



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(21) BR 102022015200-4 A2

(22) Data do Depósito: 29/07/2022

(43) Data da Publicação Nacional:
06/02/2024

(54) Título: PROCESSO DE SÍNTESE E APLICAÇÃO DE N-CL-HIDROXAMATOS CÍCLICOS COMO LARVICIDAS PARA CONTROLE POPULACIONAL DO MOSQUITO AEDES AEGYPTI

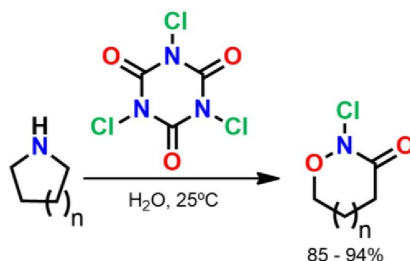
(51) Int. Cl.: C07D 267/04; C07D 261/02; A01P 7/04.

(52) CPC: C07D 267/04; C07D 261/02.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI.

(72) Inventor(es): JEISYANNE SUÉLEN ALVES DE SOUZA; JEFFERSON LUIZ PRINCIVAL; JÚLIO CÉSAR RIBEIRO DE OLIVEIRA FARIAS DE AGUIAR; DANIELA MARIA DO AMARAL FERRAZ NAVARRO.

(57) Resumo: PROCESSO DE SÍNTESE E APLICAÇÃO DE N-Cl-hidroxihamatos cíclicos COMO LARVICIDAS PARA CONTROLE POPULACIONAL DO MOSQUITO Aedes aegypti. A presente invenção refere-se ao processo de síntese de compostos inéditos de N-Cl-hidroxihamatos cíclicos através de uma metodologia de baixo custo, em única etapa reacional, a partir da oxidação de amins secundárias cíclicas em meio aquoso, utilizando o ácido tricloisocianúrico (TCCA) e análogos como agente oxidante, numa reação livre de metais, em condições brandas de temperatura e pressão, que necessita, para purificação do produto, apenas de filtração em coluna de alumina para alcançar rendimentos que variam de bons à excelentes (85% - 94%). Estes compostos apresentam elevado potencial de ação larvicida sobre as larvas do mosquito Aedes aegypti no 4º estágio de desenvolvimento larval (L4), onde foi avaliada a porcentagem de larvas mortas após 24 horas e 48 horas, sendo possível assim determinar a concentração letal (LC50), onde para o composto N-Cl-1,2-oxazinan-3-ona sintetizado foi obtido o LC50 = 17,5 ppm.



**PROCESSO DE SÍNTESE E APLICAÇÃO DE N-Cℓ-hidroxiatos cíclicos
COMO LARVICIDAS PARA CONTROLE POPULACIONAL DO MOSQUITO
*Aedes Aegypti***

Campo da Invenção

[01] Refere-se a presente invenção a uma metodologia de síntese de compostos inéditos da classe de N-Cℓ-hidroxiatos cíclicos e sua aplicação como substâncias com ação larvicida sobre as larvas do mosquito *Aedes aegypti* no 4º estágio de desenvolvimento larval (L4).

Antecedentes da Invenção

[02] Derivados piperidínicos e pirrolidínicos são estruturas frequentemente observadas como sendo a porção da molécula que é responsável pela atividade biológica, tanto em compostos biologicamente ativos naturais, quanto em sintéticos (WOLFE; WILSON; *et al.*, 2003). Dentre estes derivados, os hidroxiatos cíclicos, tais com as isoxazolidinonas e as oxazinanonas, exibem destacada bioatividade (HWANG *et al.*, 2013; KROGSGAARD-LARSEN *et al.*, 1983; SILVA *et al.*, 2010; WESSJOHANN, 2000).

[03] Nos estudos objetivando a síntese de hidroxiatos cíclicos, oxazinanonas, como a ciclocanalina, se destacam pelo seu potencial em substituir a penicilina no combate a infecções, visto que apresentam semelhanças estruturais e são considerados análogos conformacionais, o leva a uma afinidade com as mesmas enzimas que reconhecem a penicilina (WOLFE; AKUCHE; *et al.*, 2003; WOLFE; WILSON; *et al.*, 2003; SHUSTOV; CHANDLER; WOLFE, 2005).

[04] Devido ao potencial biológico, estes derivados piperidínicos e pirrolidínicos atraíram grande interesse quanto ao seu isolamento e síntese. Então, considerando sua importância e grande aplicabilidade, foram realizados estudos para a síntese da classe análoga N-Cl-hidroxamatos cíclicos.

[05] Estudos envolvendo a síntese de N-Cl-hidroxamatos cíclicos são pouco reportados. Até o presente momento apenas o composto 2-cloro-3-Isoxazolidinona (CAS 78433-75-7), que pertencente ao mesmo grupo químico, tem registro na literatura (FORRESTER, 1981).

[06] O interesse acadêmico e industrial para preparação desta classe clorada, deve-se ao potencial destes compostos apresentarem bioatividade, bem como, a possibilidade da sua utilização como blocos de construção de moléculas bioativas (MASANAO *et al.*, 1999), uma vez que é esperada uma destacada bioatividade tanto para seus análogos hidroxamatos cíclicos (WOLFE; AKUCHE, C.; *et al.*, 2003; WOLFE; WILSON; *et al.*, 2003; SHUSTOV; CHANDLER; WOLFE, 2005), quanto para seus análogos acíclicos, os Ésteres N-clorohidroxâmicos (RAPPOPORT; LIEBMAN, 2009; DIGIANANTONIO *et al.*, 2011; UGWU *et al.*, 2014).

[07] O uso desses compostos sintetizados de N-Cl-hidroxamatos cíclicos como larvicidas apresentam toxicidade às larvas do mosquito *Aedes aegypti*, em estágio L4, diminuindo assim o número de larvas e mosquitos na natureza.

[08] O mosquito *Aedes aegypti* é o vetor responsável pela transmissão de arboviroses causadoras de várias doenças como a chikungunya (CHIKV), dengue (DENV), zika vírus (ZIKV) e febre amarela (YFV), as quais atingem milhões de pessoas ao redor do mundo. Essas doenças trazem graves consequências à população e à economia local, interferindo nas atividades laborais, impactos no sistema de saúde e até síndromes que podem causar incapacidades permanentes ao ser humano (BENELLI; DUGGAN, 2018; SILVÉRIO *et al.*, 2020).

[09] Esse vetor se adaptou muito bem às grandes cidades principalmente em regiões de clima quente, úmido e sem saneamento básico. O Brasil, por exemplo, representa um país com condições ambientais favoráveis para a permanência e disseminação do mosquito, considerando sua adaptação à urbanização crescente, e ao insucesso do seu controle. Sendo considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Em meio a pandemia do SARS-CoV-2, mais de 1,6 milhão de casos de dengue foram registrados nas Américas nos primeiros cinco meses de 2020, dados alarmantes que afetam diretamente o desenvolvimento dos países (WILKE *et al.*, 2019; ZARA *et al.*, 2016).

[10] Deste modo, é ressaltada a importância de investir em métodos biológicos para o controle destes mosquitos que apresentam disseminação e sobrevivência em vários ambientes com água parada, onde atuam como criadouros e favorecem uma proliferação muito rápida da espécie.

Vantagens da Invenção

[11] Atualmente há um vasto repertório de produtos larvicidas no controle do mosquito *Aedes aegypti*, contudo, em todo o mundo há um alto nível de resistência destes mosquitos aos organofosforados e piretróides. A resistência aos temefós foram relatados em espécies de mosquitos que habitam criadouros de muitas regiões da Ásia e da América Latina, fazendo-se necessário investir em novos compostos larvicidas para o controle populacional do mosquito *Aedes aegypti* (MARINA; *et al.*, 2011; SANTOS DIAS, DOS *et al.*, 2017; VARGAS-MIRANDA; TROYO; CALDERÓN-ARGUEDAS, 2019).

