

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

**SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS CANDIDATAS A FEROMÔNIOS DE
LEPIDÓPTEROS PRAGAS**

IGOR FERREIRA PEREIRA DA SILVA

MACEIÓ-AL
2021

IGOR FERREIRA PEREIRA DA SILVA

**SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS CANDIDATAS A FEROMÔNIOS DE
LEPIDÓPTEROS PRAGAS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Euzébio Goulart Santana

MACEIÓ-AL
2021

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

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S586s Silva, Igor Ferreira Pereira da.
Síntese de substâncias candidatas feromônios de lepidópteros pragas /
Igor Ferreira Pereira da Silva – 2021.
130 f. : il color.

Orientador: Antônio Euzébio Goulart Santana.
Dissertação (Mestrado em ciências) – Universidade Federal de Alagoas.
Instituto de Química e Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em
Química e Biotecnologia. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 117-130.

1. Feromônios - Síntese. 2. *Telchin licus*. 3. *Hypsipyla ferrealis*. 4.
Automeris liberia. I. Título.

CDU: 577.19:595.78

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade de viver e pela força concedida a todo momento.

À minha família por todo incentivo e apoio durante esse período.

Aos professores Euzébio e Henrique pelos ensinamentos, oportunidades e suporte no desenvolvimento da minha vida como pesquisador, desde a graduação até o mestrado.

A todos os membros do LPqRN, pela ajuda durante todo mestrado, em especial, Vanderson, Adeildo, Luciara, Analú, Larissa, Jéssica, Isis e Jussara. E ao Aldy, por sempre estar disponível para ajudar a resolver os problemas do laboratório, seja pegando solvente ou consertando as vidrarias quebradas.

A todos os amigos que fiz durante todos esses anos no IQB.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela concessão da bolsa no mestrado.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente ao longo da minha formação.

RESUMO

A agricultura tem grande importância na economia brasileira e a presença de pragas têm causado grandes perdas econômicas para os produtores das mais diversas culturas do Brasil. Uma delas é a *Telchin licus*, uma praga que causa perdas de produção de cana-de-açúcar em todas as regiões onde está presente. Outra cultura afetada é a da andiroba, que é uma árvore com alto potencial de exploração, de suas sementes é extraído um óleo bastante utilizado em cosméticos e na medicina popular na região amazônica. Ela também tem sofrido com a presença de pragas, destacando-se a *Hypsipyla ferrealis*, que ataca a semente, tornando inviável seu uso. Além destas, a presença de pragas também afeta a cultura de dendê e de coco, em que lagartas desfolhadoras causam problemas e o ataque principalmente de *Automeris liberia* vem causando prejuízos na cultura das arecáceas. Como o uso de agrotóxicos pode oferecer danos à saúde, o uso de feromônios têm se viabilizado devido à sua grande seletividade e baixa toxicidade. Para viabilizar o uso de feromônios para essas pragas, o objetivo do trabalho é realizar a síntese dos isômeros (Z,E)-2,13-octadecadien-1-ol e (E,Z)-2,13-octadecadien-1-ol, dos isômeros (Z,E)-9,12-tetradecadien-1-ol, (E,Z)-9,12-tetradecadien-1-ol, (Z,Z)-9,12-tetradecadien-1-ol e (E,E)-9,12-tetradecadien-1-ol e do (±)-9-metilnonadecano os quais são candidatos aos feromônios dessas espécies respectivamente. As sínteses têm apresentado bons rendimentos individuais e os compostos obtidos foram caracterizados por RMN de hidrogênio e carbono, CG-EM e Infravermelho. Das estruturas propostas no trabalho, o (±)-9-metilnonadecano foi sintetizado com um rendimento global de 51,4%. Já o (E,Z)-2,13-octadecadien-1-ol foi sintetizado com um rendimento global de 12,5%. Também foram sintetizados o 10-pentadecan-1-ol, intermediário de (Z,E)-2,13-octadecadien-1-ol e os dois isômeros tetradec-12-en-9-in-1-ol, os quais são intermediários para a formação dos isômeros 9,12-tetradecadien-1-ol.

Palavras-chave: feromônio, síntese, *Telchin licus*, *Hypsipyla ferrealis*, *Automeris liberia*.

ABSTRACT

Agriculture has great importance in the Brazilian economy and the presence of pests has caused great economic losses for producers of the most diverse crops in Brazil. One of them is *Telchin licus*, a pest that causes losses of sugar cane production in all regions where it is present. Andiroba is a tree with high potential for exploration, from its seeds an oil widely used in cosmetics and popular medicine in the Amazon region is extracted and it has also suffered from the presence of pests, especially *Hypsipyla ferrealis*, which attacks the seed, making its use impracticable. In oil palm and coconut crops, defoliating caterpillars cause problems and the attack mainly by *Automeris liberia* has been causing damage to the arecaceae crops. As the use of pesticides can be harmful to health, the use of pheromones has become possible due to its great selectivity and low toxicity. To enable the use of pheromones for these pests, the aim of the work is to synthesize (*Z,E*)-2,13-octadecadien-1-ol and (*E,Z*)-2,13-octadecadien-1-ol isomers, (*Z,E*)-9,12-tetradecadien-1-ol, (*E,Z*)-9,12-tetradecadien-1-ol, (*Z,Z*)-9,12-tetradecadien-1-ol and (*E,E*)-9,12-tetradecadien-1-ol isomers and (±)-9-methylnonadecane which are candidates for pheromones of these species respectively. The syntheses have shown good individual yields and the compounds obtained have been characterized by hydrogen and carbon NMR, GC-MS and also by Infrared. From structures proposed in the work, (±)-9-methylnonadecane was synthesized with an overall yield of 51.4%, while (*E,Z*)-2,13-octadecadien-1-ol was synthesized with an overall yield of 12.5%. Were also synthesized 10-pentadecyn-1-ol, intermediate of (*Z,E*)-2,13-octadecadien-1-ol and the two isomers of tetradec-12-en-9-in-1-ol, which are intermediates for the formation of the 9,12-tetradecadien-1-ol isomers.

Keywords: pheromone, synthesis, *Telchin licus*, *Hypsipyla ferrealis*, *Automeris liberia*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	13
1.1 Importância da agricultura no Brasil.....	13
1.2 Uso de agrotóxicos.....	13
1.3 Manejo Integrado de Pragas.....	14
1.4 Uso de feromônios no controle de pragas.....	15
1.5 Feromônios de Lepidópteros.....	16
1.6 Síntese de feromônios.....	16
SÍNTESE DO (E,Z)-2,13-OCTADECADIEN-1-OL E DO (Z,E)-2,13-OCTADECADIEN-1-OL, CANDIDATOS A FEROMÔNIO DA <i>Telchin licus</i> (DRURY, 1773).....	19
1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	20
1.1 A cultura da Cana-de-açúcar no Brasil.....	20
1.2 Principais pragas da cana.....	20
1.3 <i>Telchin licus</i> – A broca gigante da cana-de-açúcar.....	21
1.4 Rotas sintéticas para obtenção dos isômeros 2,13-octadecadienol.....	25
2. OBJETIVOS.....	30
3. METODOLOGIA.....	31
3.1 Purificação e identificação dos compostos.....	31
3.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e em Coluna.....	31
3.1.2 Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM).....	31
3.1.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	32
3.1.4 Infravermelho (IV).....	32
3.2 Síntese do (E,Z)-2,13-octadecadien-1-ol e do (Z,E)-2,13-octadecadien-1-ol.....	32
3.2.1 Preparação do 9-bromo-1-nonanol.....	33
3.2.2 Preparação do 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano.....	34
3.2.3 Preparação do 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano.....	35
3.2.4 Preparação do 10-pentadec-1-ol.....	36
3.2.5 Preparação do (Z)-pentadec-10-en-1-ol.....	36
3.2.6 Preparação do (Z)-15-bromopentadec-5-eno.....	37
3.2.7.1 Preparação do 2-(prop-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano.....	37
3.2.7.2 Preparação do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano.....	38
3.2.8 Preparação do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol.....	39
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	41
4.1 Preparação do 9-bromo-1-nonanol (25).....	41
4.2 Preparação do 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano (16).....	43
4.3 Preparação do 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano (2).....	46

4.4	Preparação do 10-pentadecin-1-ol (26).....	49
4.5	Preparação do (Z)-pentadec-10-en-1-ol (24)	51
4.6	Preparação do (Z)-15-bromopentadec-5-eno (4)	54
4.7	Preparação do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano (29)	56
4.7.1	Preparação do 2-(prop-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano (20).....	56
4.8	Preparação do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol (6).....	60
4.9	Preparação do (2E,13Z)-octadeca-2,13-dien-1-ol (7).....	63
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	67
	SÍNTESE DOS ISÔMEROS (Z,E)-9,12-TETRADECADIEN-1-OL, (E,Z)-9,12-TETRADECADIEN-1-OL, (Z,Z)-9,12-TETRADECADIEN-1-OL E (E,E)-9,12-TETRADECADIEN-1-OL, CANDIDATOS AO FEROMÔNIO DA <i>Hypsipyla ferrealis</i> (HAMPSON, 1929).....	68
1.	REFERENCIAL TEÓRICO	69
1.1	Andiroba (<i>Carapa guianensis</i> Aubl.)	69
1.2	<i>Hypsipyla ferrealis</i> – Broca das sementes de andiroba	70
1.3	Rotas sintéticas para obtenção dos isômeros 9,12-tetradecadien-1-ol.....	72
2.	OBJETIVOS	78
3.	METODOLOGIA	79
3.1	Síntese dos isômeros 9,12-tetradecadien-1-ol.....	79
3.1.1	Preparação do 8-Bromo-1-octanol.....	80
3.1.2	Preparação do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano	81
3.1.3	Preparação do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano	81
3.1.4	Preparação do 2-(tetradec-12-en-9-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano	82
3.1.5	Preparação do tetradec-12-en-9-in-1-ol.....	83
4.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	84
4.1	Preparação do 8-Bromo-1-octanol (62)	84
4.2	Preparação do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano (63).....	86
4.3	Preparação do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano (35).....	88
4.4	Preparação do 2-(tetradec-12-en-9-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano (44 e 65).....	91
4.5	Preparação do tetradec-12-en-9-in-1-ol (51 e 66)	92
	SÍNTESE DO (±)-9-METILNONADECANO, CANDIDATO AO FEROMÔNIO DA <i>Automeris liberia</i> (CRAMER, 1780)	95
1.	REFERENCIAL TEÓRICO	96
1.1	Palma de óleo (<i>Elaeis guineensis</i>).....	96
1.2	<i>Automeris liberia</i>	97
1.3	Síntese do 9-metilnonadecano	99
2.	OBJETIVOS	101

3. METODOLOGIA	102
3.1 Síntese do (±)-9-metilnonadecano	102
3.1.1 Preparação da 2-decanona	103
3.1.2 Preparação do (±)-9-metilnonadecan-9-ol	104
3.1.3 Preparação do 9-metilnonadeceno	104
3.1.4 Síntese do (±)-9-metilnonadecano	105
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	106
4.1 Preparação da 2-decanona (87)	106
4.2 Preparação do (±)-9-metilnonadecan-9-ol (85)	107
4.3 Preparação do 9-metilnonadeceno (89 e 90)	110
4.4 Síntese do (±)-9-metilnonadecano (84)	112
4.5 Comparação entre extrato e composto sintético	114
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	116
REFERÊNCIAS	117

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Espectro de massas do 9-bromo-1-nonanol.....	42
Figura 2	– Espectro de RMN de ^1H do 9-bromo-1-nonanol em CDCl_3	42
Figura 3	– Espectro de RMN de ^{13}C do 9-bromo-1-nonanol em CDCl_3	43
Figura 4	– Espectro de massas do 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano.	44
Figura 5	– Espectro de RMN de ^1H do 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano em CDCl_3	45
Figura 6	– Espectro de RMN de ^{13}C do 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano em CDCl_3 ... 45	
Figura 7	– Espectro de massas do 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano.....	47
Figura 8	– Espectro de RMN de ^1H do 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3	48
Figura 9	– Espectro de RMN de ^{13}C do 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3 (A) e ampliação da região de 28 a 32 ppm (B).....	49
Figura 10	– Espectro de massas do 10-pentadecin-1-ol.....	50
Figura 11	– Espectro de RMN de ^1H do 10-pentadecin-1-ol em CDCl_3	51
Figura 12	– Espectro de RMN de ^{13}C do 10-pentadecin-1-ol em CDCl_3	51
Figura 13	– Espectro de massas do (Z)-pentadec-10-en-1-ol.....	52
Figura 14	– Espectro de RMN de ^1H do (Z)-pentadec-10-en-1-ol em CDCl_3	53
Figura 15	– Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-pentadec-10-en-1-ol em CDCl_3	53
Figura 16	– Espectro de massas do (Z)-15-bromopentadec-5-eno.....	55
Figura 17	– Espectro de RMN de ^1H do (Z)-15-bromopentadec-5-eno em CDCl_3	55
Figura 18	– Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-15-bromopentadec-5-eno em CDCl_3	56
Figura 19	– Espectro de massas do 2-(prop-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano	57
Figura 20	– Espectro de massas do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano.....	57
Figura 21	– Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano em CDCl_3	58
Figura 22	– Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano em CDCl_3	59
Figura 23	– Espectro HSQC do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano em CDCl_3	59
Figura 24	– Ampliação do espectro de HSQC	60
Figura 25	– Espectro de massas do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol.....	60
Figura 26	– Espectro de RMN de ^1H do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol em CDCl_3	61
Figura 27	– Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol em CDCl_3 (A) e ampliação da região de 27 a 30 ppm (B).....	62
Figura 28	– Espectro de IV do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol	63
Figura 29	– Cromatograma e espectro de massas do (2E,13Z)-octadeca-2,13-dien-1-ol	64
Figura 30	– Espectro de RMN de ^1H do (2E,13Z)-octadeca-2,13-dien-1-ol em CDCl_3	65
Figura 31	– Espectro de RMN COSY do (2E,13Z)-octadeca-2,13-dien-1-ol em CDCl_3	65
Figura 32	– Espectro de RMN de ^{13}C do (2E,13Z)-octadeca-2,13-dien-1-ol em CDCl_3 (A) e ampliação da região de 26 a 33 ppm (B).....	66
Figura 33	– Espectro de massas do 8-bromo-1-octanol.	84
Figura 34	– Espectro de RMN de ^1H do 8-bromo-1-octanol em CDCl_3	85
Figura 35	– Espectro de RMN de ^{13}C do 8-bromo-1-octanol em CDCl_3	86
Figura 36	– Espectro de massas do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano.....	87
Figura 37	– Espectro de RMN de ^1H do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3 ..	87
Figura 38	– Espectro de RMN de ^{13}C do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3 . 88	
Figura 39	– Espectro de massas do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano.....	90

Figura 40	– Espectro de RMN de ^1H do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3 ..	90
Figura 41	– Espectro de RMN de ^{13}C do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3 .	91
Figura 42	– Cromatograma dos produtos de acoplamento com brometo de crotila.....	92
Figura 43	– Espectro de massas do 2-(tetradec-12-en-9-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano	92
Figura 44	– Espectro de massas do tetradec-12-en-9-in-1-ol.....	93
Figura 45	– Espectro de massas da 2-decanona	107
Figura 46	– Espectro de massas do (\pm)-9-metilnonadecan-9-ol.....	108
Figura 47	– Espectro de RMN de ^1H do (\pm)-9-metilnonadecan-9-ol em CDCl_3	109
Figura 48	– Espectro de RMN de ^{13}C do (\pm)-9-metilnonadecan-9-ol em CDCl_3	109
Figura 49	– Cromatograma e espectro de massas do 9-metilnonadeceno.....	111
Figura 50	– Espectro de RMN de ^1H do 9-metilnonadeceno em CDCl_3	111
Figura 51	– Espectro de RMN de ^{13}C do 9-metilnonadeceno em CDCl_3	112
Figura 52	– Espectro de massas do (\pm)-9-metilnonadecano.....	113
Figura 53	– Espectro de RMN de ^1H do 9-metilnonadecano em CDCl_3	113
Figura 54	– Espectro de RMN de ^{13}C do 9-metilnonadecano em CDCl_3	114
Figura 55	– Espectro de RMN DEPT135 do 9-metilnonadecano em CDCl_3	114
Figura 56	– Sobreposição dos cromatogramas do (\pm)-9-metilnonadecano e do extrato da fêmea de <i>Automeris liberia</i>	115

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Rota sintética proposta por Voerman et al (1984) para a síntese do acetato de (E,Z)-2,13-octadecadienila.....	25
Esquema 2 – Rota sintética proposta por Sorochinskaya e Kovalev (1989) para a síntese do acetato de (E,Z)-2,13-octadecadienila.....	26
Esquema 3 – Rota sintética proposta por Takikawa, Takenaka e Mori (1997) para a síntese do Koiganal II.....	27
Esquema 4 – Rota sintética proposta por Naka et al. (2006) para a síntese do acetato de (Z,E)-2,13-octadecadienila.....	28
Esquema 5 – Retrossíntese do (E,Z)-2,13-octadecadienol.....	32
Esquema 6 – Rota proposta para a síntese dos dois isômeros 2,13-octadecadienol.....	33
Esquema 7 – Mecanismo reacional da monobromação.....	41
Esquema 8 – Mecanismo reacional da proteção de um álcool com DHP.....	43
Esquema 9 – Mecanismo de reação da alquilação de 1-alcino.....	46
Esquema 10 – Mecanismo reacional da desproteção de um álcool.....	50
Esquema 11 – Reação de redução utilizando catalisador de Lindlar.....	52
Esquema 12 – Mecanismo da reação de Appel.....	54
Esquema 13 – Mecanismo de redução com LiAlH ₄	64
Esquema 14 – Rota sintética proposta por Kasymzhanova et al. (1989) para a síntese do (Z,E)-9,12-tetradecadien-1-ol e de seu acetato correspondente.....	74
Esquema 15 – Rota sintética proposta por Matveeva et al. (2000) para a síntese do acetato de (Z,E)-9,12-tetradecadienila.....	75
Esquema 16 – Rota sintética proposta por Ortiz et al. (2004) para a síntese do (Z,E)-9,12-tetradecadien-1-ol e de seu acetato.....	76
Esquema 17 – Rota sintética proposta por Hornyánszky et al., (2008) para a síntese do (Z,E)-9,12-tetradecadien-1-ol e de seu acetato.....	76
Esquema 18 – Retrossíntese do 9,12-tetradecadien-1-ol.....	79
Esquema 19 – Rota proposta para a síntese dos quatro isômeros 9,12-tetradecadien-1-ol.....	80
Esquema 20 – Mecanismo de reação da alquilação do acetileno de lítio.....	89
Esquema 21 – Equilíbrio envolvido na interação entre DMSO e alcinos metálicos.....	89
Esquema 22 – Rota sintética proposta por Lamers et al. (2003) para a síntese do (S)-9-metilnonadecano.....	99
Esquema 23 – Rota sintética proposta por Cao e Perlmutter (2013) para a síntese do (S)-9-metilnonadecano.....	100
Esquema 24 – Retrossíntese do (±)-9-metilnonadecano.....	102
Esquema 25 – Rota proposta para a síntese do (±)-9-metilnonadecano.....	103
Esquema 26 – Rearranjo de McLafferty da 2-decanona.....	106
Esquema 27 – Mecanismo de reação de Grignard com compostos carbonílicos.....	107
Esquema 28 – Fragmentações que possibilitam a formação de carbocátions terciários no (±)-9-metilnonadecan-9-ol.....	108
Esquema 29 – Mecanismo da reação de eliminação do tipo E1.....	110

Lista de Abreviaturas

AcOEt – acetato de etila

CCD – cromatografia em camada delgada

CEPEA - Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada

CNA - Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil

CONAB - Companhia Nacional de Abastecimento

d – duplete

dd- duplo duplete

dt – duplo tripleto

1,2-DCE – 1,2-dicloroetano

DCM – diclorometano

DHP – 3,4-diidropirano

HMPA – hexametilfosforamida

m – multiplete

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MeOH – metanol

MIP - Manejo Integrado de Pragas

q – quinteto

t - tripleto

THF – tetraidrofurano

THP – tetraidropirano

TsOH – ácido *p*-toluenossulfônico

v - estiramento

δ – deslocamento

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Importância da agricultura no Brasil

A agricultura é considerada um dos grandes pilares da economia brasileira. Um estudo realizado pelo Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada (Cepea), da Esalq/USP em parceria com a Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil (CNA), mostrou que o agronegócio representou 26,6% do PIB nacional em 2020, tendo crescido 24,31% em relação a 2019 (CEPEA, 2021).

Ainda de acordo com o CEPEA (2021), no primeiro trimestre de 2021, o PIB do agronegócio brasileiro apresentou alta de 5,35% em relação ao primeiro trimestre de 2020, mostrando a força do setor, mesmo em meio à pandemia da COVID-19.

Um dos grandes problemas do setor agrícola é a perda de produção pela incidência de pragas. Essa perda foi estimada em 7,7% ao ano, o que representava um valor de aproximadamente 17,7 bilhões de dólares. Um valor que, embora alto, o autor do estudo considera que possa estar subestimado pela falta de dados da perda de produção por insetos de todas as culturas atualmente presentes no país (OLIVEIRA et al., 2014).

1.2 Uso de agrotóxicos

Como forma de combate à presença de pragas, houve o desenvolvimento de pesticidas para a prevenção das perdas de produção (GOULART et al., 2015). Pesticidas são substâncias utilizadas com o objetivo de conter ou eliminar a presença de algum tipo de praga, seja animal, vegetal ou mesmo um microrganismo (CALDAS, 2016).

Atualmente, o uso desses agroquímicos ainda parece ser indispensável, principalmente para satisfazer as crescentes demandas por alimentos (SRIVASTAVA et al., 2020). Contudo, como a toxicidade dessas substâncias normalmente não é limitada ao organismo-alvo, seu uso pode causar riscos ao meio ambiente e à saúde, além de provocar mortes de espécies que poderiam ser benéficas a uma determinada cultura (COLOSIO et al., 2017). Segundo a Organização Mundial de Saúde, alguns pesticidas mais antigos podem ser bioacumulativos (OMS, 2019).

Na década de 1950, praticamente só os defensivos químicos eram utilizados no controle de pragas, por serem considerados altamente eficientes. Entretanto, após o surgimento das primeiras pragas resistentes ao seu uso, por volta de 1956, os danos da

utilização inadequada e descontrolada de inseticidas tornaram-se evidentes e outras estratégias passaram a ser utilizadas (COSENZA, 1981).

Além disso, o impacto negativo ao meio ambiente e à saúde pelo uso de pesticidas já vem sendo discutido há muitos anos. A Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989 que regulamentou os aspectos relacionados aos pesticidas apresentou o termo agrotóxico como um sinônimo de pesticida, a fim de deixar claro sobre os perigos do uso indiscriminado desse tipo de substância (CALDAS, 2016).

O envenenamento não intencional e o intencional causados por pesticidas vem sendo considerado um problema de saúde pública em diversas partes do mundo, tendo a ingestão como forma mais comum de mortes e tentativas de suicídio (OMS, 2019).

Diversas classes de compostos são utilizadas como agrotóxicos, dentre as mais usadas, os organofosforados e carbamatos têm causado a maior parte das mortes e intoxicações graves nos últimos anos. Estima-se que os organofosforados possam causar mais de 100 mil mortes e mais 2 milhões de internações em países em desenvolvimento (EDDLESTON, 2020).

Aqui no Brasil, o uso de agrotóxicos também é considerado um problema de saúde pública, devido à amplitude da população que fica exposta, tanto àquela que esteja nas proximidades de fábricas que produzem os pesticidas, quanto na população que se expõe na aplicação de agrotóxicos na agricultura e, até mesmo, a sociedade de uma maneira geral que consome os alimentos que ainda podem conter traços dos produtos utilizados. Isso, somado à ineficiência na fiscalização por parte dos agentes públicos e na falta de incentivo à redução do uso de agroquímicos, pode causar danos ao meio ambiente e à saúde da população brasileira (RIGOTTO et al., 2014; PIGNATI et al., 2017).

Esses problemas ambientais e de saúde decorrentes do uso de agrotóxicos, bem como a crescente resistência dos insetos-praga a esses compostos, geraram a necessidade da utilização de novos modelos de controle, principalmente aqueles ligados ao Manejo Integrado de Pragas (MIP) (GOULART et al., 2015).

1.3 Manejo Integrado de Pragas

O Manejo Integrado de Pragas pode ser definido como uma estratégia de controle de pragas por meio de uma combinação de métodos existentes de forma a gerenciar as pragas presentes em um sistema de cultivo específico, levando em consideração os impactos causados na sociedade e no meio ambiente (DENT, 2000; KOGAN, 1998).

O objetivo do MIP é que se alcance um estado em que o dano econômico provocado pela praga seja menor que o gasto com a aplicação de um pesticida (SHANI, 2000). Nesse sistema, várias estratégias podem ser utilizadas, como o uso de variedades resistentes, o uso de agroquímicos específicos, controle biológico por meio de parasitoides, predadores ou ainda com o uso de microrganismos entomopatogênicos (ZARBIN et al., 2009).

1.4 Uso de feromônios no controle de pragas

Uma estratégia interessante para o MIP é o uso de substâncias químicas modificadoras de comportamento (SHANI, 2000). Essas substâncias são chamadas de semioquímicos (sinais químicos) e regulam a interação entre os organismos, podendo ser de maneira intraespecífica (os feromônios) ou de maneira interespecífica (os aleloquímicos) (GOULART et al., 2015; ZARBIN et al., 2009). Os feromônios são responsáveis pela mediação de algumas das mais importantes decisões tomadas pelos organismos (YEW e CHUNG, 2015).

Os feromônios são substâncias liberados pelos insetos e que induzem uma resposta comportamental em indivíduos de uma mesma espécie e têm tido, sem dúvidas, um papel dominante em estratégias de MIP (REDDY e GUERRERO, 2010). Existem diversos tipos de feromônios os quais são classificados de acordo com o tipo de resposta comportamental que eles promovem no organismo receptor, seja ela sexual, de agregação, de alarme, de trilha, entre outras (REDDY e GUERRERO, 2010; TEWARI, et al., 2014).

O controle de insetos-praga a partir da manipulação do comportamento intraespecífico, sem causar problemas a outros organismos, tem sido considerado uma força motriz para o estudo de feromônios (WITZGALL et al., 2008). Essas características colocaram os feromônios como uma ferramenta considerada elegante e segura para o controle de pragas agrícolas (WITZGALL et al., 2010; GOULART et al., 2015).

Os feromônios podem ser utilizados dentro do MIP basicamente em duas formas: no monitoramento, a fim de verificar o momento em que a população de insetos começa a provocar danos econômicos; e no controle, que pode ser realizado por meio das técnicas de confusão sexual, coleta em massa, atrai e mata e *push-pull*, também conhecida como estratégia de estímulo-inibição (ZARBIN et al., 2009; GOULART et al., 2015).

