

SÍNTESE DE ALQUILAMIDAS DERIVADAS DO ÁCIDO  
DECANÓICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA FRENTE  
À *Aedes aegypti*

**VIVIAN VASQUES DE OLIVEIRA LEITE**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE – UENF

CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ  
DEZEMBRO DE 2007

SÍNTESE DE ALQUILAMIDAS DERIVADAS DO ÁCIDO  
DECANÓICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA FRENTE  
À *Aedes Aegypti*

**VIVIAN VASQUES DE OLIVEIRA LEITE**

Monografia apresentada ao  
Centro de Ciência e Tecnologia  
da Universidade Estadual do  
Norte Fluminense, como parte das  
exigências para obtenção do grau  
de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Carlos Roberto Ribeiro Matos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE – UENF  
CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ  
DEZEMBRO DE 2007

SÍNTESE DE ALQUILAMIDAS DERIVADAS DO ÁCIDO  
DECANÓICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA FRENTE  
À *Aedes Aegypti*

VIVIAN VASQUES DE OLIVEIRA LEITE

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr. Leda Mathias – LCQUI – CCT - UENF

---

Prof. Dr. Francisco José Alves Lemos – LBT – CBB - UENF

---

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Matos – LCQUI – CCT - UENF

(Orientador)

## SUMÁRIO

|  |          |
|--|----------|
| Resumo   | VI       |
| Agradecimentos   | VII      |
| Lista de Abreviaturas  | VIII     |
| Lista de Figuras   | IX       |
| Lista de Esquemas  | X        |
| Lista de Tabelas   | XI       |
| Lista de Gráficos  | XII      |
| <br>   |          |
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>   | <b>1</b> |
| 1.1 Classificação taxonômica e características gerais                | 3        |
| 1.2 O mosquito <i>Aedes aegypti</i>                                  | 4        |
| 1.3 O mosquito <i>Aedes aegypti</i> e sua importância médica         | 5        |
| 1.4 Controle dos insetos vetores                                     | 9        |
| 1.5 Utilização de produtos naturais como inseticida                  | 10       |
| 1.6 Alquilamidas   | 15       |
| <br>   |          |
| <b>2. OBJETIVO</b>   |          |
| 2.1 Objetivos Específicos  | 19       |
| 2.2 Objetivos Gerais   | 19       |
| <br>   |          |
| <b>3. METODOLOGIA E ESTRATÉGIA DE AÇÃO</b>                           |          |
| 3.1 Solventes e Reagentes  | 20       |
| 3.2 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) | 20       |
| 3.3 Cromatografia em Camada Fina (CCF)                               | 20       |
| 3.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)            | 21       |
| 3.5 Espectroscopia no Infravermelho                                  | 21       |
| 3.6 Procedimento geral para a síntese dos compostos                  | 22       |
| 3.6.1 Síntese do Cloreto de Decanoíla                                | 22       |
| 3.6.2 Síntese da Decanamida  | 23       |
| 3.6.3 Síntese da N-metildecanamida                                   | 23       |
| 3.6.4 Síntese da N-isopropildecanamida                               | 24       |
| 3.6.5 Síntese da N-(n-butil)decanamida                               | 24       |

|   |    |
|---|----|
| 3.6.6 Síntese da N-(2-hidroxietil)decanamida                    | 25 |
| 3.6.7 Síntese da N-(2-p-hidroxifeniletil)decanamida             | 25 |
| <b>4. METODOLOGIA PARA O ENSAIO LARVICIDA</b>                   |    |
| 4.1 Manutenção do mosquito <i>Aedes aegypti</i>                 | 26 |
| 4.2 Preparação das soluções amídicas para os testes             | 27 |
| 4.3 Ensaio da atividade larvicida contra o <i>Aedes aegypti</i> | 27 |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>                                |    |
| 5.1 Síntese das alquilamidas                                    | 27 |
| 5.1.1. Síntese da decanamida                                    | 28 |
| 5.1.2 Síntese da N-metildecanamida                              | 33 |
| 5.1.3 Síntese da N-isopropildecanamida                          | 37 |
| 5.1.4 Síntese da N-(n-butil)decanamida                          | 40 |
| 5.1.5 Síntese da N-(2-hidroxietil)decanamida                    | 43 |
| 5.1.6 Síntese da N-(2-p-hidroxifeniletil)decanamida             | 46 |
| 5.2 Atividade Larvicida das Alquilamidas                        | 50 |
| <b>6. CONCLUSÕES</b>  | 54 |
| <b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                            | 55 |

## RESUMO

O mosquito *Aedes aegypti* possui grande importância na saúde pública por ser transmissor de doenças como a dengue e a febre amarela. Os métodos convencionais de controle de insetos têm-se utilizados produtos químicos que tem provocado a resistência das populações de insetos. Devido à necessidade de controle dessas doenças muitos esforços têm se focado no estudo de extratos de plantas e ou substâncias puras, com potencial de agentes comerciais no controle de mosquitos.

Sendo assim, este trabalho teve como objetivo principal a síntese de seis alquilamidas derivadas do ácido decanóico e avaliação de seus potenciais larvicidas: Decanamida, N-metildecanamida, N-isopropildecanamida, N-(n-butil)decanamida, N-(2-hidroetil)decanamida e N-(2-hidrofeniletil)decanamida, que foram obtidas com bons rendimentos e caracterizadas por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , CG-EM e I V.

Todas as substâncias testadas apresentaram toxicidade bem abaixo do recomendado pelo Ministério da Saúde, que considera ativa, substâncias com  $\text{DL}_{50} > 100$  ppm. A Decanamida e a N-(2-hidroxi)etil)decanamida foram as substâncias mais ativas, com  $\text{DL}_{50} = 6,7$  e  $6,6$  ppm respectivamente.

Com esses resultados, foi feito uma comparação da estrutura-atividade dos compostos sintetizados.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a minha família, a minha mãe Cristina, ao meu pai Mauro e aos meus avós Afonso e Zuleida, por entender a minha ausência durante a realização deste trabalho, pelo incentivo e amor durante toda a minha vida e também pela confiança depositada em mim.

Ao Prof. Carlos, que além de orientador foi sempre um grande amigo, estando sempre presente quando precisei. Obrigada pela sua atenção, confiança, incentivo e pelos ensinamentos que levarei para sempre.

Ao Prof. Francisco José A. Lemos, por disponibilizar seu laboratório para a realização dos ensaios larvicidas e pelas contribuições feitas neste trabalho

À Prof. Leda por participar da banca e pelas sugestões.

Ao meu namorado Bruno, que se manteve presente ao meu lado durante este tempo e pela paciência e carinho nos momentos difíceis.

Aos meus amigos de laboratório Ana Cristina, Paula, Giselle, Scheila, Marco Antônio, Carlos Eduardo pela ajuda e pelos momentos de descontração durante o trabalho e principalmente ao Rodrigo pela ajuda na obtenção dos espectros de RMN.

A minha amiga Elaine que sempre me apoiou e pela preocupação se as coisas estavam dando certo.

Ao Prof. Edmilson pela ajuda durante esses anos de trabalho no laboratório.

A todos os demais amigos do LCQUI. Com eles aprendi que sem amigos não conseguimos chegar a lugar nenhum.

As minha amigas Kamilla e Camila pela grande amizade e pela ajuda na realização dos ensaios larvicidas.

## LISTA DE ABREVIATURAS

µl – microlitros

Bti - *Bacillus thuringiensis israelensis*

CCF – Cromatografia em camada fina

CG-EM - Cromatógrafo gasoso acoplado a espectrometria de massas

DDT – diclorodifeniltricloroetano

DL<sub>50</sub> – Dose letal capaz de matar 50% da espécie

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde

I. V. - Infravermelho

KBr – Brometo de Potássio

nm – nanômetros

OMS – Organização Mundial de Saúde

ppm – partes por milhão

RMN - Ressonância magnética nuclear

U. V. – Ultravioleta

DNA – ácido desoxirribonucléico





## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Ciclo de vida do mosquito <i>Aedes</i>                                     | 3  |
| Figura 2. Ocorrência da Dengue no mundo  | 6  |
| Figura 3. Casos de dengue ao longo dos anos  | 7  |
| Figura 4. Casos e óbitos de dengue hemorrágica registrada nos últimos anos           | 8  |
| Figura 5. Estruturas de alguns inseticidas utilizados no combate a <i>A. aegypti</i> | 9  |
| Figura 6. Estrutura de um inseticida análogo de hormônio juvenil                     | 10 |
| Figura 7. Estrutura de alguns compostos com atividade inseticida                     | 11 |
| Figura 8. Estruturas de hormônios juvenóides   | 12 |
| Figura 9. Estruturas de Hormônios ecdisônicos  | 13 |
| Figura 10. Alquilamidas isoladas de <i>Spilanthes oleracea</i>                       | 15 |
| Figura 11. Estrutura da sanshoamida  | 16 |
| Figura 12. Isobutilamidas isoladas por Park et al                                    | 16 |
| Figura 13. Alquilamidas sintetizadas   | 18 |
| Figura 14. Espectro de absorção no IV da Decanamida                                  | 29 |
| Figura 15. CG-EM da Decanamida   | 29 |
| Figura 16. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da Decanamida                              | 30 |
| Figura 17. Espectro de RMN <sup>13</sup> C da Decanamida                             | 31 |
| Figura 18. Espectro de absorção no IV da N-metildecanamida                           | 32 |
| Figura 19. CG-EM da N-metildecanamida  | 33 |
| Figura 20. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da N-metildecanamida                       | 35 |
| Figura 21. Espectro de RMN <sup>13</sup> C da N-metildecanamida                      | 36 |
| Figura 22. Espectro de absorção no IV da N-isopropildecanamida                       | 36 |
| Figura 23. CG-EM da N-isopropildecanamida  | 37 |
| Figura 24. Espectro de absorção no IV da N-(n-butil)decanamida                       | 39 |
| Figura 25. CG-EM da N-(n-butil)decanamida  | 40 |
| Figura 26. Espectro de absorção no IV da N-(2-hidroxietil)decanamida                 | 42 |
| Figura 27. CG-EM da N-(2-hidroxietil)decanamida                                      | 43 |
| Figura 28. Espectro de absorção no IV da N-(2-p-hidroxifeniletíl)decanamida          | 45 |
| Figura 29. CG-EM da N-(2-p-hidroxifeniletíl)decanamida                               | 46 |
| Figura 30. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da N-(2-p-hidroxifeniletíl)decanamida      | 47 |
| Figura 31. Espectro de RMN <sup>13</sup> C da N-(2-p-hidroxifeniletíl)decanamida     | 48 |

## LISTA DE ESQUEMAS

|  |     |
|--|-----|
| Esquema 1. Procedimento geral para as sínteses                     | .21 |
| Esquema 2. Mecanismo de reação da formação do Cloreto de decanoíla | 27  |
| Esquema 3. Mecanismo de reação da formação das alquilamidas        | 28  |
| Esquema 4. Fragmentos da Decanamida – CG-EM                        | 30  |
| Esquema 5. Fragmentos da N-metildecanamida – CG-EM                 | 34  |
| Esquema 6. Rotâmeros da N-metildecanamida                          | 36  |
| Esquema 7. Fragmentos da N-isopropildecanamida – CG-EM             | 39  |
| Esquema 8. Fragmentos da N-(n-butil)decanamida – CG-EM             | 42  |
| Esquema 9. Fragmentos da N-(2-hidroxietil)decanamida – CG-EM       | 44  |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Dose Letal de algumas Isobutilamidas em <i>Aedes aegypti</i> | 17 |
| Tabela 2. Absorções no IV para Decanamida                              | 29 |
| Tabela 3. Absorções no IV para N-metildecanamida                       | 33 |
| Tabela 4. Absorções no IV para N-isopropildecanamida                   | 38 |
| Tabela 5. Absorções no IV para N-(n-butil)decanamida                   | 41 |
| Tabela 6. Absorções no IV para N-(2-hidroxietil)decanamida             | 44 |
| Tabela 7. Absorções no IV para N-(2-p-hidroxifeniletíl)decanamida      | 47 |
| Tabela 8. DL <sub>50</sub> das alquilamidas sintetizadas               | 50 |

## LISTA DE GRÁFICOS

|  |    |
|--|----|
| Gráfico 1. Mortalidade X Concentrações da Decanamida                         | 51 |
| Gráfico 2. Mortalidade X Concentrações da N-metildecanamida                  | 51 |
| Gráfico 3. Mortalidade X Concentrações da N-isopropildecanamida              | 52 |
| Gráfico 4. Mortalidade X Concentrações da N-(n-butil)decanamida              | 52 |
| Gráfico 5. Mortalidade X Concentrações da N-(2-hidroxietil)decanamida        | 53 |
| Gráfico 6. Mortalidade X Concentrações da N-(2-p-hidroxifeniletíl)decanamida | 53 |

## **1. INTRODUÇÃO**

O mosquito *Aedes aegypti* possui grande importância na saúde pública por ser transmissor de doenças como a dengue e a febre amarela.

As doenças transmitidas por vetores representam um desafio para a saúde pública. Parte deste desafio consiste em identificar novos patógenos e vetores, entender a dinâmica de transmissão e examinar os fatores responsáveis por sua disseminação (Winch, 1998).

Os mosquitos, em geral, são vetores de uma ampla variedade de doenças infecciosas que acometem o homem e os animais. No final do século passado os mosquitos foram reconhecidos como vetores de inúmeras doenças infecciosas tais como malária, filariose, febre amarela, dengue e uma série de outras doenças causada por vírus presentes em grande escala na América Latina e África (Matheson, 1932; Gwards e Collins, 1996). Além disso, os patógenos responsáveis pelas mais importantes causas de morbidade e mortalidade, no passado e presente, são transmitidas por mosquitos.

Devido a estas adversidades, os mosquitos, dentre todos os grupos de insetos hematófagos, são os que apresentam importância fundamental no campo da saúde pública (Gwards e Collins, 1996).

Os métodos convencionais de controle de insetos empregam produtos químicos sintéticos usados em grande escala, como os Organoclorados e os Organofosforados, o que tem provocado resistência das populações de insetos (Flores, 2004).

A utilização de pesticidas Organoclorados e os Organofosforados tem originado conseqüências negativas, como o desaparecimento de algumas espécies de insetos úteis e, conseqüentemente, aparição de novas pragas. Além disso, muitas espécies de insetos tornaram-se resistente a certos inseticidas, o que levou à busca de novos produtos de maior seletividade (Senent, 1979).

Embora o controle químico de pragas tenha reduzido o índice de doenças para homens e animais, agentes químicos podem permanecer ativos no meio ambiente por longos períodos, afetando os ecossistemas. Por exemplo, os organoclorados, que devido sua estabilidade química confere

prolongada persistência na natureza. Os efeitos desses agentes ao longo do tempo representam um grande risco para a saúde pública, sendo necessário o monitoramento e a vigilância desses produtos em águas, solos, alimentos e ar (Flores, 2004).

Na segunda metade da década de 60, muitos países trataram de intensificar as pesquisas relativas ao assunto e, ao mesmo tempo, tomaram medidas legais, restringindo ou proibindo seu emprego (Flores, 2004).

O problema da contaminação por organoclorados tem se agravado e adquirido proporções dramáticas, tanto pela sua intensificação quanto pela sua extensão geográfica. Outrora, as zonas contaminadas eram muito reduzidas. Atualmente tendem a cobrir o planeta inteiro e podemos encontrar DDT (diclorodifeniltricloroetano) até na neve do Alasca (Yokomiza, 2001).

Como os compostos organoclorados são muito lipossolúveis e se acumulam nas gorduras dos organismos, eles percorrem rapidamente a cadeia alimentar, com resultados desastrosos para espécies, incluindo o homem, que ocupam o topo desta cadeia (Matuo, 1990).

Os inseticidas do grupo do DDT agem nos canais de sódio dos insetos, mantendo-os abertos por um período mais longo. Com isso, ações repetitivas são desencadeadas, uma vez que ocorre transmissão contínua do impulso nervoso. Os insetos eventualmente morrem devido à hiperexcitação (Eto, 1990; Guedes, 1999).

No homem, os Organoclorados atuam basicamente no sistema nervoso central e no sistema de defesa do organismo. Os Organoclorados causam sérias lesões hepáticas e renais. Alguns produtos desse grupo lesam o cérebro, outros os músculos do coração, a medula óssea, o córtex da supra-renal, o DNA etc. Segundo alguns autores o DDT estimula a atividade estrogênica, aumentando a concentração de testosterona, propiciando a puberdade precoce. Alguns estudos têm evidenciado a atividade imunossupressora de certos produtos desse grupo e as alterações na conduta dos indivíduos (Flores, 2004).

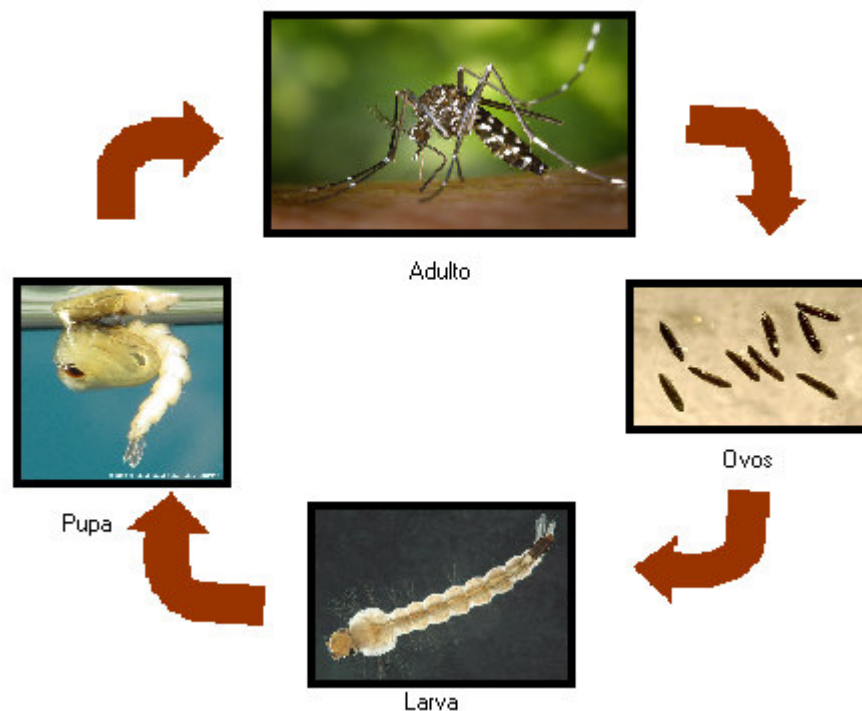
Devido à necessidade de controle dos inseticidas permanentes, e também das doenças transmitidas por insetos vetores, muitos esforços têm se focado no estudo de extratos de plantas e ou substâncias sintéticas com potencial de agentes pesticidas comerciais. (Consoli, 1997)

## 1.1 - Classificação taxonômica e características gerais dos mosquitos

Os mosquitos são insetos que pertencem à ordem Diptera (composta de 85.000 espécies), família Culicidae (composta de 3200 espécies) que é subdividida em três subfamílias: Anophelinae, Culicinae e Toxorhynchitinae (Snodgrass, 1959; Daly, 1998). A família Culicidae é de grande importância para os estudos epidemiológicos e para a medicina preventiva, no campo das endemias parasitárias. Esta família que compreende o gênero *Aedes*, contém cerca de 1.200 espécies de mosquitos (Kettle, 1995)

As espécies pertencentes a este gênero são extremamente abundantes e ocorrem, freqüentemente em vasto número, das regiões polares aos trópicos (Matheson, 1932).

Os mosquitos, em seu ciclo de vida (Figura 1), apresentam quatro estágios de desenvolvimento distintos: ovo, larva, pupa e adulto. Durante o desenvolvimento larval o mosquito passa por 4 estádios ou ínstars. No final de cada estágio a larva troca seu exoesqueleto (muda) e aumenta em tamanho.



**Figura 1.** Ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti*. Fontes: [www.edis.ifas.ufl.edu](http://www.edis.ifas.ufl.edu); [www.hudsonregional.org](http://www.hudsonregional.org); [www.elbaixllobregat.net](http://www.elbaixllobregat.net). (Acesso em 16/10/2007)

As larvas dos mosquitos são sempre aquáticas e possuem aspecto vermiforme, de coloração que varia entre o esbranquiçado, esverdeado, avermelhado ou mesmo enegrecido. A larva do mosquito possui três regiões distintas: cabeça, tórax e abdômen (Consoli & Lourenço, 1997).

O estágio de pupa é relativamente curto (de 2 a 3 dias) e é um estágio de transição, onde o adulto se desenvolve dentro do revestimento da pupa, sem se alimentar. Neste estágio, o corpo apresenta duas regiões: um cefalotórax expandido e um abdômen alongado. As pupas vivem na água até o adulto emergir (Consoli & Lourenço, 1997).

## **1.2 O mosquito *Aedes aegypti***

A espécie *A. aegypti*, preferencialmente se desenvolve em reservatórios artificiais (Matheson, 1932). O mosquito *Aedes aegypti* é provavelmente o mais doméstico de todas as espécies, e é achado somente próximo a habitações humanas e primariamente vive em nossas casas. Ele tem uma distribuição mundial localizando-se principalmente dentro dos limites das latitudes 45°N e 35°S, que compreendem áreas tropicais, além desses limites é de natureza temporária (Miller e Novak, 1985).

Em seu estágio adulto, o mosquito se apresenta de cor rajada, geralmente de corpo escuro com linhas brancas, e um bandeamento branco nos tarsos. Esta espécie pode ser reconhecida pelo seu tórax curvo (Consoli & Lourenço, 1997).

Somente as fêmeas dos mosquitos são hematófagas, tendo em vista que os nutrientes provenientes do sangue são fundamentais para o desenvolvimento dos ovos (Consoli & Lourenço, 1997). As fêmeas do *A. aegypti* possuem hábitos diurnos, preferencialmente ao amanhecer (entre 6:00 e 7:00h) e antes do pôr do sol (entre 17:00 e 18:00h). Porém, podem picar durante o dia todo, buscando refúgio atrás de objetos e móveis. Geralmente entre 50 a 200 ovos são produzidos pela fêmea em 2-3 dias após a ingestão sangüínea (Cobert e Smith, 1974).



As larvas de *A. aegypti* vivem em pequenos corpos d'água temporários e se alimentam de matéria orgânica particulada, composta principalmente de detritos e bactérias (Von Durgern e Briegel, 2001). Estas larvas são também conhecidas como retalhadoras que se alimentam de invertebrados mortos (Merrit, 1992). Vários estudos mostraram que bactérias, fungos e algas são fontes de nutrição importantes para larvas de mosquito em seu ambiente natural (Gimnig, 2002). Muitas espécies de insetos, após a muda, alimentam-se do exoesqueleto descartado, que é rico em quitina, para reciclar seus componentes (Mira, 2000).

