

**SUÉLEN KARINE SARTORI**

**SÍNTESE E ATIVIDADE HERBICIDA DE AMIDAS DERIVADAS DO ÁCIDO  
SÓRBICO E ANIDRIDO HEXANÓICO**

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  
2016**

Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa

T

S251s Sartori, Suélen Karine, 1990-  
2016 Síntese e atividade herbicida de amidas derivadas do ácido  
sórbico e anidrido hexanóico / Suélen Karine Sartori. – Viçosa,  
MG, 2016.  
xx,174f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.94-99.

1. Herbicidas. 2. Amidas. 3. Síntese orgânicas. 4. Ácido sórbico. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-graduação em Agroquímica.  
II. Título.

CDD 22. ed. 632.954

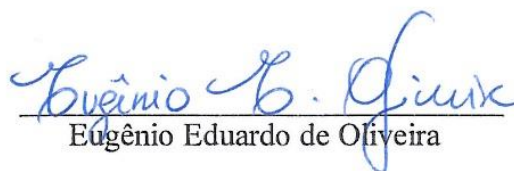
SUÉLEN KARINE SARTORI


SÍNTESE E ATIVIDADE HERBICIDA DE AMIDAS DERIVADAS DO ÁCIDO  
SÓRBICO E ANIDRIDO HEXANÓICO

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: 13 de maio de 2016.

  
Marcelo Henrique dos Santos

  
Eugênio Eduardo de Oliveira

  
Elson Santiago de Alvarenga  
(Orientador)

*Dedico esse trabalho aos meus pais, Juarez e Fátima, e aos meus irmãos, Cláudia e Marcus, por todo amor, carinho e incentivo na realização de mais uma etapa de minha vida.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus em primeiro lugar, por sempre ter me iluminado, me guiado e principalmente por me dar saúde e sabedoria para a conclusão de mais essa etapa da minha vida.

Aos meus pais, Juarez e Fátima, por todo amor, carinho e por acreditarem e incentivarem esse sonho.

À minha irmã e amiga Cláudia pelo carinho, força e ajuda nos momentos difíceis.

Ao meu irmão Marcus pelo carinho, confiança e apoio na realização de mais uma etapa.

Ao Alexandre pela amizade e pelos momentos de descontração.

Aos meus tios e familiares que sempre torceram por mim.

À D. Tereza pela amizade, conselhos e apoio durante todos esses anos em Viçosa.

Ao professor Elson pela orientação, amizade, paciência e por acreditar em minha capacidade.

Ao professor Marcelo Henrique pelas conversas e conselhos que me ajudaram no desenvolvimento desse trabalho, e também por aceitar participar da banca examinadora.

Ao professor Demuner pela amizade e ensinamentos.

Ao prof. Eugênio por aceitar participar da banca examinadora.

À todos os professores que contribuíram para a minha formação.

À minha amiga Gabi ou melhor “miss-rota”, pela companhia nas tardes desertas de sexta-feira no lab, pela companhia aos sábados, pelos momentos de descontração e alegria, e não podia me esquecer por “sempre me dar à luz” nos momentos necessitados.

À minha amiga e irmã de laboratório Kariny pela amizade, parceria, incentivo e companhia no laboratório.

Aos amigos do LASA, Gabriela, Milena, Mateus, Alex, Fernanda e Eva pelos ensinamentos e ajuda e à Cristiane Franco, Dayanne, Danielle, Thiago e Arthur pela amizade e toda a ajuda na realização dos ensaios biológicos.

À Lorena, Antônio, Nathália, Bárbara, Betânia, Adão pela amizade e torcida.

Ao Andrew pela amizade, paciência, torcida, conversas, momentos de descontração e apoio nessa etapa de minha vida.

Aos alunos do Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de Entomologia, em especial à Eliete, pela ajuda na realização dos ensaios para avaliação da atividade inseticida dos compostos sintetizados em meu trabalho.

Ao professor Marcelo Picanço pela orientação e amizade.

Aos meus amigos de Visconde do Rio Branco pela amizade e torcida.

Aos técnicos do Departamento de Química, Cristiane e José Luiz, pela amizade, conversas, apoio, companhia no laboratório, principalmente na realização das minhas incontáveis colunas cromatográficas e pela realização dos espectros de RMN e de massas. E ao Márcio, Ricardo, Fernando e José Valdemir pela assistência sempre que solicitada.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de estudos e à FAPEMIG pelo suporte financeiro.

Enfim, obrigada a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho!

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ESQUEMAS .....	xiii
LISTA DE TABELAS .....	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xv
RESUMO.....	xvii
ABSTRACT .....	xix
INTRODUÇÃO GERAL .....	1
<b>CAPÍTULO 1: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AMIDAS DERIVADAS DO ÁCIDO (2E,4E)-HEXA-2,4-DIENÓICO E DO ANIDRIDO HEXANÓICO .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2.1 Técnicas Experimentais .....</b>	<b>10</b>
1.2.1.1 Cromatografia em Camada Delgada.....	10
1.2.1.2 Cromatografia em coluna .....	10
<b>1.2.2 Caracterização das substâncias .....</b>	<b>10</b>
1.2.2.1 Espectroscopia no Infravermelho .....	10
1.2.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	11
1.2.2.3 Espectrometria de massas .....	11
1.2.2.4 Temperatura de fusão .....	11
<b>1.2.3 Tratamento dos solventes .....</b>	<b>11</b>
1.2.3.1 Tratamento do diclorometano.....	12
1.2.3.2 Tratamento do Hexano .....	12
1.2.3.3 Tratamento do Acetato de Etila .....	12
<b>1.2.4 Procedimentos Sintéticos .....</b>	<b>12</b>
1.2.4.1 Síntese do ácido sórbico .....	12
1.2.4.1.1 Dados do composto [1] .....	13
1.2.4.2 Síntese das amidas derivadas do ácido sórbico [2-10] .....	14
1.2.4.2.1 Dados referentes aos compostos [2-10].....	16
1.2.4.2.1.1 (2E,4E)-N-(4-metilfenil)exa-2,4-dienamida [2].....	16
1.2.4.2.1.2 (2E,4E)-N-(4-hidroxifenil)exa-2,4-dienamida [3] .....	17
1.2.4.2.1.3 (2E,4E)-N-(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida [4] .....	18
1.2.4.2.1.4 (2E,4E)-N-(3-metoxifenil)exa-2,4-dienamida [5] .....	19

1.2.4.2.1.5 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida [6] .....	20
1.2.4.2.1.6 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-fluorofenil)exa-2,4-dienamida [7] .....	21
1.2.4.2.1.7 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-fluorofenil)exa-2,4-dienamida [8] .....	22
1.2.4.2.1.8 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-fluorofenil)exa-2,4-dienamida [9] .....	23
1.2.4.2.1.9 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)exa-2,4-dienamida [10].....	24
<b>1.2.4.3 Síntese das amidas derivadas do anidrido hexanóico [11–19].....</b>	<b>25</b>
1.2.4.3.1 Dados referentes aos compostos [11–19]: .....	27
1.2.4.3.1.1 <i>N</i> -(4-metilfenil)exanamida [11] .....	27
1.2.4.3.1.2 <i>N</i> -(4-hidroxifenil)exanamida [12] .....	28
1.2.4.3.1.3 <i>N</i> -(4-metoxifenil)exanamida [13] .....	29
1.2.4.3.1.4 <i>N</i> -(3-metoxifenil)exanamida [14] .....	30
1.2.4.3.1.5 <i>N</i> -(3-nitrofenil)exanamida [15] .....	31
1.2.4.3.1.6 <i>N</i> -(2-fluorofenil)exanamida [16] .....	32
1.2.4.3.1.7 <i>N</i> -(3-fluorofenil)exanamida [17] .....	33
1.2.4.3.1.8 <i>N</i> -(4-fluorofenil)exanamida [18] .....	34
1.2.4.3.1.9 <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)exanamida [19].....	35
<b>1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
1.3.1 Síntese dos compostos [2–10] .....	36
1.3.1.1 Síntese da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-metoxifenil)exa-2,4-dienamida [5].....	41
1.3.1.2 Síntese da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida [6] .....	47
1.3.2 Síntese dos compostos [11–19] .....	52
1.3.2.1 Síntese da <i>N</i> -(2-fluorofenil)exanamida [16] .....	55
<b>1.4 CONCLUSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>CAPÍTULO 2: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DAS AMIDAS .....</b>	<b>64</b>
<b>2.1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>64</b>
<b>2.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>67</b>
2.2.1 Ensaio Herbicida .....	67
<b>2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>72</b>
<b>2.5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>93</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>100</b>

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Página</b>
Figura 1 - Fórmula estrutural da nicotina. ....	2
Figura 2 - Fórmula estrutural do herbicida clomazone. ....	2
Figura 3 - Fórmula estrutural do herbicida glifosato. ....	2
Figura 4 - Fórmula estrutural da piperina. ....	3
Figura 5 - Fórmulas estruturais do propanil e da napropamida. ....	4
Figura 6 - Fórmula estrutural do alidoclor. ....	4
Figura 7 - Gráfico da projeção da população mundial por grupos de países e desenvolvimento. ....	6
Figura 8 - Representação química das estruturas de herbicidas empregados em culturas. ....	7
Figura 9 - Fórmula estrutural da pellitorina. ....	7
Figura 10 - Fórmulas estruturais da afinina e da <i>N</i> -isobutildecanamida. ....	8
Figura 11 - Fórmula estrutural do ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-hexa-2,4-dienóico. ....	8
Figura 12 - Espectro no infravermelho (ATR) do ácido sórbico (superior) e da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida (inferior). ....	38
Figura 13 - Ilustração da fórmula estrutural do confômero de (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida com menor energia. ....	39
Figura 14 - Espectro no IV (ATR) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-metoxifenil)exa-2,4-dienamida [5]. ....	43
Figura 15 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δCHCl <sub>3</sub> = 7,27 ppm) de (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-metóxifenil)exa-2,4-dienamida [5]. ....	44
Figura 16 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δCDCl <sub>3</sub> = 77,0 ppm) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-metóxifenil)exa-2,4-dienamida [5]. ....	45
Figura 17 - Espectro no IV (ATR) de (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida [6]. ....	48
Figura 18 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δCHCl <sub>3</sub> = 7,27 ppm) de (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida [6]. ....	49
Figura 19 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δCDCl <sub>3</sub> = 77,0 ppm) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida [6]. ....	50
Figura 20 - Fórmulas estruturais de Atorvastatina, Lisinopril e Valsartan. ....	52
Figura 21 - Fórmulas estruturais de <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)propanamida e <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)isobutilamida. ....	53

Figura 22 - Espectro no infravermelho (ATR) do anidrido hexanóico (espectro superior) e da <i>N</i> -(4-metilfenil)exanamida (espectro inferior). .....	55
Figura 23 - Espectro no IV (ATR) de <i>N</i> -(2-fluorofenil)exanamida [16].....	57
Figura 24 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δCHCl <sub>3</sub> = 7,27 ppm) de <i>N</i> -(2-fluorofenil)exanamida [16].....	58
Figura 25 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δCDCl <sub>3</sub> = 77,0 ppm) de <i>N</i> -(2-fluorofenil)exanamida [16].....	59
Figura 26 - Mapa de contorno HSQC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C de <i>N</i> -(2-fluorofenil)exanamida [16].....	60
Figura 27 - Mapa de contorno HMBC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C de <i>N</i> -(2-fluorofenil)exanamida [16].....	61
Figura 28 - Fórmulas estruturais dos herbicidas 2,4-D, atrazina, fomesafen, imazetapir, diquat e paraquat.....	66
Figura 29 - Fórmulas estruturais dos herbicidas Naptalam e pronamida. ....	67
Figura 30 - Ilustrações das plantas nos quais as sementes foram empregadas no ensaio biológico. ....	68
Figura 31 - Representação geral das amidas [2-19]. ....	71
Figura 32 - Foto das plântulas de pepino obtidas para a suspensão de 500 μM do composto [7]. .....	71
Figura 33 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte aérea de sementes de <i>Lactuca sativa</i> em relação ao controle. ....	74
Figura 34 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte radicular de sementes de <i>Lactuca sativa</i> em relação ao controle. ....	75
Figura 35 - Gráfico de Inibição <i>versus</i> Concentração referente à parte aérea de <i>Lactuca sativa</i> . .....	77
Figura 36 - Gráfico de Inibição <i>versus</i> Concentração referente à parte radicular de <i>Lactuca sativa</i> .....	77
Figura 37 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte aérea de sementes de <i>Allium cepa</i> em relação ao controle.....	78
Figura 38 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte radicular de sementes de <i>Allium cepa</i> em relação ao controle. ....	79
Figura 39 - Representação geral das amidas [2-19]. ....	81
Figura 40 - Gráfico de Inibição <i>versus</i> Concentração referente à parte aérea de <i>Allium cepa</i> . 82	
Figura 41 - Gráfico de Inibição <i>versus</i> Concentração referente à parte radicular de <i>Allium cepa</i> . .....	82

Figura 42 - Continuação do gráfico de Inibição <i>versus</i> Concentração referente à parte radicular de <i>Allium cepa</i> .	83
Figura 43 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte aérea de <i>Cucumis sativus</i> em relação ao controle.	84
Figura 44 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte radicular de <i>Cucumis sativus</i> em relação ao controle.	84
Figura 45 - Gráfico de Inibição <i>versus</i> Concentração referente à parte aérea de <i>Cucumis sativus</i> .	86
Figura 46 - Gráfico de Inibição <i>versus</i> Concentração referente à parte radicular de <i>Cucumis sativus</i> .	87
Figura 47 - Continuação do gráfico de Inibição <i>versus</i> Concentração referente à parte radicular de <i>Cucumis sativus</i> .	87
Figura 48 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte aérea de <i>Bidens pilosa</i> em relação ao controle.	88
Figura 49 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte radicular de <i>Bidens pilosa</i> em relação ao controle.	89
Figura 50 - Gráfico de Inibição <i>versus</i> Concentração referente à parte aérea de <i>Bidens pilosa</i> .	91
Figura 51 - Gráfico de Inibição <i>versus</i> Concentração referente à parte radicular de <i>Bidens pilosa</i> .	91
Figura 52 - Espectro no IV (ATR) do composto [2].	101
Figura 53 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$ ppm) do composto [2].	102
Figura 54 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [2].	103
Figura 55 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [2].	104
Figura 56 - Espectro no IV (ATR) do composto [3].	105
Figura 57 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ , $\delta\text{DMSO-}d_6 = 2,50$ ppm) do composto [3].	106
Figura 58 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ , $\delta\text{DMSO-}d_6 = 39,5$ ppm) do composto [3].	107
Figura 59 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [3].	108
Figura 60 - Espectro no IV (ATR) do composto [4].	109

Figura 61 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 2,50$ ppm) do composto [4].	110
Figura 62 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 39,5$ ppm) do composto [4].	111
Figura 63 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [4].	112
Figura 64 - Espectro no IV (ATR) do composto [5].	113
Figura 65 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto [5].	114
Figura 66 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto [5].	115
Figura 67 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [5].	116
Figura 68 - Espectro no IV (ATR) do composto [6].	117
Figura 69 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto [6].	118
Figura 70 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto [6].	119
Figura 71 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [6].	120
Figura 72 - Espectro no IV (ATR) do composto [7].	121
Figura 73 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto [7].	122
Figura 74 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto [7].	123
Figura 75 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [7].	124
Figura 76. Espectro no IV (ATR) do composto [8].	125
Figura 77 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto [8].	126
Figura 78 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto [8].	127
Figura 79 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [8].	128
Figura 80 - Espectro no IV (ATR) do composto [9].	129
Figura 81 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto [9].	130

Figura 82 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [9]. .....	131
Figura 83 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [9]. .....	132
Figura 84 - Espectro no IV (ATR) do composto [10]. .....	133
Figura 85 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$ ppm) do composto [10]. .....	134
Figura 86 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [10]. .....	135
Figura 87 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [10]. .....	136
Figura 88 - Espectro no IV (ATR) do composto [11]. .....	137
Figura 89 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$ ppm) do composto [11]. .....	138
Figura 90 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [11]. .....	139
Figura 91. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [11]. .....	140
Figura 92 - Espectro no IV (ATR) do composto [12]. .....	141
Figura 93 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ , $\delta\text{DMSO}-d_6 = 2,50$ ppm) do composto [12]. .....	142
Figura 94 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ , $\delta\text{DMSO}-d_6 = 39,5$ ppm) do composto [12]. .....	143
Figura 95 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [12]. .....	144
Figura 96 - Espectro no IV (ATR) do composto [13]. .....	145
Figura 97 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$ ppm) do composto [13]. .....	146
Figura 98 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [13]. .....	147
Figura 99 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [13]. .....	148
Figura 100 - Espectro no IV (ATR) do composto [14]. .....	150
Figura 101 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$ ppm) do composto [14]. .....	150
Figura 102 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [14]. .....	151
Figura 103 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [14]. .....	152

Figura 104 - Espectro no IV (ATR) do composto [15].	153
Figura 105 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$ ppm) do composto [15].	154
Figura 106 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [15].	155
Figura 107 -Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [15].	156
Figura 108 - Espectro no IV (ATR) do composto [16].	157
Figura 109 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$ ppm) do composto [16].	158
Figura 110 -. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [16].	159
Figura 111 - Mapa de contorno HSQC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ do composto [16].	160
Figura 112 - Mapa de contorno HMBC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ do composto [16].	161
Figura 113 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [16].	162
Figura 114 - Espectro no IV (ATR) do composto [17].	163
Figura 115 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$ ppm) do composto [17].	164
Figura 116 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [17].	165
Figura 117 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [17].	166
Figura 118 - Espectro no IV (ATR) do composto [18].	167
Figura 119 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$ ppm) do composto [18].	168
Figura 120 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [18].	169
Figura 121 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [18].	170
Figura 122 - Espectro no IV (ATR) do composto [19].	171
Figura 123 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$ ppm) do composto [19].	172
Figura 124 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm) do composto [19].	173
Figura 125 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [19].	174

## LISTA DE ESQUEMAS

	<b>Página</b>
Esquema 1 - Esquema reacional da síntese das hexa-2,4-dienamidas.....	9
Esquema 2 - Esquema da síntese das amidas derivadas do anidrido hexanóico.....	10
Esquema 3 - Mecanismo da reação de formação do cloreto de acila.....	36
Esquema 4 - Mecanismo geral de formação das amidas a partir do cloreto de acila.....	37
Esquema 5 - Esquema da reação de obtenção da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-metoxifenil)exa-2,4-dienamida [5].....	42
Esquema 6 - Espectro de massas (IE, 70 eV) e principais processos de fragmentação do composto [5].....	46
Esquema 7 - Esquema da reação de obtenção da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida [6].....	47
Esquema 8 - Espectro de massas (IE, 70 eV) e principais fragmentações sofridas pelo composto [6].....	51
Esquema 9 - Mecanismo de síntese dos compostos [11–19].....	54
Esquema 10 - Esquema da reação de obtenção da <i>N</i> -(2-fluorofenil)exanamida [16].....	56
Esquema 11 - Espectro de massas (IE, 70 eV) e principais fragmentações do composto [16].....	62

## LISTA DE TABELAS

	<b>Página</b>
Tabela 1 - Dados reacionais obtidos para os compostos [2-10]. .....	14
Tabela 2 - Dados reacionais obtidos para os compostos [11-19]. .....	25
Tabela 3 - Dados de números de onda teóricos e experimentais, intensidade no IV e constante de força obtidos para (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida. ....	40
Tabela 4 - Solubilidade das amidas em solução de DMSO 0,3 % (v/v). ....	70
Tabela 5 - Dados da porcentagem de crescimento de <i>Lactuca sativa</i> em relação à solução controle. ....	75
Tabela 6 - Dados da porcentagem de crescimento de <i>Allium cepa</i> em relação à solução controle. ....	79
Tabela 7 - Dados da porcentagem de crescimento de <i>Cucumis sativus</i> em relação à solução controle. ....	85
Tabela 8 - Dados da porcentagem de crescimento de <i>Bidens pilosa</i> em relação à solução controle. ....	89

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
ATR	Attenuated total reflectance
B.O.D.	Biological oxygen demand
CCD	Cromatografia em camada delgada
$\text{CDCl}_3$	Clorofórmio deuterado
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Diclorometano
$\text{CHCl}_3$	Clorofórmio
CG	Cromatografia gasosa
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DFT	Discrete Fourier transform
dl	Dupleto largo
DMSO	Dimetilsulfóxido
$\text{DMSO-}d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
$\text{EC}_{50}$	Concentração a que corresponde 50% de inibição
EM	Espectrometria de massas
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz, unidade de frequência
IE	Impacto eletrônico
IEA	Instituto de economia agrícola
IV	Infravermelho
$J$	Constante de acoplamento
$m/z$	Razão massa/carga
m	Multiplete
PIB	Produto interno bruto
ppm	Unidade de deslocamento químico nos espectros de RMN
q	Quarteto
qt	Quinteto
qtl	Quinteto largo

$R_f$	Fator de retenção
RMN de $^{13}\text{C}$	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de $^1\text{H}$	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
$T_f$	Temperatura de fusão
t	Tripleto
tl	Tripleto largo
UV	Ultravioleta
$\lambda$	Comprimento de onda
$\delta$	Deslocamento químico
$\bar{\nu}$	Número de onda
$\nu_s$	Estiramento simétrico
$\nu_{as}$	Estiramento assimétrico
$\delta$	Deformação angular
$\rho$	Deformação angular tipo balanço
$\gamma$	Deformação angular fora do plano

## RESUMO

SARTORI, Suélen Karine, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, maio de 2016. **Síntese e atividade herbicida de amidas derivadas do ácido sórbico e anidrido hexanóico.** Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

As amidas são uma classe de compostos orgânicos importantes por apresentarem um largo espectro de atividades biológicas, tais como: herbicida, inseticida e fungicida. Além disso, estão presentes em 25 % dos medicamentos mais vendidos e em muitos outros compostos medicinalmente importantes. O presente trabalho teve como objetivos a síntese de amidas a partir do ácido sórbico e do anidrido hexanóico e posterior avaliação da atividade herbicida das mesmas. Primeiramente, o ácido sórbico foi convertido em seu respectivo cloreto de ácido, por meio de reação com o reagente de conversão cloreto de oxalila. Em seguida, o mesmo foi reagido com aminas *N*-fenil substituídas para formação das hexa-2,4-dienamidas [2-10]. Em uma segunda rota sintética, o anidrido hexanóico foi reagido com as mesmas aminas usadas anteriormente por meio de reação de adição-eliminação para formação das hexanamidas [11-19]. Os rendimentos dessas reações variaram de 36 a 91 % para as hexa-2,4-dienamidas e de 45 a 98 % para as hexanamidas, sendo os dezoito compostos sintetizados conhecidos na literatura. Eles foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H) e de carbono 13 (RMN de <sup>13</sup>C), espectrometria de massas e temperatura de fusão e sua atividade herbicida foi avaliada *in vitro* sobre o estímulo ou inibição do crescimento da parte aérea e radicular de sementes de pepino (*Cucumis sativus*), cebola (*Allium cepa*), alface (*Lactuca sativa*) e picão-preto (*Bidens pilosa*), no qual foi verificado que os compostos *N*-(3-metoxifenil)exanamida [14] e *N*-(3-nitrofenil)exanamida [15] foram os mais ativos na concentração de 500 µM. Nos ensaios com sementes de *Cucumis sativus*, os mesmos apresentaram porcentagem inibitória da parte aérea de 60 e 74 % respectivamente e da parte radicular 77 e 78 % respectivamente. Entretanto, no ensaio com sementes de *Bidens pilosa* somente o composto [15] apresentou porcentagem inibitória da parte aérea satisfatória (81 %), enquanto o composto [14] apresentou somente 48 % de inibição na concentração de 500 µM. Isso demonstra uma certa seletividade das plantas frente a análogos, uma vez que a única diferença entre esses compostos é a presença do grupo nitro em [15] na posição *meta* do anel benzênico, enquanto [14] possui o grupo metoxila nessa posição. Contudo, nesse ensaio foi verificado que o composto (2*E*,4*E*)-*N*-(4-hidroxifenil)hexa-2,4-dienamida [3] também apresentou uma porcentagem inibitória da parte radicular dessa planta de 81 % na concentração de 500 µM e 80 % na concentração de 300 µM. E além disso,

apresentou valores de EC<sub>50</sub> iguais a 47 µM e 45 µM enquanto o composto [15] apresentou valores de EC<sub>50</sub> iguais a 309 µM e 268 µM para as partes aérea e radicular respectivamente. Logo, é inviável empregar o composto [15] no controle de *Bidens pilosa*, uma vez que precisaria de uma maior quantidade desse em relação a [3]. Além do que, [15] inibe o crescimento de todas as espécies avaliadas, enquanto [3] estimula o crescimento das demais em baixas concentrações. Com isso, pode-se concluir que [3] poderia ser empregado como um herbicida no controle da planta daninha em plantações de alface, cebola e pepino em baixas concentrações.

## ABSTRACT

SARTORI, Suélen Karine, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, May, 2016. **Synthesis and herbicidal activity of amides derivated of sorbic acid and hexanoic anhydride.** Advisor: Elson Santiago de Alvarenga.

Amides are an important class of organic compounds for presenting a broad spectrum of biological activities, such as herbicide, insecticide and fungicide. Moreover, they are present in 25% of the best selling drugs and many other medicinally important compounds. The aim of this work was the synthesis of amides, using sorbic acid and hexanoic anhydride as precursors, and the subsequent evaluation of the herbicidal activity of them. At first, sorbic acid was converted to its corresponding acid chloride by reaction with the reagent conversion oxalyl chloride. After that, it was reacted with *N*-phenyl-substituted amines for the formation of hexa-2,4-dienamides [2-10]. On a second synthetic route, hexanoic anhydride was reacted with the same amine used before, by addition-elimination reaction, for the formation of hexanamides [11-19]. The yields of these reactions ranged from 36 to 91% for hexa-2,4-dienamides and 45 to 98% for hexanamides. The eighteen synthesized compounds are known in the literature. They were characterized by infrared spectroscopy, hydrogen and carbon nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR) spectroscopy, mass spectrometry and melting point. The herbicidal activity of the eighteen amides was evaluated *in vitro* for the stimulation or inhibition of growth of root and shoot of cucumber (*Cucumis sativus*), onion (*Allium cepa*), lettuce (*Lactuca sativa*) and beggarticks (*Bidens pilosa*) where the compounds *N*-(3-methoxyphenyl)hexanamide [14] and *N*-(3-nitrophenyl)hexanamide [15] were the most active, in concentration of 500 µM. In tests with seeds of *Cucumis sativus*, they presented shoot inhibitory percentage of 60 and 74% respectively and the root of 77 and 78% respectively. However, for the assay with *Bidens pilosa* seeds, only the compound [15] had satisfactory shoot inhibitory percentage (81%), while compound [14] has submitted only 48% inhibition at the concentration of 500 µM. This shows a certain selectivity of the plants, front analogues, since the only difference between the two compounds is the presence of the nitro group in [15] in the benzene ring *meta* position, while at [14] there is a methoxy group at the same position. However, this test has been found that the compound (2*E*, 4*E*)-*N*-(4-hydroxyphenyl)hexa-2,4-dienamide [3] also showed an inhibitory percentage of roots that 81% of the plant concentration of 500 µM and 80% at the concentration of 300 µM. And besides, presented EC<sub>50</sub> values equal to 47 µM and 45 µM while compound [15] showed EC<sub>50</sub> values equal to 309 µM and 268 µM for the aerial parts and root respectively. Therefore, it is feasible to employ the compound [15] in control of *Bidens pilosa*, since they

need a larger amount of that compared to [3]. Besides, [15] inhibits the growth of all tested species, and [3] stimulates the growth of others in low concentrations. Thus, it can be concluded that [3] may be used as a herbicide in the control of weeds in crops of lettuce, cucumber and onion in low concentrations.

## INTRODUÇÃO GERAL

Nos últimos 50 anos, a população humana mais que dobrou atingindo a marca de 7 bilhões de pessoas. Nesse mesmo período, a produção mundial de alimentos também duplicou devido ao efeito combinado da Revolução Verde no qual os desenvolvimentos em genética de culturas, pesticidas e fertilizantes de baixo custo e a mecanização geraram maiores rendimentos na produção agrícola (POPP *et al.*, 2013; TILMAN, 1998).

Em 2050, a população mundial irá atingir a marca de cerca de 9,7 bilhões de pessoas. Esse aumento de 30% na população junto com a crescente riqueza global e a expansão da bioeconomia acarretarão em um aumento de 60 a 120 % na demanda da produção de alimentos, comparado aos níveis de 2005. Entretanto, uma média de 35% do potencial global do rendimento da colheita é perdido devido ao ataque de pragas agrícolas na pré-colheita. Essas perdas são, na maioria das vezes causadas por insetos, patógenos e plantas daninhas (POPP *et al.*, 2013; WALKER *et al.*, 2016; NATIONS UNITED, 2015). Essa última, se não for controlada ou exterminada pode ocasionar prejuízos que podem chegar à perda total da lavoura (VASCONCELOS *et al.*, 2012).

Uma das formas de diminuir essas perdas é com a proteção das culturas por meio de vários procedimentos, um deles é o uso de defensivos agrícolas (POPP *et al.*, 2013). Agroquímicos ou defensivos agrícolas são definidos pelo Decreto 4.074, de 4 de janeiro de 2002, que regulamenta a Lei 7.802/1989, em seu artigo 1º, inciso IV, como:

Produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias de produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento.

Eles são empregados na agricultura desde a Antiguidade e surgiram com a finalidade de combater os insetos. Em escritos gregos e romanos encontram-se registros da utilização de arsênio e enxofre na agricultura. Arsênio branco também foi empregado na Idade Média para o controle de pragas. E somente a partir do século XVI que moléculas orgânicas, como nicotina (Figura 1, p. 2) e piretro, extraído do crisântemo, começaram a ser empregadas nas agriculturas presentes nos Estados Unidos e na Europa (VELASCO & CAPANEMA, 2006).

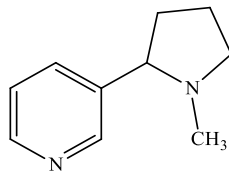


Figura 1 - Fórmula estrutural da nicotina.

Desde então, diversas outras moléculas vêm sendo empregadas na agricultura, tais como: clomazone (Figura 2, p. 2), herbicida amplamente empregado no combate de plantas daninhas de diversas culturas, como por exemplo feijão, algodão, milho, tabaco, cana-de-açúcar, soja, mandioca e arroz (SILVA *et al.*, 2012); cloroacetamidas, alidoclor por exemplo, pertencem a classe de herbicidas pré-emergentes empregados no controle de plantas daninhas em culturas de soja e milho; entre outras (COUDERCHET *et al.*, 1998).

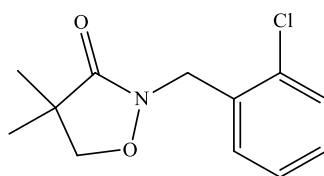


Figura 2 - Fórmula estrutural do herbicida clomazone.

Atualmente, tem-se um aumento de 15-20 vezes na quantidade de agroquímicos empregados em todo mundo a fim de preservar o elevado nível de alimentos e aumentar a produtividade necessária para atender à crescente demanda da população (POPP *et al.*, 2013).

Entretanto, algumas plantas daninhas estão se tornando resistentes aos herbicidas atualmente empregados. Por exemplo, as que surgem em culturas de milho, soja e algodão estão se adaptando ao glifosato (Figura 3, p. 2), que é um organofosforado introduzido no mercado em 1971 pela Monsanto. Com isso, os agricultores que utilizavam um único produto para controlar ou exterminar as plantas daninhas precisam empregar um conjunto mais diversificado de herbicidas, como também fazer o uso de diferentes práticas culturais, como as mecânicas, para manter a eficácia que obtinham com o uso do glifosato (GREEN & OWEN, 2011; CREMLYN, 1991).

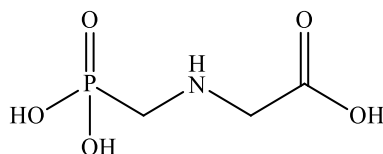


Figura 3 - Fórmula estrutural do herbicida glifosato.

Devido à eficácia inicial do glifosato, as indústrias deixaram de investir no descobrimento de novos herbicidas mais eficientes, menos prejudiciais ao meio ambiente e mais seletivos. Com isso, os agricultores necessitam utilizar culturas geneticamente modificadas e resistentes disponíveis atualmente. Mas isso não substitui a necessidade de diversificar as táticas de gerenciamento de plantas daninhas e também o estudo para a descoberta de novas moléculas que possam vir a ser empregadas como herbicidas, haja vista que as plantas daninhas estão em constante evolução e ocasionam grandes perdas na produtividade agrícola (GREEN & OWEN, 2011; CREMLYN, 1991; VASCONCELOS *et al.*, 2012).

As amidas pertencem a uma classe de compostos orgânicos muito estudada devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas, tais como: herbicida, inseticida e fungicida, e também por serem moléculas simples e de fácil degradação pelas plantas e pelo solo (CREMLYN, 1991; WARE, 1999). As amidas estão presentes em uma vasta gama de moléculas úteis incluindo numerosos compostos industrialmente importantes, bem como em uma grande variedade de recursos naturais bioativos (LANIGAN & SHEPPARD, 2013).

Por exemplo, a piperina (Figura 4, p. 3) que é uma amida natural extraída de plantas do gênero *Piper* apresenta diversas aplicações, dentre as quais pode-se destacar a atividade inseticida e antifúngica (NARASIMHAN, 2007). Marques e colaboradores relatam que amidas análogas a (2*E*,4*E*)-5-fenilpenta-2,4-dienamidas possuem atividade contra os fungos *Cladosporium cladosporioides* e *Cladosporium shaerospermum* (MARQUES *et al.*, 2010).

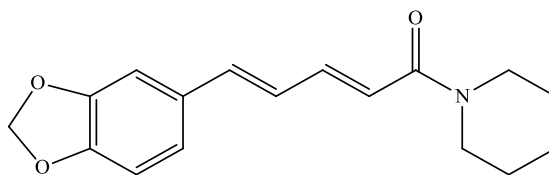
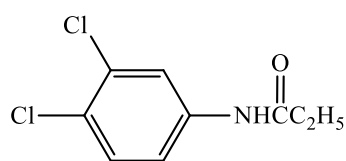
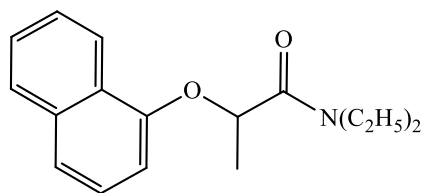


Figura 4 - Fórmula estrutural da piperina.

Propanil tem sido empregado em campos de arroz como herbicida pós-emergente para um controle seletivo de plantas daninhas. Já a napropamida é usada no controle de plantas daninhas gramíneas e de folha larga em vinhas e pomares. As fórmulas estruturais dessas amidas estão representadas na Figura 5, p. 4 (WARE, 1999).



Propanil (Stampede®)



Napropamida (Devrinol®)

Figura 5 - Fórmulas estruturais do propanil e da napropamida.

Outras moléculas que também são empregadas como herbicidas são as do grupo cloroacetamidas. Esse é um grupo de herbicidas muito importante que foi introduzido no mercado pela Monsanto. Como exemplo de cloroacetamida têm-se o alidoclor (Figura 6), que é uma amida seletiva e empregada como herbicida pré-emergente no controle de plantas daninhas do tipo gramíneas e algumas de folhas largas (CREMLYN, 1991).

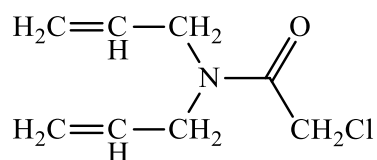


Figura 6 - Fórmula estrutural do alidoclor.

Diante da empregabilidade de diversas amidas ao controle de plantas daninhas na agricultura e a fim de buscar novos agroquímicos que sejam eficientes no controle dessas infestações, a primeira parte desse trabalho (Capítulo 1) teve como objetivo a síntese de amidas derivadas do ácido (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienóico e do anidrido hexanóico, e a segunda (Capítulo 2), a avaliação da atividade herbicida dos compostos sintetizados.

## CAPÍTULO 1

### SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AMIDAS DERIVADAS DO ÁCIDO (2E,4E)-HEXA-2,4-DIENÓICO E DO ANIDRIDO HEXANÓICO

#### 1.1 INTRODUÇÃO

O Brasil possui a quinta maior população, cerca de 200 milhões de pessoas, e a quinta maior área superficial do planeta. Em 2013, alcançou um PIB (Produto Interno Bruto) de 2 trilhões de dólares, e por isso está entre as dez maiores economias do mundo. Nesse ano também, as exportações da agricultura e das indústrias agroalimentares foram responsáveis por 36 % do total das exportações brasileiras, totalizando o valor de mais de 86 bilhões de dólares, fazendo com que o país desempenhe um papel importante no mercado internacional (FAO, 2015).

O Brasil é o segundo maior exportador agrícola e o maior fornecedor de açúcar, suco de laranja e café no mundo. Em 2013, ultrapassou os Estados Unidos como o maior fornecedor de soja. É um importante exportador de tabaco e aves e é também, um grande produtor de milho, arroz e carne bovina, sendo que a maior parte é consumida pelo mercado interno (FAO, 2015).

Nos últimos vinte anos, o setor agrícola brasileiro cresceu rapidamente com base na produtividade, uma vez que o aumento da população têm ocasionado um aumento na demanda por alimentos. Cabe lembrar, que a população mundial está projetada a atingir a marca de 9,7 bilhões de pessoas em 2050 e 11,2 bilhões em 2100, conforme verificado na Figura 7, p. 6. Entretanto, um dos grandes desafios da agricultura é conseguir uma produção sustentável nas terras já empregadas, ou seja, mantendo ou aumentando a produção sem expandir a área agrícola, uma vez que a expansão da mesma é limitada já que teria que ocorrer por meio das custas das florestas, o que destruiria os habitats naturais da vida selvagem (FAO, 2015 & POPP *et al.*, 2013; NATIONS UNITED, 2015).

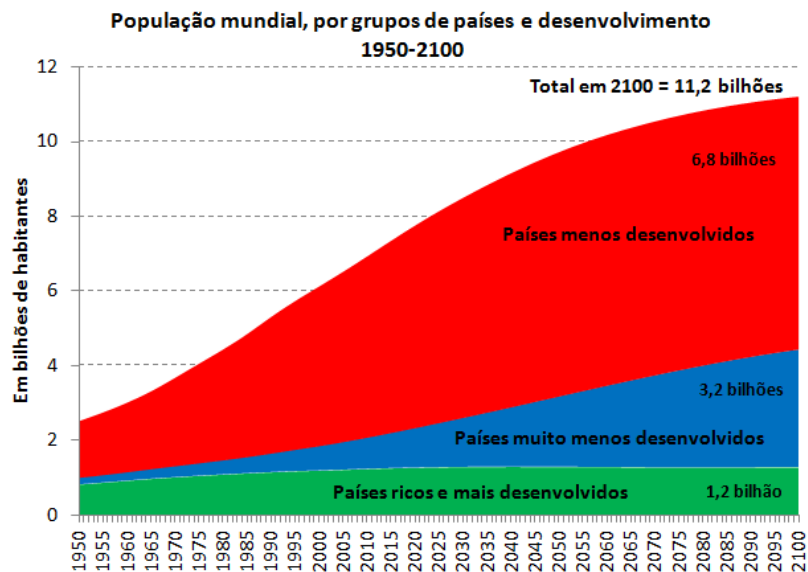


Figura 7 - Gráfico da projeção da população mundial por grupos de países e desenvolvimento. Fonte: NATIONS UNITED, 2015.

Além do problema da expansão das terras agrícolas ser limitada, outro problema que a agricultura enfrenta é o ataque de pragas na pré-colheita. A maioria dos estudos científicos apontam que as perdas ocasionadas por pragas, que na maioria das vezes são causadas por parasitas, patógenos e plantas daninhas, estejam entre 30 e 40 % da cultura plantada, sendo que os maiores valores ocorrem nos países em desenvolvimento (POPP *et al.*, 2013 e SILVA & COSTA, 2012).

Para tornar a agricultura mais produtiva e rentável, é necessário reduzir essas perdas. Com isso, a intensidade de proteção das culturas tem aumentado consideravelmente (POPP *et al.*, 2013). Uma das formas de proteção é o uso de agroquímicos. Esses são divididos de acordo com a sua finalidade: herbicidas (destinados a eliminar ou impedir o crescimento de plantas daninhas), inseticidas (empregados a fim de eliminar os insetos), fungicidas (eliminação dos fungos tanto de culturas quanto de sementes), acaricidas (destinados ao controle de ácaros), raticidas (usados na eliminação de roedores) e bactericidas (empregados no controle de bactérias) (VELASCO & CAPANEMA, 2006). Em 2013, os herbicidas responderam por cerca de 52,2 %, os inseticidas por 25,5 % e os fungicidas por 13,2 % das vendas de defensivos agrícolas no Brasil (IEA, 2013).

Vale ressaltar que algumas plantas daninhas e insetos estão se tornando resistentes aos agroquímicos atualmente empregados. O glifosato é um exemplo, conforme já mencionado. Devido a isso, tem-se a necessidade do desenvolvimento de novos agroquímicos que sejam mais eficientes contra as pragas que atacam às lavouras (WANG *et al.*, 2012).

Compostos contendo átomos de nitrogênio e enxofre ligados a compostos heterocíclicos têm atraído considerável atenção devido à sua proeminente atividade biológica. Na literatura, têm-se relatos que amidas possuem uma gama diversidade de atividades biológicas no campo de agroquímicos, como por exemplo, herbicida, fungicida, inseticida e acaricida (WENG *et al.*, 2013; CREMLYN, 1991). Além disso, as amidas também possuem importância para a indústria farmacêutica já que estão presentes em 25 % dos medicamentos mais vendidos e em muitos outros compostos medicinalmente importantes (LANIGAN & SHEPPARD, 2013).

Metaloclor, butaclor e propaclor são amidas empregadas como herbicidas nas culturas de milho (*Zea mays*), soja (*Glycine max*) e cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum* L.), por exemplo (CREMLYN, 1991).

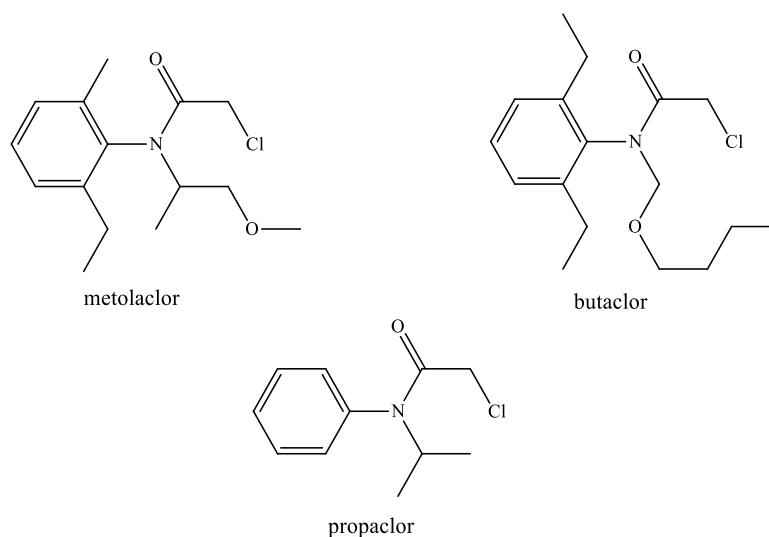


Figura 8 - Representação química das estruturas de herbicidas empregados em culturas.

Pellitorina (Figura 9, p. 7) é uma amida bem conhecida por possuir várias propriedades biológicas, incluindo inseticida, antibacteriana, anticâncer e anticoagulante. Foi isolada a partir da fração solúvel de diclorometano das raízes de *A. Sieboldii* usando uma combinação de cromatografia em coluna de sílica gel e recristalização (KU *et al.*, 2013).

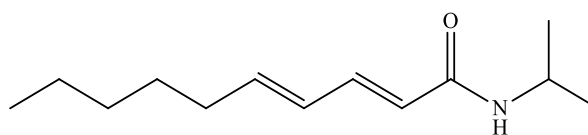


Figura 9 - Fórmula estrutural da pellitorina.

Outra enamida é a afinina (*N*-isobutildeca-2,6,8-trienamida), representada na Figura 10, que é o principal constituinte presente nas cinco espécies de *Heliantheae*. Estudos demonstraram que a afinina, *in vitro*, tem propriedades antimicrobianas e fungistáticas, e que exerce efeitos antinociceptivos. Recentemente, foram confirmados os efeitos anti-inflamatórios de afinina e *N*-isobutildecanamida (CARIÑO-CORTÉS *et al.*, 2010).

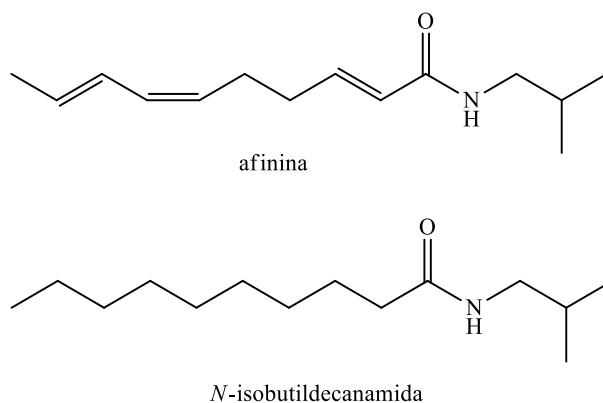


Figura 10 - Fórmulas estruturais da afinina e da *N*-isobutildecanamida.

Piperina (Figura 4, p. 3), que também é uma enamida, apresenta diversas atividades biológicas, como por exemplo, atividade antitumoral, inseticida e antifúngica. Ela foi isolada de espécies *Piper* por volta de 1819, é o principal constituinte de *Piper nigrum* (*Piperaceae*), conhecida popularmente como pimenta-preta e é ainda uma das substâncias responsáveis pelo sabor pungente dessa pimenta (MARQUES *et al.*, 2010).

As amidas do gênero *Piper* são conhecidas por proporcionarem a possibilidade de estabelecimento de ligações de hidrogênio intermoleculares com os alvos biológicos, por isso são uma classe de compostos muito estudada (TSIKOLIA *et al.*, 2013).

O ácido (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienóico (Figura 11, p. 8), popularmente conhecido como ácido sórbico, é obtido a partir de *Sorbus aucuparia* L. e possui atividade antibactericida e antifúngica. É usado principalmente como agente conservante em produtos farmacêuticos e alimentícios. Possui em sua cadeia insaturações nas posições  $\alpha,\beta$  e  $\gamma,\delta$ , grupo ideal para a síntese de enamidas (NARASIMHAN *et al.*, 2007).

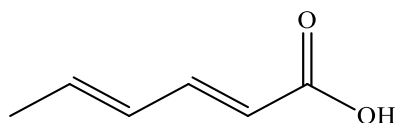
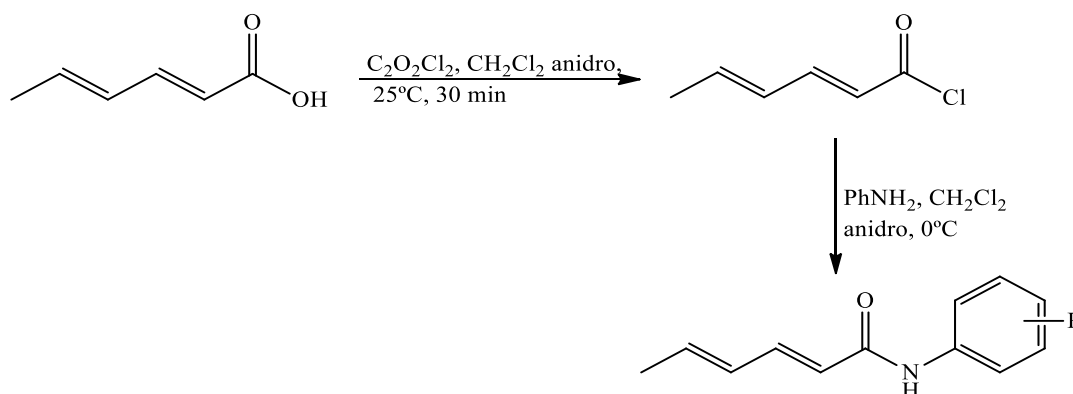


Figura 11 - Fórmula estrutural do ácido (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienóico.

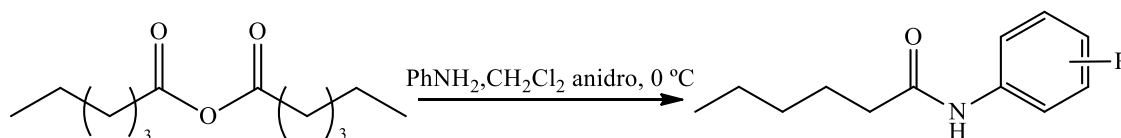
Em trabalhos recentes do nosso grupo de pesquisa foi verificado a atividade inseticida de amidas derivadas do ácido sórbico em *Diaphania hyalinata*. Por exemplo, as amidas (2*E*,4*E*)-*N*-(propil)hexa-2,4-dienamida, (2*E*,4*E*)-*N*-(butil)hexa-2,4-dienamida e (2*E*,4*E*)-*N*-(isobutil)hexa-2,4-dienamida apresentaram atividade inseticida comparável ao inseticida comercial Malation® (UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA, 2014). Em outro trabalho, foi verificado a atividade herbicida de amidas derivadas da lumissantonina, onde foi avaliado a porcentagem de inibição/estímulo do crescimento da parte aérea e radículas de *Sorghum bicolor*, *Allium cepa*, *Cucumis sativus*, *Solanum lycopersicum* e *Bidens pilosa* (MORAES *et al.*, 2016).

Visando avaliar a atividade herbicida de amidas  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas e de amidas saturadas, a primeira parte desse capítulo retrata a síntese de nove amidas derivadas do ácido (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienóico. A reação ocorreu por meio da transformação do grupo funcional ácido carboxílico em seu derivado mais reativo, cloreto de acila. Para isso foi empregado o cloreto de oxalila como reagente de conversão. Posteriormente, o cloreto de hexa-2,4-dienoíla foi transformado nas *N*-aril dienamidas desejadas por meio da reação de substituição nucleofílica, empregando como nucleófilos aminas aromáticas.



Esquema 1 - Esquema reacional da síntese das hexa-2,4-dienamidas.

Na segunda parte foram sintetizadas mais nove amidas, sendo essas de cadeia saturada. Para isso, foi empregado como material de partida o anidrido hexanóico e o mesmo foi reagido com aminas aromáticas, as mesmas empregadas na primeira parte do trabalho.



Esquema 2 - Esquema da síntese das amidas derivadas do anidrido hexanóico.

## 1.2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 1.2.1 Técnicas Experimentais

#### 1.2.1.1 Cromatografia em Camada Delgada

Para a realização de cromatografia em camada delgada (CCD) foi empregado placas WHATMAN AL/SIL G/UV254. Após a eluição das mesmas, elas foram observadas em câmara sob luz ultravioleta ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) (ALVARENGA *et al.*, 2005) e foram reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de  $\text{KMnO}_4$ , 20 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 5 mL de  $\text{KOH}$  5 % em 300 mL de água), solução de ácido fosfomolibdico (12 g de  $\text{H}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  em 250 mL de etanol), solução de vanilina (4 g de vanilina em 100 mL de etanol e 0,5 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado) e solução de ninidrina (1 g de ninidrina e 50 mL de solução de etanol 95% v/v) (PERRIN & ARMAREGO, 1996).

#### 1.2.1.2 Cromatografia em coluna

As separações empregando coluna de adsorção foram realizadas empregando sílica-gel (70-230 Mesh, SIGMA-ALDRICH) como fase estacionária e eluentes apropriados como fases móveis. As amostras foram inicialmente incorporadas à sílica em evaporador rotatório e adicionadas pelo topo da coluna previamente empacotada com o eluente adequado para cada separação. As frações coletadas foram analisadas por meio de CCD.

### 1.2.2 Caracterização das substâncias

#### 1.2.2.1 Espectroscopia no Infravermelho

As análises de espectroscopia no infravermelho foram realizadas em espectrofotômetro FT-IR VARIAN 660 equipado com GladiATR (Departamento de Química – UFV), sendo os espectros realizados por Reflectância Total Atenuada usualmente referida por sua sigla em inglês ATR (Attenuated Total Reflectance).

### **1.2.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz) e de carbono 13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz) e os mapas de contorno HSQC e HMBC foram obtidos em equipamento VARIAN MERCURY 300 MHz (Departamento de Química – UFV). Como solventes utilizou-se clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ), sendo empregados como padrão de referência interna ( $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm e  $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 2,50$  ppm nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$  ppm e  $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 39,5$  ppm nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ ). As constantes de acoplamento escalar ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz).

### **1.2.2.3 Espectrometria de massas**

Os espectros de massas foram obtidos em equipamento CG-SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) e CG-SHIMADZU GCMS-QP2010Ultra, todos do Departamento de Química da UFV, empregando para as separações coluna Rtx-5 no primeiro cromatógrafo e coluna Rtx-5MS no segundo. As colunas possuem 30 m de comprimento, diâmetro de 0,25 mm e 0,25  $\mu\text{m}$  de espessura, além disso foi empregado a seguinte programação de temperatura para as análises: 40 °C inicialmente e 12 °C / min até 300 °C. Nos dois equipamentos, as moléculas foram ionizadas por impacto de elétrons (IE) sendo fornecido energia de 70 eV.

### **1.2.2.4 Temperatura de fusão**

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 MICROQUÍMICA e não foram corrigidas.

## **1.2.3 Tratamento dos solventes**

### 1.2.3.1 Tratamento do diclorometano

O diclorometano foi armazenado em um frasco de vidro âmbar contendo peneira molecular 4 Å e vedado com parafilme (Adaptado de PERRIN & ARMAREGO, 1996).

### 1.2.3.2 Tratamento do Hexano

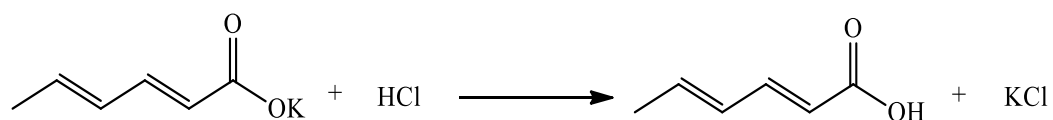
Os solventes das marcas Synth e CRQ (Cromato Produtos Químicos Ltda) foram agitados com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado por 24 horas em uma razão de 60:1 hexano:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (v/v). Ao final deste tempo a mistura foi lavada duas vezes com solução saturada de CaCO<sub>3</sub> 1:1 (v/v), lavada em seguida com água ultrapura com a mesma razão volumétrica. O hexano foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, submetido à destilação fracionada e armazenado em frasco de vidro âmbar (PERRIN & ARMAREGO, 1996).

### 1.2.3.3 Tratamento do Acetato de Etila

Os solventes das marcas Alphatec e Neon foram previamente destilados em processo de destilação fracionada sendo coletados na faixa de 75 – 77 °C em frascos de vidro âmbar e vedados com parafilme.

## 1.2.4 Procedimentos Sintéticos

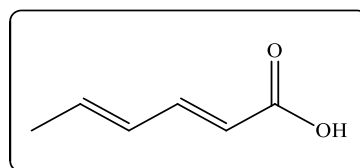
### 1.2.4.1 Síntese do ácido sórbico



Em um béquer de 50,0 mL foram medidos 10,011 g (67 mmol) de sorbato de potássio. Posteriormente, o mesmo foi transferido para um Erlenmeyer de 500,0 mL, adicionado 100,0 mL de solução de ácido clorídrico 1,0 mol L<sup>-1</sup> e a solução permaneceu sob agitação por 30 minutos. Em seguida, a solução foi transferida para um funil de separação de 250,0 mL. Extraíu-

se o ácido sórbico com 100,0 mL de diclorometano, sendo realizado três extrações com o mesmo volume de solvente, adicionado sulfato de sódio anidro à fase orgânica para a remoção da água residual, filtrada para um balão de 500,0 mL e o solvente foi removido em evaporador rotatório sob vácuo para obtenção do produto [1].

#### 1.2.4.1.1 Dados do composto [1]:



[1]

**Fórmula molecular:** C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (MM = 112 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido branco cristalino

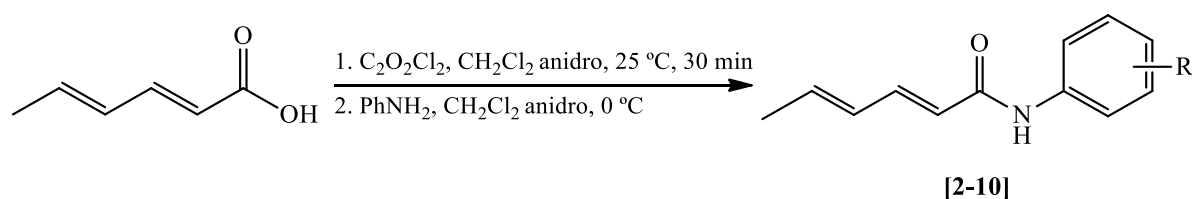
**Temperatura de fusão:** 133,6 – 134,2 °C experimental

133 – 136 °C literatura (NARASIMHAN *et al.*, 2007)

**Rendimento:** 93 % (6,9787 g)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,55 (Hexano/AcOEt 2:1 v/v)

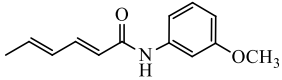
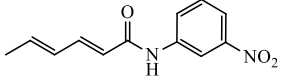
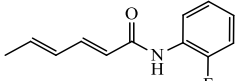
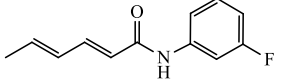
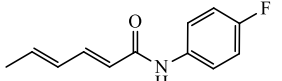
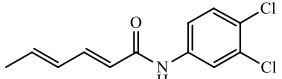
### 1.2.4.2 Síntese das amidas derivadas do ácido sórbico [2-10]



A um balão bitubulado de 250,0 mL, adicionou-se 500 mg (4,46 mmol) de ácido sórbico e 10,0 mL de diclorometano anidro. Fez-se atmosfera de N<sub>2</sub> e adicionou-se à solução 1,0 mL (11,15 mmol) de cloreto de oxalila (C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). A mistura reacional ficou sob agitação magnética e atmosfera de N<sub>2</sub> por 30 minutos, em seguida, evaporou-se o solvente e os voláteis presentes no meio reacional em evaporador rotatório sob vácuo. O produto obtido (óleo amarelado) foi solubilizado com 10,0 mL de diclorometano anidro, realizado atmosfera de N<sub>2</sub>, colocado sob banho de gelo (0 a 5 °C) e em seguida, adicionou-se 11,15 mmol das aminas correspondentes (4-metilfenilamina, 4-hidroxifenilamina, 4-metoxifenilamina, 3-metoxifenilamina, 3-nitrofenilamina, 2-fluorofenilamina, 3-fluorofenilamina, 4-fluorofenilamina, 3,4-diclorofenilamina) e as reações foram acompanhadas por CCD. Após 2 horas de reação foi verificado o seu término. Posteriormente, o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel e por recristalização para obtenção das amidas [2-10] puras.

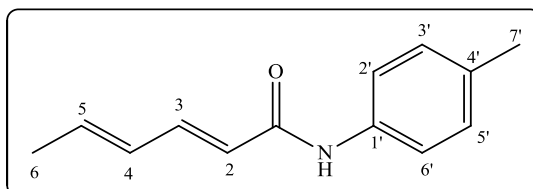
**Tabela 1.** Dados reacionais obtidos para os compostos [2-10].

Nº	Produto	Nome	Rendimento (%)	Característica	Temperatura de fusão (°C)
[2]		(2E,4E)-N-(4-metilfenil)hexa-2,4-dienamida	73	Sólido branco cristalino	167,6 – 168,1
[3]		(2E,4E)-N-(4-hidroxifenil)hexa-2,4-dienamida	91	Sólido branco	184,1 – 185,7
[4]		(2E,4E)-N-(4-metoxifenil)hexa-2,4-dienamida	56	Cristais amarelados em formato de agulha	166,5 – 167,5

[5]		(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-metoxifenil)hexa-2,4-dienamida	57	Cristais esbranquiçados em formato de agulha	86,5 – 87,1
[6]		(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-nitrofenil)hexa-2,4-dienamida	36	Sólido branco	144,2 – 145,0
[7]		(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-fluorofenil)hexa-2,4-dienamida	63	Sólido branco cristalino	104,3 – 105,5
[8]		(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3-fluorofenil)hexa-2,4-dienamida	52	Cristais retangulares incolores	141,8 – 142,6
[9]		(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-fluorofenil)hexa-2,4-dienamida	83	Sólido branco cristalino	144,3 – 144,7
[10]		(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)hexa-2,4-dienamida	72	Sólido branco	131,4 – 132,0

### 1.2.4.2.1 Dados referentes aos compostos [2–10]

#### 1.2.4.2.1.1 (2E,4E)-N-(4-metilfenil)exa-2,4-dienamida [2]



[2]

**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO (MM = 201 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido branco cristalino

**Temperatura de fusão:** 167,6 – 168,1 °C experimental

128 – 131 °C literatura (NARASIMHAN, 2007)

**Rendimento:** 73 % (657,7 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,52 (Hexano/AcOEt 2:1 v/v)

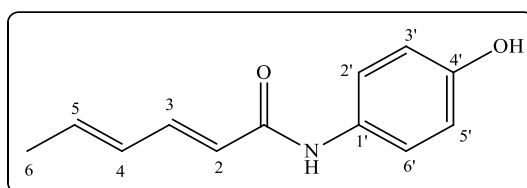
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3294, 3028, 2968, 1654, 1604, 1510, 1247, 1004, 813, 658, 509.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,27 ppm):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,82 (3H, dl, J = 6,0 Hz, H<sub>6</sub>), 2,29 (3H, s, H<sub>7'</sub>), 5,91 (1H, d, J = 15,0 Hz, H<sub>2</sub>), 6,00 – 6,20 (2H, m, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 7,09 (2H, d, J = 6,0 Hz, H<sub>3'</sub> e H<sub>5'</sub>), 7,28 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 15,0 Hz, <sup>4</sup>J = 9,0 Hz, H<sub>3</sub>), 7,46 (2H, dl, J = 9,0 Hz, H<sub>2'</sub> e H<sub>6'</sub>), 7,65 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm):** δ (atribuição) 18,6 (C<sub>6</sub>), 20,8 (C<sub>7'</sub>), 120,0 (C<sub>2</sub>), 121,8 (C<sub>4</sub>), 129,4 (C<sub>3'</sub> e C<sub>5'</sub>), 129,7 (C<sub>2'</sub> e C<sub>6'</sub>), 133,7 (C<sub>4'</sub>), 135,6 (C<sub>1'</sub>), 138,4 (C<sub>5</sub>), 142,3 (C<sub>3</sub>), 164,6 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), m/z (%):** 202 (6, M+1), 201 (37, M<sup>+</sup>), 186 (12), 107 (100), 106 (23), 95 (95), 77 (10), 67 (60), 65 (15), 41 (27), 39 (12).

### 1.2.4.2.1.2 (2E,4E)-N-(4-hidroxifenil)exa-2,4-dienamida [3]



[3]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (MM = 203 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido branco

**Temperatura de fusão:** 184,1 – 185,7 °C experimental. Não foi encontrado a faixa de fusão desse composto na literatura.

**Rendimento:** 91 % (820,7 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,41 (Hexano/AcOEt 1:1)

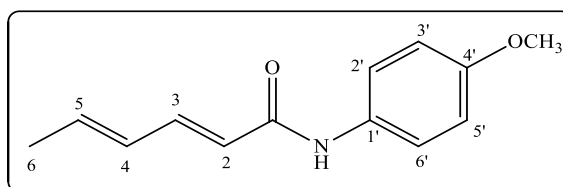
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3302, 3027, 2906, 1658, 1633, 1511, 1239, 985, 830, 668, 520.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$  = 2,50 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,80 (3H, d, *J* = 6 Hz, H<sub>6</sub>), 6,00 – 6,35 (3H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 6,70 (2H, d, *J* = 9 Hz, H<sub>2'</sub> e H<sub>6'</sub>), 7,10 (1H, dd, <sup>3</sup>*J* = 15 Hz e <sup>4</sup>*J* = 9 Hz, H<sub>3</sub>), 7,43 (2H, d, *J* = 6 Hz, H<sub>3'</sub> e H<sub>5'</sub>), 9,25 (1H, s, N-H), 9,79 (1H, s, O-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$  = 39,5 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 18,4 (C<sub>6</sub>), 115,2 (C<sub>3'</sub> e C<sub>5'</sub>), 121,0 (C<sub>2'</sub> e C<sub>6'</sub>), 123,3 (C<sub>2</sub>), 130,0 (C<sub>4</sub>), 131,1 (C<sub>1'</sub>), 137,4 (C<sub>5</sub>), 140,2 (C<sub>3</sub>), 153,4 (C<sub>4'</sub>), 163,5 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), *m/z* (%):** 204 (4, M+1), 203 (24, M<sup>+</sup>), 109 (82), 95 (100), 81 (13), 67 (78), 65 (17), 53 (13), 41 (34), 39 (17).

### 1.2.4.2.1.3 (2E,4E)-N-(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida [4]



[4]

**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (MM = 217 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** cristais amarelados em formato de agulha

**Temperatura de fusão:** 166,5 – 167,5 °C experimental

148 – 151 °C literatura (NARASIMHAN *et al.*, 2007)

**Rendimento:** 56 % (540,2 mg)

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,42 (Hexano/AcOEt 2:1 v/v)

**Recristalização:** Diclorometano

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3301, 3051, 3006, 2969, 2936, 1664, 1626, 1607, 1596, 1530, 1507, 1412, 1342, 1291, 1232, 1182, 1140, 1003, 870, 822, 645, 572.

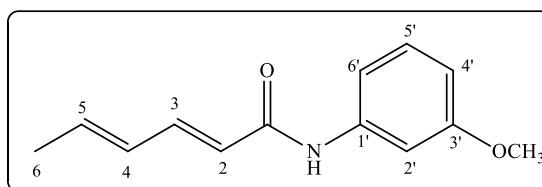
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$  = 2,50 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,82 (3H, d, *J* = 6 Hz, H6), 3,72 (1H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,08 (1H, d, *J* = 15 Hz, H2), 6,13 – 6,35 (2H, m, H4 e H5), 6,88 (2H, d, *J* = 9 Hz, H3' e H5'), 7,13 (1H, dd, <sup>3</sup>*J* = 15 Hz e <sup>4</sup>*J* = 9 Hz, H3), 7,58 (2H, d, *J* = 9 Hz, H2' e H6'), 9,90 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>1</sup>H literatura (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,83 – 1,87 (3H, d, H6), 5,87 – 5,90 (1H, m, *J*<sub>trans</sub> = 12 Hz, H4), 6,82 – 6,85 (1H, d, H2), 7,25 – 7,29 (1H, t, *J*<sub>trans</sub> = 16 Hz, H3), 7,47 – 7,53 (4H, m, H2', H3', H5' e H6') (NARASIMHAN *et al.*, 2007).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$  = 39,5 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 18,4 (C6), 55,2 (OCH<sub>3</sub>), 113,9 (C3' e C5'), 120,6 (C2' e C6'), 123,1 (C2), 129,9 (C4), 132,6 (C4'), 137,4 (C5), 140,3 (C3), 155,2 (C1'), 163,5 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), *m/z* (%):** 218 (4, M+1), 217 (29, M<sup>+</sup>), 123 (53), 122 (28), 108 (17), 95 (61), 67 (62), 65 (36), 52 (32), 41 (100), 40 (21).

#### 1.2.4.2.1.4 (2E,4E)-N-(3-metoxifenil)exa-2,4-dienamida [5]



[5]

**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (MM = 217 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Cristais esbranquiçados em formato de agulha

**Temperatura de fusão:** 86,5 – 87,1 °C experimental. Não foi encontrado a faixa da temperatura de fusão desse composto na literatura.

**Rendimento:** 57 % (553,4 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,41 (Hexano/AcOEt 3:1 v/v)

**Recristalização:** Hexano/éter dietílico 1:1 v/v

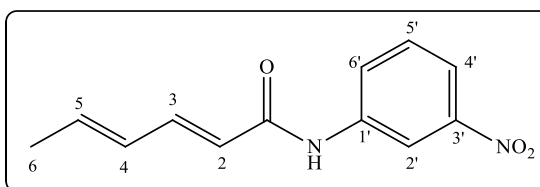
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3301, 3091, 2960, 2929, 1660, 1598, 1538, 1491, 1154, 1040, 769, 685.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,82 (3H, dl,  $J$  = 6 Hz, H6), 3,76 (1H, s, OCH<sub>3</sub>), 5,91 (1H, d,  $J$  = 15 Hz, H2), 6,00 – 6,20 (2H, m, H4 e H5), 6,64 (1H, dl,  $J$  = 9 Hz, H4'), 7,03 (1H, dl,  $J$  = 9 Hz, H6'), 7,18 (1H, dd,  $^3J$  = 9 Hz,  $^4J$  = 6 Hz, H5'), 7,29 (1H, dd,  $^3J$  = 15 Hz,  $^4J$  = 9 Hz, H3), 7,38 (1H, s, H2'), 7,73 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 18,6 (C6), 55,2 (OCH<sub>3</sub>), 105,5 (C4'), 110,2 (C2), 112,1 (C6'), 121,6 (C5'), 129,6 (C4 e C5), 138,9 (C2'), 139,4 (C1'), 142,7 (C3), 160,0 (C3'), 164,8 (C=O).

**EM (IE, 70 eV),  $m/z$  (%):** 218 (4, M+1), 217 (23, M<sup>+</sup>), 176 (21), 123 (65), 95 (100), 67 (63), 65 (15), 41 (30), 39 (12).

#### 1.2.4.2.1.5 (2E,4E)-N-(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida [6]



[6]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MM = 232 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** sólido branco

**Temperatura de fusão:** 144,2 – 145,0 °C experimental

125 – 128 °C literatura (NARASIMHAN *et al.*, 2007)

**Rendimento:** 36 % (372,8 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,45 (Hexano/AcOEt 3:1 v/v)

**Recristalização:** Pentano/Éter dietílico 2:1 (v/v)

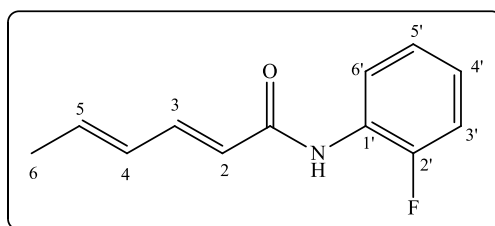
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3251, 3031, 2945, 1658, 1629, 1609, 1525, 1429, 1341, 991, 799, 731, 670.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,27 ppm):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,88 (3H, dl, J<sub>H6/H5</sub> = 6 Hz, H6), 5,93 (1H, d, J<sub>H2/H3</sub> = 15 Hz, H2), 6,16 – 6,24 (2H, m, H4 e H5), 7,37 (1H, J<sub>H3/H2</sub> = 15 Hz, J<sub>H3/H4</sub> = 9 Hz, H3), 7,48 (1H, t, J<sub>H5'/H4'</sub> e H5'/H6' = 9 Hz, H5'), 7,77 (1H, s, N-H), 7,94 (1H, dd, J<sub>H4'/H5'</sub> = 9 Hz, J<sub>H4'/H6'</sub> e H4'/H2' = 2,1 Hz, H4'), 8,02 (1H, dd, J<sub>H6'/H5'</sub> = 9 Hz, J<sub>H6'/H4'</sub> e H6'/H2' = 1,8 Hz, H6'), 8,43 (1H, tl, J<sub>H2'/H4'</sub> e H2'/H6' = 1,8 Hz, H2').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm):** δ (atribuição) 18,7 (C6), 114,6 (C2), 118,7 (C5'), 120,6 (C4), 125,6 (C5), 129,4 (C4'), 129,8 (C6'), 139,3 (C1'), 140,1 (C2'), 144,0 (C3), 148,5 (C3'), 164,9 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), m/z (%):** 233 (2, M+1), 232 (11, M<sup>+</sup>), 95 (100), 67 (58), 65 (14), 41 (24), 39 (11).

#### 1.2.4.2.1.6 (2E,4E)-N-(2-fluorofenil)exa-2,4-dienamida [7]



[7]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NOF (MM = 205 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido branco cristalino

**Temperatura de fusão:** 104,3 – 105,5 °C experimental. Não foi encontrado a faixa da temperatura de fusão desse composto na literatura.