[12] Na busca por moléculas sintéticas análogas aos compostos da classe de N-C β -hidroxamatos cíclicos, apresentadas nesta patente, através de diversas bases de dados (tais como: SciFinder, Google Patents, Patentscope.wipo, INPI, Espacenet, ResearchGate, SciELO, BVS - Biblioteca Virtual em Saúde, FUNASA - Fundação Nacional de Saúde – Ministério da saúde) não foram encontrados compostos sintéticos com estrutura química semelhante e ação larvícida reportada. Entretanto para fins comparativos a presente invenção tem uma ação larvícida melhor que as apresentadas em alguns estudos que sugerem o uso de óleos essenciais como larvícida sobre as larvas do mosquito *Aedes aegypti* no quarto estágio de desenvolvimento larval (TYAGI *et al.*, 2017), tais como o óleo de jasmim (*Jasminum officinale* - LC50 = 42,86ppm), o óleo desodorante (*Cedrus deodara* - LC50 = 44,36ppm), o óleo de cravo (*Syzygium aromaticum* - LC50 = 46,79ppm) e o óleo de cânfora (*Cinnamomum camphora* - LC50 = 114,79ppm), bem como, os óleos de *Vitex trifolia* (LC50 = 57,7+0,4 ppm) e os óleos de *Vitex negundo* (LC50 = 50,86+0,9ppm) em bioensaios realizados para larvas do mosquito *Aedes aegypti* no terceiro estágio de desenvolvimento larval (CHANDRASEKARAN *et al.*, 2019).

[13] Ainda é importante destacar que nos estudos objetivando a síntese de moléculas sintéticas análogas aos N-C β -hidroxamatos cíclicos, como é o caso dos hidroxamatos cíclicos, em destaque as oxazinanonas, como a ciclocanlina, é sabido que se sobressaem pelo seu potencial em substituir a penicilina no combate a infecções, uma vez que apresentam semelhanças estruturais e são considerados análogos conformacionais, o leva a uma afinidade com as mesmas enzimas que reconhecem a penicilina (WOLFE; AKUCHE, C.; *et al.*, 2003; WOLFE; WILSON; *et al.*, 2003; SHUSTOV; CHANDLER; WOLFE, 2005).

[14] Deste modo, ao comparar os compostos inéditos da classe de N-C α -hidroxamatos cíclicos com a penicilina, é interessante destacar que o composto o N-C α -1,2-oxazinan-3-ona sintetizado que apresentou LC₅₀ = 17,5ppm e desta forma apresenta uma maior atividade larvicida se comparada com os estudos da atividade larvicida para o extrato do *Penicillium daleae* que apresentou um LC₅₀ = 76,51ppm para o 4º estágio de desenvolvimento larval (RAGAVENDRAN; MARIAPPAN; NATARAJAN, 2017).

[15] Quanto a metodologia de síntese destes compostos N-C α -hidroxamatos cíclicos, o destaque está na busca de um desenvolvimento sustentável, com adequação à vários princípios da química verde, que é um grande desafio da atualidade, a fim de enquadrar seu trabalho a estes princípios, aliado à melhoria da qualidade de vida e prevenção do meio ambiente (DA SILVA; *et al.*, 2005; ANASTAS; EGHBALI, 2009).

[16] Como fruto desta busca, o processo de síntese conta com uma reação em meio aquoso, livre de metais, em única etapa reacional, em condições brandas de temperatura, com reagentes de baixo custo, que necessita apenas de filtração simples em coluna de alumina para purificação e exibe rendimentos que variaram de 85 a 94%. Que destoa dos poucos estudos reportados para a síntese dos seus compostos análogos, os hidroxamatos cíclicos, que, geralmente, constam de várias etapas reacionais e rendimentos globais que variam de 24 a 61% (KUEHL, *et al.*, 1955; STAMMER; *et al.*, 1955; KHOMUTOV, *et al.*, 1962a e 1962b; WOLFE; *et al.*, 2003; WOLFE; WILSON; *et al.*, 2003; SHUSTOV; CHANDLER; WOLFE, 2005; LI *et al.*, 2010; AWASTHI *et al.*, 2017;).

Breve Descrição da Invenção

[17] A metodologia de síntese dos compostos inéditos da classe de N-Cl-hidroxiatos cíclicos destacam-se por serem de baixo custo, em única etapa reacional, numa reação em meio aquoso, livre de metais, utilizando o ácido tricloisocianúrico (TCCA) como agente oxidante, em condições brandas de temperatura, que necessita para purificação apenas de filtração em coluna de alumina e exibe rendimentos que variaram de 85 a 94%, como apresentado na figura 01. Além disto, a atividade larvicida destes compostos também é destacada pois apresentam toxicidade às larvas do mosquito *Aedes aegypti*, em estágio L4, diminuindo assim o número de larvas e mosquitos na natureza.

Descrição Detalhada da Invenção

[17] Os compostos N-Cl-hidroxiatos cíclicos foram preparados a partir de uma amina secundária cíclica solubilizada em água, onde, fazendo uso de banho de gelo, foram adicionados os equivalentes em mol de TCCA, fornecendo 3 equivalentes em mol de cloro para o meio reacional, a cada equivalente em mol de TCCA. Após o acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada (CCD), o produto foi extraído com solvente orgânico. Em seguida, o bruto reacional foi submetido a um resfriamento em banho de gelo, para garantir a diminuição da solubilidade do TCCA em meio orgânico. E posteriormente o bruto foi purificado por filtração simples em coluna de alumina.

[18] Através da aplicação desta metodologia foram obtidos os compostos N-Cl-1,2-oxazepan-3-ona, N-Cl-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona e N-Cl-1,2-oxazinan-3-ona, derivados das respectivas aminas secundárias cíclicas: piperidina, 4-metilpiperidina e pirrolidina, conforme representado nas figuras 02, 03 e 04.

[19] O produto obtido, um óleo de cor amarela, foi encaminhado para as análises de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY e HSQC, GC-MS e Infravermelho, sendo possível caracterizar os compostos N-C α -hidroxamatos cíclicos produzidos, conforme as figuras de 05 à 18. Então, após obtenção e caracterização dos compostos N-C α -hidroxamatos cíclicos, foram realizados os ensaios para avaliar o potencial larvicida tanto dos compostos inéditos sintetizados, quanto das suas respectivas aminas secundárias cíclicas usadas como reagentes de partida.

[20] Os compostos da classe de N-C α -hidroxamatos cíclicos sintetizados, foram submetidos a um bioensaio com larvas do mosquito *Aedes aegypti* no 4º estágio de desenvolvimento larval (L₄), a fim de avaliar o potencial de ação larvicida e determinar a concentração letal (LC₅₀) destes compostos inéditos.

[21] Para cada ensaio foram separadas vinte larvas L₄ em copos descartáveis de 50mL. Nestes copos foram adicionadas soluções aquosas de concentração, em ppm, variada para cada composto estudado, a fim de verificar a faixa de concentração de atividade larvicida para cada amostra. Onde foi avaliada a porcentagem de larvas mortas após 24 horas e 48 horas.

[22] As concentrações das soluções aquosas para os testes preliminares foram de 10ppm, 50ppm, e 100ppm de cada composto estudado. Aqueles que apresentaram atividade larvicida nos testes preliminares, foram submetidos a uma nova faixa de concentração, sendo então usadas as concentrações 2ppm, 10ppm e 20ppm. Por fim, para o N-C α -1,2-oxazin-3-ona foram utilizadas as concentrações de 5ppm, 10ppm, 15ppm, 20ppm, 25ppm e 30ppm, sendo possível assim determinar o LC₅₀, através do *Probit Analysis* no programa Statplus Pro 6.2.5.0 para Windows a um nível de confiança de 95%.

