



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102020008433-0 A2



(22) Data do Depósito: 28/04/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 03/11/2021

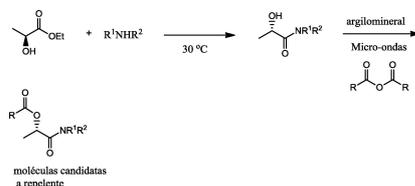
(54) **Título:** REPELENTE DE ARTRÓPODES OBTIDOS A PARTIR DA TRANSFORMAÇÃO QUÍMICA DE ÁCIDO LÁTICO, LACTATOS OU OUTROS DERIVADOS DO ÁCIDO LÁTICO

(51) **Int. Cl.:** C07D 207/06; C07D 221/00; C07C 233/02.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA.

(72) **Inventor(es):** FRANCISCO DE ASSIS MARQUES; BEATRIZ HELENA LAMEIRO DE NORONHA SALES MAIA; VINICIUS ANNIES; RENATA GONÇALVES LARA; NAYANA CRISTINA DA SILVA SANTOS; RITA DE CÁSSIA BAIK.

(57) **Resumo:** REPELENTE DE ARTRÓPODES OBTIDOS A PARTIR DA TRANSFORMAÇÃO QUÍMICA DE ÁCIDO LÁTICO, LACTATOS OU OUTROS DERIVADOS DO ÁCIDO LÁTICO. A presente invenção pertence aos campos da química verde e saúde humana, mais especificamente descreve a obtenção de repelente de artrópodes de alta eficiência a partir da transformação química de uma substância empregada pelos mosquitos como atraente, o ácido lático, bem como de lactatos, no caso o (S)-lactato de etila. Normalmente o ácido lático está presente na transpiração e no odor corporal de todos os animais de sangue quente e é um atrativo essencial para as fêmeas de *A. aegypti*. A presente invenção parte do princípio de se utilizar a estrutura de dita substância, que já possui interação com os receptores dos mosquitos e funciona como atraente, para modificá-la. Para isso, a função hidroxila do ácido lático deve ser transformada em ésteres e a função ácido carboxílico em amidas, uma vez que ésteres e amidas são funções já presentes em outros repelentes, como na estrutura do DEET, do IR 3535 e do ftalato de dimetila. Para lactatos, no caso (S)-lactato de etila, a função éster deve sofrer uma reação de substituição de acila com amina de interesse e a (...).



“REPELENTES DE ARTRÓPODES OBTIDOS A PARTIR DA TRANSFORMAÇÃO QUÍMICA DE ÁCIDO LÁTICO, LACTATOS OU OUTROS DERIVADOS DO ÁCIDO LÁTICO”

[01] A presente invenção pertence aos campos da química verde e saúde humana, mais especificamente descreve o uso do atraente natural de mosquitos ácido lático e de derivados como lactatos, modificados quimicamente, para constituírem princípios ativos de repelentes para artrópodes.

ESTADO DA TÉCNICA

[02] Os repelentes podem ser definidos como substâncias químicas voláteis que induzem os artrópodes a se moverem na direção oposta a superfícies previamente tratadas, fazendo-os serem repelidos. Esses produtos se apresentam para os consumidores com uma infinidade de formulações e aplicações, como aerossóis, cremes, sprays, telas ou roupas impregnadas.

[03] Idealmente, um repelente precisa ter as seguintes características: ter uma efetividade duradoura contra uma grande variedade de artrópodes; ser inócuo para o ser humano após aplicação na pele ou nas roupas; não apresentar cheiros ou ter odor agradável; ao ser aplicado na pele, não deixar uma sensação oleosa e resistir à remoção por fricção, lavagem ou suor; ser inerte ao entrar em contato com plásticos de uso comum (como armações de óculos, canetas, etc.); ser quimicamente estável e economicamente viável para uso difundido

[04] Todos os repelentes exibem algum grau de volatilidade, e o ponto de ebulição das substâncias com ação repelente costuma ficar entre 230°C e 260°C. Compostos com um ponto de ebulição menor se dissipam mais facilmente e apresentam tempo de repelência reduzido e compostos com pontos de ebulição mais altos são ineficazes pois não volatilizam em taxa efetiva para exercerem o efeito desejado.

[05] A maioria dos repelentes, assim que são aplicados na pele ou na roupa, em uma área pequena ao redor da aplicação, agem produzindo uma camada de vapor que cria uma superfície desagradável ou ofensiva para os mosquitos, porém também existem os repelentes que agem neutralizando os compostos que atraem os artrópodes para os humanos, agindo como uma camuflagem.

[06] O tempo de repelência depende de vários fatores e cada composto tem uma proteção intrínseca diferente que varia entre espécies de mosquito. No momento da aplicação, há um período em que a substância repele todos os mosquitos e não há observação de pouso ou picadas, seguido de um período em que a substância começa a perder alguns dos seus efeitos, permitindo que os mosquitos pousem na pele tratada. Quando o repelente perde totalmente sua eficácia é quando as picadas ocorrem.

[07] O uso de repelentes remonta à antiguidade, quando se queimavam plantas para utilizar a fumaça, ou à extração de óleos para se utilizar na repelência de insetos. Inúmeras plantas e seus derivados, em particular óleos essenciais, já foram investigados e descritos como fontes naturais em potencial para repelentes de insetos.

[08] Os repelentes provenientes de fontes naturais vendidos atualmente no mercado costumam conter substâncias obtidas da citronella (*Cymbopogon nardus*), eucalipto (*Eucalyptus maculata*), gerânio (*Pelargonium reniforme*), capim limão (*Cymbopogon citratus*), dentre outros. Apesar de os repelentes naturais terem um efeito pouco duradouro em relação aos sintéticos, sua toxicidade costuma ser mais baixa, o que justifica os esforços feitos no sentido de buscar compostos com atividade de repelência em extratos vegetais.

[09] Para os repelentes obtidos sinteticamente, os estudos foram iniciados e vários compostos foram testados no período da Segunda Guerra Mundial. Até 1942, os compostos DDT (diclorodifeniltricloroetano),

DMP (ftalato de dimetila) e Rutgers 612 (2-etil-1,3-hexanodiol), cuja estruturas estão apresentadas nas Figuras 1, 2 e 3, respectivamente) foram liberados para uso do exército americano, com uma repelência de duas horas. Porém, seus usos foram vetados mais tarde devido a observações de toxicidade.

[010] Em 1946, iniciou-se a utilização do DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida), repelente considerado o padrão de referência até os dias de hoje e que, juntamente com a picaridina e o IR 3535, são os mais recomendados e vendidos. O DEET, representado na Figura 4, é um dos princípios ativos de repelentes mais antigo e utilizado, tendo sido avaliado pela primeira vez em 1944 (contra *Aedes aegypti*) e patenteado pelo exército americano em 1946. Depois de novos estudos em 1952, foi finalmente lançado no mercado em 1954 e passou a ser usado amplamente em 1957. Atualmente existem cerca de 140 produtos contendo DEET registrados na Agência de Proteção Ambiental americana, fabricados por 40 empresas.

