



Eclética Química

ISSN: 0100-4670

atadorno@iq.unesp.br

Universidade Estadual Paulista Júlio de

Mesquita Filho

Brasil

Demuner Jacinto, Antônio; Filho Longue, Mauro; Barbosa Almeida, Luiz Cláudio de; Santos, Maria  
Amélia dos

Síntese e avaliação da atividade nematicida de derivados da piperazina

Eclética Química, vol. 26, núm. 1, 2001, p. 0

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Araraquara, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42902601>

- ▶ Como citar este artigo
- ▶ Número completo
- ▶ Mais artigos
- ▶ Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# **SINTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE NEMATICIDA DE DERIVADOS DA PIPERAZINA\***

**Antônio Jacinto DEMUNER\*\***  
**Mauro LONGUE FILHO\*\***  
**Luiz Cláudio de Almeida BARBOSA\*\***  
**Maria Amélia dos SANTOS\*\*\***

**RESUMO:** Na busca de novos nematicidas sintéticos, oito derivados da piperazina foram preparados. Esses compostos, e também dois derivados da piperazina e a piperazina, disponíveis comercialmente, foram submetidos a ensaios biológicos para avaliar a atividade dos mesmos sobre os fitonematóides *Meloidogyne incognita* e *Heterodera glycines*. Na concentração de 20 µg mL<sup>-1</sup>, os compostos causaram de 3 a 73% de mortalidade em *M. incognita* e de 7 a 58% de mortalidade em *H. glycines*.

**PALAVRAS-CHAVE:** Piperazina; nematicidas; agroquímicos; fitonematóides.

## **Introdução**

Os prejuízos anuais causados por nematóides na agricultura atingem a cifra de 100 bilhões de dólares no mundo inteiro.<sup>4,5</sup> Essas perdas são grandes em todo o mundo. Porém, são especialmente intensas em regiões tropicais e subtropicais, onde fatores ambientais como temperatura, tipo do solo, vegetação e estações chuvosas favorecem o desenvolvimento, reprodução e a sobrevivência dos nematóides.<sup>6</sup>

No Brasil, dentre os fitonematóides mais importantes encontram-se os dos gêneros *Meloidogyne* e *Heterodera*, causadores de galhas e cistos, respectivamente, que abrangem cerca de 30 espécies cada e atacam quase todas as culturas de grande importância econômica.

Dentre os diversos métodos utilizados para se controlar os nematóides, encontram-se os compostos químicos denominados nematicidas. Dentre

os diversos nematicidas disponíveis comercialmente, encontram-se alguns derivados da piperazina (**1**), que são utilizados no combate a helmintos parasitas de animais.<sup>3,10</sup> Apesar da comprovada atividade anti-helmíntica dos derivados da piperazina, não há na literatura qualquer relato sobre a utilização dessa classe de compostos no controle de fitonematóides.

Neste trabalho, descrevemos o preparo de amidas derivadas da piperazina e os resultados dos ensaios da avaliação da atividade das mesmas sobre os fitonematóides *Meloidogyne incognita* e *Heterodera glycines*.

## **Parte Experimental**

Para as análises em cromatografia em camada delgada foram utilizadas placas de sílica-gel com indicador de fluorescência UV<sub>254</sub> (MERCK Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, com 0,25 mm de espessura). Para todas as análises cromatográficas em coluna foi utilizada sílica-gel 60 (70-230 Mesh-ASTM, Merck), como fase estacionária. Nas reações foram utilizados solventes de grau P.A., devidamente purificados segundo PERRIN e ARMAREGO (1988).<sup>7</sup> Os pontos de fusão foram determinados em aparelho MQATF-301, com as devidas correções. Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000. Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (400 e 200 MHz) e carbono 13 (100 e 50 MHz) foram obtidos, respectivamente, nos espectômetros BRUKER DRX 400 e DPX 200. Os solventes utilizados foram CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O, DMSO-d<sub>6</sub> ou CD<sub>3</sub>OD, e o tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como padrão interno de referência ( $\delta=0$ ). Os espectros de massas foram obtidos em espectrômetro HP - 5989 A, por impacto eletrônico a 70 eV.

