

Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Química e Biotecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia



***Síntese de Feromônios de Curculionídeos de
Interesse Econômico***

JOHNNATAN DUARTE DE FREITAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências, área de Química.

Maceió/AL

2009

JOHNNATAN DUARTE DE FREITAS

***Síntese de Feromônios de Curculionídeos de
Interesse Econômico***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências, área de Química.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana

Maceió/AL

2009

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Cláudio César Temóteo Galvino

- F866s Freitas, Johnnatan Duarte de.
Síntese de feromônios de Curculionídeos de interesse econômico /
Johnnatan Duarte de Freitas. – 2009.
214 f. : il
- Orientador: Antônio Euzébio Goulart Sant’Ana.
Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de
Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em
Química e Biotecnologia. Maceió, 2009.
- Bibliografia. f. 186-201.
Anexos: f. 202-214
1. Feromônios. 2. *Curculionídeos*. 3. Síntese. I. Título.

CDU: 577.19



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

Instituto de Química e Biotecnologia
Universidade Federal de Alagoas
Tel. 55 82 3214-1384 Fax. 55 82 3214-1389
www.cpgqb@qui.ufal.br

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

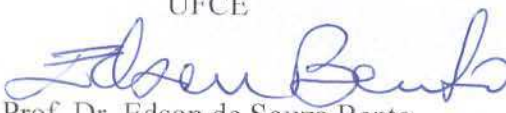
Membros da Comissão Julgadora da Tese de Doutorado de JOHNNATAN Duarte de Freitas intitulada: "Síntese de Feromônio de Curculionídeos de Interesse Econômico", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas em 02 de março de 2009, às 14h na sala de aula do PPGQB/UFAL.

COMISSÃO JULGADORA



Prof. Dr. Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana
Orientador – PPGQB/IQB/UFAL


Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho
UNICAMP


Prof. Dr. Ervino Bleicher
UFCE


Prof. Dr. Edson de Souza Bento
PPGQB/IQB/UFAL


Prof. Dr. Lucia Maria Cunha Rebouças
IQB/UFAL


Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle
IQB/UFAL

...A Gilberto de Freitas e Cícera Maria, meus pais; aos meus irmãos, Alan John e Jeniffer McLaine e a todos os meus familiares que sempre acreditaram em mim...

Ofereço

...Aos meus queridos primos Marcos Kleyton e Fernando Kléber, que quando em vida, sempre nos incentivou a estudar...

Agradeço

...A minha esposa Vanessa Williana, pela paciência, pelo carinho e amor durante os momentos mais difíceis nesses longos anos...

Dedico

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por estar sempre presente nos momentos mais difíceis.

Ao Prof. Dr. Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana, pela orientação, dedicação, confiança, paciência e amizade adquirida ao longo de vários anos.

Ao Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho (Unicamp), por ter aberto seu laboratório, tendo contribuído significativamente com seus conhecimentos em síntese orgânica, pela paciência e amizade adquirida.

Ao meu primo Mikael de Lima Freitas, por ser meu fã e estar disposto sempre a ajudar.

Ao Henrique F. Goulart, ao Aldy dos Santos e a Érica Verena pela amizade conquistada durante estes anos de convivência.

Ao Davi pela ajuda nos cálculos computacionais realizados.

Aos amigos do Laboratório de Pesquisa em Recursos Naturais da UFAL e do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos do Instituto de Química da UNICAMP, pela amizade conquistada.

Às Prof^{as} Dr^{as} Francine Santos, Marília Oliveira, Ruth Rufino, Margarida Maria e Lúcia Conserva do IQB-UFAL, pelos conhecimentos transmitidos e por estarem sempre dispostas a ajudar.

Aos amigos do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Alagoas por terem ajudado em momentos difíceis.

E finalmente, a todos os funcionários e amigos que de forma direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

*Quando a vida nos parece dura e difícil, lembre-se que o
Sol ainda brilha, e por mais árduos que sejam os
caminhos, viver ainda é belo.*

*Se no seu caminho surgiram dificuldades e obstáculos,
não desista, siga em frente.*

*Os ideais não são para aqueles que desistem de lutar por
um objetivo, mas para todos os idealistas sonhadores de
uma realidade simples, cheia de amor, paz e esperança.*

Tatiana Barros

RESUMO

Os curculionídeos são insetos que podem causar grandes problemas econômicos aos agricultores de diversas culturas, como por exemplo, coco, dendê, cana-de-açúcar, milho, banana e algodão. O controle de pragas agrícolas, ainda hoje, utiliza grandes quantidades de inseticidas, sendo tais inseticidas, muito prejudiciais à saúde dos animais, do homem e do meio ambiente. Uma alternativa ao uso desses inseticidas é o uso de feromônios, mais seletivos e menos tóxicos. Nesse trabalho, descreve-se a síntese, em escala preparativa, dos compostos: 5-Nonanol, 2-Metil-4-octanol, 2-Metil-4-heptanol, 3-Metil-4-octanol, 5-Metil-4-octanol, 4-Metil-5-nonanol e 6-Metil-2-hepten-4-ol, principais constituintes do feromônio de agregação de alguns insetos dos gêneros *Rhynchophorus* e *Metamasius*, ambos pragas do coqueiro. Relatam-se, também, as sínteses do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbiciclo[3,2,1]octano, principal constituinte do feromônio de agregação do *Cosmopolitus sordidus*, principal praga da cultura da bananeira, do 4-Metil-5-hidroxi-3-heptanona, principal constituinte do feromônio de agregação do *Sitophilus oryzae* e do *Sitophilus zeamais*, e do 2-Metil-3-hidroxipentonoato de 1-etilpropila, principal constituinte do feromônio de agregação do *Sitophilus granarius*, insetos estes, que constituem pragas de grãos armazenados de milho e arroz.

Palavras-chaves: feromônio, curculionídeos, síntese.

ABSTRACT

Curculionides are insects that can cause great economic problems toward diverse cultures, for example, the coconut, palm tree, sugarcane, corn, banana and cotton. The agricultural pest control, up to now, uses great amounts of insecticides, which are harmful to the health of flora and fauna, humans and the environment. An ecologically friend, selective and non-toxic alternative to the use of insecticides is the use of pheromones. In this work, we describe the synthesis, in preparative scale, of the following compounds: 5-Nonanol, 2-Methyl-4-octanol, 2-Methyl-4-heptanol, 3-Methyl-4-octanol, 5-Methyl-4-octanol, 4-Methyl-5-nonanol and 6-Methyl-2-hepten-4-ol, the main components of the aggregation pheromone of some insects of the *Rhynchophorus* and *Metamasius* genus, both being coconut tree pests. This work also reports the syntheses of 2,8-Dioxa-1-ethyl-3,5,7-trimethylbicyclo[3.2.1.]octane, the main component of the aggregation pheromone of *Cosmopolitus sordidus*, the main pest of the banana tree culture, of 5-Hydroxy-4-methyl-3-heptanone, the main component of the aggregation pheromone of *Sitophilus orysae* and *Sitophilus zeamais*, and of 1-Ethylpropyl-2-methyl-3-hydroxypentanoate, main components of the aggregation pheromone of the *Sitophilus granaries*. Such insects of the *Sitophilus* genus are stored grain pests of corn and rice.

Key Words: Pheromone, Curculionides, Synthesis.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

μL	MICROLITROS
CCD	CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA
CG-EAD	CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ELETROANTENOGRÁFIA
CG-EM	CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS
COSY	CORRELATION ESPECTROSCOPY ^1H - ^1H
d	DUPLETO
dd	DUPLO-DUPLETO
DEPT 135	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO 13 DESACOPLADO – PULSO 135
DEPT 90	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO 13 DESACOPLADO – PULSO 90
ET	ESTADO DE TRANSIÇÃO
h	HORAS
HSQC	HETERONUCLEAR SINGLE QUANTUM CORRELATION
IE	IONIZAÇÃO POR IMPACTO ELETRÔNICO
IQ	IONIZAÇÃO QUÍMICA
IV	ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO
kPa	QUILO-PASCAL
min	MINUTOS
mm	MILÍMETRO
$^{\circ}\text{C}$	GRAUS CELSIUS
p.	PÁGINA
q	QUARTETO
qd	QUARTETO-DUPLO
qt	QUINTETO
RMN ^{13}C	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO 13
RMN ^1H	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDROGÊNIO
s	SIMPLETO
sl	SINAL LARGO
sx	SEXTETO
t	TRIPLETO
THF	TETRAIDROFURANO
δ	DESLOCAMENTO QUÍMICO

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Exemplos de inseticidas organoclorados.....	22
Figura 2:	Estrutura do Ácido carbâmico.....	23
Figura 3:	Exemplos de inseticidas da classe dos carbamatos.....	23
Figura 4:	Estrutura do Ácido fosfórico.....	24
Figura 5:	Exemplos de inseticidas organofosforados.....	26
Figura 6:	Exemplos de inseticidas derivados de produtos naturais.	27
Figura 7:	Exemplos de piretrinas naturais.....	27
Figura 8:	Estrutura da Aletrina.....	28
Figura 9:	Classificação dos semioquímicos.....	29
Figura 10:	Estrutura da <i>p</i> -Benzoquinona.....	30
Figura 11:	Estrutura do α -Farneseno.....	30
Figura 12:	Estrutura do Isotiocianato de alila.....	31
Figura 13:	<i>Bombyx mori</i>	32
Figura 14:	Estrutura do bombicol, feromônio sexual do bicho-da-seda.....	32
Figura 15:	Estrutura do (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-Isopropenil-1-metilciclobutanoetanol.....	32
Figura 16:	Estrutura do (3 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i>)-Tetradecatrienila.....	33
Figura 17:	Estrutura do Acetato de isoamila.....	33
Figura 18:	Estrutura do 4-Metilpirrol-2-carboxilato de metila.....	34
Figura 19:	Sistema de aeração.....	35
Figura 20:	Concentração dos extratos: A (Mangueira por onde passa o fluxo de N ₂ ou Ar), B (Extrato a ser concentrado) e C (Frasco de referência).....	36
Figura 21:	Espectros de massas: A (IE) e B (IQ) do feromônio sexual de <i>H. occidentalis</i>	38
Figura 22:	Fragmentações propostas por IE para a 6-Metil-3-nonanona (31).....	39
Figura 23:	Ciclo de vida do <i>C. sordidus</i>	43
Figura 24:	Galerias provocadas por <i>C. sordidus</i> em pseudocaule de bananeira.....	45
Figura 25:	Estrutura dos isômeros da sordidina.....	46
Figura 26:	Adulto do <i>M. hemipterus</i>	47
Figura 27:	Estruturas dos principais constituintes do feromônio de agregação de <i>M. hemipterus</i>	48
Figura 28:	Adulto do <i>R. palmarum</i>	49
Figura 29:	Adulto do <i>R. cruentatus</i>	49
Figura 30:	Adulto do <i>R. phoenicis</i>	50

Figura 31:	Adulto do <i>R. ferrugineus</i>	50
Figura 32:	Adulto do <i>R. vulneratus</i>	50
Figura 33:	Adulto do <i>R. bilineatus</i>	50
Figura 34:	Adulto do <i>S. oryzae</i>	52
Figura 35:	Adulto do <i>S. zeamais</i>	52
Figura 36:	Adulto do <i>S. granarius</i>	52
Figura 37:	Estrutura dos isômeros <i>syn</i> e <i>anti</i> do sitofilure.....	53
Figura 38:	Estrutura dos isômeros <i>syn</i> do sitofilato.....	53
Figura 39:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 5-Nonanol (33) a 400 MHz.....	89
Figura 40:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 5-Nonanol (33) a 100 MHz.....	90
Figura 41:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 5-Nonanol (33).....	91
Figura 42:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 2-Metil-4-octanol (34) a 400 MHz.....	92
Figura 43:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 2-Metil-4-octanol (34) a 400 MHz.....	93
Figura 44:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 2-Metil-4-octanol (34).....	94
Figura 45:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 2-Metil-4-heptanol (35) a 400 MHz.....	95
Figura 46:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 2-Metil-4-heptanol (35) a 100 MHz.....	96
Figura 47:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 2-Metil-4-heptanol (35).....	97
Figura 48:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 3-Metil-4-octanol (36) a 400 MHz.....	98
Figura 49:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 3-Metil-4-octanol (36) a 100 MHz.....	99
Figura 50:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), C) Espectro de massas do pico 2 (70 eV), D) Proposta de fragmentação por IE para o 3-Metil-4-octanol (36).....	100
Figura 51:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 5-Metil-4-octanol (37) a 400 MHz.....	101
Figura 52:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 5-Metil-4-octanol (37) a 100 MHz.....	102
Figura 53:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), C) Espectro de massas do pico 2 (70 eV), D) Proposta de fragmentação por IE para o 5-Metil-4-octanol (37).....	104
Figura 54:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 4-Metil-5-nonanol (38) a 400 MHz.....	105
Figura 55:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 4-Metil-5-nonanol (38) a 100 MHz.....	106
Figura 56:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), C) Espectro de massas do pico 2 (70 eV), D) Proposta de fragmentação por IE para o 4-Metil-5-nonanol (38).....	108

Figura 57:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 6-Metil-2-hepten-4-ol (39) a 400 MHz.....	110
Figura 58:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 6-Metil-2-hepten-4-ol (39) a 100 MHz.....	111
Figura 59:	Espectro COSY em CDCl ₃ do 6-Metil-2-hepten-4-ol (39).....	111
Figura 60:	Espectro HSQC em CDCl ₃ do 6-Metil-2-hepten-4-ol (39).....	112
Figura 61:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 6-Metil-2-hepten-4-ol (39).....	113
Figura 62:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 4-Metil-4-penten-2-ol (48) a 400 MHz.....	119
Figura 63:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 4-Metil-4-penten-2-ol (48) a 100 MHz.....	120
Figura 64:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 4-Metil-4-penten-2-ol (48).....	121
Figura 65:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 2-(<i>t</i> -Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (49) a 250 MHz.....	123
Figura 66:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 2-(<i>t</i> -Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (49) a 62,5 MHz.....	124
Figura 67:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 2-(<i>t</i> -Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (49).	125
Figura 68:	Estado de transição quando o ataque ocorre pela face <i>Si</i>	129
Figura 69:	Estado de transição quando o ataque ocorre pela face <i>Re</i>	129
Figura 70:	Distribuição de Boltzmann para os estados de transição para formação dos epóxidos.....	130
Figura 71:	Epóxido gerado pela face <i>Si</i> do alceno (<i>syn</i>).....	131
Figura 72:	Epóxido gerado pela face <i>Re</i> do alceno (<i>anti</i>).....	131
Figura 73:	Diagrama de Energia x Coordenada de reação.....	132
Figura 74:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 2-(<i>t</i> -Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (50) a 250 MHz.....	133
Figura 75:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 2-(<i>t</i> -Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (50) a 62,5 MHz.....	134
Figura 76:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 2-(<i>t</i> -Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (50).....	135
Figura 77:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ da <i>N</i> -Cicloexildietilcetamina (51) a 400 MHz.....	137
Figura 78:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ da <i>N</i> -Cicloexildietilcetamina (51) a 100 MHz.....	138
Figura 79:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para a <i>N</i> -Cicloexildietilcetamina (51).....	139
Figura 80:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (32a-d) a 250 MHz.....	142

Figura 81:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (32a-d) a 62,5 MHz.....	143
Figura 82:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), C) Espectro de massas do pico 2 (70 eV), D) Proposta de fragmentação por IE para a sordidina (32a-d).....	145
Figura 83:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 4-Benziloxi-2-pentanona (52) a 400 MHz.....	148
Figura 84:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 4-(Benziloxi)-2-pentanona (52) a 100 MHz.....	149
Figura 85:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 4-Benziloxi-2-pentanona (52).....	150
Figura 86:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (40) a 400 MHz..	153
Figura 87:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (40) a 100 MHz.	154
Figura 88:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), C) Espectro de massas do pico 2 (70 eV), D) Proposta de fragmentação por IE para o 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (40).....	155
Figura 89:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (54) a 400 MHz.....	157
Figura 90:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (54) a 100 MHz.....	158
Figura 91:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (54).....	159
Figura 92:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 3-Pentanol (42) a 400 MHz.....	161
Figura 93:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 3-Pentanol (42) a 100 MHz.....	162
Figura 94:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 3-Pentanol (42).....	163
Figura 95:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (55) a 400 MHz.....	166
Figura 96:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (55) a 100 MHz.....	167
Figura 97:	A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (55).....	168
Figura 98:	Modelo de Cram e Elhfez sem uso de ácido de Lewis, para a reação de redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (55) com NaBH ₄	170
Figura 99:	Modelo de Cram e Elhfez com uso de ácido de Lewis, para a reação de redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (55) com NaBH ₄	170

Figura 100:	Comparação entre os cromatogramas dos produtos obtidos nas reações de redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (55).....	172
Figura 101:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41) - <i>anti</i> a 400 MHz.....	174
Figura 102:	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (41) - <i>syn</i> a 400 MHz.....	174
Figura 103:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41c-d) - <i>anti</i> a 100 MHz.....	176
Figura 104:	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-b) – <i>syn</i> a 100 MHz.....	177
Figura 105:	A) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), B) Espectro de massas do pico 2 (70 eV) do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-b).....	179
Figura 106:	Proposta de fragmentação por IE para o 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-d).....	180
Figura 107:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ do 5-Nonanol (33) a 100 MHz.....	203
Figura 108:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ do 2-Metil-4-octanol (34) a 100 MHz.....	203
Figura 109:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ do 2-Metil-4-heptanol (35) a 100 MHz.....	204
Figura 110:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ do 3-Metil-4-octanol (36) a 100 MHz.....	204
Figura 111:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ do 5-Metil-4-octanol (37) a 100 MHz.....	205
Figura 112:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ do 4-Metil-5-nonanol (38) a 100 MHz.....	205
Figura 113:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ do 6-Metil-2-hepten-4-ol (39) a 100 MHz.....	206
Figura 114:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ do 4-Metil-4-penten-2-ol (48) a 100 MHz.....	206
Figura 115:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ da <i>N</i> -Cicloexildietilcetamina (51) a 100 MHz.....	207
Figura 116:	Espectro DEPT 90 em CDCl ₃ do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (32a-d) a 62,5 MHz.....	207
Figura 117:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (32a-d) a 62,5 MHz.....	208
Figura 118:	Espectro DEPT 135 em CDCl ₃ do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41c-d) - <i>anti</i> a 100 MHz.....	208
Figura 119:	Espectro DEPT 90 em CDCl ₃ do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41c-d) - <i>anti</i> a 100 MHz.....	209
Figura 120:	Espectro COSY em CDCl ₃ do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41c-d) – <i>anti</i>	209
Figura 121:	Espectro HSQC em CDCl ₃ do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41c-d) – <i>anti</i>	210

Figura 122:	Espectro DEPT 135 em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-b) - <i>syn</i> a 100 MHz.....	210
Figura 123:	Espectro DEPT 90 em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-b) - <i>syn</i> a 100 MHz.....	211
Figura 124:	Espectro COSY em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-b) – <i>syn</i>	211
Figura 125:	Espectro HSQC em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-b) – <i>syn</i>	212
Figura 126:	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2,5-Dimetil-1,5-hexadieno (56) a 400 MHz.....	212
Figura 127:	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 2,5-Dimetil-1,5-hexadieno (56) a 100 MHz.....	213
Figura 128:	Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 2,5-Dimetil-1,5-hexadieno (56).....	213
Figura 129:	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 da imina (57) a 250 MHz.....	214
Figura 130:	Cromatograma e espectros de massas (70 eV) da mistura de 4-metil-4-penten-2-ol (48) e 2,5-Dimetil-1,5-hexadieno (56).....	214

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Exemplo de alguns feromônios de agregação da família Curculionidae.....	42
Tabela 2: Pureza e origem dos reagentes e solventes utilizados.....	59
Tabela 3: Quantidades de reagente e tempo das adições obtidas com melhores rendimentos reacionais.....	65
Tabela 4: Dados de COSY (figura 59) e HSQC (figura 60) para o 6-Metil-2-hepten-4-ol (39).....	112
Tabela 5: Dados de RMN ¹³ C em CDCl ₃ obtidos para os isômeros da sordidina (32a-d) em nosso trabalho e na literatura.....	143
Tabela 6: Massa, rendimento e proporção diastereomérica obtida nas reações de redução com NaBH ₄ para formação do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41).....	171
Tabela 7: Dados de COSY (figura 115, p. 233) e HSQC (figura 116, p. 234) para os diastereoisômeros <i>anti</i> do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41c-d).....	178
Tabela 8: Dados de COSY (figura 121, p. 239) e HSQC (figura 122, p. 240) para os diastereoisômeros <i>syn</i> do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-b).....	178

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.....	24
Esquema 2.....	25
Esquema 3.....	26
Esquema 4.....	64
Esquema 5.....	115
Esquema 6.....	118
Esquema 7.....	136
Esquema 8.....	141
Esquema 9.....	146
Esquema 10.....	147
Esquema 11.....	151
Esquema 12.....	151
Esquema 13.....	152
Esquema 14.....	157
Esquema 15.....	165

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO.....	20
1.1 OS INSETOS.....	21
1.1.1 A utilização de inseticidas.....	22
1.1.2 Os problemas ocasionados pelo mau uso de inseticidas.....	28
1.2 A COMUNICAÇÃO ENTRE OS INSETOS.....	29
1.2.1 Aleloquímicos.....	30
1.2.2 Feromônios.....	31
1.3 EXTRAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DE FEROMÔNIOS.....	34
1.3.1 Aeração.....	34
1.3.2 Extração com solvente.....	35
1.3.3 Identificação de feromônios.....	36
1.3.4 Cromatografia Gasosa Acoplada à Eletroantenografia (CG-EAD).....	37
1.3.5 Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM).....	37
1.4 A UTILIZAÇÃO DE FEROMÔNIO NO MANEJO INTEGRADO DE PRAGAS....	39
1.4.1 Coleópteros e feromônio de agregação.....	41
1.4.1.1 <i>Cosmopolites sordidus</i>	43
1.4.1.2 O gênero <i>Metamasius</i>	47
1.4.1.3 O gênero <i>Rhynchoporus</i>	49
1.4.1.4 O gênero <i>Sitophilus</i>	51
OBJETIVOS.....	55
CAPÍTULO 2: PARTE EXPERIMENTAL.....	57
2.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	58
2.2 REAGENTES, SOLVENTES E VIDRARIAS.....	58
2.3 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD).....	60
2.4 TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS E CROMATOGRAFIA GASOSA.....	61
2.5 SECAGEM DOS SOLVENTES E REAGENTES.....	62
2.6 SÍNTESE DOS FEROMÔNIOS DE AGREGAÇÃO.....	63
2.6.1 Procedimento geral de síntese para a preparação dos feromônios de <i>R. palmarum</i> , <i>R. cruentatus</i> , <i>R. phoenicis</i> , <i>R. ferrugineus</i> e <i>M. hemipterus</i>	63
2.6.2 Procedimento de síntese para a preparação da sordidina, 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (32a-d), feromônio de agregação do <i>C. sordidus</i>	70
2.6.3 Nova proposta sintética para a preparação da sordidina (32a-d).....	76
2.6.3.1 Preparação da 4-Benziloxi-2-pentanona (52): intermediário chave para preparação da sordidina (32a-d) através da rota sintética sugerida por nosso grupo de pesquisa.....	76
2.6.4 Procedimento de síntese para a preparação do sitofilure, 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (40a-d), feromônio de agregação do <i>S. orysae</i> e <i>S. zeamais</i>	77
2.6.5 Procedimento de síntese para a preparação do sitofilato, 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-d), feromônio do <i>S. granarius</i>	79

CAPÍTULO 3: RESULTADOS E DISCUSÃO.....	86
3.1 SÍNTESE DOS FEROMÔNIOS DE AGREGAÇÃO.....	87
3.1.1 Preparação dos feromônios de agregação de <i>R. palmarum</i> , <i>R. cruentatus</i> , <i>R. phoenicis</i> , <i>R. ferrugineus</i> e <i>M. hemipterus</i>	87
3.1.2 Preparação da sordidina, 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (32a-d), feromônio de agregação do <i>C. sordidus</i>	114
3.1.3 Nova proposta sintética para a preparação da sordidina (32a-d).....	146
3.1.3.1 Preparação da 4-Benziloxi-2-pentanona (52): Intermediário chave para preparação da sordidina (32a-d) através da rota sintética sugerida pelo grupo de síntese do LPqRN.....	147
3.1.4 Preparação dos feromônios de agregação de <i>S. orysae</i> , <i>S. zeamais</i> e <i>S. granarius</i>	151
3.1.5 Síntese do sitofilure, 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (40a-d) feromônio de agregação de <i>S. orysae</i> e <i>S. zeamais</i>	152
3.1.6 Síntese do sitofilato, 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-d), feromônio do <i>S. granarius</i>	156
CONCLUSÕES.....	181
PERSPECTIVAS.....	183
BIBLIOGRAFIA.....	185
ANEXOS.....	202

CAPÍTULO 1

Introdução

1.1. OS INSETOS

Desde que o homem iniciou o cultivo das primeiras plantas, ele tem visto e compreendido o que representam os insetos nocivos às culturas.

Os problemas relacionados aos insetos fitófagos aumentam a cada dia e se tornam mais complicados ano a ano. Antes do descobrimento do Brasil, nossos insetos se limitavam a destruir apenas plantas silvestres. Com a vinda dos colonizadores, diversas plantas foram introduzidas e conseqüentemente parte dos insetos nativos passou a retirar o alimento dessas novas plantas. Tais plantas se apresentavam geralmente concentradas em uma determinada região. Assim sendo, algumas espécies de insetos encontraram ambiente adequado para reprodução e puderam se multiplicar rapidamente dando origem a grandes populações. Além disso, houve a introdução acidental de muitos insetos-pragas de regiões estrangeiras (MARICONI, 1988).

Uma parte dos insetos introduzidos no Brasil jamais constituiu problema para nossas plantações, é o caso do piolho de São José, *Quadraspiotus perniciosus* (Comst., 1881) (Hemiptera: Diaspididae) praga da macieira (*Pyrus malus* L.), da pereira (*Pyrus communis* L.) e da ameixeira (*Prunus domestica* L.) (DAY, 2000) que não ocasiona danos em nosso país, mas tem promovido grandes danos em várias outras regiões, como por exemplo na Califórnia nos Estados Unidos e parte da Europa (MARICONI, 1988).

Outra parte dos insetos que foram introduzidos no Brasil tem tanta ou maior importância como praga para nós, do que para o próprio país de origem. Podemos mencionar a lagarta rosada do algodoeiro, *Pectinophora gossypiella* (Lepidoptera: Gelechiidae), que é um problema para todos os países produtores de algodão (*Gossypium* spp.), e a broca do café, *Hypothenemus hampei* (Coleoptera: Scolytidae) (DAMON, 2000), que ocasiona maiores problemas para o Brasil do que para sua região de origem, a África (MARICONI, 1988).

Devido aos grandes problemas econômicos ocasionados pelos insetos-pragas, o homem, ainda hoje, utiliza os inseticidas como o principal grupo de compostos químicos responsáveis pelo controle destes na agricultura.

1.1.1. A UTILIZAÇÃO DE INSETICIDAS

Os insetos são considerados nossos maiores competidores no que diz respeito à alimentação. Nessa disputa o homem tem recorrido principalmente ao uso de inseticidas sintéticos tradicionais, como por exemplo os compostos organoclorados, organofosforados e carbamatos. Tais inseticidas são bastante perigosos aos animais, ao homem e ao meio ambiente de modo geral.

Os inseticidas organoclorados têm amplo espectro de ação e se degradam lentamente, persistindo de meses a anos nos organismos. Foram muito usados no período de 1940 a 1960, porém hoje seu uso é proibido devido aos problemas causados por suas altas persistências no meio ambiente (JONES e DE VOOGT, 1999). Pouco solúveis em água, mas muito solúveis em lipídios podem ser absorvidos pelos organismos através da alimentação (membrana do trato gastrointestinal), respiração (brânquias e pulmões) e pele. Após a absorção, esses compostos são rapidamente distribuídos para vários tecidos, principalmente para aqueles com alto teor de lipídios, estabelecendo-se um fluxo entre estes tecidos e o sangue (TORDOIR e VAN SITTEERT, 1994). A toxicologia desses contaminantes é altamente complexa e específica para cada composto. Assim, pode haver múltiplas respostas tóxicas dependendo então da espécie, sexo e órgãos atingidos (SAFE, 2000).

Alguns exemplos desses inseticidas são: o Diclorodifeniltricloroetano, conhecido como DDT (1), o Clordano (2), o Aldrin (3) e o Dieldrin (4), mostrados na figura 1.

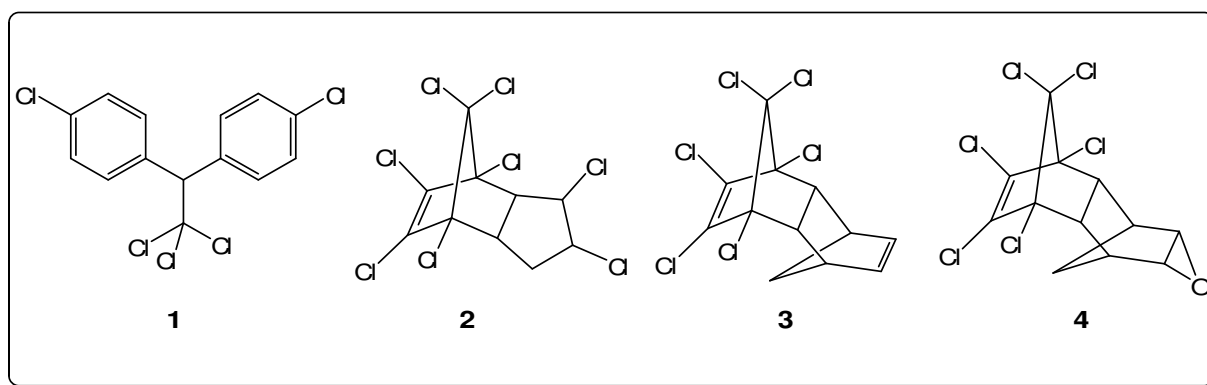


Figura 1: Exemplos de inseticidas organoclorados.

Os carbamatos são substâncias derivadas do Ácido carbâmico (5) (figura 2) e apresentam ação praguicida, principalmente como inseticida.

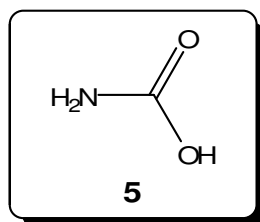


Figura 2: Estrutura do Ácido carbâmico.

Os compostos desse grupo apresentam as seguintes características:

1. Alta atividade inseticida;
2. Baixa ação residual, devido à instabilidade química das moléculas;
3. Baixa toxicidade por um longo período, quando comparada com os derivados fosforados. A figura 3 mostra as estruturas do Baygon (6), Carbaril (7) e Carbofuran (8), que são inseticidas derivados do Ácido carbâmico (5).

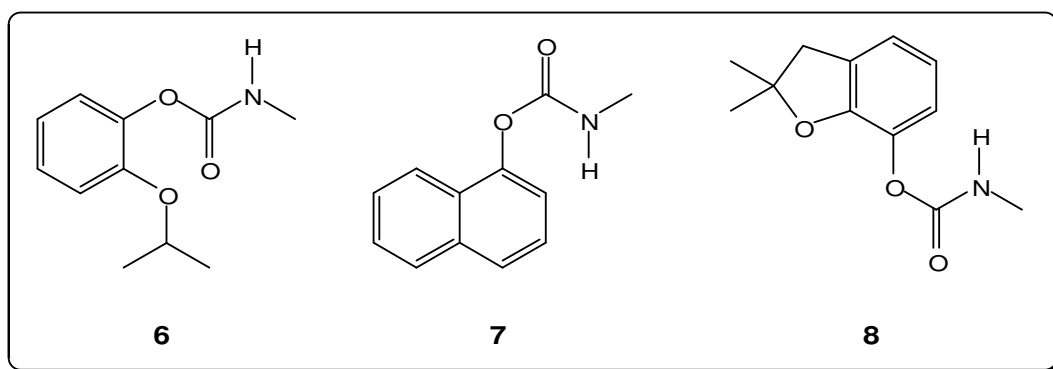


Figura 3: Exemplos de inseticidas da classe dos carbamatos.

Os inseticidas organofosforados são compostos orgânicos derivados do Ácido fosfórico (9) (figura 4) e foram desenvolvidos durante a Segunda Guerra Mundial. Tais compostos são muito perigosos, pois são tóxicos não apenas para insetos, mas também para animais. Sua toxicidade para humanos pode ser comparada à estricnina, arsênio e cianetos. Porém, não persistem tanto tempo no meio ambiente quanto os organoclorados por serem hidrolisados mais facilmente (ECOBICHON, 1982; WARE, 1989).

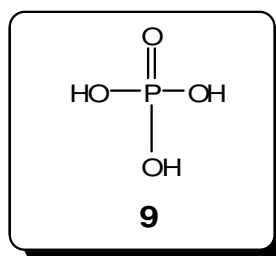
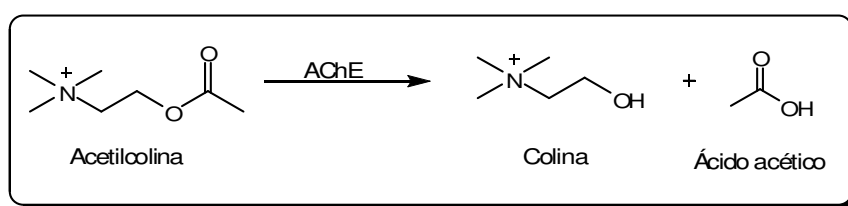


Figura 4: Estrutura do Ácido fosfórico.

Os organofosforados, assim como os carbamatos, inibem a enzima acetilcolinesterase nos sistemas nervosos de vertebrados e de invertebrados (SANTOS e DONNICI, 2007; FOURNIER e MUTERO, 1994; JOKANOVIC, 2001, SEGALL e CASIDA, 1982; WHU *et al.*, 1991). O principal sítio de ação dos inseticidas organofosforados é o sistema nervoso na junção neuromuscular (SMITH, 1987; WARE, 1989; EYER, 1995; STEENLAND, 1996), interagindo com a acetilcolinesterase, cuja função é catalisar a hidrólise da acetilcolina (ACh) em Ácido acético e Colina (esquema 1) interrompendo a transmissão dos impulsos nervosos nas sinapses dos neurônios colinérgicos dos sistemas nervosos central e periférico (FORSYTH e CHAMBERS, 1989; MARRS, 1993). A acetilcolina é um mediador químico, necessário para transmissão dos impulsos nervosos, presente nos mamíferos e insetos e quando a AChE é inibida, acontece paralisia e morte do indivíduo (PADILHA *et al.*, 1994; KARCZMAR, 1998).

Esquema 1:

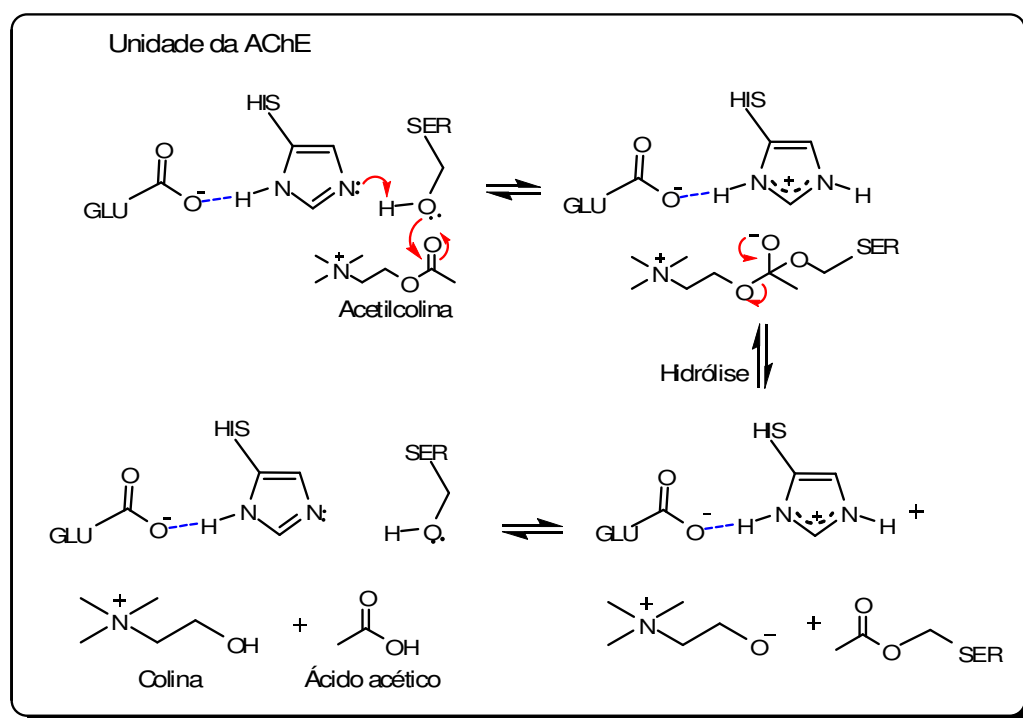


(Fonte: SANTOS e DONNICI, 2007)

O mecanismo de hidrólise catalisado pela AChE depende da adição de um resíduo de serina à carbonila do substrato ACh (esquema 2). Na presença de inseticidas organofosforados, este resíduo é fosforilado (esquema 3) (MILESON *et al.*, 1998). Ao contrário da enzima acetilada, a enzima fosforilada reage lentamente com água, o que permite a desalquilação do substituinte alcóxila ligado ao átomo de

P (processo conhecido como “envelhecimento”). Os compostos organofosforados inativam a acetilcolinesterase pela fosforilação no sítio ativo da enzima (LIN *et al.*, 1995). O resultado é o surgimento de uma forte ligação entre um resíduo da histidina protonada do sítio catalítico e o átomo de oxigênio negativamente carregado do inibidor. A histidina protonada não pode funcionar como um catalisador básico geral para a hidrólise da enzima fosforilada, necessária para a reativação da AChE. Evidências experimentais para a inserção da ligação P-O- no sítio ativo de adutos “envelhecidos” entre AChE e organofosforados foram obtidas por espectroscopia de RMN ^{31}P (LIU *et al.*, 1999).

Esquema 2:

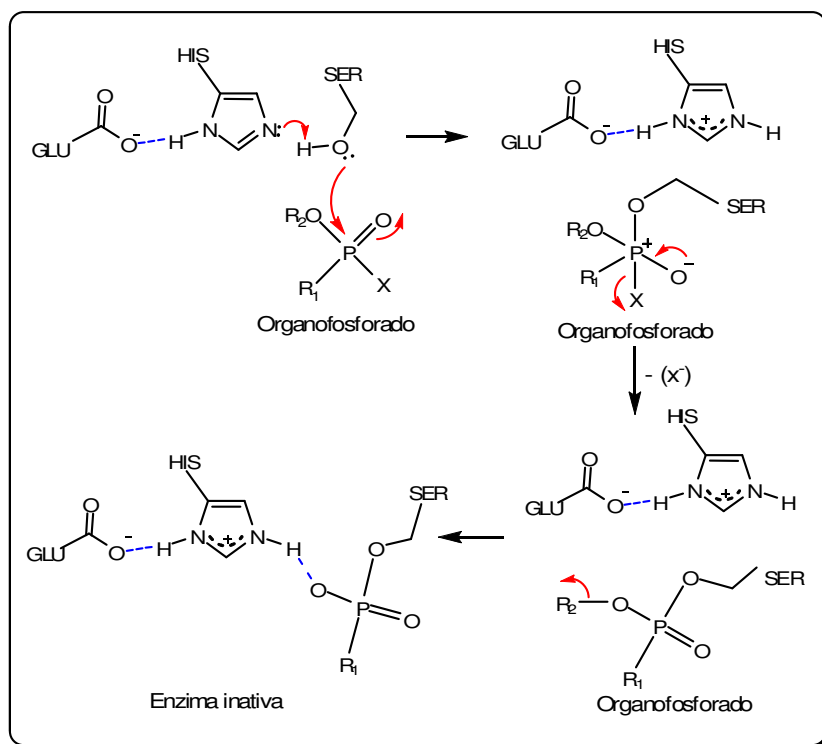


(Fonte: SANTOS e DONNICI, 2007)

O processo de inibição da AChE depende muito da estrutura química do organofosforado inibidor (ROSENBERRY, 1995; SULTATOS, 1994). A interação entre a acetilcolinesterase e seu inibidor organofosforado parece envolver somente o sítio esterásico, formando um complexo bastante estável, sendo esta estabilidade relacionada fundamentalmente com a estrutura química do inibidor. A inibição da acetilcolinesterase é irreversível; desta forma, a acetilcolina é impedida de reagir com o sítio esterásico, ocorrendo um acúmulo da mesma onde é normalmente liberada, resultando, toda a sintomatologia da intoxicação por acetilcolina

ocasionada por compostos organofosforados (LOTTI, 1992; ECOBICHON, 1996) (esquema 3).

Esquema 3:



(Fonte: SANTOS e DONNICI, 2007)

O Diclorvos (**10**), o Paration (**11**) e o Malation (**12**) representados na figura 5, são exemplos de inseticidas organofosforados:

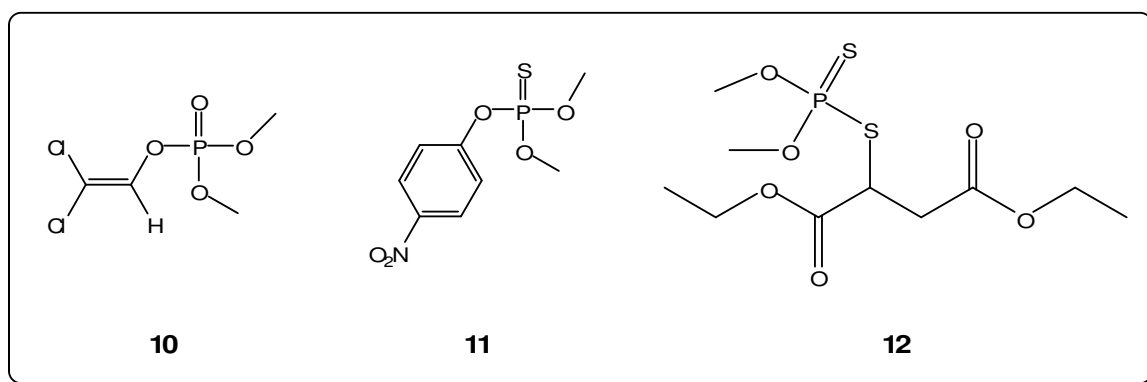


Figura 5: Exemplos de inseticidas organofosforados.

Os inseticidas derivados de produtos naturais (figura 6), como por exemplo, o alcalóide nicotina (**13**), extraído das folhas de *Nicotiana tabacum* e *Nicotiana rustica*, associado a nornicotina (**14**) e anabasina (**15**) foram muito utilizados até 1940, antes do desenvolvimento dos inseticidas sintéticos (FERREIRA *et al.*, 2001).

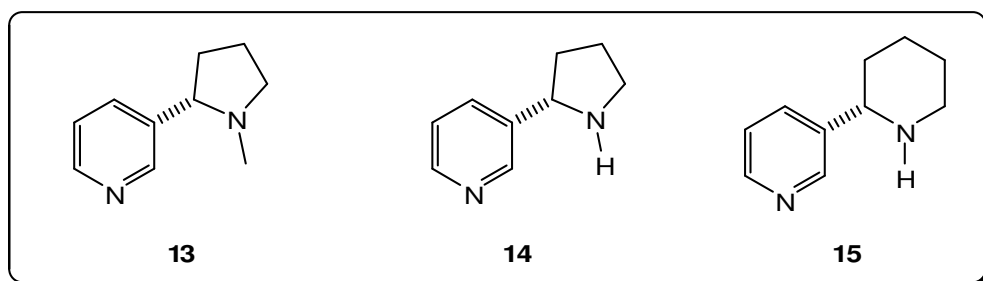


Figura 6: Exemplos de inseticidas derivados de produtos naturais.

O piretro também conhecido como pó da Pérsia, foi usado na região do Cáucaso e norte do Irã ainda no século XVII. Originalmente extraído das flores de *Chrysanthemum cinerariaefolium* foi amplamente empregado tanto nos países que cultivavam as plantas fornecedoras como por outros que as importavam, devido a sua baixa toxicidade aos mamíferos, e alta toxicidade aos insetos (BOYCE, 1974).

As piretrinas naturais (figura 7) são divididas em piretrinas I e II (**16** e **17**), jasmolinas I e II (**18** e **19**) e cinerinas I e II (**20** e **21**). Essas piretrinas naturais tornaram-se superadas devido a sua baixa estabilidade térmica e fotoquímica, impulsionando então, o desenvolvimento de derivados sintéticos.

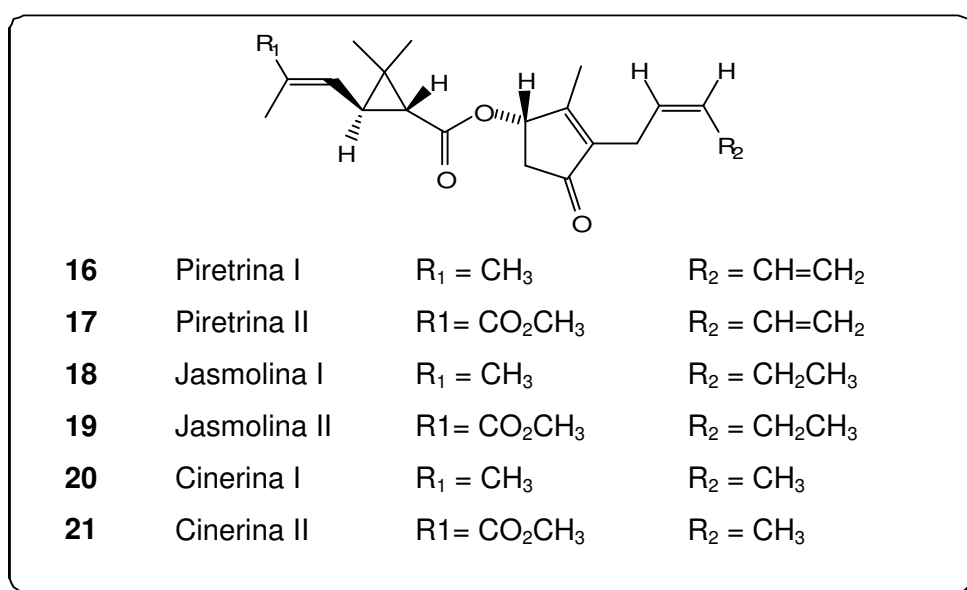


Figura 7: Exemplos de piretrinas naturais.

As piretrinas sintéticas são bastante utilizadas para fins residenciais, podendo ser encontradas em diversas formas: líquidos, aerossóis e cartuchos empregados em pequenos aquecedores elétricos. Dentre os avanços sintéticos podemos destacar a preparação da Aletrina (**22**) (figura 8).

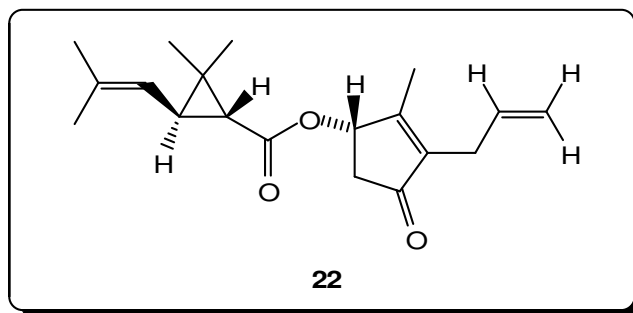


Figura 8: Estrutura da Aletrina.

A síntese dos piretróides foi definida como uma das principais histórias de absoluto êxito no uso de produtos naturais como fonte que levou a vários procedimentos de obtenção de derivados considerados não tóxicos ao homem (HENRICK, 1994).

1.1.2. OS PROBLEMAS OCASIONADOS PELO MAU USO DE INSETICIDAS

Devido ao longo espectro da ação dos inseticidas, associado ao seu uso indiscriminado, surgiram várias complicações, dentre as quais podem ser mencionadas:

- O estabelecimento de resistência a esses agentes químicos por parte de vários insetos nocivos, podendo ocorrer desta forma, o ressurgimento de determinadas pragas em níveis ainda mais altos do que os anteriormente existentes;
- O aparecimento de pragas secundárias devido ao combate indiscriminado a todo tipo de inseto, ocorrendo dessa forma extermínio de predadores naturais;
- E o mais alarmante, como citado anteriormente, a contaminação ambiental, chegando o inseticida inclusive a ser incorporado a nossa cadeia alimentar, causando sérios riscos à saúde (FERREIRA, 1993).

A solução ideal para o combate aos insetos seria o desenvolvimento de agentes altamente específicos que viessem agir apenas sobre as espécies nocivas,

não permitissem o desenvolvimento de resistência e que não colocassem em risco a preservação do meio ambiente e a saúde do homem e de animais. Frente a essas condições, os feromônios ocupam lugar de destaque. Por serem substâncias naturais que regulam comportamentos essenciais para a sobrevivência da espécie, é improvável que os insetos possam vir a desenvolver algum tipo de resistência a eles, inversamente ao que ocorre com os inseticidas. Além disso, a possibilidade de haver danos ambientais estaria completamente descartada.

1.2. A COMUNICAÇÃO ENTRE OS INSETOS

A comunicação é o processo pelo qual ocorre a transmissão de sinais entre dois ou mais organismos. Dependendo da circunstância na qual os sinais estão inseridos, eles podem conferir vantagens para o organismo emissor, para o organismo receptor, ou para ambos os organismos (LEWIS e GOWER, 1980).

Os insetos, além das formas auditiva, visual e tátil, podem emitir substâncias químicas para se comunicar. A essas substâncias, foi proposto o nome de semioquímico (do grego *semeon*, "sinal") (LAW e REGNIER, 1971). Esses semioquímicos estão relatados na figura 9 e são classificados em duas categorias: Aleloquímicos e Feromônios (NORDLUND e LEWIS, 1976).

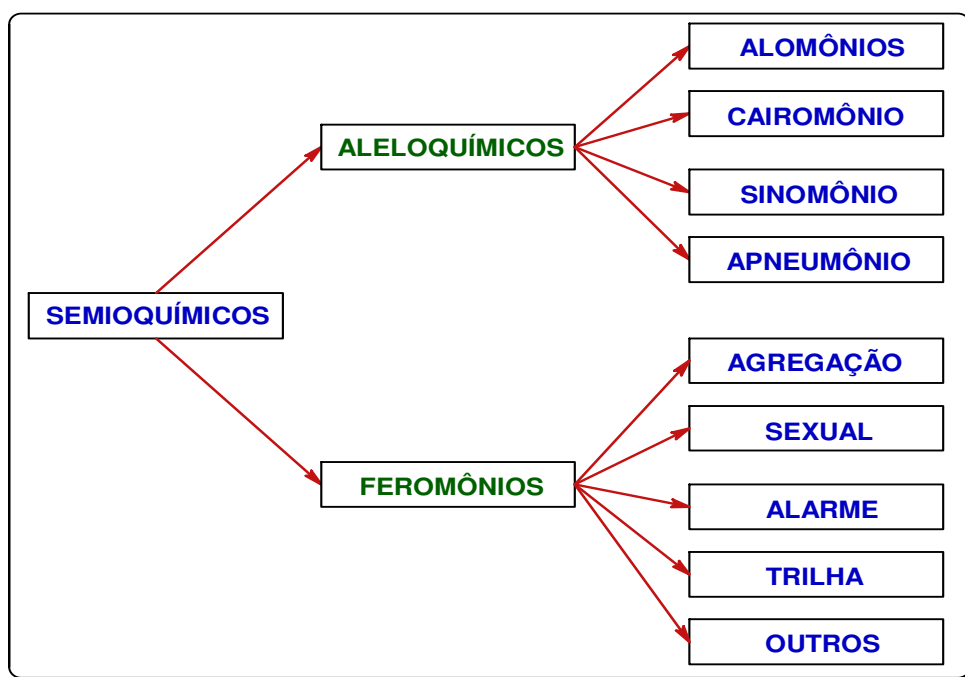


Figura 9: Classificação dos semioquímicos.

1.2.1. ALELOQUÍMICOS

Os Aleloquímicos (do grego *allelon*, “de um a outro”) (WHYTTAKER e FEENY, 1971) são utilizados para a comunicação interespecífica e são classificados em quatro grupos: alomônios, cairomônios, sinomônios e apneumônios (BROWN *et al.*, 1970; NORDLUND e LEWIS, 1976).

■ **Alomônios** (do grego *allos*, “outro”) são sinais químicos que favorecem apenas o indivíduo emissor do sinal químico, por exemplo os cupins africanos das espécies, *Odontotermes badius* e *O. stercorivorous* (Isoptera) respectivamente, utilizam a *p*-Benzoquinona (**23**) (figura 10) para se defender do ataque de predadores (DICKE e SABELIS, 1992).

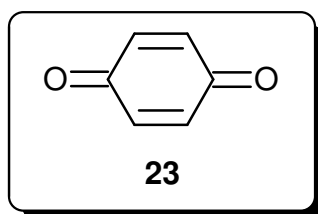


Figura 10: Estrutura da *p*-Benzoquinona.

■ **Cairomônios** (do grego *kairos*, “oportunista”) são mensageiros químicos que concedem vantagens para o organismo receptor da mensagem. O α -Farneseno (**24**) (figura 11), por exemplo, presente no epicarpo da maçã, atrai e estimula a oviposição de fêmeas adultas da mariposa *Cydia pomonella* (L.) (Lepidoptera: Tortricidae) (SUTHERLAND e HUTCHINS, 1972; WEARING e HUTCHINS, 1973).

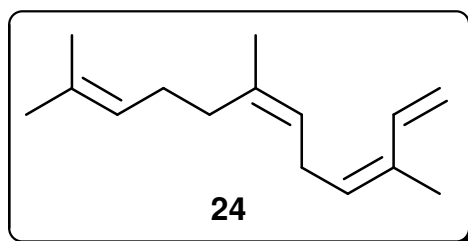


Figura 11: Estrutura do α -Farneseno.

■ **Sinomônios** (do grego *syn*, “com” ou “juntamente”) são sinais químicos que beneficiam tanto a espécie emissora quanto a receptora do sinal químico. O

Isotiocianato de alila (**25**) (figura 12), é um constituinte volátil das crucíferas que atrai o *Diaretiella rapae* (Hymenoptera: Braconidae), um parasitóide de afídios de crucíferas (READ *et al.*, 1970).

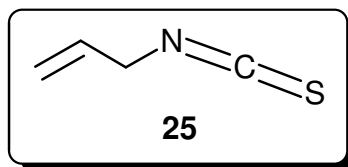


Figura 12: Estrutura do Isotiocianato de alila.

■ **Apneumônios** (do grego *a-pneum*, “sem vida”) são substâncias químicas liberadas por um hospedeiro não vivo que atraem parasitoídes (PANIZZ e PARRA, 1990). O parasitóide *Venturia canescens* (Ichneumonidae) é atraído pelo odor emanado pela farinha de aveia, onde seu hospedeiro *Plodia interpunctella* (Hueb., 1813) (Lepidoptera: Pyralidae) se encontra.

1.2.2. FEROMÔNIOS

Os feromônios (do grego *pherein*, “transferir” e *hormon*, significando “excitar” ou “estimular”) são substâncias biologicamente ativas, as quais exercem influência sobre indivíduos da mesma espécie (KARLSON e LÜSCHER, 1959).

O primeiro feromônio de inseto isolado e identificado foi em 1959 por um grupo de pesquisadores orientados pelo professor Butenandt. Essa pesquisa durou mais de 20 anos e foram usadas cerca de 500.000 fêmeas da mariposa do bicho-da-seda *Bombyx mori* (L.) (Lepidoptera: Bombycidae) (figura 13). Ao final do trabalho, foi isolado e identificado o feromônio sexual liberado pela fêmea. A estrutura química do feromônio sexual dessa espécie é o (10*E*,12*Z*)-Hexadecadien-1-ol (**26**) (figura 14), conhecido como bombicol (BUTENANDT *et al.*, 1959).



Figura 13: *Bombyx mori*.

(Fonte: <http://www.fotonatura.org/galerias/fotos/usr18840/BombyxMori.jpg>. Em 17/04/2008)

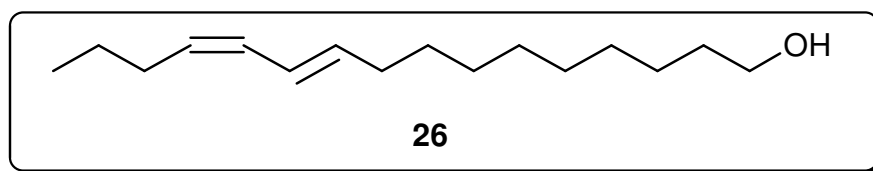


Figura 14: Estrutura do bombycol, feromônio sexual do bicho-da-seda.

■ **Feromônio de Agregação:** são substâncias liberadas pela fêmea ou pelo macho da espécie para atrair um elevado número de indivíduos de ambos os sexos para, por exemplo, uma fonte de alimento. O (1*R*,2*S*)-Isopropenil-1-metilciclobutanoetanol (**27**) (figura 15), conhecido como grandisol, é o feromônio de agregação liberado pelo macho do *Anthonomus grandis* (Coleoptera: Curculionidae) que é uma das pragas do algodoeiro (*Gossypium hirsutum*) (JUTSUM e GORDON, 1989).

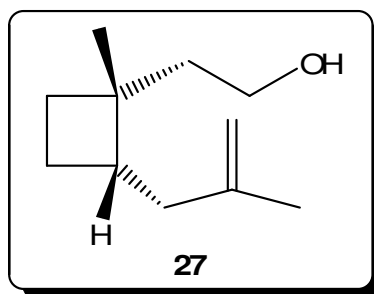


Figura 15: Estrutura do (1*R*,2*S*)-Isopropenil-1-metilciclobutanoetanol.

■ **Feromônio Sexual:** são substâncias liberadas pela fêmea ou pelo macho para atrair o indivíduo de sexo oposto para a cópula e assim preservar a espécie, através da pró-criação. O (3E,8Z,11Z)-Tetradecatrienila (**28**) (figura 16) é o componente principal do feromônio sexual liberado pela fêmea da *Tuta absoluta* (Meirick, 1917) (Lepidoptera: Gelechiidae) praga que ataca o tomateiro (*Lycopersicon esculentum*) (ATTYGALLE *et al.*, 1995).

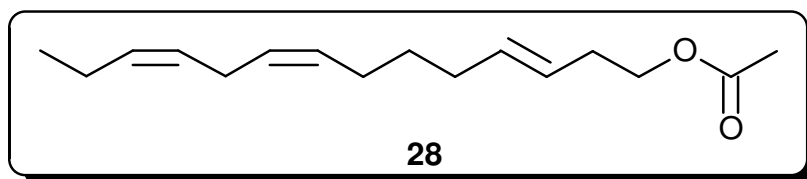


Figura 16: Estrutura do (3E,8Z,11Z)-Tetradecatrienila.

■ **Feromônio de Alarme:** são substâncias liberadas principalmente por insetos sociais, tais como formigas, abelhas, cupins, marimbondos etc., servindo para avisar outros membros da colônia que um inimigo pode estar se aproximando (BROWN *et al.*, 1970). Em *Apis mellifera* (L.) (Hymenoptera: Apidae), o Acetato de isoamila (**29**) (figura 17) liberado por abelhas operárias em situação de perigo, estimula as demais operárias da colônia, a adotarem mecanismos de defesa, passando a atacar o inimigo (BIRCH e HAYNES, 1983).

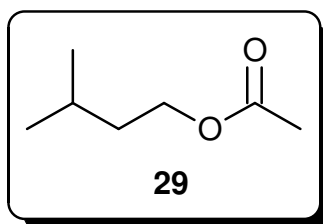


Figura 17: Estrutura do Acetato de isoamila.

■ **Feromônio de Trilha:** é uma mistura de substâncias depositada sobre uma superfície por um primeiro indivíduo, e detectadas por outros indivíduos da mesma espécie. Esse comportamento de seguir trilha marcada quimicamente é mais bem conhecido em formigas (ALI e MORGAN, 1990). Por exemplo, *Atta texana* (Hymenoptera: Formicidae) produz o 4-Metilpirrol-2-carboxilato de metila (**30**) (figura 18) como um dos componentes do seu feromônio de trilha (TUMLINSON *et al.*, 1972).

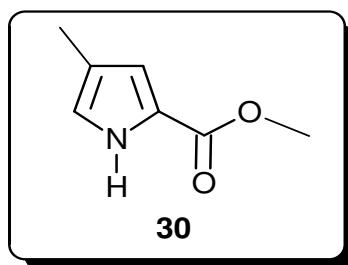


Figura 18: Estrutura do 4-Metilpirrol-2-carboxilato de metila.

1.3. EXTRAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DE FEROMÔNIOS

Os principais métodos empregados para a extração e isolamento de feromônios são: aeração e a extração com solvente.

1.3.1. AERAÇÃO

Por meio do processo de aeração, todos os voláteis emitidos pelos insetos, incluindo os feromônios, são coletados. Os compostos são adsorvidos em polímeros especiais como por exemplo: Porapak Q (copolímero de *p*-Divinilbenzenovinilbenzeno) e Tenax (Polifenilenoxida na base de 2,6-Difenilbenzeno), e a dessorção é realizada utilizando-se solventes como hexano, Diclorometano e Éter etílico com alto grau de pureza. A preferência por tais solventes deve-se à sua volatilidade, o que possibilita a evaporação sem que os materiais coletados sejam expostos a altas temperaturas. Quando não se sabe o período de liberação do feromônio faz-se a aeração em intervalos de tempo bem variados, indo de alguns minutos até 24 horas. Esta extração é mais fácil quando se conhece o período de acasalamento do inseto (para feromônio sexual). Quando se deseja obter feromônio que se acredita ser de agregação o melhor é promover a extração em intervalos variados (FERREIRA *et al.*, 2001).

Os sistemas de aeração utilizados geralmente são de vidro (figura 19). Na entrada do sistema é adaptada uma coluna contendo carvão ativado para que o ar seja pré-purificado. A um fluxo conhecido, por exemplo de 1L/min, os voláteis são arrastados até a extremidade oposta onde são adsorvidos no polímero. Após o tempo máximo de 24 horas, interrompe-se a extração e a coluna contendo os compostos adsorvidos, é desconectada do sistema.

O processo de dessorção dos voláteis deve ser realizado sempre utilizando uma pequena quantidade de solvente, pois desta forma, aumenta a eficiência da extração e diminui o grau de impurezas.



Figura 19: Sistema de aeração.

1.3.2. EXTRAÇÃO COM SOLVENTE

A extração com solvente é sem dúvida a metodologia mais utilizada para a coleta de feromônios, pois, além da praticidade do método, requer um tempo muito menor para a obtenção do material do que a aeração. No entanto, ao utilizar este processo, o material coletado apresentará sempre uma quantidade muito maior de impurezas, como hidrocarbonetos, ácidos graxos e outros, visto que, tecidos de todo o inseto estão sendo extraídos, incluindo a cutícula (VILELA e DELLA LÚCIA, 2001).

O método torna-se extremamente vantajoso quando se sabe em qual parte do inseto está localizada a glândula produtora do feromônio, pois desta forma a extração pode ser feita nessa região específica, diminuindo, consideravelmente as impurezas e conseqüentemente, facilitando as futuras análises.

Em um procedimento típico, os insetos são imersos em uma quantidade suficiente para cobri-los de solvente e mantidos por 5 min. O extrato é posteriormente filtrado em uma pipeta de Pasteur, contendo Sulfato de sódio (Na_2SO_4) anidro e subsequentemente concentrado com Nitrogênio ou Argônio.

A remoção do solvente (concentração dos extratos) é uma das partes mais críticas deste processo. A volatilidade dos compostos, associada às pequenas quantidades, faz com que a perda de material seja frequente, diminuindo o rendimento da extração.

Para que tais efeitos sejam minimizados, os extratos obtidos na dessorção ou pela extração com solventes devem ser armazenados em pequenos tubos cônicos, que irão facilitar a evaporação. Uma vez armazenados, um leve fluxo de Nitrogênio ou Argônio deverá ser passado sobre a superfície do solvente, até que seja atingida a concentração desejada. Para tal, um frasco de iguais dimensões, contendo um volume conhecido de solvente, deve ser usado como referência (figura 20).

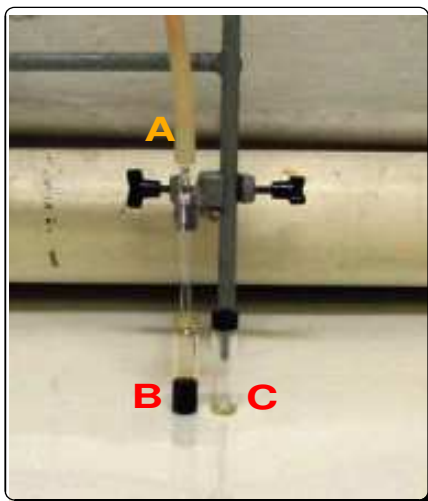


Figura 20: Concentração dos extratos: A (Mangueira por onde passa o fluxo de N₂ ou Ar), B (Extrato a ser concentrado) e C (Frasco de referência).

A concentração ideal irá depender de cada caso em particular e envolve fatores como a quantidade de feromônio produzida pelo inseto. No entanto, em primeiro lugar, as amostras são concentradas para “equivalente-insetos” (EI), ou seja, supondo-se que a coleta de feromônio foi realizada com 10 insetos, independente do método utilizado, os extratos seriam concentrados para 10 µL. Desta maneira, ao injetar 1 µL no cromatógrafo, em princípio, todos os compostos, com suas respectivas proporções são referentes a um único inseto. A partir deste dado inicial, as devidas correções de concentração podem ser feitas, caso seja necessário (VILELA e DELLA LÚCIA, 2001).

1.3.3. IDENTIFICAÇÃO DE FEROMÔNIOS

A identificação de feromônios normalmente requer o emprego de uma técnica cromatográfica seguida por um método espectroscópico ou espectrométrico. Embora, a princípio, um número considerável de métodos encontre-se à disposição,

na prática, este número é reduzido devido à quantidade excessivamente pequena de material produzido e liberado pelo inseto (10^{-6} a 10^{-9} g). As técnicas mais utilizadas são a cromatografia gasosa acoplada à eletroantenografia (CG-EAD) e a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM).

1.3.4. CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ELETROANTENOGRÁFIA (CG-EAD)

A principal característica dos insetos, no que diz respeito à comunicação química, é a sensibilidade e especificidade com que suas antenas atuam para a percepção do(s) correto(s) componente(s) de seus feromônios (STEINBRECHT e SCHNEIDER, 1980; KAISLING e THORSON, 1980). Schneider (1963) estudando o comportamento eletro-fisiológico no sistema olfativo de *Bombyx mori* revelou que o potencial de recepção do inseto ao seu feromônio poderia ser registrado utilizando-se uma antena isolada, posicionada entre dois microeletrodos capilares, que estariam conectados a um amplificador e a um registrador. O sistema, então chamado de EAD (*electroantennographic detector*), em que a antena do inseto é utilizada como elemento sensível (detector biológico), passou a ser amplamente utilizado para realização de ensaios biológicos.

Moorhouse *et al.* (1969) descreveram o acoplamento do sistema EAD a um cromatógrafo gasoso utilizando-se uma divisão de fluxo da coluna. Tal técnica fez surgir um método extremamente eficaz na detecção de feromônios, uma vez que estariam sendo associados à especificidade e sensibilidade do EAD à enorme capacidade analítica e de separação do cromatógrafo gasoso.

Esta metodologia permite através de uma simples análise do extrato bruto determinar, com total precisão, qual ou quais os compostos que exercem efeito biológico sobre o inseto.

1.3.5. CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM)

A etapa de elucidação estrutural começa após se conhecer qual o composto a ser estudado. Desta forma, o primeiro espectro a ser obtido normalmente é o espectro de massa. Apenas uma pequena quantidade de material é requerida para a análise, sendo que as informações obtidas são fundamentais para a determinação

estrutural da molécula. O fato do equipamento utilizado estar acoplado a um cromatógrafo gasoso (CG-EM) faz com que os espectros adquiridos sejam referentes a compostos puros.

Na identificação de feromônios, os métodos frequentemente empregados para ionizar e fragmentar os compostos são a ionização química (IQ) e a ionização por impacto eletrônico (IE). Esta combinação de técnicas mostra-se extremamente eficiente, pois, se para um determinado espectro o pico do íon molecular não for registrado ou apareça muito fraco, a IQ é empregada para determinação da massa molecular correta do composto, ao passo que a IE fornece muito mais informações a respeito da estrutura, em função de apresentar um maior número de fragmentações.

Bjostad *et al.* (1996) descreveram a identificação do feromônio sexual da mosca da água *Hesperophylax occidentalis* (Trichoptera: Limnephilidae), em que ambas as técnicas de fragmentação foram utilizadas. O espectro de massas obtido por IE do feromônio (figura 21A) indica uma massa molecular aparente de 156. A partir da análise dos outros fragmentos e comparação deste com padrões sintéticos, sugeriu-se a estrutura de uma cetona alifática com a carbonila no carbono 3. O fragmento m/z 174 ($M+18$), observado no espectro de massas obtido por IQ com amônia (NH_3) (figura 21B) confirmou a massa molecular de 156 para o feromônio em questão.

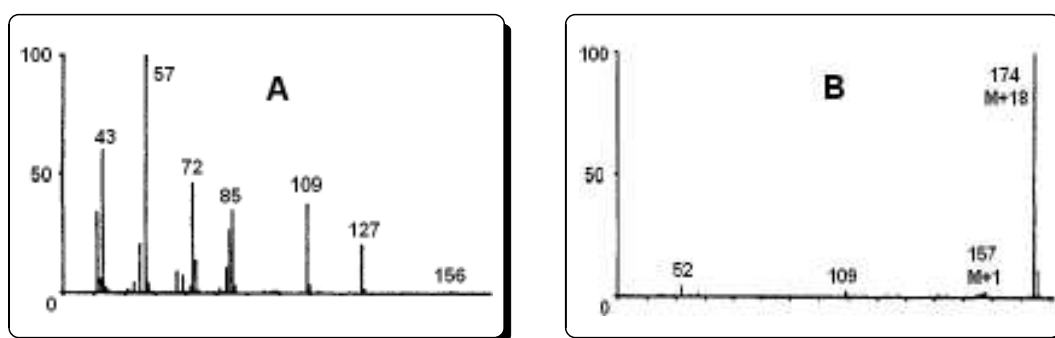


Figura 21: Espectros de massas: A (IE) e B (IQ) do feromônio sexual de *H. occidentalis*.

(Fonte: BJOSTAD *et al.*, 1996)

O tempo de retenção observado para o feromônio mostrou-se inferior aquele observado para a 3-Decanona e superior a aquele da 3-Nonanona, utilizadas como padrões sintéticos. Isso sugeria o composto como sendo a 3-Nonanona, porém, com uma ramificação. Para se atribuir em definitivo a estrutura química da molécula, fez-

se uma análise detalhada dos espectros de massas. A presença dos fragmentos m/z 72 e m/z 84 indicaram que tal composto é a 6-Metil-3-nonanona (**31**). A figura 22 descreve as propostas de fragmentações para este composto (BJOSTAD *et al.*, 1996).

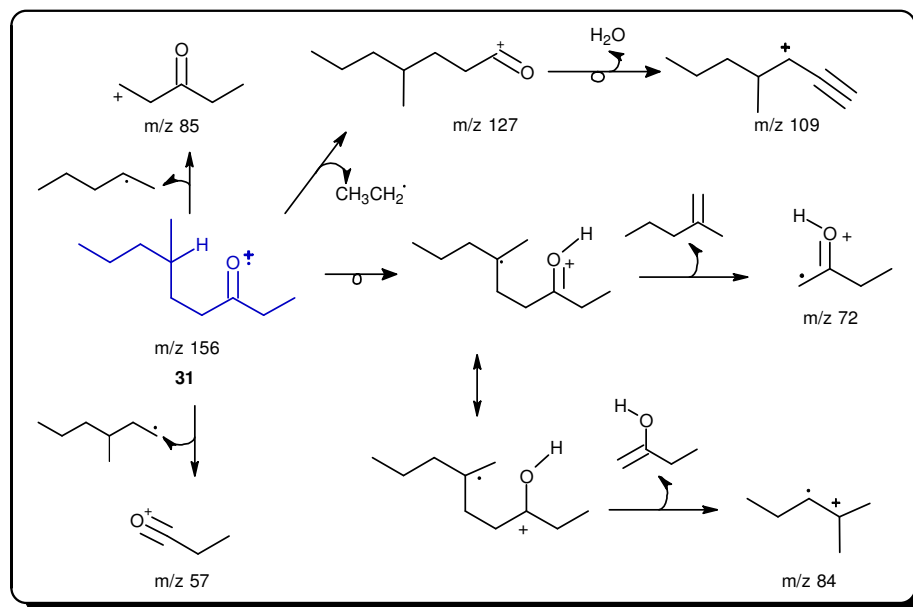


Figura 22: Fragmentações propostas por IE para a 6-Metil-3-nonanona (**31**).

1.4. A UTILIZAÇÃO DE FEROMÔNIO NO MANEJO INTEGRADO DE PRAGAS

Devido ao perigo que os inseticidas representam para o ser humano e para o ambiente, além dos problemas para a sua aplicação e de seu alto custo, levaram os pesquisadores à procura de métodos mais eficientes e adequados ao controle de pragas, visando uma coexistência mais harmoniosa com o ecossistema (VILELA e DELLA LÚCIA, 1987).

Os insetos dependem de estímulos químicos para assegurar atividades fundamentais em seu ciclo de vida como acasalamento, alimentação e reprodução. Nas últimas décadas, novos conceitos de manejo e controle de insetos foram surgindo. A possibilidade de manipular os estímulos químicos, chamados “químicos modificadores de comportamento”, permitiu modificar o comportamento dos insetos e regular sua sobrevivência (BENTO, 2001). Os feromônios vêm se destacando como os químicos modificadores de comportamento, mais promissor no manejo e regulação de populações de insetos-pragas (VILELA e DELLA LÚCIA, 1987; BENTO, 2001).

Os feromônios podem ser utilizados para detectar, monitorar e controlar os insetos-pragas. São utilizados sozinhos ou em conjunto com outros métodos de controle, sendo instrumentos apropriados para as práticas que visam o manejo de insetos-pragas. Armadilhas contendo feromônio são sensíveis mesmo em baixas densidades populacionais, seletivas, de baixo custo e podem ser facilmente operadas pelos produtores.

A detecção consiste em atrair os insetos para uma armadilha onde são facilmente identificados. Dessa forma, pode-se detectar a presença de uma praga em novas áreas, antes de causarem sérios danos. Quando já se sabe que o inseto-praga irá causar problemas, os primeiros insetos a chegarem podem ser atraídos para o ponto de monitoramento e conseqüentemente, pode-se antecipar e estimar a população do inseto no campo, permitindo a utilização mais racional de inseticidas (HOWSE *et al.*, 1998).

