



# UFAL

INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

LARISSA CAVALCANTE DOS SANTOS

**SÍNTESE DOS FEROMÔNIOS DE:** *Lasioderma serricorne* e *Lobesia botrana*

**Universidade Federal de Alagoas**

Campus A. C. Simões  
Tabuleiro do Martins  
57072-970 - Maceió-AL

LARISSA CAVALCANTE DOS SANTOS

**SÍNTESE DOS FEROMÔNIOS DE:** *Lasioderma serricorne* e *Lobesia botrana*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química, com área de concentração em Síntese Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Euzébio Goulart Santana  
Coorientador: Prof. Dr. Henrique Fonseca Goulart

Maceió  
2017

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**

Bibliotecária Responsável: Janis Christine Angelina Cavalcante

S194s Santos, Larissa Cavalcante dos.  
Síntese dos feromônios de: *Lasioderma serricorne* e *Lobesia botrana* / Larissa Cavalcante dos Santos. – 2017.  
121 f. : il. grafs. tabs. color.

Orientador: Antônio Euzébio Goulart Santana.

Coorientador: Henrique F. Goulart.

Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2017.

Bibliografia: f. 114-121.

1. Feromônios - síntese. 2. *Lasioderma serricorne*. 3. *Lobesia botrana*.  
I. Título.

CDU: 543.49



### FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Comissão Julgadora da Defesa de Dissertação de Mestrado de Larissa Cavalcante dos Santos, intitulada: “Síntese dos Feromônios de *Lasioderma serricorne* (Coleoptera: Anobiidae) e *Lobesia botrana* (Lepidoptera: Tortricidae)”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, em 15 de dezembro de 2017, às 15h, no Auditório do Núcleo de Pesquisa Multidisciplinar da Universidade Federal de Alagoas.

### COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Antonio Euzébio Goulart Santana  
(Orientador – PPGQB/IQB/UFAL)

Prof. Dra. Ingrid Graça Ramos  
(UFBA)

Prof. Dr. Josealdo Tonholo  
(PPGQB/IQB/UFAL)

Prof. Dr. Ricardo Silva Porto  
(IQB/UFAL)

Prof. Dra. Maria Ráquel Ferreira de Lima  
(CNPq/UFAL).

*Dedico aos meus pais, Edvaldo Vicente e Aline Cavalcante e ao meu amado esposo Jadson Giló pelo apoio, incentivo e estímulo.*

## **AGRADECIMENTOS**

*À Deus, o meu mestre e Senhor por tudo que conquistei.*

*À minha mãe e ao meu pai pelo incentivo, apoio e amor, como também aos meus irmãos Emerson Cavalcante e Elayne Cavalcante, vocês são a fonte da minha inspiração.*

*Ao meu amado esposo Jadson Giló, pela paciência, amor e dedicação a mim.*

*À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela concessão da bolsa durante o mestrado.*

*Ao Instituto de Química e Biotecnologia, pelo curso.*

*Aos professores Dr. Antônio Euzébio Goulart Santana e Dr. Henrique Fonseca Goulart pela confiança, paciência, oportunidade e ensinamentos.*

*Aos amigos do Laboratório de Pesquisa em Recursos Naturais, Maria Raquel, Vanderson Bernardo, Adeildo Júnior, Renara Kariny e Isis Torres, por me ensinar, ajudar e cuidar, vocês foram como uma família serei eternamente grata.*

*Às minhas amadas amigas, Ana Carolina, Bruna Soares, Késia Filadélfia e Maria Célia Tavares, por todo apoio, carinho e força.*

## RESUMO

Uma estratégia atual no monitoramento e/ou controle de pragas é o uso de feromônios, o qual baseia-se em uma abordagem de gestão ambiental segura, uma alternativa considerada bastante refinada e requisitada nos países mais industrializados. O presente trabalho está dividido em dois capítulos, no capítulo 1 são descritas rotas sintéticas para a obtenção do feromônio sexual da espécie *Lasioderma serricorne* (7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona/Serricornina), conhecida como bicho do fumo. No capítulo 2 são descritas rotas sintéticas para a síntese dos acetato de (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dienila, (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ol e acetato de (7*E*,9*E*)-dodeca-7,9-dienila, moléculas feromonais da mariposa europeia, *Lobesia botrana*, uma das pragas mais importante da videira. A Serricornina foi sintetizada seguindo a rota proposta. A rota seguida para a obtenção dos componentes feromonais da *L. botrana* foi parcialmente concluída, faltando às etapas finais para obtenção destes. As rotas mostraram-se eficientes para a síntese das moléculas alvos, apresentando rendimentos satisfatórios e viáveis do ponto de vista prático.

**Palavras-chave:** *L. botrana*, *L. serricorne*, feromônios, síntese química.

## ABSTRACT

A current strategy in pest monitoring and/or control is the use of pheromones, which is based on a safe environmental management approach, an alternative considered quite refined and required in the most industrialized countries. The present work is divided in two chapters. In chapter 1 are described synthetic routes to obtain the sex pheromone of the species *Lasioderma serricorne* (7-hydroxy-4,6-dimethyl-3-nonanone/serricornine), popularly known as tobacco beetle or cigarette beetle. Synthetic routes for the synthesis of (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dienyl acetate, (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ol and (7*E*,9*E*)-dodeca-7,9-dienyl acetate are described in chapter 2, pheromone molecules of the European moth, *Lobesia botrana*, one of the most important pest of the vine. Serricornine was synthesized following the proposed route. The route followed to obtain the pheromonal components of *L. botrana* was partially completed, lacking the final steps to obtain them. The routes were efficient for the synthesis of the target molecules, presenting satisfactory and practically viable yields.

**Key words:** *L. botrana*, *L. serricorne*, pheromones, chemical synthesis

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> <i>L. serricornis</i> – (A) ovo (B) larva (C) pupa (D) adulto.....	22
<b>Figura 2:</b> Estereoisômeros da serricornina.....	25
<b>Figura 3:</b> (A) Cromatograma, (B) espectro de massas do 2-metil-3-bromopropanol (3) e (B') expansão do espectro na região 150-155 m/z. ....	39
<b>Figura 4:</b> (A) Espectro completo de RMN <sup>1</sup> H do 2-metil-3-bromopropanol (3). (B) expansão do espectro na região de 3,50-3,65. ....	40
<b>Figura 5:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 2-metil-3-bromopropanol (3). ....	41
<b>Figura 6:</b> Espectro de IV do 2-metil-3-bromopropanol (3) .....	42
<b>Figura 7:</b> Estrutura do TEMPO e do íon oxoamônio, respectivamente. ....	43
<b>Figura 8:</b> (A) Cromatograma, (B) Espectro de massa do 2-metil-3-bromopropanal (4) e (B') expansão do espectro na região 150-152.5 m/z.....	44
<b>Figura 9:</b> (A) Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-metil-3-bromopropanal (4). (B), (C) e (D), são expansões do espectro na região de 1,28; 2,80-2,90 e 3,6 ppm, respectivamente. ....	45
<b>Figura 10:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C 2-metil-3-bromopropanal (4) .....	46
<b>Figura 11:</b> Espectro de IV do 3-bromo-2-metil-1-propanal (4).....	47
<b>Figura 12:</b> A) Espectro de massa do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (5). (B) e (B') são expansões do espectro na região de 100-151 e 179-182 m/z, respectivamente. ....	48
<b>Figura 13:</b> (A) Espectro de RMN do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (5). (B) expansão do espectro na região de 3,4 - 3,6 ppm.....	50
<b>Figura 14:</b> (A) Espectro de RMN C13 do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (5). (B) expansão do espectro na região de 40 ppm. ....	50
<b>Figura 15:</b> Espectro de IV do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (5) .....	51
<b>Figura 16:</b> Cromatograma do ácido propanóico .....	52
<b>Figura 17:</b> A) Cromatograma e B) espectro de massa do anidrido propanóico.....	52
<b>Figura 18:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do anidrido propanóico.....	53
<b>Figura 19:</b> A) Espectro de massa do propionato de 1-bromo-2-metilpentan-3-ila. B) expansão do espectro na região de 179-209 m/z. ....	54
<b>Figura 20:</b> (A) Espectro de massas do 2-(1-bromo-2-metilpentan-3-iloxi)-tetraidropirano (8). (B) expansão do espectro na região de 162 - 165 m/z. ....	56
<b>Figura 21:</b> Espectro de massas da Serricornina (1) .....	58
<b>Figura 22:</b> (A) Ovo, (B) Larva, (C) Pupa, D (Adulto).....	63

<b>Figura 23:</b> (A) Cromatograma. (B) espectro 7-bromo-1-heptanol (15) e (B') expansão do espectro na região de 176-178 m/z.....	84
<b>Figura 24:</b> A) Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 7-bromo-1-heptanol (15). B) expansão do espectro da região de 1,85-1,90 ppm.....	85
<b>Figura 25:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 7-bromo-1-heptanol (15).....	86
<b>Figura 26:</b> A) Espectro de massa do composto 2-(7-bromoheptiloxi)-tetraidropirano (14). (B) expansão do espectro na região de 277-279 m/z. ....	87
<b>Figura 27:</b> A) Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 2-(7-bromoheptiloxi)-tetraidropirano (14). B) Expansão do espectro na região de 3,4-3,8 ppm.....	88
<b>Figura 28:</b> Espectro DEPTq do 2-(7-bromoheptiloxi)-tetraidropirano (14).....	88
<b>Figura 29:</b> Espectro de massa do 6-bromo-1-hexanol (23). (B) expansão do espectro .....	89
<b>Figura 30:</b> A) Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 6-bromo-1-hexanol (23). B) Expansão do espectro na região de 3,4-3,6 ppm.....	90
<b>Figura 31:</b> A) Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 6-bromo-1-hexanol (23). B) Expansão do espectro na região 32 ppm.....	91
<b>Figura 32:</b> A) Espectro de massa do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (22). B) Expansão do espectro na região de 263-266 m/z.....	91
<b>Figura 33:</b> A) Espectro de massa do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (22). (B) e (C) são expansões do espectro na região de 3,4-3,8 e 4,55 ppm, respectivamente.	92
<b>Figura 34:</b> (A) Espectro do J-resolvido do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (22). (B) expansão do espectro na região de 4,50-4,60 ppm. ....	93
<b>Figura 35:</b> Espectro DEPTq do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (22) .....	94
<b>Figura 36:</b> Espectro de massa do 2-(7-Octiniloxi)-tetraidropirano (27).....	95
<b>Figura 37:</b> (A) Espectro de massa do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (29).....	96
<b>Figura 38:</b> A) Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (29). B) e C) são expansões do espectro na região 4,55-4,60 e 3,4-3,9 ppm, respectivamente. ....	98
<b>Figura 39:</b> (A) Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (29). (B) Expansão do espectro na região de 26-30 ppm.....	99
<b>Figura 40:</b> Espectro de infravermelho do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (29) ...	99
<b>Figura 41:</b> Cromatograma (A) e espectro de massa (B) do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (28). C) expansão do espectro na região de 227-228 m/z. ....	100

<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (28). (B), (C) e (D) são expansões do espectro na região 9,7; 2,4 e 3,2-4,6 ppm, respectivamente. .....	102
<b>Figura 43:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (28). (B) expansão do espectro na região de 20-30 ppm. ....	103
<b>Figura 44:</b> Espectro de IV do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (28) .....	103
<b>Figura 45:</b> (A) Cromatograma. (B) espectro de massa do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (27). ....	104
<b>Figura 46:</b> A) Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (27). (B), (C) e (D) são expansões do espectro na região de 4,30-4,55; 3,3-3,8 e 2,15-2,20 ppm, respectivamente. ....	106
<b>Figura 47:</b> (A) Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (27). (B) Expansão do espectro na região de 25-30 ppm. ....	107
<b>Figura 48:</b> Espectro de IV do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (27) .....	107
<b>Figura 49:</b> A) Cromatograma. B) Espectro de massas (7 <i>E</i> )-dodecen-9-in-1-ol (25) .....	108
<b>Figura 50:</b> A) Espectro de RMN <sup>1</sup> H do (7 <i>E</i> )-dodecen-9-in-1-ol (25) B), (C) e (D) são expansões do espectro na região de 4,10-4,20; 5,5-6,1 e 1,4-2,2 ppm, respectivamente. ....	110
<b>Figura 51:</b> (A) Espectro de RMN <sup>13</sup> C do (7 <i>E</i> )-dodecen-9-in-1-ol (25). (B), (C) e (D) são expansões do espectro na região de 110; 140 e 15-30 ppm, respectivamente. .....	111
<b>Figura 52:</b> Espectro de massas do ( <i>E</i> )-12-(tetraidropiran-2-iloxi)-3-dodecen-5-ol (26). ....	112

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Classificação dos semioquímicos.....	18
<b>Esquema 2:</b> Retrossíntese da serricornina.....	29
<b>Esquema 3:</b> Rota sintética da serricornina.....	30
<b>Esquema 4:</b> Fragmentação de massas do 2-metil-3-bromopropanol (3) .....	39
<b>Esquema 5:</b> Mecanismo de fragmentação de massas do 2-metil-3-bromopropanol (4).....	44
<b>Esquema 6:</b> Fragmentação de massas do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (5) .....	49
<b>Esquema 7:</b> Mecanismo de fragmentação de massas do anidrido propanóico .....	53
<b>Esquema 8:</b> Mecanismo de fragmentação de massas 1-bromo-2-metilpentan-3-ila (6).....	55
<b>Esquema 9:</b> Mecanismo de fragmentação de massas do 2-(1-bromo-2-metilpentan-3-iloxi)-tetraidropirano (8). .....	57
<b>Esquema 10:</b> Mecanismo de fragmentação de massas da Serricornina (1). .....	59
<b>Esquema 11:</b> Retrossíntese <sup>1</sup> do acetato de (7 <i>E</i> , 9 <i>Z</i> )-dodeca-7,9-dienilae (7 <i>E</i> ,9 <i>Z</i> ) – dodeca-7,9-dien-1-ol. ....	69
<b>Esquema 12:</b> Rota sintética 1 proposta para a síntese do acetato de (7 <i>E</i> , 9 <i>Z</i> )-dodeca-7,9-dienila e (7 <i>E</i> ,9 <i>Z</i> )-dodeca-7,9-dien-1-ol.....	70
<b>Esquema 13:</b> Retrossíntese do acetato de (7 <i>E</i> , 9 <i>E</i> )-dodeca-7,9-dienila.....	73
<b>Esquema 14:</b> Rota sintética proposta para o acetato de (7 <i>E</i> , 9 <i>E</i> )-dodeca-7,9-dienila .....	74
<b>Esquema 15:</b> Retrossíntese 3 do acetato de (7 <i>E</i> , 9 <i>Z</i> )-dodeca-7,9-dienila, (7 <i>E</i> ,9 <i>Z</i> ) – dodeca-7,9-dien-1-ol e acetato de (7 <i>E</i> ,9 <i>E</i> )-dodeca-7,9-dienila.....	77
<b>Esquema 16:</b> Rota sintética 3 para o acetato de (7 <i>E</i> , 9 <i>Z</i> )-dodeca-7,9-dienila, (7 <i>E</i> ,9 <i>Z</i> )-dodeca-7,9-dien-1-ol e acetato de (7 <i>E</i> ,9 <i>E</i> )-dodeca-7,9-dienila.....	78
<b>Esquema 17:</b> Mecanismo de fragmentação de massas do 7-bromo-1-heptanol (15) .....	84
<b>Esquema 18:</b> Mecanismo de fragmentação do 2-(7-bromoheptiloxi)-tetraidropirano (14).....	87
<b>Esquema 19:</b> Mecanismo de fragmentação de massas do 6-bromo-1-hexanol (23). .....	89

<b>Esquema 20:</b> Mecanismo de fragmentação do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (22).....	92
<b>Esquema 21:</b> Mecanismo de fragmentação de massas do 2-(7-Octiniloxi)-tetraidropirano (21).....	95
<b>Esquema 22:</b> Mecanismo de fragmentação do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (29).....	97
<b>Esquema 23:</b> Mecanismo de fragmentação de massas do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (28).....	101
<b>Esquema 24:</b> Mecanismo de massas do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (27).....	105
<b>Esquema 25:</b> Mecanismo de fragmentação de massas do (7 <i>E</i> )-dodecen-9-in-1-ol (25).....	109
<b>Esquema 26:</b> Mecanismo de fragmentação de massas do ( <i>E</i> )-12-(tetraidropiran-2-iloxi)-3-dodecen-5-ol (26). .....	112

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Feromônios sexuais da <i>L. serricorne</i> .....	24
<b>Tabela 2:</b> Sínteses descritas na literatura.....	26
<b>Tabela 3:</b> Mistura feromonal da <i>L. botrana</i> .....	65
<b>Tabela 4:</b> Sínteses descritas na literatura.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt	Acetato de etila
BHC	Hexacloreto de benzeno
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
CONAB	Companhia Nacional de Abastecimento
CONAB	Companhia Nacional de Abastecimento
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
DDT	Dicloro-difenil-tricloroetano
DHP	Diidropirano
DMSO	Dimetilsulfóxido
Embrapa	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
EtMgBr	Brometo de etilmagnésio
g	Gramas
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IV	Espectroscopia de infravermelho
J	Constante de acoplamento
LDA	Diisopropilamida de lítio
M	Concentração molar
m	Multiplete
m/z	Relação massa/carga
M <sup>+</sup>	Íon molecular
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MHz	Mega-hertz
mL	Mililitros
mmol	Milimol
n-BuLi	n-Butil-lítio

P4-VP	4-vinilpiridina
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
ppm	Parte por milhão
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
Py	Piridina
q	Quarteto
qt	Quinteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
sx	Sexteto
t	Tripleto
td	Triplo duplete
TEMPO	N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
THF	Tetraidrofurano
THP	Tetraidropirano
tt	Tiplo tripleto
$\nu\delta$	Banda de absorção de deformação angular
$\delta$	Deslocamento químico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 A evolução dos Agrotóxicos .....	15
1.2 Agrotóxicos no Brasil.....	16
1.3 Semioquímicos.....	17
1.4 O uso de feromônios no controle de insetos-pragas .....	18
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	20
<b>Síntese do 7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona (serricornina), principal feromônio sexual da espécie <i>Lasioderma serricorne</i></b> .....	20
<b>1 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	21
1.1 Descrição e Biologia.....	21
1.2 Danos.....	22
1.3 Comunicação Química .....	23
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	28
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	29
3.1 Monobromação - Preparação do 2-metil-3-bromopropanol (3).....	31
3.2 Oxidação – Preparação do 2-metil-3-bromopropanal (4) .....	32
3.3 Reação de Grignard – Preparação do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (5) .....	33
3.4 Preparação do anidrido propanóico.....	34
3.5 Preparação do propionato de 1-bromo-2-metilpentan-3-ila (6).....	35
3.6 Preparação do 2-(1-bromo-2-metilpentan-3-iloxi)-tetraidropirano (8) .....	35
3.7 Preparação do 4,6-dimetil-7-(tetraidropirano-2-iloxi)-3-nonanona (9).....	36
3.8 Preparação da serricornina (1).....	37
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	38
4.1 Preparação do 2-metil-3-bromopropanol (3).....	38
4.2 Preparação do 2-metil-3-bromopropanal (4).....	42
4.3 Preparação do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (5) .....	47
4.4 Preparação do anidrido propanóico.....	51
4.5 Preparação do propionato de 1-bromo-2-metilpentan-3-ila (6).....	54
4.6 Preparação do 6-etil-3,5-dimetil-tetra-hidropiran-2-ona (7).....	55
4.7 Preparação do 2-(1-bromo-2-metilpentan-3-iloxi)-tetraidropirano (8) .....	56
4.8 Preparação da serricornina (1).....	58
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	60

<b>CAPÍTULO 2</b> .....	61
<b>Síntese do: Acetato (7E,9Z)-dodeca-7,9-dienila,(7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ol e Acetato de (7E,9E)-dodeca-7,9-dienila principais feromônios da espécie Lobesia botrana</b> .....	
<b>1 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	62
1.1 Descrição e Biologia.....	62
1.2 Danos.....	63
1.3 Expansão.....	64
1.4 Comunicação Química.....	65
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	68
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	69
3.1 Rota sintética 1: Acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dienila e (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ol .....	69
3.1.1 Monobromação - Preparação do 7-bromo-1-heptanol (15) .....	71
3.1.2 Proteção da hidroxila – Preparação do 2-(7-bromoetiloxi)-tetraidropirano (14) .....	71
3.2 Rota sintética 2: Acetato de (7E,9E)-dodeca-7,9-dienila.....	73
3.2.1 Monobromação - Preparação do 6-bromo-1-hexanol (23).....	74
3.2.2 Proteção da hidroxila – Preparação do 2-(6-bromoetiloxi)-tetraidropirano (22).....	75
3.2.3 Acoplamento com acetilato do lítio – Preparação 2-(7-Octiniloxi)-tetraidropirano (21) .....	75
3.3 Rota sintética 3: Acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dienila, (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ol e Acetato de (7E,9E)-dodeca-7,9-dienila (10, 11 e 17).....	76
3.3.2 Oxidação: preparação do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (28) .....	79
3.3.3 Acoplamento com 1-butino: preparação do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (27).....	80
3.3.4 Reação de desidratação: preparação do (7E)-dodecen-9-in-1-ol (25) .....	81
3.3.5 Redução trans com LiAlH <sub>4</sub> : preparação do (E)-12-(tetraidropiran-2-iloxi)-3-dodecen-5-ol (26).....	82
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	83
4.1 Rota sintética 1: Acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dienila e (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ol .....	83
4.1.1 Preparação do 7-bromo-1-heptanol (15).....	83
4.1.2 Preparação do 2-(7-bromoetiloxi)-tetraidropirano (14).....	86
4.2 Acetato de (7E,9E)-dodeca-7,9-dienila .....	89
4.2.1 Preparação do 6-bromo-1-hexanol (23).....	89
4.2.2 Preparação do 2-(6-bromoetiloxi)-tetraidropirano (22) .....	91
4.2.3 Preparação do 2-(7-Octiniloxi)-tetraidropirano (21) .....	94
4.3 Rota sintética 3: Acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dienila, (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ol e Acetato de (7E, 9E)-dodeca-7,9-dienila. ....	96

4.3.1	Preparação do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (29) .....	96
4.3.2	Preparação do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (28) .....	100
4.3.3	Preparação do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (27) .....	104
4.3.4	Preparação do (7 <i>E</i> )-dodecen-9-in-1-ol (25).....	108
4.3.5	Preparação do ( <i>E</i> )-12-(tetraidropiran-2-iloxi)-3-dodecen-5-ol (26).....	111
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>112</b>
	REFERÊNCIAS .....	<b>114</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Embora a agricultura seja praticada pela humanidade há mais de dez mil anos, o uso intensivo de pesticidas sintéticos tradicionais, como por exemplo, os compostos organoclorados, organofosforados e carbamatos para o controle de pragas existem há pouco mais de meio século. Ele teve origem após as grandes guerras mundiais, quando a indústria química fabricante de agentes químicos então usados como armas químicas encontraram na agricultura um novo mercado para os seus produtos (LONDRES, 2011).

Com o passar dos anos o uso destas substâncias acarretaram efeitos nocivos ao equilíbrio ecológico e a saúde humana, principalmente das pessoas que tem maior contato com esses agentes usados no controle de pragas e doenças, os agricultores. Este fato estimulou estudos de novos métodos visando o controle das pragas através da utilização de produtos naturais, com os quais o comportamento dos insetos pode ser manipulado.

Uma estratégia atual no controle de pragas na lavoura é o uso de feromônio (odores), este é a comunicação que ocorre entre indivíduos da mesma espécie, esta estratégia é baseada em uma abordagem de gestão ambiental segura, tendo em vista que não gera danos nocivos para o meio ambiente e seres humanos (PILLI; MURTA, 1988).

As duas espécies de estudo do presente trabalho são a *Lasioderma serricorne*, praga de fumo e grãos armazenados e a *Lobesia botrana*, traça da videira. Os feromônios sexuais das espécies descritas acima, são eles respectivamente: 7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona e acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dienila; (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ol; acetato de (7E,9E)-dodeca-7,9-dienila.

Na literatura há diversas estratégias para a síntese desses feromônios, no entanto essas rotas sintéticas apresentam desvantagens, como, rendimento global baixo por ser um processo de síntese com muitas etapas. O presente trabalho pretende por meios de rotas menores e mais econômicas sintetizar esses feromônios.

## 1.1 A evolução dos agrotóxicos

O uso de agrotóxicos sintéticos ainda tem sido a principal estratégia de controle e prevenção de pragas durante o cultivo e após a colheita (GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ et al., 2008). Todavia, os princípios ativos desses produtos podem ser altamente tóxicos e assim causar alterações no sistema nervoso central, além de gerar mutações genéticas de graus elevados e que podem ter como consequência, as neoplasias (LONDRES, 2011). Os inseticidas organossintéticos pertencem, na sua maioria, aos seguintes grupos químicos:

- Organoclorados (BHC, lindano, aldrin, dieldrin, DDT): à base de carbono com radicais de cloro e altamente resistentes aos mecanismos de decomposição dos sistemas biológicos. Seu uso está proibido ou severamente restringido em diversos países;

- Organofosforados (Clorpirifós, Temefós, Diclorvós): são compostos orgânicos derivados do ácido fosfórico, tiofosfórico ou ditiofosfórico;

- Carbamatos (Carbaril, carbofuran e propoxur): são compostos derivados do ácido N-metilcarbâmico.

O uso massivo de agrotóxicos promovido pela expansão do agronegócio está contaminando o solo, a água, a flora e a fauna. Fazendo com que ocorra um desequilíbrio biológico e ecológico. Causa também, contaminação à saúde humana levando a intoxicações: aguda, subaguda e crônica.

Os sintomas da intoxicação aguda surgem rapidamente. Já na subaguda, os sintomas aparecem aos poucos: dor de cabeça, dor de estômago e sonolência. A intoxicação crônica, pode surgir meses ou anos após a exposição. Além disso, é importante destacar que os perigos da intoxicação crônica, aquela que mata devagar, com o desenvolvimento de doenças neurológicas, hepáticas, respiratórias, renais, cânceres etc., ou que provoca o nascimento de crianças com más formações genéticas, não advêm apenas do contato direto com venenos. (LONDRES, 2011).

Devido aos efeitos maléficos dos agrotóxicos sintéticos à saúde humana e a constante resistência das pragas a esses produtos os pesquisadores desenvolveram estudos de novos métodos visando o controle das pragas através da utilização de produtos naturais, com os quais o comportamento dos insetos pode ser manipulado através da sua própria forma de comunicação (PILLI, MURTA, 1988).

Sabe-se que a descoberta dos agrotóxicos sintéticos proporcionou um grande avanço na agricultura, porém, com o passar dos anos foi verificado que os insetos adquiriram uma resistência a esses produtos. É conhecida pelo menos cerca de 880 espécies que são resistentes a pelo menos uma classe desses inseticidas (DDT, ciclodienos, organofosforados, carbamatos, piretróides), essa resistência pode ser manifestada para dois ou mais compostos químicos distintos através da resistência cruzada (um único mecanismo de resistência presente no inseto confere resistência a dois ou mais compostos químicos) ou da resistência múltipla (pelo menos dois diferentes mecanismos de resistência coexistentes no inseto conferem resistência a dois ou mais compostos químicos) (FRAGOSO, 2014).

## **1.2 Agrotóxicos no Brasil**

O Brasil possui uma área total de 851 milhões de hectares e, em 2016, de acordo com o IBGE, a área utilizada para a produção agrícola foi em torno de 73,2 milhões de hectares, onde as regiões Sul, Sudeste e Centro Oeste lideram essa produção (IBGE, 2016).

O agronegócio é, então, o maior feito da economia brasileira nos últimos 50 anos. Responsável por um quarto do Produto Interno Bruto e por mais da metade das exportações, o setor demonstra todos os dias que tem disposição, vocação e capacidade de continuar contribuindo com a nossa sociedade, que está crescendo de maneira vertiginosa e precisa de produtos de qualidade. Com isso é necessário o aumento da produção agrícola, preservando a saúde das pessoas e fomentando o desenvolvimento sustentável (ABREU, 2016).

Como a demanda de alimentos aumenta a cada ano a venda de agrotóxicos também cresce e saltou de US\$ 2 bilhões para mais de US\$7 bilhões entre 2001 e 2008, alcançando valores recordes de US\$ 8,5 bilhões em 2011. Assim, já em 2009, o Brasil alcançou a indesejável posição de maior consumidor mundial de agrotóxicos, ultrapassando a marca de 1 milhão de toneladas, o que equivale a um consumo médio de 5,2 kg de veneno agrícola por habitante (INCA, 2015).

Uma tecnologia promissora para a diminuição do uso extremo de agrotóxicos no país é o uso de semioquímicos, principalmente os feromônios. Em ações de controle de insetos-praga, aumenta a eficiência destas estratégias e ainda contribui para a preservação do meio ambiente (ZARBIN; RODRIGUES; LIMA, 2009).

### 1.3 Semioquímicos

Os insetos são os seres vivos que mais utilizam os odores como forma de comunicação, esses odores são substâncias químicas, denominadas de semioquímicos, que significa “sinais químicos”, esse termo é amplo e não somente abrange o fornecimento de informações, logo, para ser mais específico utilizou-se o termo infoquímicos para definir as substâncias químicas responsáveis pelo fornecimento de informações, que em uma interação entre dois indivíduos provoca no receptor, um comportamento ou uma resposta fisiológica. Os infoquímicos podem ser classificados de acordo com a sua interação, se intraespecífica (feromônios) ou interespecífica (aleloquímicos) (VILELA e LUCIA, 2011).

Quando a comunicação ocorre entre indivíduos de espécies diferentes denominamos de aleloquímicos, interação interespecífica. Estes podem ser divididos em três classes:

1) Cairomônios, um composto ou uma mistura de compostos que beneficia o receptor do sinal. Como exemplos existem os voláteis induzidos de plantas, devido ao dano causado por herbivoria, que agem na atração de parasitóides ou predador da praga (MORAES et al., 2005);

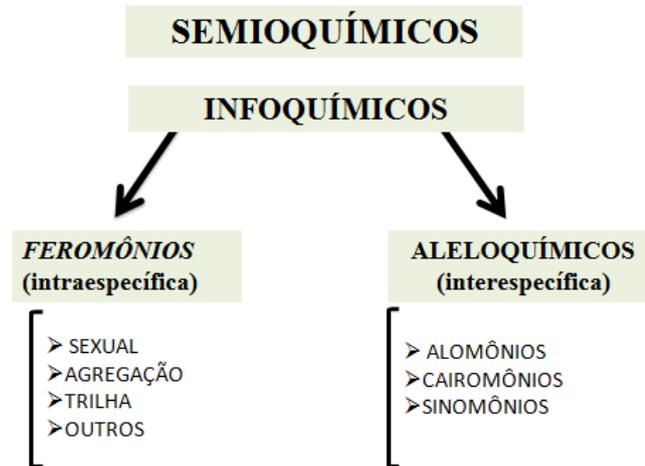
2) Alomônios, substâncias que beneficiam o emissor do sinal. Como exemplo tem-se as substâncias de defesa de artrópodes, como veneno de vespas, substâncias repelentes em formigas e substâncias de defesa contra herbívoro;

3) Sinomônios, sinais que beneficiam tanto o emissor como o receptor e são identificados na interação planta-herbívoro e herbívoro-predador. Como exemplos de sinomônios podem ser citadas as interações formiga-pulgão, odores florais-polinizadores e planta-parasitóide. Os aleloquímicos podem se originar tanto de plantas, como insetos, alimentos ou outras fontes (THOMAZINI, 2009).

Quando essa comunicação ocorre entre indivíduos da mesma espécie denominamos de feromônios (*pherein* = transferir, *hormon* = excitar), que são “substâncias secretadas por um indivíduo para o exterior e recebida por um segundo indivíduo da mesma espécie provocando uma reação específica ou um processo de desenvolvimento fisiológico definido” (KARLSON; LUSHER, 1959). Estes feromônios são divididos de acordo com a sua função podendo atuar como atrativos sexuais, marcadores de trilhas, ou propiciar comportamentos de agregação, alarme,

dispersão, entre outros (THOMAZINI, 2009). O esquema 1 mostra a divisão do termo semioquímico.

**Esquema 1:** Classificação dos semioquímicos



#### 1.4 O uso de feromônios no controle de insetos-pragas

O primeiro feromônio de inseto isolado e identificado em 1959 por Butenandt e colaboradores, o bombicol, feromônio sexual da mariposa do bicho-da-seda, *Bombyx mori* (BUTENANDT et al., 1959), desencadeou o interesse dos entomologistas e químicos naturais para estudos relacionado a identificação de feromônios de insetos-pragas frente ao seu potencial no Manejo Integrado de Pragas. As pesquisas com feromônios no mundo duram mais de cinco décadas e centenas de feromônios e semioquímicos foram descobertos e são úteis para monitorar a presença e abundância de insetos, e para proteger as plantas e animais contra os insetos (WITZGALL; KIRSCH; CORK, 2010).

Algumas etapas preliminares são necessárias para o uso dos feromônios como um meio de controle de pragas. O primeiro passo é a criação dessas espécies em laboratório. Logo após, dar-se-á o processo de identificação que requer técnicas e procedimentos que permitam a obtenção de materiais naturais puros, em escala de nanogramas para a identificação da estrutura feromonal. E por fim, a síntese desse composto previamente identificado para teste em campo (ZARBIN, et al., 1999).

Como esses compostos feromonais são produzidos pelo próprio inseto, eles não possuem qualquer toxicidade, são seletivos a cada tipo de inseto, não provocam

distúrbios no equilíbrio ecológico, são necessárias quantidades mínimas para atrair um único inseto ( $10^{-15}$ - $10^{-18}$  g) (GOULART et. al, 2015). São, de fato, uma promissora estratégia no controle de pragas tendo em vista a ação maléfica dos agrotóxicos para o meio ambiente e saúde humana.

Esses feromônios sintéticos podem ser utilizados na agricultura de duas maneiras: para o monitoramento (para detectar a presença ou a ausência de uma espécie com o objetivo de medir o aumento ou a diminuição da população); ou controle, através das técnicas como coleta massal (o feromônio é usado na captura de insetos por meio de um sistema de armadilhas, capaz de remover um número significativo de indivíduos), atrai e mata (o feromônio é empregado juntamente a um inseticida. O feromônio faz a atração da praga de forma específica, aumentando a chance de contato do inseto ao inseticida) e confusão sexual (impedimento da transmissão de sinais entre os parceiros sexuais ocorrendo à interrupção do acasalamento) (GOULART et al., 2015).

## CAPÍTULO 1

---

**Síntese do 7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona (serricornina), principal feromônio sexual da espécie *Lasioderma serricorne***

## 1 REFERENCIAL TEÓRICO

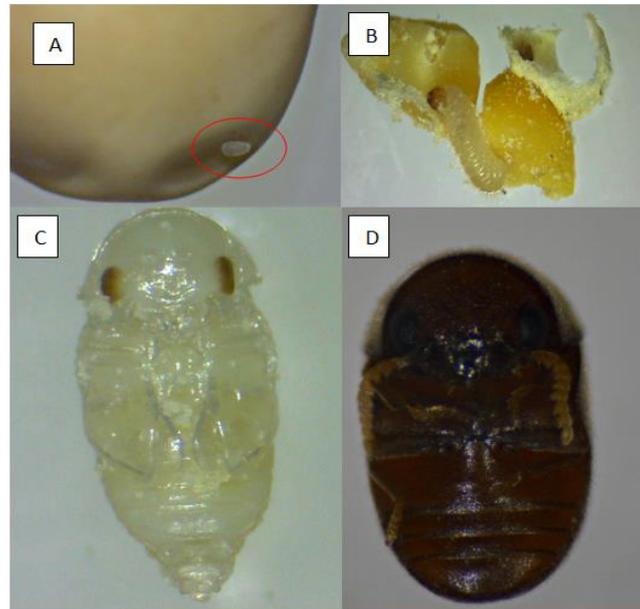
### 1.1 Descrição e biologia

A espécie *Lasioderma serricorne* (Fabricius, 1792) é um inseto coleóptero da família dos Anobiídeos. Popularmente conhecida como besourinho do fumo, ela é uma praga cosmopolita. E está presente em regiões tropicais, subtropicais e temperadas do mundo. É Normalmente encontrada atacando fumo armazenado, porém não apresenta preferência, ataca também grãos armazenados, tais como: frutos secos, grãos, farelos, farinhas e rações (POWELL, 1931; USDA, 1962; RYAN, 1996).

O besouro adulto da *L. serricorne* tem uma forma oval com a cabeça e o protórax dobrados para baixo com um comprimento com cerca 2,0-3,7 mm. Possui uma coloração castanho escuro. (KLEIN, 1986 apud ASHWORTH, 1993). As fêmeas colocam seus ovos em pequenas fendas de fumo. O número médio de ovos é cerca de 40-50. Esses ovos são brancos perolados e eclodem em 6-8 dias (RETIEF e NICHOLAS, 1988). Este inseto geralmente completa quatro estágios larvais antes da pupação. No último instar, essas larvas apresentam comprimento médio de 4,5 mm. As larvas são brancas cremosas ou acinzentadas e cobertas com pêlos finos que aparecem como marrom claro em indivíduos totalmente crescidos. Quando as larvas estão inteiramente crescidas, param de alimentar-se e formam um casulo. O período pupal varia entre 4-12 dias (HOWE, 1957).

Ainda, segundo HOME (1957), o ciclo de vida da *L. serricorne* depende do tipo de alimento, temperatura e umidade e pode ter um ciclo de vida entre 60 a 90 dias. Geralmente apresenta cerca de 3 gerações por ano. A figura 1 mostra o ovo (A), larva (B), pupa (C) e adulto (D) da espécie *L. serricorne*.

**Figura 1:** *L. serricorne* – (A) ovo (B) larva (C) pupa (D) adulto



Fonte: Ana Paula Oliveira (2016), Laboratório de Pesquisas em Recursos Naturais- LPqRN

## 1.2 Danos

O besouro adulto da *L. serricorne* não se alimenta, mas na sua fase de larva se alimenta do fumo curado abrindo galerias em fardos de fumo, o que representa um sério problema para a indústria fumageira – ainda pode ser encontrado deteriorando produtos manufaturados, como cigarros e charutos. (FRANÇA-NETO et al., 2010; LORINI et al., 2010).

Essa espécie não é capaz de atacar plantas vivas, sendo uma praga primária interna. Além do fumo, ataca grãos inteiros e sadios perfurando os grãos e neles penetram para completar seu desenvolvimento, alimentam-se de todo o interior do grão e possibilitam a instalação de outros agentes de deterioração nesses grãos (LORINI, 2008).

De acordo com a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), têm sido constatado infestações do besourinho-do-fumo em soja armazenada, causando sérios prejuízos aos armazenadores e afetando a qualidade do produto oferecido nos mercados interno e externo. No momento, essa espécie é considerada uma ameaça ao armazenamento de sementes e grãos de soja armazenados. Em um estudo realizado para verificar os danos causado pela *L. serricorne*, observou-se

que numa infestação de 150 a 200 insetos teve-se um prejuízo de aproximadamente 40% da soja armazenada em 140 dias. (LORINI; FERRI; ROSSATO, 2012).

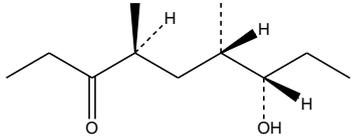
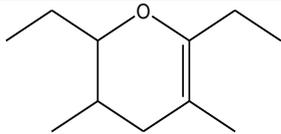
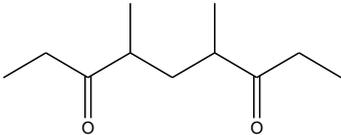
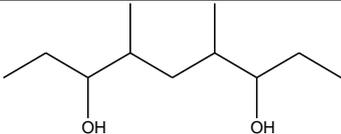
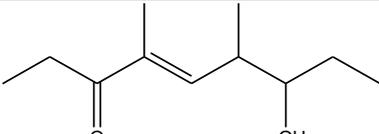
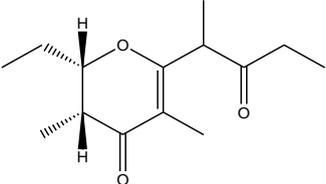
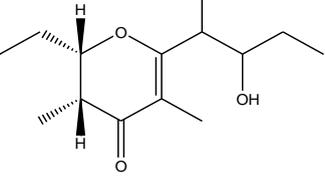
Os danos ocasionados pela *L. serricorne* é preocupante para a cultura da soja no Brasil. De acordo com a Companhia Nacional de Abastecimento (CONAB) (2016), o Brasil é o segundo maior produtor mundial desse grão. Em 2016, a produção brasileira foi de aproximadamente 95,631 milhões de toneladas com uma área plantada de 33,177 milhões de hectares. A soja é a cultura agrícola brasileira que mais cresceu nas últimas três décadas e corresponde a 49% da área plantada em grãos do país, cultivada especialmente nas regiões Centro-Oeste e Sul do país. A soja se firmou como um dos produtos mais destacados da agricultura nacional e na balança comercial.

### 1.3 Comunicação química

Como já relatado anteriormente, sabe-se que os feromônios sexuais mediam o acasalamento dos insetos. Coffelt e Burkholder (1972) relataram que a fêmea *L. serricorne* libera um feromônio sexual que atrai e excitam machos da mesma espécie. A emissão deste feromônio começa 10-12 h após a pupa eclodir para adulto, aumentando para um nível máximo 3,5-4,5 dias mais tarde e gradualmente declinando do sexto dia após a emergência.

Em 1979 CHUMAN e colaboradores, em um estudo utilizando 65.000 fêmeas da *L. serricorne*, isolou e identificou o primeiro feromônio sexual, que corresponde à molécula 7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona. Em 1982 foi relatada a determinação da configuração absoluta da (4S, 6S, 7S) – serricornina por sínteses estereosseletivas (MORI et al., 1982b). Em 1985 em um estudo mais profundo com o objetivo de encontrar ferramentas eficientes para o controle integrado de pragas, CHUMAN e colaboradores isolaram sete componentes feromonais dessa espécie (Tabela 1).