**Rendimento:** 63 % (576,6 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,21 (Hexano/AcOEt 10:1 v/v)

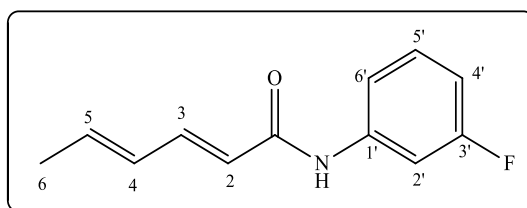
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3331, 3028, 2936, 1666, 1614, 1528, 1451, 989, 756, 593.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,27 ppm):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,86 (3H, dl, J<sub>H6/H5</sub> = 6 Hz, H6), 5,95 (1H, d, J<sub>H2/H3</sub> = 15 Hz, H2), 6,08 – 6,28 (2H, m, H4 e H5), 6,98 – 7,17 (3H, m, H3', H4' e H6'), 7,33 (1H, dd, J<sub>H3/H2</sub> = 15 Hz, J<sub>H3/H4</sub> = 9 Hz, H3), 7,51 (1H, s, N-H), 8,40 (1H, tl, J = 8 Hz, H5').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm):** δ (atribuição) 18,6 (C6), 114,7 (J<sub>C4'/F</sub> = 22,5 Hz, C4'), 121,5 (J<sub>C3'/F</sub> = 45 Hz, C3'), 124,1 (J<sub>C6'/F</sub> = 7,5 Hz, C6'), 124,5 (J<sub>C5'/F</sub> = 3,8 Hz, C5'), 126,6 (J<sub>C1'/F</sub> = 15 Hz, C1'), 129,5 (C2), 139,2 (C4 e C5), 143,1 (C3), 152,4 (J<sub>C2'/F</sub> = 247,5 Hz, C2'), 164,4 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), m/z (%):** 206 (4, M+1), 205 (24, M<sup>+</sup>), 190 (9), 111 (13), 95 (100), 67 (48), 41 (20), 39 (9).

#### 1.2.4.2.1.7 (2E,4E)-N-(3-fluorofenil)exa-2,4-dienamida [8]



[8]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NOF (MM = 205 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Cristais retangulares incolores

**Temperatura de fusão:** 141,8 – 142,6 °C experimental. Não foi encontrado a faixa da temperatura de fusão desse composto na literatura.

**Rendimento:** 52 % (475,9 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,39 (Hexano/AcOEt 3:1 v/v)

**Recristalização:** Éter dietílico

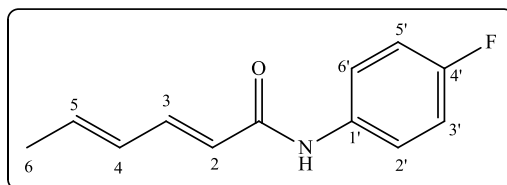
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3305, 3028, 2969, 1656, 1631, 1601, 1438, 1146, 1000, 858, 771, 680.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,83 (3H, dl,  $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$  = 6 Hz, H<sub>6</sub>), 5,89 (1H, d,  $J_{\text{H}_2/\text{H}_3}$  = 15 Hz, H<sub>2</sub>), 6,02 – 6,23 (2H, m, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 6,70 – 6,85 (1H, m, H<sub>4'</sub>), 7,15 – 7,38 (3H, m, H<sub>3</sub>, H<sub>5'</sub> e H<sub>6'</sub>), 7,55 (1H, d,  $J_{\text{H}_2'/\text{F}}$  = 9 Hz, H<sub>2'</sub>), 7,72 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 18,7 (C<sub>6</sub>), 107,4 ( $J_{\text{C}_4'/\text{F}}$  = 30 Hz, C<sub>4'</sub>), 110,9 ( $J_{\text{C}_2'/\text{F}}$  = 22,5 Hz, C<sub>2'</sub>), 115,2 (C<sub>6'</sub>), 121,2 (C<sub>2</sub>), 129,5 (C<sub>4</sub>), 130,0 ( $J_{\text{C}_5'/\text{F}}$  = 7,5 Hz, C<sub>5'</sub>), 139,4 (C<sub>5</sub>), 139,7 ( $J_{\text{C}_1'/\text{F}}$  = 7,5 Hz, C<sub>1'</sub>), 143,2 (C<sub>3</sub>), 163,0 ( $J_{\text{C}_3'/\text{F}}$  = 248 Hz, C<sub>3'</sub>), 164,8 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), m/z (%):** 206 (4, M+1), 205 (24, M<sup>+</sup>), 190 (11), 111 (11), 95 (100), 67 (53), 41 (23), 39 (11).

#### 1.2.4.2.1.8 (2E,4E)-N-(4-fluorofenil)exa-2,4-dienamida [9]



[9]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NOF (MM = 205 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido branco cristalino

**Temperatura de fusão:** 144,3 – 144,7 °C experimental. Não foi encontrado a faixa da temperatura de fusão desse composto na literatura.

**Rendimento:** 83 % (759,6 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,46 (Hexano/AcOEt 3:1 v/v)

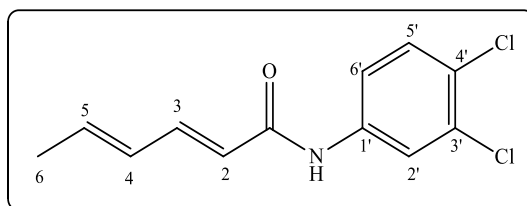
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3303, 3061, 2913, 1659, 1635, 1538, 1209, 992, 884, 522.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,27 ppm):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,84 (3H, dl, J<sub>H6/H5</sub> = 3 Hz, H6), 5,91 (1H, d, J<sub>H2/H3</sub> = 15 Hz, H2), 6,00 – 6,22 (2H, m, H4 e H5), 6,98 (2H, tl, J<sub>H3'/H2'</sub> e H5'/H6' = 9 Hz, J<sub>H3'/F</sub> e H5'/F = 6 Hz, H3' e H5'), 7,28 (1H, dd, J<sub>H3/H2</sub> = 15 Hz, J<sub>H3/H4</sub> = 9 Hz, H3), 7,45 – 7,60 (2H, m, H2' e H6'), 7,81 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm):** δ (atribuição) 18,6 (C6), 115,6 (J<sub>C3'/F</sub> e C5'/F = 22,5 Hz, C3' e C5'), 121,7 (J<sub>C2'/F</sub> e C6'/F = 22,5 Hz, C2' e C6'), 129,6 (C2 e C4), 134,1 (C1'), 138,9 (C5), 142,7 (C3), 159,3 (J<sub>C4'/F</sub> = 240 Hz, C4'), 164,8 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), m/z (%):** 206 (3, M+1), 205 (23, M<sup>+</sup>), 190 (8), 111 (18), 95 (100), 67 (53), 41 (22), 39 (10).

#### 1.2.4.2.1.9 (2E,4E)-N-(3,4-diclorofenil)exa-2,4-dienamida [10]



[10]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NOCl<sub>2</sub> (MM = 255 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido branco

**Temperatura de fusão:** 131,4 – 132,0 °C experimental. Não foi encontrado a faixa da temperatura de fusão desse composto na literatura.

**Rendimento:** 72 % (1,1109 g)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,48 (Hexano/AcOEt 4:1 v/v)

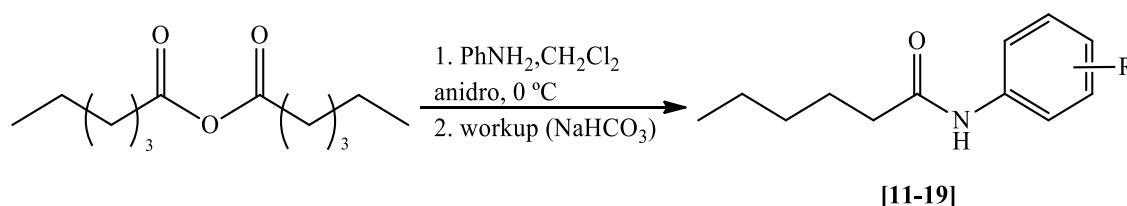
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3316, 3034, 2911, 1661, 1635, 1519, 1374, 1129, 995, 819, 607.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 1,85 (3H, dl,  $J_{\text{H6/H5}}$  = 3 Hz, H6), 5,89 (1H, d,  $J_{\text{H2/H3}}$  = 15 Hz, H2), 6,05 – 6,20 (2H, m, H4 e H5), 7,18 – 7,45 (3H, m, H3, H5' e H6'), 7,80 (1H, s, H2'), 7,90 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 18,7 (C6), 119,3 (C2), 120,9 (C4), 121,7 (C5), 127,3 (C4'), 129,4 (C5'), 130,4 (C6'), 132,7 (C3'), 137,6 (C1'), 139,8 (C2'), 143,5 (C3), 164,9 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), m/z (%):** 257 (7, M+2), 255 (10, M<sup>+</sup>), 95 (100), 67 (46), 41 (21), 39 (10).

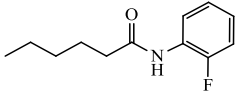
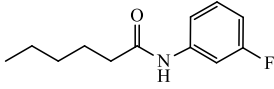
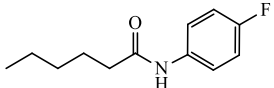
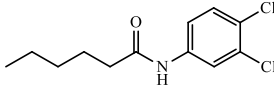
### 1.2.4.3 Síntese das amidas derivadas do anidrido hexanóico [11–19]



Em um balão bitubulado de 250,0 mL foi adicionado 560  $\mu$ L (2,35 mmol) de anidrido hexanóico 97 % (v/v) e realizado atmosfera de  $N_2$ . O balão foi colocado em banho de gelo, acrescentado 10,0 mL de diclorometano anidro e após resfriamento da solução adicionou-se 2,45 mmol de amina. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e foi acompanhada por CCD. Após o seu término, a mistura reacional foi tratada com solução saturada de  $NaHCO_3$ , extraída 3 vezes com 40,0 mL de diclorometano em funil de separação de 250,0 mL. Posteriormente, a fase orgânica foi tratada com solução de HCl 5% (v/v), extraída novamente com diclorometano e seca com  $Na_2SO_4$  anidro. Ao final, o produto foi purificado por meio de coluna cromatográfica e recristalização.

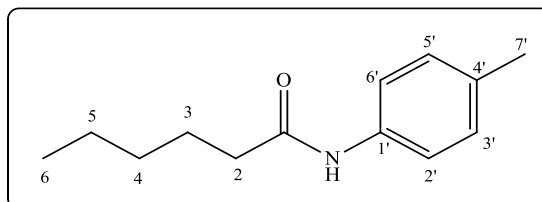
**Tabela 2.** Dados reacionais obtidos para os compostos [11-19].

Nº	Produto	Nome	Rendimento (%)	Característica	Temperatura de fusão (°C)
[11]		<i>N</i> -(4-metilfenil)exanamida	98	Sólido branco	68,9 – 69,7
[12]		<i>N</i> -(4-hidroxifenil)exanamida	93	Sólido branco	111,9 – 113,5
[13]		<i>N</i> -(4-metoxifenil)exanamida	45	Sólido branco cristalino	158,7 – 160,3
[14]		<i>N</i> -(3-metoxifenil)exanamida	85	Óleo amarelado	–
[15]		<i>N</i> -(3-nitrofenil)exanamida	92	Sólido amarelo	58,5 – 59,7

[16]		<i>N</i> -(2-fluorofenil)exanamida	80	Sólido branco	54,4 – 54,9
[17]		<i>N</i> -(3-fluorofenil)exanamida	94	Cristais esbranquiçados em formato de agulha	58,0 – 58,6
[18]		<i>N</i> -(4-fluorofenil)exanamida	62	Cristais incolores em formato de agulha	96,5 – 97,5
[19]		<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)exanamida	75	Cristais incolores em formato de retangular	73,3 – 74,0

### 1.2.4.3.1 Dados referentes aos compostos [11–19]:

#### 1.2.4.3.1.1 *N*-(4-metilfenil)exanamida [11]



[11]

**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO (MM = 205 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido branco

**Temperatura de fusão:** 68,9 – 69,7 °C experimental

74 – 75 °C literatura (Li *et al.*, 2006)

**Rendimento:** 98% (470, 3 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,45 (Hexano/AcOEt 4:1 v/v)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3302, 3029, 2954, 2917, 2867, 1657, 1594, 1529, 1252, 814, 503.

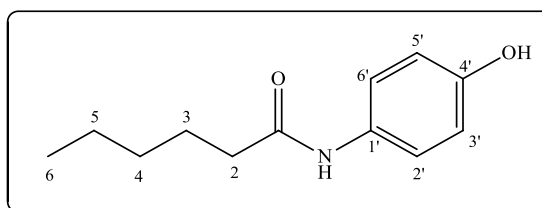
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 0,91 (3H, t,  $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$  = 6 Hz, H6), 1,30 – 1,40 (4H, m, H4 e H5), 1,72 (2H, qtl,  $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$  e  $\text{H}_3/\text{H}_4$  = 6 Hz, H3), 2,29 – 2,37 (5H, m, H2 e H7'), 7,11 (2H, d,  $J_{\text{H}_3'/\text{H}_2'}$  e  $\text{H}_5'/\text{H}_6' = 9$  Hz, H3' e H5'), 7,41 (2H, d,  $J_{\text{H}_2'/\text{H}_3'}$  e  $\text{H}_6'/\text{H}_5' = 9$  Hz, H2' e H6'), 7,46 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>1</sup>H literatura (DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento) 0,87 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz), 1,28 (4H, m), 1,57 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,28 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,08 – 7,47 (4H, m), 9,73 (1H, s) (Li *et al.*, 2006).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 13,9 (C6), 20,8 (C5), 22,4 (C7'), 25,3 (C3), 31,4 (C4), 37,6 (C2), 120,0 (C3' e C5'), 129,4 (C2' e C6'), 133,7 (C4'), 135,4 (C1'), 171,5 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), *m/z* (%):** 206 (1, M+1), 205 (5, M<sup>+</sup>), 107 (66), 106 (41), 91 (9), 77 (31), 55 (20), 43 (68), 41 (100).

#### 1.2.4.3.1.2 N-(4-hidroxifenil)exanamida [12]



[12]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (MM = 207 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido branco

**Temperatura de fusão:** 111,9 – 113,5 °C experimental

112 °C literatura (FIERZ-DAVID *et al.*, 1939)

**Rendimento:** 93 % (454,3 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,52 (Hexano/AcOEt 1:1 v/v)

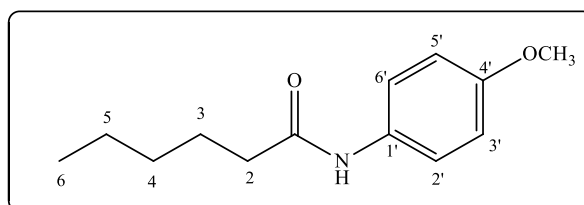
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3305, 3072, 2929, 2869, 1650, 1545, 1513, 1244, 831, 701, 515.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$  = 2,50 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 0,84 (3H, tl,  $J_{\text{H6}/\text{H5}}$  = 9 Hz, H6), 1,15 – 1,35 (4H, m, H4 e H5), 1,53 (2H, qt,  $J$  = 6 Hz, H3), 2,19 (2H, tl,  $J_{\text{H2}/\text{H3}}$  = 6 Hz, H2), 6,64 (2H, d,  $J_{\text{H2}'/\text{H3}'}$  e  $\text{H6}'/\text{H5}'$  = 9 Hz, H2' e H6'), 7,35 (2H, d,  $J_{\text{H3}'/\text{H2}'}$  e  $\text{H5}'/\text{H6}'$  = 9 Hz, H3' e H5'), 9,14 (1H, s, N-H), 9,59 (1H, s, O-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$  = 39,5 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 13,9 (C6), 22,0 (C5), 25,0 (C3), 31,0 (C4), 36,3 (C2), 115,0 (C2' e C6'), 120,8 (C3' e C5'), 131,1 (C1'), 153,1 (C4'), 170,6 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), *m/z* (%):** 208 (4, M+1), 207 (22, M<sup>+</sup>), 110 (21), 109 (100), 81 (8), 80 (8), 43 (25), 41 (7).

### 1.2.4.3.1.3 N-(4-metoxifenil)exanamida [13]



[13]

**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO (MM = 221 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido branco cristalino

**Temperatura de fusão:** 158,7 – 160,3 °C experimental

84 – 86 °C literatura (JAMMI *et al.*, 2009)

**Rendimento:** 45 % (234,0 mg)

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,31 (Hexano/AcOEt 3:1 v/v)

**Recristalização:** Diclorometano

**IV (Reflectância,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3308, 3012, 2953, 2928, 2870, 1650, 1513, 1243, 1029, 823, 513.

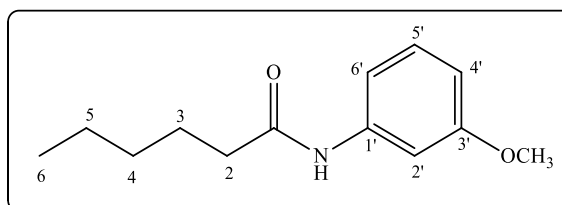
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 0,90 (3H, t,  $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$  = 6 Hz, H6), 1,28 – 1,40 (4H, m, H4 e H5), 1,71 (2H, qtl,  $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$  e  $J_{\text{H}_3/\text{H}_4}$  = 6 Hz, H3), 2,32 (2H, t,  $J_{\text{H}_2/\text{H}_3}$  = 6 Hz, H2), 3,78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) 6,84 (2H, d,  $J_{\text{H}_3'/\text{H}_2'}$  e  $J_{\text{H}_5'/\text{H}_6'}$  = 9 Hz, H3' e H5'), 7,41 (2H, d,  $J_{\text{H}_2'/\text{H}_3'}$  e  $J_{\text{H}_6'/\text{H}_5'}$  = 9 Hz, H2' e H6'), 7,48 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 13,9 (C6), 22,4 (C5), 25,4 (C3), 31,4 (C4), 37,5 (C2), 55,4 (OCH<sub>3</sub>), 114,0 (C3' e C5'), 121,8 (C2' e C6'), 131,1 (C4'), 156,2 (C1'), 171,5 (C=O).

**RMN de <sup>13</sup>C literatura (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  14,1, 22,6, 25,6, 31,6, 37,8, 55,7, 114,3, 121,9 131,3, 156,6, 171,6 (JAMMI *et al.*, 2009).

**EM, m/z (%):** 222 (1, M+1), 221 (22, M<sup>+</sup>), 123 (100), 122 (35), 108 (56), 80 (18), 55 (21), 53 (16), 52 (21), 43 (42), 41 (69).

#### 1.2.4.3.1.4 N-(3-metoxifenil)exanamida [14]



[14]

**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (MM = 221 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** óleo amarelado

**Rendimento:** 85 % (440,5 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,40 (Hexano/AcOEt 4:1 v/v)

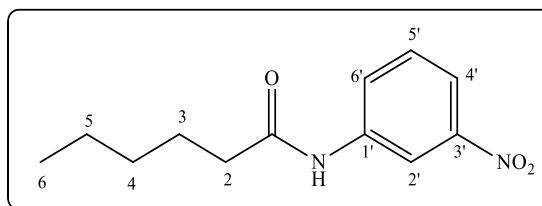
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3300, 3089, 2955, 2930, 2859, 1659, 1597, 1453, 1284, 1154, 1043, 771, 687.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 0,89 (3H, t,  $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$  = 6 Hz, H<sub>6</sub>), 1,25 – 1,43 (4H, m, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 1,71 (2H, qtl,  $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$  e  $J_{\text{H}_3/\text{H}_4}$  = 6 Hz, H<sub>3</sub>), 2,35 (2H, t,  $J_{\text{H}_2/\text{H}_3}$  = 6 Hz, H<sub>2</sub>), 3,77 (3H, s, H<sub>7'</sub>), 6,65 (1H, dd,  $J_{\text{H}_4'/\text{H}_5'}$  = 7,8 Hz,  $J_{\text{H}_4'/\text{H}_6'}$  = 1,2 Hz, H<sub>4'</sub>), 6,99 (1H, d,  $J_{\text{H}_6'/\text{H}_5'}$  = 6 Hz, H<sub>6'</sub>), 7,18 (1H, t,  $J_{\text{H}_5'/\text{H}_4'}$  e  $J_{\text{H}_5'/\text{H}_6'}$  = 9 Hz, H<sub>5'</sub>), 7,33 (1H, s, H<sub>2'</sub>), 7,68 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 13,9 (C<sub>6</sub>), 22,4 (C<sub>5</sub>), 25,3 (C<sub>3</sub>), 31,4 (C<sub>4</sub>), 37,7 (C<sub>2</sub>), 55,2 (C<sub>7'</sub>), 105,5 (C<sub>4'</sub>), 109,9 (C<sub>6'</sub>), 111,9 (C<sub>5'</sub>), 129,5 (C<sub>2'</sub>), 139,3 (C<sub>3'</sub>), 160,0 (C<sub>1'</sub>), 171,8 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), m/z (%):** 222 (3, M+1), 221 (18, M<sup>+</sup>), 165 (8), 124 (12), 123 (100), 94 (22), 93 (10), 43 (18), 41 (7).

#### 1.2.4.3.1.5 N-(3-nitrofenil)exanamida [15]



[15]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MM = 236 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido amarelo

**Temperatura de fusão:** 58,5 – 59,7 °C experimental

63 – 64 °C literatura (HERBST *et al.*, 1952)

**Rendimento:** 92 % (510,2 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,31 (Hexano/AcOEt 4:1 v/v)

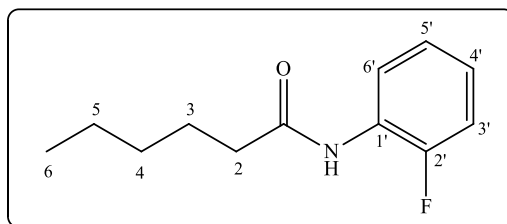
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3332, 3091, 2928, 2868, 1665, 1530, 1342, 801, 736, 618, 533.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 0,89 (3H, t,  $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$  = 6 Hz, H<sub>6</sub>), 1,28 – 1,40 (4H, m, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 1,74 (2H, qtl,  $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$  e  $J_{\text{H}_3/\text{H}_4}$  = 6 Hz, H<sub>3</sub>), 2,42 (2H, t,  $J_{\text{H}_2/\text{H}_3}$  = 6 Hz, H<sub>2</sub>), 7,46 (1H, t,  $J_{\text{H}_5'/\text{H}_4'}$  e  $J_{\text{H}_5'/\text{H}_6'}$  = 9 Hz, H<sub>5'</sub>), 7,94 (2H, dt,  $^3J$  = 9 Hz,  $^4J$  = 1,5 Hz, H<sub>4'</sub> e H<sub>6'</sub>), 8,08 (1H, s, N-H), 8,41 (1H, t,  $J_{\text{H}_2'/\text{H}_4'}$  e  $J_{\text{H}_2'/\text{H}_6'}$  = 2 Hz, H<sub>2'</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 13,9 (C<sub>6</sub>), 22,4 (C<sub>5</sub>), 25,1 (C<sub>3</sub>), 31,3 (C<sub>4</sub>), 37,6 (C<sub>2</sub>), 114,5 (C<sub>5'</sub>), 118,7 (C<sub>6'</sub>), 125,6 (C<sub>4'</sub>), 129,7 (C<sub>2'</sub>), 139,1 (C<sub>1'</sub>), 148,4 (C<sub>3'</sub>), 172,3 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), m/z (%):** 237 (1, M+1), 236 (3, M<sup>+</sup>), 180 (16), 138 (100), 99 (40), 92 (19), 71 (49), 55 (15), 43 (96), 41 (18).

#### 1.2.4.3.1.6 N-(2-fluorofenil)exanamida [16]



[16]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NOF (MM = 209 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Sólido branco

**Temperatura de fusão:** 54,4 – 54,9 °C experimental. Não foi encontrado a faixa da temperatura de fusão desse composto na literatura.

**Rendimento:** 80% (392,2 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,38 (Hexano/AcOEt 4:1 v/v)

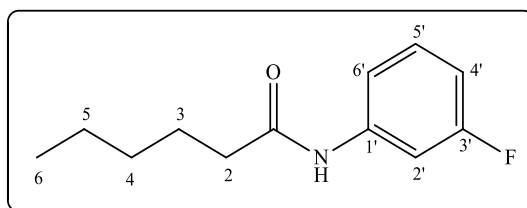
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3274, 3070, 2933, 2870, 1675, 1618, 1538, 1453, 1178, 747, 537.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 0,92 (3H, t,  $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$  = 9 Hz, H6), 1,30 – 1,44 (4H, m, H4 e H5), 1,74 (2H, qtl,  $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$  e  $J_{\text{H}_3/\text{H}_4}$  = 9 Hz, H3), 2,40 (2H, t,  $J_{\text{H}_2/\text{H}_3}$  = 9 Hz, H2), 6,98 – 7,18 (3H, m, H3', H4' e H6'), 7,41 (1H, s, N-H), 8,33 (1H, t,  $J_{\text{H}_5'/\text{H}_4'}$  e  $J_{\text{H}_5'/\text{H}_6'}$  = 8,1 Hz, H5').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 13,9 (C6), 22,4 (C5), 25,2 (C3), 31,3 (C4), 37,7 (C2), 114,7 ( $J_{\text{C}_3'/\text{F}}$  = 22,5 Hz, C3'), 121,7 (C5'), 124,1 ( $J_{\text{C}_4'/\text{F}}$  = 7,5 Hz, C6'), 124,5 ( $J_{\text{C}_6'/\text{F}}$  = 3,75 Hz, C4'), 126,4 ( $J_{\text{C}_1'/\text{F}}$  = 15 Hz, C1'), 152,3 ( $J_{\text{C}_2'/\text{F}}$  = 240 Hz, C2'), 171,5 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), m/z (%):** 210 (1, M+1), 209 (5, M<sup>+</sup>), 112 (11), 111 (100), 83 (7), 71 (8), 43 (24), 41 (6).

#### 1.2.4.3.1.7 N-(3-fluorofenil)exanamida [17]



[17]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NOF (MM = 209 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Cristais esbranquiçados em formato de agulha

**Temperatura de fusão:** 58,0 – 58,6 °C experimental. Não foi encontrado a faixa da temperatura de fusão desse composto na literatura.

**Rendimento:** 94 % (459,4 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,50 (Hexano/AcOEt 4:1 v/v)

**Recristalização:** Éter dietílico/Hexano 1:1 (v/v)

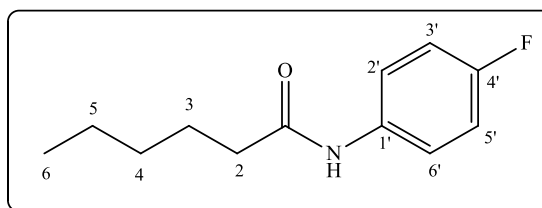
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3308, 3273, 3098, 2931, 1666, 1606, 1491, 1196, 861, 775, 519.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 0,88 (3H, t,  $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$  = 9 Hz, H<sub>6</sub>), 1,24 – 1,40 (4H, m, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 1,70 (2H, qtl,  $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$  e  $J_{\text{H}_3/\text{H}_4}$  = 9 Hz, H<sub>3</sub>), 2,35 (2H, t,  $J_{\text{H}_2/\text{H}_3}$  = 9 Hz, H<sub>2</sub>), 6,78 (1H, t,  $J_{\text{H}_4'/\text{H}_5'}$  = 8,1 Hz,  $J_{\text{H}_4'/\text{F}}$  = 7,5 Hz, H<sub>4'</sub>), 7,10 – 7,30 (2H, m, H<sub>5'</sub> e H<sub>6'</sub>), 7,50 (2H, d,  $J_{\text{H}_2'/\text{F}}$  = 9 Hz, H<sub>2'</sub>), 7,76 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 13,9 (C<sub>6</sub>), 22,4 (C<sub>5</sub>), 25,2 (C<sub>3</sub>), 31,3 (C<sub>4</sub>), 37,7 (C<sub>2</sub>), 107,4 ( $J_{\text{C}_4'/\text{F}}$  = 22,5 Hz, C<sub>4'</sub>), 110,9 ( $J_{\text{C}_2'/\text{F}}$  = 22,5 Hz, C<sub>2'</sub>), 115,0 ( $J_{\text{C}_6'/\text{F}}$  = 3 Hz, C<sub>6'</sub>), 130,0 ( $J_{\text{C}_5'/\text{F}}$  = 7,5 Hz, C<sub>5'</sub>), 139,5 ( $J_{\text{C}_1'/\text{F}}$  = 15 Hz, C<sub>1'</sub>), 162,9 ( $J_{\text{C}_3'/\text{F}}$  = 240 Hz, C<sub>3'</sub>), 171,9 (C=O).

**EM (IE, 70 eV),  $m/z$  (%):** 210 (1, M+1), 209 (4, M<sup>+</sup>), 153 (8), 112 (10), 111 (100), 83 (5), 71 (10), 43 (29), 41 (7).

#### 1.2.4.3.1.8 N-(4-fluorofenil)exanamida [18]



[18]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NOF (MM = 209 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Cristais incolores em formato de agulha

**Temperatura de fusão:** 96,5 – 97,5 °C experimental. Não foi encontrado a faixa da temperatura de fusão desse composto na literatura.

**Rendimento:** 62 % (303,7 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,62 (Hexano/AcOEt 2:1 v/v)

**Recristalização:** Diclorometano/Hexano 1:1 (v/v)

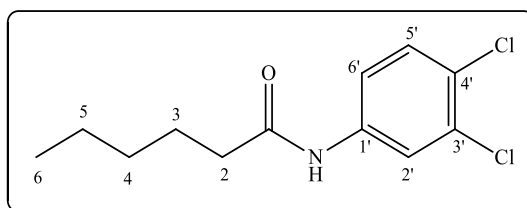
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3270, 3097, 2930, 1661, 1555, 1503, 1405, 1209, 834, 512.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 0,90 (3H, t,  $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$  = 6 Hz, H<sub>6</sub>), 1,28 – 1,40 (4H, m, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 1,71 (2H, qtl,  $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$  e  $J_{\text{H}_3/\text{H}_4}$  = 6 Hz, H<sub>3</sub>), 2,33 (2H, t,  $J_{\text{H}_2/\text{H}_3}$  = 6 Hz, H<sub>2</sub>), 7,08 (1H, t,  $J_{\text{H}_2'/\text{H}_3'}$  e  $J_{\text{H}_6'/\text{H}_5'}$  = 9 Hz,  $J_{\text{H}_2'/\text{F}}$  e  $J_{\text{H}_6'/\text{F}}$  = 6 Hz, H<sub>2'</sub> e H<sub>6'</sub>), 7,41 – 7,51 (2H, m, H<sub>3'</sub> e H<sub>5'</sub>), 7,54 (1H, s, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 13,9 (C<sub>6</sub>), 22,4 (C<sub>5</sub>), 25,3 (C<sub>3</sub>), 31,4 (C<sub>4</sub>), 37,5 (C<sub>2</sub>), 115,5 ( $J_{\text{C}_3'/\text{F}}$  e  $J_{\text{C}_5'/\text{F}}$  = 22,5 Hz, C<sub>3'</sub> e C<sub>5'</sub>), 121,8 ( $J_{\text{C}_2'/\text{F}}$  e  $J_{\text{C}_6'/\text{F}}$  = 7,5 Hz, C<sub>2'</sub> e C<sub>6'</sub>), 134,0 (C<sub>1'</sub>), 159,3 ( $J_{\text{C}_4'/\text{F}}$  = 247,5 Hz, C<sub>4'</sub>), 171,6 (C=O).

**EM (IE, 70 eV), m/z (%):** 210 (1, M+1), 209 (5, M<sup>+</sup>), 153 (5), 112 (9), 111 (100), 110 (7), 83 (6), 71 (7), 43 (24), 41 (6).

#### 1.2.4.3.1.9 *N*-(3,4-diclorofenil)exanamida [19]



[19]

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NOCl<sub>2</sub> (MM = 259 g mol<sup>-1</sup>)

**Aspecto:** Cristais incolores em formato retangular

**Temperatura de fusão:** 73,3 – 74,0 °C experimental

72 – 74 °C literatura (HOGOGAYA CHEMICAL CO., Ltd., 1964)

**Rendimento:** 75 % (459,0 mg)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,38 (Hexano/AcOEt 4:1 v/v)

**Recristalização:** Éter dietílico/Hexano 1:1 (v/v)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3298, 3037, 2927, 2865, 1671, 1584, 1520, 1473, 1391, 876, 815, 715.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,27 ppm):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 0,90 (3H, t,  $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$  = 6 Hz, H<sub>6</sub>), 1,26 – 1,40 (4H, m, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 1,71 (2H, qtl,  $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$  e  $J_{\text{H}_3/\text{H}_4}$  = 6 Hz, H<sub>3</sub>), 2,35 (2H, t,  $J_{\text{H}_2/\text{H}_3}$  = 6 Hz, H<sub>2</sub>), 7,34 (2H, s, H<sub>5'</sub> e H<sub>6'</sub>), 7,64 (1H, s, N-H), 7,76 (1H, s, H<sub>2'</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  = 77,0 ppm):**  $\delta$  (atribuição) 13,9 (C<sub>6</sub>), 22,4 (C<sub>5</sub>), 25,2 (C<sub>3</sub>), 31,3 (C<sub>4</sub>), 37,6 (C<sub>2</sub>), 119,0 (C<sub>5'</sub>), 121,5 (C<sub>6'</sub>), 127,3 (C<sub>4'</sub>), 130,4 (C<sub>2'</sub>), 132,6 (C<sub>3'</sub>), 137,4 (C<sub>1'</sub>), 171,9 (C=O).

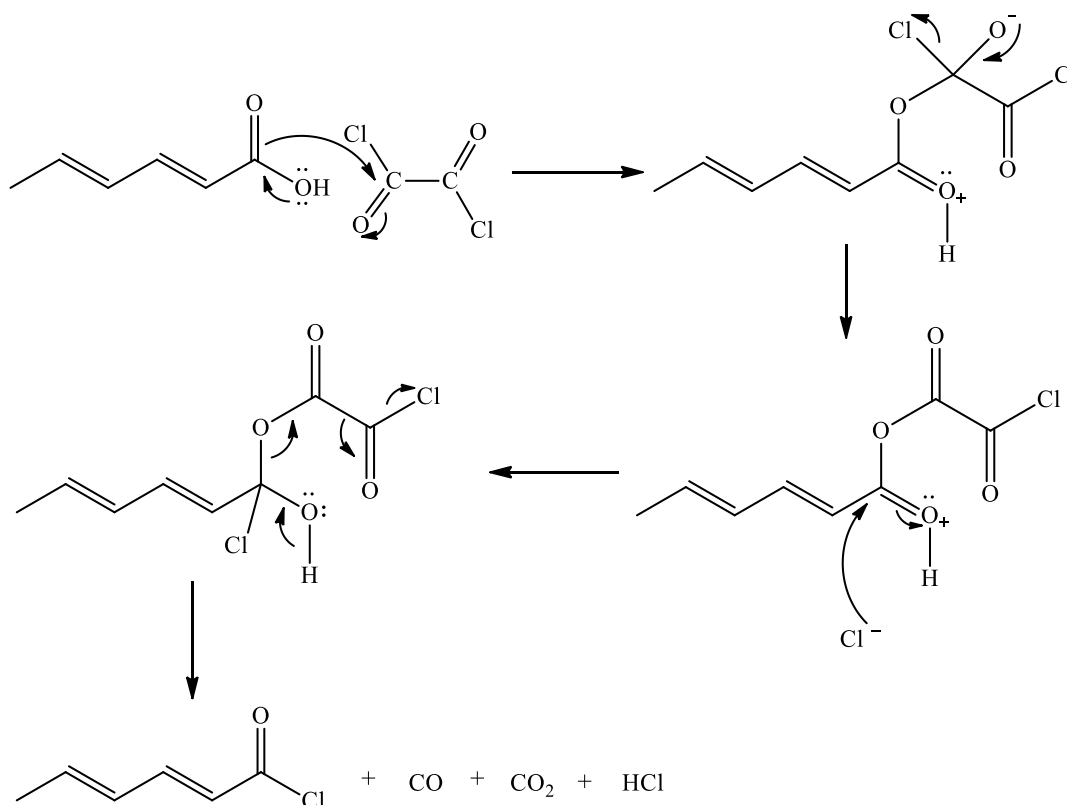
**EM (IE, 70 eV), *m/z* (%):** 261 (6, M+2), 259 (9, M<sup>+</sup>), 163 (63), 161 (100), 99 (19), 71 (26), 55 (8), 43 (56), 41 (13).

## 1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

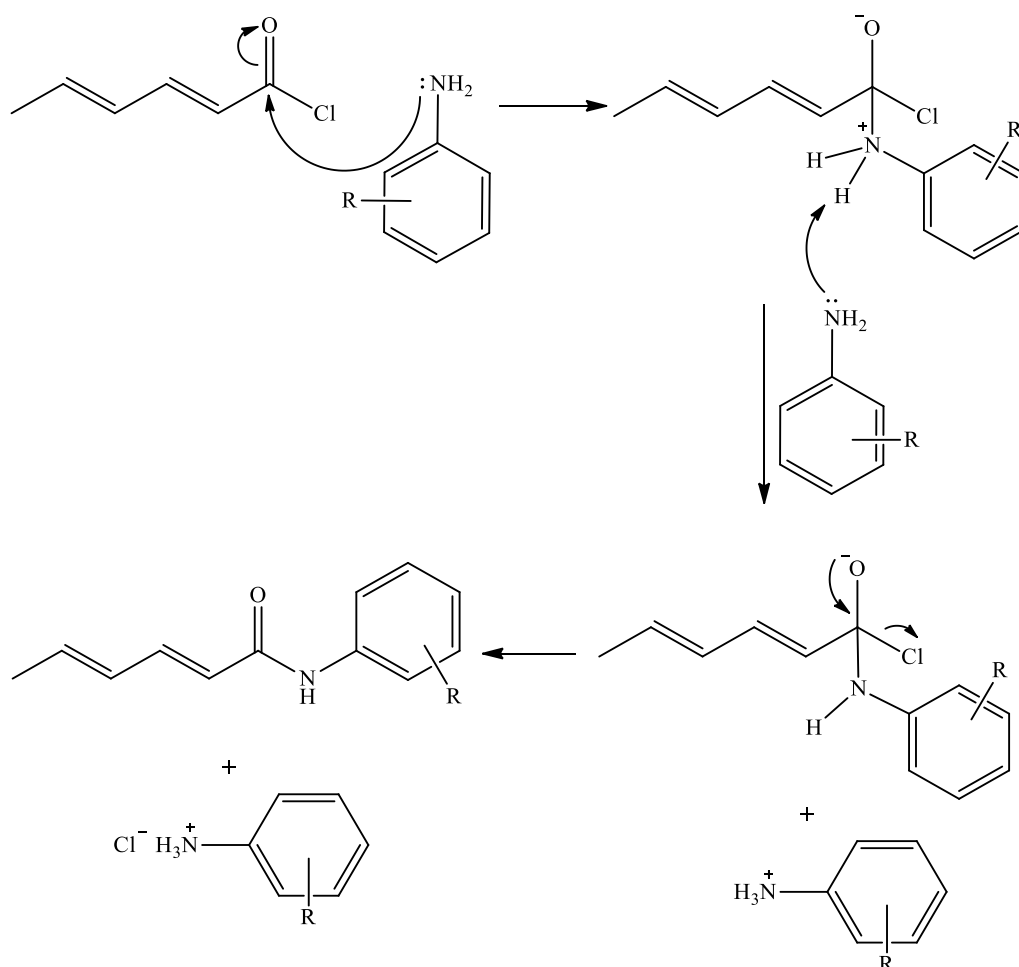
### 1.3.1 Síntese dos compostos [2–10]

Na reação de síntese dos compostos [2–10], primeiramente o ácido sórbico foi sintetizado por meio de uma reação ácido-base, no qual o sorbato de potássio é protonado por meio da adição de solução de HCl. Em seguida, o ácido carboxílico foi convertido em seu respectivo cloreto de acila por meio do emprego de cloreto de oxalila (Esquema 3, p. 36). Na segunda etapa, o cloreto de (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienoíla formado *in situ* foi reagido com aminas aromáticas mono e dissustituídas para a obtenção das amidas almejadas [2–10].

A síntese das amidas ocorre por meio de ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio das aminas ao carbono eletrofílico (carbono da carbonila) do cloreto de (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienoíla, deslocalizando a dupla ligação. Em seguida, uma molécula de amina, que está em excesso, remove um dos prótons ligado ao átomo de nitrogênio, seguido por restituição da carbonila e liberação do íon cloreto para formação da amida desejada. O mecanismo dessa reação está representado no Esquema 4 (p. 37).



Esquema 3 - Mecanismo da reação de formação do cloreto de acila (CLAYDEN *et al.*, 2001, p. 295).



Esquema 4 - Mecanismo geral de formação das amidas a partir do cloreto de acila (CLAYDEN *et al.*, 2001, p. 284).

Foi utilizado cloreto de oxalila devido ao fato de formar subprodutos voláteis (CO e CO<sub>2</sub>) que são fáceis de serem eliminados do meio reacional, o que não leva à contaminação do produto desejado. É empregado a síntese do cloreto de acila, pelo fato de que cloreto de ácido apresenta alta reatividade em reações de adição-eliminação.

As reações de síntese das amidas [2–10] duraram cerca de 2 horas, sendo que a maioria das amidas foram purificadas e isoladas por meio de cromatografia de adsorção, entretanto (2*E*,4*E*)-*N*-(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida, (2*E*,4*E*)-*N*-(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida e (2*E*,4*E*)-*N*-(3-fluorofenil)exa-2,4-dienamida foram as únicas amidas purificadas por coluna cromatográfica e pelo processo de recristalização empregando apenas um solvente orgânico ou uma mistura deles.

A síntese das amidas pode ser verificada por meio da comparação dos espectros no infravermelho das mesmas com o do ácido sórbico. Por exemplo, comparando o espectro no IV do ácido, espectro superior, com o da (2*E*,4*E*)-*N*-(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida, espectro

inferior da Figura 12 (p. 38) observa-se no primeiro a presença de uma banda larga de 2300 a 3300  $\text{cm}^{-1}$  característica de estiramento da ligação O-H de ácidos carboxílicos. Enquanto, no espectro da amida verifica-se a presença de uma banda aguda em 3302  $\text{cm}^{-1}$  característica do estiramento da ligação N-H, isso comprova a formação da amida (BARBOSA, 2008).

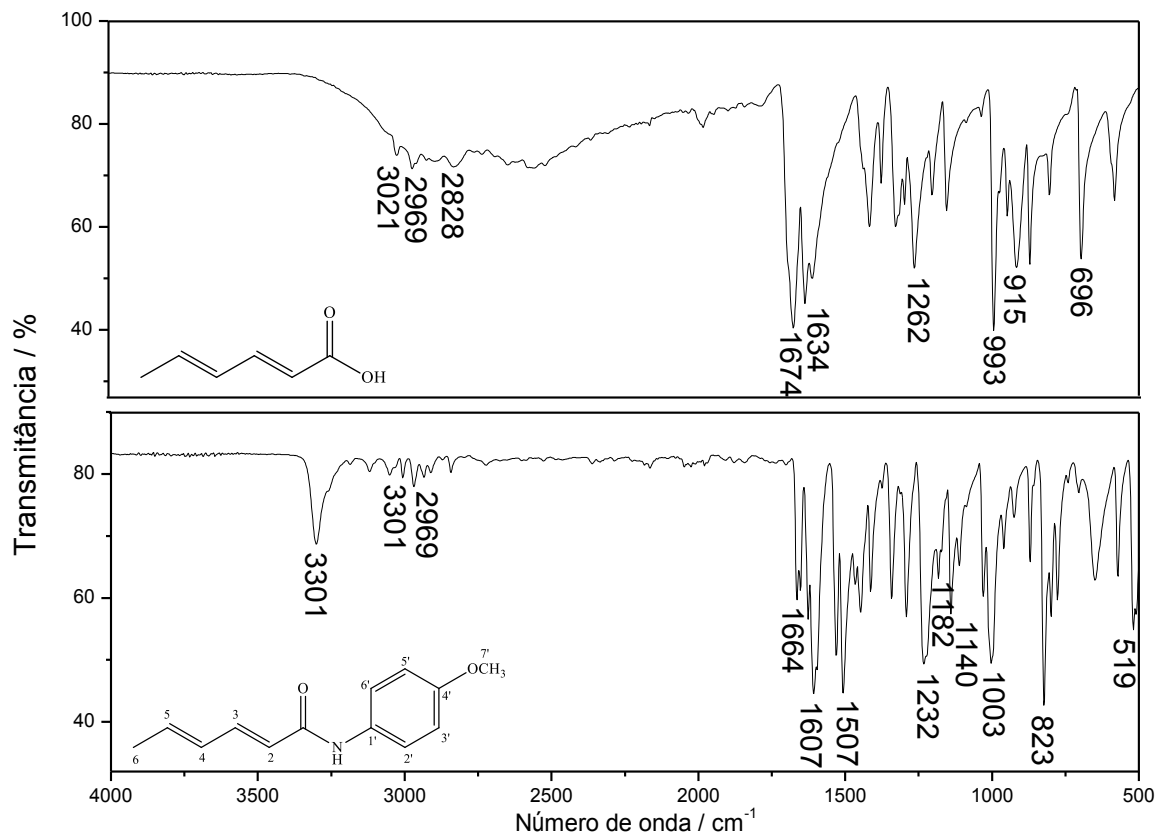


Figura 12 - Espectro no infravermelho (ATR) do ácido sórbico (superior) e da (2E,4E)-N-(4-metoxifenil)hexa-2,4-dienamida (inferior).

Além disso, no espectro da amida é possível verificar outras bandas características dessa função orgânica. Uma delas é a presença de uma banda moderada em 1664  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O. Esse valor é menor do que o obtido para o ácido carboxílico devido à deslocalização do par de elétrons livres do nitrogênio com o carbono carbonílico. Isso diminui o caráter de dupla ligação tornando-a mais fraca, com isso a mesma absorverá em menor frequência e consequentemente sua banda apresentará menor número de onda. Outra banda característica do grupo amida é a banda forte em 1507  $\text{cm}^{-1}$  proveniente da deformação angular da ligação N-H de amida (BARBOSA, 2008).

Uma forma de confirmar a atribuição dessas duas bandas e das demais é por meio do cálculo de frequências vibracionais e/ou números de onda através de programa computacional.

Logo, para justificar e auxiliar na atribuição das bandas presentes no espectro no IV da amida (*2E,4E*)-*N*-(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida foi calculado o número de onda e a intensidade das bandas empregando o software Gaussian 09, onde as otimizações de geometria e buscas conformacionais foram realizadas por meio de mecânica molecular usando o programa Spartan (Wavefunction). E o confômero de menor energia foi então submetido à otimização de geometria (Figura 13) e cálculo da frequência utilizando DFT (Teoria do Funcional da Densidade) com nível de teoria em b3lyp/6-31+G(d,p) por meio do software Gaussian 09. Os valores teóricos de energia foram corrigidos multiplicando-se pelo valor 0,964 de acordo com os parâmetros divulgados no seguinte endereço eletrônico: (<<http://cccbdb.nist.gov/vibscalejust.asp>>. Acessado em 30/03/2016). Os dados obtidos constam na Tabela 3, p. 40.

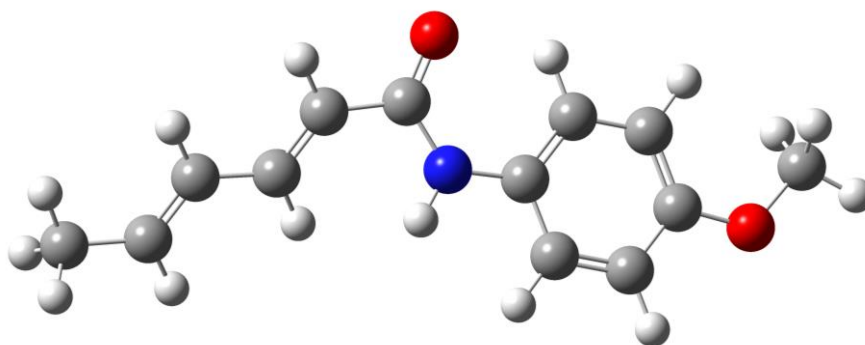


Figura 13 - Ilustração da fórmula estrutural do confômero de (*2E,4E*)-*N*-(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida com menor energia. As bolas em cinza, branco, vermelho e azul representam os átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio, respectivamente.

Tabela 3 - Dados de números de onda teóricos e experimentais, intensidade no IV e constante de força obtidos para (2*E*,4*E*)-*N*-(4-metoxifenil)exa-2,4-dienamida.

$\bar{\nu}$ IV calculado cm <sup>-1</sup>	$\bar{\nu}$ IV experimental cm <sup>-1</sup>	Intensidade IV %	Constante de força	Atribuições
3505	3301	1	8,38	$\nu$ N-H
3105	3050	1	6,66	$\nu$ C <sub>sp<sup>2</sup></sub> -H (C2'-H2'; C3'-H3'; C5'-H5'; C6'-H6')
3076	3006	1	6,54	$\nu$ C <sub>sp<sup>2</sup></sub> -H (C2-H2; C3-H3; C4-H4; C5-H5)
2915	2969	5	5,59	$\nu$ C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -H (C6-H6)
2906	2936	9	5,54	$\nu$ C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -H (C7'-H7')
1662	1664	36	13,0	$\nu$ C=O conjugada
1648	1626	6	8,89	$\nu$ C=C (C4-C5)
1605	1607	5	9,94	$\nu$ C=C (C2'-C3'; C5'-C6')
1601	1596	1	9,62	$\nu$ C=C (C2-C3)
1577	1530	100	7,83	$\delta$ C=C (C6'-C1'-C2'; C5'-C4'-C3')
1500	1507	77	3,25	$\delta$ N-H
1492	1412	17	3,34	$\gamma$ C-H (C2'-H2'; C3'-H3'; C5'-H5'; C6'-H6')
1305	1342	2	1,55	$\gamma$ C-H (C3-H3; C5-H5)
1287	1291	2	1,49	$\rho$ C-H (C2'-H2'; C3'-H3'; C5'-H5'; C6'-H6')
1237	1232	38	4,53	$\nu$ C <sub>sp<sup>2</sup></sub> -O (C4'-O)
1217	1182	38	1,82	$\gamma$ N-H
1030	1140	8	3,88	$\nu$ O-C <sub>sp<sup>3</sup></sub> (O-C7')
989	1003	9	0,68	$\gamma$ C-H (C2-H2; C3-H3; C4-H4; C5-H5)
842	870	1	2,10	$\delta$ C <sub>sp<sup>2</sup></sub> -H e $\delta$ C=C (C3'-C4'-C5')
812	822	1	0,69	$\delta$ C <sub>sp<sup>2</sup></sub> -H (C2'-H2'; C3'-H3'; C5'-H5'; C6'-H6')
770	649	1	1,95	$\delta$ C=C (C6'-C1'-C2')
529	572	1	0,30	$\delta$ N-H

Através dos dados da Tabela 3, p. 40, pode-se confirmar a atribuição das bandas de estiramento de N-H e C=O. Além dessas, outras bandas características das hexa-2,4-dienamidas sintetizadas são as provenientes do estiramento da ligação  $C_{sp^2}$ -H, tanto dos carbonos  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -insaturados e como os do anel aromático, presentes em 3050 e 3006  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente e o estiramento da ligação  $C_{sp^3}$ -H. Nesse caso, os valores de números de onda são iguais a 2969 e 2936  $\text{cm}^{-1}$ , sendo atribuídos às ligações C6-H6 e C7'-H7' respectivamente. O valor de número de onda para a ligação C7'-H7' é menor devido ao fato dela ser mais fraca do que a ligação C6-H6, uma vez que o  $C_{sp^2}$  é um elemento retirador de elétrons mais forte do que o átomo de oxigênio. As bandas provenientes do estiramento da ligação C=C também apresentaram valores de números de onda diferentes para os carbonos  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -insaturados e os do anel aromático, sendo elas presentes em 1596, 1607 e 1626  $\text{cm}^{-1}$ . Os valores são diferentes pois carbonos olefínicos do anel aromático possuem maior valor para a constante de força do que os carbonos de alquenos.

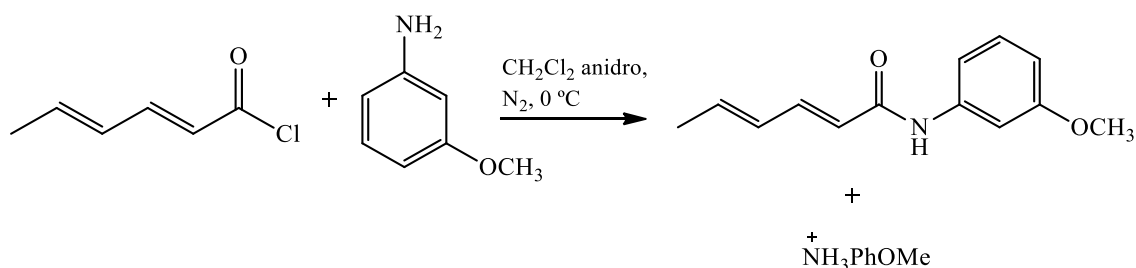
O mesmo efeito de quanto maior a força da ligação maior será o número de onda da banda, pode ser observado para as bandas de estiramento da ligação C-O. A banda em 1232  $\text{cm}^{-1}$  é referente ao estiramento da ligação C4'-O, pois a hibridização  $sp^2$  de C4' fortalece essa ligação, ao passo que a banda referente à ligação O-C7' possui menor número de onda (1140  $\text{cm}^{-1}$ ), pois o átomo de carbono possui hibridização  $sp^3$  e com isso ela é mais fraca.

Outra forma de confirmação da síntese das amidas é por meio da análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectros de massas dos compostos sintetizados.

Devido à alta similaridade dos compostos [2-10] optou-se por discutir apenas os dados espectroscópicos (IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) e espectrométricos (massas) referentes às substâncias [5] e [6] por apresentarem grupos doador e retirador de elétrons, respectivamente, como grupo substituinte no anel aromático. Os espectros no IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e massas obtidos para as demais substâncias [2-4 e 7-10] encontram-se em anexo (p. 101-135). Os dados espectrométricos das mesmas encontram-se descritos nos procedimentos sintéticos (p. 16-24).

### 1.3.1.1 Síntese da (2E,4E)-N-(3-metoxifenil)exa-2,4-dienamida [5]

A síntese da (2E,4E)-N-(3-metoxifenil)exa-2,4-dienamida ocorreu por meio de reação de adição-eliminação entre o cloreto de (2E,4E)-hexa-2,4-dienoíla formado *in situ* e a *m*-anisidina, onde o átomo de cloro foi substituído pelo nitrogênio da amina (Esquema 5, p. 42).



Esquema 5 - Esquema da reação de obtenção da (2*E*,4*E*)-*N*-(3-metoxifenil)exa-2,4-dienamida [5].

Analisando o espectro no infravermelho do composto [5] (Figura 14, p. 43), verifica-se a presença de uma banda aguda em  $3301\text{ cm}^{-1}$  proveniente do estiramento da ligação N-H, duas bandas em  $2960$  e  $2929\text{ cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento da ligação  $C_{sp^3}\text{-H}$  dos grupos metilas presentes na molécula e uma banda fraca em  $3091\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação  $C_{sp^2}\text{-H}$ . Verifica-se também a presença de uma banda moderada em  $1659\text{ cm}^{-1}$  proveniente do estiramento da ligação C=O de amidas. Este valor é mais baixo em relação às amidas saturadas ( $1670\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$ ) porque os elétrons  $\pi$  estão deslocalizados com os carbonos insaturados e com os elétrons não-ligantes do átomo de nitrogênio, o que faz com que a ligação C=O fique mais fraca e com isso apresente menor caráter de dupla, e conseqüentemente, menor número de onda (BARBOSA, 2008).

Verifica-se também na Figura 14, bandas com  $\bar{\nu}$  igual a  $1598\text{ cm}^{-1}$ , característica de deformação angular da ligação N-H,  $1538\text{ cm}^{-1}$  proveniente do estiramento da ligação C=C do anel aromático, uma banda forte em  $1154\text{ cm}^{-1}$  devido ao estiramento da ligação  $C_{sp^2}\text{-O}$  e uma em  $1040\text{ cm}^{-1}$  proveniente do estiramento da ligação O- $C_{sp^3}$ . As bandas de estiramento C-O também apresentam dois valores de número de onda conforme verificado para o composto [4] (Tabela 3, p. 40).

Além dessas, verifica-se também a presença de uma banda moderada em  $769\text{ cm}^{-1}$  devido à deformação angular da ligação C-H e uma banda em  $685\text{ cm}^{-1}$  proveniente da deformação angular fora do plano da ligação N-H (BARBOSA, 2008).

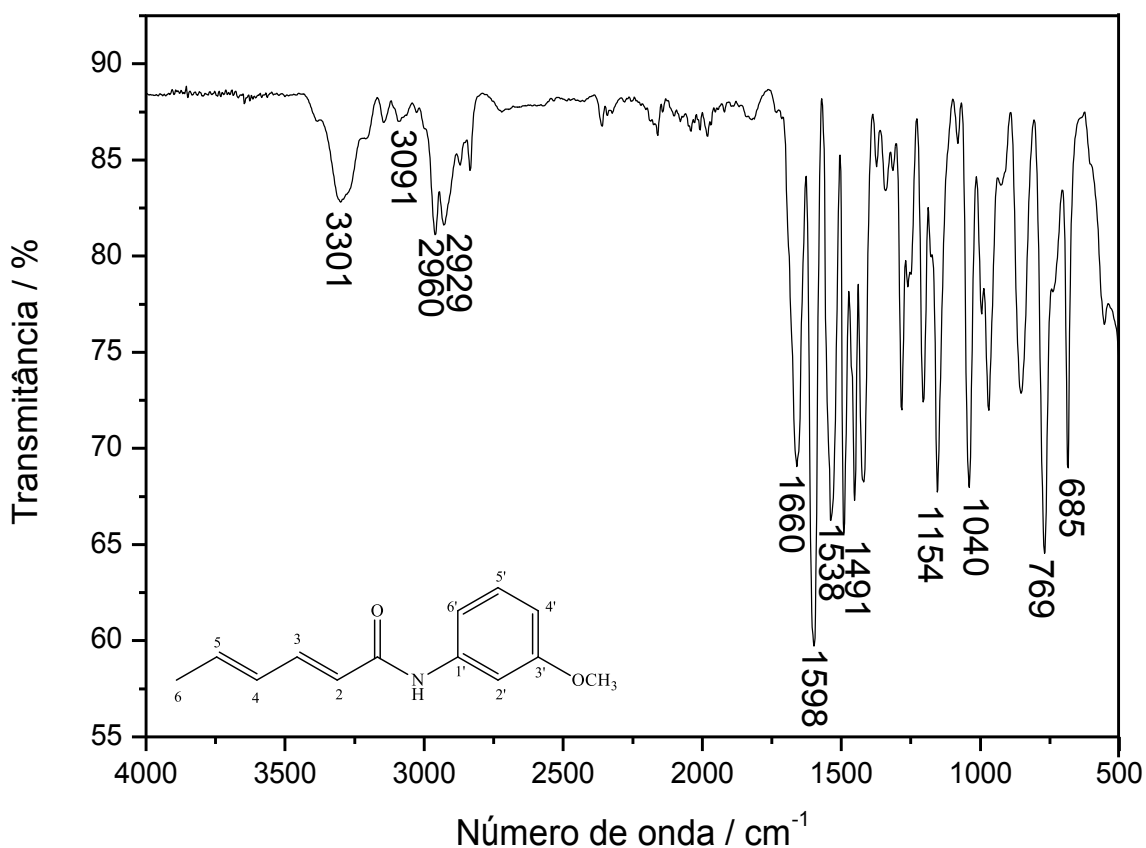


Figura 14 - Espectro no IV (ATR) da (2E,4E)-N-(3-metoxifenil)hexa-2,4-dienamida [5].

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto [5] (Figura 15, p. 44), o sinal mais desblindado, simpleto em  $\delta$  7,73, foi atribuído ao N-H devido ao efeito da anisotropia da ligação C=O e do anel aromático que desblindam esse hidrogênio. O segundo sinal mais desblindado em  $\delta$  7,38, que também é um simpleto, foi atribuído ao H2'. Como ele está próximo a átomos muito eletronegativos (O e N), o efeito de desblindagem é mais efetivo nesse átomo de hidrogênio em relação aos demais ligados a carbonos olefínicos. O sinal em  $\delta$  7,29, observado como duplo duplete, foi atribuído a H3 devido aos acoplamentos entre H3 e H2 ( $J = 15$  Hz) e entre H3 e H4 com  $J = 9$  Hz. Já o tripleto em  $\delta$  7,18 foi atribuído a H5' pelo acoplamento entre H5' com H4' e H6' ( $J = 8,1$  Hz). Os dupletos em  $\delta$  6,64 e 7,03 representam os hidrogênios H4' e H6', respectivamente, devido aos acoplamentos entre H4'/H5' e H6'/H5' com  $J = 9$  Hz, valor típico para acoplamento entre hidrogênios *orto*. A presença do substituinte metoxila no anel aromático, que é um grupo ativante, ocasiona um aumento de densidade eletrônica nos hidrogênios *orto* e *para* em relação a esse substituinte devido à deslocalização dos elétrons  $\pi$ , isso provoca maior blindagem desses hidrogênios em relação ao que está na posição *meta*, nesse caso o H5' (PAVIA, 2012).

O sinal observado como multipeto em  $\delta$  6,00 – 6,20 integrado para dois hidrogênios foi atribuído a H4 e H5 devido aos acoplamentos H4/H3, H4/H5 e H5/H6. Os sinais em  $\delta$  5,91 ( $J = 15$  Hz) e 1,82 ( $J = 6$  Hz), observados como dupletos, foram atribuídos aos hidrogênios H2 e H6 respectivamente. E o simpleto em  $\delta$  3,76, integrado para três hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios do grupo metoxila (PAVIA, 2012).

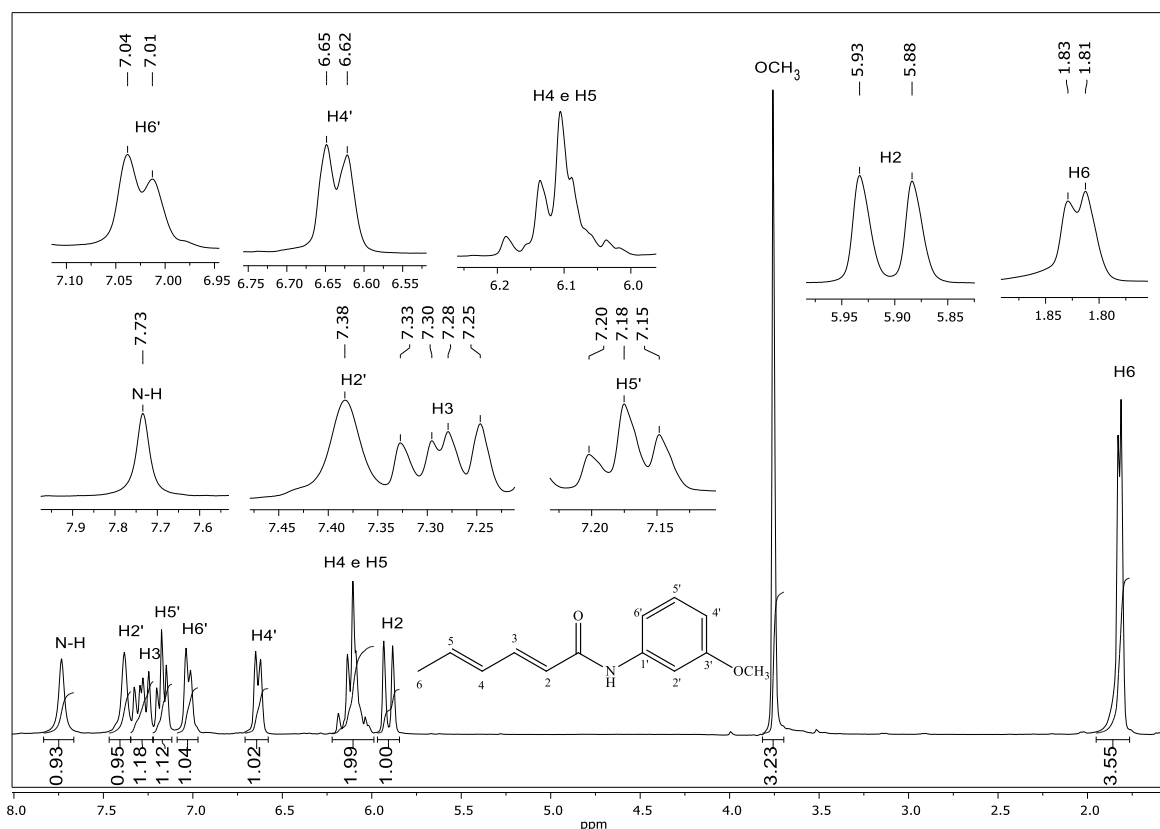


Figura 15 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) de (2E,4E)-N-(3-metóxi-fenil)hexa-2,4-dienamida [5].

Observando o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 16, p. 45), verifica-se a presença de sinais característicos das hexa-2,4-dienamidas. O primeiro sinal é o do C6 presente em  $\delta$  18,6 ppm. Os demais são referentes aos carbonos olefínicos, sendo eles em  $\delta$  110,2 (C2), 129,6 (C4 e C5) e 142,7 (C3). O sinal de C3 apresenta maior deslocamento químico devido à deslocalização dos elétrons  $\pi$  e também pelo efeito de anisotropia do grupo carbonila, o que causa a desblindagem desse sinal.

O sinal em  $\delta$  55,2 foi atribuído ao carbono do grupo metoxila e os sinais presentes em  $\delta$  105,5, 112,1 e 121,6 foram atribuídos a C4', C6' e C5' respectivamente. O sinal de C5' apresenta maior deslocamento químico devido à presença do grupo metoxila na posição *meta* do anel benzênico. Como esse grupo é doador de elétrons, ele blinda os átomos de carbono na

posição *orto* e *para* em relação a esse substituinte devido à deslocalização dos pares de elétrons livres do oxigênio com os elétrons  $\pi$  do anel aromático. Os demais sinais presentes na região de carbonos olefínicos,  $\delta$  138,9, 139,4 e 160,0, foram atribuídos a C2', C1' e C3'. O sinal do C3' apresenta maior deslocamento químico em relação aos demais por estar ligado diretamente ao oxigênio que é um átomo muito eletronegativo. Já o sinal em  $\delta$  164,8 foi atribuído ao carbono carbonílico.

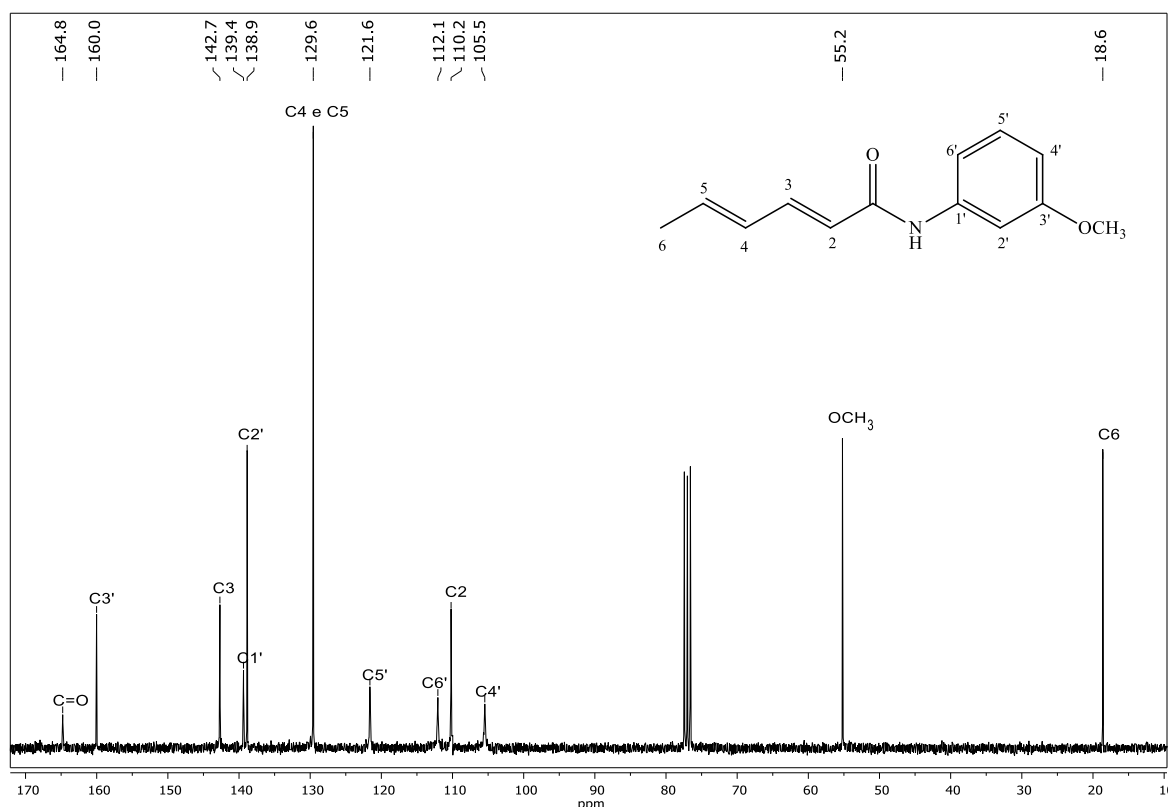
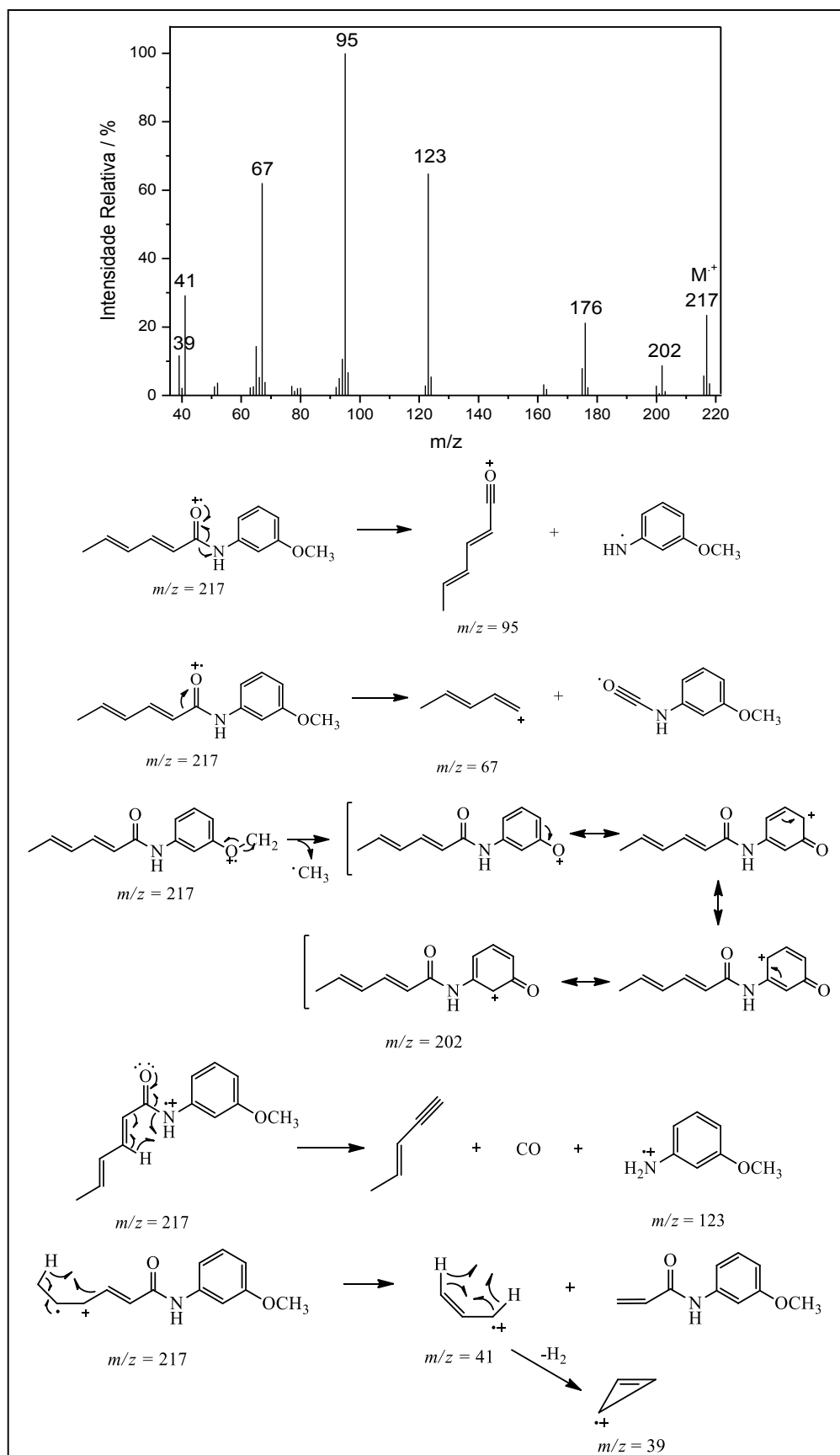


Figura 16 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$  ppm) da  $(2E,4E)$ - $N$ -(3-metóxi-fenil)exa-2,4-dienamida [5].

