



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TERESA MANUEL COSSA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE LIGANTES E
COMPLEXOS DE COBRE (II) BASEADOS NO CARDANOL PARA O CONTROLE
DE MOSQUITOS (DIPTERA - CULICIDAE)**

Dourados-MS

2015



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE LIGANTES E
COMPLEXOS DE COBRE (II) BASEADOS NO CARDANOL PARA O CONTROLE
DE MOSQUITOS (DIPTERA- CULICIDAE)**

TERESA MANUEL COSSA

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Grande Dourados como um dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo José de Arruda

FACET-UFGD

Co-orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz

INQUI-UFMS

Dourados-MS

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

C836s	<p>Cossa, Teresa Manuel. Síntese, caracterização e atividade biológica de ligantes e complexos de cobre (II) baseados no cardanol para o controle de mosquitos (diptera- culicidae). / Teresa Manuel Cossa – Dourados, MS : UFGD, 2015. 96f.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Eduardo José de Arruda. Co-orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Grande Dourados.</p> <p>1. Cardanol. 2. <i>Aedes aegypti</i>. 3. <i>Anopheles aquasalis</i> 4. Atividade larvicida. I. Título.</p> <p>CDD – 595.771</p>
-------	---

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.

©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.

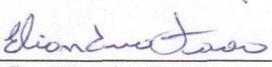


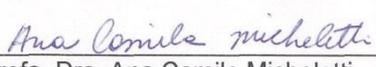
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Termo de Aprovação

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: "Síntese, Caracterização e Atividade Biológica de Ligantes e Complexos de Cobre (II) Baseados no Cardanol para o Controle de Mosquitos (Diptera, Culicidae)", de autoria de Teresa Manuel Cossa, apresentada ao Programa de Mestrado em Química da Universidade Federal da Grande Dourados.


Prof. Dr. Eduardo José de Arruda (Orientador-UFGD)
Presidente da Banca Examinadora


Prof. Dr. Eliandro Faoro
Membro Examinador (UFGD)


Profa. Dra. Ana Camila Micheletti
Membro Examinador (UFMS)

Dourados/MS, 27 de fevereiro de 2015

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida, pela saúde e por tudo que tem feito por mim e por minha família;
Aos meus pais Manuel Cossa e Virginia Chiluvane e toda minha família que sempre deu apoio para que eu chegasse até aqui;

Minha irmã Célia Manuel Cossa pelo carinho e pelo amor que sempre me deu;

Absalão Abdul Chirindzane o meu companheiro em todos os momentos da vida;

Ao meu amigo Douclasse Campos de Castro por todo apoio que deu;

Ao meu orientador prof. Dr. Eduardo José de Arruda por me dar a oportunidade de estar aqui e por toda a paciência;

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Adilson Beatriz por todo o suporte dado, pela sua incansável dedicação e pela compreensão;

Ao Dr. Derivaldo Rosa Paiva pelo treinamento e apoio no laboratório de síntese e Dr. Isaias Cabrini por todo apoio dado principalmente na realização dos bioensaios;

À Dra. Magda Magda Freitas Fernandes pelo treinamento e pelo carinho que sempre me deu.

Aos meus colegas de laboratório da UFGD Cícera Maria da Silva, Alessandra Ramos, Caroline Kipper e do laboratório da UFMS (LP4) Lyvia Moura, Alisson Meza, Denilson Silva Dos Santos, Rosângela Lopes, Adriano Olímpio, Vinícius Cristani e Elaine Rosa pelo apoio na realização do trabalho e pela amizade;

À todos outros colegas que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho se realizasse principalmente a todo grupo de SITMOL-UFMS;

À todos os meus professores que tiveram paciência e souberam lidar com todas as diferenças e tornaram possível o meu aprendizado.

CNPq, CAPES, FUNDECT, PROCAD NF 2008, PROCAD 2013 UNICAMP/UFC/UFGD, PRONEM-054/12 (FUNDECT), UFGD e UFMS.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOH – Ácido acético

ATR- Refletância Total Atenuada

CCD - Cromatografia de Damada Delgada

CCI – Cloridrina de cadeia insaturada

CL₅₀ – Concentração Letal para 50% da população

CCS - Cloridrina cadeia saturada

Cu(II)-DAACI - Complexo de cobre (II) com derivado de 4 amino antipirina de cadeia insaturado

Cu(II)-DAACS - Complexo de cobre (II) com derivado de amino antipirina de cadeia saturada

Cu(II)-DCI - Complexo de Cobre (II) com diol de cadeia insaturado

Cu(II)-DCS - Complexo de Cobre (II)-diol de cadeia saturado

DAACI – Derivado de 4 amino antipirina de cadeia insaturado

DAACS – Derivado de 4 amino antipirina de cadeia saturado

DCI – Diol de cadeia insaturado

DMAP – Dimetil amino piridina

DMCS – Derivado de morfolina de cadeia saturado

DMSO – Dimetil sulfóxido

DMTCI – Diol metoxilado de cadeia insaturado

DMTCS – Diol metoxila de cadeia saturado

DCS – Diol de cadeia saturado

ECI – Epóxido de cadeia insaturado

EROs – Espécies radicais e oxidantes

ECS – Epóxido de cadeia saturado

LCC – Líquido da casca da castanha de caju

MeOH - Metanol

NaOAc – Acetato de sódio

OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development

OMS – Organização Mundial da Saúde

Pd/C – Paládio sobre carbono

RMN ^1H e ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1 e Carbono 13

THF – Tetra-hidrofurano

TMS – Tetrametil silano

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do epóxido de cadeia saturado (7a).....	41
Tabela 2: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do epóxido de cadeia insaturado (7a-d).....	44
Tabela 3: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto (9a).....	46
Tabela 4: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do (9a-d).....	46
Tabela 5: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto (10a).....	48
Tabela 6: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto (10a-d).....	50
Tabela 7: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto (11a).....	52
Tabela 8: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do (12a).....	53
Tabela 9: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do (12a-d).....	55
Tabela 10: Dados de bioensaio de toxicidade com larvas de 3 ^o e 4 ^o estádios de <i>Ae. aegypti</i> após 8, 24, 48 e 72 horas de aplicação.....	69
Tabela 11: Dados de bioensaio de toxicidade com larvas de 3 ^o e 4 ^o estádios de <i>A. aquasalis</i> após 24 horas de aplicação.....	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura dos constituintes do Líquido da Casca da Castanha de Caju-LCC (1a-d , 2a-d , 3a-d , 4a-d).....	21
Figura 2. Estrutura química do cardanol monoinsaturado: um substrato promissor para síntese de produtos para aplicações biológicas e tecnológicas.....	22
Figura 3. Novos surfactantes não-iônicos para atuarem como ligantes para o Cu(II), propostos neste projeto.....	23
Figura 4: Representação estrutural de cardanol de cadeia insaturada (1a-d).....	39
Figura 5: Representação estrutural do cardanol de cadeia saturado – hidrogenado pentadecil-fenol (1a).....	39
Figura 6: Ampliação do espectro de ¹ H-RMN de cardanol de cadeia saturado (1a) na região de 6,5 a 1,2 ppm – Anexo A-1	40
Figura 7: Representação estrutural do composto(7a): ECS (2-(3-pentadecil-fenoximetil) – oxirano).....	41
Figura 8: Ampliação do espectro do epóxido de cadeia saturado (7a).....	43
Figura 9: Representação estrutural do epóxido de cadeia insaturada constituído pelos compostos (7a-d).....	43
Figura 10: Representação das porções polares e apolares da molécula (9a).....	45
Figura 11: Representação estrutural do Composto (9a): diol de cadeia saturada (3-(3-pentadecil-fenoxi)-propano-2-ol).....	45
Figura 12: Representação estrutural dos composto (9a-d) : diol de cadeia insaturados.....	46
Figura 13: Representação estrutural dos compostos derivados de 4-amino antipirina (10a): 4-[2-hidroxi-3-(3-pentadecil-fenoxi)-propilamino] -1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidroxipirazol-3-one.....	48
Figura 14: Representação estrutural dos compostos (10a-d).....	50
Figura 15: Representação estrutural do composto (11a) 1-morfolina-4-il-3-(3-pentadecil-fenoxi)-propano-2-ol.....	52
Figura 16: Representação estrutural do composto (12a) 1-metoxi-3(3-pentadecil-fenoxi)-propano-2-ol.....	53
Figura 17: Representação estrutural dos compostos (12a-d).....	54
Figura 18: Representação estrutural do Composto (13a).....	56
Figura 19: Espectro do Infravermelho (IV) do diol cadeia saturado DCS (—) e do complexo do diol de cadeia saturado Cu(II)-DCS(—).....	57
Figura 20: Espectro do infravermelho (IV) do DCI (——) e do Cu(II)-DCI (——).....	58

Figura 21: Espectro de UV-Vis do DCS (9a) e do Cu(II)-DCS (13a) em clorofórmio.....	59
Figura 22: Espectro de UV-Vis do DCI (9a-d) e complexo Cu(II)-DCI em clorofórmio.....	60
Figura 23: Curva TG e DTG do DCS (9a).....	61
Figura 24: Curva TG e DTG do Cu(II)-DCS (13a).....	62
Figura 25: representação estrutural do composto Cu(II)-DAACS (14a).....	63
Figura 26: Espectro do Infravermelho (IV) do DAACS (—) e do Cu(II)-DAACS (—).....	64
Figura 27: Espectro de UV-Vis do DAACS e do Cu(II)-DAACS em diclorometano.....	65
Figura 28: Espectro de UV-Vis do DAAI e do Cu(II)-DAAI em diclorometano.....	66
Figura 29: Curva TG e DTG do ligante DAACS (10a).....	67
Figura 30: Curva TG e DTG do Cu(II)-DAACS (14a).....	68

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Procedimento pde hidrogenação.....	29
Esquema 2: Procedimento de acoplamento do cardanol (1a-d) com epicloridrina 5	30
Esquema 3: Procedimento de síntese do diol (9a-d).....	32
Esquema 4: Procedimento de síntese dos produtos (10a-d).....	33
Esquema 5: Procedimento de síntese do produto (11a-d).....	34
Esquema 6: Procedimento de síntese do produto (12a-d).....	34
Esquema 7: Procedimento de síntese do complexo (13a-d).....	35
Esquema 8: Procedimento de síntese do complexo (14a-d).....	36

RESUMO

A busca crescente por fontes de intermediários químicos que sejam renováveis e biodegradáveis faz do cardanol alquil fenol um dos constituintes mais importantes e promissores da indústria de castanha de caju e da sua cadeia produtiva. O cardanol foi extraído, destilado, hidrogenado e realizadas as sínteses dos seguintes intermediários: cloridrina de cadeia saturada (CCS) (**6a**), cloridrina de cadeia insaturada (CCI) (**6a-d**), epóxido de cadeia saturada (ECS) (**7a**), epóxido de cadeia insaturada (ECI) (**7a-d**), diol de cadeia saturada (DCS) (**9a**), diol de cadeia insaturada (DCI) (**9a-d**), derivado de 4-amino antipirina de cadeia saturada (DAACS) (**10a**), derivados de 4-amino antipirina de cadeia insaturada (DAACI) (**10a-d**), derivado de morfolina de cadeia saturada (DMCS) (**11a**), diol metoxilado de cadeia saturada (DMTCS) (**12a**), diol metoxilado de cadeia insaturada (DMTCI) (**12a-d**), complexo de Cu(II)-diol de cadeia saturada (Cu(II)-DCS) (**13a**), complexo de Cu(II)-diol cadeia insaturada (Cu(II)-DCI) (**13a-d**), complexo de Cu(II) com derivados de amino antipirina de cadeia saturada (Cu(II)-DAACS) (**14a**) e complexo de Cu(II) com derivados de 4-amino antipirina de cadeia insaturada (Cu(II)-DAACI) (**14a-d**). Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia vibracional do infravermelho (IV), espectroscopia eletrônica de ultravioleta-visível (UV-Vis), termogravimetria (TG) e espectroscopia de massas (EM). Os compostos DCS (**9a**), DCI (**9a-d**), DAACS (**10a**), DAACI (**10a-d**), Cu(II)-DCS (**13a**), Cu(II)-DCI (**13a-d**), Cu(II)-DAACS (**14a**) e Cu(II)-DAACI (**14a-d**) foram utilizados para realização dos bioensaios de toxicidade com larvas de *Aedes aegypti* de 3^o e 4^o estádios (Rockefeller). A análise de toxicidade mostrou atividade inseticida/larvicida promissora para os compostos DCS (**9a**), Cu(II)-DCS (**13a**) e Cu(II)-DAACS (**14a**) com as CL₅₀ 40,19 mg L⁻¹ (ppm), 38,84 mg L⁻¹ (ppm) e 59,41 mg L⁻¹ (ppm), respectivamente por 24 horas de exposição para *Aedes aegypti*. Os compostos (**9a**), (**9a-d**) e (**10a**) também mostraram atividade promissora contra as larvas do 3^o e 4^o estágio de *Anopheles aquasalis* tendo apresentado as seguintes CL₅₀: 9,65 mgL⁻¹; 23,36 mgL⁻¹ e 52,55 mgL⁻¹ respectivamente

Palavras chaves: Cardanol, *Aedes aegypti*, *Anopheles aquasalis* e atividade larvicida

ABSTRACT

The increasing search for renewable and biodegradable chemical intermediates makes cardanol one of the most important and promising component on cashew industry. The cardanol was extracted, distilled, hydrogenated and carried out in brief the following intermediates, hydrogenated and following intermediates were synthesized: saturated chain chlorohydrin (CCS) (**6a**), unsaturated chain chlorohydrin (CCI) (**6a-d**), unsaturated chain epoxide (ECS) (**7a**), unsaturated chain epoxide (ECI) (**7a-d**), saturated chain diol (DCS) (**9a**), unsaturated chain diol (DCI) (**9a-d**), derived from saturated chain 4-amino antipyrine (DAACS) (**10a**), derived from unsaturated chain amino antipyrine DACI (**10a-d**), saturated chain morpholine derivative (DMCS) (**11a**), methoxylated diol saturated chain DMTS (**12a**), methoxylated unsaturated chain diol DMTCI (**12a-d**), the complex of Cu(II) saturated chain diol, (Cu(II)-DCS) (**13a**), complex of Cu(II) unsaturated chain diol (Cu(II)-DCI) (**13a-d**), Cu(II) complex with amino antipyrine saturated chain derivative (Cu(II)-DAACS) (**14a**) and Cu(II) complex with amino antipyrine unsaturated chain derivative (Cu(II)-DAACI) (**14a-d**). The synthesized compounds were characterized by proton nuclear magnetic resonance (NMR), infrared vibrational spectroscopy (IR), scanning electron ultraviolet-visible spectroscopy (UV-Vis), thermogravimetry (TG) and mass spectroscopy (ME). The compounds (**9a**) DCS, DCI (**9a-d**), DAACS (**10a**), DAACI (**10a-d**), Cu(II)-DCS (**13a**), Cu(II)-DCI (**13a-d**), Cu(II)-DAACS (**14a**) and Cu(II)-DAACI (**14a-d**) were subjected to bioassay toxicity with *Aedes aegypti* (strain Rockefeller). The bioassay analysis showed insecticidal activity/larvicide promising for compounds DS (**9a**), Cu(II)-DCS (**13a**) and Cu(II)-DAACS (**14a**) with the LC_{50} 40.19 mg L⁻¹ (ppm), 38.84 mg L⁻¹ (ppm) and 59.41 mg L⁻¹ (ppm), respectively in 24 hours exposure. The compounds (**9a**), (**9a-d**) and (**10a**) also showed promising activity against the larvae of the 3rd and 4th stage of *Anopheles aquasalis*, and had the following LC_{50} : 9.65 mg L⁻¹; 23.36 mg L⁻¹ and 52, 55 mg L⁻¹ respectively

Key words: Cardanol, *Aedes aegypti*, *Anopheles aquasalis* and larvicidal activity

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	14
1.2 Dengue.....	15
1.3 O Mosquito Transmissor da Dengue: <i>Aedes aegypti</i>	17
1.4 Controle dos insetos	19
1.5 O Líquido da Casca da Castanha de Cajú (LCC)	20
1.6 Toxicidade dos íons cobre (II).....	24
2.0 OBJETIVOS	25
3.0 PARTE EXPERIMENTAL	27
3.1 Técnicas Analíticas/Instrumentais de Caracterização	27
3.1.1 Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C	27
3.3.2 Reação de Hidrogenação do Cardanol	29
3.3.3 Reação de acoplamento do cardanol (1 a-d) com epicloridrina 5	30
3.3.4 Síntese dos produtos (9a-d)	32
3.3.5 Preparação dos Compostos (10a-d): Derivado de 4-Amino Antipirina.....	33
3.3.7 Preparação de 2-metoxi-3-(3-pentadecil-fenoxi) - propan-1-ol (12a-d)	34
3.3.8 Preparação dos complexos (13a-d) de Cu(II) com os dióis (13a-d).....	35
3.3.9 Preparação dos complexos de Cu(II) (14a-d) com os derivado de 4-amino antipirina (10a-d) com nitrato de Cu(II) tri-hidratado.	36
3.4 Bioensaios de Toxicidade com Larvas do <i>A. Aegypti</i> (Rockfeller) e de <i>A. aquasalis</i>	36
4.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
4.1 Hidrogenação do Cardanol	38
4.2 Preparação dos dióis (9a a 9d).....	44
4.3 Preparação dos compostos (10a a 10d) derivados de 4-amino antipirina	47
4.4 Preparação do composto (11a) derivado de morfolina.....	51
4.5 Preparação dos Composto (12a-d).....	53
4.10 Preparações do complexo de Cu(II) (14a-d)	62
4.14 Bioensaios de toxicidade para larvas de 3 ^o e 4 ^o estádios de <i>A. aegypti</i> (Rockfeller)	68
5.0 CONCLUSÕES OU CONSIDERAÇÕES	70
6.0 REFERÊNCIAS	73
7.0 ANEXOS	76

1.0 INTRODUÇÃO

As doenças de transmissão vetorial são responsáveis por uma alta carga de morbidade e mortalidade especialmente nos países mais pobres, causando ausência escolar, aumento da pobreza, diminuição na produtividade econômica e sobrecarregando os sistemas de saúde com procedimentos de alto custo. Na região das Américas, as doenças transmitidas por vetores de maior importância epidemiológica são a malária, dengue, doença de Chagas, leishmanioses, filarias linfáticas, esquistossomose e tracoma [1].

1.1 Malária:

A malária, também conhecida por paludismo, ou febre palustre, é uma doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Quatro espécies de plasmódios podem infectar o homem: *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) que causa a forma mais grave da doença, *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), predominante no Brasil, *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), que ocorre apenas no continente Africano e *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) [2].

Raramente a malária pode ser transmitida a partir de transfusões de sangue, de transplantes de órgãos, da gestante para o filho e por compartilhamento de seringas. Todas as espécies do *Plasmodium* acometem células do fígado e glóbulos vermelhos, que são destruídos quando o protozoário as utiliza para se reproduzir. O período de incubação, intervalo entre a picada do mosquito e o aparecimento dos sintomas, varia de 12 a 30 dias. Inicialmente, a malária manifesta sintomas como dor de cabeça, dor no corpo, tremores e calafrios. Em seguida, os tremores e calafrios são mais intensos, acompanhados de febre de 40° C ou mais [3].

A malária é transmitida pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*. A transmissão geralmente ocorre em regiões rurais e semi-rurais, mas pode ocorrer em áreas urbanas e em cidades situadas em locais cuja altitude seja superior a 1500 metros, no entanto, o risco de aquisição de malária é pequeno. Moçambique é dividido topograficamente pelo rio Zambeze em duas regiões principais sul e norte, no sul a terra é baixa e a altitude é em média 200 m acima do nível do mar e no norte a terra é alta Caracterizando-se por montanhas cuja altura média varia de 1000 a 2500 metros favorecendo assim o desenvolvimento adequado do mosquito do gênero *Anopheles* [4].

Os mosquitos têm maior atividade durante o período da noite, do crepúsculo ao amanhecer. Contaminam-se ao picar os portadores da doença, tornando-se o principal vetor para outras pessoas [5].

O clima em Moçambique é tropical e húmido, com uma estação quente e húmida de Outubro à Março caracterizada por chuvas, altas temperaturas e humidade relativa alta e uma outra estação seca e fresca de Abril à Setembro por isso Moçambique é uma região altamente favorável ao desenvolvimento do mosquito em estudo [4].

Só mosquitos fêmeas picam o homem e alimentam-se de sangue, utilizando a dieta rica em proteína para o amadurecimento dos ovos e continuidade do ciclo reprodutivo. Os machos vivem de seivas (carboidratos) de plantas. As larvas se desenvolvem em águas paradas, e a prevalência máxima ocorre durante as estações com chuva abundante [5].

Os mosquitos anofelinos são insetos hematófagos e várias espécies do género são vetores do *Plasmodium*, o protozoário causador da malária. Dentre essas, destacam-se *A. maculipennis* (Europa), *A. culicifacies* (Índia), *A. minimus* (de Assam até a China e Filipinas), *A. gambiae* e *A. funestus* na África, no neotrópico, *A. albimanus* (México), *A. nuñeztovari* (Venezuela e Colômbia), *A. darlingi* e *A. aquasalis* (Brasil). Outras espécies importantes na transmissão da malária no Brasil são *A. bellatore* e *A. cruzii*, os equivalentes ecológicos das duas últimas, no sul do país - região atualmente livre da doença. Menos importante é *A. albitarsis* [5].

Os principais vetores da malária em Moçambique pertencem aos grupos *A. funestus* e *A. gambiae*. O *P. falciparum* é o parasita mais frequente, sendo responsável por mais de 90% de todas infecções de malárias, enquanto que infecções por *P. malariae* e *P. ovale* são observadas em 9% e 1%, respectivamente [4].

1.2 Dengue

A dengue é uma infecção transmitida por mosquitos *Aedes aegypti* (*A. aegypti*) encontrados em regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo [5]. Nos últimos anos, tem aumentado a transmissão em áreas urbanas e semi-urbanas e tornou-se uma grande preocupação de saúde pública internacional. Existem quatro sorotipos do vírus distintos, mas intimamente relacionados, que causam a dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4). A recuperação da infecção é feita por fornecer imunidade vitalícia contra esse sorotipo particular. No entanto, a imunidade cruzada para os outros sorotipos após a recuperação é apenas parcial e temporária. Infecções subsequentes por outros sorotipos podem aumentar o risco de desenvolvimento de dengue grave [6 e 7].

A maioria das infecções é assintomática, calcula-se que em cada dez pessoas infectadas apenas uma ou duas fiquem doentes. Portanto, é estimado que na hipótese de uma epidemia com 100 mil casos de dengue diagnosticados, existirão até 1 milhão de pessoas infectadas. Quando surgem os sintomas da doença estes podem evoluir para as três formas clínicas: dengue clássica, forma benigna (similar à gripe), dengue hemorrágica, mais grave, caracterizada por alterações da coagulação sanguínea, e a chamada síndrome do choque associado à dengue, forma raríssima da doença, mas que pode levar à óbito se não houver atendimento especializado [8].

A incidência de dengue cresceu em todo o mundo nas últimas décadas. Mais de 2,5 bilhões de pessoas (mais de 40% da população mundial) estão em área de risco para a dengue. A Organização Mundial da Saúde (OMS) [6 a 8] estima que pode haver de 50 a 100 milhões de infecções por dengue no mundo a cada ano. Antes de 1970, apenas nove países tinham experimentado epidemias graves de dengue [8].

A doença é endêmica em mais de 100 países: na África, nas Américas, no Mediterrâneo Oriental, Sudeste da Ásia e do Pacífico Ocidental [7]. Nas Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental a incidência já ultrapassou 1,2 milhões de casos em 2008 e mais de 2,3 milhões de casos em 2010. Recentemente os dados revelaram que o número de casos notificados continua a aumentar. Em 2013, foram notificados 2,35 milhões de casos de dengue nas Américas, dos quais 37.687 foram casos de dengue grave [9].

À medida que a doença se espalha para novas áreas, mais surtos explosivos da doença estão ocorrendo de modo periódico. A ameaça de um possível surto de dengue já existe na Europa e transmissão local da dengue foi relatada pela primeira vez na França e na Croácia em 2010 e casos importados foram detectados em outros três países europeus. Em 2012, um surto de dengue nas ilhas da Madeira de Portugal, resultou em mais de 2.000 casos e casos importados foram detectados em outros 10 países na Europa [9].

Em 2013, os casos ocorreram na Flórida (Estados Unidos da América) e na província de Yunnan na China. A dengue continua a afetar cronicamente vários países sul-americanos, nomeadamente Honduras, Costa Rica e México. Na Ásia, Singapura tem relatado um aumento dos casos após vários anos e surtos também foram relatados em Laos. Em 2014, as tendências indicam aumento do número de casos nas Ilhas Cook, Malásia, Ilhas Fiji e Vanuatu, com dengue tipo 3 (DEN-3) que afetam os países insulares do Pacífico [8]. Estima-se que 500 mil pessoas com dengue grave necessitam de internação todos os anos, uma grande parte dos quais são crianças. Cerca de 2,5% dos afetados pela doença morrem [7,8].

Segundo os dados, até 16 de fevereiro de 2013, foram notificados 204.650 casos no Brasil. Deste total, 324 foram notificados como casos graves e 33 óbitos. Comparando esses resultados com igual período de 2012, o que se nota é uma aumento de 190% nos casos notificados (70.489 casos em 2012), e uma importante redução de 44% nos casos graves (577 casos em 2012) e de 20% nos óbitos [10].

1.3 O Mosquito Transmissor da Dengue: *Aedes aegypti*

O mosquito *A. aegypti* é o principal vetor da dengue. O vírus é transmitido aos seres humanos através da picada do mosquito fêmea infectado. Os humanos infectados são os principais reservatórios da doença, portadores e multiplicadores do vírus, servindo como fonte de vírus para os mosquitos não infectados [11].

O mosquito *A. aegypti* vive em habitats urbanos principalmente em recipientes artificiais. Ao contrário de outros mosquitos o *A. aegypti* é um hematófago diurno. [5].

Aedes albopictus (*A. albopitus*), um segundo transmissor da dengue na Ásia, se espalhou para a América do Norte e Europa, em grande parte devido ao comércio internacional de pneus usados (um habitat para reprodução) e outros bens (por exemplo, bambu). *A. albopictus* é um mosquito adaptável e, portanto, pode sobreviver em regiões de temperaturas mais frias da Europa. A propagação é devida a sua tolerância a temperaturas abaixo de zero, hibernação em brechas e capacidade para abrigar em micro-habitats [8].

Atualmente, a estratégia mais utilizada para controle ou redução da transmissão do vírus da dengue é o combate direto aos mosquitos vetores e/ou redução de criadouros [8]. Estas estratégias de manejo envolvem:

- Prevenir os mosquitos de acessar habitats para oviposição por gestão ambiental, manejo e modificação dos reservatórios de água;
- Eliminação de resíduos sólidos de forma adequada e remoção de habitats artificiais oferecidos pelo homem;
- Cobertura, esvaziamento e limpeza semanal dos reservatórios de água domésticos;
- Aplicação de inseticidas para recipientes de armazenamento de água ao ar livre;
- Pulverização do espaço com inseticida durante os surtos epidêmicos, como medidas de controle emergencial de vetores;
- O monitoramento e vigilância epidemiológica de insetos vetores para análise da eficácia das intervenções de controle zoonótico [8].

1.3.1 O Ciclo de Vida do *Aedes aegypti*

O *A. eegypti* pertence ao Reino Animalia, Filo Arthropoda, Classe Insecta, Ordem Díptera, Subordem Nematocera, Família Culicidae, Subfamília Culicinae, Gênero Aedes, Subgênero Stegomyia, e Espécie *A. aegypti*. É um mosquito bem adaptado ao ambiente urbano (antropofilizado), espalhou-se pelo mundo através das migrações humanas. Os insetos utilizam recipientes contendo água, normalmente água limpa, tais como; caixas de d'água, latas, garrafas, vasos de plantas, pneus, tambores e outros recipientes que possam acumular água para a desova e posterior crescimento das larvas. O *A. aegypti* possui um ciclo de vida dividido em quatro estágios: ovo, larva, pupa e inseto adulto/vetor [11].

Segundo Forattini [11] os ovos do *A. aegypti* medem, aproximadamente, 1 mm de comprimento e contorno alongado e fusiforme. São depositados pela fêmea, individualmente, nas paredes internas dos depósitos que servem como criadouros, próximos à superfície da água. No momento da postura os ovos são brancos, mas, rapidamente, adquirem a cor negra brilhante. A eclosão dos ovos depende do desenvolvimento embrionário. Para tal desenvolvimento são necessárias condições elevadas de umidade e temperatura entre 26 °C a 36 °C. A umidade e o contato dos ovos com a água (hidratação) favorece a eclosão. A eclosão ocorre em dois a três dias depois do contato com a água, dependendo da temperatura e condições do criadouro. Na natureza os ovos desidratados podem resistir até 450 dias [8,11].

A fase larvária é o período de alimentação e crescimento. As larvas passam a maior parte do tempo alimentando-se principalmente de material orgânico acumulados nas paredes e fundo dos depósitos. As larvas possuem quatro estágios evolutivos. A duração da fase larvária depende da temperatura, disponibilidade de alimento e densidade das larvas no criadouro. Em condições ótimas, o período entre a eclosão e a pupação pode não exceder a cinco dias. Contudo, em baixa temperatura e escassez de alimento, o 4º estágio larvário pode prolongar-se por várias semanas [5,11].

A larva do *A. aegypti* é composta de cabeça, tórax e abdômen. O abdômen é dividido em oito segmentos. O segmento posterior e anal do abdômen tem quatro brônquias lobuladas para regulação osmótica e um sifão ou tubo de ar para a respiração na superfície da água. O sifão é curto, grosso e mais escuro que o corpo. Para respirar, a larva vem à superfície, onde fica em posição quase vertical. Movimenta-se em forma de serpente, fazendo um "S" em seu deslocamento. É sensível a movimentos bruscos na água e, sob feixe de luz, desloca-se com rapidez, buscando refúgio no fundo do recipiente (fotofobia) [5,11].

Segundo a FUNASA [12] a pupa possui formato de vírgula, não requer alimento, possui movimentos rápidos e característicos, passa a maior parte do tempo respirando na

superfície d'água e seu período de desenvolvimento dura de um a três dias. Tem preferência por local com pouca iluminação e ausência de vento para que o inseto possa emergir e não entrar em contato com a água.

O inseto adulto fica em repouso horizontal por até 15 minutos e após cerca de uma hora estará pronto para voar, após este processo o mosquito irá alimentar-se em fontes que possuam carboidratos, todavia, somente a fêmea irá se alimentar de sangue para a maturação dos seus ovos e continuidade do ciclo reprodutivo. O ciclo se completa em dois a três dias num ambiente escuro e protegido de predadores naturais, em seguida ela fará a oviposição entre 300 a 400 ovos, depositando-os em vários criadouros [12].

1.4 Controle dos insetos

Atualmente, muitas doenças contam com vacinas eficazes, caso da febre amarela, ou medicamentos geralmente eficientes, caso da malária. Todavia, o controle do vetor é imprescindível para prevenir diversas outras doenças como a dengue, parte integrante de muitos programas de saúde, como dirigidos à prevenção da malária e leishmanioses. O papel do controle de vetores em Saúde Pública é prevenir a infecção mediante o bloqueio ou redução da transmissão [13].

O uso de inseticidas sintéticos é uma das metodologias mais adotadas como parte do manejo sustentável e integrado para o controle de vetores em Saúde Pública sendo o principal suporte dos programas de combate e controle de insetos vetores de doenças [13]. Inseticidas das classes organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretróides têm sido empregados em várias regiões do mundo para o controle dos mosquitos. Porém, o uso contínuo e massivo desses inseticidas tem possibilitado o aparecimento de populações resistentes e ocasionando problemas no controle de vetores. A resistência tem sido detectada para todas as classes de inseticidas, afetando, diretamente a re-emergência de doenças transmitidas por vetores [14, 11,12]. Apesar de muitos avanços no desenvolvimento de métodos alternativos para o controle do inseto vetor e das infecções por eles causados, os inseticidas químicos continuam sendo uma importante ferramenta dos programas integrados de controle [15] Por isso, o monitoramento e o manejo da resistência, assim como o uso de substâncias com modos de ação diferentes dos inseticidas químicos convencionais, são elementos de suma importância em qualquer programa de controle de vetores [16].

Nesse contexto numerosos produtos são continuamente pesquisados com o objetivo de oferecer alternativas no controle de mosquitos. Produtos de origem vegetal vêm sendo testados quanto às suas propriedades inseticidas contra mosquitos adultos e imaturos, como

inibidores de crescimento, reprodução e oviposição ou como repelentes. No Brasil, diversos derivados de vegetais têm demonstrado atividade inseticida contra larvas de mosquitos e/ou sobre o seu comportamento de oviposição [5].

O líquido da casca da castanha de caju (LCC) é um dos que tem se destacado nos últimos tempos, no Brasil como em outros lugares do mundo como larvicida.

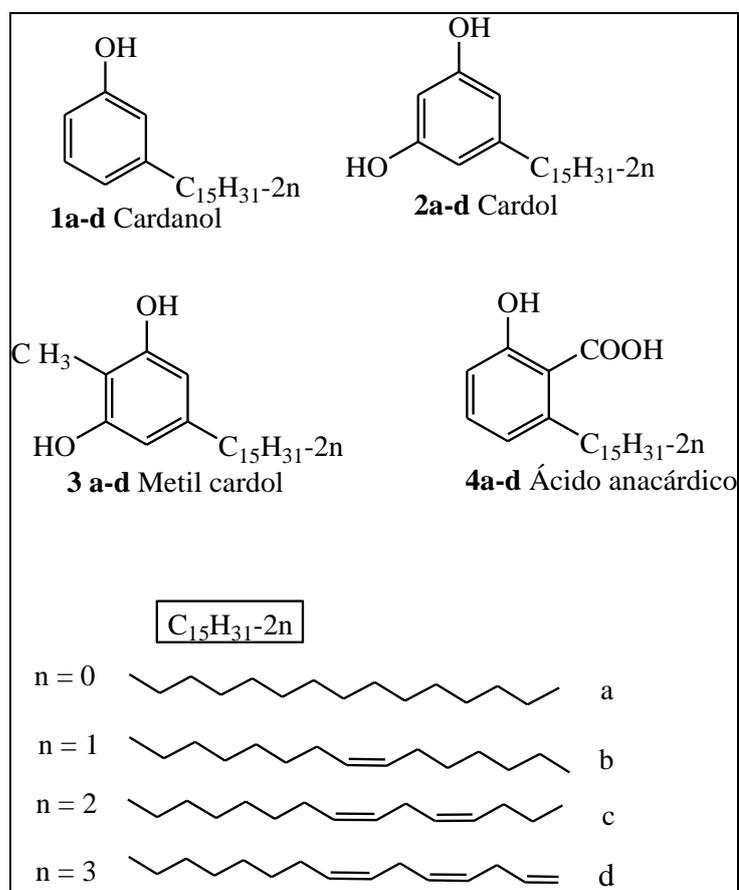
1.5 O Líquido da Casca da Castanha de Caju (LCC)

O líquido da casca da castanha de caju (LCC) é uma mistura de meta-alquilfenóis de cadeia longa e insaturada [17-19].

O LCC é obtido como subproduto durante o processo de tratamento da castanha de caju e encontra hoje diversas aplicações tais como, fabricação de importantes produtos industriais como cimento [20], pinturas e vernizes com aplicações principais na indústria de polímeros [21], resina que apresentam excelente resistência à ação de álcalis e ácidos [22].

