

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
CAMPUS DE ENGENHARIA E CIÊNCIAS AGRÁRIAS (CECA)  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROTEÇÃO DE PLANTAS**

**EDIVÂNIA MATIAS DA SILVA**

**NAFTOQUINONAS E SEUS DERIVADOS SINTÉTICOS: POTENCIALIDADE  
PARA O MANEJO DO ÁCARO VERDE DA MANDIOCA *Mononychellus tanajoa*  
(Bondar, 1938) (ACARI: TETRANYCHIDAE)**

**Rio Largo - AL**

**2023**

EDIVÂNIA MATIAS DA SILVA

**NAFTOQUINONAS E SEUS DERIVADOS SINTÉTICOS: POTENCIALIDADE  
PARA O MANEJO DO ÁCARO VERDE DA MANDIOCA *Mononychellus tanajoa*  
(Bondar, 1938) (ACARI: TETRANYCHIDAE)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Proteção de Plantas, do *Campus* de Engenharia e Ciências Agrárias, da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Proteção de Plantas.

Orientador: Prof. Dr. Edmilson Santos Silva

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Silvia Helena Cardoso

**Rio Largo - AL**

**2023**

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca *Campus* de Engenharias e Ciências Agrárias**  
Bibliotecário Responsável: Erisson Rodrigues de Santana - CRB4 - 1512

S586n Silva, Edivânia Matias da.

Naftoquinonas e seus derivados sintéticos: potencialidade para o manejo do ácaro verde da mandioca *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (acari: Tetranychidae). / Edivânia Matias da Silva. – 2023.

80f.: il.

Orientador: Edmilson Santos Silva.  
Coorientador(a): Silvia Helena Cardoso.

Dissertação (Doutorado em Proteção de plantas) – Programa de Pós -Graduação em Proteção de plantas, *Campus* de Engenharias e Ciências Agrárias, Universidade Federal de Alagoas. Rio Largo, 2023.

Inclui bibliografia

1. *Manihot esculenta*. 2. Controle do ácaro verde. 3. Compostos naftoquinônicos.
4. Acaricidas. 5. Mandioca. I. Título.

CDU: 633: 632

## Folha de Aprovação

EDVÂNIA MATIAS DA SILVA

**NAFTOQUINONAS E SEUS DERIVADOS SINTÉTICOS: POTENCIALIDADE  
PARA O MANEJO DO ÁCARO VERDE DA MANDIOCA *Mononychellus Tanajoa*  
(Bondar, 1938) (ACARI: TETRANYCHIDAE)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Proteção de Plantas, do *Campus* de Engenharia e Ciências Agrárias, da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Proteção de Plantas.

Orientador: Prof. Dr. Edmilson Santos Silva

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sílvia Helena Cardoso

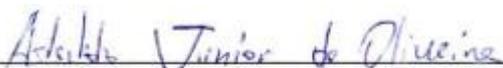
Aprovado em: 16/02/2023

### Banca Examinadora

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Edmilson Santos Silva  
Presidente Titular

  
\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Roseane Cristina Predes Trindade  
Membro Titular

  
\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mércia Elias Duarte  
Membro Titular

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Adeildo Júnior de Oliveira  
Membro Titular

Dedico aos meus pais, João Ponciano da Silva (*in memoriam*), que infelizmente não pode estar presente neste momento tão importante da minha vida e Luzinete Matias da Silva pelo apoio, dedicação, amor e compreensão. Também dedico à Madson Luiz Torres Santos, meu esposo querido e grande companheiro”!

**Dedico**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por sempre me dar forças para enfrentar os obstáculos encontrados pelo caminho.

A minha família, que é a base da minha vida, principalmente a minha mãe, Luzinete Matias da Silva, pelo amor incondicional, pelas orações e apoio em cada escolha da minha vida.

Ao meu esposo Madson Luiz Torres pela atenção, dedicação, disposição em ajudar e companheirismo, além do amor, incentivo e apoio em todas as minhas escolhas.

A minha outra família, em especial, minha sogra e sogro Josefa Torres e Luiz Ferreira, pelo apoio e motivação, e principalmente por cuidarem dos meus filhos nos momentos que não pude estar presente.

Ao meu orientador Prof. Dr. Edmilson Santos Silva pelos ensinamentos, pela paciência, compreensão, incentivo e por acreditar que esse sonho poderia ser realizado. Meus sinceros agradecimentos.

A minha coorientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Silvia Helena Cardoso, pela orientação, apoio e conhecimento que me foi passado.

A todos do laboratório de Entomologia/Acarologia da Universidade Federal de Alagoas - UFAL, principalmente Bárbara e Joana pela parceria nos trabalhos e auxílio na execução dos experimentos.

Ao técnico do Laboratório de Análises do Solo, Sivaldo Paulino pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário.

Ao pessoal do Laboratório de Química Ambiental pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário e disponibilização de equipamentos, principalmente a Amanda.

Aos docentes do PPGPP por todos os ensinamentos transmitidos ao longo dessa jornada.

A turma de doutorado 2019 pela oportunidade de convivência e motivação.

A Universidade Federal de Alagoas, principalmente ao Centro de Ciências Agrárias, por ter me proporcionado a oportunidade de realizar o doutorado.

A CAPES, pela concessão de bolsa de estudos.

Aos membros da banca.

E a todos que de alguma forma contribuíram para conclusão deste trabalho.

## RESUMO GERAL

O ácaro verde, *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae), uma das principais pragas da cultura da mandioca no Brasil e no mundo, é de difícil controle, pela ausência de acaricidas registrados. A utilização de novas substâncias bioativas é uma alternativa bastante promissora para o seu controle, tendo os compostos naftoquinônicos naturais e sintéticos se destacado por possuírem atividades biológicas variadas, dentre elas acaricidas. Portanto, o presente trabalho teve como objetivo, verificar os efeitos letais e subletais referentes ao efeito repelente, taxa instantânea de crescimento populacional e efeito residual de compostos naftoquinônicos e derivado sintético sobre o ácaro verde, *M. tanajoa* na cultura da mandioca. As concentrações letais dos compostos a *M. tanajoa* foram estimadas pela análise de Probit. Os efeitos subletais foram avaliados pelo efeito repelente, taxa instantânea de crescimento populacional (ri) e efeito residual. Entre as naftoquinonas, o derivado C7, foi o mais tóxico para fêmeas de *M. tanajoa*, seguido por C6, e pelo C4, com os valores CL<sub>50</sub> (IC 95%) de 3,08; 5,29 e 6,33 µL/mL e CL<sub>90</sub> (IC 95%) 16,21; 24,53 e 34,31 µL/mL, respectivamente. Foi observada a seguinte ordem de atividade acaricida contra o ácaro verde, *M. tanajoa* C7 > C6 > C4 > C2 > C3 > C1 > C8 > C9 > C5 tanto para CL<sub>50</sub> quanto CL<sub>90</sub>. A viabilidade dos ovos de *M. tanajoa* foi afetada, após a aplicação das Naftoquinonas (C1-C9). Com base nos valores da CL<sub>50</sub> e CL<sub>90</sub> C7, foi o mais tóxico, seguido por C4 e por C8. Para estes compostos foi observada uma redução na viabilidade dos ovos, bem como enfatizando as menores quantidade do produto para causar 50 e 90% de mortalidade na população com valores da CL<sub>50</sub> estimadas de 5,77, 6,15, 6,62 e 8,16 µg/mL, e CL<sub>90</sub> com valores de 23,77; 18,41; 20,38 e 31,55 µg/mL, respectivamente. Portanto, foi observada a seguinte ordem de atividade acaricida em ovos do ácaro verde C7 > C6 > C4 > C8 > C9 > C5 > C1 > C2 > C3. Os compostos C7, C6 e C4 foram mais eficientes quanto a toxicidade de ovos e adulto de *M. tanajoa*. A inclusão do grupo N-acilidrazida (C8) ou do grupo N-acilidrazona (C9) contribuiu para o aumento da inviabilidade de ovos em relação ao efeito nocivo na fase adulta de *M. tanajoa*. Nas relações estrutura-atividade foi observado que a presença de substituintes do tipo sulfonamida ligados a posição 2 do núcleo quinônico (C6 e C7) permitiu um aumento da atividade letal em 5,5 e 3,2 vezes, respectivamente por comparação a própria 1,4-naftoquinona C1. Por outro lado, a inclusão do átomo de bromo na posição 2 da 1,4-naftoquinona foi capaz de aumentar essa atividade em 2,7 vezes em comparação ao C1. O efeito repelente observado foi para: naftoquinonas naturais, lausona (C2) e lapachol (C3) somente a partir da CL<sub>90</sub> e CL<sub>95</sub> respectivamente e para os compostos C8 e C9 sintetizados a partir dos compostos naturais, foi pela CL<sub>25</sub>. Para as demais naftoquinonas sintéticas o C1, C4, C5, C6 e C7 foi observado efeito repelente a *M. tanajoa* quando utilizou-se as concentrações referentes às CL<sub>75</sub>, CL<sub>90</sub> e CL<sub>95</sub>. A taxa instantânea populacional da praga decresceu com o aumento das doses para todas as naftoquinonas. Os compostos C5 nas CL<sub>90</sub> e C7 na CL<sub>95</sub> foram capazes de estabilizar a população de *M. tanajoa* (ri= 0). Nenhum dos compostos naturais C2 (lausona) e C3 (lapachol) testados fez com que a taxa instantânea de crescimento populacional fosse negativa, porém, houve uma diminuição na população dos ácaros, com o aumento das concentrações utilizadas. No entanto, os compostos C8 e C9 obtidos a partir da lausona e lapachol, respectivamente, conseguiram reduzir de forma negativa, a população de *M. tanajoa*. No efeito residual, observou-se que apenas o C3 ([2-Hidroxi-3-(3-metil-2-butenil) -1,4-naftoquinona – Lapachol) teve moderada persistência residual (mortalidade ≥ 33% até 16 dias após a aplicação dos produtos) e os compostos naftoquinônicos C1, C2, C4, C5, C6, C7, C8 e C9 possibilitaram leve persistência na população dos ácaros testados (mortalidade ≥ 27% até 8 dias após a aplicação dos compostos). Concluiu-se que os compostos naftoquinônicos foram tóxicos contra adultos e ovos de *M. tanajoa*, tem efeito repelente, afetam a taxa instantânea de crescimento populacional, diminuindo a população da espécie, contém efeito residual eficiente sobre o ácaro *M. tanajoa* e as propriedades ADME *in silico* dos compostos proporcionam potencial para se desenvolverem bons candidatos a acaricidas.

**Palavras-chave:** *Manihot esculenta*; controle do ácaro verde; compostos naftoquinônicos; acaricidas.

## ABSTRACT

The green mite, *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae), one of the main pests of cassava in Brazil and in the world, is difficult to control due to the absence of registered acaricides. The use of new bioactive substances is a very promising alternative for its control, with natural and synthetic naphthoquinone compounds standing out for having varied biological activities, including acaricides. Therefore, the present study aimed to verify the lethal and sublethal effects related to the repellent effect, the instantaneous rate of population growth and the residual effect of naphthoquinone compounds and synthetic derivatives on the green mite, *M. tanajoa*, in the cassava crop. The lethal concentrations of the compounds to *M. tanajoa* were estimated by Probit analysis. Sublethal effects were evaluated by repellent effect, instantaneous population growth rate ( $r_i$ ) and residual effect. Among the naphthoquinones, the C7 derivative was the most toxic to *M. tanajoa* females, followed by C6, and by C4, with  $LC_{50}$  values (95% CI) of 3.08; 5.29 and 6.33  $\mu\text{L}/\text{mL}$  and  $LC_{90}$  (95% CI) 16.21; 24.53 and 34.31  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , respectively. The following order of acaricidal activity against the green mite was observed, *M. tanajoa* C7 > C6 > C4 > C2 > C3 > C1 > C8 > C9 > C5 for both  $CL_{50}$  and  $CL_{90}$ . The viability of *M. tanajoa* eggs was affected after the application of Naphthoquinones (C1-C9). Based on the  $LC_{50}$  and  $LC_{90}$  values, C7 was the most toxic, followed by C4 and C8. For these compounds, interference was observed in the viability of the eggs, as well as which were the smallest amounts of the product to cause 50 and 90% mortality in the population with estimated  $LC_{50}$  values of 5.77, 6.15, 6.62 and 8.16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and  $LC_{90}$  with values of 23.77; 18.41; 20.38 and 31.55  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively. Therefore, the following order of acaricidal activity was observed in eggs of the green mite, *M. tanajoa* C7 > C6 > C4 > C8 > C9 > C5 > C1 > C2 > C3. Compounds C7, C6 and C4 were more efficient in terms of toxicity to eggs and adults of *M. tanajoa*. The inclusion of the N-acylhydrazide group (C8) or the N-acylhydrazone group (C9) contributed to the increase in the unviability of eggs in relation to the harmful effect in the adult phase of *M. tanajoa*. In the structure-activity relationships, it was observed that the presence of sulfonamide-type substituents linked to position 2 of the quinone nucleus (C6 and C7) allowed an increase in lethal activity by 5.5 and 3.2 times, respectively, when compared to itself 1, 4-naphthoquinone C1. On the other hand, the inclusion of a bromine atom at position 2 of 1,4-naphthoquinone was able to increase this activity by 2.7 times compared to C1. The repellent effect observed was for: natural naphthoquinones, lawsone (C2) and lapachol (C3) only from  $LC_{90}$  and  $LC_{95}$  respectively and for compounds C8 and C9 synthesized from natural compounds, it was for  $LC_{25}$ . synthetic naphthoquinones or C1, C4, C5, C6 and C7, a repellent effect on *M. tanajoa* was observed when the contractions referring to  $CL_{75}$ ,  $CL_{90}$  and  $CL_{95}$  were used. The instantaneous population rate of the pest decreased with increasing doses for all species. naphthoquinones. Compounds C5 in  $LC_{90}$  and  $LC_{95}$  and C7 in  $LC_{95}$  were able to stabilize the population of *M. tanajoa* ( $r_i = 0$ ). None of the natural compounds C2 (lawsone) and C3 (lapachol) tested caused the instantaneous rate of population growth to be negative, however, there was a decrease in the population of the mites, with the increase of the used concentrations. However, compounds C8 and C9 obtained from lawsone and lapachol, respectively, were able to negatively reduce the population of *M. tanajoa*. In the residual effect, it was observed that only C3 ([2-Hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,4-naphthoquinone – Lapachol) had moderate residual persistence (mortality  $\geq 33\%$  up to 16 days after the application of the products) and the naphthoquinone compounds C1, C2, C4, C5, C6, C7, C8 and C9 allowed slight persistence in the tested mite population (mortality  $\geq 27\%$  up to 8 days after the application of the compounds). It is concluded that the naphthoquinone compounds were toxic against adults and eggs of *M. tanajoa*, have a repellent effect, affect the instantaneous rate of population growth, decrease the population of the species, contain an efficient residual effect on the mite *M. tanajoa* and ADME properties in silico of the compounds provide the potential to develop good acaricide candidates.

**Keywords:** *Manihot esculenta*; green mite control; naphthoquinone compounds; acaricides.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estágios de desenvolvimento do ácaro <i>Mononychellus tanajoa</i> (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae) .....	20
<b>Figura 2</b> - Distribuição global de <i>Mononychellus tanajoa</i> (Bondar 1938) em culturas de mandioca.....	22
<b>Figura 3</b> - Quinonas. a) Benzoquinonas; b) Naftoquinonas; c) Antraquinonas.....	25
<b>Figura 4</b> - Estrutura do lapachol (A) e sua fonte natural (B).....	26
<b>Figura 5</b> - Estrutura química da lausona (A) e sua fonte natural (B).....	27
<b>Figura 6</b> -Estruturas dos compostos naftoquinônicos para efeitos subletais.....	41
<b>Figura 7</b> - Numeração dos átomos de carbono e hidrogênios associados à estrutura da 1,4-naftoquinona.....	41
<b>Figura 8:</b> Estruturas dos compostos naftoquinônicos para efeitos subletais.....	58
<b>Figura 9</b> - Numeração dos átomos de carbono e hidrogênios associados à estrutura da 1,4-naftoquinona.....	58
<b>Figura 10</b> - Taxa instantânea de crescimento populacional ( $r_i$ ) de <i>M. tanajoa</i> expostos a concentrações das naftoquinonas.....	63
<b>Figura 11</b> - Teste de escolha para fêmeas de <i>Mononychellus tanajoa</i> (n = 150) submetidos a discos de folha não tratados (controle) versus discos de folha tratados com CLs dos compostos C1 (1,4 Naftoquinona), C2 (Lausona) e C3 (Lapachol), C4 (2-bromo-1,4-naftoquinona) C5 (2, 3-Dicloro-1,4-naftoquinona), C6 ((4-Piridin-3-II) (Metilsulfonil) Fenilamino) Naftaleno 1,4-Diona e C7 2-(4-((5-Metiloxazol-3-II) Metilsulfonil) Fenilamino) Naftaleno-1,4-Diona), C8 (2-N-Isonicotinil-hidrazida-1,4-naftoquinona) e C9 (N-Isonicotinoil-Hidrazona- [2-Hidroxi-3-(3-Metil-2-Butenil)] - 1,4-Naftatoquinona) depois de 24 h. Significância (P) através do teste $\chi^2$ com 5% de probabilidade.....	66
<b>Figura 12</b> - Efeito residual das naftoquinonas sobre <i>Mononychellus tanajoa</i> em diferentes tempos residuais em casa de vegetação.....	70

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Toxicidade (CL <sub>50</sub> e CL <sub>90</sub> µg/mL) de Naftoquinonas sobre fêmeas do ácaro <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	45
<b>Tabela 2</b> - Toxicidade (CL <sub>50</sub> e CL <sub>90</sub> µg/mL) de Naftoquinonas sobre ovos do ácaro <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	47
<b>Tabela 3</b> - Propriedades ADME <i>in silico</i> dos compostos C1 a C9.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CECA - Centro de Ciências Agrárias

CLs - Concentrações letais

CIAT - Centro Internacional de Agricultura Tropical

CV - Coeficiente de variação

DAP - Dias após a pulverização

DMSO – dimetilsulfóxido

DNA –Ácido desoxirribonucleico

DP - Desvio padrão

EP - Erro padrão

GL - Grau de liberdade

HCN - compostos glicosídeos cianogênicos

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IOBC/WPRS - *International Organization for Biological Control of Noxious Animals and Plants/ West Palearctic Regional Section*

IR - Índice de repelência

LaSOM - Laboratório de Síntese Orgânica e Medicinal

MAPA- Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MIP – Manejo integrado de pragas

SNP – Single Nucleotide Polymorphisms

SSR - Simple-Sequence Repeats

UFAL - Universidade Federal de Alagoas UR - Umidade relativa

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO GERAL.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Aspectos gerais da cultura da mandioca.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Origem e Importância da mandioca.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Pragas na cultura da mandioca.....</b>	<b>19</b>
<b>2.4</b>	<b>Aspectos gerais de <i>Mononychellus tanajoa</i> (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae).....</b>	<b>20</b>
2.4.1	Origem e disseminação.....	22
<b>2.5</b>	<b>Injúrias e danos causados pelo <i>M. tanajoa</i>.....</b>	<b>23</b>
<b>2.6</b>	<b>Táticas de controle do ácaro verde, <i>M. tanajoa</i>.....</b>	<b>24</b>
<b>2.7</b>	<b>Táticas de controle com produto alternativo .....</b>	<b>26</b>
2.7.1	Quinonas.....	26
2.7.2	Naftoquinonas.....	27
<b>2.8</b>	<b>Estudo das propriedades ADME <i>in silico</i> dos compostos naftoquinônicos.....</b>	<b>29</b>
<b>2.9</b>	<b>Síntese orgânica na preparação de substâncias bioativas.....</b>	<b>30</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>NAFTOQUINONAS COM AÇÃO ACARICIDA: SELEÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E EFEITO LETAL SOBRE <i>Mononychellus tanajoa</i> (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae) .....</b>	<b>38</b>
	<b>RESUMO.....</b>	<b>38</b>
	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>39</b>
<b>3.1</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>40</b>
<b>3.2</b>	<b>Material e Métodos.....</b>	<b>41</b>
3.2.1	Obtenção e criação do ácaro <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	41
3.2.2	Compostos naftoquinônicos.....	42
3.2.3	Efeito letal dos compostos naftoquinônicos a <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	43
3.2.4	Efeito letal de naftoquinonas sobre os ovos de <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	44
3.2.5	Propriedades ADME <i>in situ</i> dos compostos naftoquinônicos.....	44
<b>3.3</b>	<b>Resultados e Discussão.....</b>	<b>45</b>
3.3.1	Toxicidade letal das naftoquinonas a <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	46
3.3.2	Toxicidade de naftoquinonas para Ovos de <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	47
3.3.3	Propriedades ADM <i>in situ</i> dos compostos naftoquinônicos.....	49

<b>3.4</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>NAFTOQUINONAS E DERIVADOS SINTÉTICOS: EFEITOS LETAIS, SUBLETAIS E RESIDUAL SOBRE <i>Mononychellus tanajoa</i> (Bondar, 1938) (ACARI: TETRANYCHIDAE) .....</b>	<b>55</b>
	<b>RESUMO.....</b>	<b>55</b>
	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>56</b>
<b>4.1</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>57</b>
<b>4.2</b>	<b>Material e Métodos.....</b>	<b>58</b>
4.2.1	Obtenção e criação do ácaro <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	58
4.2.2	Compostos naftoquinônicos.....	58
4.2.3	Concentrações letais dos compostos naftoquinônicos para <i>M. tanajoa</i> .....	60
4.2.4	Taxa instantânea de crescimento populacional ( $r_i$ ) de <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	61
4.2.5	Efeito repelente dos compostos naftoquinônicos a <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	61
4.2.6	Efeito residual dos compostos naftoquinônicos a <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	62
<b>4.3</b>	<b>Resultados e Discussão.....</b>	<b>63</b>
4.3.1	Taxa instantânea de crescimento populacional ( $r_i$ ) de <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	63
4.3.2	Efeito repelente dos compostos naftoquinônicos a <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	66
4.3.3	Efeito residual dos compostos naftoquinônicos sobre <i>Mononychellus tanajoa</i> .....	69
<b>4.4</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>72</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>
	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>77</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>79</b>

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

A mandioca, *Manihot esculenta* Crantz, planta nativa do Brasil, é cultivada em todas as unidades federativas (SILVA; KASSAB; GAONA, 2012). De acordo com dados do IBGE (2023), a produção nacional desta cultura está estimada em 18.098.115 milhões de toneladas, correspondendo em 2.342.619 hectares de área plantada.

A presença de diferentes pragas na cultura da mandioca é considerada um importante problema enfrentado pelos agricultores sejam eles pequenos, médios ou grandes produtores. Entre as espécies de ácaros e insetos pragas de grande importância econômica, pode-se destacar a espécie *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae) uma das pragas mais severas que atacam a cultura da mandioca (NASSAR, 2006).

O ácaro verde, *M. tanajoa* ataca o cultivo durante a estação seca do ano, sendo encontrados em grande número na face inferior das folhas, causando pontuações e manchas cloróticas, morte das gemas, deformações e queda das folhas, como consequência ocorre redução da área foliar e taxa fotossintética, ocasionando prejuízos à produção (MORAES; FLECHTMANN, 2008).

O controle biológico, seleção de cultivares resistentes e práticas culturais vêm sendo utilizadas para a regulação da população de *M. tanajoa*, uma vez que não existem acaricidas registrados para esta praga na cultura da mandioca, isso tem feito com que os produtores utilizem indiscriminadamente, agrotóxicos registrados para outras culturas, propiciando riscos à saúde humana e ao meio ambiente. Assim, existe a necessidade de desenvolver alternativas ao controle da praga na cultura (VEIGA, 1985).

Diante do exposto, fitoquímicos têm sido objeto de pesquisas em um esforço para desenvolver alternativas aos inseticidas convencionais, causando efeitos mínimos sobre o meio ambiente e os organismos não-alvo. Muitos desses fitoquímicos são pensados para fornecer defesa natural contra artrópodes nas plantas (KRINSKI; MASSAROLI; MACHADO, 2014).

Sendo considerados supostamente defensivos, os fitoquímicos incluem terpenóides, flavonoides, quinonas e alcalóides. Entre essas classes, muitas quinonas particularmente derivados de naftaquinona, foram isoladas de espécies de plantas (LEE et al., 2010). As naftoquinonas, tanto naturais quanto sintéticas, têm se destacado por possuir atividades biológicas variadas, incluindo propriedades inseticida (SIMMONDS et al., 2002; KHAMBAY et al., 2003; GANAPATY et al., 2004), antifúngica, antibacteriana (PARK et al., 2005), antiviral e antitumoral (WEISSENBERG et al., 1997). Em particular, certas estruturas de 1,4-

naftoquinonas estão associadas a atividades acaricidas (AKHTAR et al., 2012), antifúngicas e inseticidas (NORRIS, 1986).

Até o momento não existem estudos de atividades biológicas das 1,4 naftoquinonas para *M. tanajoa*. Diante de todo esse cenário que alia a urgência de novas táticas para o controle de *M. tanajoa* e a busca por novos produtos, é importante realizar estudos com novos compostos naftoquinônicos derivados da 1,4 naftoquinona para elucidar se há toxicidade dos compostos.