Tabela 1: Feromônios sexuais da *L. serricorne*

FEROMÔNIO	ESTRUTURA QUÍMICA
(4S,6S,7S)-7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona. <b>Serricornina</b>	
2,6-dietil-3,5-dimetil-3,4-di-hidro-2H-pirano <b>(anidroserricornina)</b>	
4,6-dimetilnonan-3,7-diona	
4,6-dimetilnonan-3,7-diol	
(E)-7-hidroxi-4,6-dimetilnon-4-en-3-ona	
((2S, 3R) -2-etil-3,5-dimetil-6-(3-oxopentan-2-il) -2,3-di-hidropiran-4-ona ( <b>serricornona</b> ))	
(2S, 3R)-2,3-di-hidro-3,5-dimetil-2-etil-6-(1-metil-2-hidroxi-butil)-4H-piran-4-ona ( <b>serricorol</b> )	

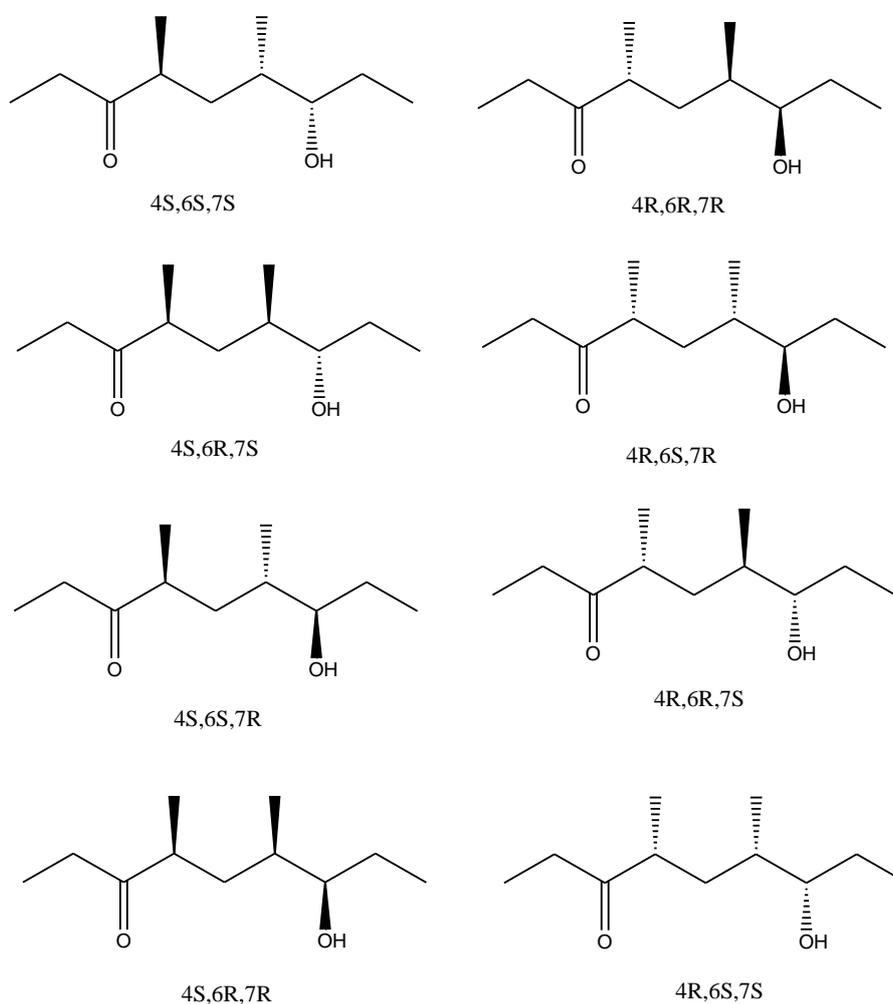
Fonte: CHUMAN, 1985

Os resultados dos bioensaios neste estudo indicaram que o feromônio (S\* S\* S\*) – serricornina tem maior atratividade sexual. Logo, este composto é o principal componente da mistura feromonal da *L. serricorne*. Os feromônios (2S,3R)-2-etil-3,5-dimetil-6-(3-oxopentan-2-il)-2,3-di-hidropiran-4-ona (serricornona) e (2S,3R)-2,3-di-hidro-3,5-dimetil-2-etil-6-(1-metil-2-hidroxi-butil)-4H-piran-4-ona (serricorol) também podem estimular fortemente a atividade sexual, mas estes componentes mostraram

uma fraca atratividade. Estes componentes foram considerados como contribuintes para os fatores suplementares de estimulação pela cooperação com serricornina na copulação destes insetos. O 4,6-dimetilnonan-3,7-diona e 4,6-dimetilnonan-3,7-diol apresentaram uma ligeira atividade de feromônio sexual, mas a 2,6-dietil-3,5-dimetil-3,4-di-hidro-2H-pirano (anidro-serricornina) como atraente foi desprezível.

Como a molécula de serricornina tem três centros quirais em C-4, C-6 e C-7, existem oito estereoisômeros possíveis, como mostrado na figura 2.

**Figura 2:** Estereoisômeros da serricornina



Segundo MORI (1986) observou-se que a (4S,6S,7S) – serricornina é 103 vezes mais ativo do que qualquer outro estereoisômeros. Esse mesmo estudo mostrou que a adição do (4S,6S,7R) – serricornina à (4S,6S,7S) – serricornina 1:1 inibiu 20-30% da atratividade do feromônio principal (4S,6S,7S) – serricornina, esses

resultados sugerem que o isômero SSR compete com a SSS no receptor das antenas dos machos dessa espécie.

Após o isolamento e identificação do feromônio, serricornina, em 1979 (CHUMAN), foram descritos diversos procedimentos para a síntese da mesma. De maneira geral, essas sínteses descritas são enantiosseletivas (Tabela 2), formando preferencialmente um estereoisômero, que neste caso é o S\*S\*S\*. Várias destas sínteses envolve reações complexas e de alto custo (sendo inviáveis para se fazer o produto em grande escala), além de apresentarem muitas etapas e baixos rendimentos. No presente trabalho é descrita a síntese total da serricornina, com poucas etapas, econômica, com procedimentos de simples execução.

**Tabela 2:** Sínteses do feromônio da *L. serricornis* descritas na literatura

REFERÊNCIA	ANO	MÉTODO DE SÍNTESE
CHUMAN, et al.	1979	Via alquilação de uma enamina com 2-metil-1-penten-3-ona, a última etapa é uma reação de Grignard do ceto-aldeído com EtMgBr.
MORI; NOMI	1982a	A estratégia foi preparar um produto ópticamente puro, agente de alquilação, a partir de um composto quiral prontamente disponível ((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-ácido 3-metil-aspártico) seguido de alquilação assimétrica com a 3-pentanona.
BAKER; DEVLIN	1983	Condensação aldólica direcionada, utilizando enolatos de boro para a síntese estereoespecífica do tioéster racêmico e éster quiral, estes foram convertidos na Serricornina.
SHIMIZU, et al.	1991	Hidrogenólise estereosseletiva catalisada por paládio do alqueniloxirano ao álcool homoalílico com ácido fórmico como passo chave.
MIYASHITA, et al.	1993	Epoxidação assimétrica Katsuki-Sharpless e duas reações de metilação estereoespecíficas.
FERREIRA; MARQUES	1994	Síntese da (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-metil-5-etil-γ-valerolactona com alto grau de enantiosseletividade tendo a lactonização enantiosseletiva de Marino como passo chave.
ZLOKAZOV; VESELOVSKY	2002	Via (4 <i>S</i> ,5 <i>E</i> )-4-metil-hept-5-eno nitrila, seguido de iodolactonização, tem como última etapa uma reação de Grignard para abertura da lactona.

LOZANOVA; STEPANOV; VESELOVSKY	2005	O passo chave da síntese é a condensação da 3-pentanona com metacrilonitrila na presença de uma quantidade catalítica de t-butóxido de potássio.
--------------------------------------	------	--

## 2 OBJETIVOS

Objetivo geral:

Produção sintética da principal molécula constituinte do feromônio sexual da espécie *L. serricorne*-7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona (serricornina).

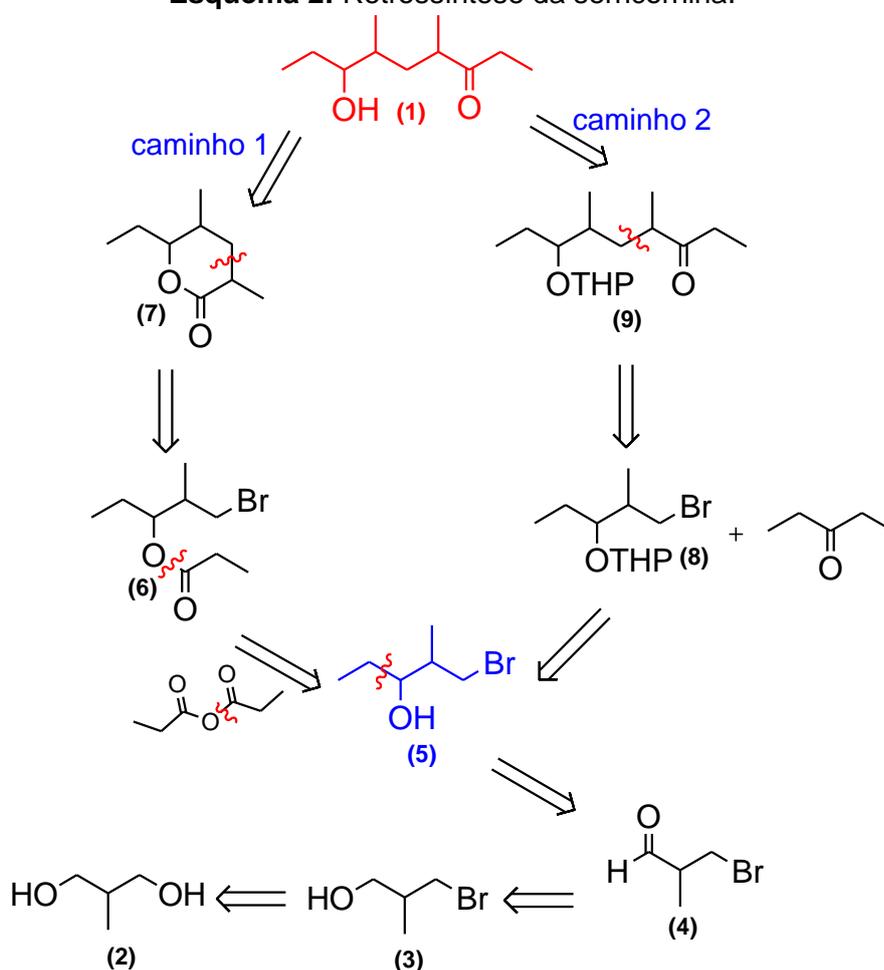
Objetivos específicos:

- a. Propor uma rota sintética nova e com poucas etapas para produção da serricornina.
- b. Otimizar a rota sintética para a obtenção da molécula com rendimento satisfatório.

### 3 METODOLOGIA

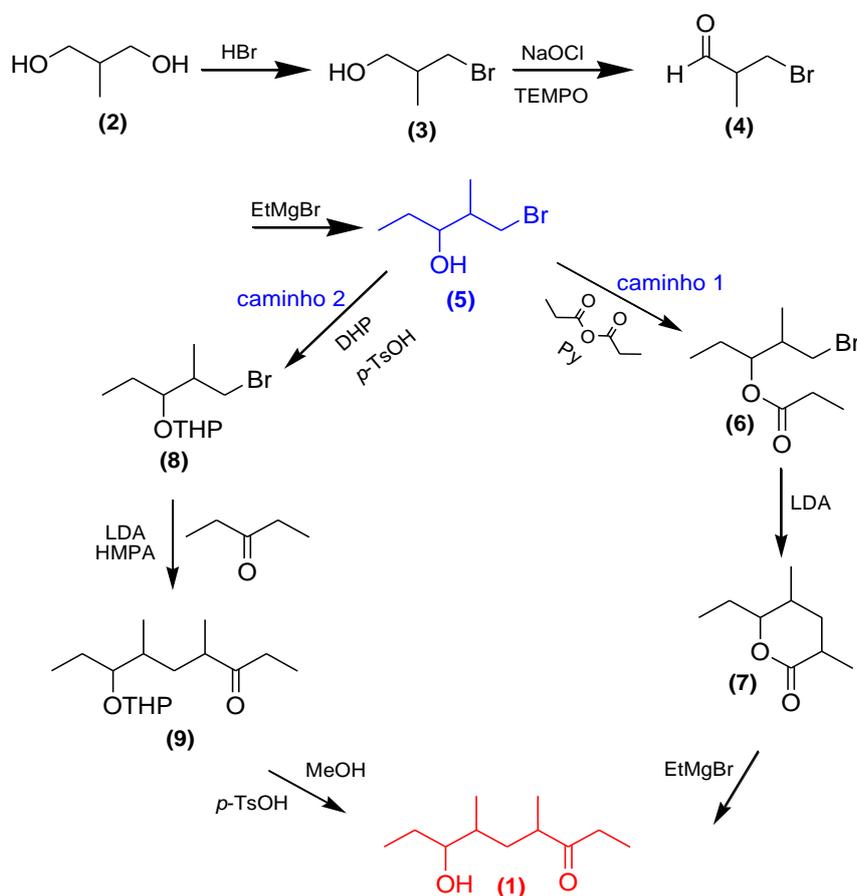
Foi elaborada uma rota sintética nova, com poucas etapas para a síntese do 7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona. Essa rota, a partir do intermediário 5 possui dois caminhos sintéticos distintos. Na análise retrossintética (Esquema 2), pelo caminho 1 a serricornina (**1**) pode ser obtida a partir da abertura da lactona (**7**), e esta por sua vez pode ser obtida através da ciclização do composto (**6**). O éster (**6**) pode ser sintetizado pela reação de esterificação entre o anidrido propanóico e o álcool (**5**). Pelo caminho 2, a serricornina pode ser obtida pela desproteção da hidroxila do composto (**9**) e este pelo acoplamento do brometo (**8**) com a 3-pentanona. O composto (**5**) em ambos os caminhos pode ser obtido a partir do aldeído (**4**) com o brometo de etilmagnésio (EtMgBr) numa reação de Grignard. O aldeído (**4**) é sintetizado por meio de uma reação de oxidação do álcool (**3**), e esse por sua vez é sintetizado numa reação de monobromação do diol (**2**).

Esquema 2: Retrossíntese da serricornina.

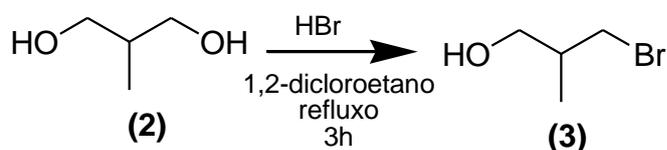


Foi elaborada a rota sintética (Esquema 3) para a possível obtenção do 7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona, esta rota apresenta seis etapas e deverá apresentar um bom rendimento global. A primeira etapa consiste na reação entre 2-metil-1,3-propanodiol (**2**) com ácido bromídrico (HBr) em um procedimento de monobromação, em seguida será feita uma oxidação para formação do aldeído (**4**), que posteriormente será submetido a uma reação de Grignard com EtMgBr para produzir o composto **5**, a partir do composto (**5**) a rota dividi-se em duas propostas. No primeiro caminho, a quarta etapa é uma reação de esterificação entre o álcool (**5**) e o anidrido propanóico produzindo desta forma o composto **3** que será tratado com uma base forte (Diisopropilamida de lítio – LDA), promovendo a ciclização (**7**). Na última etapa, outra reação de Grignard para levar a formação do produto serricornina (**1**). Um segundo caminho foi proposto na qual a quarta etapa consiste na proteção da hidroxila do álcool **5**, a quinta etapa é um acoplamento entre o composto **8** e a 3-pentanona, seguido da desproteção da hidroxila do composto **9**, levando ao composto desejado, a serricornina (**1**).

**Esquema 3:** Rota sintética da serricornina.



### 3.1 Monobromação – Preparação do 2-metil-3-bromopropanol (3)



Em um balão de 100 mL pesou-se 1,0 g de 2-metil-1,3-propanodiol **(2)** (11,1 mmol), 2,51 mL de HBr 48% (22,2 mmol) e 1,2-dicloroetano como solvente (33,3 mL). A reação manteve-se sob refluxo e constante agitação durante 3h em uma temperatura de 84 °C. Ao finalizar a reação, a mistura foi tratada com hidróxido de sódio (NaOH) 1M. Logo após, fez-se a extração da fração aquosa com uma solução de acetato de etila (AcOEt) e metanol 1:1, lavada com uma solução de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) 2,5% e solução saturada de cloreto de sódio (NaCl). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada no rotaevaporador, obtendo-se um óleo amarelo claro **(3)**. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) utilizando como eluente Hex./AcOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi posteriormente analisado por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C e Espectroscopia de infravermelho (IV).

**CG-EM (m/z):** 152/154, 134/136, 121/123, 93/95, 72.

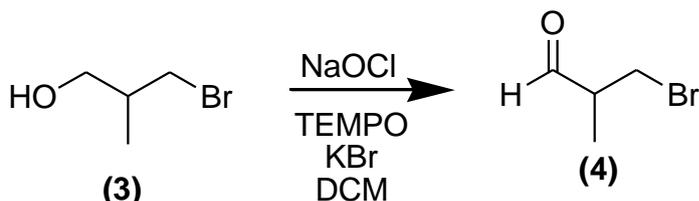
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 1,03 (d, J= 6,84 Hz, 3H); 2,03 (m, 1H); 3,50 (dd, J= 5,36 Hz, J= 5,24 Hz, 2H); 3,56-3,65 (m, 2H);

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 15,49 (CH<sub>3</sub>); 37,37 (CH<sub>2</sub>); 37,69 (CH); 65,31 (CH<sub>2</sub>);

**IV (cm<sup>-1</sup>):** 3344 ν(O-H), 1240 δ (O-H), 1032 ν(C-O), 2975-2875 vs(C-H), 1479-1329 δ(C-H) e 630 ν(C-Br)

**Rendimento:** 92,35%

### 3.2 Oxidação – Preparação do 2-metil-3-bromopropanal (4)



Em um balão de 25 mL adicionou-se 2,0 g de 2-metil-1-propanol **(3)** (13,1 mmol), 0,02 g de *N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina* (TEMPO) (0,13 mmol), 0,155 g de brometo de potássio (KBr) (1,3 mmol) em 50 mL de diclorometano (DCM). Logo após, com a ajuda de um funil de adição, adicionou-se gota a gota uma solução de 43,9 mL de hipoclorito de sódio (NaOCl) (16,4 mmol) para o ajuste do pH em aproximadamente 8,5, adicionou-se 20,0 mL de solução de NaHCO<sub>3</sub> sat., após essa adição a mistura reacional ficou sob agitação à 0° C durante 1h. Após esse período, a mistura foi lavada com água, solução de ácido clorídrico (HCl) 5%, solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obtendo-se um óleo marrom claro **(4)**. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD, utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi analisado por CG-EM, RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e IV.

**CG-EM (m/z):** 150/152, 121/123, 93/95, 71, 42.

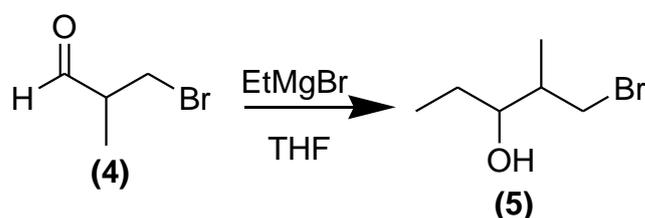
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 1,28 (d, J= 7,10Hz, 3H); 2,85 (sxt, J= 6,42 Hz, 1H); 3,54-3,64 (dd, J= 11,65 e 5,88 Hz, 1H) e (dd, J= 10,36 e 5,48 Hz, 1H); 9,67 (d, J= 0,92 Hz, 1H);

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 15,51 (CH<sub>3</sub>); 37,39 (CH); 37,69 (CH<sub>2</sub>); 65,31 (CH);

**IV (cm<sup>-1</sup>):** 1726 (C=O); 2821 e 2725 (C-H); 2977-2850 vs(C<sub>sp3</sub>-H); 1487-1352 vδ (C<sub>sp3</sub>-H); 650 (C-Br)

**Rendimento:** 78,02 %

### 3.3 Reação de Grignard – Preparação do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (5)



Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,196 g de magnésio (8,06 mmol) que foi colocado no ultrassom por 5 minutos para sua ativação. Depois adicionou-se 10,0 mL de tetraidrofurano (THF) seco (sua secagem é sob refluxo em sódio e benzofenona, até apresentar coloração azul) e 0,52 mL de brometo de etila (7,0 mmol). A mistura foi agitada até todo magnésio ser consumido, com a formação do composto de Grignard (EtMgBr), deixou-se a mistura reacional sob agitação durante 20 minutos, arrefecida em banho de gelo. Logo após, adicionou-se lentamente 0,88 g de 3-bromo-2-metil-1-propanal **(4)** (5,83 mmol) em 3 mL de THF. Logo após a mistura reacional foi agitada durante 16h. Em seguida fez-se a hidrólise com 5,3 mL de HCl 5% deixando a mistura reacional sob agitação durante 10 minutos em um banho de gelo. Logo após, a mistura reacional foi devidamente extraída com AcOEt, lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obtendo-se um óleo amarelo claro **(5)**. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi analisado por CG-EM, RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e IV.

**CG-EM (m/z):** 180/182, 151/153, 121/123, 101, 59.

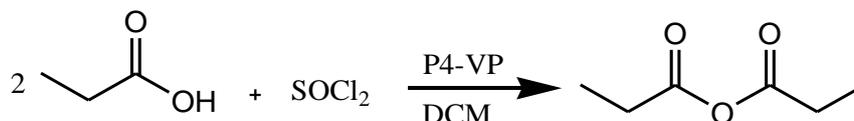
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 1,03-0,94 (m, 12H); 1,52-1,36 (m, 4H); 1,93-1,80 (m, 2H); 3,36 (dd, J= 9,90 e 6,25 Hz, 1H); 3,50 (dd, J= 9,68 e 3,02 Hz, 1H); 3,54 (dd, J= 9,40 e 3,58 Hz, 1H); 3,62 (dd, J= 10,03 e 5,82, 1H); 3,48-3,44 (m, 1H); 3,73-3,68 (m, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 10,42/9,78 (CH<sub>3</sub>); 15,54/12,53 (CH<sub>3</sub>); 27,57/ 26,93 (CH<sub>2</sub>); 39,07/38,02 (CH<sub>2</sub>); 40,22/40,24 (CH); 75,05/74,12 (CH)

**IV (cm<sup>-1</sup>):** 3387 ν(O-H); 3012-2816 vs(C<sub>sp<sup>3</sup>-H</sub>); 1483-1350 νδ(C<sub>sp<sup>3</sup>-H</sub>); 648 (C-Br).

**Rendimento:** 82,42%

### 3.4 Preparação do anidrido propanóico



O procedimento utilizado no presente trabalho para a obtenção do anidrido propanóico é de simples execução e foi descrito por FIFE e ZHANG em 1986. No primeiro ensaio realizado, foi utilizado 0,756 mL de ácido propanóico (10,09 mmol), 3,85 mL de 4-vinilpiridina (P4-VP) (35,66 mmol – 4 equivalentes) em 20 mL de diclorometano e 0,439 mL de cloreto de tionila (6,04 mmol) em 20 mL de diclorometano seco (sua secagem é por destilação, utilizou-se como agente secante o cloreto de cálcio). Após análise de CG-EM observou-se a presença quantitativa da 4-vinilpiridina.

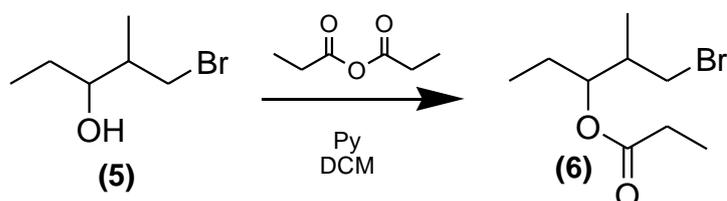
O segundo ensaio foi realizado diminuindo a quantidade de 4-vinilpiridina, utilizando as mesmas quantidades de ácido propanóico e cloreto de tionila e apenas 1 equivalente de P4-VP (1,186 mL – 10,09 mmol). O ácido propanóico e a P4-VP em 20 mL de DCM foram transferidos para um balão de 100 mL e o cloreto de tionila em 20 mL de diclorometano foram adicionados lentamente com a ajuda de um funil de adição de 20 mL. Após a adição do cloreto de tionila a reação prossegue sob agitação constante durante 30 min em temperatura ambiente. Após esse período a mistura reacional foi filtrada e concentrada no rotaevaporador, obteve-se um óleo amarelo claro. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi analisado por CG-EM e RMN  $^1\text{H}$ .

**CG-EM (m/z):** 74, 57, 44.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)):** 2,37 (q, J= 7,52 Hz, 6H); 1,15 (t, J= 7,52 Hz, 4H).

**Rendimento:** 70,4%

### 3.5 Preparação do propionato de 1-bromo-2-metilpentan-3-ila (6)

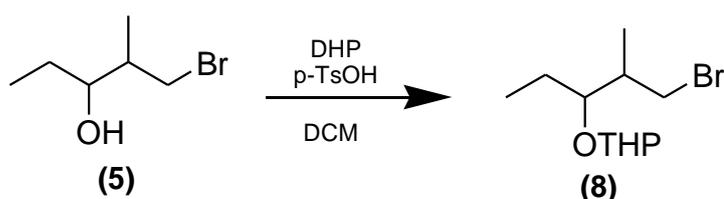


Em um balão de 10 mL adicionou-se 15 mg de 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (**5**) (0,08 mmol), 21 mg de anidrido propanóico (0,17 mmol) e 20,1  $\mu$ L de piridina (0,24 mmol) em 5,0 mL de DCM seco. A reação manteve-se sob refluxo e constante agitação durante 3h, a uma temperatura de 50 °C. Logo após, a mistura reacional foi extraída com AcOEt, lavada com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução saturada de NaCl, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obtendo-se um óleo amarelo claro (**6**). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./AcOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi posteriormente analisado por CG-EM.

**CG-EM (m/z):** 236, 238, 100, 101, 57, 207, 208.

**Rendimento:** 97,0%

### 3.6 Preparação do 2-(1-bromo-2-metilpentan-3-iloxi)-tetrahidropirano (8)



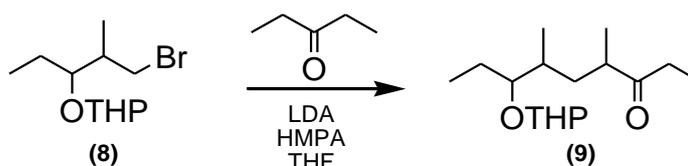
Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,3 g do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (**5**) (1,6 mmol), 0,3 mL de diidropirano (DHP) (3,2 mmol), 2 cristais de ácido *para*-toluenossulfônico (*p*-TsOH) e diclorometano como solvente (6 mL). A reação ficou sob agitação no período de 3h à temperatura ambiente. Logo após, a mistura reacional foi extraída com AcOEt, lavada com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução saturada de NaCl, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obteve-se um óleo incolor (**8**). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./AcOEt 20% e revelado em

solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi posteriormente analisado por CG-EM.

**CG-EM (m/z):** 264/266, 185, 163/165, 143, 101, 85.

**Rendimento:** 80,0%

### 3.7 Preparação do 4,6-dimetil-7-(tetraidropirano-2-iloxi)-3-nonanona (9)

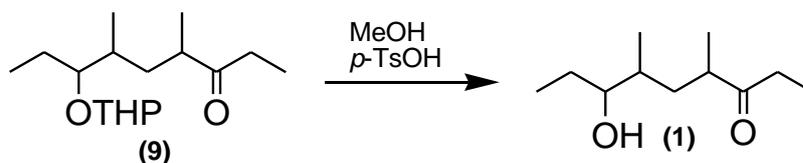


A preparação do LDA, foi realizada em um balão de 50 mL no qual adicionou-se 0,9 mL de diisopropilamina (5,66 mmol), 10,2 mL de THF e lentamente adicionou-se 2,2 mL de *n*-BuLi 2,5 M (5,66 mmol). A reação ficou sob agitação durante 1h em uma temperatura de -40 °C. Logo após, a mistura reacional foi arrefecida a mistura reacional a uma temperatura de -78 °C. E adicionou-se uma solução contendo 0,32 mL de 3-pentanona (3,8 mmol) e 2,43 mL de hexametilfosforamida – HMPA (13,96 mmol) lentamente, o sistema foi mantido em agitação durante 1h. Logo após, adicionou-se 0,5 g de 2-(1-bromo-2-metilpentan-3-iloxi)-tetraidropirano (**8**) (1,9 mmol) em 3 mL de THF. Deixou agitar durante 16h à temperatura ambiente. Ao fim desse tempo a mistura reacional foi hidrolisada com 10 mL de uma solução aquosa de 10% de NH<sub>4</sub>Cl (cloreto de amônio), foi extraída com AcOEt, lavada com uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obtendo-se um óleo amarelo (**9**). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi posteriormente analisado por CG-EM.

**CG-EM (m/z):** 264/266, 185, 163/165, 143, 101, 85

**Rendimento:** 10,0%

### 3.8 Preparação da serricornina (1)



Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,4 g de 4,6-dimetil-7-(tetraidropirano-2-iloxi)-3-nonanona (**9**) (1,48 mmol), 6,0 mL de metanol (MeOH) e 47,6 mg de p-TsOH (0,27 mmol). A mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente durante 2h. Ao fim desse tempo a mistura reacional foi extraída com AcOEt, lavada com uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução saturada de NaCl, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obteve-se um óleo amarelo (**1**). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi posteriormente analisado por CG-EM.

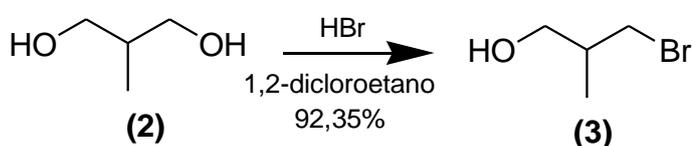
**CG-EM (m/z):** 186, 168, 57, 129, 114, 86.

**Rendimento:** 67,7 %

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste tópico será discutido as reações da rota sintética elaborada para a serricornina **(1)** (Esquema 3), página 28. A princípio seguiu-se as reações da rota pelo caminho 1, porém, como houve dificuldades para a formação do intermediário 7, optou-se por mudar algumas etapas (caminho 2) e a serricornina **(1)** foi obtida pelo caminho 2, tendo em vista a praticidade das reações por meio deste caminho.

### 4.1 Preparação do 2-metil-3-bromopropanol **(3)**

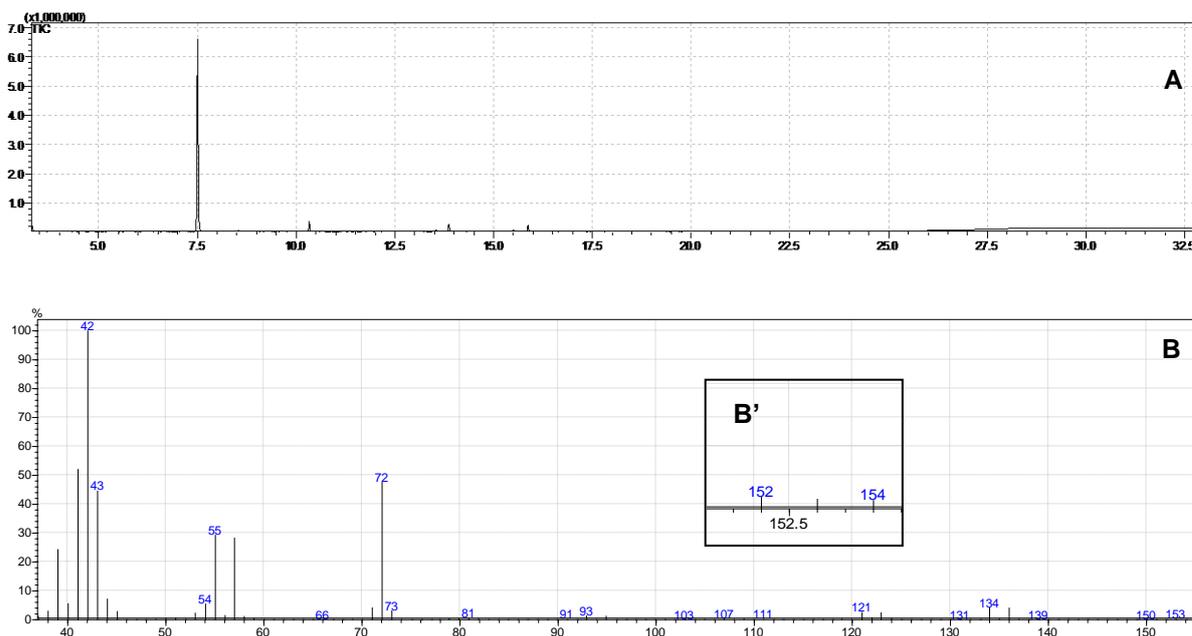


A monobromação de um diol é uma reação de substituição nucleofílica bimolecular onde um grupo hidroxila é substituído por um átomo de bromo. Por ser um diol o procedimento reacional deve ser devidamente controlado para que ocorra a entrada somente de um átomo de bromo. A reação ocorre por transferência de fase, devido a isto utiliza-se um solvente apolar (CHONG; HEUFT; RABBAT, 2000).

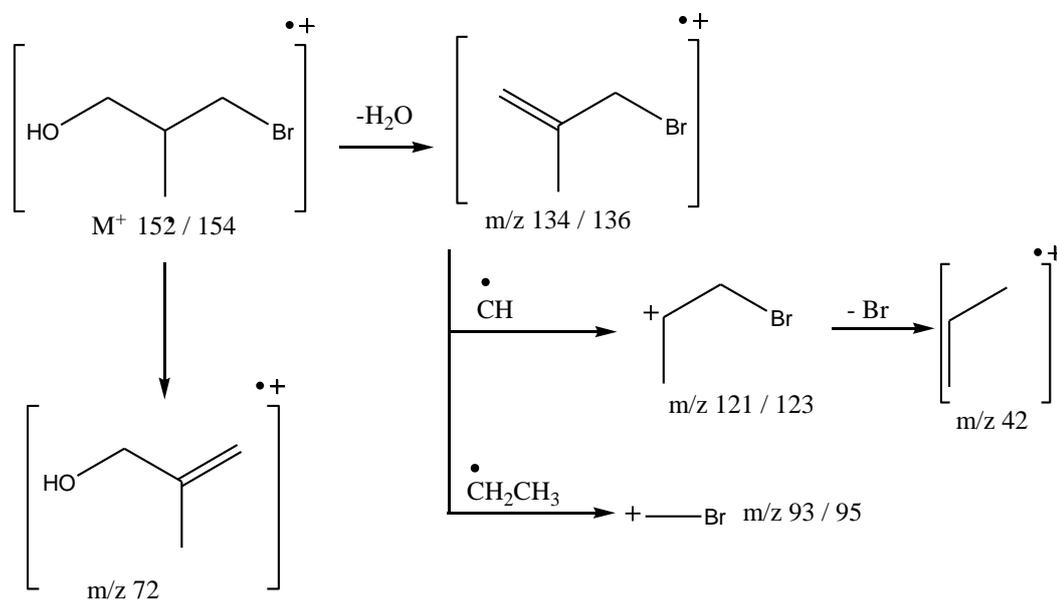
Foram feitas as análises por CG-EM da reação de monobromação do 2-metil-1,3-propanodiol e pode-se observar que o método utilizado foi eficiente, a reação ocorre quantitativamente, como podemos observar no cromatograma (Figura 3A), logo, não houve a necessidade de purificação.

O espectro de massa abaixo (Figura 3B) obtido com análise do produto da monobromação do 2-metil-1,3-propanodiol, corresponde ao 3-bromo-2-metil-1-propanol **(3)**, produto almejado. Os picos em  $m/z$  152 e 154 são do íon molecular ( $M^+$ ), apresentam variação de 2 unidades, característica de compostos bromados, o átomo de bromo existe na natureza sob duas formas isotópicas ( $^{79}\text{Br}$  e  $^{81}\text{Br}$ ), os dois com uma abundância de aproximadamente 50% (PAVIA; LAMPMAN; KRIZ, 2001). O pico em  $m/z$  134 e 136 ( $M^+ - 18$ ) é gerado pela perda de uma molécula de água pelo produto mencionado. A perda do bromo gera o fragmento de  $m/z$  72 e o pico base com  $m/z$  42. Pode-se ainda observar no mecanismo da fragmentação de massas (Esquema 4) uma variação de duas unidades de  $m/z$  nos picos 121/123 e 93/95.

**Figura 3:** (A) Cromatograma, (B) espectro de massas do 2-metil-3-bromopropanol (**3**) e (B') expansão do espectro na região 150-155 m/z.



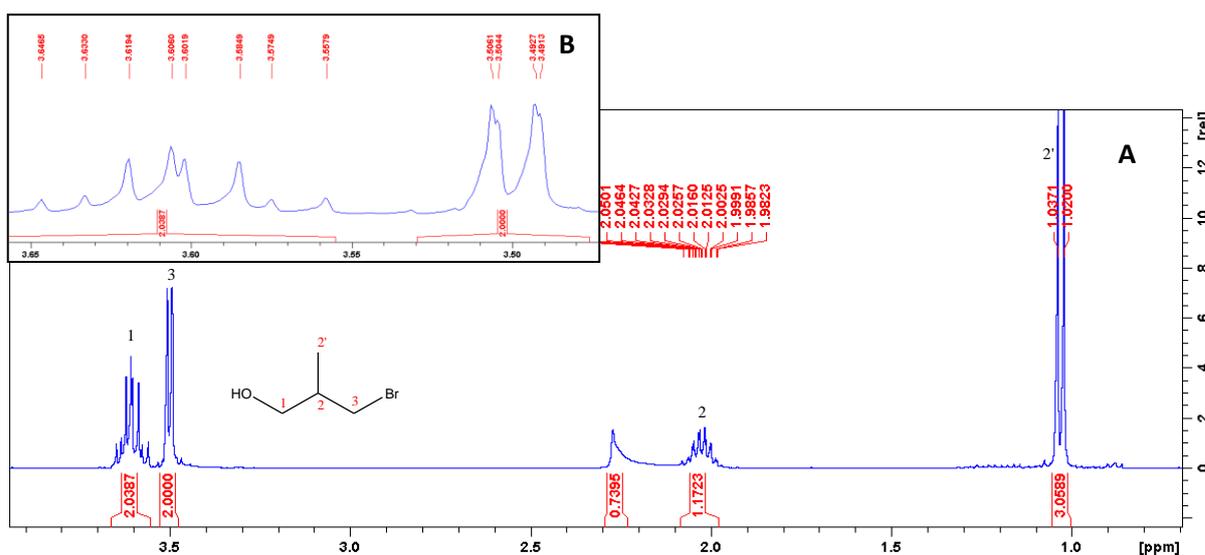
**Esquema 4:** Fragmentação de massas do 2-metil-3-bromopropanol (**3**).



O produto 3-bromo-2-metil-1-propanol (**3**) foi submetido à análise por RMN  $^1\text{H}$  (Figura 4), para confirmação de sua estrutura. A hidroxila e o bromo são grupos retiradores de elétrons, levando desta forma a desblindagem (região de baixo campo) dos núcleos vizinhos (PAVIA; LAMPMAN; KRIZ, 2001). O sinal com deslocamento químico em 3,50 ppm (dd,  $J = 5,31 \text{ Hz}$  e  $J = 0,62 \text{ Hz}$ , 2H) é relativo aos

hidrogênios do carbono 3 que por apresentar um carbono vizinho (C-2) quiral, os hidrogênios (C-3) serão diferentes e, portanto, haverá um acoplamento entre ambos e outro acoplamento com o hidrogênio do carbono (C-2) quiral, justificando assim, o sinal do tipo duplo duplete. Os sinais sobrepostos na região entre 3,56-3,65 ppm (dd,  $J = 10,87$  Hz e  $J = 5,42$  Hz e dd,  $J = 10,89$  Hz  $J = 6,86$  Hz, 2H) foram atribuídos aos hidrogênios de C-1, devido ao acoplamento destes com o hidrogênio do carbono quiral (C-2) e com o hidrogênio da hidroxila, apresentaram-se como duplos dupletos. O espectro revela ainda, um sinal simples largo em 2,26 ppm (s, OH) condizente com o hidrogênio do grupo hidroxila. À medida que os hidrogênios se afastam dos átomos mais eletronegativos, o efeito retirador de elétrons diminui e os sinais encontram-se com valores de deslocamentos menores, ou seja, para regiões de alto campo (PAVIA; LAMPMAN; KRIZ, 2001). Logo, um sinal do tipo multipletto entre 1,98-2,07 ppm (m, 1H), originado devido as diferentes interações (acoplamento de 2° ordem) com os hidrogênios dos carbonos C-1 e C-3 foi atribuído ao hidrogênio de C-2, e o sinal duplo em 1,02 ppm (d,  $J = 6,84$  Hz, 3H) é referente aos hidrogênios metílicos de C-4 que, por sua vez, acoplam com o hidrogênio de C-2.

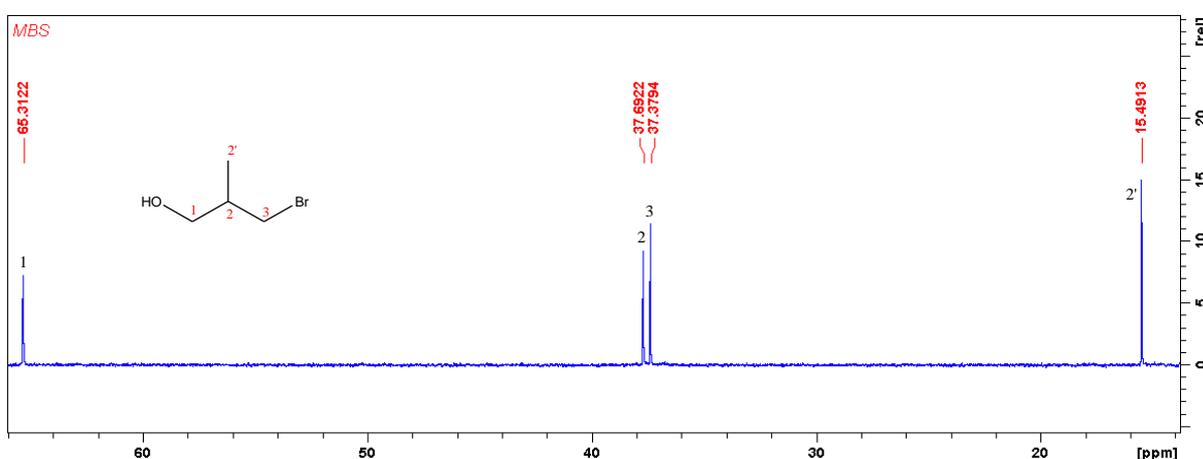
**Figura 4:** (A) Espectro completo de RMN  $^1\text{H}$  do 2-metil-3-bromopropanol (**3**). (B) expansão do espectro na região de 3,50-3,65.