### **1.3 O mosquito *Aedes aegypti* e sua importância médica**

Os mosquitos são responsáveis por sérios problemas para a saúde pública e contribuem significativamente para a debilidade e morte de milhares de pessoas em países tropicais e subtropicais, por serem vetores de uma variedade de doenças, incluindo malária, febre amarela, dengue e encefalite. Somente a malária é responsável pela morte de 1,5 a 2,7 milhões de pessoas por ano (Beier, 1998).

Os mosquitos *A. aegypti* e *A. albopictus* são os principais vetores do vírus da dengue e febre amarela (Schoepp, 1990). A dengue é uma doença endêmica no sudoeste da Ásia, ilhas do Pacífico, África e Américas (Figura 2). No Brasil, *A. aegypti* é o único transmissor encontrado tanto para a dengue quanto para a febre amarela urbana (Consoli & Lourenço, 1997).

O vírus da Dengue é um arbovírus do gênero *Flavivírus*, pertencente à família Flaviviridae. São conhecidos quatro sorotipos: 1, 2, 3 e 4, o que dificulta o combate da dengue com vacinas.

O vírus da Dengue persiste na natureza mediante o ciclo de transmissão homem - *Aedes aegypti* - homem. A transmissão se faz pela picada dos mosquitos *Aedes aegypti*, que após um repasto de sangue infectado, está apto a transmitir o vírus. O vírus invade alguma célula (pode ser do fígado ou um glóbulo branco, por exemplo) e dá início a um processo de multiplicação, até

que esta se rompa. A partir daí, outras células são invadidas, até que o sistema imunológico identifique a ação e crie anticorpos. A morte por dengue acontece quando a pessoa sofre uma lesão muito grave no fígado, desidrata ou tem grande queda de pressão arterial ou do número de plaquetas. (<http://www.ufrj.br/institutos/it/de/acidentes/dengue> (acesso em 04/12/2007))

As manifestações da dengue variam de uma síndrome viral, benigna e inespecífica até um quadro grave fatal de doença hemorrágica (Tauil, 2001). O seu espectro clínico é muito amplo, variando de formas assintomáticas ou com poucos sintomas até formas graves e letais. As causas da ocorrência de formas graves ainda não estão plenamente estabelecidas, existindo algumas teorias relacionadas à maior virulência da cepa de vírus infectante, à seqüência de infecções pelos diferentes sorotipos do agente etiológico, a fatores individuais do hospedeiro e a uma combinação de todas as explicações anteriores. Por outro lado, apesar de muito pesquisada, ainda não está disponível uma vacina preventiva eficaz (Miagostovich *et al.* 2003).

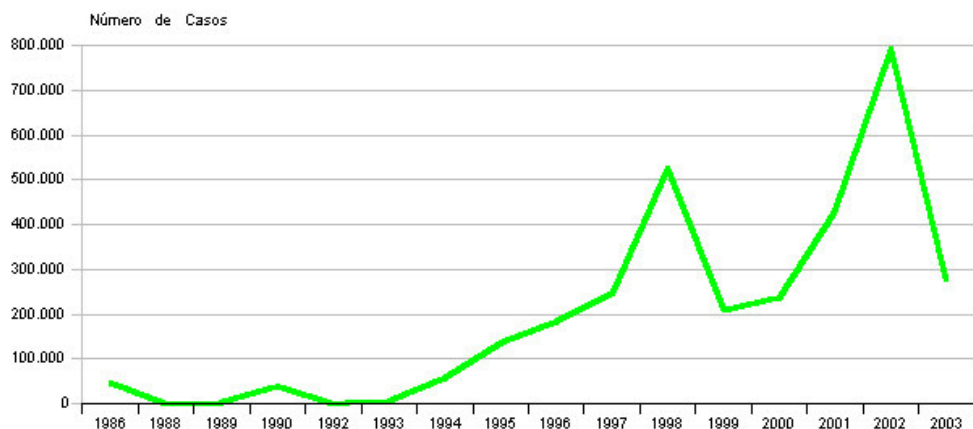


**Figura 2.** Ocorrência da Dengue no mundo. Fonte: [www.iscii.es](http://www.iscii.es) – acesso em 17/10/2007)

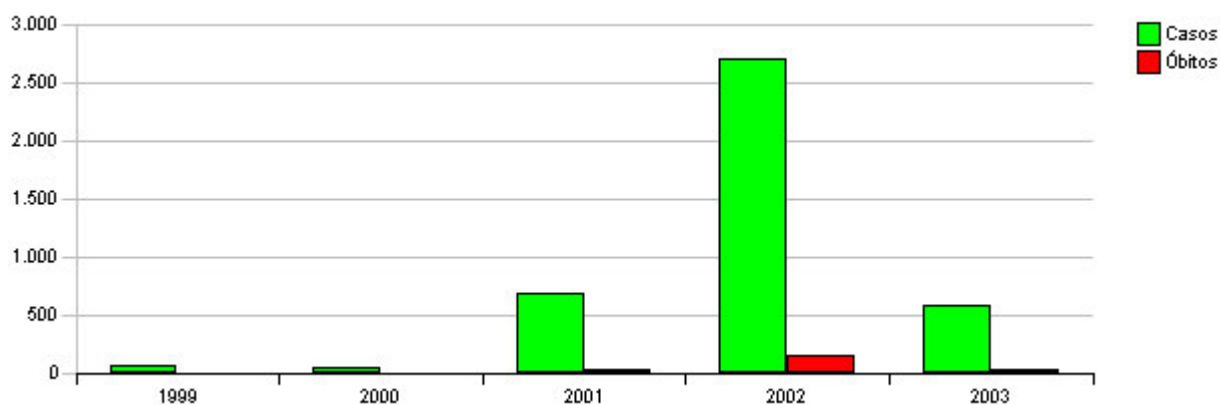
Segundo dados divulgados pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) (2003) e Ministério da Saúde (2002), nos primeiros quatro meses do ano de 2003 o Brasil registrou 84 mortes causadas por dengue. No total, foram registrados 279.124 mil casos de dengue no ano, sendo que 578 pacientes tiveram o tipo mais grave da doença: a dengue hemorrágica, com 38 óbitos. Em 2002 foram relatados 794.013 mil casos de dengue, com 2.707 sendo dengue hemorrágico, com 150 mortes. De acordo com a FUNASA, os anos onde houve a maior incidência da doença foram em 1998 e 2002 (Figura 3). Muitos desses casos são de dengue hemorrágico (Figura 4).

Nas regiões Sudeste e Nordeste foram notificados os maiores números de casos de dengue ([http://sis.funasa.gov.br/dw/dm01/menu\\_p/0201.htm](http://sis.funasa.gov.br/dw/dm01/menu_p/0201.htm) acesso em 05/11/2007).

No Brasil, as condições sócio-ambientais favoráveis à proliferação do *A. aegypti* possibilitaram a dispersão do vetor, desde a sua reintrodução em 1976, bem como o avanço da doença. Essa reinvasão não pode ser controlada com os métodos tradicionalmente empregados (controle químico) no combate às doenças transmitidas por vetores em nosso país e no continente. Estes programas mostraram-se incapazes de conter um vetor com altíssima capacidade de adaptação ao novo ambiente criado pela urbanização acelerada e pelos novos hábitos da população (Ministério da Saúde, 2007)



**Figura 3.** Casos de dengue ao longo dos anos. Fonte: CENEPI - FUNASA/MS [www.funasa.gov.br](http://www.funasa.gov.br) (acesso em 05/11/2007)



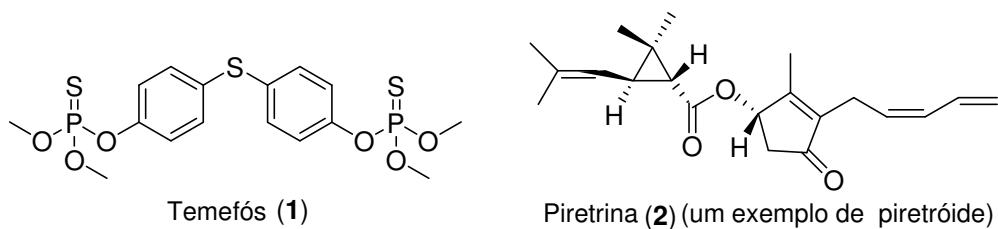
**Figura 4.** Casos e óbitos de dengue hemorrágica registrada nos últimos anos. Fonte: CENEPI - FUNASA/MS - [www.funasa.gov.br](http://www.funasa.gov.br) (acesso e 05/11/2007)

O *Aedes aegypti* também age como vetor de um outro arbovírus do gênero *Flavivírus*, responsável pela febre amarela na América Central e do Sul e no oeste da África (Maillard *et al.*, 1993). Esta doença pode ser classificada epidemiologicamente de duas formas: febre amarela silvestre e febre amarela urbana (Consoli & Lourenço, 1997; Nasci e Miller, 1996). A forma silvestre é veiculada na floresta por mosquitos silvestres, que picam animais susceptíveis ao vírus, especialmente macacos. Por sua vez, a forma urbana é veiculada dentro das cidades e é transmitida entre os seres humanos (Consoli & Lourenço, 1997).

O mosquito *Aedes aegypti*, que havia sido erradicado em vários países do continente americano nas décadas de 50 e 60, ressurgiu na década de 70 por falhas na vigilância epidemiológica e pelas mudanças sociais e ambientais propiciadas pela urbanização acelerada da época (Tauil, 2002). Este vetor agora está sendo encontrado em todas as partes do Brasil, sua distribuição e abundância na natureza são fortemente influenciadas pela presença do homem e pelo nível de pobreza da população. O desmatamento crescente, principalmente para uso agrícola, diminui os habitats rurais do mosquito levando a sua migração para centros urbanos. (Mendonça, 2005).

## 1.4 Controle dos insetos vetores

No Brasil, desde 1967 até recentemente, os programas de Saúde Pública usaram exclusivamente inseticidas Organofosforados para o controle de *A. aegypti* (Ministério da Saúde, 1968; Lima, 2003). Em 1999, a resistência do mosquito a este grupo de inseticidas começou a ser monitorada em vários municípios, em um programa coordenado pela FUNASA. Foi comprovada a resistência ao Temefós (Figura 5), único larvicida usado até 2000 contra *Aedes* (FUNASA 2003; Lima et. al 2003), este larvicida age interrompendo a função do sistema nervoso da larva. Esta resistência do inseticida Temefós começou a orientar a definição de novas estratégias de controle do vetor. Como alternativa, além do uso de piretróides (Figura 5) no controle de adultos, algumas formulações do biolarvicida *Bti* (*Bacillus thuringiensis israelensis*) têm sido aplicadas em grande escala em regiões onde se detectou resistência ao temefós. O *Bti*, que ainda está sendo utilizado em grande escala, libera uma proteína cristalina que se liga a receptores do intestino médio da larva do mosquito danificando o revestimento do intestino e conseqüentemente o inseto morre (Bravo, 2007). Estes receptores intestinais são específicos para o mosquito e não são encontrados em mamíferos (MMCA, 2002).



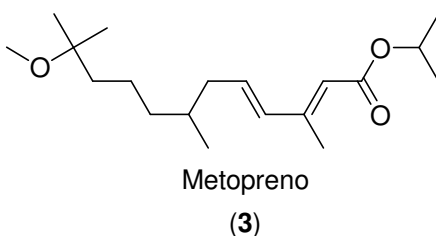
**Figura 5.** Estruturas de alguns inseticidas utilizados no combate a o *A.aegypti*

Experiências têm mostrado que inseticidas aéreos usados para erradicação desse mosquito não são eficientes, já que ele é altamente adaptado a ambientes urbanos e muitos adultos ficam escondidos em lugares que não são atingidos pelo inseticida. O único caminho bem sucedido para a redução da densidade de mosquitos é atacando o local de criação das larvas

de forma sistemática através de larvicidas (Ciccia, 2000).

A pressão seletiva dos inseticidas convencionais vem aumentando as populações de mosquitos resistentes, crescendo a demanda por novos produtos que sejam seguros para o meio ambiente, específicos para a espécie que se deseja controlar e, também, degradáveis (Carlini, 2002).

Existem dois larvicidas efetivos no mercado, o Metopreno (Figura 6), que é um análogo do hormônio juvenil, interferindo com o desenvolvimento larval, e o *Bti*. Contudo, as formulações de *Bti* e de Metopreno disponíveis para uso no controle de *Aedes*, além de terem custo elevado, apresentam baixo poder residual em nossas condições climáticas (Valle, 2005). Sendo assim, estudos que objetivem o desenvolvimento de alternativas eficientes de controle são importantes.



**Figura 6.** Estrutura de um inseticida análogo de hormônio juvenil

### 1.5 Utilização de produtos naturais como inseticida

A evolução tem equipado as plantas com uma variedade de substâncias que promovem a sua defesa contra insetos predadores sendo conhecidas, mais de 2000 espécies de plantas que possuem propriedades inseticidas entre as quais podem citar-se as mais conhecidas: alho (*Allium sativum*), fruta do conde (*Annona squamosa*), mamona (*Ricinus cummunis*), louro (*Laurus nobilis*), coentro (*Coriandrum sativum*), arruda (*Ruta graveolens*), cravo-de-defuntos (*Tagetes sp*), urtiga (*Urtica urens*), erva-de-santa-maria (*Chenopodium ambrosioides*); quebra-pedra (*Euphorbia prostata*), hortelã (*Mentha piperita*), e ainda os atrativos/repelentes tayuiá (*Cayaponia tayuya*) e

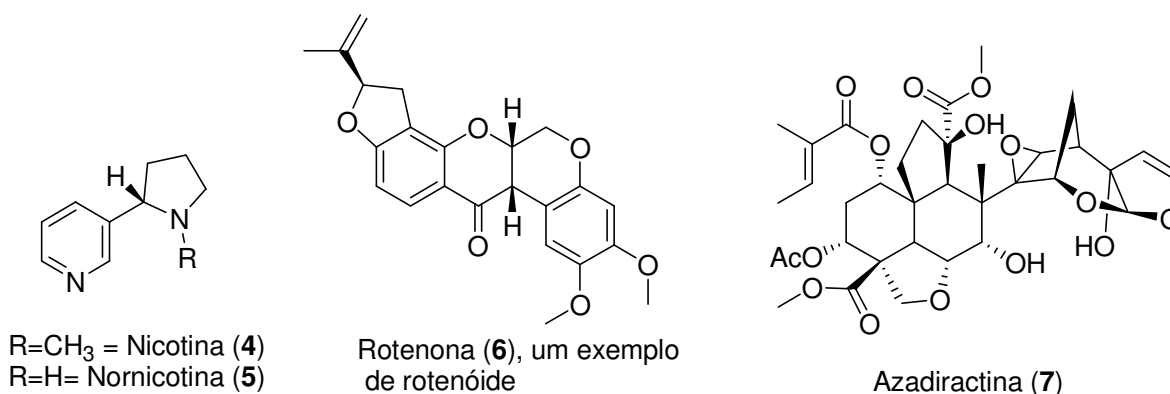
eucalipto (*Eucalyptus spp*), além de muitas outras mais (Roel, 2001).

Plantas e insetos são organismos intimamente associados. Os insetos beneficiam as plantas promovendo sua defesa e polinização, enquanto as plantas oferecem aos insetos abrigo, sítios de ovoposição e alimento, necessários para a proliferação dos mesmos (Panda e Khush, 1995). Entretanto, dependendo da intensidade do ataque dos insetos, este pode ser extremamente danoso para as plantas, levando inclusive à morte do vegetal.

Para minimizar os ataques, as plantas desenvolveram diferentes mecanismos de defesas, que incluem barreiras químicas e físicas, como a indução de proteínas de defesa (Haruta, 2001), voláteis que atraem predadores de insetos herbívoros (Birkett, 2000) e metabólitos especiais (Kliebenstein, 2001).

Os estudos referentes às defesas contra herbivoria têm sido freqüentemente, direcionados para os metabólitos especiais, ao invés das proteínas. Isto, talvez seja, devido à sua grande diversidade estrutural e, geralmente, uma maior atividade biológica (Duffey e Stout, 1996).

As principais plantas das quais são obtidas substâncias com atividade inseticida pertencem aos gêneros: *Chrysanthemum* (Asteraceae), produtora de piretrina (2, Figura 5, pág 9); *Nicotiana* (Solanaceae), produtoras de nicotina (4) e nornicotina (5); *Derris*, *Lonchocarpus*, *Tephrosia* e *Mundulea* (Leguminosae), produtoras de rotenóides (6); e *Azadirachita* (Meliaceae), produtoras de azadiractina (7, Figura 7)(Vieira, 1999).

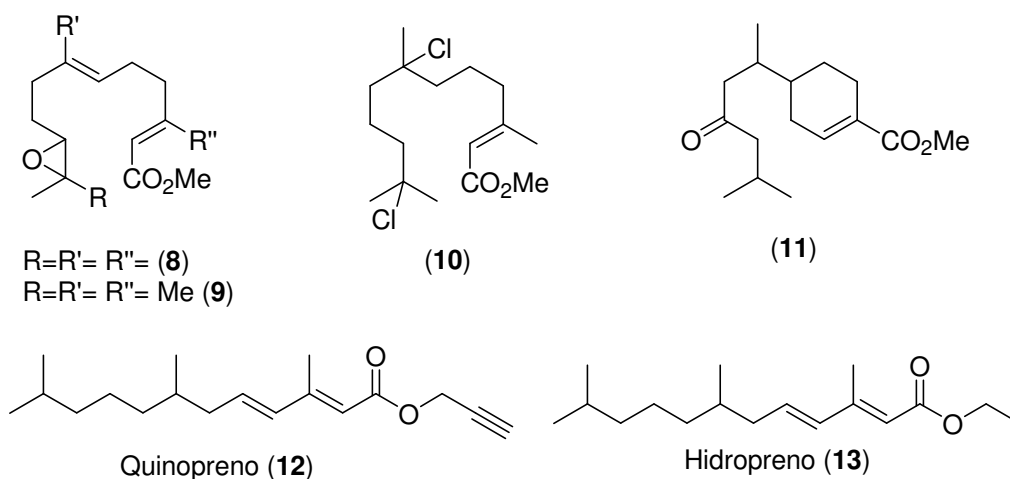


**Figura 7.** Estrutura de alguns compostos com atividade inseticida.

Produtos naturais de origem animal também têm sido investigados para o controle de pragas. Uma estratégia de controle é empregar os próprios hormônios endócrinos como inseticidas. Uma grande vantagem da utilização desses hormônios, é que dificilmente os insetos vão criar resistência contra o seu próprio hormônio.

Como exemplo desses hormônios pode ser citado o hormônio juvenil, que todos os insetos secreta em certo estágio de vida regulando o crescimento e metamorfose de larva, pupa e adulto. Em estudos realizados com mariposa *Hyalophora cecropia* foram identificados dois hormônios juvenis **8** e **9** (Figura 8) (Williams, 1967).

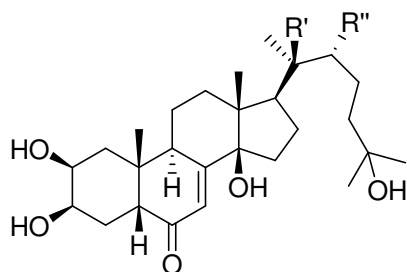
Análogos estruturais dos hormônios juvenis **8** e **9**, também demonstraram as mesmas propriedades, como exemplos podem ser citados o análogo sintético **10** e os terpenos presentes do bálsamo de abeto: terpeno **11**, metropeno (**3**, Figura 6, pág. 10), quinopreno (**12**) e hidropreno (**13**) (Figura 8) (Williams, 1967). Essas substâncias são chamadas de hormônios juvenóides.



**Figura 8.** Estruturas de hormônios juvenóides.



Outro hormônio endócrino que atua no desenvolvimento dos insetos, é o hormônio ecdisônico (Figura 9). Ao contrário do hormônio juvenil, ele acelera o desenvolvimento e metamorfose dos insetos (Bravo,2007)



$\alpha$ -Ecdisona R'=H R'' =OH (14)

$\beta$ -Ecdisona R'=R'' = OH (15)

**Figura 9.** Estruturas de Hormônios ecdisônicos.

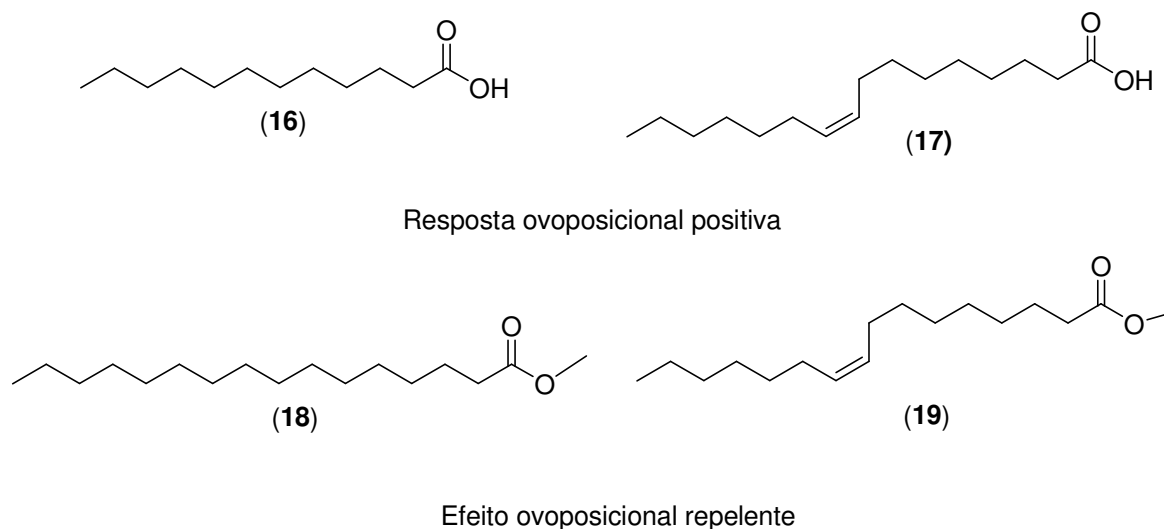
Os insetos estão entre os seres vivos que mais utilizam os odores para desempenhar suas atividades durante sua existência. Devido a isso, outra ferramenta utilizada na vigilância e controle de insetos é a armadilha de ovoposição para a captura de mosquitos adultos, específica para a captura de fêmeas grávidas. Essa armadilha possui um atraente sintético, que capturam as fêmeas em busca de um sítio de ovoposição (Bravo,2007).

