

ALEX RAMOS DE AGUIAR

**SÍNTESE DE AMIDAS A PARTIR DO D-MANITOL E DO ÁCIDO
SÓRBICO, CÁLCULO TEÓRICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
INSETICIDA**

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2018

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

T

A282s
2018

Aguiar, Alex Ramos de, 1986-

Síntese de amidas a partir do D-manitol e do ácido sórbico,
cálculo teórico e avaliação da atividade inseticida / Alex Ramos
de Aguiar. – Viçosa, MG, 2018.

xix, 173 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Amidas - Síntese. 2. Síntese orgânica. 3. Inseticidas.
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química.
Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547.042

ALEX RAMOS DE AGUIAR

**SÍNTESE DE AMIDAS A PARTIR DO D-MANITOL E DO ÁCIDO
SÓRBICO, CÁLCULO TEÓRICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
INSETICIDA**

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

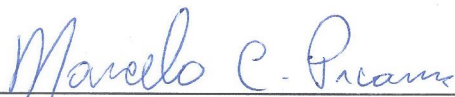
APROVADA: 20 de julho de 2018.



Antônio Jacinto Demuner



Vânia Maria Teixeira Carneiro



Marcelo Coutinho Picanço



Patrícia Fontes Pinheiro



Elson Santiago de Alvarenga
(Orientador)

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

AGRADECIMENTOS

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

Aos meus pais José Alves e Maria Luiza, a minha irmã Dayane, por todo carinho, compreensão e apoio.

A minha namorada Bianca, por todo companheirismo, amparo e paciência.

Aos amigos de Guará, que acompanharam essa trajetória e sempre torceram pelo meu sucesso.

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

À Universidade Federal de Viçosa, ao Departamento de Química pela oportunidade de realização deste trabalho.

Agradeço aos colegas e amigos do LASA. Em especial, Fernanda, Gabriella, Suélen, Dayane, Bryan, Tássia, Lucas, Simone, Dayana, Guilherme, Júnio e Danielle pela ajuda e boa convivência.

Aos técnicos do Departamento de Química por toda atenção e dedicação. Em especial, José Luiz e Cristiane pela amizade e disponibilidade.

Ao pessoal do Departamento de Entomologia da UFV, em especial, Eliete, Elizeu que sempre tiveram boa vontade e atenção nos ensaios biológicos. Ao Professor Marcelo Picanço, por todas as sugestões, ensinamentos e incentivo.

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ESQUEMAS	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS	xv
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xviii
INTRODUÇÃO GERAL	1
1. Agricultura brasileira e o uso de agroquímicos.....	1
2. Contexto histórico dos inseticidas	1
3. Amidas e suas atividades biológicas.....	3
4. A química computacional.....	5
5. REFERÊNCIAS.....	8
CAPÍTULO 1	11
ABSTRACT	11
RESUMO	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. EXPERIMENTAL	14
2.1 Procedimento geral.....	14
2.2 Síntese dos epóxidos.....	14
2.2.1 Dados referentes aos epóxidos [2a-2g].....	15
2.2.1.1 (<i>E</i>)- <i>N</i> -metil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2a].....	15
2.2.1.2 (<i>E</i>)- <i>N</i> -etil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2b].....	16
2.2.1.3 (<i>E</i>)- <i>N</i> -propil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2c].....	17
2.2.1.4 (<i>E</i>)- <i>N</i> -isopropil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2d]..	17
2.2.1.5 (<i>E</i>)- <i>N</i> -butil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2e].....	18
2.2.1.6 (<i>E</i>)- <i>N</i> -isobutil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2f]....	18
2.2.1.7 (<i>E</i>)- <i>N</i> -hexil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2g].....	19

2.3.1 Cálculo dos deslocamentos químicos RMN de ^{13}C	20
2.3.2 Cálculo de espectroscopia no infravermelho e raman.....	20
2.3.3 Mapa do potencial de ionização local.....	21
2.3.4 Cálculo do estado de transição.....	21
2.3.5 Energia de ativação.....	21
2.3.6 Energia da reação.....	22
3. RESULTADOS.....	22
3.1 Atribuições vibracionais.....	31
3.1.1 Vibrações do grupo amida.....	31
3.1.2 Vibrações de alceno.....	34
3.1.3 Outras vibrações C–H.....	34
4. CONCLUSÃO	35
5. REFERÊNCIAS	35
CAPÍTULO 2	39
ABSTRACT.....	39
RESUMO.....	39
1. INTRODUÇÃO	40
2. MATERIAL E MÉTODOS	41
2.1 Geral.....	41
2.1.1 Preparação do ílideo metoxycarboniletileno(trifenil)fosforano.....	42
2.1.2 Síntese de 1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno-D-manitol (2).....	42
2.1.3 Síntese do 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-D-gliceraldeído (3).....	43
2.1.4 Síntese dos isômeros (<i>S</i>)-(<i>Z</i>)-4,5- <i>O</i> -isopropilidenopent-2-enoato de metila (4- <i>Z</i>) e (<i>S</i>)-(<i>E</i>)-4,5- <i>O</i> -isopropilidenopent-2-enoato de metila (5- <i>E</i>).....	44
2.1.5 Síntese das amidas [8a-8n].....	44
2.1.6 Dados referentes as amidas sintetizadas [8a-8n].....	46
2.1.6.1 (2 <i>Z</i>)- <i>N</i> -etil-3-[(4 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8a].....	46
2.1.6.2 (2 <i>Z</i>)- <i>N</i> -propil-3-[(4 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8b].....	47
2.1.6.3 (2 <i>Z</i>)- <i>N</i> -isopropil-3-[(4 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8c].....	48

2.1.6.4 (2Z)-N-butyl-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8d].....	48
2.1.6.5 (2Z)-N-isobutyl-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8e].....	49
2.1.6.6 (2Z)-N-tert-butyl-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8f].....	50
2.1.6.7 (2Z)-N-pentil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8g].....	50
2.1.6.8 (2Z)-N-hexil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8h].....	51
2.1.6.9 (2Z)-N,N-dietil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8i].....	52
2.1.6.10 (2Z)-N,N-diisopropil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8j].....	52
2.1.6.11 (2Z)-N, N-pirrolidina-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8k].....	53
2.1.6.12 (2Z)-N, N-piperidina-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8l].....	54
2.1.6.13 (2Z)-N-cicloexil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8m].....	54
2.1.6.14 (2Z)-N-(pirrolidin-1-il)etil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida (8n).....	55
2.2 Bioensaios.....	56
2.2.1 Bioensaio de triagem.....	56
2.2.2 Bioensaio de curva dose-mortalidade.....	57
2.2.3 Bioensaio de tempo-mortalidade.....	57
2.3 Bioensaio de fitotoxicidade.....	57
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	58
3.1 Síntese.....	58
3.2 Toxicidade para <i>R. dominica</i>	64
3.3 Fitotoxicidade.....	67
3.4 Discussão sobre a toxicidade para <i>R. dominica</i>	68
4. CONCLUSÃO.....	69
5. REFERÊNCIAS.....	69
CAPÍTULO 3.....	74

1. CAMPO DA INVENÇÃO.....	74
2. ESTADO DA TÉCNICA.....	74
3. DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO.....	79
3.1 Síntese do éster (<i>S</i>)-(<i>Z</i>)-4,5- <i>O</i> -isopropilidenopent-2-enoato de etila.....	79
3.2 Síntese e caracterização das amidas (i, ii e iii).....	79
3.2.1 Dados espectroscópicos das amidas (i, ii e iii).....	80
4. FORMULAÇÃO.....	82
5. ENSAIO BIOLÓGICO.....	82
5.1 Toxicidade das amidas.....	82
6. CONCLUSÃO.....	85
7. REFERÊNCIAS.....	86
ANEXO CAPÍTULO 1.....	88
ANEXO CAPÍTULO 2.....	117

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1: Síntese dos epóxidos 2a-g derivados das dienamidas 1a-g	15
Tabela 2: Frequências vibracionais calculadas, frequências experimentais e suas atribuições utilizando as técnicas espectroscópicas raman e infravermelho para o epóxido (<i>E</i>)- <i>N</i> -hexil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida (2g).....	30
Tabela 3: Condições de reação para a síntese das amidas 8a-8n	46
Tabela 4: Curvas dose-mortalidade das amidas mais ativas e Bifentrina [®] (controle positivo) para adultos de <i>Rhyzopertha dominica</i> 48 horas após aplicação.....	66
Tabela 5: Mortalidade média na dose inicial de 10 µg/mg (<i>Tuta absoluta</i>) após 48 horas de aplicação.....	83
Tabela 6: Mortalidade média na dose inicial de 10 µg/mg (<i>Rhyzopertha dominica</i>) após 48 horas de aplicação.....	84
Tabela 7: Inclinação das curvas dose-mortalidade das substâncias mais ativas para larvas de segundo instar de <i>Tuta absoluta</i> , 48 horas após aplicação tópica.....	85
Tabela 8: Inclinação das curvas dose-mortalidade das substâncias mais ativas para o besouro <i>Rhyzopertha dominica</i> , 48 horas após aplicação tópica.....	86

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1: Piretrinas presentes no extrato de plantas das flores de <i>Chrysanthemum sp</i>	2
Figura 2: Estrutura de alguns compostos de origem natural usados como inseticida.....	2
Figura 3: Exemplos de inseticidas sintéticos obtidos a partir de 1930.....	3
Figura 4: Estrutura da piperina.....	3
Figura 5: Estruturas das amidas mais ativas derivadas do ácido diacetil-tartárico.....	4
Figura 6: Dienamidas mais ativas contra a <i>Ascia monuste</i>	5
Figura 7: Anilidas com atividade fitotóxica.....	5
Figura 8: Estruturas das fitalidas elucidadas por cálculos DFT e RMN.....	6
Figura 9: Estruturas possíveis das isobenzofuranonas 4 e 5.....	7
Figura 10: Estruturas dos epóxidos 9 e 10 elucidados por cálculos DFT e RMN.....	8
Figura 11: Estrutura do composto 4-fluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-4-nitrofenil)benzamida.....	13
Figura 12: Estrutura da monocrotalina.....	13
Figura 13: Energia reacional para a síntese de (<i>E</i>)- <i>N</i> -hexil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida (2g) com ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico.....	25
Figura 14: Energia reacional para a síntese de (<i>trans</i>)- <i>N</i> -hexil-3-((<i>E</i>)-prop-1-en-1-il)oxirano-2-carboxamida (2g') com ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico.....	26
Figura 15: Energia de ativação para a síntese do epóxido (<i>E</i>)- <i>N</i> -hexil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il) prop-2-enamida (2g) com ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico.....	27
Figura 16: Energia de ativação para o epóxido (<i>trans</i>)- <i>N</i> -hexil-3-((<i>E</i>)-prop-1-en-1-il)oxirano-2-carboxamida (2g') com ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico.....	27
Figura 17: Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C, experimental (cor vermelha) e calculado (cor preta) para o epóxido 2g (A) e epóxido 2g' (B).....	28
Figura 18: Espectros experimentais de IV e Raman do epóxido 2g . A linha de base para ambos os espectros foi ajustada e as intensidades dos picos foram normalizadas.....	32
Figura 19: Espectros IV experimental (cor vermelha) e calculado (cor preta) do epóxido 2g . Figura montada com o auxílio do software Origin 8.0.....	33
Figura 20: Espectros Raman experimental (cor vermelha) e calculado (cor preta) do epóxido 2g . Figura montada com o auxílio do software Origin 8.0.....	34
Figura 21: Estrutura química do inseticida comercial Bifentrina®.....	57
Figura 22: Estrutura química do herbicida comercial Dual®	58

Figura 23: Adição conjugada de aminas a 4-Z e 5-E	60
Figura 24: Espectro no infravermelho da amida [8a]	61
Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida (2Z)-N-etil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8a]	62
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida (2Z)-N-etil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8a]	63
Figura 27: Espectro de massas da amida [8a]	64
Figura 28: Mecanismo de fragmentação da perda de uma radical metila da amida (2Z)-N-etil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8a]	64
Figura 29: Mortalidade (média $\pm$ erro padrão) de adultos de <i>Rhyzopertha dominica</i> tratados topicamente com quatorze amidas sintetizadas e Bifentrina [®] (controle positivo) na dose de 44,05 mmol.g ⁻¹	65
Figura 30: Toxicidade das amidas 8i , 8j e o controle positivo Bifentrina [®] contra adultos de <i>Rhyzopertha dominica</i> 48 h após a aplicação.....	66
Figura 31: Curvas de sobrevida e TL ₅₀ (tempos letais medianos) de adultos de <i>Rhyzopertha dominica</i> tratados com o DL ₉₀ das amidas 8i e 8j	67
Figura 32: Efeitos de crescimento (média $\pm$ desvio padrão) dos compostos 8i e 8j em sementes de trigo <i>Triticum sativum</i> . Os valores são expressos como diferença percentual do controle. Dual [®]	68
Figura 33: Epoxiamidas quirais obtidas a partir de amidas derivadas do D-manitol.....	76
Figura 34: Estrutura das amidas com atividade inseticida contra a lagarta-praga de hortaliças <i>T. absoluta</i> e seletivas contra o inimigo natural <i>Solenopsis saevissima</i>	77
Figura 35: Estrutura das amidas derivadas do ácido sórbico com atividade inseticida contra a lagarta-praga de hortaliças <i>D. hyalinata</i> e seletivas contra o inimigo natural <i>Solenopsis saevissima</i>	77
Figura 36: Estrutura dos ésteres com atividade inseticida contra <i>T. absoluta</i> , <i>D. hyalinata</i> e <i>Ascia monuste</i>	78
Figura 37: Curva dose-mortalidade da amida (I) e (II) para lagartas de segundo ínstar <i>T. Absoluta</i>	84
Figura 38: Curva dose-mortalidade das amidas (II) e (III) para besouros <i>R. Dominica</i>	85
Figura 39: Espectro no infravermelho amida [2a]	90
Figura 40: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [2a]	91
Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [2a]	92
Figura 42: Espectro de massas da amida [2a]	93

Figura 43: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2b].....	94
Figura 44: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [2b].....	95
Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [2b].....	96
Figura 46: Espectro de massas da amida [2b].....	97
Figura 47: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2c].....	98
Figura 48: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [2c].....	99
Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [2c].....	100
Figura 50: Espectro de massas da amida [2c].....	101
Figura 51: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2d].....	102
Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [2d].....	103
Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [2d].....	104
Figura 54: Espectro de massas da amida [2d].....	105
Figura 55: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2e].....	106
Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [2e].....	107
Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [2e].....	108
Figura 58: Espectro de massas da amida [2e].....	109
Figura 59: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2f].....	110
Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [2f].....	111
Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [2f].....	112
Figura 62: Espectro de massas da amida [2f].....	113
Figura 63: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2g].....	114
Figura 64: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [2g].....	115
Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [2g].....	116
Figura 66: Espectro de massas da amida [2g].....	117
Figura 67: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8a].....	119
Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8a].....	120
Figura 69: Espectro de massas da amida [8a].....	121
Figura 70: Espectro no infravermelho da amida [8a].....	122
Figura 71: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8b].....	123
Figura 72: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8b].....	124
Figura 73: Espectro de massas da amida [8b].....	125
Figura 74: Espectro no infravermelho da amida [8b].....	126
Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8b].....	127
Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8c].....	128
Figura 77: Espectro de massas da amida [8c].....	129

Figura 78: Espectro no infravermelho da amida [8c].....	130
Figura 79: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8d].....	131
Figura 80: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8d].....	132
Figura 81: Espectro de massas da amida [8d].....	133
Figura 82: Espectro no infravermelho da amida [8d].....	134
Figura 83: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8e].....	135
Figura 84: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8e].....	136
Figura 85: Espectro de massas da amida [8e].....	137
Figura 86: Espectro no infravermelho da amida [8e].....	138
Figura 87: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8f].....	139
Figura 88: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8f].....	140
Figura 89: Espectro de massas da amida [8f].....	141
Figura 90: Espectro no infravermelho da amida [8f].....	142
Figura 91: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8g].....	143
Figura 92: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8g].....	144
Figura 93: Espectro de massas da amida [8g].....	145
Figura 94: Espectro no infravermelho da amida [8g].....	146
Figura 95: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8h].....	147
Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8h].....	148
Figura 97: Espectro de massas da amida [8h].....	149
Figura 98: Espectro no infravermelho da amida [8h].....	150
Figura 99: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8i].....	151
Figura 100: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8i].....	152
Figura 101: Espectro de massas da amida [8i].....	153
Figura 102: Espectro no infravermelho da amida [8i].....	154
Figura 103: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8j].....	155
Figura 104: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8j].....	156
Figura 105: Espectro de massas da amida [8j].....	157
Figura 106: Espectro no infravermelho da amida [8j].....	158
Figura 107: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8k].....	159
Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8k].....	160
Figura 109: Espectro de massas da amida [8k].....	161
Figura 110: Espectro no infravermelho da amida [8k].....	162
Figura 111: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8l].....	163
Figura 112: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8l].....	164

Figura 113: Espectro de massas da amida [8l]	165
Figura 114: Espectro no infravermelho da amida [8l]	166
Figura 115: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8m]	167
Figura 116: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8m]	168
Figura 117: Espectro de massas da amida [8m]	169
Figura 118: Espectro no infravermelho da amida [8m]	170
Figura 119: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8n]	171
Figura 120: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8n]	172
Figura 121: Espectro de massas da amida [8n]	173
Figura 122: Espectro no infravermelho da amida [8n]	174

LISTA DE ESQUEMAS

Página

Esquema 1: Epoxidação do composto (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)- <i>N</i> -hexil-hexa-2,4-dienamida (1g).....	23
Esquema 2: Síntese de (<i>E</i>)- <i>N</i> -hexil-3-(<i>trans</i> -3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida (2g) e estrutura do epóxido (<i>trans</i>)- <i>N</i> -hexil-3-((<i>E</i>)-prop-1-en-1-il)oxirano-2-carboxamida (2g'). Os estados de transição para 2g e 2g' também são apresentados.....	24
Esquema 3: Reagentes e condições reacionais: (a) acetona anidra, ZnCl ₂ ; (b) NaIO ₄ , diclorometano, Na ₂ CO ₃ ; (c) ilídeo (H ₃ CCH ₂ O ₂ CCHPh ₃), CH ₃ OH; (d) NaOH, CH ₃ OH, ácido cítrico; (e) diclorometano anidro, cloroformiato de metila, trietilamina em N ₂ ; (f) Amina.....	45
Esquema 4: Etapas sintéticas para a obtenção de amidas quirais com geometria <i>trans</i> (5) e <i>cis</i> (6) derivadas do carboidrato D-manitol.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS

δ	deslocamento químico
ν	número de onda
λ	comprimento de onda
AMCPB	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
CDCl_3	clorofórmio deuterado
CCD	cromatografia em camada delgada
CG	cromatografia gasosa
DL	dose letal
DFT	<i>Density Functional Theory</i> - Teoria do Funcional da densidade
DCM	Diclorometano
d	duplete
dd	duplo duplete
dt	duplo tripleto
EM	espectrometria de massas
Ha	hidrogênio na posição axial
Hb	hidrogênio na posição equatorial
Hz	hertz
IV	Infravermelho
J	constante de acoplamento escalar
m/z	razão massa/carga
m	multiplete
q	quarteto
sext	sexteto
Rf	fator de retenção
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	simpleto
t	tripleto
Tf	temperatura de fusão
eV	elétron-volt
TL	tempo letal
v/v	volume/volume

RESUMO

AGUIAR, Alex Ramos de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2018. **Síntese de amidas a partir do D-manitol e do ácido sórbico, cálculo teórico e avaliação da atividade inseticida.** Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Coorientadora: Célia Regina Alvares Maltha.

Amidas e seus derivados compõem uma classe de compostos que vem se destacando devido a grande variedade de atividades biológicas, principalmente, atividade inseticida. O objetivo do presente trabalho foi sintetizar novas amidas e alguns de seus derivados a fim de avaliar a toxicidade frente a insetos-praga. A reação de epoxidação entre as dienamidas e o ácido *meta*-cloroperbenzóico, levou à formação de sete epóxidos, com rendimentos que variaram de 46-64%. Os compostos sintetizados foram completamente caracterizados por espectrometria de massas, espectroscopia no IV e espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C . Adicionalmente, cálculos computacionais (DFT) foram utilizados para a confirmação estrutural do composto (*trans*)-*N*-hexil-3-((*E*)-prop-1-en-1-il)oxirano-2-carboxamida a fim de realizar um estudo experimental/teórico utilizando técnicas espectroscópicas. Para obtenção das amidas quirais, a reação entre o éster (*S*)-(*Z*)-4,5-*O*-isopropilidenopent-2-enoato de metila (**4-Z**) com aminas, levando à formação de quatorze amidas quirais, com rendimentos que variaram de 45-65%. As amidas quirais também foram caracterizadas por espectrometria de massas, espectroscopia no IV e espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C . Por meio de ensaios biológicos, avaliou-se a atividade inseticida das amidas quirais sobre os insetos *Tuta absoluta* e *Rhyzopertha dominica*. Os compostos mais ativos para *T. absoluta* foram (2*Z*)-*N*-butil-3-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida (**8d**) e (2*Z*)-*N,N*-diisopropil-3-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida (**8i**), já para *R. dominica* os compostos apresentaram maior atividade foram (2*Z*)-*N,N*-diisopropil-3-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida (**8i**) e (2*Z*)-*N,N*-dietil-3-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida (**8j**). Posteriormente as doses letais (DL_{50} e DL_{90}), que são responsáveis pela morte de 50 e 90% da população foram estimadas. Para o inseto *R. dominica* um estudo mais aprofundado foi feito avaliando a mortalidade contra *Rhyzopertha dominica* e a fitotoxicidade para sementes de trigo (*Triticum sativum*). As amidas **8i** e **8j** causaram 100 e 87% de mortalidade, respectivamente, para *R. dominica*, esses valores são superiores ao padrão de eficiência Bifentrina®. A amida **8i** apresentou toxicidade de ($\text{DL}_{50} = 27,98 \mu\text{mol g}^{-1}$) e tempo letal de ($\text{TL}_{50} = 22$ horas), já amida **8j** apresentou toxicidade de ($\text{DL}_{50} = 29,37 \mu\text{mol g}^{-1}$) e tempo letal de ($\text{TL}_{50} = 19$ horas) contra *R. dominica*.

As amidas **8i** e **8j** inibiram menos de 44% do crescimento do trigo. Assim, as amidas **8i** e **8j** foram eficientes no controle de *R. dominica* e não apresentaram fitotoxicidade considerável em relação às sementes de trigo. Os resultados encontrados indicam que as amidas e seus derivados são unidades estruturais promissoras para a descoberta de novos compostos com atividade inseticida.

ABSTRACT

AGUIAR, Alex Ramos de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July 2018. **Synthesis of amides from D-mannitol and sorbic acid, theoretical calculation and evaluation of insecticidal activity.** Advisor: Elson Santiago de Alvarenga. Co-Advisor: Célia Regina Alvares Maltha.

Amides and their derivatives make up a class of compounds that has been outstanding due to the great variety of biological activities, mainly, insecticidal activity. The objective of the present work was to synthesize new amides and some of their derivatives in order to evaluate the toxicity of insect pests. The epoxidation reaction between dienamides and *meta*-chloroperbenzoic acid led to the formation of seven epoxides in yields ranging from 46-64%. The synthesized compounds were completely characterized by mass spectrometry, IR spectroscopy and ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. In addition, computational calculations (DFT) were used for the structural confirmation of the (*trans*)-*N*-hexyl-3-((*E*)-prop-1-en-1-yl)oxirane-2-carboxamide compound (**2g**) in order to carry out an experimental / theoretical study using spectroscopic techniques. To obtain chiral amides, the reaction between (*S*)-(Z)-4,5-*O*-isopropylideneopent-2-enoate (**4-Z**) ester with amines, leading to the formation of fourteen chiral amides, with yields which ranged from 45-65%. Chiral amides were also characterized by mass spectrometry, IR spectroscopy and ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. The insecticidal activity of the chiral amides on the insects *Tuta absoluta* and *Rhyzopertha dominica* was evaluated by biological assays. The most active compounds for *T. absoluta* were (2Z)-*N*-butyl-3-[(4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl] prop-2-enamide (**8d**) and (2Z)-*N*, *N*-diisopropyl-3-[(4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl] prop-2-enamide (**8i**), whereas for *R. dominica* the compounds showed higher activity (2Z)-*N*, *N*-diisopropyl-3-[(4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl] prop-2-enamide (**8i**) and (2Z)-*N*, *N*-diethyl-3-[(4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl] prop-2-enamide (**8j**). The lethal doses (LD₅₀ and LD₉₀), which are responsible for the death of 50 and 90% of the population were estimated. For the *R. dominica* insect a more in-depth study was done evaluating the mortality against *R. dominica* and the phytotoxicity for wheat seeds (*Triticum sativum*). The amides **8i** and **8j** caused 100 and 87% mortality, respectively, for *R. dominica*, these values are higher than the Bifenthrin® efficiency standard. The amide **8i** showed a toxicity of (LD₅₀ = 27.98 $\mu\text{mol g}^{-1}$) and a lethal time of (LT₅₀ = 22 hours), whereas amide **8j** showed toxicity of (LD₅₀ = 29.37 $\mu\text{mol g}^{-1}$) LT₅₀ = 19 hours) against *R. dominica*. The amides **8i** and **8j** inhibited less than 44% of wheat growth.

Thus, amides **8i** and **8j** were efficient in controlling *R. dominica* and did not present considerable phytotoxicity in relation to wheat seeds. The results indicate that amides and their derivatives are promising structural units for the discovery of new compounds with insecticidal activity.

INTRODUÇÃO GERAL

1. Agricultura brasileira e o uso de agroquímicos

Segundo estimativas da Organização das Nações Unidas (ONU), a população mundial atingirá a marca de 10 bilhões de habitantes em 2050. Diante das evidências, entidades de cooperação (Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura - FAO, Associação Nacional de Defesa Vegetal - ANDEF, Associação Brasileira do Agronegócio - ABAG e Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - EMBRAPA) se mobilizaram para a idealização do projeto “DESAFIO 2050”, que apresenta como um dos seus objetivos, o aumento da capacidade produtiva do Brasil em 40% até 2050. Estudos da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO-ONU) revelam que 80% da produção de alimentos virão do uso de novas tecnologias (ANDEF, 2018). O aumento da produtividade agrícola brasileira sempre esteve atrelado, em grande parte, à introdução de novas tecnologias (SILVA e BOTELHO, 2014). Entre essas novas tecnologias destacam-se o aprimoramento de técnicas agrícolas, evolução do processo de mecanização, utilização de sementes geneticamente modificadas e o emprego de agroquímicos (FILHO, 2014). Dentre as diversas aplicações dos agroquímicos, destaca-se o uso de inseticidas.

2. Contexto histórico dos inseticidas

Pragas agrícolas interferem na vida das pessoas há milhares de anos. Ao longo de séculos, o homem sempre buscou alternativas de minimizar problemas na agricultura. Os métodos utilizados iam desde rituais religiosos até utilização de substâncias químicas (BRAIBANTE e ZAPPE, 2012).

Os primeiros estudos sistemáticos sobre a utilização de substâncias químicas no controle de pragas agrícolas começaram a partir da segunda metade do século XIX. As substâncias eram de origem inorgânica, como enxofre, cobre e cianeto (BARBOSA, 2004). Cabe destacar que esses compostos não eram seletivos e eram utilizados de forma “indiscriminada”, sendo necessário o uso de doses elevadas para obter o resultado esperado (STETTER e LIEB, 2000). Em 1865, aconteceu o grande marco com a descoberta do chamado “Verde de Paris” uma mistura de arsênio e cobre muito utilizada no combate da praga escaravelho da batata (BARBOSA, 2004).

Além de compostos inorgânicos, extratos vegetais também eram utilizados como meio de controlar pragas agrícolas. O primeiro relato foi através do uso da piretrina, extraída das flores de crisântemos (*Chrysanthemum sp.*). A piretrina era utilizada no combate de pragas na região do Cáucaso e norte do Irã em meados do século XVII (CORRÊA, 2007) (**Figura 1**).

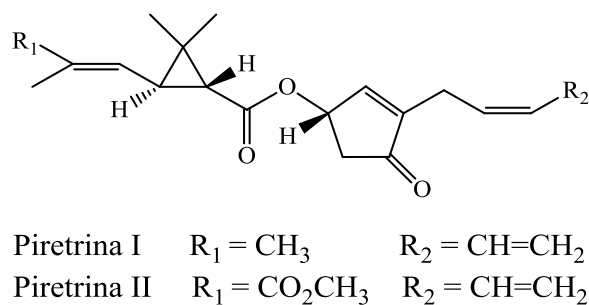


Figura 1: Piretrinas presentes no extrato de plantas das flores de *Chrysanthemum sp.*

Outros extratos de plantas, como a nicotina, derivada das folhas do tabaco (*Nicotiana tabacum* e *Nicotiana rustica*), e a rotenona, extraída de raízes do timbó (*Derris chinensis*) também eram utilizados como inseticida. Por exemplo, os franceses em 1690, utilizavam o extrato das folhas de tabaco para eliminar pulgões que atacavam o caule das plantas, porém, o princípio ativo só foi identificado em 1890, a partir dessa época, a nicotina passou a ser utilizada na forma de sulfato de nicotina como inseticida agrícola. (WARE, 2004 e CORRÊA, 2007) (**Figura 2**).

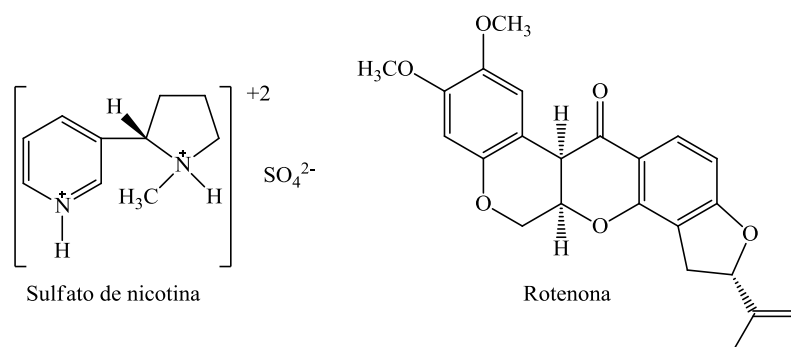


Figura 2: Estrutura de alguns compostos de origem natural usados como inseticidas.

O desenvolvimento de pesquisas envolvendo a síntese de agroquímicos voltada para o surgimento de novos inseticidas com maior seletividade teve início a partir de 1930 (STETTER e LIEB, 2000). Os primeiros resultados obtidos foram à descoberta de compostos simples a serem sintetizados e bastante efetivos, como, por exemplo, DDT e Paration (**Figura 3**).

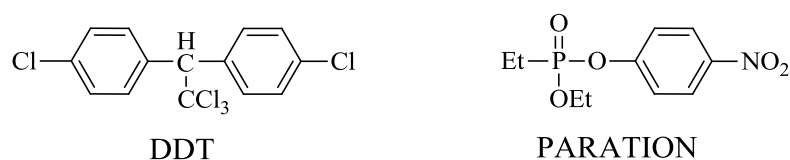


Figura 3 – Exemplos de inseticidas sintéticos obtidos a partir de 1930.

Esses primeiros produtos sintéticos motivaram a busca por novos agroquímicos, resultando na descoberta de uma grande variedade de compostos organofosforados e organoclorados com diferentes modos de ação (WARE, 2004). Com passar do tempo, as pesquisas foram se estendendo, e foram surgindo outras classes de inseticidas como, por exemplo, piretróides, carbamatos, tiocarbamatos, oxadiazinas, diamidas e entre outras, que são utilizadas até os dias de hoje.

Sabendo que o uso dos agroquímicos é uma ferramenta importante para uma produção eficiente e de qualidade, o seu uso de forma inadequada pode levar ao desenvolvimento e evolução dos mecanismos de resistência nas pragas, além de causar desequilíbrios ecológicos. Neste contexto, o desenvolvimento de pesquisas tem como principal objetivo buscar compostos que sejam mais eficientes, menos tóxicos e menos persistentes.

3. Amidas e suas atividades biológicas

As amidas possuem grande importância, sendo consideradas umas das funções orgânicas mais comuns na natureza, devido a sua presença em moléculas menores nos mais diversos metabólitos secundários (SHEN *et al.*, 2010). Como por exemplo, a piperina (**Figura 4**), uma amida aromática, sendo o principal constituinte da *pimenta-do-reino*, isoladas de frutos das espécies de *Piper* (PARMAR *et al.*, 1997).

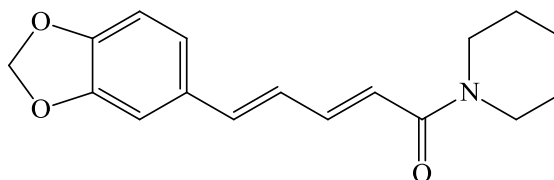


Figura 4: Estrutura da piperina.

Além de sua presença nos produtos naturais, as amidas estão presentes em mais de 25% de todos os fármacos existentes, mostrando que sua síntese é de extrema importância industrial e econômica (LANIGAN & SHEPPARD, 2013). Os principais

métodos para obtenção das amidas são relatados através de reações de aminas com cloretos de ácidos, com anidridos, com ésteres, entre outros (WU *et al.*, 2014). As amidas de origem natural ou sintética são amplamente relatadas na literatura, além de apresentarem vasta gama de atividades biológicas. Alguns trabalhos na literatura associam a síntese de amidas com principalmente as atividades antibacteriana, inseticida e herbicida.

Malik *et al.*, (2013), relataram a síntese e atividade biológica de seis amidas derivadas do ácido diacetil-tartárico. Os resultados demonstraram que o composto (1) apresentou atividade relevante frente às bactérias *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* e os compostos (2) e (3) inibiram completamente a germinação de sementes de canola (Figura 5).

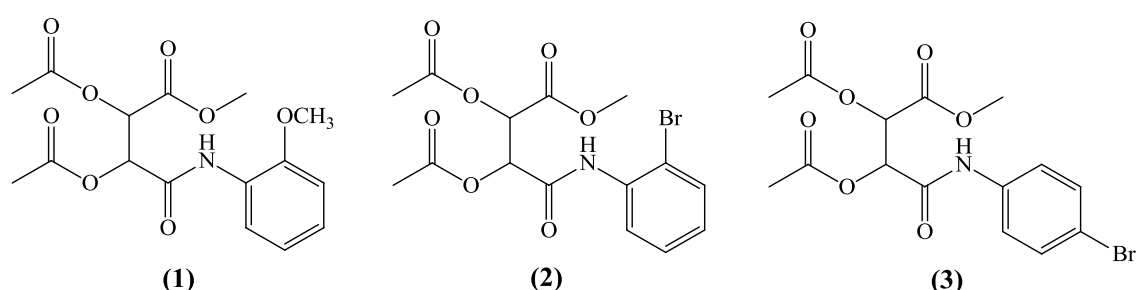


Figura 5 – Estruturas das amidas mais ativas derivadas do ácido diacetil-tartárico.

Em um estudo mais recente, LOPES *et al.* (2018), relataram a síntese e avaliação da atividade inseticida de amidas derivadas do ácido (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienóico contra o curuquerê da couve *Ascia monuste*, praga de grande importância para culturas como alface (*Lactuca sativa*) e couve (*Brassica oleracea*). Também foi feita avaliação sobre a seletividade do inimigo natural *Solenopsis saevissima* e o polinizador *Tetragonisca angustula*. Os resultados apresentados mostram que as amidas (4) e (5) causaram mortalidade de 96 e 93%, respectivamente, para a praga e não foram prejudiciais ao predador e o polinizador (Figura 6).

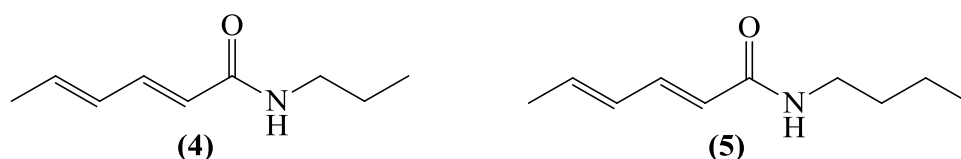


Figura 6 – Dienamidas mais ativas contra a *Ascia monuste*.

Em outro trabalho, Sartori *et al.* (2018), relataram a síntese e atividade herbicida de dezoito anilidas por reações do tipo “one-pot”. Estudos de simulação computacional também foram feitos a fim de identificar os alvos enzimáticos. Os resultados mostraram que as anilidas (6), (7), (8) e (9) (**Figura 7**), apresentaram boa atividade inibitória da parte aérea e radicular, apresentando resultados superior ao controle positivo (Dual®). De acordo com estudos de simulação computacional, a enzima Histona desacetilase era o provável alvo enzimático das anilidas mais tóxicas. A afinidade das anilidas com os sítios de ligação dessa enzima foram iguais ou superiores às calculadas para seus inibidores.

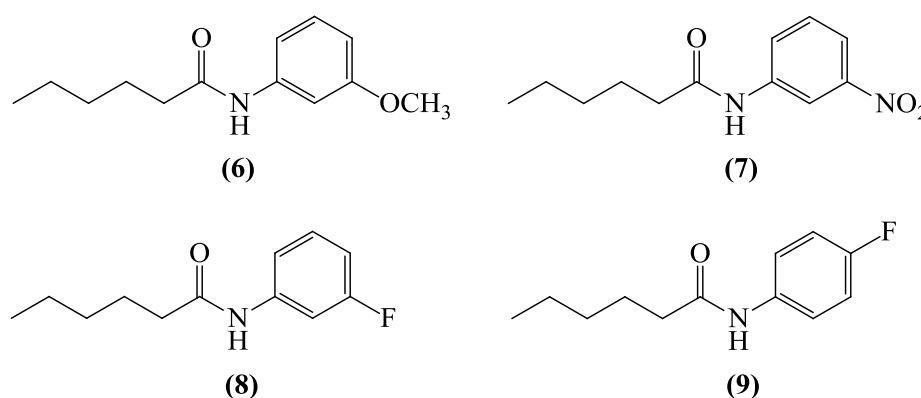


Figura 7 – Anilidas com atividade fitotóxica.

4. A química computacional

A química orgânica sempre foi uma ciência experimental, ou seja, nenhum composto podia ser investigado se não fosse sintetizado ou encontrado na natureza (CLARK, 1985). A partir do momento que os métodos espectrométricos (espectrometria de massas – EM, espectroscopia no infravermelho – IV, no ultravioleta – UV e ressonância magnética nuclear – RMN) se fortaleceram, a química computacional começou a ser estruturada, permitindo maior precisão e confiabilidade na elucidação de estruturas. O desenvolvimento de plataformas que permitiam automatizar processos de elucidação estrutural de compostos orgânicos era aplicado utilizando computadores.

Após os resultados bem sucedidos e com o rápido desenvolvimento de diferentes técnicas computacionais, foram criadas condições para a evolução e o aperfeiçoamento das técnicas que pudessem auxiliar o químico na elucidação estrutural de compostos

orgânicos (STEFANI *et al.*, 2007). Nesse contexto, a química computacional tem como objetivo auxiliar o químico a resolver algum problema com o auxílio de um computador. Diante da diversidade de aplicação biológica das amidas entre outros compostos, o entendimento conformacional e também de aspectos relacionados a mecanismos de reações químicas, como energias de reação e de ativação, além da obtenção de estados de transição e o potencial de ionização, se torna necessário para a elucidação de compostos.

Resultados interessantes na elucidação estrutural, aplicando a química computacional foram obtidos pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV. Os trabalhos desenvolvidos serão apresentados a seguir.

Resende *et al.* (2015), descreveram a síntese e atribuição esteroquímica de ftalídeos resultante da reação de Diels-Alder entre 5-isopropoxifuran-2-(5*H*)-ona e o ciclopentadieno. Os adutos *anti-endo* (majoritário), *anti-exo* e *sin-endo* (**Figura 8**), foram isolados e elucidados por espectroscopia de RMN. Os deslocamentos químicos para cada isômero foram calculados usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p). A adequação entre os deslocamentos químicos experimentais e teóricos foram avaliados comparando os erros absolutos médios e aplicando a metodologia de probabilidade DP4.

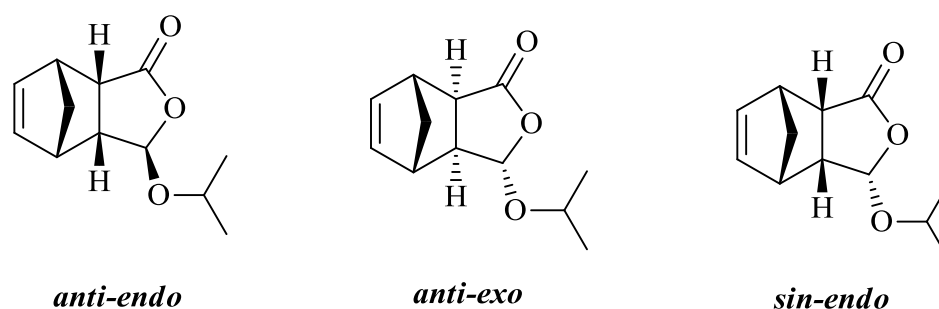


Figura 8 – Estruturas das ftalidas elucidadas por cálculos DFT e RMN.

Em outro trabalho, Teixeira *et al.* (2016) relataram a síntese e investigação estrutural de isobenzofuranonas (**10**) e (**11**) (**Figura 9**), com potencial inseticida. Os autores fizeram uma análise inicial dos espectros de RMN dos compostos previstos e dois produtos imprevistos na reação. De acordo com os resultados, não foi possível caracterizar os dois produtos imprevistos na reação pelos dados experimentais de RMN,

e por isso os autores optaram por realizar uma comparação dos deslocamentos químicos experimentais e teóricos de ^1H e ^{13}C por erro absoluto médio (EAM) e análises de probabilidade DP4. Os deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H foram calculados usando cálculos DFT no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p).

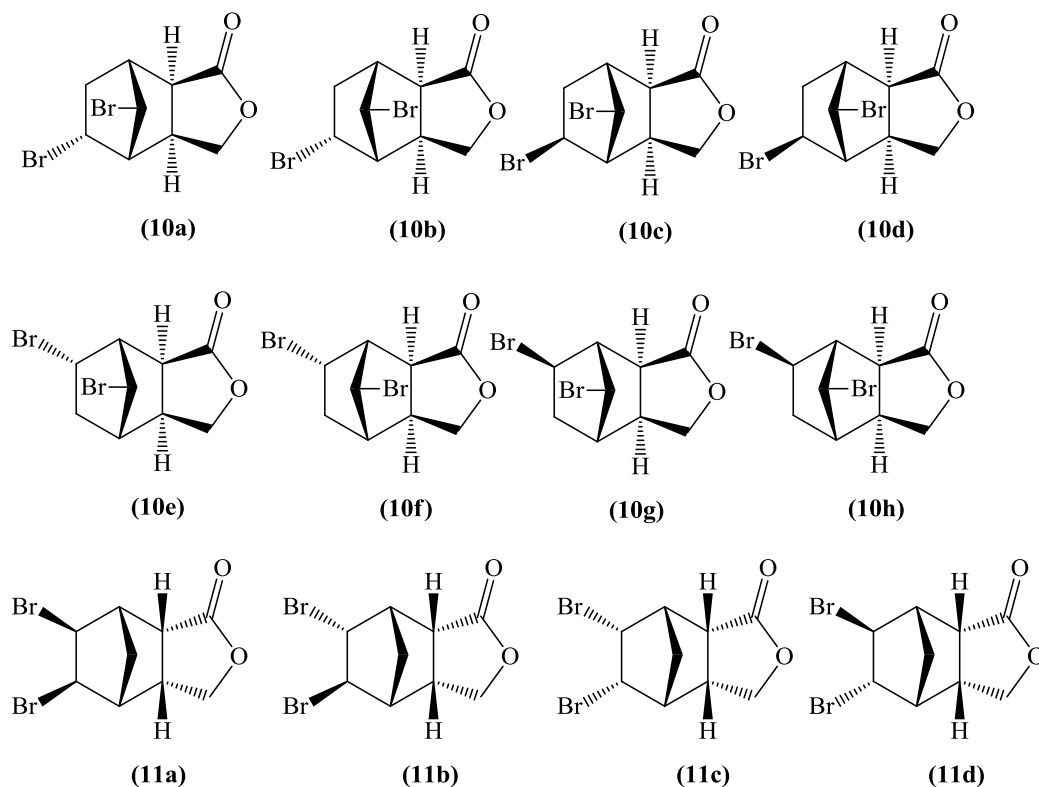


Figura 9 – Estruturas possíveis das isobenzofuranonas **10** e **11**.

Em um trabalho mais recente, Moraes *et al.* (2018), relataram a síntese e atribuição estereoquímica (relativa e absoluta) de dois epóxidos inéditos (**Figura 10**), através de cálculos de RMN e DFT. Os deslocamentos químicos calculados RMN (^1H e ^{13}C) foram obtidos para oito estruturas possíveis, e foram comparados com os deslocamentos químicos experimentais, medindo-se os erros absolutos médios (EAM) aplicando a metodologia de probabilidade DP4. As estruturas e configurações relativas dos compostos possíveis foram determinadas através de análises dos espectros de RMN e cálculo teórico. Como consequência da síntese enantiosseletiva, também foram definidas as configurações absolutas para os dois possíveis epóxidos.

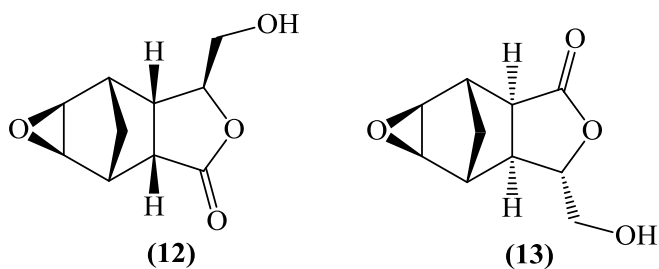


Figura 10 – Estruturas dos epóxidos **12** e **13** elucidados por cálculos DFT e RMN.

Diante desse panorama, este trabalho teve como objetivo correlacionar a síntese e avaliação da atividade inseticida de amidas, juntamente com aplicação da química computacional na elucidação estrutural das mesmas. Sendo apresentados para essa tese os capítulos 1, 2 e 3.

5. REFERÊNCIAS

ANDEF. Associação Nacional de Defesa Vegetal. Disponível em: <<http://www.ande.com.br>>. Acessado em 09/04/2018.

BARBOSA, L.C.A. Os Pesticidas o Homem e o Meio Ambiente. Viçosa: Editora UFV, 215, 2004.

BRAIBANTE, M.E.F.; ZAPPE, J.A. A Química dos Agrotóxicos, **Química Nova na Escola**. 34 (1), 10-15, 2012.

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

CLARK, T. A handbook of computational chemistry: a practical guide to chemical structure and energy calculations. New York: Wiley, 352, 1985.

FILHO, J.E.R.V. Transformação histórica e padrões tecnológicos da agricultura brasileira. O mundo rural no Brasil do século 21: a formação de um novo padrão agrário e agrícola. Embrapa: Brasília, 395-422, 2014.

LANIGAN, R.M.; SHEPPARD, T.D. Recent Developments in Amide Synthesis: Direct Amidation of Carboxylic Acids and Transamidation Reactions, **European Journal of Organic Chemistry**, 33,7453-7465, 2013.

LOPES, M.C.; ALVARENGA, E.S.; AGUIAR, A.R.; SANTOS, I.; SILVA, G.; ARCANJO, L.; PIKANÇO, M.C. Insecticidal activity of dienamides on cabbage caterpillar and beneficial insects, **Química Nova**. 1, 1-6, 2018.

MALIK, M.; KHAN, S.W.; ARFAN, M.; ZAIDI, J.H.; BANO, A.; ULLAH, F. Biological evaluation of chiral amides synthesized from diacetyl-tartaric acid and aromatic amines. **Asian Journal of Chemistry**. 25, 745-748, 2013.

MORAES, F.C.; ALVARENGA, E.S.; DEMUNER, A.J.; VIANA, V.M. Assignment of the relative and absolute stereochemistry of two novel epoxides using NMR and DFT-GIAO calculations, **Journal of Molecular Structure**. 1164, 109-115, 2018.

PARMAR, V.S.; JAIN, S.C.; BISHT, K.S.; JAIN, R.; TANEJA, P.; JHA, A. Phytochemistry of the genus *Piper*, **Phytochemistry**. 4, 597–673, 2007.

RESENDE, G.C.; ALVARENGA, E.S.; WILLOUGHBY, P.H. Isolation and stereochemical assignment of phthalides resulting from the Diels-Alder reaction between 5-isopropoxyfuran-2(5*H*)-one and cyclopentadiene, **Journal of Molecular Structure**. 1101, 212-218, 2015.

SARTORI, S.K.; ALVARENGA, E.S.; FRANCO, C.A.; RAMOS, D.S.; OLIVEIRA, D.F. One-pot synthesis of anilides, herbicidal activity and molecular *docking* study, **Pest Management Science**. 1, 1-10, 2018.

SILVA, G.B.; BOTELHO, M.I O processo da modernização da agricultura no Brasil. **Revista de Geografia Agrária**. 9(17), 362–387, 2014.

SHEN, B.; MAKLEY, D. M.; JOHNSTON, J. N. Umpolung reactivity in amide and peptide synthesis, **Nature**. 465, 1027-1032, 2010.

STEFANI, R.; NASCIMENTO, P.G.B.D.; COSTA, F.B. Elucidação estrutural de substâncias orgânicas com auxílio de computador: evoluções recentes, **Química Nova**. 30(5), 1347-1356, 2007.

TEIXEIRA, M.G.; ALVARENGA, E.S. Characterization of novel isobenzofuranones by DFT calculations and 2D NMR analysis, **Magnetic Resonance in Chemistry**. 54 (8), 623-631, 2016.

WARE, G.; WHITACRE, D. O livro de pesticidas. A Publicação Meister, 6 Ed, 2004.

WU, J.; WU, Y.; DAI, J.; XU, H. Benzoic acid-catalyzed transamidation reactions of carboxiamides, phthalimide, ureas and thioamide with amines, **Advanced Synthesis & Catalysis**. 356(11-12), 2429–2436, 2014.

CAPÍTULO 1

Publicado como artigo original (*Journal of Molecular Structure*, v. 1165, p. 312-317, 2018) DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.04.013

SÍNTESE DE EPÓXIDOS, E ANÁLISE ESTRUTURAL DO COMPOSTO (*E*)-*N*-HEXIL-3-(*TRANS*-3-METILXIRAN-2-IL)PROP-2-ENAMIDA POR TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS E CÁLCULOS DFT

ABSTRACT

Pyrethroids are three membered ring compounds similar to the natural pyrethrins produced by the flowers of *Chrysanthemum cinerariaefolium* and *Cynomorium coccineum*. Pyrethroids are insecticides and may also have insect repellent properties and are generally harmless to humans. Due to our interest in compounds with insecticidal activity, we have synthesized seven epoxides (**2a-g**), which are structurally similar to pyrethroids. The epoxides were prepared by stereospecific and regioselective epoxidation of seven dienamides (**1a-g**) with *meta*-chloroperbenzoic acid. The energies for two attainable epoxides (**2g** and **2g'**) at their respective equilibrium geometries were calculated, and we have shown that the title epoxide (**2g**) is more stable than the candidate epoxide (**2g'**) (*trans*)-*N*-hexyl-3-((*E*)-prop-1-en-1-yl)oxirane-2-carboxamide by 13.37 kJ mol⁻¹. Experimental and calculated nuclear magnetic resonance chemical shifts were compared for both candidate epoxides (**2g** and **2g'**), and a better match was achieved for the title compound (**2g**). The complementarity of Raman and infrared (IR) spectroscopies is a feature that can be explored for the characterization of this class of compound. This is shown by the bands around 3092 cm⁻¹ in the Raman and absent in the IR spectra. On the other hand a strong peak at 1625 cm⁻¹ in the IR is tiny in the Raman. Therefore the title compound was completely identified by NMR, IR, and Raman spectroscopies, and this protocol can be extended to the herein prepared epoxide analogues.

Keywords: epoxide; NMR; Raman; FTIR; infrared; vibrational spectroscopy.

RESUMO

A estrutura dos piretróides é bastante particular, tendo em comum a presença de um anel de três membros, semelhantes às piretrinas naturais produzidas pelas flores de *Chrysanthemum cinerariaefolium* e *Cynomorium coccineum*. Os piretróides são inseticidas e também podem ter propriedades repelentes de insetos e geralmente são inofensivos aos seres humanos. Devido ao interesse em compostos com atividade inseticida, foram sintetizados sete epóxidos (**2a-g**), que são estruturalmente semelhantes aos piretróides. Os epóxidos foram preparados por epoxidação estereoespecífica e regiosseletiva de sete dienamidas (**1a-g**) com ácido *meta*-cloroperbenzóico. As energias para dois epóxidos (**2g** e **2g'**) em suas respectivas geometrias de equilíbrio foram calculadas, e mostramos que o epóxido (**2g**) é mais estável que o epóxido (**2g'**) (*trans*)-*N*-hexil-3-((*E*)-prop-1-en-1-il)oxirano-2-carboxamida por 13,37 kJ mol⁻¹. Os deslocamentos químicos de RMN de ¹³C (experimental e calculado) foram comparados para ambos os epóxidos (**2g** e **2g'**), e uma melhor conformidade foi verificada para o composto (**2g**). A complementaridade das

espectroscopias Raman e infravermelho (IV) é uma característica que pode ser explorada para a caracterização desta classe de compostos. Isto é mostrado pelas bandas em torno de 3092 cm^{-1} no Raman e ausente nos espectros IV. Por outro lado, uma banda forte em 1625 cm^{-1} no IV é fraca no Raman. Portanto, o epóxido **2g** foi completamente identificado por espectroscopias de RMN, IV e Raman, e este procedimento pode ser estendido aos outros análogos de epóxidos.

Palavras-chave: Epóxido; RMN; Raman; FT-IV; infravermelho; espectroscopia vibracional.

1. INTRODUÇÃO

Uma subclasse do grupo amida que tem sido bastante reconhecida, devido ao seu potencial sintético e diversidade na natureza são as dienamidas (MATHIESON *et al.*, 2009). As unidades estruturais dos dienos conjugados são encontradas em muitos compostos de origem natural, e estes, possuem uma variedade de utilizações, que vão desde os fins medicinais, inseticidas e assim como agentes aromatizantes (CHOWDHURY *et al.*, 2014). Estratégias de modificações estruturais na busca por novos análogos tornam práticas essenciais em síntese orgânica. A introdução de um grupo eletrofílico como o grupo oxirano é considerado um exemplo de modificação estrutural. Oxiranos, vulgarmente conhecidos como epóxidos, são compostos heterocíclicos comumente usados na obtenção de intermediários versáteis em síntese orgânica (GUCHHAIT *et al.*, 2014). Essa classe de compostos pode sofrer reações subsequentes que são de grande interesse, por exemplo, reações de abertura do anel (SZOSTAK e AUBE, 2009). Em muitos casos, tira-se proveito da reatividade do anel frente à nucleófilos para introduzir funcionalidade à molécula. Diante desse fator, compostos como álcoois, incluindo dióis e amino álcoois vicinais, entre outros, podem ser preparados (PARKER e ISAACS, 1959). Do ponto de vista teórico, compostos contendo heterocíclis de três membros, apresentam uma inerente combinação de alta tensão anelar e polarização das ligações C-heteroátomo, o que confere a estes pequenos anéis reatividade frente a espécies nucleofílicas (MARQUES e SÁ, 2014).

Compostos com anéis de três membros, como os piretróides, estão presentes em várias substâncias sintéticas e naturais e apresentam diferentes atividades biológicas, tais como antibacterianas, antifúngicas e inseticidas (SILVÉRIO *et al.*, 2009; MORENO *et al.*, 2017).

Diante dessa diversidade de aplicações biológicas, o entendimento conformacional e o estudo de interações moleculares desses intermediários sintéticos se torna uma tarefa importante. Para isso, podem ser empregadas técnicas como,

espectroscopia de absorção no Infravermelho, espectroscopia de espalhamento Raman que combinados com cálculos de química quântica fornecem informações complementares aos dados experimentais. A química computacional na elucidação de compostos orgânicos contribui no fornecimento de informações sobre a estrutura química e conformacional, de possíveis moléculas biologicamente ativas (ALMEIDA *et al.*, 2010; SETT *et al.*, 2008; SAJAN *et al.*, 2005).

USHAKUMARI *et al.*, (2008) relataram a atribuição completa dos espectros de Raman e Infravermelho do composto 4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-4-nitrofenil)benzamida (**Figura 11**), com o auxílio do cálculo teórico. A maioria dos números de onda experimentais coincidiu com os valores calculados, exceto para o estiramento da ligação N-H. A diferença entre as frequências experimentais e teóricas do estiramento de N-H foi explicada pelo enfraquecimento da ligação N-H devido à transferência de prótons para o átomo de oxigênio vizinho.

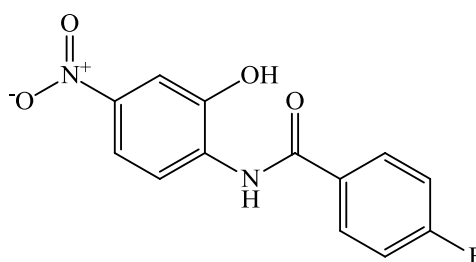


Figura 11 – Estrutura do composto 4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-4-nitrofenil)benzamida.

Em outro estudo, OLIVEIRA *et al.*, (2017) descreveram o isolamento da monocrotalina (**Figura 12**) e sua caracterização, utilizando as técnicas de Raman e Infravermelho. As frequências observadas nos espectros Raman e IV foram atribuídas com o auxílio do cálculo de DFT com B3LYP funcional.

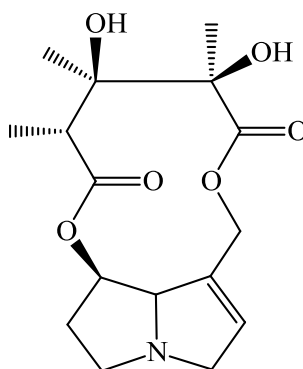


Figura 12 – Estrutura da monocrotalina.

Considerando a importância desta classe de compostos, descrevemos a síntese de sete novos epóxidos (**2a-g**) a partir de sete dienamidas (**1a-g**). Estes compostos foram totalmente caracterizados por métodos espectrométricos e o estudo de caracterização é descrito para o epóxido **2g**. Até a data, nenhum estudo experimental e nem computacional sobre as propriedades vibracionais do composto (*E*)-*N*-hexil-3-(*trans*-3-metilo-xiran-2-il)prop-2-enamida (**2g**) foram descritos na literatura. Os vários modos normais no espectro vibracional foram atribuídos com o auxílio de cálculos teóricos.

2. EXPERIMENTAL

2.1 Procedimento Geral

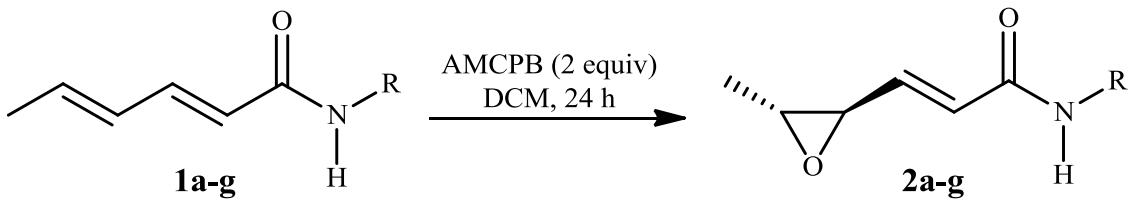
As reações foram monitoradas através da visualização das placas de TLC em uma câmara de UV com uma lâmpada de irradiação a 254 nm (ALVARENGA *et al.*, 2005). Os pontos de fusão foram determinados numa aparelho digital eletrotérmico e não foram corrigidos. Os espectros de infravermelho por Transformada de Fourier (IVTF) foram registrados num espectrofotômetro Perkin Elmer Paragon 1000 de Reflectância Total Atenuada (RTA), varrendo de 4000 a 400 cm⁻¹. As medidas de espalhamento Raman foram feitas em amostras sólidas à temperatura ambiente por meio de um espectrômetro Renishaw Micro Raman InVia. A linha de 785 nm foi empregada como fonte de excitação usando uma objetiva de 50X (N.A = 0,75) e uma potência de 20,0 mW. A técnica de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM) foi conduzida em um espectrômetro de massa com cromatógrafo a gás Shimadzu QP5050A (Shimadzu, Japão), usando uma coluna capilar de vidro (25 m x 0,25) mm DB-1. Impacto de elétrons foi empregado para ionizar as moléculas antes da fragmentação na câmara do espectrômetro de massa. Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram obtidos através de espectrômetro Mercury Varian 300 MHz usando CDCl₃ como solvente. O sinal do CDCl₃ residual a 7,27 ppm foi utilizado como referência nos espectros RMN de ¹H. O sinal do CDCl₃ a 77,0 ppm foi utilizado como referência nos espectros RMN de ¹³C.

2.2 Síntese dos epóxidos

Soluções de dienamidas **1a-g**, (11,5 mmol) foram preparadas a partir da dissolução em diclorometano anidro (5 mL) e adição do ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCPB) (200 mg, 23,0 mmol) dissolvido em 3 mL diclorometano anidro e adicionado

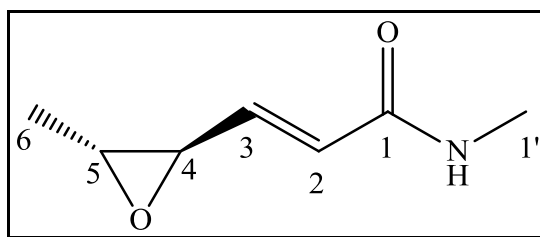
gota a gota. A reação foi mantida sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, o excesso do ácido *m*-cloroperbenzóico foi removido com a adição de 20 mL da solução de Na₂SO₃ (20% v/v). A fase aquosa resultante foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo os epóxidos **2a-g** com rendimentos que variaram de (46-64%). As estruturas dos compostos **1a-g** e **2a-g**, rendimentos e a temperatura de fusão, estão representados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Síntese dos epóxidos **2a-g** derivados das dienamidas **1a-g**.

			
Epóxidos	R	Rendimento (%)	Temperatura de Fusão (° C)
2^a	Metila	61	93,2 – 94,9
2b	Etila	61	74,7 – 75,5
2c	Propila	46	66,2 – 66,7
2d	Isopropila	63	49,6 – 51,0
2e	Butila	56	84,6 – 85,9
2f	Isobutila	59	63,3 – 64,2
2g	Hexila	64	57,2 – 59,1

2.2.1 Dados referentes aos epóxidos [2a-2g]

2.2.1.1 (*E*)-*N*-metil-3-(*trans*-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2a]



Fórmula Molecular: C₇H₁₁NO₂

Característica: Sólido branco

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

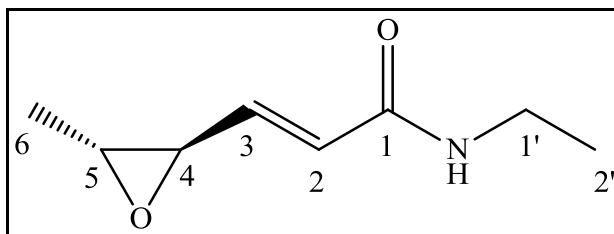
IV ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3297; 3108; 2975; 1674; 1626; 1572; 1054; 976.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ [m, I, J/Hz , atrib.]: 1,37 (d, 3H, $J = 5,2$ Hz, H6), 2,87 (d, 3H, $J = 4,9$ Hz, H1'), 2,92 (qdd, 1H, $J = 5,2$, $J = 2,0$, $J = 1,2$ Hz, H5), 3,16 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H4), 5,90 (s, 1H, N-H), 6,09 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, H2), 6,62 (dd, 1H, $J = 15,3$, $J = 6,6$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 17,5 (C6), 26,3 (C1'), 57,3 (C5), 57,6 (C4), 125,4 (C2), 140,1 (C3), 165,6 (C1).

EM, m/z (%): 141 (M^+ , $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$, 1); 125 (1); 112 (2); 97 (100); 82 (21); 68 (56); 58 (37); 43 (16).

2.2.1.2 (*E*)-*N*-etil-3-(*trans*-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2b]



Fórmula Molecular: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$

Característica: Sólido branco

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

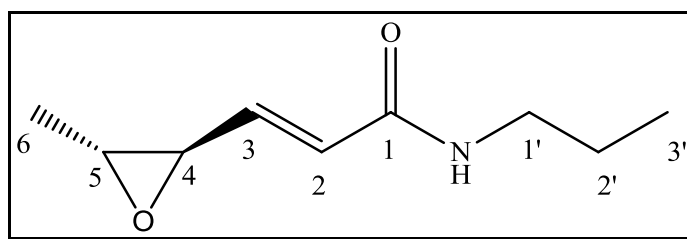
IV (Pastilha de KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3276; 3087; 2981; 2928; 1667; 1630; 972.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ [m, I, J/Hz , atrib.]: 1,16 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H2'), 1,37 (d, 3H, $J = 5,1$ Hz, H6), 2,92 (qd, 1H, $J = 5,2$, $J = 2,0$ Hz, H5), 3,16 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H4), 3,35 (qd, 2H, $J = 7,3$, $J = 5,7$ Hz, H1'), 5,78 (s, 1H, N-H), 6,07 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, H2), 6,61 (dd, 1H, $J = 15,3$, $J = 6,6$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,7 (C2'), 17,5 (C6), 34,4 (C1'), 57,3 (C5), 57,5 (C4), 125,7 (C2), 140,0 (C3), 164,6 (C1).

EM, m/z (%): 155 (M^+ , $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 2); 127 (3); 114 (21); 99 (28); 83 (15); 71 (43); 55 (41); 44 (100).

2.2.1.3 (E)-N-propil-3-(trans-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2c]



Fórmula Molecular: C₉H₁₅NO₂

Característica: Sólido branco

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

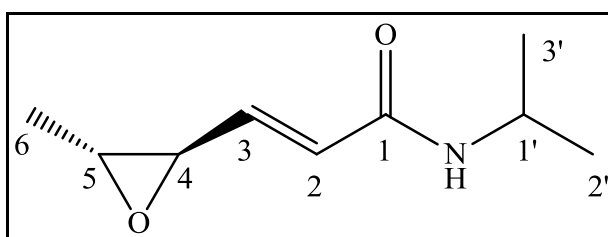
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3285; 3086; 2967; 2871; 1666; 1634; 1554; 1052; 989.

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

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 11,3 (C3'), 17,5 (C6), 22,7 (C2'), 41,2 (C1'), 57,3 (C5), 57,5 (C4), 125,7 (C2), 140,0 (C3), 164,8 (C1).

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

2.2.1.4 (E)-N-isopropil-3-(trans-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2d]



Fórmula Molecular: C₉H₁₅NO₂

Característica: Sólido Branco

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

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3289; 3075; 2964; 2925; 2881; 1673; 1555; 1556; 1214; 1057.

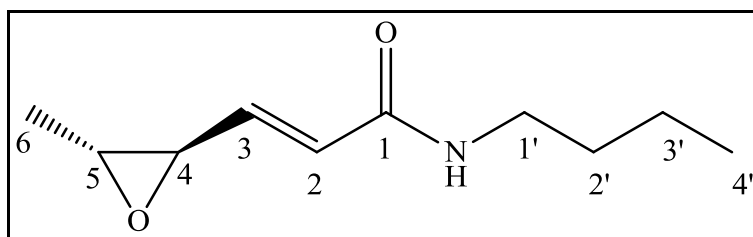
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,16 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz, H2' e H3'), 1,36 (d, 3H, *J* = 5,2 Hz, H6), 2,92 (qd, 1H, *J* = 5,2, *J* = 2,0 Hz, H5), 3,15 (d, 1H, *J*

= 6,6 Hz, H4), 4,12 (dsext, 1H, $J = 13,1$, $J = 7,9$, $J = 6,6$ Hz, H1'), 5,65 (s, $J = 6,2$ Hz, 1H, N-H), 6,05 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, H2), 6,59 (dd, 1H, $J = 15,3$, $J = 6,6$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 17,5 (C6), 22,6 (C2' e C3'), 41,4 (C1'), 57,3 (C5), 57,5 (C4), 125,9 (C2), 139,9 (C3), 163,8 (C1).

EM, m/z (%): 169 (M^+ , $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 1); 154 (2); 140 (3); 125 (38); 110 (13); 95 (5); 83 (100); 70 (7); 55 (38); 43 (42).