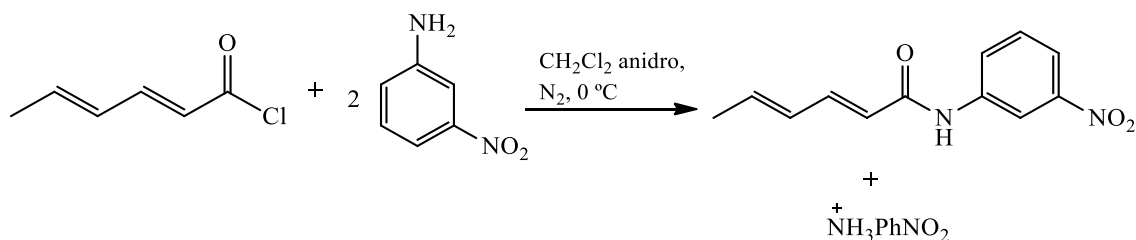
Alguns dos principais picos observados no espectro de massas do composto [5] são originados a partir da clivagem da ligação  $\alpha$ -carbonílica C-N da amida e C-C da cadeia alquila (Esquema 6, p. 46). O pico base,  $m/z = 95$ , é formado após a clivagem da ligação C-N. Outra fragmentação principal das amidas é a proveniente do rearranjo de McLafferty ( $m/z = 123$ ).



Esquema 6 - Espectro de massas (IE, 70 eV) e principais processos de fragmentação do composto [5].

### 1.3.1.2 Síntese da (2E,4E)-N-(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida [6]

A síntese da (2E,4E)-N-(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida também ocorreu por meio de reação de adição-eliminação, da mesma forma do que com os demais compostos. Neste caso o átomo de cloro do cloreto de (2E,4E)-hexa-2,4-dienoíla foi substituído pelo átomo de nitrogênio da 3-nitroanilina (Esquema 7).



Esquema 7 - Esquema da reação de obtenção da (2E,4E)-N-(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida [6].

Analisando o espectro no IV do composto [6] (Figura 17, p. 48), verifica-se a presença de uma banda aguda em 3251 cm<sup>-1</sup> característica de estiramento da ligação N-H de amidas. Verifica-se também a presença de bandas com número de onda em 3031 e 2945 cm<sup>-1</sup> provenientes do estiramento das ligações C<sub>sp2</sub>-H e C<sub>sp3</sub>-H, respectivamente. Já a banda em 1658 cm<sup>-1</sup> é característica do estiramento da ligação C=O de amidas, a banda em 1629 cm<sup>-1</sup> é referente ao estiramento da ligação C=C de dienos *trans* também verificada nos espectros no IV dos demais compostos e a banda em 1609 cm<sup>-1</sup> é referente ao estiramento da ligação C=C do anel aromático. Já a banda forte em 1525 cm<sup>-1</sup> foi atribuída à deformação angular da ligação N-H de amidas. As bandas em 1429 e 1341 cm<sup>-1</sup> são provenientes do estiramento assimétrico e simétrico do grupo NO<sub>2</sub> respectivamente, já as bandas fortes em 991, 799 e 731 cm<sup>-1</sup> são características da deformação angular fora do plano de C-H de alquenos (observada no isômero *trans*) e do anel aromático respectivamente. E a banda em 670 cm<sup>-1</sup> é devido à deformação angular fora do plano da ligação N-H (BARBOSA, 2008; PAVIA, 2012).

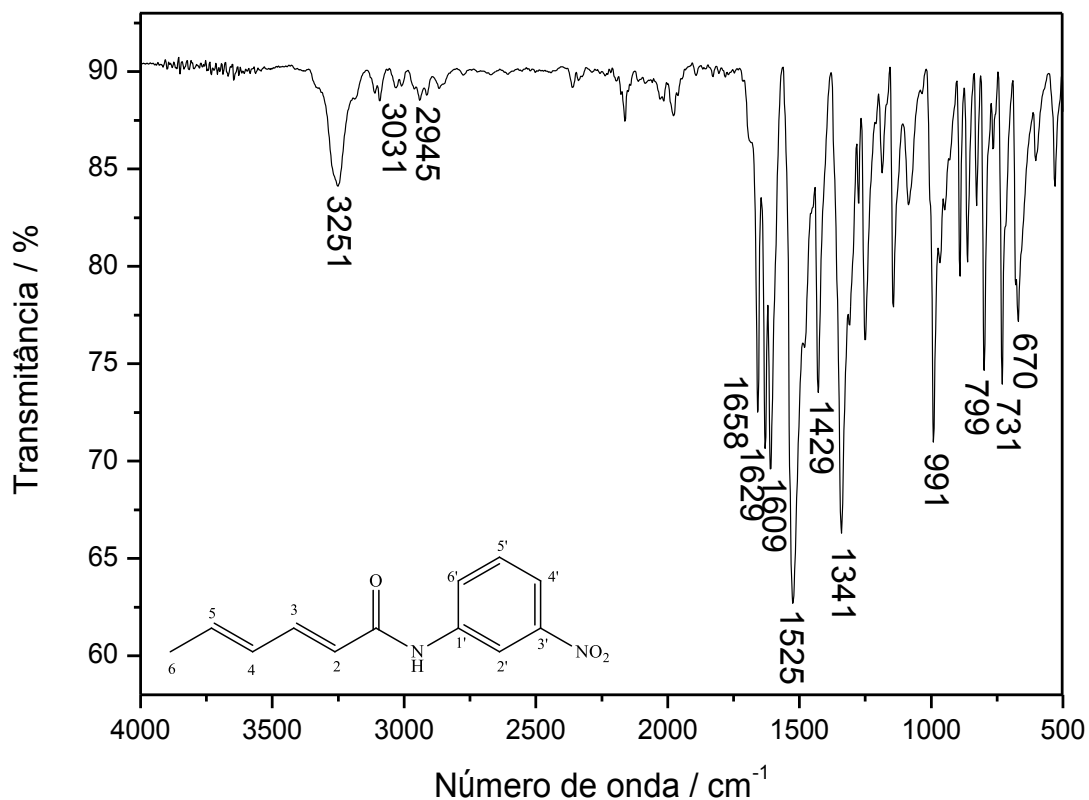


Figura 17 - Espectro no IV (ATR) de *(2E,4E)-N-(3-nitrofenil)hexa-2,4-dienamida* [6].

Através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de *(2E,4E)-N-(3-nitrofenil)hexa-2,4-dienamida* [6], Figura 18, p. 49, foi verificado a presença dos sinais característicos das hexa-2,4-dienamidas conforme já citado no item 1.3.1.1 (p. 43). São eles: os dupletos em  $\delta$  1,88 e 5,93 que foram atribuídos aos hidrogênios H6 e H2 respectivamente, haja vista que o primeiro sinal está integrado para três hidrogênios e o segundo para um, com  $J = 15$  Hz, que é um valor característico de acoplamentos entre hidrogênios olefínicos com estereoquímica *trans*; o multipletto em  $\delta$  6,16 – 6,24, integrado para dois hidrogênios, que foi atribuído a H4 e H5 e o multipletto em  $\delta$  7,31 – 7,43, integrado para um hidrogênio, atribuído a H3.

Os demais sinais verificados nesse espectro são característicos de hidrogênios ligados a carbonos olefínicos, porém agora do anel aromático. O tripletto em  $\delta$  7,48, integrado para um hidrogênio, foi atribuído a H5' pois esse sinal apresenta  $^3J = 9$  Hz que é um valor típico de acoplamentos entre hidrogênios *orto* no anel. Já os duplos dupletos em  $\delta$  7,94 e 8,02, integrados para um hidrogênio cada, foram atribuídos a H4' e H6' respectivamente, pois a presença de um substituinte retirador de elétrons, grupo nitro, promove a desblindagem desses hidrogênios devido à deslocalização dos elétrons  $\pi$ . O sinal de H6' apresenta maior deslocamento químico por estar próximo à carbonila e com isso, sofre o efeito de anisotropia (PAVIA *et al.*, 2012).

O tripleto em  $\delta$  8,43 foi atribuído ao hidrogênio H2', pois como está próximo a átomos eletronegativos (nitrogênio e grupo nitro) sofre um maior efeito de desblindagem em relação aos demais e o simpleto em  $\delta$  7,77 foi atribuído ao N-H.

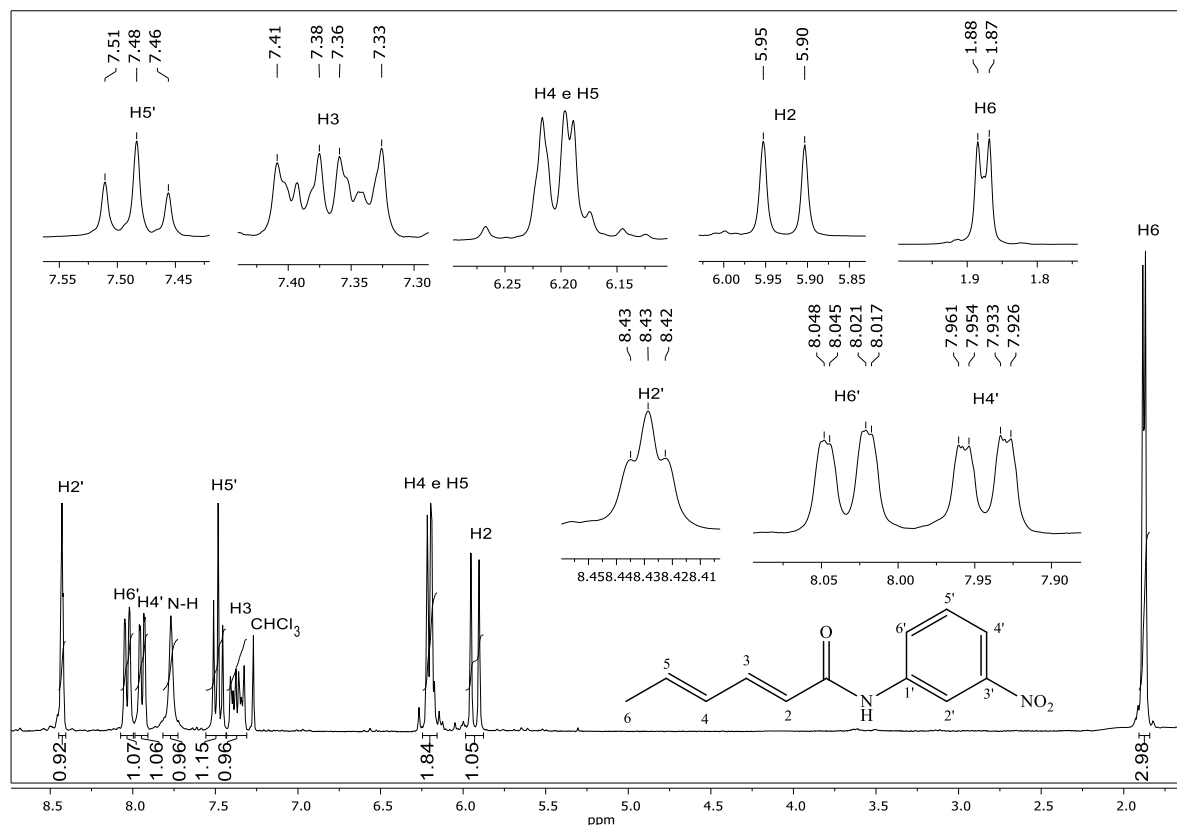


Figura 18 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) de (2E,4E)-N-(3-nitrofenil)hexa-2,4-dienamida [6].

Avaliando o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto [6] (Figura 19, p. 50) foi possível novamente verificar a presença de sinais característicos de carbonos olefínicos das hexa-2,4-dienamidas, também citado no item 1.3.1.1. Esses sinais são os dos carbonos C2, C4, C5 e C3 estando eles presentes em  $\delta$  114,6, 120,6, 125,6 e 144,0 respectivamente. O sinal de C3 apresenta maior deslocamento químico devido à deslocalização dos elétrons  $\pi$  com a carbonila e também pelo efeito de anisotropia do grupo carbonila que causa a desblindagem desse sinal. Além desses, outro sinal característico é o do C6 presente em  $\delta$  18,7.

O sinal em  $\delta$  118,7 foi atribuído a C5' e os sinais em  $\delta$  129,4 e 129,8 foram atribuídos a C4' e C6' respectivamente, pois a presença de grupos retiradores de elétrons no anel aromático promovem a desblindagem dos carbonos na posição *orto* e *para* em relação ao substituinte por meio da deslocalização dos elétrons  $\pi$  do anel com o mesmo. Nesse caso, os átomos de carbono 4' e 6' estão nessas posições em relação ao grupo nitro. Já o sinal em  $\delta$  139,3 foi atribuído a

C1' e o sinal em  $\delta$  148,5 a C3', pois como o grupo nitro é mais eletronegativo do que o N da amida, ele retira maior densidade eletrônica de C3' fazendo com que esse sinal apresente maior deslocamento químico no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do que o C1'.

Por último, o sinal presente em  $\delta$  164,9 foi atribuído ao carbono carbonílico da amida.

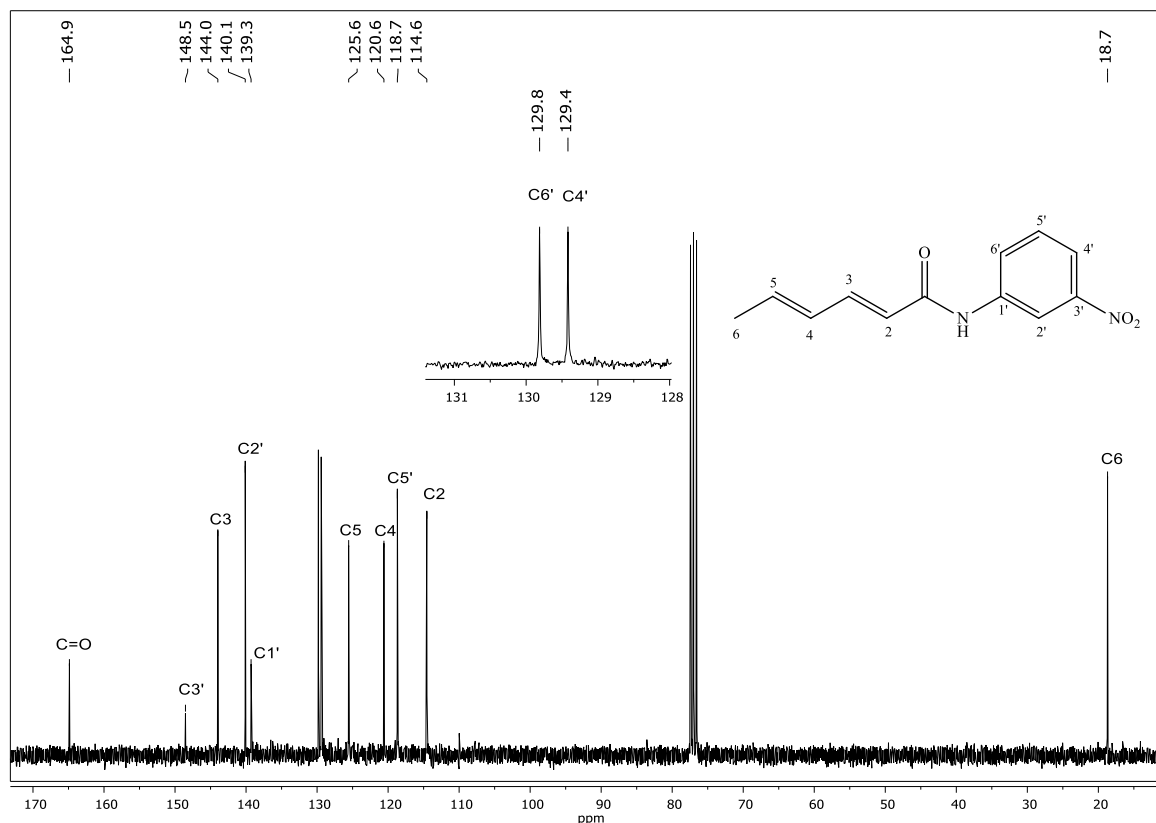
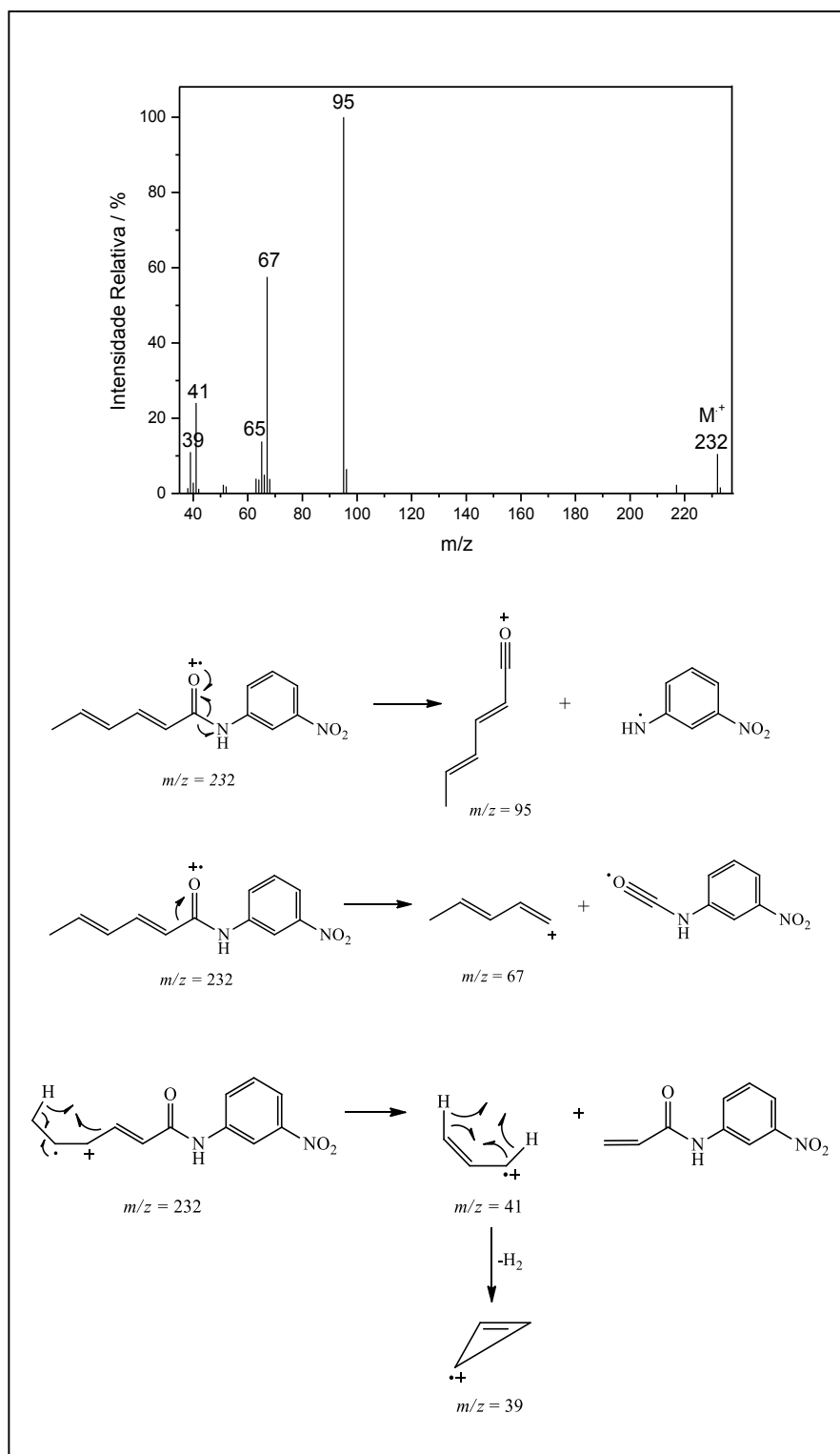


Figura 19 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$  ppm) da (2E,4E)-N-(3-nitrofenil)exa-2,4-dienamida [6].

As principais fragmentações sofridas pelas hexa-2,4-dienamidas também podem ser verificadas através do espectro de massas do composto [6] (Esquema 8, p. 51). Conforme verificado anteriormente, o pico base também é o pico com  $m/z = 95$ , que é formado após a clivagem da ligação C-N.



Esquema 8 - Espectro de massas (IE, 70 eV) e principais fragmentações sofridas pelo composto [6].

### 1.3.2 Síntese dos compostos [11–19]

As ligações amidas, além de estarem presentes em diversos compostos com atividades herbicidas, inseticidas, antifúngicas e antimicrobianas (COUDERCHET *et al.*, 1998; MARQUES *et al.*, 2010; NARASIMHAN *et al.*, 2007), também estão presentes em uma variedade de moléculas comercializadas como medicamentos. Dentre os quais pode-se citar a atorvastatina que bloqueia a produção de colesterol, lisinopril que é um inibidor da enzima conversora de angiotensina e valsartan que bloqueia os receptores da angiotensina-II, esses dois medicamentos são empregados em tratamentos de hipertensão arterial (VALEUR & BRADLEY, 2009; RIBEIRO & FLORENCIO, 2000; OIGMAN & FRITSCH, 1998).

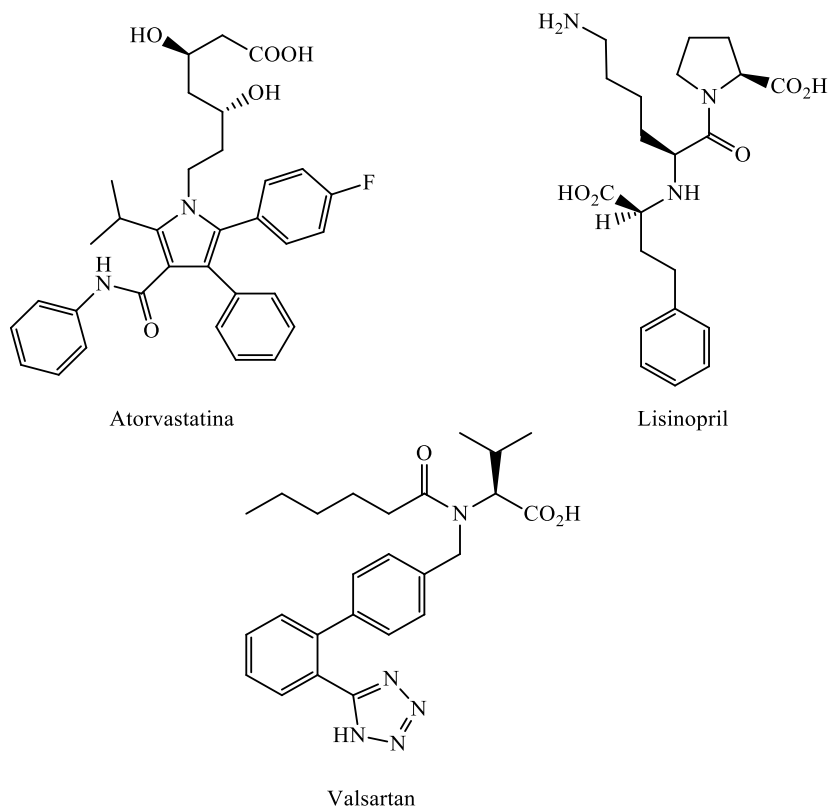
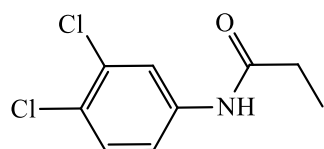
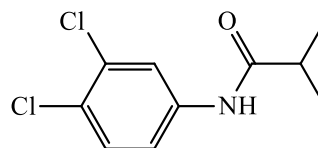


Figura 20 - Fórmulas estruturais de Atorvastatina, Lisinopril e Valsartan.

Huffman e Allen relataram elevada atividade herbicida como pós-emergente de *N*-(3,4-diclorofenil)propanamida e *N*-(3,4-diclorofenil)isobutilamida contra plantas de milho (*Zea mays*), algodão (*Gossypium sp.*), feijão (*Phaseolus vulgaris*), *Lolium perene*, *Convolvulus arcensis*, *Ipomea purpurea*, mostarda (*Brassica kaber*) e *Amaranthus retroflexus* (HUFFMAN & ALLEN, 1960).



*N*-(3,4-diclorofenil)propanamida



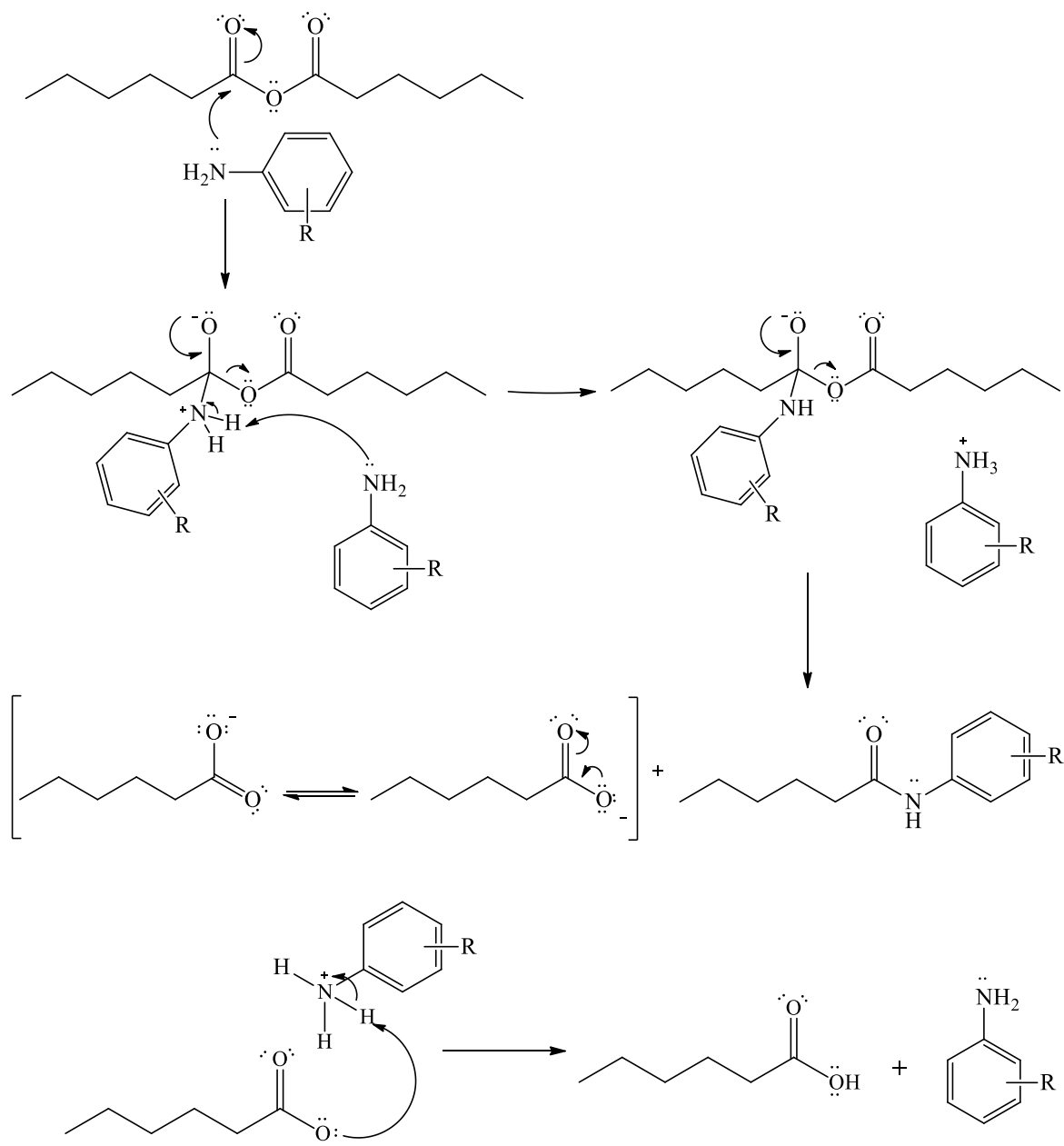
*N*-(3,4-diclorofenil)isobutilamida

Figura 21 - Fórmulas estruturais de *N*-(3,4-diclorofenil)propanamida e *N*-(3,4-diclorofenil)isobutilamida.

Tipicamente, essas ligações são formadas a partir de um ácido carboxílico e uma amina, sendo o ácido convertido em um derivado mais reativo, por exemplo seu respectivo cloreto de ácido conforme descrito no item 1.3.1 (p. 36). Entretanto, além de empregar cloretos de ácidos, anidridos também podem ser utilizados para a síntese de amidas, uma vez que são o segundo derivado mais reativo de ácidos carboxílicos (VALEUR & BRADLEY, 2009; VOLHARDT & SCHORE, 2004).

Nesse contexto, foram realizados a síntese de amidas saturadas [11-19] empregando como material de partido o anidrido hexanóico. O mecanismo para a síntese desses compostos está representado no Esquema 9 (p. 54), onde primeiramente o par de elétrons livre do nitrogênio ataca o carbono carbonílico do anidrido formando um intermediário tetraédrico. Em seguida, uma molécula de amina remove um dos prótons ligados ao átomo de nitrogênio, seguido por restituição da ligação carbonílica e liberação do íon carboxilato para a formação da amida correspondente. Esse íon após reação ácido-base, remove o próton da amina protonada restituindo assim um dos reagentes (CLAYDEN *et al.*, 2001).

Dentre os compostos sintetizados, [13, 17, 18 e 19] foram purificados por meio de coluna cromatográfica e recristalização com misturas de solventes orgânicos. Os demais foram purificados somente por coluna de adsorção.



Esquema 9 - Mecanismo de síntese dos compostos [11–19] (CLAYDEN *et al.*, 2001, p. 283).

A confirmação da síntese das amidas pode ser verificada pela comparação dos espectros no IV. Para exemplificação, será comparado os espectros no IV do anidrido hexanóico (espectro superior) e da (2*E*,4*E*)-*N*-(4-metilfenil)exanamida [11] (espectro inferior) (Figura 22, p. 55).

Analisando o espectro no IV do composto [11] verifica-se a presença de uma banda aguda em 3302 cm<sup>-1</sup> característica da ligação N-H de amidas. Outra banda característica é a da ligação C=O, em 1657 cm<sup>-1</sup>.

Já no espectro no IV do anidrido hexanóico, verifica-se a presença de uma banda forte em 1816 cm<sup>-1</sup> proveniente do estiramento da ligação C=O de anidridos. O valor para o  $\bar{\nu}$  dessa banda é menor no caso das amidas, porque ocorre o deslocamento do par de elétrons livres do

átomo de nitrogênio com a carbonila diminuindo o seu caráter de dupla ligação (BARBOSA, 2008).

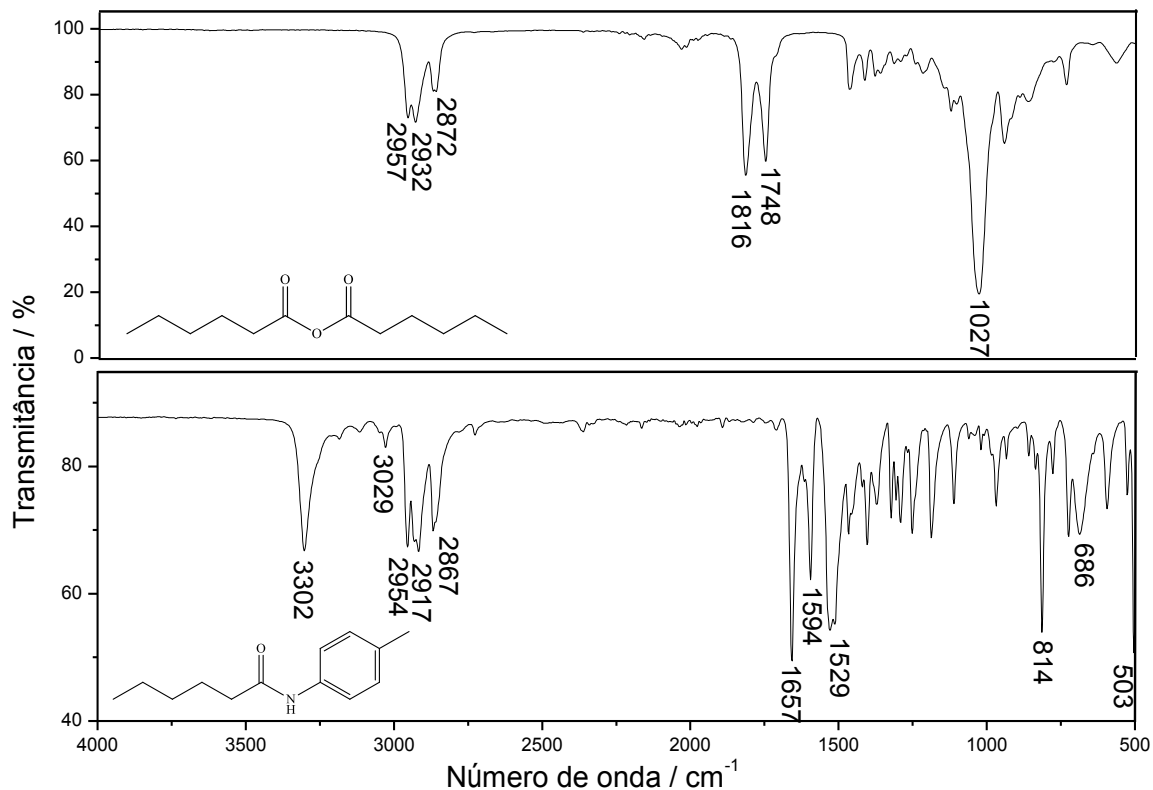


Figura 22 - Espectro no infravermelho (ATR) do anidrido hexanóico (espectro superior) e da *N*-(4-metilfenil)exanamida (espectro inferior).

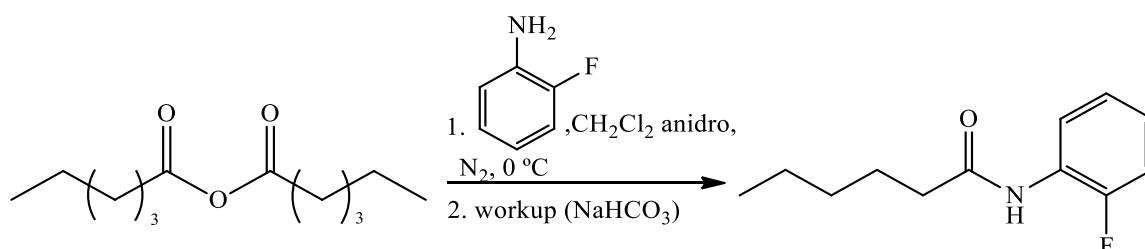
Como os compostos são análogos, contém apenas substituintes diferentes no anel aromático, optou-se por descrever apenas a caracterização do composto [16] que contém o átomo de flúor como substituinte. Não será comparado a presença de um substituinte doador e retirador de elétrons, uma vez que já foi discutido nos itens 1.3.1.1 e 1.3.1.2.

Os espectros no IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e massas obtidos para as demais substâncias [11–15 e 17–19] encontram-se em anexo (p. 137-174). Os dados espectrométricos das mesmas encontram-se descritos nos procedimentos sintéticos (p. 27-35).

### 1.3.2.1 Síntese da *N*-(2-fluorofenil)exanamida [16]

A síntese da *N*-(2-fluorofenil)exanamida ocorreu por meio de reação de adição-eliminação, onde ocorre o ataque nucleofílico do par de elétrons livres presentes no nitrogênio

da 2-fluoroanilina ao carbono carbonílico, seguido por deslocalização do par de elétrons  $\pi$  da dupla ligação (C=O). Posteriormente, ocorre remoção de um próton pela amina, restituição da carbonila, eliminação do grupo hexanoato e conseqüentemente formação da amida desejada. Após reação ácido-base entre o carboxilato e a amina protonada, obtém-se o ácido e a amina correspondentes conforme verificado no Esquema 9 (p. 54).



Esquema 10 - Esquema da reação de obtenção da *N*-(2-fluorofenil)exanamida [16].

Analisando o espectro no infravermelho do composto [16] (Figura 23, p. 57), verifica-se a presença de uma banda aguda em  $3274\text{ cm}^{-1}$  característica do estiramento da ligação N-H de amidas e duas bandas em  $2933$  e  $2870\text{ cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento assimétrico e simétrico respectivamente, das ligações  $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$  da cadeia alifática saturada presente na molécula. Verifica-se também a presença de uma banda fraca em  $3068\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação  $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ , uma banda em  $1675\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação C=O de amidas saturadas, uma banda moderada em  $1618\text{ cm}^{-1}$  proveniente do estiramento da ligação C=C e uma banda forte em  $1538\text{ cm}^{-1}$  característica do estiramento da ligação N-H. Já a banda em  $1453\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída à deformação angular fora do plano de  $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}_2$ , as bandas em  $1178$  e  $723\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas ao estiramento e deformação angular da ligação C-F respectivamente, e a banda em  $747\text{ cm}^{-1}$  é proveniente da deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel 1,2-dissubstituído (BARBOSA, 2008).

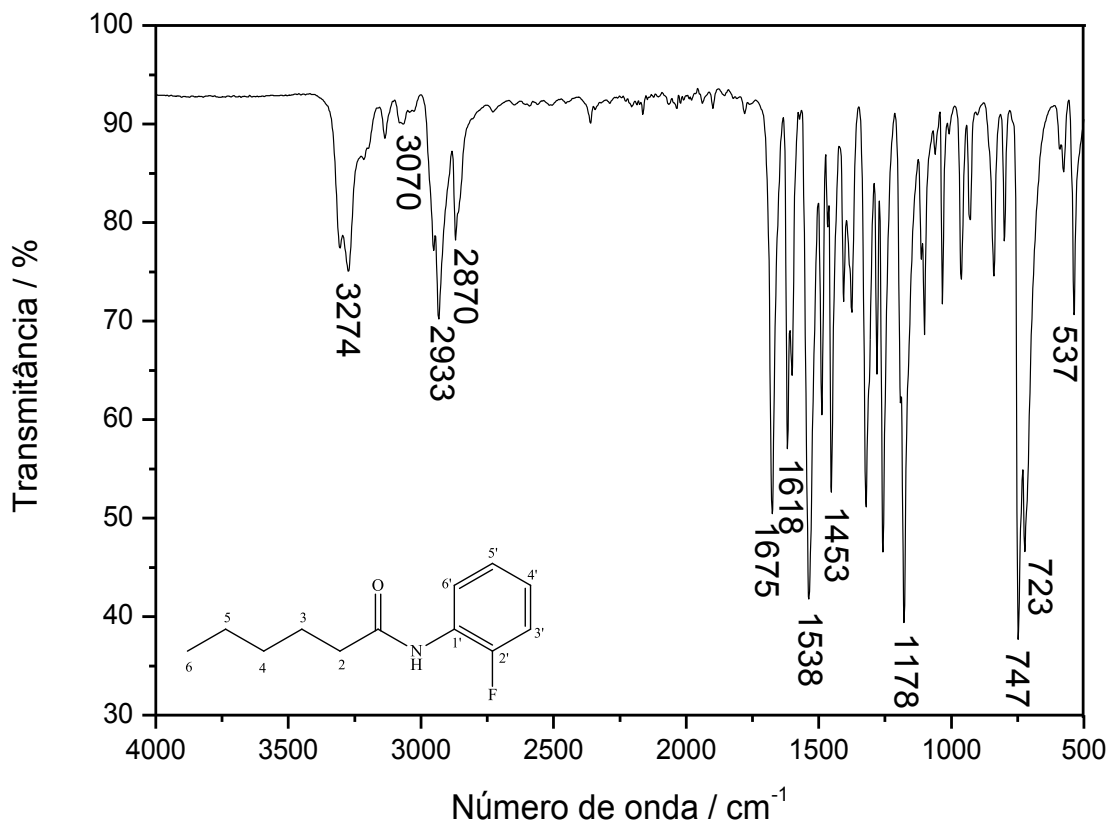


Figura 23 - Espectro no IV (ATR) de *N*-(2-fluorofenil)exanamida [16].

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto [16] (Figura 24, p. 58) verifica-se a presença de um sinal (triplete largo) em  $\delta$  0,92, integrado para três hidrogênios e atribuído a H6, devido ao acoplamento com H5 ( $J = 7$  Hz). Esse sinal encontra-se alargado devido ao fenômeno denominado acoplamento virtual, onde devido a presença de cadeias carbônicas saturadas os sinais provenientes entre dois acoplamentos apresentam deslocamentos químicos muito próximos, e com isso podem se sobrepor gerando multipletos ou o alargamento dos mesmos. Esse efeito acontece quando o valor de  $\Delta\nu/J$  (variação do deslocamento químico dos sinais sobre a constante de acoplamento) é menor do que 8 (SILVERSTEIN, 2005).

O multipletto em  $\delta$  1,30 – 1,44, integrado para quatro hidrogênios, é ocasionado pela sobreposição dos sinais de H4 e H5. Essa sobreposição dos sinais ocorre devido ao acoplamento virtual. Já o quinteto largo em  $\delta$  1,65 – 1,85 foi atribuído a H3 e o triplete em  $\delta$  2,40, integrado para dois hidrogênios, foi atribuído a H2 pelo acoplamento com H3 ( $J = 8$  Hz). Esse sinal também é alargado devido ao efeito de acoplamento virtual.

Os sinais presentes na região de hidrogênio ligados a  $\text{C}_{sp2}$  gerado pelos acoplamentos entre H3', H4' e H6' foram observados como multipletos ( $\delta$  6,98 – 7,18), não sendo possível obter os valores para as constantes de acoplamento devido à sobreposição dos mesmos. Já o

simpleto em  $\delta$  7,41 foi atribuído ao hidrogênio da ligação N-H. E o tripleto em  $\delta$  8,33, integrado para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio 5' devido ao acoplamento com H4' e H6' ( $J = 8$  Hz).

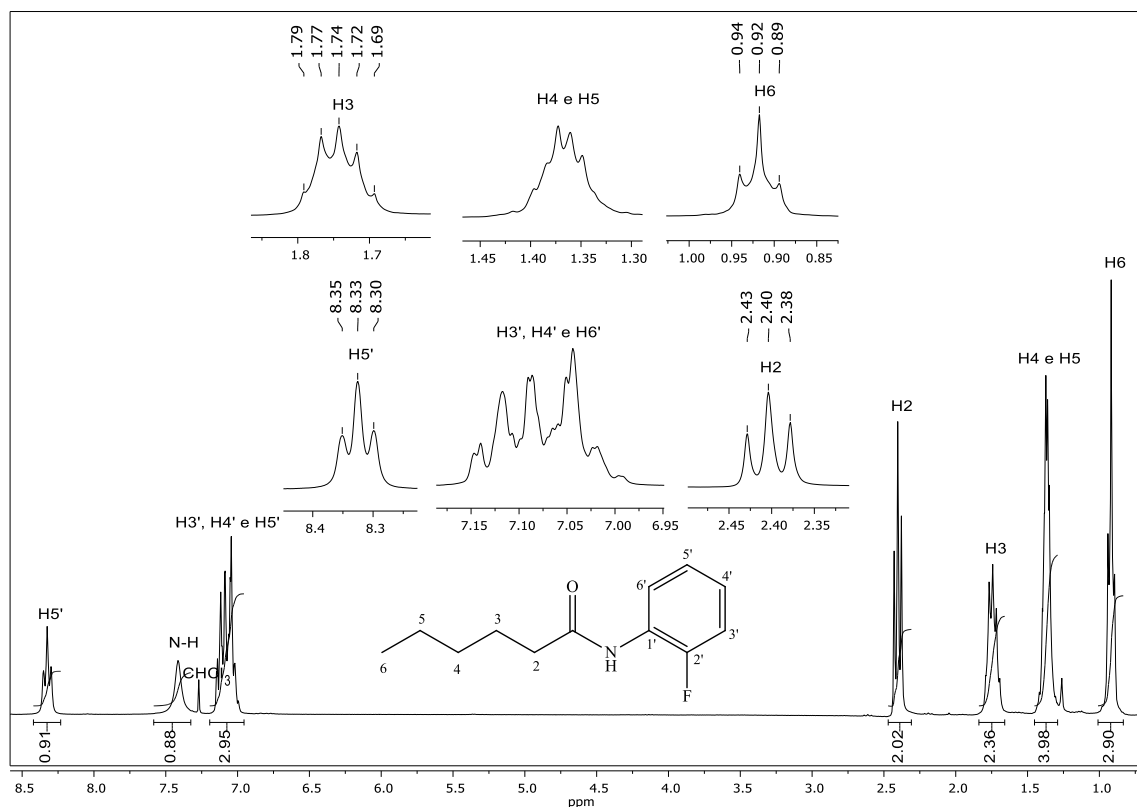


Figura 24 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) de *N*-(2-fluorofenil)exanamida [16].

Como o átomo de  $^{19}\text{F}$  possui o mesmo *spin* nuclear de um próton, ele é capaz de realizar acoplamento heteronuclear com o  $^{13}\text{C}$  podendo ocorrer por uma, duas e três ligações (PAVIA *et al.*, 2012; SILVERSTEIN, 2005).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto [16], Figura 25, p. 59, esses acoplamentos podem ser verificados através dos dupletos em  $\delta$  114,7, 124,1, 124,5, 126,4 e 152,3 ppm. Esses sinais foram atribuídos de acordo com os valores das constantes de acoplamento, haja vista que os acoplamentos com menores números de ligações possuem maiores valores de  $J$  (PAVIA, 2012 & SILVERSTEIN, 2005).

O duplete em  $\delta$  152,3 com  $J = 240$  Hz foi atribuído a C2', pois esse valor é típico para acoplamento entre  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  ligados diretamente. Já o duplete em  $\delta$  126,4 ( $J = 15$  Hz) foi atribuído a C1', uma vez que é um dos sinais mais desblindados por estar ligado diretamente ao átomo de nitrogênio, que é um elemento eletronegativo. O sinal em  $\delta$  114,7 ( $J = 22,5$  Hz)

foi atribuído a C3', devido ao fato de estar acoplando com o  $^{19}\text{F}$  a duas ligações e os sinais em  $\delta$  124,1 ( $J = 7,5$  Hz) e 124,5 ( $J = 3,75$  Hz), a C6' e C4' respectivamente.

Já os demais sinais verificados no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  13,9, 22,4, 25,2, 31,3, 37,7, 121,7 e 171,5 foram atribuídos aos carbonos C6, C5, C3, C4, C2, C5' e C=O, respectivamente. Sendo esse último com valor de deslocamento químico típico de carbonila de amidas (PAVIA *et al.*, 2012 & SILVERSTEIN, 2005). O sinal de C5' foi atribuído uma vez que o mesmo é o único carbono olefínico que apresentou um simpleto como sinal no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , já que o mesmo não acopla com o átomo de flúor por estar distante a quatro ligações.

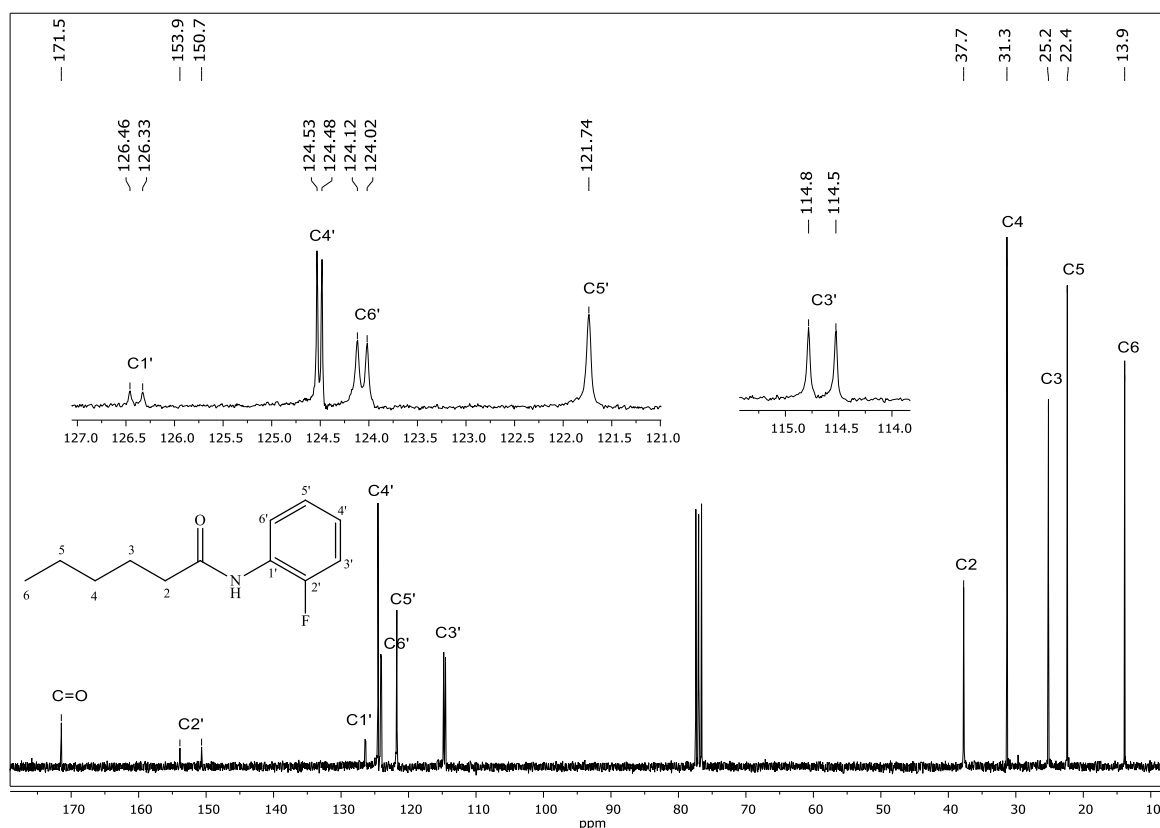


Figura 25 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$  ppm) de *N*-(2-fluorofenil)exanamida [16].

As atribuições dos sinais presentes nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  podem ser confirmadas por meio das correlações obtidas entre os sinais de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  nos experimentos de HSQC e HMBC.

Pelo mapa de contorno HSQC (Figura 26, p. 60), pode-se verificar a correlação dos sinais dos hidrogênios e carbonos ligados diretamente. Assim, por meio desse, foi possível confirmar que o tripleto em  $\delta$  8,33 observado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  é referente a H5' uma

vez que o mesmo apresentou uma mancha de correlação com o sinal de C5'. Além desse, foi possível confirmar a atribuição dos sinais dos carbonos saturados, sendo o sinal mais blindado no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  correspondente a C6, seguido pelos sinais de C5, C3, C4 e C2.

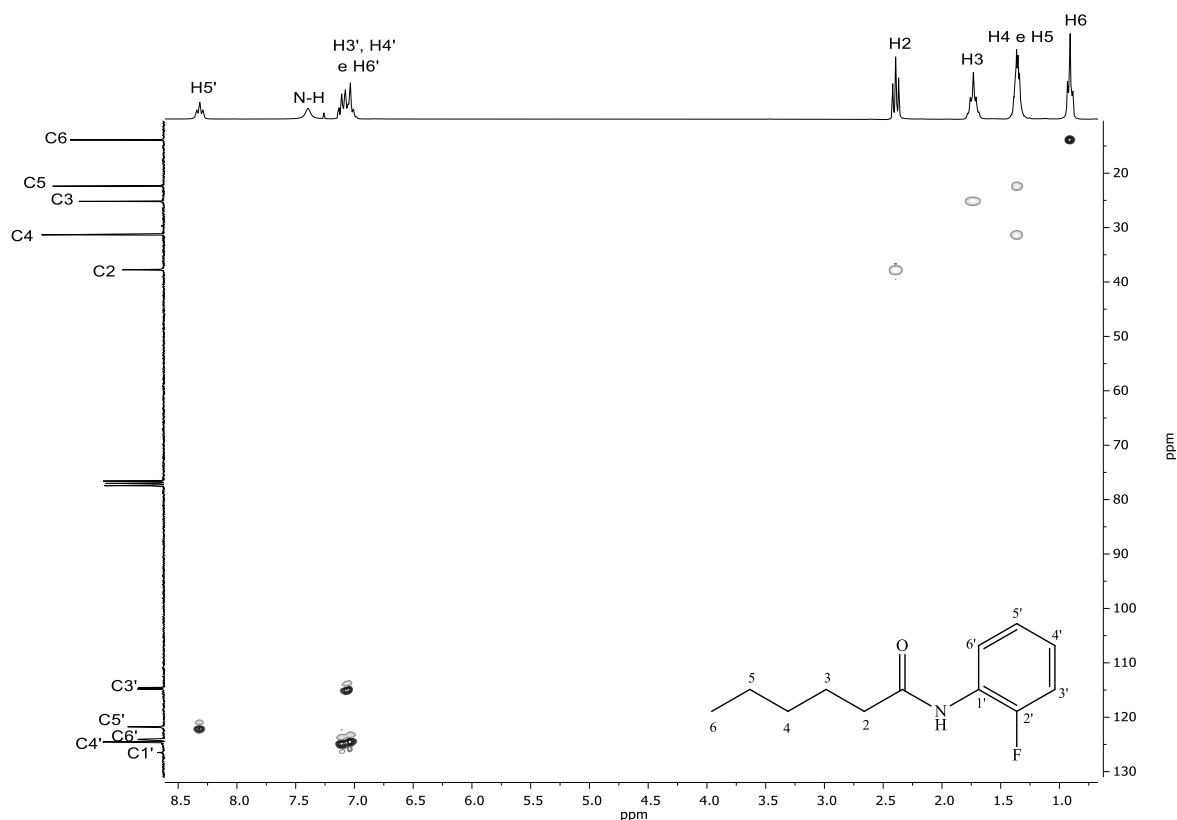


Figura 26 - Mapa de contorno HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de *N*-(2-fluorofenil)exanamida [16].

A confirmação da atribuição dos demais sinais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto [16] foi realizada por meio da análise do mapa de contorno HMBC (Figura 27, p. 61), uma vez que os sinais de C1', C3', C4' e C6' apresentaram valores distintos para as constantes de acoplamento.

Logo, analisando a Figura 27 foi possível verificar a presença de manchas de correlação entre o sinal de H4' com o sinal de C3', entre o sinal de H3' e C4', entre o sinal de H6' com C1' e o sinal de H3' e C2' todas por meio de  $^2J$ . Com isso, pode-se concluir que os dupletos em  $\delta$  126,4, 124,5, 124,1 e 114,7 são referentes a C1', C4', C6' e C3' respectivamente.

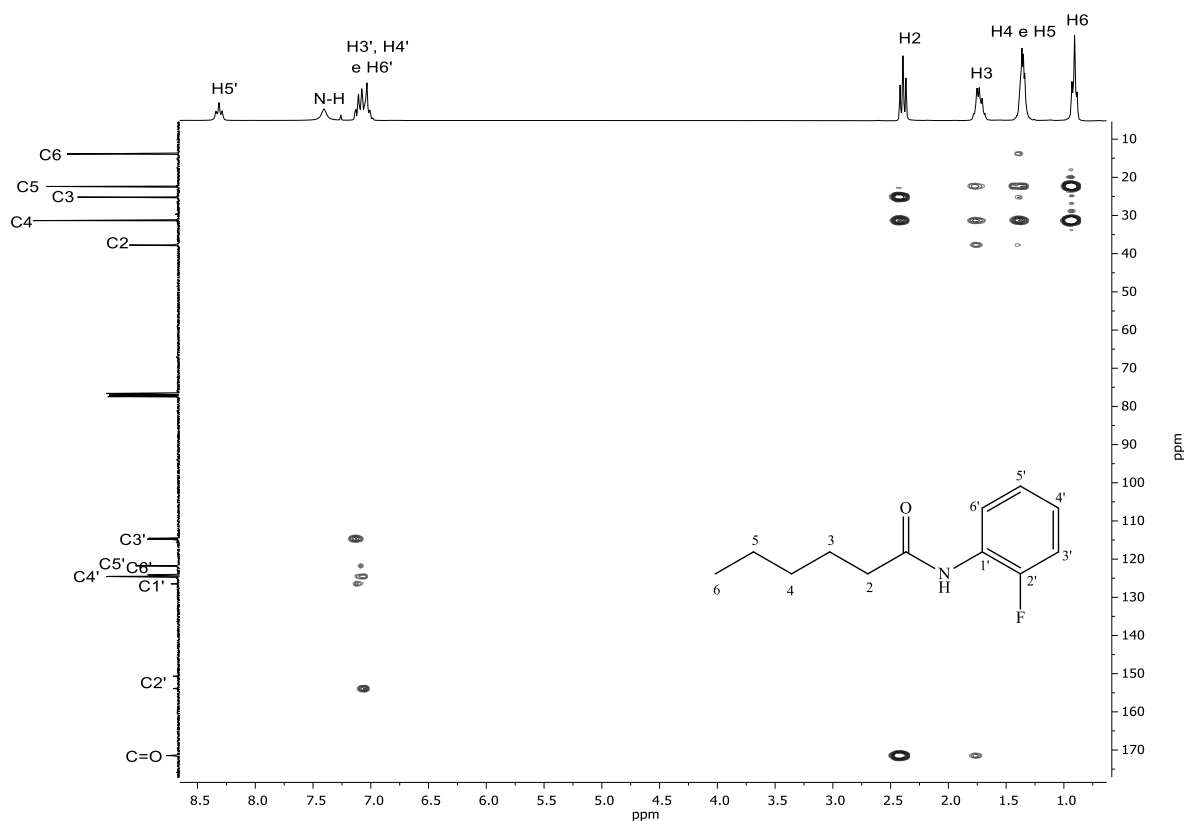
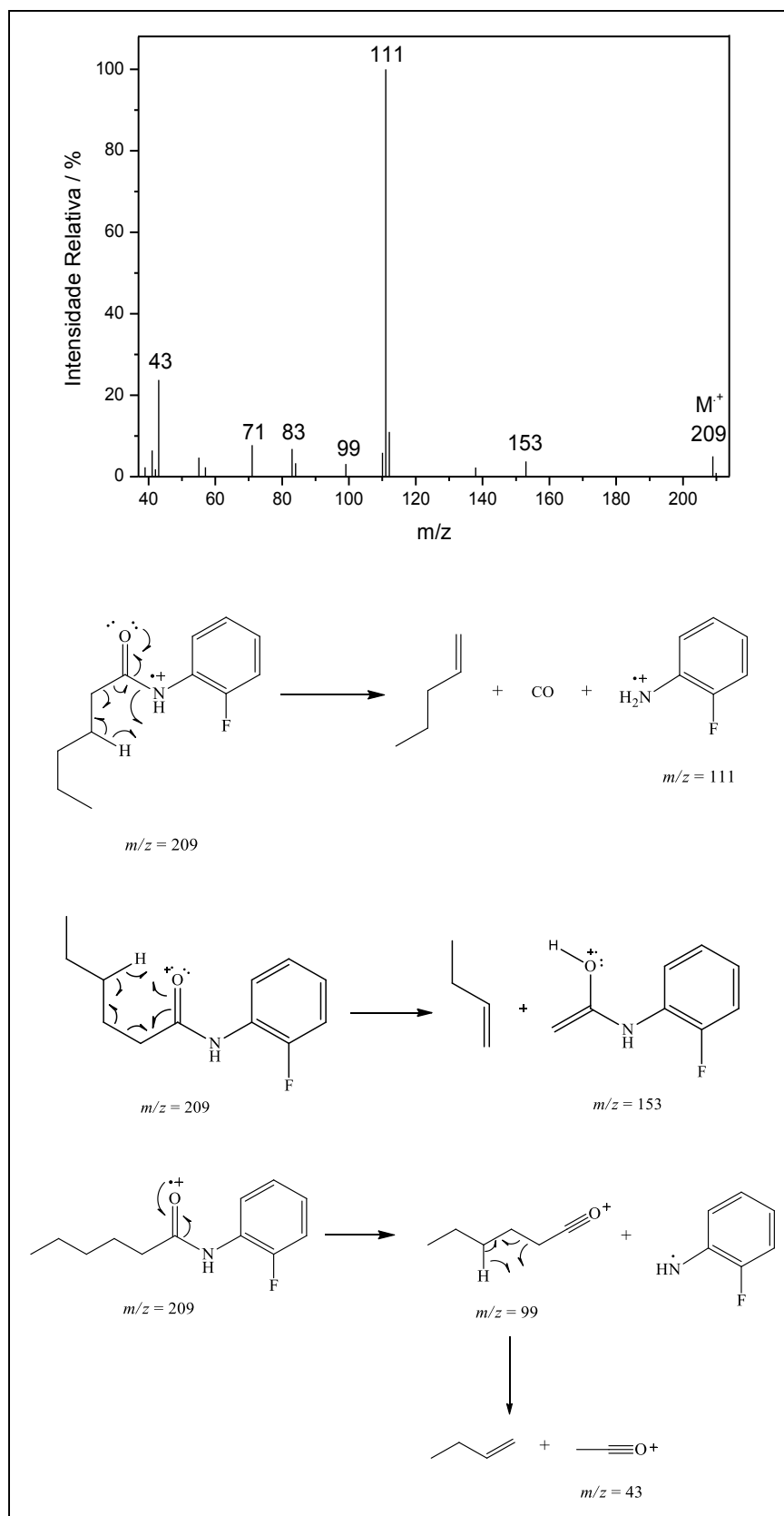


Figura 27 - Mapa de contorno HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de *N*-(2-fluorofenil)exanamida [16].

A massa molecular da amida [16] pode ser confirmada devido à presença do pico do íon molecular ( $m/z = 209$ ) com intensidade de 5% em relação ao pico base ( $m/z = 111$ ) no espectro de massas, Esquema 11 (p. 62).

As principais fragmentações sofridas por essa amida ocorrem por meio da segmentação  $\alpha$ , que envolve a perda do radical amino e formação do íon acílio, e também por meio do rearranjo de McLafferty (PAVIA *et al.*, 2012).



Esquema 11 - Espectro de massas (IE, 70 eV) e principais fragmentações do composto [16].

## 1.4 CONCLUSÃO

Nessa primeira etapa do trabalho foram sintetizadas 18 amidas, sendo 9 derivadas do ácido (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienóico e 9 derivadas do anidrido hexanóico. Os rendimentos dessas reações variaram de 36 a 91 % para obtenção das hexa-2,4-dienamidas [2-10] e de 45 a 98 % para as hexanamidas [11-19]. Não foi encontrado na literatura artigos científicos descrevendo a síntese das amidas [3], [5], [7], [8], [9], [10], [16], [17] e [18], no entanto a empresa “Aurora Fine Chemicals” (Disponível em: <[http:// www.aurorafinechemicals.com](http://www.aurorafinechemicals.com)> e acessado em: 23/03/2016) comercializa todas as amidas sintetizadas nesse trabalho pelo preço de \$ 1290,00 (um mil duzentos e noventa dólares) para 25 g de substância. Logo, nenhum dos compostos sintetizados são inéditos.

## CAPÍTULO 2

### AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DAS AMIDAS

#### 2.1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a agricultura obteve um elevado crescimento devido a altos investimentos tecnológicos os quais proporcionaram elevados índices de produtividade dos alimentos em geral. Porém, existem diversos fatores que interferem de maneira negativa nessa produtividade, um deles é a presença de plantas daninhas nas lavouras (VASCONCELOS *et al.*, 2012).

Segundo Silva & Silva (2007) diversas são as definições para as plantas daninhas, mas em um conceito amplo, elas são definidas como espécies que prejudicam determinada atividade humana, seja de forma direta ou indireta. Elas prejudicam de forma direta ao reduzirem a qualidade do produto comercial, por exemplo, tubérculos de tiririca (*Cyperus rotundus*) que se desenvolveram dentro de tubérculos de batata (*Solanum tuberosum*) e a presença de sementes de picão-preto (*Bidens pilosa*) junto à fibra do algodão; além disso elas podem intoxicar animais domésticos em pastagens, por exemplo, cavalinha (*Equisetum pyramidale*), algodoeiro-bravo (*Ipomoea fistulosa*), chibata (*Arrabidaea bilabiata*), entre outras, que podem levar os animais à morte (SILVA & SILVA, 2007).

Além desses existem os prejuízos causados de forma indireta, dentre os quais pode-se citar a hospedagem de organismos nocivos a espécies vegetais cultivadas, diminuição da eficiência de máquinas e aumento das perdas durante a colheita, como acontece com a *Mucuna pruriens*, que é um infestante comum das lavouras de milho, feijão e cana-de-açúcar. A um leve contato nessa planta, os tricomas de suas folhas se rompem e liberam toxinas que provocam inflamações na pele do trabalhador o que dificulta a colheita manualmente (SILVA & SILVA, 2007).

Em média, cerca de 30 a 40 % dos prejuízos na produção agrícola mundial são atribuídos à interferência das plantas daninhas (OLIVEIRA & CONSTANTIN, 2001). Sendo que para a produção de milho esses valores variam de 35 – 83 % (SAFDAR *et al.*, 2015) e na cultura do melão, dependendo do grau da infestação, elas podem proporcionar perdas de até 100% na produtividade dos frutos comercializáveis (TEÓFILO *et al.*, 2012).

As plantas daninhas necessitam para seu desenvolvimento de água, luz, nutriente e espaço, ou seja, dos mesmos fatores exigidos pela cultura. Entretanto, quando se desenvolvem em um mesmo local, as plantas daninhas estabelecem um processo competitivo no qual não é benéfico para a cultura, haja vista que elas possuem maior habilidade de capturar os recursos do meio ambiente. Além disso, possuem a capacidade de germinar, desenvolver e reproduzir em condições adversas, como em lugares com déficit hídrico, salinidade, solos ácidos ou alcalinos e temperaturas pouco propícias (VASCONCELOS *et al.*, 2012; OLIVEIRA & CONSTANTIN, 2001). Para exemplificação, cerca de 20 – 30 % do custo de produção de uma lavoura se deve ao controle das plantas daninhas (SILVA & SILVA, 2007).

Uma das formas de diminuir as perdas nas lavouras causadas por essas plantas é por meio de seu controle, suprimindo o seu crescimento e/ou reduzindo o número desses organismos nas plantações. Entre os métodos de controle estão o preventivo, cultural, mecânico, químico e biológico (VARGAS & ROMAN, 2006).

Controle preventivo consiste no uso de práticas que visem a prevenção do ingresso, estabelecimento, reinfestação e disseminação das plantas daninhas em áreas de plantio. As principais medidas preventivas são a aquisição de sementes registradas ou certificadas, pois assim tem-se a garantia de um produto livre de sementes de plantas infestantes; a produção de mudas em substratos livres da contaminação dessas plantas; a escolha de local para a área de plantio, evitando áreas infestadas com plantas daninhas; e o uso de água de irrigação livre de contaminação com essas plantas (VARGAS & ROMAN, 2006; RONCHI *et al.*, 2010).

Já o controle cultural consiste no uso de práticas culturais que promovam a sobreposição do desenvolvimento da cultura sobre as plantas daninhas. Dentre essas práticas, pode-se destacar o plantio de variedades de sementes de boa qualidade, devidamente tratadas e que sejam adaptadas às condições climáticas e do solo do local de plantio; preparação adequada do solo; plantio em época correta, utilizando espaçamentos e arranjos das plantas adequados para as diferentes variedades e adubações de plantio balanceadas (RONCHI *et al.*, 2010; MELANDER *et al.*, 2005).

O controle mecânico baseia-se no uso de equipamentos que eliminam as plantas daninhas através do efeito físico; o controle químico compreende o uso de herbicidas para o controle ou eliminação de plantas daninhas e o biológico consiste no emprego de um organismo para reduzir a densidade da população de outro, por exemplo o controle das pastagens no Kuai, uma das ilhas que compõem o Havaí (um dos 50 estados dos Estados Unidos), em 1967 que estavam sendo infestadas por “Kolomona” (*S. surattensis*). Nesse caso foi empregado um fungo

patogênico (*Acremonium* sp.) para o controle dessa planta daninha. Esse foi o primeiro exemplo de sucesso do uso de um fungo patogênico empregado como um bioherbicida (VARGAS & ROMAN, 2006; BALE *et al.*, 2008; TRUJILLO, 2005).

Dentre os métodos citados anteriormente, o controle químico é o mais empregado nas grandes lavouras, como na do milho por exemplo. Os agricultores raramente empregam os demais métodos de controle (VARGAS & ROMAN, 2006).

Segundo Silva & Costa (2012), herbicidas são definidos como produtos destinados a eliminar ou impedir o crescimento de plantas daninhas. Eles são classificados de acordo com sua atividade (contato ou sistêmicos), uso (aplicados no solo como pré- ou pós-emergente) e modo de ação sobre o mecanismo bioquímico da planta. São classificados também como seletivos, no qual atuam unicamente na praga preservando a cultura, e não seletivos, que destroem todas as plantas (SILVA & COSTA, 2012).

Dentre os herbicidas seletivos, destaca-se a tolerância da cana-de-açúcar ao 2,4-D, do milho ao atrazina, do feijão ao fomesafen e da soja ao imazetapir. E aos não-seletivos, tem-se o glifosato, conforme já citado nesse trabalho (item 1.1), paraquat e diquat por exemplo (Figura 28, p. 66) que atuam indiscriminadamente sobre todas as espécies de plantas (SILVA & SILVA, 2007).

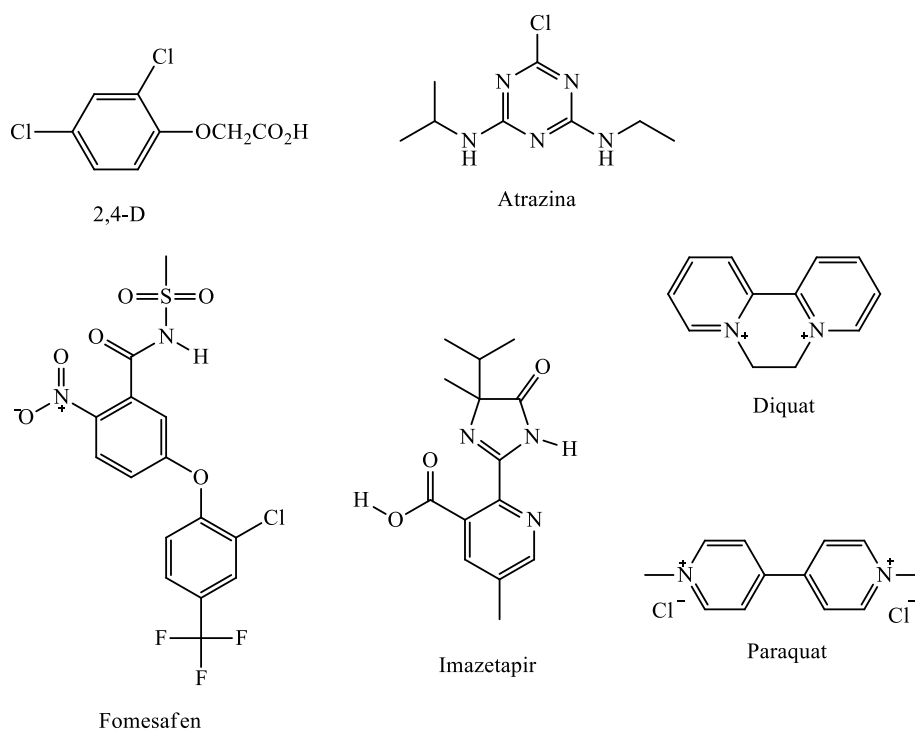
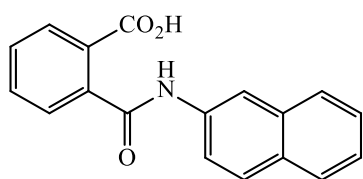


Figura 28 - Fórmulas estruturais dos herbicidas 2,4-D, atrazina, fomesafen, imazetapir, diquat e paraquat.