Esses atraentes que mediam a comunicação química nos insetos são denominados semioquímicos (feromônios, cairomônios, sinomônios, alomônios e apneumônios). Os semioquímicos são capazes de modificar o comportamento dos insetos, dependendo do estado fisiológico destes. Quando usados como atraentes são capazes de atrair insetos em armadilhas ou mantê-los em áreas confinadas (Roque, 2007).

A possibilidade de utilizar semioquímicos como método alternativo no monitoramento de mosquitos para substituir os métodos convencionais esta sendo avaliada, uma vez que estas substâncias são facilmente degradáveis no meio ambiente (Roque, 2007).

Kumaran e colaboradores (2006) relataram o efeito de semioquímicos presentes no ovo de *Aedes Aegypti* sobre o comportamento ovoposicional das fêmeas do mosquito. As substâncias presentes no extrato metanólico dos ovos de *A. aegypti* foram identificados por CG-EM.

As fêmeas grávidas foram sensíveis a todas as substâncias identificadas, sendo que os ácidos dodecanóico (**16**) e (*Z*)-hexadec-9-enóico (**17**) demonstraram resposta ovoposicional positiva significantes, em diferentes concentrações. Já os ésteres, tais como hexadecanoato de metila (**18**), (*Z*)-hexadecanoato de metila (**19**) apresentaram efeito ovoposicional deterrente/repelente. (Kumaram, 2006).



**Figura 10** - de semioquímicos presentes no ovo de *A. Aegypti*

## 1.6 Alquilamidas

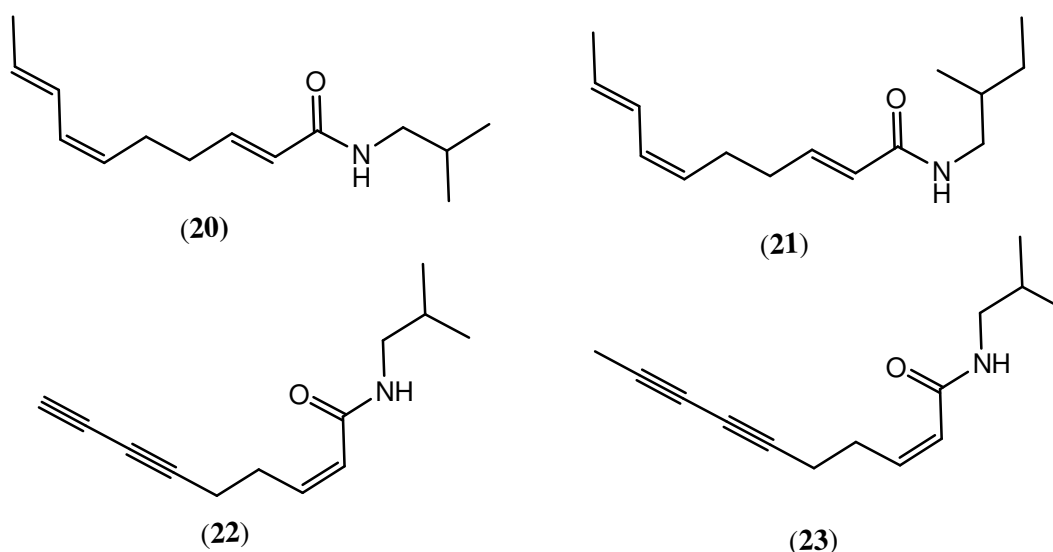
Uma das classes de substâncias que apresentam propriedades inseticidas, bactericidas, antifúngica são as alquilamidas. No reino vegetal são encontradas em mais de dez famílias, tais como Aristolochiaceae, Poaceae, Rutaceae, Solanaceae, Asteraceae, Piperaceae, entre outras (Chavez, 2004).

A primeira espécie onde se identificou uma alquilamida olefínica foi à *Heliopsis chilmecalt*, onde a amida foi denominada erradamente como de afinina achando que a planta era a *Erigeon affinis*. A afinina é a alquilamida responsável pelos principais efeitos biológicos observados na raiz de H. Chimecalt, entre outros, como atividade anestésica local, aromatizante, inseticida, bactericida, antifúngica, tratamento de herpes e de parasitas intestinais (Molina-Torres, 2001).

Devido a sua propriedade inseticida, a espécie (*Heliopsis chilmecalt*) quase foi extinta durante a segunda guerra mundial, para satisfazer a demanda requerida pelas tropas norte americanas. Ao observar essa propriedade, o departamento de agricultura americano decidiu fazer uma exploração em busca de outra espécie do mesmo gênero, com metabólicos similares a afinina. Foi encontrada uma amida alifática acetilênica, composto com atividade inseticida que foi denominado de *H. scabra*. Lamentavelmente este composto mostrou ser altamente tóxico em mamíferos. Desde então, deu-se pouca atenção a esta espécie para tal finalidade (Molina-Torres, 2004).

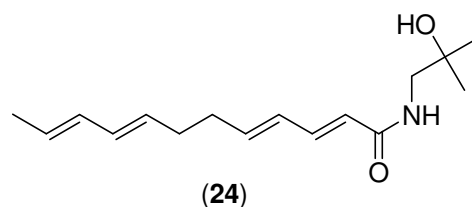
Muitas plantas contendo alquilamidas têm sido muito utilizadas na medicina tradicional. Como exemplo, pode ser citado a espécie *Spilanthes oleracea*, planta típica da região Amazônica conhecida como jambu. A medicina tradicional recomenda suas folhas e flores na elaboração de infusões no tratamento de malária, anemia, dispepsia, afecções da boca (dor de dente) e da garganta, contra escorbuto, e também como antibiótico e anestésico. Além disso, o jambú também é utilizado na culinária amazônica no preparo de pratos típicos, como: “pato no tucupi” e “tacacá”.

Estudos fitoquímicos realizados em *Spilanthes oleracea* demonstraram a presença de uma série de alquilamidas tais com: spilantol, também conhecida por afinina (N-isobutil-2E,6Z,8E-decatrienamida (**20**)), N-(2-metilbutil)-2E,6Z,8E-decatrienamida (**21**), N-isobutil-2Z-nonen-6,8-diinamida (**22**) e N-isobutil-2Z-decen-6,8-diinamida (**23**) (Figura 11) (Greger et al, 1985).



**Figura 11.** Alquilamidas isoladas de *Spilanthes oleracea*

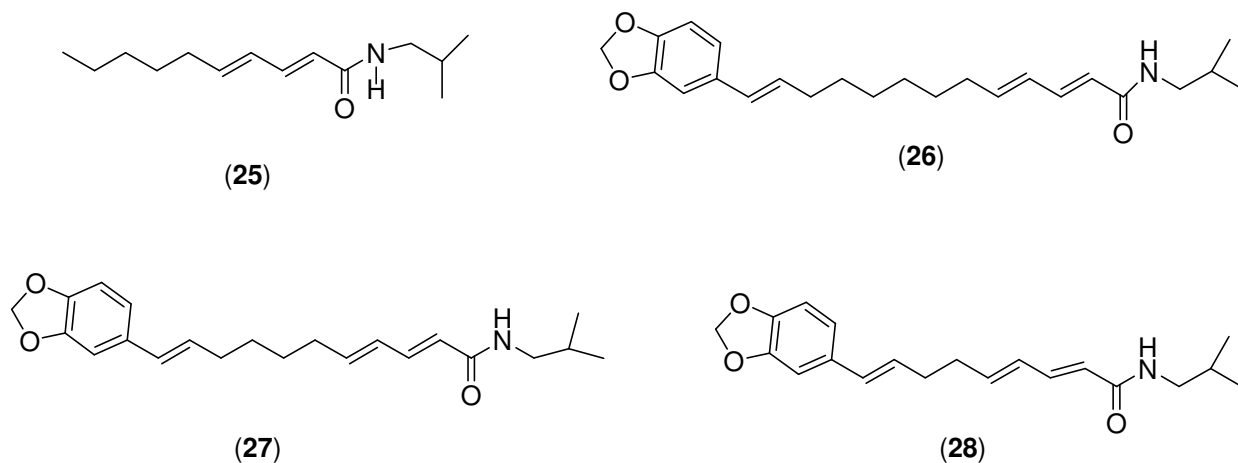
Após a afinina, uma das amidas isoladas foi a sanshoamida (**24**, Figura 12), obtida da pimenta japonesa, *Zanthoxylum piperitu*. Essa alquilamida demonstrou propriedades inseticidas e antibacteriana. Foi também observada que esta amida apresenta estímulo nas fibras nervosas da boca (Molina-Torres, 2001).



**Figura 12.** Estrutura da sanshoamida

Estudos realizados por Park e colaboradores (2002) mostraram que as

amidas (Figura 13) isoladas da *Piper nigrum* (Piperaceae) apresentam uma forte toxicidade frente a larvas do mosquito *A. Aegypti*. Na tabela 1, é apresentado as doses letais suficiente para matar 50% das larvas (DL<sub>50</sub>). Das amidas avaliadas pelos autores a retrofractamida A (**28**) foi a mais ativa.



**Figura 13.** Isobutilamidas isoladas da *Piper Nigrum*. Pelitorina (**25**), Guinensina (**26**), piperocida (**27**), retrofractamida A (**28**).

**Tabela 1- Dose letal das isobutilamidas em *A. Aegypti***

| Compostos       | DL <sub>50</sub> (ppm) |
|-----------------|------------------------|
| Pelitorina      | 0,92                   |
| Guinensina      | 0,89                   |
| Piperocida      | 0,10                   |
| Retrofractamida | 0,039                  |

Silva e colaboradores (2007), realizaram um estudo da influência da

cadeia principal em amidas primárias e N-metil amidas derivadas de ácidos graxos (C12 – C18) frente a larvas do mosquito *Aedes aegypti*.

A suscetibilidade das larvas do mosquito frente aos compostos amídicos foi eficiente e pode-se observar que o aumento gradativo da cadeia principal promoveu um decaimento na atividade larvicida (100 ppm, C12 = 83% de mortalidade – C18= 0,5% de mortalidade). O grupo relacionou isso ao fato das amidas se tornarem mais hidrofóbicas com o aumento da cadeia principal, dificultando o modo de ação ao nível celular das larvas e também a diminuição da solubilidade dessas amidas em meio aquoso.

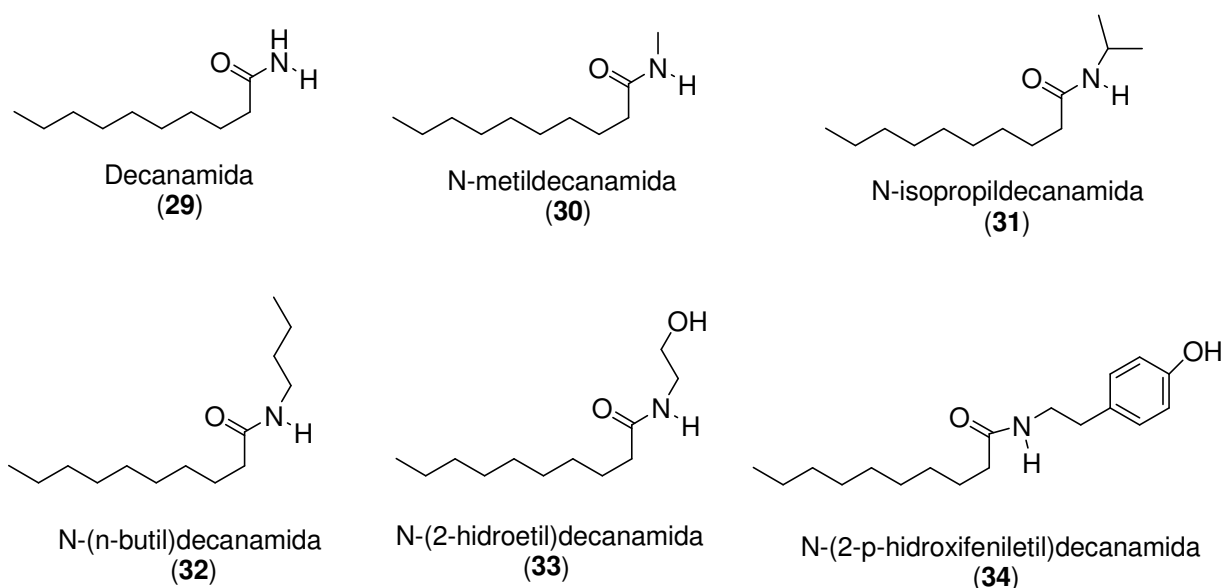
O grupo de pesquisadores chegaram à conclusão que existe uma dependência entre a atividade biológica e o tamanho da cadeia principal das amidas e a importância do parâmetro lipofílico também deve ser evidenciada (Silva, 2007).

Estes trabalhos realizados por Park (2002) e Silva (2007) demonstram que as amidas são substâncias com potencial de agentes comerciais no controle de mosquitos.

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivos Específicos:

Devido ao potencial larvicida das alquilamidas, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar uma série de alquilamidas (figura14) a partir do ácido decanóico, verificar suas toxidades frente à larva do mosquito *Aedes aegypti* e realizar uma comparação de estrutura e atividade das substâncias.



**Figura 14.** Alquilamidas sintetizadas

### 2.2. Objetivos Gerais:

Aprendizado de pesquisa bibliográfica, trabalho em laboratório, e uso de equipamentos básicos de laboratório.

Adaptação da metodologia descrita na literatura para situações concretas encontradas no laboratório.

Aprendizado de técnicas de síntese orgânica e de técnicas usuais de purificação e identificação de substâncias orgânicas.

### **3. Metodologia e estratégia de ação**

#### **3.1. Solventes e reagentes**

Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros e ou indicados pelos fabricantes, para uso em síntese orgânica. Sempre que necessário os reagentes e solventes foram submetidos aos métodos gerais de purificação, descritos na literatura.

#### **3.2. Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/MS)**

As análises por CG/MS foram realizadas em cromatógrafo acoplado a um detector de massas. Os espectros de massa foram obtidos em aparelho SHIMADZU modelo QP 5050 A operando a 70 eV. A coluna capilar utilizada foi DB-5 (30 m, 0.25 nm), a temperatura utilizada foi 15 °C min<sup>-1</sup> para 100 a 280 °C . A temperatura do injetor foi de 280 °C.

O cromatógrafo é equipado com um injetor tipo split/ splitless e com coluna capilar de sílica fundida e cuja fase fixa consiste de 5% de fenil e 95% metil polisiloxano. O volume injetado das amostras, adequadamente diluídas foi 1 µL. Hélio de alta pureza foi empregado como gás de arraste.

#### **3.3. Cromatografia em camada fina (CCF)**

As cromatografias em camada fina (CCF) foram realizadas utilizando solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade, utilizando cromatofolhas de sílica (gel 60 F<sub>254</sub>) sobre alumínio (Merck) com espessura de 0,2 mm. As substâncias foram detectadas por irradiação com luz ultravioleta (UV) no comprimento de onda de 254 nm à 365 nm , e pelo tratamento com solução diluída de ácido sulfúrico e vanilina, todas seguidas de aquecimento.



### 3.4. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Todos os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos em espectrômetro Jeol Eclipse, do Laboratório de Ciências Químicas da UENF, operando com uma radiofrequência de 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ . O deslocamento químico foi referido em partes por milhão (ppm).

O solvente utilizado para diluição das amostras na obtenção dos espectros foi clorofórmio deuterado. O sinal de TMS do solvente foi utilizado como referência. Os dados de RMN  $^1\text{H}$  foram relatados com o seguinte formato: multiplicidade, constante de acoplamento ( $J$ ) em Hz, n° de hidrogênio. As seguintes abreviações foram utilizadas para a multiplicidade do spin:

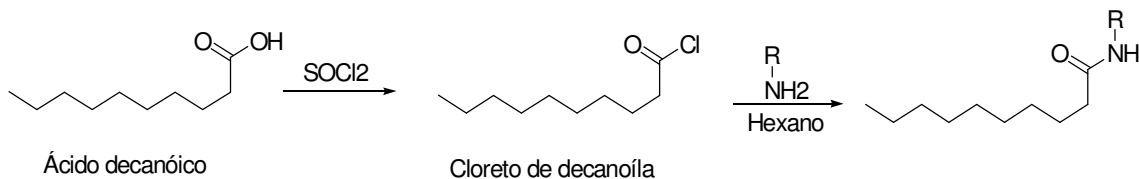
- s. sinal simples
- d. sinal duplo
- t. sinal triplo
- m. sinal múltiplo

### 3.5. I.V.

Os espectros de absorção na região infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro Shimadzu, modelo FT-IR 8300, do Laboratório de Ciências Químicas da UENF. Utilizou-se pastilha de brometo de potássio (KBr) na análise das amostras.

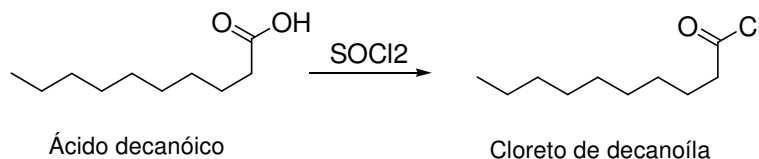
### 3.6. Procedimento geral para a síntese das alquilamidas

Para a síntese das amidas derivadas do ácido decanóico, foi empregada a reação de acilação de aminas com cloreto de acila. O ácido decanóico foi convertido em cloreto de decanoíla para tal finalidade. Todas reações foram conduzidas em um capela de exaustão.



**Esquema 1:** Procedimento geral para as sínteses

#### 3.6.1 Síntese do Cloreto de Decanoíla

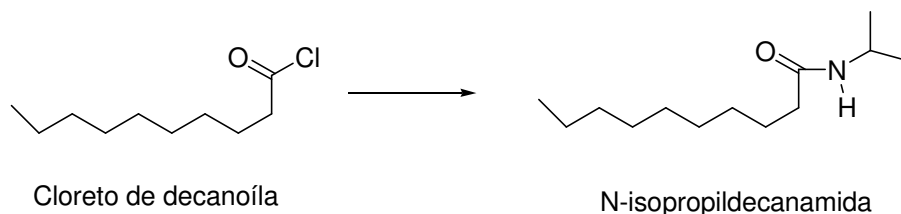


Em um balão de 50 mL, provido de uma barra magnética e um condensador de refluxo foi adicionado 5,0 g de ácido decanóico (29,0 mmol) e 4,0 ml de cloreto de tionila (54,8 mmol). No topo do condensador de refluxo foi adaptado um tubo de secagem contendo cloreto de cálcio anidro.

A mistura reacional foi aquecida a 90°C utilizando um banho de óleo, durante 12 horas. Em seguida, excesso de cloreto de tionila foi removido por evaporação em rota-evaporador e utilizado para a próxima etapa sem prévia purificação.



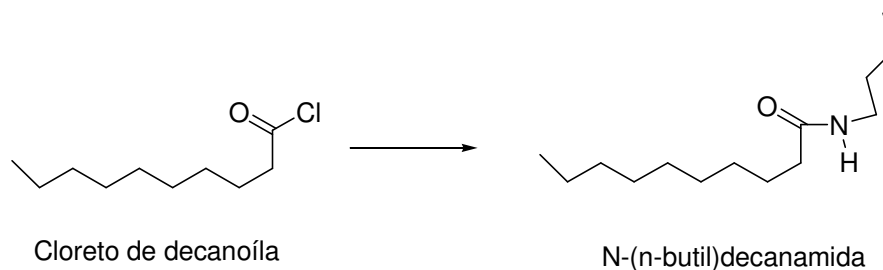
### 3.6.4 Síntese do N-Isopropildecanamida



Em um balão de 50 mL, foram adicionados 5,0 g de cloreto de decanoíla (26,1 mmol) em 20 ml de hexano e 5 ml de solução de isopropilamina (58,7 mmol) em 10 ml de hexano em banho de gelo. A temperatura reacional entre 0° e 5° C durante a adição da amina e depois ficou à temperatura ambiente por 5 horas.

O sal formado foi removido por filtração e lavado com água destilada (2x de 20 ml). Evaporou-se a fase orgânica em rotaevaporador e o sólido resultante foi recristalizado com éter etílico. Obteve-se 5,3 g de um sólido branco com 86% de rendimento.

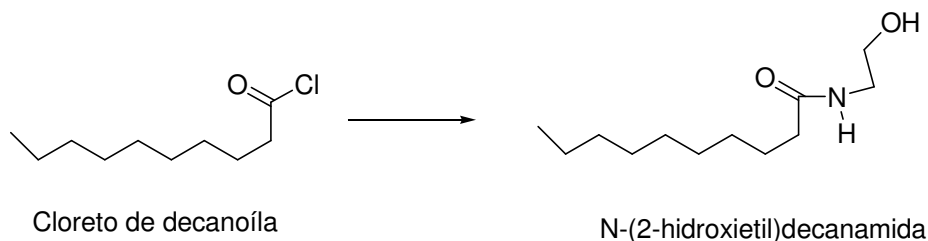
### 3.6.5 Síntese do N-(n-butil)-decanamida



Em um balão de 50 ml, foram adicionados 1,0 g de cloreto de decanoíla (5,24 mmol), 15 ml de hexano e butilamina (841,5 g; 11,5 mmol) em banho de gelo. A temperatura reacional se passou entre 0° e 5° C durante a adição da amina e depois ficou à temperatura ambiente por 30 minutos.

O sal formado foi removido por filtração e lavado com água destilada (2x de 20 ml). Evaporou-se a fase orgânica em rota evaporador e o sólido resultante foi purificado por recristalização com éter etílico. Obteve-se 2,1607g (11,3 mmol) de um sólido branco com 85% de rendimento.

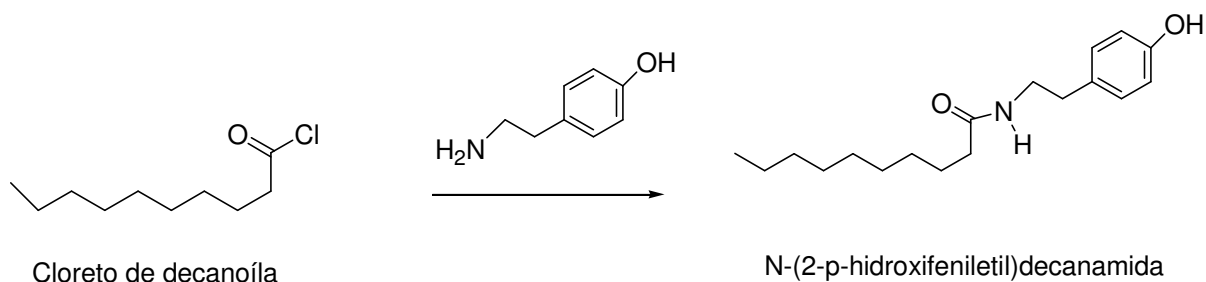
### 3.6.6 Síntese do N-(2-hidroxietil)-decanamida



Em um balão de 50 mL, foram adicionados 1,0 g de cloreto de decanoíla (5,24 mmol), 15 ml de diclorometano e 1,3 ml de 2-hidroxietanoamina (1,31 g; 21,5 mmol) em banho de gelo. A temperatura reacional foi entre 0° e 5° °C durante a adição da amina e depois ficou à temperatura ambiente por 30 minutos.