2.2.1.5 (*E*)-*N*-butil-3-(*trans*-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2e]



Fórmula Molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

Característica: Sólido Amarelo

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

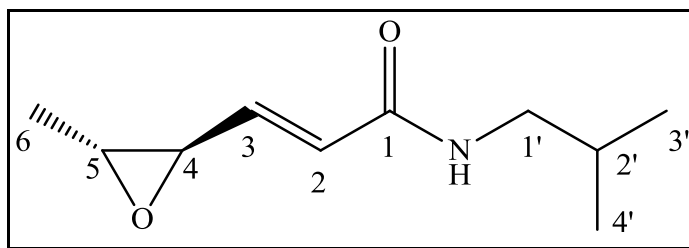
IV ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3280; 3082; 2967; 2927; 2874; 1671; 1624; 1556; 1264; 1054; 973.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ [m, I, J/Hz , atrib.]: 0,91 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H4'), 1,36 (d, 5H, $J = 5,1$ Hz, H6 e H3'), 1,49 (sext, 2H, $J = 7,1$ Hz, H2'), 2,93 (qd, 1H, $J = 5,1$, $J = 2,1$ Hz, H5), 3,16 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H4), 3,31 (q, 2H, $J = 13,0$ Hz, H1'), 5,77 (s, 1H, N-H), 6,08 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, H2), 6,61 (dd, 1H, $J = 15,3$, 6,6 Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 13,6 (C4'), 17,5 (C6), 20,0 (C3'), 31,5 (C2'), 39,3 (C1'), 57,3 (C5), 57,6 (C4), 125,6 (C2), 140,1 (C3), 164,8 (C1).

EM, m/z (%): 183 (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 3); 168 (2); 154 (4); 139 (72); 126 (3); 111 (17); 96 (100); 83 (98); 68 (14); 55 (53); 41 (47).

2.2.1.6 (E)-N-isobutil-3-(trans-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2f]



Fórmula Molecular: C₁₀H₁₇NO₂

Característica: Sólido Branco

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

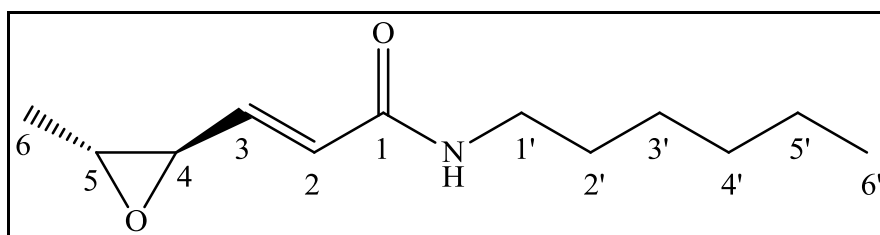
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3298; 3088; 2961; 2872; 1664; 1632; 1552; 1160; 983.

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

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 17,5 (C6), 20,0 (C3' e C4'), 28,4 (C2'), 46,8 (C1'), 57,3 (C5), 57,5 (C4), 125,7 (C2), 140,0 (C3), 164,8 (C1).

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

2.2.1.7 (E)-N-hexil-3-(trans-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida [2g]



Fórmula Molecular: C₁₂H₂₁NO₂

Característica: Sólido Branco.

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

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

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 0,88 (t, 3H, J = 6,6 Hz, H6'), 1,35 – 1,20 (m, 6H, H3', H4' e H5'), 1,37 (d, 3H, J = 5,2 Hz, H6), 1,50 (q, 2H, J = 14,2

Hz, H2'), 2,93 (qd, 1H, $J = 5,2$, $J = 2,1$ Hz, H5), 3,16 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, H4), 3,30 (dd, 2H, $J = 7,1$, $J = 6,0$ Hz, H1'), 5,71 (s, 1H, N-H), 6,07 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, H2), 6,62 (dd, 1H, $J = 15,3$, $J = 6,5$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 13,9 (C6'), 17,5 (C6), 22,5 (C5'), 26,5 (C3'), 29,47 (C2'), 31,4 (C4'), 39,6 (C1'), 57,3 (C5), 57,6 (C4), 125,7 (C2), 140,0 (C3), 164,7 (C1).

EM, m/z (%): 183 (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 6); 168 (1); 154 (1); 139 (44); 127 (1); 111 (26); 96 (82); 83 (100); 67 (10); 55 (44); 41(39).

2.3 Computacional

2.3.1 Cálculo de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C

Os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C foram calculados usando o programa Spartan 16 (Wavefunction Inc). Cada confômero foi determinado por meio de cálculo de energia mecânica molecular a partir dos dados de geometria obtidos previamente. O confômero de menor energia foi então submetido à otimização de geometria e cálculo da frequência utilizando DFT (Teoria do Funcional da Densidade) com nível de teoria em EDF2/6-31G(d). Os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (experimentais e calculados) foram transferidos para o software Origin 8.0 e assim, os espectros para os epóxidos **2g** e **2g'** foram obtidos.

2.3.2 Cálculo de espectroscopia no Infravermelho e Raman

Estudos conformacionais foram realizados por meio de mecânica molecular usando o programa Spartan 16 (Wavefunction Inc). O confômero de menor energia foi submetido à otimização de geometria e cálculo de frequência no nível de B3LYP/6-31 + G(d,p) usando o software Gaussian 09 (FRISCH *et al.*, 2009). Este método tende a superestimar os valores das frequências vibracionais, portanto, um fator de correção foi usado para melhorar a correlação com os dados experimentais. Assim, o fator de correção de 0,964 foi aplicado uniformemente a todas as frequências vibracionais calculadas (RUSSELL *et al.*, 2016). As atribuições das frequências vibracionais foram feitas com o auxílio do software GaussView 5.0, que fornece uma apresentação visual dos modos vibracionais (FRISCH *et al.*, 2009). Os espectros experimentais e calculados de Raman e IV foram obtidos com o auxílio do software Origin 8.0.

2.3.3 Mapa do potencial de ionização local

As estruturas do confômero mais estável referente à dienamida **1g** foram otimizadas no nível de B3LYP/6-31G(d) usando o software Spartan 16 (Wavefunction Inc). O mapa do potencial de ionização local foi visualizado no Spartan 16.

2.3.4 Cálculo do Estado de Transição

Os estados de transição foram calculados usando o software Spartan 16 para ambos os epóxidos estudados. O estado de transição “guess” é alcançado definindo a reação usando uma nomenclatura típica de “arrow pushing”. A epoxidação do etileno pelo ácido peracético foi usada como ponto de partida do estado de transição da reação “core”. Todos os átomos foram congelados no estado de transição (Geometry Menu > Freeze Centers), e os átomos restantes foram adicionados ao núcleo para refletir a epoxidação da dienamida do título com o ácido *meta*-cloroperbenzóico. O trabalho foi submetido como Geometria do Estado de Transição sujeito a átomos congelados (com caixa de IV verificada) no nível de HF/3-21G. A geometria do estado de transição especifica que o ponto de sela de primeira ordem mais próximo (máximo de energia em uma dimensão e mínimo de energia em todas as outras dimensões ou comumente conhecido como estado de transição) foi localizado. O estado de transição para o sistema foi confirmado observando os dados de IR e localizando uma única frequência imaginária associada à reação de epoxidação.

A otimização da geometria do estado de transição foi realizada no nível de B3LYP/6-31G(d) com os átomos estabilizados. Congelar o núcleo mantém os átomos no lugar enquanto otimiza a geometria do estado de transição. O estado de transição foi finalmente obtido por meio do cálculo no nível de B3LYP/6-31G(d) com todos os átomos “thawed” (Menu Option, Geometry, Freeze Center, Thaw All). As frequências vibracionais foram examinadas para certificar que apenas uma frequência imaginária foi encontrada e o estado de transição foi consistente com a reação de epoxidação.

2.3.5 Energia de Ativação

As estruturas do confômero mais estável da dienamida **1g**, a estrutura do estado de transição de **2g** e o ácido *meta*-cloroperbenzóico (AMCPB) foram otimizados selecionando Geometria de Equilíbrio no nível de B3LYP/6-31G(d) no software Spartan 16 (Wavefunction Inc). O arquivo de estado de transição foi aberto e, em

seguida, as estruturas de **1g** e AMCPB foram anexadas, indo para File > Append Molecule(s). O diálogo de reação em Spartan foi usado para selecionar a dienamida **1g** e AMCPB como os reagentes e o estado de transição como o produto. O botão "Compute Energy" foi clicado para calcular a energia de ativação para **2g**. A Energia de Ativação para **2g'** foi calculada seguindo o procedimento descrito para **2g**, mas selecionando o estado de transição de **2g'** em vez do estado de transição de **2g**.

2.3.6 Energia da Reação

As estruturas otimizadas (como descrito acima) de **1g**, **2g**, ácido *meta*-cloroperbenzóico (AMCPB) e ácido *meta*-clorobenzóico (AMCB) foram usadas para calcular a energia da reação. O arquivo de dienamida **1g** foi aberto e, em seguida, as estruturas de **2g**, AMCPB e AMCB foram anexadas, indo para File > Append Molecule(s). O “diálogo” da reação no Spartan foi usado para selecionar a dienamida **1g** e AMCPB como os reagentes e **2g** e AMCB como os produtos. O botão "Compute Energy" foi clicado para calcular a energia da reação para **2g**. A energia da reação para **2g'** foi calculada seguindo o procedimento descrito para **2g**, mas selecionando a estrutura de **2g'** em vez da estrutura de **2g**.

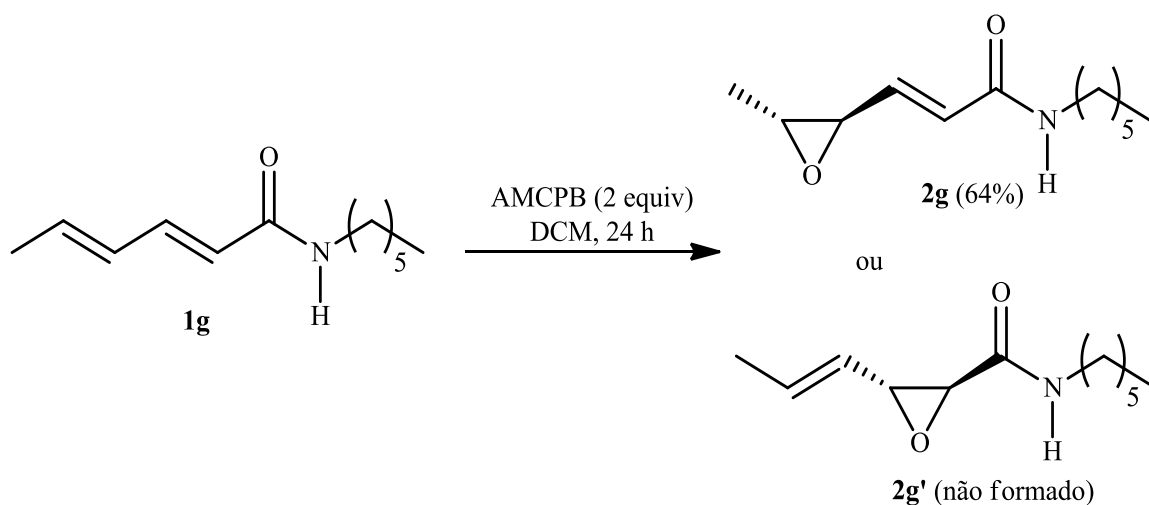
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um trabalho realizado pelo nosso grupo de pesquisa, dienamidas inseticidas foram sintetizadas e sua atividade inseticida foi avaliada contra lagarta *Diaphania hyalinata* (Lepidoptera: Crambidae), onde a dienamida (2*E*, 4*E*)-*N*-hexil-hexa-2,4-dienamida matou mais de 80% das lagartas de segundo instar (AGUIAR *et al.*, 2016).

D. hyalinata atacam geralmente frutas, galhos e folhas de melão, abóbora e melancia. É uma das principais pragas das cucurbitáceas encontradas em todas as regiões do continente americano. Em busca de compostos mais eficientes, preparamos sete epóxidos derivados das dienamidas cujos bioensaios estão em andamento. Considerando a similaridade estrutural, o modelo de caracterização é fundamentado para **2g**, que pode ser estendido a todos os epóxidos.

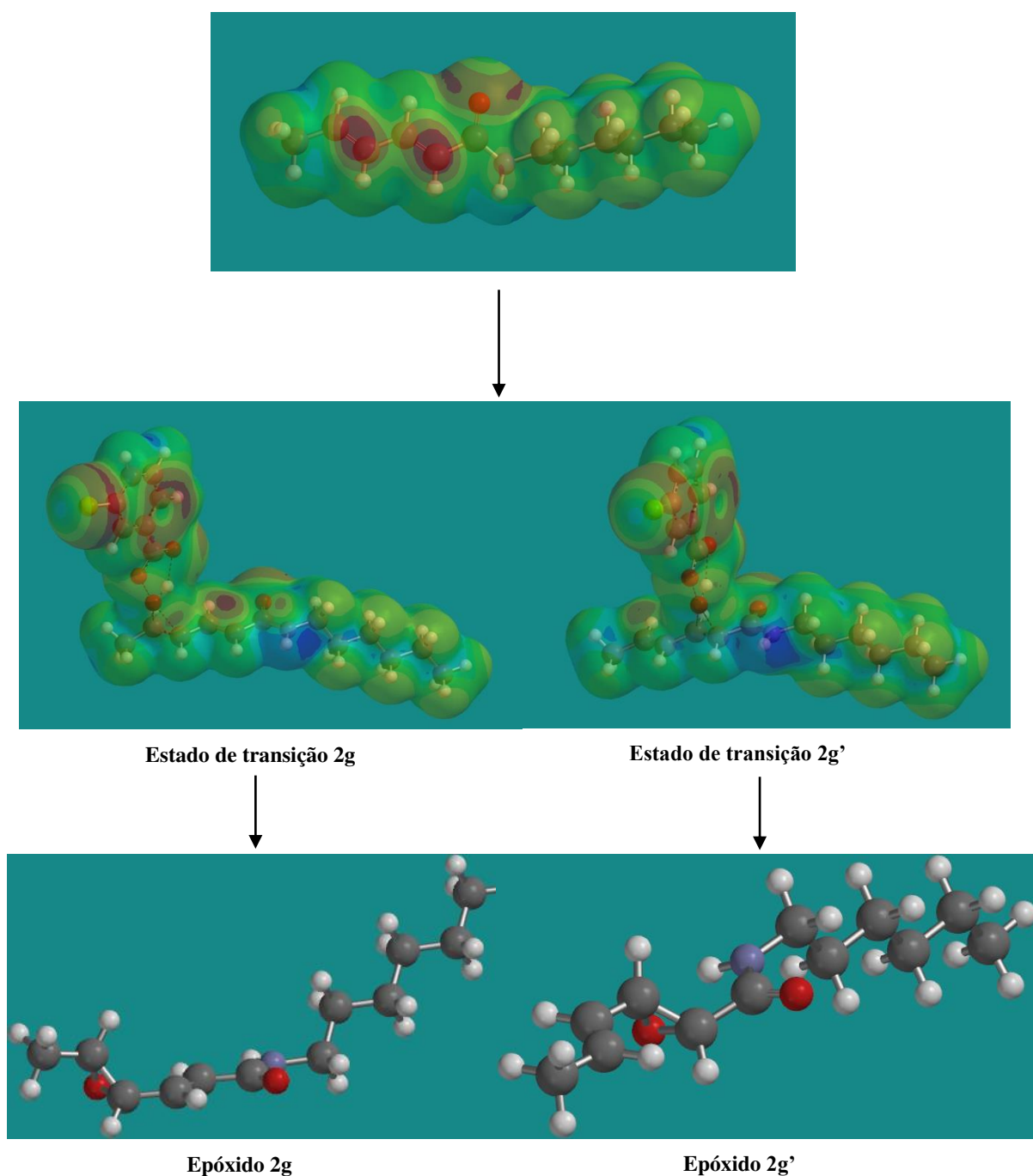
A epoxidação da dienamida (2*E*, 4*E*)-*N*-hexil-hexa-2,4-dienamida (**1 g**) com o ácido *meta*-cloroperbenzóico a temperatura ambiente, proporcionou exclusivamente o epóxido (*E*)-*N*-hexil-3-(*trans*-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida (**2 g**) com rendimento de 64% (**Esquema 1**). Para entender a regioseletividade dessa reação, realizamos

cálculos teóricos para o composto de partida (**1g**), estados de transição e para o produto (**2g**) e o epóxido não formado (**2g'**).



Esquema 1. Epoxidação do composto (2E, 4E)-N-hexil-hexa-2,4-dienamida (**1g**).

A propriedade mais importante para descrever a facilidade ou dificuldade de remoção de elétrons (ionização) em locais específicos da superfície é o mapa do potencial de ionização local. Por convenção, regiões vermelhas em um mapa de potencial de ionização indicam áreas das quais a remoção de elétrons é relativamente fácil, enquanto cores próximas ao azul representam regiões onde a ionização é relativamente difícil (laranja, amarelo e verde representam valores intermediários do potencial). Regiões de baixo potencial de ionização provavelmente estarão sujeitas a ataques de eletrófilos. É possível observar que o oxigênio na dienamida é “vermelho”, consistente com a superfície potencial negativa. O mapa do potencial de ionização mostra uma preferência pelo ataque à ligação dupla nos carbonos 2 e 3, porque é mais negativo (vermelho) do que a ligação dupla nos carbonos 4 e 5. No entanto, uma preferência pelo ataque eletrofílico não pode ser explicado pelo o mapa do potencial de ionização, pois ambos os locais são passíveis de sofrer o ataque (**Esquema 2**).



Esquema 2. Síntese de (*E*)-*N*-hexil-3-(*trans*-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida (**2g**) e estrutura do epóxido (*trans*)-*N*-hexil-3-((*E*)-prop-1-en-1-il)oxirano-2-carboxamida (**2g'**). Os estados de transição para **2g** e **2g'** também são apresentados. Os cálculos foram realizados com o auxílio do software Spartan 16 (Wavefunction Inc.) no nível de B3LYP/6-31G(d) na fase gasosa.

Outra abordagem usada para compreender a formação exclusiva do epóxido **2g**, exigiu o cálculo de energias para os dois epóxidos (**2g** e **2g'**) em suas respectivas geometrias de equilíbrio. As geometrias de equilíbrio para os dois epóxidos e a

dienamida foram calculadas para os confômeros mais estáveis. A reação é exotérmica para a formação de ambos os epóxidos a partir da dienamida (termodinamicamente favorável) porque a diferença de energia é negativa ($-184,58 \text{ kJ mol}^{-1}$ e $-182,03 \text{ kJ mol}^{-1}$; (**Figuras 13 e 14**). No entanto, o epóxido **2g** é termodinamicamente mais favorável do que o epóxido **2g'** por ser mais estável por $13,37 \text{ kJ mol}^{-1}$.

The screenshot shows the 'Reactions' window in Spartan 16. It displays a reaction setup with the following details:

- Reactants:** 1 amide, 1 3-chlorobenzene-1-carboxylic acid
- Products:** 1 epoxide1, 1 m-chlorobenzoic acid
- Reactions Table:**

	Reactants	Products	$\Delta \text{Energy (kJ/mol)}$	Boltzmann	Substituents
1	3-chlorobenzene-1-carboxylic acid + amide -->	epoxide1 + m-chlorobenzoic acid	-184.58	0:100	
- Settings:**
 - Use: Current Document
 - Theoretical Model: (empty)
 - Show: Names
 - Reaction Energy Units: kJ/mol
 - Temperature: 298,15 K
- Buttons:** Balance, Compute Energies, Reset

Figura 13. Energia reacional para a síntese de (*E*)-*N*-hexil-3-(*trans*-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida (**2g**) com ácido *meta*-cloroperbenzóico. O cálculo da energia foi realizado com o auxílio do software Spartan 16 no nível de B3LYP/6-31G(d). A energia de reação calculada para **2g** foi de $-184,58 \text{ kJ mol}^{-1}$.

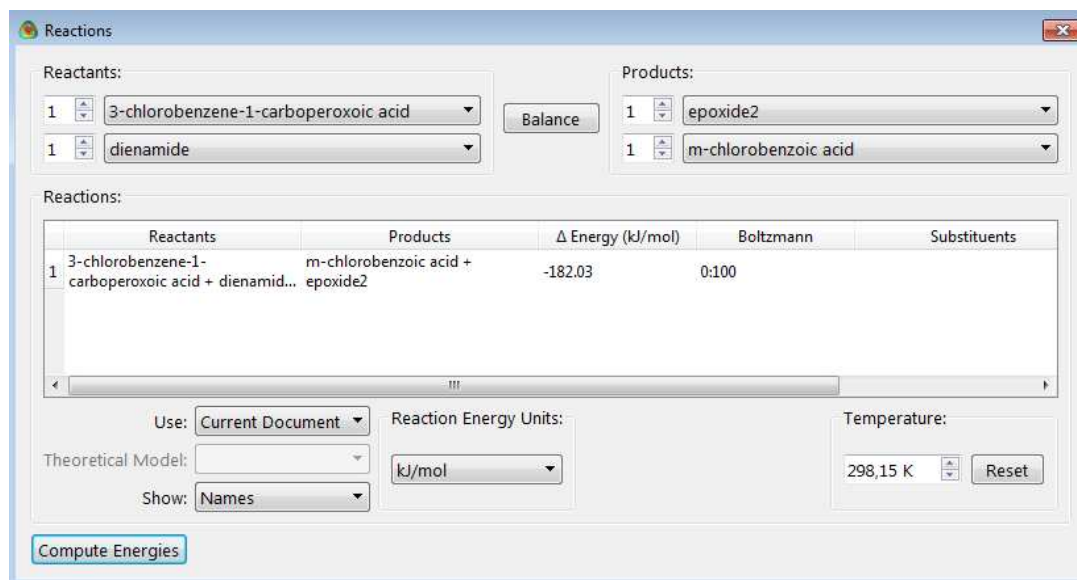


Figura 14. Energia reacional para a síntese de (*trans*)-*N*-hexil-3-((*E*)-prop-1-en-1-il)oxirano-2-carboxamida (**2g'**) com ácido *meta*-cloroperbenzóico. O cálculo da energia foi realizado com o auxílio do software Spartan 16 no nível de B3LYP/6-31G(d). A energia de reação calculada para **2g'** foi de -182.03 kJ mol⁻¹.

Para descobrir se o epóxido **2g** é também o produto cinético, os estados de transição para os epóxidos **2g** e **2g'** foram determinados (**Esquema 2**). Os cálculos mostraram que o epóxido **2g** é também o produto cinético, porque é formado pelo estado de transição de energia mais baixo. As energias de ativação para os estados de transição para formar **2g** e **2g'** foram calculadas como 52,55 kJ mol⁻¹ e 56,24 kJ mol⁻¹ respectivamente, onde o produto **2g** é cineticamente favorável em relação ao produto **2g'** (**Figuras 15 e 16**).

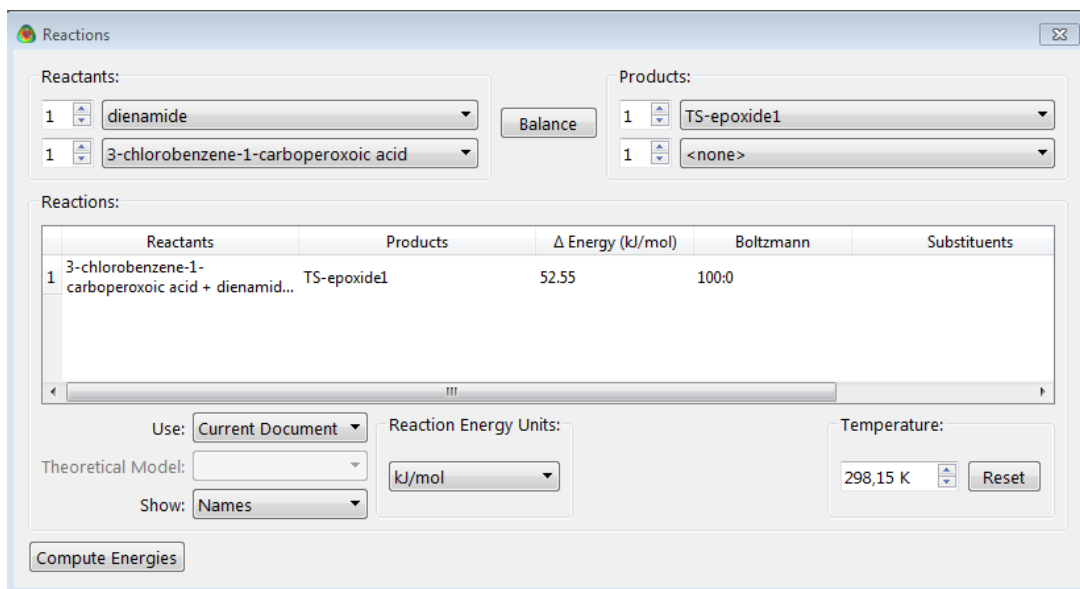


Figura 15. Energia de ativação para a síntese do epóxido (*E*)-*N*-hexil-3-(*trans*-3-metiloxiran-2-il) prop-2-enamida (**2g**) com ácido *meta*-cloroperbenzóico. O cálculo da energia foi realizado com o auxílio do software Spartan 16 no nível de B3LYP/6-31G(d) A energia de ativação calculada para o estado de transição de **2g** foi de 52,55 kJ mol⁻¹.

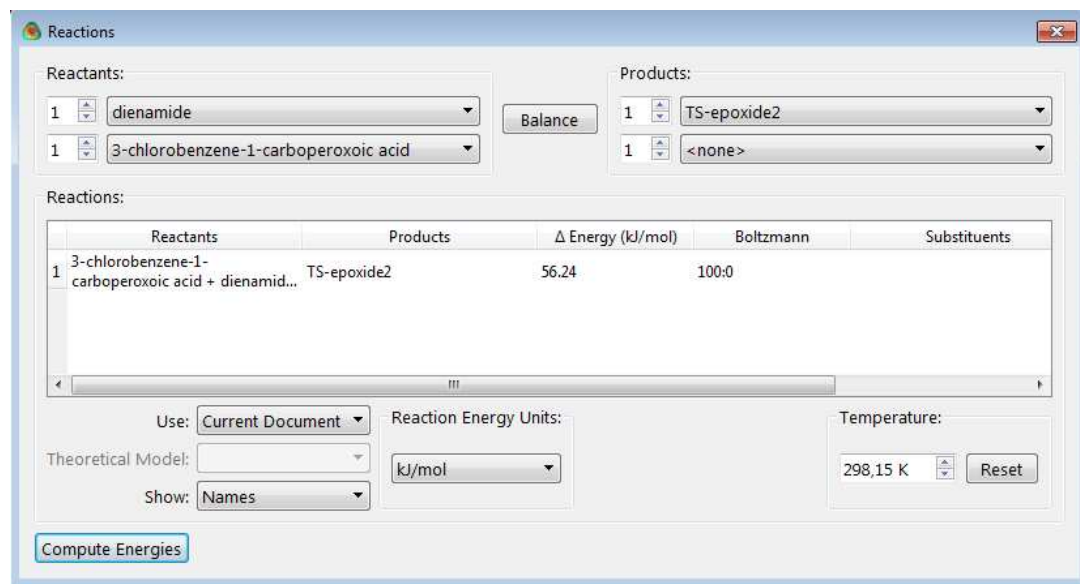


Figura 16. Energia de ativação para o epóxido (*trans*)-*N*-hexil-3-((*E*)-prop-1-en-1-il)oxirano-2-carboxamida (**2g'**) com ácido *meta*-cloroperbenzóico. O cálculo da mecânica quântica foi realizado com o Spartan 16 no nível de teoria B3LYP/6-31G(d). A energia de ativação calculada para o estado de transição de **2g'** foi de 56,24 kJ mol⁻¹.

Os deslocamentos químicos (experimental e calculado) RMN de ^{13}C para os epóxidos **2g** e **2g'** foram plotados com o auxílio do software Origin 8.0 para comparação visual (**Figura 17**). As características mais marcantes são os sinais de C1, C2, C3, C4 e C5. A carbonila do epóxido **2g** é mais “blindada” que a carbonila do epóxido **2g'**, devido à conjugação com a ligação dupla e o nitrogênio, enquanto o carbonila de **2g'** está conjugada apenas com o nitrogênio. Os carbonos C2 e C3 de **2g'** são mais “blindados” que C2 e C3 de **2g**, respectivamente. Esses carbonos possuem hibridização sp^3 em **2g'** e sp^2 em **2g**. Portanto, a notável diferença dos espectros dos epóxidos **2g** e **2g'** nos permite atribuir corretamente à estrutura, não só, do epóxido estudado **2g**, mas também de todos os outros epóxidos.

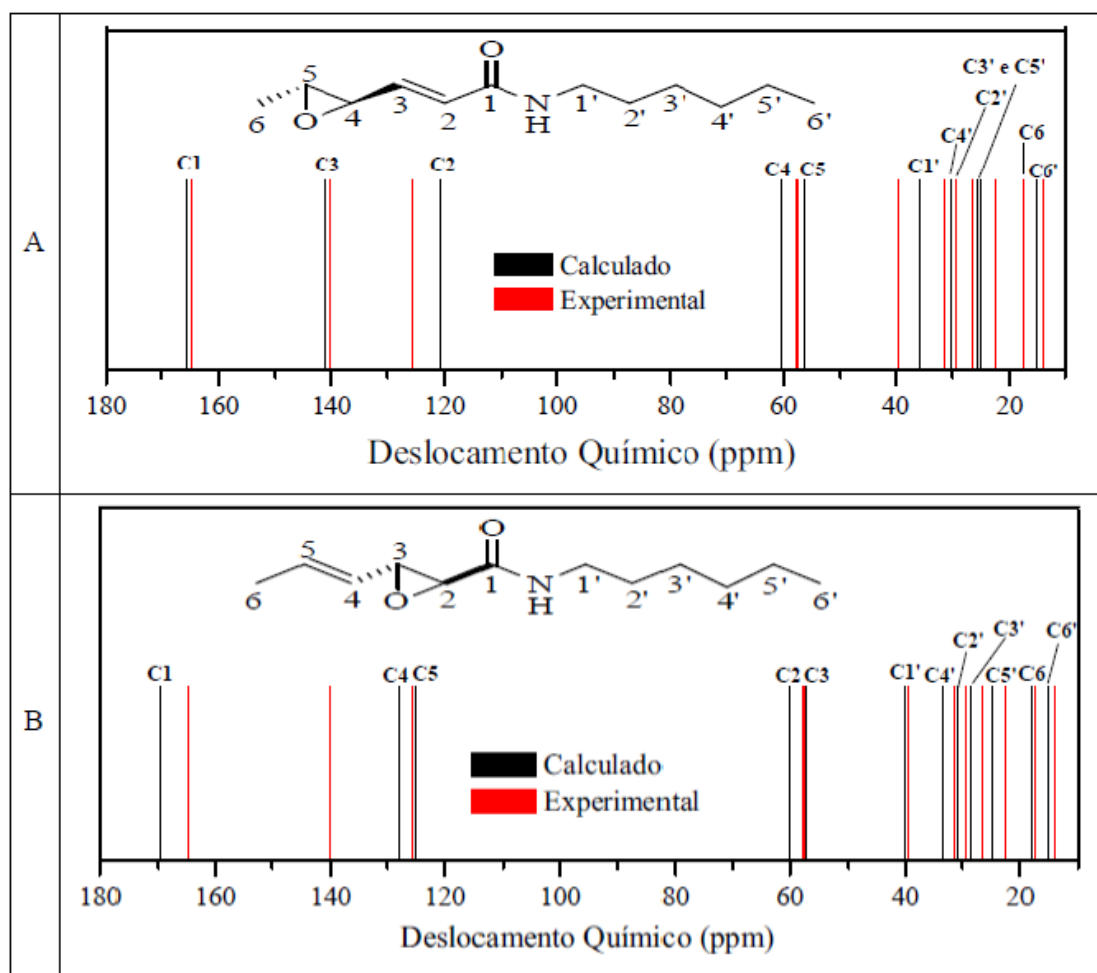
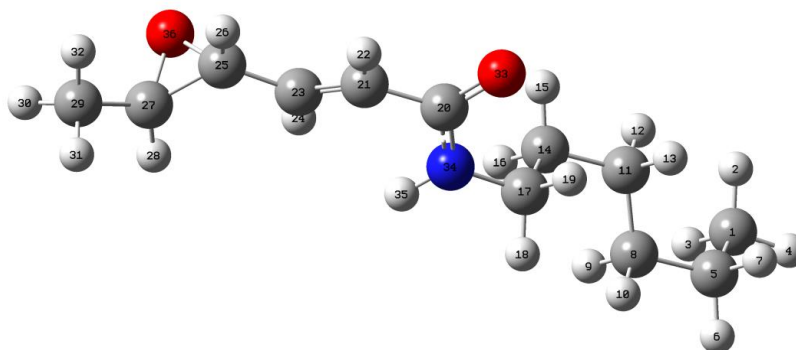


Figure 17. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C , experimental (cor vermelha) e calculado (cor preta) para o epóxido **2g** (A) e epóxido **2g'** (B). Os deslocamentos químicos foram calculados usando Spartan 16 (Wavefunction Inc.) em nível de EDF2/6-31G(d). Os tamanhos dos picos não estão relacionados com as alturas experimentais. Figura montada com o auxílio do software Origin 8.0.

O epóxido **2g**, de fórmula molecular $C_{12}H_{21}NO_2$, pertence ao grupo de simetria C_1 , pois apresenta apenas a identidade como operação de simetria. Devido aos seus 36 átomos, são esperados 102 modos normais de vibração, de acordo com a regra $3N - 6$. A baixa simetria limita a quantidade de modos vibracionais degenerados e faz com que grande parte deles sejam, em princípio, ativos tanto em Raman quanto em Infravermelho. Medidas de espalhamento Raman e de absorção de infravermelho (IV) foram realizadas na região de 500 a 4000 cm^{-1} . Para a quantificação dos espectros Raman e IV todas as bandas foram deconvoluídas em Lorentzianas cujas frequências e intensidades relativas estão apresentadas na (**Tabela 2**). Foram corrigidas as linhas de base dos espectros e a intensidade relativa foi normalizada pelo pico mais intenso. As características estruturais do composto são a presença de um grupo funcional amida, uma ligação dupla carbono-carbono e um anel epóxido.

O grande número de modos vibracionais observados torna o espectro IV e Raman complexo e difícil de analisar em detalhes. É comum observar a superposição de modos vibracionais em moléculas de simetria C_1 ; entretanto, os cálculos de DFT nos permitem classificar os modos em detalhes.

Tabela 2. Frequências vibracionais calculadas, frequências experimentais e suas atribuições utilizando as técnicas espectroscópicas Raman e Infravermelho para o epóxido (*E*)-*N*-hexil-3-(*trans*-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida (**2g**).



V Calculada (cm ⁻¹)	Intensidade IV (%)	Atividade Raman (%)	V _{IV exp.} (cm ⁻¹)	V _{Raman exp.} (cm ⁻¹)	Atribuição
3522	5	13	3290 f	3292 mfr	ν N–H (N ₃₄ –H ₃₅)
3072	2	21	3080 fr	3074 m; 3166 m	ν =C–H (C ₂₁ –H ₂₂)
3044	4	12	–	3045 m	ν =C–H (C ₂₃ –H ₂₄)
2995	18	14	2992 fr	–	ν_{as} C–H (H ₂ –C ₁ –H ₄)
2987	5	31	–	–	ν C–H (C ₂₇ –H ₂₈)
2986	16	25	–	–	ν_{as} C–H (H ₃ –C ₁ –H ₄)
2968	11	11	2969 m	–	ν C–H (C ₁₄ –H ₁₅)
2952	10	61	2952 m	–	ν_s C–H (C ₁₇ –H ₁₉)
2930	9	60	2930 f	–	ν_s C–H (C ₂₉)
2910	5	55	2910 m	–	ν_s C–H (H ₆ –C ₅ –H ₇)
2896	4	31	–	2896 fr	ν_s C–H (H ₉ –C ₈ –H ₁₀)
1671	84	100	1667 f	1660 fr	ν C=O e C=C
1633	27	49	1622 mf	1615 mf	ν_{as} C=O e C=C
1492	100	9	1548 mf	1549 f	δ N–H
1458	4	1	1465 m	1463 fr	δ C–H (C ₁)
1454	2	1	–	1454 fr	δ C–H (H ₉ –C ₈ –H ₁₀)
1445	2	1	1445 m	–	δ C–H (H ₁₅ –C ₁₄ –H ₁₆)
1428	3	7	1423 fr	–	δ C–H (H ₁₈ –C ₁₇ –H ₁₉)

Tabela 2 – Continuação

ν Calculada (cm^{-1})	Intensidade IV (%)	Atividade Raman (%)	ν IV exp. (cm^{-1})	ν Raman exp. (cm^{-1})	Atribuição
1417	5	15	1422 fr	–	ρ C–H (H ₃₁ –C ₂₉ –H ₃₂)
1353	1	1	1351 m	1355 mfr	ω C–H (H ₉ –C ₈ –H ₁₀)
1323	10	1	1325 mfr	1325 fr	δ C–H (C ₂₅ –H ₂₆)
1304	2	3	–	1306 mfr	δ C–H (C ₁₄ –H ₁₅)
1290	7	5	1288 fr	1287 fr	t C–H (H ₁₈ –C ₁₇ –H ₁₉)
1268	19	6	1261 m	1258 mfr	t C–H (H ₁₅ –C ₁₄ –H ₁₆)
1236	26	10	1237 fr	1240 mfr	δ N–H
1205	3	5	1204 m	1205 mfr	δ C–H (C ₁₁ –H ₁₃ ; C ₁₄ –H ₁₅)
1133	3	5	–	1113 m	ρ C–H (H ₁₈ –C ₁₇ –H ₁₉)
1068	2	1	1061 fr	1064 fr	ν N–C (N ₃₄ –C ₁₇)
973	9	14	986 f	–	δ C–H
820	14	5	827 f	–	ν C–O and C–H
659	2	2	650 m	657 fr	ω C–H (H ₁₈ –C ₁₇ –H ₁₉)

ν_s = estiramento simétrico; ν_a = estiramento assimétrico; δ = deformação no plano.; γ = deformação fora do plano; ρ = deformação angular no plano (balanço); t = deformação angular no plano (tesoura) ; β = deformação angular fora do plano (torção); ω = deformação angular assimétrica fora do plano (abano); mf, muito forte; f, forte; m, média; fr, fraca; mfr, muito fraca.

3.1 Atribuições vibracionais

3.1.1 Vibrações do grupo amida

Os modos de estiramento da ligação N–H de amidas secundárias são esperados em uma faixa exclusiva em torno de 3300 cm^{-1} . Os espectros indicam a presença de uma banda muito forte na região de 3290 cm^{-1} no IV e uma banda muito fraca na região de 3292 cm^{-1} no Raman (**Figura 18**). Assim, essas bandas foram atribuídas ao modo de vibração do estiramento da ligação N–H. Em muitos casos, uma banda forte no espectro IV corresponde a uma banda fraca no Raman e vice-versa, uma vez que a intensidade do IV é determinada pela mudança no momento dipolar da vibração, enquanto a intensidade Raman depende da polarizabilidade (SOCRATES, 2004). Ao analisarmos a frequência vibracional dessa banda, obtida pelo cálculo DFT, observou-se o valor

correspondente a 3522 cm^{-1} . Essa diferença no deslocamento vibracional entre o valor experimental e o calculado pode ser explicada pelas interações moleculares formadas por ligações de hidrogênio do tipo $\text{C=O}\cdots\text{HN}$ que não são levadas em conta nos cálculos (CHAIN *et al.*, 2016).

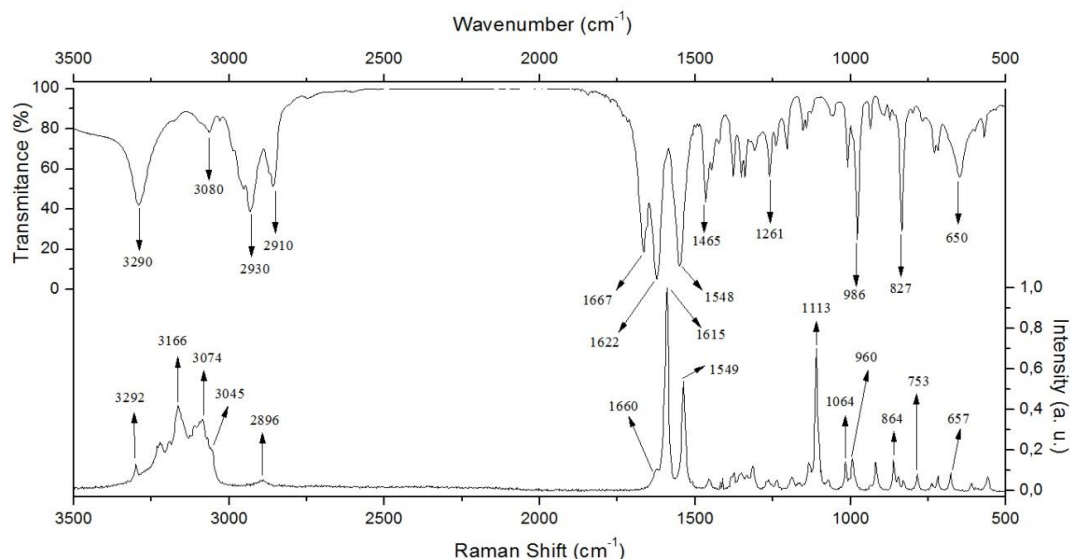


Figura 18. Espectros experimentais de IV e Raman do epóxido **2g**. A linha de base para ambos os espectros foi ajustada e as intensidades dos picos foram normalizadas.

A vibração de estiramento das ligações C=O e C=C não são sincronizadas, ou seja, enquanto a ligação C=O se estica, a ligação C=C se retrai na faixa em torno de 1622 cm^{-1} no espectro IV. Enquanto a vibração sincronizada C=O e C=C foi observada em torno de 1667 cm^{-1} . A energia necessária para o estiramento sincronizado é maior do que para o estiramento não sincronizado, o que explica o maior número de onda para o primeiro (LARKIN, 2011). A banda de estiramento sincronizado deve ser maior que o estiramento não sincronizado devido à maior variação do momento dipolar. No entanto, isso foi observado no espectro de IV calculado, mas não no espectro de IV experimental (Figuras 19).

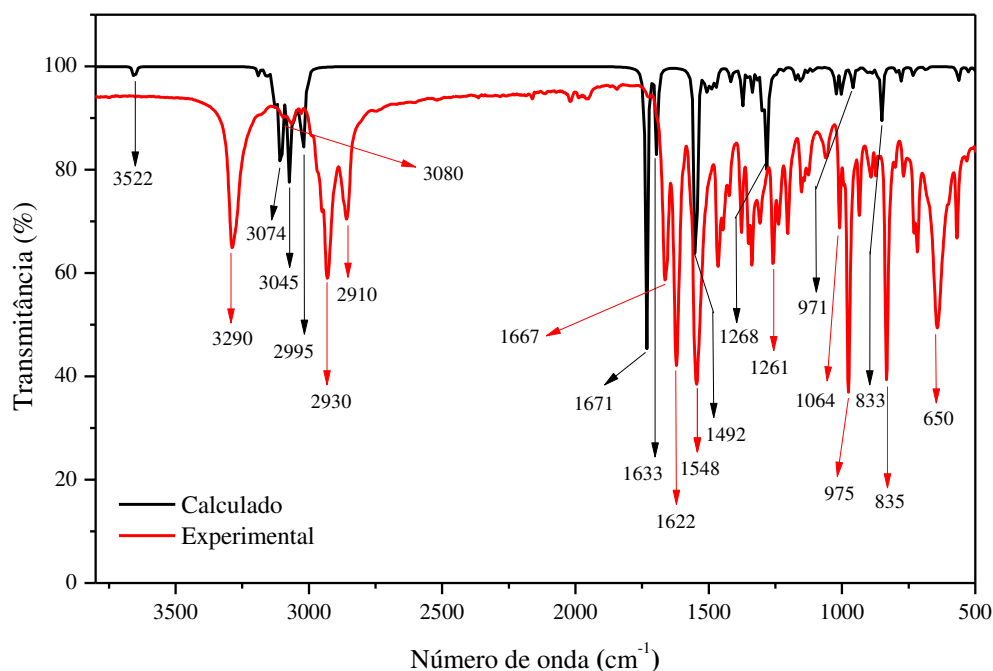


Figura 19. Espectros de infravermelho experimental (cor vermelha) e calculado (cor preta) do epóxido **2g**. Figura montada com o auxílio do software Origin 8.0.

Outro modo vibracional importante é a deformação angular fora do plano da ligação N–H. A banda associada a este modo vibracional aparece com intensidade muito forte em 1548 cm⁻¹ no IV e intensidade forte em 1549 cm⁻¹ no espectro Raman (**Figura 20**). A frequência calculada para este modo de vibração foi de 1492 cm⁻¹. CHAIN *et al* (2016), também relataram essa mesma diferença entre as frequências experimentais e calculadas. Novamente, as interações do tipo ligação de hidrogênio são usadas para explicar o menor número de ondas observado para o estiramento da ligação N–H no espectro IV (experimental) quando comparada a frequência teórica. No entanto, o que foi observado é exatamente o oposto. O modo de vibração experimental é mostrado em uma frequência maior que a calculada. De alguma forma, a ligação de hidrogênio está desempenhando um papel aqui, mas de uma maneira diferente.

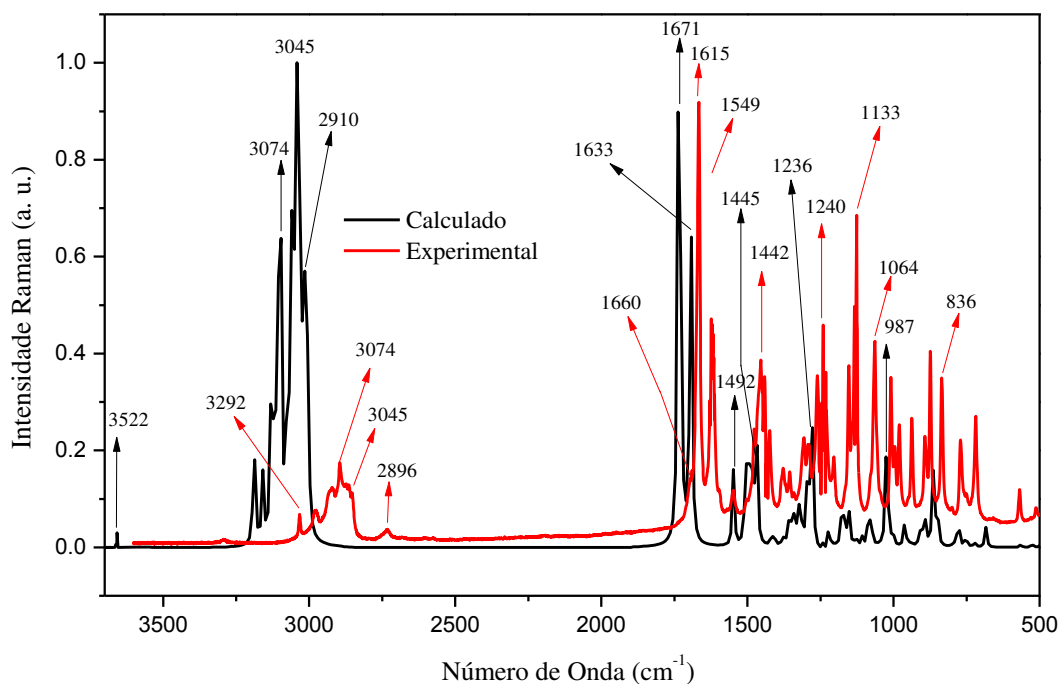


Figura 20. Espectros Raman experimental (cor vermelha) e calculado (cor preta) do epóxido **2g**. Figura montada com o auxílio do software Origin 8.0.

3.1.2 Vibrações de alceno

Uma banda fraca observada em 3080 cm^{-1} no espectro IV foi atribuída à vibração de estiramento $C_{sp^2}-H$. O tamanho pequeno desta banda deve-se à presença de apenas dois carbonos com hibridizações do tipo sp^2 . No espectro Raman, conseguimos diferenciar os dois grupos $C_{sp^2}-H$. A vibração de estiramento $\alpha C_{sp^2}-H$ é encontrada na faixa de 3074 e 3166 cm^{-1} , enquanto a vibração de alongamento $\beta C_{sp^2}-H$ é encontrada em torno de 3045 cm^{-1} . Isso pode ser explicado usando estruturas de ressonância com participação da carbonila. A ligação $\beta C_{sp^2}-H$ é mais fraca que a ligação $\alpha C_{sp^2}-H$, portanto, a primeira resultará em uma banda em frequências mais baixas.

3.1.3 Outras vibrações C–H

Estiramento assimétrico e simétrico da ligação C–H resultou em bandas em torno de 2910 e 2930 cm^{-1} , respectivamente, apresentando boa concordância com os valores calculados. As bandas fortes em 827 e 986 cm^{-1} observadas no IV, mas ausente no espectro Raman está relacionada com a vibração alifática da ligação C–H do anel epóxido. Esta banda possui intensidade forte, porque existem sete carbonos com

hibridizações do tipo sp^3 na molécula e as ligações C–H vibram na maioria destes carbonos.

4. CONCLUSÃO

Sete epóxidos (**2a-g**) foram sintetizados a partir de dienamidas (**1a-g**). Considerando a semelhança estrutural, a caracterização foi fundamentada apenas para o epóxido (*E*)-*N*-hexil-3-(*trans*-3-metiloxiran-2-il)prop-2-enamida (**2g**). Energias calculadas para os dois epóxidos (**2g** e **2g'**) em suas respectivas geometrias de equilíbrio, indicaram que o epóxido **2g** é termodinamicamente mais favorável do que o epóxido **2g'** ($\Delta E_{2g-2g'} = -13,37 \text{ kJ mol}^{-1}$). A estrutura de **2g** foi confirmada através da comparação entre os dados de deslocamento químico, entre os dados experimentais e calculados do RMN de ^{13}C . Tendo em vista as perspectivas propostas, foi possível confirmar as frequências vibracionais IV e Raman de **2g** utilizando os cálculos teóricos.

5. REFERÊNCIAS

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

ALMEIDA, M.V.; DE ASSIS, J.V.; COURI, M.R.C.; ANCONI, C.P.A.; GUERREIRO, M.C.; DOS SANTOS, H.F.; DE ALMEIDA, W.B. Experimental and theoretical investigation of epoxide quebrachitol derivatives through spectroscopic analysis, **Organic Letters**. 12, 5458–5461, 2010.

ALVARENGA, E.S.; SALIBA, W.A.; MILAGRES, B.G. Montagem de câmara com lâmpada de ultravioleta de baixo custo, **Química Nova**. 28, 927–928, 2005.

CHAIN, F.E.; LADETTO, M.F.; GRAU, A.; CATALÁN, C.A.N.; BRANDÁN, S.A. Structural, electronic, topological and vibrational properties of a series of *N*-benzylamides derived from Maca (*Lepidium meyenii*) combining spectroscopic studies with ONION calculations, **Journal of Molecular Structure**. 1105, 403–414, 2016.

CHOWDHURY, M.; MANDAL, S.K.; BANERJEE, S.; ZAJC, B. Synthesis of regiospecifically fluorinated conjugated dienamides, **Molecules**. 19, 4418–4432, 2014.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, J. A.; PERALTA JR., J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOŚŁOWSKI J.; FOX, D. J. Gaussian 09; Gaussian: Wallingford, CT, 2009.

GUCHHAIT, S.K.; PRIYADARSHANI, G.; HURA, N. α,β -Epoxy esters in multiple C-O/C-N bond-breaking/formation with 2-aminopyridines; Synthesis of biologically relevant (Z)-2- methyleneimidazo[1,2-a]pyridin-3-ones, **Synlett**. 25, 1692–1696, 2014.

LARKIN, P. Infrared and Raman Spectroscopy, Infrared Raman Spectrosc. Chapter 2, 7–25, 2011.

MARQUES, M.V.; SÁ, M.M. Lithium chloride-mediated stereoselective synthesis of cyclopropanecarboxamides from γ,δ -Epoxy malonates through a domino cyclopropanation/Lactonization/Aminolysis Process, **Journal of Organic Chemistry**. 79, 4650–4658, 2014.

MATHIESON, J.E.; CRAWFORD, J.J.; SCHMIDTMANN, M.; MARQUEZ, R. Fast and efficient one step synthesis of dienamides, **Organic & Biomolecular Chemistry**. 7, 2170–2175, 2009.

MORENO, S.C.; SILVÉRIO, F.O.; LOPES, M.C.; RAMOS, R.S.; ALVARENGA, E.S.; PICANÇO, M.C. Toxicity of new pyrethroid in pest insects *Ascia monuste* and *Diaphania hyalinata*, predator *Solenopsis saevissima* and stingless bee *Tetragonisca angustula*, **Journal of Environmental Science and Health, Part B**. 1234, 1–7, 2017.

OLIVEIRA, R.P.; DEMUNER, A.J.; ALVARENGA, E.S.; PARMA, M.C.; BARBOSA, L.C.A.; GUIMARÃES, L.M.; AGUIAR, A.R. Experimental and theoretical studies on the characterization of monocrotaline by infrared and Raman spectroscopies. **Journal of Molecular Structure**. 1135, 228–233, 2017.

PARKER, R.E.; ISAACS, N.S. Mechanisms of epoxide reactions, **Chemical Reviews**. 59, 737–799, 1959.

RUSSELL D.J. NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, 2016.

SAJAN, D.; LALADHAS, K.P.; HUBERT J.I.; JAYAKUMAR, V.S. Vibrational spectra and density functional theoretical calculations on the antitumor drug, plumbagin, **Journal of Raman Spectroscopy**. 36, 1001–1011, 2005.

SETT, P.; GHOSH, M.; MALLICK, P.K.; CHOWDHURY, J. The vibrational assignment of phenanthridine molecule based on normal coordinate analysis and DFT, **Journal of Raman Spectroscopy**. 39, 1878–1889, 2008.

SILVÉRIO, F.O.; ALVARENGA, E.S.; MORENO, S.C.; PICANÇO, M.C. Synthesis and insecticidal activity of new pyrethroids, **Pest Management Science**. 65, 900–905, 2009.

SOCRATES, G. Infrared and Raman characteristic group frequencies, 2004.

SZOSTAK, M.; AUBE, J. Corey-Chaykovsky epoxidation of twisted amides: Synthesis and reactivity of bridged spiro-epoxyamines, **Journal of the American Chemical Society**. 131, 13246–13247, 2009.

USHAKUMARI, L.; VARGHESE, H.T.; PANICKER, C.Y.; ERTAN, T.; YILDIZ, I.
Vibrational spectroscopic studies and DFT calculations of 4-fluoro-*N*-(2-hydroxy-4-nitrophenyl)benzamide, **Journal of Raman Spectroscopy**. 39, 1832–1839, 2008.

CAPÍTULO 2

Artigo submetido na revista (*Pest Management Science*, 3 de julho de 2018)

SÍNTESE, ATIVIDADE INSETICIDA E FITOTÓXICA DE NOVAS AMIDAS QUIRAIS

ABSTRACT

The lesser grain borer, *Rhyzopertha dominica* (F.) (Coleoptera: Bostrychidae) is an important pest of stored grains worldwide. Chemical control is the main method used to manage this pest, but the continuous use of insecticides can lead to the selection of resistant *R. dominica* strains. Thus, there is a constant demand for the development of new insecticide molecules. This study describes the synthesis of 14 chiral amides and evaluation of their insecticidal activity against *R. dominica*. Their phytotoxicity to wheat (*Triticum sativum*) seeds was also evaluated. In the screening assay, compounds **8i** and **8j** caused 100 and 87% mortality of *R. dominica*, values superior to the efficiency standard Bifenthrin® (75% mortality rate). Amide **8i** presented similar toxicity ($LD_{50} = 27.98 \mu\text{mol g}^{-1}$) and speed of action ($LT_{50} = 22$ hours) to amide **8j** ($LD_{50} = 29.37 \mu\text{mol g}^{-1}$ and $LT_{50} = 19$ h) against the pest. Both amides inhibited less than 44% of wheat growth. Among the tested amides, only **8i** and **8j** were effective in *R. dominica* control and presented no considerable phytotoxicity towards wheat seeds. Therefore, these amides are promising as insecticides to the management of *R. dominica*.

Keywords: chiral amides; new insecticides; *Rhyzopertha dominica*; *Triticum sativum*

RESUMO

A broca-pequena-do-grão *Rhyzopertha dominica* (F.) (Coleoptera: Bostrychidae) é uma importante praga de grãos armazenados no mundo. O controle químico é o principal método utilizado para o manejo dessa praga, mas o uso contínuo de inseticidas pode levar à seleção de cepas resistentes de *R. dominica*. Assim, há uma demanda constante para o desenvolvimento de novos inseticidas. Este estudo descreve a síntese de 14 amidas quirais e avaliação de sua atividade inseticida contra *R. dominica*. A fitotoxicidade para sementes de trigo (*Triticum sativum*) também foi avaliada. No ensaio de triagem, os compostos **8i** e **8j** causaram 100 e 87% de mortalidade para *R. dominica*, valores superiores ao padrão de eficiência Bifentrina® (taxa de mortalidade de 75%). A amida **8i** apresentou toxicidade de ($DL_{50} = 27,98 \mu\text{mol g}^{-1}$) e tempo de ação de ($TL_{50} = 22$ horas), já amida **8j** apresentou toxicidade de ($DL_{50} = 29,37 \mu\text{mol g}^{-1}$) e tempo de ação de ($TL_{50} = 19$ horas) contra a praga. Ambas as amidas inibiram menos de 44% do crescimento do trigo. Entre as amidas testadas, **8i** e **8j** foram mais eficientes no controle de *R. dominica* e não apresentaram fitotoxicidade considerável em relação às sementes de trigo. Portanto, essas amidas são promissoras como inseticidas para o manejo da *R. dominica*.

Palavras-chave: amidas quirais; novos inseticidas; *Rhyzopertha dominica*; *Triticum sativum*

1. INTRODUÇÃO

Grãos e cereais como trigo, arroz, milho são amplamente consumidos, por seu baixo custo e alto valor nutricional, sendo a principal fonte de carboidratos, proteínas, vitamina B e alguns minerais (JOOD *et al.*, 1993; ARTHUR *et al.*, 2012). Estas culturas são constantemente atacadas por pragas, causando danos econômicos em todo o mundo (MOREIRA *et al.*, 2007). *Rhyzopertha dominica* Fabricius (Coleoptera: Bostrichidae) é a principal praga de trigo armazenada. O dano causado por esta praga ocorre devido à alimentação das larvas e adultos dentro dos grãos. A infestação geralmente ocorre durante o armazenamento, sendo raro o ataque no campo (PADILHA e FARONI, 1993).

A aplicação de inseticidas, especificamente ingredientes ativos que possuam as classes químicas como, piretróides, tiocarbamatos, organofosforados e diamidas, é o principal método para controlar *R. dominica* (BOYER *et al.*, 2012; SILVÉRIO *et al.*, 2009; CAMPOS *et al.*, 2015). Entretanto, o uso indiscriminado desses inseticidas pode causar perda de eficácia através da seleção de insetos mais resistentes. Com essa situação, o desenvolvimento de novos inseticidas se torna uma tarefa importante e contínua (AGUIAR *et al.*, 2014). Além dos aspectos relacionados à eficácia dos inseticidas contra as pragas, existe uma preocupação de sua interferência na germinação e desenvolvimento das culturas (TAVARES *et al.*, 2011). Estudos sobre fitotoxicidade de inseticidas podem ser realizados utilizando testes simples feitos em laboratórios. Estes testes geralmente envolvem a avaliação da germinação e crescimento de raízes/brotos de sementes expostas aos inseticidas (MORAES *et al.*, 2016). Na tentativa de reduzir os efeitos negativos dos inseticidas, produtos naturais têm sido utilizados como modelos para o desenvolvimento de novos inseticidas sintéticos. Amidas encontradas em plantas do gênero *Piper* destacam-se por suas atividades biológicas (PAMAR *et al.*, 1997; MARQUES *et al.*, 2007). AGUIAR e colaboradores relataram a síntese e atividade inseticida de dienamidas (propil, butil e isobutil) contra a *Diaphania hyalinata* (Lepidoptera: Crambidae), praga de grande importância para culturas como abóbora (*Curcubita pepo*), pepino (*Cucumis sativus*) e melão (*Cucumis melo*) (AGUIAR *et al.*, 2016).

O fato de não ter havido um trabalho extensivo descrito na literatura visando à preparação de amidas quirais análogas às dienamidas ou estudos correlacionando a estrutura química com a atividade biológica destes compostos, foram os motivadores que levaram essa pesquisa, na qual procuramos utilizar as dienamidas como estruturas-

chave para o desenvolvimento de novos inseticidas sintéticos. É importante ressaltar que o modo de ação das moléculas inseticidas pode estar ligado à sua estereoquímica. Nas últimas décadas, a síntese de compostos enantiomericamente puros ganhou destaque principalmente nas indústrias farmacêutica e agroquímica (YU *et al.*, 2016).

Assim, este trabalho teve por objetivo sintetizar quatorze amidas quirais derivadas do carboidrato D-manitol e avaliar a toxicidade dessas amidas frente ao inseto *R. dominica* e sua fitotoxicidade frente as sementes de trigo *Triticum sativum*.

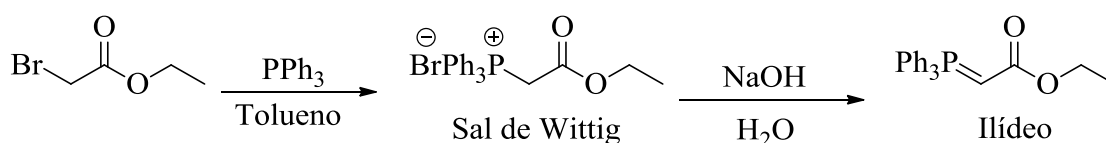
2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Geral

Reagentes e solventes foram purificados de acordo com os procedimentos usuais descritos na literatura (PERRIN e ARMAREGO, 1988). As reações foram monitoradas através da visualização das placas de TLC em uma câmara de UV com uma lâmpada de irradiação a 254 nm (ALVARENGA *et al.*, 2005). Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho digital eletrotérmico e não foram corrigidos. Os espectros de Infravermelho por Transformada de Fourier (IV-TF) foram registrados num espectrofotômetro Perkin Elmer Paragon 1000 de Reflectância Total Atenuada (RTA). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos através de espectrômetro Mercury Varian 300 MHz usando CDCl_3 como solvente. O sinal do CDCl_3 residual a 7,27 ppm foi utilizado como referência nos espectros de RMN de ^1H . O sinal do CDCl_3 a 77 ppm foi utilizado como referência nos espectros de RMN de ^{13}C . A técnica de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM) foi conduzida em um espectrômetro de massa com cromatógrafo a gás Shimadzu QP5050A (Shimadzu, Japão), usando uma coluna capilar de vidro (25 m x 0,25) mm DB-1. Impacto de elétrons foi empregado para ionizar as moléculas antes da fragmentação na câmara do espectrômetro de massa. A qualidade (pureza) dos compostos foi avaliada pela espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e sua identidade confirmada pela interpretação combinada de RMN, Infravermelho (IV) e espectrometria de massa (EM).

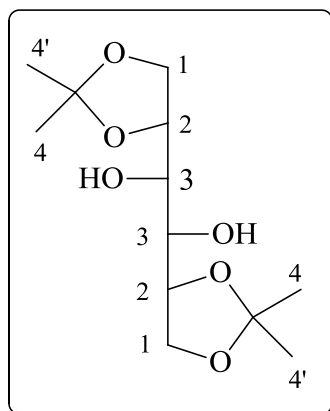
2.1.1 Preparação de íldeo metoxicarboniletileno(trifenil)fosforano

A uma solução de trifenilfosfina (37 g, 141 mmol) em tolueno seco (300 mL) foi adicionado bromoacetato de etila (20 g, 131 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 110 °C durante 10 h. A mistura foi filtrada sob vácuo e o sal de Wittig foi solubilizado em água (400 mL), e posteriormente adicionou-se solução de hidróxido de sódio (2,0 M, 400 mL), formando um precipitado amarelado. O resíduo foi filtrado sob vácuo, obtendo o íldeo, de acordo com o **Esquema 2**.



Esquema 2. Síntese do íldeo metoxicarboniletileno(trifenil)fosforano.

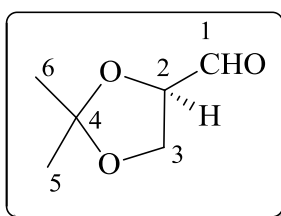
2.1.2 Síntese de 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-manitol (2)



Em um balão de fundo redondo (250 mL) contendo cloreto de zinco (ZnCl_2) (8,0 g, 58,7 mmol) foi aquecido em bico de em um bico de gás até a fusão de todo o cloreto de zinco, removendo assim toda água residual. O frasco foi fechado com tubo de cloreto anidro, e resfriado à temperatura ambiente e pesado obtendo uma massa final de cloreto de zinco seco de (5,44 g, 40 mmol). Acetona anidra (100 mL) foi adicionada e mantida sob agitação magnética até completa solubilização do sólido. Em seguida o D-manitol **1** comercialmente disponível (3,64 g, 20 mmol) foi rapidamente adicionado, vedado com rosca esmerilhada e a mistura foi mantida sob agitação magnética até se apresentar límpida (6 horas) (ALVARENGA *et al.*, 2006).

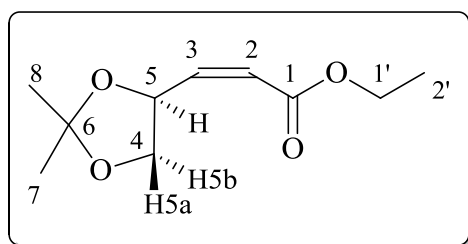
A reação foi encerrada por meio de neutralização com solução aquosa de carbonato de potássio (1,80 mL). A solução foi filtrada, e os sólidos obtidos carbonato de zinco (ZnCO_3) e cloreto de potássio (KCl) foram filtrados e lavados com acetona anidra (50 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para remover os solventes orgânicos e o fluxo de ar comprimido foi utilizado para remover a água residual. O resíduo sólido obtido foi dissolvido em éter dietílico (100 mL), onde logo em seguida foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido branco cristalino contendo o diacetal (**2**) (**Esquema 3**) (ALVARENGA *et al.*, 2006).

2.1.3 Síntese do 2,3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldeído (**3**)

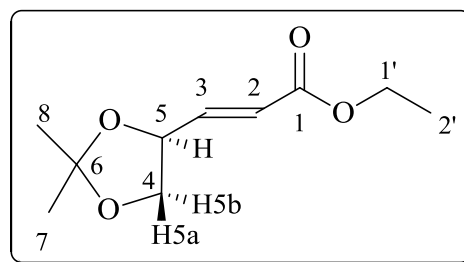


Em um balão de fundo redondo (250 mL) adicionou-se 1,2:5,6-*di-O*-isopropilideno-D-manitol (**2**) (2,63 g; 10,0 mmol), DCM (50 mL) e solução saturada de NaHCO_3 (2,8 mL, 0,4 mL por g de diacetal). A mistura foi mantida sob agitação em banho de gelo durante 2,5 h. Adicionou-se NaIO_4 (4,27 g, 20 mmol) e manteve-se a mistura sob agitação em banho de gelo por 2,5 h. Adicionou-se MgSO_4 (2,60 g, 0,5 g por g de diacetal) mantendo a agitação por mais 20 min. A mistura foi filtrada e o sólido lavado com DCM (3 x 50 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida obtendo-se o 2,3-*O*-isopropileno-D-gliceraldeído (**3**) (ALVARENGA *et al.*, 2006), na forma de um óleo castanho impuro, que foi usado na etapa seguinte da rota sintética.

