

## SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE NEMATICIDA DE DERIVADOS DO 4-NITROBENZALDEÍDO CONTENDO NÚCLEOS IMÍNICO E AMÍNICO

*Amanda Beling Cruz, Ifes-Aracruz/ES – amandacruz.2@hotmail.com*  
*Ana Carolina Severo Engelhardet, Ifes-Aracruz/ES – anacarolinase@hotmail.com*  
*Maycon Cavalcante Costa, Ifes-Aracruz/ES – maycon.cartografia@gmail.com*  
*Me. Rodrigo Borges de Araújo Gomes, Ifes-Aracruz/ES – rodrigo.gomes@ifes.edu.br*  
*Dra. Patrícia Silvana Silva Andreão, Ifes-Aracruz/ES - patriciaandreao@ifes.edu.br*  
*Dr. Almir Andreão, Ifes-Aracruz/ES - andreao@ifes.edu.br*

### RESUMO

Os fitonematoides são vermes do solo que se proliferam em ambientes úmidos e em plantas hospedeiras, comprometendo o ambiente infectado. O controle desses parasitas é de suma importância para a indústria agrícola. Diante dos enormes prejuízos que diversas culturas agrícolas sofrem com as infestações dos nematoides, este trabalho apresenta a síntese, a caracterização e o ensaio nematicida da imina N-(4-metilfenil)-4-nitrobenzil e da amina N-(4-metilfenil)-4-nitrobenzil. A imina foi sintetizada com um rendimento de 98,6% e a amina com um rendimento de 84,8%. Estas substâncias foram caracterizadas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho e espectrometria de massas. O ensaio biológico foi realizado com o nematoide *Turbatrix aceti* tendo como parâmetro de avaliação o percentual de nematoides mortos, em cada poço. Após 24 horas, a imina apresentou a atividade nematicida de 35,6% e a amina 47,3% na concentração de 500 mg.L<sup>-1</sup>.

Palavras-chave: aminas, iminas, nematoides, síntese

### INTRODUÇÃO

#### **Iminas e aminas**

As iminas são substâncias químicas que contêm um átomo de nitrogênio ligado a um carbono através de uma ligação dupla. Quando um dos reagentes é aromático, a imina formada é muito estável e conhecida como base de Schiff (ARAÚJO, 2011). As bases de Schiff são provenientes da condensação de substâncias carbonílicas com aminas, e apresentam diversas atividades biológicas (ESTEVES-SOUZA *et al.*, 2004).

A forma mais comum de obter uma imina é reagir um aldeído ou cetona com uma amina primária e remover uma molécula de água. A reação ocorre em equilíbrio e normalmente requer catálise ácida que ocorre mais rapidamente entre pH 4 e 6 (REIS, 2012).

As iminas são espécies reativas susceptíveis à adição de reagentes nucleofílicos, podendo ser utilizadas como intermediários químicos. Devido à sua reversibilidade, a formação de iminas

ganhou interesse crescente nos últimos anos e é uma das reações utilizadas em química combinatória dinâmica (MEIRELIS, 2014).

As aminas são substâncias polares que apresentam o átomo de nitrogênio ligado a um, dois ou três átomos de carbono, alifático ou aromático. Nesta classe estão os principais compostos químicos usados na indústria farmacêutica, agroquímica e na química fina. Ademais, compostos amínicos são amplamente testados com grande potencial em apresentar atividade biológica (DIAS, 2019) e por este motivo vem sendo abundantemente estudadas por diversos grupos de pesquisa (MEIRELIS, 2014). Visam também importância industrial como catalisadores, corantes, indicadores de deficiência de minerais para plantas e indicadores de qualidade ou de condições higiênico-sanitárias na produção de alimentos (REIS, 2012).

Segundo Reis (2012), as aminas podem ser sintetizadas por métodos clássicos. Uma de suas principais obtenções é por meio de adição nucleofílica em substâncias carboniladas, onde a condensação de aldeído com amina forma uma imina, e em seguida reduzindo em amina.

A incorporação de compostos orgânicos tem sido estudada como meios alternativos de controle e combate aos nematoides (vermes de solos). Diversos compostos orgânicos apresentam capacidade de redução da população de nematoides pela liberação de compostos voláteis tóxicos ou componentes nematicidas resultantes de sua decomposição no solo (SILVA, 2016).