A figura 5 é correspondente ao espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3**, que revela os 4 carbonos da estrutura. O oxigênio desprotege o carbono ligado diretamente a ele, logo, o C-1 apresenta um sinal com deslocamento químico em

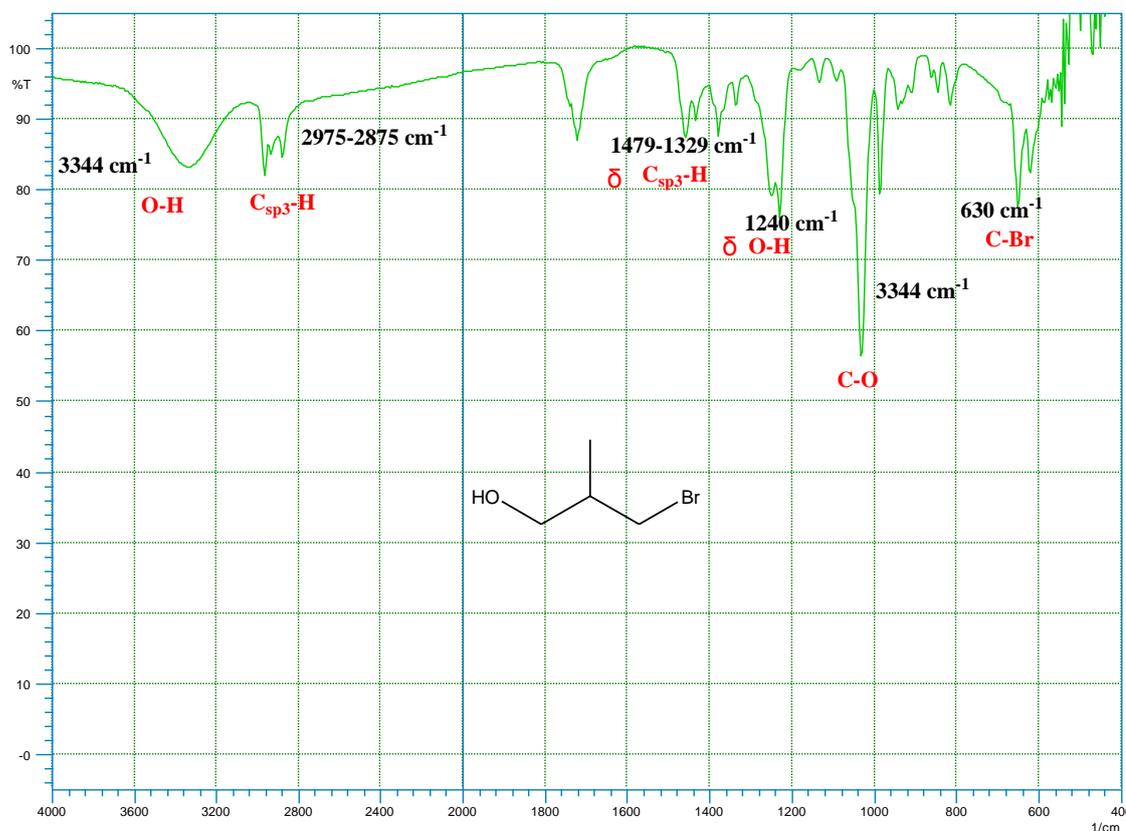
65,3 ppm. O bromo também exerce esse efeito sobre o átomo de carbono, porém menor que o observado para os hidrogênios de C-3 no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , desta forma, o sinal para C-3 aparece em 37,4 ppm. O carbono C-2 por estar entre os átomos de oxigênio e bromo encontra-se desprotegido e com sinal revelado numa região de 37,7 ppm, e o carbono C-4 por estar mais protegido, tem seu sinal evidenciado em 15,5 ppm, característico de grupo metílico.

**Figura 5:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 2-metil-3-bromopropanol (**3**).

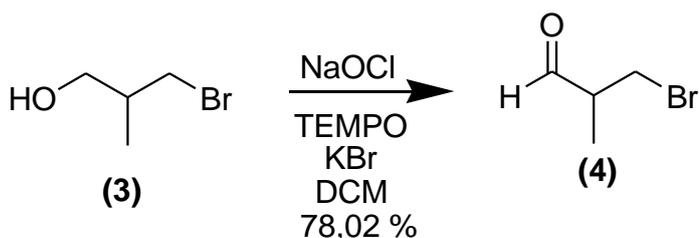


O produto 3-bromo-2-metil-1-propanol (**3**) foi submetido à espectroscopia no infravermelho, muito útil para indicar a presença de grupos funcionais característicos. Como se pode observar no espectro de IV (Figura 6), a banda de absorção larga em  $3344\text{ cm}^{-1}$  é que equivalente ao estiramento da ligação O-H, característica de alcoóis. A banda de absorção relativa ao estiramento da ligação C-O, característica de alcoóis primários aparece em  $1032\text{ cm}^{-1}$ . O grupo O-H de alcoóis resulta ainda em bandas referentes à deformação angular no plano  $\delta$  (OH), que neste caso aparece em  $1240\text{ cm}^{-1}$ . As bandas correspondentes ao estiramento simétrico e deformação angular das ligações ( $\delta$ )  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$ ) aparece entre  $2975\text{-}2875\text{ cm}^{-1}$  e  $1479\text{-}1329\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Pode-se ainda observar a banda correspondente ao estiramento da ligação C-Br que aparece em  $630\text{ cm}^{-1}$ .

**Figura 6:** Espectro de IV do 2-metil-3-bromopropanol (**3**)



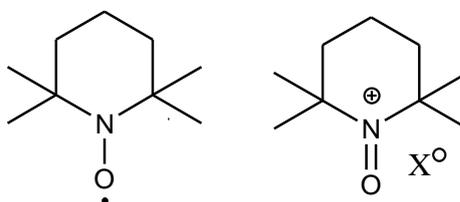
#### 4.2 Preparação do 2-metil-3-bromopropanal (**4**)



Uma das reações mais importantes dos alcoóis é a oxidação, para isso usualmente utiliza-se metodologias clássicas com quantidades estequiométricas de oxidantes inorgânicos, como trióxido de cromo ( $\text{CrO}_3$ ), dicromato de piridínio (PDC) e clorocromato de piridínio (PCC) e permanganato de potássio ( $\text{KMnO}_4$ ). Mas, esses reagentes na maioria das vezes, geram um grande número de substâncias prejudiciais ao meio ambiente e à saúde humana. Desta forma novos reagentes e processos surgiram, visando à redução ou eliminação de resíduos, com o intuito de substituir esses reagentes clássicos (ZORZANELLI; MURI, 2015; GABRIEL; MARCOS, 2006).

No presente trabalho utilizamos uma metodologia de oxidação (ANELLI et al., 1987) com o TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) (Figura 7), que é um radical nitroxila estável, capaz de oxidar alcoóis primários e secundários de forma suave e seletiva. O responsável pela oxidação do álcool é o íon oxoamônio (Figura 7), o qual é obtido *in situ*. Este íon regenera-se na presença de um agente reoxidante (NaOCl) permitindo que o TEMPO seja utilizado em quantidades catalíticas, o mesmo é considerado um reagente verde, pois não produz resíduos tóxicos em grandes quantidades (GABRIEL; MARCOS, 2006).

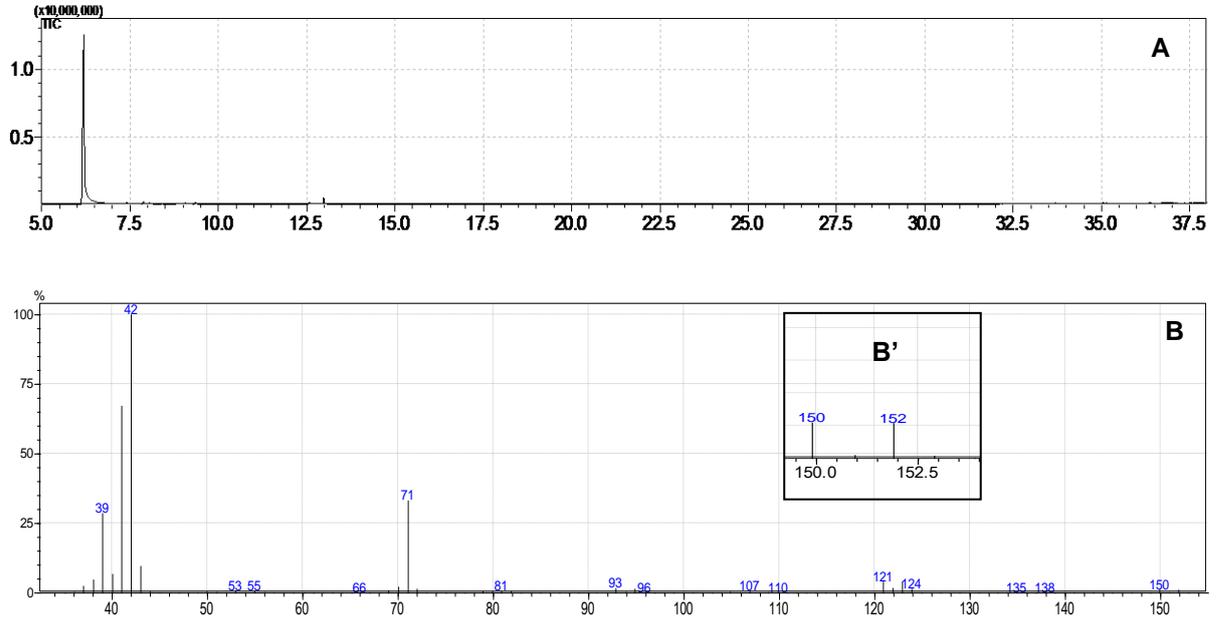
**Figura 7:** Estrutura do TEMPO e do íon oxoamônio, respectivamente.



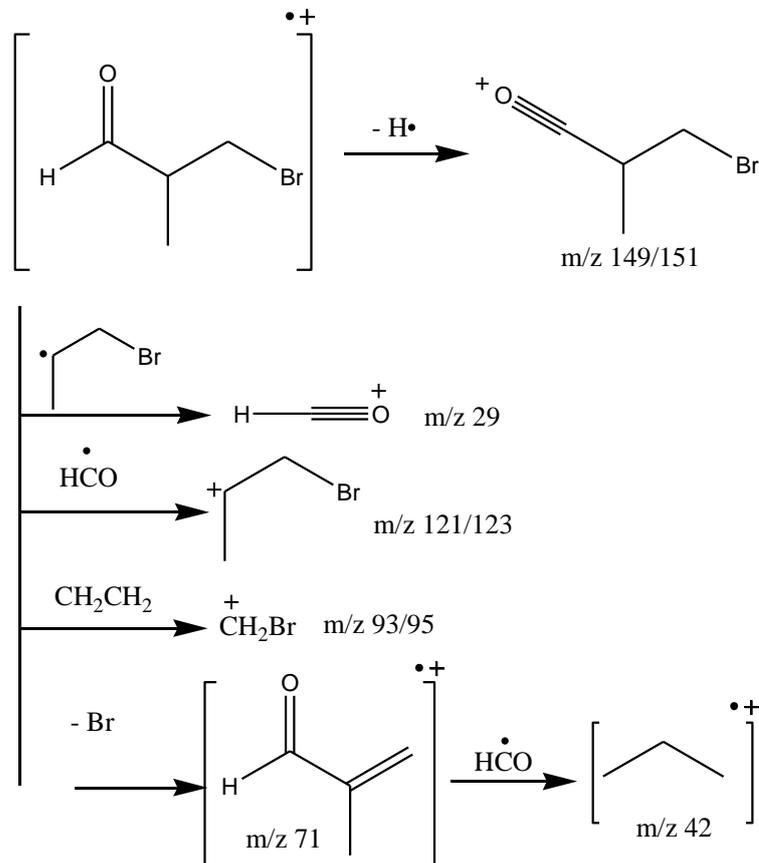
Fonte: ZORZANELLI; MURI, 2015

O produto da reação de oxidação foi analisado por CG-EM (Figura 8). O método para a oxidação de alcoóis primários para aldeído foi eficiente e como podemos observar pelo cromatograma (Figura 8A), que a reação foi quantitativa, sem necessidade de purificação após a reação. No espectro de massas (Figura 8B') é possível notar os picos referentes ao íon molecular em  $m/z$  150 e 152 e que corresponde à massa molecular do composto. A quebra de uma ligação  $\alpha$  ao grupo carbonila ocorre com a mínima frequência nos aldeídos, gerando os fragmentos em  $m/z$  121 e 123. A perda do átomo de bromo gera o fragmento de  $m/z$  71. Logo após, com a perda do radical HCO, gera o pico base com  $m/z$  42. Nota-se também que alguns picos possuem uma variação de duas unidades  $m/z$ , característico de compostos bromados como podemos observar no mecanismo da fragmentação de massas (Esquema 5).

**Figura 8:** (A) Cromatograma, (B) Espectro de massa do 2-metil-3-bromopropanal (**4**) e (B') expansão do espectro na região 150-152.5 m/z.

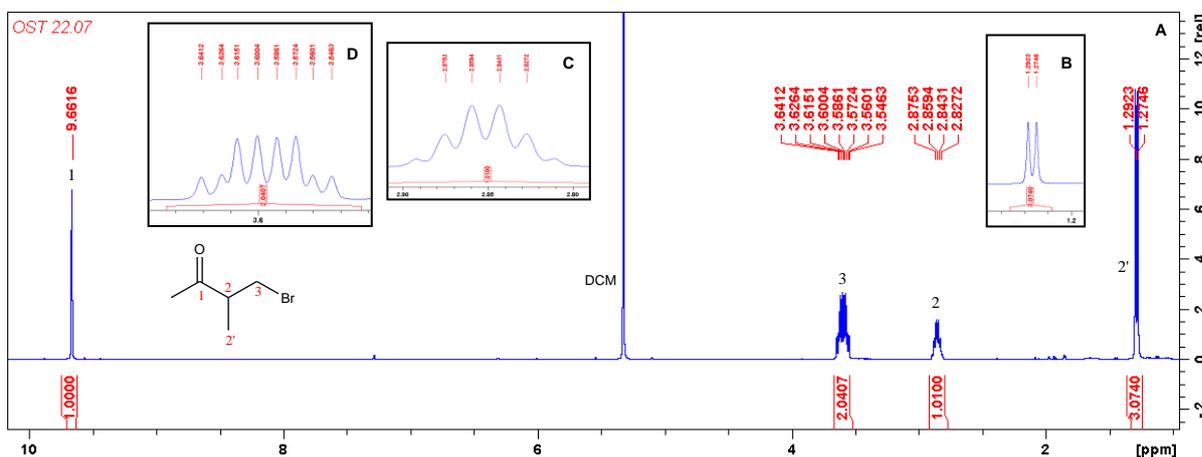


**Esquema 5:** Mecanismo de fragmentação de massas do 2-metil-3-bromopropanal (**4**)



O produto 2-metil-3-bromopropanal (**4**) foi submetido à análise por RMN  $^1\text{H}$  (Figura 9), para confirmação de sua estrutura. O hidrogênio com maior deslocamento químico é o ligado a carbonila (C-1), pois é ligeiramente desblindado devido ao caráter retirador de elétrons do grupo carbonila, apresentando um sinal do tipo simpleto em 9,66 ppm (s, 1H). Como o C-2 é um estereocentro, os hidrogênios a sua volta tornam-se diastereotópicos. Logo, os hidrogênios do C-3 não são quimicamente equivalentes entre si, gerando dois duplos dupletos parcialmente sobrepostos, um para cada hidrogênio: H-3 – região entre 3,54-3,64 ppm (dd,  $J= 11,65$  e  $5,88$  Hz, 1H) e (dd,  $J= 10,36$  e  $5,48$  Hz, 1H). O sinal do tipo sexteto em 2,85 ppm (sxt,  $J= 6,42$  Hz, 1H) foi atribuído aos hidrogênios do C-2, devido ao acoplamento destes com o os hidrogênios metilênicos do C-3 e metílicos do C-4. Pode-se ainda observar um sinal em 1,28 ppm (d,  $J= 7,10$  Hz, 3H), referente aos hidrogênios metílicos de C-4 que por serem equivalentes entre si, acoplam-se com o hidrogênio de C-2 gerando um sinal do tipo duplete.

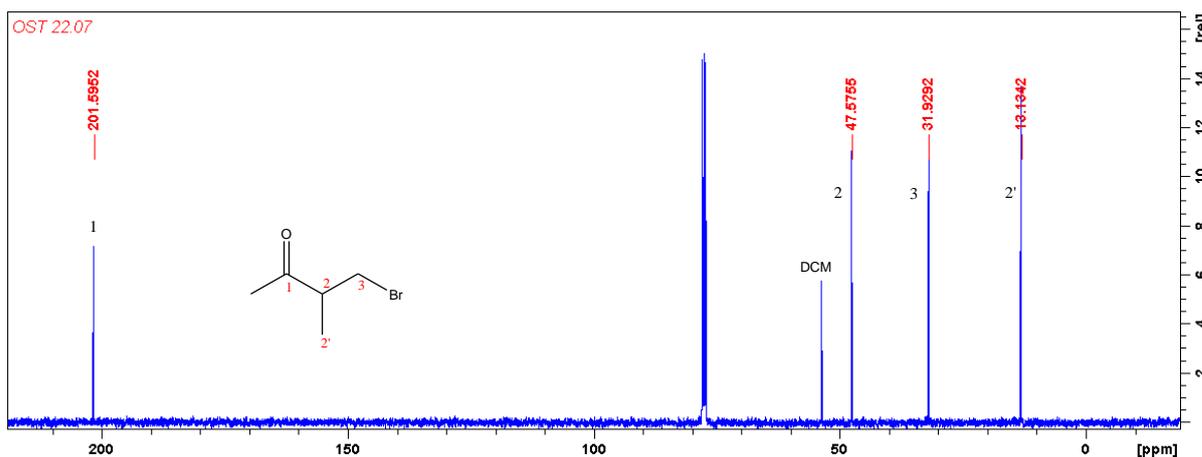
**Figura 9:** (A) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-metil-3-bromopropanal (**4**). (B), (C) e (D), são expansões do espectro na região de 1,28; 2,80-2,90 e 3,6 ppm, respectivamente.



A figura 10 é correspondente ao espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4**, que revela os 4 carbonos da estrutura. Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de aldeídos mostram o deslocamento químico característico do carbono da carbonila, devido principalmente pela anisotropia e em parte devido à eletronegatividade do oxigênio, o carbono da carbonila do aldeído (C-1), aparece em campo baixo – 210,6 ppm. O C-3 por está diretamente ligado ao bromo, sofre uma desblindagem, apresentando deslocamento

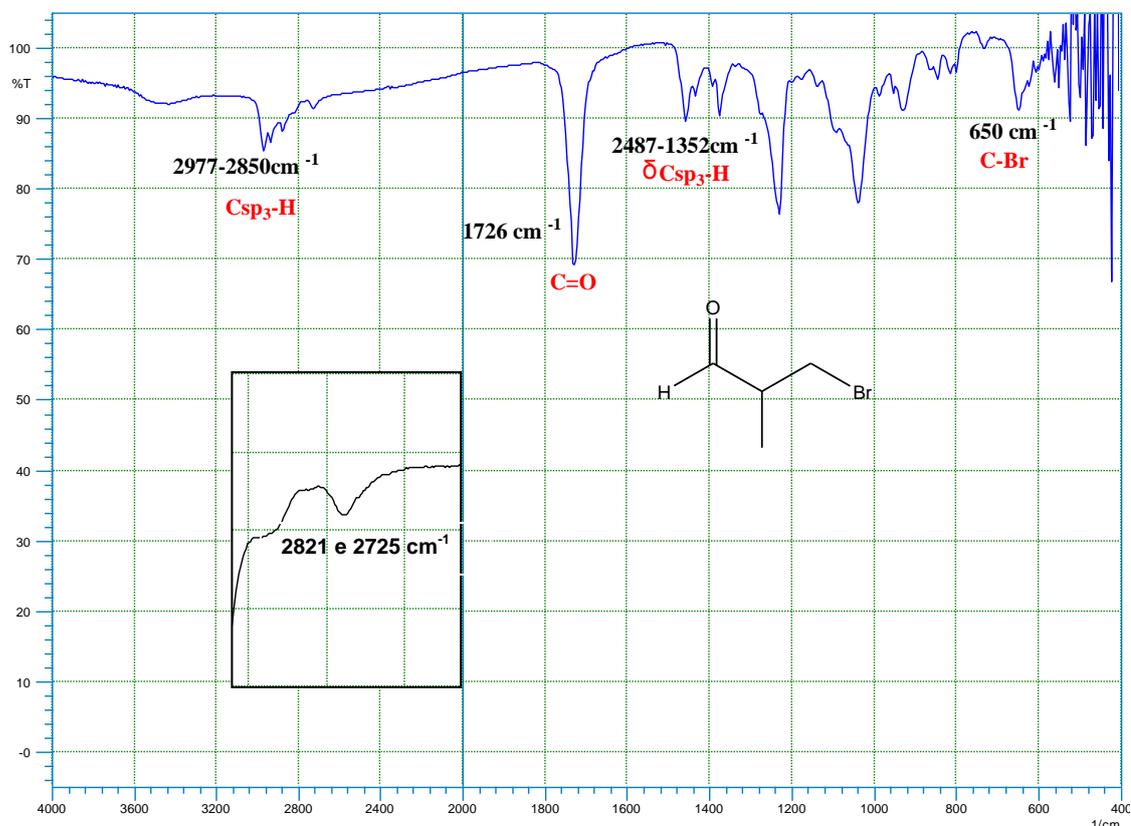
químico em 47,6 ppm. O carbono C-2 por estar entre os átomos de oxigênio e bromo encontra-se desprotegido e com sinal revelado numa região de 31,9 ppm. O carbono C-4 por estar mais protegido, tem seu sinal evidenciado em 13,3 ppm, característico de grupo metílico.

**Figura 10:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  2-metil-3-bromopropanal (**4**)

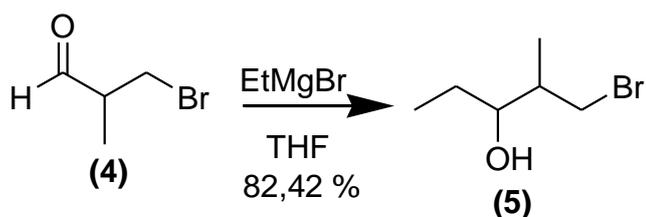


O produto 3-bromo-2-metil-1-propanal (**4**) foi submetido à espectroscopia no infravermelho. Pode-se observar no espectro de IV (Figura 11) uma banda de largura média, que corresponde ao estiramento da ligação C=O do aldeído em  $1726\text{ cm}^{-1}$ . Os aldeídos ainda apresentam duas bandas característica pouco intensa referente ao estiramento da ligação C-H do carbono carbonílico em  $2821$  e  $2725\text{ cm}^{-1}$ . As bandas correspondentes ao estiramento simétrico e deformação angular das ligações ( $\delta$ )  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$ ) aparece entre  $2977\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$  e  $1487\text{-}1352\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. Pode-se ainda observar a banda correspondente ao estiramento da ligação C-Br aparece em  $650\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 11: Espectro de IV do 3-bromo-2-metil-1-propanal (4).



#### 4.3 Preparação do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (5)

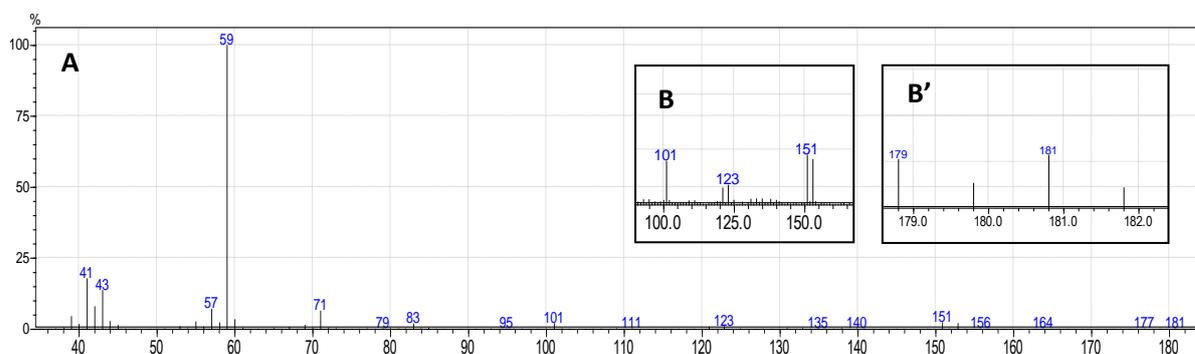


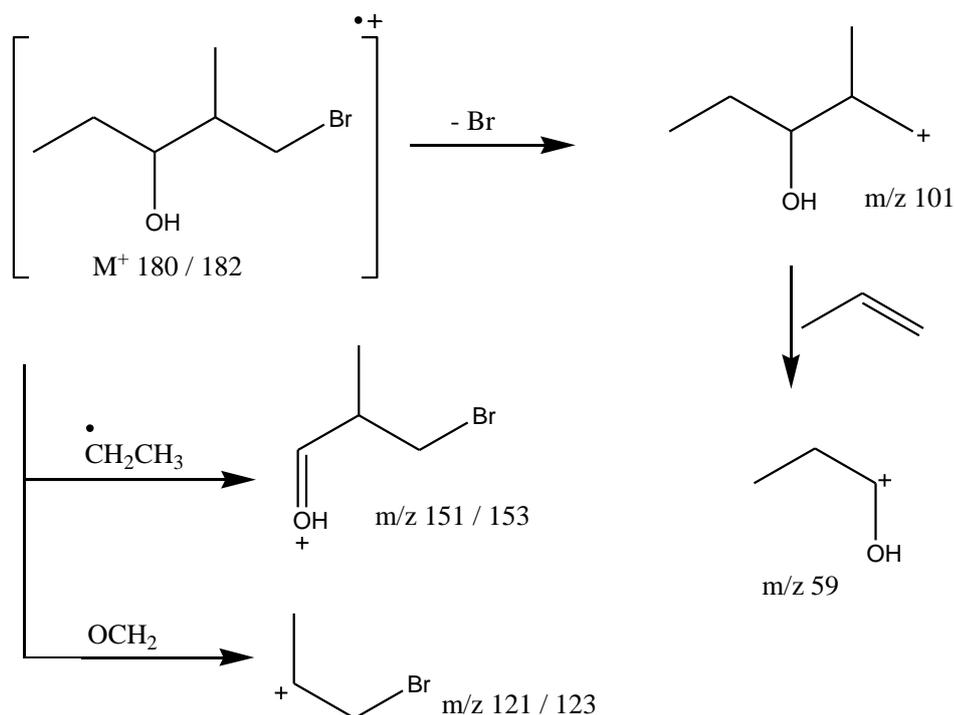
A reação de Grignard é a mais importante e mais versátil reação dos organometálicos que resulta numa nova ligação C-C. Esta reação foi descoberta há mais de um século por um químico francês chamado Victor Grignard para o qual ele foi recompensado com um Prêmio Nobel em 1912. Podendo ser descrita como a adição de um halogeneto de organomagnésio (reagente de Grignard) a uma cetona ou aldeído, formando um álcool terciário ou secundário, respectivamente. (ISENMANN, 2013).

A reação de Grignard consiste em duas etapas. O primeiro passo é reagir um haloalcano com magnésio metálico, isto conduz à formação *in situ* de um halogeneto de organomagnésio, chamado de reagente de Grignard. Devido aos reagentes de Grignard serem tão sensíveis à umidade e oxigênio (pois reagem com a água para produzir alcanos) a reação é mantida a todo o momento em atmosfera inerte e são usados solventes polares apróticos como éter dietílico e THF. O segundo passo é a reação entre este reagente e um composto contendo carbonila, em uma reação de adição (KNOCHEL et al., 2003).

Na análise feita por CG-EM do composto **5** (Figura 12) pode-se notar que o pico do íon molecular aparece com uma variação de duas unidades em  $m/z$  180/182 devido as formas isotópicas do bromo, com a perda do átomo de bromo e do radical  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  temos os fragmentos  $m/z$  101 e 151/153, respectivamente. O pico base é  $m/z$  59 referente ao fragmento  $[\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH})\text{OH}]^+$ , observa-se também outros picos com variação de duas unidades, característico de compostos bromados, no mecanismo de fragmentação de massas (Esquema 6).

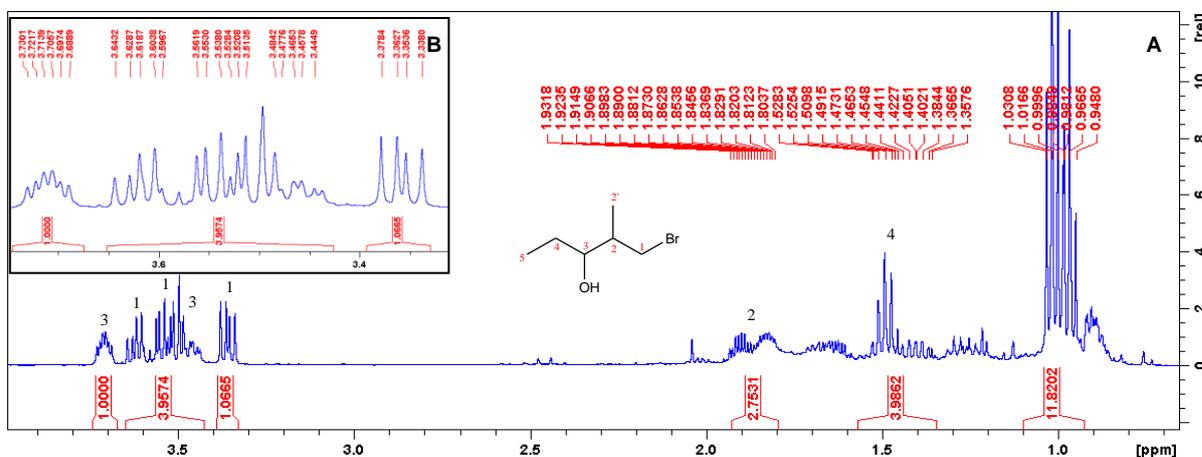
**Figura 12:** A) Espectro de massa do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (**5**). (B) e (B') são expansões do espectro na região de 100-151 e 179-182  $m/z$ , respectivamente.



**Esquema 6:** Fragmentação de massas do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (**5**).

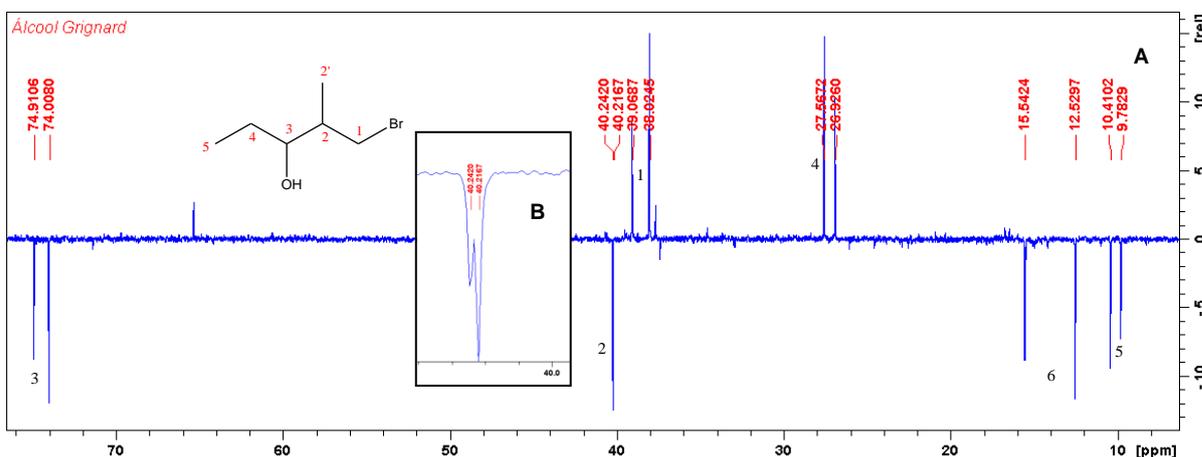
A análise de RMN  $^1H$  (Figura 13) do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (**5**), apresenta sinais de uma mistura de diastereoisômeros, isso devido ao composto **5** possuir dois estereocentros (C2\* e C3\*). Logo, cada hidrogênio terá dois sinais, pois são diastereotópicos, não sendo quimicamente equivalentes entre si. O hidrogênio mais desblindado é o ligado ao carbono da hidroxila (C-3) e apresenta dois multipletos em: 3,73-3,68 ppm (m, 1H) e 3,48-3,44 ppm (m, 1H). O átomo de bromo desblinda ligeiramente os seus hidrogênios vizinhos devido ao seu caráter retirador de elétrons. Logo, cada hidrogênio do C-1 apresenta dois duplos dupletos, em: 3,36 ppm (dd, J= 9,90 e 6,25 Hz, 1H); 3,50 ppm (dd, J= 9,68 e 3,02 Hz, 1H); 3,54 ppm (dd, J= 9,40 e 3,58 Hz, 1H) e 3,62 ppm (dd, J= 10,03 e 5,82, 1H). O hidrogênio do C-2 apresenta um multiplete na região entre 1,93-1,80 ppm (m, 2H). Os hidrogênios do C-4 acoplam-se com os hidrogênios metílicos do C-5 e com o hidrogênio do estereocentro C-3\* gerando um multiplete em 1,36-1,52 ppm (m, 4H). Os hidrogênios mais protegidos são os metílicos do C-5 e C-6, os seus sinais estão parcialmente sobrepostos apresentando um multiplete em 1,03-0,94 ppm (m, 12H).

**Figura 13:** (A) Espectro de RMN do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (**5**). (B) expansão do espectro na região de 3,4 - 3,6 ppm.



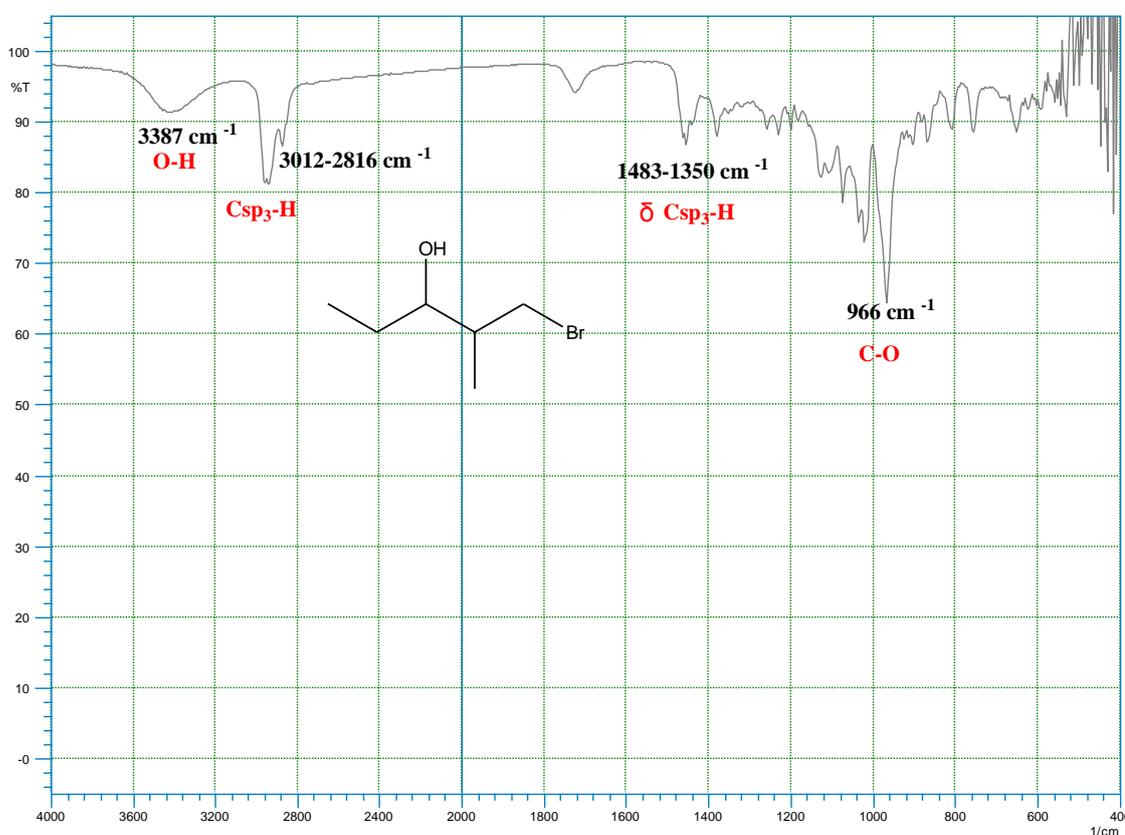
A figura 14 corresponde ao espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5**, que revela 12 carbonos, devido a mistura de diastereoisômeros. Os picos em 75,05/74,12 ppm são referentes ao C-3, tendo em vista que o mesmo é desprotegido pela hidroxila vizinha a ele. O bromo e a hidroxila por serem grupos retiradores de elétrons desblindam ligeiramente o carbono vizinho (C-2), gerando um sinal em 40,22/40,24 ppm. O C-1 por estar diretamente ligado ao bromo é ligeiramente desprotegido, apresentando sinais em 39,07/38,02 ppm. Os demais carbonos aparecem em campo alto, pois são os mais protegidos na molécula, o C-4 apresenta sinais em 27,57/26,93 ppm. O C-6 e C-5 aparecem em 15,54/12,53 e 10,42/9,78, respectivamente.

**Figura 14:** (A) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (**5**). (B) expansão do espectro na região de 40 ppm.

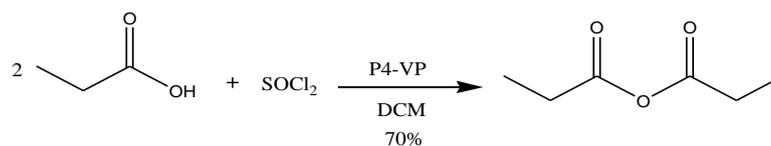


O produto 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (**5**) foi submetido à espectroscopia no infravermelho. Pode-se observar no espectro de IV (Figura 15) a banda de absorção larga equivalente ao estiramento  $\nu(\text{O-H})$  é observada em  $3387\text{ cm}^{-1}$ . A banda referente ao estiramento C-O do álcool (**5**) aparece em  $966\text{ cm}^{-1}$ . As bandas correspondentes ao estiramento simétrico e deformação angular das ligações ( $\delta$ )  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$ ) aparecem entre  $3012\text{-}2816\text{ cm}^{-1}$  e  $1483\text{-}1350$ , respectivamente.

**Figura 15:** Espectro de IV do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (**5**).



#### 4.4 Preparação do anidrido propanóico

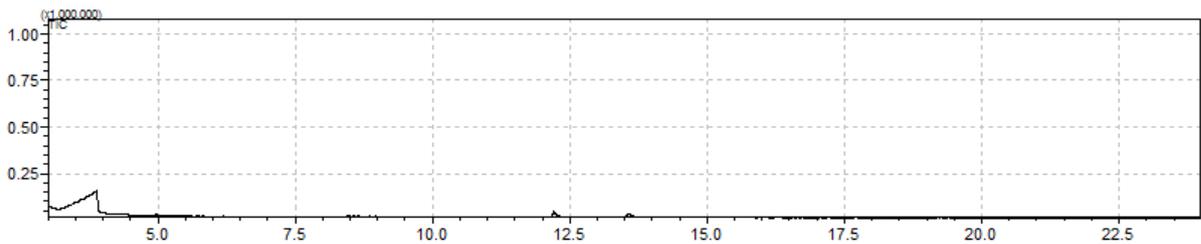


O procedimento descrito por FIFE e ZHANG (1986) é de simples execução e constitui um método eficiente para a preparação de anidridos simétricos a partir de ácidos carboxílicos utilizando como copolímero a 4-vinilpiridina. O produto da reação

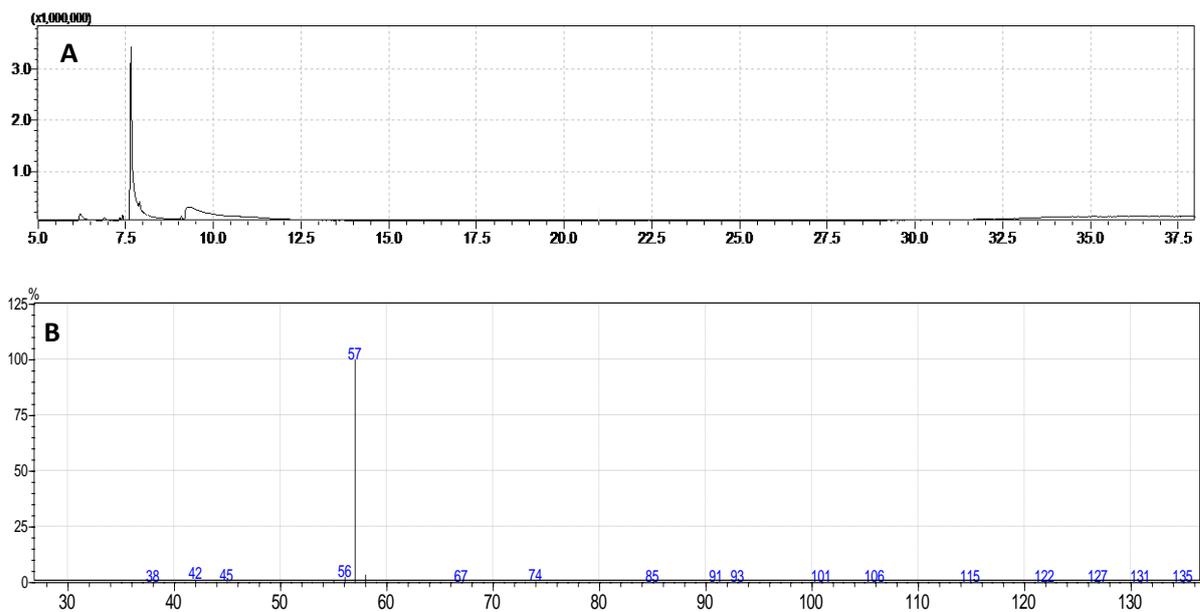
e o ácido propanóico (material de partida) foram analisados por CG-EM e observou-se que o anidrido propanóico e o ácido propanóico geram espectros de massa semelhantes, porém como podemos observar pelos cromatogramas (Figura 16 e 17A) eles possuem tempos de retenções distintos, são eles: 3.8 minutos (ácido propanóico) e 7.7 minutos (anidrido propanóico).

No espectro de massas do anidrido propanóico (Figura 17 B) é possível observar o pico base  $m/z$  57, correspondente ao fragmento mais estável  $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}]^+$ . O pico em  $m/z$  74 possui baixa intensidade, e refere-se a fragmentação do  $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2]^+$ , o pico  $m/z$  44 é correspondente ao fragmento de  $\text{CO}_2$ . O mecanismo de fragmentação de massas do anidrido propanóico é mostrado no esquema 7.

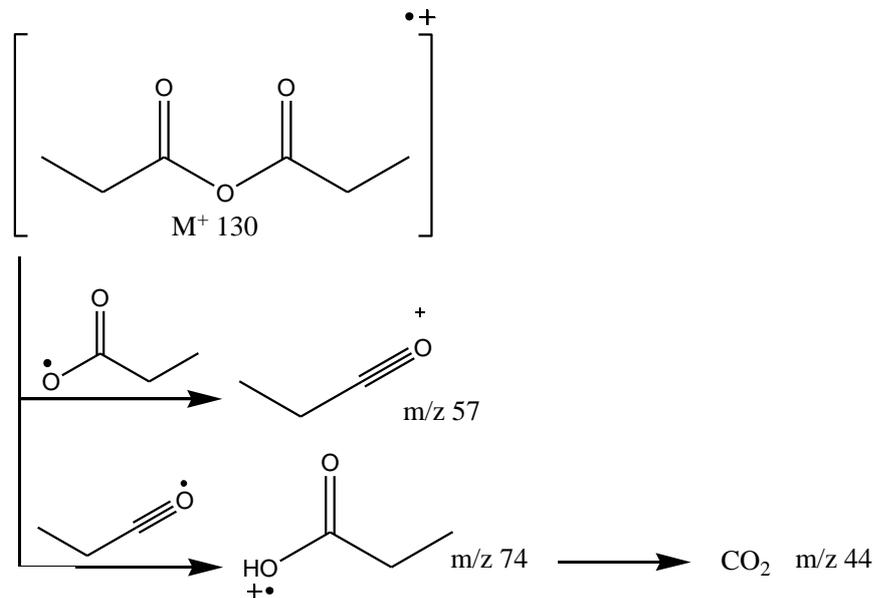
**Figura 16:** Cromatograma do ácido propanóico.