2.1.4 Síntese dos isômeros (S)-(Z)-4,5-O-isopropilidenopent-2-enoato de metila (4-Z) e (S)-(E)-4,5-O-isopropilidenopent-2-enoato de metila (5-E)



4-(Z)



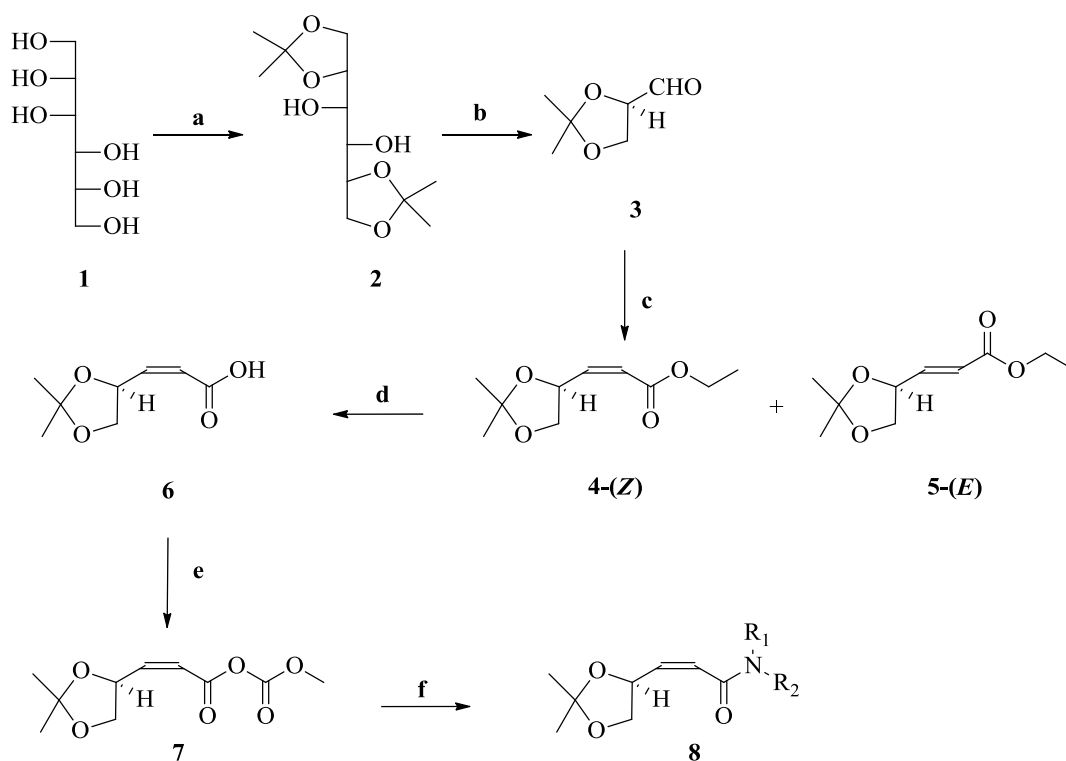
5-(E)

Em um balão de fundo redondo (250 mL) foram adicionados (5 g) D-gliceraldeído (**3**) obtido na etapa anterior e metanol (75 mL). Manteve-se a mistura sob agitação em banho de gelo durante e adicionou-se lentamente ilídeo metoxycarboniletileno(trifenil)fosforano (10 g, 30,0 mmol). A mistura foi mantida sob agitação em banho de gelo por 6 horas e o término da reação foi detectado por CCD (solução reveladora de KMnO_4). O metanol foi evaporado e o resíduo extraído a quente com hexano/éter dietílico (7:3, v/v). Os extratos foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 15:1), levando à obtenção dos isômeros (S)-(Z)-4,5-O-isopropilidenopent-2-enoato de metila (**4-Z**) e (S)-(E)-4,5-O-isopropilidenopent-2-enoato de metila (**5-E**). Somente o éster **4-Z** foi submetido às reações posteriores (**Esquema 3**) (MORAES *et al.* 2018).

2.1.5. Síntese das amidas [8a-8n]

Em um balão de fundo redondo (100 mL) foram adicionados o éster **4** (0,3 g, 1,6 mmol) e metanol (10,0 mL), em seguida adicionou-se à mistura solução aquosa de hidróxido de sódio (10 mL, 0,5 M), e manteve-se a mistura reacional sob agitação por 6 horas. Após esse período, adicionou-se a mistura, solução de ácido cítrico até atingir a faixa de pH 5-6. O metanol foi evaporado sob pressão reduzida e adicionou-se solução de cloreto de sódio saturado (10 mL). A mistura reacional foi transferida para funil de separação e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Posteriormente, adicionou-se a reação, trietilamina (0,25 mL, 1,8 mmol), cloroformiato de metila (0,2 mL, 2,1 mmol) e diclorometano anidro (30 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação em banho de gelo por 1 h. Adicionou-se (3,60 mmol) da amina (**Tabela 3**),

para cada reação e manteve-se a reação sob agitação e atmosfera de nitrogênio (N₂) a 0 °C por 2 h. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. Ao término, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila/metanol) obtendo assim as amidas **8a-8n** (**Esquema 3**).



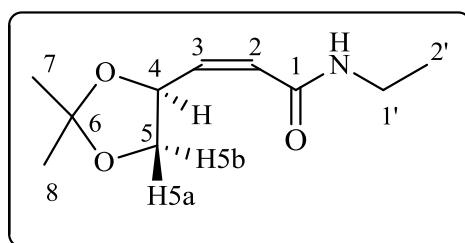
Esquema 3. Reagentes e condições reacionais: **(a)** acetona anidra, ZnCl₂; **(b)** NaIO₄, diclorometano, Na₂CO₃; **(c)** ílideo (H₃CCH₂O₂CCHPh₃), CH₃OH; **(d)** NaOH, CH₃OH, ácido cítrico; **(e)** diclorometano anidro, cloroformiato de metila, trietilamina em N₂; **(f)** Amina.

Tabela 3. Condições de reação para a síntese das amidas **8a-8n**.

Aminas	Rendimento (mg; %)	Amidas
	148; 51	8a
	142; 48	8b
	166; 56	8c
	178; 52	8d
	207; 55	8e
	123; 48	8f
	158; 53	8g
	149; 49	8h
	161; 50	8i
	157; 45	8j
	178; 50	8k
	233; 66	8l
	168; 50	8m
	143; 44	8n

2.1.6 Dados referentes as amidas sintetizadas [8a-8n]

2.1.6.1 (2Z)-N-etil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8a]



Fórmula Molecular: C₁₀H₁₇NO₃

Característica: óleo amarelo

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

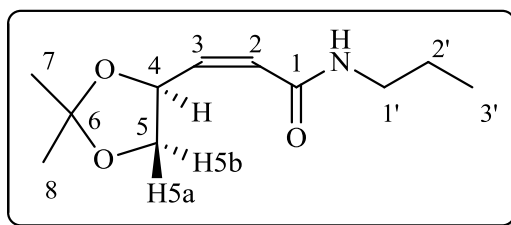
IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3299, 2983, 2936, 2876, 1660, 1627, 1540, 1249, 1209, 1052, 853.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,15 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, H2'); 1,36 (s, 3H, CH₃); 1,43 (s, 3H, CH₃); 3,30 (m, 2H, H1'); 3,57-3,66 (m, 1H, H5b); 4,34-4,43 (m, 1H, H5a); 5,52 (q, 1H, *J* = 6,7 Hz, H4); 5,72-5,82 (m, 2H, H2 e NH); 6,12 (dd, 1H, *J* = 11,5, *J* = 6,2 Hz, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 14,7 (C2'), 25,3 (CH₃), 26,6 (CH₃), 34,2 (C1'), 69,8 (C5), 73,4 (C4), 109,4 (C6), 123,5 (C2), 144,4 (C3), 165,1 (C1).

EM, m/z (%): 184 (M⁺ -15, C₁₀H₁₇NO₃, 10); 141 (40); 124 (88); 98 (42); 69 (35); 43 (100).

2.1.6.2 (2Z)-N-propil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8b]



Fórmula Molecular: C₁₁H₁₉NO₃

Característica: óleo amarelo

CCD: R_f = 0,51 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

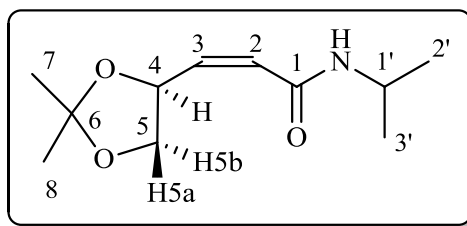
IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3270, 2984, 2965, 2935, 2875, 1660, 1628, 1541, 1250, 1210, 1052, 855.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 0,93 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, H3'); 1,38 (s, 3H, CH₃); 1,45 (s, 3H, CH₃); 1,54 (sext, 2H, *J* = 7,3 Hz, H2'); 3,18-3,28 (m, 2H, H1'); 3,64 (dd, 1H, *J* = 6,7 Hz, *J* = 8,4 Hz, H5b); 4,41 (dd, 1H, *J* = 6,9 Hz, *J* = 8,4 Hz, H5a); 5,53 (q, 1H, *J* = 6,7 Hz, H4); 5,73-5,81 (m, 2H, H2 e NH); 6,63 (dd, 1H, *J* = 11,5, *J* = 6,6 Hz, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 11,3 (C3'), 22,7 (C2'), 25,3 (CH₃), 26,6 (CH₃), 41,1 (C1'), 69,8 (C5), 73,4 (C4), 109,4 (C6), 123,6 (C2), 144,4 (C3), 165,2 (C1).

EM, m/z (%): 198 (M⁺ -15, C₁₁H₁₉NO₃, 7); 155 (17); 138 (56); 96 (60); 69 (30); 43 (100).

2.1.6.3 (2Z)-N-isopropil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8c]



Fórmula Molecular: C₁₁H₁₉NO₃

Característica: sólido branco

Tf: 105,8 – 106,2 °C (Experimental)

CCD: R_f = 0,51 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

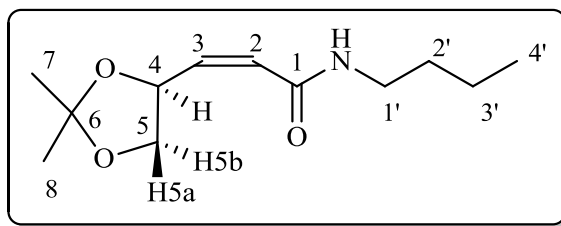
IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3293, 2978, 2936, 2874, 1663, 1623, 1548, 1240, 1214, 1054, 846.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,17 (d, 6H, J = 7,5 Hz, H2' e H3'); 1,38 (s, 3H, CH₃); 1,44 (s, 3H, CH₃); 3,60-3,67 (m, 1H, H5b); 4,01-4,16 (m, 1H, H1'); 4,39 (dd, 1H, J = 6,9 Hz, J = 8,1 Hz, H5a); 5,55 (q, 1H, J = 6,8 Hz, H4); 5,73-5,93 (m, 2H, H2 e NH); 6,10 (dd, 1H J = 11,5, J = 6,8 Hz, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,5 (C3' e C2'), 25,3 (CH₃), 26,5 (CH₃), 41,2 (C1'), 69,7 (C5), 73,3 (C4), 109,3 (C6), 123,9 (C2), 143,9 (C3), 164,4 (C1).

EM, m/z (%): 198 (M⁺ -15, C₁₄H₂₃NO₃, 26); 156 (83); 138 (82); 96 (100); 69 (60); 58 (47).

2.1.6.4 (2Z)-N-butil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8d]



Fórmula Molecular: C₁₂H₂₁NO₃

Característica: sólido amarelo

Tf: 115,3 – 115,8 °C (Experimental)

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

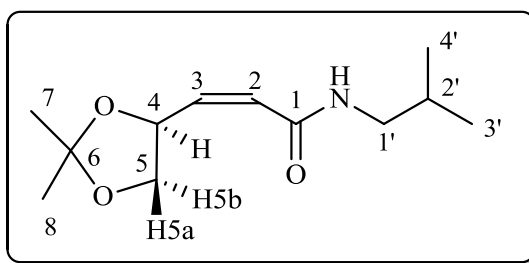
IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3278, 2985, 2959, 2930, 2872, 1655, 1622, 1554, 1250, 1203, 1055, 849.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ [m, I, J/Hz , atrib.]: 0,93 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{H4}'$); 1,28-1,57 (m, 10H, CH_3 , CH_3 , $\text{H2}'$ e $\text{H3}'$); 3,23-3,32 (m, 2H, $\text{H1}'$); 3,64 (dd, 1H, $J = 8,2$, $J = 6,7$ Hz, H5b); 4,40 (dd, 1H, $J = 8,2$, $J = 7,0$ Hz, H5a); 5,53 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz, H4); 5,65-5,81 (m, 2H, H2 e NH); 6,12 (dd, 1H, $J = 11,5$, $J = 6,7$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 13,6 ($\text{C4}'$), 20,0 ($\text{C3}'$), 25,3 (CH_3), 26,6 (CH_3), 31,5 ($\text{C2}'$), 39,1 ($\text{C1}'$), 69,8 (C5), 73,4 (C4), 109,4 (C6), 123,6 (C2), 144,3 (C3), 165,23 (C1).

EM, m/z (%): 212 ($\text{M}^+ - 15$, $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 3); 169 (3); 152 (73); 96 (34); 69 (75); 55 (100).

2.1.6.5 (2Z)-N-isobutil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8e]



Fórmula Molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Característica: óleo amarelo

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

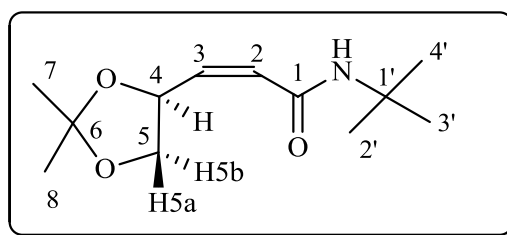
IR ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3306, 2984, 2960, 2934, 2872, 1660, 1629, 1542, 1248, 1210, 1053, 857.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ [m, I, J/Hz , atrib.]: 0,91 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz, $\text{H3}'$ e $\text{H4}'$); 1,37 (s, 3H, CH_3); 1,44 (s, 3H, CH_3); 1,80-1,85 (m, 1H, $\text{H2}'$); 3,10 (m, 2H, $\text{H1}'$); 3,60-3,67 (m, 1H, H5b); 4,39 (dd, 1H, $J = 8,2$, $J = 6,9$ Hz, H5a); 5,52 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz, H4); 5,76-5,92 (m, 2H, H2 e NH); 6,12 (dd, 1H, $J = 11,5$, $J = 6,7$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,0 ($\text{C3}'$ e $\text{C4}'$), 25,3 (CH_3), 26,6 (CH_3), 28,4 ($\text{C2}'$), 46,8 ($\text{C1}'$), 69,8 (C5), 73,4 (C4), 109,4 (C6), 123,7 (C2), 144,2 (C3), 165,3 (C1).

EM, m/z (%): 212 ($\text{M}^+ - 15$, $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 8); 152 (48); 139 (4); 96 (59); 69 (38); 43 (100).

2.1.6.6 (2Z)-N-tert-butil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8f]



Fórmula Molecular: C₁₂H₂₁NO₃

Característica: sólido branco

Tf: 80,3 – 80,8 °C (Experimental)

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

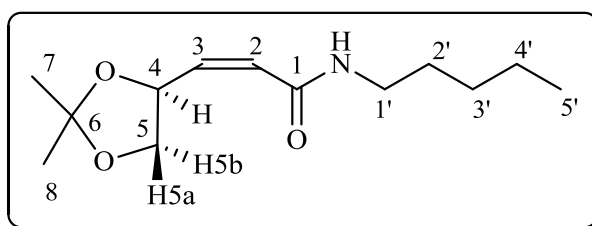
IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3323, 2992, 2970, 2933, 2877, 1672, 1657, 1543, 1257, 1208, 1053, 849.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,36 (m, 15H, H2', H3', H4', CH₃ e CH₃); 3,56 (dd, 1H, *J* = 8,1, *J* = 6,7 Hz, H5b); 4,37 (dd, 1H, *J* = 8,1, *J* = 6,7 Hz, H5a); 5,44-5,62 (m, 2H, H4 e NH); 5,70 (d, 1H, *J* = 11,5 Hz, H2); 6,01 (dd, 1H *J* = 11,5, *J* = 6,8 Hz, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 25,4 (CH₃), 26,6 (CH₃), 28,7 (C2', C3' e C4'), 51,2 (C1'), 69,7 (C4), 73,1 (C5), 109,3 (C6), 125,5 (C2), 143,0 (C3), 164,7 (C1).

EM, m/z (%): 212 (M⁺ -15, C₁₂H₂₁NO₃, 2); 169 (10); 112 (8); 96 (100); 58 (69).

2.1.6.7 (2Z)-N-pentil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8g]



Fórmula Molecular: C₁₃H₂₃NO₃

Característica: óleo amarelo

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

IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3307; 2985; 2956; 2930; 1661; 1630; 1542; 1371; 1249; 1210; 1054; 856.

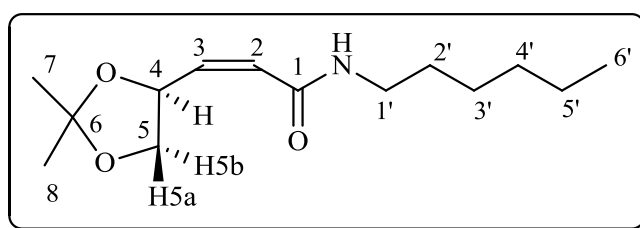
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 0,88 (t, 3H, *J* = 6,5 Hz H5'); 1,25-1,57 (m, 12H, H2', H3', H4', CH₃ e CH₃); 3,20-3,30 (m, 2H, H1'); 3,63 (dd, 1H, *J*

= 8,2, $J = 6,9$, Hz, H5b); 4,39 (dd, 1H, $J = 8,2$, $J = 6,9$, Hz, H5a); 5,53 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz, H4); 5,79 (m, 2H, H2 e NH); 6,11 (dd, 1H $J = 11,5$, $J = 6,6$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 13,9 ($\text{C5}'$), 22,2 ($\text{C4}'$), 25,2 (CH_3), 26,5 (CH_3), 29,1 ($\text{C2}'$ e $\text{C3}'$), 39,4 ($\text{C1}'$), 69,7 (C5), 73,4 (C4), 109,4 (C6), 123,6 (C2), 144,3 (C3), 165,2 (C1).

EM, m/z (%): 226 ($\text{M}^+ - 15$, $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 7); 183(10); 166 (53); 153 (14); 127 (13); 96 (40); 72 (12); 69 (32); 43 (100).

2.1.6.8 (2Z)-N-hexil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8h]



Fórmula Molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$

Característica: óleo amarelo

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

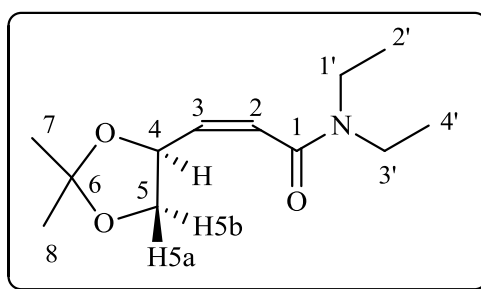
IR ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3302, 2985, 2956, 2929, 2859, 1660, 1628, 1542, 1248, 1210, 1053, 857.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ [m, I, J/Hz , atrib.]: 0,84-0,91 (m, 2H, $\text{H6}'$); 1,22-1,50 (m, 14H, $\text{H2}'$, $\text{H3}'$, $\text{H4}'$, $\text{H5}'$, CH_3 e CH_3); 3,21-3,30 (m, 2H, $\text{H1}'$); 3,60-3,69 (m, 1H, H5b); 4,40 (dd, 1H, $J = 8,3$, $J = 6,7$ Hz, H5a); 5,52 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz, H4); 5,72-5,82 (m, 2H, H2 e NH); 4,40 (dd, 1H $J = 11,5$, $J = 6,6$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 13,9 ($\text{C6}'$), 22,5 ($\text{C5}'$), 25,3 ($\text{C3}'$), 26,5 (CH_3 , CH_3), 29,5 ($\text{C2}'$), 31,4 ($\text{C4}'$), 39,5 ($\text{C1}'$), 69,8 (C5), 73,4 (C4), 109,4 (C6), 123,6 (C2), 144,4 (C3), 165,2 (C1).

EM, m/z (%): 240 ($\text{M}^+ - 15$, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, 6); 197 (3); 180 (43); 127 (4); 96 (21); 68 (29); 43 (100).

2.1.6.9 (2Z)-N,N-diethyl-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8i]



Fórmula Molecular: C₁₂H₂₁NO₃

Característica: óleo amarelo

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

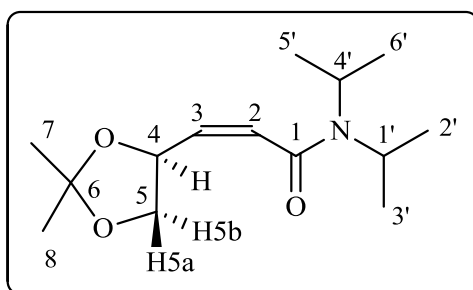
IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2982; 2934; 2874; 1650; 1615; 1260; 1213; 1052; 858

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,15 (dt, 6H J = 10,6, J = 7,2 Hz, H2' e H4'), 1,36 (s, 3H, CH₃), 1,40 (s, 3H, CH₃), 3,25-3,50 (m, 4H, H1' e H3'), 3,65 (dd, 1H, J = 8,4, J = 6,9 Hz, H5b), 4,38 (dd, 1H, J = 8,4, J = 6,9 Hz, H5a), 5,23 (q, 1H J = 6,9 Hz, H4), 6,10 (m, 2H, H2 e H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 13,0 (C4'), 14,4 (C2'), 25,3 (CH₃), 26,6 (CH₃), 40,0 (C3'), 42,6 (C1'), 69,7 (C5), 73,9 (C4), 109,4 (C6), 122,6 (C2), 142,5 (C3), 165,4 (C1).

EM, m/z (%): 212 (M⁺ -15, C₁₂H₂₁NO₃, 1); 169 (3); 152 (11); 108 (21); 72 (45); 58 (100).

2.1.6.10 (2Z)-N,N-diisopropil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8j]



Fórmula Molecular: C₁₄H₂₅NO₃

Característica: óleo amarelo

CCD: R_f = 0,54 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

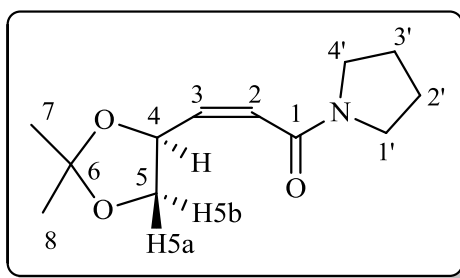
IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2970; 2934; 2873; 1617; 1444; 1370; 1210; 1055; 857.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,17-1,23 (m, 6H, CH₃ e CH₃); 1,22-1,50 (m, 12H, H2', H3', H4', H5'); 3,21-3,30 (m, 2H, H1'); 3,65 (dd, 1H, $J = 8,1$, $J = 6,7$ Hz, H5b); 4,40 (dd, 1H, $J = 8,1$, $J = 6,7$ Hz, H5a); 5,52 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz, H4); 5,72-5,82 (m, 2H, H2 e NH); 6,40 (dd, 1H $J = 11,5$, $J = 6,6$ Hz, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,3 (C5' e C6'), 20,7 (C2' e C3'), 25,5 (CH₃), 28,6 (CH₃), 45,5 (C1'), 49,3 (C4'), 39,5 (C1'), 69,7 (C5), 73,8 (C4), 109,3 (C6), 123,4 (C2), 138,3 (C3), 165,8 (C1).

EM, m/z (%): 240 (M⁺ -15, C₁₄H₂₅NO₃, 6); 180 (39); 154 (51); 112 (100); 69 (80); 58 (71).

2.1.6.11 (2Z)-N, N-pirrolidina-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8k]



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₉NO₃

Característica: sólido branco

Tf: 108,5 – 108,9 °C (Experimental)

CCD: R_f = 0,47 (hexano/acetato de etila 1:3 v/v)

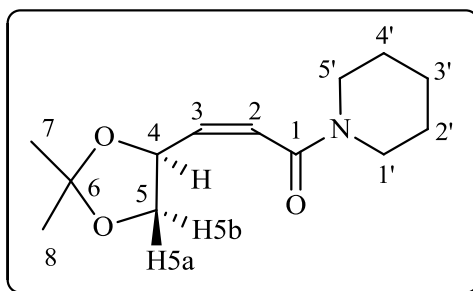
IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2974, 2935, 2876, 1652, 1604, 1451, 1372, 1210, 1054, 855.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,32 (s, 3H, CH₃); 1,40 (s, 3H, CH₃); 1,76-1,97 (m, 2H, H2' e H3'); 3,38-3,47 (m, 2H, H1' e H4'); 3,60 (dd, 1H, $J = 8,3$, $J = 6,9$ Hz, H5a); 4,37 (dd, 1H, $J = 8,3$, $J = 6,9$ Hz, H5b); 5,40 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz, H4); 6,08 (m, 2H, H2 e H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 24,2 (C3'), 25,2 (C2'), 26,1 (CH₃), 26,5 (CH₃), 45,5 (C4'), 46,9 (C1'), 69,8 (C5), 73,8 (C4), 109,3 (C6), 122,1 (C2), 144,2 (C3), 164,2 (C1).

EM, m/z (%): 210 (M⁺ -15, C₁₂H₁₉NO₃, 4); 167 (35); 150 (70); 124 (46); 108 (27); 96 (16); 70 (51); 43 (100).

2.1.6.12 (2Z) - N,N-piperidina-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8l]



Fórmula Molecular: C₁₃H₂₁NO₃

Característica: óleo amarelo

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

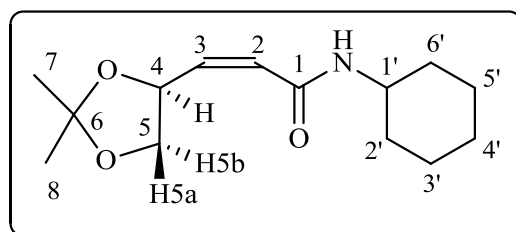
IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2986; 2936; 2857; 1646; 1611; 1443; 1252; 1221; 1053; 853.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,37 (s, 3H, CH₃); 1,44 (s, 3H, CH₃); 1,51-1,70 (m, 6H, H2', H3', H4'); 3,39-3,70 (m, 5H, H1', H5' e H5b); 4,33 (dd, 1H, J = 8,1, J = 6,8 Hz, H5a); 5,10 (q, 1H, J = 7,1 Hz, H4); 6,01 (dd, 1H J = 11,5, J = 7,5 Hz, H2); 6,19 (m, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 24,3 (C3'), 25,3 (CH₃), 25,6 (CH₃), 26,3 (C2' e C4'), 42,3 (C5'), 47,3 (C1'), 69,6 (C5), 73,7 (C4), 109,3 (C6), 123,4 (C2), 140,6 (C3), 164,8 (C1).

EM, m/z (%): 224 (M⁺ -15, C₁₃H₂₁NO₃, 6); 181 (46); 164 (72); 138 (13); 122 (40); 84 (100); 69 (67); 55 (69).

2.1.6.13 (2Z)-N-cicloexil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8m]



Fórmula Molecular: C₁₄H₂₃NO₃

Característica: sólido branco

Tf: 70,8 – 71,3 °C (Experimental)

CCD: Rf = 0,54 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

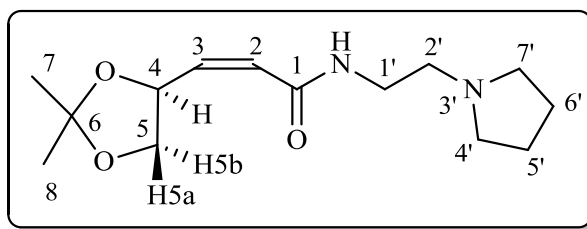
IR ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3287, 2986, 2930, 2855, 1659, 1623, 1537, 1250, 1209, 1052, 857.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,41 (m, 16H, H2', H3', H4', H5', H6', CH₃ e CH₃); 3,59 (dd, 1H, J = 8,2, J = 6,7 Hz, H5b); 3,64-3,79 (m, 1H, H1'); 4,35 (dd, 1H, J = 8,2, J = 6,7 Hz, H5a); 5,49 (q, 1H, J = 6,7 Hz, H4); 5,72 (m, 2H, H2 e NH); 6,07 (dd, 1H J = 11,5, J = 6,6 Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 24,7 (CH₃), 25,3(CH₃), 25,4 (C3' e C5'), 28,5 (C4'), 32,9 (C2' e C6'), 48,2 (C1'), 73,4 (C4), 89,9 (C5), 109,3 (C6), 124,0 (C2), 144,0 (C3), 164,3 (C1).

EM, m/z (%): 238 ($\text{M}^+ - 15$, C₁₄H₂₃NO₃, 18); 178 (51); 136 (64); 96 (100); 83 (62); 55 (75).

2.1.6.14 (2Z)-N-(pirrolidin-1-il)etil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida (8n)



Fórmula Molecular: C₁₄H₂₄N₂O₃

Característica: óleo amarelo

CCD: Rf = 0,45 (acetato de etila/metanol 1: 0,25 v/v)

IR ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3306, 2968, 2936, 2878, 2804, 1664, 1631, 1543, 1251, 1209, 1052, 853.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,36 (s, 3H, CH₃); 1,42 (s, 3H, CH₃); 1,74-1,81 (m, 4H, H5', H6'); 2,48-2,67 (m, 6H, H2', H4' e H7'); 3,33-3,41 (m, 2H, H1'); 3,56-3,66 (m, 1H, H5b); 4,38 (dd, 1H J = 8,2, J = 6,9, Hz, H5a); 5,56 (q, 1H J = 6,7 Hz, H4); 5,78 (d, 1H J = 11,5 Hz, H2); 6,10 (dd, 1H J = 11,4, J = 6,7 Hz H3); 6,62 (s, 1H, NH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,3 (C5' e C6'), 25,3 (CH₃), 26,6 (CH₃), 37,6 (C1'), 53,7 (C4' e C7'), 54,5 (C2'), 69,7 (C5), 73,5 (C4), 109,3 (C6), 123,4 (C2), 144,6 (C3), 165,3 (C1).

EM, m/z (%): 253 ($\text{M}^+ - 15$, C₁₄H₂₄N₂O₃, 1); 210 (2); 182 (1); 140 (1); 97 (28); 84 (100); 55 (23).

2.2. Bioensaios

Os bioensaios de atividade inseticida das amidas foram realizados no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de Entomologia da Universidade Federal de Viçosa. Os testes foram conduzidos com adultos de *R. dominica* criados em laboratório em frascos de vidro de 1,5 L mantidos a 28 ± 2 °C.

Foram realizados três bioensaios com a praga. Inicialmente, um bioensaio de triagem para selecionar as amidas mais ativas. As curvas de dose-mortalidade para os compostos selecionados foram estimadas no segundo bioensaio. Posteriormente, determinamos o tempo de ação desses compostos para *R. dominica*. Todos os bioensaios foram realizados em delineamento inteiramente casualizado, com seis repetições. Cada unidade experimental consistia em recipiente plástico redondo (6 cm de diâmetro x 5 cm de altura, com tampa) contendo dez insetos. Os insetos foram alimentados com grãos de trigo (100 mg) adicionados a cada recipiente. As amidas foram diluídas em acetona e aplicadas topicamente na parte abdominal dos insetos (0,5 µL) utilizando uma seringa (modelo Hamilton 701 N, Reno, EUA). Para o controle negativo, os insetos foram tratados com um volume igual de acetona. Para estabelecer a massa média dos insetos, dez adultos foram pesados em balança analítica antes de cada bioensaio. Após a aplicação, os insetos foram mantidos nas mesmas condições de criação do laboratório.

2.2.1. Bioensaio de triagem

A parte experimental foi realizada com quatorze amidas mais o controle positivo Bifentrina® (92,2 % m/m – FMC, Campinas - Brasil) (**Figura 21**), aplicando a dose inicial de $44,05 \text{ mmol g}^{-1}$ (DAGLISH *et al.*, 2003). Foram realizadas seis repetições para cada tratamento. A mortalidade dos insetos foi avaliada após 48 horas. Os dados de mortalidade de *Rhyzopertha dominica* foram submetidos à análise de variância (SAS, 2013) e as médias foram comparadas pelo teste de Scott-Knott no nível de $P < 0,05$.

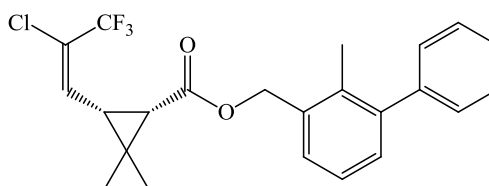


Figura 21: Estrutura química do inseticida comercial Bifentrina®.

2.2.2. Bioensaio de curva dose-mortalidade

Os compostos mais ativos e o controle positivo Bifentrina® foram submetidos a bioensaios de toxicidade contra *R. dominica*. O mesmo procedimento descrito no bioensaio de triagem foi utilizado. Pelo menos cinco doses foram usadas para cada tratamento. Estas doses foram estabelecidas por meio de bioensaios preliminares onde essas doses foram testadas a fim de obter mortalidades variando de 1 a 99%.

A mortalidade foi avaliada após 48 horas de tratamento de acordo com a análise anterior. Os valores de mortalidade foram submetidos à análise Probit (KRSEURAH, 1952), utilizando o procedimento PROC PROBIT do programa System of Statistical Analyses - SAS (SAS, 2013). Por meio dessas curvas estimaram-se as doses letais (DL's) que causaram 50 e 90% de mortalidade. As DL₅₀ e DL₉₀ foram estimadas por proporcionar alta confiabilidade nas comparações.

2.2.3. Bioensaio de tempo-mortalidade

Para medir a velocidade de ação das amidas mais ativas nas doses correspondentes a DL₉₀ calculada, as curvas de sobrevivência foram estimadas. As amidas selecionadas (8i e 8j) e o controle negativo (acetona) foram selecionados. Cada tratamento foi montado com 100 adultos de *R. dominica*. Os procedimentos foram semelhantes aos bioensaios anteriores.

A mortalidade dos insetos foi observada a cada 10 minutos durante a primeira hora do experimento, seguida de intervalos de observação de 30 minutos até a morte de aproximadamente 90% dos insetos. As curvas de sobrevivência foram construídas utilizando-se o método do produto-limite de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de *logrank*, ambos considerando o nível de 5% de probabilidade (PROC LIFETEST, SAS 9.2). Através dessas curvas, os tempos médios de sobrevivência (TL₅₀) das lagartas foram estimados. Mediana dos tempos letais (TL₅₀) dos insetos também foram estimados.

2.3. Bioensaio de fitotoxicidade

Os efeitos fitotóxicos das amidas mais ativas nas sementes de trigo (*T. sativum*) foram avaliados utilizando cinco concentrações (500, 400, 300, 200 e 100 µM) para cada tratamento. As amidas foram pesadas, dissolvidas em DMSO e diluídas com água

destilada para preparar 30 mL de uma solução aquosa contendo DMSO a 0,3% v/v. Metade desta solução foi usada nos bioensaios, e a outra metade foi diluída com solução aquosa de DMSO 0,3% (v/v) para preparar uma solução menos concentrada. As sementes foram tratadas com 5 mL da solução de DMSO a 0,3% (v/v) para controle negativo e com herbicida comercial de pré-emergência pertencente *S*-Metolachlor (Dual®) para controle positivo (**Figura 22**).

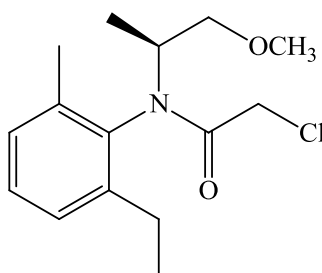


Figura 22. Estrutura química do herbicida comercial Dual®.

Cada repetição consistiu de 20 sementes mantidas em placas de Petri (9 cm de diâmetro x 2 cm de altura) contendo 5 ml de solução de teste. As placas foram seladas com plástico filme e incubadas em câmara de germinação a 25 °C por 5 dias. Após este período, fotografou-se as plântulas de todas as repetições de cada concentração avaliada, para todas as substâncias e mediu-se o crescimento da parte aérea e do sistema radicular das sementes com o auxílio do software associado ao sistema (Fitomed®).

Os resultados são apresentados como percentagem de inibição ou estimulação, em comparação ao crescimento do controle negativo (solução de DMSO a 0,3% (v/v)). Assim, valores positivos representam a estimulação e os valores negativos representam a inibição.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese

A função amida pode ser obtida por diferentes rotas sintéticas (WU *et al.*, 2014), e cada rota apresenta suas particularidades como: rendimento, tempo de reação e condições reacionais. O planejamento de uma rota sintética deve seguir alguns parâmetros como: maior rendimento, tempo de reação e número de etapas sintéticas reduzidas, além da seleção de reagentes mais eficientes.

Primeiramente, idealizou-se obter as amidas a partir da reação direta do éster **4-Z** com amina, porém, observou-se a adição de Michael da amina à ligação dupla do éster **4-Z** formando aminoésteres como o único produto. Em um estudo recente, Barcellos *et al.*, (2016), relataram a síntese de aminoésteres, a partir da adição seletiva de aminas a ésteres derivados do D-manitol (**4-Z e 5-E**) (**Figura 23**). O escopo desta reação foi avaliado pelo autores, através do estudo da adição conjugada de uma série de aminas primárias e secundárias em diferentes condições reacionais.

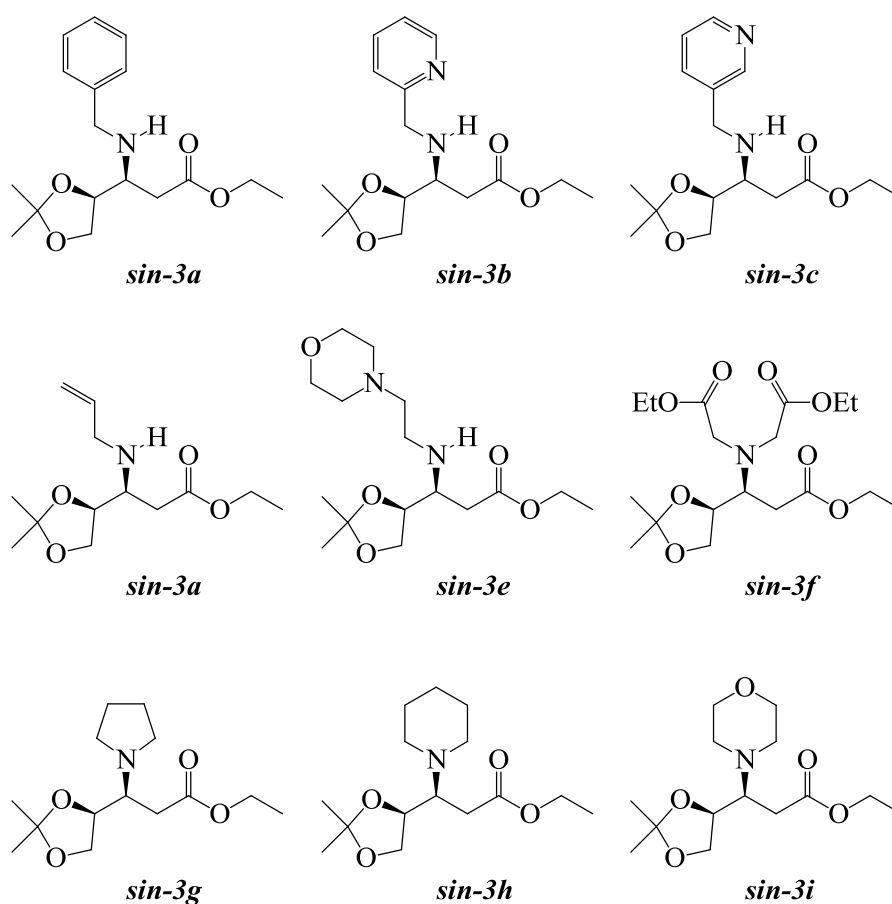


Figura 23. Adição conjugada de aminas a **4-Z** e **5-E**.

A partir dessas evidências, a estratégia de preparo das amidas foi através da conversão do éster em um grupo funcional mais reativo. Inicialmente o éster **4-(Z)** foi hidrolisado, para a formação *in situ* do anidrido. Para esse efeito, foi empregado o reagente cloroformiato de metila na presença de trietilamina (**Esquema 2**).

Cabe mencionar que a metodologia escolhida para formação das amidas (via clivagem do grupo funcional anidrido) permite a aminólise do éster **4-(Z)** mais

facilmente, uma vez que grupo anidrido é mais reativo que a hidroxila. Portanto, a rota via do intermediário anidrido favorece a preparação de várias amidas por aminólise utilizando diferentes aminas.

Todos os compostos foram purificados por cromatografia em coluna e completamente caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (^1H e ^{13}C), espectroscopia no Infravermelho e espectrometria de massa (**Anexo 2**).

Devido à alta similaridade das amidas **[8a-8n]** optou-se por discutir apenas os dados espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e ^{13}C) e espectrométricos (massas) referentes à amida **[8a]**. Os espectros no IV, de RMN de ^1H e ^{13}C e massas obtidos para as demais amidas encontram-se **Anexo 2**.

Analisando-se o espectro no infravermelho de **[8a]** (**Figura 24**), observou-se uma banda de absorção média em 3299 cm^{-1} , característica de estiramento da ligação N-H. Observou-se ainda três bandas em 2983 , 2936 e 2876 cm^{-1} atribuídas ao estiramento das ligações $\text{Csp}^3\text{-H}$. A banda em torno de 1627 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C=C . A banda de absorção intensa presente em 1660 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C=O do grupo carbonila de amidas. Vale ressaltar que, a banda referente ao estiramento da ligação C=O pode apresentar um menor número de onda, devido a deslocalização dos elétrons π com o nitrogênio, e também com a deslocalização com os carbonos insaturados, o que faz essa ligação possuir maior caráter de ligação simples. Já a banda de absorção intensa em 1540 cm^{-1} corresponde à deformação angular fora do plano da ligação N-H.

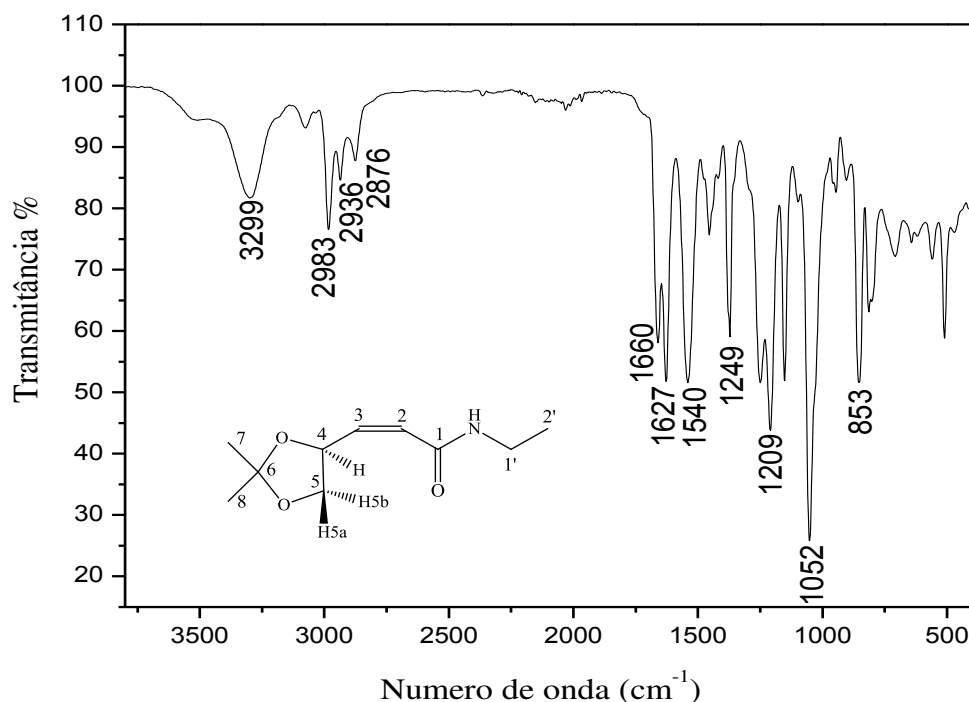


Figura 24: Espectro no infravermelho da amida [8a].

No espectro de RMN de ^1H do composto [8a] (**Figura 23**), o sinal mais desblindado em δ 6,12 foi atribuído ao hidrogênio H3, esse sinal é observado como um duplo duplete, devido aos acoplamentos entre H3/H2 ($J = 11,5$ Hz) e H3/H4 ($J = 6,2$ Hz). Os sinais correspondentes aos hidrogênios H2 e NH, foram observados como um multipeto em δ 5,72-5,82. As constantes de acoplamento entre os átomos de hidrogênio ligados a Csp^2 (H2 e H3) estão de acordo com os valores descritos na literatura para isômeros de geometria Z, confirmando a geometria do produto (PAVIA *et al.*, 2010). O sinal observado em δ 5,52 foi atribuído ao hidrogênio H4 e está presente como um quarteto com $J = 6,7$ Hz.

Ainda com respeito ao espectro da **Figura 25**, foi observado dois singletos em δ 1,36 e 1,43 corresponde aos hidrogênios metílicos H7 e H8. Já o sinal correspondente os hidrogênios metílicos H2' em δ 1,15, foi observado um triplete com $J = 7,3$ Hz.

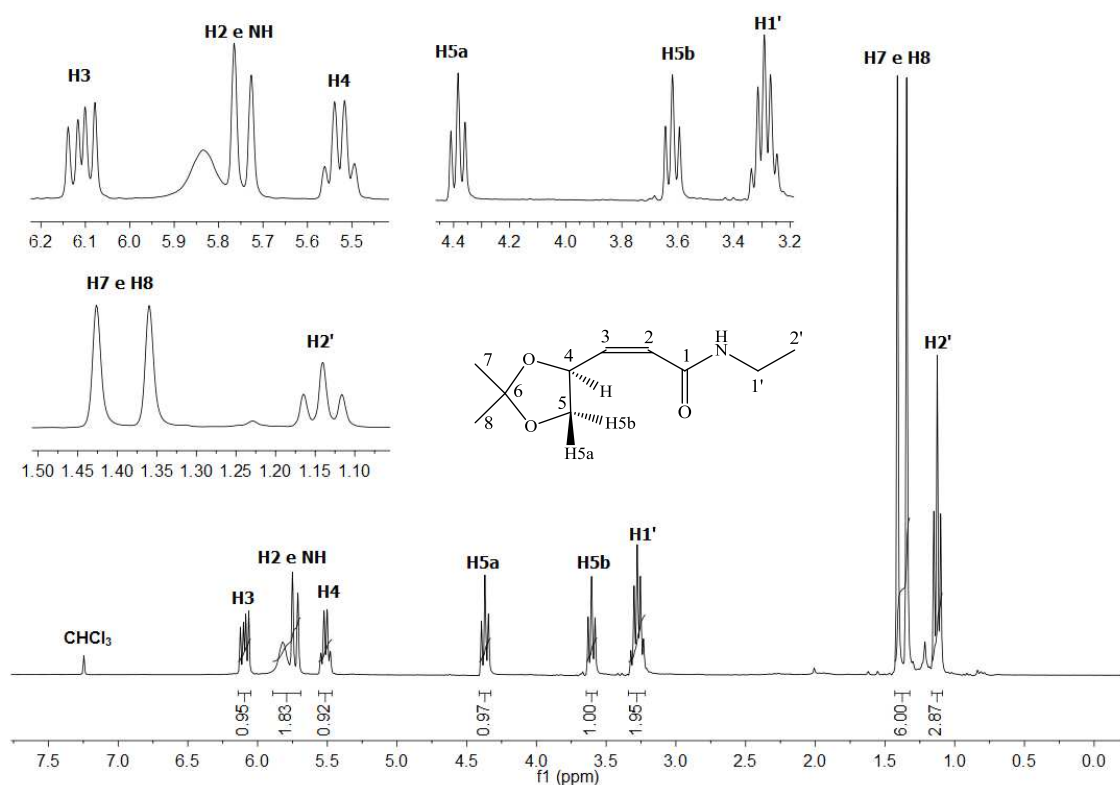


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida (2Z)-N-etil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8a].

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 26**), o sinal observado em δ 165,6 foi atribuído ao grupo carbonila (C1). Como esperado para a região característica de carbono de hibridização sp^2 estão presentes sinais em δ 123,5 e 144,4 que foram atribuídos aos sinais referentes aos carbonos C2 e C3, respectivamente. Foi possível observar também a presença dos sinais referentes ao grupo alquila oriundos da etilamina. Como exemplo, podemos citar o sinal em δ 14,7 que foi atribuído ao carbono C2'. Esse sinal se encontra mais blindado se comparado ao sinal referente aos carbonos C7 e C8, devido ao fato dos últimos estão próximos aos átomos de oxigênio do anel heterocíclico, enquanto que o carbono C2' está ligado a um carbono de hibridização sp^3 .

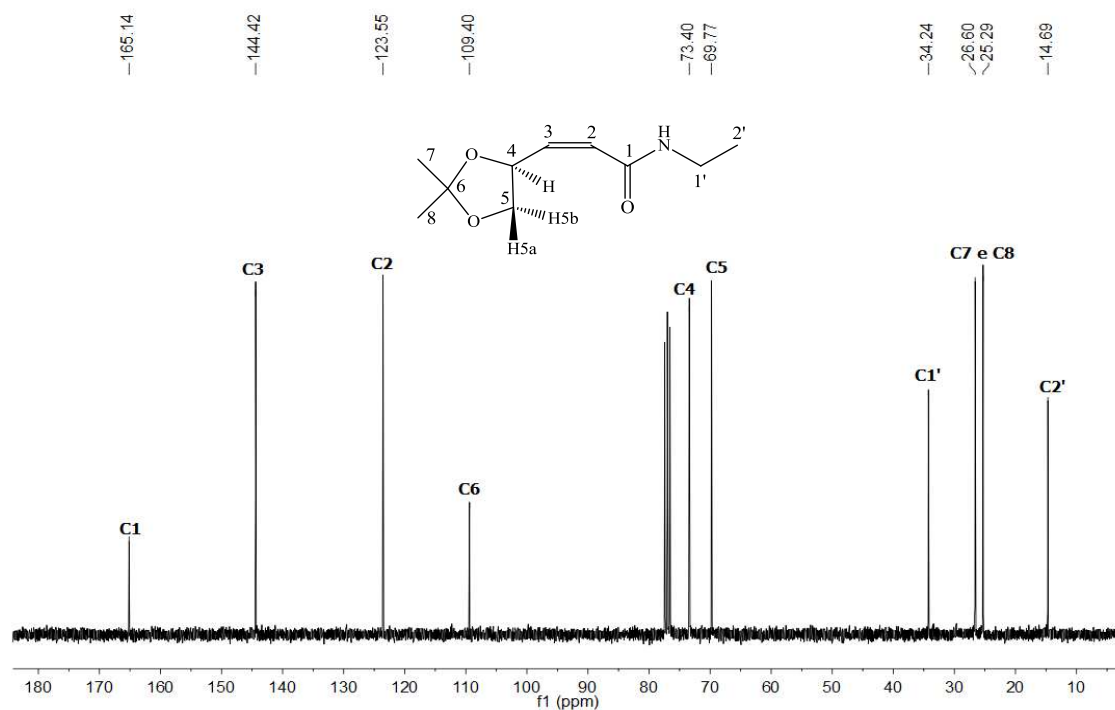


Figura 26: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da amida (2Z)-N-etil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8a].

A massa molecular da amida [8a] foi confirmada por meio do espectro de massas (**Figura 27**). Observou-se que o pico M⁺ -15 (*m/z* = 184) com intensidade de 10%, foi confirmado após a perda de um radical metila, (**Figura 28**) e o pico base (*m/z* = 43).

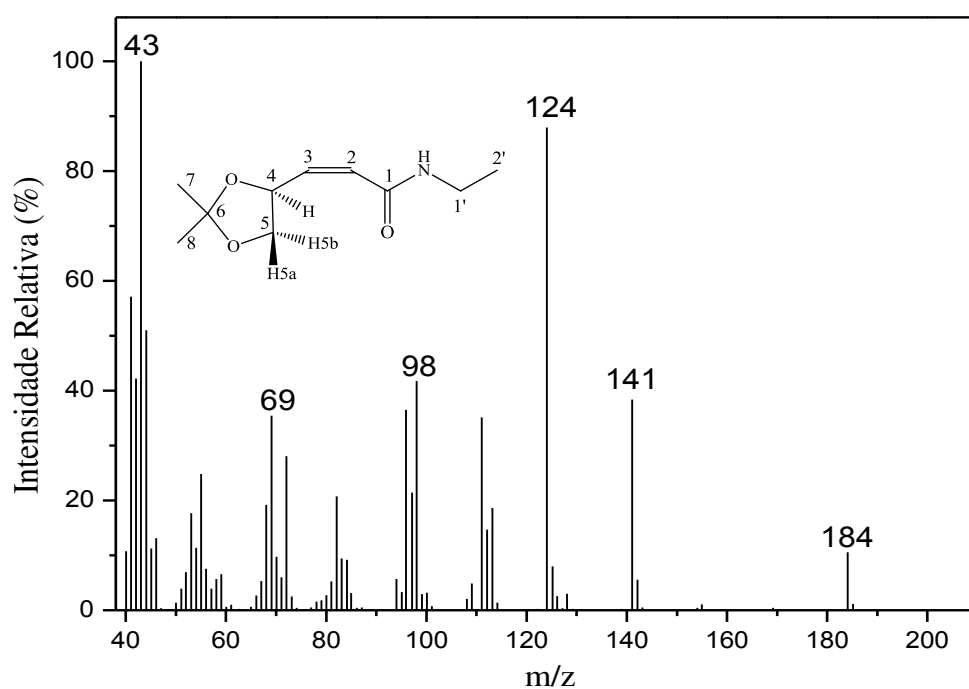


Figura 27: Espectro de massas da amida [8a].

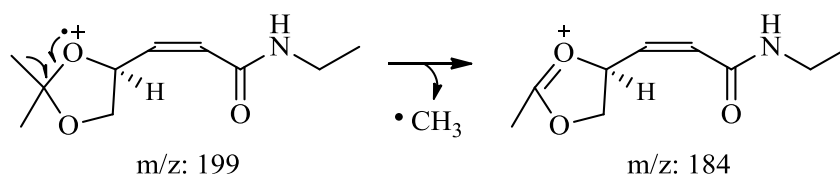


Figura 28: mecanismo de fragmentação da perda de uma radical metila da amida (2Z)-N-etil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida [8a].

3.2 Toxicidade para *R. dominica*

Diferenças significativas nos dados de mortalidade de *R. dominica* foram observadas após 48h de exposição aos compostos ($F_{15,55} = 21,31$, $p < 0,001$). Os compostos **8i** e **8j** foram os mais ativos, causando 100 e 87% de mortalidade, respectivamente. A mortalidade dos insetos submetidos aos demais tratamentos variou de 30% (amida **8b**) e 5% (controle negativo). Bifentrina[®] (controle positivo) causou 75% de mortalidade para *R. dominica* (**Figura 29**). Portanto, as amidas **8i** e **8j** foram selecionadas para os bioensaios subsequentes.

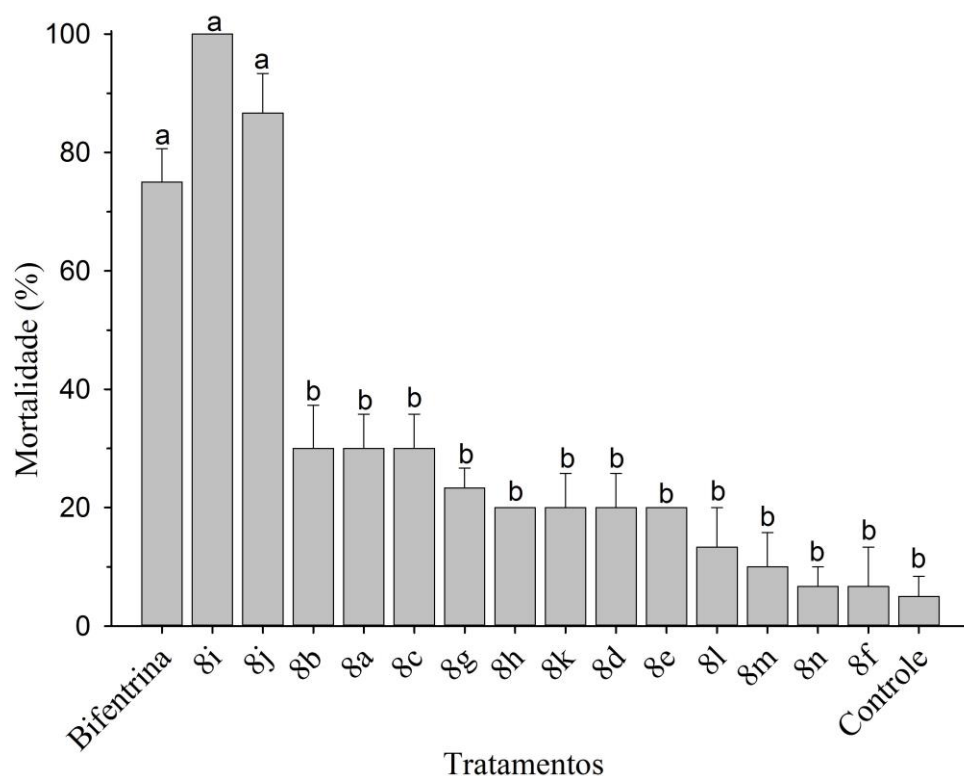


Figura 29. Mortalidade (média $\pm$ erro padrão) de adultos de *Rhyzopertha dominica* tratados topicamente com quatorze amidas sintetizadas e Bifentrina® (controle positivo) na dose de 44,05 mmol g⁻¹. A mortalidade foi avaliada após 48 horas de exposição. Médias seguidas pela mesma letra estão no mesmo grupo pelo teste de Scott-Knott ($P < 0,05$). Controle = acetona.

As Curvas dose-mortalidade para adultos de *R. dominica* foram estimadas para os compostos mais ativos (**8i** e **8j**) e para o inseticida comercial Bifentrina®. A dose letal (DL₅₀ = 27,98 μ mol g⁻¹) da amida **8i** apresentou toxicidade semelhante à amida **8j** (DL₅₀ = 29,37 μ mol g⁻¹) e ambos apresentaram toxicidade superior ao controle positivo Bifentrina® (DL₅₀ = 31,24 μ mol g⁻¹) pelo intervalo de confiança a 95% de probabilidade (**Tabela 4**). A curva de mortalidade para a amida **8i** apresentou menor inclinação (4,29) quando comparada à curva da amida **8j** (8,97) (**Figura 30**).

Tabela 4: Curvas dose-mortalidade das amidas mais ativas e Bifentrina® (controle positivo) para adultos de *Rhyzopertha dominica* 48 horas após aplicação.

Tratamentos	Y	DL ₅₀ µmol g ⁻¹	DL ₉₀ µmol g ⁻¹	χ ²	GL	P
Amida 8i	6.20 + 4.29X	27.98 (25.14 – 30.71)	55.68 (49.18 – 66.05)	1.26	3	0.74
Amida 8j	13.17 + 8.97X	29.37 (27.43 – 31.09)	40.81 (37.96 – 55.46)	0.22	3	0.98
Bifentrina	3.95 + 2.64X	31.24 (26.98 – 35.64)	95.39 (80.00 – 119.90)	3.80	5	0.58

χ² = teste qui-quadrado; GL = grau de liberdade; os números entre parênteses são os intervalos de confiança; P = probabilidade; Y é equação da reta.

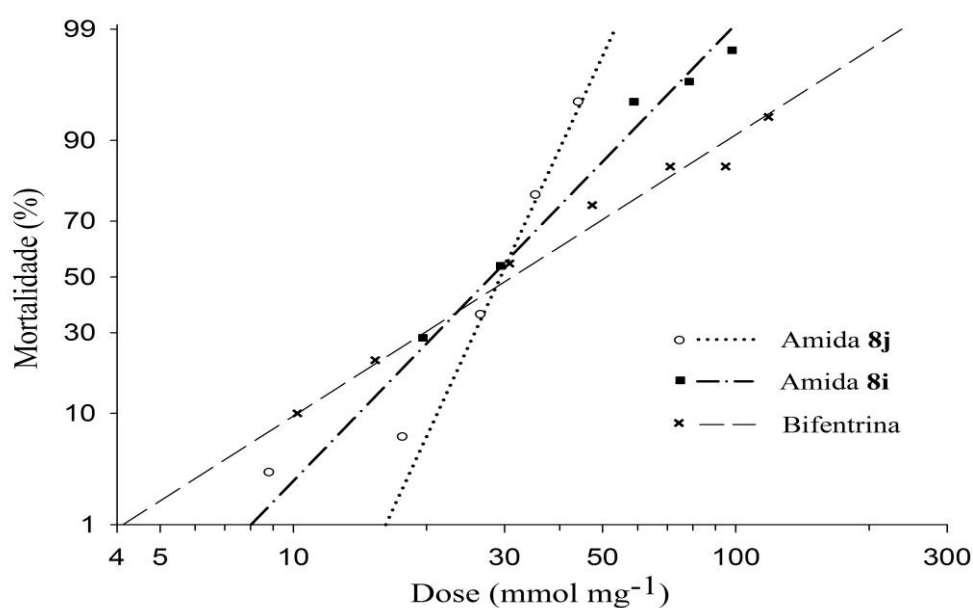


Figura 30. Toxicidade das amidas **8i**, **8j** e o controle positivo Bifentrina® contra adultos de *Rhyzopertha dominica* 48 h após a aplicação.

Não houve diferença significativa na sobrevivência de adultos de *R. dominica* tratados com o DL₉₀ dos compostos **8i** e **8j** (teste *logrank*, χ² = 0,19, GL = 1, *p* < 0,66). O tempo letal mediano (TL₅₀, tempo letal para matar 50% dos insetos tratados) foi de 22 e 19 horas para insetos tratados com as amidas **8i** e **8j**, respectivamente (**Figura 31**).

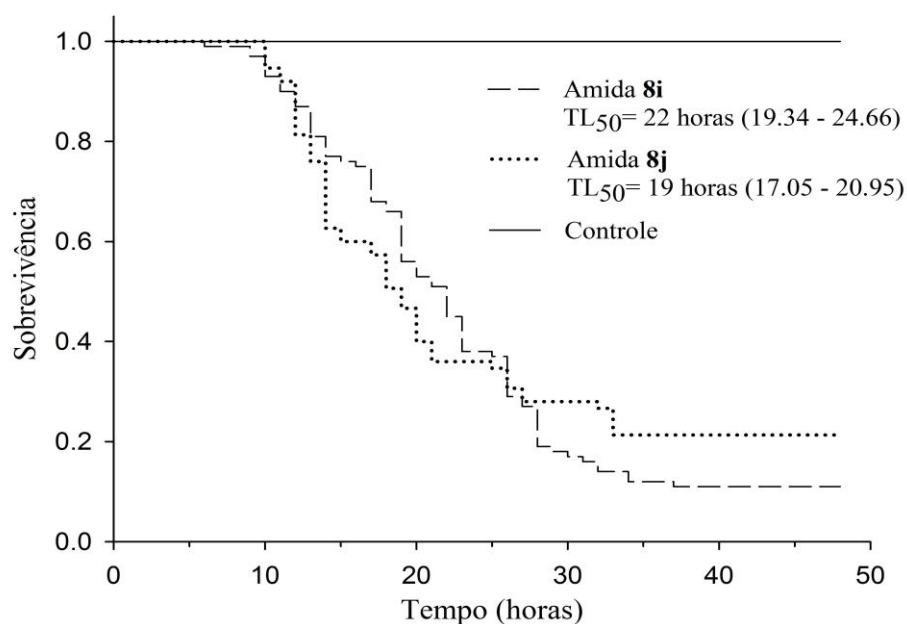


Figura 31. Curvas de sobrevivência e TL₅₀ (tempos letais medianos) de adultos de *Rhyzopertha dominica* tratados com o DL₉₀ das amidas **8i** e **8j**. Controle = acetona.

3.3 Fitotoxicidade

Os compostos **8i** e **8j** proporcionaram estímulo de crescimento em todas as concentrações para o desenvolvimento da parte aérea. Por outro lado, esses compostos inibiram o desenvolvimento radicular em todas as concentrações, exceto a concentração de 100 µM. Na concentração de 500 µM, os compostos **8i** e **8j** inibiram o crescimento da raiz em 44,3% e 21,1%, respectivamente (**Figura 32**). No entanto, esses valores foram baixos quando comparados ao (Dual[®]), que inibiu na faixa de 60-80% tanto no crescimento aéreo quanto o crescimento radicular em todas as concentrações.

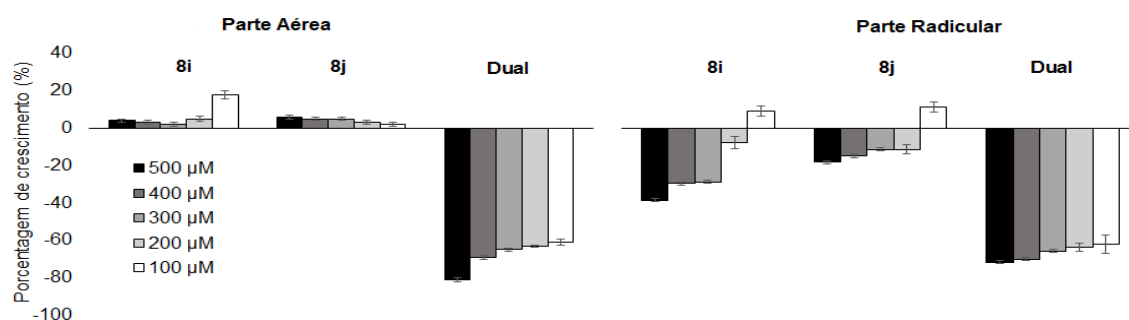


Figura 32. Efeitos de crescimento (média $\pm$ desvio padrão) dos compostos **8i** e **8j** em sementes de trigo *Triticum sativum*. Os valores são expressos como diferença percentual do controle Dual[®].

3.4. Discussão sobre a toxicidade para *R. dominica*

Os compostos **8i** e **8j** causaram mais de 80% de mortalidade em *R. dominica*, valor mínimo recomendado pela legislação brasileira para selecionar potenciais inseticidas (MAPA, 2012), indicando que estes compostos têm potencial para serem utilizados como modelos para o desenvolvimento de agroquímicos para o controle dessa praga.

A curva dose-mortalidade estimada para a amida **8j** apresentou maior inclinação (8,97) do que para amida **8i** (4,29), indicando que, pequenas variações nas doses dessa substância, ocasionou maior variação na mortalidade de *R. dominica* e também uma resposta mais homogênea das populações do inseto à amida **8j** (BROWN, 1978; RESENDE *et al.*, 2016; MAIRINK *et al.*, 2017). Os resultados obtidos neste estudo indicam que a amida 8j é um inseticida mais potente que o Bifentrina®, uma vez que proporciona um controle efetivo em doses menores (AGUIAR *et al.*, 2016).

Nos armazéns, as altas temperaturas e o teor de umidade dos grãos favorecem o desenvolvimento de insetos-praga (FLINN *et al.*, 2007). *R. dominica*, além de consumir grãos de grãos, deposita fezes e causa danos indiretos aos grãos, uma vez que, a presença desses insetos no produto aumenta a proliferação de microrganismos, como também o aquecimento localizado (desenvolvimento de calor devido à respiração dos insetos) (HAGSTRUM *et al.*, 1999). Outro problema relacionado ao ataque de *R. dominica* são pequenos fragmentos do exoesqueleto, mas acabam parecendo insetos adultos e larvas inteiras. Em vários países, a tolerância de resíduos de insetos em grãos armazenados é muita baixa (RAJENDRAN e SRIRANJINI, 2008). Desta forma, mesmo as baixas infestações de grãos armazenados são suficientes para desagregar valor econômico ao produto, devido a reclamações de clientes ou ações judiciais, resultando uma desvalorização econômica para produtos de grãos em armazéns (PHILLIPS, e THRONE, 2010; FARSANI *et al.*, 2013; GRIESHOP *et al.*, 2006). Nessas situações, além da eficiência no controle de pragas, é desejável que uma molécula inseticida atue rapidamente. As amidas **8i** e **8j** gastam menos de 48 horas para promover o controle eficiente da praga, enquanto os inseticidas atualmente recomendados para o manejo de pragas de grãos armazenados (organofosforados e piretróides) exigem pelo menos sete dias para promover o controle eficiente (BABAMIR-SATEHI *et al.*, 2017).

4. CONCLUSÃO

As amidas **8i** e **8j** apresentaram alta toxicidade e rápida ação contra *R. dominica*. Estes compostos também exibiram baixa fitotoxicidade para sementes de trigo, o que é um atributo importante quando se analisa o potencial de um agroquímico. Estes resultados reforçam o potencial inseticida das amidas **8i** e **8j** no manejo de *R. dominica*.

5. REFERÊNCIAS

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

AGUIAR, A.R.; ALVARENGA, E.S.; LOPES, M.C.; PICANÇO, M.C. Formulação e uso de amidas derivadas do ácido sórbico com atividade, Patente BR 10 20140259031, 2014.

ALVARENGA, E.S.; CARNEIRO, V.M.T.; SILVÉRIO, F.O.; SALIBA, W.A. A high yield synthesis of 1,2:5,6-Di-*O*-isopropylidene-D-mannitol, **Journal of the Chilean Chemical Society**. 51, 986–988, 2006.

ALVARENGA, E.S.; SALIBA, W.A.; MILAGRES, B.G. Montagem de câmara com lâmpada de ultravioleta de baixo custo, **Química Nova**. 28, 927–928, 2005.

ARTHUR, F.H.; ONDIER, G.O.; SIEBENMORGEN, T.J. Impact of *Rhyzopertha dominica* (F.) on quality parameters of milled rice, **Journal of Stored Products Research**, 48, 137–142, 2012.

BABAMIR-SATEHI, A.; ZIAEE, M.; ASHRAFI, A. Toxicity of chlorpyrifos against *Rhyzopertha dominica* and *Tribolium confusum* adults on different surfaces, **Toxin Reviews**, 36, 57–62, 2017.

BARCELLOS, J.C.F.; VILELA, G.V.M.A.; BORGES, B.H.F.; MIRANDA, M.F.F.; DIAS, A.G.; COSTA, P.R.R. The *syn*-selective conjugate addition of amines to enoates derived from D-mannitol, **Tetrahedron: Asymmetry**. 27, 773-776, 2016.

BOYER, S.; ZHANG, H.; LEMPÉRIÈRE, G. A review of control methods and resistance mechanisms in stored-product insects, **Bulletin of Entomological Research**, 102, 213–229, 2012.