### **Nematoides**

Os fitonematoides são vermes do solo, que precisam de água e de plantas hospedeiras para se desenvolver (BELOT; GALBIERI, 2016). Como este parasita tem o sistema radicular das plantas como alvo, é mais difícil o agricultor detectar a causa real do problema observando a parte superior das plantas. A proliferação no solo compromete a área por vários anos devido à dificuldade de eliminar o patógeno (OLIVEIRA; ROSA, 2018; PINHEIRO; LOPES, 2021).

Os nematoides podem atacar qualquer cultivo de plantas gerando grande perda na produção agrária, desde a redução da quantidade à qualidade do produto colhido. As perdas estimam entre 10% e 15% de toda a produção agrícola mundial, o equivalente a mais de US\$ 100 bilhões por ano (SYNGENTA BRASIL, 2021).

A Sociedade Brasileira de Nematologia (SBN) estima perdas de 35 bilhões de reais por ano, sendo 16,2 bilhões de reais somente para a cultura da soja e isso afeta diretamente o setor econômico brasileiro (ZAMBONI *et al.*, 2019). Há uma estimativa de que a redução da produção

mundial de café, devido à ação dos nematoides, seja, em média, de 15%. No Brasil, estima-se um valor médio de 20% (OLIVEIRA; ROSA, 2018).

Segundo Oliveira (2019), os nematicidas existentes são tóxicos e sua utilização pode contaminar o lençol freático e, nesse contexto, a procura por uma substância menos poluente é de extrema importância para contribuir no rodízio de medidas mitigadoras, considerando que periodicamente estes protozoários adquirem resistência aos produtos já existentes no mercado.

Assim, tendo em vista o grande prejuízo na agricultura causado pelos nematoides, o impacto econômico e a falta de estudos sobre o controle químico destes indivíduos, faz-se necessário identificar novos compostos que possam diminuir a densidade populacional destes, buscando baixa toxicidade para o solo, lençol freático, animais e aos trabalhadores agrícolas.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi sintetizar e caracterizar a N-(4-metilfenil)-4-Nitrobenzil imina [3] e a N-(4-metilfenil)-4-Nitrobenzil amina [4] e avaliar da mortalidade causada no nematoide *Turbatrix aceti*, em laboratório.

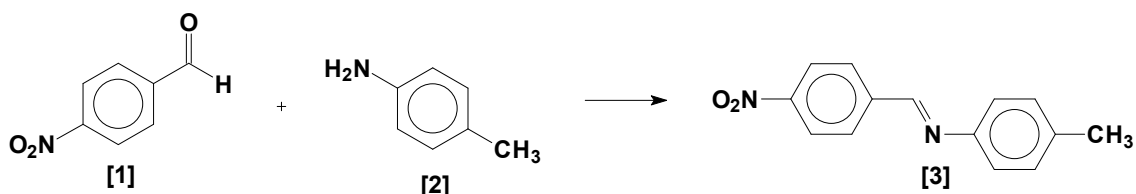
## METODOLOGIA

### Generalidades

A caracterização dos grupos funcionais das substâncias foi realizada através da análise por FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), no equipamento Cary 630 FTIR - Agilent Technologies e as duas amostras foram submetidas a varreduras entre 650 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

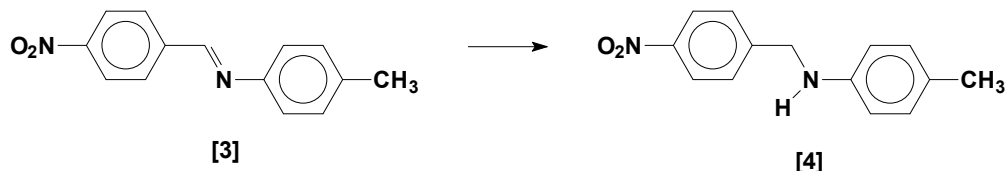
As amostras foram analisadas por Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM). As análises foram realizadas em um equipamento da marca Shimadzu modelo GCMS-QP2020 NX equipado com amostrador automático modelo AOC-20i e com uma coluna Rtx-5Sil MS de 30 m x 250  $\mu\text{m}$  x 0,25  $\mu\text{m}$ . O gás hélio foi utilizado como gás de arraste e a temperatura inicial da coluna foi de 60 °C. Foi utilizada uma taxa de aquecimento de 15 °C/minuto até 100 °C e aumentada para 280 °C a 20 °C/min. O tempo total de análise foi de 15 minutos. As amostras foram diluídas em diclorometano (1000  $\text{mg.L}^{-1}$ ) e o volume injetado foi de 1,0  $\mu\text{L}$  com o injetor no modo split 1:50.