[011] Dito repelente atua diminuindo a resposta dos insetos atraídos pelo ácido láctico (liberados por meio da transpiração), o que pode classificá-lo como um inibidor comportamental que reduz a atração ao invés de ativar um comportamento de repelir. A literatura não patentária LEGEAY, S.; CLERE, N.; APAIRE-MARCHAIS, V.; FAURE, S.; LAPIED, B. Unusual modes of action of the repellent DEET in insects highlight some human side effects. *European Journal of Pharmacology*, v. 825, p. 92–98, 2018, apresenta estudos realizados em diferentes espécies de artrópodes que indicam que o DEET atua como um estímulo sensorial e pode ser detectado pelos neurônios do receptor olfativo presente nas antenas de diferentes espécies, tornando esse repelente eficiente contra uma grande variedade de insetos.

[012] Sua maior vantagem é o baixo custo e efeito duradouro, que em uma concentração de 20% a 30% do composto, pode durar mais de 6

horas. Entretanto, entre os repelentes atualmente disponíveis, sua toxicidade é a mais alta. Está descrito que o DEET pode causar danos em fibras sintéticas das roupas, plásticos e acrílicos, além de não ser recomendado para uso de grávidas ou crianças menores de dois anos, por causar diversas formas de alergias cutâneas.

[013] A Icaridina, também conhecido como picaridina, é um princípio ativo derivado da pimenta cuja estrutura está representada na Figura 5. É um repelente de uso amplo e eficaz contra mosquitos, moscas, carrapatos etc. Por evaporar de uma forma mais lenta na pele, oferece um tempo de repelência maior que o do DEET, além de ser mais efetivo para mosquitos do gênero *Aedes*. Sua concentração mínima para a ação de repelência começa em 5% e em uma concentração de 20%, ele oferece uma proteção de até 10 horas. É um repelente sem odor, não oleoso, não causa danos em plásticos e acrílicos e a utilização em crianças menores de seis meses é permitida. Apesar disso, pode danificar alguns materiais e roupas de couro animal. A icaridina possui dois estereocentros e é comercializada como uma mistura de estereoisômeros.

[014] Disponível desde 1980, o IR 3535 (Butilacetilaminopropionato de etila), Figura 6, tem sua estrutura química baseada em uma substância natural (β -alanina), Figura 7. Dito componente é efetivo contra mosquitos, moscas, carrapatos, piolhos, vespas e abelhas. Sua eficácia é pouco menor em comparação ao DEET, se utilizado em uma concentração acima de 10%.

[015] O mecanismo de ação do IR 3535 consiste em formar uma barreira de vapor que previne o contato de insetos com a pele devido ao odor ofensivo que a substância apresenta aos mesmos, apesar de não apresentar cheiro aos seres humanos. Apesar de ser efetivo por um tempo menor, dito composto tem um perfil toxicológico muito menor, podendo ser utilizado por crianças pequenas e mulheres grávidas.

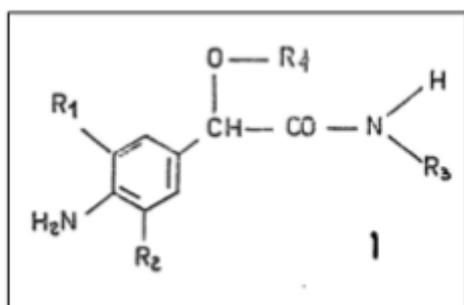
[016] Algo possível de se observar nas estruturas do DEET e do IR3535 é que elas têm o grupamento amida e o IR 3535 também tem o grupamento éster como também pode ser observado na estrutura do ftalato de dimetila.

[017] Alguns trabalhos já exploraram a influência desses grupos para a propriedade de repelência apresentada por esses compostos, consistindo na avaliação de análogos dos repelentes utilizados comercialmente.

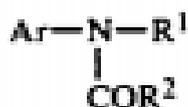
[018] O *p*-mentano-3,8-diol, representado na Figura 8, é o princípio ativo derivado de produto natural mais usado a nível mundial, e foi isolado de *Corymbiacitriodora*, também conhecido como eucalipto limão ou eucalipto cheiroso.

[019] Documentos patentários integrantes do estado da técnica, tais como JP2000119109A, CA2648270A1, JP2010116340A e CN110538082A, apesar de apresentarem diversas soluções de composições inseticidas, compreendendo até mesmo o ácido láctico, não apresentam um método de síntese de um repelente a partir de ácido láctico ou de lactato e respectivo produto resultante nas condições específicas da presente invenção. Desta forma, os documentos de patentes encontrados não revelam a transformação das funções químicas do ácido láctico, ou de derivados como lactatos, em outras funções, tornando-os repelente.

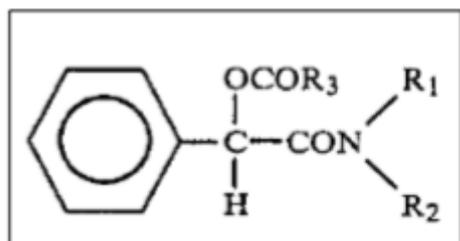
[020] A patente NL8000126, "Novas alfa-aciloxiacetamidas, processo para suas preparações e uso das mesmas como intermediários" depositada em 14/07/1980, refere-se a derivados de aciloxiacetamidas de fórmula geral I, envolvendo a preparação de amidas e suas propriedades farmacológicas, agindo como broncolíticos.



[021] A patente US4166123, "Acilaminopirazóis", depositada em 28/08/1979, refere-se a derivados de fórmula geral I e seus usos para o tratamento de asma.



[022] O documento "Derivados de fenil alfa-aciloxiacetamida e seus usos terapêuticos", depositado em 21/05/1985, refere-se ao uso de substâncias de fórmula geral I para o tratamento de doenças dermatológicas.



[023] O documento intitulado "INSECT REPELLENTS. III. N,N-DIETHYLAMIDES", publicado em 1954 (McCabe, E. T. et al.; J. Org. Chem.1954, 19, 4, 493-498), discorre sobre a correlação estrutural e a atividade repelente e menciona que as chances de se encontrar substâncias com atividades repelentes entre os ésteres são maiores do que entre os hidrocarbonetos. Descreve também que entre os vários grupos funcionais estudados, certos dióis e N,N-dialquilamidas, especialmente dietilamidas, são promissores como fonte de repelentes de mosquitos. Além disso, o documento relata o processo de síntese de repelentes a partir de ácidos orgânicos pelo processo de acilação.

[024] A literatura não patentearia "L-Lactic Acid as a Mosquito (Diptera: Culicidae) Repellent on Human and Mouse Skin", publicado em 2001 (Shirai, Y. et al., J. Med. Entomol., 38, 1, 51-54), relata um estudo em que o efeito repelente do ácido láctico é avaliado em função da concentração em que se apresenta nas diferentes formulações.

[025] No mercado é possível encontrar produtos com ação repelente em diferentes apresentações como loção, gel, spray tendo o princípio ativo sido encapsulado ou não.

[026] Também é possível encontrar repelentes para ambientes intradomiciliares, conhecidos como repelentes para ambientes internos, e repelentes para ambientes externos.

[027] Os produtos com ação repelente para mosquitos também podem apresentar repelência para outros artrópodes como vespas, carrapatos, piolhos e pulgas.

PROBLEMA TÉCNICO

[028] O grande desafio de um produto de repelência está em apresentar um baixo perfil toxicológico, um tempo de atuação satisfatório e não causar danos diversos, como danificar materiais, tecidos e roupas de couro animal.