BROWN, C.C. The statistical analysis of dose-effect relationships, ed. by Butler G, Principles of ecotoxicology, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 115–148, 1978.

CAMPOS, M.R.; SILVA, T.B.; SILVA, W.M.; SILVA, J.E.; SIQUEIRA, H.A. Susceptibility of *Tuta absoluta* (Lepidoptera: Gelechiidae) Brazilian populations to ryanodine receptor modulators, **Pest Management Science**. 71, 537–544, 2015.

DAGLISH, G.J.; WALLBANK, B.E.; NAYAK, M.K. Synergized bifenthrin plus chlorpyrifos-methyl for control of beetles and psocids in sorghum in Australia, **Journal of Economic Entomology**. 96, 525–532, 2003.

FARSANI, N.S.; ZAMANI, A.A.; ABBASI, S.; KHERADMAND, K. Effect of temperature and button mushroom varieties on life history of *Lycoriella auripila* (Diptera: Sciaridae), **Journal of Economic Entomology**. 106, 115–123, 2013.

FLINN, P.W.; HAGSTRUM, D.W.; REED, C.R.; PHILLIPS, T.W. Stored Grain Advisor Pro: Decision support system for insect management in commercial grain elevators, **Journal of Stored Products Research**. 43, 375–383, 2007.

GRIESHOP, M.J.; FLINN, P.W.; NECHOLS, J.R. Biological Control of *Indianmeal Moth* (Lepidoptera: Pyralidae) on Finished Stored Products Using Egg and Larval Parasitoids, **Journal of Economic Entomology**. 99, 1080–1084, 2006.

HAGSTRUM, D.W.; REED, C.; KENKEL, P. Management of stored wheat insect pests in the USA, **Integrated Pest Management Reviews**. 4, 127–142, 1999.

JOOD, S.; KAPOOR, A.C.; SINGH, R. Effect of insect infestation on the organoleptic characteristics of stored cereals, **Postharvest Biology and Technology**. 2, 341–348, 1993.

KRSEURAH, M. Methods in Medical Krseurah, **Methods**. 6, 627 (1952).

MAIRINK, S.Z.; BARBOSA, L.C.A.; VAREJÃO, E.V.V.; FARIAS, E.S.; SANTOS, M.L.M.; PICANÇO, M.C. Larvicidal activity of synthetic tropane alkaloids against *Ascia monuste orseis* (Lepidoptera: Pieridae), **Pest Management Science**. 73, 2048–2053, 2017.

MAPA (Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento). Manual de Procedimentos para Registro de Agrotóxicos. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br>>. Acessado em 09/04/2018.

MARQUES, J.V.; KITAMURA, R.O.S.; LAGO, J.H.G.; YOUNG, M.C.M.; GUIMARÃES, E.F.; KATO, M.J. Antifungal amides from *Piper scutifolium* and *Piper hoffmanseggianum*, **Journal of Natural Products**. 70, 2036–2039, 2007.

MORAES, F.C.; ALVARENGA, E.S.; AMORIM, K.B.; DEMUNER, A.J.; PEREIRA-FLORES, M.E. Novel platensimycin derivatives with herbicidal activity, **Pest Management Science**. 72, 580–584, 2016.

MOREIRA, M.D.; PICANÇO, M.C.; BARBOSA, L.C.A.; GUEDES, R.N.C.; CAMPOS, M.R.; SILVA, G.A. Plant compounds insecticide activity against Coleoptera pests of stored products, **Pesquisa Agropecuária Brasileira**. 42, 909–915, 2007.

PADILHA, L.; FARONI, L.R.D. Importância e formas de controle de *Rhizopertha dominica* (F.) em grãos armazenados, **Simpósio de Proteção de grãos armazenados**, 1993.

PARMAR, V.S.; JAIN, S.C.; BISHT, K.S.; JAIN, R.; TANEJA, P.; JHA, A. Phytochemistry of the genus *Piper*, **Phytochemistry**. 4, 597–673, 1997.

PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G. M.; KRITZ, G.S.; VYVYAN, J.R. Introdução à espectroscopia. 4. Ed. São Paulo: Editora Cengage Learning, 2010.

PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W.L.F. Purification of Laboratory Chemicals, 3rd edition. Pergamon Press, Oxford, UK, 391, 1988.

PHILLIPS, T.W.; THRONE, J.E. Biorational Approaches to Managing Stored-Product Insects, **Annual Review of Entomology**. 55, 375–397, 2010.

RAJENDRAN, S.; SRIRANJINI, V. Plant products as fumigants for stored-product insect control, **Journal of Stored Products Research**, 44, 126–135, 2008.

RESENDE, G.C.; ALVARENGA, E.S.; ARAÚJO, T.A.; CAMPOS, J.N.; PINCANÇO, M.C. Toxicity to *Diaphania hyalinata*, selectivity to non-target species and phytotoxicity of furanones and phthalide analogues, **Pest Management Science**. 72, 1772–1777, 2016.

SAS B. SAS Institute Inc. SWOT Analysis., SAS Institute, Inc SWOT Anal:1–8, 2013.

SILVÉRIO, F.O.; ALVARENGA, E.S.; MORENO, S.C.; PICANÇO, M.C. Synthesis and insecticidal activity of new pyrethroids, **Pest Management Science**. 65, 900–905, 2009.

TAVARES, W.S.; CRUZ, I.; PETACCI, F.; FREITAS, S.S.; SERRÃO, J.E.; ZANUNCIO, J.C. Insecticide activity of piperine: Toxicity to eggs of *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) and *Diatraea saccharalis* (Lepidoptera: Pyralidae) and phytotoxicity on several vegetables, **Journal of Medicinal Plants Research**. 5, 5301–5306, 2011.

WU, J.; WU, Y.; DAI, J. XU, H. Benzoic acid-catalyzed transamidation reactions of carboxiamides, phthalimide, ureas and thioamide with amines, **Advanced Synthesis & Catalysis**. 356(11-12), 2429–2436, 2014.

YU, H.; YONG, X.; LIANG, J.; DENG, J.; WU, Y. Materials Established for Enantioselective Release of Chiral Compounds, **Industrial & Engineering Chemistry Research**. 55, 6037–6048, 2016.

CAPÍTULO 3

Depósito de patente original (*Instituto Nacional de Propriedade Industrial, 23 de janeiro de 2018*)

Número do depósito: BR 10 2018 001436 6

AMIDAS QUIRAIS, SÍNTESE DESSAS, FORMULAÇÕES CONTENDO-AS E USO

1. CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção se refere à síntese e aplicação de novas amidas inseticidas, e o uso da mesma contra os insetos-praga *Tuta absoluta* Meyrick (Lepidoptera: Gelechiidae) e *Rhyzopertha dominica* Fabricius (Coleoptera: Bostrichidae), com as formulações contendo tais compostos serem utilizadas por indústrias de inseticidas no combate a esses insetos.

2. ESTADO DA TÉCNICA

Atualmente, produção agrícola brasileira enfrenta uma série de desafios em relação ao surgimento e propagação de pragas e doenças, o que dificulta o avanço e o aumento dos produtos provenientes do agronegócio. Em um estudo recente, cerca de 25 milhões de toneladas de alimentos, fibras e biocombustíveis produzidos no Brasil são perdidos devido ao ataque de insetos, o que corresponde a uma perda anual de aproximadamente US \$ 14,7 bilhões (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Dentre os inúmeros insetos-praga que afetam a produtividade brasileira, destacam-se a lagarta *Tuta absoluta*, considerada importante praga em cultivos de tomate (GONTIJO *et al.*, 2013) e o besouro *Rhyzopertha dominica*, importante praga de grãos armazenados (MOREIRA *et al.*, 2007).

A traça do tomateiro, nome popularmente dado a *T. absoluta*, é responsável pelos principais problemas enfrentados pelos tomaticultores brasileiros. Os prejuízos causados por essa praga estão relacionados com perdas pela desfolha, causando à redução da área fotossintética da planta hospedeira. Ao se alimentarem dos frutos, as lagartas abrem “galerias” na polpa podendo ocasionar apodrecimento por fungos e bactérias, tornando-os impróprios para comercialização (PICANÇO *et al.*, 2007). Encontram-se comercialmente vários produtos para o controle da *T. absoluta*, porém,

inseticidas pertencentes ao grupo químico dos piretróides, tiocarbamatos, organofosforados e diamidas, são os mais comumente empregados (EMBRAPA, 2009).

Uma das pragas chave do trigo armazenado é a *R. dominica* popularmente conhecida como besourinho dos cereais. Os prejuízos causados por esta praga ocorrem devido à alimentação de larvas e adultos no interior dos grãos. Esse inseto é capaz de sobreviver e se desenvolver no resíduo produzido de sua alimentação, e a infestação ocorre normalmente no armazenamento, sendo raro o ataque no campo (GALLO *et al.*, 2002). A principal forma de controle é pelo emprego de inseticidas. Piretróides como deltametrina e bifentrina são os mais recomendados no Brasil para o controle de *R. dominica* (EMBRAPA, 2010).

Para minimizar os prejuízos causados pelos insetos, o uso de inseticidas é necessário, uma vez que o controle de pragas garante aumento da produtividade e da qualidade do produto. No entanto, o uso indiscriminado de inseticidas não seletivos pode causar desequilíbrios devido à expansão populacional de pragas e à perda de eficácia através de a seleção de insetos resistentes a esses produtos. O que torna o desenvolvimento de novos inseticidas uma tarefa importante e contínua (AGUIAR *et al.*, 2016).

Nesse sentido, a síntese de novos inseticidas pode ser considerada uma busca por novas tecnologias, podendo criar um leque de produtos com aplicações e potenciais diferenciados, resultando assim, uma alternativa altamente viável para o aumento da produtividade no setor agrícola.

Diante do atual cenário da produção agrícola brasileira e da necessidade de utilizar princípios ativos que associem eficiência no controle de pragas a um menor impacto ambiental. O objetivo da presente invenção é prover agroquímicos com alto potencial inseticida no combate às pragas agrícolas *T. absoluta* e *R. dominica*.

Relatos no banco de artigos e patentes, relacionando essas amidas e outros compostos similares, evidenciam, principalmente, procedimento sintético e avaliação biológica, apresentando principalmente, atividade inseticida. Trabalhos envolvendo a *T. absoluta* e/ou insetos pertencentes ao mesmo grupo, também foram encontrados.

Fernández e colaboradores *et al.*, (1990) relataram a obtenção do composto (2Z)-*N,N*-dietil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida, onde propuseram a síntese altamente estereoseletiva de epoxiamidas quirais (**Figura 33**), utilizando o composto (2Z)-*N,N*-dietil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida como intermediário, obtido em uma das etapas da rota sintética, a partir do D-manitol.

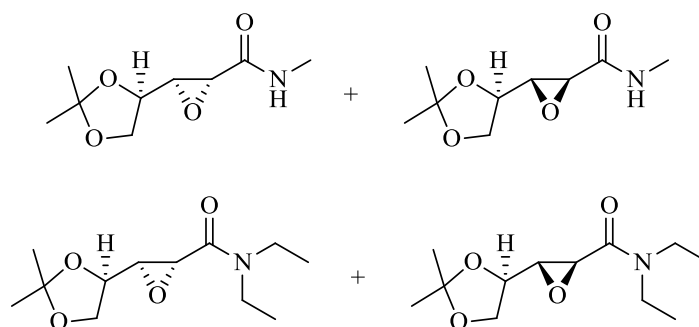
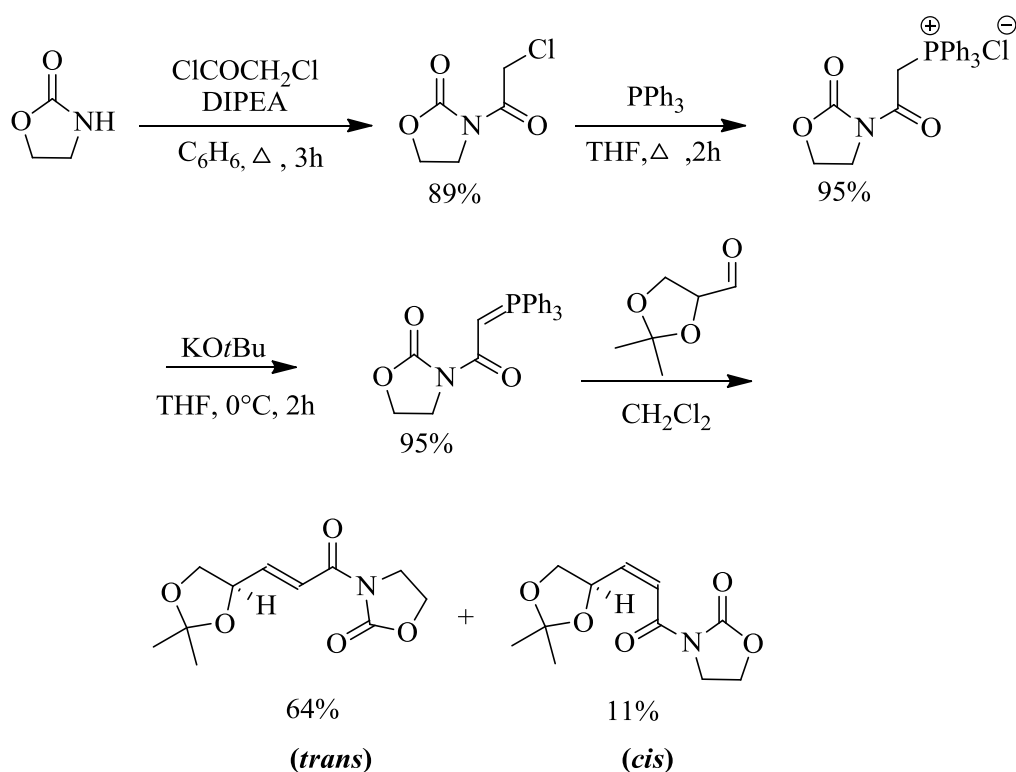


Figura 33. Epoxiamidas quirais obtidas a partir de amidas derivadas do D-manitol.

Cardillo *et al.* (2002) relataram a síntese e aplicação de β -hidroxilaminoimidas derivadas de *D*-Manitol, utilizando diferentes ácidos de Lewis. Os autores descreveram a síntese de amidas intermediárias. A metodologia sintética empregada fornecia os intermediários *trans* e *cis* que são amidas quirais derivadas do D-manitol (**Esquema 4**).



Esquema 4. Etapas sintéticas para a obtenção de amidas quirais com geometria *trans* e *cis* derivadas do D-manitol.

O pedido de patente BR 1020130327247 apresenta formulações à base das amidas 1-(pirrolidin-1-il)hexan-1-ona e *N*-pentilexanamida (**Figura 34**), onde essas amidas apresentaram atividade inseticida pronunciada contra a lagarta-praga de hortaliças *T. absoluta* e baixa atividade inseticida contra *Solenopsis saevissima* Smith (Hymenoptera: Formicidae), inimigo natural da *T. absoluta*.

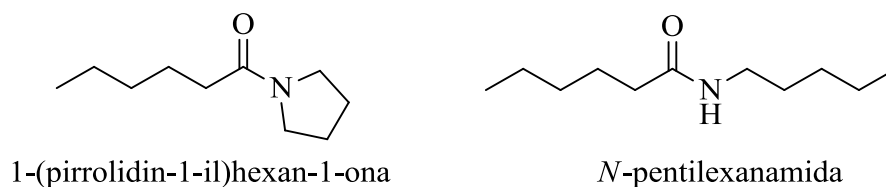


Figura 34. Estrutura das amidas com atividade inseticida contra a lagarta-praga de hortaliças *T. absoluta* e seletivas contra o inimigo natural *Solenopsis saevissima*.

O pedido de patente BR 1020140259031 é uma proposta de inseticida seletivo que tem como princípio ativo amidas derivadas do ácido sórbico (*2E, 4E*)-*N*-(propil)exa-2,4-dienamida (I), (*2E, 4E*)-*N*-(butil)exa-2,4-dienamida (II) e (*2E, 4E*)-*N*-(isobutil)exa-2,4-dienamida (III) (**Figura 35**). Essas amidas apresentaram mortalidade de 100% da *Diaphania hyalinata* Linnaeus (Lepidoptera: Crambidae), lagarta-praga das cucurbitáceas (pepino, melão, abóbora), e sendo seletivas a *Solenopsis saevissima*, que é o predador natural dessa praga.

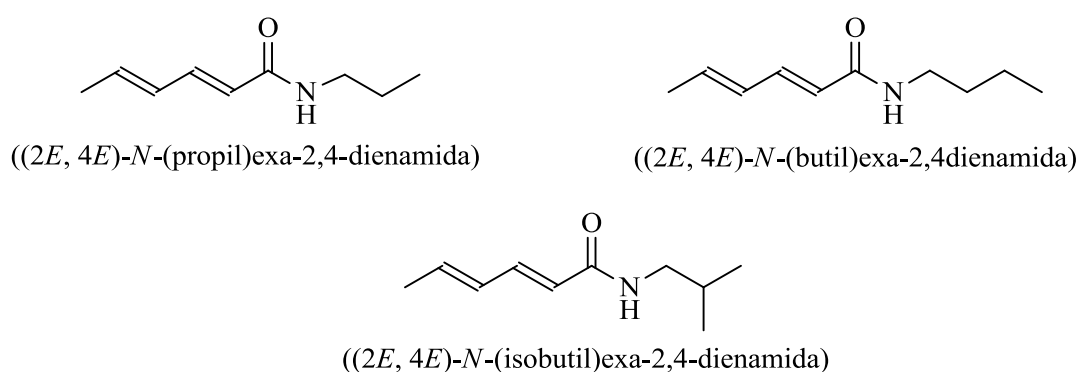


Figura 35. Amidas derivadas do ácido sórbico com atividade inseticida contra a lagarta-praga de hortaliças *D. hyalinata* e seletivas contra o inimigo natural *Solenopsis saevissima*.

O pedido de patente PI 0705674-5 descreve o uso de ésteres (piretróides) (**Figura 36**), que apresentaram atividade inseticida sobre insetos praga *T. absoluta*, *D. hyalinata* e *Ascia monuste* Godart. Avaliação da atividade inseticida desses ésteres contra o inimigo natural vespa predadora, *Protonectarina sylveirae* de Saussure (Hymenoptera, Vespidae) e contra a vespa polinizadora e produtora de mel *Tetragonica angustula* Latreille (Hymenoptera, Apidae, Meliponini) foi de baixa toxicidade, controlando a praga e preservando os inimigos naturais.

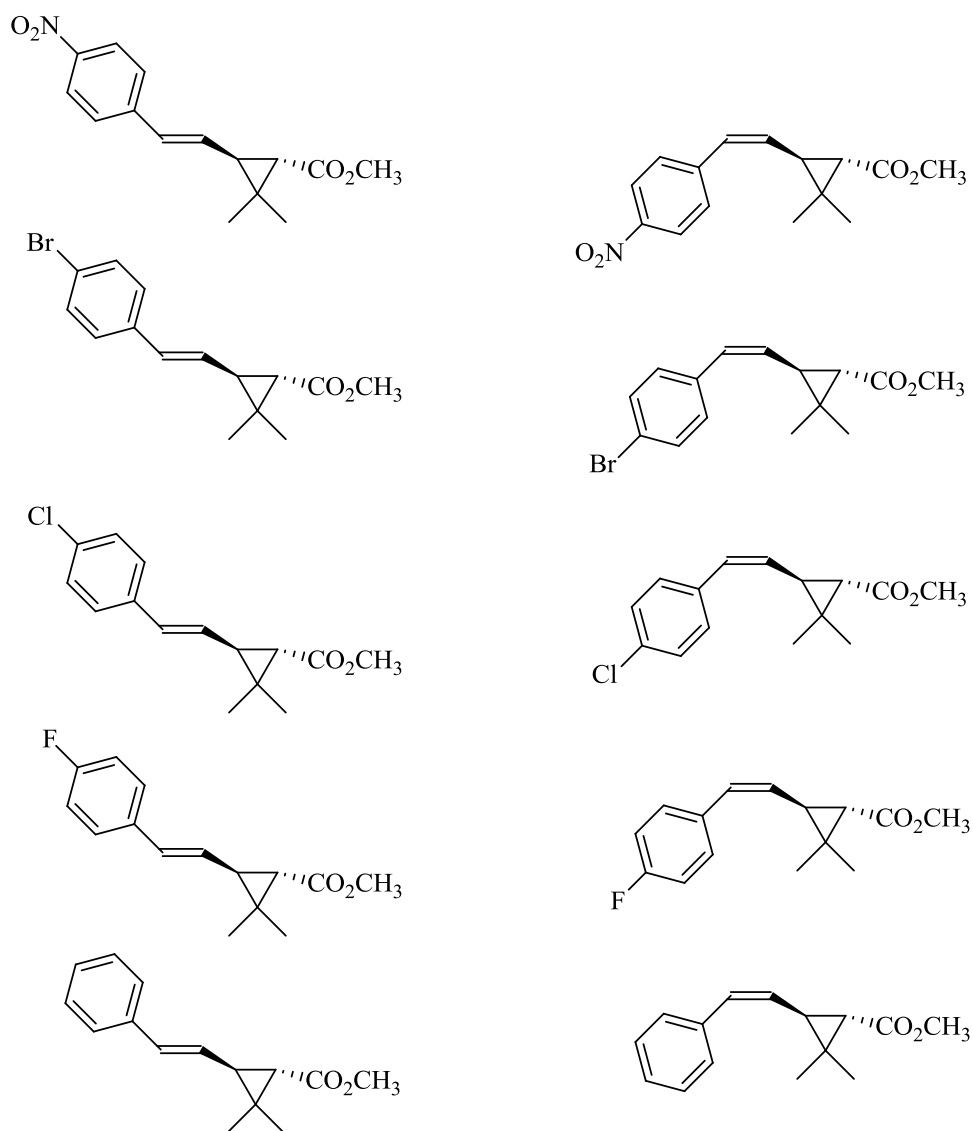


Figura 36. Estrutura dos ésteres com atividade inseticida contra *T. absoluta*, *D. hyalinata* e *Ascia monuste*.

3. DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

3.1. Síntese do éster (*S*)-(Z)-4,5-*O*-isopropilidenopent-2-enoato de etila

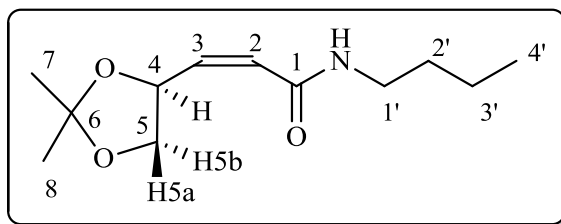
Primeiramente, o D-manitol, comercialmente disponível, foi acetilado resultando no composto 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-manitol. Este foi submetido à clivagem oxidativa, resultando no 3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldeído. Em seguida, os ésteres (*S*)-(Z)-4,5-*O*-isopropilidenopent-2-enoato de etila e (*S*)-(E)-4,5-*O*-isopropilidenopent-2-enoato de etila foram preparados por reação de Wittig. Somente o éster (*S*)-(Z)-4,5-*O*-isopropilidenopent-2-enoato de etila foi submetido às reações posteriores.

3.2. Síntese e caracterização das amidas (I, II e III)

A um balão de 50 mL adicionou-se o éster (*S*)-(Z)-4,5-*O*-isopropilidenopent-2-enoato de etila (0,3 g, 1,60 mmol), em metanol (10,0 mL), e em seguida adicionou-se a mistura, solução aquosa de NaOH (10 mL, 0,5 mol/L) a reação foi mantida sob agitação por 6 horas. Após esse período, adicionou-se à mistura, solução de ácido cítrico até atingir a faixa de pH 5-6. Em seguida o metanol foi evaporado e adicionou-se a fase aquosa solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). A mistura reacional foi transferida para funil de separação e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi tratada com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Posteriormente, foi adicionado ao balão, trietilamina (1,80 mmol), cloroformiato de metila (2,10 mmol) e DCM anidro (30 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1 hora a 0 °C e butilamina (3,60 mmol) foi adicionada. A mistura reacional foi mantida sob agitação e atmosfera de nitrogênio (N₂) a 0 °C por duas horas. Em seguida a mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. A amida (I) obtida, foi purificada em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano, acetato de etila. A caracterização foi feita por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear (RMN de ¹H e ¹³C) e espectrometria de massas. O mesmo procedimento foi realizado com as aminas diisopropilamina e dietilamina.

3.2.1. DADOS ESPECTROSCÓPICOS DAS AMIDAS (I, II E III)

Amida (I) - (2Z)-N-butil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida



Fórmula Molecular: C₁₂H₂₁NO₃

Característica: sólido amarelo

Tf: 115,3 – 115,8 °C (Experimental)

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

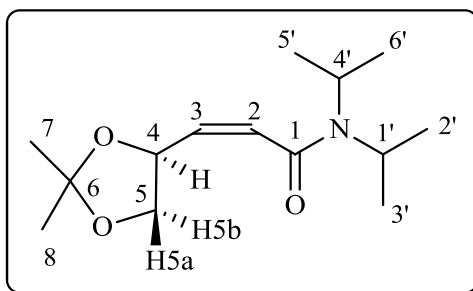
IR ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3278, 2985, 2959, 2930, 2872, 1655, 1622, 1554, 1250, 1203, 1055, 849.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 0,93 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, H4'); 1,28-1,57 (m, 10H, CH₃, CH₃, H2' e H3'); 3,23-3,32 (m, 2H, H1'); 3,64 (dd, 1H, *J* = 8,2, *J* = 6,7 Hz, H5b); 4,40 (dd, 1H, *J* = 8,2, *J* = 7,0 Hz, H5a); 5,53 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, H4); 5,65-5,81 (m, 2H, H2 e NH); 6,12 (dd, 1H, *J* = 11,5, *J* = 6,7 Hz, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 13,6 (C4'), 20,0 (C3'), 25,3 (CH₃), 26,6 (CH₃), 31,5 (C2'), 39,1 (C1'), 69,8 (C5), 73,4 (C4), 109,4 (C6), 123,6 (C2), 144,3 (C3), 165,23 (C1).

EM, m/z (%): 212 (M⁺ -15, C₁₂H₂₁NO₃, 3); 169 (3); 152 (73); 96 (34); 69 (75); 55 (100).

Amida (II) - (2Z)-N,N-diisopropil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida



Fórmula Molecular: C₁₄H₂₅NO₃

Característica: óleo amarelo

CCD: Rf = 0,54 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

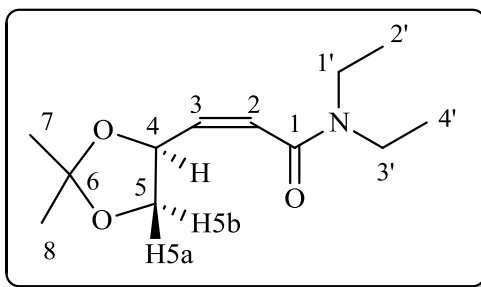
IR ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2970; 2934; 2873; 1617; 1444; 1370; 1210; 1055; 857.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,17-1,23 (m, 6H, CH_3 e CH_3); 1,22-1,50 (m, 12H, H_2' , H_3' , H_4' , H_5'); 3,21-3,30 (m, 2H, H_1'); 3,65 (dd, 1H, $J = 8,1$, $J = 6,7$ Hz, H_5b); 4,40 (dd, 1H, $J = 8,1$, $J = 6,7$ Hz, H_5a); 5,52 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz, H_4); 5,72-5,82 (m, 2H, H_2 e NH); 6,40 (dd, 1H $J = 11,5$, $J = 6,6$ Hz, H_3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,3 (C_5' e C_6'), 20,7 (C_2' e C_3'), 25,5 (CH_3), 28,6 (CH_3), 45,5 (C_1'), 49,3 (C_4'), 39,5 (C_1'), 69,7 (C_5), 73,8 (C_4), 109,3 (C_6), 123,4 (C_2), 138,3 (C_3), 165,8 (C_1).

EM, m/z (%): 240 ($\text{M}^+ - 15$, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, 6); 180 (39); 154 (51); 112 (100); 69 (80); 58 (71).

Amida (III) - (2Z)-N,N-dietil-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enamida



Fórmula Molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Característica: óleo amarelo

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

IR ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2982; 2934; 2874; 1650; 1615; 1260; 1213; 1052; 858

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ [m, I, J/Hz, atrib.]: 1,15 (dt, 6H $J = 10,6$, $J = 7,2$ Hz, H_2' e H_4'), 1,36 (s, 3H, CH_3), 1,40 (s, 3H, CH_3), 3,25-3,50 (m, 4H, H_1' e H_3'), 3,65 (dd, 1H, $J = 8,4$, $J = 6,9$ Hz, H_5b), 4,38 (dd, 1H, $J = 8,4$, $J = 6,9$ Hz, H_5a), 5,23 (q, 1H $J = 6,9$ Hz, H_4), 6,10 (m, 2H, H_2 e H_3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 13,0 (C_4'), 14,4 (C_2'), 25,3 (CH_3), 26,6 (CH_3), 40,0 (C_3'), 42,6 (C_1'), 69,7 (C_5), 73,9 (C_4), 109,4 (C_6), 122,6 (C_2), 142,5 (C_3), 165,4 (C_1).

EM, m/z (%): 212 ($\text{M}^+ - 15$, $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 1); 169 (3); 152 (11); 108 (21); 72 (45); 58 (100).

4. FORMULAÇÃO

Para o preparo do inseticida, as amidas descritas neste pedido de patente deverão ser formuladas empregando-se surfactantes, dispersantes, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, polímeros, entre outras substâncias aceitáveis na elaboração de inseticidas.

5. ENSAIO BIOLÓGICO

Para o bioensaio, foi determinada a toxicidade das amidas da presente invenção sobre a *T. absoluta* e *R. dominica*. Os bioensaios foram feitos no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de entomologia da UFV.

Os insetos foram pesados e tratados com soluções contendo as amidas inseticidas diluídas em acetona. Primeiramente os compostos foram submetidos à avaliação da mortalidade (média $\pm$ erro padrão) sobre as lagartas de 2º instar *T. absoluta* e besouros *R. dominica*, na concentração inicial de 10 μ g de substância por mg de inseto. Os bioensaios foram realizados por meio de aplicações tópicas, onde o delineamento experimental foi inteiramente casualizado com seis repetições, para cada repetição foram utilizadas placas de Petri (9 cm de diâmetro x 2 cm de altura) contendo dez insetos.

No tórax de cada inseto foi aplicado 0,5 μ L da solução usando-se uma microseringa de 10 μ L. Após a aplicação dos tratamentos os insetos foram mantidos em placas de Petri (9 cm de diâmetro x 2 cm de altura) contendo alimentos. Os alimentos usados foram: discos de folha de tomate para *T. absoluta*, e grãos de trigo para a *R. dominica*. A mortalidade para os dois insetos foi avaliada com 48 horas após a aplicação dos tratamentos. Nas avaliações os insetos foram considerados mortos quando perderam a coordenação motora. Os dados de mortalidade dos insetos 48 horas após a aplicação dos tratamentos foram submetidos à análise de variância e as médias dos tratamentos foram comparadas pelo teste Scott-Knott a $p < 0,05$.

5.1. Toxicidade das amidas

Os resultados da avaliação da mortalidade média e as curvas dose-mortalidade para *T. absoluta* e *R. dominica* das amidas I, II e III, encontram-se representados nas Tabelas 5, 6, 7 e 8.

Tabela 5. Mortalidade média na dose inicial de 10 µg/mg (*Tuta absoluta*) após 48 horas de aplicação.

Tratamento (Amida)	Porcentagem de mortalidade média (%) ± erro padrão
	<i>Tuta absoluta</i>
	48 h
I	77,50 ± 3,66
II	84,44 ± 4,44

Tabela 6. Mortalidade média na dose inicial de 10 µg/mg (*Rhyzopertha dominica*) após 48 horas de aplicação.

Tratamento (Amidas)	Porcentagem de mortalidade média (%) ± erro padrão
	<i>Rhyzopertha dominica</i>
	48 h
II	86,67 ± 6,67
III	100,00 ± 0

Os dados de mortalidade foram submetidos à análise de PROBIT (FINNEY, 1971) para a obtenção das curvas dose-mortalidade. Por meio dessas curvas obteve-se as doses letais (DL's) que causam 50 e 90% de mortalidade. As equações $Y = -0,40 + 1,63X$, $Y = -4,13 + 4,69X$, (**Figura 37**) representam a inclinação das amidas I e II, referente a curva dose-mortalidade para *T. absoluta*. Já as equações $Y = -3.76 + 4.29X$, $Y = -7.18 + 8.97X$, (**Figura 38**) representam as inclinações das amidas II e III, referente a curva dose-mortalidade para *R. dominica*.

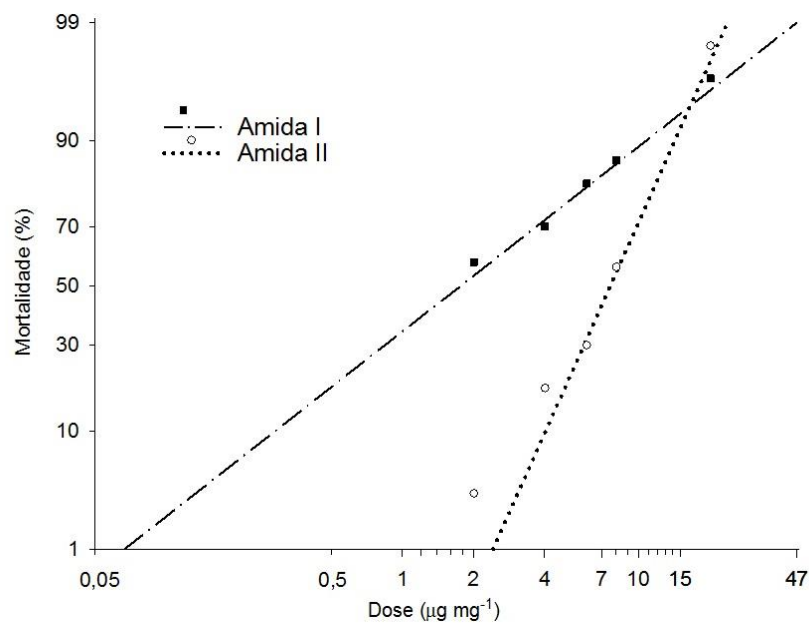


Figura 37 - Curva dose-mortalidade da amida (I) e (II) para lagartas de segundo ínstar *T. absoluta*

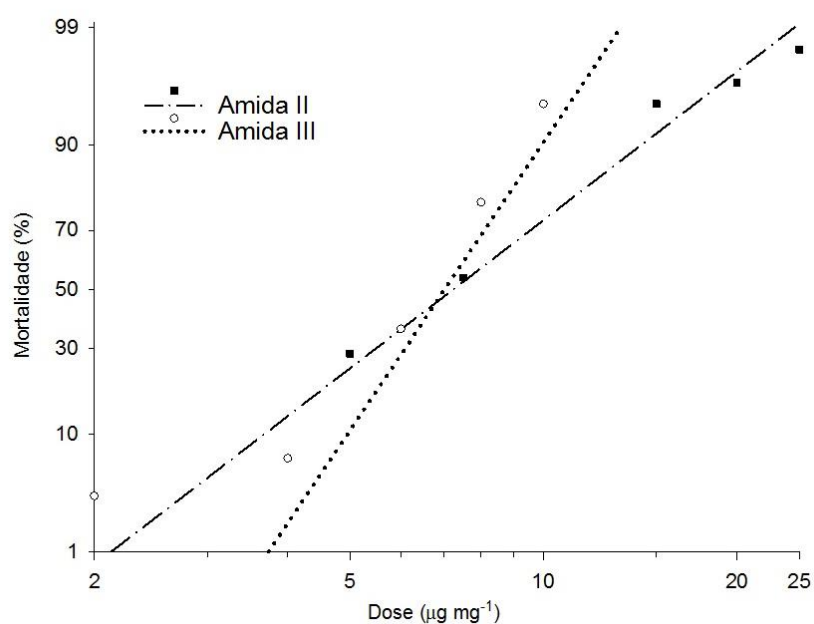


Figura 38 - Curva dose-mortalidade das amidas (II) e (III) para besouros *R. dominica*.

De acordo com a curva dose-mortalidade, verificou-se que amida II, apresentou maior inclinação 4,69 (**Tabela 7**) para a *T. absoluta*, e amida III apresentou maior inclinação 8,97 (**Tabela 8**) para *R. dominica*. Indicando que, pequenas variações nas doses dessas amidas, ocasionou maior variação na mortalidade da *T. absoluta* e *R.*

dominica. O que resulta uma resposta homogênea das populações dos insetos às substâncias.

Em termos de dose letal, amida I apresentou menor valor da DL₅₀ e DL₉₀, para *T. absoluta*, e amida III apresentou menor valor DL₅₀ e DL₉₀, para *R. dominica*, como pode ser observado na **Tabelas 7 e 8**, respectivamente.

Tabela 7: Inclinação das curvas dose-mortalidade das substâncias mais ativas para larvas de segundo instar de *Tuta absoluta*, 48 horas após aplicação tópica.

Amidas	Inclinação ± erro	DL ₅₀ µg/mg	DL ₉₀ µg/mg	χ^2	GL	P
I	1,63 ± 0,30	1,76(0,93 – 2,48)	10,73 (7,89 – 18,75)	0,57	3	0,90
II	4,69 ± 0,61	7,61 (6,85 – 8,54)	14,27 (12,01 – 18,70)	2,11	3	0,55

DL₅₀ (µg/mg) e DL₉₀ (µg/mg) é a dose letal para matar 50% e 90% da população de *Tuta absoluta* (quantidade µg de substância / mg de inseto) respectivamente. P é a probabilidade. GL é o grau de liberdade. χ^2 é o qui-quadrado.

Tabela 8: Inclinação das curvas dose-mortalidade das substâncias mais ativas para o besouro *Rhyzopertha dominica*, 48 horas após aplicação tópica.

Amidas	Inclinação ± erro	DL ₅₀ µg/mg	DL ₉₀ µg/mg	χ^2	GL	P
II	4,29 ± 0,42	7,23 (6,51 – 7,94)	14,21 (12,51 – 16,74)	1,39	4	0,84
III	8,97 ± 1,18	7,02 (6,56 – 7,44)	9,94 (9,17 – 11,29)	4,39	3	0,22

DL₅₀ (µg/mg) e DL₉₀ (µg/mg) é a dose letal para matar 50% e 90% da população de *Rhyzopertha dominica* (quantidade µg de substância / mg de inseto) respectivamente. P é a probabilidade. GL é o grau de liberdade. χ^2 é o qui-quadrado.

6. CONCLUSÃO

Considerando que a viabilidade comercial de um inseticida está relacionada a diversos fatores, tais como: custo de síntese, potência dos compostos, toxicidade a mamíferos e estabilidade, os resultados obtidos por estas amidas apresentaram boa viabilidade técnica industrial por apresentarem boa eficácia no controle dos insetos-praga e baixo custo sintético.

7. REFERÊNCIAS

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

AGUIAR, A.R., ALVARENGA, E.S., LOPES, PICANÇO, M.C. Formulação e uso de amidas derivadas do ácido sórbico com atividade. Patente: BR 10 20140259031 (2014).

ALVARENGA, E.S., AGUIAR, A.R., FARIAS, E.S., PICANÇO, M.C. Formulação e uso de amidas com atividade inseticida. Patente: BR 102013032724-7 (2013).

CARDILLO, G.; GENTILUCCI, L.; MATTEIS, V. Lewis Acid-Promoted Synthesis and Reactivity of β -O-Benzylhydroxylamino Imides Derived from D-Glyceraldehyde. **Journal of Organic Chemistry**, 67, 5957-5962, 2002.

GALLO, D.; NAKANO, O.; NETO, S.S.; CARVALHO, R.P.L.; BAPTISTA, G.C.; FILHO, E.B.; PARRA, J.R.P.; ZUCCHI, R.A.; ALVES, S.B.; VENDRAMIM, J.D.; MARCHINI, L.C.; LOPES, J.R.S.; OMOTO, C. **Entomologia agrícola**. 10.ed. Piracicaba: FEALQ. 920, 2002.

GONTIJO, P.C., PICANÇO, M.C., PEREIRA E.J.G., MARTINS J.C., CHEDIAK M., GUEDES R.N.C. Spatial and temporal variation in the control failure likelihood of the tomato leaf miner, *Tuta absoluta*. **Annals of Applied Biology**, 162, 50-59, 2013.

EMBRAPA (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária). Disponível em: <<http://www.cnpso.embrapa.br>>. Acessado em 08/07/2017.

EMBRAPA (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária). Disponível em: <<http://www.infoteca.cnptia.embrapa.br>>. Acessado em 08/07/2017.

FERNÁNDEZ, M.V., DURANTE-LANES, P., LÓPEZ-HERRERA, F.J. Reaction of aldehydes with stabilized sulfur ylides. Highly stereoselective synthesis of 2,3 epoxy-amides. **Tetrahedron**. 46 (23), 7911-7922, 1990.

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

MOREIRA, M.D., PICANÇO, M.C., BARBOSA, L.C.A., GUEDES, R.N.C., CAMPOS, M.R., MARTINS, J.C. Plant screening, isolation and structure of insecticide activity compounds against Coleoptera stored products. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, 42, 1251-1259, 2007.

OLIVEIRA, C.M.; AUAD, A.M.; MENDES, S.M.; FRIZZAS, M.R. Crop losses and the economic impact of insect pests on Brazilian agriculture. **Crop Protection**, 56, 50-54, 2014.

PICANÇO, M.C., BACCI, L., CRESPO, A.L.B., MIRANDA, M.M.M., MARTINS, J.C. Effect to integrated pest management practices on tomato production and conservation of natural enemies. **Agricultural and Forest Entomology**, 9(4) 3327-3335, 2007.

SILVÉRIO, F.O., ALVARENGA, E.S., LOPES, P., PICANÇO, M.C., MORENO, S.C. Novos piretróides ativos. Patente: PI 10 0705674 5, (2014).

YU, H., YONG, X., LIANG, J., DENG, J., WU, Y. Materials Established for Enantioselective Release of Chiral Compounds. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, 55, 6037–6048, 2016.

ANEXO CAPÍTULO 1

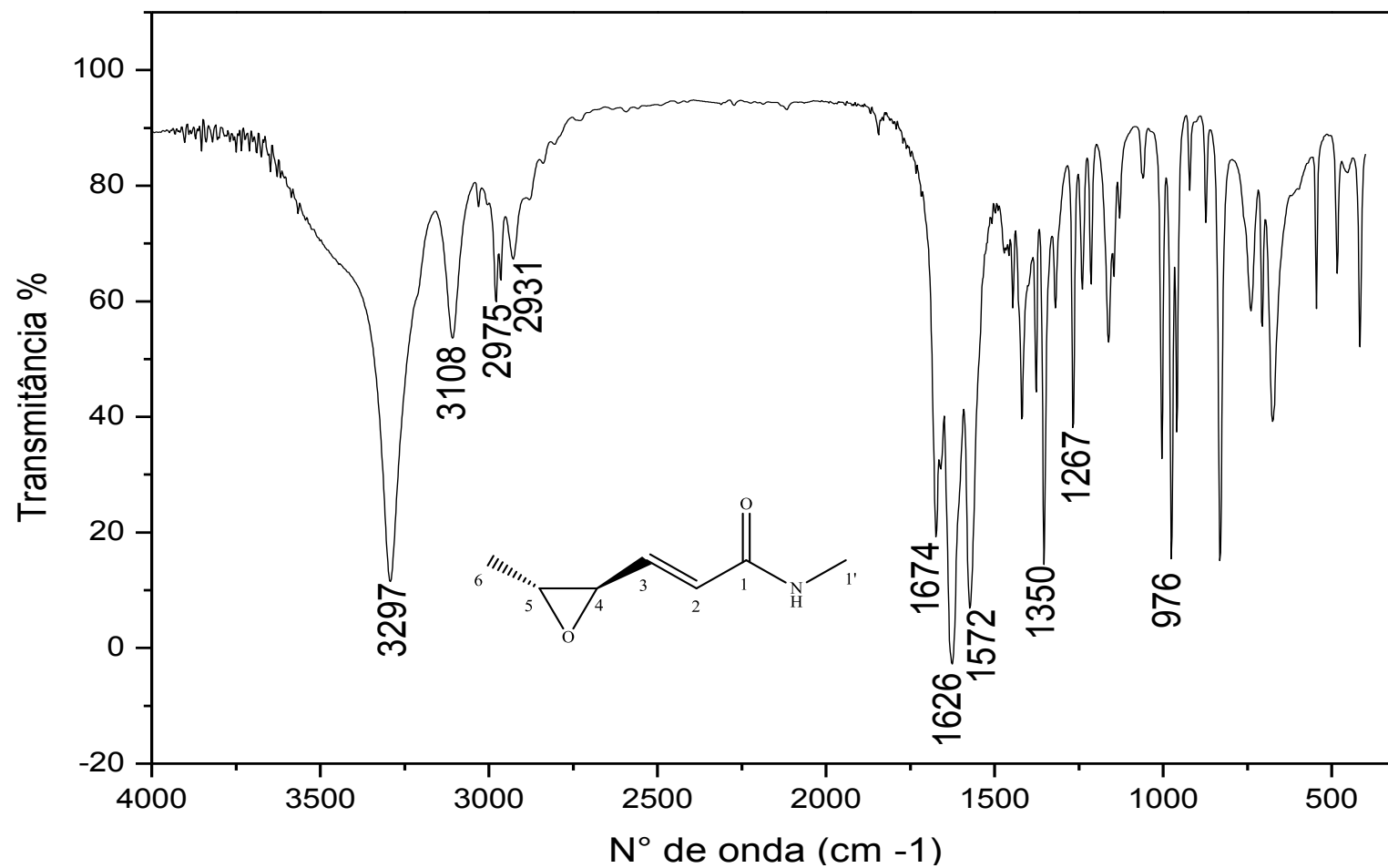


Figura 39: Espectro no infravermelho amida [2a].

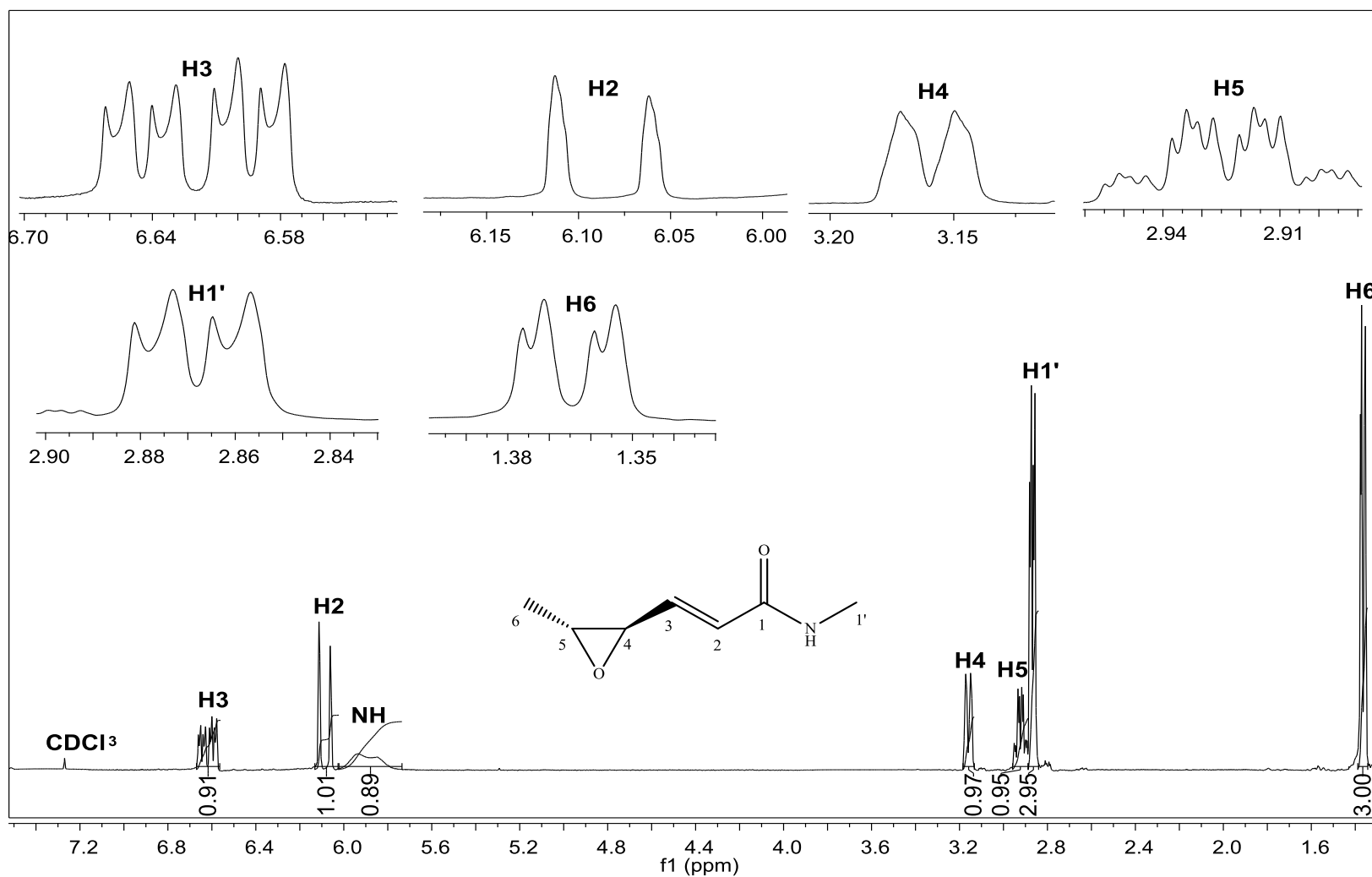


Figura 40: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[2a]**.

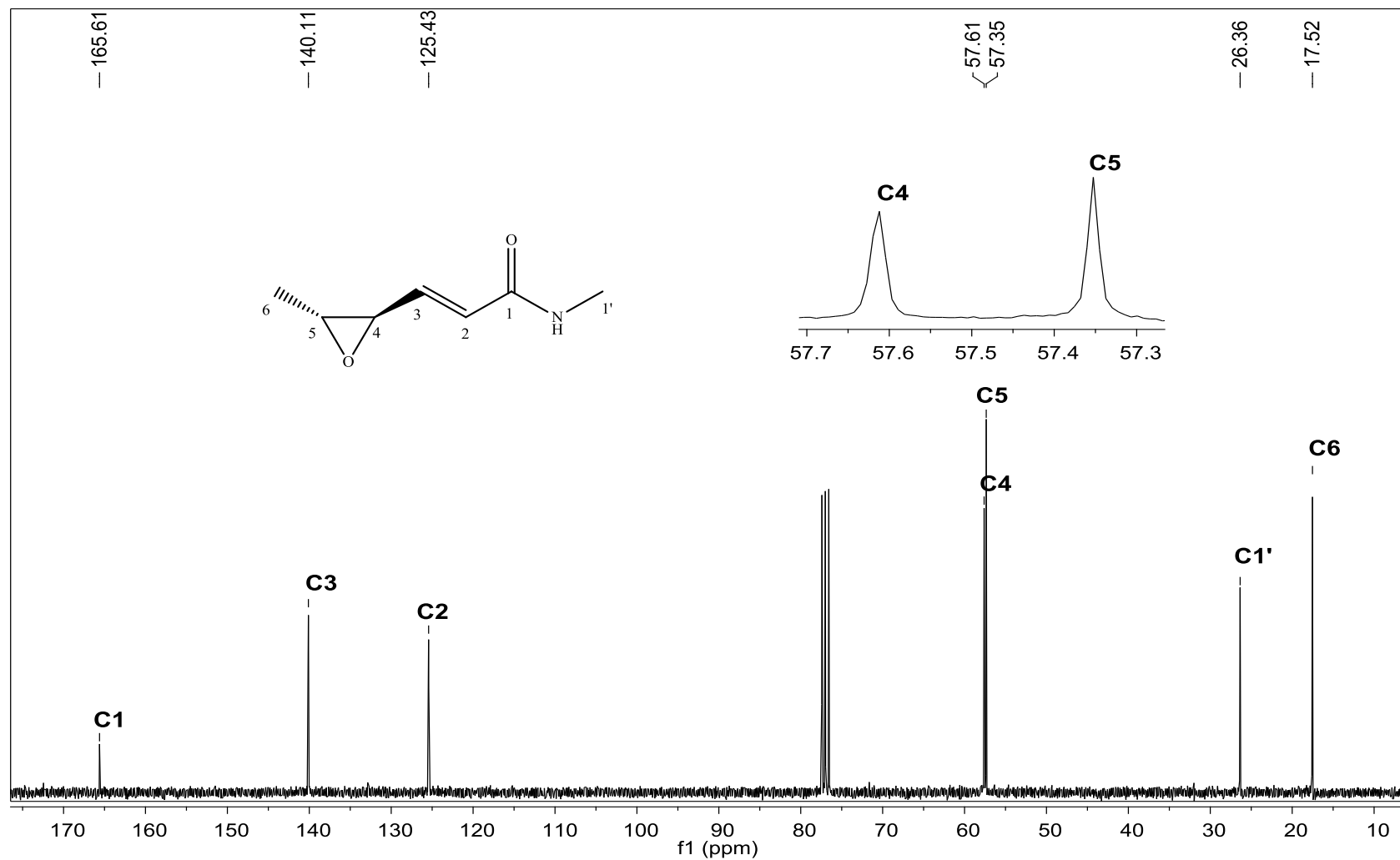


Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[2a]**.

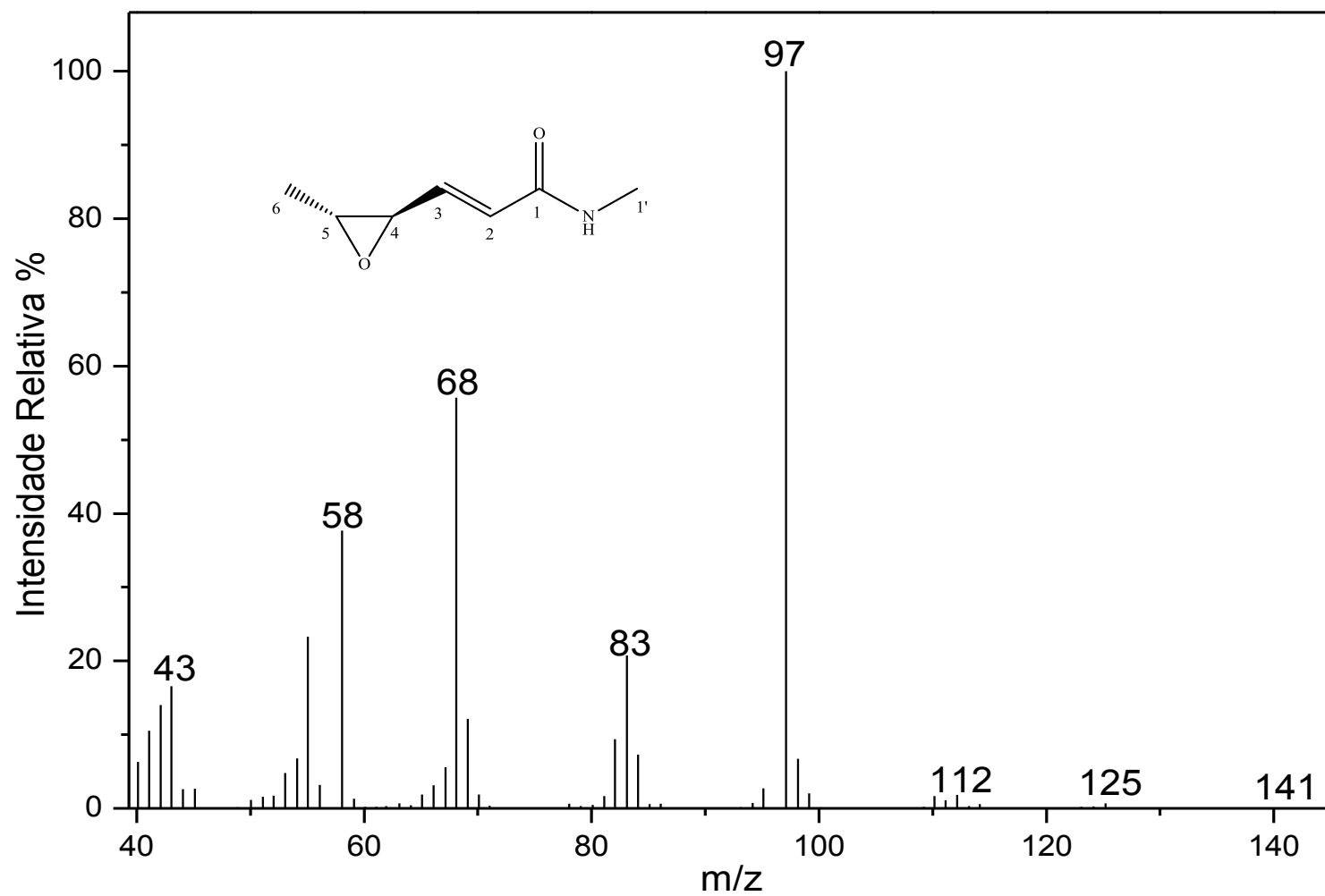


Figura 42: Espectro de massas da amida [2a].

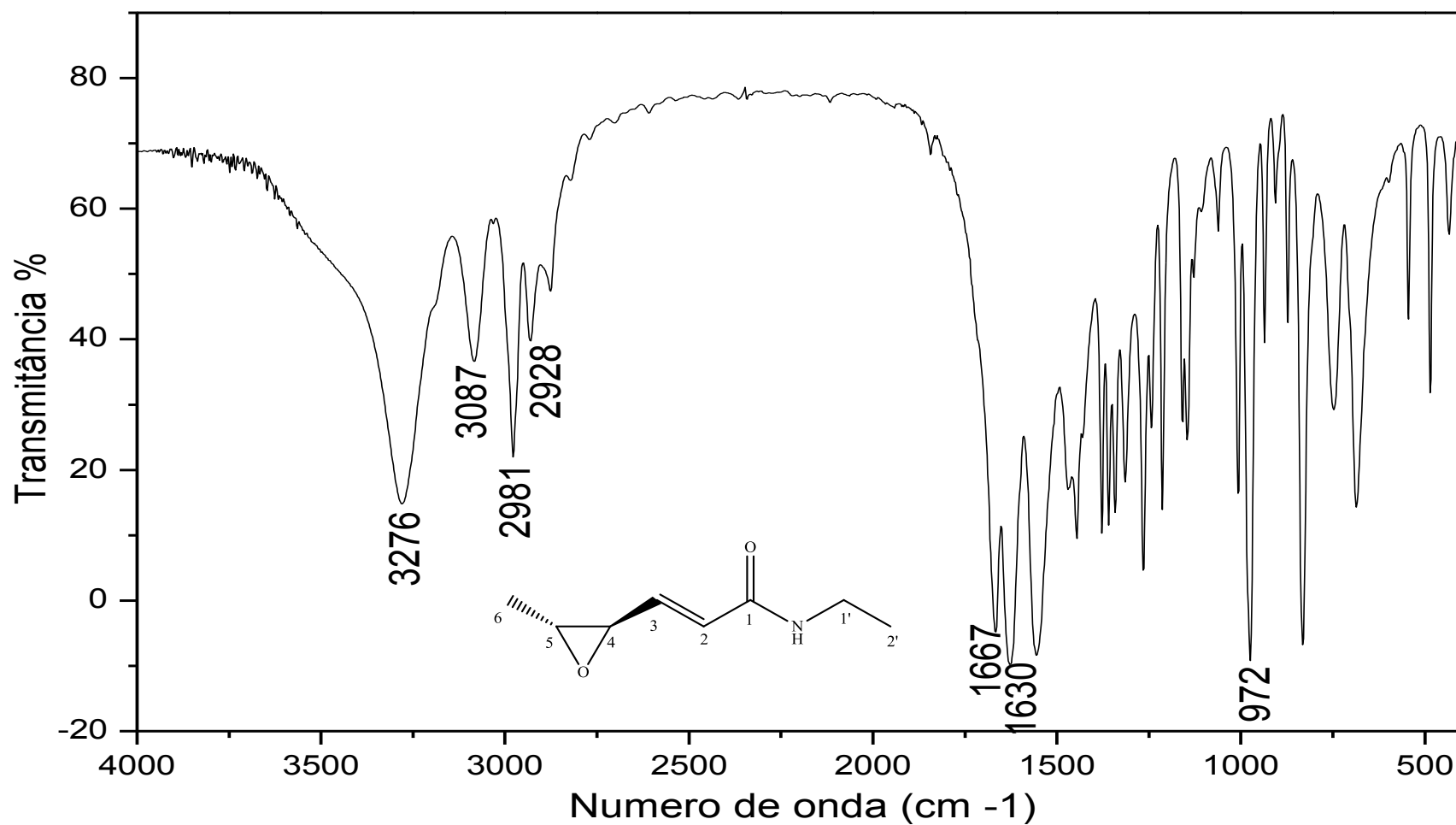


Figura 43: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2b].

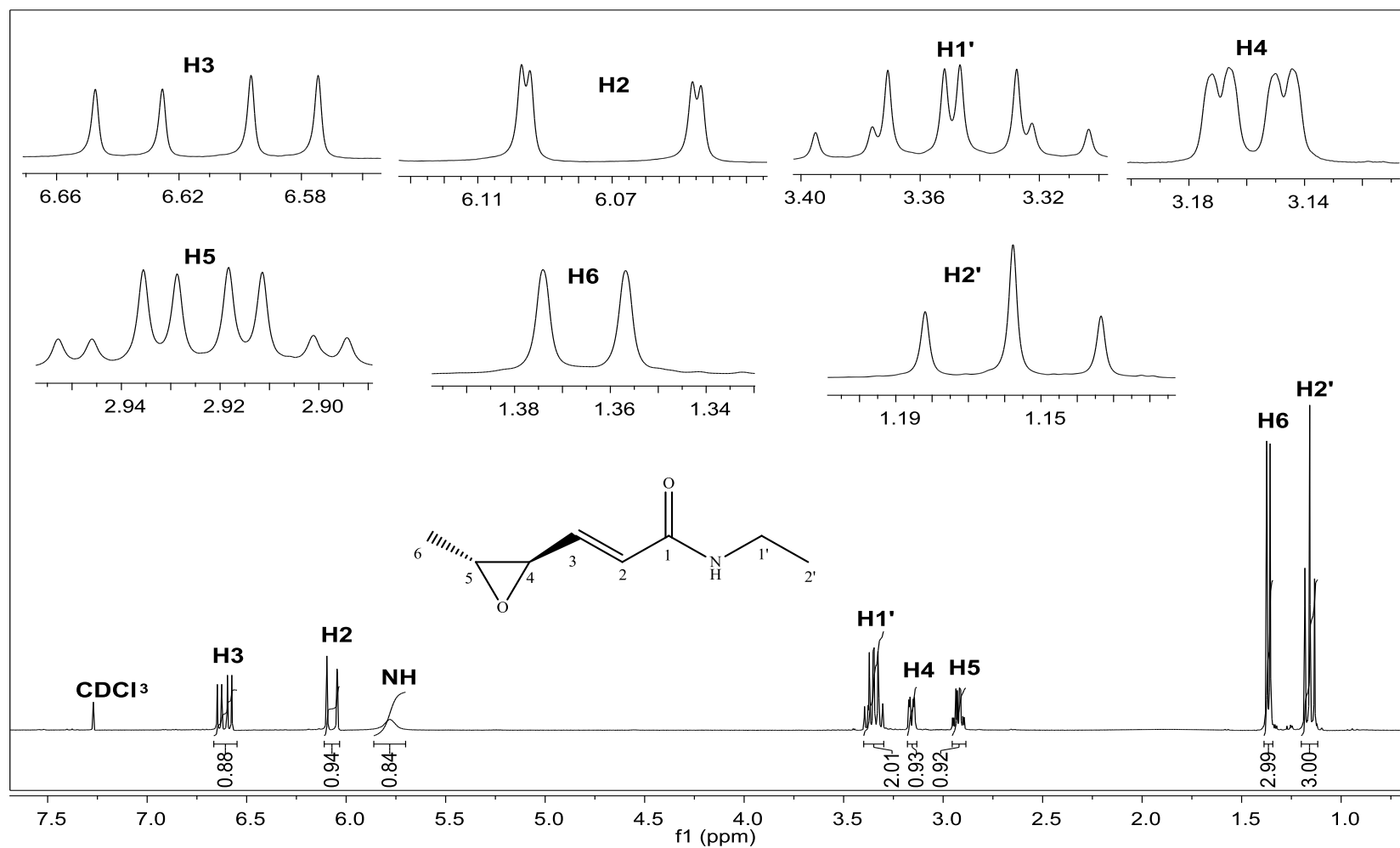


Figura 44: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[2b]**.

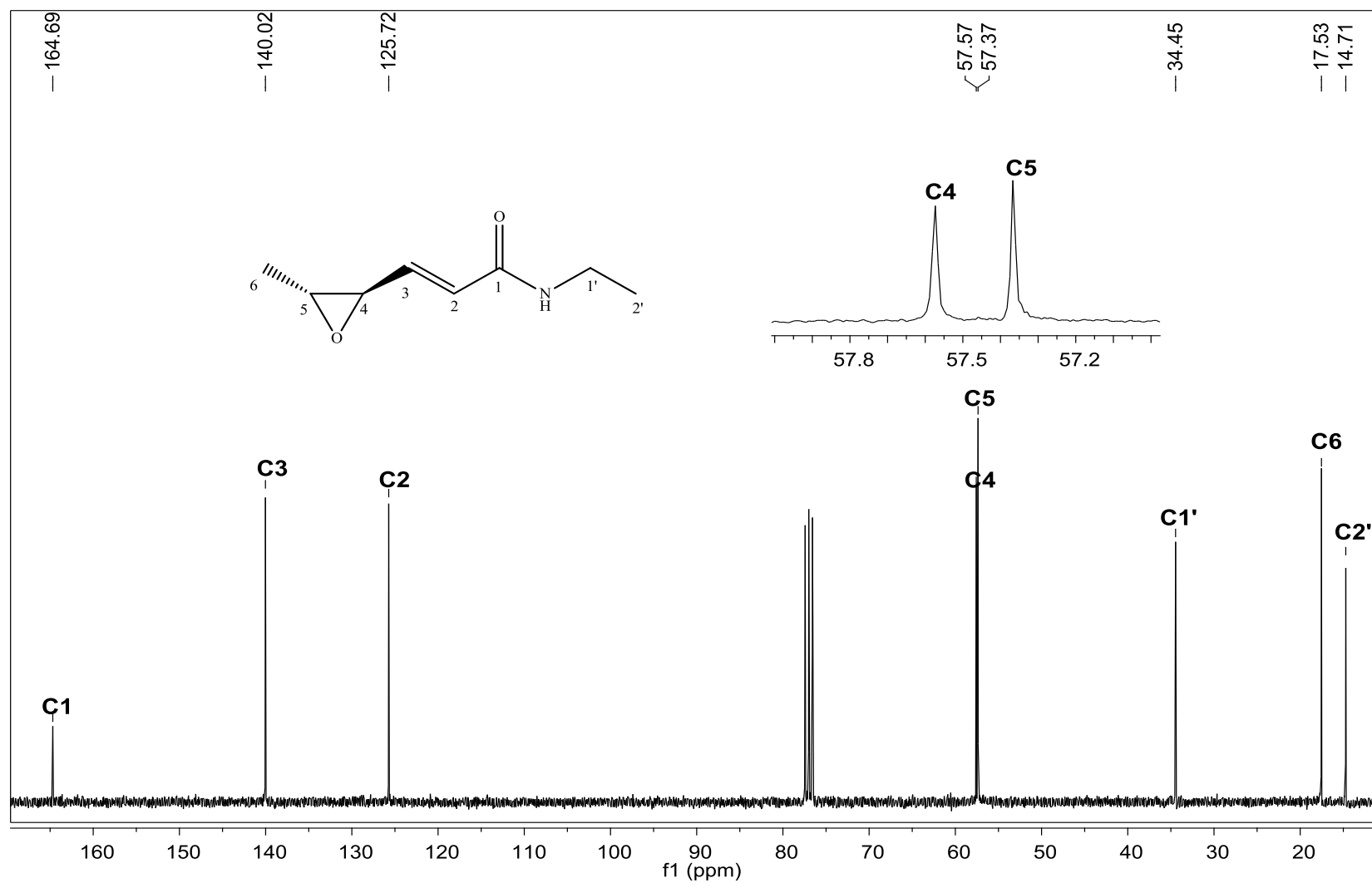


Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [2b].