O LCC é classificado em dois tipos, de acordo com o modo de extração utilizado: LCC extraído por solvente e LCC técnico. A composição do LCC (**Figura 1**) varia de acordo com o processo de extração utilizado. O LCC técnico é um líquido oleoso e escuro que contém principalmente cardanol (60-65%), cardol (15-20%), material polimérico (10%), e traços de metilcardol. O cardanol (**1a-d**) é um fenol alquilado em posição meta e resulta da descarboxilação do ácido anacárdico devido a altas temperaturas empregadas no processo industrial de produção da castanha de caju em que o LCC técnico é o subproduto no processo. O LCC extraído por solvente contém ácido anacárdico (60-65%), cardol (15-20%), cardanol (10%), e traços de metilcardol. Como no processo de extração por solvente emprega-se uma temperatura mais baixa do que em processo industrial, tem baixo teor de Cardanol e alto teor de ácido anacárdico. Cada componente fenólico do LCC contém constituintes saturados e insaturados conforme mostrado na **Figura 1**, saturado (a), monoeno (b), dieno (c) e trieno (d) [20].

Figura 1: Estrutura dos constituintes do Líquido da Casca da Castanha de Caju-LCC (**1a-d**, **2a-d**, **3a-d**, **4a-d**)

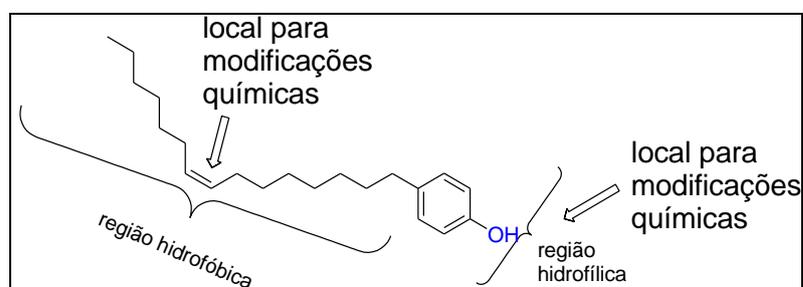


O interesse no estudo dos componentes do LCC está baseado em dois fatores: 1) vários estudos têm demonstrado as propriedades medicinais e biológicas do LCC e seus derivados tais como, moluscida, inseticida entre outras atividades biológicas [29,30] a busca crescente por fontes renováveis, biodegradáveis e de custo sustentável. O LCC tem se destacado nesse sentido, por ser subproduto da indústria de castanha de caju e, portanto, a melhoria de processo de extração ou utilização de seus subprodutos pode ser caracterizada como inovação tecnológica e seus produtos utilizados para diversos fins e/ou aplicações. No caso do cardanol, uma vez extraído e purificado, pode ser utilizado no setor de química fina em forma de: aditivos, surfactantes, fármacos, pesticidas, dentre várias outras aplicações. O cardanol apresenta peculiaridades nas características químicas e físico-químicas, especialmente no que se refere à posição da dupla ligação o que permite inúmeras funcionalizações, além do anel fenólico e características específicas desses derivados (antioxidante, resistência à chama e a hidrofobicidade, dentre outras possíveis). As vantagens do cardanol é que ele não possui cheiro agressivo, apresenta baixa volatilidade e ponto de

ebulição mais alto que os demais compostos fenólicos derivados do petróleo, isso favorece a saúde de quem o manuseia e do ambiente [23].

O cardanol pertence à classe dos lipídeos fenólicos não-isoprenoides e possui uma estrutura molecular contendo uma região hidrofílica e outra hidrofóbica caracterizando-se como uma molécula anfifílica. As duas regiões podem ser modificadas quimicamente, principalmente a porção fenólica, que permite o acoplamento de grupos polares e com histórico de propriedades biológicas, podendo alterar o Balanço Hidrofílico-Lipofílico (HLB), conforme representado na **Figura 2**.

Figura 2. Estrutura química do cardanol monoinsaturado: um substrato promissor para síntese de produtos para aplicações biológicas e tecnológicas



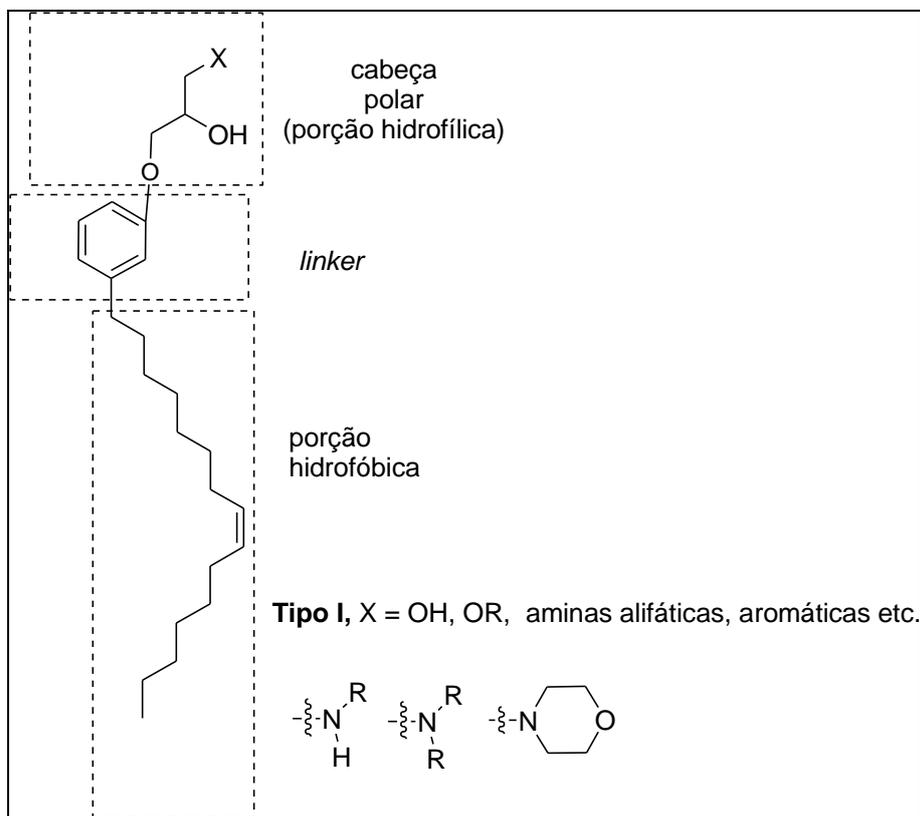
A interação de lipídeos fenólicos com as membranas que envolvem os compartimentos celulares é conhecidamente um dos principais fatores responsáveis pelas atividades em sistemas biológicos. A característica anfifílica, conferida pela presença de um anel fenólico com uma ou mais hidroxilas sustentando uma cadeia lateral alquílica longa, permite que a interação e a imersão nos fosfolipídios de membranas ocorram como apontam algumas notáveis revisões publicadas [24-27]. Assim, lipídeos que apresentam um coeficiente de partição alto em octanol/água [26] tendem a ter boa miscibilidade em membranas e agregados lipídicos. Além disso, também é conhecida a interação de lipídeos fenólicos com enzimas, proteínas de membrana e ácidos nucleicos [24].

Aproveitando-se da característica estrutural do cardanol, como antecipado, podemos realizar transformações químicas nas porções hidrofílica ou hidrofóbica dessas moléculas, conduzindo a um enorme número de substâncias diferentes. Assim, para uma mesma porção hidrofóbica, diversos agentes tensoativos e potenciais ligantes para o íon Cu(II) podem ser obtidos desta forma.

Neste trabalho, propusemos realizar transformações na porção fenólica e nas ligações duplas presentes na cadeia carbônica do cardanol. Inicialmente, idealizamos acoplar o

cardanol com derivados do glicerol para obter surfactantes não iônicos oxigenados e/ou nitrogenados do tipo I, com potencial para formarem complexos com o íon Cu(II) (**Figura 3**).

Figura 3. Novos surfactantes não-iônicos para atuarem como ligantes para o Cu(II), propostos neste projeto



A principal vantagem do cardanol como matéria-prima renovável e intermediária químico-ecológica, é a sua não toxicidade. Testes realizados pela *Organisation for Economic Co-operation and Development* – OECD, uma das mais relevantes orientações acordadas internacionalmente para ensaios de produtos e métodos químicos, mostraram os seguintes resultados com relação à ecotoxicidade do cardanol: biodegradabilidade - 96% (28 dias) – (OECD-302C); solubilidade em água igual a 1,0 g/L; ecotoxicidade (96 h) - peixe < 11 g/L; dáfias < 66 g/L; algas < 1 g/L – (OECD-425) e genotoxicidade - negativo com testes empregando *Ames salmonella*. Estes resultados conferem ao cardanol uma grande vantagem no seu uso no atual cenário da química verde [28].

Porto et. Al [29] testou o óleo das folhas de *Anacardium humile* e causou 100% de mortalidade para larvas do 4^o estadio de *A. aegypti* nas concentrações de até 0,125% e a concentração letal para 50% da população foi estabelecida em 20,9 ppm.

Oliveira [30] testou atividade larvicida do ácido anacárdico, Cardanol e cardol constituintes do LCC em larvas de *A. aegypti* tendo sido estabelecidas as CI_{50} 12,40, 8,20 e 5,55 ppm respectivamente.

Os resultados encorajadores do LCC e seus derivados para larvas de *A. aegypti* fez o nosso grupo de pesquisa se interessar e propor modificações estruturais para obter ligantes que seriam posteriormente testados quanto a sua atividade inseticida em larvas de *A. aegypti* e *A. aquasalis*. O objetivo principal dessa modificação seria de obter compostos polares que permitissem uma boa reatividade com cobre (II) para a formação de complexos.

1.6 Toxicidade dos íons cobre

A escolha do cobre (II) para a formação de complexos deve-se ao fato de os íons de Cu (II) serem conhecidos como agentes bactericidas e fungicidas [31]. Ensaio biológicos realizados com íons Cu (II) [32] e/ ou os seus complexos tem mostrado um grande potencial inseticidas comparado com outros íons metálicos. Arruda et al [33] ao realizar ensaios biológicos com diferentes íons metálicos Ni(II), Co(II) e Cu(II) constatou atividade inseticida apenas para os íons de Cu(II) em larvas de *A. aegypti* tendo obtido CL_{50} igual a 182,05 mg L⁻¹. Os restantes íons não apresentaram mortalidade em 24 horas de exposição. Ainda no mesmo estudo realizou ensaios com ligantes que isoladamente não demonstraram atividade larvicida, mas, ao serem complexadas com cobre mostraram um acréscimo na sua atividade biológica. Esse acréscimo indica que o ligante serve de carreador do íon metálico ao sítio alvo [33].

Devido aos resultados citados, pode-se pensar numa possibilidade de usar um ligante com elevado potencial inseticida que pode ser por sua vez unido ao cobre conhecido por seu bom potencial inseticida na expectativa de potencializar a atividade por ação conjunta. Este pensamento leva-nos a buscar ligantes de atividade inseticida conhecida ou possível modificação estrutural na busca de melhoramento de toxicidade e posterior complexação com cobre (II).

1.6.1 Algumas propriedades benéficas do cobre.

- Ajuda absorção eficaz do ferro;
- Ajuda no aproveitamento da vitamina C;
- Ajuda na conversão da tirosina em melanina, agindo como fator de pigmentação do cabelo e da pele.

- Tem papel na síntese da elastina e do colágeno, assim como nos hormônios T3, T4.
- Protege contra doenças cardiovasculares.
- Anti-inflamatório e útil contra algumas formas de artrite. (uso de pulseiras).
- Estimula a imunidade [31]

1.6.2 Algumas Propriedades Prejudiciais do Cobre

- Promove a oxidação da vitamina A.
- Em altas doses diminui a vitamina C.
- Contribui para esquizofrenia.
- Altera o metabolismo da glicose [31].

1.6.3 Deficiência de Cobre

A deficiência do íon cobre pode ocasionar distúrbios e doenças no organismo como anemia microcítica hipocrômica, edema, defeitos na estrutura óssea, piora da artrite reumatóide, agrava a síndrome de Kwashiorkor, lesões pancreáticas, miocardiopatias, arteriosclerose, calvície, doenças no fígado, hipotireoidismo, diminuição da fertilidade, diarréia, alterações mentais progressivas, retardo no crescimento e desenvolvimento da criança [31].

2.0 OBJETIVOS

2.1. Geral

Sintetizar e caracterizar ligantes e complexos de Cu(II) a partir de intermediários modificados do Cardanol e avaliar atividade biológica em larvas de mosquitos (Diptera: Culicidae), i.e *A. aegypti* (UFGD - LIVE) e *A. Aquasalis* (FIOCRUZ-RJ).

2.2 Específicos

- Efetuar modificação molecular no Cardanol de forma a aumentar a polaridade de sua porção hidrofílica e permitir a complexação com íons cobre (II);
- Preparar complexos de cobre (II) dos ligantes sintetizados;
- Avaliar a atividade larvicida dos ligantes e complexos sintetizados.

3.0 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Técnicas Analíticas/Instrumentais de Caracterização

3.1.1 Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C

Após as sínteses e purificações realizadas foram obtidos espectros de RMN de ^1H em CDCl_3 e TMS como referência interna, utilizando-se radiofrequência de 300 MHz. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C foram obtidos em CDCl_3 e TMS como referência interna, usando-se rádio frequência de 75 MHz. Os valores de deslocamentos químicos estão apresentados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento J em Hertz (Hz). As áreas dos picos dos espectros de RMN de ^1H foram obtidas por integração eletrônica e as multiplicidades descritas do seguinte modo: *s*: singlete; *d*: dubleto; *dd*: duplo dubleto; *td*: triplo dubleto *dt*: duplo triplo; *t*: triplo; *q*: quarteto; *dq*: duplo quarteto; *m*: multiplete.

3.1.2 Análises de Espectro Infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos no espectrofotômetro Jasco modelo FT/IR 4100, usando Refletância Total Atenuada (ATR), com intervalo de varredura 400 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} .

3.1.3 Medidas Espectrofotométricas Ultravioleta – Visível (UV-Vis)

Os espectros de Ultravioleta – Visível (UV-Vis) foram obtidos no espectrofotômetro Varian Cary 50 Conc, em cubeta de quartzo com caminho ótico de 10 mm, com intervalo de varredura 800 nm a 200 nm.

3.1.4 Análises Termogravimétricas (TG)

As análises termogravimétricas foram realizadas em equipamento TGA Q50 V20.13 Build 39, sendo as amostra colocadas em recipientes de alumínio e aqueceu-se temperatura ambiente a $900\text{ }^\circ\text{C}$, a uma taxa de aquecimento de $10\text{ }^\circ\text{C minuto}^{-1}$ em atmosfera de ar sintético, com um fluxo de $100\text{ mL minuto}^{-1}$. A calibração foi realizada com índio e zinco. As curvas termogravimétricas obtidas foram processadas com o software TA Universal Analysis.

3.1.5 Espectroscopia de Massas

As análises de ESI-MS foram realizadas em modo positivo, utilizando um equipamento Q-TOF (Micromass, Manchester, UK), constituído por um duplo quadrupolo (Qq) e um espectrômetro de massas do tipo TOF (analisador de massas por tempo de voo) de alta resolução.

3.1.6 Pontos de Fusão (PF)

Os pontos de fusão dos compostos no estado sólido foram determinados utilizando-se um aparelho “QUIMIS-180 9001” ponto de fusão a seco, modelo: 0340S23.

3.2 Solventes

Os solventes foram utilizados em grau P.A: clorofórmio, diclorometano, acetonitrila, éter etílico. Os demais, como o hexano e acetato de etila foram previamente tratados conforme metodologia de Perrin [34].

3.3 Procedimentos Experimentais

3.3.1 Destilação do cardanol (1a-d).

Em um béquer de 400 mL solubilizou-se 100 mL (86 g) de LCC numa mistura de 200 mL de acetato de etila e hexano numa proporção em volume de 1:1, filtrou-se em um funil *Büchner* empregando Celite como agente filtrante, em seguida o solvente foi removido em evaporador rotativo. O filtrado obtido foi colocado em balão com condensador acoplado (tipo *short path*) a pressão reduzida 60 mmHg utilizando manta de aquecimento (a temperatura de destilação situa-se entre 180 °C e 215 °C) e agitação magnética. Após a destilação obteve-se 34g de um óleo de cor levemente amarelada. O composto foi caracterizado por espectro de RMN ^1H e ^{13}C .

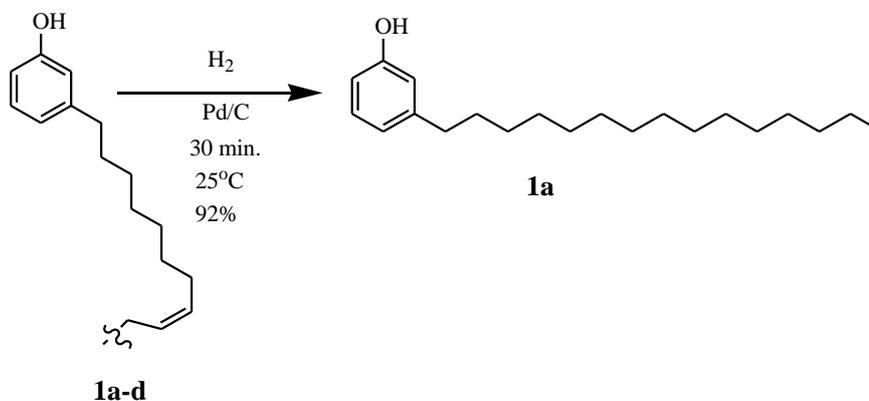
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 7,10 (t, $J=7,7\text{Hz}$); 6,73 (d, $J=7,6\text{Hz}$); 6,64 (d, $J=7,5\text{Hz}$); 5,94 (s); 5,39 (m); 5,00 (ddd, $J=1,4\text{Hz}$, $J=13,6\text{Hz}$, $J=11,4\text{Hz}$); 2,81 (dd, $J=4,6\text{Hz}$, $J=10,2\text{Hz}$); 2,51 (t, $J=7,7\text{Hz}$); 2,04 (dd, $J=8,9\text{Hz}$, $J=15,4\text{Hz}$); 1,55 (d, $J=6,3\text{Hz}$); 1,36 (m); 0,89 (q, $J=7,1\text{Hz}$).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 155,26; 144,80; 136,74; 130,33; 130,06; 129,90; 129,87; 129,79; 129,30; 128,12; 127,88; 127,95; 127,54; 126,75; 120,88; 115,35; 114,66; 112,54; 107,88; 35,77; 31,88; 31,74; 31,46; 31,22; 29,71; 29,58; 29,35; 29,24; 29,18; 27,16; 25,60; 25,52; 22,74; 22,61; 14,06; 13,75.

3.3.2 Reação de Hidrogenação do Cardanol

A hidrogenação dos compostos foi realizada pela metodologia adaptada de Garg [37]

Esquema 1: Procedimento pde hidrognação



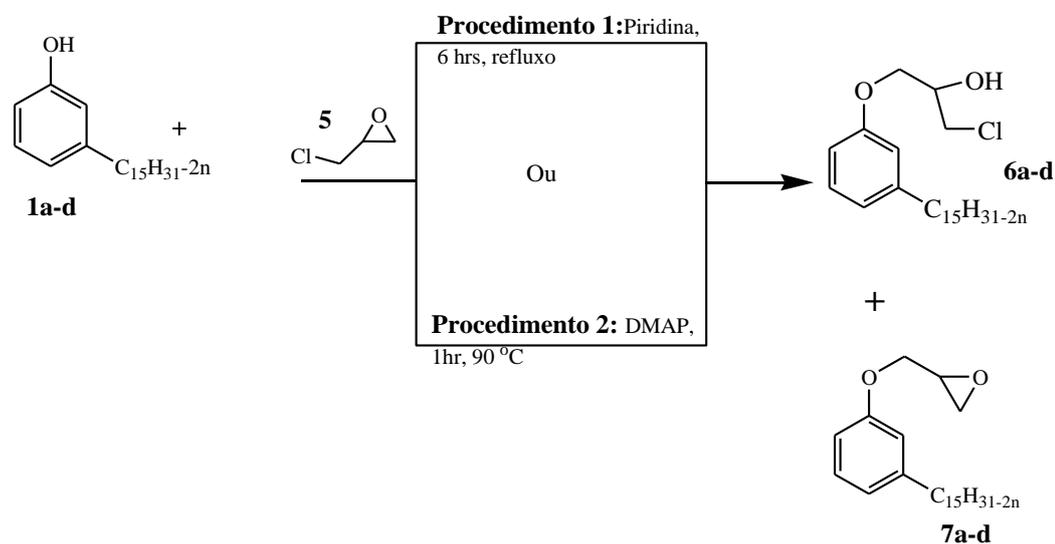
Procedimento de hidrogenação: em um recipiente de vidro de 500 mL foram colocados 11,174 g (37 mmol) de cardanol insaturado dissolvidos em 300 mL de acetato de etila e 10% de Pd/C (1,13 g, correspondente a 1,04 mmol). A mistura reacional foi colocada em um hidrogenador do tipo Parr e submetido à pressão de hidrogênio de 60 libras agitando-se por um período de 2 horas. Ao término, a mistura reacional foi filtrada em funil de *Büchner* a baixa pressão utilizando Celite como agente filtrante. Posteriormente, o solvente foi removido em evaporador rotativo, obtendo-se um líquido viscoso que foi recristalizado de hexano a frio, obtendo-se 10,3 g de sólido branco (**1a**). O rendimento da reação obtido foi de 92%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,12 (t, 1H, J=7,6Hz); 6,73 (d, 1H, J=7,6Hz); 6,62 (m, 2H); 4,70 (s, 1H); 2,53 (t, 2H, J=7,8 Hz); 1,55 (m, 2H); 1,26 (m, 24H); 0,86 (t, 3H, J=6,6Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,43; 144,99; 129,37; 120,99; 115,30; 112,46; 35,85; 31,95 a 29,11; 22,49; 13,90.

3.3.3 Reação de acoplamento do cardanol (1a-d) com epiclorigrina 5

Esquema 2: Procedimento de acoplamento do cardanol (1a-d) com epiclorigrina 5



Procedimento 1: na presença de piridina [35]: Em um balão de 100 mL com condensador de refluxo acoplado foi colocado 1g (3,31 mmol) de cardanol solubilizado em 20 mL de clorofórmio, 30 mmol de epiclorigrina (2,34 mL) e 10 mmol de piridina submetido a agitação magnética, e refluxo em banho de óleo durante um período de 6 horas de reação. A reação foi acompanhada por uma Placa de Cromatografia de Camada Delgada (CCD) 0,20 mm sílica gel 60, usando-se uma mistura de hexano : acetato de etila (9:1) como eluente. Após o término da reação, o solvente e o excesso de epiclorigrina foram removidos em evaporador rotativo e o concentrado foi solubilizado em 50 mL de diclorometano. À solução foram adicionadas 30 gotas de ácido clorídrico (HCl) concentrado (36% m/m) em banho de gelo e sob agitação magnética vigorosa por um período de 30 minutos para a abertura do epóxido. Após esta etapa, a mistura foi colocada em um funil de separação e lavada duas vezes com água destilada (2 x 50 mL). A fase orgânica obtida foi lavada com 25 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto foi isolado por cromatografia em coluna *flash*, empregando-se uma mistura hexano:acetato (9:1). Após remoção do solvente em evaporador rotativo obteve-se 0,65g de um líquido levemente amarelado. Rendimento obtido foi de 65% do produto (6a-d).

Procedimento 2: na presença de 4-Dimetilaminopiridina (DMAP): Em um balão de 25 mL foram colocados 0,302g (1 mmol) de cardanol, 0,78 mL (10 mmol) de epiclorigrina e 12 mg (9,8 10⁻⁷ mmol) de DMAP e aquecido a 90 °C em banho de água por um período de 1

hora. A reação foi acompanhada por uma placa de CCD 0,20 mm sílica gel 60 usando como eluente hexano: acetato numa proporção 9:1 até o desaparecimento da mancha relativa ao cardanol. Após esta etapa, o excesso de epícloridrina foi removido em evaporador rotativo e o concentrado obtido foi colocado em funil de extração e dissolvido em 3 mL de diclorometano e lavado com 1 mL de água destilada. À emulsão obtida, adicionou-se 0,5 g de cloreto de amônio separando-se a fase orgânica, e a fase aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano (2 x 3 mL). Posteriormente os extratos orgânicos foram combinados e secos com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4). O solvente foi removido no evaporador rotativo, o produto foi isolado em coluna de tipo flash empregando-se hexano: acetato (10:1) como eluente. O solvente foi removido em evaporador rotativo. O rendimento da reação foi de 97% da mistura dos compostos (**6a-d**) e (**7a-d**).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,22 (t, 1H, $J=7,7\text{Hz}$); 6,84 (d, 1H, $J=7,5\text{Hz}$); 6,76 (m, 2H); 4,24 (m, 1H); 4,11(dd, 2 H, $J=3,3\text{Hz}$, $J=11,0\text{Hz}$); 4,09(m,1H) 3,82 (dd,2H, $J=11,0\text{Hz}$, $J=5,2\text{ Hz}$); 3,77 (d, 1H $J=5,7\text{ Hz}$); 2,67 (d, 1H 5Hz); 2,60 (t, 2H 8,1 Hz), 1,63 (dd, 2H $J=7,2\text{Hz}$, $J=14,8\text{Hz}$); 1,31 (m, 26H); 0,86 (t, 3H $J=6,7\text{ Hz}$).

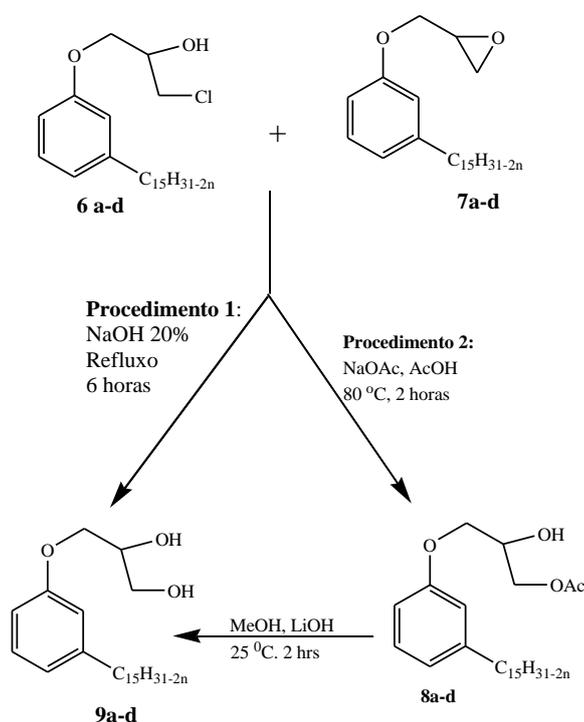
RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158,21; 144,87; 129,28; 121,65; 114,80 ;111,48; 69,95; 68,38; 45,99; 31,94; 29,71; 29,70; 29,6, 29,54; 29,38; 22,71; 14,10.

ESI (+) – FT – ICR MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ com m/z de: 397,2321.

7a: ESI (+) – FT – ICR MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ com m/z de 361,3102. Ponto de Fusão (PF): 33 °C a 36 °C. ESI (+) – FT – ICR MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ com m/z de: **7 a:** 361,31; **7b:** 359,2737; **7C:** 357,2771; **7D:** 355,2622.

3.3.4 Síntese dos produtos (9a-d)

Esquema 3: Procedimento de síntese do diol (9a-d)



Procedimento 1: utilizando hidróxido de sódio 20%.

Em um balão de 15 mL colocou-se 0,5g da mistura dos compostos (6a-d) e (7a-d), a mistura foi solubilizada em 2,5 mL de THF e 2,5 mL de uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 20% foi adicionada e deixada em refluxo por 6 horas em banho de óleo. A reação foi acompanhada por CCD até que desaparecessem as manchas referentes aos produtos (6a-d) e (7a-d). A mistura foi submetida a extração por diclorometano, e a fase orgânica foi lavada com 25 mL de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) e seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4). O solvente foi removido em um evaporador rotativo e o concentrado foi purificado em uma coluna cromatográfica com eluição de hexano-acetato, na proporção 9:1. 0,32 g de produto 9a-d do foram obtidos . Rendimento da reação de 62%.

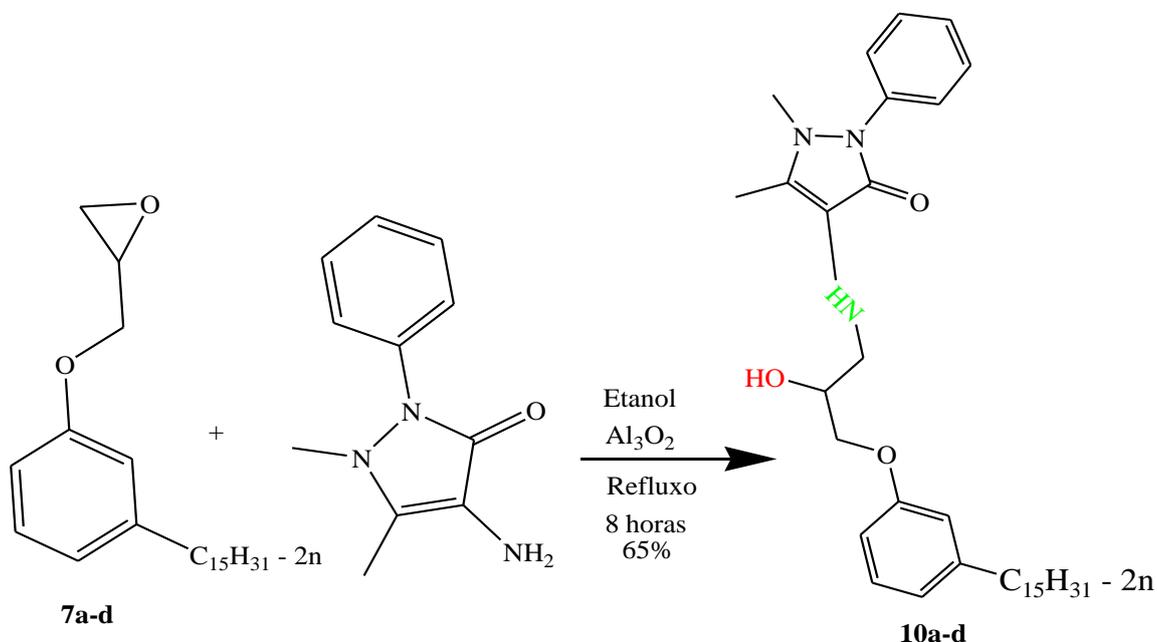
Procedimento 2: Por via de acetilação

Em um balão de 50 mL a mistura de (6a-d) e (7a-d) (5 mmol) e NaOAc (3,43 g) em AcOH (25 mL) foram aquecidos a 80 °C por 2 horas. A solução resultante foi lavada com 500 mL de salmora (solução saturada de cloreto de sódio) e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi reunida e cuidadosamente lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) e salmora, seca com Na_2SO_4 e o solvente foi removido. O concentrado (2 g,) foi solubilizado em MeOH (30 mL) e uma solução metanólica de LiOH 0,5 M (15mL) foi

adicionada e deixada em agitação a temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi acompanhada por CCD. A solução resultante foi colocada na água em um funil de extração e acidificada até pH próximo de 4 e procedeu-se a extração com éter metílico e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO_4). O solvente foi removido em evaporador rotativo. Rendimento de 85% do produto **9a-d**. **9a**: ESI (+) – FT – ICR MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ com m/z de: 379,3208; Ponto de Fusão (PF): 65 °C a 70 °C. ESI (+) – FT – ICR MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ com m/z de: **9b**: 376,2755; **9c**: 374,2865; **9d**: 372,2734

3.3.5 Preparação do Compostos (10a-d): Derivado de 4-Amino Antipirina

Esquema 4: Procedimento de síntese dos produtos (**10a-d**)



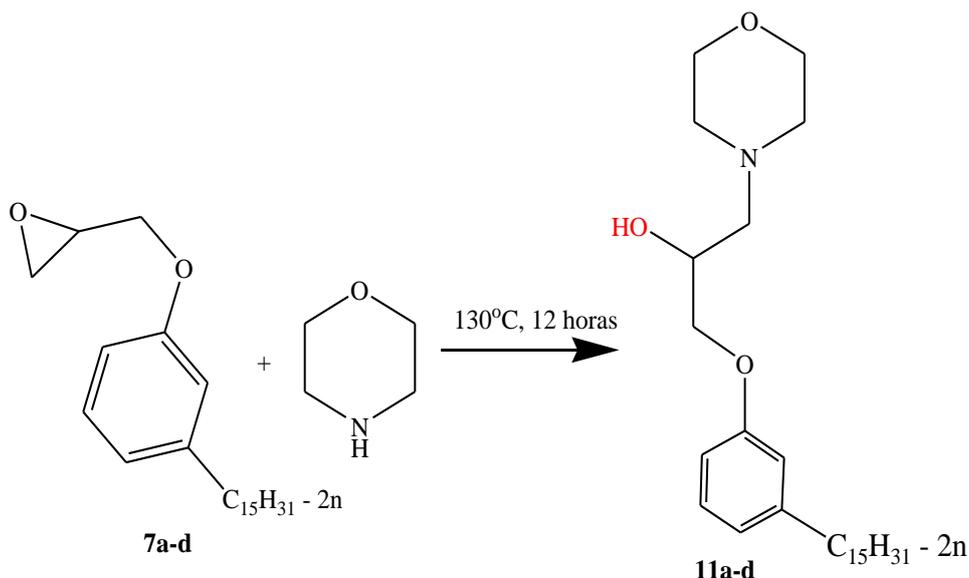
Procedimento: em um balão de 15 mL o composto de (**7a-d**) (1 mmol), 4-amino antipirina (1 mmol) em etanol (6 mL) e Al_2O_3 (10%) foram colocados em refluxo por 8 horas. A reação foi acompanhada por CCD e após o seu término o solvente foi evaporado e depois fez-se a extração com diclorometano a solução orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO_4). O solvente foi removido em evaporador rotativo e o produto foi isolado por cromatografia em coluna do tipo flash, empregando-se uma mistura hexano:acetato (1:1). Após a remoção do solvente em evaporador rotativo obteve-se um rendimento de 65% do produto (**10a-d**).

ESI (+) – FT – ICR MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ com m/z : **10a**: 564, 4169 g e calculada: 563,4087g;

10 a: 562,4040 g e calculada: 561,3930 g; **10 c:** 560,3875 g e calculada: 559,3774 g;
10 b: 558,3726 g e calculada: 557,3617 g;

3.3.6 Preparação do derivado de morfolina com o epóxido de cardanol em condição de refluxo

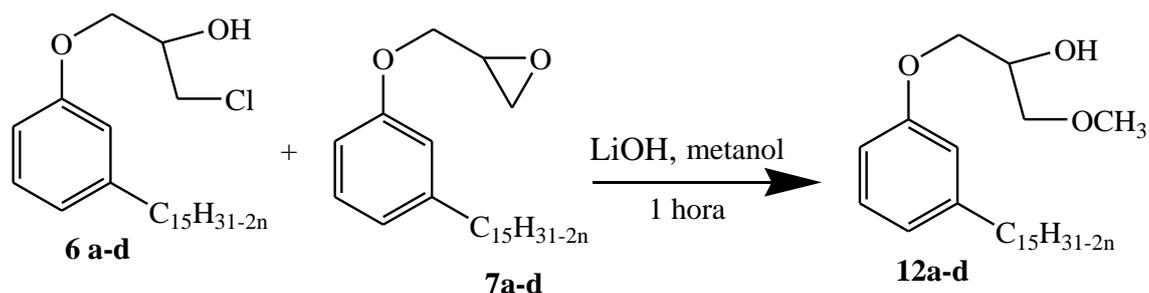
Esquema 5: Procedimento de síntese do produto (**11a-d**)



Procedimento: Num balão de 10 mL com condensador de refluxo acoplado foram colocados 0,302 g (1 mmol) de epóxido (**7a-d**) e 2 mL de morfolina. A mistura foi submetida a agitação sob refluxo a 130 °C, por um período de 12 horas. A reação foi monitorada por CCD até se observar o desaparecimento da mancha correspondente a (**7a-d**) usando como eluente hexano:acetato 10:1. A mistura resultante foi então purificado em coluna cromatográfica obtendo-se 68% de rendimento do produto (**11a-d**).

