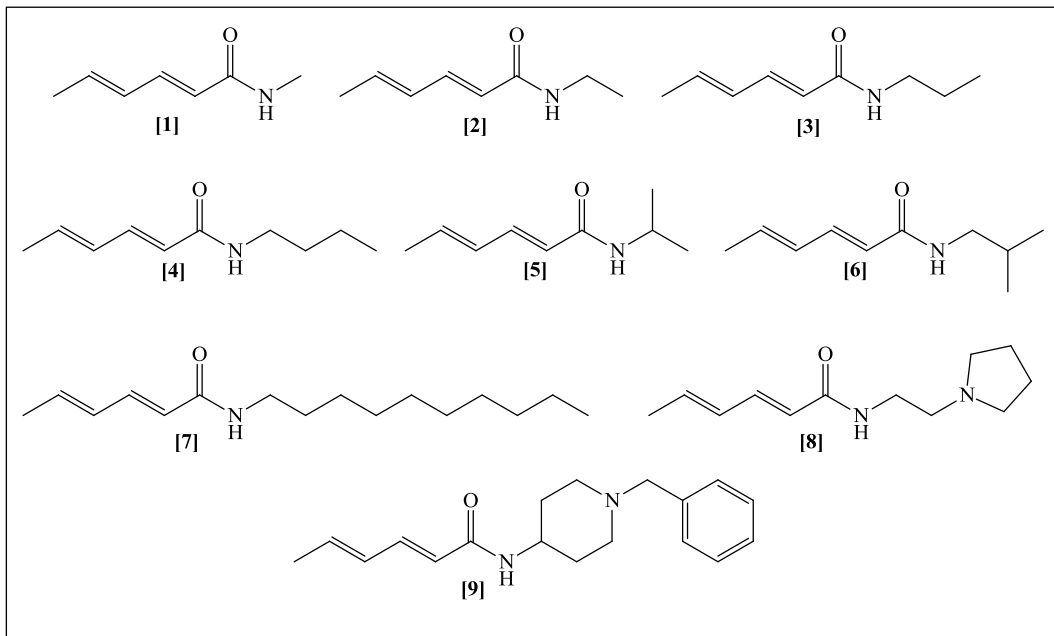


Figura 25: Compostos submetidos aos ensaios biológicos

O volume de acetona para o preparo das soluções contendo a mesma quantidade molar foi obtido conforme a **Tabela 3**.

Tabela 3: Cálculo do volume de acetona para o preparo das soluções teste.

Amostra	m (mg)	V (μL)	Inseto (mg)	MM (g/mol)	Dose (mg/g)	Dose (μmol/g)
1	2,70	68,88	0,81	125,17	24,1	193
2	5,30	121,59	0,81	139,19	26,9	193
3	5,80	120,88	0,81	153,22	29,6	193
4	5,60	106,92	0,81	167,25	32,3	193
5	2,60	54,19	0,81	153,22	29,6	193
6	5,40	103,10	0,81	167,25	32,3	193
7	3,60	45,72	0,81	251,41	48,6	193
8	4,30	65,92	0,81	208,30	40,2	193
9	4,50	50,53	0,81	284,40	54,9	193

m: massa pesada de cada substância; MM: massa molar da substância; Inseto: massa média da *Diaphania hyalinata*; V: Volume de acetona

No tórax de cada inseto foi aplicado 0,5 µL de solução usando-se uma microseringa de 10 µL (Hamilton 76620). Na testemunha os insetos foram tratados com 0,5 µL de acetona destilada. Após a aplicação dos tratamentos os insetos foram mantidos em placas de Petri contendo alimento. Os alimentos usados foram: discos de folha de chuchu para *Diaphania hyalinata* e cãndi (85% de açúcar e 15% de mel) e água para *Solenopsis saevissima*. O cãndi foi oferecido em recipientes plásticos (1,5 cm de diâmetro x 1,0 cm de altura) e a água em bolas de algodão.

A mortalidade de *Diaphania hyalinata* foi avaliada com 48 horas após a aplicação dos tratamentos. No tempo de 24 horas foi feita adição de alimento para cada repetição. Nas avaliações os insetos foram considerados mortos quando perderam a coordenação motora. Os dados de mortalidade dos insetos 48 horas após a aplicação dos tratamentos foram submetidos à análise de variância e as médias dos tratamentos foram comparadas pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

2.2.3 Análise dos dados

Os valores de mortalidade dos insetos foram corrigidos pela fórmula de Abbott (1925) em relação à testemunha, e então submetidos à análise de próbite (FINNEY 1971) para a obtenção das curvas dose-mortalidade. Por meio dessas curvas estimaram-se as doses letais (DL's) que causam 50 e 90% de mortalidade. A DL_{50} e DL_{90} foram estimadas por proporcionar alta confiabilidade nas comparações.

A partir das doses letais estimadas foram calculados os índices de toxicidade relativa (ITR_{50}) para a *Diaphania hyalinata*, esse índice indica quantas vezes uma substância é mais potente que a outra conforme ALVES *et al* (1992). Esse índice foi obtido utilizando a seguinte equação:

$$ITR_{50} = \frac{DL_{50} \text{ da substância menos tóxica}}{DL_{50} \text{ de cada substância}}$$

Onde, a substância que apresentar maior dose letal será utilizada como referência (numerador), pois ela apresenta uma menor toxicidade.

Para os compostos mais ativos, foram calculados também os índices de seletividade (IS) do inimigo natural *Solenopsis saevissima*. Todos os índices foram calculados utilizando-se as doses letais para o tempo de 48 horas após a aplicação dos tratamentos.

$$IS_{50} = \frac{DL_{50} \text{ do inseticida para o predador}}{DL_{50} \text{ do inseticida para praga}}$$

Os dados da dose-resposta foram alcançados através a partir da faixa de concentração testada. Dentro desta faixa foram estabelecidas entre cinco a dez doses que foram usadas na realização dos bioensaios para determinação de curvas de dose-mortalidade.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para avaliação da mortalidade (média \pm erro padrão) sobre as lagartas de *Diaphania hyalinata*, os resultados foram divididos em 3 grupos, como pode ser observado na (Figura 26, p. 62). O primeiro grupo é formado pelos compostos [3], [4] e [6] que causaram maior mortalidade a *Diaphania hyalinata*, 74, 95 e 86%, respectivamente. Essas mortalidades médias são consideradas significativas em relação à mortalidade do inseticida comercial Malation[®] que apresentou 85% de mortalidade. De acordo com o teste Tukey a $p < 0,05$, médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem, entre si. As substâncias do segundo grupo [2] e [5] causaram mortalidade de 45 e 36%, respectivamente. E por fim, as substâncias do terceiro grupo [1], [7], [8] e [9] apresentaram baixa atividade inseticida, causando mortalidade que variam de 0 a 5%.

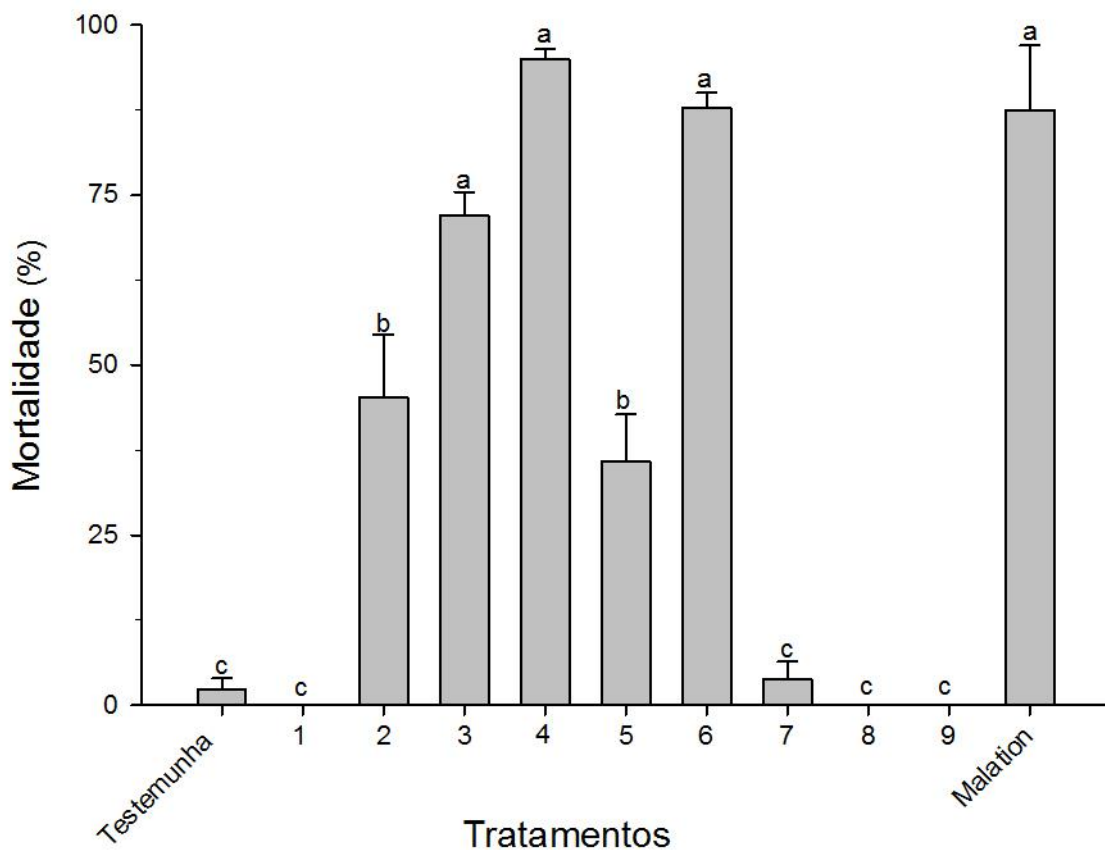


Figura 26: Mortalidade (média \pm erro padrão) de lagartas de segundo ínstar de *Diaphania hyalinata* em função da aplicação de 9 amidas sintetizadas. Os histogramas seguidos pela mesma letra possuem médias que não diferem, entre si, pelo teste Tukey a $p < 0,05$.

Após a avaliação da mortalidade (média \pm erro padrão), os compostos mais ativos [3], [4] e [6] foram selecionados para que fosse feita a curva dose-mortalidade (Figura 27, p. 63) estimando os valores das doses letais (DL's) que causam 50 e 90% de mortalidade.

De acordo com a curva dose-mortalidade para a *Diaphania hyalinata*, verificou-se que o composto [4], apresentou maior inclinação 6,08, indicando que, pequenas variações nas doses dessa substância, ocasionou maior variação na mortalidade da *Diaphania hyalinata*. O que resulta uma resposta homogênea da população do inseto à substância.

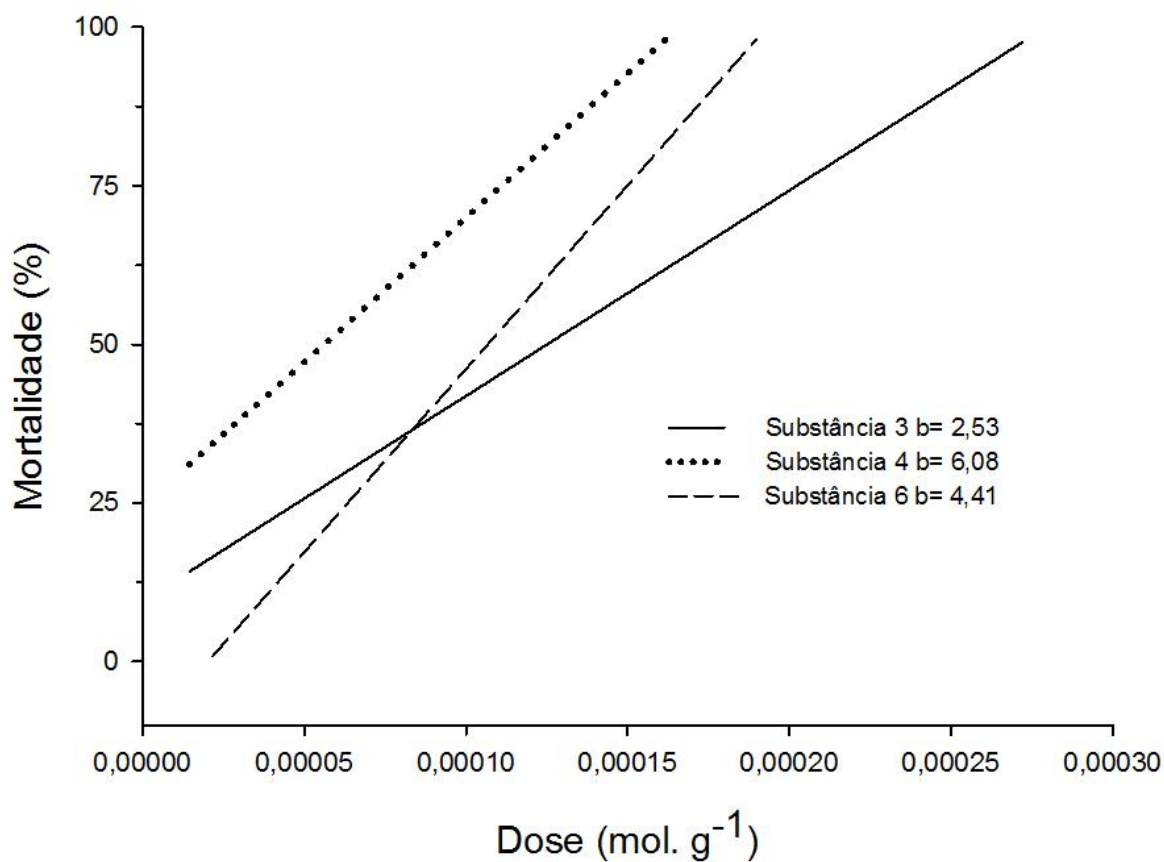


Figura 27: Curva dose-mortalidade das substâncias [3], [4] e [6] para lagartas de segundo ínstar *Diaphania hyalinata*.

Em termos de DL_{50} , o composto [3] foi a substância que apresentou maior toxicidade à lagarta de segundo instar *Diaphania hyalinata*, pois, apresentou o menor valor da DL_{50} e DL_{90} , como pode ser observado na (Tabela 4, p. 64).

Tabela 4: Inclinação das curvas dose-mortalidade das substâncias mais ativas para larvas de segundo instar de *Diaphania hyalinata*, 48 horas após aplicação tópica.

Substâncias	Inclinação \pm erro	DL ₅₀ $\mu\text{mol.g}^{-1}$	DL ₉₀ $\mu\text{mol.g}^{-1}$	χ^2	GL	P
[3]	2,53 \pm 0,48	118 (101,2 - 139,1)	376 (266,4 - 775,5)	13,02	2	0,96
[4]	3,15 \pm 0,399	52,9 (46,2 - 59,5)	135 (111,5 - 181,7)	30,36	4	0,39
[6]	4,41 \pm 0,45	97 (88,8 - 105,8)	189 (165,1 - 228,1)	20,94	3	0,89

DL₅₀ ($\mu\text{mol.g}^{-1}$) e DL₉₀ ($\mu\text{mol.g}^{-1}$) é a dose letal para matar 50% e 90% da população de *Diaphania hyalinata* (quantidade em mol da substância / massa do inseto em gramas) respectivamente. P é a probabilidade. GL é o grau de liberdade. χ^2 é o Qui Quadrado.

A partir da dose letal DL_{50} estimada, foi calculado o Índice de Toxicidade Relativa (ITR_{50}) dos compostos mais ativos para a *Diaphania hyalinata*. Para causar 50% de mortalidade nas lagartas de segundo instar *Diaphania hyalinata*, o composto [4] apresentou o ITR_{50} igual a 2,05. Isso indica que [4] é 2,05 mais potente que o composto de menor ITR_{50} [3], como é observado no (Figura 28). A alta potência do composto [4] em relação aos demais pode estar relacionada com a alta taxa de penetração no corpo do inseto. Cabe ressaltar, que também existem outras possibilidades que podem explicar essa potencialidade, como: menor taxa de excreção do composto, ou menor capacidade detoxificativa, e vários outros processos fisiológicos.

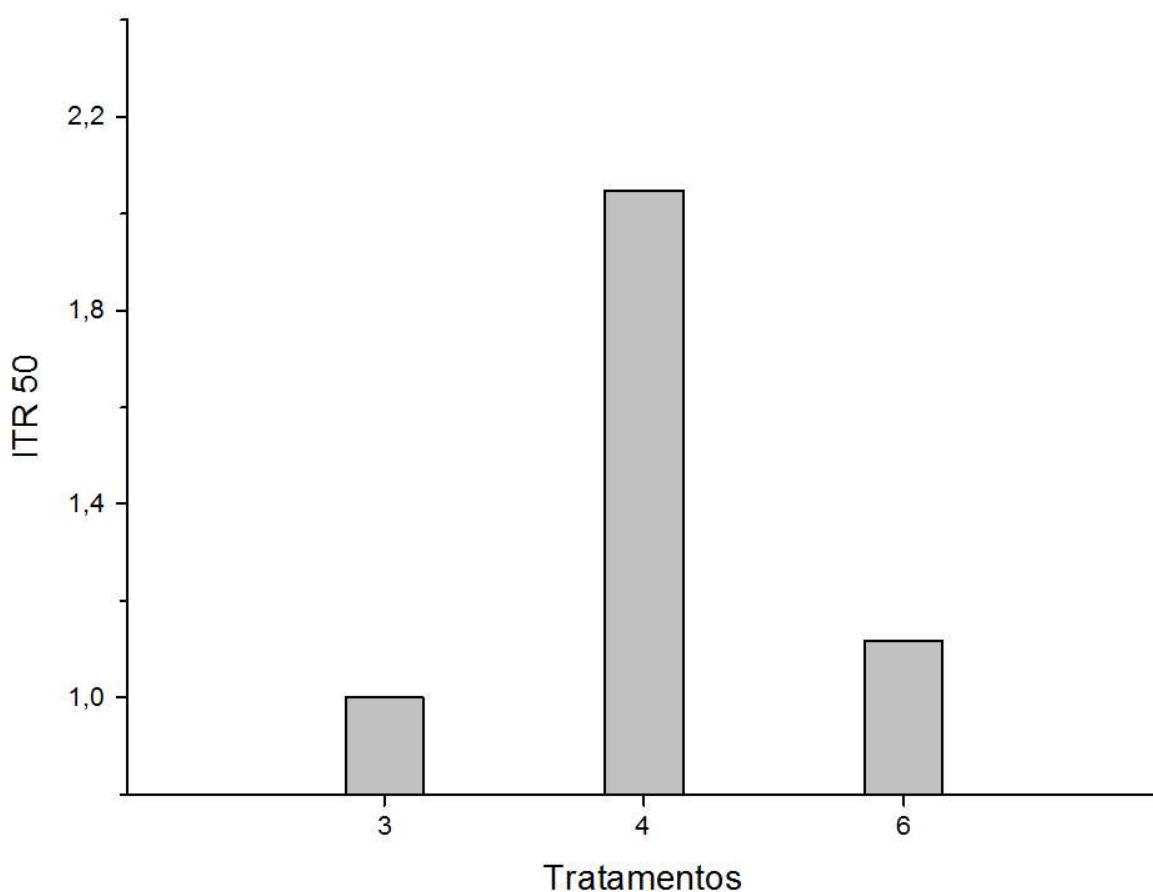


Figura 28: Índices de toxicidade relativa (ITR_{50}) de três amidas para lagartas de segundo instar de *Diaphania hyalinata*.

Foi calculado o IS (Índice de Seletividade) para verificar a seletividade dos compostos mais ativos e o inseticida comercial Malation® em favor do predador *Solenopsis saevissima*. Substâncias que apresentam IS = 1 são consideradas seletivas, índices IS > 1 as substâncias são consideradas altamente seletivas e índices IS < 1, as substâncias são consideradas de baixa seletividade.

As substâncias [3], [4] e [6] atingiram níveis de seletividade acima de 1, o que indica que essas substâncias foram altamente seletivas ao inimigo natural. Já o inseticida comercial atingiu o índice de seletividade abaixo de 1, como observado na **Figura 29**. Uma explicação para esse resultado é que seletividade pode estar associada à menor penetração desses compostos na cutícula do inimigo natural. Similar a discussão do ITR₅₀, existem outras possibilidades fisiológicas que podem explicar esse fato.

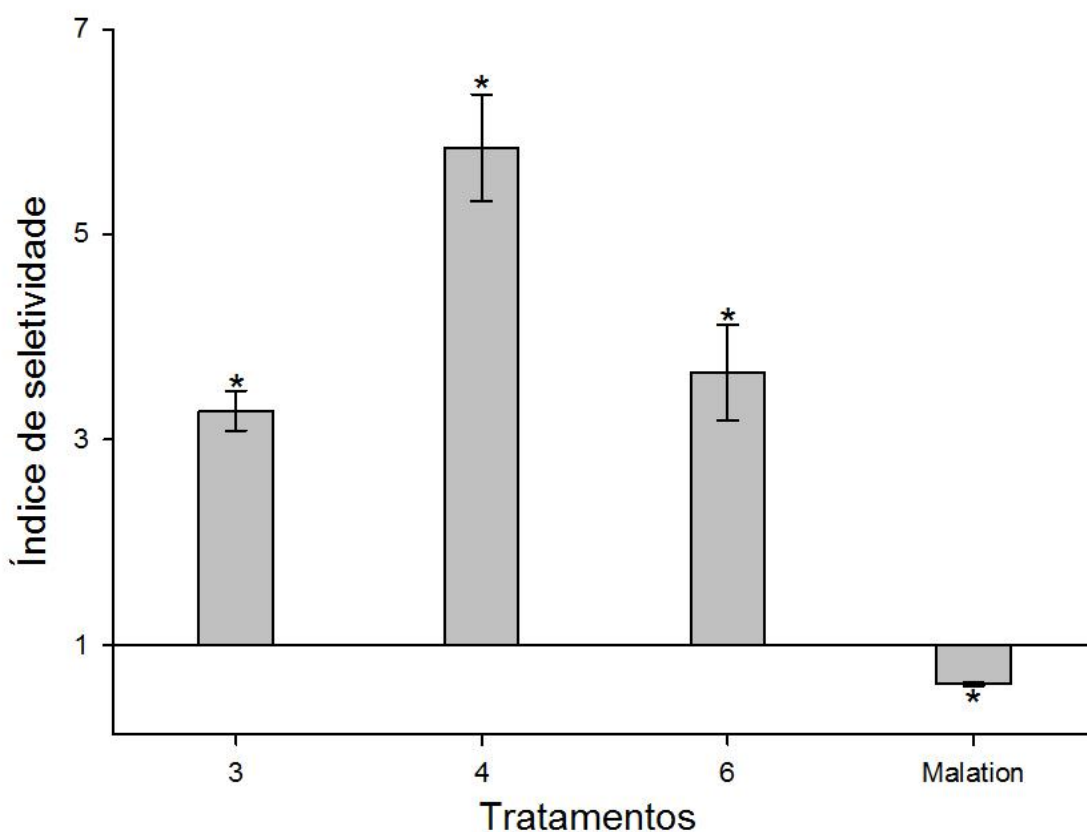


Figura 29 – Seletividade das amidas ao inimigo natural *Solenopsis saevissima*.

Foi observada a estrutura molecular das substâncias que apresentaram maior atividade, e verificou-se que três dos nove compostos que possuíam grupos com 3 e 4 carbonos na cadeia lateral apresentaram maior toxicidade a *Diaphania hyalinata*, com exceção do composto 5 (grupo iso-propil) que apresentou mortalidade inferior. Esses resultados coincidem com alguns resultados apresentados na literatura NAVICKIENE *et al.*, (2007) relataram em seu trabalho o uso de amidas isobutílicas com atividade inseticida contra *Anticarsia gemmatalis* (lagarta da soja).

Os resultados obtidos são inéditos e demonstram que algumas das amidas sintetizadas apresentam grande potencial de uso no controle de pragas agrícolas e preservação dos predadores naturais.

Por exemplo, o composto [4] atingiu o menor valor da DL₅₀ e DL₉₀ como observado na (Tabela 4, p. 64) apresentando maior toxicidade e maior potencial inseticida. No controle de pragas agrícolas como a *Diaphania hyalinata* os inseticidas de maior potência são indicados no controle de pragas quando atingem grande infestação. Outro fator positivo é a seletividade dos compostos frente ao inimigo natural *Solenopsis saevissima*. Segundo PEDIGO (1999), a população de um inimigo natural pode ser prejudicada pelo uso de inseticidas não seletivos, para que haja a preservação dessas espécies benéficas é de extrema importância o uso de inseticidas seletivos.

2.4 CONCLUSÕES

Os compostos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8] e [9] sintetizados nesse trabalho, foram avaliados com respeito à seu potencial de atividade inseticida sobre uma espécie de interesse econômico *Diaphania hyalinata*. Foram traçadas curvas de mortalidade para os compostos mais ativos [3], [4] e [6] sendo os valores de DL₅₀ ($\mu\text{mol.g}^{-1}$) iguais a 118 (101,2 - 139,1), 52,9 (46,2 - 59,5), 97 (88,8 - 105,8). Foi feito o cálculo do ITR (Índice de Toxicidade Relativa) onde o composto [4] apresentou um ITR₅₀ igual a 2,05, sendo o composto mais potente.

Os compostos [3], [4], e [6] apresentaram atividade biológica comparável ao inseticida comercial Malation[®]. E foram altamente seletivos em favor do inimigo natural *Solenopsis saevissima*. Os demais compostos não apresentaram atividade inseticida satisfatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT, W. S. A method of computing the effectiveness of an insecticide. **Journal of Economic Entomology**, v.18, p.265-266, 1925.

ALVARENGA, E.S.; CARNEIRO, V.M.T.; RESENDE G.C., PIKANÇO, M.C.; DE SÁ FARIAS, E.; LOPES, M.C. Synthesis and Insecticidal Activity of an Oxabicyclic lactone and Novel Pyrethroids. **Molecules**, 17, 13989–14001, 2012.

ALVES, P.M.P., J.O.G. LIMA & L.M. OLIVEIRA. Monitoramento da resistência do bicho mineiro-do-cafeeiro, *Perileucoptera coffeella* (Lepidoptera: Lyonetiidae) a inseticidas em Minas Gerais. An. **Sociedade Entomológica do Brasil** 21: 77-91, 1992.

ANDEF. www.andef.com.br. Acessado em 04/01/2014.

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

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

BARBOSA, L. C. A., O pesticidas, o homem e o meio ambiente. Viçosa. Editora, UFV, 2004, 215 p.

BIOCONTROLE www.biocontrole.com.br. Acessado em 04/01/2014.

CASIDA, J.E., QUISTAD, G.B., 1998. Golden age of insecticide: Past, present, or Future?. **Ann. Rev. Entomol.** 43, 1-16.

CORRÊA, A.G.; VIEIRA, P.C., Produtos naturais no controle de insetos – (**Série de textos da Escola de Verão em Química, Vol. III**). 2ed., são Carlos: EdUFSCar, 2007, 150p.

COSTA, S. S., MORS, W. B, Amides of *Ottonia corcovadensis*. **Phytochemistry**. 20, (1981), 1305-1307.

DHARMARAJA, A. T.; DASH, T. K.; KONKIMALLA, V. B.; CHAKRAPANI, H. **Med. Chem. Commun.** 2012, 3, 219-224.

ELMEGEED, G. A.; KHALIL, W. K.B.; MOHAREB, R. M.; AHMED, H. H.; ABDELHALIM, M. M.; ELSAYED, G. H. **Bioorganic. Medicinal. Chemistry**. 2011, 19, 6860–6872.

FINNEY, D.J. Probit analysis. 3ed. London, Cambridge University, 333p, 1971.

GASPARIN, D. C. Defensivos agrícolas e seus impactos sobre o meio ambiente, Pontificia Universidade Católica de Curitiba, 2005.

GUPTA, O. P., TAL, C. K., GAIND, K. N. Constituents of *Piper nepalense*. **Phytochemistry** 11, 2646, 1972.

JUNIOR, C. V., Terpenos com atividade inseticida: uma alternative para o controle químico de insetos. **Química Nova**, v.26, p. 390-400, 2003.

KHALIQ, A.; ATTIQUE, M. N. R.; SAYYED, A. H. Evidence for resistance pyrethroids and organophosphates in *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellide) from Pakistan. **Bulletin of Entomological Research** V. 97, p. 191-200, 2007.

LIMA, E. R. A importância dos insetos. **Ação Ambiental**, Ano II, n. 4, p. 19-21, 1999.

SAFAVI, M.; ESMATI, N.; KABUDANIAN, S.; EMAMI, A. S.; AJDARI, S.; DAVOODI, J.; SHAFIEE, A.; FOROUMADI, A. Halogenated flavanones as potential apoptosis-inducing agents: Synthesis and biological activity evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**. Volume 58, 2012, Pages 573–580.

MARQUES, J.V., KITAMURA, R.O.S., LAGO, J. XE; HENRIQUE, G., YOUNG, M.C.M., GUIMAR, ES, E.F., KATO, M.J. Antifungal Amides from *Piper scutifolium* and *Piper hoffmanseggianum*. **Journal Natural Products** 70, p. 2036-2039, 2009.

MIYAKADO, M., NAKAYAMA, I., INOUE, M., HATAKOSHI, M., OHNO, N. The piperaceae amides. Chemistry and insecticidal activities of piperaceae amides and their synthetic analogs. **Journal of Pesticide Science**, v.10 n.1, p.11-17, 1985.

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

NAVICKIENE, H.M.D., MIRANDA, J.E., BORTOLI, S.A., KATO, M.J., BOLZANI, V.S FURLAN, M. Toxicity of extracts and isobutyl amides from *Piper tuberculatum* pontent compounds with for the control of the velvetbean *Anticarsia gemmatalis*. **Pest Management Science** 63, 399-403, 2007.

PARMAR, V.S. et al. Phytochemistry of the genus Piper. **Phytochemistry**, v.46(4), p.597-673, 1997.

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

PEDIGO, L. P. Entomology and pest management. 3.ed. Upper Saddle River: Prentice Hall, 691 p, 1999.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. Purification of laboratory chemicals. 5.ed Bodmin: Butterworth-Heinemann Ltd. 2003. 609p.

PICANÇO, C.M.; Apostila introdução à entomologia econômica. Universidade Federal de Viçosa, 2010.

PICANÇO, M. & F. MARQUINI. Manejo integrado de pragas de hortaliças em ambiente protegido. Inf. **Agropecu.** 20: 126-133, 1999.

PICANÇO, M., M. R. GUSMÃO & T.L. GALVAN. Manejo integrado de pragas de hortaliças, p.275-324. In L. Zambolim (ed). **Manejo integrado: Doenças, pragas e plantas daninhas**. UFV, Viçosa, 405p, 2002.

PRATISSOLI, D. Manejo de pragas em hortaliças com ênfase em controle biológico, p.5-10. In Memórias Sociedade Colombiana de Entomologia. Monteria, Colômbia, 2002.

RIBEIRO, T. S.; FREIRE-DE-LIMA, L.; PREVIATO, J. O; MENDONÇA-PREVIATO, L.; HEISE, N.; DE LIMA, M. E. F. Toxic effects of natural piperine and its derivatives on epimastigotes and amastigotes of *Trypanosoma cruzi*. **Biorganic and Medicinal Chemistry Letters** 14, 3555-3558, 2004.

RUKACHAISIRIKUL, T., SIRIWATTANAKIT, P. SUKCHAROENPHOL, K., WONGVEIN, C., Chemical constituents and bioactivity of *Piper sarmentosum*. **Journal of Ethnopharmacology**, 93, 173-176, 2004.

SAFAVI, M., ESMATI, N., KABUDANIAN, S., ARDESTANI, AJDARI, J., DAVOODI, J., A. ALIABADI, S. EMAMI, A. SHAFIEE, A. FOROUMADI. Halogenated flavanones as potential apoptosis-inducing agents: Synthesis and biological activity evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.58 (2012) p.573-580.

YANG, D. "Ketone-catalyzed asymmetric epoxidation reaction" **Accounts of chemical research.**, 37: 497, 2004.

YOSHIDA, M.; SATO, H.; ISHIDA, Y.; NAKAGAWA, H.; DOI, T. *J. Organic. Chemistry.* **2014**, 79, 296–306.

ZIDAR, P; HRIBAR, M; ZIZEK, S; STRUS, J. Behavioural response of terrestrial isopods (Crustacea: Isopoda) to pyrethrins in soil or food. **European Journal of Soil Biology**, Volume 51, Pages 51–55, July–August 2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA. Antônio Jacinto Demuner, Célia Regina Alvarez Maltha, Fabrício Marques de Oliveira, Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, Marcelo Coutinho Picanço, Róbson Ricardo Teixeira, Vanderlúcia Fonseca de Paula. NOVOS FOSFORAMIDATOS COM ATIVIDADE INSETICIDA. PI0902744-0 A2 (DATA DEPÓSITO: 27/09/2009, DATA PUBLICAÇÃO: 12/04/2011).