A técnica de captura massal objetiva a captura de um grande número de insetos em uma armadilha. Os insetos capturados são posteriormente eliminados. A captura massal, quando efetiva, elimina o uso de inseticidas trazendo para o agricultor uma considerável economia minimizando os danos ocasionados na cultura, e eventualmente extermina populações isoladas. Todavia, sua eficiência tem sido relacionada inversamente com a densidade populacional da praga e o tamanho da área. Constitui-se numa estratégia de controle muito apropriada para culturas, onde a ausência de resíduos de agrotóxicos é exigida ou desejada, tais como: frutas, produtos ou grãos armazenados e plantas medicinais. Também é útil para insetos de difícil controle pelos métodos convencionais (HOWSE *et al.*, 1998).

O método de atração e morte consiste em atrair os insetos para uma zona tratada com inseticida. Esta técnica é muito efetiva, porque reduz o uso de inseticidas e apenas uma pequena área da cultura precisa ser tratada. Como resultado, o custo do tratamento é reduzido, trazendo pouco impacto ambiental com o uso mínimo de inseticida.

O conceito de confundimento ou interrupção do acasalamento objetiva, interferir ou bloquear fortemente a transmissão de sinais entre os parceiros sexuais. Isto tem sido obtido com a saturação da área em que se deseja fazer o controle com o feromônio para diminuir ou impedir os insetos de localizar seu respectivo parceiro, reduzindo desta forma o número de acasalamentos e conseqüentemente, as futuras gerações dos insetos (AGOSTA, 1990).

1.4.1. COLEÓPTEROS E FEROMÔNIO DE AGREGAÇÃO

A família Curculionidae da ordem Coleoptera varia extraordinariamente de tamanho, forma e hábitos, mas são bem caracterizados pela cabeça que é geralmente prolongada em um longo rostro; todos os tarsos são pseudotetrâmeros, antenas elevadas e muito angulares (geniculadas), exceto nos Apioninae e algumas outras subfamílias; apresentam de 9 a 11 artículos; mandíbula pequena e nitidamente visível de cima; fêmures por vezes denticulados; garras tarsais separadas ou ligadas na base; cinco esternitos abdominais visíveis ventralmente; o pigídio geralmente é coberto pelos élitros. Um grande número de espécies, não voam. A cor principal dos Curculionidae é castanha ou preta sendo alguns, cobertos por escamas esverdeadas ou acastanhadas (GALLO *et al.*, 2002; BARNES, 1990).

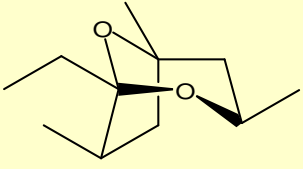
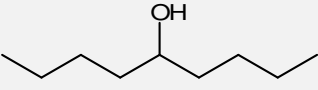
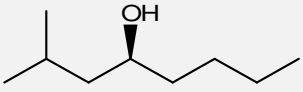
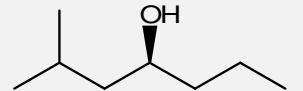
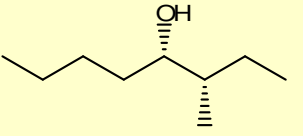
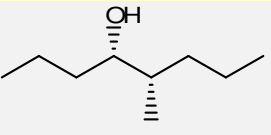
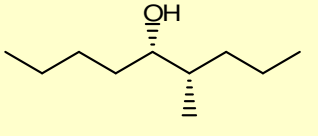
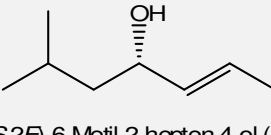
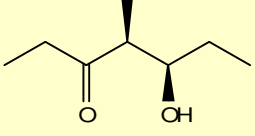
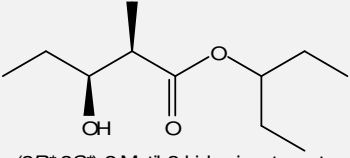
Observa-se frequentemente dimorfismo sexual, a maior parte dos machos tem o abdômen mais ou menos plano escavado ventralmente, o que não é observado nas fêmeas. Os machos, em geral apresentam 10 urômeros, enquanto as fêmeas apresentam 9 urômeros. As larvas são ápodas, esbranquiçadas e cegas; a cabeça e as mandíbulas são bem desenvolvidas (GALLO *et al.*, 2002).

Os curculionídeos são fitófagos, alimentam-se de quase todas as partes das plantas (folhas, caules, frutos, sementes, raízes, etc.). Os adultos comem geralmente as partes aéreas, enquanto as larvas vivem em regra no interior das plantas ou fora, nas raízes. Os ovos são postos dentro dos rebentos, pecíolos foliares, caules ou debaixo do solo; o desenvolvimento do ovo ao adulto é geralmente completado em poucos meses (GALLO *et al.*, 2002).

No fim dos anos 70, o estudo sobre feromônio estava restrito ao feromônio de agregação dos coleópteros, principalmente nos Scolytídeos. Informações significativas de outras famílias como: Cucujidae, Bostrychidae, Nitidulidae e Curculionidae surgiram nos anos 80 (ROCHAT *et al.*, 1991).

Um feromônio de agregação, frequentemente, consiste em uma mistura de compostos de proporções relativas específicas, determinadas para a atividade biológica. As estruturas dos feromônios de agregação são diversas com a maioria dos componentes apresentando moléculas quirais. Em geral a quiralidade tem um papel especial na resposta biológica do inseto (MORI, 1998). A tabela 1 apresenta alguns compostos que fazem parte dos constituintes feromonais encontrados em alguns besouros da família Curculionidae.

Tabela 1: Exemplo de alguns feromônios de agregação da família Curculionidae.

Feromônios	Espécies	Culturas que atacam	Referência
 (1S, 3R, 5S, 7S)- 32a	<i>Cosmopolites sordidus</i>	Bananeira	BUDENBERG <i>et al.</i> , 1993
 5-Nonanol (33)			
 (S)-2-Metil-4-octanol (34)	<i>Metamasius hemipterus</i>	Palmeira e Bananeira	PEREZ <i>et al.</i> , 1997
 (S)-2-Metil-4-heptanol (35)			
 (3S,4S)-3-Metil-4-octanol (36)	<i>Rynchophorus phoenicis</i>	Palmeira Africana	PEREZ <i>et al.</i> , 1994
 (4S,5S)-5-Metil-4-octanol (37)	<i>Rynchophorus cruentatus</i>	Palmeira Americana (E.U.A.)	WEISSLING <i>et al.</i> , 1994
 (4S,5S)-4-Metil-5-nonanol (38)	<i>Rynchophorus ferrugineus</i> <i>Metamasius hemipterus</i>	Palmeira Asiática	HALLETT <i>et al.</i> , 1993
 (4S,2E)-6-Metil-2-hepten-4-ol (39)	<i>Rynchophorus palmarum</i>	Palmeira Americana	ROCHAT <i>et al.</i> , 1991
 (4S*,5R*)-5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (40a)	<i>Sitophilus oryzae</i>	Grãos estocados de arroz	PHILIPS <i>et al.</i> , 1985
	<i>Sitophilus zeamais</i>	Grãos estocados de milho	WALGENBACH <i>et al.</i> , 1983
 (2R*,3S*)-2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (41a)	<i>Sitophilus granarius</i>	Grãos estocados de milho, trigo e outros cereais	PHILIPS <i>et al.</i> , 1989

1.4.1.1. COSMOPOLITES SORDIDUS

Segundo Cuillé (1950), o moleque-da-bananeira, *Cosmopolites sordidus* (Germar, 1924) (Coleoptera: Curculionidae, Rhynchophorinae) é oriundo do sudoeste da Ásia, provavelmente da região Malásia-Java-Borneu. Atualmente está distribuído em todas as Américas, África, Ásia e Oceania (MONTELANO, 1954; SIMONDS, 1966; BECCARI, 1967; FEAKIN, 1975). Sua ocorrência no Brasil foi registrada por Chevrolat, em 1885 (CUILLÉ, 1950). Em 1915, foi observado em Campos - RJ (COSTA LIMA, 1956) e posteriormente, em 1968, Silva *et al.* relataram a ocorrência de *C. sordidus* em todos os estados brasileiros onde exista o cultivo da banana.

C. sordidus é um inseto homometabólico, isto é, antes de atingir a fase adulta, passa pelas fases de ovo, larva e pupa no interior dos tecidos do hospedeiro (figura 23).

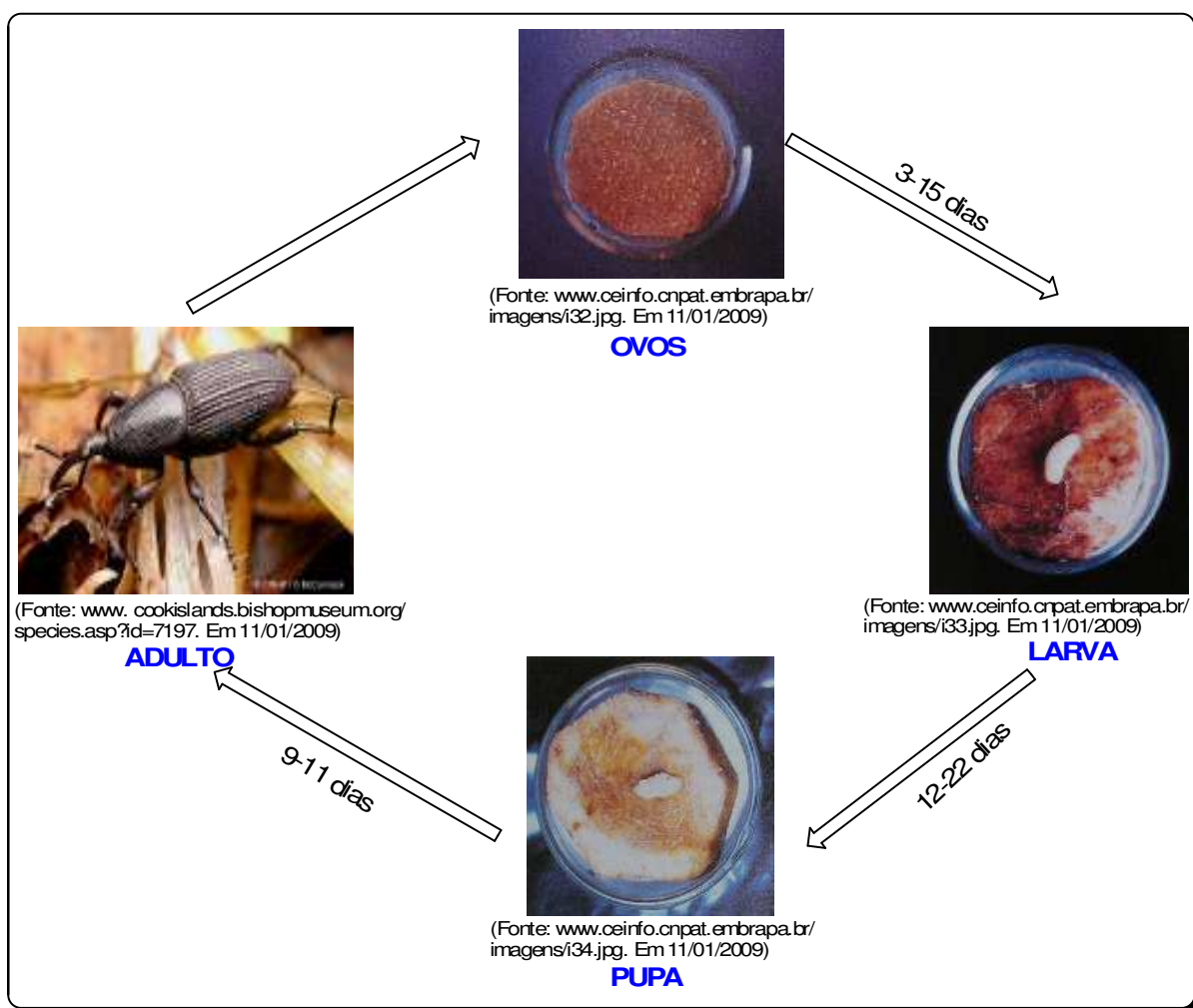


Figura 23: Ciclo de vida do *C. sordidus*.

Os ovos são elípticos, de coloração branca, com aproximadamente 2 mm de comprimento por 1 mm de largura (figura 23). O período de incubação varia de 3 a 15 dias (MONTELLANO, 1954; BECCARI, 1967; MESQUITA e ALVES, 1983; SILVA, 1985).

A larva apresenta coloração branca, cabeça marrom, ligeiramente mais estreita do que o restante do corpo, são ápodes e medem de 11 a 12 mm de comprimento, quando completamente desenvolvidas (figura 23). Esta fase larval varia de 12 a 22 dias, sendo no final dessa, que o inseto constrói uma câmara pupal, geralmente na periferia do rizoma. Esta é fase na qual o inseto provoca danos à planta. Logo após a eclosão, as larvas iniciam a destruição do rizoma, formando galerias no interior das quais se movimentam, deixando atrás de si dejetos alimentares (BECCARI, 1967).

A pupa apresenta coloração branca e mede cerca de 12 mm de comprimento e 6 mm de largura. A duração desse estágio varia de 9 a 11 dias (figura 23) (SILVA, 1985). Após a emergência, o adulto pode permanecer na câmara pupal durante um período de 6 a 30 dias (SARAIVA, 1964).

O adulto do *C. sordidus* é um inseto pequeno, com cerca de 11 mm de comprimento por 4 mm de largura. Sua coloração é preto-uniforme, os élitros são estriados longitudinalmente e o restante do corpo é finamente pontuado (figura 23).

O dimorfismo sexual em adultos pode ser verificado pela inclinação do último esternito abdominal, sendo este muito inclinado nos machos, fato que não ocorre nas fêmeas (ROTH e WILLIS, 1963). Longoria (1968) estudou a diferenciação sexual nos adultos, verificando a distribuição de pontuações no rosto, as quais, nos machos, encontram-se distribuídas ao longo do mesmo, porém, nas fêmeas distribuem-se abaixo da metade do rosto.

O *C. sordidus*, tem hábito noturno, permanecendo imóvel durante o dia, abrigado junto às touceiras de bananeiras. É lento e tem o comportamento de tanatose, isto é, quando tocado fica estático como se estivesse morto (CUILLÉ, 1950; SARAIVA, 1964). A luminosidade afeta as atividades desses insetos, que são também hidrofílicos e cujos machos e fêmeas, segundo Roth e Willis, respondem diretamente a um mesmo gradiente de umidade, sendo o gradiente preferido pelo macho menor que o pela fêmea. A temperatura ótima é em torno de 25°C (ROTH e WILLIS, 1963).

Outro hábito do *C. sordidus* é o de ser gregário, ficando os insetos amontoados, o que dificulta a observação da cópula (LONGORIA, 1968; MENDONÇA, 1995). Os adultos nitidamente tendem a agrupar-se em torno do alimento, comportamento que, provavelmente é estimulado por substâncias químicas presentes no rizoma, induzindo a oviposição; os acasalamentos ocorrem como resultados da atração de machos e fêmeas pela planta hospedeira (CUILLÉ, 1950; PAVIS, 1988).

■ SINTOMAS E DANOS

O *C. sordidus* é considerado a mais séria praga da bananeira. As fêmeas colocam seus ovos na base da planta e suas larvas, ao eclodirem, iniciam a alimentação fazendo galerias no rizoma e na porção inferior do pseudocaule, prejudicando a produtividade da planta. As galerias (figura 24) resultantes da alimentação dos tecidos internos do rizoma pelas larvas, terminam por não resistirem ao peso dos cachos ou ventos fortes (MOREIRA, 1979). Outros sintomas do ataque são o amarelecimento das folhas que morrem prematuramente e a redução no peso dos cachos, com frutos curtos e finos (MENDONÇA, 1999).



Figura 24: Galerias provocadas por *C. sordidus* em pseudocaule de bananeira.

(Fonte: <http://www.ceinfo.cnpat.embrapa.br/imagens/i35.jpg>. Em 11/01/2009)

■ FEROMÔNIO

Viana estudando o comportamento de agregação do *C. sordidus*, concluiu que existia uma atração química entre os adultos. Machos atraíam tanto os machos quanto as fêmeas, enquanto as fêmeas só atraíam os machos (VIANA, 1992).

Beauhaire *et al.* (1995) identificaram e sintetizaram os principais constituintes do feromônio de agregação emitido pelo macho de *C. sordidus*. O composto majoritário chamado de sordidina, teve sua atividade biológica comprovada em cromatografia gasosa acoplada ao detector eletroantegráfico (CG-EAD) e em teste de campo (BEAUHAIRE *et al.*, 1995; MENDONÇA, 1999).

Segundo Ndiege *et al.* (1996) a atração de *C. sordidus* pela combinação de pseudocaule de bananeira mais feromônio foi estatisticamente semelhante à atração exercida apenas pelo feromônio. Entretanto, Mori *et al.* (1996) observaram que as armadilhas com feromônio não foram atrativas sem a presença dos tecidos da planta. De acordo com Jayaraman *et al.* (1997), a adição do feromônio às iscas de pseudocaule aumentou cerca de 5 vezes a captura de insetos, após o primeiro mês do experimento.

A sordidina, 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano é estruturalmente um cetalo bicíclico que apresenta 4 isômeros: **32a**, **32b**, **32c** e **32d** (figura 25). Sendo o isômero (1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*S*)-2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (**32a**) o principal componente ativo (BEAUHAIRE *et al.*, 1995).

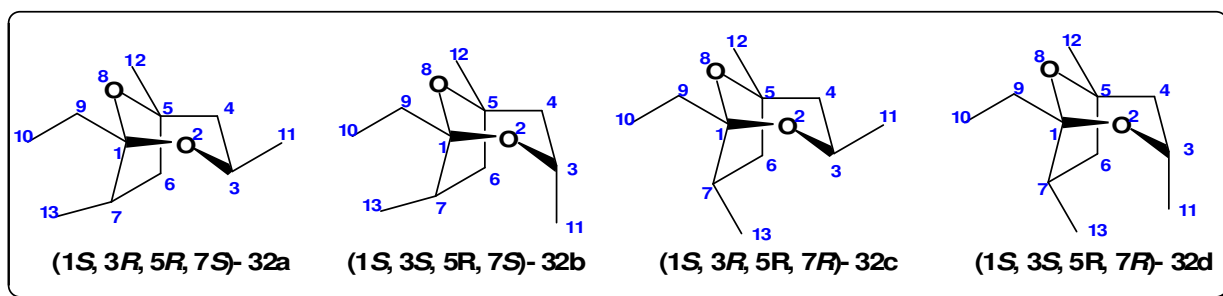


Figura 25: Estrutura dos isômeros da sordidina.

De acordo com Jayaraman *et al.* (1997), que prepararam e usaram uma mistura dos 4 diastereoisômeros, foi verificado que a mistura racêmica dos mesmos não interferiu na captura dos insetos, também não houve diferença entre os isômeros aplicados isoladamente ou combinados entre si dois a dois, quando comparado com a mistura racêmica.

Devido aos grandes problemas econômicos causados pelo *C. sordidus* aos produtores de banana em todo o Mundo, este trabalho descreve a preparação em escala de bancada dos principais compostos intermediários envolvidos na síntese da sordidina, bem como a padronização da última etapa de síntese racêmica.

1.4.1.2. O GÊNERO METAMASIVUS

O gênero *Metamasivus* está associado a várias plantas hospedeiras tais como: gramíneas, bromeliáceas, palmáceas, musáceas, entre outras. Possui ampla distribuição no continente americano, sendo observado desde os Estados Unidos até o Brasil (ZORZENON *et al.*, 2000).

O *M. hemipterus* (L) (figura 26) é conhecido mundialmente como Broca da Cana-de-açúcar do Oeste Indiano, no Inglês West Indian Sugarcane Weevil (WISW). Aqui no Brasil esse besouro é conhecido com o nome de bicudo da cana-de-açúcar (MENDONÇA, 1996).

Na América Central, na América do Sul, no Caribe e na África, essa praga está associada a numerosas espécies de plantas como pupunheira, cana-de-açúcar, milho, banana, abacaxi e palmeira (VAURIE, 1966). Em meados dos anos 80 esse besouro foi introduzido na Flórida, aonde tornou-se uma significativa praga de palmeiras ornamentais e cana-de-açúcar (GIBLIN-DAVIS e DUCAN, 1994).



Figura 26: Adulto do *M. hemipterus*.

No Nordeste do Brasil o *M. hemipterus* começa a ser reconhecido como uma praga de cana-de-açúcar.

■ FEROMÔNIO

Experimentos realizados por Perez *et al.* (1997) utilizando-se cromatografia gasosa acoplada à eletroantografia (CG-EAD) e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) dos voláteis produzidos por machos e fêmeas do *M. hemipterus*, permitiram confirmar a presença de oito compostos como possíveis constituintes feromonais. Tais compostos são os álcoois, 2-Metil-4-octanol

(34), 2-Metil-4-heptanol (35), 4-Metil-5-nonanol (38) e 3-Pentanol (42) e as cetonas, 3-Pentanona (43), 2-Metil-4-heptanona (44), 2-Metil-4-octanona (45) e 4-Metil-5-nonanona (46).

Em um experimento de campo realizado na Flórida em uma plantação de bananeira, Perez *et al.* (1997) concluíram que a combinação dos álcoois 34, 35, 38 e 42 com pedaços de caule de cana-de-açúcar foram bastante eficazes na captura do besouro *M. hemipterus*, enquanto que a adição ou a total substituição dos álcoois 34, 35, 38 e 42 pelas respectivas cetonas 43, 44, 45 e 46 causaram significativa redução na atratividade dos besouros.

Ramirez-Lucas *et al.* (1996) além de citarem os álcoois 34, 35 e 38, citam o álcool 5-Nonanol (33) e a hidroxicetona 3-Hidroxi-4-metil-5-nonanona (47) como possíveis constituintes da mistura feromonal do *M. hemipterus*.

A figura 27, mostra as estruturas dos principais constituintes do feromônio de agregação de *M. hemipterus*.

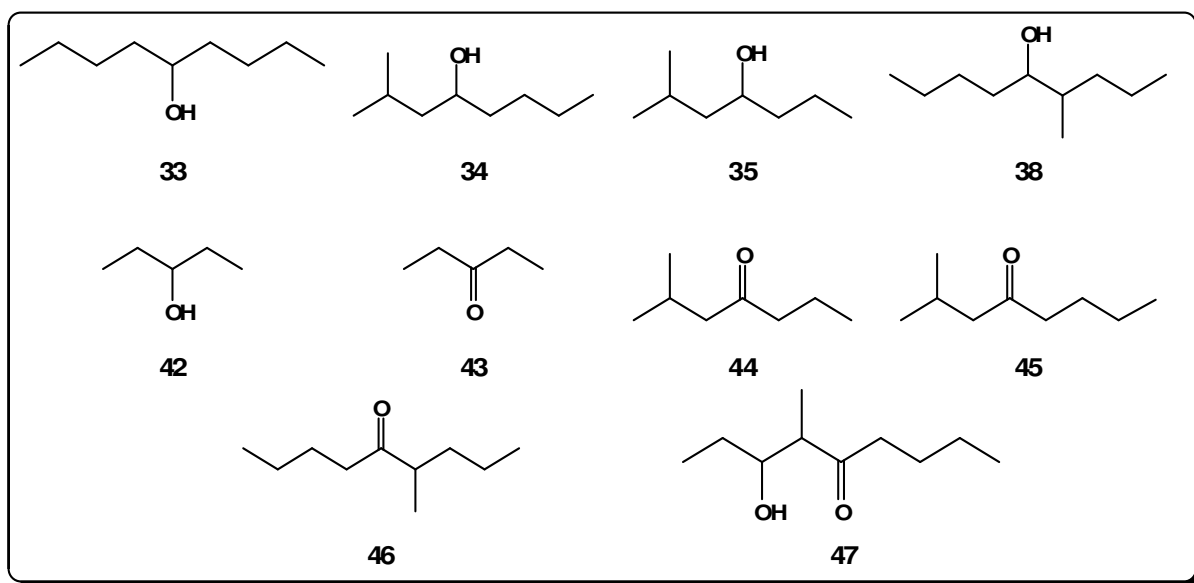


Figura 27: Estruturas dos principais constituintes do feromônio de agregação de *M. hemipterus*.

Em trabalhos anteriores descrevemos a identificação de alguns constituintes do feromônio por CG-EM de extrato de insetos obtidos por maceração e a síntese dos álcoois 33, 34, 35 e 38 em escala de bancada dessa praga (FREITAS, 2004). Nesta fase, complementamos tal trabalho realizando a padronização da síntese desses álcoois tendo como referência o volume de aldeído envolvido em cada

síntese, devido o mesmo ser o reagente limitante da reação. Isso é muito importante, visto que facilita o gradativo aumento de escala e a preparação por outros integrantes do grupo.

1.4.1.3. O GÊNERO RHYNCHOPHORUS

Vários autores observaram larvas do gênero *Rhynchophorus* se alimentando de uma grande variedade de plantas das famílias *Arecaceae*, *Gramineae*, *Caricaceae*, *Bromeliaceae* e *Musaceae* em quase toda a região tropical do planeta (HAGLEY, 1965) causando assim sérios prejuízos de importância econômica e/ou ornamental (HILL, 1983). Os insetos são atraídos quando a planta apresenta ferimentos, situação de estresse ou fermentação da seiva (KALSHOVEN, 1950; 1989; SADAKATHULLA, 1991). As fêmeas ovipositam no tecido fragilizado e as larvas, ao eclodirem começam a se alimentar destruindo os tecidos meristemáticos fazendo galerias em todas as direções, provocando a fermentação do palmito e, conseqüentemente a morte da planta. Essas espécies também são conhecidas como gorgulhos e mais comuns em palmeiras são: *R. palmarum* (figura 28) e *R. cruentatus* (figura 29) no continente americano; *R. phoenicis* (figura 30) no continente africano, *R. ferrugineus* (figura 31) e *R. vulneratus* (figura 32), no Sudeste da Ásia, *R. ferrugineus* no Oriente Médio e *R. bilineatus* (figura 33) nas Ilhas do Pacífico (Oceania) (ROCHAT *et al.* 1991, 1993; GRIES *et al.*, 1993; HALLETT *et al.*, 1993; WEISSLING *et al.*, 1994, <http://www.cpat.embrapa.br/index.php>. Em 18/04/2008).



Figura 28: Adulto do *R. palmarum*.



Figura 29: Adulto do *R. cruentatus*.

(Fonte:http://static.flickr.com/66/164634822_df18f7a771.jpg. Em 12/04/08).



Figura 30: Adulto do *R. phoenicis*.

(Fonte: <http://www.padil.gov.au/viewPestDiagn> o sticlimages.aspx?id=952. Em 12/04/08)

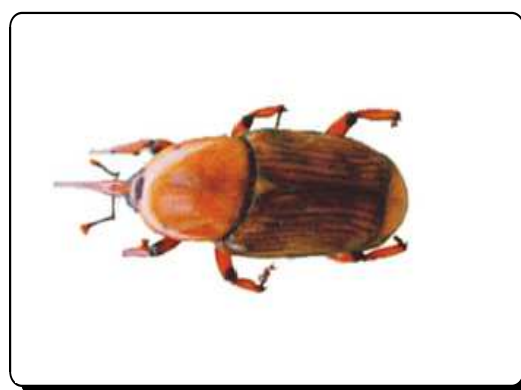


Figura 31: Adulto do *R. ferrugineus*.

(Fonte: http://www.naturamediterraneo.com/forum/topic.asp?TOPIC_ID=37071. Em 12/04/08)



Figura 32: Adulto do *R. vulneratus*.

(Fonte: <http://pikul.lib.ku.ac.th/insect>. Em 12/04/08)



Figura 33: Adulto do *R. bilineatus*.

(Fonte: <http://www.ipmimages.org/images.jpg>. Em 12/04/08)

■ FEROMÔNIO

Estudos de laboratórios e de campo comprovaram que algumas brocas do gênero *Rhynchophorus* produzem álcoois secundários e ramificados como principais constituintes do feromônio de agregação (PEREZ *et al.*, 1994), como exemplos, podemos descrever o (4*S*, 2*E*)-6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**) (Rincoforol) feromônio da broca da palmeira Americana, *R. palmarum* (L) (ROCHAT *et al.*, 1991), o 3-Metil-4-octanol (**36**) (Foenicol) feromônio da broca da palmeira Africana, *R. phoenicis* (F) (GRIES *et al.*, 1993; ROCHAT *et al.* 1993), o 4-Metil-5-nonanol (**38**) (Ferrugineol) feromônio da brocas das palmeiras Asiática, *R. ferrugineus* (Oliv.), *R. vulneratus*

(Panz) (HALLETT *et al.*, 1993; ROCHAT *et al.* 1993) e *R. bilineatus* (Montr.) e 5-Metil-4-octanol (**37**) (Cruentol) feromônio da broca do palmito, *R. cruentatus* (F) (WEISSLING *et al.*, 1994).

Devido a grande importância dos feromônios de agregação no controle dessas brocas das palmeiras, este trabalho descreve a síntese racêmica em escala preparativa dos álcoois 3-Metil-4-octanol (**36**), 5-Metil-4-octanol (**37**), 4-Metil-5-nonanol (**38**) e 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**).

1.4.1.4. O GÊNERO SITOPHILUS

Os insetos desse gênero também são conhecidos como brocas ou carunchos e considerados pragas de importância econômica, pois, apresentam grande potencial de reprodução e muitas plantas hospedeiras, como milho, arroz, trigo, sorgo, centeio, cevada, aveia e outros cereais. Tanto larvas como adultos são prejudiciais e atacam grãos inteiros. A postura de ovos é feita nos grãos, onde posteriormente eclodem as larvas, que se desenvolverem, e saem deste para empupar e se transformarem em adultos (LORINI, 2005).

Alguns autores brasileiros têm confundido o *Sitophilus oryzae* (figura 34) e *Sitophilus zeamais* (figura 35) com o *Sitophilus granarius* (figura 36), principalmente quando atacam o trigo. Entretanto, *S. granarius*, ao contrário do *S. oryzae* e do *S. zeamais* não voa e não ocorre no Brasil (http://www.tecnigran.com.br/html/sitophilus_oryzae_e_zeamais.htm. Em 14/04/2008). Ao *S. zeamais* é atribuída a maior causa das infestações em nível de campo, pela sua maior capacidade de vôo. Entretanto, as duas espécies tem sido encontradas com frequência, atacando o mesmo produto. Embora alguns técnicos assegurem ser possível distingui-los com um simples exame visual, pelas suas características morfológicas externas, uma identificação segura somente pode ser feita em nível de laboratório, com o exame no microscópio, das genitálias dos referidos insetos (http://www.tecnigran.com.br/html/sitophilus_oryzae_e_zeamais.htm. Em 14/04/2008).

Tem sido relatada com frequência o ataque do gorgulho do milho, *S. zeamais* à frutas temperadas, especialmente pêssego em Pelotas-RS (SALES, 1998), maçã na região de Fraiburgo-SC (BONETTI *et al.*, 1999) e uva na Serra Gaúcha-RS, principalmente quando estas culturas se encontram próximas a paióis de milho (AFONSO *et al.*, 2005).



Figura 34: Adulto do *S. oryzae*.

(Fonte: <http://www.zin.ru/animalia/coleoptera/eng/makar063.html>. Em 14/04/08).



Figura 35: Adulto do *S. zeamais*.

(Fonte: <http://www.agrsci.dk/plb/bembi/africa/damage/causz.htm>. Em 14/04/08).



Figura 36: Adulto do *S. granarius*.

(Fonte: <http://www.protectapragas.com.br/images/gorgulho.jpg>. Em 14/04/08)

■ FEROMÔNIOS

Alguns autores descreveram a existência do feromônio de agregação produzido pelos gorgulhos *S. oryzae* e *S. zeamais* (PHILLIPS e BURKHOLDE, 1981; WALGENBACH *et al.*, 1983).

Schmuff *et al.* (1984) isolaram e identificaram os estereoisômeros ($4R^*$, $5S^*$)-5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (**40a e 40b**) (*syn*) (figura 37), conhecido como sitofilure, como os componentes majoritários da mistura feromonal de ambas as espécies. Neste mesmo trabalho, os autores observaram que os estereoisômeros ($4R^*$, $5R^*$)-5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (**40c e 40d**) (*anti*) (figura 37), estão presentes em menos de 5 % na mistura feromonal.

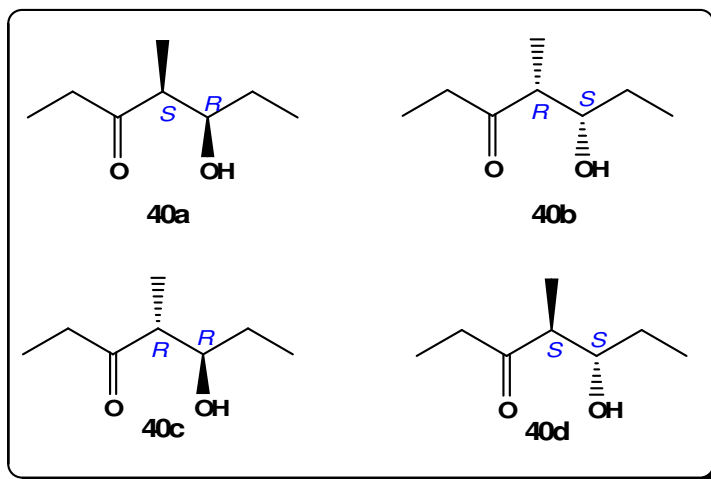


Figura 37: Estrutura dos isômeros *syn* e *anti* do sitofilure.

O *S. granarius* L. também é uma praga primária de grãos armazenados, podendo infestar trigo, cevada, milho entre outros cereais (CHAMBERS *et al.*, 1996) causando assim, enormes prejuízos aos agricultores. Faustini *et al.* (1982) descreveram a existência de um feromônio de agregação produzido pelo macho, entretanto, somente em 1987, Phillips *et al.* isolaram, identificaram e sintetizaram o principal componente da mistura feromonal, o ($2R^*$, $3S^*$) 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a e 41b**) (*syn*) (figura 38), cujo nome popular passou a ser sitofilato.

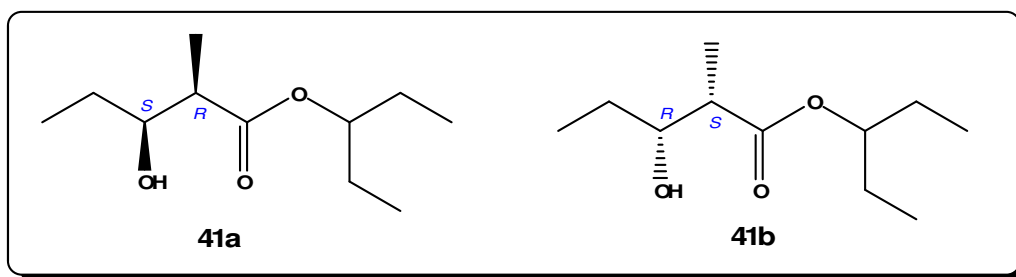


Figura 38: Estrutura dos isômeros *syn* do sitofilato.

Portanto, visando alternativas para o controle dessas pragas, este trabalho também descreve a síntese racêmica do 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (sitofilure) (**40a-d**) e a síntese preferencial dos estereoisômeros *syn* do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (sitofilato) (**41a e 41b**).

Como discutido anteriormente, o uso de inseticidas tradicionais traz muitos problemas para o meio ambiente, como a contaminação do solo, das águas e do próprio ser humano. Alternativas como a utilização de feromônios no controle de insetos-pragas, vem sendo estudadas nos últimos, pois, tais problemas ambientais são reduzidos ou praticamente eliminados. Justificou-se a execução deste trabalho, pelo fato da Síntese Orgânica ser a única maneira viável de se obter esses feromônios em quantidades significativas para o uso em campo.

Objetivos

OBJETIVOS

Geral:

Contribuir para o desenvolvimento do controle de insetos-pragas pelo uso de feromônios sintéticos.

Específicos:

1- Padronizar a síntese racêmica em escala preparativa das seguintes substâncias: 5-Nonanol (**33**), 2-Metil-4-octanol (**34**), 2-Metil-4-heptanol (**35**), 3-Metil-4-octanol (**36**), 5-Metil-4-octanol (**37**), 4-Metil-5-nonanol (**38**) e 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**), principais constituintes do feromônio de agregação de alguns insetos dos gêneros *Rhynchophorus* e *Metamasius*.

2- Realizar a síntese da sordidina, 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (**32a-d**), principal constituinte do feromônio de agregação do *Cosmopolitus sordidus*, seguindo-se a metodologia descrita por Jayaraman *et al.* (1997).

3- Propor uma nova rota sintética para preparação da sordidina (**32a-d**), e desenvolver a síntese do principal intermediário.

4- Realizar a síntese racêmica do sitofilure, 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (**40a-d**), principal constituinte do feromônio de agregação de *Sitophilus orysae* e *Sitophilus zeamais*.

5- Realizar por uma nova rota sintética a preparação dos estereoisômeros *syn* do sitofilato, 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a-b**), principal constituinte do feromônio de agregação de *Sitophilus granarius*.

CAPÍTULO 2

Parte Experimental

2.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O trabalho experimental desta tese foi dividido em três partes: i) síntese dos principais componentes da mistura feromonal de *R. palmarum*, *R. cruentatus*, *R. phoenicis*, *R. ferrugineus* e *M. hemipterus*; ii) síntese da sordidina, principal componente do feromônio de agregação de *C. sordidus*; e iii) síntese do sitofilure, principal componente do feromônio de agregação de *S. orysae* e *S. zeamais* e do sitofilato, principal componente do feromônio de agregação de *S. granarius*.

As reações de síntese aqui descritas foram realizadas no Laboratório de Pesquisas em Recursos Naturais do Instituto de Química da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) sob a orientação do Prof. Dr. Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana e no Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) sob a orientação do Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho.

2.2. REAGENTES, SOLVENTES E VIDRARIAS

As vidrarias foram pré-aquecidas em estufa a 140°C e resfriadas sob vácuo antes do uso. Todos os reagentes e solventes utilizados foram de grau P.A., sendo suas purezas e a origem listadas na tabela 2. Solventes como Tetraidrofurano e Tolueno foram secos sob Na/Benzofenona e Diclorometano sob Hidreto de cálcio e destilados antes do uso. *n*-Butil-lítio 1,6 mol/L e 2,5 mol/L em Hexano, e os demais reagentes foram empregados como recebidos ou previamente destilados.

Tabela 2: Pureza e origem dos reagentes e solventes utilizados:

Reagentes e solventes	Pureza (%)	Origem
1,10-Fenantrolina	>99	Aldrich
1-Bromo-2-metilpropano	99	Aldrich
1-Bromobutano	99	Aldrich
1-Bromopentano	98	Aldrich
2-Bromobutano	99	Acros Organics
2-Bromopentano	95	Aldrich
3-Cloro-2-metil-1-propeno	98	Aldrich
3-Pentanol	98	Aldrich
3-Pentanona	99	Aldrich
3-Penten-2-ona	65	Aldrich
Acetaldeído	99,5	Aldrich
Ácido clorídico	37	Cromoline [®]
Ácido fosfomolibídico	99	Aldrich
Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico	70-75	Acros Organics
Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico	98,5	Aldrich
Ácido sulfúrico	98	Synth
Álcool benzílico	99	Aldrich
Anisaldeído	98	Aldrich
Benzofenona	99	Acros Organics
Bicarbonato de sódio	>99,5	Sigma
Bissulfito de sódio	85	Aldrich
Bromoetano	98	Aldrich
Butiraldeído	>99,5	Aldrich
Cicloexilamina	99	Aldrich
Cloreto de amônio	99,5	Vetec
Cloreto de sódio	98	Aldrich
Cloreto de zinco	98	Aldrich
Crotonaldeído	> 99	Merck
Diclorometano	99,5	Vetec
Dimetilcarbonato	99	Aldrich
Etanol	99	Vetec
Éter de petróleo	-	Quimex

Éter etílico	99,5	Vetec
Hexano	-	Vetec
Hidreto de cálcio	95	Sigma-Aldrich
Hidreto de lítio e alumínio	95	Aldrich
Hidreto de sódio	95	Aldrich
Imidazol	99	Sigma-Aldrich
Iodo	>99	Fluka
Magnésio metálico	>99	Merck
Mentol	99	Aldrich
Metanol	>99	Vetec
<i>N,N</i> -Diisopropilamina	99	Merck
<i>n</i> -Butil-lítio 1,6 mol/L em hexano	-	Acros Organics
<i>n</i> -Butil-lítio 2,5 mol/L em hexano	-	Acros Organics
Ninhidrina	97	Sigma
Propanal	99	Acros Organics
Propanona	99,5	Acros Organics
Sódio metálico	99	Vetec
Sulfato de magnésio	99	Vetec
Sulfato de sódio	99	Merck
<i>t</i> -Butildimetilclorosilano	97	Aldrich
Tetraidrofurano	99	Vetec
Tolueno	99,5	Vetec
Trifenilfosfina	99	Aldrich
Valeraldeído	97	Aldrich
Vanilina	≥98	Sigma
Zinco metálico	≥99,8	Sigma

2.3. CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD)

As placas cromatográficas utilizadas foram compradas da Merck do tipo AL TLC 20x20 cm Sílica-gel 60 F₂₅₄, e cortadas com tesoura para dimensões de 4x5 cm.

A placa cromatográfica foi inserida em uma cuba de vidro contendo uma mistura de Hexano/Acetato de etila 5 %, 10 %, ou 20 % como eluente e tampada

com uma placa de vidro. Após eluição, a placa foi revelada por imersão em uma solução de Ácido fosfomolibídico, Ninhidrina ou Vanilina sulfúrica, e posterior aquecimento com um secador de cabelo.

■ PREPARAÇÃO DOS REVELADORES

A) ÁCIDO FOSFOMOLIBÍDICO

Foram colocados 2,50 g de Ácido fosfomolibídico em um béquer de 200 mL e adicionados 100 mL de Etanol. A mistura foi agitada com um bastão de vidro até total dissolução do Ácido fosfomolibídico. Em seguida, a solução formada foi transferida para um recipiente de vidro com tampa.

B) NINHIDRINA

Foram colocados 0,40 g de Ninhidrina em um béquer de 300 mL e adicionados 200 mL de Etanol. A mistura foi agitada com um bastão de vidro até total dissolução da Ninhidrina. Em seguida, a solução formada foi transferida para um recipiente de vidro com tampa.

C) VANILINA SULFÚRICA

Foram colocados 3,00 g de vanilina em um béquer de 200 mL e adicionados 100 mL de Etanol e 1,5 mL de Ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi agitada com um bastão de vidro até total dissolução da Vanilina. Em seguida, a solução formada foi transferida para um recipiente de vidro com tampa.

2.4. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS E CROMATOGRAFIA GASOSA

A) RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDROGÊNIO (RMN ^1H) E DE CARBONO (RMN ^{13}C)

Os experimentos de RMN foram realizados em solução de CDCl_3 a 300 K em um aparelho Bruker (250 MHz para o ^1H e 62,5 MHz para o ^{13}C) no Instituto de

Química da UNICAMP e Bruker Avance 400 (400 MHz para o ^1H e 100 MHz para o ^{13}C) no Instituto de Química e Biotecnologia da UFAL. O deslocamento químico (δ) foi expresso em ppm tendo como padrão interno TMS ($\delta = 0$ para ^1H e ^{13}C) ou o Hidrogênio residual do CDCl_3 .

B) CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM)

Utilizou-se um cromatógrafo a gás Shimadzu, modelo GC-17A, equipado com uma coluna DB-1, série us 1336783h, com 30 m de comprimento, 0,25 μm de espessura e 0,25 mm de diâmetro interno. Foi utilizado Hélio (He) como gás de arraste a um fluxo de 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e pressão de 45 kPa. A temperatura inicial foi de 30°C que permaneceu constante durante 2 min, em seguida sofreu um aumento de temperatura até atingir 250°C a uma velocidade de 8°C $\cdot\text{min}^{-1}$ permanecendo constante durante 12 min. As temperaturas do injetor e da interface foram mantidas a 180°C e 250°C respectivamente. O modo de controle de injeção foi o Split, com razão de 30:1.

A espectrometria de massas foi realizada em um aparelho Shimadzu, modelo GCMS-QP5050A acoplado ao cromatógrafo gasoso. Foram obtidos os espectros de massas por impacto eletrônico (IE) a 70 eV de todos os compostos sintetizados neste trabalho.

2.5. SECAGEM DOS SOLVENTES E REAGENTES

A) TETRAIDROFURANO (THF)

Em um balão de fundo redondo de duas bocas de 2000 mL, conectado a um coletor de solventes e sob atmosfera inerte (N_2) foram adicionados 1000 mL de THF, 0,5 g de Benzofenona e 30 g de Sódio metálico em raspas. Deixou-se o sistema sob refluxo a uma temperatura de 67°C até a persistência da cor azul, em seguida coletou-se o THF em um balão de fundo chato de 500 mL.

B) TOLUENO

Em um balão de fundo redondo de duas bocas de 500 mL, conectado a um coletor de solventes e sob atmosfera inerte (N_2) foram adicionados 250 mL de Tolueno, 0,5 g de Benzofenona e 5 g de Sódio metálico em raspas. Deixou-se o sistema sob refluxo a uma temperatura de $110^\circ C$ até a persistência da cor azul, em seguida coletou-se o Tolueno em uma seringa.

C) DICLOROMETANO

Em um balão de fundo redondo de duas bocas de 500 mL, conectado a um coletor de solventes e sob atmosfera inerte (N_2) foram adicionados 250 mL de CH_2Cl_2 e 2 g de Hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo a uma temperatura de $40^\circ C$, em seguida coletou-se o CH_2Cl_2 com uma seringa.

D) *N,N*-DIISOPROPILAMINA

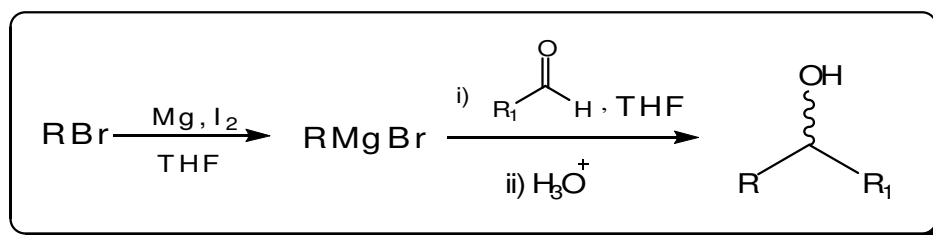
Em um balão de fundo redondo de duas bocas de 500 mL, conectado a um coletor de solventes e sob atmosfera inerte (N_2) foram adicionados 300 mL de *N,N*-Diisopropilamina 2 g de Hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo a uma temperatura de $84^\circ C$, em seguida coletou-se a *N,N*-Diisopropilamina com uma seringa.

2.6. SÍNTESE DOS FERROMÔNIOS DE AGREGAÇÃO

2.6.1. PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE PARA A PREPARAÇÃO DOS FERROMÔNIOS DE *R. PALMARUM*, *R. CRUENTATUS*, *R. PHOENICIS*, *R. FERRUGINEUS* E *M. HEMIPTERUS*.

As preparações dos álcoois 5-Nonanol (**33**), 2-Metil-4-octanol (**34**), 2-Metil-4-heptanol (**35**), 3-Metil-4-octanol (**36**), 5-Metil-4-octanol (**37**), 4-Metil-5-nonanol (**38**) e 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**) realizadas neste trabalho, seguiram a metodologia proposta por Grignard (1900) conforme o esquema 4.

Esquema 4:



As quantidades de magnésio, THF inicial, brometo de alquila, THF utilizado na primeira adição, aldeído, THF utilizado na segunda adição e HCl 10 % utilizado na hidrólise, assim como os tempos da primeira e segunda adição e o rendimento reacional obtido estão indicados na tabela 3.

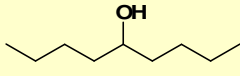
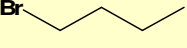
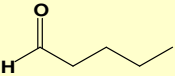
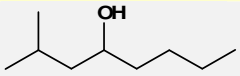
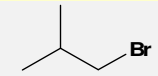
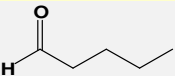
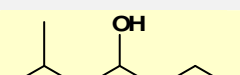
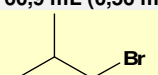
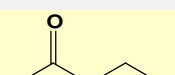
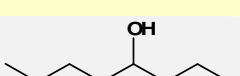
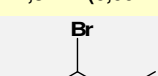
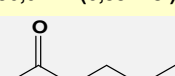
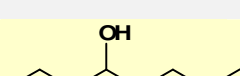
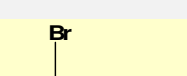

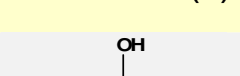
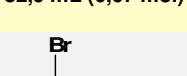
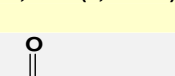
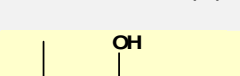
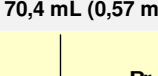
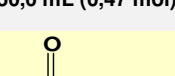
Procedimento geral de síntese dos álcoois:

A uma mistura de magnésio metálico ativado e THF seco (inicial), foi adicionado um cristal de iodo molecular. Sob agitação magnética vigorosa e atmosfera de N₂, foi adicionada gota-a-gota uma solução do brometo de alquila em THF seco (primeira adição). Após o término dessa adição da solução de brometo, deixou-se reagindo por 20 min entre 5°C e 10°C em banho de água.

Em seguida, foi adicionada gota-a-gota, uma solução do aldeído em THF seco (segunda adição). Após o término desta adição, a mistura foi mantida em agitação por 18 h à temperatura ambiente. Posteriormente, hidrolisou-se com solução de HCl 10 % a 0°C por cerca de 2 h os alcóxidos que deram origem ao 5-Nonanol (**33**), 2-Metil-4-octanol (**34**), 2-Metil-4-heptanol (**35**), 3-Metil-4-octanol (**36**), 5-Metil-4-octanol (**37**) e 4-Metil-5-nonanol (**38**) e por 3 h o alcóxido que deu origem ao 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**). A fase orgânica foi extraída com Éter etílico e tratada com água destilada, solução de NaHCO₃ 10 %, novamente água destilada e solução saturada de NaCl. A mistura foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e os solventes evaporados. O resíduo resultante foi purificado por destilação sob pressão reduzida, fornecendo desta forma um líquido transparente.

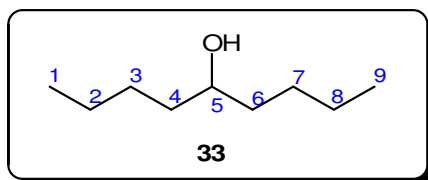
A tabela 3 mostra as quantidades de reagente, tempo das adições, massa de cada produto obtido e melhor rendimento reacional de cada reação.

Tabela 3: Quantidades de reagente e tempo das adições obtidas com melhores rendimentos reacionais.

Feromônio	Mg	THF	Primeira Adição			Segunda Adição			HCl 10%	Massa obtida (Rendimento)
			Brometo de alquila	THF	Tempo	Aldeído	THF	Tempo		
 5-Nonanol (33)	16,13 g (0,66 mol)	58 mL	 1-Bromobutano 60,1 mL (0,56 mol)	56 mL	1 h 20 min	 Valeraldeído 50,0 mL (0,47 mol)	41,5 mL	1 h 30 min	220 mL	52,13 g (0,36 mol) (77 %)
 2-Metil-4-octanol (34)	16,13 g (0,66 mol)	58 mL	 1-Bromo-2-metilpropano 60,9 mL (0,56 mol)	56 mL	1 h 40 min	 Valeraldeído 50,0 mL (0,47 mol)	41,5 mL	1 h 45 min	220 mL	49,51 g (0,34 mol) (73 %)
 2-Metil-4-heptanol (35)	19,01 g (0,78 mol)	70 mL	 1-Bromo-2-metilpropano 71,8 mL (0,66 mol)	66 mL	1 h 35 min	 Butiraldeído 50,0 mL (0,55 mol)	48,5 mL	1 h 35 min	260 mL	63,12 g (0,48 mol) (88 %)
 3-Metil-4-octanol (36)	16,13 g (0,66 mol)	58 mL	 2-Bromobutano 61,4 g (0,56 mol)	56 mL	1 h 40 min	 Valeraldeído 50,0 mL (0,47 mol)	41,5 mL	1 h 40 min	220 mL	58,32 g (0,41 mol) (86 %)
 5-Metil-4-octanol (37)	19,01 g (0,78 mol)	70 mL	 2-Bromopentano 82,9 mL (0,67 mol)	83 mL	1 h 30 min	 Butiraldeído 50,0 mL (0,55 mol)	48,5 mL	1 h 40 min	260 mL	67,93 g (0,47 mol) (86 %)
 4-Metil-5-nonanol (38)	16,13 g (0,66 mol)	58 mL	 2-Bromopentano 70,4 mL (0,57 mol)	56 mL	1 h 35 min	 Valeraldeído 50,0 mL (0,47 mol)	41,5 mL	1 h 50 min	220 mL	64,46 g (0,41 mol) (87 %)
 6-Metil-2-hepten-4-ol (39)	55,00 g (2,26 mol)	200 mL	 1-Bromo-2-metilpropano 215,4 mL (1,74 mol)	200 mL	4 h	 Crotonaldeído 140,0 mL (1,67 mol)	150,0 mL	5 h	800 mL	223,96 g (1,75 mol) (92 %)

Os dados referentes as análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM de cada álcool obtido estão indicados a seguir:

A) 5-Nonanol (33)



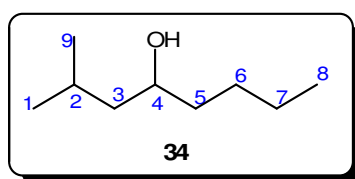
RMN ^1H (CDCl_3 , δ , TMS, 400 MHz): 0,91 (6H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,29-1,47 (12H, m); 2,01 (1H, sl); 3,54-3,60 (1H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 14,13; 22,86; 27,95; 37,24; 71,96.

CG-EM (70 eV) m/z : 143 (M^+-1) (0,24); 126 (1,61); 114 (0,01); 97 (0,60); 87 (48,37); 69 (100,00); 57 (20,34); 41 (84,45).

DEPT 135 (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 14,14; 22,86; 27,95; 37,23; 71,95.

B) 2-Metil-4-octanol (34)



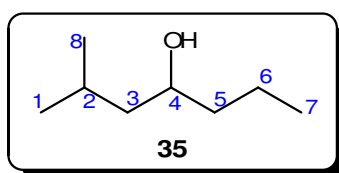
RMN ^1H (CDCl_3 , δ , TMS, 400 MHz): 0,90 (3H, d, $J = 5,0$ Hz); 0,91 (3H, t, $J = 7,0$ Hz); 0,92 (3H, d, $J = 5,0$ Hz); 1,19-1,44 (8H, m); 1,73-1,81 (1H, m); 3,58-3,67 (1H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 13,87; 21,87; 22,63; 23,29; 24,35; 27,70; 37,61; 46,62; 69,50.

CG-EM (70 eV) m/z: 142 (M^+-2) (0,13); 111 (1,25); 98 (0,70); 87 (46,61); 69 (100,00); 57 (19,32); 45 (41,93); 43 (69,80); 41 (85,04).

DEPT 135 (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 13,87; 21,82; 22,58; 23,28; 24,33, 27,64; 37,55; 46,55; 69,56.

C) 2-Metil-4-heptanol (35)



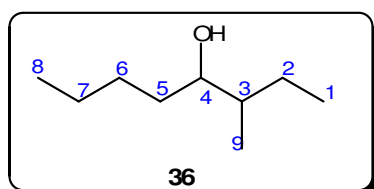
RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,89-0,94 (9H, m); 1,18-1,48 (6H, m); 1,73-1,83 (1H, m); 2,29 (1H, sl); 3,58-3,69 (1H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 14,18; 18,92; 22,16; 23,54; 24,61; 40,39; 46,93; 69,40.

CG-EM (70 eV) m/z: 128 (M^+-2) (0,31); 112 (1,86); 97 (0,78); 87 (28,48); 73 (53,16); 69 (86,09); 55 (100,00); 43 (81,83).

DEPT 135 (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 14,17; 18,87; 22,11; 23,54; 24,60; 40,32; 46,86; 69,54.

D) 3-Metil-4-octanol (36)



RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,86-0,93 (9H, m); 1,20-1,57 (9H, m); 2,63 (1H, sl); 3,40-3,45 (1H, m); 3,48-3,52 (1H, m).

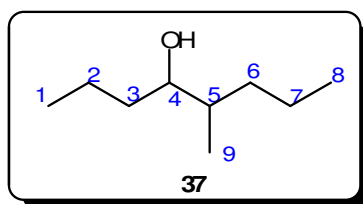
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 11,85; 12,02; 13,31; 14,16; 14,22; 14,87; 22,95; 22,97; 24,75; 26,15; 28,44; 28,62; 33,20; 34,32; 40,11; 40,68; 75,01; 75,88.

CG-EM (70 eV do pico 1) m/z : 142 (M^+-2) (0,43); 126 (1,68); 114 (0,05); 97 (2,04); 87 (49,48); 69 (99,08); 57 (31,47); 41 (100,00).

CG-EM (70 eV do pico 2) m/z : 142 (M^+-2) (0,43); 126 (1,39); 114 (0,10); 97 (2,33); 87 (48,64); 69 (93,64); 57 (30,31); 41 (100,00).

DEPT 135 (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 11,86; 12,01; 13,34; 14,17; 14,22; 14,84; 22,97; 22,99; 24,80; 26,13; 28,51; 28,66; 33,19; 34,33; 40,15; 40,72; 74,95; 75,80.

E) 5-Metil-4-octanol (37)



RMN ^1H (CDCl_3 , δ , TMS, 400 MHz): 0,86 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 0,88 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 0,90 (3H, t, $J = 7,0$ Hz); 0,93 (3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,06-1,56 (18H, m); 1,76 (2H, sl); 3,43-3,47 (1H, m); 3,49-3,53 (1H, m).

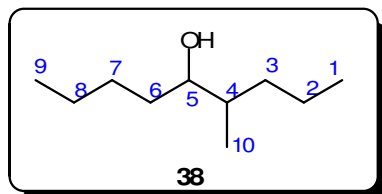
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 13,60; 14,19; 14,21; 14,37; 14,42; 15,22; 19,35; 19,49; 20,47; 20,51; 34,21; 35,54; 35,62; 36,68; 37,99; 38,63; 74,95; 75,80.

CG-EM (70 eV do pico 1) m/z : 143 (M^+-1) (0,07); 126 (1,22); 111 (0,05); 101 (7,97); 83 (12,57); 73 (41,96); 55 (100,00); 43 (60,64).

CG-EM (70 eV do pico 2) m/z : 143 (M^+-1) (0,07); 126 (1,15); 111 (0,07); 101 (7,63); 83 (11,75); 73 (42,00); 55 (100,00); 43 (59,45).

DEPT 135 (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 13,60; 14,19; 14,21; 14,38; 14,42; 15,22, 19,35; 19,49; 20,48; 20,52; 34,21, 35,53; 35,62; 36,67; 37,99, 38,62; 74,95, 75,80.

F) 4-Metil-5-nonanol (38)



RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,89-0,97 (9H, m); 1,12-1,59 (9H, m); 2,61 (1H, sl); 3,42-3,47 (1H, m); 3,48-3,52 (1H, m).

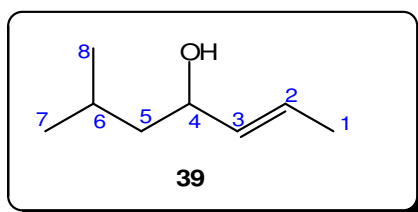
RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 13,61; 14,02; 14,07; 14,32; 14,36; 15,17; 20,50; 20,52; 22,88; 22,89; 28,47; 28,59; 33,01; 34,18; 34,30; 35,65; 38,01; 38,66; 75,05; 75,86.

CG-EM (70 eV do pico 1) m/z: 157 (M⁺-1) (0,11); 140 (1,13); 127 (0,11); 114 (0,53); 101 (12,84); 87 (43,49); 69 (100,00); 55 (39,64); 43 (65,46); 41 (92,08).

CG-EM (70 eV do pico 2) m/z: 157 (M⁺-1) (0,11); 140 (1,05); 127 (0,07); 114 (0,38); 101 (12,32); 87 (42,86); 69 (100,00); 55 (38,29); 43 (63,30); 41 (89,99).

DEPT 135 (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 13,65; 14,17; 14,23; 14,47; 14,51; 15,32; 20,57; 20,61; 22,95; 22,97; 28,51; 28,66; 32,60; 33,13; 34,28; 35,73; 38,03; 38,69; 75,30; 76,15.

G) 6-Metil-2-hepten-4-ol (39)



RMN ^1H (CDCl₃, δ , TMS, 400 MHz): 0,90 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 0,92 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 1,31 (2H, m); 1,49 (1H, sl); 1,60 (1H, m); 1,71 (3H, dd, $J_1 = 0,6$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz); 4,11 (1H, q, $J = 7,0$ Hz); 5,48 (1H, qd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz); 5,65 (1H, qd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz).

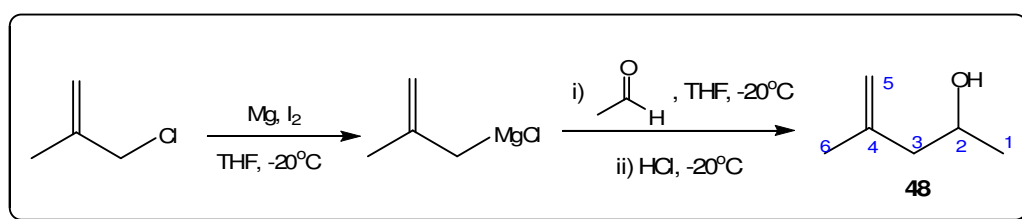
RMN ^{13}C (CDCl₃, δ , TMS, 100 MHz): 22,37; 22,43; 23,60; 28,37; 41,62; 69,01; 129,73; 135,53.

CG-EM (70 eV) m/z : 128 (M⁺) (0,55); 95 (16,53); 86 (8,88); 71 (100,00); 57 (14,95); 43 (51,56).

DEPT 135 (CDCl₃, δ , TMS, 100 MHz): 22,37; 22,44; 23,59; 28,38; 41,62; 68,97; 129,68; 135,55.

2.6.2. PROCEDIMENTO DE SÍNTESE PARA A PREPARAÇÃO DA SORDIDINA, 2,8-DIOXI-1-ETIL-3,5,7-TRIMETILBICICLO[3.2.1]OCTANO (32a-d), FEROMÔNIO DE AGREGAÇÃO DO *C. SORDIDUS*

A) Preparação do 4-Metil-4-penten-2-ol (48)



RMN ^1H (CDCl₃, δ , TMS, 400 MHz): 0,90 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 1,47 (3H, s); 1,83 (1H, dd, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 13,0$ Hz); 1,95 (1H, dd, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 13,0$ Hz); 3,58 (1H, sl); 3,62- 3,70 (1H, m); 4,47-4,49 (1H, m); 4,52-55 (1H, m).

RMN ^{13}C (CDCl₃, δ , TMS, 100 MHz): 22,07; 22,39; 47,40; 64,99; 112,32; 142,45.

CG-EM (70 eV) m/z : 100 (0,76); 85 (2,17); 56 (73,22); 45 (100,00); 41 (61,98).

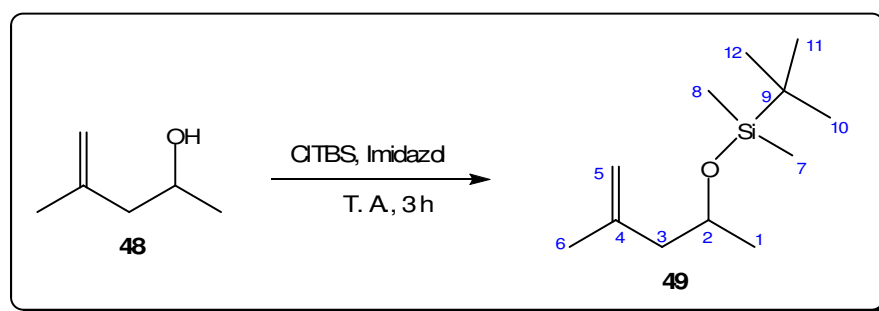
DEPT 135 (CDCl₃, δ , TMS, 100 MHz): 22,07; 22,39; 47,40; 64,99; 112,32.

Em um balão tritubulado de 500 mL, conectado a um funil de adição de 50 mL, um termômetro e um condensador de refluxo de bolas e sob atmosfera inerte (N₂), foram introduzidos 15,60 g (650 mmol) de magnésio em raspas, 150 mL de THF seco e um cristal de iodo molecular. Resfriou-se o balão com um banho de gelo-NaCl na proporção de 3:1 a -20°C e iniciou-se a agitação magnética.

Após 30 min, foi adicionada, gota a gota, por 2 h 25 min, uma solução contendo 59,3 mL (600 mmol) de 3-Cloro-2-metil-1-propeno e 60 mL de THF seco. Deixou-se reagindo por 20 min, em seguida, foi adicionada gota a gota, por 3 h 5 min uma solução contendo 37,2 mL (660 mmol) de Acetaldeído e 50 mL de THF seco.

A reação foi mantida em agitação por 18 h, em seguida, hidrolizada lentamente a -20°C por 2 h com 250 mL de uma solução de HCl 5 %. O produto obtido foi extraído com 3 porções de 50 mL de Éter etílico e a fase orgânica (Éter etílico e produto) foi lavada sucessivamente com 200 mL de água destilada, 200 mL de solução de NaHCO₃ 5 % e 2 porções de 200 mL de solução saturada de NaCl. A solução foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. Foram obtidos 76,18 g (461,8 mmol) do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**), o que corresponde a um rendimento reacional de 77 %. Foram realizadas análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e CG-EM, para caracterização do produto.

B) Preparação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**)



RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 250 MHz): 0,05 (6H, s); 0,89 (9H, s); 1,13 (3H, d, *J* = 7,0 Hz); 1,73 (3H, s); 2,07 (1H, dd, *J*₁ = 6,5 Hz, *J*₂ = 13,5 Hz); 2,22 (1H, dd, *J*₁ = 6,5 Hz, *J*₂ = 13,5 Hz); 3,96 (1H, sx, *J* = 7,0 Hz); 4,69-4,70 (1H, m), 4,76-4,77 (1H, m).

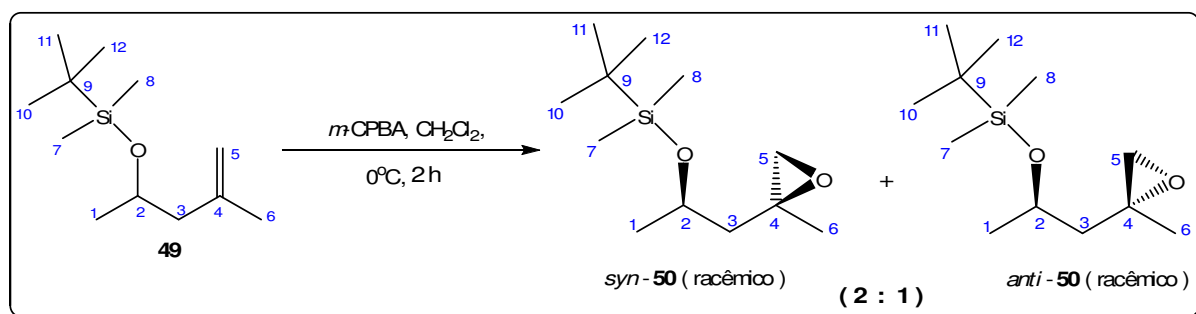
RMN ^{13}C (CDCl₃, δ , TMS, 62,5 MHz): -4,77; -4,53; -3,58; -2,95; 17,98; 18,17; 22,98; 23,48; 25,64; 25,89; 48,31; 67,31; 112,60; 143,05.

CG-EM (70 eV) m/z: 199 (2,54); 191 (0,44); 173 (0,34); 159 (36,66), 157 (63,89); 143 (1,49); 127 (1,56); 115 (84,90); 113 (100,00); 103 (18,43); 85 (21,11); 75 (54,62); 73 (96,89); 59 (45,90); 45 (41,43); 41 (67,36).

Em um balão de uma boca de 250 mL foram introduzidos 10,01 g (10 mmol) do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**) e 17,02 g (250 mmol) de Imidazol. Iniciou-se a agitação magnética e após 5 min adicionou-se gradativamente 19,56 g (130 mmol) do *t*-Butildimetilclorosilano (TBSCl). A reação foi acompanhada por CCD.

Após 3 h verificou-se a completa conversão do reagente no produto, então, transferiu-se a mistura reacional para um funil de extração de 500 mL e adicionou-se 150 mL de Éter de petróleo. Acrescentou-se 50 mL de água destilada e separou-se a fase orgânica da fase aquosa. A fase orgânica (Éter de petróleo e produto) foi lavada sucessivamente com 2 porções de 150 mL de água destilada e 3 porções de 200 mL de solução saturada de NaCl. A solução foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. Foram obtidos 21,78 g (99 mmol) do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**), o que corresponde a um rendimento reacional de 99 %. Foram realizadas análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM, para caracterização do produto.

C) Preparação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**)



RMN ^1H (CDCl₃, δ , TMS, 250 MHz): 0,04-0,08 (6H, m); 0,85-0,88 (9H, m); 1,16 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 1,33 (3 H, s); 1,46 (1H, dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 14,0$ Hz); 1,76 (1H, dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 14,0$ Hz); 2,55-2,59 (1H, m), 2,64-2,66 (1H, m); 3,91-4,03 (1H, m).

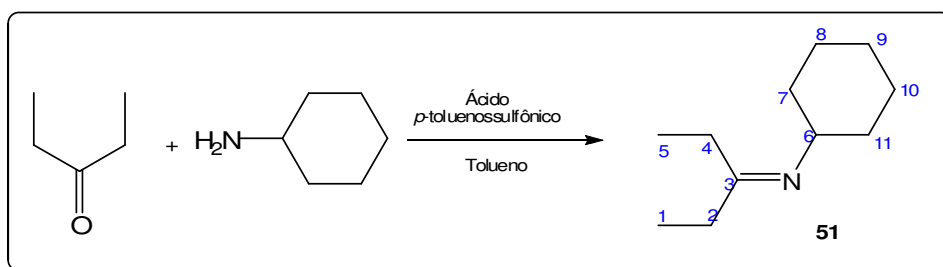
RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz): -5,21; -4,60; -4,51; -4,10; -3,95; -3,37; -2,73; 18,14; 18,27; 21,26; 22,34; 24,28; 24,78; 25,87; 25,92; 26,01; 26,07; 26,11; 46,80; 47,38; 53,64; 53,93; 55,11; 55,65; 55,74; 66,47; 66,73.

CG-EM (70 eV) m/z: 229 (0,13); 215 (1,12); 199 (0,13); 187 (0,03); 173 (30,67); 155 (10,38); 143 (0,76); 129 (36,59); 115 (11,39); 103 (16,04); 87 (3,67); 75 (100,00); 73 (36,68); 57 (20,37); 43 (30,76); 41 (57,07).

Em um balão de uma boca de 100 mL foram introduzidos 20,00 g (94 mmol) do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**) e 100 mL de CH₂Cl₂ seco, resfriou-se a 0°C, iniciou-se a agitação magnética e adicionou-se lentamente por 30 min com uma espátula, 34,81 g (70 %, 141 mmol) de Ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA). Deixou-se reagindo por 2 h a 0°C, sendo a reação acompanhada por CCD.

Filtrou-se o sólido branco obtido, sendo lavado com 60 mL de CH₂Cl₂. O filtrado foi transferido para um funil de extração de 500 mL e lavado sucessivamente com 2 porções de 200 mL de solução de NaHCO₃ 10 %, 2 porções de 150 mL de solução saturada de NaHSO₃ e 3 porções de 200 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica obtida, foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. Após filtração em sílica, foram obtidos 16,96 g (74,4 mmol) do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**), o que corresponde a um rendimento reacional de 79 %. Foram realizadas análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e CG-EM, para caracterização do produto.

D) Preparação da *N*-Cicloexildietilcetamina (51)



RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 1,05 (3H, t, *J* = 7,5 Hz); 1,07 (3H, t, *J* = 7,5 Hz); 1,18-1,86 (10H, m); 2,21 (2H, q, *J* = 7,5 Hz); 2,22 (2H, q, *J* = 7,5 Hz); 3,22-3,34 (1H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 11,10; 11,39; 22,82; 24,55; 25,32; 32,34; 33,70; 34,90; 36,36; 58,01; 171,81.

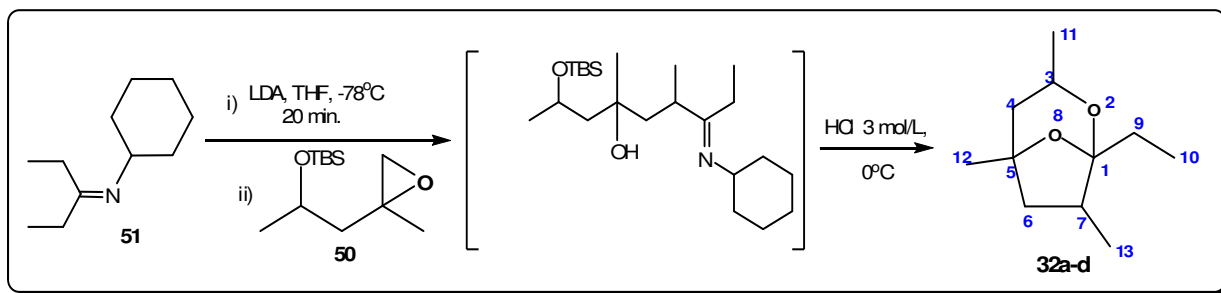
CG-EM (70 eV) m/z : 167 (9,21); 152 (2,00); 138 (18,98); 124 (9,81); 110 (4,52); 96 (4,86); 86 (19,25); 83 (51,48); 82 (13,30); 56 (100,00); 55 (66,23); 41 (72,55).

DEPT 135 (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 11,10; 11,31; 22,66; 24,58; 25,17; 32,32; 33,59; 34,87; 36,34; 57,92.

Em um balão de uma boca de 500 mL sob atmosfera de N_2 , foram colocados 63,6 mL (300 mmol) de 3-Pentanona, 68,6 mL (300 mmol) de Cicloexilamina, 100 mL de Tolueno e 0,10 g (0,64 mmol) de Ácido *p*-toluenossulfônico. Acoplou-se ao balão um aparelho de “Dean-Stark” contendo Tolueno e aqueceu-se até 150°C . Recolheu-se a água formada.

Resfriou-se a mistura à temperatura ambiente, transferiu-se para um funil de extração de 500 mL e lavou-se sucessivamente com 3 porções de 200 mL de solução de NaHCO_3 10 % e 3 porções de 200 mL de solução saturada de NaCl . A solução foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado. Foram obtidos 41,75 g (250 mmol) da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**), o que corresponde a um rendimento reacional de 83 %. Foram realizadas análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM, para caracterização do produto.

E) Reação entre o 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**) e a *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**) para formação do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbiciclo[3.2.1]octano (**32a-d**)



RMN ^1H (CDCl_3 , δ , TMS, 250 MHz): 0,99 (3H, t, $J = 7,5$ Hz); 0,99 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 1,08 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 1,17 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 1,18 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 1,30

(3H, s); 1,32 (3H, s); 1,33-1,76 (6H, m); 2,21-2,36 (1H, m); 3,88-4,00 (1H, m); 4,01-4,13 (1H, m).