3.3.7 Preparação de 2-metoxi-3-(3-pentadecil-fenoxi) - propan-1-ol (**12a-d**)

Esquema 6: Procedimento de síntese do produto (**12a-d**)



Procedimento: Em um balão de 25 mL foram colocados 0,350 g da mistura epóxi-éter e halodrina derivados do cardanol, dissolvidos em 6 mL de metanol e 3 mL de solução LiOH metanólica 0,5 M, mantida sob agitação vigorosa por um período de 1 hora. Após este período o solvente foi removido em evaporador rotativo e o resíduo transferido para um funil de extração (separação), dissolvido em diclorometano e lavado três vezes com água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente removido à pressão reduzida. A mistura foi convertida totalmente no derivado metoxilado dispensando a etapa de purificação subsequente.

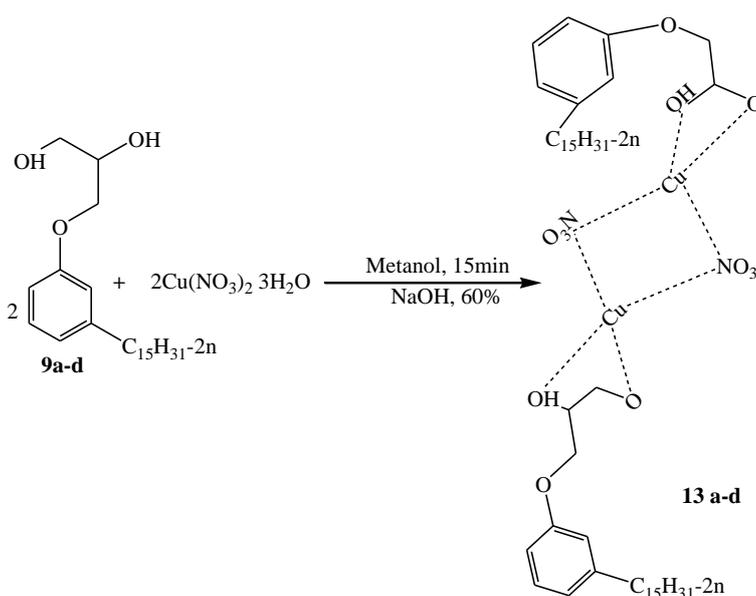
ESI (+) – FT – ICR MS [M + H]⁺ com m/z : **12a**: 393,3350 g e calculada: 392,3290 g.

12b: 391,3193 g e calculada: 390,3134 g; **12c**: 388,2904 g e calculada: 388,2977 g;

12d: 385,2687 g e calculada: 386,2821 g;

3.3.8 Preparação dos complexos (13a-d) de Cu(II) com os dióis (13a-d)

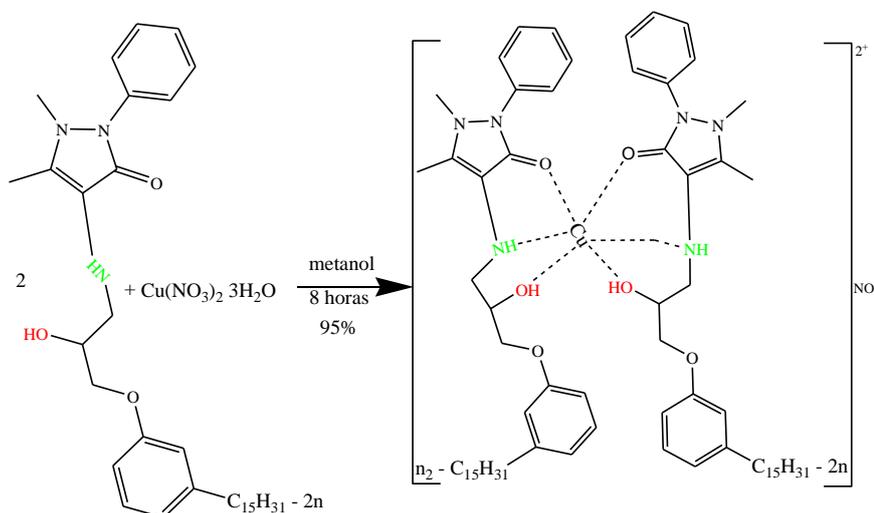
Esquema 7: Procedimento de síntese do complexo (13a-d)



Procedimento: Numa solução metanólica (2 mL) do diol (**9a-d**) (0,25 mmol) foram adicionados 10% hidróxido de sódio (NaOH) (0,025 mmol) e posteriormente foi adicionada aos poucos uma solução metanólica (2 mL) de nitrato de cobre II tri-hidratado ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (0.25 mmol) e a mistura foi agitada por 15 minutos, formando-se imediatamente um precipitado verde. A mistura reacional foi lavada com metanol (2 x 6 mL) e com água (2 x 6 mL) em centrifuga para separar o precipitado do sobrenadante. Rendimento da reação de 75%. Ponto de Fusão (PF) maior que 300 °C.

3.3.9 Preparação dos complexos de Cu(II) (14a-d) com os derivados de 4-aminoantipirina (10a-d) com nitrato de Cu(II) tri-hidratado.

Esquema 8: Procedimento de síntese do complexo (14a-d)



Procedimento: A uma solução metanólica (4 mL) do produto (10a-d) (1 mmol) foi adicionado uma solução metanólica (2 mL) de nitrato de cobre II tri-hidratado (1 mmol) e mantida em agitação por 8 horas a temperatura ambiente. Foi obtido um produto pastoso de coloração vermelha que foi lavado (2 x 6 mL) com metanol e 2 x 6 mL de água em centrífuga para separar o sobrenadante do precipitado. Após a sua lavagem obteve-se um pó de coloração avermelhada. Rendimento da reação de 95%. Ponto de Fusão 175 a 179 °C.

3.4 Bioensaios de Toxicidade com Larvas do *A. Aegypti* (Rockfeller) e de *A. aequasalis*

Para realização dos bioensaios de toxicidade, grupos de 25 larvas de 3^o e 4^o estágio de *A. aegypti* e *A. aequasalis*. Os ovos de *A. aegypti* da linhagem Rockefeller (susceptível) foram fornecidos por IB-UNICAMP – Campinas-SP. Para a eclosão os ovos foram colocados em uma forma plástica com água isenta de cloro e a alimentação das larvas foi realizada com ração de peixe (Sera Koi® profissional *Spirulina* - alimento de peixes), e mantida da eclosão até o 3^o e 4^o estágio larval. Os compostos testados para larvas de *A. aegypti* foram DCS (9a), DCI (9a-d), DAACS (10a), DAACI (10a-d), Cu(II)-DCS (13a), Cu(II)-DCI (13a-d), Cu(II)-DAACS (14a) e Cu(II)-DAACI (14a-d). As concentrações utilizadas para o ensaio exploratório foram: 24 mL⁻¹ ppm, 28 mL⁻¹ (ppm), 34 mL⁻¹ (ppm), 41 mL⁻¹ (ppm), 60 mL⁻¹ (ppm) e 150 mL⁻¹ (ppm), sendo que as soluções foram preparadas em dimetilsulfóxido

(DMSO) (0,4%). A solução de DMSO (0,4%) foi utilizada como testemunha negativa. Para cada concentração e a testemunha foram feitas quatro repetições.

As leituras de mortalidade foram realizadas no período de 8, 24, 48 e 72 horas após a aplicação dos produtos. As larvas consideradas mortas foram as que permaneceram imóveis na superfície da água ou no fundo do recipiente e não apresentavam reação ao toque com pincel.

Os bioensaios de toxicidade com *A. aquasalis* foram realizados no IBEX/Entomologia/LAFICAVE/IOC/FIOCRUZ - Rio de Janeiro-RJ e foram realizados seguindo as normas estabelecidas no mesmo. Foram realizados ensaios com grupos de 25 larvas do 3^o e 4^o estágio de *A. aquasalis* para os ligantes: DCS nas concentrações de 1 mgL⁻¹, 2 mgL⁻¹, 4 mgL⁻¹, 6 mgL⁻¹; 8 mgL⁻¹; 10 mgL⁻¹; 12 mgL⁻¹ e 16 mgL⁻¹, DCI nas concentrações 3,7 mgL⁻¹, 7,5 mgL⁻¹, 15 mgL⁻¹, 30 mgL⁻¹, 50 mgL⁻¹, 70 mgL⁻¹, 100 mgL⁻¹ e DAACS nas concentrações de 10 mgL⁻¹, 20 mgL⁻¹, 40 mgL⁻¹, 60 mgL⁻¹, 90 mgL⁻¹ e 120 mgL⁻¹. Para cada concentração foram realizadas 4 repetições e 3 ensaios. As concentrações foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO) (0,4%). A solução de DMSO (0,4%) foi utilizada como testemunha negativa. A leitura foi realizada 24 horas após a aplicação do produto.

Os testes de significância qui quadrado (χ^2) e a determinação das concentrações letais para 50% da população (CL₅₀,) utilizando-se o software Polo-PC com intervalo de confiança 95% para todos os bioensaios.

4.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O cardanol é constituído por uma mistura fenólica que se diferencia por conter cadeia saturada, mono-insaturada, di-insaturada e tri-insaturada sendo o componente mono-insaturado o de maior percentagem (**1b**). Neste trabalho foram utilizadas duas rotas sintéticas para cada ligante e complexo sintetizado.

Rota 1: foi utilizado cardanol destilado com a mistura dos 4 componentes que são: cardanol de cadeia saturada (**1a**), Cardanol de cadeia mono-insaturada (**1b**), Cardanol de cadeia di-insaturada (**1c**) e Cardanol de cadeia tri-insaturada (**1d**). Com a mistura destes 4 componentes de Cardanol foram sintetizados ligantes e complexos de cobre (II) e foram realizados bioensaios de toxicidade.

Rota 2: foi utilizado apenas o Cardanol de cadeia saturada (Cardanol hidrogenado) que contem apenas a molécula (**1a**). Com o cardanol de cadeia saturada foram sintetizados os mesmos ligantes e complexos de cobre (II) sintetizados com o Cardanol de cadeia insaturada.

O objetivo de seguir as duas rotas sintéticas era de fazer um estudo comparativo sobre a atividade biológica de compostos de cadeia saturada em relação aos compostos de cadeia insaturada.

4.1 Hidrogenação do Cardanol

O cardanol foi obtido a partir da destilação de LCC técnico à pressão reduzida 60 mmHg. A hidrogenação reduz a misturas dos compostos (**1a-d**) e apenas (**1a**) que corresponde ao composto de cadeia saturada.

Figura 4: Representação estrutural de cardanol de cadeia insaturada (**1a-d**)

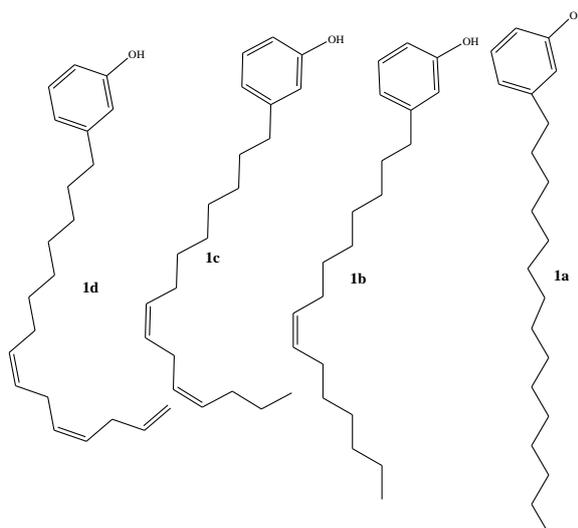
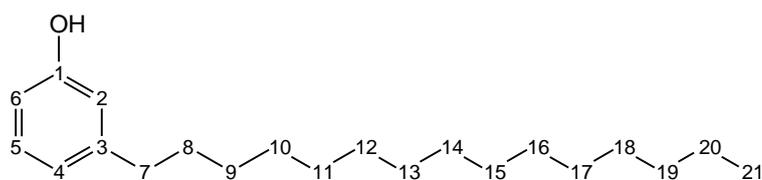


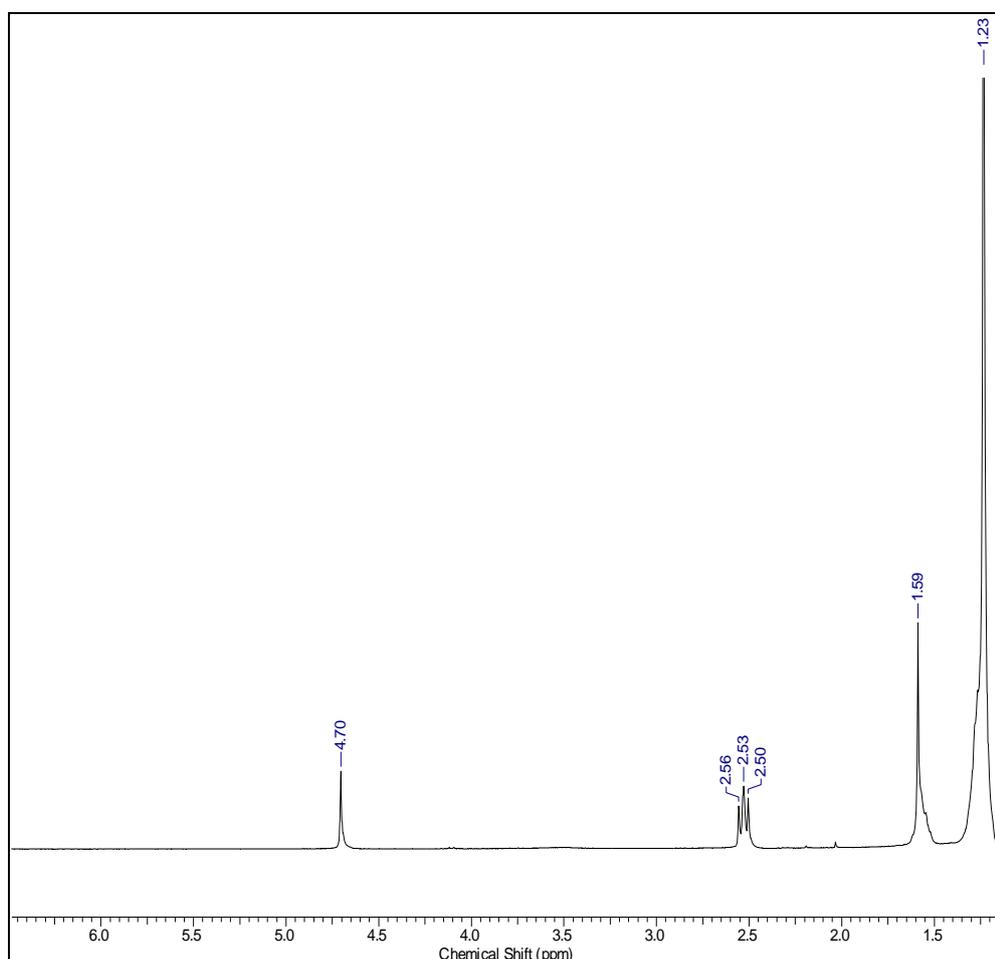
Figura 5: Representação estrutural do cardanol de cadeia saturado – hidrogenado pentadecil-fenol (**1a**)



A hidrogenação dos compostos foi realizada pela metodologia adaptada de Garg [37] com rendimento de 90%.

No espectro do cardanol hidrogenado (ver **Figura 6**) pode-se observar a ausência dos sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos de cadeia insaturada. A ausência desses sinais indica que a reação de hidrogenação foi realizada com sucesso. No espectro do cardanol não hidrogenado esses sinais podem ser vistos em 5,94 ppm, 5,39 ppm e 5 ppm. Pode-se também ver no espectro um singlete em 4,70 ppm que representa o hidrogênio do grupo O-H. O estudo desta região espectral é de interesse porque o acoplamento do cardanol com epícloridrina ocorre através do oxigênio do grupo O-H, por isso se espera uma modificação nesta região do espectro com relação ao epóxido resultante. O sinal de O-H nem sempre pode ser identificado porque ele tende a se sobrepor a outros sinais da mesma região. No caso de O-H fenólico, pode ser encontrado no intervalo que varia de 4,0 a 7,0 ppm [38].

Figura 6: Ampliação do espectro de ^1H -RMN de cardanol de cadeia saturado (**1a**) na região de 6,5 a 1,2 ppm – **Anexo A-1**



No cardanol hidrogenado (**Anexo A-1**), tem-se os sinais do anel aromático no campo mais baixo entre 7,12 ppm e 6,62 ppm que são os mais desblindados do composto, seguidos do sinal do hidrogênio do O-H em 4,70 ppm. O triplete em 2,53 ppm representa os hidrogênios do C7 que são os mais desblindados da cadeia longa por estarem próximos do anel aromático. Segue-se um multipletto em 1,23 ppm que representa os hidrogênios ligados aos C8 a C20. Finalmente tem-se um triplete em 0,89 ppm dos hidrogênios ligados ao C21.

O espectro do cardanol saturado difere um pouco do espectro do insaturado por este apresentar mais hidrogênios desblindados que o outro. As insaturações fazem com que o cardanol insaturado tenha alguns sinais em 5 ppm a 5,94 ppm que correspondem aos hidrogênios das ligações duplas. Os hidrogênios de $(-\text{CH}_2-)$ que se encontram próximo das duplas ligações também são menos blindados que os que se encontram mais afastados. Este fato faz com que o cardanol insaturado tenha mais sinais no intervalo de 2,51 ppm a 1,36 ppm

que correspondem aos hidrogênios (-CH₂-) muito próximos dos carbonos co dupla ligação. O último sinal em 0,86 ppm é dos 3 hidrogênios C21.

4.1 Preparação do epóxido e cloridrina a partir do cardanol

A reação de acoplamento de cardanol (**1a-d**) com a epiclоридrina **5** foi realizado por dois métodos, o primeiro foi na presença de piridina (**procedimento 1**) e o segundo foi baseado no 4-Dimetilaminopiridina (DMAP) em proporção catalítica (**procedimento 2**).

No **procedimento 1** a reação foi realizada com duração de 6 horas em refluxo obtendo-se um rendimento de 65%. Devido ao aquecimento longo a que a reação foi submetida, o rendimento foi sendo afetado porque para além dos produtos esperados da reação (**6a-d**) e (**7a-d**), foi obtido um produto polimérico indesejável na reação, por isso, foi adotado outro procedimento sintético em que se substituiu a piridina por DMAP. Com o **procedimento 2** (com DMAP) o rendimento da reação alcançou um excelente intervalo de 85% a 90%. Nos dois procedimentos a reação foi acompanhada por CCD e foram notados os dois produtos (**6a-d**) e (**7a-d**), pois apresentam R_f diferentes na CCD. O (**6a-d**) foi o apresentou menor R_f em relação ao (**7a-d**) e o próprio cardanol (**1a-d**) enquanto que o composto (**7a-d**) foi o apresentou maior R_f que o cardanol e o composto (**6a-d**). O composto (**7a-d**) foi identificado no topo da placa CCD, quando o eluente é hexano-acetato (10:1). Os produtos da reação foram caracterizados por RMN (¹H, ¹³C) e massa de alta resolução.

Figura 7: Representação estrutural do composto(**7a**): ECS (2-(3-pentadecil-fenoximetil) – oxirano)

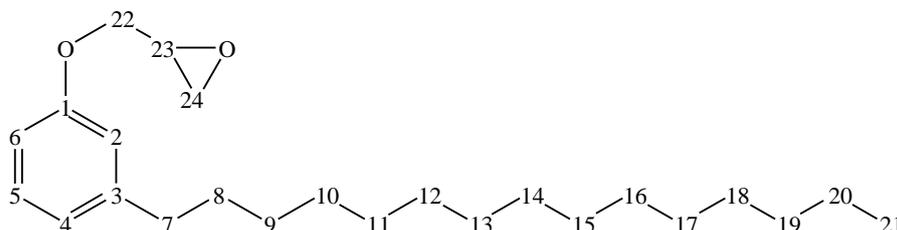


Tabela 1: Dados de RMN ¹H e ¹³C do epóxido saturado (**7a**)

Posição	RMN-H ¹ (ppm)	Multiplicidade	RMN-C ¹³
1	-	-	158,46
2	6,73	m, 1H	114,92
3	-	-	144,76
4	6,80	d, 1H, J=7.7Hz	121,44

5	7,19	t, 1H, J=7,7Hz	129,21
6	6,73	d, 1H, 7,7 Hz	111,43
7	2,57	m, 2H	36,05
8	1,61	m, 2H	31,99
9 a 19	1,27	m, 24H	31,45
20	1,27	m, 2H	22,67
21	0,88	t, 3H, J=6,6Hz	14,11
22	4,20 e 3,96	dd, 1H, J = 3,2 Hz, J = 10,9 Hz e dd, 1H, J = 5,6, J = 10,9 Hz	68,61
23	3,36	m, 1H	50,22
24	2,79 e 2,90	dd, 1H 6Hz e t, 1H 6Hz	44,82

O epóxido (**7a**) é caracterizado por possuir hidrogênios não equivalentes devido ao carbono quiral (C23) que possui (**Figura 8**). A quiralidade faz com que os hidrogênios próximos a ele sejam quimicamente não equivalentes até mesmo os que se encontram ligados ao mesmo carbono resultando no desdobramento dos sinais de hidrogênio do carbono absorvendo em ressonâncias diferentes. Por isso, em 4,20 ppm e 3,96 ppm aparecem dois duplo dupletos, que representam os dois hidrogênios ligados ao carbono quiral C22, seguido de um multipletto (em 3,36 ppm) que corresponde ao hidrogênio do carbono quiral C23. Em 2,76 ppm e 2,79 ppm e 2,90 ppm notam-se dois sinais dos hidrogênios C24 do anel oxirano. Estes sinais desdobram-se por serem diastereotópicos assim como os anteriores. A tensão dentro do epóxido faz com que os hidrogênios sejam mais blindados [39].

Figura 8: Ampliação do espectro do epóxido de cadeia saturado (**7a**)

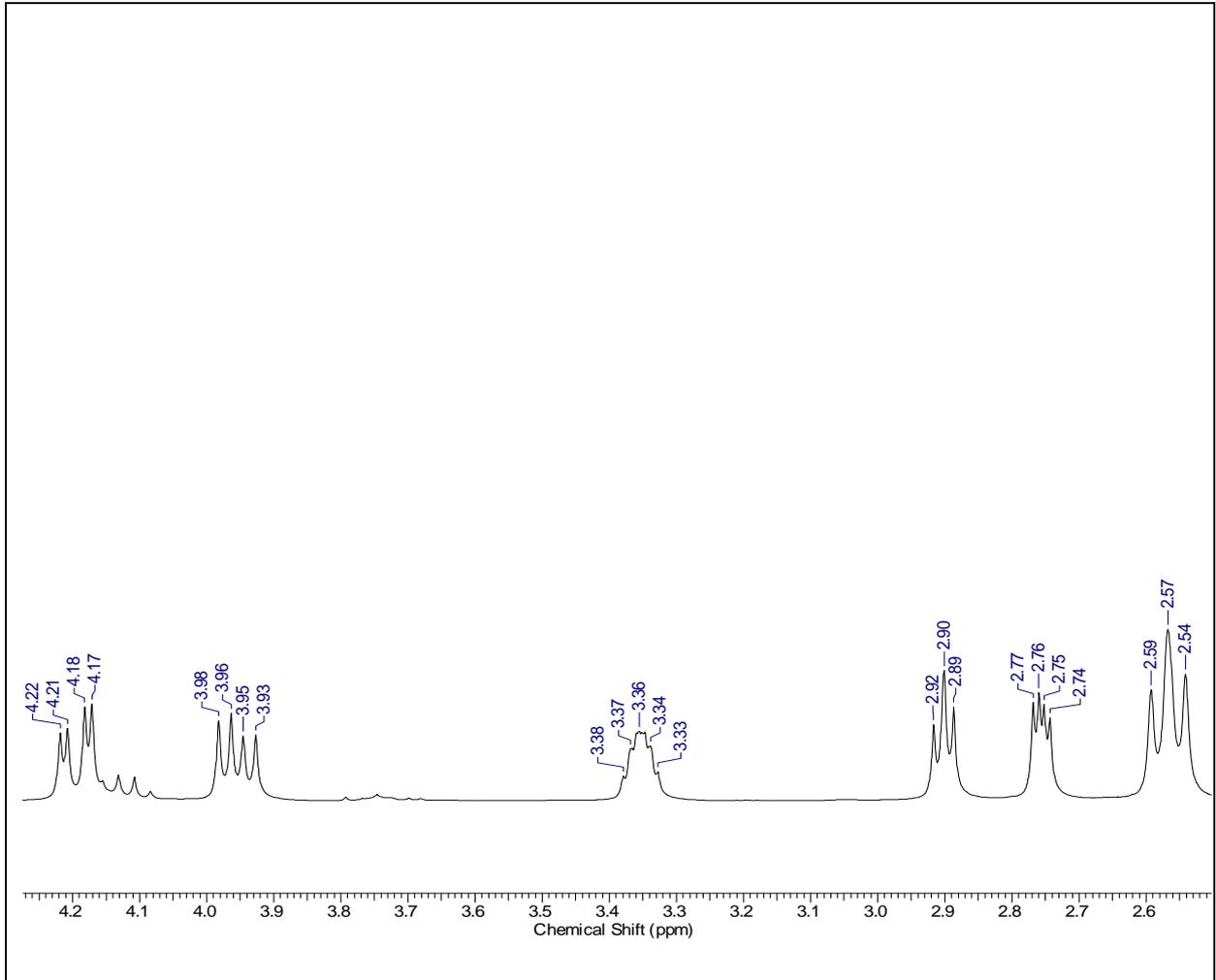


Figura 9: Representação estrutural do epóxido de cadeia insaturada constituído pelos compostos (**7a-d**)

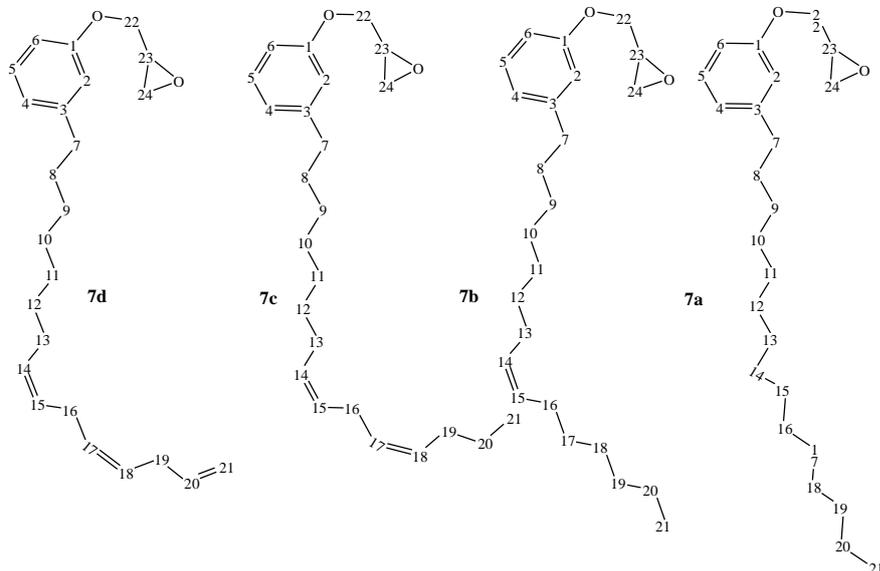


Tabela 2: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do epóxido de cadeia insaturada (**7a-d**)

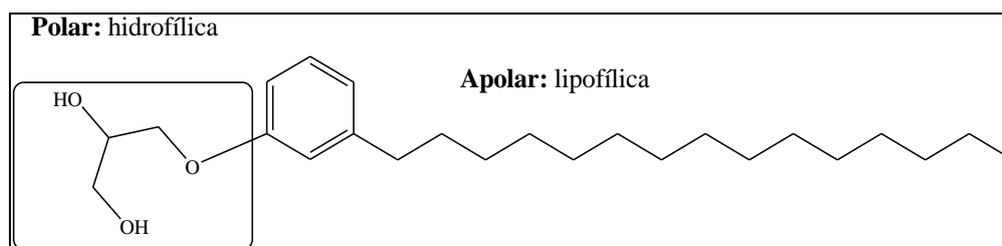
Posição	RMN- ^1H (ppm)	Multiplicidade	RMN- ^{13}C
1	-	-	158,14
2	6,73	m, 1H	114,60
3	-	-	144,34
4	6,78	t, 1H, J=7,7Hz	121,08
5	7,17	t, 1H, J=7,7Hz	130,06
6	6,71	d, 1H, 7,7 Hz	111,13
7	2,56	m, 2H	35,64
8	1,60	m, 2H	30,99 a 22,32
9 a 11	1,32	m, 6H	30,99 a 22,32
12	1,32	m, 2H	30,99 a 22,32
13	2,02	m, 2H	31,44
14	5,81 a 5,01	m, 2H	136,46
15	5,81 a 5,01	m, 2H	136,46
16	2,02	m, 2H	31,44
17 a 20	1,32	m, 8H	30,99 a 22,32
21	0,89	m, 3H	13,78
22	4,8 e 3,97	dd, 1H, J = 3,2 Hz, J = 10,9 Hz e dd, 1H, J = 5,6 Hz, J = 10,9 Hz	68,28
23	3,34	m, 1H	49,84
24	2,89 E 2,75	dd, 1H, J = 2,6 Hz, J = 4,9 Hz e t, 1H, J = 8,1 Hz	44,43

4.2 Preparação dos dióis (9a a 9d)

O diol foi obtido por 2 procedimentos sintéticos. No primeiro procedimento fez-se a abertura do epóxido e/ ou ataque nucleofílico direta usando uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 20% e THF deixado em refluxo por 6 horas. Este procedimento apresentava uma série de dificuldades para a separação do produto final, pois durante a extração em vez de ter duas fases, apareceram três (fase aquosa, emulsão e fase orgânica). A emulsão encontrada entre as duas fases (aquosa e orgânica) deve-se, provavelmente, ao fato do diol conter uma cabeça polar e uma longa cadeia apolar e ter atividade surfactante (**Figura 10**). A parte polar tem grande afinidade com a água por isso entende-se que ela interage com esta molécula por ligação de hidrogênio, enquanto a parte apolar interage com diclorometano (solvente usado na

extração). Portanto, boa quantidade do diol foi perdida no processo de extração, devido à emulsão, mesmo com o uso de uma solução saturada de cloreto de amônio para quebra da emulsão, não foi possível separar o diol com eficácia necessária, por isso foi usado um segundo método para a síntese.

Figura 10: Representação das porções polares e apolares da molécula (**9a**)



O **procedimento 2** foi realizado em 2 etapas. Na primeira etapa fez-se a acetilação com NaOAc em AcOH aquecendo-se a 80 °C sob agitação. A solução resultante foi lavada com salmoura (solução saturada de hidróxido de sódio - NaCl), extraída com éter etílico. A fase orgânica foi novamente lavada com bicarbonato de sódio (NaHCO₃). A adição de bicarbonato de sódio deve ser realizada com cuidado. A mistura depois de seca com sulfato de sódio (Na₂SO₄) e removido o solvente, ao concentrado foi adicionado metanol e solução metanólica de hidróxido de lítio (LiOH) 0,5 M com o objetivo de desacetilar para a obtenção do diol. Este procedimento sintético resultou num rendimento de 85%.

As **Tabelas 3 e 4** indicam os dados de RMN de ¹H e ¹³C obtidos após a purificação dos produtos (**9a**) e a a mistura (**9a-d**), respectivamente. A massa molecular (MM) relativa encontrada foi de 379,3208 g mol⁻¹ para o composto (**9a**), 376,2755 g mol⁻¹ para (**9b**), 374,2865 g mol⁻¹ para o composto (**9c**) e 372,2734 g mol⁻¹ para o composto (**9d**).

Figura 11: Representação estrutural do Composto (**9a**): diol de cadeia saturada (3-(3-pentadecil-fenoxi)-propano-2-ol)

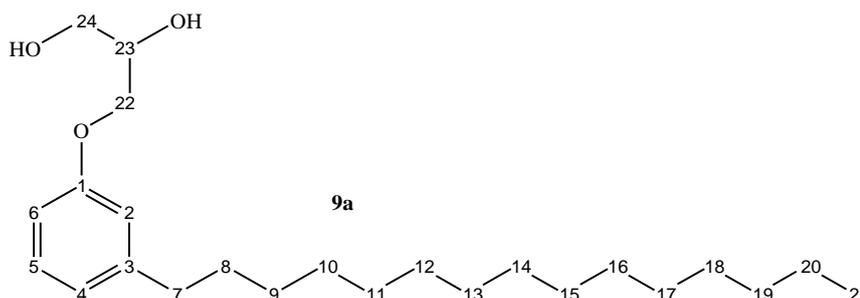
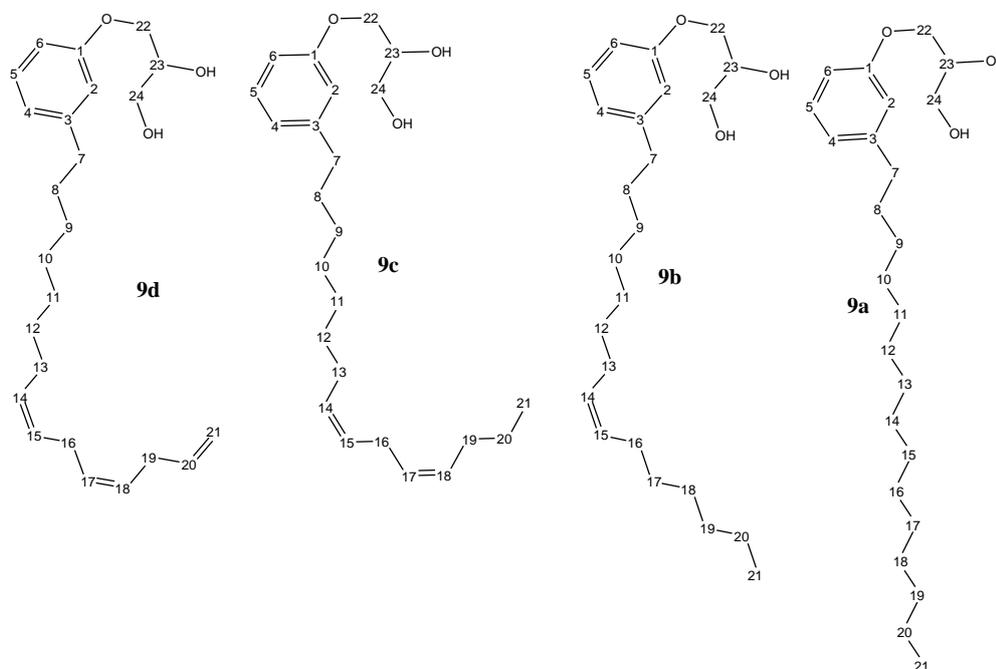


Tabela 3: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto (**9a**)

Posição	RMN- ^1H (ppm)	Multiplicidade	RMN- ^{13}C
1	-	-	158,18
2	6,74	m, 1H	114,53
3	-	-	144,60
4	6,68	m, 1H	121,26
5	7,19	t, 1H, $J=7,7\text{Hz}$	129,02
6	6,74	m, 1H	111,56
7	2,57	m, 2H	35,81
8	1,59	m, 2H	31,72
9 a 19	1,36	m, 24H	29,16
20	1,36	m, 2H	22,48
21	0,88	m, 3H	?
22	4,04	m, 2H	63,52
23	3,85	dd, 1H, $J=3,7\text{Hz}$, $J=11,5\text{Hz}$	73,32
24	3,74	m, 2H	63,51

Figura 12: Representação estrutural dos composto (**9a-d**) : diol de cadeia insaturados**Tabela 4:** Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos (**9a-d**)

Posição	RMN- ^1H δ (ppm)	Multiplicidade	RMN- ^{13}C
1	-	-	158,46

2	6,73	s, 1H	11,41
3	-	-	144,55
4	6,76	d, 1H J=7.6Hz	121,23
5	7,15	m, 1H	114,69
6	6,69	m, 1H	107,44
7	2,03	m, 2H	36,00
8	1,58	m, 2H	31,69
9 a 13	1,3	m 10H	29,31 a 18,16
14	5,35 ^{c, d}	m, 1H	130,27 a 126,71 ^{b, c, d}
15	1,3	m, 1H	130,27 a 126,71 ^{b, c, d}
16	3,11 ^c , 2,79 e 2,54 ^d	m 2H	29,31 a 18,16
17	5,35 ^{c, d}	m, 1H	130,27 a 126,71 ^{c, d}
18	5,35 ^{c, d}	m, 1H	130,27 a 126,71 ^{c, d}
19	1,3	m 2H	29,31 a 18,16
20	5,80 ^d	m, 1H	130,27 a 126,71 ^d
21	5,01 ^d , 0,87 ^{a, b e c}	m, 1H e 3H	130,27 a 126,71 ^d , 14,01 ^{a, b}
22	4,15	m, 2H	68,91
23	3,69	m, 1H	73,54
24	3,57	m, 2H	70,41

(a, b, c e d) Deslocamento químico atribuídos para os compostos (9a), (9b), (9c) e (9d) respectivamente

O diol apresenta o hidrogênio ligado ao carbono quiral e os outros hidrogênios próximos a ele, mais desblindados, assim, os sinais de deslocamento químico (δ) dos hidrogênios ligados aos C22, C23 e C24 sofrem o efeito da diferença de eletronegatividade do oxigênio e seus sinais aparecem em campo mais baixo que os do epóxido.