ANEXOS

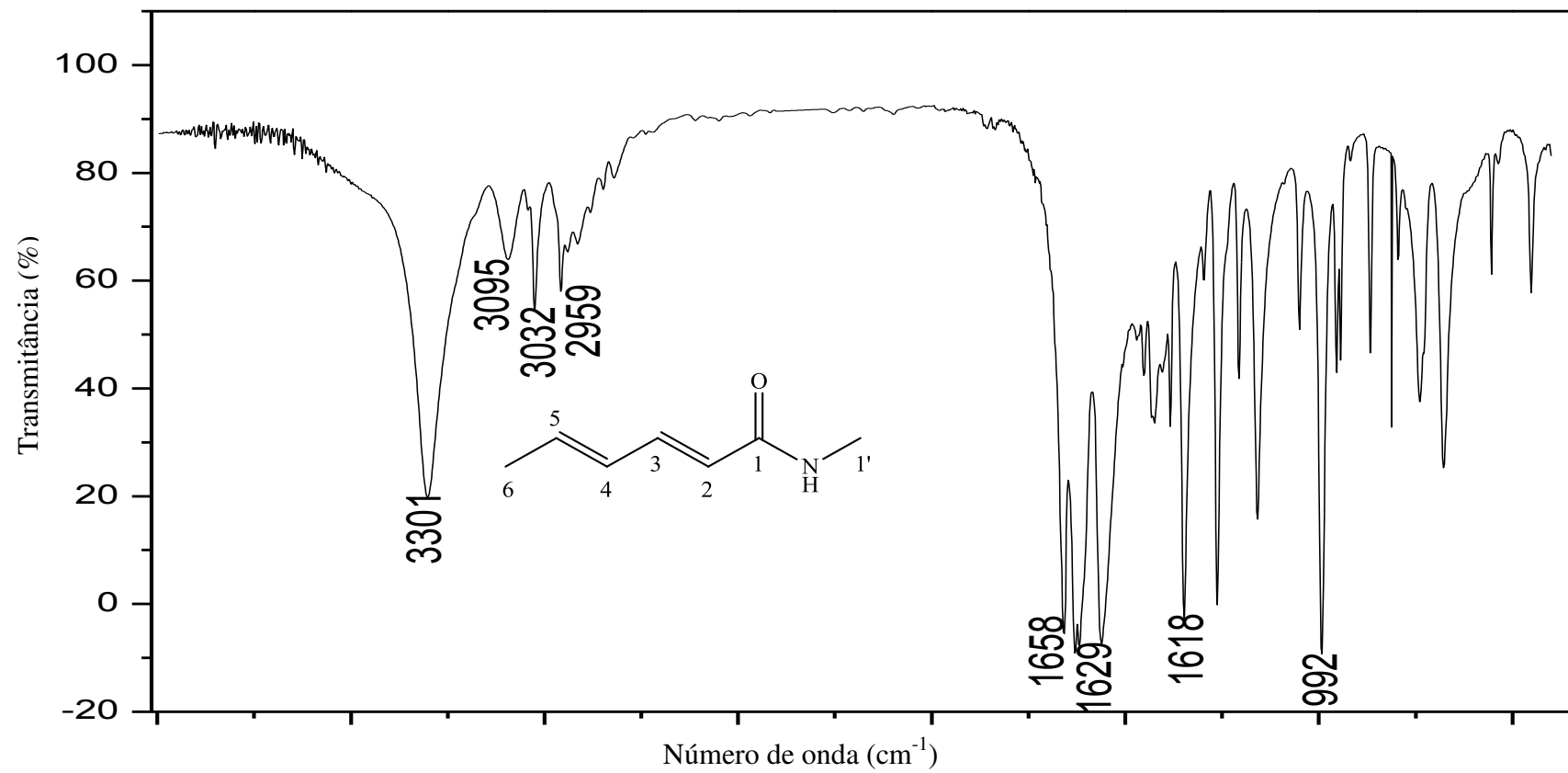


Figura 30: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [1].

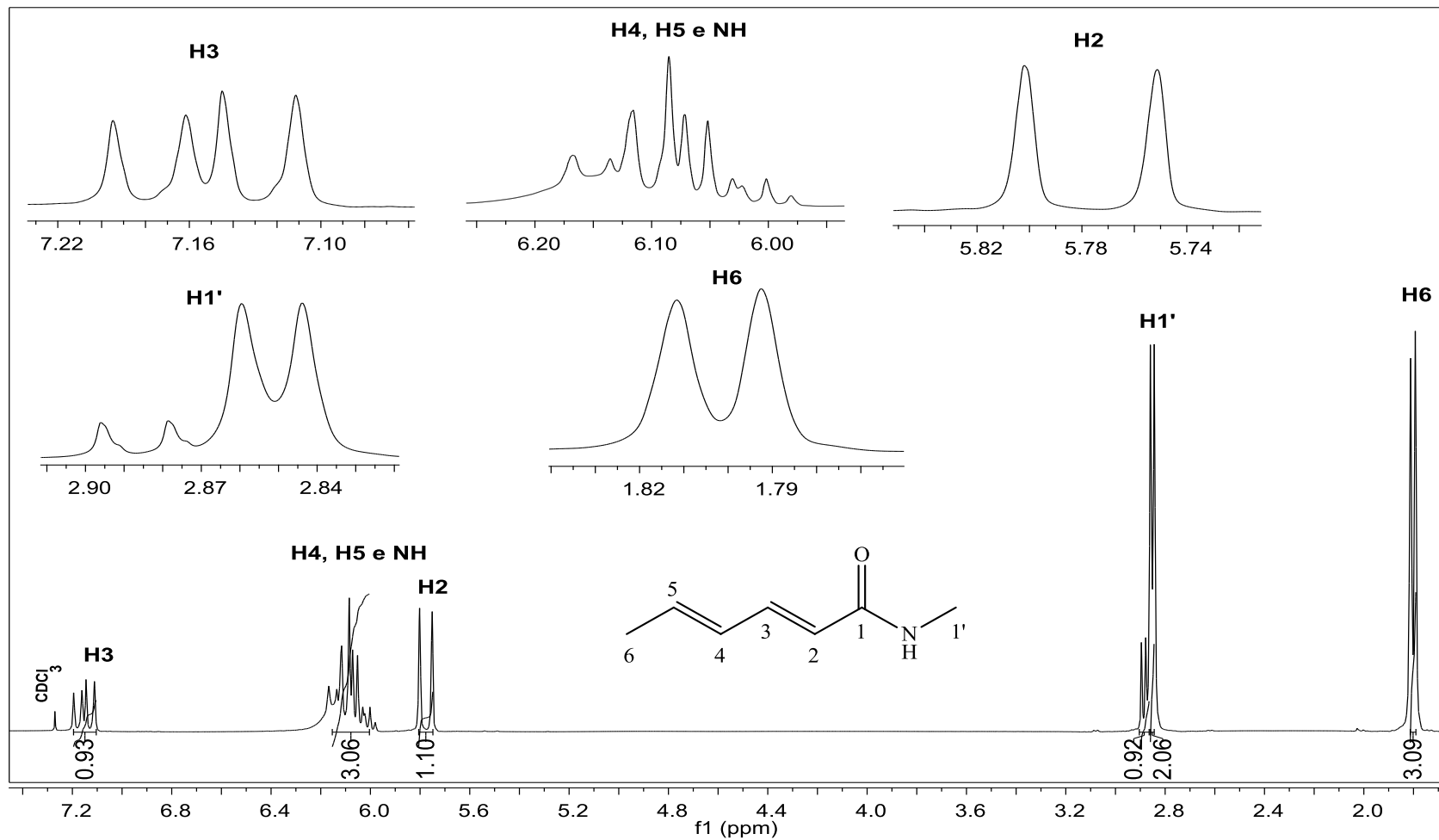


Figura 31: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [1].

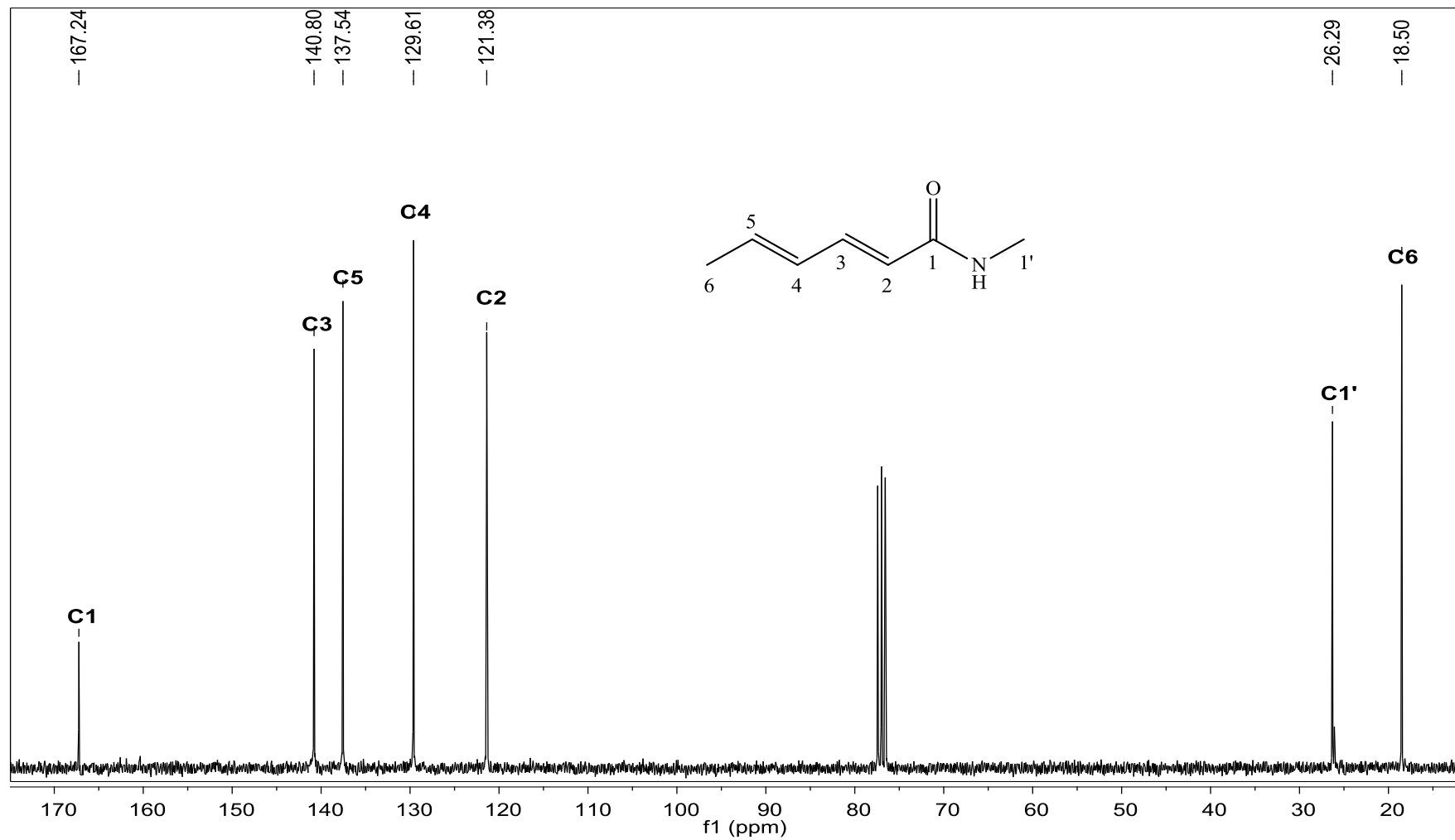


Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [1].

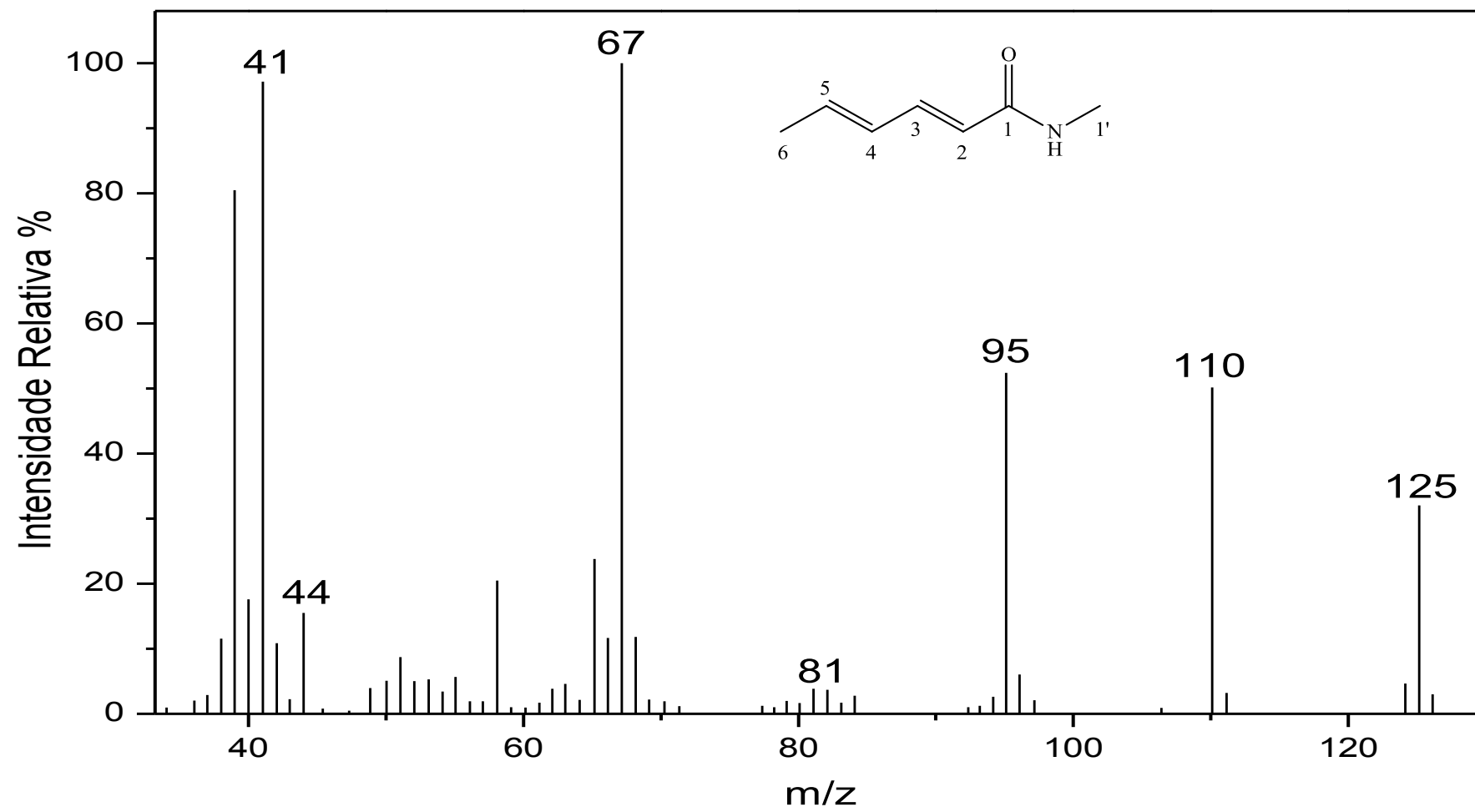


Figura 33: Espectro de massas do composto [1].

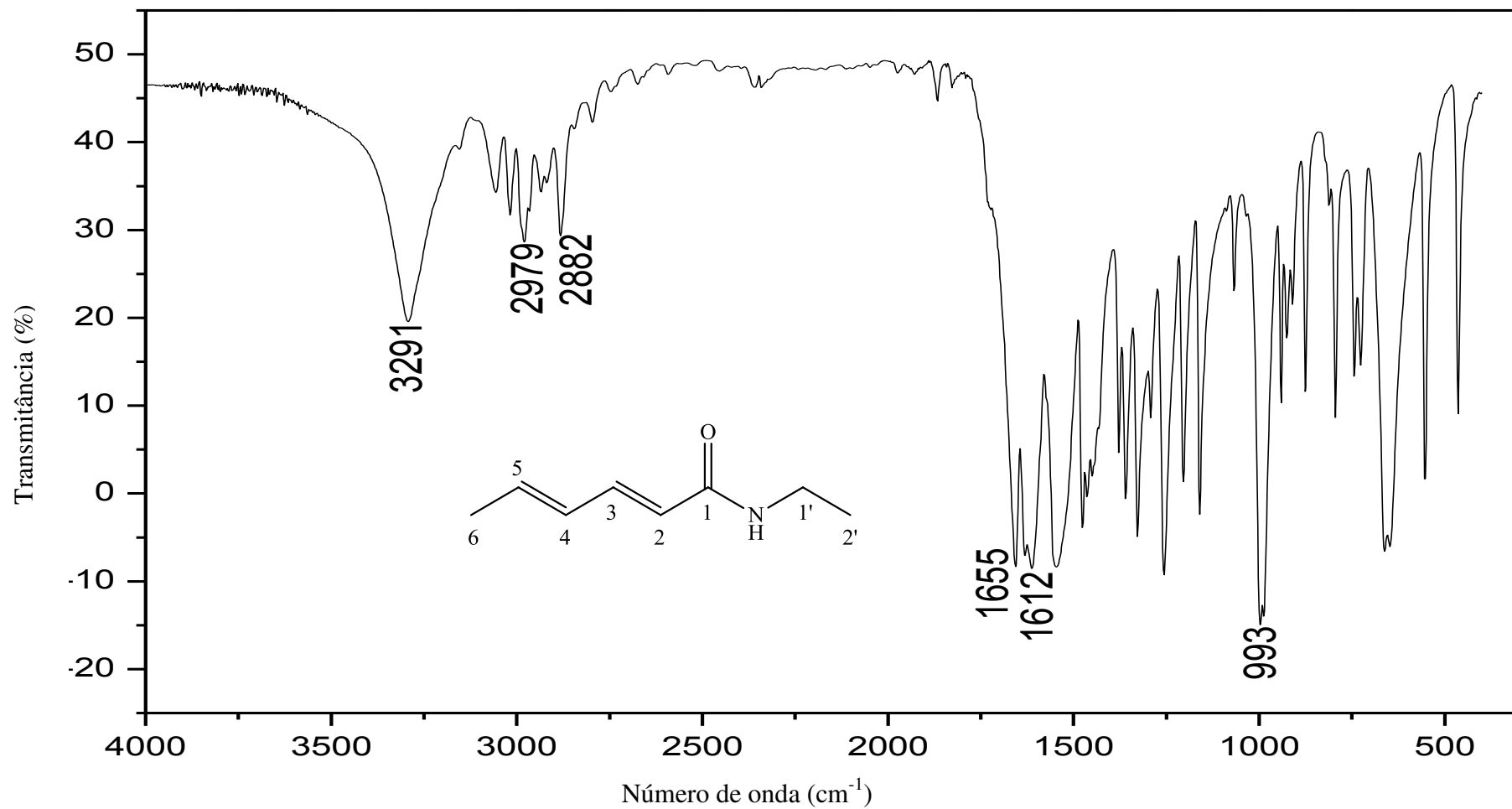


Figura 34: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [2].

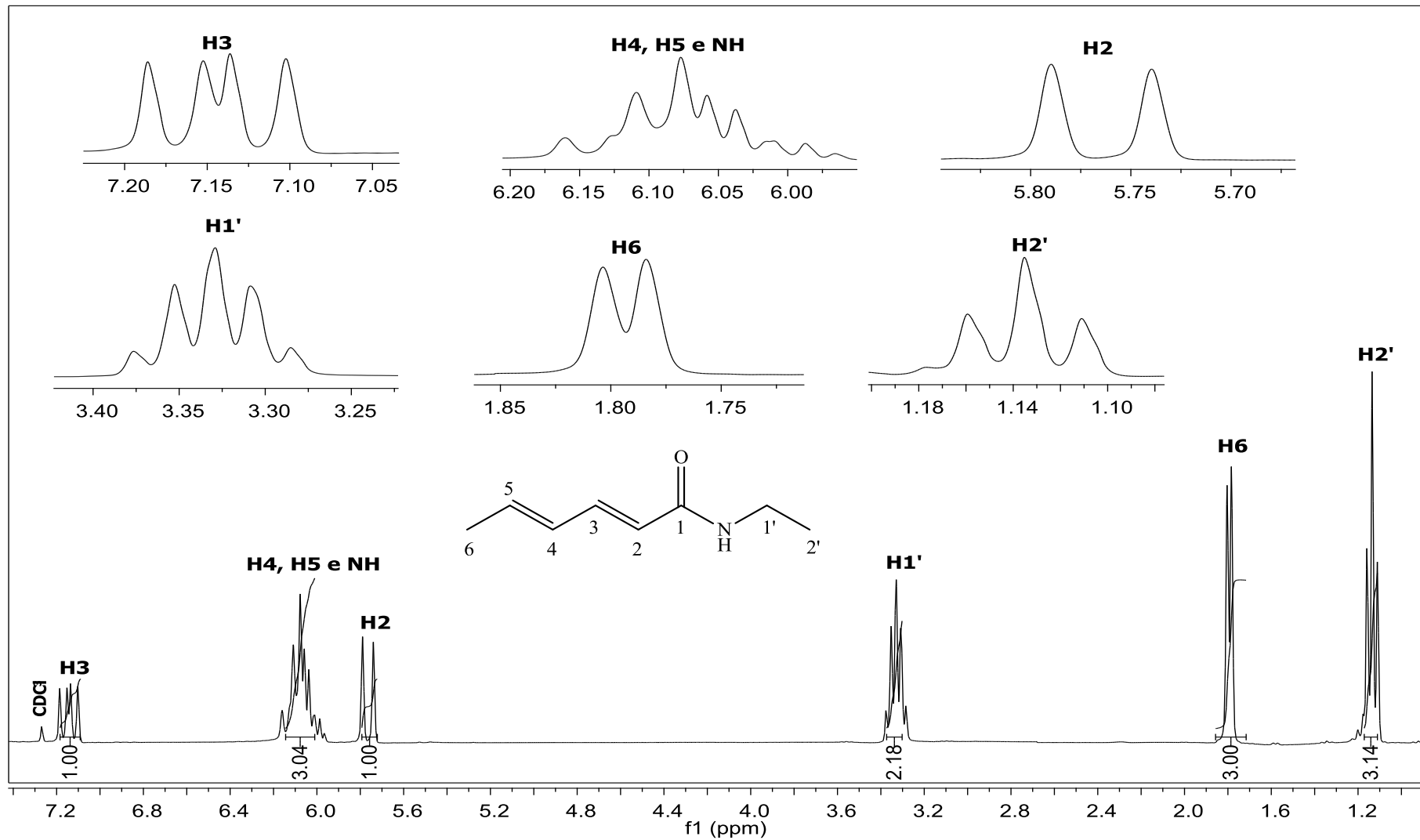


Figura 35: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [2].

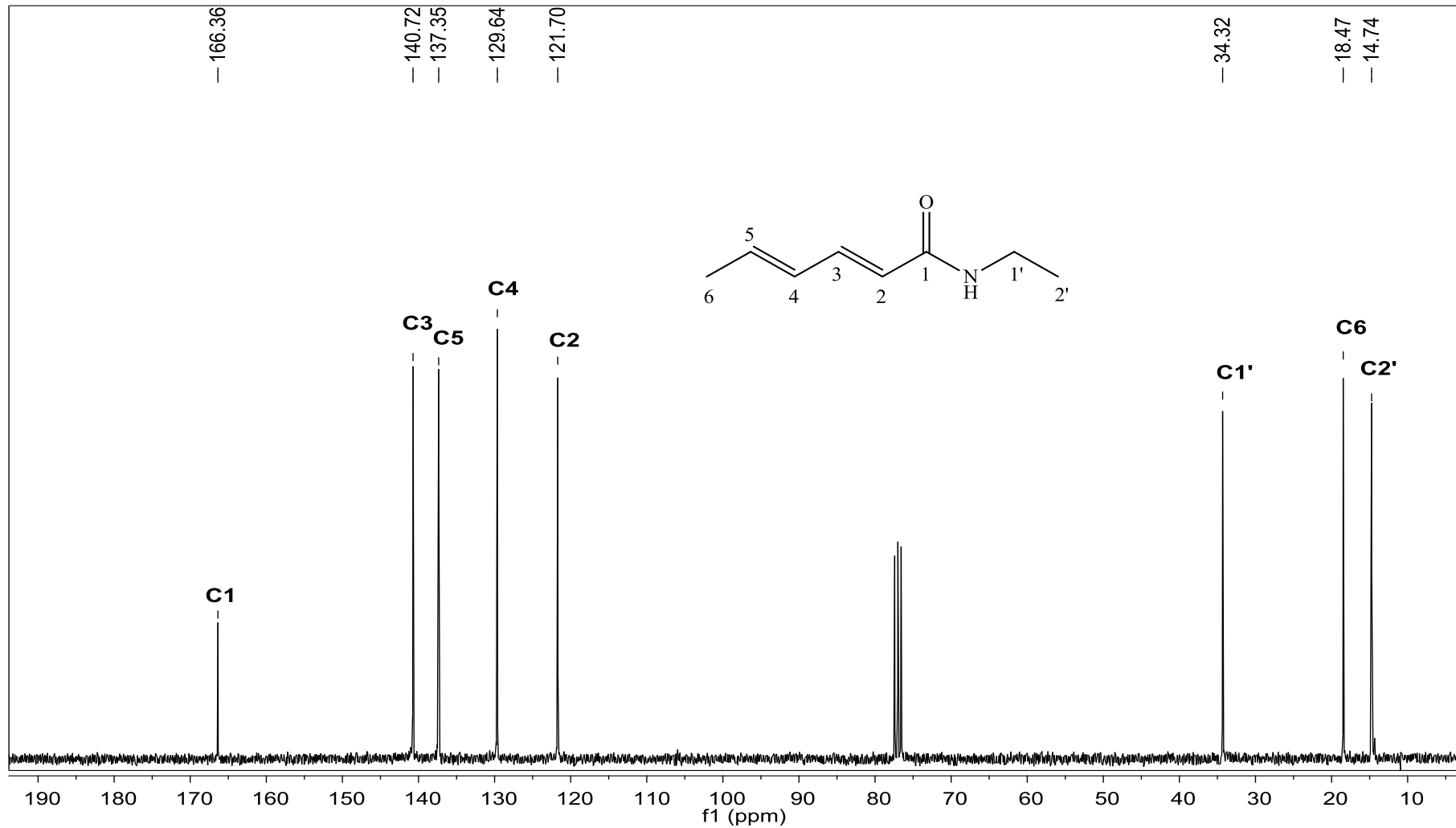


Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [2].

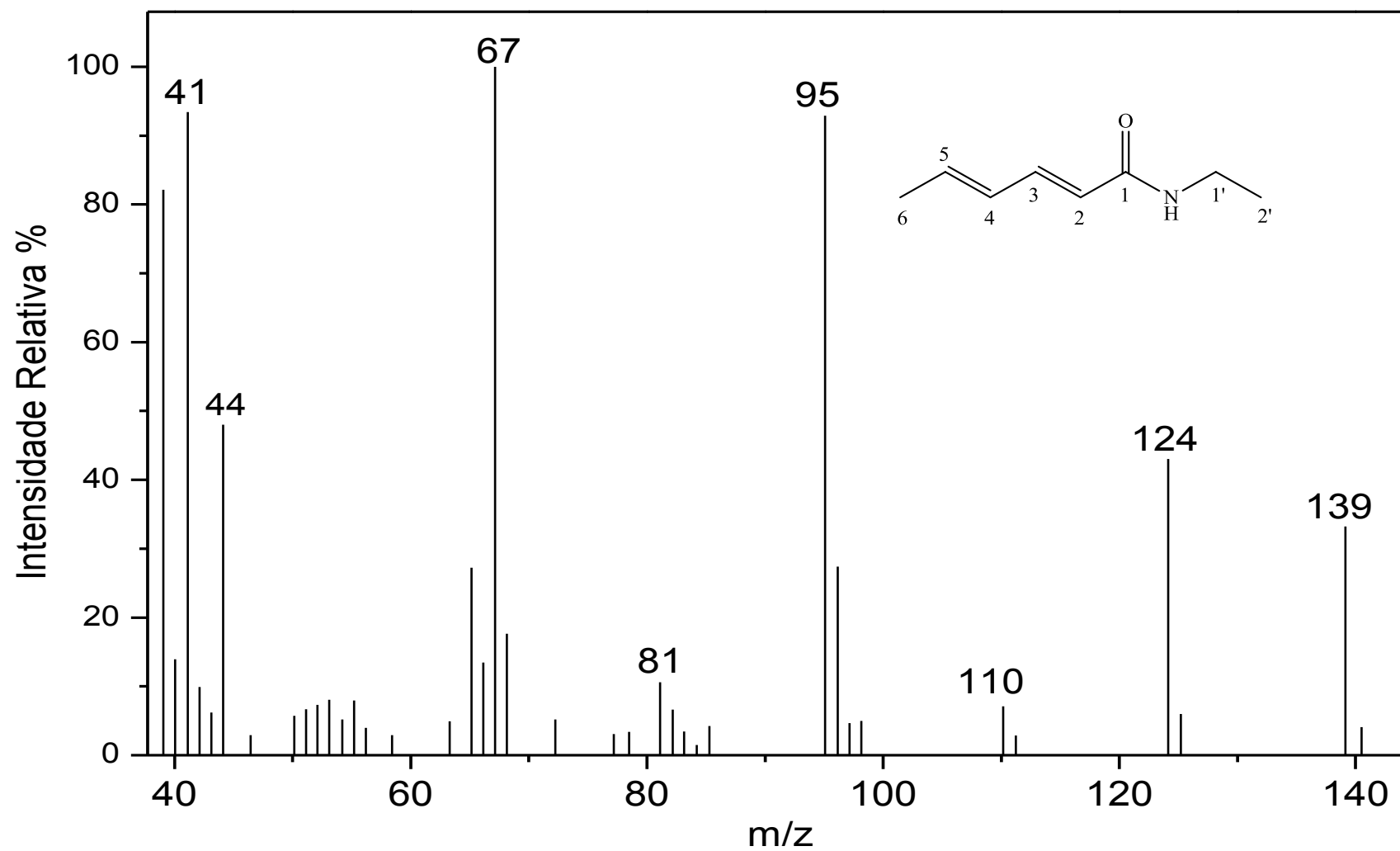


Figura 37: Espectro de massas do composto [2].

