



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 $20 \mu\text{g mL}^{-1}$, 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.^{4,5} 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.⁶

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.^{3,10} 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 UV₂₅₄ (MERCK Kieselgel 60 F₂₅₄, 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).⁷ 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 espectrômetros BRUKER DRX 400 e DPX 200. Os solventes utilizados foram CDCl₃, D₂O, DMSO-d₆ ou CD₃OD, 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 etanoíla (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) $\bar{\nu}_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3000, 2920, 2880, 1620, 1490, 1450, 1420, 1360, 1250 e 1000. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,10 (s, 6H, 2xCH₃) e 3,52 (m, 8H, 4xCH₂). RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ : 21,20 e 21,16 (2xCH₃), 42,22; 42,58; 46,88 e 47,19 (4xCH₂); 172,08 e 171,99 (2xCO). EM m/z (%): 170 (M^+ , 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) $\bar{\nu}_{\text{máx}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3100, 2990, 2880, 2870, 1625, 1450, 1420, 1380, 1230, 980, 750 e 680. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,37 (s, 8H, 4xCH₂) e 7,63 - 7,26 (m, 10H, anéis aromáticos). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ : 169,7 (CO); 136,0 (C₁); 128,9 (C₂ e C₆); 127,5 (C₃ e C₅) e 125,8 (C₄) e 40,6; 39,7; 39,5 e 39,3 (4xCH₂). EM m/z (%): 294 (M^+ , 1), 189 (4), 105 (100) e 77 (44).

1,4-bis-(3,5-dinitrobenzoil)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-dinitrobenzoil)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) $\bar{\nu}_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3100, 3030, 3000, 2910, 2800, 2750, 2600-2400, 1625, 1590, 1450, 1350, 1080 e 710. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 3,36 (s, 8H, 4xCH₂); 8,86 (d, 4H, $J = 2,2 \text{ Hz}$, 2xH₂ e 2xH₆) e 9,03 (t, 2H, $J = 2,2 \text{ Hz}$, 2xH₄).

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) _{máx} (cm⁻¹): 3400, 2910, 2850, 1680, 1460, 1415 e 1240. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 3,14 (t, 4H, J = 5,3 Hz, 2xCH₂); 3,64 (t, 4H, J = 5,3 Hz, 2xCH₂) e 3,67 (s, 3H, CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, D₂O) δ: 156,8 (CO), 53,4 (CH₃) e 43,1 (C₃ e C₅) e 40 (C₂ e C₆). **1,4-bis-(metoxicarbonil)piperazina (6):** Rf = 0,58 (éter dietílico), p.f. 79-80 °C. IV (KBr) _{máx} (cm⁻¹): 2980, 2950, 2880, 1700, 1460, 1415, 1240, 1200, 1110, 980, 940 e 770. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,46 (s, 8H, H₂, H₃, H₅ e H₆) e 3,72 (s, 2xCH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 155,8 (CO); 52,6 (CH₃) e 44,1 (C₂, C₃, C₅ e C₆).

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 benzoíla (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-metoxycarbonilpiperazina (7)**: Rf = 0,50 (metanol), p.f. 64,6 - 65,1 °C. IV (KBr) _{máx} (cm⁻¹): 3069, 2970, 2924, 2866, 1700, 1626, 1438, 1411, 1230, 1008, 768 e 711. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,30 - 7,46 (m, 5H, 5xCH aromático), 3,73 (s, 3H, COCH₃) e 3,50 (sl, 8H, 4xCH₂). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 170,6 (COOCH₃); 159,5 (NCOPh), 135,7 (C₁); 129,9 (C₂ e C₆); 128,5 (C₃ e C₅); 126,9 (C₄); 52,8 (CH₃O) e 43,8 (4xCH₂).

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-dinitrobenzoíla (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 MgSO₄ 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⁻¹): 3090, 3060, 3030, 2910, 2850, 2800, 1640, 1540, 1520, 1460, 1410, 1350, 980, 900 e 715. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,36 (s, 3H, CH₃); 3,38 - 3,53 (sl, 4H, H₂ e H₆); 3,75 - 3,96 (sl, 4H, H₃ e H₅); 8,6 (d, 2H, J = 2,0 Hz, H₂ e H₆) e 9,09 (t, 1H, J = 2,0 Hz, H₄). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 165,2 (CO); 148,5 (C₃ e C₅), 139,2 (C₁); 127,5 (C₂ e C₆); 120,3 (C₄); 47,8 (C₃ e C₅); 45,9 (CH₃N) e 42,6 (C₂ e C₆). 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