RMN ^{13}C (CDCl₃, δ , TMS, 62,5 MHz): 7,85; 7,97; 12,71; 19,85; 21,91; 22,20; 26,44; 26,52; 27,41; 29,04; 40,02; 40,59; 42,39; 44,12; 44,54; 44,86; 64,51; 65,56; 78,65; 78,73; 107,53; 108,58.

CG-EM (70 eV do pico 1) m/z: 184 (0,35); 169 (0,70); 155 (1,14); 142 (7,26); 127 (3,08); 113 (18,80); 100 (4,77); 96 (5,89); 95 (80,42); 85 (7,71); 83 (15,39); 71 (5,59); 69 (6,82); 67 (11,86); 57 (84,12); 43 (100,00); 41 (44,80).

CG-EM (70 eV do pico 2) m/z: 184 (0,94); 169 (0,67); 155 (0,71); 142 (7,35); 127 (18,73); 113 (18,46); 100 (4,55); 96 (5,44); 95 (73,44); 85 (7,66); 83 (20,41); 71 (4,60); 69 (7,53); 67 (11,39); 57 (89,63); 43 (100,00); 41 (46,84).

DEPT 90 (CDCl₃, δ , TMS, 62,5 MHz): 40,02; 40,59; 64,51; 65,56.

DEPT 135 (CDCl₃, δ , TMS, 62,5 MHz): 7,85; 7,97; 12,71; 19,85; 21,91; 22,20; 26,44; 26,52; 27,40; 29,04; 40,02; 40,58; 42,38; 44,11; 44,53; 44,85; 64,50; 65,56.

1) Preparação do Diisopropilamideto de lítio (LDA)

Em um balão de uma boca de 100 mL foram introduzidos 6,99 g (50,0 mmol) de *N,N*-Diisopropilamina seca e 21 mL de THF seco. Resfriou-se a 0°C e adicionou-se lentamente sob agitação magnética 22 mL (55 mmol, C = 2,5 mol/L) de *n*-BuLi. Deixou-se reagindo por 30 min, em seguida, titulou-se para determinar a concentração do LDA formado.

2) Titulação do Diisopropilamideto de lítio (LDA)

Em um balão de uma boca de 10 mL foram introduzidos 0,16 g (1,0 mmol) de L-Mentol, 1 mL de THF seco e alguns cristais de 1,10-Fenantrolina (indicador). Resfriou-se a 0°C e adicionou-se lentamente sob agitação magnética o LDA preparado anteriormente. Foi gasto nesta titulação 1 mL de LDA.

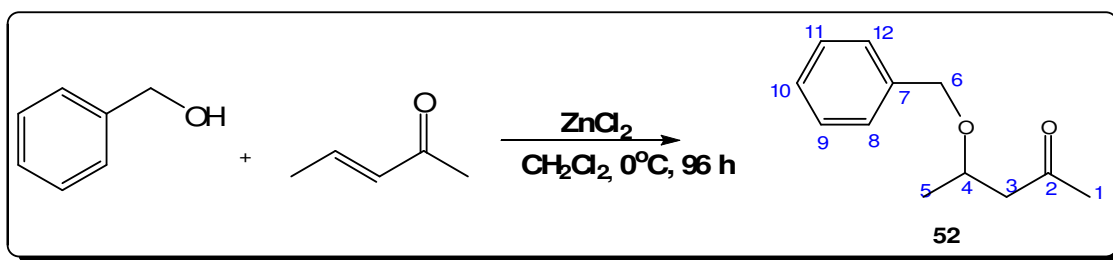
3) Reação de acetalização

Em um balão de uma boca de 50 mL foram introduzidos 1,18 g (7,0 mmol) da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**) e 10 mL de THF seco. Resfriou-se a -78°C e adicionou-se lentamente sob agitação magnética 14 mL (14 mmol, $C = 1,0$ mmol/mL) de LDA. Deixou-se reagindo por 15 min, em seguida, adicionou-se lentamente 1,60 g (7,0 mmol) do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**), deixou-se reagindo por mais 2 h a -78°C . Após este tempo, deixou-se a temperatura atingir 0°C e adicionou-se lentamente 50 mL de solução saturada NH_4Cl . Extraiu-se a fase orgânica, utilizando-se 3 porções de 30 mL de Éter etílico. Lavou-se com 3 porções de 30 mL de solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 anidro. Em seguida, a mistura foi filtrada e os solventes evaporados.

Ao produto bruto obtido adicionou-se 10 mL de THF e resfriou-se a 0°C . Adicionou-se lentamente 15 mL de solução de HCl 3,0 mol/L e deixou-se sob agitação vigorosa por 4 h. Em seguida, adicionou-se 20 mL de Éter etílico para que ocorresse a separação das fases. Fez-se a extração utilizando-se 3 porções 20 mL de Éter etílico sendo lavada posteriormente com 3 porções de 20 mL de solução saturada de NaHCO_3 , 3 porções de 20 mL de solução saturada de NaCl e secada com Na_2SO_4 anidro. A solução foi filtrada e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado em coluna de alumina neutra. Foram obtidos 1,08 g (5,43 mmol) do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbiciclo[3.2.1]octano (**32a-d**), o que corresponde a um rendimento reacional de 78 %. Foram realizadas análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT 90, DEPT 135 e CG-EM, para caracterização do produto.

2.6.3. NOVA PROPOSTA SINTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DA SORDIDINA (**32a-d**)

2.6.3.1. Reação de preparação da 4-Benziloxi-2-pentanona (52**): Intermediário chave para preparação da sordidina (**3a-d**) através da rota sintética sugerida por nosso grupo de pesquisa**



RMN 1H (CDCl₃, δ , TMS, 250 MHz): 1,24 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 2,16 (3H, s); 2,48 (1H, dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz); 2,80 (1H, dd, dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz); 4,0-4,08 (1H, m); 4,45 (1H, d, $J = 11,5$ Hz); 4,57 (1H, d, $J = 11,5$ Hz); 7,29-7,33 (5H, m).

RMN ^{13}C (CDCl₃, δ , TMS, 62,5 MHz): 20,01; 31,27; 50,98; 71,04; 71,78; 127,78; 127,90; 128,56; 138,67; 207,66.

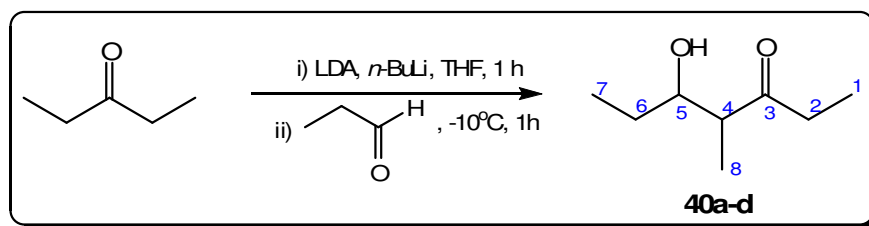
CG-EM (70 eV) m/z: 191 (0,04); 174 (0,04); 159 (0,13); 145 (0,08); 134 (7,59); 121 (0,64); 107 (32,22); 91 (70,33); 71 (26,87); 65 (15,68); 43 (100,00).

Em um balão de duas bocas de 100 mL sob atmosfera inerte (N_2), foram introduzidos 1,45 g (10,7 mmol) de $ZnCl_2$, 15 mL de CH_2Cl_2 seco e 1,6 mL (10,7 mmol) de 3-Penten-2-ona (65 % de pureza), resfriou-se o balão a $0^\circ C$ com um banho de gelo e após 30 min adicionou-se lentamente uma solução contendo 5,5 mL (53,3 mmol) de Álcool benzílico em 5,5 mL de CH_2Cl_2 seco. Deixou-se reagindo por 96 h à temperatura ambiente.

Após este tempo, adicionou-se 15 mL de CH_2Cl_2 e transferiu-se para um funil de extração de 250 mL. O produto bruto obtido foi lavado sucessivamente com 3 porções de 20 mL de solução saturada de NH_4Cl , 3 porções de 20 mL de água destilada, 3 porções de 20 mL de solução saturada de $NaCl$, e novamente com 3 porções de 20 mL de água destilada. A solução foi secada com Mg_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado. Foram obtidos 1,60 g (8,3 mmol) do 4-Benziloxi-2-pentanona (**52**), o que corresponde a um rendimento reacional de 78 %. Foram realizadas análises de RMN 1H , RMN ^{13}C e CG-EM, para caracterização do produto.

2.6.4. PROCEDIMENTO DE SÍNTESE PARA A PREPARAÇÃO DO SITOFILURE, 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (40a-d), FEROMÔNIO DE AGREGAÇÃO DO *S.ORYSAE* E *S. ZEAMAS*

A) Preparação do 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (40a-d)



RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,88 (2H, qr, *J* = 7,5 Hz); 0,96 (3H, t, *J* = 7,5 Hz); 0,97 (3H, t, *J* = 7,5 Hz); 1,02 (3H, d, *J* = 7,5 Hz); 1,04 (3H, d, *J* = 7,5 Hz); 1,29-1,52 (2H, m); 2,41-2,61 (3H, m); 3,16 (1H, sl); 3,52-3,56 (1H, m); 3,70-3,75 (1H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 7,37; 7,49; 9,70; 10,10; 10,32; 13,97; 26,98; 27,37; 35,04; 35,95; 49,65; 50,73; 72,74; 74,79; 216,45; 216,71.

CG-EM (70 eV do pico 1) *m/z*: 126 (4,33); 115 (6,85); 97 (6,01); 86 (12,27); 70 (15,06); 57 (100,00); 41(23,05).

CG-EM (70 eV do pico 2) *m/z*: 126 (5,63); 115 (3,47); 97 (7,33); 86 (15,58); 70 (9,56); 57 (100,00); 41 (21,29).

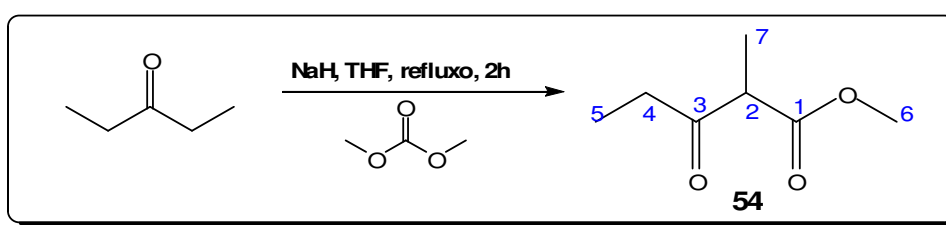
Em um balão tritubulado de 250 mL, conectado a um funil de adição de 50 mL, um termômetro e um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte (N₂). Foram introduzido 6,4 mL (46 mmol) de *N,N*-Diisopropilamina e 50 mL de THF seco. Resfriou-se o balão com um banho de gelo-NaCl a -10°C, iniciou-se a agitação magnética e adicionou-se, gota a gota por 1 h 40 min, 28,8 mL (23 mmol) de *n*-BuLi. Retirou-se o banho de gelo-NaCl e deixou-se reagindo por mais 2 h a temperatura ambiente.

Após este tempo, a mistura foi resfriada a -10°C e adicionada lentamente uma solução contendo 5,2 mL (50 mmol) de 3-Pentanona e 10 mL de THF seco. Deixou-se reagindo por 30 min, em seguida, foi adicionada gota a gota, por 50 min uma solução contendo 3,8 mL (51 mmol) de Propanal e 10 mL de THF seco. A reação foi mantida em agitação por 1 h, em seguida, hidrolizada lentamente com 100 mL de uma solução de NH₄Cl 10 %. O produto obtido foi extraído com 3

porções de 60 mL de Éter etílico e a fase orgânica (Éter etílico e produto) foi lavada sucessivamente com 3 porções de 100 mL de água destilada, 3 porções de 100 mL de solução saturada de NaCl. A solução foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. Foram obtidos 6,96g (48,4 mmol) do 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (**40**), o que corresponde a um rendimento reacional de 97 %. Foram realizadas análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e CG-EM, para caracterização do produto.

2.6.5. PROCEDIMENTO DE SÍNTESE PARA A PREPARAÇÃO DO SITOFILATO, 3-HIDROXI-2-METILPENTANOATO DE 1-ETILPROPILA (**41a-d**), FEROMÔNIO DO *S. GRANARIUS*

A) Preparação do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**)



RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,72 (3H, t, *J* = 7,0 Hz); 0,98 (3H, d, *J* = 7,0 Hz); 2,19-2,37 (2H, m); 3,29 (1H, q, *J* = 7,0 Hz); 3,39 (3H, s).

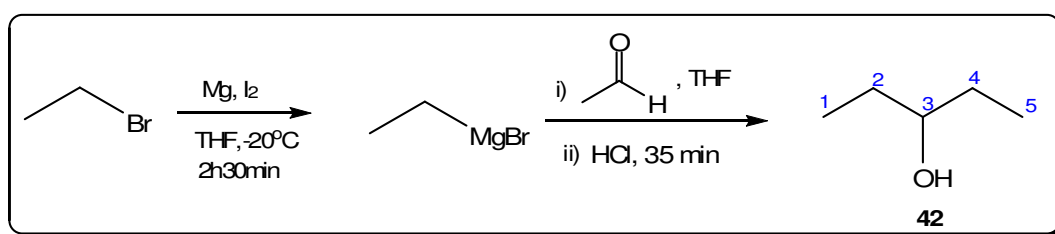
RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 7,03; 12,23; 34,15; 51,63; 51,69; 170,59; 205,74.

CG-EM (70 eV) *m/z*: 144 (2,63); 129 (0,02); 115 (5,30); 97 (0,06); 88 (10,73); 69 (0,46); 57 (100,00); 43 (6,83).

Em um balão tritubulado de 500 mL, conectado a um funil de adição de 50 mL, um termômetro e um condensador e sob atmosfera inerte (N₂). Foram introduzidos 6,00 g (250 mmol) de NaH, 25,3 mL (300 mmol) de Dimetilcarbonato e 120 mL de THF seco. A mistura foi colocada para refluxar a 60°C, sob agitação constante. Após o início do refluxo, foi adicionada uma solução composta por 20,2 mL (200 mmol) de 3-Pentanona e 20 mL de THF seco. Deixou-se sob refluxo por 2 h.

Após este tempo, resfriou-se à temperatura ambiente e transferiu-se a mistura para um funil de extração de 250 mL. O produto obtido foi lavado sucessivamente com 3 porções de 50 mL de água destilada, 3 porções de 50 mL de solução de NaHCO_3 10 % e 3 porções de 50 mL de solução saturada de NaCl . A solução foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado. Foram obtidos 25,92 g (180 mmol) do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**), o que corresponde a um rendimento reacional de 90 %. Foram realizadas análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM, para caracterização do produto.

B) Preparação do 3-Pentanol (**42**)



RMN ^1H (CDCl $_3$, δ , TMS, 400 MHz): 0,93 (6H, t, $J = 7,5$ Hz); 1,37-1,53 (4H, m); 3,34 (1H, sl); 3,40 (1H, qt, $J = 7,0$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl $_3$, δ , TMS, 100 MHz): 10,05; 29,66; 74,47.

CG-EM (70 eV) m/z : 87 (77,55); 69 (39,88); 55 (24,11); 45 (100,00); 41 (52,46).

Em um balão tritubulado de 500 mL, conectado a um funil de adição de 250 mL, um termômetro e um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte (N_2). Foram introduzido 7,20 g (0,3 mol) de magnésio em raspas, 20 mL de THF seco e um cristal de iodo molecular. Resfriou-se o balão tritubulado a -20°C com um banho de gelo- NaCl e iniciou-se a agitação magnética.

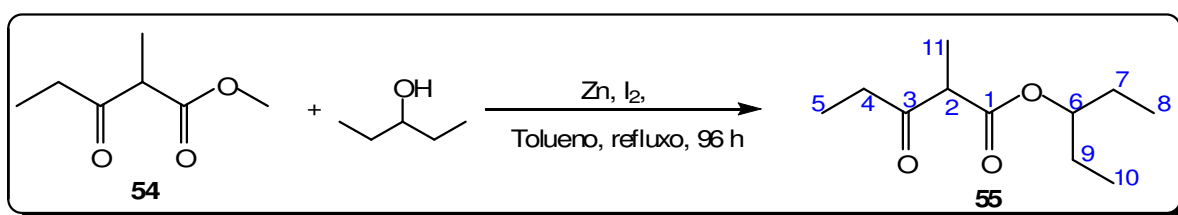
Foi adicionada, gota a gota, com auxílio do funil de adição de 100 mL uma solução contendo 20,9 mL (0,24 mol) de Bromoetano e 20 mL de THF seco durante 2 h 30 min. Após o término da adição desta solução de brometo, deixou-se a mistura reacional em agitação por 10 min, em seguida, foi adicionada gota a gota, uma solução contendo 13,8 mL (0,19 mol) de Propanal e 10 mL de THF seco durante 35 min. Decorridos 20 min após o término da adição do aldeído, a mistura reacional foi

mantida a 0°C e hidrolizada lentamente com 50 mL de uma solução de HCl 10 %. O produto obtido foi extraído com 3 porções de 30 mL de Éter etílico e a fase orgânica (Éter etílico e produto) foi lavada sucessivamente com 3 porções de 30 mL de solução de NaHCO₃ 5 %, 3 porções de 30 mL de água destilada e 3 porções de 50 mL de solução saturada de NaCl. A solução foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. Após purificação por destilação, foram obtidos 14,21 g (0,16 mol) do 3-Pentanol (**42**), o que corresponde a um rendimento reacional de 86 %. Foram realizadas análises de CG-EM, RMN ¹H e RMN ¹³C, para caracterização do produto.

C) Preparação do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**)

Três metodologias para transesterificação do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**) com 3-Pentanol foram testadas para preparar o intermediário 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**), sendo duas utilizando-se catálise heterogênea com Zinco metálico ativado ou Magnésio metálico ativado com Iodo como catalisador, e uma utilizando-se catálise homogênea, com Trifenilfosfina como catalisador. A seguir estão os procedimentos realizados:

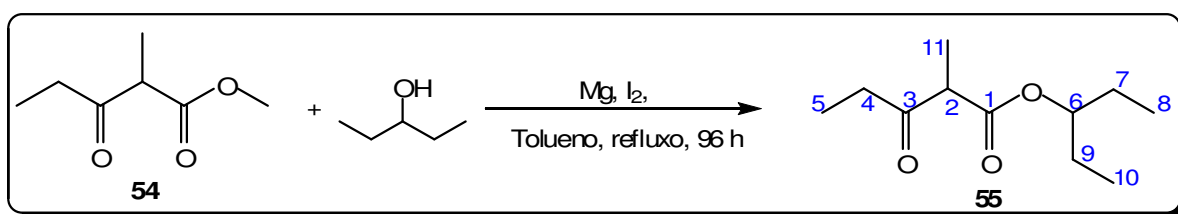
1) Transesterificação com Zinco metálico ativado e Iodo como catalisador



Em um balão de duas bocas de 125 mL, acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte (N₂), foram introduzidos 0,45 g (6,9 mmol) de zinco metálico ativado e adicionados lentamente 0,50 g (3,4 mmol) do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**) em 4,7 mL de Tolueno seco. Sob agitação magnética, adicionou-se lentamente uma solução contendo 0,4 mL (3,8 mmol) de 3-Pentanol em 2 mL de Tolueno. Após 5 min adicionou-se 0,44 g (1,7 mmol) de I₂. A mistura foi aquecida até refluxo e mantida por 96 h sendo monitorada por CCD.

Após este tempo, adicionou-se 10 mL de solução saturada de NH_4Cl e filtrou-se. O produto obtido foi extraído com 3 porções de 20 mL de Éter etílico e a fase orgânica (Éter etílico e produto) foi lavada sucessivamente com 3 porções de 30 mL de água destilada e 3 porções de 50 mL de solução saturada de NaCl . A solução foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica. Foram obtidos 0,06 g (0,32 mmol) do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**), o que corresponde a um rendimento reacional de 9 %. Foram realizadas análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM, para caracterização do produto.

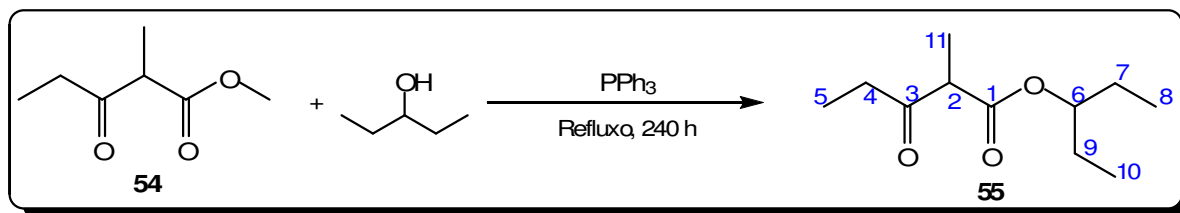
2) Transesterificação com Magnésio metálico ativado e Iodo como catalisador



Em um balão de duas bocas de 125 mL, acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte (N_2), foram introduzidos 0,58 g (24 mmol) de magnésio metálico ativado e adicionados lentamente 1,71 g (12 mmol) do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**) em 14 mL de Tolueno seco. Sob agitação magnética, adicionou-se lentamente uma solução contendo 6,5 mL (60,01 mmol) de 3-Pentanol em 5 mL de Tolueno. Após 10 min adicionou-se 1,52 g (5,98 mmol) de I_2 . A mistura foi aquecida até refluxo e mantida por 96 h sendo monitorada por CCD.

Após este tempo, adicionou-se 20 mL de solução saturada de NH_4Cl e filtrou-se. O produto obtido foi extraído com 3 porções de 30 mL de Éter etílico e a fase orgânica (Éter etílico e produto) foi lavada sucessivamente com 3 porções de 40 mL de água destilada e 3 porções de 60 mL de solução saturada de NaCl . A solução foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica. Foram obtidos 0,69 g (3,45 mmol) do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**), o que corresponde a um rendimento reacional de 29 %. Foram realizadas análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM, para caracterização do produto.

3) Transesterificação com Trifenilfosfina como catalisador



RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 250 MHz): 0,87 (6H, t, *J* = 7,5 Hz); 1,08 (3H, t, *J* = 7,0 Hz); 1,34 (3H, d, *J* = 7,0 Hz); 1,57 (4H, qt, *J* = 7,5 Hz); 2,42-2,72 (2H, m); 3,53 (1H, qr, *J* = 7,0 Hz); 4,79 (1H, qt, *J* = 6,0 Hz).

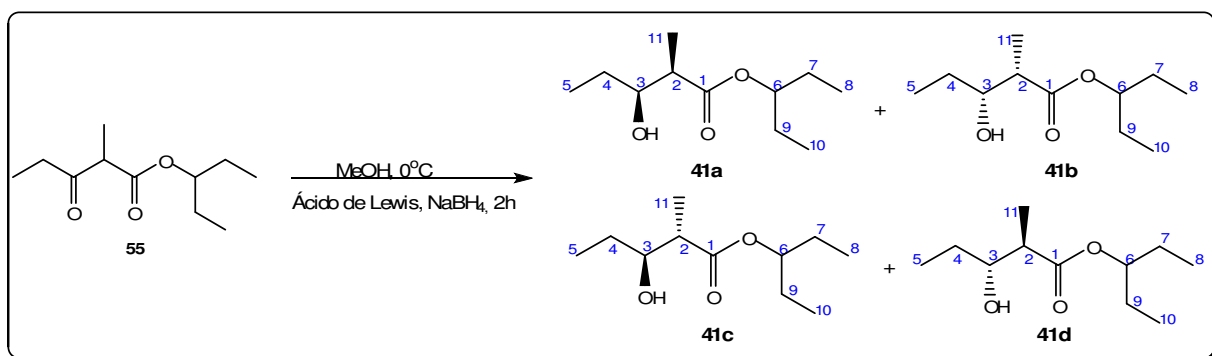
RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz): 7,90; 9,69; 9,74; 13,14; 26,52; 34,96; 53,06; 78,07; 170,78; 206,74.

CG-EM (70 eV) *m/z*: 186 (0,22); 172 (0,29); 153 (0,21); 144 (0,68); 130 (11,66); 113 (25,84); 102 (0,87); 83 (1,82); 75 (3,08); 57 (100,00); 43 (40,42).

Em um balão de duas bocas de 250 mL acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte (N₂). Foram introduzidos 8,01 g (55,6 mmol) de 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**), e 2,92 g (11,12 mmol) de Trifenilfosfina. Iniciou-se a agitação magnética e adicionou-se lentamente 30 mL (277,8 mmol) de 3-Pentanol. Após completa adição do álcool aqueceu-se até refluxo e deixou-se reagindo por 240 h à temperatura ambiente.

Após este tempo, adicionou-se 200 mL de água destilada e extraiu-se o produto com 3 porções de 60 mL de Éter etílico. A fase orgânica (Éter etílico e produto) foi lavada sucessivamente com 3 porções de 100 mL de água destilada e 3 porções de 100 mL de solução saturada de NaCl. A solução foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica. Foram obtidos 7,04 g (46,5 mmol) do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**), o que corresponde a um rendimento reacional de 83 %. Foram realizadas análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e CG-EM, para caracterização do produto.

D) Preparação do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41)



- Estereoisômeros *syn* (41a e 41b)

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3 , δ , TMS, 250 MHz): 0,89 (6H, t, $J = 7,5$ Hz); 0,98 (3H, t, $J = 7,5$ Hz); 0,98 (3H, t, $J = 7,5$ Hz); 1,19 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 1,23 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 1,46 (2H, m); 1,56 (2H, m); 2,54 (1H, m); 2,83 (1H, sl); 3,59 (1H, m); 3,80 (1H, m); 4,80 (1H, m).

$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , δ , TMS, 62,5 MHz): 9,60; 9,65; 9,95; 10,41; 10,98; 14,57; 26,44; 26,49; 26,54; 26,545; 26,55; 26,86; 27,66; 44,28; 45,10; 73,30; 74,69; 76,97; 76,99; 176,19; 176,28.

CG-EM (70 eV do pico 2) m/z : 181 (0,02); 173 (1,51); 155 (0,08); 144 (3,33); 132 (0,69); 115 (49,19); 103 (26,91); 85 (10,84); 74 (100,00); 57 (36,95); 42 (74,85).

DEPT 90 (CDCl_3 , δ , TMS, 62,5 MHz): 44,27; 45,10; 73,29; 74,68; 76,97; 76,99.

DEPT 135 (CDCl_3 , δ , TMS, 62,5 MHz): 9,60; 9,65; 9,97; 10,41; 10,98; 14,57; 26,43; 26,49; 26,53; 26,54; 26,84; 27,64; 44,26; 45,08; 73,28; 74,67; 76,96; 76,98.

- Estereoisômeros *anti* (41c e 41d)

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 250 MHz): 0,89 (6H, t, *J* = 7,5 Hz); 0,98 (3H, t, *J* = 7,5 Hz); 0,98 (3H, t, *J* = 7,5 Hz); 1,19 (3H, d, *J* = 7,0 Hz); 1,23 (3H, d, *J* = 7,0 Hz); 1,47 (2H, m); 1,57 (4H, m); 2,55 (1H, m); 2,84 (1H, sl); 3,57 (1H, m); 3,81 (1H, m); 4,81 (1H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz): 9,60; 9,63; 9,65; 9,96; 10,41; 10,91; 14,61; 26,43; 26,48; 26,52; 26,54; 26,81; 27,68; 44,21; 45,06; 73,27; 74,68; 76,96; 76,97; 176,17; 176,28.

CG-EM (70 eV do pico 1) *m/z*: 185 (0,04); 173 (3,95); 155 (0,08); 144 (2,94); 133 (0,69); 115 (64,28); 103 (54,93); 85 (18,02); 74 (100,00); 57 (37,89); 42 (90,03).

DEPT 90 (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz): 44,21; 45,06; 73,26; 74,68; 76,95; 76,97.

DEPT 135 (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz): 9,60; 9,63; 9,65; 9,96; 10,41; 10,91; 14,60; 26,43; 26,49; 26,53; 26,54; 26,81; 27,68; 44,20; 45,05; 73,25; 74,67; 76,95; 76,97.

Em um balão de duas bocas de 50 mL sob atmosfera inerte (N₂), foram introduzidos 0,50 g (2,50 mmol) de 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**), 6,0 mL de metanol e 5 mmol de um dos seguintes ácidos de Lewis: CaCl₂, MnCl₂, ZnCl₂, MgCl₂, Mg⁰/I₂ ou Zn⁰/I₂. Resfriou-se o balão a 0°C com um banho de gelo e após 30 min adicionou-se lentamente 0,19 g (5 mmol) de NaBH₄.

A reação foi mantida em agitação por 2 h, em seguida, adicionou-se lentamente 20 mL de uma solução saturada de NH₄Cl. O produto obtido foi extraído com 3 porções de 20 mL de Éter etílico e a fase orgânica (Éter etílico e produto) foi lavada sucessivamente com 3 porções de 30 mL de água destilada e 3 porções de 40 mL de solução saturada de NaCl. A solução foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. Foi determinada a massa e o rendimento reacional e realizadas análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e CG-EM, para caracterização do produto de cada reação, conforme indicada na tabela 6 (capítulo 3, p. 171).

Algumas reações foram conduzidas sem o uso de ácidos de Lewis, para comparação dos resultados.

Capítulo 3

Resultados e Discussão

3.1. SÍNTESE DOS FEROMÔNIOS DE AGREGAÇÃO

3.1.1. PREPARAÇÃO DOS FEROMÔNIOS DE AGREGAÇÃO DE *R. PALMARUM*, *R. CRUENTATUS*, *R. PHOENICIS*, *R. FERRUGINEUS* E *M. HEMIPTERUS*

As observações descritas, para as reações de preparação na forma racêmica dos feromônios de insetos dos gêneros *Rhynchophorus* e *Metamasius*, foram feitas de modo geral, pois todas as reações apresentaram o mesmo comportamento, variando apenas no que diz respeito aos tempos reacionais, conforme indicados na tabela 3 (capítulo 2, p. 65).

Nesta etapa do trabalho, conseguimos padronizar a síntese em escala preparativa de alguns feromônios que utilizam a metodologia proposta por Grignard (1900). Conforme cálculos, realizados em termos de quantidade de matéria (mol) para todas as reações, utilizamos o magnésio metálico com excesso de 20 % em relação ao brometo de alquila, e este brometo de alquila com um excesso de 20 % em relação ao aldeído. Isso é importante experimentalmente, pois o excesso de magnésio metálico no meio reacional, garante que todo o brometo de alquila seja usado na formação do reagente de Grignard, que por sua vez, garante que todo aldeído reaja para formação do alcóxido. Posterior hidrólise ácida leva à formação do álcool. Foram tentadas outras variações na estequiometria das reações, porém, os melhores resultados obtidos foram os mencionados na tabela 3 (capítulo 2, p. 65).

Após a adição do cristal de iodo molecular ao balão tritubulado, a mistura reacional adquire uma coloração marrom-avermelhada, e à medida que a solução de brometo é adicionada ao balão, observa-se que a coloração marrom-avermelhada inicial vai gradativamente desaparecendo. Entre 10 e 15 min do início da adição do brometo, observa-se um brusco aquecimento da mistura reacional. Neste momento, é colocado um banho de gelo-água para resfriar o balão que contém a mistura reacional. Este é o ponto crítico destas reações, pois se não houver o controle da temperatura interna do balão, pode acontecer um aumento brusco da pressão interna do sistema, causada pela evaporação excessiva e rápida do solvente e dos reagentes promovendo uma explosão do sistema reacional. Durante esta adição da solução de brometo, foi observada a formação do reagente de Grignard. O tempo total desta adição variou entre 1 h 20 min e 1 h 40 min para as preparações do 5-Nonanol (**33**), 2-Metil-4-octanol (**34**), 2-Metil-4-heptanol (**35**), 3-Metil-4-octanol (**36**),

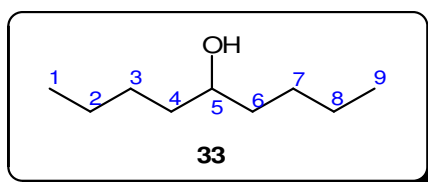
5-Metil-4-octanol (**37**) e 4-Metil-5-nonanol (**38**) e 4 h para o 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**).

A adição da solução do aldeído foi realizada sem problemas de aquecimento excessivo, e variou entre 1 h 30 min e 1 h 50 min para as preparações do 5-Nonanol (**33**), 2-Metil-4-octanol (**34**), 2-Metil-4-heptanol (**35**), 3-Metil-4-octanol (**36**), 5-Metil-4-octanol (**37**) e 4-Metil-5-nonanol (**38**) e 5 h para o 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**), porém teve-se cuidado, pois esta adição também é exotérmica. À medida que a solução de aldeído é lentamente adicionada, o reagente de Grignard reage e o alcóxido é formado.

Para obtenção dos melhores rendimentos reacionais, a hidrólise com HCl 10 % foi realizada a 0°C e ocorreu lentamente, com tempo mínimo de aproximadamente 2 h, para as preparações do 5-Nonanol (**33**), 2-Metil-4-octanol (**34**), 2-Metil-4-heptanol (**35**), 3-Metil-4-octanol (**36**), 5-Metil-4-octanol (**37**) e 4-Metil-5-nonanol (**38**) e 3 h para o 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**). Tempos inferiores a estes, reduziram os rendimentos, enquanto tempos superiores a estes não melhoram os rendimentos. Após extração com Éter etílico da fase orgânica, secagem, concentração, destilação e determinação das massas, foi possível obter cada produto desejado com bons rendimentos reacionais.

Os compostos destilados são transparentes e as análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM confirmaram a estrutura química e a pureza de cada um. A seguir estão descritos os dados obtidos e alguns comentários sobre essas análises:

A) 5-Nonanol (**33**)



O 5-Nonanol (**33**) é uma molécula simétrica, seu espectro de RMN ^1H obtido em CDCl_3 é complexo (figura 39). O espectro, apresenta um tripleto a 0,91 ppm ($J = 7,0$ Hz), correspondente as absorções dos 6 hidrogênios dos 2 grupos metilas (C-1 e C-9). As absorções entre 1,29-1,47 ppm, são referentes aos 12 hidrogênios metilênicos (C-2, C-3, C-4, C-6, C-7 e C-8). A absorção que aparece como um sinal

largo a 2,01 ppm, corresponde ao hidrogênio ligado diretamente ao átomo de oxigênio (OH), enquanto o multipletto observado entre 3,54-3,60 ppm, se refere a absorção do único hidrogênio carbinólico (C-5).

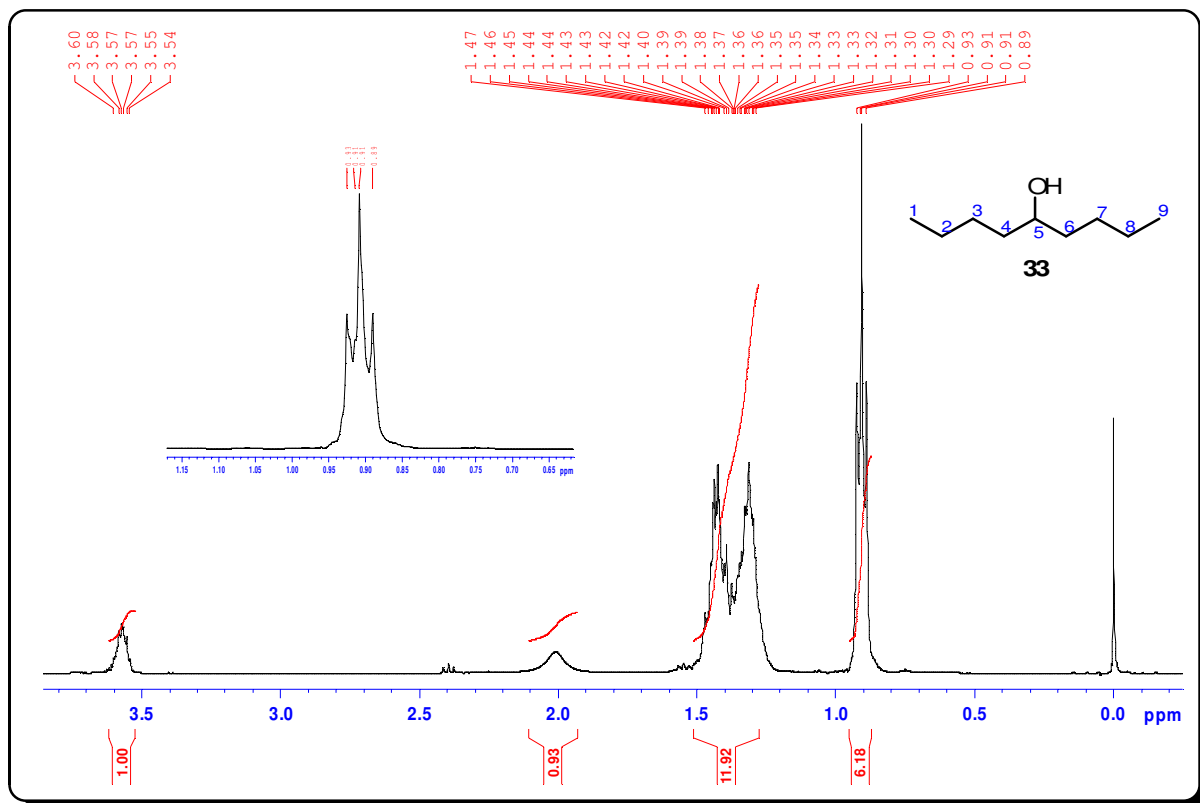


Figura 39: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do 5-Nonanol (**33**) a 400 MHz.

Pelo fato da molécula ser simétrica, no espectro de RMN ¹³C (figura 40) são observados apenas 5 sinais. O sinal a 71,96 ppm, é observado com a metade da altura dos demais sinais, e corresponde a absorção do carbono que sustenta o grupo hidroxila (C-5). Os demais sinais são, cada um, para dois carbonos, ou seja, o sinal a 22,86 ppm, corresponde a absorção de C-2 e C-8, o sinal a 27,95 ppm, corresponde a absorção de C-3 e C-7, e o sinal a 37,24 ppm, corresponde a absorção de C-4 e C-6. O espectro DEPT 135 (figura 107, p. 203), mostra que o sinal a 14,14 ppm, se refere as absorções de C-1 e C-9, que o sinal a 71,95 ppm se refere a absorção de C-5, e que os sinais entre 22,86 e 37,23, se referem as absorções dos carbonos metilênicos (C-2, C-3, C-4, C-6, C-7 e C-8).

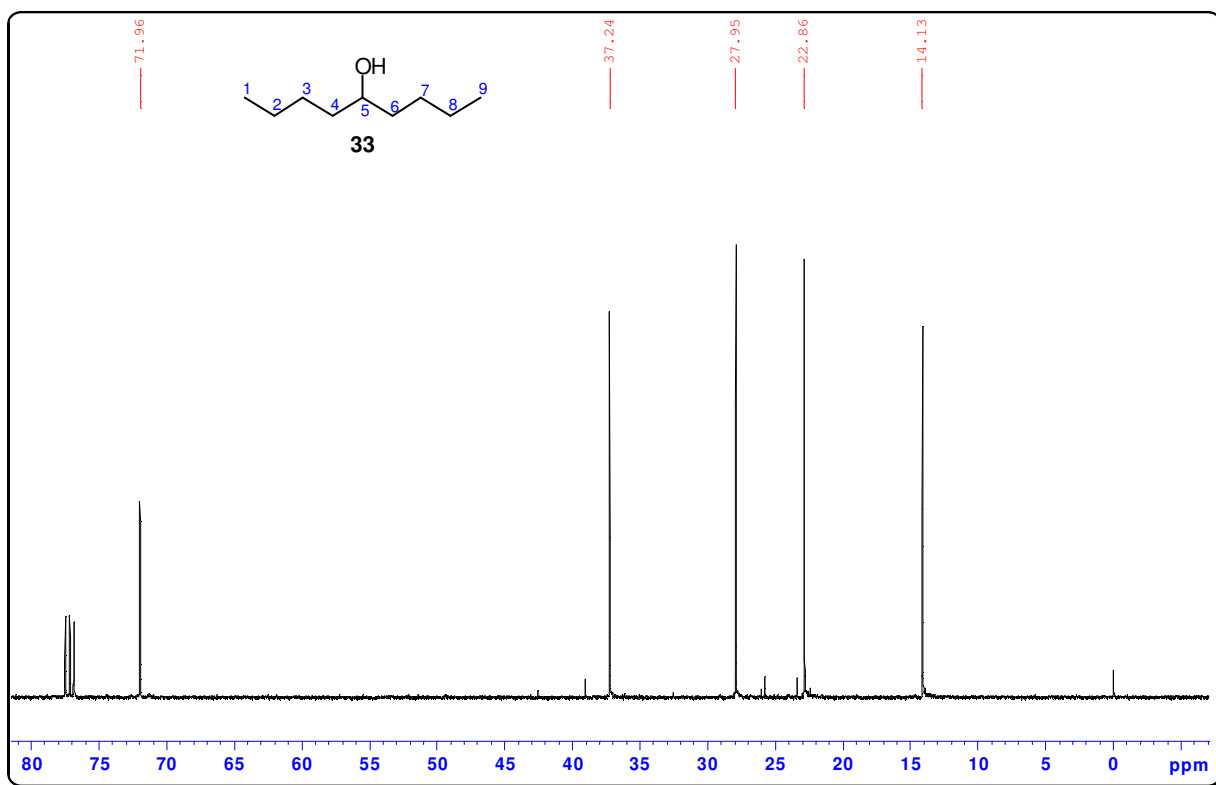


Figura 40: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do 5-Nonanol (**33**) a 100 MHz.

O cromatograma mostra um único pico com tempo de retenção de 12,547 min (figura 41A). O espectro de massas (figura 41B) não apresenta o pico do íon molecular (M⁺) de 144 como de maior relação m/z, e sim o pico M⁺-1 de 143, que é de baixa intensidade e corresponde a perda de hidrogênio radical. Conforme Silverstein *et al.* (2007), este tipo de fragmentação para álcoois é desfavorecida, entretanto, em alguns casos pode ocorrer. O pico M⁺-18 apresenta baixa intensidade e corresponde a perda de uma molécula de água (desidratação). Os picos de maior intensidade são aqueles com m/z 87, 69 e 41, sendo o pico base m/z 69. A formação deste pico, o pico base, deve vir da desidratação do íon molecular seguida de uma quebra da ligação α para formação do íon alílico. A figura 41C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

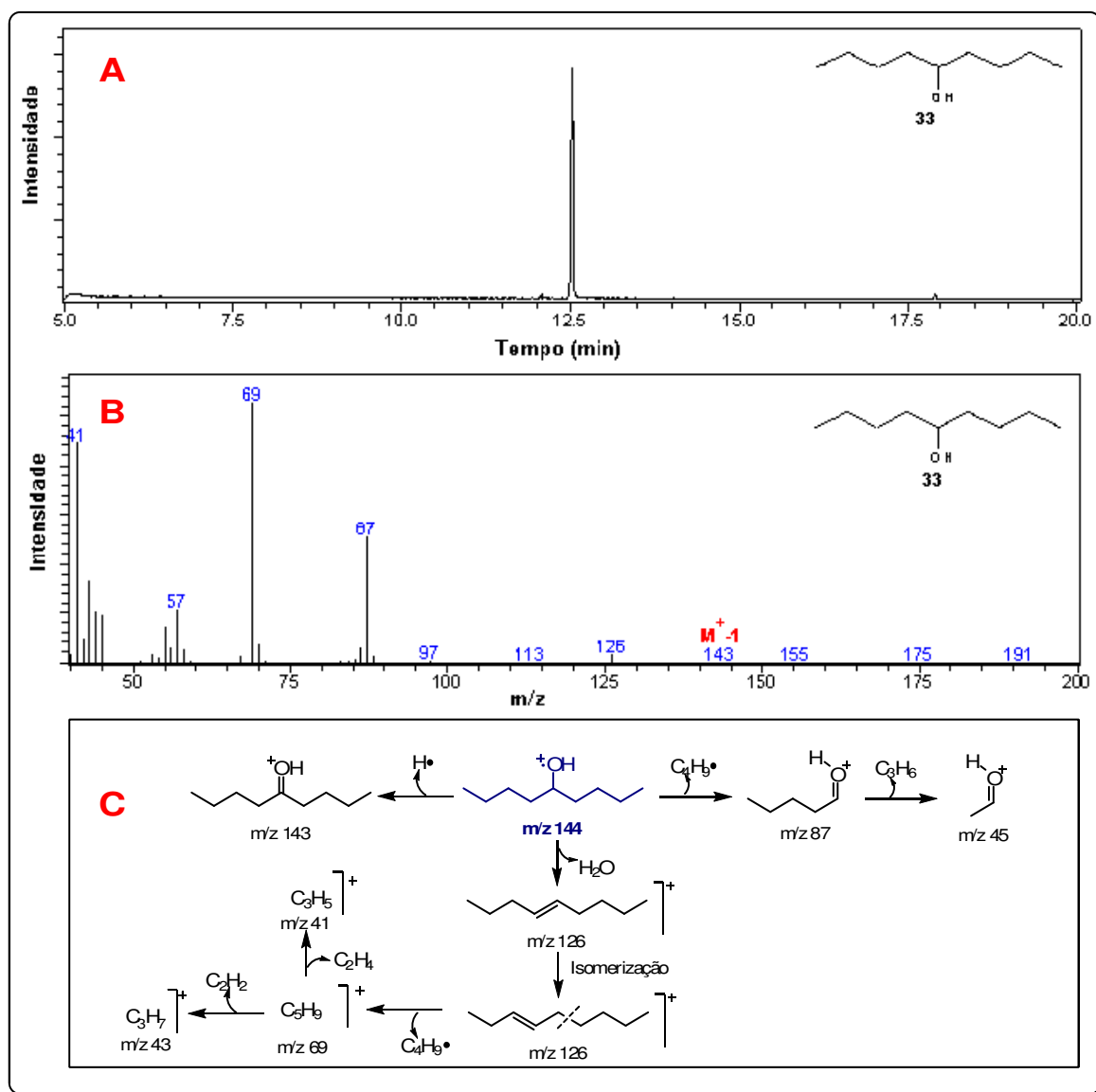
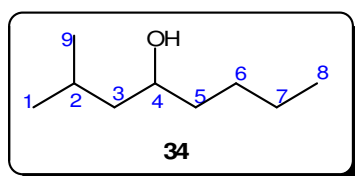


Figura 41: A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 5-Nonanol (**33**).

B) 2-Metil-4-octanol (**34**)



O espectro de RMN ^1H deste composto obtido em CDCl_3 (figura 42), mostra um triplete a 0,91 ppm ($J = 7,0$ Hz), correspondente as absorções dos 3 hidrogênios da metila C-8. Os dupletos a 0,90 ppm ($J = 5,0$ Hz) e 0,92 ppm ($J = 5,0$ Hz),

correspondem as absorções dos 6 hidrogênios dos grupos metilas C-1 e C-9. As absorções observadas entre 1,19-1,44 ppm, são referentes aos 8 hidrogênios metilênicos (C-3, C-5, C-6, C-7), o multiplete entre 1,73-1,81 ppm, corresponde a absorção do hidrogênio metínico (C-2), e o multiplete entre 3,58-3,67 ppm, se refere a absorção do único hidrogênio carbinólico (C-4).

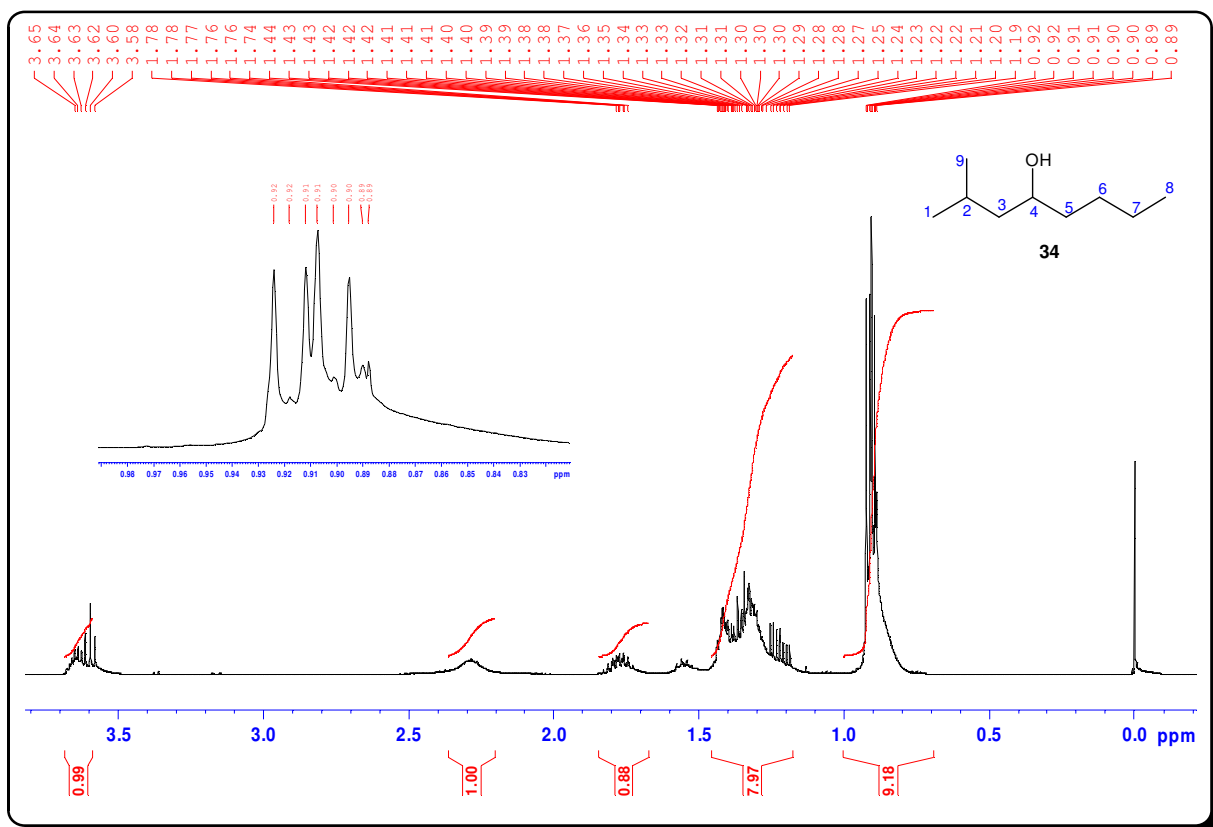


Figura 42: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do 2-Metil-4-octanol (**34**) a 400 MHz.

O espectro de RMN ¹³C (figura 43) apresenta 9 sinais, que são referentes as absorções dos 9 carbonos dessa molécula. O sinal a 13,87 ppm, corresponde a absorção do carbono da metila C-8. Os sinais a 21,87, 22,63, 23,29 e 24,35 ppm, correspondem respectivamente as absorções dos carbonos C-1, C-7, C-9 e C-2. Enquanto os sinais a 27,70, 37,61 e 46,62 ppm, correspondem respectivamente as absorções dos carbonos metilênicos C-6, C-5 e C-3. O sinal a 69,50 ppm, é o mais desprotegido e corresponde a absorção do carbono que sustenta o grupo hidroxila (C-4). O espectro DEPT 135 (figura 108, p. 203), mostra que os sinais a 13,87, 21,87, 23,29, 24,35 e 69,56 ppm, são absorções de carbonos metínicos (CH) e metilas (CH₃), e que os sinais a 22,58, 27,64, 37,55 e 46,55 ppm, são absorções de carbonos metilênicos (CH₂).

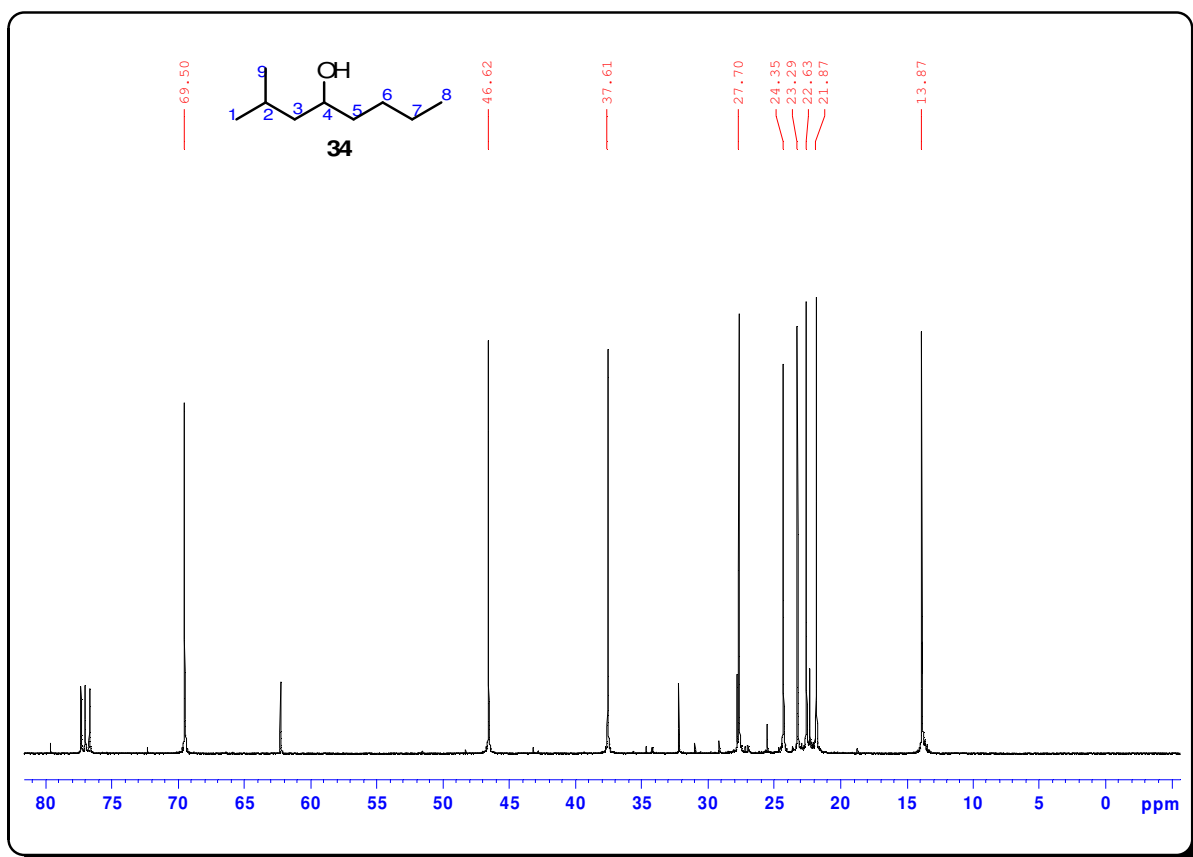


Figura 43: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do 2-Metil-4-octanol (**34**) a 400 MHz.

O cromatograma mostra um único pico com tempo de retenção de 11,614 min (figura 44A). O espectro de massas (figura 44B) não apresenta o pico do íon molecular (M⁺) de 144 como de maior relação m/z, e sim o pico M⁺-2 de 142, que é de baixa intensidade e corresponde a perda de H₂. O pico M⁺-18, também apresenta baixa intensidade e corresponde a perda de uma molécula de água (desidratação). O pico base observado é o de m/z 69, e deve resultar da desidratação do íon molecular, seguida de perda do radical C₄H₉. Este pico base, também pode resultar da perda do radical CH₃, com subsequente perda da molécula C₃H₆. Os picos com m/z 87, 45, 43 e 41 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 44C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

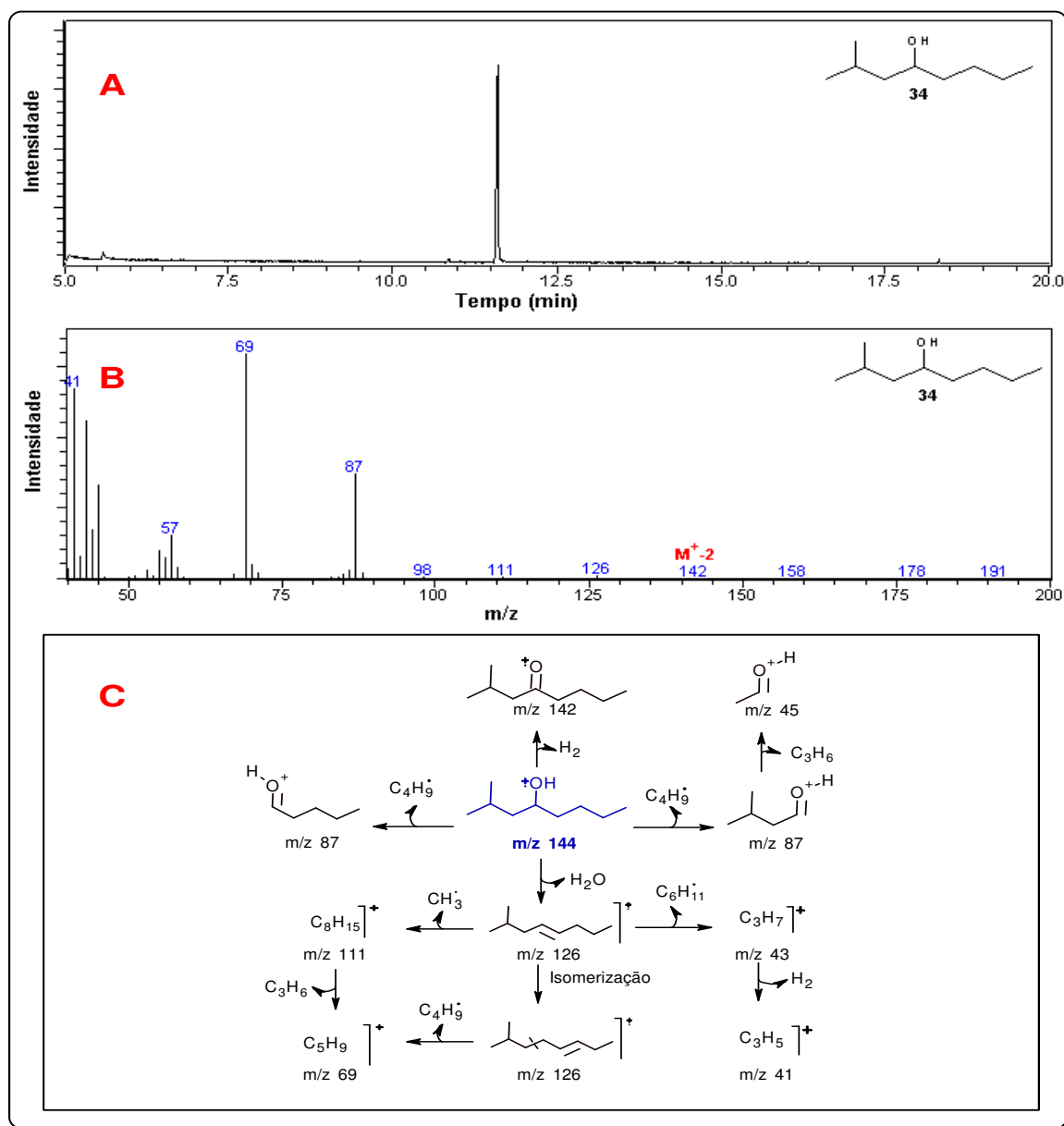
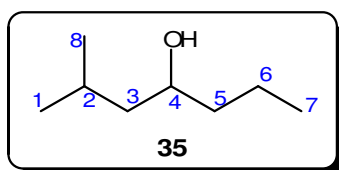


Figura 44: A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 2-Metil-4-octanol (**34**).

C) 2-Metil-4-heptanol (**35**)



O espectro de RMN ^1H deste composto obtido em CDCl_3 (figura 45), mostra um multipletto entre 0,89-0,94 ppm, correspondente as absorções dos 9 hidrogênios

dos 3 grupos metilas existentes (C-1, C-7 e C-8). O multipeto entre 1,18-1,48 ppm, é referente a absorção dos 6 hidrogênios metilênicos (C-3, C-5 e C-6). O multipeto entre 1,73-1,83 ppm, corresponde a absorção do hidrogênio metínico (C-2). Já o sinal largo observado a 2,29 ppm, se refere a absorção do hidrogênio ligado diretamente ao átomo de oxigênio (OH), e o multipeto observado entre 3,58-3,69 ppm, é referente a absorção do único hidrogênio carbinólico (C-4).

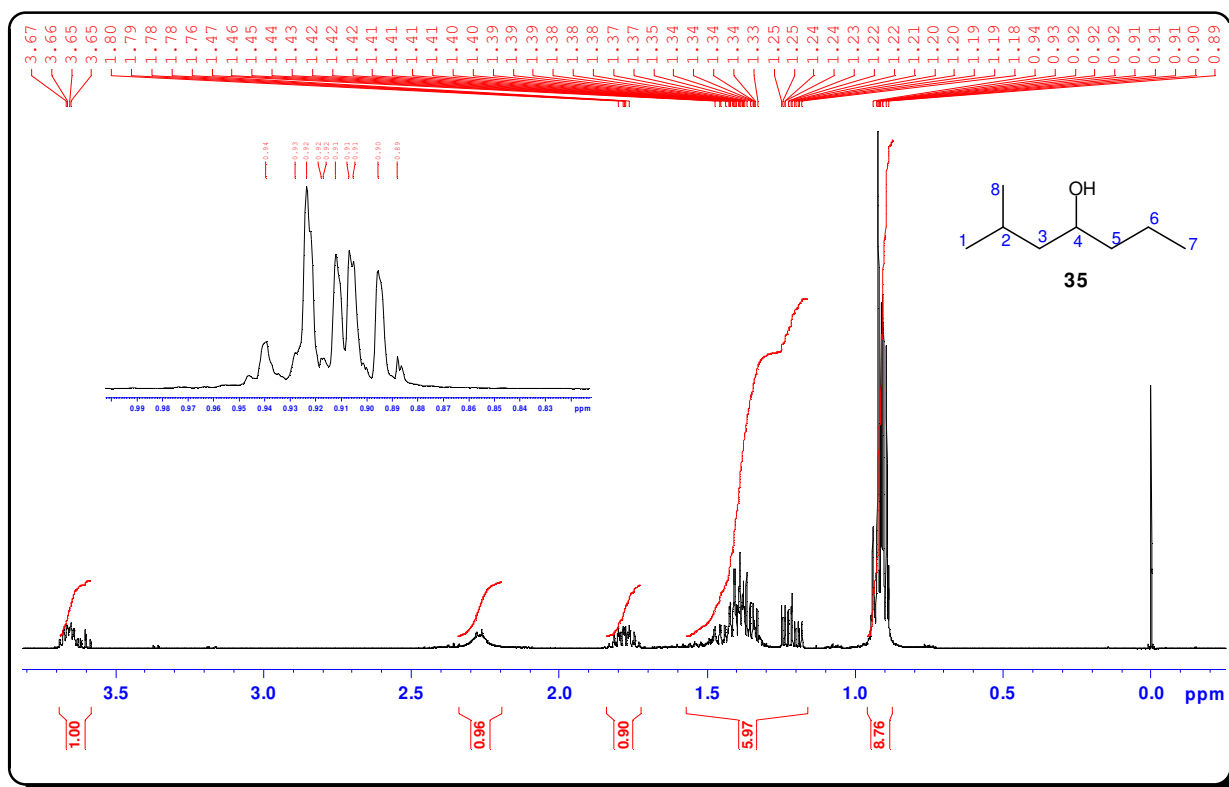


Figura 45: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2-Metil-4-heptanol (**35**) a 400 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C (figura 46) apresenta 8 sinais, que são referentes as absorções dos 8 carbonos dessa molécula. O sinal a 14,18 ppm, corresponde a absorção do carbono da metila C-7. O sinal a 18,92 ppm, corresponde a absorção do carbono metilênico C-6, enquanto os sinais a 22,16, 23,54, 24,61 e 40,39 ppm, correspondem respectivamente as absorções dos carbonos C-1, C-8, C-2 e C-5. O sinal a 46,93 ppm, corresponde a absorção de C-3, enquanto o sinal a 69,40 ppm, é o mais desprotegido e corresponde a absorção do carbono que sustenta o grupo hidroxila (C-4). O espectro DEPT 135 (figura 109, p. 204), mostra que os sinais a 14,17, 22,11, 23,54, 24,60 e 69,54 ppm, são absorções de carbonos metínicos (CH)

e metilas (CH₃), e que os sinais a 18,87, 40,32 e 46,86 ppm, são absorções de carbonos metilênicos (CH₂).

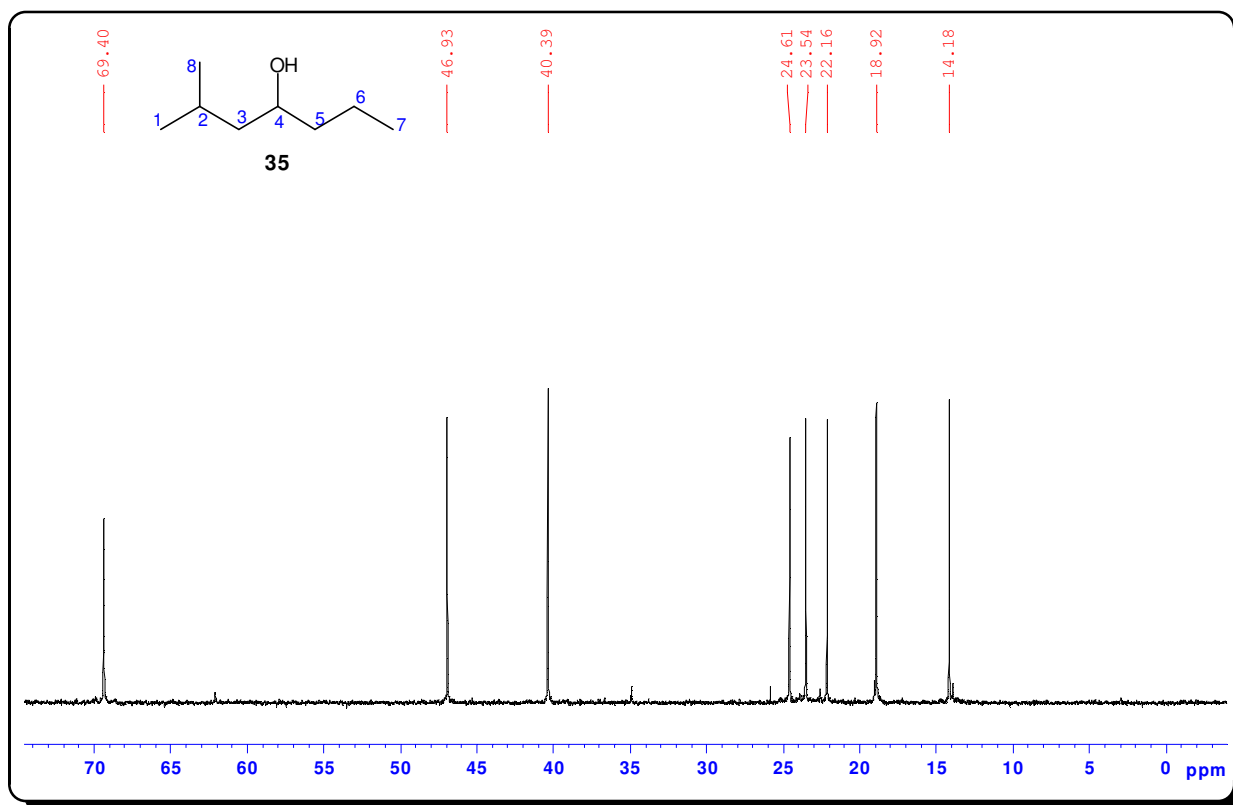


Figura 46: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do 2-Metil-4-heptanol (**35**) a 100 MHz.

O cromatograma mostra um único pico com tempo de retenção de 9,557 min (figura 47A). O espectro de massas (figura 47B) não apresenta o pico do íon molecular (M⁺) de 130 como de maior relação m/z, e sim o pico M⁺-2 de 128, que é de baixa intensidade e corresponde a perda de H₂. O pico M⁺-18, apresenta baixa intensidade e corresponde a perda de uma molécula de água (desidratação). O pico base observado é o de m/z 55, e deve resultar da desidratação do íon molecular, seguida de perda de radical C₄H₉. Os picos com m/z 87, 73, 69, 45, 43 e 41 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 47C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

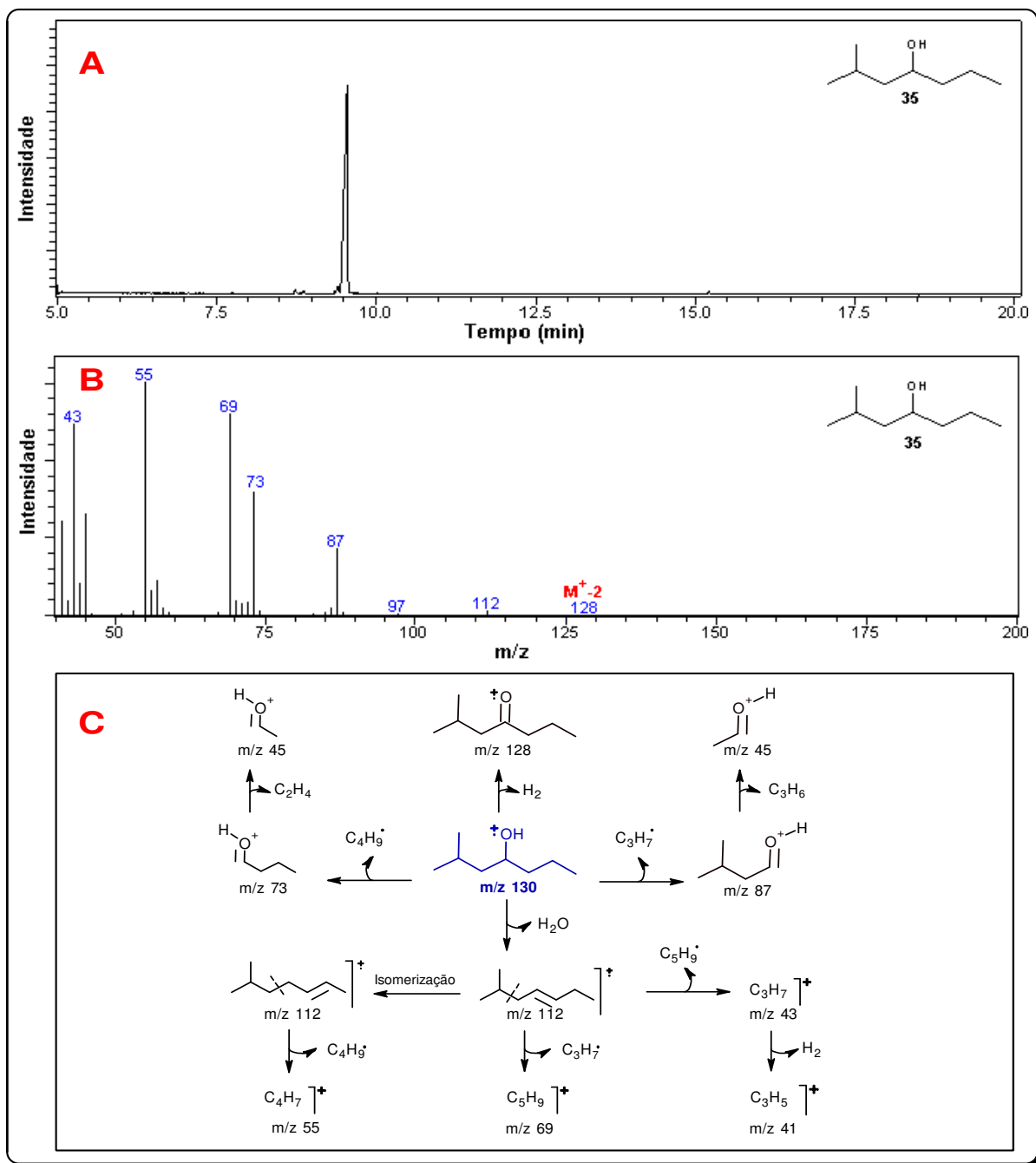
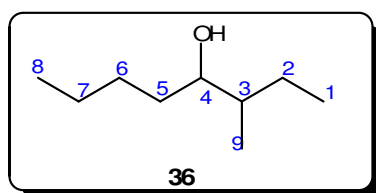


Figura 47: A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 2-Metil-4-heptanol (**35**).

D) 3-Metil-4-octanol (36)



O espectro de RMN ^1H deste composto obtido em CDCl_3 (figura 48), apresenta um multipletto entre 0,86-0,93 ppm, correspondente as absorções dos 9 hidrogênios dos 3 grupos metilas existentes (C-1, C-8 e C-9). Os sinais entre 1,20-1,57 ppm, correspondem as absorções de 9 hidrogênios, sendo 8 hidrogênios metilênicos (C-2, C-5, C-6 e C-7) e 1 metínico (C-3). O sinal largo observado a 2,63 ppm, corresponde a absorção do hidrogênio ligado diretamente ao átomo de oxigênio (OH). Os multipletos entre 3,40-3,45 ppm e 3,48-3,52 ppm, correspondem a absorção do hidrogênio carbinólico (C-4). Tal hidrogênio é observado nestas duas absorções pelo fato da molécula apresentar 2 pares de enantiômeros (2 *syn* e 2 *anti*).

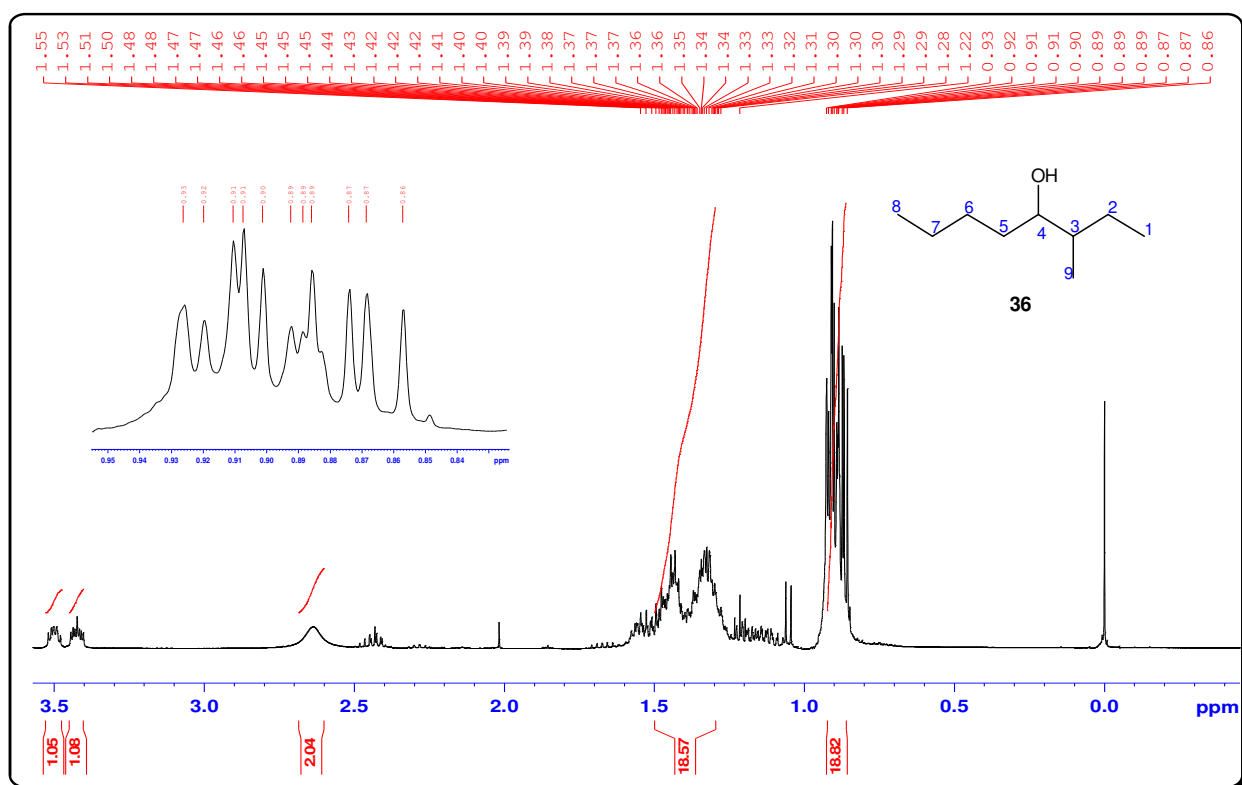


Figura 48: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 3-Metil-4-octanol (36) a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (figura 49) são observados 18 sinais, correspondentes aos 9 carbonos da molécula. Neste caso, os pares de sinais a 11,85 e 12,02 ppm, 13,31 e 14,16 ppm e 14,22 e 14,87 ppm, se referem as absorções das metilas C-1, C-8 e C-9, respectivamente. Já os pares de sinais 22,95 e 22,97 ppm, 24,75 e 26,15 ppm, 28,44 e 28,62 ppm e 33,20 e 34,32 ppm, se referem respectivamente as absorções dos carbonos metilênicos C-7, C-2, C-6 e C-5. O carbono metínico C-3, é observado a 40,11 e 40,68 ppm, e o carbono que

sustenta grupo hidroxila C-4, é observado a 74,78 e 75,64 ppm. O espectro DEPT 135 (figura 110, p. 204), mostra que os sinais a 11,86, 12,01, 13,34, 14,17, 14,22, 14,84, 74,95 e 75,80 ppm, são absorções de carbonos metínicos (CH) e metilas (CH₃), e que os sinais a 22,97, 22,99, 24,80, 26,13, 28,51, 28,66, 33,19, 34,33, 40,15 e 40,72 ppm, são absorções de carbonos metilênicos (CH₂).