[23] A ação larvícida foi observada nos compostos da classe dos N-C β -hidroxamatos cíclicos, uma vez que foi possível contar e definir uma porcentagem de larvas mortas após as 48h do ensaio larvícida. Sendo assim a classe destes compostos sintetizados foi classificada como ativa, enquanto que para os reagentes de partida piperidínicos e pirrolidínicos, não foi observada a atividade larvícida nas concentrações testadas abaixo de 100ppm, ou seja, as aminas secundárias cíclicas testadas são inativas, pois mesmo após 48h não foram encontradas larvas mortas nos copinhos utilizados para os testes.

[24] Frequentemente é classificado como inativo aquele composto com LC₅₀ superior a 100ppm. Todavia, são classificados como compostos ativos aqueles compostos químicos que possuem atividades larvicidas no intervalo de LC₅₀ entre 50 e 100 ppm. Já para aqueles que são considerados altamente ativos são apresentados LC₅₀ inferior a 50 ppm (COSTA *et al.*, 2021). Dessa forma, os compostos nitrogenados sintetizados apresentaram atividade larvícida significativa, uma vez que se encaixam no LC₅₀<50ppm.

[25] Enquanto que a pirrolidina, que foi a amina secundária cíclica de partida usada na síntese do N-C β -1,2-oxazinan-3-ona, apresentou LC₅₀>100ppm sendo então classificada como inativa, o seu derivado, o composto N-C β -1,2-oxazinan-3-ona sintetizado, apresentou LC₅₀ = 17,5ppm, desta forma podendo ser classificado como altamente ativo.

[26] Através do gráfico apresentado na figura 19, foi possível obter a curva de sobrevivência do Probit, para o composto N-C β -1,2-oxazinan-3-ona, onde a linha vermelha mais escura representa a mortalidade teórica das larvas do *Aedes aegypti* de modo teórico baseado nos dados fornecidos. Quanto a linha vermelha mais clara, representa os resultados experimentais da mortalidade das larvas do *Aedes aegypti* para o teste larvícida, onde os asteriscos representam as concentrações utilizadas para determinar a LC₅₀ nessa faixa.

[27] Na tabela, apresentada na figura 20, estão disponíveis a concentração letal para a mortalidade de 50% das larvas em estágio L4, intervalos de confiança e o erro padrão, referente ao ensaio da pirrolidina e do seu derivado sintético N-Cl-1,2-oxazinan-3-ona.

[28] Logo, infere-se que a presente invenção de uma metodologia de síntese da classe de compostos N-Cl-hidroxamatos cíclicos, inéditos, possibilita o fortalecimento do repertório de produtos larvicidas no controle do mosquito *Aedes aegypti*, uma vez que apresentam elevado potencial de ação larvicida, além de se destacar por ser um método de baixo custo, que usa água como solvente, numa sistema reacional livre de metais.

Breve Descrição dos Desenhos

Figura 01 apresenta um esquema geral da metodologia de preparação de compostos N-Cl-hidroxamatos cíclicos.

Figura 02 apresenta um esquema da metodologia de preparação do composto N-Cl-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 03 apresenta um esquema da metodologia de preparação do composto N-Cl-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 04 apresenta um esquema da metodologia de preparação do composto N-Cl-1,2-oxazinan-3-ona.

Figura 05 apresenta o espectro de RMN de ^1H de N-Cl-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 06 apresenta o espectro COSY de N-Cl-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 07 apresenta o espectro de RMN de ^{13}C de N-Cl-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 08 apresenta o espectro HSQC de N-Cl-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 09: apresenta a espectrometria de massas e cromatograma de N-Cl-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 10 apresenta as fragmentações m/z 70 correspondente à $[M - CH_2ClNO]^+$ para o N-Cl-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 11 apresenta a espectroscopia de infravermelho: comparação N-Cl-1,2-oxazepan-3-ona, N-Cl-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona e N-Cl-1,2-oxazin-3-ona.

Figura 12 apresenta o espectro de RMN de 1H de N-Cl-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 13 apresenta o espectro COSY de N-Cl-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 14 apresenta o espectro de RMN de ^{13}C de N-Cl-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 15 apresenta o espectro HSQC de N-Cl-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 16 apresenta o espectrometria de massas e cromatograma de N-Cl-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona.

Figura 17 apresenta o espectro de RMN de ^{13}C de N-Cl-1,2-oxazin-3-ona.

Figura 18 apresenta o espectro de RMN de 1H de N-Cl-1,2-oxazin-3-ona.

Figura 19 apresenta o Gráfico de análise de sobrevivência do probit para o composto N-Cl-1,2-oxazin-3-ona.

Figura 20 apresenta a tabela apresentando os valores de atividade larvicida (LC_{50}) para a amina secundária cíclica de partida e o respectivo derivado sintético da classe de N-Cl-hidroxamatos cíclicos.

Descrição da Invenção

[29] De acordo com a presente invenção, é proporcionado uma metodologia que, a partir da oxidação de amins secundárias cíclicas com TCCA, sintetiza compostos inéditos da classe de N-Cl-hidroxamatos cíclicos que apresentam elevado potencial de ação larvicida sobre as larvas do mosquito *Aedes aegypti* no 4º estágio de desenvolvimento larval (L4), diminuindo assim o número de larvas e mosquitos na natureza.

Referências Bibliográficas

- [30] Anastas, P. & Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. Chem. Soc. Rev. 39, 301, (2009).
- [31] Awasthi, A. K. et al. An efficient and facile synthesis of D-cycloserine substantially free from potential impurities. v. 53, n. 11, p. 1248–1253, (2017).
- [32] Benelli, G.; Duggan, M. F. Management of arthropod vector data – Social and ecological dynamics facing the One Health perspective. Acta Tropica. v. 182, p. 80–91, (2018).
- [33] Chandrasekaran, T. et al. Larvicidal activity of essential oil from Vitex negundo and Vitex trifolia on dengue vector mosquito Aedes aegypti. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 52, n. January, p. 0–2, (2019).
- [34] Costa, H. M. Da et al. Morphoanatomical study, seasonal variation, and larvicidal activity of volatile oils from the leaves of Campomanesia pubescens (DC.) O. Berg (Myrtaceae). Research, Society and Development, v. 10, n. 3, p. e35610313412, (2021).
- [35] Da Silva, F. M., De Lacerda, P. S. B. & Jones Junior, J. Desenvolvimento sustentável química verde. Quim. Nova 28, 103–110, (2005).
- [36] Digianantonio, K. M., Glover, S. A., Johns, J. P. & Rosser, A. A. Synthesis and thermal decomposition of N,N-dialkoxyamides. Org. Biomol. Chem. 9, 4116–4126, (2011).
- [37] Forrester, A., IRIKAWA, H. E.S.R. Spectra of Cyclic Oxyamidyls J.C.S. CHEM. COMM. v. 3, n. 7, p. 253–254, (1981).
- [38] Haga, Nobuhiro; Inagaki, Masanao; Matsumoto, Saichi Ikeda-shi, Kamata, Susumu Takarazuka-shi. Method for producing benzylidene derivatives Verfahren. EP-A- 0 414 206. 23.05.1994. 28.07.1999.
- [39] Hwang, T. J. Et al. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: A meta-analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 17, 1257–1266, (2013).