1.5 Feromônios de Lepidópteros

Feromônios sexuais têm sido o principal tipo utilizado dentro do MIP, principalmente no controle de lepidópteros. Como o próprio nome já diz, eles são liberados pelos insetos na busca por parceiros sexuais visando à cópula. Na maioria dos casos as fêmeas virgens liberam o feromônio que atrai o macho (MATTHEWS, 2017).

Essa técnica tem sido bastante utilizada no controle de pragas, partindo do pressuposto que os machos ficarão desorientados pela presença do feromônio em um determinado ponto da plantação, onde devem ser colocadas armadilhas, e não conseguirão acasalar, provocando uma diminuição considerável na população dos insetos-alvo, o que vai gerar também uma consequente diminuição nos prejuízos que poderiam ser causados por essa praga (MATTHEWS, 2017).

As primeiras evidências da comunicação por meio de feromônios em insetos datam dos 1870 com estudos realizados pelo pesquisador francês Jean-Henri Fabre em mariposas da espécie *Saturnia pyri*. Contudo, o primeiro feromônio a ser identificado foi o (*E,Z*)-10,12-hexadecadienol, feromônio sexual do bicho-da-seda (*Bombyx mori*), identificado pelo pesquisador Adolf Butenandt em 1959 e que o chamou de *bombykol* (CARDÉ e MILLAR, 2009). Desde a identificação do *bombykol*, mais de 600 feromônios sexuais de lepidópteros foram identificados, muitos de espécies consideradas pragas agrícolas (ANDO e YAMAKAWA, 2011).

Em espécies de lepidópteros, os feromônios identificados são, normalmente, álcoois primários e seus derivados (acetatos e aldeídos) com cadeias carbônicas lineares que variam de 10 a 18 carbonos, sendo esses denominados feromônios do tipo I, que compreende a maior parte dos feromônios identificados. São encontrados também hidrocarbonetos insaturados e poli-insaturados, bem como seus derivados epoxidados, com cadeias carbônicas variando de 17 a 27 carbonos, sendo esses os feromônios do tipo II. Em algumas espécies ainda podem ser encontrados hidrocarbonetos ramificados, álcoois secundários e cetonas sendo utilizados como feromônios sexuais (ANDO e YAMAKAWA, 2011).

1.6 Síntese de feromônios

Desde o início das pesquisas com feromônios a síntese orgânica se fez necessária, devido às quantidades limitadas do feromônio natural que são liberadas pelos insetos,

geralmente na casa de poucos nanogramas, sendo, portanto insuficientes para realizar a identificação completa da molécula e os ensaios biológicos necessários (MORI, 1981; MORI e TASHIRO, 2004).

O trabalho com síntese de feromônios pode ser dividido em 3 categorias: sintetizar o composto para comprovar a estrutura proposta anteriormente, incluindo a geometria e a estereoquímica da molécula; a síntese de uma quantidade de material que permita a realização de estudos biológicos, como testes em campo; e, a síntese de vários isômeros e análogos para elucidar a relação da estrutura com a atividade do feromônio (MORI, 1981). Além disso, ainda existe a síntese para uso comercial de feromônios no controle e/ou monitoramento de pragas no campo.

Um dos desafios da síntese de feromônios é a necessidade de se propor e desenvolver rotas sintéticas que levem a produtos com uma alta seletividade com relação a configuração geométrica e/ou absoluta dos componentes da mistura feromonal, pois, os feromônios costumam ocorrer como misturas de componentes em proporções específicas, tornando essencial a pureza dos compostos sintéticos (HENRICK, 1977; BERGMANN et al., 2009).

Muitos feromônios apresentam insaturações em suas cadeias, deste modo, a utilização de reações eficientes que permitam a formação de ligações carbono-carbono e reações estereosseletivas é de suma importância (MORI e TASHIRO, 2004). Com isso, para a obtenção de um monoalceno, a rota mais direta é a partir de um alcino, normalmente um alcino terminal, construindo os lados da cadeia no comprimento e com os grupos funcionais adequados, antes de reduzir a ligação tripla de uma maneira estereoespecífica, a fim de obter a geometria necessária (HOWSE et al., 1998). A alquilação de 1-alcinos pode ser realizada utilizando uma base forte para desprotoná-lo, normalmente *n*-butil-lítio (*n*BuLi), seguido da adição de um haleto de alquila em THF (BUCK e CHONG, 2001).

ω -Bromo-1-alcânóis têm sido bastante utilizados como blocos de construção na síntese de feromônios (MORI, 2004; OLIVEIRA et al., 2019). Esse importante intermediário pode ser preparado a partir da reação de ácido bromídrico (HBr) com um α,ω -diol sob aquecimento em um solvente orgânico (CHONG et al., 2000; OLIVEIRA et al., 2019). Uma rota geral da síntese de feromônios de lepidópteros usualmente passa pela utilização de um haloalcanol como um importante intermediário na obtenção de álcoois primários insaturados e seus respectivos acetatos ou aldeídos (HENRICK, 1977).

Para evitar reações subsequentes, como da hidroxila livre com o *n*BuLi, usa-se um grupo protetor. No esquema geral de síntese proposto por Henrick (1977), o grupo protetor utilizado é o tetraidropiranila (THP), que é um grupo bastante utilizado em síntese orgânica devido a sua alta estabilidade frente a reagentes básicos, além do seu baixo custo e da facilidade de adição e remoção (GREENE e WUTS, 2007).

Baseados nas discussões apresentadas e evidenciando a importância da síntese orgânica na síntese de feromônios e como estes se mostram importantes ferramentas dentro do manejo integrado de pragas, o objetivo deste trabalho é sintetizar de uma maneira eficiente e economicamente viável, os candidatos a feromônios de 3 lepidópteros que são pragas importantes na agricultura no Brasil, a *Telchin licus*, broca-gigante da cana-de-açúcar; a *Hypsipyla ferrealis*, broca da semente de andiroba; e a *Automeris liberia*, praga importante da palma de óleo.

No presente trabalho serão apresentadas a síntese dos isômeros (*E,Z*)-2,13-octadecadien-1-ol (**7**) e (*Z,E*)-2,13-octadecadien-1-ol (**22**), candidatos aos feromônios da *Telchin licus*; a síntese dos isômeros (*Z,E*)-9,12-tetradecadien-1-ol (**46**), (*Z,Z*)-9,12-tetradecadien-1-ol (**67**), (*E,Z*)-9,12-tetradecadien-1-ol (**68**) e (*E,E*)-9,12-tetradecadien-1-ol (**69**), candidatos aos feromônios da *Hypsipyla ferrealis*; e a síntese do (\pm)-9-metilnonadecano (**84**), candidato ao feromônio da *Automeris liberia*.

Na literatura é possível encontrar diferentes rotas sintéticas disponíveis para obtenção desses compostos, todavia, algumas dessas rotas apresentam desvantagens em sua execução, como baixos rendimentos, número muito grande de etapas e/ou alto custo de reagentes utilizados. Aqui, pretende-se apresentar rotas viáveis para obtenção dos candidatos a feromônios, visando, no futuro, avaliá-los quanto a sua bioatividade e, possivelmente, gerar novos produtos que poderão ser utilizados no MIP com baixo impacto ambiental e à saúde humana.

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DO (E,Z)-2,13-OCTADECADIEN-1-OL E DO (Z,E)-2,13-OCTADECADIEN-1-OL, CANDIDATOS A FEROMÔNIO DA *Telchin licus* (DRURY, 1773)

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 A cultura da Cana-de-açúcar no Brasil

A cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum* L.) é uma gramínea que pertence à família Poaceae, mesma família de outras importantes culturas, como o milho e o trigo (IBGE, 2017). Atualmente, o Brasil é o maior produtor mundial de cana-de-açúcar e esse é um dos importantes setores do agronegócio no país. Além disso, a cana-de-açúcar é considerada uma das mais promissoras alternativas para o setor de biocombustíveis, devido a seu alto potencial de produção de etanol (CONAB, 2020).

Na safra de 2019, a produção agrícola brasileira ocupou uma área de mais de 79 milhões de hectares, dos quais 9,627 milhões são destinadas a produções de cana-de-açúcar. O estado de São Paulo é o maior produtor brasileiro com uma área de 5 milhões de hectares. Alagoas ocupa o 6º lugar em área plantada, com um total de 303 mil hectares ocupados (IBGE, 2020).

A cultura da cana-de-açúcar sofre bastante com a incidência de pragas. Todas as partes da cana são passíveis de sofrer ataques de alguma praga, desde o seu plantio até a colheita. Os inseticidas utilizados não têm se mostrado muito eficientes, o que vem direcionando a atenção para a busca de novas medidas de controle, a fim de reduzir as perdas causadas por essas pragas (GEETHA et al., 2018).

1.2 Principais pragas da cana

Diversos insetos-praga causam danos severos nas plantações de cana-de-açúcar no mundo, muitos são considerados apenas alimentadores ocasionais, entretanto, nas regiões de alto potencial produtor de cana, as pragas têm causado perdas econômicas na produção dessa cultura (LESLIE, 2004).

No Brasil, há em torno de 85 espécies consideradas causadoras de danos na cana-de-açúcar, algumas de ampla distribuição nacional e outras regionais (MACEDO et al., 2015). Algumas importantes pragas dessa cultura são: a broca da cana (*Diatraea saccharalis*); o bicudo da cana (*Sphenophorus levis*); a cigarrinha das raízes (*Mahanarva fimbriolata*); a broca dos rizomas (*Migdolus fryanus*); cupins; a broca peluda (*Hyponeuma taltula*); e a broca gigante (*Telchin licus*) (CTC, 2018).

Estima-se que a presença dessas pragas no campo causa prejuízos de quase 8 bilhões de reais anualmente no Brasil. Dentre as pragas mais importantes, a broca gigante causa um prejuízo de cerca de 850 milhões de reais anualmente (CTC, 2016).

1.3 *Telchin licus* – A broca gigante da cana-de-açúcar

A broca *Telchin licus* (Drury, 1773) (Lepidoptera: Castniidae) é considerada a principal praga da cana-de-açúcar no Nordeste brasileiro (SILVA-BRANDÃO, et al., 2013). Inicialmente foi descrita como pertencente ao gênero *Castnia*, todavia, foi reclassificada como gênero *Telchin* (BENEDINI e CONDE, 2008).

A broca gigante está amplamente distribuída na América Central e do Sul, tornando-se uma das principais pragas da cana nessas regiões (FONSECA et al., 2015). Foi registrada em Pernambuco pela primeira vez em 1927 e, naquela época, já era conhecida por causar grandes problemas nas Antilhas e nas Guianas (PICKEL, 1939).

Antes de ocorrência restrita ao Nordeste e a região Norte do país, teve seu primeiro registro em São Paulo, responsável por grande parte da produção brasileira, em julho de 2007 (ALMEIDA et al., 2007) e tornou-se motivo de preocupação para os plantios de toda a região Centro-Sul (SILVA-JUNIOR, et al., 2008). Recentemente foi relatada a presença dessa espécie no estado do Mato Grosso (MACEDO et al., 2015).

A mudança na forma de colheita nos plantios de cana (proibição da queima) pode ter beneficiado algumas populações de pragas (ARRIGONI, 2011). Uma das favorecidas desse novo modelo é a broca gigante, devido à eliminação da queima da cana, que era a principal responsável pela destruição dos adultos desta espécie (DINARDO-MIRANDA e FRACASSO, 2013).

1.3.1 Descrição e biologia

Os adultos desta espécie são mariposas de hábitos diurnos, podendo medir cerca de 9 cm de tamanho e que apresentam coloração escura com manchas e listras brancas na região da asa anterior. As asas posteriores apresentam uma faixa transversal maior de coloração branca, com pontos brancos e avermelhados na margem externa. No Nordeste, essas mariposas costumam aparecer no verão e colocam de 50 a 100 ovos em aglomerados antigos, dando preferência a detritos e caules cortados (GALLO et al., 2002; MACEDO et al., 2015).

Os ovos da *T. licus* possuem uma forma similar à de uma carambola e medem aproximadamente 4 mm de comprimento (NEGRISOLI-JUNIOR et al., 2015). Eles possuem cinco bordas longitudinais e têm um período de incubação que varia de 7 a 14 dias (GALLO et al., 2002; MACEDO et al., 2015).

As lagartas da broca gigante chegam a ter até 80 mm de comprimento e 12 mm de largura na fase final do seu desenvolvimento. Elas apresentam coloração branca com algumas manchas pardas próximas a cabeça (GALLO et al., 2002; MACEDO et al., 2015). Segundo Gallo et al. (2002), o período larval pode durar de 2 a 10 meses, passando por 5 ínstares. No entanto, de acordo com Macedo et al. (2015), o fim do período larval ocorre em aproximadamente 110 dias.

As lagartas em seu estágio final constroem o casulo com os restos de alimentos (fibras da cana), permanecendo na forma de pupa durante um período de 30 a 45 dias, quando os adultos emergirão, vivendo de 10 a 15 dias, mantendo o ciclo (GALLO et al., 2002; MACEDO et al., 2015; NEGRISOLI-JUNIOR et al., 2015). O ciclo completo dura em média 6 meses, podendo ser observado duas vezes ao ano (BENEDINI e CONDE, 2008; MACEDO et al., 2015).

1.3.2 Principais danos causados pela broca gigante e métodos de controle

Os problemas associados à presença da broca gigante na cana-de-açúcar ocorrem na fase larval do inseto, devido à abertura de galerias verticais no colmo da planta que podem chegar até a 1/3 da altura do colmo e, por causa do seu tamanho avantajado, podendo destruir quase todo o colmo (BENEDINI e CONDE, 2008; GALLO et al., 2002).

Elas alimentam-se dos rizomas, dos restolhos e das raízes (NEGRISOLI-JUNIOR et al., 2015), e, devido ao seu hábito alimentar ser semelhante ao da broca-da-cana, também causa o chamado “coração morto” em novas brotações (GALLO et al., 2002; BENEDINI e CONDE, 2008; MACEDO et al., 2015). Na cana adulta, a presença da lagarta pode levar à perda de peso, ao desenvolvimento da podridão-vermelha e até mesmo à queda da cana (MACEDO et al., 2015).

A infestação de broca gigante pode levar a perdas de 20 a 60% da produção de cana, açúcar e álcool (GALLO et al., 2002). Além disso, se no momento do corte da cana houver a presença de lagartas na parte superior dos colmos, elas podem ser transportadas para a indústria, levando a um aumento no grau de impureza do caldo (NEGRISOLI-JUNIOR et al., 2015).

Devido a seu comportamento endofítico (se alimentar e se desenvolver na parte interna da planta), o controle químico, por meio de inseticidas, é considerado ineficaz, requerendo um trabalho manual, que consome tempo e aumenta os custos (FONSECA et al., 2015). Existem indícios que a utilização de equipamentos que façam a aplicação do inseticida logo após o corte dos caules melhora a eficiência desse tipo de controle (MACEDO et al., 2015).

Na plataforma AGROFIT, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), dois pesticidas são indicados para o controle dessa broca, o Altacor[®], que possui o clorantraniliprole como ingrediente ativo; e o Krismat WG[®] que possui como ingredientes ativos a ametrina (731,5 g/kg) e o trifloxissulfurom-sódico (18,5 g/kg). Embora este último seja um herbicida, a broca gigante está listada na plataforma como uma das pragas que podem ser controladas com seu uso. Esses dois produtos são classificados pelo MAPA como altamente tóxicos ao meio ambiente (classe II - Produto Muito Perigoso ao Meio Ambiente) (AGROFIT, 2020).

Outro fator a ser considerado é que a lagarta possui a capacidade de tapar as galerias formadas por ela, o que dificulta consideravelmente a penetração do agrotóxico utilizado, diminuindo ainda mais a eficiência do produto aplicado, principalmente se o modo de ação for por contato ou ingestão (NEGRISOLI-JUNIOR et al., 2015).

Os métodos de controle biológico dessa praga também são limitados, pois não são conhecidos inimigos naturais dela no Brasil que sejam capazes de promover a redução da população desses insetos (ALMEIDA et al., 2007).

Figueirêdo et al. (2002) demonstraram que, em laboratório, os fungos entomopatogênicos *Beauveria bassiana* e *Metarhizium anisopliae* podem ser usados no controle da broca gigante. A utilização de *B. bassiana* levou a uma taxa de letalidade das lagartas de 53,3 a 83,3%. Enquanto que com o uso de *M. anisopliae*, o percentual de mortalidade das lagartas variou de 43,3 a 80%. Esses resultados indicam que há potencial para o controle biológico dessa espécie utilizando esse tipo de fungo.

No entanto, o uso desses fungos é limitado pelo mesmo problema visto no controle químico, pois o comportamento de tampar as galerias formadas, também diminui a eficiência de controle utilizando *B. bassiana* (NEGRISOLI-JUNIOR et al., 2015).

Devido a essa associação de problemas, os métodos utilizados atualmente ainda são considerados métodos paliativos (ALMEIDA et al., 2007) e o método de catação manual das pupas e lagartas, com o auxílio de uma enxada e a captura de adultos com

uma rede ainda é considerada a principal estratégia de controle dessa praga (GALLO et al., 2002; BENEDINI e CONDE, 2008; MACEDO et al., 2015).

1.3.3 Comunicação química em *T. licus*

Os primeiros relatos de comunicação química por meio de feromônios foram realizados por Rebouças et al. (1999), no qual foi observado que extratos hexânicos da glândula abdominal da fêmea provocaram respostas nos machos em um bioensaio em olfatômetro. Os constituintes majoritários neste extrato foram *n*-alcanos de 21 a 30 átomos de carbono, os ácidos insaturados (*Z*)-9-hexadecenoico e (*Z*)-9-octadecenoico e o ácido hexadecanoico. Também foram detectados aldeídos, alcenos e acetatos em baixas concentrações nos extratos

Santana (2010) realizou a síntese de isômeros 3,13-octadecadien-1-ol que haviam sido propostos por Rebouças et al. (2002) como sendo possíveis candidatos a feromônio sexual dessa espécie. Contudo, até esse momento, não foram relatados possíveis ensaios biológicos com esse material.

Em estudos recentes, Triana et al. (2020) identificaram compostos macho-específicos, mas que elicitaram respostas em ambos os sexos. Foram identificados os isômeros (*E,Z*)-2,13-octadecadien-1-ol e (*Z,E*)-2,13-octadecadien-1-ol em todas as partes do corpo dos machos da broca gigante, com exceção dos órgãos genitais, sendo cerca de 93% do total da mistura desses álcoois, distribuídos no abdômen, asas e pernas. Para os autores ainda não está clara a função desses compostos na comunicação dessa espécie.

O (*E,Z*)-2,13-octadecadien-1-ol já é relatado como feromônio em espécies das famílias Tineidae e Sesiidae (PHEROBASE, 2020). Em testes realizados com *Tineola bisselliella* (Lepidoptera: Tineidae) foi observado que a utilização do (*E,Z*)-2,13-octadecadien-1-ol associado a seu aldeído correspondente, na proporção 1:2, foi mais atraente que duas fêmeas virgens para os atrair machos desta espécie (TAKÁCS et al., 2001).

O (*E,Z*)-2,13-octadecadien-1-ol também foi relatado nas espécies *Macroscelisia japona* e *Macrolesia longipes* (Lepidoptera: Sesiidae). Na *M. japona* esse composto foi descrito como um componente minoritário do feromônio sexual liberado pelas fêmeas. Enquanto que na *M. longipes* foi observado como componente majoritário, sendo inclusive, capaz de atrair sozinho os machos para a armadilha (NAKA, et al., 2007).

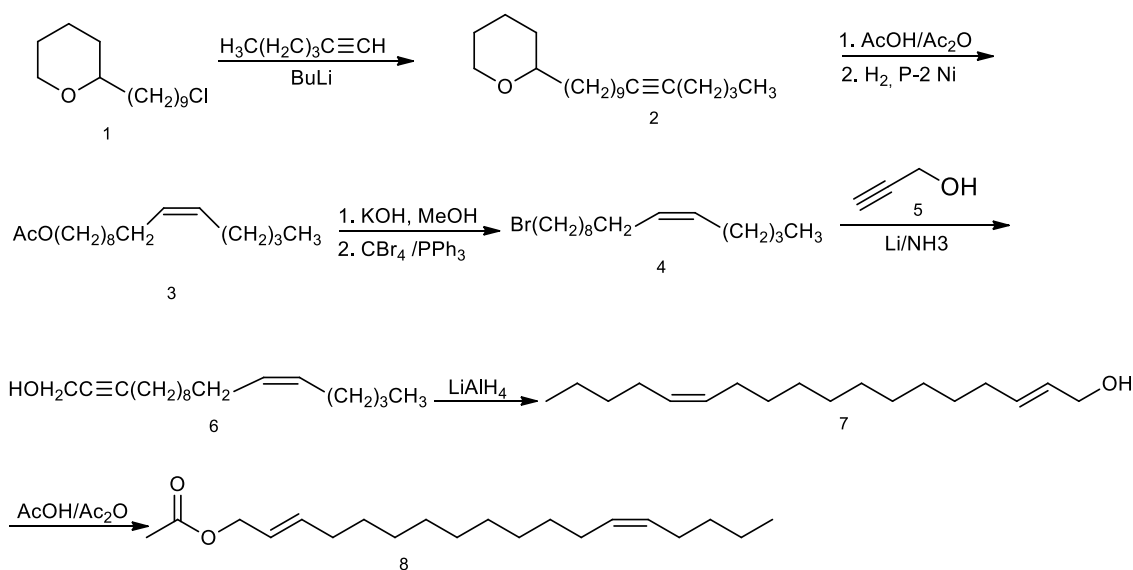
Dentro da família Castiniidae, a presença de (*E,Z*)-2,13-octadecadien-1-ol já havia sido relatada anteriormente. Sarto i Monteys et al. (2012) e Frérot et al. (2013) identificaram esse composto em extratos de machos de *Paysandisia archon* (Lepidoptera: Castiniidae). No estudo realizado por Frérot et al. (2013), assim como no realizado por Triana et al. (2020), foi observado que esse álcool é liberado pela região central das patas (*midleg*) e gerou respostas das antenas de ambos os sexos em análises de eletroantenografia.

Como ainda não está claro a função desses compostos nas mariposas da família Castiniidae (TRIANA et al., 2020), estudos utilizando os isômeros (*E,Z*) e (*Z,E*)-2,13-octadecadien-1-ol devem ser realizados. Portanto, métodos de síntese que proporcionem a obtenção desses compostos devem ser pesquisados e, por isso, tornaram-se objetos de estudo deste trabalho.

1.4 Rotas sintéticas para obtenção dos isômeros 2,13-octadecadienol

Na literatura, diversas rotas para obtenção dos isômeros 2,13-octadecadienol podem ser encontradas, principalmente direcionadas para a formação do isômero (*E,Z*)-2,13-octadecadien-1-ol. Em geral, a molécula-alvo é o aldeído ou acetato correspondente, passando por esse álcool como um dos intermediários. Voerman et al. (1984) realizaram a síntese do acetato de (*E,Z*)-2,13-octadecadienila (esquema 1).

Esquema 1– Rota sintética proposta por Voerman et al (1984) para a síntese do acetato de (*E,Z*)-2,13-octadecadienila.



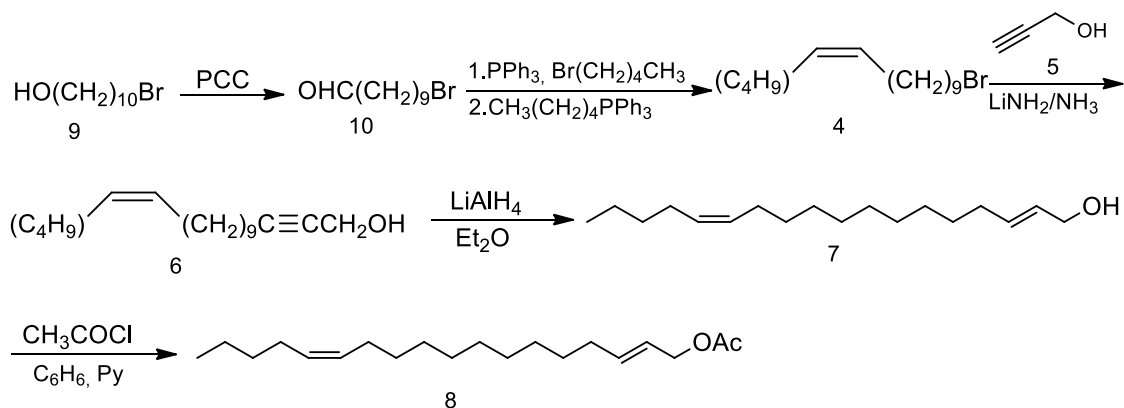
Fonte: adaptado de Voerman e colaboradores (1984).

A rota foi iniciada com o 2-(9-clorononil)-tetridro-2H-pirano, um haloalcanol protegido, reagindo com o 1-hexino, formando um alcino interno que é, posteriormente, reduzido, gerando a primeira insaturação. A segunda insaturação é introduzida a partir de uma reação do (Z)-15-bromopentadec-5-eno com o álcool propargílico. O (E,Z)-2,13-octadecadien-1-ol é preparado na penúltima etapa desta síntese como um intermediário para a formação do acetato (VOERMAN et al., 1984). Nesse mesmo trabalho também é descrita a formação do acetato de (Z,Z)-2,13-octadecadienila, utilizando-se do mesmo esqueleto proposto para a formação do outro isômero, com alteração apenas na redução das duas duplas que é feita apenas na penúltima etapa. Os autores do trabalho não informaram o rendimento global da síntese.

Também buscando a formação do acetato de (E,Z)-2,13-octadecadienila, Sorochinskaya e Kovalev (1989) propuseram uma síntese (esquema 2) partindo do 10-bromo-1-decanol. Após realizar a oxidação desse bromoálcool, os autores posicionaram a ligação dupla Z por meio de uma reação de Wittig com o brometo de pentiltrifenilfosfônio, obtendo uma pureza de 98% do isômero Z em relação ao E. A insaturação E foi obtida a partir brometo preparado na etapa anterior em reação com o álcool propargílico, utilizando amideto de lítio como base.

Com o alcino formado, foi realizada a redução da dupla de maneira estereosseletiva usando hidreto de lítio e alumínio obtendo o álcool que foi, posteriormente, acetilado obtendo um rendimento global de 13,3% (SOROCHINSKAYA e KOVALEV, 1989).