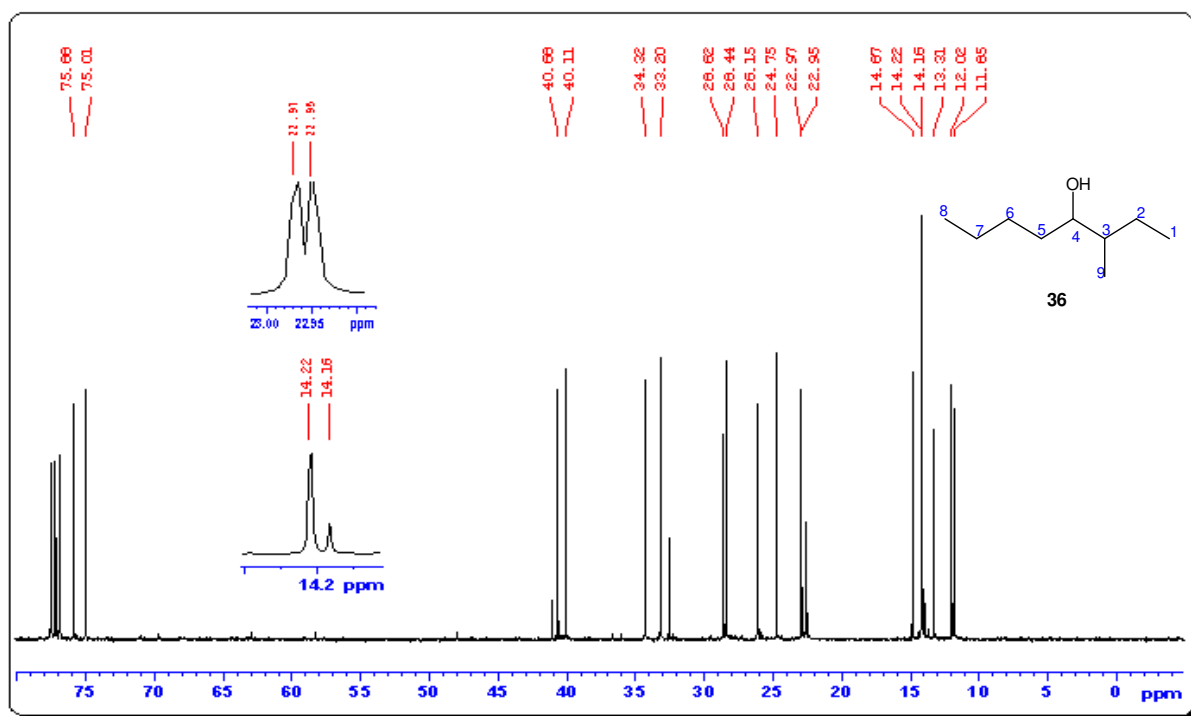


Figura 49: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do 3-Metil-4-octanol (**36**) a 100 MHz.

O cromatograma mostra dois picos com moderada resolução, que apresentam tempos de retenção de 12,007 min e 12,060 min e áreas relativas de 39,82 % e 42,64 % evidenciando desta forma, que o produto formado apresenta dois pares de enantiômeros (figura 50A). É observado também neste cromatograma, que ainda restaram algumas impurezas, mesmo depois do processo de destilação do produto. Os espectros de massas dos picos 1 e 2 são semelhantes (figura 50B e figura 50C) e não foi observado em nenhum, o pico do íon molecular (M⁺) de 144 como de maior relação m/z, e sim o pico M⁺-2 de 142, correspondente a perda de H₂. O pico base observado é o de m/z 41, e deve resultar da desidratação do íon molecular, seguida das perdas sucessivas do radical C₆H₁₁ e de uma molécula de H₂. O pico com m/z 69 apresenta alta intensidade, enquanto os picos com m/z 87, 57 e 45 apresentam intensidades moderadas. A figura 50D, mostra uma proposta de fragmentação para esse composto.

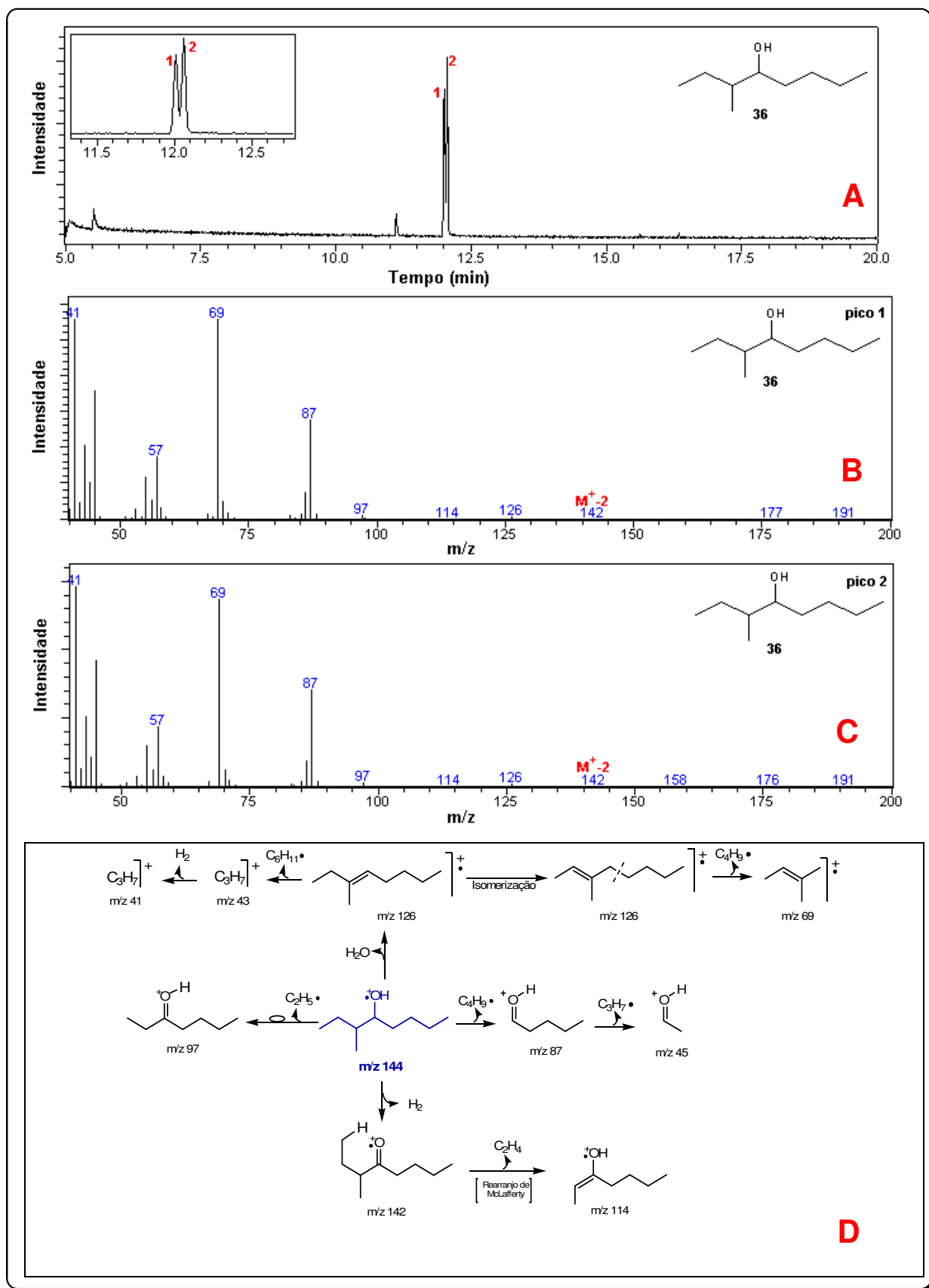
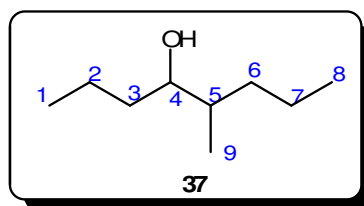


Figura 50: A) Cromatograma, B) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), C) Espectro de massas do pico 2 (70 eV), D) Proposta de fragmentação por IE para o 3-Metil-4-octanol (**36**).

E) 5-Metil-4-octanol (37)



O espectro de RMN ^1H deste composto obtido em CDCl_3 (figura 51), apresenta dois dupletos, um a 0,86 ppm ($J = 7,0$ Hz) e outro a 0,88 ppm ($J = 7,0$ Hz), correspondente as absorções dos 3 hidrogênios da metila C-9, dois tripletos, um a 0,90 ppm ($J = 7,0$ Hz) e outro a 0,93 ppm ($J = 7,0$ Hz), correspondentes as absorções das metilas C-1 e C-8. Os sinais entre 1,06-1,56 ppm, correspondem as absorções de 9 hidrogênios, sendo 8 hidrogênios metilênicos (C-2, C-3, C-6 e C-7) e 1 metínico (C-5). O sinal largo a 1,76 ppm, corresponde a absorção do hidrogênio ligado diretamente ao átomo de oxigênio (OH). Os multipletos entre 3,43-3,47 ppm e 3,49-3,53 ppm, correspondem a absorção do hidrogênio carbinólico (C-4). Neste espectro, são observados sinais referentes aos 2 pares de enantiômeros (2 *syn* e 2 *anti*) desta molécula.

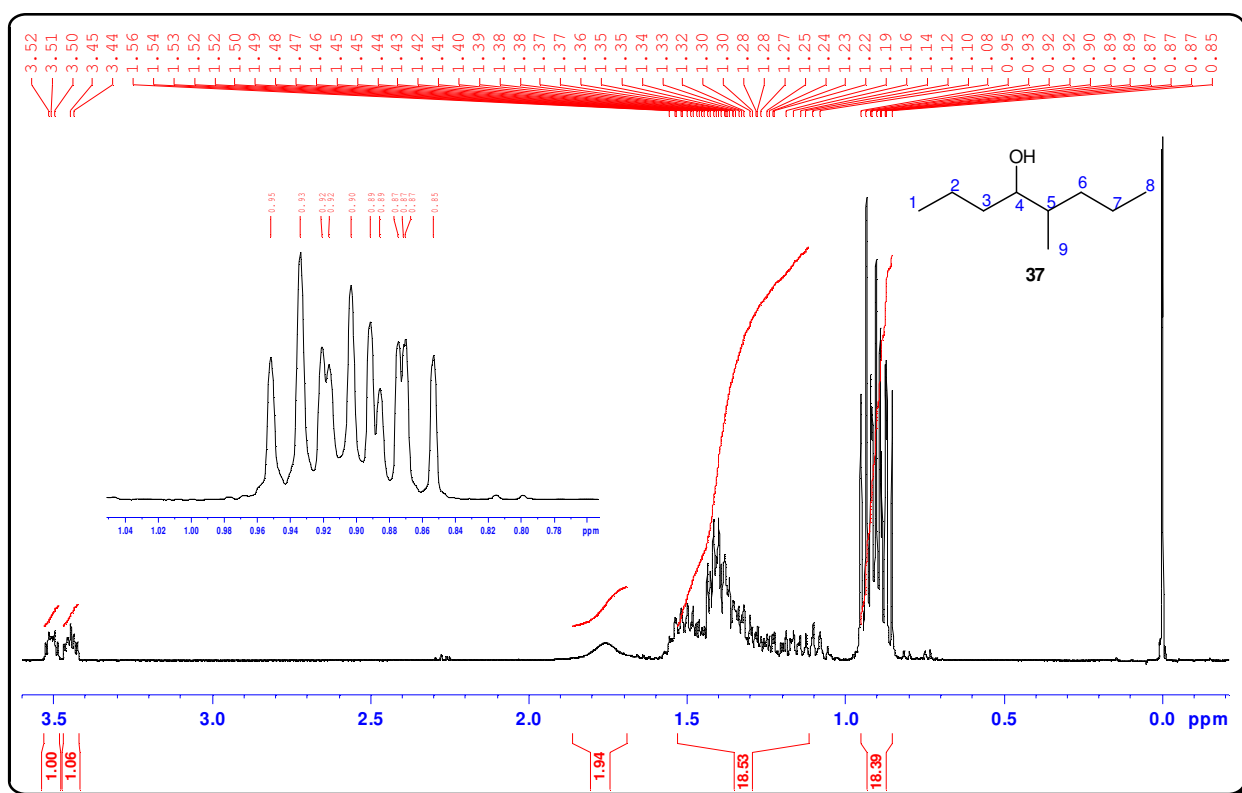


Figura 51: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 5-Metil-4-octanol (37) a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (figura 52) são observados 18 sinais, correspondentes aos 9 carbonos da molécula. Isso ocorre pelo fato da molécula apresentar dois pares de enantiômeros. Os pares de sinais a 13,60 e 14,19 ppm, 14,21 e 14,38 ppm e 14,42 e 15,22 ppm, correspondem as absorções das metilas C-1, C-8 e C-9, respectivamente. Os carbonos metilênicos são observados a 19,35 e 19,49 ppm (C-2), 35,67 e 36,68 ppm (C-3), 34,21 e 35,54 ppm (C-6) e 20,47 e 20,51 ppm (C-7). O carbono metínico C-5, é observado a 37,99 e 38,63 ppm. Já, o carbono que sustenta o grupo hidroxila C-2, é observado a 74,95 e 75,80 ppm. O espectro DEPT 135 (figura 111, p. 205), mostra que os sinais a 13,60, 14,19, 14,21, 14,38, 14,42, 15,22, 37,99, 38,62, 74,95 e 75,80 ppm, são absorções de carbonos metínicos (CH) e metilas (CH_3), e que os sinais a 19,35, 19,49, 20,48, 20,52, 34,21, 35,53, 35,62 e 36,67 ppm, são absorções de carbonos metilênicos (CH_2).

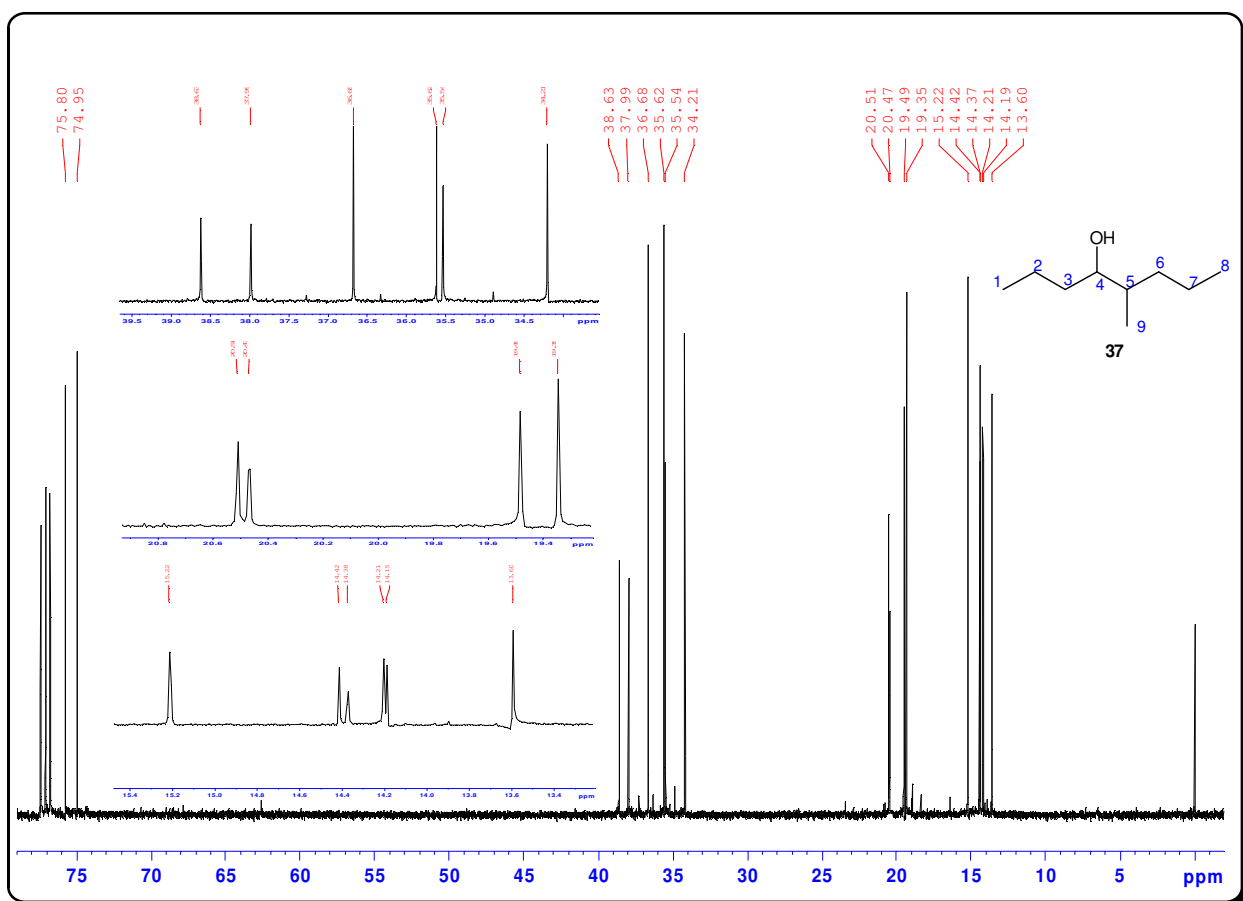


Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 5-Metil-4-octanol (**37**) a 100 MHz.

O cromatograma mostra dois picos com baixa resolução, que apresentam tempos de retenção de 11,892 min e 11,944 min e áreas relativas de 34,43 % e

64,47 %, evidenciando desta forma, que o produto formado apresenta dois pares de enantiômeros (figura 53A). Os espectros de massas dos picos 1 e 2 são semelhantes (figura 53B e figura 53C) e não foi observado em nenhum, o pico do íon molecular (M^+) de 144 como de maior relação m/z , e sim o pico M^+-1 de 143, correspondente a perda de hidrogênio radical. O pico base observado é o de m/z 55, e deve resultar da desidratação do íon molecular seguida da perda do radical C_5H_{11} . Os picos com m/z 73, 43 e 41 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 53D, mostra uma proposta de fragmentação para esse composto.

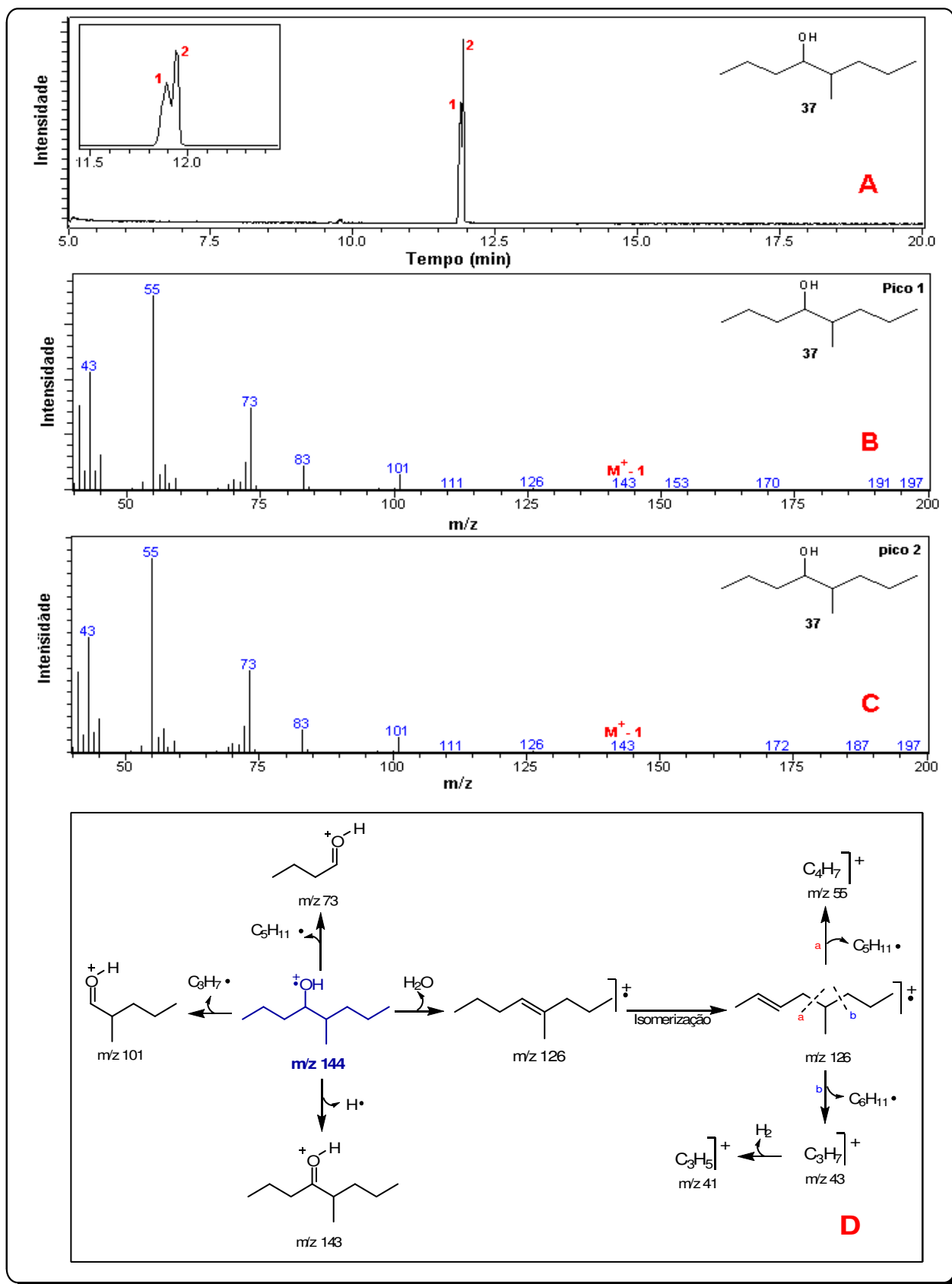
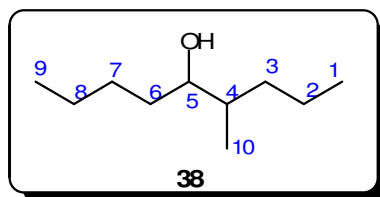


Figura 53: A) Cromatograma, B) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), C) Espectro de massas do pico 2 (70 eV), D) Proposta de fragmentação por IE para o 5-Metil-4-octanol (**37**).

F) 4-Metil-5-nonanol (38)



O espectro de RMN ^1H deste composto obtido em CDCl_3 (figura 54), apresenta um multipletto entre 0,89-0,97 ppm, corresponde as absorções dos 9 hidrogênios dos 3 grupos metilas existentes (C-1, C-9 e C-10). Os sinais entre 1,12-1,59 ppm, correspondem as absorções dos 10 hidrogênios metilênicos (C-2, C-3, C-6, C-7 e C-8) e do hidrogênio metínico (C-4). O sinal largo observado a 2,61 ppm, corresponde a absorção do hidrogênio ligado diretamente ao átomo de oxigênio (OH). Os multipletos entre 3,42-3,47 ppm e 3,48-3,52 ppm, correspondem a absorção do hidrogênio carbinólico (C-5). Tal hidrogênio é observado como duas absorções pelo fato da molécula apresentar 2 pares de enantiômeros (2 *syn* e 2 *anti*).

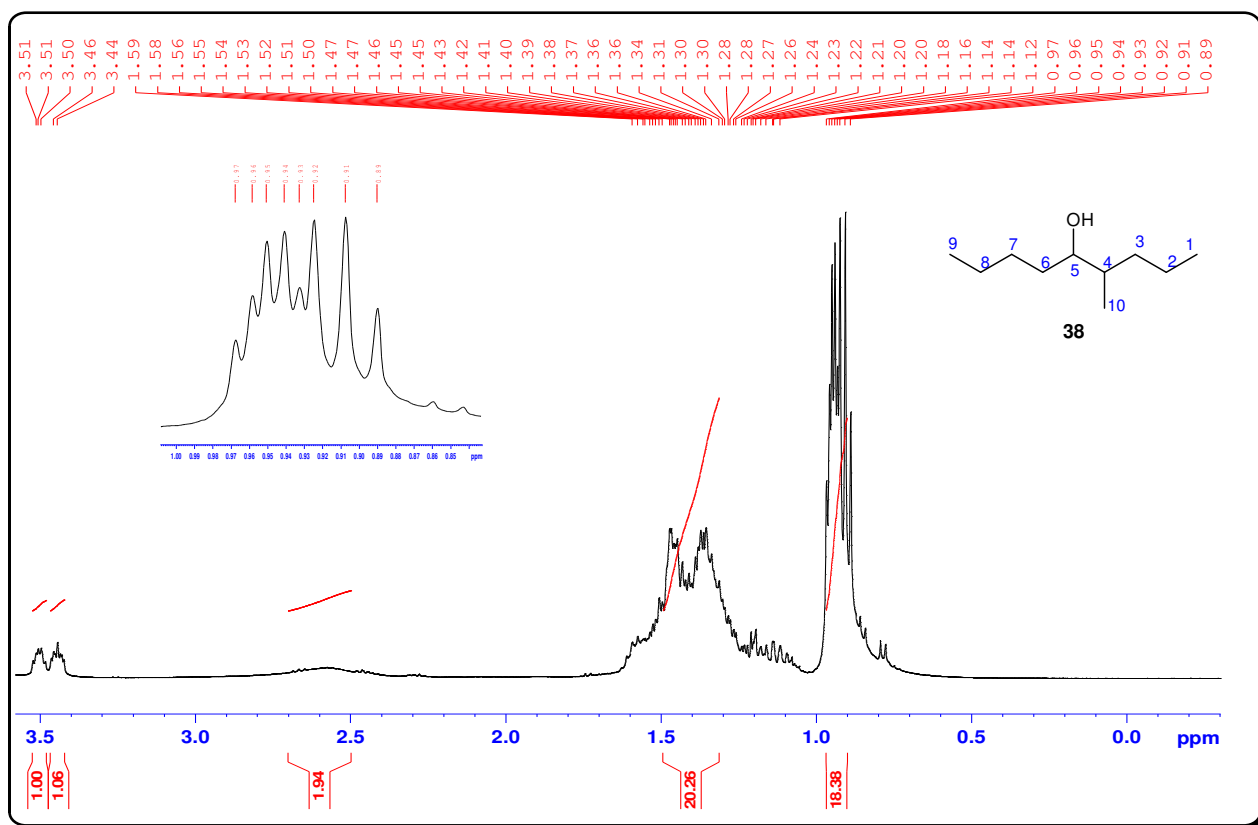


Figura 54: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 4-Metil-5-nonanol (38) a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (figura 55) são observados 20 sinais, correspondentes aos 10 carbonos da molécula. Isso ocorre pelo fato da molécula apresentar dois pares de enantiômeros. Os pares de sinais observados a 13,61 e 14,02 ppm, 14,07 e 14,32 ppm e 14,36 e 15,17 ppm, são referentes às absorções das metilas C-9, C-1 e C-10. Os carbonos metilênicos também aparecem cada um, como 2 sinais, sendo C-2 observado a 22,88 e 22,89 ppm, C-3 observado a 33,1 e 34,18 ppm, C-6 observado a 38,01 e 38,66 ppm, C-7 observado a 28,47 e 28,59 ppm e C-8 observado a 20,50 e 20,52 ppm. O carbono metínico C-4, é observado a 34,30 e 35,65 ppm. Já, o carbono que sustenta o grupo hidroxila C-5, é observado a 75,05 e 75,86 ppm. O espectro DEPT 135 (figura 112, p. 205), mostra que os sinais a 13,65, 14,17, 14,23, 14,47, 14,51, 15,32, 38,03, 38,69, 75,30 e 76,15 ppm, são absorções de carbonos metínicos (CH) e metilas (CH_3), e que os sinais a 20,57, 20,61, 22,95, 22,97, 28,51, 28,66, 32,60, 33,13, 34,28 e 35,73 ppm, são absorções de carbonos metilênicos (CH_2).

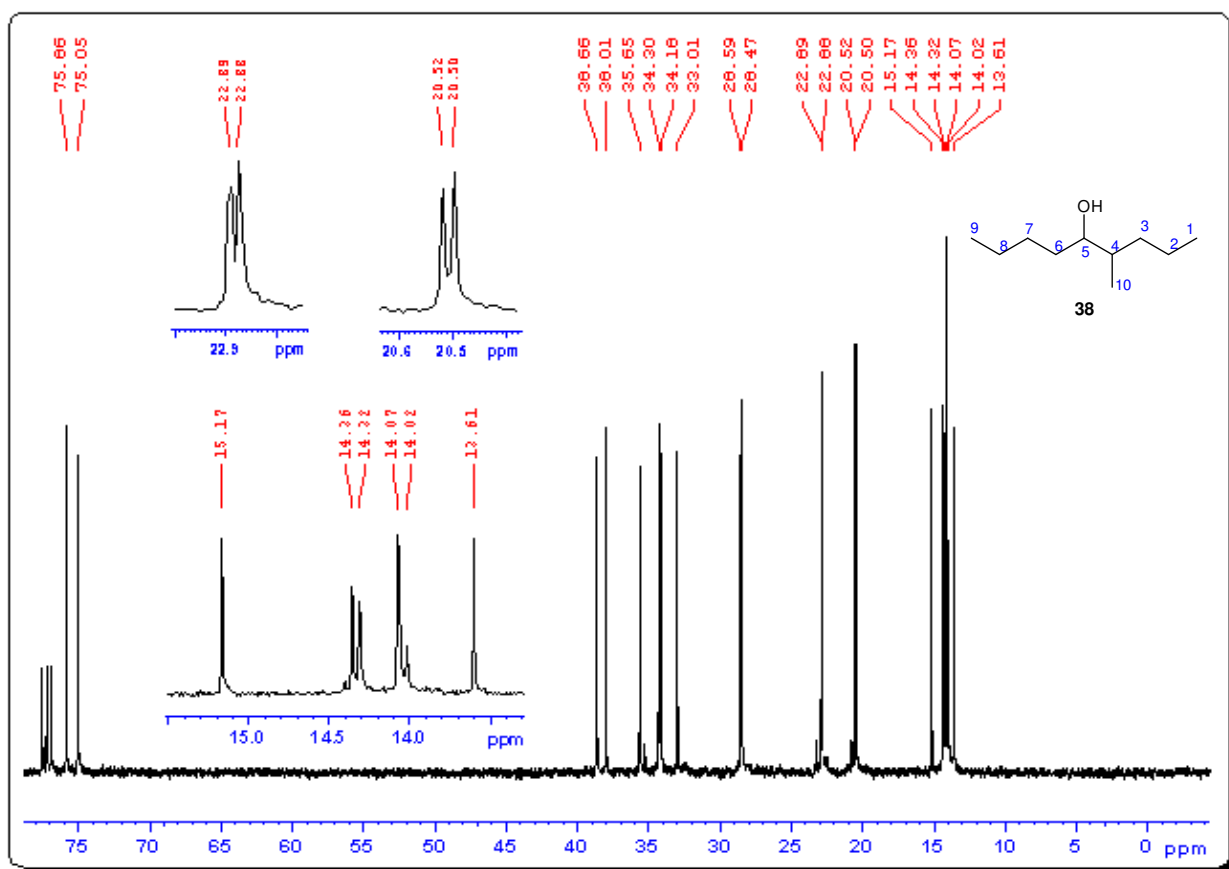


Figura 55: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 4-Metil-5-nonanol (**38**) a 100 MHz.

O cromatograma mostra dois picos com baixa resolução, que apresentam tempos de retenção de 13,883 min e 13,858 min, com soma das áreas relativas de 95,38 %, evidenciando desta forma, que o produto formado apresenta dois pares de enantiômeros (figura 56A), mas que não podem ser separados efetivamente na coluna cromatográfica utilizada. Os espectros de massas dos picos 1 e 2 (figura 56B e figura 56C) são semelhantes e não foi observado em nenhum, o pico do íon molecular (M^+) de 158 como de maior relação m/z , e sim o pico M^+-1 de 157, correspondente a perda de hidrogênio radical. O pico base observado é o de m/z 69, e deve resultar da desidratação do íon molecular seguida de perda de radical C_5H_{11} . Os picos com m/z 101, 87, 55, 43 e 41 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 56D, mostra uma proposta de fragmentação para esse composto.

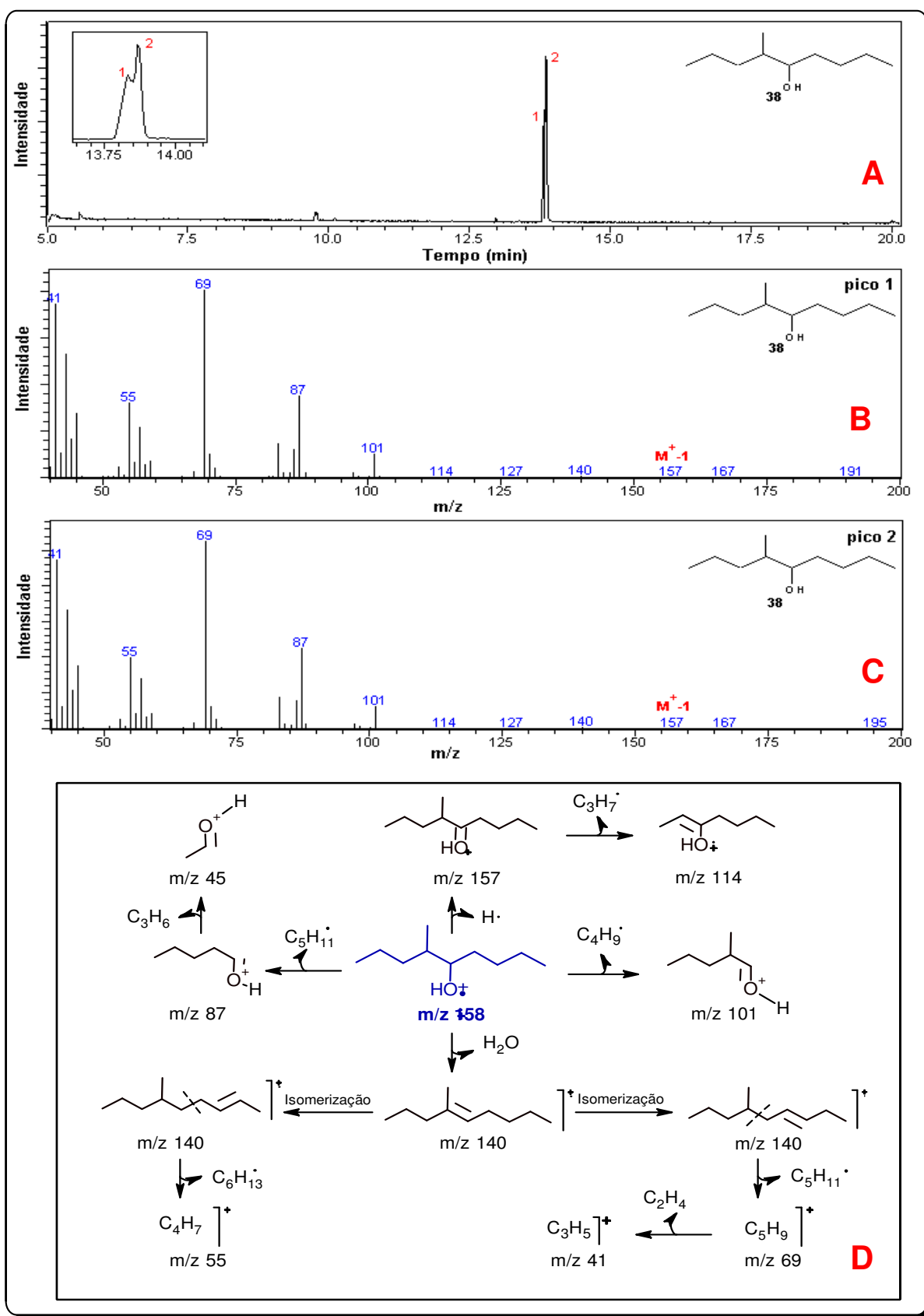
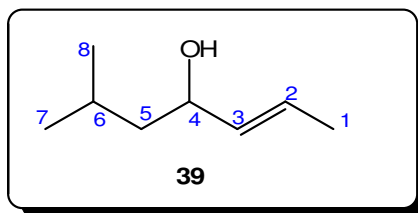


Figura 56: A) Cromatograma, B) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), C) Espectro de massas do pico 2 (70 eV), D) Proposta de fragmentação por IE para o 4-Metil-5-nonanol (**38**).

G) 6-Metil-2-hepten-4-ol (39)



O espectro de RMN ^1H para este composto em CDCl_3 (figura 57), possui dois dupletos, um a 0,90 ppm ($J = 6,0$ Hz) e outro a 0,92 ($J = 6,0$ Hz), correspondente cada um, a absorção dos hidrogênios dos dois grupos metilas terminais (C-7 e C-8). O multiplete a 1,31 ppm, corresponde a absorção dos hidrogênios metilênicos de C-5. O sinal largo a 1,49 ppm, corresponde a absorção do hidrogênio ligado diretamente ao átomo de oxigênio (OH). O duplo-duplete a 1,71 ppm ($J_1 = 0,6$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz), corresponde a absorção dos hidrogênios da metila C-1. O multiplete a 1,60 ppm, corresponde a absorção do hidrogênio metínico C-6. Já o quarteto a 4,11 ppm ($J = 7,0$ Hz), corresponde a absorção do único hidrogênio carbinólico existente (C-4) e os dois quartetos-duplos a 5,48 ppm ($J_1 = 0,6$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz) e 5,65 ppm ($J_1 = 0,6$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz), correspondem as absorções dos hidrogênios ligados a C-2 e C-3, respectivamente.

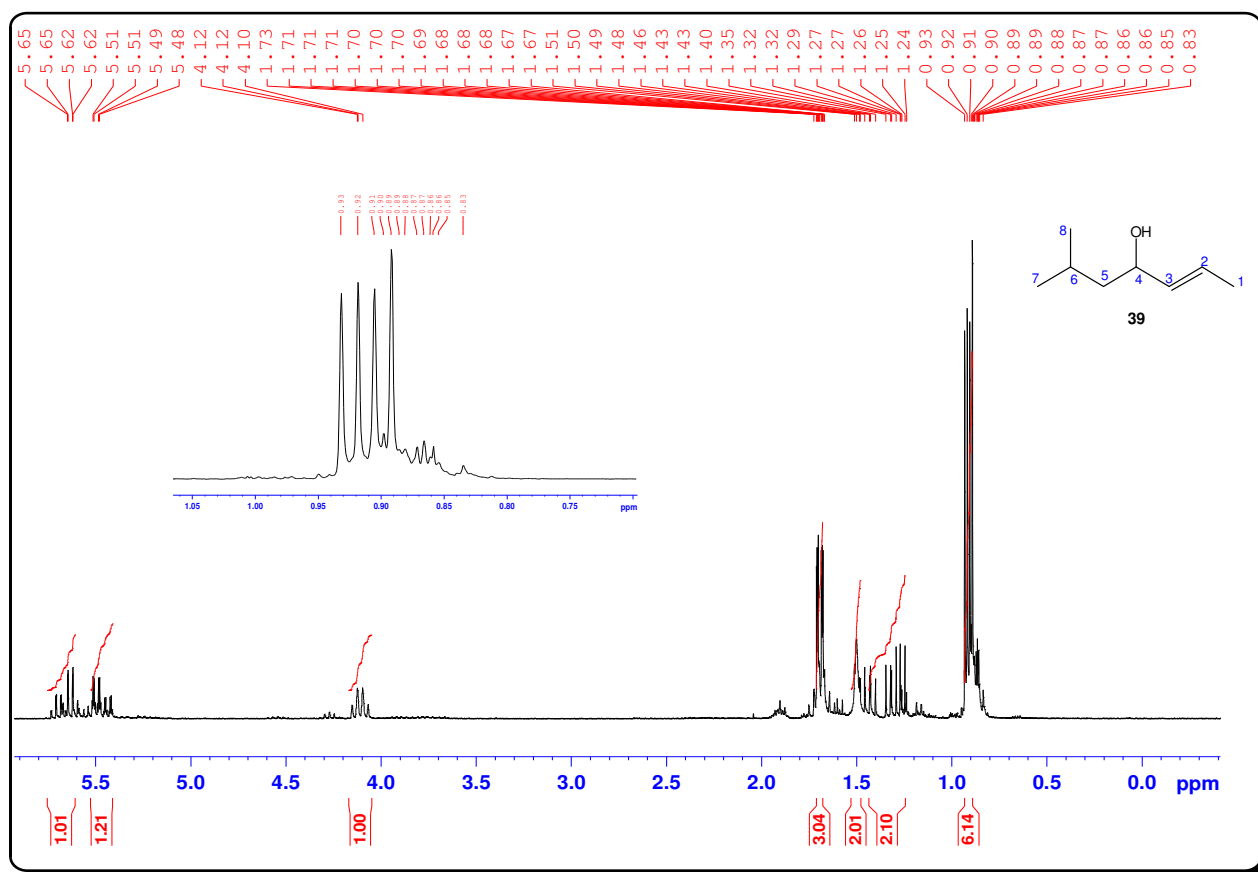


Figura 57: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**) a 400 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C (figura 58) mostra 8 sinais, correspondentes aos 8 carbonos existentes. Os sinais a 22,37, 22,44 e 23,59 ppm, correspondem as absorções das metilas C-1, C-7 e C-8. Os sinais a 28,38 e 41,62 ppm, correspondem as absorções do carbono metínico (C-6) e do carbono metilênico (C-5). Os sinais a 129,68 e 135,55 ppm, correspondem as absorções dos carbonos C-2 e C-3. O sinal a 68,97 ppm, corresponde a absorção do carbono que sustenta o grupo hidroxila (C-4). O espectro DEPT 135 (figura 113, p. 206), mostra que os sinais a 22,37, 22,44, 23,59 ppm, são as absorções dos carbonos das metilas (C-1, C-7 e C-8), que os sinais a 28,38, 68,97, 129,68 e 135,55 ppm, são as absorções dos carbonos metínicos (C-6, C-4, C-2 e C-3) e que o sinal a 41,62 corresponde a absorção do carbono metilênico (C-5).

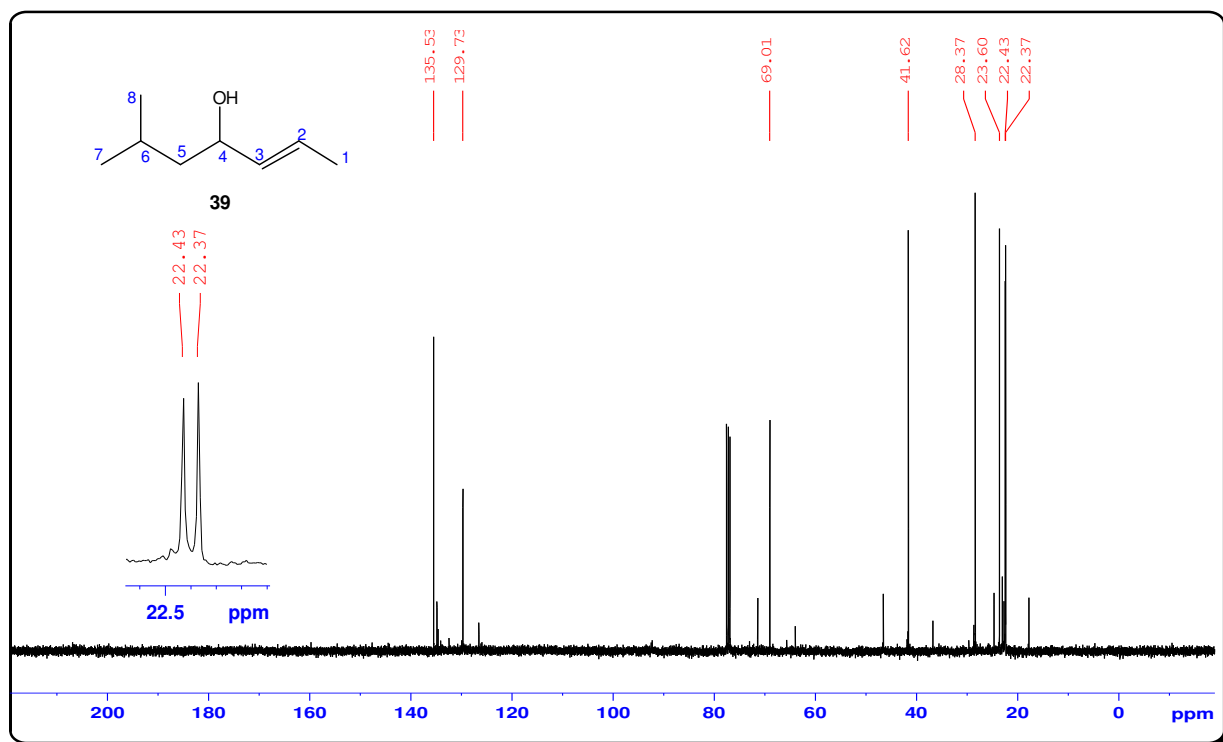


Figura 58: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**) a 100 MHz.

Os dados obtidos dos espectros COSY (figura 59) e HSQC (figura 60) e descritos na tabela 4, auxiliaram nas atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos para esta molécula.

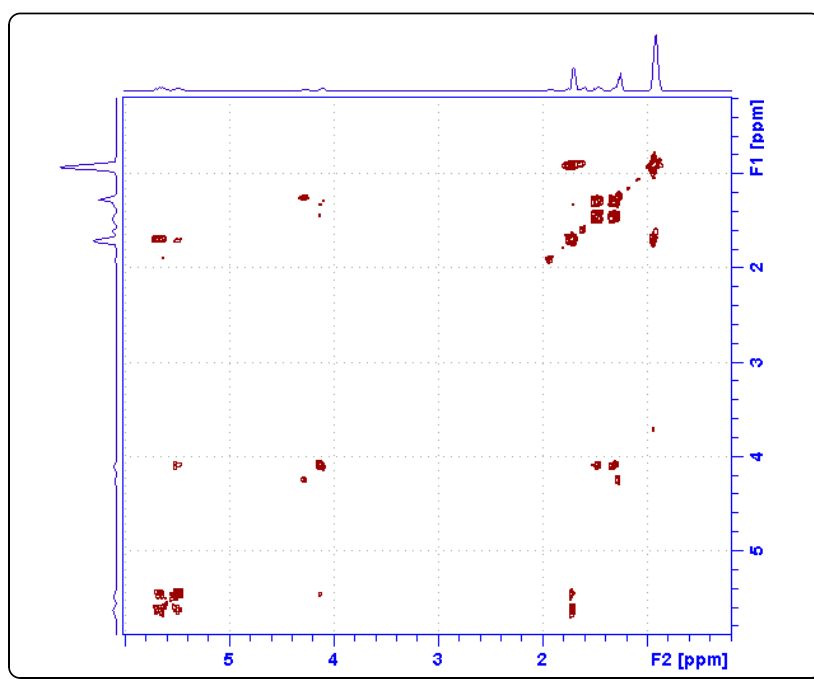


Figura 59: Espectro COSY em CDCl₃ do 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**).

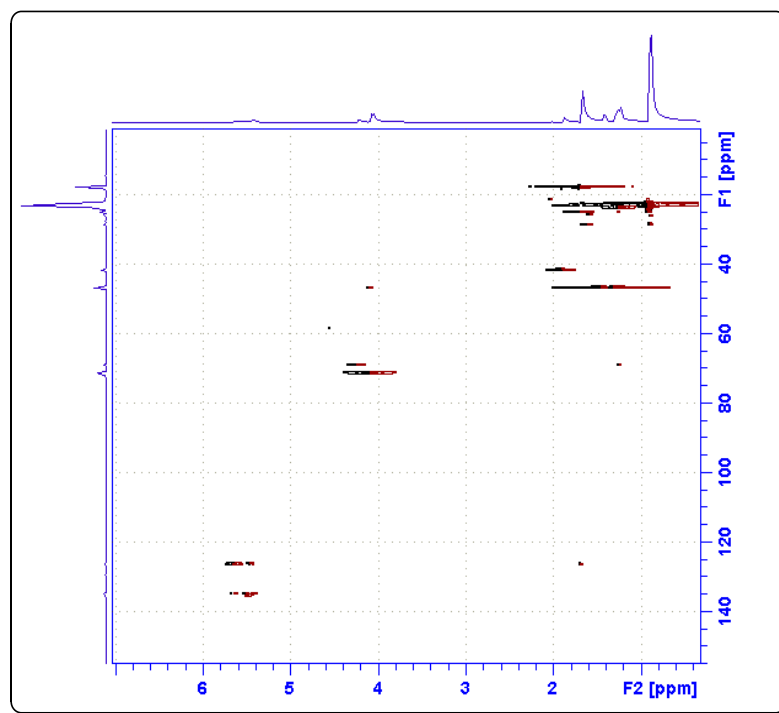


Figura 60: Espectro HSQC em CDCl_3 do 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**).

Tabela 4: Dados de COSY (figura 59) e HSQC (figura 60) para o 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**).

Posição	^1H (δ , ppm)	^{13}C (δ , ppm)	COSY (δ , ppm)
1	1,71	22,37	5,48; 5,65
2	5,65	129,73	1,71; 5,48
3	5,48	135,53	1,71; 4,11; 5,65
4	4,11	69,01	4,48; 1,31
5	1,31	41,62	4,11; 1,60
6	1,60	28,37	1,31; 0,90
7	0,90	22,43	1,60
8	0,92	23,60	1,60

O cromatograma mostra um único pico com tempo de retenção de 9,601 min (figura 61A). O espectro de massas (figura 61B) apresenta o pico do íon molecular (M^+) de 128 como de maior relação m/z , porém com baixa intensidade. O pico de m/z 110 que corresponde a $M^+ - 18$, também é de baixa intensidade, e é comum para alcoóis e corresponde a perda de uma molécula de água. De acordo com nossa proposta, os picos resultantes desta seqüência de fragmentação, levam a íons de picos de baixa intensidade. O pico base apresenta relação m/z de 71, e deve

resultar da perda do radical C_4H_9 diretamente do íon molecular através de uma quebra homolítica α . Os picos com m/z 95, 57, 43 e 41 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 61C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

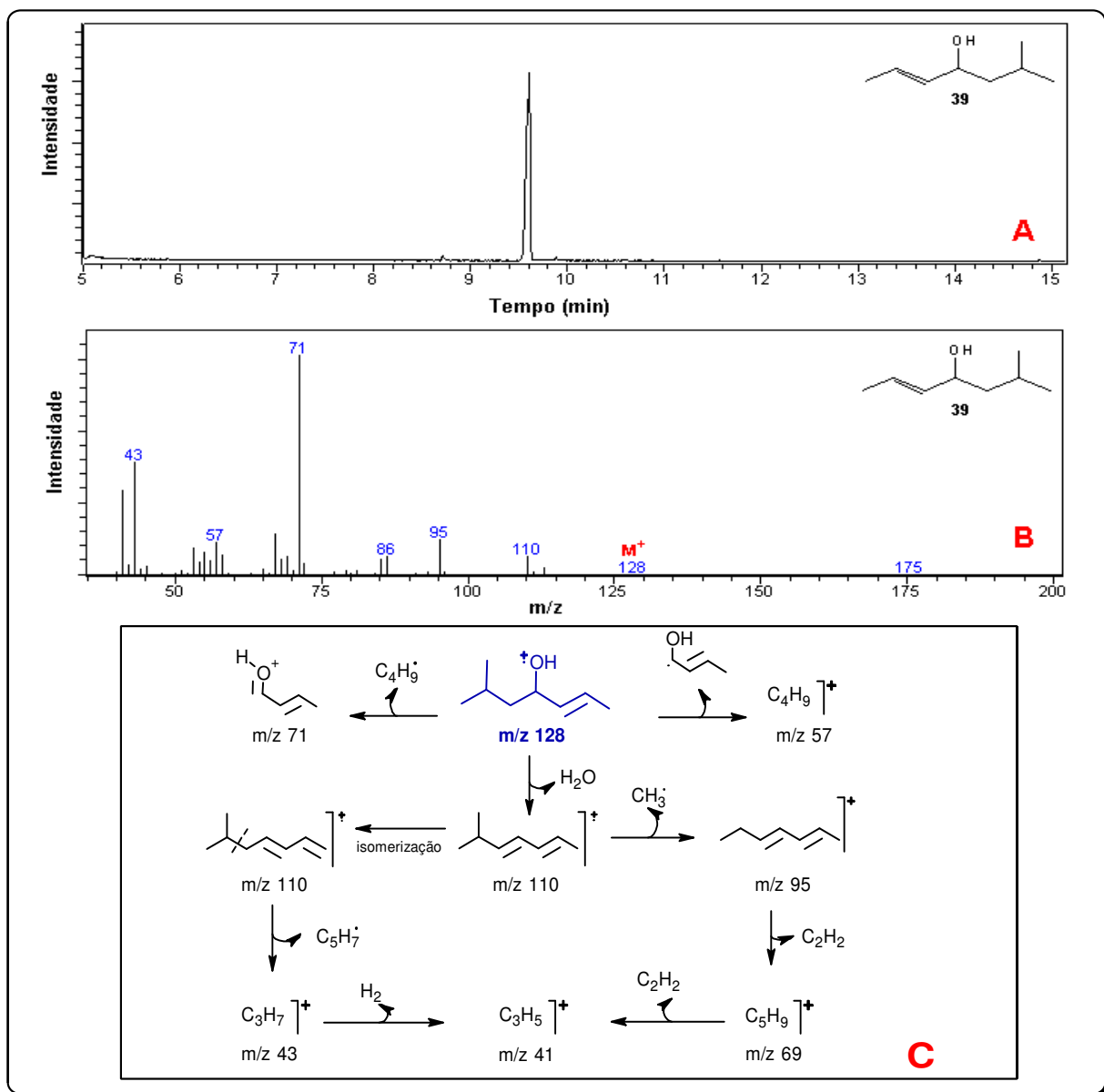


Figura 61: A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 6-Metil-2-hepten-4-ol (39).

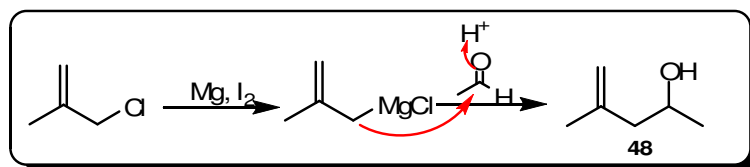
3.1.2. PREPARAÇÃO DA SORDIDINA, 2,8-DIOXI-1-ETIL-3,5,7-TRIMETILBICICLO[3.2.1]OCTANO (32a-d), FEROMÔNIO DE AGREGAÇÃO DO *C. SORDIDUS*

Diversas metodologias de sínteses racêmicas e assimétricas do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbiciclo[3.2.1]octano, conhecido como sordidina, tem sido descrita na literatura (BEAUHAIRE *et al.*, 1995; BEAUHAIRE e DUCROT, 1996; MORI *et al.*, 1996; MORI, 1997; FLETCHER *et al.*, 1997; JAYARAMAN *et al.*, 1997; WARDROP e FORSLUND, 2002; BERGMANN *et al.*, 2004; YADAV *et al.*, 2008). Neste trabalho, descreve-se a síntese racêmica seguindo-se a metodologia descrita por Jayaraman *et al.* (1997), bem como, foi sintetizado o intermediário chave para a preparação da sordidina (**32a-d**) por uma nova rota sintética, proposta por nosso grupo de pesquisa.

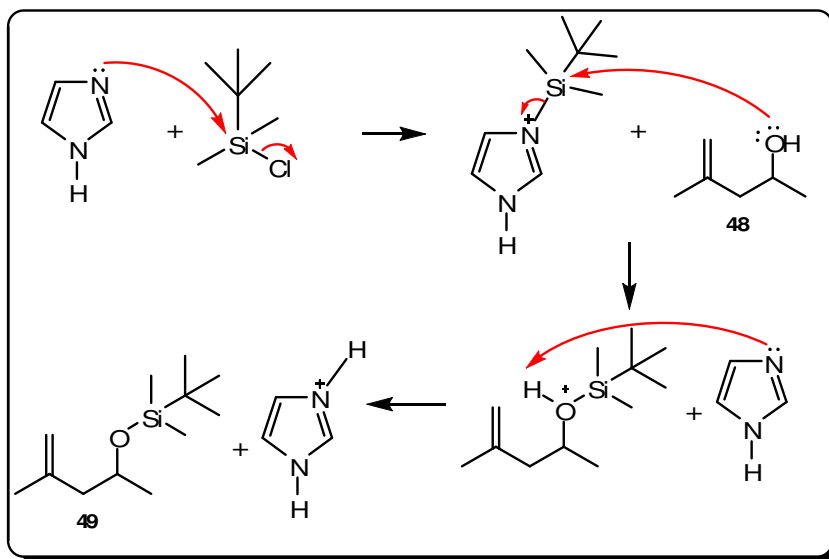
O esquema 5, mostra uma proposta de mecanismo para a síntese utilizando-se a metodologia descrita por Jayaraman *et al.* (1997). Segundo esta metodologia, a primeira etapa, é o ataque nucleofílico do organomagnésio do 3-Cloro-2-metil-1-propeno ao Acetaldeído para a preparação do álcool 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**). A segunda etapa é a proteção deste álcool com *t*-Butildimetilclorosilano (TBSCl), para preparação do composto 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**). A terceira etapa é a epoxidação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**) com Ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) para a formação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**). A quarta etapa é o acoplamento da 3-Pentanona com a Cicloexilamina para a preparação da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**). A quinta etapa é a reação de acetalização intramolecular entre o 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**) e a *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**) para a formação do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbiciclo[3.2.1]octano (**32a-d**).

Esquema 5:

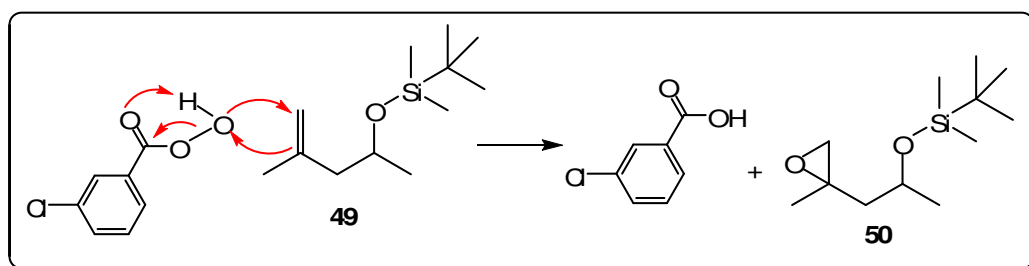
1ª etapa: Preparação do organomagnésio e posterior ataque nucleofílico ao Propanal para formação do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**).



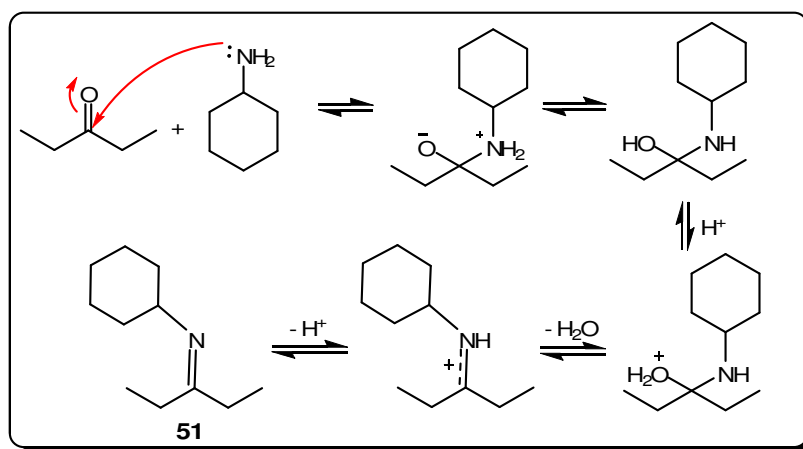
2ª etapa: Proteção do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**) com TBSCl para a preparação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**).



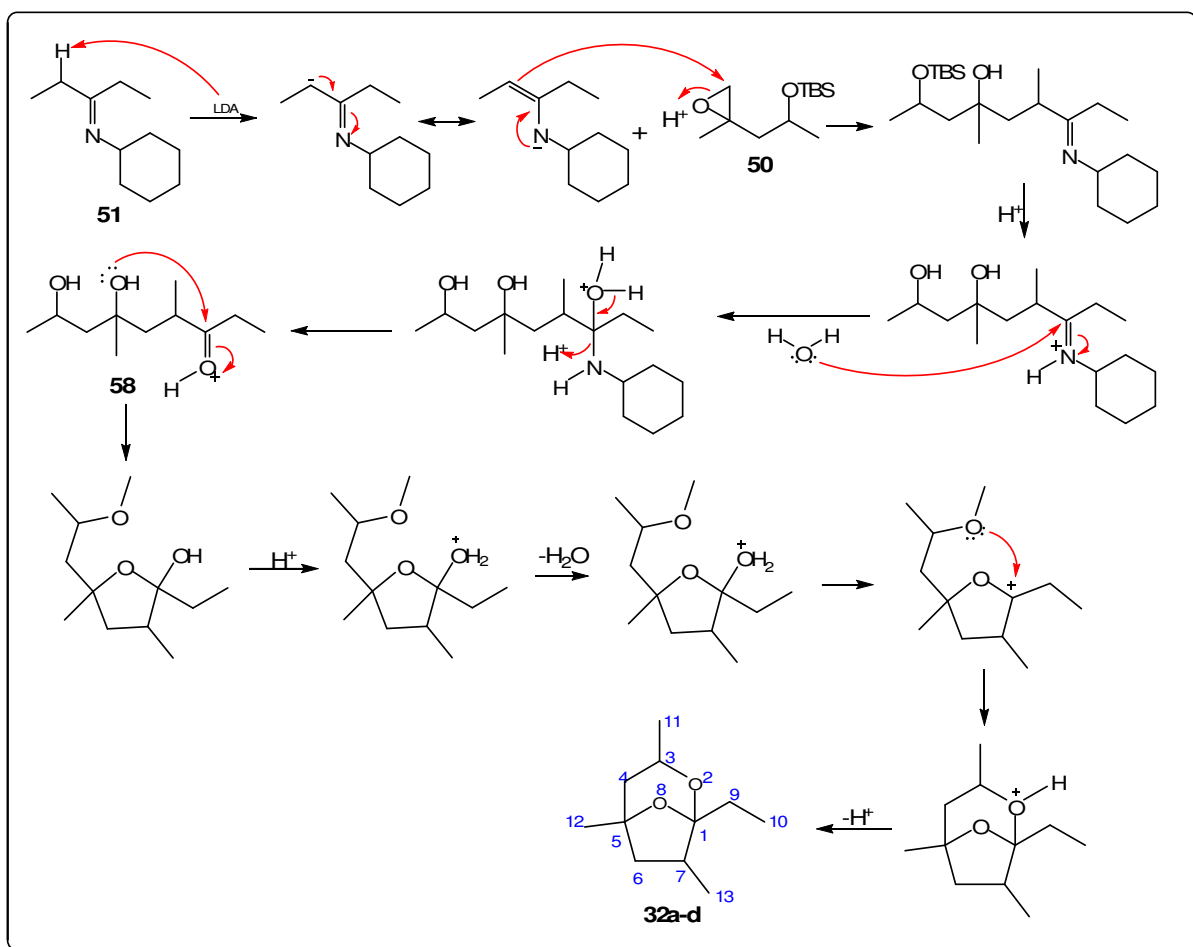
3ª etapa: Epoxidação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**) com *m*-CPBA para formação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**).



4ª etapa: Acoplamento entre a 3-Pentanona e Cicloexilamina para a preparação da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**).



5ª etapa: Reação de acetalização intramolecular entre o 2-(*t*-Butildimetilsililo)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**) e a *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**) para formação do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbiciclo[3.2.1]octano (**32a-d**).

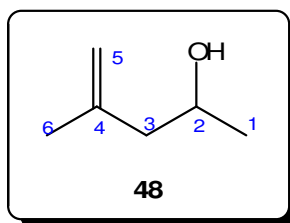


A preparação da sordidina, seguindo-se esta metodologia foi complicada, apesar de já ter sido descrita na literatura. O álcool 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**) precursor principal desta rota sintética, por não ser mais disponível comercialmente, teve que ser preparado, e levou bastante tempo até serem atingidas as melhores condições experimentais. Apesar das dificuldades experimentais encontradas, este álcool foi preparado com rendimentos reacionais significativos (>70 %).

A etapa de proteção deste álcool com *t*-Butildimetilclorosilano (TBSCl) para formação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**) foi realizada sem problemas e ocorreu com altos rendimentos reacionais. Posterior epoxidação com Ácido *m*-cloroperbenzóico, para formação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**), também foi realizadas sem problemas e com altos rendimentos.

A reação de acetalização intramolecular para formação da sordidina (**32a-d**), foi a mais difícil de ser realizada e padronizada, visto que, várias bases foram testadas para a abstração do próton Ácido da imina, *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**), para posterior abertura do epóxido, 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**) e ciclização da molécula. A seguir, estão descritos os dados espectroscópicos e algumas observações acerca de cada reação envolvida nesta metodologia.

A) Preparação do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**)



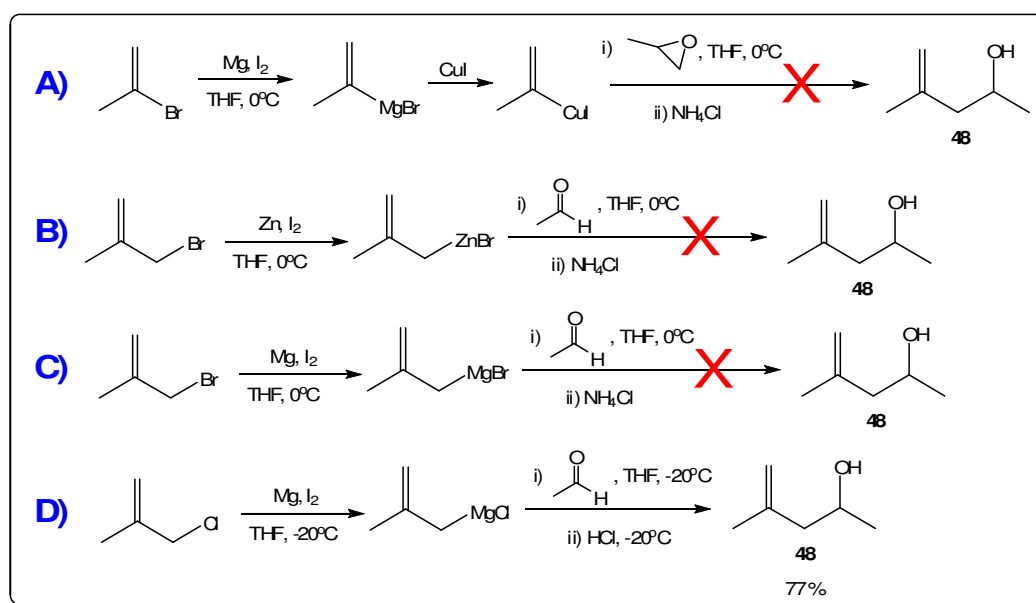
Inicialmente, a metodologia utilizada para preparar este álcool foi à reação entre o 2-Bromopropeno e o óxido de propileno na presença de CuI (esquema 6 - entrada A). Esta metodologia já é descrita na literatura com altos rendimentos para preparação deste composto (FLETCHER *et al.*, 1997), entretanto, não obtivemos bons rendimentos.

Posteriormente, tentamos a preparação deste álcool, através da reação do organomagnésio proveniente do 3-Bromo-2-metil-1-propeno com acetaldeído, utilizando-se as metodologias desenvolvidas por Barbier e por Grignard com zinco metálico ativado (BARBIER, 1899) (esquema 6 - entrada B) e magnésio metálico

ativado (GRIGNARD, 1900) (esquema 6 - entrada C). Nestes experimentos, pudemos observar através de análise de CG-EM que ocorria a formação de vários subprodutos.

Finalmente, a metodologia que forneceu os melhores resultados, foi quando substituímos o 3-Bromo-2-metil-1-propeno pelo 3-Cloro-2-metil-1-propeno, para formação do organomagnésio (esquema 6 - entrada D). Tal modificação elevou significativamente os rendimentos reacionais. Isso ocorreu, porque o reagente de Grignard formado com o cloreto é menos reativo do que o formado com o brometo.

Esquema 6:



Um fator estudado em nosso trabalho, foi a influência da temperatura no sistema reacional. Inicialmente, conduzimos reações à temperatura de 15°C (sob banho de água), isso foi muito interessante, pois observamos que nessa temperatura, não ocorria o acoplamento do reagente de Grignard com o acetaldeído para formação do álcool desejado, e sim, ocorria o acoplamento entre o reagente de Grignard e moléculas do 3-Cloro-2-metil-1-propeno, formando o dímero 2,5-Dimetil-1,5-hexadieno (56) com alto rendimento (81,45 %). Tal composto foi confirmado por análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM (figura 126, p. 212, figura 127, p. 213 e figura 128, p. 213).

No sentido de se observar a formação do álcool desejado, foram conduzidos experimento a 0°C. Nestas condições, foi observada por análise de CG-EM uma

O espectro de RMN ^{13}C (figura 63) mostra 6 sinais, correspondentes aos 6 carbonos existentes. Os sinais a 22,07, 22,39, 47,40 e 64,99 ppm, correspondem as absorções dos carbonos C-6, C-1, C-3 e C-2, respectivamente. Enquanto os sinais a 142,45 e 112,32 ppm, correspondem respectivamente as absorções dos carbonos C-4 e C-5. O espectro DEPT 135 (figura 114, p. 206), mostra que os sinais a 22,07 e 22,39 ppm, são as absorções dos carbonos das metilas (C-1 e C-6), que o sinal a 64,99 ppm, corresponde a absorção do único carbono metínico (C-2), e que os sinais a 47,40 e 112,32 ppm, correspondem as absorções dos carbonos metilênico C-3 e C-5, respectivamente.

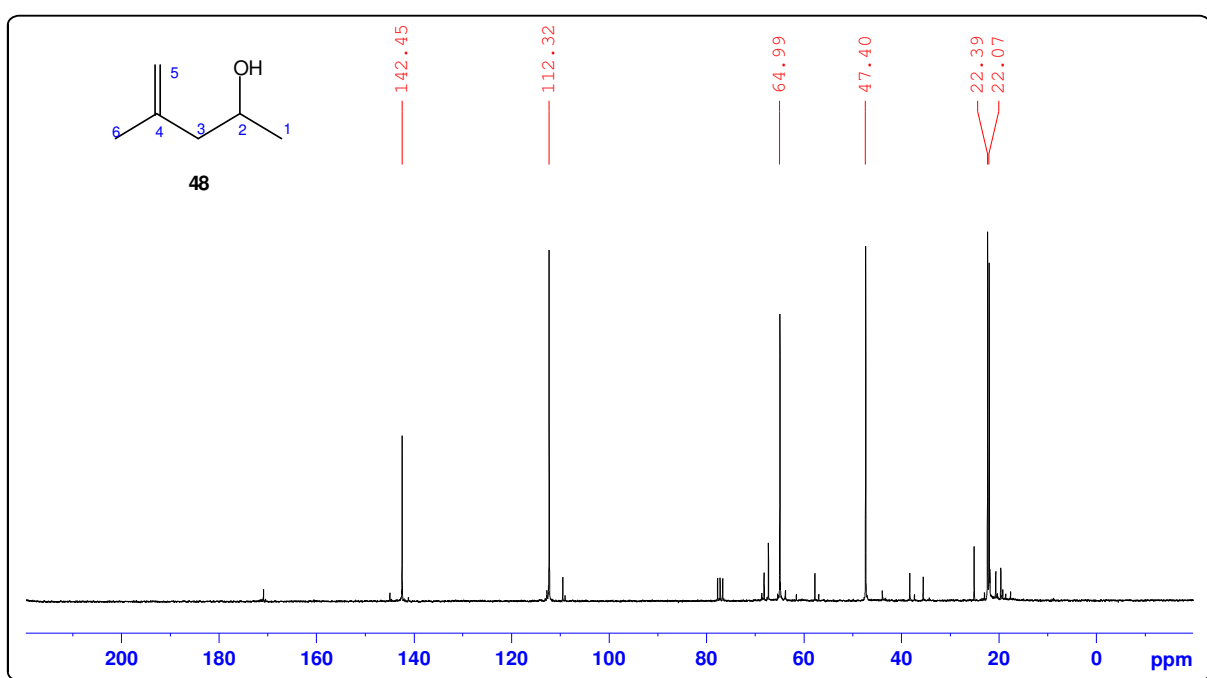


Figura 63: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**) a 100 MHz.