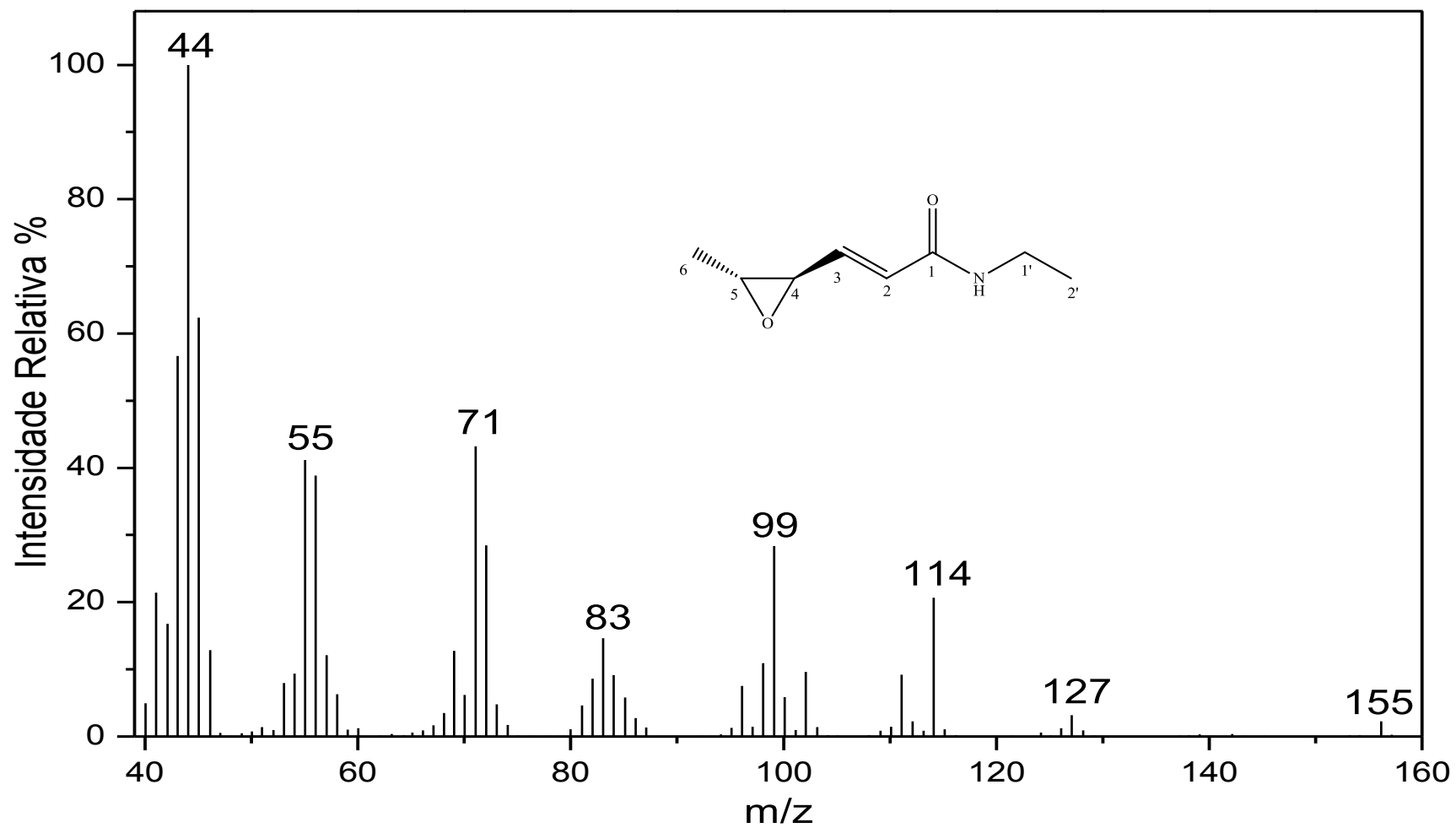


Figura 46: Espectro de massas da amida [2b].

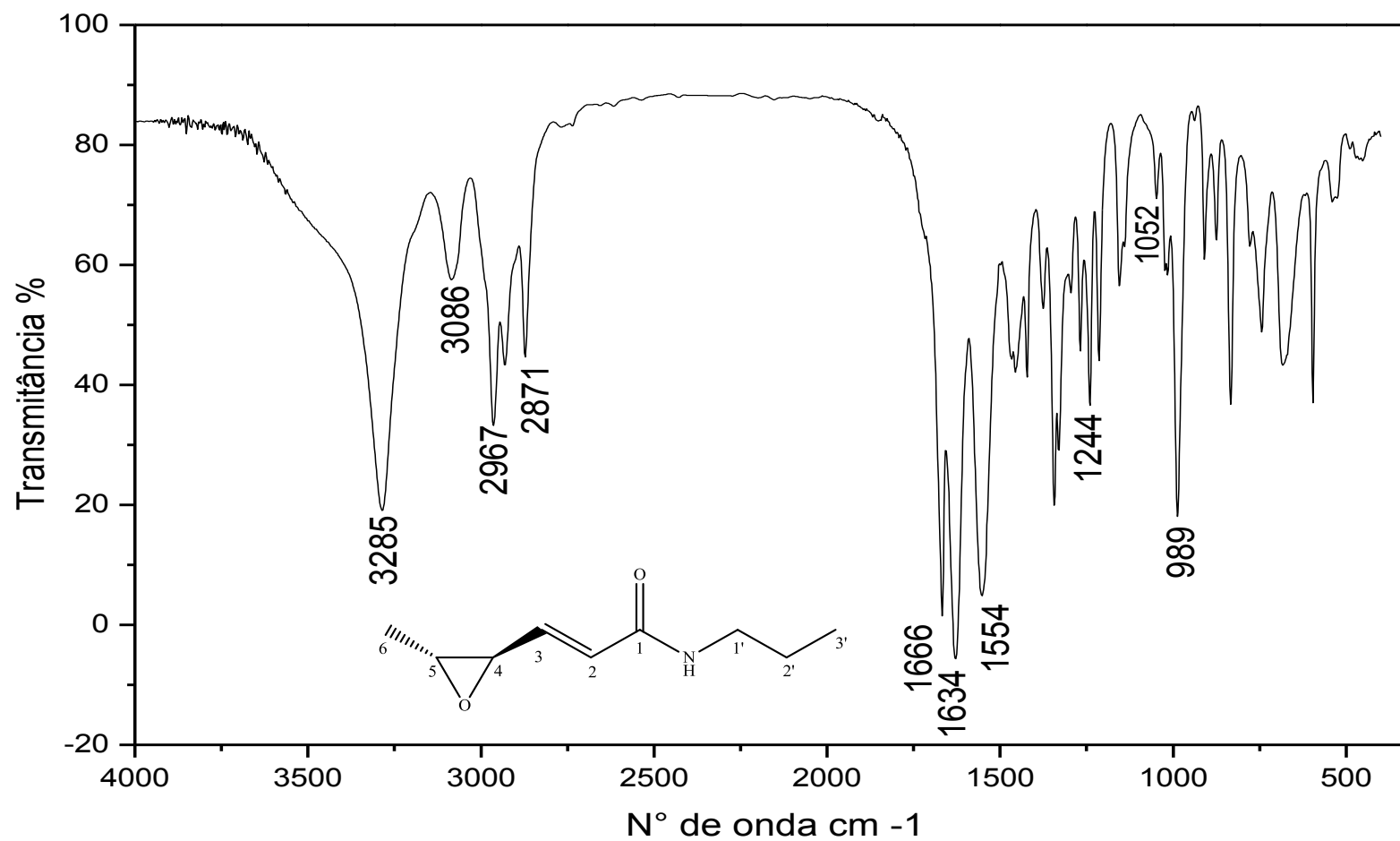


Figura 47: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2c].

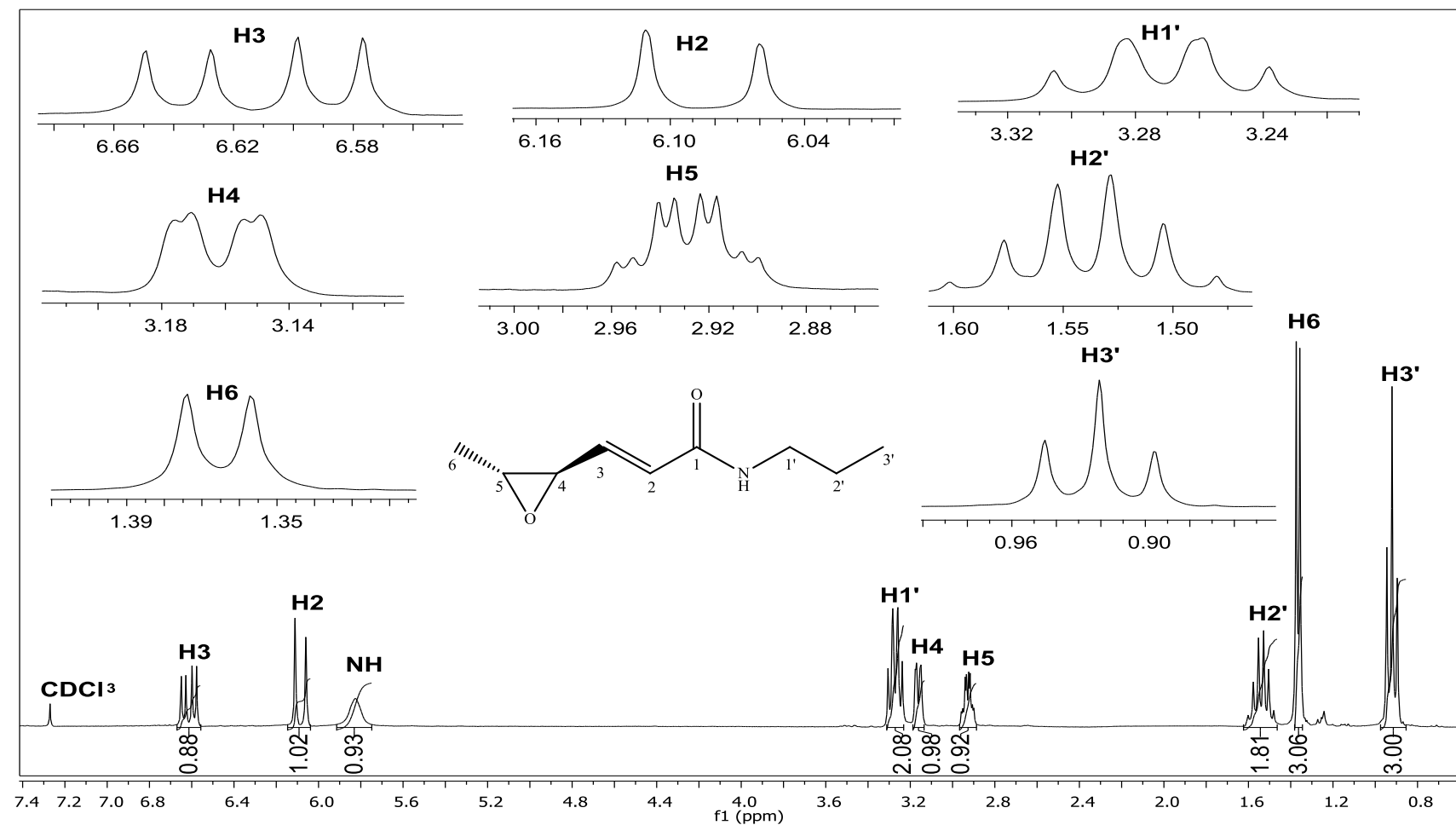


Figura 48: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[2c]**.

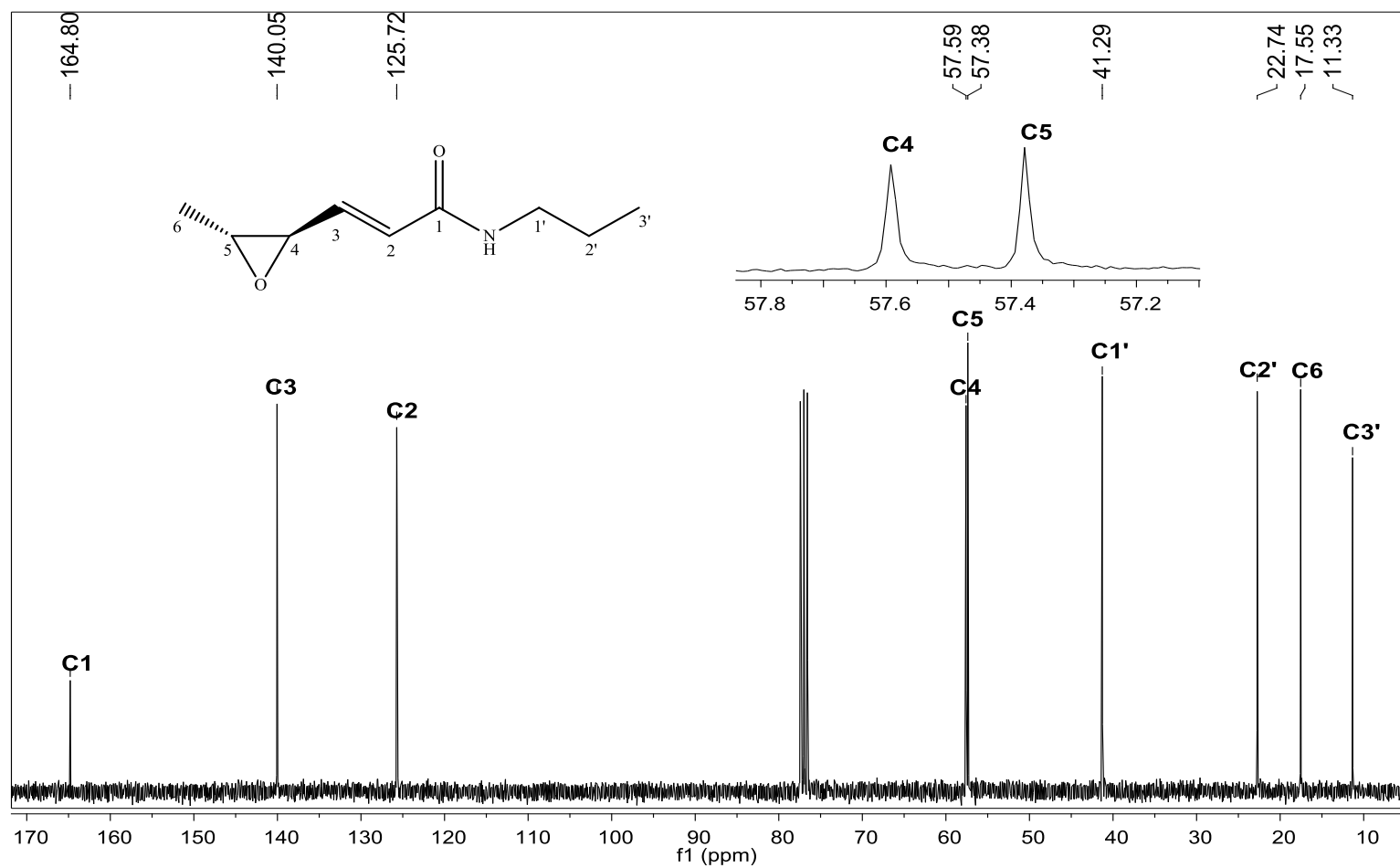


Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [2c].

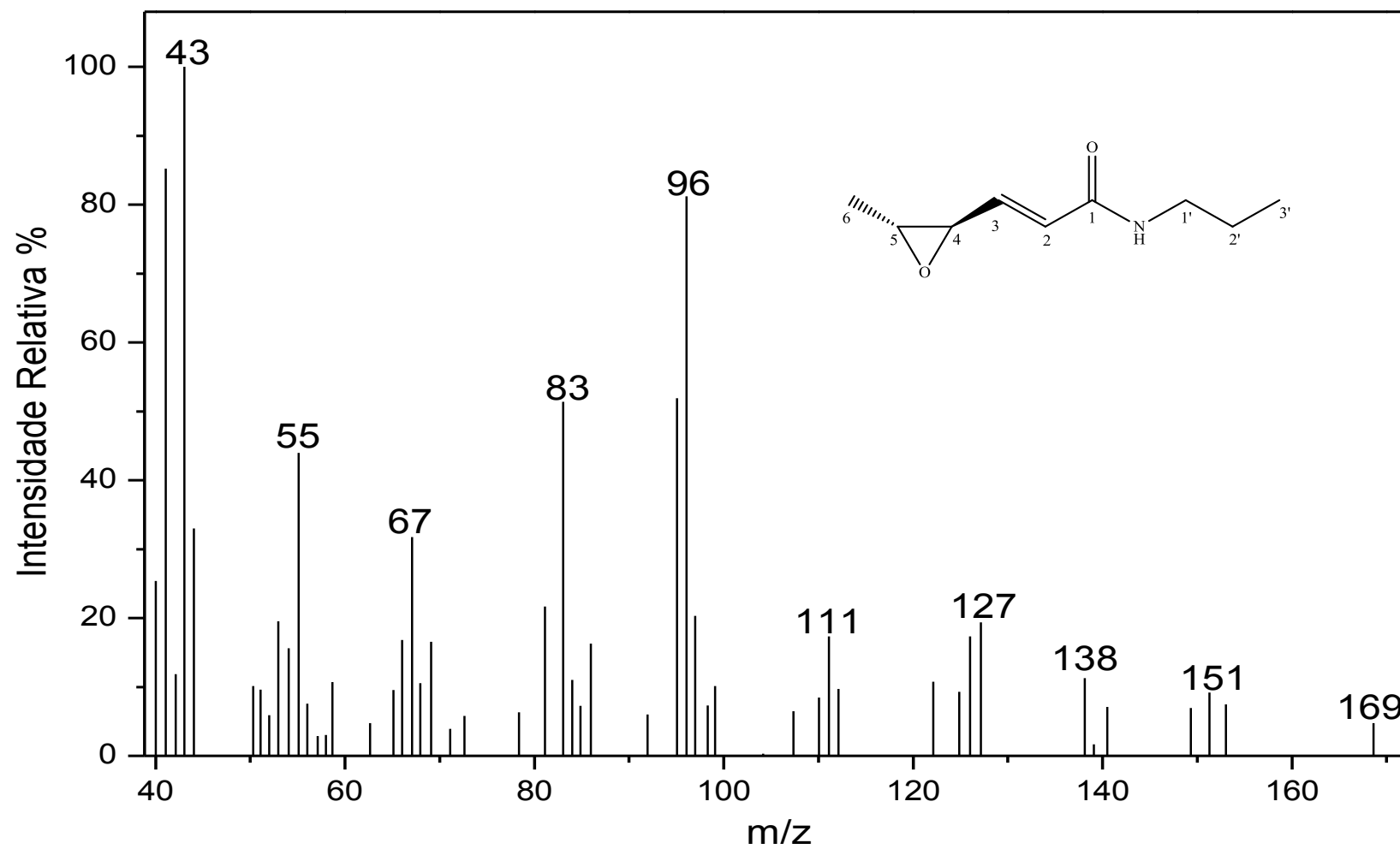


Figura 50: Espectro de massas da amida [2c].

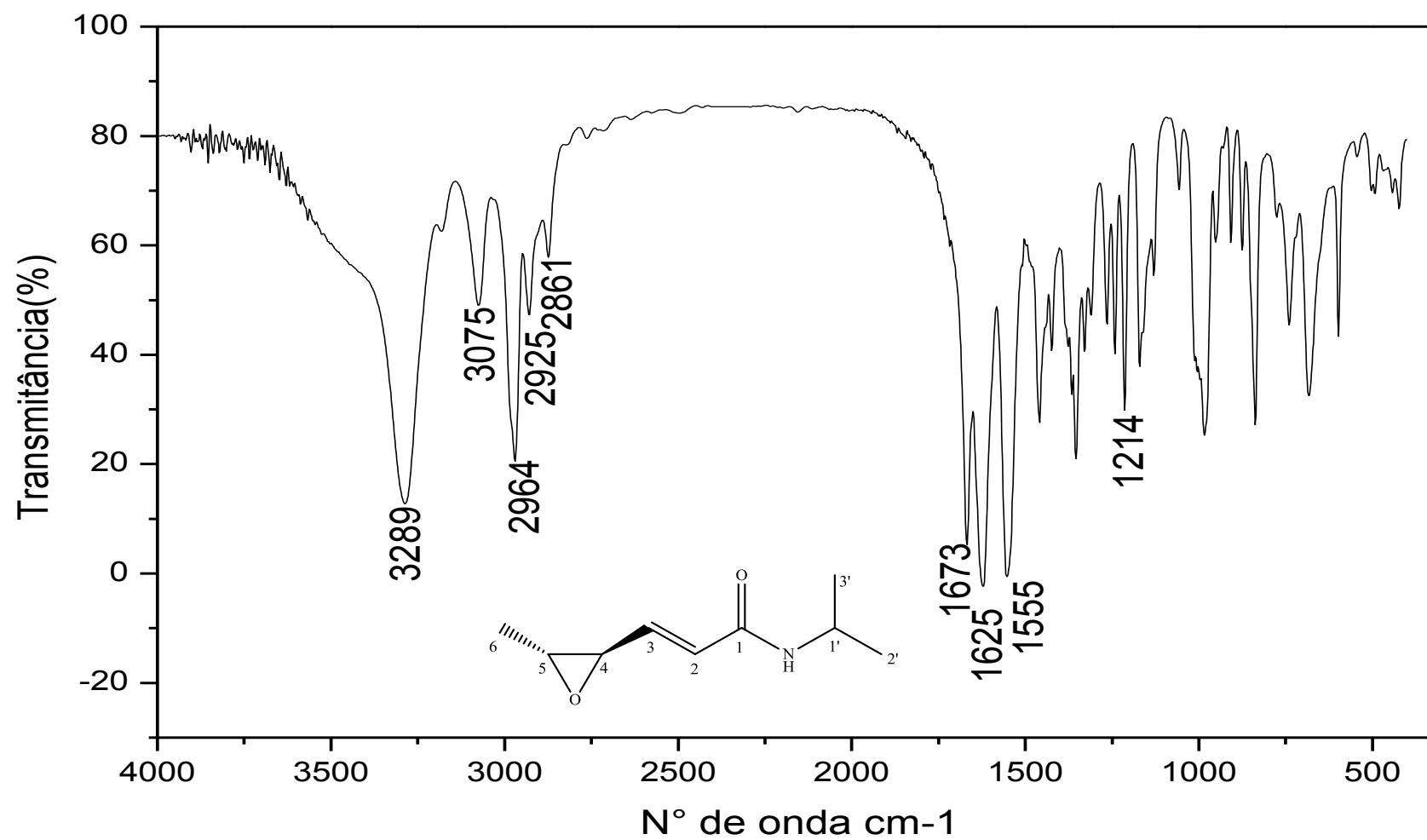


Figura 51: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida **[2d]**.

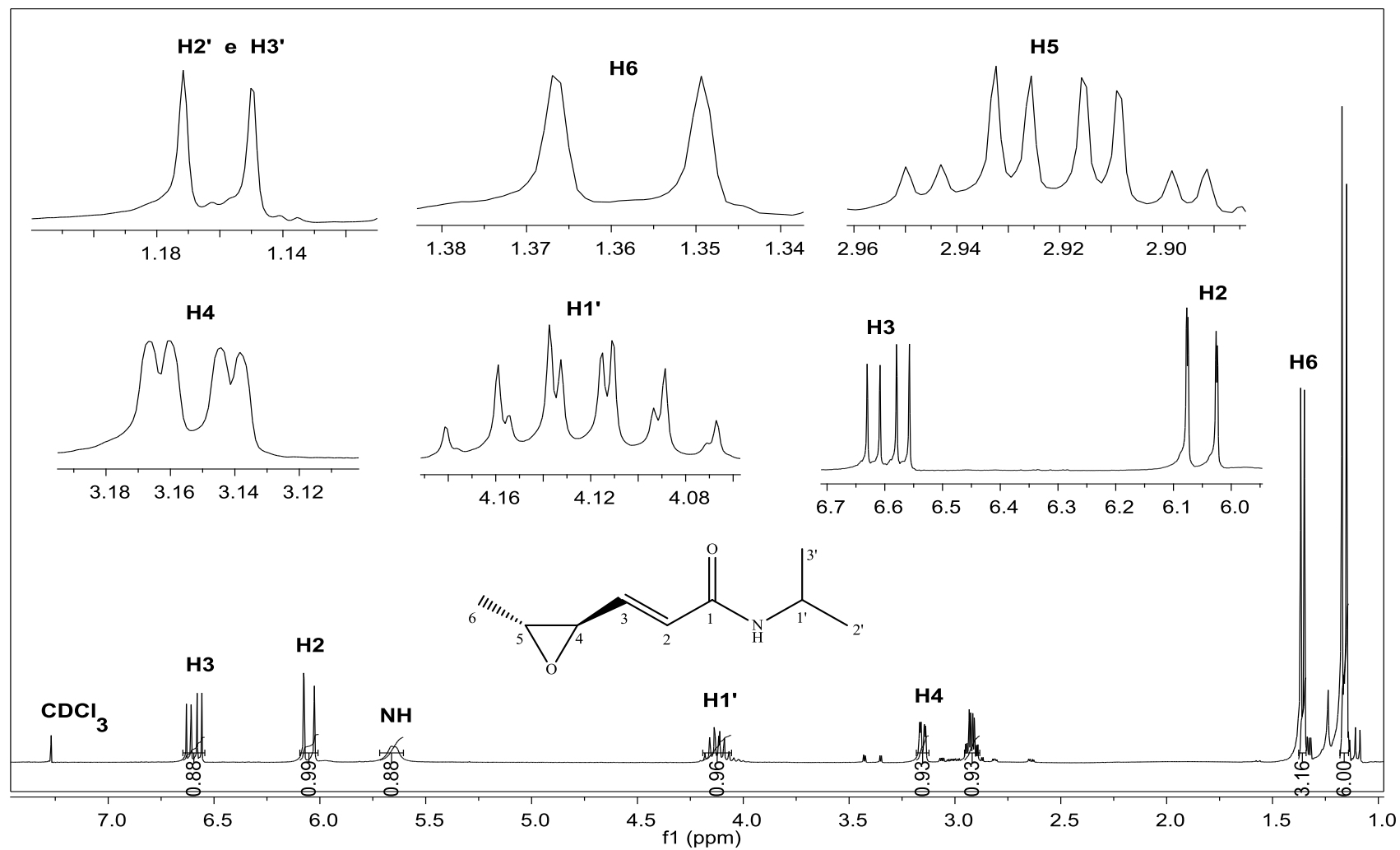


Figura 52: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[2d]**.

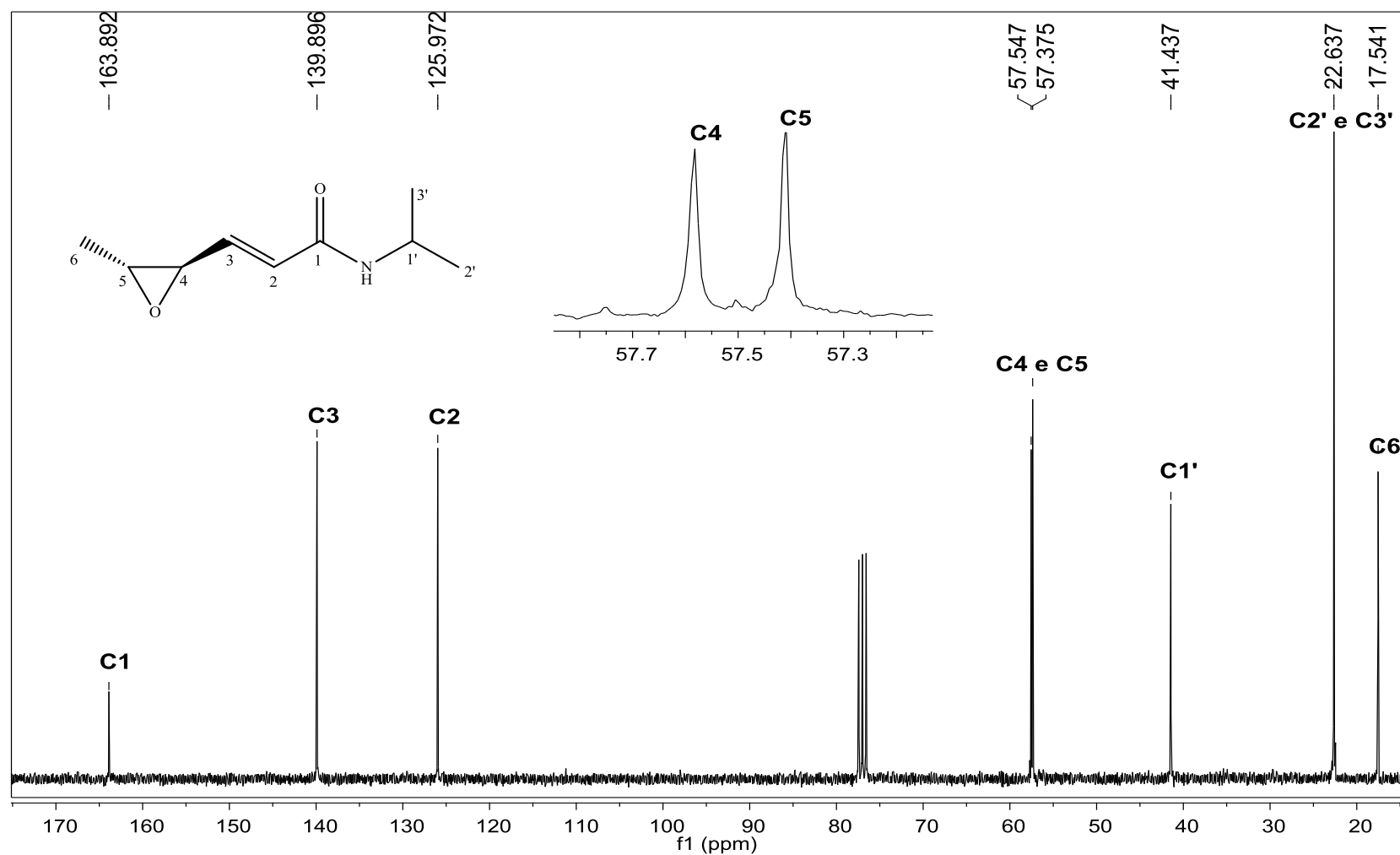


Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[2d]**.

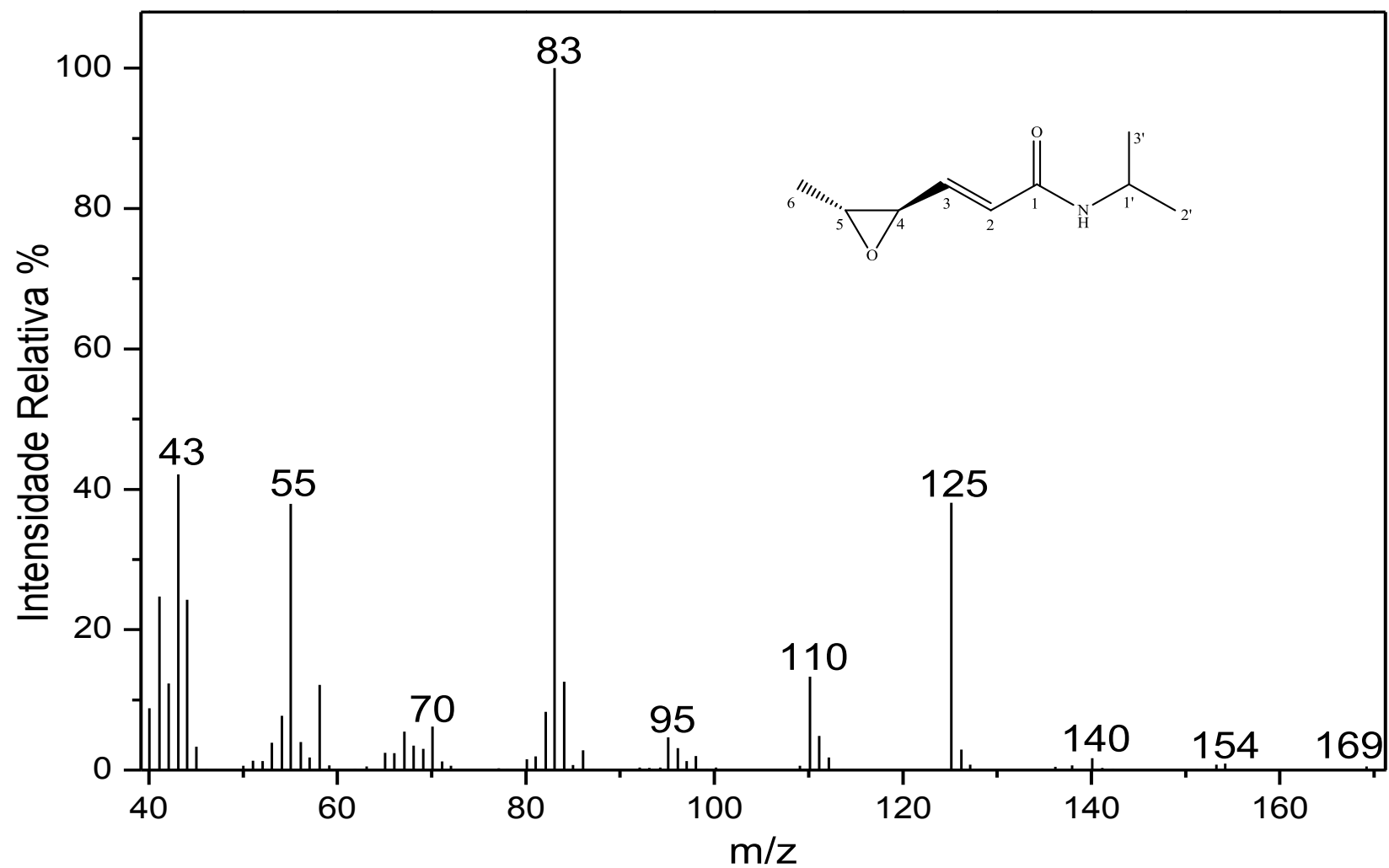


Figura 54: Espectro de massas da amida [2d].

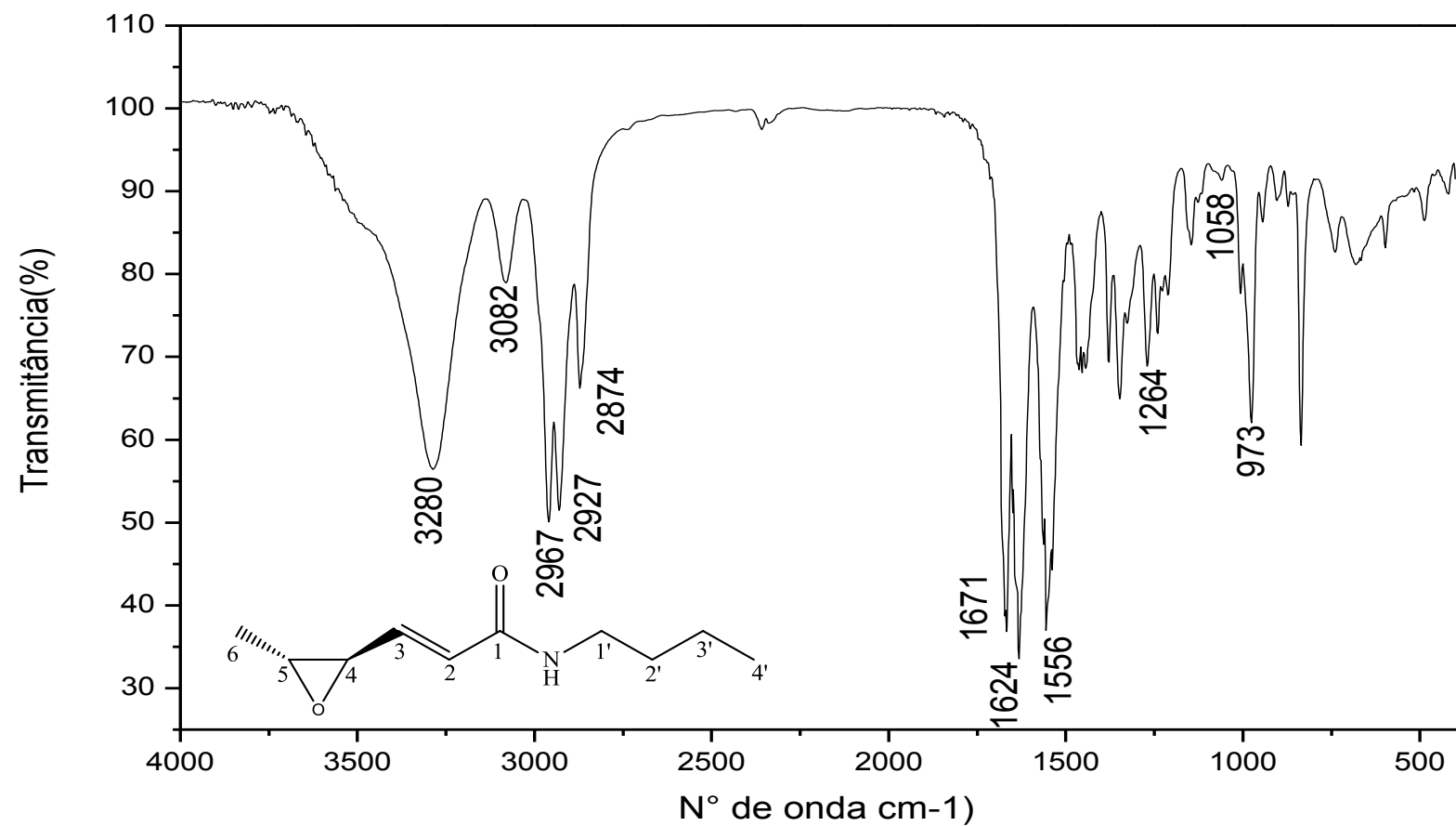


Figura 55: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2e].

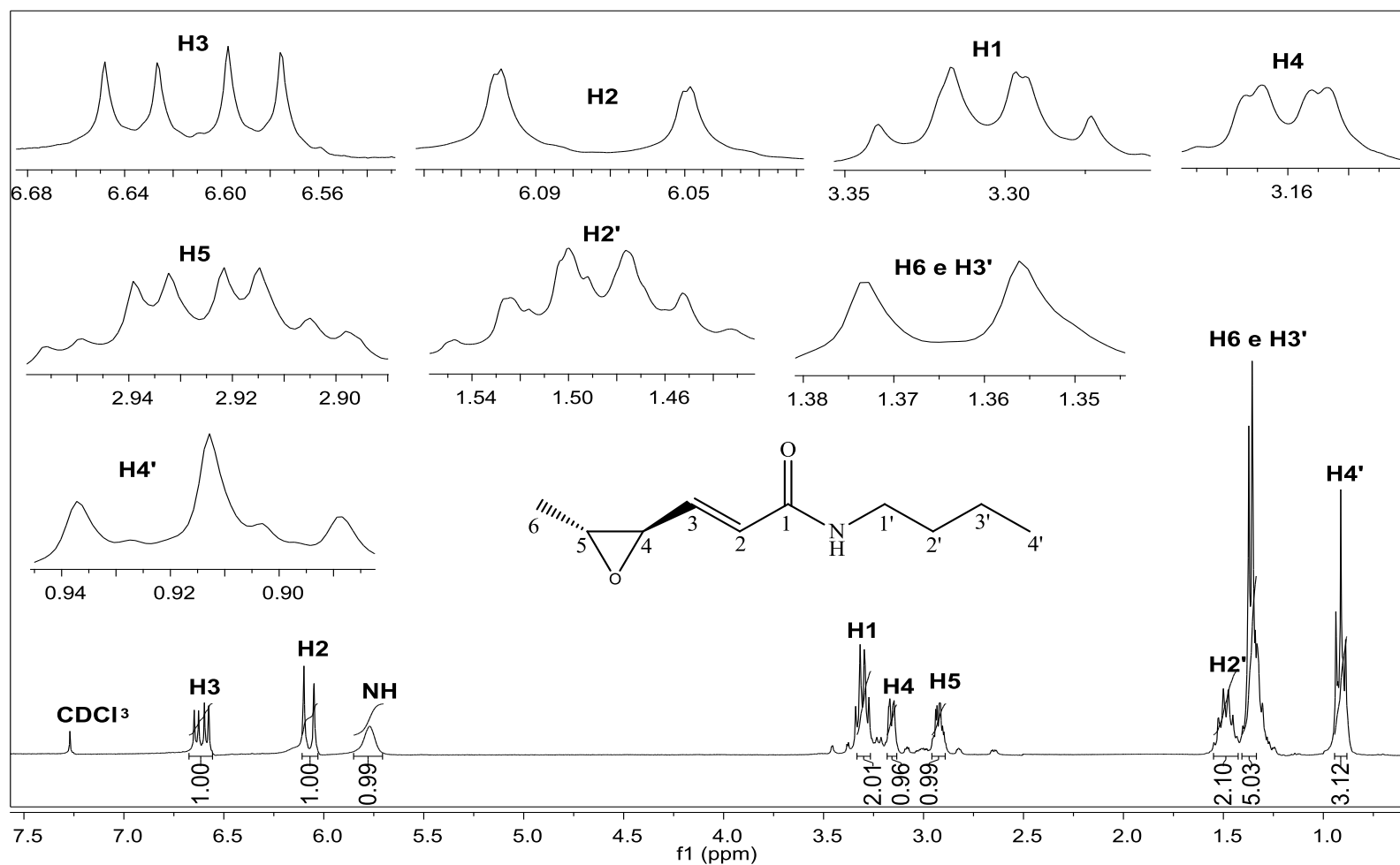


Figura 56: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[2e]**.

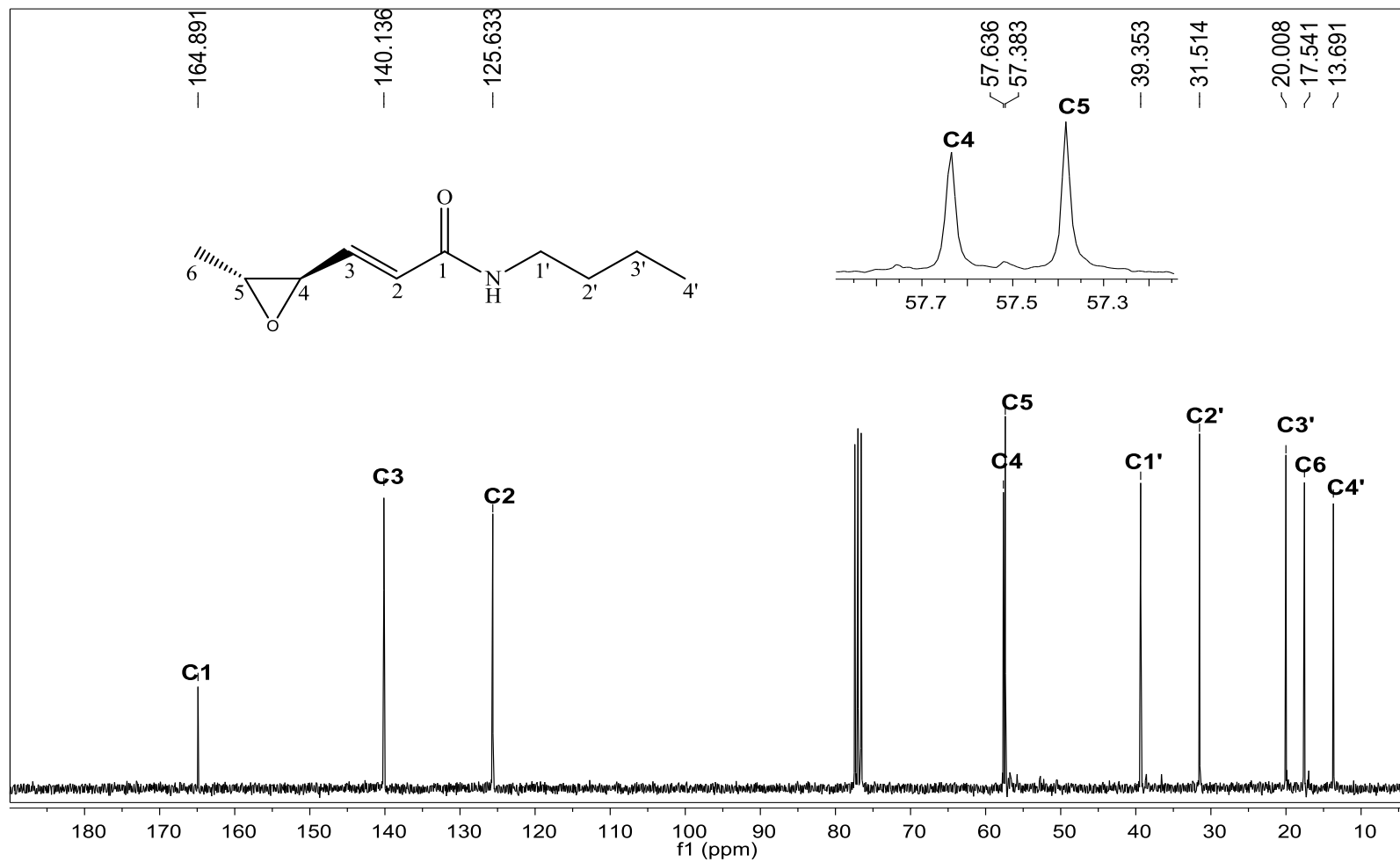


Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[2e]**.

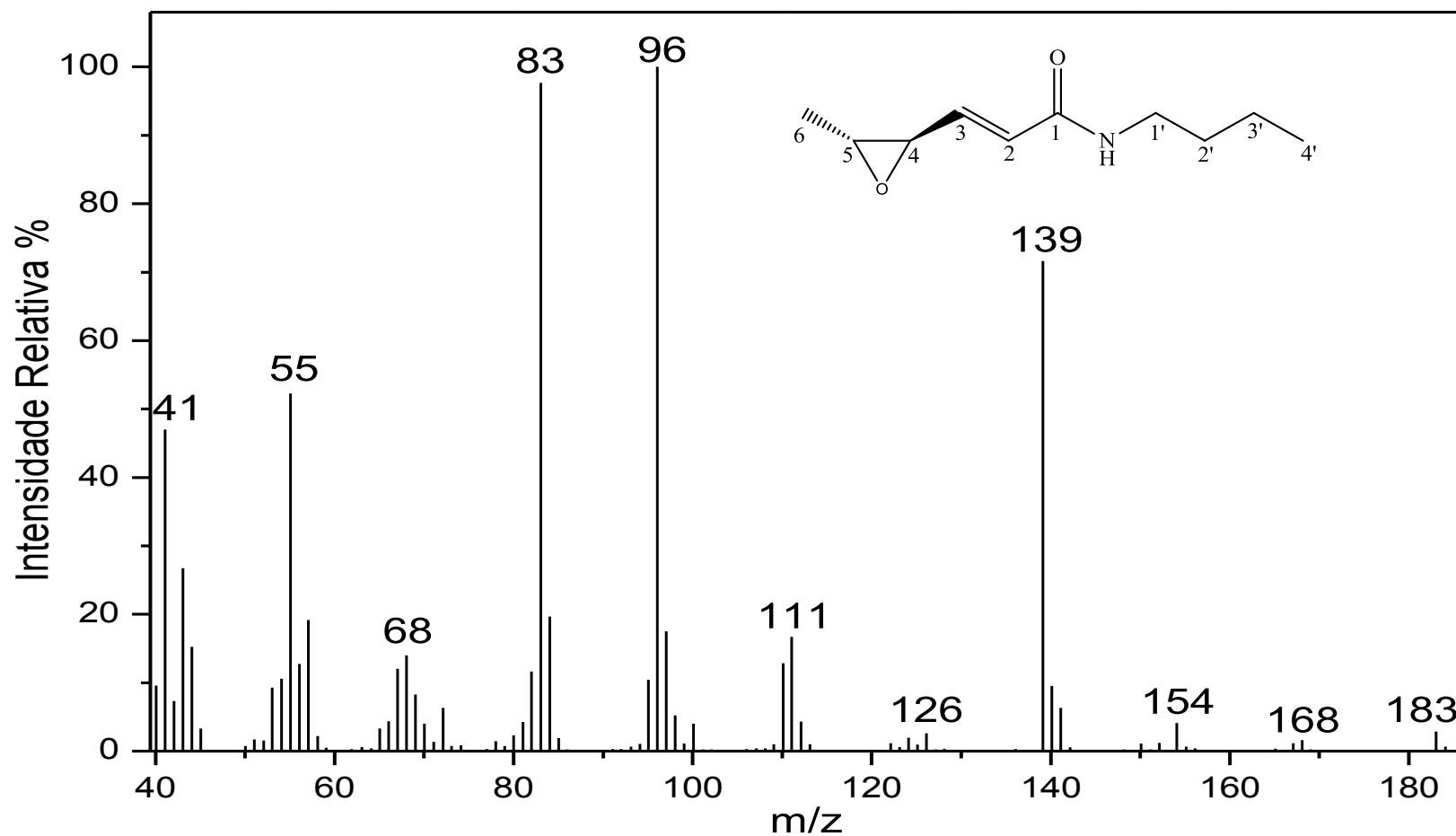


Figura 58: Espectro de massas da amida [2e].

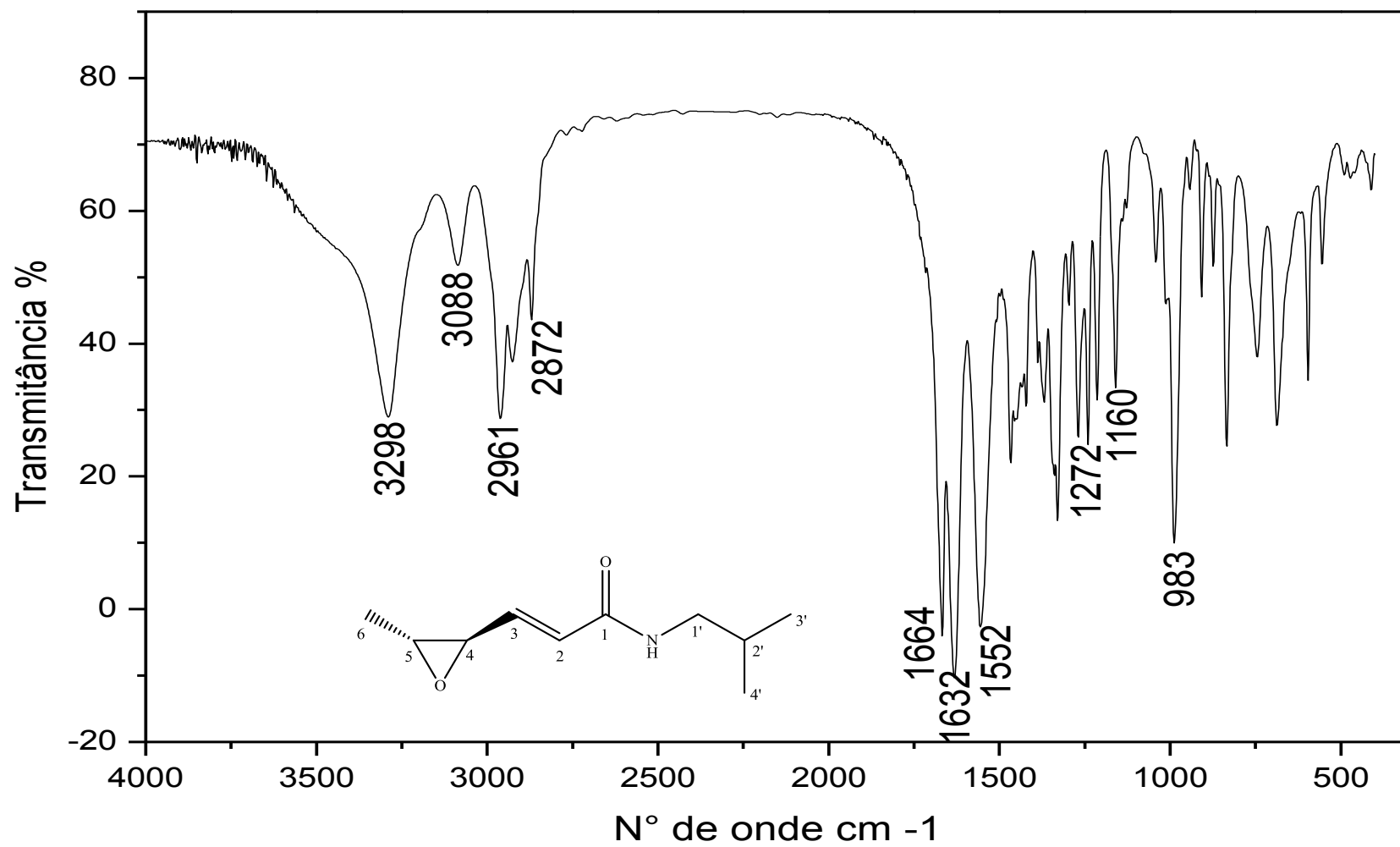


Figura 59: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2f].

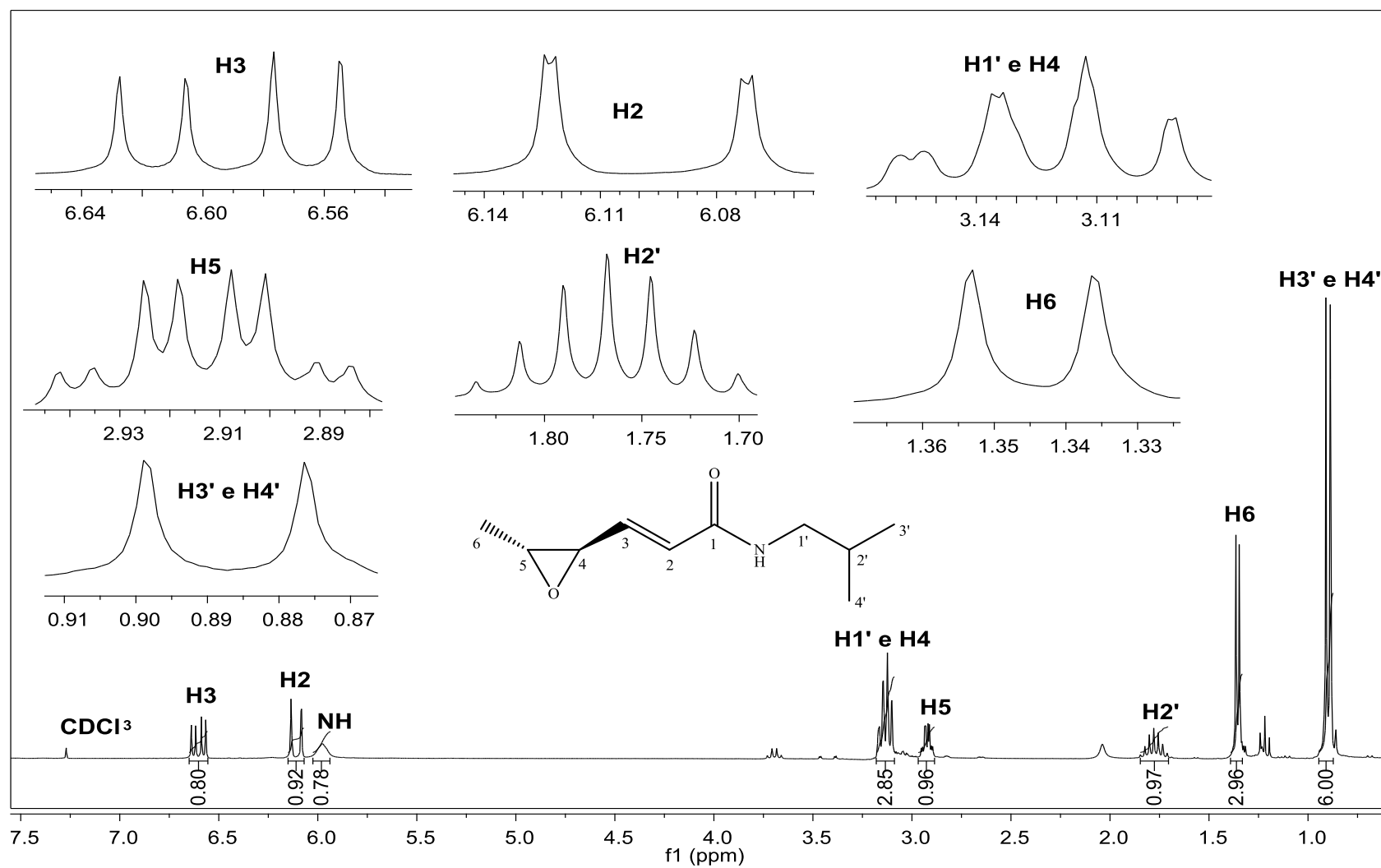


Figura 60: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[2f]**.

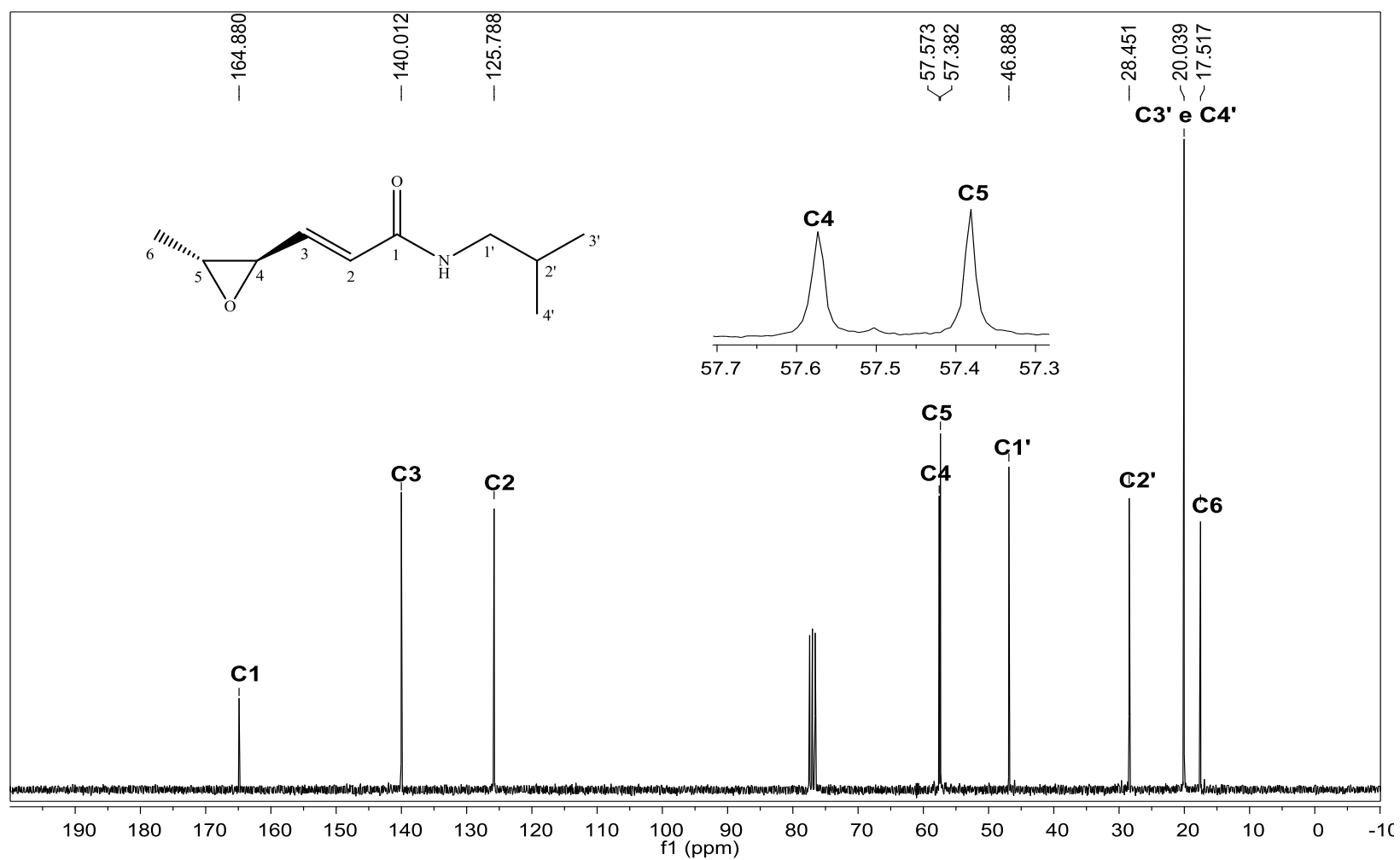


Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[2f]**.

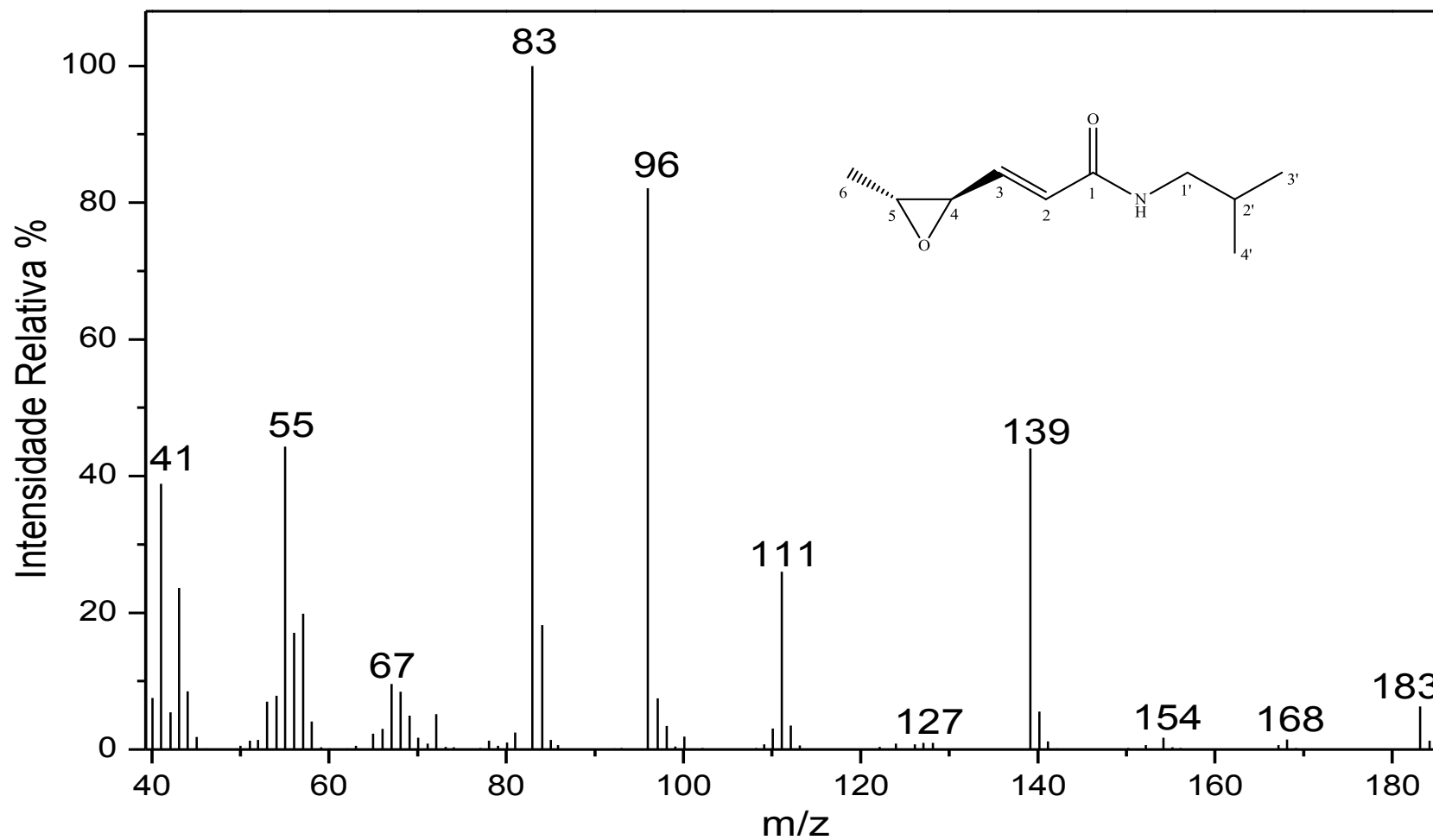


Figura 62: Espectro de massas da amida [2f].

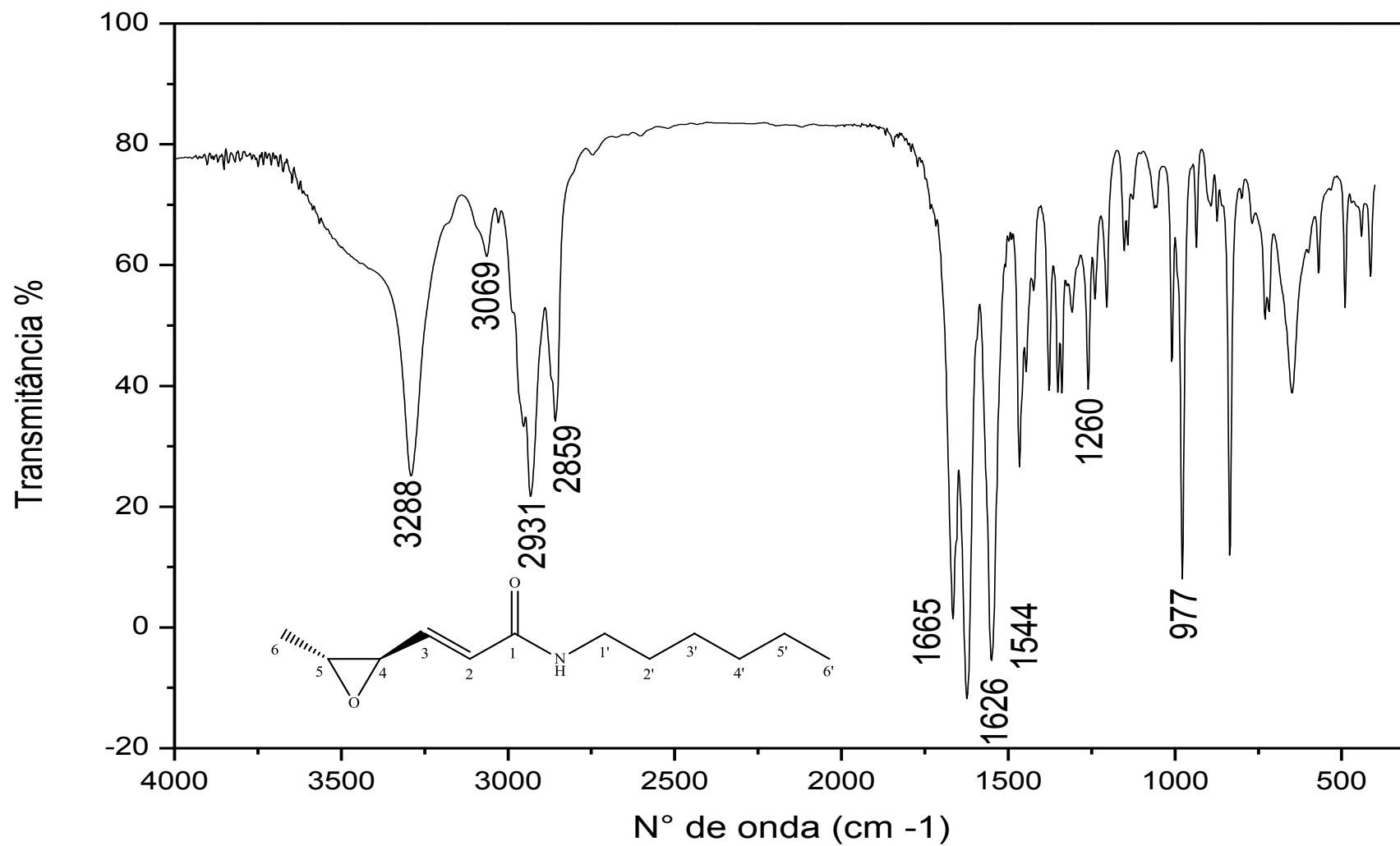


Figura 63: Espectro no infravermelho (pastilha de KBr) da amida [2g].