4.3 Preparação dos compostos (10a a 10d) derivados de 4-amino antipirina

Os compostos (10a a 10d) foram obtidos por abertura do epóxido de cadeia saturada (7a) e insaturado (7a-d) usando o agente nucleófilo 4-amino antipirina em etanol, catalisado por Al₂O₃. Inicialmente a síntese foi testada em outros solventes como THF (tetra-hidrofurano) e diclorometano, porém os resultados não foram satisfatórios. O produto foi sintetizado com sucesso em etanol sem usar nenhum catalizador, porém o rendimento foi

baixo, em torno de 30% a 40%. A literatura relata algumas reações de abertura de epóxido com aminas em que o seu rendimento foi melhorado utilizando ácidos de Lewis como (Al_2O_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ou LiClO_4), excesso de reagente e irradiação prolongada de micro-ondas [40-43]. A utilização Al_2O_3 permitiu aumentar o rendimento para 65 a 70%.

Figura 13: Representação estrutural dos compostos derivados de 4-amino antipirina
(**10a**): 4-[2-hidroxi-3-(3-pentadecil-fenoxi)-propilamino] -1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidroxipirazol-3-one

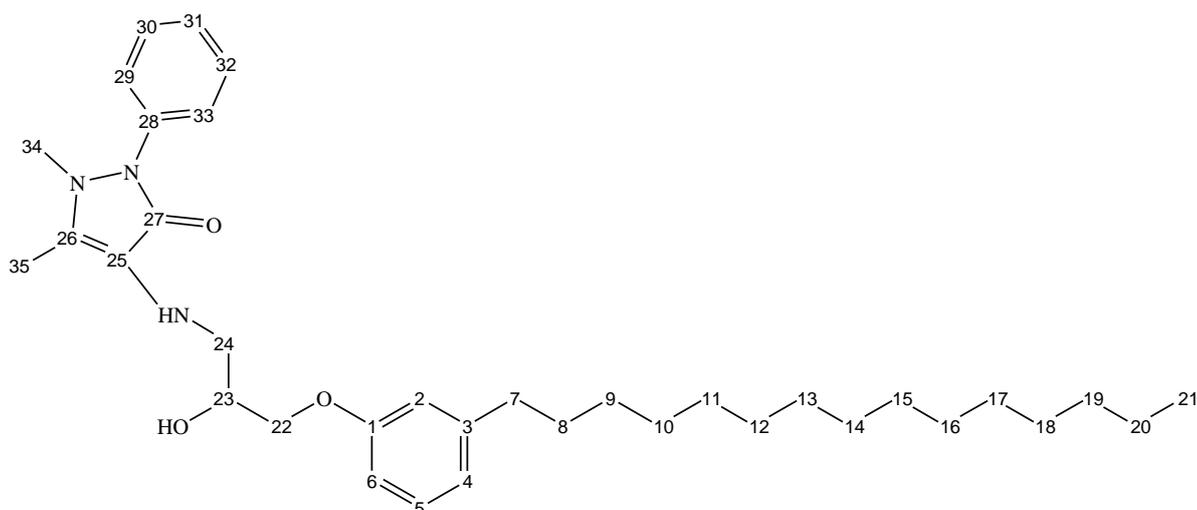


Tabela 5: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto (**10a**)

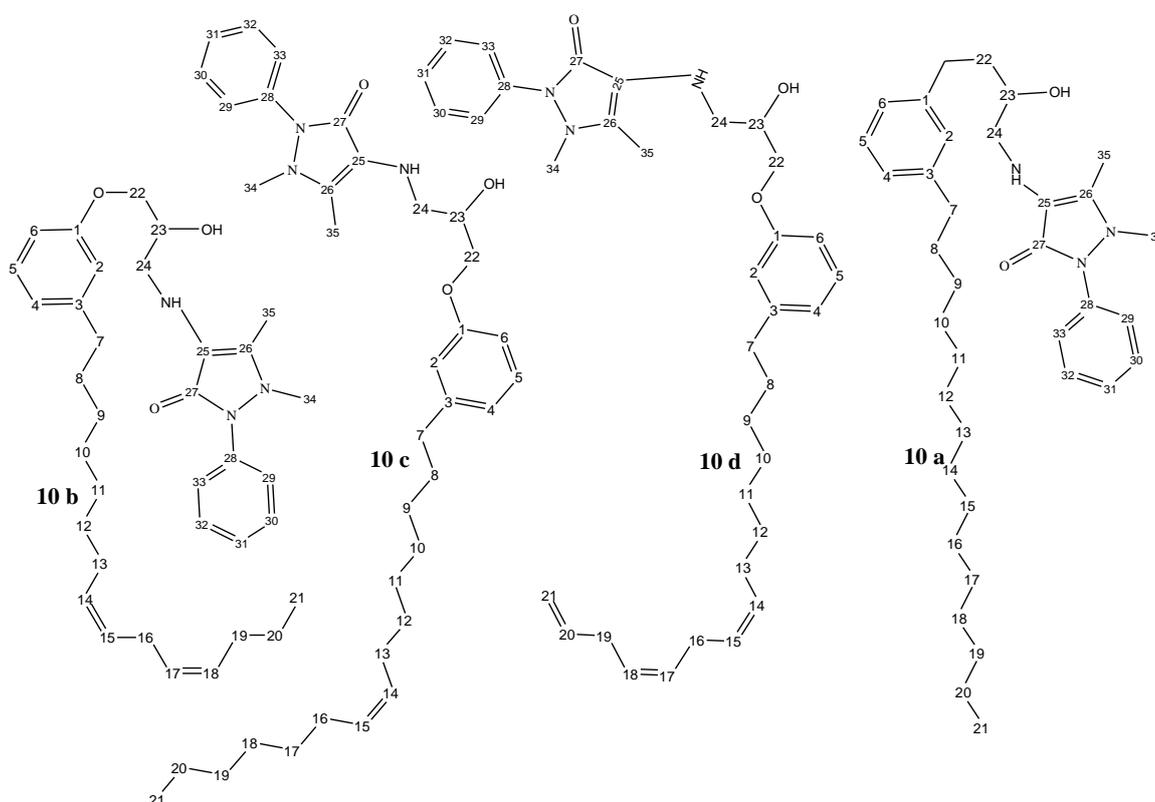
Posição	RMN- ^1H (ppm)	Multiplicidade	RMN- ^{13}C
1	-	-	158,82
2	6,68	m, 1H	121,13
3	-	-	134,53
4	6,76	m, 1H	126,89
5	7,15	t, 1H, J=7,7 Hz	129,26
6	6,72	dd, 1H, J=7,9Hz, J=14,1Hz	111,39
7	3,21	m, 2H	36,00
8	1,59	m, 2H	31,92
9 a 19	1,24	m, 24H	29,68
20	1,24	m, 2H	14,12
21	0,83	m, 3H	10,45
22	4,06	d, 2H, J=6,4Hz	111,39
23	3,95	m, 1H	111,39

24	3,37	s, 2H	69,60
25	-	-	123,87
26	-----	-	129,26
27	-----	-	163,84
28	-	-	144,67
29	7,27	m, 1H	114,73
30	7,44	dd, 1H, J=7,0Hz, J=13,8Hz	129,26
31	7,29	t, 1H, J=7,6Hz	
32	7,44	dd, 1H, J=7.0Hz, J=13.8Hz	1,29,26
33	7,27	m, 1H	123,87
34	2,99	m, 3H	36,48
35	2,28	m, 3H	36,48

Ao analisar o espectro de RMN ^1H do composto (**10a**)-(Anexo A-12) observa-se os sinais em 6,68 ppm, 6,76 ppm, 7,15 ppm e 6,72 que representam os hidrogênios ligados aos C2, C4, C5 e C6 respetivamente correspondentes ao anel aromático do Cardanol e os sinais em 7,27 ppm, 7,44 ppm, 7,29 ppm, 7,44 ppm e 7,27 ppm correspondem aos hidrogênios ligados aos C29, C30, C31, C32 e C33 que representam o anel aromático proveniente do 4-amino antipirina. A existência do segundo anel aromático é confirmada pelo espectro de RMN- ^{13}C (Anexo A-13) que mostra 12 carbonos aromáticos. No espectro de ^{13}C observa-se também a presença da carbonila (C27) em 163,84 ppm.

Os sinais em 4,44 ppm a 3,21 ppm foram atribuídos aos 5 hidrogênios ligados aos carbonos C22, C23 e C24. A presença de duas metilas do 4-amino antipirina é assinalada por singletos em 2,99 ppm do espectro de RMN ^1H e o outro em 2,28 ppm.

O espectro de RMN de ^1H (Anexo A-14 resumido na Tabela 6) da mistura dos compostos (**10a-d**) não apresentou grandes diferenças com o composto (**10a**). Apenas pode-se notar a presença dos hidrogênios ligados aos carbonos das instaurações no intervalo de 5,0 ppm a 5,8 ppm.

Figura 14: Representação estrutural dos compostos (**10a-d**)**Tabela 6:** Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos (**10a-d**)

Posição	RMN- ^1H (ppm)	Multiplicidade	RMN- ^{13}C
1	-	-	158,7
2	6,72	m, 1H	114,77
3	-	-	136,80
4	6,76	dd, 1H, J=5.5Hz, J=13.2Hz	126,81
5	7,40	m, 1H	130,14
6	6,65	m, 1H	111,45
7	3,15	m, 2H	36,74
8	1,56	m, 2H	31,81 a 29,01
9 a 13	1,29	m, 10H	31,81 a 29,01
14	5,79	tdd, 1H, J=6.2Hz, J=10.1Hz, J=22.7Hz	129,92
15	5,76	m, 1H	129,92
16	2,54	m, 2H	19,92
17 a 20	1,29	m, 8H	31,81 a 29,01
21	1,29	m, 3H	10,38

22	4,02	m, 1H	68,69
23	3,54	m, 1H	68,20
24	3,33	d, 1H, J=1.6Hz	52,08
25	-	-	121,10
26	-	-	129,50
27	-	-	165,33
28	-	-	144,61
29	7,46	m, 1H	114,77
30	7,43	m, 1H	127,50
31	7,14	m, 1H	129,20
32	7,43	m, 1H	127,50
33	7,46	m, 1H	114,77
34	2,92	s, 3H	36,02
35	2,21	s, 3H	14,15
36	2,00	m, 1H	-
37	2,00	m, 1H	-

O espectro da mistura dos compostos (**10a-d**), é claramente identificado pelos sinais dos anéis aromáticos em 7,34 ppm a 6,71 ppm, presença das insaturações em 5,8 ppm a 5,0 ppm e a presença do radical hidroxi-propílico que liga o radical fenólico do 4-amino antipirina no intervalo 3,98 ppm a 3,07 ppm.

Na região de 2,93 ppm e 2,21 ppm são observados dois singletos que foram atribuídos as duas metilas presentes no radical do 4-amino antipirina. Comparando o espectro do epóxido com o espectro de produto de acoplamento com 4-amino antipirina nota-se a variação do deslocamento químico do hidrogénio ligado ao C24 2,87 ppm para 3,33 confirmando que o acoplamento ocorreu com sucesso. A presença dos hidrogênios do grupo amino (-NH-) e do grupo hidroxila (-OH) não foi claramente identificada, possivelmente devido a sobreposição aos outros sinais no intervalo de 2 ppm a 5 ppm.

4.4 Preparação do composto (**11a**) derivado de morfolina

A reação de síntese do derivado de morfolina (**11a**) ocorreu em uma única etapa através, do ataque nucleofílico da morfolina ao epóxido possibilitando a sua abertura.

Figura 15: Representação estrutural do composto (**11a**) 1-morfolina-4-il-3-(3-pentadecil-fenoxi)-propano-2-ol

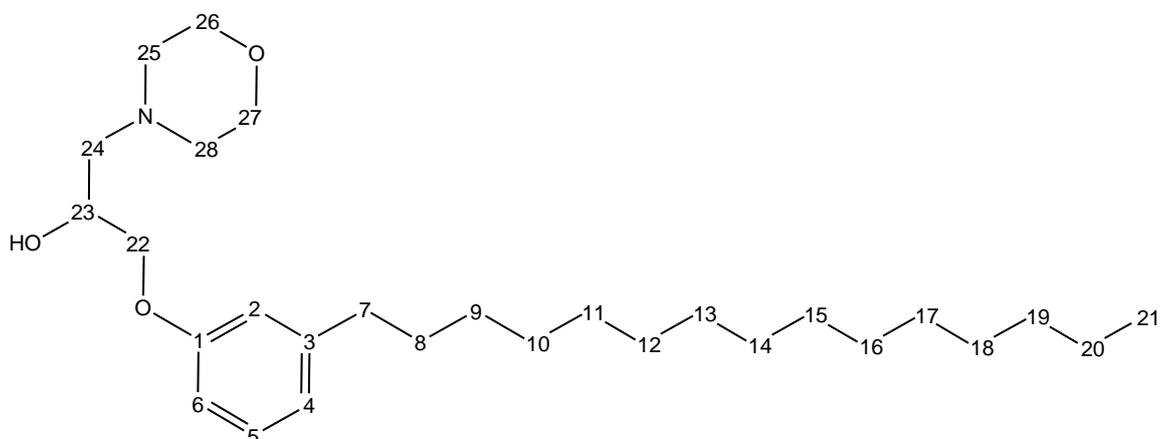


Tabela 7: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto (**11a**)

Posição	RMN- ^1H (ppm)	Multiplicidade	RMN- ^{13}C
1	-	-	158,59
2	6,73	s, 1H	114,77
3	-	-	144,65
4	6,76	d, 1H, J=8.7Hz	121,22
5	7,16	t, 1H, J=7.7Hz	129,11
6	6,69	d, 1H, J=2.3Hz	111,32
7	3,73	m, 2H	35,97
8	1,57	m, 2H	31,68
9 a 19	1,25	m, 24H	29,65
20	1,25	m, 2H	22,35
21	0,86	t, 3H, J=6.6Hz	14,10
22	3,96	m, 2H	69,94
23	4,10	td, 1H, J=4.9Hz, J=13.4Hz	65,39
24	3,45	m, 2H	66,91
25	2,54	dd, 2H	61,09
26	3,72	m, 2H	66,91
27	3,72	m, 2H	66,91
28	2,54	dd, 2H	61,9

Analisando o espectro de RMN de ^1H (**Anexo A-20 e Tabela 7**) observa-se os sinais em 6,73 ppm, 6,76 ppm, 7,16 ppm e 6,69 ppm atribuídos aos hidrogênios ligados aos C2, C4, C5 e C6 respectivamente, correspondentes ao anel aromático provenientes do epóxido derivado. Em 4,09 ppm observa-se o triplo dubleto característico de 1 hidrogênio ligado ao carbono C23. A presença do grupo morfolínico é indicado pelos sinais em 3,72 ppm dos hidrogênios ligados aos C26 e C27 e em 2,54 ppm dos hidrogênios ligados aos C25 e C28 próximos do nitrogênio.

4.5 Preparação dos Composto (12a-d)

O composto (**12a**) foi preparado acidentalmente quando se realizava a reação de síntese do diol partindo da mistura dos compostos (**6a-d**) e (**7a-d**) utilizando a solução metanólica de hidróxido de lítio (LiOH) 0,5 M, querendo substituir o NaOH por LiOH. O resultado foi uma substituição do grupo (OH) ligado ao C24 por uma metoxila (OCH₃). A massa molecular encontrada foi de 393,3350 g mol⁻¹ e os dados de RMN ^1H e ^{13}C estão na **Tabela 8**.

Figura 16: Representação estrutural do composto (**12a**) 1-metoxi-3(3-pentadecil-fenoxi)-propano-2-ol

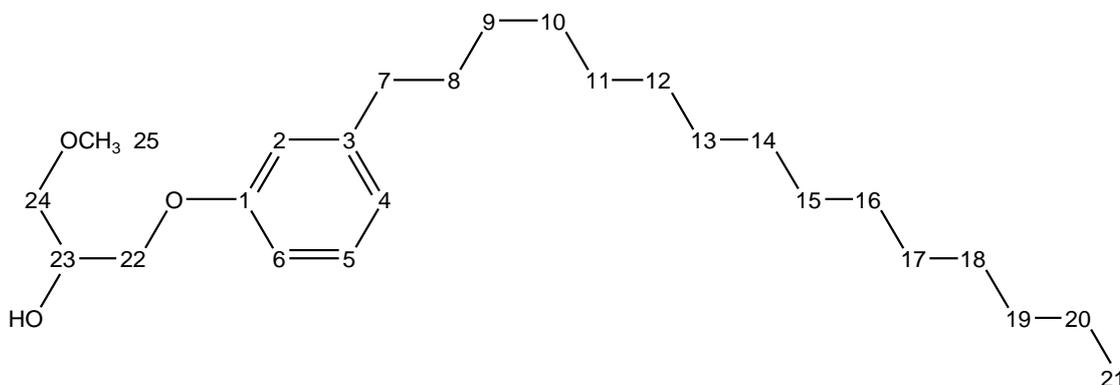


Tabela 8: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto (**12a**)

Posição	RMN- ^1H (ppm)	Multiplicidade	RMN- ^{13}C
1	-	-	158,53
2	6,72	d, 1H, J=2.2Hz	114,77
3	-	-	144,76
4	6,80	d, 1H, J=7.6Hz	121,33
5	7,19	t, 1H, J=7.7Hz	129,20
6	6,72	d, 1H, J=2.2Hz	111,46

7	2,57	m, 2H	36,05
8	1,59	m, 2H	31,96
9 a 19	1,28	m, 24H	29,63
20	1,28	m, 2H	29,40
21	1,28	t, 3H, J=6.7Hz	22,73
22	4,02	dd, 2H, J=1.6Hz, J=5.4Hz	69,10
23	4,18	ddd, 1H, J=4.8Hz, J=5.9Hz, J=10.6Hz	73,50
24	3,57	m, 2H	68,79
25	3,43	s, 3H	59,32

Tal com acontece nos espectros dos outros compostos, no RMN de ^1H são observados os sinais do anel aromático em 6,72 ppm, 6,80 ppm, 7,19 ppm e 6,72 ppm referentes aos hidrogénios ligados aos C2, C4, C5 e C6. Os sinais em 4,02 ppm, 4,18 ppm e 3,57 ppm são referentes aos C22, C23 e C24 e, em 3,43 ppm tem-se um singlete que representa os 3 hidrogénios da metoxila. Os restantes sinais de 2,57 ppm a 0,89 ppm correspondem aos hidrogênios da longa cadeia alquila.

Figura 17: Representação estrutural dos compostos (12a-d)

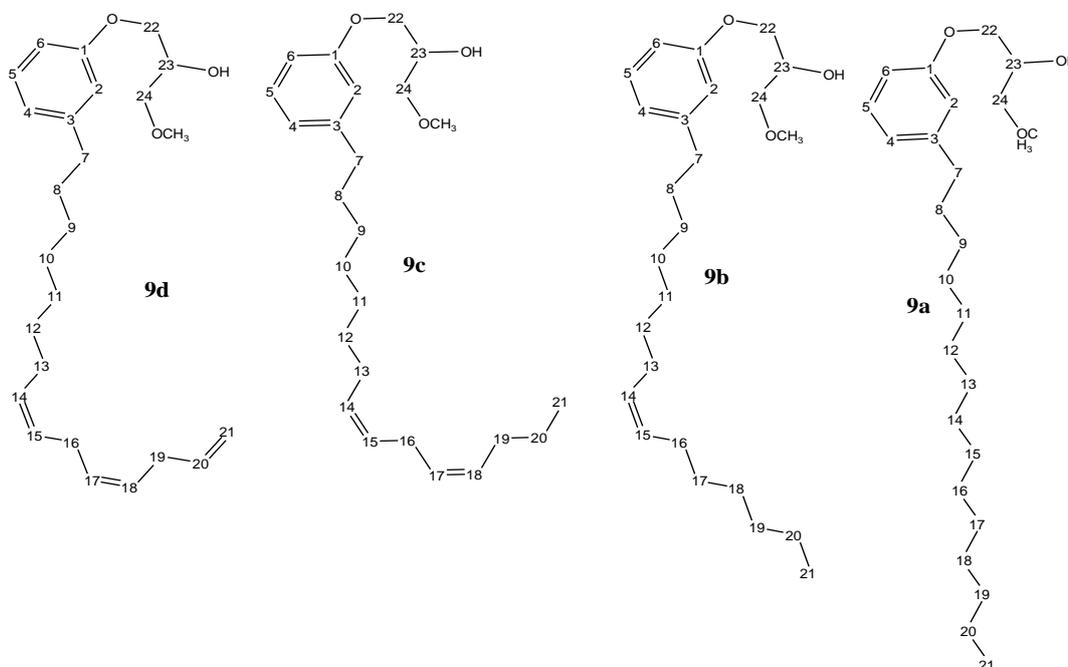


Tabela 9: Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos (**12a-d**)

Posição	RMN- ^1H (ppm)	Multiplicidade	RMN- ^{13}C
1	-	-	158,46
2	6,72	m, 1H	114,72
3	-	-	144,61
4	6,76	m, 1H	121,24
5	7,15	t, 1H, J=7.7Hz	129,12
6	6,69	d, 1H, J=2.2Hz	111,46
7	2,54	m, 2H	35,95
8	1,58	m, 2H	29,69 a 27,16
9 a 11	1,28	m, 6H	29,69 a 27,16
12	1,28	m, 2H	29,69 a 27,16
13	1,28	m, 2H	31,72 a 31,32
14	5,32	m, 1H	129,88
15	5,32	m, 1H	129,76
16	1,28	m, 2H	31,72 a 31,32
21	0,86	m, 3H	14,07
22	3,98	m, 2H	68,70
23	4,15	td, 1H, J=5.3Hz, J=10.6Hz	68,99
24	3,55	m, 2H	73,5
25	3,39	m, 1H	59,21
17 a 20	1,28	m, 8H	29,69 a 27,16

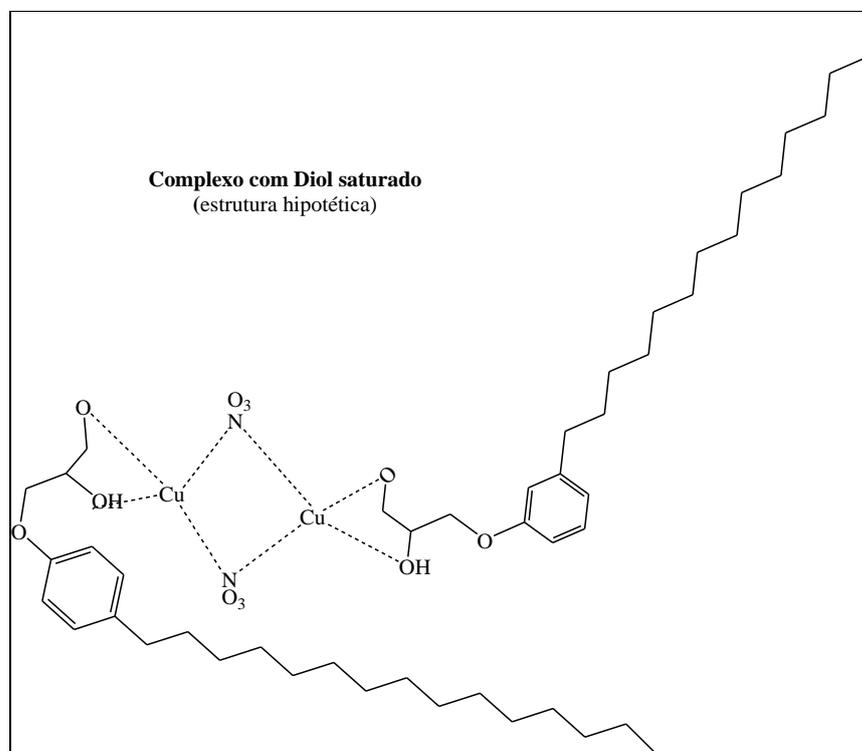
Para a síntese da mistura dos compostos (**12a-d**) foi seguido o mesmo procedimento do composto saturado. O espectro de RMN ^1H (**Anexo A-18** resumido na **Tabela 9**) tem os sinais em 6,72 ppm, 6,76 ppm, 7,15 ppm e 6,69 ppm dos C2, C4, C5 e C6 do anel benzênico e em 5,32 ppm os hidrogênios ligados aos carbonos com insaturação. Os sinais em 3,98 ppm, 4,15 e 3,55 ppm são atribuídos aos C22, C23 e C24 respetivamente e o singlete em 3,39 ppm é referente aos hidrogénios ligados ao C25 (metoxila).

4.6 Preparação dos complexos metálicos (**13a-d**)

Os complexos de cobre (II) com o diol de cadeia saturado (**9a**) e a mistura dos compostos de cadeia insaturados (**9a-d**) foram sintetizados em uma proporção de 1:1 segundo

a metodologia descrita por L. Yang *et al* [34] e foram caracterizados por infravermelho (IV), termogravimetria (TG), UV-Vis. e determinados os Pontos de Fusão (PF).

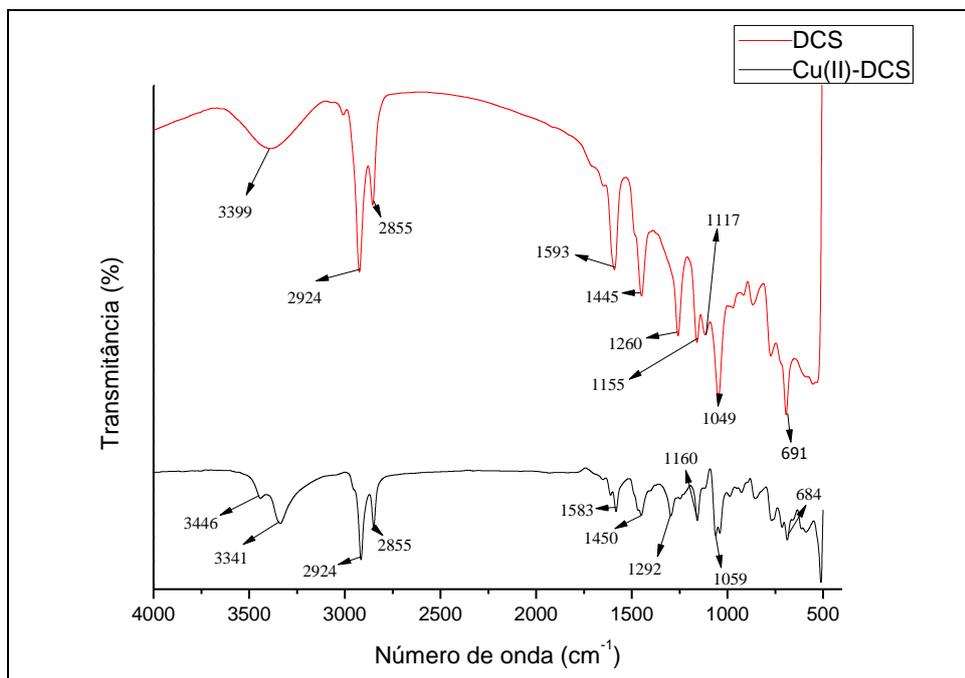
Figura 18: Representação estrutural do Composto (13a)



4.7 Análise dos espectros vibracionais na região do infravermelho (IV) do diol de cadeia saturado (9a), dióis de cadeia insaturados (9a-d) e complexos metálicos (13a) e (13a-d)

O espectro de IV do DCS (**Figura 19**) mostra indícios de formação dos complexos devido ao deslocamento das bandas de interesse comparando o ligante e o complexo. Tratando-se de um diol, as bandas de interesse seriam as de O-H e C-O. A modificação e o deslocamento de banda nestas duas regiões é um forte indício de formação do complexo metálico [44, 45].

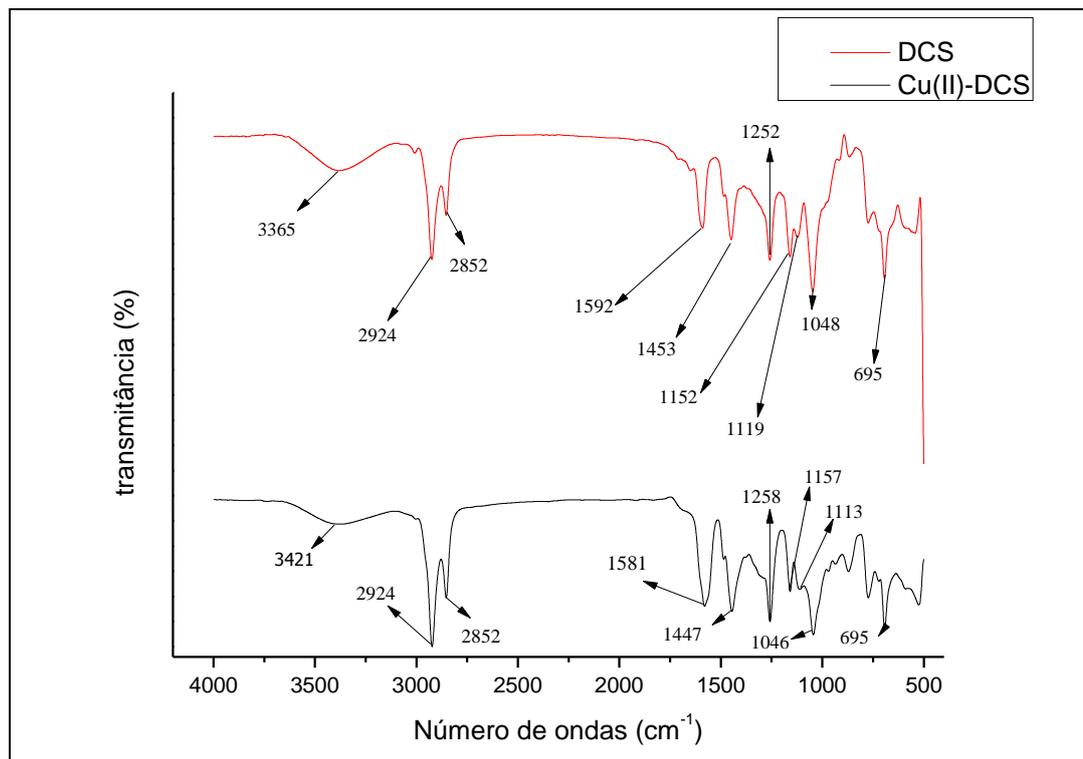
Figura 19: Espectro do Infravermelho (IV) do diol decadeia saturada DCS (—) e do complexo do diol de cadeia saturada Cu(II)-DCS (—)



Analisando o espectro IV (**Figura 19**), notar-se uma banda larga no espectro do DCS em 3399 cm^{-1} característica de uma deformação axial O-H e no espectro do Cu(II)-DCS observa-se duas bandas em comprimentos de onda iguais 3446 cm^{-1} e 3341 cm^{-1} . A presença de duas bandas no espectro do complexo mostra que a ligação pelo grupo OH é diferente para os dois grupos, provavelmente devido à desprotonação de um dos grupos OH daí a diferença no comprimento de onda. Porém, as bandas em comprimentos de onda igual a 2924 cm^{-1} e 2855 cm^{-1} características da deformação axial C-H do anel benzílico permanecem inalteradas o que garante que as outras bandas (em 3446 cm^{-1} e 3341 cm^{-1}) foram deslocadas devido à ligação que ocorreu através do grupo OH.

Outra banda de interesse no ligante (DCS) é a de C-O que aparece em comprimento de onda igual a 1049 cm^{-1} e no Cu(II)-DCS ela desloca para 1059 cm^{-1} o que reforça que da reação ocorreu através dos grupos OH.

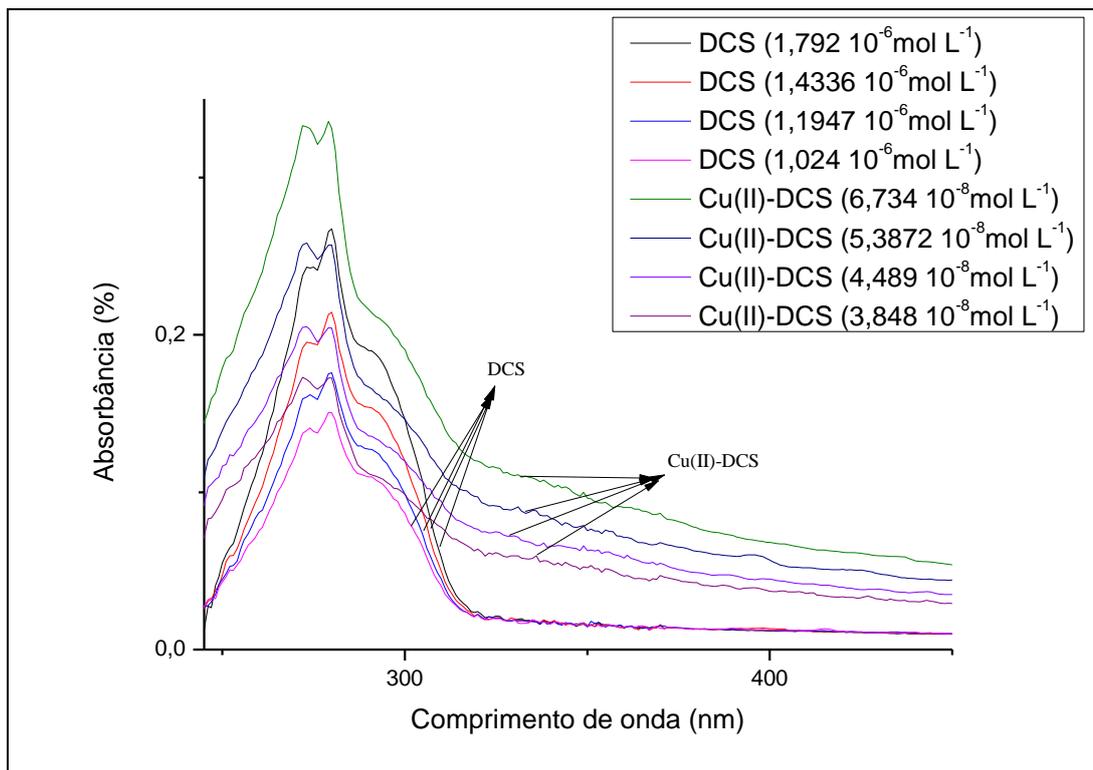
Figura 20: Espectro do infravermelho (IV) do DCI (—) e do Cu(II)-DCI (—)



O espectro IV do DCI (**Figura 20**) também se assemelha ao espectro do DCS por apresentar uma banda larga característica da deformação axial O-H em comprimento de onda igual a 3365 cm^{-1} para o DCI e no Cu(II)-DCI a banda desloca ligeiramente para 3421 cm^{-1} . A banda de C-O encontra-se em comprimento de onda igual a 1048 cm^{-1} e no Cu(II)-DCI encontra-se deslocada para comprimento de onda igual a 1046 cm^{-1} .