- [40] Khomutov, R. M. Et al. Synthesis Hydroxylamine derivatives. 12, 2161-2166, (1962b).
- [41] Khomutov, R. M. Et al. Synthesis of tetrahydro-*i*,2-oxazin-3-one. 6, 1074-1076, (1962a).
- [42] Krogsgaard-Larsen, P. Et al. 4,5,6,7-Tetrahydroisothiazolo[5,4-*c*]pyridin-3-ol and related analogs of THIP. Synthesis and biological activity. J. Med. Chem. 26, 895–900, (1983).
- [43] Kuehl, F. A., Wolf, F. J., Trenner, N. R., Peck, R. L., Buhs, R. P., Howe, E., Folkers, K. *D-4-amino-3-isoxazolidone, a new antibiotic**. *Journal of the American Chemical Society*, 77(8), 2344–2345, (1955).
- [44] Li, X. Et al. Original and efficient synthesis of D-cycloserine. Arch. Pharm. (Weinheim). 343, 473–475, (2010).
- [45] Marina, C. F. *et al.* Spinosad as an effective larvicide for control of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*, vectors of dengue in southern Mexico. *Pest Management Science*, v. 67, n. 1, p. 114–121, (2010).
- [46] Ragavendran, C.; Mariappan, T.; Natarajan, D. Larvicidal, histopathological efficacy of *Penicillium daleae* against larvae of *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* plus biotoxicity on *Artemia nauplii* a non-target aquatic organism. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, n. OCT, p. 1–14, (2017).
- [47] Rappoport, Z.; LIEBMAN, J. F. *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*. [S.l.]: [s.n.], (2009).
- [48] Santos Dias, L. DOS *et al.* Toxicity of spinosad to temephos-resistant *Aedes aegypti* populations in Brazil. *PLoS ONE*, v. 12, n. 3, p. 1–15, (2017).
- [49] Shustov, G. V, Chandler, M. K. & Wolfe, S. Stereoselective synthesis of multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones via ring-closing metathesis. *Can. J. Chem.* 83, 93–103, (2005).
- [50] Silva, M. D. S. *et al.* Nanopartículas de alginato como sistema de liberação para o herbicida clomazone. *Química Nova*, v. 33, n. 9, p. 1868–1873, (2010).

- [51] Silvério, M. R. S. *et al.* Plant natural products for the control of *Aedes aegypti*: The main vector of important arboviruses. *Molecules*, v. 25, n. 15, (2010).
- [52] Stammer, C. H., Wilson, A. N., Holly, F. W., & Folkers, K. Synthesis of D-4-amino-3-isoxazolidone. *Journal Of the American Chemical Society*, 77(8), 2346–2347, (1955).
- [53] Tyagi, V. *et al.* Chemical composition and bioefficacy for larvicidal and pupicidal activity of essential oils against two mosquito species. *International Journal of Mosquito Research*, v. 4, n. 4, p. 112–118, (2017).
- [54] Ugwu, D. I. *Et al.* Synthesis and Biological Applications of Hydroxamates. *Am. J. Org. Chem.* 4, 26–51, (2014).
- [55] Vargas-Miranda, K.; Troyo, A.; Calderón-Arguedas, Ó. Resistance of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) to organophosphate and pyrethroid insecticides in Orotina,. *Rev. Costarricense de Salud Publica*, v. 28, n. 1, p. 15–24, (2017).
- [56] Wessjohann, L. A. Synthesis of natural-product-based compound libraries. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4, 303–309, (2000).
- [57] Wilke, A. B. B. *et al.* Urbanization creates diverse aquatic habitats for immature mosquitoes in urban areas. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 1–11, (2019).
- [58] Wolfe, S. *Et al.* 5-hydroxy[1,2]oxazinan-3-ones as potential carbapenem and D-Ala-D-Ala surrogates. *Can. J. Chem.* 81, 915–936, (2003).
- [59] Wolfe, S., Wilson, M.-C., Cheng, M.-H., Shustov, G. V & Akuche, C. I. Cyclic hydroxamates, especially multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones. *Can. J. Chem.* 81, 937–96, (2003).
- [60] Zara, A. L. De S. A. *et al.* Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Epidemiologia e servicos de saude : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*, v. 25, n. 2, p. 391–404, (2016).

REIVINDICAÇÕES

[1] PROCESSO DE SÍNTESE E APLICAÇÃO DE N-Cl-hidroxiatos cíclicos COMO LARVICIDAS PARA CONTROLE POPULACIONAL DO MOSQUITO *Aedes Aegypti* **caracterizado por** ser desenvolvido o processo de síntese de compostos inéditos da classe de N-Cl-hidroxiatos cíclicos: N-Cl-1,2-oxazepan-3-ona, N-Cl-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona e N-Cl-1,2-oxazinan-3-ona.

[2] PROCESSO DE SÍNTESE E APLICAÇÃO DE N-Cl-hidroxiatos cíclicos COMO LARVICIDAS PARA CONTROLE POPULACIONAL DO MOSQUITO *Aedes Aegypti* de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser uma metodologia em única etapa reacional a partir oxidação de amins secundárias cíclicas em meio aquoso utilizando o ácido tricloisocianúrico (TCCA) e análogos halogenados como Iodo e bromo como a fonte de agente oxidante livre de metais em condições brandas de temperatura.

[3] PROCESSO DE SÍNTESE E APLICAÇÃO DE N-Cl-hidroxiatos cíclicos COMO LARVICIDAS PARA CONTROLE POPULACIONAL DO MOSQUITO *Aedes Aegypti* de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** usar esses compostos inéditos de N-Cl-hidroxiatos cíclicos como larvicidas por apresentarem toxicidade às larvas do mosquito *Aedes aegypti*.

[4] PROCESSO DE SÍNTESE E APLICAÇÃO DE N-Cl-hidroxiatos cíclicos COMO LARVICIDAS PARA CONTROLE POPULACIONAL DO MOSQUITO *Aedes Aegypti* de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, **caracterizado por** ser a síntese de compostos da classe de N-Cl-hidroxiatos cíclicos derivados de amins secundárias cíclicas de 3 à 8 membros, com potencial aplicação larvicida em larvas de mosquitos transmissores de doenças (Tais como: *Anopheles* – Malária; *Flebótomo* – Leishmaniose; *Aedes albopictus* – Dengue e Febre Amarela; *Culex quinquefasciatus* – Febre do Nilo Ocidental, Zika e Elefantíase; *Haemagogus* e *Sabethes* – Febre Amarela; e *Aedes aegypti* - Dengue, Zika, Chikungunya).