Portanto, o objetivo do presente trabalho foi verificar os efeitos letais e subletais referentes ao efeito repelente, taxa instantânea de crescimento populacional e efeito residual de compostos naftoquinônicos naturais e sintéticos sobre o ácaro verde, *M. tanajoa* na cultura da mandioca.

## 1 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Aspectos gerais da cultura da mandioca

A mandioca é uma Angiosperma, Dicotiledônea, Euphorbiaceae, composta por cerca de 7200 espécies, com características peculiares em produzir glucosídeos cianogênicos e látex (GABRIEL et al., 2014). Dentre essas espécies, a *Manihot esculenta* Crantz é conhecida como planta heliófila, perene e arbustiva, com crescimento vertical e folhas palmadas contendo de cinco a sete lóbulos, é disseminada vegetativamente através de fracionamentos do caule, denominados de manivas (FUKUDA; OTSUB, 2003; CARVALHO, 2006).

O cultivo da mandioca ocorre em todas as regiões do Brasil, alcançando uma produção de 18.098.115 milhões de toneladas no ano de 2023, onde o valor da produção foi de 12.702.124,00 milhões de reais, sendo as Regiões Norte e Nordeste as que apresentaram maior crescimento produtivo, em cerca de 6.858.315; 35% e 4.993.450; 25% respectivamente (IBGE, 2023).

No estado de Alagoas a mandioca apresenta um grande desenvolvimento obtendo a décima primeira colocação na produção com 508.652 toneladas em relação a outros estados do Brasil e a segunda colocação em produtividade com 13,36 t ha<sup>-1</sup> superando os estados de maior produção dessa raiz no Nordeste brasileiro, com destaque para os municípios de Arapiraca, São Sebastião, Teotônio Vilela e Girau do Ponciano (IBGE, 2023).

No entanto, é importante salientar que alguns fatores limitam a produção da mandioca, como a baixa fertilidade dos solos; uso de manivas com qualidade ineficientes e variedades pouco produtivas e/ou mal adaptadas às regiões de cultivo; a elevada sensibilidade na competição com ervas daninha; bem como o ataque de pragas e doenças e a ocorrência generalizada de deterioração fisiológica pós-colheita (CARDOSO et al., 2013; VENTURINI et al., 2016). Contudo, a mandioca é importante para o país, por ser uma das culturas de maior relevância para a agricultura de subsistência e segurança alimentar de milhões de pessoas no mundo (KUNKEAW et al., 2011).

O ciclo de desenvolvimento da mandioca é composto por cinco fases fisiológicas. A fase 1 tem duração de 5 a 15 dias após o plantio (DAP) e inicia-se com o surgimento das primeiras raízes até emergir a primeira folha, que caracteriza a brotação. Na segunda fase ocorre o início do desenvolvimento radicular e foliar, entre 15 e 90 DAP. Nessa fase, inicia-se o armazenamento de carboidratos nas raízes da planta. Na terceira fase ocorre um maior crescimento do caule e folhas, formando um dossel uniforme, estendendo-se dos 90 aos 180

DAP. As fases 4 e 5 ocorrem dos 180 aos 360 DAP, e são caracterizadas, principalmente, pelo alto armazenamento de carboidrato nas raízes, lignificação do caule e senescência acentuada de folhas (TERNES, 2002).

As folhas são do tipo simples e decíduas, inseridas no caule em disposição alternospiralada, sua coloração varia entre verde, amarelo e roxo. São constituídas de pecíolo e limbo. O pecíolo apresenta comprimento e coloração variáveis. O limbo é partido, originando lóbulos em número de três a onze, com forma, largura, bordos, cor e comprimento variáveis (CONCEIÇÃO, 1987).

Em relação ao caule é subarbutivo ereto, podendo ser indiviso no ciclo vegetativo e ramificado no ciclo reprodutivo. Quando adulto, é lenhoso, quebradiço, apresenta nós salientes e ramificações. Sua coloração é variada, indo do castanho ao prateado. Quando ferido, libera um látex branco e leitoso que, em contato com o ar, coagula, tornando-se pardacento (CONCEIÇÃO, 1987).

O sistema radicular apresenta raízes tuberosas, ricas em fécula, com tamanho e formato variados, podendo ser: cilíndricas, cônicas e globosas. Seu número, também, é variável, podendo ocorrer de 5 a 20, porém, em média ocorre de 5 a 12, dependendo da cultivar. Independente da forma pode ocorrer raízes tortuosas, com estrangulamentos e, ainda, providas de ramificação lateral, características indesejáveis para a indústria (CONCEIÇÃO, 1987).

A temperatura ideal para seu desenvolvimento encontra-se na faixa de 25 a 35°C, com exigência de precipitação pluviométrica anual entre 600 e 1500 mm, no entanto pode ser cultivada em regiões semiáridas, com 500 a 700 mm/ano (FUKUDA, 2006). Segundo El-Sharkawy (2004), seu potencial produtivo se manifesta em condições anuais maior que 600 mm e sob alta radiação solar.

Ocorre redução acentuada do crescimento da parte aérea quando há condições de déficit hídrico, sendo o crescimento de folhas e hastes mais prejudicado comparado ao crescimento de raízes. A redução na área foliar auxilia na conservação da água e após o estresse, a mandioca tende a aumentar a formação de novas folhas com maiores taxas fotossintéticas (TAFUR; ELSHARKWAY; CADAVID, 1997) com menos matéria seca alocada às hastes (EL-SHARKAWY, 2012).

No Brasil, o modelo de cultivo é baseado predominantemente na agricultura familiar, responsável pelo abastecimento do mercado interno com diversos alimentos e matérias-primas (FUKUDA, 2006). Vale salientar que mesmo verificando-se cultivos de larga escala e diversificação do produto para fins industriais, a realidade ainda é a produção para consumo

imediatamente in natura, que garante o sustento básico das populações de regiões socialmente marginalizadas.

## 2.2 Origem e Importância da mandioca

A Mandioca é um arbusto que teria suas origens mais remotas no oeste do Brasil (sudoeste da Amazônia) e que, antes da chegada dos europeus na América, já era difundida como uma cultura alimentar, para a Mesoamérica (Guatemala, México), e depois para várias partes do mundo pelos portugueses (ALLEN, 2002).

A origem da mandioca sempre foi muito controversa. Olsen; Schaal (1999) e Olsen (2004) realizaram estudos visando esclarecer a origem desta espécie com uso de marcadores moleculares, onde avaliaram características morfológicas, geográficas e filogenéticas e constataram que com base nos marcadores Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) e Simple-Sequence Repeats (SSR), a mandioca foi domesticada a partir de uma subespécie, a *Manihot esculenta* ssp. *flabellifolia*, possivelmente originária do sudoeste da bacia Amazônica e ancestral da espécie cultivada (ALLEN, 2002; OLSEN, 2004).

A mandioca representa uma importante opção na segurança alimentar para pequenos produtores, é uma cultura bastante produtiva, uma vez que este tipo de arbusto é resistente a seca possui fácil adaptação as adversidades de clima e solo e técnicas de colheitas, sendo possível a colheita a qualquer tempo de 8 a 24 meses após o plantio. As raízes constituem importante reserva de segurança contra inesperados períodos de escassez de alimentos; por esta mesma razão, a colheita pode ser adiada até que mercado, processamento ou outras condições sejam favoráveis (BELLOTTI; SMITH; LAPOINTE, 1999).

Estima-se que mais de 500 milhões de pessoas na África, Ásia e América, dependam do seu cultivo, desempenhando, portanto, um importante papel socioeconômico, principalmente em regiões consideradas em desenvolvimento (BELLOTTI; CAMPOS; HYMAN, 2012).

As raízes podem ser classificadas como mansas ou bravas, de acordo com a quantidade de compostos glicosídeos cianogênicos (HCN) presentes em sua composição, sendo este, responsável pela toxicidade das raízes, que é um fator limitante para o consumo humano (PENTEADO; FLORES, 2001). A maioria das variedades bravas é direcionada para o processamento de amido ou farinha, enquanto as mansas, para o consumo humano na forma in natura. (VASCONCELOS et al., 2017).

As farinhas torradas são consumidas diretamente na mesa, as farinhas de raspa têm fins diversificados, como farinha alimentícia panificável destinando-se, também, para massas (biscoitos, macarrões e similares) em misturas com farinha de trigo. Na alimentação animal pode ser usada a folhagem e a raiz fresca, feno da parte aérea, raspa integral ou farinha integral, raspa residual, farelo de farinha de mesa, farinha de varredura, silagem de mandioca (PENTEADO; FLORES, 2001)

Além disso, a raiz da mandioca é o terceiro alimento energético mais importante nos trópicos, após o arroz e o milho (NASSAR, 2006). Segundo Benesi (2005), quando são registrados casos de fome acentuado em regiões onde a cultura predominante é o milho, a situação da fome é muito menor onde a mandioca é cultivada como principal cultura básica para alimentação. Contudo ocorrem ao cultivo ataque de pragas e doenças, que comprometem o desenvolvimento das plantas e a produção agrícola.

### 2.3 Pragas na cultura da mandioca

A mandioca, é uma cultura de ciclo longo em média de 10 a 24 meses, está submetida a inúmeros ataques de ácaros e insetos, alguns classificados como pragas de maior importância, podendo causar danos severos à cultura reduzindo a produção significativamente quando suas populações são altas e/ou sob condições ambientais desfavoráveis (SILVA; KASSAB; GAONA, 2012).

Alguns fatores afetam os níveis populacionais de artrópodes em mandioca, todavia, em regiões de alta precipitação pluviométrica, têm sido reportadas pequenas perdas devidas a ataques de insetos (MONTAGNINI; JORDAN, 1983).

Schmitt (2002) relata que em regiões de precipitações pluviométricas regulares, não têm sido reportados tantos danos significativos ocasionados por insetos pragas, entretanto, algumas regiões produtoras de mandioca estão sujeitas a condições climáticas irregulares e chuvas escassas. Sob períodos prolongados de seca, o aumento de estresse na planta pode ocasionar também aumento da incidência de pragas, acarretando severos danos na produção

No Brasil, destacam-se como pragas na cultura da mandioca: mandarová, *Erinnyis ello* (Linné, 1758) (Lepidoptera: Sphingidae), percevejo-de-renda, *Vatiga manihotae* e *V. illudens* (Drake, 1922) (Hemiptera: Tingidae), mosca-branca, *Bemisia tuberculata* (Bondar, 1923) e *Aleurothrixus aepim* (Goeldi, 1886) (Hemiptera: Aleyrodidae) tripes, *Frankliniella williamsi* (Hood, 1915) e *Scirtothrips manihoti* (Bondar, 1924) (Thysanoptera: Tripidae),

congo, *Migdolus fryanus* (Westwood, 1863) (Coleoptera: Cerambycidae) e cochonilhas da parte aérea, *Phenacoccus manihoti* (Matile-Ferrero) e *P. herreni* (Cox & Williams 1981) e das raízes, *Protortonia navesi* (Fonseca, 1979) (Hemiptera: Margarodidae), *Pseudococcus mandio* (Williams 1985) e *Dysmicoccus* sp. (Hemiptera: Pseudococcidae), cupins, formigas e ácaros *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) e *Tetranychus urticae* (Koch, 1836) (Acari: Tetranychidae) (BELLOTTI; CAMPOS, HYMAN, 2012; WENGRAT et al., 2015).

Mesmo sendo considerada uma cultura que consegue se desenvolver em solos pobres, as mudanças no sistema de cultivo nas condições climáticas e o intenso fluxo de manivas entre os agricultores favorece a dispersão de pragas. Dentre elas o ácaro-verde *M. tanajoa* que é uma das principais pragas da cultura da mandioca, principalmente na região Nordeste do Brasil (ELLIOT et al., 2008).

#### **2.4 Aspectos gerais de *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae)**

Os ácaros são Arthropoda, classificados como Chelicerata, da classe Arachnida e subclasse Acari (HICKMAN; ROBERTS; LARSON, 2003) e distinguem-se dos insetos (Insecta) pela ausência de segmentação, ausência de asas e antenas, e por terem geralmente quando adultos quatro pares de pernas, com exceção da família Eriophyidae, que apresenta apenas dois pares de pernas em toda sua vida. Existem atualmente mais de 50.000 espécies de ácaros descritas (MORAES; FLECHTMANN, 2008).

A subclasse Acari é dividida em duas superordens conhecidas como Parasitiformes e Acariformes, compostas por seis ordens, com aproximadamente 400 famílias. Parasitiformes é composta pelas ordens Opilioacarida, Holothyrida, Ixodida e Mesostigmata; e Acariformes, pelas ordens Trombidiformes e Sarcoptiformes (KRANTZ; WALTER, 2009).

A família Tetranychidae está inserida na ordem Trombidiformes, subordem Prostigmata, e compreende uma grande variedade de ácaros estritamente fitófagos, os quais se alimentam pela inserção dos estiletes nos tecidos das folhas, preferencialmente na face abaxial, sugando o conteúdo celular extravasado (MORAES; FLECHTMANN, 2008).

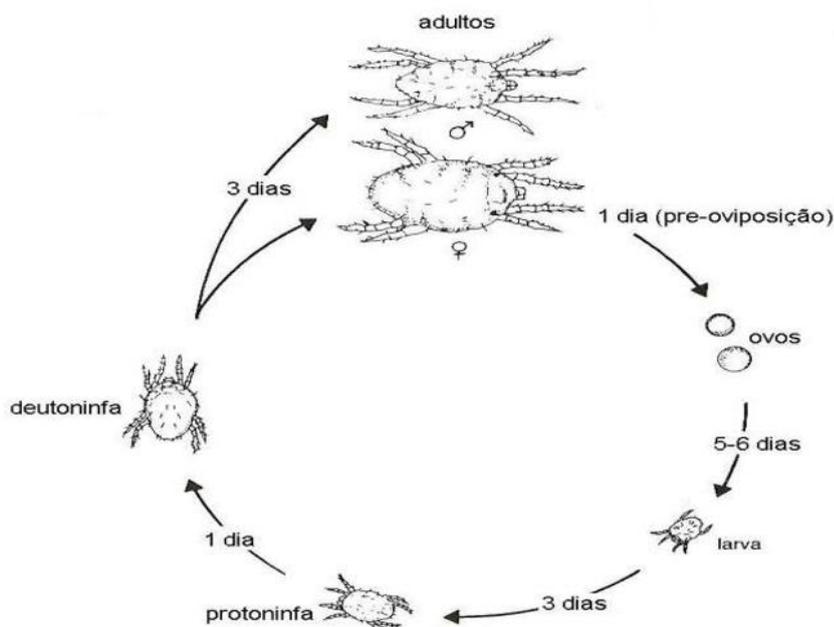
Segundo Moraes; Flechtmann (2008), os tetraniquídeos são conhecidos por tecerem teias sobre as folhas nas quais se alimentam. Normalmente as teias os protegem de alguns predadores, dificultando a movimentação destes entre os fios da teia e protegem a colônia contra as gotículas das chuvas. Além de facilitar a dispersão dos ácaros, através do processo conhecido como “balonismo”, no qual ocorre formação de teia em grande quantidade na parte superior da planta e acúmulo dos ácaros, que são dispersos pelo vento, ocorrendo quando as plantas estão

altamente infestadas e os recursos alimentares tornam-se escassos.

Dentre as espécies da família Tetranychidae, o *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) ácaro verde, é considerado uma das mais importantes pragas da mandioca, passa pelos estágios de ovo, larva, protocrisálida, protoninfa, deutocrisálida, deutoninfa, teliocrisálida e adulto. Sendo Protocrisálida, deutocrisálida e teliocrisálida estágios de imobilidade ou crisálida nos quais ocorrem transformações morfológicas e fisiológicas relacionadas às mudanças para uma nova fase (YANINEK; MORAES; MARKHAM, 1989).

Após a eclosão, a larva possui três pares de pernas, com tamanho próximo ao do ovo. A larva se desenvolve e muda para protoninfa, já com quatro pares de pernas, e na sequência, deutoninfa e adulto, sendo que entre estes estágios, o ácaro permanece em estado quiescente (Figura 1) (MORAES; FLECHTMANN, 2008). O período de ovo a adulto varia de sete a dose dias (27°C), sendo que temperaturas elevadas (30°C) e baixa umidade relativa (<60%) são favoráveis ao seu desenvolvimento, com a postura média de cerca de 5 ovos por fêmea por dia durante este período.

Figura 1 - Estágios de desenvolvimento do ácaro *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae).



Fonte: Adaptado de YANINEK et al., 1989.

A fêmea adulta mede aproximadamente 0,4 mm de comprimento. A temperatura mínima para o desenvolvimento da espécie é de 14,4 °C. Acima de 34 °C sua razão intrínseca

de crescimento é sensivelmente reduzida, *M. tanajoa* é um organismo muito pequeno de cor verde enquanto jovem e tornando-se amarelado quando adulto, com tegumento suave sem placa esquelética, possuindo um par de olhos e 4 pares de pernas (YANINEK; MORAES; MARKHAM, 1989).

O seu nível de importância como praga está relacionado à alta capacidade reprodutiva, e o ciclo de vida curto, resultando em várias gerações por ano (YANINEK; MORAES; MARKHAM, 1989).

#### 2.4.1 Origem e disseminação de *Mononychellus tanajoa*

A espécie foi assinalada pela primeira vez na Bahia, por Bodar em 1938, que a descreveu como *Tetranychus tanajoa* (MORAES; FLECHTMANN, 2008). Anos mais tarde Flechtmann e Baker (1970), redescreveram a espécie e incluíram-na no gênero *Mononychus*. Em 1975 os mesmos autores revisaram a posição sistemática do *Mononychus tanajoa* (Bodar, 1938) e o colocaram no gênero *Mononychellus* (FLECHTMANN; BAKER, 1970), credenciando as denominações anteriores como sinônimas (*Tetranychus tanajoa* e *Mononychus tanajoa* (Bodar, 1938).

Lyon (1973) fez referência a primeira ocorrência do ácaro *Mononychellus tanajoa* (Bodar, 1938) no continente Africano, especificadamente em Uganda, atacando severamente plantas de mandioca na vila de Makere, Kampala. Desde então, a praga se espalhou por pelo menos 27 países na África causando danos severos a cultura da mandioca (GUTIERREZ et al., 1988; YANINEK, 1985).

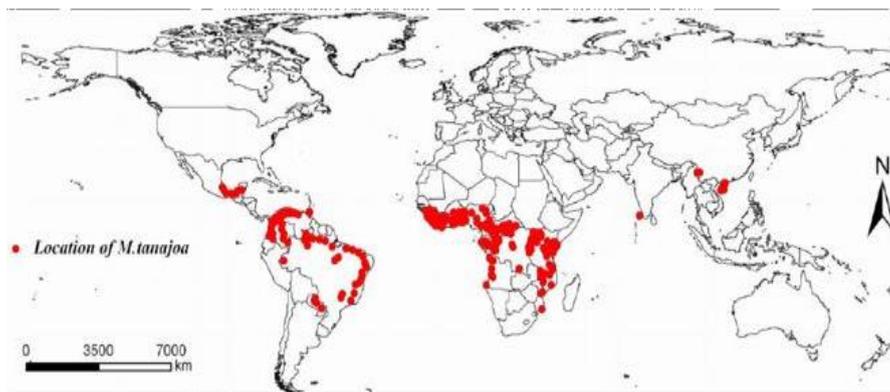
Na Nigéria, um dos principais produtores de mandioca na África, seu foco foi notado pela primeira vez em Ikeja, perto de Lagos, em 1979, prejudicando severamente a produção do país, causando danos estimados em 80% na produção de mandioca em todo o continente (AKINLOSOTU; LEUSCHNER 1981).

No Brasil, o estado da Bahia foi o primeiro local de ocorrência de *M. tanajoa* causando perdas de 51% na produção de mandioca. No Estado de Pernambuco, esse ácaro tem sido referenciado por ser uma das principais pragas que afetam o cultivo em condições semiáridas, com o ataque começando no final da estação chuvosa, estendendo-se até o final do primeiro ciclo da planta, os maiores problemas do país estão na região Nordeste (FUKUDA et al., 1996).

Há também relatos de ataques de *M. tanajoa* no continente asiático, especificamente na China, mas os danos à produção ainda não são bem conhecidos (CHEN, et al., 2010). Segundo Lu et al., (2012); Yaninek, (1989) *M. tanajoa* tem uma rápida capacidade de dispersão,

tanto entre países do mesmo continente quanto fora infestando e colonizando rapidamente seu hospedeiro, o que torna a praga presente em muitos lugares do mundo, como África, América do Sul, América Central e Ásia, onde é considerada uma praga quarentenária (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição global de *Mononychellus tanajoa* (Bondar 1938) em culturas de mandioca



Fonte: Adaptada de LU et al., 2012.

Em 2008, no continente Asiático já havia suspeita de introdução de *M. tanajoa*, quando na Tailândia houve a primeira ocorrência, do ácaro em mandiocas (BELLOTTI, 2008). Foram relatadas ocorrência do ácaro também no Vietnã, Camboja, Tailândia, Laos, Malásia, Indonésia, Mianmar e Nova Guiné. Embora seja possível que a distribuição de ácaros nessas zonas seja limitada por alta precipitação, essas regiões também possuem períodos secos favoráveis ao desenvolvimento da espécie (CAMPOS; HYMAN; BELLOTTI, 2011).

### 1.5 Injúrias e danos causados por *Mononychellus tanajoa*

O ácaro verde, *M. tanajoa*, ataca as plantas de mandioca e se alimenta preferencialmente na face inferior das folhas mais jovens, que adquirem uma aparência manchada, com pontos cloróticos e podem reduzir o seu tamanho (ELLIOT et al., 2008). Altas populações causam desfolhamento, começando na parte apical da planta, matando o broto. Podem ocorrer novas brotações, mas, se as chuvas são escassas, as novas brotações também podem ser atacadas (NORONHA, 2001). A área foliar e a taxa fotossintética são reduzidas (BELLOTTI, 2008). Em condições de temperatura elevada e umidade relativa baixa, desenvolvem altas infestações (MORAES; FLECHTMANN, 2008).

A densidade populacional desse ácaro é afetada pela idade da planta, hospedeiro e condições climáticas, com altas populações na estação seca. No Estado de Pernambuco, as perdas no rendimento chegaram a 51,4% (VEIGA, 1985). No semiárido do Nordeste, a ausência da praga contribuiu para o aumento no rendimento médio de raízes (28,1%) e parte aérea (28,6%) (FUKUDA et al., 2006).

O ataque do *M. tanajoa* é escalonado no cultivo, iniciando em plantas isoladas, em seguida pequenos grupos de plantas em determinados locais, em reboleiras e, depois, invadem todo o cultivo. Os meios de dispersão envolvidos são: a ação involuntária do homem, o vento e o transporte de material vegetal infestado (NORONHA et al., 2013).

Segundo Moraes; Flechtmann (2008), em períodos secos, os ácaros têm alta taxa de reprodução. Entretanto, em períodos de chuvas, as folhas são lavadas podendo ocorrer a eliminação dos ácaros. *M. tanajoa* é encontrada em várias regiões do Brasil onde a mandioca é cultivada necessitando assim de estratégias de controle.

## **1.6 Táticas de controle de *Mononychellus tanajoa***

Como o ácaro verde é uma das pragas mais danosas da cultura da mandioca, algumas táticas de combate a essa praga vem sendo estudada e adotada ao longo dos anos a fim de elevar a produtividade dessa cultura. As táticas mais usadas são: o uso de variedades de mandioca resistentes e/ou tolerantes que é o meio ideal para controlar ou reduzir os ácaros e minimizar os danos causados à mesma, por ser um método eficiente, seguro, simples, econômico e acessível a produtores de qualquer nível econômico. Estudos têm demonstrado potencial genético dentre as diversas cultivares para a resistência a pragas como o ácaro verde (BOAVENTURA; RINGENBERG; LEDO, 2015).

Outras táticas, como o controle biológico pode ocorrer naturalmente, porém o homem pode de alguma forma favorecer a ação de inimigos naturais. Trata-se de um fenômeno natural que consiste no uso de inimigos naturais com o objetivo de diminuir a população de uma espécie-praga abaixo do seu nível de dano econômico. (MORAES, 2002; MORAES; FLECHTMANN, 2008).

Os inimigos naturais dos ácaros fitófagos que ocorrem na cultura da mandioca agrupam o uso de entomopatógenos a exemplo de fungos para controle de insetos e ácaros. No Brasil os fungos *Neozygites floridana* Fisher, *Beauveria bassiana* (Balsamo), e *Metarhizium anisopliae* (Metsch) Sorokin foi considerado para introdução no controle desses ácaros (YANINEK et al., 1993, ODINDO, 1992).

Estudos têm relatado um importante resultado contra ácaros *M. tanajoa* mostrando que a viabilidade conhecida para os isolados *M. anisopliae* e *B. bassiana* foi superior em 95% para esses organismos (BARRETO et al., 2004). Para *N. floridana* sua eficiência depende das condições ambientais como temperatura e umidade relativa (ELLIOT et al., 2000).