### Síntese da N-(4-metilfenil)-4-nitrobenzil imina [3]



A um balão de fundo redondo (100 mL) foram adicionados o *p*-nitrobenzaldeído [1] (500 mg, 3,31 mmol) e a *p*-metilanilina [2] (500 mg, 4,67 mmol) e 25 mL de hexano/acetato de etila (9:1). A mistura permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente, por 30 minutos. Em seguida, o sistema ficou sob refluxo (Dean Stark) por 2 horas. Após esse período, foi evidenciado através da análise por CCD o término da reação. O solvente foi então retirado, via Dean Stark, e o produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com hexano-acetato de etila (3:1 v/v).

### Síntese da N-(4-metilfenil)-4-nitrobenzil amina [4]



A um balão de fundo redondo (100 mL) contendo a imina [3] (500 mg, 2,08 mmol) e 50 mL de metanol, foi adicionado boroidreto de sódio (150 mg, 3,96 mmol). O aparato foi montado contendo adaptação com sulfato de magnésio anidro. A solução permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1 hora. Em seguida, foram adicionados 10 mL de água e a reação permaneceu por mais 30 minutos sob agitação. Após esse período, foi evidenciado através da análise por CCD o término da reação. A mistura de reação foi concentrada e particionada com 25 mL de diclorometano (3 x 25 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com hexano-acetato de etila (3:1 v/v).

### **Ensaio nematocida**

Os ensaios biológicos foram realizados no Instituto Federal do Espírito Santo/ Campus Aracruz, utilizando-se exemplares de nematoides *T. aceti*. As substâncias [3] e [4] foram solubilizadas em acetato de etila e Tween 20, de modo que a concentração de cada uma fosse de 1000 mg.L<sup>-1</sup>. Destas soluções, foi retirado 0,1 mL e transferido para tubos de ensaio que continham 0,1 mL da solução vinagre/água destilada (1:1) contendo aproximadamente 40 juvenis de 2º estágio dos nematoides em cada tubo. Assim, a concentração final de cada substância testada foi de 500 mg.L<sup>-1</sup>. Estas soluções foram transferidas para a placa de poços em U e, em seguida, selada com filme plástico e incubada no escuro por 24 horas. Ao final desse período, foi realizada a contagem dos nematoides mortos em cada poço com o auxílio de microscópio estereoscópico Leica EZ4 HD. O ensaio foi realizado com quatro repetições para cada amostra e para o Branco, composto somente pelo solvente (acetato de etila) e o Tween 20. A atividade nematocida de cada amostra foi expressa em porcentagem de mortalidade.

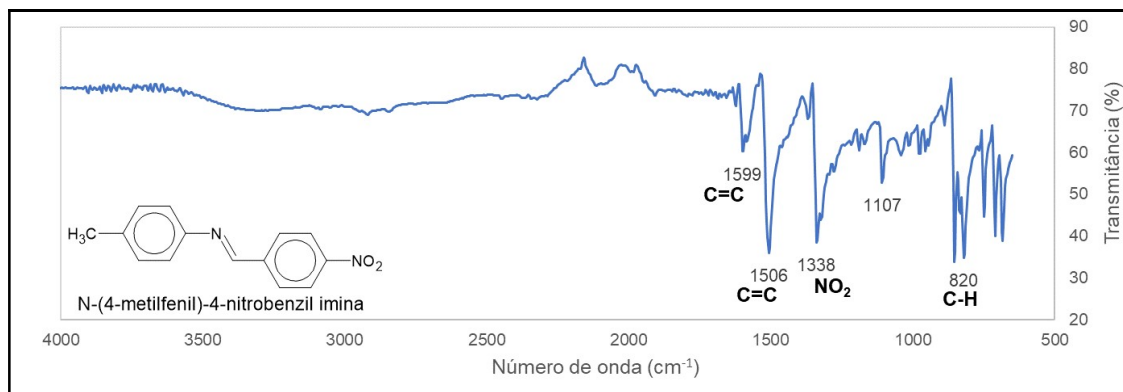
## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Síntese da imina [3]**