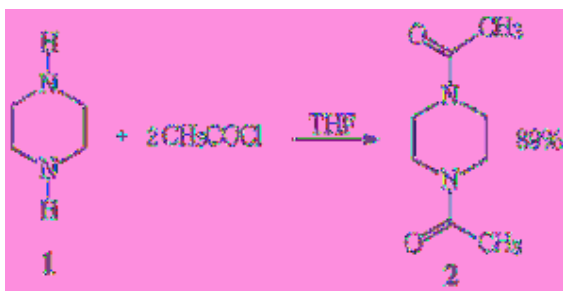
(metanol), p. f. 254-256 °C. IV (KBr) _{máx} (cm⁻¹): 2980, 2800-2500 (banda larga), 1710, 1410, 1200, 1150, 830, 770, 700 e 600. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 3,52 (s, 8H, 4xCH₂). RMN de ¹³C (100 MHz, D₂O) δ: 163,5 (d, CO); 116 (q, J = 22 Hz, CF₃); 40,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆). EM m/z (%): 44 (83), 45 (100), 69 (75), 85 (28) e 86 (25).

Ensaio biológicos

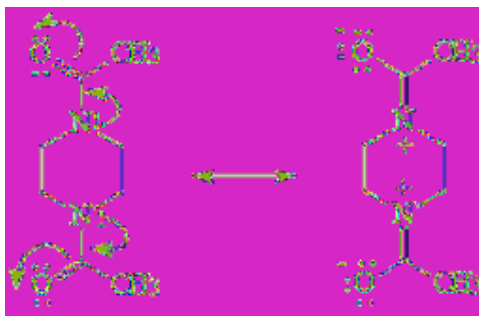
Neste trabalho foi utilizada a metodologia do tubo invertido descrita por TSAI et al., 1991.¹⁰ Além dos compostos preparados (**2-9**), foram também testadas a piperazina (**1**), 1-metilpiperazina (**10**) e 1-fenilpiperazina (**11**). Para isso, as amostras foram solubilizadas em metanol ou DMSO, de modo que a concentração de cada uma fosse de 20 µg mL⁻¹. 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 estágio dos nematóides estudados em cada tubo. Assim, a concentração final de cada substância testada foi de 20 µg mL⁻¹. 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⁻¹, 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 ¹H um singlete em δ 2,10, correspondente a 6H (2xCH₃CO), e um multipeto em δ 3,52, correspondente a 8H (4xCH₂), sendo esses dados coerentes com os deslocamentos químicos para esses hidrogênios.^{8,9} Entretanto, o sinal em δ 3,52 deveria ser um singlete, 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:¹



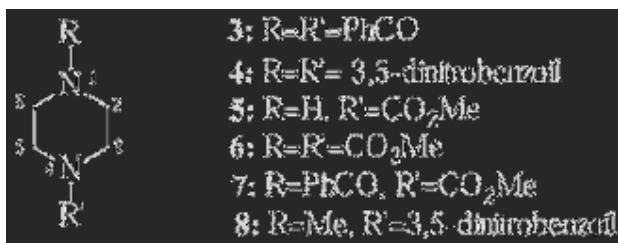
Assim, a ligação N-C torna-se mais rígida, impedindo a livre rotação do grupo CH₃CO e, dessa forma, tornando os grupos CH₂ não equivalentes, levando, assim, ao multipeto observado em δ 3,52.

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 2.500-2.850 cm⁻¹, indicativo da presença do grupo NH₂⁺. O espectro de massas não

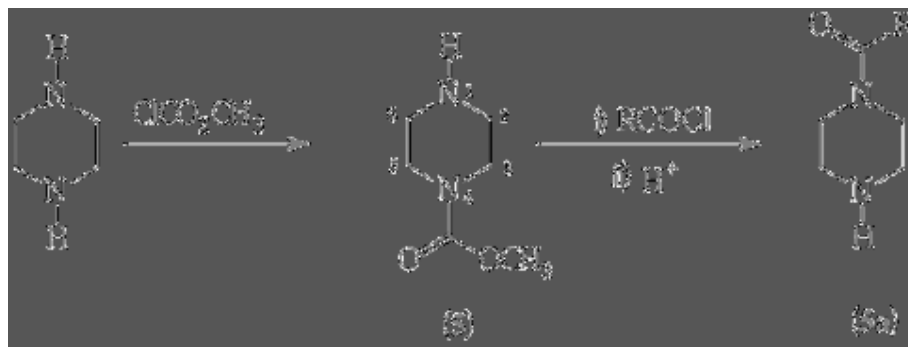
apresentou o pico do íon molecular em m/z 278. No entanto, foram observados os picos m/z 86 e m/z 114, correspondentes às massas da piperazina e do ácido trifluoroacético, respectivamente, bem como fragmentos em m/z 69 (CF_3^+) e m/z 45 (COOH^+).