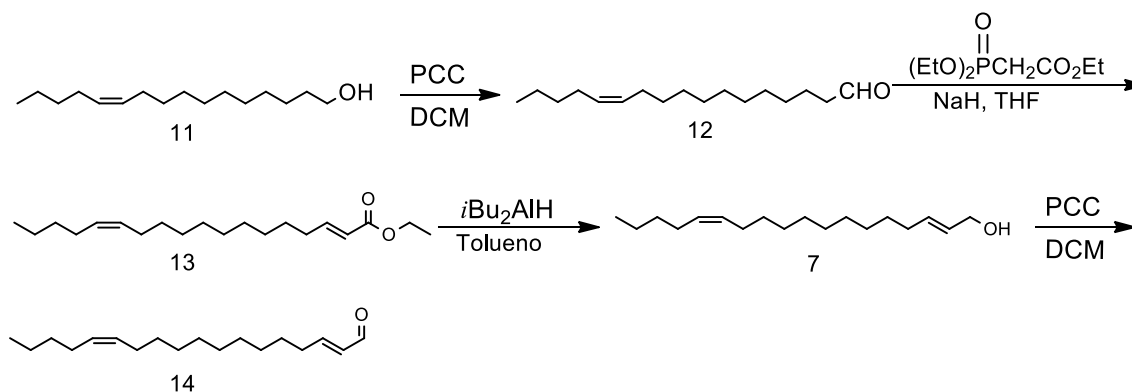
Esquema 2 – Rota sintética proposta por Sorochinskaya e Kovalev (1989) para a síntese do acetato de (E,Z)-2,13-octadecadienila.



Fonte: adaptado de Sorochinskaya e Kovalev (1989).

Com o objetivo de sintetizar o aldeído (*E,Z*)-2,13-octadecadienal, também chamado Koiganal II, Takikawa et al (1997) utilizaram uma rota sintética (esquema 3) iniciando-se com o (11*Z*)-hexadecenol, que já possui a insaturação com a configuração *Z* em uma posição adequada. Esse álcool foi então oxidado ao aldeído para reagir com um trietil fosfonoacetato em meio básico, por uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), obtendo assim, um éster com a segunda insaturação na configuração *E*. O éster é reduzido formando o álcool que é novamente oxidado a aldeído, obtendo o Koiganal II. Essa síntese obteve um rendimento global muito bom (64%), contudo, para utilizar essa rota, seria necessário realizar o preparo prévio do (11*Z*)-hexadecenol.

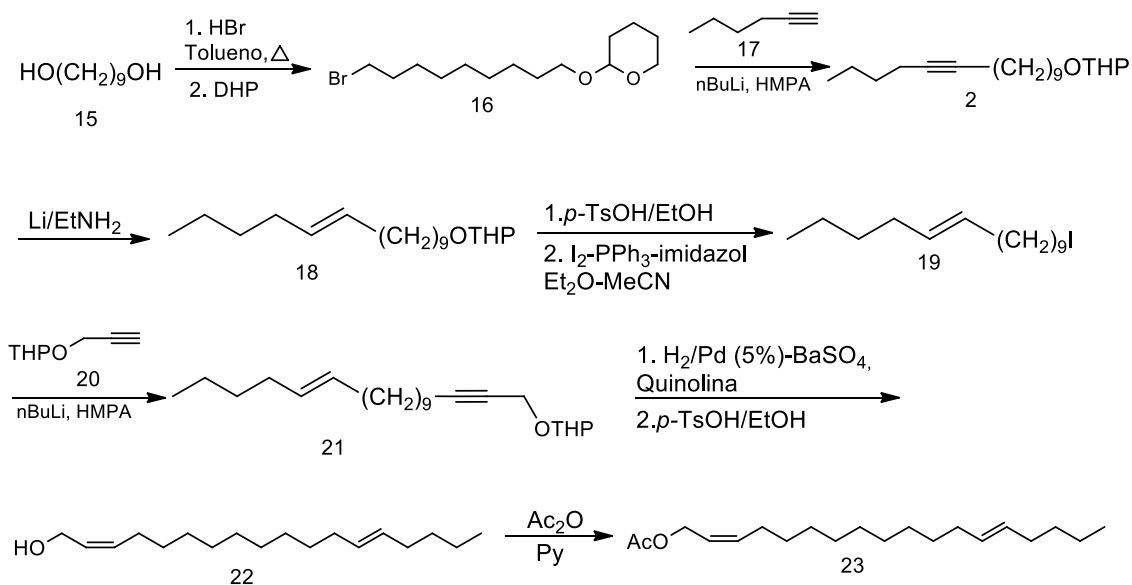
Esquema 3 – Rota sintética proposta por Takikawa, Takenaka e Mori (1997) para a síntese do Koiganal II.



Fonte: adaptado de Takikawa et al (1997).

Mais recentemente, Naka et al. (2006) trabalharam na síntese estereoespecífica do acetato de (*Z,E*)-2,13-octadecadienila. A rota (esquema 4) é iniciada pela monobromação do 1,9-nonanodiol, seguido da proteção do álcool e o acoplamento com o 1-hexino visando obter a primeira insaturação. Após a redução para a configuração *E*, os autores realizam a desproteção seguida da substituição do álcool por um átomo de iodo, que é um melhor grupo abandonador. O iodo é substituído pelo álcool propargílico protegido, gerando uma tripla interna que é reduzida ao estereoisômero *Z*, formando o álcool (*Z,E*)-2,13-octadecadienol, que, posteriormente, é acetilado com um rendimento global de 8,82%. No mesmo artigo ainda são propostas as adaptações necessárias à formação dos outros isômeros do acetato de 2,13-octadecadienila.

Esquema 4 – Rota sintética proposta por Naka et al. (2006) para a síntese do acetato de (Z,E)-2,13-octadecadienila.



Fonte: adaptado de Naka et al. (2006).

Outras propostas de rotas sintéticas para a obtenção do álcool ou de seus análogos que estão disponíveis na literatura são apresentadas na tabela 1 a seguir.

Tabela 1 – Rotas sintéticas para a obtenção dos isômeros 2,13-octadecadien-1-ol.

REFERÊNCIA	ANO	MÉTODO DE SÍNTESE
RAMIANDRASOA e DESCOINS.	1989	Tem como etapas-chave o acoplamento cruzado entre um iodeto de vinila e o $\text{BrZn}(\text{CH}_2)_9\text{OtBu}$ catalisado por Pd^0 e o acoplamento com o álcool propargílico.
HOSKOVEC et al.	1990	Partindo de um ω -alcin-1-ol, tem como etapas-chave a reação desse álcool com o bromobutano, gerando um alcino interno, que depois é bromado e reage com o álcool propargílico protegido.
BUDA et al.	1993	Inicia-se com isomerização da ligação tripla de um alcin-1-ol para formar um ω -alcin-1-ol, depois segue de uma maneira similar a Hoskovec et al. (1990).

NARASIMHAN et al.	1995	Os autores partem de um ω -alcen-1-ol, para gerar o alcin-1-ol terminal que é bromado e reage com reage com o álcool propargílico protegido formando um diino com uma tripla terminal. Depois, é feita a reação com o 1-bromobutano e as duplas são reduzidas.
CAPDEVILLA et al.	1999	Tem como etapa determinante o acoplamento entre um ilídeo de sulfônio [(Z)-(non-4-en-1-ilsulfonil)benzeno] e um iodeto (10-iodo-dec-2-in-1-ol protegido). A tripla remanescente é posteriormente reduzida, gerando as duas duplas ligações.
ISHMURATOV et al.	2000	A etapa-chave na rota proposta por esses autores é a introdução da ligação dupla <i>E</i> na posição 2 por condensação de Doebner entre o hexadec-11-inal e o ácido malônico.

Fonte: autor, 2020.

De uma maneira geral, as sínteses para a formação dos isômeros 2,13-octadecadien-1-ol e seus análogos aldeídos ou acetatos, passam pela utilização do álcool propargílico como intermediário para a obtenção da dupla na posição 2. Algumas rotas descritas na literatura são de difícil execução e/ou geram rendimentos globais baixos, portanto, o presente trabalho visa apresentar uma rota estereoespecífica de uma maneira economicamente viável e que possa ser utilizada para a obtenção dos compostos em larga escala.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar estereoespecificamente os candidatos ao feromônio da espécie *Telchin licus*.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar o (E,Z)-2,13-octadecadienol
- ✓ Sintetizar o (Z,E)-2,13-octadecadienol

3. METODOLOGIA

As reações descritas neste trabalho foram realizadas no Laboratório de Pesquisas em Recursos Naturais (LPqRN) do Centro de Engenharias e Ciências Agrárias (CECA), localizado no Núcleo de Pesquisa Multidisciplinar (NPM/UFAL - Severinão), na Universidade Federal de Alagoas (UFAL), campus A. C. Simões.

3.1 Purificação e identificação dos compostos

3.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e em Coluna

As reações foram acompanhadas por CCD, utilizando placas cromatográficas (Merck do tipo AL TLC 20x20 cm Sílica-gel 60 F254) eluídas com misturas de hexano e acetato de etila em diferentes proporções, sendo reveladas com solução de vanilina sulfúrica ou solução de sulfato cérico, seguido de aquecimento. A purificação dos produtos, quando necessária, foi realizada em colunas cromatográficas (Merck Sílica-gel 60-240 Mesh) sob pressão atmosférica, usando os mesmos solventes da CCD ou misturas destes em diferentes proporções.

3.1.2 Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM)

Para caracterização dos compostos foi utilizado um cromatógrafo gasoso acoplado a um espectrômetro de massas. O cromatógrafo é um equipamento da Shimadzu, modelo GC-17A, com hélio (He) como gás de arraste a um fluxo de 1 mL.min⁻¹ acoplado a um espectrômetro de massas também da Shimadzu, modelo GCMS-QP5050A. Os espectros de massas foram obtidos por ionização eletrônica (IE) a 70 eV. O modelo da coluna é NST01, com 30 m de comprimento, 0,25 µm de espessura e 0,25 mm de diâmetro. A rampa de aquecimento usada inicia com 5 min a 50°C, e aumenta 12°C por minuto até atingir 280°C e a injeção da amostra foi feita em injetor automático no modo split. Os solventes utilizados para o preparo da amostra foram hexano HPLC ou diclorometano HPLC.

3.1.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os produtos foram analisados em solução em Clorofórmio deuterado (CDCl_3) em equipamento Bruker Avance 600 (600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C) e Bruker Avance 400 (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C) no Núcleo de Análises e Pesquisa em Ressonância Magnética Nuclear (NAPRMN) da UFAL. O deslocamento químico (δ) foi expresso em ppm, usando Tetrametilsilano (TMS) ou Hidrogênio residual do CDCl_3 como padrão interno.

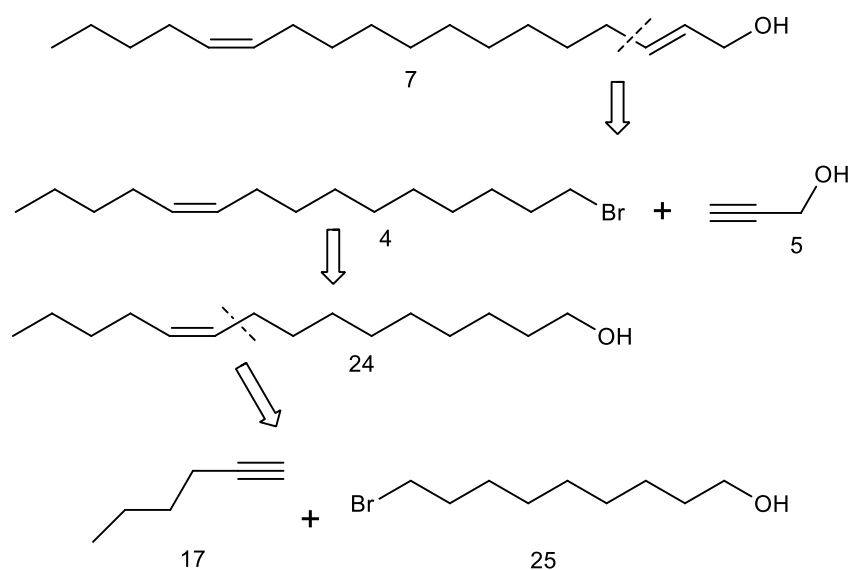
3.1.4 Infravermelho (IV)

O equipamento utilizado foi um espectrofotômetro IR-Prestinge-21, Shimadzu. Os espectros na região do infravermelho com transformada de Fourier (IV-TF) foram obtidos por Reflectância Total Atenuada (ATR), em % de transmitância, e 32 ciclos de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$

3.2 Síntese do (*E,Z*)-2,13-octadecadien-1-ol e do (*Z,E*)-2,13-octadecadien-1-ol

A rota sintética utilizada neste trabalho foi proposta baseando-se na retrosíntese (esquema 5) da molécula-alvo, bem como, nas rotas já descritas na literatura, visando obter os álcoois de uma maneira viável e estereoespecífica.

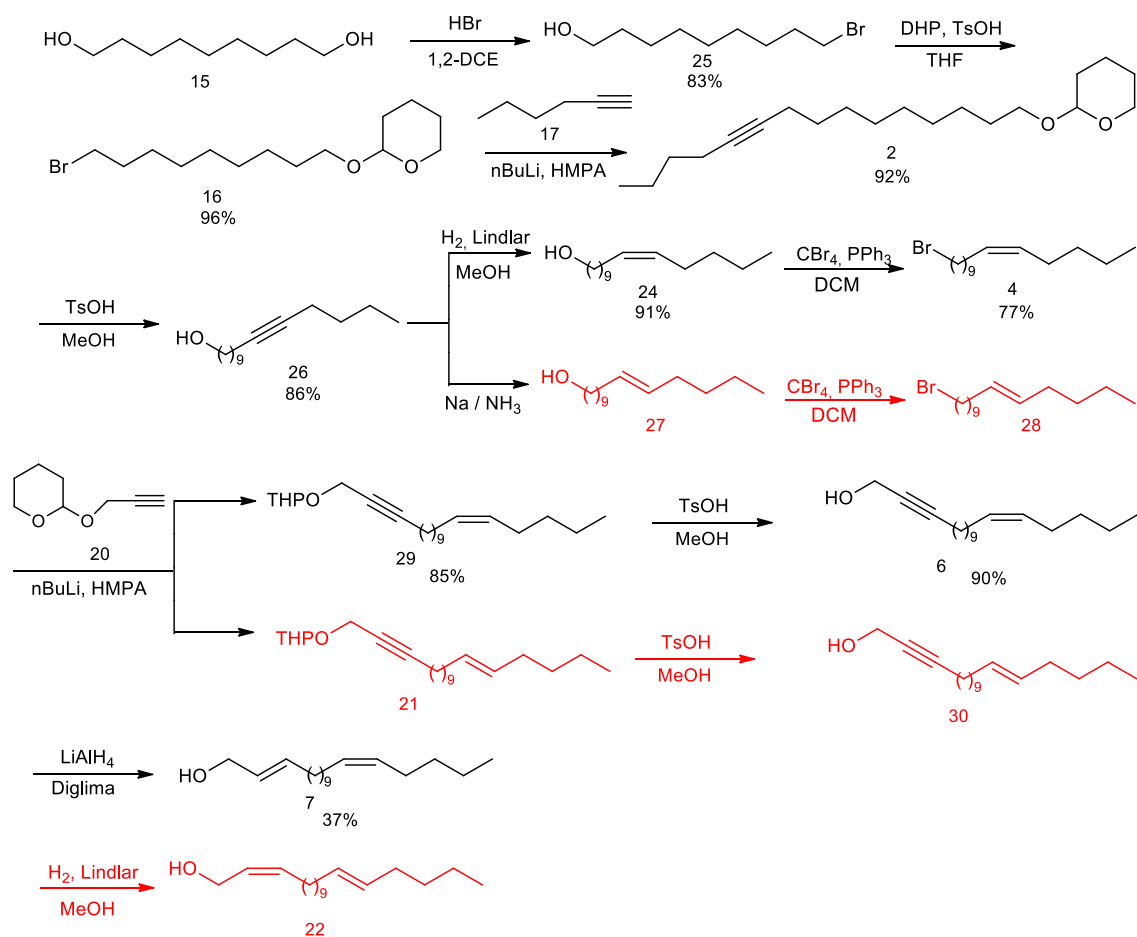
Esquema 5 – Retrossíntese do (*E,Z*)-2,13-octadecadienol



As desconexões demonstradas na análise retrossintética foram realizadas no intuito de propor uma rota em que seja possível obter os dois álcoois de maneira estereoespecífica, tendo como etapas-chave os dois acoplamentos com alcinos terminais que vão introduzir as insaturações na molécula.

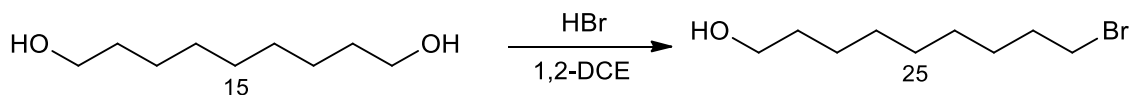
Sendo assim, a rota proposta (esquema 6) inicia-se com a monobromação do 1,9-nonanodiol, seguido da proteção do álcool restante. Com haloálcool protegido é feito o acoplamento com o 1-hexino, seguido da desproteção e redução parcial da tripla. Depois, é feita a bromação do álcool para reagir com o álcool propargílico protegido que novamente é seguido pela desproteção e redução parcial da tripla. Em vermelho estão as etapas que não puderam ser realizadas nesse trabalho.

Esquema 6 – Rota proposta para a síntese dos dois isômeros 2,13-octadecadienol



Fonte: autor, 2020.

3.2.1 Preparação do 9-bromo-1-nonanol



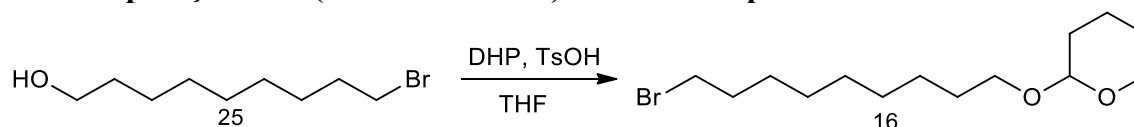
Em um balão de 500 mL, foram pesados 5,0 g de 1,9-nonanodiol (1 eq.; 31,20 mmol). Em seguida, foram adicionados 125 mL de 1,2-dicloroetano e 7,06 mL de HBr 48% (2 eq.; 62,40 mmol). A reação foi então colocada em agitação e permaneceu em refluxo por 6 horas. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e depois o material foi tratado com solução de NaOH 2,0 mol.L⁻¹ (60 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (AcOEt) (3 x 30 mL). A fração orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 30 mL), água destilada (3 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e, por fim, o solvente foi novamente removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 83% (5,84 g).

CG-EM (IE, 70 eV), m/z (%): 178-176 (0,4), 164-162 (1,5), 150-148 (3,3), 137-135 (5,7), 109-107 (1,7), 97 (32,85), 83 (26,74), 69 (76,86), 55 (100%), 41 (71,21).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,27-1,37 (m, 8H), 1,38-1,46 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,85 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,63 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz), δ (ppm): 25,69, 28,13, 28,68, 29,30, 29,38, 32,73, 32,80, 34,07, 63,01.

3.2.2 Preparação do 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano



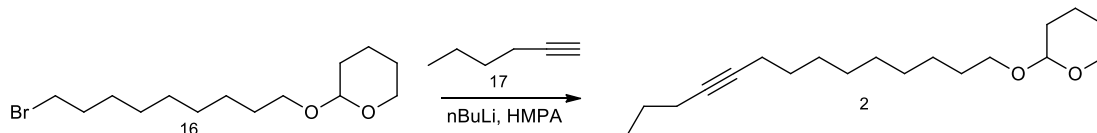
Em um balão de 100 mL, foram pesados 4,52 g de 9-bromo-1-nonanol (1 eq.; 20,27 mmol), adicionou-se 2,57 mL de diidropirano (DHP) (1,4 eq.; 28,38 mmol), alguns cristais de ácido *p*-toluenossulfônico e 20 mL de THF. A reação permaneceu em agitação à temperatura ambiente por 5 horas. Após esse período, o produto foi tratado com solução de NaHCO₃ 2,5% (50 mL), extraído com AcOEt (3 x 30 mL) e novamente lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 96% (6,0 g).

CG-EM (IE, 70 eV), m/z: 307-305 (M⁺-1; 1,2), 205 (0,03), 165-163 (0,13), 164-162 (0,19), 151-149 (0,35), 150-148 (0,39), 137-135 (0,7), 115 (1,17), 101 (8,12), 85 (100%), 69 (26,18), 55 (37,01), 41 (43,86).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,27-1,36 (m, 7H), 1,38-1,45 (m, 2H), 1,49-1,62 (m, 6H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 3H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,39 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 4,56 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz), δ (ppm): 19,71, 25,50, 26,19, 28,15, 28,70, 29,36, 29,72, 30,78, 32,81, 34,05, 62,37, 67,65, 98,86.

3.2.3 Preparação do 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano



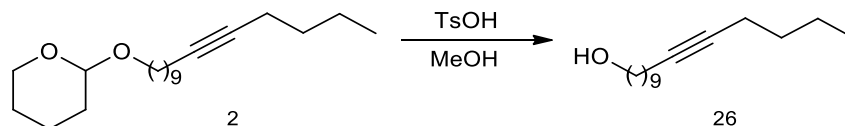
Em um balão de 100 mL, foram adicionados 2,56 mL de 1-hexino (2,4 eq.; 22,80 mmol) e 25 mL de THF (previamente seco em sistema de refluxo com sódio e benzofenona) sob atmosfera de N₂ e em agitação constante. A mistura foi então colocada em banho de refrigeração até atingir -70 °C e depois foram adicionados 19,95 mL de n-butil lítio 1,6 mol.L⁻¹ (3,3 eq.; 16,29 mmol) gota a gota. Após 50 minutos, foram adicionados 3,96 mL de HMPA (2,4 eq.; 22,80 mmol), 2,90 g de 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano (1 eq.; 9,462 mmol) gota a gota e mais 2 mL de THF seco para lavar o balão onde estava o brometo. A mistura foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente, ainda sob agitação. Ao fim da reação, foram adicionados 50 mL de água destilada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 30 mL). A fração orgânica foi reunida e lavada com água destilada (6 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto obtido foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 92% (2,68 g).

CG-EM (IE, 70 eV), m/z: 308 (M⁺; 0,13) 265 (0,62), 251 (1,32), 237 (0,21), 193 (0,04), 149 (0,5), 137 (0,86), 121 (1,8), 101 (19,79), 95 (18,94), 85 (100%), 81 (31,82), 69 (18,82), 67 (45,07), 55 (43,70), 43 (21,05), 41 (40,17), 39 (7,06).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,9 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,20-1,62 (m, 24H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 4H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,40-3,54 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 4,58 (t, *J* = 3,53 Hz, 1H).

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 13,59, 18,43, 18,74, 19,68, 21,91, 25,51, 26,22, 28,82, 29,08, 29,15, 29,42, 29,46, 30,79, 31,27, 62,30, 67,67, 80,17, 98,83.

3.2.4 Preparação do 10-pentadecin-1-ol



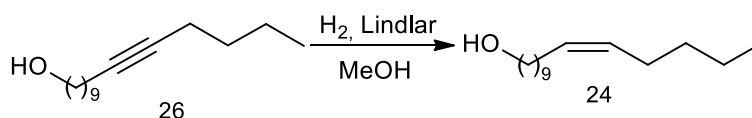
Em um balão de 50 mL, foram adicionados 2,0 g de 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano (1 eq.; 6,49 mmol), 0,33 g de ácido *p*-toluenossulfônico (0,3 eq.; 1,947 mmol) e 7 mL de metanol. A reação foi deixada em temperatura ambiente e em agitação magnética, sendo acompanhada por CCD até se completar. Ao fim da reação, o material foi tratado com solução de NaHCO₃ 2,5% (30 mL). Em seguida, o produto foi extraído com AcOEt (3 x 30 mL) e foi lavado novamente com solução de NaHCO₃ 2,5% (2 x 30 mL), água destilada (3 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto obtido foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 86% (1,26 g).

CG-EM (IE, 70 eV), *m/z*: 177 (0,05), 163 (0,01), 149 (1,27), 135 (3,6), 121 (5,38), 96 (73,52), 95 (31,35), 81 (100%), 67 (79,65), 55 (53,53), 54 (59,31), 41 (4,21).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,91 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H), 1,28-1,43 (m, 13H), 1,45-1,51 (m, 4H), 1,57 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,12-2,18 (m, 4H), 3,65 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H)

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 13,61, 18,43, 18,73, 21,91, 25,72, 28,81, 29,07, 29,14, 29,36, 29,47, 31,27, 32,78, 63,05, 80,18, 80,19.

3.2.5 Preparação do (Z)-pentadec-10-en-1-ol



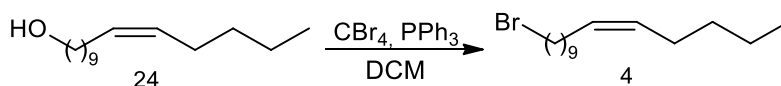
Em um balão de 50 mL, foram adicionados 1,5 g de 10-pentadecin-1-ol (1,0 eq.; 6,696 mmol), 0,213 g de catalisador de Lindlar (0,3 eq.; 2,0 mmol) e 20 mL de metanol. Após isso, uma bexiga contendo H₂ foi acoplada ao balão reacional e a reação foi deixada sob atmosfera de hidrogênio por 48 horas. Ao final da reação, o material foi filtrado a vácuo em um funil de vidro sinterizado utilizando celite como agente filtrante. O solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 91% (1,38 g).

CG-EM (IE, 70 eV), *m/z*: 208 (M⁺-18, 3,24), 180 (2,22), 166 (1,10), 152 (4,15), 138 (5,35), 124 (11,98), 109 (26,12), 96 (64,48), 82 (86,86), 81 (88,19), 67 (81,88), 55 (100%), 41 (56,68).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,91 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,28-1,38 (m, 16H), 1,58 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,99-2,08 (m, 4H), 3,65 (t, 6,7 Hz, 2H), 5,36 (t, 5,17 Hz).

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 13,96, 22,32, 25,73, 26,90, 27,18, 29,26, 29,40, 29,56, 29,74, 3,96, 32,79, 63,07, 129,85, 129,87.

3.2.6 Preparação do (Z)-15-bromopentadec-5-eno



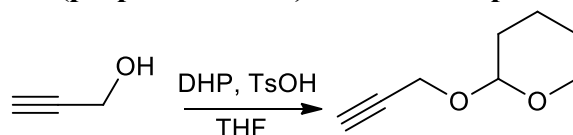
Em um balão de 50 mL seco, foram pesados 0,80 g de (Z)-pentadec-10-en-1-ol (1 eq.; 3,50 mmol) e 1,39 g de CBr₄ (1,2 eq.; 4,20 mmol). Após isso, foram adicionados 6 mL de DCM e o balão foi colocado em banho de gelo e deixado sob atmosfera e N₂. Em seguida, foi adicionada lentamente uma solução de 1,38 g de trifetilfosfina (1,5 eq.; 5,25 mmol) em 6 mL de DCM. O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi colocada em refluxo por 2 horas. Ao final da reação, o DCM foi removido em evaporador rotativo e, em seguida, o resíduo do balão foi filtrado a vácuo em sílica, utilizando hexano como solvente. O produto obtido foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi novamente removido em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 77% (0,77 g).