Neste trabalho, a imina [3] foi obtida a partir da reação entre o *p*-benzaldeído [1] e a *p*-metilanilina [2], obtida com duas horas de reação e com 98,6% de rendimento.

A imina [3] foi caracterizada pelas espectroscopias no IV bem como pela espectrometria de massas. No espectro (Figura 1), as bandas esperadas para os grupos funcionais foram observadas em 1599, 1506, 1338, 1107 e 820 cm<sup>-1</sup>. Também pode ser verificado o desaparecimento das bandas referentes ao nitrogênio amínico da *p*-metilanilina [2], em 3429 e 3354 cm<sup>-1</sup> e, em especial, o desaparecimento do sinal em 1703 cm<sup>-1</sup> referente à carbonila do *p*-benzaldeído.

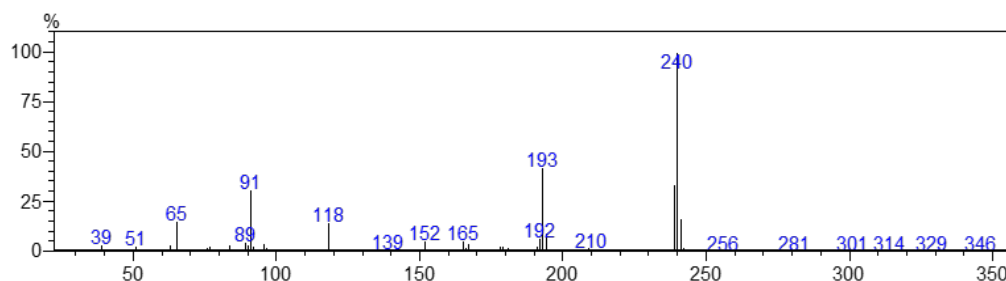
Figura 1 – Cromatograma de infravermelho da N-(4-metilfenil)-4-nitrobenzil imina [3].



Fonte: De própria autoria.

A fórmula molecular da imina [3] foi confirmada pela espectrometria de massas de alta resolução (Figura 2), sendo os principais sinais em  $m/z$ : 240, 193, 118, 91, 65.

Figura 2 – Espectro de massas da N-(4-metilfenil)-4-nitrobenzil imina [3].



Fonte: De própria autoria.

### Síntese da amina [4]

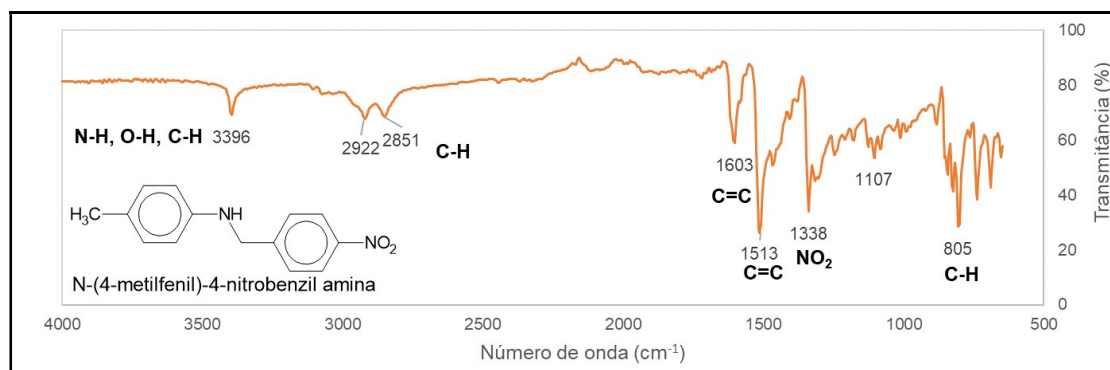
A redução da dupla ligação da imina, para formar amina secundária, foi realizada empregando como agente redutor o boroidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ). É um agente redutor especialmente usado na produção de fármacos e outros compostos orgânicos e inorgânicos e tem duas vantagens importantes, ser um reagente barato e não agredir o meio ambiente (REIS, 2012).