Os controles biológicos com ácaros predadores também são usados como tentativas de controlar *M. tanajoa* (MORAES; FLECHTMANN, 2008). As principais famílias de ácaros que abrigam espécies predadores são: Anystidae, Ascidae, Bdellidae, Cheyletidae, Cunaxidae, Laelapidae, Macrochelidae, Phytoseiidae, Rhodacaridae e Stigmaeidae (MORAES, 2002). Entre estas, merecem destaque as famílias Phytoseiidae, das quais certas espécies vêm sendo comercializadas como agentes de controle biológico no Brasil. Entre os gêneros com maior número de espécies relatadas foram: *Amblyseius* (28 espécies), *Neoseiulus* (18), *Euseius* (12), *Typhlodromalus* (9), *Typhlodromips* (10), *Phytoseius* (8) e *Proprioseiopsis* (8) (MORAES et al., 2004).

As espécies de Phytoseiidae consideradas promissoras no controle de ácaro *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) são: *Neoseiulus californicus* (McGregor 1954), *Amblyseius idaeus* (McMurtry; Croft 1983), *Neoseiulus idaeus* (Denmark & Muma, 1973) sendo a última uma das espécies predominantes em mandioca nas regiões mais secas do Nordeste (MORAES, 1993), com uma considerável redução de perdas BELLOTTI, 2008).

A utilização de acaricidas químicos é a forma mais comum de controle de ácaros na agricultura. Veiga (1985) realizando o controle do ácaro verde no Estado de Pernambuco, analisou o efeito residual e de mortalidade de acaricidas em até 30 dias da aplicação e sua eficiência de controle em até 150 dias, com aplicações mensais e constatou que Chlorphenamidine proporcionou eficiência máxima de 97,0% aos 15 dias, 80,2% aos 30 dias e de 62,2% de controle até os 150 dias de plantio. O Difocol e o Clorobenzilato proporcionaram eficiência até aos 7 dias, com 42,3 e 61,7%, respectivamente; o Vamidotion proporcionou uma eficiência de 73,6% até 7 dias e de 55,8% aos 15 dias.

Como opção de menor custo, diversas moléculas orgânicas com propriedades bioativas são isoladas de fontes naturais e utilizadas para controle de pragas. Neste contexto, destaca-se a classe de compostos naturais das quinonas que tem sido utilizada como modelos para o desenvolvimento de novas moléculas sintéticas, com intuito de potencializar suas atividades por meio de modificações estruturais (RAMOS-PERALTA et al., 2015).

Esses produtos podem causar diversos efeitos sobre ácaros e insetos, tais como repelência, e mortalidade nas diversas fases (KHAMBAY et al., 2003; GANAPATY et al., 2004; AKHTAR et al., 2012).

## 2.7 Táticas de controle com produto alternativo

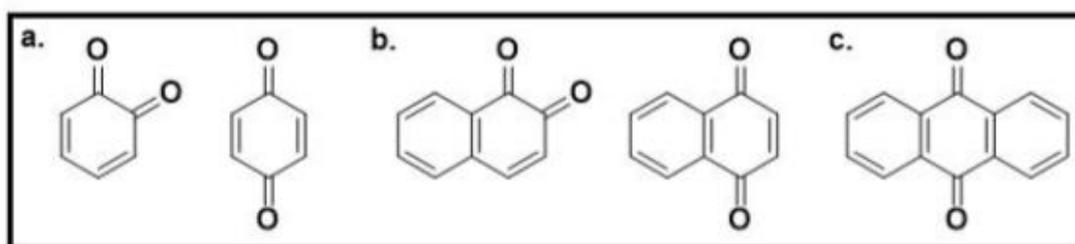
### 2.7.1 Quinonas

As quinonas representam uma classe de substâncias naturais e sintéticas que possuem ampla distribuição na natureza tendo como características marcantes as suas diversificadas atividades biológicas que, fundamentalmente, são dependentes das suas estruturas químicas (PARK et al., 2005).

Estão presentes em plantas, fungos, bactérias e, em menores quantidades, nos animais e são produzidas normalmente por oxidação de vários produtos naturais. Essa oxidação ocorre pela ação de mono-oxidases ou peroxidases nos substratos característicos dos produtos naturais, ou seja, compostos aromáticos contendo oxigênio (BURGUENO et. al., 2008).

De acordo com a sua estrutura molecular, as quinonas são divididas em três grupos de acordo com a sua estrutura: a) benzoquinonas, formadas por um anel benzênico; b) naftoquinonas, formadas por um anel naftalênico; e c) antraquinonas, formadas por um anel antracênico linear ou angular (Figura 3). Benzoquinonas e naftoquinonas possuem dois tipos de isomeria: orto-quinóidica (1,2), quando as carbonilas são vizinhas; e para-quinóidica (1,4), quando as carbonilas estão separadas por dois átomos de carbono.

Figura 3- Quinonas. a) Benzoquinonas; b) Naftoquinonas; c) Antraquinonas.



Fonte: DA SILVA et al., 2003

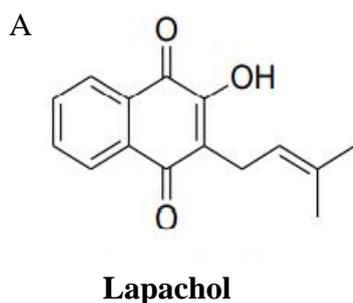
### 2.7.1 Naftoquinonas

Dentre as quinonas encontram-se as naftoquinonas, compostos aromáticos naturais que podem ser encontrados em várias famílias de plantas, em fungos, algas e bactérias (CARDOSO et al., 2018) e possuem atividades biológicas variadas (GANAPATY et al., 2004), incluindo propriedades inseticida (SIMMONDS et al., 2002; KHAMBAY et al., 2003; GANAPATY et al., 2004), acaricida (AKHTAR et al., 2012), antialimentar (KRISHNAKUMARI;

BHUVANESWARI; SWAPNA, 2001; BURGUENO et al., 2008), antifúngica, antibacteriana (PARK et al., 2005), antiviral e antitumoral (WEISSENBERG et al., 1997).

Dentre as naftoquinonas naturais destaca-se o lapachol (Figura 4 A), 2-hidróxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona pode ser extraído do cerne do tronco de plantas da família Bignoniácea, em particular do gênero *Tabebuia*, a qual pertence os ipês, onde as espécies mais comuns são, *T. avellanedae*, *T. serratifolia*, *T. heptaphyla* entre outros (HUSSAIN, et al., 2007). No Brasil existem cerca de 46 tipos de espécies de madeiras conhecidas como ipês (*Tabebuia*) (SILVA et al., 2003). No entanto, é do Ipê-roxo, *Tabebuia avellanedae* (Figura 4 B), que é possível extrair o lapachol em maiores rendimentos.

Figura 4 - Estrutura do lapachol (A), e imagem da árvore *Tabebuia avellanedae* em florescimento (B).

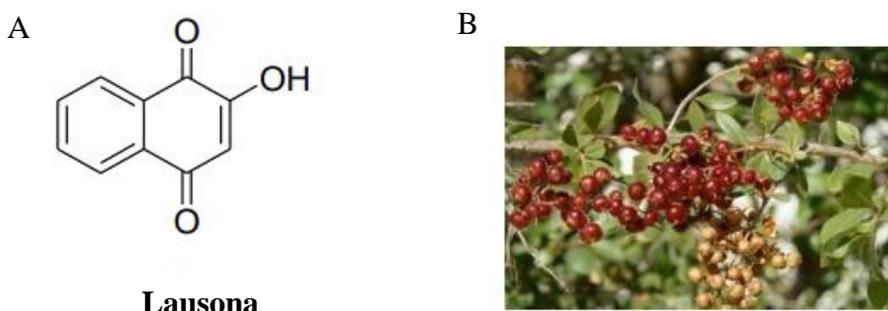


Fonte: NASCIMENTO, 2018

Estudos realizados demonstraram que o lapachol também possui atividade contra larvas do *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) ( Díptera: Culicidae) (RIBEIRO JR, 2007). Podendo estar relacionadas com o ciclo redox das quinonas no sistema biológico (De MOURA et al., 2001).

Outra naftoquinona que pode ser destacada é a lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) (Figura 5 A), proveniente da *Lawsonia inermis*, (Lythraceae) (Figura 5 B), comumente conhecida como Henna, que é utilizada na medicina indiana principalmente como agente diurético, antipirético, anti-inflamatório e cicatrizante natural (SHNEYVAYS et al., 2005).

Figura 5 - Estrutura química da lausona (A), ramos da *Lawsonia inermis* com frutos maduros (B).



Fonte: NASCIMENTO, 2018.

Estudos realizados por Dias Junior (2018) descreve a ação acaricida do composto de *Lawsonia inermis*, observado através de avaliações da mortalidade do ácaro rajado, *Tetranychus urticae* (Koch, 1836) (Acari: Tetranychidae).

Alguns estudos têm sido realizados, evidenciando a toxicidade das naftoquinonas contra uma diversidade de pragas de importância comercial, incluindo, *Bemisia tabaci* (Gennadius, 1889) (Hemiptera: Aleyrodidae), *Tetranychus urticae* (Koch, 1836) (Acari: Tetranychidae) (KHAMBAY et al., 1999), *Phormia regina* (Meigen, 1826) (Diptera: Calliphoridae) (GREEN et al., 2004), *Myzus persicae* (Sulzer, 1776) (Hemiptera: Aphididae), *Myzocallis walshii* (Monell, 1879) (Hemiptera: Aphididae) e *Illinoia liriodendri* (Monell, 1879) (Hemiptera: Aphididae) (AKHTAR et al., 2012).

Michaelakis e colaboradores (2009) relataram que a naftazarina (5,8-di-hidroxi-1,4-naftoquinona) e seus derivados apresentam atividade contra os mosquitos *Culex pipiens*. (Lineu, 1758) (Diptera: Culicidae). Em particular, segundo a literatura, estruturas do grupo 1,4-naftoquinona e 1,4 benzoquinona estão associadas com atividades acaricida e inseticidas (NORRIS, 1986; LEE et al, 2010).

A alta citotoxicidade desses compostos está relacionada ao estímulo de estresse oxidativo e alquilação de proteínas e ácidos nucleicos e por diferentes mecanismos, tais como: indução de quebras no DNA, geração de radicais livres (BONIFAZI et. al., 2010) e inibição do complexo das topoisomerasas, provocando o desencadeamento do apoptose celular (SILVA et. al. 2003). Vale salientar que a citotoxicidade destes compostos está associada a várias propriedades da molécula, tais como: o seu potencial de redução, os substituintes presentes, bem como a posição em que se encontram.

## 2.8 Estudo das propriedades ADME *in silico* dos compostos naftoquinônicos

A procura por descobertas de novas estruturas biológicas ativas e o impacto que as mesmas podem trazer para o organismo alvo tem-se buscado o desenvolvimento de abordagens *in silico* que otimiza o tempo e os gastos necessários para trazer um composto químico para o mercado e têm sido usados para fornecer informações úteis para descoberta de inseticidas e acaricidas (LUO et al., 2018).

O estudo *in silico* é uma investigação teórica das propriedades farmacodinâmicas e dos efeitos toxicológicos. Neste contexto, o conhecimento das propriedades ADME (Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade) com uso de ferramentas computacionais com essa finalidade são de grande valia para prever o comportamento das moléculas no meio biológico (AGORAM et al., 2001).

Uma das abordagens teóricas mais difundidas no estudo *in silico* é a Regra dos Cinco de Lipinski. A regra de Lipinski aplica um conjunto de parâmetros capazes de identificar compostos com problemas de absorção e permeabilidade, visando avaliar o potencial teórico que uma molécula possui para ser absorvida por via oral (LIPINSKI et al., 2001).

Desta forma, foi identificado que, para uma boa absorção e permeação, o composto deve atender a pelo menos três dos quatro critérios a seguir: aceptores de ligações de hidrogênio (ALH)  $\leq 10$ ; doadores de ligações de hidrogênio (DLH)  $\leq 5$ , massa molecular (MM)  $\leq 500$  e lipofilicidade ( $\log P$ )  $\leq 5$  (DOAK et al., 2014).

Após uma série de estudos, a Regra dos Cinco foi reformulada e incluiu-se o parâmetro área de superfície polar topológica (TPSA), que indicou que as moléculas com  $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$  apresentam melhor biodisponibilidade oral e maior velocidade de permeação (DOAK et al., 2014). Estes parâmetros são confiavelmente avaliados pelo preditor online SwissADME (WANG, et al., 2015; DIRAR et al., 2016).

Para os cálculos da porcentagem de absorção teórica pode ser utilizado a equação ( $\%ABS = 109 - 0,345 \text{ TPSA}$ ), onde compostos são classificados como tendo: alta absorção com  $\%ABS$  variando de 100-67%, média absorção com  $\%ABS$  variando de 66- 33% e baixa absorção com  $\%ABS$  variando de 32-0 %. (ZHAO et al., 2002)

## 2.9 Síntese orgânica na preparação de substâncias bioativas

Na tentativa de se obterem compostos com propriedades bioativas, o isolamento e a elucidação estrutural de substância tem sido um marco para o avanço da ciência e o início da

síntese orgânica. A elucidação estrutural contribui de forma significativa para o conhecimento de novos compostos e seus princípios ativos, pois produtos naturais em forma pura e não mais em forma de extratos tem sido disponibilizada (PINTO et al., 2002).

As principais características e finalidades da síntese orgânica estão relacionadas em simplificar uma sequência de etapas sintéticas, com o objetivo de obter os melhores rendimentos possíveis e com elevado grau de pureza. Ainda é possível projetar e sintetizar análogos de substâncias naturais, ajustando sua estrutura, cuja finalidade é aumentar a potência ou seletividade da substância (COSTA, 2009).

Neste contexto a síntese orientada pela diversidade estrutural surge como uma estratégia de interesse, pois muitos compostos de origem natural apresentem relevantes propriedades contra alvos biológicos, podendo alguns não serem adequados, por seu elevado grau de toxicidade. Desta maneira, com auxílio da síntese orgânica é possível fazer modificações estruturais, com o intuito de sintetizar compostos com atividade biológicas melhorada, suprimindo ou melhorando certas características como: solubilidade, eficiência, estabilidade, seletividade e toxicidade reduzida (COSTA, 2009).

Os produtos sintéticos derivados de produtos naturais, em particular os derivados naftoquinônicos ganham destaque na identificação de compostos com ações específicas (YUSUF; SHABBIR; MOHAMMAD, 2017). Além disso, estudos prévios demonstraram a influência da doação de elétrons ou a retirada de grupos na estrutura de 1,4-naftoquinonas capazes de melhorar suas atividades. Nesse aspecto, modificações estruturais na unidade das naftoquinonas podem alterar consideravelmente sua ação no ciclo redox e promover a elevação dos níveis intracelulares das espécies reativas de oxigênio, que são sinais decisivos no desencadeamento do processo de apoptose (SHNEYVAYS et al., 2005).

## REFERÊNCIAS

- AGORAM, B.; WOLTOSZ, W.S.; AND BOLGER, M.B. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. **Advanced drug delivery reviews**. v. 50, p. 41-67, 2001. DOI: 10.1016/s0169-409x (01)00179-x
- AKHTAR, Y. et al. Toxicity of quinones against two-spotted spider mite and three species of aphids in laboratory and greenhouse conditions. **Industrial Crops and Products**, v.37, p. 536-541. 2012. DOI.org/10.1016/j.indcrop.2011.07.033
- AKINLOSOTU, T.A.; LEUSCHNER, K. Outbreaks of two new pests (*Mononychellus tanajoa* and *Phenacoccus manihoti*) in southern Nigeria. **Tropical Pest Management**, v.27, p. 247-250, 1981. DOI.org/10.1080/09670878109413658
- ALLEN, A. C. The origin and taxonomy of cassava. In: HILLOCKS, R.J.; THRESH, J. M.; BELLOTTI, A. **Cassava: biology, production and utilization**. New York: **Wallingford**, UK. v. 13, p. 1-16, 2002.
- BELLOTTI, A. C.; SMITH, L.; LAPOINTE, L. S. Recent advances in cassava pest management. **Annual Review of Entomology**, Palo Alto, v. 44, p. 343-370, 1999. DOI.org/10.1146/annurev.ento.44.1.343
- BELLOTTI, A. C.; CAMPOS, B. V. H.; HYMAN, G. Cassava Production and Pest Management: Present and Potential Threats in a Changing Environment. **Tropical Plant Biology**. v.5, n.1, p.39-72. 2012. DOI: 10.1007/s12042-011-9091-4.
- BELLOTTI, A.C. Cassava pests and their management. In:Capinera, J.L. (Ed.). Encyclopedia of Entomology. 2.ed. Dordrecht: Springer, 2008. p.764-794. DOI: 10.1007/978-1-4020-6359-6\_531.
- BENESI, I.R.M. **Characterization of Malawian cassava germplasm for diversity, starch extraction and its native and modified properties**. Ph.D. Thesis. Department of Plant Sciences: Plant Breeding, in the Faculty of Natural and Agricultural Sciences at the University of the Free State, South Africa, 2005.
- BOAVENTURA, V. J.; RINGENBERG, R.; LEDO, C. A. S. Genetic dissimilarity for resistance to *Mononychellus tanajoa* (Bondar) (Acari, Tetranychidae) among domesticated and wild *Manihot* species. **Acta Scientiarum**, v.37, n. 4, p. 441-446, 2015. DOI.org/10.4025/actasciagron. v37i4.19359.
- BURGUENO, T. E. et al. Antifeedant and phytotoxic activity of the sesquiterpene p-benzoquinone perezone and some of its derivatives. **Journal of Chemical Ecology**., 34: 766–771, 2008. DOI: 10.1007/s10886-008-9495-2.
- CAMPOS, B.V.H.; HYMAN, G.; BELLOTTI, A. Threats to cassava production: known and potential geographic distribution of four key biotic constraints. **Food Security**, v.3, p. 329-345, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12571-011-0141-4>.

CARDOSO, A. D. et al. Levantamento fitossociológico de plantas daninhas na cultura da mandioca em Vitória da Conquista, Bahia. **Bioscience Journal**, v. 29, p. 1130-1140, 2013. DOI: <https://doi.org/10.30945/rcr-v21i3.2790>.

CARDOSO, S. H. et al. Synthesis of newly functionalized 1,4-naphthoquinone derivatives and their effects on wound healing in alloxan-induced diabetic mice. **Chemico-biological Interactions**, v. 291, p. 55-64, 2018. DOI.org/10.1016/j.cbi.2018.06.007

CARVALHO, P. E. R. Espécies florestais brasileiras recomendações silviculturais, potencialidades e uso da madeira. Brasília: **Embrapa/CNPQ**, 2006. 640 p.

CHEN, Q. et al. General survey and safety assessment of cassava pests. **Chinese Journal Tropical Crops**, v.31, p. 819-827, 2010. DOI. <http://www.rdzwx.com/EN/Y2010/V31/I5/819>

CONCEIÇÃO, A. J. **A mandioca**. 3. ed. São Paulo: Nobel, 1987. 382 p.

COSTA, P. R. Produtos Naturais como Ponto de Partida para a Descoberta de novas substâncias bioativas: candidatos a fármacos com ação antiofídica, anticâncer e antiparasitária. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v.1, n.1, p.58-66, 2009. DOI: 10.5935/1984-6835.20090008.

DA SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na  $\beta$ -lapachona e derivados. **Química Nova**. v.26, p. 407-416, 2003. DOI.org/10.1590/S0100-40422003000300019.

DE MOURA, K. C. G. et al. Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from tabebuia and some heterocyclic derivatives: A review from an interdisciplinary study. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, n.3, p. 325-338, 2001. DOI.org/10.1590/S0103-50532001000300003.

DIAS JUNIOR, E.M. **Uso dos produtos lapachol, 2 – bromo 1,4 naftoquinona e lausona no controle alternativo do ácaro-rajado (*Tetranychus urticae* Koch - acari: tetranychidae)**. 2018. 34f. Dissertação (Agricultura e Ambiente) - Universidade Federal de Alagoas. Arapiraca, AL, 2018.

DOAK, B.C. et al. Oral druggable space beyond the rule of 5: Insights from drugs and clinical candidates. **Chem. Biol.** 21, 1115–1142, 2014. DOI.org/10.1016/j.chembiol.2014.08.013.

ELLIOT, S. L.; MORAES, G. J.; MUMFORD, J. D. Failure of the mite-pathogenic fungus *Neozygites tanajoae* and the predatory mite *Neoseiulus idaeus* to control a population of the cassava green mite, *Mononychellus tanajoa*. **Experimental and Applied Acarology**, v. 46, p. 211-222, 2008. DOI: 10.1007/s10493-008-9164-8.

ELLIOT, S.L. et al. Potential of the mite-pathogenic fungus *Neozygites floridana* (Entomophthorales: Neozygitaceae) for control of the cassava green mite *Mononychellus tanajoa* (Acari: Tetranychidae). **Bulletin of Entomological Research**, v.90, p.191-200, 2000. DOI: 10.1017/s0007485300000316.

EL-SHARKAWY, M. A. Cassava biology and physiology. **Plant Molecular Biology**, v.56, p.481- 501, 2004. DOI.org/10.1007/s11103-005-2270-7

EL-SHARKAWY, M. A.; DE TAFUR, S. M.; LOPEZ, Y. Eco-physiological research for breeding improved cassava cultivars in favorable and stressful environments in the tropical/subtropical bio-systems. **Environmental Research Journal**, v.6, n.2, p.143-211, 2012. <https://cgspace.cgiar.org/handle/10568/55692>.

FLECHTMANN, C.H.W.; BAKER, E.W. A preliminary report on the Tetranychidae (Acarina) of Brazil. **Annals of the entomological society of america**, v. 63, n.1, p. 156-163, 1970. DOI.org/10.1590/S0071-12761970000100033.

FOYE, W. O.; SENGUPTA, S. K. “**Principles of Medicinal Chemistry**”; Baltimore, 1996, p. 822-845.

FUKUDA, W.M.G.J. et al. Avaliação de germoplasma de mandioca para resistência ao ácaro verde (*Mononychellus tanajoa* Bondar) em quatro ecossistemas do Nordeste semiárido do Brasil. **Revista Brasileira de Mandioca**, Cruz das Almas, v.15, p. 67-78, 1996.

FUKUDA, C.; OTSUBO, A. A. **Cultivo da mandioca na região centro sul do Brasil**. Embrapa Mandioca e Fruticultura: Sistemas de Produção. 2003. Disponível em: < <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br> >. Acesso em: 5 abr. 2022

FUKUDA, W.M.G.; C. IGLESIAS. Recursos genéticos. In Souza, L. S.; Farias, P.L.P. **Aspectos socioeconômicos e agrônômicos da mandioca**. Cruz das Almas, Embrapa Mandioca e Fruticultura Tropical, p. 301-323, 2006.

GABRIEL, L. F. et al. Mudança climática e seus efeitos na cultura da mandioca. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental Campina Grande**, v.18, n.1, p.90-98, 2014. DOI.org/10.1590/S1415-43662014000100012.

GANAPATY, S. et al. Antitermitic quinones from *Diospyros sylvatica*. **Phytochemistry**, v.65, p. 1265-1271, 2004. DOI: 10.1016/j.phytochem.2004.03.011.

GREEN, P.W.C. et al. Effects of plant-derived compounds on larvae of a blow fly species that causes secondary myiasis: laboratory studies. **Phytotherapy Research**, v.18, p. 538–541, 2004. <https://doi.org/10.1002/ptr.1480>

GUTIERREZ, A.P. et al. Analysis of biological control of cassava pests in West Africa. I. Simulation of carbon, nitrogen and water dynamics in cassava. **Journal of Applied Ecology**, 25: 901-920, 1988. DOI.org/10.2307/2403754.

HICKMAN, Jr. C. P.; ROBERTS, L. S.; LARSON, A. **Princípios integrados de zoologia**. Décima primeira edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 2003, 846p.

HUSSAIN, H. et al. **Lapachol**: an overview. Arkivoc, (ii), [s.l.], p. 145-171, 2007. DOI.org/10.3998/ark.5550190.0008.204

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Produção Agrícola municipal. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela>. Acesso em: jun de 2021.

KHAMBAY, B. P. S. et al. Mode of action and pesticidal activity of the natural product dunnione and of some analogues. **Pest Management Sci** 59: 174–182, 2003. DOI: 10.1002/ps.632.

KHAMBAY, B.P.S. et al. Isolation, characterization and biological activity of naphthoquinones from *Calceolaria andina* L. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.47, p.770–775. 1999. DOI.org/10.1021/jf980769j.

KRANTZ, G. W.; WALTER, D. E. **A manual of acarology**. 3. ed. Lubbock: Texas Tech University Press, Lubbock, Texas. 2009. 807 p.

KRINSKI, D.; MASSAROLI, A.; MACHADO, M. Potencial inseticida de plantas da família Annonaceae. **Revista Brasileira de Fruticultura, Jaboticabal**, v.36, p.225-242, 2014. DOI.org/10.1590/S0100-29452014000500027.

KRISHNAKUMARI, G. N.; BHUVANESWARI.; SWAPNA, I. R. Antifeedant activity of quinones from *Ventilago madaraspatana*. **Fitoterapia**, v.72, p. 672-675, 2001. DOI: 10.1016/s0367-326x (01)00280-5.