CG-EM (IE, 70 eV), m/z: 290 (M⁺+1; 3,02), 288 (M⁺-1; 3,18), 262-260 (0,33), 246 (0,21), 205-203 (0,78), 190 (0,99), 176 (1,19), 164-162 (5,62), 150-148 (11,58), 125-123 (6,0), 111 (14,99), 97 (47,78), 83 (58,10), 69 (77,33), 55 (100%), 41 (50,48).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,91 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H), 1,27-1,36 (m, 14H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,87 (q, *J* = 6,96 Hz, 2H), 1,95-2,08 (m, 4H), 3,42 (t, *J* = 6,96 Hz, 2H), 5,33-5,41 (m, 2H).

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 13,99, 22,35, 26,92, 27,17, 28,18, 28,75, 29,23, 29,40, 29,73, 31,97, 32,84, 34,03, 129,83, 129,91.

3.2.7.1 Preparação do 2-(prop-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano

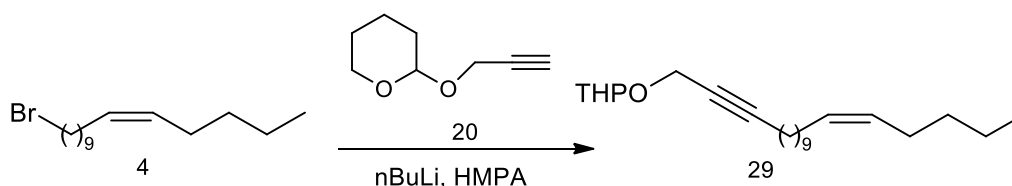


Em um balão de 50 mL, foram pesados 4,0 g de prop-2-in-1-ol (1 eq.; 71,4 mmol), adicionou-se 9,1 mL de diidropirano (DHP) (1,4 eq.; 100 mmol), alguns cristais de ácido *p*-toluenossulfônico e 20 mL de THF. A reação permaneceu em agitação à temperatura

ambiente por 5 horas. Após esse período, o produto foi tratado com solução de NaHCO₃ 2,5% (50 mL), extraído com AcOEt (3 x 30 mL) e novamente lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 95% (9,5 g).

CG-EM (IE, 70 eV), *m/z*: 140 (M⁺, 1,36), 139 (M⁺-1, 13,08), 101 (6,05), 85 (100%), 79 (7,63), 67 (17,98), 56 (70,99), 55 (47,76), 41 (56,74), 39 (51,45).

3.2.7.2 Preparação do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano



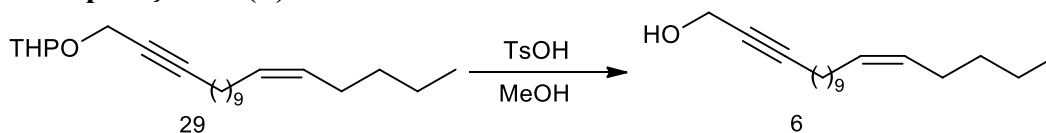
Em um balão de 25 mL foram adicionados 0,42 g de 2-(prop-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano (3 eq.; 3,0 mmol) e 9,0 mL de THF seco e deixado em atmosfera de N₂. Em seguida, o balão foi colocado em banho de refrigeração e a temperatura resfriada até -70°C. Após isso, foram adicionados 3,75 mL de n-butil lítio 1,6 mol.L⁻¹ (6,0 mmol). O banho foi desligado e, após 50 minutos, 1,04 mL de HMPA (6 eq.; 6,0 mmol) foi adicionado. O balão foi então colocado em banho de água fria e uma solução de 0,289 g de (Z)-15-bromopentadec-5-eno (1 eq.; 1,0 mmol) em 2 mL de THF. Após 15 minutos, o banho de água foi retirado e a reação permaneceu em agitação à temperatura ambiente por 18 horas. Ao fim da reação, foram adicionados 30 mL de água destilada e o produto foi extraído com AcOEt (2 x 20 mL). A fração orgânica foi reunida e lavada com água destilada (6 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto obtido foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 85% (0,297g).

CG-EM (IE, 70 eV), *m/z*: 348 (M⁺, 0,02), 263 (0,11), 247 (0,08), 189 (1,42), 147 (3,21), 135 (4,79), 109 (8,43), 101 (9,61), 95 (24,61), 85 (100%), 79 (20,66), 67 (39,99), 55 (55,70), 41 (31,99), 39 (7,84).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,89 (t, *J* = 6,89 Hz, 4H), 1,24-1,38 (m, 23H), 1,47-1,56 (m, 4H), 1,57-1,65 (m, 3H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,82-3,87 (m, 1H), 4,17-4,31 (m, 2H), 4,82 (t, *J*₁ = 3,28 Hz / *J*₂ = 3,35 Hz, 1H), 5,33-5,40 (m, 2H).

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 14,00, 18,83, 19,13, 22,19, 22,35, 25,39, 26,91, 27,19, 28,61, 28,88, 29,13, 29,29, 29,46, 29,50, 29,64, 29,70, 29,76, 30,30, 31,83, 31,97, 32,28, 32,60, 54,65, 61,98, 75,69, 86,79, 96,61, 129,86, 130,33.

3.2.8 Preparação do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol



Em um balão de 10 mL, foram adicionados 0,514 g de (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano (1 eq.; 1,48 mmol), 0,074 g de ácido *p*-toluenossulfônico (0,3 eq.; 0,444 mmol) e 1,5 mL de metanol. A reação foi deixada à temperatura ambiente e em agitação, sendo acompanhada por CCD até se completar. Ao fim da reação, o material foi tratado com solução de NaHCO₃ 2,5% (10 mL). Em seguida, o produto foi extraído com AcOEt (3 x 10 mL) e foi lavado novamente com solução de NaHCO₃ 2,5% (2 x 10 mL), água destilada (3 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 15 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 90% (0,35 g).

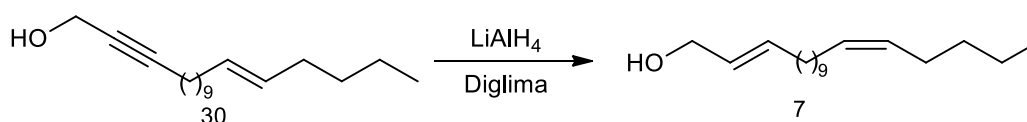
CG-EM (IE, 70 eV), m/z: 264 (M⁺, 0), 246 (0,05), 217 (2,49), 203 (3,07), 189 (3,71), 175 (4,66), 161 (8,02), 147 (15,13), 133 (20,12), 121 (26,74), 107 (34,79), 93 (59,54), 81 (71,65), 79 (65,18), 67 (77,24), 55 (100%), 41 (62,53).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,91 (t, *J* = 6,84 Hz, 3H), 1,26-1,40 (m, 17H), 1,52 (q, 7,4 Hz, 2H), 1,95-2,06 (m, 4H), 2,20-2,24 (m, 2H), 4,27 (t, *J* = 2,04 Hz, 2H), 5,35-5,41 (m, 2H).

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 13,95, 18,72, 22,32, 26,90, 27,17, 28,60, 28,85, 29,10, 29,25, 29,45, 29,47, 29,73, 31,95, 51,41, 78,29, 86,64, 129,84, 129,87.

IV (cm⁻¹): 1017 cm⁻¹, 1470-1315 cm⁻¹, 2970-2820 cm⁻¹, 3004 cm⁻¹, 3350 cm⁻¹.

3.2.9 Preparação do (2E,13Z)-octadeca-2,13-dien-1-ol



Em um balão de 25 mL foram adicionados 76 mg de LiAlH₄ (2 eq.; 2,0 mmol) e 3,0 mL de diglima. Em seguida, uma solução de 0,264 g de (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol

(1 eq.; 1,0 mmol) em 3,0 mL de diglima foi adicionada, lentamente, ao balão reacional. A reação foi colocada em refluxo por 3 horas, sob atmosfera de N₂ e agitação constante. Ao final da reação, foram adicionados, lentamente, 3,0 mL de água destilada, 1,0 mL de solução de NaOH 15% e mais 10,0 mL de água destilada e deixou-se em agitação por 30 minutos. Após isso, o material foi filtrado a vácuo em celite, utilizando hexano como solvente. O material filtrado foi transferido para um funil de separação e lavado com água destilada (6 x 30 mL) e solução salina saturada (3 x 30 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 37% (0,100 g).

CG-EM (IE, 70 eV), *m/z*: 266 (M⁺, 0), 248 (M⁺-18, 3,39), 233 (0,29), 219 (1,88), 205 (1,85), 191 (1,64), 149 (7,14), 135 (14,18), 121 (20,24), 109 (28,21), 95 (59,74), 82 (66,01), 81 (90,10), 67 (85,39), 55 (100%), 41 (63,85).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,91 (t, *J* = 6,84 Hz, 3H), 1,24-1,39 (m, 20H), 1,99-2,07 (m, 6H), 4,06-4,10 (m, 2H), 5,30-5,40 (m, 2H), 5,58-5,74 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz), δ (ppm): 14,01, 22,35, 26,91, 27,19, 29,13, 29,19, 29,29, 29,49, 29,54, 29,57, 29,76, 31,96, 32,22, 63,85, 128,74, 129,86, 129,88, 133,64.

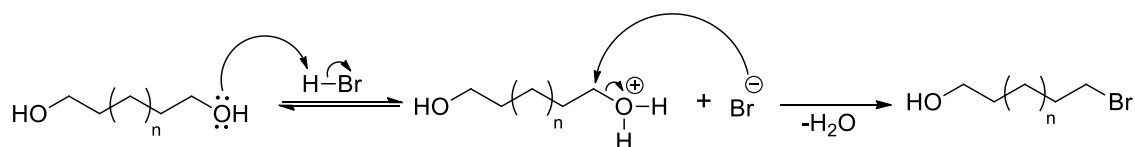
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão apresentadas e discutidas as reações utilizadas para a obtenção dos álcoois (2,13)-octadecadienol por meio da rota sintética apresentada no tópico anterior (esquema 6).

4.1 Preparação do 9-bromo-1-nonanol (25)

A primeira etapa dessa síntese consiste em uma reação de monobromação do 1,9-nonanodiol. Essa reação ocorre pelo mecanismo de substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2) em meio ácido (esquema 7), onde qualquer uma das hidroxilas protonadas pode ser substituída pelo átomo de bromo. A bromação da segunda hidroxila, embora ainda bastante reativa, não ocorre devido a um efeito protetivo do solvente orgânico, pois a partir da substituição de uma hidroxila, ocorre uma diminuição da polaridade da molécula, promovendo uma transferência de fases do meio aquoso (ácido), para o meio contendo o solvente orgânico utilizado, nesse caso o 1,2-dicloroetano (OLIVEIRA et al, 2019). O rendimento dessa reação foi de 83%.

Esquema 7 – Mecanismo reacional da monobromação

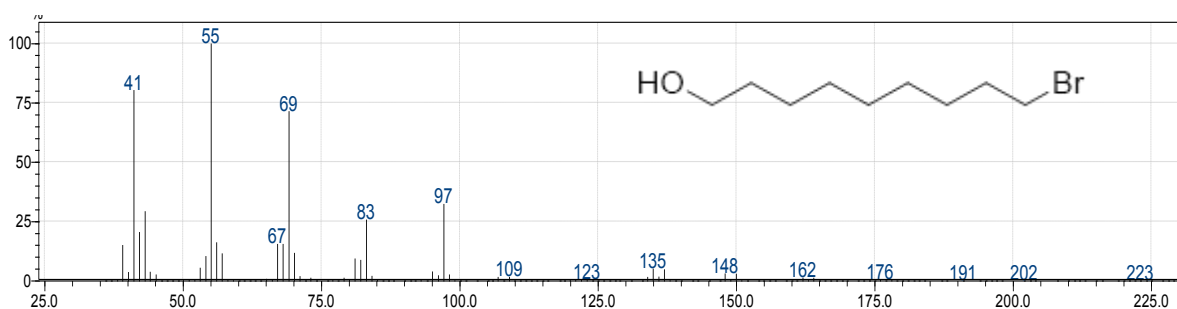


Fonte: adaptado de Oliveira et al. (2019).

Avaliando o espectro de massas do composto obtido (**25**) (figura 1), é possível notar picos característicos de compostos bromados. Em razão de estar presente na natureza em duas formas isotópicas com abundância equivalente (^{79}Br e ^{81}Br , aproximadamente 1:1), os fragmentos que contêm o átomo de bromo apresentam picos com intensidades relativas também equivalentes, gerando os chamados picos dobrados (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN et al., 2006). Neste espectro, estão presentes os picos de massa 135/137 referentes à formação de um ciclo de cinco membros contendo o bromo ($C_4H_8Br^+$) (PAVIA et al., 2010). Outros picos dobrados presentes são 148/150 e 162/164, referentes aos fragmentos bromados com 5 e 6 átomos de carbono, respectivamente, e possuindo uma ligação dupla. O pico base (PB) é o fragmento de

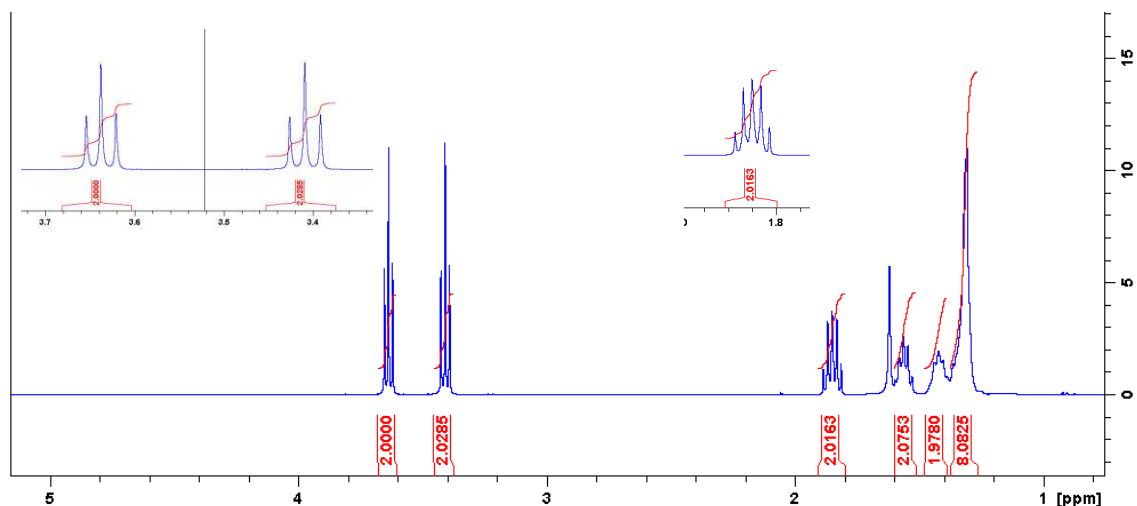
massa 55, um cátion de alceno ($C_4H_7^+$), que pode ser formado por mais de uma possibilidade de quebra. Outros fragmentos importantes são o cátion alila (m/z 43), que possui alta estabilidade devido à estabilização por ressonância e os picos 69, 83 e 97, todos também cátions de alcenos que são separados por 14 unidades de massa.

Figura 1 – Espectro de massas do 9-bromo-1-nonanol



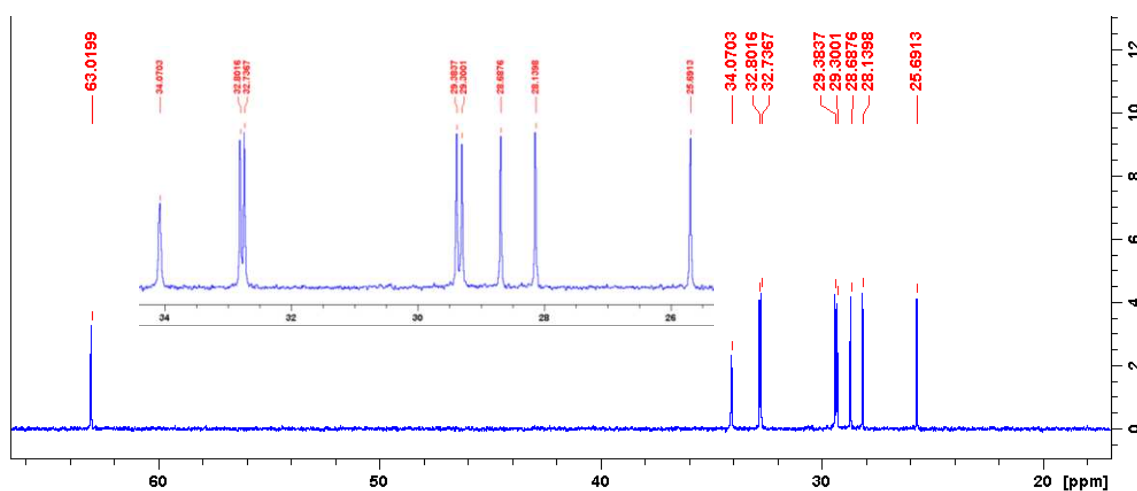
Já no espectro de RMN de 1H (figura 2) também é possível identificar sinais que confirmam a formação do composto **25**. Os tripletos em 3,63 ($J = 6,7$ Hz) e 3,40 ($J = 6,9$ Hz) ppm são referentes aos hidrogênios dos CH_2 que estão diretamente ligados à hidroxila e ao brometo, respectivamente, possuindo valores muito próximos aos tabelados para esses hidrogênios. Esses quatro hidrogênios (2 CH_2) sofrem um efeito de desblindagem devido à proximidade com grupos eletronegativos, em que, quanto mais eletronegativo for o grupo (ou átomo), maior será esse efeito (PAVIA et al., 2010). O quinteto em 1,85 ($J = 6,9$ Hz) é referente ao CH_2 β ao bromo e os outros sinais são multipletos referentes aos hidrogênios mais distantes dos heteroátomos.

Figura 2 – Espectro de RMN de 1H do 9-bromo-1-nonanol em $CDCl_3$



Os sinais identificados no espectro de RMN de ^{13}C (figura 3) corroboram os dados de RMN de ^1H e de espectrometria de massas, indicando que o composto (**25**) foi formado. O sinal em 63,01 ppm é referente ao carbono diretamente ligado à hidroxila, também devido ao efeito de desblindagem provocado pela presença de um grupo eletronegativo. O sinal em 34,07 ppm está em uma região característica para metilenos ligados ao bromo (PAVIA et al., 2010). Os sinais em 32,73 e 32,80 representam os metilenos em posição β aos heteroátomos, enquanto os outros sinais, correspondem aos metilenos na parte mais interna da cadeia.

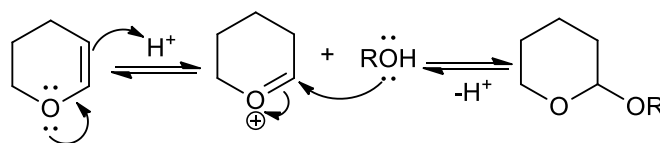
Figura 3 – Espectro de RMN de ^{13}C do 9-bromo-1-nonanol em CDCl_3



4.2 Preparação do 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano (**16**)

Após a preparação do álcool monobromado, foi realizada a proteção da hidroxila remanescente, para evitar que ela reaja em etapas subsequentes como, por exemplo, a reação com $n\text{BuLi}$. Nesse caso, o grupo protetor escolhido foi o THP, um grupo bastante estável frente aos compostos básicos e de fácil remoção (GREENE e WUTS, 2007), formado a partir da reação de um álcool com o diidropirano, sob uma catalise ácida, formando um acetal (esquema 8) (CLAYDEN et al., 2001). O rendimento dessa reação foi de 96%.

Esquema 8 – Mecanismo reacional da proteção de um álcool com DHP.

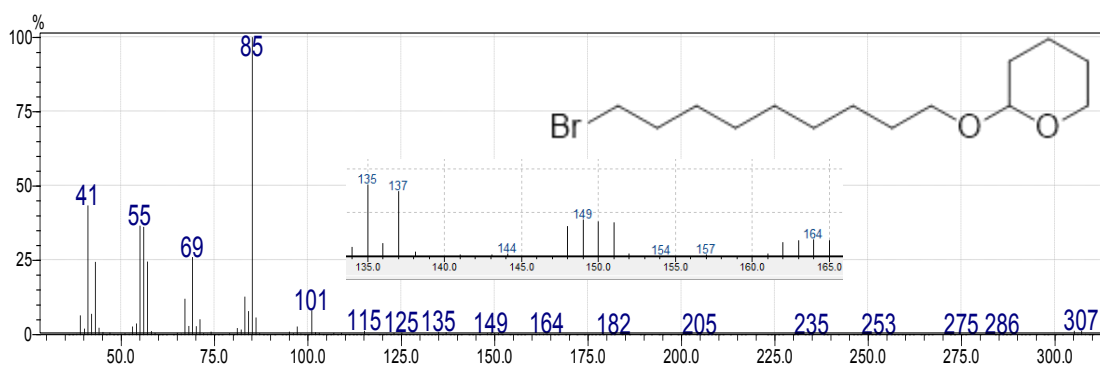


Fonte: adaptado de Clayden et al. (2001).

No espectro de massas do produto desta reação (**16**) (figura 4), pode-se observar a presença do fragmento 85 como pico base, o que é característico de acetais do tipo THP. Esse fragmento é resultado da saída do cátion tetraidropiranila, pela quebra entre o oxigênio exocíclico e o carbono do THP (VAINIOTALO et al., 1989). O pico de m/z 101 representa o cátion O-THP, formado por uma segmentação α .

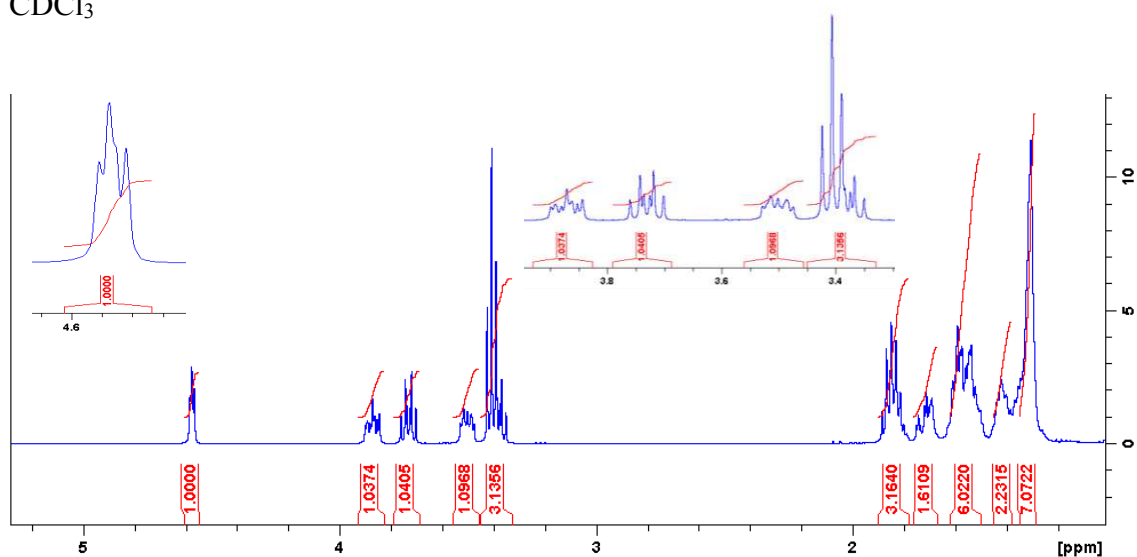
Na parte ampliada do espectro, a presença do bromo pode ser observada novamente pela presença de picos dobrados 135/137, representando o ciclo de cinco membros com o bromo (PAVIA et al., 2010), os picos 148/150 e 162/164, referentes aos fragmentos bromados com 5 e 6 átomos de carbono com uma ligação dupla, e agora os picos 149/151 e 163/165 que são fragmentos contendo bromo também com 5 e 6 átomos de carbono, porém sem a ligação dupla.

Figura 4 – Espectro de massas do 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano.



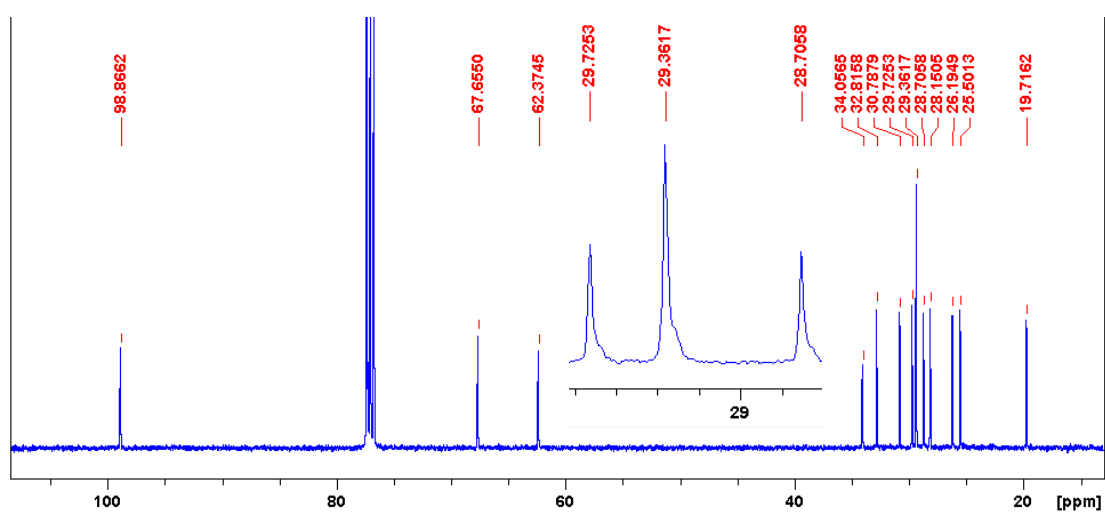
O espectro de RMN de ^1H (figura 5) possui sinais que também indicam que a reação de proteção ocorreu. O sinal em 4,57 ppm é referente ao H acetálico, que é bastante deslocado devido ao efeito de desblindagem provocado pelos dois oxigênios vizinhos. Embora parcialmente sobreposto, é possível identificar o tripleto referente aos hidrogênios metilênicos α ao Br em 3,40 ppm ($J = 6,7$ Hz) em região similar à encontrada no espectro do produto **25**. Os multipletos entre 3,30 e 3,90 ppm são referentes aos hidrogênios dos carbonos vizinhos a oxigênios, enquanto que os multipletos entre 1,20 e 1,70 ppm referem-se aos hidrogênios do meio da cadeia carbônica e também dos hidrogênios do ciclo tetraidropiranila que estão mais distantes do oxigênio.

Figura 5 – Espectro de RMN de ^1H do 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano em CDCl_3



Já no espectro de RMN de ^{13}C (figura 6), é possível observar o sinal do carbono acetálico em 98,86 ppm, bastante desblindado por estar entre dois átomos de oxigênio, além dos sinais dos metileno vizinhos aos oxigênios em 67,65 ppm e 62,37 ppm. O sinal em 34,05 ppm é referente ao metileno α ao bromo e não sofreu nenhuma alteração relevante em comparação ao sinal apresentado no espectro do material de partida. Os outros sinais são referentes aos metileno mais distantes dos heteroátomos.