**Figura 17:** A) Cromatograma e B) espectro de massa do anidrido propanóico.

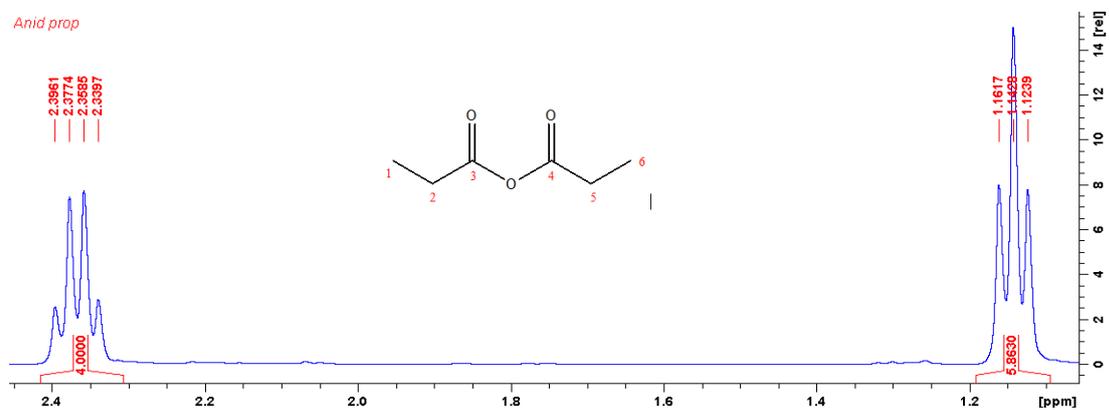


**Esquema 7:** Mecanismo de fragmentação de massas do anidrido propanóico.

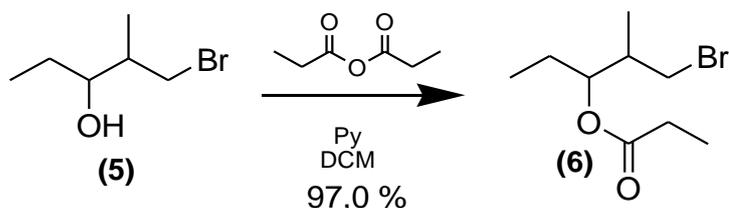


A análise do anidrido propanóico foi realizada com base no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 18). Este produto apresenta uma estrutura simétrica. Logo, pode-se observar apenas dois sinais, um quarteto com deslocamento químico em 2,37 ppm (q, 4H,  $J=7,52$  Hz) para os hidrogênios dos carbonos 2 e 5 que acoplam com os hidrogênio metílico de C-1 e C-6, respectivamente; e um triplete em 1,15 ppm (t, 6H,  $J=7,52$  Hz) referente aos hidrogênios dos carbonos 1 e 6.

**Figura 18:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do anidrido propanóico.

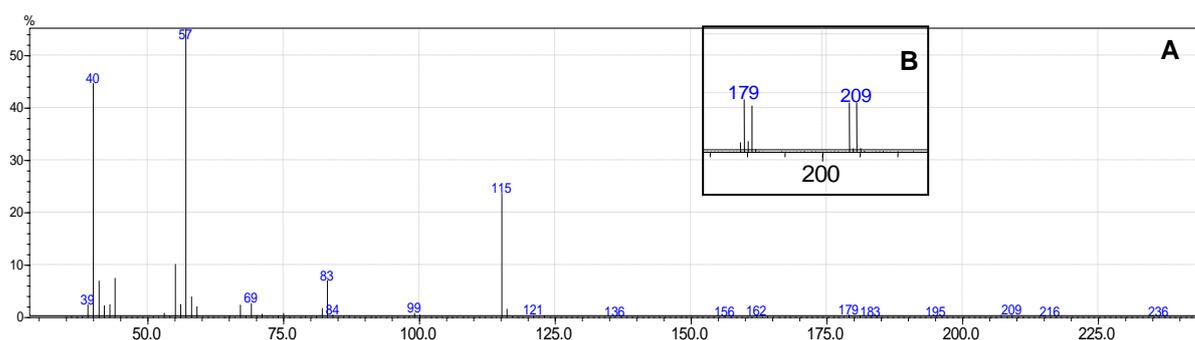


#### 4.5 Preparação do propionato de 1-bromo-2-metilpentan-3-ila (6)

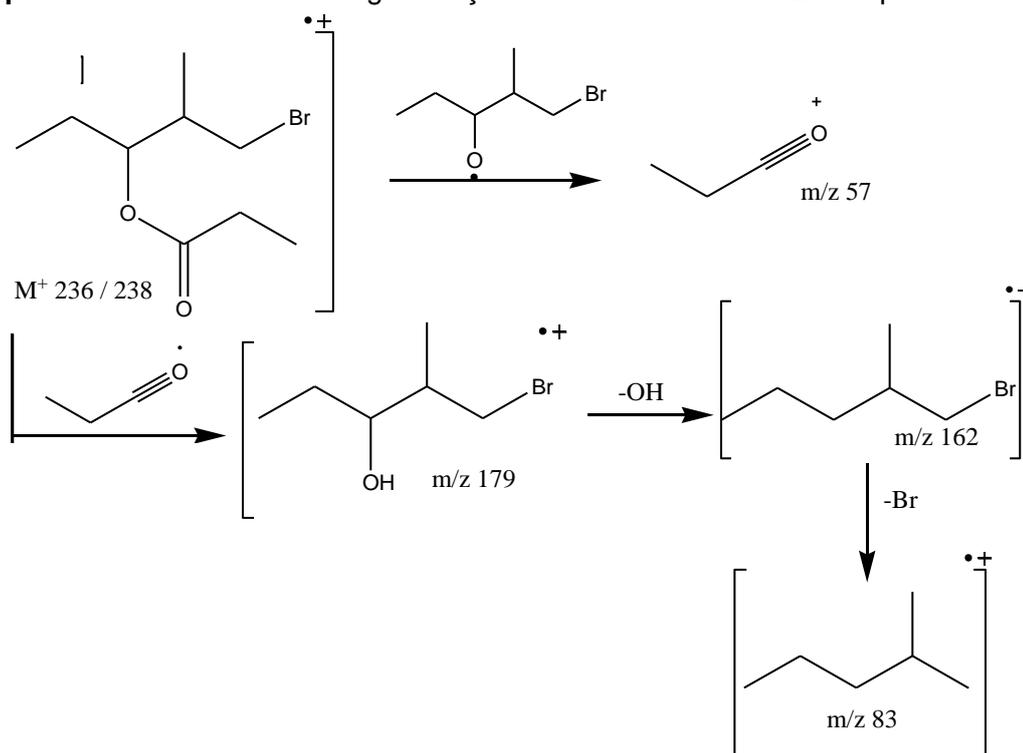


Para obtenção do éster (6), fez-se reagir o álcool (5) com o anidrido propanóico e piridina. Esta reação ocorre pelo mecanismo de adição-eliminação. Primeiramente ocorre o ataque nucleofílico do álcool ao anidrido, seguido da desprotonação feita pela piridina e por fim a eliminação do ácido carboxílico. Foram feitas as análises por CG-EM da reação de esterificação do 1-bromo-2-metilpentan-3-ol (5) e pode-se observar fragmentações referente ao produto desejado, o propionato de 1-bromo-2-metilpentan-3-ila (6). O espectro (Figura 19) mostra os picos em m/z 236 e 238, referentes ao íon molecular ( $M^+$ ). O pico base m/z 57 é referente ao fragmento mais estável  $[CH_3CH_2CO]^+$ . Pode-se observar um pico em m/z 100 e 101, referentes à perda do bromo. Os fragmentos em m/z 207 e 209 são referentes à perda de um grupo etil ( $M-29$ ).

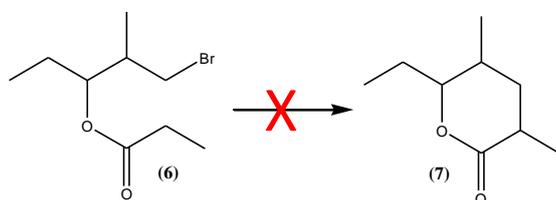
**Figura 19:** A) Espectro de massa do propionato de 1-bromo-2-metilpentan-3-ila. B) expansão do espectro na região de 179-209 m/z.



**Esquema 8:** Mecanismo de fragmentação de massas 1-bromo-2-metilpentan-3-ila (**6**)

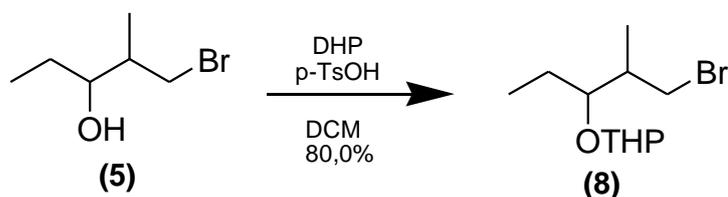


**4.6 Preparação do 6-etil-3,5-dimetil-tetra-hidropiran-2-ona (7)**



Foi elaborada uma reação de ciclização do propionato de 1-bromo-2-metilpentan-3-ila (**6**) com LDA em THF a uma temperatura de  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  para a formação da lactona (**7**). A reação foi acompanhada por CCD e observou-se que o material partida (composto **6**) não havia sido consumido. Foram feitas as análises por CG-EM da reação de ciclização e observou-se apenas o pico do propionato de 1-bromo-2-metilpentan-3-ila (**6**). Mediante isto, optou-se por substituir as etapas finais da rota. Elaborou-se então o caminho 2 para seguir na síntese da serricornina.

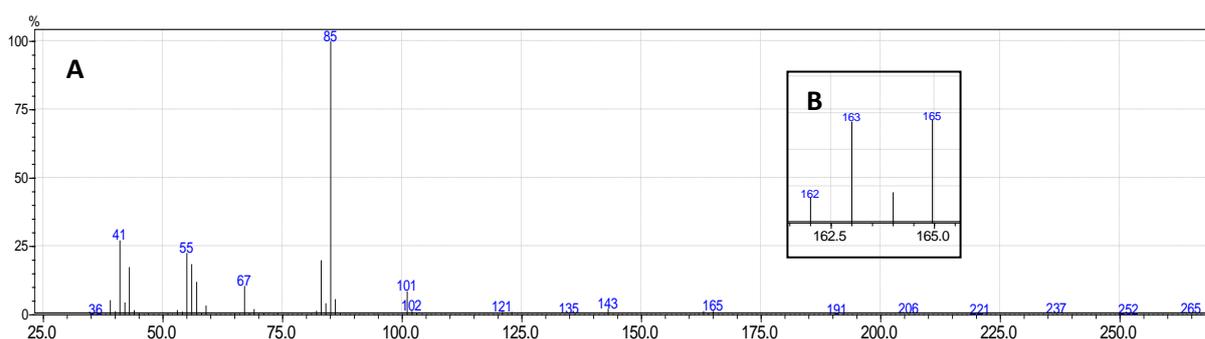
#### 4.7 Preparação do 2-(1-bromo-2-metilpentan-3-iloxi)-tetraidropirano (8)



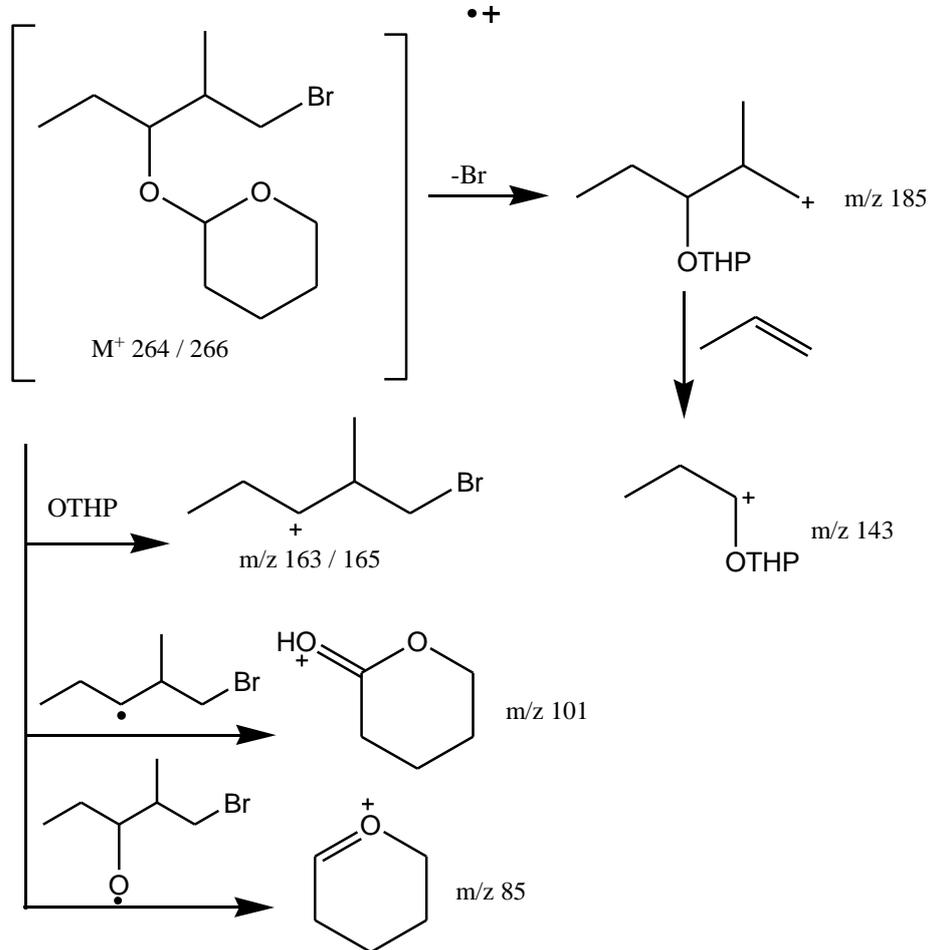
O reagente diidropirano é um grupo protetor amplamente usado na proteção de alcoóis pelo seu baixo custo, reação de simples execução. E pelo fato deste grupo protetor ser estável a maioria dos reagentes não ácidos, a reação deste com o álcool gera um éter de tetraidropirano (WUTS; GREENE, 2007).

O produto foi analisado por CG-EM e o espectro de massa (Figura 20) mostra a formação do produto desejado da reação de proteção, composto **8**. Observa-se os picos referentes ao íon molecular  $M^+$  264/266, pode-se ainda observar o pico em  $m/z$  185 referente à perda do átomo de bromo. Os fragmentos em  $m/z$  163/165 são referentes à perda do grupo OTHP. Pode-se ainda observar o pico do cátion OTHP em  $m/z$  101 e o THP, fragmento mais estável, pico base em  $m/z$  85, o mesmo é característico de compostos protegidos com DHP. O mecanismo de fragmentação mostrado do composto **8** é mostrado no esquema 9.

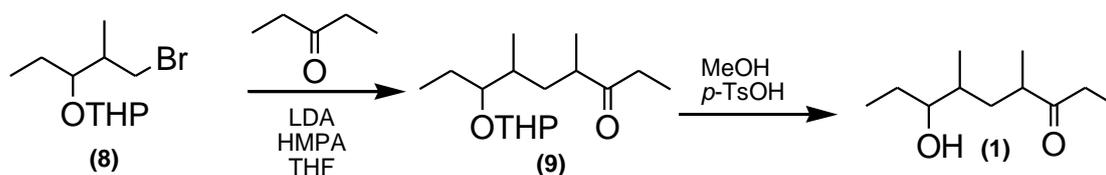
**Figura 20:** (A) Espectro de massas do 2-(1-bromo-2-metilpentan-3-iloxi)-tetraidropirano (**8**).  
(B) expansão do espectro na região de 162 - 165  $m/z$ .



**Esquema 9:** Mecanismo de fragmentação de massas do 2-(1-bromo-2-metilpentan-3-iloxi)-tetraidropirano (**8**).



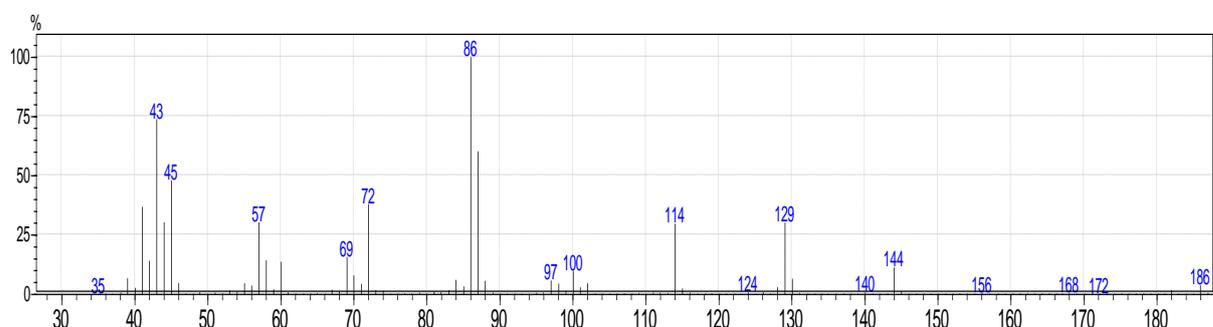
#### 4.8 Preparação da Serricornina (1)

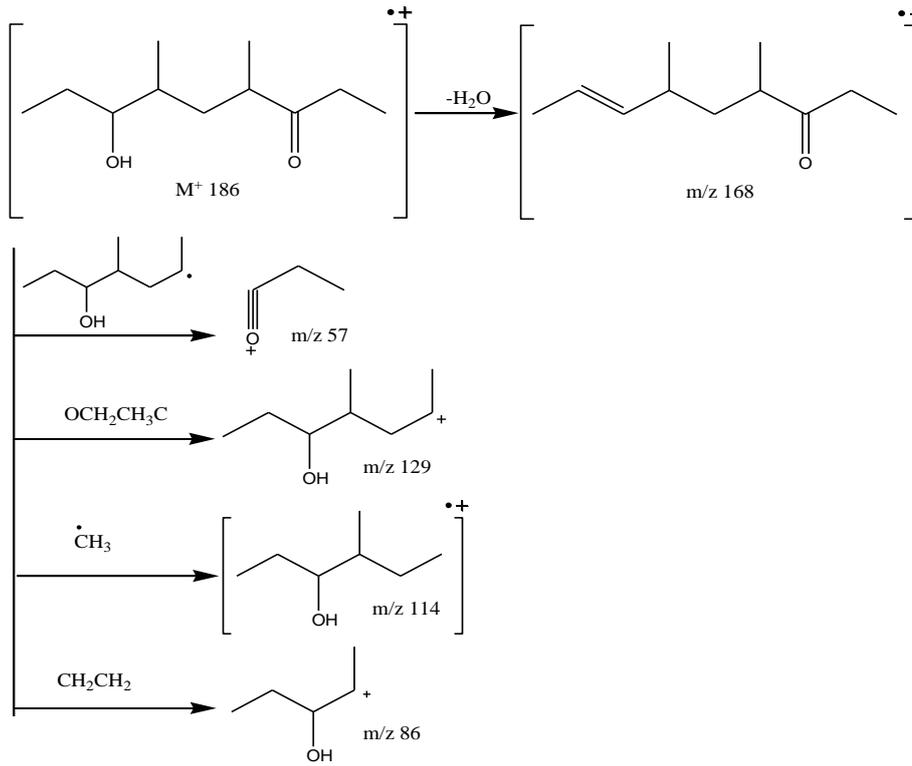


Nesta etapa foi realizado um acoplamento do brometo (**8**) com a 3-pentanona, utilizando LDA, uma base forte e de baixa nucleofilia. A mesma é formada *in situ*, a partir de diisopropilamina e n-BuLi 2,5 M dissolvida em THF a  $-40^{\circ}\text{C}$ . O LDA atua desprotonando o hidrogênio em posição  $\alpha$  de compostos carbonílicos, neste caso a 3-pentanona, formando um enolato que é um bom nucleófilo podendo participar da reação seguida, uma substituição nucleofílica com o brometo (**8**).

Na última etapa foi realizada a desproteção do grupo protetor THP, com ácido p-TsOH e MeOH, formando então o produto desejado que foi analisado por CG-EM, o espectro de massas (Figura 23) mostra a fragmentação de massas do produto desejado. Observa-se o pico do íon molecular  $M^+$  186, o pico de pouca intensidade em  $m/z$  168 é gerado pela perda de uma molécula de água. A quebra da ligação  $\alpha$  a carbonila é uma característica de cetonas e podemos observar o pico  $m/z$  57 e 129 que é referente a essa quebra. Pode-se ainda observar o pico base,  $m/z$  86, que é referente ao fragmento mais estável,  $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CHCH}_3]^+$ . O mecanismo de fragmentação de massas do composto **1** é mostrado no esquema 10.

**Figura 21:** Espectro de massas da Serricornina (**1**)



**Esquema 10:** Mecanismo de fragmentação de massas da Serricornina (1).

## 5 CONCLUSÕES

A rota sintética proposta neste trabalho possui dois caminhos alternativos para a síntese da serricornina. Das seis etapas apresentadas no caminho 1, foram concluídas quatro, pois na quinta etapa encontrou-se dificuldades para a obtenção do intermediário, lactona **7**, desta forma, optou-se por substituir algumas etapas finais. O caminho 2 foi proposto e em seis etapas foi possível produzir o 7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona (serricornina). Os resultados obtidos confirmam a eficiência da síntese total da serricornina proposta neste trabalho, comparada com as rotas já descritas na literatura, pois a mesma possui rendimentos satisfatórios, poucas etapas e as reações são de simples execução. Estudos posteriores são necessários para otimizar o rendimento da quinta etapa e desenvolver a formulação feromonal para testes a campo.

## CAPÍTULO 2

---

**Síntese do:**

**Acetato (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dienila,**

**(7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ol e**

**Acetato de (7*E*,9*E*)-dodeca-7,9-dienilapincipais**

**feromônios da espécie *Lobesia botrana*.**

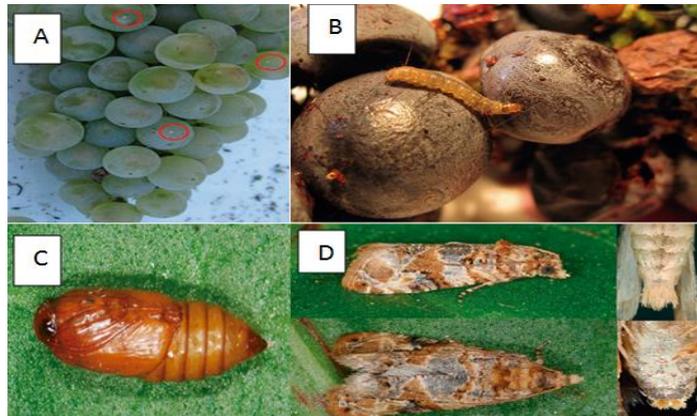
## 1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 Descrição e biologia

A espécie *Lobesia botrana* (DENIS; SCHIFFERMÜLLER, 1775) é um inseto lepdóptero pertencente à família tortricidae. Dependendo do país onde se encontra pode ser conhecida por diversos nomes, como Traça dos Cachos da Videira, *European Grapevine Moth*, *Polilla del Racimo de la Vid*, *Eudémis ou Tignoletta della Vite* (BOTTON et al., 2014). É uma espécie nativa da Europa, devastadora na cultura da videira não só na Europa como também no Mediterrâneo, sul da Rússia, Japão, Oriente Médio e África ocidental (AVIDOV; HARPAZ, 1969; CIE, 1974).

A fêmea adulta da *L. botrana* coloca aproximadamente de 50-80 ovos nos botões florais, bagos verdes ou nos cachos já em fase de maturação. Esse tem uma forma lenticular com comprimento de 1 mm entre 7-10 dias eclodem para fase de larva, esta possui uma coloração esverdeada a castanha-acinzentada com cabeça castanha clara. Medem de 9 a 10 mm de comprimento e possui cinco estágios larvares que duram entre 20-30 dias. As pupas dessa espécie medem cerca de 0,5 cm e podem ser encontradas num casulo branco, no interior dos cachos da uva e possuem uma coloração castanho escuro. Entre 10-12 dias as pupas dão origem aos adultos, que medem de 11 a 13 mm de envergadura alar e de 6 a 8 mm de comprimento, quando em repouso, suas asas anteriores são de coloração marrom, com manchas de outras cores metálicas (cinza-azulado, marrom ou preta) e as asas posteriores são acinzentadas. Nesta fase possui um ciclo de vida entre 15-20 dias (VENETTE et al., 2003; SANTIAGO et al., 2006). A figura 22 mostra: ovo (A), larva (B), pupa (C) e adulto (D) da espécie *L. botrana*.

**Figura 22:** (A) Ovo, (B) Larva, (C) Pupa, D (Adulto).



Fonte: BOTTON et al., 2014

## 1.2 Danos

A traça da videira apresenta 3 gerações por ano, a primeira geração provoca danos no período de pré-floração da videira (aproximadamente em maio), a lagarta perfura os botões florais unindo várias flores com fios de seda. Na segunda geração o dano é no bago de ervilha, onde as lagartas perfuram o pedúnculo do bago ou o ponto de contato de dois bagos (entre junho e julho), essas lagartas ainda podem conduzir a instalação precoce de podridão cinzenta no interior do cacho. Na terceira geração o dano é ocasionado no período de maturação da uva (meados de agosto), as lagartas dessa geração além de perfurarem os cachos, mordiscam os bagos, podendo observar-se vários bagos feridos pela mesma lagarta, levando também a podridão da uva, é nessa última geração que a nocividade da *L. botrana* é elevada, ocasionando perdas severas na plantação (CARLOS et al., 2007).

Por ser uma praga polífaga as lagartas da *L. botrana* se alimenta de várias culturas além da videira, como *Actinidiachinensis* (kiwi), *Olea europaea* (Oliveira), *Prunus domestica* (Ameixa), *Prunus pérsica* (Pêssego) e *Punica granatum* (Romã) deteriorando assim os órgãos reprodutivos (botões florais, flores e frutos) dessas plantas (BOTTON, 2014).

### 1.3 Expansão

A espécie *L. botrana* é endêmica da região Paleoártica, porém tem se dispersado para outros países, o que compromete a produção da uva. Essa é uma praga responsável por grandes perdas econômicas, cujo controle químico é realizado por freqüentes aplicações de inseticidas.

Em 2008, a espécie foi detectada no Chile, na região norte do Atacama, ao sul de Araucanía. Na Califórnia, o inseto foi detectado em setembro de 2009, no Napa Valley e em 2010 na Argentina, na Província de Mendoza (GONZALES, 2010; VARELA et al., 2010), esses dados indicam uma expansão na distribuição da praga para novas regiões produtoras de uva nas Américas.

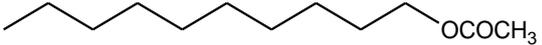
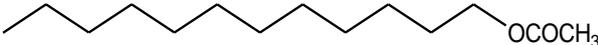
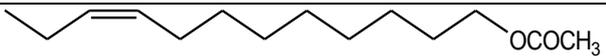
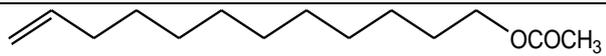
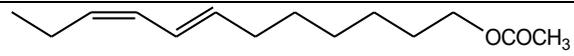
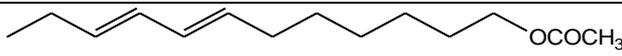
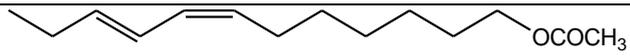
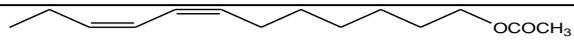
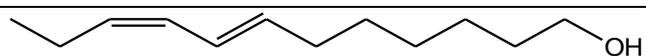
Esta praga não estava até recentemente presente nos vinhedos brasileiros, a mesma era considerada uma praga quarentenária, mas recentemente chegou ao Brasil, e agora é um problema real para a cultura da videira brasileira. No dia 30 de Outubro de 2013 o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) por meio do Diário Oficial da União tornou público à manifestação desta praga e permite o uso emergencial do feromônio acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dienila para o seu monitoramento (MAPA, 2013).

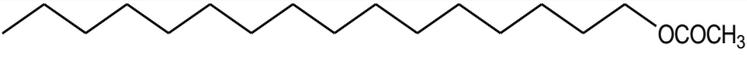
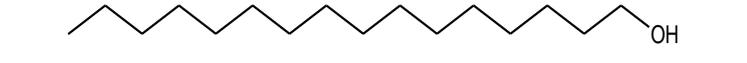
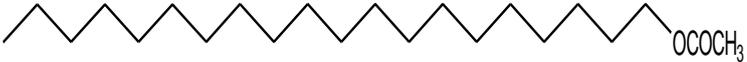
Quanto à produção de uva no mundo, a China é o maior produtor, responsável por cerca de 46% da produção. O Brasil ocupa o quinto lugar, com cerca de 7% da produção mundial. A viticultura brasileira é uma importante cultura para todos os estados brasileiros. Em 2015 foram produzidas 1.499.353 toneladas de uvas no Brasil, gerando uma economia de 81,81 milhões de dólares em exportações. (USDA, 2015; Embrapa, 2015). A nível nacional o Rio Grande do Sul é responsável por cerca de 95% da produção nacional, onde quase toda essa totalidade se destina a agroindústria do suco e do vinho. A viticultura na região do Vale do São Francisco situada entre Pernambuco e Bahia se destaca na produção de uvas de mesa, responsável por cerca de 95% da uva de mesa exportada no Brasil (Embrapa, 2015; BRASIL, 2014).

## 1.4 Comunicação Química

A cópula entre os insetos dessa espécie ocorre aproximadamente vinte e quatro horas após a emergência dos adultos e a ovoposição ocorre em três dias. Em 1973, com base em dados de eletroantenografia e de atração em campo do composto sintetizado, foi identificado como principal feromônio sexual o componente acetato de (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dienila (ROELOFS et al.,1973). Em 1974 a estrutura foi confirmada em um estudo com o extrato de glândulas de 500 fêmeas através da técnica de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (BUSER et al., 1974). Em 1986 em um estudo mais detalhado com glândulas sexuais das fêmeas da *L. botrana* revelou a presença de 15 compostos (Tabela 3):

**Tabela 3:** Mistura feromonal da *L. botrana*.

FEROMÔNIO	ESTRUTURA QUÍMICA
Acetato de decila	
Acetato de dodecila	
Acetato de (9 <i>E</i> )-dodecenila	
Acetato de (9 <i>Z</i> )-dodecenila	
Acetato de 11-dodecenila	
Acetato de (7 <i>E</i> , 9 <i>Z</i> ) – dodeca-7,9-dienila	
Acetato de (7 <i>E</i> , 9 <i>E</i> ) – dodeca-7,9-dienila	
Acetato de (7 <i>Z</i> , 9 <i>E</i> ) – dodeca-7,9-dienila	
Acetato de (7 <i>Z</i> , 9 <i>Z</i> ) – dodeca-7,9-dienila	
(7 <i>E</i> , 9 <i>Z</i> ) – dodeca-7,9-dien-1-ol	
Acetato de tetradecila	

Acetato de hexadecila	
Hexadecan-1-ol	
Acetato de icosila	
Icosan-1-ol	

Fonte: ARN et al., 1986

Esses 15 compostos foram testados no túnel de vento junto com o feromônio principal (acetato de (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dienila) na atratividade dos machos e observou-se que o (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ol e o acetato de (9*Z*)-dodecenila possui um forte efeito de atratividade dos insetos machos (ARN et. al., 1986).

Em 1999 EL-SAYED observou que a mistura desses três compostos, (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ol, acetato de (9*Z*)-dodecenila e acetato de (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dienila (100:20:5), aumentou a atratividade sexual, esses dados foram baseados em respostas comportamentais de fêmeas para atrair machos em um túnel de vento, ainda neste estudo foi observado que nem todas os compostos da mistura feromonal sexual dessa espécie teriam sido identificados.

Desde o isolamento e identificação do feromônio principal em 1973, o acetato de (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dienila, várias outras sínteses de múltiplas etapas do feromônio foram publicadas desde então (Tabela 4). Várias destas sínteses envolvem a reação de Wittig, que embora não completamente estereoseletiva, podem ser utilizados na preparação de dienos conjugados. Outros procedimentos descritos envolve a preparação de compostos funcionalizados para que, a partir deste, possa se obter o feromônio. O presente trabalho apresenta um novo procedimento para a síntese deste composto, com poucas etapas, econômico e com procedimentos de simples execução, comparados com os procedimentos descritos da literatura para esse feromônio.

**Tabela 4:** Sínteses descritas na literatura.

<b>REFERÊNCIA</b>	<b>ANO</b>	<b>MÉTODO DE SÍNTESE</b>
ROELOFS, et al.	1973	Reação de Wittig
EI-ICHI; AKIVA	1977	Síntese de organoborato funcionalizado como passo chave da reação
GILLES; YVES	1980	2-alquiperidinas como precursores, seguido de reação de Grignard
CASSANI; MASSARDO; PICCARDI	1980	Reação de acoplamento de cupratos de alquilo com acetatos de 1-alquini-2-propenilo
RATOVELOMANANA; LINSTRUMELLE	1981	Reação de Grignard com 1-cloroalcenos.
IDESES, et al.	1982	Via álcool propargílico e 6-bromohexanol seguido de isomerização do bis-THP-1,9-non-2-yn-diol
CASSANI; MASSARDO; PICCARDI	1983	Reações de acoplamento cruzado entre 1-alcenilboranos e halogenetos de 1-alcenilo na presença de um catalisador de paládio.
UJVÁRY; KIS-TAMAS; NOVAK	1985	Reação estereosseletiva de Wittig entre aldeído e sal de alquilfosfônio.
YAMAMOTO; FUKUMOTO	1989	Reação de Wittig utilizando o 9-halo-(2E)-2-nonen-1-al, preparado a partir do dietilacetal de 9-halo-2-nonin-1-al como o passo-chave da reação.
CHRELASHVILI, et al.	1993	Acoplamento cruzado de organocobre com 1-bromo-3E,5Z-octadieno (intermediário chave)

## 2 OBJETIVOS

Objetivo geral:

Produção sintética das principais moléculas constituintes do feromônio sexual da espécie *L. botrana*: Acetato de (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dienila, (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ol e acetato de (7*E*,9*E*)-dodeca-7,9-dienila.

Objetivos específicos:

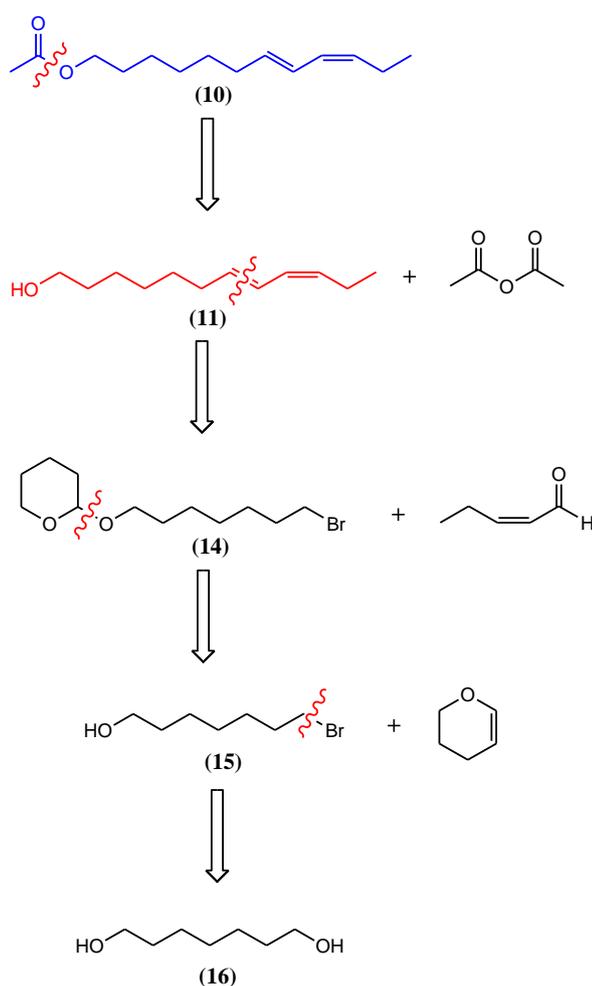
- a. Propor rotas sintéticas novas e com poucas etapas para produção dos respectivos feromônios.
- b. Otimizar as rotas sintéticas para a obtenção das moléculas com rendimento satisfatório.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Rota sintética 1: Acetato de (7E, 9Z)-dodeca-7,9-dienila e (7E,9Z) – dodeca-7,9-dien-1-ol

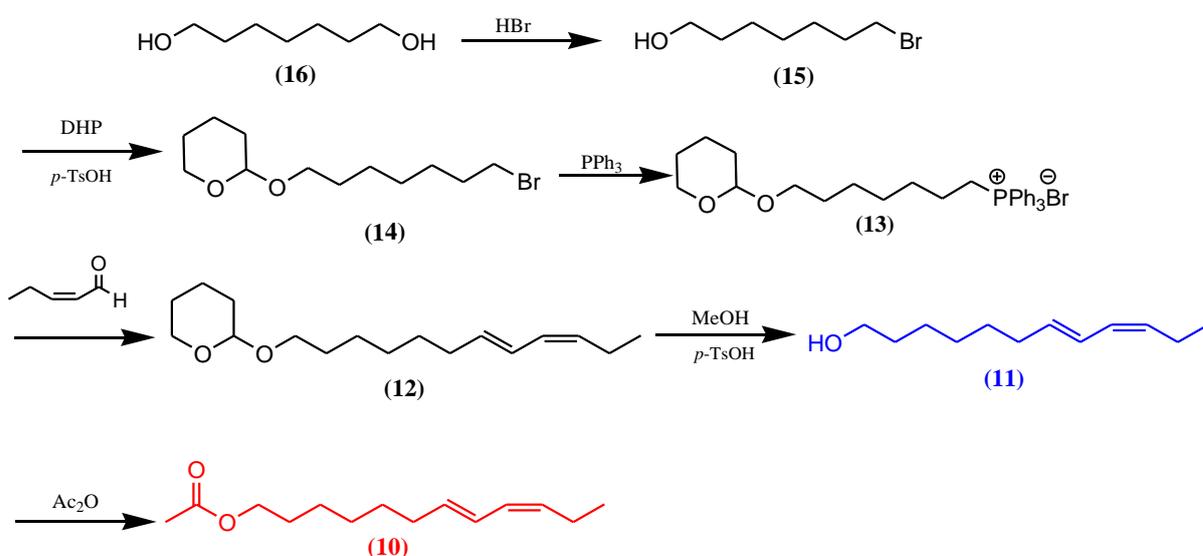
A princípio foi elaborada a rota sintética 1, nova e com poucas etapas para a síntese dos feromônios sexuais da *L. botrana*. A retrosíntese elaborada para os compostos **10** e **11** (Esquema 11) mostra que o composto **10** poderá ser obtido através de uma reação de acetilação do álcool **11** com anidrido acético. Este por sua vez poderá ser obtido mediante uma reação de Wittig entre o brometo **14** e cis-2-penten-1-al. No composto **15** a hidroxila poderá ser protegida com DHP. O brometo **14** poderá ser sintetizado pela monobromação do diol **16**.

**Esquema 11:** Retrossíntese<sup>1</sup> do acetato de (7E, 9Z)-dodeca-7,9-dienila e (7E,9Z) – dodeca-7,9-dien-1-ol.

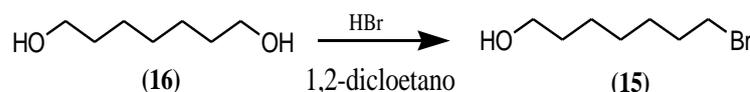


A rota sintética proposta (Esquema12) para a obtenção do acetato de (7*E*, 9*Z*)-dodeca-7,9-dienila e (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ol ocorrerá em seis etapas. A primeira etapa consiste na reação do 1,7-heptanodiol (**16**) com ácido bromídrico em um procedimento controlado para a monobromação. A segunda etapa consiste na proteção da hidroxila do composto **15** com DHP. O sal de fosfônio (**13**) poderá ser obtido através da reação entre o brometo **14** e trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>). O dieno conjugado **12** poderá ser sintetizado por uma reação de Wittig entre o sal de fosfônio **13** e o *cis*-2-penten-1-al, e logo após será desprotegido, obtendo dessa forma uma das moléculas feromonais o (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ol (**11**). O principal componente feromonal, acetato de (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dienila (**10**) poderá ser sintetizado pela reação de acetilação entre o álcool (**11**), anidrido acético e piridina.

**Esquema 12:** Rota sintética 1 proposta para a síntese do acetato de (7*E*, 9*Z*)-dodeca-7,9-dienila e (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ol



## 3.1.1 Monobromação - Preparação do 7-bromo-1-heptanol (15)



A reação foi realizada utilizando 1,0 g de 1,7-heptanodiol **(16)** (7,56 mmol), 1,71 mL de HBr 48% (15,12 mmol) e utilizou-se 24,00 mL de 1,2-dicloroetano como solvente. Todos os reagentes foram transferidos para um balão 50 mL onde a reação foi realizada em refluxo, sob agitação constante, a uma temperatura de aproximadamente 84 °C, durante 2h. Logo após a reação se completar a mistura reacional foi extraída com AcOEt, lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução de NaCl. Foi seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado no rotaevaporador, obtendo-se um óleo amarelo **(15)**. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi analisado por CG-EM e RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

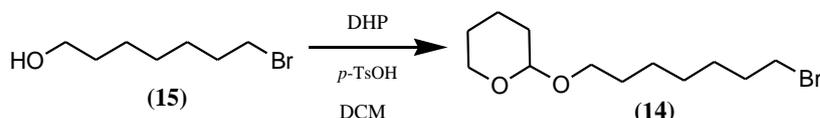
**CG-EM (m/z):** 195, 176, 163, 148, 136, 120, 107

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 1,38 (m, 4H); 1,46 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 3,42 (t, J= 6,82, 2H); 3,65 (t, J= 6,58, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 25,5 (CH<sub>2</sub>); 28,1 (CH<sub>2</sub>); 28,5 (CH<sub>2</sub>); 32,6 (CH<sub>2</sub>); 32,7 (CH<sub>2</sub>); 33,9 (CH<sub>2</sub>); 62,89 (CH<sub>2</sub>).