KUNKEAW, S. et al. Construction of a genetic linkage map using simple sequence repeat markers from expressed sequence tags for cassava (*Manihot esculenta* Crantz). **Molecular Breeding**, v. 27, p. 67-75, 2011. DOI:10.1007/s11032-010-9414-4

LEE, C.H. et al. Insecticidal properties of Euphorbiaceae: *Sebastiania corniculata*-derived 8-hydroxyquinoline and its derivatives against three planthopper species (Hemiptera: Delphacidae). **Journal of Applied Biological Chemistry**, v.53, p. 464–469, 2010. DOI:10.3839/jksabc.2010.071

LIPINSKI, C.A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development q settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v.46, p. 3–26, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)

LUO, J. et al. Synthesis and Acaricidal Activities of Scopoletin Phenolic Ether Derivatives: QSAR, Molecular Docking Study and in Silico ADME Predictions. **Molecules**, v.23, p.995, 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules23050995>

QINGFEN, M. et al. Potential geographic distribution of the cassava green mite *Mononychellus tanajoa* in Hainan, China. **African Journal of Agricultural Research**, v.7, p. 1206-1213, 2012. DOI: 10.5897/AJAR11.1784.

LYON, W.F. A plant feeding mite *Mononychellus tanajoa* (Bondar) (Acarina: Tetranychidae) new to the African continent threatens cassava (*Manihot esculenta* Crantz) in UGANDA EAST AFRICA. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.19, p. 36-37, 1973. DOI.org/10.1080/09670877309412727.

MICHAELAKIS, A. et al. Larvicidal activity of naturally occurring naphthoquinones and derivatives against the west Nile virus vector *Culex pipiens*. **Parasitology Research**, v.104, p. 657–662, 2009. DOI: 10.1007/s00436-008-1242-7.

MONTAGNINI, F.; JORDAN, C. F. The role of insects in the productivity decline of cassava (*Manihot esculenta* Crantz) on a slash and burn site in the amazon territory of Venezuela. **Agriculture, Ecosystems Environment**, v. 9, p. 293-301, 1983.

MORAES, G. J. de et al. Alternative plant habitats for common phytoseiid predators of the cassava green mite (Acari: Phytoseiidae, Tetranychidae) in northeast Brazil. **Experimental Applied Acarology**, v. 17, p. 77 - 90. 1993. DOI.org/10.1007/BF00156945.

MORAES, G.J. **Controle biológico de ácaros fitófagos com ácaros predadores**. In: PARRA, J.R.P.; BOTELHO, P.S.M.; CORRÊA-FERREIRA, B.S.; BENTO, J.M.S. (Ed.). **Controle biológico no Brasil: parasitóides e predadores**. Barueri: Manole, 2002. cap. 14, p. 225-237.

MORAES, G.J. et al. A revised catalog of the mite family Phytoseiidae. **Zootaxa**, Auckland, v. 434, p. 1-494, 2004.

MORAES, G. J.; FLECHTMANN, C. H. W. **Manual de Acarologia**. Acarologia básica e ácaros de plantas cultivadas no Brasil. Ribeirão Preto: Holos, 2008. 308 p.

MOTTI, C.A. et al. Comparison of the biological properties of several marine sponge-derived sesquiterpenoid quinones. **Molecules**, v.12, p.1376–1388, 2007. DOI: 10.3390/12071376.

NASSAR, R. M. A. Mandioca: Opções contra a fome, estudos e lições no Brasil. **Ciência Hoje**, v.39, p. 30 – 39, 2006.

NORONHA, A. C. S. O ácaro verde da mandioca. In: SÁ, L.A.N.; MORAES, G.J. Ácaros de importância quarentenária. Jaguariúna: **Embrapa meio ambiente**, 2001. 40p. (Embrapa Meio Ambiente. Documentos, 25).

NORONHA, A. C. S. et al. **Coleobrocas em genótipos de mandioca** (*Manihot esculenta* Crantz) açucarada. In: Congresso Brasileiro de mandioca, p.15, 2013.

NORRIS, D. M. Anti-feeding compounds. In: HAUG, G.; HOFFMANN, G. (Eds.), **Chemistry of Plant Protection**, Berlin, p. 97–146, 1986.

ODINDO, M.O. Future prospects for application of insect pathogens as a component of integrated pest management in tropical root drops. **Biocontrol Science and Technology**, v.2, p. 179-191, 1992. DOI.org/10.1080/09583159209355232.

OLSEN, K. M. SNPs, SSRs and inferences on cassava's origin. **Plant Molecular Biology**, v. 56, p. 517–526, 2004. DOI: 10.1007/s11103-004-5043-9.

OLSEN, K. M.; SCHAAL, B. A. Evidence on the origin of cassava: Phylogeography of *Manihot esculenta*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, p. 5586-5591, 1999. DOI.org/10.1073/pnas.96.10.5586.

PARK, B. S. et al. Selective growth-inhibiting effects of compounds identified in *Tabebuia impetiginosa* inner bark on human intestinal bacteria. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.53, p.1152- 1157, 2005. DOI: 10.1021/jf0486038.

PENTEADO, M. V. C.; FLORES, C. I. O. Folhas de mandioca como fonte de nutrientes. In: CEREDA, M. P.: Manejo, Uso e Tratamento de Subprodutos da Industrialização da Mandioca. São Paulo: **Fundação CARGILL**, v. IV, p. 49-65, 2001. DOI: 10.4236/eng.2015.73012.

PINTO, A.C. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, Niterói, v. 25, n. 1, p. 45-61, 2002. DOI.org/10.1590/S0100-40422002000800009.

RAMOS-PERALTA, L. et al. Naphthoquinone: Bioactivity and Green Synthesis. **Formatex Research Center**, p. 542-550, 2015. DOI.org/10.1590/0001-3765201820170815.

RIBEIRO Jr, K. A. L. **Produtos utilizados no controle do mosquito *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae)**. 111f. Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia). Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2007.

SCHMITT, A. T. **Principais insetos e pragas da mandioca e seu controle**. In: CEREDA, M. P. (Coord.). Agricultura: tuberosas amiláceas latino americanas. São Paulo: Cargill, 2002, p. 350-369.

SHNEYVAYS. V, D. et al. Effects of menadione and its derivative on cultured cardiomyocytes with mitochondrial disorders, **Journal of Molecular and Cellular Cardiology** v.39, p. 149–158, 2005. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.03.017.

SILVA, A. S.; KASSAB, S. O.; GAONA, J. C. Insetos-pragas, Produtos e Métodos de Controle Utilizados na Cultura de Mandioca em Ivinhema, Mato Grosso do Sul. Nota técnica, **Revista Verde**, v.7, n.1, p.19-2, 2012.

SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M.C.B.V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na  $\beta$ -lapachona e derivados. **Química Nova**, v. 26, p. 407-416, 2003. DOI.org/10.1590/S0100-40422003000300019.

SIMMONDS, M. S. J. et al. Effects of selected botanical insecticides on the behaviour and mortality of the glasshouse whitefly *Trialeurodes vaporariorum* and the parasitoid *Encarsia formosa*. **Entomologia Experimentalis et Applicata**, v.102, p. 39–47, 2002. DOI.org/10.1046/j.1570-7458.2002. 00923.x

TAFUR, S. M.; EL-SHARKAWY, M. A.; CADAVID, I. F. Response of cassava (*Manihot esculenta* Crantz) to water stress and fertilization. **Photosynthetica, prague**, v. 34, n. 2, p. 233-239, 1997. DOI: 10.1023/A:1006892607834.

TERNES, M. **Fisiologia da planta**. In: CEREDA, M. P. (Coord.). Agricultura: tuberosas amiláceas latino-americanas. São Paulo: Fundação Cargill, 2002. 540p. (Série: culturas de tuberosas amiláceas latino – americanas)

VASCONCELOS, L. M. et al. Phenotypic diversity of starch granules in cassava germplasm. Genetics and **Molecular Research**, v. 16, p. 1-15, 2017. DOI: 10.4238/gmr16029276.

VEIGA, A.F.S.L. **Aspectos bioecológicos e alternativas de controle do ácaro verde da mandioca *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (Acari, Tetranychidae) no Estado de**

**Pernambuco.** 137f. Tese de Doutorado. Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz – Universidade de São Paulo, Piracicaba, 1985.

VENTURINI, M. T. et al. Crop losses in Brazilian cassava varieties induced by the cassava common mosaic virus. **Scientia Agricola**, v. 73, p. 520-524, 2016. DOI.org/10.1590/0103-9016-2015-0374

WANG, Y. et al. In silico ADME/T modelling for rational drug design. **Quarterly reviews of biophysics**. Nov;48(4):488-515, 2015. DOI: 10.1017/S0033583515000190.

WEISSENBERG, M. et al. Effect of substituent and ring changes in naturally occurring naphthoquinones on the feeding response of larvae of the Mexican bean beetle, *Epilachna varivestis*. **J Chem Ecol**, v. 23, p.3–18, 1997. DOI.org/10.1023/B:JOEC.0000006342.51040.90

WENGRAT, A. P. G. S. et al. External morphology of the immature stages of *Vatiga manihotae* (Hemiptera: Tingidae) with comments on ontogenesis. **Florida Entomologist**, v.98, p.626-632. 2015. DOI.org/10.1653/024.098.0236

YANINEK, J. S.; MORAES, G. J.; MARKHAM, R. H. **Handbook on the cassava green mite (*Mononychellus tanajoa*) in Africa**. Ibadan, International Institute of Tropical Agriculture, 1989. 140 p.

YANINEK, J.S. **An assessment of the phonology, dynamics and impact of cassava green mites on cassava yields in Nigeria, a component of biological control**. Ph. D thesis, University of California, Berkeley, 1985.

YANINEK, J.S.; ONZO, A.; OJO, J.B. Continent-wide release of neotropical phytoseiids against the exotic cassava green mite in Africa. **Experimental & Applied Acarology**, v.17, p. 145-160, 1993. DOI.org/10.1007/BF00156950.

YUSUF, M, M.; SHABBIR, F.; MOHAMMAD, Natural colorants: historical, processing and sustainable prospects, **Natural Products and Bioprospecting**, v.7, p.123–145, 2017. DOI: 10.1007/s13659-017-0119-9.

ZHAO, Y.H. et al. Rate-Limited Steps of Human Oral Absorption and QSAR Studies. **ournal of Pharmaceutical Sciences**. Res. V.19, 1446, 2002. DOI: 10.1023/a:1020444330011.

### 3 NAFTOQUINONAS COM AÇÃO ACARICIDA: SELEÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E EFEITO LETAL SOBRE *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae)

#### RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia de compostos naftoquinônicos em termos de toxicidade para adultos e ovos de *M. tanajoa*. As toxicidades das naftoquinonas foram avaliadas através da técnica de imersão com discos de folhas de mandioca contra *M. tanajoa*. Entre as naftoquinonas, o derivado C7, foi o mais tóxico para fêmeas de *M. tanajoa*, seguido por C6, e pelo C4, com os valores CL<sub>50</sub> (IC 95%) de 3,08; 5,29 e 6,33 µL/mL e CL<sub>90</sub> (IC 95%) 16,21; 24,53 e 34,31µL/mL, respectivamente. Foi observada a seguinte ordem de atividade acaricida contra o ácaro verde, *M. tanajoa* C7 > C6 > C4 > C2 > C3 > C1 > C8 > C9 > C5 tanto para CL<sub>50</sub> quanto CL<sub>90</sub>. A viabilidade dos ovos de *M. tanajoa* foi afetada, após a aplicação das Naftoquinonas (C1-C9). Com base nos valores da CL<sub>50</sub> e CL<sub>90</sub> C7, foi o mais tóxico, seguido por C4 e por C8. Para estes compostos foi observada uma redução na viabilidade dos ovos, bem como enfatizando as menores quantidade do produto para causar 50 e 90% de mortalidade na população de *M. tanajoa* com valores de CL<sub>50</sub> estimadas de 5,77, 6,15, 6,62 e 8,16 µg/mL, e CL<sub>90</sub> com valores de 23,77; 18,41; 20,38 e 31,55 µg/mL, respectivamente. Portanto, foi observada a seguinte ordem de atividade acaricida em ovos do ácaro verde C7 > C6 > C4 > C8 > C9 > C5 > C1 > C2 > C3. Os compostos C7, C6 e C4 foram mais eficientes quanto a toxicidade de ovos e adulto de *M. tanajoa*. A inclusão do grupo N-acilidrazida (C8) ou do grupo N- acilidrazona (C9) contribuiu para o aumento da inviabilidade de ovos em relação ao efeito nocivo na fase adulta de *M. tanajoa*. Nas relações estrutura-atividade foi observado que a presença de substituintes do tipo sulfonamida ligados a posição 2 do núcleo quinônico (C6 e C7) permitiu um aumento da atividade letal em 5,5 e 3,2 vezes, respectivamente por comparação a própria 1,4-naftoquinona C1. Por outro lado, a inclusão do átomo de bromo na posição 2 da 1,4-naftoquinona foi capaz de aumentar essa atividade em 2,7 vezes em comparação ao C1. Conclui-se que os compostos naftoquinônicos foram tóxicos contra adultos e ovos de *M. tanajoa* e que as propriedades ADME *in silico* dos compostos proporcionam potencial para se desenvolverem bons candidatos a acaricidas.

**Palavras-chave:** Ácaro verde; Relação estrutura - atividade; Toxicidade.

## ABSTRACT

The objective of this work was to evaluate the efficacy of naphthoquinone compounds in terms of toxicity to adults and eggs of *M. tanajoa*. The toxicities of naphthoquinones were evaluated using the immersion technique with cassava leaf disks against *M. tanajoa*. Among the naphthoquinones, the C7 derivative was the most toxic to *M. tanajoa* females, followed by C6, and by C4, with LC50 values (95% CI) of 3.08; 5.29 and 6.33  $\mu\text{L}/\text{mL}$  and LC90 (95% CI) 16.21; 24.53 and 34.31  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , respectively. The following order of acaricidal activity against the green mite was observed, *M. tanajoa* C7 > C6 > C4 > C2 > C3 > C1 > C8 > C9 > C5 for both CL50 and CL90. The viability of *M. tanajoa* eggs was affected after the application of Naphthoquinones (C1-C9). Based on the LC50 and LC90 values, C7 was the most toxic, followed by C4 and C8. For these compounds, a reduction in egg viability was observed, as well as emphasizing the smaller amounts of the product caused 50 and 90% mortality in the *M. tanajoa* population with estimated LC50 values of 5.77, 6.15, 6, 62 and 8.16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and CL 90 with values of 23.77; 18.41; 20.38 and 31.55  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively. Therefore, the following order of acaricidal activity was observed in green mite eggs C7 > C6 > C4 > C8 > C9 > C5 > C1 > C2 > C3. Compounds C7, C6 and C4 were more efficient in terms of toxicity to eggs and adults of *M. tanajoa*. The inclusion of the N-acylhydrazide group (C8) or the N-acylhydrazone group (C9) contributed to the increase in the unviability of eggs in relation to the harmful effect in the adult phase of *M. tanajoa*. In the structure-activity relationships, it was observed that the presence of sulfonamide-type substituents linked to position 2 of the quinone nucleus (C6 and C7) allowed an increase in lethal activity by 5.5 and 3.2 times, respectively, when compared to itself 1, 4-naphthoquinone C1. On the other hand, the inclusion of a bromine atom at position 2 of 1,4-naphthoquinone was able to increase this activity by 2.7 times compared to C1. It is concluded that the naphthoquinone compounds were toxic against adults and eggs of *M. tanajoa* and that the ADME in silico properties of the compounds provides the potential to develop good acaricide candidates.

**Keywords:** Green mite; Structure–activity relationship; Toxicity.

### 3.1 Introdução

*Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae), é uma das principais pragas das variedades de mandioca no Brasil e no mundo, as perdas econômicas devido ao ácaro *M. tanajoa* na África podem chegar a 80% e no Brasil 51% da produção (FUKUDA et al., 1996).

Altas pontuações dos ácaros causam desfolhamento, começando na parte apical da planta, matando o broto, as folhas atacadas perdem a cor verde apresentando manchas amarelas e posterior deformação das folhas e conseqüentemente a área foliar e a taxa fotossintética são reduzidas (ELLIOT et al., 2008).

Preocupações com o controle desta praga tem sido relatado, pois não existe produto específico registrado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento para *M. tanajoa* na mandioca (AGROFIT, 2023). Buscando controlar a praga, agricultores utilizam agrotóxicos registrados para outras culturas, proporcionando risco a saúde humana e ao meio ambiente (BELLOTTI et al., 1999). Com a necessidade da redução do uso destes, a busca por substâncias acaricidas com um novo mecanismo de ação é atualmente importante para o controle de pragas.

Os produtos sintéticos derivados de produtos naturais, em particular os derivados naftoquinônicos ganham destaque na identificação de compostos com ações específicas. Na tentativa de se obterem compostos com propriedades bioativas, o isolamento e a elucidação estrutural de substância tem sido um marco para o avanço da ciência, pois produtos naturais em forma pura e não mais em forma de extratos tem sido disponibilizada (PINTO et al., 2002).

As naftoquinonas podendo ser encontradas como constituinte das plantas da família Boraginaceae, Plumbaginaceae, Verbenaceae, Proteaceae e Bignoniaceae pertencem a uma importante classe de produtos naturais extremamente úteis para o desenvolvimento de acaricidas e inseticidas tendo em vista sua elevada abundância e natureza relativamente não tóxica (LEE, 2009).

Tanto as naftoquinonas naturais, quanto sintéticas têm chamado a atenção como compostos inseticidas e/ou acaricidas. Estudos prévios demonstraram a influência da doação de elétrons ou a retirada de grupos na estrutura de 1,4-naftoquinonas capazes de melhorar suas atividades. Nesse aspecto, modificações estruturais na unidade das naftoquinonas podem alterar consideravelmente sua ação no ciclo redox e promover a elevação dos níveis intracelulares das espécies reativas de oxigênio, que são sinais decisivos no desencadeamento do processo de apoptose (SHNEYVAYS et al., 2005; AKHTAR et al., 2012).

A busca pelo alvo de novas moléculas bioativas é um importante passo para o controle de pragas nas culturas. Não há dados disponíveis na literatura sobre a avaliação dos potenciais efeitos acaricidas dos compostos naftoquinônicos utilizados nesta pesquisa para o controle do ácaro verde, *M. tanajoa*. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia das naftoquinonas em termos de toxicidade letal sobre *M. tanajoa*.

## 3.2 Material e Métodos

### 3.2.1 Obtenção e criação do ácaro *Mononychellus tanajoa*.

Os ácaros foram provenientes de criação mantida no Laboratório de Entomologia/Acarologia da Universidade Federal de Alagoas – UFAL, *Campus Arapiraca*, AL a temperatura ambiente de  $26 \pm 1^\circ\text{C}$ ,  $60 \pm 10\%$  de umidade relativa e fotofase de 12 horas.

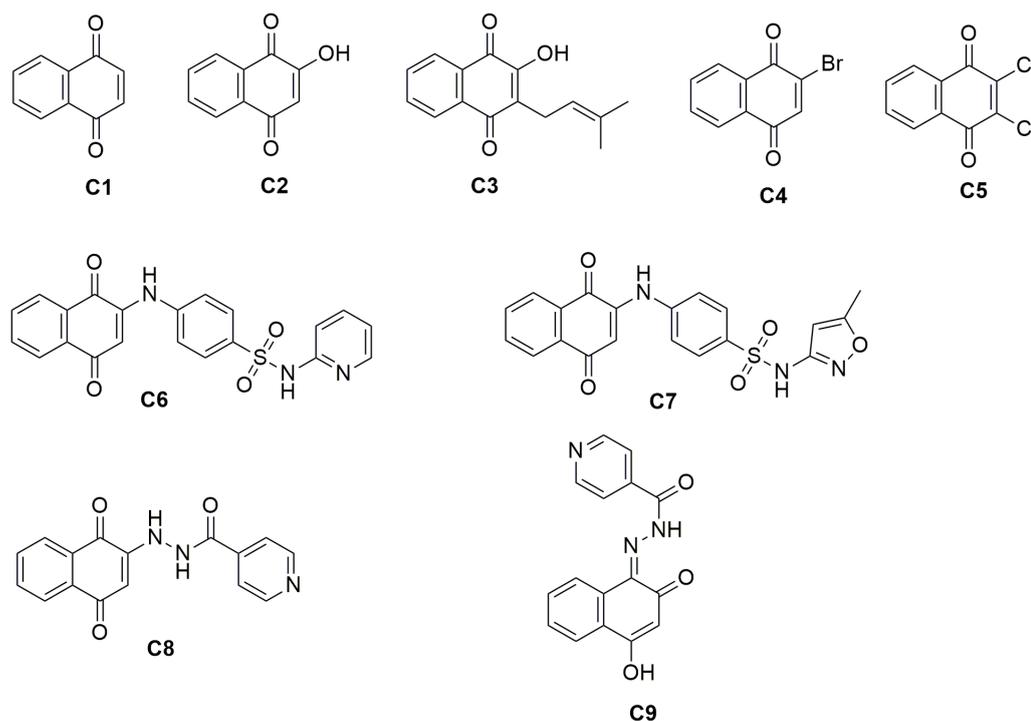
Esses ácaros foram mantidos em mudas de mandioca da variedade ‘caravela’ cultivadas em vasos de polietileno com capacidade de 5 L, contendo uma mistura de solo e esterco bovino 10-10, em casa de vegetação. Para a manutenção da criação, constantemente vasos contendo mudas novas foram colocados próximos das mudas contendo a criação do ácaro.

### 3.2.2 Compostos naftoquinônicos

Os compostos C1 (1,4-naftoquinona), C2 (2-Hidroxi-1,4-naftoquinona – Lausona), C4 (2-Bromo-1,4-naftoquinona) e C5 (2,3-Dicloro-1,4-naftoquinona) foram adquiridos da empresa Sigma-Aldrich (EUA). O C3 [2-Hidroxi-3-(3-metil-2-butenil) -1,4-naftatoquinona - Lapachol], foi isolado da casca de *Tabebuia* sp (CARDOSO, et al., 2018). Os compostos por síntese foram cedidos pelo Laboratório de Síntese Orgânica e Medicinal (LaSOM) da Universidade Federal de Alagoas, estes incluíram; C6 ((4-Piridin-3-il) -metilsulfonil) -fenilamino) -naftaleno-1,4-diona e C7 2-(4-((5-Metiloxazol-3-il) -metilsulfonil) -fenilamino) -naftaleno-1,4-diona) são os derivados de naftoquinônicos substituídos por grupos sulfonamida. Por fim, C8 (N'-(1,4-Diidro-1,4-dioxonaftalen-2-il) -isonicotinoilidrazida) e C9 (N'-Isonicotinoilidrazona-[2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)] -1,4-naftoquinona) são derivados substituídos por grupo isonicotinoilidrazida e isonicotinoilidrazona nas posições 2 e 1 do núcleo naftoquinônico de lausona e lapachol,

respectivamente (CARDOSO, et al., 2018), figura 6. As soluções estoques dos derivados naftoquinônicos foram preparadas com água destilada e 2% de dimetilsulfóxido–DMSO, sendo posteriormente realizadas as diluições necessárias às avaliações no dia do experimento.

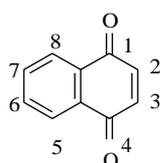
Figura 6. Estruturas química dos compostos naftoquinônicos (C1-C9).



Fonte: elaborado pela autora (2022)

Para a melhor compreensão da relação estrutura química e atividade biológica dos compostos estudados neste trabalho é apresentada a estrutura base da naftoquinona (Figura 7).

Figura 7: Numeração dos átomos de carbono e hidrogênios associados à estrutura da 1,4-naftquinona.



1,4-Naftoquinona

Fonte: elaborado pela autora (2022)

### 3.2.3 Efeito letal de compostos naftoquinônicos sobre *Mononychellus tanajoa*

Para a realização dos pré-testes os compostos foram diluídos em diferentes concentrações a fim de se determinar os valores máximos (valores próximos do limite superior), com aproximadamente 100% de mortalidade, e valores mínimos (valores próximos do limite inferior), com mortalidade quase nula. Em seguida, as concentrações testadas foram obtidas pela fórmula (Bliss, 1934):  $q = (an \div a1)^{1/n+1}$  onde: q = razão da progressão geométrica (pg); n = número de concentrações a extrapolar; an e a1 = limites superior e inferior, respectivamente, da pg. Os testes controles foram realizados com água destilada + 2% DMSO.

As concentrações testadas para naftoquinonas foram: **C1:** 3,15; 5,73; 10,43; 18,98; 34,55 e 62,90 µg/mL; **C2:** 1,5; 2,98; 5,93; 11,82; 23,56; 46,96 µg/mL; **C3:** 4,2; 6,78; 10,95 e 17,68; 28,56 e 46,19 µg/mL; **C4:** 0,5; 1,24; 3,09; 7,72; 19,29 e 48,21 µg/mL; **C5:** 10,5; 17,11; 29,89; 45,47; 74,12 e 120,81 µg/mL; **C6:** 0,5; 1,18; 2,78; 6,56; 15,48 e 36,55 µg/mL; **C7:** 1,0; 2,07; 4,28; 8,86; 18,34 e 37,98 µg/mL; **C8:** 6,65; 10,73; 17,34; 28,0; 45,21 e 73,01 µg/mL; **C9:** 7,3; 12,31; 20,76; 35,01; 59,05 e 99,60 µg/mL.