SOLUÇÃO TECNICA

[029] Normalmente o ácido láctico está presente na transpiração e no odor corporal de todos os animais de sangue quente e é um atrativo essencial para as fêmeas de *A. aegypti*.

[030] A presente invenção parte do princípio de se utilizar a estrutura de dita substância, que já possui interação com os receptores dos mosquitos e funciona como atraente, para modificá-la quimicamente. Para isso, a função hidroxila do ácido láctico deve ser transformada em ésteres e a função ácido carboxílico em amidas, uma vez que ésteres e amidas são funções já presentes em outros repelentes, como na estrutura do DEET, do IR 3535 e do ftalato de dimetila. Ou seja, ao utilizar uma estrutura que já interage com os receptores dos mosquitos e modificá-la por meio da transformação de suas funções químicas em outras funções já presentes em outros repelentes, após avaliar o papel que alguns grupamentos ésteres e amidas tinham na atividade dos derivados preparados, foi possível transformar a estrutura de um atraente em um repelente.

[031] Por meio da síntese de uma série de novas substâncias a partir do (S)-ácido láctico ou do (S)-lactato de etila de acordo com a presente invenção, torna-se possível selecionar as melhores combinações de éster e amida para potencializar o efeito repelente da substância preparada.

[032] As moléculas com ação repelente, fruto da presente invenção, podem ser formuladas e terem diferentes apresentações como loção, gel, spray tendo o princípio ativo sido encapsulado ou não.

[033] Também é possível que os repelentes contendo as substâncias resultantes da presente invenção sejam usados em ambientes intradomiciliares, conhecidos como repelentes para ambientes internos, e em ambientes externos.

[034] Os produtos contendo os princípios ativos descritos nessa invenção, como é o caso de outros repelentes já conhecidos, podem apresentar ação de repelência para mosquitos bem como para outros artrópodes como vespas, carrapatos, piolhos e pulgas.

[035] Por meio da utilização das substâncias 02, 04, 05, 08, 10 e 11, apresentadas na Tabela 1, como princípio ativo para composição, os repelentes preparados podem ter diversas apresentações possíveis, tais como loção repelente para o corpo, spray repelente para o corpo, gel creme repelente para o corpo, protetor solar com repelente em loção, protetor solar com repelente em spray, protetor solar com repelente em aerossol, cápsula repelente para ambiente, líquido para aspersor elétrico repelente, microcápsulas e/ou cápsulas utilizando o princípio ativo como repelente, repelente em pó para uso em ambiente interno, repelente em pó para uso em ambiente externo, gel repelente para ambiente interno e/ou externo, tinta de parede com repelente, massa para revestimento com repelente. Essas apresentações podem ter uso em animais e/ou ambiente agrícola

ASPECTOS DIFERENCIAIS DO INVENTO

[036] Um diferencial dessa abordagem consiste no fato de que tanto o (S)-ácido lático quanto (S)-lactato de etila são biodegradáveis, produzidos em grande escala, de baixa toxicidade e de baixo custo.

[037] A utilização do (S)-lactato de etila como material de partida confere vantagem ao processo pois pode-se efetuar a síntese da amida de interesse sem solvente. Ademais, a segunda etapa da síntese pode ser otimizada, usando catalisador heterogêneo, além de também poder ser efetuada sem solvente. A utilização de micro-ondas diminui drasticamente o tempo necessário para essa reação ocorrer.

[038] Ao sintetizar o repelente a partir do (S)-ácido lático em grande escala, a metodologia para se preparar a função amida presente no repelente necessitaria de reatores em materiais inertes, tendo em vista que foi trabalhado com cloreto de tionila (SOCl_2), um reagente de elevada reatividade e toxicidade.

[039] O (S)-lactato de etila é produzido em grande escala e o fato de o repelente sintetizado a partir desse enantiômero ser de maior eficiência

que o obtido a partir da mistura racêmica preparada em laboratório, torna-o bastante atraente do ponto de vista comercial, pois deve conferir preço mais acessível ao repelente.

[040] Assim sendo, a rota de síntese do repelente da presente invenção, ou seja, a partir do lactato de etila, é mais interessante para ser aplicada em grande escala tendo em vista que as duas etapas poderiam ser conduzidas empregando reagentes menos tóxicos e sem a necessidade de se utilizar solventes.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[041] A descrição que se segue não se limita aos desenhos ou componentes citados, tendo como referência as seguintes ilustrações referenciadas abaixo.

[042] A Figura 1 representa a estrutura da substância DDT.

[043] A Figura 2 representa a estrutura da substância ftalato de dimetila.

[044] A Figura 3 representa a estrutura da substância 2-etil-1,3-hexanodiol.

[045] A Figura 4 representa a estrutura do repelente DEET.

[046] A Figura 5 representa a estrutura do repelente Icaridina.

[047] A Figura 6 representa a estrutura do repelente IR3535.

[048] A Figura 7 representa a estrutura da β -alanina.

[049] A Figura 8 representa a estrutura do repelente p-mentano-3,8-diol.

[050] A Figura 9 representa a estrutura do ácido láctico.

[051] A Figura 10 representa a síntese química do ácido láctico através da hidrólise da lactonitrila.

[052] A Figura 11 representa a síntese do (S)-lactato de etila.

[053] A Figura 12 representa a proposta de síntese das moléculas candidatas a repelentes a partir do (S)-ácido láctico.

[054] A Figura 13 representa a proposta de síntese das moléculas candidatas a repelentes a partir do (S)-lactato de etila.

[055] A Figura 14 representa a reação de oxidação da hidroxi amida.

[056] A Figura 15 representa a síntese da mistura racêmica do repelente.

[057] A Figura 16 representa o posicionamento da mão na gaiola durante os testes de repelência realizados.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[058] A presente invenção descreve a obtenção de repelente de artrópodes de alta eficiência a partir da transformação química de uma substância empregada pelos mosquitos como atraente, o ácido láctico, bem como de lactatos, em que a rota de síntese a partir do (S)-ácido láctico envolve a transformação da função hidroxila em ésteres, através de reações de acilação e a transformação da função carboxila em amidas, Figura 12, usando, em ambos os casos, reações amplamente conhecidas e descritas em literatura.

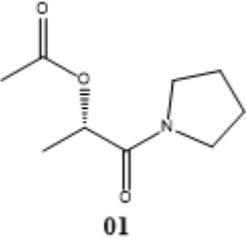
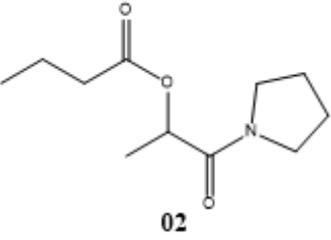
[059] Na primeira etapa da síntese do repelente a partir do (S)-ácido láctico, são realizadas as sínteses das estruturas com potencial de serem repelentes, iniciando-se o processo com uma reação de acilação da função hidroxila usando piridina e diferentes agentes acilantes. A segunda etapa de síntese, partindo-se do (S)-ácido láctico, envolve inicialmente a conversão do grupamento carboxila em haleto de acila, através da reação com cloreto de tionila (SOCl_2), o qual reage previamente com aminas de interesse, conforme demonstrado na Figura 12. Essa reação com cloreto de tionila, apresenta desvantagens pelo fato desse reagente ser tóxico, muito reativo e exigir condições reacionais mais controladas.