**Rendimento:** 87,6%

## 3.1.2 Proteção da hidroxila – Preparação do 2-(7-bromoetiloxi)-tetrahidropirano (14)



Utilizou-se 1,25 g de 7-bromo-1-heptanol **(15)** (6,4 mmol), 722 μL de DHP (7,70 mmol), 2 cristais de p-TsOH e 25 mL de DCM. Todos os reagentes foram transferidos para um balão de 50 mL onde a reação foi realizada a temperatura ambiente, sob agitação durante 3h. A mistura reacional foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5 % e solução de NaCl. Foi seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obtendo-se um óleo amarelo **(14)**. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em

solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi analisado por CG-EM e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

**CG-EM (m/z):** 279, 85, 101, 178

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)):** 1,29-1,30 (m, 4H); 1,34-1,42 (m, 2H); 1,43-1,57 (m, 6H); 1,61-1,67 (m, 2H); 1,73-1,82 (m, 4H); 3,28- 3,36 (m, 1H); 3,34 (t, 2H, J= 6,88 Hz); 3,40-3,46 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 1 H); 3,77-3,83 (m, 1H); 4,50 (dd, 1H, J= 4,15 e 2,61 Hz);

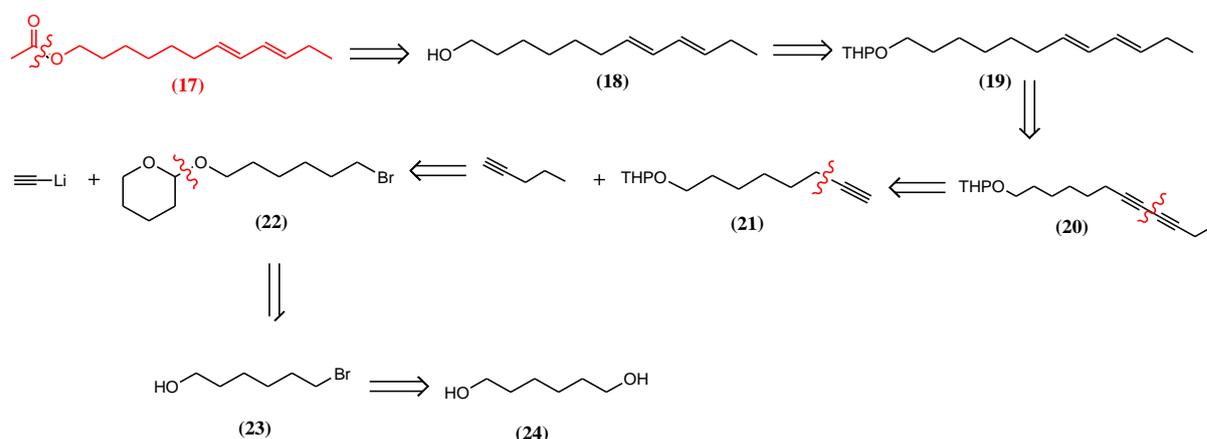
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)):** 19,7 ( $\text{CH}_2$ ); 25,5 ( $\text{CH}_2$ ); 26,0 ( $\text{CH}_2$ ); 28,1 ( $\text{CH}_2$ ); 28,6 ( $\text{CH}_2$ ); 29,6 ( $\text{CH}_2$ ); 30,8 ( $\text{CH}_2$ ); 32,7 ( $\text{CH}_2$ ); 33,9 ( $\text{CH}_2$ ); 62,4 ( $\text{CH}_2$ ); 67,5 ( $\text{CH}_2$ ); 98,9 (CH).

**Rendimento:** 92,9%

### 3.2 Rota sintética 2: Acetato de (7E, 9E)-dodeca-7,9-dienila

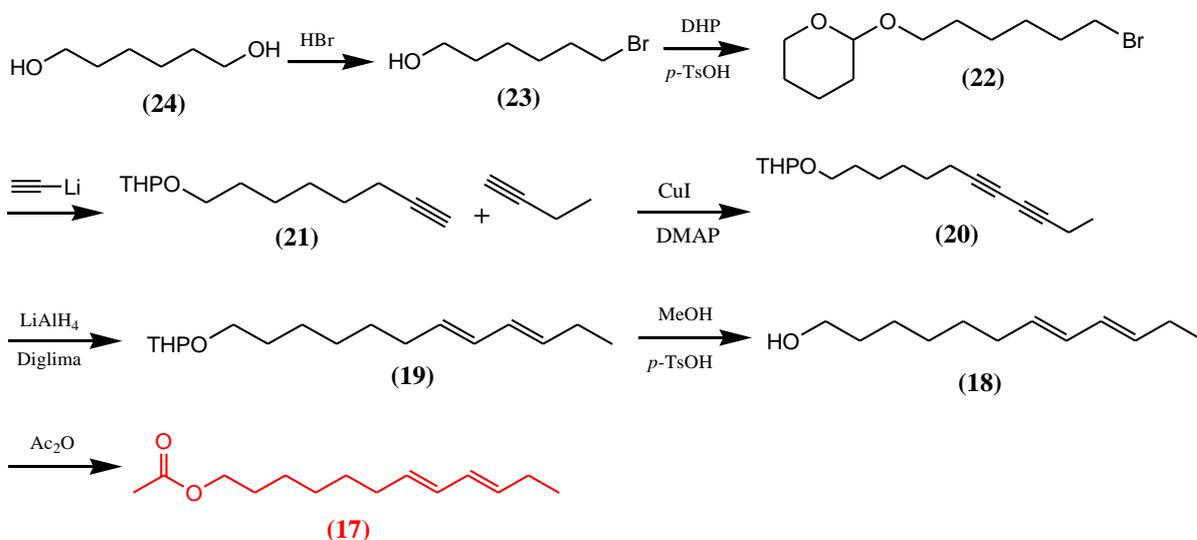
Foi elaborada uma rota sintética nova para a terceira molécula feromonal da *L. botrana*, o acetato de (7E, 9E)-dodeca-7,9-dienila (**17**). A retrosíntese elaborada (Esquema 13) mostra que o composto **17** pode ser obtido mediante a acetilação do álcool **18**, que foi anteriormente protegido (**22**). Este por sua vez pode ser obtido pela redução do diino (**20**). O composto **22** pode ser sintetizado pelo acoplamento de dois alcinos terminais, o alcino **21** com o 1-butino. O composto **21** por sua vez pode ser obtido pelo acoplamento do brometo **23** com acetileto de lítio. O composto **23** pode ser sintetizado pela reação de monobromação do diol (**24**).

**Esquema 13:** Retrossíntese do acetato de (7E, 9E)-dodeca-7,9-dienila.

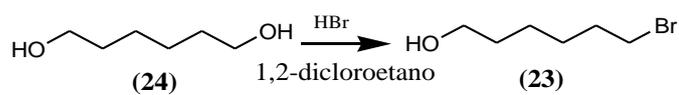


A rota sintética (Esquema 14) proposta para acetato de (7E, 9E)-dodeca-7,9-dienila (**17**), ocorrerá em sete etapas. A primeira etapa consiste na reação do 1,6-hexanodiol (**24**) com ácido bromídrico em um procedimento controlado para a monobromação. Logo após, ocorrerá a proteção da hidroxila do produto 1-bromo-6-hexanol (**23**) com DHP e *p*-TsOH. A terceira etapa é um acoplamento do composto **22** com o acetileto de lítio. Na etapa seguinte ocorrerá um acoplamento entre dois alcinos terminais (composto **21** com 1-butino). A quinta etapa é uma reação de redução de triplas ligações do composto **20** utilizando hidreto de alumínio e lítio ( $\text{LiAlH}_4$ ), seguido da desproteção da hidroxila do composto **19**. A última etapa consiste em uma reação de acetilação com anidrido acético, obtendo o produto desejado (**17**).

**Esquema 14:** Rota sintética proposta para o acetato de (7*E*, 9*E*)-dodeca-7,9-dienila.



### 3.2.1 Monobromação - Preparação do 6-bromo-1-hexanol (23)



O procedimento experimental foi realizado utilizando inicialmente 0,5 g de 1,6-hexanodiol (**24**) (4,23 mmol), 0,95 mL de HBr 48% (8,46 mmol) e utilizou-se 12,70 mL de 1,2-dicloroetano como solvente. Todos os reagentes foram transferidos para um balão 25 mL onde a reação foi realizada em refluxo, sob agitação constante, em uma temperatura de 110 °C, durante 2h. Logo após, a reação se completar a mistura reacional foi devidamente extraída com acetato de etila, lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução de NaCl sat. Foi seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador obteve-se um óleo incolor (**23**). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi analisado por CG-EM e RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

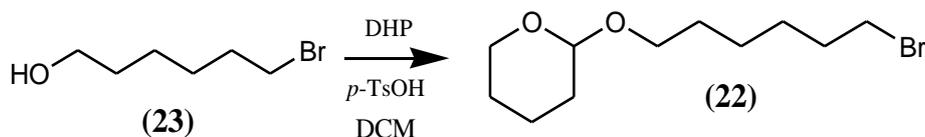
**CG-EM (m/z):** 181, 164, 83, 55, 69.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 1,25-1,45 (m, 4H); 1,51 (qt, 2H, J= 7,00 Hz); 1,80 (qt, 2H, J= 7,16 Hz); 3,35 (t, 2H, J= 6,76 Hz); 3,58 (t, 2H, J= 6,82 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 24,9 (CH<sub>2</sub>); 27,9 (CH<sub>2</sub>); 32,5 (CH<sub>2</sub>); 32,7 (CH<sub>2</sub>); 33,8 (CH<sub>2</sub>); 62,8 (CH<sub>2</sub>);

**Rendimento:** 75,83%

## 3.2.2 Proteção da hidroxila – Preparação do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (22)



Para a presente reação utilizou-se 0,5816 g do 1-bromo-6-hexanol (**23**) (3,22 mmol), 0,349 mL de DHP (3,85 mmol), 2 cristais de *p*-TsOH e 11,6 mL de DCM como solvente. Todos os reagentes foram transferidos para um balão 25mL onde a reação foi realizada à temperatura ambiente, sob constante agitação, durante 3h. Logo após a reação se completar, a mistura reacional foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução de NaCl sat. Foi seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obteve-se um óleo amarelo claro (**22**). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento.. O produto obtido foi analisado por CG-EM e RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

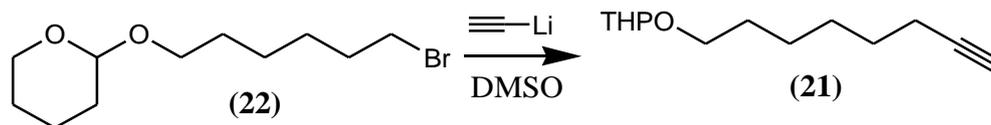
**CG-EM (m/z):** 265, 85, 163.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 1,37-1,52 (m, 5H); 1,53-1,67 (m, 6H); 1,58 (m, 2H); 1,67-1,76 (m, 2H); 1,80-1,93 (m, 4H); 3,42 (t, 2H, J= 6,80 Hz); 3,49-3,56 (m, 1H); 3,73-3,78 (m, 1H); 3,85-3,91 (m, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 19,7 (CH<sub>2</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 28,0 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 30,7 (CH<sub>2</sub>); 32,7 (CH<sub>2</sub>); 33,8 (CH<sub>2</sub>); 62,4 (CH<sub>2</sub>); 67,4 (CH<sub>2</sub>); 98,9 (CH).

**Rendimento:** 94,12%

## 3.2.3 Acoplamento com acetileno do lítio – Preparação 2-(7-Octiniloxi)-tetraidropirano (21)



A reação de acoplamento foi realizada utilizando 0,1 g do composto protegido (**22**) obtido na etapa anterior (0,377 mmol), 0,046 g de acetileno de lítio, complexo de etilenodiamina (0,453 mmol) e 1mL de DMSO como solvente. Todos os reagentes foram transferidos para um balão 5 mL onde a reação foi realizada à temperatura

ambiente, durante 6h. Logo após a reação se completar, a mistura reacional foi devidamente extraída com éter dietílico e lavada com água destilada e solução de NaCl sat. Foi seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obtendo-se um óleo marrom (**21**). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi analisado por CG-EM.

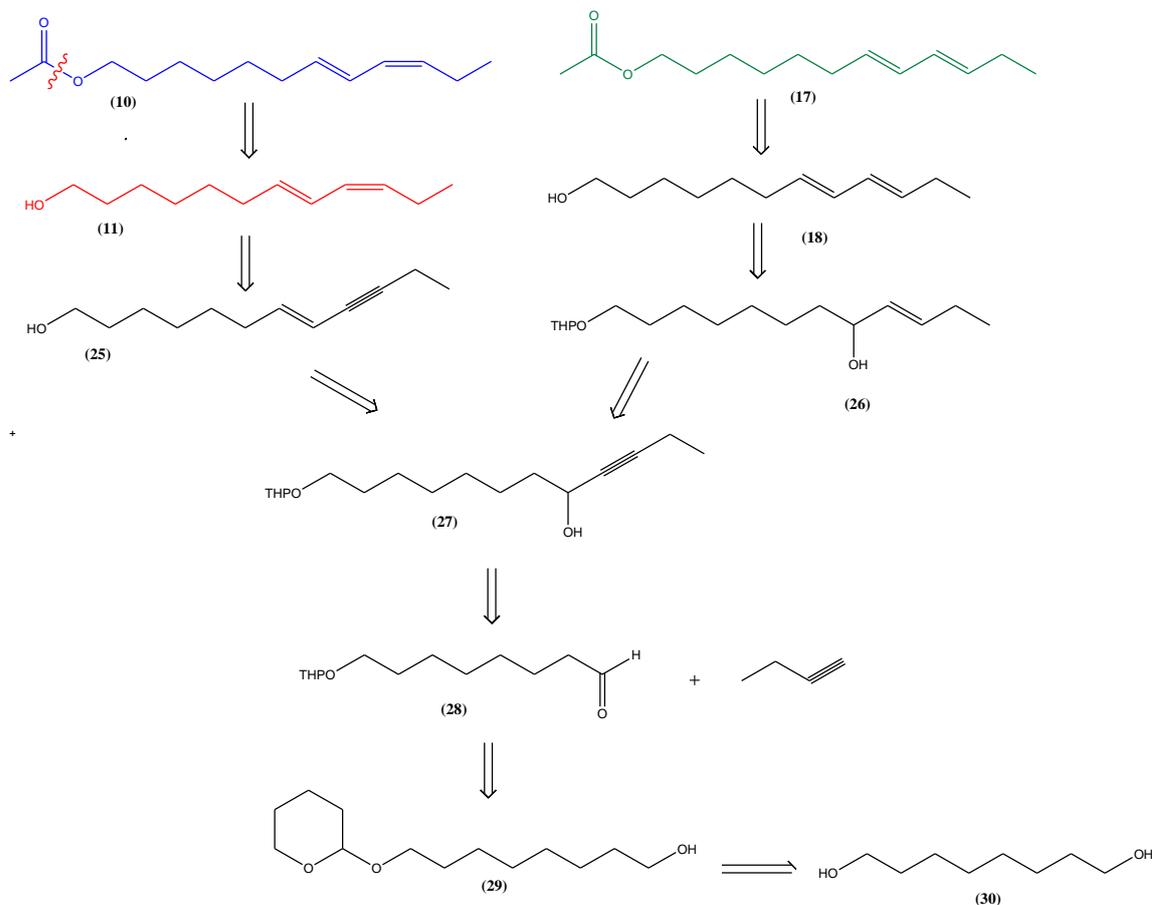
**CG-EM (m/z):** 209, 101, 191, 85.

**Rendimento:** 65,8%

### **3.3 Rota sintética 3: Acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dienila, (7E,9Z) – dodeca-7,9-dien-1-ol e Acetato de (7E,9E)-dodeca-7,9-dienila (10, 11 e 17)**

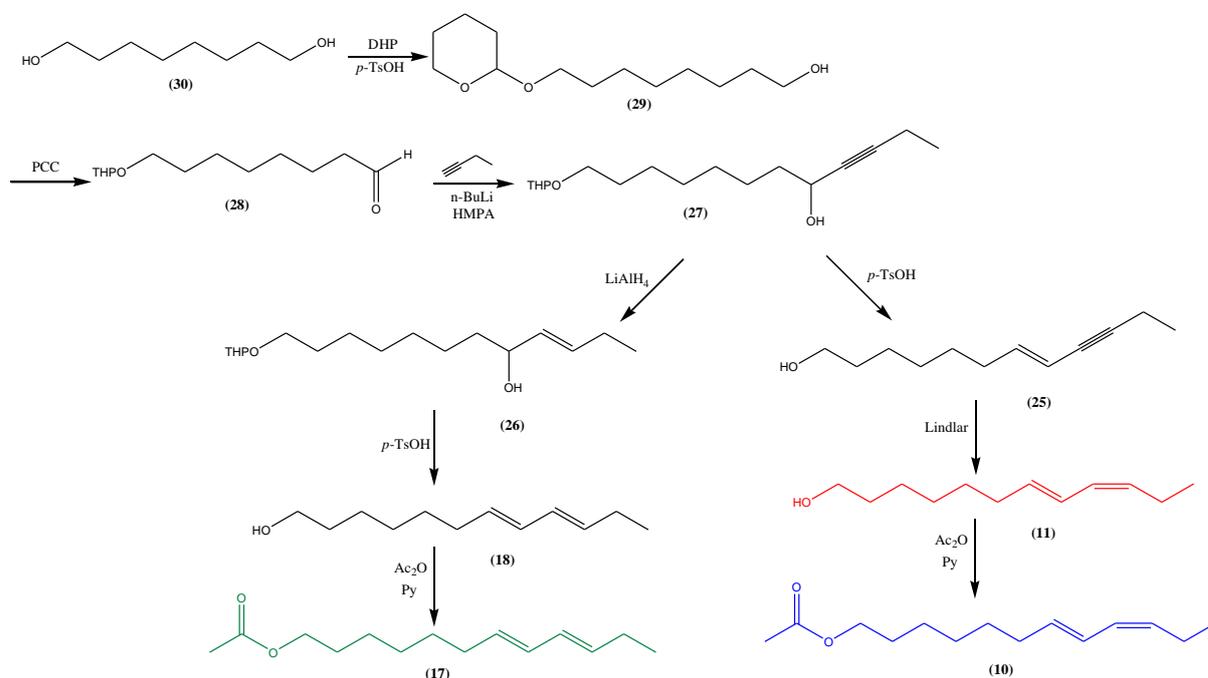
Foi elaborada uma terceira rota sintética, a partir desta pode-se obter as três moléculas do feromônio sexual da *L. botrana*. O esquema 15 mostra a retrossíntese elaborada. Os acetatos poderão ser obtidos a partir da acetilação dos alcoóis (**11**) e (**18**) com anidrido acético. O dieno **18** pode ser obtido pela desidratação do composto **26**. O dieno **11** pela redução da tripla ligação para dupla cis do composto **25**, ambos os compostos (**25** e **26**) poderão ser obtidos pelo composto **27**, este por sua vez pode ser sintetizado pelo acoplamento entre o aldeído (**28**) com 1-butino, o aldeído (**28**) pode ser obtido a partir da oxidação do álcool (**29**), este último é obtido a partir do diol (**30**).

**Esquema 15:** Retrossíntese 3 do acetato de (7*E*, 9*Z*)-dodeca-7,9-dienila, (7*E*,9*Z*) – dodeca-7,9-dien-1-ol e acetato de (7*E*,9*E*)-dodeca-7,9-dienila.

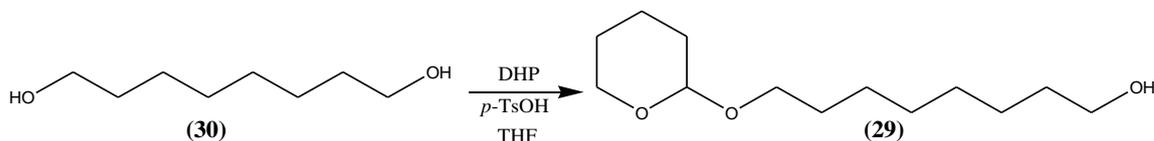


Foi elaborada uma terceira rota sintética (Esquema 16) para a obtenção das três moléculas (**10**, **11** e **17**) do feromônio sexual da *L. botrana*. A mesma ocorrerá em nove etapas. A primeira etapa consiste na reação do 1,8-octanodiol (**30**) com DHP e p-TsOH em um procedimento de monoproteção. A segunda etapa consiste na oxidação do álcool (**29**) para o aldeído (**28**). A terceira etapa consiste em um acoplamento do composto **28** com 1-butino, obtendo-se o alcino **27**. Este poderá reagir com p-TsOH numa reação de desidratação, gerando o composto **25**, que será reduzido para alceno cis, seguido de uma acetilação obtendo os compostos **11** e **10**, respectivamente. Para a formação da molécula feromonal **17**, por um outro caminho, o alcino **27** será reduzido para alceno trans, seguido de uma desidratação e uma acetilação obtendo desta forma o composto **17**.

**Esquema 16:** Rota sintética 3 para o acetato de (7E, 9Z)-dodeca-7,9-dienila, (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ol e acetato de (7E,9E)-dodeca-7,9-dienila.



### 3.3.1 Reação de monoproteção: preparação do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (29)



Em um balão de 50 mL adicionou-se 2,0 g de 8-octanodiol (13,7 mmol), 2 cristais de *p*-TsOH em 10,0 mL de THF. Depois adicionou-se lentamente 620  $\mu$ L de DHP (6,8 mmol) em 5,0 mL de THF, após completa adição do DHP deixou-se agitar por 30 min, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi extraída com AcOEt, lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução de NaCl, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obtendo-se um óleo incolor (29). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano como eluente. O produto obtido foi posteriormente analisado por CG-EM, RMN<sup>1</sup>H / <sup>13</sup>C e IV.

**CG-EM (m/z):** 229, 129, 101, 85.

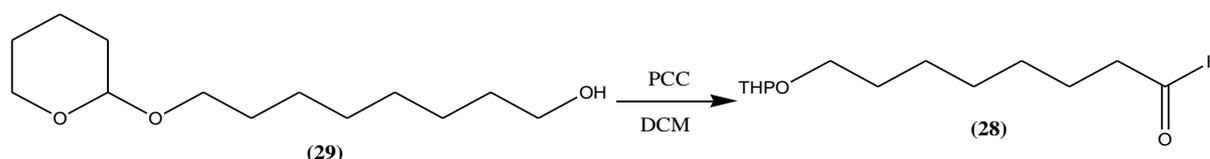
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)):** 1,33-1,86 (m, 20H); 3,34 - 3,41 (m, 1H); 3,47-3,54 (m, 1H); 3,63 (t,  $J = 6,67$  Hz, 2H); 3,70-3,74 (m, 1H); 3,84-3,90 (m, 1H); 4,58 (dd,  $J = 4,50$  e  $2,55$  Hz, 1H);

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)):** 19,68 ( $\text{CH}_2$ ); 25,48 ( $\text{CH}_2$ ); 25,67 ( $\text{CH}_2$ ); 26,15 ( $\text{CH}_2$ ); 29,34 ( $\text{CH}_2$ ); 29,41 ( $\text{CH}_2$ ); 29,70 ( $\text{CH}_2$ ); 30,76 ( $\text{CH}_2$ ); 32,74 ( $\text{CH}_2$ ); 62,35 ( $\text{CH}_2$ ); 62,97 ( $\text{CH}_2$ ); 67,66 ( $\text{CH}_2$ ); 98,85 (CH);

**IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3441  $\nu(\text{O-H})$ ; 1026  $\nu(\text{C-O})$ ; 1124 ( $\text{C-O}$ ); 2970-2830  $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3-\text{H}}$ ); 1498-1328  $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3-\text{H}}$ );

**Rendimento:** 47,3%

### 3.3.2 Oxidação: preparação do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (28)



Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,45 g de Clorocromato de Piridínio (PCC) em 2,8 mL de DCM. Logo após, adicionou-se lentamente 0,32 g de 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (**29**) (2,2 mmol) em 0,5 mL de DCM seco, após completa adição do PCC deixou-se agitar por 30 min à temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada a vácuo e concentrada no rotaevaporador, obtendo-se um óleo incolor (**28**). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi analisado por CG-EM, RMN $^1\text{H}$  /  $^{13}\text{C}$  e IV.

**CG-EM (m/z):** 227, 198, 101, 85, 128.

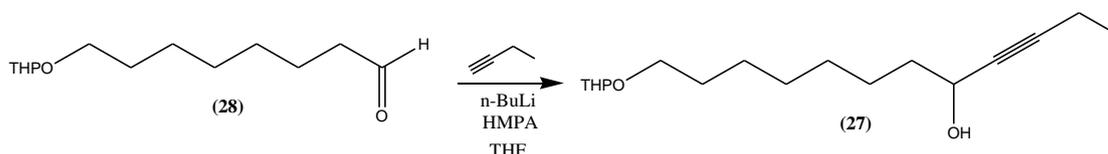
**RMN  $^1\text{H}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)):** 1,30-1,77 (m, 20H); 2,36 (td,  $J = 7,44$  e  $1,89$  Hz, 2H); 3,28-3,32 (m, 1H); 3,62-3,69 (m, 1H); 3,40-3,45 (m, 1H); 3,77-3,82 (m, 1H); 4,50 (dd,  $J = 4,25$  e  $2,64$  Hz, 1H); 9,69 (t,  $J = 1,80$  Hz, 1H);

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)):** 19,68 ( $\text{CH}_2$ ); 22,01 ( $\text{CH}_2$ ); 25,48 ( $\text{CH}_2$ ); 26,03 ( $\text{CH}_2$ ); 29,08 ( $\text{CH}_2$ ); 29,16 ( $\text{CH}_2$ ); 29,64 ( $\text{CH}_2$ ); 30,77 ( $\text{CH}_2$ ); 43,86 ( $\text{CH}_2$ ); 62,35 ( $\text{CH}_2$ ); 62,97 ( $\text{CH}_2$ ); 67,56 ( $\text{CH}_2$ ); 98,87 (CH); 202,87 (C);

**IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1724  $\nu(\text{C=O})$ ; 2723  $\nu(\text{C-H})$ ; 1026  $\nu(\text{C-O})$ ; 2980-2840  $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3-\text{H}}$ ); 1485-1338  $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3-\text{H}}$ );

**Rendimento:** 96,5%

### 3.3.3 Acoplamento com 1-butino: preparação do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-ino-5-ol (27)



Adicionou-se um excesso de 1-butino em um balão de 25 mL previamente refrigerado (-50 °C), após o 1-butino condensar no balão adicionou-se 7 mL de THF seco. Sob atmosfera de N<sub>2</sub>, 1,63 mL n-BuLi 2,5 M (2,63 mmol) foi adicionado gota a gota e a reação foi mantida sob agitação magnética por 1 hora. Um volume de 0,34 mL de HMPA (1,96 mmol) foi adicionado à mistura e a agitação foi mantida por 15 minutos. Logo após, adicionou-se gota a gota, 0,3 g de 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (**28**) (1,31 mmol) em 1 mL de THF. A mistura foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente e a reação foi mantida sob agitação por 16h. A mistura foi resfriada em um banho de gelo e adicionou-se 1,0 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e a reação foi mantida sob agitação por 15 min. A mistura foi extraída com AcOEt e lavada com água destilada e NaCl saturada. O produto foi seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado em rotaevaporador, obtendo-se um óleo amarelo escuro (**27**). O produto obtido foi posteriormente analisado por CG-EM e RMN de <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C e IV.

**CG-EM (m/z):** 85, 101, 235, 253, 281.

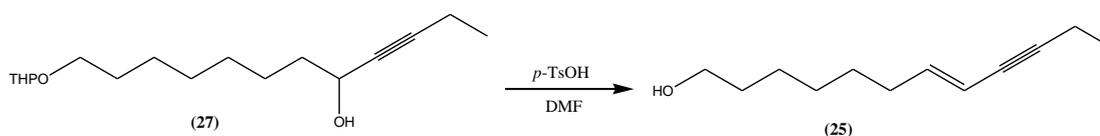
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 1,30-1,80 (m, 20H); 1,09 (t, J= 7,54Hz, 3H); 2,17 (dq, J= 7,71 e 1,94, 2H); 3,31-3,37 (m, 1H); 3,63-3,71 (m, 1H); 3,44-3,49 (m, 1H); 3,80-3,85 (m, 1H); 4,28 (tt, J= 6,59 e 1,85 Hz, 1H); 4,54 (dd, J= 4,07 e 8,78 Hz, 1H);

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 12,29 (CH<sub>3</sub>); 13,83 (CH<sub>2</sub>); 19,51 (CH<sub>2</sub>); 25,10 (CH<sub>2</sub>); 25,42 (CH<sub>2</sub>); 26,08 (CH<sub>2</sub>); 29,17 (CH<sub>2</sub>); 29,30 (CH<sub>2</sub>); 29,63 (CH<sub>2</sub>); 30,67 (CH<sub>2</sub>); 38,09 (CH<sub>2</sub>); 62,15 (CH<sub>2</sub>); 62,42 (CH<sub>2</sub>); 67,58 (CH<sub>2</sub>); 80,8 (C); 86,4 (C); 98,70 (CH);

**IV (cm<sup>-1</sup>):** 3417 ν(O-H); 1026 ν(C-O); 1128 ν(C-O); 2980-2840 vs(C<sub>sp3</sub>-H); 1485-1338 νδ(C<sub>sp3</sub>-H);

**Rendimento:** 93,14%

### 3.3.4 Reação de desidratação: preparação do (7E)-dodecen-9-in-1-ol (25)



Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,2 g de 12-(tetrahidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (**27**) (0,70 mmol) em 2,0 mL de Dimetilformamida (DMF). Logo após, adicionou-se 0,5 g de *p*-TsOH (2,84 mmol) em 4,0 mL de DMF, deixou-se agitar por 6,5 h, sob refluxo, à temperatura de 153 °C. Após a reação se completar, a mistura reacional foi extraída com AcOEt, foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e solução de NaCl, foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada no rotaevaporador, obtendo-se um óleo marrom (**25**). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano como eluente. O produto obtido foi posteriormente analisado por CG-EM, RMN<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C.

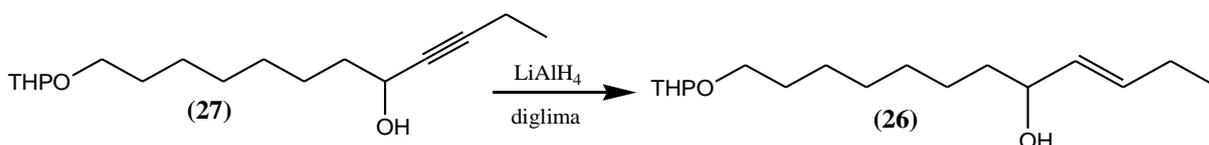
**CG-EM (m/z):** 180, 162, 133, 105, 91, 79.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 1,20-2,40 (m, 20H); 1,68 (sx, J= 7,0 Hz, 4H); 4,16-4,20 (m, 4H); 5,78-5,85 (m, 1H); 6,01-6,09 (m, 1H), 5,44-5,49 (m, 2H);

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 13,0 (CH<sub>3</sub>); 14,0 (CH<sub>2</sub>); 25,62 (CH<sub>2</sub>); 28,43 (CH<sub>2</sub>); 28,65 (CH<sub>2</sub>); 29,77 (CH<sub>2</sub>); 32,77 (CH<sub>2</sub>); 64,06 (CH<sub>2</sub>); 143,0/142,2 (CH); 110,0/109,5 (CH);

**Rendimento:** 60,0%

### 3.3.5 Redução trans com LiAlH<sub>4</sub>: preparação do (*E*)-12-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-dodecen-5-ol (**26**)



Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,081 g de Hidreto de Lítio e Alumínio (LiAlH<sub>4</sub>) em 3,5 mL de diglima. Logo após, em temperatura ambiente adicionou-se lentamente 0,3 g de 12-(tetrahidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (**27**) (1,06 mmol) em 2,0 mL de diglima, deixou-se agitar por 6h, sob refluxo à temperatura de 162 °C. Após as 6h, a mistura reacional foi hidrolisada com 2,0 mL de NaOH 10%. A mistura reacional foi extraída com AcOEt, lavada com água e solução de NaCl sat., o produto foi seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado no rotaevaporador, obtendo-se um óleo amarelo (**26**). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD utilizando como eluente Hex./ActOEt 20% e revelado em solução de sulfato de cério seguido de aquecimento. O produto obtido foi posteriormente analisado por CG-EM.

**CG-EM (m/z):** 284, 199, 182, 153, 101,85.

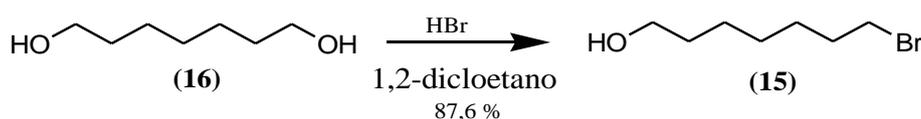
**Rendimento:** 64,33%

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste tópico será discutido as reações realizadas nas três rotas propostas (Esquemas 12, 14 e 16), a princípio foram elaboradas as rotas 1 e 2 para a obtenção dos compostos **10**, **11** e **17**. Porém como houve dificuldades para a formação dos intermediários 13 e 20, optou-se por elaborar a rota 3, que por meio desta é possível obter as três moléculas feromonais da *L. botrana*, tendo em vista a economia de se obter as três moléculas por meio de uma única rota sintética e a praticidade das reações desta, optou-se pela rota 3 para obter as moléculas desejadas.

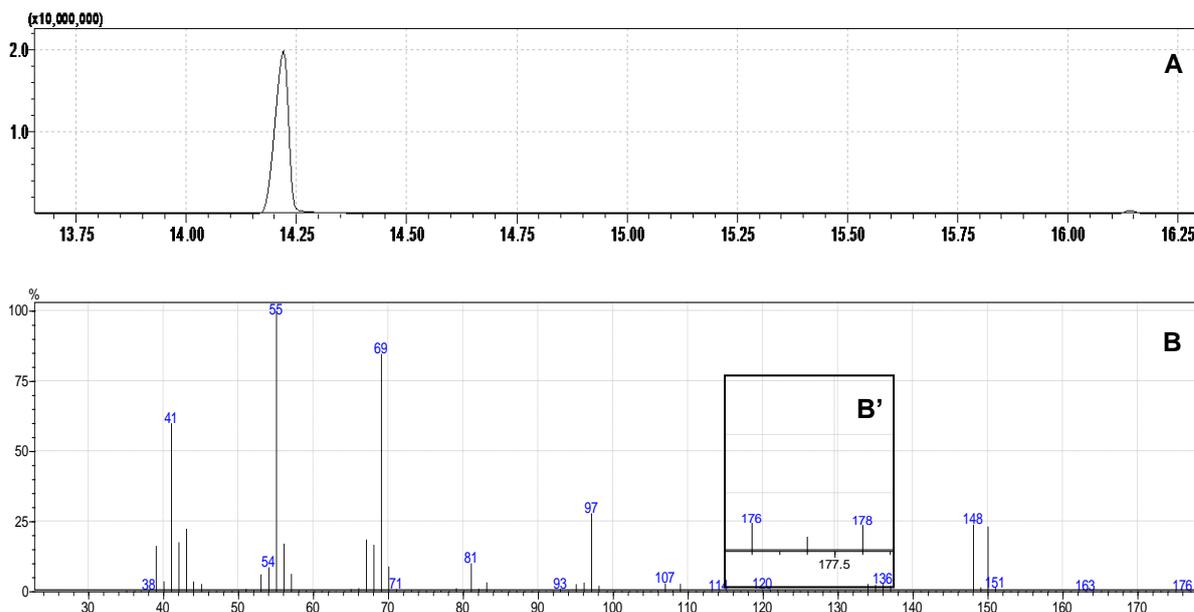
### 4.1 Rota sintética 1: Acetato de (7E, 9Z)-dodeca-7,9-dienila e (7E,9Z) – dodeca-7,9-dien-1-ol

#### 4.1.1 Preparação do 7-bromo-1-heptanol (15)

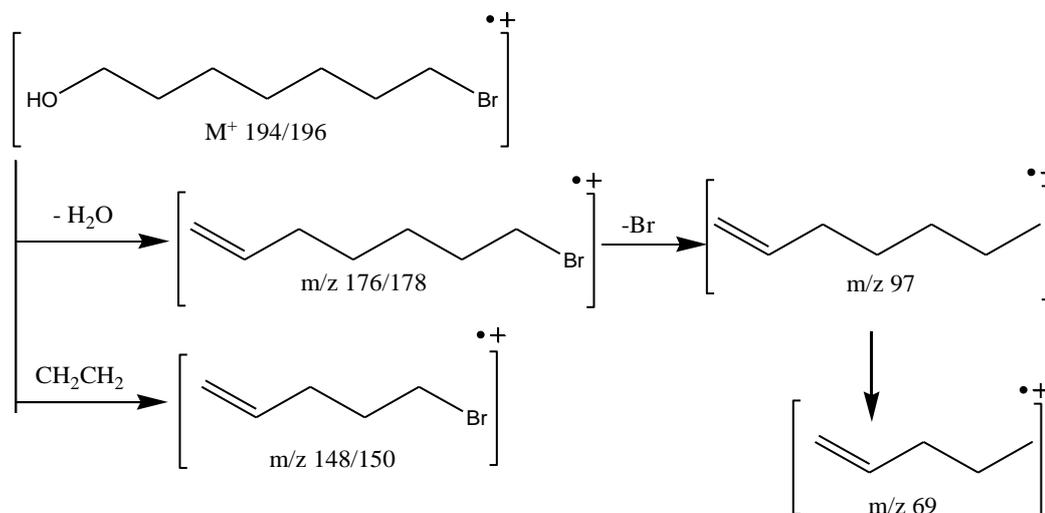


O 7-bromo-1-heptanol (**15**) foi analisado por CG-EM, e pode-se observar pelo cromatograma (Figura 23A) que a reação ocorre sem formação de subprodutos, sem a necessidade de purificação e com um rendimento de 98%. O espectro de massa (Figura 23B), o pico do íon molecular é a  $m/z$  194 e 196 e o pico base com  $m/z$  55. O pico com  $m/z$  176 e 178 corresponde ao fragmento formado a partir da perda de uma molécula de água do íon molecular ( $M-18$ ). Como pode ser observado no mecanismo de fragmentação de massas (Esquema 17) alguns picos como o  $m/z$  148 e 150, 136 e 138, 107e 109 possui variação de duas unidades de  $m/z$ , padrão de fragmentação característica de compostos bromados.

**Figura 23:** (A) Cromatograma. (B) espectro 7-bromo-1-heptanol (**15**) e (B') expansão do espectro na região de 176-178 m/z.



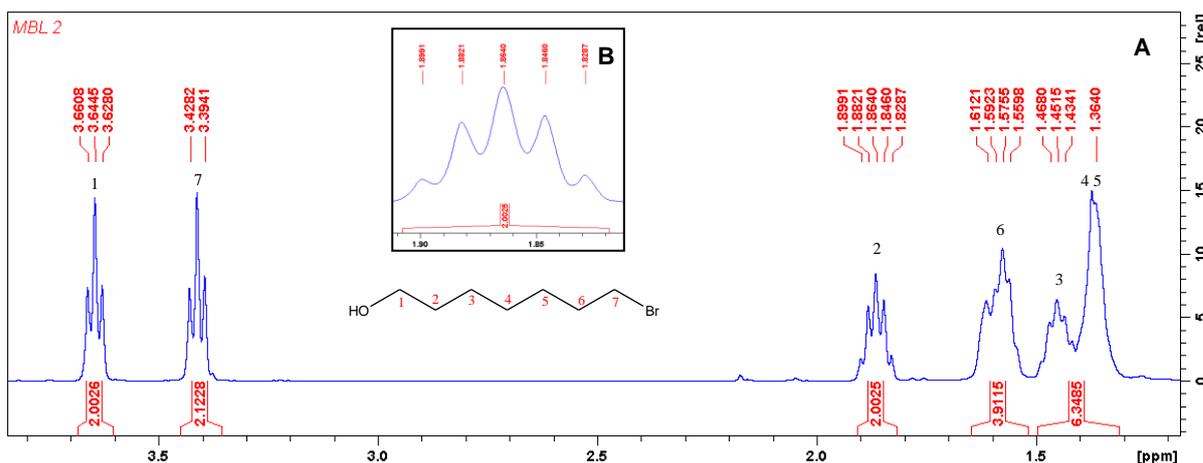
**Esquema 17:** Mecanismo de fragmentação de massas do 7-bromo-1-heptanol (**15**)



No espectro de RMN de  $^1H$  (Figura 24), observa-se a presença de dois tripletos em 3,66 ppm (t, 2H,  $J = 6,58$  Hz) e 3,43 ppm (t, 2H,  $J = 6,82$  Hz) integrados para dois hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos vizinhos à hidroxila e ao bromo, respectivamente. Esses sinais possuem os maiores valores de deslocamento químico. Quanto mais afastado dos átomos eletronegativos que desblindam os núcleos de hidrogênios, menor o valor de deslocamento químico, e isso foi observado para os outros hidrogênios da molécula: o sinal em 1,87 ppm (qt, 2H,  $J = 7,12$  Hz) correspondente aos hidrogênios do carbono 2; o sinal em 1,59

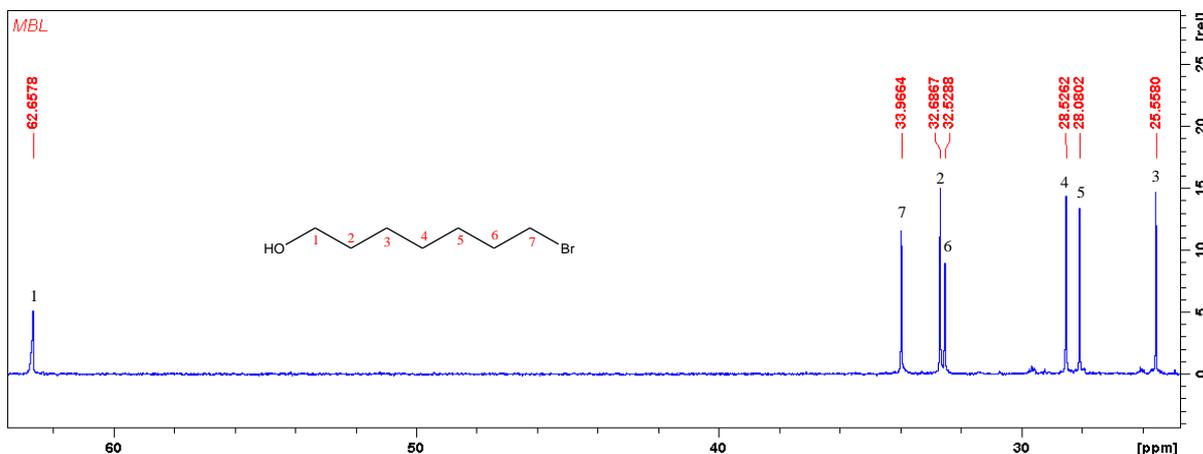
ppm (qt, 2H,  $J = 6,91$  Hz) atribuído aos hidrogênios do carbono 6; o sinal em 1,46 ppm (qt, 2H,  $J = 4,11$  Hz) referente aos hidrogênios do carbono 3. O sinal para os hidrogênios dos carbonos 4 e 5 aparece como um multipletto na região entre 1,34-1,42 ppm (m, 4H).

**Figura 24:** A) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 7-bromo-1-heptanol (**15**). B) expansão do espectro da região de 1,85-1,90 ppm.