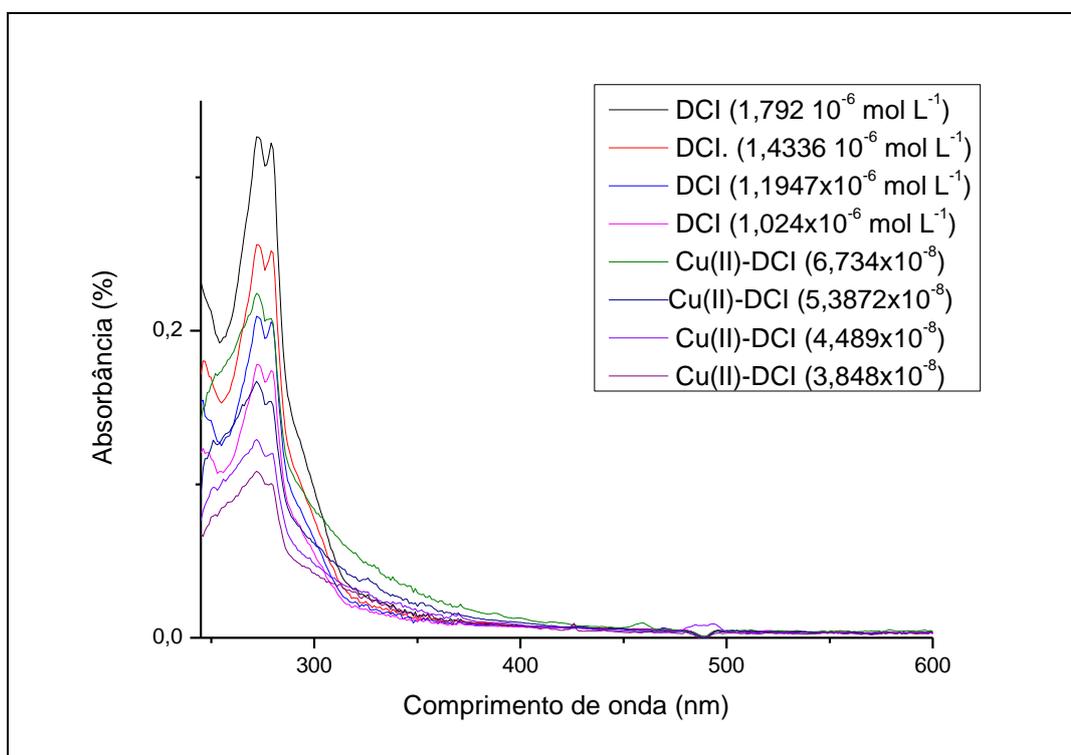
4.8 Análise dos espectros eletrônicos UV-Vis do diol de cadeia saturada (9a), diol de cadeia insaturado (9a-d) e complexos metálicos (13) e (13a-d)

Os espectros UV-Vis do DCS e respectivo complexo metálico foram tratados comparativamente conforme indicado na **Figura 21**.

Figura 21: Espectro de UV-Vis do DCS (**9a**) e do Cu(II)-DCS (**13a**) em clorofórmio

O espectro do DCS (**Figura 21**) assinala 2 bandas de absorção média a primeira em 273 nm com absorvidade molar (ϵ) igual a $135100 \text{ cm}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ L}$ e a segunda banda em 279 nm com ϵ igual a $150.223 \text{ cm}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ L}$ que são característica da presença do anel aromático originadas pelas transições $\pi \rightarrow \pi^*$. O fato dos valores de absorvidade molar (ϵ) estar acima de 10.000 indica que ele encontra-se substituído [38, 47]. Essas bandas estão visíveis no espectro do ligante e no complexo Cu(II)-DCS. Porém, no espectro do Cu(II)-DCS, além das bandas do anel aromático pode-se perceber outra banda larga de absorção de baixa intensidade ($> 320 \text{ nm}$) até a região do início da faixa do visível (acima de 400nm) esta banda é característica das transições $d \rightarrow d$ em complexos de cobre. Entretanto, não foi possível visualizar o seu comprimento de onda máximo, devido a isso não foi possível fazer o cálculo de absorvidade molar (ϵ).

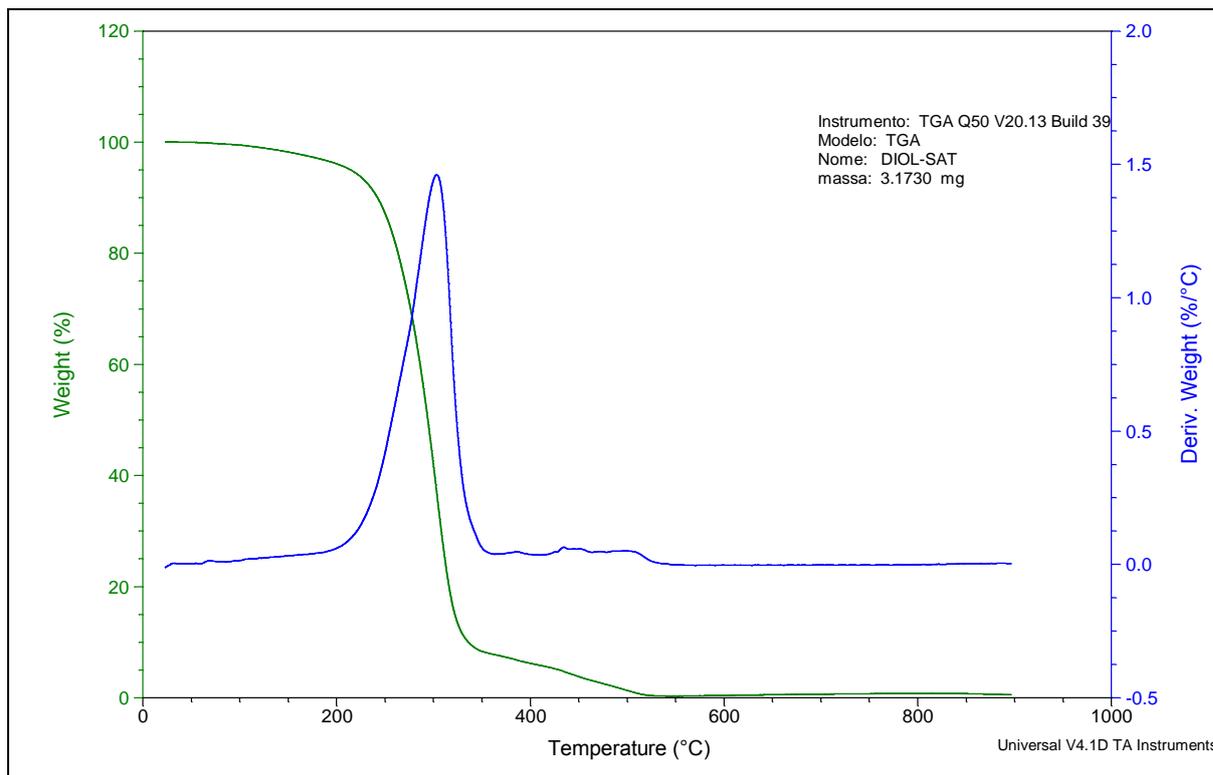
Figura 22: Espectro de UV-Vis do DCI (**9a-d**) e complexo Cu(II)-DCI em clorofórmio



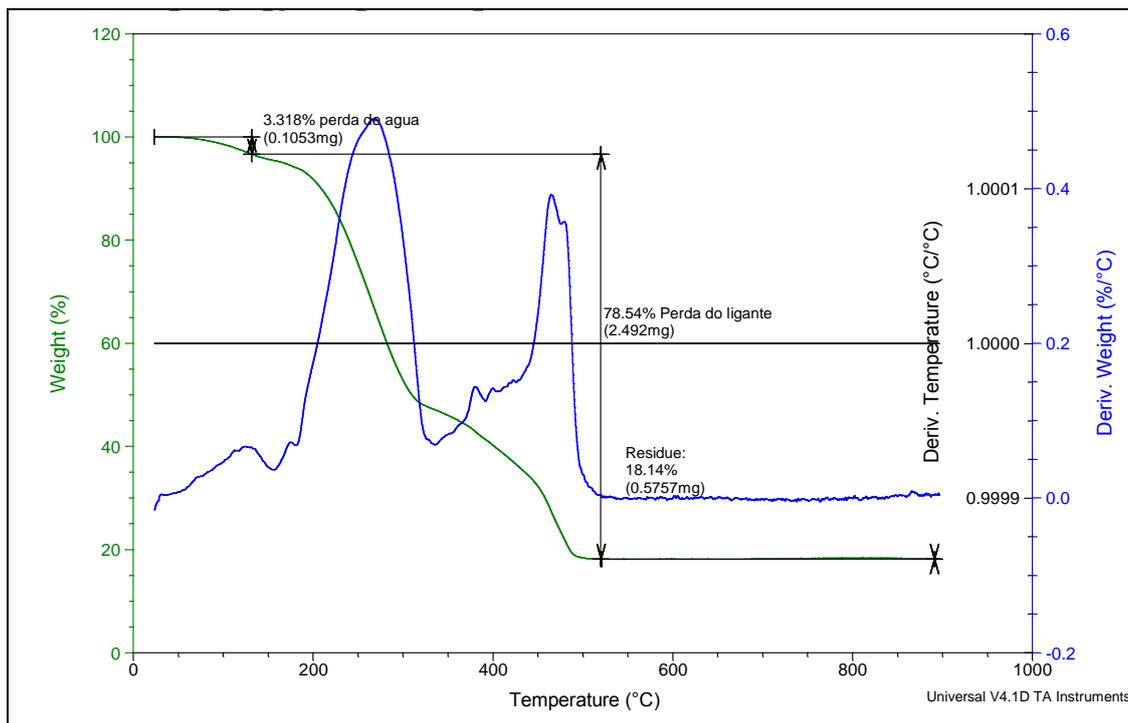
As curvas do espectro do UV-Vis do DCI e seu complexo Cu(II)-DCI estão representadas na **Figura 22**. Mas, a partir destas curvas não é possível identificar a absorção do metal devido ao efeito de conjugação das ligações duplas que faz com que haja um deslocamento batocrômico. Provavelmente, tenha havido uma sobreposição das bandas de transição $d \rightarrow d$ com as ligações $\pi \rightarrow \pi^*$ da cadeia insaturada.

4.9 Resultados da análise termogravimétrica (TG) do diol de cadeia saturada DCS (**9a**) e complexo com diol-saturado Cu(II)-DCS (**13a**)

As curvas termogravimétricas foram obtidas com variação da temperatura ambiente a $900 \text{ }^\circ\text{C}$, razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C minuto}^{-1}$, atmosfera de Ar sintético com fluxo de $100 \text{ mL minuto}^{-1}$ e cadinho de Platina como suporte para o ligante DCS (**Figura 23**) e de seu respectivo complexo Cu(II)-DCS (**Figura 24**). Na curva TG do ligante observa-se que ocorreu a perda de toda massa analisada. A perda brusca da massa é evidenciada pela derivada que mostra um único pico exotérmico no intervalo de temperatura entre $200 \text{ }^\circ\text{C}$ a $375 \text{ }^\circ\text{C}$ e depois dos $375 \text{ }^\circ\text{C}$ a $600 \text{ }^\circ\text{C}$ em que ocorre a perda total da massa.

Figura 23: Curva TG e DTG do DCS (9a)

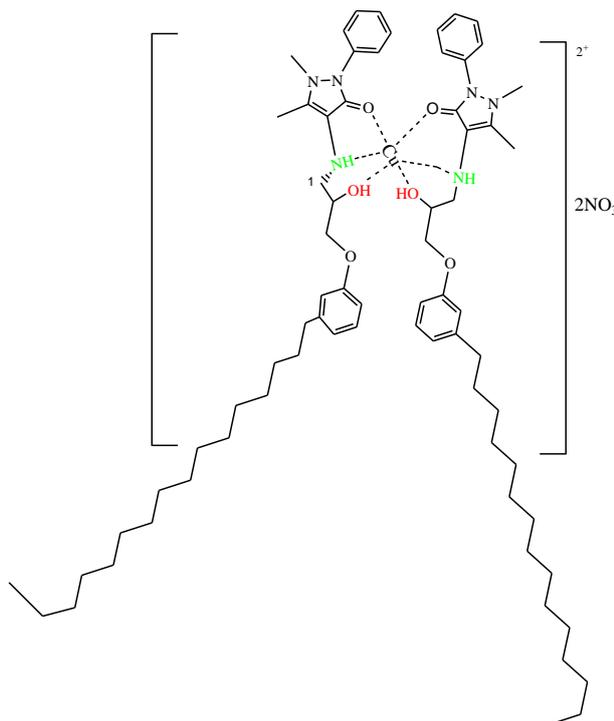
A curva do complexo (**Figura 24**) foi obtida com variação da temperatura ambiente a 900 °C, razão de aquecimento de 10 °C minuto⁻¹, atmosfera de Ar sintético com fluxo de 100 mL minuto⁻¹ e cadinho de Platina como suporte Na curva são sinalizados 3 eventos de perdas de massa. O primeiro evento de perda é atribuído à saída de uma molécula de água, o segundo e terceiro, correspondente a 78,54%, foram atribuído à decomposição térmica da molécula orgânica. Finalmente é possível perceber que a curva apresenta um resíduo correspondente a 18,14%. Através destes dados da curva do complexo, foi calculada a estequiometria e confirmada a síntese do complexo de cobre (II) com a molécula do diol saturado e o cálculo mostrou proporção de 1:1 o que sugere que a fórmula proposta para este complexo é correta.

Figura 24: Curva TG e DTG do Cu(II)-DCS (**13a**)

4.10 Preparações do complexo de Cu(II) (**14a-d**)

O complexo metálico (**14a-d**) foi preparado em solução metanólica dos compostos (**10a-d**) com base na metodologia proposta por Philippe et al [44] adicionado uma solução metanólica de nitrato de cobre (II) tri-hidratado e agitado a frio por 8 horas. Após a lavagem com metanol e água obteve-se um pó avermelhado que foi caracterizado por IV, UV-Vis e por TG.

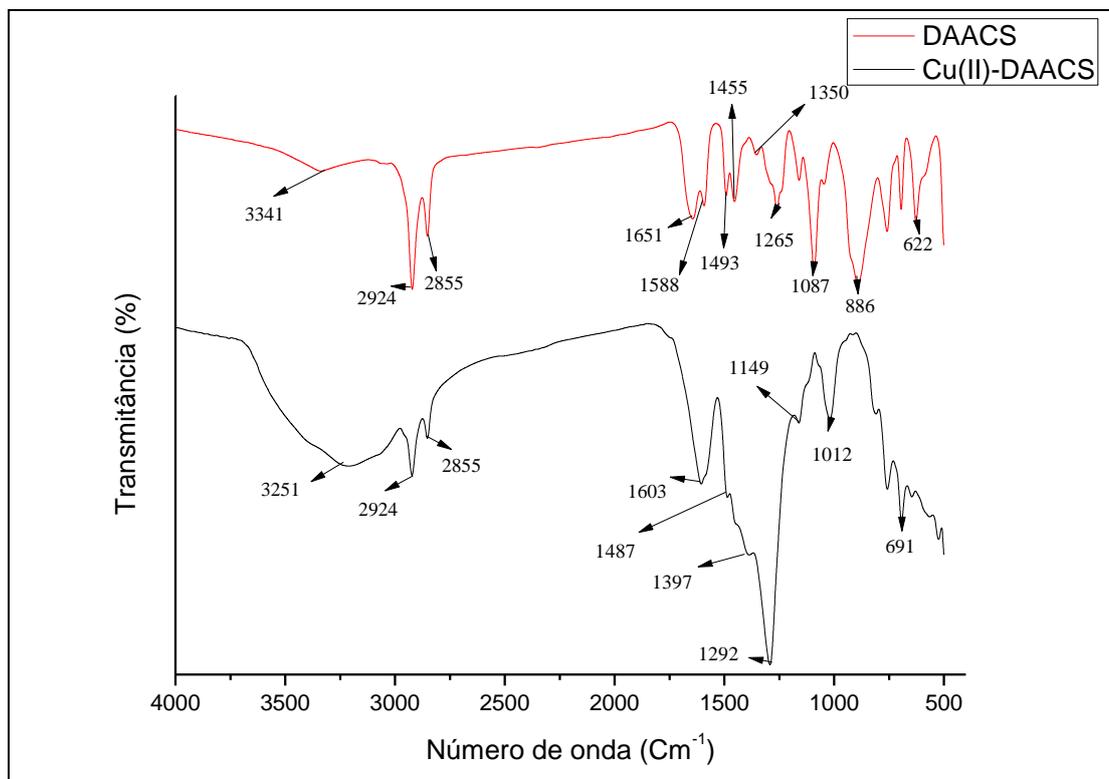
Figura 25: representação estrutural do composto Cu(II)-DAACS (**14a**)



4.11 Análise dos espectros vibracionais na região do infravermelho (IV) do DAACS (**10a**) e Cu(II)-DAACS (**14a**)

O espectro infravermelho (**Figura 26**) foi obtido com intervalo de varredura 400 cm^{-1} a 4500 cm^{-1} . Foi realizada análise comparativa dos espectros do ligante e do respectivo complexo para identificação das bandas características do ligante e análise do comportamento após a reação de coordenação com o metal. A molécula do ligante tem as bandas mais importantes que podem ser vistas no espectro de IV tais como O-H que 3341 cm^{-1} no espectro do ligante aparece, mas no espectro do complexo essa mesma banda aparece mais larga e deslocada para 3251 cm^{-1} . Este deslocamento é uma evidencia de que o complexo foi formado e realizou a coordenação pelo grupo O-H da molécula ligante. Em 1651 cm^{-1} tem-se uma banda com intensidade média que é atribuída ao estiramento do C=O e no complexo a banda desloca-se para 1603 cm^{-1} . A banda de C=O está próximo a outra banda que corresponde a ligação C-N em 1583 cm^{-1} e no complexo metálico é deslocada para 1487 cm^{-1} . O deslocamento de bandas desta natureza constitui-se em forte indício de formação do complexo metálico [44].

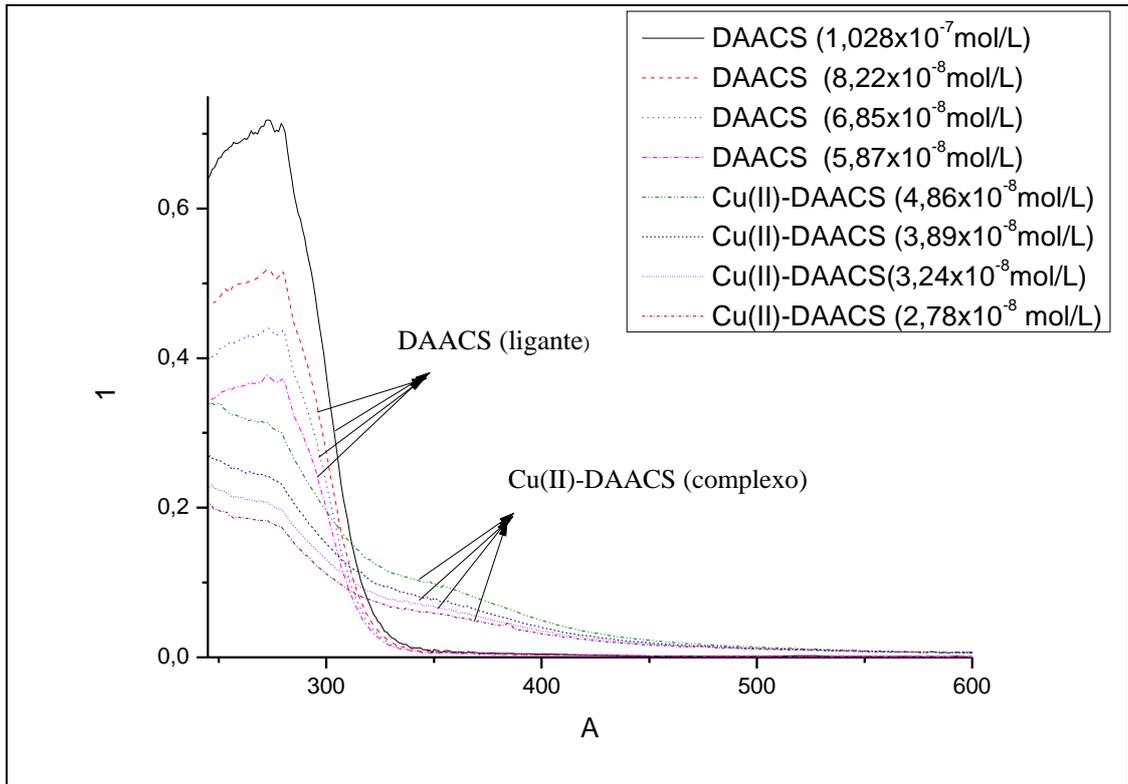
Figura 26: Espectro do Infravermelho (IV) do DAACS (—) e do Cu(II)-DAACS (—)



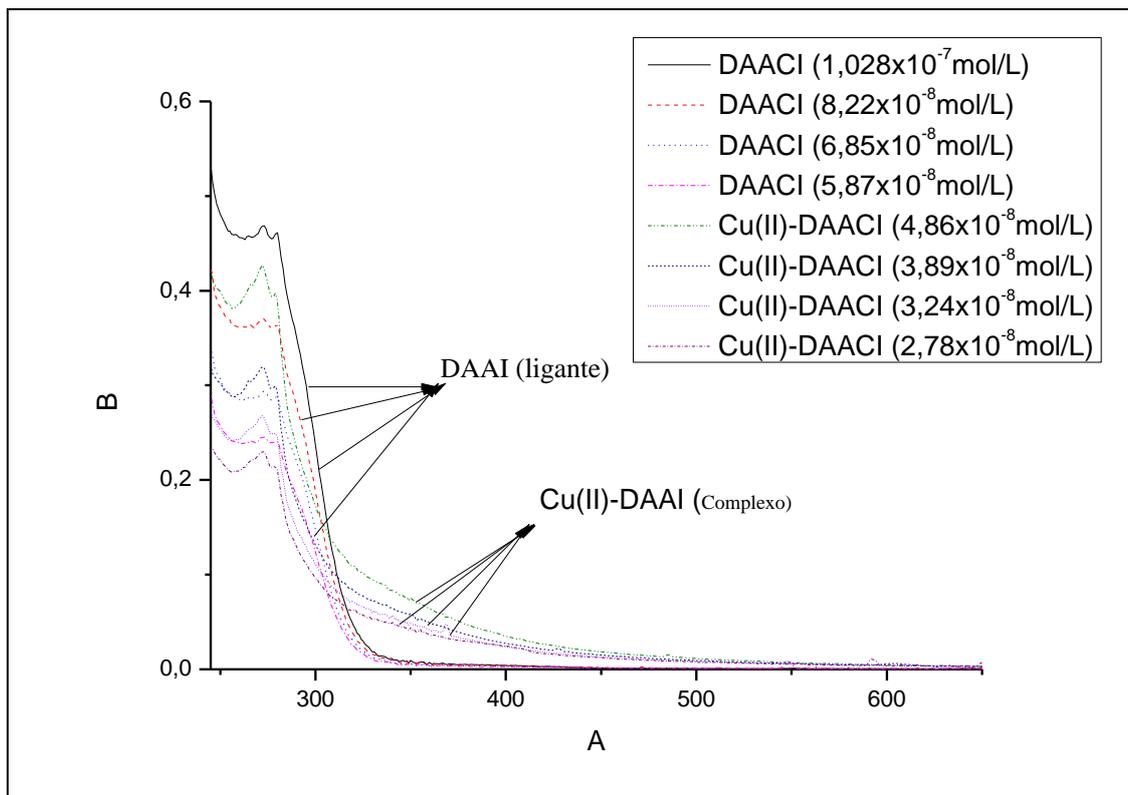
4.12 Análise do espectro eletrônico UV-Vis do DAACS e do Cu(II)-DAACS

Os espectros de DAACS e seu respectivo complexo metálico Cu(II)-DAACS foram plotados juntos para permitir a análise comparativa dos espectros. Ambos espectros do DAACS (**Figura 27**) e do complexo Cu(II)-DAACS apresentam bandas de absorção características da presença do anel aromático originadas pelas transições $\pi \rightarrow \pi^*$ sendo primeira em 272 nm e a segunda em 280 nm. No espectro do complexo metálico pode-se observar com clareza uma banda de baixa intensidade que vai dos 300 nm para aproximadamente 550 nm, porém não se consegue observar a absorbância máxima. Esta banda é característica das transições $d \rightarrow d$ em complexos de cobre.

Figura 27: Espectro de UV-Vis do DAACS e do Cu(II)-DAACS em diclorometano



O DAACS apresentou características semelhantes do DAACI (**Figura 28**) pode-se dar explicação semelhante para as bandas presentes tanto no ligante quanto no complexo metálico. Tal como acontece nos compostos saturados, há duas bandas de absorção que assinalam a presença do anel aromático e uma mais para o visível que indica as transições $d \rightarrow d$ no caso do complexo.

Figura 28: Espectro de UV-Vis do DAAI e do Cu(II)-DAAI em diclorometano

4.13 Resultados da Análise Termogravimétrica (TG) de DAACS (10a) e do Cu(II)-DAACS (14a)

As curvas termogravimétricas foram obtidas com variação da temperatura ambiente a 900 °C, razão de aquecimento de 10 °C minuto⁻¹, atmosfera de Ar sintético com fluxo de 100 mL minuto⁻¹ e cadinho de Platina como suporte para o ligante DAACS (**Figura 29**) e de seu complexo Cu(II)-DAACS (**Figura 30**). A curva TG do ligante mostra a degradação de toda sua massa em 2 etapas. A perda primeira perda brusca da massa é evidenciada tanto pela curva TG com a curva DTG, esta última mostra um pico exotérmico intenso no intervalo temperatura entre 190 °C a 400 °C depois a curva DTG mostra uma sucessão de 3 picos não muito intensos que culminam com a decomposição total de massa.

Na curva do complexo são sinalizados 3 eventos de perdas de massa. O primeiro evento de perda é atribuído à saída de uma molécula de água fracamente ligada, o segundo e terceiro, correspondente a 88,93%, foi atribuído à decomposição térmica da molécula orgânica. Finalmente é possível perceber que a curva apresenta um resíduo correspondente a 8,97%, porém, os cálculos estequiométricos foram realizados com base nos dados obtidos das perdas de massa e não houve concordância entre a estrutura proposta com a estequiometria do composto, embora haja fortes evidências de que a coordenação tenha ocorrido. A

estequiometria obtida do ligante-Cu(II) foi de 1,45:1. A análise dessa estequiometria sugere que além do ligante previsto, pode ter outro ligante a que o Cu(II) liga ou a primeira perda atribuída à saída de água pode não ser exatamente da água, considerando a hipótese de ser uma parte do ligante que saiu no primeiro evento então a estrutura ficaria correta, sendo a proporção de 1:1 conforme se propõe no trabalho. Análise elementar e/ou outras técnicas podem ser aplicadas para explicar a estrutura do complexo formado. Porém outras propriedades observadas como a solubilidade e a atividade biológica dão fortes indícios que nos levam a ter certeza de que o complexo foi realmente formado.

Figura 29: Curva TG e DTG do ligante DAACS (10a)

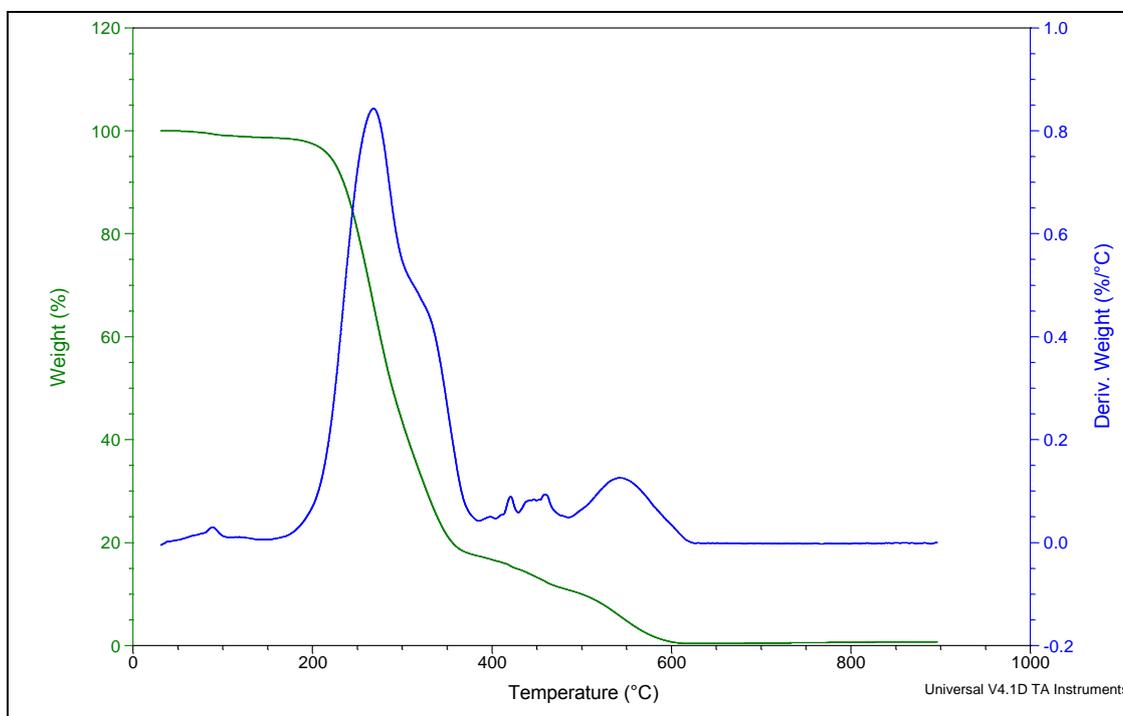
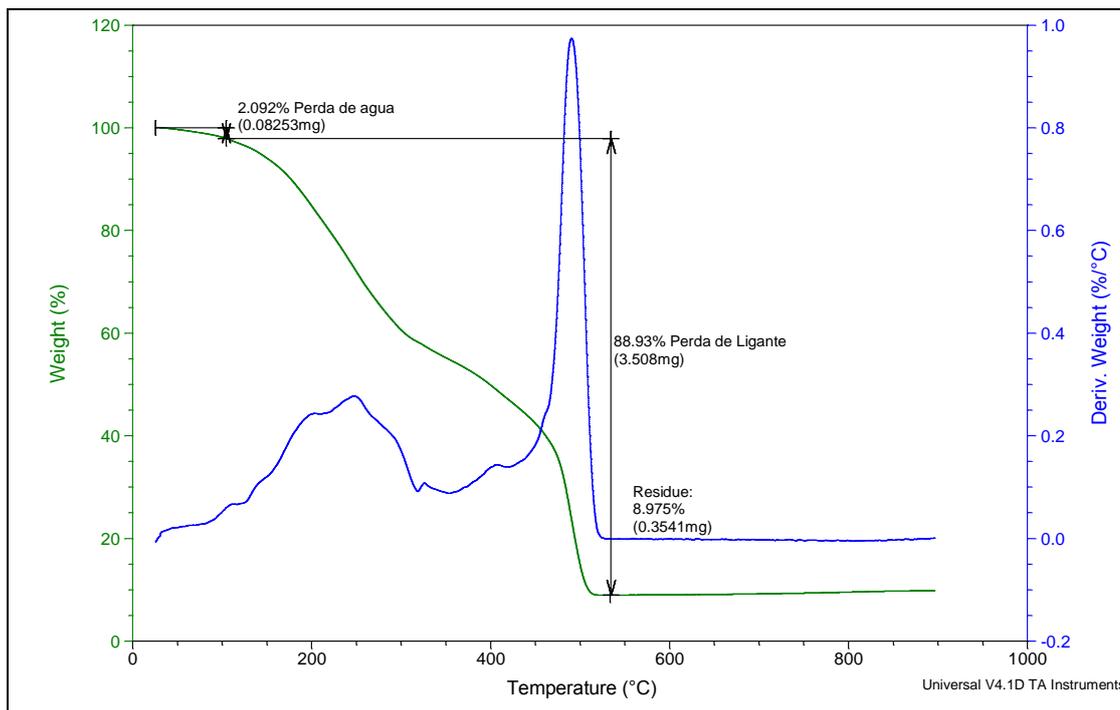


Figura 30: Curva TG e DTG do Cu(II)-DAACS (**14a**)

4.14 Bioensaios de toxicidade para larvas de 3^o e 4^o estádios de *A. aegypti* (Rockfeller)

A toxicidade foi avaliada para os compostos DCS (**9a**), DCI (**9a-d**), DAACS (**10a**), DAACI (**10a-d**), Cu(II)-DCS (**13a**), Cu(II)-DCI (**13a-d**), Cu(II)-DAACS (**14a**) e Cu(II)-DAACI (**14a-d**) em larvas do 3^o e 4^o estádios de *A. aegypti* (Rockfeller), linhagem susceptível. O experimento foi monitorado por um período de 72 horas. Na **Tabela 13** são apresentados os resultados das CL₅₀ dos produtos avaliados para as leituras realizadas em 8, 24, 48 e 72 horas de exposição. O controle não apresentou nenhuma mortalidade durante as 72 horas de exposição. Todas as larvas foram alimentadas usando as normas estabelecidas por Consoli e Oliveira [30] para evitar mortalidade pela ausência de alimento.

Nos compostos testados, nem todos apresentaram mortalidade significativa por isso não foi possível calcular as CL₅₀ desses compostos. Os compostos DCS (**9a**), Cu(II)-DCS (**13a**) e Cu(II)-DAACS (**14a**) apresentaram atividade inseticida promissora com CL₅₀ iguais a 40,19 mg L⁻¹ (ppm), 38,84 mg L⁻¹ (ppm) e 59,41 mg L⁻¹ (ppm) respectivamente em 24 horas de exposição. Fazendo uma comparação das concentrações letais (CL₅₀) entre o DCS (**9a**) e o Cu(II)-DCS observa-se que a adição de Cu(II) provoca um aumento de toxicidade, pois, para o ligante – composto (**9a**) na primeira leitura (8horas) não apresentou nenhuma mortalidade mas o complexo – composto (**13a**) apresentou mortalidade e a CL₅₀ foi calculada em 74,98 mgL⁻¹. As leituras subsequentes (24, 48 e 72 horas) mostram um bom potencial inseticida do

ligante com CL_{50} iguais a 40,19; 33,67 e 31,69 mgL^{-1} respetivamente, essa atividade é melhorada pela adição do cobre na molécula. Porém a CL_{50} obtida para o diol de cadeia saturada (**9a**) assim como do respetivo complexo, foi inferior à que foi obtida por Oliveira et al [21] para o cardanol. No entanto, o resultado de aumento de atividade biológica por adição de cobre (II) está de acordo com os resultados obtidos por Arruda et al [33].