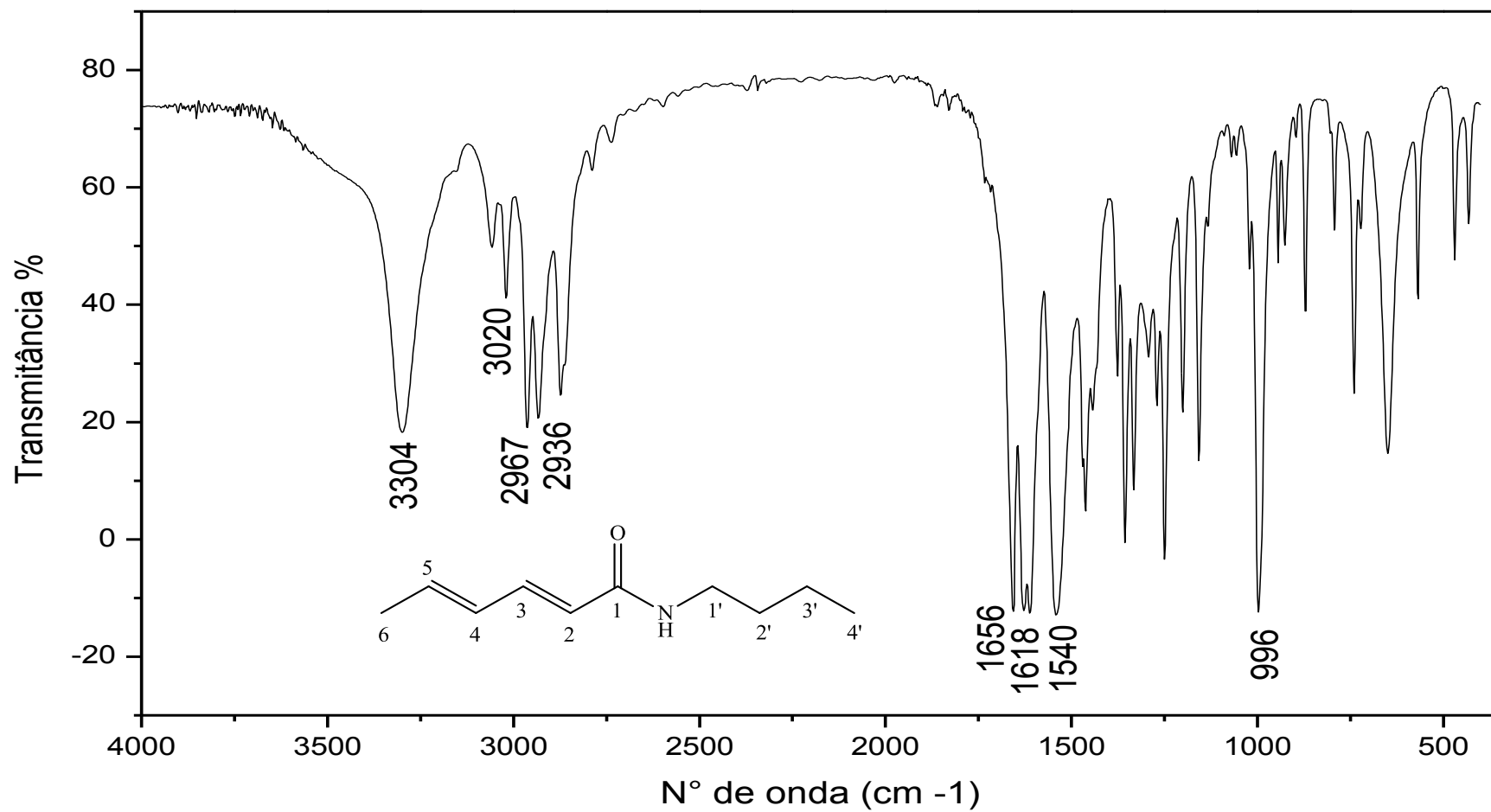


Figura 38: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [4].

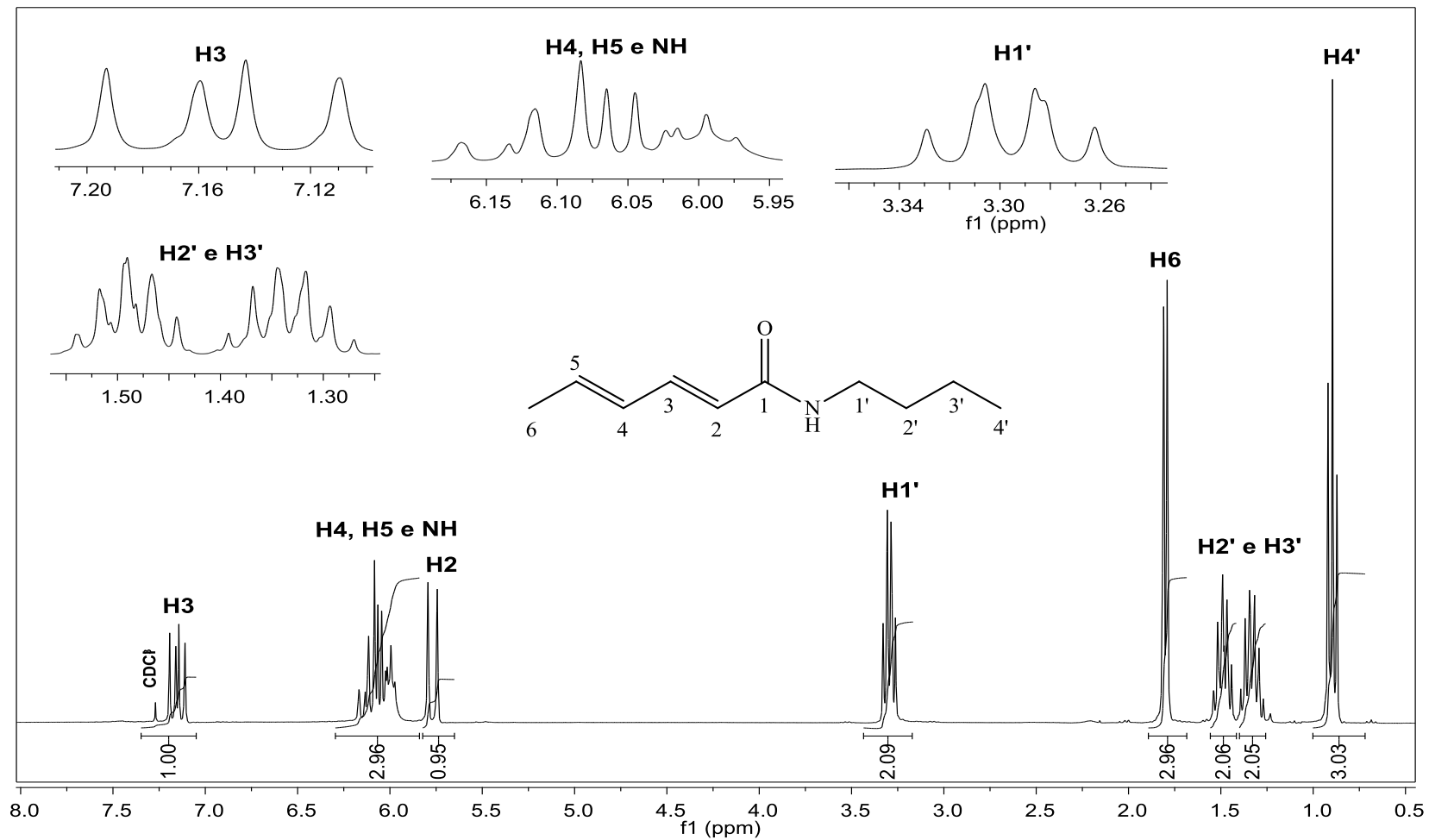


Figura 39: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [4].

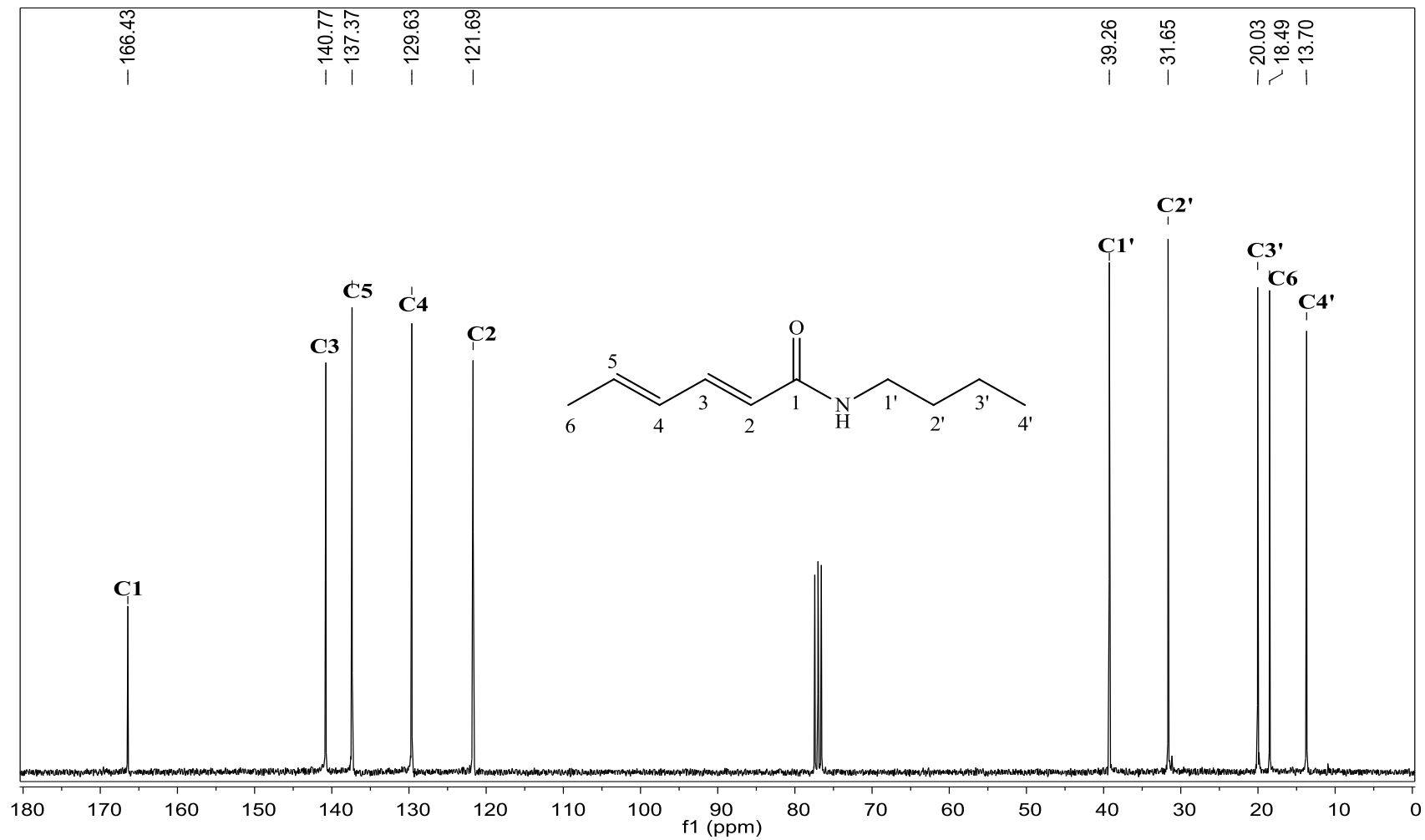


Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [4].

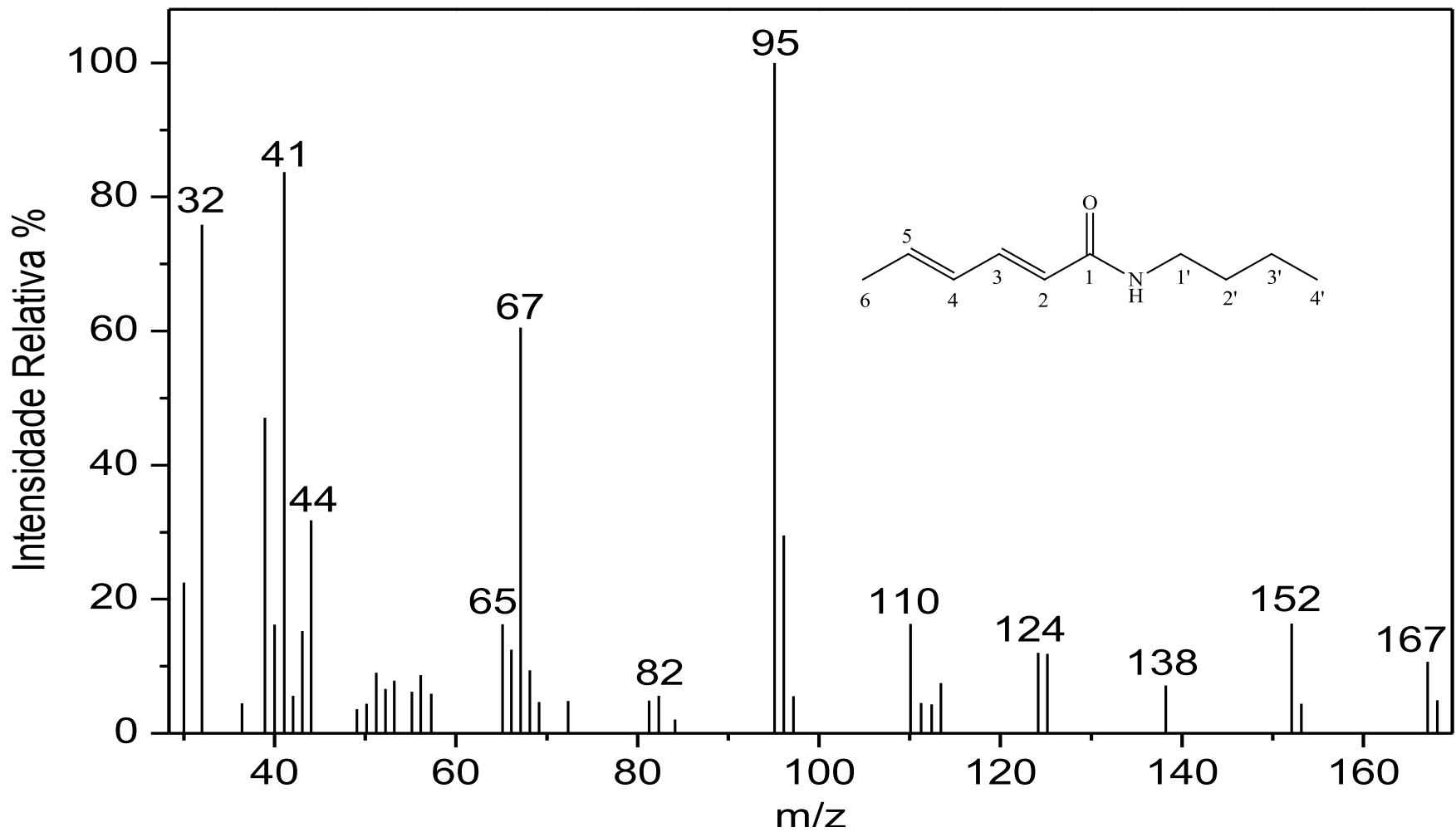


Figura 41: Espectro de massas do composto [4].

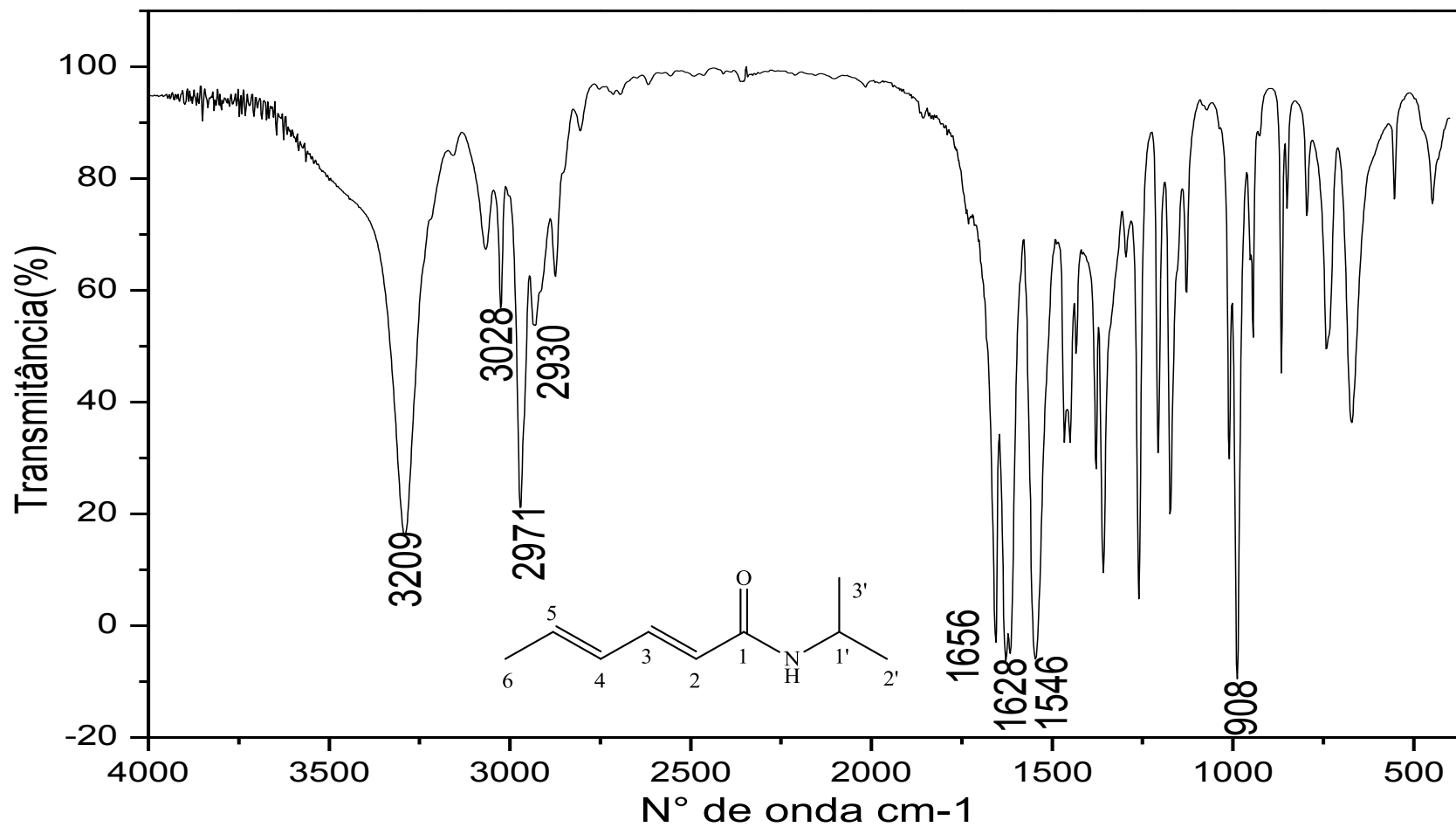


Figura 42: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [5].

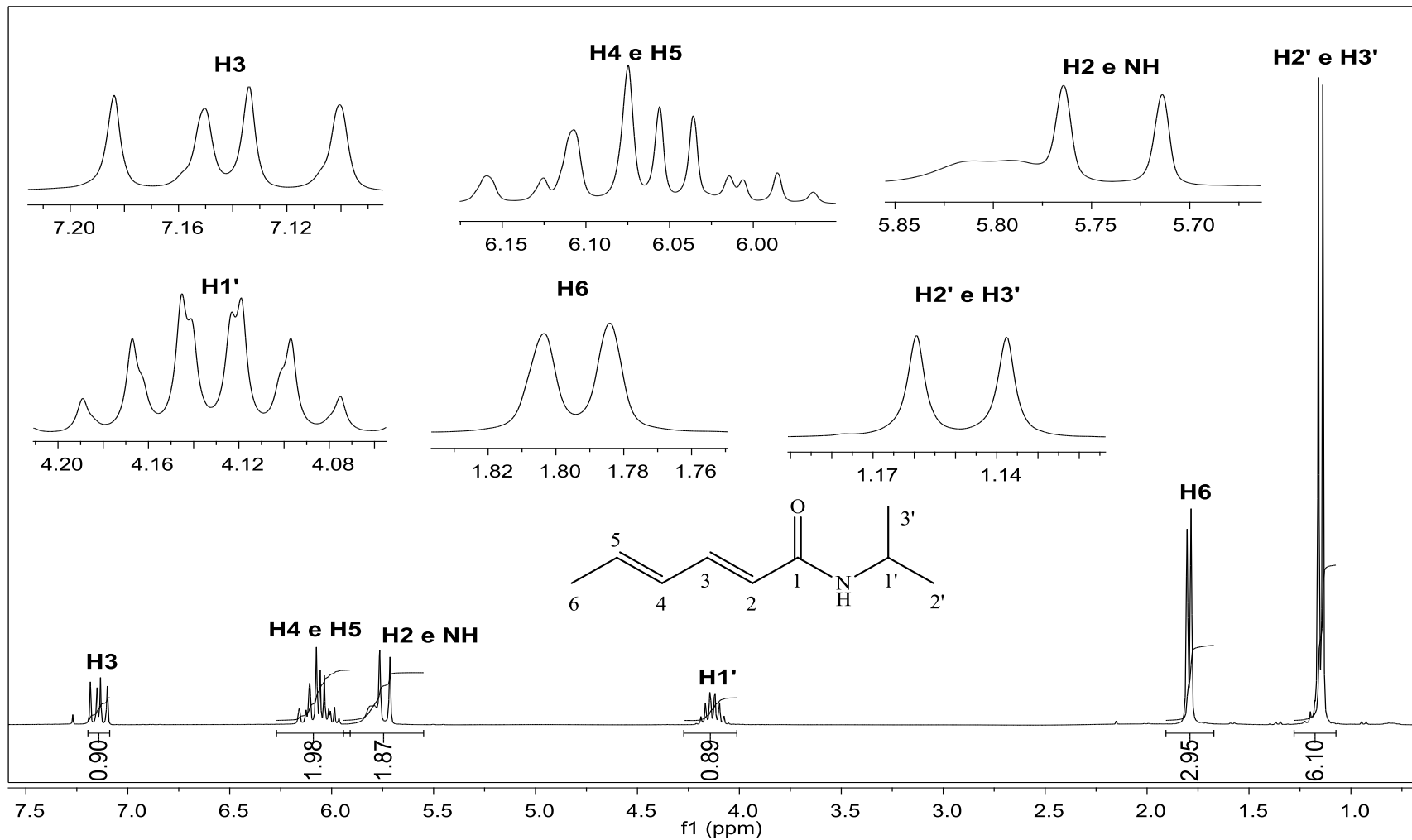


Figura 43: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [5].

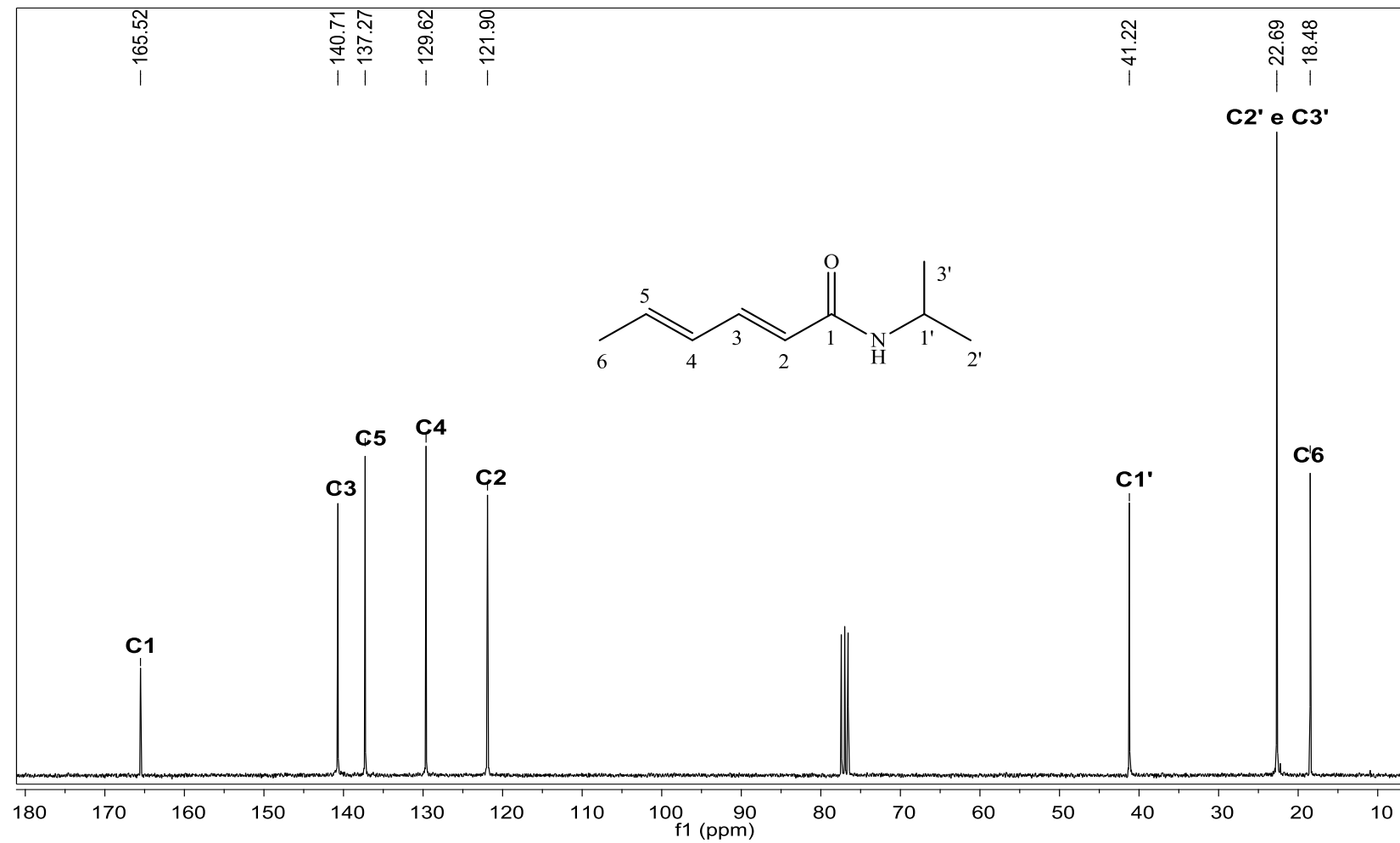


Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [5].

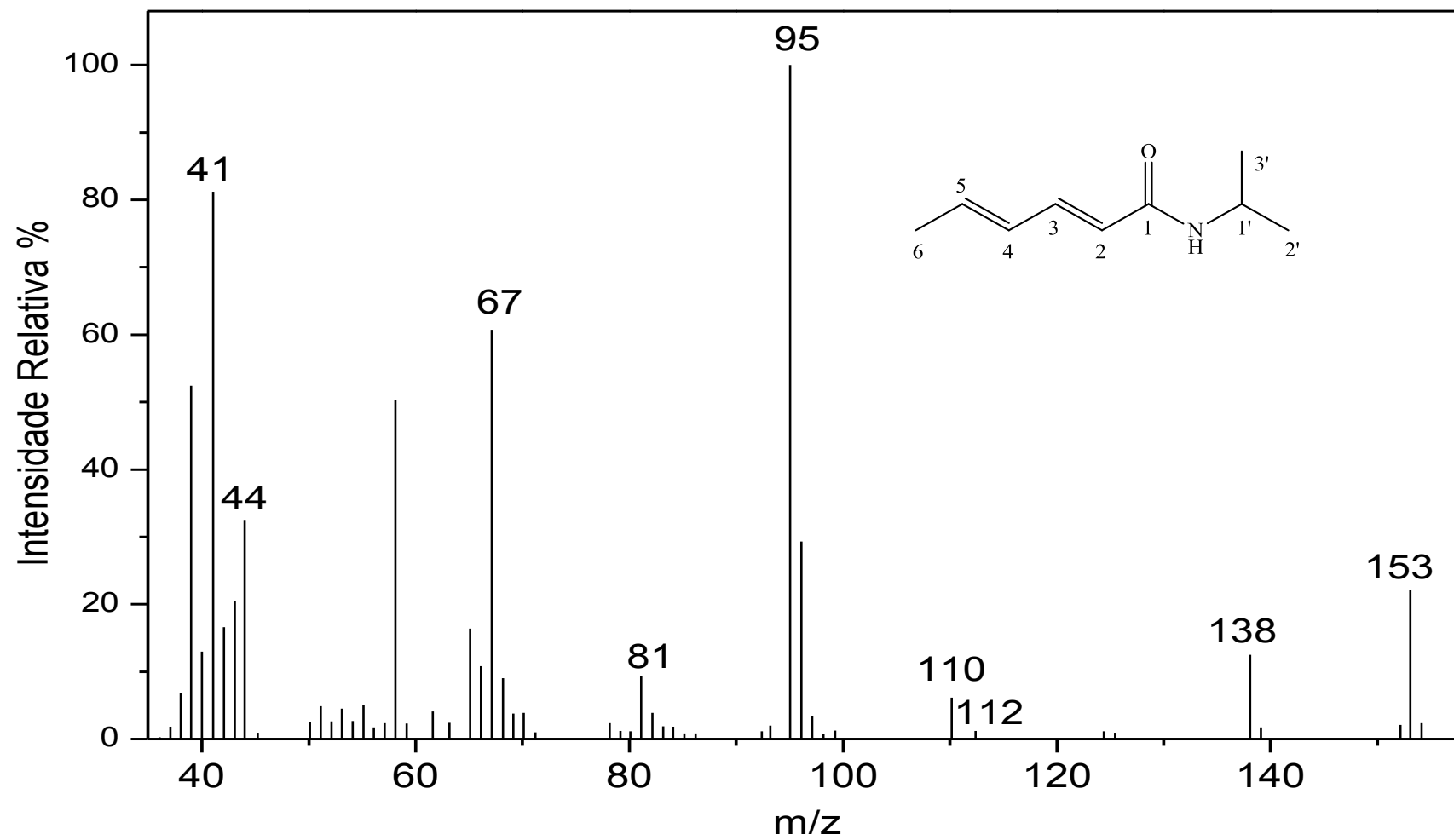


Figura 45: Espectro de massas do composto [5].

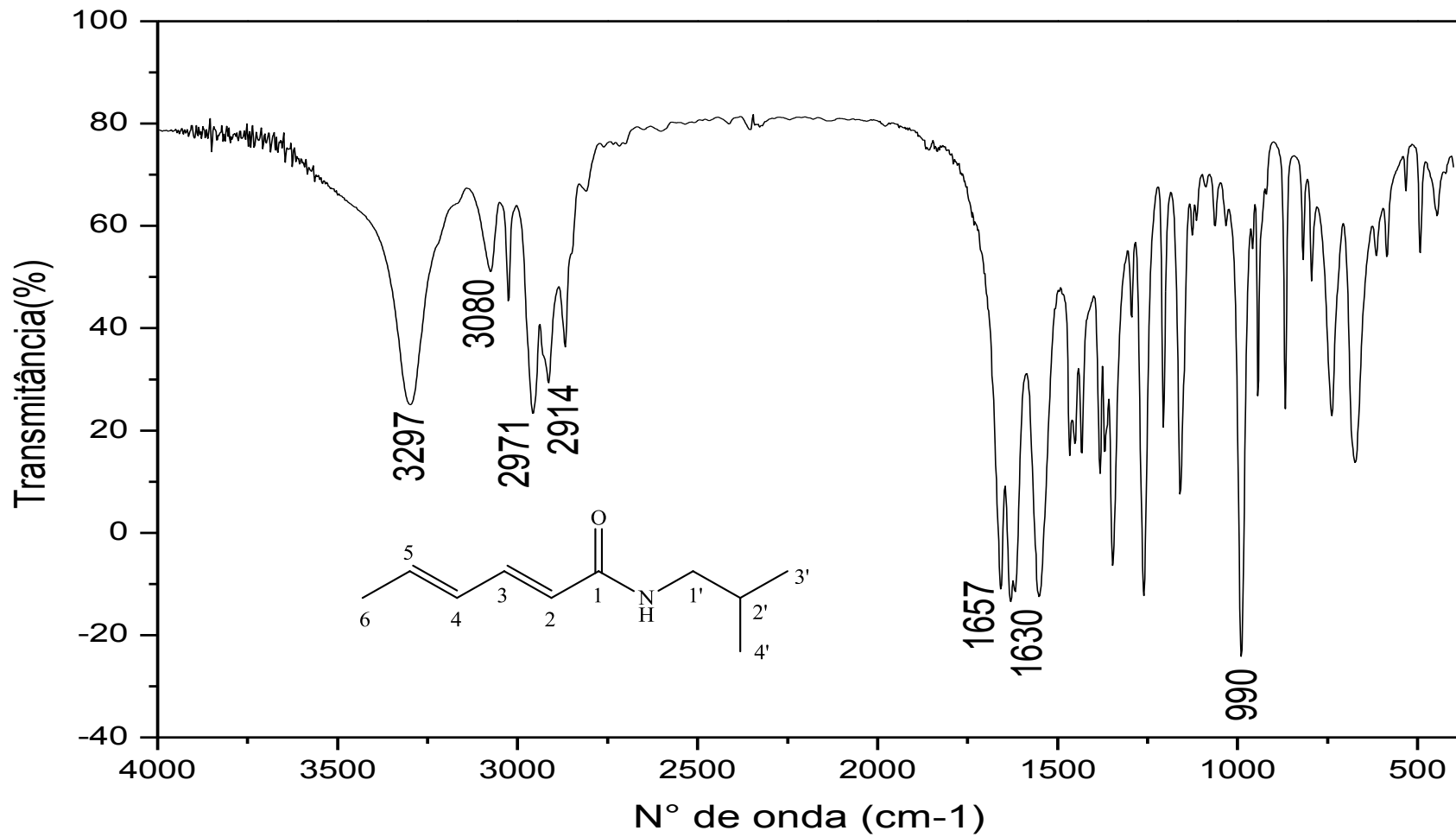


Figura 46: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [6].