### **1,4-dietanoilpiperazina (2)**

Em um balão bitubulado de fundo redondo (125 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados piperazina (860 mg; 10 mmol) e THF (15 mL). O sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética. Em seguida foi acrescentado cloreto de etanoila (785 mg; 10 mmol; 0,7 mL) dissolvido em THF (5 mL). O sistema permaneceu sob agitação por mais 90 minutos, quando se observou a formação de um sólido. Após filtração da mistura, o sólido obtido (1,31 g) foi dissolvido em água destilada (15 mL) e a este sistema foi adicionada solução de NaOH 2M até pH 9 e submetido a extração com diclorometano (4x20

mL). A fase orgânica foi concentrada, fornecendo novamente um sólido branco, que foi recristalizado em hexano/diclorometano 4:1 e caracterizado como sendo o composto 1,4-dietanoilpiperazina (**2**) (728 mg, 1,64 mmol, 89 %).  $R_f = 0,49$  (éter dietílico/metanol, 1:4), p.f. 53-55 °C. IV (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 3000, 2920, 2880, 1620, 1490, 1450, 1420, 1360, 1250 e 1000. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 2,10 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>) e 3,52 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,20 e 21,16 (2xCH<sub>3</sub>), 42,22; 42,58; 46,88 e 47,19 (4xCH<sub>2</sub>) ;172,08 e 171,99 (2xCO). EM m/z (%): 170 (M<sup>+</sup>, 8), 155 (3), 127 (5), 99 (2), 85 (69), 69 (64), 56 (88) e 43 (100).

### *1,4-dibenzoilpiperazina (3)*

Foram adicionados piperazina (860 mg; 10 mmol) e THF (15 mL) em um balão bitubulado de fundo redondo (125 mL), sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e à temperatura ambiente. Através de um funil de adição acoplado ao balão, foi adicionada lentamente solução de cloreto de benzoíla (1,40 g; 10 mmol) em THF (10 mL). Houve formação imediata de um precipitado branco. A agitação foi mantida por 90 minutos, quando então a mistura reacional foi filtrada, o precipitado recolhido e recristalizado em etanol obtendo-se um sólido branco de 1,4-dibenzoilpiperazina (3): (762 mg; 2,59 mmol; 62 %).  $R_f=0,66$  (éter dietílico/metanol, 10:1), p.f. 194-197 °C. IV (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3100, 2990, 2880, 2870, 1625, 1450, 1420, 1380, 1230, 980, 750 e 680. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3,37 (s, 8H, 4xCH<sub>2</sub>) e 7,63 - 7,26 (m, 10H, anéis aromáticos). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 169,7 (CO); 136,0 (C<sub>1</sub>); 128,9 (C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub>); 127,5 (C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>) e 125,8 (C<sub>4</sub>) e 40,6; 39,7; 39,5 e 39,3 (4xCH<sub>2</sub>). EM m/z (%): 294 (M<sup>+</sup>, 1), 189 (4), 105 (100) e 77 (44).

### *1,4-bis-(3,5-dinitrobenzoyl)piperazina (4)*

O composto (**4**) foi preparado utilizando-se a mesma metodologia empregada para a síntese do composto (**3**). Neste caso foi utilizado o cloreto de 3,5-dinitrobenzoíla (2,30 g; 10 mmol) o que resultou na formação de 1,4-bis-(3,5-dinitrobenzoyl)piperazina (**4**) (1,59 g (3,35 mmol, 67 %) como um sólido branco.  $R_f = 0,85$  (metanol/etanol, 10:1), p.f. > 300 °C. IV (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 3100, 3030, 3000, 2910, 2800, 2750, 2600-2400, 1625, 1590, 1450, 1350, 1080 e 710. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 3,36 (s, 8H, 4xCH<sub>2</sub>); 8,86 (d, 4H, J = 2,2 Hz, 2xH<sub>2</sub> e 2xH<sub>6</sub>) e 9,03 (t, 2H, J = 2,2 Hz, 2xH<sub>4</sub>).