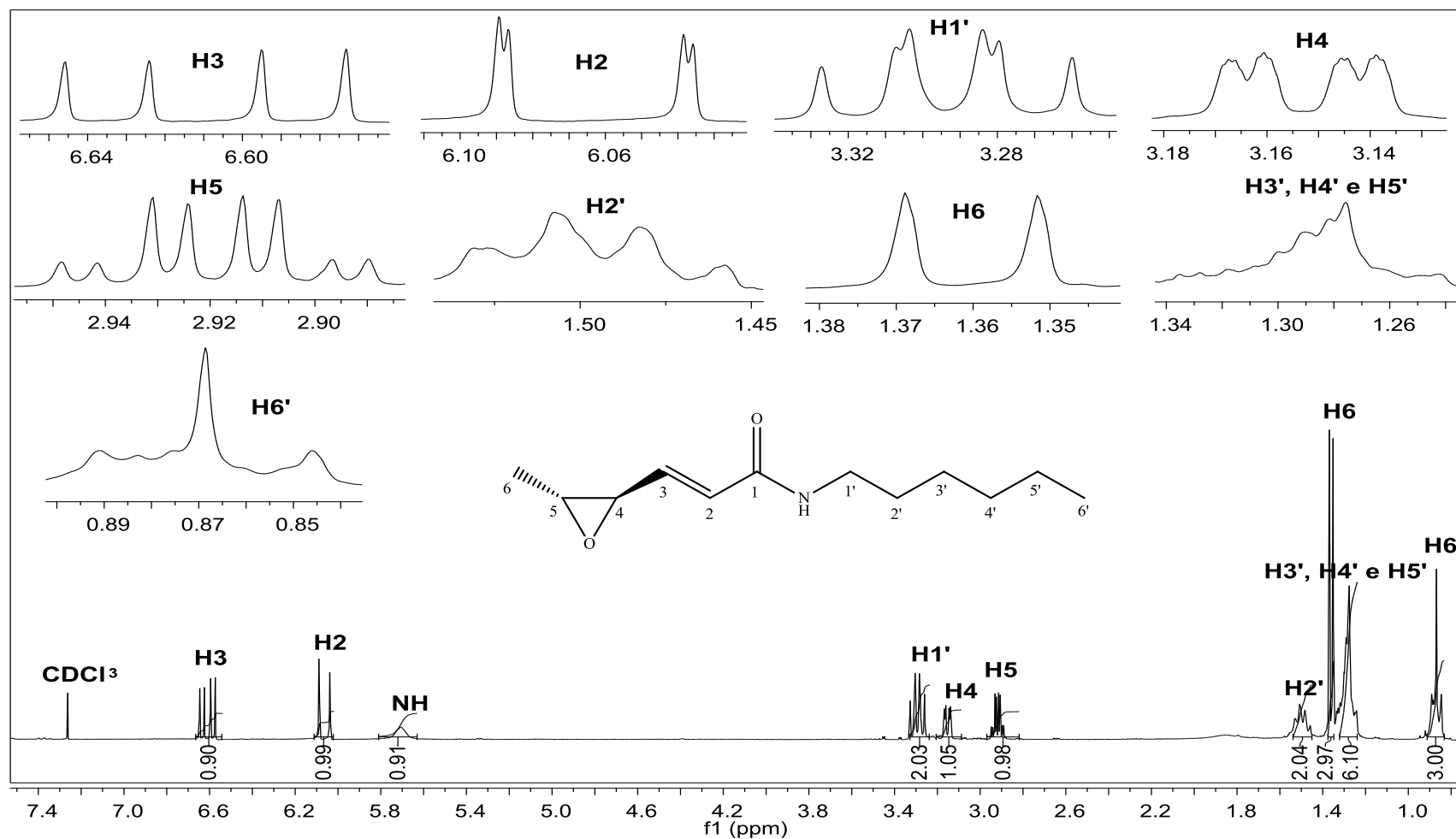


Figura 64: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[2g]**.

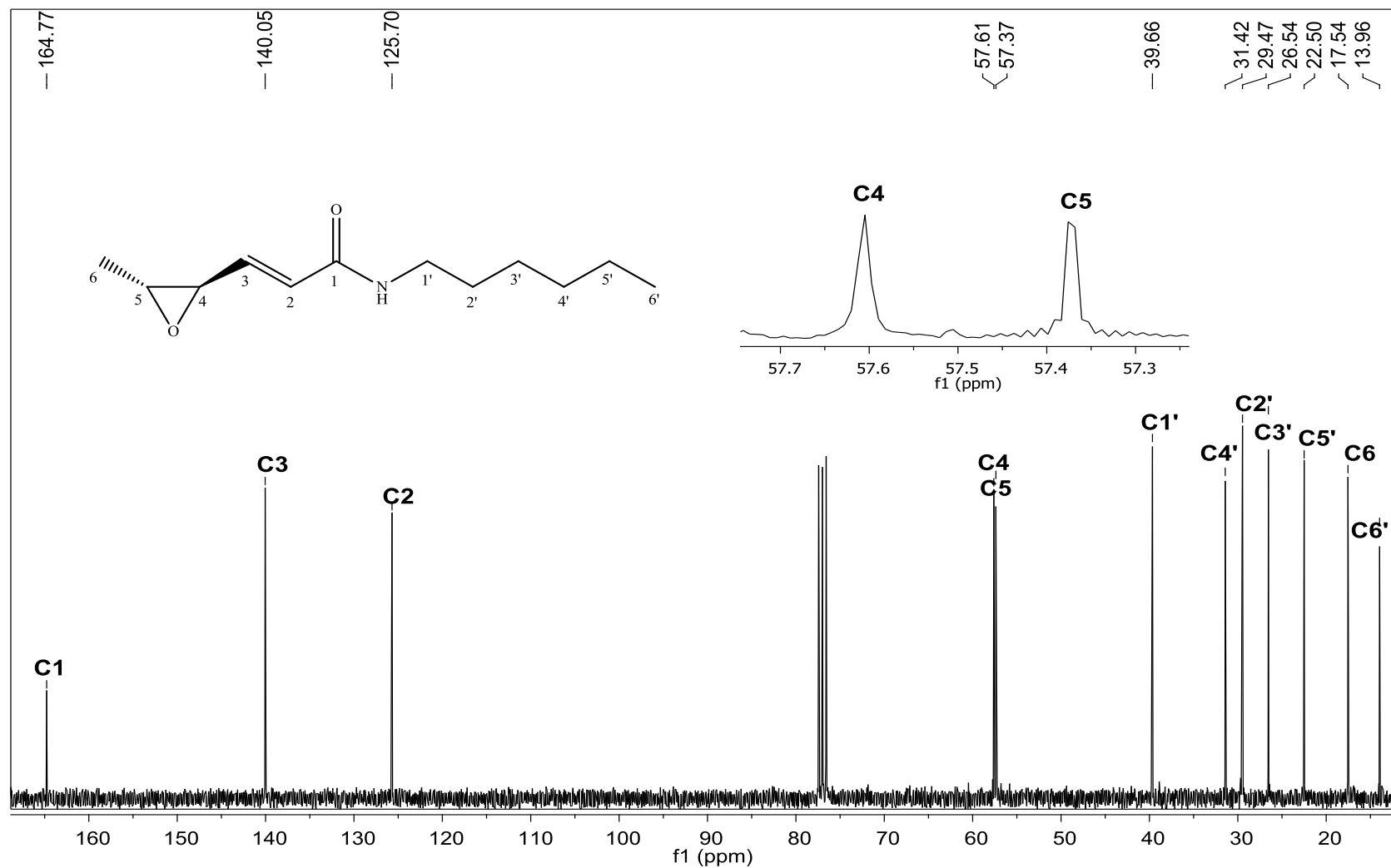


Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[2g]**.

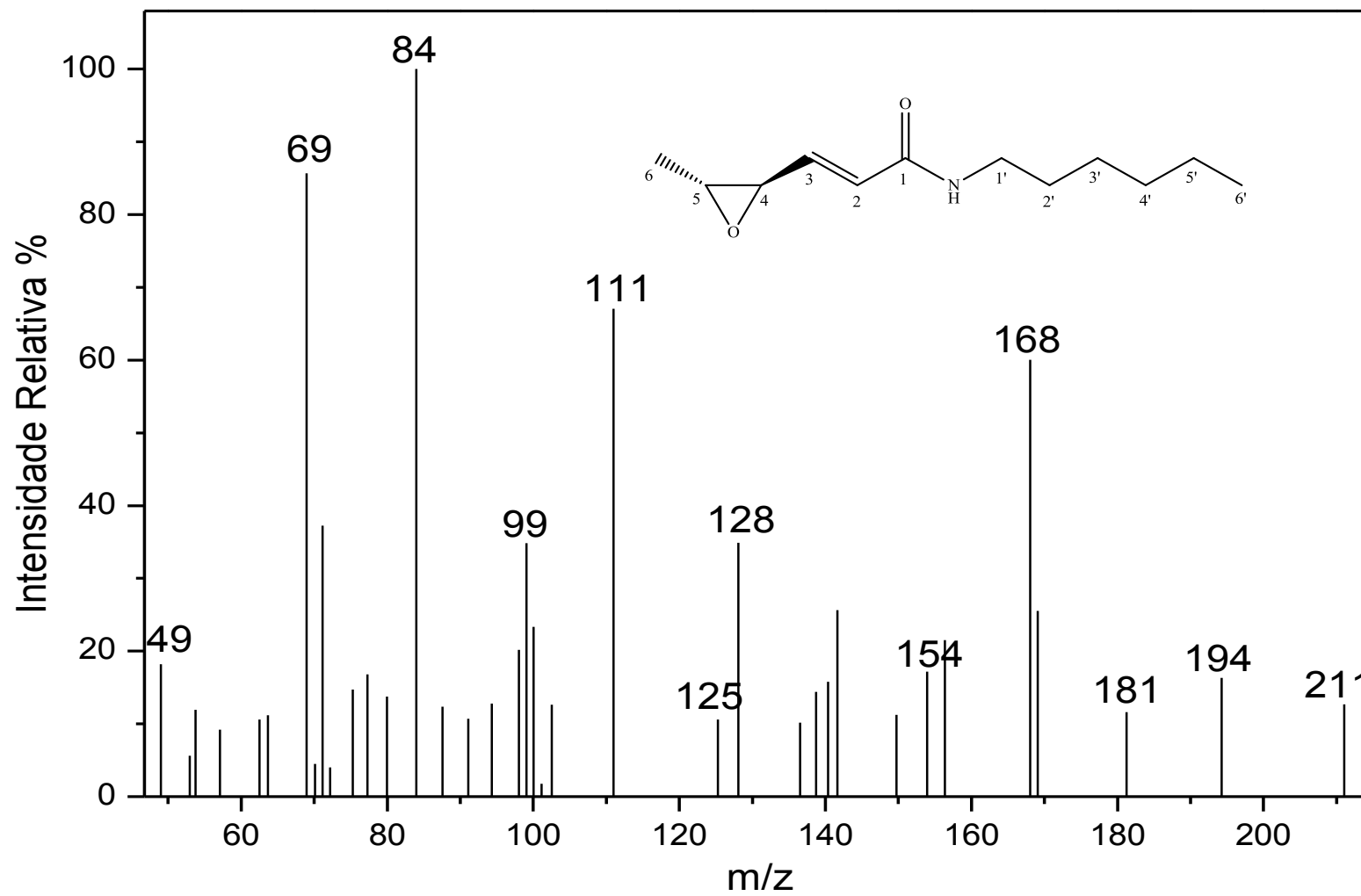


Figura 66: Espectro de massas da amida [2g].

ANEXO CAPÍTULO 2

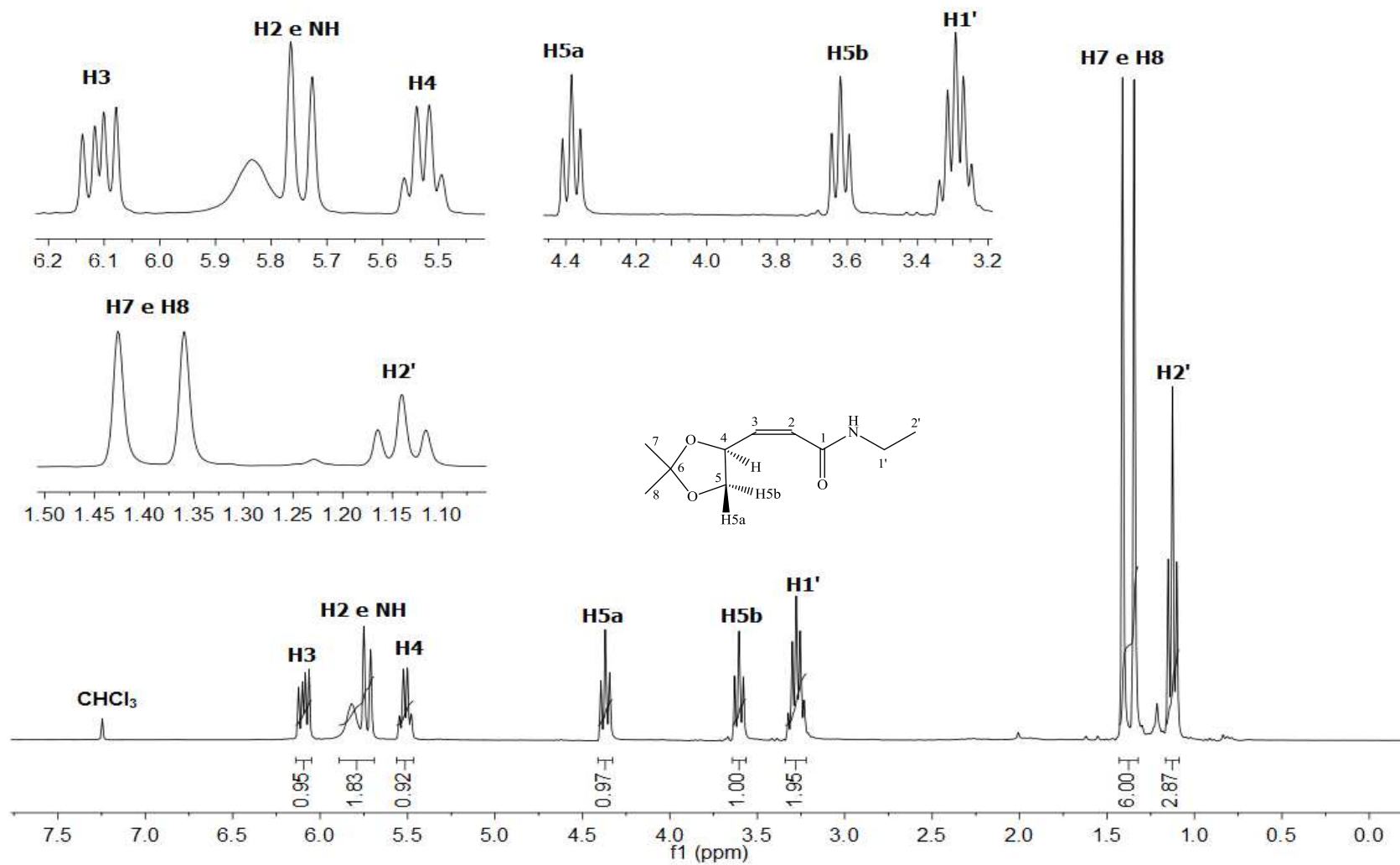


Figura 67: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8a]**.

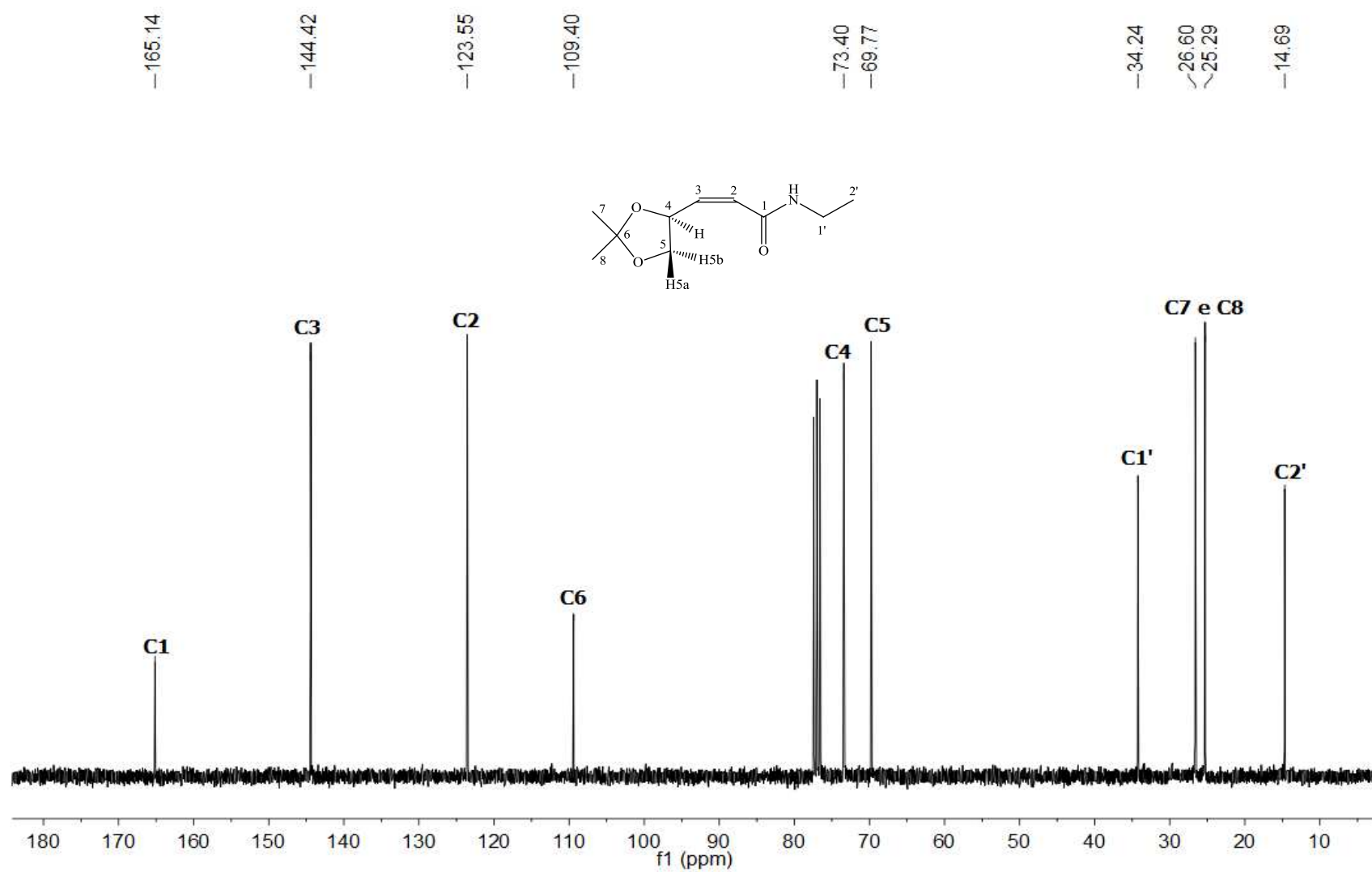


Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[8a]**.

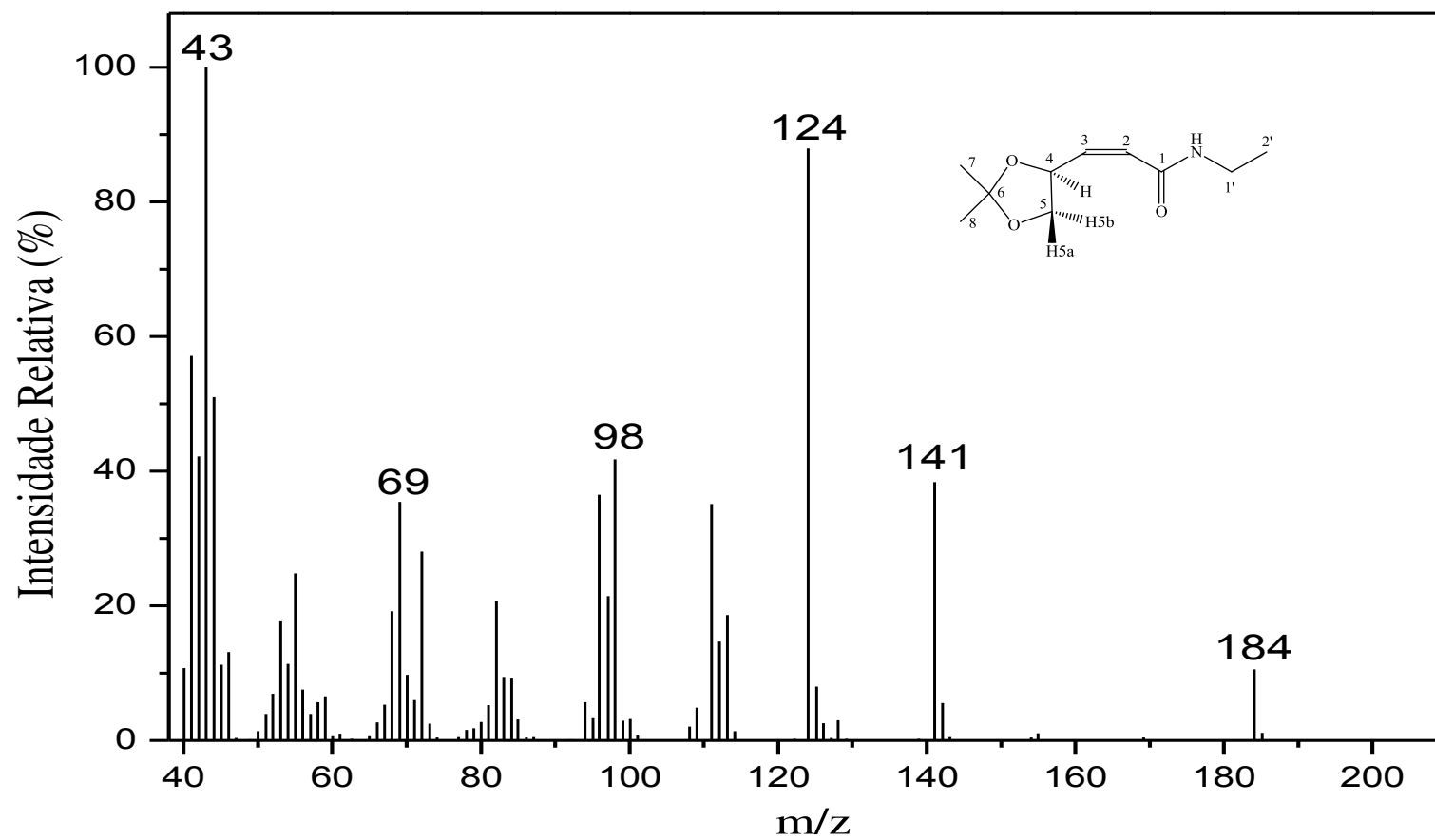


Figura 69: Espectro de massas da amida [8a].

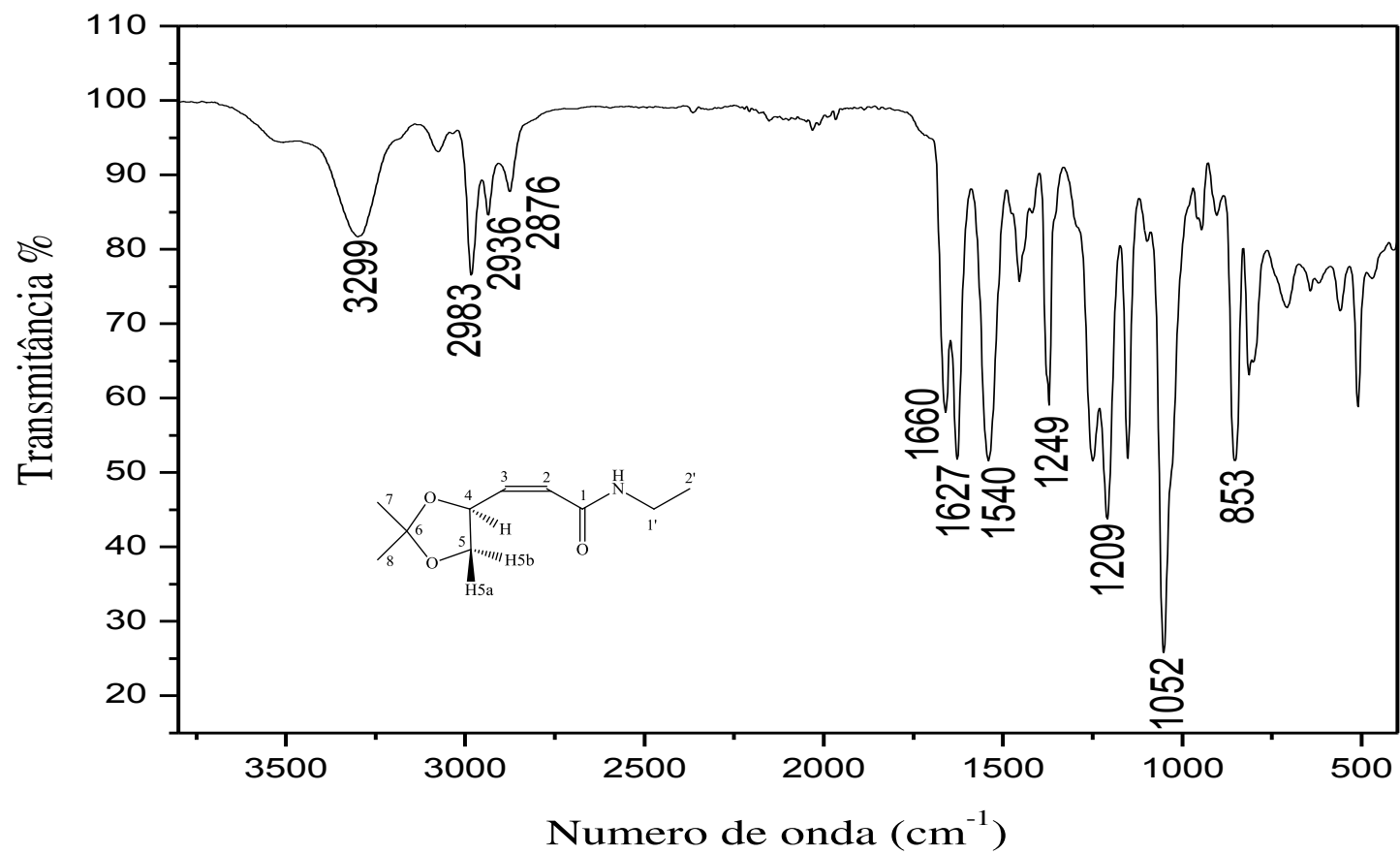


Figura 70: Espectro no infravermelho da amida [8a].

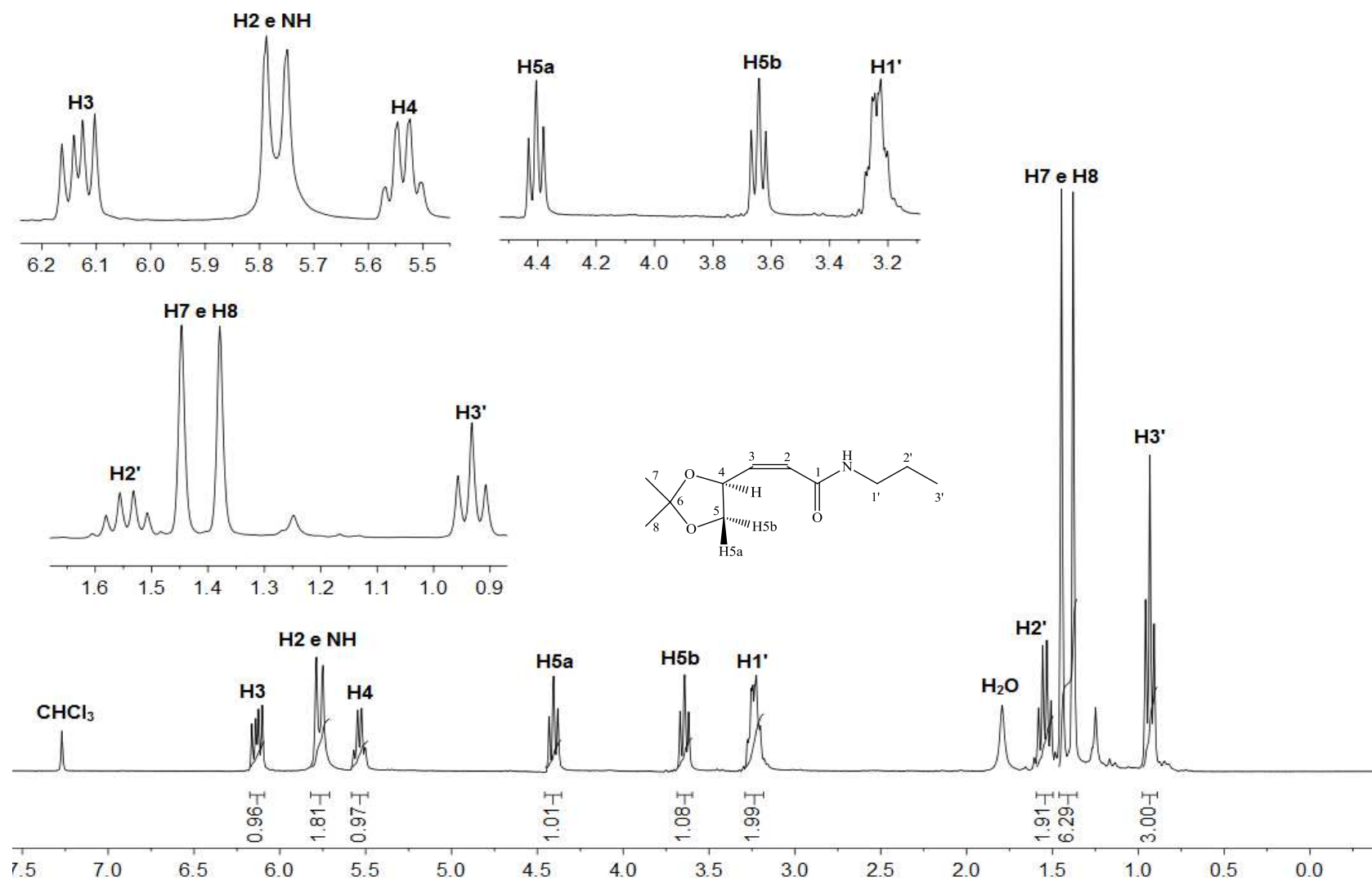


Figura 71: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8b]**.

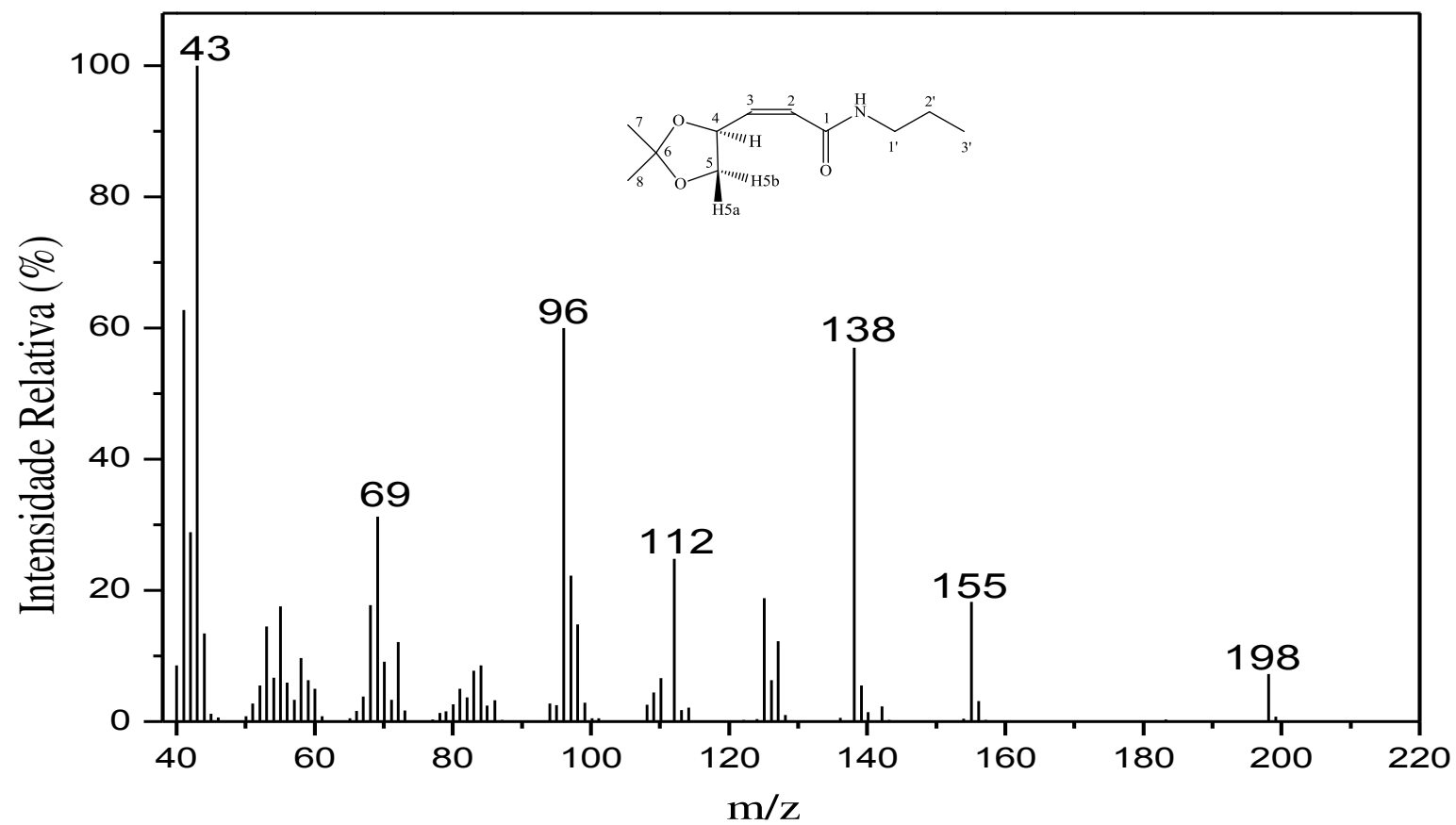


Figura 73: Espectro de massas da amida [8b].

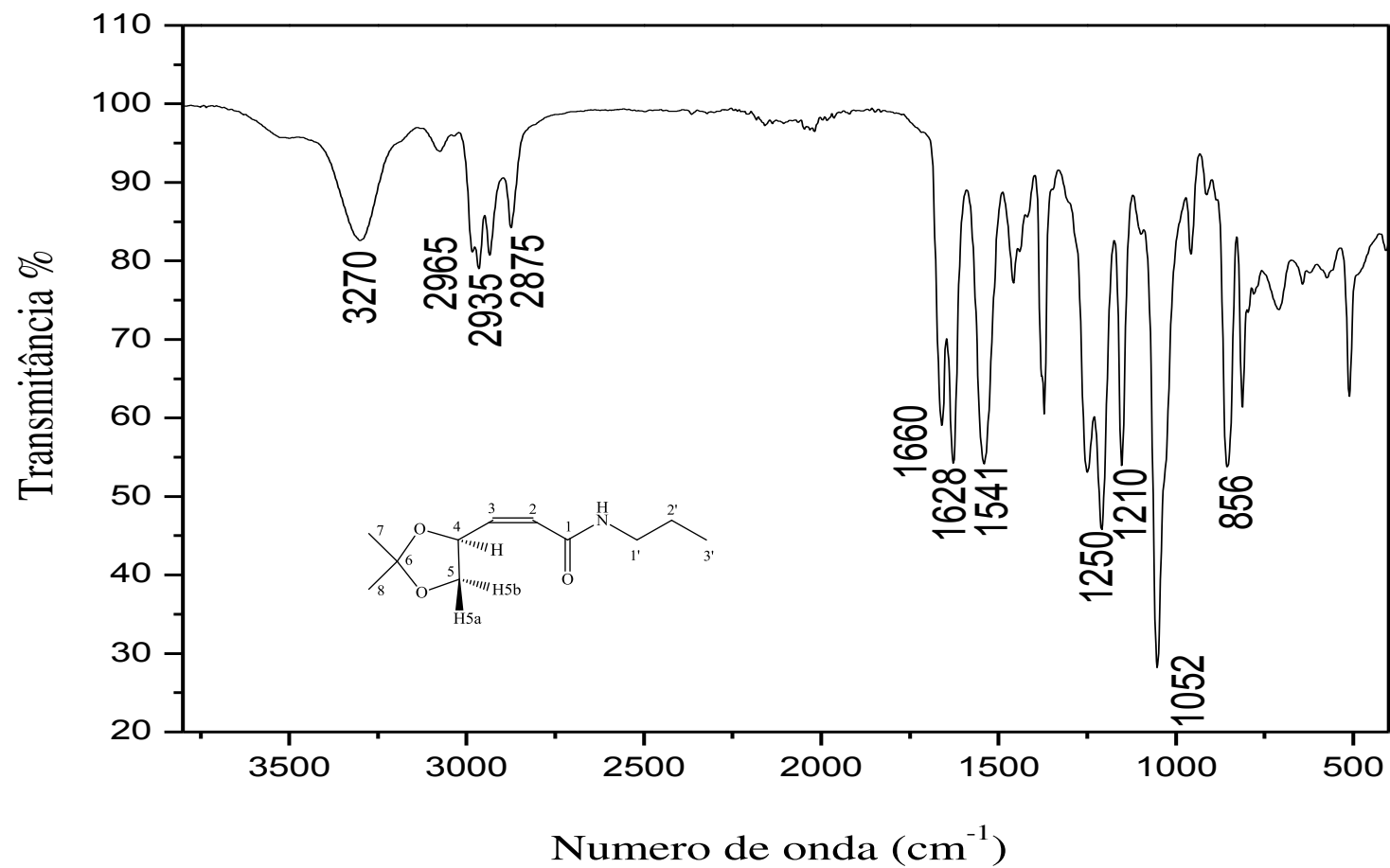


Figura 74: Espectro no infravermelho da amida **[8b]**.

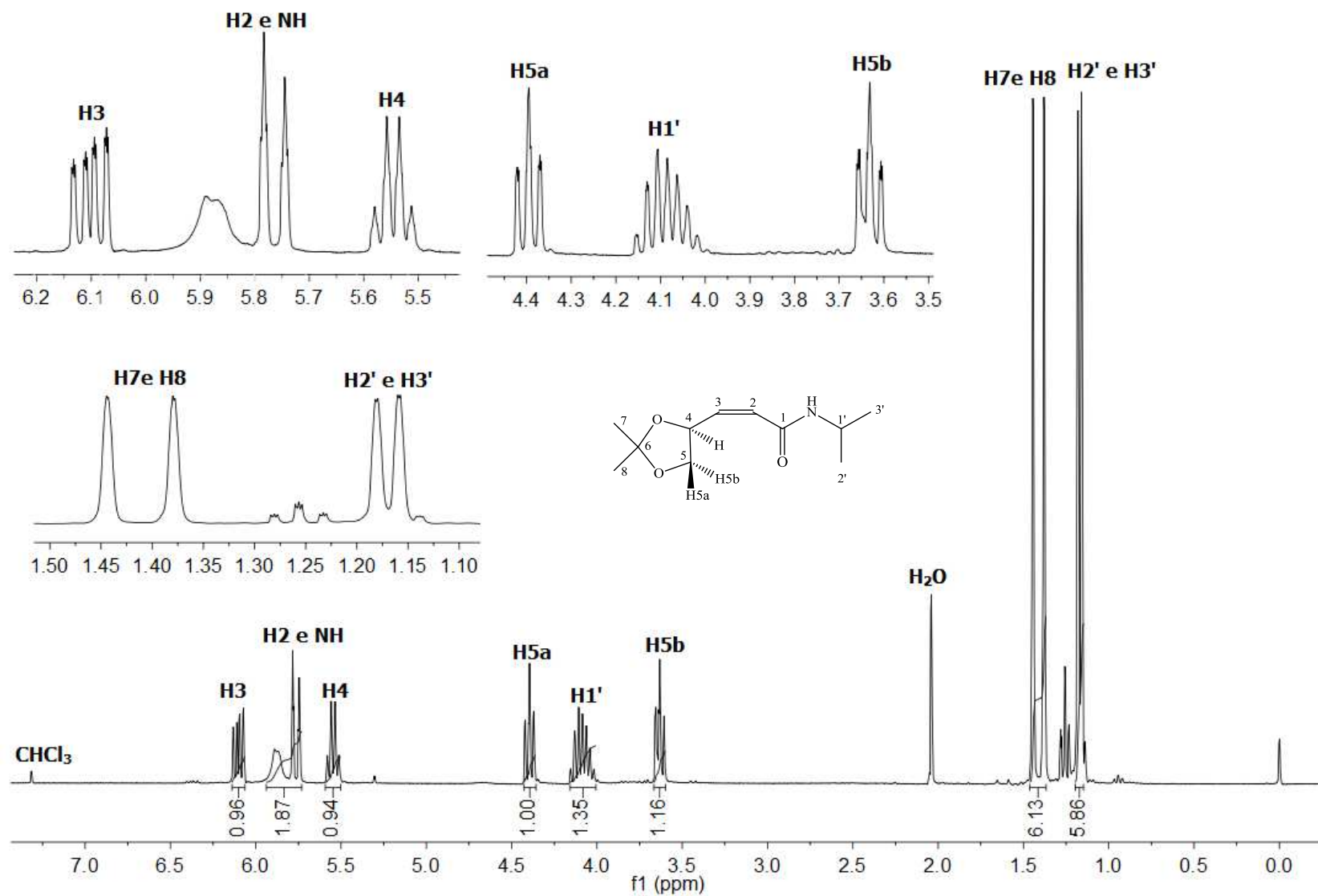


Figura 75: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8b]**.

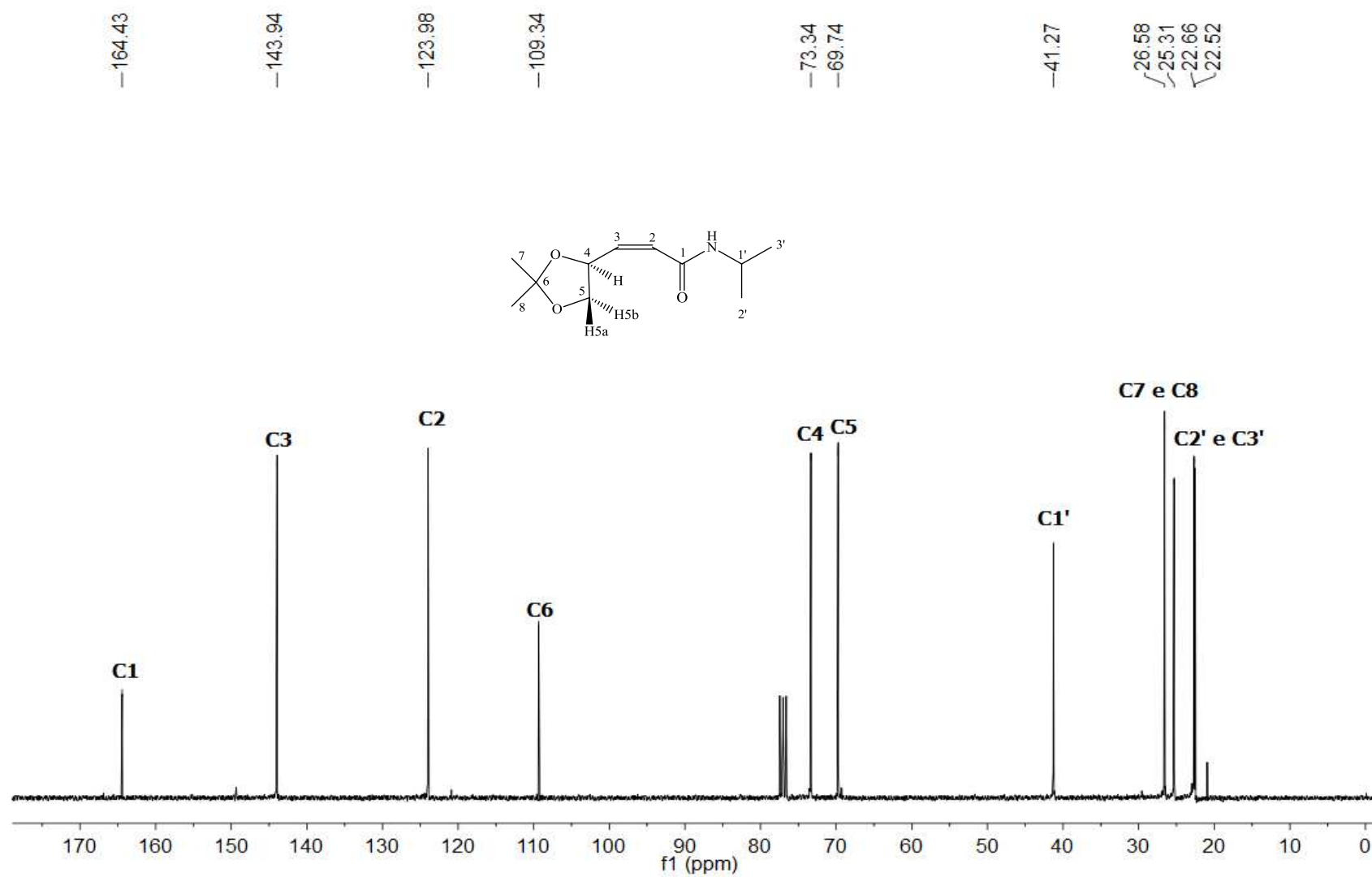


Figura 76: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[8c]**.

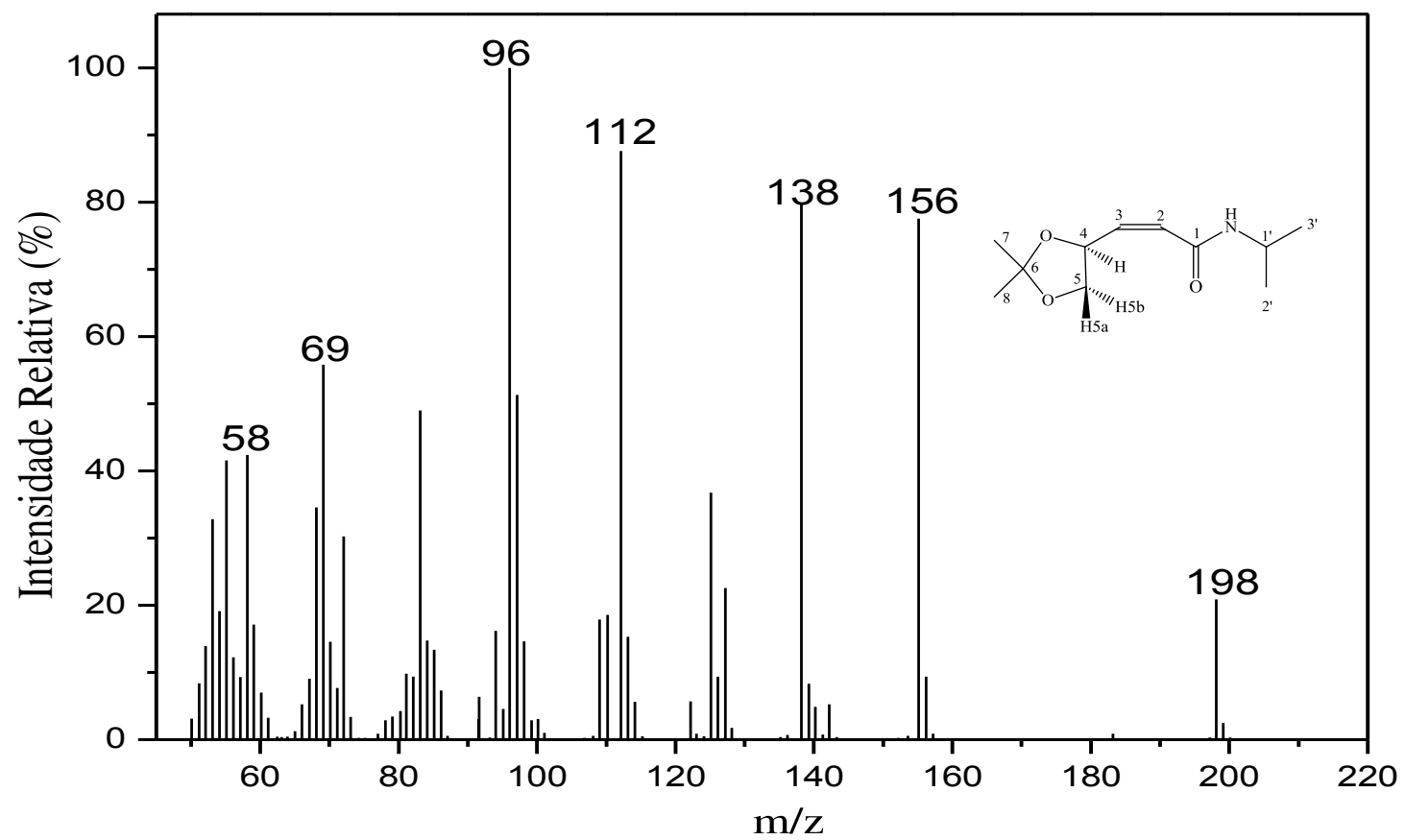


Figura 77: Espectro de massas da amida [8c].

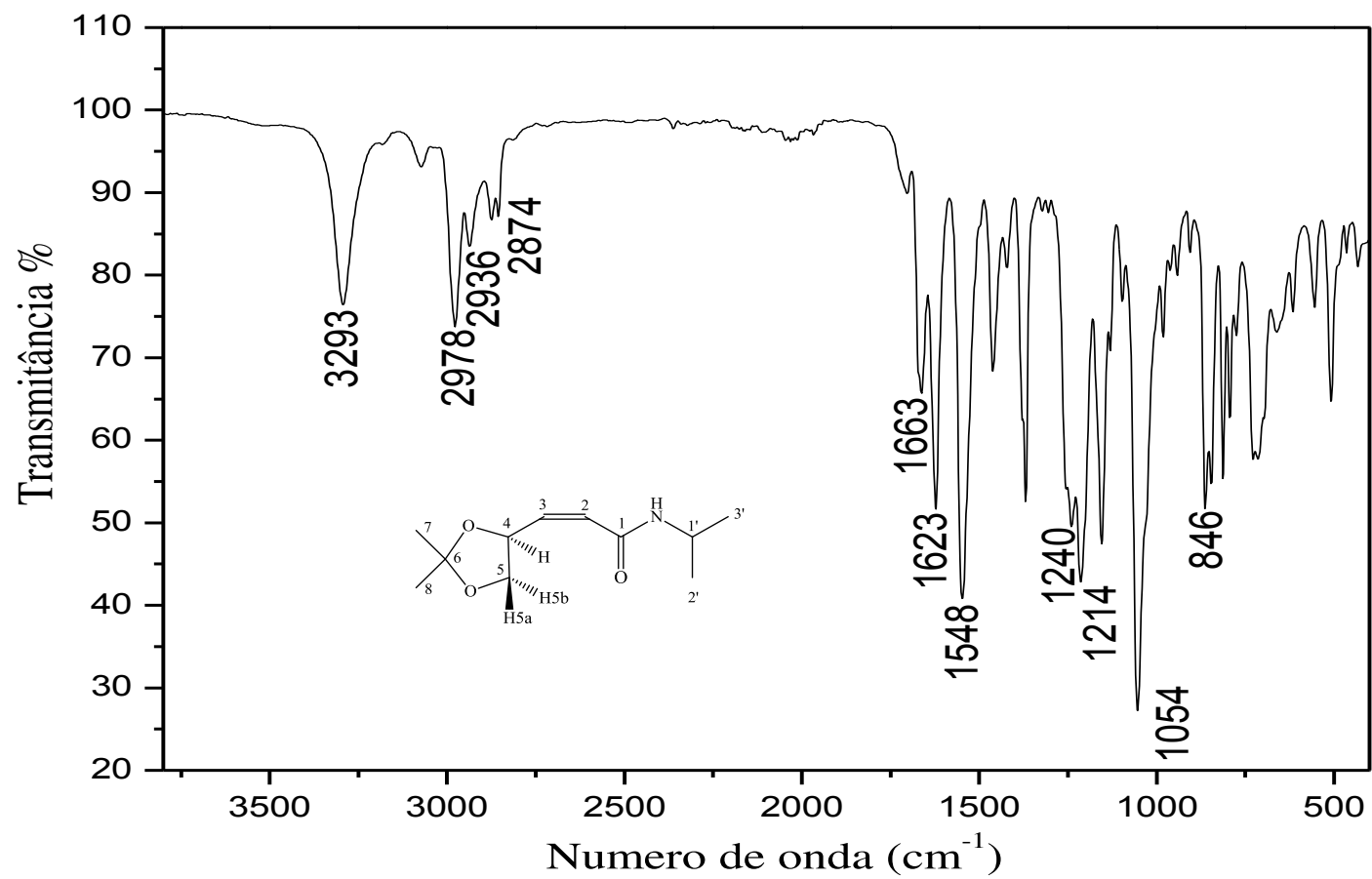


Figura 78: Espectro no infravermelho da amida [8c].

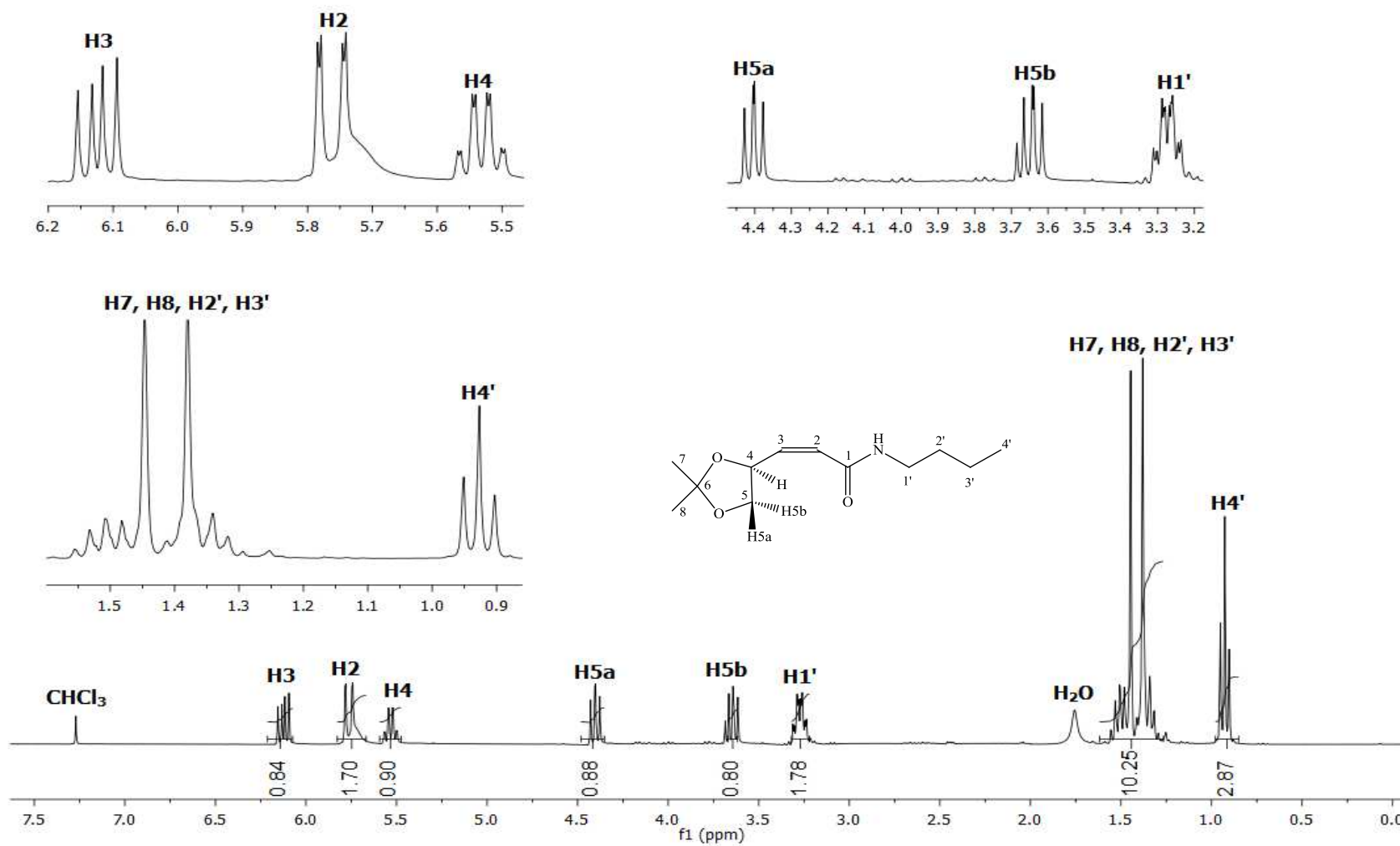


Figura 79: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8d]**.

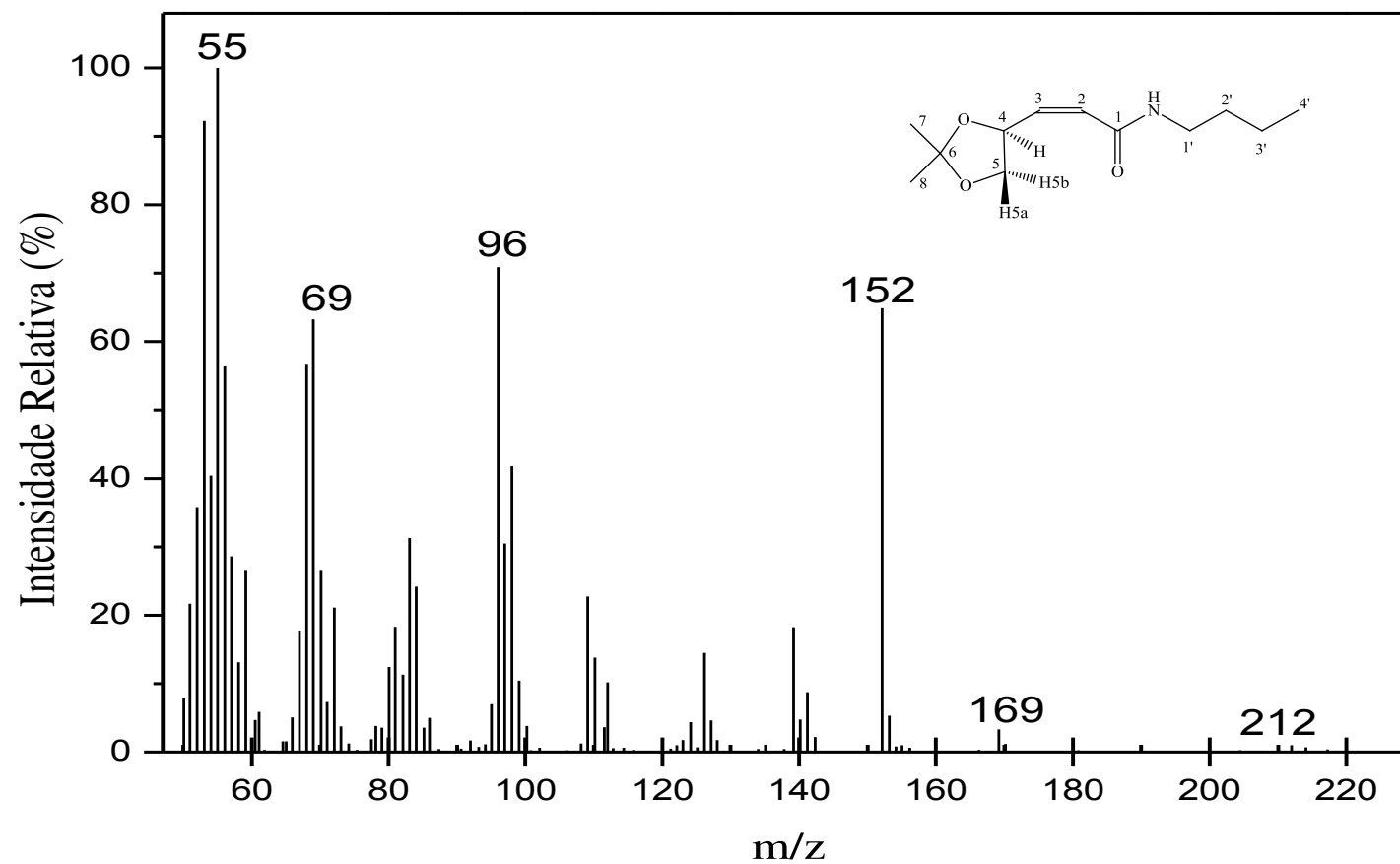


Figura 81: Espectro de massas da amida [8d].

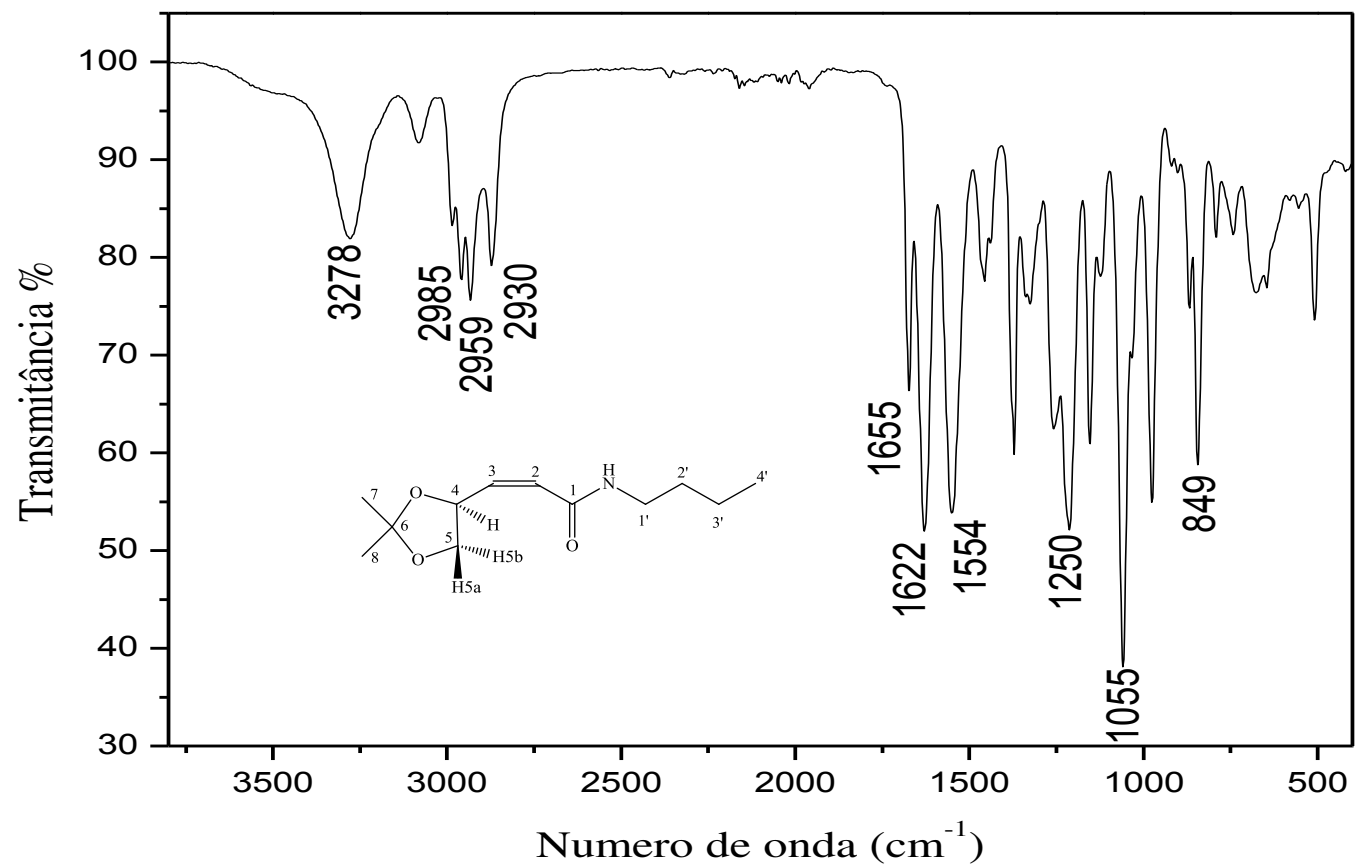


Figura 82: Espectro no infravermelho da amida [8d].

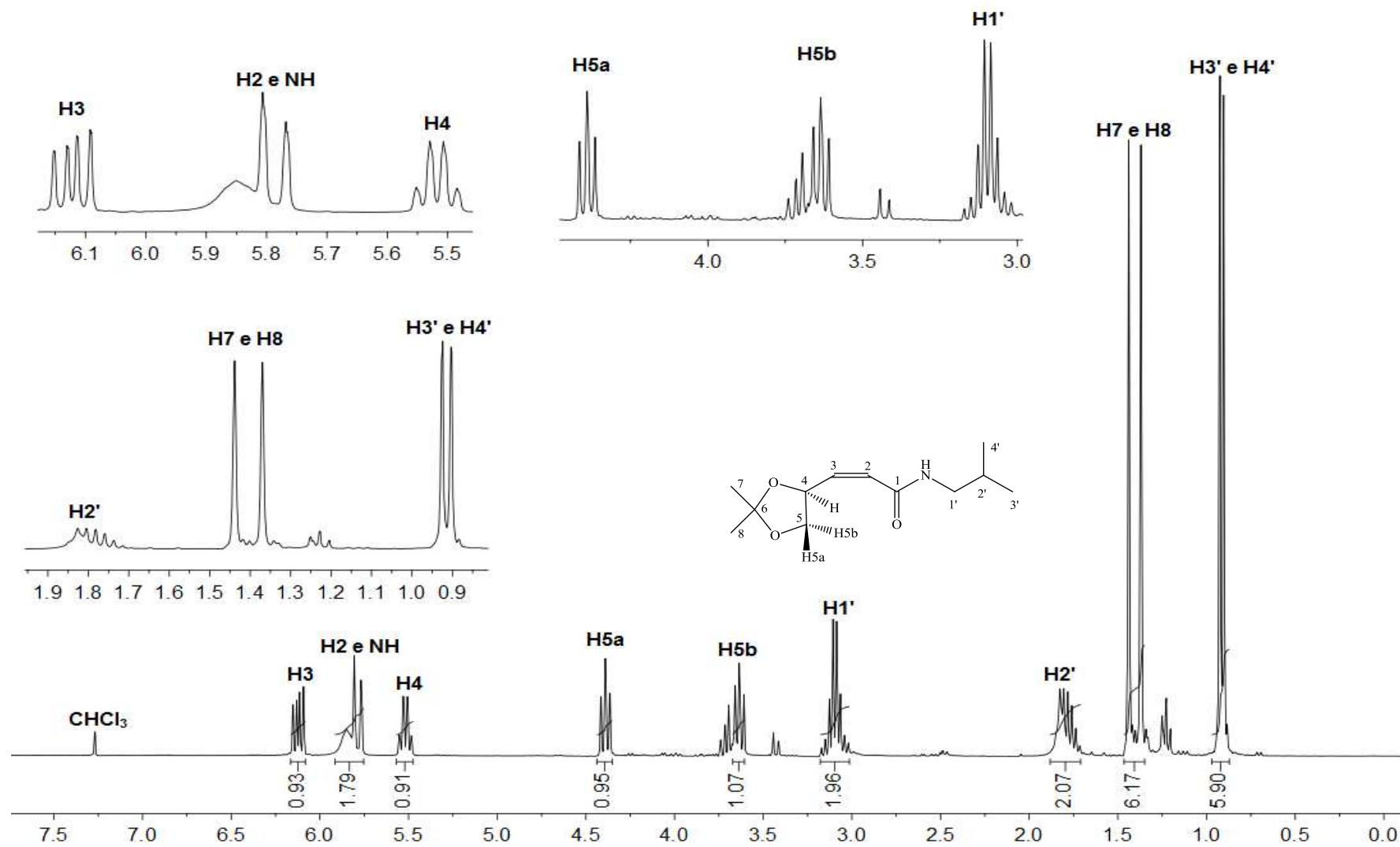


Figura 83: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8e]**.

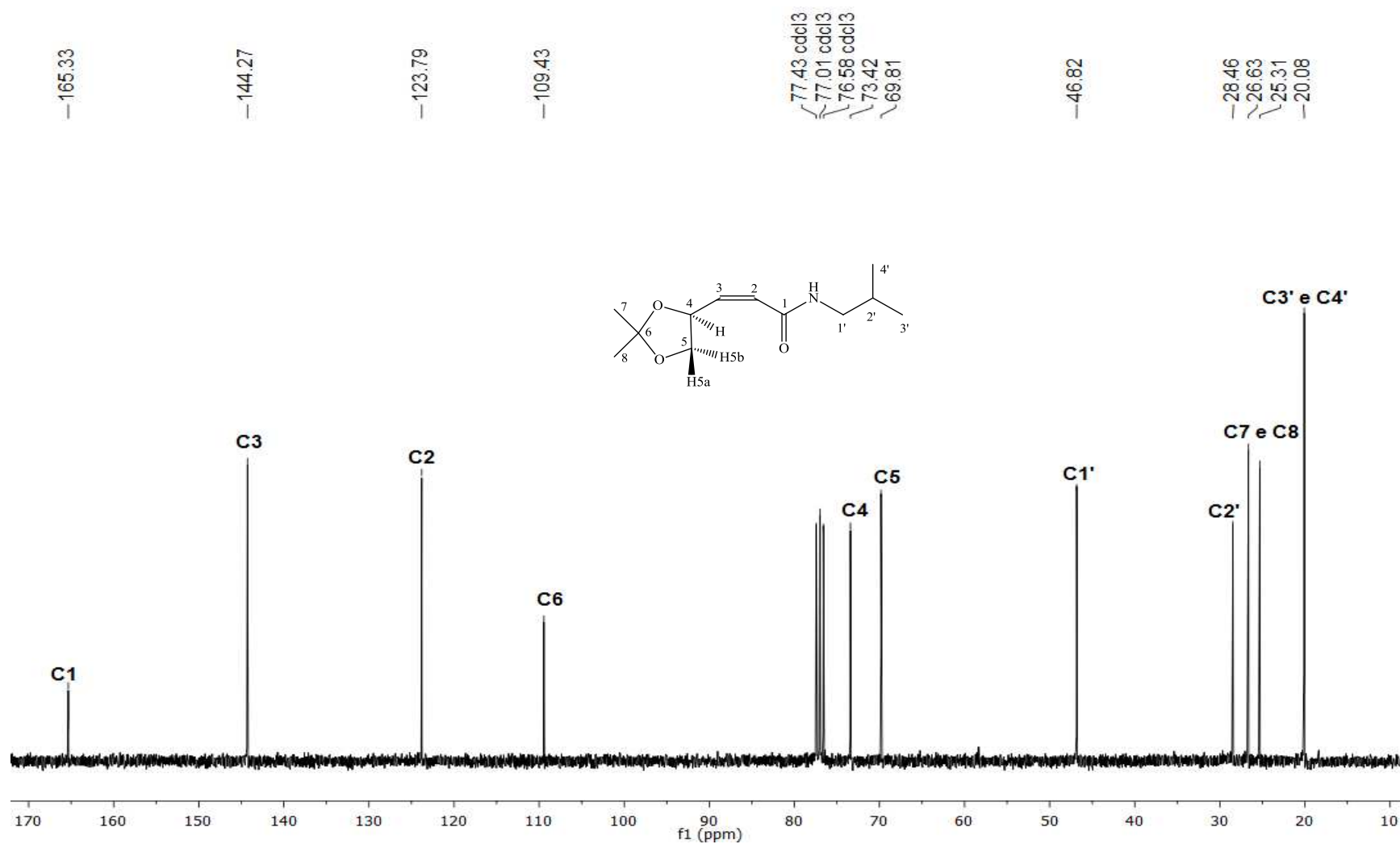


Figura 84: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[8e]**.