O cromatograma mostra um único pico com tempo de retenção de 5,234 min (figura 64A). O espectro de massas (figura 64B) apresenta o pico do íon molecular (M^+) de 100 como de maior relação m/z , porém é de baixa intensidade. O pico de m/z 85 que corresponde a M^+-15 , também é de baixa intensidade, e corresponde à perda de um radical CH_3 . O pico base apresenta relação m/z de 45, e deve resultar da perda do radical C_4H_7 diretamente do íon molecular. Os picos com m/z 56 e 41 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 64C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

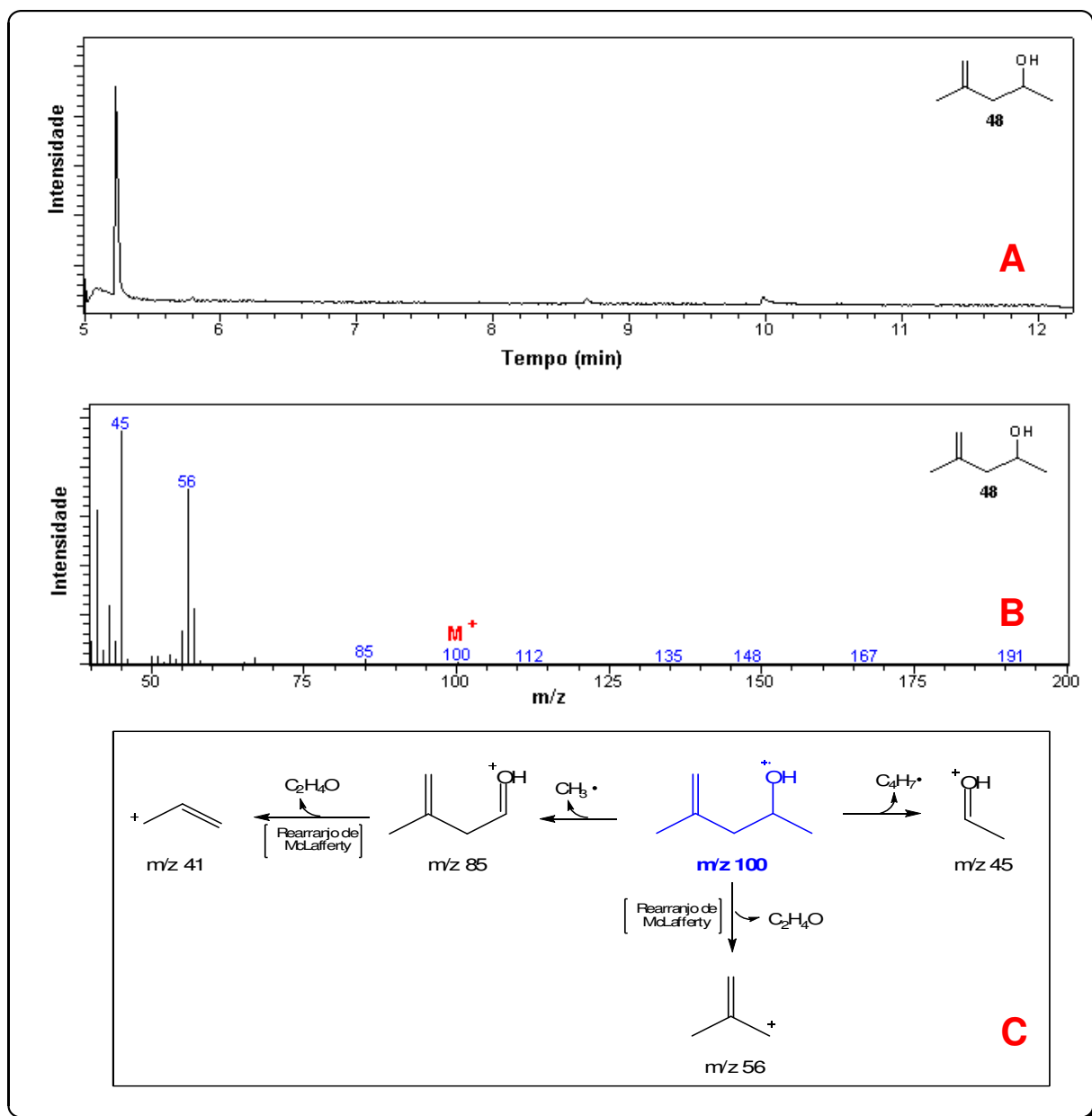
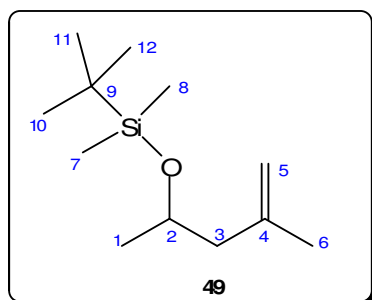


Figura 64: A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**).

B) Preparação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**)



A proteção de grupo hidroxila com *t*-Butildimetilclorosilano (TBSCl) é bastante conhecida na literatura (GREENE e WUTS, 1999). Na síntese realizada por Jayaraman *et al.* (1997) para proteger a hidroxila do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**), os autores utilizaram Dimetilformamida como solvente da reação. A única modificação realizada neste trabalho, foi a não utilização de solvente nesta reação, pois o imidazol dissolve-se facilmente no álcool formando uma mistura pastosa de cor amarela. O TBSCl, também se dissolve nesta mistura com relativa facilidade.

A reação foi realizada à temperatura ambiente e o produto bruto obtido não foi purificado, pois as análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e CG-EM confirmaram a formação do produto desejado com elevada pureza (> 98 %). A simplicidade sintética e os altos rendimentos obtidos, são os principais fatores que tornam a utilização do TBSCl mais freqüente como agente de proteção. Entretanto, tal reagente tem um custo relativamente elevado, devendo ser levado em consideração na escolha para preparação em larga escala.

O espectro de RMN ¹H deste composto obtido em CDCl₃ (figura 65), apresenta dois simpletos, um a 0,05 ppm, correspondente a absorção dos 6 hidrogênios das metilas C-7 e C-8, e outro a 0,89 ppm, correspondente a absorção dos 9 hidrogênios da metilas C-10, C-11 e C-12. O duplete a 1,13 ppm ($J = 7,0$ Hz) e o simpleto a 1,73 ppm, correspondem respectivamente as absorções dos 3 hidrogênios da metila C-1 e dos 3 hidrogênios da metila C-6. Este espectro também apresenta dois duplos-dupletos, um a 2,07 ppm ($J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 13,5$ Hz), e outro a 2,22 ppm ($J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 13,5$ Hz), correspondente as absorções de cada um dos hidrogênios do carbono metilênico C-3. O sexteto a 3,96 ppm ($J = 7,0$ Hz) se refere a absorção do hidrogênio carbinólico de C-2. Os dois multipletos entre 4,69-4,70 e 4,76-4,77 ppm, são correspondentes, cada um, a absorção de um dos 2 hidrogênios da ligação dupla terminal.

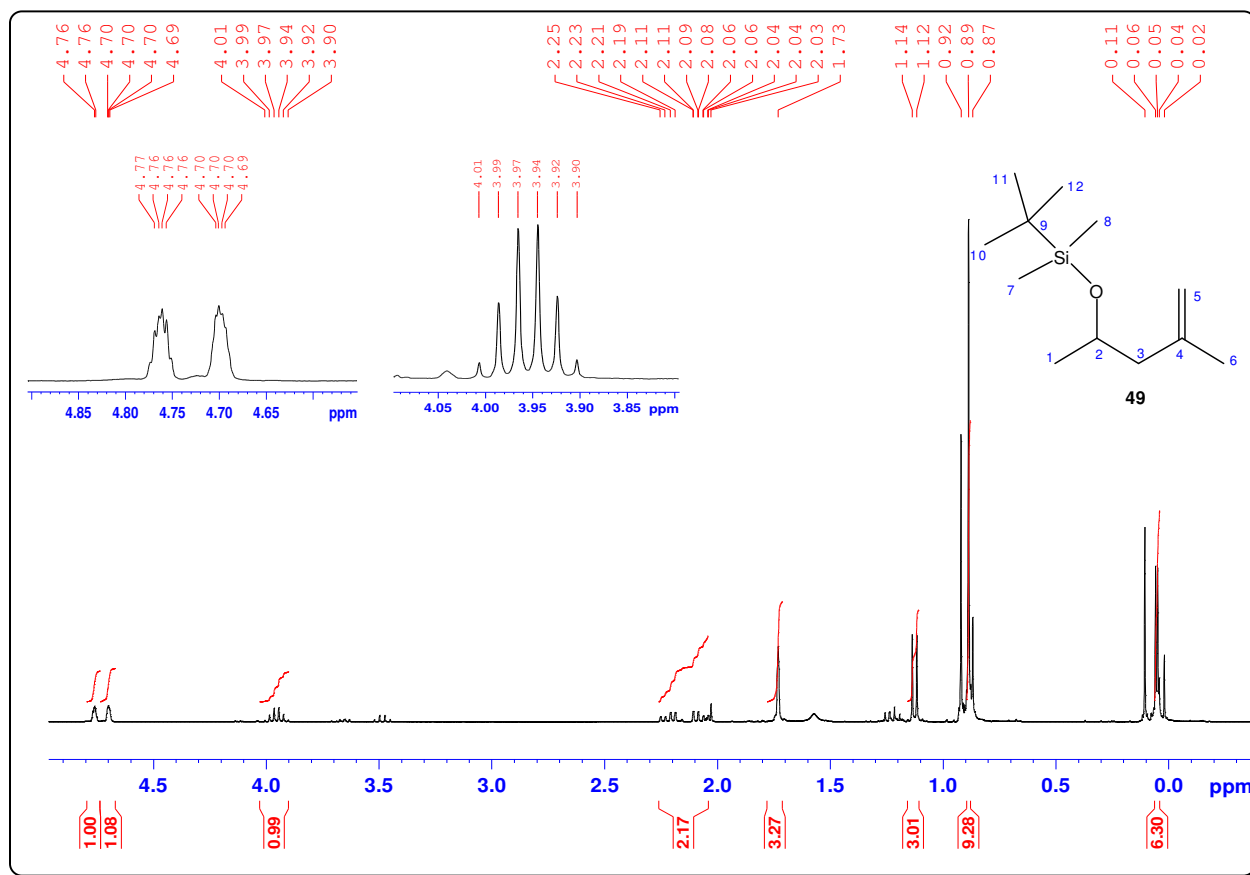


Figura 65: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**) a 250 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C (figura 66) mostra os sinais entre -4,77 e -2,95 ppm, correspondem as absorções das metilas C-7 e C-8. Os 6 sinais entre 17,98 e 25,89 ppm, se referem as absorções dos carbonos C-1, C-6, C-9, C-10, C-11 e C-12. Os sinais a 48,31, 67,31, 112,60 e 143,05 ppm, correspondem as absorções dos carbonos C-3, C-2, C-5 e C-4, respectivamente.

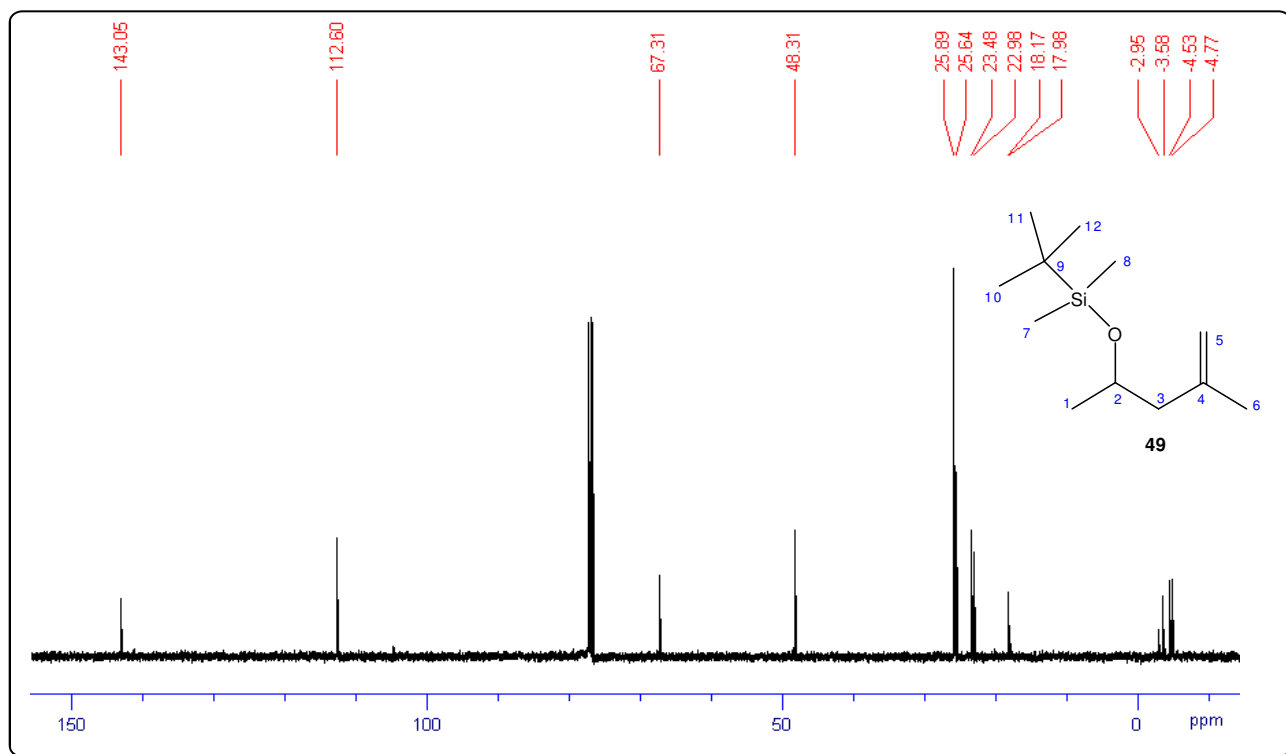


Figura 66: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**) a 62,5 MHz.

O cromatograma mostra dois picos, porém o pico com tempo de retenção de 13,350 min e área relativa de 95,06 % é o que se refere ao composto em questão (figura 67). O espectro de massas não apresenta o pico do íon molecular (M⁺) de 214 como de maior relação m/z, e sim o pico M⁺-15 de 199, que é de baixa intensidade e corresponde a perda do radical CH₃. O pico base observado é o de m/z 113, e deve resultar da perda de radical C₆H₁₁O, seguida de perda de molécula de H₂. Os picos com m/z 159, 157, 115, 75, 59, 45 e 41 apresentam intensidades moderadas. A figura 28, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

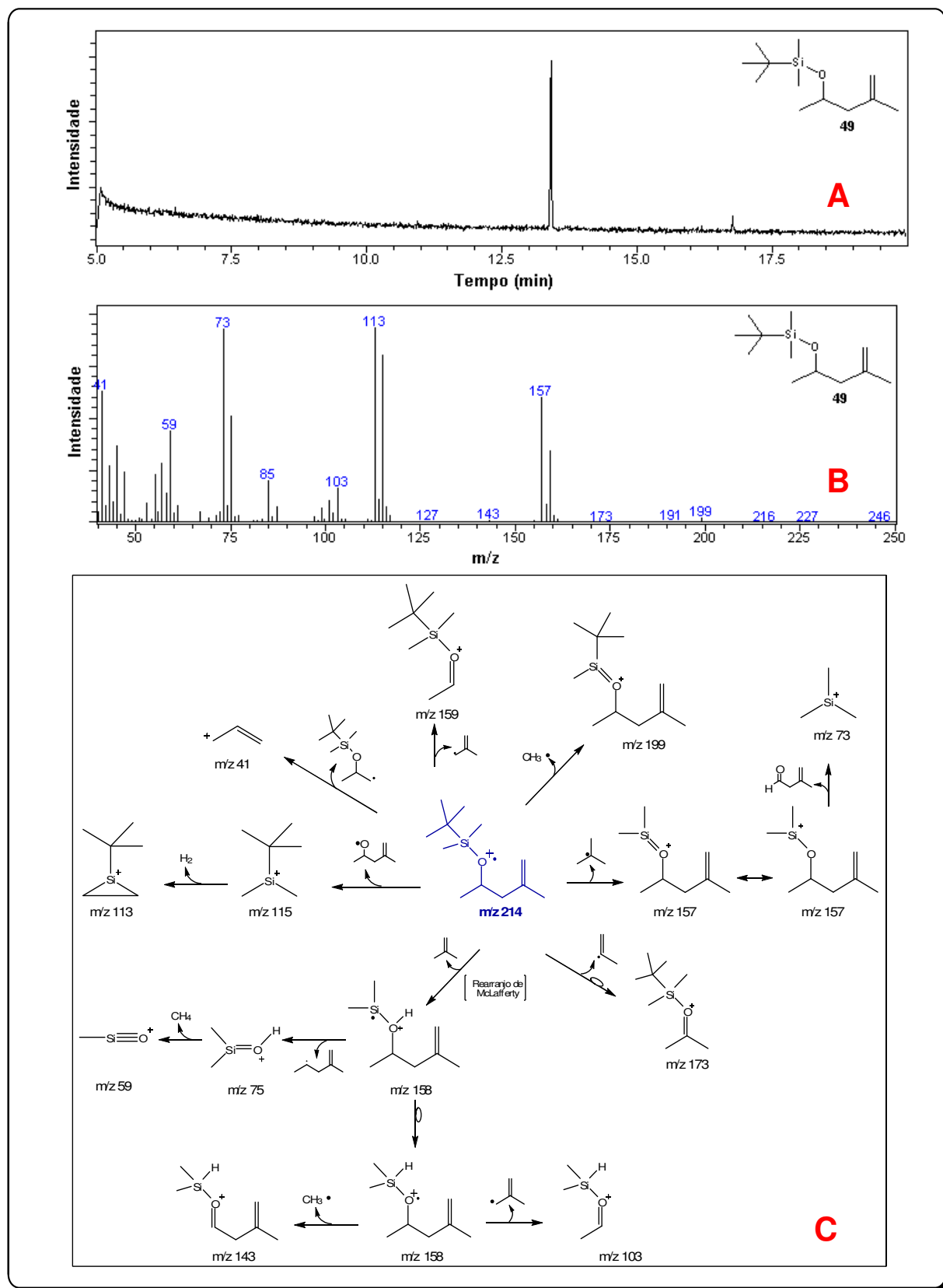
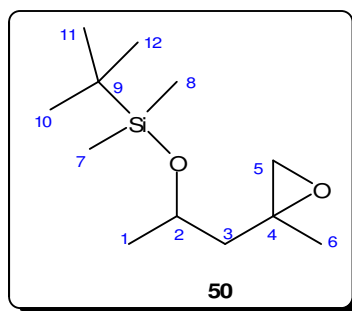


Figura 67: A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 2-(*t*-Butildimetilsililoxy)-4-metil-4-penteno (**49**).

C) Preparação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**)



A reação de epoxidação com Ácido *m*-Cloroperbenzóico (*m*-CPBA) também é bastante conhecida na literatura. No nosso caso, a epoxidação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**) foi realizada com bom rendimento reacional (>79 %). A evolução da reação foi acompanhada por CCD, sendo observado o consumo total dos reagentes após 2 h. Após os procedimentos de extração, secagem, evaporação dos solventes e filtração em sílica, foi observado a formação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**) como um líquido transparente.

Em estudos anteriores, Jayaraman *et al.* (1997), verificaram que a epoxidação do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**) com *m*-CPBA, produz uma mistura racêmica do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**), cuja a inserção do átomo de oxigênio na molécula guarda uma relação *syn:anti* de 2:1. Nesta parte do trabalho, utilizamos cálculos computacionais para explicar esta formação diastereoseletiva, pois, o epóxido *syn*, é o que leva à formação dos distereoisômero **32a** (mais ativo) e **32c** da sordidina como majoritários.

INFORMAÇÕES COMPUTACIONAIS

Todos os cálculos foram realizados utilizando o pacote comercial de modelagem *Spartan'04* licenciado para o Grupo de Catálise e Reatividade (GCaR) do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, onde foram realizados os cálculos. Estes cálculos foram realizados usando um computador Intel Core 2 Duo E4600 1 Gb de memória Ram Hd 160.

O programa *Spartan'04* foi usado para a Modelagem de Estados de Transição, Análise Populacional de Arranjos de Estado de Transição (Distribuição de

Boltzmann para os dois possíveis Estados de Transição – Epoxidação em faces olefínicas *Re* ou *Si*) e ilustração dos sistemas moleculares estudados.

O *Spartan`04* foi usado, primeiramente, por ter parâmetros de cálculo para todos os átomos presentes nos sistemas moleculares estudados (PM3 no método Semi-empírico), por ser de fácil manipulação na elaboração de estruturas que representam estados de transição e pelas várias opções de cálculo, o que permite um estudo computacionalmente barato e confiável.

Análise dos epóxidos *syn* e *anti*

Para a modelagem de dois, dos 4 possíveis isômeros do epóxido esperado na síntese, usou-se o Método Semi-empírico com base PM3 buscando a Otimização da Geometria, postulando a molécula como neutra, no estado gasoso, a 298,15 K, 1atm e multiplicidade de spin *simpleto*. As duas estruturas foram montadas individualmente, e desta forma otimizadas. Feitas as otimizações de geometria, foi montado um novo arquivo de entrada (*input*) contendo as duas estruturas previamente otimizadas e em seguida, realizou-se o cálculo do tipo *Single Point Energy*¹. A partir deste cálculo, retirou-se do *output* gerado dados como Energia Relativa dos Sistemas Moleculares, Entalpia de Formação, bem como Energia Livre.

Foi possível obter, por geração automática, dados de Distribuição de Boltzmann para todas as estruturas calculadas. Essa geração de dados de Distribuição de Boltzmann, pode ser realizada automaticamente após a finalização do cálculo, pelo simples fato, de tal distribuição depender apenas dos calores de formação, tais calores de formação podem ser acessados e processados para a obtenção de dados acerca da contribuição de cada estrutura molecular na constituição populacional. De acordo com a Teoria de Distribuição de Boltzmann, em um dado sistema de partículas em estudo contendo N arranjos possíveis, quanto menor a energia de um determinado arranjo, maior a possibilidade de este ser uma boa representação do sistema em estudo, em outras palavras, maior a sua contribuição na constituição populacional (ATKINS, 2001).

A seguir são mostrados os valores calculados para ΔG , ΔG^\ddagger , ΔH e ΔS .

¹ Este tipo de cálculo é feito quando o objetivo é determinar as propriedades de um sistema molecular sem alterar as suas coordenadas cartesianas iniciais, ou seja, sem alterar a geometria e posições dos átomos do arranjo colocados como *input*.

A) Ácido *m*-cloroperbenzóico

Grandeza	Com ligação de hidrogênio intramolecular	Sem ligação de hidrogênio intramolecular
ΔG (kcal/mol)	44,3922	45,4518
ΔH (kcal/mol)	74,9591	75,1302
ΔS (kcal/mol)	102,5222	99,5419

B) 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (Olefina)

Grandeza	
ΔG (kcal/mol)	195,3195
ΔH (kcal/mol)	236,6306
ΔS (kcal/mol)	138,5584

C) Ácido *m*-clorobenzóico formado

Grandeza	Com ligação de hidrogênio intermolecular	Sem ligação de hidrogênio intermolecular
ΔG (kcal/mol)	51,2570	44,2709
ΔH (kcal/mol)	73,1968	72,2639
ΔS (kcal/mol)	73,5868	93,8889

D) Estado de transição (ET) e epóxido originado na face *Si*

Grandeza	ET	Epóxido
ΔG^\ddagger (kcal/mol)	253,9667	198,4427
ΔH^\ddagger (kcal/mol)	312,1891	240,1090
ΔS^\ddagger (kcal/mol)	195,2789	139,7489

E) Estado de transição (ET) e epóxido originado na face *Re*

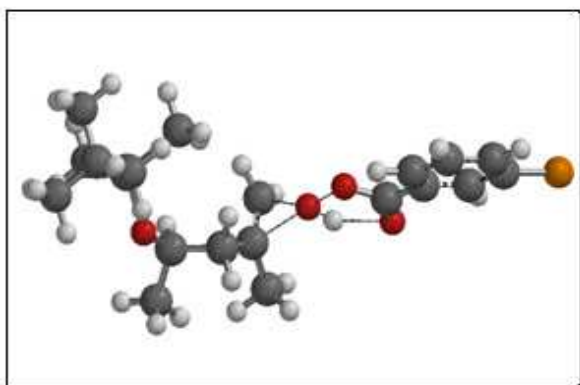
Grandeza	ET	Epóxido
ΔG^\ddagger (kcal/mol)	254,9906	198,0258
ΔH^\ddagger (kcal/mol)	312,3782	239,9471
ΔS^\ddagger (kcal/mol)	192,4790	140,6046

Influência Estérea nos Estados de Transição

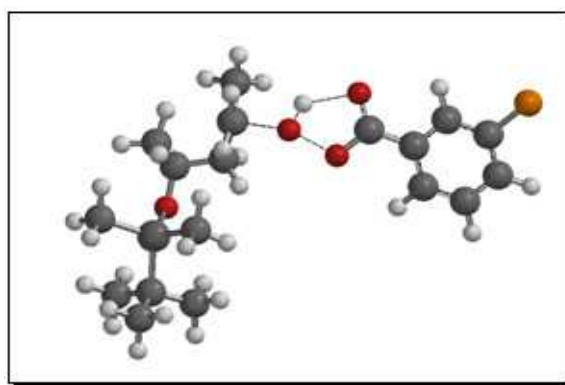
Todos os estados de transição aqui descritos foram realizados usando o Método Semi-empírico com base atômica PM3 do Programa *Spartan`04*. Os cálculos

de Geometrias de Estado de Transição foram classificadas como genuínas, quando apresentaram apenas um modo vibracional (ou auto-vetor) imaginário, ou apenas como ponto de máximo, quando apresentavam mais de um modo vibracional imaginário.

Através destes cálculos, foi possível observar que o estado de transição gerado quando o *m*-CPBA ataca a face *Si* do alceno, apresenta menor energia ($\Delta G_2^\ddagger = 253,9667$ kcal/mol), do que aquele gerado quando o ataque é na face *Re* do mesmo alceno ($\Delta G_1^\ddagger = 254,9906$ kcal/mol). A figura 68, representa como estão dispostos os átomos no estado de transição quando o ataque ocorre pela face *Si*, estericamente menos impedida. Enquanto, a figura 69, representa a disposição dos átomos no estado de transição quando o ataque é pela face *Re*, estericamente mais impedida.



A) Vista lateral

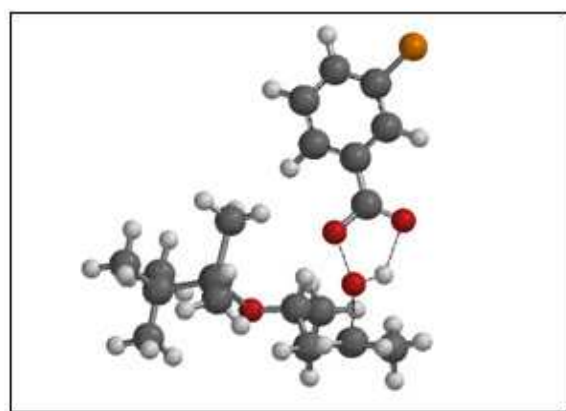


B) Vista superior

Figura 68: Estado de transição quando o ataque ocorre pela face *Si*.



A) Vista lateral



B) Vista superior

Figura 69: Estado de transição quando o ataque ocorre pela face *Re*.

Os cálculos para a Distribuição de Boltzmann, e o diagrama a seguir (figura 70), mostram que a contribuição relativa do estado de transição quando o ataque ocorre na face *Re* é de 84,92 %, enquanto, que a contribuição relativa do estado de transição quando o ataque ocorre na face *Si* é de apenas 15,08 %. Tais resultados, confirmam o que é observado experimentalmente através de uma análise qualitativa do espectro de RMN ¹³C (figura 75, p. 134), visto que o mesmo, apresentou sinais duplicados para alguns carbonos e com intensidades dobradas. Isso evidencia a formação majoritária dos diastereoisômeros *syn* em detrimento aos diastereoisômeros *anti*.

$N_1 + N_2 = 1$	(Eq. 1)	Onde:
$\frac{N_1}{N_2} = e^{-\frac{(\Delta G^\ddagger_1 - \Delta G^\ddagger_2)}{KT}}$	(Eq. 2)	<p>N_1 = Número de moléculas no ET quando o ataque é pela face <i>Si</i></p> <p>N_2 = Número de moléculas no ET quando o ataque é pela face <i>Re</i></p> <p>$T = 298,15$ K</p> <p>$K = 1,380658 \times 10^{-23}$ J/K = 0,001986266 kcal/mol (Constante de Boltzmann)</p> <p>$\Delta G^\ddagger_1 = 254,9906$ kcal/mol (Energia Livre no ET quando o ataque é na face <i>Si</i>)</p> <p>$\Delta G^\ddagger_2 = 253,9667$ kcal/mol (Energia Livre no ET quando o ataque é na face <i>Re</i>)</p>

Substituindo os valores na equação 2 e resolvendo-a temos:

$$\frac{N_1}{N_2} = e^{-1,7290} = 0,1775 \Rightarrow N_1 = 0,1775 \times N_2$$

Substituindo N_1 na Equação 1, resolvendo-a e expressando o resultado em porcentagem temos:

$$\left\{ \begin{array}{l} N_2 = 0,8492 \Rightarrow N_2 = 0,8492 \times 100 = 84,92 \% \\ N_1 = 0,1508 \Rightarrow N_1 = 0,1508 \times 100 = 15,08 \% \end{array} \right.$$

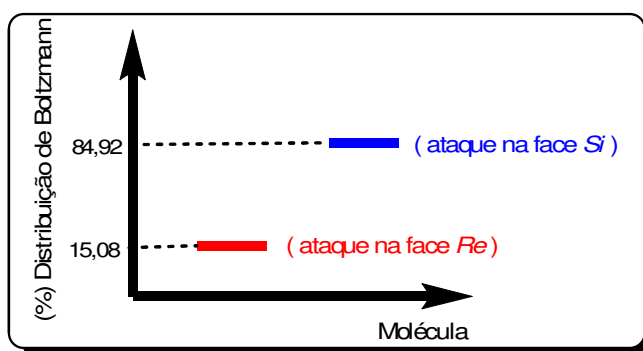


Figura 70: Distribuição de Boltzmann para os estados de transição para formação dos epóxidos.

Através dos cálculos de energia para os reagentes, estados de transição e produtos, pudemos observar que a soma das energias do epóxido *anti*, gerado a partir do ataque na face *Re* ($\Delta G = 198,0258$ kcal/mol) e do Ácido *m*-clorobenzóico livre ($\Delta G = 44,2709$ kcal/mol), é um pouco menor do que a soma das energias do epóxido *syn*, gerado pelo ataque na face *Si* ($\Delta G = 198,4427$ kcal/mol) e do Ácido *m*-clorobenzóico livre ($\Delta G = 44,2709$ kcal/mol). Tal cálculo, evidencia que o fator termodinâmico da reação, levaria aos diastereoisômeros *anti* como majoritários. Entretanto, a diferença de energia observada entre os produtos descritos anteriormente é pequena ($\Delta\Delta G = 0,3169$ kcal/mol), dessa forma, o fator determinante para a formação do produto principal, é a estabilização do estado de transição (fator cinético) e não a estabilização do produto formado (fator termodinâmico).

A figura 71, representa como estão dispostos os átomos no epóxido *syn*, e a figura 72, representa como estão dispostos os átomos no epóxido *anti*.

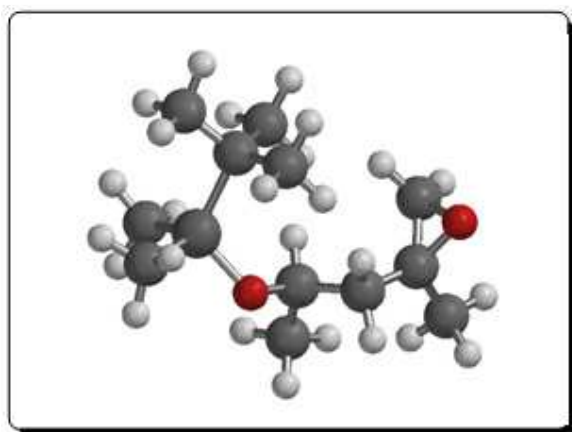


Figura 71: Epóxido gerado pela face *Si* do alceno (*syn*).

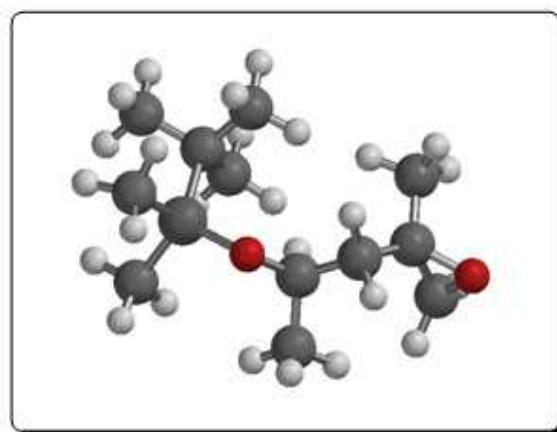


Figura 72: Epóxido gerado pela face *Re* do alceno (*anti*).

O diagrama de energia em função da coordenada de reação para essa reação, mostra as energias para os reagentes, estados de transição e produtos formados (figura 73). Para a construção desse diagrama, levamos em consideração que o Ácido *m*-cloroperbenzóico, forma ligações de hidrogênio intramolecular, e que o Ácido *m*-clorobenzóico produzido, se encontra livre, ou seja, sem formar ligações de hidrogênio intermoleculares. Tomamos essas condições, pelo fato das mesmas serem referentes às menores energias calculadas. Vale salientar, que o estudo aqui realizado, não leva em consideração outros fatores que poderiam interferir no

produto final da reação, como por exemplo a influência do solvente, ou a relação estequiométrica dos reagentes. Entretanto, é um modelo que explica de forma simples e satisfatória, a diastereosseletividade observada experimentalmente.

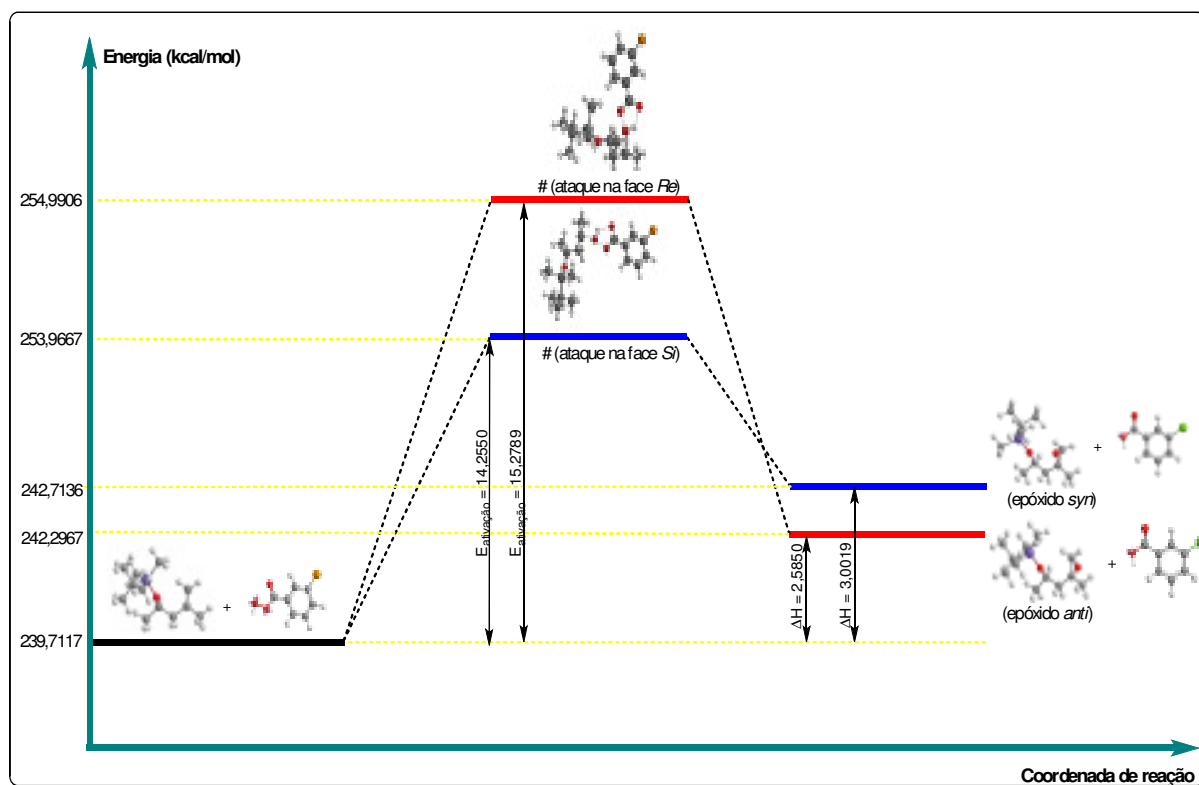


Figura 73: Diagrama de Energia x Coordenada de reação.

Com relação as análises espectroscópicas para o 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**), concluímos que o espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (figura 74) apresenta um multipletto entre 0,04-0,08 ppm, corresponde a absorção dos hidrogênios das metilas C-7 e C-8, um multipletto entre 0,85-0,88 ppm, corresponde a absorção dos 9 hidrogênios de C-10, C-11 e C-12, um dupletto a 1,16 ppm ($J = 7,0$ Hz), correspondente a absorção dos 3 hidrogênio de C-1, um simpleto a 1,33 ppm, correspondente a absorção dos 3 hidrogênios de C-6. Os dois duplos-dupletos, um a 1,46 ppm ($J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 14,0$ Hz) e outro a 1,76 ppm ($J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 14,0$ Hz), correspondente a absorção de cada um dos 2 hidrogênios de C-3. É observado neste espectro, que os 2 hidrogênios ligados a C-5, aparecem cada um, como um multipletto entre 2,55-2,59 ppm e 2,64-2,66 ppm. O hidrogênio ligado a C-2 é o mais desprotegido e aparece como um multipletto entre 3,91-4,03 ppm.

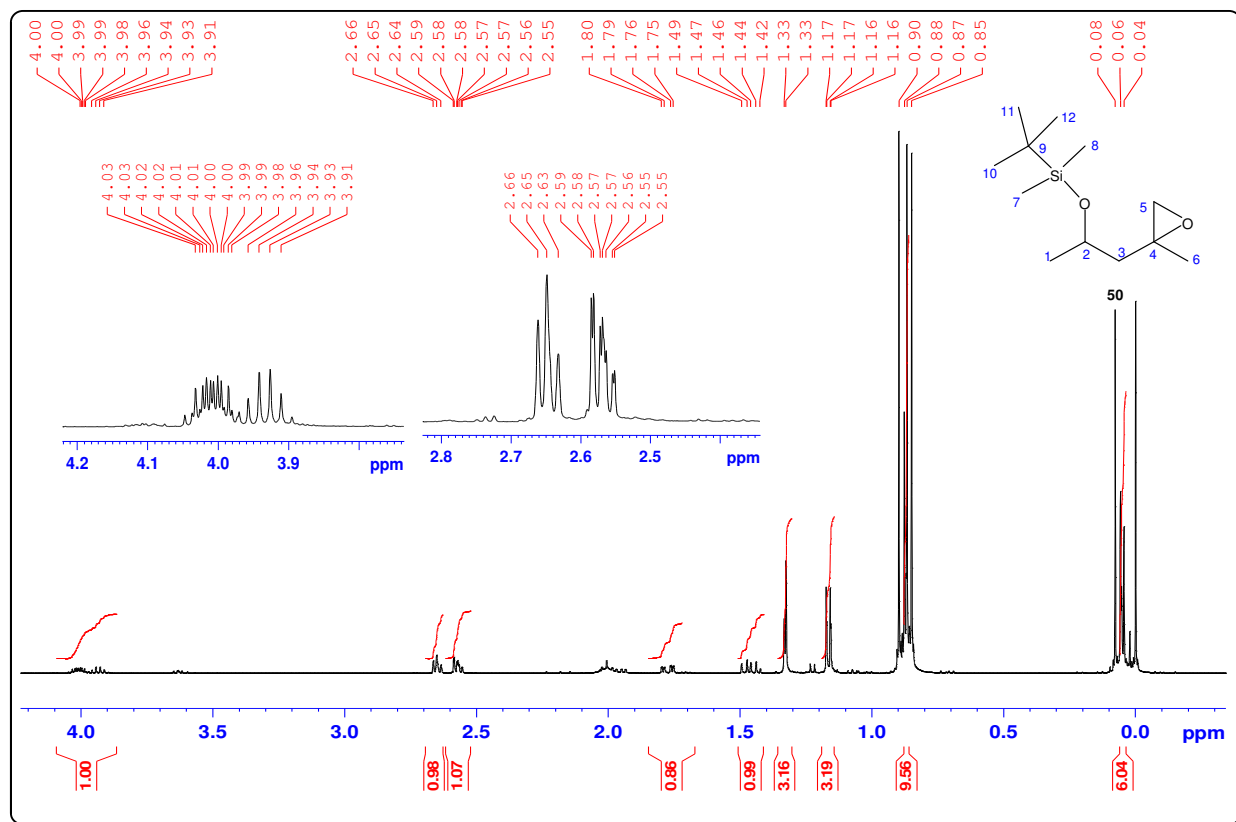


Figura 74: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do 2-(*t*-Butildimetilsililoxy)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**) a 250 MHz.

O espectro de RMN ¹³C (figura 75) é um pouco complexo devido a quantidade de sinais, já que esta molécula apresenta diastereoisômeros, porém podemos observar alguns sinais característicos para essa molécula. Os sinais entre -5,21 e -2,73 ppm, se referem as absorções das metilas C-7 e C-8, as absorções entre 18,14 e 26,11 ppm, se referem aos carbonos C-1, C-6, C-9, C-10, C-11 e C-12. Os pares de sinais a 46,80 e 47,38 ppm, 53,64 e 53,93 ppm, 55,11 e 55,65 ppm, 66,47 e 66,73 ppm, se referem respectivamente as absorções dos carbonos C-3, C-4, C-5 e C-2.

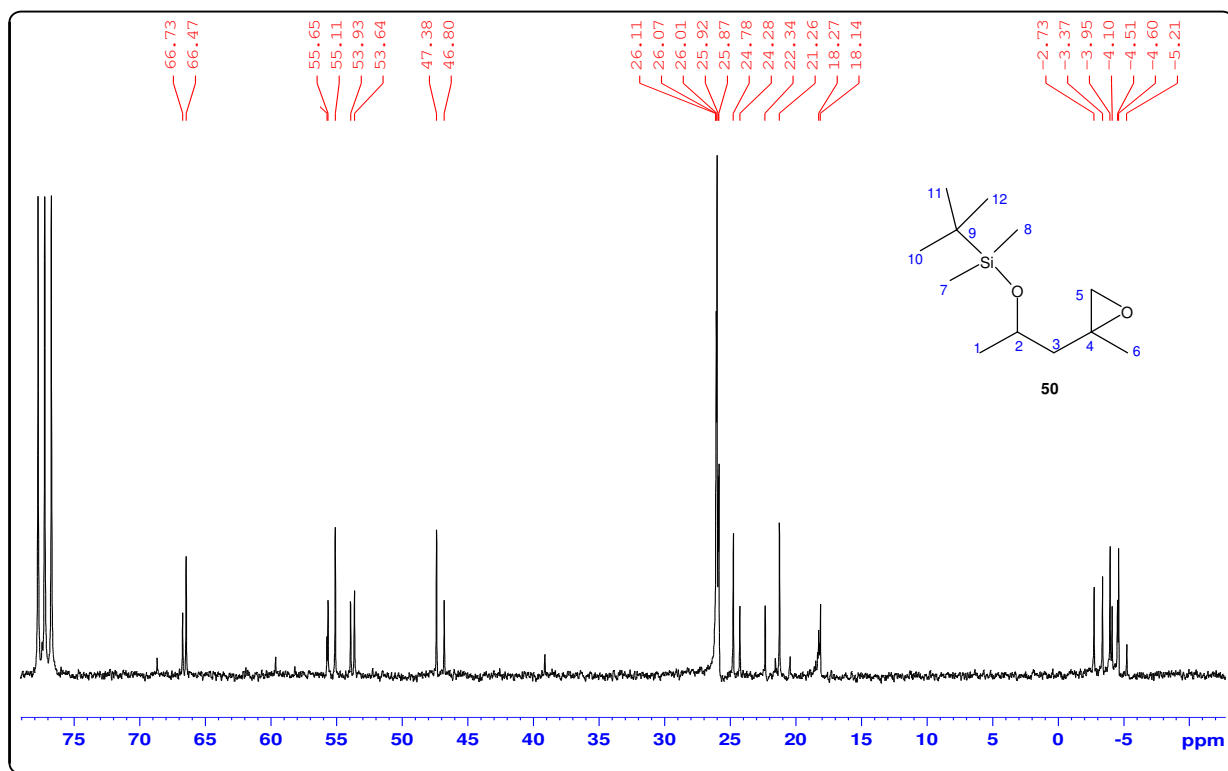


Figura 75: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 2-(*t*-Butildimetilsiloxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**) a 62,5 MHz.

O cromatograma mostra dois picos, porém o pico com tempo de retenção de 16,311 min e área relativa de 96,01 % é o que se refere ao composto em questão (figura 76A). O espectro de massas (figura 76B) não apresenta o pico do íon molecular (M^+) de 230 como de maior relação m/z , e sim o pico M^+-1 de 128, que é de baixa intensidade e corresponde a perda de hidrogênio radical. O pico base observado é o de m/z 75, e deve resultar da perda da molécula C_4H_8 , seguida da perda do radical $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}$. Os picos com m/z 173, 129 e 41 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 76C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

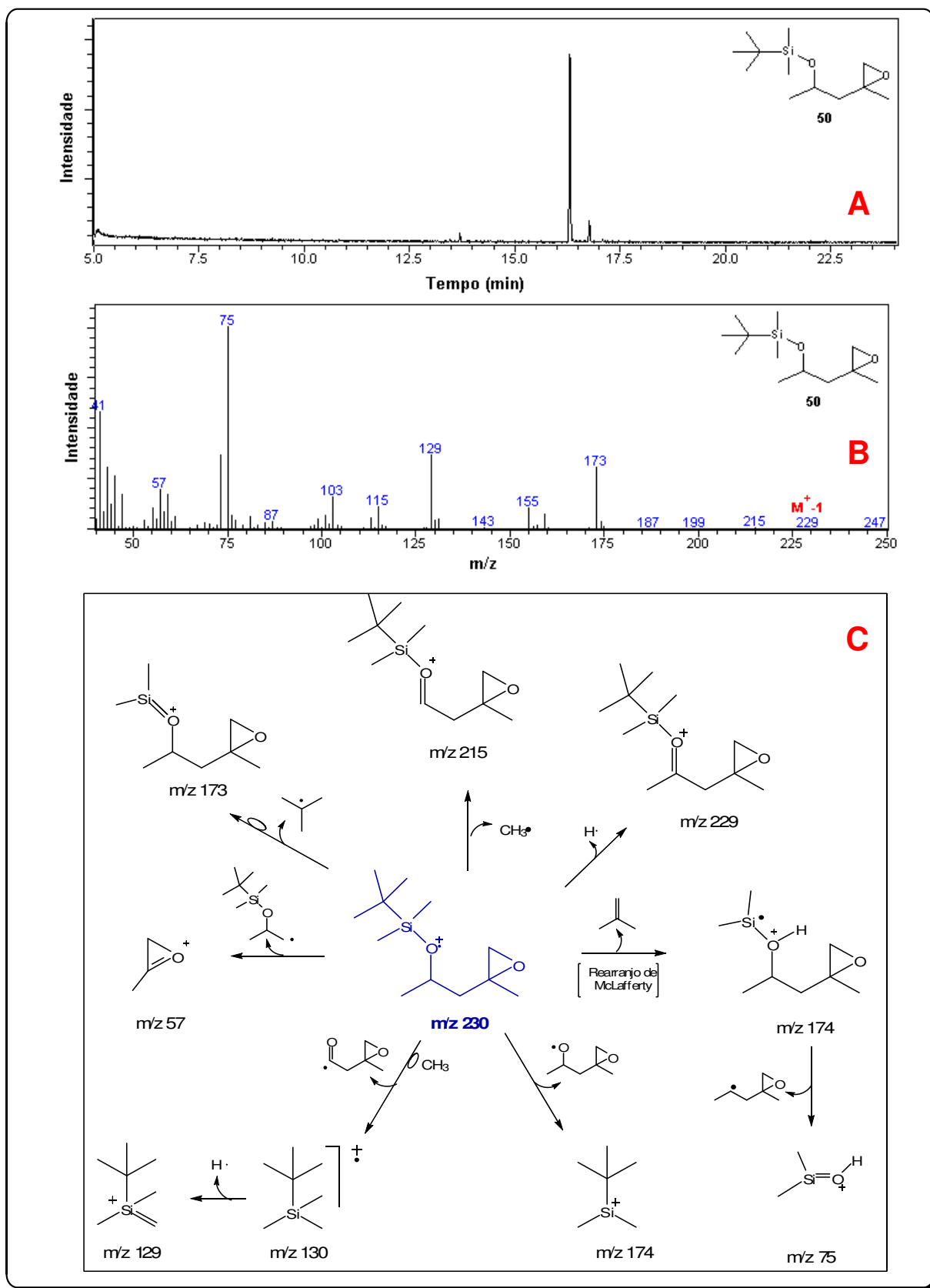
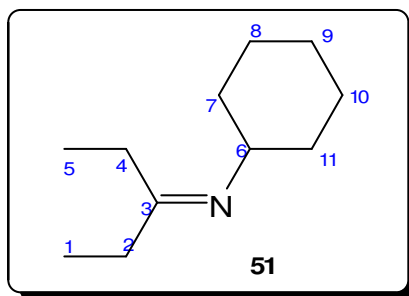


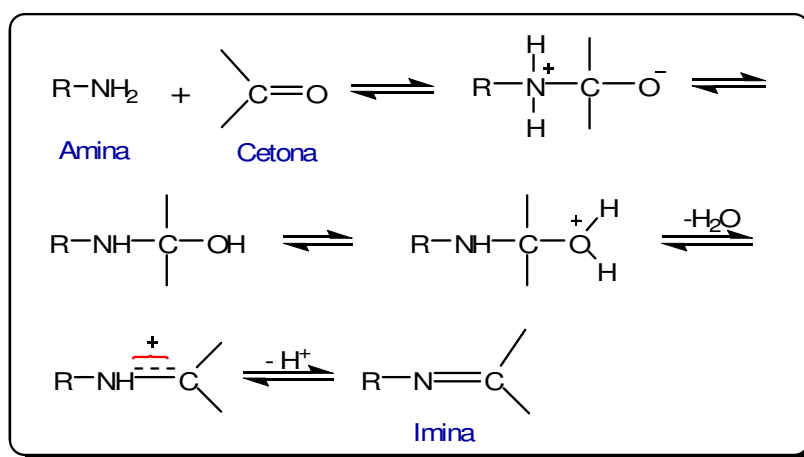
Figura 76: A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o -(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**).

D) Preparação da *N*-Cicloexildietilcetamina (51)



A preparação deste composto, seguiu a metodologia utilizada por Mori (1976). Tal preparação não apresentou problemas, mesmo sendo realizado em larga escala. O único inconveniente observado, é que a imina, *N*-Cicloexildietilcetamina (51) formada, não deve permanecer estocada por longos períodos. Pois, iminas de modo geral, podem sofrer processo de hidrólise regenerando os reagentes de partida, conforme equilíbrio mostrado no esquema 7:

Esquema 7:



O espectro de RMN ^1H para este composto obtido em CDCl_3 (figura 77) apresenta dois tripletos, um a 1,05 ppm ($J = 7,5$ Hz) e outro a 1,07 ppm ($J = 7,5$ Hz), correspondentes as absorções dos hidrogênios das metilas (C-1 e C-5). Os sinais entre 1,18-1,86 ppm, correspondem as absorções dos 10 hidrogênios metilênicos do anel cicloexânico (C-7, C-8, C-9, C-10 e C-11). Os dois quartetos, um a 2,21 ($J = 7,5$ Hz) e o outro a 2,22 ($J = 7,5$ Hz), correspondem as absorções dos hidrogênios

metilênicos de C-2 e C-4. O multipeto entre 3,22-3,34 ppm, correspondente a absorção do único hidrogênio metínico (C-6). O espectro DEPT 135 (figura 115, p. 207), mostra que os sinais a 11,10 e 11,31 ppm, são correspondentes as absorções dos carbonos das metilas (C-1 e C-5), que os sinais a 22,66, 24,58, 25,17, 32,32, 33,59, 34,87 e 36,34 ppm, são correspondentes as absorções de todos os carbonos metilênico da molécula (C-2, C-4, C-7, C-8, C-9, C-10 e C-11) e que o sinal a 57,92 ppm, se refere a absorção do único carbono metínico (C-6).

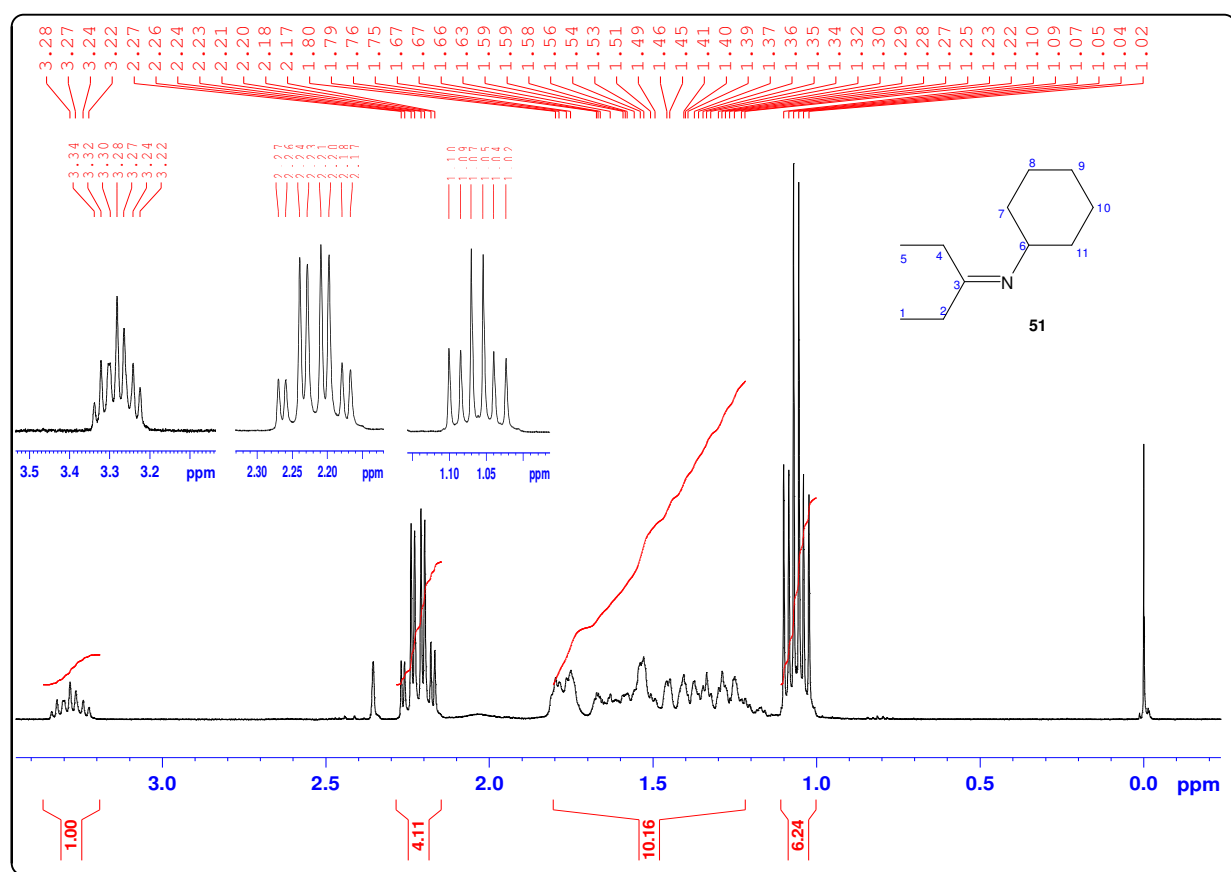


Figura 77: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 da N-Cicloexildietilcetamina (**51**) a 400 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C (figura 78) mostra 11 sinais, correspondentes aos 11 carbonos existentes. Os sinais a 10,87 e 11,16 ppm são referentes as absorções dos carbonos das metilas C-1 e C-5, respectivamente. Os sinais a 22,09, 22,59, 33,40, 24,32, 32,10, 24,47 e 36,13 ppm, são referentes as absorções dos 7 carbonos metilênicos da molécula (C-2, C-4, C-7, C-8, C-9, C-10 e C-11). Os sinais a 57,78 e 171,58 ppm, correspondem respectivamente as absorções do carbono C-6 (ligado

diretamente ao átomo de nitrogênio) e do carbono C-3 (ligado diretamente ao átomo de nitrogênio por uma ligação dupla).

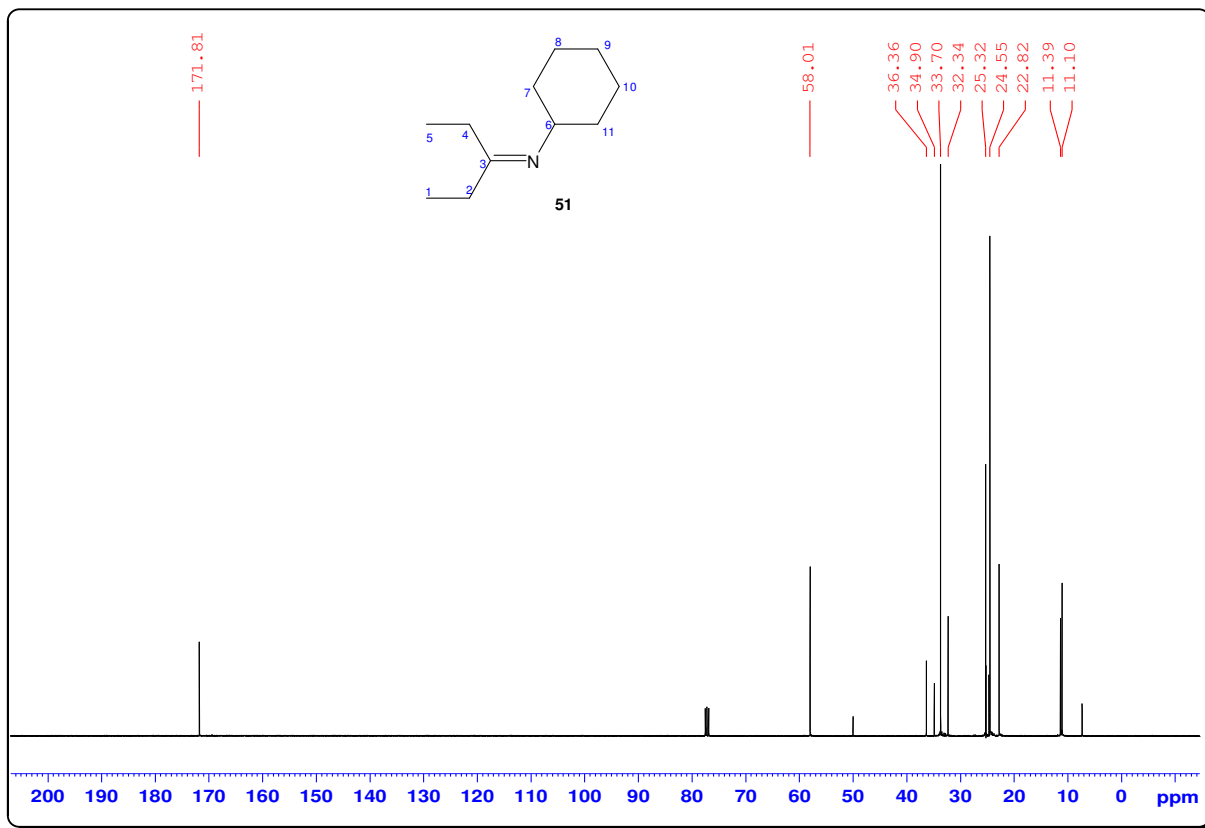
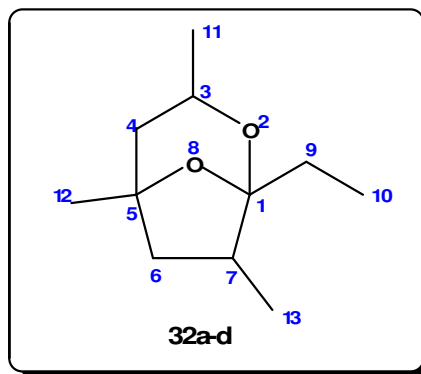


Figura 78: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ da N-Cicloexildietilcetamina (**51**) a 100 MHz.

O cromatograma mostra um único pico com tempo de retenção de 14,923 min (figura 79A). O espectro de massas (figura 79B) apresenta o pico do íon molecular (M⁺) de 167 como de maior relação m/z. O pico de m/z 152 que corresponde a M⁺-15, corresponde à perda de um radical CH₃. O pico base apresenta relação m/z de 56, e deve resultar da perda da molécula C₂H₄, seguida da perda do radical C₆H₁₁. Os picos com m/z 83, 55 e 41 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 79C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

E) Reação entre o 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (50) e a *N*-Cicloexildietilcetamina (51) para formação do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbiciclo[3.2.1]octano (32a-d)



A reação de acetalização para formação da sordidina, assim como a preparação do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**) foram as mais difíceis de terem as condições experimentais padronizadas. Foram tentadas várias modificações nesta etapa até serem atingidas as condições experimentais descritas nesta tese.

Inicialmente tentamos utilizar 1 equivalente (mol) do reagente de Grignard ($\text{BrMgCH}_2\text{CH}_3$) como base para a abstração do próton ácido da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**), porém, tal metodologia não forneceu bons resultados. Aumentamos então, a quantidade de reagente de Grignard para 2 equivalentes (mol) e também não obtivemos bons resultados.

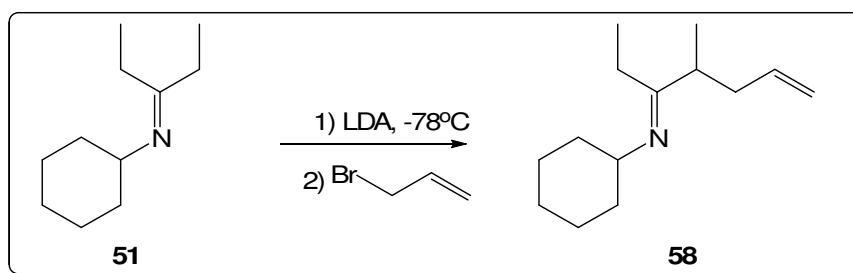
Na tentativa de observar se o problema era na formação do reagente de Grignard, realizamos a preparação do 3-Pentanol (**42**) em larga escala, visto que este álcool, além de nos provar que o reagente de Grignard era formado sem problemas, poderia ser utilizado posteriormente nas reações de transesterificação do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**) para formação do sitofilato, 3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41**). Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM confirmaram a estrutura química do 3-Pentanol (**42**). Entretanto, quando o referido reagente de Grignard era utilizado para a abstração do próton da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**) para geração do ânion que faria a abertura do epóxido do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**), a reação não funcionava.

Partimos então para a utilização de outras bases para a abstração deste próton Ácido da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**). Testes conduzidos com

hexametildissalazida de lítio (1,1 equivalentes mol) também não nos forneceram os resultados esperados.

Devido aos problemas encontrados nesta etapa e a pequena quantidade de 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**) disponível, realizamos algumas reações para provar que o próton da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**) estava sendo abstraído. Para isso, conduzimos experimentos utilizando LDA (2 equivalentes) conforme a reação descrita no esquema 8. Após geração do ânion, fez a adição sobre o brometo de alila. Observamos neste caso através da análise de RMN ¹H do produto bruto a formação da imina **58** (figura 129, p. 214). Os sinais em 4,97 ppm (2H, m) e 5,70 ppm (1H, m) são referentes aos hidrogênios alílicos, metilênicos e metínico, respectivamente, enquanto os sinais entre 0,91-2,41 ppm são condizentes com os outros hidrogênios da molécula.

Esquema 8:



Após provado que o ânion da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**) era gerado com 2 equivalentes de LDA, realizamos a reação de acetalização intramolecular utilizando o 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**). Foi observado após tratamento com HCl 3,0 mol/L a formação da sordidina, 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (**32a-d**) com alto rendimento reacional (77,6 %).

No espectro de RMN ¹H obtido em CDCl₃ (figura 80), observam-se 2 multipletos, um entre 4,01-4,13 ppm, e outro entre 3,88-4,00 ppm, referentes a absorção do hidrogênio de C-3. Estes sinais estão numa proporção de 0,99:1,71, evidenciando assim, a formação preferencial do par de diastereoisômeros **32a** e **32c** (63,3 %), em relação ao par de diastereoisômeros **32b** e **32d** (36,7 %). Esta observação já era prevista, pois tais isômeros são provenientes do epóxido *syn*, discutido anteriormente. O multipletos entre 2,21-2,36 ppm, são referentes a absorção do hidrogênio C-7. O multipletos entre 1,33-1,76 ppm, corresponde a absorção dos hidrogênios C-4, C-6 e C-9. O simpleto mais intenso a 1,32 ppm (diastereoisômeros

32a e **32c**) e o simpleto menos intenso a 1,30 ppm (diastereoisômeros **32b** e **32d**), são referentes as absorções dos hidrogênios da metila C-12. O duplete a 1,18 ppm ($J = 6,0$ Hz) (menos intenso - diastereoisômeros **32b** e **32d**) e o duplete a 1,17 ppm ($J = 6,0$ Hz) (mais intenso - diastereoisômeros **32a** e **32c**), correspondem a absorção dos 3 hidrogênios da metila C-11. O duplete a 1,08 ppm ($J = 7,0$ Hz) (menos intenso - diastereoisômeros **32b** e **32d**) e o duplete a 0,99 ppm ($J = 7,0$ Hz) (mais intenso - diastereoisômeros **32a** e **32c**), correspondem a absorção dos 3 hidrogênios da metila C-13. O tripleto a 0,99 ppm ($J = 7,5$ Hz), é referente a absorção dos 3 hidrogênios de C-10. Vale ressaltar, a grande dificuldade na interpretação deste espectro, devido aos picos de absorções dos hidrogênios se sobreporem, pois a molécula apresenta vários isômeros, os dados de RMN ^{13}C , auxiliaram na elucidação da estrutura.

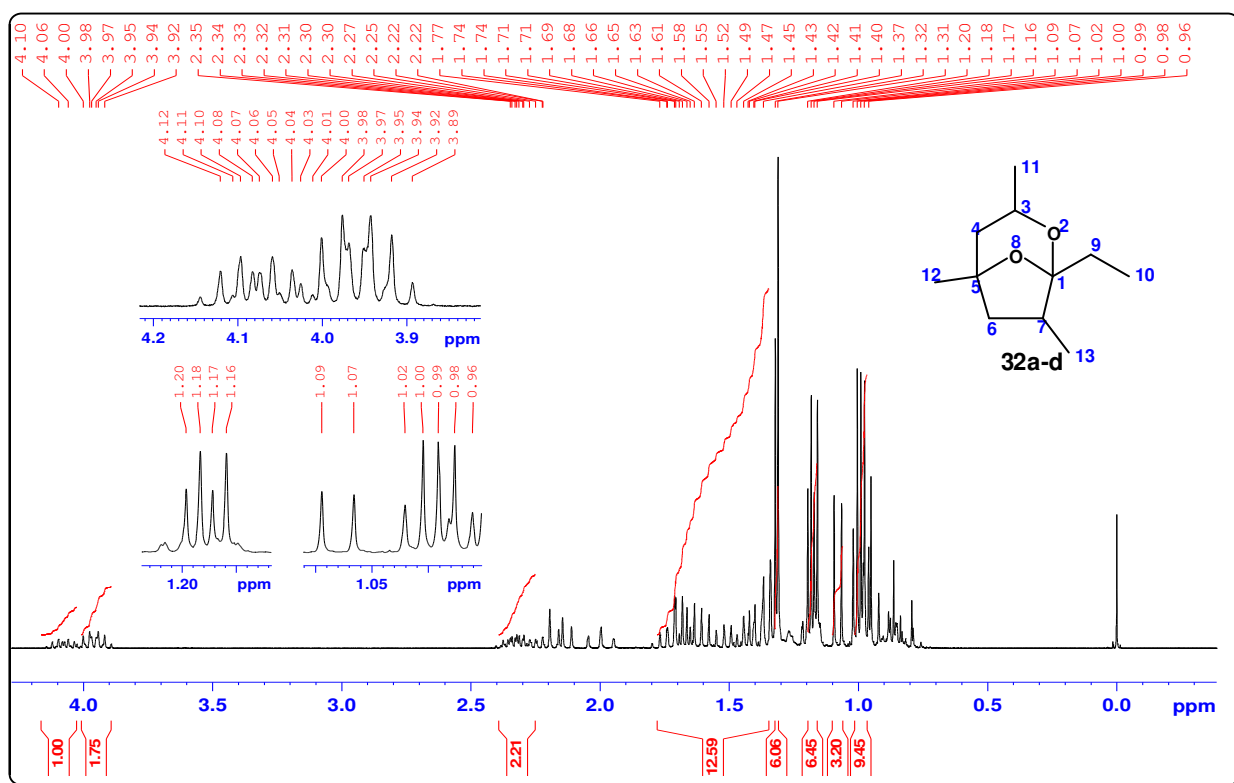


Figura 80: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (**32a-d**) a 250 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C da sordidina (**32a-d**) (figura 81), são observados 22 sinais, apesar da molécula só apresentar 11 carbonos. A tabela 5, mostra os valores de δ obtidos em CDCl_3 , para o produto obtido em nossa síntese e para o descrito na literatura.

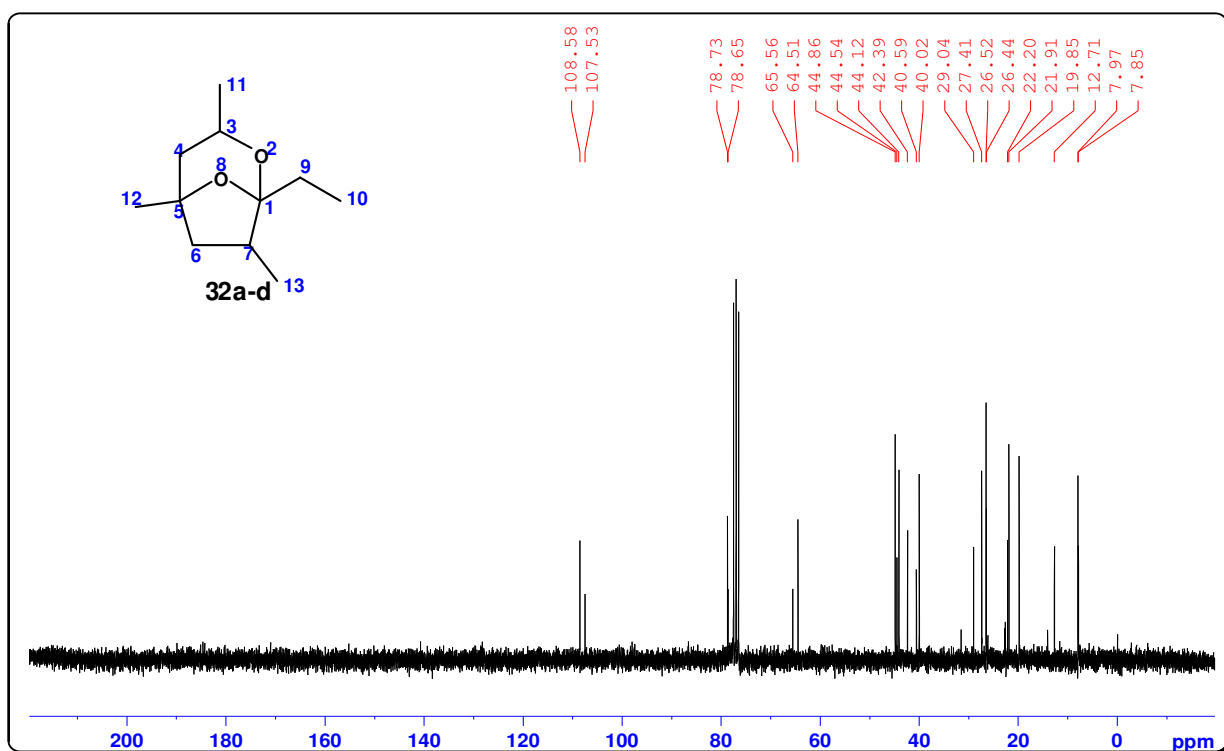


Figura 81: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (**32a-d**) a 62,5 MHz.

Tabela 5: Dados de RMN ^{13}C em CDCl_3 obtidos para os isômeros da sordidina (**32a-d**) em nosso trabalho e na literatura.

Carbono	δ observado em nossa síntese (32a-d)	δ descrito por MORI, 1996. ((+)-Sordidina)	δ descrito por DUCAN, 2002. ((+)-7-Epi-sordidina)
C-1	108,58; 107,53	108,59	107,6
C-3	64,51; 65,56	64,51	65,6
C-4	44,12; 42,39	44,12	42,4
C-5	78,73; 78,65	78,74	78,7
C-6	44,86; 44,54	44,87	44,6
C-7	40,02; 40,59	40,01	40,6
C-9	27,41; 29,04	27,41	29,1
C-10	7,97; 7,85	7,98	7,9
C-11	21,91; 22,20	21,91	22,2
C-12	26,52; 26,44	26,53	26,5
C-13	19,85; 12,71	19,87	12,7

A comparação entre os valores de δ mostrados nesta tabela 5, evidencia claramente, que em nossa síntese houve a formação do produto desejado.

No espectro DEPT 90 (figura 116, p. 207) são observados 4 sinais, referentes aos carbonos C-3 (64,56 e 65,51 ppm) e C-7 (40,02 e 40,59 ppm), assim, a molécula só apresenta 2 carbonos metínicos. No espectro DEPT 135 (figura 117, p. 208), são observados os sinais referentes aos carbonos metínicos C-3 (64,50 e 65,56 ppm) e C-7 (40,02 e 40,58 ppm), metilênicos C-4 (42,38 e 44,11 ppm), C-6 (44,53 e 44,85 ppm) e C-9 (27,40 e 29,04 ppm) e das metilas C-10 (7,85 e 7,97 ppm), C-11 (21,91 e 22,20 ppm), C-12 (26,44 e 26,52 ppm) e C-13 (12,71 e 19,85 ppm).

A análise de CG-EM do produto puro (figura 82A), foi de fundamental importância para estabelecer a correta razão diastereoisomérica na mistura. O pico 1, com tempo de retenção 12,945 min, apresenta área relativa de 36,92 %, enquanto o pico 2 com tempo de retenção de 13,232 min, apresenta área relativa de 63,08 %. Através destes dados de CG-EM e das informações computacionais, foi possível concluir que houve a formação diastereosseletiva na proporção de 1,72:1 entre os isômeros **32a** e **32c** com relação aos isômeros **32b** e **32c**, respectivamente. Chegamos à conclusão que o par de diastereoisômeros **32a** e **32c** está em maior proporção do que o par **32b** e **32d**, devido ao fato dos mesmos serem originados do epóxido *syn*, que está presente em maior proporção que o epóxido *anti* (2:1).

O espectro de massas de cada pico (figura 82B e figura 82C) apresenta o pico do íon molecular (M^+) de 184 como de maior relação m/z , porém é de baixa intensidade. O pico base apresenta relação m/z de 43, e deve resultar da perda do radical $C_8H_{13}O_2$ diretamente do íon molecular, conforme indicado na proposta de fragmentação na figura 37. Os picos com m/z 95 e 57 apresentam intensidades elevadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 82C, mostra uma proposta de fragmentação para a sordidina (**32a-d**).