A toxicidade dos compostos (C1-C9) foi avaliada através do método residual recomendado como padrão para testes em laboratório, adaptado de Hassan et al. (1994). Inicialmente, foram confeccionadas arenas a partir de placas de Petri contendo uma esponja de polietileno umedecida com água e sobre esta, um disco de papel de filtro nas mesmas dimensões. Discos de folhas de mandioca de 5 cm de diâmetro foram imersos em cada concentração dos tratamentos e na testemunha (água destilada + 2%DMSO), sob leve agitação durante cinco segundos, e após 30 minutos de secagem foram infestados com 10 fêmeas adultas de *M. tanajoa*, totalizando dez repetições por concentração.

As placas de Petri foram mantidas em câmara climatizada (B.O.D.) a  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , U.R.  $70 \pm 10\%$  e fotofase de 12 horas. Diariamente, nessas placas foram adicionada água para manter a turgescência do disco de folha. Com auxílio de microscópio estereoscópio, foi avaliada a mortalidade dos ácaros após 72 horas da infestação, sendo considerados mortos, aqueles que não conseguiam se mover a uma distância equivalente ao comprimento de seu corpo, quando tocados com o pincel (SATO et al., 2002).

As concentrações letais (CLs) foram estimadas através da análise de Probit, pelo programa estatístico SAS (SAS, 2003).

### 3.2.4 Efeito letal de naftoquinonas sobre os Ovos de *Mononychellus tanajoa*

Para realização do experimento 12 fêmeas adultas de *M. tanajoa* foram transferidas para discos de folhas de mandioca de 5,0 cm de diâmetro dispostos em placas de Petri (15 cm de diâmetro), contendo algodão hidrófilo umedecido. Após o período de 24 horas, as fêmeas foram retiradas e deixados 20 ovos por disco. Estes foram imersos nas concentrações de cada naftoquinona e na testemunha (água destilada + 2% DMSO), mesma metodologia utilizada para as fêmeas adultas e mantidos em câmara climatizada (B.O.D.) a  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , U.R.  $70 \pm 10\%$  e fosfatase de 12 horas. Foram utilizadas 10 repetições para cada tratamento.

As concentrações testadas para naftoquinonas foram: **C1**: 7,26; 11,23; 17,39; 26,89; 41,69 e 64,55  $\mu\text{g/mL}$ ; **C2**: 8,4; 13,37; 21,29; 33,91; 54,0 e 86,0  $\mu\text{g/mL}$ ; **C3**: 10,45; 16,50; 26,08; 41,20; 65,10 e 102,84  $\mu\text{g/mL}$ ; **C4**: 1,91; 3,68; 7,09; 13,67; 26,37 e 51,5  $\mu\text{g/mL}$ ; **C5**: 6,3; 9,83; 15,34; 23,95; 37,38 e 58,35  $\mu\text{g/mL}$ ; **C6**: 1,75; 3,43; 6,74; 13,23; 25,98 e 50,99  $\mu\text{g/mL}$ ; **C7**: 1,5; 3,0; 6,0; 12,0; 24,0 e 48,0  $\mu\text{g/mL}$ ; **C8**: 1,05; 2,24; 4,78; 10,20; 21,78 e 46,49  $\mu\text{g/mL}$ ; **C9**: 2,01; 3,99; 7,92; 15,72; 31,22 e 62,00  $\mu\text{g/mL}$

A viabilidade dos ovos foi avaliada diariamente até 144h após a aplicação das naftoquinonas (C1-C9), mediante contagem do número de larvas eclodidas. Foram calculadas as concentrações letais ( $\text{CL}_{50}$  e  $\text{CL}_{90}$ ) para cada tratamento, através do programa SAS (SAS Institute 2003), bem como a Razão de Toxicidade dos compostos.

### 3.2.5 Determinação das propriedades ADME *in silico*

Para determinação das propriedades ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), as naftoquinonas foram submetidas ao preditor online SwissADME para calcular suas propriedades físico-químicas, bem como seu escore total de bioatividade (DAINA et al., 2017). Dessa forma, a lipofilicidade ( $\log P$ ), a permeabilidade na pele ( $\log K_p$ ), a área de superfície polar topológica (TPSA), os números de doadores de ligação de hidrogênio (HBD), o número de aceptores de ligação de hidrogênio (HBA) e o número de ligações que podem sofrer rotação foram calculados, sendo empregados as regras de Lipinski et al., (2001) e as regras de Veber et al., (2002).

A porcentagem de absorção teórica foi calculada utilizando a equação ( $\% \text{ABS} = 109 - 0,345 \text{TPSA}$ ), onde os compostos são classificados como tendo: alta absorção com  $\% \text{ABS}$  variando de 100-67%, média absorção com  $\% \text{ABS}$  variando de 66- 33% e baixa absorção com  $\% \text{ABS}$  variando de 32-0 % (ZHAO et al., 2002).

### 3.3 Resultados e discussão

#### 3.3.1 Toxicidade das naftoquinonas a *Mononychellus tanajoa*

A toxicidade das nove naftoquinonas estão apresentadas na Tabela 1. Entre as naftoquinonas, o derivado C7, que contém o grupo sulfametoxazol ligado ao núcleo básico da naftoquinona, foi o mais tóxico, seguido por C6, que possui o grupo sulfapiridina e pelo C4 que contém o átomo de bromo na posição 2 da naftoquinona, com os valores CL<sub>50</sub> (IC 95%) de 3,08; 5,29 e 6,33 µL/mL e CL<sub>90</sub> (IC 95%) 16,21; 24,53 e 34,31 µL/mL, respectivamente. Portanto, foi observada a seguinte ordem de atividade acaricida contra o ácaro verde, *M. tanajoa* C7 > C6 > C4 > C2 > C3 > C1 > C8 > C9 > C5 tanto para CL<sub>50</sub> quanto CL<sub>90</sub>.

Os resultados descritos anteriormente possibilitam enfatizar que a mudança do átomo de hidrogênio ligado ao carbono 2 da 1,4-naftoquinona por um grupo anilina para-substituído por sulfametoxazol (C7) ou sulfapiridina (C6), obtiveram uma maior toxicidade. Por outro lado, C4 com a substituição por um átomo de bromo, na mesma posição também demonstrou resultados promissores quanto a atividade acaricida contra o ácaro verde, *M. tanajoa*.

A toxicidade do derivado C5, o qual possui dois átomos de cloro nas posições 2 e 3 do núcleo básico da 1,4-naftoquinona apresentou-se menor que aquela observada em C4 contra *M. tanajoa*, mesmo contendo átomos com propriedades química semelhantes por localizarem-se no mesmo período da tabela periódica.

Os resultados obtidos neste trabalho para C5 corroboram com aqueles obtidos por Akhtar et al. (2012), em relação a toxicidade do 2,3-Dicloro-1,4-naftoquinona contra *Tetranychus urticae*, cujo o derivado diclorado também demonstrou toxicidade menor em relação a outros compostos da série.

Dias Junior (2018) avaliando o 2-bromo-1,4-naftoquinona relatou destaque expressivo quanto à toxicidade do composto para ácaros *T. urticae*, da mesma forma que o presente estudo, uma vez que a mesma naftoquinona expressou resultados eficientes quanto a toxicidade de *M. tanajoa*.

Neste trabalho também foi possível observar que C2 e C3 respectivamente, lausona e lapachol, causaram maior toxicidade quando comparados com seus análogos C8 e C9 com valores CL<sub>50</sub> (IC 95%) de 10,92 e 14,17 e CL<sub>90</sub> (IC 95%) 32,15 e 35,87 respectivamente (Tabela 1). Especificamente, C2 e C3 chegaram a ser até 1,8 vezes mais ativos que os seus análogos 2-N-substituídos C8 e 1-N-substituído C9, respectivamente.

Tabela1 - Concentração letal (CL<sub>50</sub> e CL<sub>90</sub> µg/mL) de Naftoquinonas sobre *Mononychellus tanajoa*.

Compostos	n <sup>a</sup>	GL <sup>b</sup>	Inclinação ± EP <sup>c</sup>	CL <sub>50</sub> (IC 95%)	RT <sup>d</sup> 50	CL <sub>90</sub> (IC 95%)	RT90	χ <sup>2e</sup>	P
C1	700	4	2,55 ± 0,26	16,87 (13,28-21,73)	2,14	53,56 (37,95-93,76)	1,57	8,93	0,06
C2	700	4	2,73 ± 0,18	10,92 (9,76-12,25)	3,30	32,15 (27,13-39,64)	2,61	3,05	0,54
C3	700	4	3,17 ± 0,21	14,17 (12,96- 15,5)	2,54	35,87 (31,21-42,65)	2,34	6,13	0,18
C4	700	4	1,74 ± 0,17	6,33 (4,45-9,15)	5,70	34,31 (20,86-76,04)	2,45	8,70	0,06
C5	700	4	3,49 ± 0,23	36,12 (33,18 – 36,12)	-	84,10 (74,08-98,32)	-	3,57	0,46
C6	700	4	1,92 ± 0,12	5,29 (4,54 – 6,17)	6,82	24,53 (19,40-32,82)	3,42	8,70	0,65
C7	700	4	1,77 ± 0,13	3,08 (5,79-7,63)	11,72	16,21 (12,92-21,61)	5,18	2,31	0,67
C8	700	4	3,50 ± 0,23	20,03 (18,40-21,78)	1,80	46,47 (41,05-54,15)	1,80	3,71	0,44
C9	700	4	3,11 ± 0,20	25,84 (23,53 – 28,38)	1,39	66,68 (57,93 – 79,34)	1,26	6,12	0,19

<sup>a</sup> Número de ácaros utilizados em cada experimento.

<sup>b</sup> Grau de liberdade do qui-quadrado

<sup>c</sup> Erro Padrão

<sup>d</sup> Razão de toxicidade entre os Naftoquinonas= maior CL<sub>50</sub> e CL<sub>90</sub>/menor CL<sub>50</sub> e CL<sub>90</sub> dos demais

<sup>e</sup> Qui-quadrado

Fonte: elaborado pela autora (2022)

A substituição do grupo hidroxila (OH) ou a supressão ou modificação de um grupo carbonila no núcleo básico da naftoquinona altera as propriedades químicas e eletrônicas dos compostos estudados e, desta maneira, devem influenciar nas propriedades biológicas dos compostos, visto a sua interação com alvos biológicos. Ademais, observou-se que a inclusão do grupo N-acilidrazida (C8) ou do grupo N- acilidrazona (C9) contribuiu para o aumento da inviabilidade de ovos em relação ao efeito nocivo na fase adulta de *M. tanajoa*.

Os resultados obtidos neste trabalho estão de acordo com aqueles observados por Khambay et al., (2003), que demonstraram que o lapachol (C3), obtido a partir de um extrato de casca etanólica de *Tabebuia serratifolia*, foi mais tóxico (CL<sub>50</sub> = 20,8 ppm) do que alguns derivados de aminados (CL<sub>50</sub> = 242,6-899,4 ppm) contra as larvas do mosquito da febre amarela

*Aedes aegypti* (Linnaeus,1762) (Diptera: Culicidae), ressaltando a importância do grupo hidroxila na posição do carbono 2 para bioatividade (atividade inseticida) do composto.

Akhtar et al. (2012) testando as toxicidades de oito quinonas contra *Tetranychus urticae* obtiveram um aumento da toxicidade na CL<sub>50</sub> com a presença do grupo hidroxila das 1,4-naftoquinonas.

Embora muitos compostos de origem natural têm relevantes propriedades inseticidas e acaricidas, muitos não são adequados, em virtude de algumas de suas propriedades, tais como o elevado grau de toxicidade. Contudo, com auxílio da síntese orgânica é possível fazer modificações estruturais, com o intuito de sintetizar compostos com atividade melhorada, suprimindo ou melhorando certas características como: solubilidade, eficiência, estabilidade, seletividade e toxicidade reduzida (COSTA, 2009).

### 3.3.2 Toxicidade de naftoquinonas sobre ovos de *Mononychellus tanajoa*

A viabilidade dos ovos de *M. tanajoa* foi afetada, após a aplicação das Naftoquinonas (C1-C9). Com base nos valores da CL<sub>50</sub> e CL<sub>90</sub>, C7 foi o mais tóxico, seguido por C6, C4 e por C8. Para estes compostos foi observada interferência na viabilidade dos ovos, bem como quais foram as menores quantidade do produto para causar 50 e 90% de mortalidade na população com valores de CL<sub>50</sub> estimadas de 5,77, 6,15, 6,62 e 8,16 µg/mL e CL<sub>90</sub> com valores de 23,77; 18,41; 20,38 e 31,55 µg/mL, respectivamente. Portanto, foi observada a seguinte ordem de atividade acaricida em ovos do ácaro verde C7 > C6 > C4 > C8 > C9 > C5 > C1 > C2 > C3 (Tabela 2).

Levando em consideração, que as concentrações letais (CLs) utilizadas foram estimadas também para a fase adulta do ácaro verde, observou-se que os ovos de *M. tanajoa* apresentaram uma maior resistência aos compostos naftoquinônicos analisados, com exceção do C8 e C9. Este fato pode ter ocorrido devido à forma de atuação que os compostos exercem sobre os ovos que podem ser o de penetração pelo córion e intoxicando os embriões, diferentemente das fêmeas que tiveram acesso as naftoquinonas por duas vias, ingestão e contato com a superfície contaminada.

A inclusão do grupo N-acilidrazida (C8) ou do grupo N- acilidrazona (C9) contribuiu para o aumento da inviabilidade de ovos em relação ao efeito nocivo na fase adulta de *M. tanajoa*. Além disso, o derivado 2,3-Dicloro-1,4-naftoquinona (C5), o qual possui dois átomos de cloro nas posições 2 e 3 do núcleo básico da 1,4-naftoquinona demonstrou um aumento maior na toxicidade aos ovos, pois requereram uma menor concentração do composto quando

comprados a fase adulta de *M. tanajoa*. Com base nos resultados, o átomo de bromo nas posições 2 do anel de benzoquinona é importante para a toxicidade das naftoquinonas contra a fase de ovo a adulto *M. tanajoa*.

Os embriões podem morrer devido a penetração e toxicidade dos compostos bioativos dentro dos ovos, pois os estigmas embrionários estão ligados ao córion e ligam-se a uma região especializada da membrana intermediária, que têm perfurações que são locais prováveis de troca gasosa com o ambiente (GONÇALVES et al., 2001).

Tabela 2 Toxicidade (CL<sub>50</sub> e CL<sub>90</sub> µg/mL) de Naftoquinonas sobre ovos do ácaro *Mononychellus tanajoa*.

Compostos	n <sup>a</sup>	GL <sup>b</sup>	Inclinação EP <sup>c</sup>	± CL <sub>50</sub> (IC 95%)	RT <sup>d</sup> 50	CL <sub>90</sub> (IC 95%)	RT <sub>90</sub>	χ <sup>2</sup> e	P
C1	1200	4	3,88 ± 0,18	23,99 (22,73 – 25,32)	1,30	51,25 (47,14-56,47)	1,50	5,58	0,23
C2	1200	4	3,74 ± 0,17	25,78 (24,37-27,27)	1,21	56,70 (52,04-62,62)	1,36	7,58	0,10
C3	1200	4	3,26 ± 0,15	31,26 (29,41 – 33,22)	-	77,15 (70,05 – 86,34)	-	7,09	0,13
C4	1200	4	2,69 ± 0,12	6,98 (6,44-7,55)	4,72	20,85 (18,55-23,86)	3,78	3,84	0,42
C5	1200	4	3,48 ± 0,16	16,90 (15,94- 17,91)	1,84	39,46 (36,08-46,77)	1,95	6,77	0,14
C6	1200	4	2,69 ± 0,13	6,15 (5,67-6,66)	5,08	18,41 (16,36-21,11)	4,19	7,19	0,12
C7	1200	4	2,08 ± 0,10	5,77 (5,023-6,34)	5,41	23,77 (20,56-28,16)	3,24	7,71	0,10
C8	1200	4	2,18 ± 0,10	8,16 (7,42 – 8,97)	3,83	31,55 (27,17-37,57)	2,44	4,43	0,34
C9	1200	4	2,64 ± 0,18	13,91 (11,71-16,59)	2,24	42,53 (33,19-59,79)	1,81	8,83	0,06

<sup>a</sup> Número de ácaros utilizados em cada experimento.

<sup>b</sup> Grau de liberdade do qui-quadrado

<sup>c</sup> Erro Padrão

<sup>d</sup> Razão de toxicidade entre os Naftoquinonas= maior CL<sub>50</sub> e CL<sub>90</sub>/menor CL<sub>50</sub> e CL<sub>90</sub> dos demais

<sup>e</sup> Qui-quadrado

Fonte: elaborado pela autora (2022)

Esses resultados atribuídos a toxicidade de naftoquinonas estão relacionados com alguns mecanismos como: inibição da respiração celular (KHAMBAY et al., 2003); indução de quebras das fitas de DNA (Moore, 1977). Outra atividade marcante destas substâncias, é a

inibição do complexo das topoisomerasas, ação que provoca o desencadeamento da apoptose celular (suicídio celular) (SANTOS, 2001).

A toxicidade de quinonas tem sido demonstrada contra uma variedade de pragas de importância comercial, incluindo *Bemisia tabaci* (Gennadius) (Hemiptera: Aleyrodidae), *T. urticae* (KHAMBAY et al., 1999), *Phormia regina* (Meigen, 1826) (Diptera: Calliphoridae) (GREEN et al., 2004), *Myzus persicae* (Sulzer, 1776) (Hemiptera: Aphididae), *Illinoia liriodendri* (Monell, 1879) (Hemiptera: Aphididae) (AKHTAR et al., 2012).

Michaelakis e colaboradores (2009) relataram que a naftazarina (5,8-di-hidroxi-1,4-naftoquinona) e seus derivados apresentam atividade contra os mosquitos *Culex pipiens* (Linnaeus, 1758) (Diptera: Culicidae). Em particular, segundo a literatura, estruturas do grupo 1,4-naftoquinona e 1,4 benzoquinona estão associadas com atividades acaricida e inseticidas (NORRIS, 1986; LEE, 2010).

Os compostos naturais utilizados neste trabalho, lapachol e lausona e seus derivados naftoquinônicos induzem estresse oxidativo danificando componentes celulares importantes. Essa interferência xenobiótica altera o balanço de sinais que interferem na divisão celular, ocasionando falhas fisiológicas nas mitocôndrias, permitindo que elétrons escapem sem que sejam transferidos pelo oxigênio (DA SILVA, 2003). Esta resposta mitocondrial possivelmente indica que os produtos testados tenham atuação na via respiratória do ácaro verde, *M. tanajoa*, por apresentar toxicidade na fase adulta e nos ovos, indicando possivelmente que o contato com os compostos tenha surtido efeito imediato.

### 3.3.3 Propriedades ADME *in silico* dos compostos naftoquinônicos

Todos os compostos naftoquinônicos seguiram a regra dos cinco de Lipinski, que estabelece parâmetros favoráveis à absorção e permeabilidade de compostos, que são eles:  $\leq 5$  doadores de ligação de hidrogênio;  $\leq 10$  aceptores de ligação de hidrogênio,  $\log P \leq 5$ , o número de ligações rotacionáveis  $\leq 10$  e a área de superfície polar  $\leq 140 \text{ \AA}$ . Nos resultados também foi possível observar que os compostos testados exibiram excelente % de absorção (69,80–92,21%), com exceção para o C7 apresentando média absorção com %ABS de 65,27 (Tabela 3).

Tabela 3. Propriedades ADME *in silico* dos compostos de C1 a C9.

Composto	Log P	%ABS	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log S / Solubilidade (mg/mL)	HBA	HBD	Nº de ligações rotativas	Log Kp (cm/s)
<b>C1</b>	1,59	97,22	34,14	-2,27/ 8,54x10 <sup>-1</sup>	2	0	0	-6,05
<b>C2</b>	1,21	90,24	54,37	-2,13/1,29x10	3	1	0	-6,38
<b>C3</b>	2,61	90,24	54,37	-3,25/ 1,38x10 <sup>-1</sup>	3	1	2	-5,76
<b>C4</b>	2,14	97,22	34,14	-3,19/1,54x10 <sup>-1</sup>	2	0	0	-6,01
<b>C5</b>	2,55	97,22	34,14	-3,70/4,52x10 <sup>-1</sup>	2	0	0	-5,28
<b>C6</b>	2,38	69,80	113,61	-4,14/2,94x10 <sup>-1</sup>	5	2	5	-6,91
<b>C7</b>	2,08	65,27	126,75	-4,08/3,39x10 <sup>-1</sup>	6	2	5	-6,99
<b>C8</b>	1,19	77,49	91,32	-2,99/ 3,03x10 <sup>-1</sup>	5	3	4	-6,77
<b>C9</b>	1,49	77,38	91,65	-2,99/ 3,03x10 <sup>-1</sup>	5	2	3	-6,83

Log P= Coeficiente de partição (octanol/água); % ABS: porcentagem de absorção; TPSA= área de superfície polar topológica; Log S= solubilidade em água; HBA= Nº de ligações de H aceitadoras; HBD= Nº de ligações de H doadoras; Log Kp= permeação na pele.

Fonte: elaborado pela autora (2022)

Pode-se notar que todos os compostos avaliados neste estudo possuem um log de P < 5, o que implica que tais compostos devem ter uma boa habilidade de permeabilidade através das membranas celulares (LUO et al., 2018).

Os valores de log Kp, um modelo linear que correlaciona a massa molecular e a lipofilicidade dos compostos, foram negativos, indicando ser permeante nos tecidos (DAIANA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). Neste sentido, como pode ser visto na tabela 3, todos os compostos avaliados demonstraram boa permeabilidade nos tecidos que envolve o corpo do ácaro, tendo os compostos de C1 a C9 variado sua permeabilidade entre -5,28 a -6,99 cm/s.

Todos os compostos avaliados tiveram valores de TPSA de 34,14 Å a 126,75 Å, estando esses de acordo com os regulamentos impostos por Lipinski, et al., (2001) e Vaber, et al., (2002). Sendo um bom preditor de propriedades de transporte, tais como absorção intestinal, biodisponibilidade e penetração da barreira hematoencefálica.

### 3.4 Conclusões

Os compostos naftoquinônicos (C1-C9) foram tóxicos contra adultos e ovos de *M. tanajoa*.

Entre as naftoquinonas testadas, C4, C6 e C7, foram as mais letais para fêmeas de *M. tanajoa* com base nas CL<sub>50</sub> e CL<sub>90</sub>.

As propriedades ADME *in silico* dos compostos naftoquinônicos proporcionam potencial para o desenvolvimento de acaricida com elevada eficiência.

## REFERÊNCIAS

- AGROFIT. Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários, Ministério da Agricultura e Pecuária e Abastecimento. Disponível em: <agrofit.agricultura.gov.br> Acesso em: 18 nov. 2022
- AKHTAR, Y. et al. Toxicity of quinones against two-spotted spider mite and three species of aphids in laboratory and greenhouse conditions. **Industrial Crops and Products**, v.37, p. 536-541. 2012, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2011.07.033>
- BELLOTTI, A.C.; SMITH, L.; LAPOINTE, L.S. Recent advances in cassava pest management. **Annual Reviews Entomology**, v.44, p. 343-370, 1999, <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.44.1.343>
- CARDOSO, S.H. et al. Synthesis of newly functionalized 1,4-naphthoquinone derivatives and their effects on wound healing in alloxan-induced diabetic mice. **Chemico-Biological Interactions**. v.291, p. 55-64. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.06.007>
- COSTA, P. R. R. Produtos Naturais como Ponto de Partida para a Descoberta de novas substâncias bioativas: candidatos a fármacos com ação antiofídica, anticâncer e antiparasitária. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v.1, n.1, p.58-66, 2009. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090008>
- DA SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na  $\beta$ -lapachona e derivados. **Química Nova**. v.26, p. 407-416, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000300019>
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v.7, p.417-427, 2017. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- DIAS JUNIOR. E.M. **Uso dos produtos lapachol, 2 – bromo 1,4 naftoquinona e lausona no controle alternativo do ácaro-rajado (*Tetranychus urticae* koch - acari: tetranychidae)**. 2018. 34f. Dissertação (Agricultura e Ambiente) - Universidade Federal de Alagoas. Arapiraca, AL, 2018.
- ELLIOT, S. L.; MORAES, G. J., MUMFORD, J. D. Failure of the mite-pathogenic fungus *Neozygites tanajoae* and the predatory mite *Neoseiulus idaeus* to control a population of the cassava green mite, *Mononychellus tanajoa*. **Experimental and Applied Acarology**, v. 46, p. 211-222, 2008. <https://doi.org/10.1007/s10493-008-9164-8>
- FUKUDA, W.M.G.J. et al. Avaliação de germoplasma de mandioca para resistência ao ácaro verde (*Mononychellus tanajoa* Bondar) em quatro ecossistemas do Nordeste semiárido do Brasil. **Revista Brasileira de Mandioca**, Cruz das Almas, v.15, p. 67-78, 1996.
- GREEN, P.W.C. et al. Effects of plant-derived compounds on larvae of a blow fly species that causes secondary myiasis: laboratory studies. **Phytotherapy Research**, v.18, p. 538–541, 2004. <https://doi.org/10.1002/ptr.1480>

GONÇALVES, M.E.C. et al. Effect of plant extracts on immature stages and adult females of *Mononychellus tanajoa* (Bondar) (Acari: Tetranychidae). **Neotropical Entomology**, v.30, p.305–309, 2001.