A fase orgânica foi extraída com diclorometano e o solvente evaporado no rota evaporador, obtendo-se um 0,6241 g de um sólido com 68% de rendimento.

### 3.6.7 Síntese do N-(2-p-hidroxifeniletíl)decanamida



Em um balão de 50 mL, foram adicionados 500 mg de Tiramina (3,65 mmol) em 10 ml de THF e 1,10 g de cloreto de decanoíla (5,77 mmol) em 10 ml de THF em banho de gelo. A temperatura reacional foi entre 0° a 5° C durante a adição da amina e depois ficou à temperatura ambiente por 5 horas. O excesso de THF foi evaporado em um rota evaporador. A fase orgânica foi extraída com 10 ml de água destilada e (2 X 10 ml) acetato de etila, fornecendo um sólido de cor branco.

A substância foi analisada por cromatografia em camada fina, utilizando acetato de etila/hexano 1:5, foi observada a presença da amida e do ácido de partida. A fim de remover este ácido, a reação foi diluída com 40 ml de acetato de etila e a fase orgânica extraída com solução de Carbonato de sódio 20% (10 x 3), obtendo-se um 683,5 mg de um sólido com 64,4 % de rendimento.

#### **4. METODOLOGIA PARA O ENSAIO LARVICIDA**

##### **4.1 Manutenção do mosquito *Aedes aegypti***

Os mosquitos *Aedes aegypti* da linhagem Rockefeller foram obtidos da colônia do Setor de Entomologia do Instituto de Biologia do Exército (IBEX-RJ).

As larvas utilizadas nos experimentos são mantidas no insetário do Laboratório de Biotecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense – UENF, sendo criadas em bandejas com água destilada à temperatura ambiente. A dieta das larvas consiste de ração de camundongo.

Os mosquitos adultos são mantidos à temperatura ambiente em gaiolas umidificadas contendo uma solução de sacarose 10%. A produção de ovos é induzida a partir do oferecimento de sangue de camundongo às fêmeas. Os ovos são depositados em papel filtro umedecido dois dias após a dieta sangüínea. Os ovos são colocados em água destilada para eclosão das larvas.

## 4.2 Preparação das Soluções para os testes

As soluções das alquilamidas foram preparadas utilizando uma solução de dimetilsulfóxido (DMSO) a 1,5 % em água destilada, em quatro concentrações diferentes:

- 2 mg/L = 2 ppm
- 5 mg/L = 5 ppm
- 10 mg/L = 10 ppm
- 20 mg/L = 20 ppm

A primeira solução foi preparada a partir de 5,0 mg das alquilamidas em 50 ml da solução de DMSO 1,5 % e foi utilizada como solução padrão. As concentrações seguintes foram preparadas com as diluições necessárias. Este procedimento foi repetido para todas as seis alquilamidas.

## 4.3 Ensaio de atividade larvicida contra *Aedes aegypti*

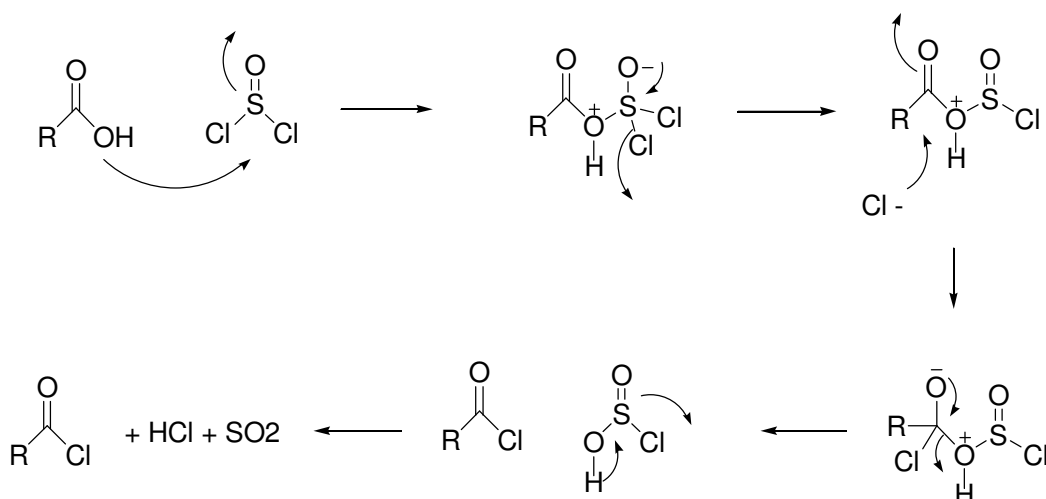
Os testes foram realizados em duplicata para cada concentração feitos em copos plásticos e grupos de 10 larvas do terceiro estágio de desenvolvimento larval foram mantidas em 10 mL de cada solução à temperatura ambiente. A mortalidade larval foi registrada após 12h e 24 h de exposição e foram feitas as médias das duplicatas. Foi feito um grupo controle com a solução preparada para as diluições de DMSO 1,5 %. Os resultados dos experimentos, feitos com as diferentes concentrações, foram analisados pelo método estatístico log-Probit.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 Síntese das alquilamidas

Para as sínteses das alquilamidas foi escolhido o método mais simples e econômico de se produzir amidas, ou seja, acilação de aminas primárias com cloretos acila. Cloreto de acila quando tratado com um nucleófilo apropriado pode ser convertido facilmente em outro derivado do ácido menos reativo, como, por exemplo, a amida. Este método envolve reações de substituição nucleofílica entre a amônia ou a amina e o ácido. Usa-se excesso de amina ou amônia para neutralizar o HCl, que de outra maneira seria liberado.

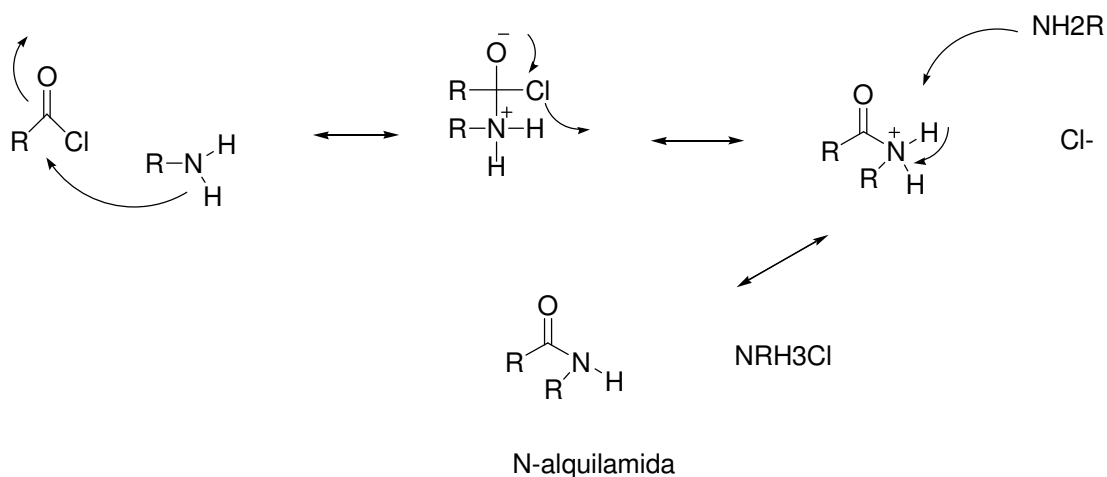
Para a síntese de cloreto de decanoíla, foi realizada a reação do ácido decanoico com o cloreto de tionila, sob refluxo. O mecanismo da reação é descrito no esquema 2.



**Esquema 2.** Mecanismo da reação de formação do cloreto de decanoíla

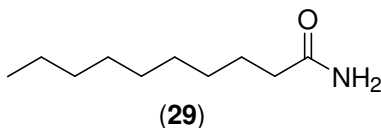


No Esquema 3, é descrito o mecanismo de formação da amida.



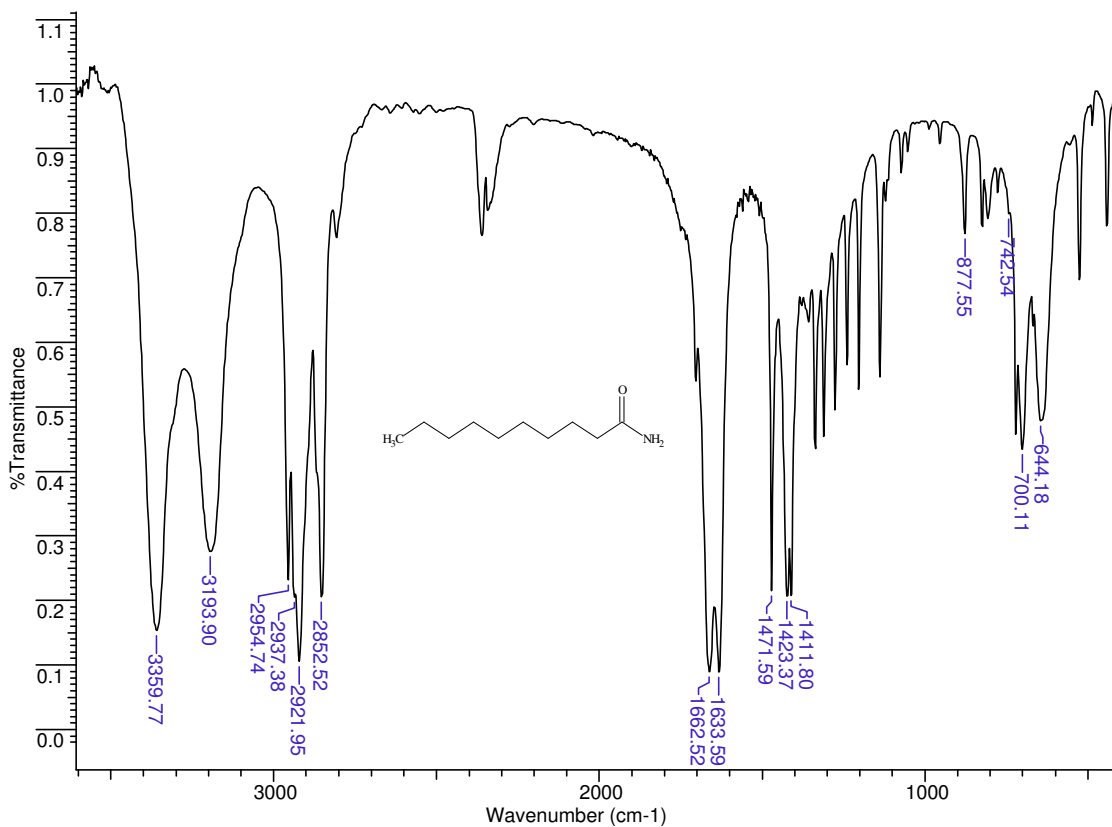
**Esquema 3.** Mecanismo da reação da formação das alquilamidas

### 5.1.1. Síntese da decanamida



A decanamida foi obtida pela reação do cloreto de decanoíla com solução aquosa de hidróxido de amônia a 30%. O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 80 %. O produto foi caracterizado por IV CG-EM, e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

O espectro na região do IV (Figura 15, Tabela 2 pág 29) apresentou absorções típica de amidas, banda de Amida I em  $1.662\text{ cm}^{-1}$ , banda de Amida II em  $1.633\text{ cm}^{-1}$ , além da deformação angular de  $\text{NH}_2$  em  $3.359\text{ cm}^{-1}$  e  $3.193\text{ cm}^{-1}$ . Em amidas primárias, pode-se observar duas bandas acopladas de deformação axial N-H. A absorção em  $1.662$ , correspondente ao  $\text{C}=\text{O}$ , que aparece com comprimento de onda maior que a carbonila normal, devido ao efeito de ressonância, chamada de banda de amida I. Em análises feitas com pastilhas de KBr, esta absorção aparece entre  $1.620$  a  $1.655$ , diferente de análises realizadas em células (Silverstein & Webster, 2000).



**Figura 15.** Espectro de absorção no IV da Decanamida

**Tabela 2.** Absorções no IV para decanamida

| NÚMERO DE ONDA<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | LIGAÇÃO                                  | TIPO DE<br>DEFORMAÇÃO |
|--|--|-----------------------|
| 3.359                                  | N-H de $\text{NH}_2$                     | Axial assimétrica     |
| 3.193                                  | N-H de $\text{NH}_2$                     | Axial simétrica       |
| 2.954                                  | C-H de $\text{CH}_3$ alifático           | Axial                 |
| 2.921                                  | C-H de $\text{CH}_2$                     | Axial                 |
| 2.852                                  | C-H de $\text{CH}_2$                     | Axial                 |
| 1.662                                  | C=O (banda de amida I)                   | Axial                 |
| 1.633                                  | N-H de $\text{NH}_2$ (banda de amida II) | Angular               |
| 1.423                                  | C-N                                      | Axial assimétrica     |
| 1.411                                  | C-N                                      | Axial simétrica       |
| 742                                    | C-H                                      | Angular assimétrica   |
| 700                                    | N-H                                      | Angular simétrica     |

A análise por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas apresentou um cromatograma com um único sinal com tempo de retenção de 9,306 min (Figura 16).

O espectro de massas apresentou entre outros sinais o íon molecular à  $m/z$  171  $[M]^+$  confirmando a massa calculada para o composto de fórmula  $C_{10}H_{21}NO$ . O fragmento a  $m/z$  59 corresponde ao pico base e é devido ao rearranjo do tipo McLafferty (Esquema 4).

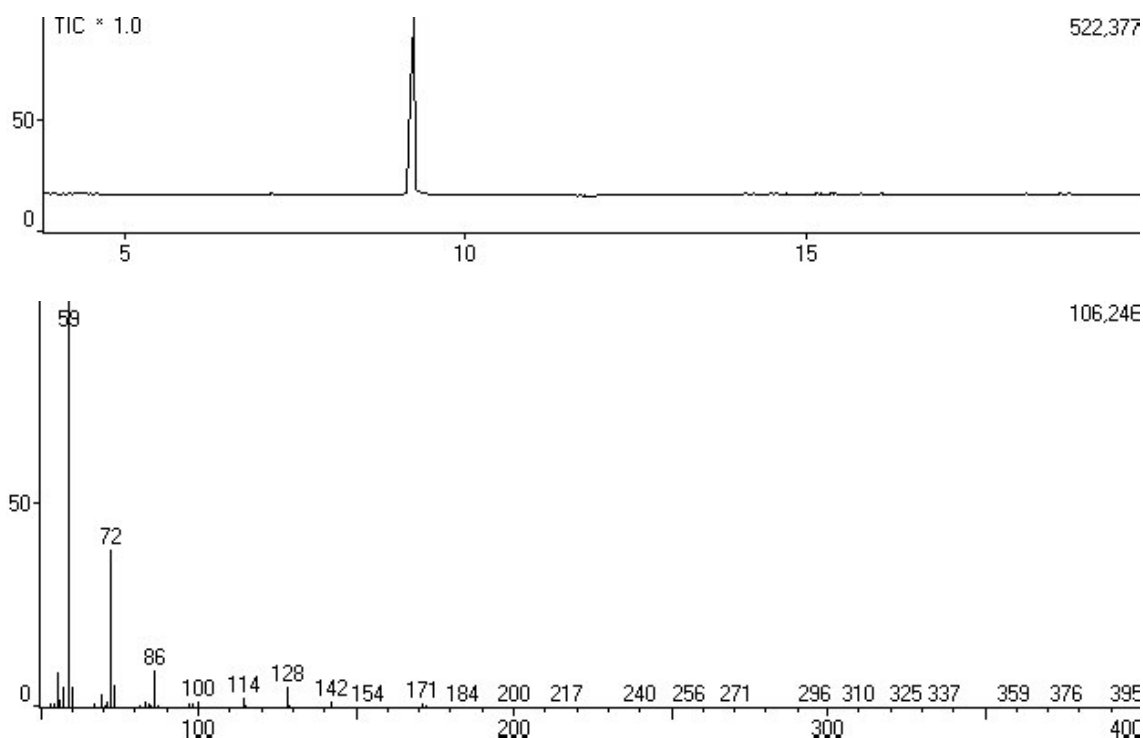
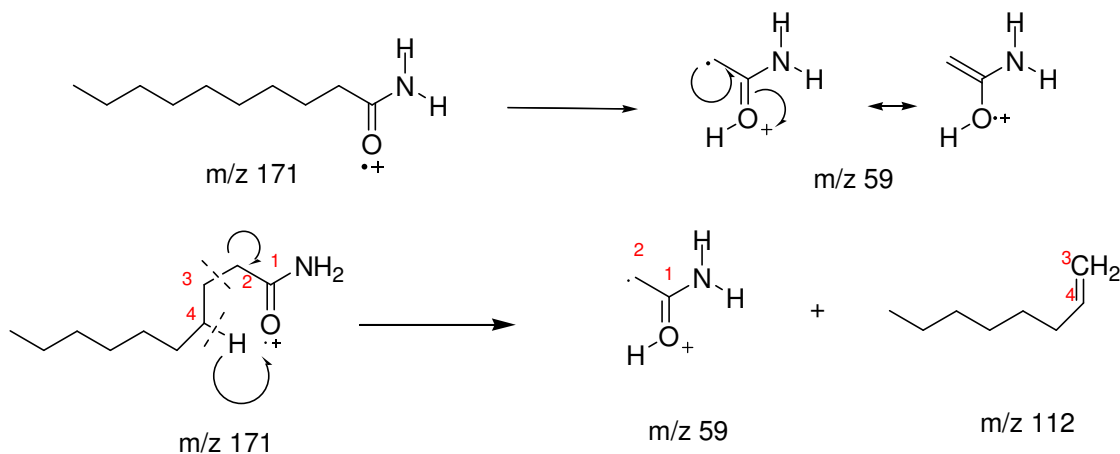
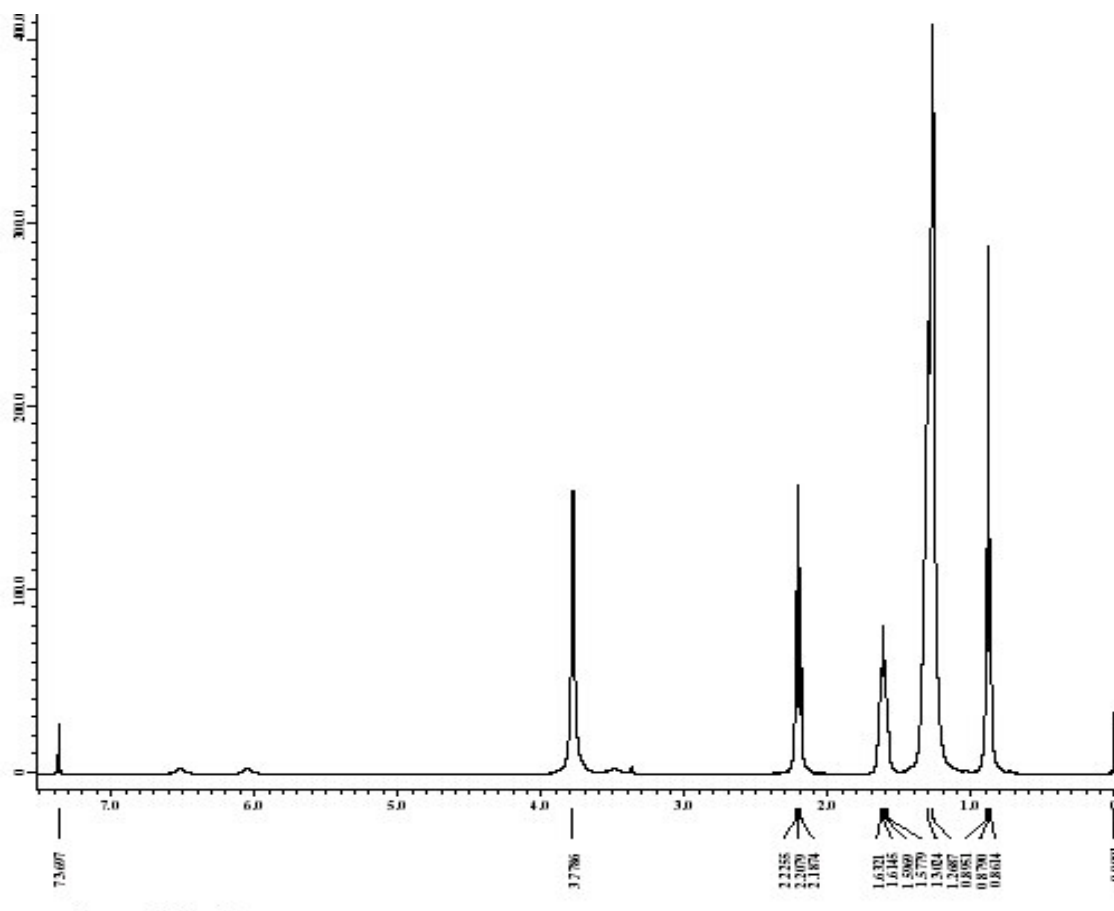


Figura 16. Cromatograma e espectro de massas da decanamida

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do produto obtido apresentou dois sinais triplos correspondente à metila em C – 10 a  $\delta$  (0,88; t ;  $J=7,0$  ) e ao metileno C – 2 a  $\delta$  (2,20 ; t,  $J = 7,0$ ); um sinal simples que pode ser atribuído ao  $\text{NH}_2$  a  $\delta$  (3,27) e sinais múltiplos  $\delta$  (1,66 e 1,30) que podem ser atribuídos aos demais  $\text{CH}_2$  presentes na moléculas (Figura 16).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do produto da reação apresentou um sinal na região de carbono metílico a  $\delta_c$  (13,9), oito sinais metilênicos e um sinal em  $\delta_c$  177 atribuídos a carbonila amídica.

O conjunto desses dados confirmou a estrutura do produto obtido.