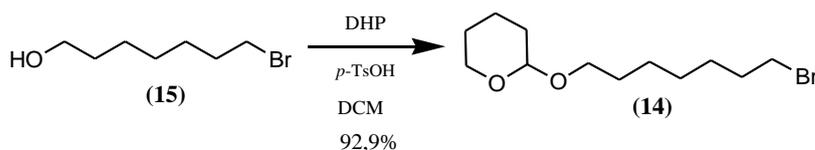


A figura 25 corresponde ao espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15**, que evidência os sete carbonos da estrutura. O oxigênio desprotege o carbono ligado diretamente a ele. Logo, o sinal para C-1 apresenta um deslocamento químico de 62,89 ppm. O bromo também exerce esse efeito sobre o átomo de carbono, porém menor que o observado para os hidrogênios de C-7 no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Desta forma, o sinal para C-7 aparece em 33,9 ppm, o C-2 e o C-6, por estar entre os átomos de oxigênio e bromo, encontram-se desprotegidos e apresentam sinais numa região de 32,7 e 32,6 ppm, respectivamente. Os carbonos mais protegidos aparecem em 28,5, 28,1, 25,6 ppm correspondendo aos carbonos 4, 5 e 3, respectivamente.

**Figura 25:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 7-bromo-1-heptanol (**15**).

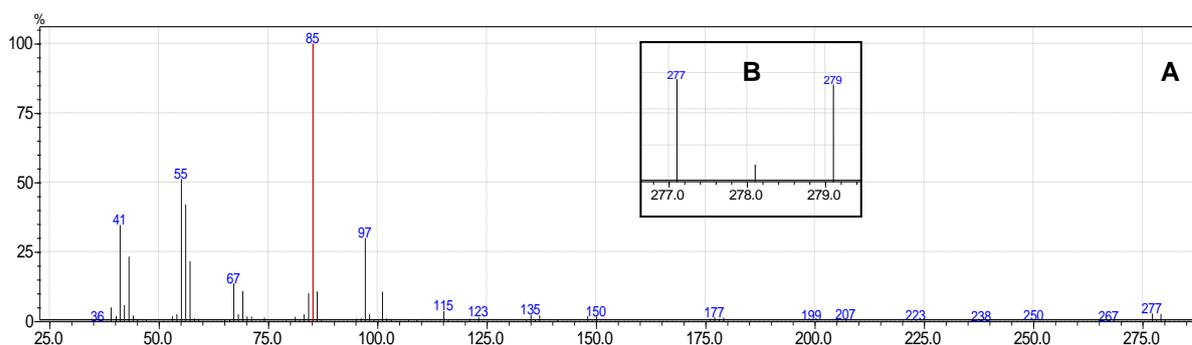


#### 4.1.2 Preparação do 2-(7-bromoheptiloxi)-tetraidropirano (**14**)

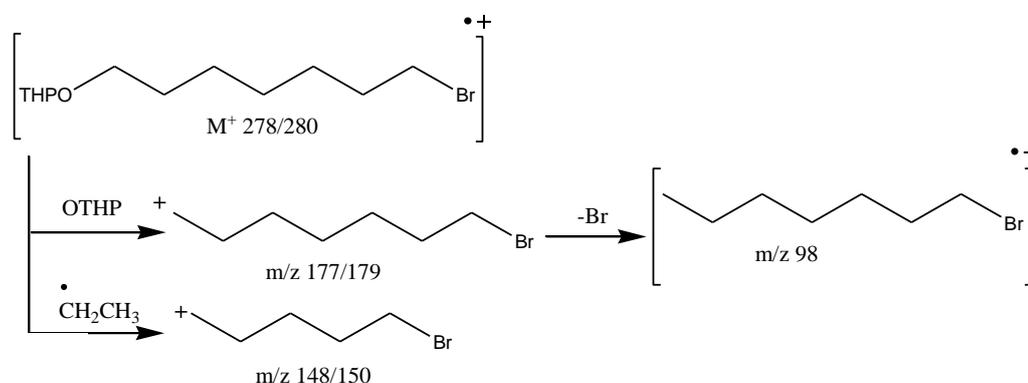


O produto foi analisado por CG-EM e o espectro de massa (Figura 26A) mostra a formação do produto desejado da reação de proteção, composto **14**. Observa-se os picos em  $m/z$  277 e 279 (Figura 26B), que é referente ao pico do íon molecular menos 1 hidrogênio ( $M^+ - 1$ ). O pico base com  $m/z$  85 é característico de éteres de tetraidropiranyl. O pico em  $m/z$  101 é o fragmento do THP mais um átomo de oxigênio ( $85 + 16$ ). A perda desse fragmento a partir do pico do íon molecular tem o  $m/z$  178 ( $M^+ - 101$ ). Pelo mecanismo de fragmentação de massas (Esquema 18) pode-se observar ainda, o padrão de fragmentação de compostos com o átomo de bromo nos picos  $m/z$ : 177/179 e 148/150. Todos possuem uma variação de duas unidades de  $m/z$ .

**Figura 26:** A) Espectro de massa do composto 2-(7-bromoheptiloxi)-tetraidropirano (**14**). (B) expansão do espectro na região de 277-279 m/z.

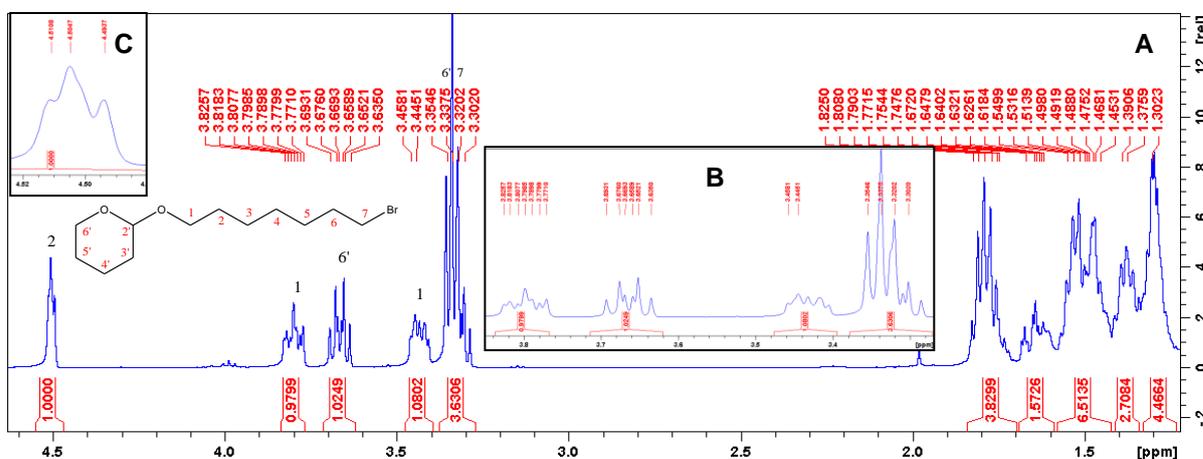


**Esquema 18:** Mecanismo de fragmentação do 2-(7-bromoheptiloxi)-tetraidropirano (**14**).



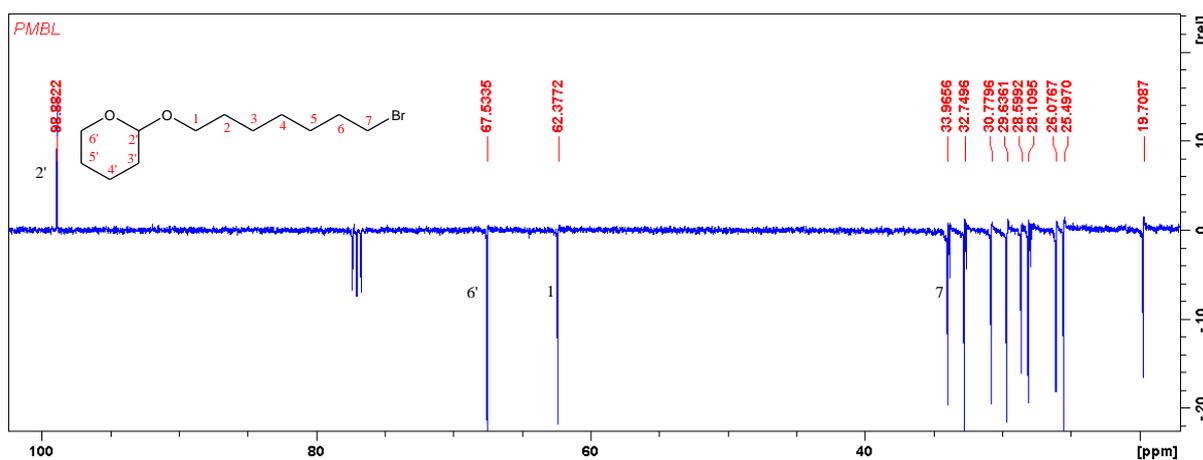
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **14** (Figura 27) pode-se observar que o grupo protetor (um éter de THP) está em sua forma racêmica, sendo o C-2' do anel um estereocentro da molécula (WUTS; GREENE, 2007). A presença do carbono quiral torna os hidrogênios a sua volta diastereotópicos. Logo, os hidrogênios dos metilênos vizinhos ao C-2' não são equivalentes entre si, gerando deslocamentos químicos e acoplamentos diferentes para cada um: H-6' – região entre 3,28-3,36 ppm (m, 1H) e 3,64-3,70 ppm (m, 1H); H-1 – região entre 3,40-3,47 ppm (m, 1H) e 3,77-3,83 (m, 1H). O sinal para o hidrogênio do C-2', devido à ação dos dois átomos de oxigênio, apresenta maior valor de  $\delta$  4,50 ppm (dd, 1H,  $J = 4,50$  e  $2,63$  Hz). Observa-se também o sinal em 3,34 ppm (t, 2H,  $J = 6,88$  Hz) para os hidrogênios metilênicos próximos ao Bromo, os demais hidrogênios da molécula originam multipletos na região de 1,25-1,82 ppm.

**Figura 27:** A) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 2-(7-bromoheptiloxi)-tetraidropirano (**14**). B) Expansão do espectro na região de 3,4-3,8 ppm. C) Expansão do espectro na região de 4,8-5,0 ppm.



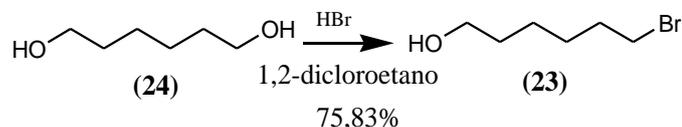
A figura 28 mostra o espectro DEPTq do 2-(7-bromoheptiloxi)-tetraidropirano (**14**) pode-se, a partir dele, atribuir aos sinais alguns dos carbonos do composto: o sinal para o carbono quiral apresenta  $\delta$  98,9 ppm (C-2'); os carbonos que fazem ligação com o oxigênio (C-6' e C-1) apresentam sinais em  $\delta$  67,5 e 62,4 ppm, respectivamente; em  $\delta$  33,9 ppm está o sinal referente ao carbono ligado ao átomo de bromo (C-7); os demais carbonos metilênicos estão visualizados entre  $\delta$  32,7 e 19,7 ppm.

**Figura 28:** Espectro DEPTq do 2-(7-bromoheptiloxi)-tetraidropirano (**14**).



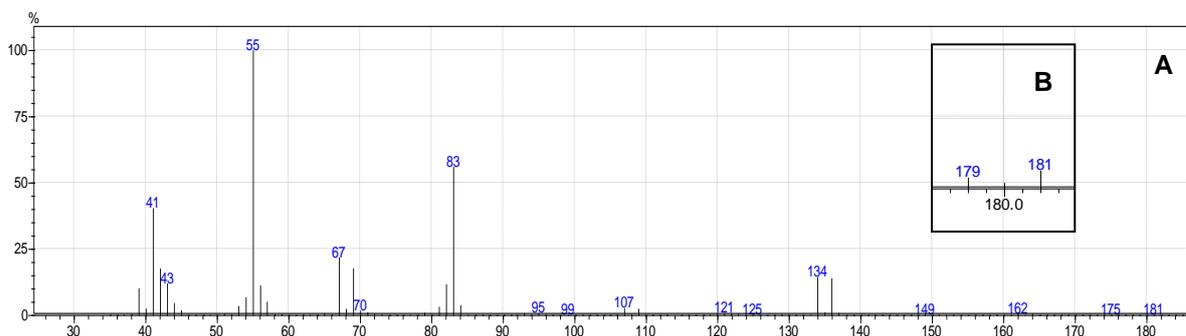
## 4.2 Acetato de (7E, 9E)-dodeca-7,9-dienila

### 4.2.1 Preparação do 6-bromo-1-hexanol (23)

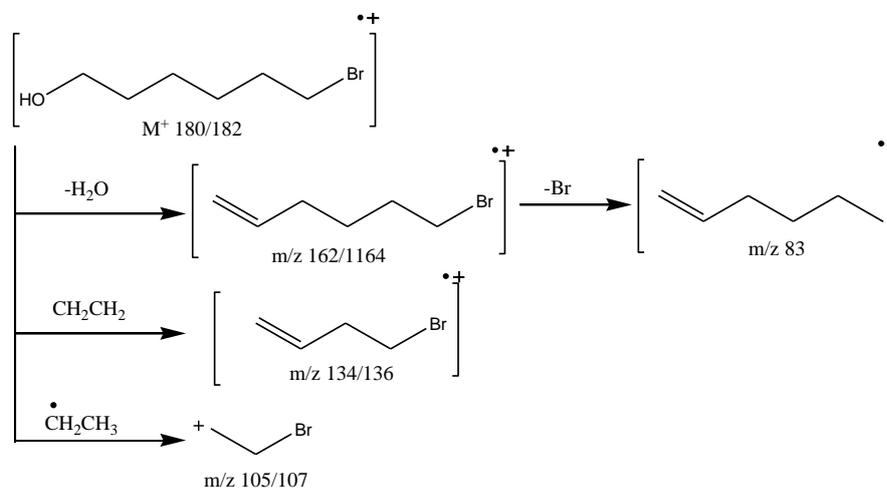


O produto **23** foi analisado por CG-EM, o espectro de massa (Figura 29) do 6-bromo-1-hexanol (**23**) mostra um pico em m/z 179 e 181 ( $M^+-1$ ), o pico m/z 162 e 164 é referente à perda de uma molécula de água ( $M^+-18$ ), seguido da perda do bromo representado pelo pico m/z 83. O pico base é o m/z 55. Pelo mecanismo (Esquema 19) pode-se observar ainda que os picos 134/136 e 107/109 possui uma variação de 2 unidade em m/z, que é característico de compostos bromados.

**Figura 29:** Espectro de massa do 6-bromo-1-hexanol (**23**). (B) expansão do espectro na região de 179-181 m/z.

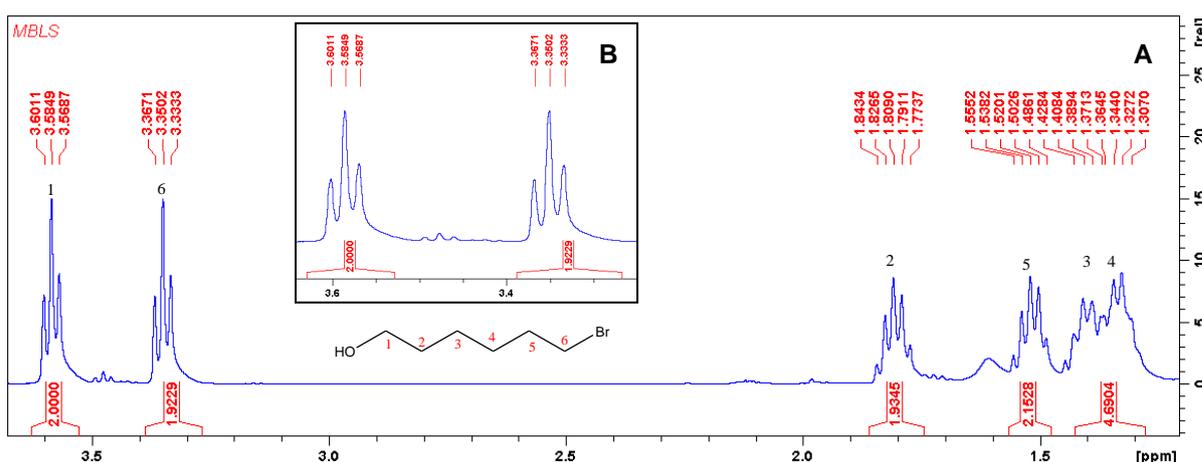


**Esquema 19:** Mecanismo de fragmentação de massas do 6-bromo-1-hexanol (**23**).



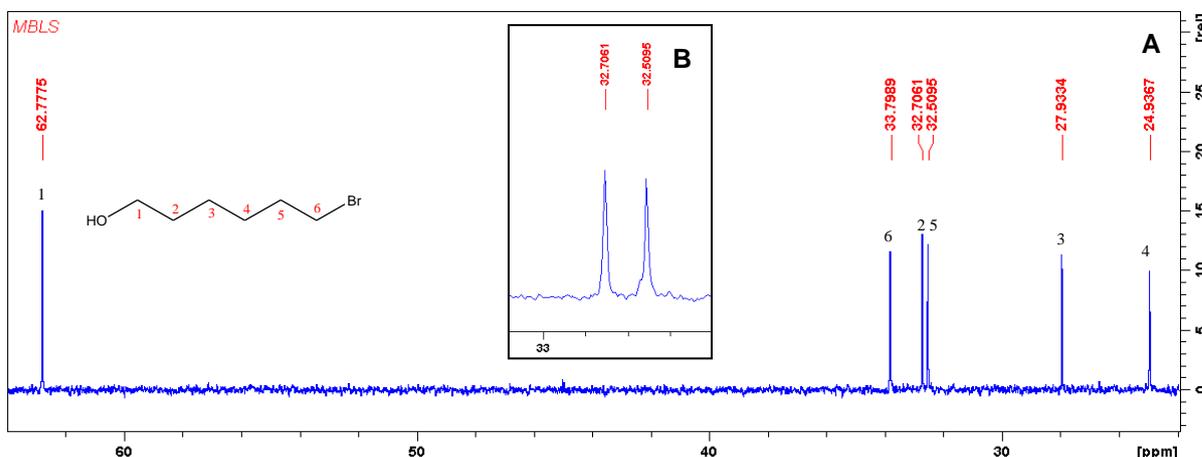
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **23** (Figura 30) pode-se observar que os hidrogênios dos carbonos diretamente ligados ao bromo e a hidroxila possuem os maiores valores de deslocamento, pois como já falado anteriormente estes são grupos retiradores de elétrons. Assim, os sinais para os hidrogênios dos carbonos 1 e 6 apresentam deslocamento químico em 3,58 ppm (t, 2H,  $J= 6,82$  Hz) e 3,35 ppm (t, 2H,  $J= 6,76$  Hz), respectivamente. À medida que se afastam dos átomos mais eletronegativos, o efeito retirador de elétrons diminui e sinais são encontrados em  $\delta$ : H-2 – 1,80 ppm (qt, 2H,  $J= 7,16$  Hz); H-5 – 1,51 ppm (qt, 2H,  $J= 7,00$  Hz); H-4 e H-3 – 1,25 - 1,45 (m, 4H).

**Figura 30:** A) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 6-bromo-1-hexanol (**23**). B) Expansão do espectro na região de 3,4-3,6 ppm.

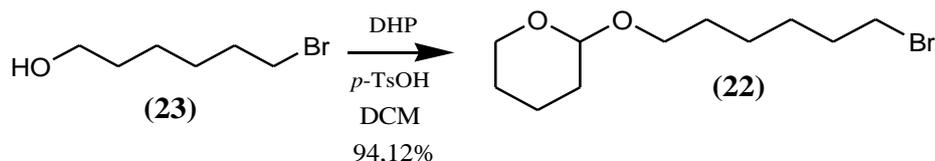


O espectro de  $^{13}\text{C}$  do 6-bromo-1-hexanol (Figura 31) evidência os seis carbonos da estrutura. O sinal para C-1 tem  $\delta$  62,8 ppm e apresenta maior valor de deslocamento, pois está diretamente ligado ao átomo de oxigênio. O sinal para C-6 aparece em  $\delta$  33,8 ppm, pois o bromo assim como o oxigênio também exerce efeito sobre o núcleo de carbono, embora muito menor no carbono do que no hidrogênio. Os demais átomos de carbonos geram os seguintes sinais com  $\delta$  (em ppm): 32,7 (C-2); 32,5 (C-3); 27,9 (C-4); 24,9 (C-5).

**Figura 31:** A) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 6-bromo-1-hexanol (**23**). B) Expansão do espectro na região 32 ppm.

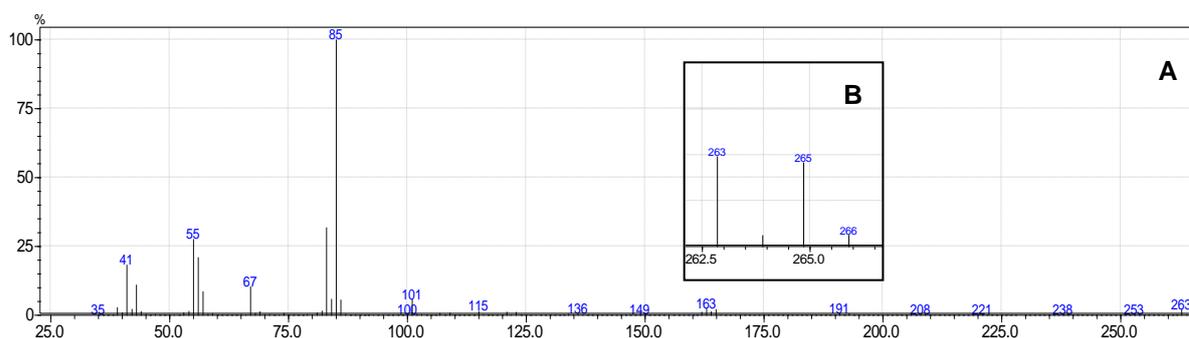


#### 4.2.2 Preparação do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (**22**)

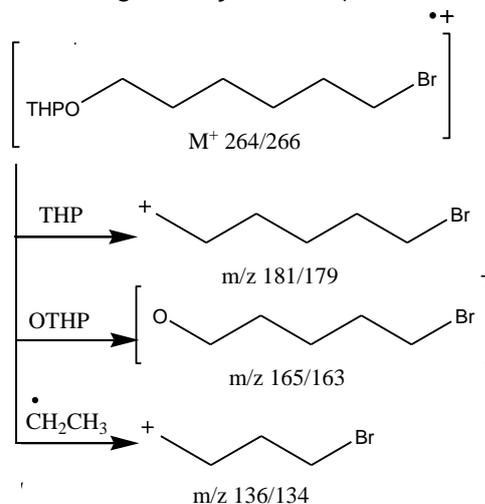


O produto foi analisado por CG-EM, o espectro de massa obtido da análise do composto **22** (Figura 32) mostra o pico do íon molecular em  $m/z$  266 e 164. O pico base em  $m/z$  85 é característico de éteres de tetraidropiraniol. O pico  $m/z$  163 e 165 possuem baixa intensidade e é gerado pela perda do grupo THP. Os picos 193 e 195, 163 e 165, 136 e 134 possui uma variação de 2 unidade em  $m/z$ , que é característico de compostos bromados, como pode-se observar pelo mecanismo de fragmentação de massas (Esquema 20).

**Figura 32:** A) Espectro de massa do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (**22**). B) Expansão do espectro na região de 263-266  $m/z$ .

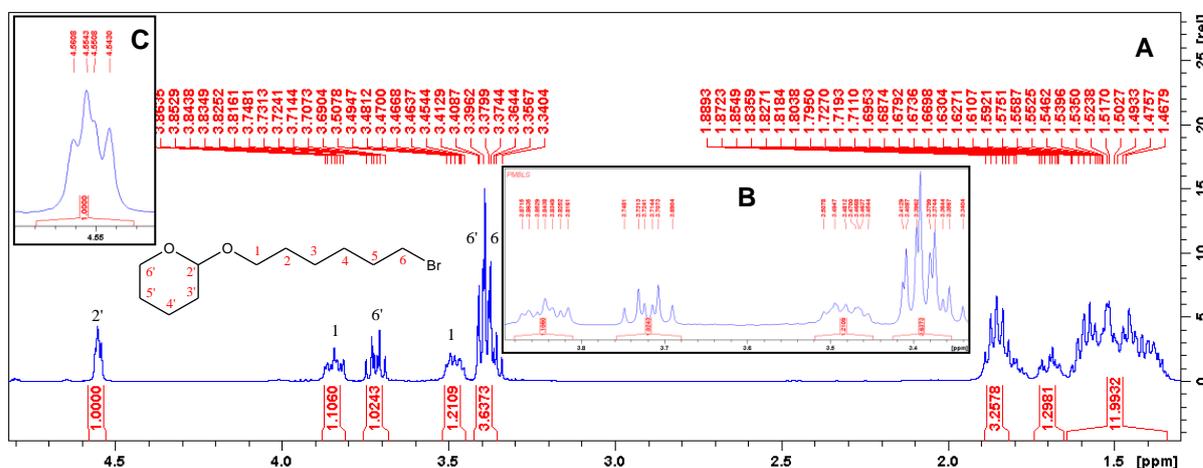


**Esquema 20:** Mecanismo de fragmentação do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano



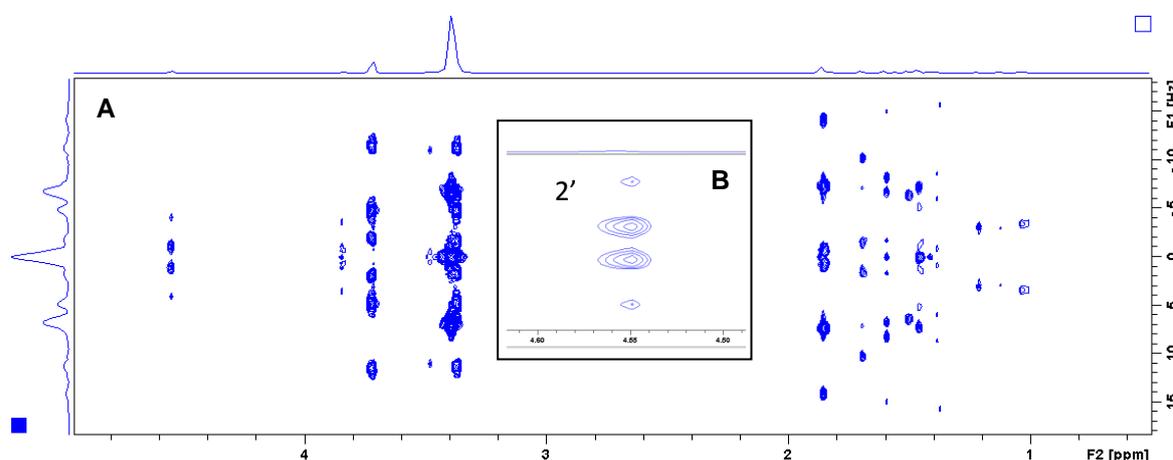
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **22** (Figura 33A) pode-se observar que os hidrogênios metilênicos próximos ao C-2' não são equivalentes entre si, o que dá origem a deslocamentos químicos e acoplamentos diferentes para cada um: H-6': 3,37-3,44 ppm (m, 1H) e 3,72-3,78 ppm (m, 1 H); H-1: 3,49-3,54 ppm (m, 1H) e 3,85-3,91 (m, 1H). O hidrogênio do carbono 2, devido à ação dos dois átomos de oxigênio, apresenta maior valor de  $\delta$  4,55 ppm (dd, 1H,  $J = 3,00$  e  $5,20$  Hz) e o sinal dos hidrogênios metilênicos próximos ao bromo, 3,42 ppm (t, 2H,  $J = 6,85$  Hz) tem pouca variação em relação ao valor encontrado antes da reação de proteção. Os demais hidrogênios da molécula originam multipletos na região de 1,39-1,91 ppm.

**Figura 33:** A) Espectro de massa do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (**22**). (B) e (C) são expansões do espectro na região de 3,4-3,8 e 4,55 ppm, respectivamente.



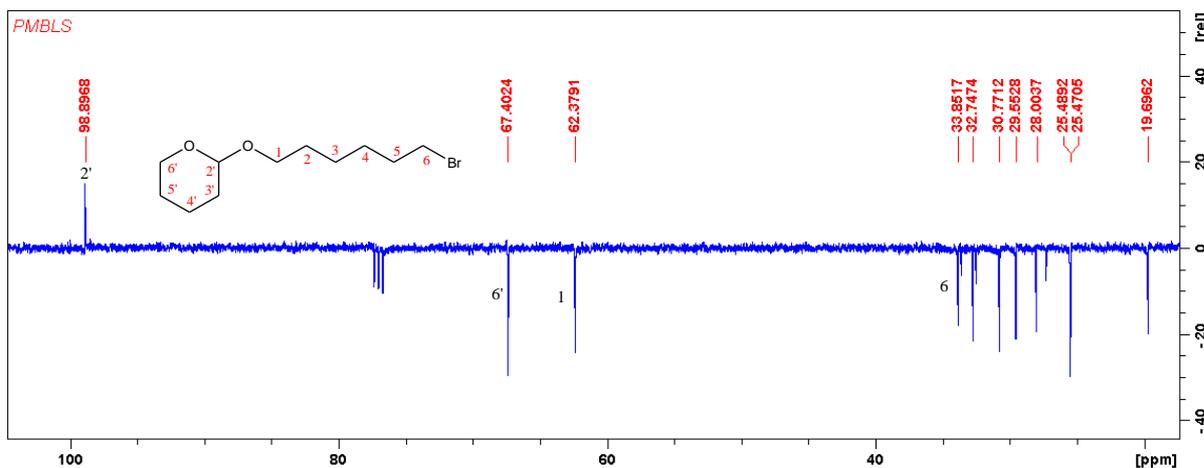
Como os hidrogênios próximos ao C-2' não são equivalente entre si, para o sinal em  $\delta$  4,55 ppm esperava-se um duplo duplete. Para confirmação recorremos ao experimento de RMN J-resolvido (Figura 34A), que permite determinar as constantes de acoplamento. Essa técnica tem importância na interpretação espectral de casos onde ocorre a sobreposição de sinais de hidrogênio (PEDROZA, 2007). Logo, no espectro J-resolvido (Figura 34B) podemos confirmar pela disposição dos sinais que trata-se de um duplo duplete.

**Figura 34:** (A) Espectro do J-resolvido do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (**22**). (B) expansão do espectro na região de 4,50-4,60 ppm.

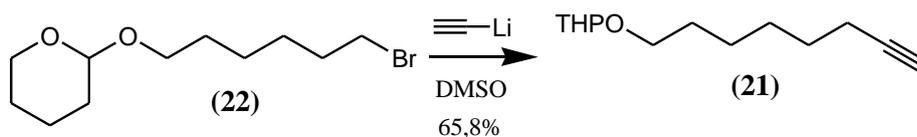


A figura 35 mostra o espectro DEPTq do composto **22**, em que pode-se observar o C-2' apresenta o maior valor de  $\delta$  98,9 ppm pois se encontra entre dois átomos de oxigênio. Os carbonos diretamente ligados aos oxigênios possuem também altos valores de  $\delta$ : C-6' – 67,4 ppm e C1 – 62,4 ppm, e o C-6 que está diretamente ligado ao bromo apresenta  $\delta$  33,8 ppm.

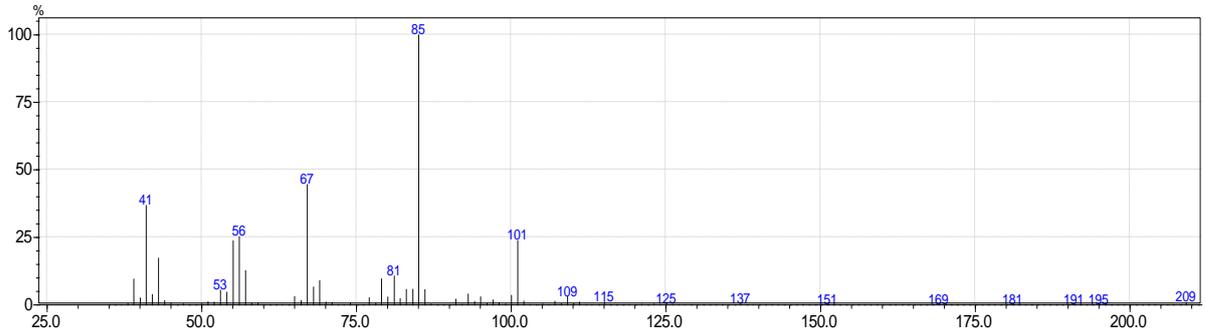
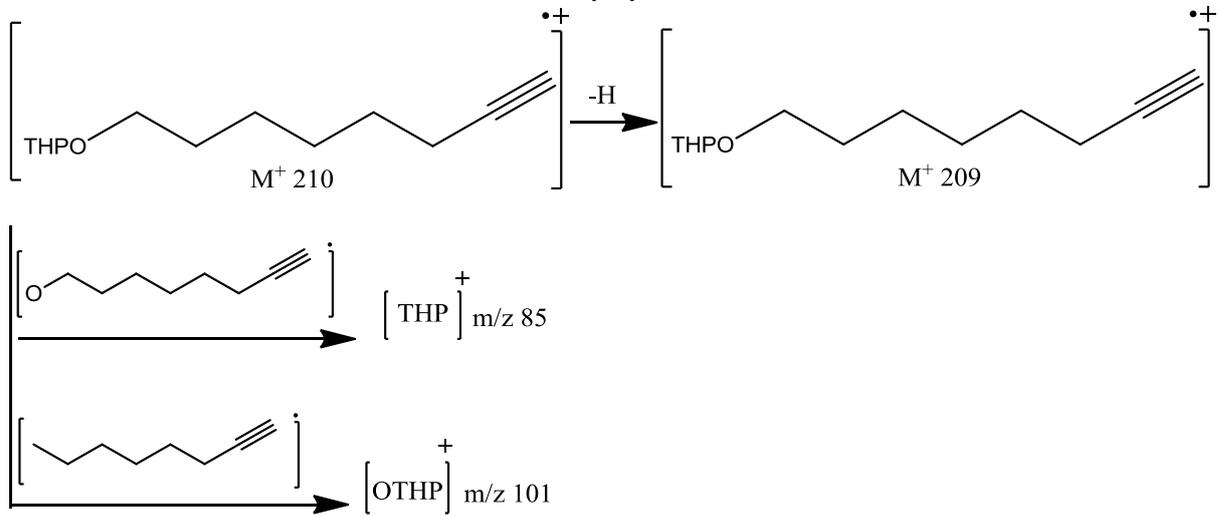
Figura 35: Espectro DEPTq do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (**22**).



#### 4.2.3 Preparação do 2-(7-Octiniloxi)-tetraidropirano (**21**)

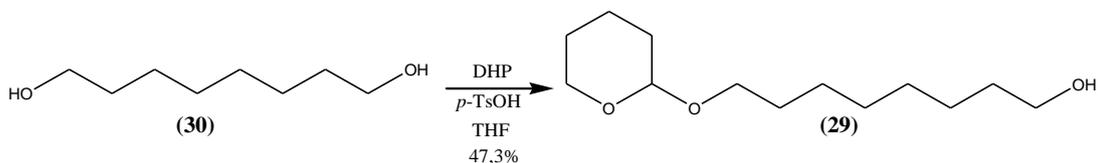


O acoplamento do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (**22**) com acetileno de lítio é uma reação de substituição nucleofílica bimolecular no qual é necessário a utilização de solventes polares apróticos, neste caso, utilizou-se o DMSO. O espectro de massa (Figura 36) do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (**21**) mostra um pico de  $m/z$  209, que corresponde a massa do composto com a perda de 1 hidrogênio ( $M^+ - 1$ ). O fragmento de  $m/z$  101 é gerado pela quebra entre o oxigênio e o C-1, o pico base é o  $m/z$  85. O mecanismo de fragmentação de massas é mostrado no esquema 21.

**Figura 36:** Espectro de massa do 2-(7-Octiniloxi)-tetraidropirano (**27**).**Esquema 21:** Mecanismo de fragmentação de massas do 2-(7-Octiniloxi)-tetraidropirano (**21**)

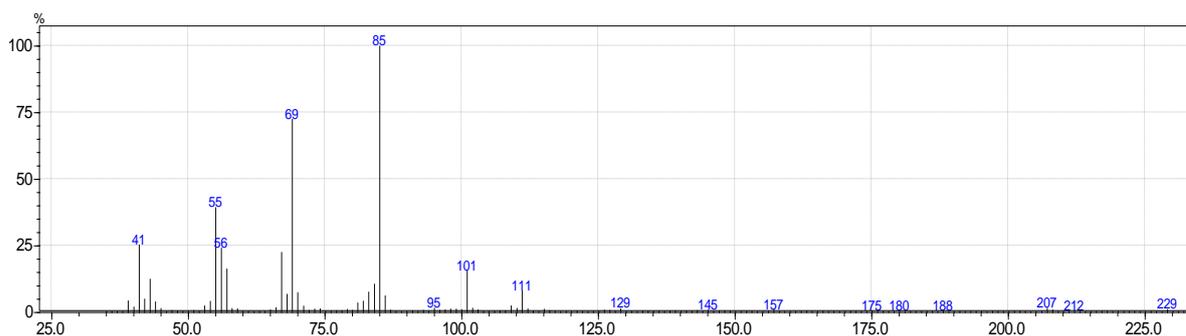
### 4.3 Rota sintética 3: Acetato de (7E, 9Z)-dodeca-7,9-dienila, (7E,9Z) – dodeca-7,9-dien-1-ol e Acetato de (7E, 9E)-dodeca-7,9-dienila.

#### 4.3.1 Preparação do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (29)

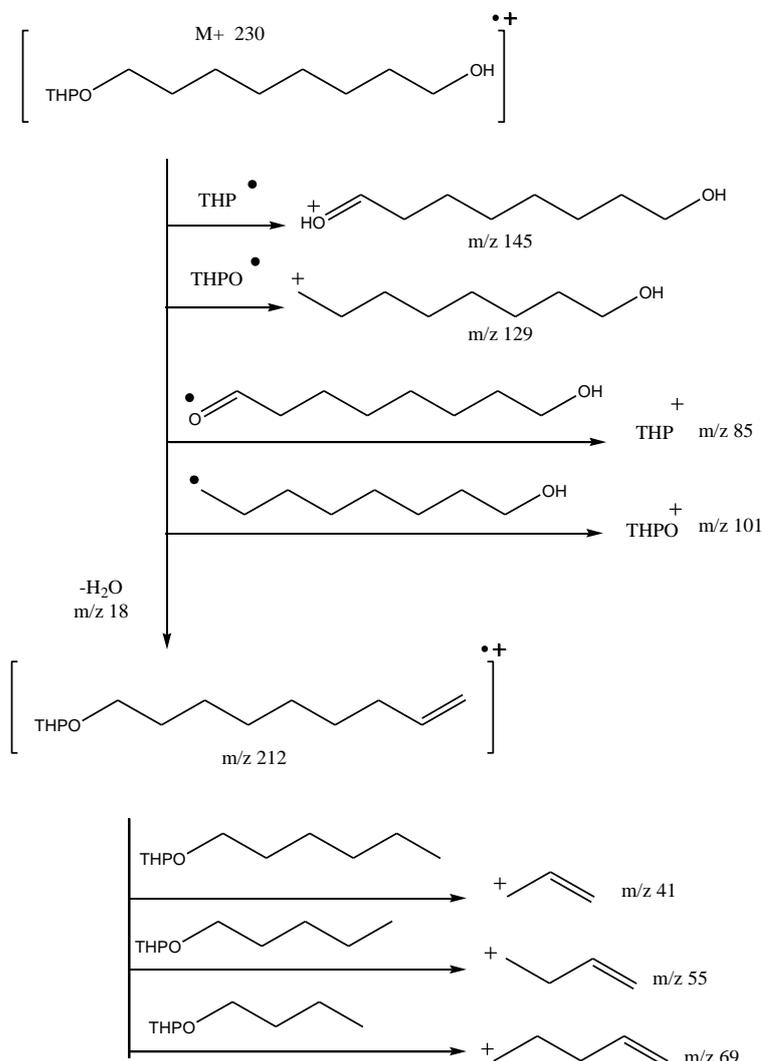


A reação de monoproteção de um diol com o DHP requer uma metodologia branda. Nesta metodologia o reagente limitante foi o DHP (0,5 eq.), adicionou-se o DHP lentamente, condições para evitar a formação do produto dieterificado, o rendimento foi de 35%. O produto foi analisado por CG-EM e no espectro de massas (Figura 37A) pode-se observar o pico  $m/z$  229 ( $M^+ - 1$ ), correspondente a massa do composto menos 1 hidrogênio, tem como pico base o fragmento tetraidropiranil com  $m/z$  85. Em  $m/z$  101 pode-se observar o fragmento THP-O, observa-se também o pico de baixa intensidade referente à perda do grupo THP-O, pode-se ainda observar fragmentações com baixo valor  $m/z$  (41, 55 e 69), mecanismo de fragmentação de massas (Esquema 22).