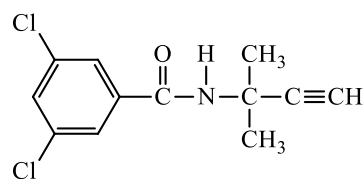
As amidas são compostos orgânicos muito empregados como herbicidas. Propanil ou 3,4-dicloropropionanilida (Figura 5, p. 4) é empregado na cultura de arroz irrigado contra *Ischaemum rugosum*, *Panicum rivulare* e *Panicum* sp., *Brachiaria* sp., tiririca (*Cyperus rotundus*), junça ou junquinho-mansa (*Cyperus esculentus*) e capim arroz (*Echinochloa crusgalli*) (SANTOS *et al.*, 2000).

Amidas obtidas por meio da reação de acoplamento entre acetonitrila [4-(fenilsubstituído)tiazol-2-il] e aril isocianatos catalisada por 4-dimetilaminopiridina (DMAP) exibiram atividade herbicida de mais de 70 % contra as raízes de *Echinochloa crusgalli* na concentração de 100 mg/mL (WENG *et al.*, 2013).

Naptalam (Alanap<sup>®</sup>) é usado como spray pré-emergente para controlar a germinação de mudas de gramíneas e ervas daninhas de folhas largas. Ele atua bloqueando o crescimento do ácido indolacético, hormônio regulador do crescimento das plantas. Pronamida (Kerb<sup>®</sup>) é usado como um herbicida seletivo pré- e pós-emergente também para plantas daninhas gramíneas e de folhas largas em uma ampla gama de culturas (CREMLYN, 1991; WARE, 1999).



Naptalam (Alanap<sup>®</sup>)



Pronamida (Kerb<sup>®</sup>)

Figura 29 - Fórmulas estruturais dos herbicidas Naptalam e pronamida.

Diante disso, nessa parte do trabalho foi realizado ensaios com sementes de alface, cebola, pepino e picão-preto a fim de avaliar a atividade herbicida das amidas sintetizadas na primeira parte desse trabalho.

## 2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.2.1 Ensaio Herbicida

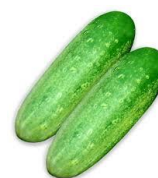
A atividade fitotóxica das amidas [2-19] foi avaliada empregando as sementes de alface (*Lactuca sativa*), cebola (*Allium cepa*), pepino (*Cucumis sativus*) e picão-preto (*Bidens pilosa*) (Figura 30, p. 68).



alface (*Lactuca sativa*)



cebola (*Allium cepa*)



pepino (*Cucumis sativus*)



picão-preto (*Bidens pilosa*)

Figura 30 - Ilustrações das plantas nos quais as sementes foram empregadas no ensaio biológico.

Em placas de Petri de 90 mm de diâmetro contendo papel de germinação foram distribuídas 20 sementes de cebola, 20 de alface e 50 sementes de picão-preto e adicionado 5,0 mL das soluções teste em cada placa. As mesmas foram identificadas, lacradas com plástico filme e levadas à câmara de germinação (B.O.D.) a 25 °C, na ausência de luz por 120 horas (5 dias).

Os bioensaios com sementes de pepino foram realizados conforme descrito anteriormente, porém empregando placas de Petri de 145 mm de diâmetro, 20 sementes e aplicação de 9,0 mL das soluções teste.

Os experimentos foram realizados em triplicatas nas concentrações de 500 µM, 300 µM, 200 µM, 100 µM e 50 µM, sendo as soluções preparadas empregando solução aquosa de 0,3 % (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO).

Para o preparo das soluções, inicialmente calculou-se a massa necessária dos compostos [2-19] para o preparo de uma solução aquosa de 500 µM de acordo com (1).

$$m = C.MM.V \tag{1}$$

onde  $C$  é a concentração da solução,  $MM$  é a massa molar do composto e  $V$  é o volume da solução.

Entretanto, como as soluções aquosas a serem preparadas precisavam conter 0,3 % (v/v) de DMSO, a massa calculada em (1) deveria ser dissolvida em um certo volume de DMSO e em seguida, a solução (composto + DMSO) seria transferida para um balão volumétrico contendo água destilada fervida e completado o seu volume para obter a solução na concentração desejada contendo 0,3 % (v/v) de DMSO. Porém, DMSO é um solvente viscoso e por isso não é possível transferir o volume total do mesmo, uma vez que gotículas desse solvente ficam aderidas às paredes do recipiente. Logo para o preparo das soluções, foi necessário a utilização de um maior valor de massa para cada composto e acrescentado um volume maior de solvente para a sua dissolução. Posteriormente, o volume necessário de DMSO foi pipetado para o balão volumétrico contendo água destilada fervida e completado o seu volume para o preparo da mesma.

Para exemplificação, considerando o preparo de 100 mL de uma solução aquosa de [2] na concentração de 500  $\mu\text{M}$  contendo 0,3 % (v/v) de DMSO, a massa necessária de [2] seria:

$$m = 500 \cdot 10^{-6} \text{ molL}^{-1} \cdot 201 \text{ g mol}^{-1} \cdot 0,1 \text{ L}$$
$$m = 10,05 \text{ mg}$$

Como a solução tem que ter 0,3 % (v/v) de DMSO,

$$V_{\text{DMSO}} = 0,3\% \cdot V_{\text{solução}} \tag{2}$$
$$V_{\text{DMSO}} = \frac{0,3}{100} \cdot 100 \text{ mL} = 0,3 \text{ mL} = 300 \mu\text{L}$$

Logo, 10,05 mg de [2] deveria ser dissolvido em 300  $\mu\text{L}$  de DMSO. Porém, como é necessário o uso de maior volume desse solvente, considerando um volume total de DMSO igual a 320  $\mu\text{L}$  a massa de [2] a ser medida é:

$$m = \frac{10,05 \text{ mg}}{300 \mu\text{L}} \cdot 320 \mu\text{L}$$
$$m = 10,72 \text{ mg}$$

Portanto, para o preparo de 100 mL de uma solução aquosa de [2] na concentração de 500 µM contendo 0,3 % de DMSO foi medido 10,72 mg de [2], solubilizado com 320 µL de DMSO, em seguida pipetou-se 300 µL dessa solução para um balão de 100 mL contendo água destilada fervida e completado o seu volume. As soluções foram colocadas em sonicador UNIQUE MaxiCleaner 1400 para a sua completa solubilização.

As demais soluções foram preparadas por meio da diluição da solução de maior concentração empregando (3).

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2 \quad (3)$$

onde  $C_1$  é a concentração da solução 1,  $V_1$  é o volume da solução 1,  $C_2$  é a concentração da solução 2 e  $V_2$  é o volume da solução 2.

Porém, alguns compostos não foram totalmente solúveis em algumas concentrações (presença de sólidos nos balões), mesmo as soluções sendo colocadas em sonicador. Para esses casos foram empregadas suspensões dos mesmos conforme especificado na Tabela 4 (p. 70) e para o preparo das demais foi repetido o procedimento de pesagem dos compostos conforme descrito anteriormente, porém considerando a nova concentração desejada e assim por diante até que se obtivesse a completa solubilidade da mesma.

Tabela 4 - Solubilidade das amidas em solução de DMSO 0,3 % (v/v).

Amidas	Concentrações / µM				
	500	300	200	100	50
[2]	-	-	-	+	+
[3]	-	+	+	+	+
[4]	-	-	-	+	+
[5]	-	-	+/-	+	+
[6]	-	-	+	+	+
[7]	-	-	+	+	+
[8]	-	-	-	+	+
[9]	-	-	-	+	+
[10]	-	-	-	+	+
[11]	-	-	+	+	+
[12]	+	+	+	+	+
[13]	+/-	+	+	+	+
[14]	+	+	+	+	+
[15]	+	+	+	+	+
[16]	+	+	+	+	+
[17]	-	-	+	+	+

[18]	-	-	+/-	+	+
[19]	-	-	-	+	+

+ solúvel; - insolúvel; +/- parcialmente solúvel.

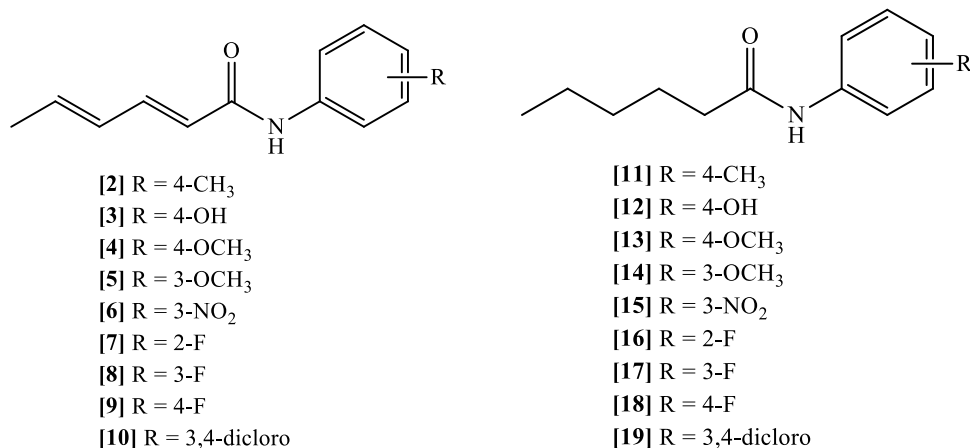


Figura 31 - Representação geral das amidas [2-19].

Após o período de crescimento, as placas foram congeladas a 0 °C por 24 h para facilitar o manuseio das plântulas na próxima etapa. Em seguida, as mesmas foram colocadas em placa fotográfica, retirado sua fotografia (Figura 32, p. 71) e o comprimento da parte aérea e radicular das plântulas foram medidos em programa PHOTOMED 1.0.



Figura 32 - Foto das plântulas de pepino obtidas para a suspensão de 500 µM do composto [7].

A porcentagem de crescimento da parte aérea e radicular, calculada em relação ao crescimento dos mesmos na solução aquosa de dimetilsulfóxido 0,3 % (v/v) (controle negativo), foi obtida empregando a seguinte equação:

$$G(\%) = \frac{(S - C)}{C} 100 \quad (4)$$

onde  $S$  corresponde ao valor médio do comprimento da germinação da parte aérea ou da raiz das plantas e  $C$  corresponde ao crescimento médio do controle negativo (BORGATI *et al.*, 2013).

As sementes de picão-preto empregadas nesse estudo foram coletadas em novembro de 2015 no sítio Santa Juliana, localizado na zona rural do município de Visconde do Rio Branco, Minas Gerais, Brasil (Altitude: 351 m, Latitude: 20° 59' 25.55" Sul e Longitude: 42° 48' 11.88" Oeste; coordenadas obtidas pelo aplicativo Google Earth). As demais foram adquiridas comercialmente da AGRISTAR do Brasil Ltda (sementes de pepino caipira (Lote: 035932), sementes de alface Vitória Santo Antônio (Lote: 040534) e sementes de cebola Texas Early Grano 502 PRR (Lote: 035841)). Como controle positivo, utilizou-se o herbicida comercial Dual Gold comercializado pela empresa Syngenta®, empregando soluções aquosas com as mesmas concentrações citadas anteriormente.

## 2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo do comportamento germinativo e do crescimento de uma espécie vegetal sob a ação de aleloquímicos utiliza como ferramentas os bioensaios, que servem para avaliar o potencial alelopático das espécies em estudo e acompanhar a resposta biológica durante as fases de extração, fracionamento, purificação e identificação dos compostos (CÂNDIDO, 2011).

Os bioensaios mais utilizados são os de germinação de sementes e crescimento de plântulas em placas de Petri em papel de filtro (MACIAS *et al.*, 2000), sendo recomendado para critério morfológico de germinação, ou seja, emissão da radícula, como primeira abordagem, devendo ser seguido por testes de germinação em solo ou areia (CÂNDIDO, 2011).

Geralmente, a espécie-alvo mais utilizada é a alface (*Lactuca sativa* L.) e cebola (*Allium cepa* L.), devido a sua alta taxa de germinação e sensibilidade. A utilização de espécies comerciais para os bioensaios tem como vantagem o fato dessas espécies serem geneticamente homogêneas, apresentarem germinação uniforme e estarem facilmente disponíveis; já as espécies silvestres são geneticamente mais heterogêneas que as cultivadas, e apresentam vários

graus de sensibilidade para tratamento similar, além da germinação não ser uniforme (MACIAS *et al.*, 2000).

Macias *et al.* (2000) propõem o uso de várias espécies como modelos para os bioensaios, sendo representantes de ambas as classes taxonômicas como as dicotiledôneas: *L. sativa* (Alface, Asteraceae), *Daucus carota* L. (Cenoura, Apiaceae), *Lepidium sativum* L. (Agrião, Brassicaceae), *Lycopersicon esculentum* Mill. (Tomate, Solanaceae); e monocotiledôneas: *Allium cepa* L. (Cebola, Liliaceae), *Hordeum vulgare* L. (Cevada, Poaceae), *Triticum aestivum* L. (Trigo, Poaceae) e *Zea mays* L. (Milho, Poaceae).

Alface (*Lactuca sativa*) é a hortaliça mais consumida no País. Tem como principal característica fornecer fibras, sais minerais e vitaminas (ARAÚJO *et al.*, 2011). Cebola (*Allium cepa*) apresenta diversas propriedades nutricionais e medicinais, tais como: anticolesterol, anticancerígenas e anti-inflamatória (RAJKUMAR *et al.*, 2015). Já o pepino (*Cucumis sativus*) é uma planta dicotiledônea pertencente à família das cucurbitáceas, economicamente importante e é cultivada em mais de 80 países, com mais de 66 milhões de toneladas produzidas anualmente, tanto para seu uso quanto para seu processamento (ADHIKARI *et al.*, 2012; BOUALEM *et al.*, 2014).

*Bidens pilosa*, popularmente conhecida como picão-preto, é uma planta dicotiledônea, originária da América do Sul e amplamente distribuída em todo o mundo. Apresenta ciclos anuais curtos, sendo assim encontrada em várias estações durante o ano. Devido a isso é considerada uma planta daninha de difícil controle. No Brasil, está distribuída em todas as regiões, entretanto atua mais fortemente como invasora nas plantações de soja presentes no sul do país causando elevadas perdas econômicas (ALVES *et al.*, 2014; BORGES *et al.*, 2013; VIDAL *et al.*, 2005).

Nos ensaios de crescimento de plântulas foram empregadas quatro tipos diferentes de plantas, sendo elas: alface (dicotiledônea), cebola (monocotiledônea), pepino (dicotiledônea) e picão-preto (dicotiledônea).

Nos ensaios com sementes de *Bidens pilosa* foram empregados 50 sementes em cada repetição devido à baixa germinação das mesmas, e assim, poder obter em média o mesmo número de sementes germinadas que nos demais ensaios.

Os resultados dos bioensaios foram apresentados em gráficos de barras com seus respectivos valores de desvio padrão (5) também representados em forma de barras, onde os efeitos estimulantes correspondem a valores acima da linha da base gráfica e os efeitos inibitórios correspondem a valores abaixo desta linha (Figuras 33, 34, 37, 38, 43, 44, 48 e 49).

Os valores de porcentagem de inibição (valores negativos) e estímulo (valores positivos) obtidos para as sementes também foram apresentados em formato de tabelas (Tabelas 5 – 8).

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}{N-1}} \quad (5)$$

onde  $X_i$  corresponde ao valor da medida,  $\bar{X}$  é o valor médio das medidas e  $N$  é o número de repetições empregadas no experimento.

Além disso, foram construídas curvas dose-resposta (Inibição *versus* Concentração) para as partes aérea e radicular de todas as plantas para as substâncias mais ativas para determinação do EC<sub>50</sub>, que é a concentração que provoca 50 % de inibição do crescimento das plântulas (Figuras 35, 36, 40 - 42, 45 - 47, 50 e 51).

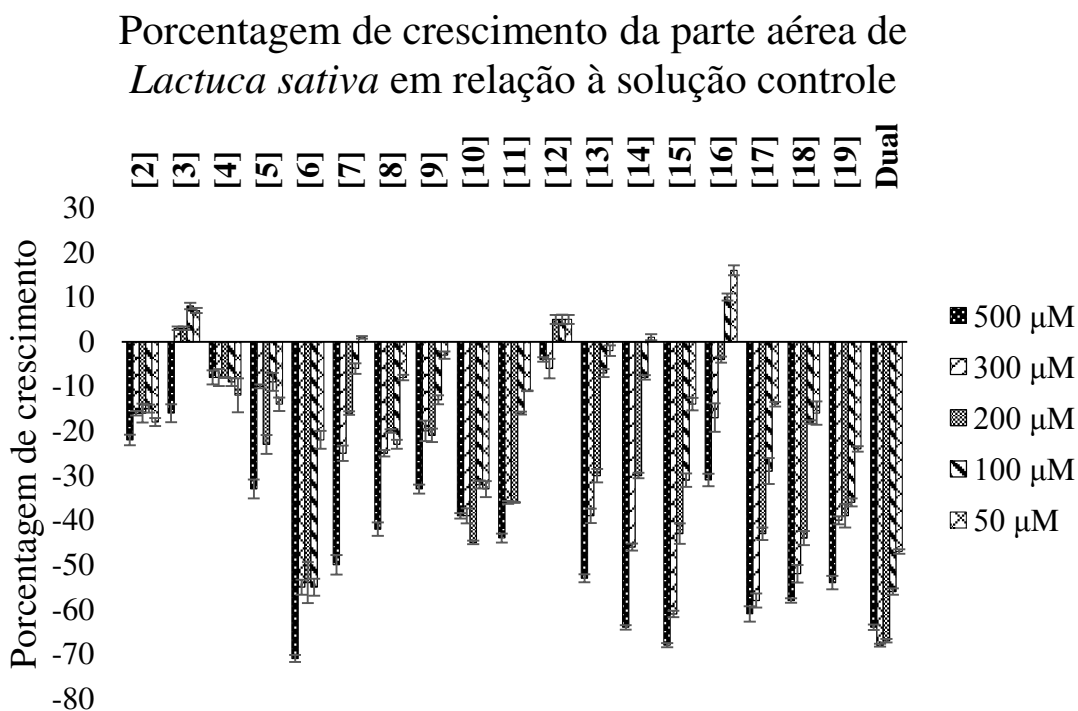


Figura 33 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte aérea de sementes de *Lactuca sativa* em relação ao controle.

Porcentagem de crescimento da parte radicular de *Lactuca sativa* em relação à solução controle

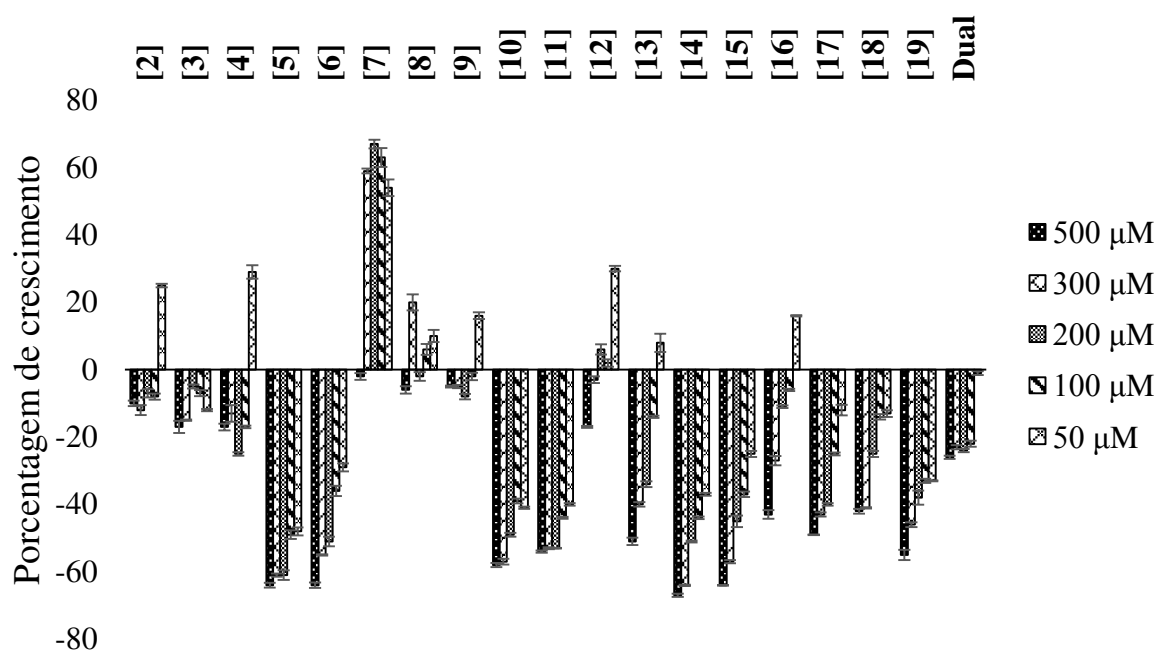


Figura 34 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte radicular de sementes de *Lactuca sativa* em relação ao controle.

Tabela 5 - Dados da porcentagem de crescimento de *Lactuca sativa* em relação à solução controle.

Comp.	Crescimento da semente (% do controle)									
	parte aérea					raiz				
	500 µM	300 µM	200 µM	100 µM	50 µM	500 µM	300 µM	200 µM	100 µM	50 µM
[2]	-22	-16	-16	-15	-18	-10	-12	-7	-8	25
[3]	-16	3	3	8	7	-17	-15	-5	-7	-12
[4]	-8	-8	-8	-9	-12	-17	-13	-25	-17	29
[5]	-33	-10	-23	-9	-14	-64	-61	-61	-49	-48
[6]	-71	-55	-54	-55	-22	-64	-55	-51	-36	-29
[7]	-50	-25	-16	-6	1	-2	59	67	63	54
[8]	-42	-25	-20	-23	-8	-6	20	-2	6	10
[9]	-33	-20	-21	-13	-3	-5	-5	-8	-2	16
[10]	-39	-39	-45	-32	-33	-58	-57	-49	-39	-41
[11]	-44	-36	-36	-16	-11	-54	-53	-53	-44	-40
[12]	-4	-6	5	5	5	-17	-3	6	2	30
[13]	-53	-39	-30	-7	-2	-51	-40	-34	-14	8

<b>[14]</b>	-64	-46	-30	-8	-1	-67	-64	-51	-44	-37
<b>[15]</b>	-68	-61	-43	-31	-14	-64	-57	-45	-37	-25
<b>[16]</b>	-31	-17	-4	10	16	-43	-27	-11	-6	16
<b>[17]</b>	-61	-58	-43	-29	-14	-49	-43	-40	-25	-12
<b>[18]</b>	-58	-52	-44	-18	-16	-42	-41	-25	-14	-13
<b>[19]</b>	-54	-40	-39	-36	-24	-55	-46	-38	-33	-33
<b>Dual</b>	-64	-68	-67	-56	-47	-26	-23	-24	-22	-1

- inibição; + estímulo.

Avaliando o gráfico da porcentagem de crescimento da parte aérea das sementes de alface em relação ao controle (Figura 33, p. 74), verifica-se que na concentração de 500  $\mu\text{M}$  os compostos **[14]**, **[15]** e **[17]** apresentaram porcentagem de inibição de crescimento maior do que 60 % e o composto **[6]** apresentou porcentagem de inibição igual a 71 %, valor 7 % maior do que o obtido para o herbicida comercial nessa mesma concentração.

Comparando as estruturas desses compostos (Figura 31, p. 71) observa-se que o composto mais ativo, a hexa-2,4-dienamida **[6]**, apresenta o grupo nitro como substituinte na posição *meta* do anel aromático. Já as hexanamidas mais ativas também apresentam substituintes na posição *meta* do anel (**[14]**, **[15]** e **[17]**), sendo novamente o composto **[15]**, que possui o grupo nitro como substituinte, o de maior porcentagem inibitória do crescimento da parte aérea da alface em relação às hexanamidas que apresentam o grupo metoxila e o átomo de flúor nessa posição.

O mesmo efeito é verificado quanto ao crescimento da parte radicular. Verifica-se através do gráfico (Figura 34, p. 75) que o composto **[14]** apresentou maior porcentagem de inibição radicular na concentração de 500  $\mu\text{M}$ , seguido pelos compostos **[15]**, **[5]** e **[6]**. Sendo esses valores três vezes maior do que o obtido para o herbicida comercial.

Logo, através desses dados pode-se concluir que a presença de grupos na posição *meta* do anel aromático, presente nas anilidas, é significativa para a atividade inibitória do crescimento da parte aérea e radicular do alface.

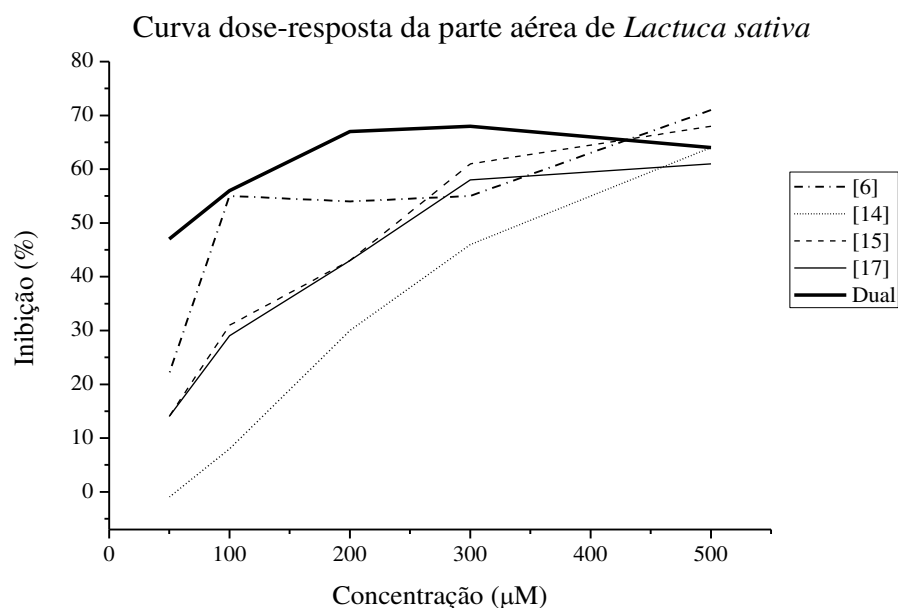


Figura 35 - Gráfico de Inibição *versus* Concentração referente à parte aérea de *Lactuca sativa*.

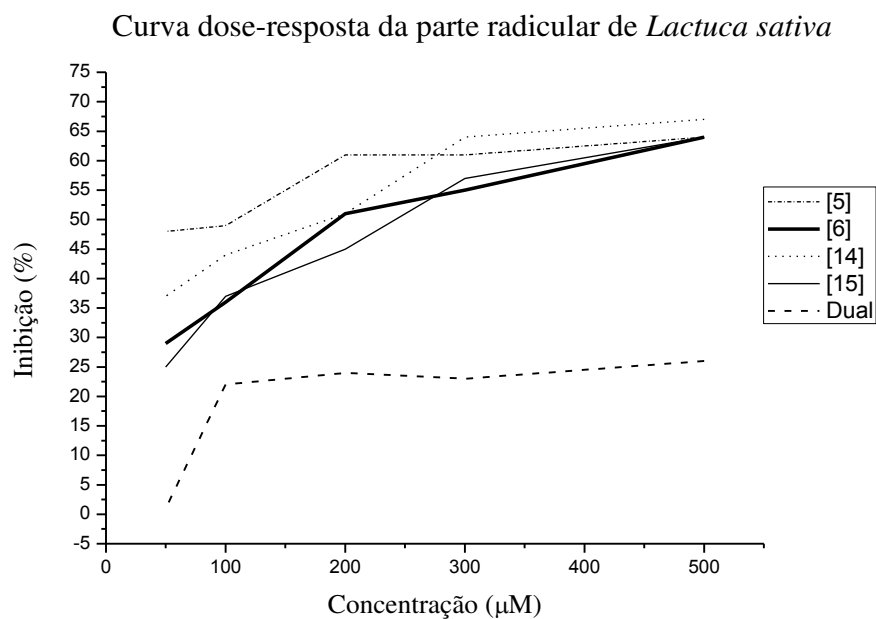


Figura 36 - Gráfico de Inibição *versus* Concentração referente à parte radicular de *Lactuca sativa*.

Entretanto, ao avaliar a concentração que provoca 50 % de inibição do crescimento das plântulas ( $EC_{50}$ ) para esses compostos, obtém-se os seguintes valores para a parte aérea:  $EC_{50}$  [6] = 91  $\mu$ M;  $EC_{50}$  [14] = 359  $\mu$ M;  $EC_{50}$  [15] = 246  $\mu$ M;  $EC_{50}$  [17] = 259  $\mu$ M e  $EC_{50}$  Dual = 89  $\mu$ M, e para a parte radicular:  $EC_{50}$  [5] = 102  $\mu$ M;  $EC_{50}$  [6] = 196  $\mu$ M;  $EC_{50}$  [14] = 196  $\mu$ M;  $EC_{50}$  [15] = 263  $\mu$ M e  $EC_{50}$  Dual = 962  $\mu$ M. Com isso, pode-se verificar que apesar de todos

os compostos citados anteriormente terem apresentado elevada porcentagem inibitória na concentração de 500  $\mu\text{M}$ , o composto mais ativo foi [6], pois é o que apresentou menor valor de  $\text{EC}_{50}$  tanto em relação às amidas quanto ao herbicida Dual. Ou seja, é necessário uma menor concentração da solução desse composto para obter 50 % de inibição do crescimento da parte aérea e radicular do alface.

### Porcentagem de crescimento da parte aérea de *Allium cepa* em relação à solução controle

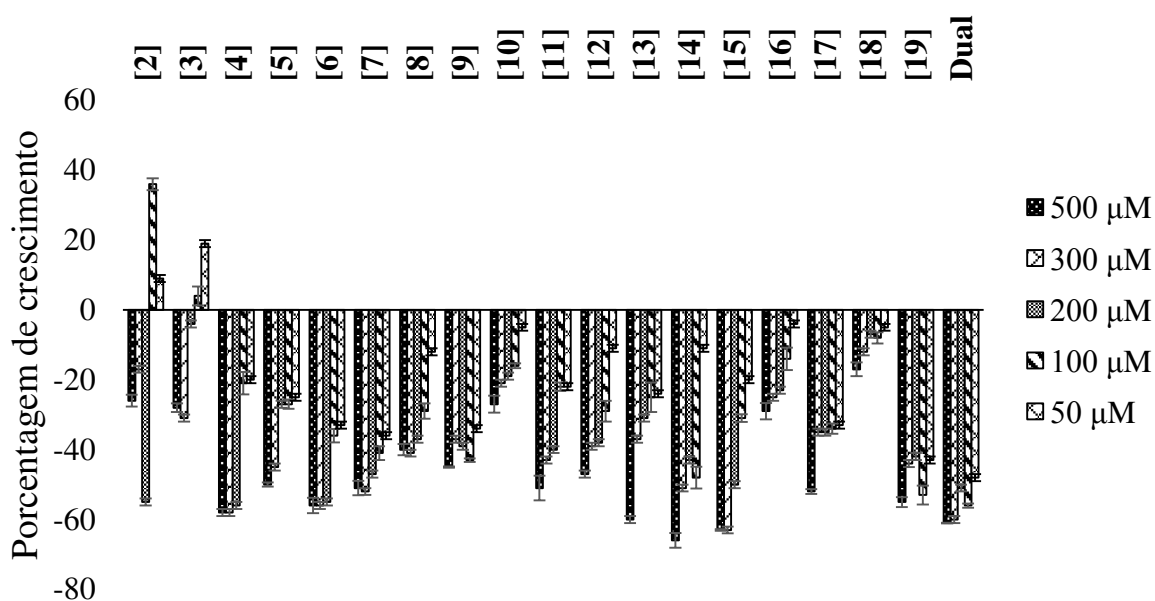


Figura 37 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte aérea de sementes de *Allium cepa* em relação ao controle.

Porcentagem de crescimento da parte radicular de  
*Allium cepa* em relação à solução controle

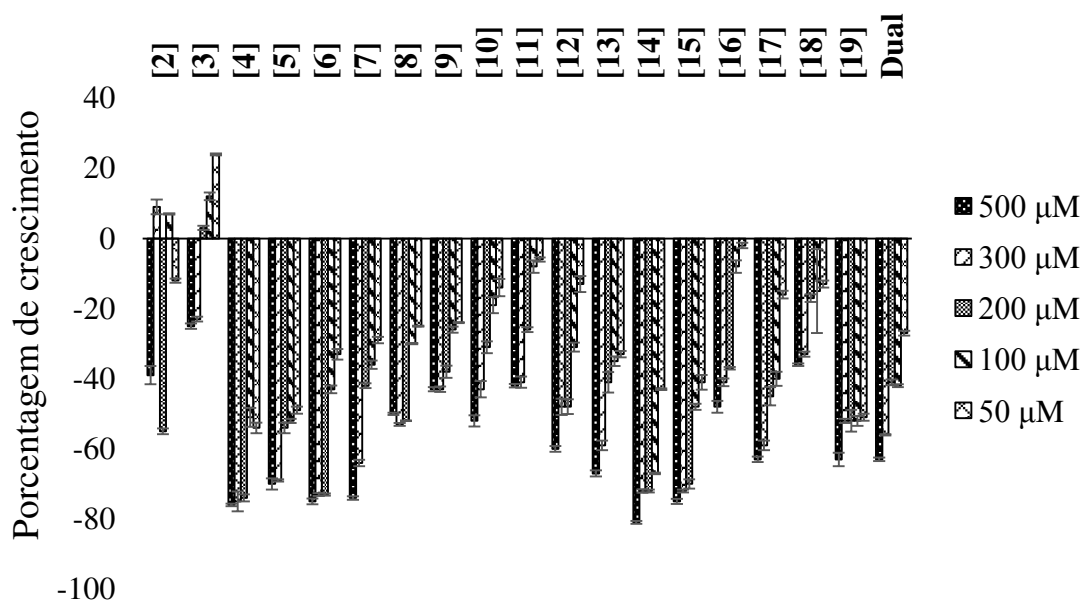


Figura 38 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte radicular de sementes de *Allium cepa* em relação ao controle.

Tabela 6 - Dados da porcentagem de crescimento de *Allium cepa* em relação à solução controle.

Comp.	Crescimento da semente (% do controle)									
	parte aérea					raiz				
	500 µM	300 µM	200 µM	100 µM	50 µM	500 µM	300 µM	200 µM	100 µM	50 µM
[2]	-26	-17	-55	36	9	-39	9	-55	7	-12
[3]	-28	-31	-4	4	19	-25	-23	3	12	24
[4]	-58	-58	-56	-21	-20	-76	-75	-74	-51	-54
[5]	-50	-45	-27	-27	-25	-70	-69	-54	-52	-49
[6]	-56	-56	-55	-36	-33	-75	-73	-73	-43	-33
[7]	-51	-52	-47	-41	-36	-74	-64	-42	-36	-29
[8]	-40	-41	-37	-29	-12	-50	-53	-52	-30	-25
[9]	-45	-37	-39	-43	-34	-43	-43	-38	-26	-24
[10]	-27	-21	-19	-16	-5	-52	-43	-31	-19	-14
[11]	-51	-43	-40	-22	-22	-42	-41	-26	-8	-6
[12]	-47	-39	-38	-29	-11	-60	-48	-48	-31	-13
[13]	-60	-37	-31	-25	-24	-67	-59	-41	-35	-33
[14]	-66	-51	-43	-48	-11	-81	-72	-72	-67	-43

[15]	-63	-63	-50	-31	-20	-75	-72	-70	-48	-41
[16]	-29	-25	-23	-14	-4	-48	-41	-37	-8	-2
[17]	-52	-35	-35	-34	-33	-63	-59	-45	-40	-16
[18]	-17	-12	-7	-8	-5	-36	-33	-17	-15	-13
[19]	-55	-44	-42	-53	-43	-63	-52	-52	-52	-51
Dual	-61	-60	-51	-56	-48	-63	-56	-41	-42	-27

- inibição; + estímulo.

Ao avaliar o gráfico da porcentagem de crescimento da parte aérea da cebola (Figura 37, p. 78) verifica-se que os compostos [14] e [15] apresentaram valores inibitórios iguais a 66 e 63 % respectivamente, para a maior concentração utilizada, enquanto que o Dual apresentou porcentagem de 61 %. Já os compostos [4], [5], [6], [7], [11], [17] e [19] apresentaram porcentagens de inibição maiores do que 50 % e o composto [13] apresentou 60 % de inibição nessa mesma concentração. Isso implica que as diferenças estruturais dos compostos não causaram efeito significativo na atividade dos mesmos quanto à parte aérea da cebola, haja vista que a maioria dos compostos apresentaram valores de porcentagem de inibição próximos.

Já avaliando o gráfico de porcentagem de crescimento da parte radicular da cebola (Figura 38, p. 79) observa-se que os compostos [4], [5], [6], [7], [13], [14] e [15] apresentaram maiores valores de inibição frente ao herbicida Dual na maior concentração avaliada. Sendo que o composto [14] apresentou porcentagem de inibição igual a 81 % na concentração de 500  $\mu\text{M}$ , valor quase 20 % maior do que o obtido para o herbicida comercial nessa mesma concentração. Além disso, os compostos [4], [6], [14] e [15] apresentam porcentagem de inibição da parte radicular da cebola maior do que 70 % para as concentrações de 300 e 200  $\mu\text{M}$ . Valor 7 % maior do que o obtido pelo herbicida comercial na maior concentração empregada (63 %).

Nesse caso, foi possível verificar que os compostos que apresentam como substituintes os grupos metoxila ([4], [5], [13], [14]), nitro ([6] e [15]) e átomo de flúor na posição *orto* do anel ([7]) são os que apresentaram maior porcentagem inibitória do crescimento radicular para essa semente. Dentre esses compostos, é possível verificar que a ausência de ligações insaturadas na cadeia principal em [14] ocasionou maior porcentagem de inibição da parte radicular da cebola em relação a [5], que também possui o grupo metoxila na posição *meta* do anel benzênico. A ausência de ligações duplas na cadeia principal promove uma maior flexibilidade de uma molécula e a sua presença aumenta sua rigidez.

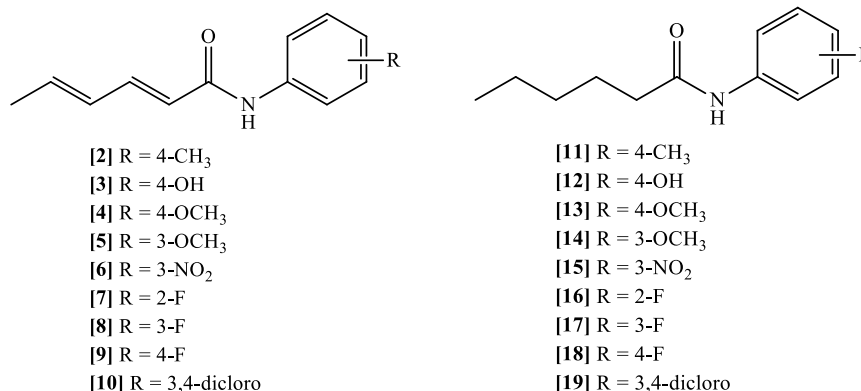


Figura 39 - Representação geral das amidas [2-19].

Entretanto, no caso de [13], a ausência dessas ligações ocasionou menor porcentagem de inibição em relação a [4] em todas as concentrações empregadas. Já para os compostos contendo o átomo de flúor na posição *orto*, o mesmo foi verificado, uma vez que [16] apresentou porcentagens de inibição muito menores do que [7] (Figura 39, p. 81).

Isso mostra que uma pequena mudança estrutural em uma molécula pode ocasionar em uma maior atividade inibitória ou diminuição da mesma.

Além disso, outro fato interessante que pode ser verificado é a seletividade do composto [7]. Pois contra as sementes de *Allium cepa* apresentou elevada atividade inibitória, enquanto em sementes de *Lactuca sativa*, ele promoveu o estímulo do crescimento da parte radicular dessa espécie, conforme verificado na Figura 34 (p. 75). Logo, o mesmo poderia ser empregado no controle de cebola em plantações de alface em baixas concentrações, uma vez que na concentração de 50 µM estimulou o crescimento das partes aérea e radicular do alface.

Curva dose-resposta da parte aérea de *Allium cepa*

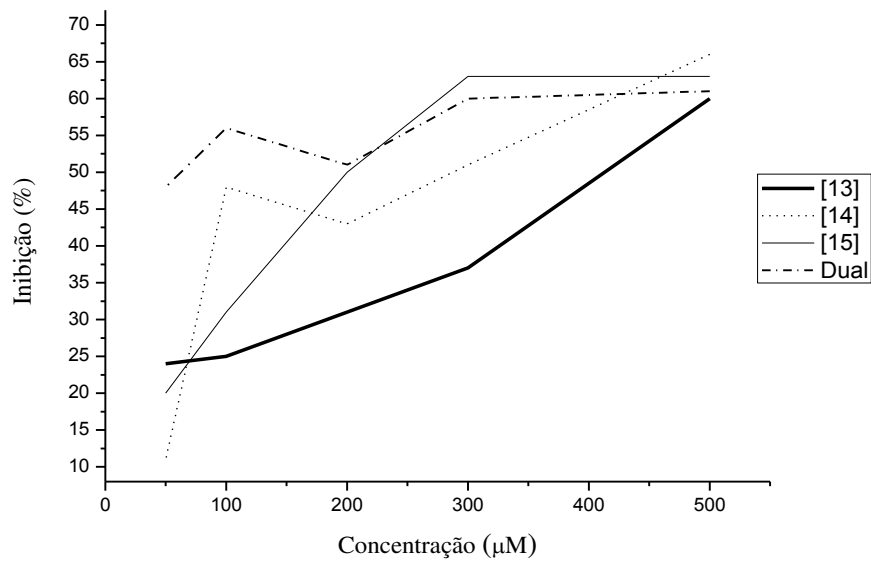


Figura 40 - Gráfico de Inibição versus Concentração referente à parte aérea de *Allium cepa*.

Curva dose-resposta da parte radicular de *Allium cepa*

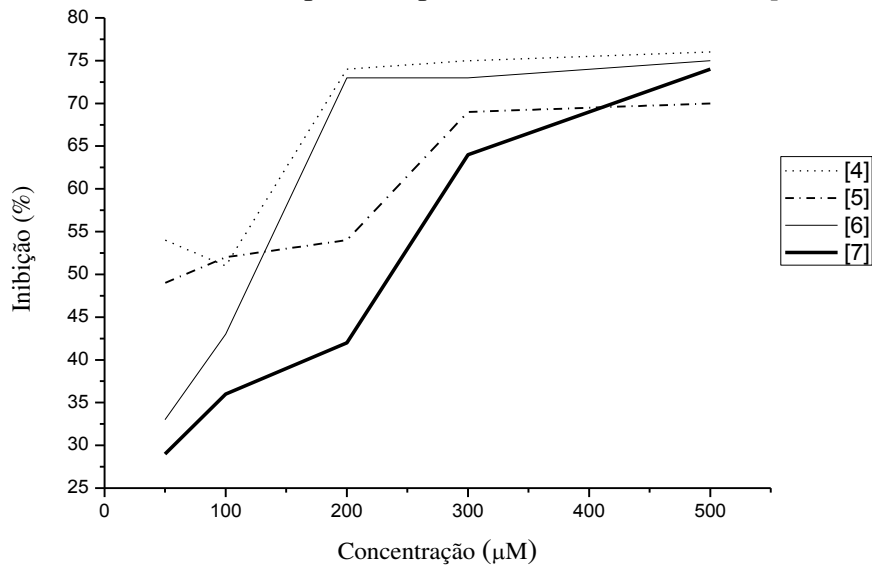


Figura 41 - Gráfico de Inibição versus Concentração referente à parte radicular de *Allium cepa*.

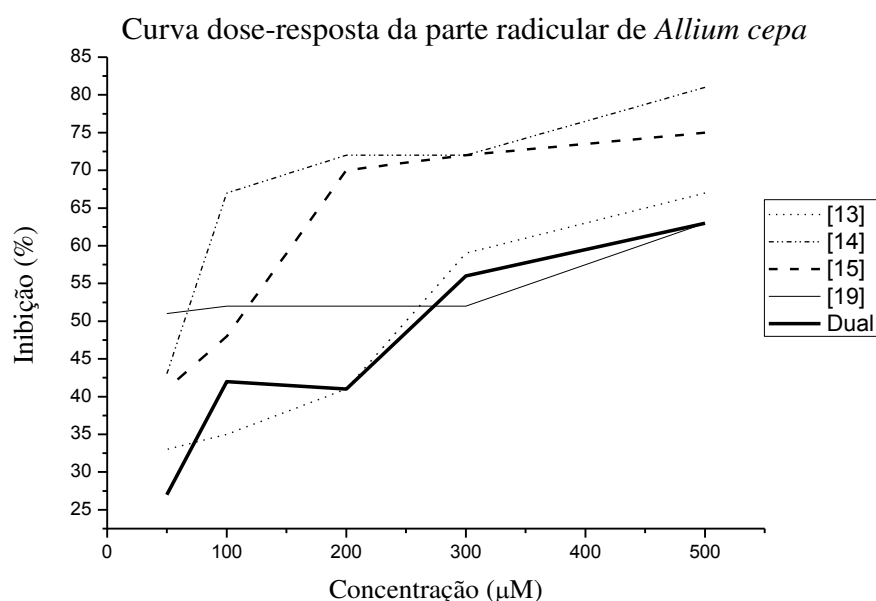


Figura 42 - Continuação do gráfico de Inibição *versus* Concentração referente à parte radicular de *Allium cepa*.

Entretanto, ao se obter os valores de  $EC_{50}$  para os compostos mais ativos em sementes de cebola através das curvas dose-resposta (Figuras 40, 41 e 42, p. 82 e 83), tem-se que para a parte aérea  $EC_{50}$  [13] = 417  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [14] = 294  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [15] = 200  $\mu$ M e  $EC_{50}$  Dual = 52  $\mu$ M verifica-se que o Dual é o que apresenta menor valor de  $EC_{50}$ . Entretanto, ao avaliar os valores de  $EC_{50}$  obtidos para a parte radicular  $EC_{50}$  [4] = 46  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [5] = 51  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [6] = 137  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [7] = 234  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [13] = 254  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [14] = 75  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [15] = 104  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [19] = 49  $\mu$ M e  $EC_{50}$  Dual = 268  $\mu$ M, verifica-se que os compostos [6], [7], [13] e o Dual necessitam de maiores valores de soluções para inibirem 50 % do crescimento da parte radicular de cebola enquanto os demais apresentam valores próximos a 50  $\mu$ M. Esse é um dado interessante uma vez que necessitaria de menor quantidade desses compostos para se alcançar um efeito satisfatório, o que diminuiria a quantidade de produto a ser empregado pelo agricultor.

Porcentagem de crescimento da parte aérea de *Cucumis sativus* em relação à solução controle

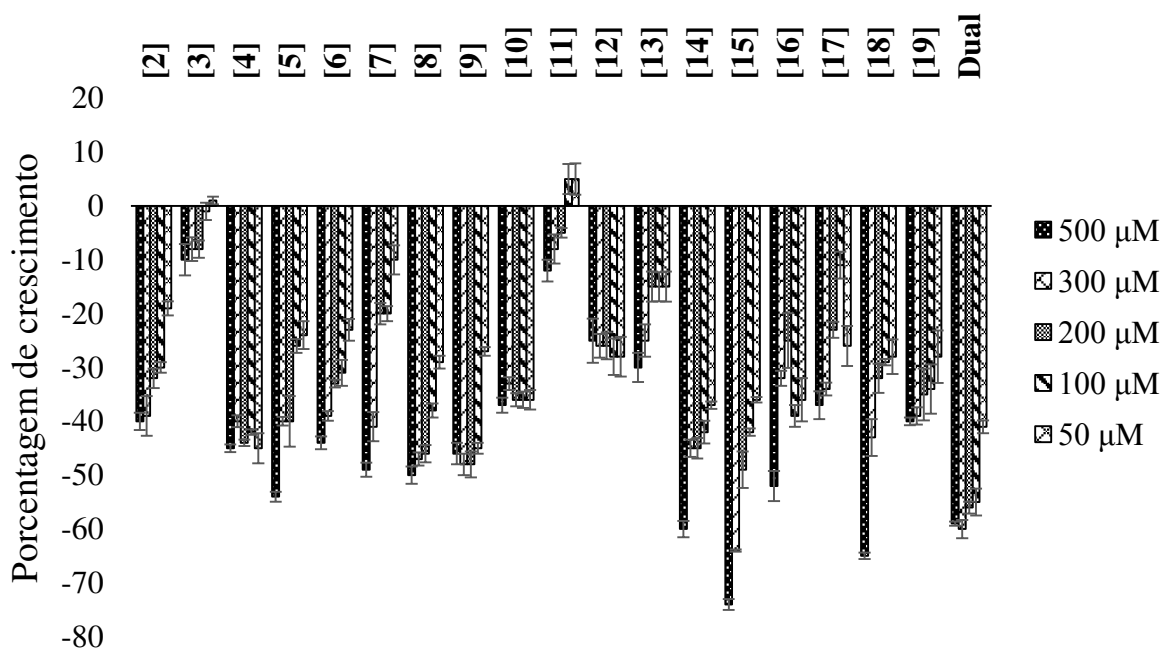


Figura 43 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte aérea de *Cucumis sativus* em relação ao controle.

Porcentagem de crescimento da parte radicular de *Cucumis sativus* em relação à solução controle

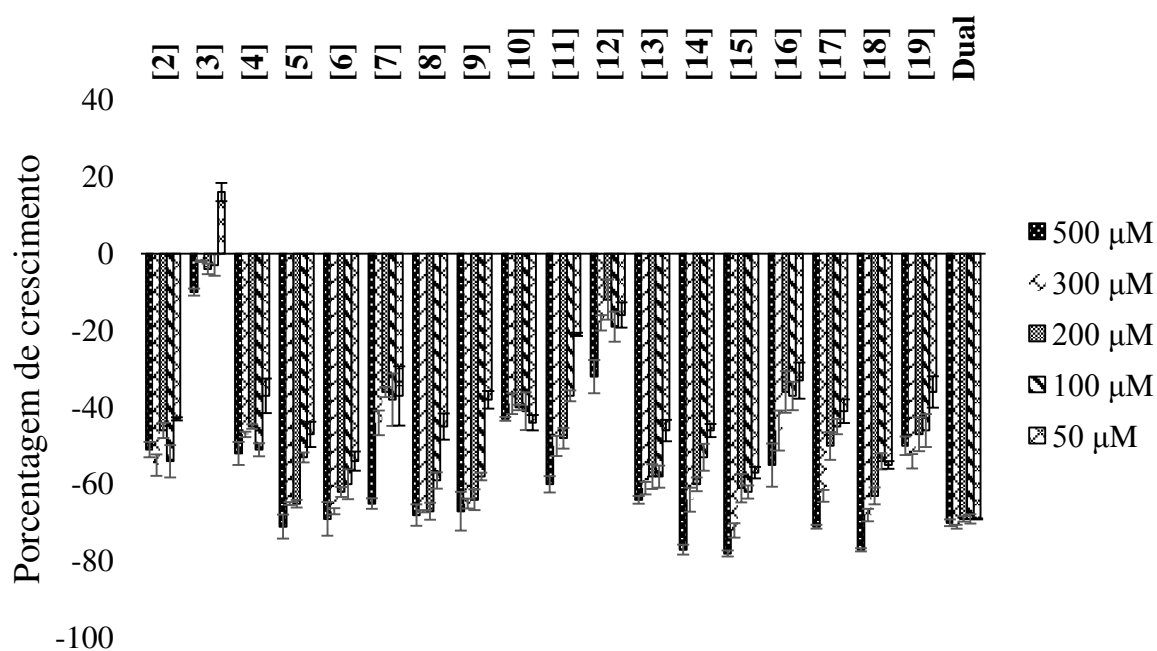


Figura 44 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte radicular de *Cucumis sativus* em relação ao controle.

Tabela 7 - Dados da porcentagem de crescimento de *Cucumis sativus* em relação à solução controle.

Comp.	Crescimento da semente (% do controle)									
	parte aérea					raiz				
	500 $\mu$ M	300 $\mu$ M	200 $\mu$ M	100 $\mu$ M	50 $\mu$ M	500 $\mu$ M	300 $\mu$ M	200 $\mu$ M	100 $\mu$ M	50 $\mu$ M
[2]	-40	-39	-32	-30	-19	-51	-55	-46	-54	-43
[3]	-10	-8	-8	-1	1	-10	-2	-4	-3	16
[4]	-45	-40	-44	-42	-45	-52	-47	-45	-51	-37
[5]	-54	-40	-40	-26	-24	-71	-65	-65	-53	-47
[6]	-44	-39	-33	-31	-23	-69	-67	-62	-60	-54
[7]	-49	-41	-20	-20	-10	-65	-44	-36	-38	-37
[8]	-50	-47	-46	-38	-29	-68	-67	-67	-59	-45
[9]	-46	-48	-48	-45	-27	-67	-65	-64	-58	-38
[10]	-37	-33	-36	-36	-36	-43	-39	-40	-41	-44
[11]	-12	-8	-5	5	5	-60	-50	-48	-37	-21
[12]	-25	-26	-26	-28	-28	-32	-18	-12	-19	-16
[13]	-30	-25	-15	-15	-15	-64	-61	-58	-58	-46
[14]	-60	-45	-45	-42	-37	-77	-64	-60	-53	-46
[15]	-74	-64	-49	-42	-36	-78	-72	-61	-62	-57
[16]	-52	-32	-25	-39	-36	-55	-46	-36	-37	-33
[17]	-37	-34	-23	-11	-26	-71	-63	-50	-45	-41
[18]	-65	-43	-32	-29	-28	-77	-68	-63	-54	-55
[19]	-40	-39	-35	-34	-28	-50	-54	-47	-46	-36
<b>Dual</b>	-59	-60	-56	-55	-41	-70	-71	-69	-69	-69

- inibição; + estímulo.

Avaliando os ensaios com sementes de *Cucumis sativus* (Figura 43 e 44, p. 84) verifica-se que o composto [15] apresentou porcentagem de inibição da parte aérea igual a 74 % na concentração de 500  $\mu$ M, enquanto que o herbicida comercial apresentou porcentagem igual a 59 %. O composto [18] apresentou porcentagem de inibição igual a 65 % e o composto [14] 60 % nessa mesma concentração para a parte aérea dessa planta. Os demais compostos apresentaram porcentagens de inibição menores do que o herbicida comercial também para a parte aérea, sendo os compostos [3] e [11] os menos ativos. Logo, conclui-se que a presença do

substituinte OH na posição *para* do anel aromático proporciona menor atividade inibitória da parte aérea dessa semente.

Entretanto, avaliando o gráfico da porcentagem de crescimento da parte radicular de *Cucumis sativus* (Figura 44, p. 84), verifica-se que o composto [3] também apresentou baixa atividade inibitória. Porém, o composto [11] apresentou porcentagem de inibição igual a 60 % na concentração de 500  $\mu\text{M}$ . Logo, conclui-se que um mesmo composto pode atuar de maneira diferente em uma planta, haja vista que uma mesma molécula possui maior atividade inibitória em uma parte da planta do que em outra.

Ainda é possível verificar na Figura 44, que os compostos [14], [15] e [18] foram os que apresentaram maiores valores de porcentagem de inibição do crescimento na concentração de 500  $\mu\text{M}$  em relação ao herbicida comercial, sendo eles iguais a 77, 78 e 77 % respectivamente, enquanto o dual apresentou 70 % de inibição.

Novamente, verifica-se que o composto [15] é o mais ativo entre as amidas testadas.

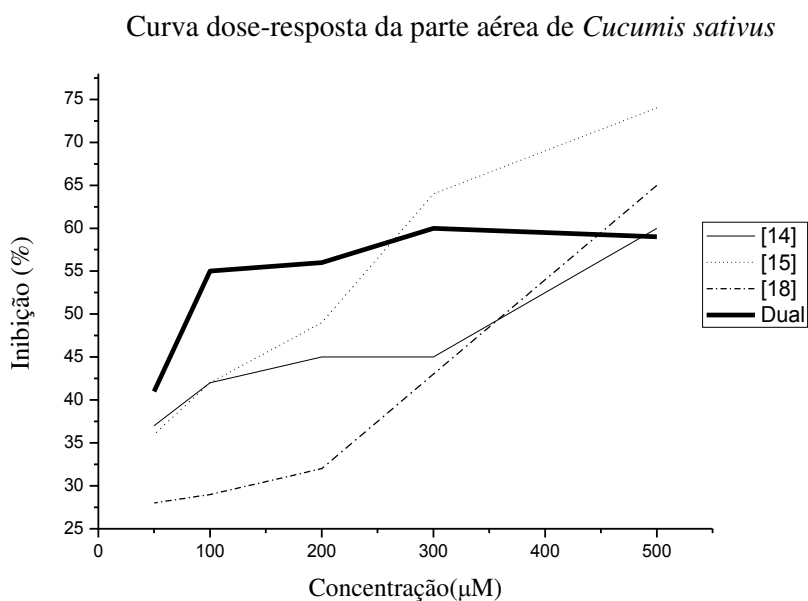


Figura 45 - Gráfico de Inibição *versus* Concentração referente à parte aérea de *Cucumis sativus*.

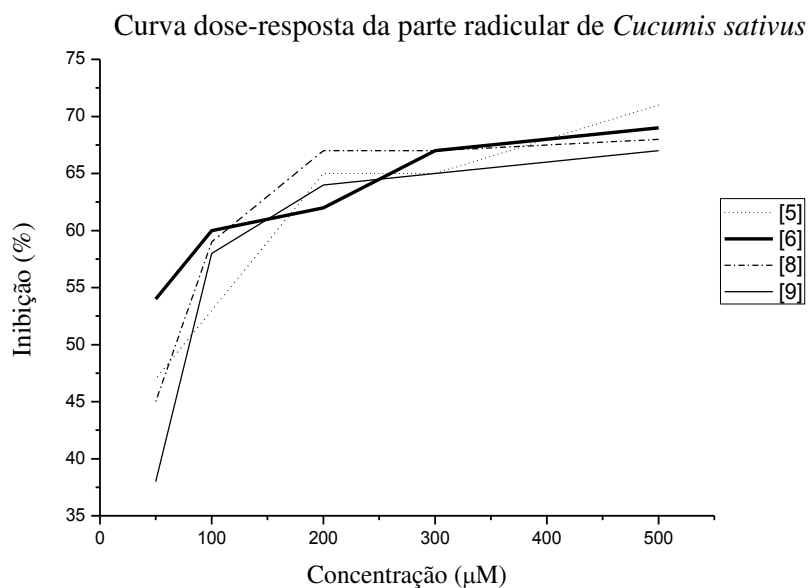


Figura 46 - Gráfico de Inibição *versus* Concentração referente à parte radicular de *Cucumis sativus*.

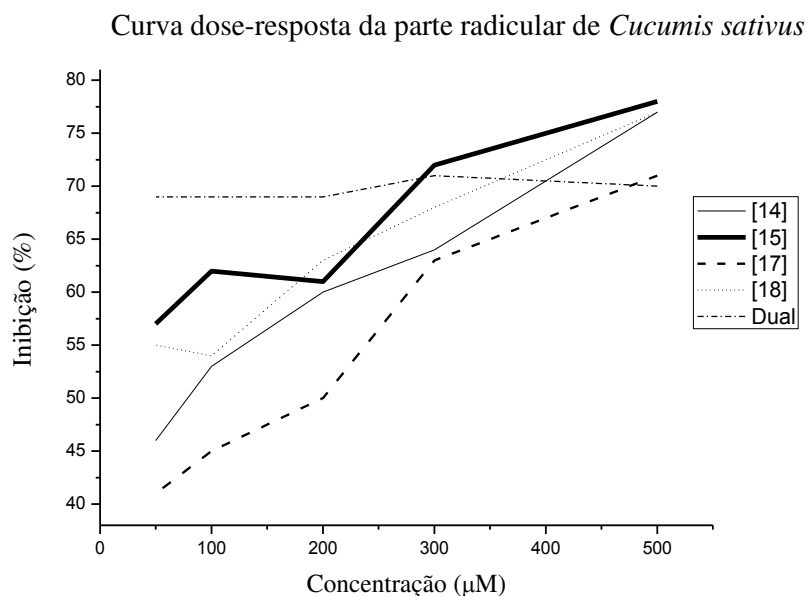


Figura 47 - Continuação do gráfico de Inibição *versus* Concentração referente à parte radicular de *Cucumis sativus*.

Ao avaliar os gráficos de Inibição *versus* Concentração das parte aérea e radicular do pepino (Figuras 45, 46 e 47, p. 86 e 87), verifica-se que para a parte aérea o **Dual** é a substância que apresentou menor  $EC_{50}$  ( $EC_{50}$  [14] = 416  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [15] = 204  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [18] = 385  $\mu$ M e  $EC_{50}$  **Dual** = 91  $\mu$ M) e na parte radicular são os compostos [6], [15], [18] e o **Dual**, sendo o herbicida comercial novamente o que possui menor valor de  $EC_{50}$  ( $EC_{50}$  [5] = 94  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [6]

= 46  $\mu\text{M}$ ,  $\text{EC}_{50}$  [8] = 86  $\mu\text{M}$ ,  $\text{EC}_{50}$  [9] = 86  $\mu\text{M}$ ,  $\text{EC}_{50}$  [14] = 94  $\mu\text{M}$ ,  $\text{EC}_{50}$  [15] = 44  $\mu\text{M}$ ,  $\text{EC}_{50}$  [17] = 200  $\mu\text{M}$ ,  $\text{EC}_{50}$  [18] = 45  $\mu\text{M}$  e  $\text{EC}_{50}$  Dual = 36  $\mu\text{M}$ ). Apesar dos compostos [15] e [18] também apresentaram menores valores de  $\text{EC}_{50}$  para a parte radicular, eles necessitam de elevadas concentrações para inibir 50 % do crescimento da parte aérea do pepino, entretanto isso não impede que os mesmos sejam empregados no controle dessa planta. Já que ao diminuir o crescimento da raiz de uma planta, diminui-se a absorção de nutrientes do solo. O que a impediria de se desenvolver e levaria à sua morte. Logo, esses compostos podem ser empregados no controle de *Cucumis sativus*.

### Porcentagem de crescimento da parte aérea de *Bidens pilosa* em relação à solução controle

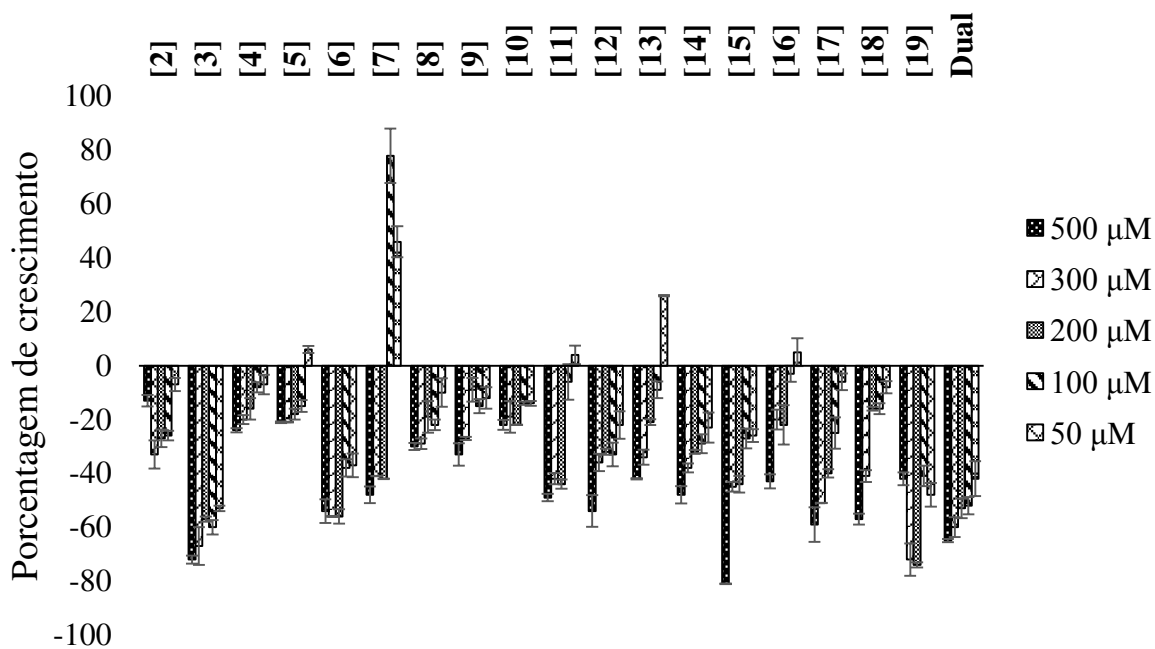


Figura 48 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte aérea de *Bidens pilosa* em relação ao controle.

Porcentagem de crescimento da parte radicular de *Bidens pilosa* em relação à solução controle

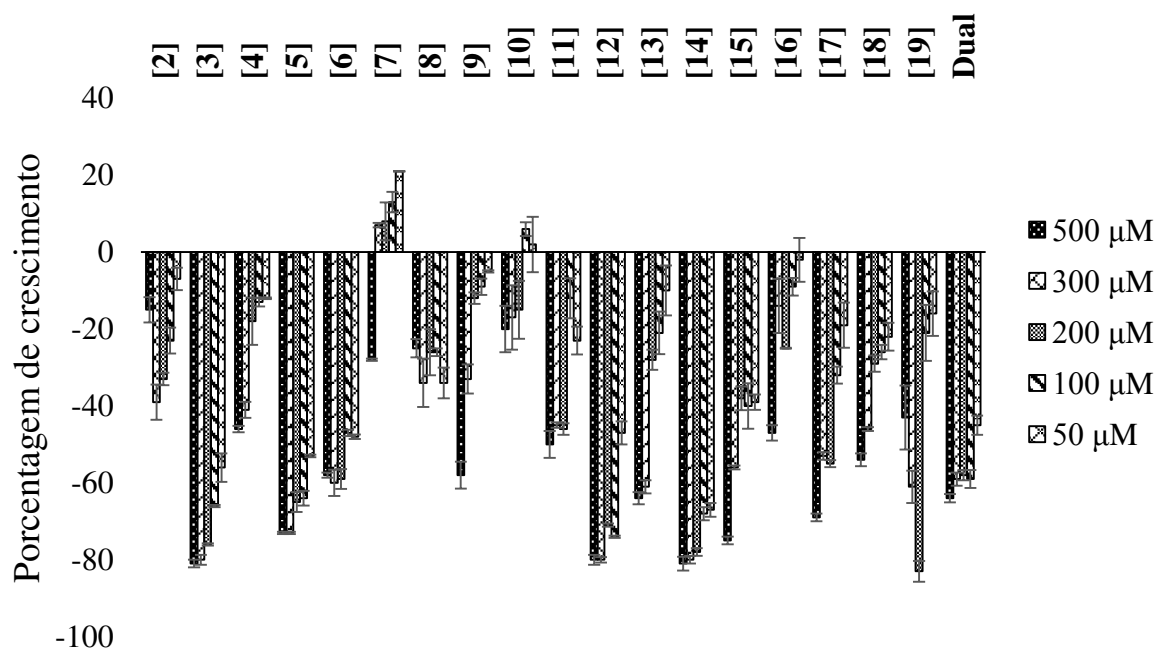


Figura 49 - Gráfico da porcentagem de crescimento da parte radicular de *Bidens pilosa* em relação ao controle.

Tabela 8 - Dados da porcentagem de crescimento de *Bidens pilosa* em relação à solução controle.

Comp.	Crescimento da semente (% do controle)									
	parte aérea					raiz				
	500 µM	300 µM	200 µM	100 µM	50 µM	500 µM	300 µM	200 µM	100 µM	50 µM
[2]	-13	-33	-27	-26	-7	-15	-39	-33	-23	-7
[3]	-72	-67	-57	-60	-53	-81	-80	-76	-66	-56
[4]	-24	-20	-16	-8	-7	-46	-41	-18	-13	-12
[5]	-21	-21	-18	-15	6	-73	-73	-65	-64	-53
[6]	-54	-56	-56	-38	-37	-58	-60	-59	-47	-48
[7]	-48	-41	-42	78	46	-28	7	8	13	21
[8]	-30	-29	-19	-22	-10	-25	-34	-26	-26	-34
[9]	-33	-27	-9	-15	-12	-58	-33	-12	-9	-5
[10]	-22	-19	-22	-14	-14	-20	-17	-15	6	2
[11]	-49	-42	-44	-6	4	-50	-45	-46	-12	-23
[12]	-54	-36	-32	-33	-22	-80	-80	-71	-74	-47
[13]	-42	-34	-21	-9	26	-64	-61	-28	-21	-10

[14]	-48	-38	-32	-29	-23	-81	-80	-78	-68	-67
[15]	-81	-45	-44	-27	-26	-75	-56	-38	-40	-39
[16]	-43	-20	-22	-3	5	-47	-14	-25	-9	-2
[17]	-59	-51	-40	-25	-6	-69	-53	-55	-32	-19
[18]	-57	-41	-16	-16	-8	-54	-46	-29	-26	-22
[19]	-42	-72	-74	-41	-48	-43	-61	-83	-21	-16
Dual	-65	-60	-53	-52	-42	-64	-59	-58	-59	-45

- inibição; + estímulo.

Analisando os resultados obtidos para a porcentagem de crescimento da parte aérea de *Bidens pilosa* (Figura 48, p. 88), verifica-se novamente que a maior porcentagem de inibição obtida foi para o composto [15], 81 % na concentração de 500  $\mu\text{M}$ . Seguido pelo composto [3], que apresentou 72 % de inibição, enquanto o herbicida comercial apresentou porcentagem inibitória igual a 65 % para a mesma concentração citada.

O mesmo não ocorre com o crescimento radicular dessa planta, pois ao avaliar o gráfico da porcentagem de crescimento da raiz de *Bidens pilosa* (Figura 49, p. 89) verifica-se que os compostos mais ativos são [3], [12] e [14], sendo [3] e [14] com 81 % de inibição e [12] com 80 %, na concentração de 500  $\mu\text{M}$ , enquanto o composto [15] apresentou porcentagem inibitória de 75 % nessa mesma concentração. Os compostos [5] e [17] também apresentaram porcentagens inibitórias do crescimento radicular dessa semente (73 e 69 %) maiores do que o herbicida comercial (64 %) na concentração de 500  $\mu\text{M}$ .

Com isso, pode-se concluir que a presença do grupo metoxila na posição *meta* do anel é significativa para a inibição do crescimento da raiz do picão-preto, haja vista que o composto [14] apresenta somente 8 % a mais de porcentagem inibitória em relação ao composto [5]. Já os compostos [3] e [12] apresentaram praticamente a mesma atividade inibitória nas concentrações de 500 e 300  $\mu\text{M}$ , sendo porém que [12] apresentou completa solubilidade na maior concentração empregada, enquanto com [3] obteve-se uma suspensão desse produto nessa mesma concentração. Isso leva a concluir que o uso de suspensão desse composto não altera a sua atividade inibitória para a raiz do picão-preto.

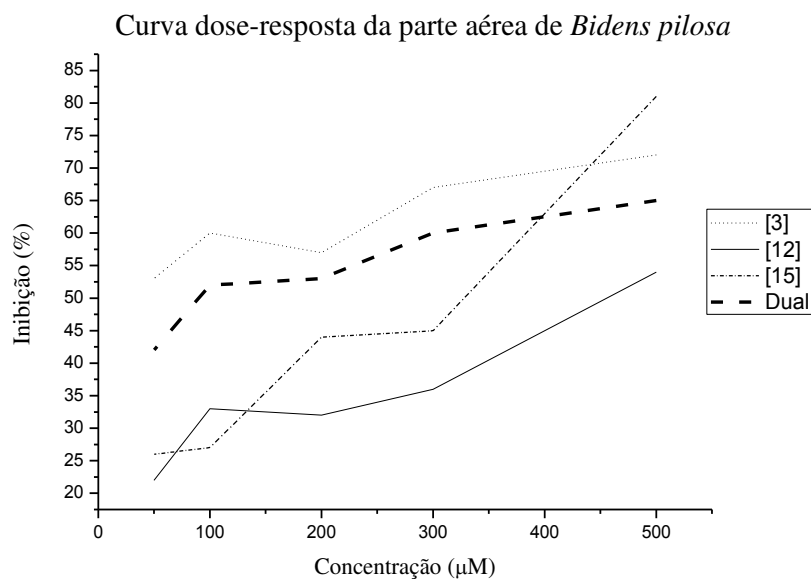


Figura 50 - Gráfico de Inibição *versus* Concentração referente à parte aérea de *Bidens pilosa*.