**Figura 17.** Espéctro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da decanamida.

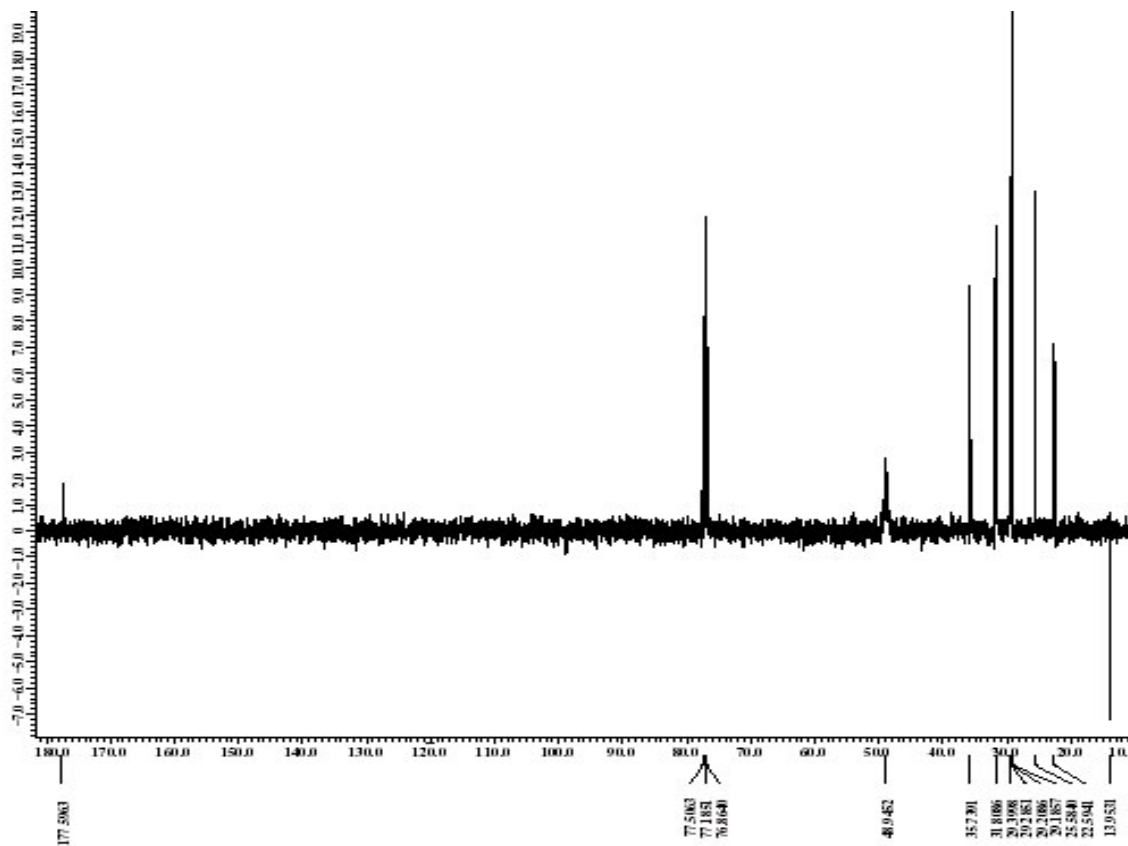
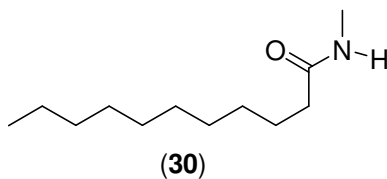


Figura 18– Espéctro de RMN  $^{13}\text{C}$ - pendant (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da decanamida.

### 5.1.2 Síntese da N-metildecanamida



A N-metildecanamida foi obtida pela reação do cloreto de decanoíla com solução aquosa de metilamina a 40%. O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 92 %. O produto foi caracterizado por IV CG-EM, e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

O espectro na região do IV (Figura 19, Tabela 3, pág 32) apresentou absorções típica de amidas, banda de Amida I em  $1.637\text{ cm}^{-1}$ , banda de Amida II em  $1.564\text{ cm}^{-1}$ , além da deformação axial de N – H livre em  $3.299\text{ cm}^{-1}$  que corresponde ao Hidrogênio livre ligado ao Nitrogênio (Silverstein & Webster, 2000).

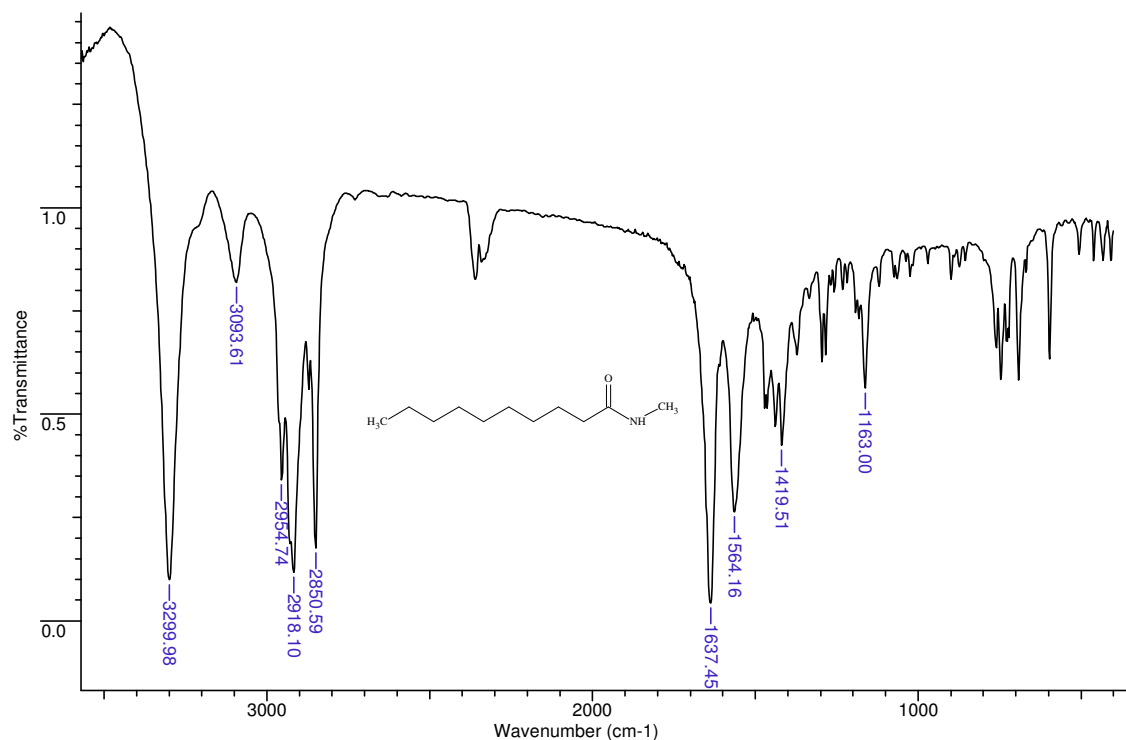
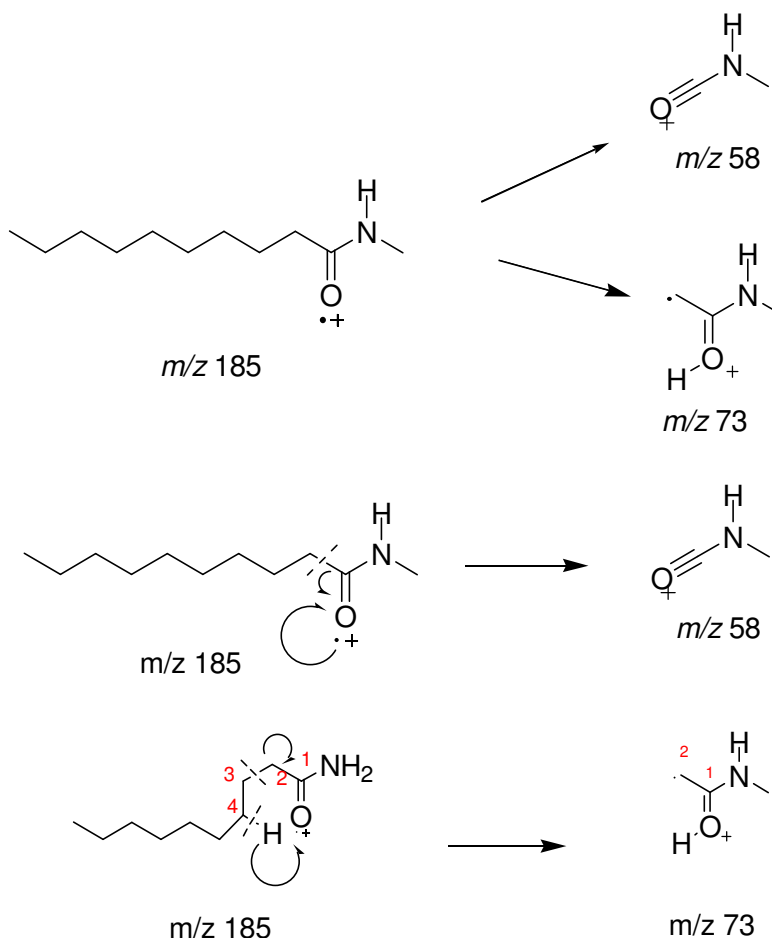


Figura 19. Espectro de absorção no IV da N-metildecanamida

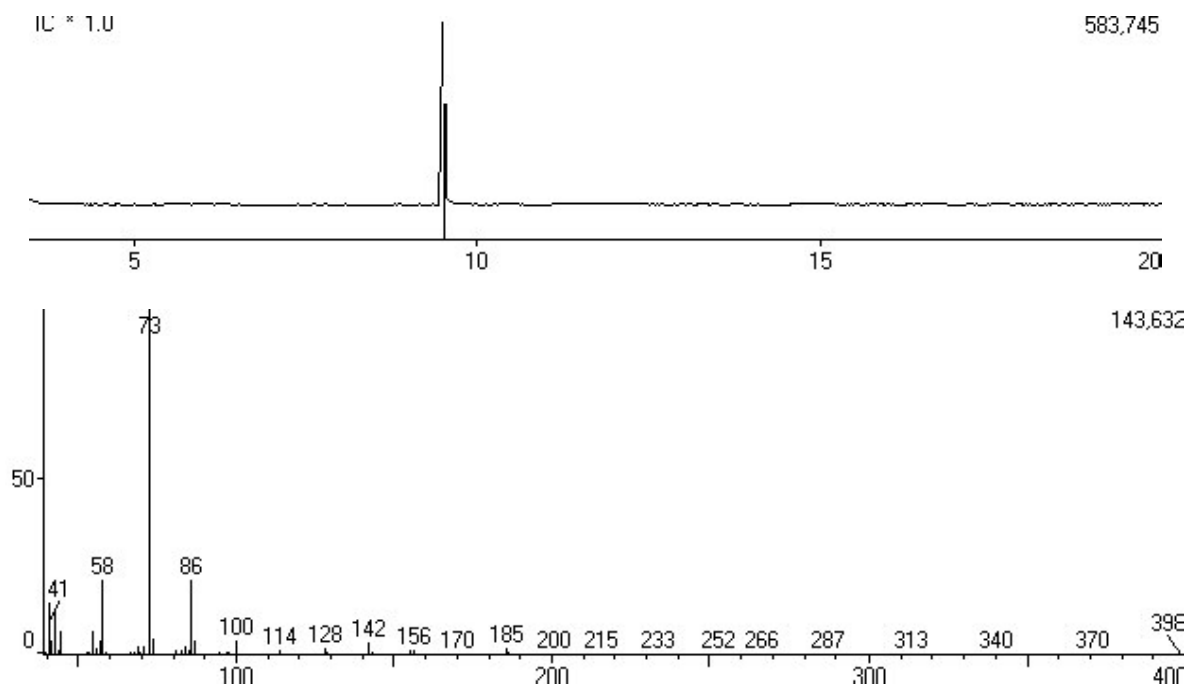
**Tabela 3. Absorções no IV para N-metildecanamida**

| NÚMERO DE ONDAS<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | LIGAÇÃO                                  | TIPO DE DEFORMAÇÃO |
|---|--|--------------------|
| 3.299                                   | N-H livre                                | Axial              |
| 2.850                                   | C-H de $\text{CH}_2$                     | Axial              |
| 1.637                                   | C=O (banda de amida I)                   | Axial              |
| 1.564                                   | N-H de $\text{NH}_2$ (banda de amida II) | Angular            |
| 1.431                                   | C-N                                      | Axial assimétrica  |
| 1.419                                   | C-N                                      | Axial simétrica    |
| 700                                     | N-H                                      | Angular simétrica  |

A análise por CG-EM da N-metildecanamida apresentou um cromatograma com um único sinal. O espectro apresentou um sinal com massa de  $m/z$  185, que corresponde ao íon molecular do composto esperado (Figura 20). Podemos evidenciar o íon principal  $m/z$  73 e o sinal com  $m/z$  58 (Esquema 5).

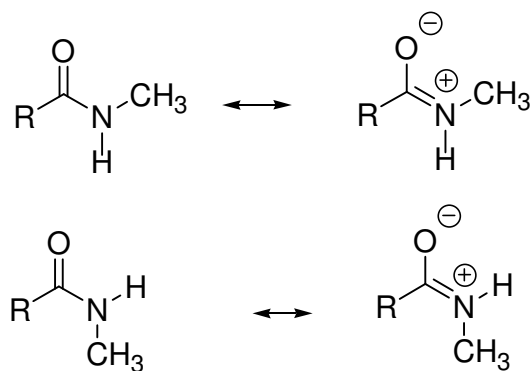


**Esquema 5.** Fragmentos da N-metildecanamida no CG-EM



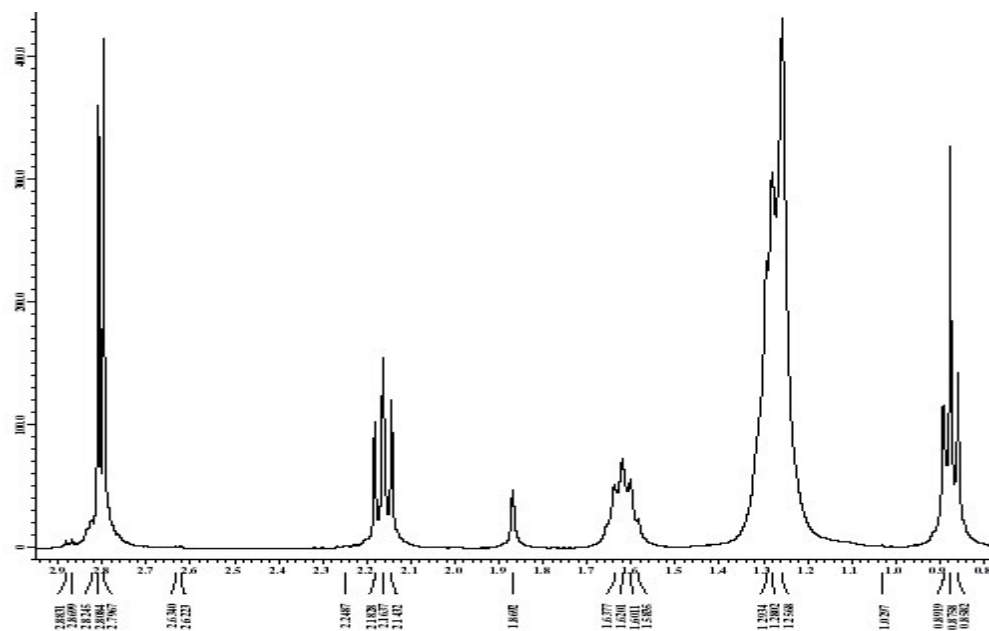
**Figura 20.** Espectro de massas da N-metildecanamida

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  da substância obtida apresentou além dos sinais já mencionados para a decanamida, dois sinais simples a  $\delta_{\text{H}}$  (2,82 e 2,79) devido a presença de N-CH<sub>3</sub> na molécula (Figura 21). A presença da duplicação do sinal de metila ocorre devido a rotação restrita das amidas fornecendo mistura de rotâmeros (isômeros rotacionais). No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  também foi confirmado a presença de rotâmeros com os sinais de N-CH<sub>3</sub> a  $\delta_{\text{C}}$  26,3 e 25,8 ppm (Figura 22).

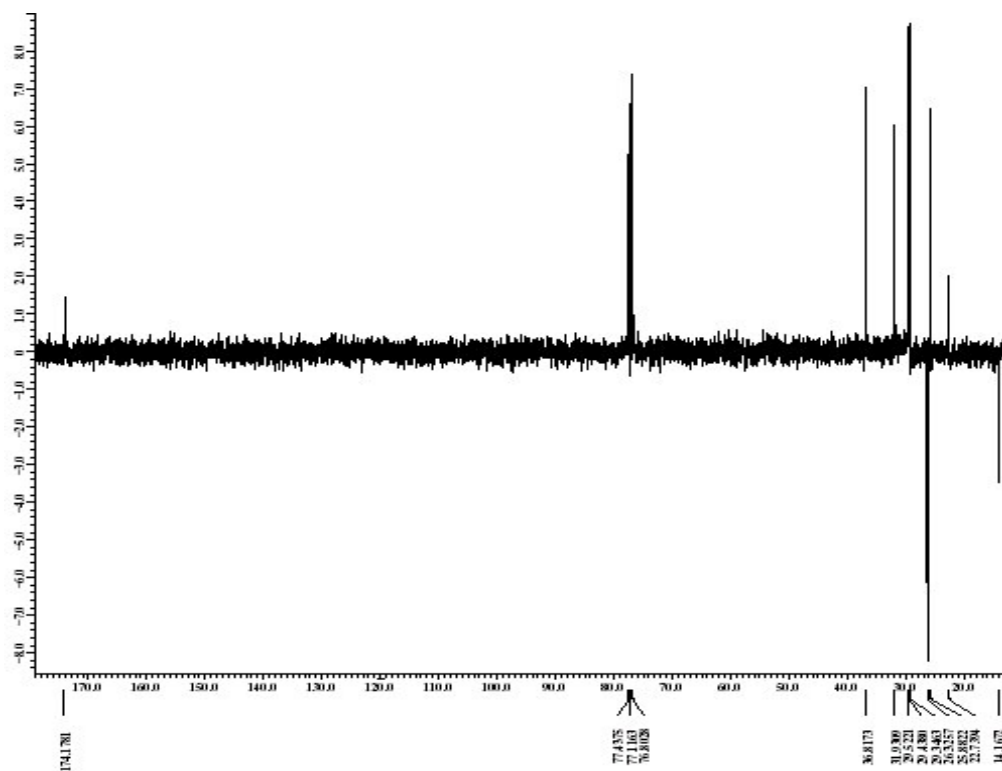


**Esquema 6.** Rotâmeros da N-metildecanamida



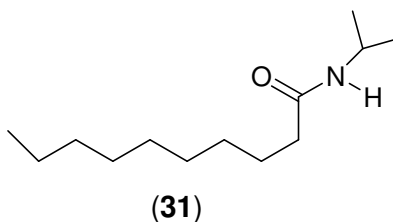


**Figura 21.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da N-metildecanamida.



**Figura 22.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - pendant (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da N-metildecanamida.

### 5.1.3 Síntese da N-isopropildecanamida



A N-isopropildecanamida foi obtida pela reação do cloreto de decanoíla com isopropilamina. O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 86 %. O produto foi caracterizado por IV e CG-EM

O espectro na região do IV (Figura 23, Tabela 4) apresentou absorções características de amidas, como a banda de Amida I em  $1.637\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde a uma deformação axial da carbonila em amidas, banda de Amida II em  $1.546\text{ cm}^{-1}$ , de deformação angular de NH da amida, além da Banda característica em  $3.305$  de N-H em amidas secundárias (Silverstein & Webster, 2000).

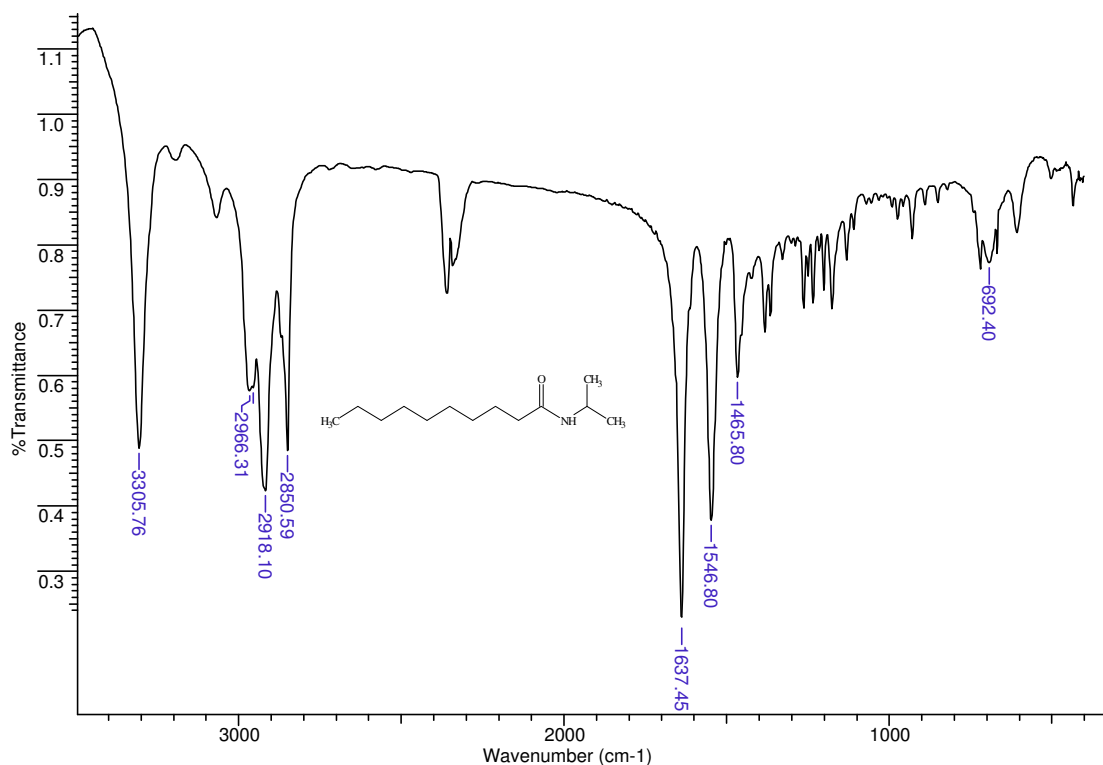
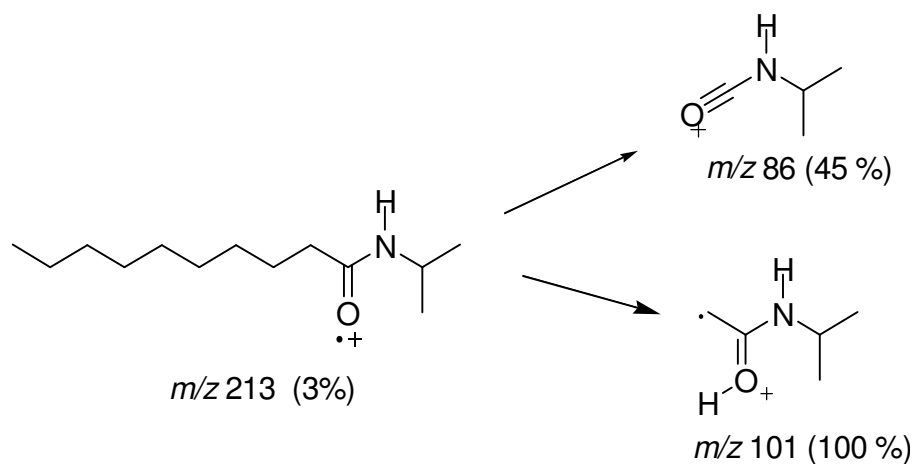