[060] Outra rota de síntese empregada para se preparar dito repelente utiliza como material de partida lactatos, no caso (S)-lactato de etila, o que confere vantagem ao processo pois a primeira etapa da síntese das amidas de interesse, que consiste numa reação de substituição de acila, é realizada sem a necessidade de utilização de solvente e de cloreto de tionila, obtendo-se assim uma melhora no processo de síntese. Essa

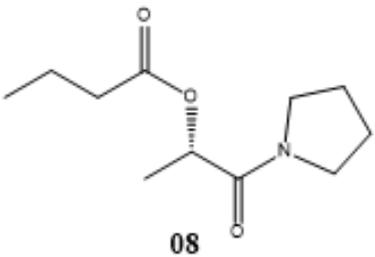
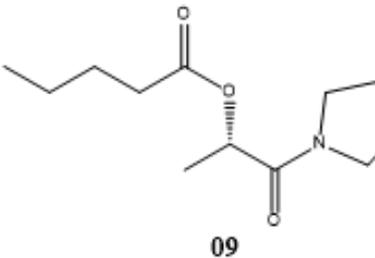
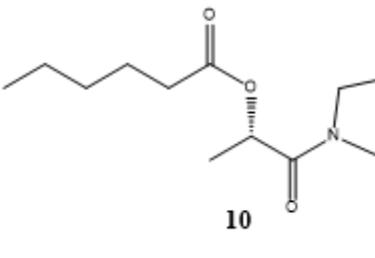
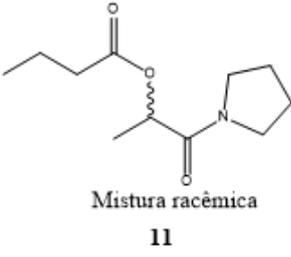
proposta de síntese está representada na Figura 13.

[061] Nesta segunda etapa da síntese a partir de lactato, ocorre a reação de acilação da função hidroxila, por meio de reação comumente empregadas para tal finalidade. Esta etapa foi otimizada usando catalisador heterogêneo na ausência de solvente. O emprego de micro-ondas, fixando-se a temperatura em 90°C, diminui o tempo de reação de 6 horas para 15 minutos, o que torna o processo atrativo para aplicação em escala industrial. Dessa maneira, é possível sintetizar diversas moléculas.

[062] A Tabela 1 apresenta substâncias sintetizadas a partir do (S)-Lactato de etila ou do (S)-ácido láctico com os respectivos tempos de repelência de soluções de 15 a 20% em etanol.

Tabela 1			
Entrada	A partir de	Substância	Repelência
1	(S)-lactato de etila com 100% de pureza ótica	 <p style="text-align: center;">01</p>	4 horas e 10 minutos
2	(S)-ácido láctico com 85% de pureza ótica	 <p style="text-align: center;">02</p>	> 10 horas

3	(S)-lactato de etila com 100% de pureza ótica	 03	2horas
4	(S)-lactato de etila com 100% de pureza ótica	 04	5horas
5	(S)-lactato de etila com 100% de pureza ótica	 05	> 10horas
6	(S)-lactato de etila com 100% de pureza ótica	 06	2 horas e 30 minutos
7	(S)-ácido láctico com 85% de pureza ótica	 07	0horas

8	(S)-lactato de etila com 100% de pureza ótica	 <p style="text-align: center;">08</p>	> 12 horas
9	(S)-lactato de etila com 100% de pureza ótica	 <p style="text-align: center;">09</p>	3 horas e 20 minutos
10	(S)-lactato de etila com 100% de pureza ótica	 <p style="text-align: center;">10</p>	8 horas e 50 minutos
11	mistura racêmica do repelente	 <p style="text-align: center;">Mistura racêmica 11</p>	10 horas

[063] Conforme apresentado na Tabela 1, a substância 8, preparada com quatro átomos de carbono na porção acila do éster e contendo a amina cíclica de cinco membros, apresentou o melhor resultado quanto ao tempo de repelência.

[064] Para a avaliação da influência da estereoquímica do estereocentro presente nessa estrutura na atividade repelente dessa

substância, de posse da hidroxiamida enantiomericamente pura obtida a partir do (S)-lactato de etila, obtém-se a mistura racêmica, para melhor compreender o efeito da estereoquímica na repelência da substância.

[065] A obtenção do racemato consiste em utilizar a oxidação de Swern, a fim de oxidar o álcool para a cetona correspondente, conforme mostrado na Figura 14, obtendo uma molécula sem estereocentro.

[066] De posse da cetona efetua-se uma reação de redução com borohidreto de sódio, conforme apresentado na Figura 15. A utilização desse reagente garante que a reação seja quimiosseletiva, reduzindo somente a cetona, levando à obtenção do álcool em sua forma racêmica. Esse álcool é então acilado sob condições descritas. Essa série de reações, bastante conhecidas da literatura química, resulta na síntese dos dois enantiômeros do composto, conforme confirmado por análise em polarímetro.

[067] Conforme demonstrado na Tabela 1, o resultado da repelência obtida usando a mistura dos dois estereoisômeros, entrada 11, pode-se observar que apesar de a repelência diminuir de mais de 12 horas para aproximadamente 10 horas, a mistura racêmica também se mostra efetiva.

[068] A síntese das moléculas candidatas a repelente por meio do (S)-ácido láctico são descritas abaixo através de procedimentos empregados para a síntese das moléculas candidatas a repelente, incluindo a molécula 2 da Tabela 1, a partir do (S)-ácido láctico com pureza ótica de 85%.

[069] Em se tratando da reação de acilação do ácido láctico, em um recipiente reacional, sob atmosfera inerte, adiciona-se o ácido láctico (0,84 g, 8 mmol) e a piridina (5 mL). Após adiciona-se o anidrido selecionado para cada reação (12 mmol), deixando por 24 horas em temperatura ambiente. Na sequência adiciona-se água gelada (20 mL) e acidifica-se a mistura reacional até pH 1-2 com ácido clorídrico 36,5%;

separa-se as fases e então extrai-se a solução aquosa com acetato de etila (3 x 20 mL). Junta-se as fases orgânicas e lava-se com solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 20 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (1 x 20 mL). Após ser secada com sulfato de sódio anidro, a fase orgânica é filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Os produtos obtidos são então purificados por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente. O rendimento dos ésteres varia de 60 a 70%.

[070] Em se tratando da reação de amidação do derivado acilado do (S)-ácido láctico, em um balão, adiciona-se o produto acilado derivado do ácido láctico (5,1 mmol) e coloca-se sob atmosfera inerte. Diclorometano (15 mL) é então adicionado como solvente da reação. Em seguida, adiciona-se a trietilamina (1,52 g, 15 mmol), a amina selecionada (5,1 mmol) e por último, gota-a-gota o cloreto de tionila (6 mmol). A reação é então deixada em temperatura ambiente por 24 horas. Após transfere-se a mistura reacional para um funil de separação e lava-se com solução de ácido clorídrico 1 mol L⁻¹ (2 x 20 mL) e uma vez com solução de hidróxido de sódio 1 mol L⁻¹ (1 x 20 mL). Em seguida, a fase aquosa é extraída com diclorometano (3 x 20 mL). As fases orgânicas são combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro, seguido de filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida. Os produtos das reações são então purificados via cromatografia em coluna utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente. Os rendimentos dos produtos após purificação variou de 65 a 85%.