**Figura 37:** (A) Espectro de massa do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (29).

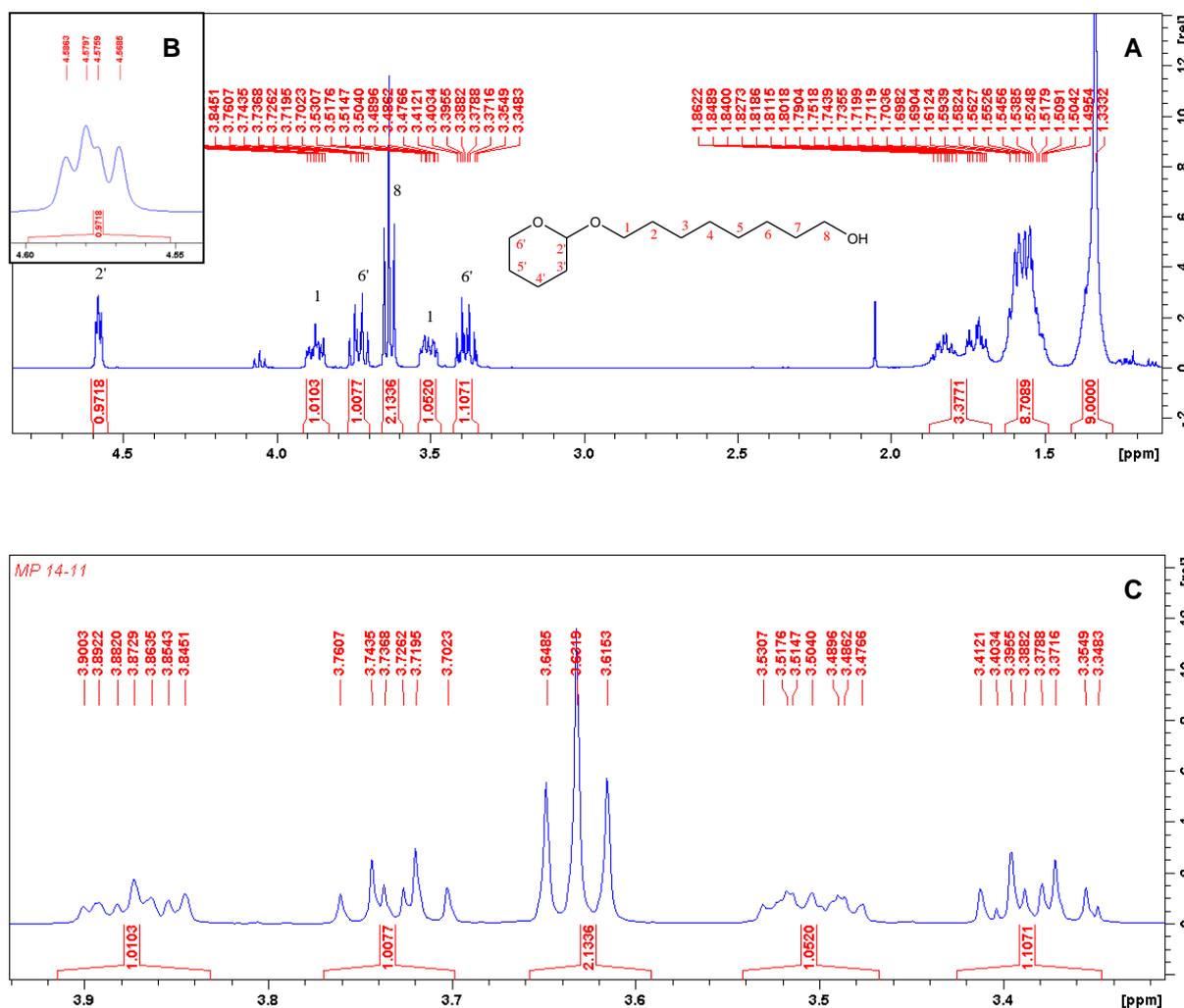


**Esquema 22:** Mecanismo de fragmentação do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (**29**).



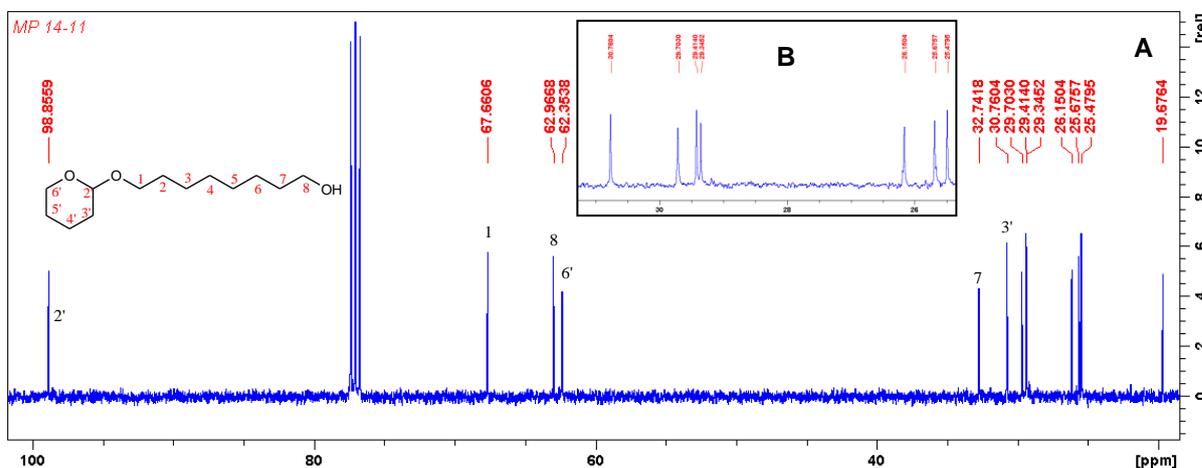
O composto **29** foi submetido a análise de RMN  $^1H$  (Figura 38) e pode-se observar que C-2' possui o maior valor de  $\delta$  em 4,58 ppm (dd, 1H,  $J= 4,50$  e  $2,55$  Hz). Os hidrogênios metilênicos próximos ao C-2' não são equivalentes entre si, o que dá origem a deslocamentos químicos e acoplamentos diferentes para cada um: H-6' – 3,34-3,41 ppm (m, 1H) e 3,70-3,74 ppm (m, 1 H); H-1' – 3,47-3,53 ppm (m, 1H) e 3,84-3,90 (m, 1H). Pode-se observar um tripleto referente aos hidrogênios do carbono vizinho a hidroxila em 3,63 ppm (t, 2H,  $J= 6,67$  Hz). Os demais hidrogênios da molécula originam multipletos na região de 1,33-1,86 ppm.

**Figura 38:** A) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (**29**). B) e C) são expansões do espectro na região 4,55-4,60 e 3,4-3,9 ppm, respectivamente.



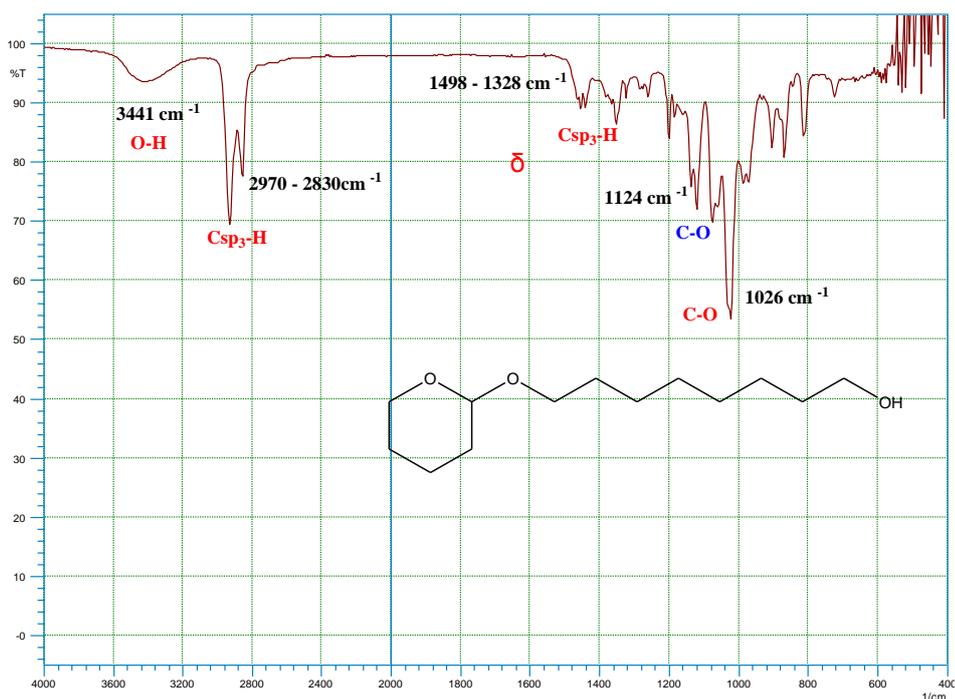
A figura 39 mostra o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **29**, com 13 sinais referente aos 13 carbonos da molécula. Pode-se observar o C-2' com maior valor de  $\delta$  98,85 ppm, pois se encontra mais desprotegido devido ao dois átomos de oxigênios vizinhos a ele. Os carbonos diretamente ligados aos oxigênios possuem também altos valores de  $\delta$ : C-1 – 67,66 ppm, C-8 – 62,97 ppm e C-6' – 62,35 ppm. O C-7 e o C-3' apresentam  $\delta$  em 32,74 e 30,76 ppm, respectivamente. Os demais sinais estão em campo alto e são referentes aos demais metilenos da molécula, são eles: 29,70; 29,41; 29,34; 26,15; 25,67; 25,48; 19,68 ppm.

**Figura 39:** (A) Espectro de RMN<sup>13</sup>C do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (**29**). (B) Expansão do espectro na região de 26-30 ppm.

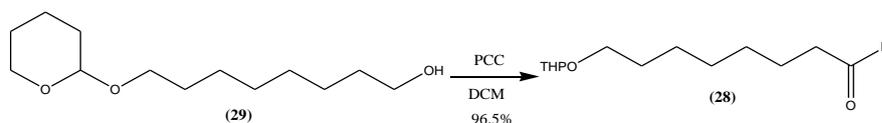


O composto **29** ainda foi submetido à análise de infravermelho. Pode-se observar no espectro de IV (Figura 40), a banda de absorção larga em  $3441\text{ cm}^{-1}$  é equivalente ao estiramento da ligação O-H, característica de alcoóis. A banda referente ao estiramento C-O do álcool, aparece em  $1026\text{ cm}^{-1}$ . Podemos observar a banda referente a éteres em  $1124\text{ cm}^{-1}$ . As bandas correspondentes ao estiramento simétrico e deformação angular das ligações ( $\delta$ )  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$ ) aparece entre  $2970\text{-}2830\text{ cm}^{-1}$  e  $1498\text{-}1328\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

**Figura 40:** Espectro de infravermelho do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-ol (**29**).



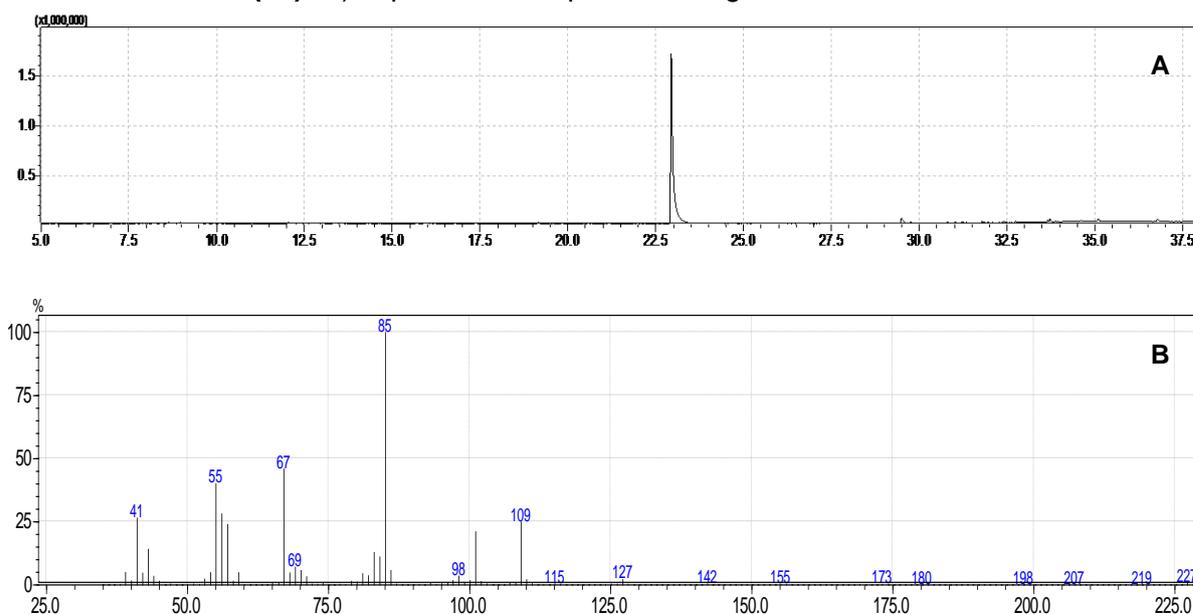
#### 4.3.2 Preparação do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (**28**)



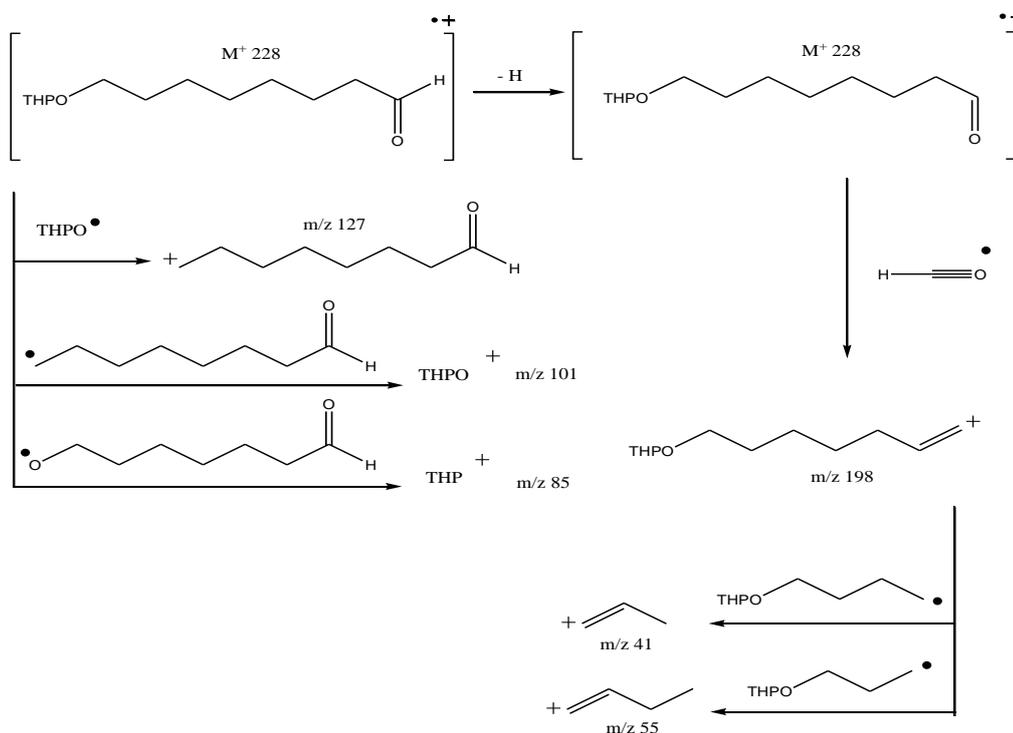
A mistura oxidante, conhecida como PCC - clorocromato de piridínio (do inglês *pyridinium chlorochromate*), esse reagente oxidante foi desenvolvido em 1975 por Elias James Corey e William Suggs (COREY e SUGGS, 1975). Ele é facilmente preparado e comercialmente disponível. É muito usado para converter álcoois secundários em cetonas e álcoois primários em aldeídos. A reação ocorre em condições brandas (ZORZANELLI e MURI, 2015).

O produto foi analisado em CG-EM e pode-se observar pelo cromatograma (Figura 41A) que a reação ocorreu de forma quantitativa, sem necessidade de purificação. No espectro de massas (Figura 41B) observa-se o pico  $m/z$  227 ( $M^+-1$ ). O pico  $m/z$  198 é correspondente a perda do fragmento  $[\text{HCO}]^+$ . Ainda pode-se observar que o pico  $m/z$  173 é correspondente a perda do fragmento THP-O, ainda pode-se observar o fragmento do tetraidropiranil ( $m/z$  85) e o  $m/z$  101 que corresponde ao THP-O. Mecanismo de fragmentação de massas (Esquema 23).

**Figura 41:** Cromatograma (A) e espectro de massa (B) do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (**28**). C) expansão do espectro na região de 227-228  $m/z$ .

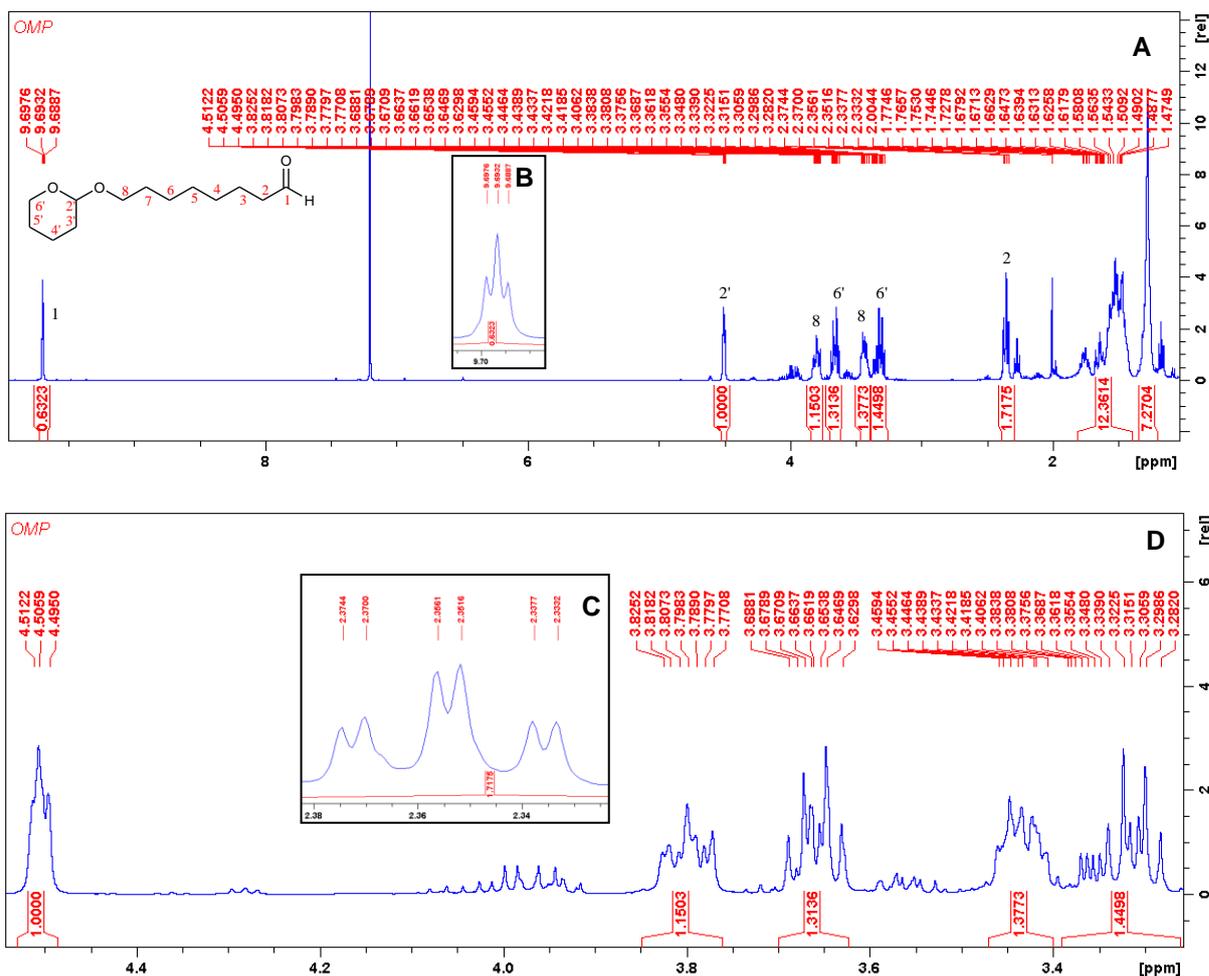


**Esquema 23:** Mecanismo de fragmentação de massas do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (**28**).



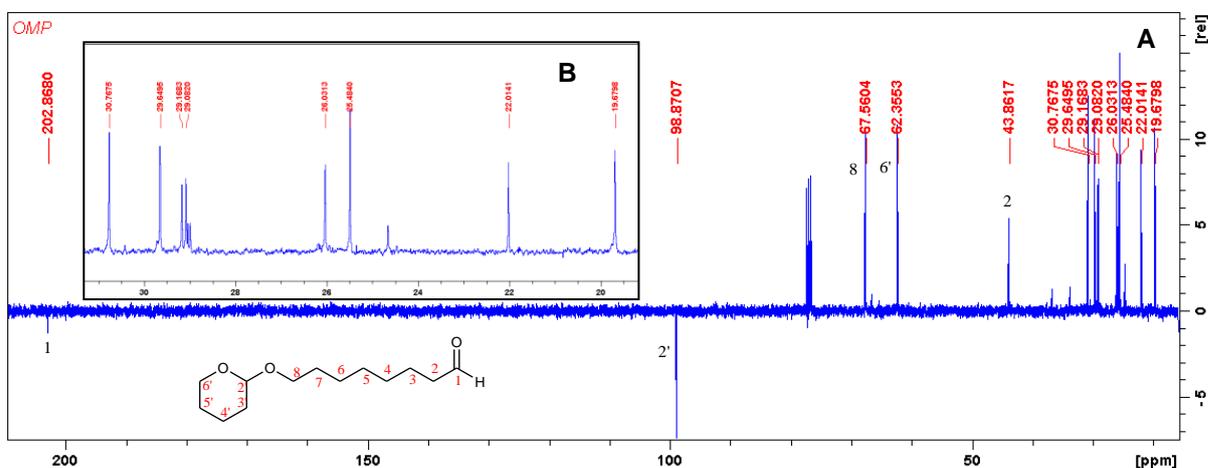
O composto **28** foi submetido a análise de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 42) e pode-se observar um sinal referente ao hidrogênio ligado a carbonila (C-1), este acopla-se com os hidrogênios do C-2, gerando um sinal do tipo tripleto em 9,69 ppm (t, 1 H,  $J=1,80$  Hz). O C-2' possui um  $\delta$  em 4,50 ppm (dd, 1H,  $J=4,25$  e  $2,64$  Hz). Como os hidrogênios metilênicos próximos ao C-2' não são equivalentes entre si, dão origem a deslocamentos químicos e acoplamentos diferentes para cada um: H-6' – 3,28-3,32 ppm (m, 1H) e 3,62-3,69 ppm (m, 1 H); H-8 – 3,40-3,45 ppm (m, 1H) e 3,77-3,82 (m, 1H). Pode-se observar um tripleto de dubletos referente aos hidrogênios do carbono vizinho a carbonila, H-2 em 2,36 ppm (td, 2H,  $J=7,44$  e  $1,89$  Hz). Os demais hidrogênios da molécula originam multipletos na região de 1,30-1,77 ppm.

**Figura 42:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 8-(tetrahidropiran-2-iloxi) octan-1-al (**28**). (B), (C) e (D) são expansões do espectro na região 9,7; 2,4 e 3,2 - 4,6 ppm, respectivamente.



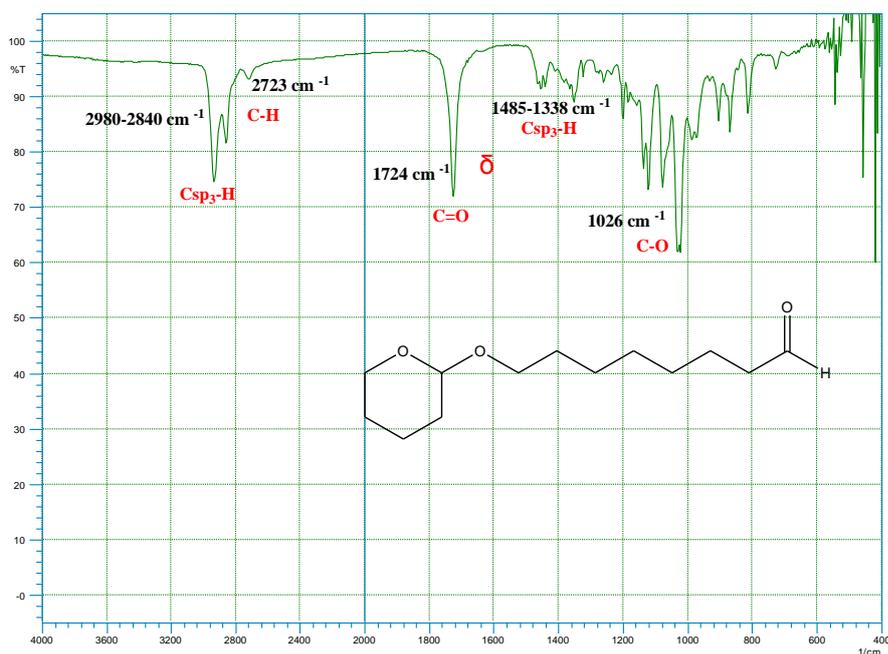
A figura 43 mostra o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **28**, com 13 sinais referente aos 13 carbonos do aldeído. Pode-se observar os C-1, C-2', C-8 e C-6' com os maiores valores de  $\delta$ , 202,87; 98,87; 67,56 e 62,35 ppm, respectivamente, devido a presença de átomos de oxigênios vizinhos, desblindando o núcleo desses carbonos. O sinal referente ao C-2 aparece em 43,86 ppm. O C-3' aparece com sinal em 30,77. Os demais sinais estão em campo alto e são referentes aos demais metilenos da molécula, são eles, 29,64; 29,16; 29,08; 26,03; 25,48; 22,01; 19,68 ppm.

**Figura 43:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (**28**). (B) expansão do espectro na região de 20-30 ppm.

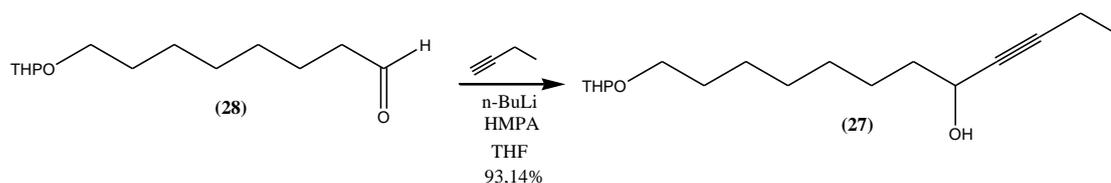


O composto **28** ainda foi submetido à análise de infravermelho e pode-se observar no espectro de IV (Figura 44) uma banda intensa em  $1724\text{ cm}^{-1}$ , equivalente ao estiramento da ligação  $\text{C}=\text{O}$  do aldeído, os aldeídos ainda apresentam banda característica pouco intensa referente ao estiramento  $\text{C}-\text{H}$  do carbono carbonílico em  $2723\text{ cm}^{-1}$ . As bandas correspondentes ao estiramento simétrico e deformação angular das ligações ( $\delta$ )  $\text{C}_{\text{sp}^3}-\text{H}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$ ) aparece entre  $2980\text{-}2840\text{ cm}^{-1}$  e  $1485\text{-}1338\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Em  $1026\text{ cm}^{-1}$  observa-se o estiramento referente à ligação  $\text{C}-\text{O}$  de éter.

**Figura 44:** Espectro de IV do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al (**28**).

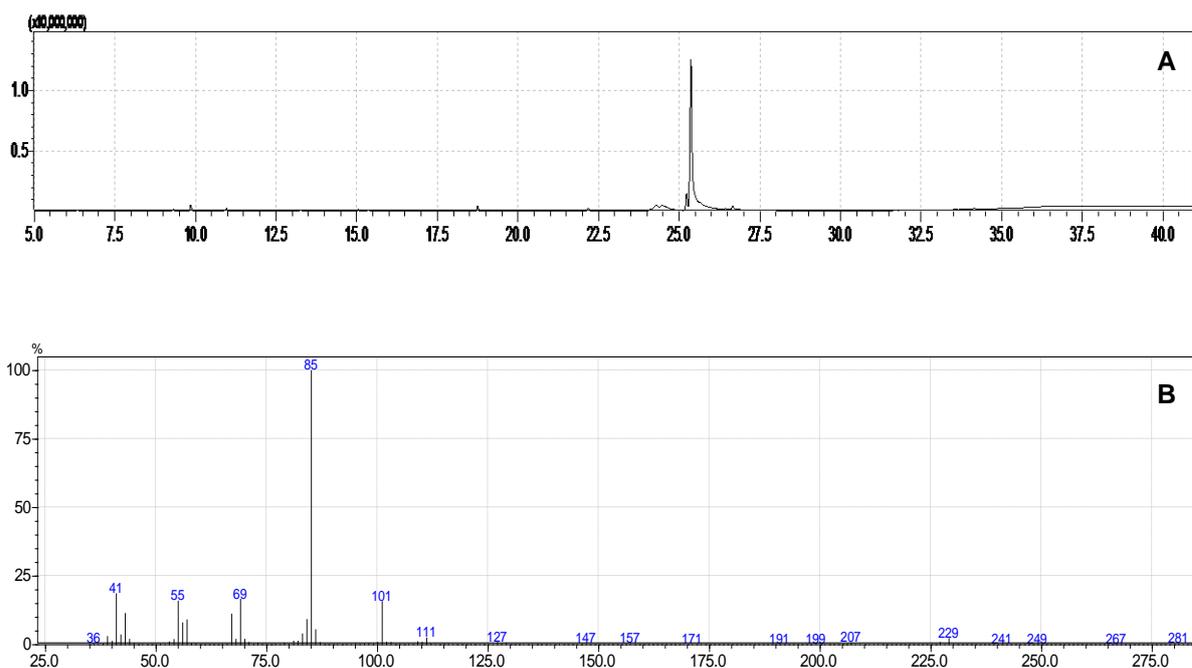


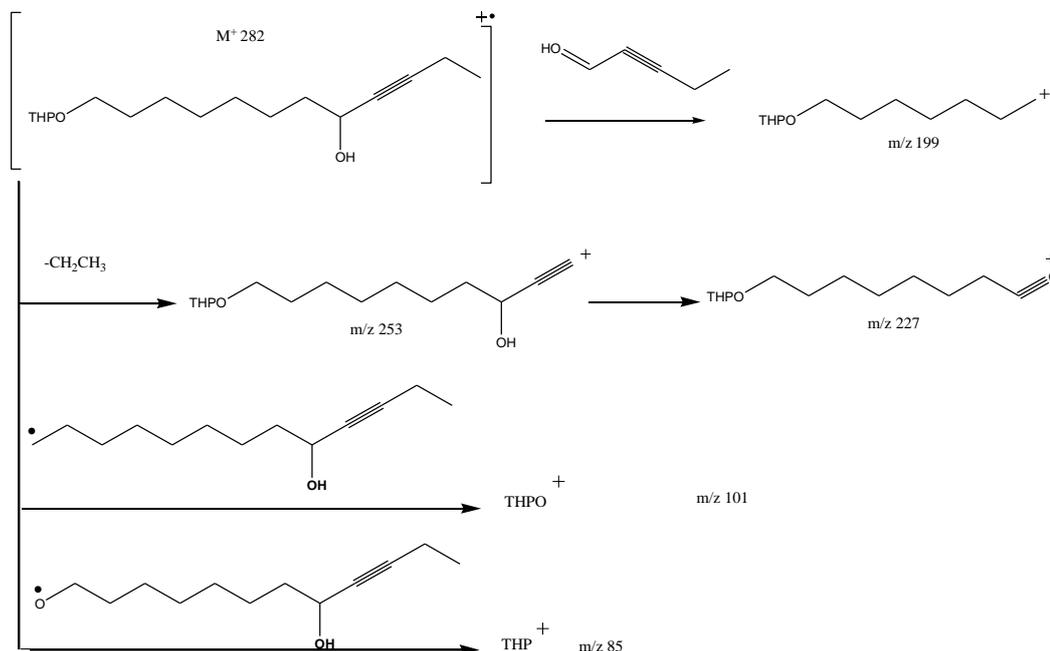
#### 4.3.3 Preparação do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (**27**)



Para a síntese do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (**27**), recorreu-se ao acoplamento do 8-(tetraidropiran-2-iloxi) octan-1-al, preparado na etapa anterior, com 1-butino. Os hidrogênios acetilênicos, devido à sua natureza ácida, pode ser removidos por bases ou nucleófilos fortes (BUCK; CHONG, 2001). Desta forma o 1-Butino, depois de desprotonado com n-BuLi, forma um ânion (acetileto) capaz de reagir com a carbonila do aldeído. O produto foi analisado por CG-EM e como podemos observar pelo cromatograma (Figura 45A) a reação foi quantitativa, não necessitando de purificação. No espectro de massa (Figura 45B) pode-se observar o pico  $m/z$  281 ( $M^+-1$ ) observa-se os picos de baixa intensidade referente à perda do grupo etil ( $m/z$  253). Pode-se observar o fragmento do tetraidropiranil ( $m/z$  85) e o  $m/z$  101, que corresponde ao THP-O, como também outras fragmentações mostradas no mecanismo de fragmentação de massas (Esquema 24).

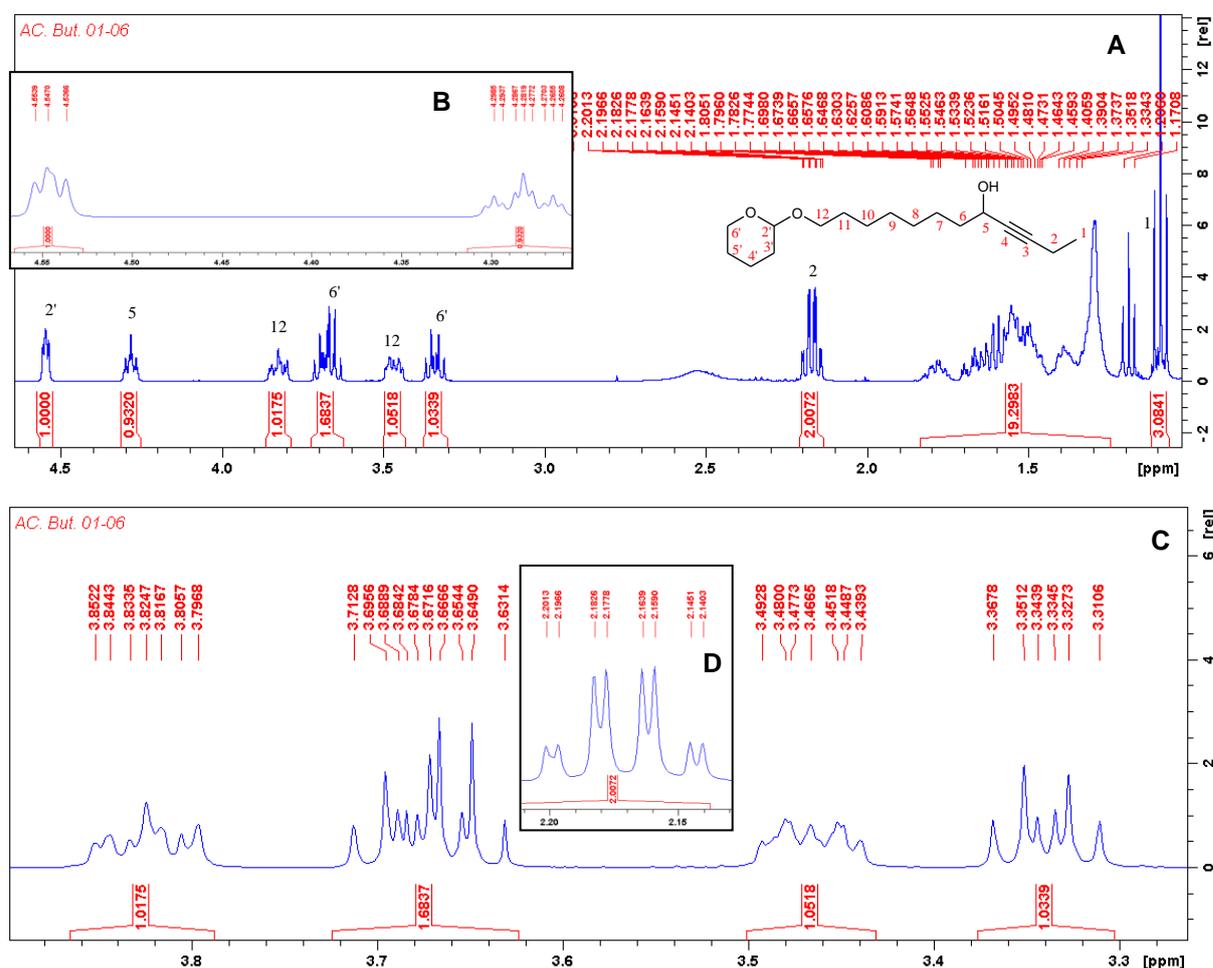
**Figura 45:** (A) Cromatograma. (B) espectro de massa do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (**27**).



**Esquema 24:** Mecanismo de massas do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (**27**).

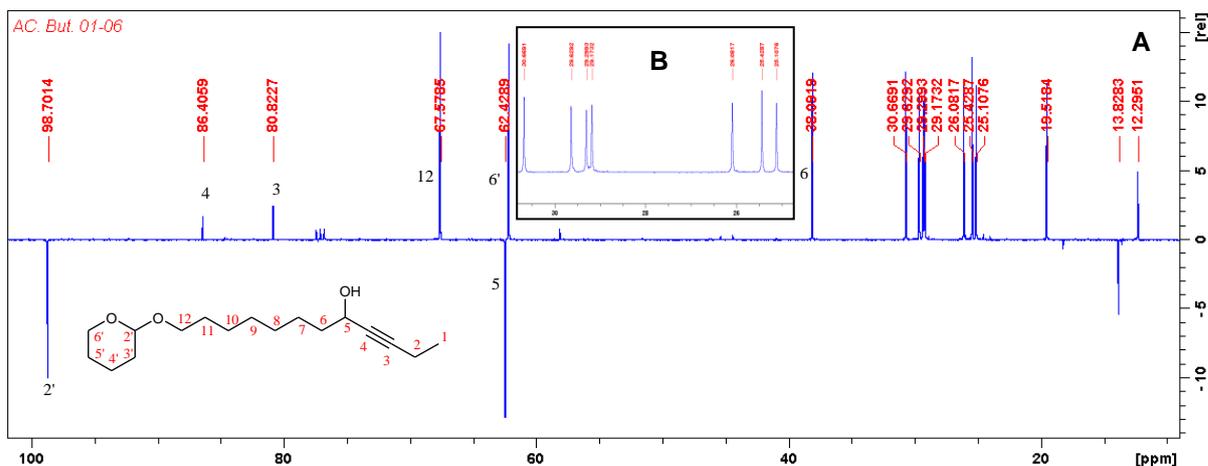
O composto **27** foi submetido à análise de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 46A) e pode-se observar os sinais com maior valor de  $\delta$ , referente ao C-2' em 4,54 ppm (dd, 1 H,  $J= 4,07$  Hz,  $J= 8,78$  Hz) e C-5 em 4,28 ppm (tt, 1H,  $J= 6,59$  e 1,85 Hz). Os hidrogênios metilênicos próximos ao C-2' não são equivalentes entre si, dando origem a deslocamentos químicos e acoplamentos diferentes para cada um: H-6'– 3,31-3,37 ppm (m, 1H) e 3,63-3,71 ppm (m, 1 H); H-12 – 3,44-3,49 ppm (m, 1H) e 3,80-3,85 (m, 1H). Pode-se observar um quarteto de dubletos referente aos hidrogênios do C-2 em 2,17 ppm (dq, 2H,  $J= 7,71$  e 1,94 Hz) e um tripleto em 1,09 ppm referente ao C-1 (t, 3H,  $J= 7,54$  Hz). Os demais hidrogênios da molécula originam multipletos na região de 1,30-1,80 ppm.

**Figura 46:** A) Espectro de RMN 1H do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (**27**). (B), (C) e (D) são expansões do espectro na região de 4,30-4,55; 3,3-3,8 e 2,15-2,20 ppm, respectivamente.



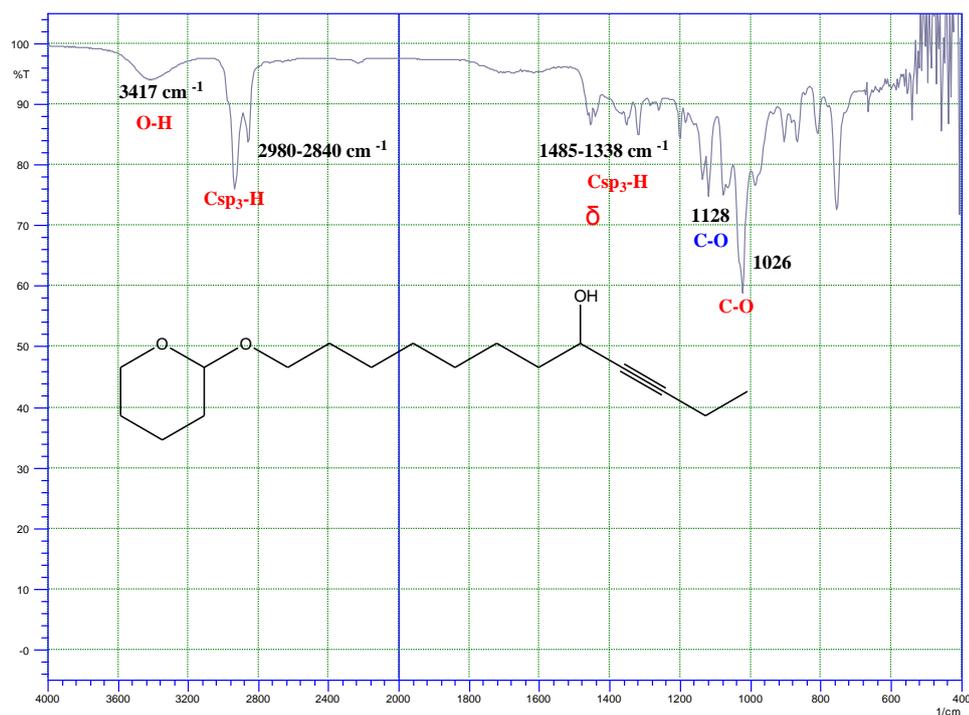
A figura 47A mostra o espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **27**, com 17 sinais referentes aos 17 carbonos da molécula. Pode-se observar o estereocentro da molécula C-2' com maior valor de  $\delta$  (98,70 ppm), devido a influência dos dois oxigênios vizinhos. Pode-se observar os carbonos da tripla ligação em 86,4 e 80,8 ppm. Os carbonos, C-12, C-5 e C-6', apresentam sinais em 67,58; 62,42 e 62,15 respectivamente, devido à presença de átomos de oxigênios vizinhos, desblindando o núcleo desses carbonos. O sinal referente ao C-6 aparece em 38,09 ppm. Os demais sinais estão em campo alto e são referentes ao carbono metílico e o demais metilenos da molécula, são eles: 30,67; 29,63; 29,30; 29,17; 26,08; 25,42; 25,10; 19,51; 13,83; 12,29 ppm.

**Figura 47:** (A) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (**27**). (B) Expansão do espectro na região de 25-30 ppm.