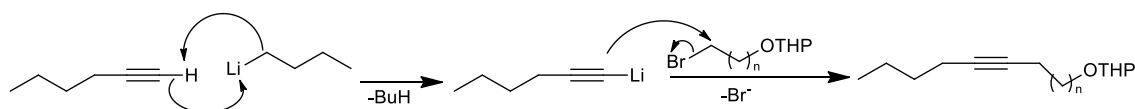
Figura 6 – Espectro de RMN de ^{13}C do 2-(9-bromononiloxi)tetraidro-2H-pirano em CDCl_3



4.3 Preparação do 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano (2)

Com o álcool protegido, foi feito o acoplamento com o 1-hexino visando obter a ligação tripla interna que, posteriormente, foi reduzida na estereoquímica adequada. Esse acoplamento ocorreu por meio de uma reação do tipo S_N2 , no qual o brometo foi substituído pelo íon acetileno, formado pela desprotonação prévia do alcino terminal com $n\text{BuLi}$, na presença de hexametilfosforamida (HMPA), obtendo assim uma nova ligação carbono-carbono (MORI, 1981). A reação ocorreu com um rendimento de 92%. O esquema 9 apresenta a proposta de mecanismo envolvida nessa reação.

Esquema 9 – Mecanismo de reação da alquilação de 1-alcino



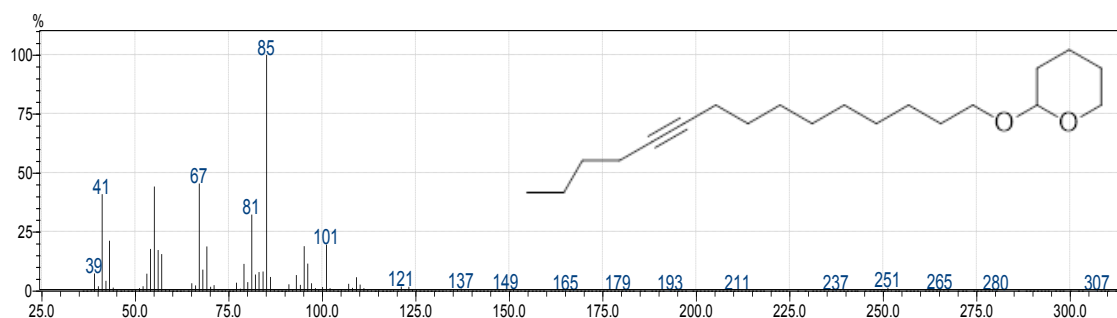
Fonte: adaptado de Bernardo (2017).

A desprotonação desse alcino por bases fortes como butil-lítio, amideto de sódio ou brometo de etilmagnésio, é possível graças a estabilidade que a ligação tripla terminal confere ao ânion formado, devido a sua hibridização, o que torna esse composto mais ácido que outros hidrocarbonetos (alcenos ou alcanos), possuindo um pK_a em torno de 25, enquanto um alcano possui pK_a em torno de 50 (CLAYDEN et al., 2001).

Diversos solventes polares apróticos têm sido usados com sucesso nesse tipo de reação, como o HMPA (HENRICK, 1977), pois, com o uso desse tipo de solvente, a reatividade do ânion é aumentada, e reações de substituição bimolecular devem ser aceleradas (NORMANT, 1967). O uso de HMPA como solvente dessa reação mostrou-se altamente eficiente (BRATTESANI e HEATHCOCK, 1973), possuindo uma capacidade de coordenar o lítio aproximadamente 300 vezes mais forte que o THF (SIKORSKI e REICH, 2001). No entanto, devido a seu potencial altamente carcinogênico, seu uso como solvente individual não é recomendado (BUCK e CHONG, 2001). Contudo, a utilização de uma mistura de THF com 10% de HMPA, também se mostrou eficiente como método de alquilação de acetilenos, obtendo rendimentos altos com brometos de alquila primários, cloretos e *p*-toluenossulfonatos, principalmente quando comparado à utilização de amônia líquida, já que muitos reagentes não são bem dissolvidos nela (NORMANT, 1967).

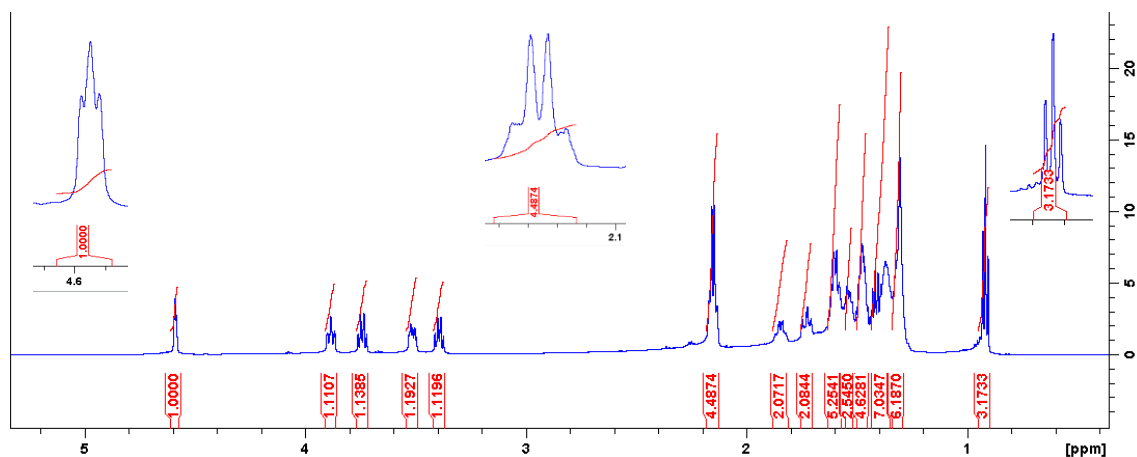
No espectro de massas do composto **2** (figura 7), assim como no anterior, o pico m/z 85 é o PB. Este pico, junto ao pico m/z 101, indicam que o grupo tetraidropirânica ainda está presente na molécula, mostrando sua estabilidade frente a uma base forte, como o *n*BuLi (GREENE e WUTS, 2007). Neste espectro, agora é possível observar o pico m/z 81, resultado de uma segmentação α à ligação tripla ($C_{sp}-C_{sp^3}$), bastante comum em alcinos (PAVIA et al., 2010). O pico m/z 251 representa a segmentação α à ligação tripla do outro lado da molécula, porém apresenta uma intensidade muito baixa em relação ao 81, devido à saída do grupo de maior peso molecular como radical ser favorecida. Outros fragmentos observados no espectro são carbocátions contendo a ligação tripla, como os picos m/z 193, 179, 165, 137, 95, 67 e 39.

Figura 7 – Espectro de massas do 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano



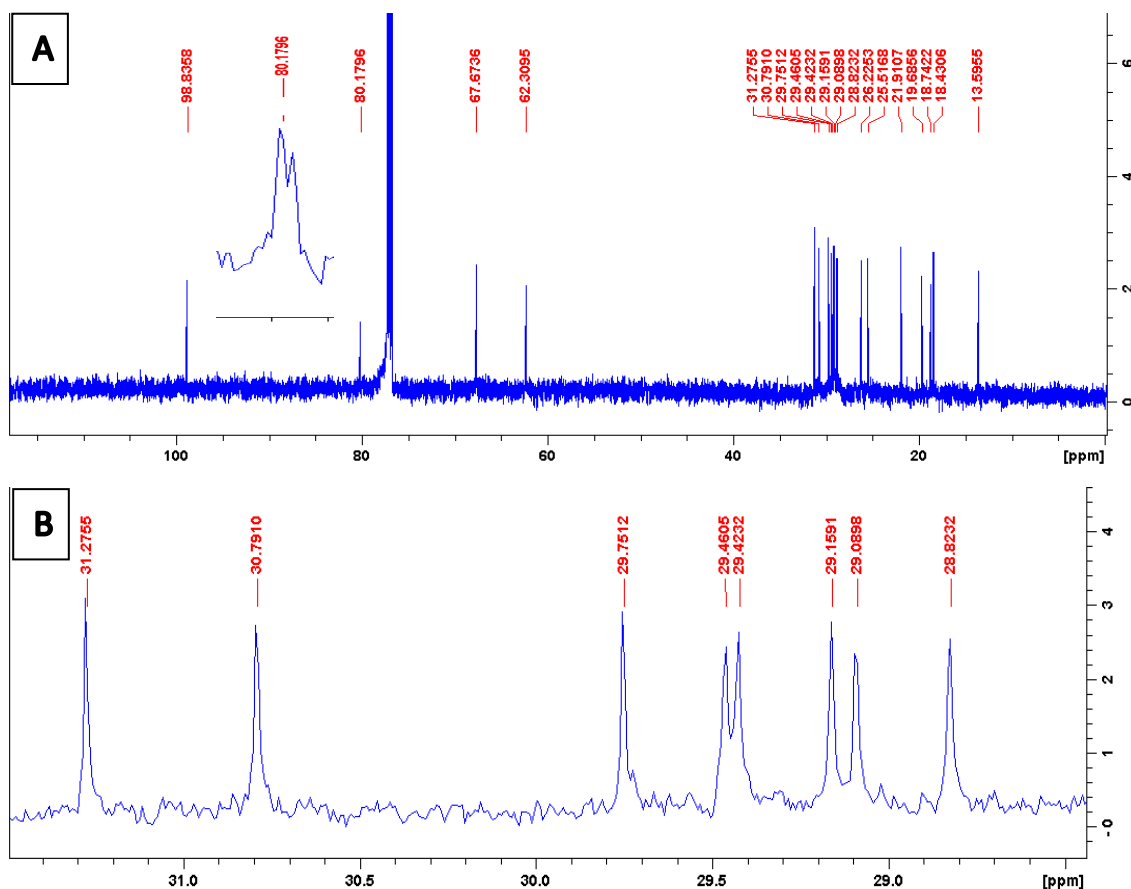
No espectro de RMN de ^1H (figura 8) é possível observar o tripleto que representa o hidrogênio acetálico em 4,58 ppm ($J = 3,53$ Hz). Os multipletos entre 3,3 e 3,9 ppm são referentes aos hidrogênios dos carbonos α a oxigênios, enquanto o multipletto em 2,15 ppm, com integração para quatro átomos, representa os hidrogênios metilênicos α à ligação tripla, saindo em região característica desse tipo de hidrogênio (PAVIA et al., 2010). Já o tripleto em 0,9 ppm ($J = 7,3$ Hz) refere-se aos hidrogênios da metila terminal.

Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H do 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3



Já no espectro de RMN de ^{13}C (figura 9) são observados os sinais correspondentes aos 20 carbonos da estrutura, sendo o mais deslocado, em 98 ppm, o sinal correspondente ao carbono acetálico que é bastante desprotegido devido a estar entre dois oxigênios. Os sinais parcialmente sobrepostos em 80,17 ppm representam os dois carbonos da ligação tripla que, por estarem em um ambiente químico muito similar, aparecem praticamente como um único sinal. Os sinais em 67 e 62 ppm são referentes aos carbonos diretamente ligados a oxigênios, enquanto o sinal em 13 ppm representa a metila. Já os outros sinais referem-se aos outros metilenos da estrutura.

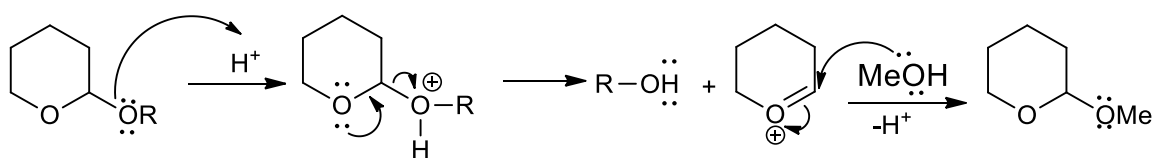
Figura 9 – Espectro de RMN de ^{13}C do 2-(pentadec-10-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3 (A) e ampliação da região de 28 a 32 ppm (B)



4.4 Preparação do 10-pentadecin-1-ol (26)

Após o acoplamento, o álcool deve ser restituído para que possa ser usado posteriormente. Com isso, é feita a remoção do grupo tetraidropiranila, por meio de uma hidrólise catalisada por ácido (CLAYDEN et al., 2001). Esta etapa foi realizada utilizando o ácido *p*-toluenossulfônico em metanol (GREENE e WUTS, 2007), em que o oxigênio exocíclico é protonado, permitindo sua eliminação na forma de álcool, com a formação do cátion tetraidropiranila que, seguindo o mecanismo proposto no esquema 10, sofre uma reação de adição pelo solvente, nesse caso o metanol, formando a espécie MeO-THP, restabelecendo o catalisador (CLAYDEN et al., 2001). A reação ocorreu como esperado e o rendimento foi de 86%.

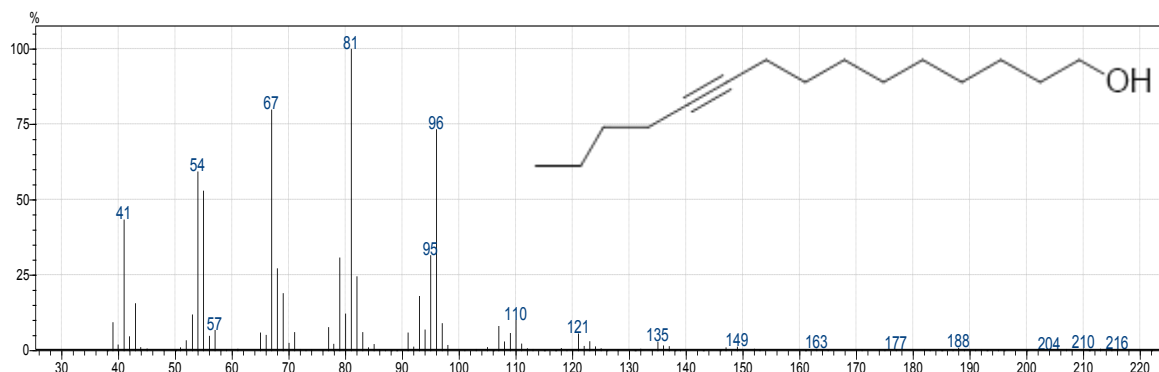
Esquema 10 – Mecanismo reacional da desproteção de um álcool.



Fonte: adaptado de Clayden et al. (2001).

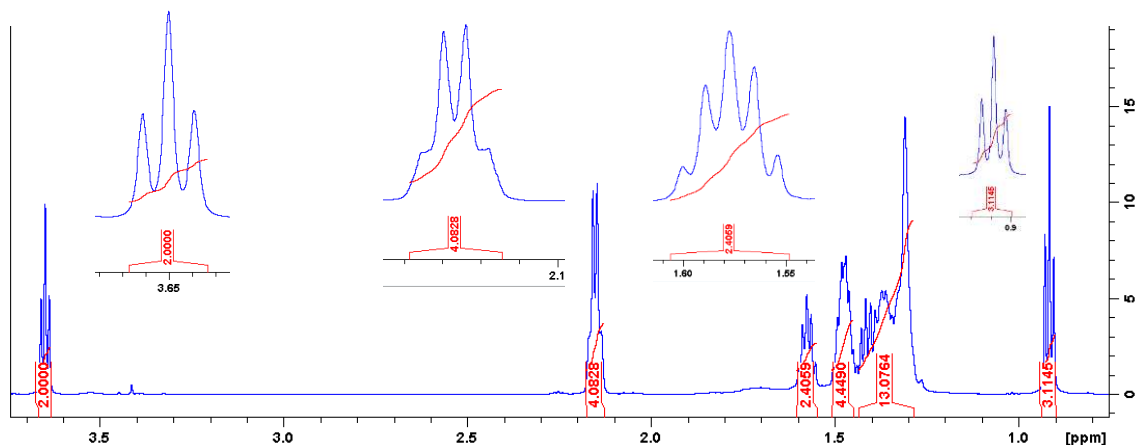
No espectro de massas do composto **26** (figura 10) é observado a mudança no pico base, que agora é o fragmento de massa 81, novamente resultado da quebra α a ligação tripla ($C_{sp}-C_{sp^3}$), muito comum em alcinos (PAVIA et al., 2010). Isso é um indicativo que o grupo tetrahidropiranila foi removido da molécula. Outros fragmentos contendo a tripla são os picos m/z 67 e 95. A eliminação de água e de uma molécula de eteno, provoca a formação de um cátion radical com a presença de uma ligação dupla (SILVERSTEIN et al., 2006), por já possuir uma tripla, no espectro são observados fragmentos m/z 163, 149, 135, 121, 93 e 79, que possuem tripla e dupla ligações.

Figura 10 – Espectro de massas do 10-pentadecín-1-ol



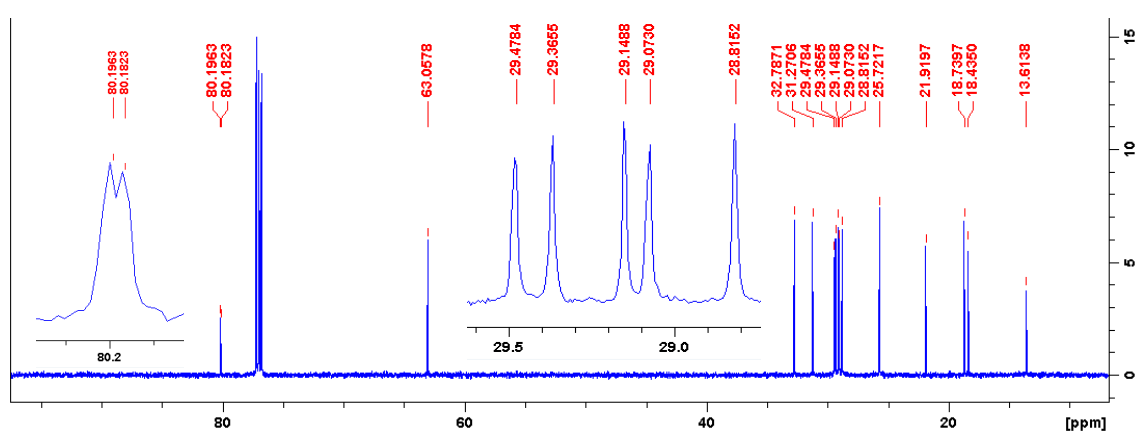
Já no espectro de RMN de 1H (figura 11) é possível notar o tripleto em 3,65 ppm ($J = 6,7$ Hz) que corresponde aos dois hidrogênios α a hidroxila. Já o multipletto que aparece entre 2,1 e 2,2 ppm é referente aos 4 hidrogênios α a ligação tripla, sendo dois de cada lado da tripla. O quinteto em 1,57 ppm ($J = 6,7$ Hz) refere-se aos hidrogênios β a hidroxila, enquanto o tripleto em 0,91 ppm ($J = 7,45$ Hz) corresponde aos hidrogênios da metila terminal. Os outros multipletos que aparecem entre 1,2 e 1,5 ppm são referentes aos hidrogênios da parte interna da cadeia.

Figura 11 – Espectro de RMN de ^1H do 10-pentadecin-1-ol em CDCl_3



No espectro de RMN de ^{13}C (figura 12) é possível observar a presença dos 15 sinais referentes aos 15 carbonos da estrutura. Os sinais parcialmente sobrepostos em 80,18 e 80,19 ppm são referentes aos carbonos sp , saindo em região característica para esse tipo de carbono, sendo bastante deslocado, devido à nuvem eletrônica decorrente da ligação tripla (PAVIA et al., 2010). O sinal em 63,05 ppm refere-se ao carbono diretamente ligado ao oxigênio, o que também causa um grande efeito de desblindagem (PAVIA et al., 2010). O sinal em 13,61 ppm é referente à metila, enquanto que os outros sinais são referentes aos outros metilenos da estrutura.

Figura 12 – Espectro de RMN de ^{13}C do 10-pentadecin-1-ol em CDCl_3

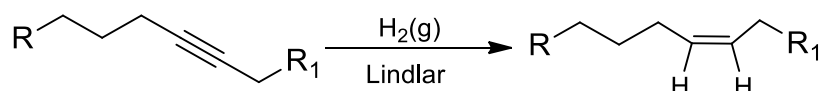


4.5 Preparação do (Z)-pentadec-10-en-1-ol (24)

Após a restituição da hidroxila, a ligação tripla obtida no acoplamento foi reduzida a uma ligação dupla Z utilizando H_2 e o catalisador de Lindlar (esquema 11), que é um catalisador de Pd em CaCO_3 envenenado com chumbo ($\text{Pb}(\text{OAc})_2$) para diminuir sua

reatividade, permitindo a formação do alceno. Como a adição dos hidrogênios ocorre de maneira *syn*, ou seja, do mesmo lado, apenas o isômero *Z* é formado (CLAYDEN et al., 2001). A reação ocorreu como esperado e o (*Z*10)-pentadecen-1-ol (**24**) foi obtido com 91% de rendimento.

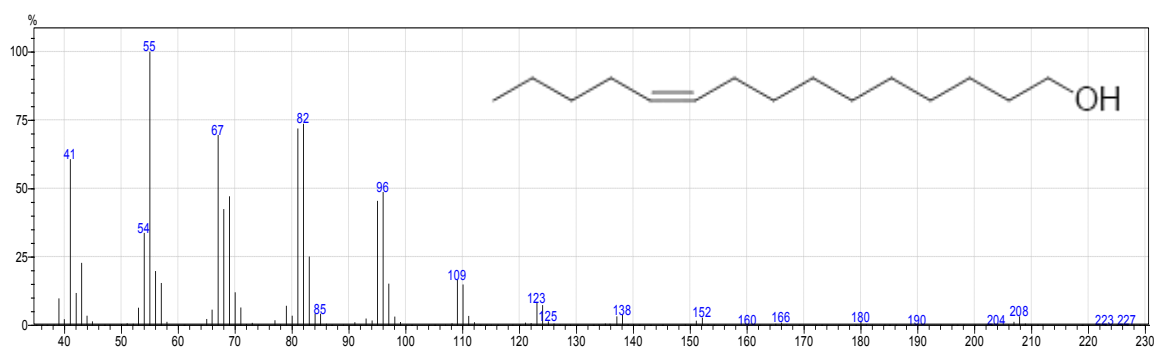
Esquema 11 – Reação de redução utilizando catalisador de Lindlar.



Fonte: adaptado de Clayden et al. (2001).

O espectro de massas (figura 13) do produto da reação (**24**) apresenta um perfil de fragmentação diferente do composto anterior, indicando que a reação ocorreu. O pico base m/z 55 é um cátion de alceno ($C_4H_7^+$). Além deste, outros fragmentos de cátions contendo ligação dupla são observados, como o fragmento m/z 41. O fragmento de massa 208 ($M^+ - 18$), representa a perda de uma molécula de água por desidratação, enquanto o pico m/z 180 representa a perda subsequente de eteno após a desidratação, que são fragmentações características de álcoois primários (SILVERSTEIN et al., 2006; PAVIA et al., 2010).

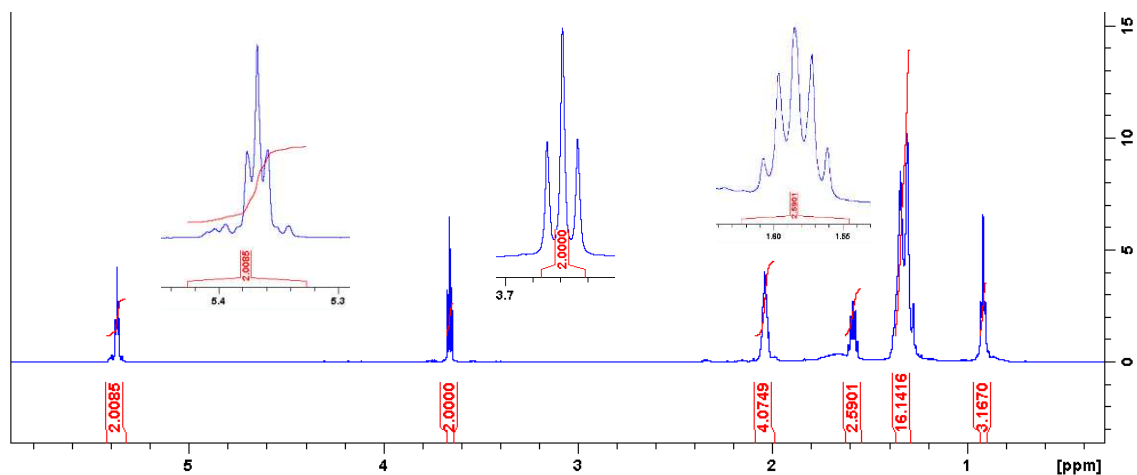
Figura 13 – Espectro de massas do (*Z*)-pentadec-10-en-1-ol



No espectro de RMN de 1H (figura 14) são observados sinais que indicam a obtenção do produto desejado. O tripleto em 5,36 ppm ($J = 5,17$ Hz) é referente aos hidrogênios da ligação dupla que, por estarem em mesmo ambiente químico, apresentam-se parcialmente sobrepostos. O valor baixo do J é um indicativo de que o isômero *Z* foi obtido, já que para hidrogênios de compostos com ligação dupla *E*, esses hidrogênios apresentam valor de J superior a 12 Hz (PAVIA et al., 2010). O multipletto em 2,03 ppm

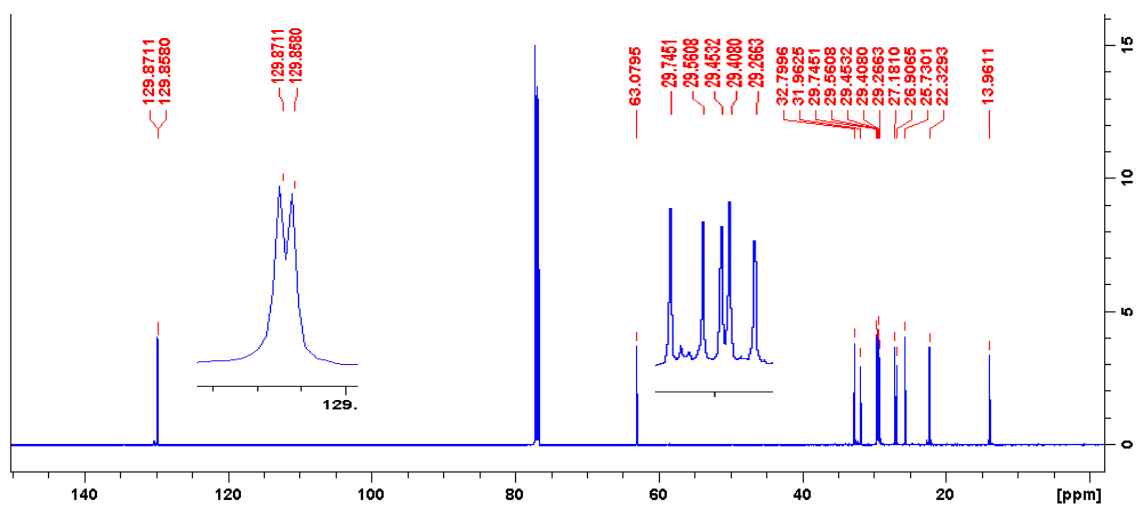
corresponde aos dois metilenos vizinhos a ligação dupla, já o tripleto em 3,65 ppm ($J = 6,7$ Hz) é referente aos hidrogênios α a hidroxila, enquanto o quinteto em 1,58 ppm ($J = 6,7$ Hz) representa os hidrogênios β a hidroxila.

Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H do (Z)-pentadec-10-en-1-ol em CDCl_3



Já no espectro de RMN de ^{13}C (figura 15), são observados os 15 sinais, referentes aos 15 carbonos da molécula. Os dois sinais parcialmente sobrepostos em 129,87 e 129,85 ppm estão em região característica de carbonos de ligação dupla (PAVIA et al., 2010). Já o sinal em 63,07 ppm corresponde ao metileno ligado ao oxigênio, saindo em região bastante desblindada devido à alta eletronegatividade do oxigênio. O sinal em 13,96 ppm é referente à metila terminal, enquanto que os outros sinais são referentes aos outros metilenos da parte interna da cadeia.

Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-pentadec-10-en-1-ol em CDCl_3

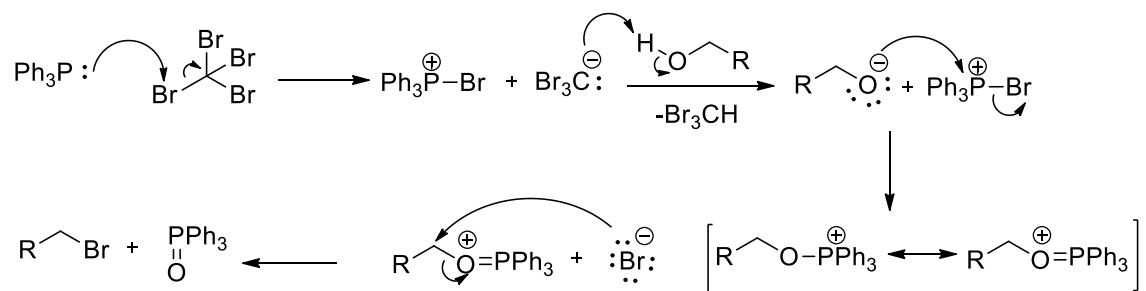


4.6 Preparação do (Z)-15-bromopentadec-5-eno (4)

Após a obtenção da insaturação Z, foi realizada a bromação do álcool, visando obter um bom grupo de saída para o acoplamento da etapa seguinte. Devido à presença da insaturação, optou-se pela utilização de um método de bromação que não utilizasse HBr, devido à possibilidade de ocorrer uma adição a ligação dupla. Neste caso, foi feita uma reação de Appel, em que álcoois são transformados em seus respectivos haletos de alquila ou alila, utilizando CBr₄ ou CCl₄ (Jordan et al., 2020). A reação ocorreu com o rendimento de 77%.

Inicialmente, o tetrabromometano (CBr₄) reage com trifenilfosfina, formando um carbânion estabilizado (CLAYDEN et al., 2001) que age como base desprotonando o álcool, isso permite a ligação do alcóxido com a fosfina e a consequente liberação de brometo (Br⁻) que, realiza uma reação de substituição da hidroxila (Thiemann et al., 2017), seguindo o mecanismo apresentado no esquema 12 abaixo:

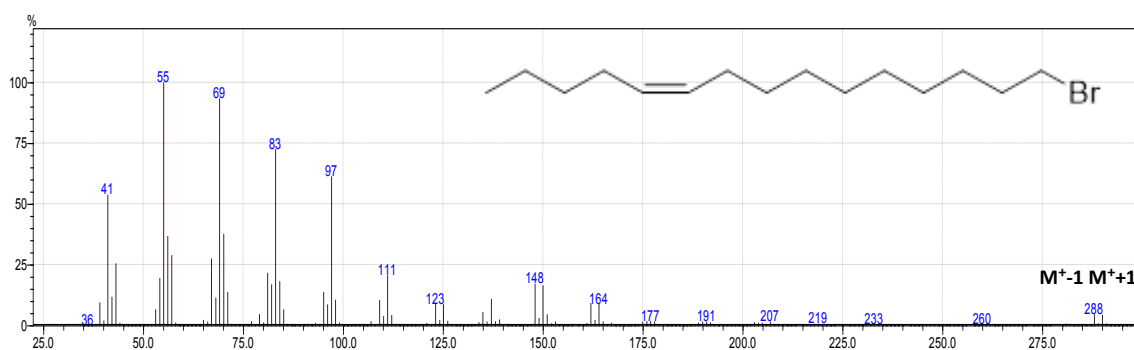
Esquema 12 – Mecanismo da reação de Appel



Fonte: adaptado de Thiemann et al., 2017.

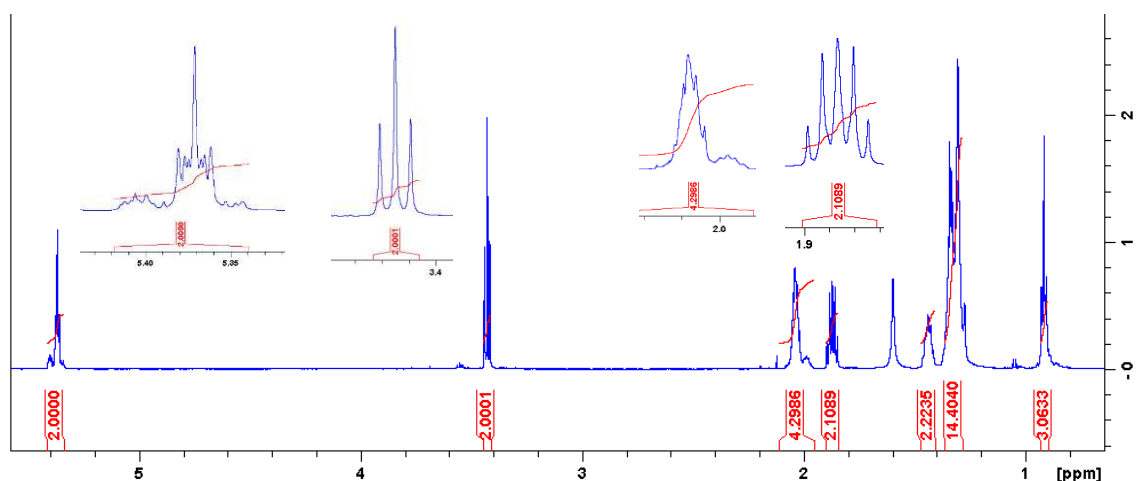
No espectro de massas (figura 16), é possível notar a presença de picos dobrados m/z 288/290 (M^+-1 ; M^++1), m/z 162/164, m/z 148/150, que são característicos da presença de bromo na molécula, devido aos isótopos ^{79}Br e ^{81}Br (SILVERSTEIN et al., 2006; PAVIA et al., 2010). O pico base m/z 55, bem como os picos m/z 41, 69, 83 e 97, são fragmentos de cátions de alcenos, separados por 14 unidades de massa, indicando a presença de uma ligação dupla na estrutura (PAVIA et al., 2010).

Figura 16 – Espectro de massas do (Z)-15-bromopentadec-5-eno



Já no espectro de RMN de ^1H (figura 17) é possível observar um multipletto em 5,37 ppm, saindo em região de alta desblindagem, sendo referente aos dois hidrogênios diretamente ligados aos carbonos sp^2 . O triplo em 3,42 ppm ($J = 6,96$ Hz) corresponde aos hidrogênios α ao bromo, enquanto que o quinteto em 1,87 ppm é referente aos hidrogênios metilênicos β ao bromo. O multipletto em 2,03 ppm é referente aos metilenos vizinhos a ligação dupla. Comparando-se este espectro com o do produto da etapa anterior, nota-se que os espectros são semelhantes, porém, o triplo visto na figura 14, anteriormente, aparece mais desblindado devido a maior eletronegatividade do oxigênio em relação ao bromo (PAVIA et al., 2010).

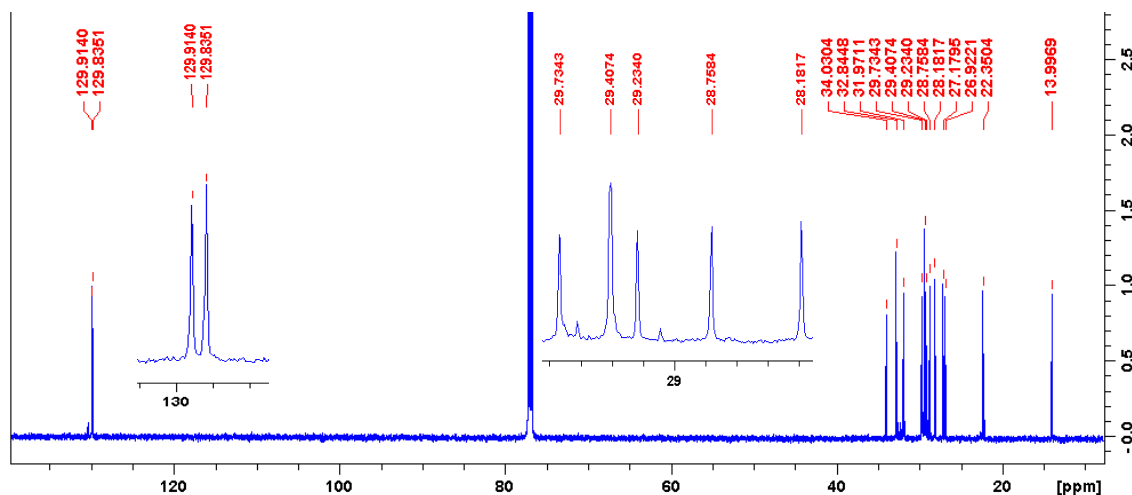
Figura 17 – Espectro de RMN de ^1H do (Z)-15-bromopentadec-5-eno em CDCl_3



No espectro de RMN de ^{13}C (figura 18) nota-se a presença dos dois carbonos sp^2 em 129,83 e 129,91 ppm, região característica de carbonos de ligação dupla (SILVERSTEIN et al., 2006; PAVIA et al., 2010). Apesar da estrutura possuir 15 átomos de carbono, apenas 14 sinais foram encontrados no espectro. Isto ocorre, possivelmente,

devido aos dois carbonos estarem em um mesmo ambiente químico, gerando assim, apenas um sinal.

Figura 18 – Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-15-bromopentadec-5-eno em CDCl_3



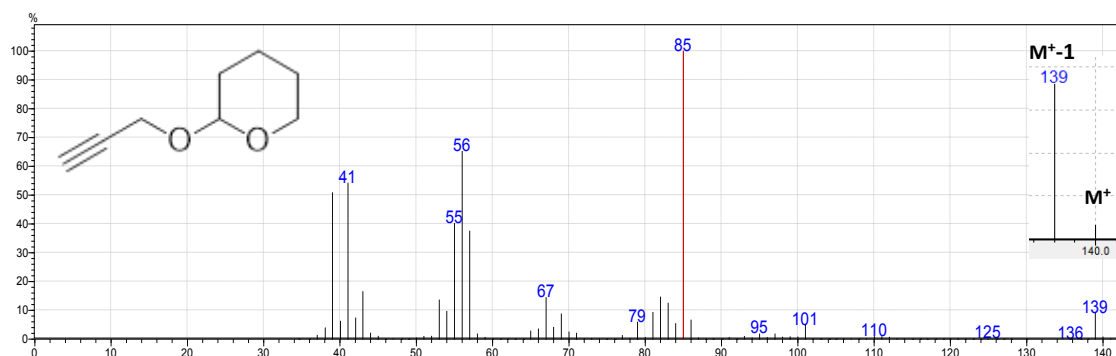
4.7 Preparação do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano (29)

4.7.1 Preparação do 2-(prop-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano (20)

Para obter a segunda insaturação, a estratégia utilizada foi o acoplamento com o álcool propargílico protegido. Alguns relatos sugerem o uso do álcool propargílico sem proteção em reações de acoplamento, como já visto nas rotas de Voerman et al. (1984) e Sorochinskaya e Kovalev (1989). Neste caso, na reação com *n*BuLi há a formação do diânion, porém como o carbânion formado é mais nucleofílico que o alcóxido, a adição de um haleto de alquila leva apenas a reação de substituição do haleto pelo carbânion, gerando uma nova ligação carbono-carbono (ISEMANN, 2013). Contudo, visando obter melhores condições para essa reação, optou-se por fazer a proteção desse álcool e, posteriormente, usá-lo como nucleófilo.

No espectro de massas do composto (20) (figura 19) o pico base é o fragmento m/z 85, gerado a partir da quebra do oxigênio exocíclico e o carbono do acetal, bastante característico de acetais THP. Esta mesma fragmentação também gera o fragmento m/z 55 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$). O pico m/z 101 representa o fragmento O-THP, gerado por uma segmentação α ao oxigênio. O fragmento m/z 139 (M^+-1) é resultado da perda de um hidrogênio, fragmentação característica de alcinos terminais (SILVERSTEIN et al., 2006; PAVIA et al., 2010).

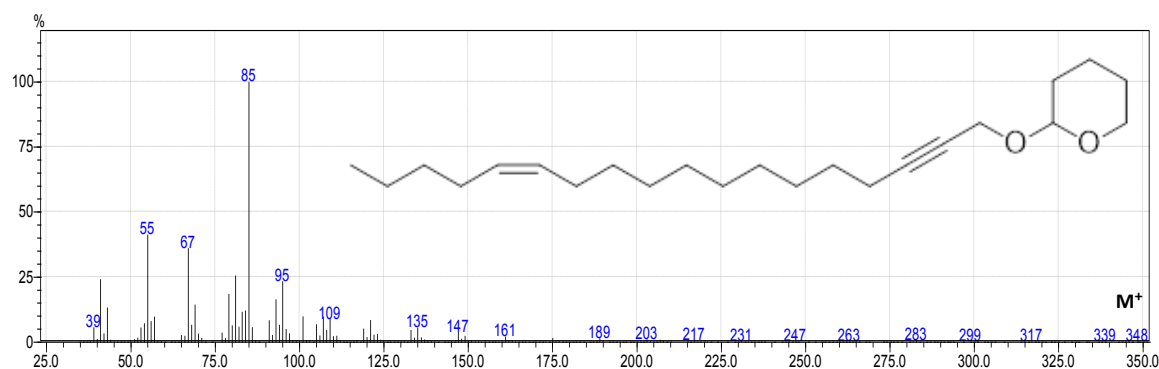
Figura 19 – Espectro de massas do 2-(prop-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano



Após a proteção, o acoplamento foi feito, seguindo o mesmo mecanismo já discutido no tópico 4.3 e esquema 9, em que o alcino é desprotonado e, em seguida, realiza uma substituição, gerando a nova ligação C-C e a segunda insaturação na posição desejada. O rendimento dessa reação foi de aproximadamente 85%.

No espectro de massas do composto (**29**) (figura 20) é possível observar o fragmento m/z 348 (M⁺). O pico base é o fragmento m/z 85, característico do grupo tetraidropirânica, assim como o fragmento m/z 101. Os picos de m/z 39, 55, 67, 95, 109 são todos de fragmentos de hidrocarbonetos contendo dupla ou ligação tripla.

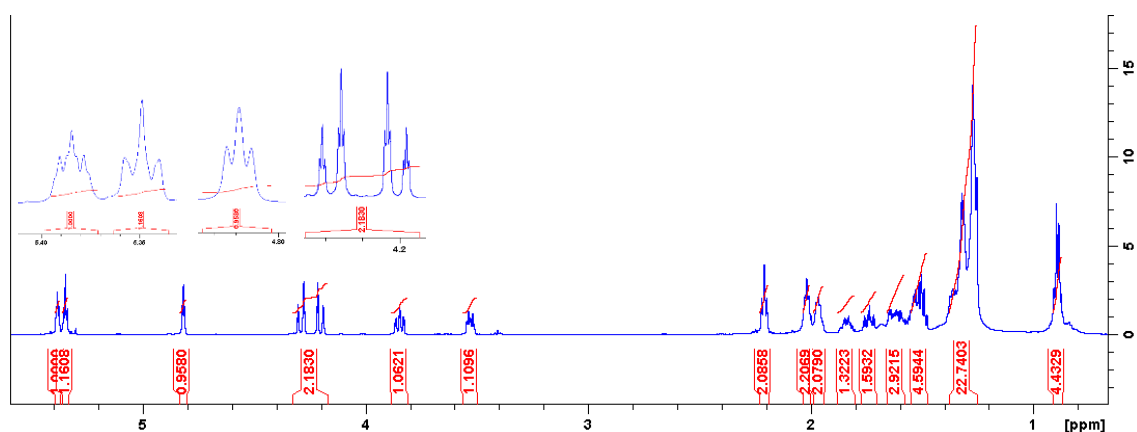
Figura 20 – Espectro de massas do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano



Analisando o espectro de RMN de ¹H (figura 21) é possível notar o multipletto entre 5,33 e 5,40 ppm referente aos hidrogênios ligados aos carbonos sp². O tripleto em 4,82 ppm ($J_1 = 3,2 \text{ Hz} / J_2 = 3,3 \text{ Hz}$) refere-se ao hidrogênio acetálico, bastante desblindado devido aos dois oxigênios próximos. O multipletto entre 4,18 e 4,32 ppm

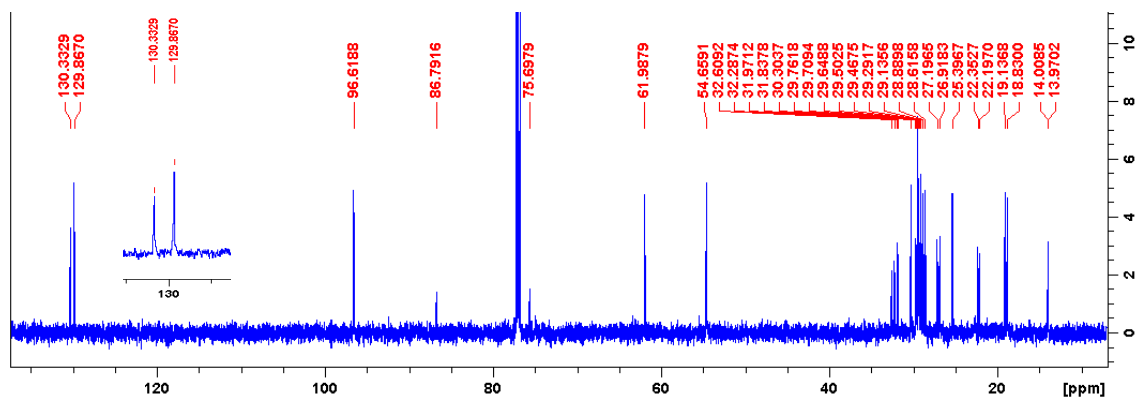
corresponde aos hidrogênios metilênicos que estão em posição α ao oxigênio e a ligação tripla, causando um efeito de desblindagem maior do que o observado para os outros hidrogênios α a oxigênio que aparecem como multipletos em 3,84 e 3,53 ppm. O número de hidrogênios maior do que o esperado para essa estrutura se deve a pequenas impurezas que não foram removidas após coluna em sílica, sendo removidas após as etapas posteriores.

Figura 21 – Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano em CDCl_3



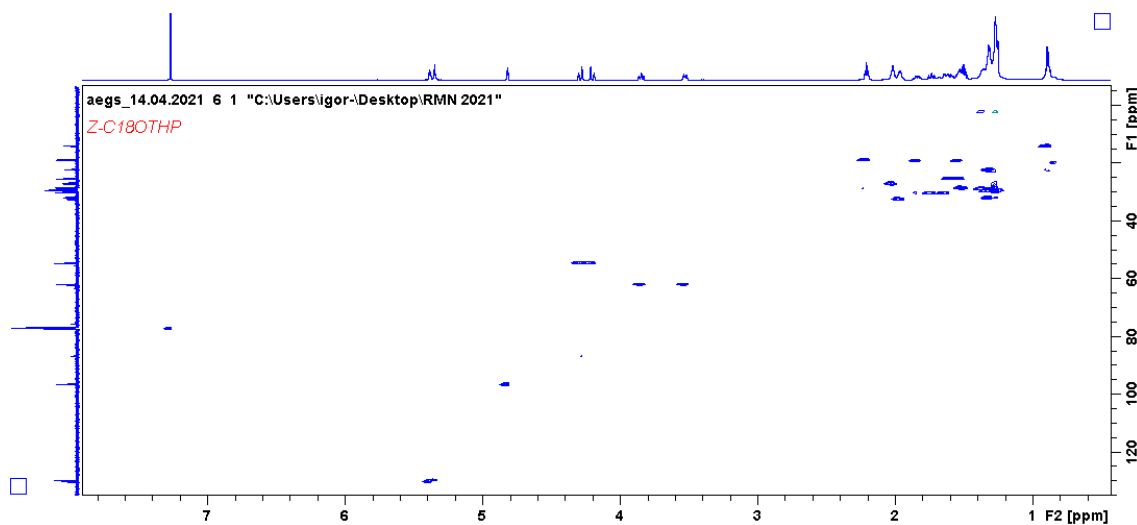
Já no espectro de RMN de ^{13}C (figura 22), observa-se os sinais correspondentes aos carbonos sp^2 em 130,33 e 129,86 ppm, região característica desse tipo de carbono (PAVIA et al., 2010). O sinal em 96,61 ppm é referente ao carbono acetálico, bastante deslocado devido ao efeito de desblindagem dos dois oxigênios vizinhos. Nota-se também os dois sinais referentes aos carbonos sp em 86,79 e 75,69 ppm. O sinal em 61,98 ppm refere-se ao carbono do grupo THP que é ligado a um oxigênio, enquanto o sinal em 54,65 ppm representa o carbono que está entre o carbono sp e o oxigênio, aparecendo um pouco mais blindado devido ao efeito anisotrópico provocado pela ligação tripla.

Figura 22 – Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano em CDCl_3



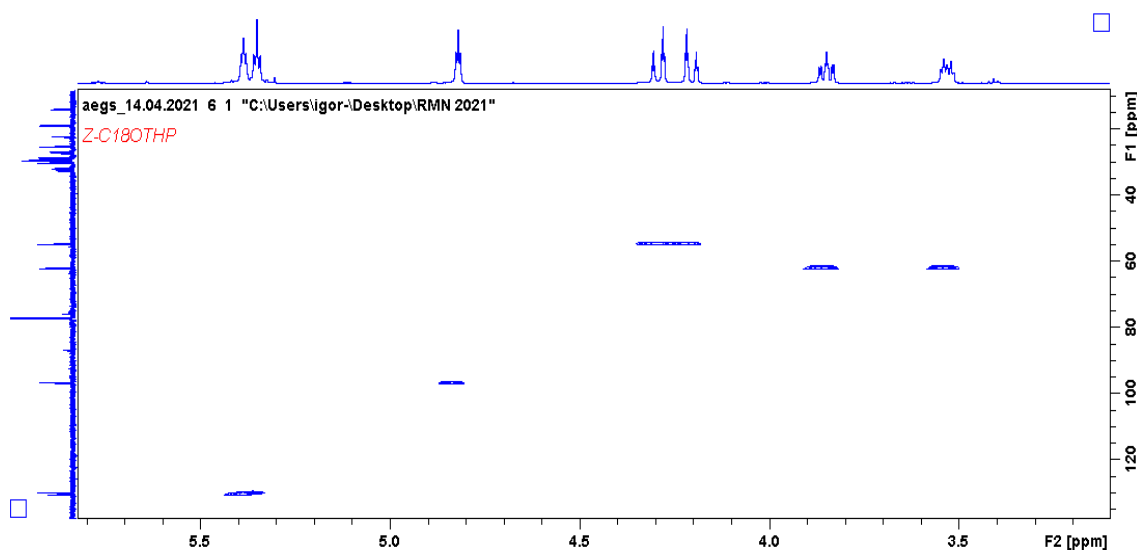
Visando confirmar as correlações entre hidrogênios e carbonos também foi feito o experimento de RMN HSQC (figura 23). Neste espectro nota-se que não há nenhum hidrogênio ligado aos carbonos sp, confirmando a presença de uma ligação tripla interna.

Figura 23 – Espectro HSQC do (Z)-2-(octadec-13-en-2-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano em CDCl_3



Na região ampliada deste mesmo espectro (figura 24), pode-se confirmar a correlação entre os hidrogênios mais deslocados (entre 5,3 e 5,4 ppm) e os carbonos também mais desblindados (129 e 130 ppm). Da mesma forma, percebe-se a relação entre o hidrogênio acetálico em 4,8 ppm e o carbono em 96 ppm.

Figura 24 – Ampliação do espectro de HSQC

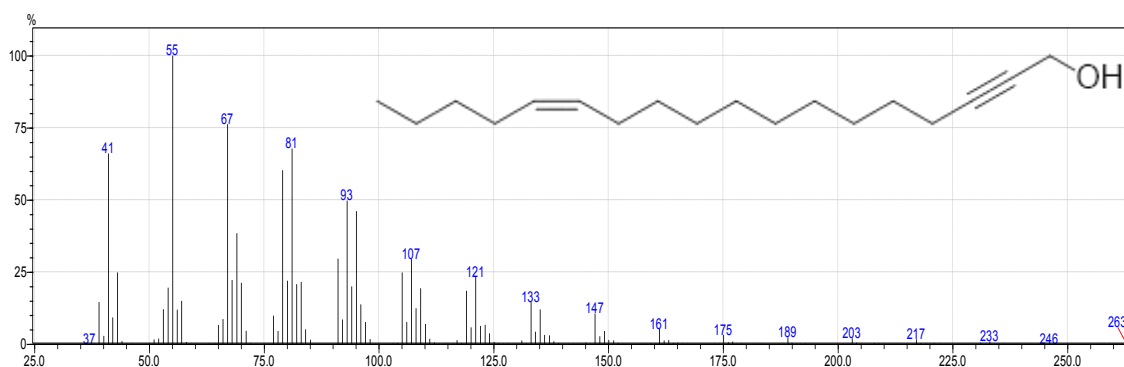


4.8 Preparação do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol (6)

Após o segundo acoplamento, novamente foi feita a remoção do grupo protetor. O mecanismo dessa reação é o mesmo já apresentado no esquema 10 e discutido no tópico 2.4. A reação ocorreu como esperado e o rendimento foi de 90%.