DESENHOS

Figura 01

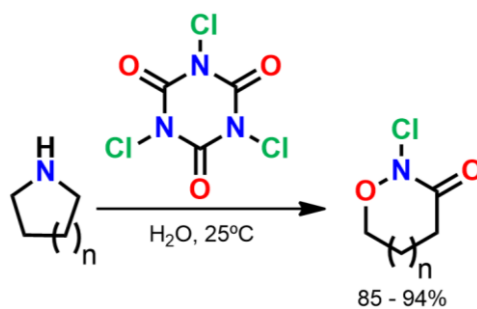


Figura 02

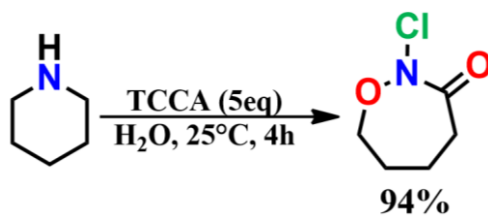


Figura 03

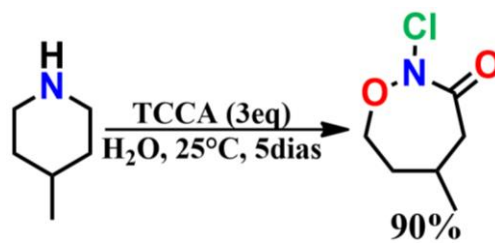


Figura 04

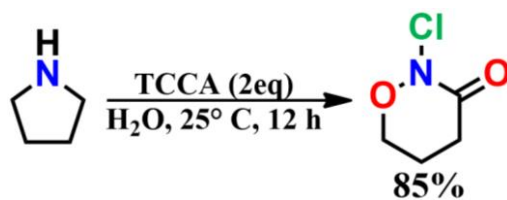


Figura 05

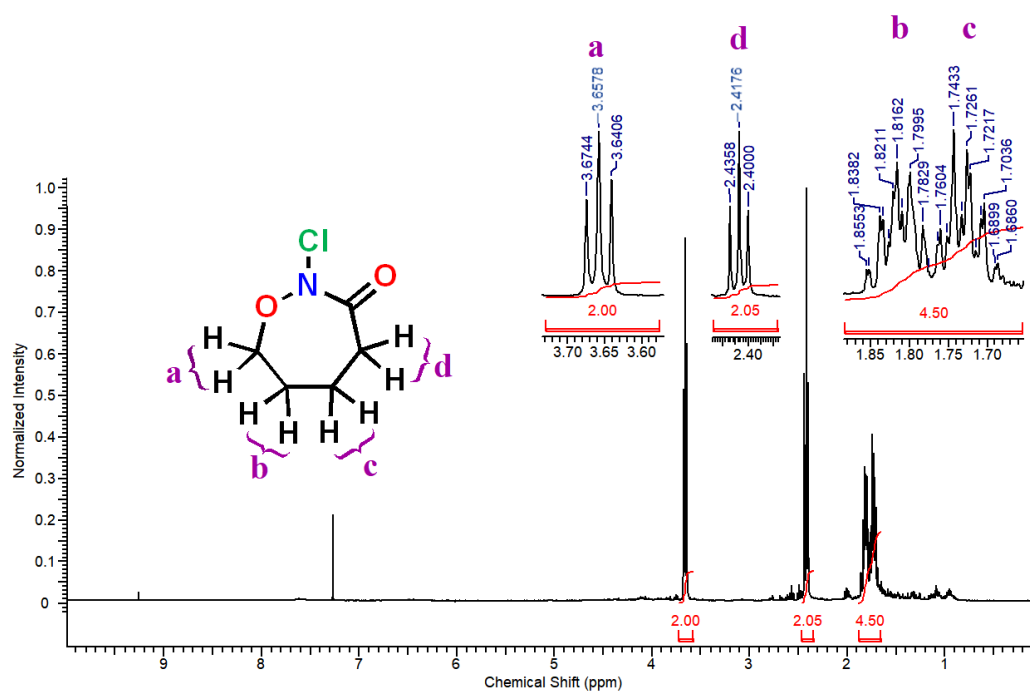


Figura 06

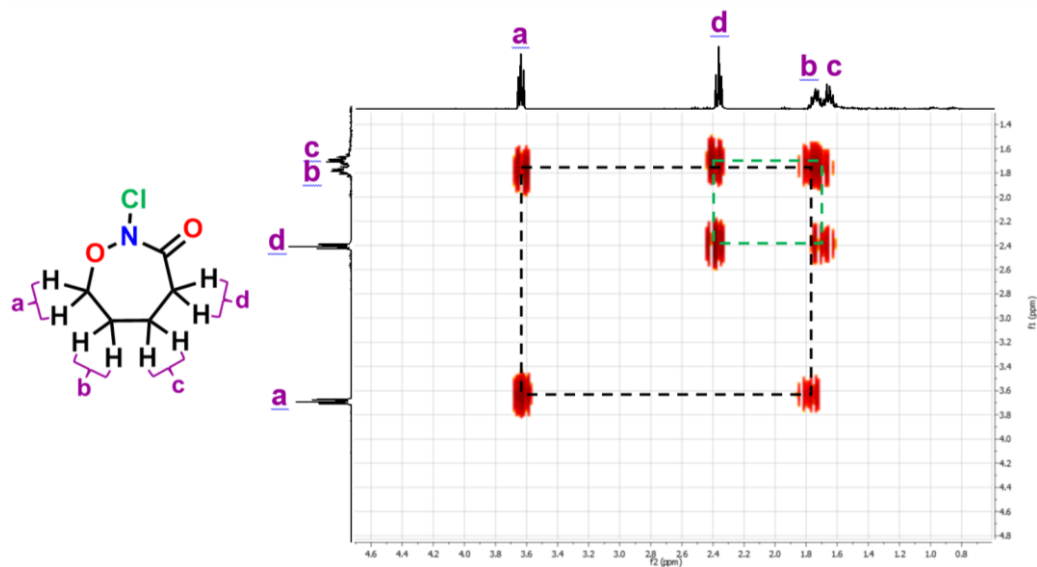


Figura 07

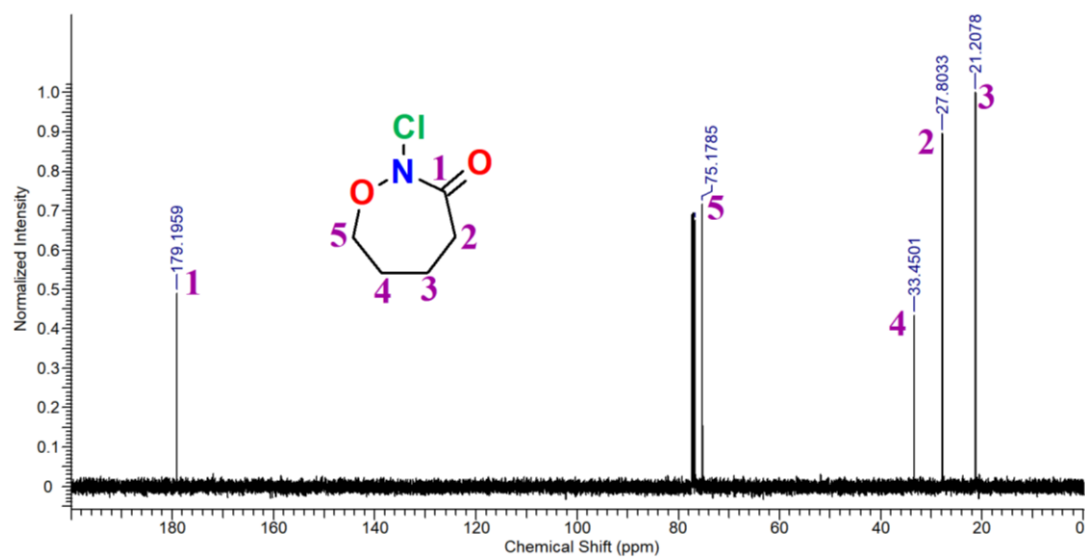


Figura 08

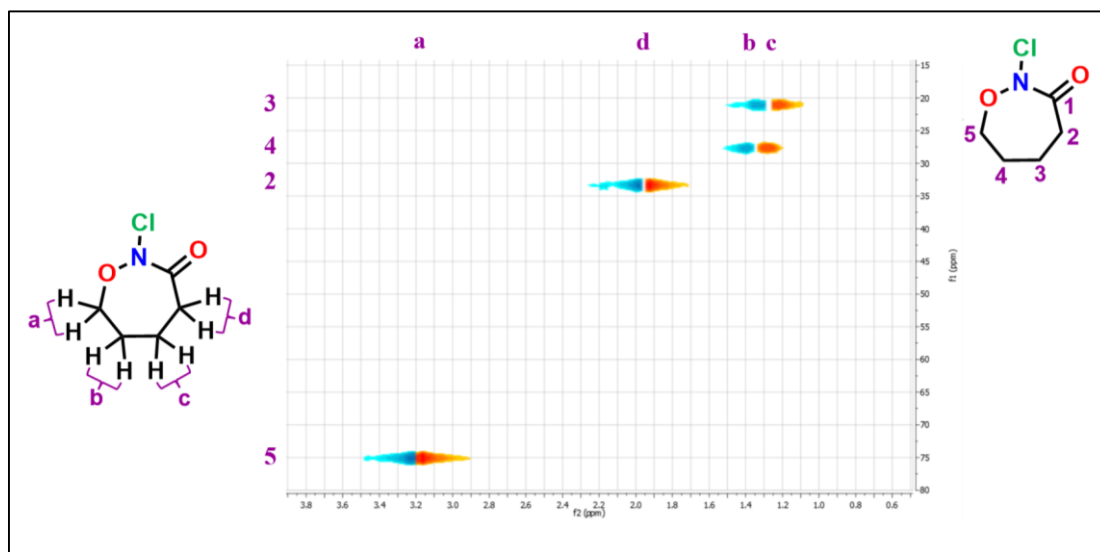


Figura 09

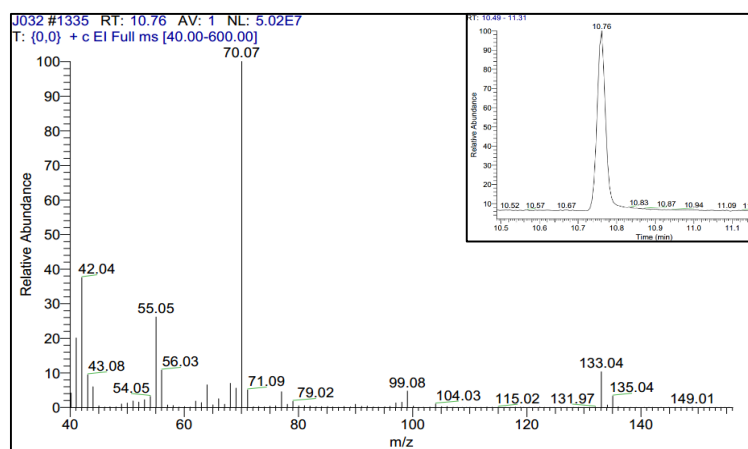


Figura 10

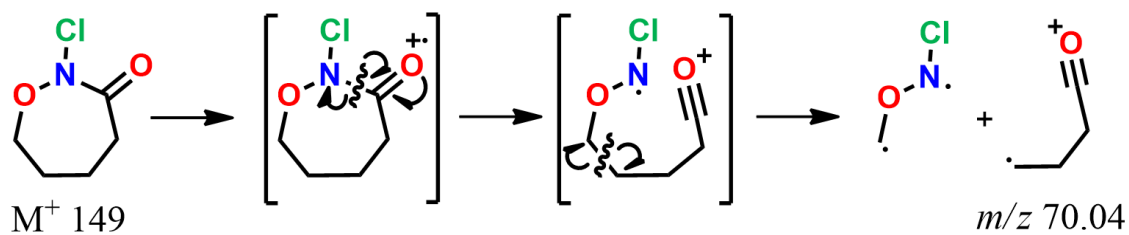


Figura 11