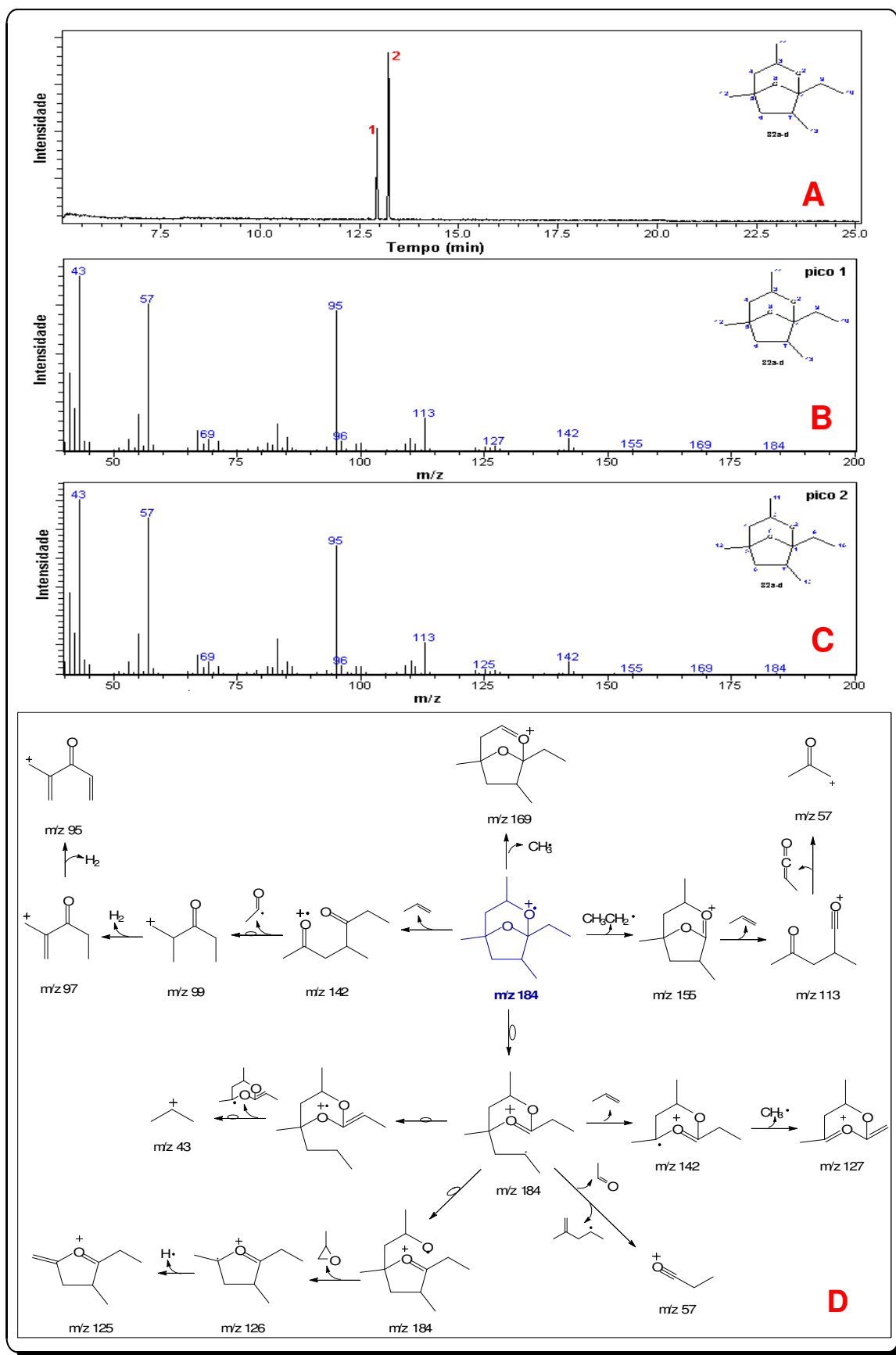


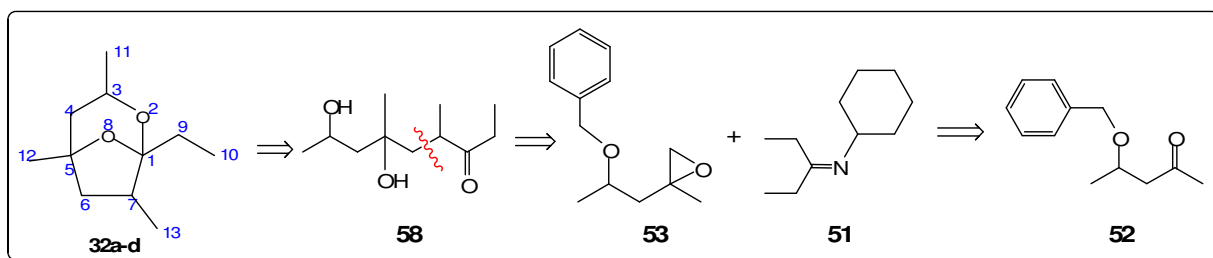
Figura 82: A) Cromatograma, B) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), C) Espectro de massas do pico 2 (70 eV), D) Proposta de fragmentação por IE para a sordidina (32a-d).

3.1.3. NOVA PROPOSTA SINTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DA SORDIDINA (32a-d)

A preparação da sordidina (**32a-d**) seguindo-se a metodologia proposta por Jayaraman *et al.* (1997) descrita anteriormente, é realizada em 5 etapas, e envolve as seguintes preparações: 1) do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**); 2) do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-metil-4-penteno (**49**); 3) do 2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**50**); 4) da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**) e 5) da sordidina, 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbiciclo[3.2.1]octano (**32a-d**). Alguns reagentes envolvidos possuem um custo relativo alto e são difíceis de serem adquiridos, podendo futuramente interferir na sua preparação para comercialização.

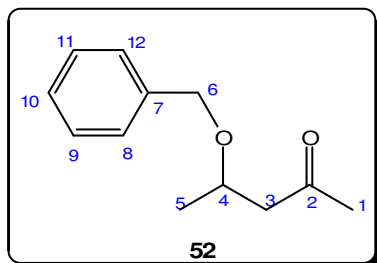
Esta nova metodologia foi proposta pelo grupo de síntese do LPqRN em colaboração com o prof. Fernando Coelho, e é semelhante à descrita anteriormente no esquema 2 (p. 106), pois, também envolve a reação de acetalização intramolecular da 4,6-Dimetil-6,8-diidroxinonanona (**58**). A metodologia utilizada constituiu uma alternativa interessante para preparação desse composto, pois, reduz em uma etapa a síntese total, bem como, são utilizados reagentes mais baratos e de mais fácil aquisição. Esta metodologia envolve as seguintes preparações: 1) da 4-Benziloxi-2-pentanona (**52**); 2) do 2-(Benziloxi)-4,5-epoxi-4-metilpentano (**53**); 3) da *N*-Cicloexildietilcetamina (**51**) e 4) da sordidina, 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbiciclo[3.2.1]octano (**32a-d**). O esquema 9 mostra uma análise retrossintética para a preparação da sordidina (**32a-d**).

Esquema 9:



Neste trabalho, sintetizamos apenas a 4-Benziloxi-2-pentanona (**52**), que é o principal intermediário dessa proposta. A seguir estão descritas algumas observações sobre essa síntese.

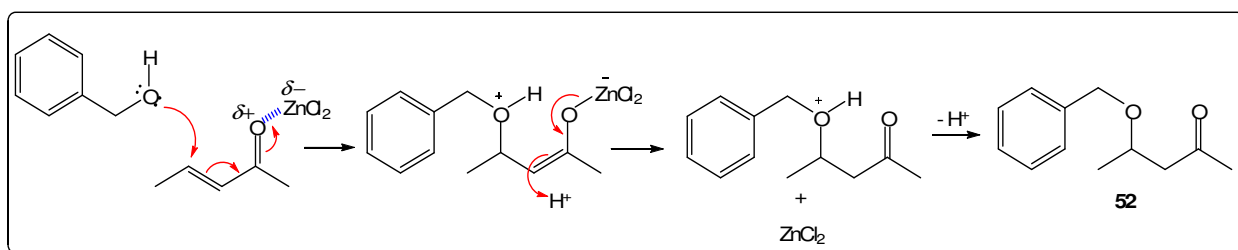
3.1.3.1. Preparação da 4-Benziloxi-2-pentanona (**52**): Intermediário chave para preparação da sordidina (**32a-d**) através da rota sintética sugerida pelo grupo de síntese do LPqRN



Para a síntese da 4-Benziloxi-2-pentanona (**52**), foi tentada inicialmente o acoplamento do tipo 1,4 de Michael do Álcool benzílico com a 3-Penten-2-ona utilizando-se 0,5 equivalente (mol) de cloreto de zinco anidro. Esta metodologia nos forneceu apenas 48,70 % de rendimento reacional. Visando melhorar estes rendimentos, aumentamos a quantidade de cloreto de zinco anidro para 1 equivalente (mol), isso foi muito interessante, pois elevamos o rendimento reacional para 77,9 %. O tempo reacional que fornece este rendimento, foi verificado através da evolução da reação através da análise por CCD. O tempo de reação ótimo, foi observado para 96 h.

O esquema 10, mostra uma proposta de mecanismo para a reação de adição 1,4 de Michael do Álcool benzílico a 3-Penten-2-ona catalisada pelo $ZnCl_2$. Vale salientar que o uso de $ZnCl_2$ anidro como ácido de Lewis favorece o ataque nucleofílico do Álcool benzílico, pois promove a diminuição da energia do orbital LUMO do carbono C-4 da cetona α,β -insaturada.

Esquema 10:



O espectro de RMN 1H para este composto obtido em $CDCl_3$ (figura 83), apresenta um duplete a 1,24 ppm ($J = 6,0$ Hz), corresponde a absorção dos 3

hidrogênios ligados a C-5, um simpleto a 2,16 ppm, corresponde as absorções dos 3 hidrogênios ligados a C-1. Os hidrogênios ligados a C-3, aparecem cada um, como um duplo-duplete, a 2,48 ppm ($J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz) e 2,80 ppm ($J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz). O multipletto entre 4,0-4,08 ppm, corresponde a absorção do hidrogênio carbinólico (C-4). Os hidrogênios de C-6 aparecem cada um, como um duplete, um a 4,45 ppm ($J = 11,5$ Hz) e outro a 4,57 ppm ($J = 11,5$ Hz). Já o multipletto entre 7,29-7,33 ppm, corresponde as absorções dos hidrogênios aromáticos (C-8, C-9, C-10, C-11 e C-12).

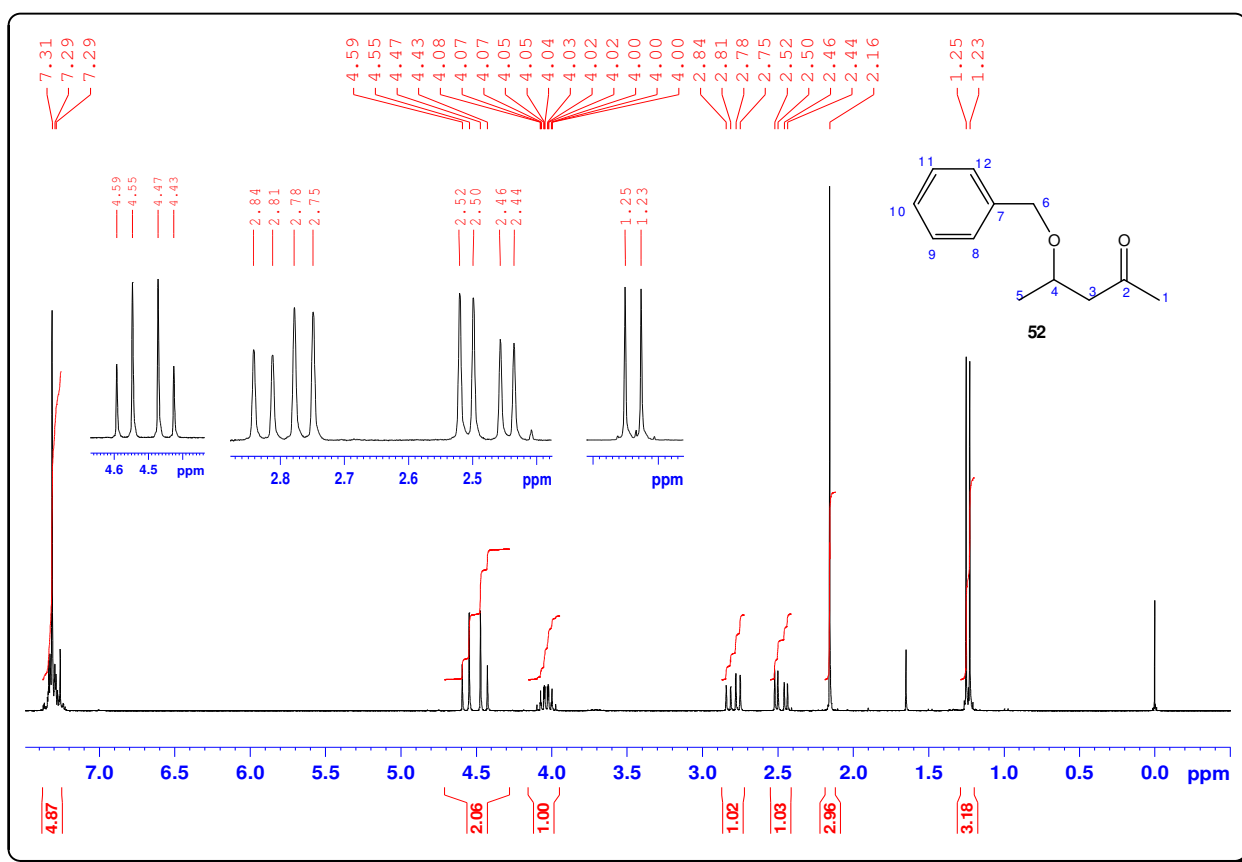


Figura 83: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 4-(Benziloxi)-2-pentanona (52) a 400 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C (figura 84) mostra 10 sinais, o sinal a 207,66 ppm, corresponde a absorção do carbono C-2. Os 4 sinais ente 127,78-138,67 ppm, correspondem as absorções dos 6 carbonos do anel aromático (C-7, C-8, C-9, C-10, C-11 e C-12). Neste caso, os carbonos C-8 e C-12 apresentam o mesmo δ (127,78 ppm), assim como, os carbonos C-9 e C-11, que também apresentam o mesmo δ (128,56 ppm). O sinal a 127,90 ppm, se refere a absorção de C-10, enquanto o

sinal a 138,67 ppm, se refere a absorção de C-7. Os sinais a 71,04 e 71,78 ppm, correspondem as absorções de C-4 e C-6, pois estão ligados diretamente a um átomo de oxigênio. Já os sinais a 20,01, 31,27 e 50,98 ppm, são referentes as absorções de C-5, C-1 e C-3, respectivamente.

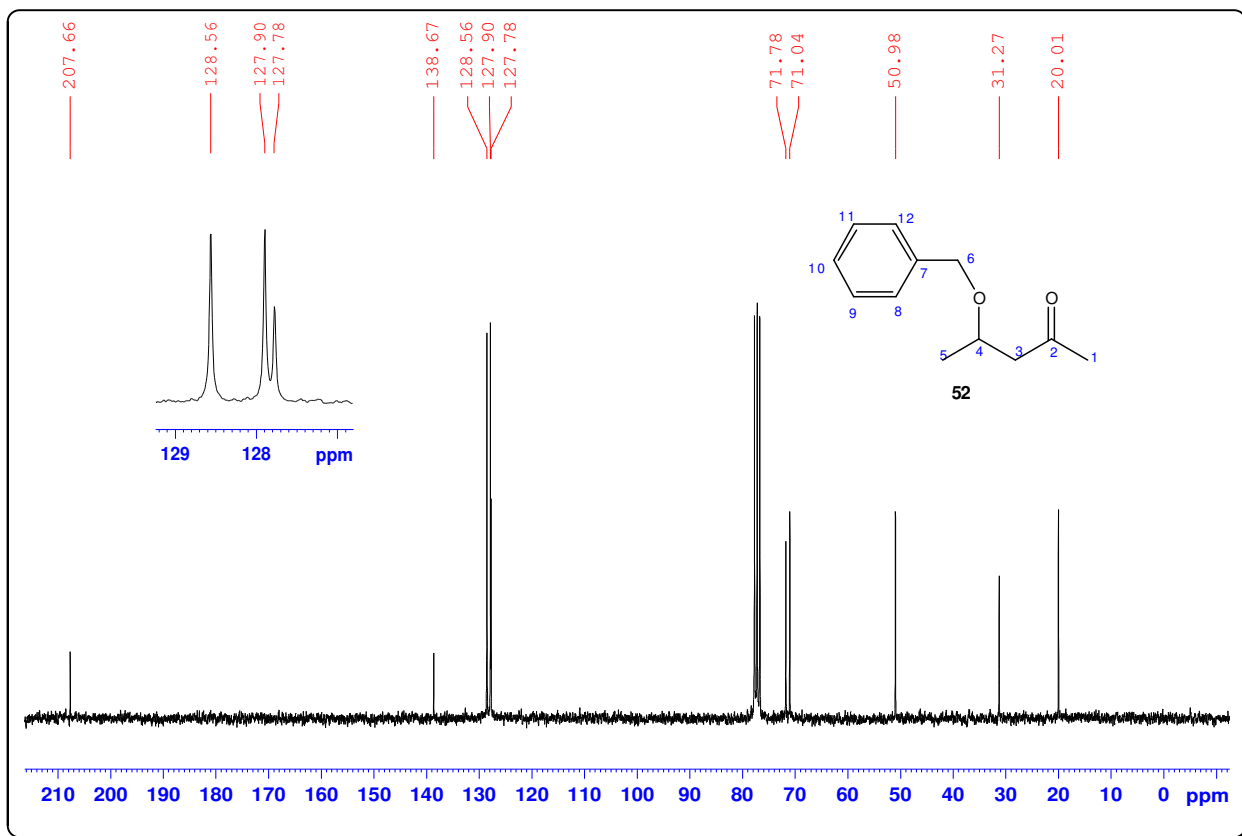


Figura 84: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do 4-(Benziloxi)-2-pentanona (**52**) a 100 MHz.

O cromatograma mostra um único pico com tempo de retenção de 18,721 min (figura 85A). O espectro de massas (figura 85B) não apresenta o pico do íon molecular (M⁺) de 192 como de maior relação m/z, e sim o pico M⁺-1 de 191, que é de baixa intensidade e corresponde a perda de hidrogênio radical. O pico com m/z 91, que é corresponde ao íon tropílio, apresenta intensidade moderada e é proveniente da perda direta do radical C₅H₉O₂. O pico base observado é o de m/z 43, e deve resultar da perda direta do radical C₁₀H₁₃O. A figura 85C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

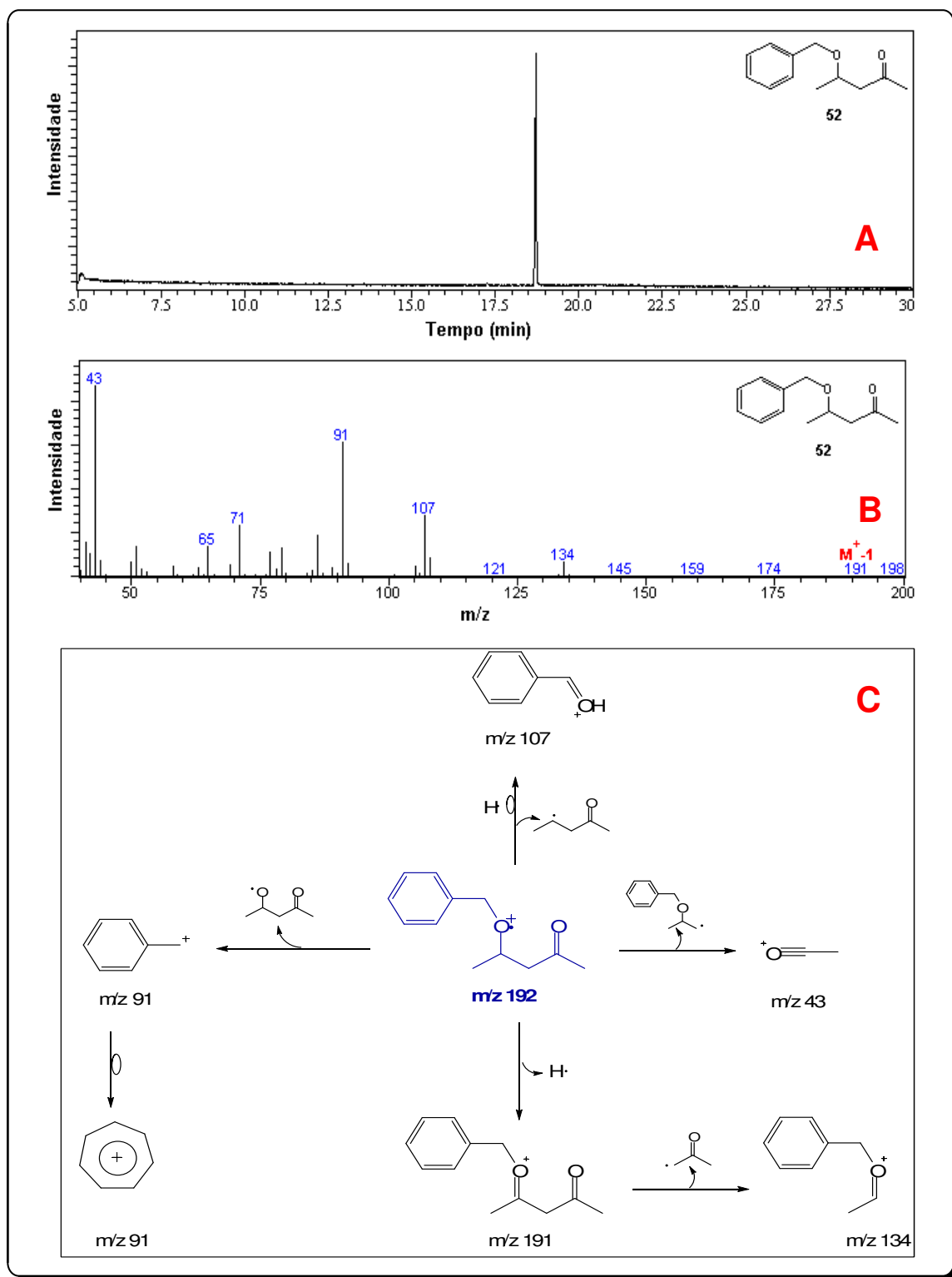
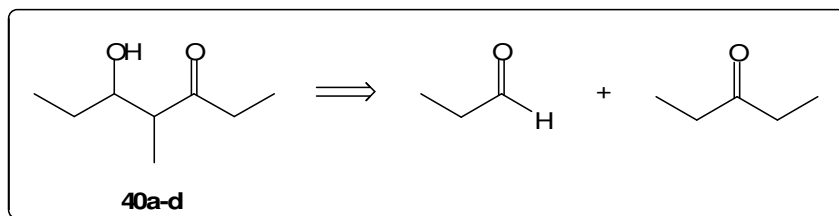


Figura 85: A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 4-Benziloxi-2-pentanona (52).

3.1.4. PREPARAÇÃO DOS FEROMÔNIOS DE AGREGAÇÃO DE *S. ORYSAE*, *S. ZEAMAI* E *S. GRANARIUS*

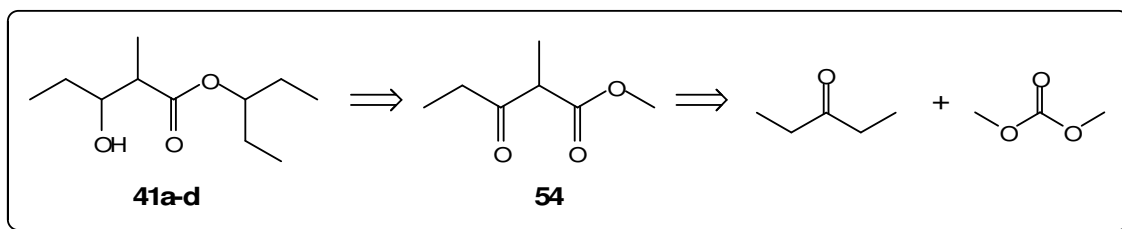
Diversas metodologias sintéticas assimétricas e racêmicas são descritas na literatura para preparar os feromônios de agregação dos carunchos dos grãos armazenados (RAZKIN *et al.*, 1996; MATEUS *et al.*, 2001; SUGAI *et al.*, 1991; CHAMBERS *et al.*, 1996; PHILLIPS *et al.*, 1987; CHONG, 1989; SCHMUFF *et al.*, 1984; PILLI *et al.*, 1991; MORI e EBATA, 1986; PILLI *et al.*, 1999). A metodologia descrita nesse trabalho para a preparação do sitofilure, 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (**40a-d**), é indicada na análise retrossintética no esquema 11.

Esquema 11:

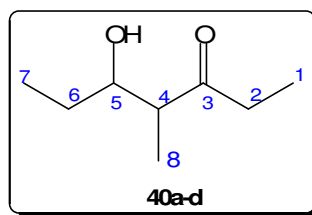


A preparação do sitofilato, 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a-d**), foi proposta por nosso grupo de pesquisa e está indicada na análise retrossintética no esquema 12.

Esquema 12:

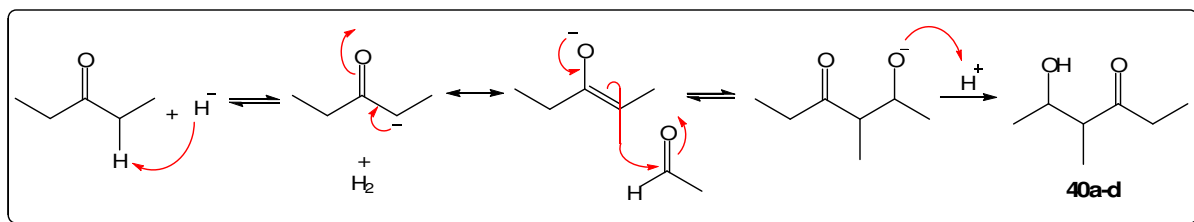


3.1.5. SÍNTESE DO SITOFILURE, 5-HIDROXI-4-METIL-3-HEPTANONA (40a-d) FEROMÔNIO DE AGREGAÇÃO DE *S. ORYSAE* E *S. ZEAMAI*S



A preparação do sitofilure, 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (**40a-d**) na forma racêmica, foi realizada a partir da reação de formação do enolato de lítio da 3-Pentanona com posterior ataque nucleofílico à carbonila do Propanal, seguida de hidrólise com NH_4Cl 10 %. O esquema 13, mostra uma proposta de mecanismo para essa preparação.

Esquema 13:



Foram realizadas várias preparações deste feromônio, sendo as quantidades de reagentes aumentadas gradativamente até serem atingidas as condições indicadas no procedimento experimental desta tese (capítulo 2, p. 78). Isso é muito importante, pois devemos ter total conhecimento do comportamento de uma reação química antes de passá-la para uma escala viável à comercialização de um produto. Tal reação deve ser realizada em condições totalmente anidras, visto que o *n*-BuLi é extremamente sensível à presença de umidade. O rendimento de 97 % corresponde ao melhor resultado obtido em uma das reações realizadas em maior escala. O produto destilado é um líquido transparente e as análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM confirmaram a estrutura química e a pureza do produto.

O espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (figura 86), apresentar dois tripletos, um a 0,87 ppm ($J = 7,5$ Hz), e outro a 0,88 ppm ($J = 7,5$ Hz), correspondente a absorção dos 3 hidrogênios de C-7 (um tripleto para cada par de diastereoisômeros). Os dois

tripleto, um a 0,96 ppm ($J = 7,5$ Hz) e o outro a 0,97 ppm ($J = 7,5$ Hz), correspondem as absorções dos 3 hidrogênios da metila C-1 (um tripleto para cada par de diastereoisômeros). Os dois dupletos, um a 1,02 ppm ($J = 7,5$ Hz) e o outro a 1,04 ppm ($J = 7,5$ Hz), correspondem as absorções dos 3 hidrogênios da metila C-8 (um dupleto para cada par de diastereoisômeros). O multipletto entre 1,29-1,52 ppm, se refere a absorção dos 2 hidrogênios ligados a C-6, enquanto, o multipletto entre 2,41-2,61 ppm, corresponde a absorção dos 2 hidrogênios de C-2 e do hidrogênio de C-4. Já o sinal largo observado a 3,16 ppm, corresponde a absorção do hidrogênio ligado diretamente ao átomo de oxigênio (OH). Como esta molécula apresenta dois pares de enantiômeros, se observa também, diferença na absorção do único hidrogênio carbinólico, sendo este identificado pelos multipletos entre 3,52-3,56 e 3,70-3,75 ppm.

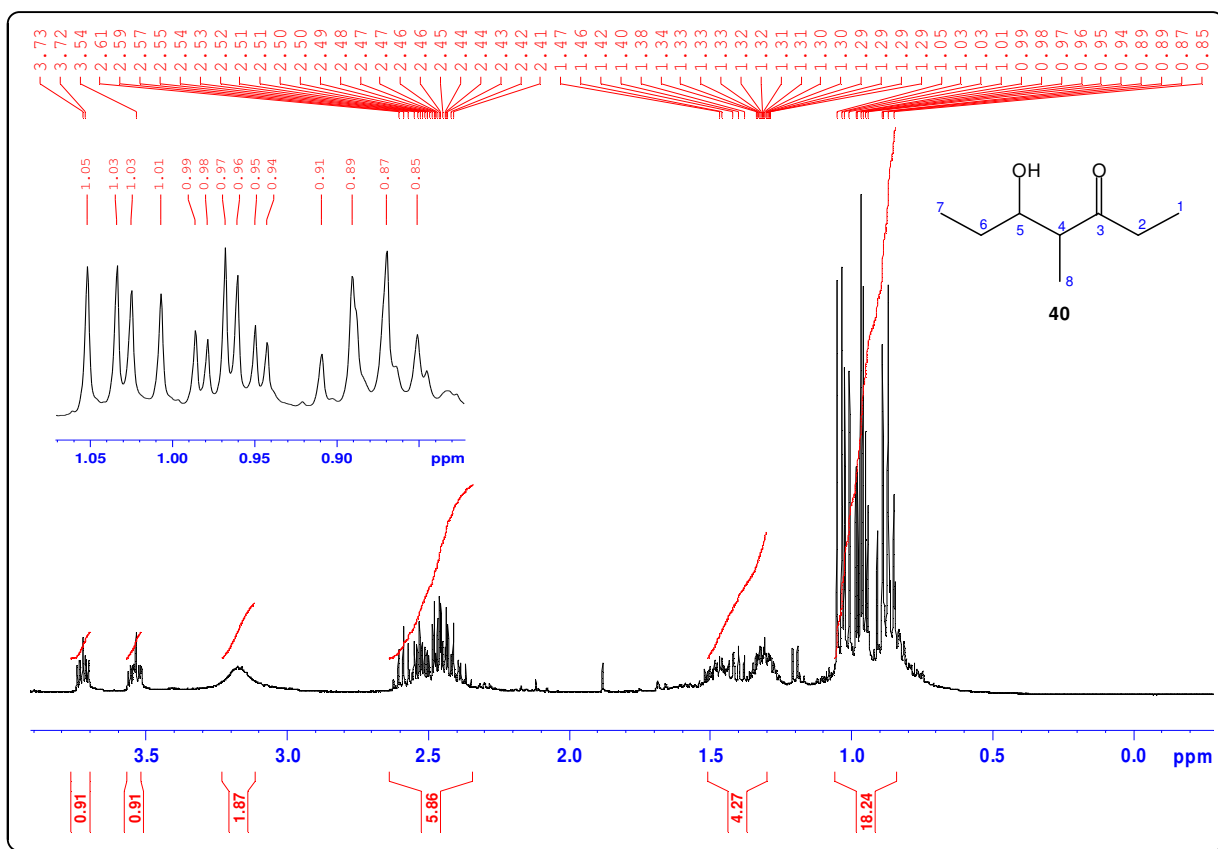


Figura 86: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (**40**) a 400 MHz.

O espectro de RMN ¹³C (figura 87) é condizente com o esperado para esta molécula. Observa-se neste espectro, os sinais para os dois pares de

diastereoisômeros. Vale ressaltar, que o par de sinal a 216,41 e 216,71 ppm, é correspondente a absorção do carbono do grupo cetônico (C-3) e o par de sinal a 72,74 e 74,79 ppm, é correspondente a absorção do carbono carbinólico (C-5). Os pares de sinais a 9,70 e 10,10 ppm, 35,04 e 35,95 ppm, 49,65 e 50,73 ppm, 26,98 e 27,37 ppm, 7,37 e 7,49 ppm e 10,32 e 13,97 ppm, são referentes as absorções de C-1, C-2, C-4, C-6, C-7 e C-8, respectivamente.

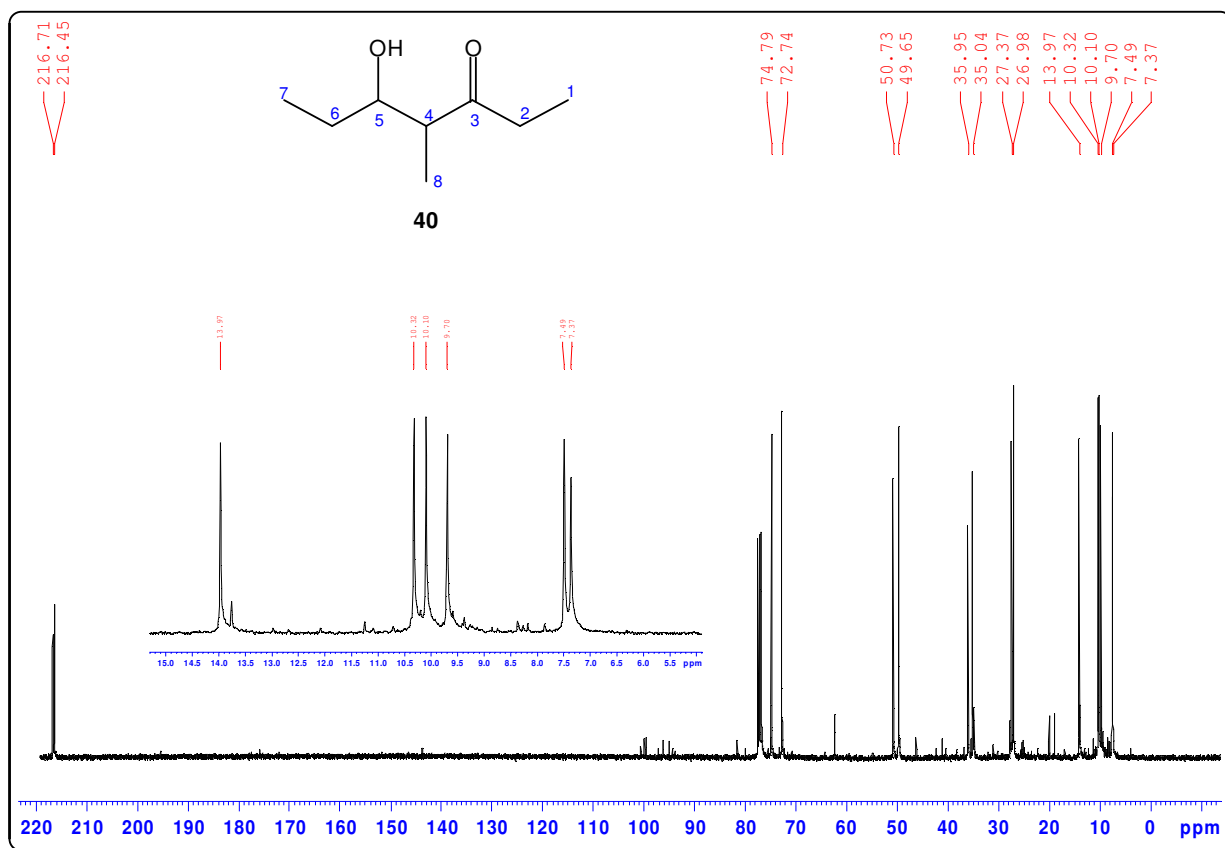


Figura 87: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (**40**) a 100 MHz.

O cromatograma possui dois picos com boa resolução, que apresentam tempos de retenção de 11,922 min e 12,107 min com áreas relativas 44,46 % e 55,54 %, respectivamente (figura 88A). Os espectros de massas de cada pico são semelhantes (figura 88B e figura 88C) e não apresenta o pico do íon molecular (M^+) de 144 como de maior relação m/z , e sim o pico M^+-18 de 126, correspondente a perda de uma molécula de água. O pico base observado foi o de m/z 57, que deve resultar diretamente da perda do radical $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$. Os demais picos apresentam baixa

intensidade. A figura 88D, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

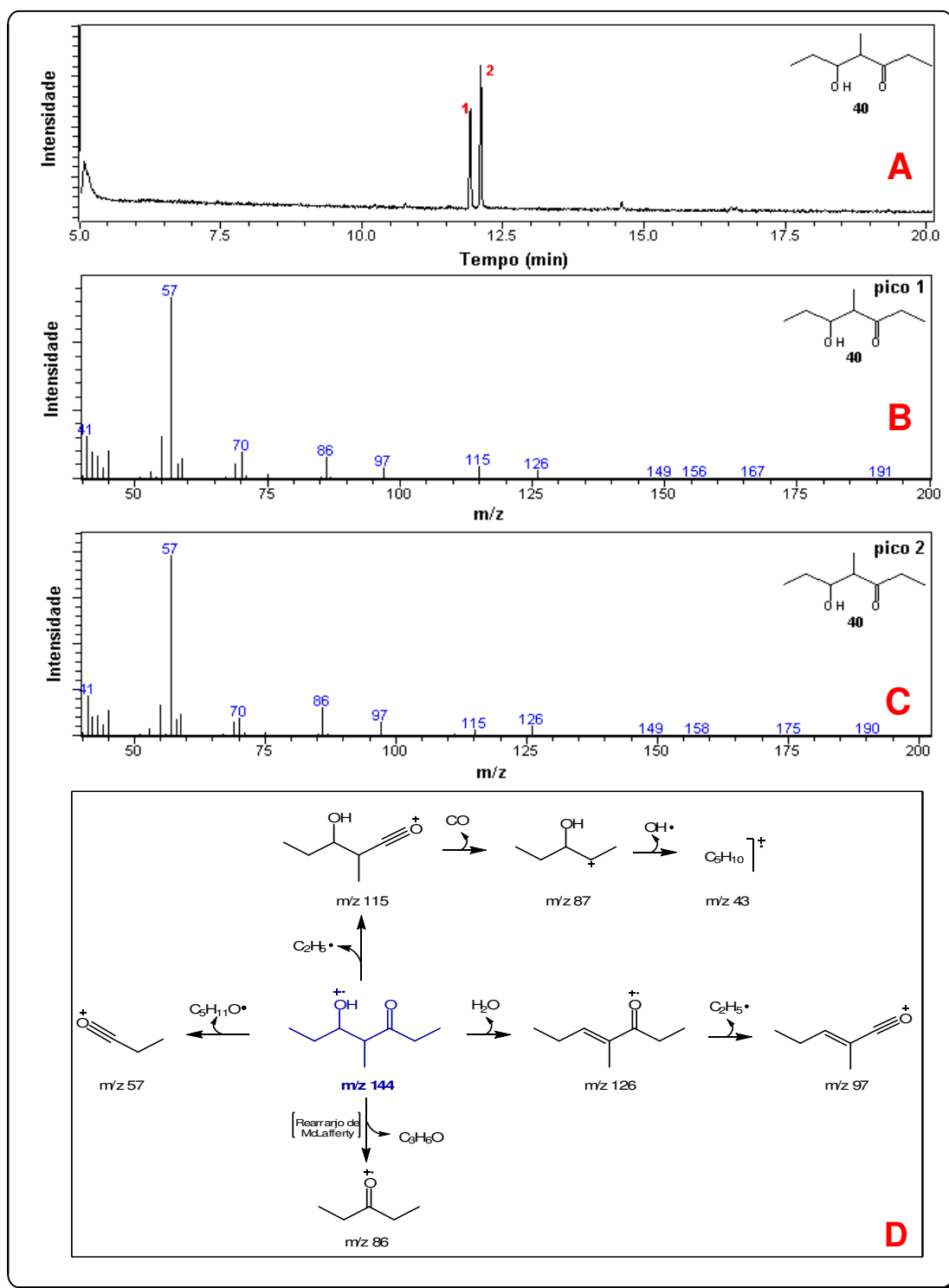


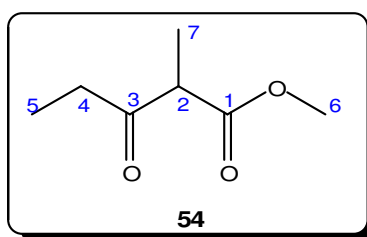
Figura 88: A) Cromatograma, B) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), C) Espectro de massas do pico 2 (70 eV), D) Proposta de fragmentação por IE para o 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (40).

3.1.6. SÍNTESE DO SITOFILATO, 3-HIDROXI-2-METILPENTANOATO DE 1-ETILPROPILA (41a-d), FEROMÔNIO DO *S. GRANARIUS*

A metodologia sintética desenvolvida neste trabalho para preparação do sitofilato, 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a-d**) na forma racêmica, mostrou-se bastante interessante, visto que ainda não existem relatos de tal metodologia na literatura, bem como os resultados obtidos mostraram-se promissores para a síntese em escala preparativa.

Esta metodologia foi cuidadosamente estudada afim de se preparar o sitofilato com o menor número de etapas e os melhores rendimentos reacionais. A seguir, estão descritas algumas observações sobre as reações realizadas.

A) Preparação do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**)

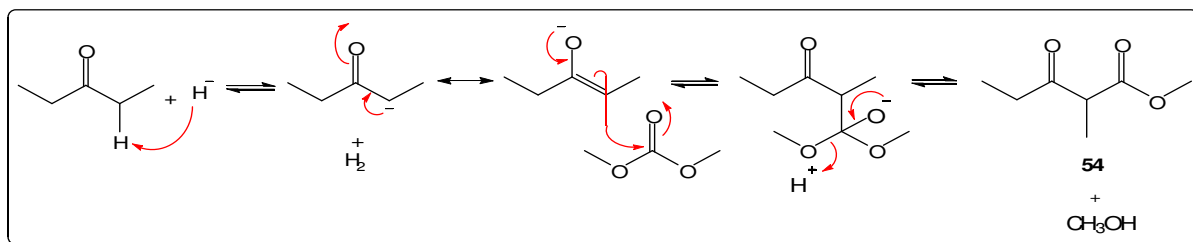


A preparação do intermediário 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**), deve ser realizada em condições anidras, pois a presença de água no meio reacional reagirá com o NaH baixando o rendimento reacional. Tal preparação foi realizada sem maiores problemas em escala preparativa.

A formação do enolato da 3-Pentanona com NaH em THF, e posterior ataque nucleofílico ao Dimetilcarbonato, levou à formação do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**) com elevado rendimento reacional (90 %). Tal composto apresenta o grupamento metila em uma posição estratégica para formação do sitofilato. O esquema 14 mostra uma proposta de mecanismo para essa reação.

O produto obtido não foi purificado por nenhum método, visto que o mesmo, em análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM se apresentou com pureza elevada.

Esquema 14:



O espectro de RMN ^1H deste composto (figura 89) foi interpretado sem problemas, pois os hidrogênios absorvem em regiões diferentes, não ocorrendo assim a sobreposição de sinais. O tripleto a 0,72 ppm ($J = 7,0$ Hz), corresponde a absorção dos 3 hidrogênio de C-5. O duplete a 0,98 ppm ($J = 7,0$ Hz), corresponde a absorção dos 3 hidrogênios de C-7. O sinal mais complexo que aparece é um multiplete entre 2,19-2,37 ppm, que se refere a absorção dos 2 hidrogênios de C-4. O quarteto a 3,29 ppm ($J = 7,0$ Hz), corresponde a absorção do hidrogênio de C-3. Já o simpleto a 3,39 ppm, se refere a absorção dos 3 hidrogênios de C-6.

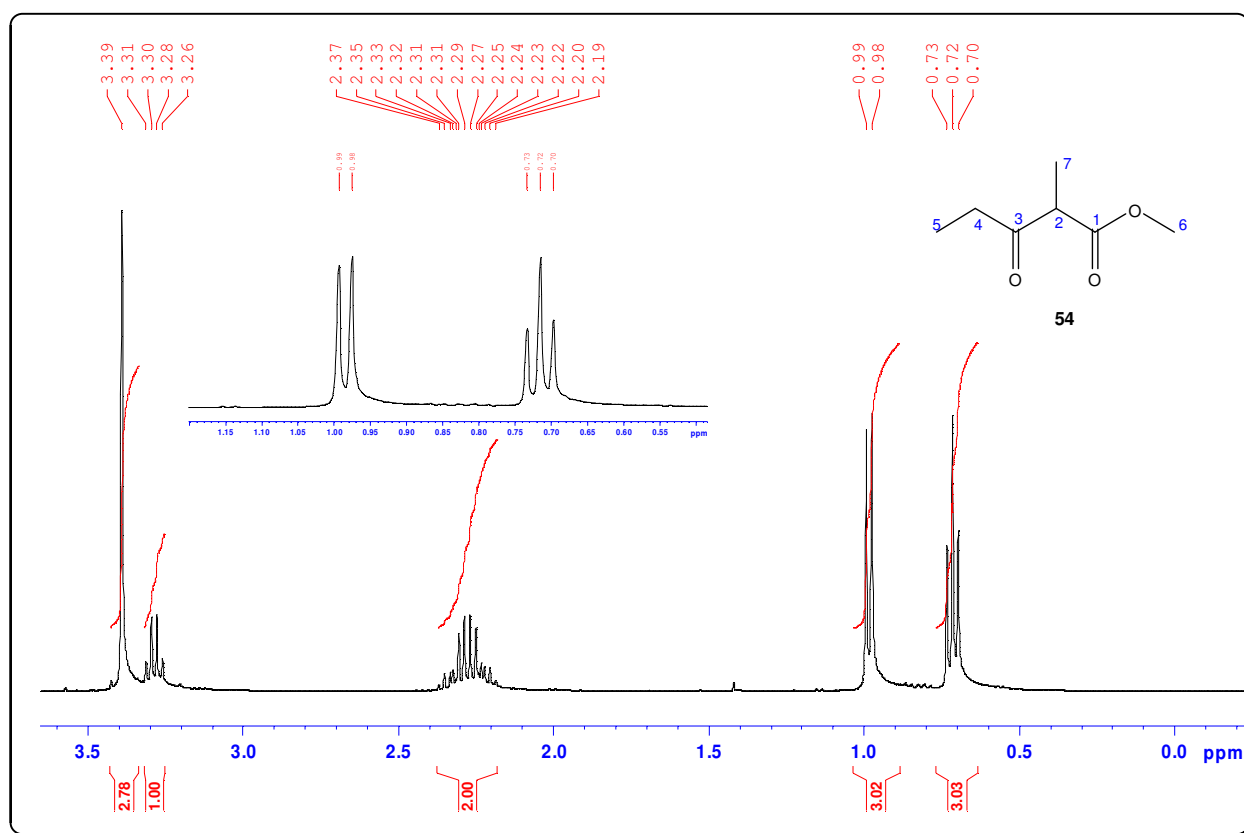


Figura 89: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (54) a 400 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C (figura 90) apresenta os sinais a 7,03, 12,23 e 34,15 ppm, correspondem as absorções de C-5, C-7 e C-4. O carbono C-2 apresenta absorção de 51,63 ppm, próxima a do carbono C-6, cuja absorção é 51,69 ppm, isso ocorre, devido ao fato deste carbono C-2, se encontrar em posição α a 2 grupos carbonilas, sendo então, desprotegido por efeito de ressonância. Os sinais a 170,59 e 205,74 ppm, são referentes as absorções dos carbonos das carbonilas do éster (C-1) e da cetona (C-3) respectivamente.

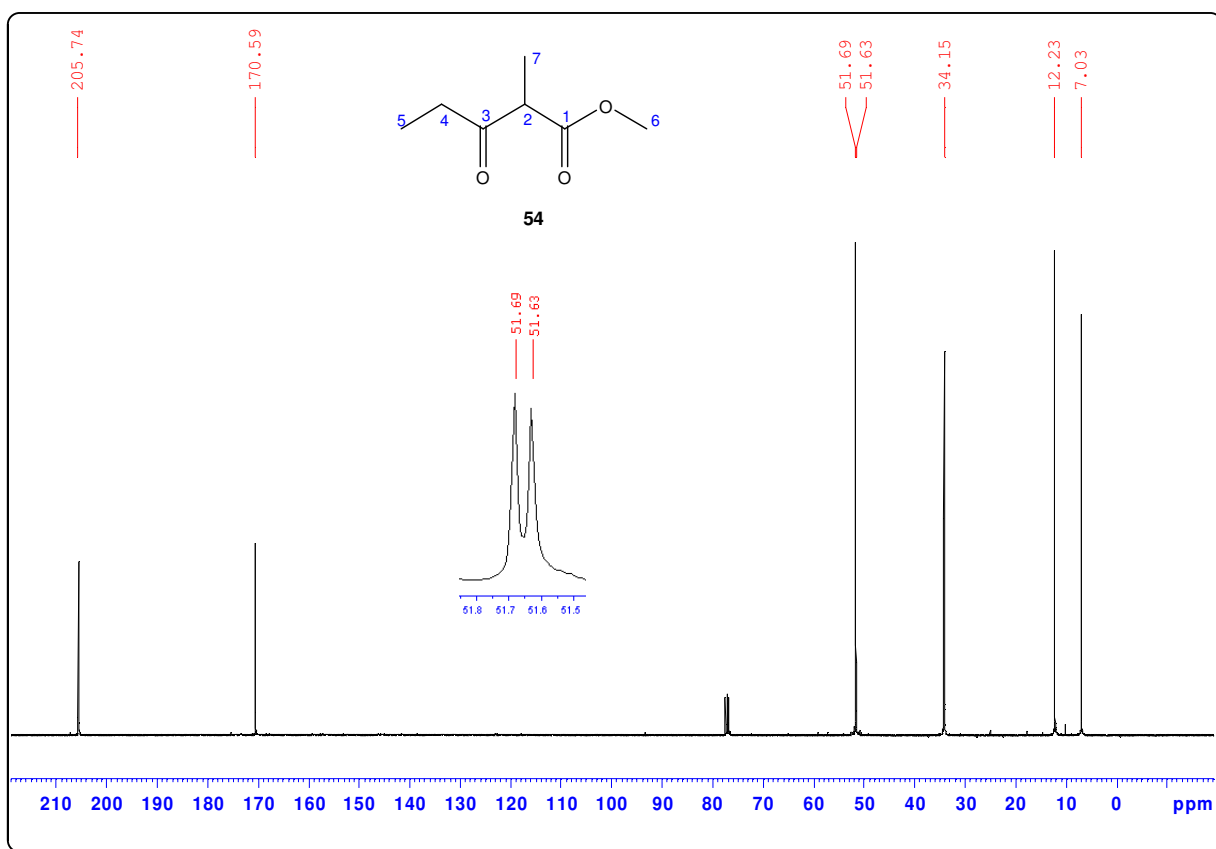


Figura 90: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**) a 100 MHz.

O cromatograma mostra um único pico com tempo de retenção de 10,605 min (figura 91A). O espectro de massas (figura 91B) apresenta o pico do íon molecular (M^+) de 144. O único pico intenso observado foi o pico base com m/z 57, este pico deve resultar diretamente da perda do radical $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$. Os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 91C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

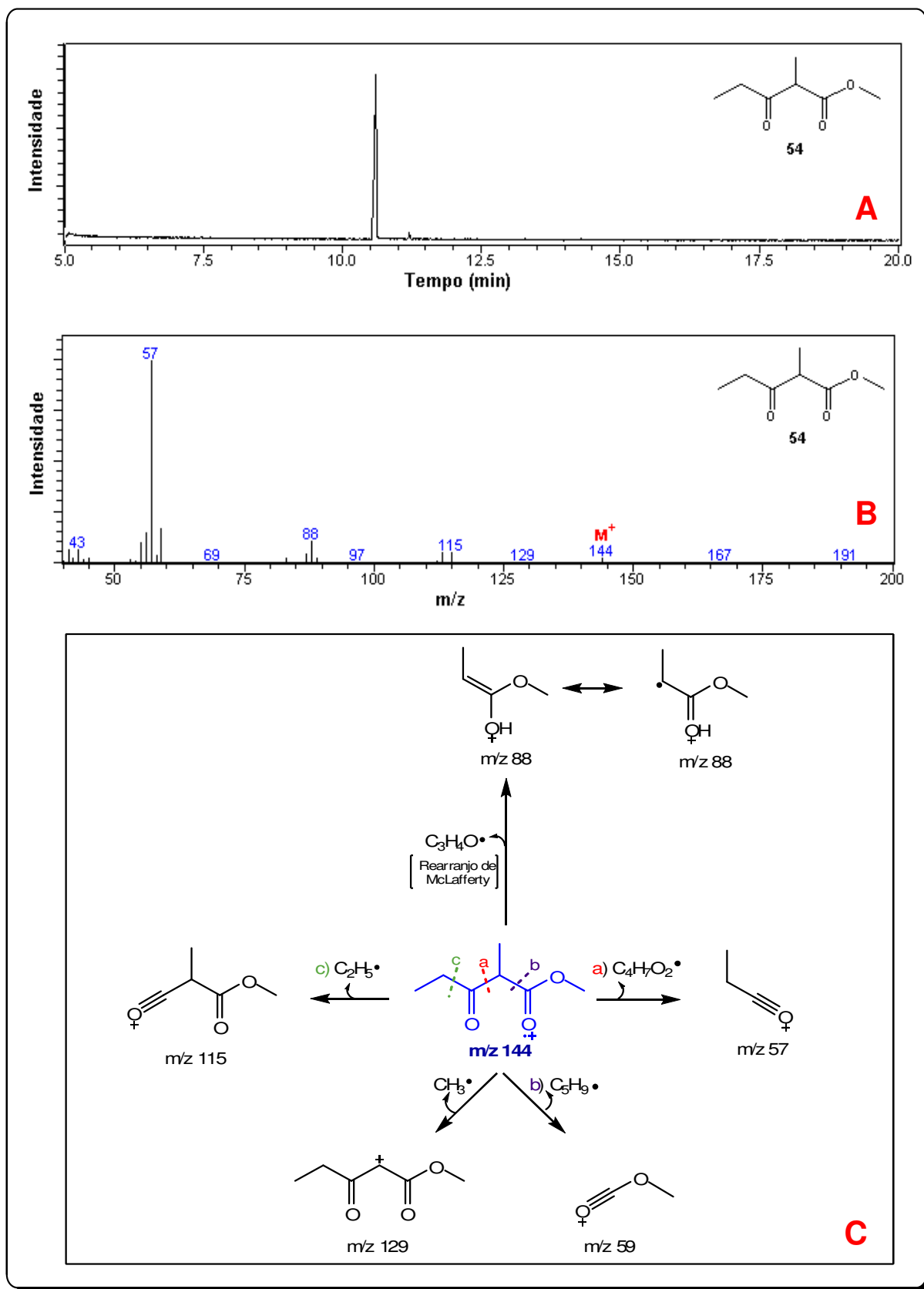
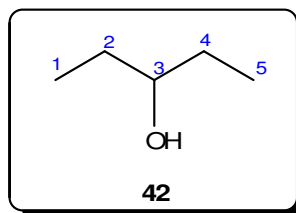


Figura 91: A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (54).

B) Preparação do 3-Pentanol (42)



Após a adição do cristal de iodo molecular ao balão tritubulado, a mistura reacional adquiriu uma coloração marrom-avermelhada, e à medida que a solução de Bromoetano foi adicionada ao balão, observou-se que a coloração marrom-avermelhada inicial foi gradativamente desaparecendo. Após 5 min do início da adição do brometo, observou-se um brusco aquecimento da mistura reacional. A temperatura interna da reação atingiu 21°C. Este é o ponto crítico desta reação, pois se não houver o controle da temperatura interna do balão, pode acontecer um aumento brusco da pressão interna do sistema, causada pela evaporação excessiva e rápida do solvente e dos reagentes e promover uma explosão do sistema reacional. O tempo total de adição da solução de Bromoetano foi de 2h30 min. Durante esta adição da solução do brometo, observou-se à formação de um sólido cinza que ficava aderido às paredes internas do balão (reagente de Grignard), e à medida que a solução era lentamente adicionada, o sólido cinza se dissolvia.

A adição da solução do Propanal durou 35 min e foi realizada sem problemas de aquecimento excessivo, pois a mistura reacional foi mantida sempre a 0°C, entretanto, teve-se cuidado, pois esta adição também era exotérmica.

Após os procedimentos de hidrólise, extração com Éter etílico da fase orgânica, tratamento com solução de bicarbonato de sódio 5 %, água destilada, solução saturada de cloreto de sódio, secagem com sulfato de sódio e posterior concentração, foi possível calcular o rendimento reacional de 85,62 %.

O espectro de RMN ^1H do 3-Pentanol (**42**) em CDCl_3 (figura 92) é simples de ser interpretado, pois a molécula é simétrica e apresenta poucos átomos de hidrogênios. Neste espectro, é observado um tripleto a 0,93 ppm ($J = 7,5$ Hz), correspondente a absorção dos 6 hidrogênios dos 2 grupos metilas (C-1 e C-5), um multipletto entre 1,37-1,53 ppm, correspondente as absorções dos 4 hidrogênios metilênicos (C-2 e C-4), um sinal largo a 3,34 ppm, correspondente a absorção do

hidrogênio ligado diretamente ao átomo de oxigênio (OH) e um quinteto a 3,40 ppm ($J = 7,0$ Hz), correspondente a absorção do hidrogênio carbinólico (C-3).

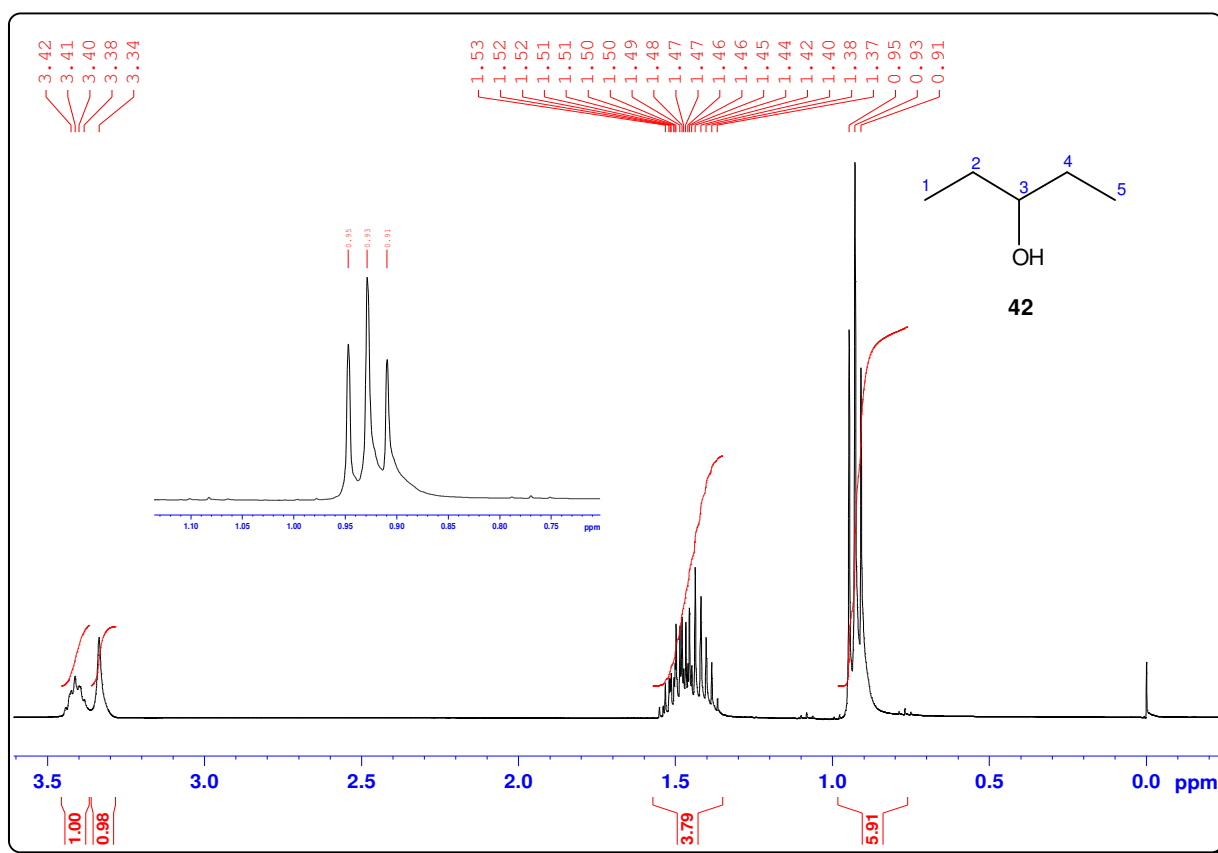


Figura 92: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 3-Pentanol (42) a 400 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C (figura 93) apresenta apenas 3 sinais, pois a molécula é simétrica. Os carbonos C-1 e C-5 são quimicamente equivalentes, assim como os carbonos C-2 e C-4. Os sinais a 10,05, 29,66 e 74,47 ppm, correspondem as absorções dos carbonos das metilas (C-1 e C-5), dos carbonos metilênicos (C-2 e C-4) e do carbono que sustenta o grupo hidroxila, respectivamente.

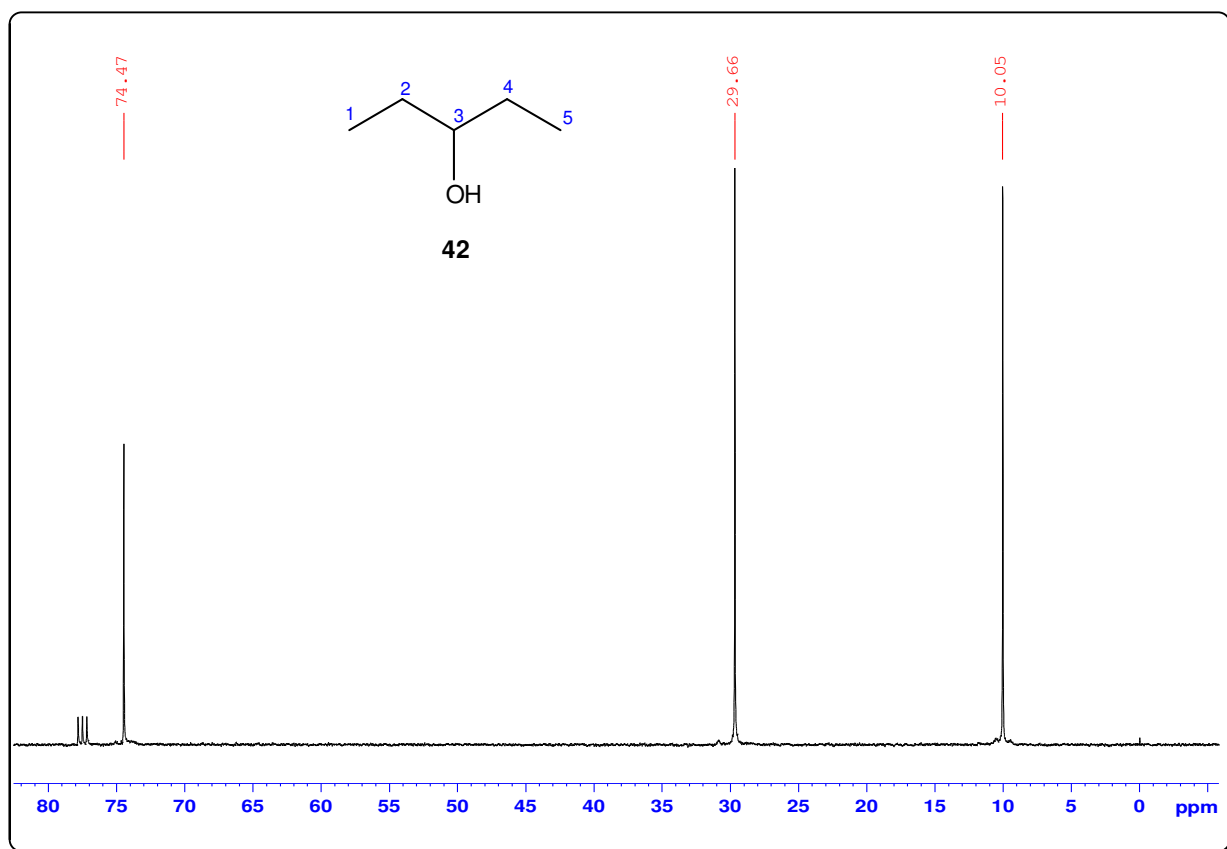


Figura 93: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 3-Pentanol (**42**) a 100 MHz.

O cromatograma do produto destilado apresenta um único pico com tempo de retenção de 5,125 min (figura 94A). O espectro de massas (figura 94B) não apresenta o pico do íon molecular (M^+) de 88 como de maior relação m/z , e sim o pico M^+-1 , que é pouco intenso e correspondente a perda de hidrogênio radicalar. O pico base observado foi o de m/z 45, que se deve resultar da perda da molécula C_2H_4 , seguida da perda do radical CH_3 . Os picos com m/z 69, 55 e 43 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 94C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

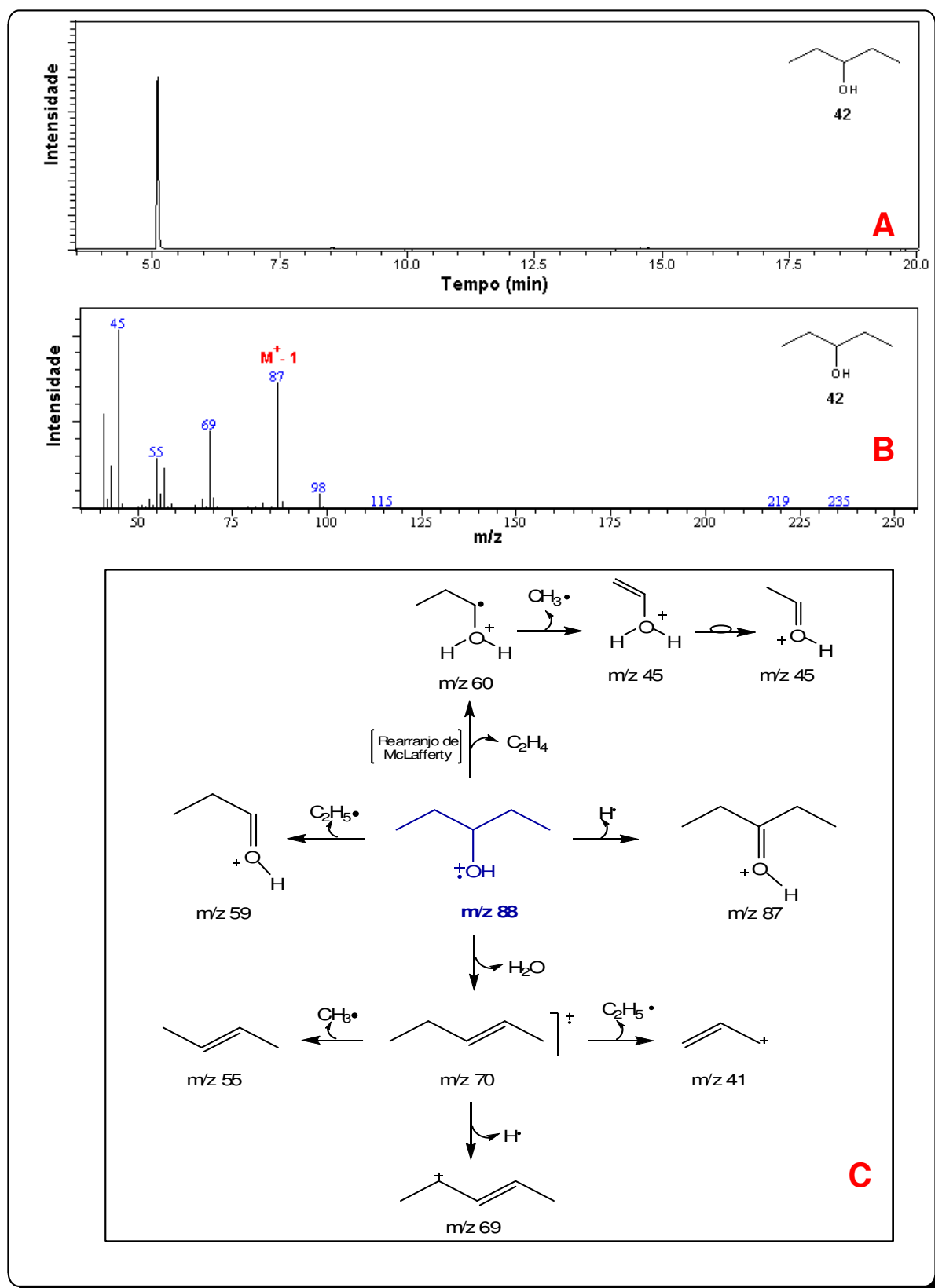
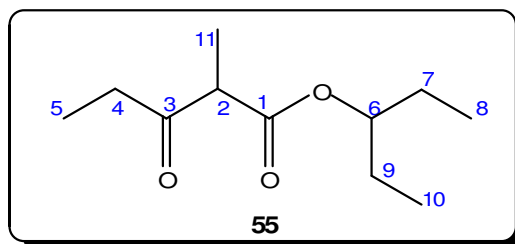


Figura 94: A) Cromatograma, B) Espectro de massas (70 eV), C) Proposta de fragmentação por IE para o 3-Pentanol (42).

C) Preparação do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (55)



RMN ^1H (CDCl₃, δ , TMS, 250 MHz): 0,87 (6H, t, $J = 7,5$ Hz); 1,08 (3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,34 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 1,57 (4H, qt, $J = 7,5$ Hz); 2,42-2,72 (2H, m); 3,53 (1H, qr, $J = 7,0$ Hz); 4,79 (1H, qt, $J = 6,0$ Hz) (figura 95).

RMN ^{13}C (CDCl₃, δ , TMS, 62,5 MHz): 7,90; 9,69; 9,74; 13,14; 26,52; 34,96; 53,06; 78,07; 170,78; 206,74 (figura 96).

CG-EM (70 eV) m/z : 186 (0,22); 172 (0,29); 153 (0,21); 144 (0,68); 130 (11,66); 113 (25,84); 102 (0,87); 83 (1,82); 75 (3,08); 57 (100,00); 43 (40,42) (figura 97).

Três metodologias foram testadas para promover a transesterificação do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**) com 3-Pentanol para formar o 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**). A primeira utilizando-se zinco metálico ativado e iodo como catalisador, a segunda utilizando-se magnésio metálico ativado e iodo como catalisador e a terceira utilizando-se Trifenilfosfina (PPh₃) como catalisador.

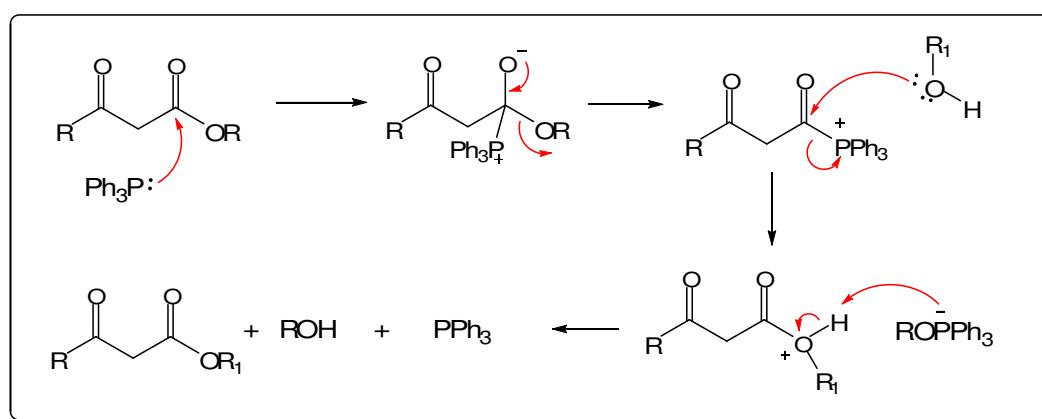
Inicialmente tentamos realizar a transesterificação com zinco metálico ativado e iodo como catalisador seguindo as mesmas condições experimentais proposta por Chavan e colaboradores (CHAVAN *et al.*, 2002). Esta metodologia apesar de já ter sido descrita na literatura com altos rendimentos reacionais (>90 %) para outros substratos, não nos forneceu o produto de interesse com bons rendimentos (<10 %).

Na tentativa de melhorarmos os rendimentos, substituímos o zinco metálico ativado por magnésio metálico ativado e seguimos a mesma metodologia sintética. Esta modificação aumentou o rendimento reacional cerca de três vezes comparado ao obtido com zinco metálico (de 9,31 % com Zn para 28,75 % com Mg), isso é significativamente importante, pois ainda não existem relatos de magésio metálico

ativado e iodo atuando como catalisadores em reações de transesterificação de β -cetoésteres.

A terceira metodologia, é descrita por Yadav *et al.* (2007), os autores descreveram bons rendimentos reacionais para outros substratos (>90 %). Em tais experimentos, os autores utilizaram Tolueno como solvente, uma relação estequiometria de 1:1 (mol) entre o substrato a ser transesterificado e o álcool, e 10 % (mol) de PPh_3 em relação ao substrato. Um mecanismo geral para este tipo de reação foi apresentado pelos autores e está ilustrado no esquema 15.

Esquema 15:



As condições experimentais anteriormente descritas foram testadas para o nosso substrato e o nosso álcool, entretanto, não obtivemos rendimento satisfatório (< 20 %). Visando melhorar os rendimentos reacionais, realizamos algumas modificações na estequiometria e no tempo de reação. Neste caso, não utilizamos solvente, pois a Trifenilfosfina solubilizava facilmente no substrato, modificamos a relação estequiométrica dos reagentes para 1:5 (mol) do substrato a ser transesterificado e do álcool, aumentamos para 20 % (mol) de Trifenilfosfina em relação ao substrato e aumentamos o tempo de reação para 10 dias. A reação foi monitorada por CCD. Tais modificações proporcionaram o aumento do rendimento da reação pra 83,30%, ou seja, aumentando em mais de 4 vezes, quando comparado as condições iniciais.

Os dados obtidos nas análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM, foram semelhantes nas três metodologias utilizadas.

O espectro de RMN ^1H do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**) (figura 95), é mais complexo do que o do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**54**), pois são introduzidos novos carbonos hidrogenados através da reação de transesterificação. O tripleto a 0,87 ppm ($J = 7,5$ Hz), corresponde a absorção dos 6 hidrogênios de C-8 e C-10. O tripleto a 1,08 ppm ($J = 7,0$ Hz), corresponde a absorção dos 3 hidrogênios ligados a C-11. O duplete a 1,34 ppm ($J = 7,0$ Hz), se refere a absorção dos 3 hidrogênios de C-5. O quinte a 1,57 ppm ($J = 7,5$ Hz), se refere as absorções dos 2 hidrogênios de C-7 e dos 2 hidrogênios de C-9. O multiplete entre 2,42-2,72 ppm, se refere a absorção dos 2 hidrogênios de C-4. Já o quarteto a 3,53 ppm ($J = 7,0$ Hz) e o quinteto a 4,79 ppm ($J = 6,0$ Hz), correspondem as absorções dos hidrogênios de C-2 e C-6, respectivamente.