### *1-(metoxicarbonil)piperazina (5) e 1,4-bis-(metoxicarbonil)piperazina (6)*

A um balão bitubulado (125 mL), equipado com um funil de adição contendo cloroformato de metila (0,75 mL; 10 mmol) dissolvido em etanol 95% (5 mL), sob agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e à temperatura ambiente, foi adicionada solução de piperazina (860 mg; 10 mmol) em etanol 95% (50 mL). A solução de cloroformato de metila foi adicionada lentamente, por aproximadamente 90 minutos, havendo formação de um precipitado branco (cloreto de piperazina), que foi solubilizado com a adição de água destilada (2 mL). A agitação foi mantida por mais cinco horas, quando a mistura reacional foi concentrada em evaporador rotativo e o sólido branco obtido dissolvido em água destilada (5 mL) e, finalmente, submetido à extração com éter dietílico (3x10 mL). A fase orgânica foi concentrada, fornecendo o composto 1,4-bis-(metoxicarbonil)piperazina (**6**) (485 mg; 2,4 mmol; 24 %). A fase aquosa foi retomada e concentrada sob pressão reduzida, o que levou à obtenção de um sólido branco. A esse sólido foi adicionado etanol absoluto (1 mL), e o precipitado insolúvel foi eliminado por filtração. Sob refrigeração, foi adicionada solução de éter dietílico/acetato de etila (1:1) à solução etanólica, o que levou à formação de cristais brancos, caracterizados como o composto 1-(metoxicarbonil)piperazina (**5**) (669 mg; 4,6 mmol; 46 %).

**1-(metoxicarbonil)piperazina (5):** Rf = 0,11 (metanol), p.f. 173-175 °C. IV (KBr)   $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2910, 2850, 1680, 1460, 1415 e 1240.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 3,14 (t, 4H, J = 5,3 Hz, 2xCH<sub>2</sub>); 3,64 (t, 4H, J = 5,3 Hz, 2xCH<sub>2</sub>) e 3,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 156,8 (CO), 53,4 (CH<sub>3</sub>) e 43,1 (C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>) e 40 (C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub>). **1,4-bis-(metoxicarbonil)piperazina (6):** Rf = 0,58 (éter dietílico), p.f. 79-80

°C. IV (KBr)   $\text{cm}^{-1}$ : 2980, 2950, 2880, 1700, 1460, 1415, 1240, 1200, 1110, 980, 940 e 770. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,46 (s, 8H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> e H<sub>6</sub>) e 3,72 (s, 2xCH<sub>3</sub>). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 155,8 (CO); 52,6 (CH<sub>3</sub>) e 44,1 (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> e C<sub>6</sub>).

### 1-benzoil-4-metoxicarbonilpiperazina (7)

Sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética a 50 °C foram adicionados, a um balão bitubulado de 125 mL, 1-(metoxicarbonil)piperazina **5** (288 mg, 2 mmol) e THF (30 mL). Através de um funil, foi adicionada a solução de cloreto de benzoila (0,56 mL; 4 mmol) em THF (5 mL) durante 30 minutos. Após 18 horas a mistura reacional foi concentrada. O sólido obtido foi solubilizado em etanol 95%, acidificando-se a solução com HCl 2 mol/L até pH 2.

Posteriormente, a solução foi neutralizada com NaOH 2 mol/L, extraída com éter dietílico (3x35 mL) e a fase orgânica concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se o composto **7** na forma de cristais brancos que foram recristalizados em etanol (275 mg; 1,18 mmol; 59,1

%). **1-benzoil-4-metoxicarbonilpiperazina (7):** Rf = 0,50 (metanol), p.f. 64,6 - 65,1 °C. IV (KBr)  máx (cm<sup>-1</sup>): 3069, 2970, 2924, 2866, 1700, 1626, 1438, 1411, 1230, 1008, 768 e 711. RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,30 - 7,46 (m, 5H, 5xCH aromático), 3,73 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) e 3,50 (sl, 8H, 4xCH<sub>2</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,6 (COOCH<sub>3</sub>); 159,5 (NCOPh), 135,7 (C<sub>1</sub>); 129,9 (C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub>); 128,5 (C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>); 126,9 (C<sub>4</sub>); 52,8 (CH<sub>3</sub>O) e 43,8 (4xCH<sub>2</sub>).