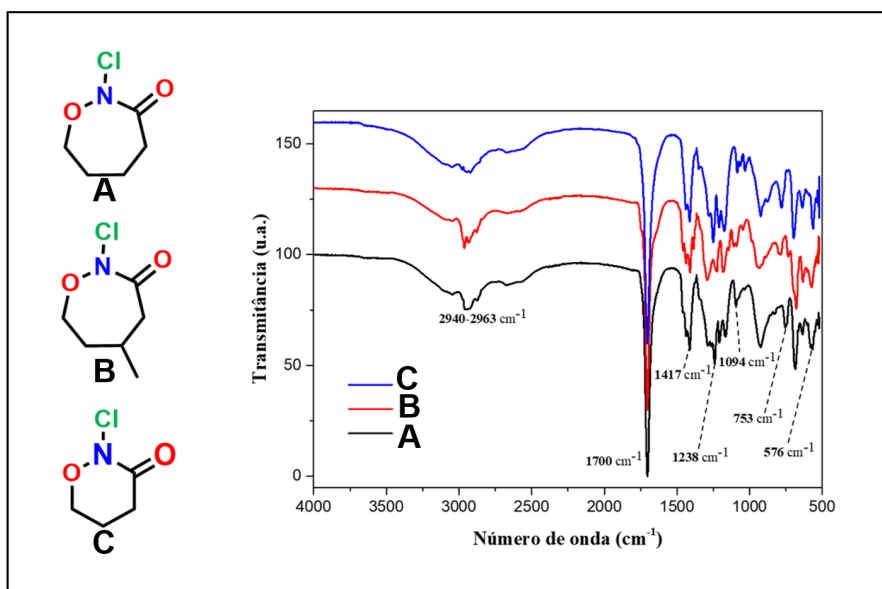


Figura 12

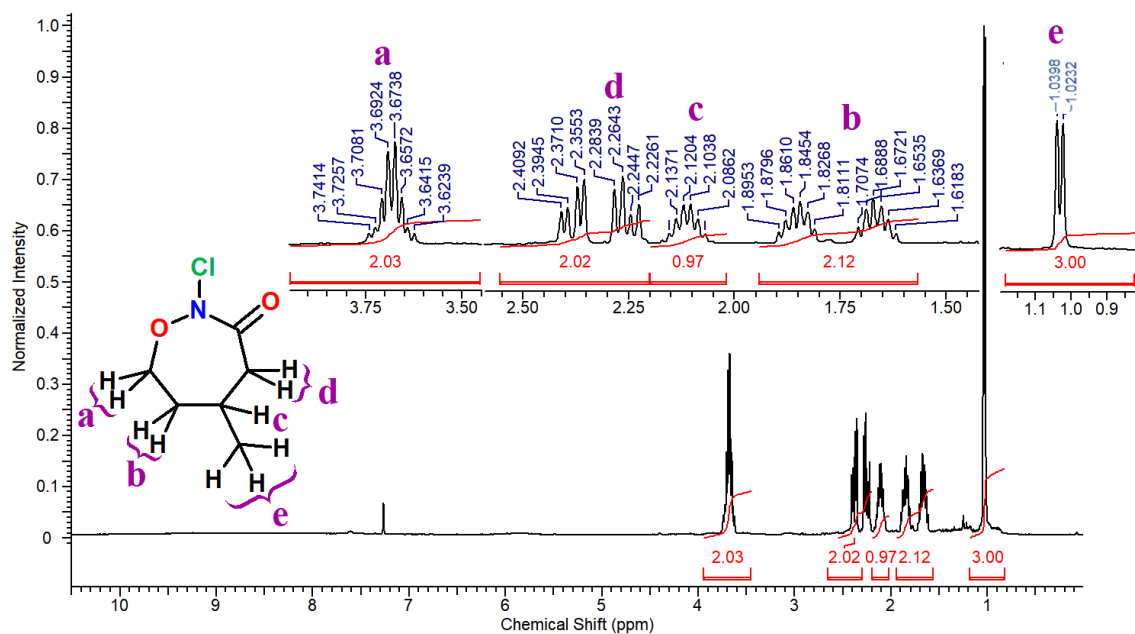


Figura 13

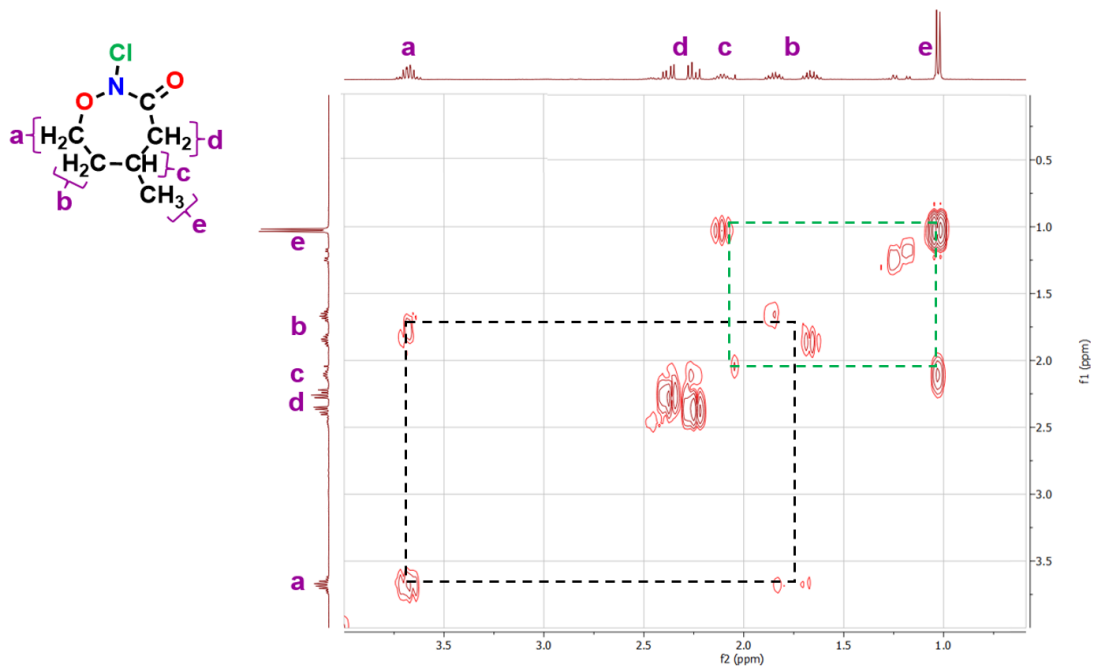


Figura 14

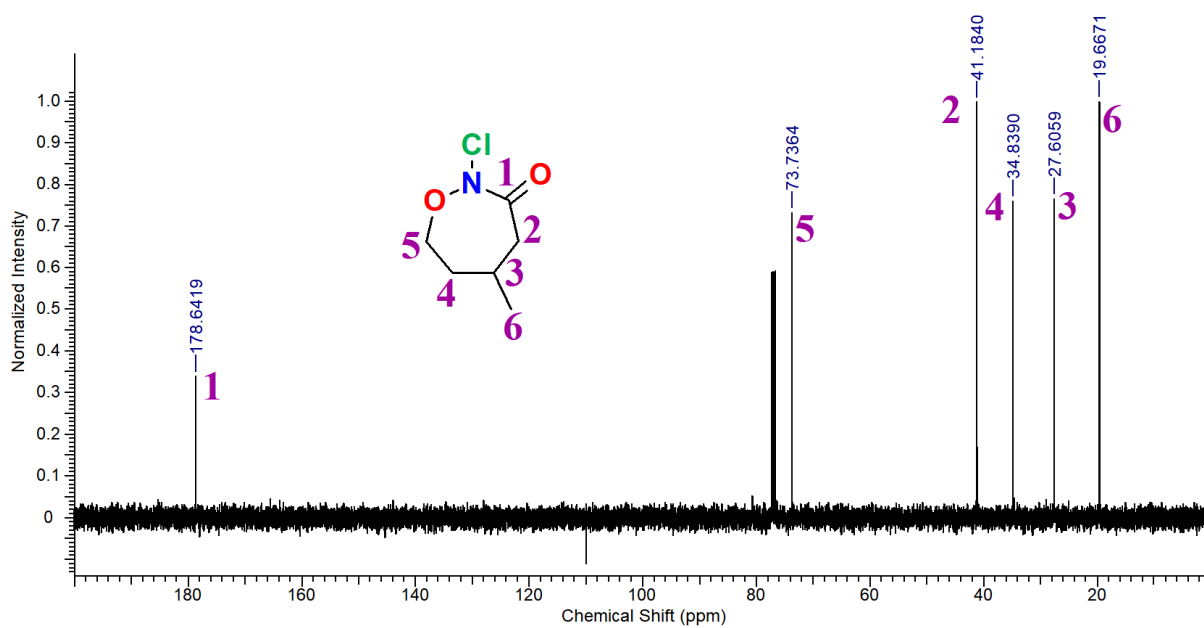


Figura 15

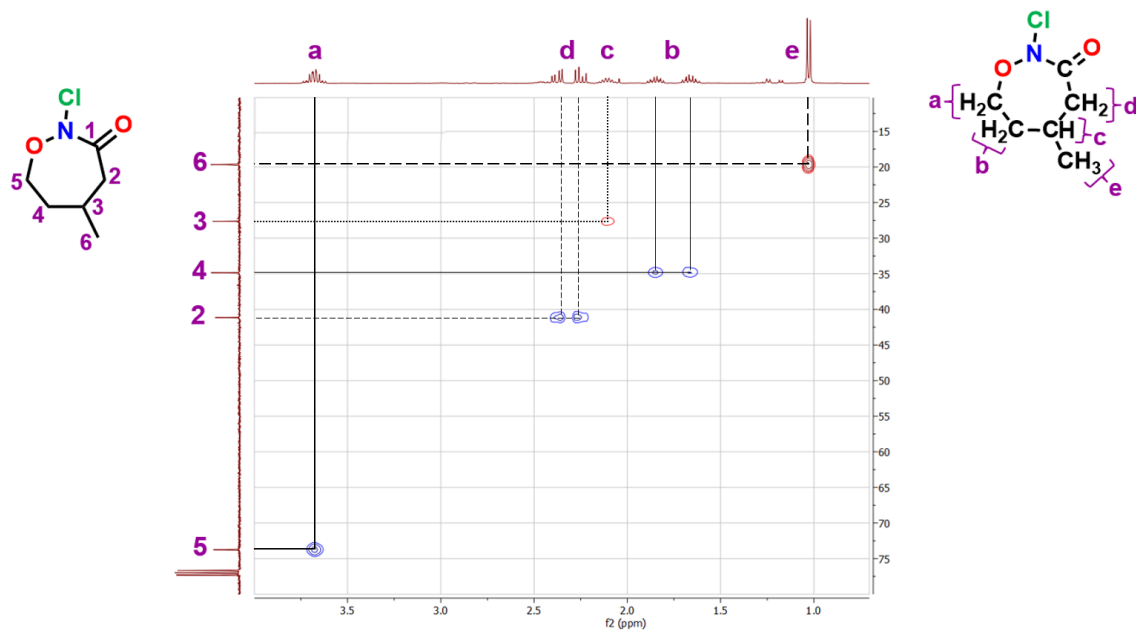


Figura 16

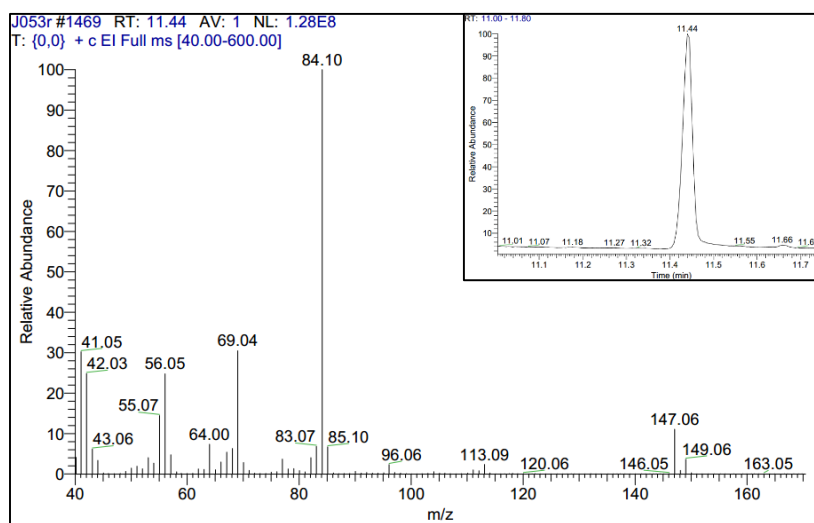


Figura 17

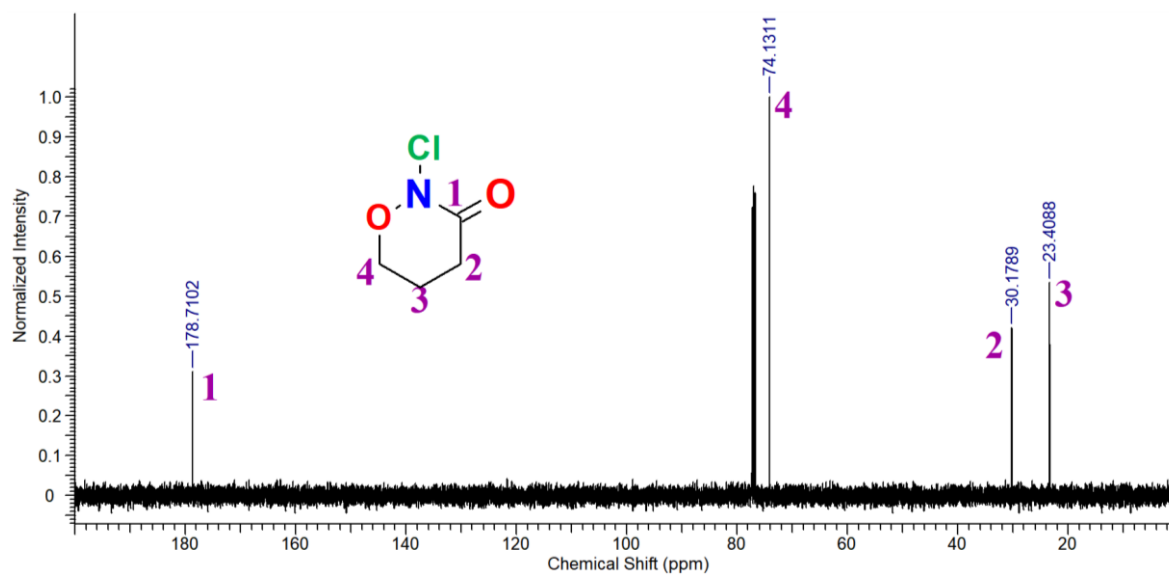


Figura 18

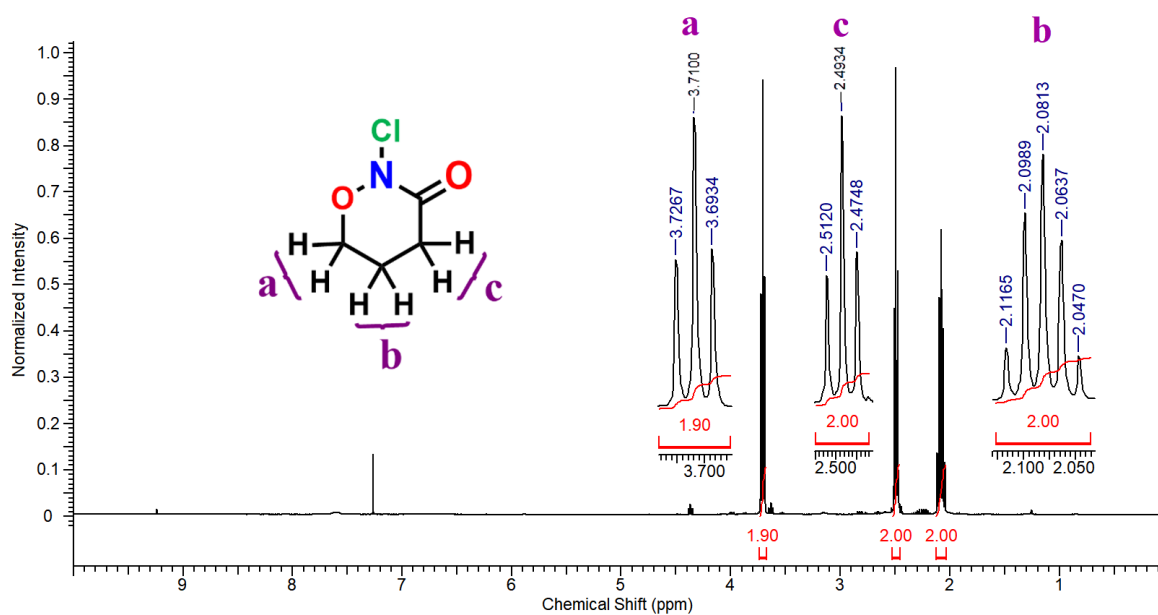


Figura 19

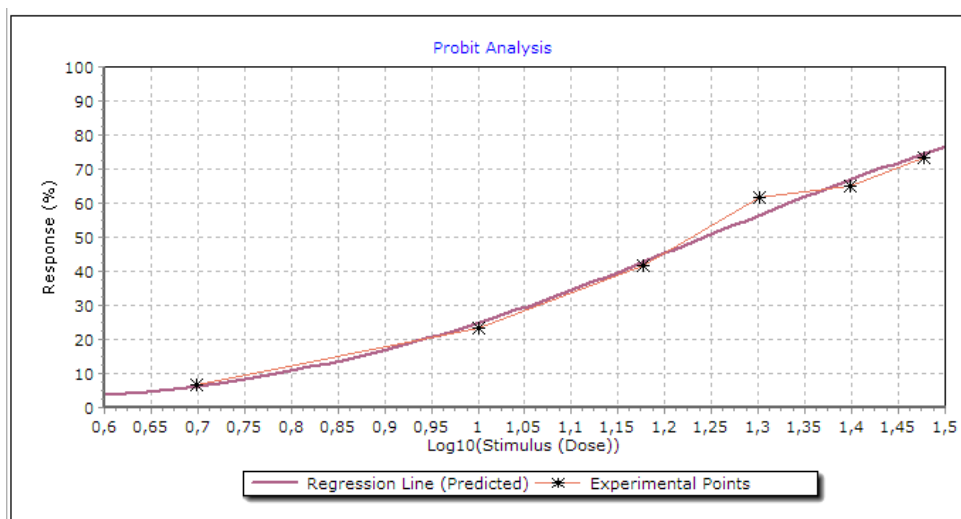


Figura 20

Composto	Faixa de concentração (ppm)	LC ₅₀ (ppm)	Intervalo de confiança (ppm)	Erro padrão