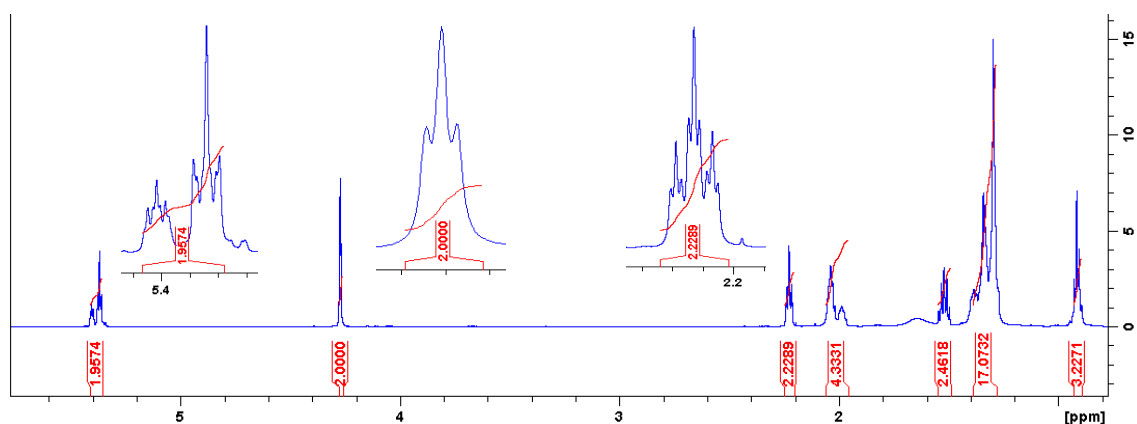
No espectro de massas (figura 25) o pico base é o 55 m/z que pode ser gerado tanto pelo cátion $C_4H_7^+$, quanto pela quebra da ligação do carbono sp com o carbono sp³, gerando a espécie $(C_3H_3O)^+$. É possível notar a ausência do sinal m/z 85, característico do grupo protetor THP, indicando que ele não está mais presente na estrutura. O pico m/z 246 ($M^+ - 18$) é referente à perda de água por desidratação, muito comum em álcoois (PAVIA et al., 2010).

Figura 25 – Espectro de massas do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol



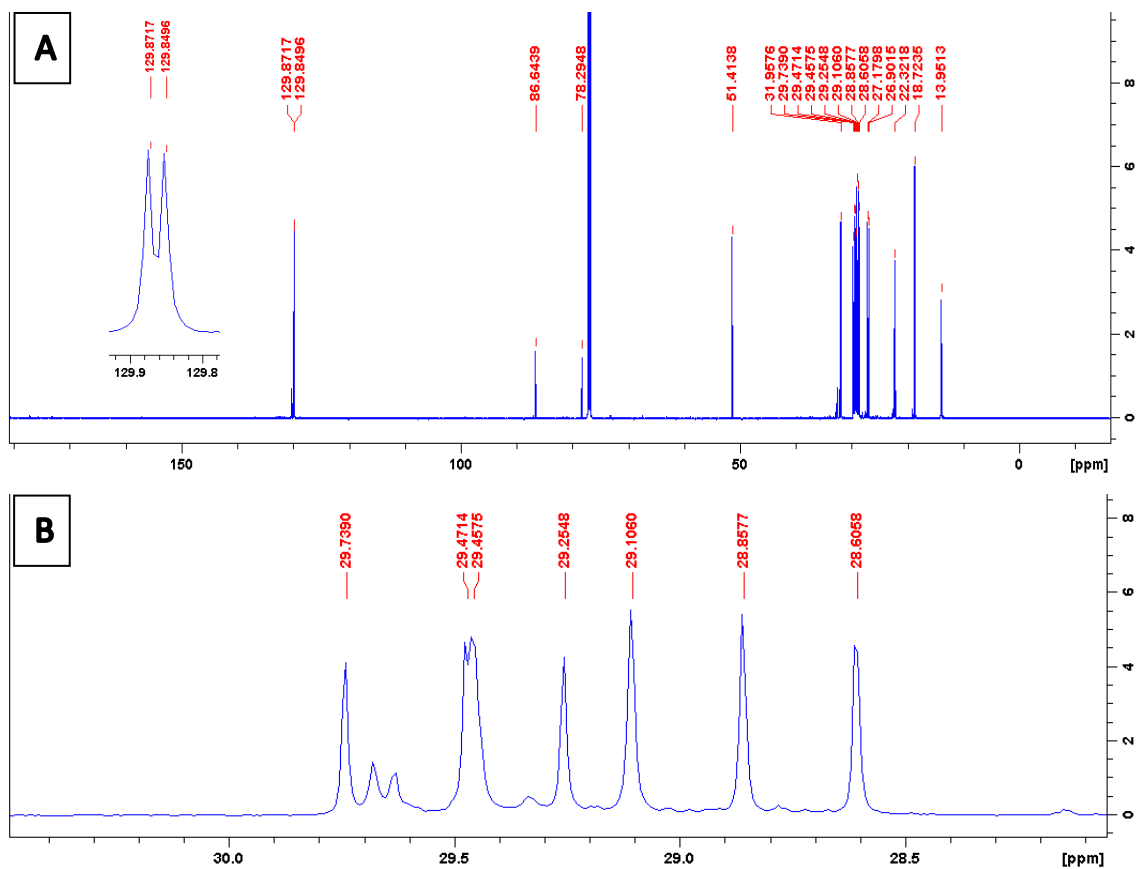
Já no espectro de RMN ^1H (figura 26) é possível notar o multipletto referente aos hidrogênios da ligação dupla em 5,37 ppm, mesma região já vista nos espectros dos produtos anteriores. O triplete em 4,27 ppm ($J = 2,04$ Hz) é referente aos dois hidrogênios metilênicos que estão localizados entre a hidroxila e a ligação tripla, sendo assim, aparecendo ainda mais deslocados do que o esperado para hidrogênios do carbono α a hidroxila. Já o multipletto entre 2,20 e 2,24 é referente aos hidrogênios metilênicos α a ligação tripla, enquanto o quinteto em 1,52 ppm ($J = 7,4$ Hz) refere-se aos hidrogênios do carbono β a tripla.

Figura 26 – Espectro de RMN de ^1H do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol em CDCl_3



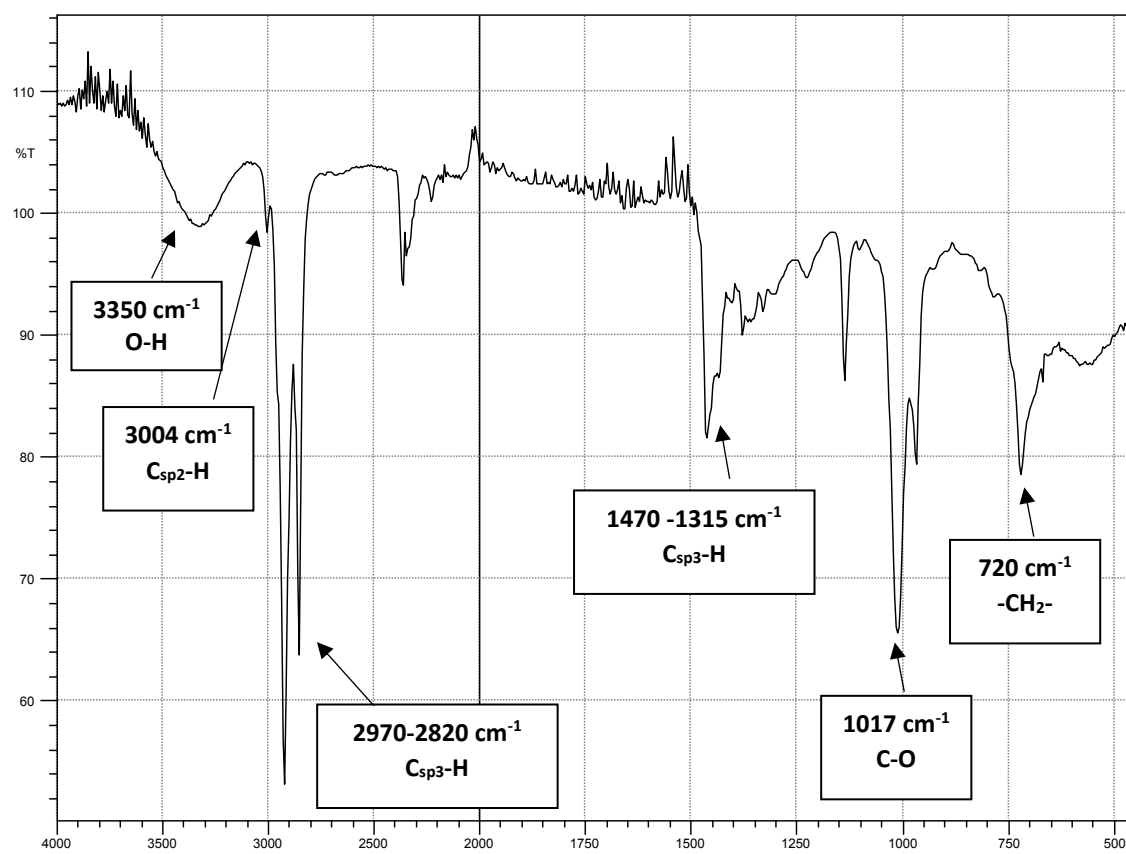
No espectro de RMN de ^{13}C (figura 27) são observados os sinais correspondentes aos 18 carbonos da estrutura. Os sinais em 129,87 e 129,84 ppm representam os carbonos sp^2 , enquanto os sinais em 86,64 e 78,29 são referentes aos carbonos sp . O sinal em 51,41 ppm é referente ao metileno que está entre a ligação tripla e o oxigênio, saindo novamente em uma região de menor deslocamento que outros carbonos diretamente ligados aos oxigênios, devido ao efeito anisotrópico causado pela proximidade com a ligação tripla, o que causa uma blindagem maior a esse carbono

Figura 27 – Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-octadec-13-en-2-in-1-ol em CDCl_3 (A) e ampliação da região de 27 a 30 ppm (B)



O composto também foi submetido à análise no infravermelho por transformada de Fourier (IV-TF) (figura 28), em que se pode observar algumas bandas que caracterizam o produto formado. A banda larga em 3350 cm^{-1} indica o estiramento de uma ligação O-H, enquanto a banda forte em 1017 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C-O em região característica para álcool primário (LOPES e FASCIO, 2004). A banda em 3004 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C-H do carbono sp^2 , indicando a presença da insaturação. As bandas de ligação C-H de carbono sp^3 também estão presentes em $2970\text{--}2820\text{ cm}^{-1}$ (estiramentos) e $1470\text{--}1315\text{ cm}^{-1}$ (deformações angulares), além da deformação angular de cadeia do tipo *rocking* em 720 cm^{-1} .

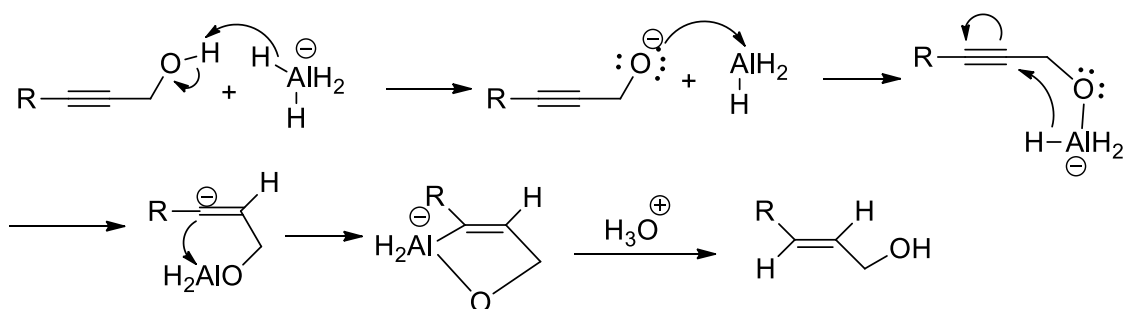
Figura 28 – Espectro de IV do (*Z*)-octadec-13-en-2-in-1-ol



4.9 Preparação do (*2E,13Z*)-octadeca-2,13-dien-1-ol (7)

A última etapa desta síntese foi a redução parcial da ligação tripla utilizando hidreto de lítio e alumínio (LiAlH₄). Essa redução é possível devido à proximidade da ligação tripla com a hidroxila que permite a complexação do hidreto com o oxigênio e a ligação tripla, formando assim, a ligação dupla *E* (CLAYDEN et al., 2001). Snyder (1967) sugeriu o mecanismo dessa redução (esquema 13), em que o isômero *E* é formado preferencialmente. O produto desejado foi obtido, porém o rendimento desta etapa não foi alto, sendo apenas 37%, gerando um rendimento global da síntese de 12,5%.

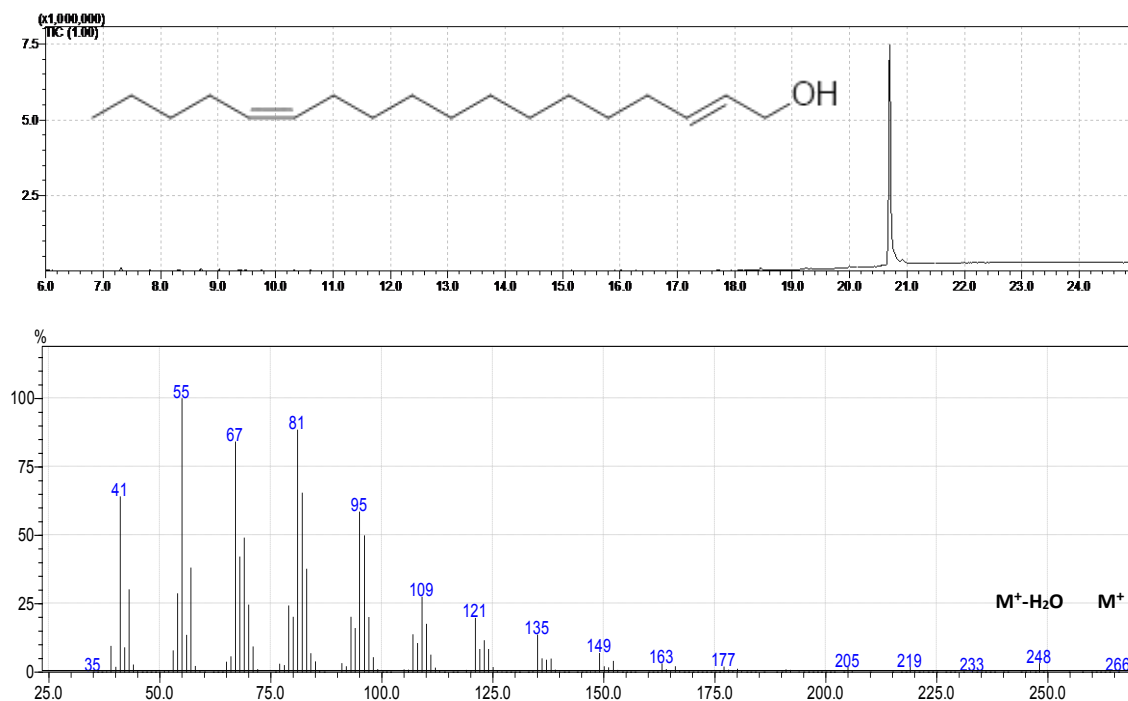
Esquema 13 – Mecanismo de redução com LiAlH₄



Fonte: adaptado de Snyder (1967)

No espectro de massas (figura 29) é possível observar o fragmento m/z 248 ($M^+ - 18$), gerado após a perda de água. O pico base é pico m/z 55 é referente ao cátion $C_4H_7^+$, enquanto o fragmento m/z 41 refere-se à quebra do cátion alila ($C_3H_5^+$), fragmentação comum em alcenos (PAVIA et al., 2010). Outros fragmentos importantes são os picos m/z 67, 81 e 95, que indicam a presença de duas ligações duplas na estrutura.

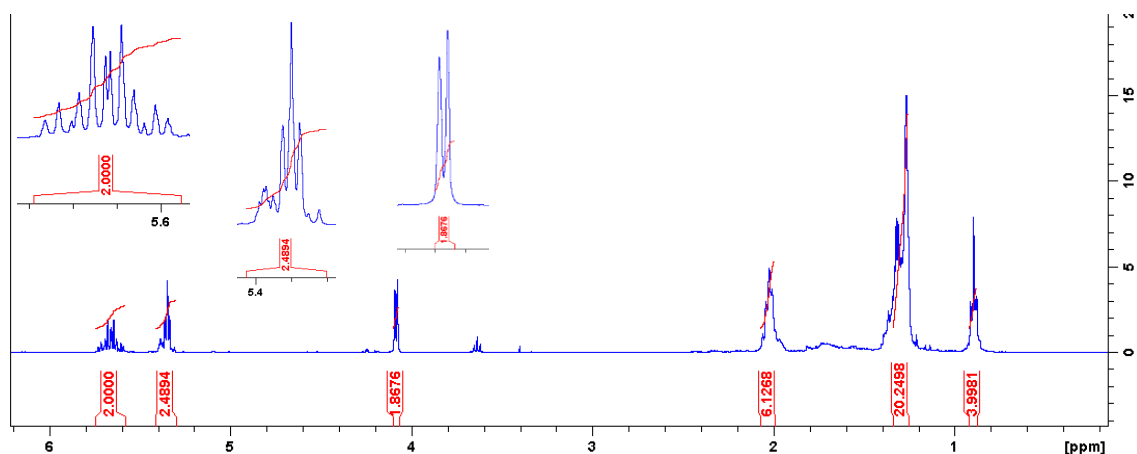
Figura 29 – Cromatograma e espectro de massas do (2*E*,13*Z*)-octadeca-2,13-dien-1-ol



Já no espectro de RMN de ¹H (figura 30) é possível observar um multipeto entre 5,58 e 5,74 ppm referente aos hidrogênios da nova ligação dupla gerada nessa reação. Enquanto o outro multipeto entre 5,30 e 5,40 ppm refere-se à ligação dupla *Z* já existente

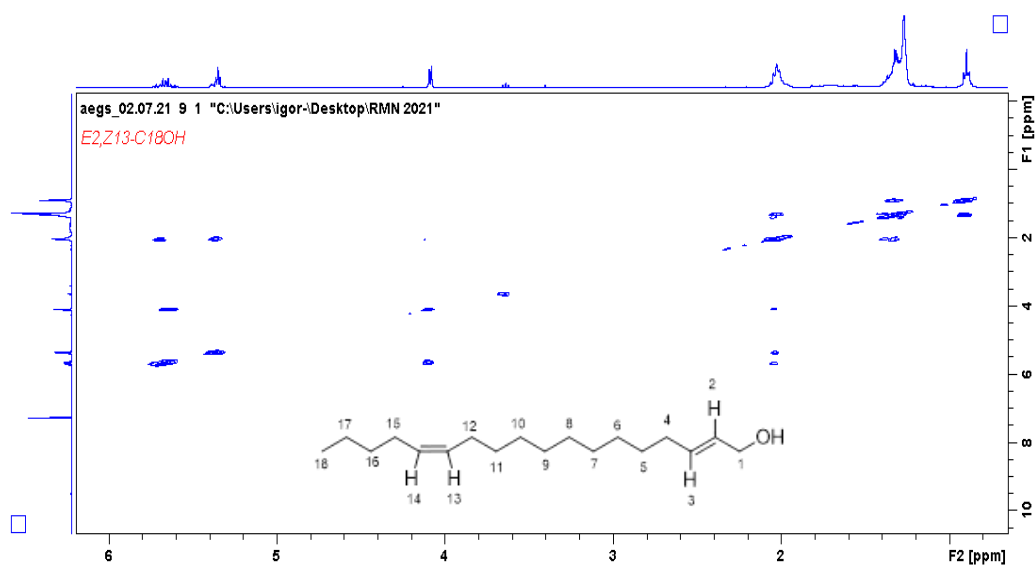
na molécula, saindo na mesma região já observada nos espectros dos produtos das etapas anteriores. O sinal semelhante a um duplete em 4,08 ppm é referente aos hidrogênios metilênicos que estão entre o carbono sp² e o oxigênio, saindo em uma região bastante deslocada devido ao efeito de desblindagem provocada. Já o multiplete em 2,0 ppm corresponde aos seis hidrogênios em posições α aos carbonos sp².

Figura 30 – Espectro de RMN de ¹H do (2*E*,13*Z*)-octadeca-2,13-dien-1-ol em CDCl₃



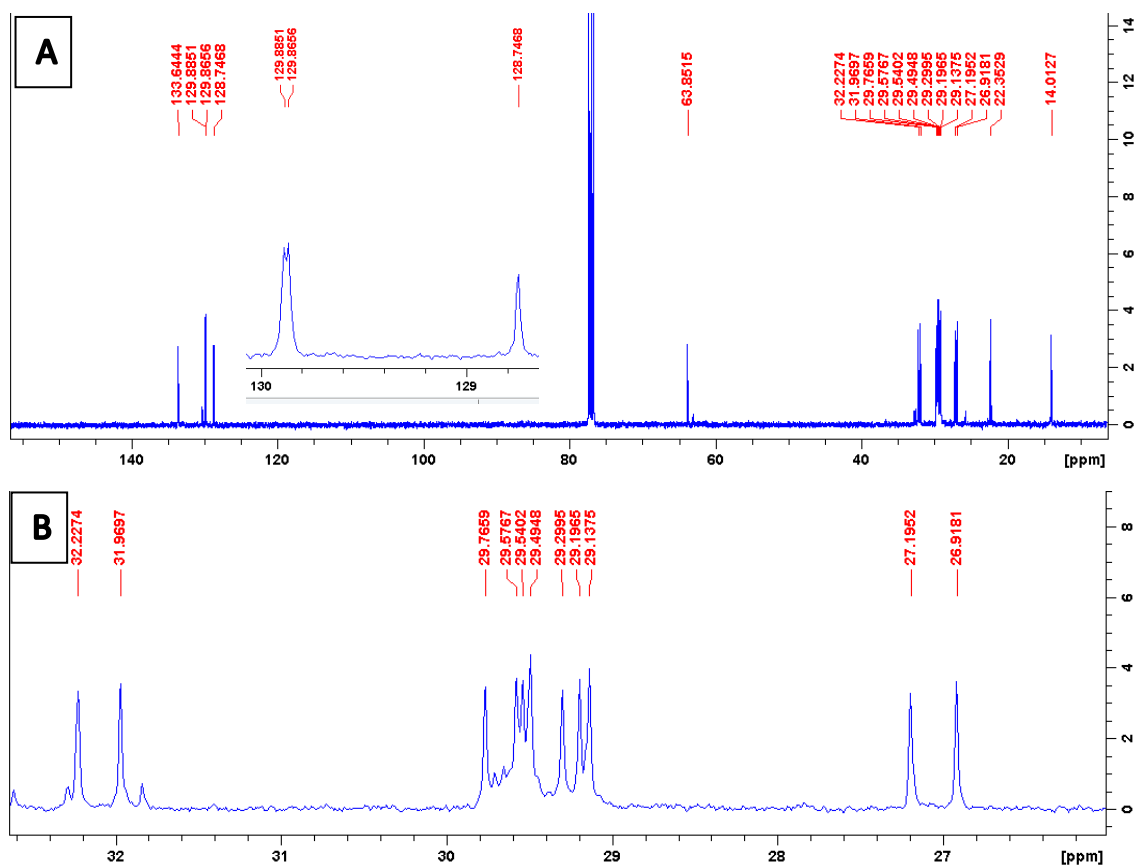
O espectro de RMN COSY ¹H-¹H (figura 31) mostra as correlações entre os hidrogênios, em que se observa a interação dos hidrogênios 13 e 14 (ligação dupla *Z*; 5,30 ppm) apenas entre si e com os hidrogênios 12 e 15 (2,0 ppm). Já os hidrogênios da ligação dupla *E* (2 e 3; 5,6 ppm) interagem com os hidrogênios do carbono 1 (4,08 ppm) e com os hidrogênios 4 (2,0 ppm).

Figura 31 – Espectro de RMN COSY do (2*E*,13*Z*)-octadeca-2,13-dien-1-ol em CDCl₃



Já no espectro de ^{13}C (figura 32) são observados os sinais correspondentes aos 18 carbonos da estrutura, sendo os sinais em 128,74, 129,86, 129,88 e 130,64 ppm referentes aos 4 carbonos sp^2 . O sinal em 63,85 ppm é referente ao metileno ligado ao oxigênio, aparecendo em região característica para esse tipo de carbono (PAVIA et al., 2010). O sinal em 14 ppm é referente a metila terminal, enquanto que os outros sinais referem-se aos outros metilenos da cadeia.

Figura 32 – Espectro de RMN de ^{13}C do (2*E*,13*Z*)-octadeca-2,13-dien-1-ol em CDCl_3 (A) e ampliação da região de 26 a 33 ppm (B)



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A síntese do (2*E*,13*Z*)-octadeca-2,13-dien-1-ol foi realizada com rendimento global de 12,5%. Esse rendimento baixo é, principalmente, devido à última etapa de redução da ligação tripla que teve um rendimento de apenas 37%. Porém, esta etapa pode ser otimizada visando à obtenção de um rendimento global maior, já que as etapas anteriores apresentaram bons rendimentos, todos acima de 70%. Esse resultado também foi similar ao obtido por Sorochinskaya e Kovalev (1989) que obtiveram rendimento global de 13% na síntese deste mesmo isômero.

Até o momento não foi possível obter o isômero (2*Z*,13*E*), porém foi obtido o intermediário-chave, 10-pentadecin-1-ol, comum para os dois isômeros, sendo assim se espera realizar a etapa redução parcial da ligação tripla para poder obter o *E*10-pentadecen-1-ol e prosseguir com a rota.

A partir da obtenção dos dois isômeros, espera-se realizar os testes em laboratório e em campo, visando avaliar a ação dos candidatos ao feromônio frente aos insetos.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE DOS ISÔMEROS (Z,E)-9,12-TETRADECADIEN-1-OL, (E,Z)-9,12-TETRADECADIEN-1-OL, (Z,Z)-9,12-TETRADECADIEN-1-OL E (E,E)-9,12-TETRADECADIEN-1-OL, CANDIDATOS AO FEROMÔNIO DA *Hypsipyla ferrealis* (HAMPSON, 1929)

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.)

A *Carapa guianensis* é uma espécie de árvore da família Meliaceae encontrada na Amazônia e popularmente conhecida como andiroba. Podem chegar a medir 55 metros de altura, mas possui altura média de 25 a 35 metros, com uma copa de tamanho médio e densa que gera uma grande sombra (PENNINGTON et al., 1981; FERRAZ et al., 2002).

É considerada uma árvore multiuso, com grande potencial de exploração tanto da madeira, quanto não-madeireira na Amazônia, possuindo uma madeira de excelente qualidade e o óleo extraído de suas sementes costuma ser procurado para uso na medicina popular, como cosmético, na confecção de sabão e velas, apresentando funções cicatrizantes, anti-inflamatórias, anti-helmínticas e inseticida (FERRAZ et al., 2002; QUERINO et al., 2008). O uso do óleo na indústria de cosméticos é crescente, já existindo produtos disponíveis atualmente, como a linha Ekos Andiroba da Natura, além de produtos de outras empresas, mostrando o alto potencial do uso industrial do óleo das sementes de andiroba (GUEDES et al., 2008).

A andiroba está amplamente distribuída, ocorrendo no sul da América Central, como Belize; em vários países da América do Sul, como Brasil, Colômbia, Equador, Peru, Venezuela, Suriname, Guiana Francesa e Paraguai; e também está presente em ilhas do Caribe, como Cuba, República Dominicana e Trinidad e Tobago (PENNINGTON et al., 1981; FERRAZ et al., 2002). No Brasil, a árvore é capaz de se desenvolver tanto em terra firme, quanto em terras de várzea (PENNINGTON et al., 1981).