A amina [4] foi obtida por redução com boroidreto, em metanol, com duas horas de reação e com um rendimento de 84,8%.

A amina [4] foi caracterizada pelas espectroscopias no IV bem como pela espectrometria de massas. No espectro (Figura 3), estão presentes as bandas esperadas para os grupos funcionais da

molécula: 1603, 1513, 1338, 1107 e 805  $\text{cm}^{-1}$  e, em especial, o aparecimento das bandas referentes às ligações nitrogênio-hidrogênio (3396, 2922  $\text{cm}^{-1}$ ) e carbono-hidrogênio (285  $\text{cm}^{-1}$ ).

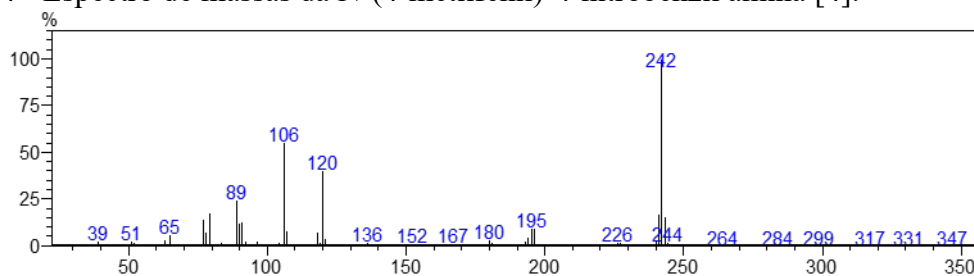
Figura 3 – Cromatograma de infravermelho da N-(4-metilfenil)-4-nitrobenzil amina [4].



Fonte: De própria autoria.

A fórmula molecular da amina [4] foi confirmada pela espectrometria de massas (Figura 4) de alta resolução, sendo os principais sinais em  $m/z$ : 242, 120, 106, 89.

Figura 4 - Espectro de massas da N-(4-metilfenil)-4-nitrobenzil amina [4].

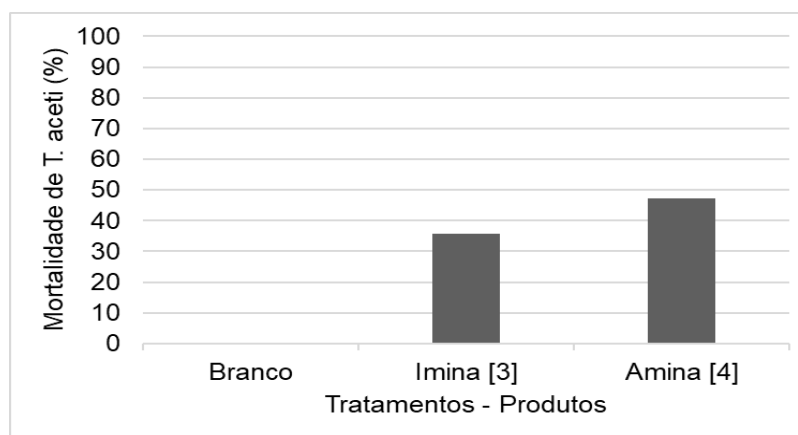


Fonte: De própria autoria.

### Avaliação da atividade nematicida da imina [3] e da amina [4]

Neste estudo, visando determinar o potencial nematicida *in vitro*, a imina [3] e a amina [4] foram submetidas para avaliação da atividade frente ao nematoide *T. aceti*, na concentração de 500  $\text{mg.L}^{-1}$ , como mostrado no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Efeito nematotóxico da imina [3] e da amina [4], na concentração de 500 mg.L<sup>-1</sup>, sobre o desenvolvimento do nematoide *T. aceti*, após 24 h de tratamento.



Fonte: De própria autoria.

Entre as substâncias avaliadas, a amina [4] foi a que apresentou maior atividade com mortalidade de 47,3%, enquanto a atividade da imina [3] foi de 35,6%.