pirrolidina	----	>100	----	----
N-Cl-1,2-oxazinan-3-ona	5-30	17,49	15,54- 19,76	1,07

RESUMO**PROCESSO DE SÍNTESE E APLICAÇÃO DE N-Cℓ-hidroxamatos cíclicos
COMO LARVICIDAS PARA CONTROLE POPULACIONAL DO MOSQUITO
*Aedes aegypti***

A presente invenção refere-se ao processo de síntese de compostos inéditos de N-Cℓ-hidroxamatos cíclicos através de uma metodologia de baixo custo, em única etapa reacional, a partir da oxidação de aminas secundárias cíclicas em meio aquoso, utilizando o ácido tricloisocianúrico (TCCA) e análogos como agente oxidante, numa reação livre de metais, em condições brandas de temperatura e pressão, que necessita, para purificação do produto, apenas de filtração em coluna de alumina para alcançar rendimentos que variam de bons à excelentes (85% - 94%). Estes compostos apresentam elevado potencial de ação larvicida sobre as larvas do mosquito *Aedes aegypti* no 4º estágio de desenvolvimento larval (L₄), onde foi avaliada a porcentagem de larvas mortas após 24 horas e 48 horas, sendo possível assim determinar a concentração letal (LC₅₀), onde para o composto N-Cℓ-1,2-oxazinan-3-ona sintetizado foi obtido o LC₅₀ = 17,5 ppm.