O espectros de RMN de ^{13}C e de ^1H deste composto apresentaram sinais em δ 40,7 e δ 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-dinitrobenzoil)piperazina (**4**), com rendimentos de 67% e 62%, respectivamente. Os dados espectroscópicos (IV e RMN de ^1H e ^{13}C desses compostos são compatíveis com as respectivas estruturas.



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



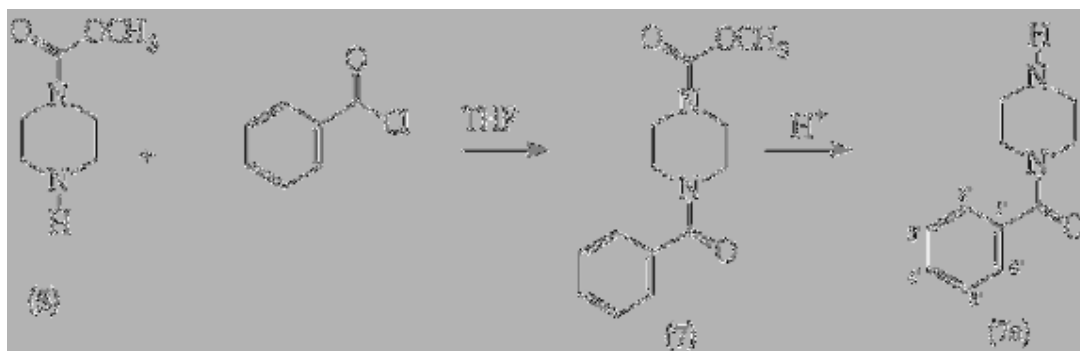
Para otimizar esta reação, várias tentativas foram realizadas para diminuir a quantidade produzida do composto **(6)** em relação a **(5)**. A metodologia que forneceu melhor resultado foi a utilização de solução bem diluída de piperazina e a adição lenta do cloroformato de metila. Neste caso, a relação 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^{-1} , devido à banda de estiramento da ligação N-H¹¹ presente no composto **(5)** e ausente no composto **(6)**. No espectro de RMN de ^{13}C , a diferença está nos sinais referentes aos carbonos metilênicos. No espectro do composto **(6)** há somente um sinal em $\delta 44,1$ devido aos quatro grupos CH_2 , mostrando uma simetria no composto. Para a substância **(5)** aparecem dois sinais em $\delta 43,1$ e $40,6$, demonstrando a diferença entre os carbonos metilênicos.

Em relação à RMN de ^1H , o espectro do composto **(5)** apresenta dois tripletos em $\delta 3,14$ ($J = 5,3\text{ Hz}$) e em $\delta 3,64$ ($J = 5,3\text{ Hz}$), cada um referente a quatro hidrogênios, enquanto o composto **(6)** apresenta somente um singletto em $\delta 3,46$ 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 ^1H e ^{13}C .

O espectro no IV do composto obtido (**7**) apresentou bandas em 3.069 cm^{-1} (deformação axial CH aromático), 2.970 , 2.924 e 2.866 cm^{-1} (deformação axial CH alifático) e duas bandas de carbonila, uma em 1.700 cm^{-1} (deformação axial COOCH_3) e a outra em 1.626 cm^{-1} (deformação axial NCOPh). A maior evidência observada no espectro de RMN de ^1H foi o singleto em $\delta\ 3,73$, atribuído aos hidrogênios da metoxila. A confirmação da formação do composto (**7**) foi também obtida pela análise de seu espectro de RMN de ^{13}C , no qual aparecem dois sinais de carbonos carbonílicos em $\delta\ 170,6$ (COOCH_3) e em $\delta\ 159,5$ (NCOAr). Além destes, aparece um sinal referente ao carbono da metoxila em $\delta\ 52,8$. 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-dinitrobenzoíla 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 ^1H e ^{13}C . O espectro no IV deste composto apresentou absorções em 3.090 , 3.060 e 3.030 cm^{-1} (deformação axial CH aromático), 2.910 , 2.850 e 2.800 cm^{-1} (deformação axial CH alifático) e em 1.640 cm^{-1} (deformação axial CO). O seu espectro de RMN de ^1H apresentou dois singletos alargados em $\delta\ 3,64$ (H_2 e H_6) e $3,85$ (H_3 e H_5), um singleto integrado para 3 hidrogênios em $\delta\ 2,36$ (NCH_3), além de um duplete em $\delta\ 8,80$ e um tripleto em $\delta\ 9,09$ correspondentes aos hidrogênios aromáticos.

Ensaio biológicos

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 $20 \mu\text{g mL}^{-1}$, 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 $\mu\text{g mL}^{-1}$, 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*. Chinchester: 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.; BRANCONE, 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 WILLIAMS, 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