A partir dos resultados observados pode-se considerar que estas substâncias são promissoras, pois apresentaram efetividade nematicida. Estas investigações iniciais servirão como base para trabalhos futuros.

## CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizadas uma imina e uma amina com rendimentos significativos (98,6% e 84,8%, respectivamente). As sínteses foram realizadas pelo método de aminação redutiva direta, utilizando metanol anidro e boroidreto de sódio para reduzir a imina formada. As duas substâncias formadas foram caracterizadas pelas análises de seus espectros no infravermelho e espectrometria de massas.

As substâncias foram avaliadas quanto a atividade nematicida utilizando o nematoide *Turbatrix aceti*, sendo que a amina apresentou uma maior atividade 47,3%.

O desenvolvimento deste trabalho propiciou desenvolvimento do conhecimento teórico e prático em síntese orgânica, caracterização utilizando técnicas espectrométricas e realização de ensaio biológico.



## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, D. P. **Síntese de bis-iminas aromáticas e avaliação da atividade biológica contra fungos de interesse clínico**. 2011. 188f. Dissertação de mestrado (Mestre em química) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2011.
- BELOT, J. L & GALBIERI, R. **Nematoides fitoparasitas do algodoeiro nos cerrados brasileiros: Biologia e medidas de controle** (Boletim de P&D). N.3, Cuiabá- MT: [s.n.], 2016.
- DIAS, A. O. **Hidroformilação/aminação redutiva de olefinas biorrenováveis: síntese de novos produtos com potencial aplicação farmacológica**. 2019. 111 f. Dissertação de mestrado (Mestre em química) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2019. Disponível em: [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/SFSA-BAGJ38/1/disserta\\_o\\_final\\_adelson.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/SFSA-BAGJ38/1/disserta_o_final_adelson.pdf). Acesso em: 4 fev. 2022.
- ESTEVES-SOUZA, A.; ESCHEVARRIA, A.; SANT'ANNA, C. M. R. Estudo experimental e teórico da redução de bases de Schiff derivadas da 3,3-difenilpropilamina. **Química Nova**, 2004, v. 27, n. 1, p. 72-75.
- MEIRELIS, F. P. **Síntese de gem-dicloroaziridinas empregando  $KF/Al_2O_3$** . 2014. 146 f. Dissertação de mestrado (Mestrado em Novos Materiais e Química Fina) - Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena - São Paulo, 2014.
- OLIVEIRA, C. M. G.; ROSA, J. M. O. **Nematóides Parasitos do Cafeeiro**: Boletim Técnico. **Instituto Biológico**, São Paulo - SP: [s.n.], n. 32, p. 1-28, 1 fev. 2018.
- OLIVEIRA, W. A. **Fitonematoides associados à cultura da soja em municípios da Cantuquiriguaçu – PR**. Paraná, Laranjeiras do Sul, 2019.
- PINHEIRO, J. B; LOPES, C. A. **Doenças causadas por nematoides - Doenças do tomateiro**. 3. ed. rev. e ampl. - Brasília, DF: Embrapa, 2021. 141.p
- REIS, S. G. **Síntese e avaliação biológica de aminas e aminoálcoois aromáticos e heteroaromáticos**, 2012. 102 f. Dissertação de mestrado (Mestre em Química) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, 2012.
- SILVA, F. J; RIBEIRO, R. C. F.; XAVIER, A. A.; NETO, J. A. S.; SOUZA, M. A.; DIAS-ARIEIRA, C. R. Rizobactérias associadas a materiais orgânicos no controle de nematoides das galhas em tomateiro. **Horticultura Brasileira**, v. 34, n. 1, jan. - mar. 2016.
- SYNGENTA BRASIL. **Nematoides: prejuízos podem chegar a R\$ 35 bilhões por ano**, 23 de nov. de 2021. Disponível em: <https://www.portalsyngenta.com.br/noticias/nematoides-prejuizos-chegam-a-35-bilhoes-por-ano> . Acesso em: 23 jul. 2022.
- ZAMBONI, A. C.; SILVA, S. A.; FERRAZ, L. C. C. B. **Métodos em nematologia agrícola**. **Sociedade Brasileira de Nematologia**, Piracicaba - SE: [s.n.], 1ª Edição, 184 p, 2019.