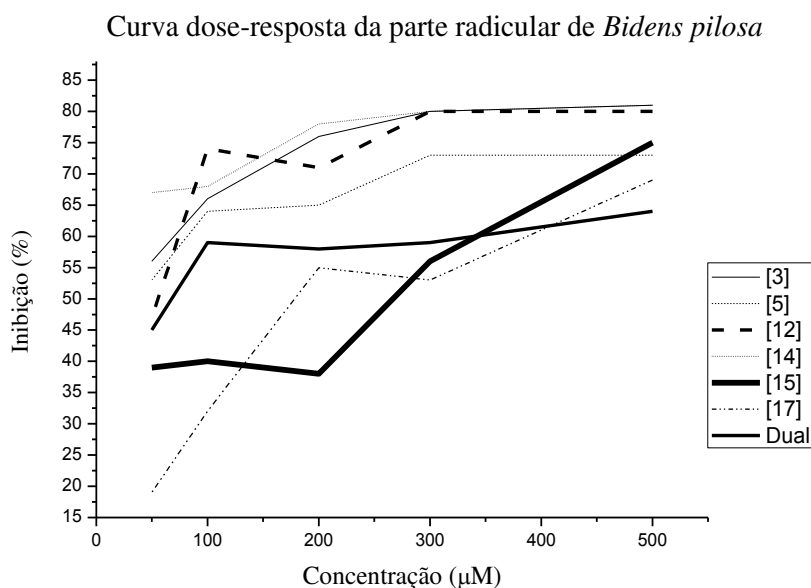


Figura 51 - Gráfico de Inibição *versus* Concentração referente à parte radicular de *Bidens pilosa*.

Ao avaliar os gráficos de Inibição *versus* Concentração das parte aérea e radicular do picão-preto (Figuras 50 e 51), foi possível verificar que para a parte aérea o composto que apresenta menor  $EC_{50}$  é o composto [3] ( $EC_{50}$  [3] = 47  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [12] = 463  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [15] = 309  $\mu$ M e  $EC_{50}$  Dual = 96  $\mu$ M) e na parte radicular são os compostos [3], [5], [12] e [14] ( $EC_{50}$  [3] = 45  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [5] = 47  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [12] = 53  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [14] = 37  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [15] = 268  $\mu$ M,  $EC_{50}$  [17] = 182  $\mu$ M e  $EC_{50}$  Dual = 56  $\mu$ M). Entretanto, os compostos [5] e [14] apresentaram

baixas porcentagens inibitórias da parte aérea de *Bidens pilosa*. Além disso, o composto [14] apresentou atividade herbicida para as demais sementes, logo não poderia ser empregado como um herbicida contra essa planta daninha em culturas de alface, cebola e pepino uma vez que além de inibir satisfatoriamente só o crescimento da parte radicular da mesma também inibiria o crescimento das outras. O mesmo não acontece com o composto [3], pois ele apresenta atividade inibitória elevada para a parte aérea e radicular de *Bidens pilosa*, enquanto para as demais atua como um hormônio de crescimento. Isso é viável, uma vez que eliminaria a planta daninha e estimularia o crescimento da cultura cultivada.

Além de ter sido avaliada a atividade herbicida das amidas [2-19], nesse trabalho foram realizados ensaios inseticidas segundo RESENDE *et al.* 2016, contra lagartas do 2º ínstar de *Diaphania hyalinata* e lagartas de *Ascia monuste* no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de Entomologia da UFV. Entretanto, os compostos não apresentaram atividade inseticida. Isso corrobora com a tese de que os mesmos podem ser empregados como herbicidas, uma vez que não prejudicam os insetos.

## 2.5 CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos em todos os ensaios foi verificado que o composto [3] é o que melhor apresentou atividade herbicida contra as sementes da planta daninha *Bidens pilosa*, uma vez que apresentou porcentagem inibitória da parte aérea e radicular dessa planta nas concentrações de 50 a 500  $\mu\text{M}$ . Além disso, essa amida apresentou porcentagens de crescimento maiores do que a do controle para as demais plantas. Logo, promoveu o crescimento das demais, por atuar como um hormônio de crescimento nesses casos. Com isso, esse composto poderia ser empregado como um herbicida para *B. pilosa* em plantações de alface, cebola e pepino em baixas concentrações, uma vez que inibe o crescimento dessa planta daninha e promove o crescimento das demais.

Isso também pode ser verificado através dos gráficos de Inibição *versus* Concentração tanto para a parte aérea (Figura 50, p. 91) quanto para a radicular (Figura 51, p. 91), uma vez que possui  $\text{EC}_{50}$  abaixo da concentração de 50  $\mu\text{M}$ .

O composto [15] também possui elevados valores de porcentagem inibitória do crescimento dessa planta, entretanto possui valor de  $\text{EC}_{50}$  muito maior do que o composto [3]. Logo, sua utilização não seria viável, pois necessitaria de maior quantidade desse composto para promover a inibição de 50 % do crescimento de *Bidens pilosa*.

Além disso, nesse estudo também foi verificado que os compostos [14] e [15] são os que apresentaram maiores porcentagens inibitórias do crescimento das demais sementes avaliadas. Por exemplo, para o experimento com pepino esses compostos apresentaram 60 e 74 % de inibição da parte aérea e 77 e 78 % da parte radicular respectivamente na concentração de 500  $\mu\text{M}$  e para as sementes de cebola, esses compostos apresentaram 66 e 63 % de inibição do crescimento da parte aérea e 81 e 75 % de inibição do crescimento da parte radicular respectivamente, também na concentração de 500  $\mu\text{M}$ . Logo, pode-se inferir que atuaram praticamente da mesma forma para as plantas mono e dicotiledôneas.

Por fim, pelos ensaios inseticidas realizados contra lagartas de 2º ínstar de *Diaphania hyalinata* e lagartas de *Ascia monuste*, foi verificado que os compostos [2-19] não apresentaram atividade inseticida. O que corrobora com a utilização das amidas mais ativas como herbicidas nos controles das plantas mono e dicotiledôneas avaliadas nesse trabalho, uma vez que não prejudicaria os insetos, já que as duas pragas empregadas no estudo são as mais sensíveis dentre esse grupo de animais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADHIKARI, B. N. *et al.* Expression profiling of *Cucumis sativus* in response to infection by *Pseudoperonospora cubensis*. **PLOS ONE**, v. 7, n. 4, p. 1-10, 2012.

ALVARENGA, E. S.; SALIBA, W. A.; MILAGRES, B. G. Montagem de câmara com lâmpada de ultravioleta de baixo custo. **Quim. Nova**, v. 28, n. 5, p. 927-928, 2005.

ALVES *et al.* Allelopathic effect of essential oils of medicinal plants in *Bidens pilosa* L. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 16, n. 3, supl. I, p. 731-736, 2014.

ARAÚJO, W. F. *et al.* Resposta da alface a adubação nitrogenada. **Revista Agro@ambiente On-line**, v. 5, n. 1, p. 12-17, 2011.

BALE, J. S.; LENTEREN, J. C.; BIGLER, F. Biological control and sustainable food production. **Phil. Trans. R. Soc. B**, v. 363, p. 761-776, 2008.

BARBOSA, L.C.A. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: Ed. UFV, 189 p., 2008.

BORGATI, T. F. *et al.* Synthesis and phytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 24, n. 6, p. 953-961, 2013.

BORGES, C. C. *et al.* *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): traditional use in a community of Southern Brazil. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 15, n. 1, p. 34-40, 2013.

BOUALEM, A. *et al.* Development of a *Cucumis sativus* TILLinG platform for forward and reverse genetics. **PLOS ONE**, v. 9, n. 5, p. 1-8, 2014.

CÂNDIDO, A. C. S. **Atividade alelopática de *Croton doctoris* sobre a germinação, crescimento e aspectos fisiológicos e bioquímicos em laboratório e casa de vegetação**. 2011. 87 f. Tese (Doutorado em Agronomia) – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, 2011.

CARIÑO-CORTÉS, R. *et al.* Antinociceptive, genotoxic and histopathological study of *Heliopsis longipes* S.F. Blake in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 130, p. 216-221, 2010.

CLAYDEN, J. *et al.* **Organic chemistry**. Oxford University Press Inc., New York, 1<sup>a</sup> ed., 1512 p., 2001.

COUDERCHET, M.; SCHMALFUß, J.; BÖGER, P. A specific and sensitive assay to quantify the herbicidal of chloroacetamides. **Pestic. Sci.**, v. 52, p. 381-387, 1998.

Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Disponível em: <[www.gov.br/seab/agrotoxico/legislação.html](http://www.gov.br/seab/agrotoxico/legislação.html)>. Acessado em: 5 de fevereiro de 2016.

EMBRAPA. VARGAS, L.; PEIXOTO, C. M.; ROMAN, E. S. Manejo de plantas daninhas na cultura do milho. **EMBRAPA**, Documentos online. 2006. Disponível em: <[www.cnpt.embrapa.br/biblio/do/p\\_do61.pdf](http://www.cnpt.embrapa.br/biblio/do/p_do61.pdf)>. Acesso em: 21 de março de 2016.

FAO. **Perspectivas agrícolas no Brasil: desafios da agricultura brasileira 2015-2024**. OCDE-FAO, 51 p., 2015. Disponível em: <<https://www.fao.org.br/download/PA20142015CB.pdf>>. Acessado em: 15 de fevereiro de 2016.

FIERZ-DAVID, H. E.; KUSTER, W. Homologous series of acylater azo dyes from o- and p-acylaminophenols and 1,7-acylamino naphthols. **Helvetica Chimica Acta**, v. 22, p. 82-112, 1939.

GREEN, J.M.; OWEN, M.D.K. Herbicide-resistant crops: Utilities and limitations for herbicide-resistant weed management. **J. Agric. Food Chem.**, v. 59, n. 11, p. 5819-5829, 2011.

HERBST, R. M. *et al.* The synthesis of nitro- and amino-phenyltetrazoles. **J. Org. Chem.**, v. 17, n. 2, p. 262-271, 1952.

HOGOGAYA CHEMICAL CO., Ltd. Toshiro Fujita, Kyo Nishizaki, Tetsu Ariga. **Anilides**. JP 39021239 B4, 1964.

HUFFMAN, C. W.; ALLEN, S. E. Molecular size vs. Herbicidal activity of anilides. **Agricultural and food chemistry**, v. 8, n. 4, p. 298-302, 1960.

IEA. **Defensivos Agrícolas: em 2014, faturamento do segmento foi o destaque**. Instituto de Economia Agrícola – Secretaria de Agricultura e Abastecimento de São Paulo, 2014.

Disponível em: <<http://www.iea.sp.gov.br/out/LerTexto.php?codTexto=13679>>. Acessado em: 18 de junho de 2016.

JAMMI, S. *et al.* CuO Nanoparticles Catalyzed C-N, C-O, and C-S cross-coupling reactions: scope and mechanism. **J. Org. Chem.**, v. 74, n. 5, p. 1971-1976, 2009.

KU, S.K. *et al.* Antithrombotic activities of pellitorine *in vitro* and *in vivo*. **Fitoterapia**, v. 91, p. 1-8, 2013.

LANIGAN, R. M.; SHEPPARD, T. D. Recent developments in amide synthesis: direct amidation of carboxylic acids and transamidation reactions. **Eur. J. Org. Chem.**, Microreview, p. 7453-7465, 2013.

LI, X.; ZHANG, Y. Facile preparation of amide from azo compounds by SmI<sub>2</sub>. **Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry**, v. 45B, n. 6, p. 1576-1578, 2006.

MACIAS, F.A., CASTELLANO, D., MOLINILLO, J.M.G. Search for a standard phytotoxic bioassay for allelochemicals. Selection of standard target species. **J. Agric. Food Chem.**, v. 48, n. 6, p. 2512-2521, 2000.

MARQUES, J. V. *et al.* Antifungal activity of natural and synthetic amides from *Piper* species. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, n. 10, p. 1807-1813, 2010.

MELANDER, B.; RASMUSSEN, I. A.; BÀRBERI, P. Integrating physical and cultural methods of weed control – examples from European research. **Weed Science**, v. 53, p. 369-381, 2005.

MORAES, F. C. *et al.* Novel platensimycin derivatives with herbicidal activity. **Pest Manag Sci**, v. 72, p. 580-584, 2016.

NARASIMHAN, B. *et al.* Quantitative structure-activity relationship studies for prediction of antimicrobial activity of synthesized 2,4-hexadienoic acid derivatives. **Biorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 21, p. 5836-5845, 2007.

NATIONS UNITED. World Urbanization Prospects: The 2014 Revision, (ST/ESA/SER.A/366). **Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015)**. Disponível em: <<http://esa.un.org/unpd/wup/Publications/Files/WUP2014-Report.pdf>>. Acessado em: 14 de março de 2016.

OIGMAN, W.; FRITSCH, M. T. Drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina. **HiperAtivo**, v. 5, n. 2, p. 84-90, 1998.

OLIVEIRA, R. S. de; CONSTANTIN, J. **Plantas daninhas e seu manejo**. Livraria e Editora Agropecuária Ltda, Guaíba – RS, 362 p., 2001.

PAVIA, D.L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. Tradução Pedro Barros. Ed. Cengage Learning, São Paulo, 4ª ed., 770 p., 2012.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, 4<sup>th</sup> ed.; Pergamon Press: Oxford, 1996.

POPP, J.; PETŐ, K.; NAGY, J. Pesticide productivity and food security. A review. **Agron. Sustain. Dev.**, v. 33, p. 243-255, 2013.

RAJKUMAR, H. *et al.* *De novo* transcriptome analysis of *Allium cepa* L. (Onion) bulb to identify allergens and epitopes. **PLOS ONE**, v. 10, n. 8, 2015.

RESENDE, G. C. *et al.* Toxicity to *Diaphania hyalinata*, selectivity to non-target species and phytotoxicity of furanones and phthalide analogues. **Pest Manag Sci**, *in press*. DOI 10.1002/ps.4210.

RIBEIRO, J. M.; FLORÊNCIO, L. P. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 3, p. 293-302, 2000.

RONCHI, C. P.; SERRANO, L. A. L.; SILVA, A. A.; GUIMARÃES, O. R. Manejo de plantas daninhas na cultura do tomateiro. **Planta Daninha**, v. 28, n. 1, p. 215-228, 2010.

SAFDAR, M. E. *et al.* Yield losses in maize (*Zea mays*) infested with parthenium weed (*Parthenium hysterophorus* L.). **Crop Protection**, v. 70, p. 77-82, 2015.

SANTOS, F. J. *et al.*, Controle químico de plantas daninhas na cultura do arroz irrigado no estado do Ceará. **Planta Daninha**, v. 18, n. 1, p. 29-37, 2000.

SILVA, A. A.; SILVA, J. F. **Tópicos em manejo de plantas daninhas**. Ed. UFV, Viçosa - MG, 367 p., 2007.

SILVA, M. F. O.; COSTA, L. M. A indústria de defensivos agrícolas. **BNDS Setorial**, v. 33, p. 233-276, 2012.

SILVA, M. S. *et al.* Efeito da associação do herbicida clomazone a nanoesferas de alginato/quitosana na sorção de solos. **Quim. Nova**, v. 35, n. 1, p. 102-107, 2012.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric Identification of organic compounds**. Ed. John Wiley & Sons, Inc, 7<sup>th</sup> ed., 502 p., 2005.

TEÓFILO, T. M. S. *et al.* Eficiência no uso da água e interferência de plantas daninhas no meloeiro cultivado nos sistemas de plantio direto e convencional. **Planta Daninha**, v. 30, n. 3, p. 547-556, 2012.

TILMAN, D. The greening of the green revolution. **Nature**, v. 396, p. 211-212, 1998.

TRUJILLO, E. E. History and success of plant pathogens for biological control of introduced weeds in Hawaii. **Biological control**, v. 33, p. 113-122, 2005.

TSIKOLIA, M. *et al.* Insecticidal, repellent and fungicidal properties of novel trifluoromethylphenyl amides. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 107, p. 138-147, 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA. Elson Santiago de Alvarenga, Alex Ramos de Aguiar, Marcelo Coutinho Picanço, Mayara Cristina Lopes. **Formulação e uso de amidas derivadas do ácido sórbico com atividade inseticida**. Número do registro: BR1020140259031, 17 out. 2014. Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

VALEUR, E.; BRADLEY, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. **Chem. Soc. Rev.**, Review, v. 38, p. 606–631, 2009.

VARGAS, L.; ROMAN, E. S. Manejo e controle de plantas daninhas na cultura de soja. **Embrapa - Documentos Online**, n. 62, 2006. Disponível em: <[www.cnpt.embrapa.br/biblio/do/p\\_do62.pdf](http://www.cnpt.embrapa.br/biblio/do/p_do62.pdf)>. Acessado em: 28 de abril de 2016.

VASCONCELOS, M. C. C.; SILVA, A. F. A.; LIMA, R. S. Interferência de plantas daninhas sobre plantas cultivadas. **ACSA – Agropecuária Científica no Semi-Árido**, v. 8, n. 1, p. 1-6, jan-mar, 2012.

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

VIDAL, R. A. *et al.* Similaridade genética entre acessos de *Bidens pilosa* resistentes aos herbicidas inibidores da ALS. **Planta Daninha**, v. 23, n. 3, p. 551-556, 2005.

VOLHARDT, K. P. C.; SCHORE, N. E. **Química orgânica: estrutura e função**. Tradução: Ricardo Bicca. Porto Alegre, Bookman, 2004. 1112 p.

WALKER, B. J. *et al.* The costs of photorespiration to food production now and in the future. **Annu. Rev. Plant. Biol.**, v. 67, p. 17,1-17,23, 2016.

WANG, W. *et al.* Synthesis and Herbicidal Activity of 2-(Substituted phenoxyacetoxy)alkyl-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinan-2-one. **J. Agric. Food Chem.**, v. 60, n. 31, p. 7581-7587, julho 2012.

WARE, G. W. **The pesticide book**. Thomson publications, 5<sup>th</sup> edition, 1999.

WENG, J.; LIU, X.; TONG, G. Synthesis and herbicidal activity of amide derivatives containing thiazole moiety. **Asian Journal of Chemistry**, v. 25, n. 4, p. 2149-2152, 2013.

# **ANEXOS**

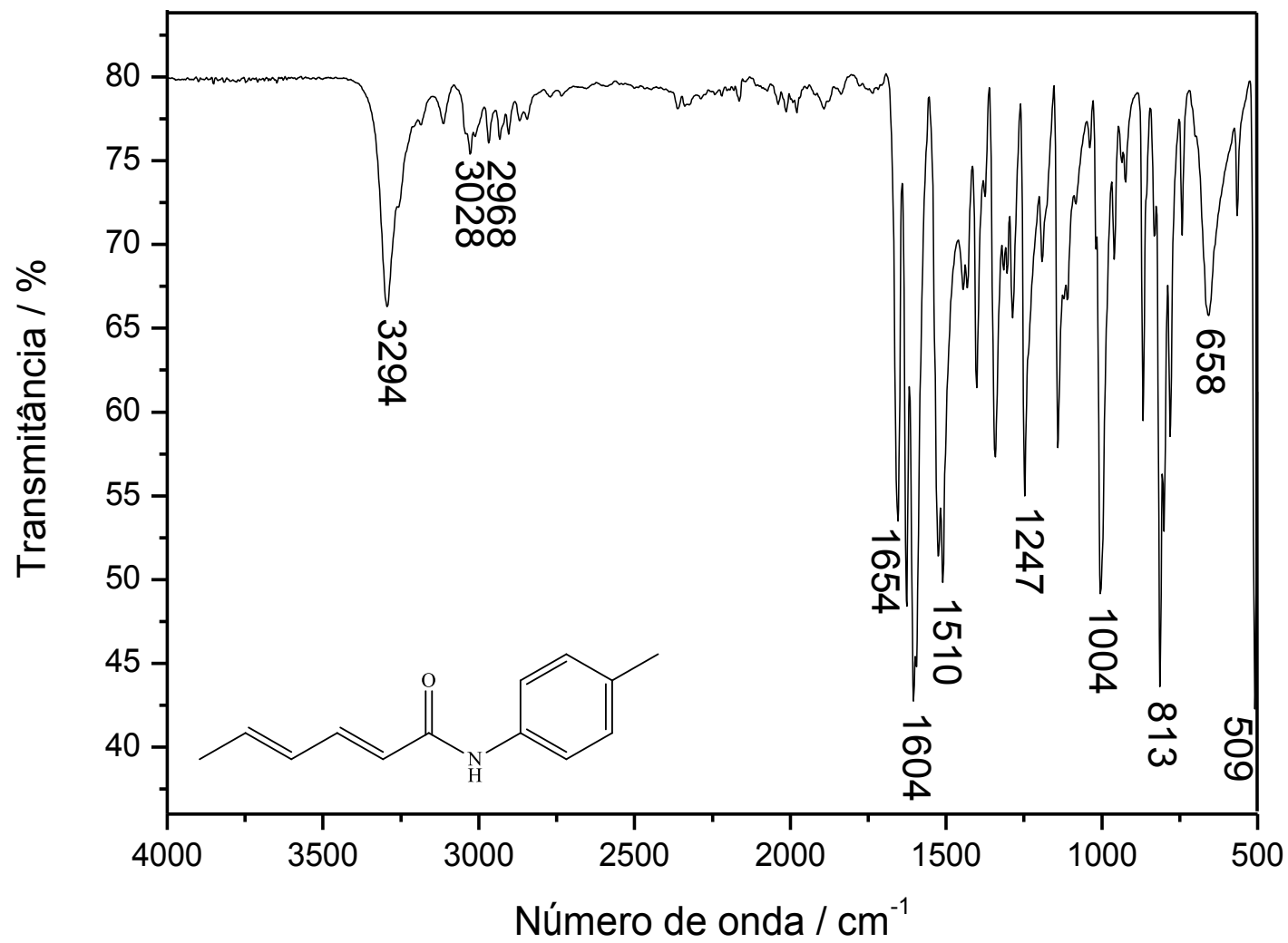


Figura 52 - Espectro no IV (ATR) do composto [2].

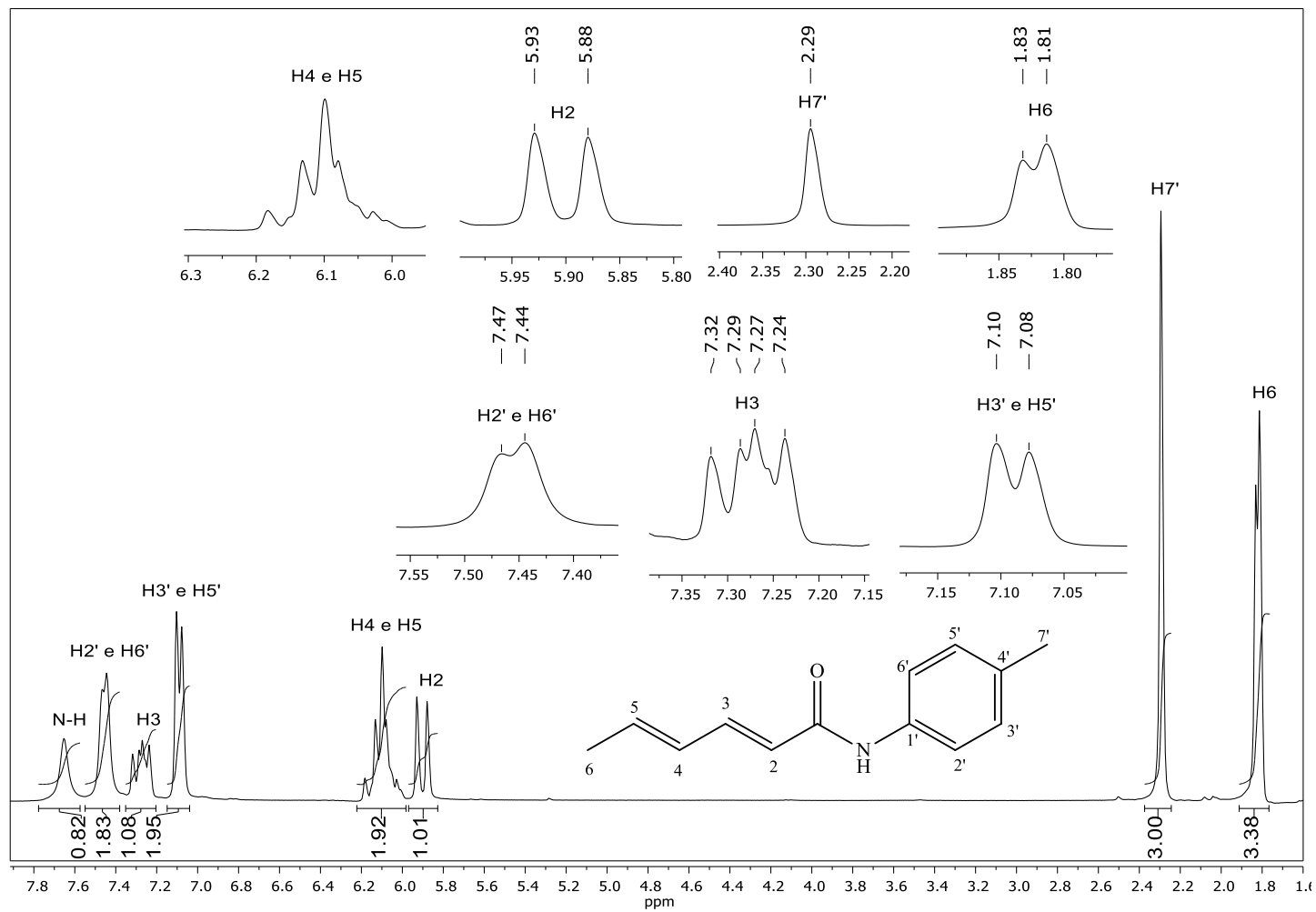


Figura 53 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) do composto [2].

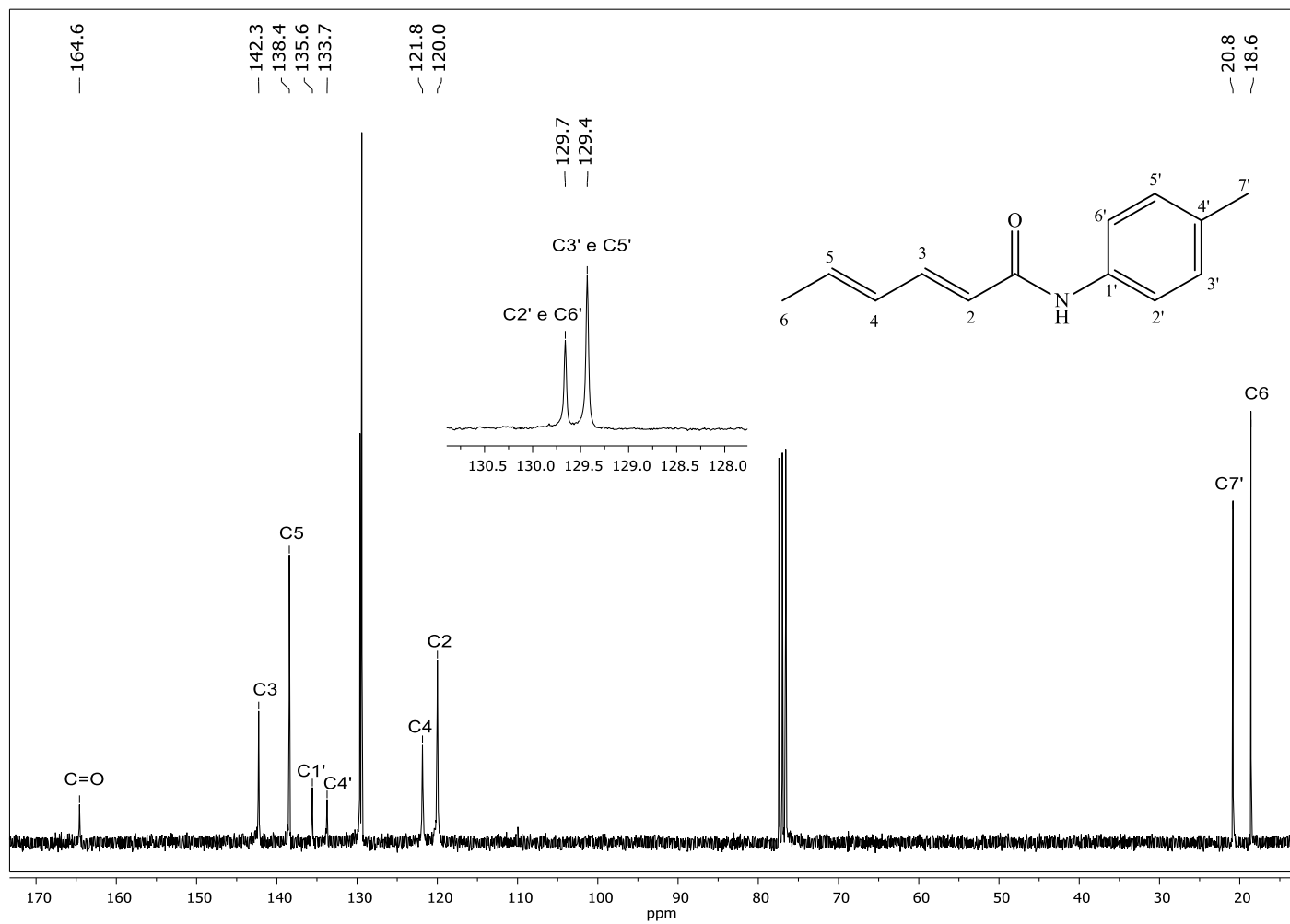


Figura 54 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$  ppm) do composto [2].

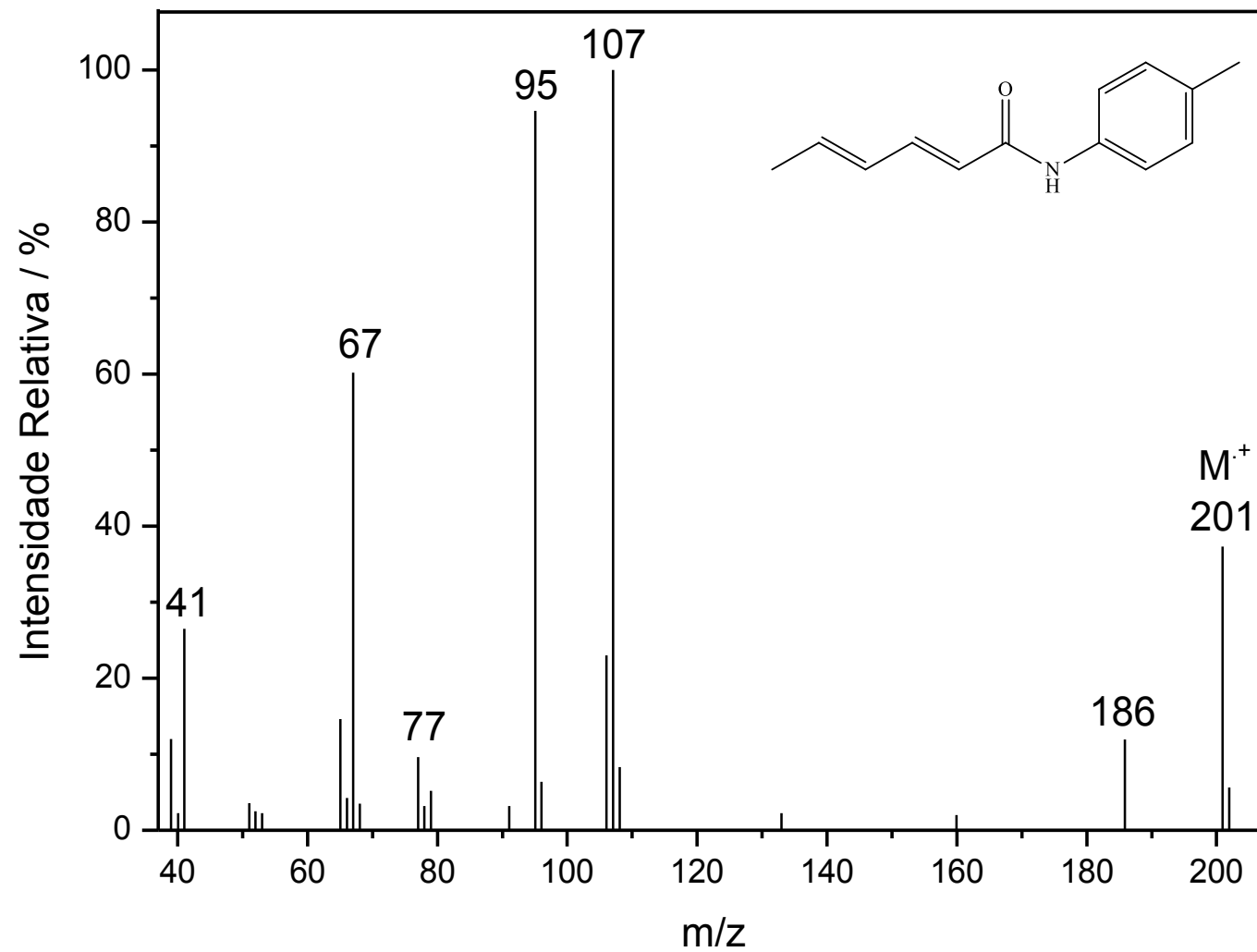


Figura 55 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [2].

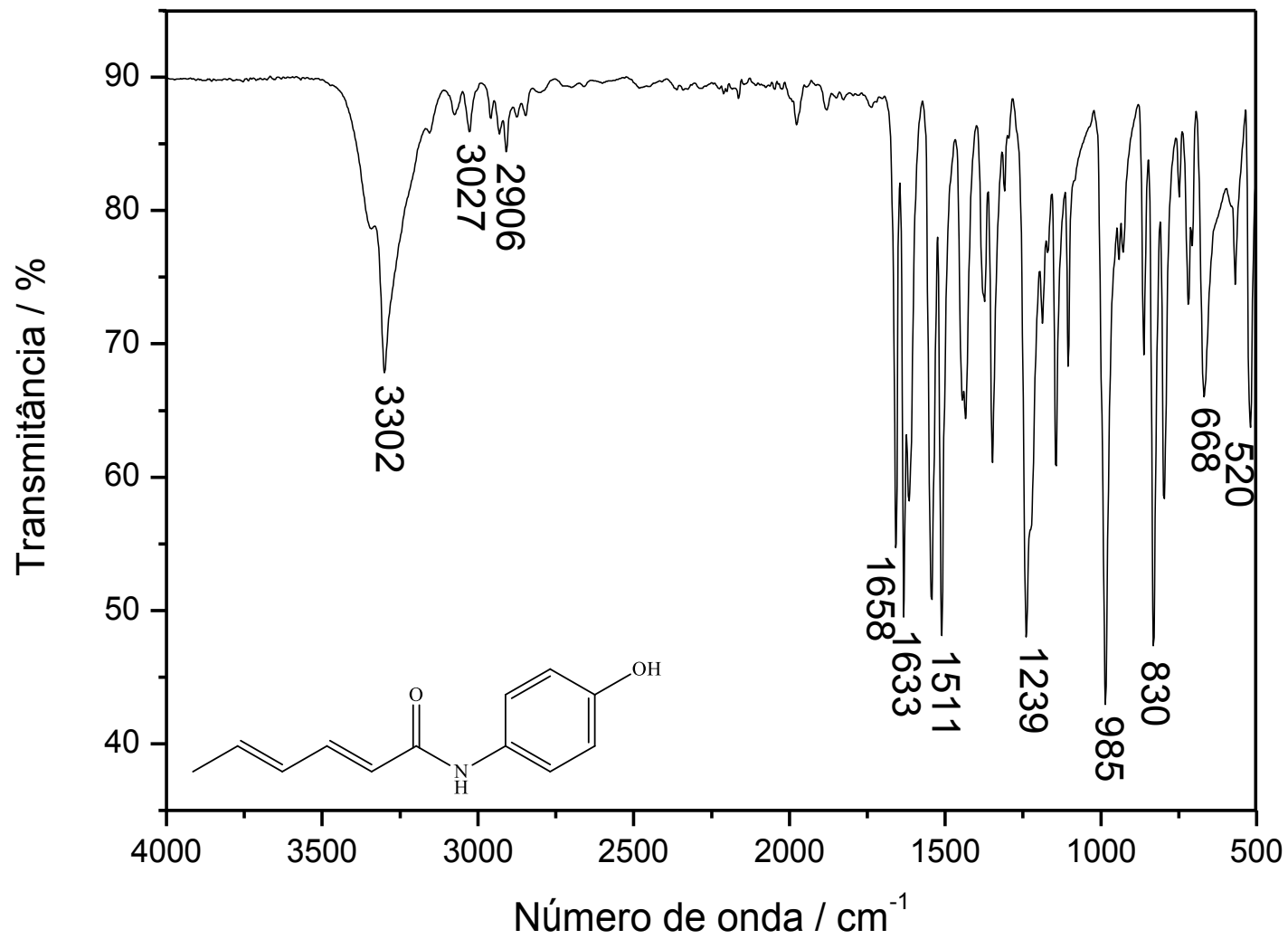


Figura 56 - Espectro no IV (ATR) do composto [3].

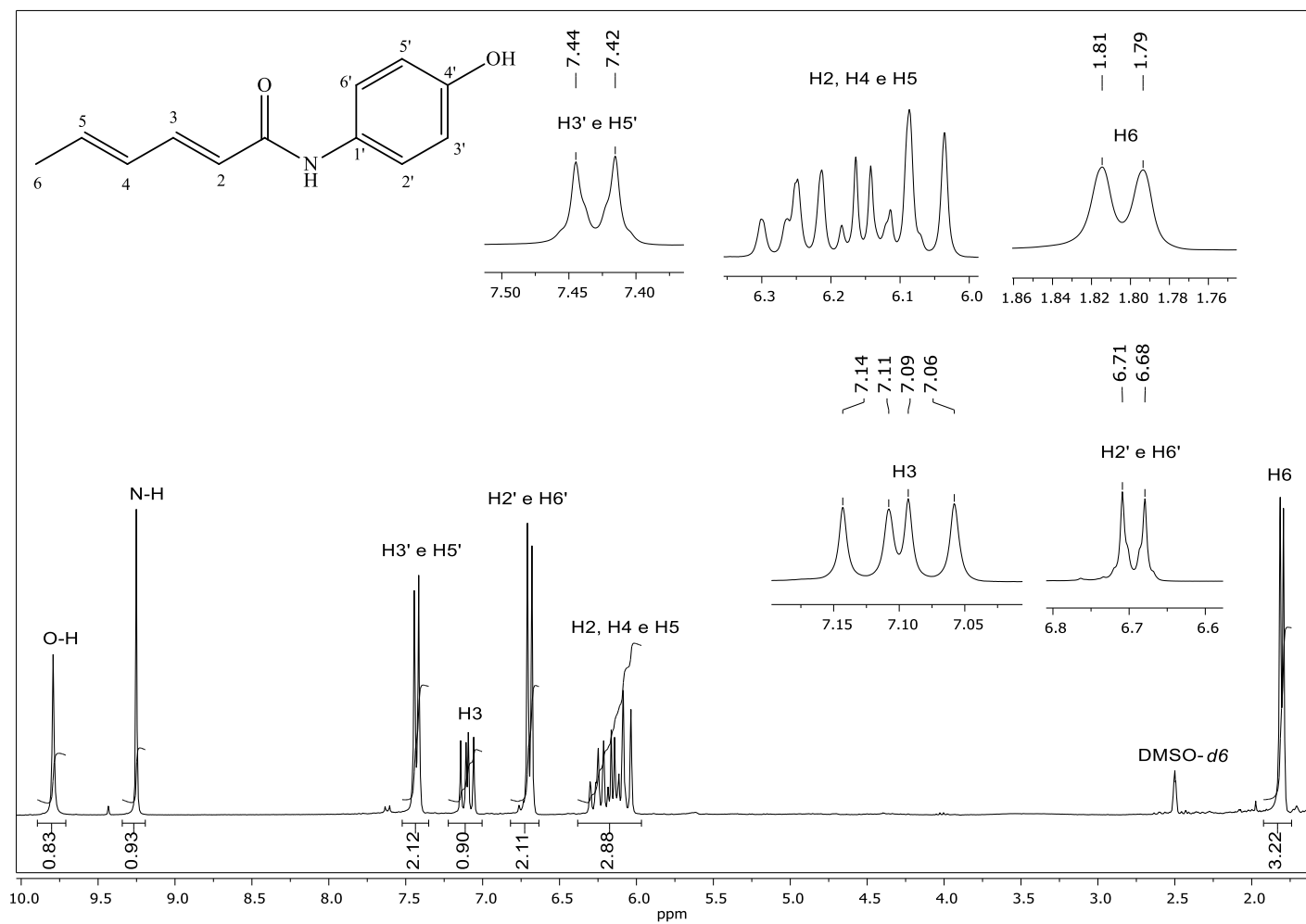


Figura 57 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 2,50$  ppm) do composto [3].

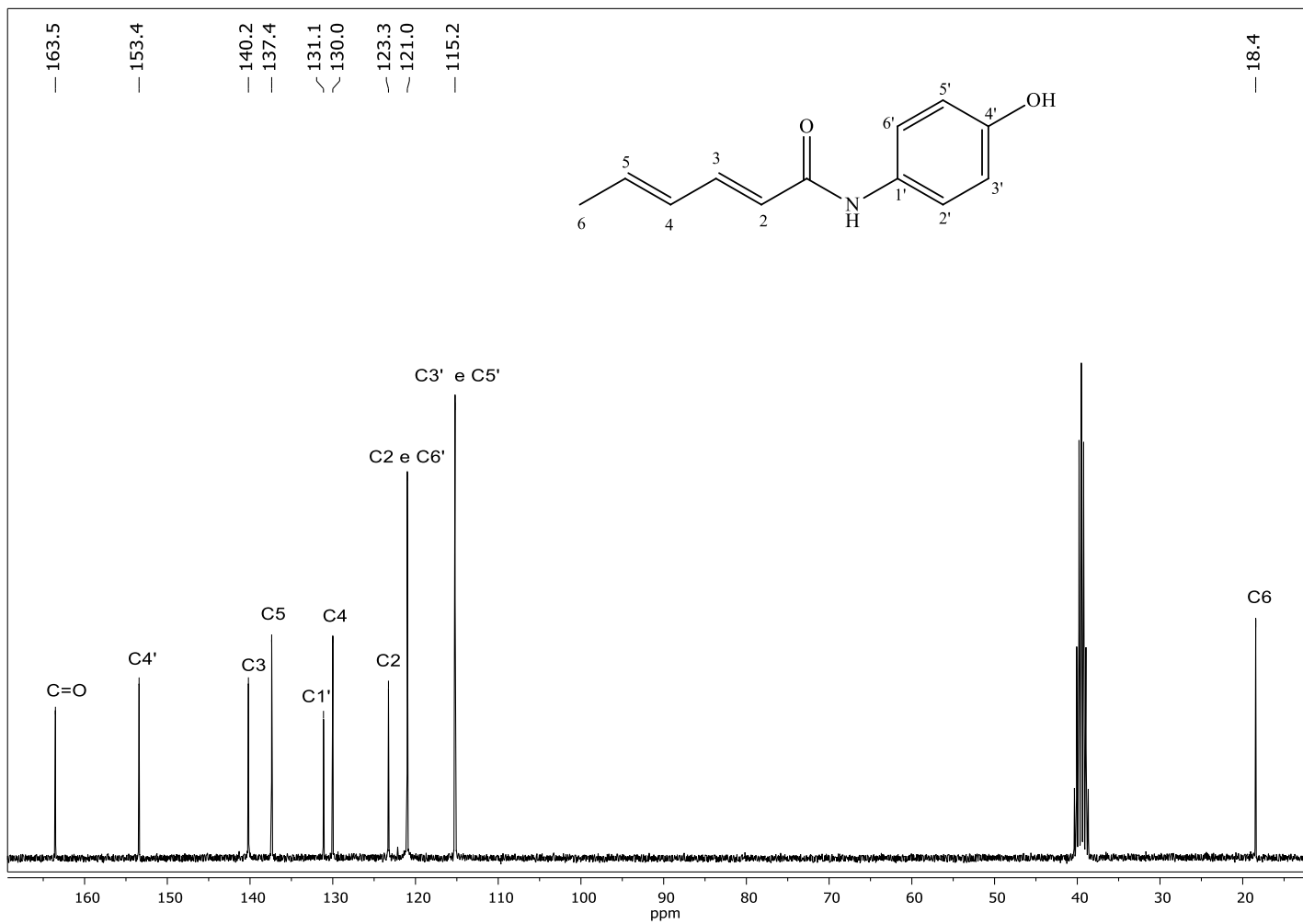


Figura 58 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 39,5$  ppm) do composto [3].

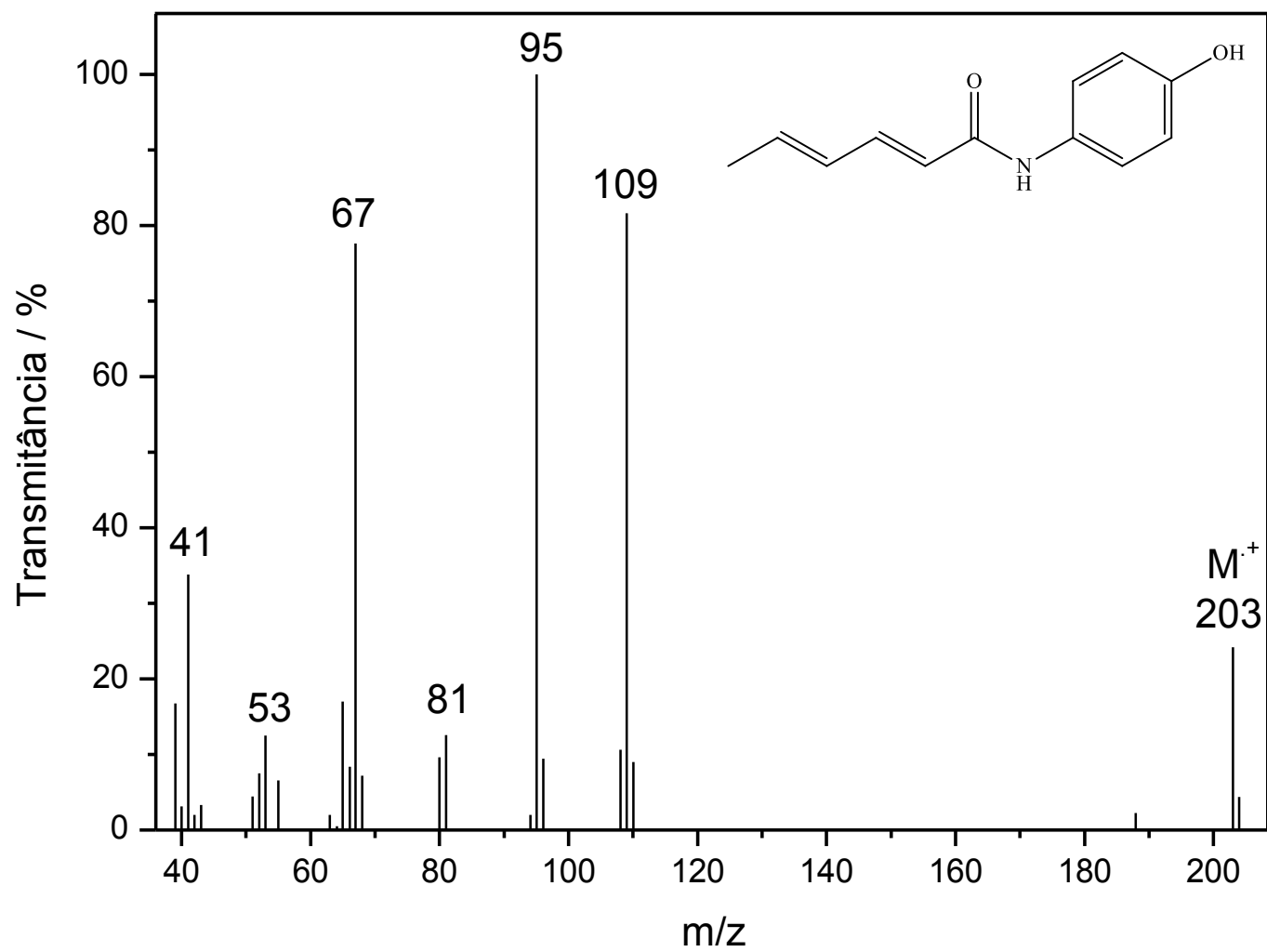


Figura 59 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [3].

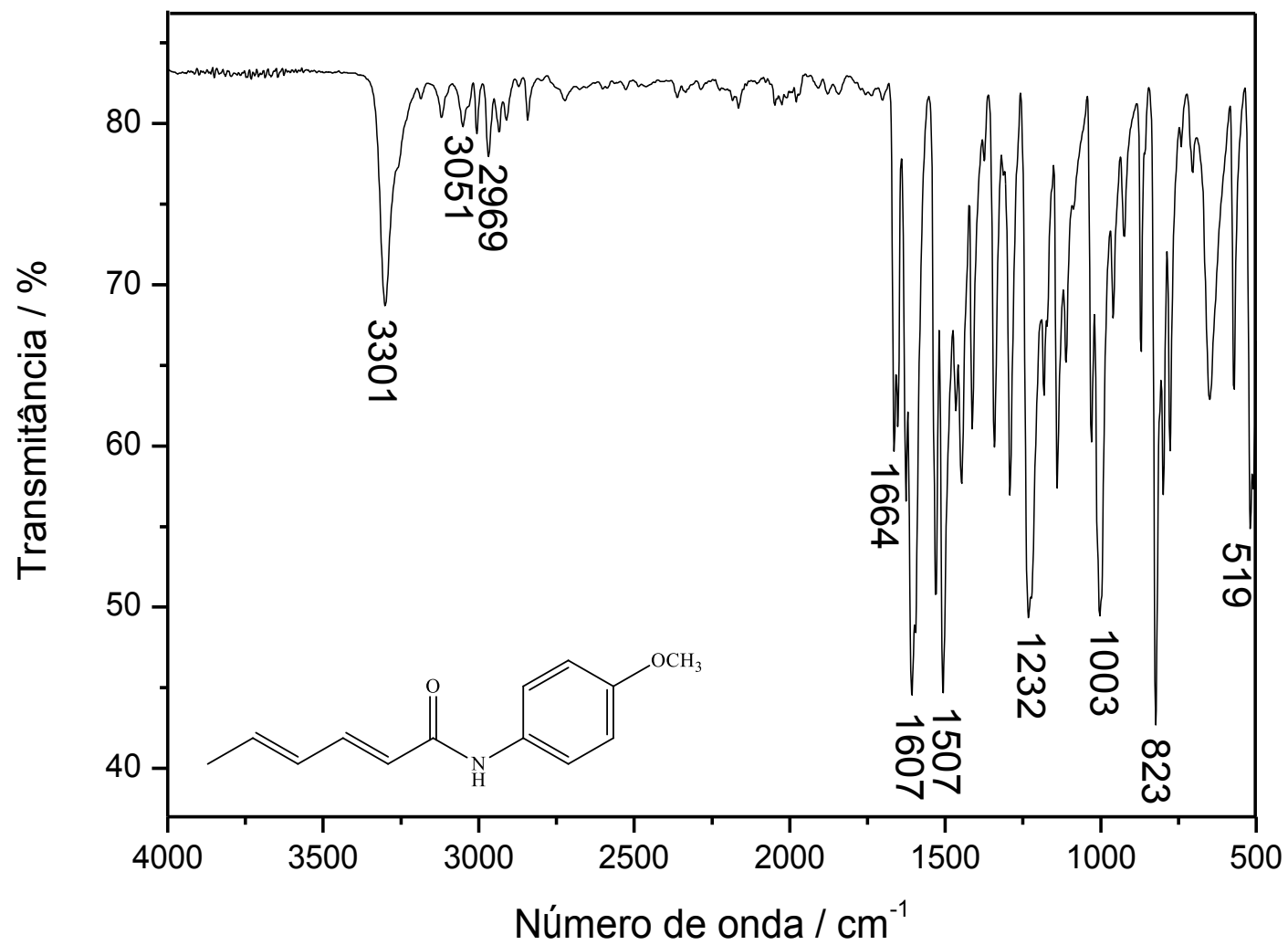


Figura 60 - Espectro no IV (ATR) do composto [4].

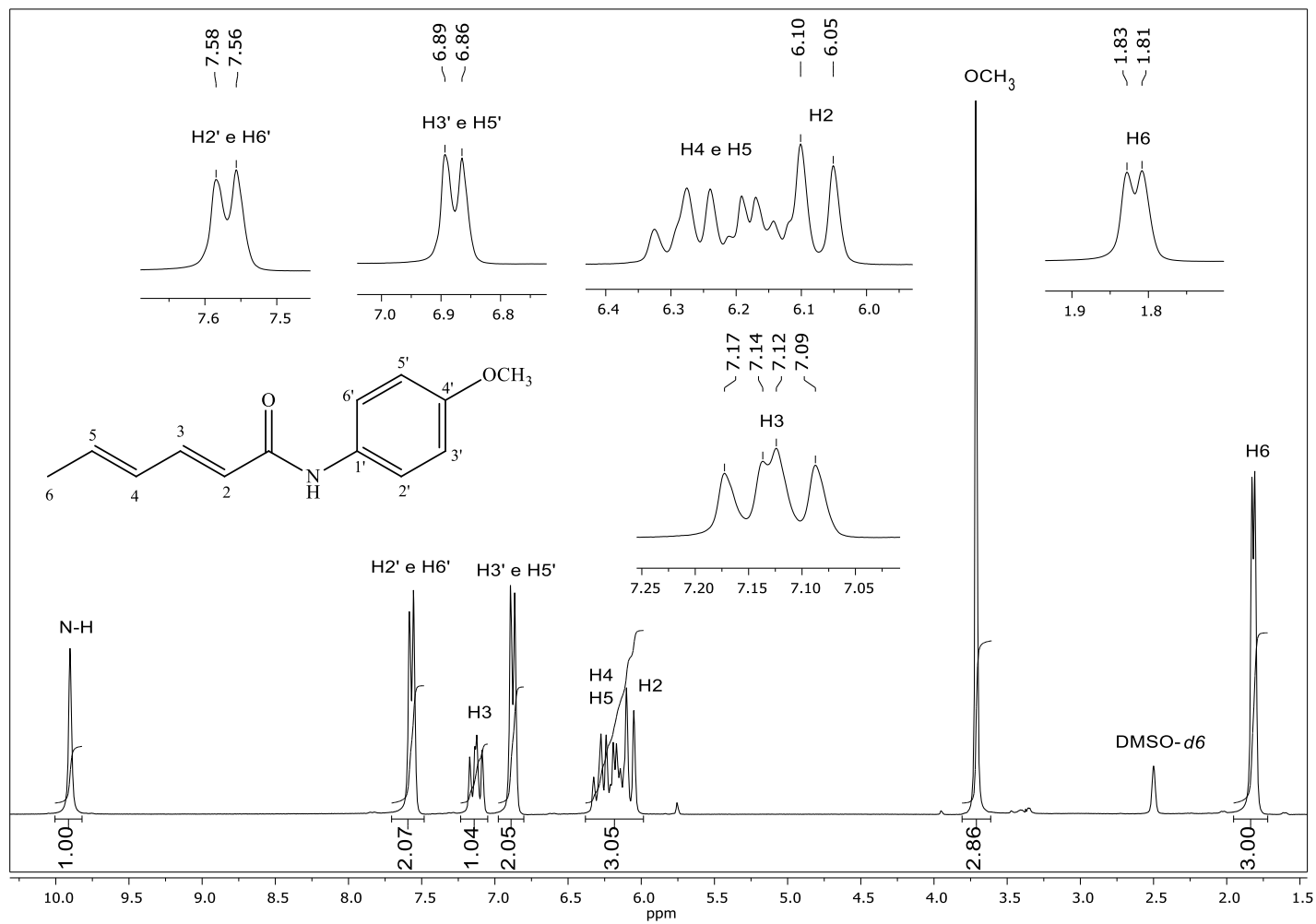


Figura 61 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 2,50$  ppm) do composto [4].

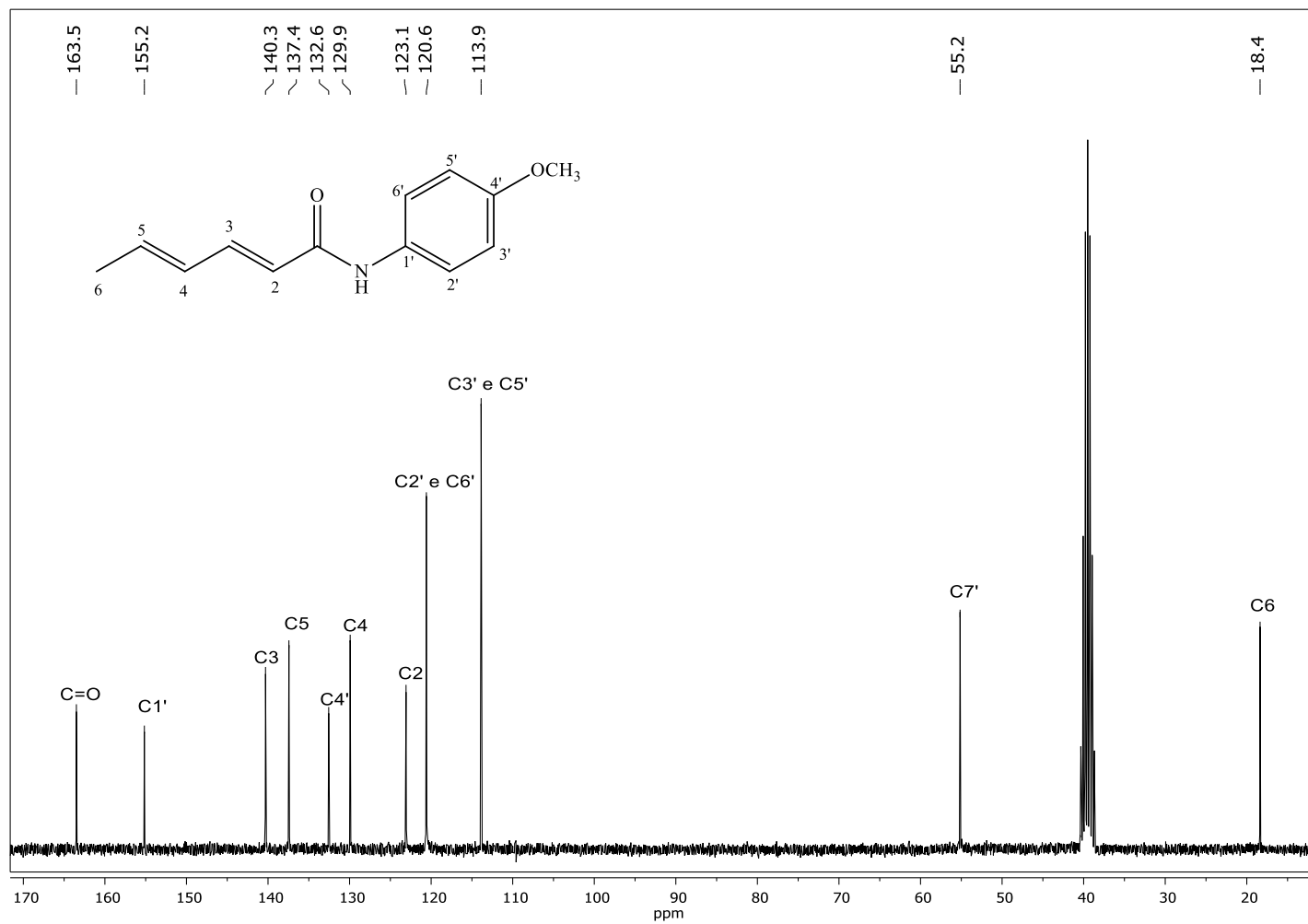


Figura 62 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 39,5$  ppm) do composto [4].

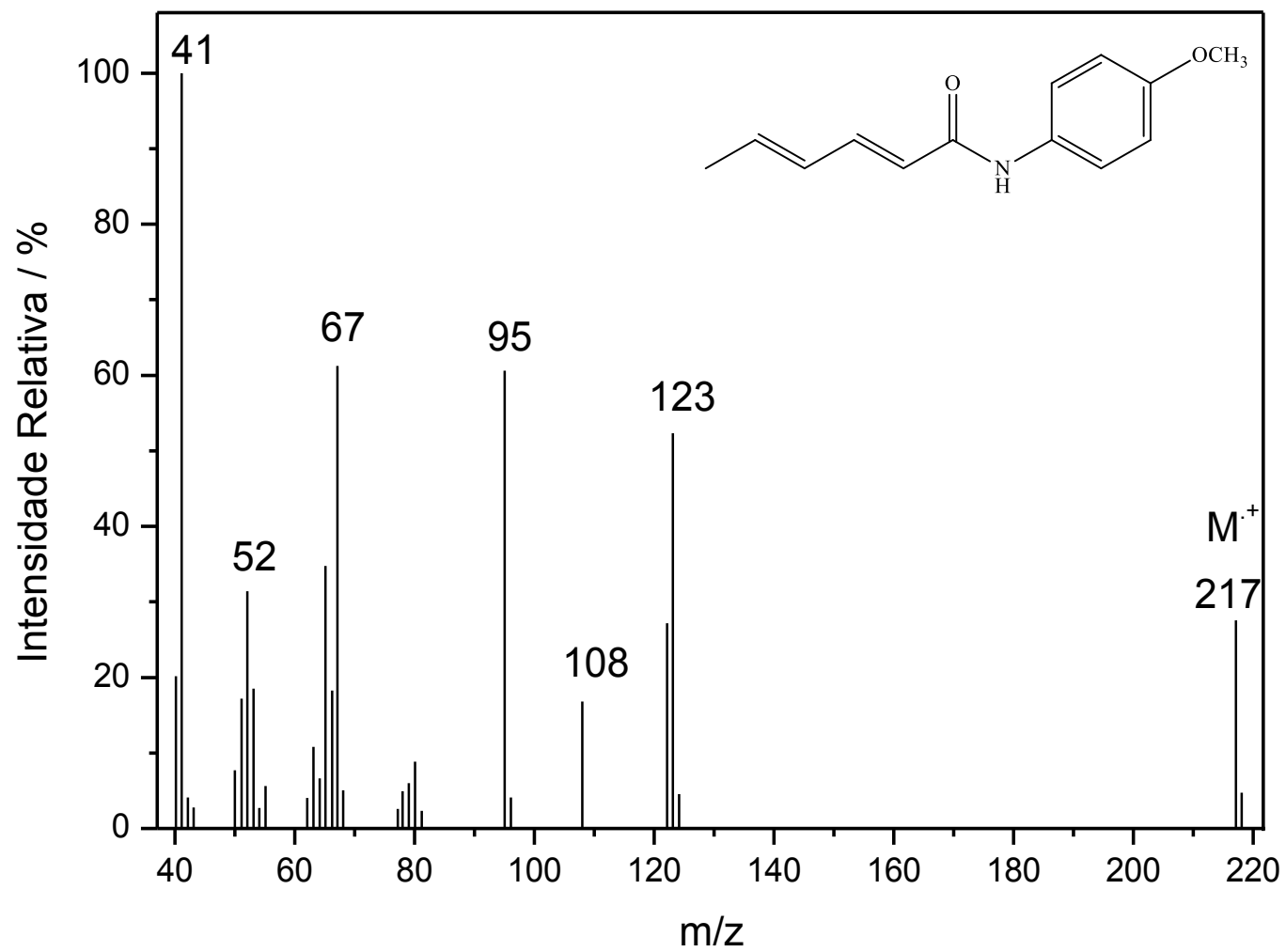


Figura 63 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [4].

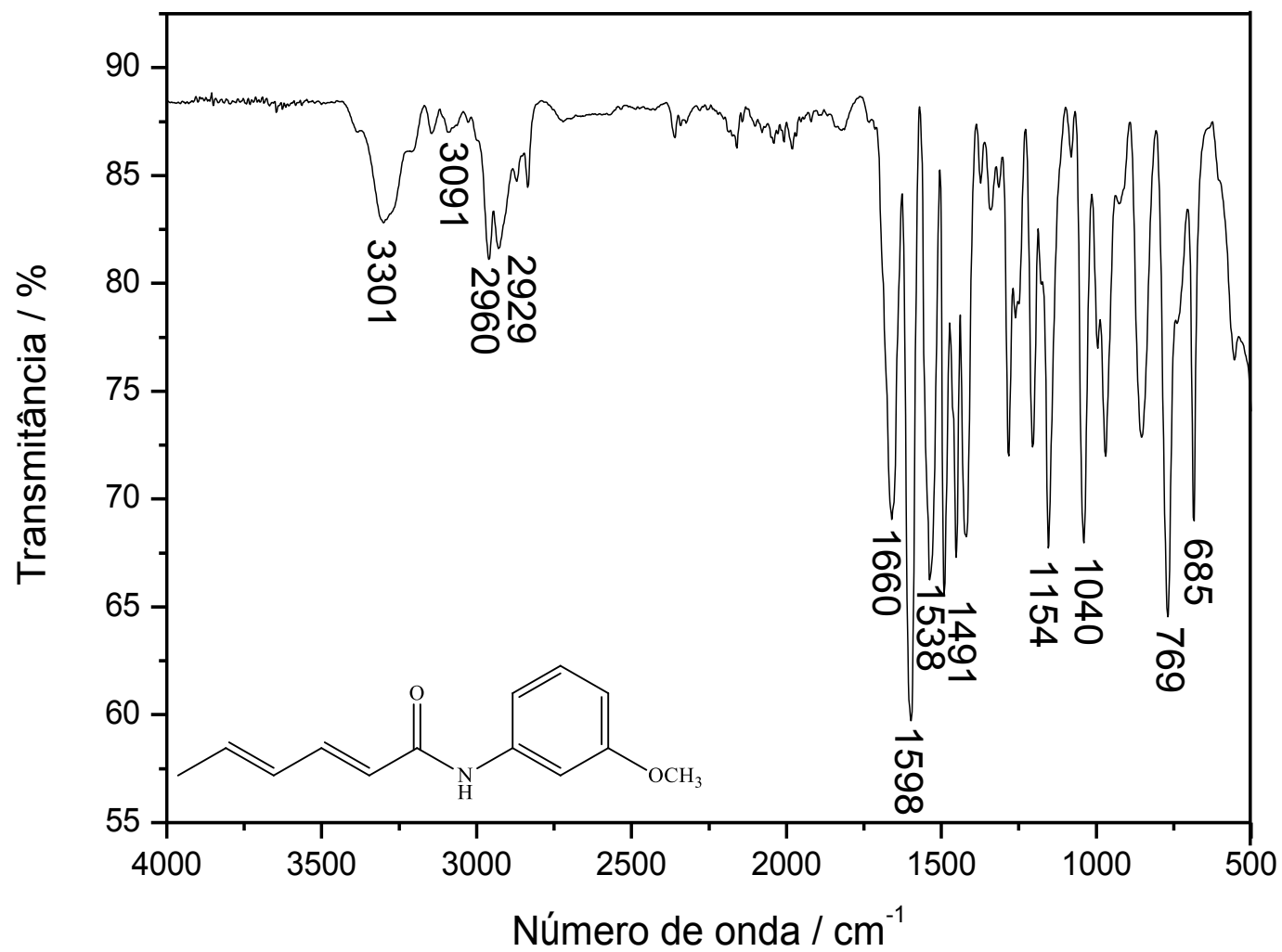


Figura 64 - Espectro no IV (ATR) do composto [5].

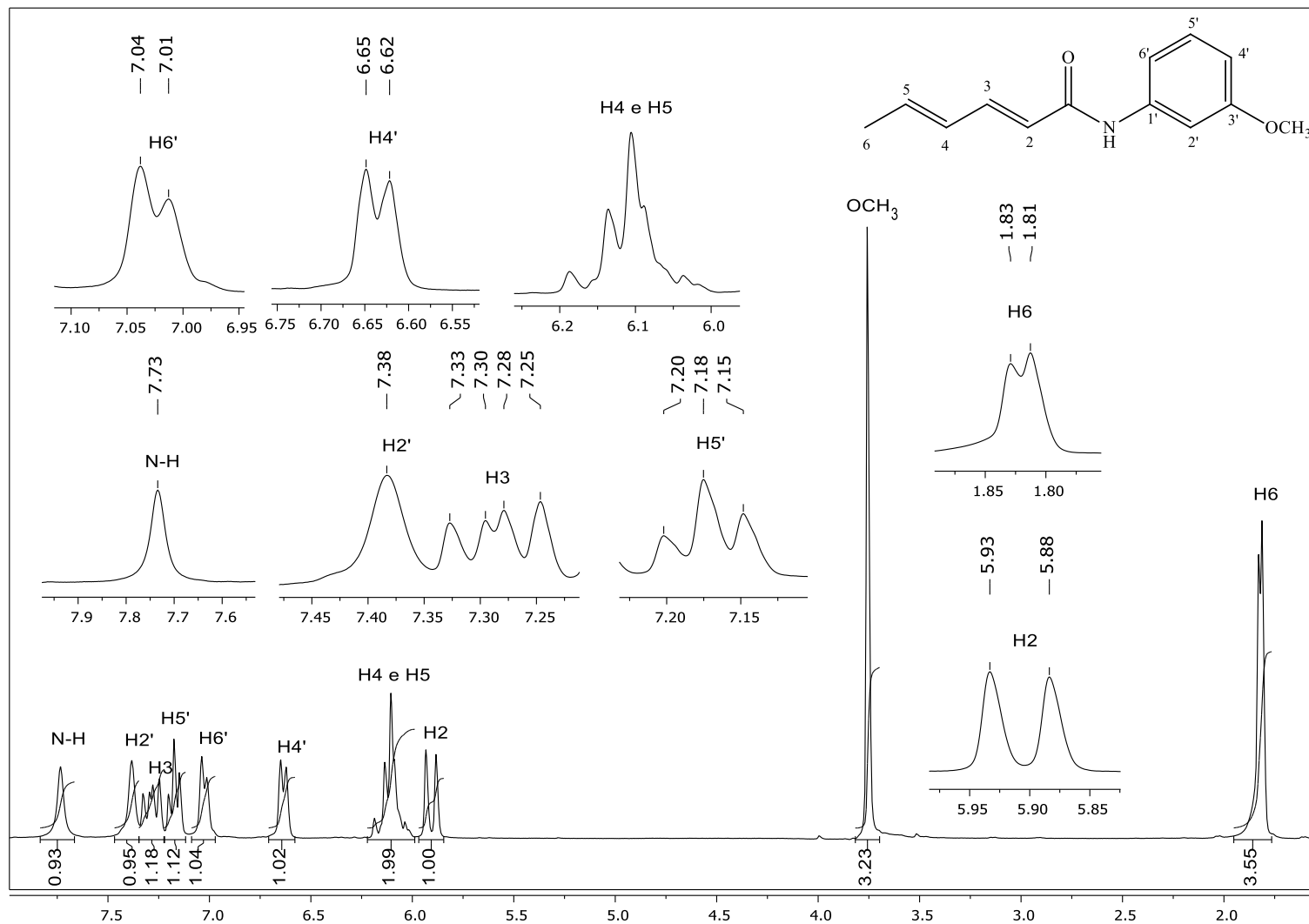


Figura 65 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,27 ppm) do composto [5].