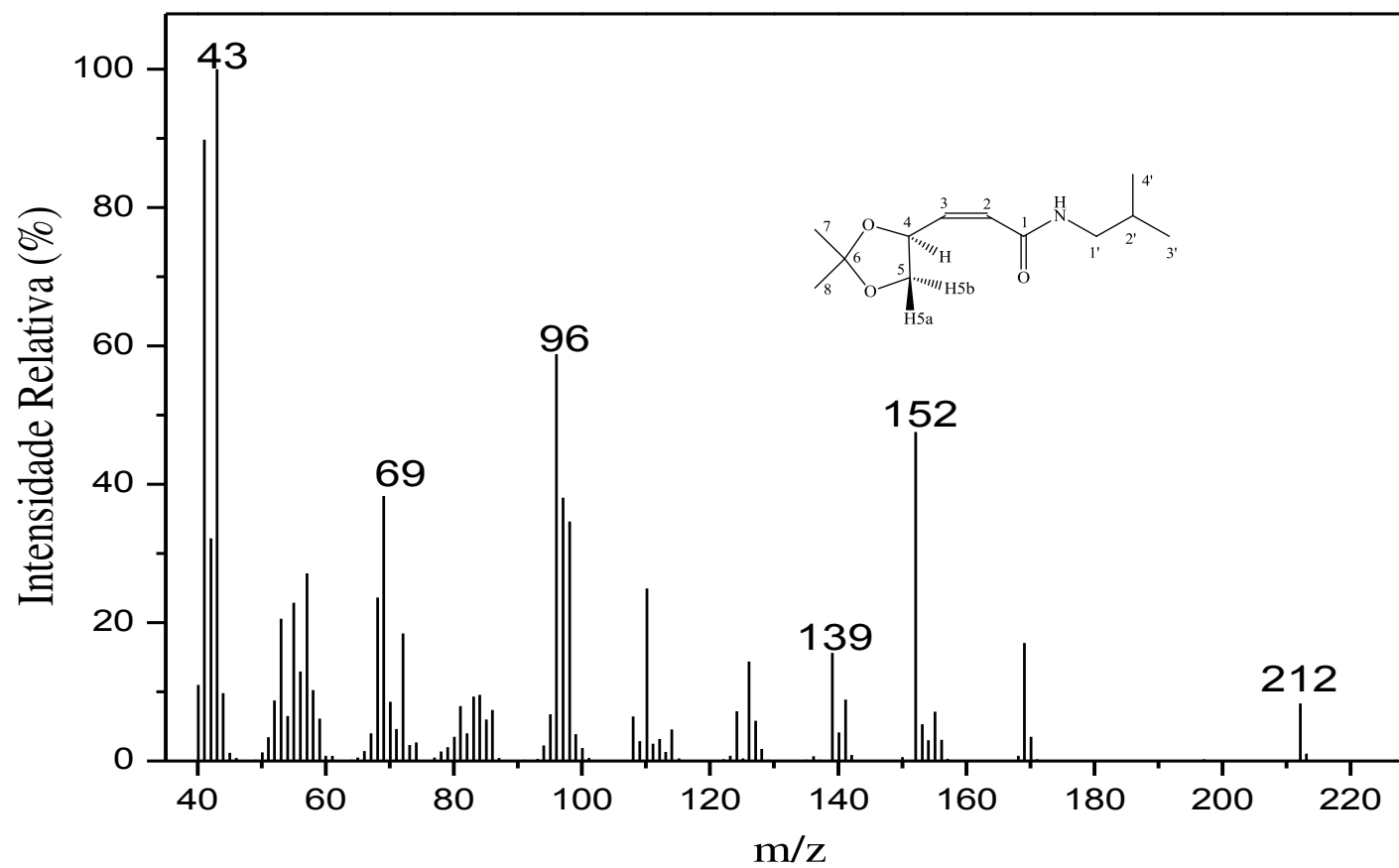


Figura 85: Espectro de massas da amida [8e].

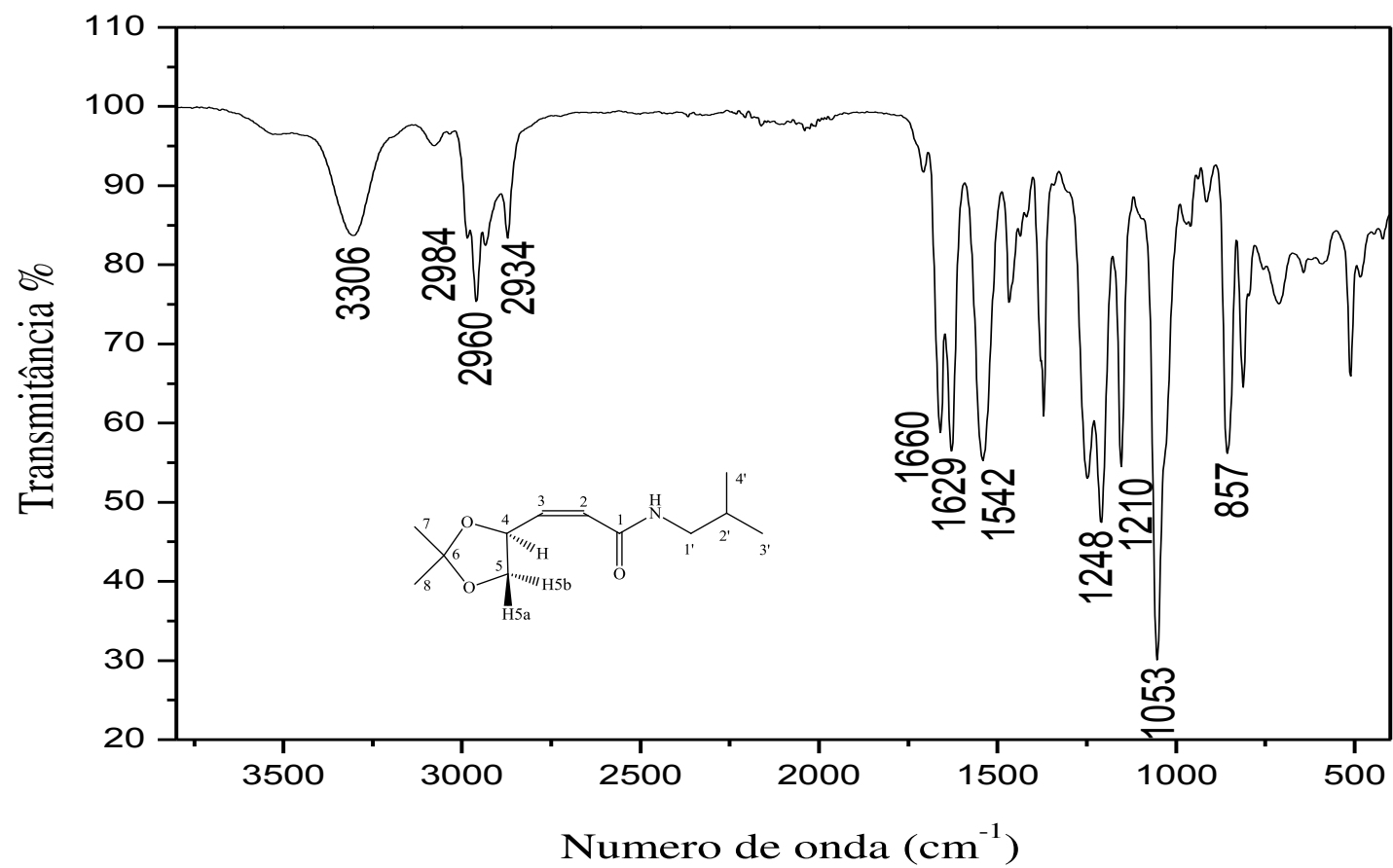


Figura 86: Espectro no infravermelho da amida [8e].

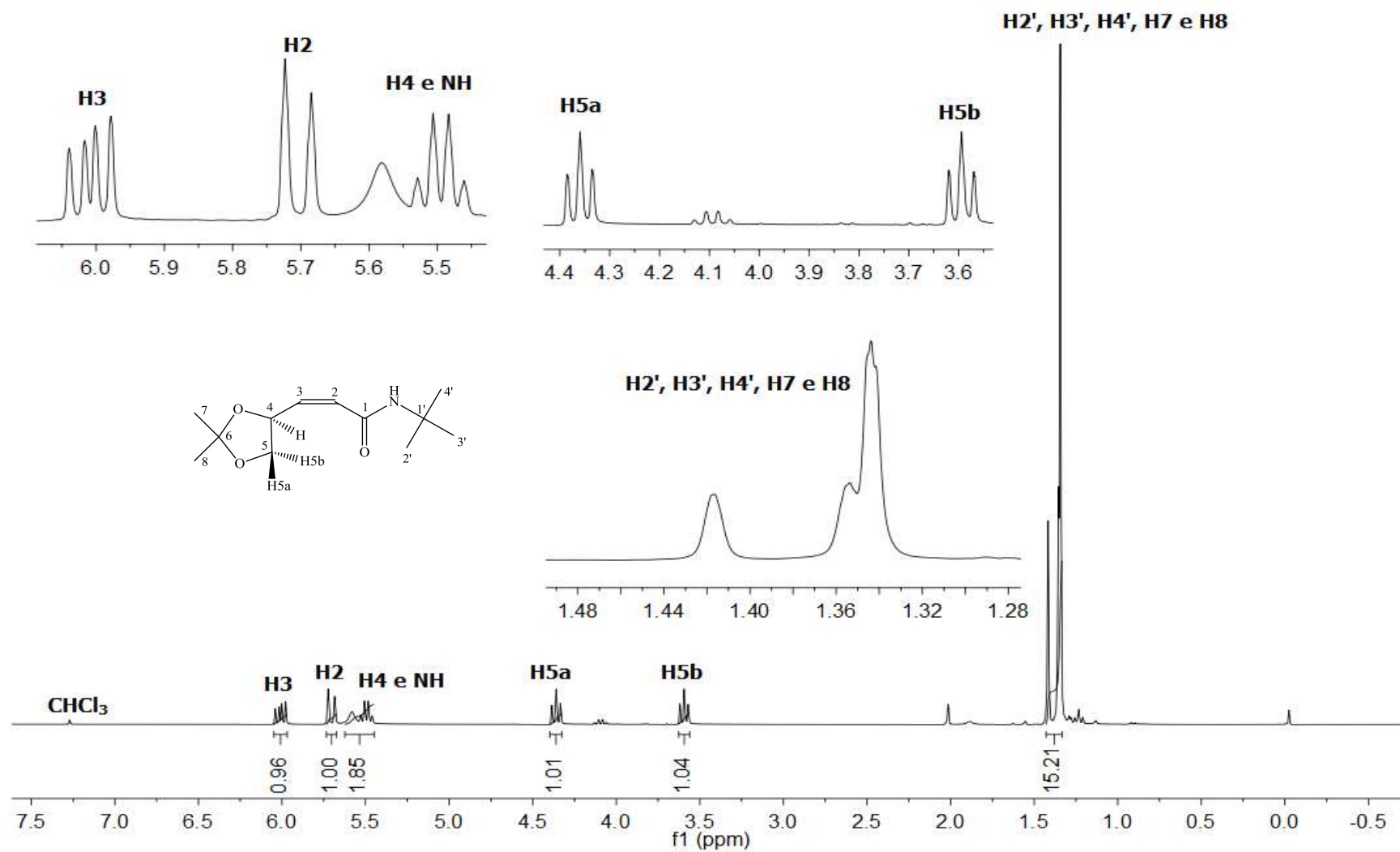


Figura 87: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8f]**.

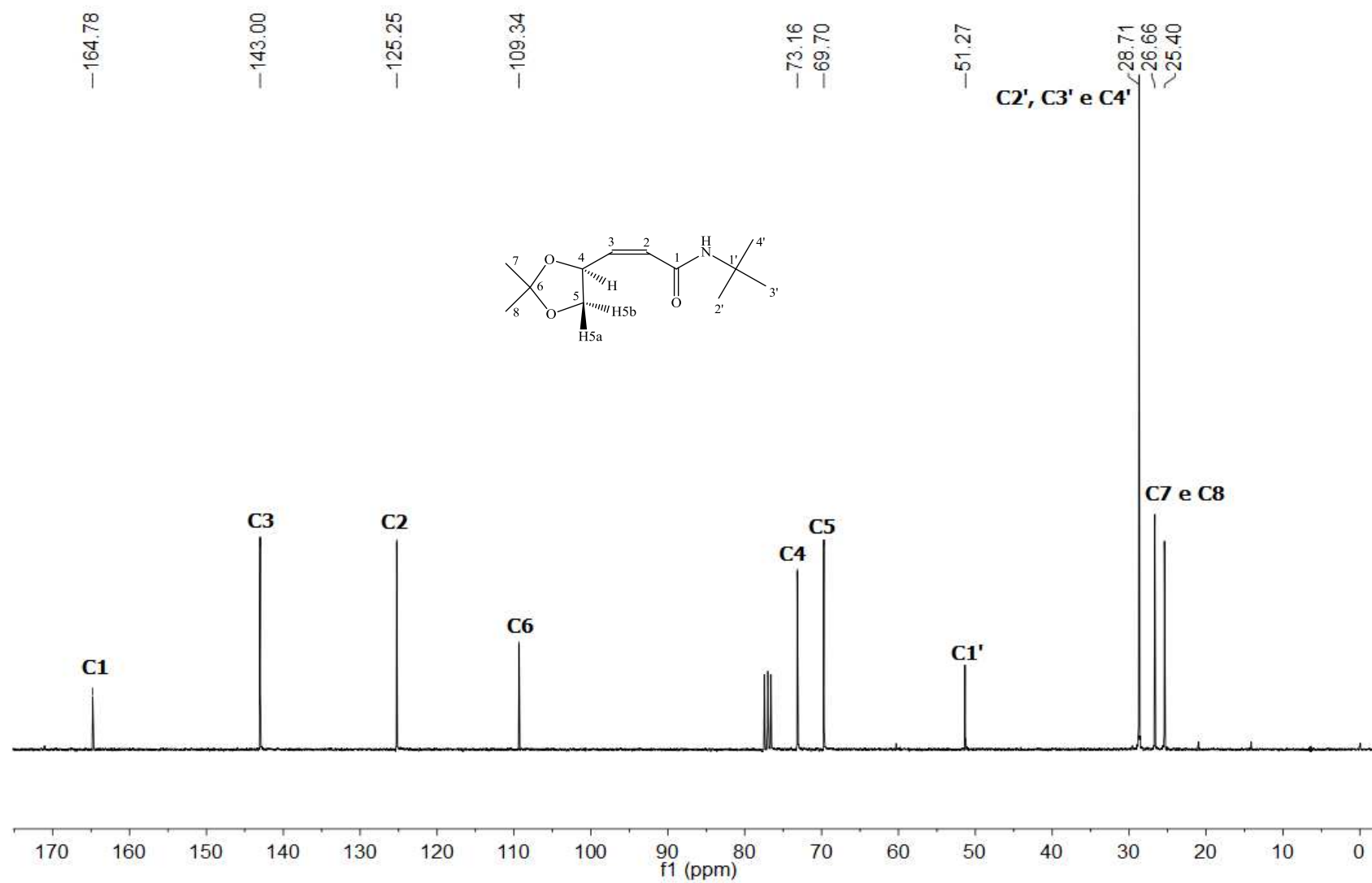


Figura 88: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[8f]**.

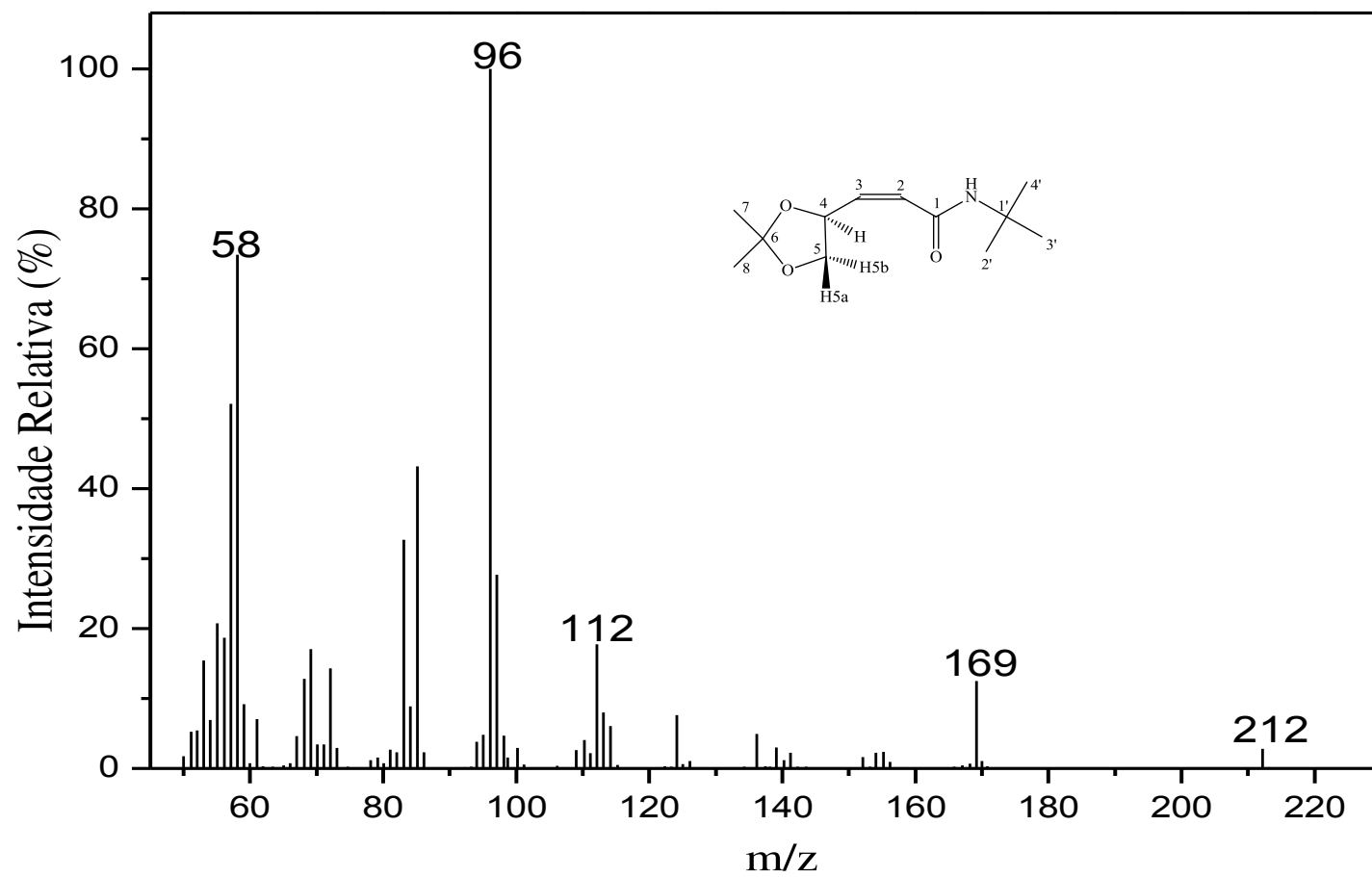


Figura 89: Espectro de massas da amida [8f].

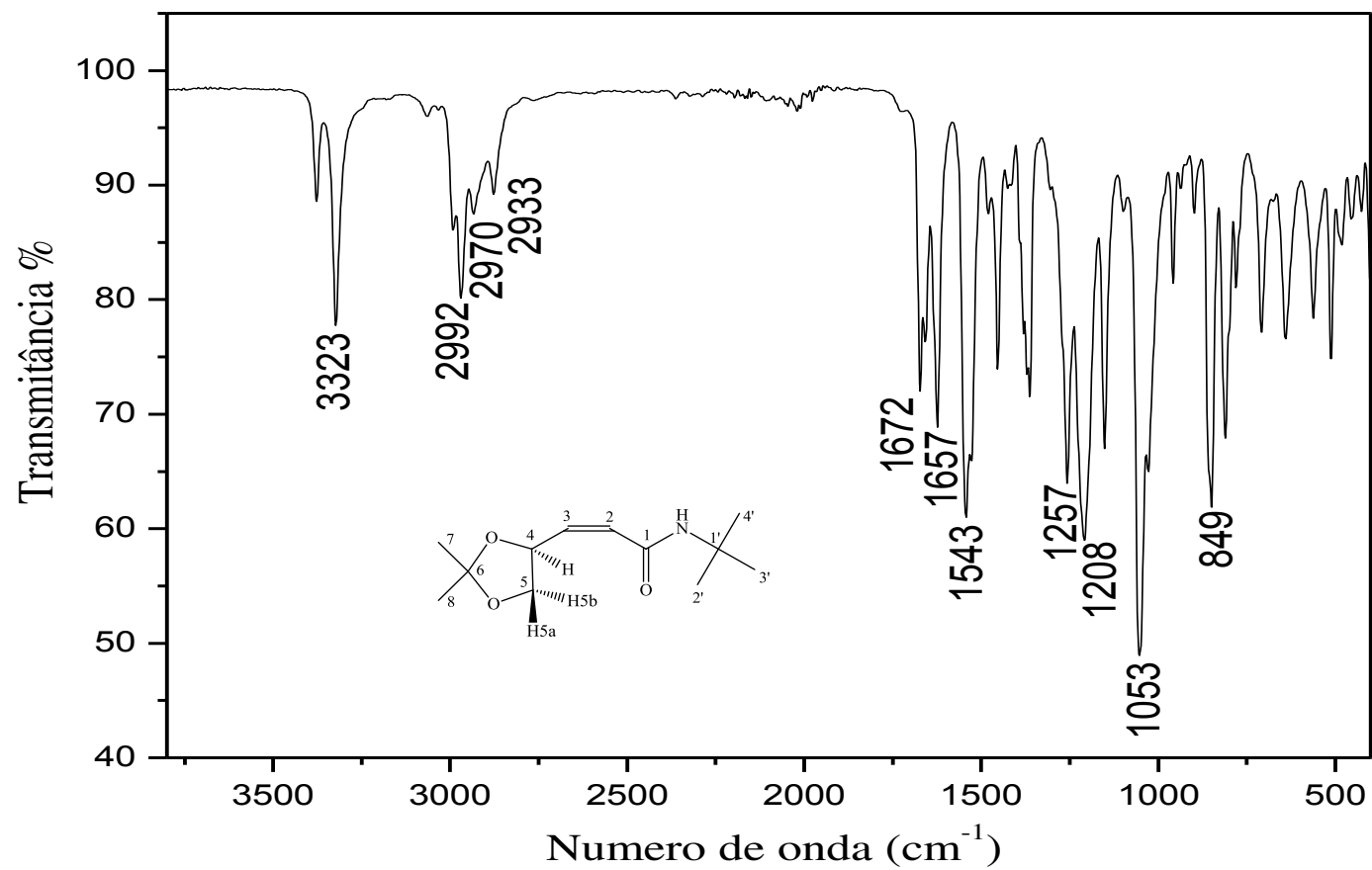


Figura 90: Espectro no infravermelho da amida [8f].

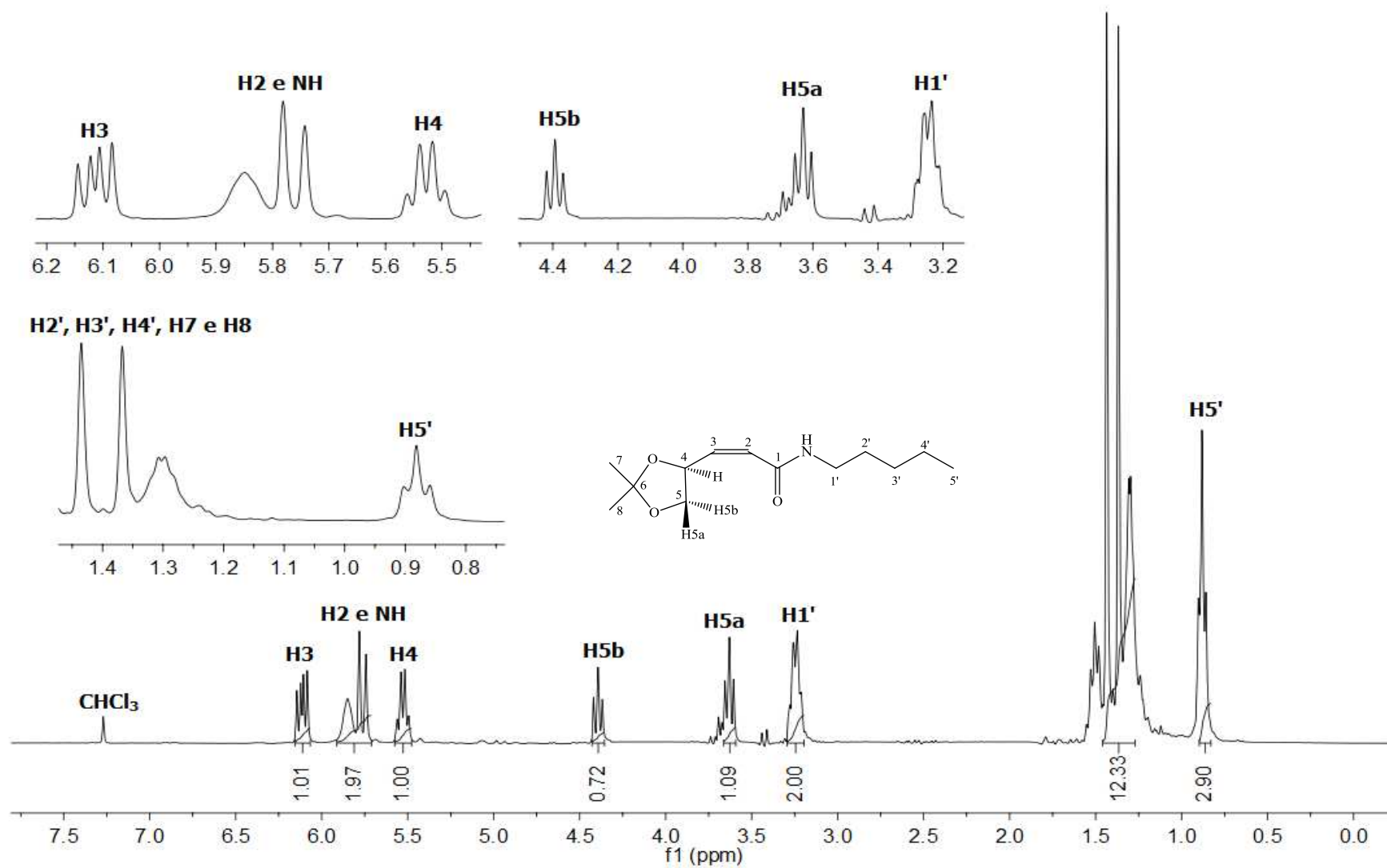


Figura 91: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8g]**.

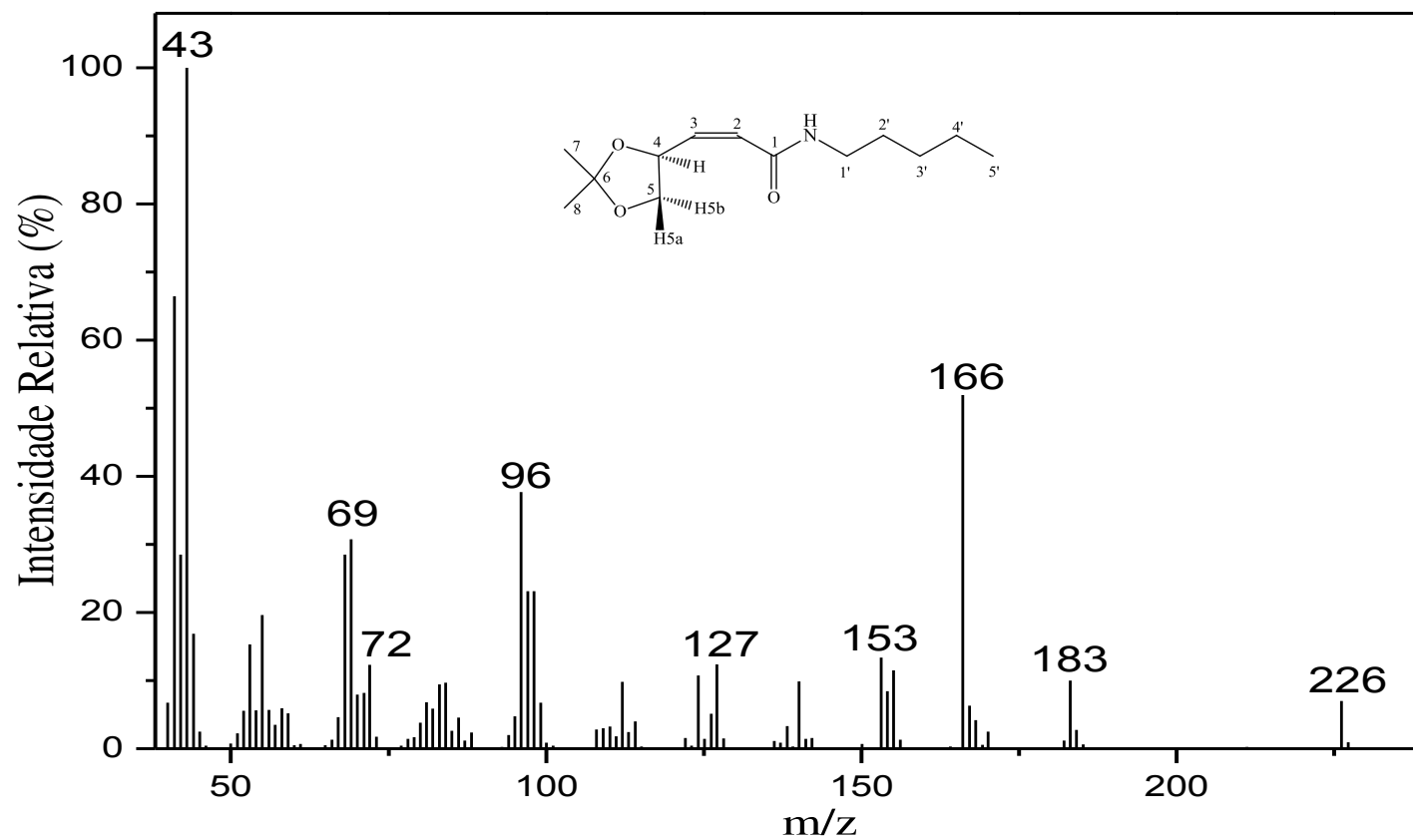


Figura 93: Espectro de massas da amida [8g].

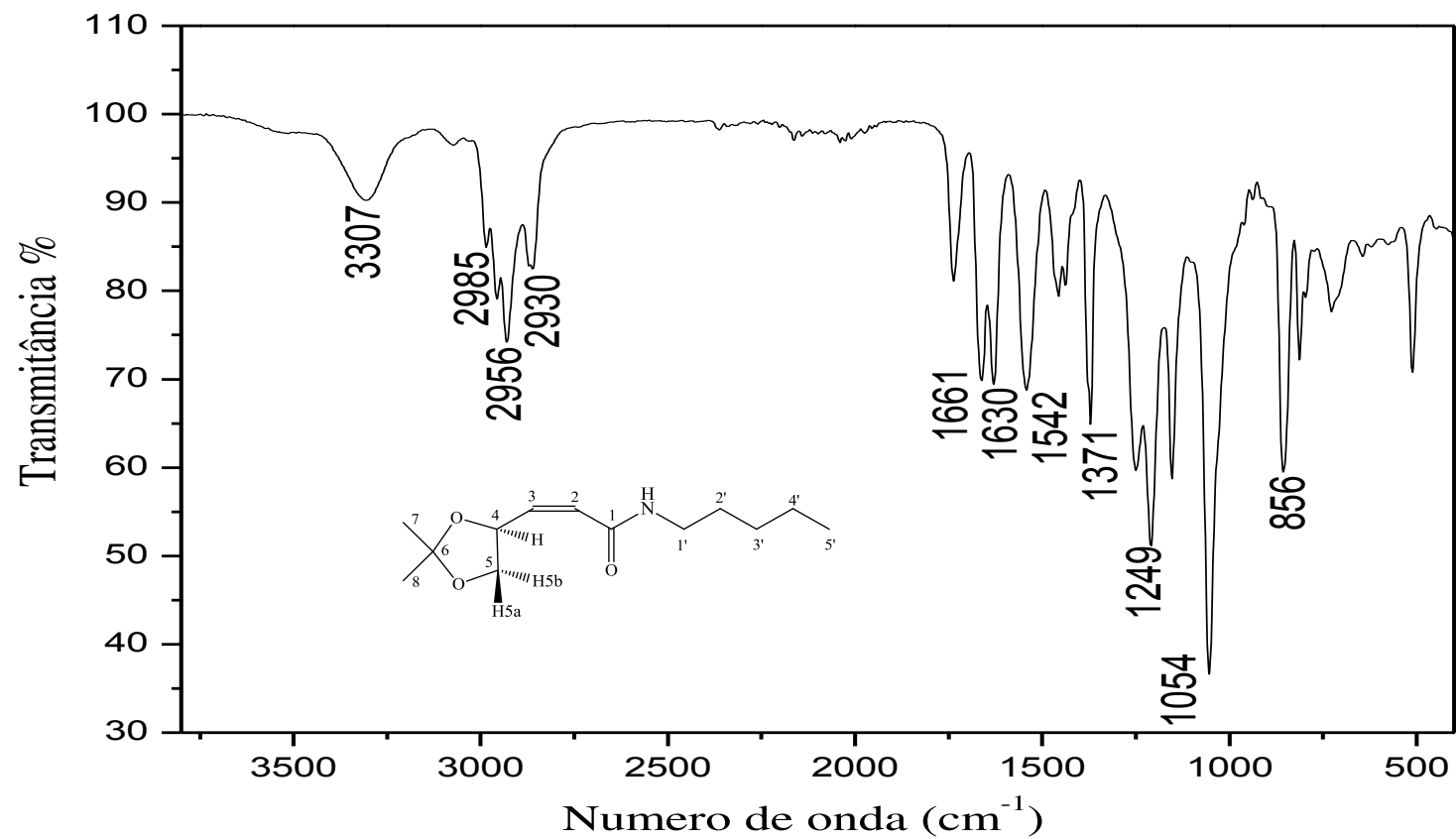


Figura 94: Espectro no infravermelho da amida [8g].

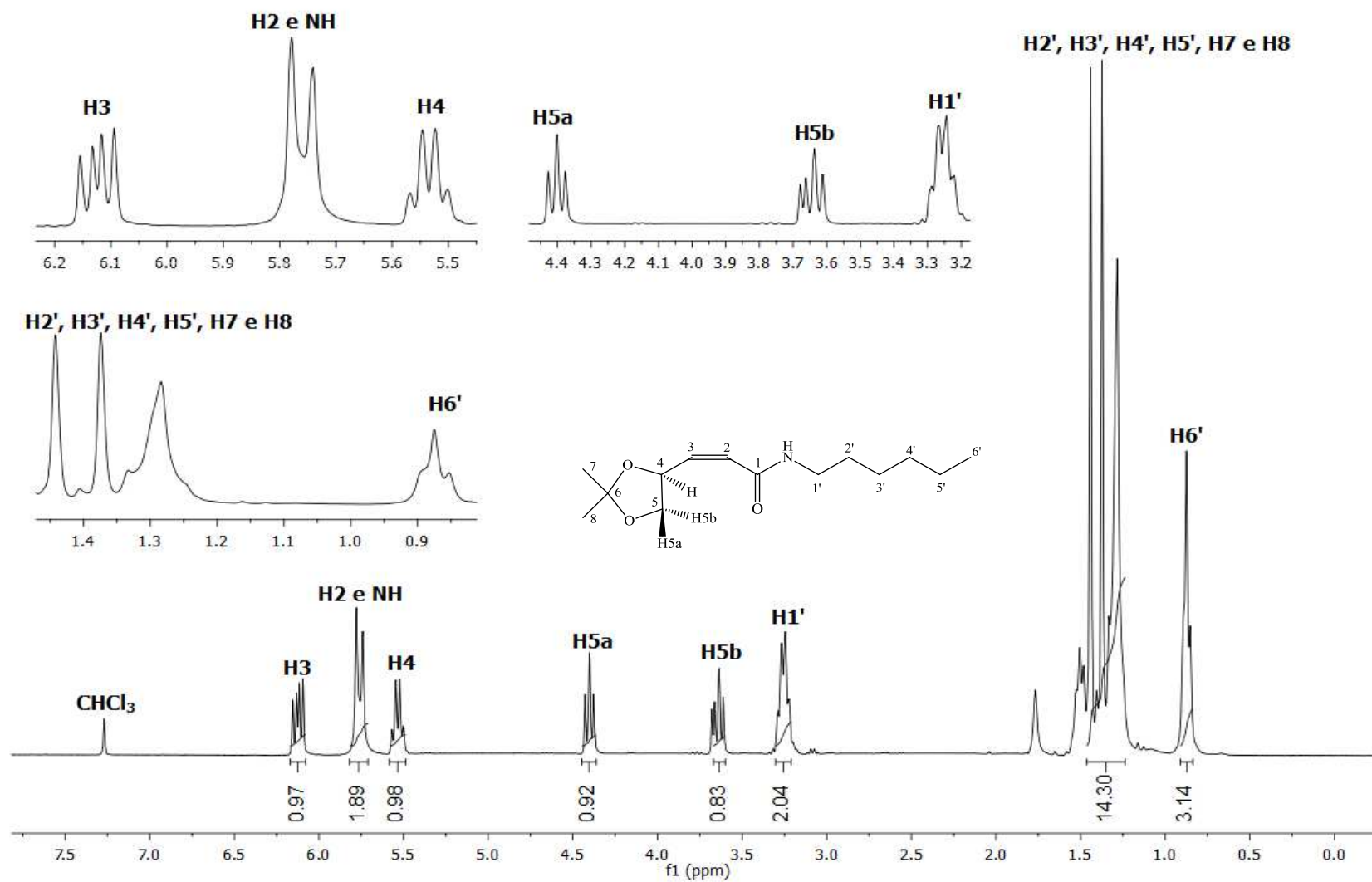
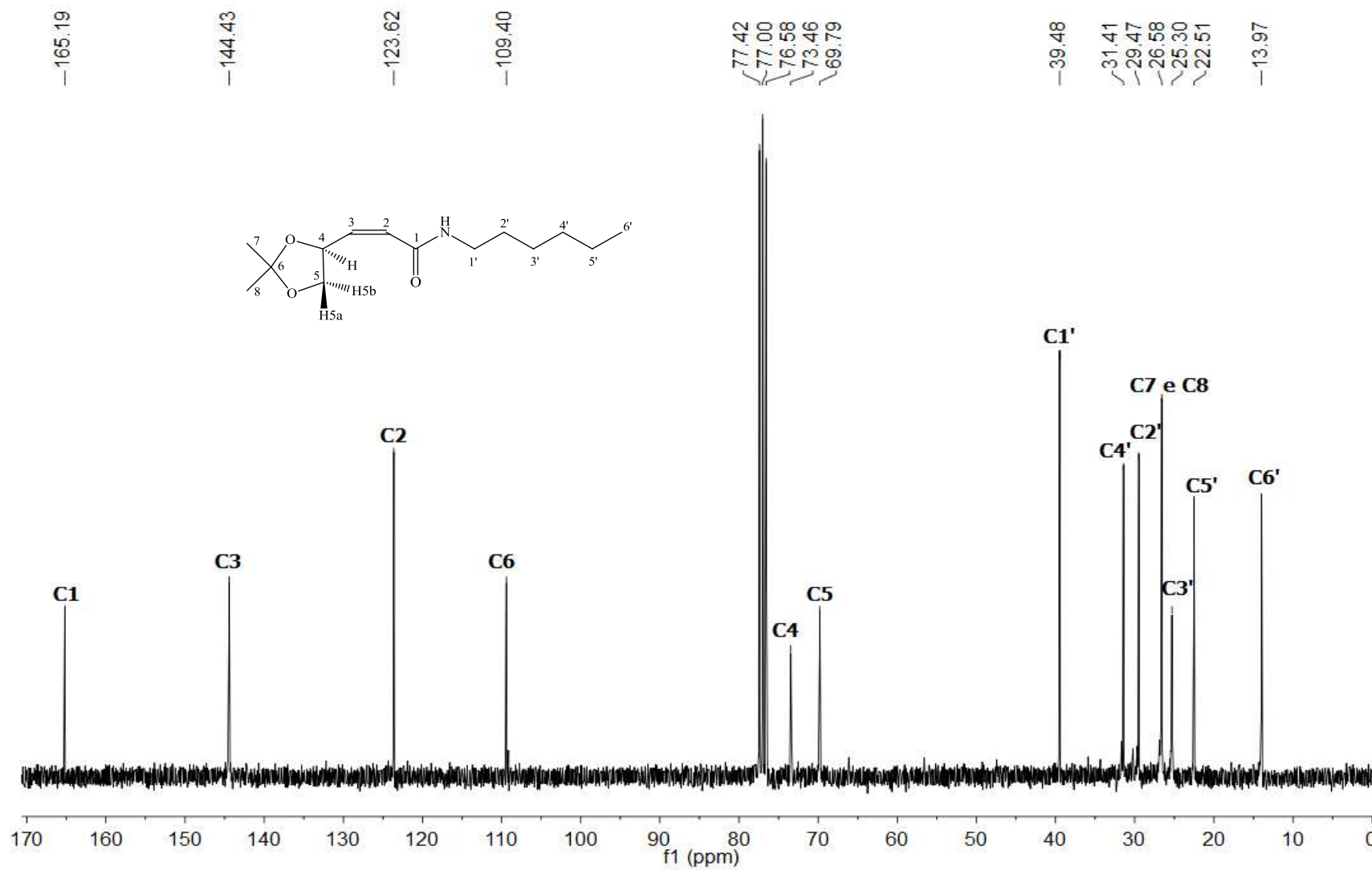


Figura 95: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8h]**.



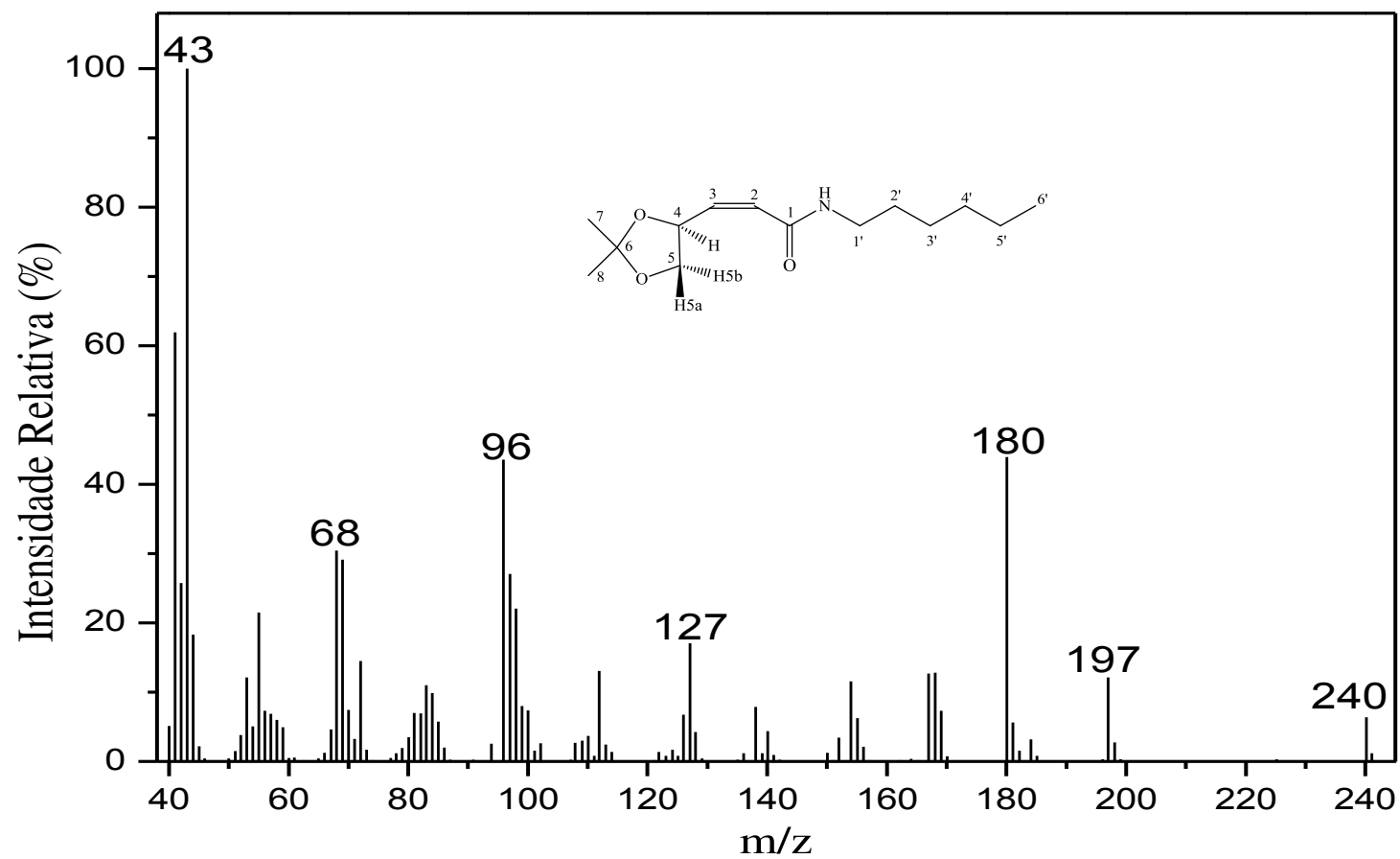


Figura 97: Espectro de massas da amida [8h].

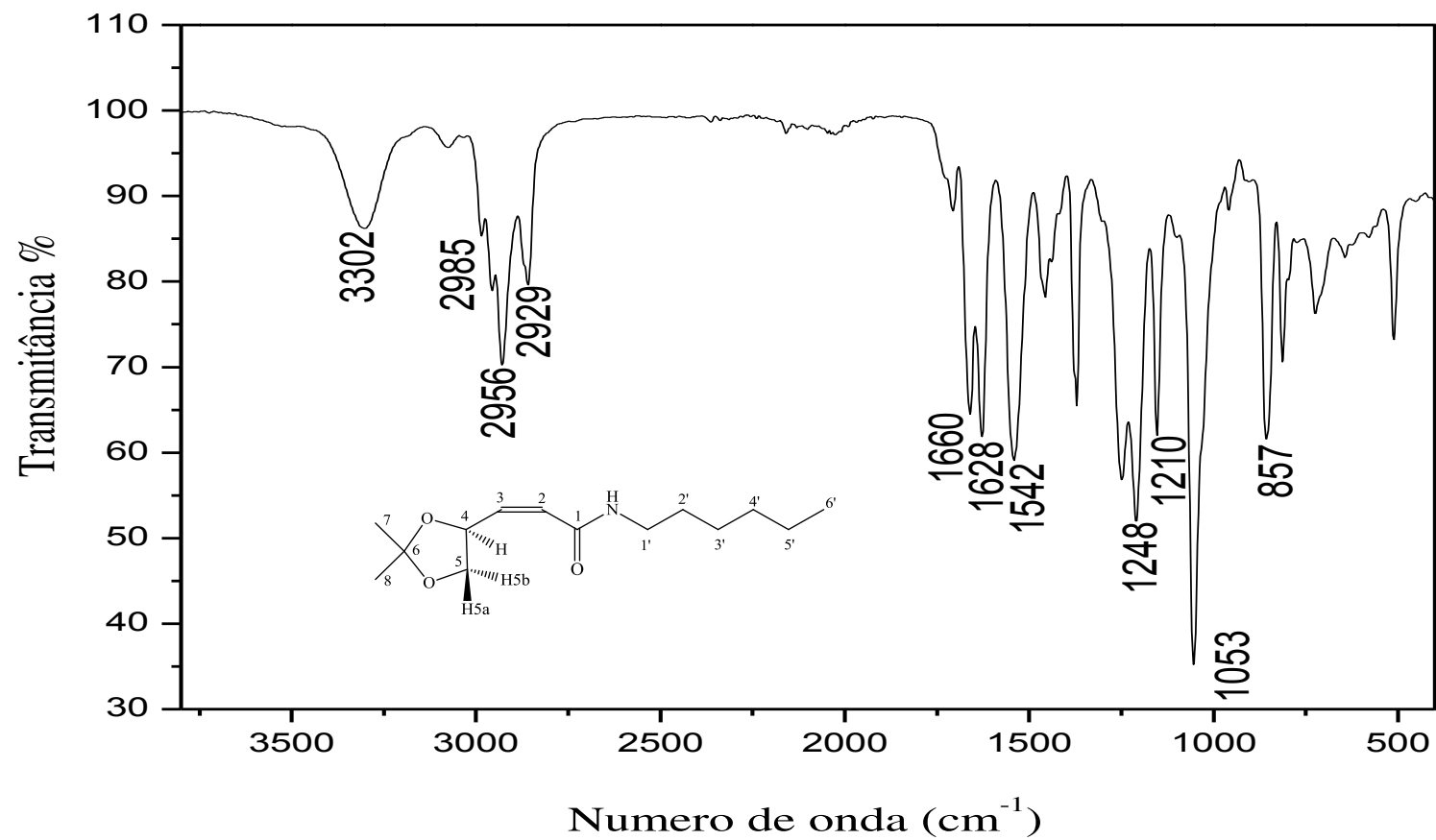


Figura 98: Espectro no infravermelho da amida [8h].

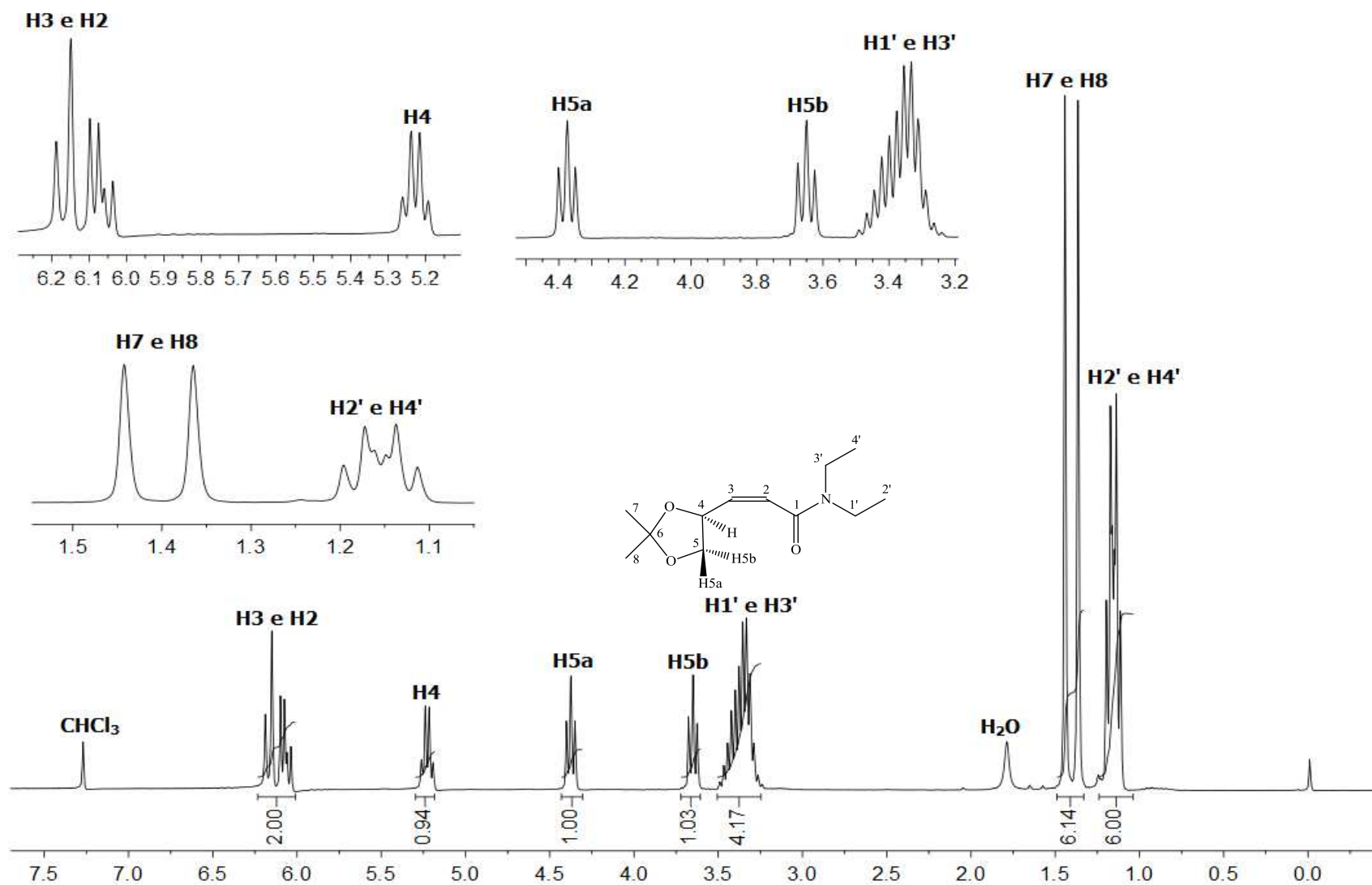


Figura 99: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8i]**.

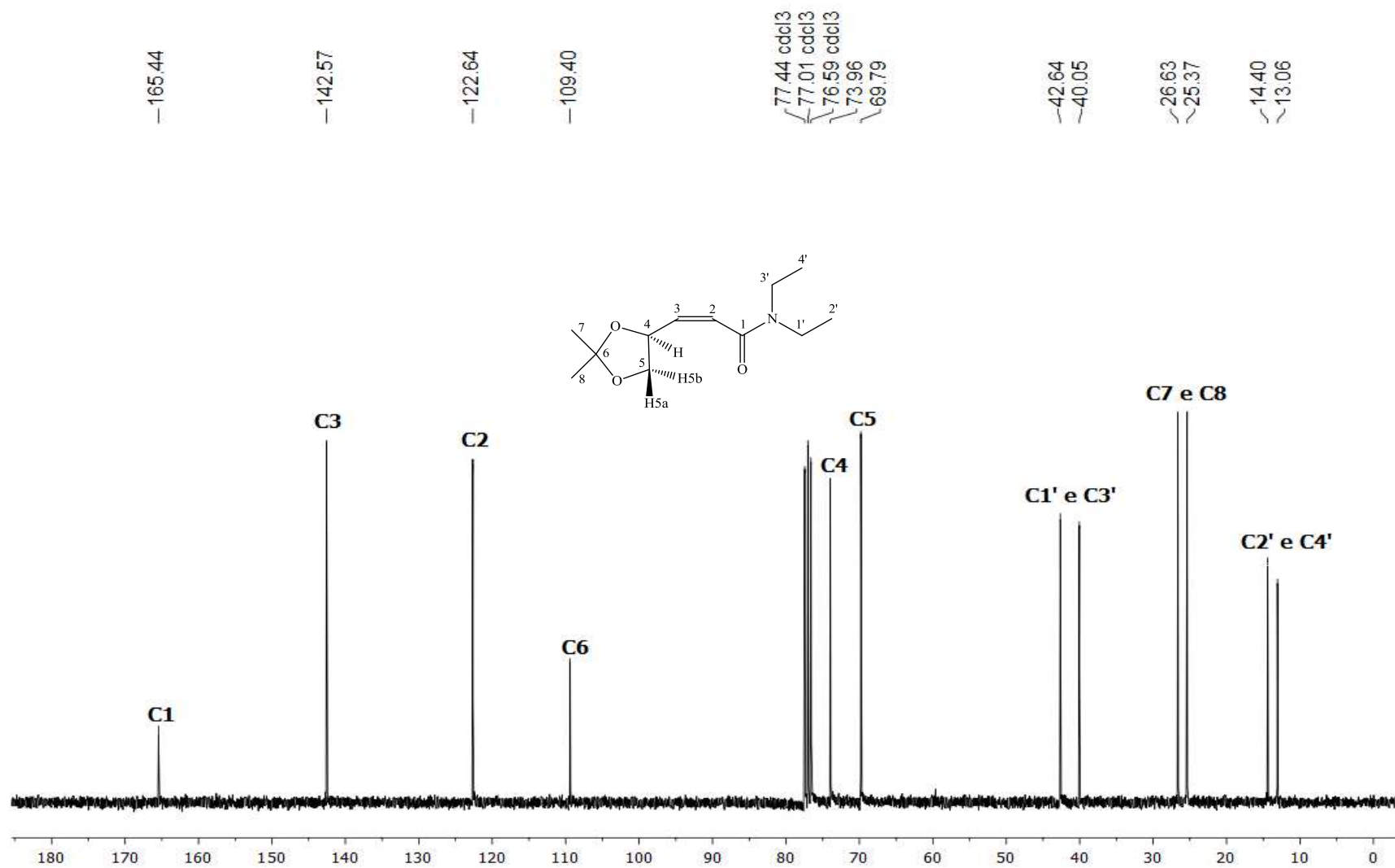


Figura 100: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[8i]**.

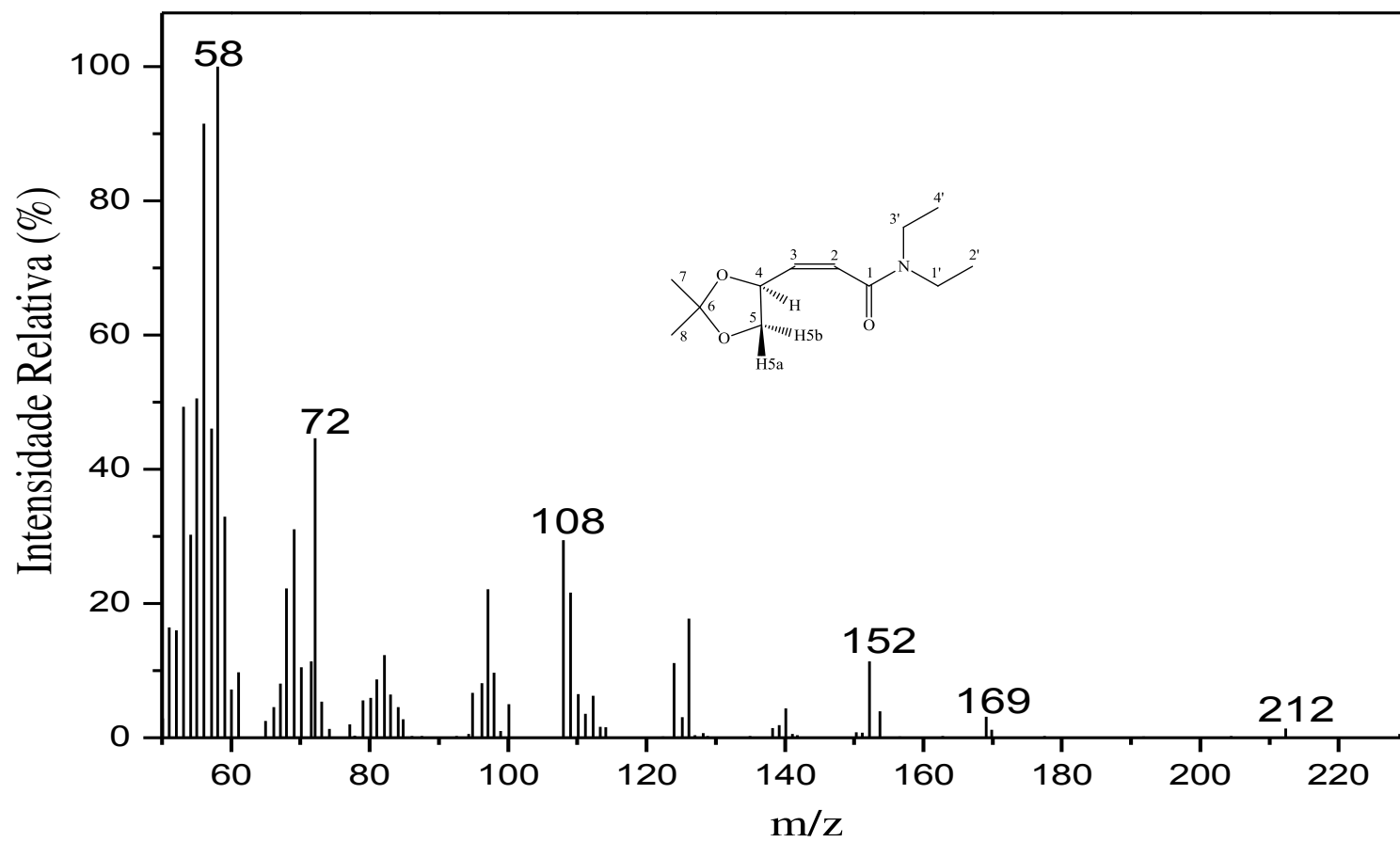


Figura 101: Espectro de massas da amida [8i].

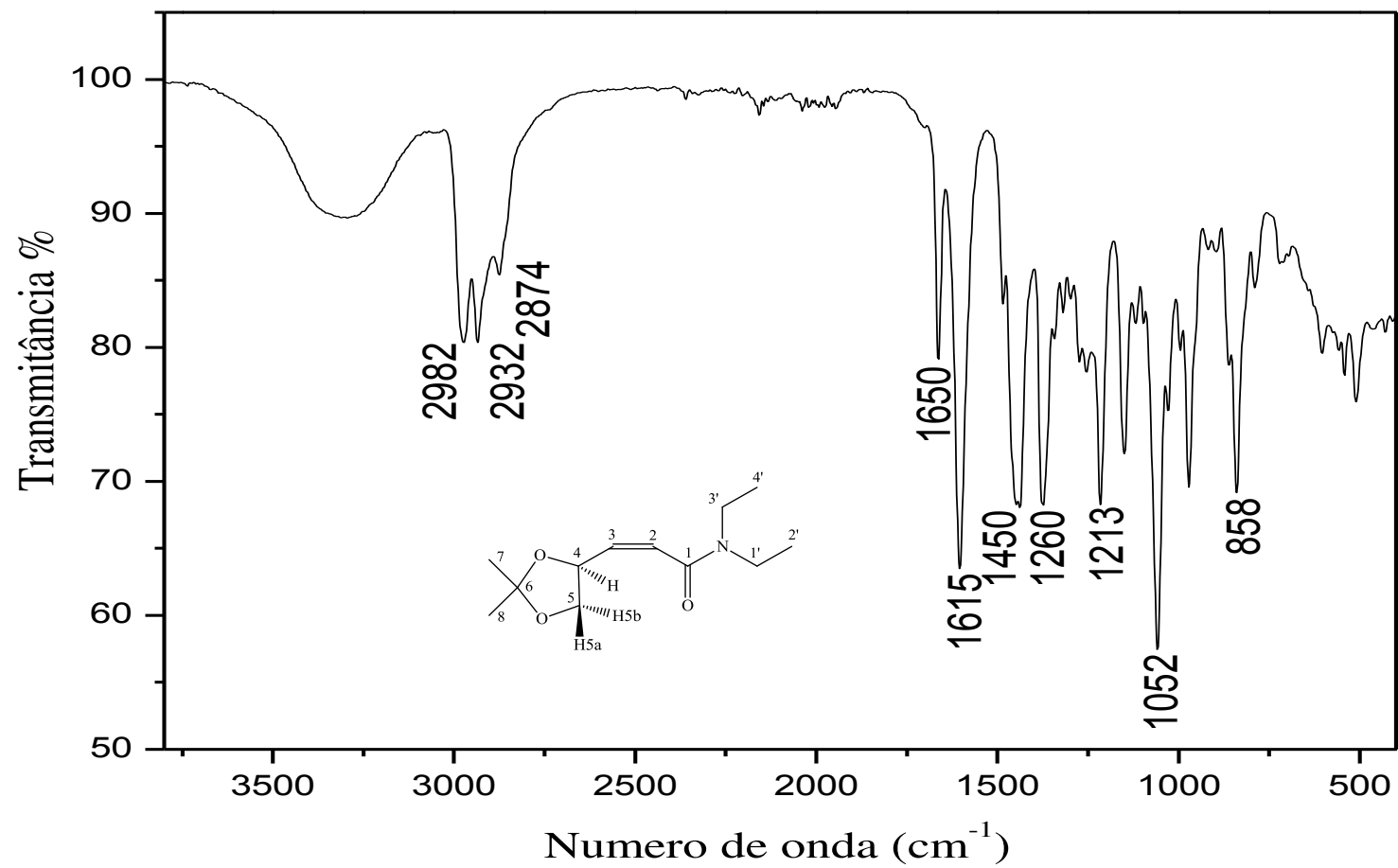


Figura 102: Espectro no infravermelho da amida [8i].

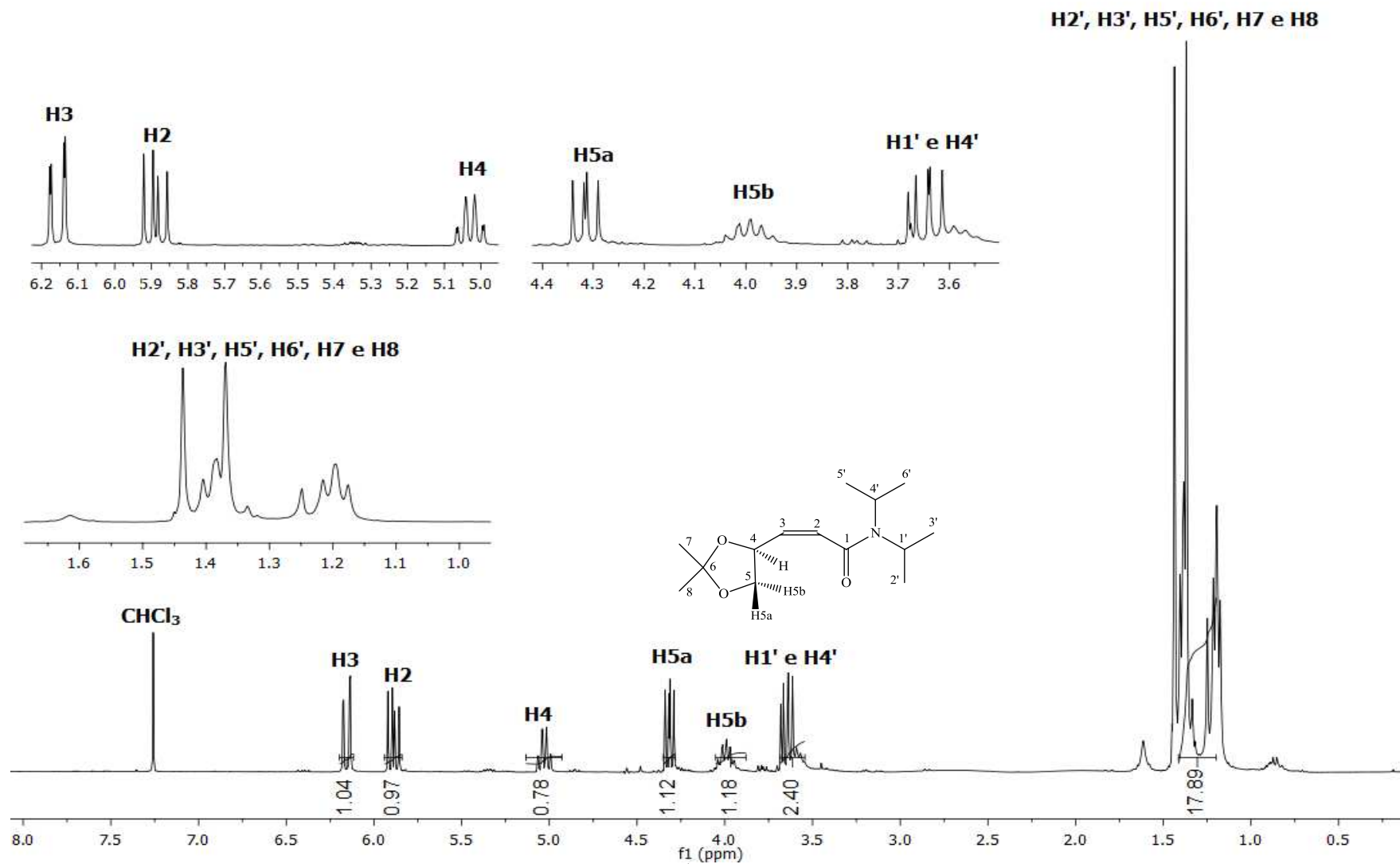


Figura 103: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8j].