[071] A síntese das moléculas candidatas a repelente por meio do lactato, preferencialmente (S)-lactato de etila, são descritas abaixo através de procedimentos empregados para a síntese da molécula 8 da Tabela 1, como modelo de procedimento usado para a síntese de todas as moléculas candidatas a repelente a partir do (S)-lactato de etila.

[072] Em se tratando da reação de substituição de acila do (S)-lactato

de etila, em um balão, adiciona-se a pirrolidina (1,81 g, 30 mmol) e, em banho de gelo, adiciona-se o (S)-lactato de etila Aldrich (2,416 g, 20 mmol). Terminada a adição dos reagentes, o balão é aquecido até atingir a temperatura de 30 °C. A reação é deixada por 72 horas. A amina e o álcool residuais são retirados por destilação sob pressão reduzida. O produto da reação é então purificado via cromatografia em coluna utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente. O rendimento do produto é de 91%.

[073] Em se tratando da reação de acilação da amida, em um recipiente reacional, sob atmosfera inerte, adiciona-se a amida obtida na etapa anterior (2,99 g, 20,9 mmol) e o catalisador heterogêneo (5 mol %). Após, adiciona-se o anidrido butanóico (31,3 mmol), e a reação é efetuada sob micro-ondas fixando-se a temperatura em 90°C por 15 minutos. Após esse período o catalisador é filtrado e o conteúdo do frasco reacional é transferido para um funil de separação contendo éter etílico (20mL). Lava-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 20 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (1 x 20 mL). Após ser secada com sulfato de sódio anidro, a fase orgânica é filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto obtido é então purificado por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente, obtendo-se a molécula 8 da tabela 1 em 60% de rendimento.

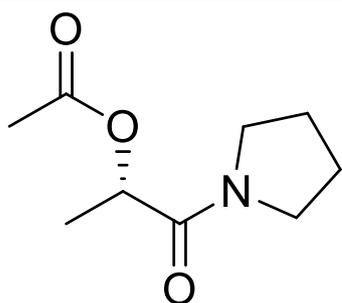
[074] Em se tratando da síntese da mistura racêmica representada pela estrutura 11, em um balão, sob atmosfera inerte, adicionou-se diclorometano anidro (2 mL) e cloreto de oxalila (1,20 mL, 13,7 mmol). Resfriou-se o sistema até -60 °C e, em seguida, adicionou-se sulfóxido de dimetila (2,08 mL, 28,56 mmol), deixando agitar por cinco minutos. Após esse período, adicionou-se a amida (1,708 g, 12 mmol) dissolvida em diclorometano (2 mL) e agitou-se por vinte minutos, mantendo a temperatura de -60 °C. Ao término desse tempo, adicionou-se trietilamina

(8,15 mL, 17,73 mmol) e agitou-se por cinco minutos. Por fim, deixou-se atingir a temperatura ambiente e adicionou-se água (10 mL). A mistura reacional foi extraída com diclorometano (3x de 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2x de 30 mL), secada com Na₂SO₄ anidro, seguido de filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida, levando à obtenção da cetona mostrada na Figura 14, a qual foi imediatamente reduzida.

[075] Para a redução da cetona, a mesma foi adicionada em um balão, sob temperatura ambiente, adicionou-se metanol (10 mL), a cetona obtida na reação anterior (1,005 g, 6,98 mmol) e borohidreto de sódio (0,265 g, 7 mmol) e deixou-se agitando por 24 h. Após o término da reação, adicionou-se água (1 mL) e evaporou-se o metanol sob pressão reduzida. Então neutralizou-se a mistura reacional até pH 6 com solução de ácido clorídrico (1 mol L⁻¹), separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com com diclorometano (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secada com Na₂SO₄ anidro, seguido de filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida. O material obtido nessa reação foi submetido à reação de acilação conforme descrito no procedimento especificado no parágrafo [069], obtendo-se a substância 11.

[076] Os dados espectrais das substâncias sintetizadas da Tabela 1, são descritos abaixo, nas Tabelas 2 a 10.

Tabela 2
Entrada 1: acetato de (S)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ila



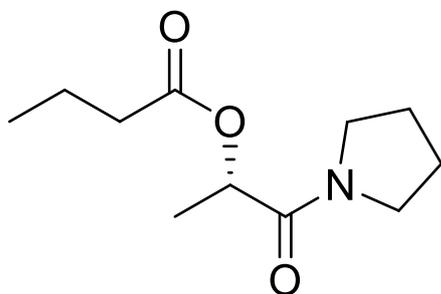
E.M. (m/z) (%): M^{+1} 186, 125 (23), 98 (100), 70 (23), 55 (72), 43 (47).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 5,19 (q, 1H), 3,72-3,32 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,05-1,83 (m, 4H), 1,44 (d, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 170,5, 168,7, 68,2, 45,9, 26,0, 23,8, 20,6, 16,3.

Tabela 3

Entradas 2, 8 e 11: butirato de (S)-1-oxo-1(pirrolidin-1-il)propan-2-ila



E.M. (m/z) (%): M^{+1} 214 (0,23), 125 (30), 98 (100), 71 (43), 55 (32), 43 (17).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 5,20 (q, 1H), 3,72-3,32 (m, 4H), 2,38 (t, 2H), 2,05-1,82 (m, 4H), 1,76-1,57 (m, 2H), 1,43 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 173,3, 168,8, 68,0, 45,9, 35,7, 26,1, 23,8, 18,2, 16,4, 13,5.

Tabela 4

Entrada 3: butirato de (S)-1-(dietilamino)-1-oxopropan-2-ila

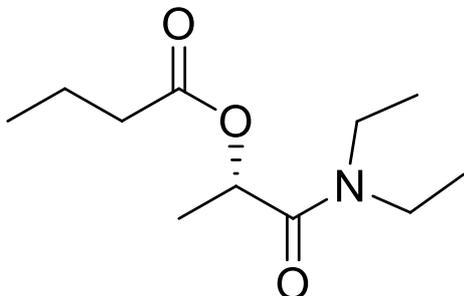
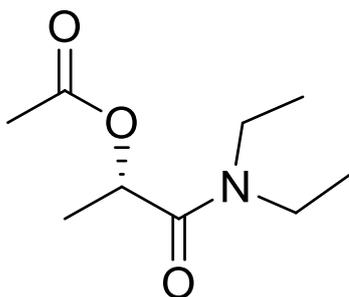
E.M. (m/z) (%): M^{+1} 216 (0,19) 127 (19), 100 (100), 72 (57), 43 (14).RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 5,33 (q, 1H), 3,54-3,21 (m, 4H), 2,50-2,25 (m, 2H), 1,77-1,54 (m, 3H), 1,44 (d, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 0,96 (t, 3H).RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 169,6, 168,9, 66,7, 41,6, 40,5, 35,8, 18,2, 17,2, 14,2, 13,6, 12,8.