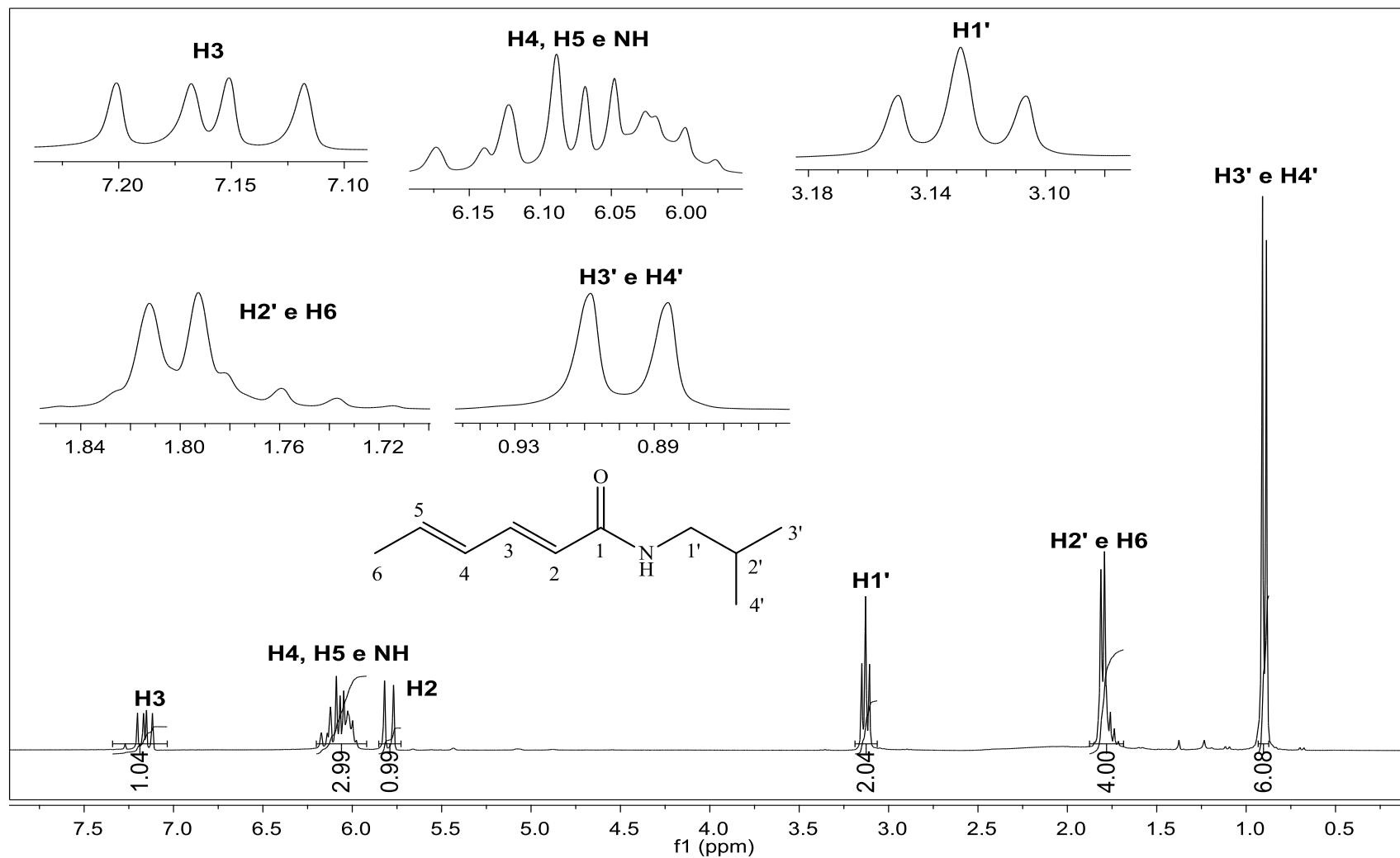


Figura 47: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [6].

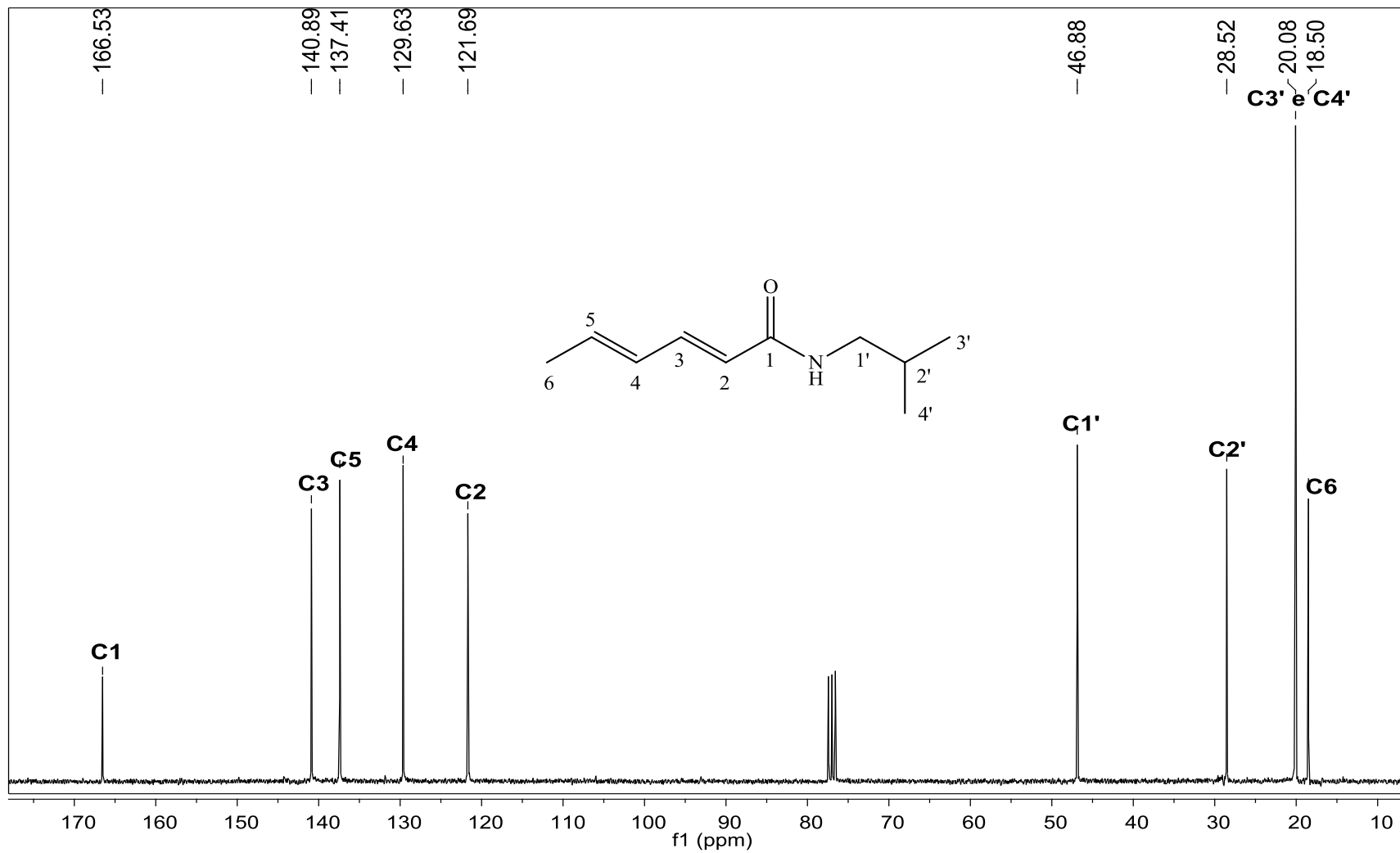


Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [6].

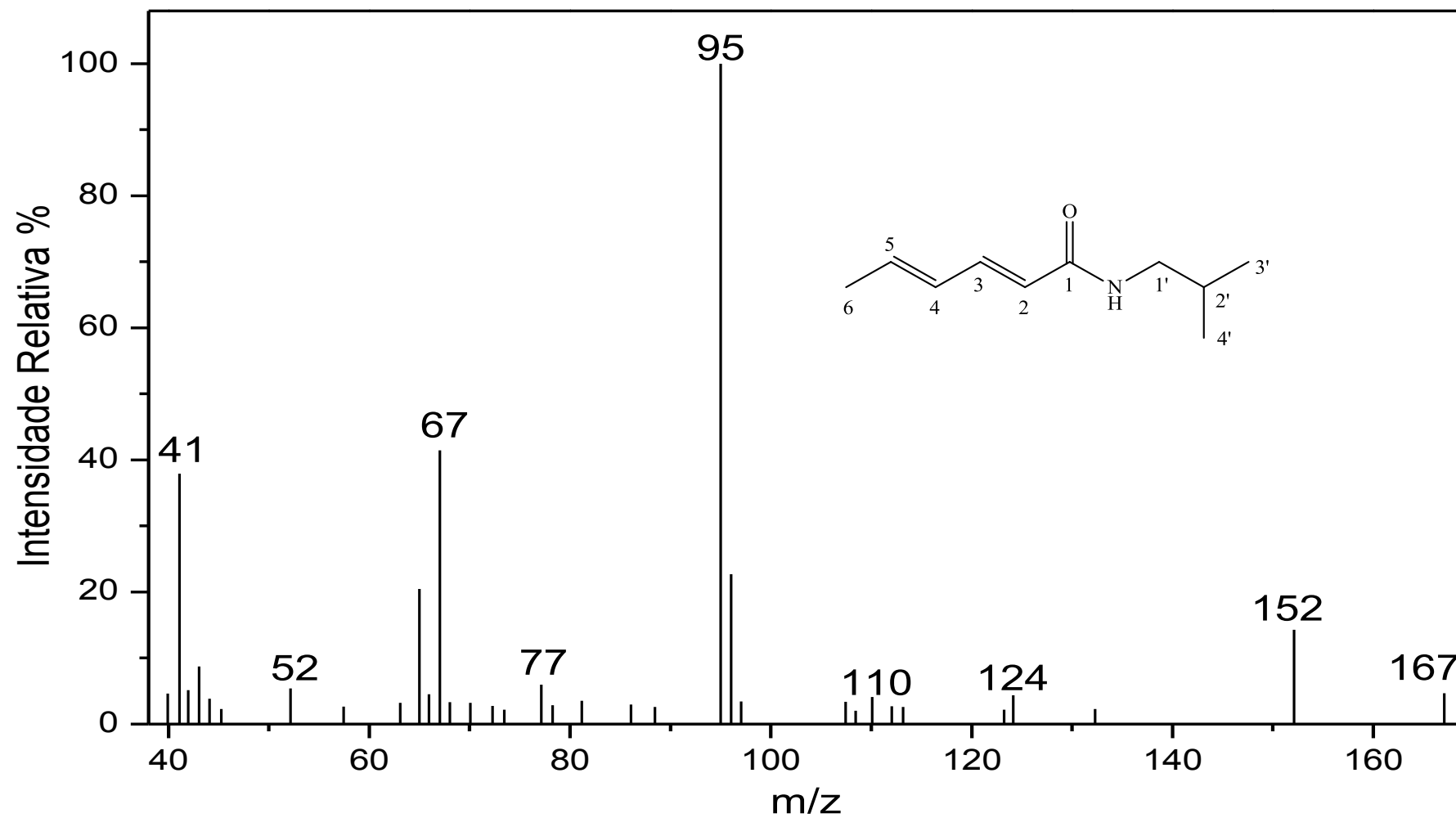


Figura 49: Espectro de massas do composto [6].

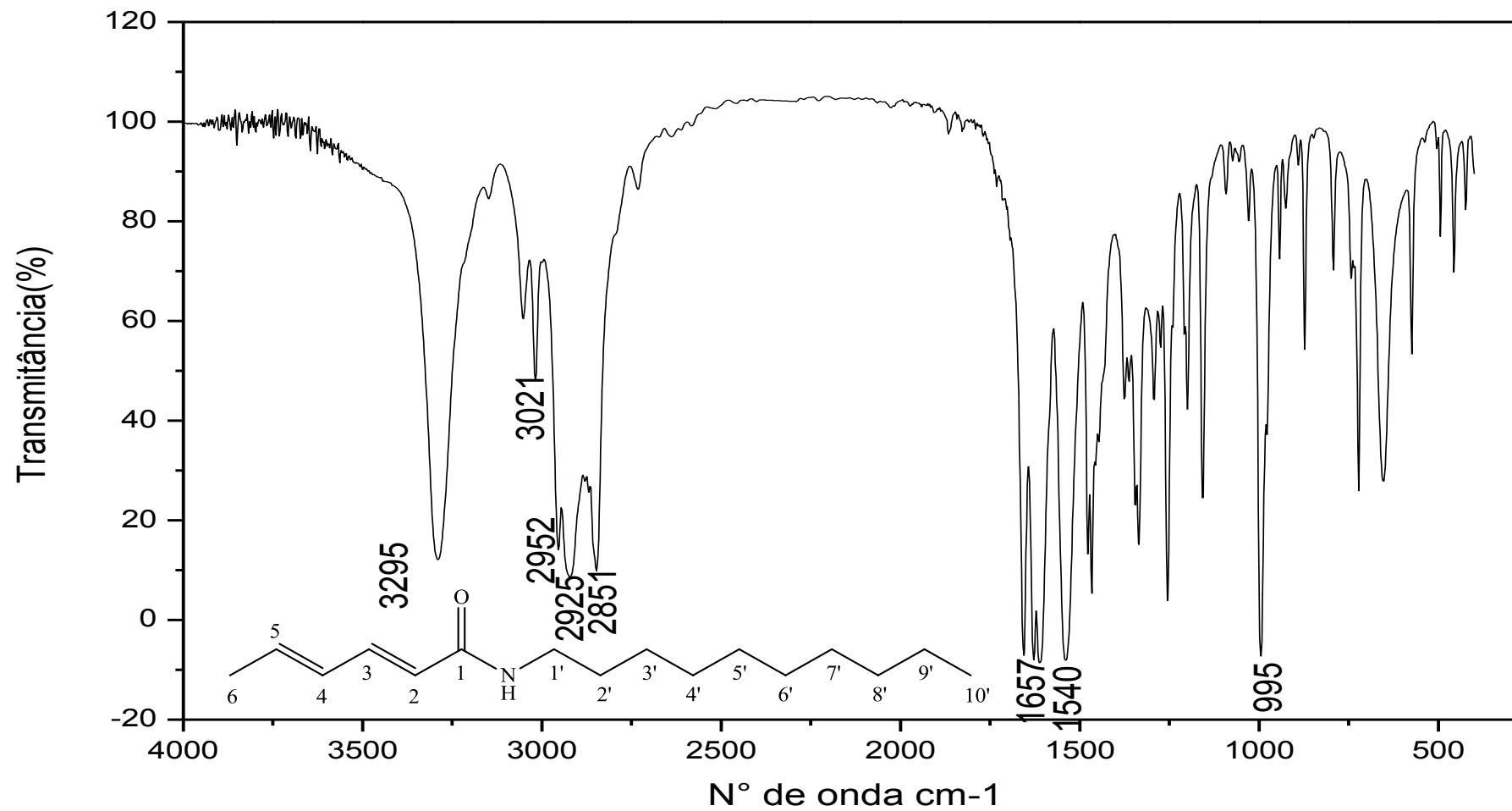


Figura 50: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [7].

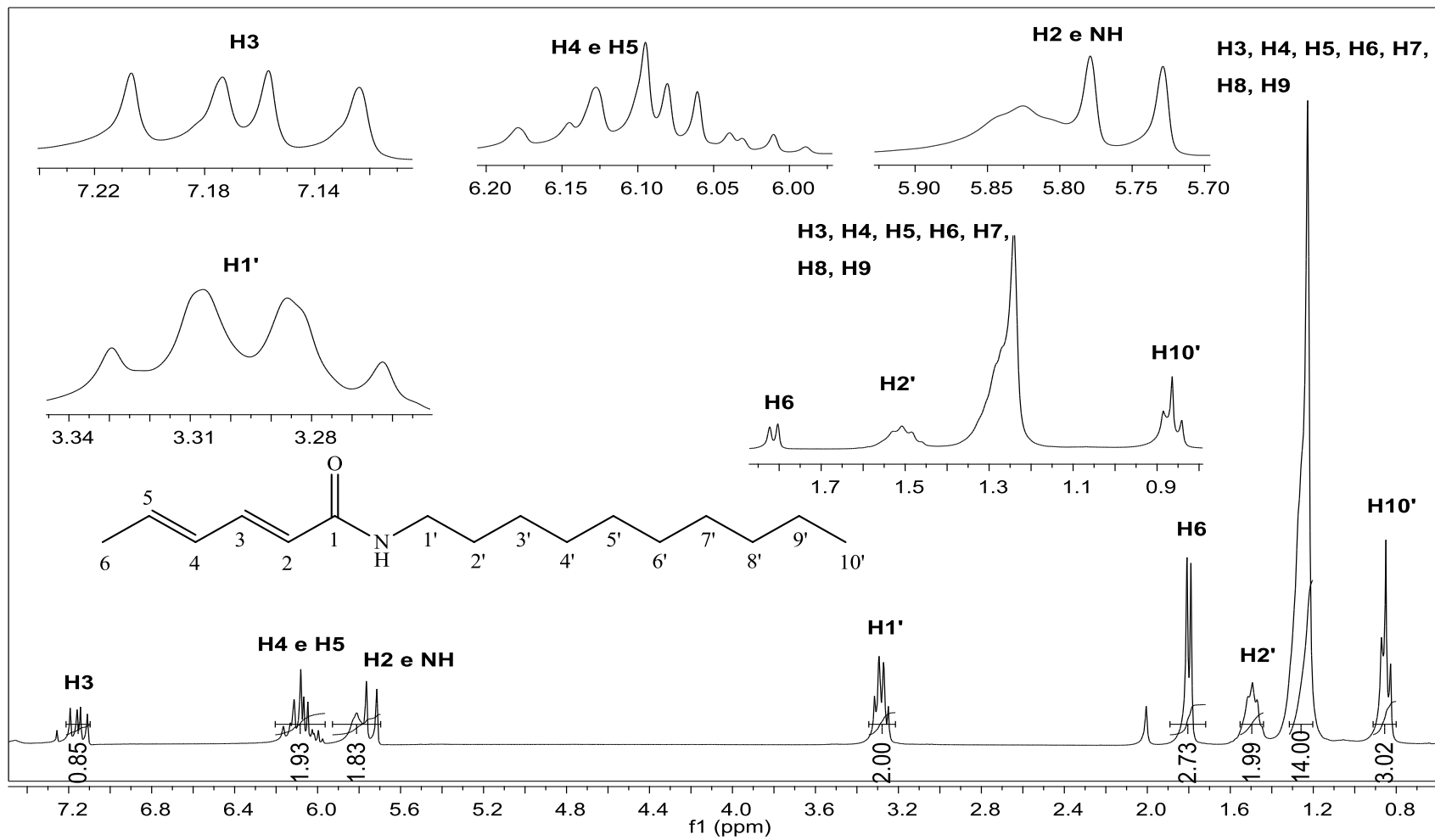


Figura 51: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [7].

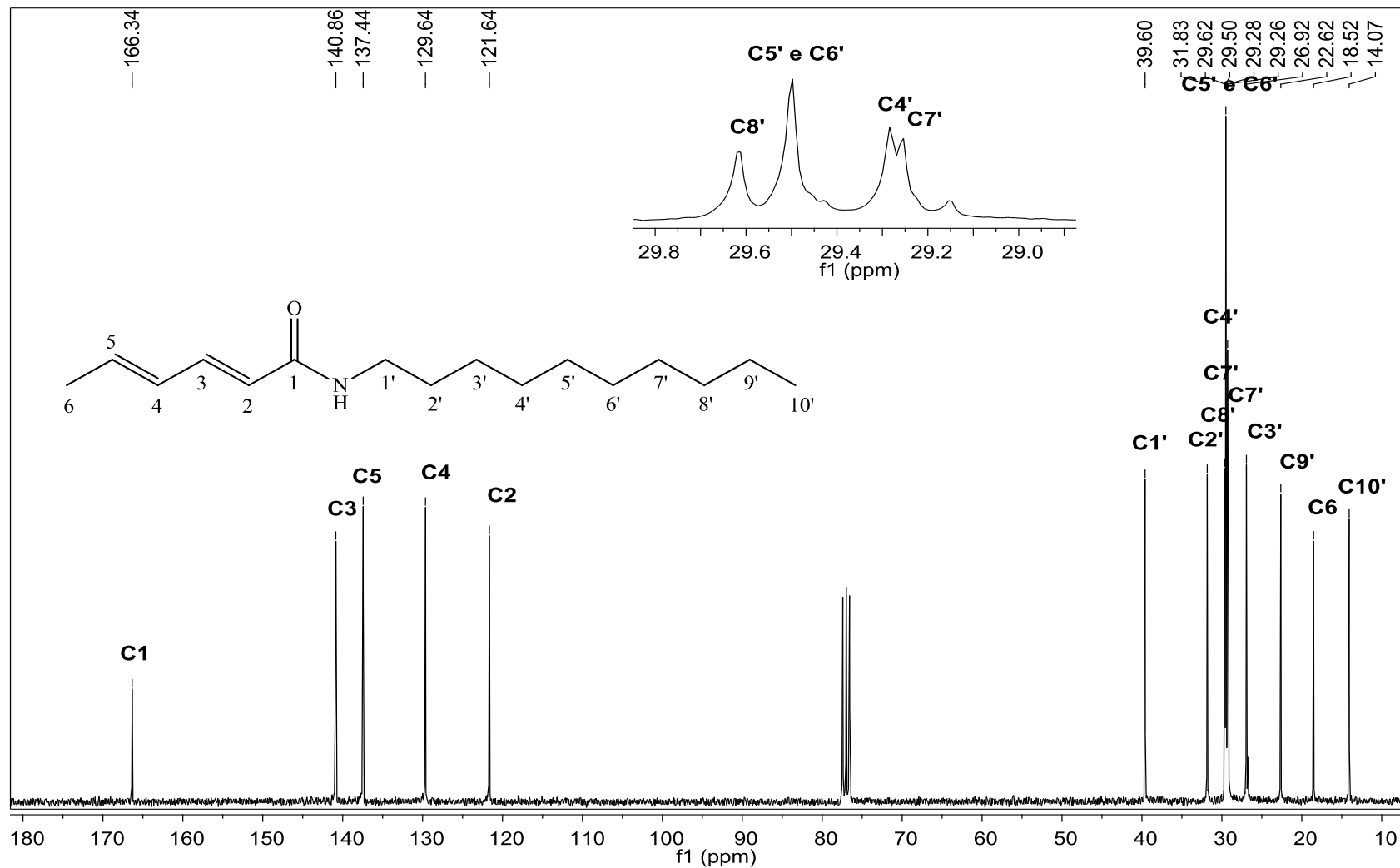


Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [7].

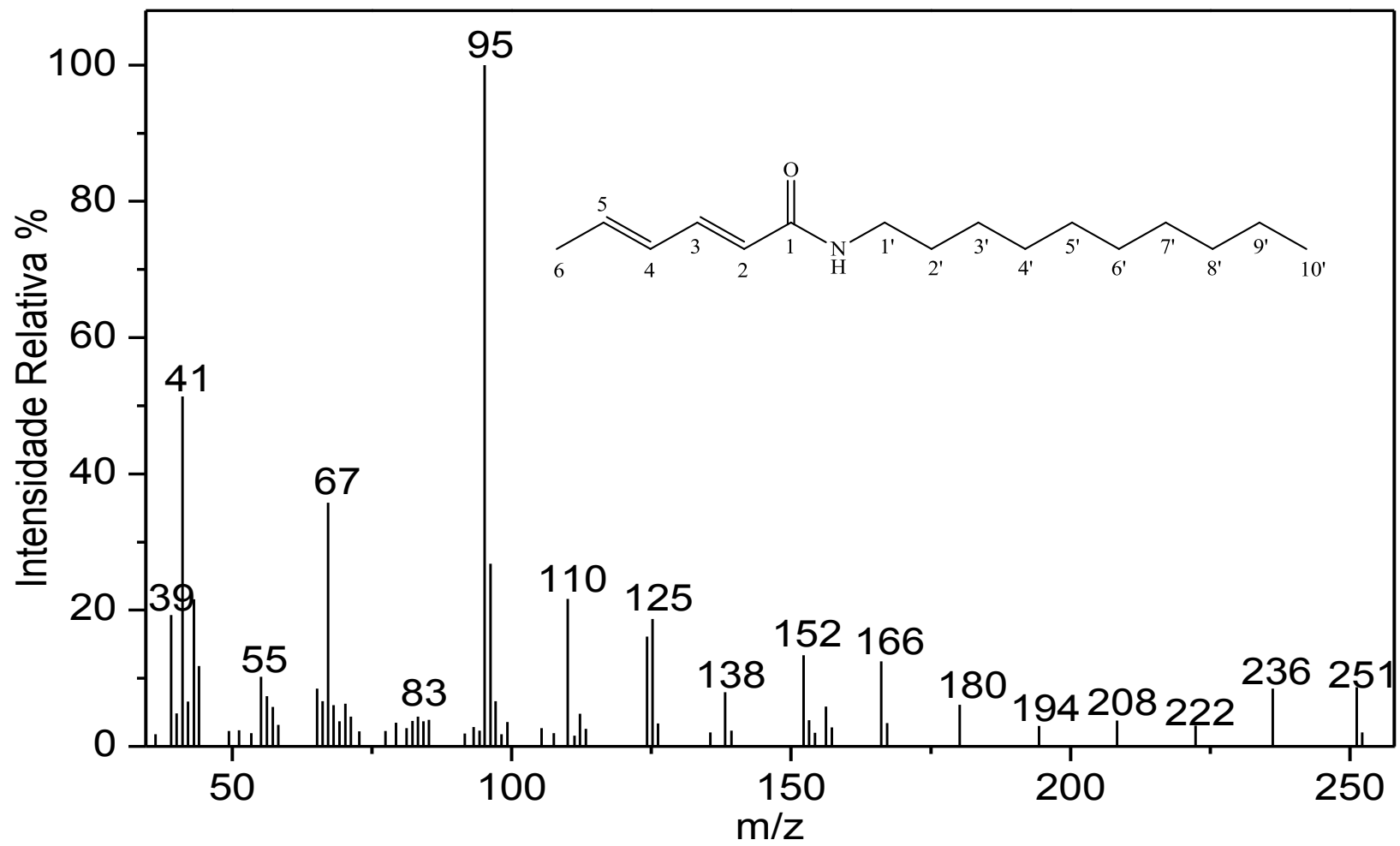


Figura 53: Espectro de massas do composto [7].

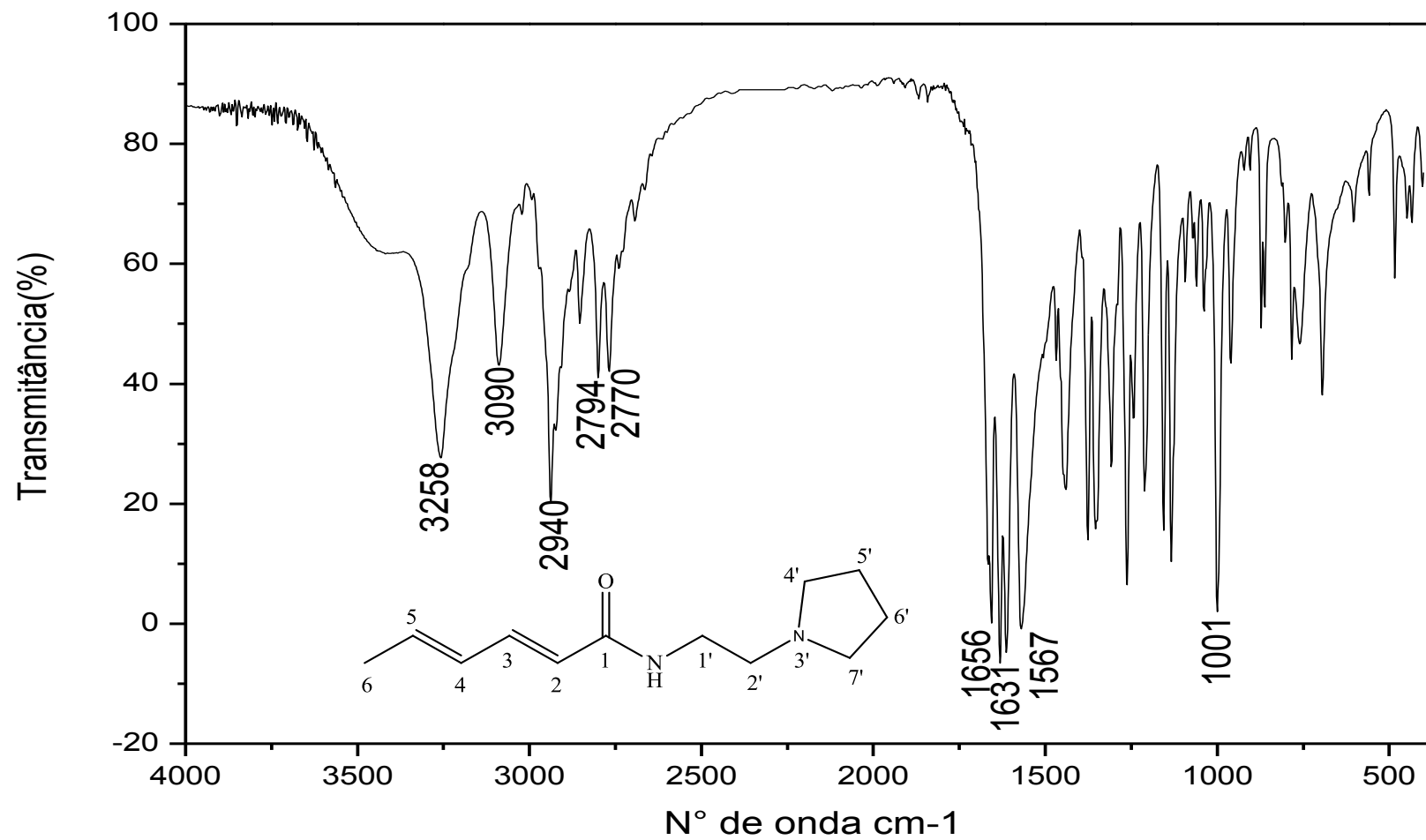


Figura 54: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [8].

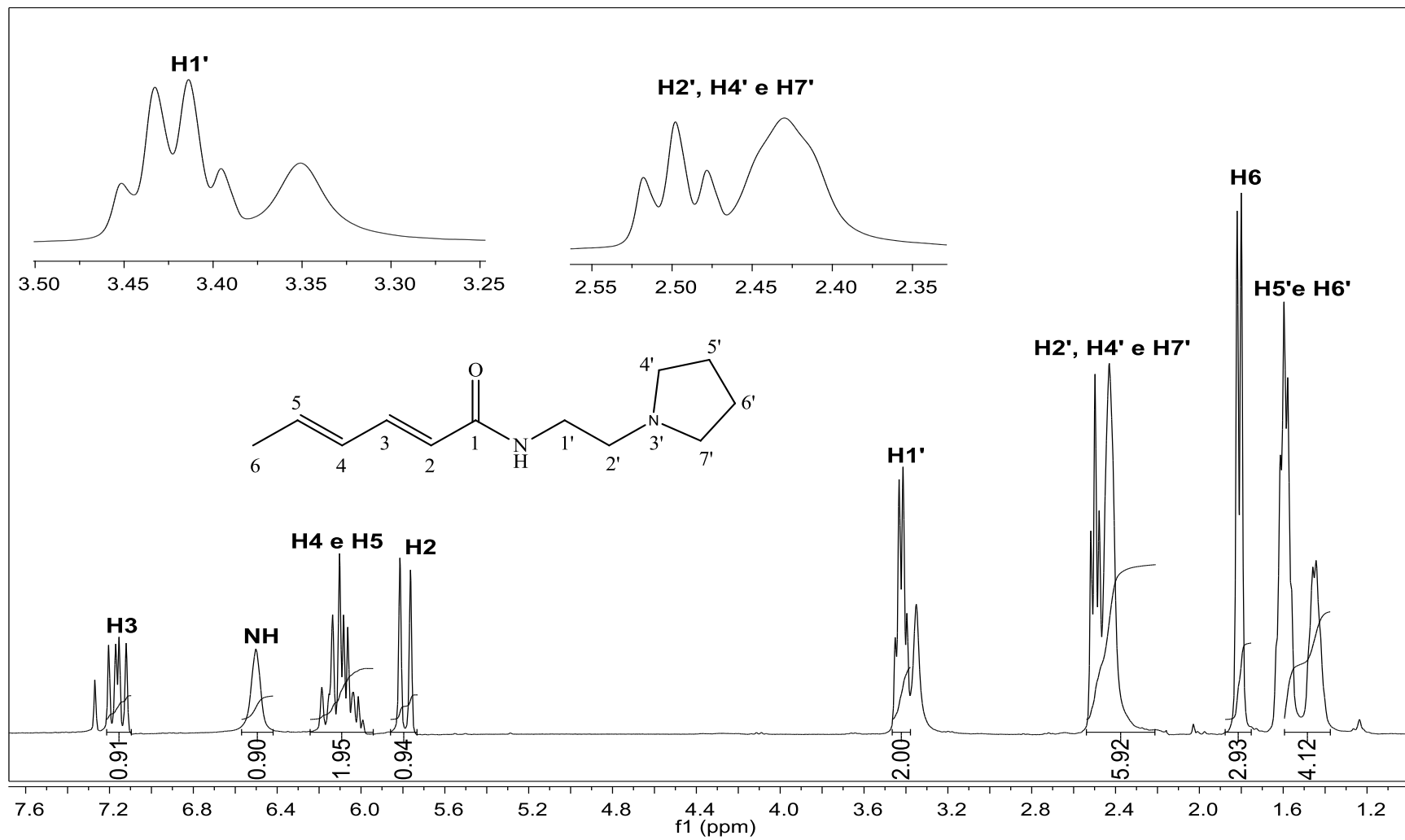


Figura 55: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [8].