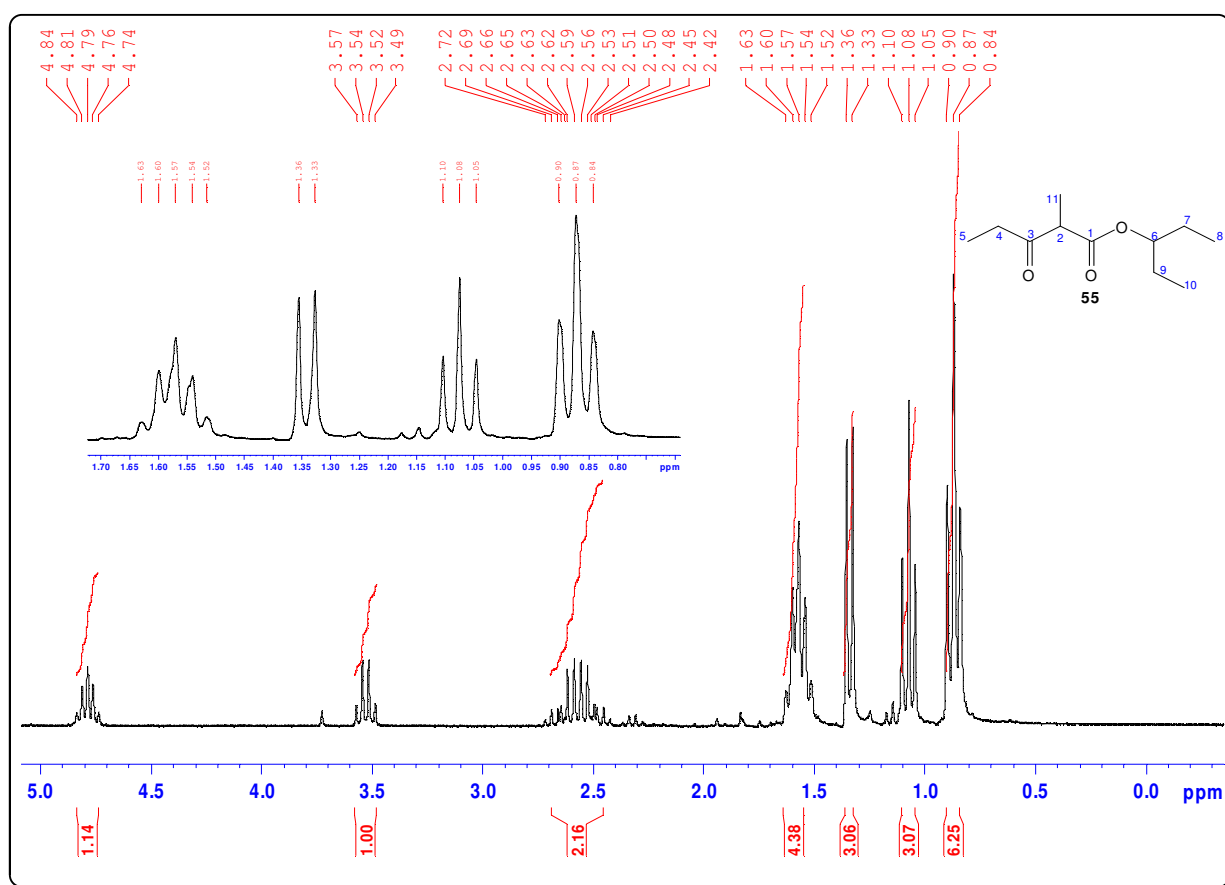


Figura 95: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**) a 400 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C (figura 96) apresenta 10 sinais, entretanto, nesta molécula existem 11 carbonos. Era de se esperar, que este espectro apresentasse apenas 9 sinais, pelo fato dos carbonos C-8 e C-10 poderem ser equivalentes, assim

como os carbonos C-7 e C-9, que mostraram uma única absorção a 26,52 ppm, mas, com o dobro da intensidade. Os carbonos C-8 e C-10 apresentaram diferentes absorções (9,69 e 9,74 ppm, respectivamente), devido ao fato da molécula poder apresentar diferentes conformações, fazendo com que em determinados momentos estejam em ambientes químicos diferentes. Os sinais a 7,90, 13,14, 34,96, 53,06, 78,07, 170,78 e 206,74 ppm, se referem as absorções de C-5, C-11, C-4, C-2, C-6, C-1, e C-3, respectivamente.

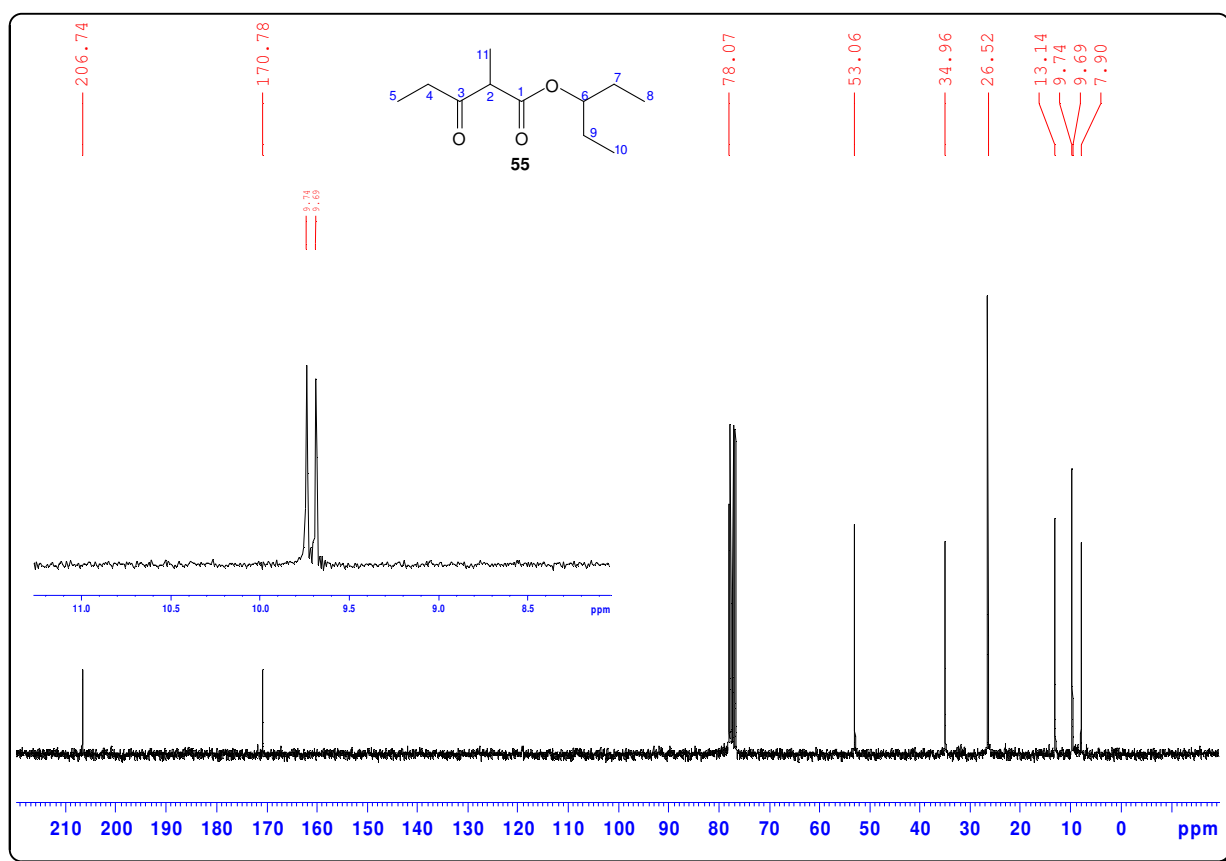


Figura 96: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**) a 100 MHz.

O cromatograma mostra um único pico com tempo de retenção de 16,146 min (figura 97A). O espectro de massas (figura 97B) não apresenta o pico do íon molecular (M^+) de 200 como de maior relação m/z . O pico base observado foi o de m/z 57, que deve resultar da perda direta do radical $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2$. Os picos com m/z 113, 56 e 43 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 97C, mostra uma proposta de fragmentação para este composto.

rendimentos considerados significativos (> 80 %). Para tal reação, devemos ter cuidado ao manipular o NaBH₄, pois, o mesmo absorve água e baixa os rendimentos reacionais.

Taniguchi *et al.* (1993), realizaram experimentos visando determinar a indução de quiralidade (diastereosseletividade) quando um nucleófilo, era adicionado a carbonila de uma cetona ligada diretamente a um carbono α -quiral de um β -cetoéster. É interessante notar, que a molécula do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**), obedece a essas condições, visto que o carbono C-2 é quiral, e se encontra em posição α a carbonila da cetona (C-3). Os autores investigaram a diastereosseletividade na reação de redução com NaBH₄ de alguns β -cetoésteres, quando a reação é realizada sem, e com, o uso de um ácido de Lewis na forma de cloretos, como por exemplo, CaCl₂, MgCl₂, ZnCl₂ e CaCl₂. Tais autores, concluíram que quando não é utilizado um ácido de Lewis na reação de redução, o produto principal obtido é o diastereoisômero *anti* (produto denominado Cram ou Felkin). Já, quando a reação de redução é realizada com o uso de ácido de Lewis, ocorre a formação preferencial do diastereoisômero *syn* (produto denominado Quelato de Cram ou *anti*-Felkin) (CRAM e ELHAFEZ, 1952; MENGEL e REISER, 1999).

Neste trabalho, aplicamos as condições experimentais de Taniguchi *et al.* (1993), e o modelo propostos por Cram e Elhafez (1952) ao nosso β -cetoéster (**55**), para tentar explicar a formação diastereosseletiva dos isômeros *syn* do feromônio de interesse, o 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a** e **41b**)-sitofilato, já que são os que exercem atividade biológica sobre o inseto.

Inicialmente, foram realizados experimentos sem o uso de ácido de Lewis na reação de redução. Conforme o modelo de Cram e Elhafez (1952), quando não é utilizado um ácido de Lewis, a estrutura do β -cetoéster (**55**) não apresenta uma conformação rígida. Os grupos ligados ao carbono α -quiral, se encontram posicionados, de tal forma, que ocorre a menor interação entre eles. Nestas condições, o ataque nucleofílico do hidreto, ocorre do lado menos impedido estericamente, ou seja, na face *Si* da carbonila da cetona, levando assim, ao produto *anti* (**41c** e **41d**) como majoritário. Como exemplo, a figura 98 mostra a conformação 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**) para a formação do diastereoisômero *anti* **41d**.

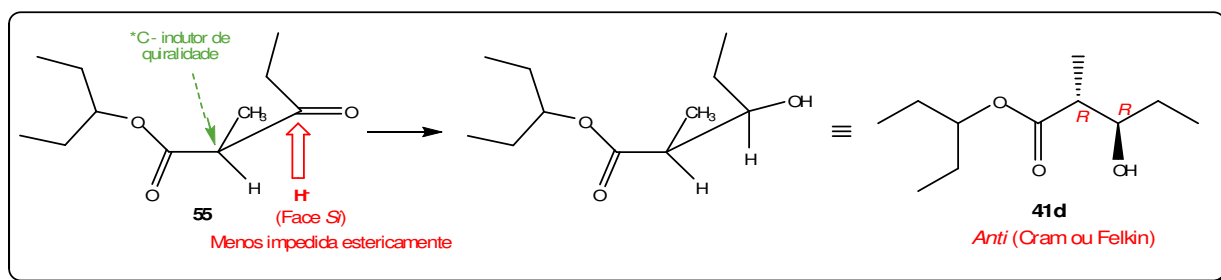


Figura 98: Modelo de Cram e Elhafez sem uso de ácido de Lewis, para a reação de redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**) com NaBH_4 .

Seguindo o modelo de Cram e Elhafez (1952), quando os experimentos são conduzidos com o uso de ácido de Lewis, ocorre a quelação do átomo de metal com dois átomos de oxigênios, um da carbonila da cetona e outro da carbonila do éster, deixando a molécula com uma conformação rígida. O ataque nucleofílico do hidreto, então ocorre do lado menos impedido estericamente, formando assim, os diastereoisômeros *syn* (**41a** e **41b**) como majoritários. Como exemplo, a figura 99 mostra a conformação do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**) para a formação do diastereoisômero *syn* **41a**.

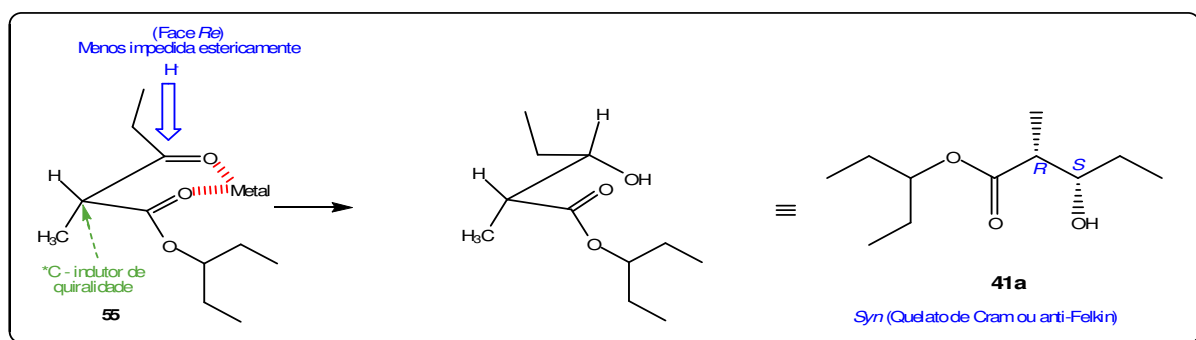


Figura 99: Modelo de Cram e Elhafez com uso de ácido de Lewis, para a reação de redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**) com NaBH_4 .

A tabela 6, indica a massa, o rendimento reacional e a proporção relativa de cada par de diastereoisômeros determinada por CG-EM para os produtos em todas as condições reacionais.

Tabela 6: Massa, rendimento e proporção diastereomérica obtida nas reações de redução com NaBH₄ para formação do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (41).

Ácido de Lewis	Massa de (41) obtida	Rendimento reacional	*Proporção <i>syn/anti</i>
-----	0,43 g	85 %	30 / 70
Zn ⁰ /I ₂	0,45 g	89 %	40 / 60
Mg ⁰ /I ₂	0,42 g	83 %	47 / 53
ZnCl ₂	0,39 g	77 %	56 / 44
MgCl ₂	0,41 g	81 %	66 / 34
CaCl ₂	0,41 g	81 %	76 / 24
MnCl ₂	0,45 g	89 %	87 / 13

*Proporção calculada com base na área relativa de cada pico na análise de CG-EM.

Observamos que a adição dos ácidos de Lewis, MgCl₂, CaCl₂ e MnCl₂ aumentaram significativamente a proporção dos distereoisômeros *syn* em relação aos diastereoisômeros *anti*, quando comparada a reação que não é utilizado um ácido de Lewis. Conforme dados descritos na tabela 5, o cloreto mais efetivo nesta transformação é o MnCl₂, pois, além de ter fornecido o melhor rendimento reacional, foi o que proporcionou a maior formação dos diastereoisômeros *syn*. Neste caso, praticamente houve uma inversão da diastereosseletividade, quando comparada aquela obtida na reação sem o uso de um ácido de Lewis. Observamos também, que o cloreto menos efetivo é o ZnCl₂, pois forneceu o menor rendimento reacional, bem como a menor proporção dos diastereoisômeros *syn*. Esses resultados obtidos, são condizentes com os resultados descritos por Taniguchi *et al.* (1993).

Os experimentos realizados com a adição de Mg⁰/I₂ e Zn⁰/I₂, foram sugeridos por nosso grupo de pesquisa, e visava estudar se a reação de redução poderia ocorrer apenas na presença do metal com uso de iodo em quantidade catalítica, entretanto, os dados obtidos, mostraram que a adição desses metais, não aumentaram significativamente a proporção dos diastereoisômeros *syn* em relação aos diastereoisômeros *anti*, portanto, não são indicados para este tipo de reação.

A figura 100, mostra uma comparação entre os cromatogramas dos produtos obtidos em todas as condições experimentais.

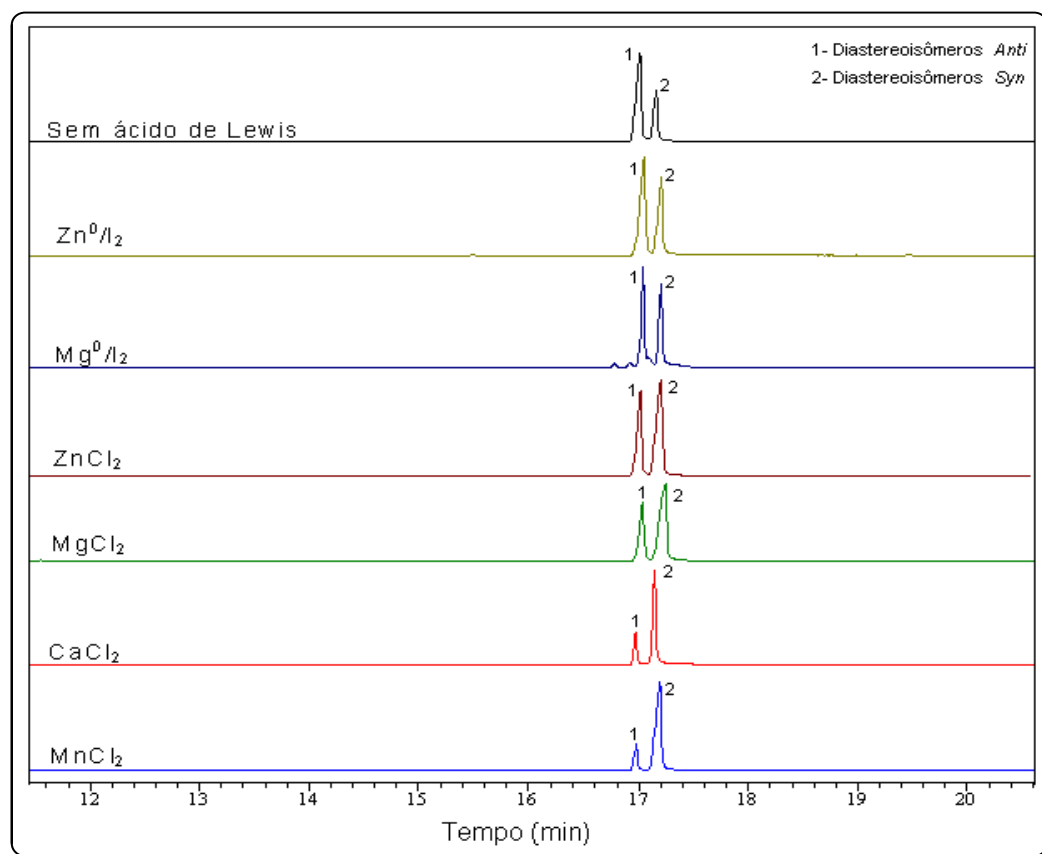


Figura 100: Comparação entre os cromatogramas dos produtos obtidos nas reações de redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**).

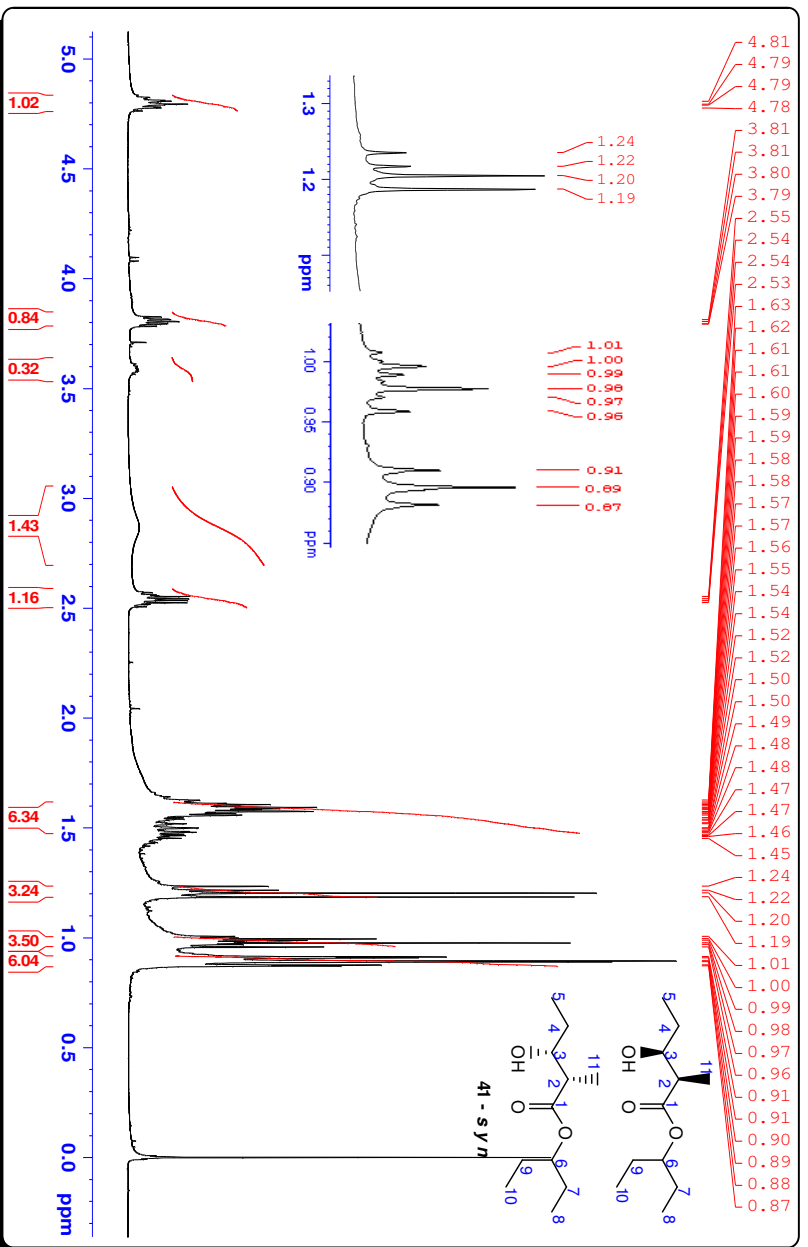
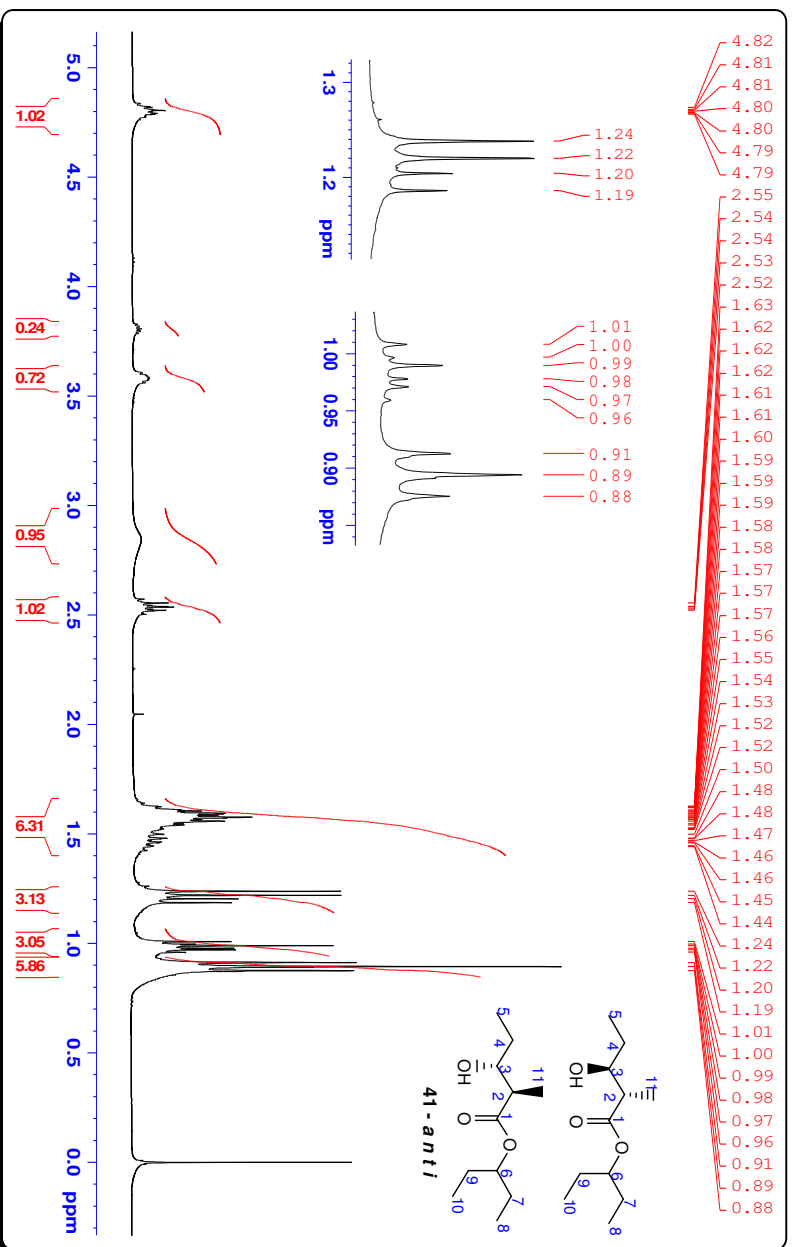
A seguir, estão descritas algumas observações sobre as análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM para o produto da reação obtido sem o uso de ácido de Lewis, e para o produto obtido com o uso de MnCl_2 como ácido de Lewis. Em tais condições, observamos as maiores relações diastereomérica. Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C obtidos em nosso trabalho foram comparados aos dados descritos na literatura para este composto.

Os espectros de RMN ^1H dos produtos obtidos em CDCl_3 (figura 101-*anti* e figura 102-*syn*), em ambas as condições, apresentam-se mais complexos do que aquele obtido para o composto 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**), devido a redução da carbonila do grupo cetona do β -cetoéster. É interessante notar, que o quarteto a 3,53 ppm ($J = 7,0$ Hz) no espectro de RMN ^1H do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**55**) (figura 108, p. 226), referente a absorção do hidrogênio de C-2, não é mais observado após a reação de redução da carbonila da cetona, tal sinal, é agora observado no espectro do produto da reação sem uso de ácido de Lewis, como um multipletto a 2,55 ppm. Enquanto que no espectro do produto da reação

com MnCl_2 , é observado como um multipletto a 2,54 ppm. Esse hidrogênio, além de interagir com os hidrogênios de C-11, também interage com o hidrogênio carbinólico em C-3.

Os multipletos a 3,57 ppm (diastereoisômeros *anti*) e 3,81 ppm (diastereoisômeros *syn*), observados no espectro do produto da reação sem o uso de ácido de Lewis, se refere a absorção de um único hidrogênio carbinólico (C-3). Este sinal é observado no espectro do produto da reação com uso de MnCl_2 a 3,59 ppm (diastereoisômeros *anti*) e 3,80 ppm (diastereoisômeros *syn*), respectivamente. Os hidrogênios metínicos C-4 e C-6, são observado em ambos os espectro como um multipletto, no espectro do produto da reação sem ácido de Lewis, estes hidrogênios aparecem a 1,47 ppm e 4,81 ppm, e no espectro do produto da reação com uso de MnCl_2 , estes hidrogênios aparecem a 1,46 ppm e 4,80 ppm. Os hidrogênios metilênicos C-7 e C-9 são quimicamente equivalentes e aparecem como um multipletto a 1,57 ppm, no espectro do produto da reação sem uso de ácido de Lewis, e a 1,56 ppm, no espectro do produto da reação com uso de MnCl_2 .

Os 3 hidrogênios da metila C-11 no espectro do produto da reação sem uso de ácido de Lewis, são observados como um dupletto a 1,23 ppm ($J = 7,0$ Hz) (diastereoisômeros *anti*) e 1,19 ppm ($J = 7,0$ Hz) (diastereoisômeros *syn*). Neste caso, o dupletto a 1,23 ppm ($J = 7,0$ Hz) é mais intenso do que o dupletto a 1,19 ppm (Figura 111, p. 229). Já no espectro do produto da reação com uso de MnCl_2 , estes hidrogênios são observados como um dupletto a 1,23 ppm ($J = 7,0$ Hz) (diastereoisômeros *anti*) e 1,19 ppm ($J = 7,0$ Hz) (diastereoisômeros *syn*) Aqui, observamos uma inversão nas intensidades dos dupletos, ou seja, o dupletto a 1,23 ppm ($J = 7,0$ Hz) é menos intenso do que o dupletto a 1,19 ppm ($J = 7,0$ Hz) (Figura 117, p. 235). Tal observação é interessante, e é usada para o cálculo da concentração dos diastereoisômeros. Os hidrogênios das metilas C-8 e C-10, em ambos os espectros aparecem como um triplete a 0,89 ppm ($J = 7,5$ Hz). Os hidrogênios da metila C-5 aparecem em ambos os espectros, como dois tripletos, um a 0,98 ppm ($J = 7,5$ Hz) (diastereoisômeros *syn*) e outro a 0,99 ppm ($J = 7,5$ Hz) (diastereoisômeros *anti*).



Como esta molécula apresenta 2 pares de enantiômeros, esperaríamos observar 22 sinais no espectro de RMN ^{13}C . Entretanto, isso não ocorre, notamos nestes espectros de ^{13}C , que após a reação de redução com NaBH_4 , não se observa mais o sinal a 206,49 ppm, referente a absorção da carbonila da cetona do β -cetoéster (**55**), evidenciando assim, que houve total conversão do grupo cetona a álcool. No espectro de RMN ^{13}C de ambas as reações foram observados 21 sinais (figura 101-*anti* e figura 102-*syn*).

Os valores de deslocamento químico foram próximos em ambos os espectros e condizentes com o esperado. Os pares de sinais a 176,28 e 176,17 ppm, no espectro do produto da reação sem ácido de Lewis, e 176,28 e 176,19 ppm, no espectro do produto da reação com uso de MnCl_2 , se referem a absorção do carbono da carbonila do éster (C-1). Os pares de sinais a 76,97 e 76,96 ppm, no espectro do produto da reação sem ácido de Lewis, e 76,99 e 76,97 ppm, no espectro do produto da reação com uso de MnCl_2 , são correspondentes a absorção de C-6. O par de sinal a 73,27 e 74,68 ppm, no espectro do produto da reação sem uso de ácido de Lewis, e 73,30 e 74,69 ppm, no espectro do produto com uso de MnCl_2 , são referentes a absorção do carbono que sustenta o grupo hidroxila (C-3). Os sinais a 45,06 e 44,21 ppm, no espectro do produto da reação sem ácido de Lewis, se referem a absorção de C-2. Este mesmo carbono é observado no espectro do produto da reação com MnCl_2 , a 45,10 e 44,28 ppm (C-2).

Em ambos os espectros, as absorções entre 27,68 ppm e 26,43 ppm, são referentes aos carbonos metilênios C-4, C-7 e C-9, enquanto, as absorções entre 14,61 e 9,60 ppm, são referentes aos carbonos das metilas C-5, C-8, C-10 e C-11.

No espectro do produto da reação sem uso de ácido de Lewis, o sinal a 176,28 ppm é menos intenso do que o sinal a 176,17 ppm. Essa intensidade é invertida quando comparada a do sinal do espectro do produto da reação com uso de MnCl_2 , onde se observa que o sinal a 176,28 ppm é mais intenso do que o sinal a 176,19 ppm. Outros sinais também apresentam a mesma característica, é o caso do sinal a 74,68 ppm, que tem intensidade maior do que o sinal a 73,27 ppm, e o sinal a 45,06 ppm, que tem intensidade maior do que o sinal a 44,21 ppm, ambos, observados no espectro do produto da reação sem uso de ácido de Lewis (diastereoisômeros *anti*). A inversão da intensidade, é novamente observada no espectro do produto da reação com uso de MnCl_2 (diastereoisômeros *syn*) onde o

signal a 74,69 ppm é mais intenso do que o signal a 74,30 ppm, e o signal a 44,28 ppm é mais intenso do que o signal a 45,10 ppm.

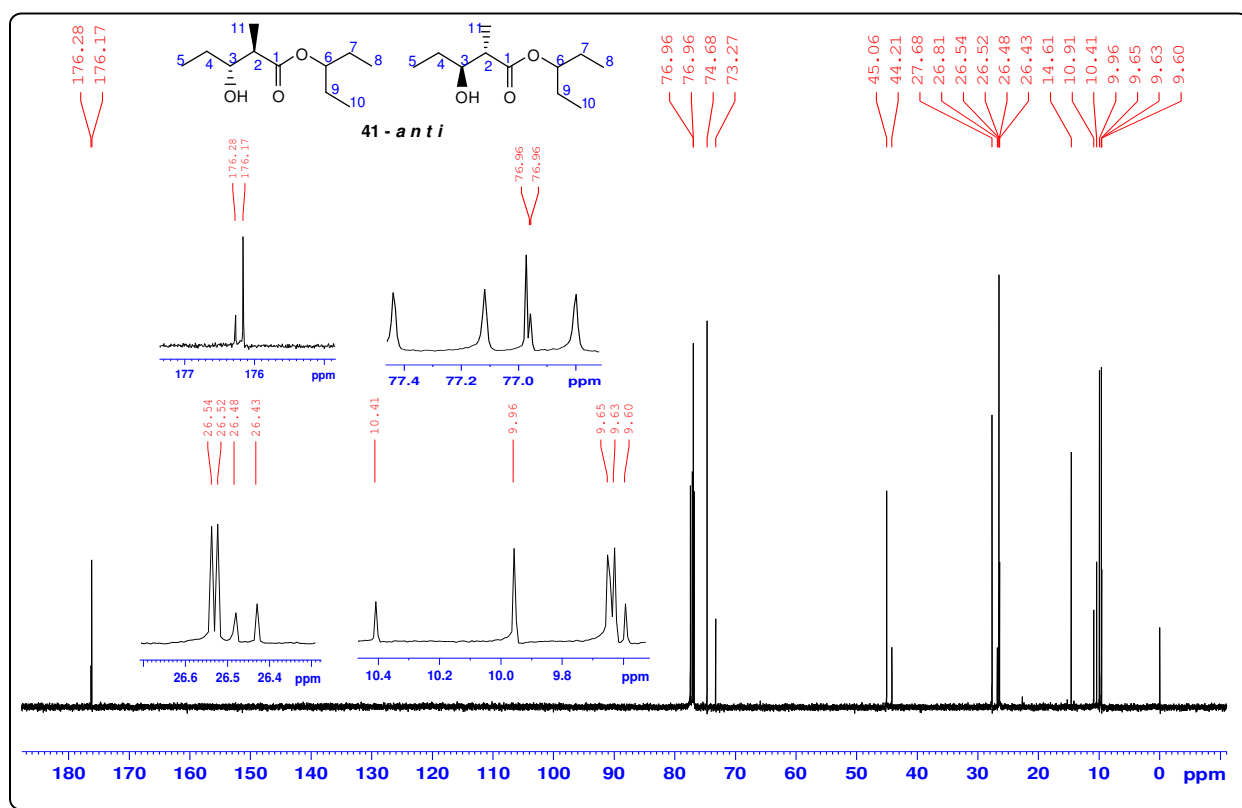


Figura 103: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropil (**41c-d**) - *anti* a 100 MHz.

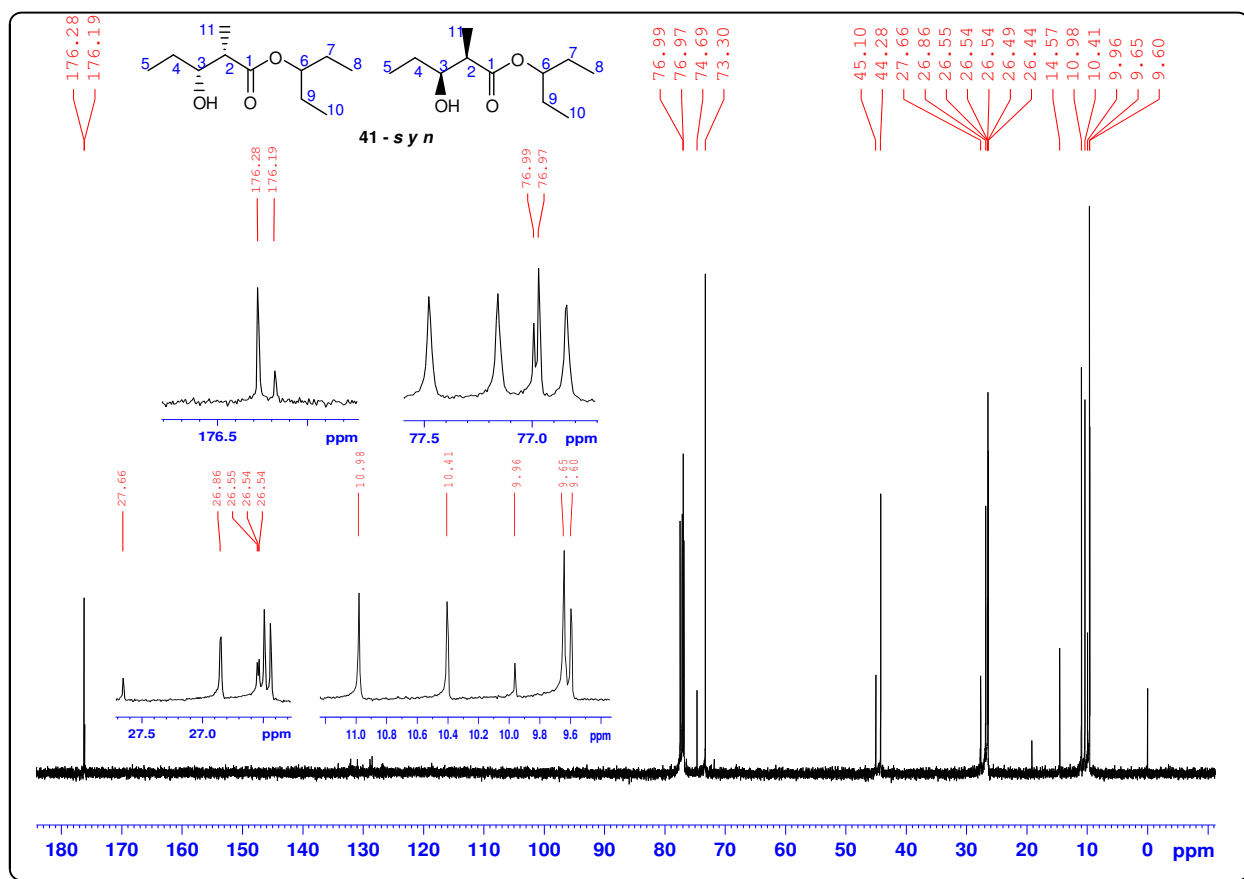


Figura 104: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a-b**) – *syn* a 100 MHz.

O espectro DEPT 135 para o produto da reação sem uso de ácido de Lewis (figura 118, p. 208), indica que os sinais entre 27,68 ppm e 26,43 ppm, são referentes as absorções dos 3 carbonos metilênicos da molécula (C-4, C-7 e C-9), enquanto o espectro DEPT 90 (figura 119, p. 209), indica que os sinais entre 76,97 ppm e 44,21 ppm, são referentes aos 3 carbonos metínicos (C-2, C-3 e C-6). O espectro DEPT 135 para o produto da reação com uso de MnCl_2 (figura 122, p. 210) também indica que os sinais entre 27,64 ppm e 26,43 ppm, são referentes as absorções dos 3 carbonos metilênicos (C-4, C-7 e C-9), e que o espectro DEPT 90 (figura 123, p. 211), indica que os sinais entre 76,99 ppm e 44,27 ppm, são referentes aos 3 carbonos metínicos (C-2, C-3 e C-6).

Os dados descritos nas tabelas 7, foram obtidos dos espectros COSY (figura 120, p. 209 - *anti*) e HSQC (figura 121, p. 210 - *anti*) para o produto da reação sem uso de ácidos de Lewis, enquanto os dados descrito na tabela 8, foram obtidos dos espectros COSY (figura 124, p. 211 - *syn*) e HSQC (figura 125, p. 212 - *syn*) para o

produto da reação com uso de $MnCl_2$, e confirmaram as atribuições descritas anteriormente para os átomos de hidrogênio e carbono de cada um dos produtos.

Tabela 7: Dados de COSY (figura 115, p. 233) e HSQC (figura 116, p. 234) para os diastereoisômeros *anti* do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41c-d**).

Posição	1H (δ , ppm)	^{13}C (δ , ppm)	COSY (δ , ppm)
1	-	-	-
2	2,55	45,06	1,23; 3,57; 3,81
3	3,57; 3,81	74,68	1,47; 2,55
4	1,47	26,81	0,99; 3,57; 3,81
5	0,99	9,96	1,47
6	4,81	76,96	1,57
7	1,57	26,48	0,89; 4,81
8	0,89	9,60	1,57
9	1,57	26,48	0,89; 4,81
10	0,89	9,60	1,57
11	1,23	14,61	2,55

Tabela 8: Dados de COSY (figura 121, p. 239) e HSQC (figura 122, p. 240) para os diastereoisômeros *syn* do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a-b**).

Posição	1H (δ , ppm)	^{13}C (δ , ppm)	COSY (δ , ppm)
1	-	-	-
2	2,54	44,28	1,19; 3,59; 3,80
3	3,59; 3,80	73,30	1,46; 2,54
4	1,46	26,86	0,98; 3,59; 3,80
5	0,98	10,41	1,46
6	4,80	76,99	1,56
7	1,56	26,44	0,89; 4,80
8	0,89	9,60	1,56
9	1,56	26,44	0,89; 4,80
10	0,89	9,60	1,56
11	1,19	10,98	2,54

O cromatograma de cada produto (figura 100, p. 173), mostra dois picos com total resolução, que apresentam tempos de retenção de 17,050 min e 17,255 min. Os espectros de massas dos picos são semelhantes (figura 105A e 105B). A seguir, estão descritos alguns comentários sobre o espectro de massas do pico 2 do produto obtido com o uso de $MnCl_2$ (isômeros *syn*).

Neste espectro não observamos o pico do íon molecular (M^+) de 202 como de maior relação m/z , e sim o pico M^+-17 de 185, que corresponde a perda do radical hidroxila (OH). O pico base observado é o de m/z 74, que deve resultar das perdas sucessivas das moléculas C_3H_6O e C_5H_{10} , ambas resultantes dos rearranjos de McLafferty. Os picos com m/z 115, 103, 59, 57, 43 e 41 apresentam intensidades moderadas, enquanto os demais picos apresentam baixas intensidades. A figura 106 mostra uma proposta de fragmentação para esse composto.

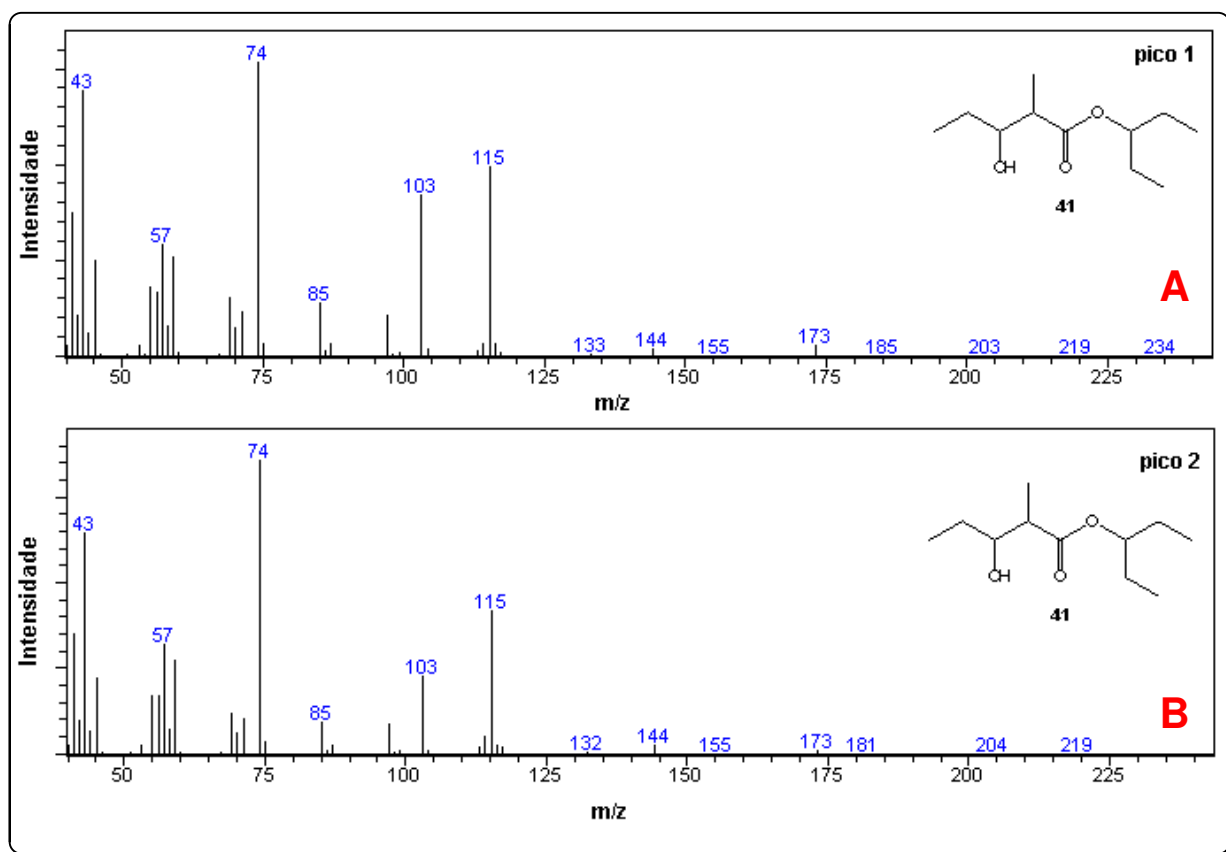


Figura 105: A) Espectro de massas do pico 1 (70 eV), B) Espectro de massas do pico 2 (70 eV) do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila- *syn* (41a-b).

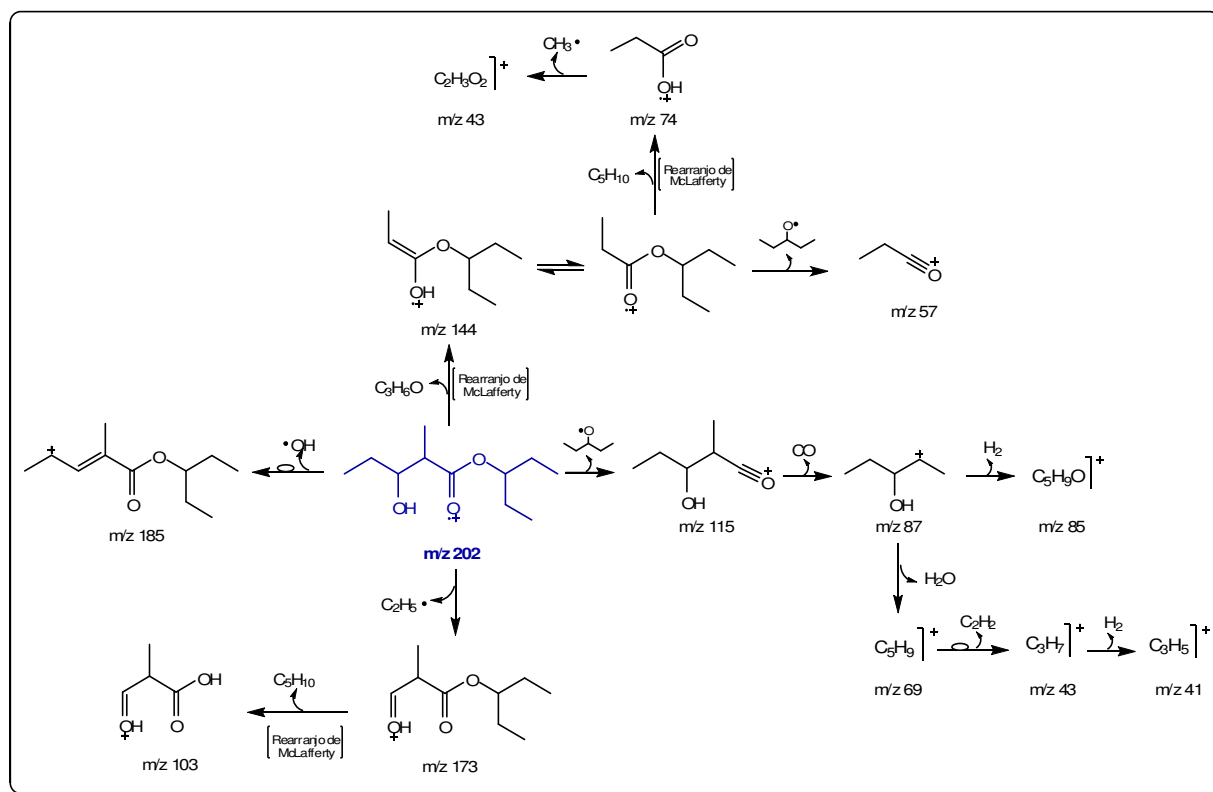


Figura 106: Proposta de fragmentação por IE para o 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila- *syn* (41a-b).

Conclusões

CONCLUSÕES

1- A preparação e padronização em escala preparativa do 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**) serviu como referência para o gradativo aumento de escala para as preparações do 5-Nonanol (**33**), 2-Metil-4-octanol (**34**), 2-Metil-4-heptanol (**35**), 3-Metil-4-octanol (**36**), 5-Metil-4-octanol (**37**) e 4-Metil-5-nonanol (**38**). Desta forma, as preparações de todos esses compostos podem seguir a mesma metodologia. Os rendimentos reacionais são considerados excelentes.

2- O álcool 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**), principal intermediário para preparação da sordidina, 2,8-dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (**32a-d**), teve sua síntese otimizada com elevado rendimento reacional (77 %).

3- A preparação da sordidina, seguindo-se a metodologia proposta por Jayaraman *et al.* (1997), não foi realizada com facilidade devido à difícil preparação do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**) e a etapa de acetalização intramolecular, porém, estabelecidas estas condições experimentais, a sordidina (**32a-c**) foi sintetizada com rendimento global de 49%.

4- O 4-Benziloxi-2-pentanona (**52**) intermediário chave para a rota alternativa de síntese da sordidina, foi preparado com elevado rendimento reacional (78 %).

5- O sitofilure, 5-Hidroxi-4-metil-3-heptanona (**40a-d**), foi conseguido com excelente rendimento reacional (97 %) e teve sua reação otimizada.

6- Os diastereoisômeros *syn* do sitofilato, 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a-b**), que são os mais ativos para o inseto, foram preparados por uma nova rota sintética. Sendo o maior rendimento global obtido de 57 %.

Perspectivas

PERSPECTIVAS

- 1- Concluir a síntese da sordidina (**32a-d**), seguindo-se a metodologia descrita no esquema 6 (p. 146).
- 2- Melhorar o rendimento e aumentar a escala da reação de transesterificação com uso de Mg metálico e iodo como catalisador, para preparação do sitofilato (**41a-b**).
- 3- Realizar testes de campo com a sordidina (**32a-d**), o sitofilure (**40a-d**) e o sitofilato (**41a-b**), para comprovar a atratividade.
- 4- Concluir os experimentos de campo com os feromônios do *Metamasius hemipterus* na plantação de coqueiro no Platô de Neópolis-SE.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

AFONSO, A. P. S.; FARIAS, J. L.; BOTTON, M. e LOECK, A. E. 2005. Controle de *Sitophilus zeamais* Monts. 1855 (Coleoptera: Curculionidae) com inseticidas empregados em frutíferas temperadas. *Ciência Rural*, Santa Maria, **35**(2): 253-258.

AGOSTA, W. C. 1990. Chemical communication: the language of pheromones. *Scientific American*, 179.

ALI, M. F. e MORGAN, E. D. 1990. Chemical communication in insect communities: A guide to insect pheromones with special emphasis on social insects. *Biological Reviews*, **65**: 227-247.

ATKINS, P. 2001. Físico-Química-Fundamentos, 3ª edição, Editora LTC, 415.

ATTYGALLE, A.B.; JHAM, G.N.; SVATOS, A.; FRIGHETTO, R. T. S.; MEINWALD, J.; VILELA, E. F.; FERRARA, F. A. A. e UCHÔA-FERNANDES, M. A. 1995. Microscale, random reduction: application to the characterization of (3E, 8Z, 11Z)-3, 8, 11-Tetradecatrienyl acetate, a new lepidopteran sex pheromone. *Tetrahedron Lett.*, **26**: 5471-5474.

BARBIER, P. 1899. *Compt. Rend.*, 128: 110.

BARNES, R. D. 1990. Zoologia dos Invertebrados, Ed. Livraria Roca Ltda., 4ª edição, São Paulo, 929.

BEAUHAIRE, J. e DUCROT, P. H. 1996. On the Regioselectivity of the Baeyer-Villiger Reaction of 2,6-Dialkyl Cyclohexanones: Application to the Synthesis of Sordidin, a Male Pheromone Emitted by *Cosmopolites sordidus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 4(3): 413-418.

BEAUHAIRE, J.; DUCROT, P. H.; MALOSSE, C. ROCHAT, D.; NDIEGE, O. I. e OTIENO, D. O. 1995. Identification and synthesis of sordidin, a male pheromone emitted by *Cosmopolites sordidus*. *Tetrahedron Lett.*, **36**: 1043 – 1046.

BECCARI, F. 1967. Contributo alla conoscenza del *Cosmopolites sordidus* (Germar, 1824) (Coleoptera: Curculionidae). *Riv. Agric. Subtrop. Tropi.*, **61**: 131-150.

BENTO, J. M. 2001. Fundamentos do monitoramento, da coleta massal e do confudimento de insetos-praga. In: Feromônios de insetos: biologia, química e emprego no manejo de pragas. VILELA, E. F. e DELLA LÚCIA, T. M. C. (eds.), ed. UFV, Viçosa, 135-144.

BERGMANN, J.; LOFSTEDT, C.; Ivanov, V. D. e FRANCKE, W. 2004. Identification and synthesis of new bicyclic acetals from caddisflies (Trichoptera). *Tetrahedron Letters*. **45**: 3669-3672.

BIRCH, M. S. e HAYNES, K. F. 1983. Insect Pheromones, *Studies on Biology*, **147**:61.

BJOSTAD, L. B.; JEWETT, D. K. e BRIGHAM, D. L. 1996. Sex pheromone of caddisfly *Hesperophylax occidentalis* (Banks) (Trichoptera: Limnephilidae). *J. Chem. Ecol.*, **22**: 103-120.

BONETI, J. I. S. 1999. *et al.*, Manual de identificação de doenças e pragas da macieira. Florianópolis: Epagri, 149.

BOYCE, A. M. 1974. In: *The Future for Insecticides*. METCALF, R. L e McKELVEY Jr., J. J. (ed.). Needs and Prospects, John Wiley & Sons. New York, USA, 469.

BROWN, W. L. Jr.; EISNER, T. e WHITTAKER, R. H. 1970. Allomones and kairomones: transpecific chemical messengers. *Bioscience*, **20**: 21-22.

BUDENBERG, W. J. NDIEG, I. O. e KARAGO, F. W. 1993. Evidence for volatile male-produced pheromone in banana weevil *Cosmopolites sordidus*. *J. Chem. Ecol.*, **19**(9): 1905-1916.

BUTENANDT, A.; BECMANN, R.; STAMM, D. e HECKER, E. 1959. Über den Sexuallock-stoff des Seidenspinners *Bombyx mori*. Reindarstellung und Konstitution. *Z. Naturforsch.*, **14**: 283-284.

CHAMBERS, J.; VAN WYK, C. B.; WHITE, P. R.; GERRAD, C. M. e MORI, M. 1996. Grain Weel, *Sitophilus granarius* (L.): Antennal and behavioral responses to male-produced volatiles. *J. Chem. Ecol.*, **22** (10): 1639-1653.

CHAVAN, S. P.; SHIVASANKAR, K; SIVAPPA, R. e KALE, R. 2002. Zinc mediated transesterification of β -ketoesters and coumarin synthesis. *Tetrahedron Letterres.* **43**: 8583-8586.

CHONG, J. M. 1989. Enantioselective synthesis of sitophilate, the granary weel aggregation pheromone. *Tetrahedron.* **45**(3): 623-628.

COSTA LIMA, A. 1956. Insetos do Brasil: Coleópteros, 3ª parte, Rio de Janeiro, Escola Nacional de Agronomia, **4**: 373.

CRAN, D. J. e ELHAFEZ, F. A. A. 1952. *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5848-5835.

CUILLÉ, J. 1950. Recherches sur le charançon du bananier *Cosmopolites sordidus*, Germ., Monographie de l'insecte et recherches de ses chimiotropisme. Paris, Institut des Fruits et Agrume Coloniaux, 225.

DAMON, A. 2000. A review of the biology and control of the coffee berry borer, *Hypothenemus hampei* (Coleoptera: Scolytidae). *Bulletin of Entomological Research*, **90**: 453-465.

DAY, K. R. October de 2000. Cooperative Extension Work in Agriculture and Home Economics, U.S. Department of Agriculture, University of California, Tulare County Cooperating. 1-4.

DICKE, M. e SABELIS, M. W. 1992. Costs and benefits of chemical information conveyance: proximate and ultimate factors, 122-155. *In: Insect chemical ecology: an evolutionary approach*. Roitberg, B. D. e Isman, M. B. (eds.). Chapman e Hall, New York.

ECOBICHON, D. J. 1982. Organophosphorus estes insecticides. *In: Pesticides and neurological diseases*, ECOBICHON, D. J. e JOY, R. M. (eds). CRC Press, Florida, 205-333.

ECOBICHON, D. J. 1996. *Toxic effects of pesticides*, 5th ed., D. Klaussen: New York, 643.

EYER, P. 1995. *Human Exp. Toxicol.*, **14**, 857.

FAUSTINI, D. L; GIESE, W. E. PHYLLIPS, J. K. e BURKHOLDER, W. E. 1982. *J. Chem. Ecol.*, **8**: 679.

FEAKIN, S. D. 1975. Control de los plagas de los bananos. Londres, Center for Overseas Pest Research, 147.

FERREIRA, J. T. B. 1993. A Contribuição fundamental da síntese orgânica no estudo de feromônios. *Química Nova*, **16**: 454.

FERREIRA, J. T., CORRÊA, A. G. e VIEIRA, P. C. 2001. *Produtos Naturais no Controle de Insetos*. Editora da UFSCar, São Carlos, 23-57.

FLETCHER, M. T.; MOORE, C. J. e KITCHING, W. 1997. Absolute Configuration of Sordidin and 7-Episordidin Emitted by the Banana Weevil, *Cosmopolites sordidus*. *Tetrahedron Letters*. **38**(19): 3475-3476.

FORSYTH, C. S.; CHAMBERS, J. E. 1989. *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 1597.

FOURNIER, D. E.; MUTERO, A. 1994. *Comp. Biochem. Physiol., Part C: Toxicol. Pharmacol.* **108**, 19.

FREITAS, J. D. 2004. Estudo Químico e Etológico dos constituintes do feromônio de agregação de *Metamasius hemipterus* (Coleoptera: Curculionidae): uma das pragas da bananeira (*Musa ssp.*) e do coqueiro (*Cocos nucifera*). Dissertação de Mestrado.

GALLO, D. (*in memoriam*); NAKANO, O.; NETO, S. S.; CARVALHO, R. P. L.; BAPTISTA, G. C.; FILHO, E. B.; PARRA, J. R. P.; ZUCCHI, R. A.; ALVES, S. B.; VENDRAMIM, J. D.; MARCHINI, L. C.; LOPES, J. R. S. e OMOTO, C. 2002. Entomologia Agrícola. Biblioteca de Ciências Agrárias Luíz de Queiroz, Piracicaba, **10**: 593-599.

GERBER, L e GIBLIN-DAVIS, R. M. 1989. Association of the red ring nematode, *Rhadinaphelenchus cocophilus* and other nematode species with *Rhynchophorus palmarum* (Coleoptera: Curculionidae). *J. Nematol*, **22**: 143-149.

GIBLIN-DAVIS, R. M. e DUCAN, R. E. 1994. Lethal pitfall trap for evaluation of semiochemical mediated attraction of *Metamasius hemipterus sericeus* (Coleoptera: Curculionidae). *Fla. Entomol.*, **77**: 247-255.

GREENE, T. W. e WUTS, P. G. M. 1999. Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed. Wiley. Interscience, 149-199.

GRIES, G., GRIES, R., PEREZ, A. L., OEHLISCHLAGER, A. C., GONZALES, L. M., PIERCE, H. D., KOUDA, M., ZEBEYOU, M. e NANOU, N. 1993. Aggregation pheromone of the African palm weevil, *Rhynchophorus phoenicis* F. *Naturwissenschaften*, **80**: 90-91.

GRIGNARD, V. 1900. *Compt. Rend.*, **130**: 1322.

HAGLEY, E. A. C. 1965. On the life history and habitats of the palm weevil *Rhynchophorus palmarum* (L), *Ann. Ent. Soc. Am.*, **58** (1): 22-28.

HALLETT, R. H.; GRIES, R.; BORDEN, J. H.; CZYZEWSKA, E.; OEHLISCHLAGER, A. C.; PIERCE, H. D.; Jr., ANGERILLI, N. D. P. e RAUF, A. 1993. Aggregation pheromones of two Asian palm weevils, *Rhynchophorus ferrugineus* and *Rhynchophorus vulneratus*. *Naturwissenschaften*, **80**: 328-331.

HENRICK, C. A. 1994. In: *Agrochemicals from Natural Products*, GODFREY, C. R. A. (ed.). Marcel Dekker Inc. New York, 63.

HILL, D. S. 1983. *Agricultural Insect Pests of the Tropics and Their Control*. Cambridge University Press, New York.

HOWSE, P.; STEVENS, I. e JONES, O. 1998. *Insect pheromones and their use in pest management*. London, Chapman & Hall, 369.

<http://www.cpatc.embrapa.br/index.php?idpagina=artigos&artigo>. Em 18/04/2008.

http://static.flickr.com/66/164634822_df18f7a771.jpg. Em 12/04/08

<http://www.agrsci.dk/plb/bembi/africa/damage/causz.htm>. Em 14/04/08

<http://www.fotonatura.org/galerias/fotos/usr18840/BombyxMori.jpg>. Em 17/04/2008.

http://www.naturamediterraneo.com/forum/topic.asp?TOPIC_ID=37071. Em 12/04/08

<http://www.padil.gov.au/viewPestDiagnosticImages.aspx?id=952>. Em 12/04/08

<http://www.protectapragas.com.br/images/gorgulho.jpg>. Em 14/04/08

http://www.tecnigran.com.br/html/sitophilus_orysae_e_zeamais.htm. Em 14/04/2008

<http://www.zin.ru/animalia/coleoptera/eng/makar063.html>. Em 14/04/08

JAYARAMAN, S.; NDIEGE, I. O.; OEHLSCHLARGER, A. C.; GONZALEZ, L.M.; ALPIZAR, D.; FALLES, M. e BUDENBERG, W. J. 1997. Synthesis, analysis and field activity of sordidin, a male-produced aggregation pheromone of the banana weevil, *Cosmopolites sordidus*. *J. Chem. Ecol.*, **2(4)**: 1145-1161.

JOKANOVIC, M. 2001. *Toxicology*, **166**, 139.

JONES, K. C.; DE VOOGT, P. 1999. Persistent Organic Pollutants (POPs): State of the science. *Environmental Pollution*, **100**: 209-221.

JUSTTSUM, A. R. e GORDON, R. F. S. 1989. Insect pheromones in plant protection. Part B: *Evaluation and use of behavior-modifying chemicals*. London, John Wiley & Sons, 67-83.

KAISLING, K. E. e THORSON, J. 1980. Insect olfactory sensilla: structural, chemical and electrical aspects of the functional organization. In: Receptors for neurotransmitters, hormones and pheromones in insects. SATTELE, D. B; HALL, L. M. e HILDEBRAND, J. G. (eds.). Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York.

KALSHOVEN, L. G. E. 1950. Pest of Crops in Indonesia. P. T. Ichtiar Baru-Van Hoeve, Jakarta. Revised and translated by P. A. Van der Laan (1981), 701.

KARCZMAR, A. 1998. *Neurochem. Int.*, **32**, 401.

KARLSON, P. e LÜSCHER, M. 1959. Pheromones, a new term for a class of biologically active substances. *Nature*, **183**: 55-56.

LAW, J. H. e REGNIER, F. E. 1971. Pheromones. *Ann Ver. Biochem.* **40**: 533-548.

LEWIS, B. e GOWER, M. 1980. *Biology of Communication*. London, Blackie, 239.

LIN, W. O.; SOUZA, M. C.; DA COSTA, J. B. N. 1995. *Quim. Nova*, **18**, 5.

LIU, J.; OLLIVIER, K.; POPE, N. C. 1999. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **158**, 186.

LONGORIA, A. G. G. 1968. Diferencias sexuales em la morfologia externa de *Cosmopolites sordidus* (Germar) (Coleóptera: Curculionidae). *Ciências*, **4**: 11.

LORINI, I. 2005. Manual técnico para o manejo integrado de pragas de grãos de cereais armazenados. Passo Fundo: EMBRAPA-CNPT, 80.

LOTTI, M. 1992 *Crit. Rev. Toxicol.*, **21**, 465.

MARICONI, F. A. M. 1988. Inseticidas e seu emprego no controle às pragas, Editora Nobel, 7ª edição, São Paulo, 95.

MARRS, T. C. 1993. *Pharmacol. Ther.*, **58**, 51.

MATEUS, C. R.; FELTRIN, M. P.; COSTA, A. M.; COELHO, F. e ALMEIDA, W. P. 2001. Diastereoselectivity in heterogeneous catalytic hydrogenation of Baylis-Hillman adducts. Total synthesis of (±)-sitophilate. *Tetrahedron*. **57**: 6901-6908.

MENDONÇA, A. F. 1996. Pragas da cana-de-açúcar, Insetos & CIA, Maceió, 12-13.

MENDONÇA, F. A. C. 1995. Atividade da planta hospedeira e liberação de feromônio de agregação por *Cosmopolites sordidus* (Germar) (Coleoptera: Curculionidae), em olfatômetro. Dissertação de Mestrado, UFV, Viçosa, MG, 26-43.

MENDONÇA, F. A. C. 1999. Avaliação de metodologias para a utilização do feromônio sintético do moleque-da-bananeira, *Cosmopolites sordidus* (Germar, 1824) (Coleoptera: Curculionidae) no manejo integrado de pragas da bananeira. Tese de Doutorado, UFPR, Curitiba, PR, 25-55.

MENGEL, A. e REISER, O. 1999. Aroud and Beyond Cram`s Rule. *Chem. Rev.* 99, 1191-1223.

MESQUITA, A. L. M. e ALVES, E. J. 1983. Aspectos da biologia da broca do rizoma em difeerentes cultivares de bananeira. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, Brasília, **18**(12):1289-1292.

MILESON, B. E.; CHAMBERS, J. E.; CHEN, W. L.; EHRICH, M.; ELDEFRAWI, A. L.; GAYLOR, D. W.; HARMENICK.; HODGSON, E.; KARCZMAR, A. G.; PADILHA, S.; POPE, C. N.; RICHARDSON, R. J.; SAUNDERS, D. R.; SHEETS, L. P.; SULTATOS, L. G.; WALLACE, K. B. 1998. *Toxicol. Sci.*, **4**, 8.

MONTELANO, C. B. 1954. Estudios biológicos del *Cosmopolites sordidus* (Germar, 1824) que infesta al rizoma de abaca. Tese de doutorado, Turrialba, 27.

MOORHOSE, J. E.; Yeadon, R.; BEEVOR, P. S. e NESBITT, B. F. 1969. Method for use in studies of insect chemical communication. *Nature*, **223**: 1174-1175.

MOREIRA, R. S. 1979. Bananais livres de brocas produzem o dobro. *Correio Agrícola*, São Paulo, 2:202-206.

MORI, K. 1976. Synthesis of (1S:2R:4S: 5R)-(-)-a-Multistriatin the pheromone in the smaller European elm bark beetle, *Scolytus multistriatus*. *Tetrahedron*. **22**, 1979-1981.

MORI, K. 1997. Pheromones: synthesis and bioactivity. *Chem. Commun.* 1153-1158.

MORI, K. 1998. Chirality and Insect Pheromone. *Chirality*, **10**: 578-586.

MORI, K. e EBATA, T. 1986. Synthesis of all of the four possible stereoisomers of 5-hydroxy-4-methyl-3-heptanona (Sitophilure), the aggregation pheromone of the Rice weevil and the maize weevil. *Tetrahedron*. **42**, 4421.

MORI, K.; NAKAYAMAT, T. e TAKIKAWA, H. 1996. Synthesis and Absolute Configuration of Sordidin, the Male-Produced Aggregation Pheromone of the Banana Weevil, *Cosmopolites sordidus*. *Tetrahedron Letters*. **37**(21): 3741-3744.

NDIEGE, I. O.; JAYARAMAN, S.; OEHLISCHLARGER, A. C.; GONZALEZ, L.M. e ALPIZAR, D. 1996. Convenient synthesis and field activity of a male-produced aggregation pheromone *Cosmopolites sordidus*. *Naturwissenschaften*, **83**: 280-282.

NORDLUND, D. A. e LEWIS, W. J. 1976. Terminology of chemical releasing stimuli intraspecific and interspecific interaction. *J. Chem. Ecol.*, **2**: 211-220.

PADILHA, S.; WILSON, V. Z.; BUSHNELL, P. J. 1994. *Toxicol.*, **92**, 11.

PANIZI, A. R. e PARRA, J. R. P. 1990. Ecologia nutricional de insetos e suas aplicações no manejo integrado de pragas, Editora Manole Ltda, São Paulo, 13.

PAVIS, C. 1988. Quelques aspects comportementaux chez lê charançon du bananier *Cosmopolites sordidus* (Germar) (Coleoptera: Curculionidae). Montpellier, International Net Work for the Improvement of Banana and Plantain, 58-61.

PEREZ, A. L.; CAMPOS, Y.; CHINCHILLA, C. M.; OEHLSCHLAGER, A. C.; GRIES, G.; GRIES, R.; GIBLIN-DAVIS, R. M.; CASTRILLO, G.; PEÑA, J. E.; DUNCAN, R. E.; GONZALEZ, L. M.; PIERCE, H. D.; McDONALD, R. e ANDRADE, R. 1997. Aggregation Pheromones and Host Kairomones of West Indian Sugarcane Weevil, *Metamasius hemipterus*, *Journal of Chemical Ecology*, **23**(4): 869-887.

PEREZ, A. L.; GRIES, G.; GRIES, R.; GIBLIN-DAVIS, R. M. e OEHLSCHLAGER, A. C. 1994. Pheromones Chirality of African Palmetto Weel, *Rhynchophorus cruentatus* (F) (Coleoptera: Curculionidae).

PHILLIPS, J. K.; MILLER, S. P. F; ANDERSEN, J. F.; FALES, H. M. e BURKHOLDER, W. E. 1987. The chemical identification of the granary weevil aggregation pheromone. *Tetrahedron Letteres*. **28**(49): 6145-4146.

PHYLLIPS, J. K. e BURKHOLDER, W. E. 1981. *Ibid.* **74**: 539.

PHYLLIPS, J. K.; CHONG, J. M.; ANDERSEN, J. F. e BURKHOLDER, W. E. 1989. Determination of the enantiomeric composition of (*R*^{*},*S*^{*})-1-ethylpropyl e-methyl-3-hydroxypentanoate, the male-produced aggregation pheromone of *Sitophilus granarius*. *Entomol. Exp. Appl.* **51**: 149-153.

PHYLLIPS, J. K.; WALGENBACH, C. A.; KLEIN, J. A.; BURKHOLDER, W. E.; SCHMUFF, N.R. e FALES, H. M. 1985. (*R*^{*}, *S*^{*})-5-hydroxy-4-methyl-3-heptanone. Male-produced Aggregation Pheromone of *Sitophilus oryzae* (L.) and *S. zeamais* Motsch., *J. Chem. Ecol.*, **11**(9): 1263-1274.

PILLI, R. A. e RIATTO, V. B. 1999. The Asymmetric Synthesis of (+)-Sitophilure, the Natural Form of the Aggregation Pheromone of *Sitophilus oryzae* L. and *Sitophilus zeamais* M. *J. Braz. Chem. Soc.* **10**(5): 363-368.

PILLI, R. A.; MURTA, M. M. RUSSOWSK, D. e BOECKELMANN. 1991. Total Synthesis of (4SR, 5RS)-5-Hydroxy-4-methyl-3-heptanone, the Racemic Form of the Aggregation Pheromone of *S. oryzae* and *S. zeamais*. *J. Braz. Chem. Soc.* **2**: 121-123.

RAMIREZ-LUCAS, P.; MALOSSE, C.; DUEROT, P. H.; LETTERE, M. e ZAGATTI, P. 1996. Chemical Identification, Electrophysiological and Behavioral Activities of the Pheromone of *Metamasius hemipterus* (Coleoptera: Curculionidae), *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **4**(3): 323-330.

RAZKIN, J.; GONZÁLEZ, A. e GIL, P. 1996. Stereoselective Synthesis of Stophilate and Sitophilure. *Tetrahedron Asymmetry*. **7** (12): 3479-3484.

READ, D. P.; FEENY, P. P. e ROOT, R. B. 1970. Habitat selection by the aphid parasite *Diaretiella rapae*. *Can. Entomol.*, **102**: 78-1567.

ROCHAT, D.; DESCOINS, C.; MALOSSE, C.; NAGNAN, P., ZAGATTI, P.; AKAMOU, F. e MARIAU, D. 1993. Ecologie chimique des charançons des palmiers, *Rhynchophorus* ssp (Coleoptera). Oleagineux, **48**: 225-236.

ROCHAT, D.; MALOSSE, C.; LETTERE, M.; DUEROT, P. H.; ZAGATTI, P.; RENOUE, M. e DESCOINS, C. 1991. Male produced aggregation pheromone in american palm weevil, *Rhynchophorus palmarum* (L.) (Coleoptera: Curculionidae). *J. Chem. Ecol.*, **17** (11): 2117-2141.

ROSENBERRY, T. L. 1995. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, **43**, 103.

ROTH, L. M. e WILLIS, E. R. 1963. The humidity behavior of *Cosmopolites sordidus* (Coleoptera: Curculionidae). *Ann. Entomol., Soc. America*, **56**: 41-43.

SADAKATHULLA, S. 1991. Management of red palm weevil, *Rhynchophorus ferrugineus* F., in coconut plantations. *Planter*. **67**: 415-419.

SAFE, S. H. 2000. Toxicology of Persistent Organic Pollutants. *European Journal of Lipid Scienc and Technology*, **102**(1): 52-53.

SALES, L. A. B. 1998. Principais pragas e seu controle. In: MEDEIROS, C. A. B.; RASEIRA, M. C. B. (Ed.) A cultura do pessegueiro. Brasília: Embrapa-SPI; Pelotas: Embrapa-CPACT, 205-239.