Tabela 5

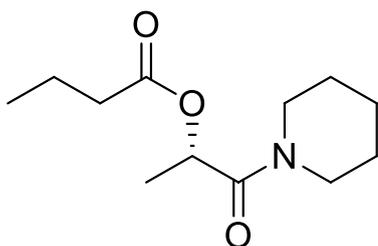
Entrada 4: acetato de (S)-1-(dietilamino)-1-oxopropan-2-ila

E.M. (m/z) (%): M^{+1} 188 (0,45), 127 (25), 100 (100), 87(10), 72 (99), 43 (33)RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 5,31 (q, 1H), 3,57-3,21 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,44 (d, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 170,6, 169,7, 66,8, 41,6, 40,6, 20,7, 17,1, 14,1, 12,7.

Tabela 6

Entrada 5: butirato de (S)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-ila



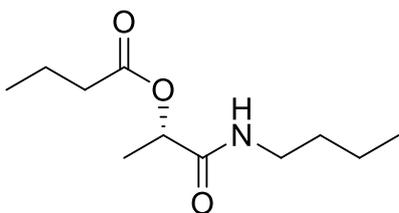
E.M. (m/z) (%): M^{+1} 228 (0,10), 139 (19), 112 (100), 84 (15), 71 (31), 69 (44), 43 (21).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 5,43 (q, 1H), 3,71-3,76 (m, 4H), 2,37 (dt, 2H), 1,76-1,56 (m, 9H), 1,42 (d, 3H), 0,96 (t, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 173,1, 168,4, 66,5, 46,3, 43,2, 35,8, 26,2, 25,4, 24,4, 18,2, 16,8, 13,5.

Tabela 7

Entrada 6: butirato de (S)-1-(butilamino)-1-oxopropan-2-ila



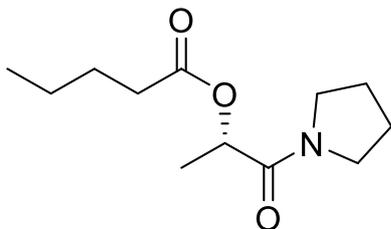
E.M. (m/z) (%): M^{+1} 216 (1,24), 143 (20), 116 (34), 100 (51), 88 (49), 71 (100), 57 (46), 43 (43).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 6,20 (sl, 1H), 5,20 (q, 1H), 3,26 (q, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,68 (q, 2H), 1,45 (d, 5H), 1,39-1,22 (m, 2H), 1,00-0,88 (m, 6H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 170,2, 70,3, 38,8, 36,1, 31,5, 19,9, 18,3, 17,8, 13,6, 13,4.

Tabela 8

Entrada 9: pentanoato de (*S*)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ila



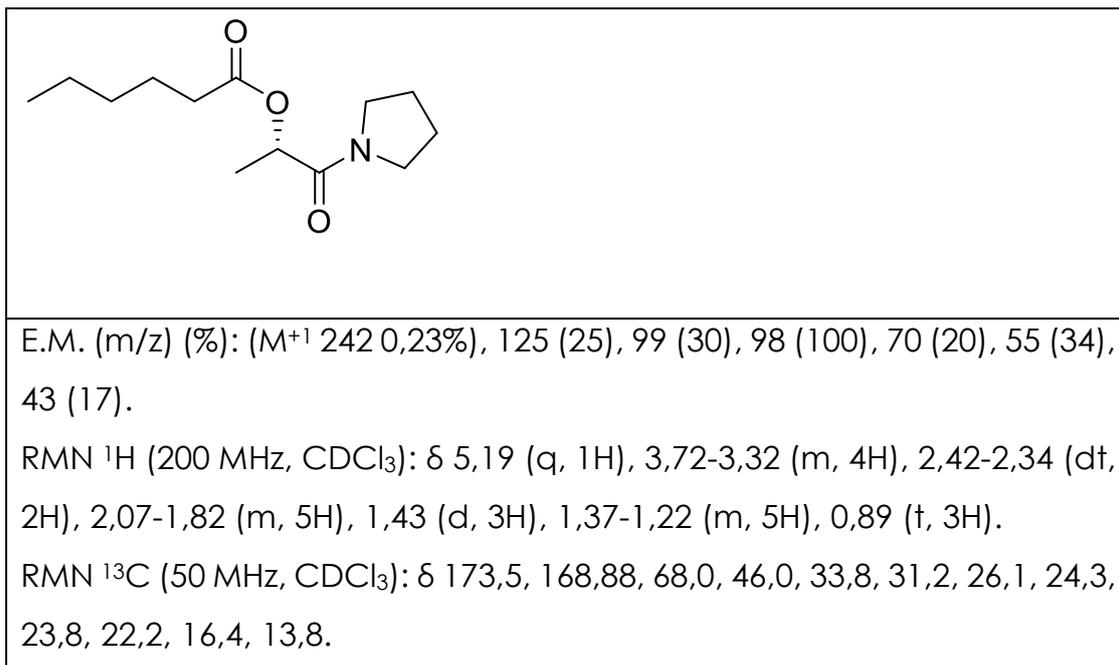
E.M. (m/z) (%): (M^{+1} 228 0,19%), 125 (21), 98 (100), 85 (25), 70 (16), 57 (23), 55 (32).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 5,19 (q, 1H), 3,71-3,31 (m, 4H), 2,38 (dt, 2H), 2,06-1,81 (m, 4H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,42 (d, 3H), 1,37-1,22 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 173,5, 168,8, 68,0, 45,9, 33,5, 26,7, 26,1, 23,8, 22,1, 16,3, 13,5.

Tabela 9

Entrada 10: hexanoato de (*S*)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ila



[077] Testes de repelência podem ser realizados em laboratório, a uma temperatura de $20\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ e umidade relativa de 50 a 60%. Os dados de temperatura e umidade relativa devem ser monitorados e registrados utilizando um termo higrômetro digital durante os experimentos.

[078] Para a realização dos testes, utilizam-se gaiolas de madeira com telas nas laterais e vidro na face superior medindo, 30 cm x 30 cm x 30 cm, com 20 fêmeas do mosquito *A. aegypti*, todas copuladas sem ter passado pelo repasto sanguíneo. Os testes devem ser realizados no período diurno, respeitando a preferência para a atividade de hematofagia do mosquito.

[079] Para os testes, uma das mãos do analisador deve ser higienizada com sabão neutro e em seguida a face superior, inferior, lateral e a região entre os dedos devem ser tratadas com soluções dos repelentes em etanol, para que os compostos tenham suas atividades de repelência avaliadas. Para os testes dos possíveis repelentes aqui apresentados, são preparadas soluções, diluídas em etanol, com concentração de $85\ \mu\text{L mL}^{-1}$, a um volume total de 1,0 mL.

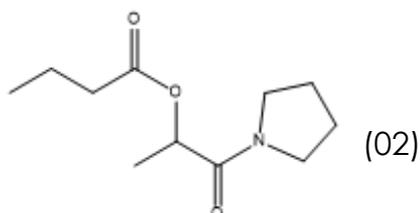
[080] A mão fechada é então introduzida na gaiola para realização dos

testes, conforme a Figura 16, com o analisador sentado, ou seja, em posição de descanso, não tendo realizado esforço físico anteriormente à realização dos testes. Ocorrendo a primeira picada, o experimento é interrompido e o tempo registrado com o auxílio de um cronômetro digital.