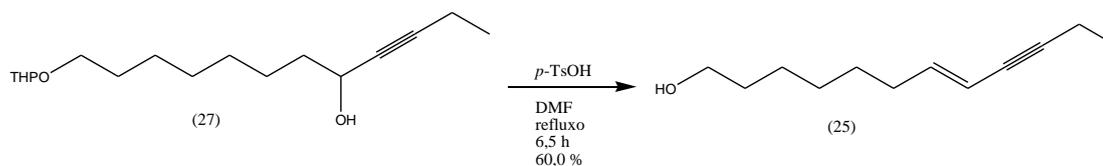


O composto **27** ainda foi submetido à análise de infravermelho e pode-se observar no espectro de IV (Figura 48) uma banda larga, referente ao estiramento da ligação O-H em  $3417\text{ cm}^{-1}$ , característica de alcoóis. A banda referente ao estiramento da ligação C-O, da hidroxila e do éter, aparece em  $1026$  e  $1128\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. As bandas correspondentes ao estiramento simétrico e deformação angular das ligações ( $\delta$ )  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$ ) aparece entre  $2980\text{-}2840\text{ cm}^{-1}$  e  $1485\text{-}1338\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

**Figura 48:** Espectro de IV do 12-(tetraidropiran-2-iloxi) dodec-3-in-5-ol (**27**)



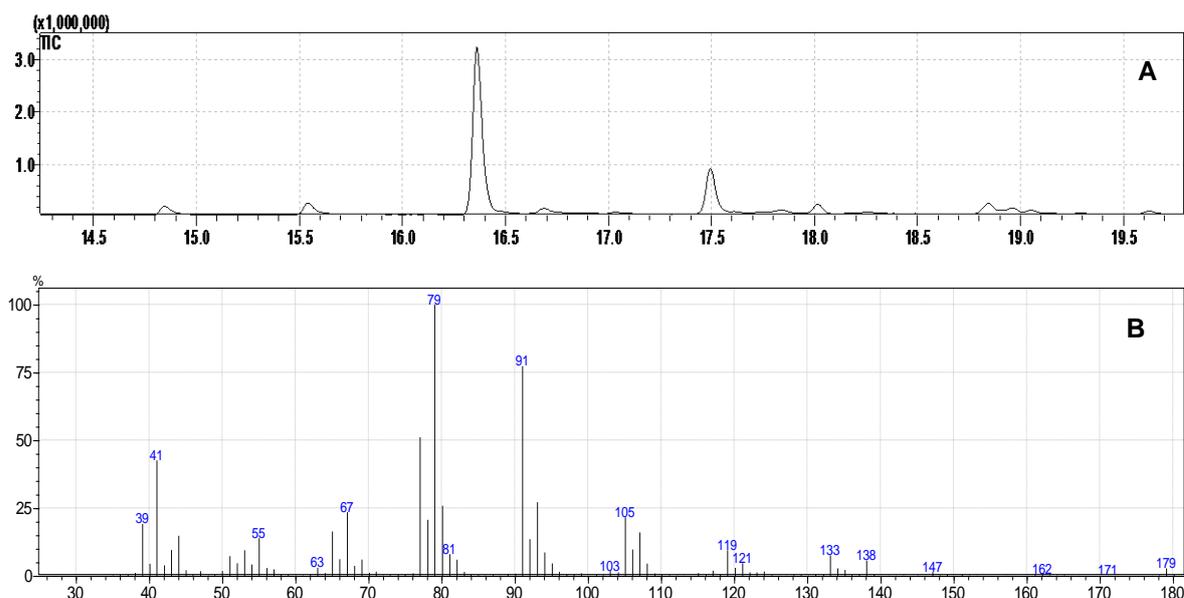
#### 4.3.4 Preparação do (7E)-dodecen-9-in-1-ol (**25**)

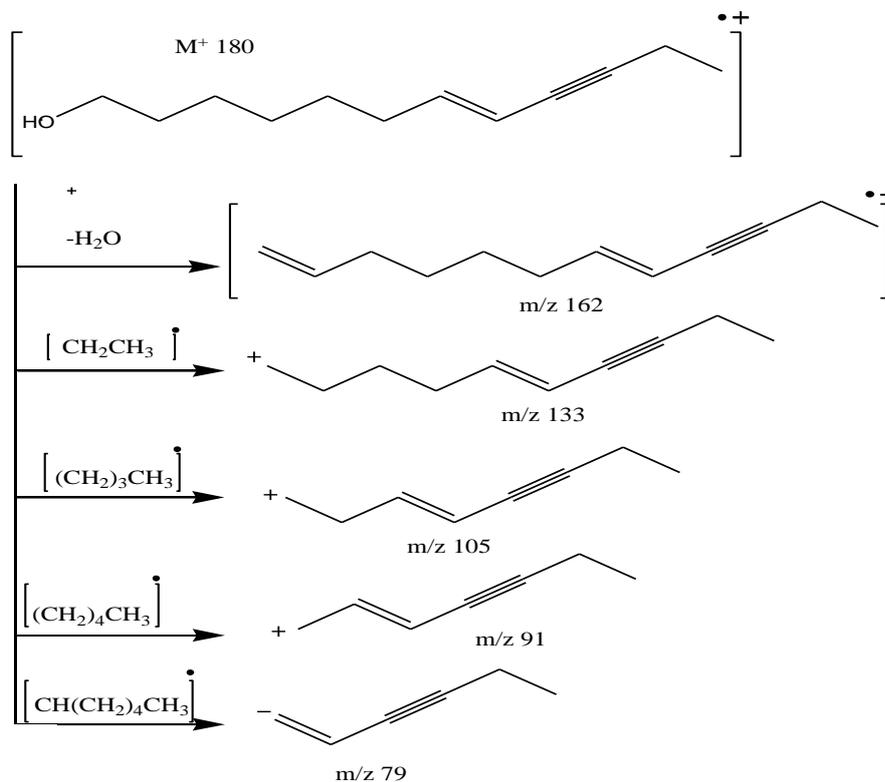


Alcoóis são bastante apropriados para a preparação de alquenos. Formalmente se trata da eliminação  $\beta$  de água. No entanto, o grupo hidróxido é um péssimo abandonador que requer ativação. Isto pode ser feito por um ácido, daí o grupo abandonador é água. O ácido usado como catalisador nesta eliminação deve ter um contra-íon não nucleofílico, para evitar o risco de se ter uma substituição nucleofílica (ISENMANN, 2013).

A mistura reacional foi analisada em CG-EM e pode-se observar pelo cromatograma (Figura 49A) que houve formação da mistura dos diastereoisômeros trans e cis. Pelo espectro de massas (Figura 51B) observa-se o pico do íon molecular menos um hidrogênio  $m/z$  179 ( $M^+-1$ ). O pico referente à perda de uma molécula de água aparece em  $m/z$  162, seguido com a perda do radical  $CH_2CH_3$ , gerando o cátion em  $m/z$  133. O pico base é aquele em  $m/z$  79, fragmento mais estável, como pode-se observar no mecanismo de massas proposto (Esquema 25).

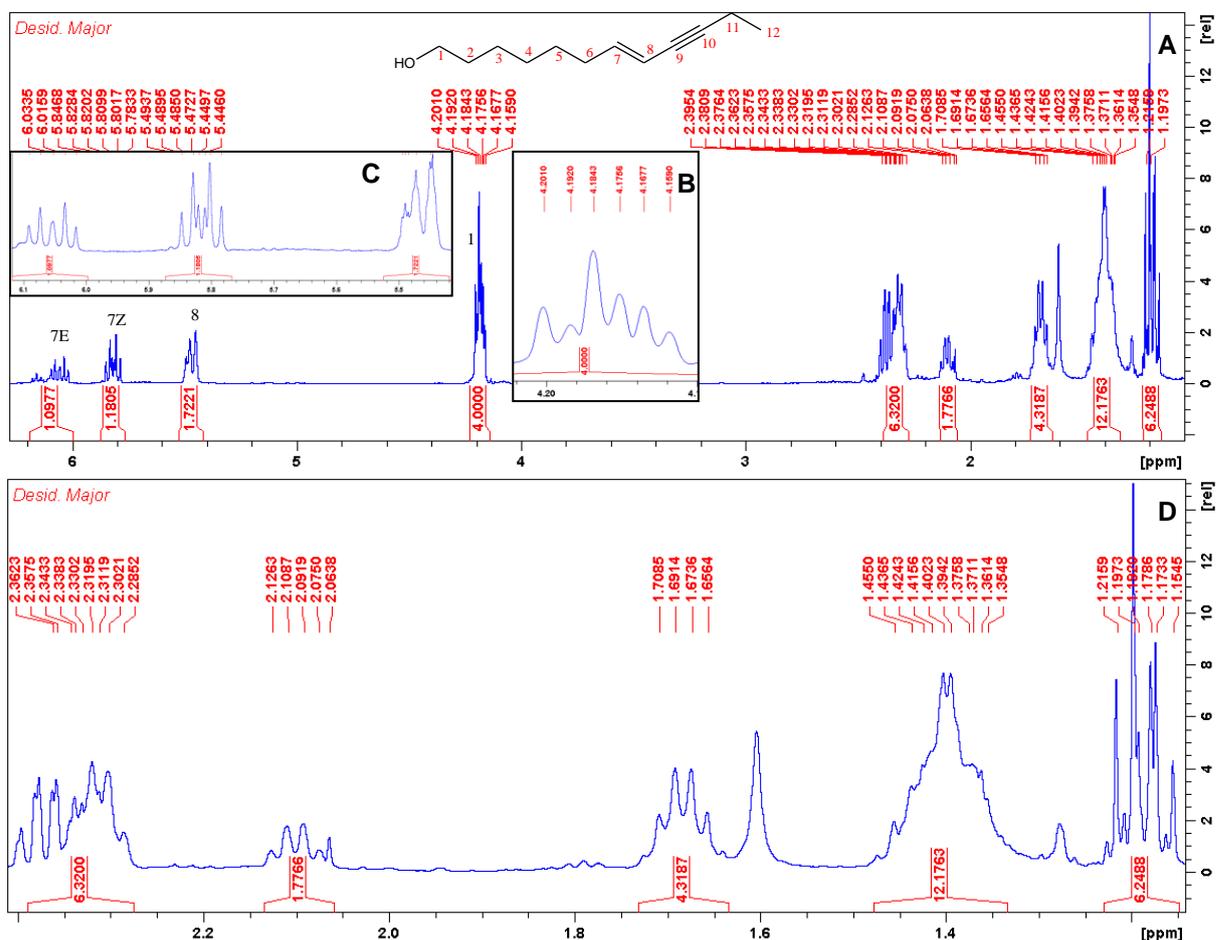
**Figura 49:** A) Cromatograma. B) Espectro de massas (7E)-dodecen-9-in-1-ol (**25**)



**Esquema 25:** Mecanismo de fragmentação de massas do (7*E*)-dodecen-9-in-1-ol (**25**).

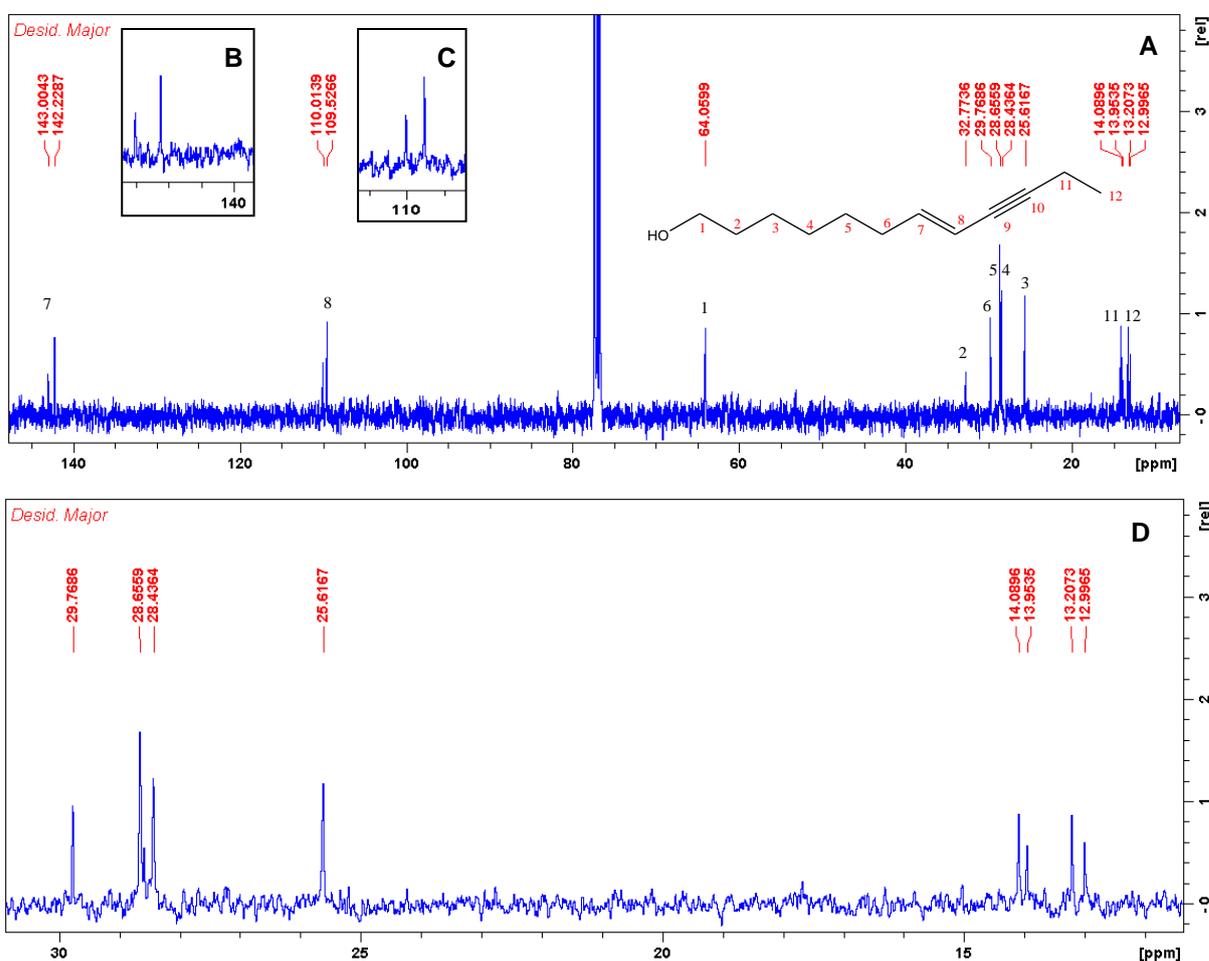
O composto **25** foi submetido à análise de RMN  $^1H$  (Figura 50) e pode-se observar os sinais referente aos hidrogênios da dupla ligação. Por ter uma mistura de diastereoisômeros (cis e trans) os hidrogênios H-7 e H-8 apresentarão sinais distintos cada um deles: H-7 em 5,78-5,85 e 6,01-6,09 (m, 1H,); H-8 em 5,44-5,49 (m, 2H). Os sinais do H-1 aparecem em 4,16-4,20 (m, 4H). Em 1,68 ppm observa-se o sinal do H-2, esperava-se obter um quinteto, porém, o H-2 acopla também com o H da hidroxila gerando um sexteto (sx, 4H,  $J= 7,0$  Hz). Os demais hidrogênios da molécula originam multipletos na região de 1,20-2,40 ppm.

**Figura 50:** A) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do (7*E*)-dodecen-9-in-1-ol (**25**) B), (C) e (D) são expansões do espectro na região de 4,10-4,20; 5,5-6,1 e 1,4-2,2 ppm, respectivamente.

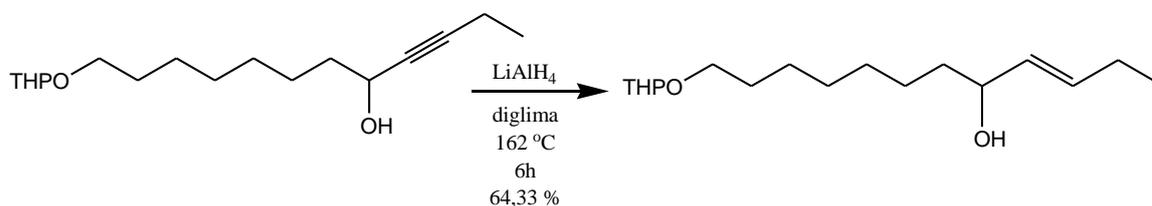


A figura 51 mostra o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25**, pode-se observar que aparece um par de sinais para cada carbono ligado pela dupla ligação, isso devido a mistura de diastereoisômeros (cis e trans). Os mesmos possuem os maiores valores de deslocamentos, C-7 e C-8 aparecem em 143,00/142,23 e 110,01/109,53 ppm, respectivamente. Em 64,06 ppm pode-se observar o carbono ligado a hidroxila. Os demais sinais estão em campo alto e são referentes ao carbono metílico e os demais metilenos da molécula, são eles, 32,77; 29,77; 28,65; 28,43, 25,62; 14,00; 13,00 ppm.

**Figura 51:** (A) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (7*E*)-dodecen-9-in-1-ol (**25**). (B), (C) e (D) são expansões do espectro na região de 110; 140 e 15-30 ppm, respectivamente.



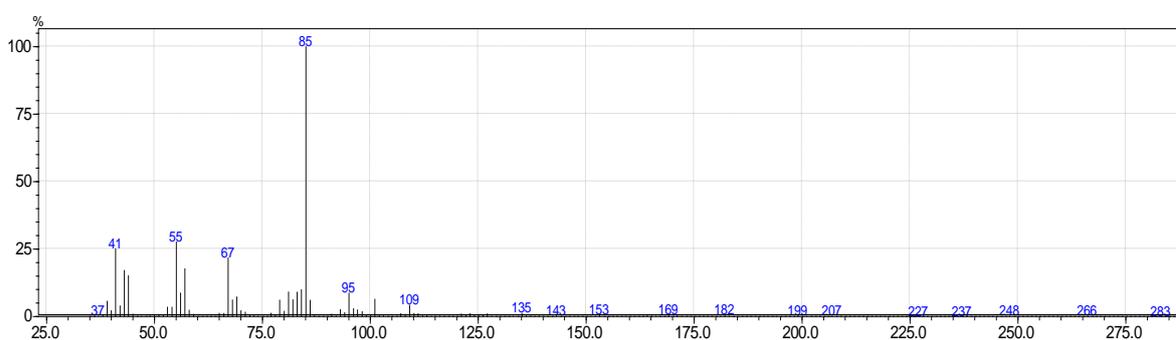
#### 4.3.5 Preparação do (*E*)-12-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-dodecen-5-ol (**26**)



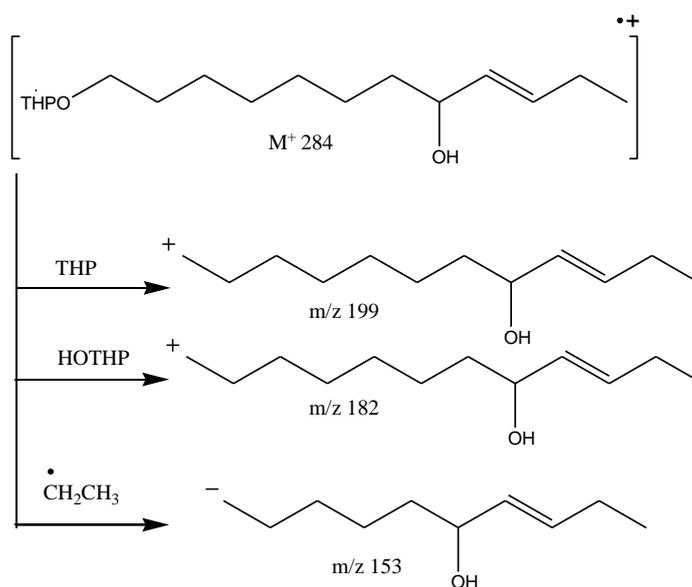
As olefinas *trans* se formam quando a redução não decorre sob controle cinético, pois o isômero *trans* é o produto mais estável. Um método alternativo e mais amplamente utilizado é reduzir os alcinos com  $\text{LiAlH}_4$ . Essa reação funciona apenas se houver um grupo hidroxil ou éter funcional próximo ao alquino. O composto **26** foi preparado por redução de tripla para dupla ligação *trans* mediante uma reação com  $\text{LiAlH}_4$  e diglima sob altas temperaturas.

A mistura reacional foi analisada em CG-EM. Pelo espectro de massas (Figura 52) observa-se o pico do íon molecular menos um hidrogênio  $m/z$  283 ( $M^+-1$ ). O pico referente à perda do grupo THP e OTHP aparece em  $m/z$  199 e 182, respectivamente. A perda do radical  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  gera o cátion em  $m/z$  153. Ainda pode-se observar os picos característicos de compostos protegido com THP,  $m/z$  85 (pico base) e  $m/z$  101. O mecanismo de fragmentação de massas é mostrado no esquema 26.

**Figura 52:** Espectro de massas do (*E*)-12-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-dodecen-5-ol (**26**).



**Esquema 26:** Mecanismo de fragmentação de massas do (*E*)-12-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-dodecen-5-ol (**26**).



## 5 CONCLUSÕES

No presente trabalho foram descritas rotas sintéticas para obtenção dos componentes feromonais da *L. botrana*, o acetato de (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dienila, (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ol e acetato de (7*E*,9*E*)-dodeca-7,9-dienila. As duas primeiras rotas elaboradas apresentaram dificuldades para obtenção dos intermediários **13** e **20**. Optou-se portanto por elaborar a terceira rota sintética, da qual é ser possível obter os três componentes feromonais em nove etapas. Por meio desta rota, obteve-se os intermediários chaves, o (7*E*)-dodecen-9-in-1-ol (**25**) e o (*E*)-12-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-dodecen-5-ol (**26**). As etapas para a obtenção das componentes feromonais são de simples execução (desidratação, redução e acetilação). Os intermediários obtidos apresentam rendimentos satisfatórios. Os resultados apresentados confirmam a eficiência da rota proposta para a obtenção dos feromônios desejados.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, K. Participação do agronegócio na economia brasileira. In: REUNIÃO ORDINÁRIA DO PLÉNO DO CONSELHO DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL (CDES), 44., Curitiba. **Anais.**, 2016. Disponível <<http://www.agricultura.gov.br/noticias/ministra-apresenta-potencial-de-crescimento-do-agronegocio-ao-conselhao/1.pdf>>. Acesso em 23/01/2018.
- ANELLI, P. E.; BIFFI, C.; MONTANARI, F.; QUICI, S. J. Fast and selective oxidation of primary alcohols to aldehydes or to carboxylic acids and of secondary alcohols to ketones mediated by oxoammonium salts under two-phase conditions. **Org. Chem.**, v.52, n. 12, p. 2559-2562, 1987.
- ARN, H.; TÓTH, M.; PRIESNER, E. List of sex pheromones of lepidoptera and related attractants. Organisation Internationale de Lutte Biologique, Paris, p.123, 1986.
- ASHWORTH J. R. The biology of *Lasioderma serricornis*. **J. stored Prod. Res.**, v. 29, n. 4, p. 291-303, 1993.
- AVIDOV, Z.; HARPAZ, I. Family tortricidae: leaf roller moths. **Plant Pests of Israel**, Israel Universities Press, p. 380-384, Jerusalém, 1969.
- BAKER, R.; DEVLIN, A. J. Synthesis of 4RS, 6S, 7S-serricornine and the corresponding pair of racemates. **J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN.**, vol. 3, p. 147-148, Southampton, 1983.
- BOTTON, M.; NONDILLO, A.; CARBONARI, J.; LUCCHI, A. Traça europeia dos cachos da videira *Lobesia botrana*: uma praga em expansão nas américas. comunicado técnico, **Embrapa**, Bento Gonçalves, RS, 2014.
- BRASIL. Ministério da Agricultura. **Culturas: uva**. Disponível em <http://www.agricultura.gov.br/vegetal/culturas/uva>> Acesso em 04/02/2017.
- BUCK, M.; CHONG, J. M. Alkylation of 1-alkynes in THF. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 5825–5827, 2001.
- BUSER, H. R.; RAUSCHER, S.; ARN, H. Sex pheromone of *Lobesia botrana*: (*E,Z*)-7,9-dodecadienyl acetate in the female grape vine moth. **Z. Naturforsch**, v.29c, p. 781-783, 1974.
- BUTENANDT, V. A.; BECKMANN, R.; STAMM, D.; HECKER R. Über den sexuallockstoff des seidenspinner. *Bombyx mori*. Reindarstellung und konstitution. **Z. Naturforsch.14b**: p.283–284, 1959.
- CARLOS, C.; ALVES, F.; TORRES, L. Simpósio de Vitivinicultura do Alentejo, 7., Região Demarcada do Douro, **Anais**. Ciclo biológico da traça da uva, *Lobesia botrana* (Den. & Schiff.), p. 67-74, maio, 2007.

CASSANI, G.; MASSARDO, P.; PICCARDI P. Synthesis of *Lobesia botrana* and *Spodoptera littoralis* natural sex-attractants. **Tetrahedron letters**, vol. 21, p. 3497-3498, Novara, 1980.

CASSANI, G.; MASSARDO, P.; PICCARDI, P. A stereospecific synthesis of conjugated (*E,Z*) and (*E,E*)-alkadienes by the palladium-catalyzed reaction of (*E*)-1-alkenylboronic acids and 1-alkenyl iodides. **Tetrahedron Letters**, vo1.24, n.24, p. 2513-2516, Novara, 1983.

CHONG, J. M.; HEUFT, M. A.; RABBAT, PHIL. Solvent effects on the monobromination of  $\alpha,\omega$ -Diols: A convenient preparation of  $\omega$ -bromoalkanols. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, p. 5837-5838, 2000.

CHRELASHVILI, Z. G.; MAVROV, M. V.; DOLIDZE, A. V.; VORONKOV, A. P.; SEREBRYAKOV, E. P. Synthesis of 7*E*,9*Z*-dodecadienyl acetate, the sex pheromone of *Lobesia botrana* Shift. **Russian Chemical Bulletin**, vol. 42, n. 4, Moscow, 1993.

CHUMAN, T.; KATO, K.; NOGUCHI, M. Synthesis of (-)-Serricornin\*, 4,6- dimethyl-7-hydroxy-nonan-3-one, a sex pheromone of cigarette beetle (*Lasioderma serricornis* F.). **Agric. Biol. Chem.**, vol. 43, n. 9, p. 2005, Yokohama, 1979.

CHUMAN, T.; MOCHIZUKI, K.; MORI, M.; KOHNO, M.; KATO, K.; NOGUCHI, M. Chemistry sex pheromone of cigarette beetle (*Lasioderma serricornis* F.). **Journal of Chemical Ecology**, v. 11, n. 4, 1985.

CHUMAN, T.; KOHNO, M.; KATO, K.; NOGUCHI, M. 4,6-dimethyl-7- hydroxy-nonan-3-one, sex pheromone of the cigarette beetle (*Lasioderma serricornis* F.), **Tetrahedron Letters** n. 25, p. 2361 – 2364, 1979.

COFFELT, J. A.; BURKHOLDER, W. E. Reproductive biology of the cigarette beetle, *Lasioderma serricornis*. Quantitative laboratory bioassay of the female sex pheromone from females of different ages. **Ann. Entomol. Soc. Am**, v. 65, n. 2, p. 447-450, 1972.

COMMONWEALTH INSTITUTE OF ENTOMOLOGY (CIE). Commonwealth Agricultural Bureau. *Lobesia botrana* (Schiff.). Distribution Maps of Pests, series A, map n. 70 (revised). ). **Centre for Agriculture and Bioscience International**, Wallingford, UK, 1974.

COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO – CONAB. **Acompanhamento da safra brasileira de grãos**, V. 3 - safra 2015/16- N. 4 - Quarto levantamento. Janeiro, 2016. Disponível em <[http://www.conab.gov.br/OlalaCMS/uploads/arquivos/16\\_01\\_12\\_09\\_00\\_46\\_boletim\\_graos\\_janeiro\\_2016.pdf](http://www.conab.gov.br/OlalaCMS/uploads/arquivos/16_01_12_09_00_46_boletim_graos_janeiro_2016.pdf)> Acesso em 17/01/2017.

COREY, E. J.; SUGGS, W. Pyridinium chlorochromate: An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, v.16, p. 2647, 1975.

DENIS, M., SCHIFFERMÜLLER, I. Ankündigung eines systematischen Werkes von den Schmetterlingen der Wienergegend. **Augustin Bernardi**, Viena - Áustria, p. 323, 1775.

Ei-ichi N.; Akiva A. A highly efficient chemo-, regio-, and stereoselective synthesis of (7*E*, 9*Z*)-dodecadien-1-yl acetate, a sex pheromone of *Lobesia botrana*, via a functionalized organoborate. **Tetrahedron Letters**, vol. 18, n. 5, p. 411-414, New York, 1977.

EL-SAYED, A.; GODDE, J.; WITZGALL, P.; ARN H. Characterization of pheromone blend for grapevine moth, *Lobesia botrana* by using flight track recording. **Journal of Chemical Ecology**, v. 25, n. 2, p.389-398, 1999.

FERREIRA, J. T. B.; MARQUES, J. A. A formal and enantioselective synthesis of (-)-Serricornin, the sex pheromone of the cigarette beetle (*Lasioderma serricorne* F.). **Tetrahedron Asymmetry**, vol. 5. n. 4. pp. 641-648., São Carlos-SP,1994.

FIFE, W. K.; ZHANG, Z. Phase managed organic synthesis 3. Symmetrical anhydrides from carboxylic acids via polymer assisted reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 41, p. 4937-4940, 1986.

FRAGOSO, D. B. **Duro de matar: os super insetos resistentes a inseticidas da agricultura**. Informativo técnico: Fronteira agrícola. Núcleo de sistemas Agrícolas da Embrapa Pesca e aquicultura, n. 5, novembro, 2014.

FRANÇA-NETO, J. B.; LORINI, I.; KRZYZANOWSKI, F. C.; HENNING, A. A.; MALLMANN, C. A. In: Reunião de pesquisa de soja da região central do Brasil, 31, Brasília, **Anais**. Ocorrência de contaminantes em grãos e sementes de soja armazenados em diversas regiões brasileiras, 2010.

GABRIEL, T.; MARCOS, F. **Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones**. Springer Science and Business Media, Inc. Santiago De Compostela, Spain, 2006.

GILLES, D.; YVES, L. Pyridines as precursors of conjugated diene pheromones: stereoselective synthesis of (7*E*,9*Z*)-dodecadien-1-yl acetate, sex pheromone of *Lobesia botrana*. **Tetrahedron letters**, vol. 21, pp 67-70, Paris, 1980.

GONZALES, M. *Lobesiabotrana*: polilla de la uva. **Revista Enologia**, Mendoza, v. 2, p. 2-5, 2010.

GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, R.M.; RIAL-OTERO, R.; CANCHO-GRANDE, B.; SIMAL-GÁNDARA, J. Occurrence of fungicide and insecticide residues in trade samples of leafy vegetables. **Food Chemistry**, v.107, n.3, p.1342-1347, 2008.

GOULART, H. F.; LIMA, M. R. F.; DE MORAIS, R. K. S.; BERNARDO, V. B. Feromônios: Uma alternativa verde para o manejo integrado de pragas. **Rev. Virtual Quim**. Rio Largo- AL, v. 7, n. 4, p.1209-1210, 2015.

HOWE R. W. A laboratory study of the cigarette beetle, *Lasioderma serricorne* F. (Cal., Anobiidae) with a critical review of the literature on its biology. **Bull. ent. Res.**, v. 48, n. 1, p. 9-56, 1957.

IDESES, R.; KLUG, J. T.; SHANI A.; GOTHILF S.; GUREVITZ E. Sex pheromone of the European grapevine moth, *Lobesia botrana* Schiff. (Lepidoptera: Tortricidae): synthesis and effect of isomeric purity on biological activity. **Journal of Chemical Ecology**, vol. 8, n. 1, Bet Dagan, 1982.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **Estatística da Produção Agrícola** - janeiro de 2016, pág. 12. Disponível em <[ftp://ftp.ibge.gov.br/Producao\\_Agricola/Fasciculo\\_Indicadores\\_IBGE/estProdAgr\\_201601.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Producao_Agricola/Fasciculo_Indicadores_IBGE/estProdAgr_201601.pdf)> Acesso em 07/01/2017.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. **Posicionamento do acerca dos agrotóxicos**, 2015. Disponível em <<http://www1.inca.gov.br>> acesso em 13/09/2016.

ISENMANN, A. F. **Princípios da síntese orgânica**, 2<sup>a</sup> ed. Edição do Autor, Timóteo, MG, 2013.

KNOCHER, P.; DOHLE, W.; GOMMERMANN, N.; KNEISEL, F. F.; KOPP, F.; KORN, T.; SAPOUNTZIS, I.; ANH VU, V. Highly functionalized organomagnesium reagents prepared through halogen–metal exchange. **Angew. Chem. Int.**, v. 42, p. 4302 – 4320, Weinheim, 2003.

KARLSON, P.; LUSCHER, M. Pheromones -New term for a class of biologically active substances. **Nature**, v. 183, n. 4653, p.55-56, 1959.

LONDRES, Flavia. **Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida**. Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa (AS-PTA), Rio de Janeiro, 2011. Disponível < <http://www.jorgeamaro.com.br/Agrotoxicos-no-Brasil.pdf>> Acesso em 05/11/2015.

LORINI, I.; FERRI, G. C.; ROSSATO, C. Desenvolvimento de *Lasioderma serricorne* (Fabricius, 1792) (coleoptera: anobiidae) em grãos de soja armazenada. **Embrapa**, Londrina, 2012. Disponível em <<https://www.embrapa.br/soja/busca-de-publicacoes/-/publicacao/931377/desenvolvimento-de-lasioderma-serricorne-fabricius-1792-coleoptera-anobiidae-em-graos-de-soja-armazenada>> Acesso em 14/01/2017.

LORINI, I.; KRZYZANOWSKI, F. C.; FRANÇA-NETO, J. B.; HENNING A. A., HENNING, F. A. Manejo Integrado de Pragas de Grãos e Sementes Armazenadas. **Embrapa**, Brasília, 2015. Disponível em < <http://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/129311/1/Livro-pragas.pdf>> Acesso em 17/01/2017.

LORINI, I.; KRZYZANOWSKI, F.C.; FRANÇA-NETO, J.B.; HENNING, A. A. Principais pragas e métodos de controle em sementes durante o armazenamento – Série Sementes. **Embrapa Soja - Circular Técnica**, 73, p.12, Londrina, 2010.

Disponível em < <http://www.cnpso.embrapa.br/download/CT73.pdf>> Acesso em 17/01/2017.

LOZANOVA, A. V.; STEPANOV, A. V.; VESELOVSKY, V. V. Synthesis of a biologically active analog of the sex pheromone of cigarette beetle (*Lasioderma serricorne*). **Russian Chemical Bulletin, International Edition**, vol. 54, n. 5, p. 1254-1257, Moscow, 2005.

MELLO, L. M. R. Desempenho da vitivinicultura brasileira em 2015. **Embrapa**, 2015. Disponível em <<https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/9952204/artigo-desempenho-da-vitivinicultura-brasileira-em-2015>> Acesso em 13/09/2016.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA. **Diário Oficial da União**, ISSN 1677-7042, novembro, 2013. Disponível < <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/servlet/INPDFViewer?jornal=1&pagina=5&data=01/11/2013&captchafield=firistAccess>> Acesso em 16/02/2016.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA. **Agropecuária brasileira: Avanços e conquistas, Janeiro 2015/ Maio 2016**. Disponível em < [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/AGROPECUARIA%20BRASILEIRA\\_AVANCOS%20E%20CONQUISTAS%202015\\_2016.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/AGROPECUARIA%20BRASILEIRA_AVANCOS%20E%20CONQUISTAS%202015_2016.pdf)> Acesso em: 07/01/2017.

MIYASHITA, M.; TOSHIMITSU, Y.; SHIRATANI, T.; IRIE, H. Enantioselective synthesis of (-)-Serricornin, a sex pheromone of a female cigarette beetle (*Lasioderma serricorne* F.). **Tetrahedron Asymmetry**, vol. 4, n. 1, p. 1573-1578, Nagasaki, 1993.

MORAES, M. C. B.; LAUMANN, R.; SUJII, E. R.; PIRES, C.; BORGES, M. Induced volatiles in soybean and pigeon pea plants artificially infested with the neotropical brown stink bug, *Euschistus heros*, and their effect on the egg parasitoid, *Telenomus podisi*. **Entomologia Experimentalis et Applicata**, v. 115, n. 1, p. 227-237, 2005.

MORI, K.; NOMI, H. Synthesis and absolute stereochemistry of serricornin (4S, 6S, 7S)-4,6-dimethyl-7-hydroxy-3-nonanone. **Tetrahedron**, vol. 38, n. 24, p. 3705-3711, Tokyo, 1982 a.

MORI, M.; CHUMAN, T.; KOHNO, M.; KATO, K.; NOGUCHI, M. Absolute stereochemistry of serricornin, the sex pheromone of cigarette beetle, as determined by the synthesis of its (4S,6R,7R)-isomer. **Tetrahedron Letters**, v.23, n.6, p. 667-670, 1982 b.

MORI, M.; MOCHIZUKI, K.; KOHNO, M.; CHUMAN, T.; OHNISHI, T.; WATANABE, H.; MORI, K. Inhibitory action of (4S,6S,7R)-isomer to pheromonal activity of Serricornin, (4S,6S,7S)-7-hydroxy-4,6-dimethyl-3-nonanone. **Journal of Chemical Ecology**, v. 12, n. 1, 1986.

PAPADOPOULOU, S. C.; BUCHELOS, C. T. Identification of female adult *Lasioderma serricorne* (F.) by simple external observation of the abdomen. **J. Stored Prod. Res.**, v. 38, n. 3, p. 315-318, 2002.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to spectroscopy: A guide for students of organic chemistry**, 3<sup>a</sup> ed., Thompson Learning, 2001.

PEDROZA, O. J. O. **Preparação do terpolímero de estireno/ octadecilacrilamida/ ácido acrílico e caracterização por RMN**. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007.

PILLI, R. A.; MURTA, M. M. **Síntese total e estereosseletiva da (+)- serricornina, feromônio sexual do besouro *Lasioderma serricorne* F.** Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 1988.

POWELL, T. E. An ecological study of the tobacco beetle, *Lasioderma serricorne* Fabr., with special references to its life history and control. **Ecological Monographs**, v.1, n.3, p. 333-393, 1931.

RATOVELOMANANA, V.; LINSTRUMELLE, G. A convenient preparation of trans (or cis)-1-chloroalkenes from trans (or cis)-1,2-dichloroethylene: a new synthesis of the sex pheromone of *Lobesia botrana*. **Tetrahedron letters**, vol. 22, p. 315-318, Paris, 1981.

RETIEF, E.; NICHOLAS A. The cigarette beetle *Lasioderma serricorne* (F.) (Coleoptera: Anobiidae): a serious herbarium pest. **Bothalia**, v.18, n. 1, p. 97-99, 1988.

ROELOFS, W. L.; KOCHANSKY, J.; CARDE, R. T.; ARN, H.; RAUSCHER, S. Sex attractant of the grape vine moth, *Lobesia botrana*. **Mitt. Schweiz. Entomol. Ges.**, v. 46, p. 71-73, 1973.

ROELOFS, W.; KOCHANSKY, J.; CARDÉ, R. Sex attractant of the grape vine moth, *Lobesia botrana*. **Mitteilungen der Schweizerischen Entomologischen Gesellschaft**, vol. 46, n. 1, p. 71-73, Switzerland, 1973.

RYAN, L. Post-harvest tobacco infestation control. **Crop Protection**, v. 15 n 1, p. 106-107, 1996.

SANTIAGO, Y.; DE LA IGLESIA, L.; BLÁZQUEZ, J.; ARMENDÁRIZ, I.; PÉREZ, A.; CAMPILLO, G.; CASTAÑO, F. J.; MORENO, C. M. La polilla del racimo (*Lobesia botrana* Den. & Schiff.) y laminadora del cereal (*Cnephasia pumicana* Zeller): diferencias en la morfología y en el ciclo biológico. Valladolid: **Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León**, 2006.

SAVOY, V. L. T. **Classificação dos agrotóxicos**. Instituto Biológico, Centro de Pesquisa e Desenvolvimento em Proteção Ambiental. São Paulo, v.73, n.1, p.91-92, jan./jun., 2011. Disponível em <  
[http://www.biologico.sp.gov.br/docs/bio/v73\\_1/savoy\\_palestra.pdf](http://www.biologico.sp.gov.br/docs/bio/v73_1/savoy_palestra.pdf)> Acesso em 26/12/2016.

SHIMIZU, I.; HAYASHI, K.; IDE, N.; OSHIMA, M. Facile synthesis of (-)-serricornin by means of palladium catalyzed hydrogenolysis of alkenyloxiranes. **Tetrahedron**, vol. 47, n. 18/19, p. 2991-2998, Tokyo, 1991.

Thomazini, M. J. A. Comunicação Química entre os Insetos: Obtenção e Utilização de Feromônios no Manejo de Pragas, Rio Branco, AC: **Embrapa**, cap. 17, 2009.. Disponível em <<https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/bitstream/doc/920012/1/CAPMarcilio.pdf>> Acesso em 26/12/2016.

UJVARY, I.; KIS-TAMAS, A.; NOVAK, L. Simple and economic syntheses of some (Z)-7-and (Z)-9-alkenyl acetates, and of (E,Z)-7,9-dodecadien-1-yl acetate, the sex pheromone of the European grapevine moth, using aleuritic acid as a common starting material. **Journal of chemical ecology**, vol. 11, n. 1, Hungary, 1985.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE – USDA. **Fresh Deciduous Fruit: World Markets and Trade (Apples, Grapes, & Pears)**. Foreign Agricultural Service, December, 2015.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA. **Stored tobacco insects-biology and control**. Agriculture Handbook, Washington, n. 233, outubro, 1962.

VARELA, L. G.; SMITH, R. J.; COOPER, M. L.; HOENISCH, R. W. European grapevine moth, *Lobesia botrana*, in Napa Valley vineyards. **Practical Winery & Vineyard**, mar./apr. 2010. Disponível em: <<https://www.practicalwinery.com/marapr10/moth2.htm>>. Acesso em: 21/01/2017.

VENETTE, R. C.; DAVIS, E. E.; DA COSTA, M.; HEISLER, H.; LARSON, M. **Mini risk assessment: grape berry moth, *Lobesia botrana*** (Denis & Schiffermuller) [Lepidoptera: Tortricidae], Department of Entomology, University of Minnesota, 2003. Disponível em: < [http://www.sonoma-county.org/agcomm/pdf/lbotrana\\_mra.pdf](http://www.sonoma-county.org/agcomm/pdf/lbotrana_mra.pdf) >. Acesso em: 21/01/2017.

VILELA, E. F.; LUCIA T. M. C. D. **Feromônios de insetos: biologia, química e aplicação**. Ribeirão Preto, 2ª edição, Holos, 2011.

WITZGALL, P.; KIRSCH, P.; CORK, A. Sex pheromones and their impact on pest management. **Journal of Chemical Ecology**, v. 36, n. 1, p. 80-100, 2010.

WUTS, G. M. P.; GREENE, W. T. **Protective groups in organic synthesis**, 5 ed. John Wiley & Sons. Hoboken, New Jersey, 2007.

YAMAMOTO, A.; FUKUMOTO, T. Efficient preparation of (7E, 9Z)-7,9-dodecadienyl acetate, sex pheromone of the European grapevine moth (*Lobesia botrana*). **Agric. Biol. Chem.**, vol. 53, n. 9, p. 2521-2522, Niigata, 1989.

ZARBIN, P. H. G., RODRIGUES, M. A. C. M., LIMA, E. R. Feromônios de insetos: tecnologia e desafios para uma agricultura competitiva no Brasil. **Rev. Química Nova**. Curitiba, v. 32, n. 3, p.722-731, 2009.

ZARBIN, P. H. G.; FERREIRA, J. T. B.; LEAL, W. S. Metodologias gerais empregadas no isolamento e identificação estrutural de feromônios de insetos. **Quím. Nova**, v. 22 n. 2, São Paulo, Mar./Apr., 1999.

ZLOKAZOV, M. V.; VESELOVSKY, V. V. New synthesis of serricornin, the sex pheromone of the cigarette beetle (*Lasioderma serricornis*). **Russian Chemical Bulletin**, International Edition, vol. 51, n. 8, p. 1600-1603, Moscow, 2002.

ZORZANELLI, B. C.; MURI, E. M. F. Oxidação de alcoóis em química verde. **Rev. Virtual Quim.**, v. 7, n. 2, p. 663-683, 2015.