O mesmo aconteceu com DAACS (**10a**) e o seu respetivo complexo Cu(II)-DAACS (**14a**) pois da **Tabela 10** pode-se perceber que o ligante (**10a**) não apresentou mortalidade significativa mas o seu complexo apresenta uma CL_{50} igual a 59,41 $mg L^{-1}$ (ppm) após 24 horas o que sugere um acréscimo na atividade biológica após a complexação, e possivelmente o mecanismo que explica o aumento da toxicidade pode estar ligado ao transporte e/ou permeação celular do metal, principalmente na destruição da matriz peritrófica e danos intensos as células do sistema digestório, e até apoptose por indução e/ou produção de espécies radicais e oxidantes (EROs) [48].

Ainda se pode notar através da tabela que a atividade biológica dos compostos de cadeia saturada e de cadeia insaturada é diferente. Sendo maior a atividade inseticida para os compostos de cadeia saturada.

Tabela 10: Dados de bioensaio de toxicidade com larvas de 3^o e 4^o estádios de *Ae. aegypti* após 8, 24, 48 e 72 horas de aplicação

Produto	Tempo (Horas)	$CL_{50}(IC_{0,05})$ (ppm)	$b \pm EP^*$	χ^2^*	gl^*
Cu(II)-DCS (13a)	8	74,98 (57,24 – 120,03)	-1,563±0,057	14,846	4
	24	38,84 (18,89 – 79,84)	-6,145±0,112	10,211	4
	48	24,17 (22,52 – 25,42)	-6,221±0,013	0,107	4
	72	19,35 (15,74 – 21,50)	-4,319±0,034	0,063	4
DCS (9a)	8	-	-	-	-
	24	40,19 (26,61 – 62,83)	0,339±0,067	11,151	4
	48	33,67 (27,15 – 40,54)	-1,362±0,031	3,888	4
	72	31,69 (29,50 – 33,80)	-1,258±0,015	1,195	4
DCI (9a-d)		**	**	**	**
Cu(II)-DCI (13a-d)					

			**	**	**
DAACS (10a)					
			**	**	**
Cu(II)-DAACS	8		**	**	**
(14a)	24	59,41 (40,47 – 130,09)		1,621±0,091	9,274 4
	48	49,12 (34,09 – 84,07)		1,025±0,070	10,232 4
	72	45,92 (31,99 – 73,46)		0,938±0,065	10,147 4
DAACI					
(10a-d)			**	**	**
Cu(II)-DCI					
(13a-d)			**	**	**

*CL₅₀ = concentração letal mediana, IC_{0,05} = Intervalo de Confiança em 95%, b = coeficiente angular EP = erro padrão X² – qui-quadrado, gl = graus de liberdade.

** Não foi possível calcular devido à baixa mortalidade

Os testes biológicos preliminares realizados em *A. aquasalis* dos compostos DCS (**9a**), DCI (**9a-d**) e DAACS (**10a**) demonstraram um bom potencial inseticida contra as larvas do 3^o e 4^o estágio com CL₅₀ iguais a 9,65 mgL⁻¹; 23,36 mgL⁻¹ e 52,55 mgL⁻¹ respectivamente. Fazendo uma comparação entre as concentrações letais dos compostos de cadeia saturada (**9a**) e de cadeia insaturada (**9a-d**) percebe-se uma diferença significativa entre as CL₅₀ destes. O composto de cadeia saturada apresentou a melhor atividade em relação ao de cadeia insaturada, este resultado foi verificado nos ensaios com *A. aegypti*.

Embora os testes preliminares demostrem um melhoramento da atividade biológica dos complexos (**13a**), (**13a-d**), (**14a**) e (**14a-d**) em relação aos ligantes (**9a**), (**9a-d**), (**10a**) e (**10a-d**), a sua baixa solubilidade dos complexos criou algumas dificuldades na realização dos ensaios biológicos por isso novos solventes deverão ser testados para que novos ensaios sejam realizados.

Tabela 11: Dados de bioensaio de toxicidade com larvas de 3^o e 4^o estádios de *A. aquasalis* após 24 horas de aplicação

Produto	Tempo (Horas)	CL ₅₀ (IC _{0,05}) (ppm)	b±EP*	χ^2 *	gl*
DCS (9a)	24	9,65 (9,20-10,11)	5,465±0,368	28,02	34
DCI (9a-d)	24	23,36 (19,91-26,81)	2,052±0,167	11,50	22
DAACS (10a)	24	52,55 (47,59-58,28)	3,351±0,264	30,29	26

*CL₅₀ = concentração letal mediana, IC_{0,05} = Intervalo de Confiança em 95%, b = coeficiente angular EP = erro padrão X² – qui-quadrado, gl = graus de liberdade.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os compostos: cloridrinas (**6a**) e (**6a-d**), os epóxidos (**7a**) e (**7a-d**), os dióis (**9a**) e (**9a-d**), os amino álcool derivado de 4-amino antipirina (**10a**) e (**10a-d**), os derivados de morfolina (**11a**), os dióis metilados (**12a**) e (**12a-d**) e os complexos de Cu(II): dióis (**13a**) e (**13a-d**) e derivados de amino álcool (**14a**) e (**14a-d**), foram sintetizados a partir do cardanol e caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C), espectroscopia vibracional do infravermelho (IV), espectroscopia eletrônica de ultravioleta-visível, termogravimetria, espectroscopia de massas e ponto de fusão para os compostos sólidos.

Os compostos (**9a**), (**9a-d**), (**10a**), (**10a-d**), (**13a**), (**13a-d**), (**14a**) e (**14a-d**) foram avaliados quanto à atividade inseticida para larvas de 3^o e 4^o estádios de *Aedes aegypti* (Rockefeller). Os compostos DCS (**9a**), Cu(II)-DCS (**13a**) e Cu(II)-DAACS (**14a**) apresentaram atividade larvicida promissora com as CL_{50} 40,19 mg L⁻¹ (ppm), 38,84 mg L⁻¹ (ppm) e 59,41 mg L⁻¹ (ppm), respectivamente por 24 horas de exposição.

Os compostos (**9a**), (**9a-d**) e (**10a**) foram testados como inseticidas contra as larvas do 3^o e 4^o estágio de *A. aquasalis* e apresentaram as seguintes CL_{50} : 9,65 mgL⁻¹; 23,36 mgL⁻¹ e 52,55 mgL⁻¹ respectivamente.

A baixa solubilidade dos complexos (**13a**), (**13a-d**), (**14a**) e (**14a-d**) constituiu um dos constrangimentos na realização de bioensaios por isso deverão ser testados outros solventes.

6.0 REFERÊNCIAS

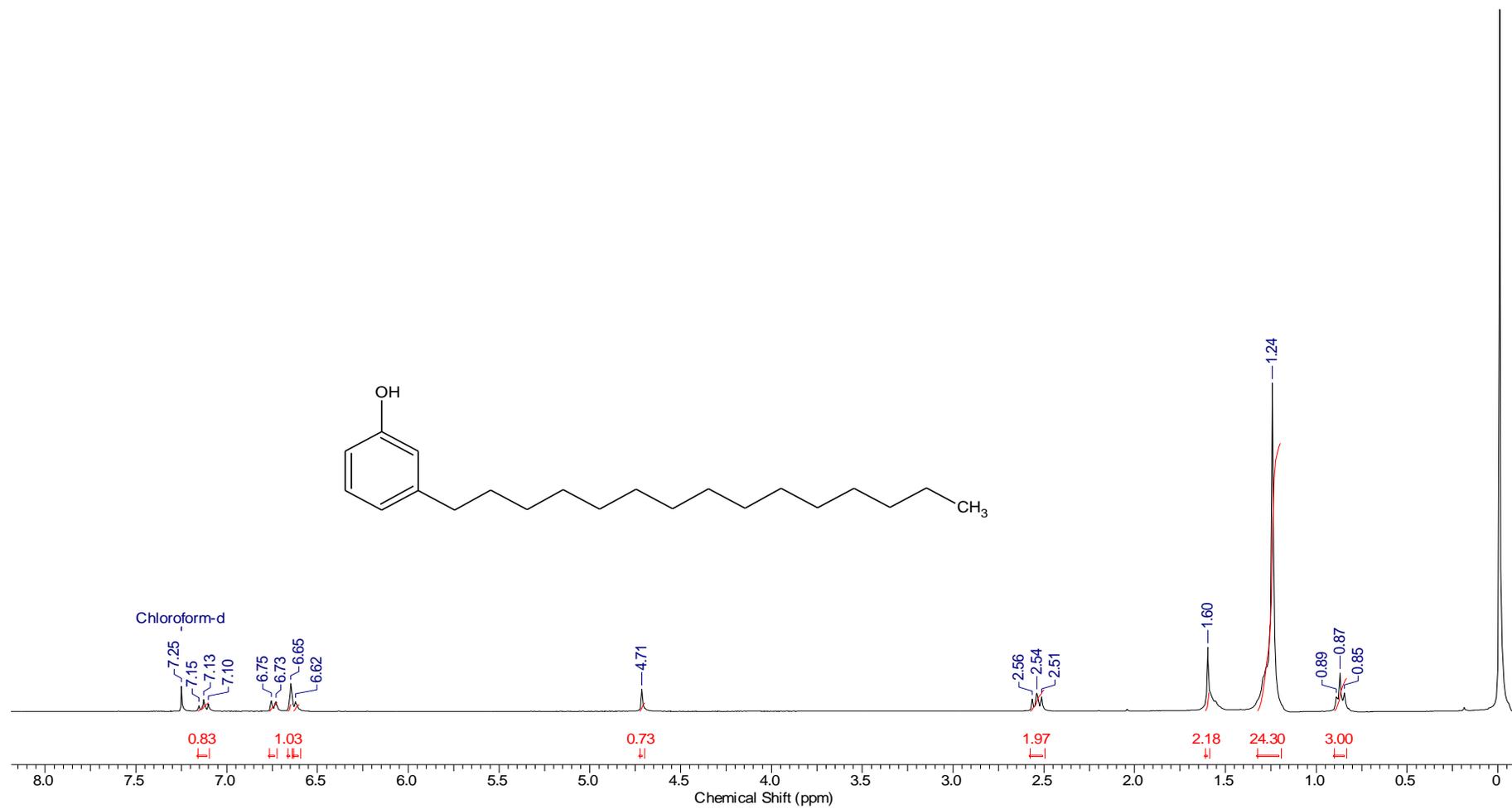
1. OPAS-América Organização Pan-Americana de Saúde, OPAS – América: **Pequenas Picadas, Grandes Ameaças**, 2014, Disponível em: <http://www.paho.org/bra>; acesso 30.11.14 as 23:29.
2. VIVEK, P.; HACKETHAL, V.; HEGGENHOUGEN, H. K.; The behavioural and social aspects of malária and its control, UNDP/ World Bank/ WHO -*Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)* 2003.
3. CABRAL, G. *Mundo de Saúde-Doenças Protozoárias-Malária*, (2012)
4. MISAU-Mistério de Saúde –Moçambique, – Programa nacional de controle da malária, plano estratégico da malária 2012-2016, 2012, disponível em: <http://www.rollbackmalaria.org/files/files/countries/mozambique2012-2016.pdf>; acesso 30.11.2014 as 22:30
5. CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1998, 228 p
6. FORATTINI O. P. **Entomologia médica**, São Paulo: Universidade de São Paulo, 1965.
7. BEATRIZ, A.; LIMA, D. P. Recent advances in the synthesis of organic compounds to combat neglected tropical diseases. Campo Grande-MS: Bentham e Books, 2014. 276 p.
8. OMS - Organização Mundial de Saúde, OMS: **Mais de 1 Milhão Morrem de Doenças Transmitidas por Insetos por Ano**, 2014, Disponível em: <http://envolverde.com.br/saude/ano/> . Acesso 01.12.2014 as 16:36 horas.
9. FORATINI, O.P.; BRITO, M. Reservatórios domiciliares de água e controle do *Aedes aegypti*. Sao Paulo: Rev. Saúde Pública, v. 37, p. 676-677, 2003.
10. OPMS/OMS Brasil, Dados da dengue no Brasil, 2013, http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3159:dados-dengue-no-brasil-2013&Itemid=777 ,. Acesso 09.03.15 20h.
11. WHO, World Health Organization. **Dengue and Severe Dengue**; 2015 , Disponível em, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> .Acesso 01.12.2014
12. FUNASA. **Dengue, instruções para pessoal de combate ao vetor: manual de normas técnicas**. 3^a ed. Brasília: Fundação Nacional da Saúde, Ministério da Saúde. 2001.
13. BRAGA, A. I.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência, **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, V. 16 P.:279-293, 2007.
14. BROGDON, W. G, MCALLISTER, J.C. Insecticide resistance and vector control. **Emerging Infectious Diseases**, V. 4:605-613, 1998
15. ROSE, R.I. Pesticides and public health: integrated methods of mosquito management. **Emerging Infectious Diseases**, V.7: P. 17-23, 2001
16. FERRARI, J.A. Insecticide resistance In: *The Biology of Disease Vectors*. **University Press of Colorado**; 1996
17. LOMONACO, D., SANTIAGO, G. M. P., FERREIRA, Y. S., ARRIAGA, A. M. C., MAZZETTO, S. E., MELE, G., et al. Study of technical CNSL and its main components as new greenlarvicides. **Green Chemistry**, v. 11, p. 31–33, 2009.
18. RODRIGUES, F. H. A., FEITOSA, J. P. A., RICARDO, N. M. P. S., de FRANÇA, F. C. F., & CARIOCA, J.O. B. Antioxidant activity of cashew nut shell liquid (CNSL) derivative on the thermal oxidation of synthetic cis-1,4-polyisoprene. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, p. 265–271, 2006..
19. KUMAR, P. P., PARAMASHIVAPPA, R., VITHAYATHIL, P. J., SUBBA, R. P. V., & SRINIVASA, R. A. Process for Isolation of cardanol from technical cashew (*Anacardium*

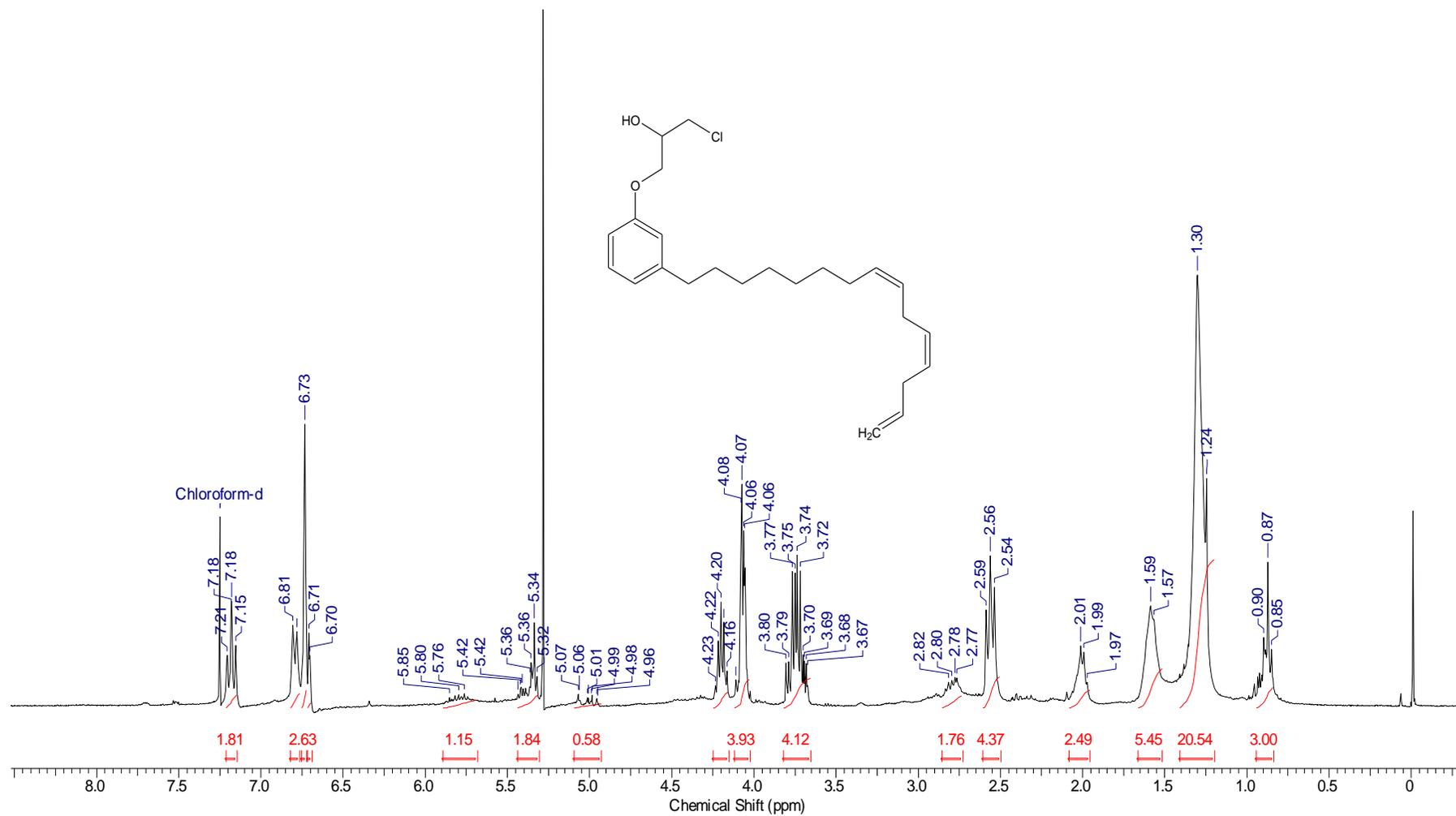
- occidentale* L.) nut shell liquid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 50, p. 4705–4708, 2002.
20. MENON, A. R. R.; Pillai, C. K. S.; SUDHA, J. D.; MATHEW, A. G. Cashew nut shell liquid-its polymeric and other industrial products. **Journal of Scientific and Industrial Research**, v. 44, p. 2381-2383, 1985.
 21. KNOP, W.; SCHEIB, A. *Chemistry and Applications of Phenolic Resin-Polymer Properties and Applications*, Springer Verlag: Berlin, Germany, 1979.
 22. PARAMASHIVAPPA, R., KUMAR, P. P., VITHAYATHIL, P. J., & SRINIVASA R. A. Novel method for isolation of major phenolic constituents from cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut shell liquid. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, p. 2548–2551, 2001.
 23. MAZZETTO, S.E.; LOMONACO, D.; Óleo da Castanha de Caju: Oportunidades e Desafios no Contesto do Desenvolvimento e Sustentabilidade Industrial. **Quimica Nova**, v. 32, p. 732-741, 2009.
 24. KOZUBEK, A.; TYMAN, J. H. P. “Resorcinolic Lipids, the Natural Non-isoprenoid Phenolic Amphiphiles and Their Biological Activity”. **Chemical Reviews**, v.99, p. 1-25, 1999.
 25. TYMAN, J. H. P. The chemistry and biochemistry of anacardic acids. Recent research in lipids. **Transworld Res.** 5, p. 125–145, 2001..
 26. STASIUK, M.; KOZUBEK, A. “Biological Activity of Phenolic Lipids”, Birkhäuser Verlag, Basel/Switzerland, **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 67, p. 841-860, 2010.
 27. KOZUBEK, A. “Determination of Octanol/Water Partition Coefficients for Long-chain Homologs of Orcinol from Cereal Grains”, PubMed, **Acta Biochimica Polonica**, v. 42, p. 247-252, 1995.
 28. UNESP http://www.oecd.org/departament/0,3355,en_2649_34377_1_1_1_1_1,00.html; USEPA, Test Plan for CNSL. High Production Value (HPV), Chemical Challenge Program, 2002; Test Plan for Cashew Nut Shell Liquid, Submitted to the US EPA by Cardolite Corporation Inc. 2002 acessada em Dezembro 2014.
 29. PORTO, K. R. A.; ROEL, A. R.; SILVA, M. M.; COELHO, R. M.; SCHELEDER, E. J. D.; JELLER, A. H. Atividade larvicida do óleo de *Anacardium humile* Saint Hill sobre *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** V.41, P.586-589, 2008
 30. OLIVEIRA M. S. C.; MORAIS S. M.; MAGALHÃES D. V.; BATISTA W. P., Pinto VIEIRA I. G. P., CRAVEIRO, A. A., MANEZES, J. E. A., CARVALHO, A. F. U.;; Glauber Pacelli Gomes de LIMA, G. P. G.. Antioxidant, larvicidal and antiacetylcholinesterase activities of cashew nut shell liquid constituents. **Acta Tropica**, v. 117,p. 165–170, 2011.
 31. LEE, J. **Química Inorgânica não tão concisa**, São Paulo: editora Eduard Brucher
 32. NARDELI, J.V.; ARRUDA, E. J.; CARVALHO, C. T.; NOVA, P. C. C. V., Cabrinia, I. ARAKAKI A. H. Síntese, Caracterização e Atividade Biológica do Acetato de Cu(II) para Larvas de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) e Bactérias *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* e *Lysteria monocytogenes*, **Orbital: Electron. J. Chem.** 6 (3): 122-129, 2014
 33. Arruda, E.J.; Rossi, A.P.L.; Andrade Porto, K.R.; Oliveira, L.C.S.; Arakaki, A.H.; Scheidt, G.N.; Roel, A.R. Evaluation of Toxic Effects with Transition Metal Ions, EDTA, SBTI and Acrylic Polymers on *Aedes aegypti* (L.,1762) (Culicidae) and *Artemia salina* (Artemidae) **Braz. Arch. Biol. Technol.**, v. 54, p. 503-509, 2011.
 34. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; **Purification of Laboratory Chemicals**. 3a edição, 1988

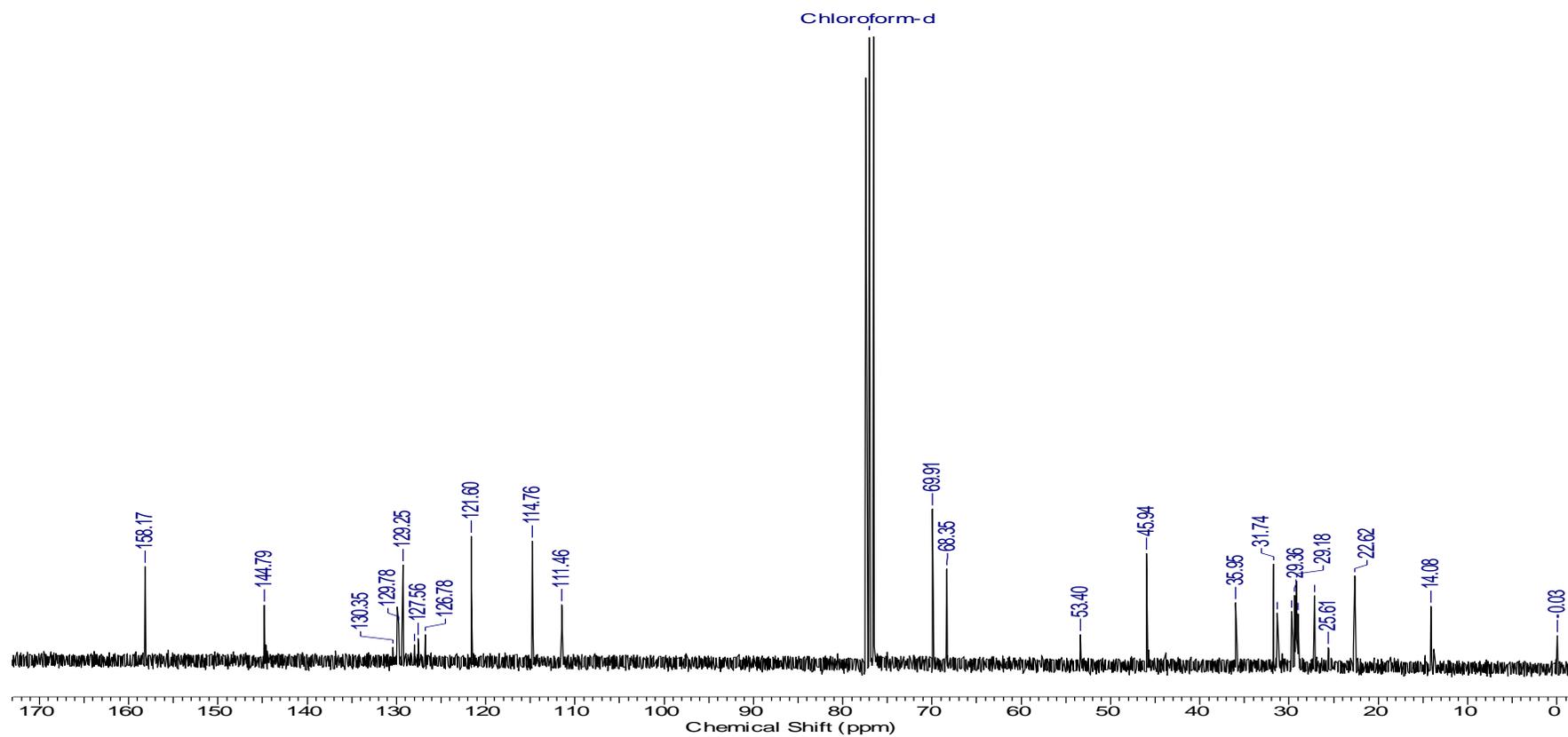
35. ANDRÉS, M.S.; **Estudo da síntese de potenciais surfactantes não-iônicos a partir do cardanol e glicerol**, Campo Grande / MS: Instituto de Química-UFMS, 2008. Monografia, 48 p.
36. Leora Software. **POLO-PC: a user's guide to Probit or Logit analysis**. LeOra Software, Berkeley, CA, 1987
37. GARG, N.K.; CASPI, D.D.; STOLTZ, B.M.J. The Total Synthesis of (+)-Dragmacidin F. **Am. Chem. Soc.**, v. 126, p. 9552–9553, 2004.
38. PAVIA, D.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução a espectroscopia**, 4^a ed. São Paulo, 2010.
39. CONSTANTINO, M.G. **Química Orgânica**, volume 1, USP: São Paulo, 2005.
40. VAIANA, N.; RIZZI, L and ROMEO, S. **Chem. Lett.**, v. 36, p. 648, 2007.
41. MONASSON, O.; GINISTY, M. BERTHO, G.; GRAVIER-PELLETIER C.; and MERRER, Y. L. **Tetrahedron Lett.**, v. 48, p. 8149, 2007.
42. (a) NICOLAOU, K. C.; ZAK, M.; SAFINA, B. S.; LEE S. H.; ESTRADA, A. A. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 43, 5092. ; (b) RODRIGUEZ-ESCRICH, S. 2004. POPA, D.; JIMENO, C.; VIDAL-FERRAN A.; PERICAS, M. A. **Org. Lett.**, 2005
43. (c) HIGASHIBAYASHI, S.; MORI, T.; SHINKO, K.; HASHIMOTO, K.; M. NAKATA, M. **Heterocycles**, v. 57, p. 111, 2002.
44. YANG, L.; DOUGLAS R.P.; ROBERT P.H.; Copper (II) coordination chemistry of 2 methyl-2-(2-pyridyl)-1,3-propan-diol:Syntheses and structures of mono-, di-, and tricopper complexes, **Polyhedron**, v. 29, p. 1946–1955, 2010.
45. NAKAMOTO, K., **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compound**. Wiley–Interscience, 1986, p. 260.
46. PHILIPPE, C.; MILCENT, T. CROUSSE B.; BONNET-DELPON, D. Non Lewis acid catalysed epoxide ring opening with amino acid esters, **The Royal Society of Chemistry**, p. 2026–2028, 2009.
47. SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koongan S.A. 1994.
48. DEVENPORT, M.; ALVARENGA, P.H.; SHAO, L.; FUJIOKA, H.; BIANCONI, M.L.; OLIVEIRA, P.L.; JACOBS-LORENA, M. Identification of the *Aedes aegypti* peritrophic matrix protein AeIMUCI as a heme-binding protein. **Biochemistry**. v. 45; p. 9540-9549, 2006.
-

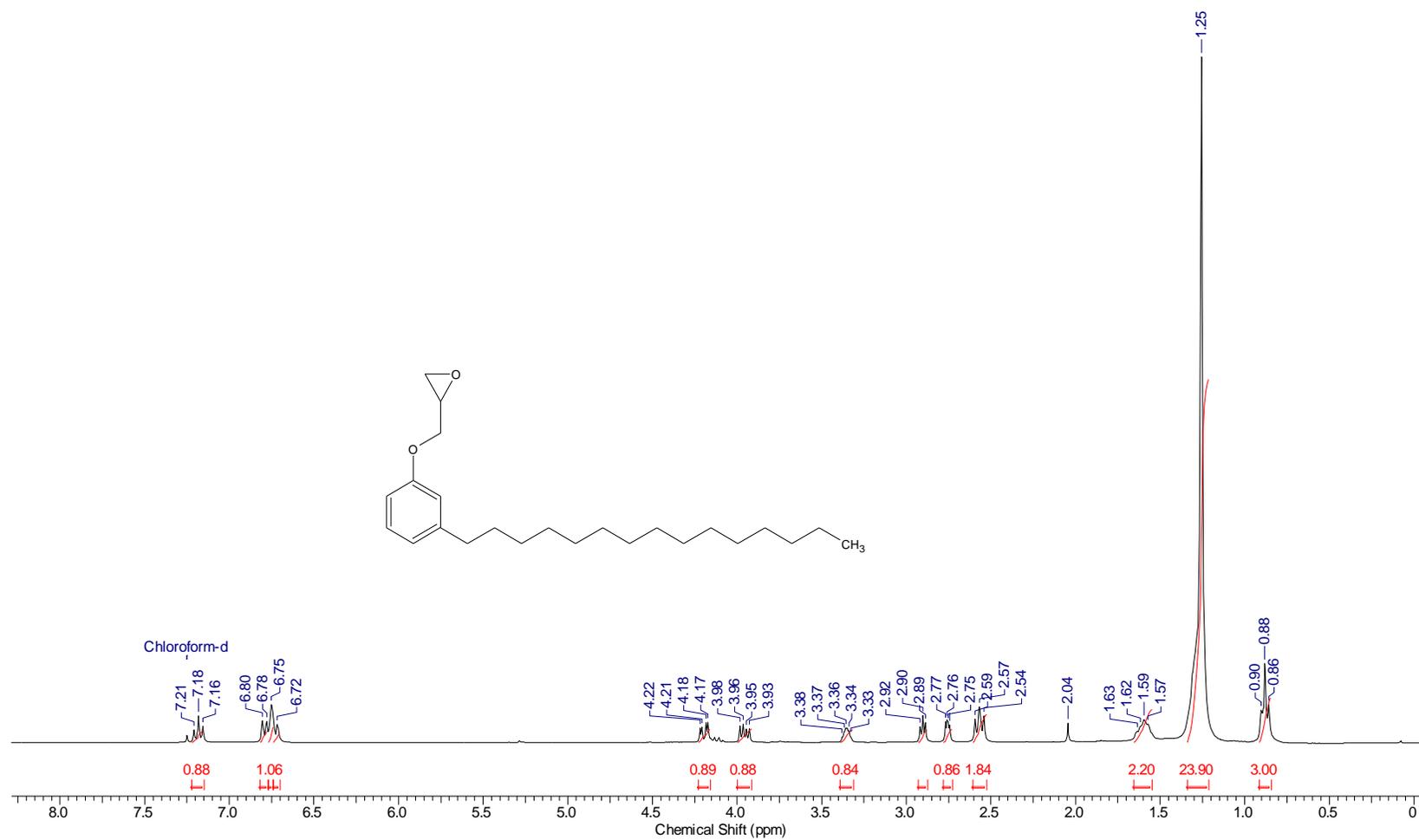
7.0 ANEXOS

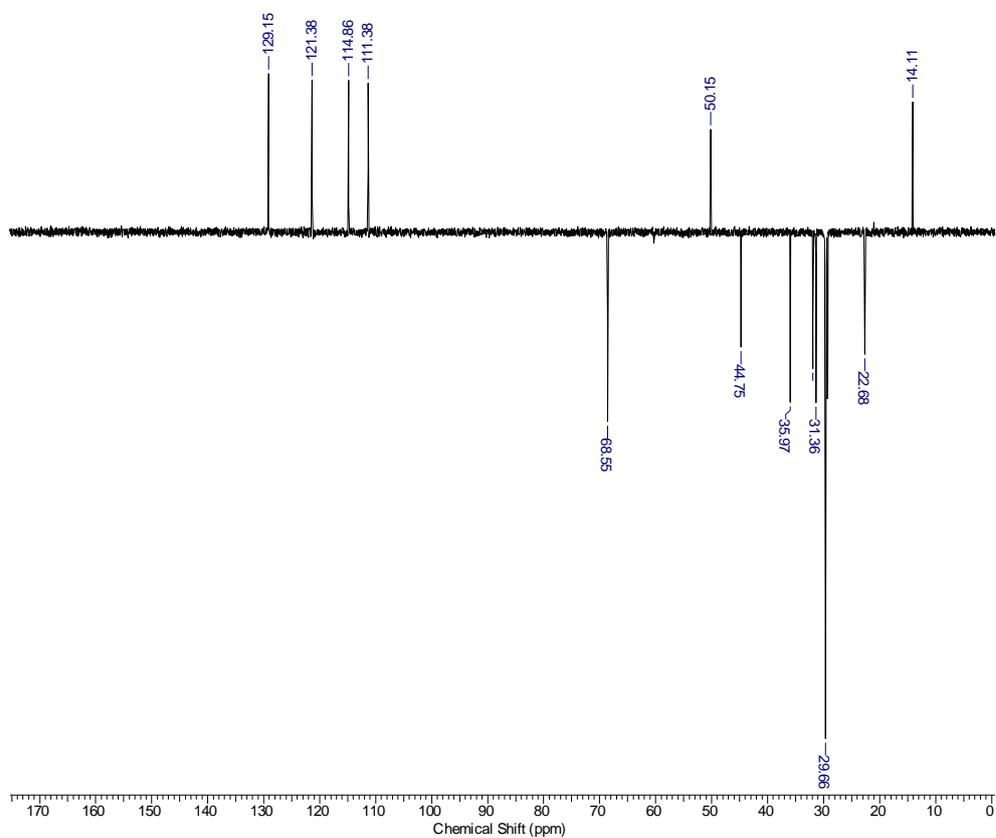
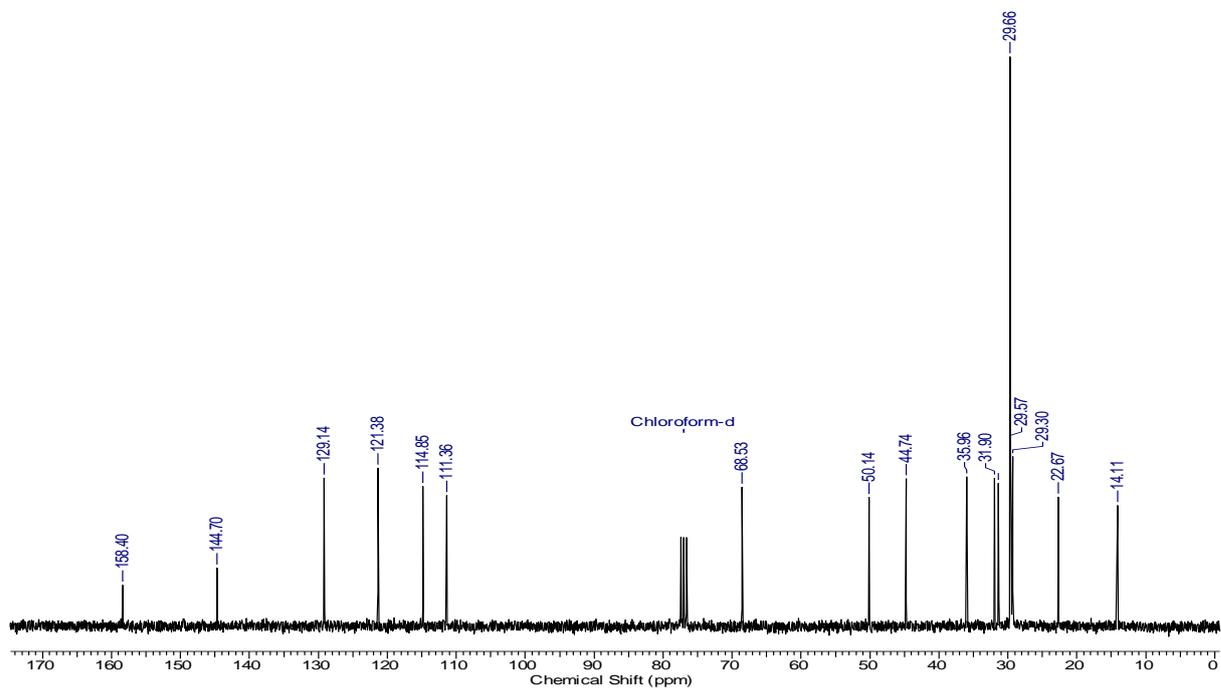
- A-1. Espectro de RMN-¹H de Cardanol Hidrogenado (1a)
- A-2. Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos (6a-d)
- A-3. Espectro de RMN-¹³C da mistura dos compostos (6a-d)
- A-4 Espectro de RMN-¹H do composto (7a)
- A-5. Espectro de RMN-¹³C do composto (7a)
- A-6 Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos (7a –d)
- A-7 Espectro de RMN-¹³C da mistura dos compostos (7a –d)
- A-8 Espectro de RMN-¹H do composto (9a)
- A-9 Espectro de RMN-¹³C do composto (9a)
- A-10 Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos (9a –d)
- A-11 Espectro de RMN-¹³C da mistura dos compostos (9a –d)
- A-12 Espectro de RMN-¹H do composto 10a
- A-13 Espectro de RMN-¹³C do composto 10a
- A-14 Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos (10a-d)
- A-15 Espectro de RMN-¹³C da mistura dos compostos (10a-d)
- A-16 Espectro de RMN-¹H do composto (12a)
- A-17 Espectro de RMN-¹³C e Dept do composto (12a)
- A-18 Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos (12a-d)
- A-19 Espectro de RMN-¹³C da mistura dos compostos (12a-d)
- A-20 Espectro de RMN-¹H do composto(11a)
- A-21 Espectro de RMN-¹³C do composto (11a)
- A-22 Parecer da comissão de ética