KHAMBAY, B.P.S. et al. Isolation, characterization and biological activity of naphthoquinones from *Calceolaria andina* L. **Agricultural and Food Chemistry**, v.47, p.770–775. 1999. <https://doi.org/10.1021/jf980769j>

KHAMBAY, B.P.S. et al. Mode of action and pesticidal activity of the natural product dunnione and of some analogues. **Pest Management Science**, v.59, p. 174–182, 2003 <https://doi.org/10.1002/ps.632>

LEE, C.H. et al. Insecticidal properties of Euphorbiaceae: *Sebastiania corniculata*-derived 8-hydroxyquinoline and its derivatives against three planthopper species (Hemiptera: Delphacidae). **Journal of Applied Biological Chemistry**, v.53, p. 464–469, 2010. DOI:10.3839/jksabc.2010.071

LIPINSKI, C.A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development q settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v.46, p. 3–26, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)

LUO, J. et al. Synthesis and Acaricidal Activities of Scopoletin Phenolic Ether Derivatives: QSAR, Molecular Docking Study and in Silico ADME Predictions. **Molecules**, v.23, p.995, 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules23050995>

MICHAELAKIS, A. et al. Larvicidal activity of naturally occurring naphthoquinones and derivatives against the west Nile virus vector *Culex pipiens*. **journal Parasitology Research**, v.104, p.657–662, 2009. DOI: 10.1007/s00436-008-1242-7

MOORE, H.W. Bioactivation as a model for drug design: bioreductive alkylation. **Science**, v. 197, p. 527–532, 1997. DOI: 10.1126/science.877572

MORAES, G. J.; FLECHTMANN, C. H. W. **Manual de Acarologia**. Acarologia básica e ácaros de plantas cultivadas no Brasil. Ribeirão Preto: Holos, 2008. 308 p.

PARK, J.H. et al. Cytotoxic effect of flavonoids from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* on human cancer cell lines. **J Appl Biol Chem**, v.54, p. 67–70. 2011., DOI:10.3839/jabc.2011.012

SANTOS, A. F. et al. Molluscicidal and trypanocidal activities of lapachol derivatives. **Planta medica**, 2001, 67, pp 92-93.

SAS Institute Inc. **Statistical Analysis System user's guide**, version 9.1, Ed. Cary: Institute, USA, 2003.

SATO, M.E. et al. Management of *Tetranychus urticae* (Acari: Tetranychidae) in strawberry fields with *Neoseiulus californicus* (Acari: Phytoseiidae) and acaricides. **Experimental and Applied Acarology**, v. 42, n. 2, p. 107-120, 2007. DOI: 10.1007/s10493-007-9081-2

SHNEYVAYS, V, D. et al. Effects of menadione and its derivative on cultured cardiomyocytes with mitochondrial disorders, **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v.39, p.149–158. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.03.017

VEBER, D.F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of medicinal chemistry**, v.45, p.12–23, 2002. DOI: 10.1021/jm020017n

ZHAO, Y.H. et al. Rate-Limited Steps of Human Oral Absorption and QSAR Studies. **Pharmaceutical Research**, 2002, 19, 1446-57, DOI: 10.1023/a:1020444330011

#### 4 NAFTOQUINONAS E DERIVADOS SINTÉTICOS: EFEITOS LETAIS, SUBLETAIS E RESIDUAL SOBRE *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (ACARI: TETRANYCHIDAE)

##### RESUMO

Os ácaros que sobrevivem à exposição de acaricidas sofrem efeitos subletais. O objetivo deste trabalho foi verificar o efeito subletal referente a: repelência, taxa instantânea de crescimento populacional e efeito residual de compostos naftoquinônicos ao ácaro verde, *M. tanajoa*. O efeito repelente observado foi para: naftoquinonas naturais, lausona (C2) e lapachol (C3) somente a partir das CLs 90 e 95 respectivamente e para os compostos C8 e C9 sintetizados a partir dos compostos naturais, foi pela CL 25. Para as demais naftoquinonas sintéticas o C1, C4, C5, C6 e C7 foi observado efeito repelente a *M. tanajoa* quando utilizou-se as concentrações referentes às CLs 75, 90 e 95. A taxa instantânea populacional da praga decresceu com o aumento das doses para todas as naftoquinonas. Os compostos C5 nas CL 90 e 95 e C7 na CL 95 foram capazes de estabilizar a população de *M. tanajoa* ( $r_i = 0$ ). Nenhum dos compostos naturais C2 (lausona) e C3 (lapachol) testados fez com que a taxa instantânea de crescimento populacional fosse negativa, porém, houve uma diminuição na população dos ácaros, com o aumento das concentrações utilizadas. No entanto, os compostos C8 e C9 obtidos a partir da lausona e lapachol, respectivamente, conseguiram reduzir de forma negativa, a população de *M. tanajoa*. No efeito residual, observou-se que apenas o C3 ([2-Hidroxi-3-(3-metil-2-butenil) -1,4-naftatoquinona – Lapachol) teve moderada persistência residual (mortalidade  $\geq 33\%$  até 16 dias após a aplicação dos produtos) e os compostos naftoquinônicos C1, C2, C4, C5, C6, C7, C8 e C9 possibilitaram leve persistência na população dos ácaros testados (mortalidade  $\geq 27\%$  até 8 dias após a aplicação dos compostos). Concluiu-se que os compostos naftoquinônicos naturais e sintéticos têm efeito repelente, afetam a taxa instantânea de crescimento populacional, diminuindo a população da espécie e contém efeito residual eficiente sobre o ácaro *M. tanajoa* podendo ser utilizados no manejo da praga.

**Palavras-chave:** Quinonas; Controle; Ácaro verde; Mandioca.

## ABSTRACT

Mites that survive exposure to acaricides suffer sublethal effects. The objective of this work was to verify the sublethal effect related to: repellency, instantaneous population growth rate and residual effect of naphthoquinone compounds on the green mite, *M. tanajoa*. The repellent effect observed was for: natural naphthoquinones, lawsone (C2) and lapachol (C3) only from LCs 90 and 95 respectively. For compounds C8 and C9 synthesized from natural compounds, from CL 25. For the other synthetic naphthoquinones C1, C4, C5, C6 and C7, a repellent effect on *M. tanajoa* was observed when using the contractions referring to CLs 75, 90 and 95. The instantaneous population rate of the pest decreased with increasing doses for all naphthoquinones. Compounds C5 in LC 90 and 95 and C7 in LC 95 were able to stabilize the population of *M. tanajoa* ( $r_i = 0$ ). None of the natural compounds C2 (lawsone) and C3 (lapachol) tested caused the instantaneous rate of population growth to be negative, however, there was a decrease in the population of the mites, with the increase of the used concentrations. However, compounds C8 and C9 obtained from lawsone and lapachol, respectively, were able to negatively reduce the population of *M. tanajoa*. In the residual effect, it was observed that only C3 ([2-Hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,4-naphthoquinone – Lapachol) had residual persistence (mortality  $\geq 33\%$  up to 16 days after application of the products) and the naphthoquinone compounds C1, C2, C4, C5, C6, C7, C8 and C9 allowed a slight persistence in the tested mite population (mortality  $\geq 27\%$  up to 8 days after the application of the compounds). It is concluded that the natural and synthetic naphthoquinone compounds have a repellent effect, had an instantaneous rate of population growth, observed the efficient population of the species and contain a residual effect on the mite *M. tanajoa* and can be used in pest management.

**Keywords:** Quinones; Control; Green mite; Cassava.

## 4.1 Introdução

Diversas moléculas com propriedades bioativas são isoladas de fontes naturais e utilizadas para o controle de pragas. Neste contexto, destaca-se a classe de compostos das naftoquinonas como possíveis acaricidas. Essas substâncias naturais também têm sido utilizadas como modelos para o desenvolvimento de novas moléculas sintéticas, com intuito de potencializar suas atividades biológicas por meio de modificações estruturais.

A incidência de praga nos sistemas de produção tem sido um dos principais fatores que desafiam a viabilização e a consolidação de altas produtividades nas culturas. O ácaro verde da mandioca, *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (Acari: Tetranychidae), é uma das principais pragas das variedades de mandioca no Brasil e no mundo, a incidência dessa praga evidencia-se principalmente nos pontos de crescimento das plantas, sobre gemas, afetam a formação das folhas com redução dos internódios e redução na produtividade (NORONHA, 2001; MORAES; FLECHTMANN 2008).

Diante desses problemas e do aumento populacional do ácaro e o ciclo de vida curto, resultando em várias gerações por ano, tem-se buscado produtos mais adequados ambientalmente para uso em programas de manejo integrado de pragas (MIP), com novas táticas de controle que visam amenizar os impactos causados pelos inseticidas e acaricidas (ISMAN, 2006).

Os produtos naftoquinônicos são compostos aromáticos naturais que podem ser encontrados em várias famílias de plantas (CARDOSO et al., 2018), com atividades biológicas variadas (GANAPATY et al., 2004), incluindo propriedades inseticida (SIMMONDS et al., 2002; GANAPATY et al., 2004; KHAMBAY et al., 2003), acaricida (AKHTAR et al., 2012), antifúngica, antibacteriana (PARK et al., 2005), antiviral e antitumoral (WEISSENBERG et al., 1997).

As modificações químicas das estruturas das naftoquinonas é uma estratégia de grande importância na obtenção de novos compostos capazes de serem usados no controle de *M. tanajoa*. Neste contexto, concentrações letais são amplamente utilizadas para avaliar a toxicidade de acaricidas/inseticidas às pragas. Porém, não se deve apenas avaliar a toxicidade, mediante a avaliação das concentrações letais, por ser uma medida que considera apenas a mortalidade (DESNEUX; DECOURTYE; DELPUECH, 2007).

Deve-se também, investigar os efeitos subletais desses produtos, pois quando expostos às concentrações reduzidas, os indivíduos podem sofrer efeitos fisiológicos ou comportamentais alterados, como exemplos, na fecundidade, taxa de desenvolvimento e

longevidade, bem como na mobilidade, capacidade de busca e modificações alimentar e no comportamento reprodutivo (MARCIC, 2007; SILVA et al., 2013).

No Brasil não há nenhum acaricida registrado para o controle do ácaro verde (*M. tanajoa*) na cultura da mandioca (AGROFIT, 2022). Isso tem feito com que os produtores utilizem indiscriminadamente produtos químicos registrados para outras culturas, no controle da praga, propiciando a ocorrência de risco à saúde humana e ao ambiente.

Assim, considerando a falta de opções de substâncias acaricidas que possam atuar na cultura da mandioca, bem como as potencialidades para atuar em diversos alvos biológicos de compostos naftoquinônicos de origem natural, semissintéticas e sintéticas objetivou-se com este trabalho, avaliar o efeito de doses subletais referentes ao efeito repelente, a taxa instantânea de crescimento populacional e ao efeito residual de nove naftoquinonas ao ácaro verde da mandioca, *M. tanajoa*.

## 4.2 Material e Métodos

### 4.2.1 Obtenção e criação do ácaro *Mononychellus tanajoa*.

Os ácaros foram provenientes de criação mantida no Laboratório de Entomologia/Acarologia da Universidade Federal de Alagoas – UFAL, *Campus Arapiraca*, AL a temperatura ambiente de  $26 \pm 1^\circ\text{C}$ ,  $60 \pm 10\%$  de umidade relativa e fotofase de 12 horas.

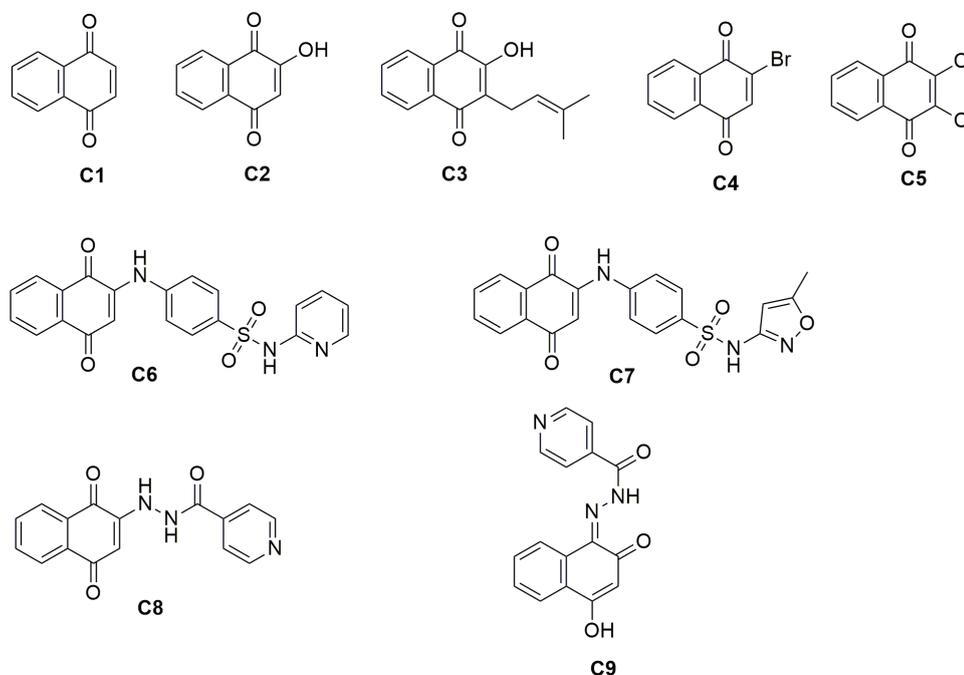
Esses ácaros foram mantidos em mudas de mandioca da variedade ‘caravela’ cultivadas em vasos de polietileno com capacidade de 5 L, contendo uma mistura de solo e esterco bovino 10-10, em casa de vegetação. Para a manutenção da criação da praga, constantemente vasos contendo mudas com idade de 30 dias, eram colocados próximos às plantas contendo a populações do ácaro.

### 4.2.2 Compostos naftoquinônicos

Os compostos C1 (1,4-naftoquinona), C2 (2-Hidroxi-1,4-naftoquinona – Lausona), C4 (2-Bromo-1,4-naftoquinona) e C5 (2,3-Dicloro-1,4-naftoquinona) foram adquiridos da empresa Sigma-Aldrich (EUA). O C3 [2-Hidroxi-3-(3-metil-2-butenil) -1,4-naftatoquinona - Lapachol], foi isolado da casca de *Tabebuia* sp (CARDOSO, et al., 2018). Os compostos por síntese foram cedidos pelo Laboratório de Síntese Orgânica e Medicinal (LaSOM) da Universidade Federal de Alagoas, estes incluíram; C6 ((4-Piridin-3-il) -metilsulfonil) -fenilamino) -naftaleno-1,4-diona e C7 2-(4-((5-Metiloxazol-3-il) -metilsulfonil) -fenilamino) -naftaleno-1,4-diona) são os

derivados de naftoquinônicos substituídos por grupos sulfonamida. Por fim, C8 (N'-(1,4-Diidro-1,4-dioxonaftalen-2-il) -isonicotinilidrazida) e C9 (N'-Isonicotinilidrazona-[2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)] -1,4-naftoquinona) são derivados substituídos por grupo isonicotinoilidrazida e isonicotinoilidrazona nas posições 2 e 1 do núcleo naftoquinônico de lausona e lapachol, respectivamente (CARDOSO, et al., 2018), figura 8. As soluções estoques dos derivados naftoquinônicos foram preparadas com água destilada e 2% de dimetilsulfóxido–DMSO, sendo posteriormente realizadas as diluições necessárias às avaliações no dia do experimento.

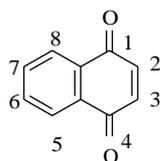
Figura 8 - Estruturas química dos compostos naftoquinônicos (C1-C9).



Fonte: elaborado pela autora (2022)

Para a melhor compreensão da relação estrutura química e atividade biológica dos compostos estudados neste trabalho é apresentada a estrutura base da naftoquinona (Figura 7).

Figura 9: Numeração dos átomos de carbono e hidrogênios associados à estrutura da 1,4-naftoquinona.



1,4-Naftoquinona

Fonte: elaborado pela autora (2022)

#### 4.2.3 Efeito letal de compostos naftoquinônicos sobre *Mononychellus tanajoa*

Para a realização dos pré-testes os compostos foram diluídos em diferentes concentrações a fim de se determinar os valores máximos (valores próximos do limite superior), com aproximadamente 100% de mortalidade, e valores mínimos (valores próximos do limite inferior), com mortalidade quase nula. Em seguida, as concentrações testadas foram obtidas pela fórmula (Bliss, 1934):  $q = (an \div a1)^{1/n+1}$  onde: q = razão da progressão geométrica (pg); n = número de concentrações a extrapolar; an e a1 = limites superior e inferior, respectivamente, da pg. Os testes controles foram realizados com água destilada + 2% DMSO.

As concentrações testadas para naftoquinonas foram: **C1:** 3,15; 5,73; 10,43; 18,98; 34,55 e 62,90 µg/mL; **C2:** 1,5; 2,98; 5,93; 11,82; 23,56; 46,96 µg/mL; **C3:** 4,2; 6,78; 10,95 e 17,68; 28,56 e 46,19 µg/mL; **C4:** 0,5; 1,24; 3,09; 7,72; 19,29 e 48,21 µg/mL; **C5:** 10,5; 17,11; 29,89; 45,47; 74,12 e 120,81 µg/mL; **C6:** 0,5; 1,18; 2,78; 6,56; 15,48 e 36,55 µg/mL; **C7:** 1,0; 2,07; 4,28; 8,86; 18,34 e 37,98 µg/mL ; **C8:** 6,65; 10,73; 17,34; 28,0; 45,21 e 73,01 µg/mL; **C9:** 7,3; 12,31; 20,76; 35,01; 59,05 e 99,60 µg/mL.

A toxicidade dos compostos (C1-C9) foi avaliada usando-se o método residual recomendado como padrão para testes em laboratório, adaptado de Hassan et al. (1994). Inicialmente, foram confeccionadas unidades experimentais (arenas) a partir de placas de Petri descartáveis (poliestireno) contendo uma esponja de polietileno umedecida com água e sobre esta, um disco de papel de filtro nas mesmas dimensões. Discos de folhas de mandioca de 5 cm de diâmetro foram imersos em cada concentração dos tratamentos estabelecidos e para testemunha usou-se água destilada + 2%DMSO, sob leve agitação durante cinco segundos. Após este procedimento cada disco foliar foi posto a secar sobre papel filtro, após 30 minutos de secagem foram infestados com 10 fêmeas adultas de *M. tanajoa*, totalizando dez repetições por concentração.

As unidades experimentais foram mantidas em câmara climatizada (B.O.D.) a  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , U.R.  $70 \pm 10\%$  e fotofase de 12 horas. Diariamente, nessas arenas foram adicionada água para manter a turgescência do disco de folha, e com o auxílio de um microscópio estereoscópio, foi avaliada a mortalidade dos ácaros após 72 horas da infestação, sendo considerados mortos, aqueles que não conseguiam se mover a uma distância equivalente ao comprimento de seu corpo, quando tocados com o pincel (SATO et al., 2002).

As concentrações letais (CLs) referente as CL 5, 25, 50, 75, 90 e 95 foram estimadas pela análise de Probit, do programa estatístico SAS (SAS, 2003). As concentrações letais (CLs) referente as CL 5, 25, 50, 75, 90 e 95 foram estimadas através da análise de Probit, pelo

programa estatístico SAS (SAS, 2003).

#### 4.2.4 Taxa instantânea de crescimento populacional de *Mononychellus tanajoa*

Discos foliares (5,0 cm de diâmetro) de mandioca foram mergulhados em soluções dos compostos nas (CLs 5, 25, 50, 75, 90 e 95), e (água destilada + 2%DMSO), por 10s. Em seguida, os discos foram colocados para secar sobre papel toalha à temperatura ambiente durante meia hora e transferidos para placas de Petri descartáveis (poliestireno) (REIS; ALVES 1998).

Foram transferidas cinco fêmeas adultas por disco. Para cada concentração foram feitas 10 repetições, sendo que cada repetição foi representada por um disco de folha de mandioca.

Após dez dias, o número total de fêmeas adultas de *M. tanajoa*, assim como de seus estágios imaturos foram contabilizados. Com base nesta contagem, a taxa instantânea de crescimento populacional ( $r_i$ ), que estima o crescimento de uma população através da análise da sobrevivência e fecundidade, foram calculadas. Essa taxa é definida como uma medida direta de crescimento de uma população em um determinado período de tempo (STARK; BANKS, 2003).

De acordo com a equação, se  $r_i = 0$  verifica-se equilíbrio no crescimento populacional; se  $r_i > 0$ , o crescimento populacional mantém-se em estado ascendente e se  $r_i < 0$ , a população está sofrendo um declínio, que poderá levá-la à extinção, quando  $N_f = 0$  (STARK; BANKS, 2003).

O  $r_i$  é calculado pela fórmula:  $r_i = \ln(N_f / N_0) / \Delta t$  Onde:  $N_f$  é o número final de ácaros (adultos e imaturos),  $N_0$  é o número inicial de ácaros,  $\Delta t$  é a variação de tempo (duração do experimento = 10 dias), ou seja, o tempo de exposição dos ácaros aos produtos (STARK; BANKS, 2003). Os dados foram submetidos à análise de regressão pelo programa SAS (SAS Institute, 2003), e as curvas de regressão foram feitas pelo Programa SigmaPlot 10 (Systat Software, 2006).

#### 4.2.5 Efeito Repelente dos compostos naftoquinônicos a *Mononychellus tanajoa*

Os experimentos foram efetuados em arenas contendo dois discos de folha de mandioca (5,0 cm de diâmetro), sendo um disco tratado com os compostos (de acordo com os tratamentos) e o outro com água destilada + 2% DMSO (controle). Em seguida foram colocados lado a lado, e conectados por uma lamínula de vidro (18 x 18 mm), na qual foram liberadas 10 fêmeas do ácaro de acordo com a metodologia adaptada de Esteves Filho et al. (2010). Foram utilizadas 15 repetições por tratamento e as concentrações testadas foram referentes às CLs 5, 25, 50, 75, 90 e 95. Após 24h horas foi avaliado o número de fêmeas em cada disco.

Os resultados foram submetidos à análise de frequência de escolha testando a hipótese de igualdade de escolha adotando o Proc Freq do SAS e interpretado mediante o teste de qui-quadrado a 5% de probabilidade, mediante o programa computacional SAS version 8.02 (SAS Institute 2001).

#### 4.2.6 Efeito residual dos compostos naftoquinônicos sobre *Mononychellus tanajoa*

O experimento foi realizado em casa de vegetação pertencente a Universidade Federal de Alagoas (UFAL) - *Campus Arapiraca*.

As manivas foram cortadas em partes de aproximadamente 10 a 15 cm cultivadas em vasos de polietileno com capacidade de 5L, contendo uma mistura de solo e esterco bovino 10-10. Mudas de mandioca (Cerca de oito semanas após o plantio, quando atingiram entre 9 a 10 folhas), foram pulverizadas com a CL<sub>95</sub> dos compostos e água destilada+ 2% DMSO (controle) utilizando-se pulverizador manual (1,5 L de capacidade) até o molhamento total das folhas, depositando-se um volume de aproximadamente 26 mL/muda, foram utilizadas 10 mudas para cada tratamento. De cada tratamento foram coletadas amostras de folhas nos intervalos de 2 h, 1, 2, 4, 8 e 16 dias após a aplicação dos produtos.

Em laboratório, foram retirados discos de folha de 5 cm de diâmetro de cada tratamento para a instalação dos bioensaios. Para isso, os discos foliares foram confeccionados e colocados em placas de Petri contendo água destilada, para evitar a fuga dos ácaros. Foram transferidas 10 fêmeas de *M. tanajoa*, segundo metodologia adaptada de Schlesener et al. (2013). A mortalidade foi avaliada 72 horas após o confinamento.

Os dados foram submetidos à análise de variância e as médias comparadas pelo teste de Tukey, aplicando o esquema fatorial (10x6) no programa Sisvar, versão 5.6 (FERREIRA,

2011). Quando os produtos reduziram, em menos de 25% a mortalidade dos ácaros, foram classificados de acordo com a escala de persistência proposta pela IOBC/WPRS em: I = vida curta (< 5 dias), II = levemente persistente (5-15 dias), III = moderadamente persistente (16-30 dias) e IV = persistente (> 30 dias) (HASSAN; ABDELGADER, 2001).

### 4.3 Resultados e discussão

#### 4.3.1 Taxa instantânea de crescimento populacional ( $r_i$ ) de *Mononychellus tanajoa*

As taxas instantâneas de crescimento populacional diminuíram com o aumento da concentração dos compostos naftoquinônicos (C1-C9). Os compostos C5 nas CL<sub>90</sub> e CL<sub>95</sub> e C7 na CL<sub>95</sub> foram capazes de estabilizar a população de *M. tanajoa* ( $r_i = 0$ ).