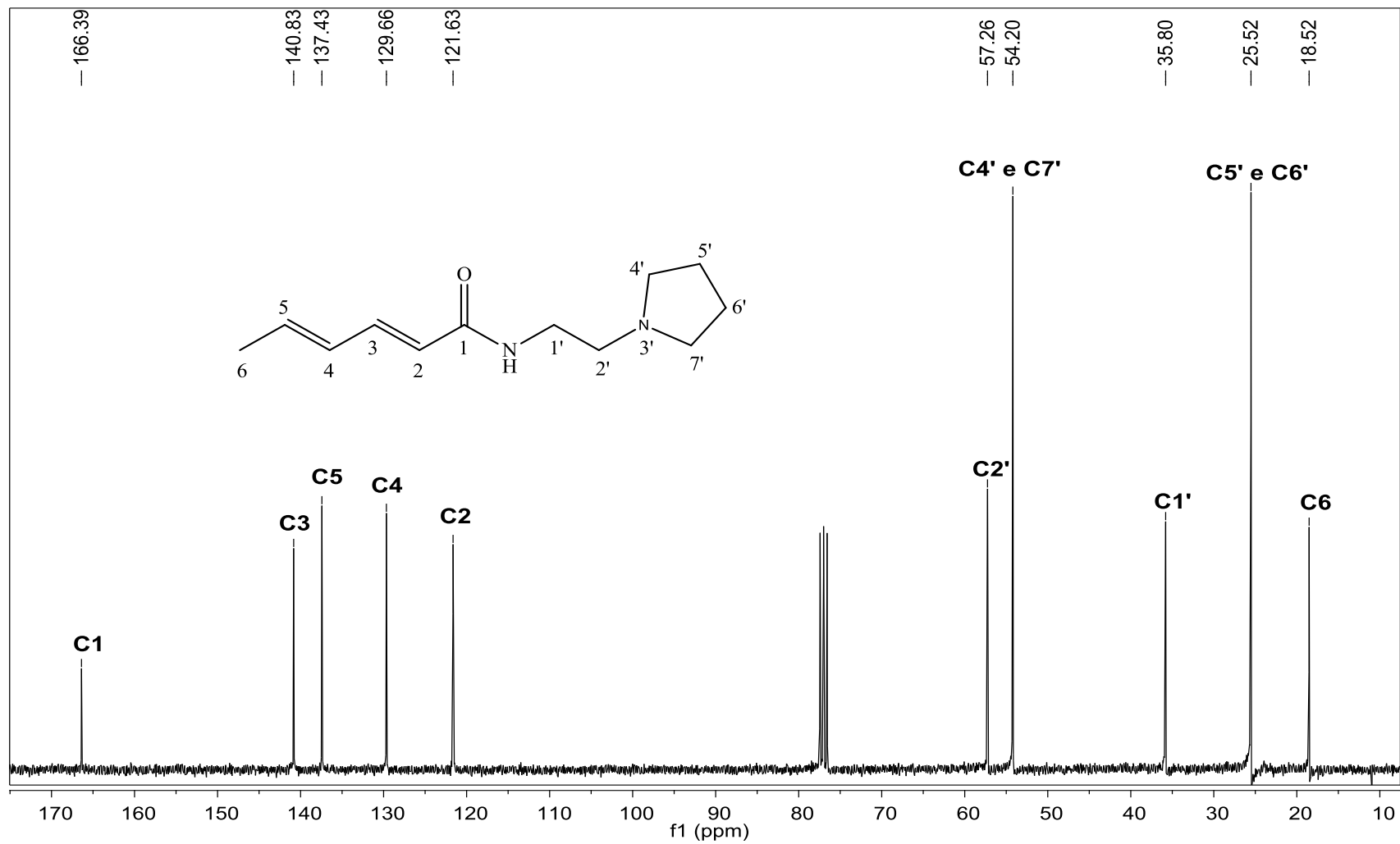


Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [8].

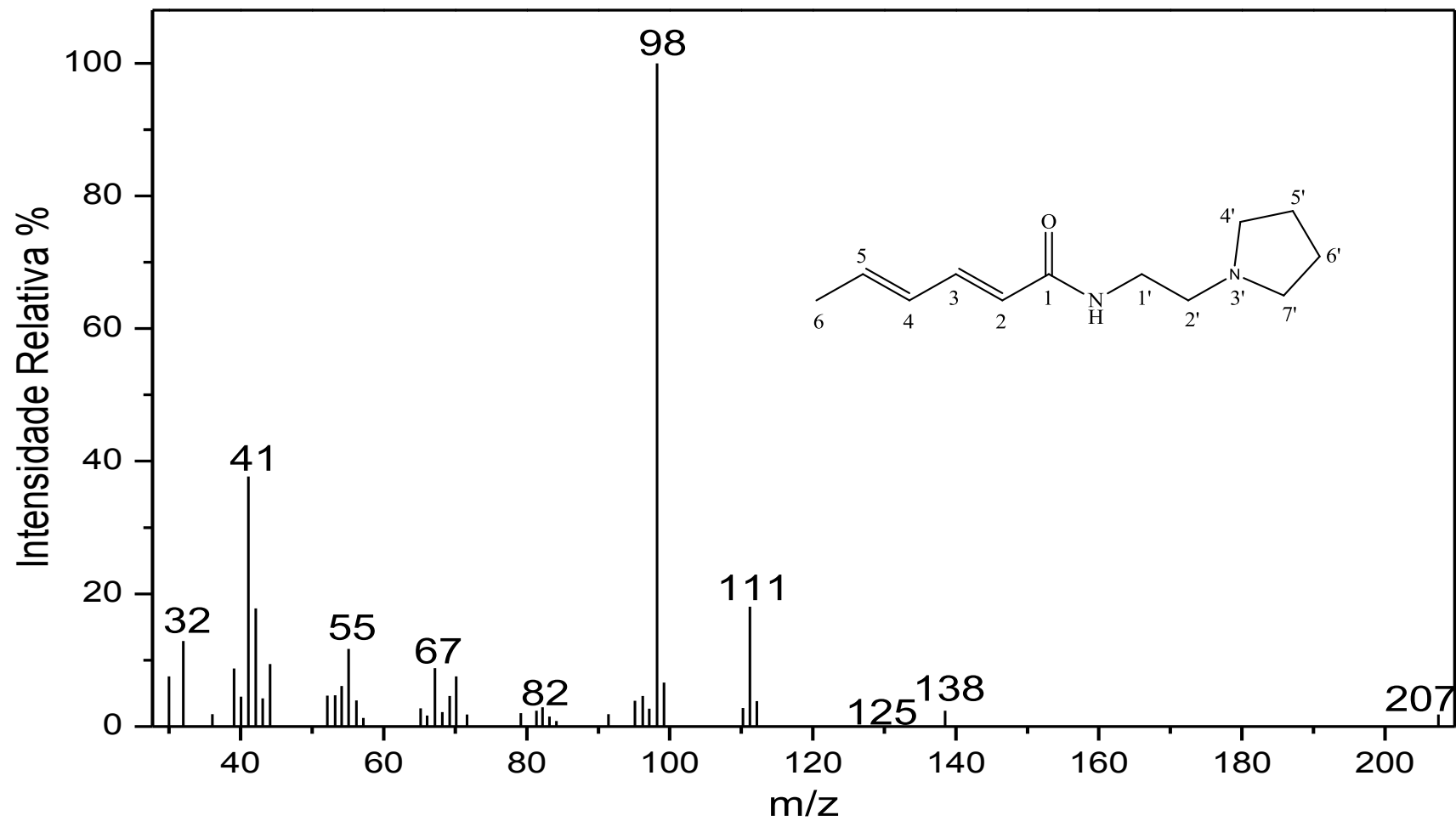


Figura 57: Espectro de massas do composto [8].

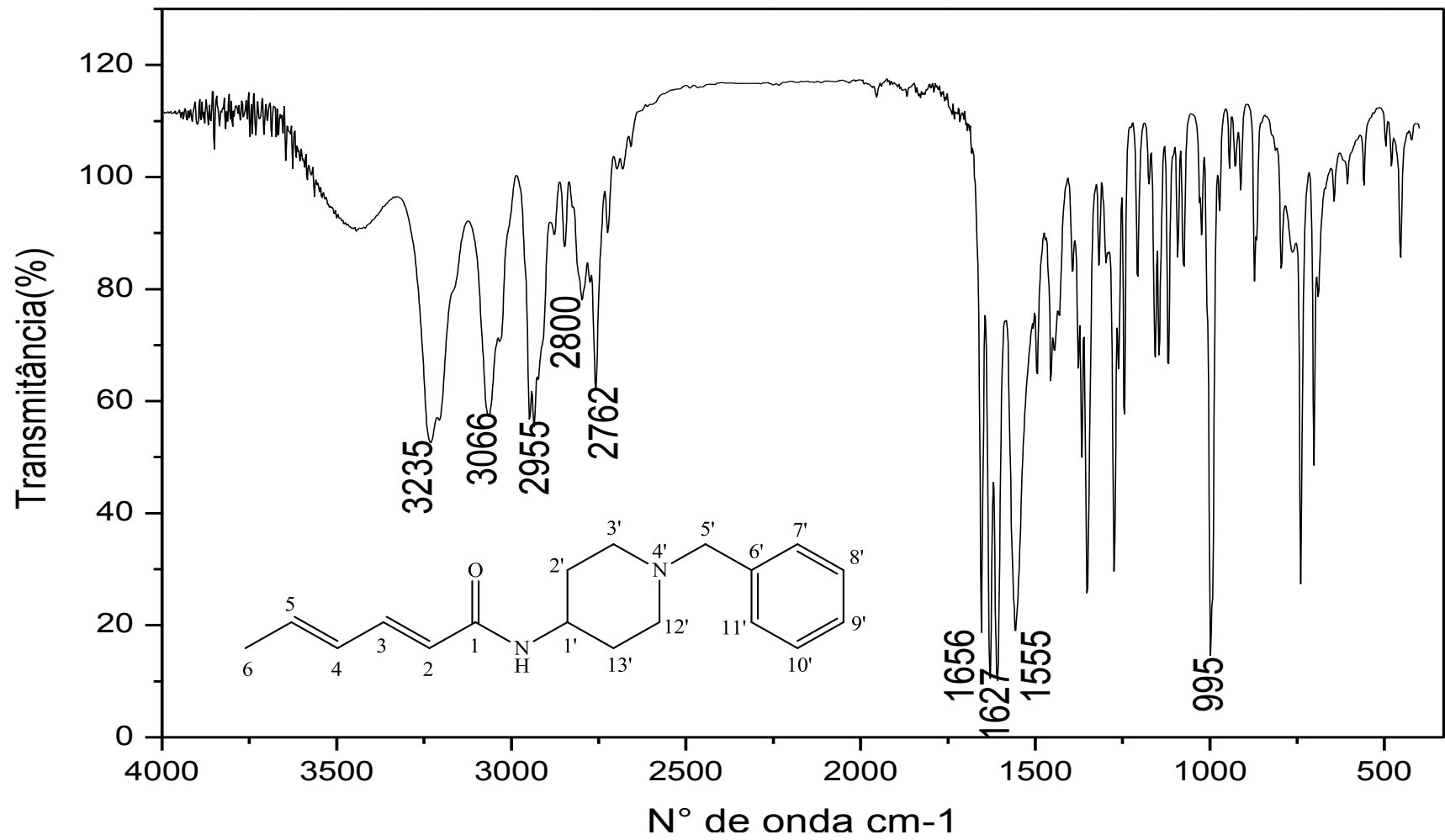


Figura 58: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [9].

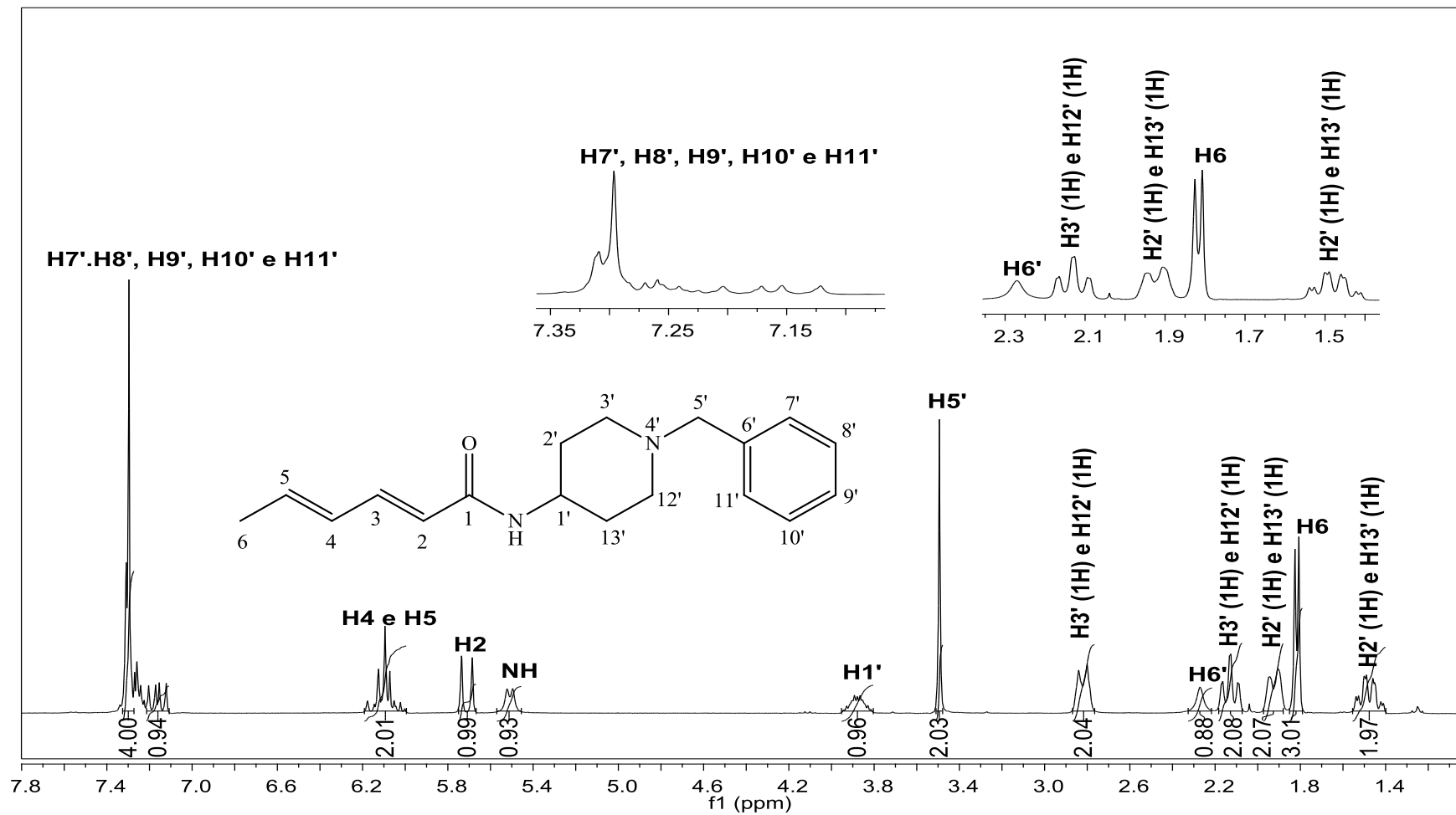


Figura 59: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [9].

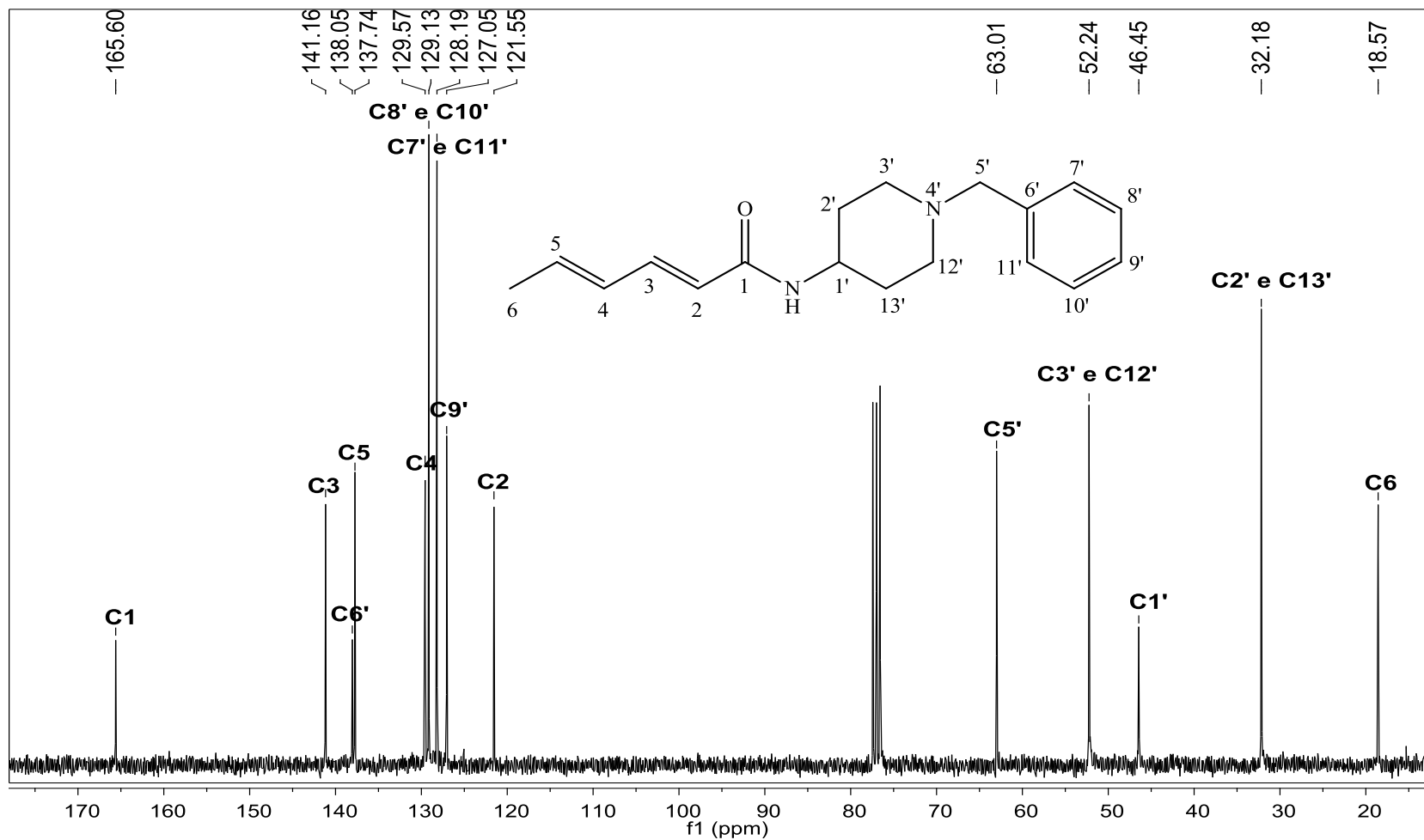


Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [9].

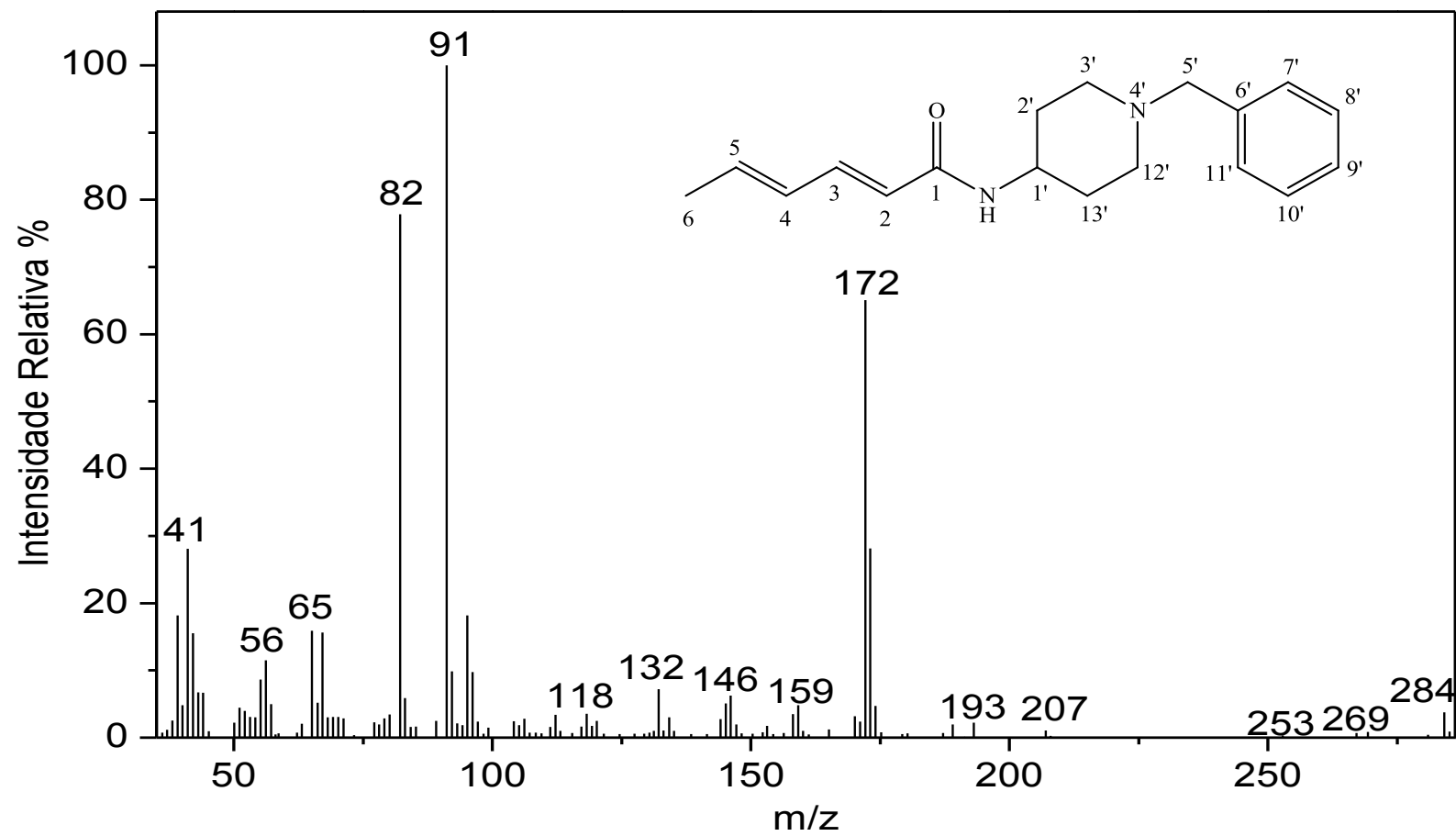


Figura 61: Espectro de massas do composto [8].

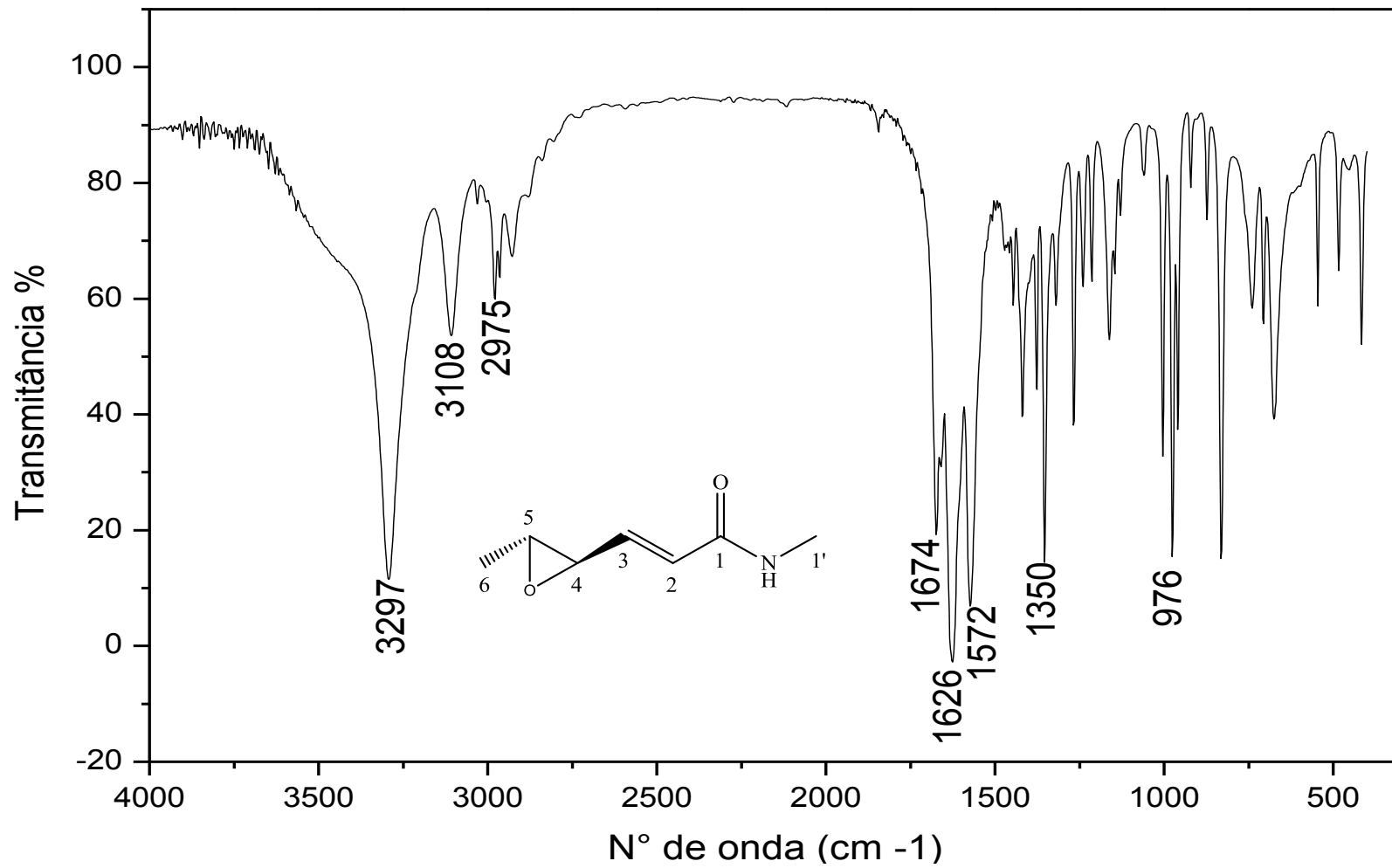


Figura 62: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [10].

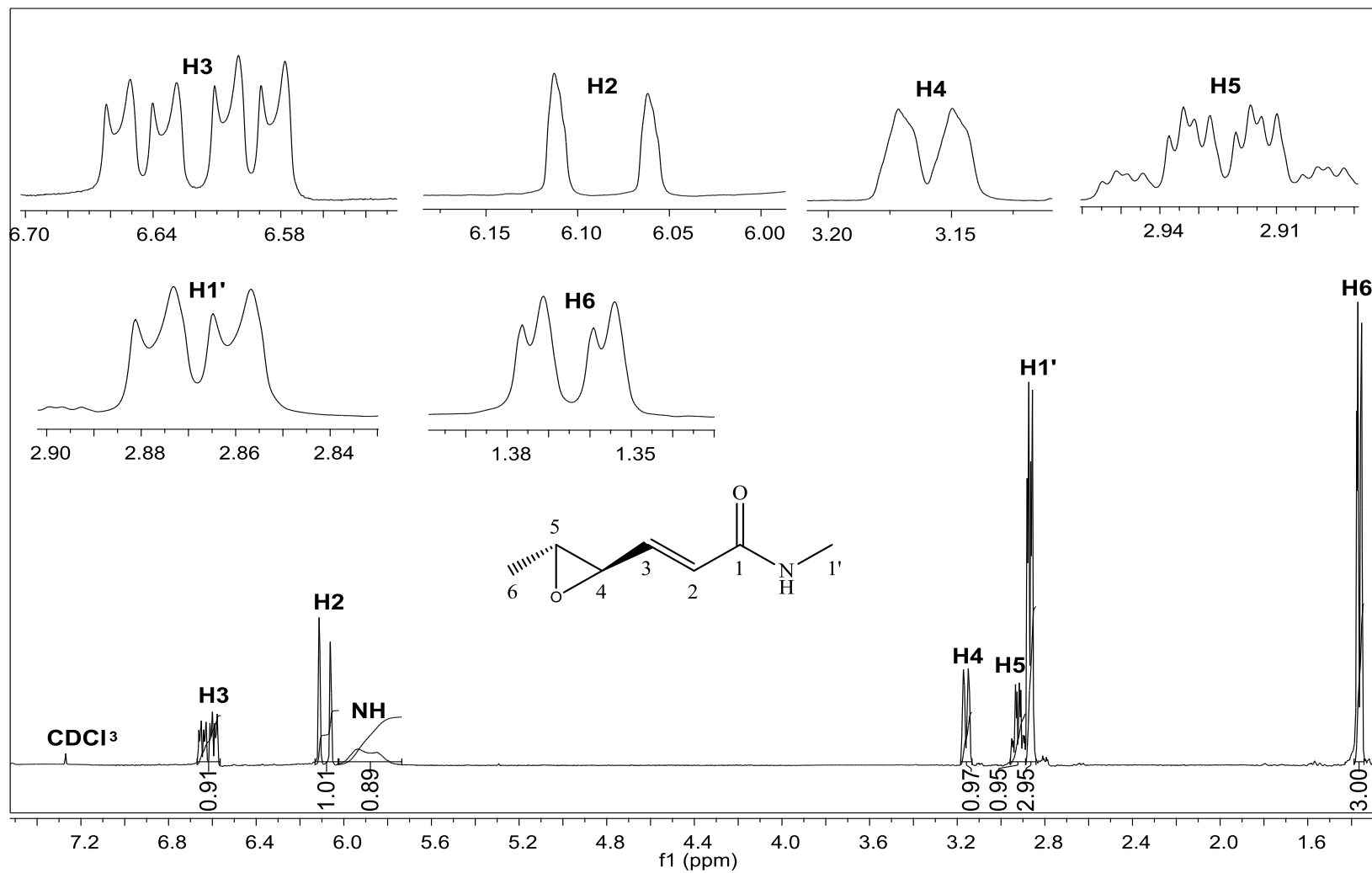


Figura 63: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [10].