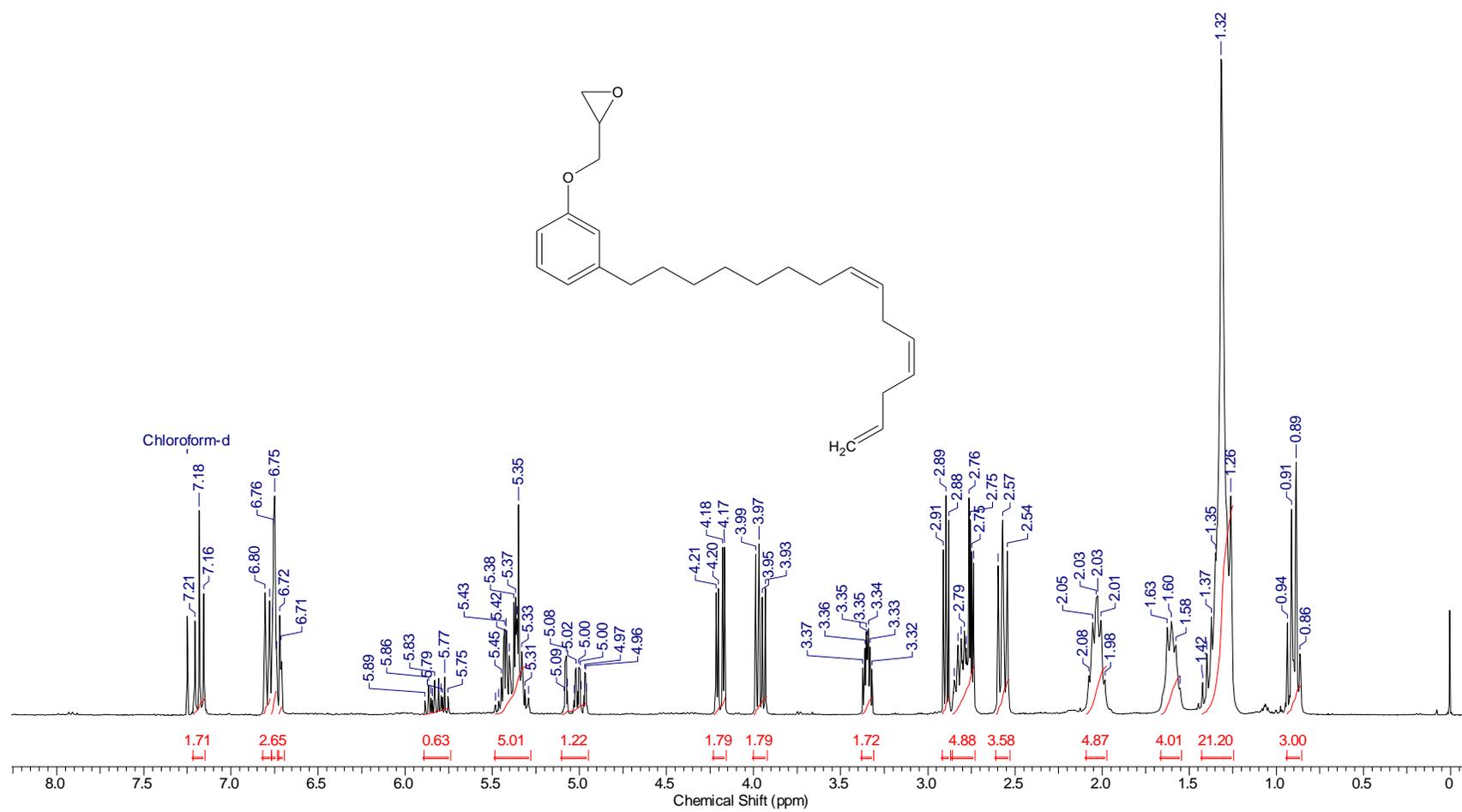
A-1. Espectro de RMN-¹H de Cardanol Hidrogenado (1a)

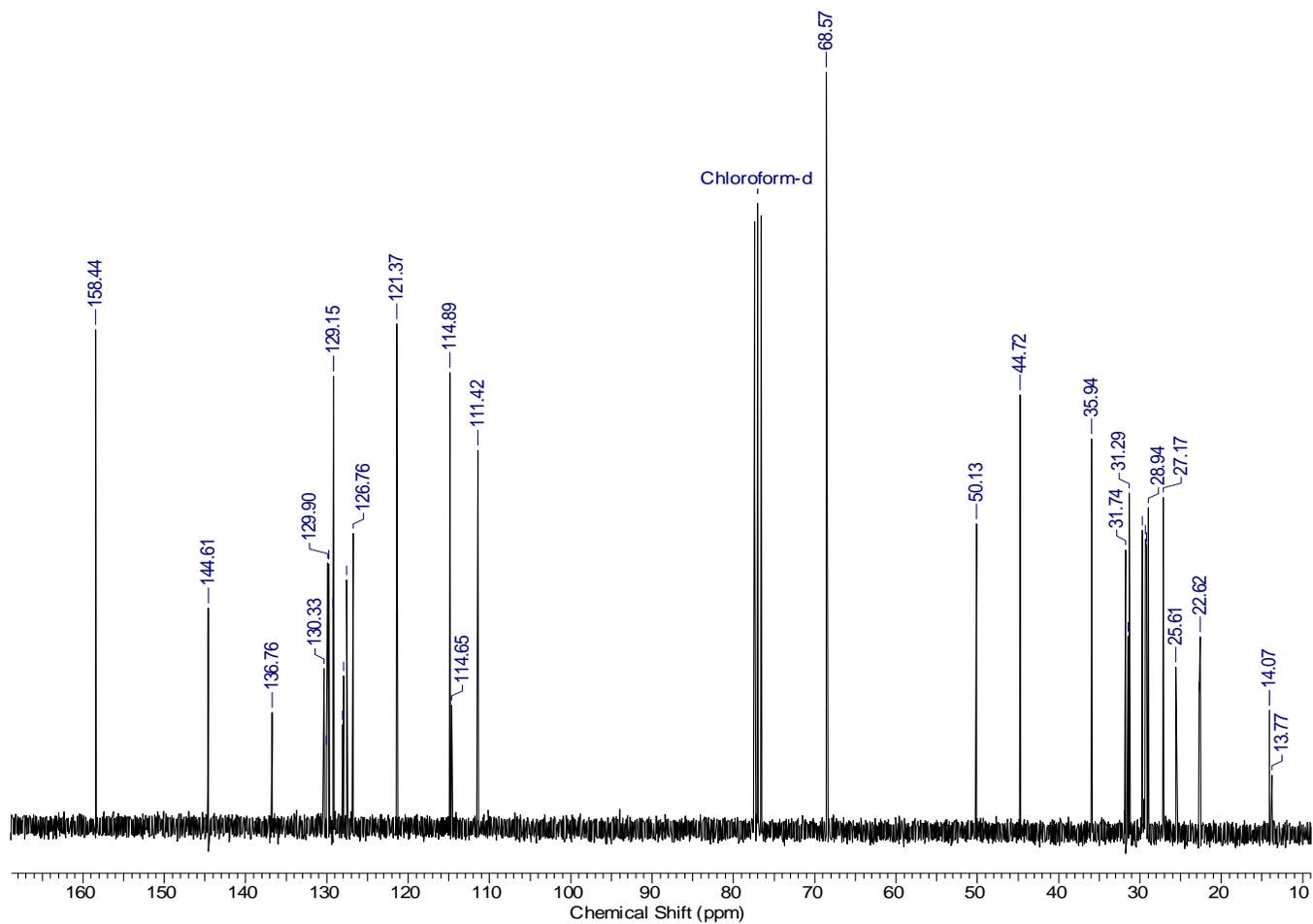
A-2. Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos (6a-d)

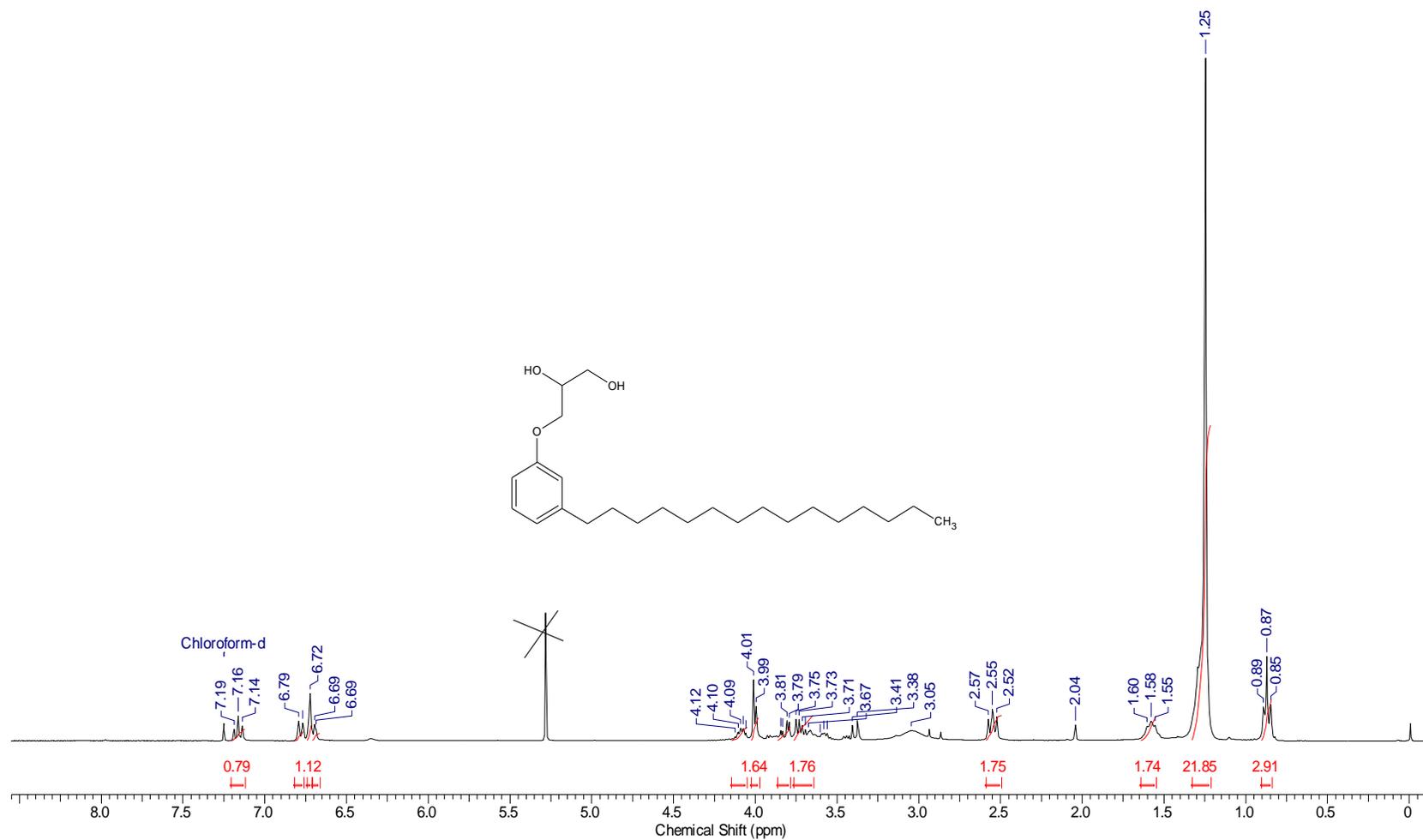
A-3. Espectro de RMN-¹³C da mistura dos compostos (6a-d)

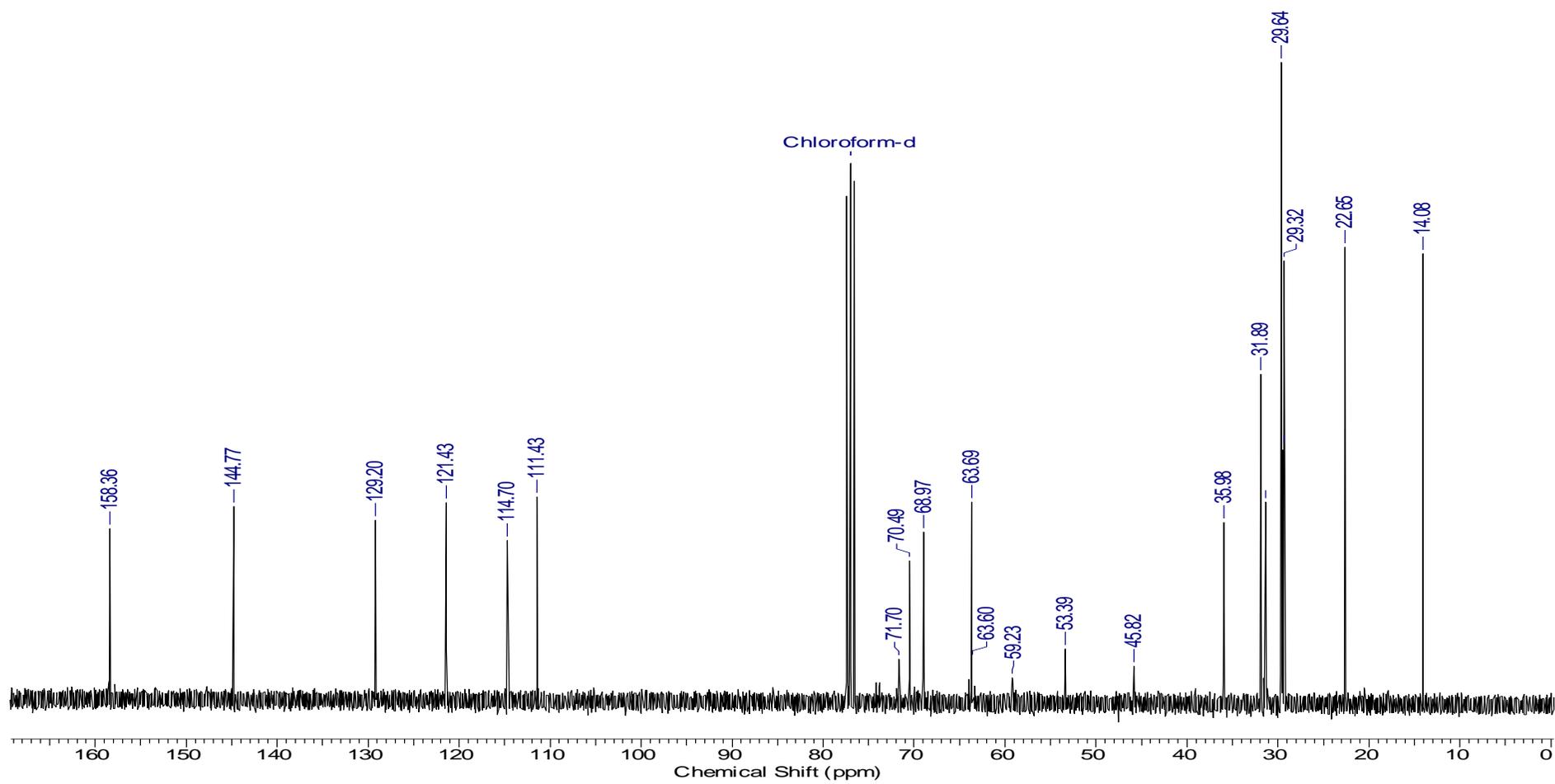
A-4 Espectro de RMN-¹H do composto (7a)

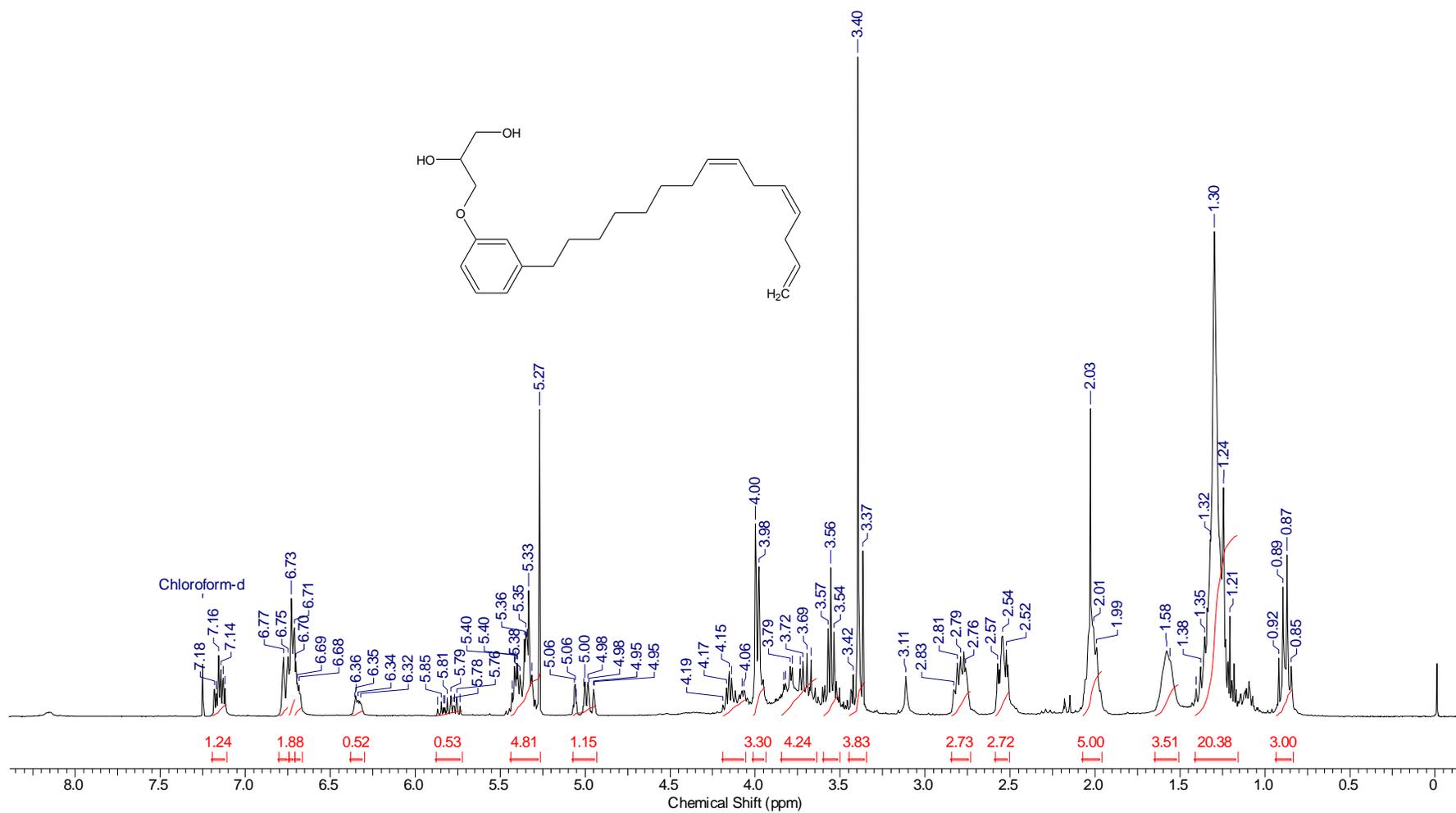
A-5. Espectro de RMN-¹³C do composto (7a)

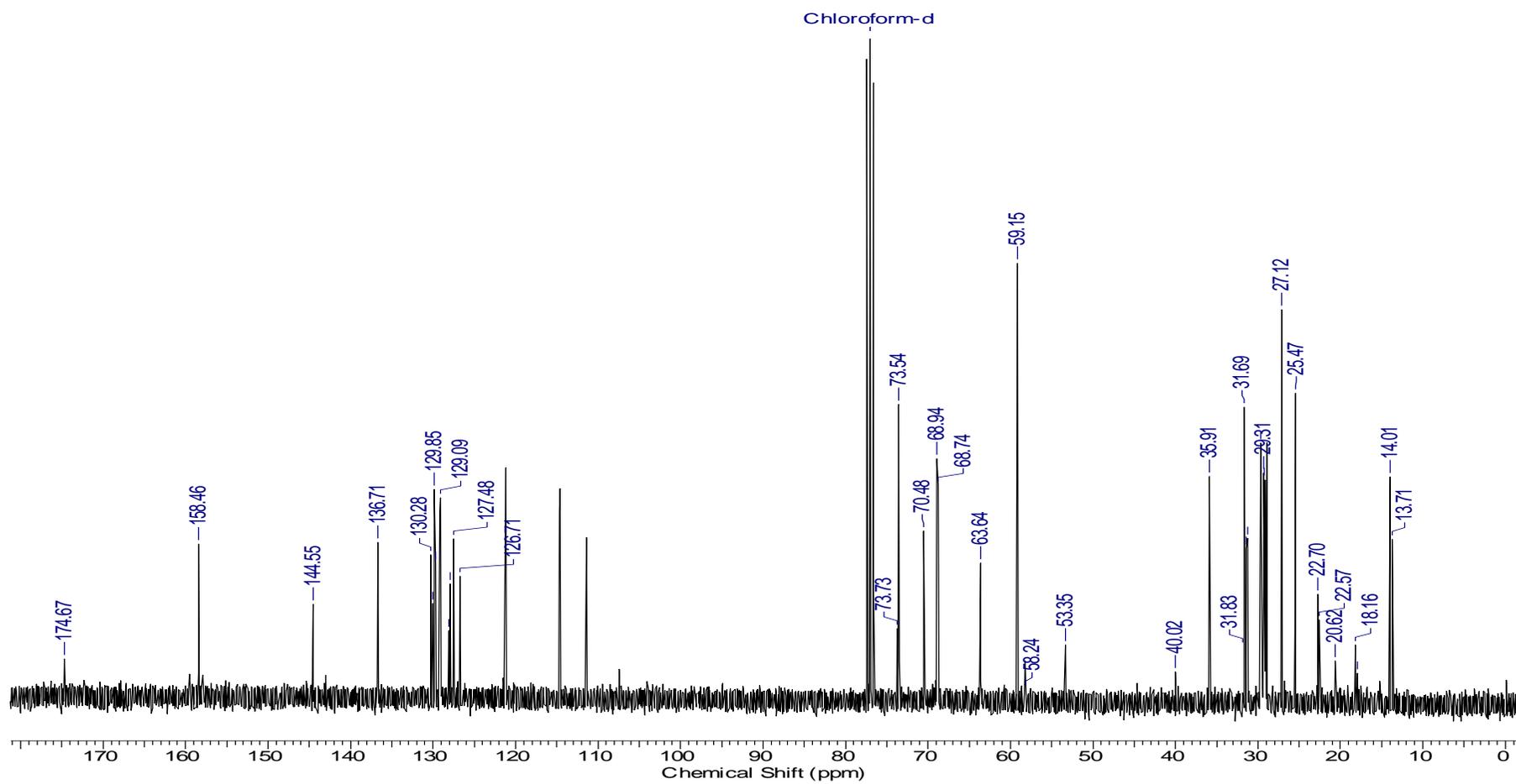
A-6 Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos (7a –d)

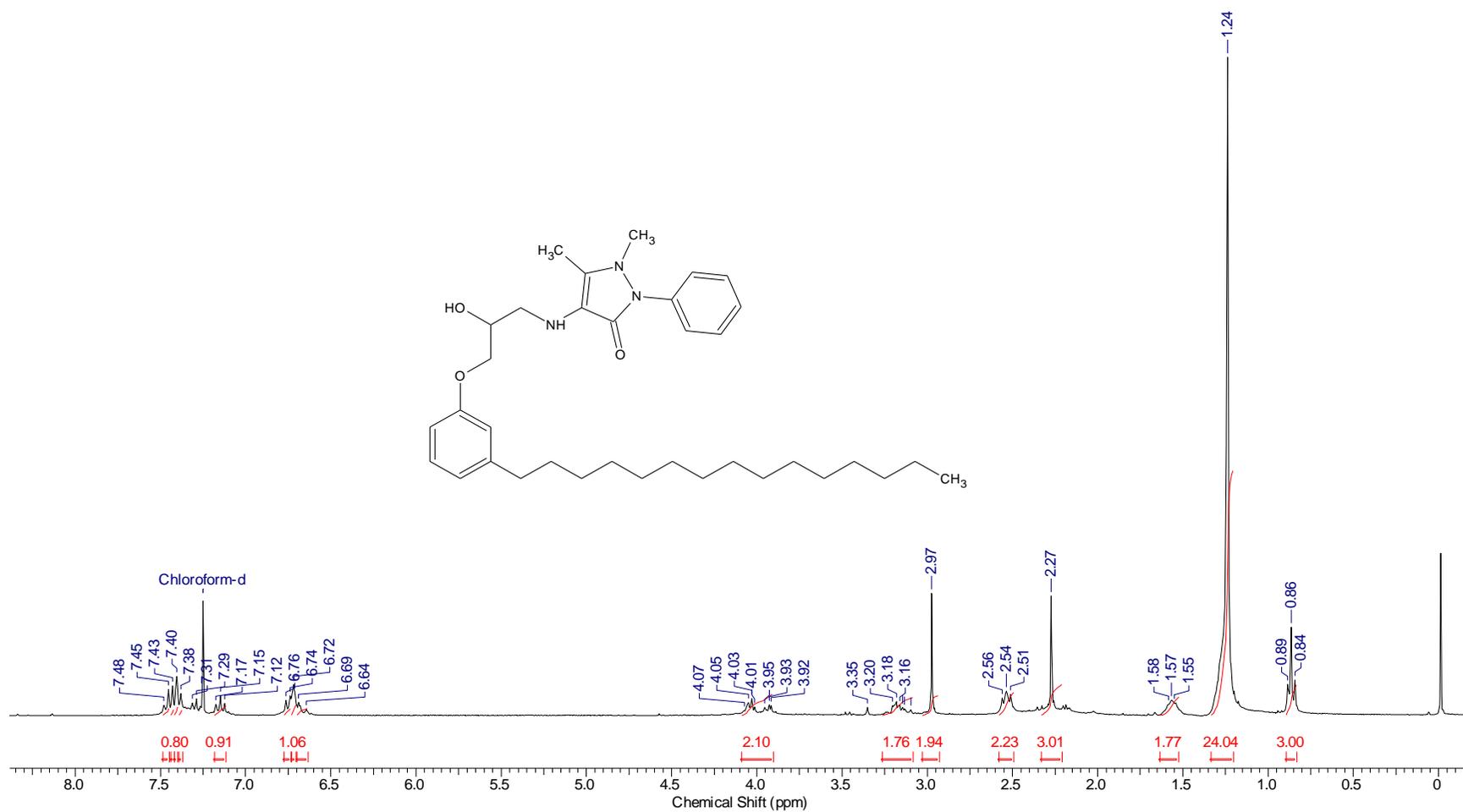
A-7 Espectro de RMN-¹³C da mistura dos compostos (7a -d)

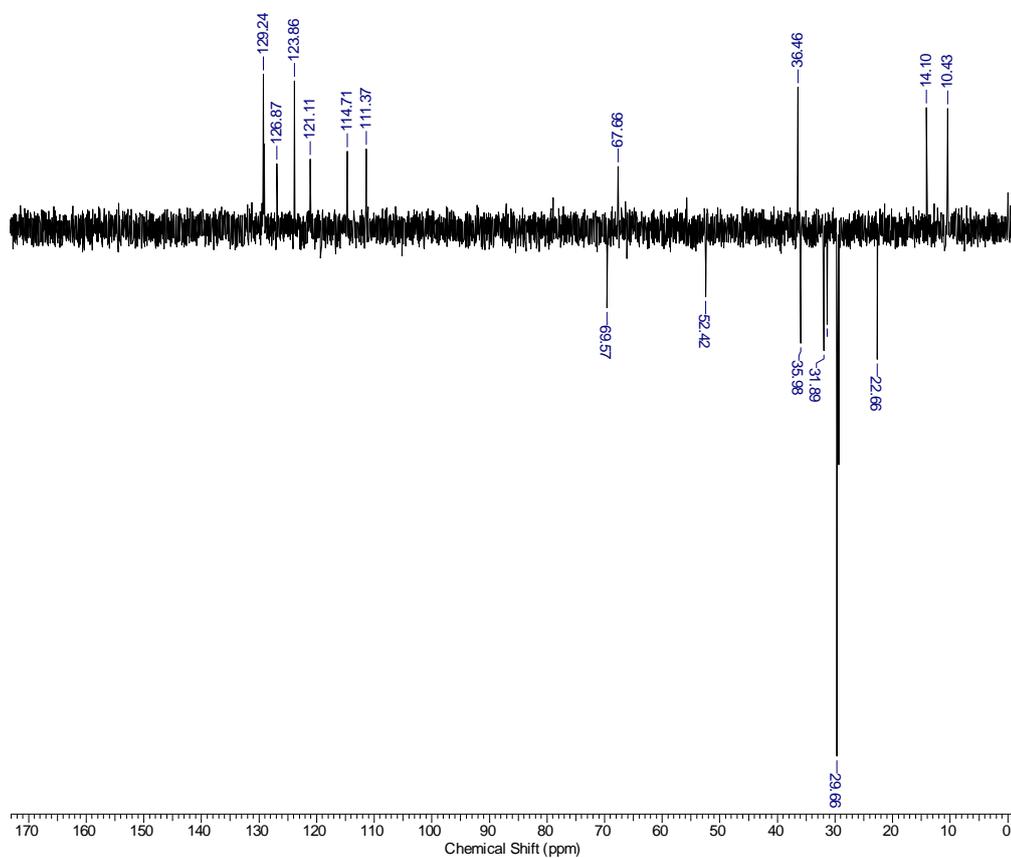
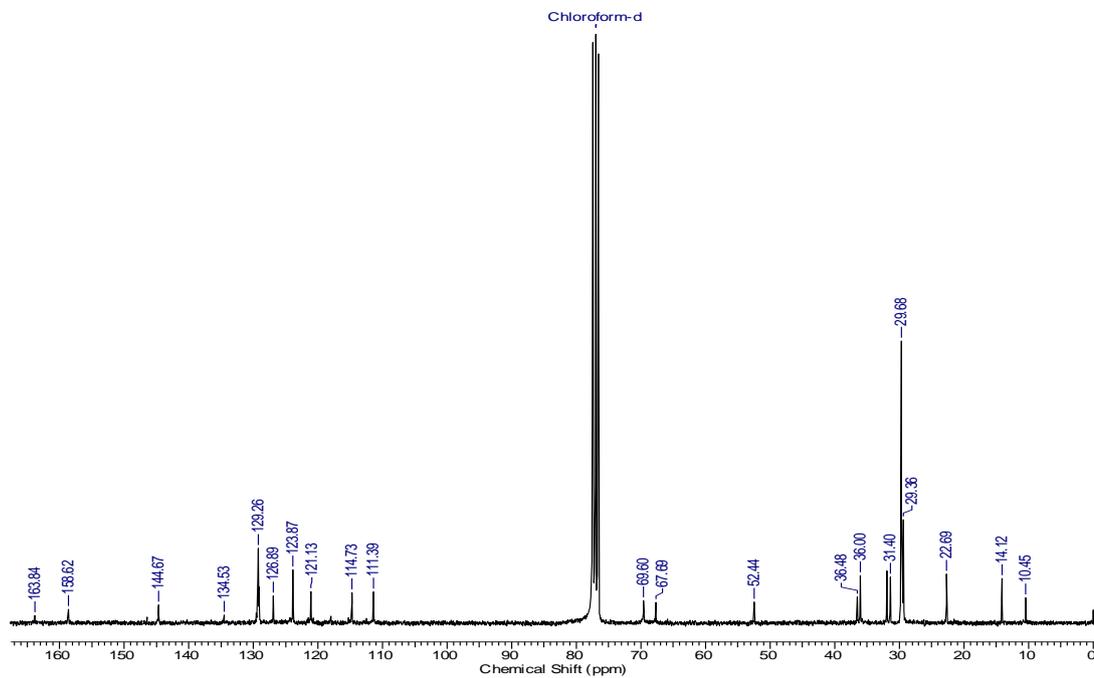
A-8 Espectro de RMN-¹H do composto (9a)