#### *1-(3,5-dinitrobenzoil)-4-metilpiperazina (8)*

A um balão bitubulado de 125 mL, sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e à temperatura ambiente, foram adicionados cloreto de 3,5-dinitrobenzoila (10 mmol; 2,30 g) e THF (15 mL). Por meio de um funil acoplado ao balão, foi adicionada solução de 1-metilpiperazina (10 mmol; 1,00 g; 1,10 mL) em THF (10 mL). Houve formação imediata um precipitado branco. A mistura permaneceu sob agitação magnética por mais quatro horas. A mistura reacional foi filtrada, fornecendo um sólido branco (2,85 g). Foram dissolvidos 200 mg deste sólido em DMSO e água (1:1). A esta solução foi adicionado NaOH 2 mol/L e foram feitas extrações com DCM (5x40 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada, fornecendo uma solução avermelhada que, mantida em repouso e sob refrigeração, levou à formação de 1-(3,5-dinitrobenzoil)-4-metilpiperazina (**8**) (134 mg, 58 %), como cristais brancos. Rf = 0,58 (metanol), p.f. 135-138 °C. IV (KBr)  máx (cm<sup>-1</sup>): 3090, 3060, 3030, 2910, 2850, 2800, 1640, 1540, 1520, 1460, 1410, 1350, 980, 900 e 715. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,38 - 3,53 (sl, 4H, H<sub>2</sub> e H<sub>6</sub>); 3,75 - 3,96 (sl, 4H, H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub>); 8,6 (d, 2H, J = 2,0 Hz, H<sub>2</sub> e H<sub>6</sub>) e 9,09 (t, 1H, J = 2,0 Hz, H<sub>4</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165,2 (CO); 148,5 (C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>), 139,2 (C<sub>1</sub>); 127,5 (C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub>); 120,3 (C<sub>4</sub>); 47,8 (C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>); 45,9 (CH<sub>3</sub>N) e 42,6 (C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub>). EM m/z (%): 294 (2), 195 (3), 99 (18), 70 (100), 71 (15) e 43 (28).

#### *Trifluoroacetato de piperazina (9)*

A um balão bitubulado, sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e à temperatura ambiente, foram adicionados piperazina (860 mg; 10 mmol) e THF (20 mL). Através de um funil de adição foi acrescentada lentamente solução de anidrido trifluoroacético (1,8 mL; 2,73 g; 13 mmol) em THF (10 mL). Houve a formação instantânea de um precipitado branco e, após três horas de agitação magnética, a mistura foi filtrada. O sólido obtido foi lavado com THF (20 mL), obtendo-se 1,49 g (47%) de um sólido branco que foi recristalizado em etanol/água, 1:1 e caracterizado como trifluoroacetato de piperazina (**9**): Rf = 0,40

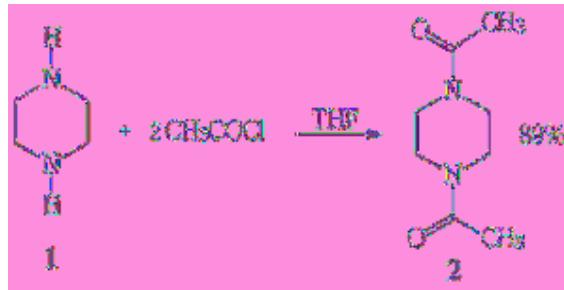
(metanol), p. f. 254-256 °C. IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2980, 2800-2500 (banda larga), 1710, 1410, 1200, 1150, 830, 770, 700 e 600. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 3,52 (s, 8H, 4xCH<sub>2</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 163,5 (d, CO); 116 (q, J = 22 Hz, CF<sub>3</sub>); 40,7 (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> e C<sub>6</sub>). EM m/z (%): 44 (83), 45 (100), 69 (75), 85 (28) e 86 (25).

### *Ensaios biológicos*

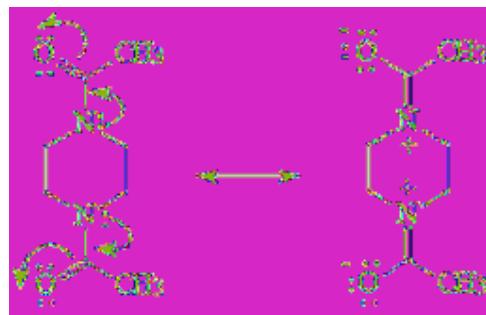
Neste trabalho foi utilizada a metodologia do tubo invertido descrita por TSAI et al., 1991.<sup>10</sup> Além dos compostos preparados (**2-9**), foram também testadas a piperazina (**1**), 1-metilpiperazina (**10**) e 1-fenilpiperazina (**11**). Para isso, as amostras foram solubilizadas em metanol ou DMSO, de modo que a concentração de cada uma fosse de 20 µg mL<sup>-1</sup>. Destas soluções, foi retirado 0,1 mL e transferido para tubos de ensaio que continham 1,9 mL da solução a 0,1% do surfactante Tween 20. Em seguida, foram adicionados 0,5 mL de suspensão aquosa, contendo aproximadamente 400 juvenis de 2º estádio dos nematóides estudados em cada tubo. Assim, a concentração final de cada substância testada foi de 20 µg mL<sup>-1</sup>. Os tubos foram selados com lenço de papel facial e incubados no escuro por 48 horas, a 26 °C. Ao término deste período, os tubos foram invertidos em placa de Petri contendo 5 mL de solução de sulfato de estreptomicina a 1000 µg mL<sup>-1</sup>, e novamente os tubos foram incubados por 48 horas a 26 °C, também no escuro. Ao final desse período de tempo, foi realizada a contagem dos nematóides existentes em cada placa de Petri, com o auxílio de microscópio. Por este método, os nematóides visualizados foram considerados vivos. Para cada ensaio foram realizadas seis repetições para cada amostra e para o controle, utilizando-se somente o solvente (metanol ou DMSO). A atividade nematicida de cada amostra foi expressa em porcentagem de mortalidade calculada pela seguinte equação: Mortalidade (%) = [(B - A) / B] x 100, onde: B = média do número de nematóides vivos no branco e A = média do número de nematóides vivos nas amostras. O experimento foi inteiramente casualizado e os dados analisados estatisticamente pelo teste de Scott-Knott, a 5% de probabilidade.