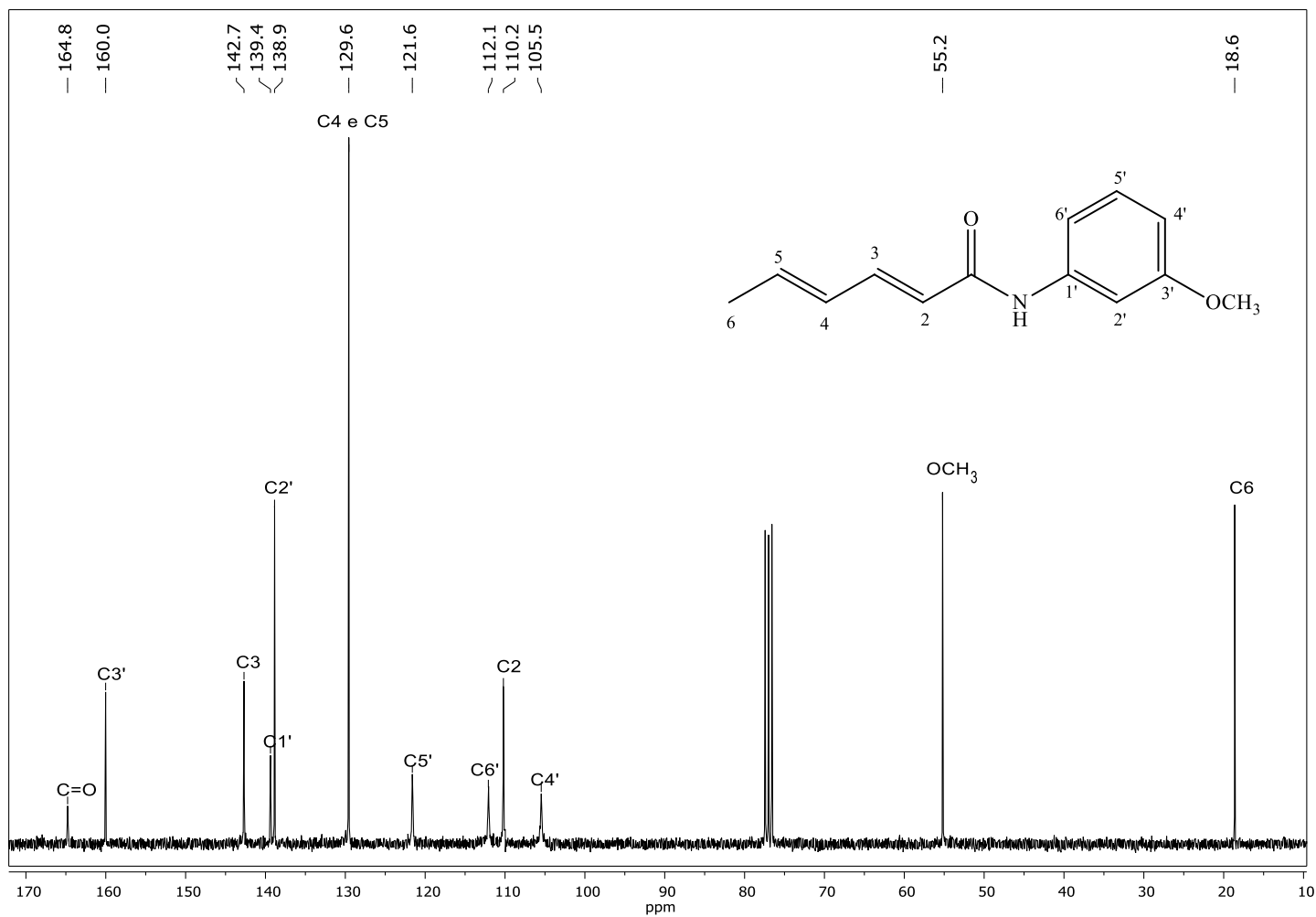


Figura 66 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [5].

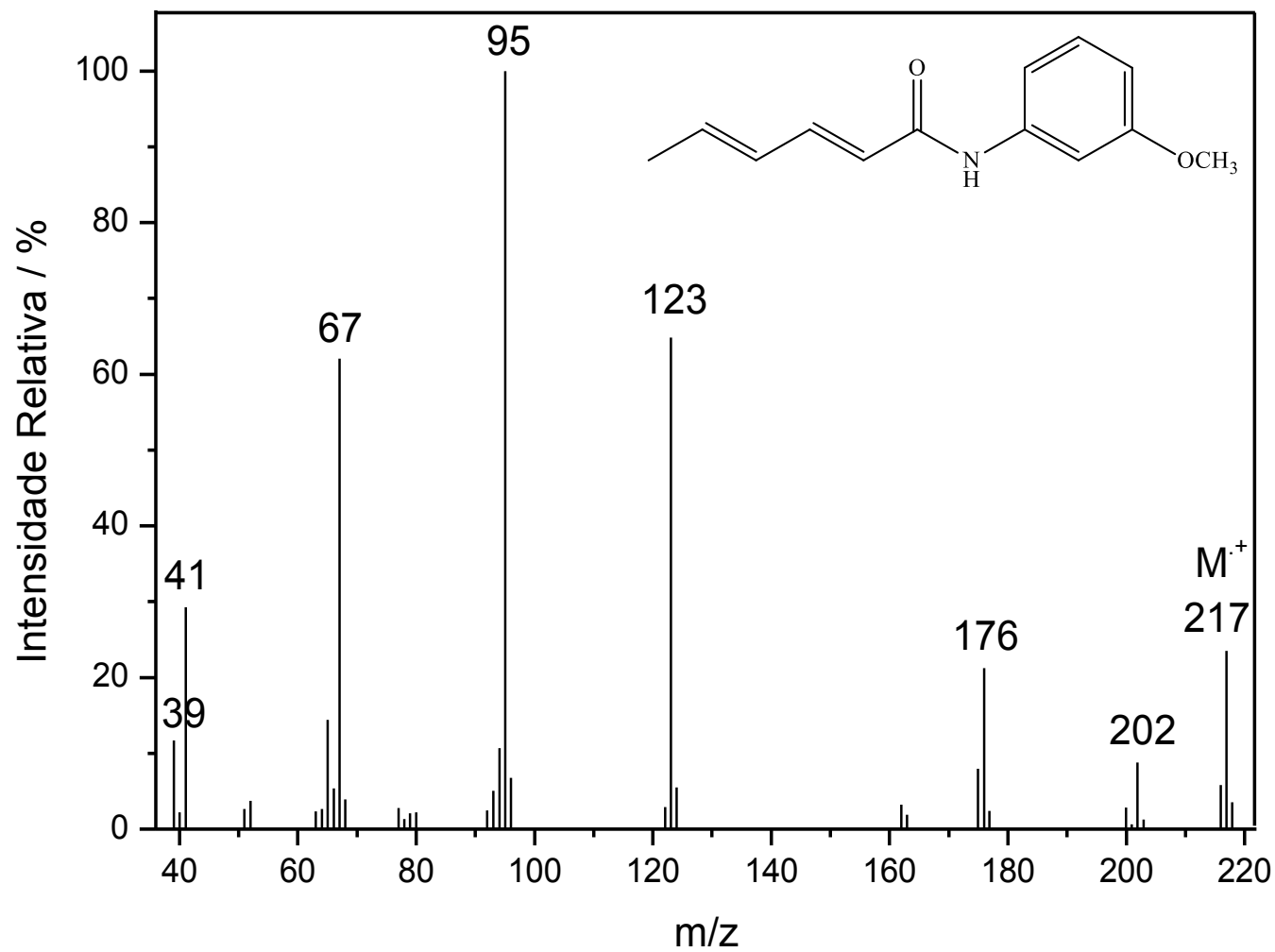


Figura 67 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [5].

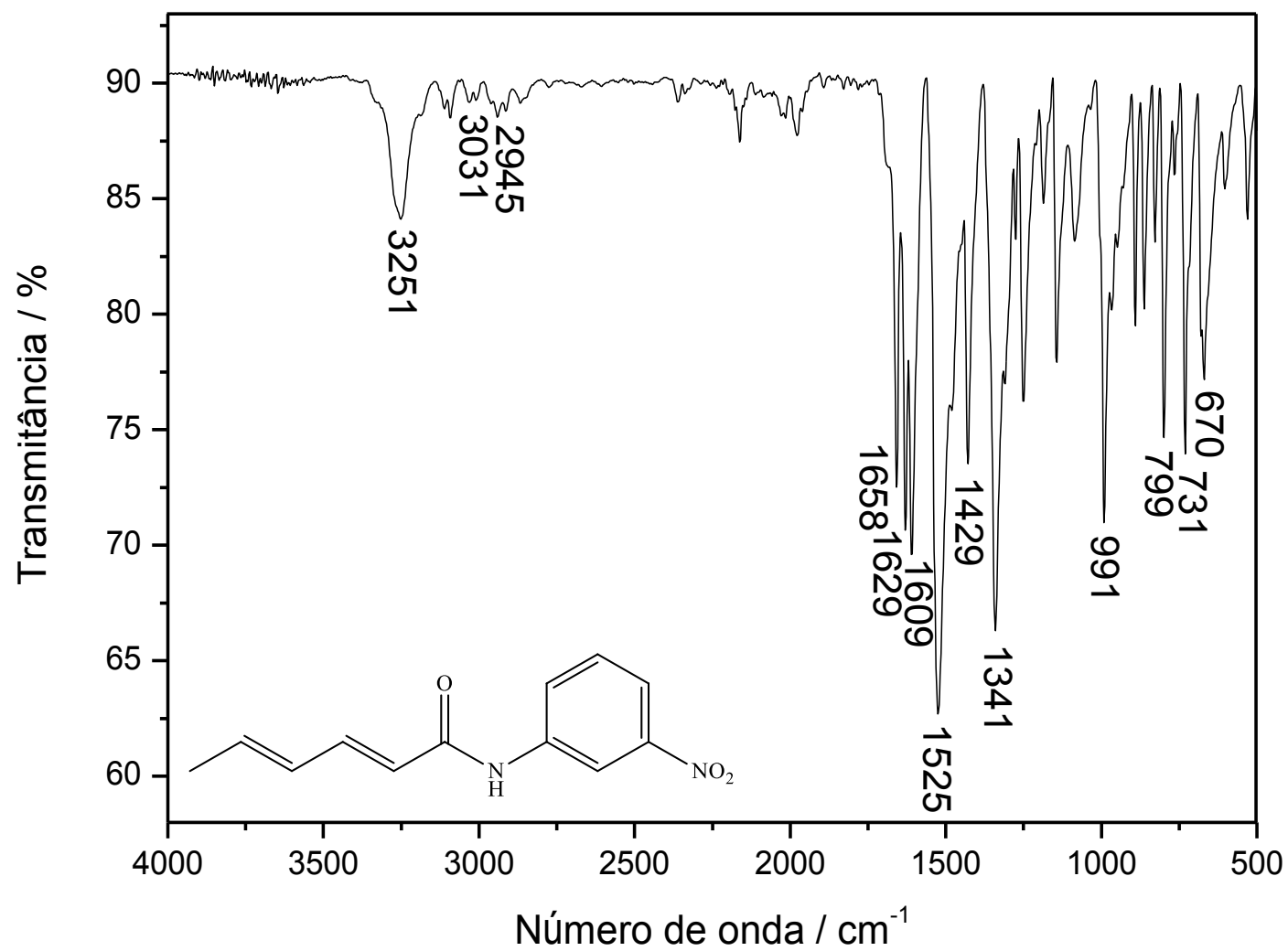


Figura 68 - Espectro no IV (ATR) do composto [6].

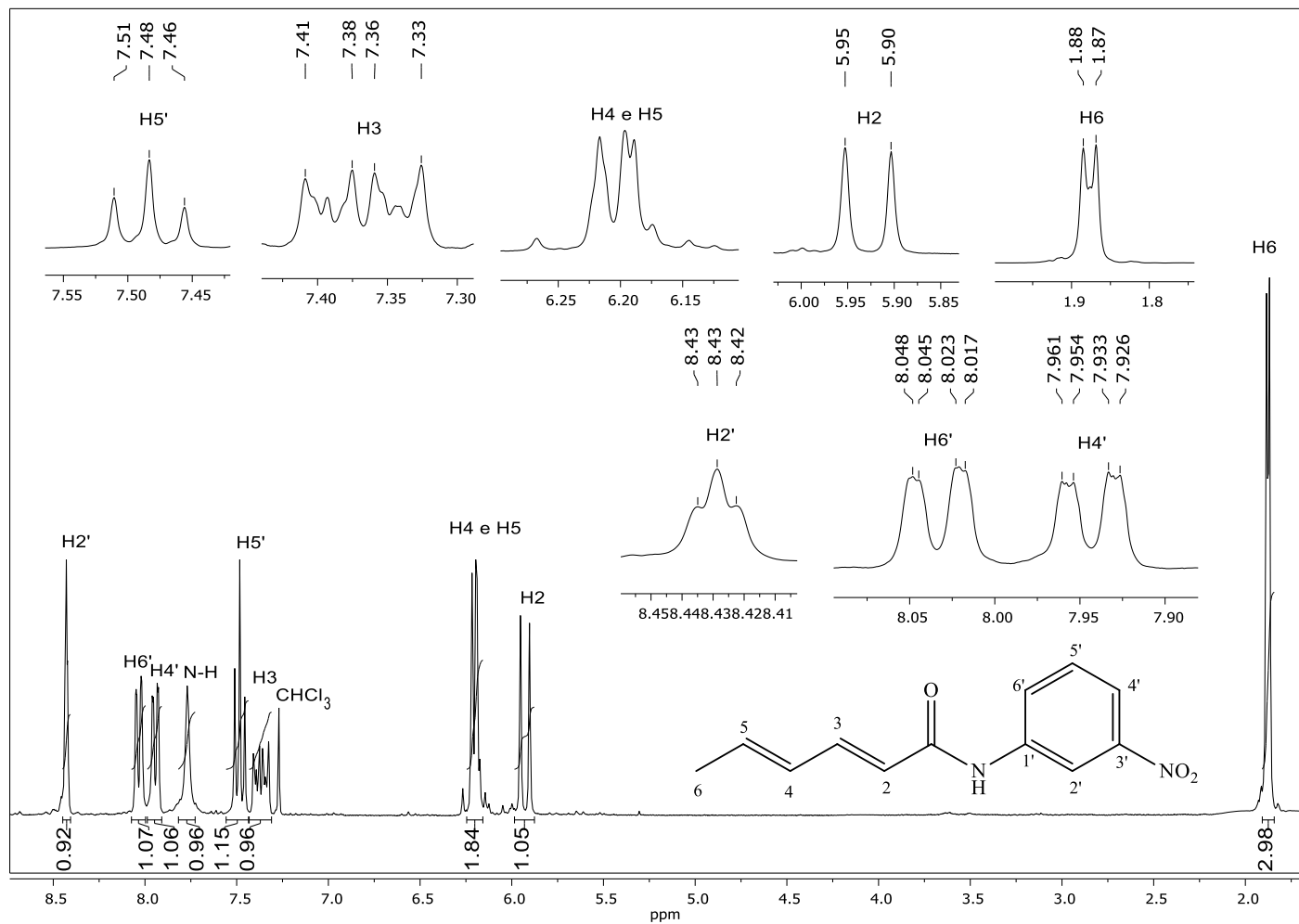


Figura 69 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) do composto [6].

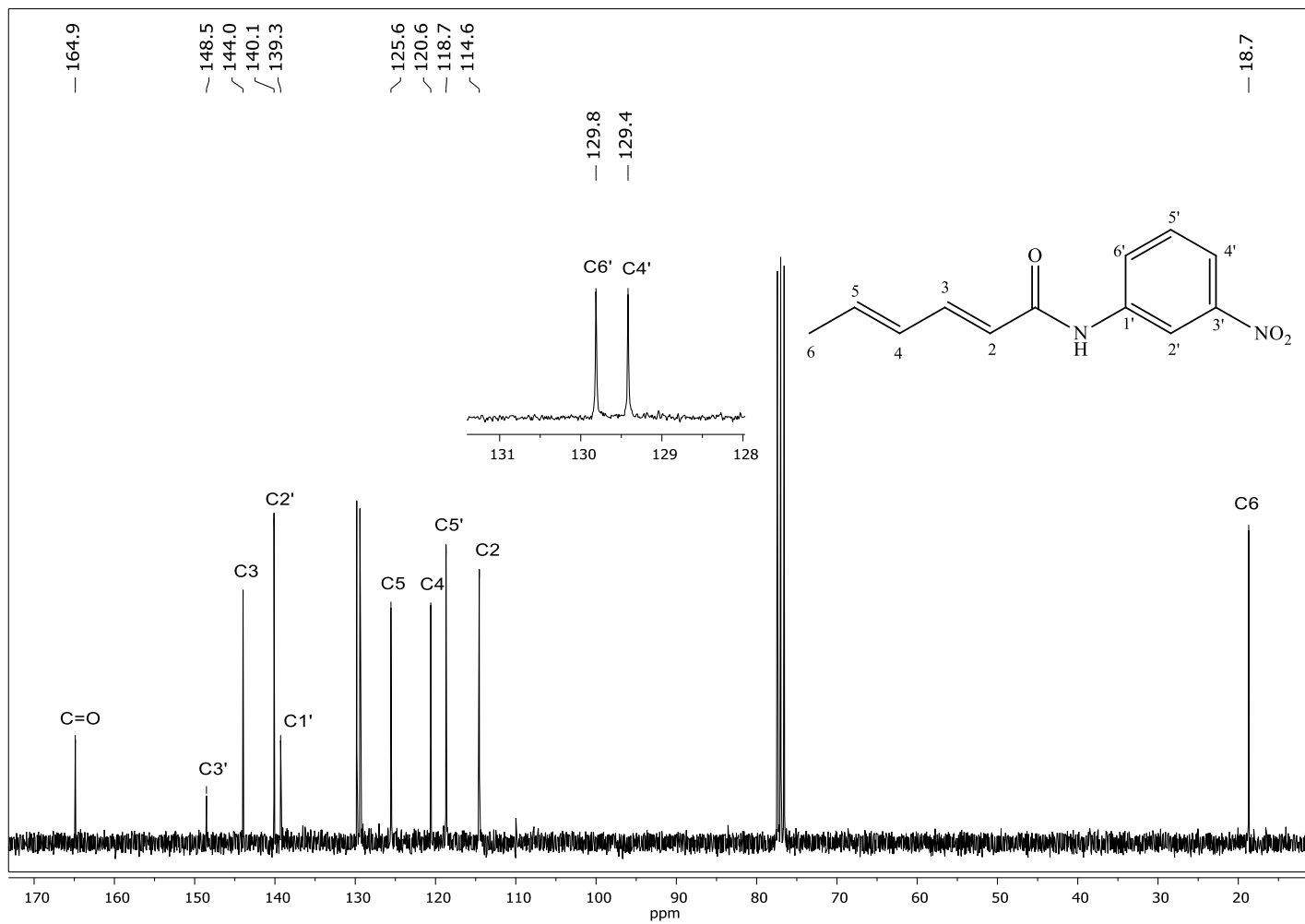


Figura 70 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$  ppm) do composto [6].

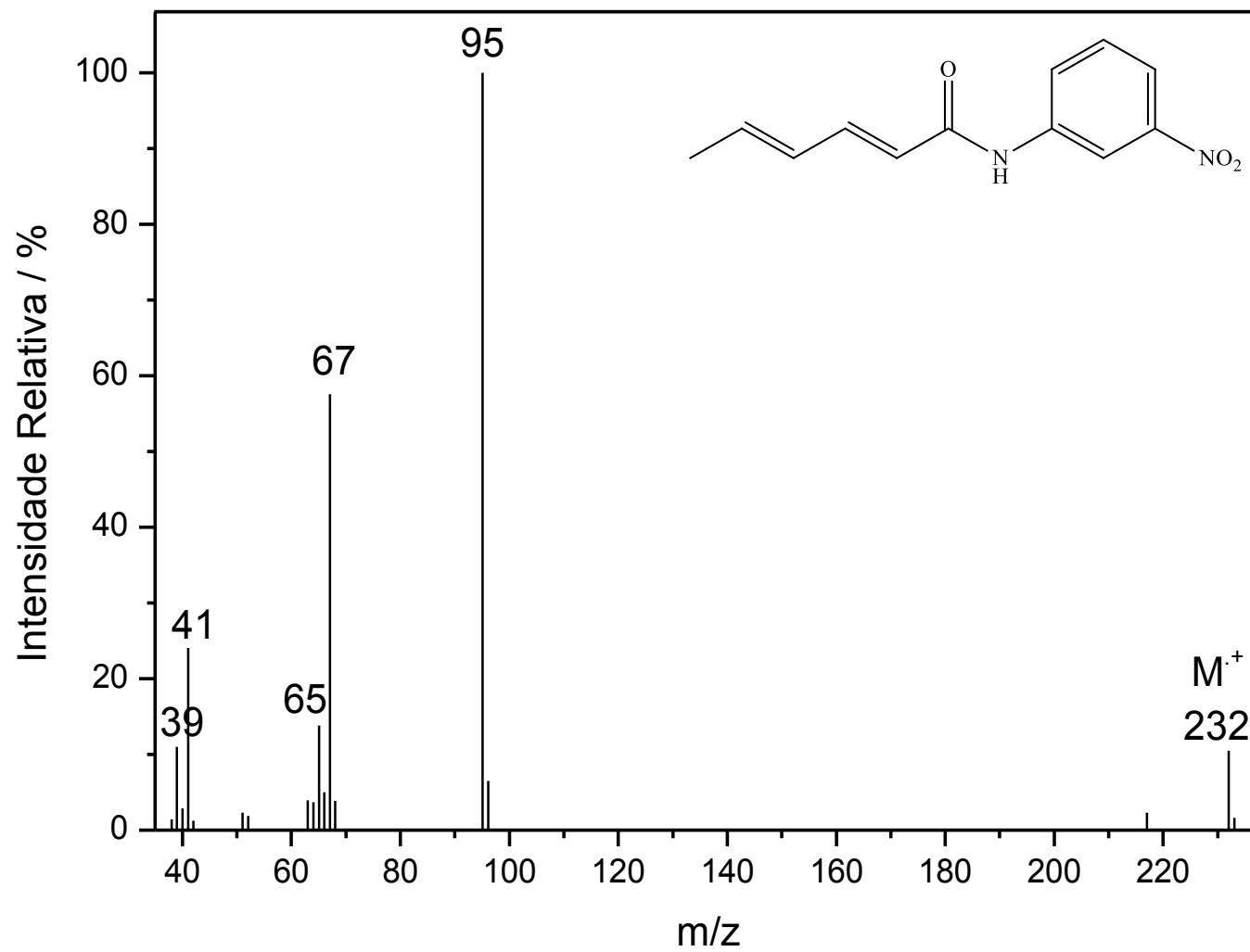


Figura 71 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [6].

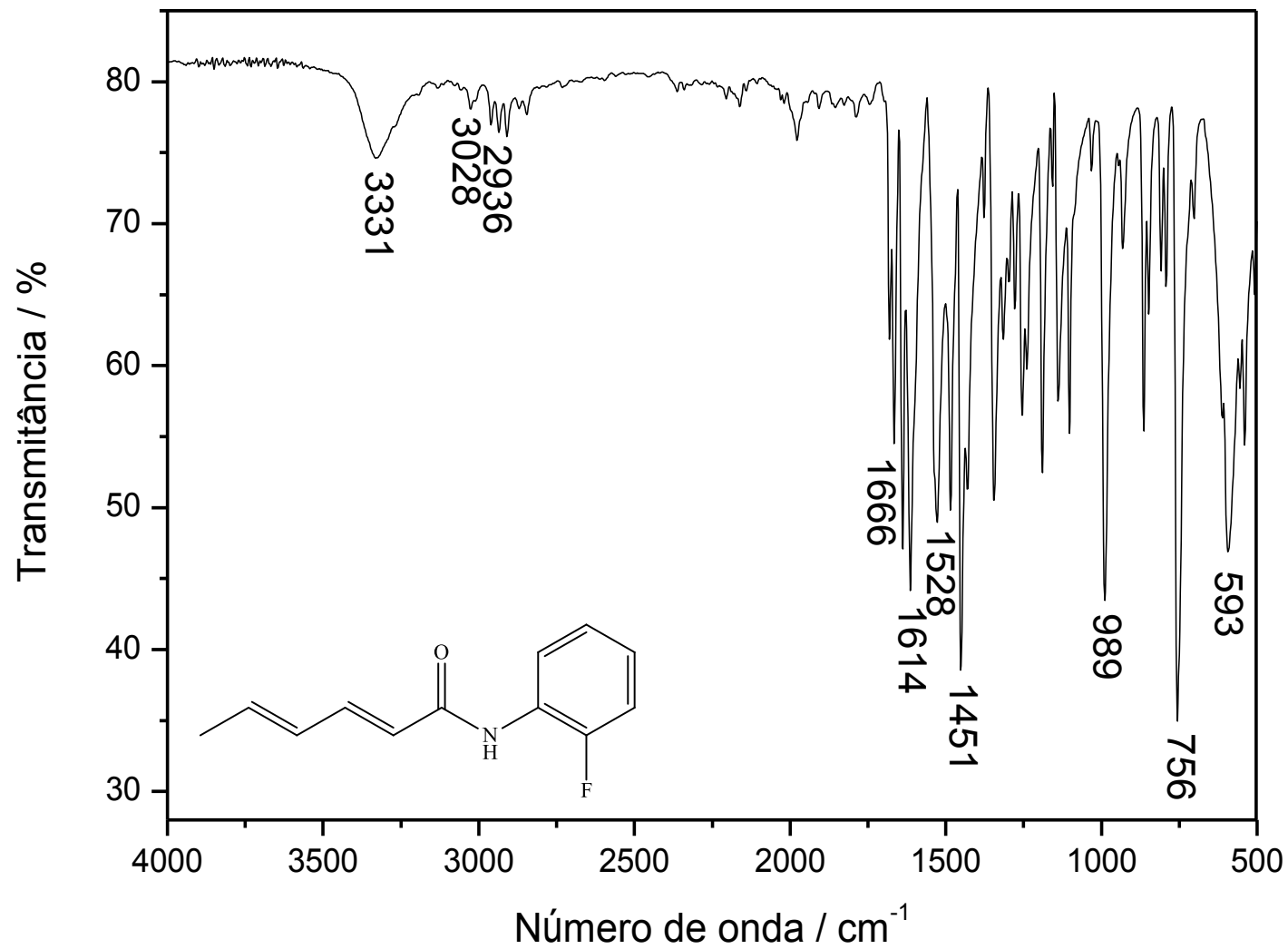


Figura 72 - Espectro no IV (ATR) do composto [7].

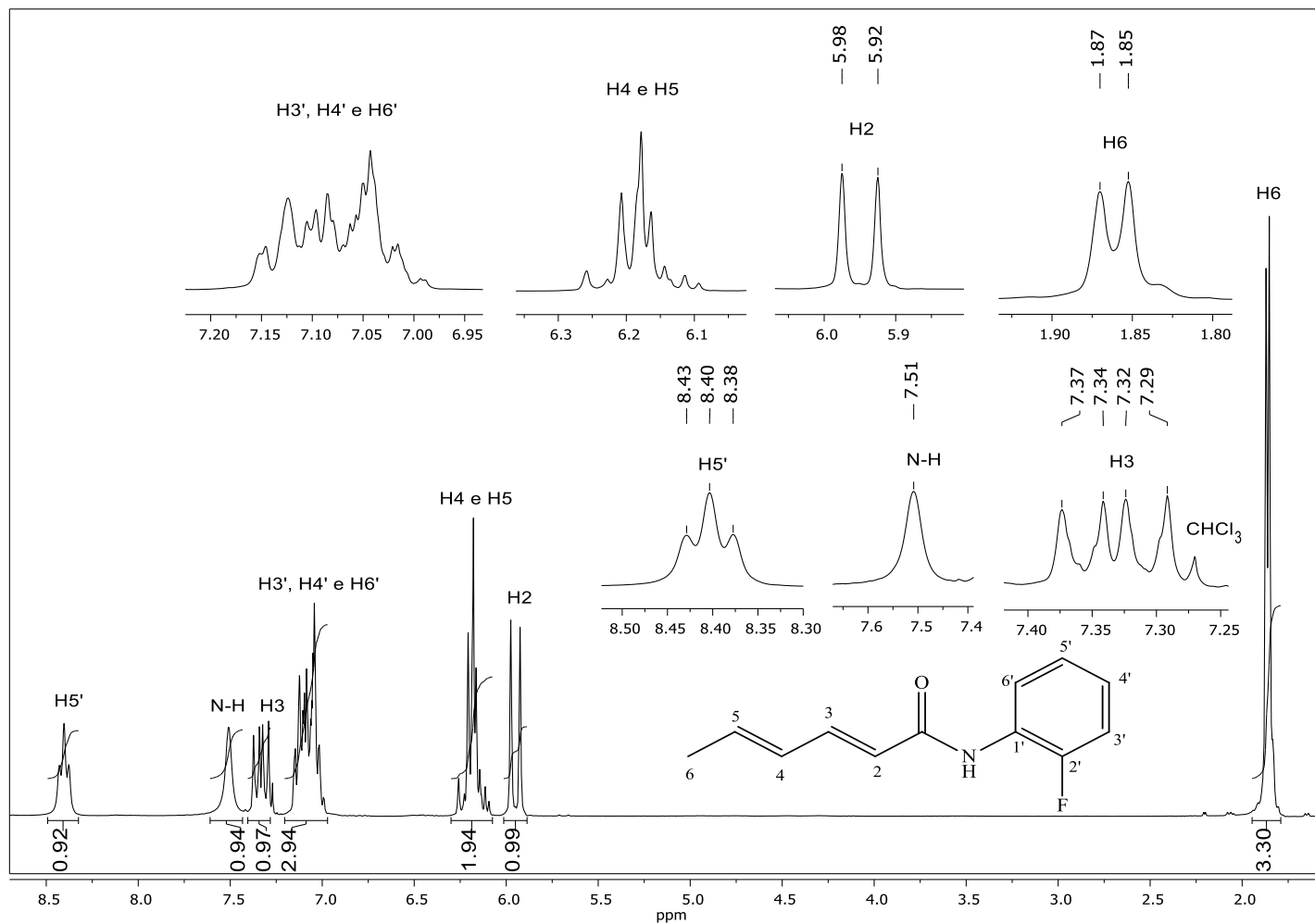


Figura 73 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) do composto [7].

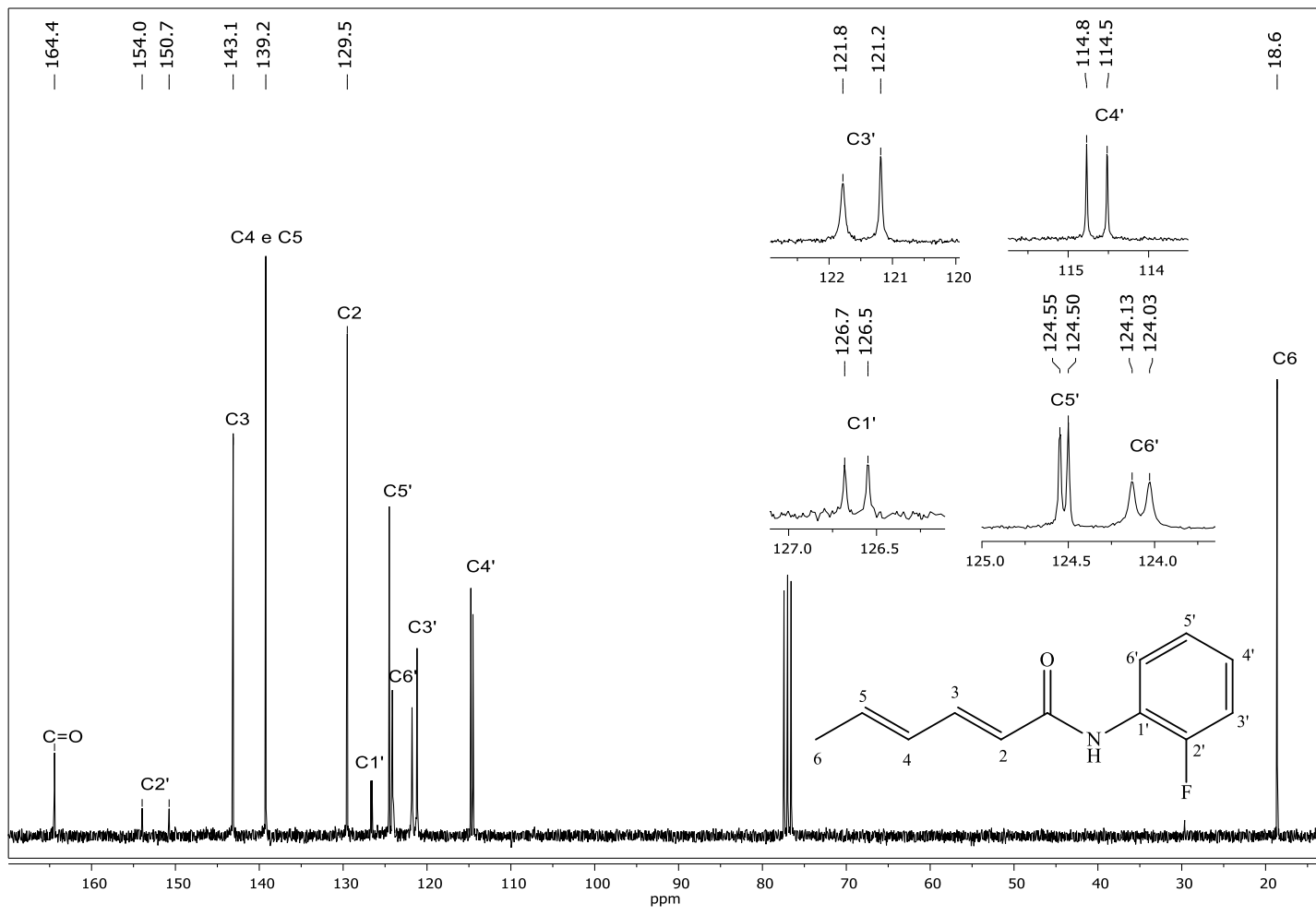


Figura 74 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [7].

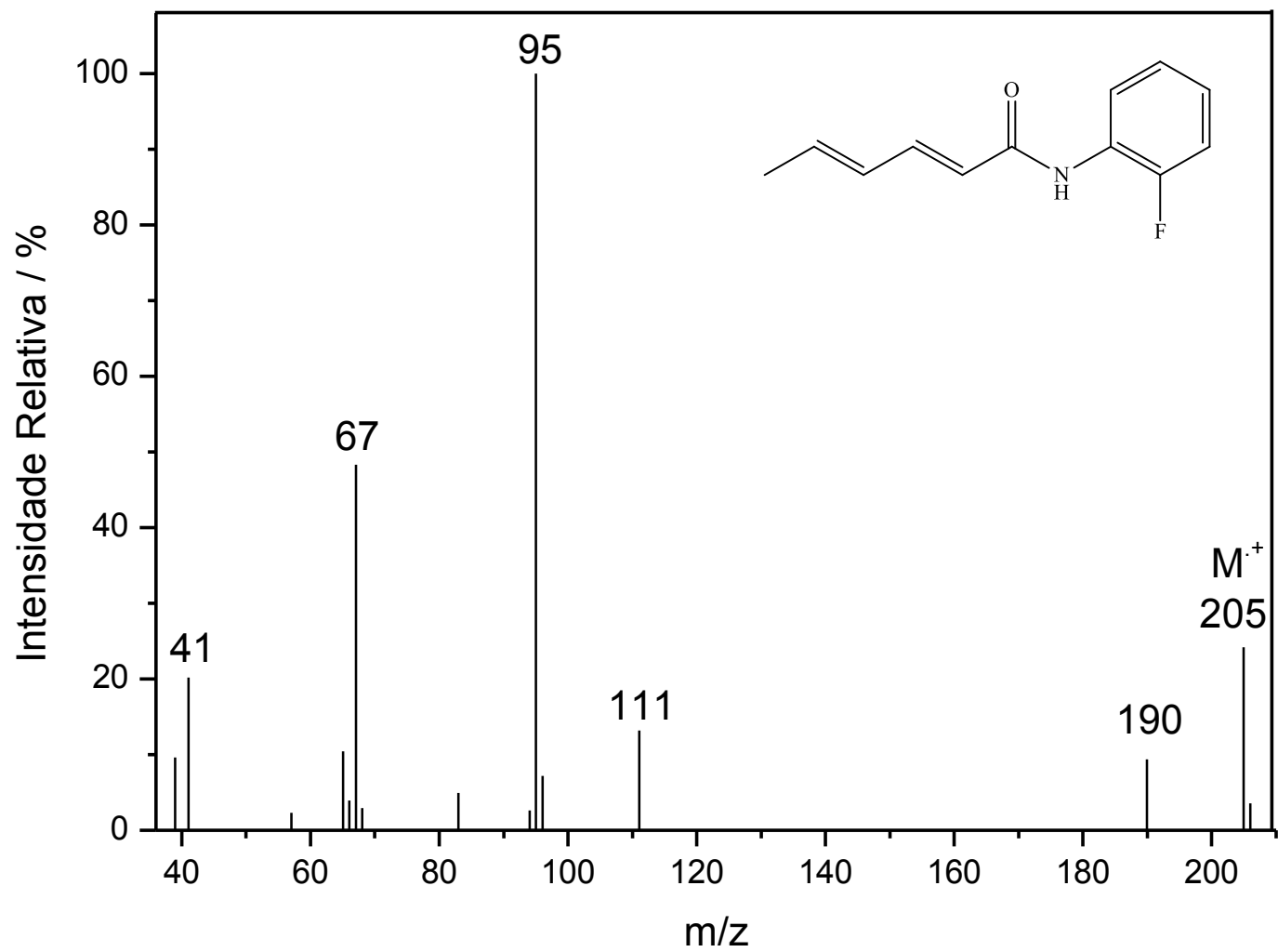


Figura 75 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [7].

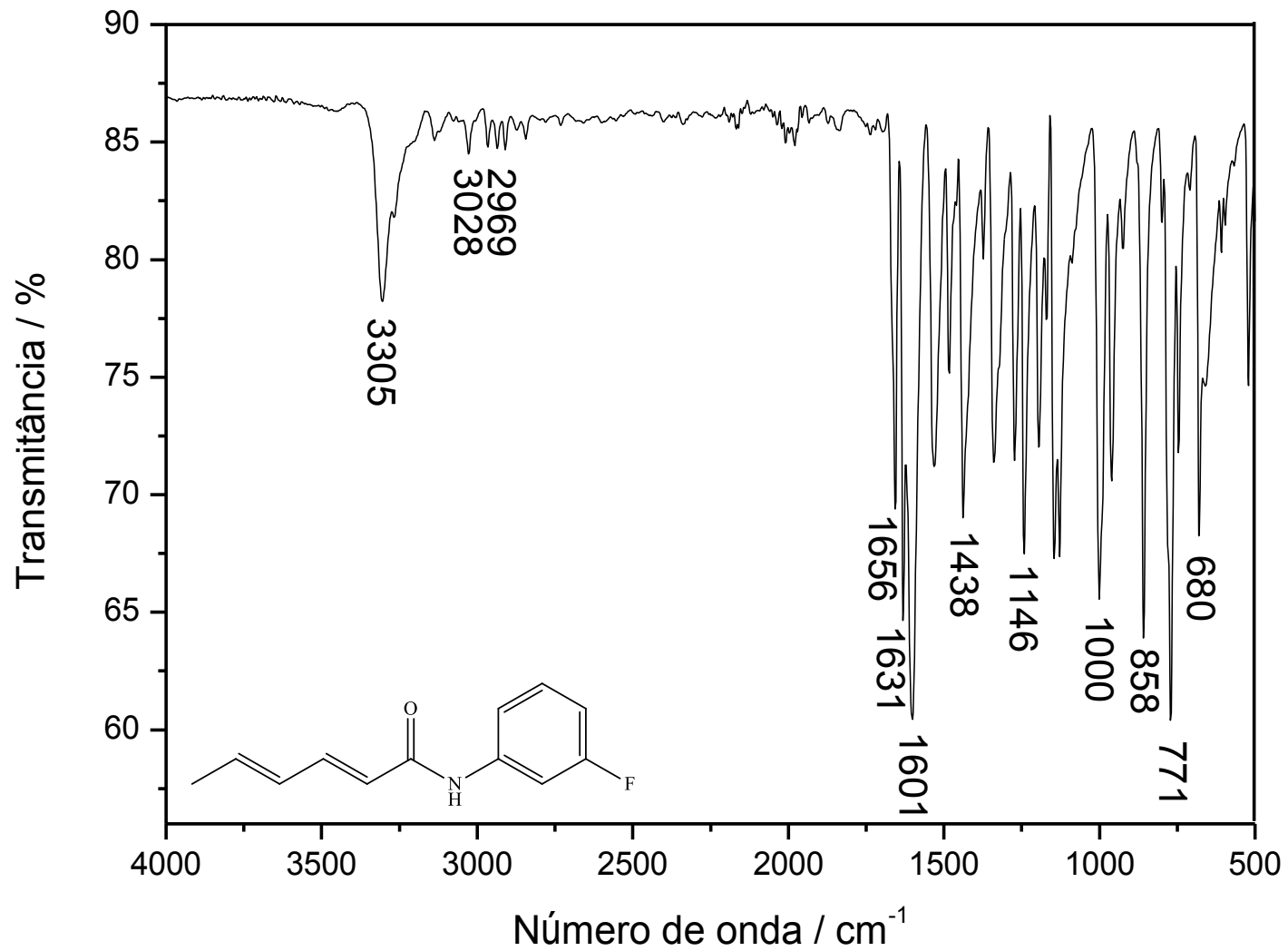


Figura 76. Espectro no IV (ATR) do composto [8].

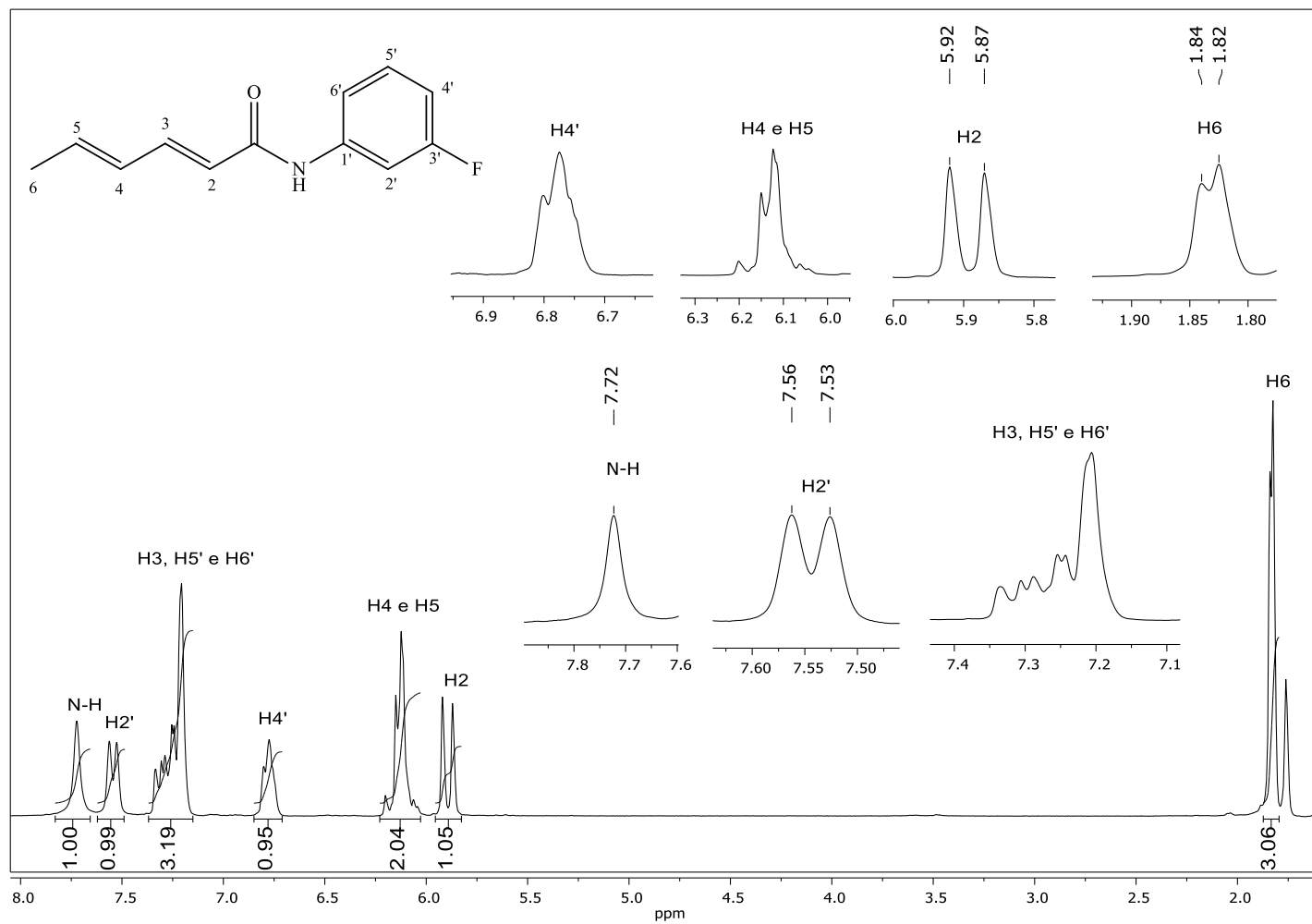


Figura 77 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) do composto **[8]**.

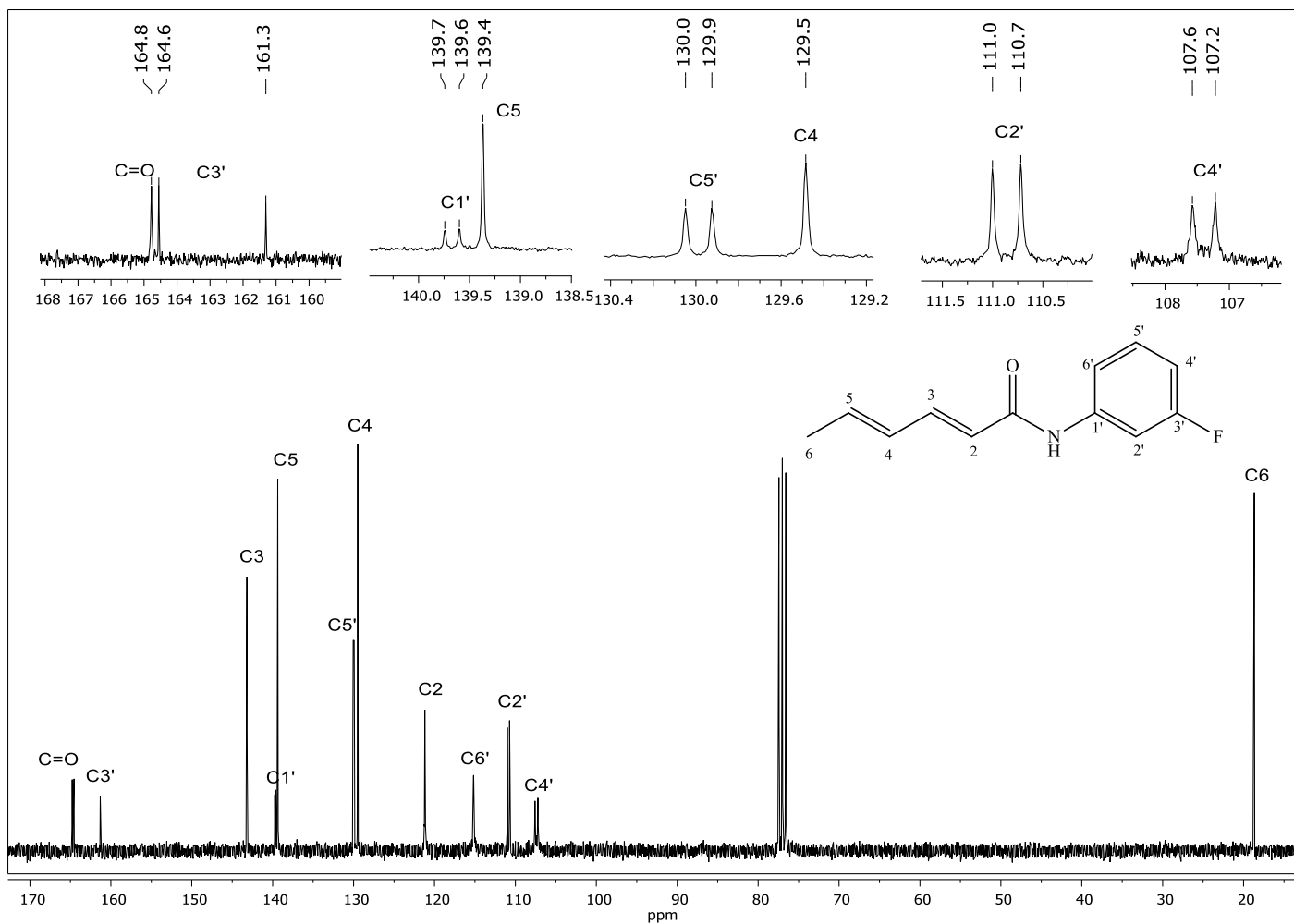


Figura 78 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$  ppm) do composto [8].

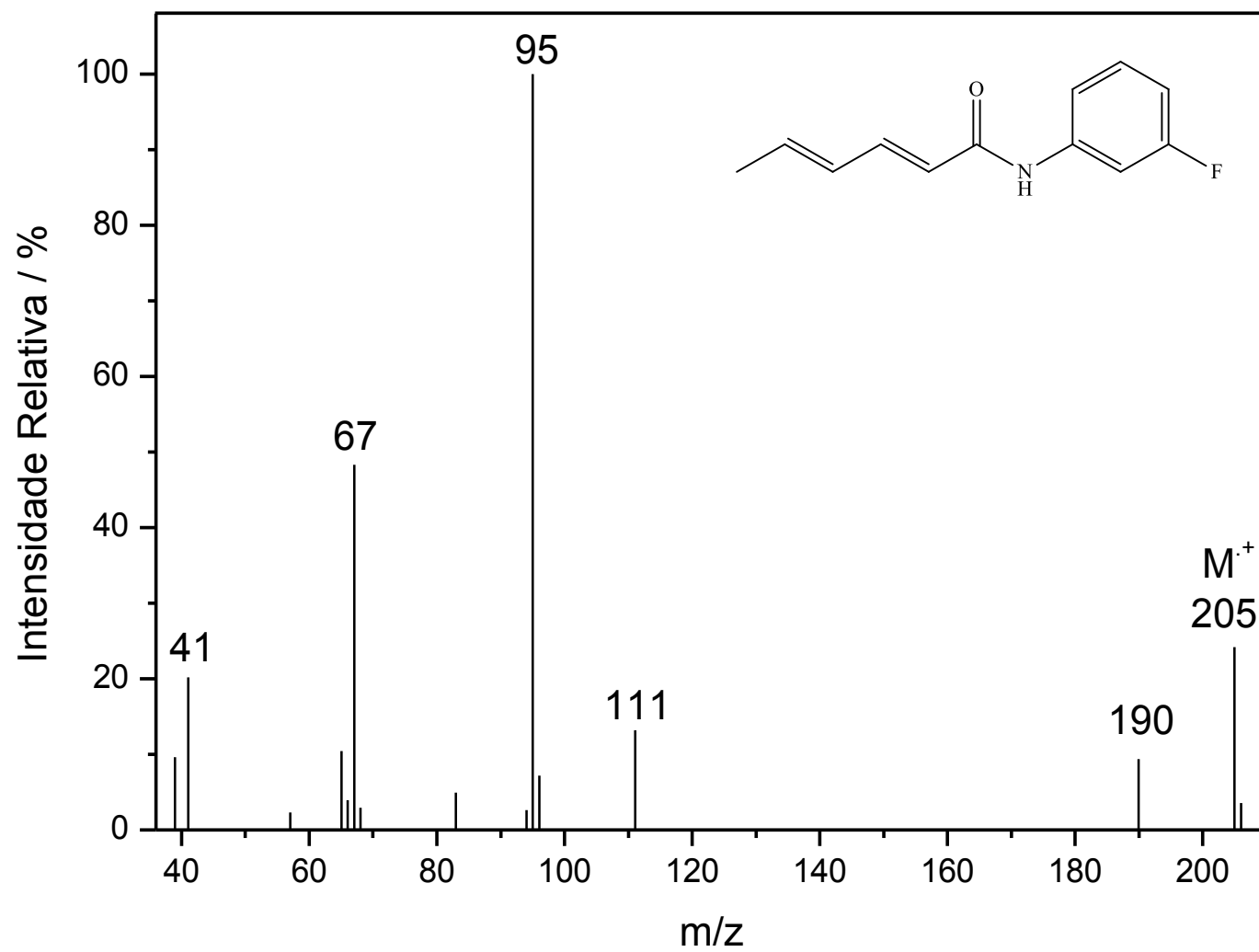


Figura 79 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [8].

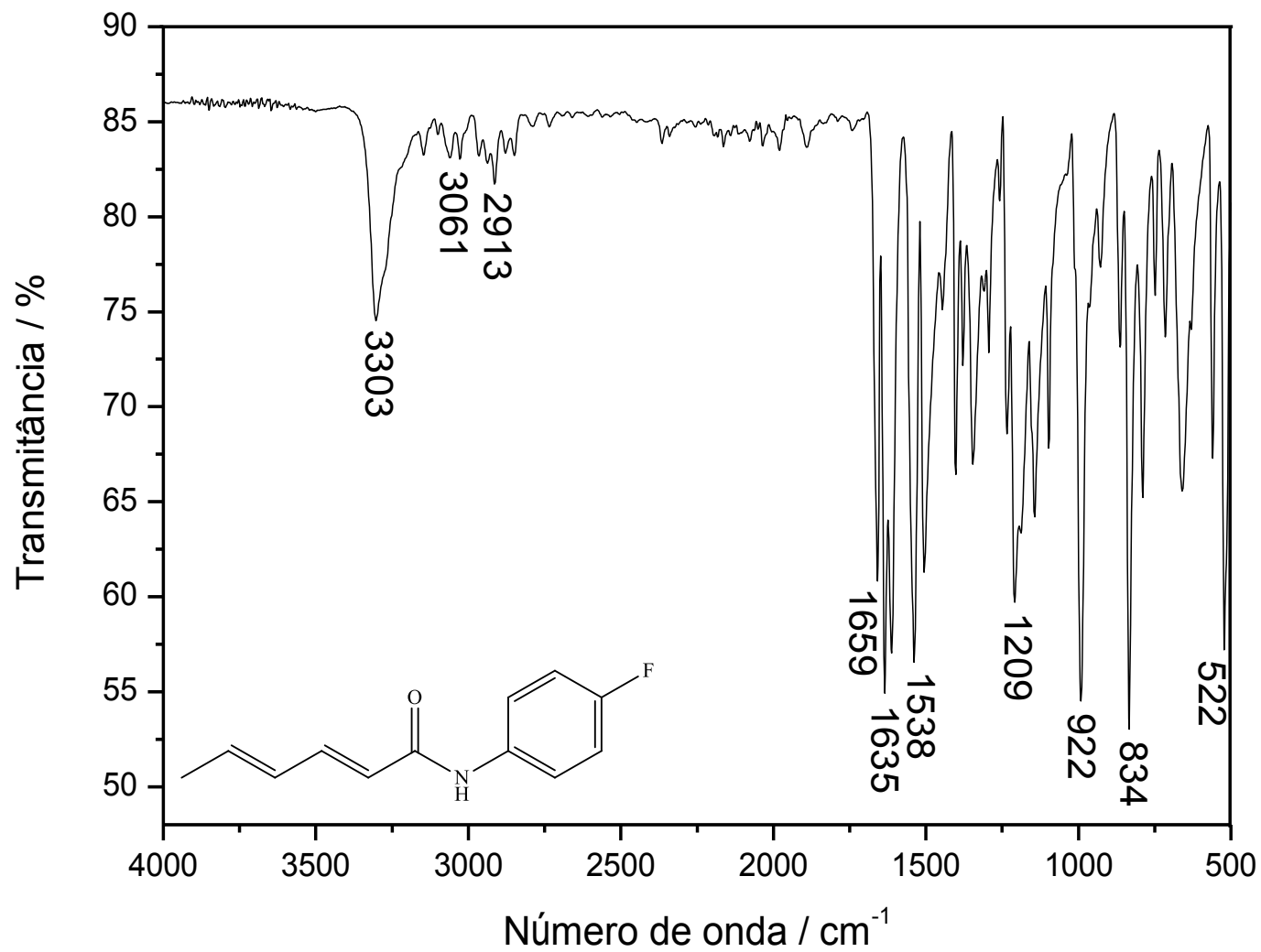


Figura 80 - Espectro no IV (ATR) do composto [9].

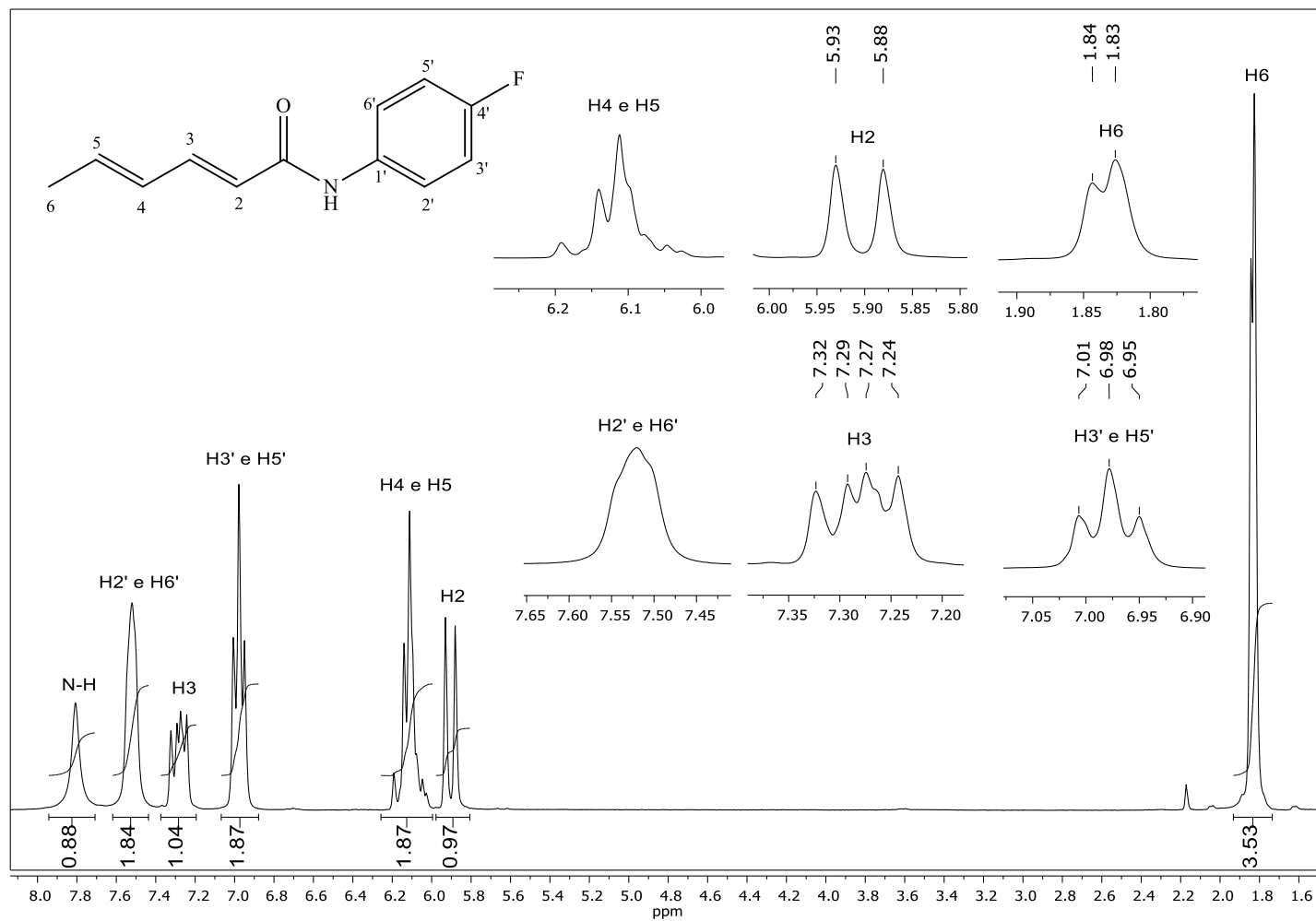


Figura 81 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) do composto [9].

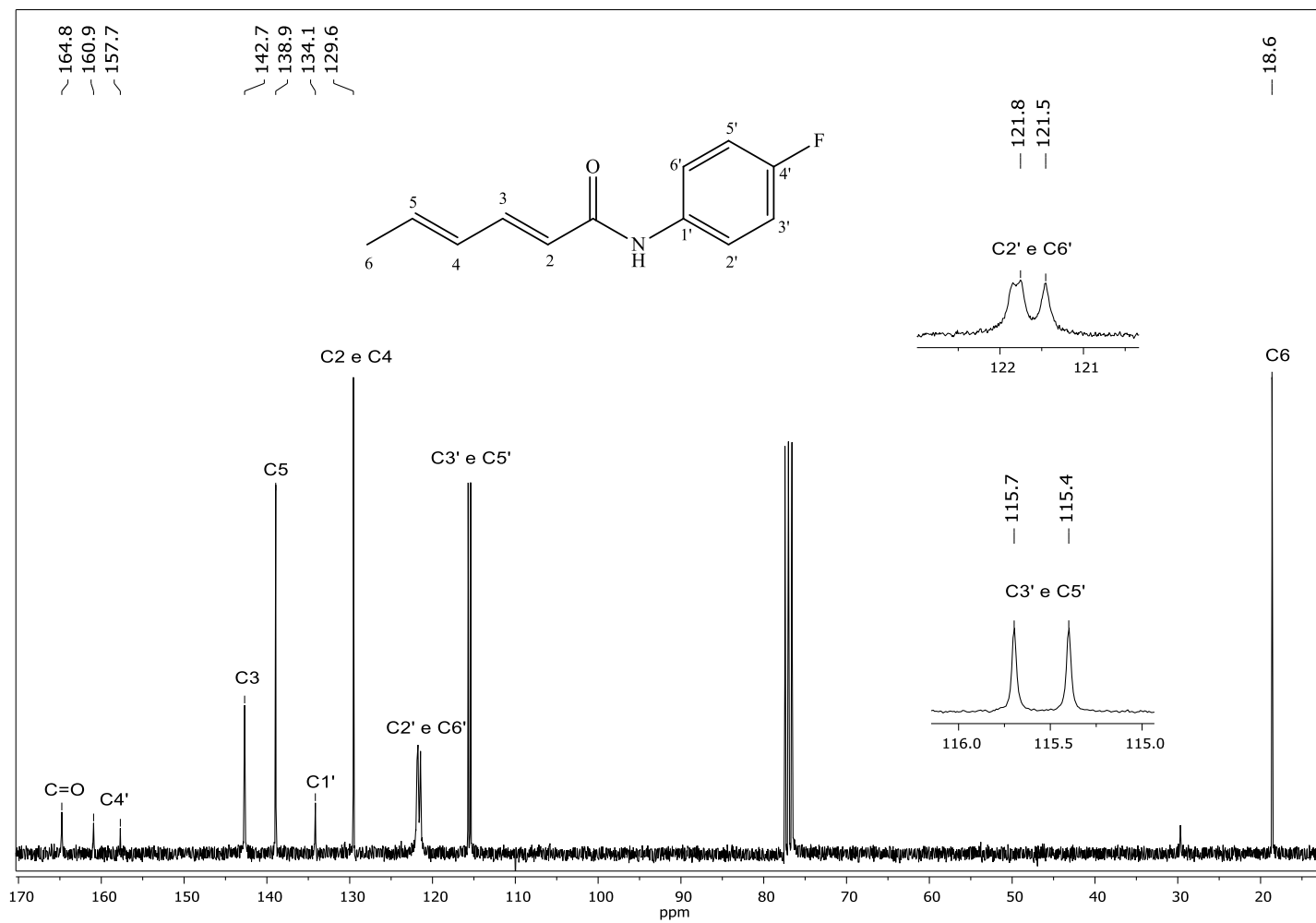


Figura 82 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [9].

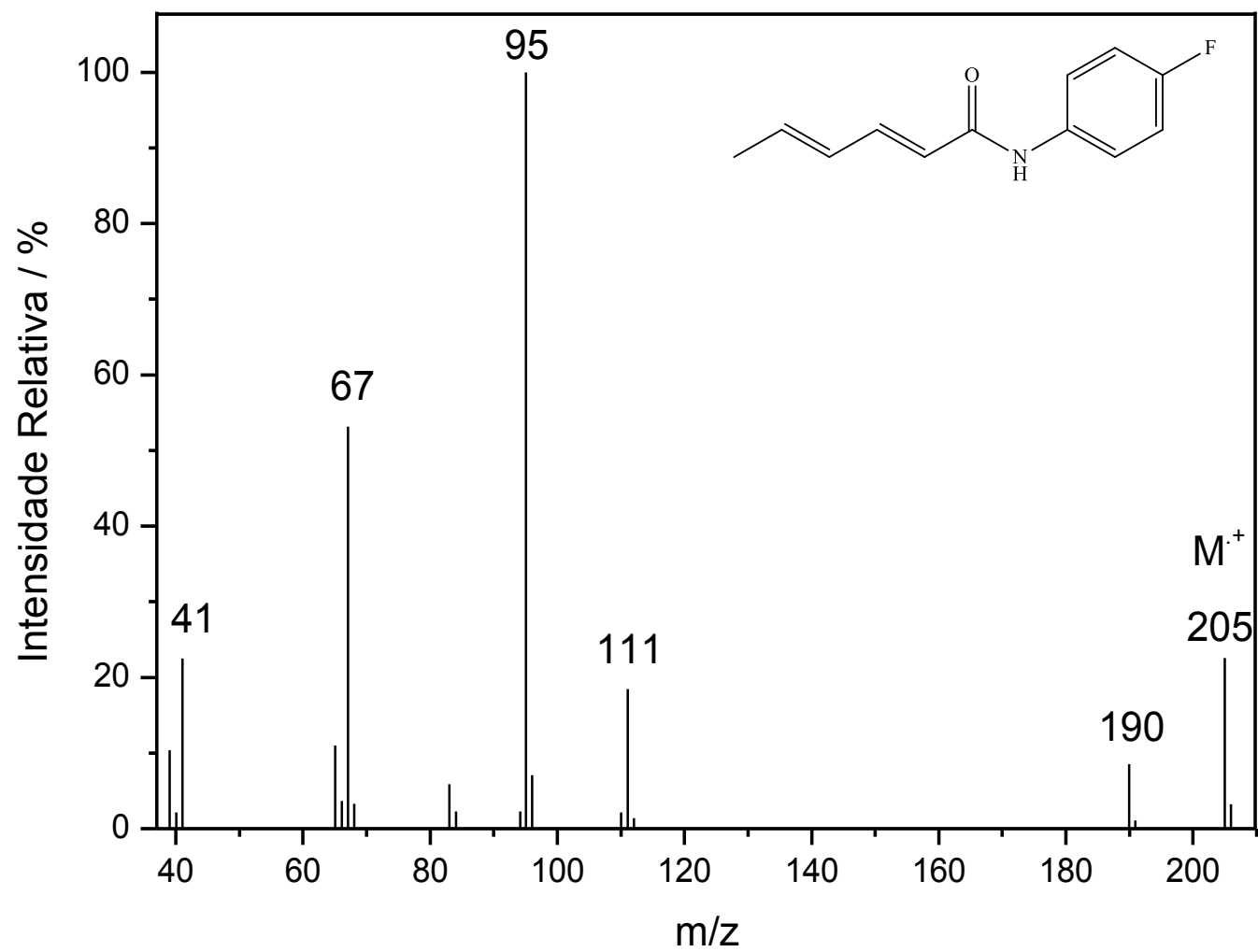


Figura 83 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [9].

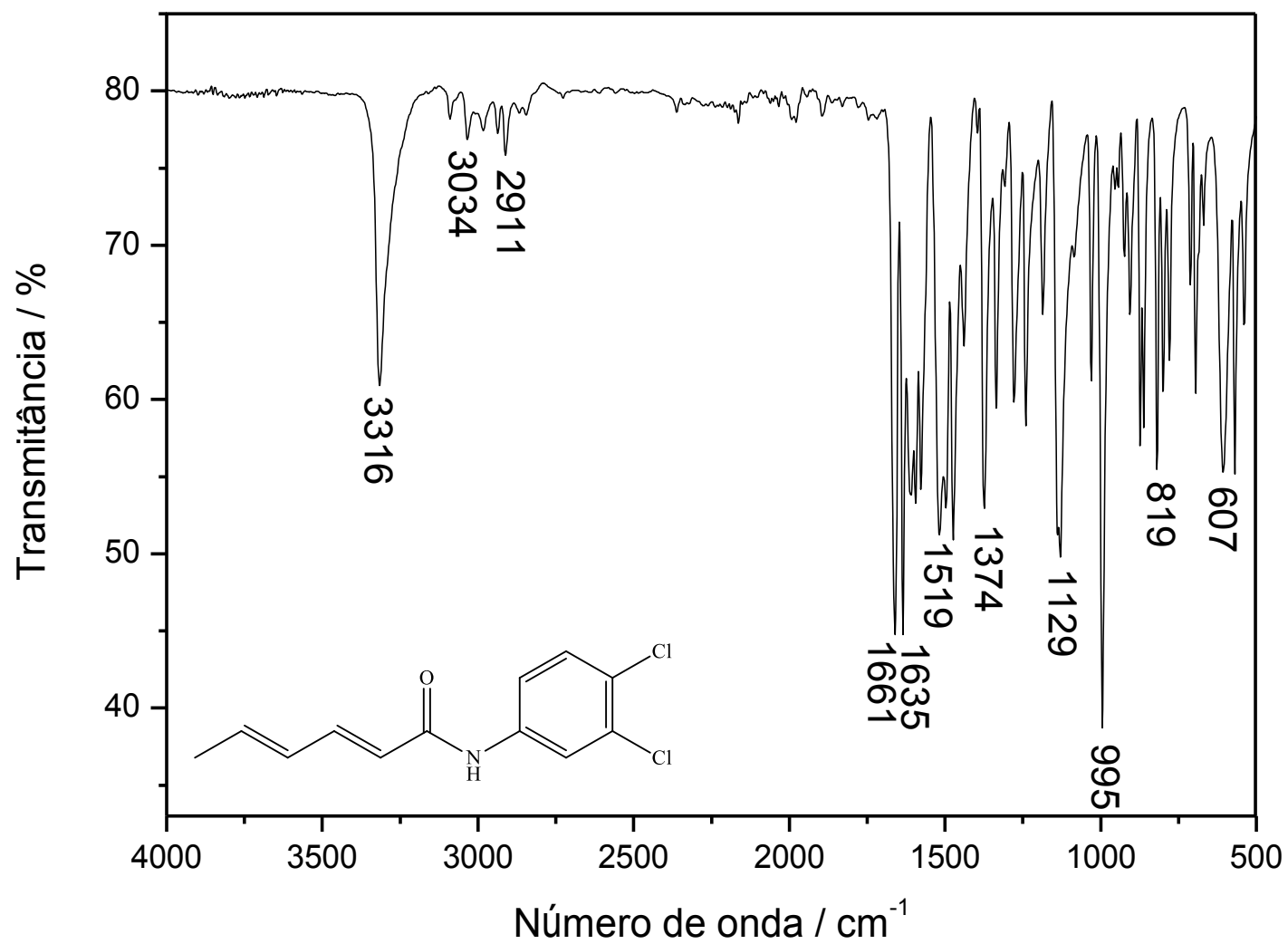


Figura 84 - Espectro no IV (ATR) do composto [10].

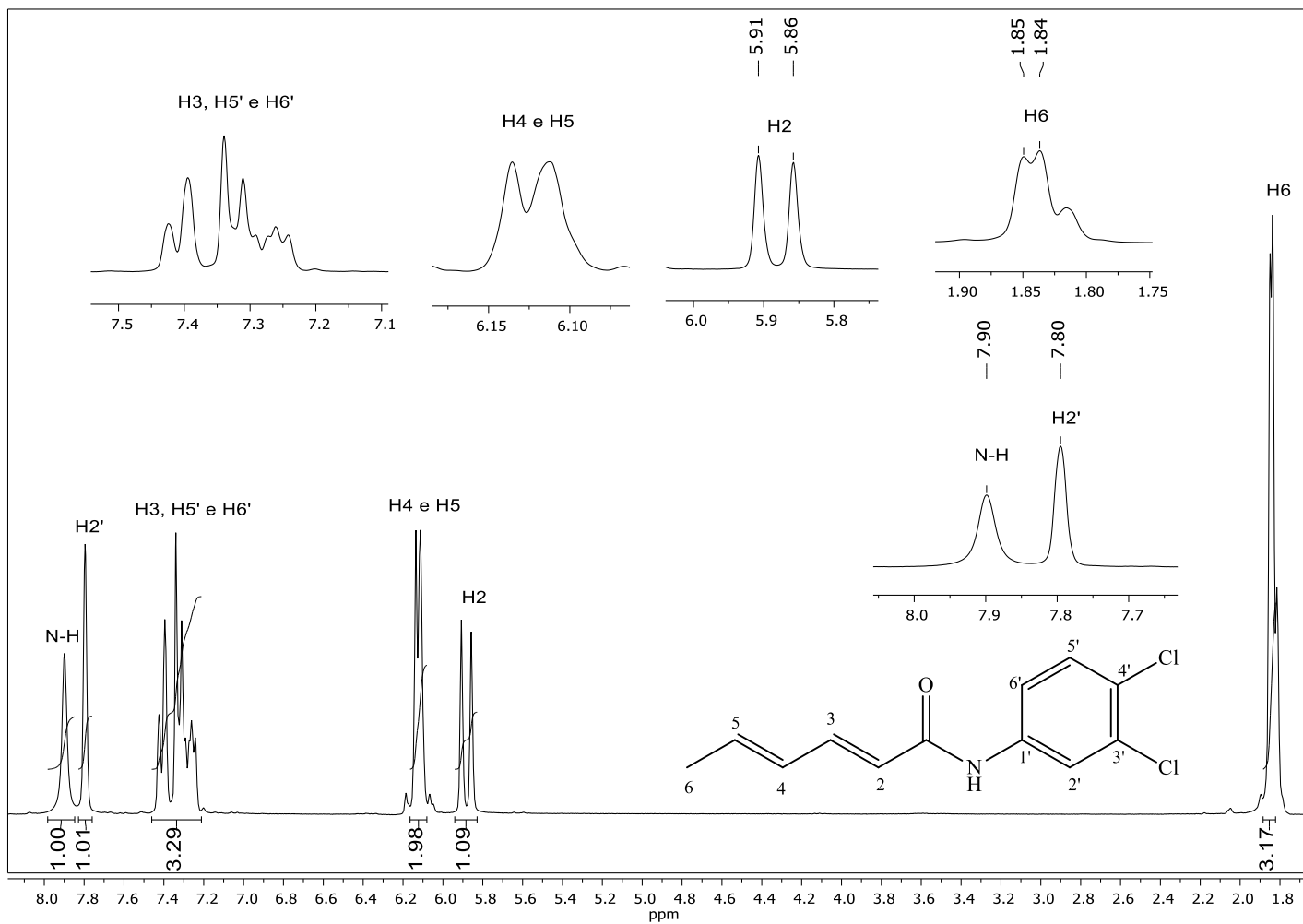


Figura 85 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) do composto [10].