REIVINDICAÇÕES

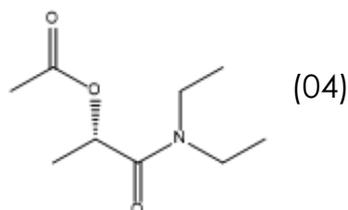
1.) Repelentes de artrópodes caracterizado por serem sintetizados a partir de ácido láctico, lactatos ou outros derivados do ácido láctico.

2.) Composto sintetizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela fórmula (02):



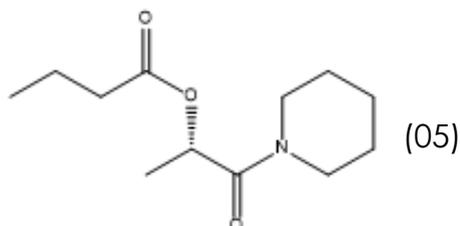
em que a fórmula (02) representa um butirato de (S)-1-oxo-1(pirrolidin-1-il) propan-2-ila obtido a partir do ácido láctico com 85% de pureza ótica.

3.) Composto sintetizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela fórmula (04):



em que a fórmula (04) representa um acetato de (S)-1-(dietilamino) -1-oxopropan-2-ila.

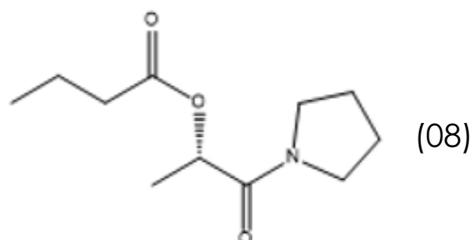
4.) Composto sintetizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela fórmula (05):



em que a fórmula (05) representa um butirato de (S)-1-oxo-1-(piperidin-1-il) propan-2-ila.

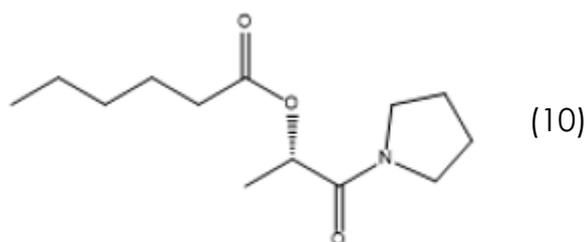
5.) Composto sintetizado de acordo com a reivindicação 1,

caracterizada pela fórmula (08):



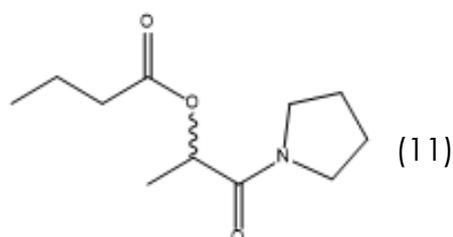
em que a fórmula (08) representa um butirato de (S)-1-oxo-1 (pirrolidin-1-il) propan-2-ila obtida a partir do (S)-lactato de etilaenantiomericamente puro.

6.) Composto sintetizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela fórmula (10):



em que a fórmula (10) representa um hexanoato de (S)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il) propan-2-ila.

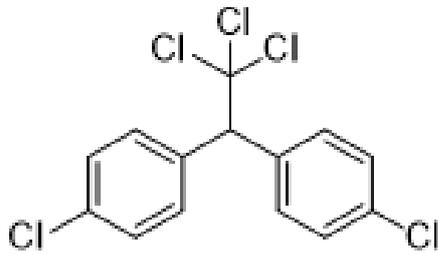
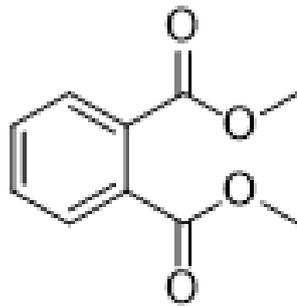
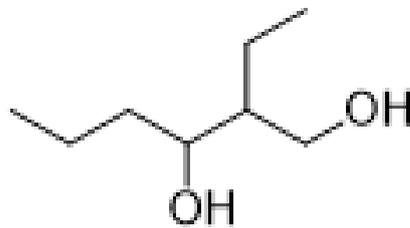
7.) Composto sintetizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela fórmula (11):

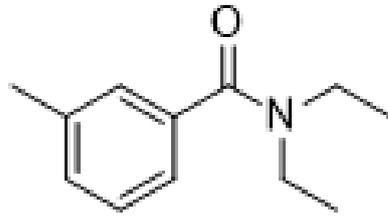
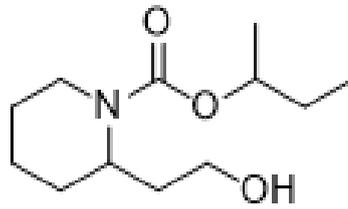
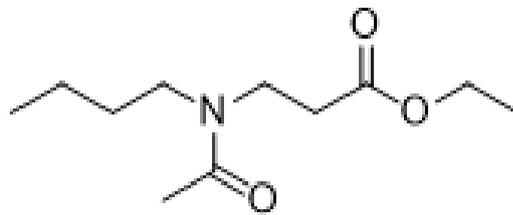
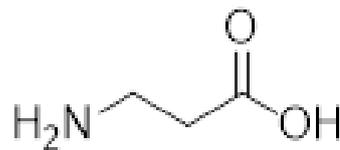


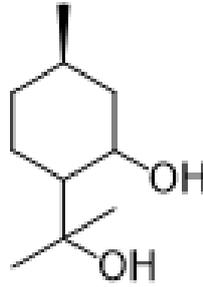
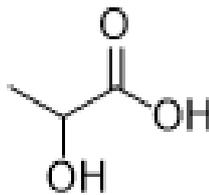
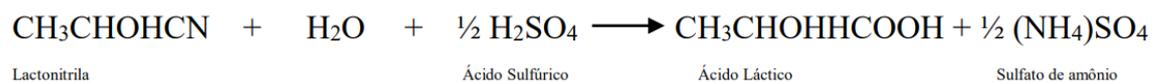
em que a fórmula (11) representa uma mistura racêmica da substância 1-oxo-1 (pirrolidin-1-il) propan-2-ila.