## **Resultados e Discussão**

Objetivando preparar uma série de bis-amidas, a piperazina (**1**) foi inicialmente tratada com 2 equivalentes de cloreto de etanoíla o que resultou na formação do composto **2** com 89 % de rendimento.



Foram observados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  um singlet em  $\delta$  2,10, correspondente a 6H ( $2 \times \text{CH}_3\text{CO}$ ), e um multiplet em  $\delta$  3,52, correspondente a 8H ( $4 \times \text{CH}_2$ ), sendo esses dados coerentes com os deslocamentos químicos para esses hidrogênios.<sup>8,9</sup> Entretanto, o sinal em  $\delta$  3,52 deveria ser um singlet, se os hidrogênios fossem equivalentes. Todavia, a ligação C-N das amidas, de acordo com a temperatura, pode apresentar caráter de dupla ligação, de acordo com a ressonância:<sup>1</sup>



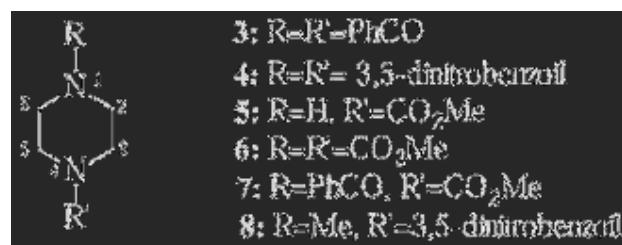
Assim, a ligação N-C torna-se mais rígida, impedindo a livre rotação do grupo  $\text{CH}_3\text{CO}$  e, dessa forma, tornando os grupos  $\text{CH}_2$  não equivalentes, levando, assim, ao multiplet observado em  $\delta$  3,52.

O mesmo procedimento sintético foi utilizado na tentativa de se produzir a 1,4-bis-(trifluoroacetil)piperazina tratando-se a piperazina com anidrido trifluoroacético. No entanto, o composto obtido foi o trifluoroacetato de piperazina (**9**). A confirmação da formação deste composto foi feita por meio de seu preparo diretamente pela reação da piperazina com 2 equivalentes de ácido trifluoroacético. O seu espectro obtido no IV apresentou uma banda larga entre  $2.500\text{-}2.850\text{ cm}^{-1}$ , indicativo da presença do grupo  $\text{NH}_2^+$ . O espectro de massas não

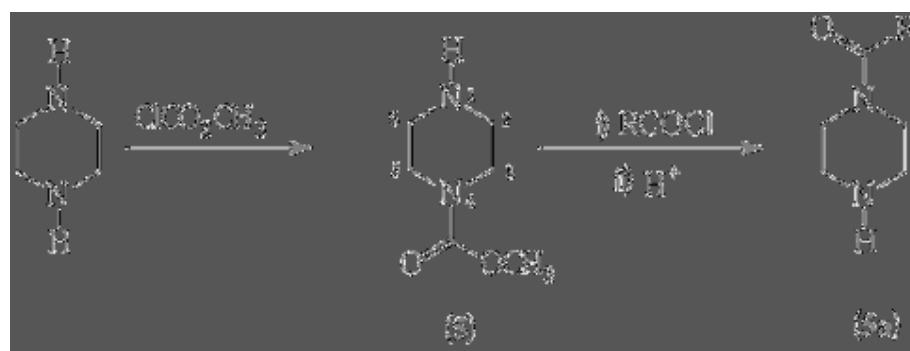
apresentou o pico do íon molecular em m/z 278. No entanto, foram observados os picos m/z 86 e m/z 114, correspondentes às massas da piperazina e do ácido trifluoroacético, respectivamente, bem como fragmentos em m/z 69 ( $\text{CF}_3^+$ ) e m/z 45 ( $\text{COOH}^+$ ).

O espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e de  $^1\text{H}$  deste composto apresentaram sinais em  $\delta$  40,7 e  $\delta$  3,52, referente aos carbonos e hidrogênios metilênicos da piperazina, respectivamente.

A mesma metodologia foi utilizada para o preparo das amidas aromáticas 1,4-dibenzoilpiperazina (**3**) e 1,4-bis-(3,5-dinitrobenzoyl)piperazina (**4**), com rendimentos de 67% e 62%, respectivamente. Os dados espectroscópicos (IV e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  desses compostos são compatíveis com as respectivas estruturas.



Os compostos (**5**) e (**6**) foram preparados de acordo com metodologia descrita por BALTZLY (1944).<sup>2</sup> Objetivou-se principalmente a produção do composto (**5**), que possui um de seus nitrogênios protegido pelo grupo metoxicarbonil, para a sua reação com cloreto de ácido, uma vez que a reação de desproteção forneceria compostos do tipo monoacilpiperazínicos (**5a**).



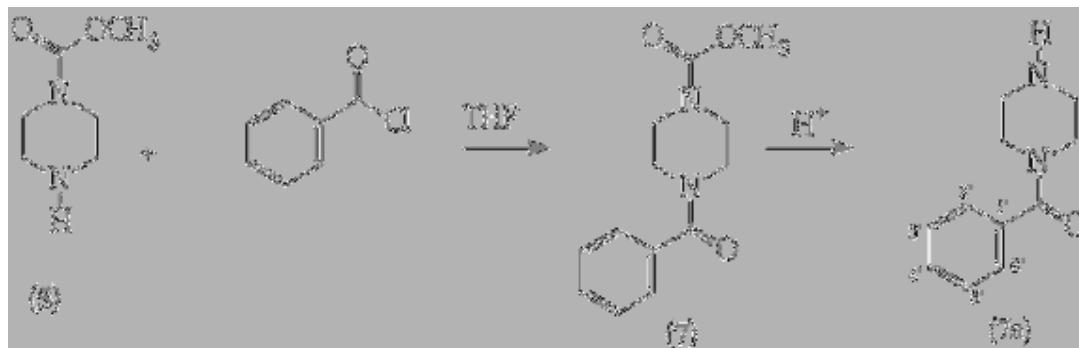
Para otimizar esta reação, várias tentativas foram realizadas para diminuir a quantidade produzida do composto (**6**) em relação a (**5**). A metodologia que forneceu melhor resultado foi a utilização de solução bem diluída de piperazina e a adição lenta do cloroformato de metila. Neste caso, a relação entre (**5**) e (**6**) foi de 2:1.

Os espectros no IV de (**5**) e (**6**) mostraram-se diferentes somente na região de 3.500 a 3.200 cm<sup>-1</sup>, devido à banda de estiramento da ligação N-H<sup>11</sup> presente no composto (**5**) e ausente no composto (**6**). No espectro de RMN de <sup>13</sup>C, a diferença está nos sinais referentes aos carbonos metilênicos. No espectro do composto (**6**) há somente um sinal em δ 44,1 devido aos quatro grupos CH<sub>2</sub>, mostrando uma simetria no composto. Para a substância (**5**) aparecem dois sinais em δ 43,1 e 40,6, demonstrando a diferença entre os carbonos metilênicos.

Em relação à RMN de <sup>1</sup>H, o espectro do composto (**5**) apresenta dois triplets em δ 3,14 (J = 5,3 Hz) e em δ 3,64 (J = 5,3 Hz), cada um referente a quatro hidrogênios, enquanto o composto (**6**) apresenta somente um singlet em δ 3,46 referente a oito hidrogênios.

A partir da obtenção do composto (**5**) foram desenvolvidas as reações de obtenção dos compostos monoacilpiperazínicos do tipo (**5a**), de acordo com a reação descrita anteriormente.