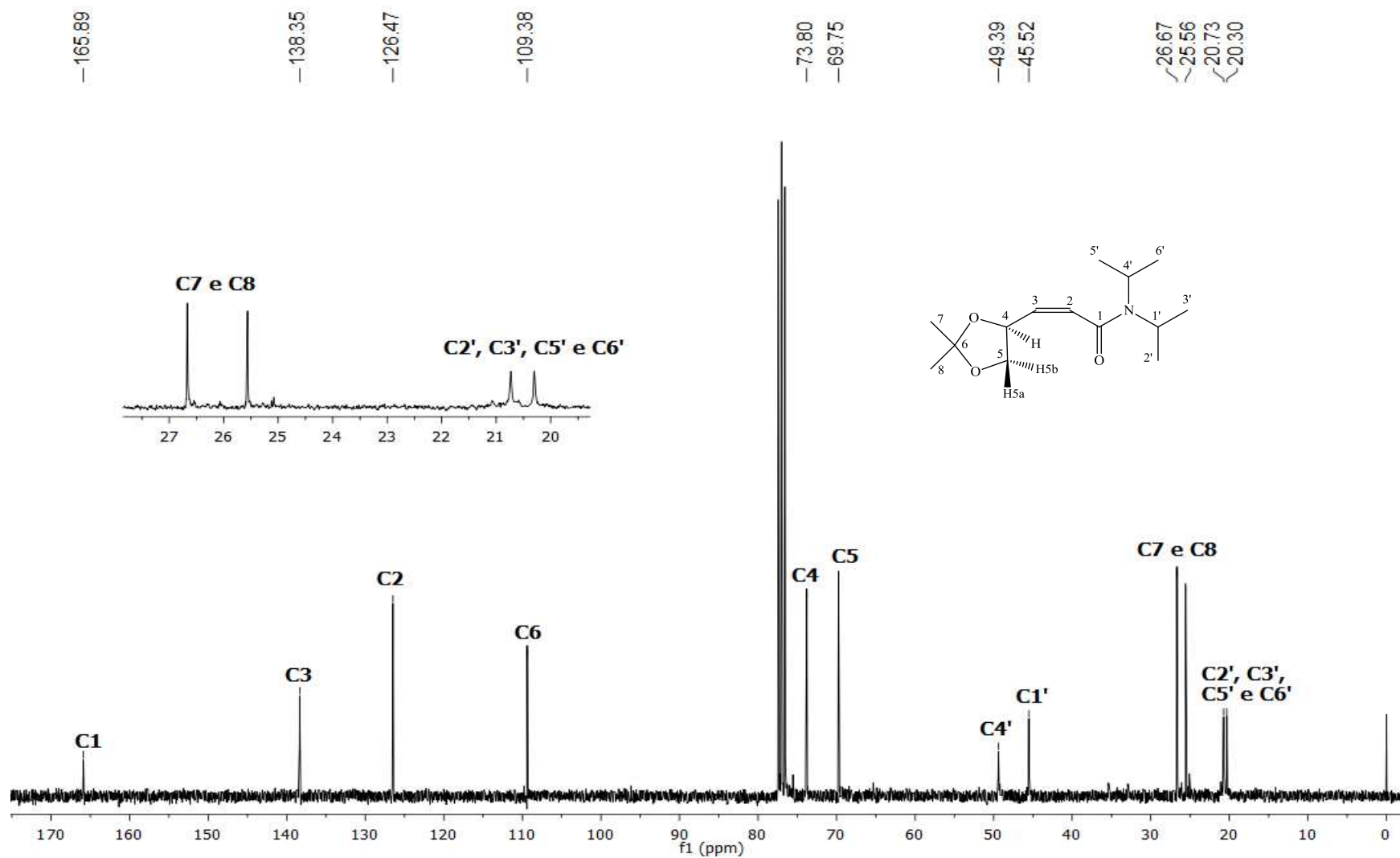


Figura 104: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8j].

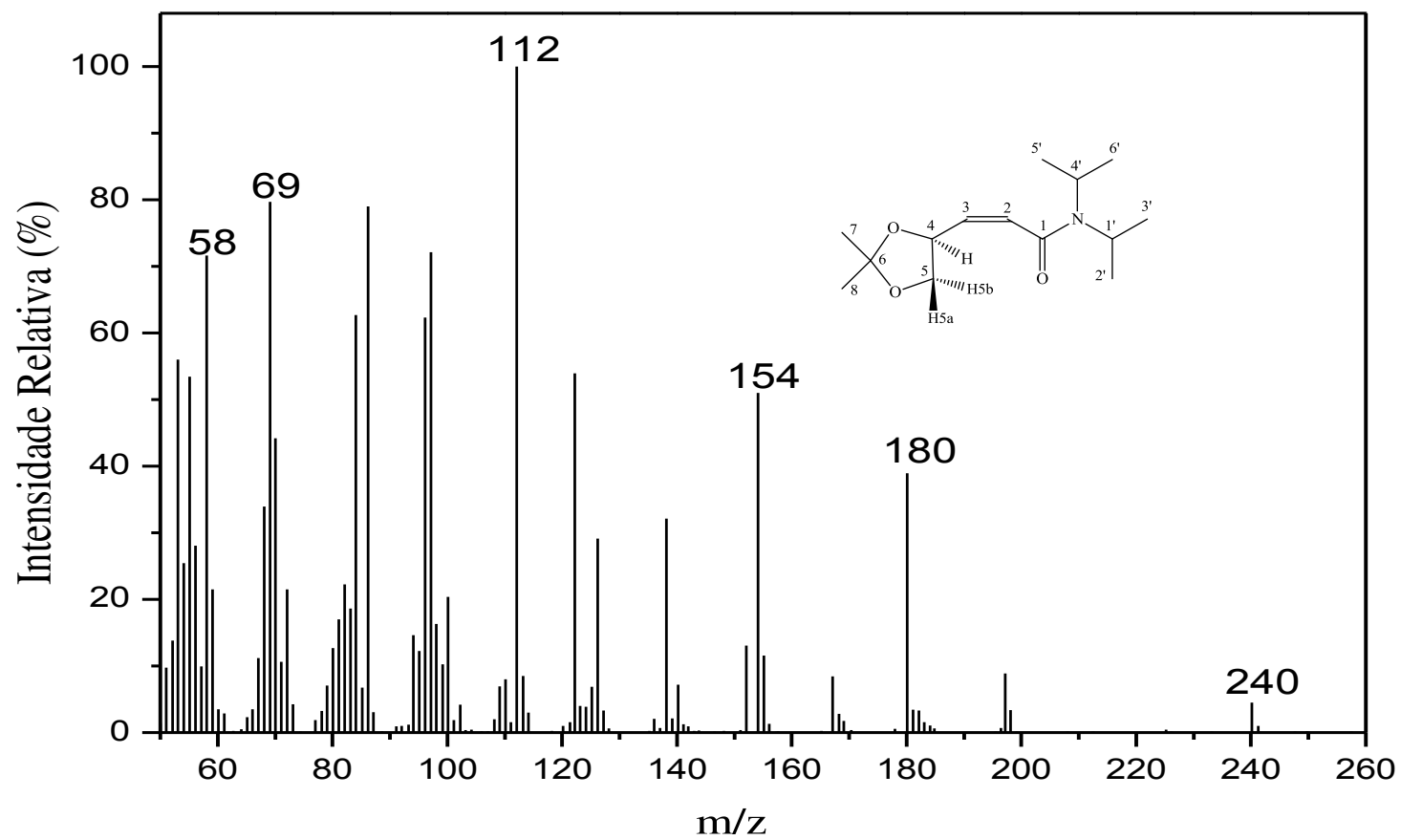


Figura 105: Espectro de massas da amida [8j].

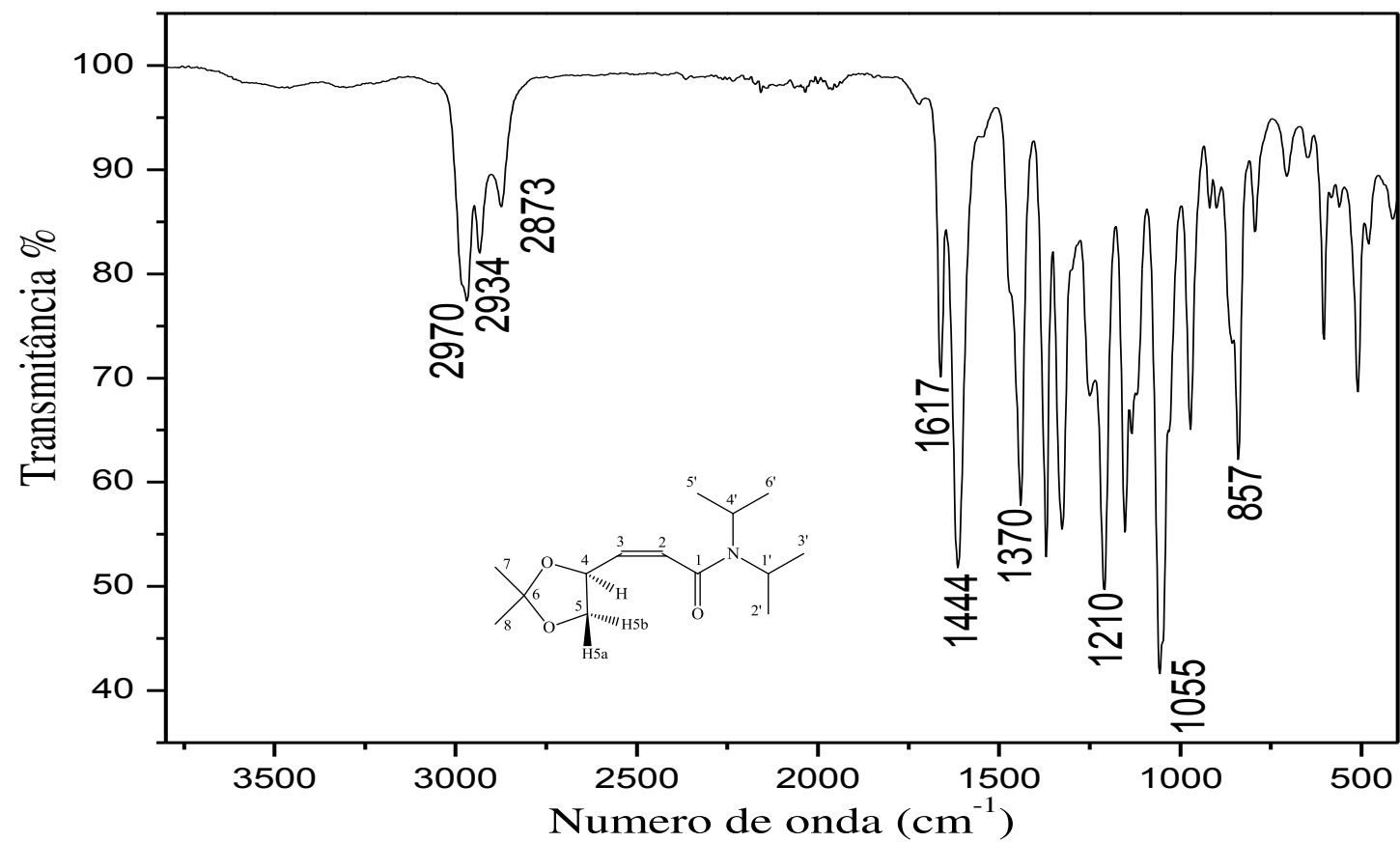


Figura 106: Espectro no infravermelho da amida [8j].

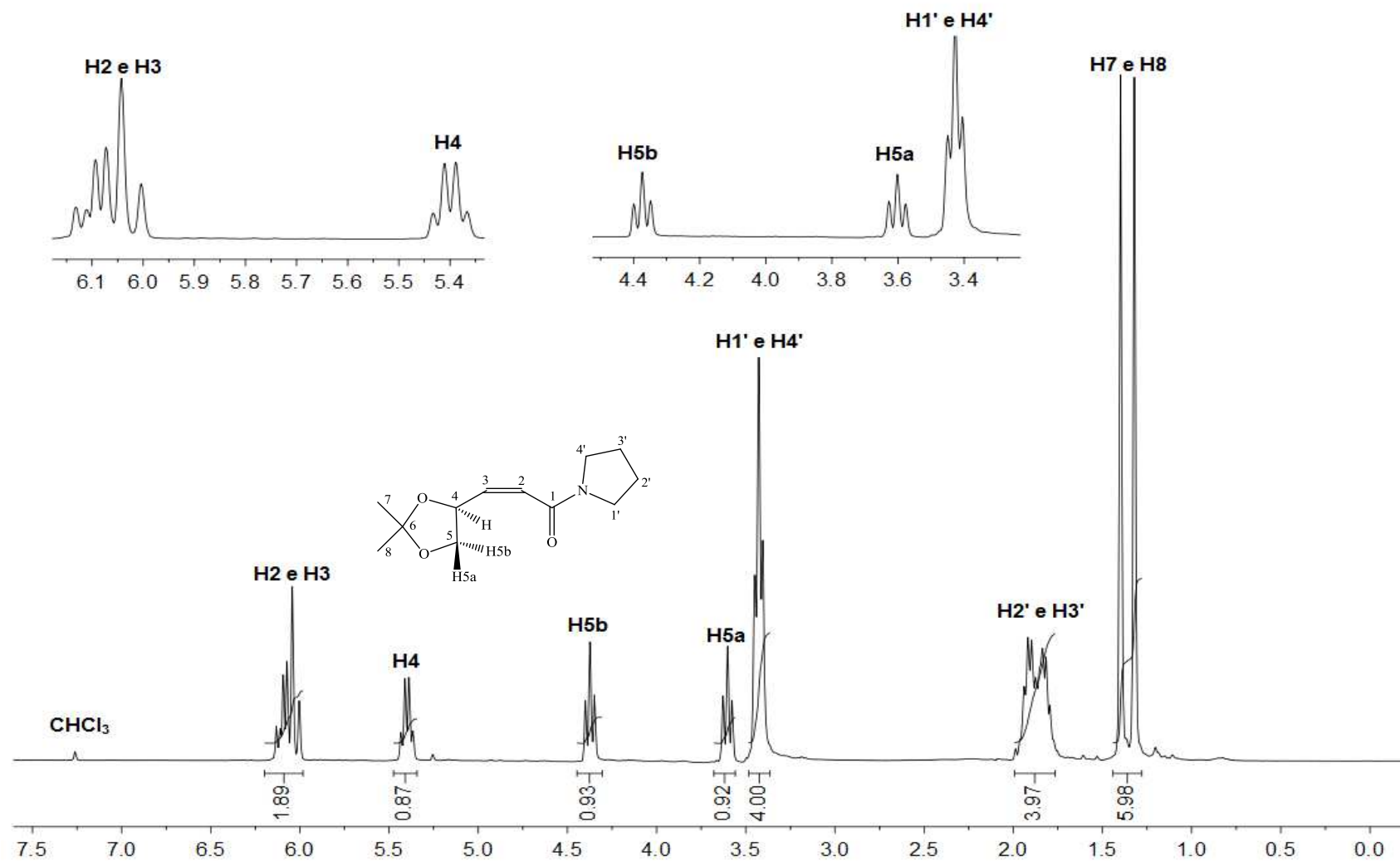


Figura 107: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8k]**.

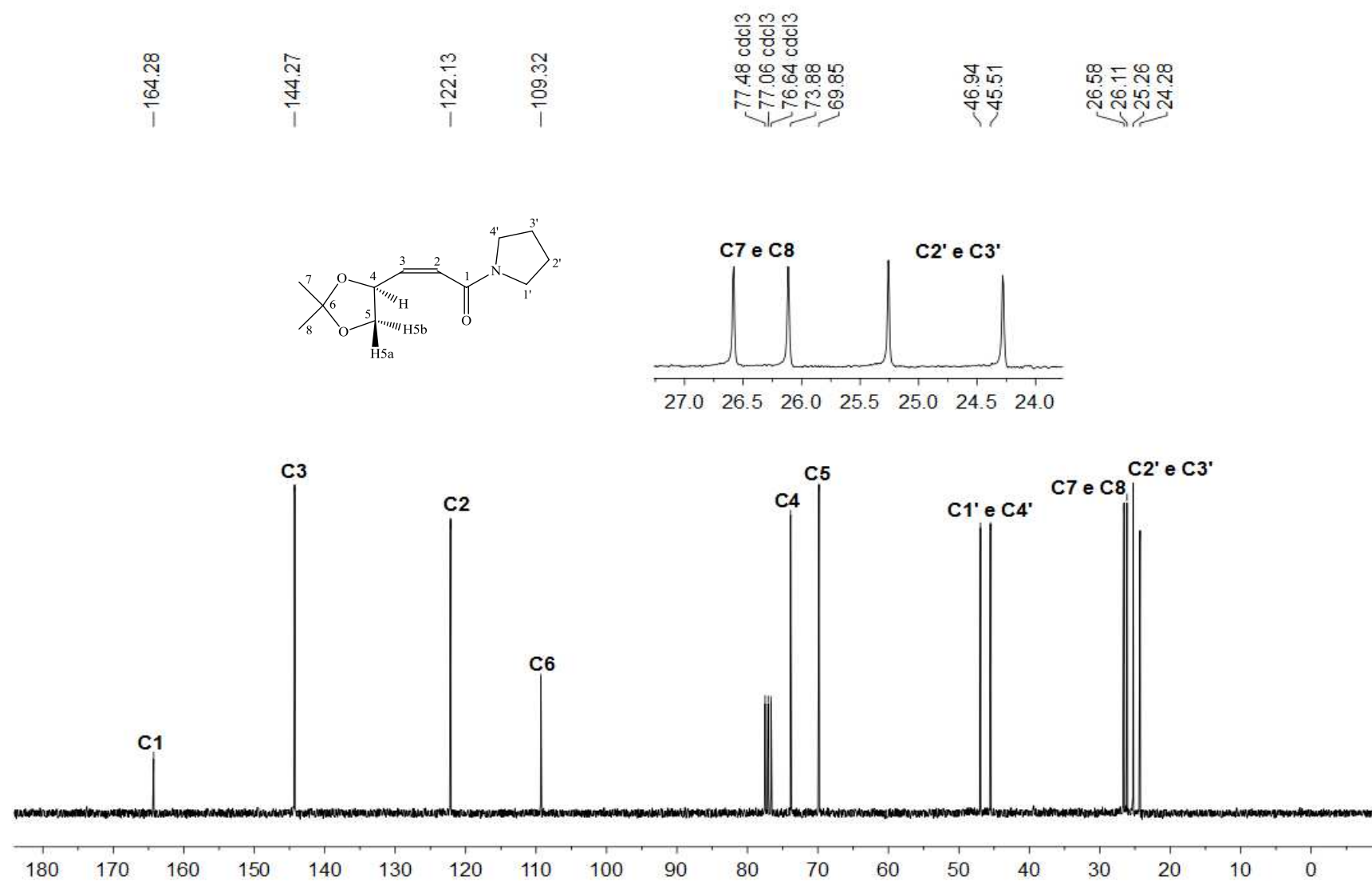


Figura 108: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[8k]**.

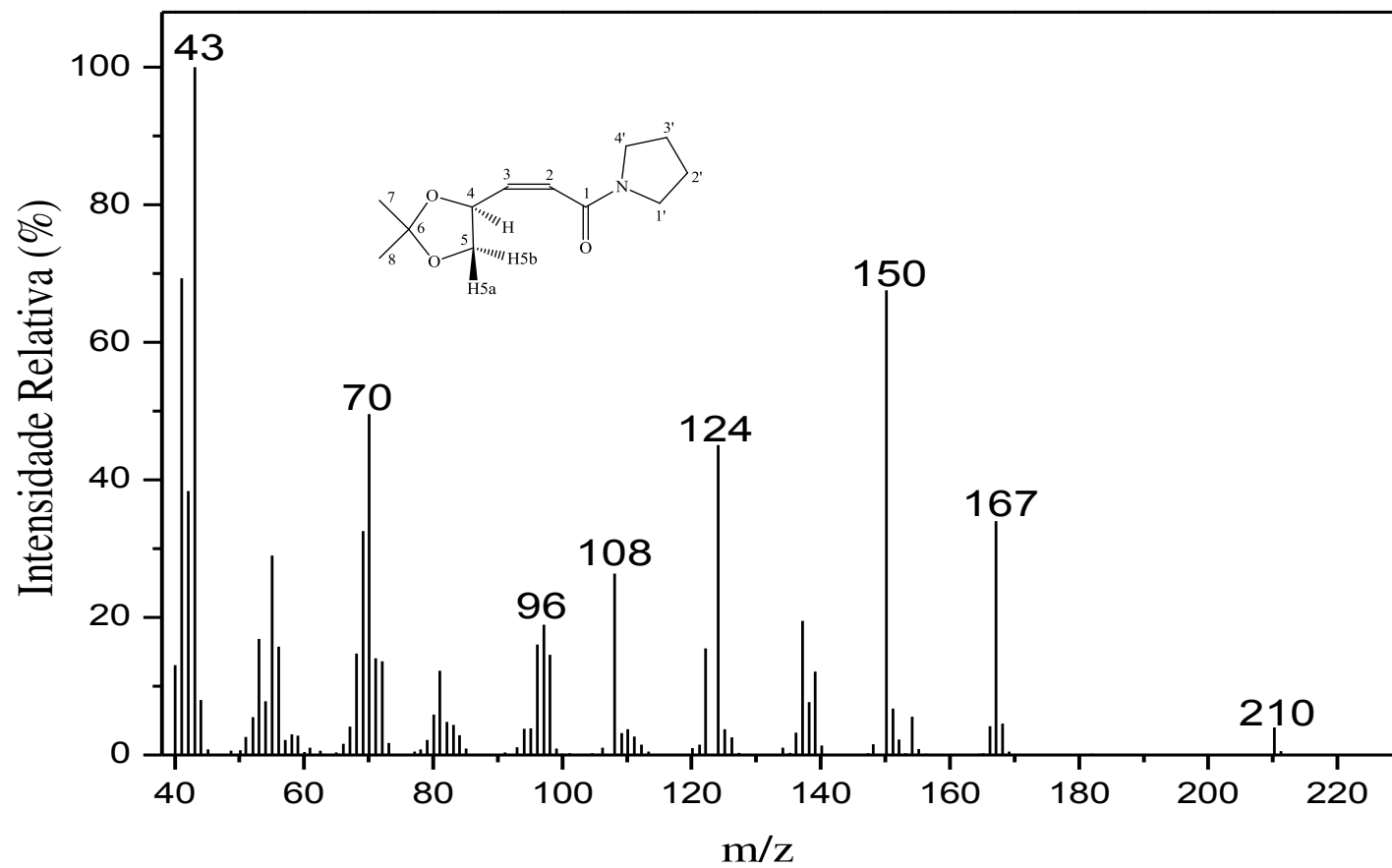


Figura 109: Espectro de massas da amida [8k].

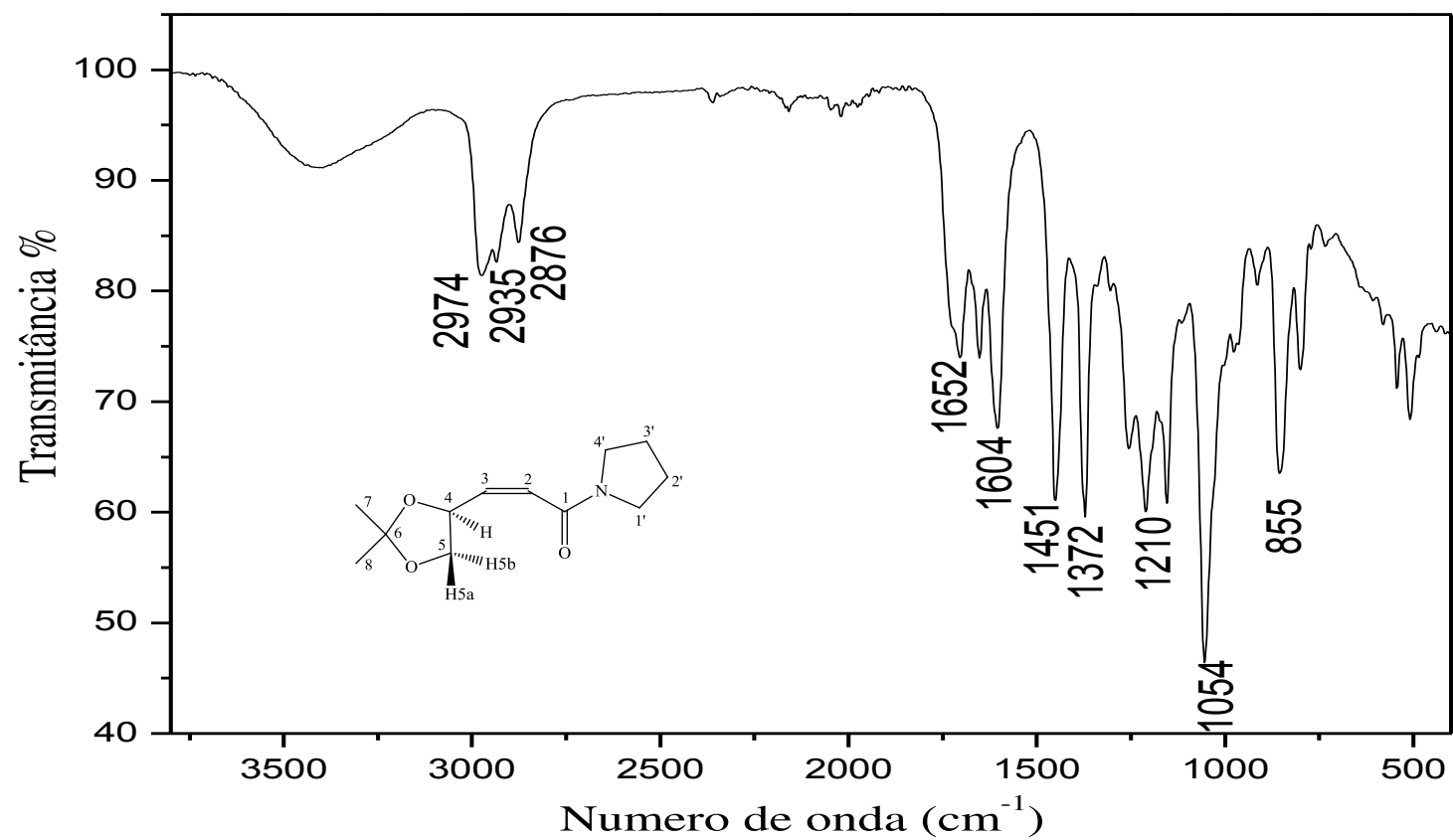


Figura 110: Espectro no infravermelho da amida [8k].

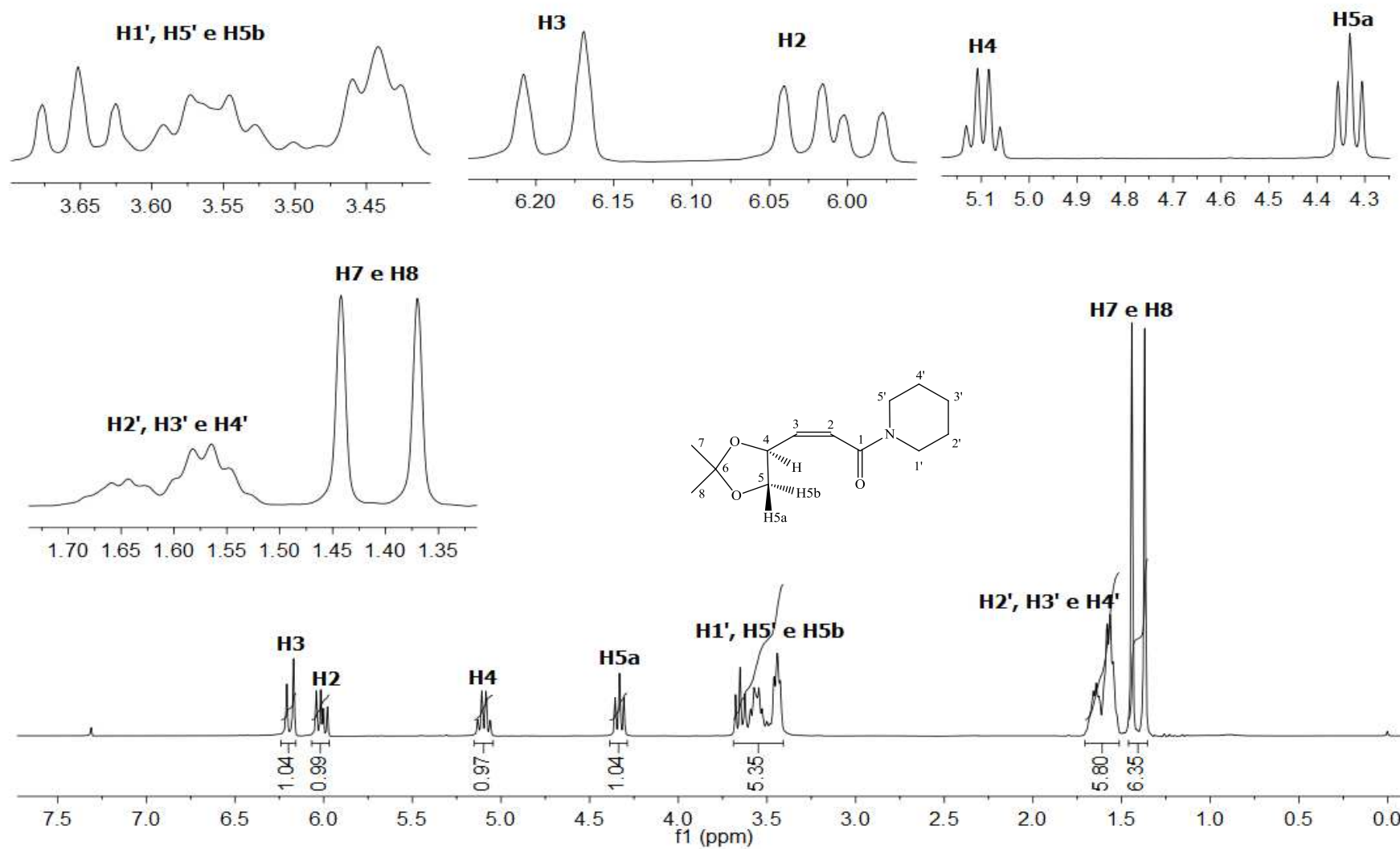


Figura 111: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida **[8I]**.

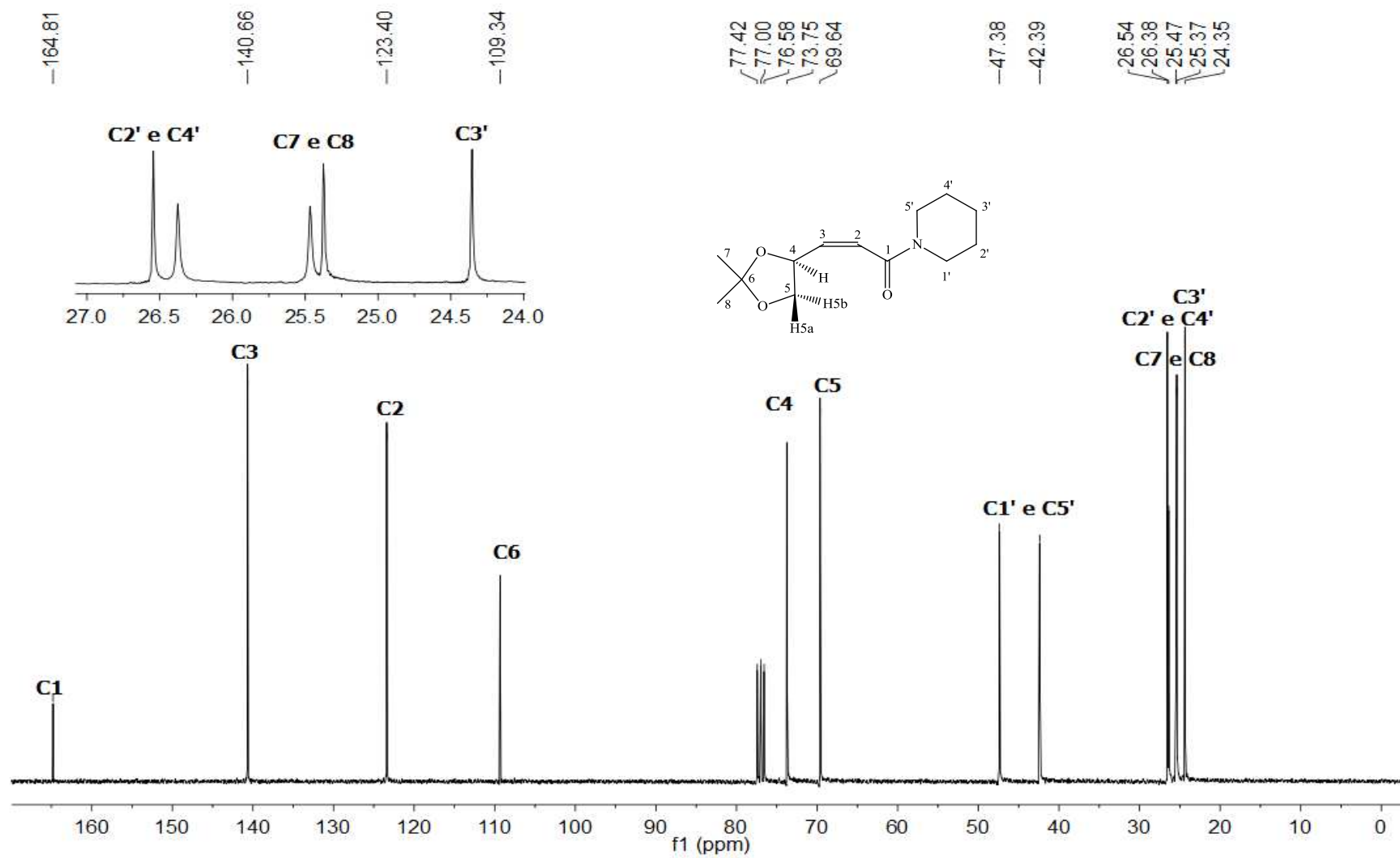


Figura 112: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida [8I].

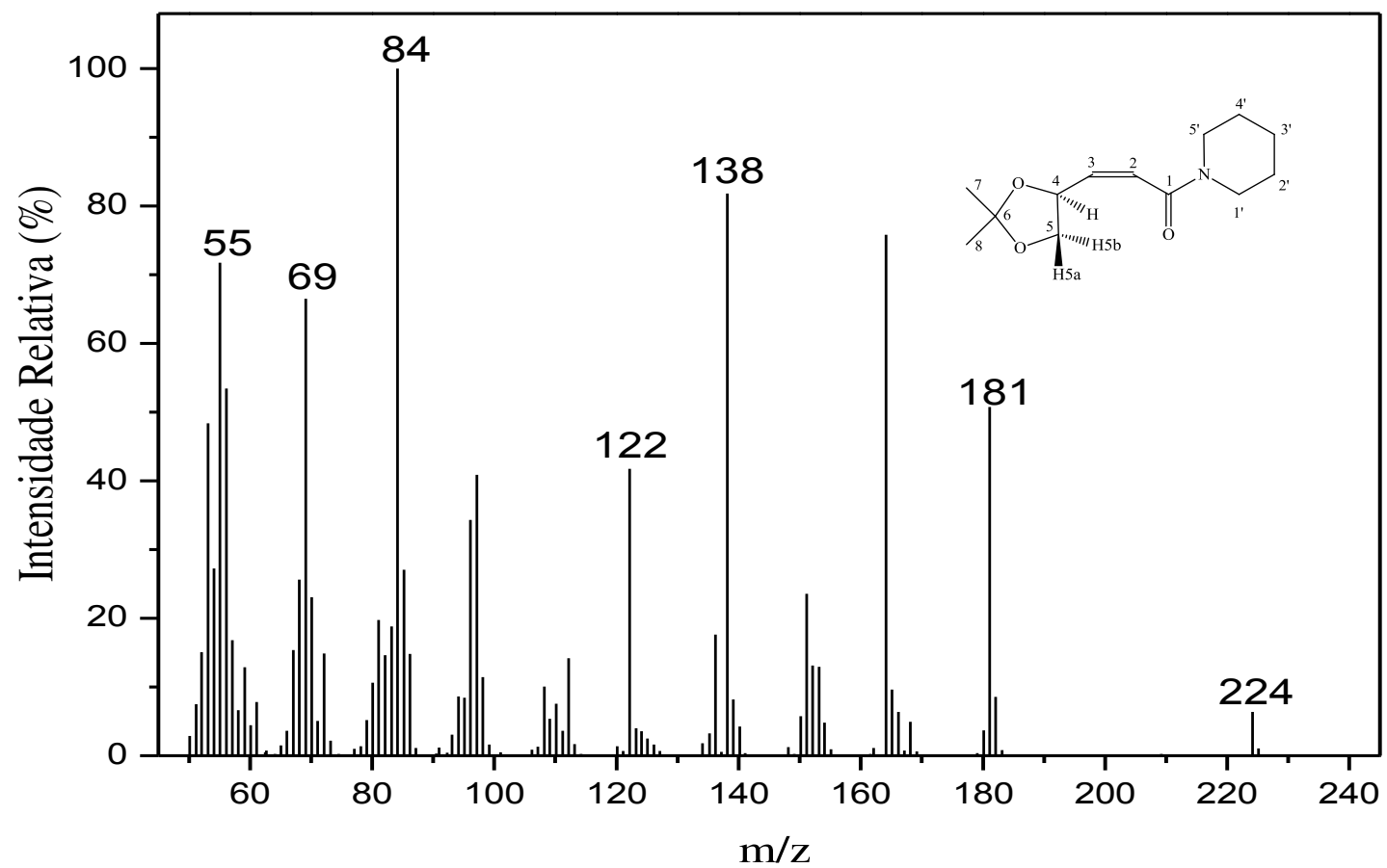


Figura 113: Espectro de massas da amida [81].

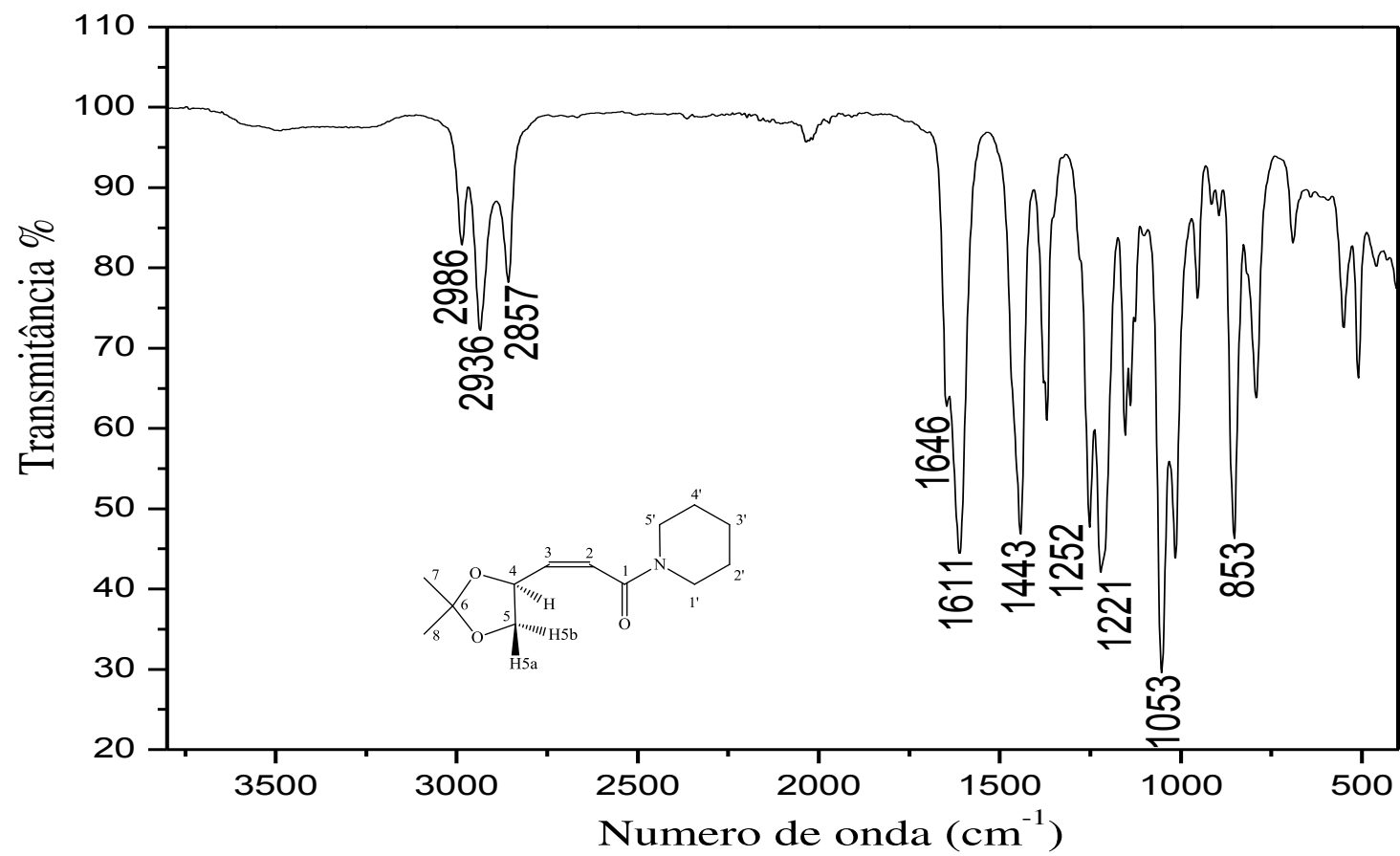


Figura 114: Espectro no infravermelho da amida [8I].

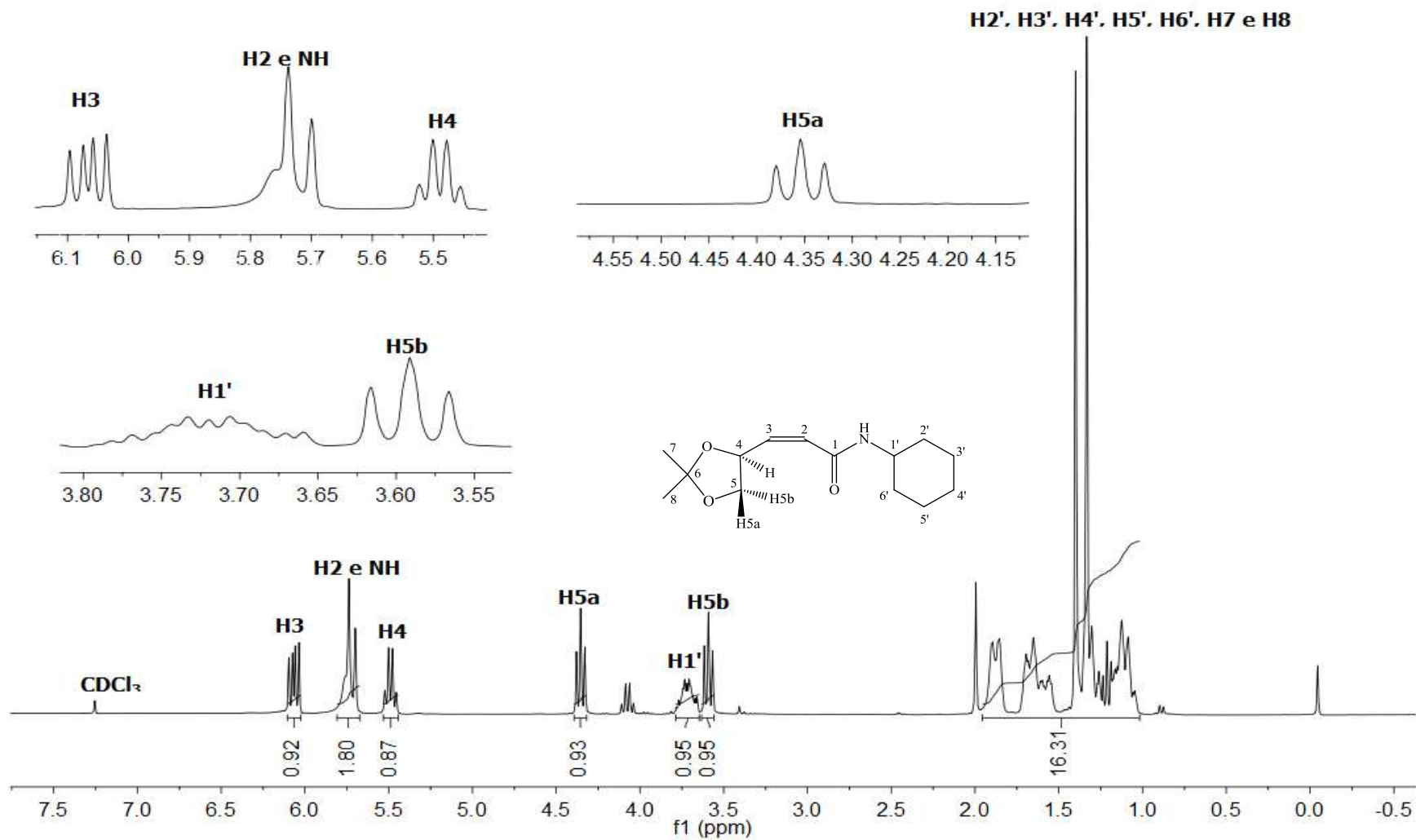


Figura 115: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) da amida [8m].

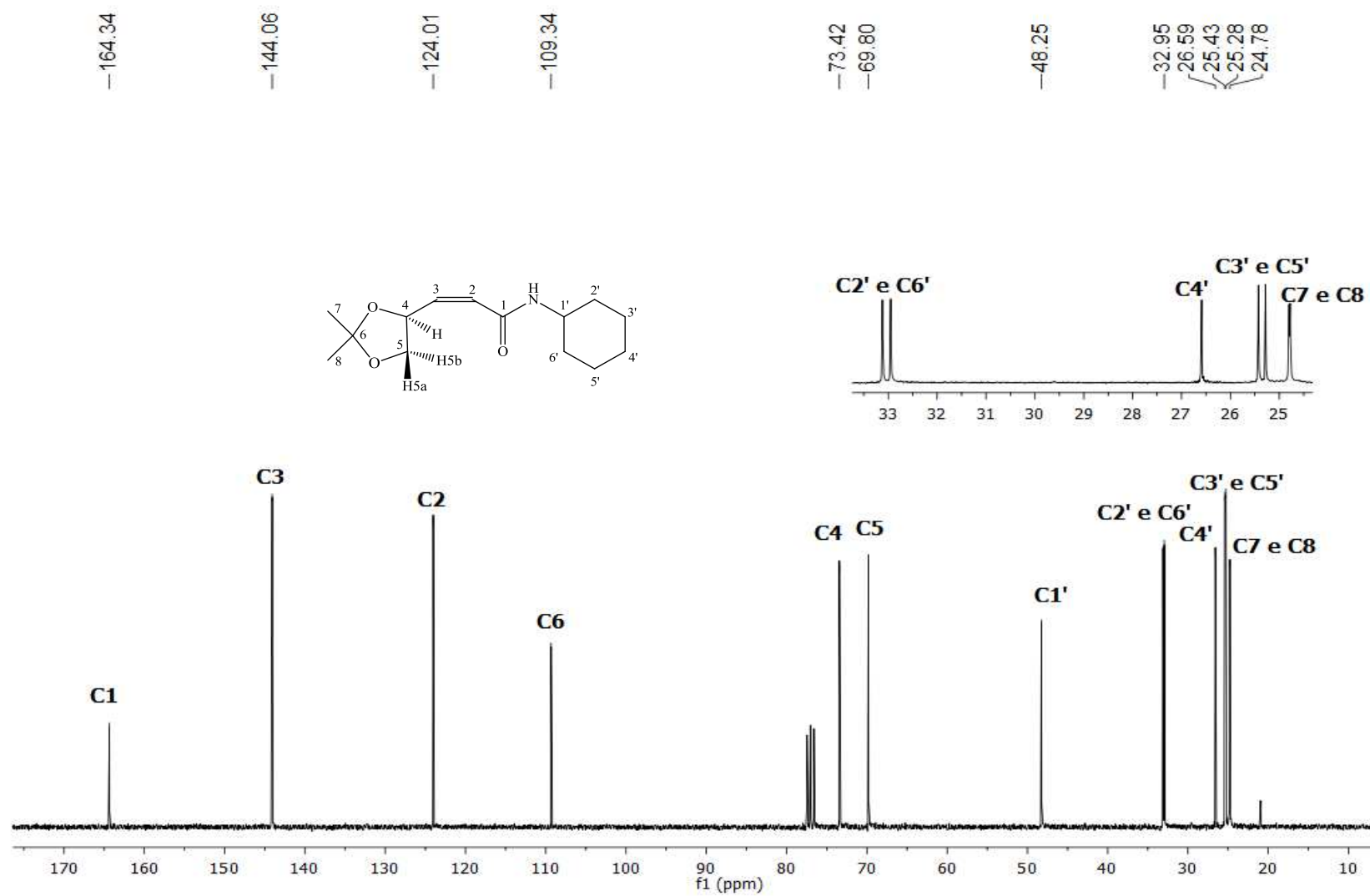
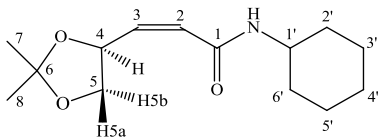


Figura 116: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[8m]**.



168

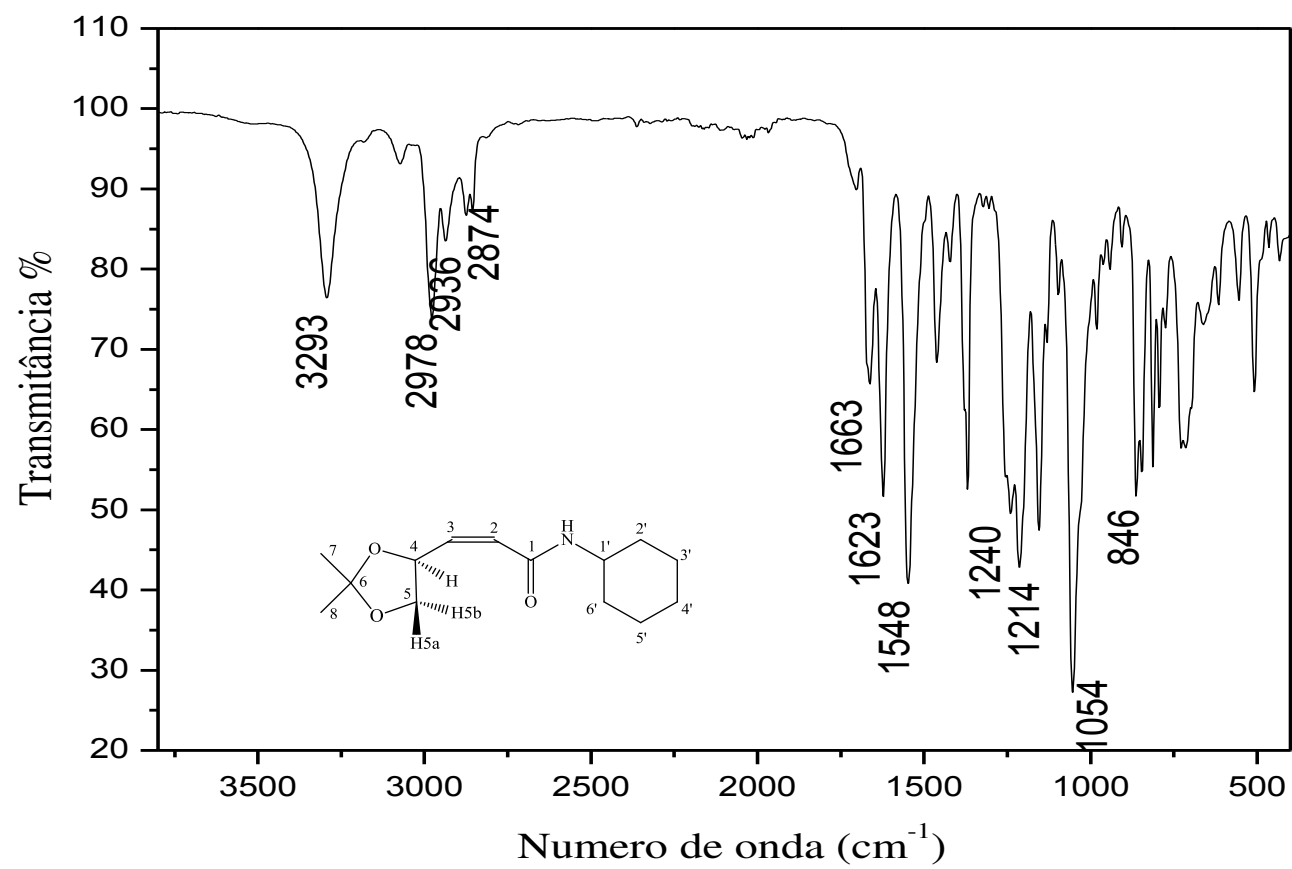


Figura 118: Espectro no infravermelho da amida [8m].

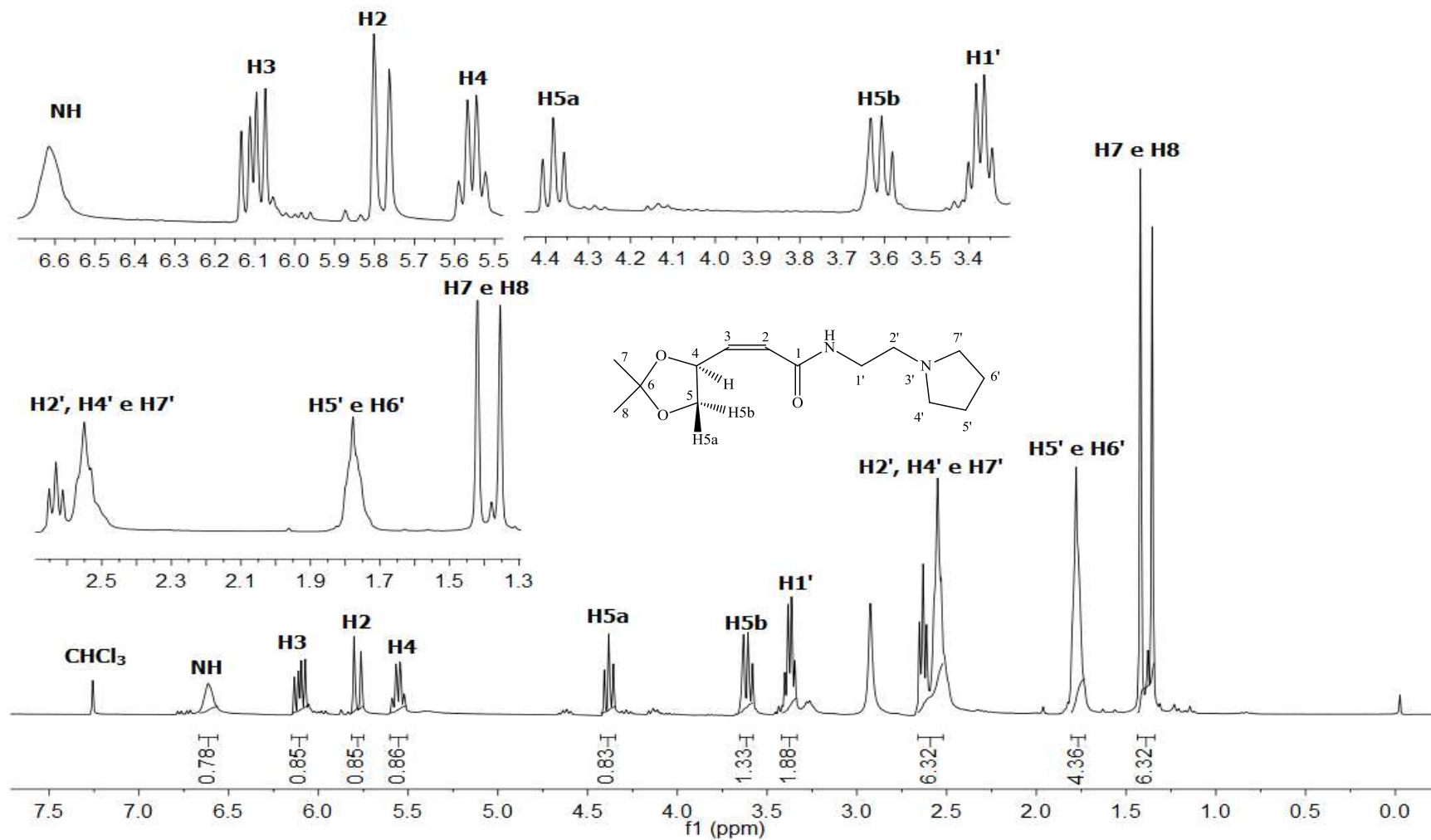


Figura 119: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da amida [8n].

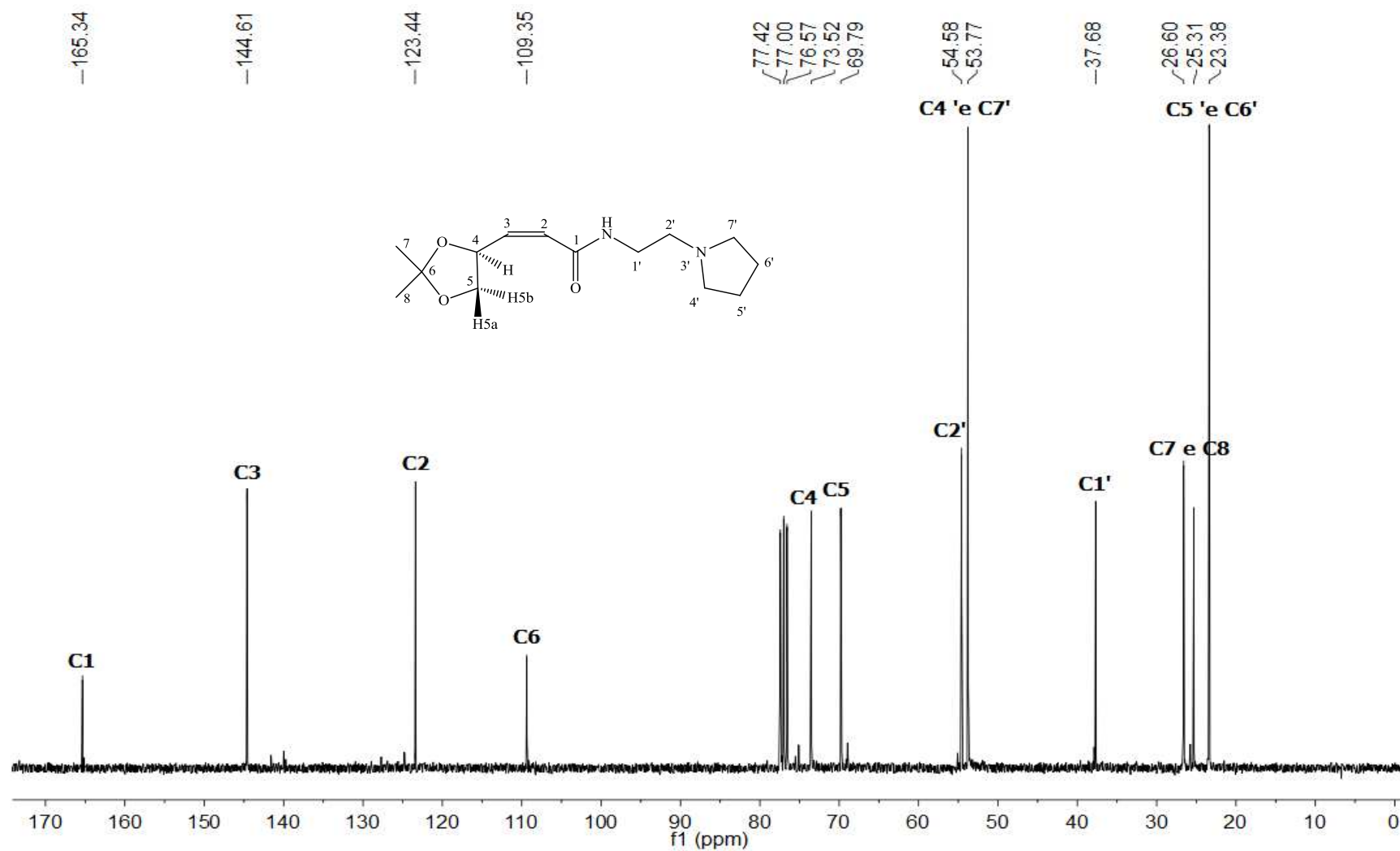


Figura 120: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da amida **[8n]**.

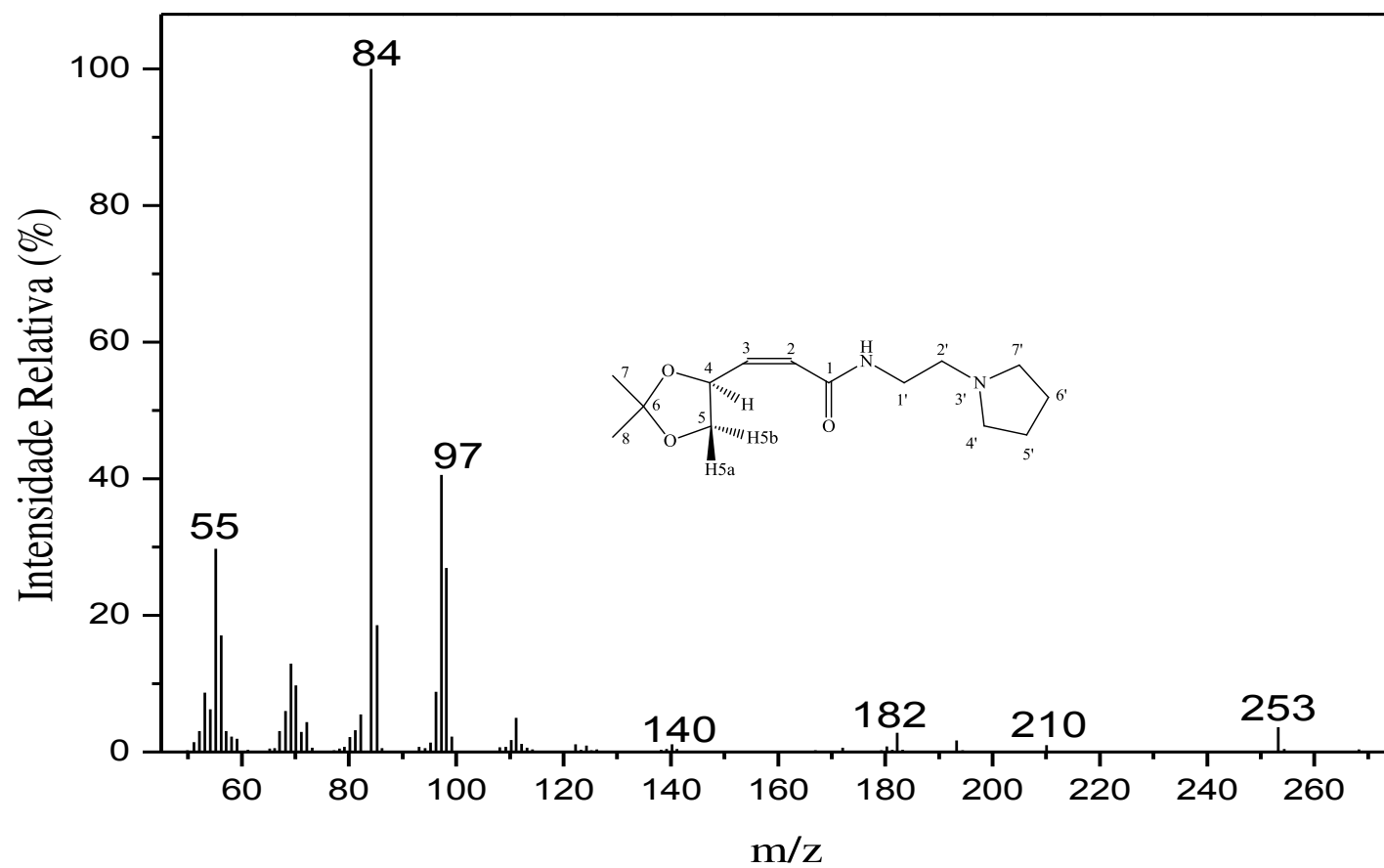


Figura 121: Espectro de massas da amida [8n].

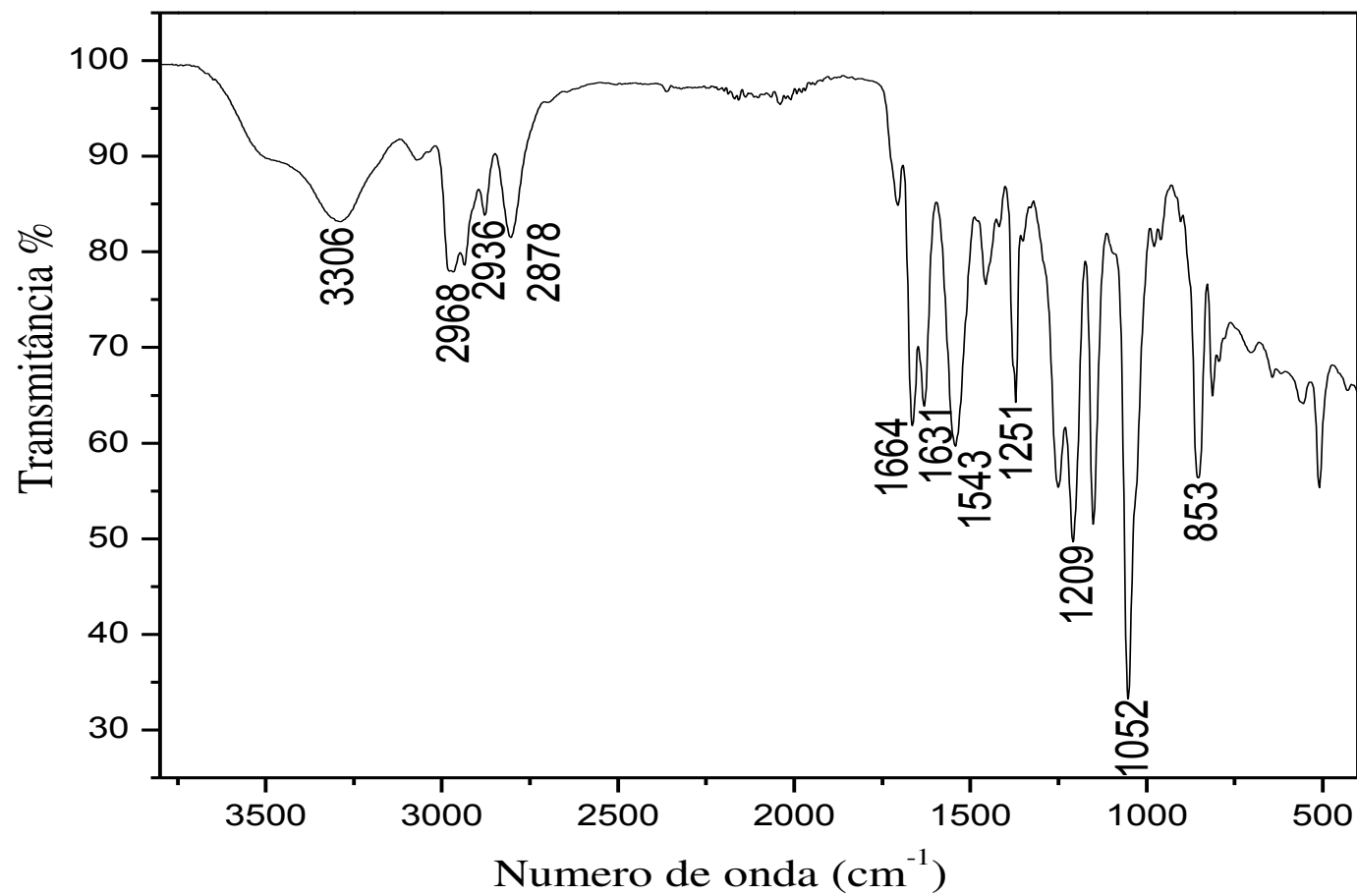


Figura 122: Espectro no infravermelho da amida [8n].