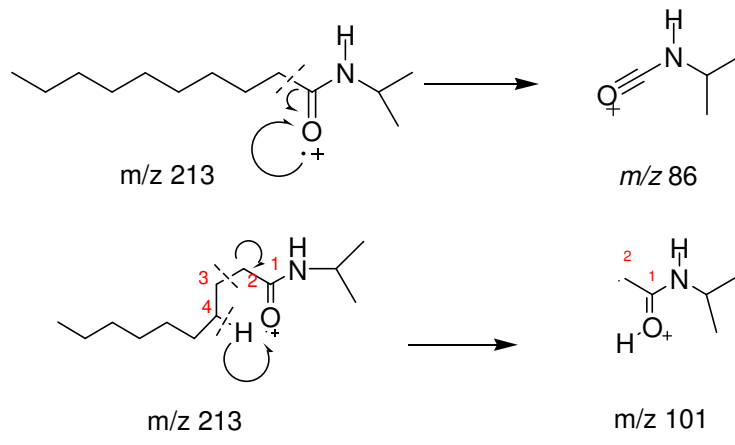
Figura 23. Espectro de absorção no IV da N-(n-isopropil)decanamida

**Tabela 4. Absorções no IV para N-(n-isopropil)decanamida**

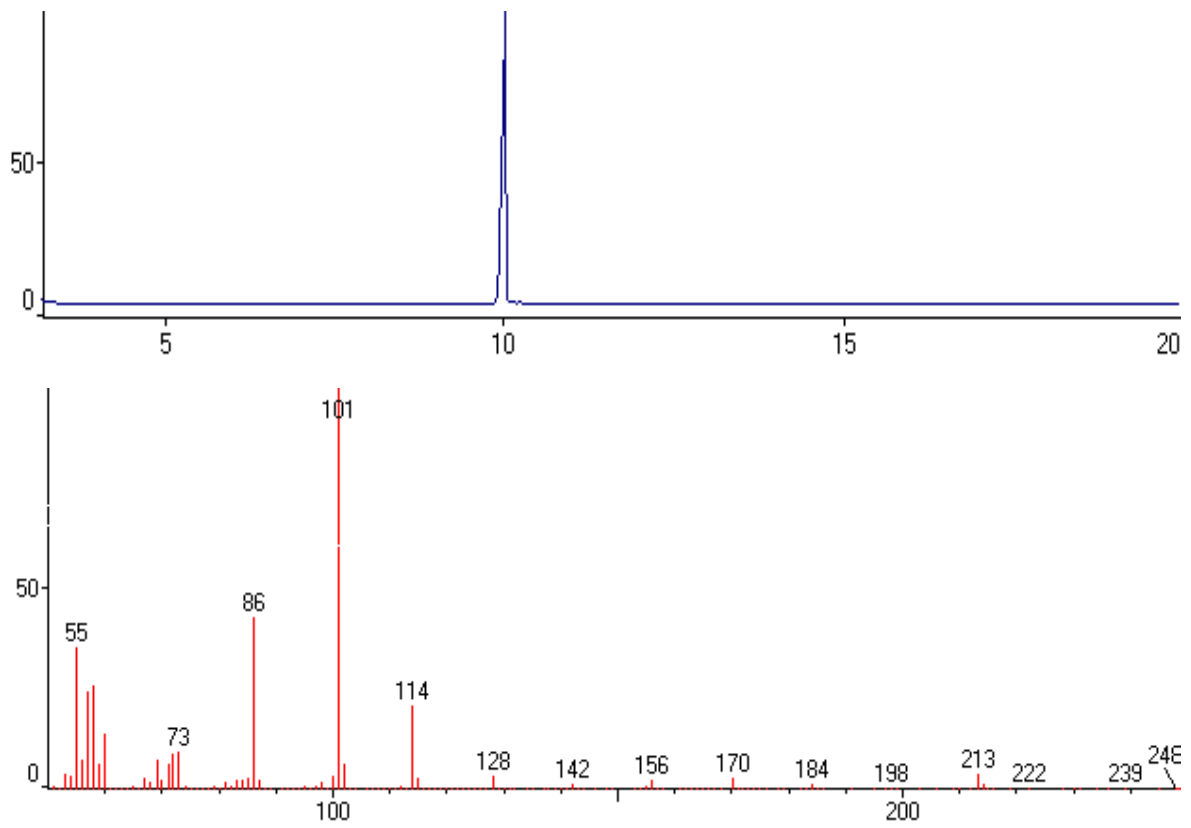
| NÚMERO DE ONDAS (cm <sup>-1</sup> ) | LIGAÇÃO                          | TIPO DE DEFORMAÇÃO |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 3.305                               | N-H livre                        | Axial              |
| 2.966                               | C-H de CH <sub>3</sub> alifático | Axial              |
| 2.918                               | C-H de CH <sub>2</sub>           | Axial              |
| 2.850                               | C-H de CH <sub>2</sub>           | Axial              |
| 1.637                               | C=O (banda de amida I)           | Axial              |
| 1.546                               | N-H (banda de amida II)          | Angular            |
| 1.485                               | C-N                              | Axial assimétrica  |
| 692                                 | N-H                              | Angular simétrica  |

Na figura 24, é apresentado o cromatograma e o espectro de massas da substância N-isopropildecenamida. O espectro apresentou um sinal único que no cromatograma apresenta íon molecular em  $m/z$  213, massa que corresponde a calculada para o composto. O íon principal mostra um sinal clássico de fragmentação do tipo McLafferty, em  $m/z$  101, e também um sinal em  $m/z$  86, que corresponde à outra fragmentação do íon principal (Esquema 7).



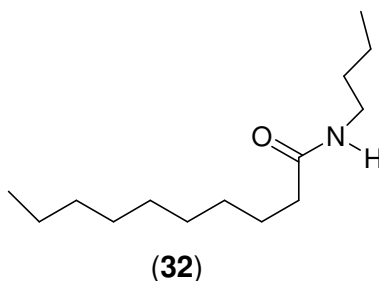


**Esquema 7.** Fragmentos da N-(n-isopropil)decanamida



**Figura 24.** Cromatograma e espectro de massas da N-(n-isopropil)decanamida

### 5.1.4 Síntese da N-(n-butil)decanamida



A N-(n-butil)decanamida foi obtida pela reação do cloreto de decanoíla com butilamida. O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 85 %. O produto foi caracterizado por IV e CG-EM.

Para essa substância, foi obtido o espectro na região do IV (Figura 25, Tabela 5) que apresentou absorções características de amidas, como a deformação axial da banda de Amida I em  $1.637\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde a uma deformação axial da carbonila em amidas, banda de Amida II em  $1.552\text{ cm}^{-1}$ , de deformação angular NH da amida, e também a Banda característica em  $3.293\text{ cm}^{-1}$  e  $3.083\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a deformação axial assimétrica e simétrica respectivamente (Silverstein & Webster, 2000).

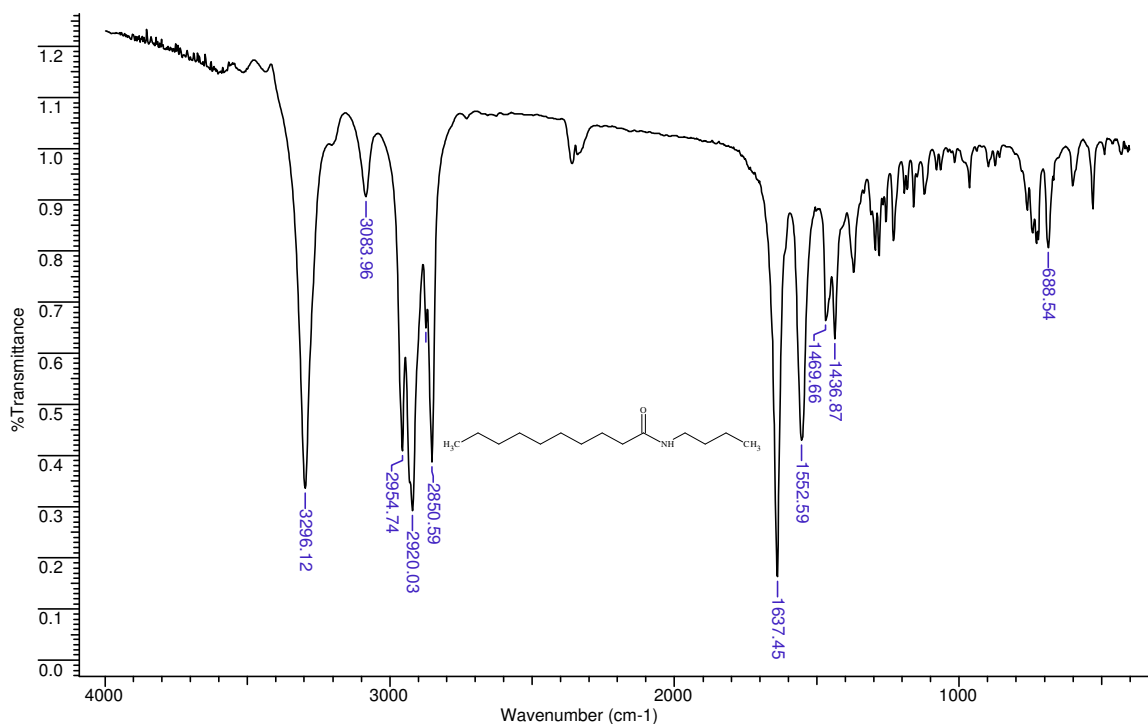


Figura 25. Espectro de absorção no IV da N-(n-butil)decanamida

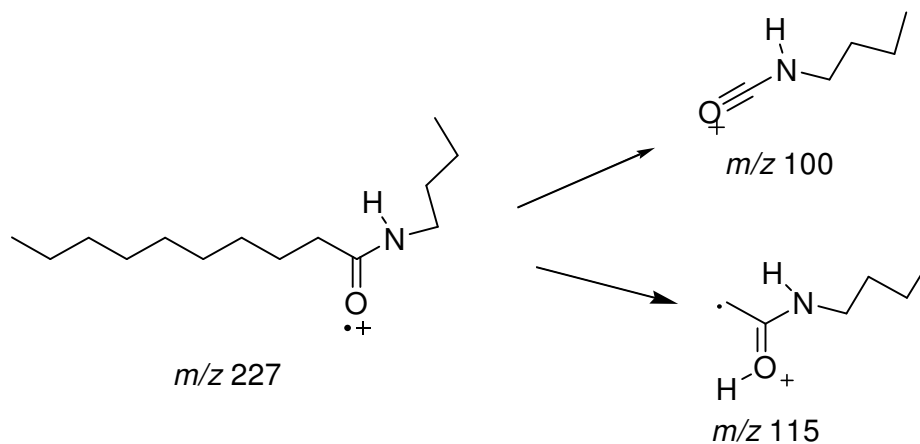
**Tabela 5. Absorções no IV para N-(n-butil)decanamida**

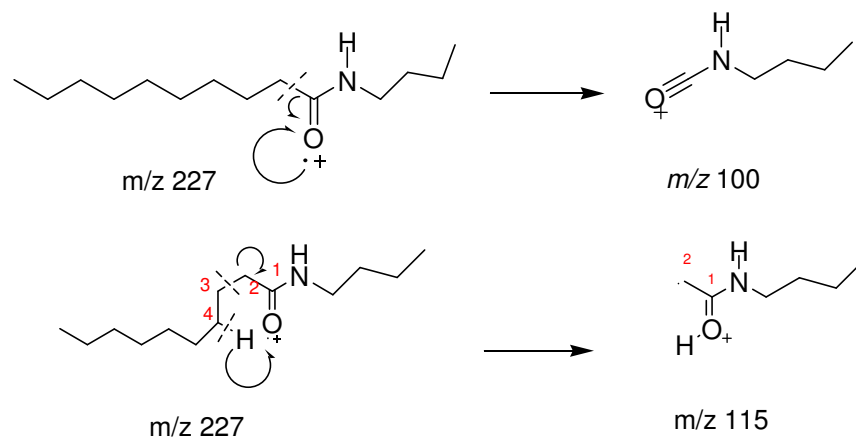
| NÚMERO DE ONDAS (cm <sup>-1</sup> ) | LIGAÇÃO                          | TIPO DE DEFORMAÇÃO |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 3.296                               | N-H livre                        | Axial assimétrica  |
| 3.083                               | N-H                              | Axial simétrica    |
| 2.954                               | C-H de CH <sub>3</sub> alifático | Axial              |
| 2.920                               | C-H de CH <sub>2</sub>           | Axial              |
| 2.850                               | C-H de CH <sub>2</sub>           | Axial              |
| 1.637                               | C=O (banda de amida I)           | Angular            |
| 1.552                               | N-H (banda de amida II)          | Angular            |
| 1.469                               | C-N                              | Axial assimétrica  |
| 1.436                               | C-N                              | Axial simétrica    |
| 688                                 | N-H                              | Angular simétrica  |

A cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas apresentou um cromatograma com um único sinal com tempo de retenção de mais de 10 mim (Figura 26).

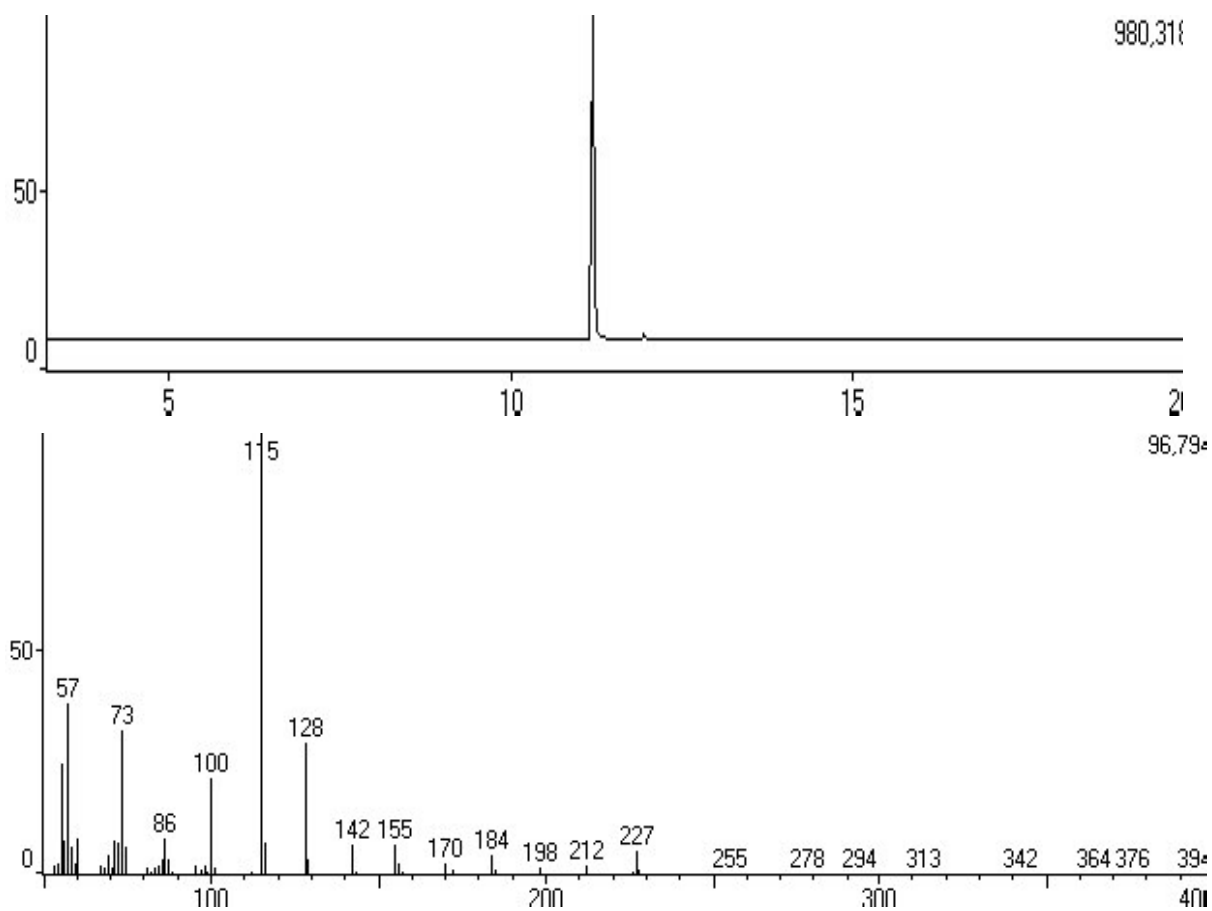
O espectro de massas apresentou entre outros sinais o íon molecular à  $m/z$  227 [M]<sup>+</sup> confirmando a massa calculada para o composto.

O fragmento a  $m/z$  115 corresponde ao pico base e é devido ao rearranjo do tipo McLafferty (Esquema 8). O sinal de  $m/z$  100 pode ser atribuído ao rearranjo mostrado abaixo.



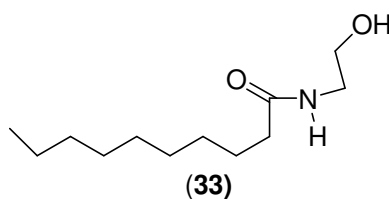


**Esquema 8.** Fragmentos da N-(n-butil)decanamida



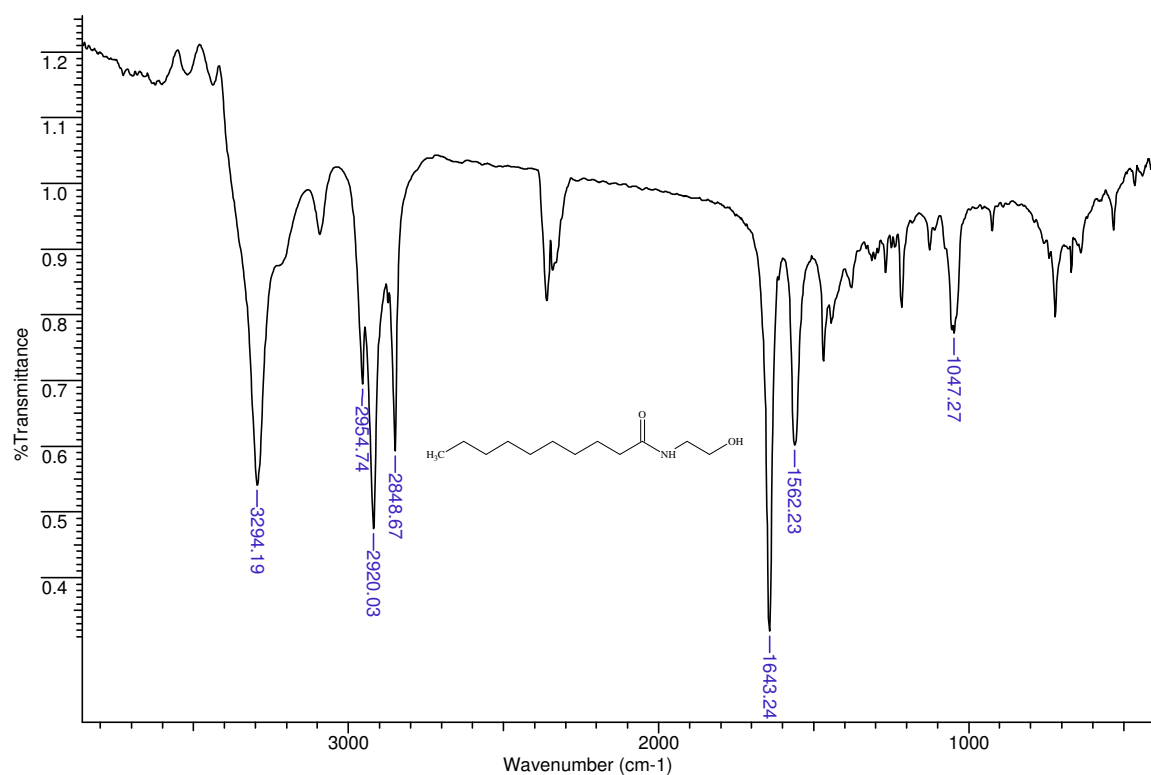
**Figura 26.** Cromatograma e espectro de massas da N-(n-butil)decanamida

### 5.1.5 Síntese da N-(2-hidroxietil)decanamida



A estrutura do produto formado pela reação do cloreto de decanoíla com 2-etanolamina, foi confirmado pelo espectro de IV e por CG-EM.

O espectro de IV apresentou absorção em  $3.294\text{ cm}^{-1}$ , característica de deformação axial de N-H (Figura 27). A absorção da ligação O-H também ocorre nesta faixa, mas está encoberto pelo N-H, porém pode-se observar que a banda é larga, principalmente quando comparada com outros espectros de estruturas que não possuem OH. Na tabela 6 (pág. 44) estão os valores das absorções do espectro de IV da substância (Silverstein & Webster, 2000).