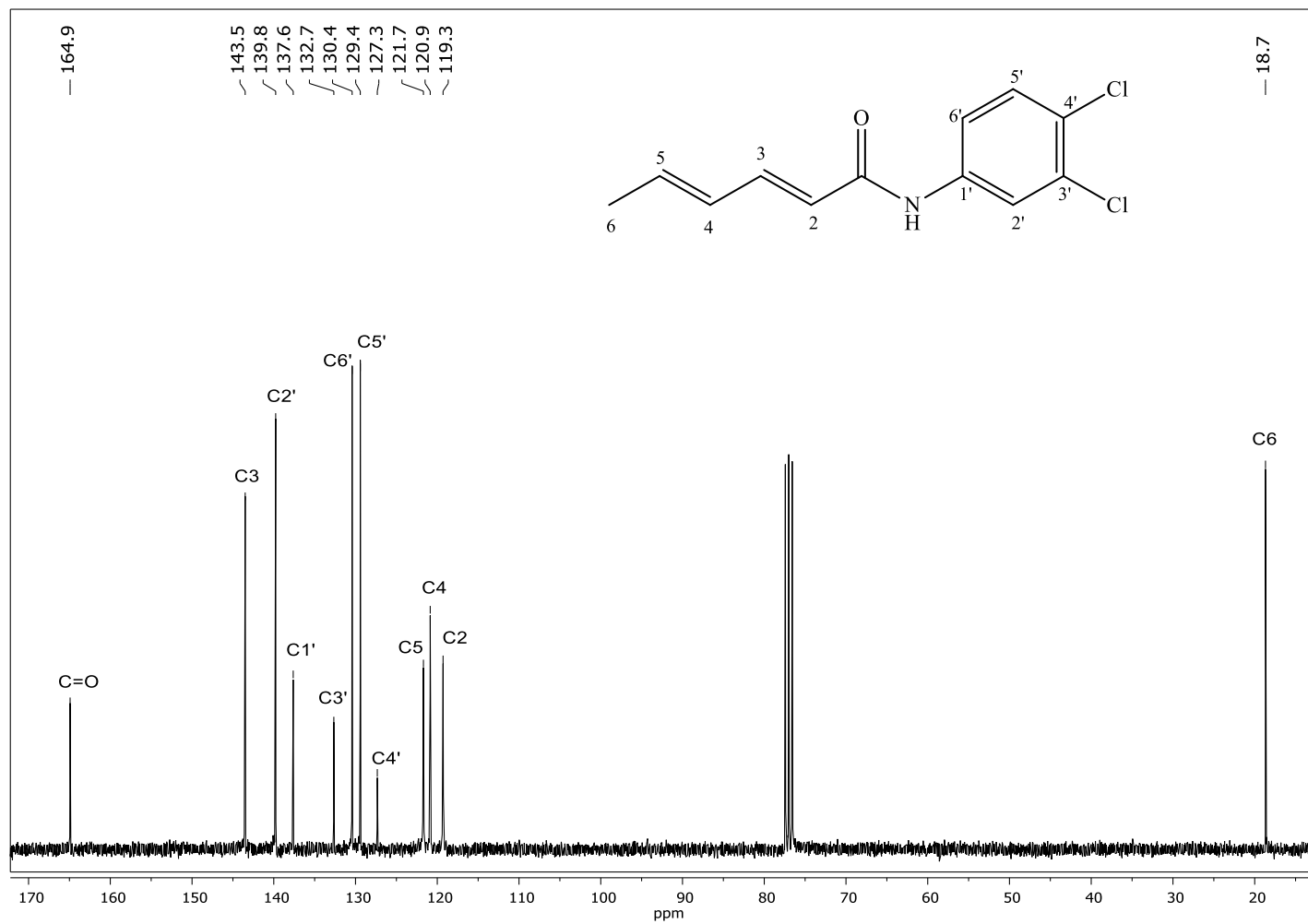


Figura 86 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [10].

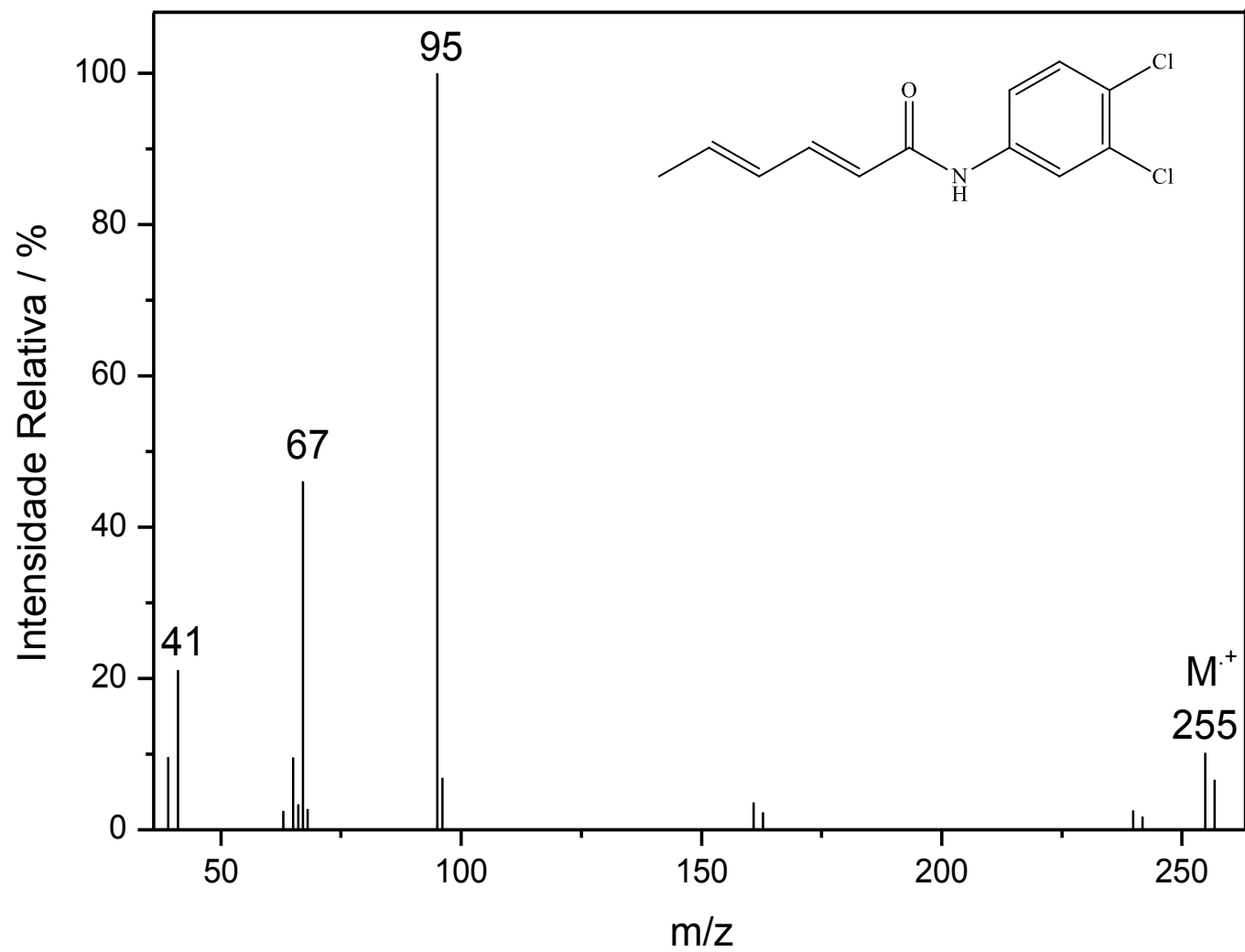


Figura 87 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [10].

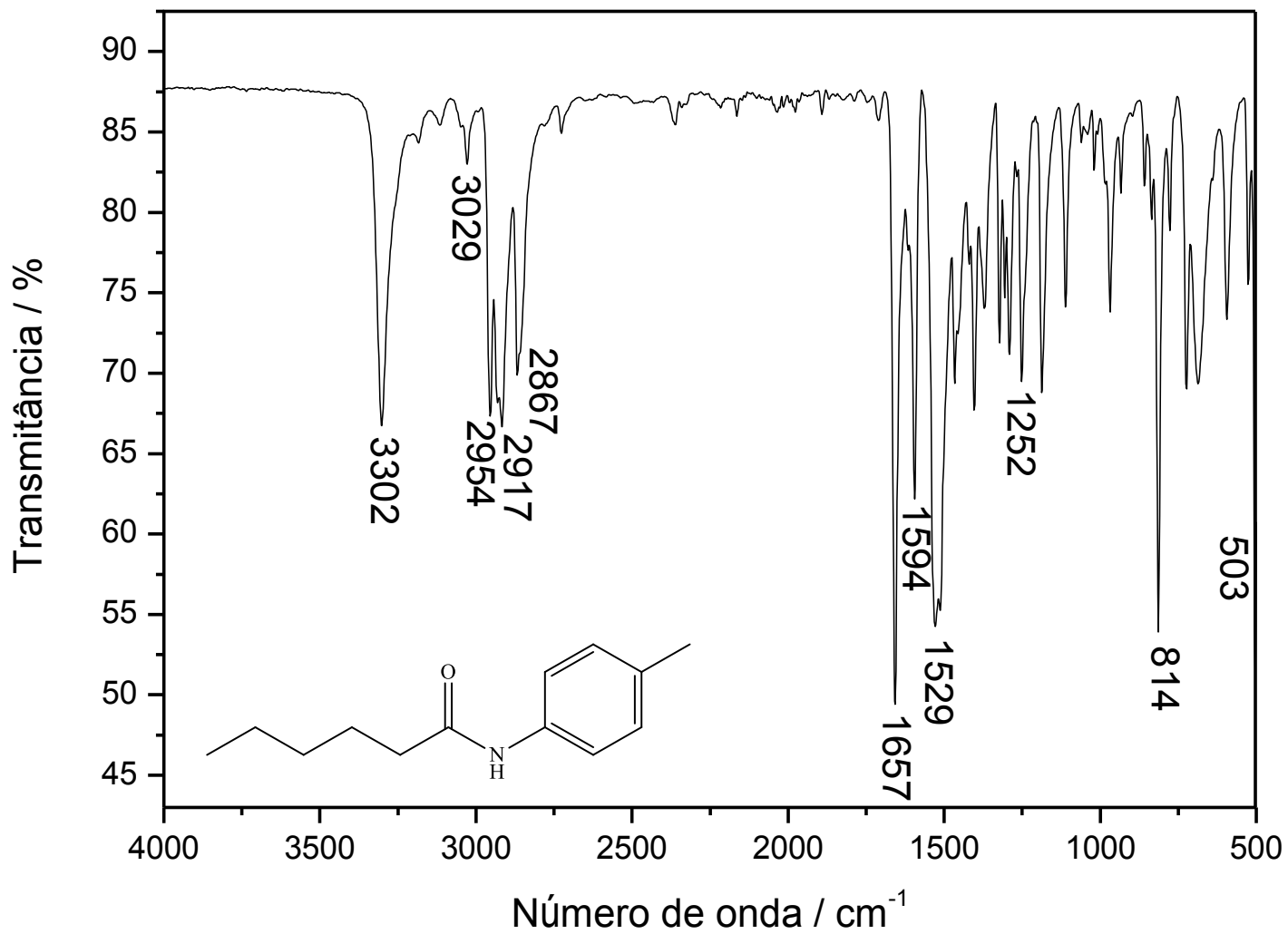


Figura 88 - Espectro no IV (ATR) do composto [11].

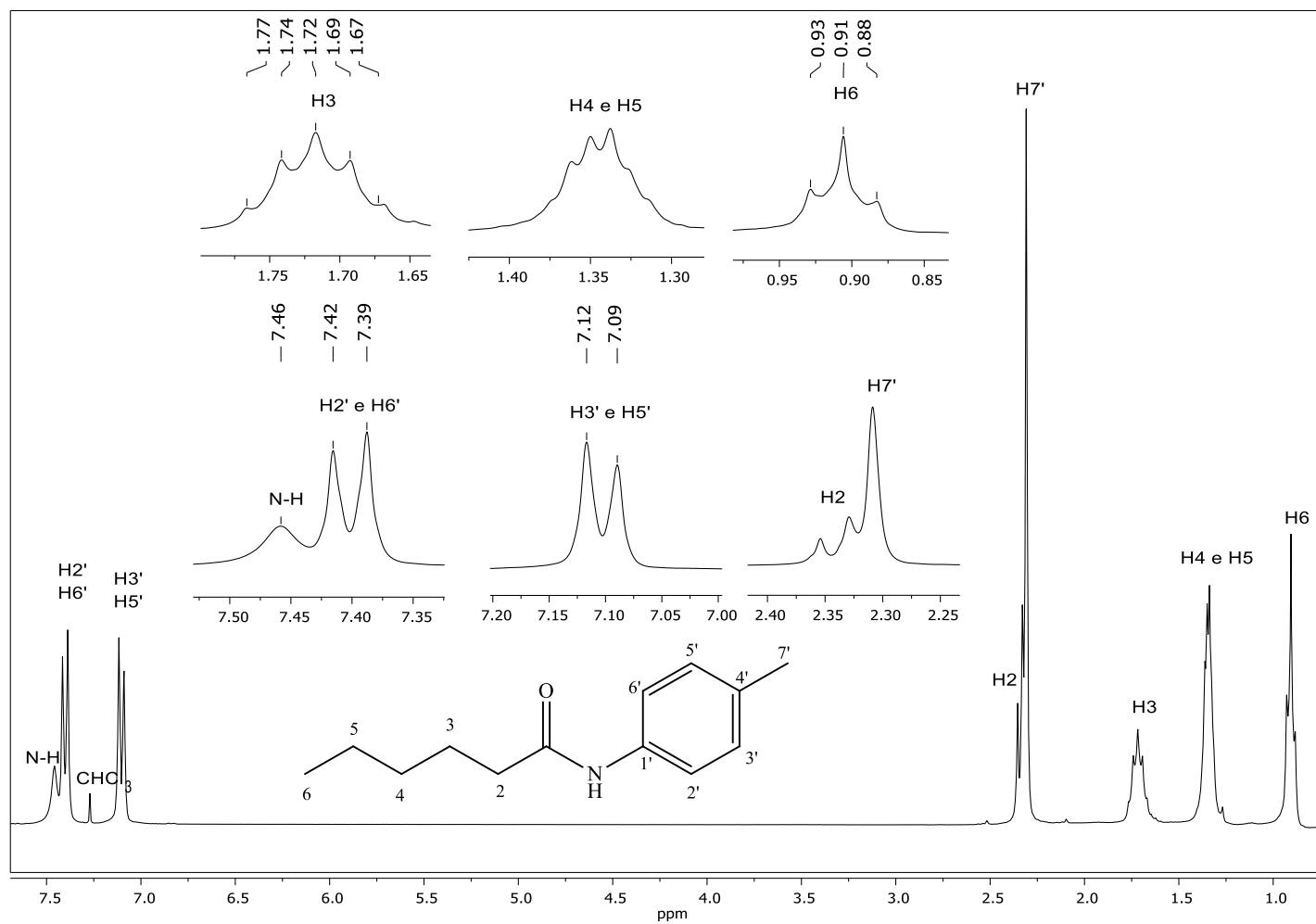


Figura 89 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,27 ppm) do composto [11].

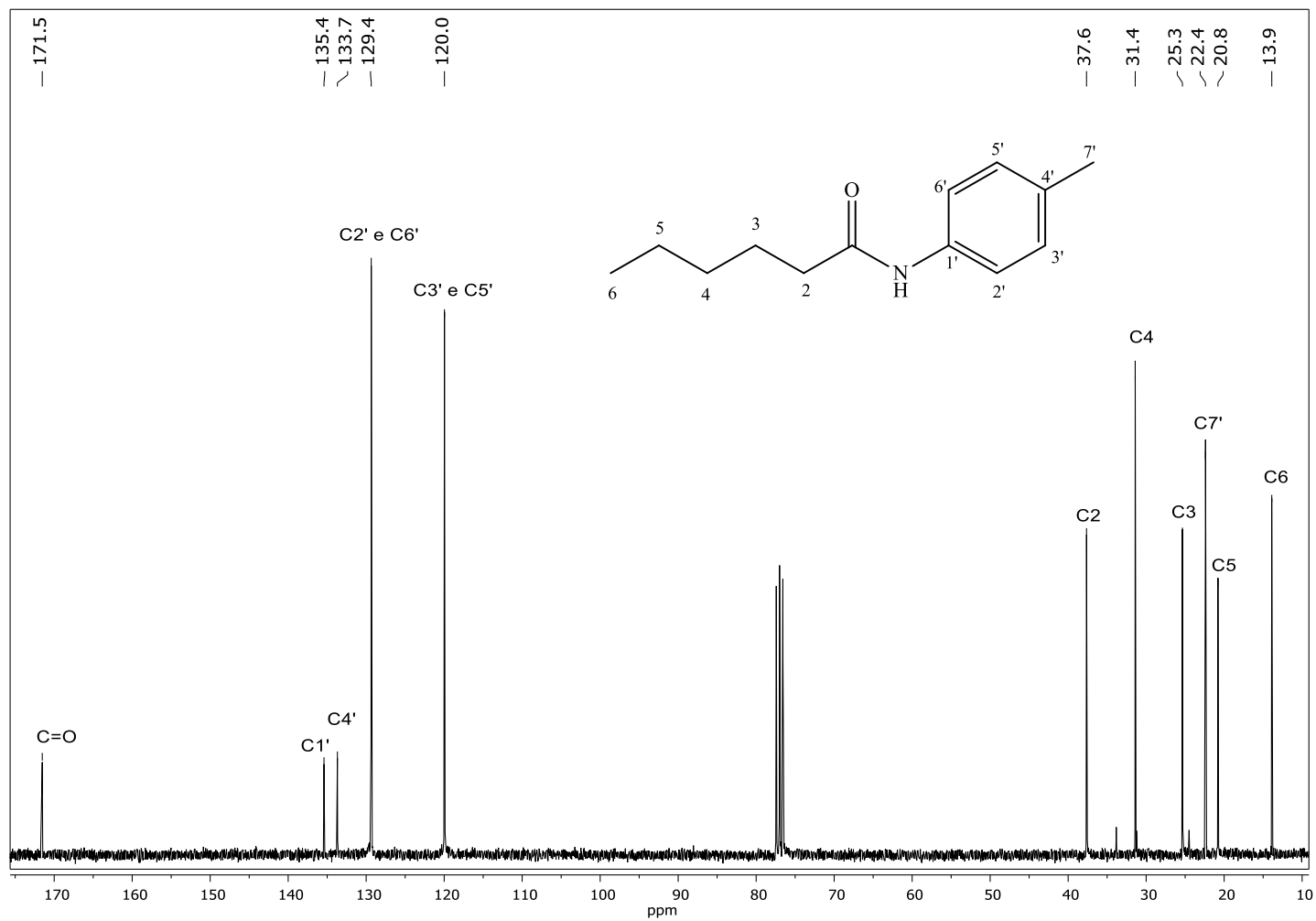


Figura 90 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [11].

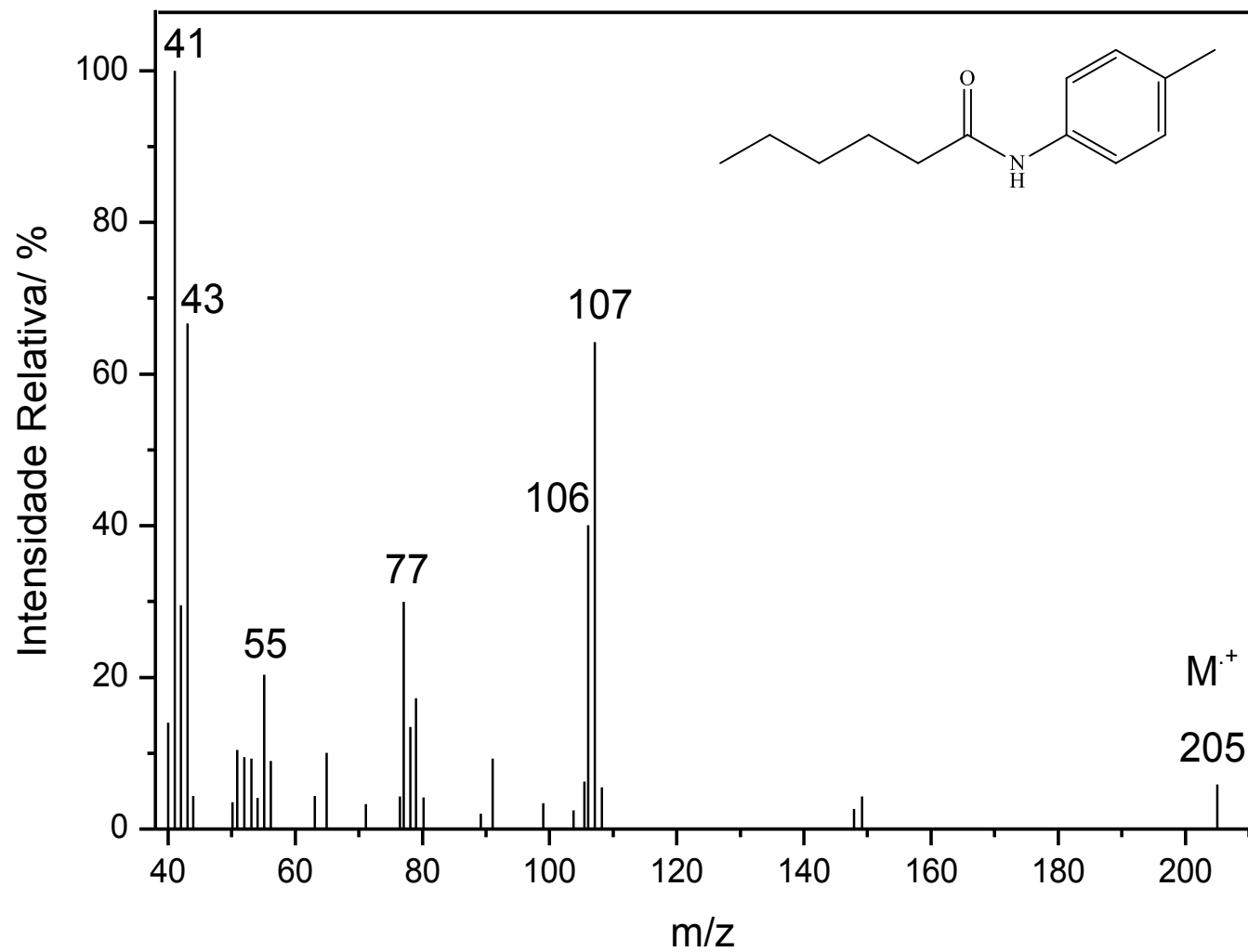


Figura 91. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [11].

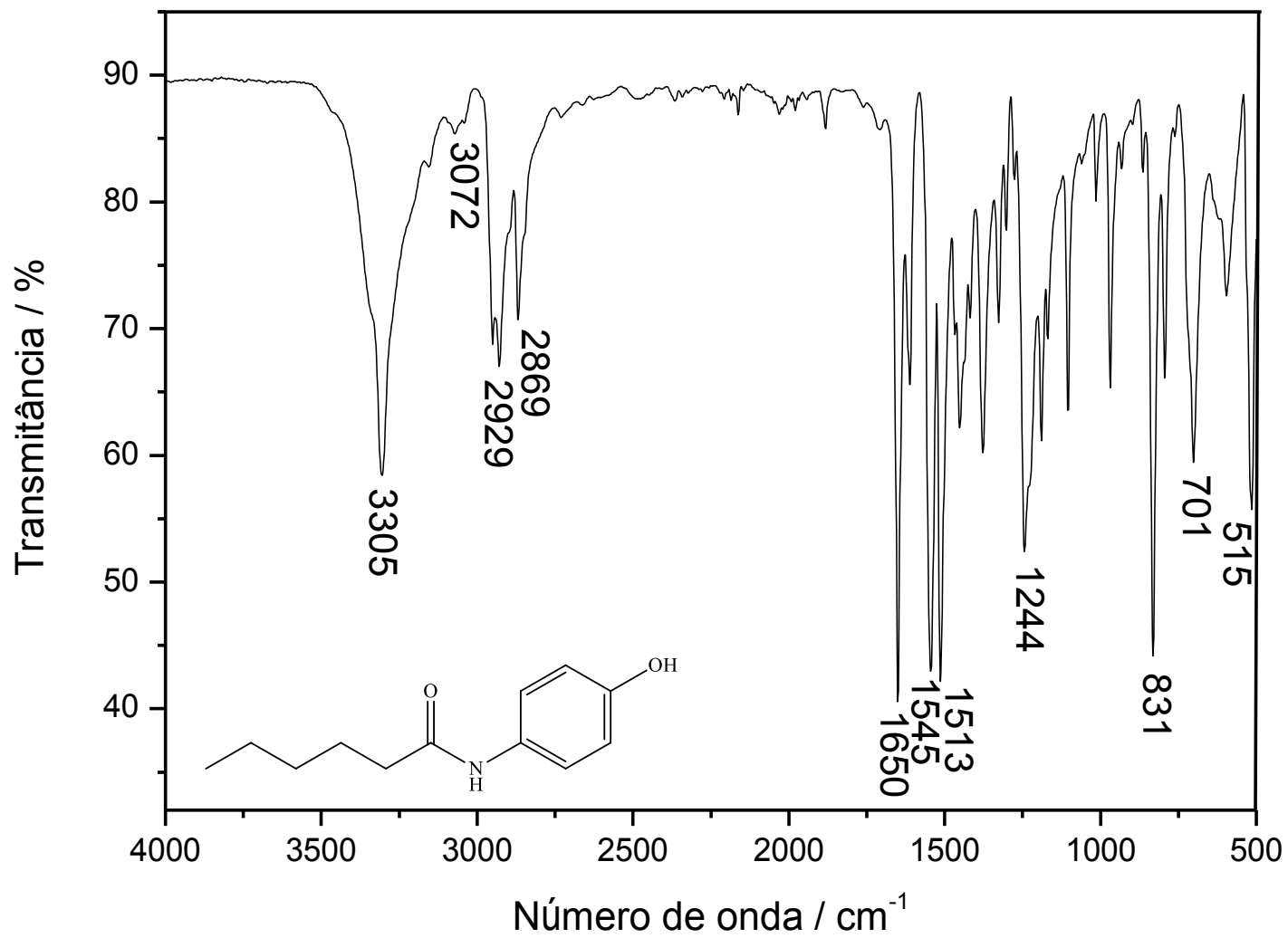


Figura 92 - Espectro no IV (ATR) do composto [12].

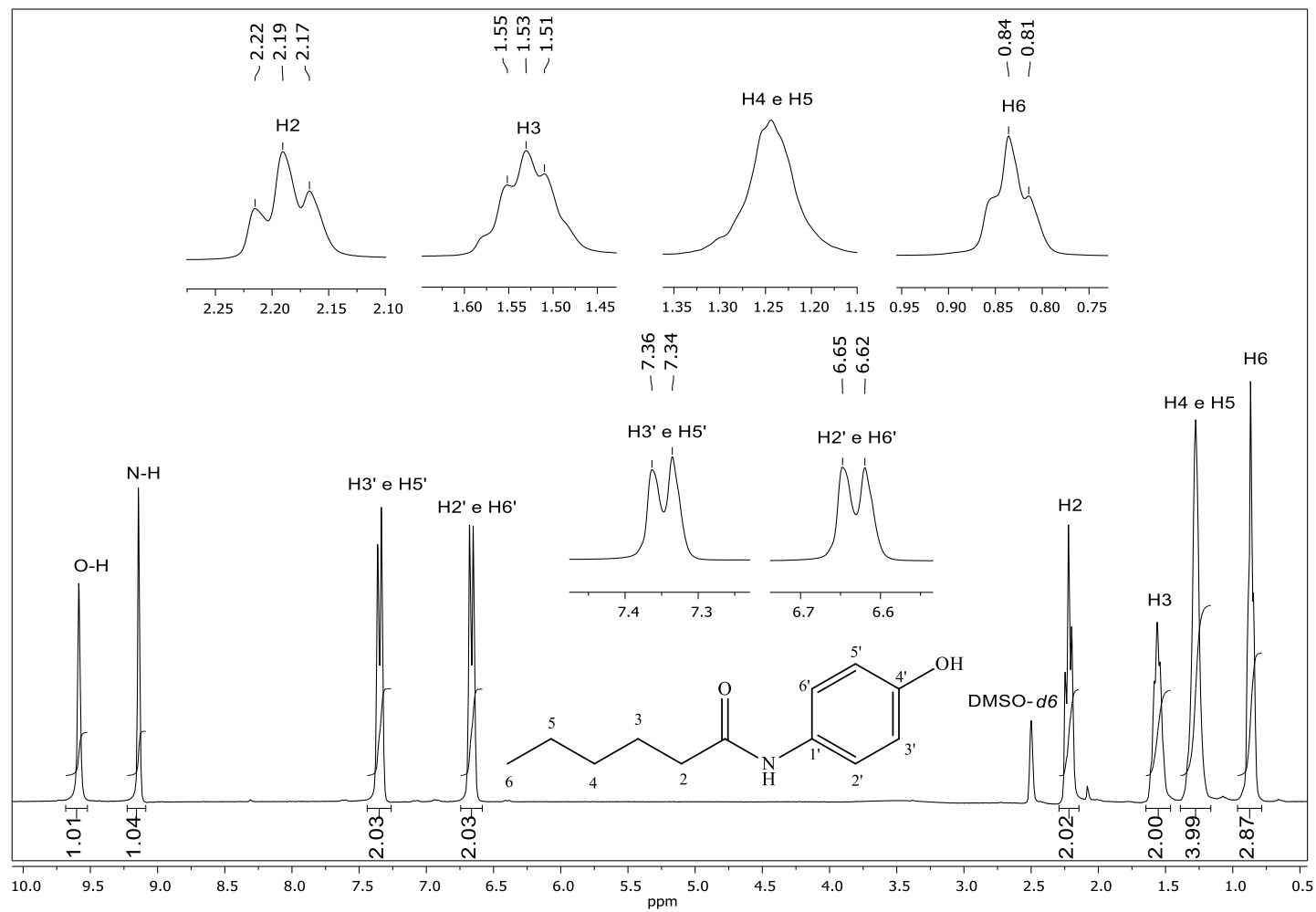


Figura 93 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ<sub>DMSO-*d*<sub>6</sub></sub> = 2,50 ppm) do composto [12].

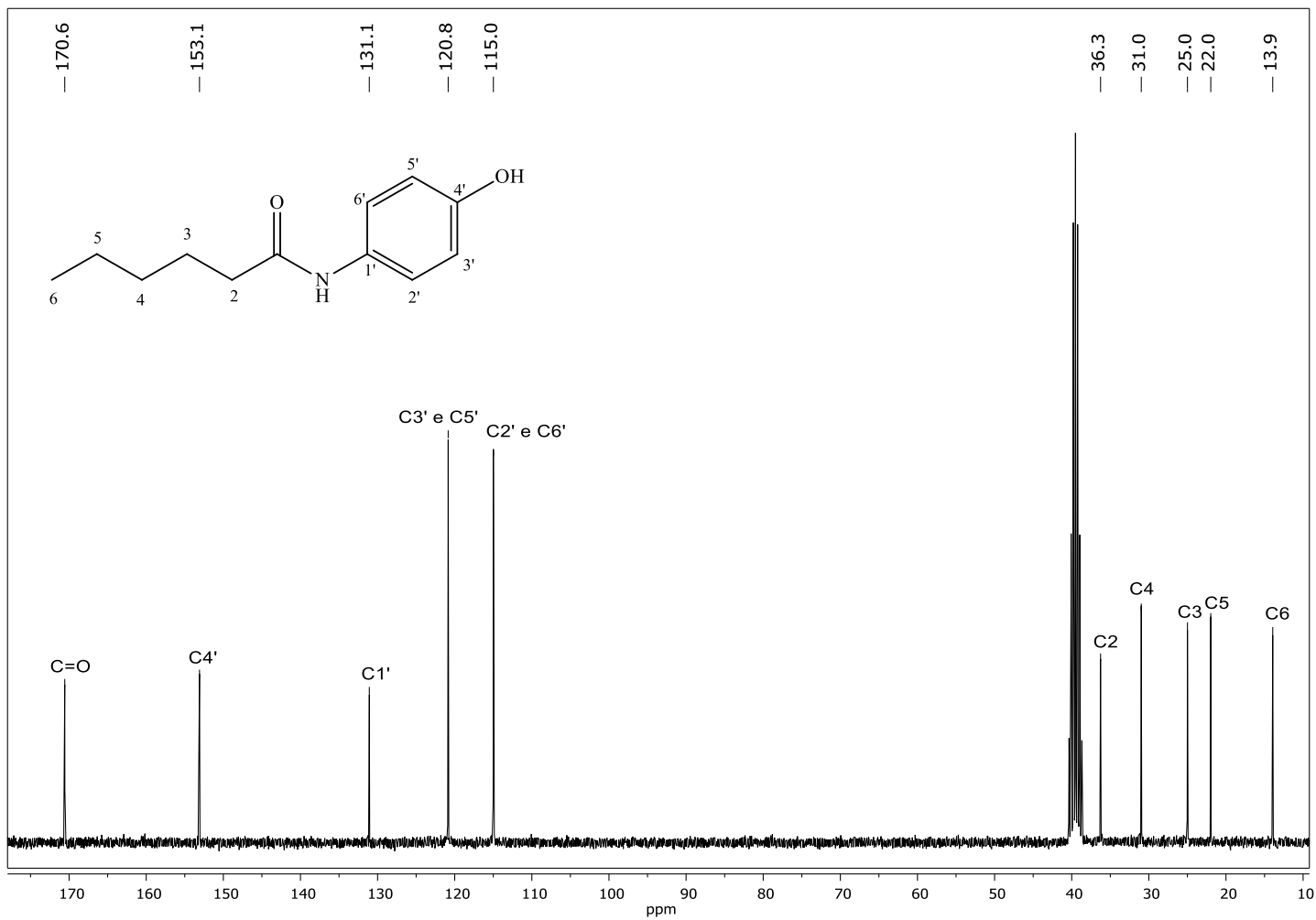


Figura 94 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta_{\text{DMSO}-d_6} = 39,5$  ppm) do composto [12].

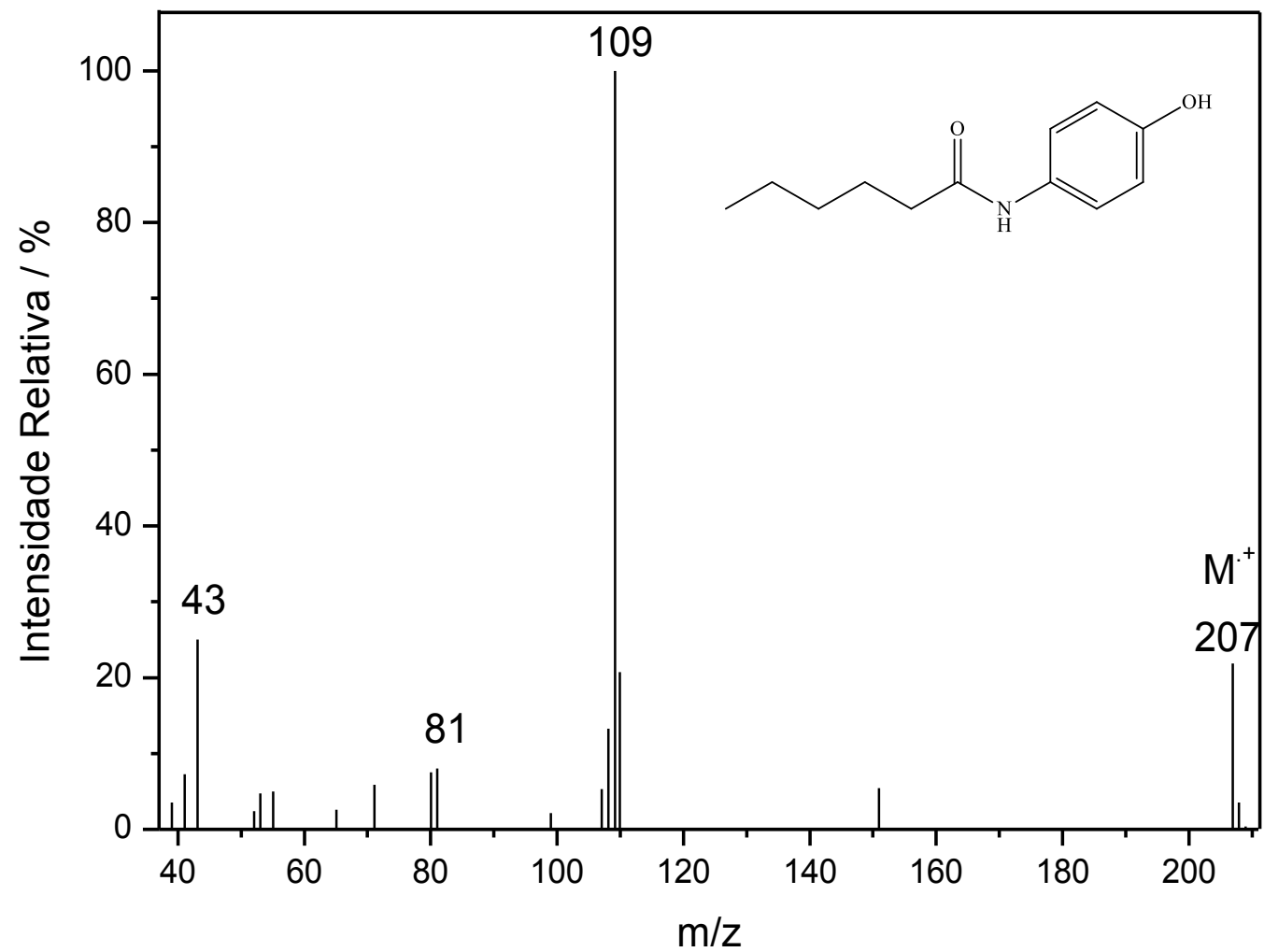


Figura 95 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [12].

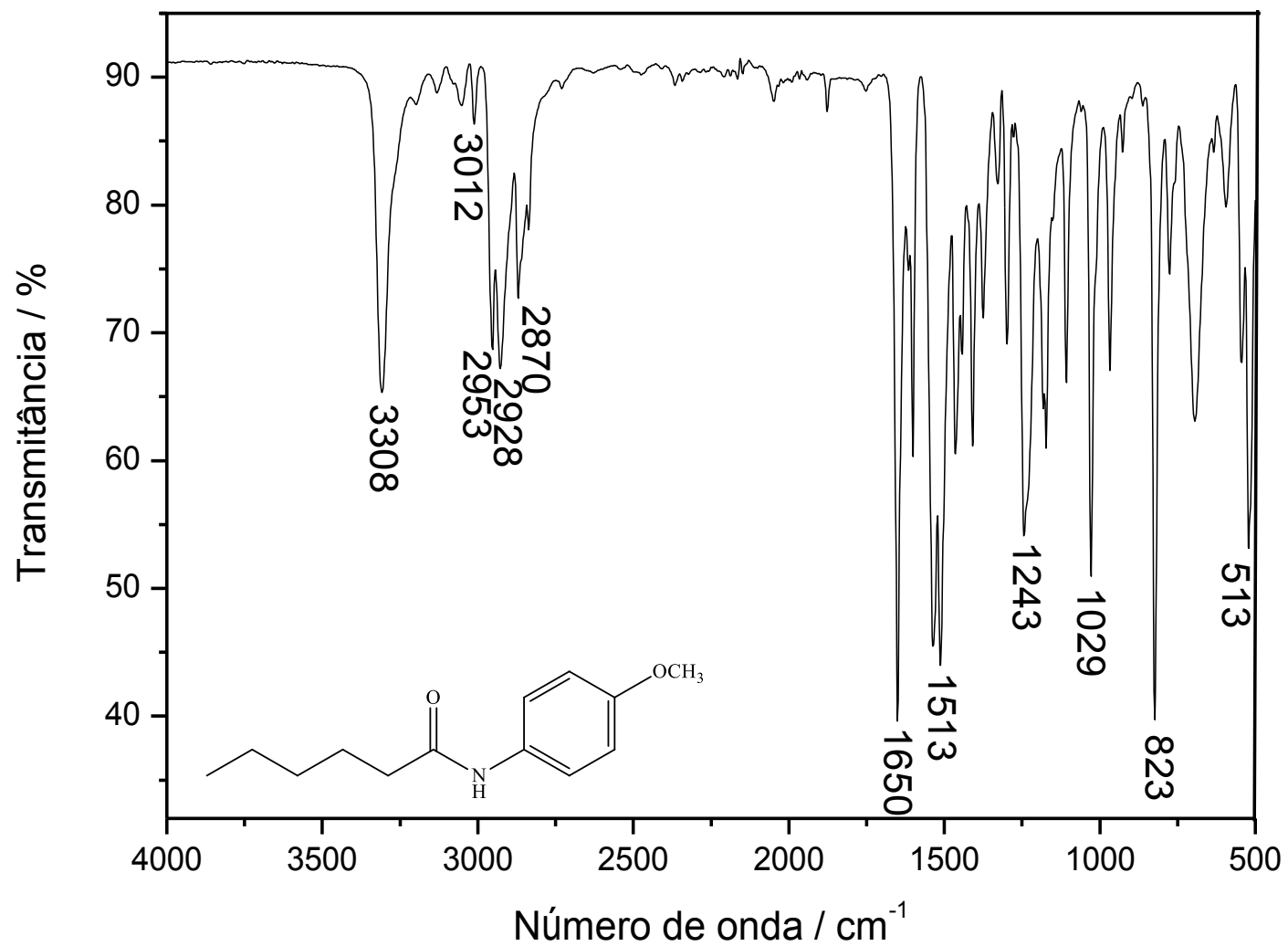


Figura 96 - Espectro no IV (ATR) do composto [13].

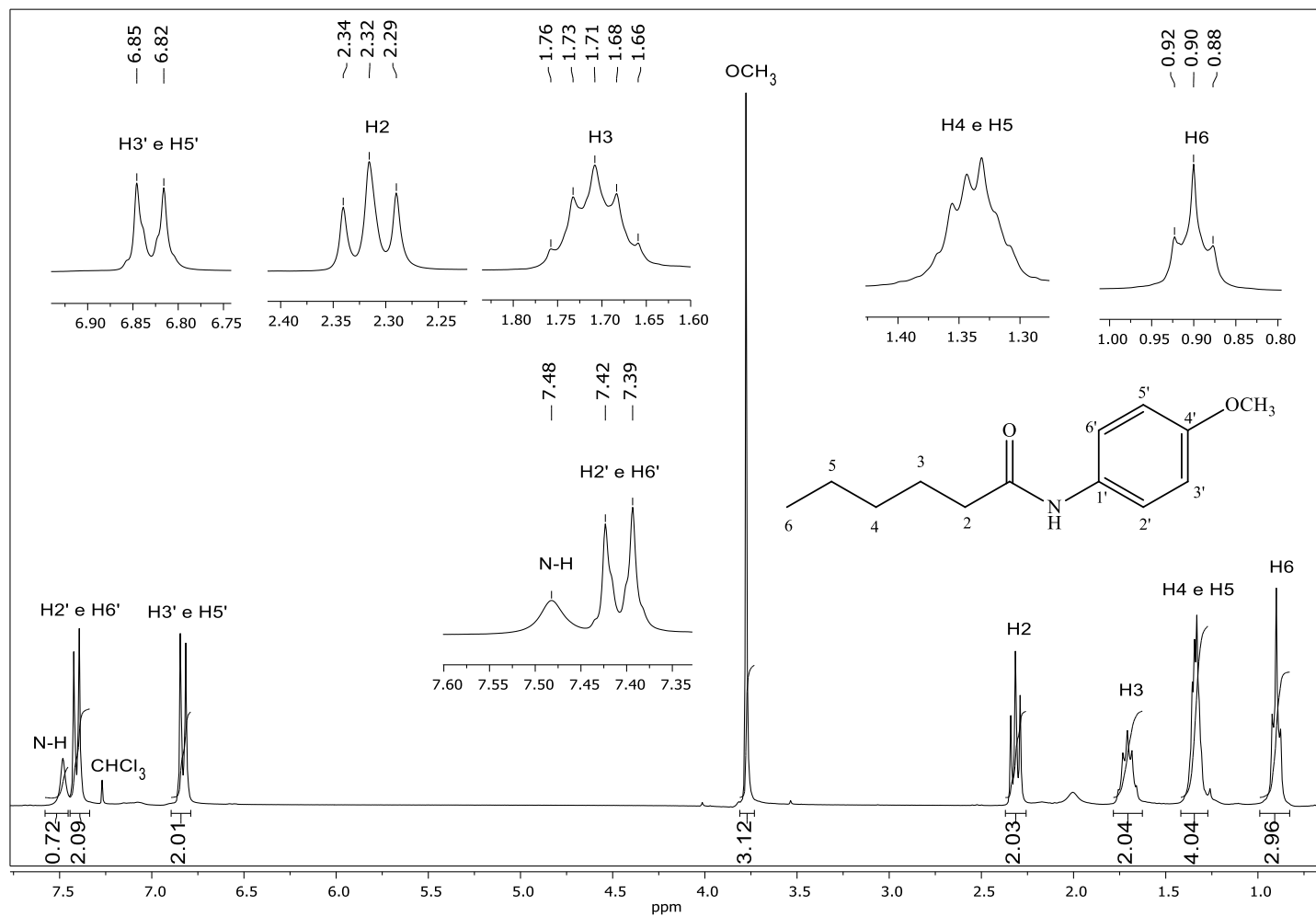


Figura 97 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) do composto [13].

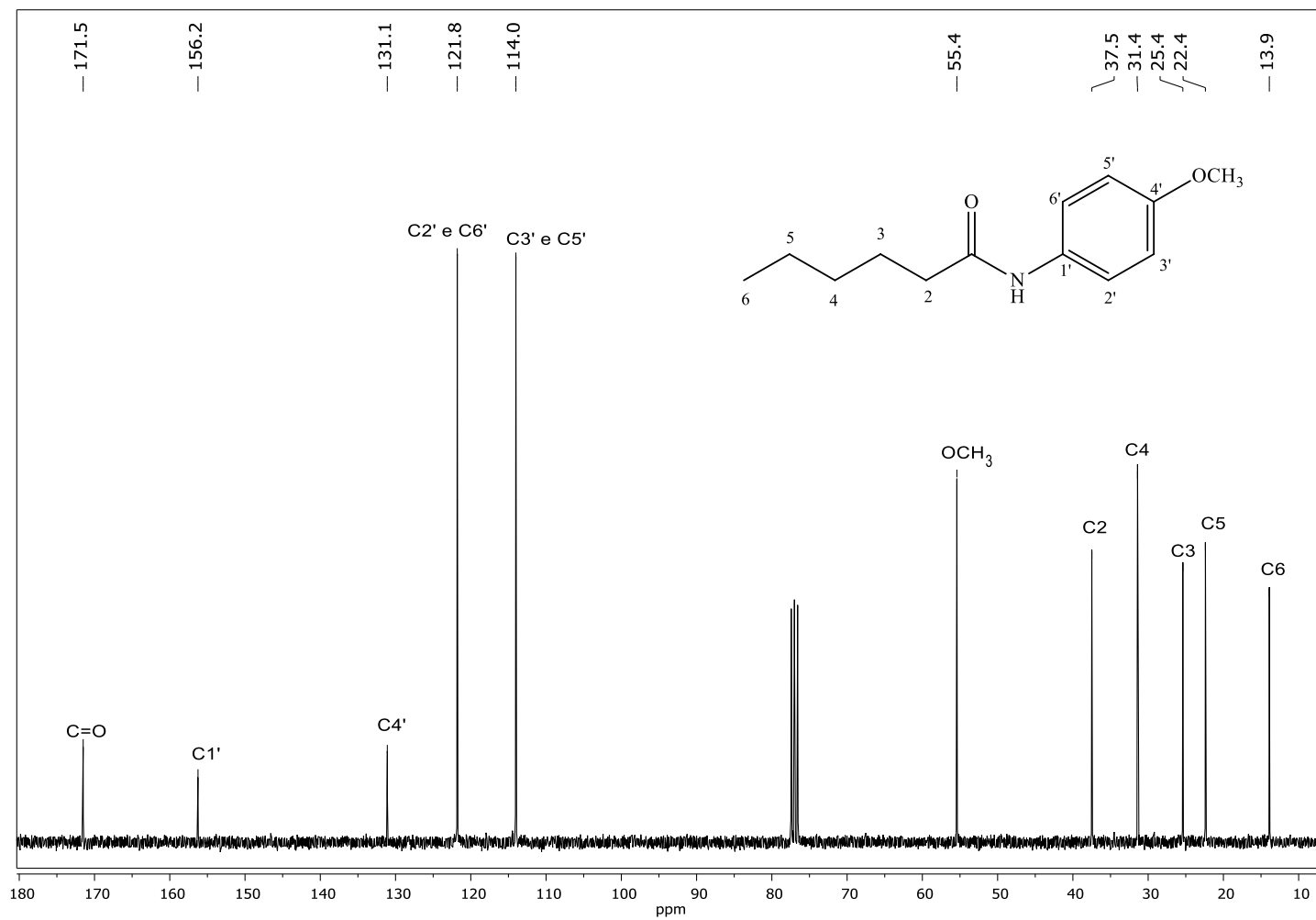


Figura 98 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [13].

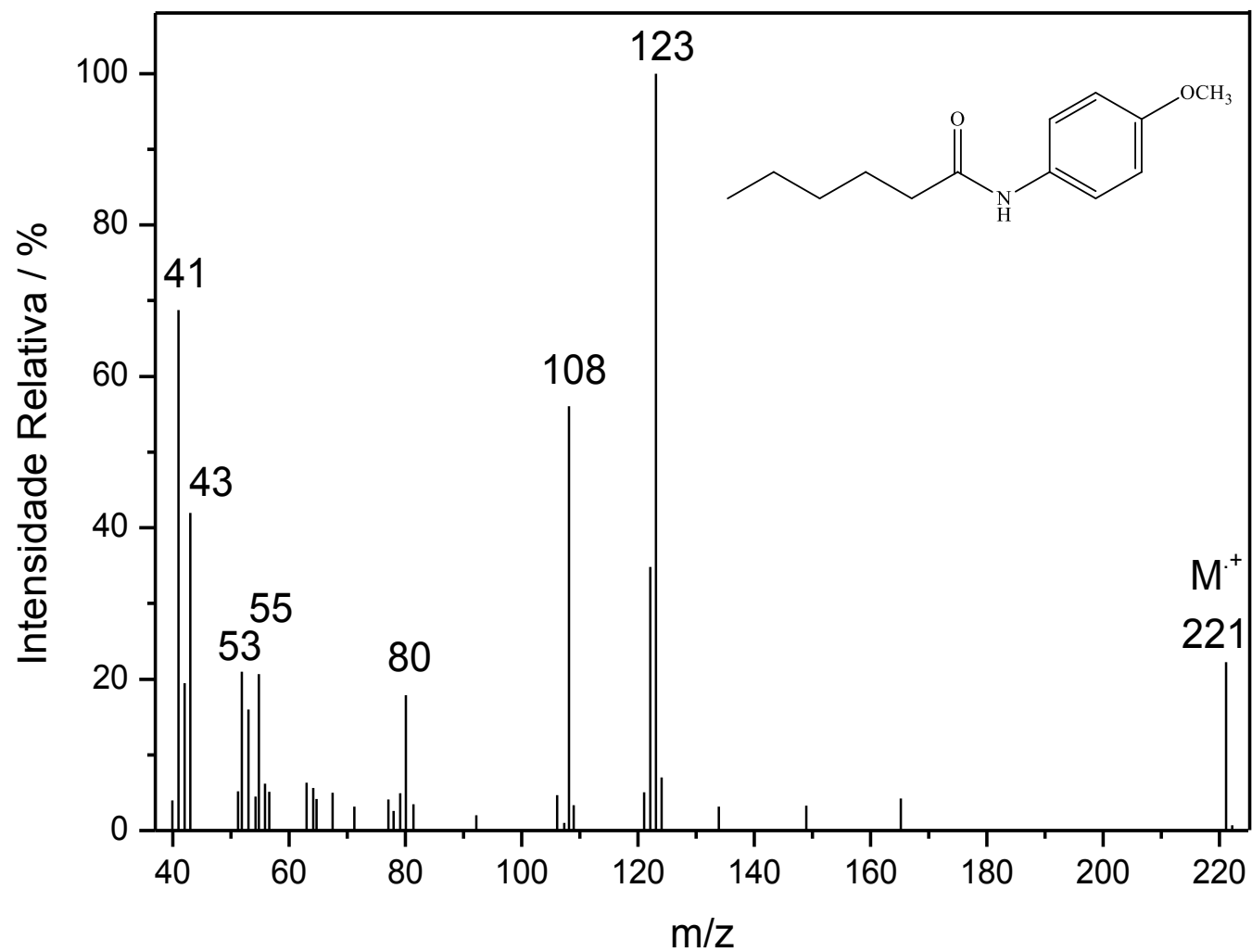


Figura 99 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [13].

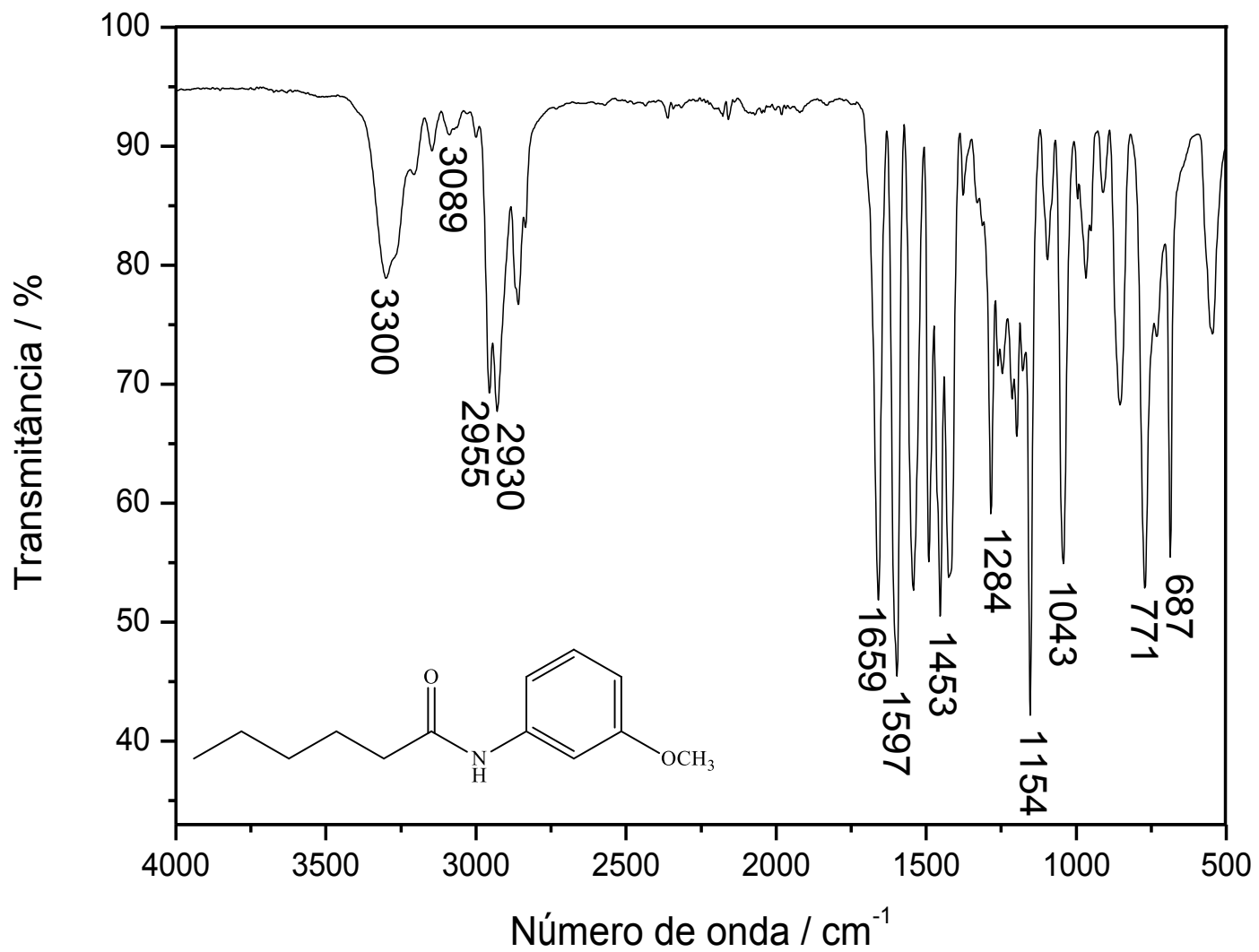


Figura 100 - Espectro no IV (ATR) do composto [14].

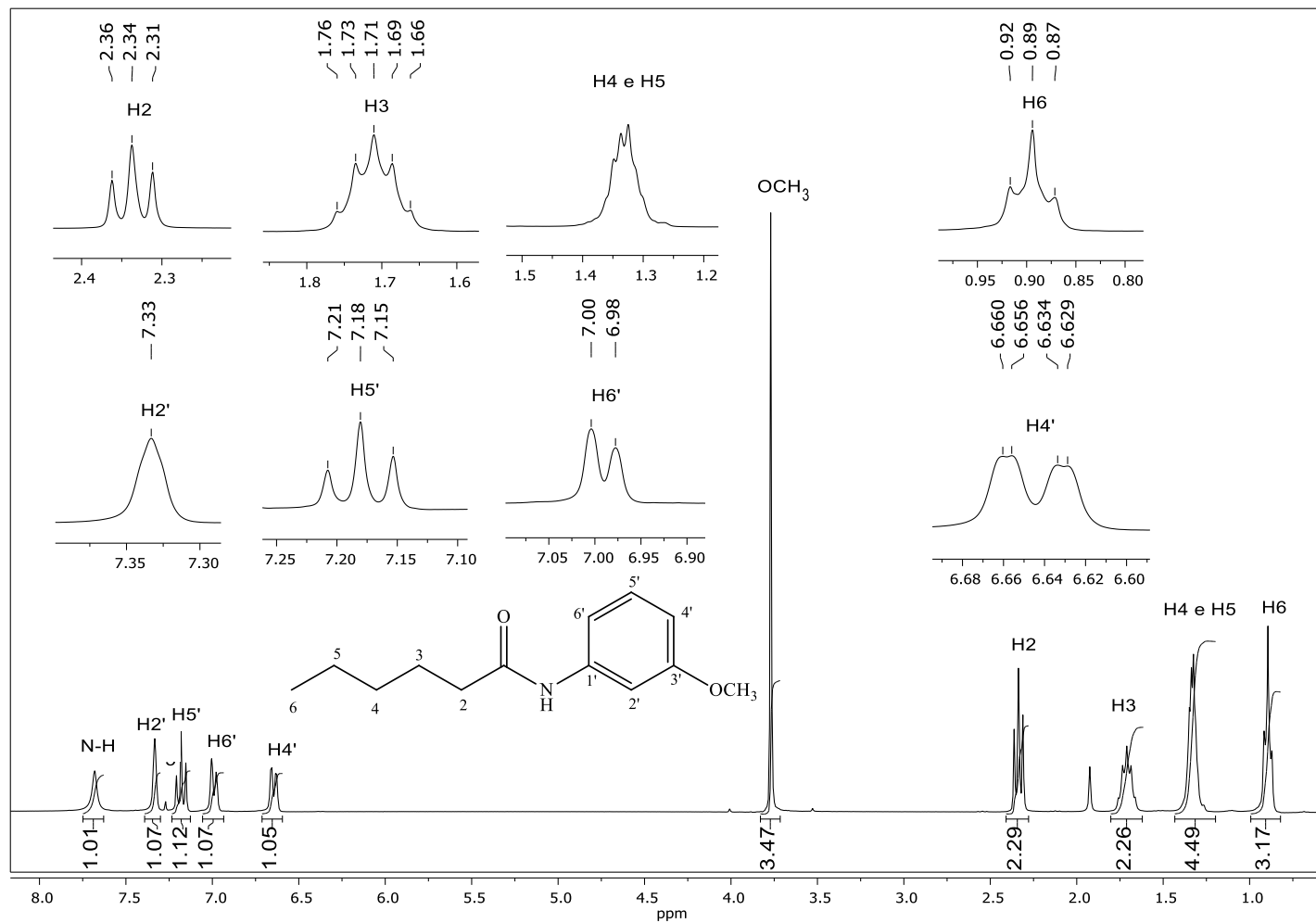


Figura 101 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,27 ppm) do composto [14].

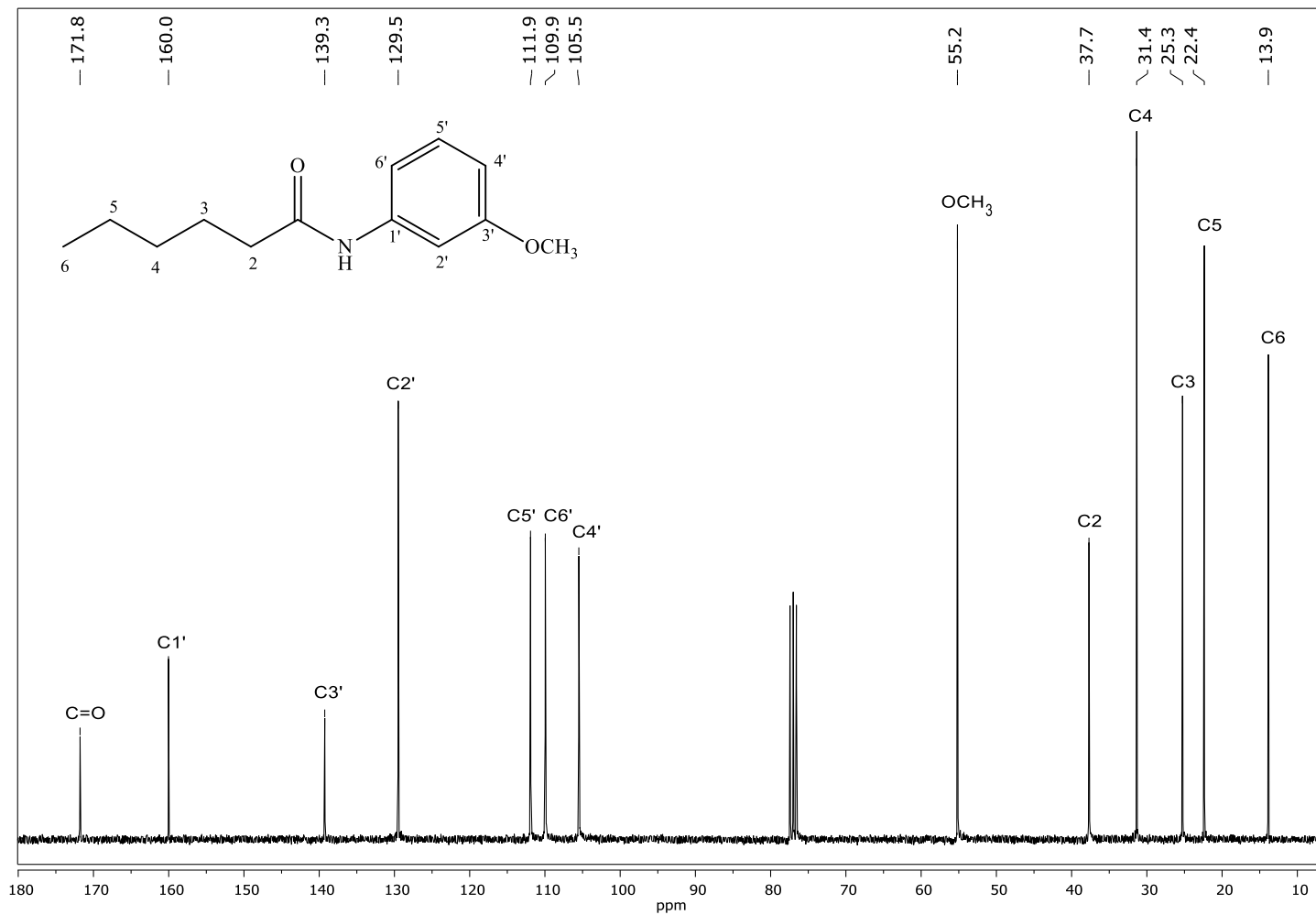


Figura 102 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [14].

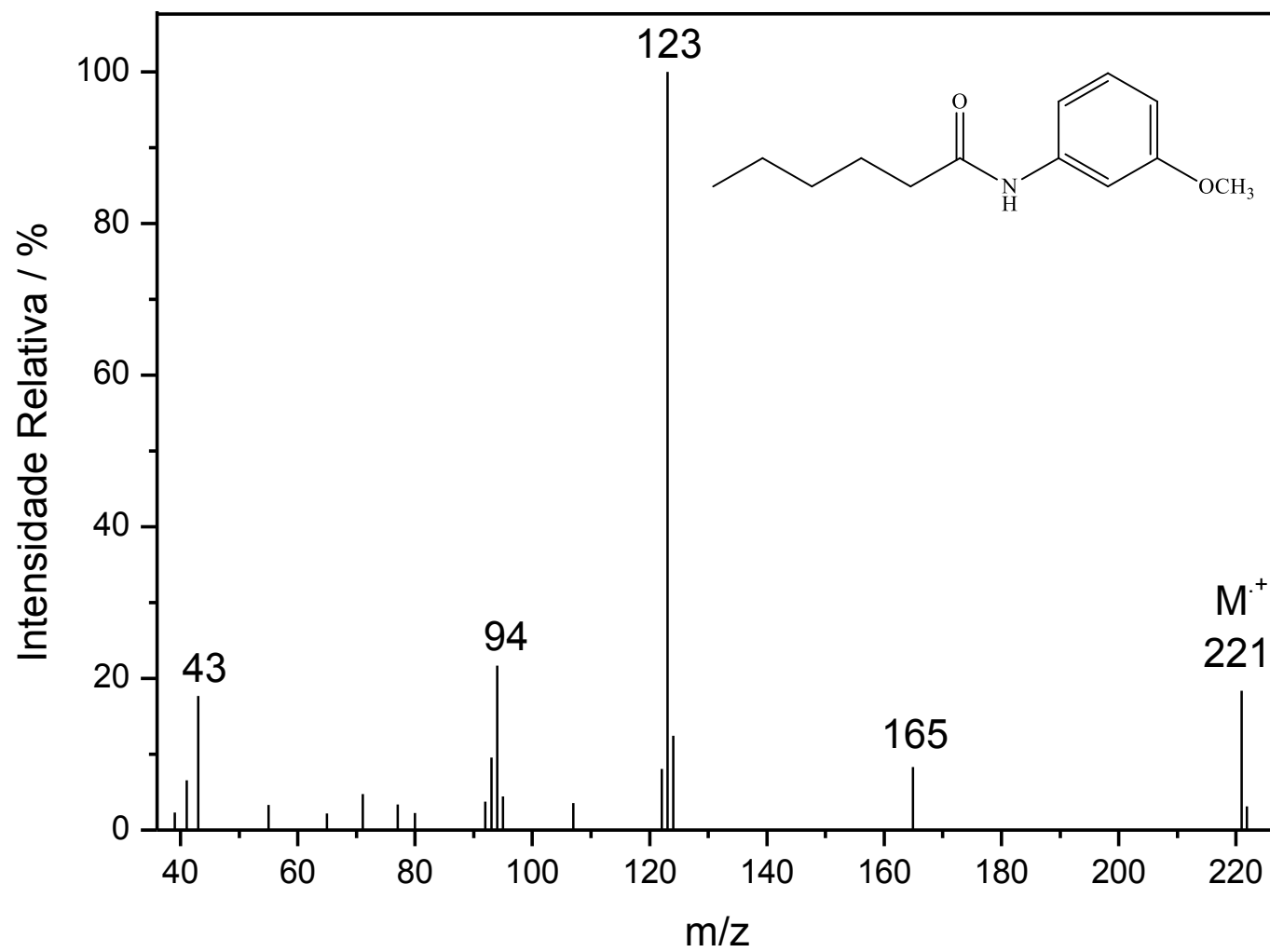


Figura 103 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [14].

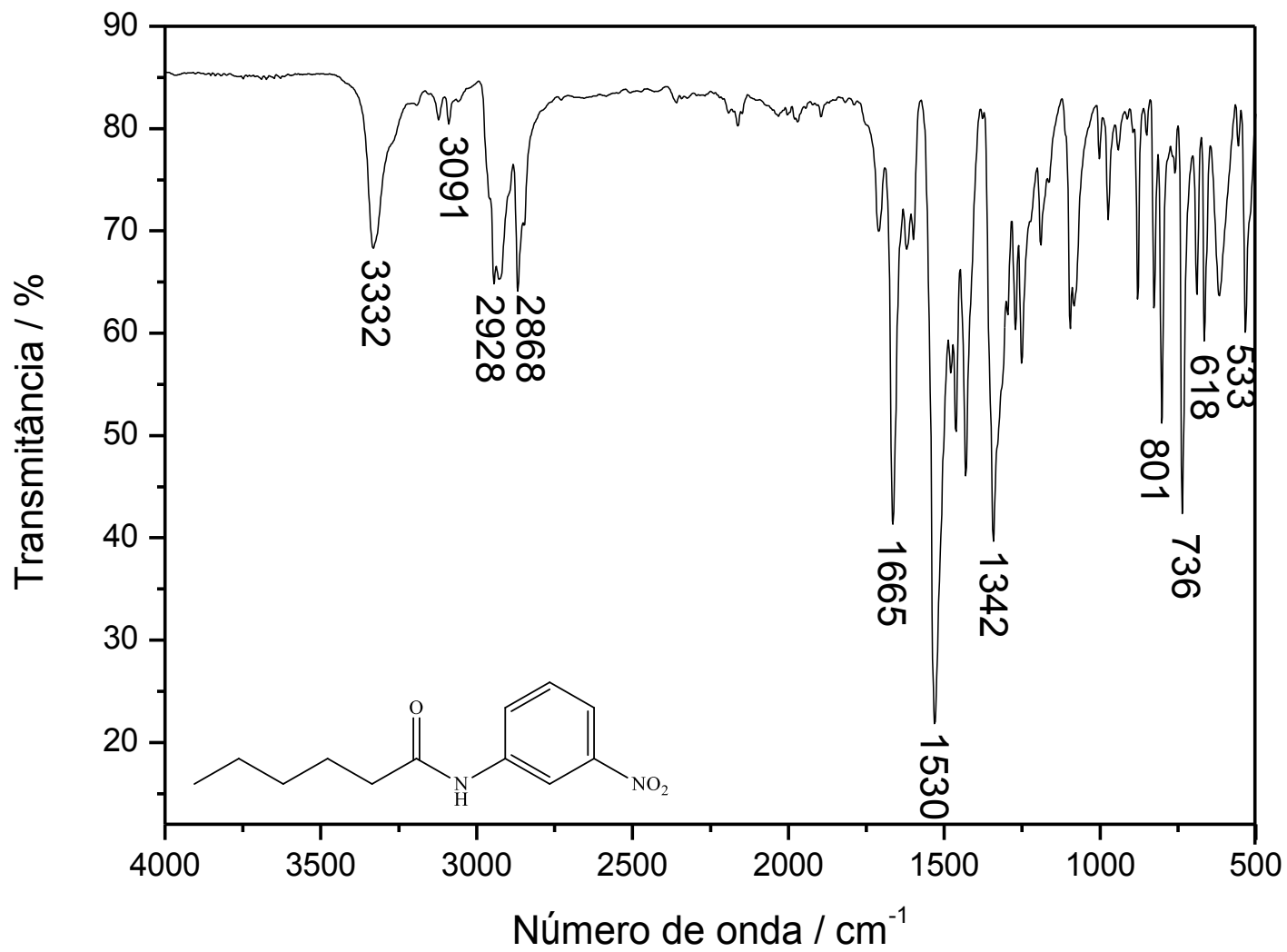


Figura 104 - Espectro no IV (ATR) do composto [15].