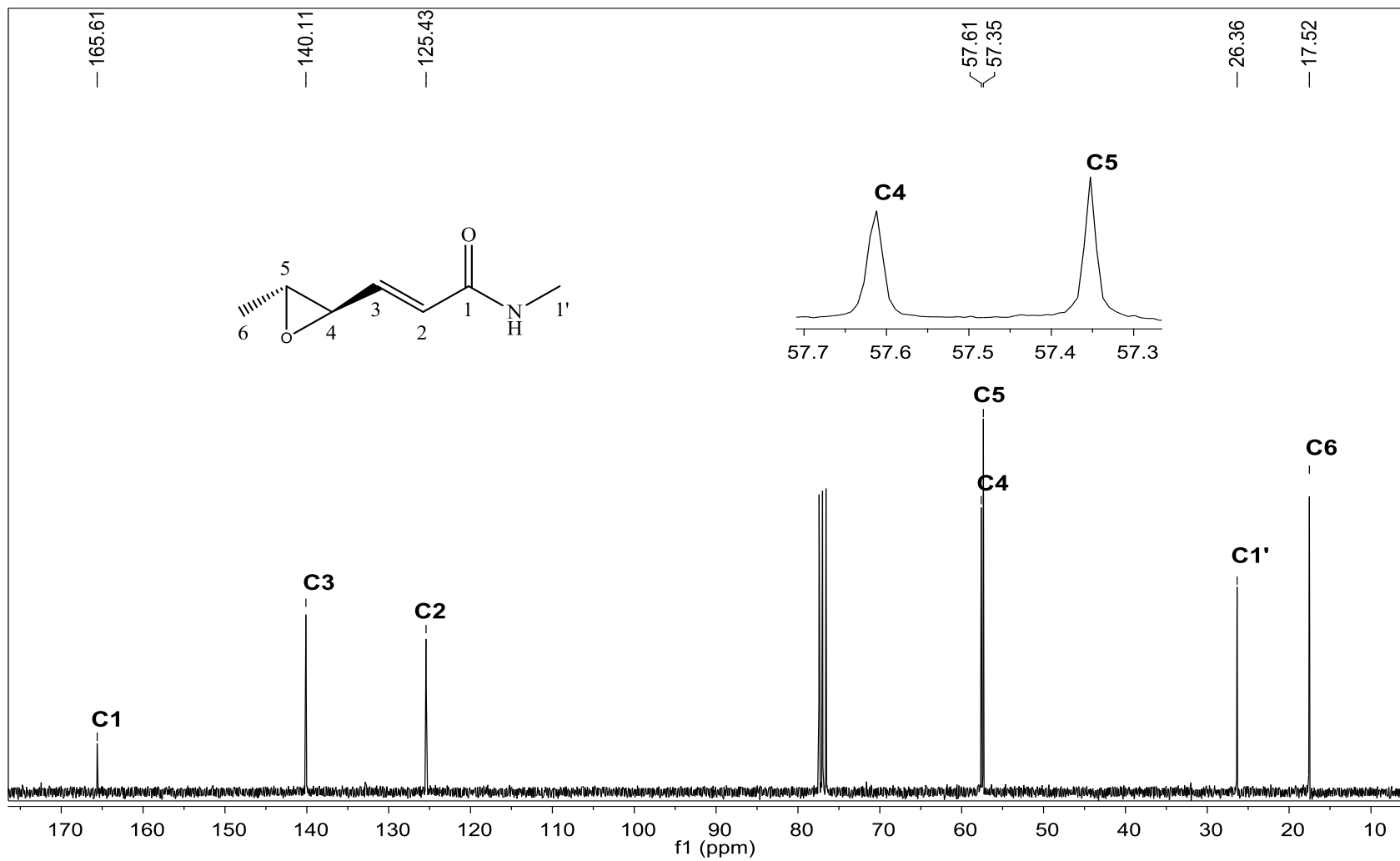


Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [10].

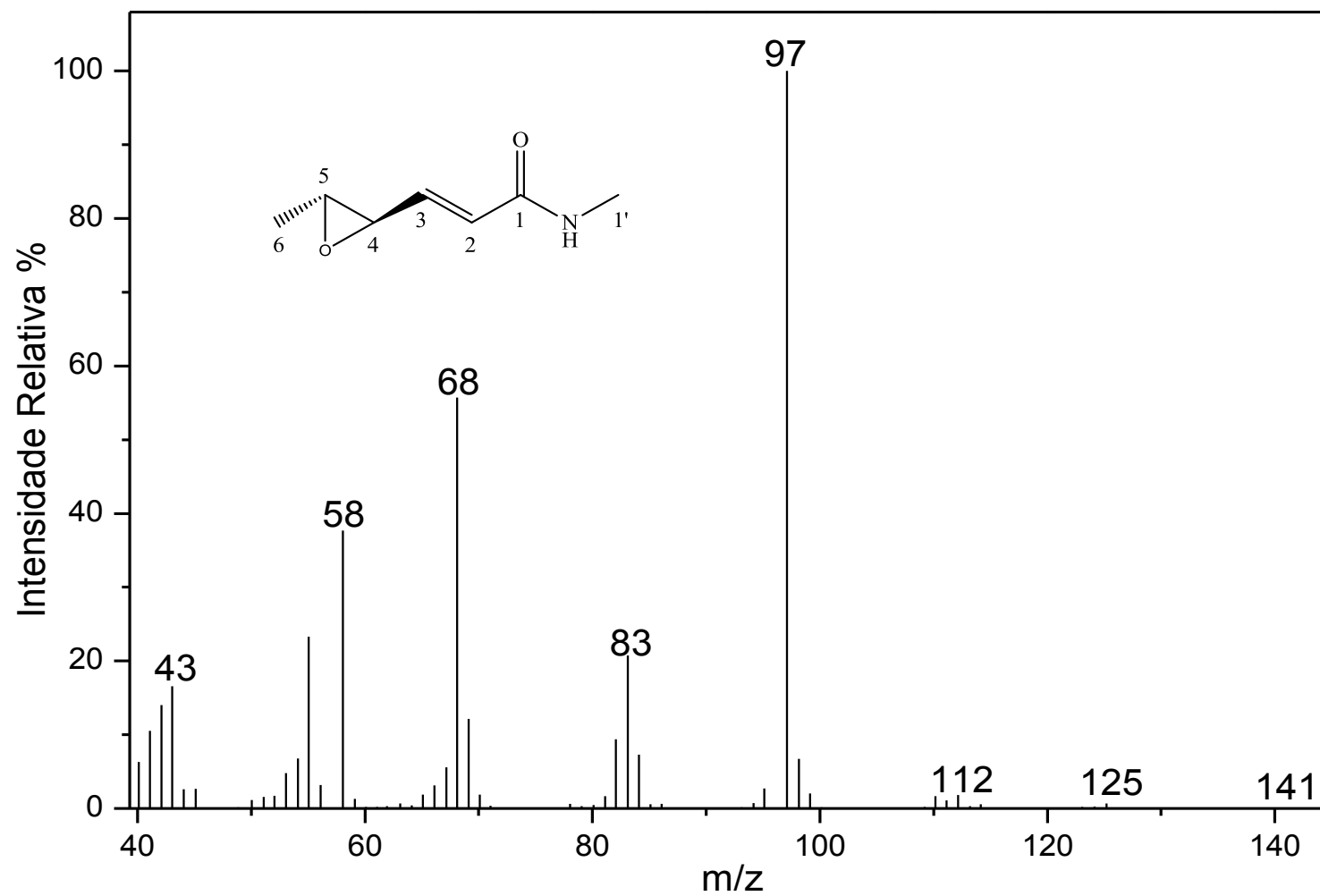


Figura 65: Espectro de massas do composto [10].

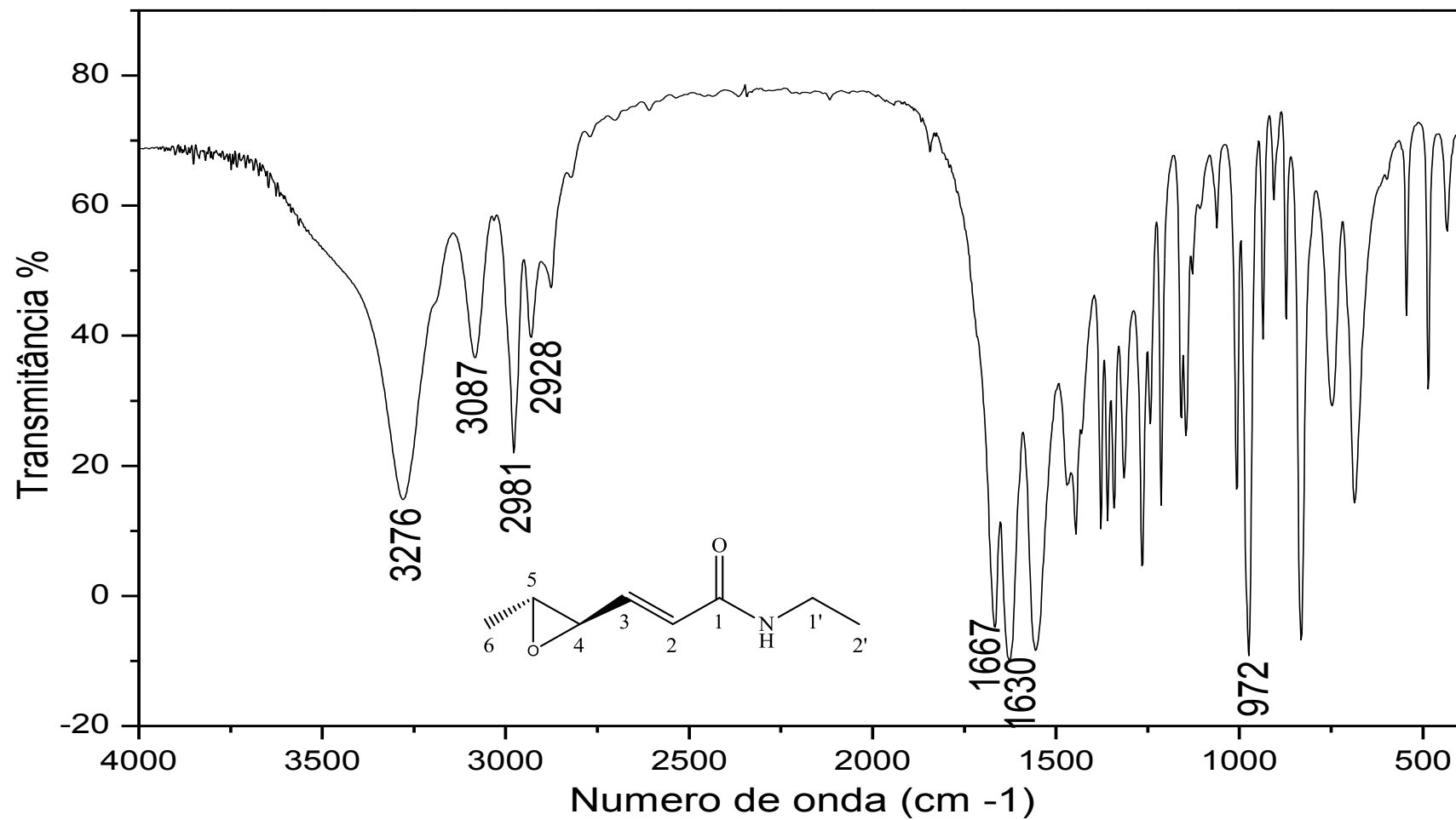


Figura 66: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [11].

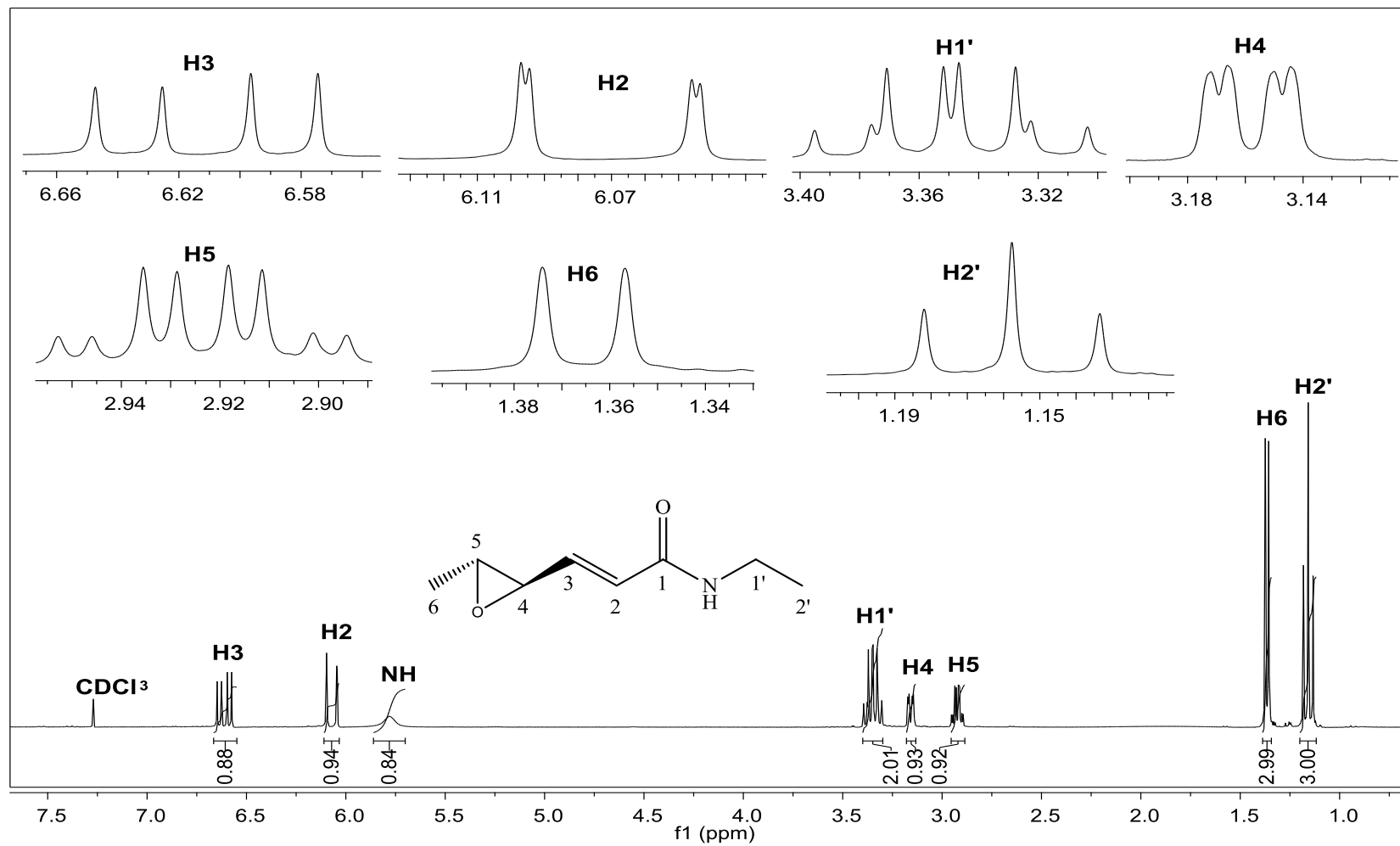


Figura 67: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [11].

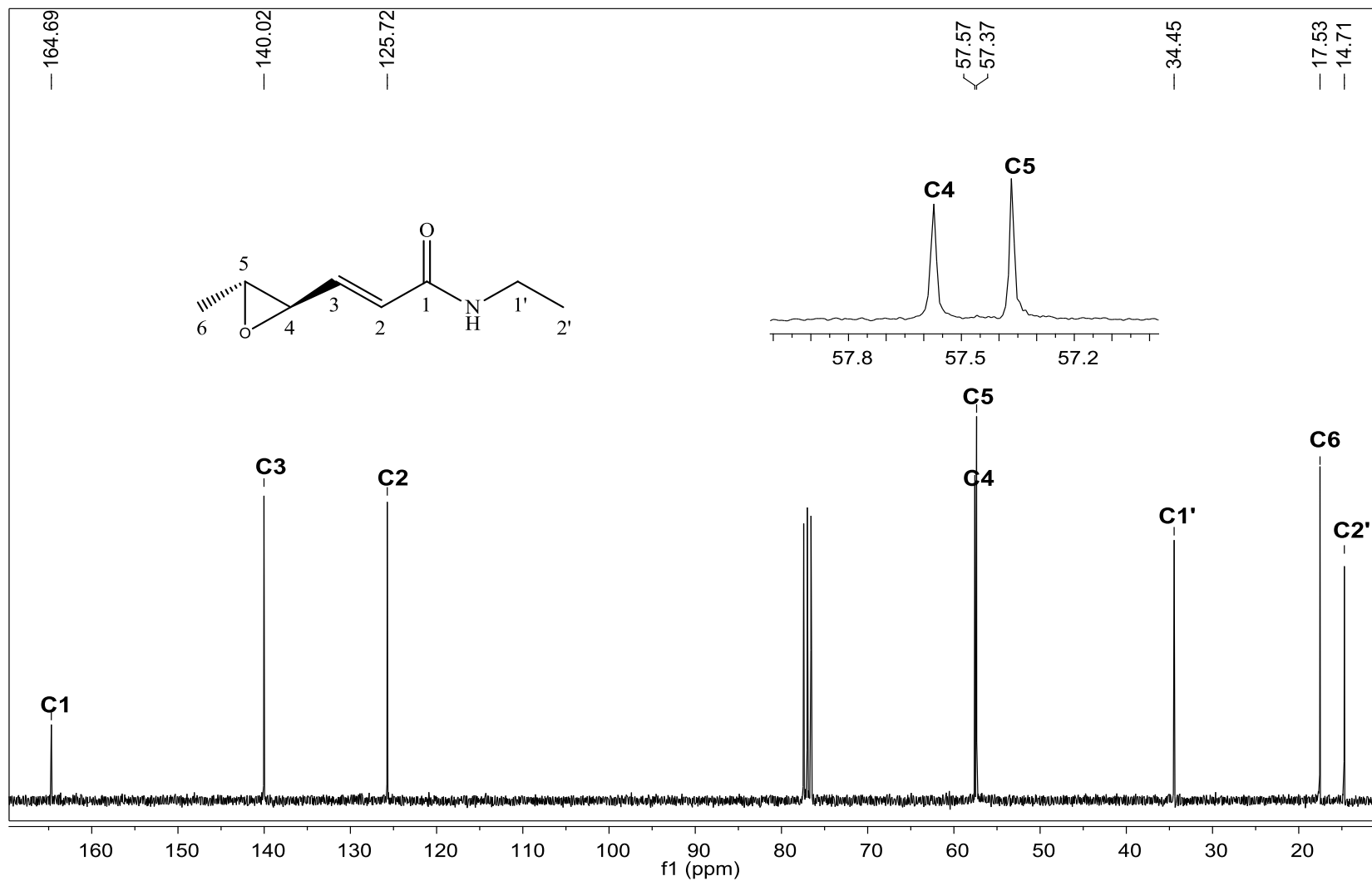


Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [11].

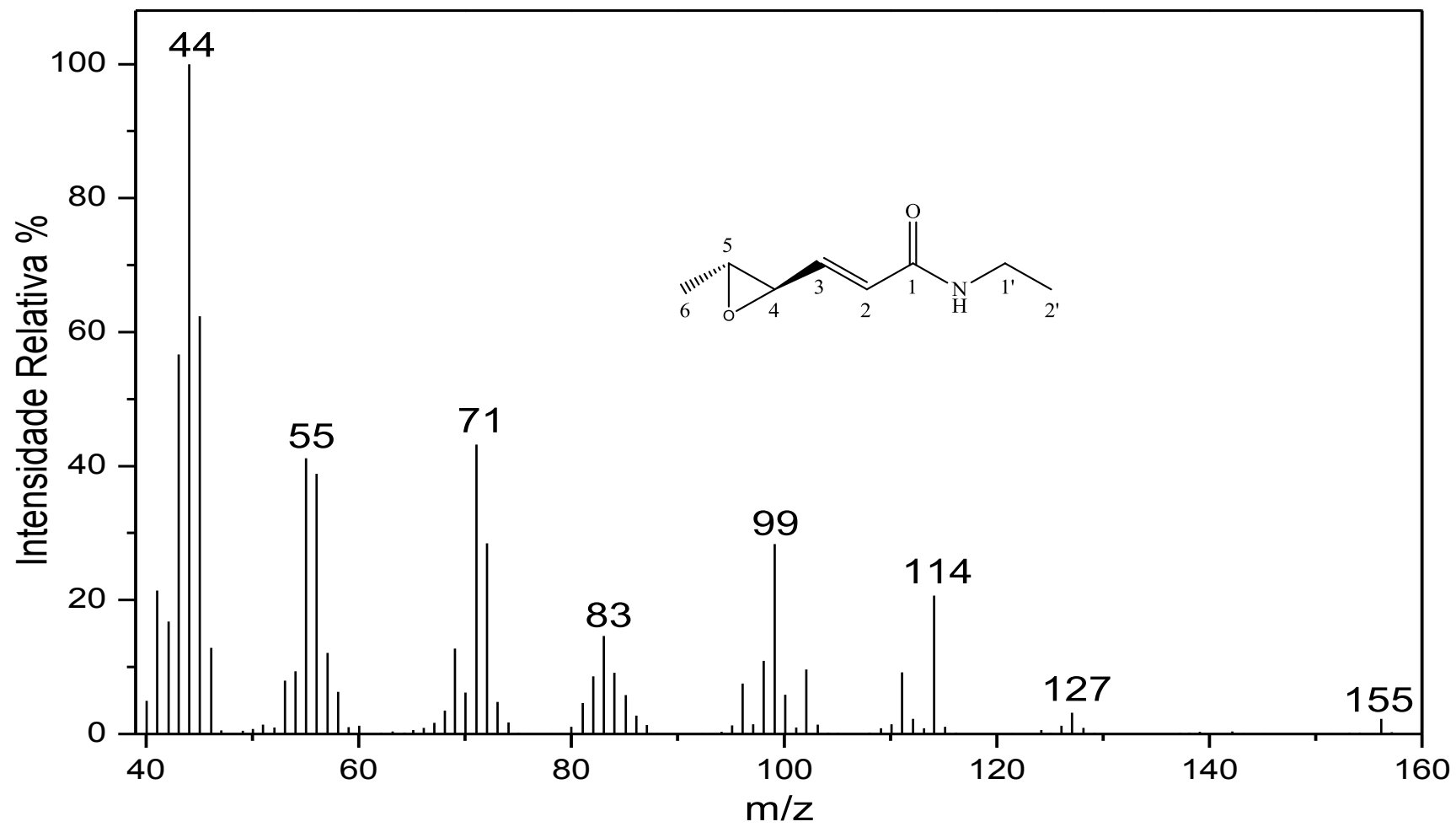


Figura 69: Espectro de massas do composto [11].

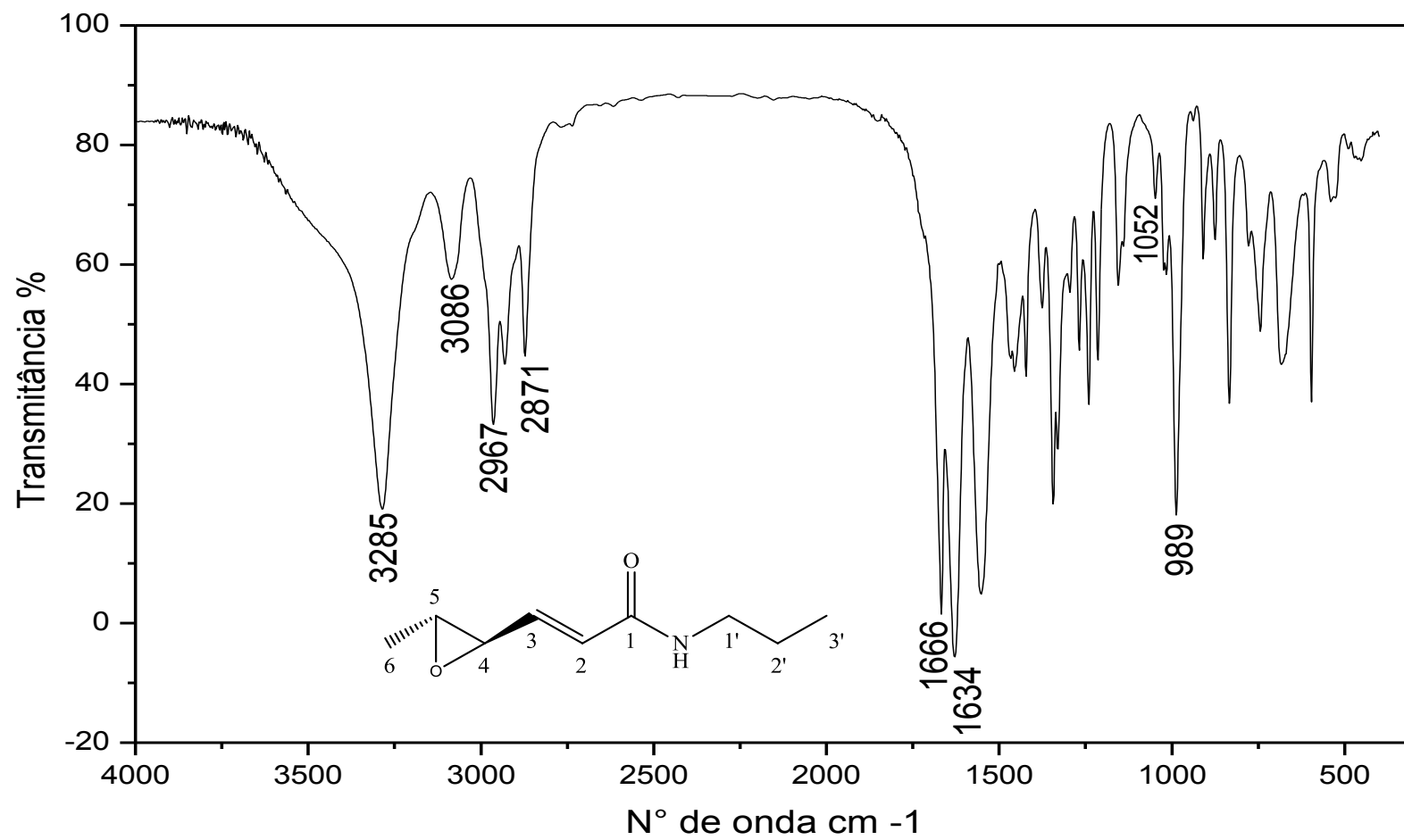


Figura 70: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [12].

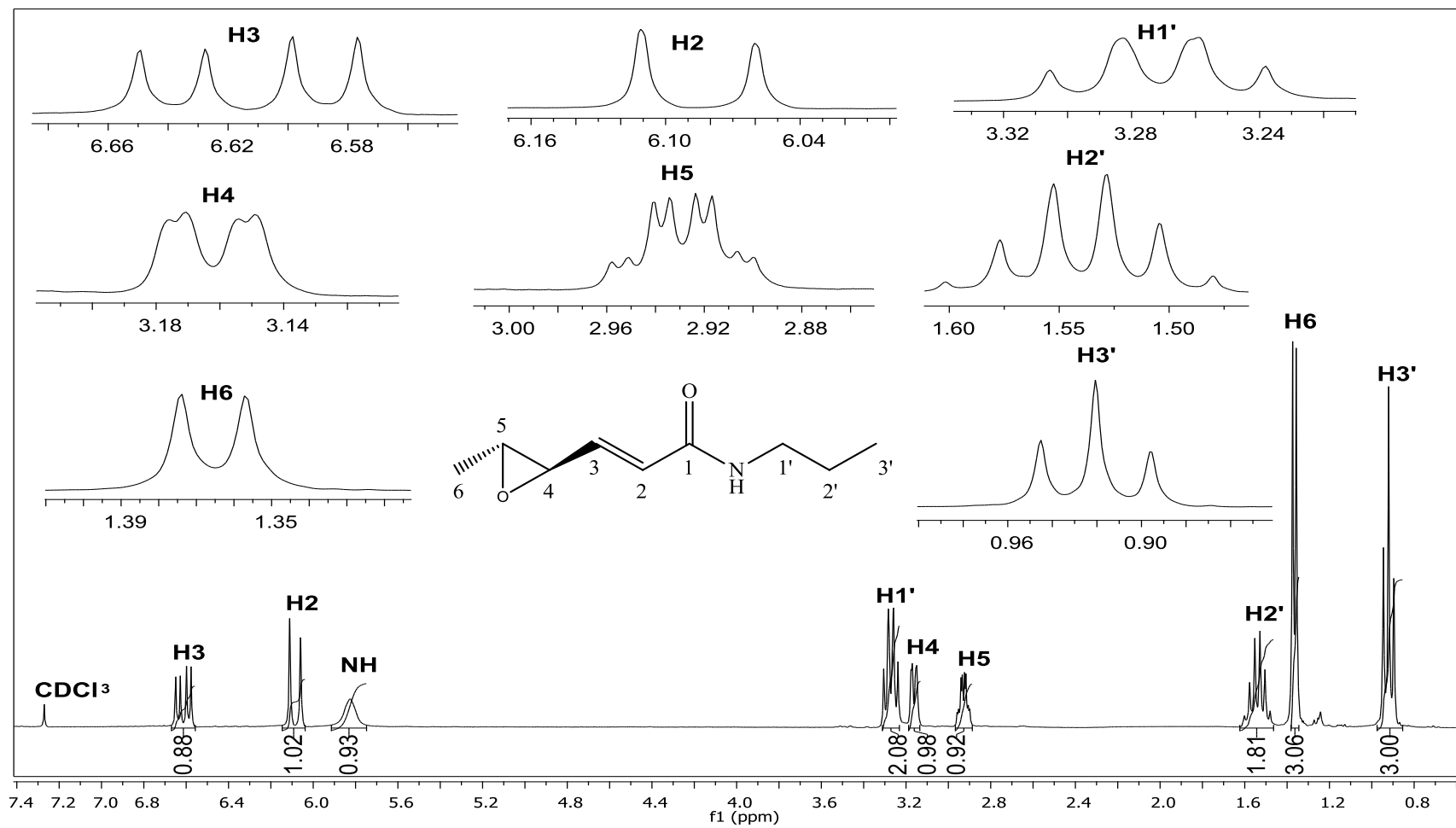


Figura 71: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [12].

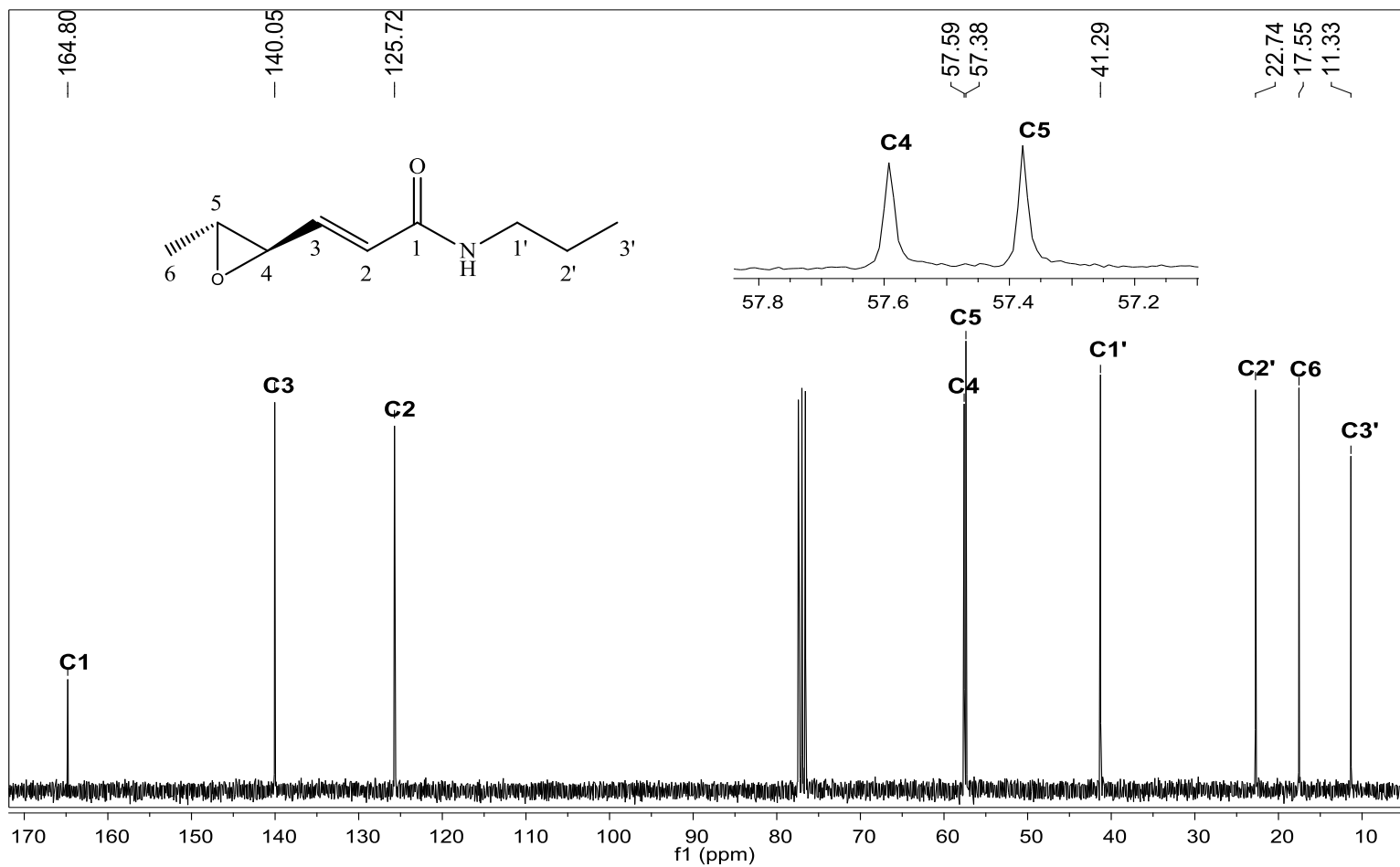


Figura 72: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [12].