Nenhum dos compostos naturais C2 (lausona) e C3 (lapachol) testados fez com que a taxa instantânea de crescimento populacional fosse negativa, porém, houve uma diminuição na população dos ácaros, com o aumento das concentrações utilizadas (Fig. 10). No entanto, os compostos C8 e C9 obtidos a partir da lausona e lapachol, respectivamente, conseguiram reduzir de forma negativa, a população de *M. tanajoa*. O C8, a partir das CLs 90 e 95 com valores de  $r_i$  iguais a  $-0,03 \pm 0,00$  e  $-0,10 \pm 0,00$  e para o C9 as concentrações foram referentes às CLs 75, 90 e 95, sendo os valores de  $r_i$  iguais a  $-0,08 \pm 0,01$ ;  $-0,09 \pm 0,01$  e  $-0,13 \pm 0,01$  indicando declínio da população com tendência a supressão dos ácaros (Fig. 10 C8 e C9).

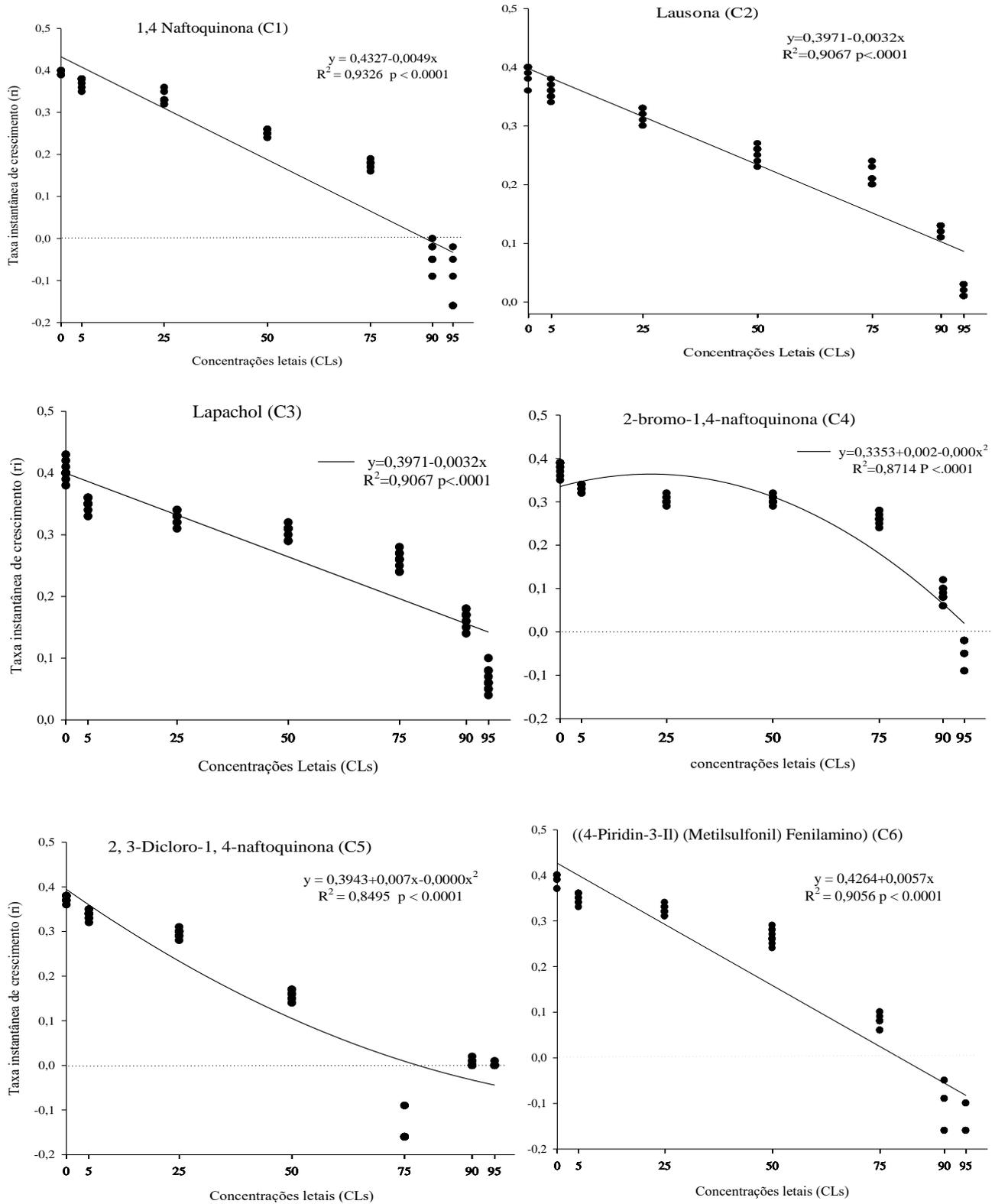
Os resultados obtidos possibilitam inferir que a substituição do grupo hidroxila (OH) ou a supressão ou modificação de um grupo carbonila no núcleo básico da naftoquinona altera as propriedades químicas e eletrônicas dos compostos estudados e, desta maneira, devem influenciar na diminuição dos ácaros.

As naftoquinonas C1, C4 e C6 também causaram declínio na população de *M. tanajoa*, apresentando valores negativos para CL<sub>90</sub> e CL<sub>95</sub> =  $-0,5 \pm 0,01$  e  $-0,1 \pm 0,00$ ; para CL<sub>95</sub> =  $-0,03 \pm 0,00$  e para CL<sub>90</sub> e CL<sub>95</sub> =  $-0,05 \pm 0,01$ ;  $-0,08 \pm 0,01$ , respectivamente.

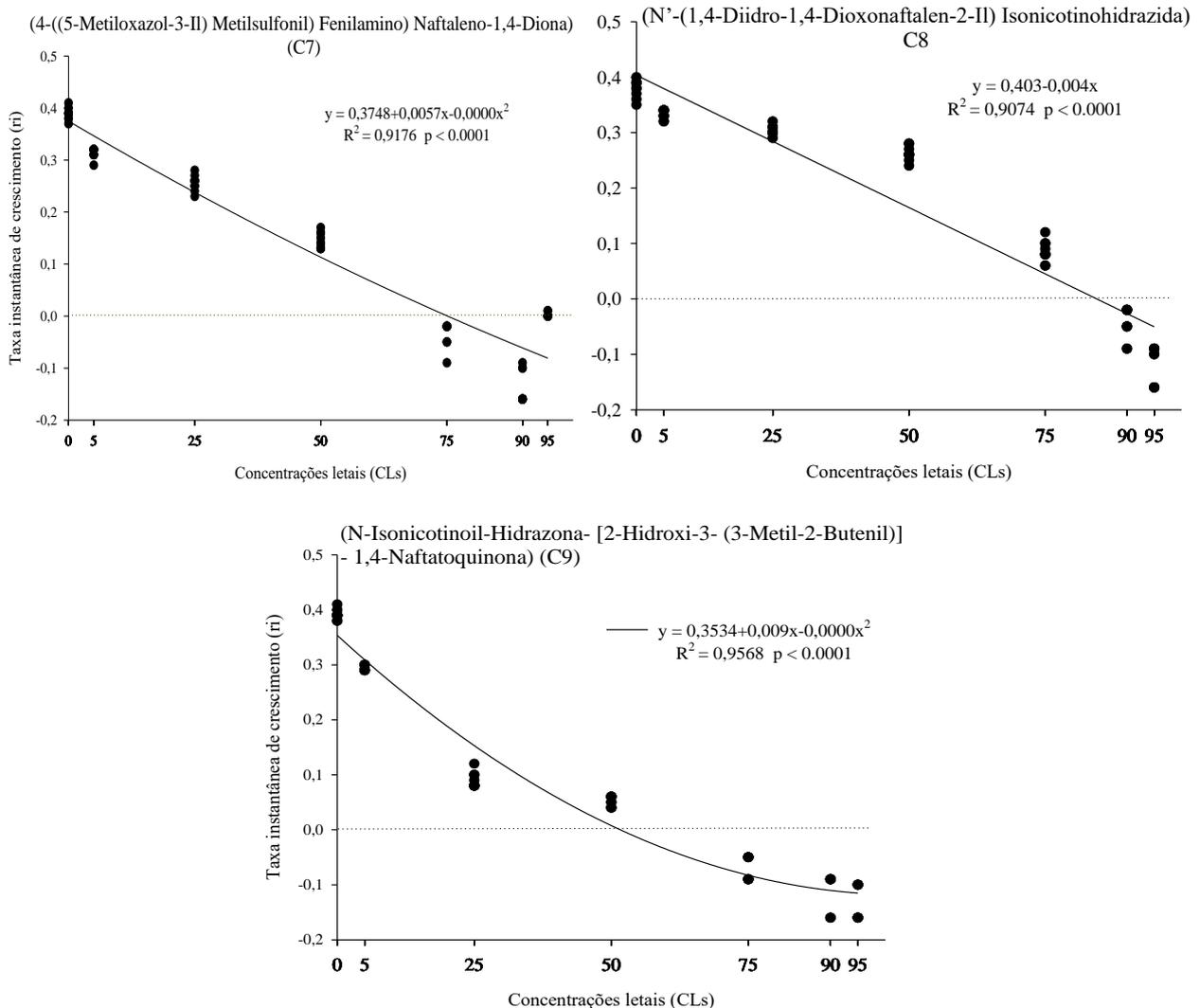
O declínio populacional causado pelo uso dos compostos naftoquinônicos foi ocasionado não somente pela mortalidade dos ácaros, mas também por uma diminuição na capacidade de alimentação, que acarreta, provavelmente, em redução na sua fecundidade ou interferência no período de protoninfa a adulto (PONTES, 2006). Boaventura et al. (2011) verificaram que produtos naturais a base de Nim afetaram a biologia de *M. tanajoa*, aumentando a longevidade do período ninfal, correspondente ao estágio de protoninfa até adulto.

Esteves Filho (2012) ao estudar acaricidas sintéticos e produtos naturais contendo metabólitos secundários de *Ricinus communis* (L.) (Euphorbiaceae) sobre ácaro rajado observou que a taxa instantânea de crescimento populacional para os ácaros *T. urticae* decresceu linearmente com o aumento das concentrações dos produtos.

Figura 10 – Taxa instantânea de crescimento populacional ( $r_i$ ) de *Mononychellus tanajoa* expostos a concentrações das naftoquinonas.



## Continuação Figura 10



Fonte: elaborado pela autora (2022)

Corroborando com o presente estudo, Rodrigues; Peña (2011) estudando um derivado de naftoquinona com atividade acaricida Acequinocyl (2-(acetiloxi) -3-dodecil-1,4-naftalenodiona) relataram que o composto foi eficiente na redução de populações de *R. indica* em plantas jovens em casa de vegetação, evidenciando que o derivado naftoquinônico atua em todas as fases do desenvolvimento dos ácaros. Esta evidência também foi observada por Dekeyser (2005) ao considerar que as fases do desenvolvimento dos ácaros ocorrem por hidrólise, se ligando ao centro de oxidação do ubiquinol (Qo) do complexo III, inibindo a transferência de elétrons na mitocôndria.

A estimativa da taxa de crescimento populacional (*ri*) permite uma melhor compreensão

dos impactos dos acaricidas, pois reflete com melhor precisão os efeitos dos produtos nos níveis populacionais da praga (GUEDES; MAGALHÃES; COSME, 2009; CORDEIRO et al., 2013). Com base nos dados obtidos, o uso das nove naftoquinonas proporcionou um declínio no crescimento populacional do ácaro. Portanto, a utilização desses produtos nos sistemas de produção poderá amenizar os problemas de surtos de *M. tanajoa* nos cultivos de mandioca.

#### 4.3.2 Efeito repelente dos compostos naftoquinônicos sobre *Mononychellus tanajoa*

As concentrações relacionadas às CLs 5, 25 e 50 de todos os compostos naftoquinônicos não proporcionaram resultados significativos ao nível de 5% de probabilidade, com efeito neutro a *M. tanajoa*, com exceção do C8 e C9 que tiveram efeito neutro apenas na menor CL estudada (Fig. 11).

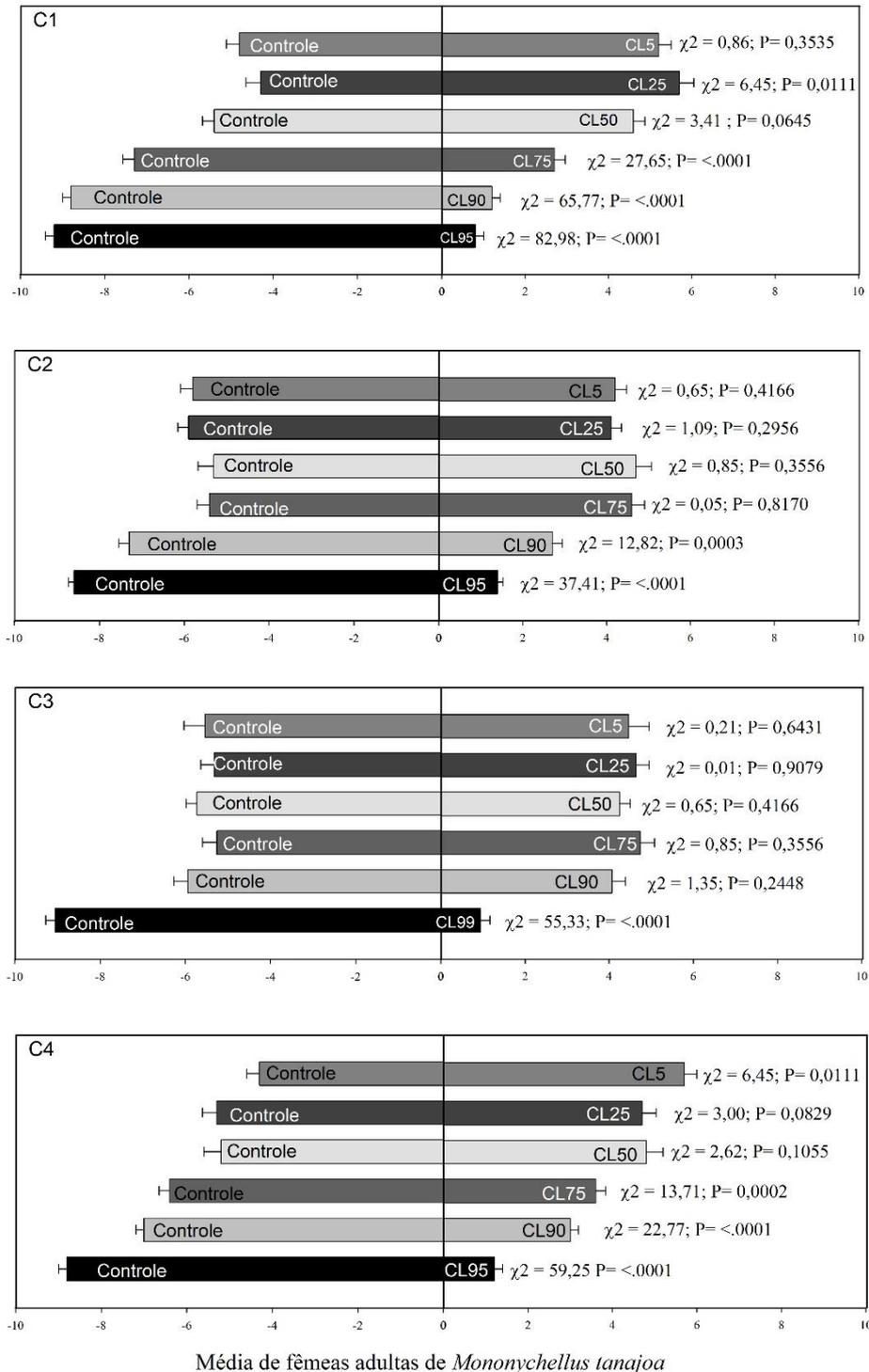
Neste trabalho também foi possível observar que 2-hidroxi-1,4-naftoquinona – lausona (C2) e 2- Hidroxi-3-(3-metil-2-butenil) -1,4-naftatoquinona - lapachol (C3), teve efeito repelente somente a partir da CLs 90 e 95 respectivamente (Fig. 11). No entanto, quando comparados com seus análogos (N'-(1,4-Diidro-1,4- dioxonaftalen-2-il)-isonicotinoilidrazida) (C8) e (N'-Isonicotinoilidrazona-[2-hidroxi-3-(3- metil-2-butenil)]-1,4-naftoquinona) (C9) o efeito repelente ocorreu a partir da CL 25 (Fig. 11), evidenciando que a inclusão do grupo N-acilidrazida (C8) ou do grupo N- acilidrazona (C9) contribuiu para aumentar a eficiência na repelência dos compostos ao ácaro verde, *M. tanajoa*.

Em relação aos C1, C4, C5, C6 e C7 foi observado efeito repelente a *M. tanajoa* quando se utilizou as concentrações referentes às CLs 75, 90 e 95 (Fig. 11).

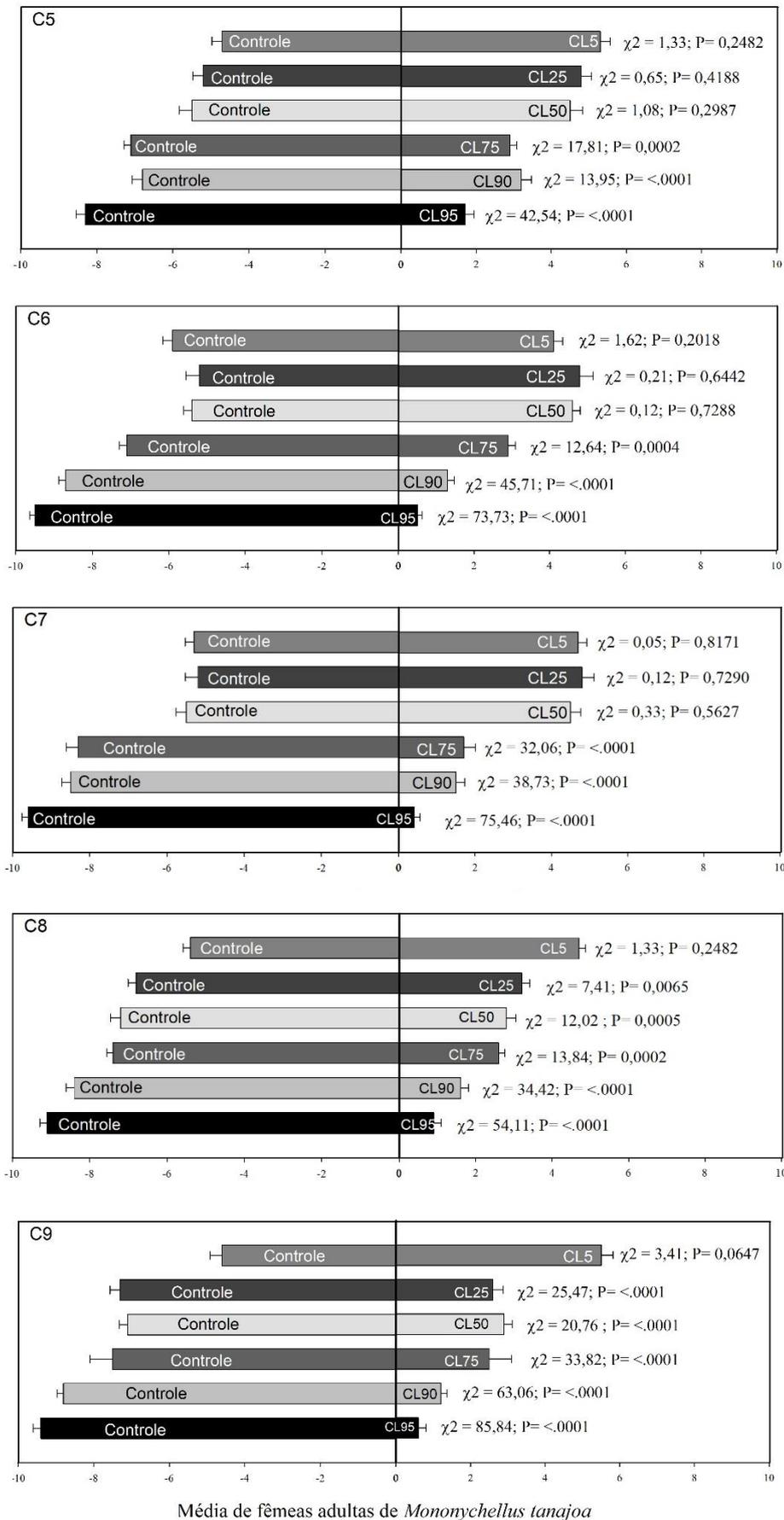
Os compostos naftoquinônicos provocaram alterações no comportamento de *M. tanajoa*, aspecto verificado pela maior repelência das fêmeas nas áreas tratadas com os compostos. Esses resultados demonstram que os ácaros conseguem identificar a presença de compostos na superfície foliar, devido a existência de quimiorreceptores localizados nos tarsos, induzindo os ácaros a buscarem áreas livres de resíduo para sua alimentação (ZANARDI, 2015).

Efeito repelente também foi observado em fêmeas de *Panonychus citri* (McGregor, 1916) (Acari: Tetranychidae) expostas aos resíduos de juglone (5-hidroxi-1,4-naftoquinona) (componente principal obtido de folhas de *Pterocarya stenoptera* (Juglandaceae) (ZANARDI, 2015).

**Figura 11:** Gráficos dos resultados do teste de escolha para fêmeas de *Mononychellus tanajoa* (n = 150) submetidos a discos de folha não tratados (controle) versus discos de folha tratados com CLs dos compostos **C1** (1,4 Naftoquinona), **C2** (Lausona) e **C3** (Lapachol), **C4** (2-bromo-1,4-naftoquinona) **C5** (2, 3-Dicloro-1, 4-naftoquinona), **C6** ((4-Piridin-3-Il) (Metilsulfonil) Fenilamino) Naftaleno 1,4-Diona e **C7** 2-(4-((5-Metiloxazol-3-Il) Metilsulfonil) Fenilamino) Naftaleno-1,4-Diona), **C8** (*N'*-(1,4-Diidro-1,4-dioxonaftalen-2-il)-isonicotinoilidrazida) e **C9** (*N'*-Isonicotinoilidrazona-[2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)]-1,4-naftoquinona) depois de 24 h. Significância (P) através do teste  $\chi^2$  com 5% de probabilidade.



Continuação figura 11.



Estudos realizados por Siqueira et al., (2014), apontam que os metabólitos secundários presentes em plantas de *Croton blanchetianus* (Baill) (Euphorbiaceae), *Myracrodruon urundeuva* (Allemão) (Anacardiaceae) *Ziziphus joazeiro* (Mart) (Rhamnaceae) nas concentrações de 15, 20 e 25 % tiveram efeito repelente para o ácaro verde da mandioca *M. tanajoa*, o que foi evidenciado neste trabalho com a utilização de metabólitos secundários de plantas *Lawsonia inermis* (Lythraceae) – lausona (C2) e *T. avellanedae* (Bignoniaceae)-lapachol (C3).

Pontes et al. (2011) observaram efeito repelente em metabólitos secundários de plantas de quatro espécies de *Croton* (*C. jacobinensis*, *C. rhamnifolius*, *C. sellowii* e *C. micans*) na concentração de 1% para *T. urticae* em *Canavalia ensiformes*.

A ação de repelência também foi constatada para acaricidas sintéticos Acaridoil 13SL em *T. urticae* em discos de folha de feijão, preferindo, inclusive fazer postura em discos não tratados (TSOLAKIS; RAGUSA, 2008). Estudos evidenciaram que, após a aplicação de acaricidas sintéticos os ácaros se movimentavam verticalmente no dossel das plantas em busca de superfícies não tratadas (HOLLAND; CHAPMAN, 1994).

O efeito repelente, combinado com a mortalidade, é um parâmetro importante a ser considerado na escolha de um acaricida, para o controle de ácaros pragas. De modo geral, quanto maior a repelência menor será a infestação, diminuindo, assim, as perdas causadas pelas pragas nas diversas culturas. Este efeito já é conhecido, principalmente, nos inseticidas/acaricidas botânicos (ISMAN, 2006).

O efeito repelente das naftoquinonas, é considerado uma adição ao controle do ácaro *M. tanajoa*, pois mesmo em concentrações abaixo daquela capaz de causar 95 % de mortalidade na população do ácaro, os compostos podem causar repelência em populações que possam ter sobrevivido ao seu efeito letal ou evitar infestação.

#### 4.3.3 Efeito residual dos compostos naftoquinônicos sobre *Mononychellus tanajoa*

No experimento realizado na casa de vegetação, houve diferença significativa na interação tratamentos e dias após pulverização (DAP) a 5 % de probabilidade ( $F = 8,61$ ;  $p < 0,001$ ) pelo teste Tukey (Fig. 12). Foi constatada temperatura de  $31 \pm 1$  °C e  $41 \pm 3$  % de umidade relativa, durante a condução do experimento.

No dia “zero” (2 h após a pulverização) todos os compostos naftoquinônicos na CL<sub>95</sub>, causaram mortalidade de fêmeas de *M. tanajoa* superior ou igual a  $80 \pm 4,2$  %. Nos tratamentos

com as naftoquinonas C4 e C7, foi observado uma queda de mortalidade com valor de  $41 \pm 5,3$  % no 1° (DAP) e de  $34 \pm 3,7$ % no 2° (DAP), respectivamente, em seguida aumento da mortalidade igual a  $64 \pm 4,9$ % e  $60 \pm 5,3$ %, respectivamente (Fig. 12).