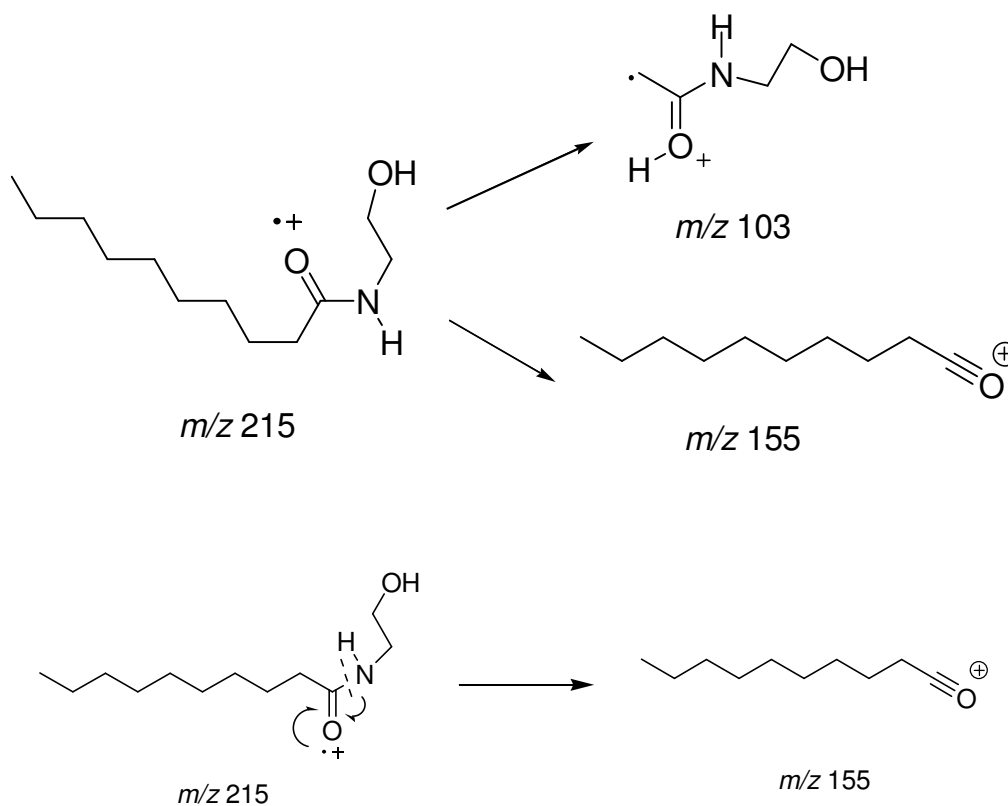
**Figura 27.** Espectro de absorção no IV da N-(2-hidroxietil)decanamida



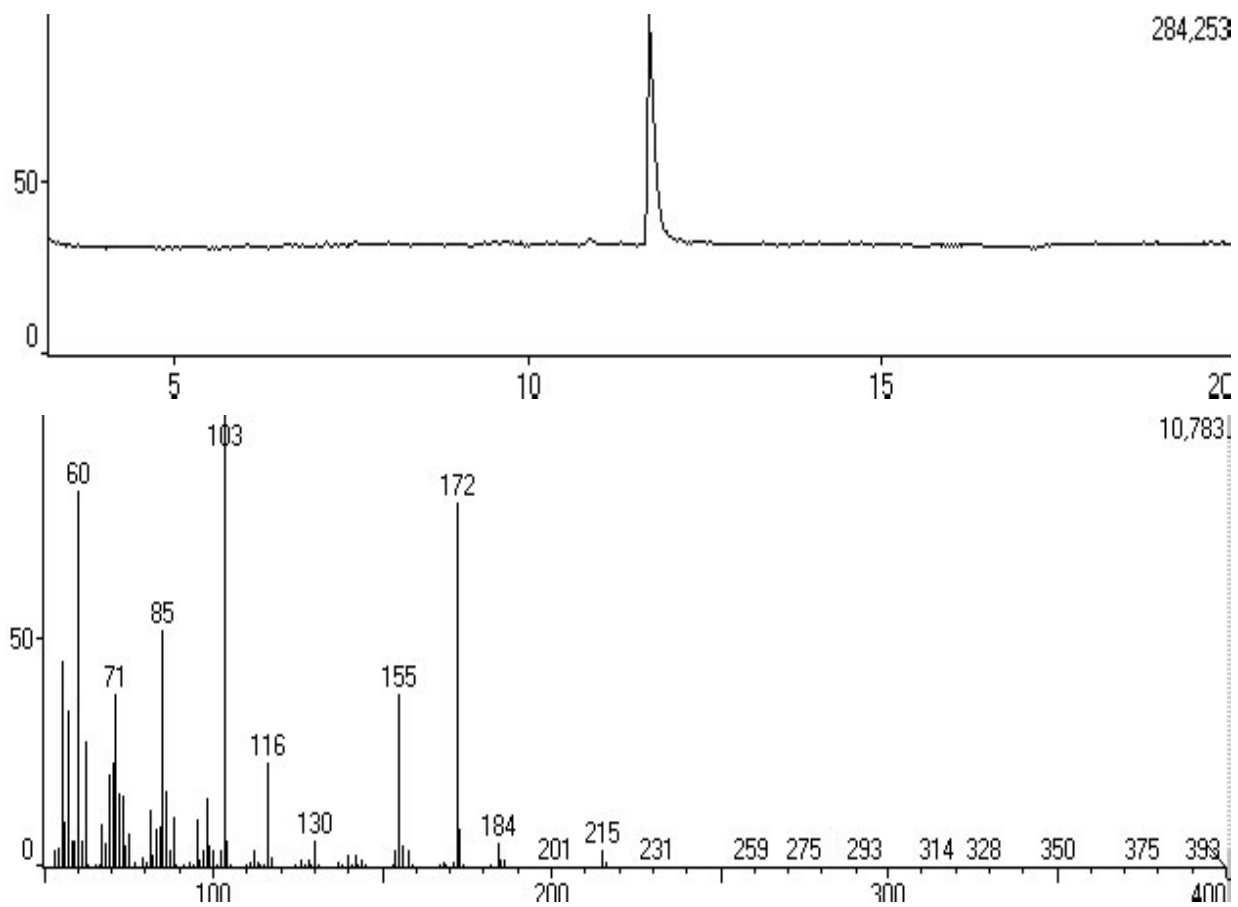
**Tabela 6. Absorções no IV para N-(2-hidroxi)decanamida**

| NÚMERO DE ONDAS (cm <sup>-1</sup> ) | LIGAÇÃO                          | TIPO DE DEFORMAÇÃO |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 3.294                               | N-H livre                        | Axial assimétrica  |
| 2.954                               | C-H de CH <sub>3</sub> alifático | Axial              |
| 2.920                               | C-H de CH <sub>2</sub>           | Axial              |
| 2.848                               | C-H de CH <sub>2</sub>           | Axial              |
| 2.643                               | C=O (banda de amida I)           | Angular            |
| 1.582                               | N-H (banda de amida II)          | Angular            |
| 1.047                               | C-N                              | Axial              |

A espectrometria de massas apresentou entre outros sinais o fragmento  $m/z$  215 compatível com o peso molecular do produto desejado. Além do já comentado rearranjo do tipo McLafferty, com fragmento  $m/z$  103 sendo o íon principal (Esquema 9, Figura 28.).

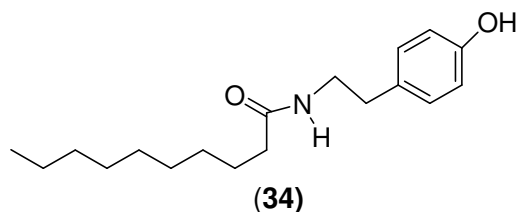


**Esquema 9.** Fragmentos da N-(2-hidroxi)decanamida



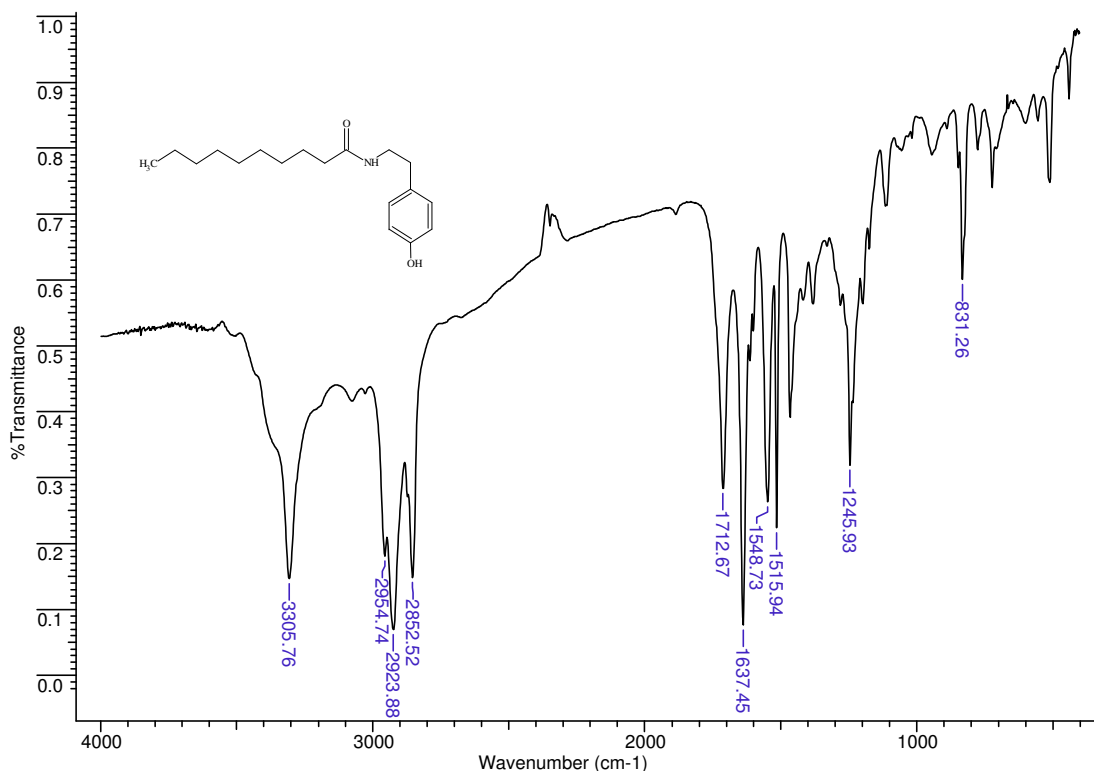
**Figura 28.** Cromatograma e espectro de massas da N-(2-hidroetil)decanamida

### 5.1.6 Síntese da N-(2-p-hidroxifeniletil)decanamida



A determinação estrutural da amida **34** foi realizada por IV, CG-EM e RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ .

O espectro de IV apresentou absorção em  $3.305\text{ cm}^{-1}$  característica de deformação axial de N-H de amida, porém observou-se que essa absorção aparece como uma banda larga quando comparado com os outros espectros obtidos para as demais amidas, devido à deformação axial de O – H fenólico que aparece nesta região. A absorção em  $1.245\text{ cm}^{-1}$  é característica de deformação axial de C – O fenólico, e em  $831\text{ cm}^{-1}$  absorção de N – H aromático 1,4-dissubstituído (Figura 29, Tabela 7, pág. 47)(Silverstein & Webster, 2000).

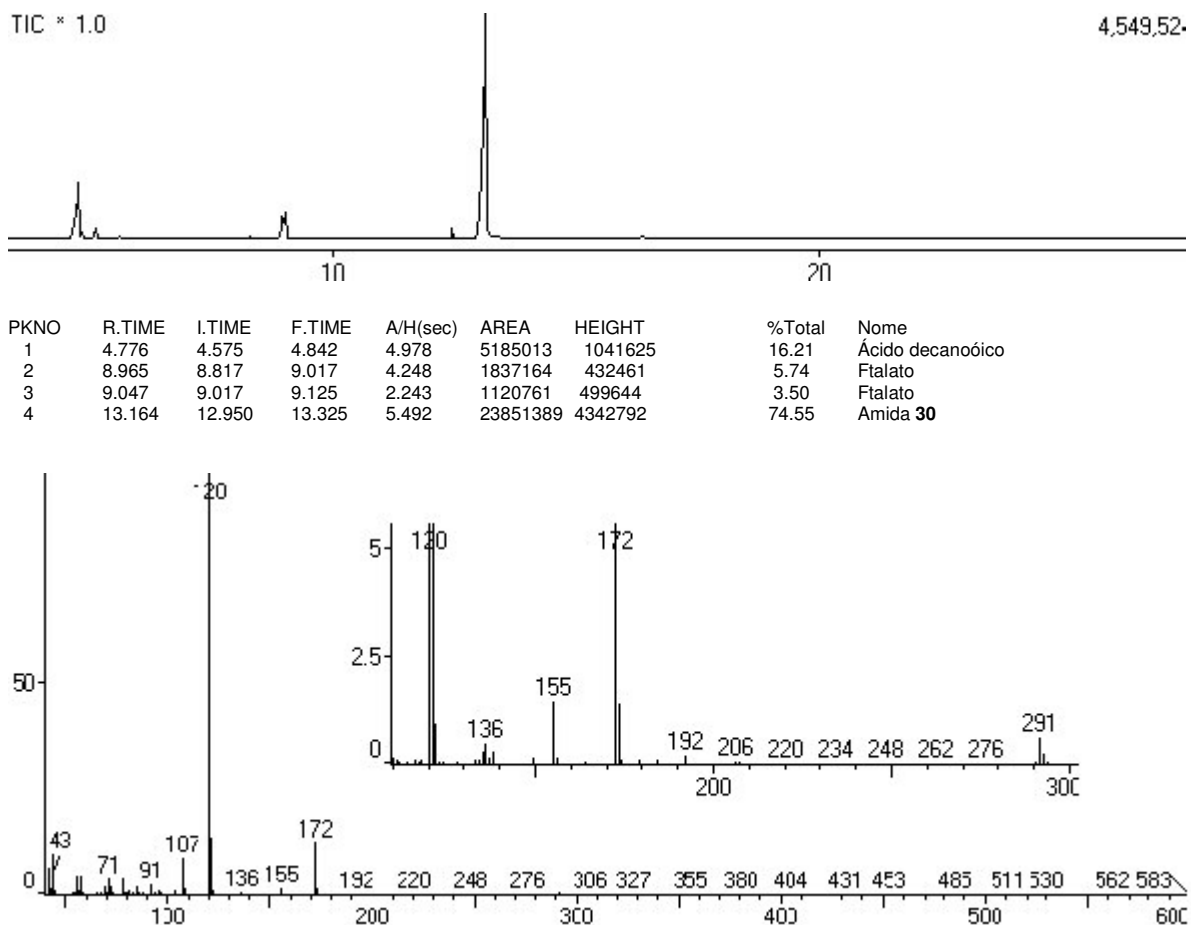


**Figura 29.** Absorções no IV para N-(2-p-hidroxifeniletil)decanamida

**Tabela 7. Comprimentos de ondas no IV da N-(2-p-hidroxifenil)etil)decanamida**

| NÚMERO DE ONDAS (cm <sup>-1</sup> ) | LIGAÇÃO                                    | TIPO DE DEFORMAÇÃO    |
|-------------------------------------|--|-----------------------|
| 3.305                               | N-H livre                                  | Axial                 |
| 2.954                               | C-H de CH <sub>3</sub> alifático           | Axial                 |
| 2.923                               | C-H de CH <sub>2</sub>                     | Axial                 |
| 2.852                               | C-H de CH <sub>2</sub>                     | Axial                 |
| 1.637                               | C=O (banda de amida I)                     | Axial                 |
| 1.515                               | N-H de NH <sub>2</sub> (banda de amida II) | Angular               |
| 1.245                               | C-O de fenol                               | Axial                 |
| 831                                 | C-H aromático 1,4-dissubstituído           | Angular fora do plano |

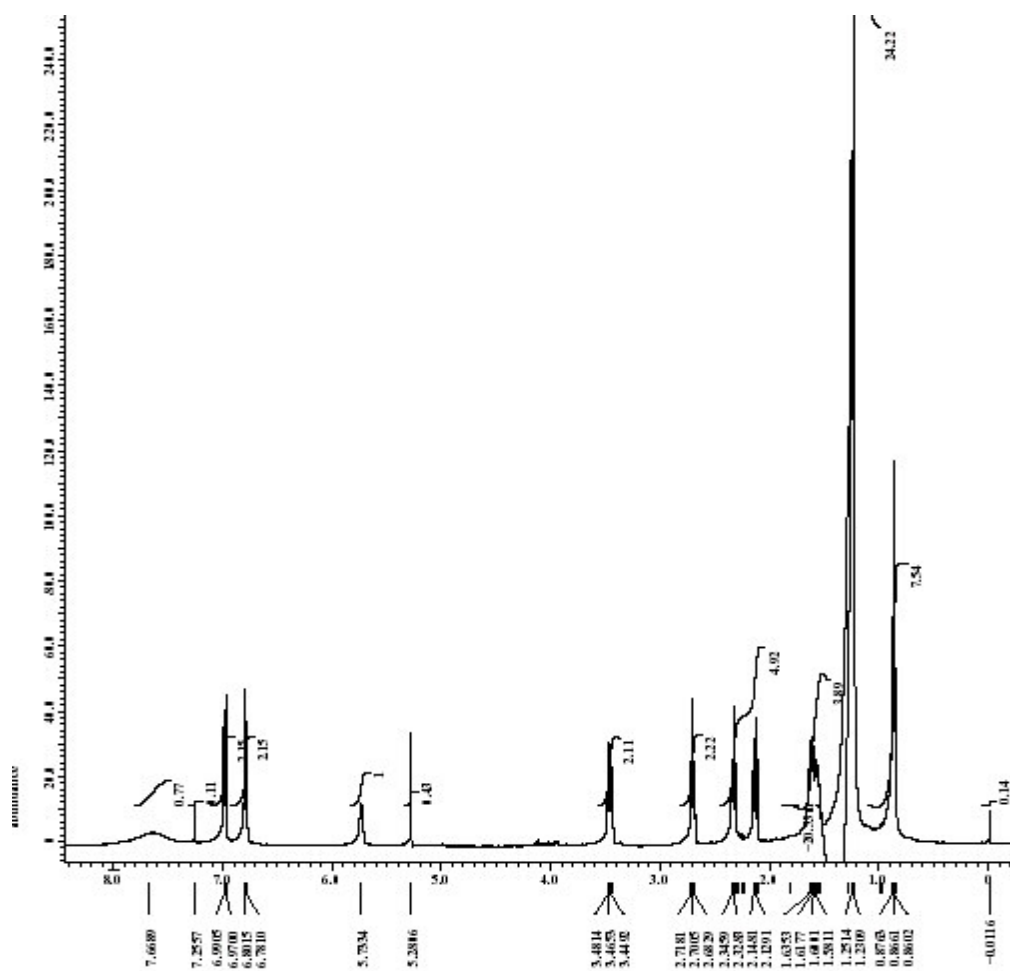
O cromatograma (CG-EM) mostrou que além da amida planejada, que é o maior sinal, aparece também o seu ácido de partida. No espectro de massas, o pico em 13 min, apresentou o fragmento de *m/z* 291, de baixa intensidade, que corresponde ao íon molecular do produto esperado (Figura 30).



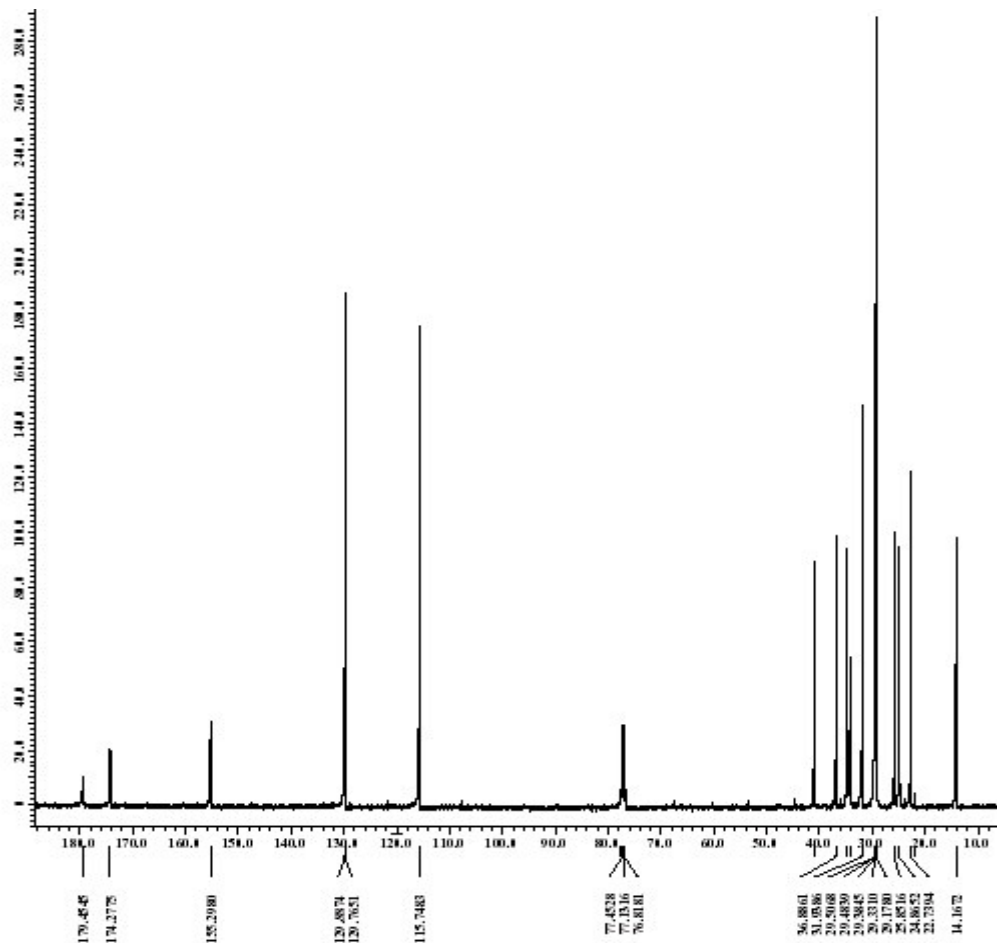
**Figura 30.** Cromatograma e espectro de massas da N-(n-p-hidroxifenil)etil)decanamida

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do produto obtido apresentou 2 sinais duplos na região de aromático  $\delta_{\text{H}}$  (6,79; d;  $J=8.2$  e 6,98, d,  $J=8,2$ ) típico de anel aromático 1,4-dissubstituído. Apresenta também um sinal triplo  $\delta_{\text{H}}$ (2,70, t) e um sinal múltiplo em  $\delta_{\text{H}}$ (3,60, m) referentes aos dois metilenos beta e alfa aromáticos respectivamente (Figura 31).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  entre outros sinais pode ser destacados os carbonos quartenário  $\delta_{\text{C}}$ [174 (C=O); 155 (fenólico) e 129,9] e os C-H aromático  $\delta_{\text{C}}$ (115 e 129,8)(Figura 32).



**Figura 31.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da N-(2-p-hidroxifenil)decanamida



**Figura 32.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - pendant (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da N-(2-p-hidroxifeniletil)decanamida

## 5.2 Atividade Larvicida das Alquilamidas

Foram realizados testes larvicidas com as alquilamidas sintetizadas, nas concentrações de 2, 5, 10 e 20 ppm, usando larvas do 3° instar de *Aedes aegypti*.