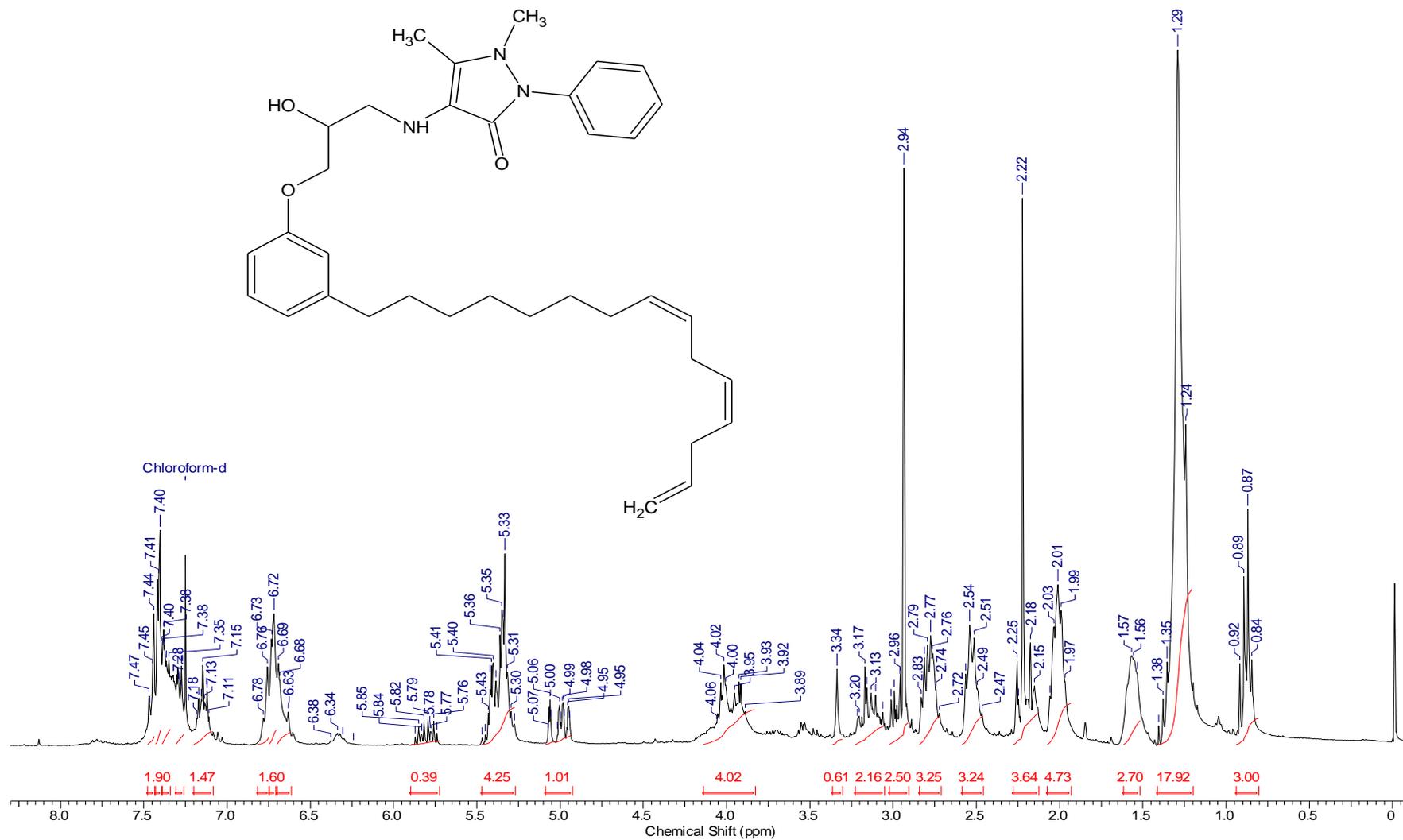
A-9 Espectro de RMN-¹³C do composto (9a)

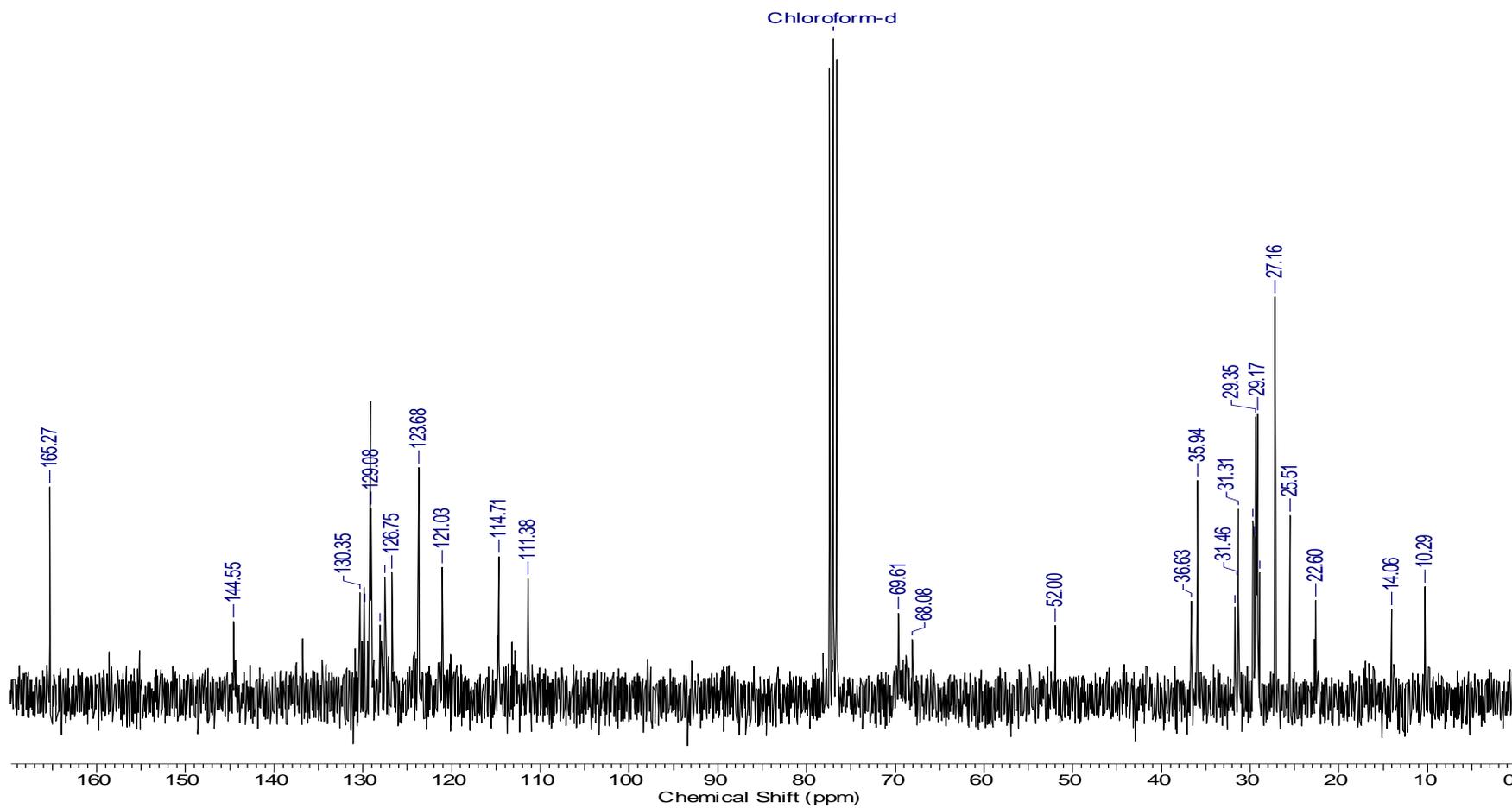
A-10 Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos (9a –d)

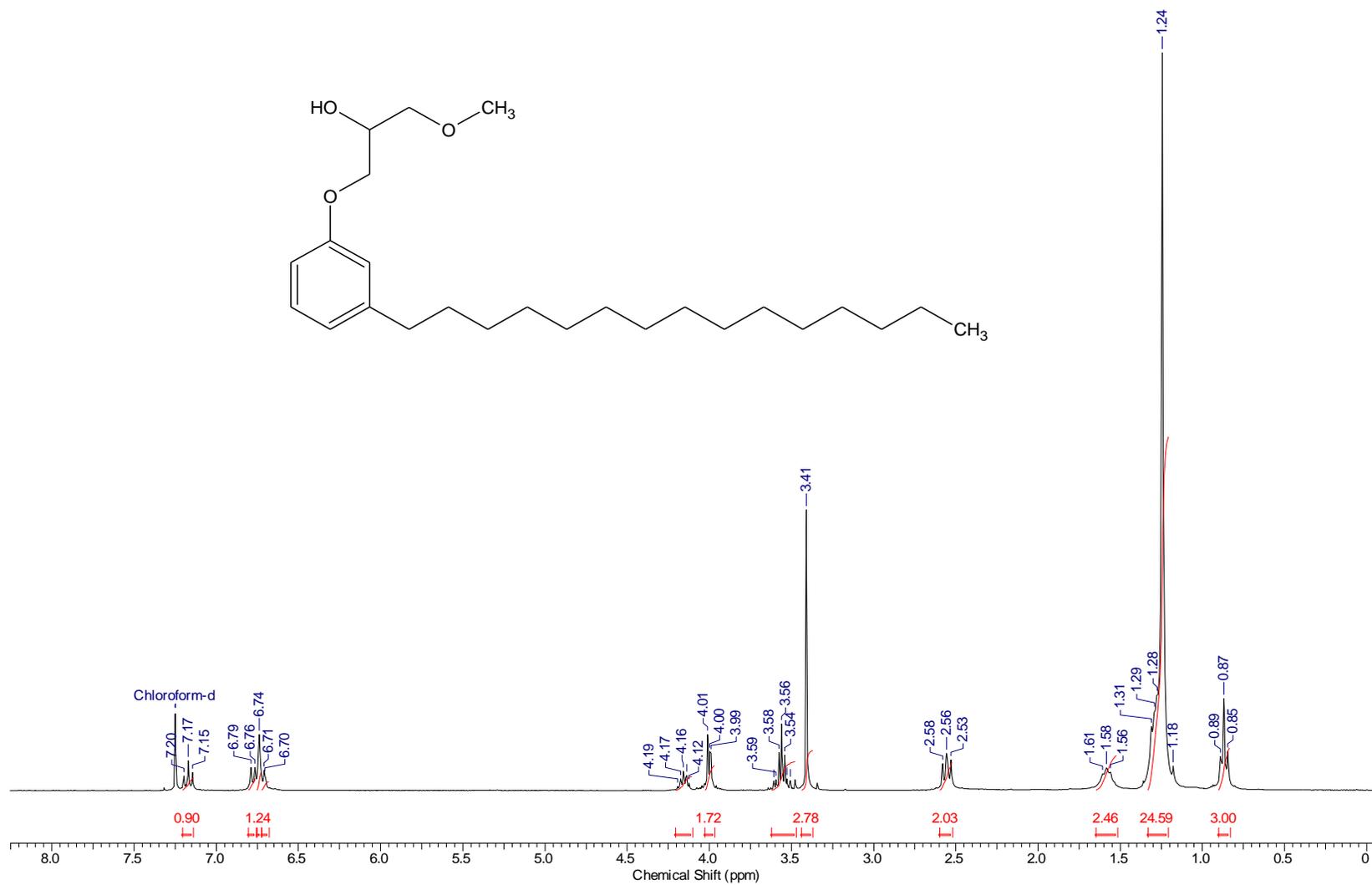
A-11 Espectro de RMN-¹³C da mistura dos compostos (9a -d)

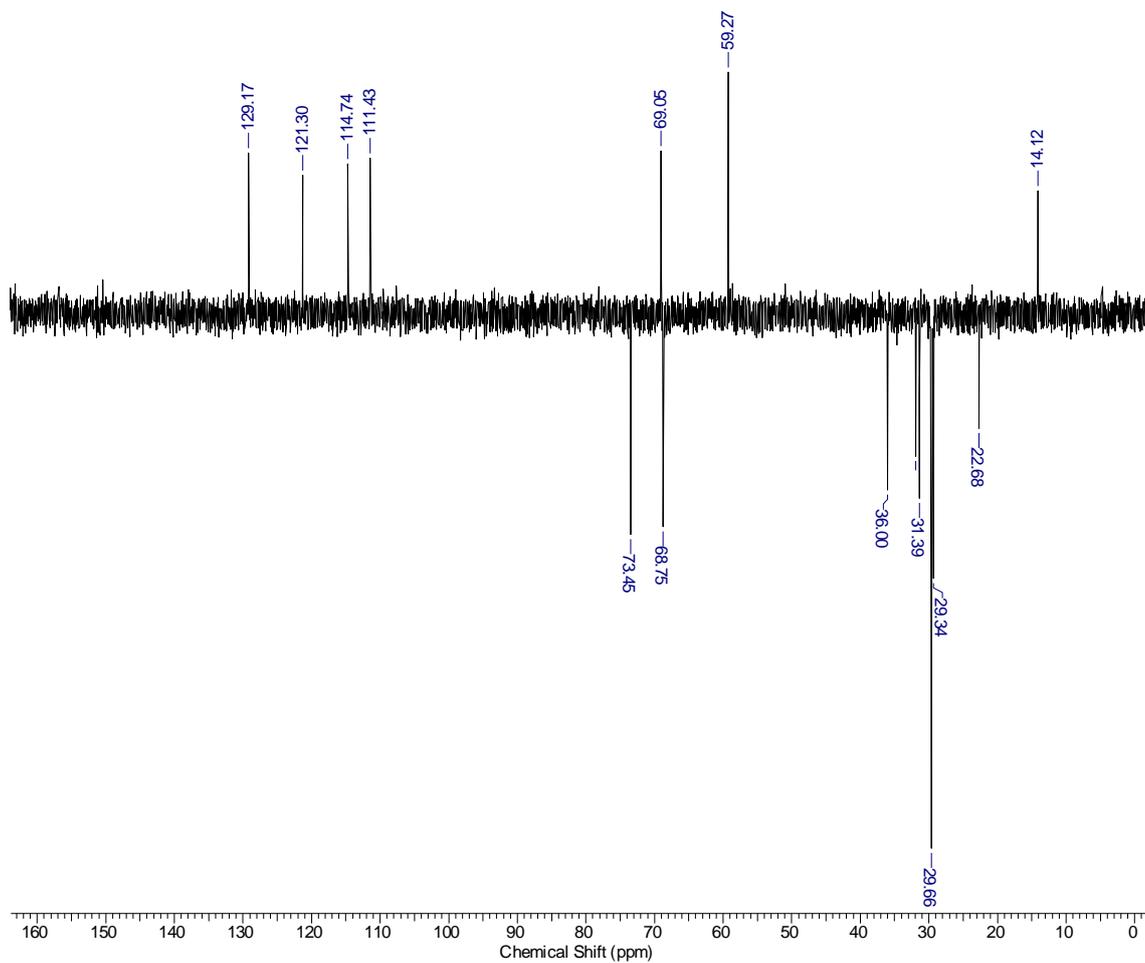
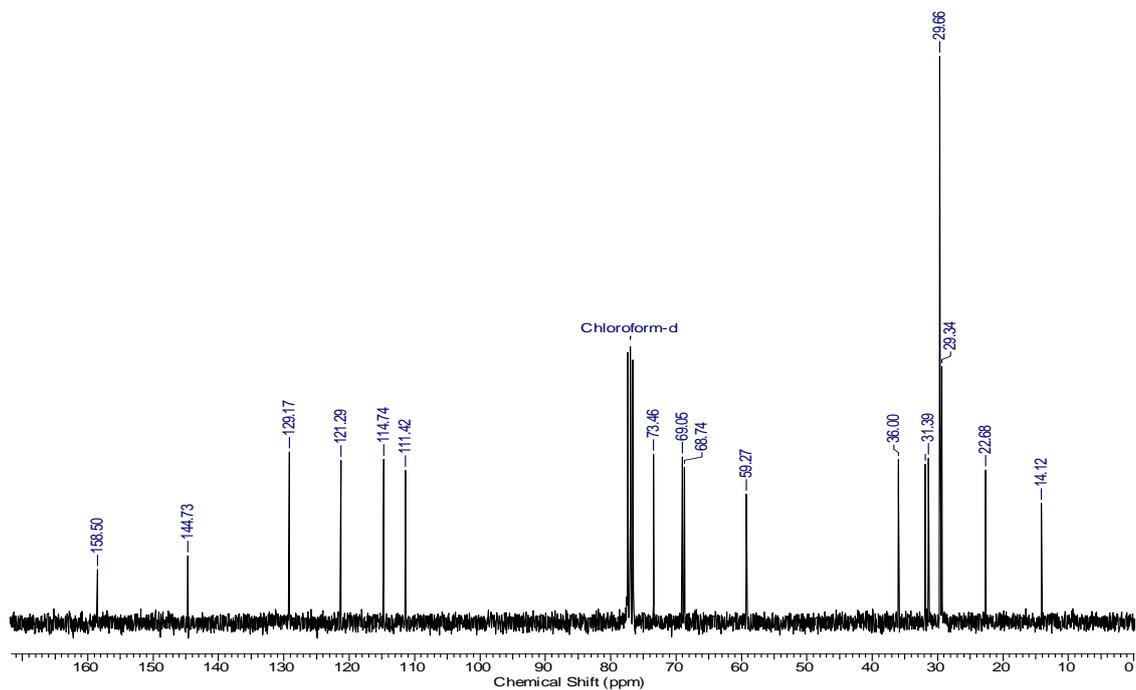
A-12 Espectro de RMN-¹H do composto 10a

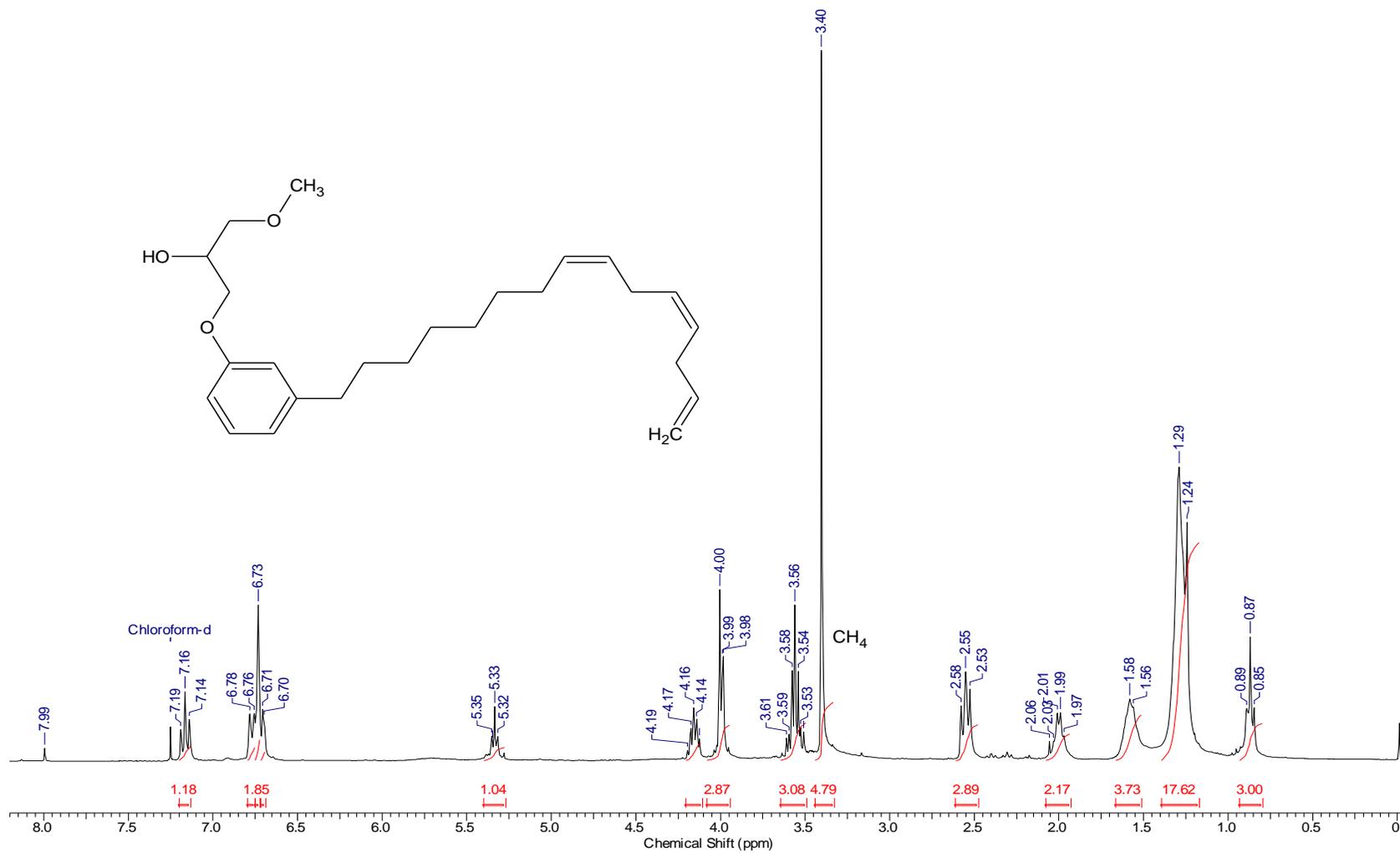
A-13 Espectro de RMN-¹³C do composto 10a

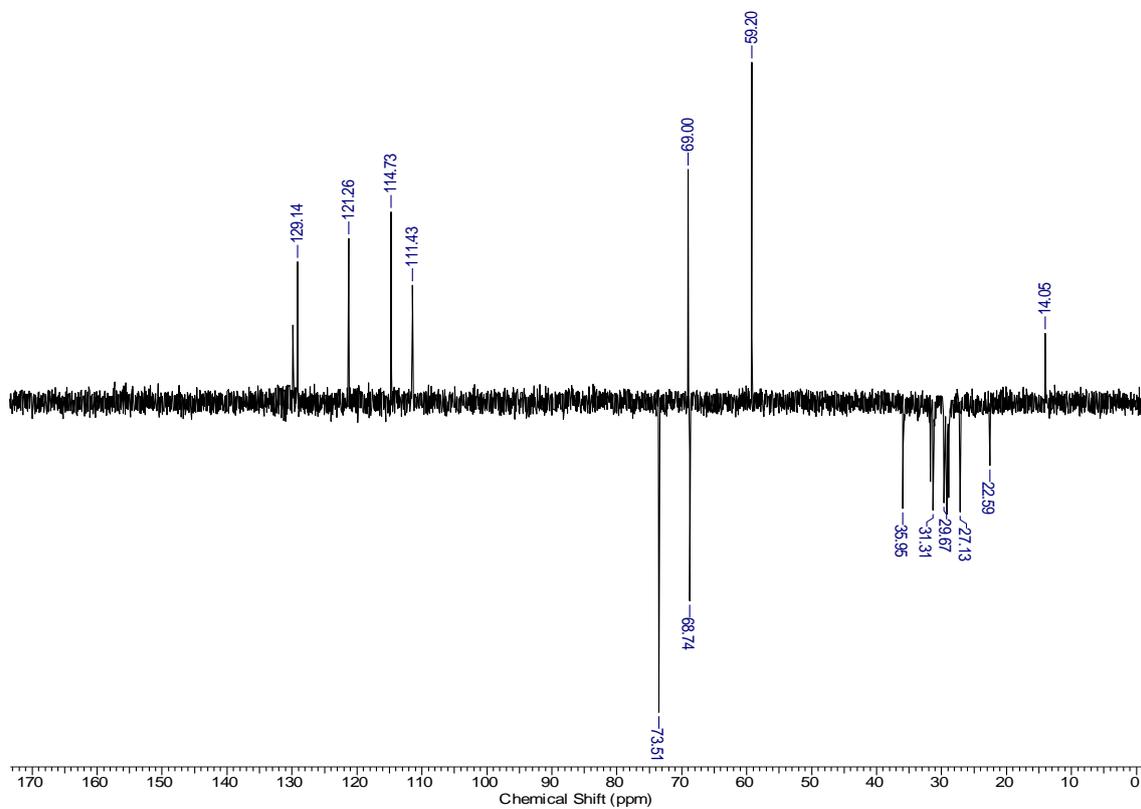
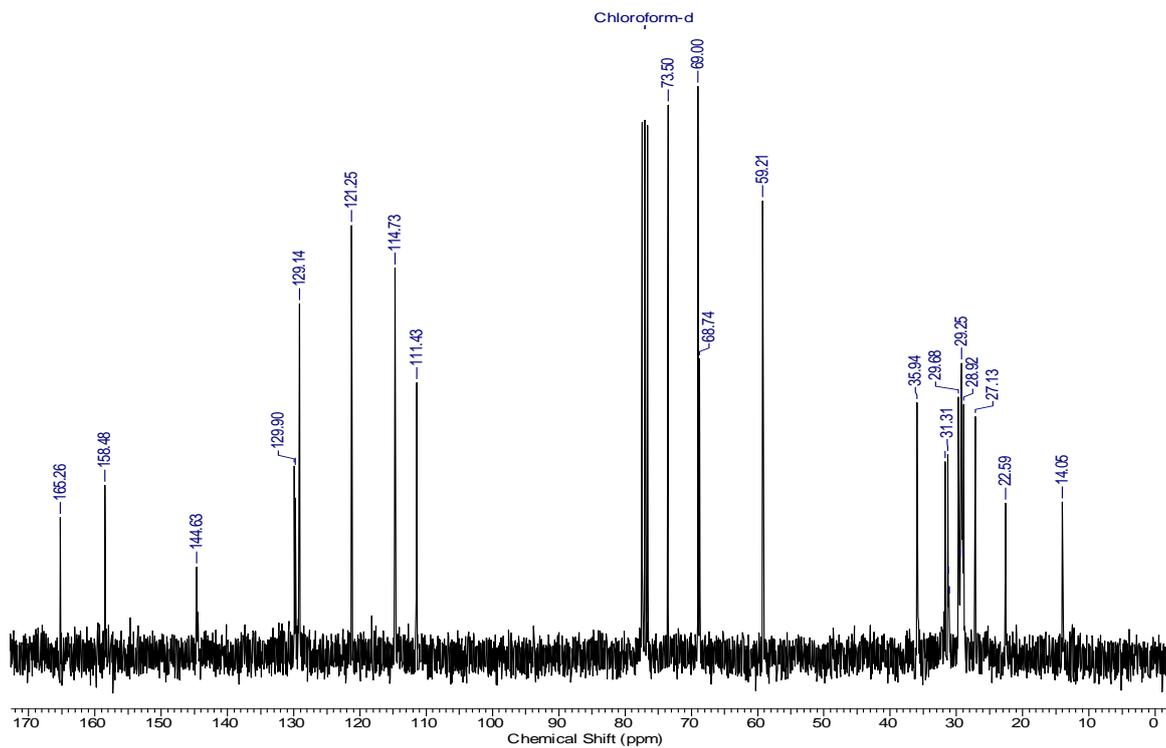
A-14 Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos (10a-d)

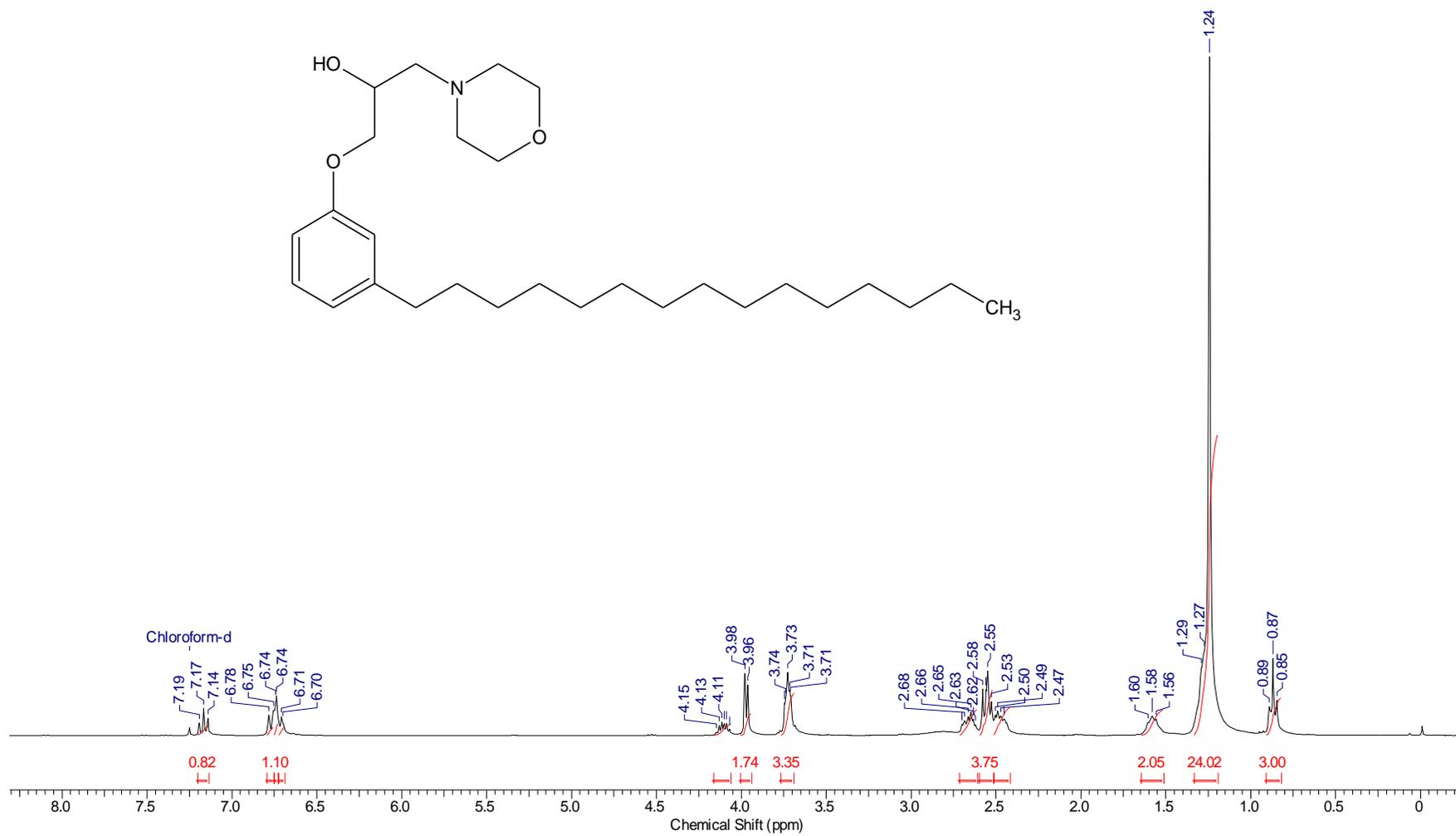
A-15 Espectro de RMN-¹³C da mistura dos compostos (10a-d)

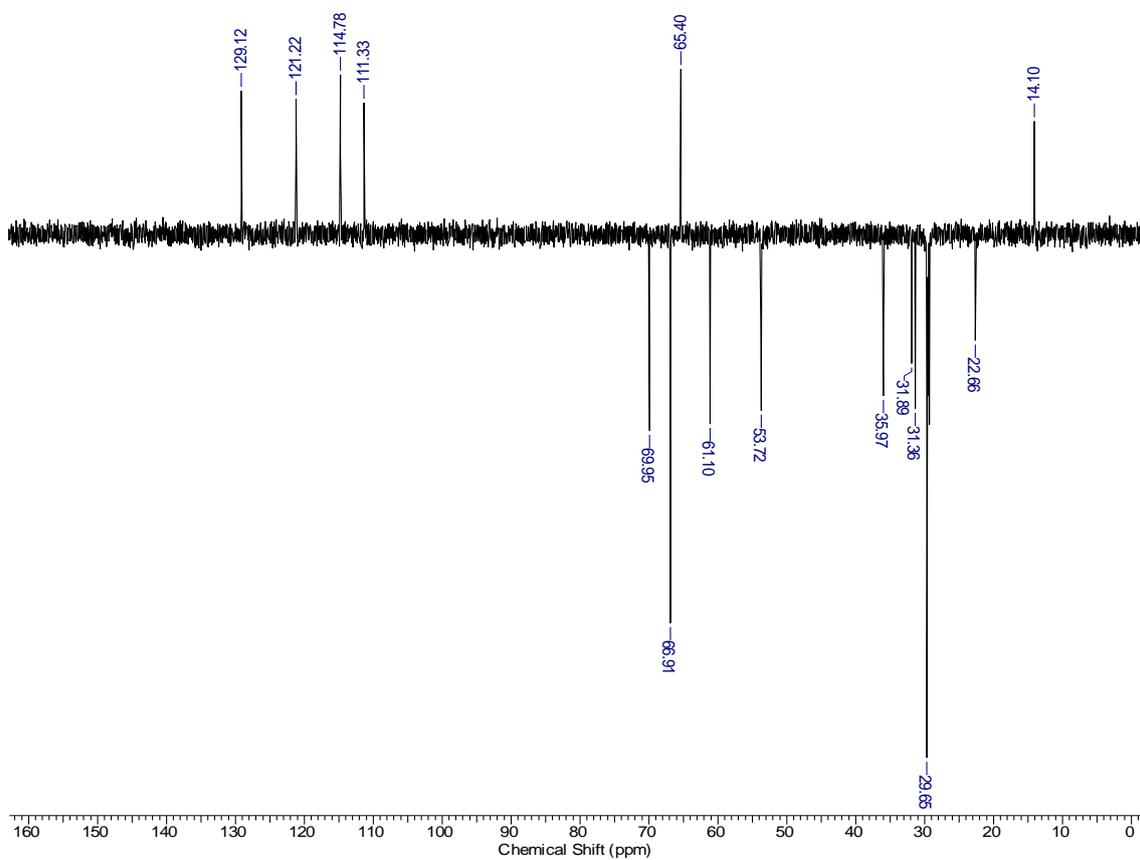
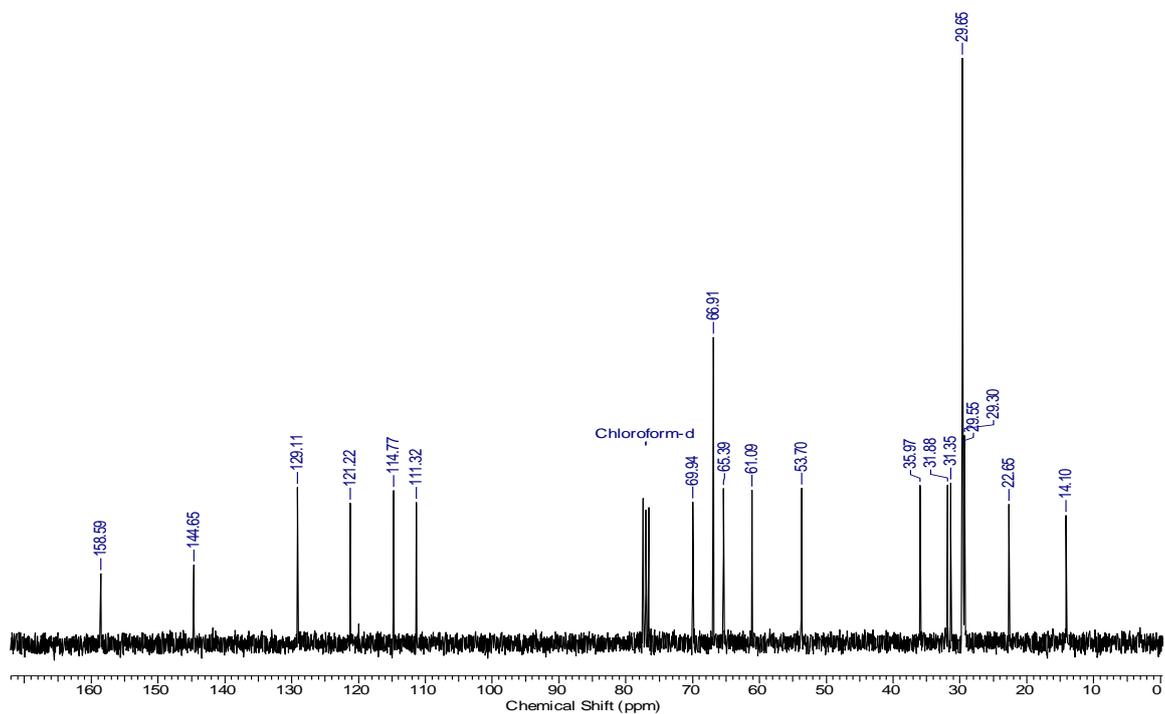
A-16 Espectro de RMN-¹H do composto (12a)

A-17 Espectro de RMN-¹³C e Dept do composto (12a)

A-18 Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos (12a-d)

A-19 Espectro de RMN-¹³C da mistura dos compostos (12a-d)

A-20 Espectro de RMN-¹H do composto(11a)

A-21 Espectro de RMN-¹³C do composto (11a)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

Dourados-MS, 06 de agosto de 2014.

Senhora Pesquisadora:

Teresa Manuel Cossa

O Projeto de sua responsabilidade – Protocolo nº. **016/2014** – **CEUA/UFGD** - intitulado “**Síntese de metalo-inseticidas para controle populacional de Culicídeos**” foi integralmente **APROVADO** e poderá ser conduzido.

Ressaltamos que é de responsabilidade do (a) pesquisador (a) envio de notificação à CEUA sobre o término do projeto.

A handwritten signature in black ink that reads 'Melissa Negrão Sepulveda'.

Melissa Negrão Sepulveda
Coordenadora CEUA