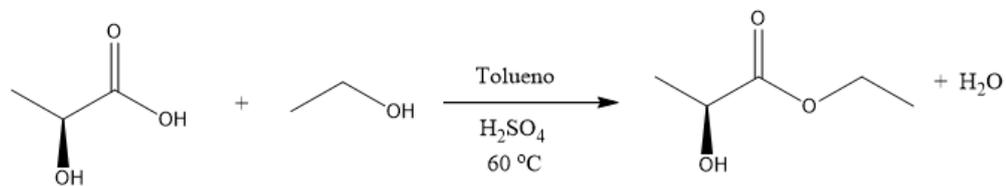
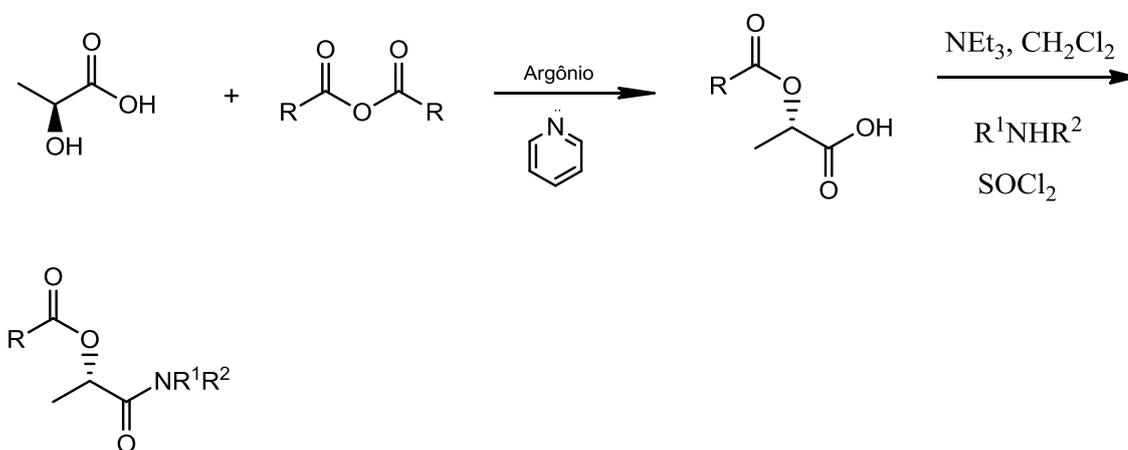
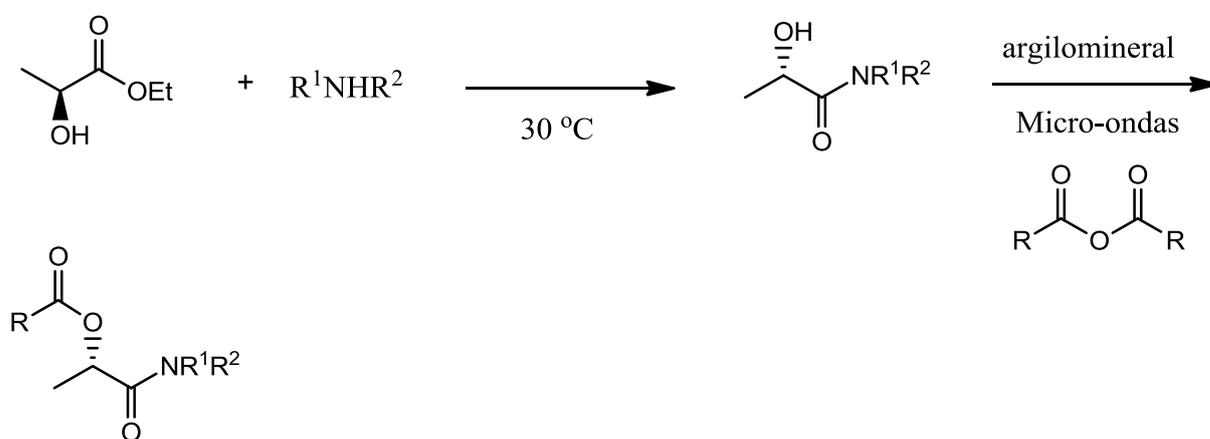
8.) Uso dos compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por serem utilizados como princípio ativo para composição de repelentes a artrópodes, em suas

apresentações possíveis, tais como loção , spray, gel creme, combinado com protetor solar, aerossol, cápsula repelente para ambiente, líquido para aspersor elétrico, microcápsulas e/ou cápsulas utilizando o princípio ativo como repelente, repelente em pó para uso em ambiente interno, repelente em pó para uso em ambiente externo, gel repelente para ambiente interno e/ou externo, tinta de parede com repelente, massa para revestimento com repelente, além do uso em animais e/ou ambiente agrícola.

**Fig. 1****Fig. 2****Fig. 3**

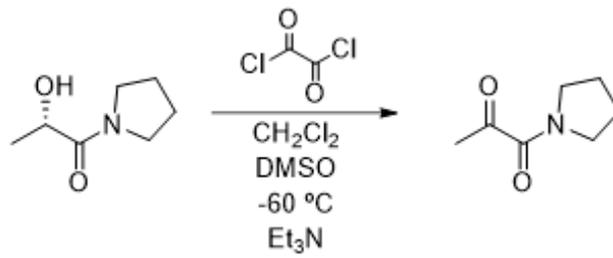
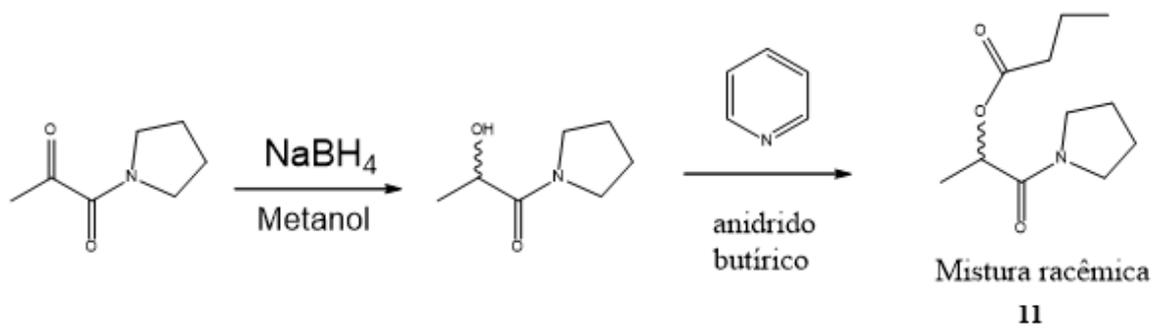
**Fig. 4****Fig. 5****Fig. 6****Fig. 7**

**Fig. 8****Fig. 9****Fig. 10**

**Fig. 11****Fig. 12**

moléculas candidatas
a repelente

Fig. 13

**Fig. 14****Fig. 15****Fig. 16**

RESUMO

“REPELENTES DE ARTRÓPODES OBTIDOS A PARTIR DA TRANSFORMAÇÃO QUÍMICA DE ÁCIDO LÁTICO, LACTATOS OU OUTROS DERIVADOS DO ÁCIDO LÁTICO”

A presente invenção pertence aos campos da química verde e saúde humana, mais especificamente descreve a obtenção de repelente de artrópodes de alta eficiência a partir da transformação química de uma substância empregada pelos mosquitos como atraente, o ácido lático, bem como de lactatos, no caso o (*S*)-lactato de etila. Normalmente o ácido lático está presente na transpiração e no odor corporal de todos os animais de sangue quente e é um atrativo essencial para as fêmeas de *A. aegypti*. A presente invenção parte do princípio de se utilizar a estrutura de dita substância, que já possui interação com os receptores dos mosquitos e funciona como atraente, para modificá-la. Para isso, a função hidroxila do ácido lático deve ser transformada em ésteres e a função ácido carboxílico em amidas, uma vez que ésteres e amidas são funções já presentes em outros repelentes, como na estrutura do DEET, do IR 3535 e do ftalato de dimetila. Para lactatos, no caso (*S*)-lactato de etila, a função éster deve sofrer uma reação de substituição de acila com amina de interesse e a função hidroxila deve ser acilada. Todas as etapas empregadas na síntese das moléculas com efeito repelente, tanto a partir do ácido lático como de lactatos, são amplamente descritas em literatura. Ou seja, ao utilizar uma estrutura que já interage com os receptores dos mosquitos e modificá-la por meio da transformação de suas funções químicas em outras funções já presentes em outros repelentes, é possível transformar a estrutura de um atraente, ou de um derivado seu, em um repelente de alta eficiência.