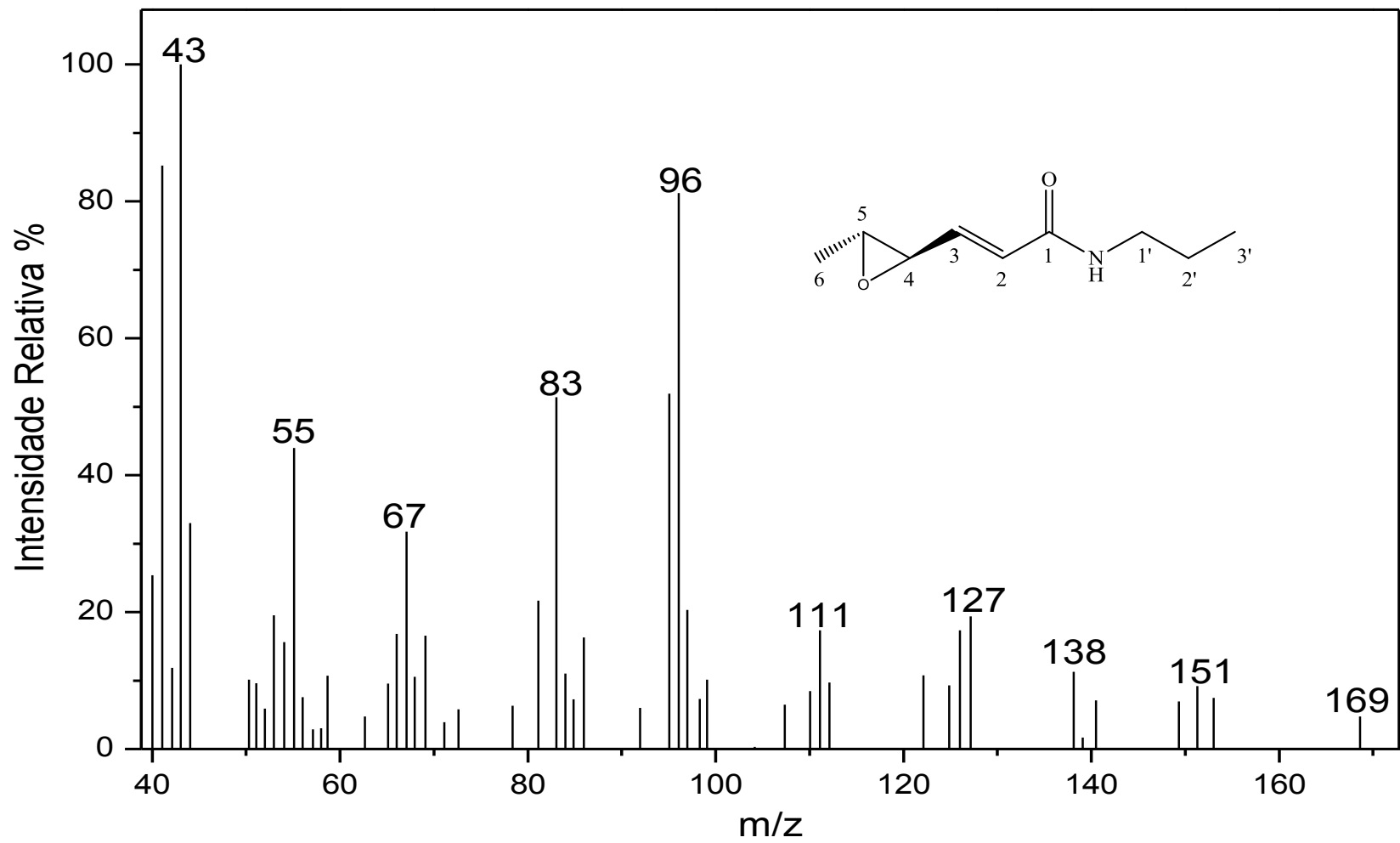


Figura 73: Espectro de massas do composto [12].

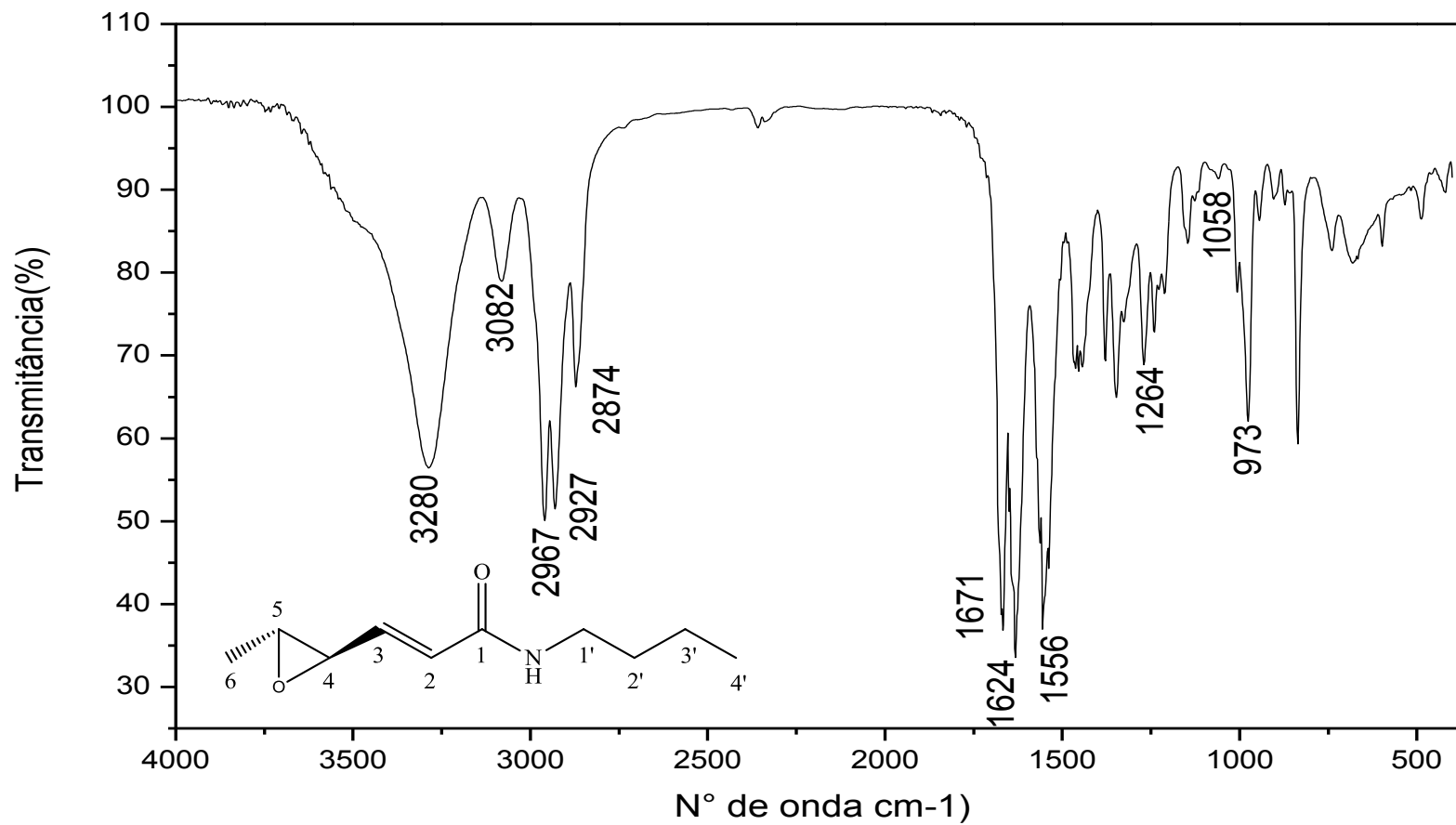


Figura 74: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [13].

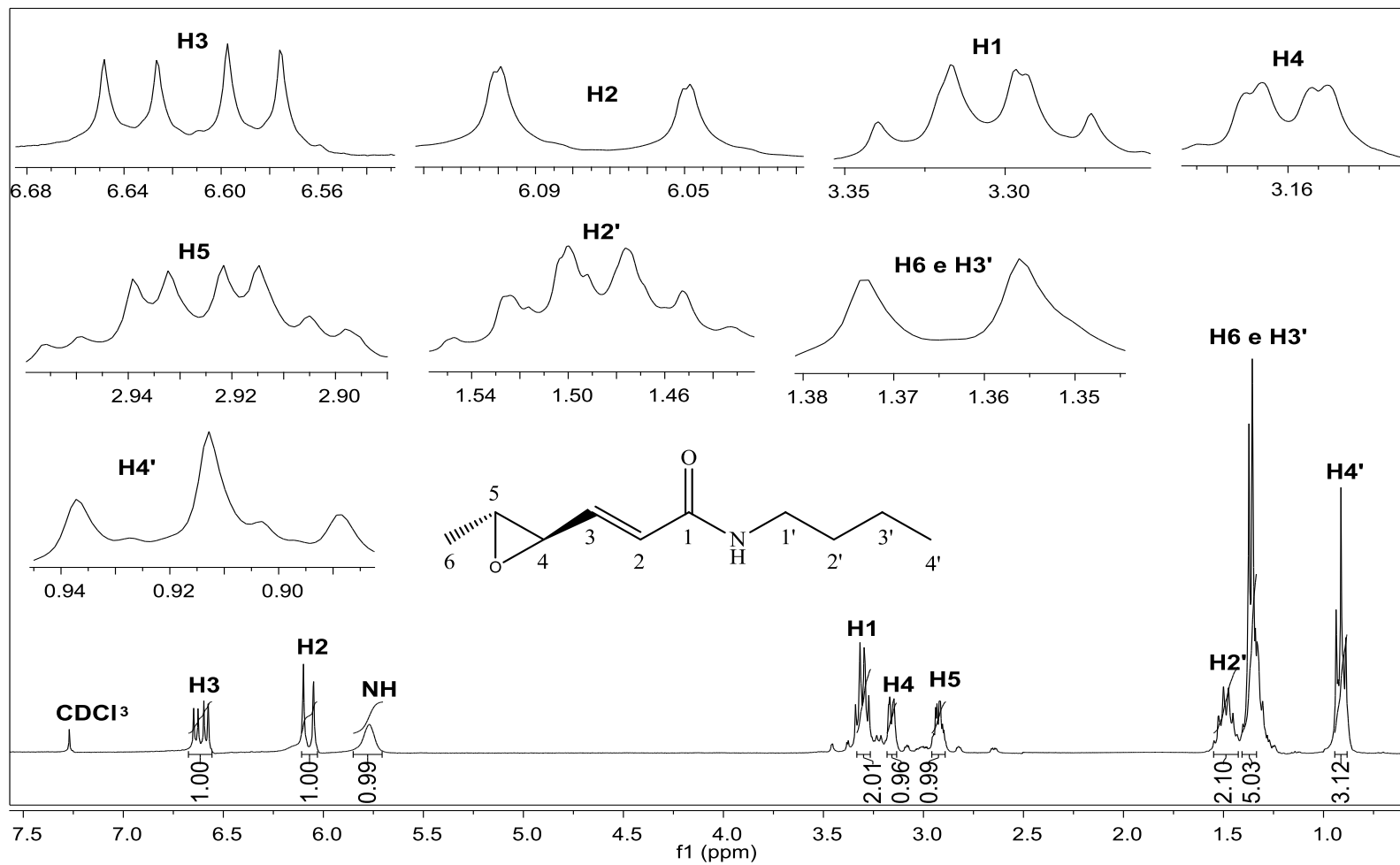


Figura 75: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [13].

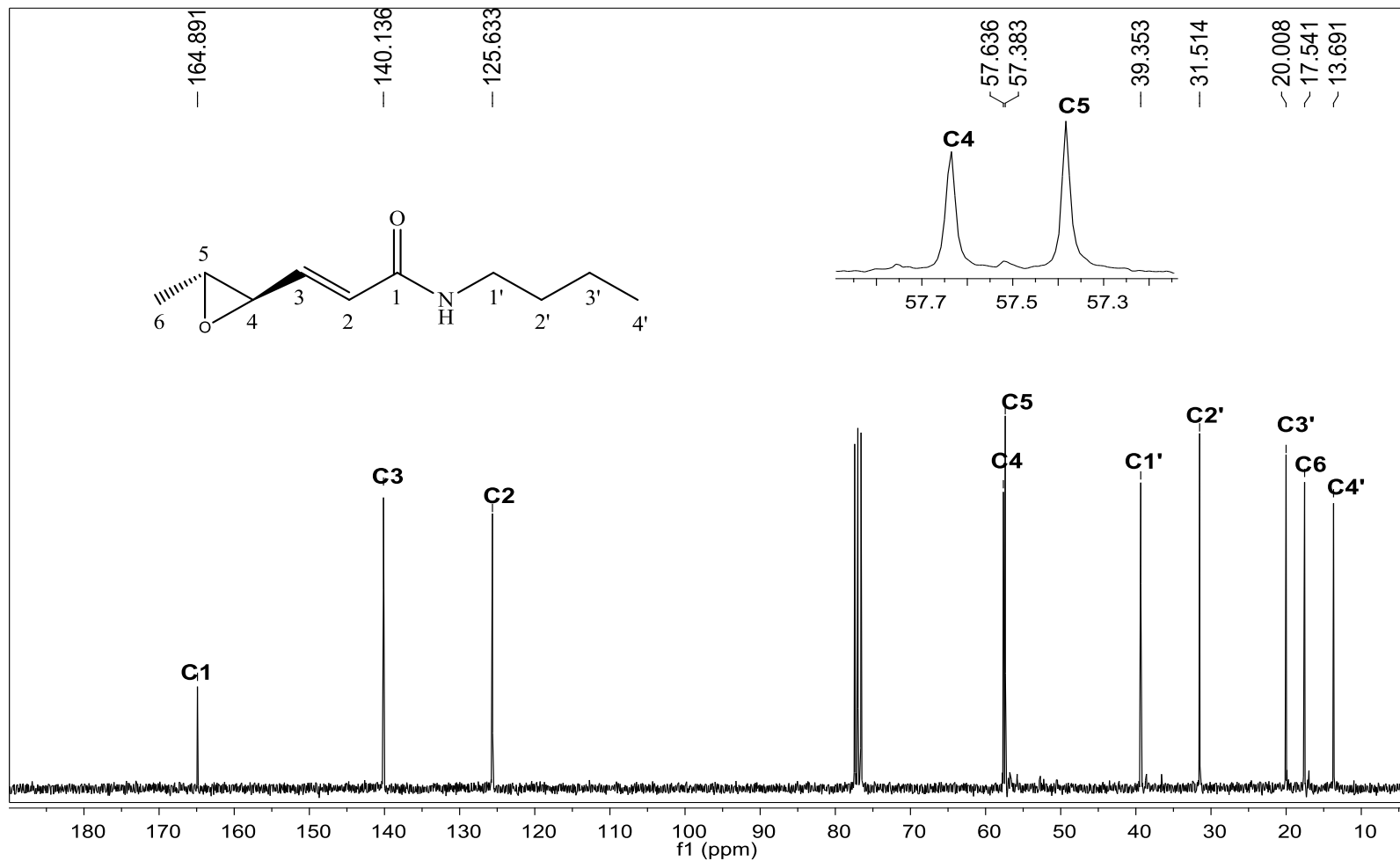


Figura 76: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto [13].

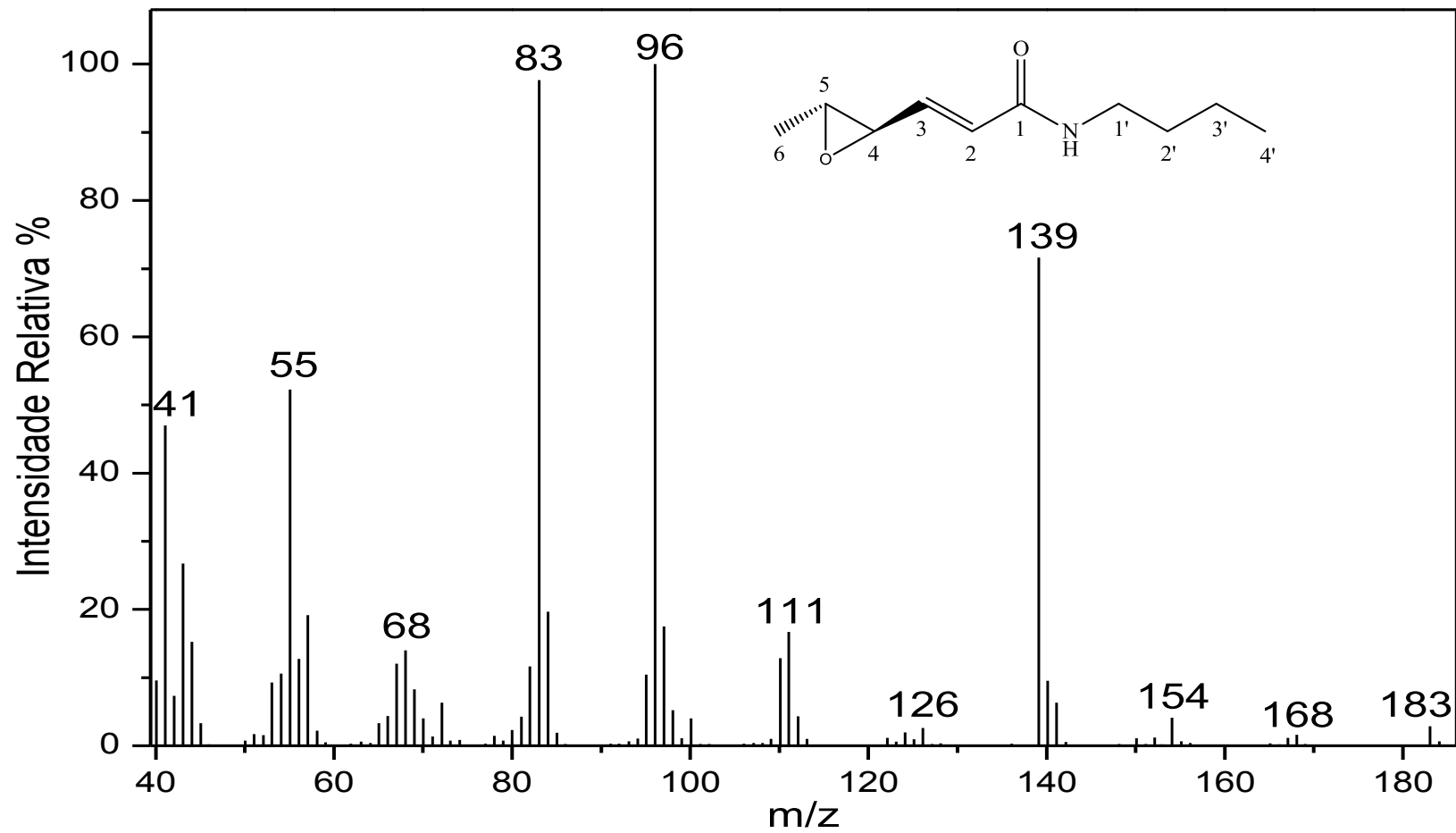


Figura 77: Espectro de massas do composto [13].

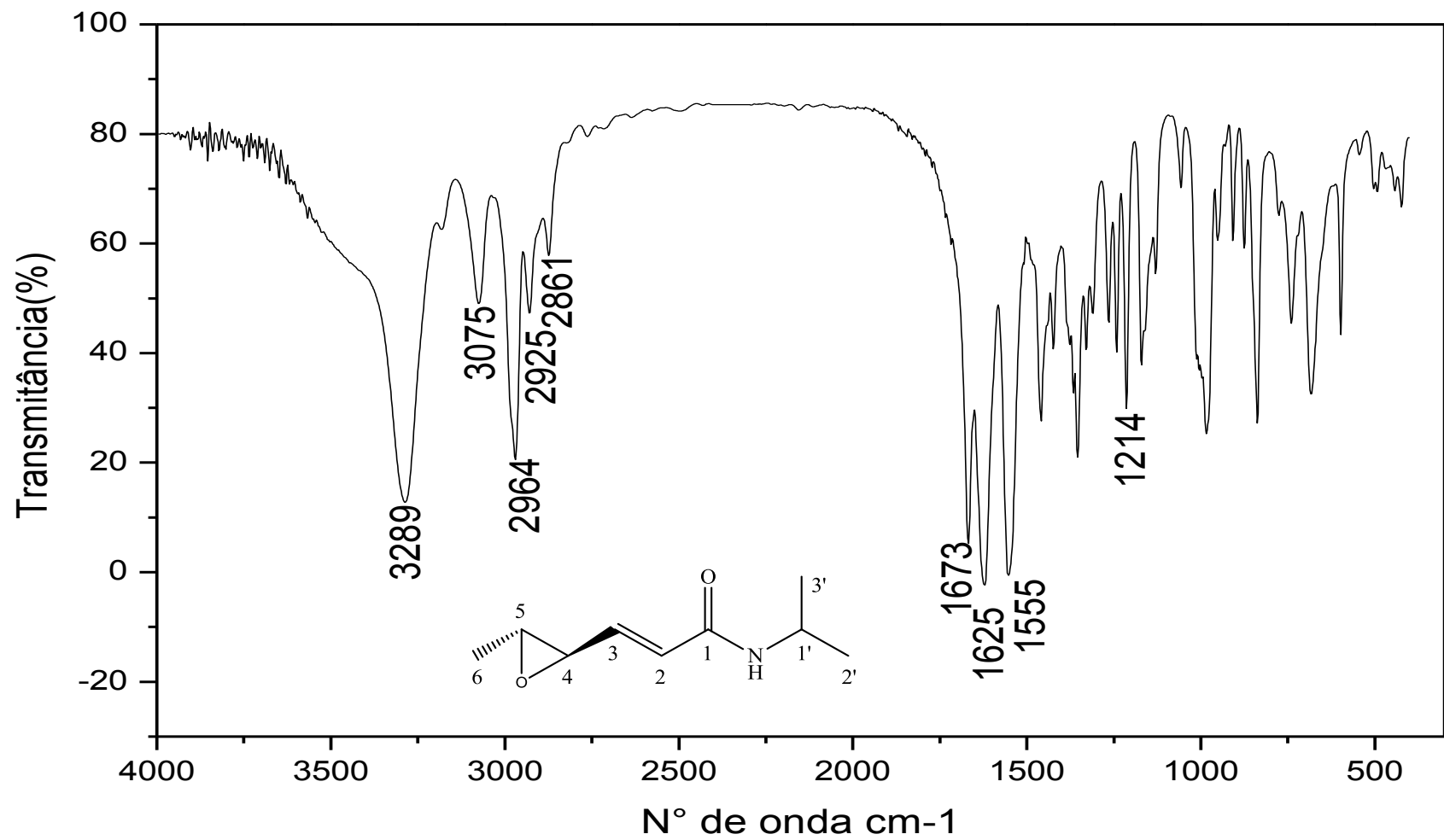


Figura 78: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [14].

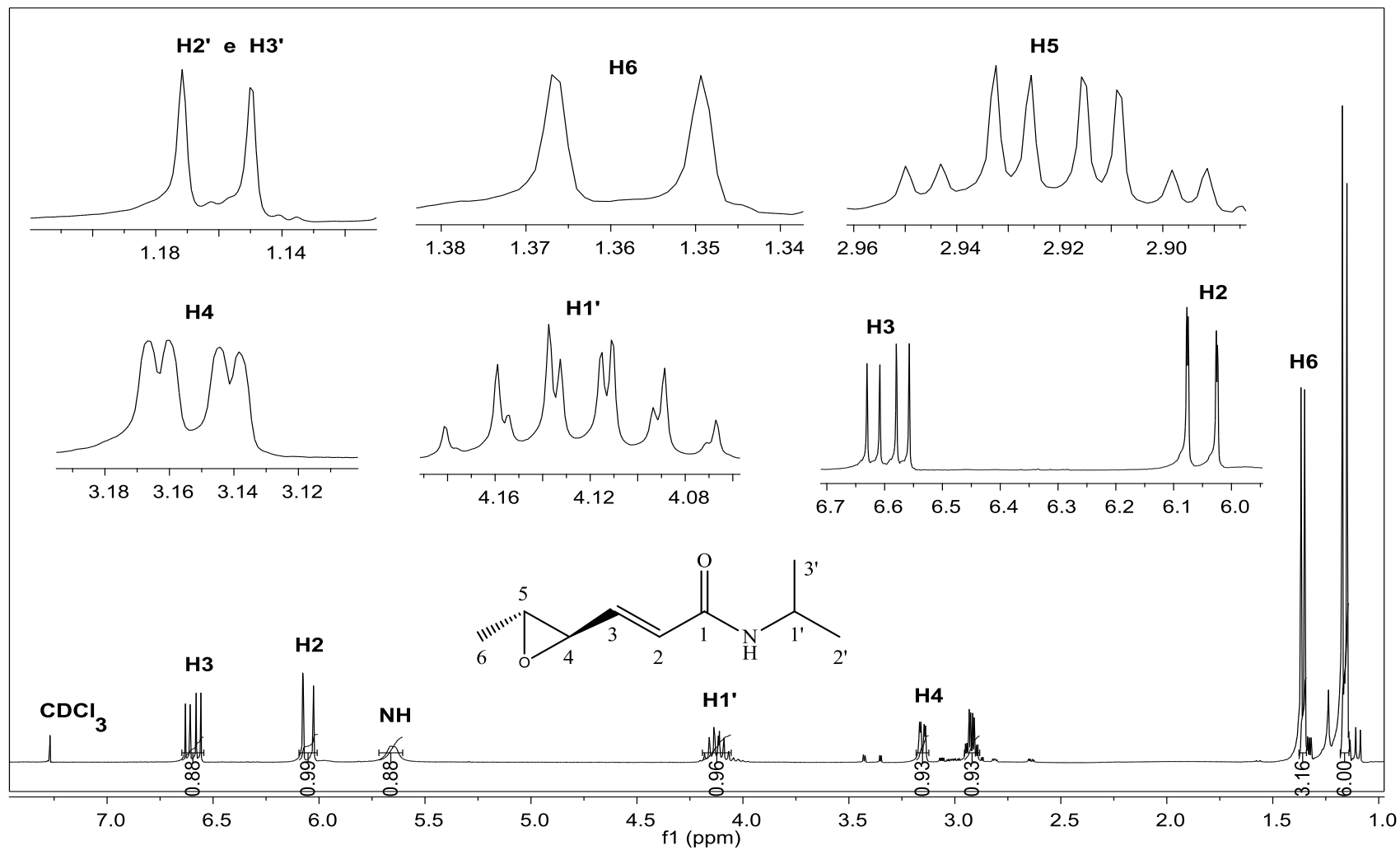


Figura 79: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [14].

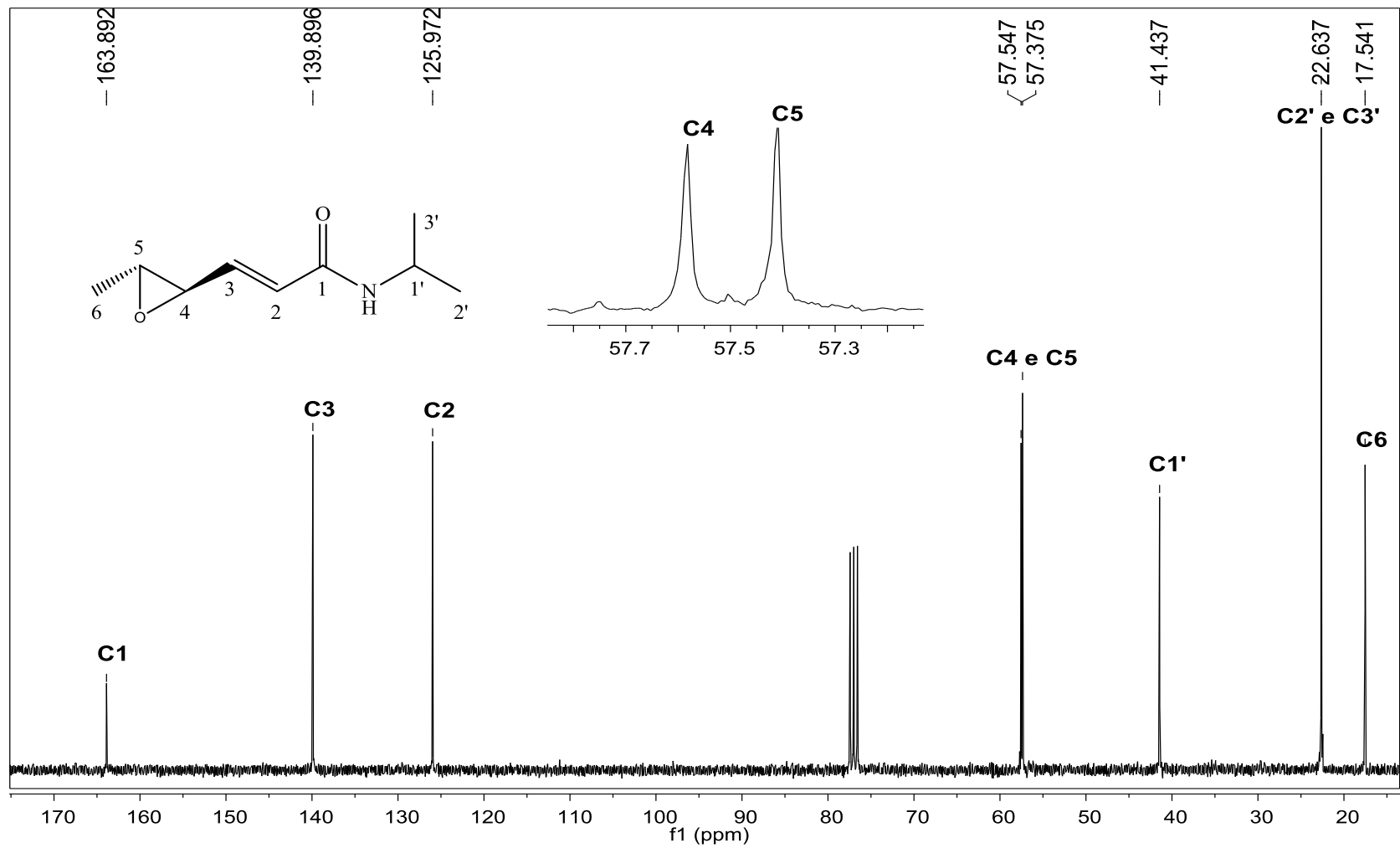


Figura 80: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [14].