Os compostos C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 e C9 para a avaliação final, 16° DAP obtiveram mortalidade com valores iguais a  $17 \pm 0,39$ ;  $24,0 \pm 4,2$ ;  $33,0 \pm 4,9$ ;  $15,0 \pm 4,2$ ;  $20,0 \pm 4,4$ ;  $14,0 \pm 4,2$ ;  $16,0 \pm 4,9$ ;  $14 \pm 4,0$  e  $12 \pm 35$ , respectivamente.

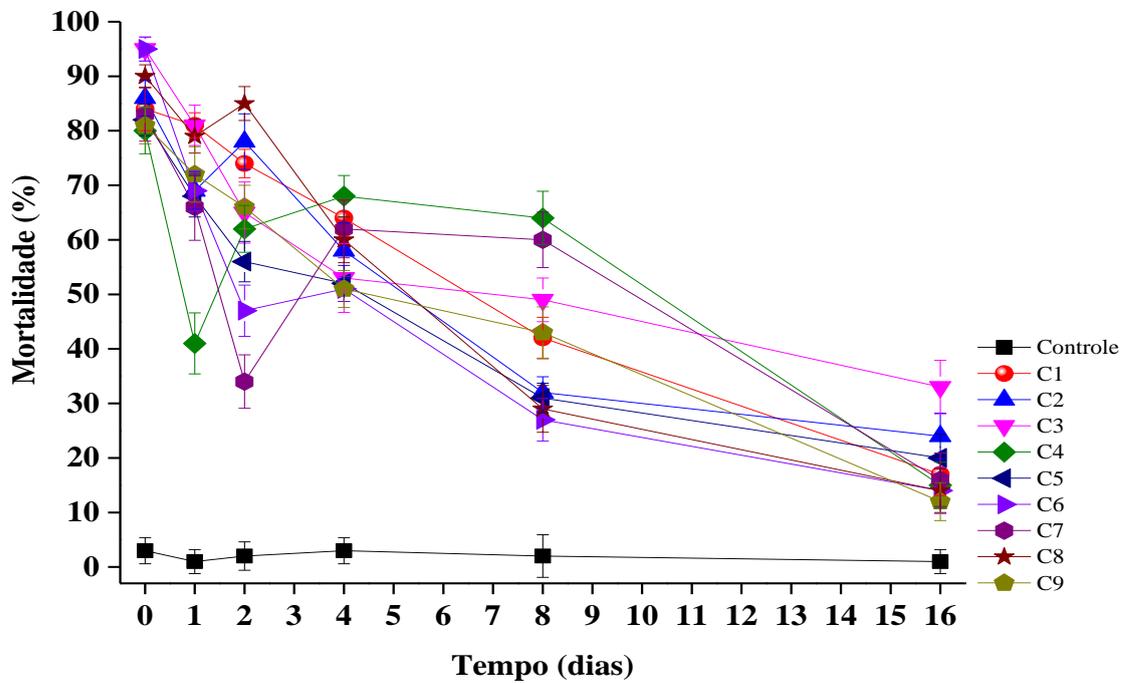
Na presente pesquisa, o composto naftoquinônico C3 obteve moderada persistência residual (mortalidade  $\geq 33$ % até 16 ° dias após a aplicação dos produtos) e os compostos naftoquinônicos C1, C2, C4, C5, C6, C7, C8 e C9 demonstraram leve persistência (mortalidade  $\geq 27$ % até 8° dia após a aplicação dos compostos), indicando que, o lapachol (C3) de acordo com os resultados obtidos, poderá ser utilizado no desenvolvimento de um acaricida sintético mais eficiente. Considerando que um produto com leve persistência residual deve alcançar mortalidade menor que 25% do 6° ao 15° dia após a aplicação do produto e caracterizado com moderada persistência residual quando essa mortalidade alcança do 16° ao 30° dia após a aplicação (HASSAN; ABDELGADER, 2001).

Apesar da alta porcentagem de mortalidade verificada nas avaliações iniciais (tempo 0 e 1 dia após a aplicação dos produtos), os compostos naftoquinônicos apresentaram leve e moderada persistência. Apesar da alta porcentagem de mortalidade verificada nas avaliações iniciais (tempo 0 e 1 dia após a aplicação dos produtos), os compostos naftoquinônicos apresentaram leve e moderada persistência. Tal aspecto pode ser atribuído à instabilidade dos princípios ativos à radiação ultravioleta e visível considerada uma das principais causas de degradação de produtos (TUREK; STINTZING, 2013), e também pelo fato das 1,4 naftoquinonas estarem dentro do grupo das quinonas que são consideradas mais voláteis e reativas (SOUSA et al., 2016)

Efeito residual com baixa persistência foi observado em fêmeas de *Panonychus citri* *Panonychus citri* (McGregor, 1916) (Acari: Tetranychidae) expostas a naftoquinona natural, juglone (5-hidroxi-1,4-naftoquinona) (componente principal obtido de folhas de *Pterocarya stenoptera* C. DC. (Juglandaceae), apresentando mortalidade  $\geq 35$ % até três dias após a pulverização. (ZANARDI, 2015). No entanto, com o uso do acaricida sintético, clorfenapir, utilizado no controle de *T. urticae*, em *Phaseolus lunatus* L., proporcionou 55% de mortalidade após 14 dias da aplicação (COTE et al.2002).

A leve persistência resultante dos compostos naftoquinônicos reduz a possibilidade de seleção de indivíduos resistentes, devido à menor pressão de seleção exercida sobre as espécies-alvos (GEORGHIOU; TAYLOR, 1977).

**Figura 12** - Efeito residual das naftoquinonas sobre *Mononychellus tanajoa* em diferentes tempos residuais em casa de vegetação.



A leve persistência também reduz o impacto sobre os agentes de controle biológico presente nas áreas de produção, devido o menor período de ação dos compostos sintetizados sobre os artrópodes, o que permite a recolonização e o estabelecimento do equilíbrio ecológico nos agroecossistemas.

Diante da pronunciada atividade acaricida proporcionada pelas nove naftoquinonas, é possível afirmar que, esses compostos apresentam potencial para serem utilizadas em condições de campo como tática adicional de manejo de *M. tanajoa* nos programas de MIP.

#### 4.4 Conclusões

Os compostos naftoquinônicos (C1-C9) afetam a taxa instantânea de crescimento populacional de *M. tanajoa*, diminuindo a população da espécie.

As naftoquinonas (C1-C9) têm efeito repelente, provocando alterações no comportamento de *M. tanajoa*.

A naftoquinona C3 teve moderada persistência residual e os demais compostos naftoquinônicos possibilitaram leve persistência residual, quando utilizadas doses subletais.

## REFERÊNCIAS

- AGROFIT. Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários, Ministério da Agricultura e Pecuária e Abastecimento. Disponível em: < agrofit.agricultura.gov.br> Acesso em: 18 nov. 2022
- AKHTAR, Y. et al. Toxicity of quinones against two-spotted spider mite and three species of aphids in laboratory and greenhouse conditions. **Industrial Crops and Products**, v.37, p. 536-541. 2012. DOI.org/10.1016/j.indcrop.2011.07.033
- BOAVENTURA, V. J. et al. **Efeitos de produtos à base de Nim sobre a duração das fases de desenvolvimento do ácaro verde da mandioca (*Mononychellus tanajoa*)**. Disponível em: www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/914794/efeito-do-oleo-de-nim-sobre-adultos-do-acaro-verde-da-mandioca-mononychellus-tanajoa Acesso em 10 dez. 2022.
- CARDOSO, S.H. et al. Synthesis of newly functionalized 1,4-naphthoquinone derivates and their effects on wound healing in alloxan-induced diabetic mice. **Chemico-biological Interactions**. v.291, p. 55-64. 2018. DOI.org/10.1016/j.cbi.2018.06.007
- DEKEYSER, M. A. Review acaricide mode of action. **Pest Management Science**, v. 61, p.103-110, 2005. https://doi.org/10.1002/ps.994.
- DESNEUX, N.; DECOURTYE, A.; DELPUECH, J. M. The sublethal effects of pesticides on beneficial arthropods. **Annual Review of Entomology**, v. 52, n. 1, p. 81-106, 2007. DOI.org/10.1146/annurev.ento.52.110405.091440
- SOUSA, E. T.; LOPES, W. A.; FONTES, J. B. de A. Formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. **Química Nova**, v.39 n. 4, 2016. DOI.org/10.5935/0100-4042.20160034
- ESTEVEZ FILHO, A. B. et al. Toxicidade de espiromesifeno e acaricidas naturais para *Tetranychus urticae* Koch e compatibilidade com *Phytoseiulus macropilis* (Banks) **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, n. 6, pp. 2675-2686, 2013. DOI: 10.5433/1679-0359.2013v34n6p2675
- FERREIRA, D. F. Sisvar: a computer statistical analysis system. **Ciência e Agrotecnologia (UFLA)**, v. 35, p. 1039-1042, 2011.
- GANAPATY, S. et al. Antitermitic quinones from *Diospyros sylvatica*. **Phytochemistry**, v. 65, p. 1265-1271, 2004. DOI: 10.1016/j.phytochem.2004.03.011
- GEORGHIOU, G.P.; TAYLOR, C.E. Operational influences in the evolution of insecticide resistance. **Journal of Economic Entomology**, Lanham, v. 70, n. 5, p. 653-658, 1977. DOI: 10.1093/jee/70.5.653
- GUEDES, R.N.C.; MAGALHÃES, L.C.; COSME, L.V. Stimulatory sublethal response of a generalist predator to permethrin: hormesis, hormoligosis, or homeostatic regulation? **Journal of Economic Entomology**, Lanham, v. 102, n. 1, p. 170-176, 2009. DOI:

10.1603/029.102.0124

HASSAN, S.A. et al. Vogt. Results of the sixth joint pesticide testing programme of the IOBC /WPRS - Working Group “Pesticides and Beneficial Organisms”. **Entomophaga**, v.39, p.109-119, 1994.

HASSAN, S.A.; ABDELGADER, H. A sequential testing program to assess the effects of pesticides on *Trichogramma cacoeciae* Marchal (Hym., Trichogrammatidae). **IOBC/WPRSBulletin**, Versailles, v. 24, n. 4, p. 71-81, 2001. DOI: 10.3923/pjbs.2000.1011.1013

HOLLAND, J.M.; CHAPMAN, R.B. A comparison of the toxic and sub-lethal effects of fluvalinate and esfenvalerate on the twospotted spider mite (Acari: Tetranychidae). **Experimental and Applied Acarology**, Amsterdam, v. 18, n. 1, p. 3-22, 1994. DOI.org/10.1007/BF00051399

ISMAN, M.B. Botanical insecticides, deterrents, and repellents in modern agriculture and an increasingly regulated world. **Annual Review of Entomology**. v. 51, p. 45–66, 2006. DOI: 10.1146/annurev.ento.51.110104.151146.

KHAMBAY, B.P.S. et al. Mode of action and pesticidal activity of the natural product dunnione and of some analogues. **Pest Management Science**, v.59, p. 174–182, 2003. DOI.org/10.1002/ps.632.

MARCIC, D. Sublethal effects of spiroadiclofen on life history and life-table parameters of two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*). **Experimental and Applied Acarology**. v.42, p.121–129, 2007. DOI: 10.1007/s10493-007-9082-1

MORAES, G. J.; FLECHTMANN, C. H. W. **Manual de acarologia**: Acarologia básica e ácaros de plantas cultivadas no Brasil. Ribeirão Preto: Holos Editora, 2008. 308p

NORONHA, A. C. S. O ácaro verde da mandioca. In: SÁ, L.A.N.; MORAES, G.J. Ácaros de importância quarentenária. Jaguariúna: **Embrapa meio ambiente**, 2001. 40p. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1025113/acaros-de-importancia-quarentenaria>. Acesso em 09 dez. 2022.

PARK, B. S. et al. Selective growth-inhibiting effects of compounds identified in *Tabebuia impetiginosa* inner bark on human intestinal bacteria. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.53, p. 1152-1157, 2005. DOI: 10.1021/jf0486038.

PONTES, W.J.T. **Efeito de extratos vegetais e óleos essenciais de espécies nativas de Pernambuco sobre o ácaro rajado *Tetranychus urticae* Koch (Acari: Tetranychidae)** [másters thesis]. Recife (PE): Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2006. Portuguese. Disponível em: <http://www.tede2.ufrpe.br:8080/tede2/handle/tede2/6038>. Acesso em 15 dez. 2022.

RODRIGUES, J.C.V.; PEÑA, J.E. Controle químico do ácaro vermelho da palmeira, *Raoiella indica* (Acari: Tenuipalpidae) em banana e coco. **Acarologia Experimental e Aplicada**, v. 57(3-4), p. 317-329, 2011.

SAS Institute Inc. **Statistical Analysis System user's guide**, version 9.1, Ed. Cary: Institute, USA, 2003.

SHNEYVAYS, V. D. et al. Effects of menadione and its derivative on cultured cardiomyocytes with mitochondrial disorders, **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v.39, p. 149–158, 2005. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.03.017

SILVA A.C.B. et al. Lethal and sublethal effects of neem oil to the predatory mite *Proprioseiopsis neotropicus* (Acari: Phytoseiidae). **Revista Colombiana de Entomologia**. 39(2):221–225, 2013. DOI.org/10.25100/socolen. v39i2.8239.

SIMMONDS, M. S. et al. Effects of selected botanical insecticides on the behaviour and mortality of the glasshouse whitefly *Trialeurodes vaporariorum* and the parasitoid *Encarsia formosa*. **Journal of Applied Entomology**, 102: 39–47.2002. DOI.org/10.1046/j.1570-7458.2002. 00923.x

SIQUEIRA, F. F. et al. Atividade acaricida de extratos aquosos de plantas de Caatinga sobre o ácaro verde da mandioca. **Revista Caatinga**, Mossoró, v. 27, n. 4, p. 109 – 116, 2014. ISSN 0100-316X

STARK, J. D.; BANKS, J. E. Population-level effects of pesticides and other toxicants on arthropods. **Annual Review of Entomology**, v. 48, p. 505-519, 2003. DOI.org/10.1146/annurev.ento.48.091801.112621.

SYSTAT SOFTWARE. **SigmaPlot for windows**. Version 10.0. San Jose: Systat Software, 2006.

TSOLAKIS, H.; RAGUSA, S. Effects of a mixture of vegetable and essential oils and fatty acid potassium salts on *Tetranychus urticae* and *Phytoseiulus persimilis*. **Ecotoxicology and Environmental**, v. 70, p. 276–282, 2008. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2007.10.001.

TUREK, C.; STINTZING, F.C. Stability of essential oils: a review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, Wisconsin, v. 12, n. 1, p. 40-53, 2013. DOI.org/10.1111/1541-4337.12006

VEIGA, A.F.S.L. **Aspectos bioecológicos e alternativas de controle do ácaro verde da mandioca *Mononychellus tanajoa* (Bondar, 1938) (Acari, Tetranychidae) no Estado de Pernambuco**. 137f. Tese de Doutorado. Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz – Universidade de São Paulo, Piracicaba, 1985. DOI.org/10.11606/T.11.1985.tde-20210104-164425

WEISSENBERG, M. et al. Effect of substituent and ring changes in naturally occurring naphthoquinones on the feeding response of larvae of the Mexican bean beetle, *Epilachna varivestis*. **Journal of Chemical Ecology**, v.23, p. 3–18, 1997. DOI.org/10.1023/B:JOEC.0000006342.51040.90

ZANARDI, O. Z. **Mechanisms associated with the occurrence of outbreaks and management of *Panonychus citri* (McGregor) (Acari: Tetranychidae)** in citrus groves. 2015. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2015. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/11/11146/tde-04052015-152001/pt-br.php>. Acesso em: 10 jan. 2023.



\*Valor p da interação dos compostos x tempo ( $<0,05$ ); \*\* Valor p do desdobramento da interação dos tempos x compostos( $p<0,05$ ); letras distintas maiúsculas nas colunas são estatisticamente significativas pelo teste de scott- knott (valor  $p<0,005$ ) e minúsculas nas linhas pelo teste de Tukey (valor  $p<0,005$ )

## ANEXOS – Materiais, Métodos e Caracterização dos Compostos.

**EXTRAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO LAPACHOL (C3)**

Lapachol foi isolado de raspas de madeira de *tabebuia* sp. casca por extração aquosa de carbonato de sódio (10% c/v), seguido de diluir precipitação de ácido clorídrico e, em seguida, etanol ou acetato etílico recristalização, levando a um rendimento de 1-2% da casca.

**Caracterização:**

Fórmula molécula: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>; MP: 139-140 °C (aceso: 140 °C). Sólido amarelo. [21], NMR 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13 (1H, dd, J = 7,6; 1,3 Hz); 8,08 (1H, dd, J = 7,5; 1,4 Hz); 7,76 (1H, td, J = 7,6; 1,3 Hz); 7,66 (1H, td, J = 7,6; 1,3 Hz); 7,3 (1H, s, OH);

**SÍNTESE DE (4-PIRIDIN-3-IL) (METILSULFONIL) FENILAMINO) NAFTALENO1,4-DIONA (C6).**

Em um balão de 100 mL de fundo redondo 3 mmol da 1,4-naftoquinona 1 e dissolvidos em 10 mL de etanol. A suspensão foi submetida à agitação magnética e, após solubilização parcial do material foram adicionados a mistura 6 mmol de sulfapiridina. O meio reacional foi submetido a aquecimento 80 °C por aproximadamente 24hs, durante o período sua evolução foi acompanhada por CCF, na qual se observou o consumo do material de partida e a formação de outro produto. Após o resfriamento do meio reacional os precipitados foram filtrados, lavados com água destilada e secos. Na CCF, eluente: dicloro/metanol, proporção 9:1, foi possível observar que o produto esperado possui coloração alaranjada, contudo, o sólido obtido apresenta impurezas de cor escura que não foram eliminados na lavagem com água. Após testar a solubilidade do material, verifica-se que todas as impurezas escuras, bem como o reagente de partida são solúveis em etanol. O material laranja permanece insolúvel, desta forma, foi possível isolar o produto desejado. Caracterização: Rend.: 63 %;

**Caracterização:**

Fórmula molécula: C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S; MM: 404,08; P.F: 259-260 °C; Aspecto físico: Sólido laranja; Solubilidade: DMSO. RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,3 (1H, s); δ 7,5 (1H,d, J = 8,7); δ 7,6 (1H, dd, J = 6,7;1,7); 7,8 (1H, td, J = 7,9;2,1); 7,8 (1H, td, J = 7,4; 1,3); 7,8 (1H, td, J =

6,6; 1,6); 7,9 (1H, d, J = 8,9); 7,9 (1 H, dd, J = 7,5;1,2); 8,0 (1H, dd, 7,5; 1,3); 9,4 (s). RMN 13C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 104 (CH); δ 112,8 (CH); δ 114,3 (CH); δ 125,7 (CH); δ 126,7 (CH); δ 128,4 (CH); δ 129,3 (C); δ 130,8 (C); δ 132,7 (CH); δ 133,3 (C); δ 135,3 (CH); δ 145,4 (C); δ 181,7 (C=O); δ 183,4 (C=O) IV: 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O); 724 cm<sup>-1</sup> (C-H); 3300 cm<sup>-1</sup> (N-H); 1140 cm<sup>-1</sup> S(=O)<sub>2</sub>; 1300 cm<sup>-1</sup> (C-N) SÍNTESE DE 2-(4-((5-

### **SÍNTESE DE 2-(4-((5-METILOXAZOL-3-IL) METILSULFONIL) FENILAMINO) NAFTALENO-1,4-DIONA (C7)**

Em um balão de 10 mL de fundo redondo foram adicionados 3 mmol da 1,4-naftoquinona 1 dissolvidos em 10 mL de etanol. Essa suspensão foi submetida à agitação magnética e, após solubilização parcial do material foram adicionados a mistura 6 mmol de sulfametoxazol. O meio reacional foi submetido a aquecimento 80 °C em média 28hs, durante o período a evolução foi acompanhada por CCF, eluente: dicloro/metanol, proporção 9:1, na qual foi possível observar o consumo do material de partida, bem como, a formação do produto. Notou-se também a presença de impurezas de coloração escura. Após o resfriamento do meio reacional os precipitados foram filtrados, lavados com água destilada. Contudo, o sólido obtido ainda apresenta impurezas escuras que não foram eliminados na lavagem com água. Na sequência foram realizadas sucessivas lavagens com etanol, desta maneira foi possível isolar o produto desejado. Caracterização: Rend.: 59 %;

#### **Caracterização:**

Fórmula molécula: C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; MM: 409,07; P.F: 189-191 °C; Aspecto físico: Sólido laranja; Solubilidade: DMSO. RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,6 (3H, s); δ 6 (1H, s); δ 6,7 (1H, t, J = 8,4); δ 7,0 (1H, d, J = 9,4); δ 7,5 (1H, td, J = 38,5; 7,0); δ 7,9 (1H, dd, J = 6,8; 5,0); 9,4 (s); 11,4 (s). RMN 13C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,5 (CH<sub>3</sub>); δ 95 (CH); δ 105,2 (C); δ 122,9 (CH); δ 125,8 (CH); δ 126,7 (CH); δ 128,7 (CH); δ 130,8 (C); δ 132,7 (C); 133,4 (CH); δ 134,7 (C); 135,4 (CH); δ 143 (C); δ 145 (C); δ 157 (C); δ 170 (C); δ 181,7 (C=O); δ 183,5 (C=O). IV: 2853 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>); 1660 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O); 725 cm<sup>-1</sup> (C-H); 3300 cm<sup>-1</sup> (N-H). 1170 cm<sup>-1</sup> S(=O)<sub>2</sub>; 1300 cm<sup>-1</sup> (C-N)

### **SÍNTESE DO N'-(1,4-Diidro-1,4-dioxonaftalen-2-il) -isonicotinoilidrazida) (C8).**

Em um balão de 250 mL de fundo redondo foram dissolvidos 14,4mmol de lausona em 100 mL de solução de ácido acético 80%. À suspensão foi adicionando vagarosamente 14,4 mmol da isoniazida. Durante a adição foi observada mudança de coloração que variou do amarelo ao laranja. A mistura reacional permaneceu em agitação magnética a temperatura ambiente por 48h quando a CCF, eluente: 2% diclorometano/metanol, indicava que a reação havia entrado em equilíbrio com consumo incompleto do material de partida. O sólido precipitado no meio reacional foi filtrado e lavado com solução de ácido acético 80%. O sólido obtido de coloração alaranjado intenso foi purificado por meio de lavagens com metanol a quente. Caracterização: Rend.: 25%;

#### **Caracterização:**

Fórmula molécula: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>; MM: 293,28; P.D: 222-224 °C; Aspecto físico: Sólido alaranjado. Solubilidade: DMSO. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,7 (1H/ s); 7,9 (2H, dd, 2H, J=7,4; 1,1); 7,7; (3H, t, J= 7,4); 7,8 (t, 3H, J= 7,4); 8,0 (2H, dd, J= 7,4; 1,1); 9,5 (1H, s); 11,0 (1H, s); 7,7 (td, J= 7,4; 1,2); 8,8 (2H, dd/ 4,8; 1,2); 8,8 (2H, dd/ 4,8; 1,2); 7,7 (3H, td, 7,4; 1,2). RMN 13C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 181,3 (C=O); 182,7 (C=O); 148,7 (C); 102,4 (C);130,9 (CH); 133,3 (CH); 135,4 (CH); 126,3 (CH); 131,2 (C); 130,9 (C); 164,4 (C=O); 139,6 (C); 121,8 (CH); 150,9 (CH); 150,9 (CH); 121,8 (CH). IV: 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1670 cm<sup>-1</sup> (C=O); 820 cm<sup>-1</sup> (C-H); 3263 cm<sup>-1</sup> (N-H)

### **SÍNTESE DO (N'-ISONICOTINOILIHIDRAZONA- [2-HIDROXI-3- (3-METIL-2-BUTENIL)] (C9)**

Lapachol S4 (484 mg, 2,0 mmol) foi dissolvido em 20 mL de solução et<sub>3</sub>N de 10%. Para esta solução, foram adicionados 5 mL de solução aquosa de hidrazida isônica (6,0 mmol) e mantidos em constante agitação à temperatura ambiente. Após 48 h, observou-se o consumo de TLC do material inicial e a reação foi tratada com 4 mL de ácido acético glacial. Um sólido foi obtido pela precipitação do meio utilizando água; este foi filtrado e recristalizado a partir do etanol para obter o derivado S7 com rendimento de 95%.

**Caracterização:**

Fórmula molécula:  $C_{22}H_{20}N_3O_3$ ; mp 164-167 °C; Sólido laranja, NMR  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  16,4 (1H, sl, NH); 8,90 (2H, d,  $J = 5,5$  Hz); 8.10 (1H, (sl); 7.98 (1H, sl); 7,86 (2H, d,  $J = 5,5$  Hz); 7,56 (2H, m); 5,08 (1H, m); 3.24 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz) 1,73 (3H, s); 1,65 (3H, s). NMR  $^{13}C$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  179,7 (C=O); 166,4 (C-OH); 15,5 (NHCO); 150,9 (CH); 140,3 (C); 131,3 (C, C=N); 130,9 (C); 130,4 (CH); 129,4 (CH); 127,9 (C); 124,3 (CH), 123,3 (CH); 122,4 (CH); 121,7 (CH); 117,4 (C); 25.4 (CH<sub>3</sub>); 21,2 (CH<sub>2</sub>); 17.9 (CH<sub>3</sub>).