Inicialmente realizou-se a reação entre o cloreto de benzoíla e o 1-(metoxicarbonil)piperazina (**5**), de acordo com o esquema a seguir:



Essa reação resultou na formação de um sólido branco, cuja estrutura foi determinada por espectros no IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

O espectro no IV do composto obtido (**7**) apresentou bandas em 3.069 cm<sup>-1</sup> (deformação axial CH aromático), 2.970, 2.924 e 2.866 cm<sup>-1</sup> (deformação axial CH alifático) e duas bandas de carbonila, uma em 1.700 cm<sup>-1</sup> (deformação axial COOCH<sub>3</sub>) e a outra em 1.626 cm<sup>-1</sup> (deformação axial NCOPh). A maior evidência observada no espectro de RMN de <sup>1</sup>H foi o singuleto em δ 3,73, atribuído aos hidrogênios da metoxila. A confirmação da formação do composto (**7**) foi também obtida pela análise de seu espectro de RMN de <sup>13</sup>C, no qual aparecem dois sinais de carbonos carbonílicos em δ 170,6 (COOCH<sub>3</sub>) e em δ 159,5 (NCOAr). Além destes, aparece um sinal referente ao carbono da metoxila em δ 52,8. O tratamento do composto (**7**) com HCl 2 mol/L não resultou na obtenção do produto desejado (**7a**), tendo ocorrido a degradação do material de partida.

O composto 1-metil-4-(3,5-dinitrobenzoil)piperazina (**8**) foi sintetizado utilizando-se 10 mmol de cloreto de 3,5-dinitrobenzoila e 10 mmol de 1-metilpiperazina. O composto **8** foi obtido com 58% de rendimento e a sua estrutura foi confirmada através da análise de seus espectros de massas, IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. O espectro no IV deste composto apresentou absorções em 3.090, 3.060 e 3.030 cm<sup>-1</sup> (deformação axial CH aromático), 2.910, 2.850 e 2.800 cm<sup>-1</sup> (deformação axial CH alifático) e em 1.640 cm<sup>-1</sup> (deformação axial CO). O seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H apresentou dois singletos alargados em δ 3,64 (H<sub>2</sub> e H<sub>6</sub>) e 3,85 (H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub>), um singuleto integrado para 3 hidrogênios em δ 2,36 (NCH<sub>3</sub>), além de um duplo em δ 8,80 e um tripla em δ 9,09 correspondentes aos hidrogênios aromáticos.

### *Ensaio biológico*

A porcentagem de mortalidade causada pela piperazina e seus derivados sobre os fitonematóides *M. incognita* e *H. glycines* está apresentada na [Tabela 1](#).

Por essa tabela pode-se observar que a piperazina apresentou acentuada atividade nematicida sobre *M. incognita* (59%) e *H. glycines* (53%). Uma vez que a atividade biológica dos compostos está normalmente associada não apenas à forma tridimensional das moléculas, mas também aos tipos de grupos funcionais presentes, os

derivados do tipo amina (**10** e **11**), sal (**9**), carbamato (**5**, **6** e **7**) e amida (**2**, **3**, **4**, **7** e **8**) foram testados. Assim, observa-se que, para *M. incognita*, apenas os compostos **4**, **5** e **6** não apresentaram atividade nematicida. Os compostos mais ativos foram as aminas **10** e **11** e o composto **7** (que apresenta uma função amida e outra carbamato). Esses compostos foram ligeiramente mais ativos que a piperazina, apesar dos resultados não diferirem entre si estatisticamente. Os compostos **4** (amida), **5** e **6** (carbamatos) não apresentaram efeito tóxico sobre *M. incognita*, na concentração testada. Os compostos **2**, **3** (amidas) e **8** (amina e amida) apresentaram atividades nematicidas significativas, entretanto foram menos ativos que a piperazina.

No caso de *H. glycines*, observou-se que as amida **3**, o sal **9** e a amina **11** foram tão ativas quanto a própria piperazina. Os compostos **2**, **3** (bis-amidas), **6** (carbamato) e **11** (amina) foram tóxicos para esse fitonematóide, entretanto foram menos ativos que a piperazina. Já os compostos **5**, **6** (carbamatos), **7** (carbamato e amida) e **8** (amida e amina) não apresentaram efeito estatisticamente diferente do controle.