SANTOS, V. M. R. e DONNICI, C. L. 2007. *Compostos Organofosforados Pentavalentes: Histórico, Métodos Sintéticos de Preparação e Aplicações como Inseticidas e Agentes Antitumorais*, *Quim. Nova*, **30**, 1, 159-170

SARAIVA, A. C. 1964. O gorgulho da bananeira *Cosmopolites sordidus* (Germar) no arquipélago de Cabo Verde. *Estudo Agron.*, **5**(2): 59-65.

SCHMUFF, N. R.; PHILLIPS, J. K.; BURKHOLDER, W. E.; FALES, H. M., CHEN, C. W.; ROLLER, P. P. e MA, M. 1984. The Chemical Identification of the Rice Weevil and Maize Weevil Aggregation. *Tetrahedron Letteres*. **25**(15): 1533-1534.

SCHNEIDER, D. 1963. Electrophysiological investigation of insects olfaction. In: Olfaction and taste. ZOTTERMAN, I. Y. (ed.). Pergamon Press, Oxford.

SEGALL, Y.; CASIDA, J. E. 1982. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 139.

SILVA, A. G.; GONÇALVES, A. C. R.; GALVÃO, D. M.; GOMES, J. SILVA, M. N. e SIMONE, I. 1968. Quarto catálogo dos insetos que vivem nas plantas no Brasil, seus parasitos e predadores. Min. Agric., Rio de Janeiro, **1**: 35.

SILVA, C. G. 1985. Estudo do comportamento da broca da bananeira *Cosmopolites sordidus* (Germar, 1924) (Ceoptera: Curculionidae), visando ao seu controle. Piracicaba:ESALQ-USP, 82.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. e KIEMLE, D. J. 2007. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, 7ª Edição, Livros Técnicos e Científicos S. A., Rio de Janeiro-RJ.

SIMMONDS, N. W. 1966. Bananas, 2ª ed., London, Longmans, 512.

SMITH, G. J. 1987. Em *Pesticide Use and Toxicology in Relation to Wildlife: Organophosphorus and Carbamate Compounds*; U.S. Department of Interior, Fish e Wildlife Service: Washington, DC., 1.

SPARTAN '04, Wavefunction Inc, 18401 Von Karman Avenue, Suite 370, Irvine, CA 92612, U.S.A., **2003**.

STEENLAND, K. 1996. *J. Medical*, **312**, 1312.

STEIBRECHT, R. A. e SCHNEIDER, D. 1980. Pheromone Communication in Moths Sensory Physiology and Behavior. In: *Insect Biology in the Future*. LOCK, M. e SMITH, D. S. (eds.). Academic Press, New York.

SUGAI, T.; SAKUNA, D.; KOBAYASHI, N. e OHTA, H. 1991. A Synthesis of (-)-Sitophilate by Utilizing Yeast-mediated Reduction of an Enol Ester. *Tetrahedron*. **47**(35): 7237-7244.

SULTATOS, L. G. 1994. *J. Toxicol. Environ. Health.*, **43**, 271.

SUTHERLAND, O. R. W. e HUTCHINS, R. F. N. 1972. α -Farnesene. A natural attractant for codling moth larvae. *Nature*, **239** (15): 170.

TANIGUCHI, M., FUJII, H., OSHIMA, K. 1993. Stereoselective reduction of 2-Methyl-3-oxo Ester (or Amides) with sodium borohydride catalyzed by manganese (II) chloride or tetrabutylammonium borohydride. A practical preparation of erythro and threo-3-hydroxy-2-methyl esters (or Amides). *Tetrahedron*, 29 (**48**), 11169-11182.

TORDOIR, W. F.; VAN SITTEERT, N. J. 1994. *Organochlorines Toxicology*, **91**: 51-57.

TUMLINSON, J. H., SILVERSTEIN, R. M., MOSER, J. C., BRONWLEE, R. G. e RUTH, J. M. 1972. A volate trail pheromone of the leaf-cutting ant *Atta texana*. *J. Insect Physiol.*, **18**:809-814.

VAURIE, P. 1966. A revision of the Neotropical genus *Metamasius* (Coleoptera, Curculionidae, Rhynchophorinae). Species groups I and II. *Bull. Am. Mus. Nat. Hist.*, **131**: 213-337.

VIANA, A. M. M. 1992. Comportamento de agregação e acasalamento de *Cosmopolites sordidus* (Coleoptera: Curculionidae), mediado por semioquímicos. Tese de Doutorado. UFV , Viçosa, 75.

VILELA, E. F. e DELLA LÚCIA, T. M. C. 1987. Feromônio de insetos: biologia, química e emprego no manejo de pragas, UFV, Viçosa, 155.

VILELA, E. F. e DELLA LÚCIA, T. M. C. 2001. Feromônio de insetos: biologia, química e emprego no manejo de pragas, 2ª edição, Holos editora, Ribeirão Preto, 45-49.

WALGENBACH, C.A.; PHYLLIPS, J. K.; FAUSTINE, D. L. e BURKHOLDER, W. E. 1983. Male Produced Aggregation Pheromone of the Maize Weevil, *Sitophilus zeamais*, and Interspecific Attration Between Three *Sitophilus* Species. *J. Chem. Ecol.*, **9**: 831-841.

WALGENBACH, C. A.; KLEIN, J. A.; SCHMUFF, N.R. e FALES, H. M. 1985. (*R**, *S**)-5-hydroxy-4-methyl-3-heptanone. Male-produced Aggregation Pheromone of *Sitophilus oryzae* (L.) and *S. zeamais* Motsch., *J. Chem. Ecol.*, **11**(9): 1263-1274.

WARDROP, D. J. e FORSLUND, R. E. 2002. Synthesis of (\pm)-7-episordidin. *Tetrahedron Letters*. **43**: 737–739.

WARE, G. 1989. Em *The Pesticide Book*; Thomson Publications: Fresno, CA, 340.

WEARING, C. H. e HUTCHINS, R. F. N. 1973. α -Farnesene, a naturally occurring oviposition stimulant for the codling moth, *Laspeyresia pomonella*. *J. Insect Physiol.*, **19** (6): 1251-1256.

WEISLING, T. J.; GIBLIN-DAVIS, R. M.; GRIES, G.; GRIES, R.; PEREZ, A. L.; PIERCE, JR.; H. D. e OEHLISCHLAGER, A. C. 1994. An aggregation pheromone of the palmetto weevil, *Rhynchoporus cruentatus* (F.) (Coleoptera: Curculionidae). *J. Chem. Ecol.*, **20**: 505-515.

WHU, S.; TOYA, R.F.; CASIDA, J. E. 1991. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4427.

WHYTTAKER, R. H. e FEENY, P. P. 1971. Allelochemicals: chemical interactions between species. *Science*, **171**: 757.

YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S, KRISHNA, A. D. REDDY, Ch. S. e NARSAIAH, A. V. 2007. Triphenylphosphine: Na efficient catalyst for transesterification of β -ketoesters. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **261**: 93-97.

YADAV, J. S.; REDDY, K, B.; PRASAD, A. R. e REHMAN, H. Ur. 2008. Stereoselective synthesis of (+)-sordidin, the male-produced aggregation pheromone of the banana weevil *Cosmopolitus sordidus*. *Tetrahedron*. **64**: 2063-2070.

ZORZENON, F. J.; BERGMANN, E. C. e BICUDO, J. E. 2000. Primeira ocorrência de *Metamasius hemipterus* (Linnaeus, 1958) e *Metamasius ensirostris* (Germar, 1928) (Coleoptera: Curculionidae) em palmitero dos gêneros *Euterpe* e *Bactris* (Arecaceae) no Brasil. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, **67**(2): 265-268.

Anexos

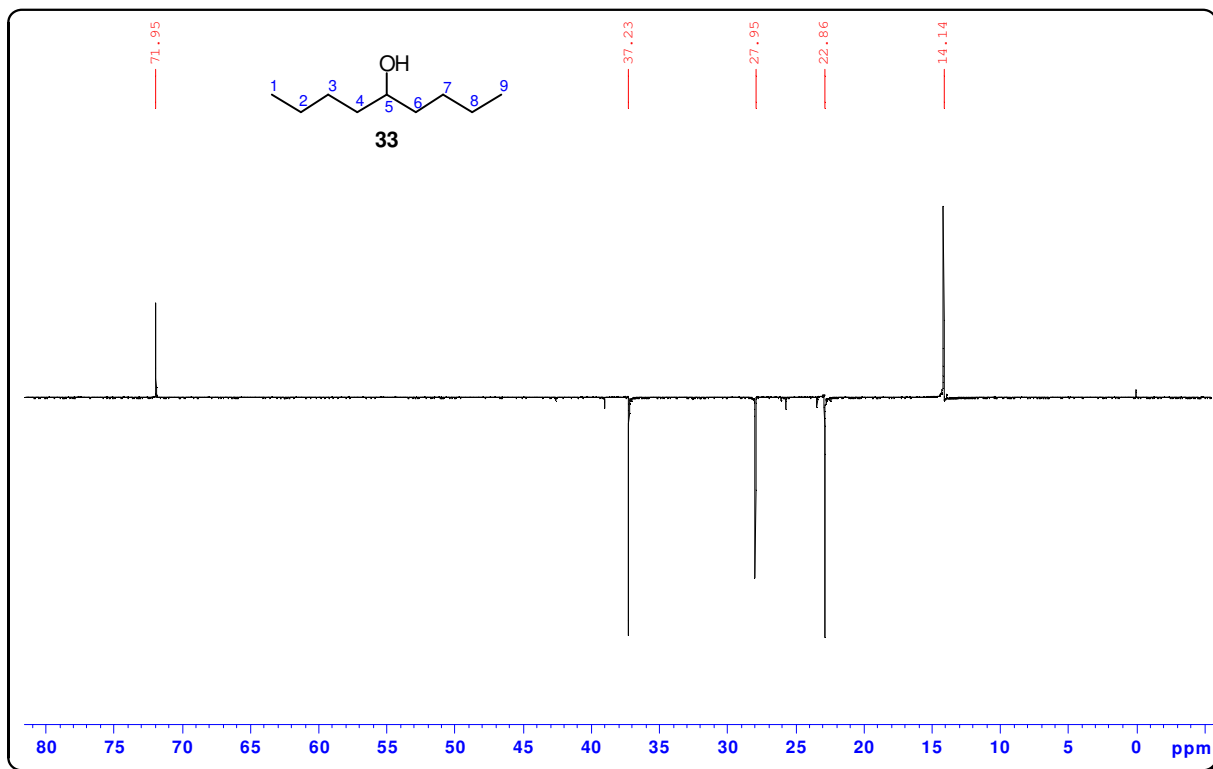


Figura 107: Espectro DEPT 135 em CDCl_3 do 5-Nonanol (**33**) a 100 MHz.

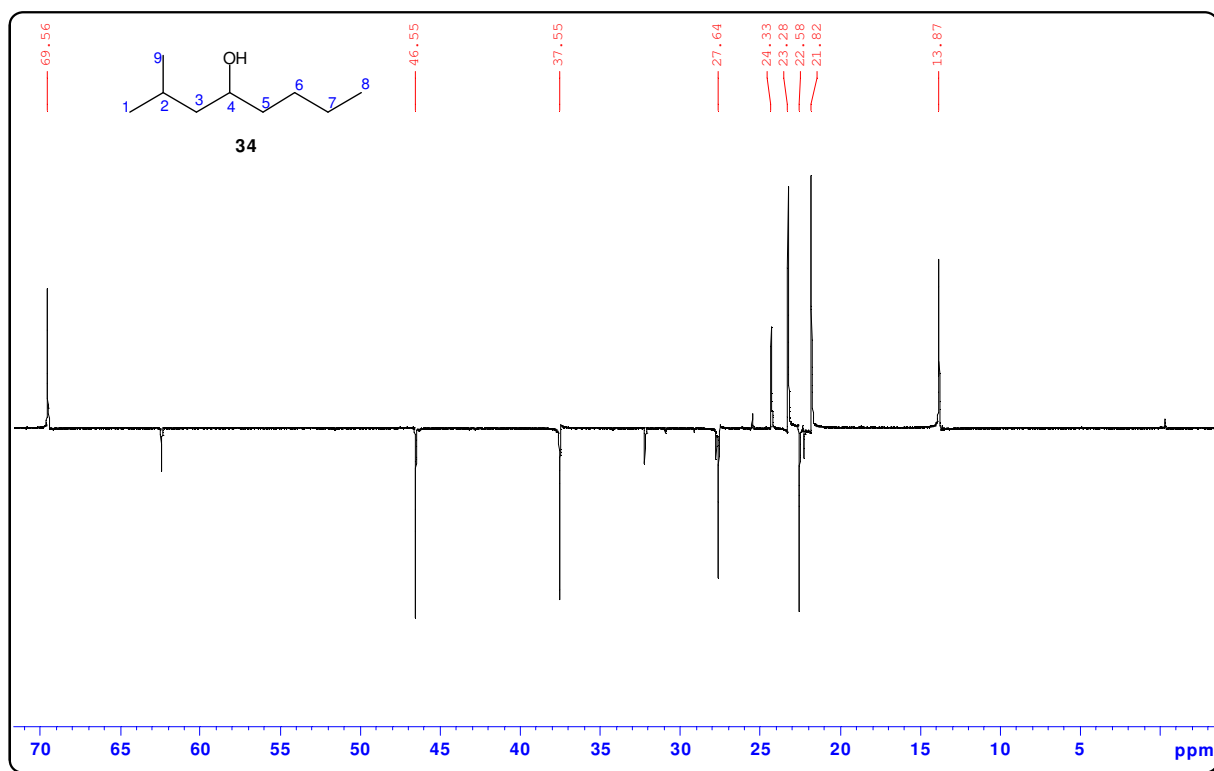


Figura 108: Espectro DEPT 135 em CDCl_3 do 2-Metil-4-octanol (**34**) a 100 MHz.

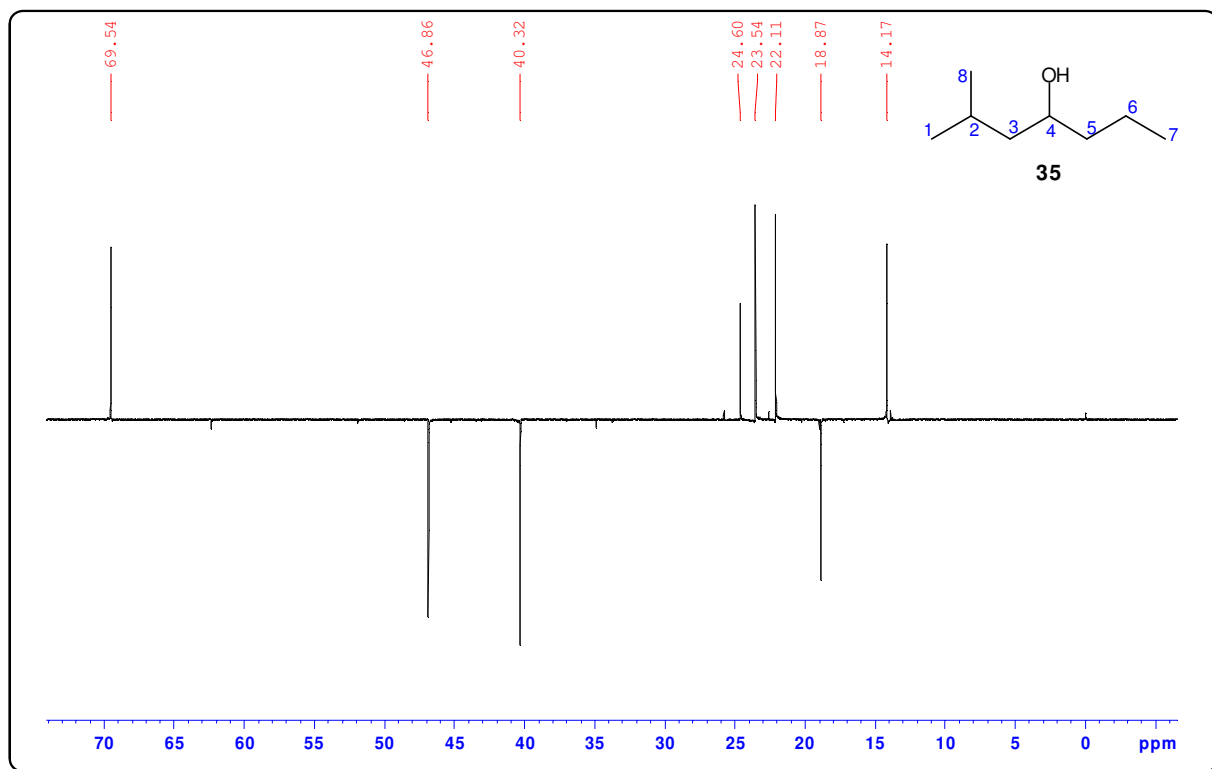


Figura 109: Espectro DEPT 135 em CDCl₃ do 2-Metil-4-heptanol (**35**) a 100 MHz.

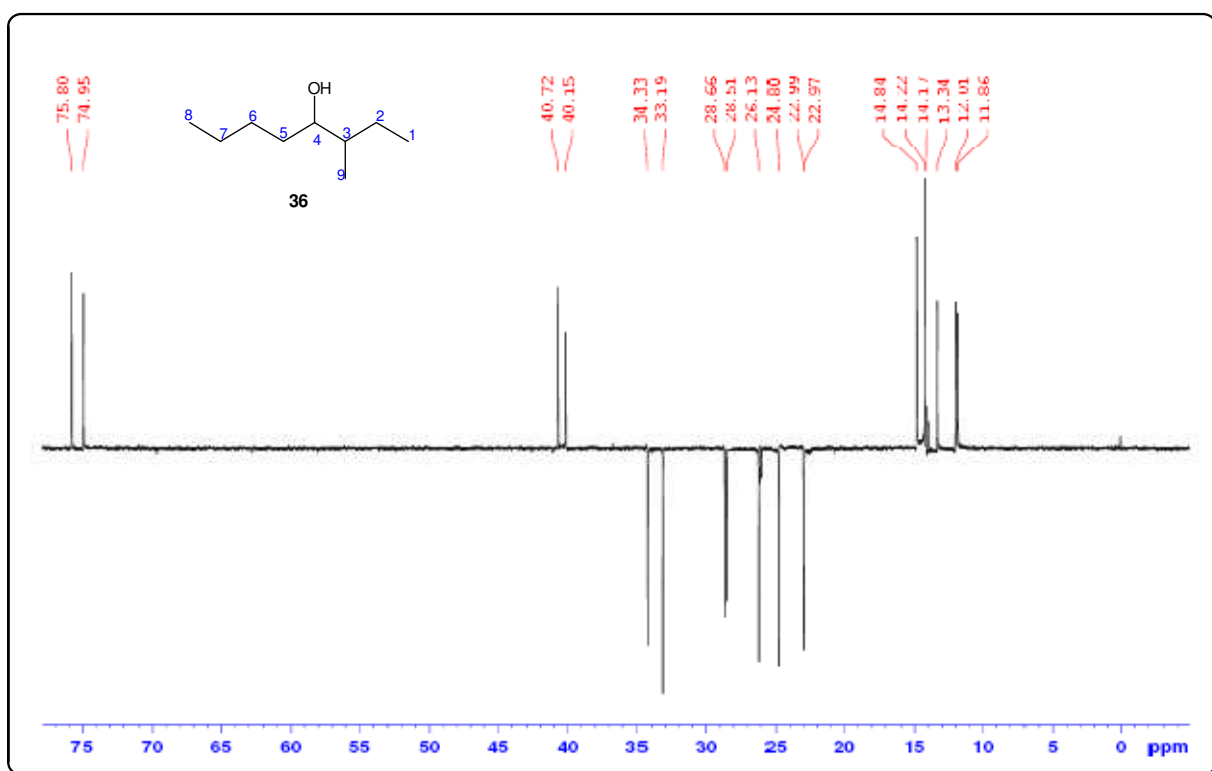


Figura 110: Espectro DEPT 135 em CDCl₃ do 3-Metil-4-octanol (**36**) a 100 MHz.

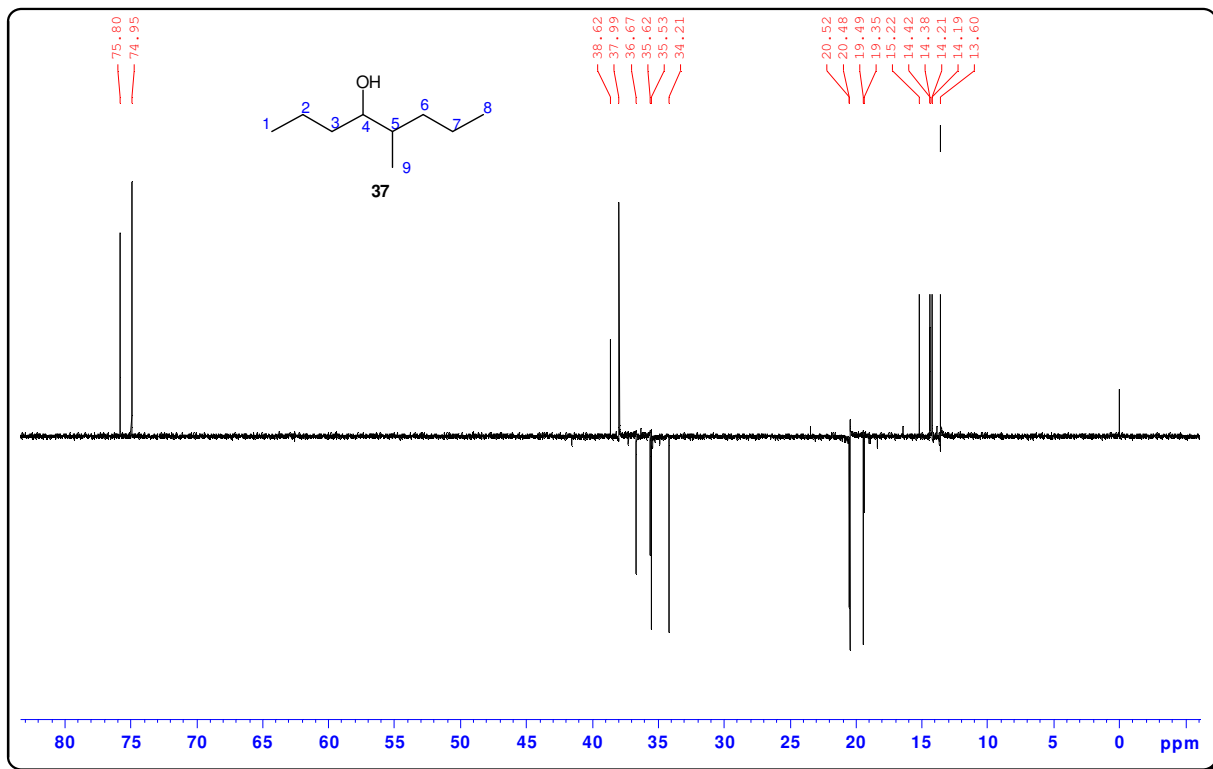


Figura 111: Espectro DEPT 135 em CDCl₃ do 5-Metil-4-octanol (**37**) a 100 MHz.

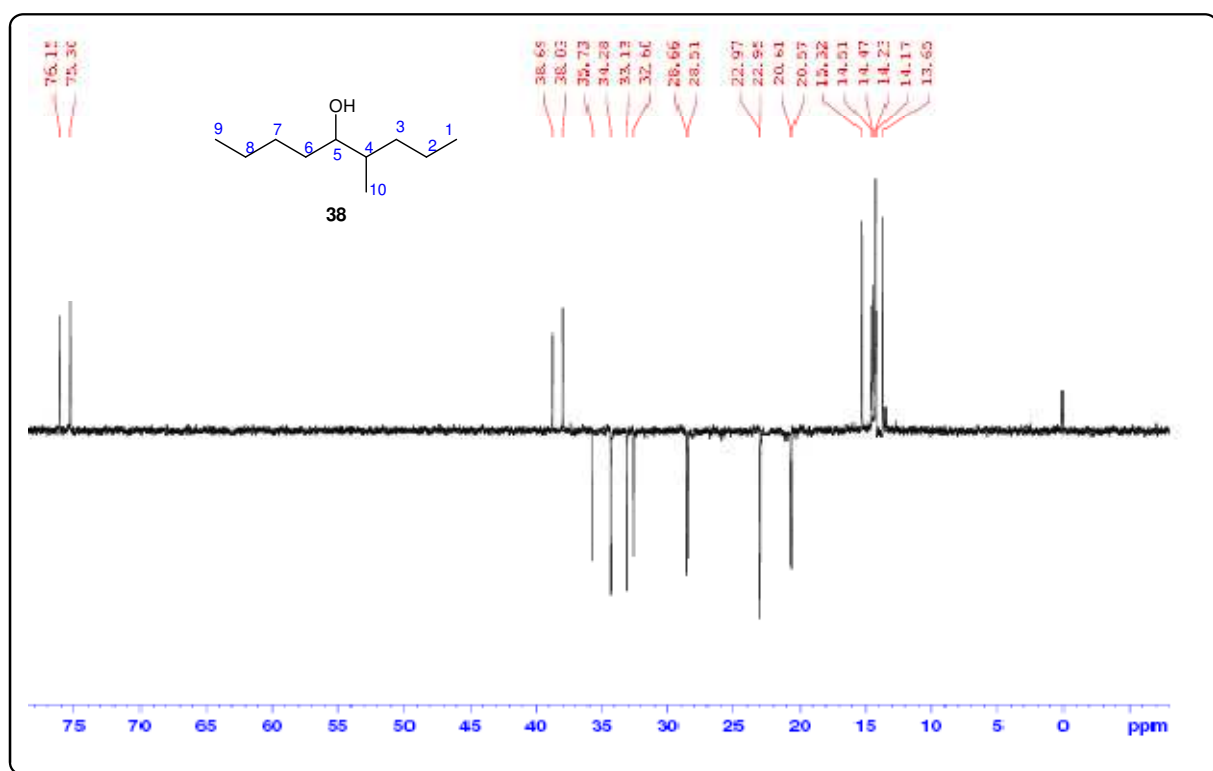


Figura 112: Espectro DEPT 135 em CDCl₃ do 4-Metil-5-nonanol (**38**) a 100 MHz.

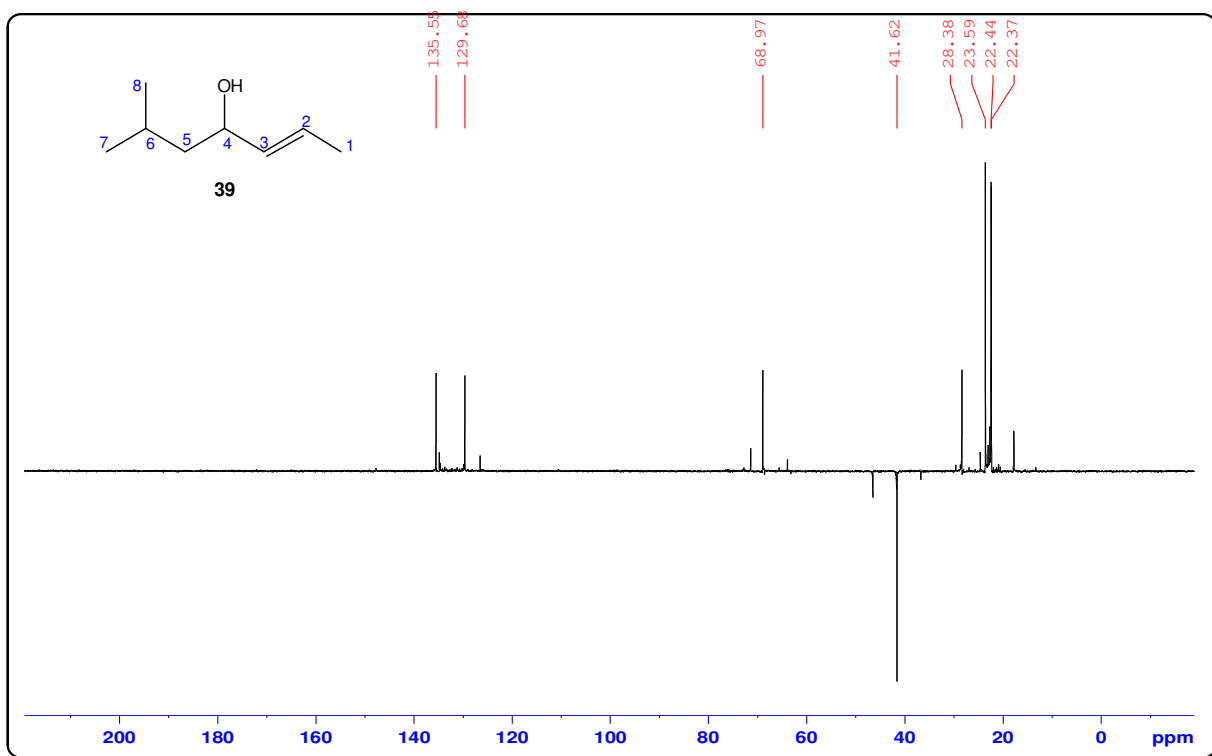


Figura 113: Espectro DEPT 135 em CDCl_3 do 6-Metil-2-hepten-4-ol (**39**) a 100 MHz.

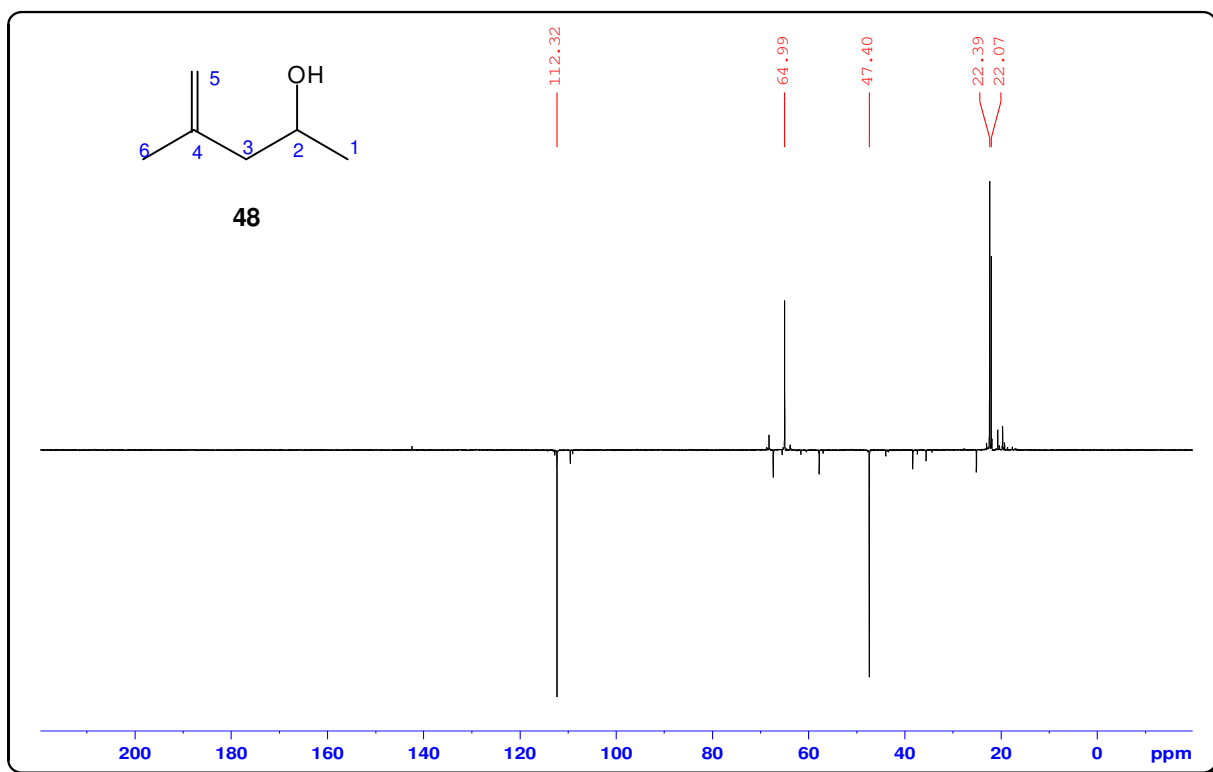


Figura 114: Espectro DEPT 135 em CDCl_3 do 4-Metil-4-penten-2-ol (**48**) a 100 MHz.

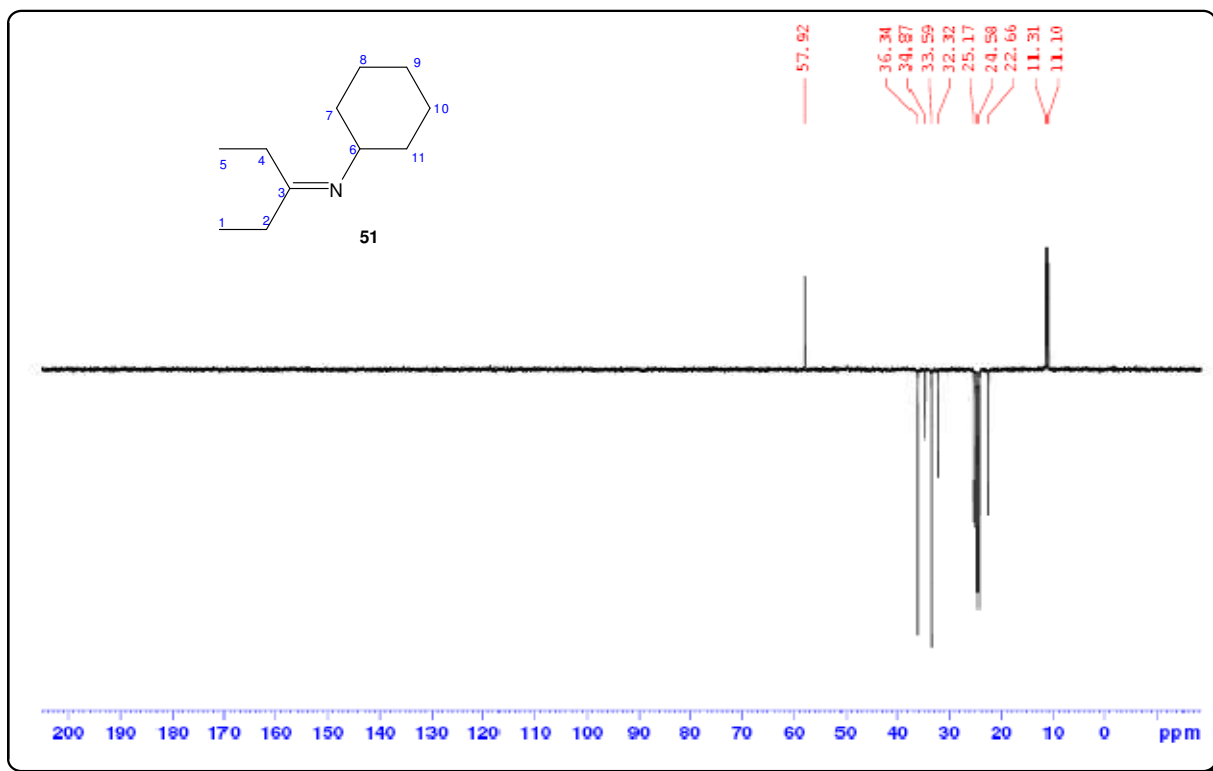


Figura 115: Espectro DEPT 135 em CDCl_3 da N-Cicloexildietilcetamina (**51**) a 100 MHz.

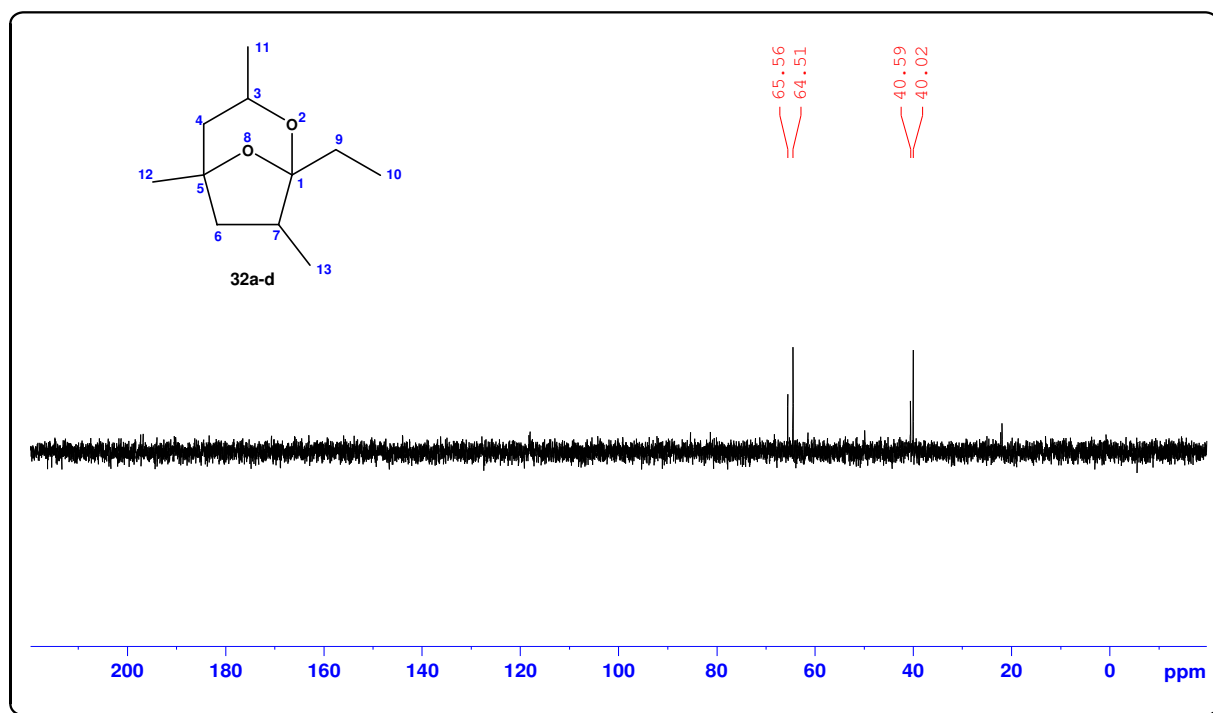


Figura 116: Espectro DEPT 90 em CDCl_3 do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (**32a-d**) a 62,5 MHz.

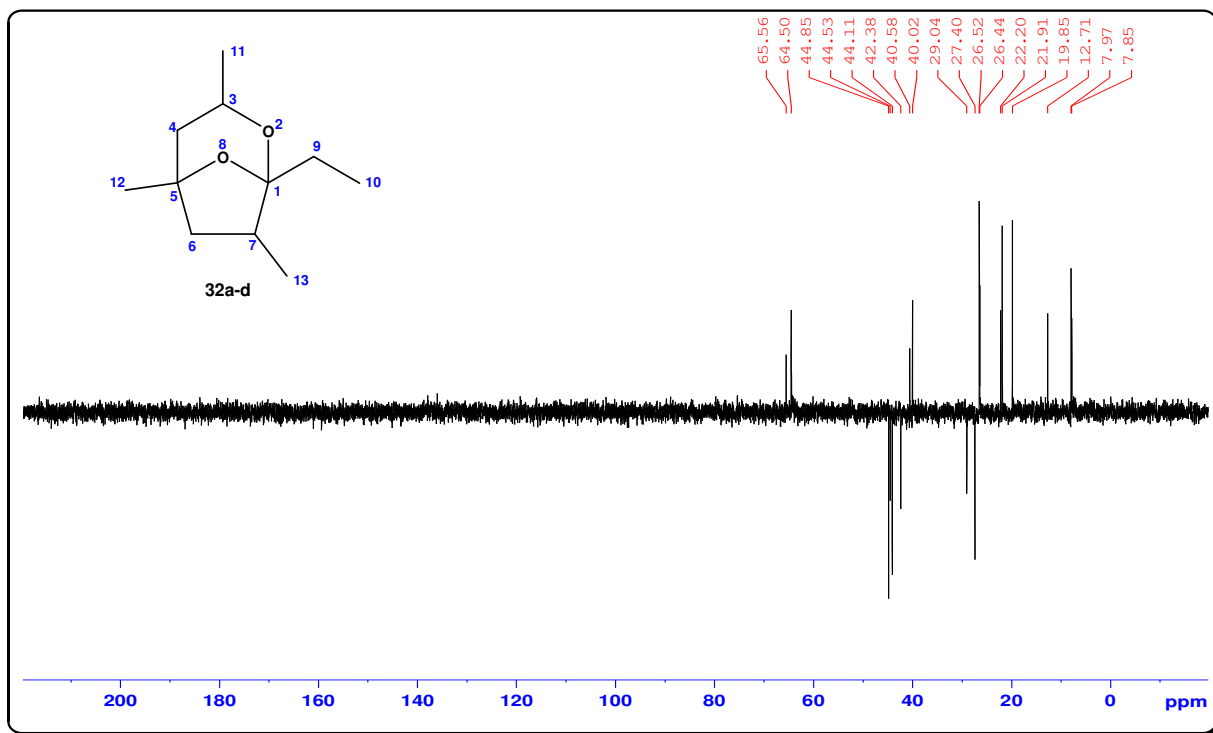


Figura 117: Espectro DEPT 135 em CDCl_3 do 2,8-Dioxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (**32a-d**) a 62,5 MHz.

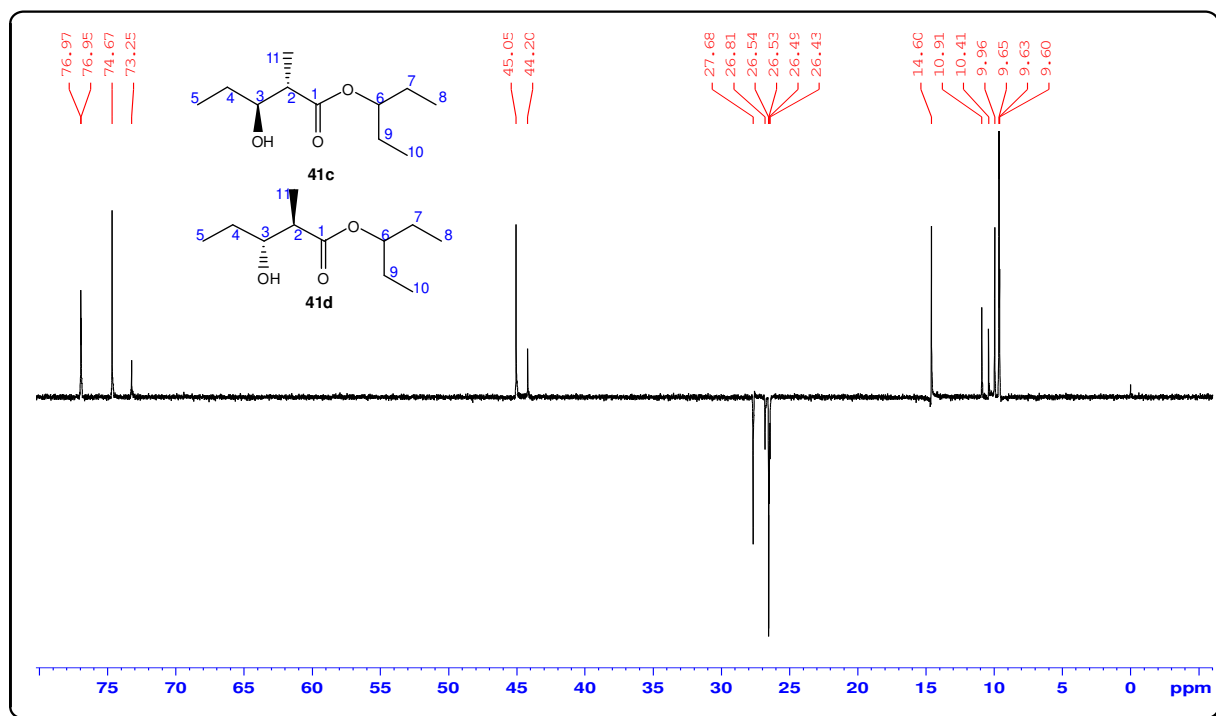


Figura 118: Espectro DEPT 135 em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropila (**41c-d**) - *anti* a 100 MHz.

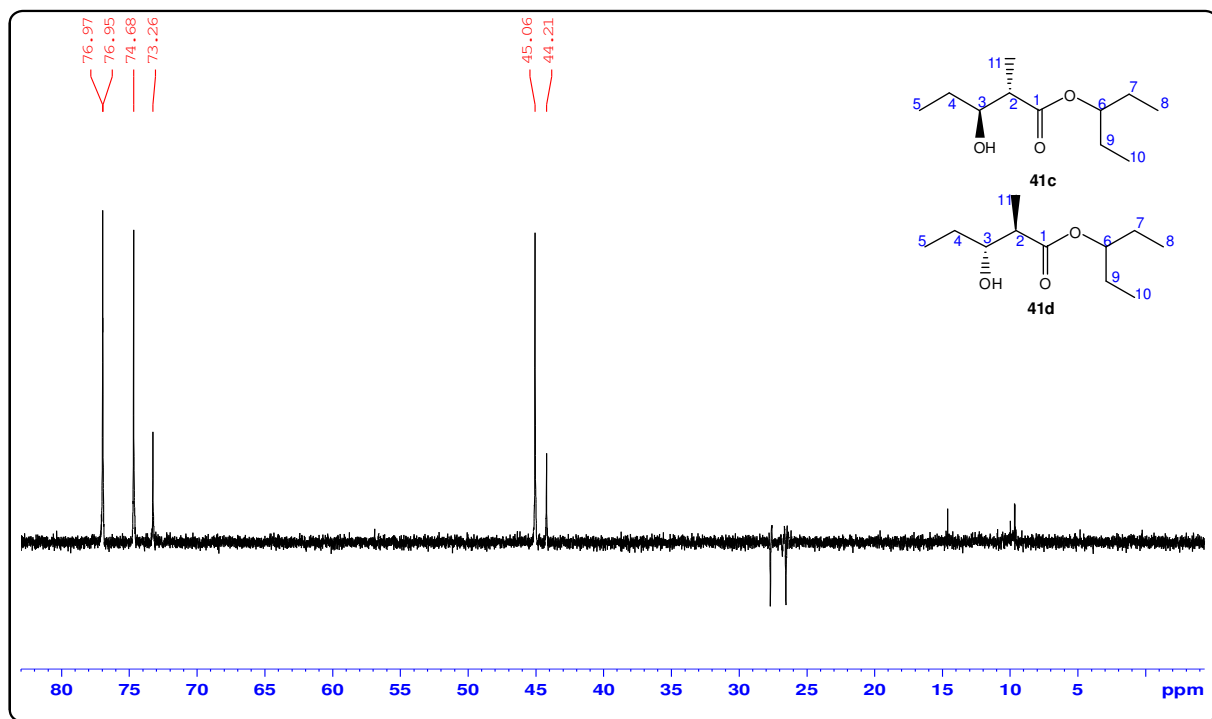


Figura 119: Espectro DEPT 90 em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2- metilpentanoato de 1-etilpropila (**41c-d**) - *anti* a 100 MHz.

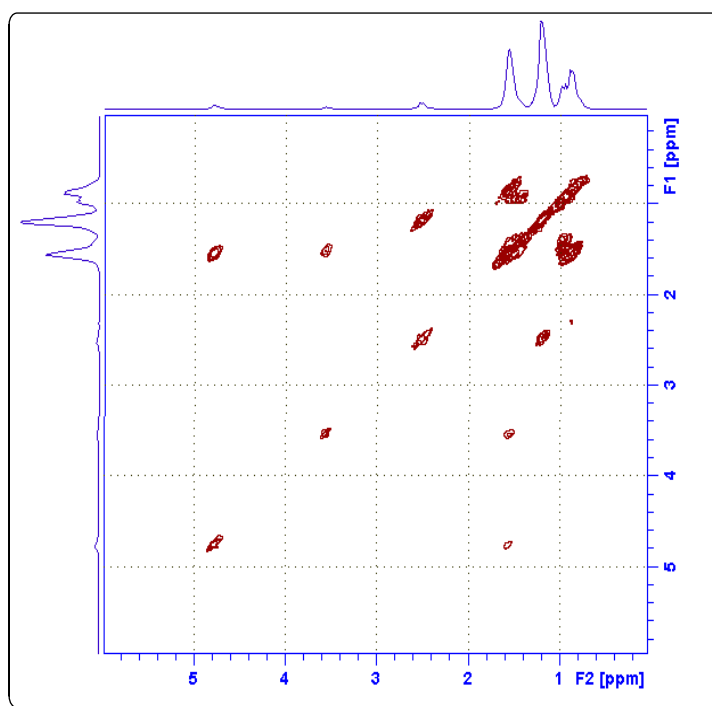


Figura 120: Espectro COSY em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2- metilpentanoato de 1-etilpropila (**41c-d**) - *anti*.

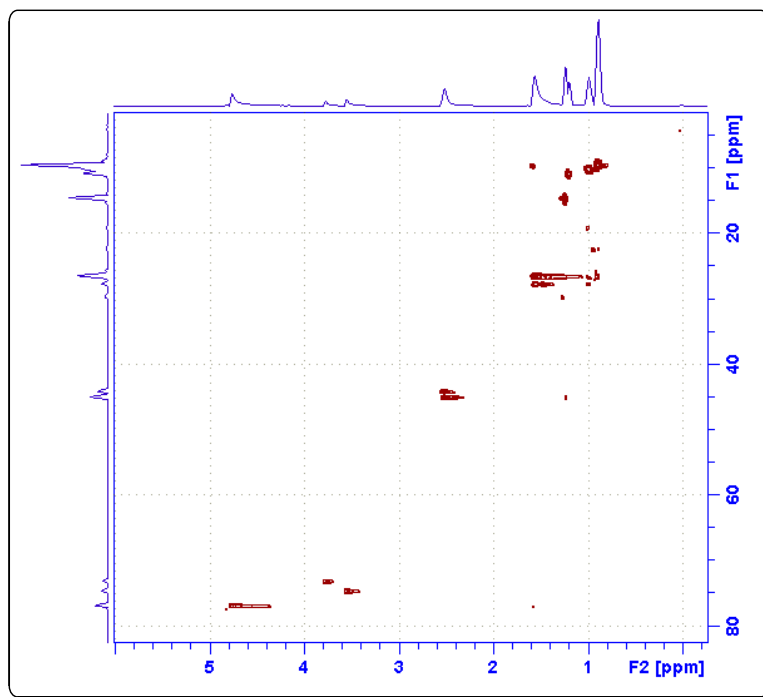


Figura 121: Espectro HSQC em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2- metilpentanoato de 1-etilpropila (**41c-d**) – *anti*.

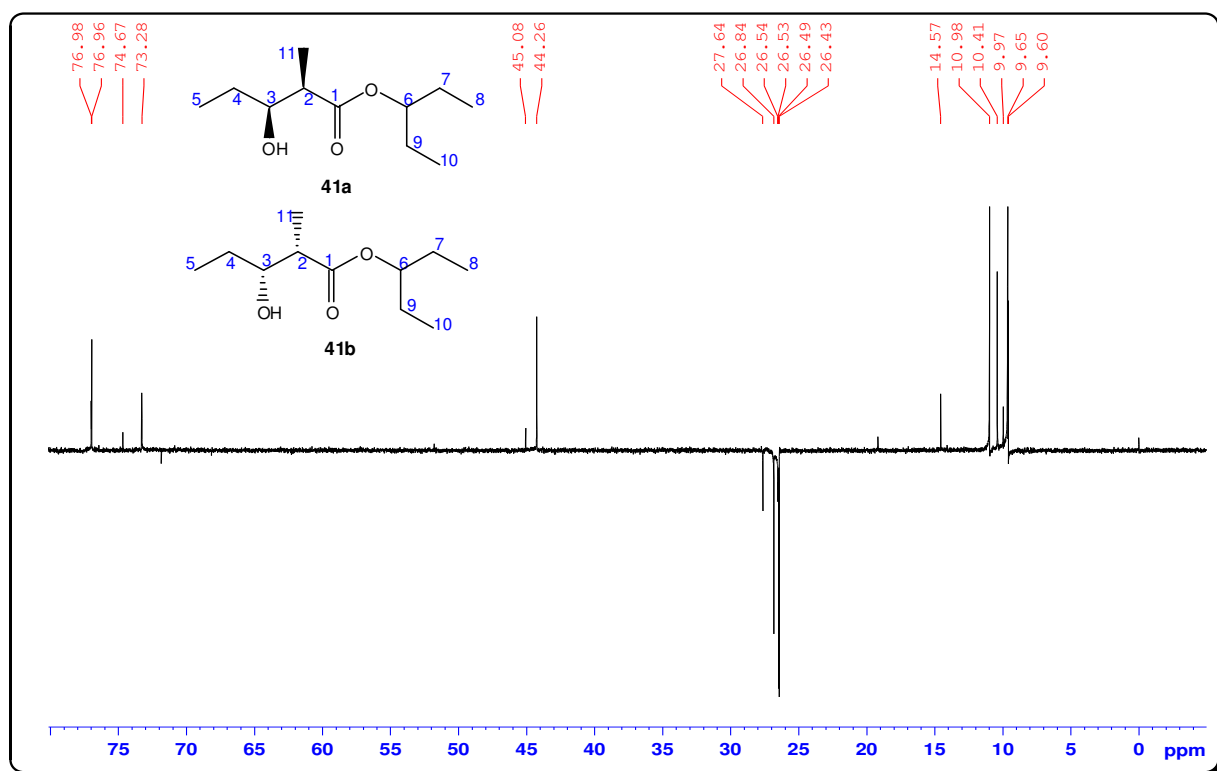


Figura 122: Espectro DEPT 135 em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2- metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a-b**) - *syn* a 100 MHz.

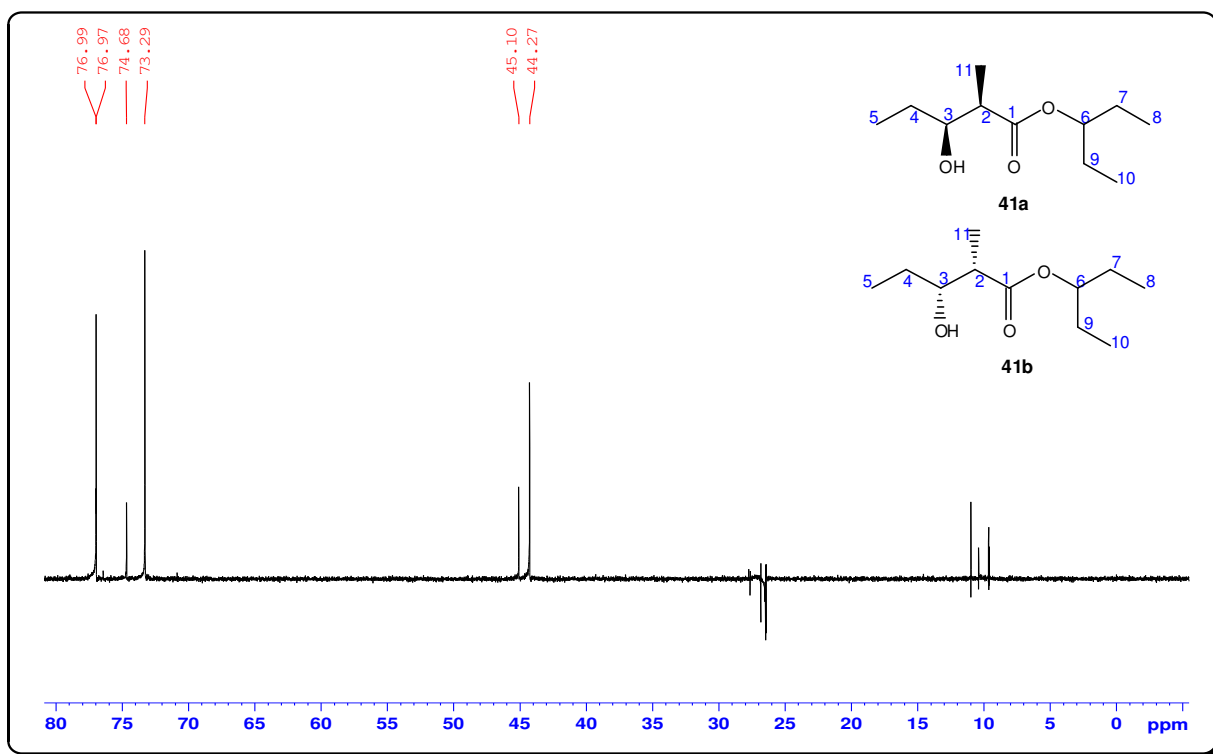


Figura 123: Espectro DEPT 90 em CDCl₃ do 3-Hidroxi-2- metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a-b**) - *syn* a 100 MHz.

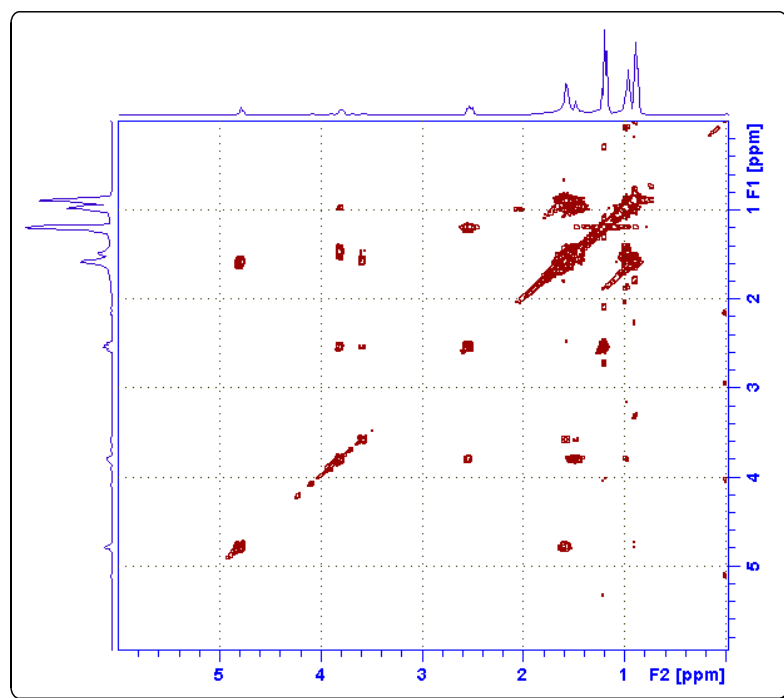


Figura 124: Espectro COSY em CDCl₃ do 3-Hidroxi-2- metilpentanoato de 1-etilpropila (**41a-b**) - *syn*.

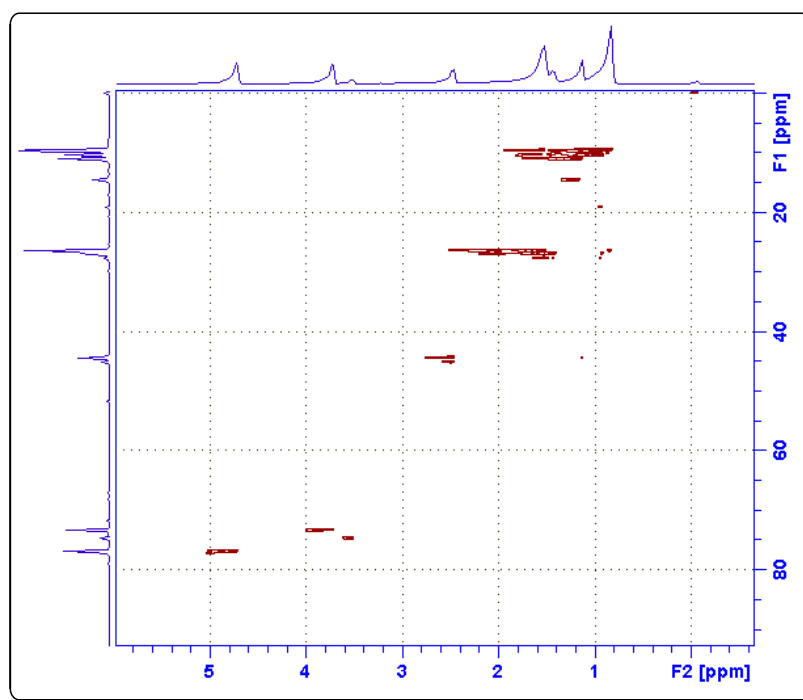


Figura 125: Espectro HSQC em CDCl_3 do 3-Hidroxi-2- metilpentanoato de 1-etilpropila (41a-b) – *syn*.

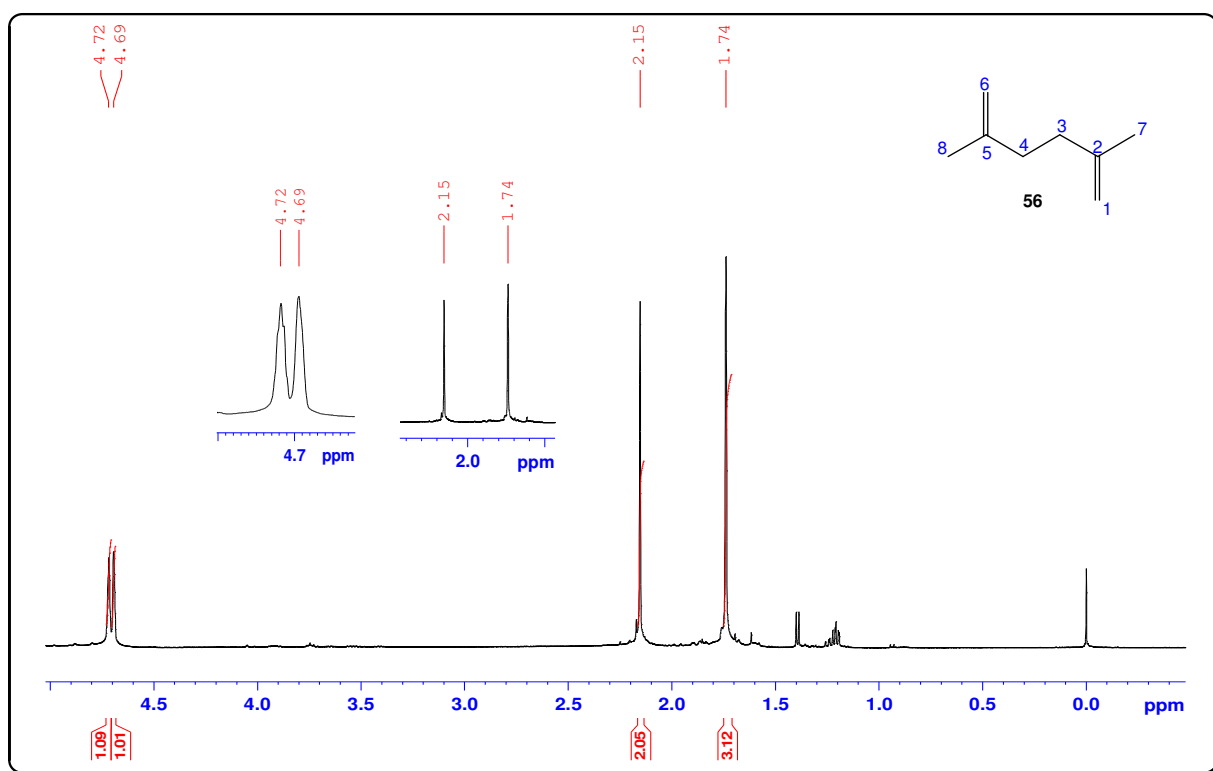


Figura 126: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2,5-Dimetil-1,5-hexadieno (56) a 400 MHz.

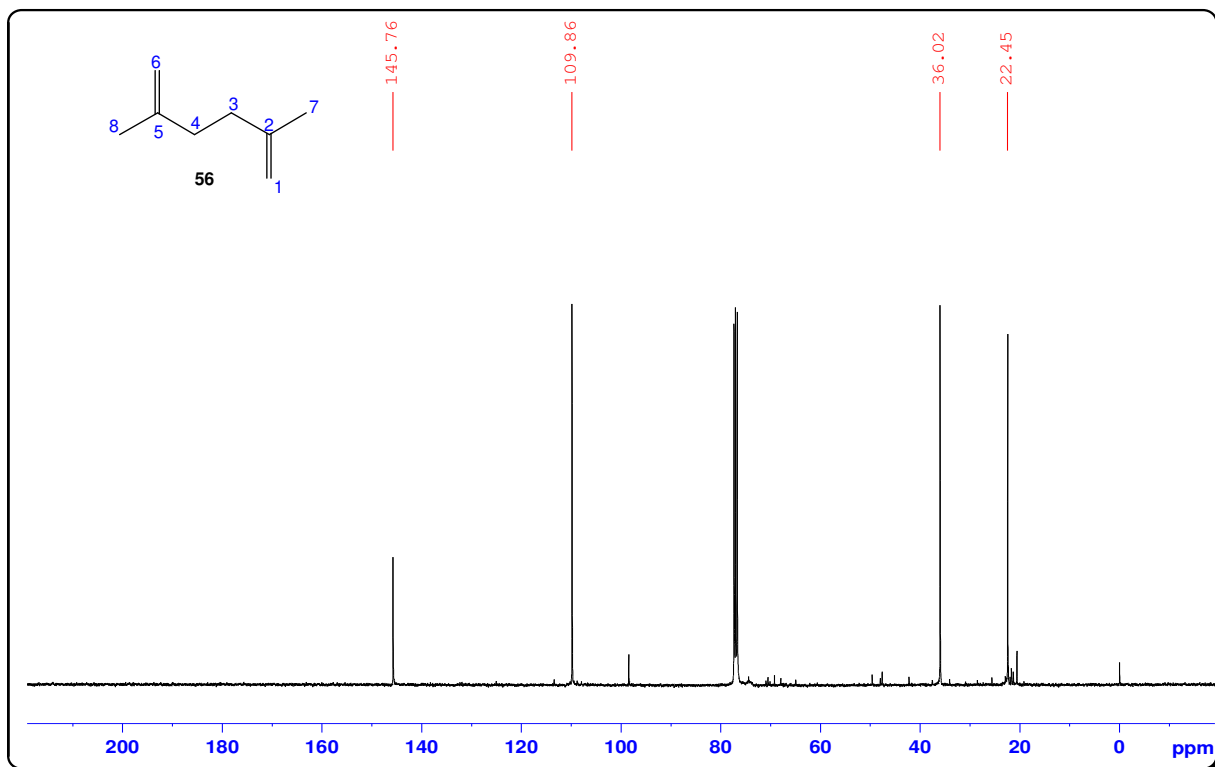


Figura 127: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 2,5-Dimetil-1,5-hexadieno (56) a 100 MHz.

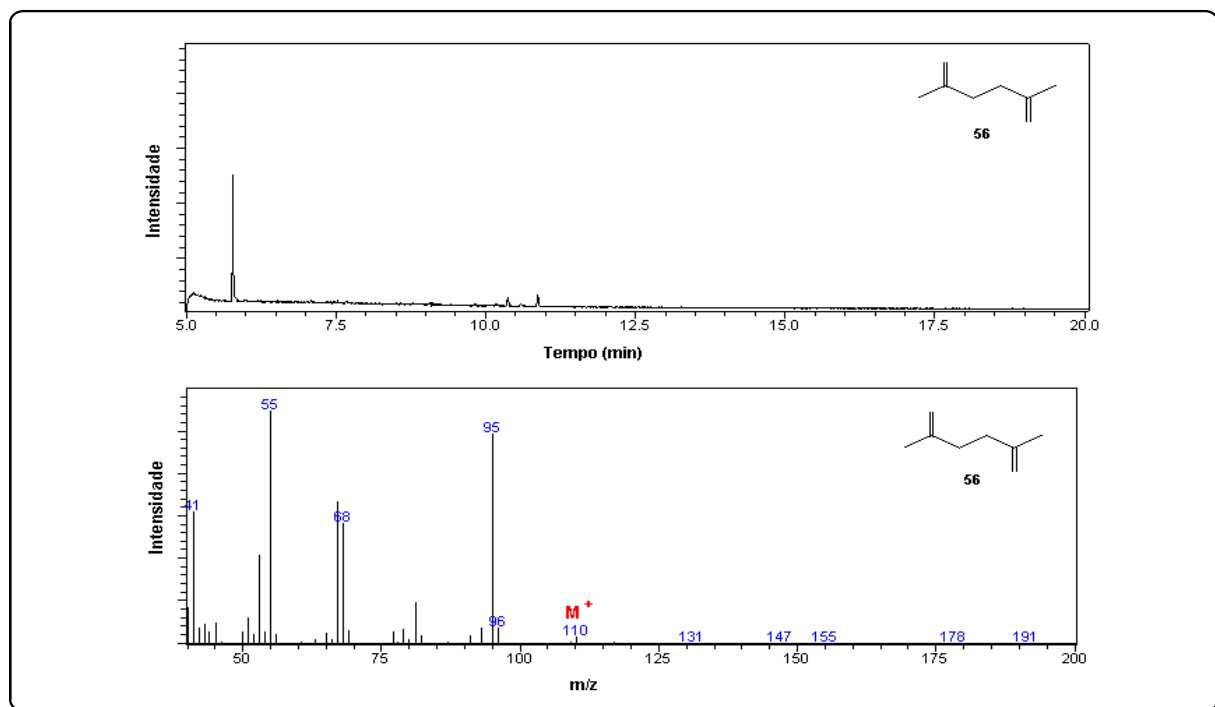


Figura 128: Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 2,5-Dimetil-1,5-hexadieno (56).

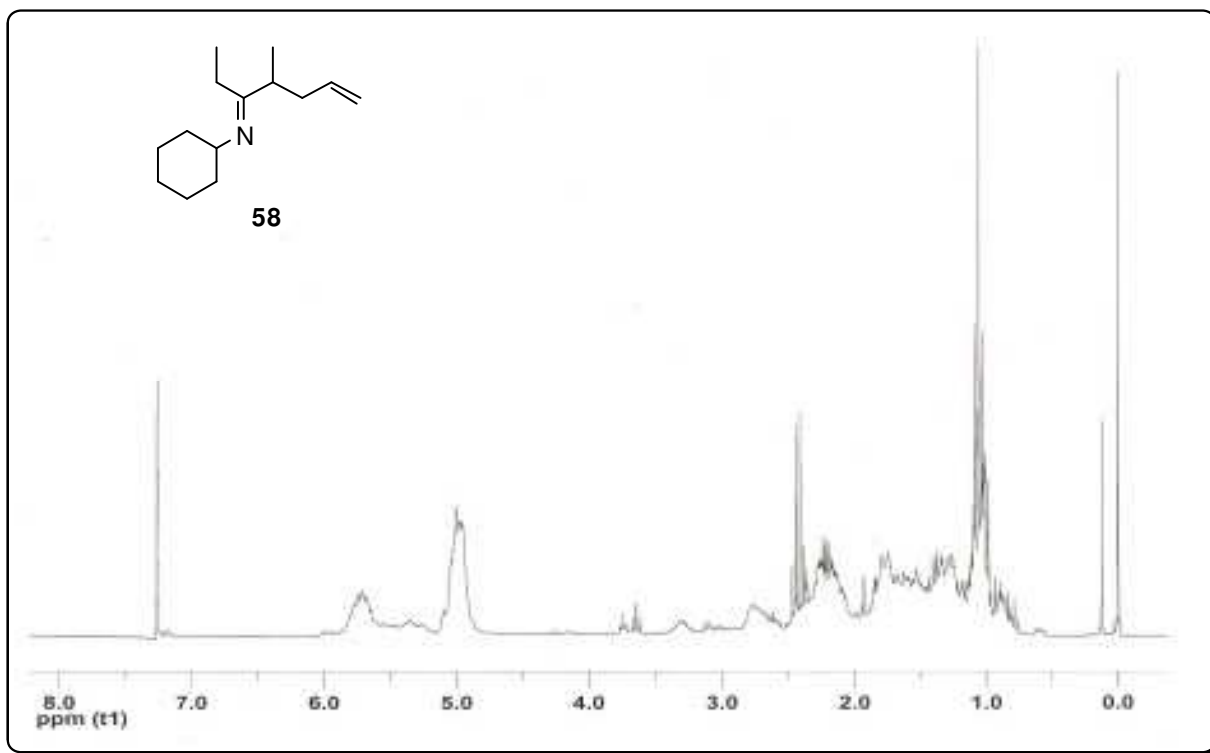


Figura 129: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 da imina (**57**) a 250 MHz.

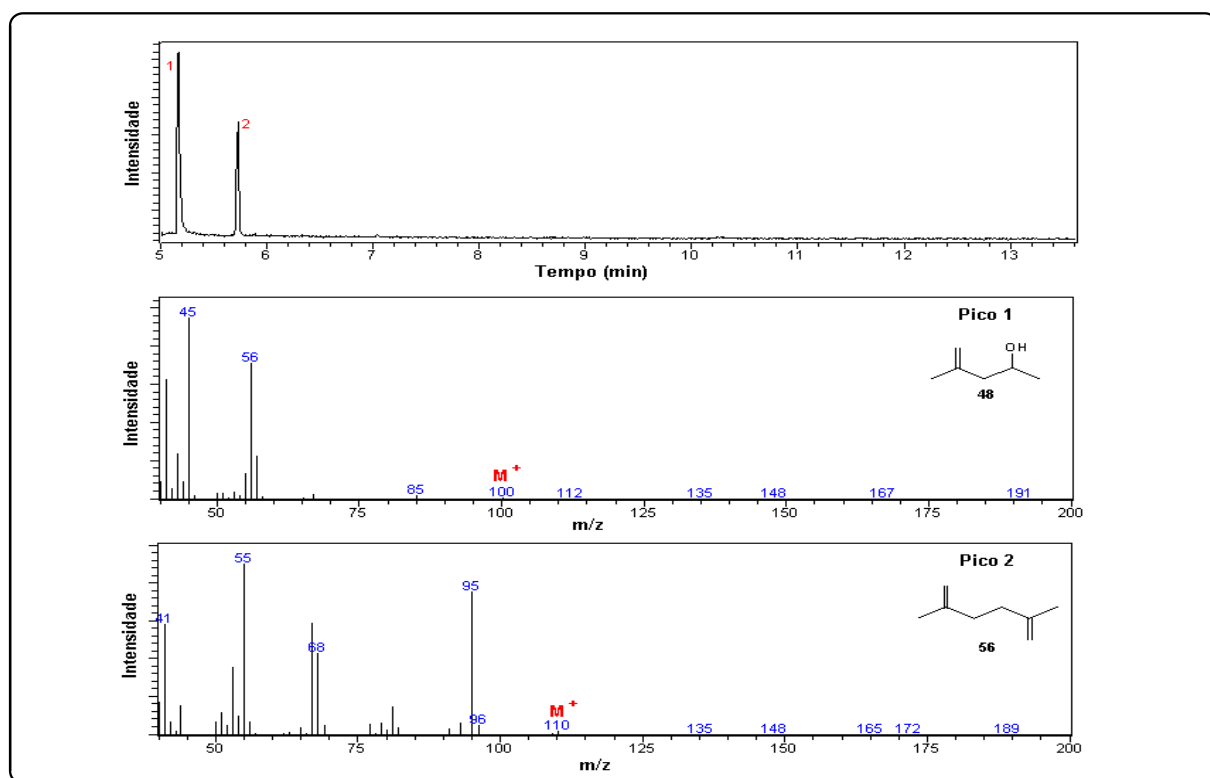


Figura 130: Cromatograma e espectros de massas (70 eV) da mistura de 4-metil-4-penten-2-ol (**48**) e 2,5-Dimetil-1,5-hexadieno (**56**).