Na tabela 8 estão os valores da DL<sub>50</sub> das alquilamidas, em 12 e 24 horas. Segundo o Ministério da Saúde DL<sub>50</sub><100 ppm para substância pura é considerado ativo. Todas as alquilamidas apresentaram dose letal muito menor que 100 ppm, mostrando-se eficientes na mortalidade larval (Ministério da Saúde, 2006)

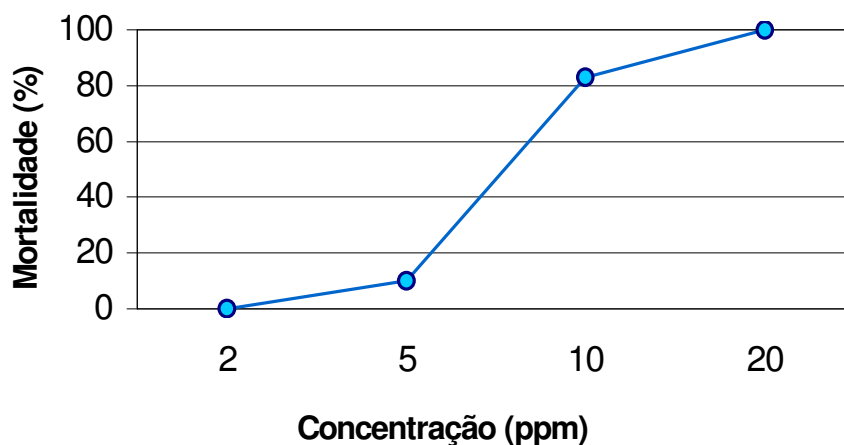
As alquilimidas decanamida (**29**) e N-(2-hidroxietil)decanamida (**33**) foram as mais ativas em 24 horas, seguidas da N-metildecanamida (**30**), N-isopropildecanamida (**31**), N-(n-butil)decanamida (**32**) e por ultimo a N-(2-hidroxifeniletal)decanamida (**34**). O grupo controle não apresentou mortalidade nas 24 horas de duração do ensaio.

A decanamida apresentou 100% de mortalidade das larvas na concentração de 20 ppm (gráfico 1). A N-(2-hidroxietil)decanamida e a N-isopropildecanamida apresentaram 95% de mortalidade em 20 ppm (gráficos 5 e 3). Os Gráficos 2, 4 e 6 mostram a mortalidade *versus* a concentração das demais substâncias testadas.

**Tabela 8. DL<sub>50</sub> das alquilamidas sintéticas**

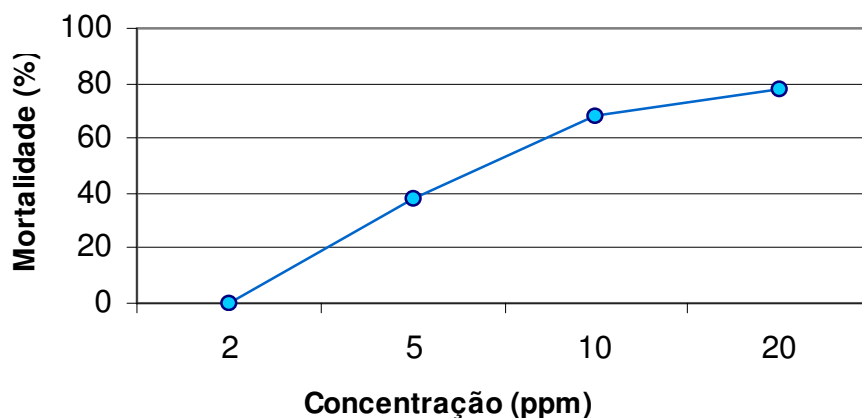
| <b>AMIDAS</b>                   | <b>DL<sub>50</sub> em 12 horas (ppm)</b> | <b>DL<sub>50</sub> em 24 horas (ppm)</b> |
|---------------------------------|--|--|
| decanamida                      | 13,6                                     | 6,7                                      |
| N-metildecanamida               | 16,9                                     | 7,5                                      |
| N-isopropildecanamida           | 13,6                                     | 8,8                                      |
| N-(n-butil)decanamida           | 12,9                                     | 11,8                                     |
| N-(2-hidroxietil)decanamida     | 10,4                                     | 6,6                                      |
| N-(2-hidroxifeniletal)decanamid | 21,7                                     | 11,5                                     |

### Decanamida 24 horas



**Gráfico 1.** Taxa de mortalidade (%) de larvas de *Aedes aegypti* com diferentes concentrações da substância **25** em solução de DMSO 1,5 %. Cada ponto representa a média de um ensaio feito em duplicata.

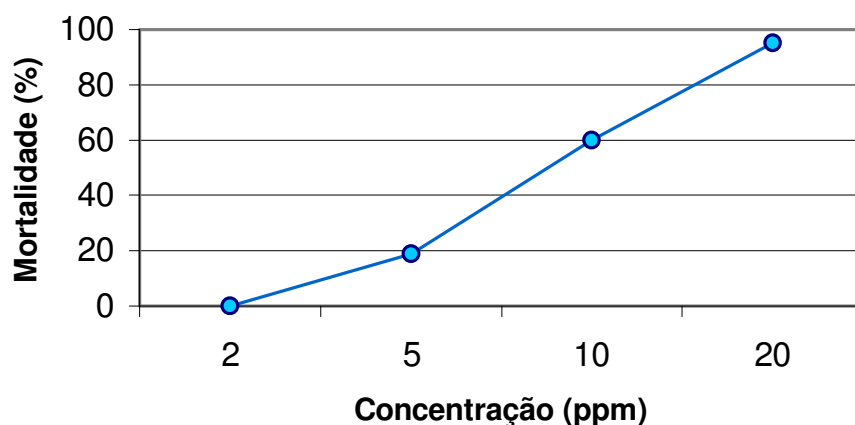
### N-metildecanamida 24 horas



**Gráfico 2.** Taxa de mortalidade (%) de larvas de *Aedes aegypti* com diferentes concentrações da substância **26** em solução de DMSO 1,5 %. Cada ponto representa a média de um ensaio feito em duplicata.

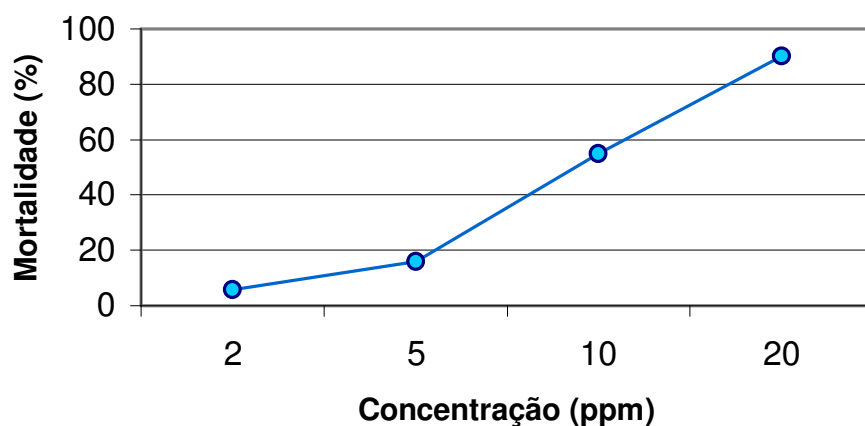


### N-isopropildecanamida 24 horas



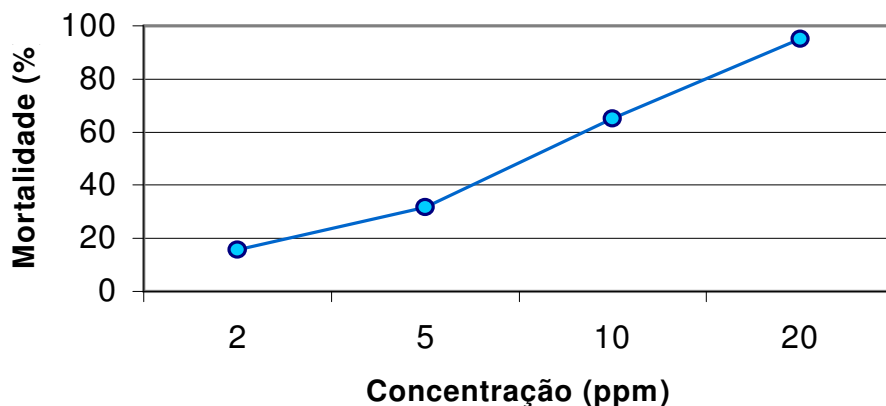
**Gráfico 3.** Taxa de mortalidade (%) de larvas de *Aedes aegypti* com diferentes concentrações da substância 27 em solução de DMSO 1,5 %. Cada ponto representa a média de um ensaio feito em duplicata.

### N-(n-butil)decanamida 24 horas



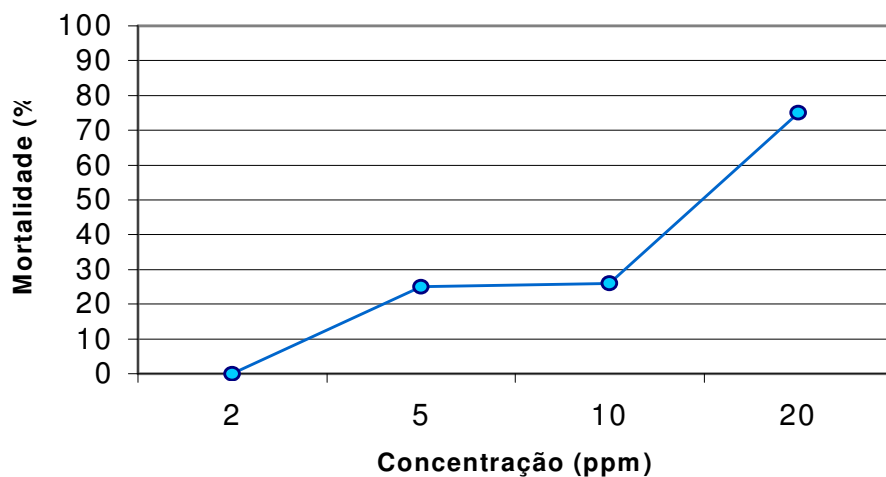
**Gráfico 4.** Taxa de mortalidade (%) de larvas de *Aedes aegypti* com diferentes concentrações da substância 28 em solução de DMSO 1,5 %. Cada ponto representa a média de um ensaio feito em duplicata.

### N-(2-hidroxietil)decanamida 24 horas



**Gráfico 5.** Taxa de mortalidade (%) de larvas de *Aedes aegypti* com diferentes concentrações da substância **29** em solução de DMSO 1,5 %. Cada ponto representa a média de um ensaio feito em duplicata

### N-(2-p-hidroxifeniletíl)decanamida 24 horas



**Gráfico 6.** Taxa de mortalidade (%) de larvas de *Aedes aegypti* com diferentes concentrações da substância **30** em solução de DMSO 1,5 %. Cada ponto representa a média de um ensaio feito em duplicata

## 6. Conclusões

As alquilamidas foram produzidas em bons rendimentos, que variaram de 68 a 92 %. A caracterização pelos métodos de IV, CG-EM e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mostraram que as substâncias foram obtidas com relevante grau de pureza.

Todas as alquilamidas mostraram-se ativas frente a larvas de *Aedes Aegypti*, sendo que as amidas mais polares [N-(2-hidroxietil)decanamida e decanamida] foram as mais ativas, seguidas por N-metildecanamida, N-isopropildecanamida e N-(*n*-butil)decanamida, respectivamente. Ou seja, com aumento da cadeia carbônica na porção amídica da molécula, menor é a atividade larvicida.

Provavelmente é necessário para que a amida possua atividade larvicida mais pronunciada, além de porção hidrofóbica, uma porção polar na cadeia para que ocorra interação nas biomembranas das células das larvas de *Aedes Aegypti*.

Com isso, pode-se concluir que os objetivos planejados neste trabalho foram alcançados.

## 7. REFERÊNCIAS

- Barreiro, Eliezer J.; et. Al (2001) O uso de matérias-primas vegetais para a síntese de fármacos. In: Simões, Claudia M. O.; et al (Org.). Farmacognosia - da planta ao medicamento. 3 ed. Editora da Universidade, 2001. Cap.8, p. 125-148.
- Beier, J. C. ; Minakawa, N. ; Githure, J. I. ; Yan, G. (1998) Anopheline Mosquito Survival Strategiea During the Dry Period in Western Kenya. *Journal of Medical Entomology*. pp. 388–392.
- Birkett, M. A.; Campbell, C. A. M.; Chamberlain, K.; Ghuerrieri, E.; Hick, A. J.; Martin, J. L.; Matthes, M.; Napier, J. A.; Pettersson, J.; Pickett, J. A.; Poppy, G. M.; Pow, E. M.; Pye, B. J., Smart, L. E.; Wadhams, G. H.; Wadhams, L. J.; Woodcock, C. M.; (2000) New roles for cis-jasmone as an insect semiochemical and plant defense. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 9329-9334
- Carlini, C.R. e Guimarães, J.A. (1991) Plant and microbial toxic proteins as hemilectins: emphasis on canatoxin. *Toxicon*, vol 29, p791–806 .
- Carvalho , A.F.U., Melo, V.M.M., Craveiro, A.A., *et al.* (2003) Larvicidal activity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. Against *Aedes aegypti* linn. Short communication *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* vol 98, nº 4, p569-571.
- Chávez, E. R.; Lopez-Bucio, J.; Herrera-Estrella, L.; Torres J. M.; (2004) J. *Plant Physiol.* 134, P 1058-1068
- Ciccia, G., Coussio, J., Mongelli, E. (2000) Insecticidal activity against *Aedes aegypti* larvae of some medicinal South American plants. *Journal of Ethnopharmacology* vol 72, p185-189 .
- Cobert, P.S. e Smith, S.M.(1974) Dual periodicities of landing of nulliparous and parous *Aedes aegypti* (L.) at Dar es Sallan, Tanzânia (Diptera: Culicidae). *Bull. Entomol. Res.* Vol 64, p111-121 .
- Consoli, R.A.G.B. e Lourenço-de-Oliveira, R.L. (1997) Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. 2ª ed. Rio de Janeiro: Fiocruz Editora, vol 55, p226
- Cosme, L.V.; Carvalho, G.A.; Moura, A.P. (2007) Efeito de Inseticidas Botânico

e Sintéticos sobre Ovos e Larvas de *Cycloneda Sanguinea* (Linnaeus) (Coleóptera: Coccinellidae) em Condições de Laboratório. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v.74, n.3, p.251-258

da Silva, J. B. P.; Blumtritt, A.; Silva, M. J.; França, C. A.; da Silva, C. S. B.; Shrivastava, R. M.; Navarro, D. M. A. (2007) 30° Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ).

Daly, H. V.; Doyen, J. T., Purcell, A. H. (1998) Introduction to insect biology and diversity. 2<sup>nd</sup> edition. Oxford University Press, Oxford, 680p

Duffey, S.S. and M.J. Stout (1996) Antinutritive and toxic components of plant defense against insects. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology* 32:3-37.

Eto, M.; (1990) *Chemistry of plant protection*. Berlin: Spring-Verlag

Flores, A.V.; Ribeiro, J.N. ; Nardi, J. ; Neves, A.A. ; Queiroz, E.L. (2004) Organoclorados: um problema de saúde pública. *Ambiente e Sociedade* – Vol. VII nº . 2pp 111-124.

FUNASA. Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) (2003)1° ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde. P. 34

Gimnig, J. E., Ombok, M., Otieno, S., Kaufman, M. G., Vulule, J. M., Walker, E. D., (2002). Density-dependent development of *Anopheles gambiae* (Díptera:Culicidae) larvae in artificial habitats. *J. Med. Entomol.* 39, 162-172.

Guedes, R.N.C.; (1999) Toxicologia dos inseticidas. Viçosa, MG: Editora da Universidade Federal de Viçosa

Gwards, R., Collins, F.H. (1996) Anopheline mosquitoes and the agents they transmit. In: Beaty, B.J., Marquardt, W.C., The Biology of Disease Vectors. 1st edition. Colorado: University Press of Colorado, 318-332.

Haruta, M., Major, I.T., Christopher, M.E., Patton, J.J., Constabel, C.P. (2001) A Kunitz trypsin inhibitor gene family from trembling aspen (*Populus tremuloides* Michx.): cloning, functional expression, and induction by wounding and herbivory. *Plant Mol. Biol.* Vol 46, p347-359 .

Henrick, C.A., Staal, G.B., Siddall, F.B. (1973) Alkyl 4,7,11-trimethyl-2-4 dodecadienoates, a new class of potent growth regulators with juvenile hormone activity. *J. Agric. Food Chem.* Vol 21, nº 3, p354-359 .

- [http://sis.funasa.gov.br/dw/dm01/menu\\_p/0201.htm](http://sis.funasa.gov.br/dw/dm01/menu_p/0201.htm) acesso em 05/11/2007
- Kettle D.S. (1995) *Medical and Veterinary Entomology*. 2<sup>nd</sup> edition. United Kingdom: CBA International, p752
- Kliebenstein, D. J.; Kroymann, J.; Brown, P.; Figuth, A.; Pedersen, D.; Gershenzon, J.; Mitchell-olds, T. (2001) Genetic control of natural variation in *Arabidopsis* glucosinolate accumulation. *Plant Physiology* 126:811-825
- Lehninger, A.L. *Biochemistry* (1970) Worth Publishers, Nueva York.
- Lima, J.B.P., Cunha, M.C., Silva, R.C., Galardo, A.K., Soares, S.S., Braga, I.A., Ramos, L.P., Valle, D. (2003) Resistense of *Aedes aegypti* to organophosphates in several municipalities in the states of Rio de Janeiro and Espírito Santo, Brazil. *Am. J. Trop Méd Hyg* vol 68, p329-333 .
- Maillard, M., Marston, A., Hostettmann, K., (1993) Search for molluscicidal and larvicidal agents from plants. In: Balandrin, M. (Ed.), *Human Medicinal Agents From Plants*. *American Chemical Society*, Washington DC.
- Matheson, R. (1932) *Medical entomology*. 1<sup>st</sup> edition. USA: Charles & Thomas, 489p .
- Matuo, Y.K; Lopes, J.N.C. ; Matuo, T. (1990) Contaminação do leite humano por organoclorados DDT, BHC e Ciclodienos. Jaboticabal: Editora da FUNEP
- Mendonça, F. A. , Silva, K.F.S., Santos,K.K., Ribeiro Júnior, K. A. L., Sant'ana, A. E. G., (2005) Activities of some Brazilian plants against larvae of the mosquito *Aedes aegypti*. *Fitoterapia* 76 (629-636).
- Merrit, R. W., Dadd, R. H. Walker, E. D., (2002) Feeding behavior, natural food and nutritional relationships of larval mosquitoes. *Annu. Rev. Entomol.* 37, 349-376.
- Miagostovich, M. P.; Sequeira, P. C. ; Dos Santos, F. B. ; MAIA, A.; Nogueira, R. M. R. ; Schatzmayr, H. G. ; Harris, E.; Riley, L. W. (2003) Molecular Typing of dengue Virus Type 2 in Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 45 (1):17-21
- Michigan Mosquito Control Association (MMCA), (2002). Michigan Mosquito Manual.
- Ministério da Saúde (1968) *Endemias Rurais - Métodos de trabalho adotados pelo DNERu*, Departamento Nacional de Endemias Rurais.
- Ministério da Saúde (2002), *Controle Nacional de Controle da Dengue. Vigilância Epidemiológica*. p3-27
- Ministério da Saúde (2006) *A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas*

de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos. Secretaria de  
Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência  
Farmacêutica e Insumos Estratégicos

- Mira, A., (2000) Exuviae eating: a nitrogen meal? *Journal Insect Physiology* 46, 605-610.
- Molina-Torres, J.;García-Chávez, A.; (2001) Alcamidas en plantas: distribución e importância. *Avance y Perspectiva*, vol. 20, P 377- 387
- Molina-Torres,J.; Cabrera, C. J. S.; Salinas, C. N.; Ramírez-Chávez, E. (2004) Fungistatic and Bacteriostatic Activities of Alkamides from *Heliopsis longipes* Roots: Affinin and Reduced Amides. *J. Agric. Food Chem.*, 52, 4700-4704
- Nasci, R.S. e Miller, B.R.(1996) Culicine mosquitoes and the agents they transmit.In: Beaty, B.J., Marquardt, W.C., The Biology of Disease Vectors.1<sup>st</sup> edition.Colorado: University .
- Park, I.; Lee, S.; Shin, S.; Park, J.; Ahn, Y. (2002) Larvicidal Activity of Isobutilamides Identified in Piper Nigrum Fruits against Three Mosquito Species. *J. Agric. Food Chem.*, 50, 1866-1870
- Roel, A.R.:(2001) The use of plants with insecticide properties: a contribution for Sustainable Rural Development. *Revista Internacional de Desenvolvimento Local*. Vol. 1, N. 2, p. 43-50,
- Romeiro, L. A. S.; Lima, G. C.; Carvalho, G.G., Silva, R.O. (2005) Utilização de Anidridos Acil-sulfonílicos na Obtenção de Amidas: Um Método Brando, Rápido e Eficiente. Universidade de Brasília, Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação, Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
- Roque, R. A. (2007) Avaliação de atraentes de ovoposição, identificados em infusões de capim colônia (*Panicum Maximun*) em fêmeas de *Aedes aegypti* (L. 1762) (*Díptera Culicidae*) em condições de semicampo e campo.Tese (doutorado) UFMG – Belo Horizonte – MG.
- saúde e a sociedade. 2.ed. São Paulo: Editora Ícone
- Schoepp, R. J.; Beaty, B. J.; Eckels, K. H. (1990) Dengue 3 virus infection of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. Comparison of parent and progeny candidate vaccine viruses. *Am. Trop. Med. Hyg.* 42: 89-96
- Senent, J.; (1979) A poluição. Rio de Janeiro: Salvat,
- Snodgrass, R. E., (1959) The anatomical life of the mosquito. *Smithsonian*

*Miscellaneous Collections* 139, nº 8.

- Tauil, P.L. (2001) Urbanização e ecologia do dengue. *Caderno de Saúde Pública*, vol 17 (suplemento), p99-102.
- Tauil, P.L. (2002) Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Cad. Saúde Pública* vol 18, nº 3, p867-871
- Valle, D.; Lima, J.B.P.; Cunha, M.C.; Silva, R.C.; Galardo, A.K.; Soares, S.S.; Braga, I.A.; Ramos, L.P.; ; (2005) Resistance of *Aedes aegypti* to organophosphates in several municipalities in the states of Rio de Janeiro and Espírito Santo, Brazil. *A. J. Trop. Med. Hyg.* 68: 329-333.
- Vieira, P. C.; Fernandes, J. B. (1999) Plantas Inseticidas. In Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; de Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R., eds.; *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*; 1a. ed., Ed. UFSC e UFRGS, Florianópolis/Porto Alegre, p 739-754.
- Von Dungern, P., Briegel, H., (2001) Protein catabolism in mosquitoes: ureotely and uricotely in larval and imaginal *Aedes aegypti*. *Journal Insect Phisiology* 46, 131-141.
- Williams, C.M.(1967) Third-Generation Pesticides. *Scientific American* 217 (1):
- Yokomiza, Y.; Almeida, W.F., (1991) Impacto dos agrotóxicos sobre ambiente.