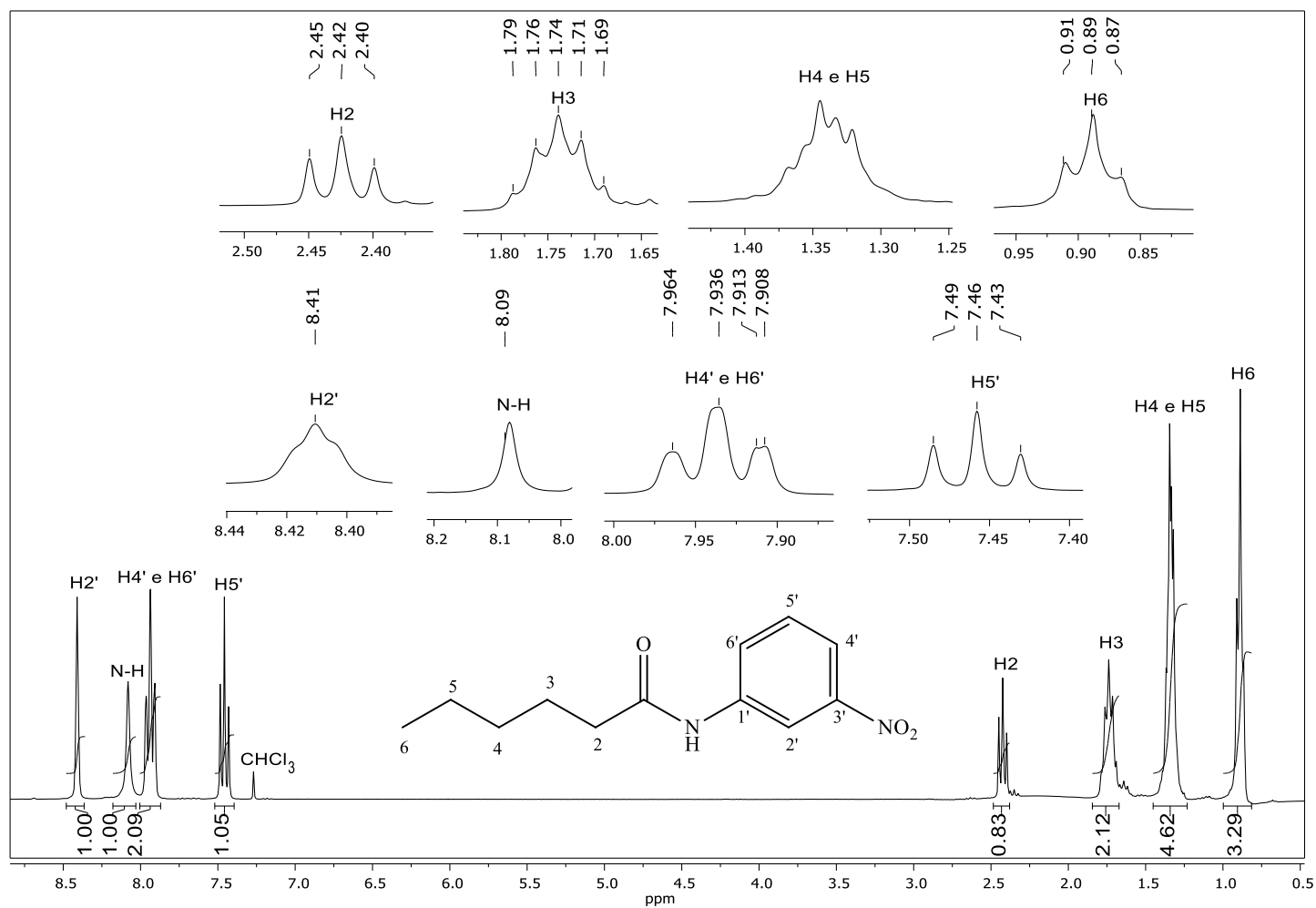


Figura 105 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,27 ppm) do composto [15].

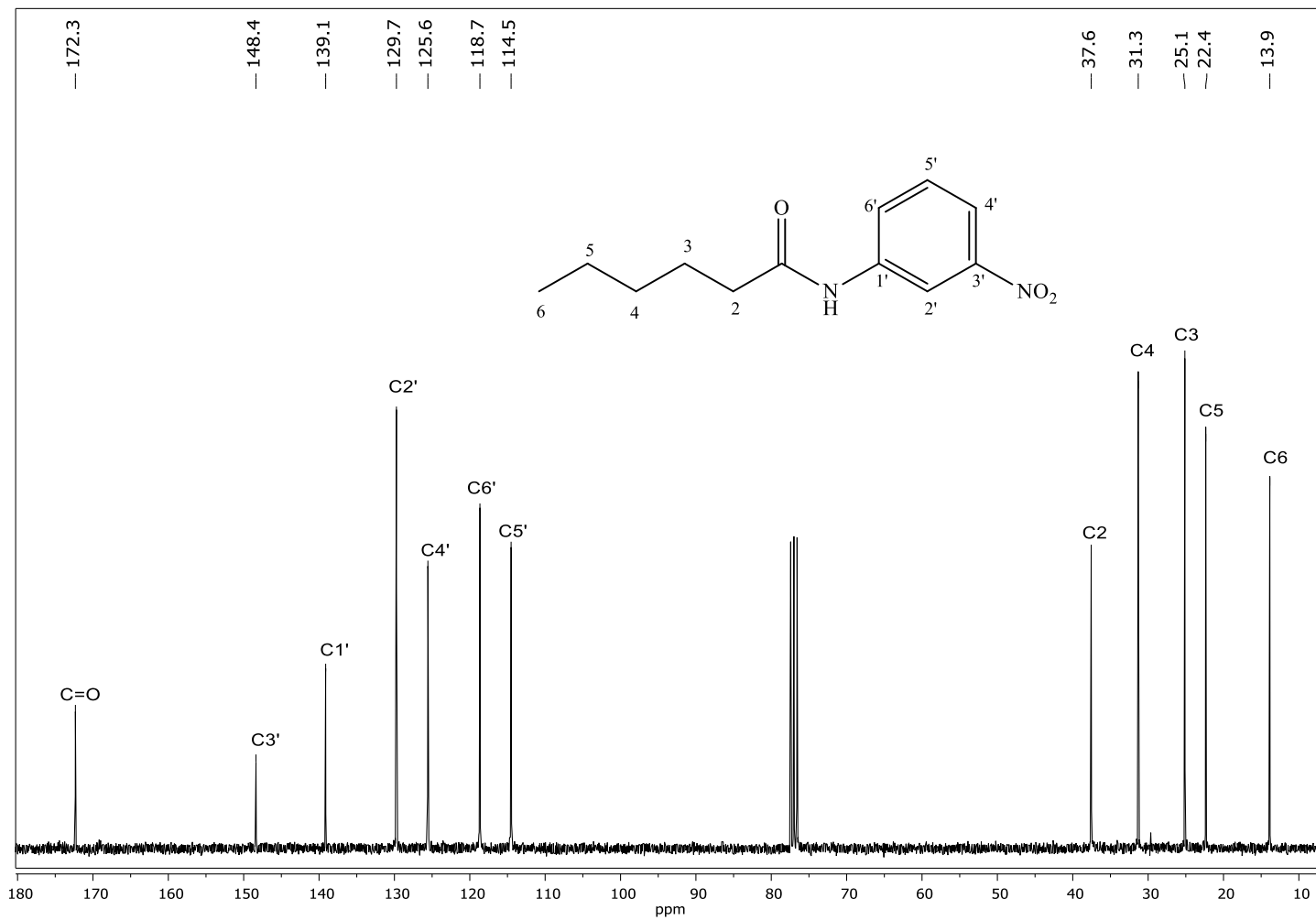


Figura 106 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [15].

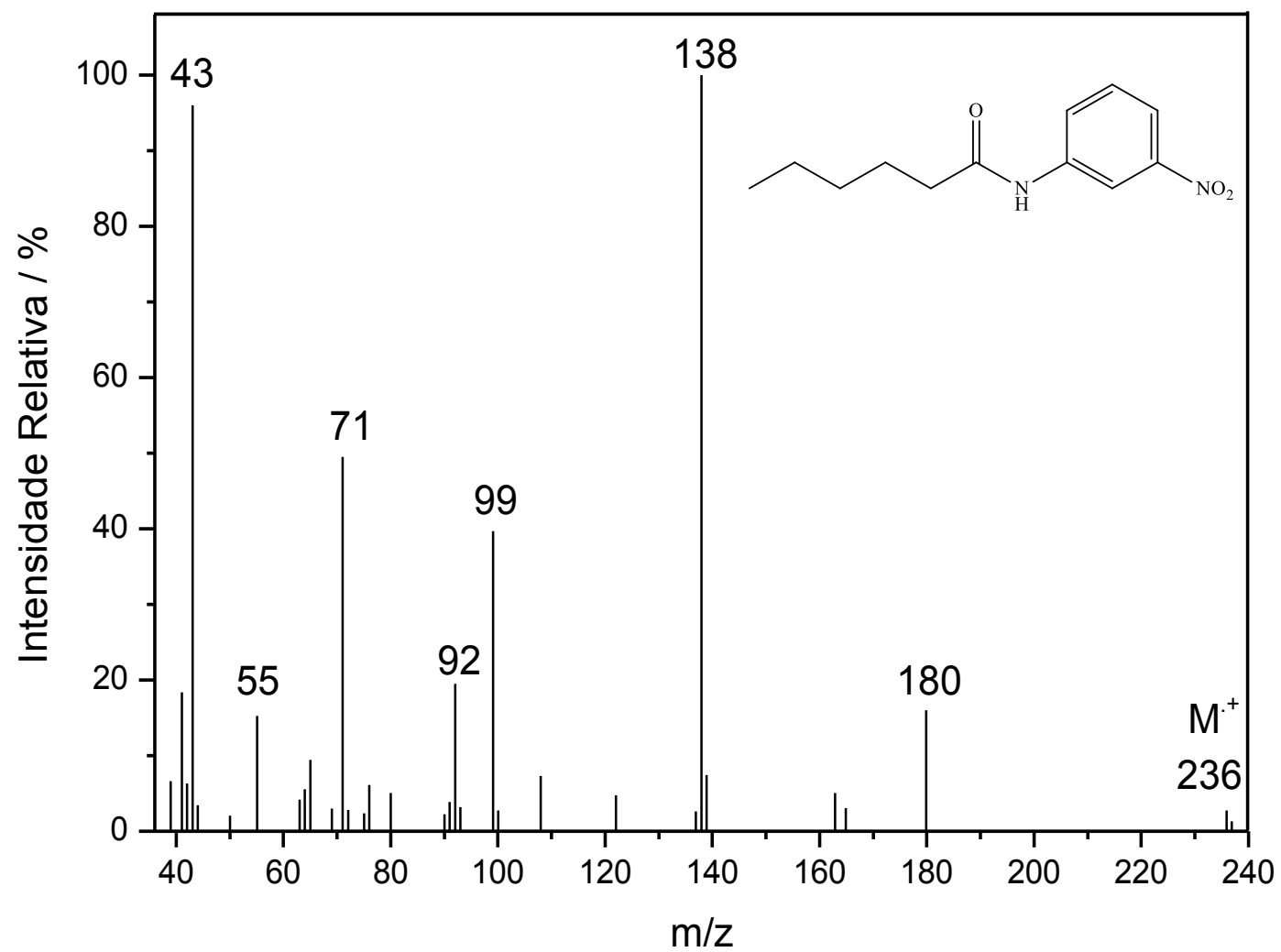


Figura 107 -Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [15].

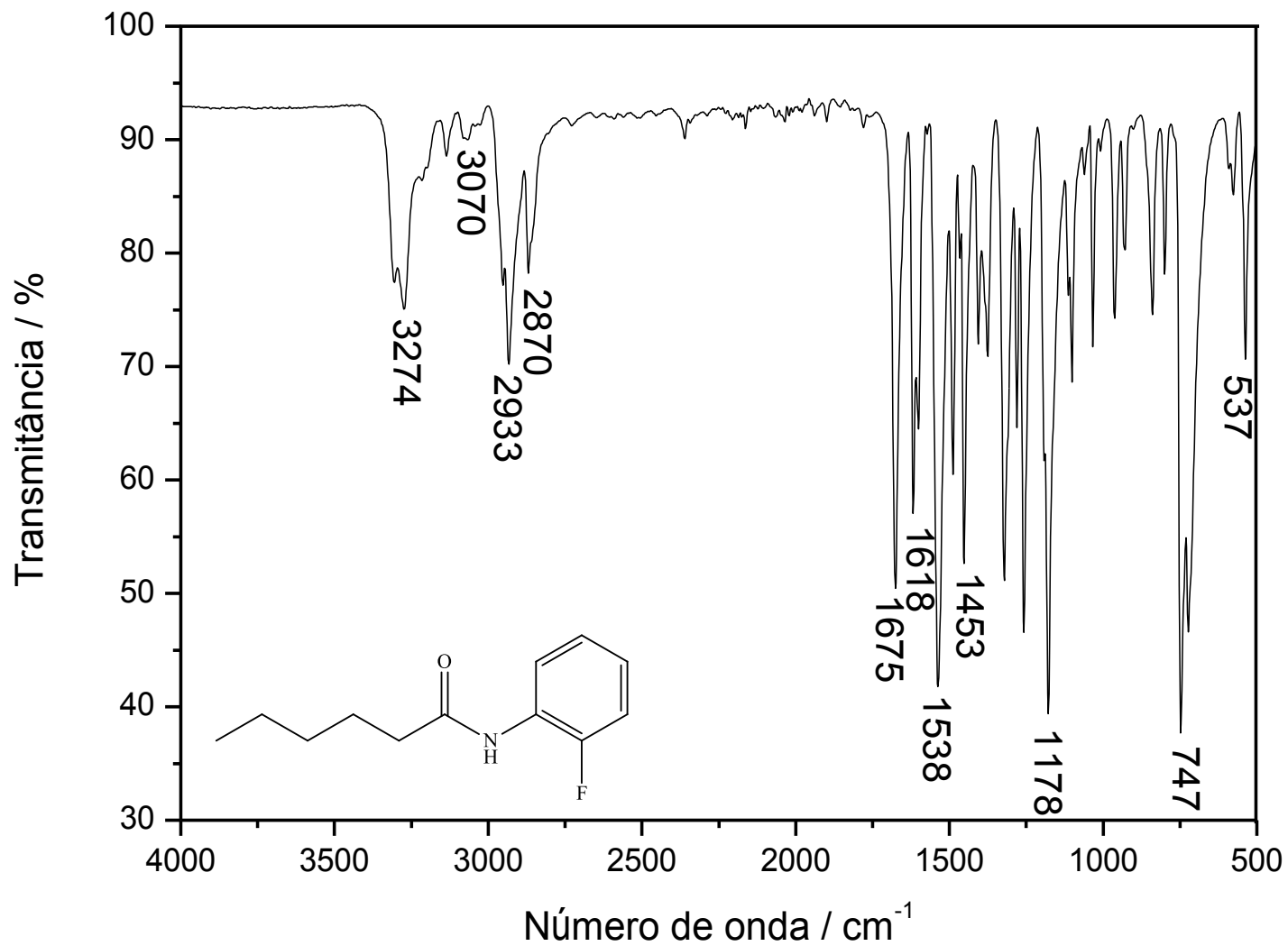


Figura 108 - Espectro no IV (ATR) do composto [16].

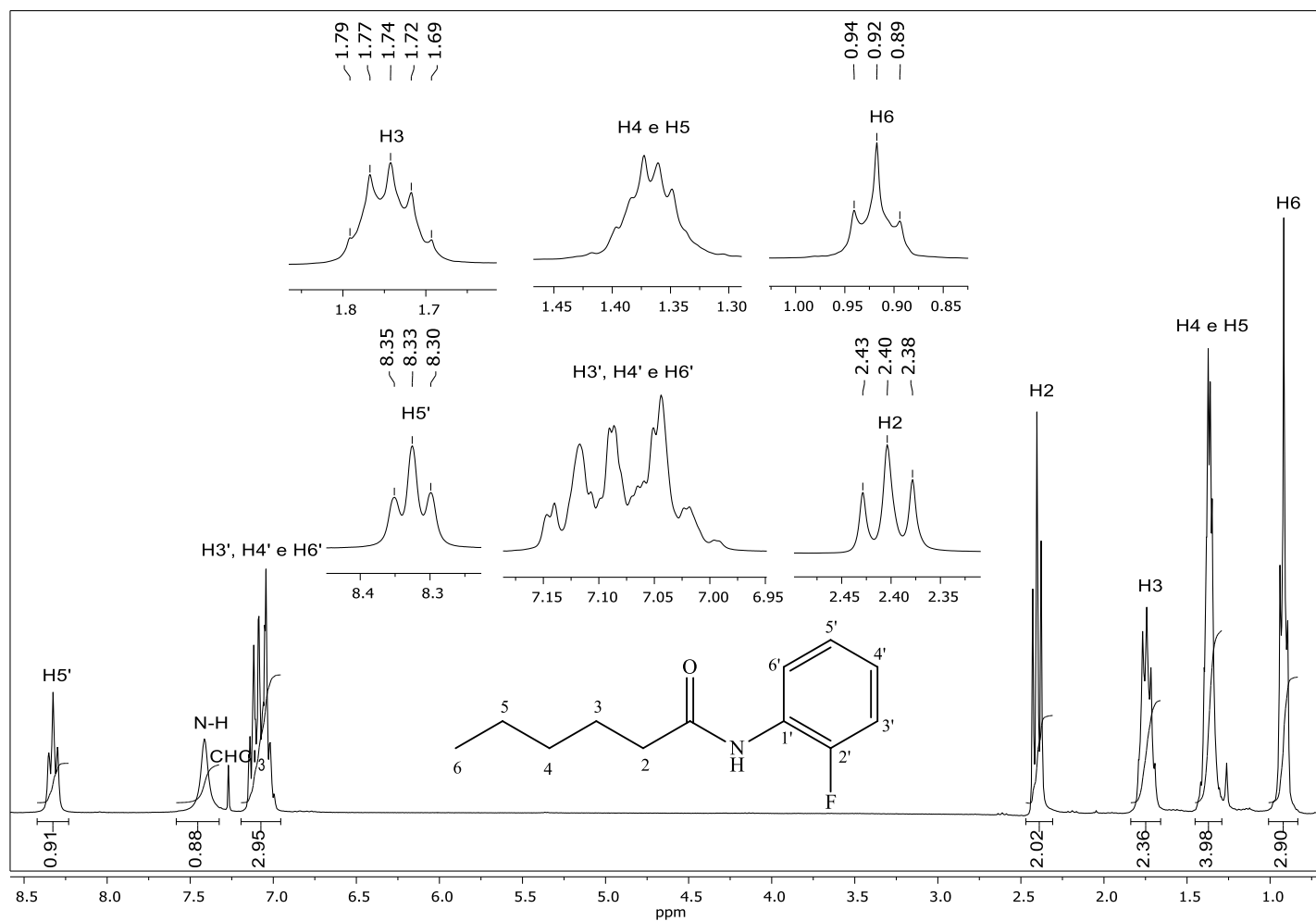


Figura 109 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) do composto [16].

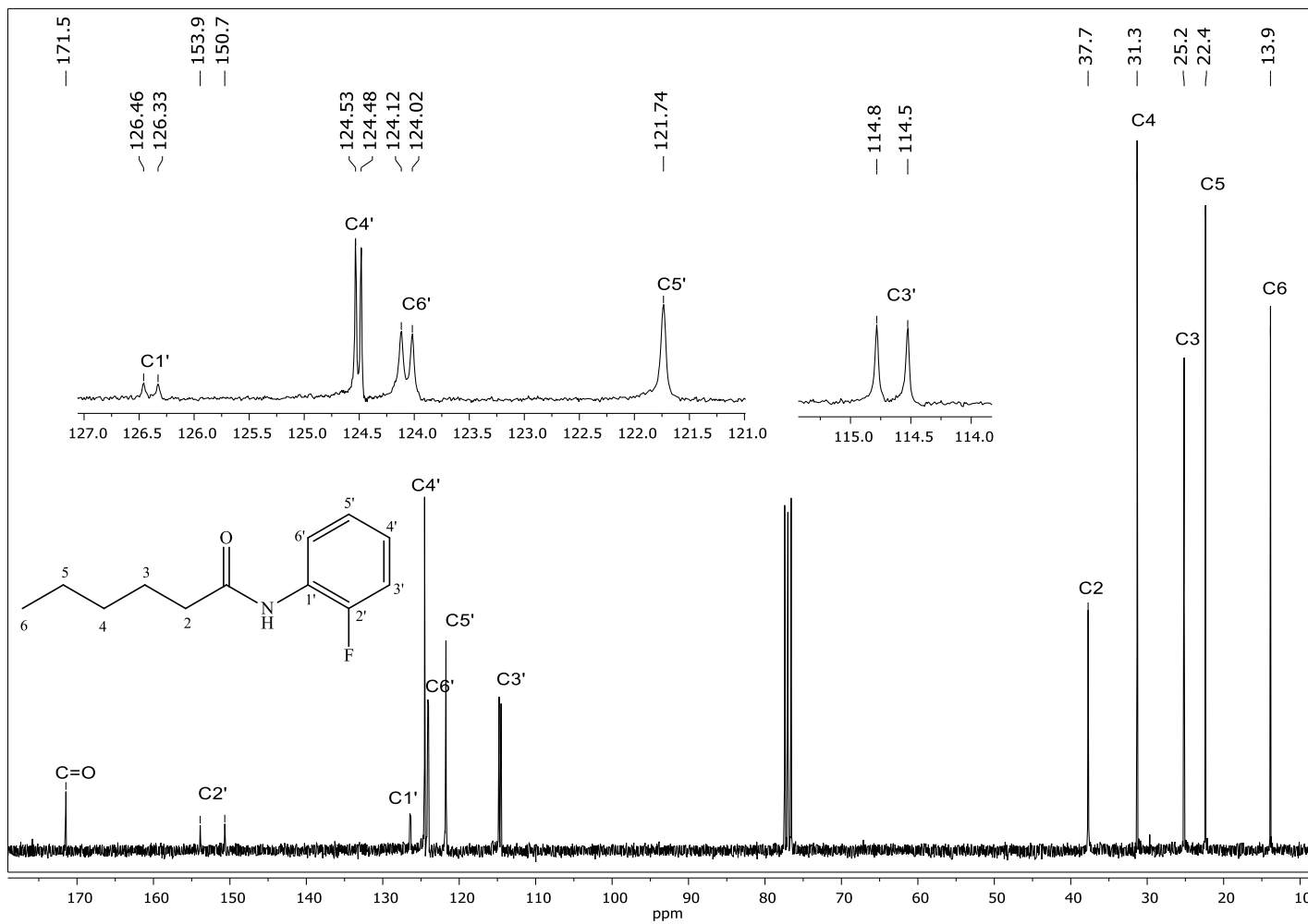


Figura 110 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$  ppm) do composto [16].

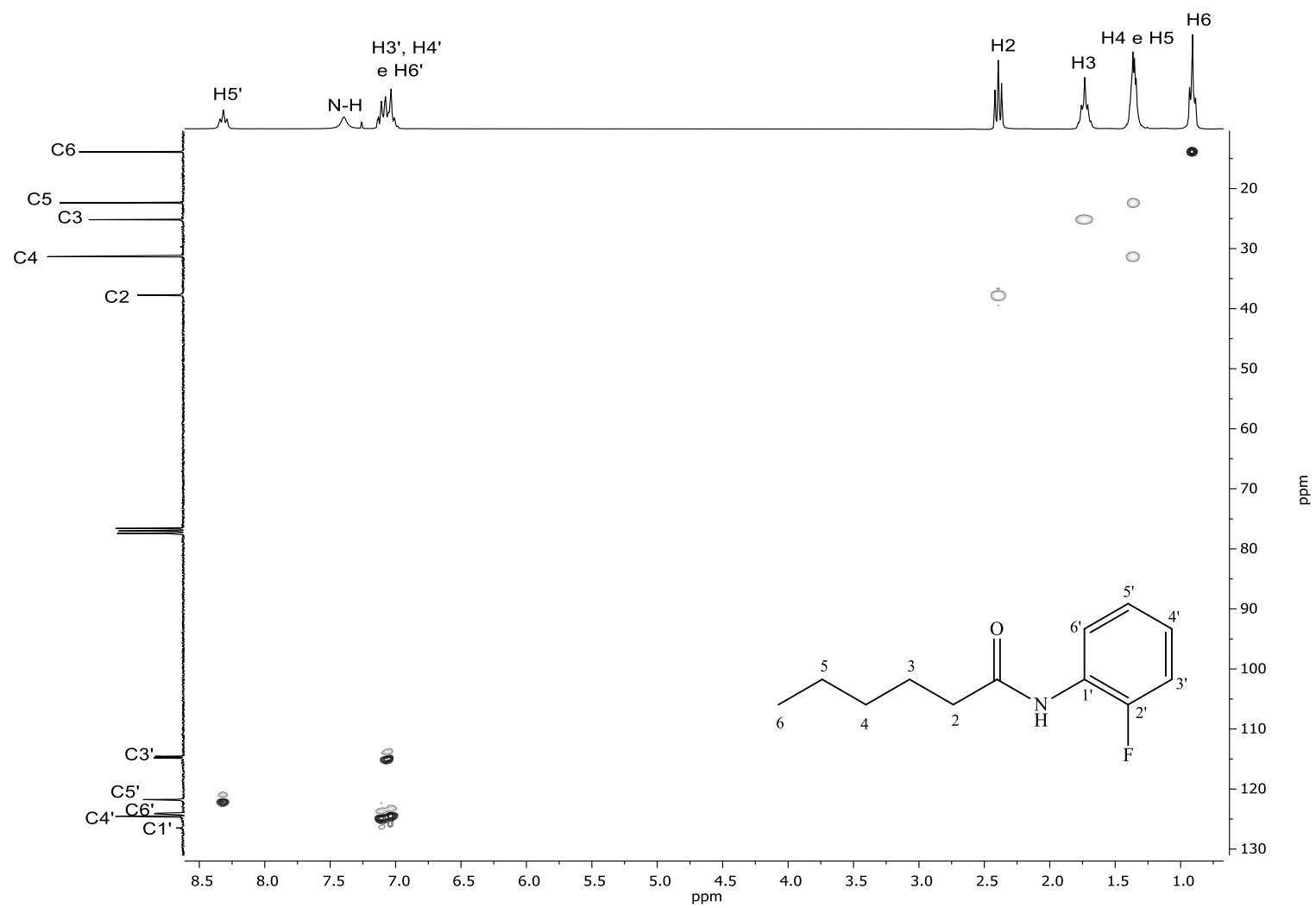


Figura 111 - Mapa de contorno HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto [16].



Figura 112 - Mapa de contorno HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto [16].

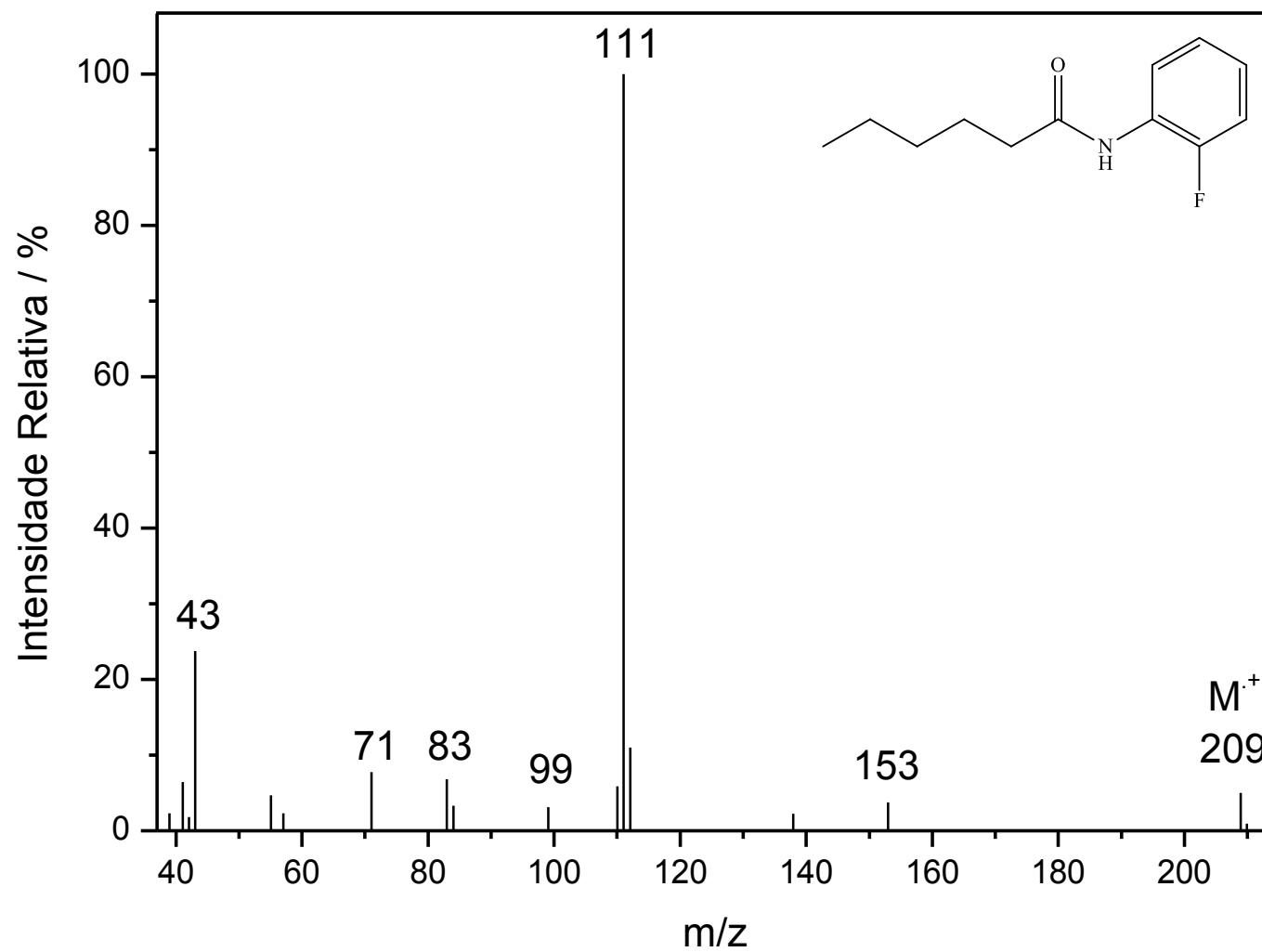


Figura 113 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [16].

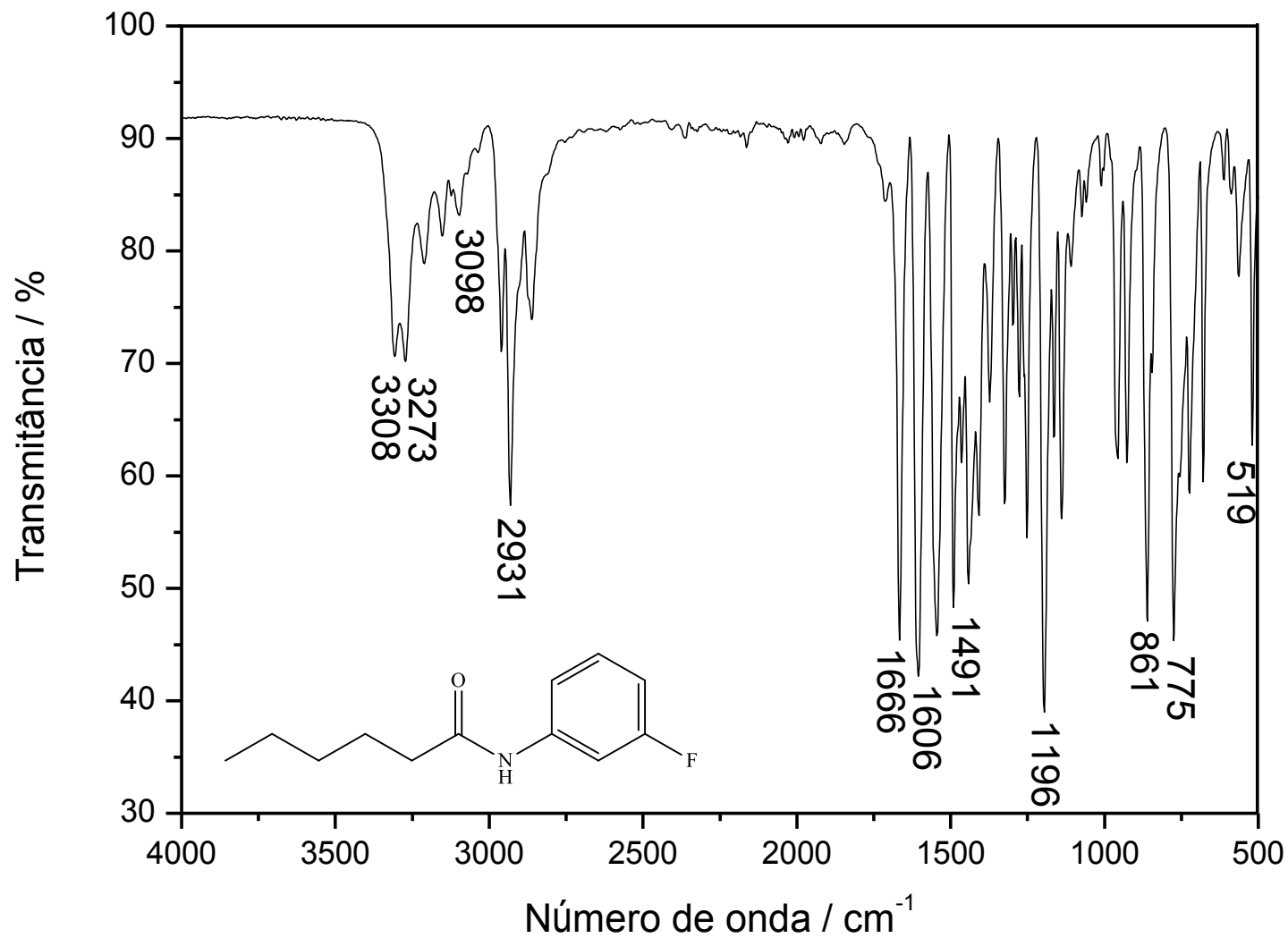


Figura 114 - Espectro no IV (ATR) do composto [17].

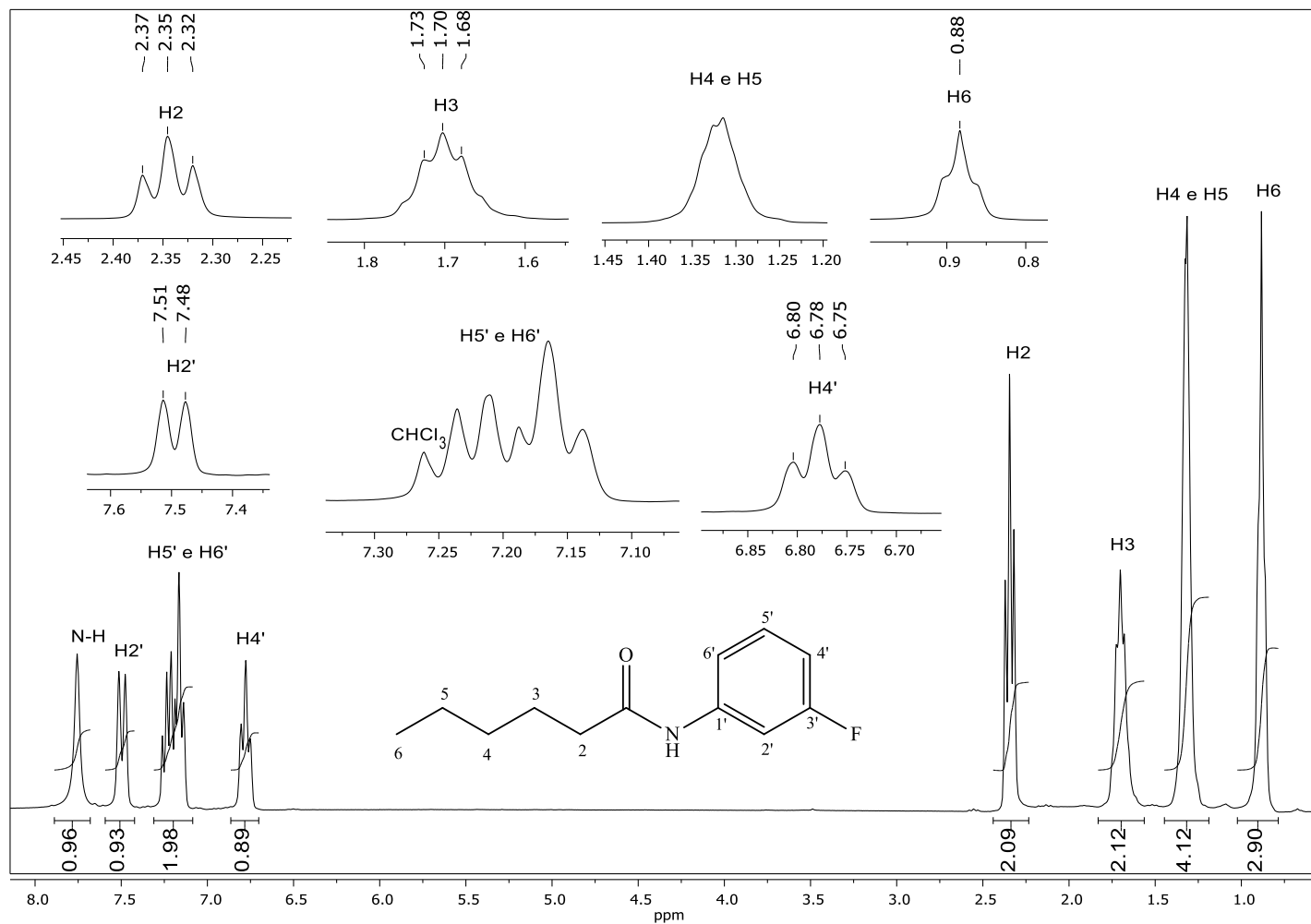


Figura 115 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) do composto [17].

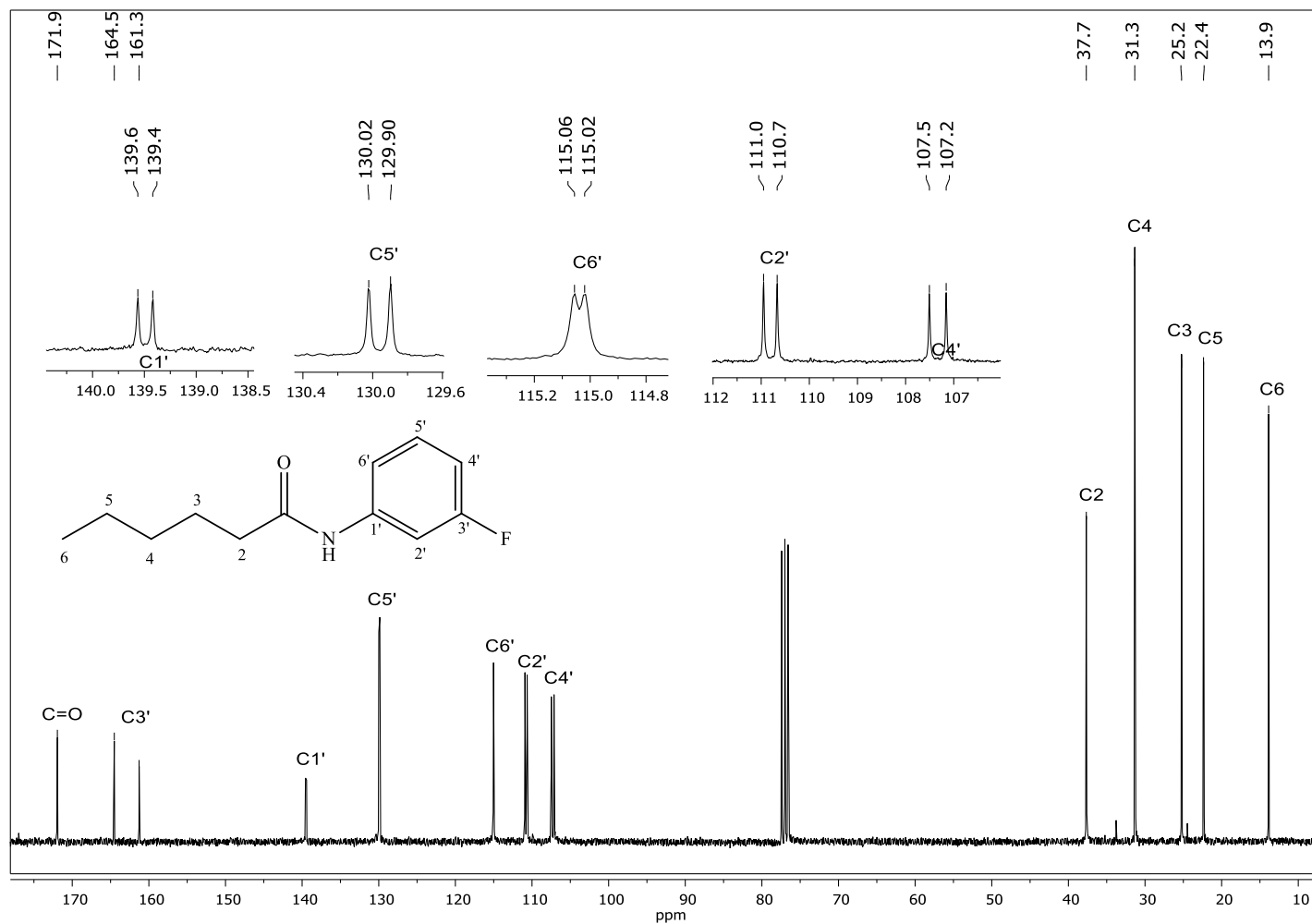


Figura 116 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [17].

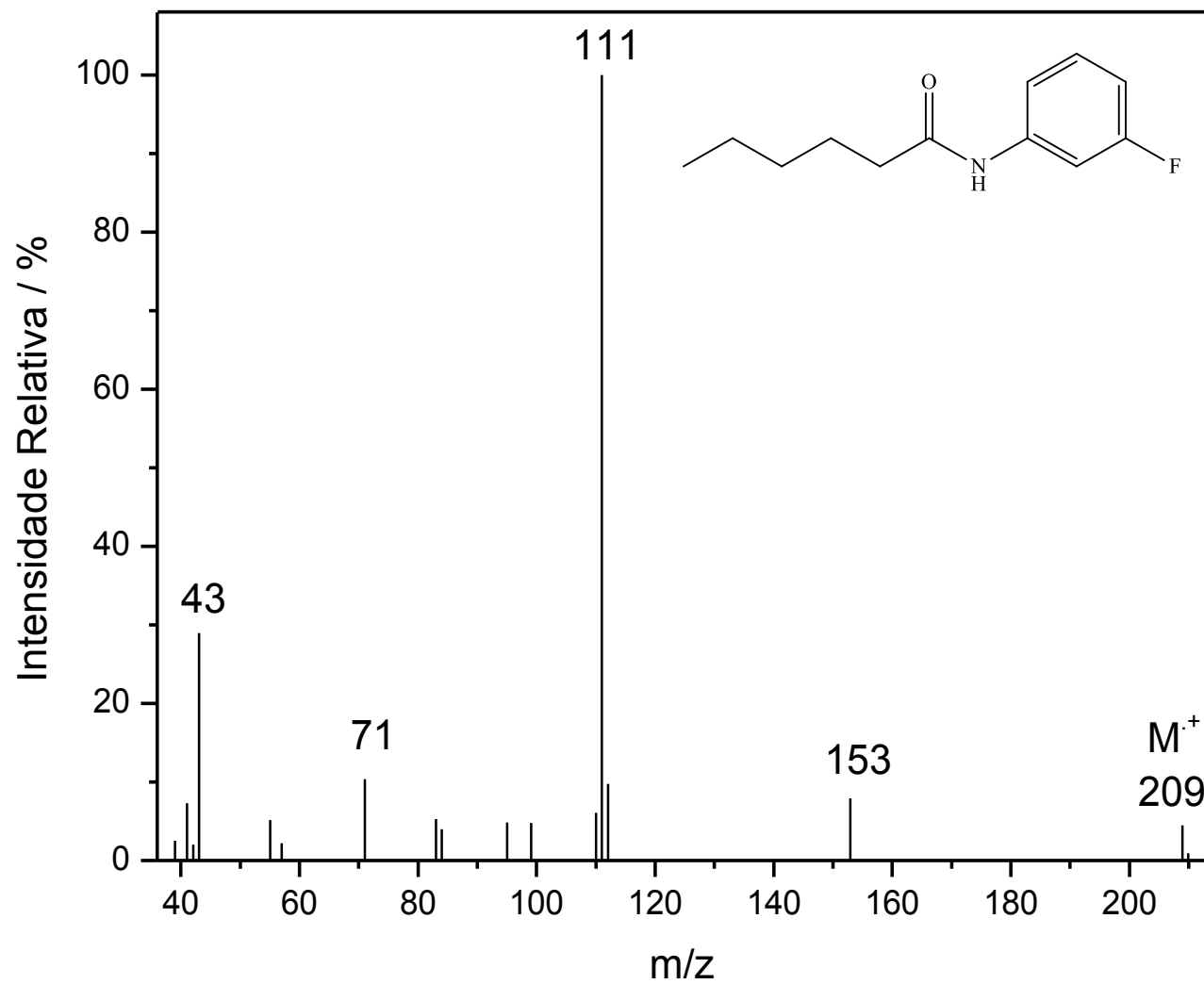


Figura 117 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [17].

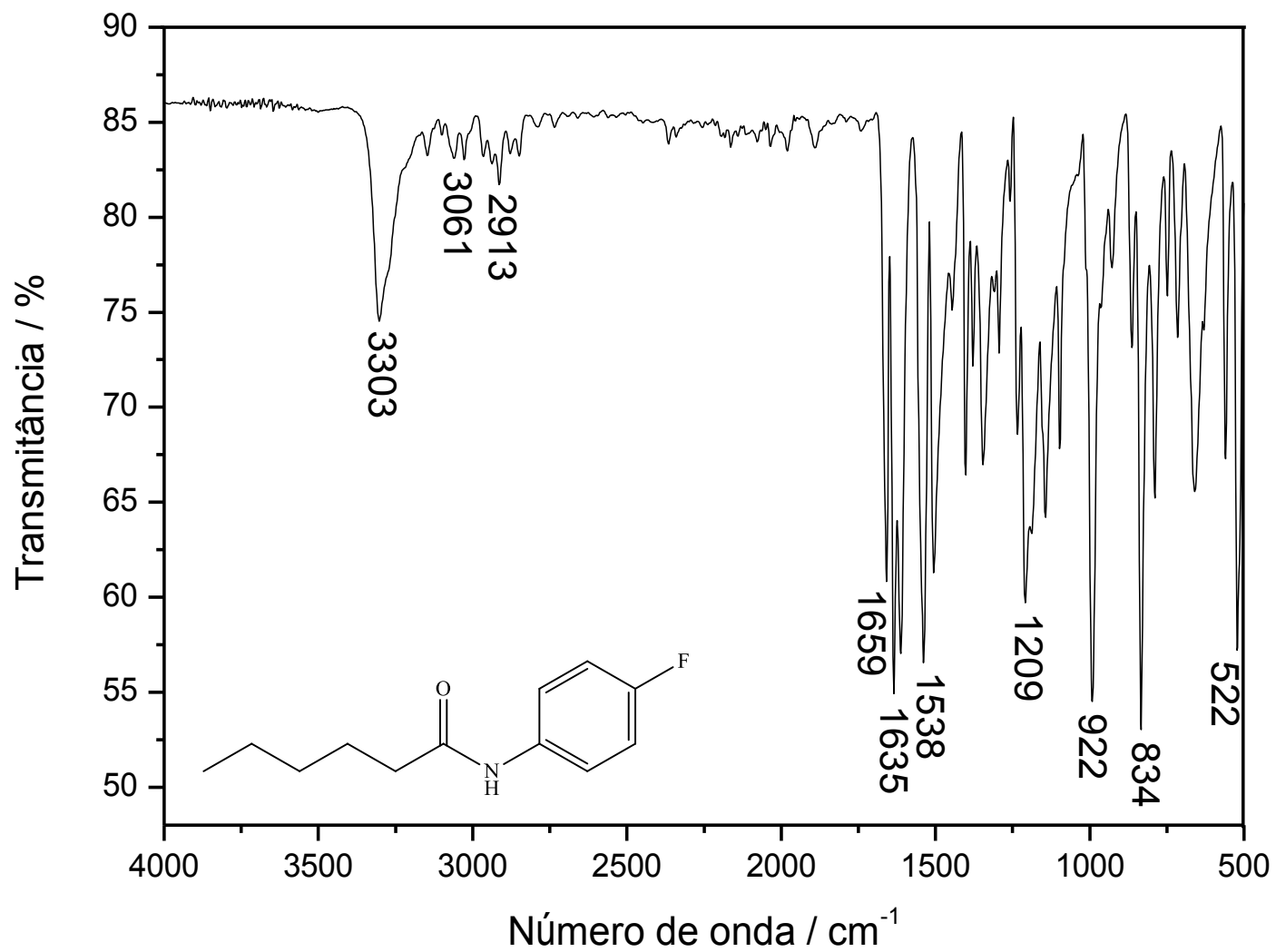


Figura 118 - Espectro no IV (ATR) do composto [18].

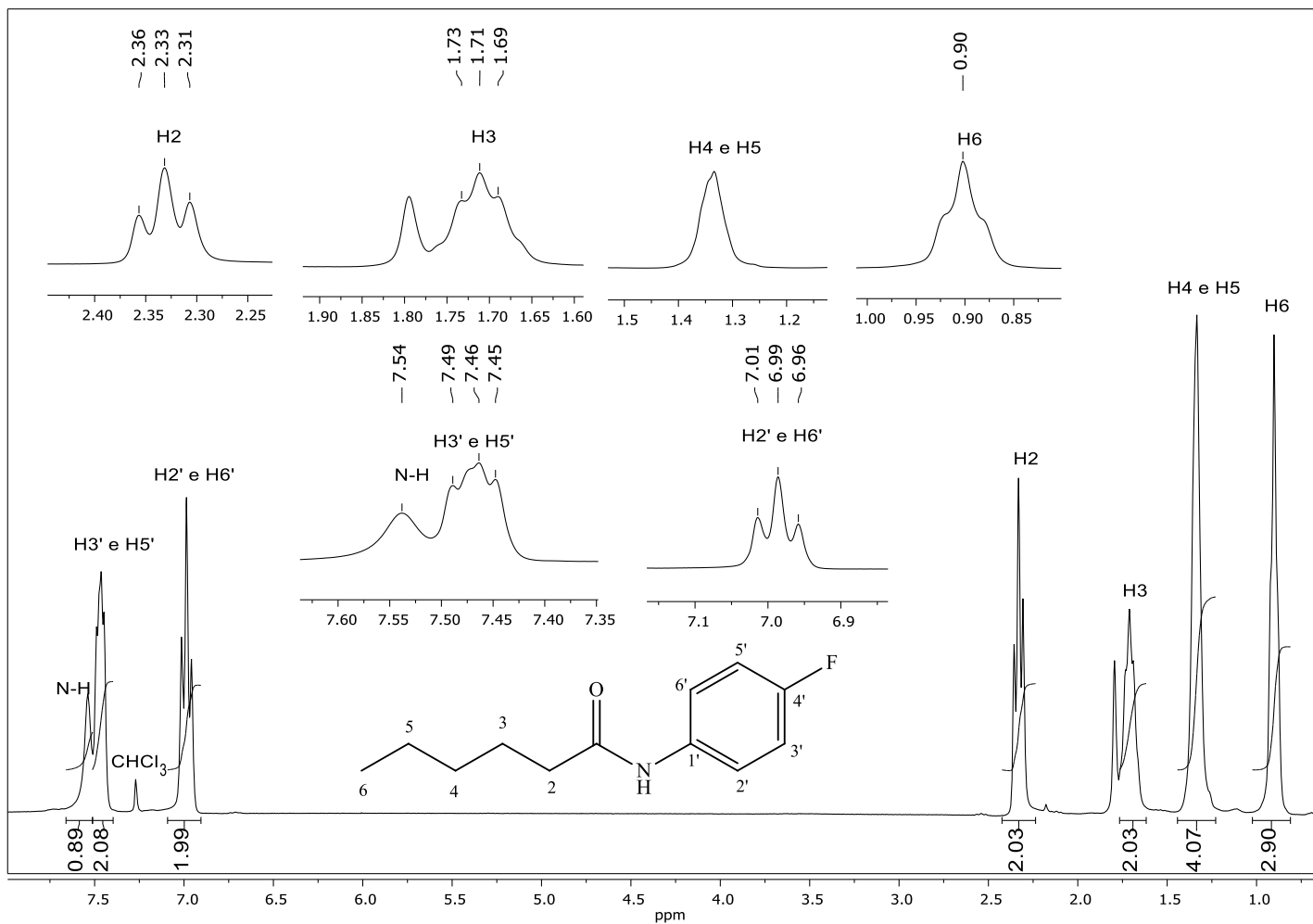


Figura 119 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$  ppm) do composto [18].

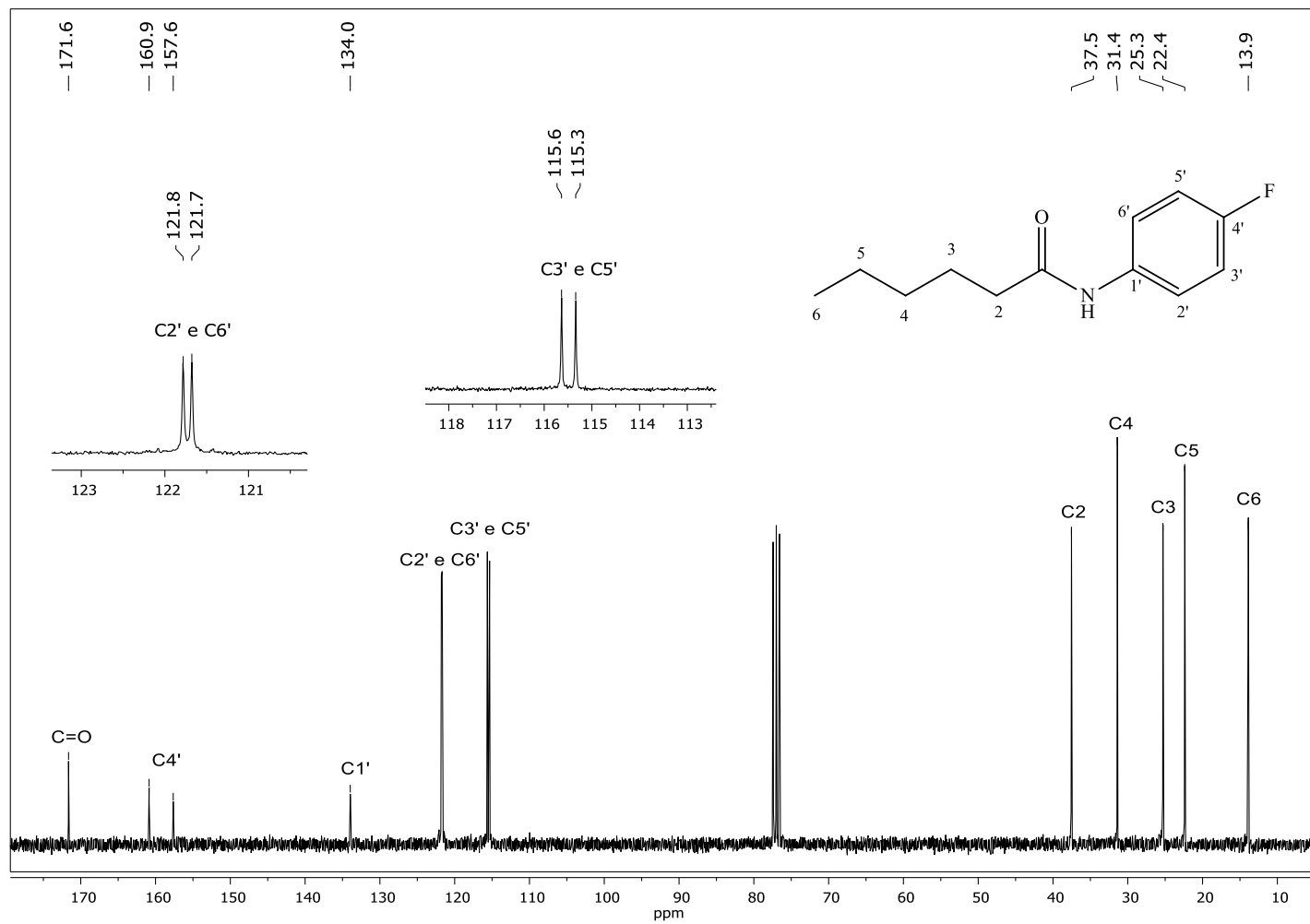


Figura 120 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [18].

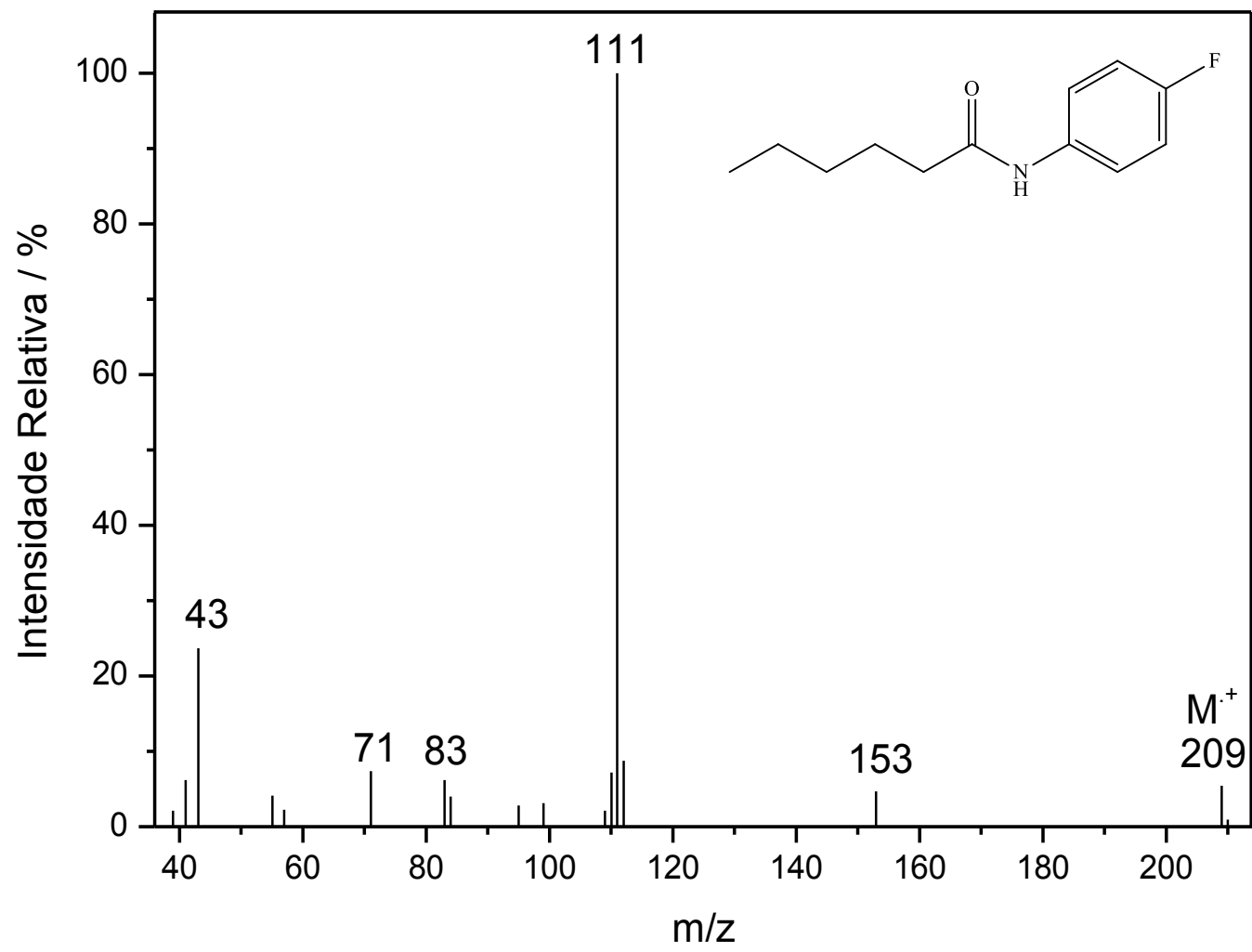


Figura 121 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [18].

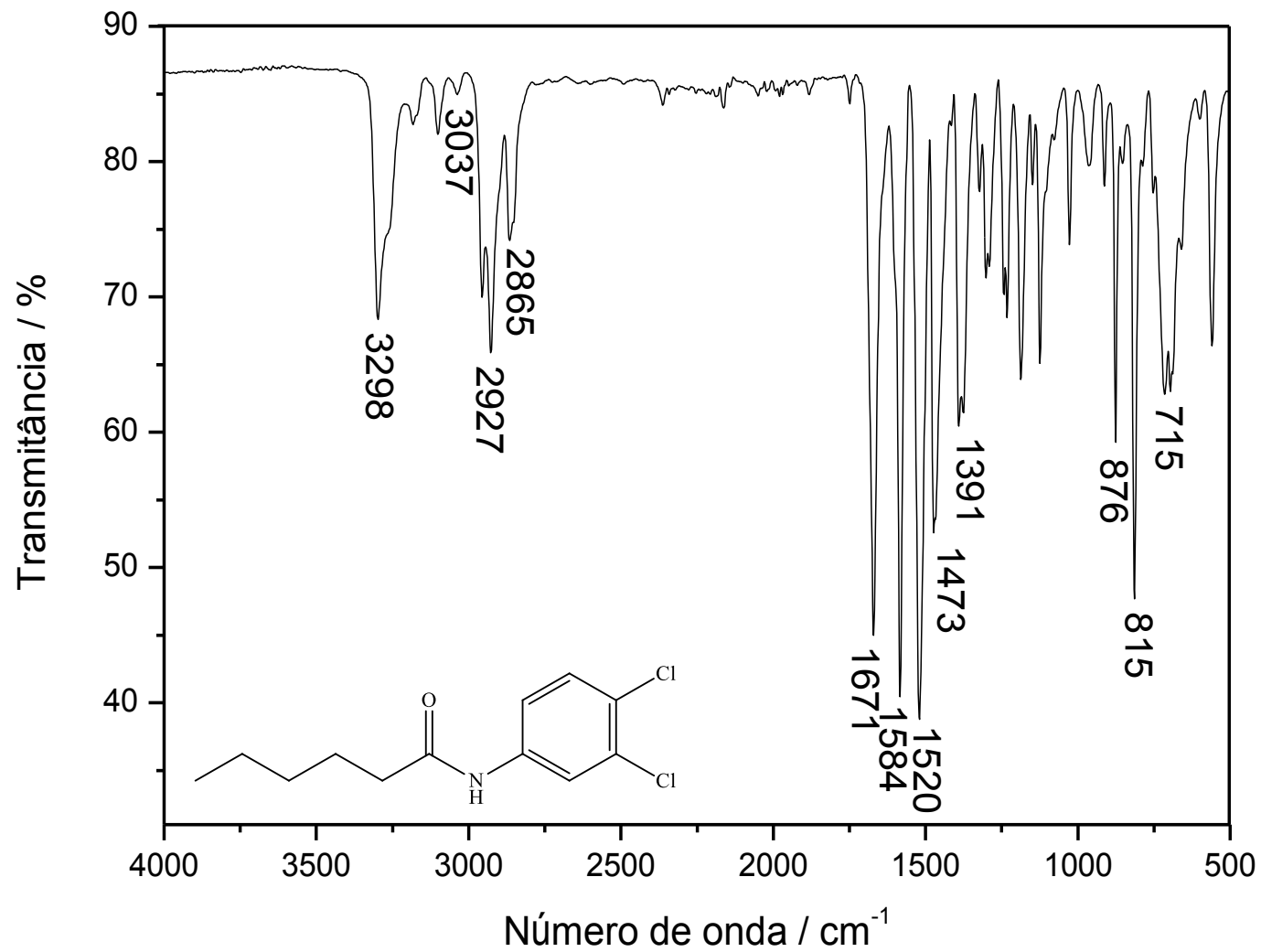


Figura 122 - Espectro no IV (ATR) do composto [19].



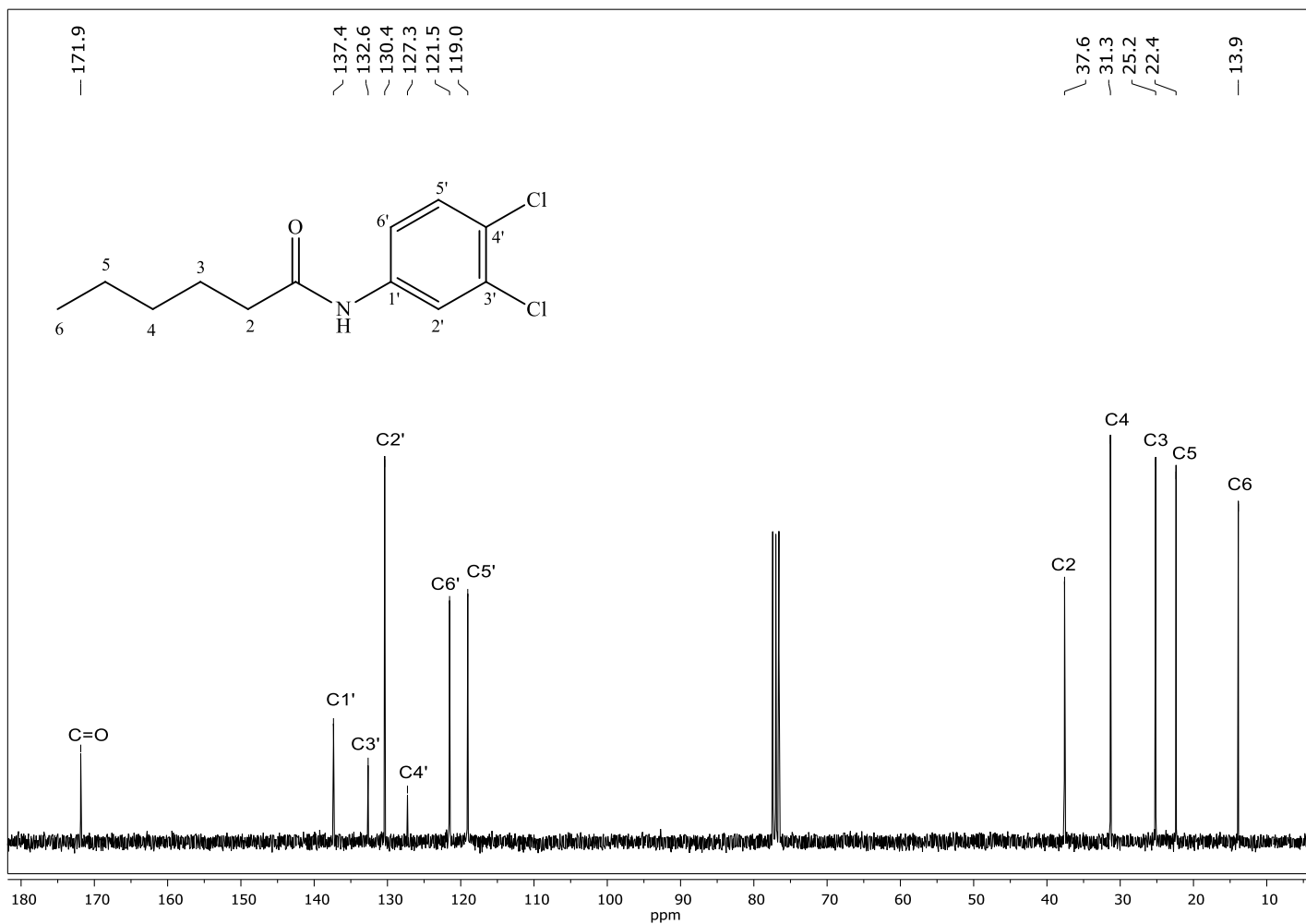


Figura 124 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,0 ppm) do composto [19].

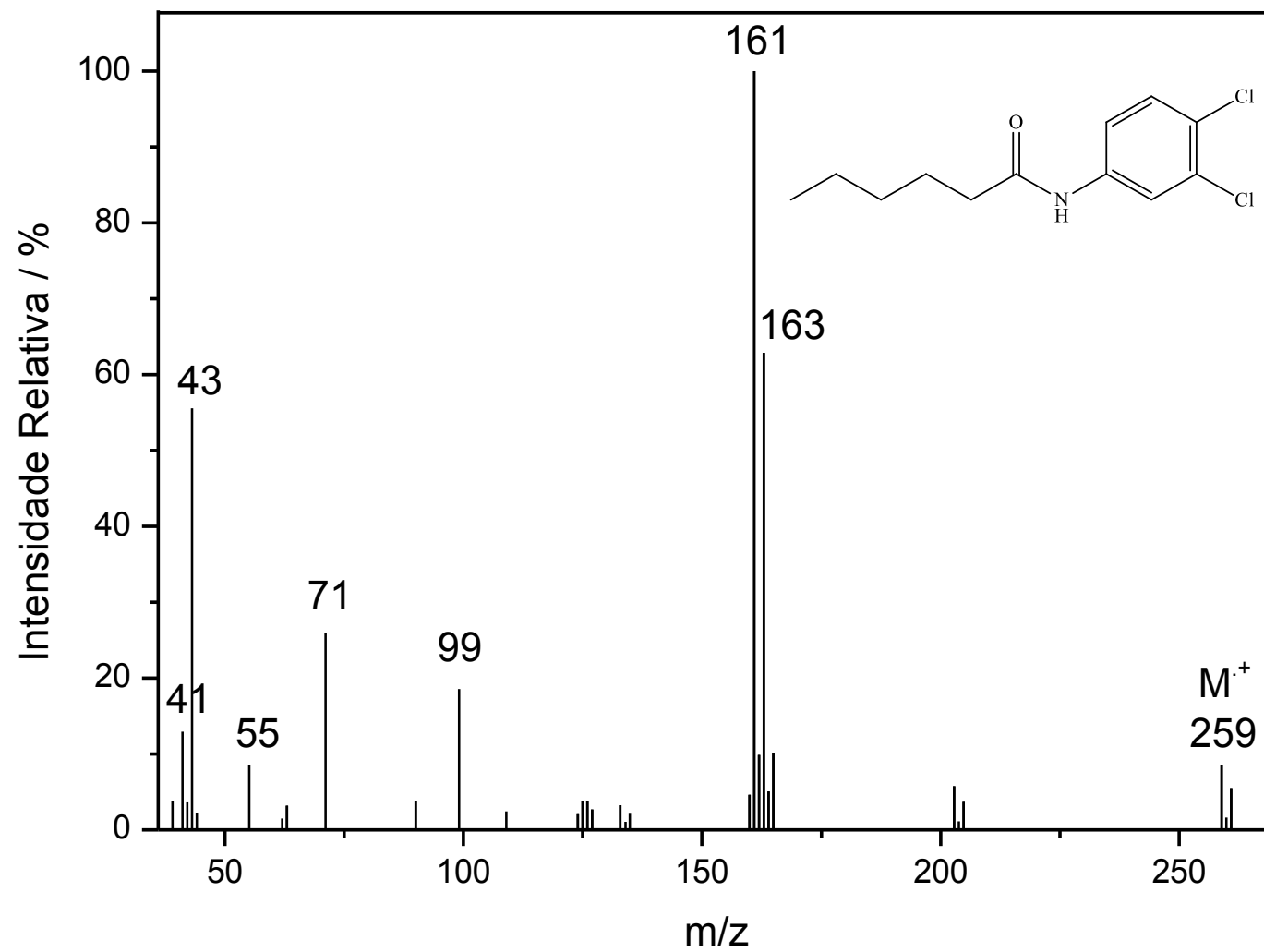


Figura 125 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto [19].