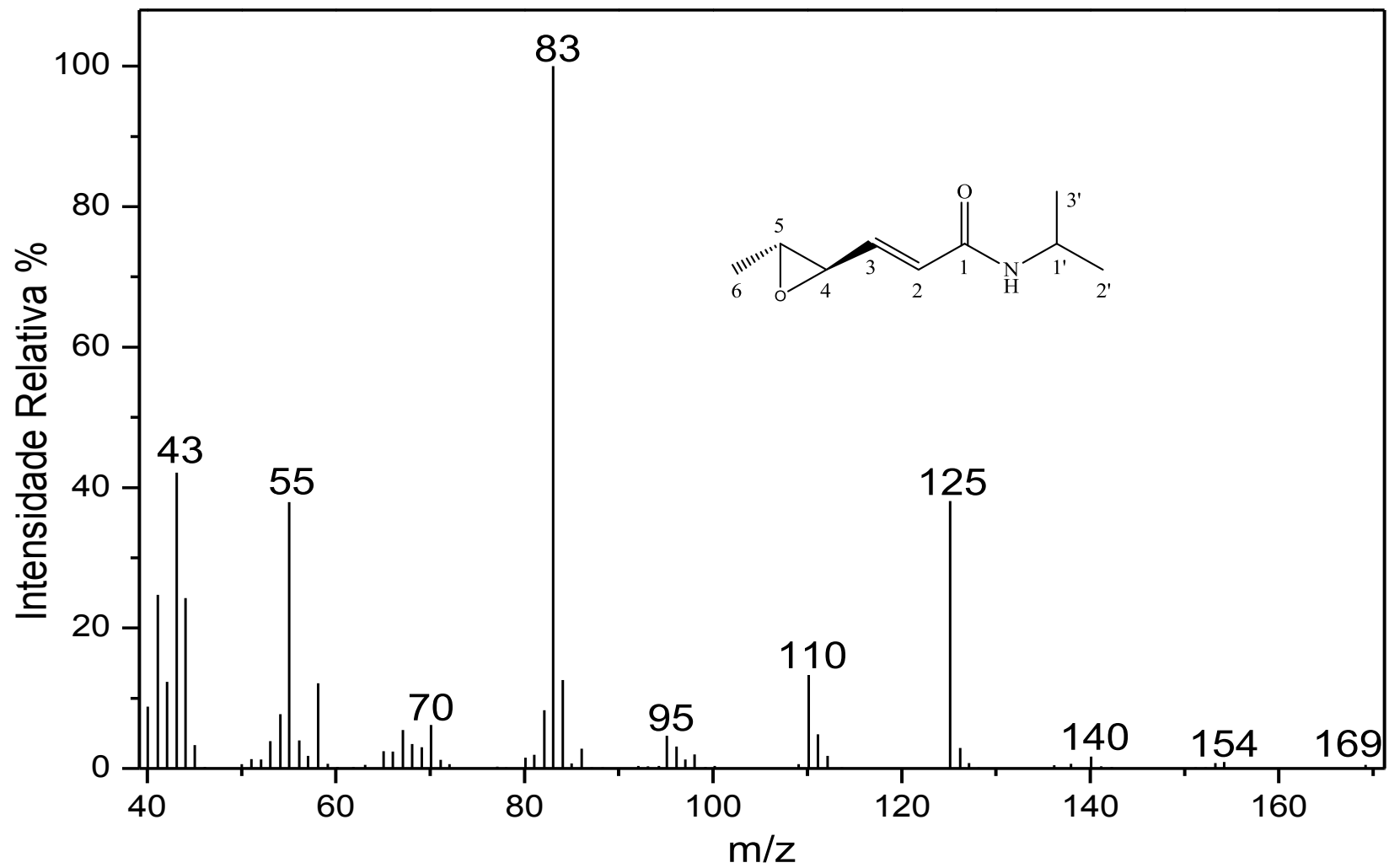


Figura 81: Espectro de massas do composto [14].

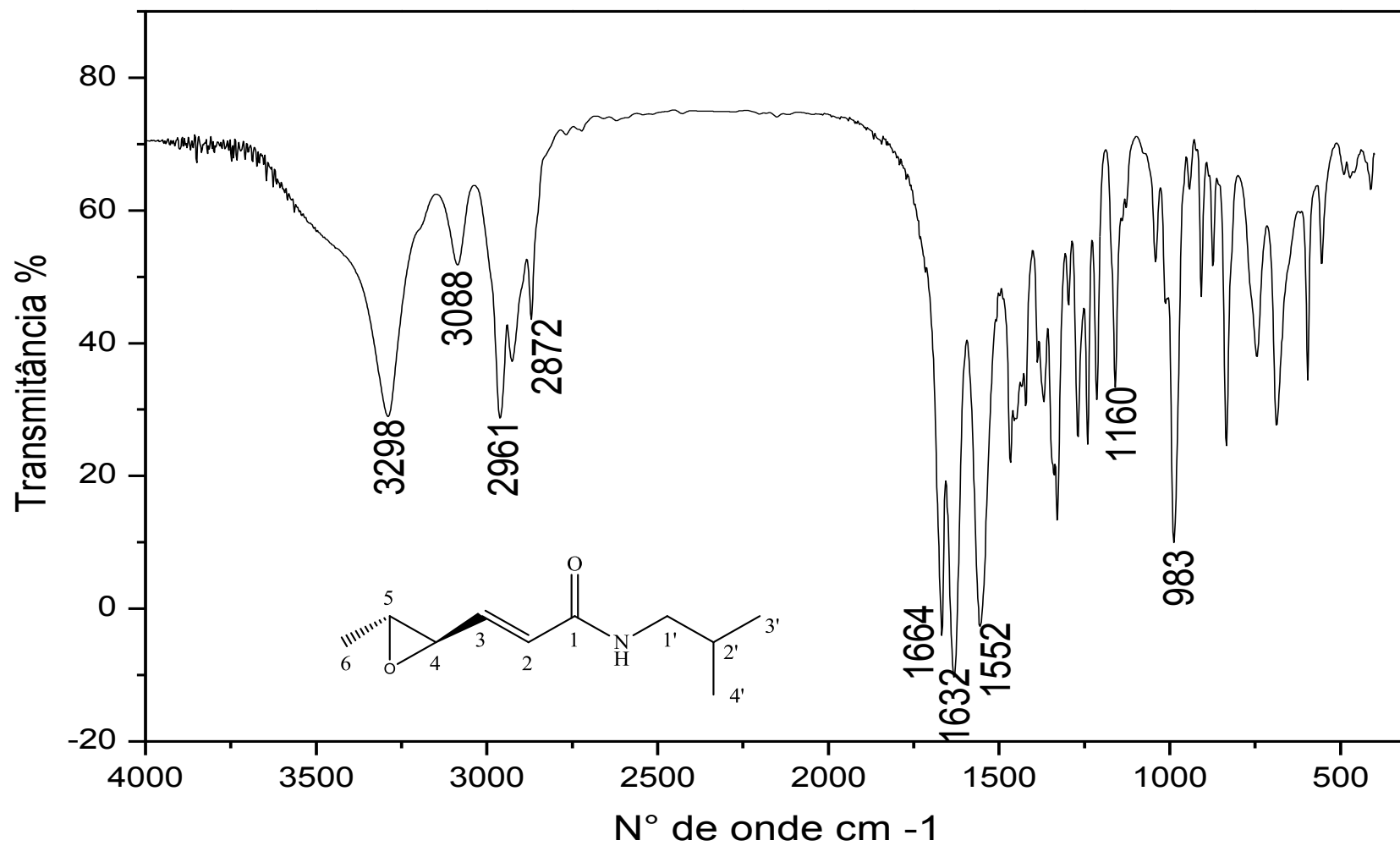


Figura 82: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [15].

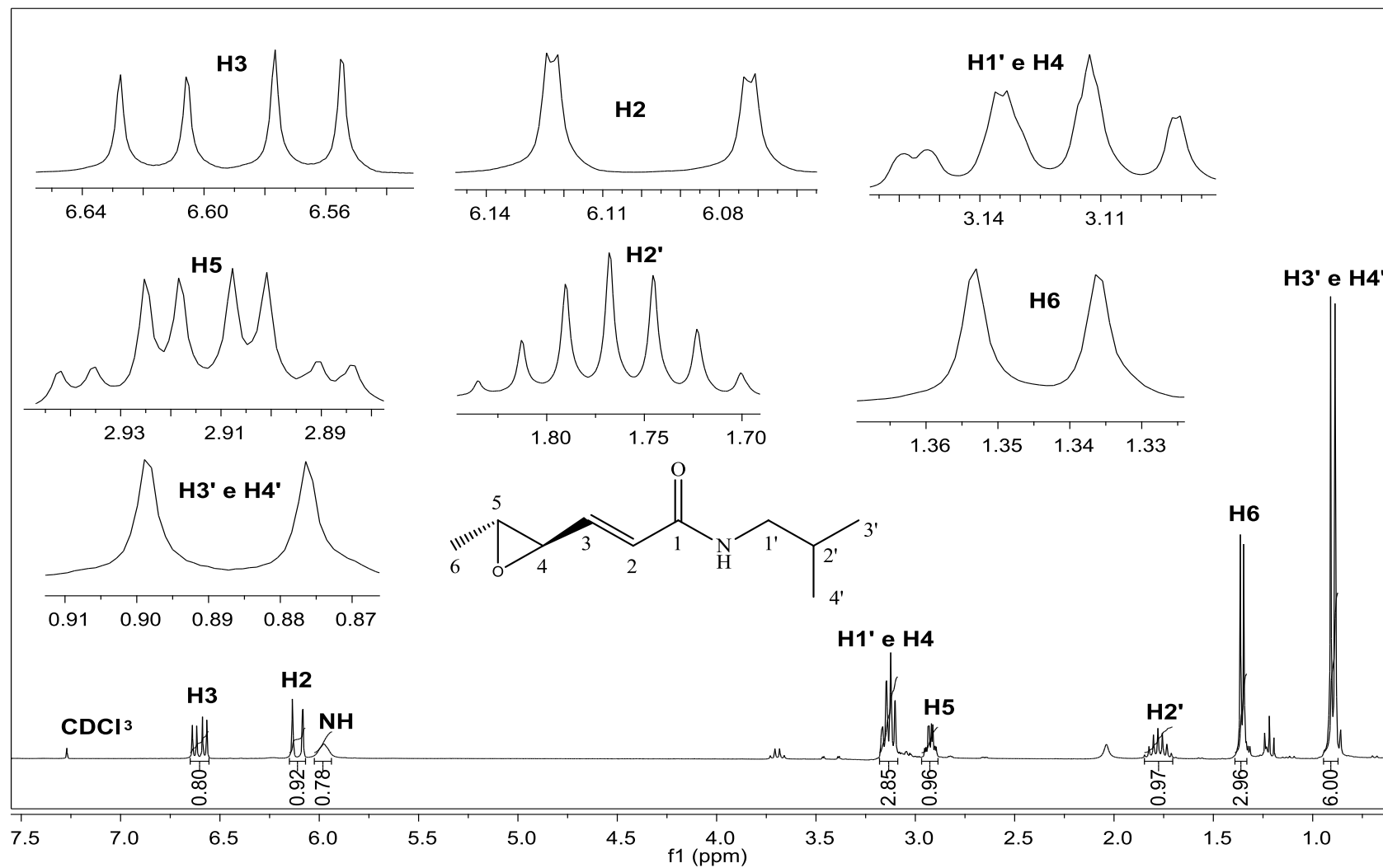


Figura 83: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [15].

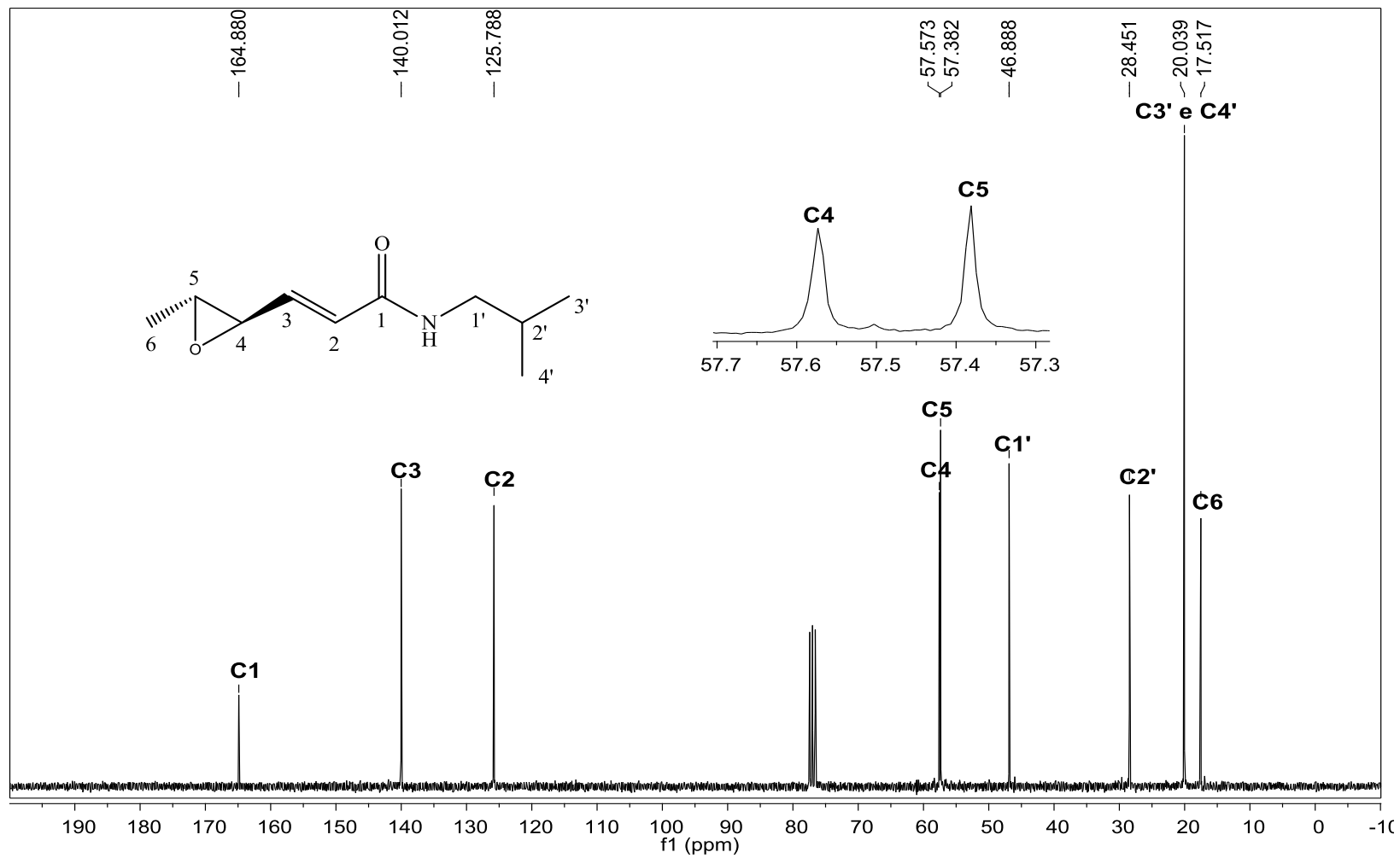


Figura 84: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [15].

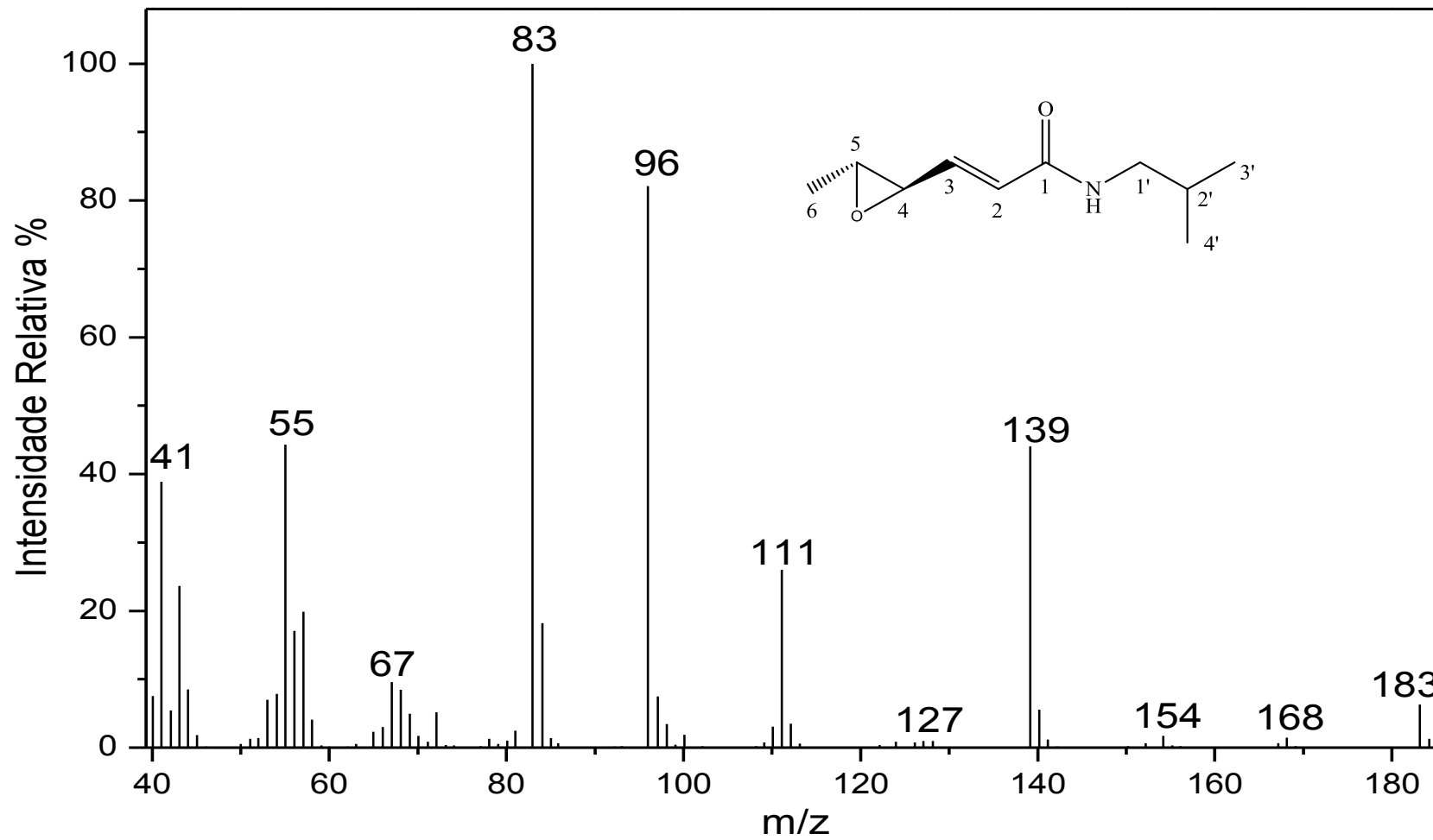


Figura 85: Espectro de massas do composto [15].

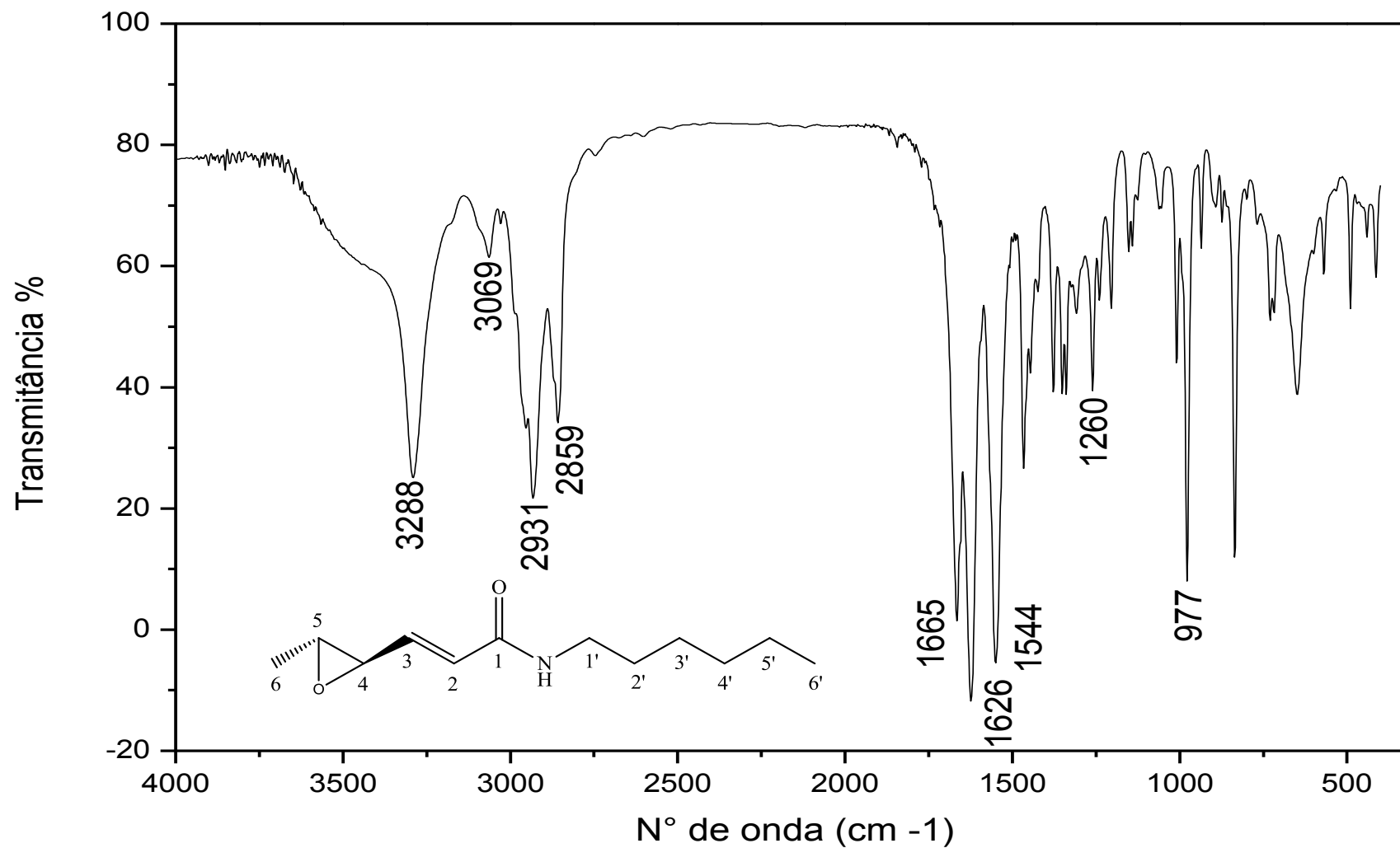


Figura 86: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) do composto [16].

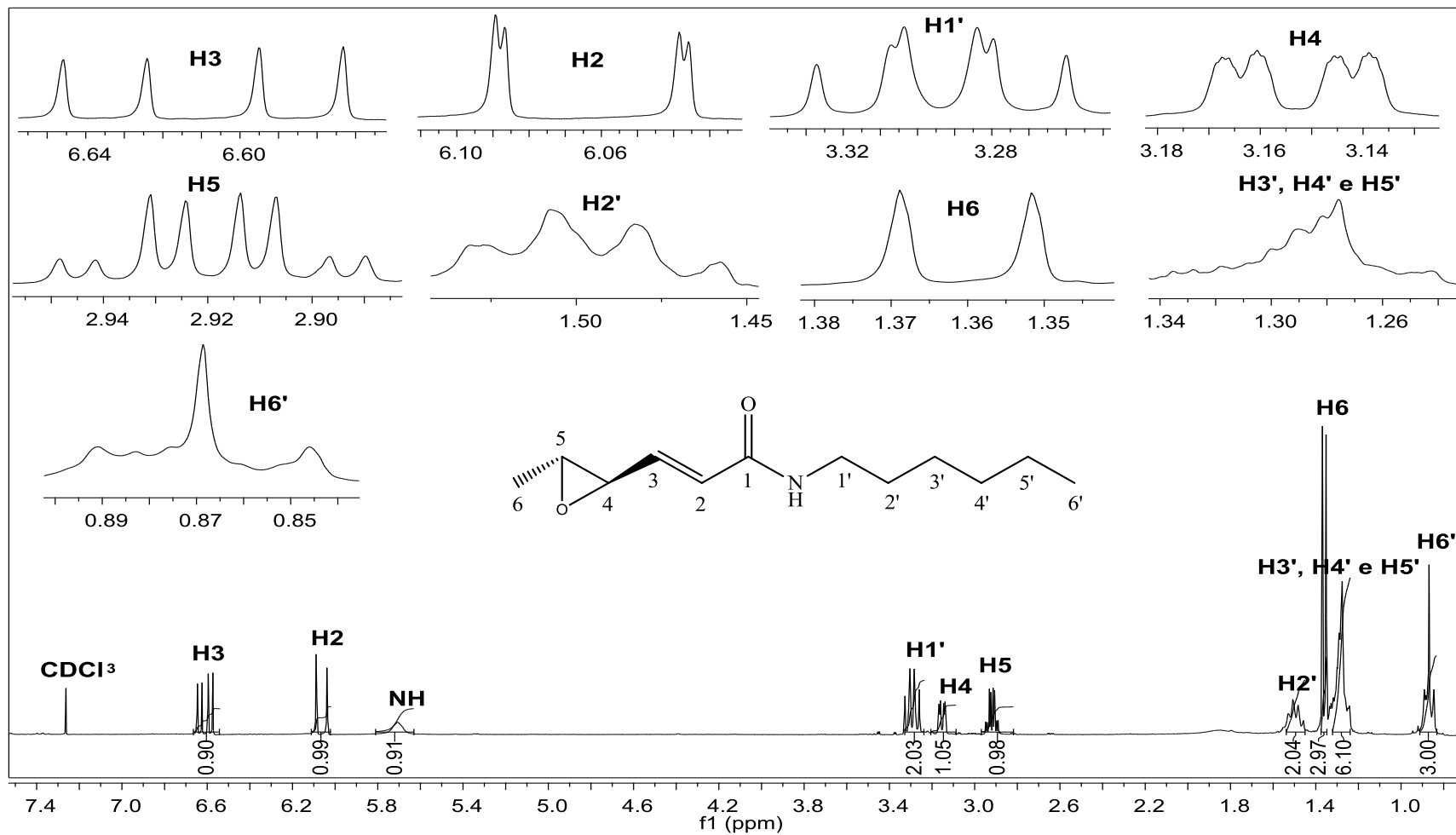


Figura 87: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [16].

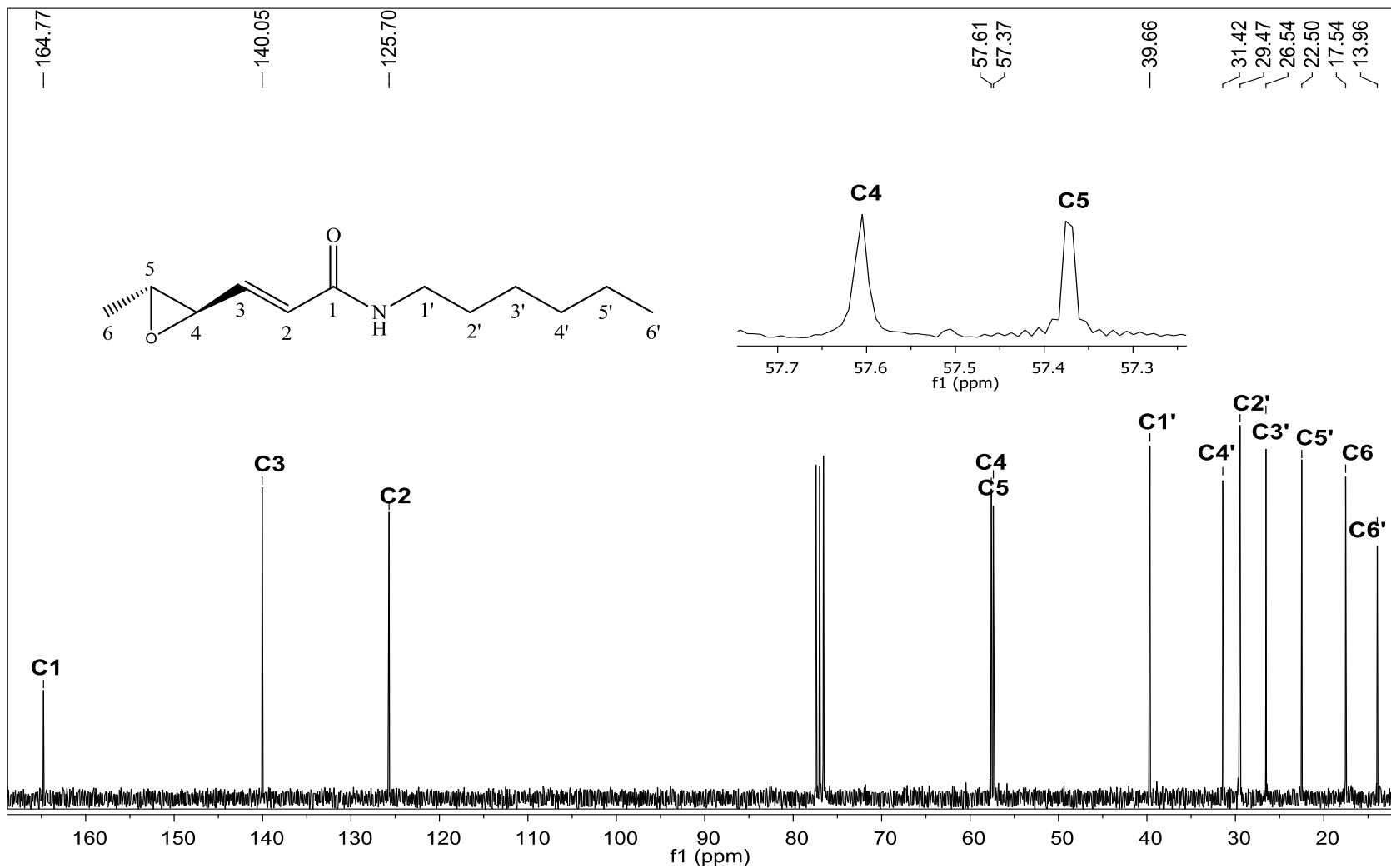


Figura 88: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [16].

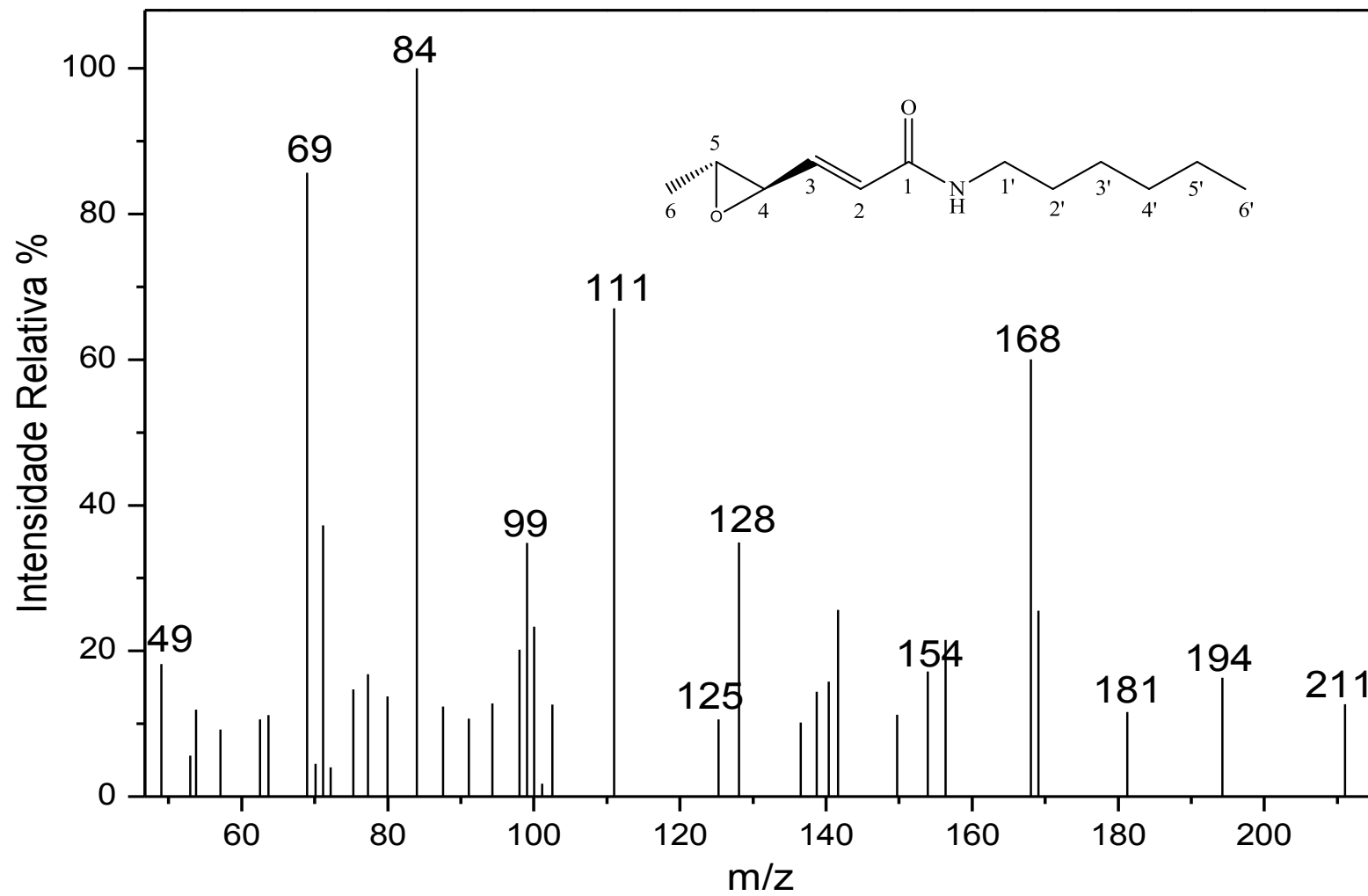


Figura 89: Espectro de massas do composto [16]