Esses resultados demonstram que tanto a piperazina quanto seus derivados do tipo amina, amida e carbamato apresentam atividade tóxica sobre *M. incognita*, entretanto como o número de derivados testados em cada classe foi bastante reduzido, não foi possível obter nenhuma correlação entre a estrutura química e a atividade biológica.

## Conclusão

Pelos resultados encontrados, verifica-se que alguns derivados da piperazina causaram, na concentração de 20 µg mL<sup>-1</sup>, até 73% de mortalidade de *M. incognita* e 58% de *H. glycines*. Com esses resultados promissores, outros ensaios biológicos deverão ser realizados, bem como outros derivados preparados buscando encontrar compostos mais ativos, com potencial uso comercial.

## Agradecimentos

Os autores expressam seus agradecimentos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão das bolsas de Pós-graduação (MLF) e de Pesquisas (LCAB) e também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES),

à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e ao PADCT/CNPq pelo suporte financeiro .

DEMUNER, A.J. et al. Synthesis and evaluation of nematicides activity of piperazine derivatives. *Ecl. Quím.* (São Paulo), v.26, p. , 2001.

**ABSTRACT:** In the search for new synthetic nematicides, eight piperazine derivatives were prepared. These compounds, and also two commercially available piperazine derivatives and piperazine, were submitted to a biological assay to evaluate their activity against the phytonematodes *Meloidogyne incognita* and *Heterodera glycines*. At the concentration of 20 µg mL<sup>-1</sup>, the compounds caused 3 to 73% mortality of *M. incognita* and 7 to 58% mortality of *H. glycines*.

**KEYWORDS:** Piperazine; nematicides; agrochemicals; fitonematodes.

## Referências Bibliográficas

- 1 ABRAHAM, R. J.; FISHER, J.; LOFTUS, P. *Introduction to NMR spectroscopy*. Chichester: John Wiley & Sons, 1988. 271p.
- 2 BALTZLY, R.; BUCK, J.S.; LORZ, E.; SCHON, W. The preparation of N-mono-substituted and unsymmetrically disubstituted piperazines. *J. Am. Chem. Soc.*, v.66, p.263-266, 1944.
- 3 BHATT, V.; TRIVEDI, A.C.; NARULA, R.C. Review on application of piperazine. *Chem. Eng. World*, v.25, p.75-82, 1990.
- 4 CHITWOOD, D.J. Naturally occurring nematicides. In: Duck, S. O.; Menn, J. J.; Plimmer, J. R. (Eds), In: *Pest control with enhanced environmental safety*. Washington: ACS, 1992. p.300-315.
- 5 LORDELLO, L.G.E. *Nematóides das plantas cultivadas*. 8.ed. São Paulo: Nobel, 1988. 314p.
- 6 LUC, M.; SIKORA, R.A.; BRIDGE, J. *Plant nematodes in subtropical and tropical agriculture*. Oxford: CAB International of Parasitology, 1990. 629p.

- 7 PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*. 3.ed. Oxford: Pergamon Press, 1988. 340p.
- 8 STEWART, H.W.; TURNER, R.J.; DENTON, J.J.; KUSHNER, S.; BRANCOME, L.M.; MCEWEN, W.L.; HEWITT, R.I.; SUBBAROW, Y. Experimental chemotherapy of filariasis. V. The preparation of derivatives fo piperazine. *J. Org. Chem.*, v.13, p.134-143, 1948.
- 9 TIHOHOD, D. *Nematologia agrícola aplicada*. Jaboticabal: FUNEP, 1993. 372p.
- 10 TSAI, B.Y.; WEST, J.; GUNDY, S.D.; RODRIGUEZ, E. Screening plants for nematicidal agents, p.1-26. In: Tsai, B.Y.; West, J.; Gundy, S.D.; Rodriguez, E. *Phytochemical pesticides*, London: CRC, 1991. p.1-26.
- 11 WILLIANS, D. H.; FLEMING, I. *Spectroscopic methods in organic chemistry*. 4.ed. London: MacGraw-Hill, 1987. 246p.

Recebido em 12.6.2000.  
Aceito em 23.10.2000.

\* Parte da Dissertação de Mestrado apresentada por MLF ao Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa - 36571-000 - Viçosa - MG - Brasil

\*\* Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) - Departamento de Química - Universidade Federal de Viçosa - 36571-000 - Viçosa - MG - Brasil

\*\*\* Departamento de Agronomia, Universidade Federal Uberlândia, 38400-902 - Uberlândia-MG - Brasil