Árvores da família Meliaceae localizadas em regiões tropicais estão sujeitas ao ataque de algumas brocas, principalmente do gênero *Hypsipyla*, e elas causam grandes danos nas plantações, com as plantas jovens, a partir de 2 anos, sendo as mais atacadas, embora árvores de 10 a 20 anos também sejam frequentemente atacadas (FAO, 1958).

Os insetos do gênero *Hypsipyla* são pequenos lepidópteros da família Pyralidae que vêm causando problemas em diversas partes do mundo, sendo a *Hypsipyla grandella* nas Américas, a *Hypsipyla robusta* na África e Ásia e a *Hypsipyla albipartalis* em Uganda (FAO, 1958). No Brasil, além da *H. grandella*, também é relatada a presença de *Hypsipyla ferrealis* em andiroba (BECKER, 1971).

1.2 *Hypsipyla ferrealis* – Broca das sementes de andiroba

A *Hypsipyla ferrealis* (Hampson, 1929) (Lepidóptera: Pyralidae) é considerada uma das principais pragas da semente de andiroba no Brasil (FERRAZ et al., 2002; JESUS-BARROS et al., 2014). Essa broca já foi registrada em diversos estados no Norte brasileiro, como no Amazonas, em Roraima, no Acre, no Pará e no Amapá (BECKER, 1971; QUERINO et al., 2008; PINTO et al., 2013; JESUS-BARROS et al., 2014; SANTOS e PELLICCIOTTI, 2016).

1.2.1 Descrição, biologia e problemas causados

Os adultos da broca das sementes de andiroba são pequenas mariposas que possuem asas anteriores ferruginosas e as posteriores cinzas (BECKER, 1971; QUERINO et al., 2008). Elas possuem grande capacidade de voo e podem detectar frutos de andiroba para realizar a oviposição em uma altura de até 35 metros (JESUS-BARROS et al., 2015).

As lagartas desta espécie são brancas e levemente acinzentadas e no último estágio possuem tonalidade rósea antes de encasular. As pupas são de coloração castanho-escuro, medindo de 11 a 13 mm de comprimento e o seu casulo é branco e bastante resistente (BECKER, 1971). O ciclo de vida dura cerca de 36 dias (TRIANA, 2019).

Elas possuem um hábito endofítico, alimentando-se dos cotilédones das sementes, provocando a destruição completa, restando só o tegumento. Antes de empupar, as lagartas constroem uma câmara pupal em uma das arestas ou vértices da semente (BECKER, 1971). O ataque às sementes pela *H. ferrealis* provoca a formação de galerias, danificando todas ou a maior parte das sementes do fruto da andiroba (FERRAZ et al., 2002).

Em estudo realizado por Jesus-Barros et al. (2014), foi estimado que as perdas na produção de andirobeiras provocadas pelas espécies do gênero *Hypsipyla*, em sua grande maioria pela *H. ferrealis* (>80%), no estado do Amapá chegam a 47% em várzeas e 45% em terra firme. Já Pinto et al. (2013) encontraram taxas de predação por *Hypsipyla* spp. no estado do Amazonas de cerca de 62%, com a espécie *H. ferrealis* também sendo mais abundante. Guedes et al. (2008) relataram a perda de 42% das sementes, com a *H. ferrealis* sendo responsável pela maior parte dos danos, além de destacar que a broca danificou o conteúdo de todas as sementes atacadas, inviabilizando seu uso.

Alguns sintomas característicos podem indicar a presença da broca das sementes na andiroba, como o extravasamento de excremento em frutos, sementes com perfuração no tegumento, cotilédones parcial ou completamente destruídos com excremento ligado por fios de seda (BECKER, 1971).

A presença elevada de *Hypsipyla ferrealis* pode ser considerada um fator limitante na produção das sementes da andiroba, principalmente visando à obtenção do óleo, pois essa broca pode inutilizar completamente a semente, tanto para a extração do óleo, quanto para multiplicação da planta, já que pode reduzir o percentual de germinação de sementes (BECKER, 1971; PINTO et al., 2013; JESUS-BARROS et al., 2014).

1.2.2 Métodos de controle da broca das sementes de andiroba

Muitos inseticidas têm sido estudados para realizar o controle químico de insetos do gênero *Hypsipyla* em várias partes do mundo em espécies da família Meliaceae, no entanto, ainda não há um método de controle químico que seja eficiente, economicamente viável e ambientalmente correto para nenhuma dessas espécies. Isso se deve principalmente à biologia dos insetos e à natureza dos seus danos (WYLIE, 2001). De acordo com a Fundação das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO, 1958), insetos desse gênero se expõem por um curto período de tempo, inviabilizando a aplicação de inseticidas.

Na plataforma AGROFIT não há, até o momento, nenhum registro de inseticidas que possam ser usados para controlar a *Hypsipyla ferrealis*, ou mesmo outras espécies desse mesmo gênero (AGROFIT, 2020).

O controle biológico de *Hypsipyla* spp. vem sendo estudado há bastante tempo. Algumas espécies das ordens Hymenoptera e Diptera já foram relatadas como parasitoides e inimigos naturais de *H. grandella* e *H. robusta*. Para *H. ferrealis*, já foram relatadas espécies do gênero *Trichogramma* que podem agir como parasitoides dessa espécie (SANDS e MURPHY, 2001).

Em estudo realizado por Pinto et al. (2014) foi reportado pela primeira vez *Phanerotoma bennetti* (Hymenoptera) parasitando tanto *H. grandella* e *H. ferrealis* no Brasil. Isso pode representar uma alternativa de controle biológico dessas espécies, já que os métodos que existem até o momento são limitados e pouco eficientes.

A coleta rápida das sementes, principalmente em épocas de maior produção, tem sido indicada como uma forma de minimizar a ação dessa broca (GUEDES et al., 2008;

JESUS-BARROS et al., 2014). A coleta semanal da semente pode provocar a perda de praticamente metade da produção devido à alta taxa de destruição da broca (GUEDES et al., 2008).

1.2.3 Comunicação química em *H. ferrealis*

Embora haja alguns relatos de semioquímicos envolvidos na comunicação de espécies do gênero *Hypsipyla*, pouco tem sido descrito sobre a *H. ferrealis*. Todavia, em pesquisas recentes, Triana (2019) identificou 2 candidatos ao feromônio dessa espécie, o (Z,E)-9,12-tetradecadien-1-ol e o (E)-12-tetradecenol. Os dois compostos foram ativos em bioensaios de eletroantenografia em antenas de machos, indicando a possibilidade de serem parte da mistura de um feromônio sexual.

O (Z,E)-9,12-tetradecadien-1-ol, bem como seu derivado acetilado, foram identificados como parte da mistura feromonal de *H. grandella*. Além desses, são parte da mistura o (Z)-9-tetradecenol e acetato de (Z)-9-tetradecenila (PINEDA-RÍOS et al., 2016; BLASSIOLI-MORAES et al., 2017). O estudo realizado por Blassioli-Moraes et al (2017) mostrou que a mistura dos 4 componentes foi efetiva na captura de insetos em testes de campo realizados, mostrando o potencial do uso de feromônios para o controle dessa espécie.

O acetato de (Z,E)-9,12-tetradecadienila, o (Z)-9-tetradecenol e o acetato de (Z)-9-tetradecenila também estão presentes na mistura feromonal de *Hypsipyla robusta*. O outro componente da mistura é o acetato de (Z)-11-hexadecenila. A mistura desses quatro compostos também se mostrou atrativa nos testes de campo realizados (MA et al., 2015). A presença de compostos iguais entre essas três espécies mostra que a química dos feromônios é conservada no gênero *Hypsipyla* (TRIANA, 2019).

A partir desses dados torna-se importante a síntese do (Z,E)-9,12-tetradecadien-1-ol, bem como de seus isômeros (Z,Z), (E,E) e (E,Z), com objetivo de buscar entender a função desse álcool para a *H. ferrealis*, bem como estudar se os isômeros podem influenciar de alguma forma na comunicação dessa espécie.

1.3 Rotas sintéticas para obtenção dos isômeros 9,12-tetradecadien-1-ol

Na literatura é possível encontrar algumas rotas sintéticas que podem ser utilizadas para obter os isômeros de 9,12-tetradecadien-1-ol. Normalmente, as rotas têm

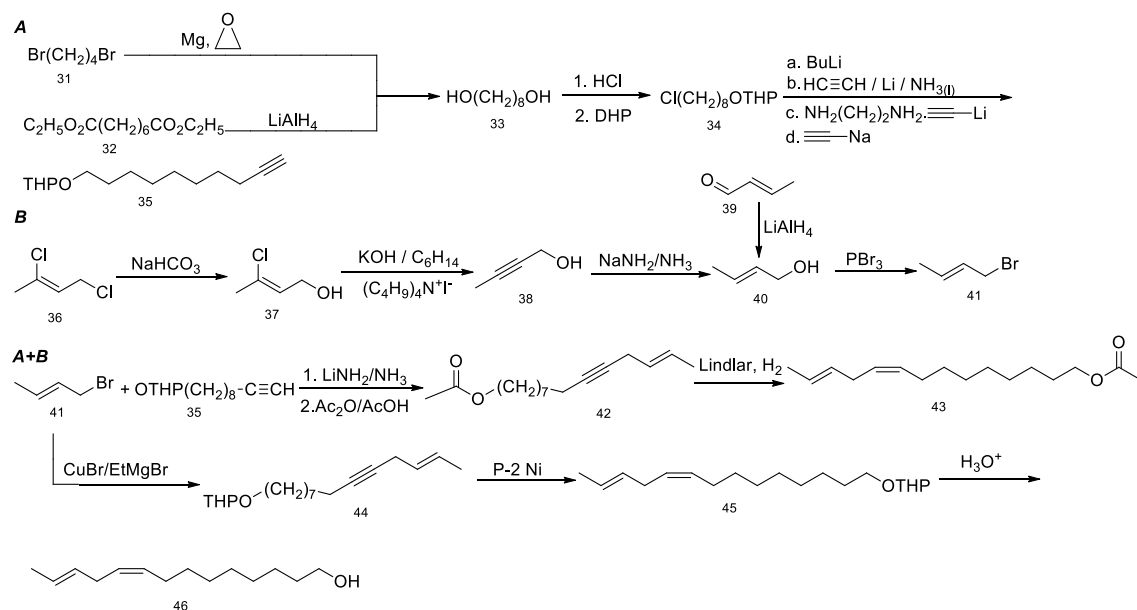
como proposta a síntese do acetato de (*Z,E*)-9,12-tetradecadienila, passando pelo álcool como o último intermediário.

Kasymzhanova et al. (1989) realizaram uma síntese convergente e estereoespecífica do (*Z,E*)-9,12-tetradecadien-1-ol e de seu acetato (esquema 14). A rota foi iniciada preparando o 1,8-octanodiol que serviu de partida para a preparação do primeiro sinton, o dec-9-in-1-ol protegido. O outro sinton é o (*E*)-1-bromobut-2-eno (brometo de crotila), que foi obtido após bromação do (*E*)-2-buten-1-ol. Este, foi preparado de duas maneiras, a primeira a partir 1,3-diclorobut-2-eno, que foi convertido em but-2-in-1-ol e reduzido para o alceno; e a segunda foi por meio de uma redução do crotonaldeído, utilizando hidreto de lítio e alumínio. Após a formação dos dois síntons, foi realizado o acoplamento entre eles por duas formas distintas. Para a obtenção do acetato, optou-se pelo acoplamento usando amideto de lítio como base e HMPA como solvente. Na sequência dessa reação, o composto acoplado é acetilado, utilizando anidrido acético e ácido acético glacial. Após isso, a ligação tripla é reduzida utilizando catalisador de Lindlar e H₂, obtendo assim o acetato de (*Z,E*)-9,12-tetradecadienila.

Visando obter o álcool, o acoplamento utilizado foi por meio da formação de um alcinil-magnésio, utilizando cobre (I) como catalisador. Kasymzhanova et al. (1989) destacam ainda que, sem a presença de um sal de cobre (I), essa reação não acontece. Devido à menor reatividade dos compostos de organomagnésio frente aos de organolítio (CAREY e SUNDBERG, 2007), a utilização de cobre (I) como catalisador de reações com haletos de alquila tem se mostrado um poderoso método, permitindo tanto a substituição em Csp²-Csp³, quanto em Csp³-Csp³, sem a utilização de solventes como HMPA e/ou elevadas temperaturas (NAIR et al., 2016). Após o acoplamento, a ligação tripla foi reduzida e o grupo protetor foi hidrolisado em meio ácido, obtendo o (*Z,E*)-9,12-tetradecadienol (KASYMZHANOVA et al., 1989).

Os autores dessa síntese não chegaram a discutir qual dos caminhos escolhidos foi, comparativamente, o melhor para obter tanto o álcool, quanto o acetato, nem o rendimento global das sínteses.

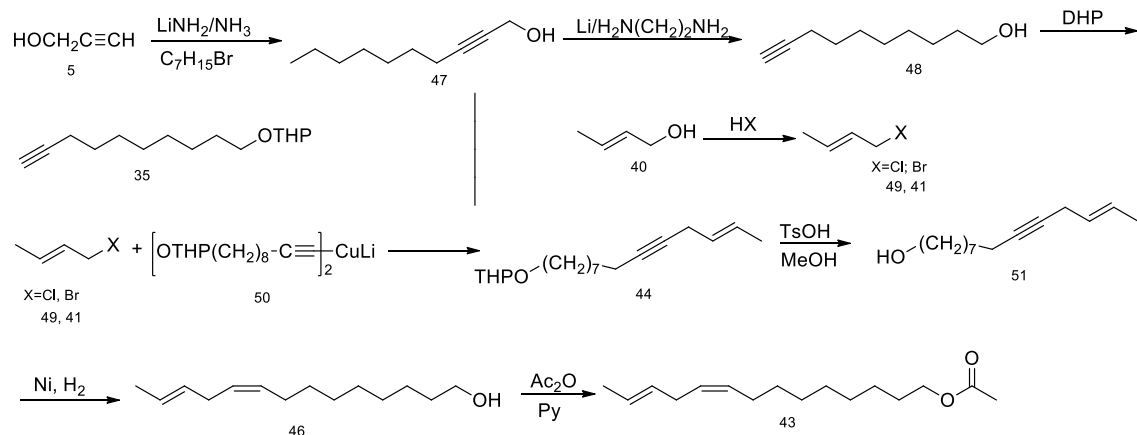
Esquema 14 – Rota sintética proposta por Kasymzhanova et al. (1989) para a síntese do (Z,E)-9,12-tetradecadien-1-ol e de seu acetato correspondente.



Fonte: adaptado de Kasymzhanova et al. (1989)

Outra rota para síntese dessa molécula foi feita por Matveeva et al. (2000) (esquema 15). A proposta é similar a feita por Kasymzhanova et al. (1989), e a principal alteração se dá no material de partida, em que Matveeva et al. (2000) propuseram a preparação do dec-9-in-1-ol protegido a partir de um acoplamento do álcool propargílico com o 1-bromoheptano, depois isomerizando a tripla, formando o alcino terminal que serve como um dos intermediários-chave nesse acoplamento cruzado. Os outros intermediários-chave foram o brometo de crotila e cloreto de crotila. O acoplamento é feito com um dialquinilcuprato de lítio que, segundo os autores, tem se mostrado um interessante modelo de reações da síntese regioselectiva de 1,4-eninos com haletos de alila primários e secundários. A partir do composto acoplado, a rota segue como a de Kasymzhanova et al. (1989), a dupla é reduzida por meio de um catalisador de níquel e o acetal é hidrolisado e o álcool formado é acetilado.

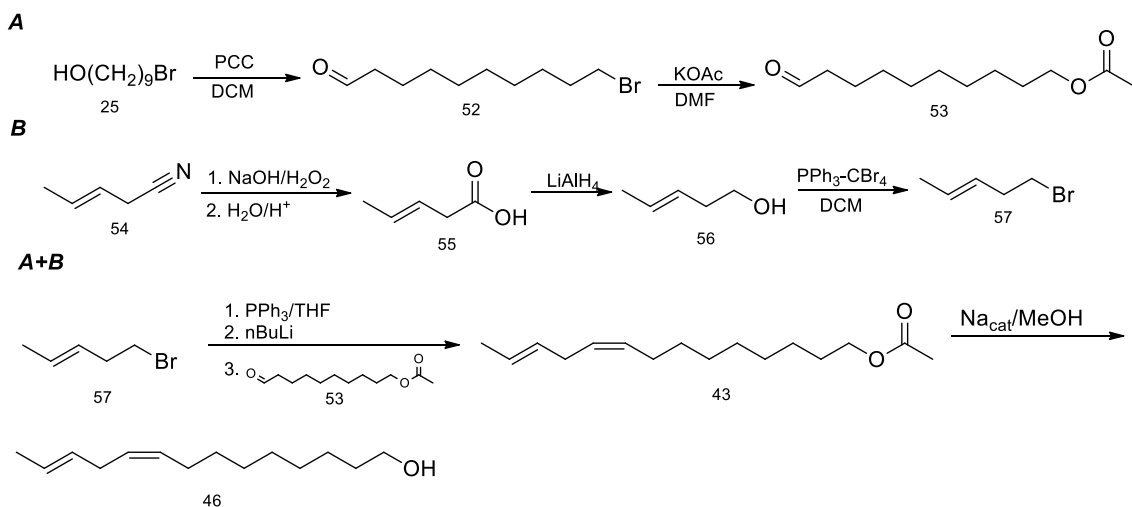
Esquema 15 – Rota sintética proposta por Matveeva et al. (2000) para a síntese do acetato de (*Z,E*)-9,12-tetradecadienila.



Fonte: adaptado de Matveeva et al. (2000)

Com o objetivo de formar o (*Z9,E12*)-tetradecadienol e o acetato de (*Z9,E12*)-tetradecadienila, Ortiz et al. (2004) realizaram a síntese utilizando o 9-bromononanol e a (*E*)-pent-3-enonitrila como materiais de partida para os dois intermediários-chave (esquema 16). O bromoálcool foi oxidado ao aldeído, utilizando PCC, seguido da substituição do brometo pelo grupo acetato. Já a (*E*)-pent-3-enonitrila foi hidrolisada ao ácido que, por sua vez, foi reduzido ao álcool e bromado em seguida, formando o (*E*)-bromopent-3-eno. A partir disso, foi feito o acoplamento entre os dois intermediários por meio de uma reação de Wittig, para formar a dupla *Z* da molécula. Com o acetato já formado, foi feita uma hidrólise, obtendo o (*Z,E*)-9,12-tetradecadien-1-ol.

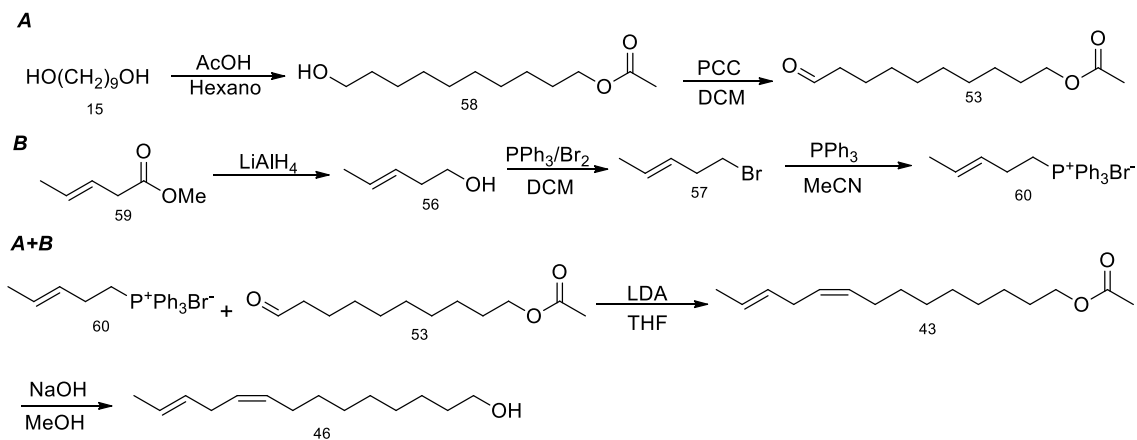
Esquema 16 – Rota sintética proposta por Ortiz et al. (2004) para a síntese do (*Z,E*)-9,12-tetradecadien-1-ol e de seu acetato.



Fonte: adaptado de Ortiz et al. (2004)

Hornýánszky et al., (2008) propuseram uma rota bastante semelhante à de Ortiz et al. (2004), porém a preparação do (*E*)-bromopent-3-eno se deu por meio da redução do (*E*)-pent-3-enoato de metila a álcool, seguido da bromação, e a formação do oxoacetato foi feita a partir do 1,9-nonanodiol que foi monoacetilado e teve a hidroxila restante oxidada a aldeído com PCC. A partir desse ponto, também é feito um acoplamento de Wittig e uma hidrólise básica do acetato, formando o álcool. A rota pode ser observada no esquema 17.

Esquema 17 – Rota sintética proposta por Hornýánszky et al., (2008) para a síntese do (*Z,E*)-9,12-tetradecadien-1-ol e de seu acetato.



Fonte: adaptado de Hornýánszky et al., (2008)

A reação de Wittig favorece a formação do isômero *Z* devido à formação preferencial do oxofosfetano *syn*, porém é comum que traços do isômero *E* também sejam formados (CLAYDEN et al., 2001). Na síntese de Ortiz et al. (2004), a etapa utilizando Wittig levou à formação tanto do isômero *Z/E* desejado, quanto ao isômero *E/E*, numa proporção 13:1, levando os autores a realizarem uma purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica incorporada com 10% de AgNO₃. Na reação de Hornyánszky et al., (2008), o percentual de pureza isomérica foi um pouco maior (96%), mas nos dois casos traços do isômero *E/E* foram obtidos na mistura.

As rotas apresentadas dispõem de etapas de difícil execução e/ou possuem muitas etapas para obter as moléculas-alvo, então, visando otimizar essas condições, o presente trabalho pretende apresentar uma rota sintética estereoespecífica e de simples execução para a síntese dos isômeros 9,12-tetradecadien-1-ol.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral é a síntese de candidatos aos feromônios da *Hypsipyla ferrealis*.

2.2 Objetivos específicos

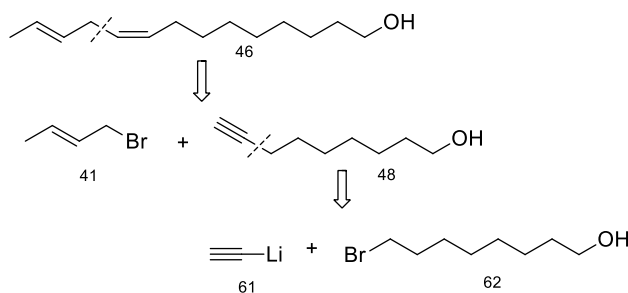
- ✓ Sintetizar o (Z,E)-9,12-tetradecadien-1-ol;
- ✓ Sintetizar o (E,Z)-9,12-tetradecadien-1-ol;
- ✓ Sintetizar o (Z,Z)-9,12-tetradecadien-1-ol;
- ✓ Sintetizar o (E,E)-9,12-tetradecadien-1-ol;

3. METODOLOGIA

3.1 Síntese dos isômeros 9,12-tetradecadien-1-ol.

A rota sintética apresentada a seguir foi proposta baseando-se na retrossíntese (esquema 18) da molécula-alvo, bem como, nas rotas já descritas na literatura, visando obter os álcoois de uma maneira viável e estereoespecífica.

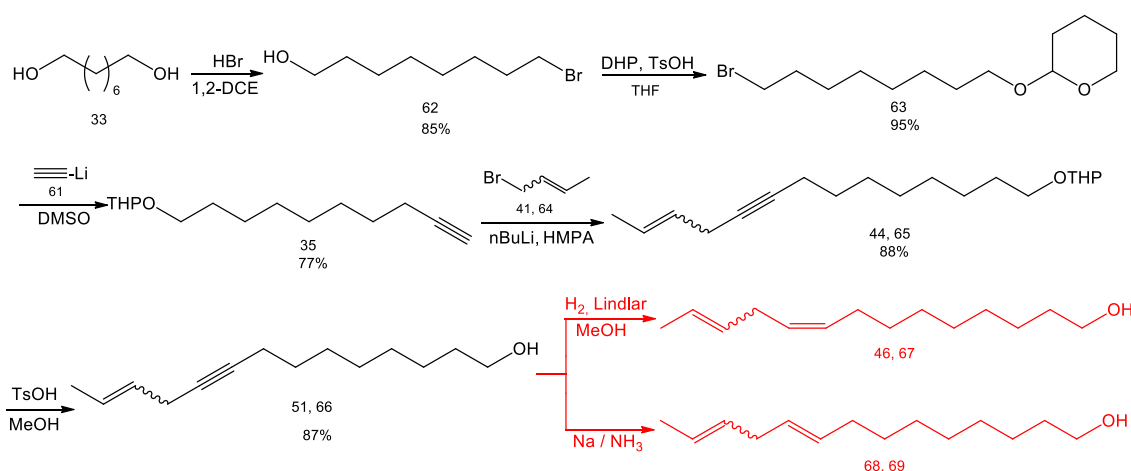
Esquema 18 – Retrossíntese do 9,12-tetradecadien-1-ol



Fonte: autor, 2020.

As desconexões apresentadas nesta retrossíntese foram feitas com o objetivo de oferecer uma rota que fosse estereoespecífica. Então, buscou-se a preparação de um alcino terminal, obtido a partir do acoplamento entre acetileto de lítio e 8-bromo-octan-1-ol, para que a partir dele, fosse realizado o acoplamento com o brometo de crotila, o que permite que a redução parcial da ligação tripla possa ser realizada. Assim, a rota aqui proposta (esquema 19) permite que todos os isômeros possam ser obtidos, desde que as adaptações necessárias sejam realizadas. As etapas em vermelho não puderam ser realizadas nesse trabalho.

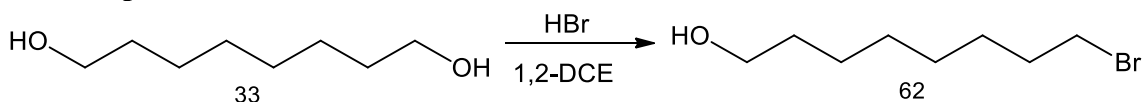
Esquema 19 – Rota proposta para a síntese dos quatro isômeros 9,12-tetradecadien-1-ol.



Fonte: autor, 2020.

Como observado no esquema acima, a rota é iniciada com a monobromação do 1,8-octanodiol, obtendo o 8-bromo-octan-1-ol que, em seguida, passa por uma reação de proteção da hidroxila restante. Com esse intermediário é feito o acoplamento com o acetileno de lítio, gerando o alcino terminal. Após isso, é feito um acoplamento com o brometo de crotila, aqui utilizamos um reagente que é composto pela mistura de isômeros *E/Z* desse brometo, assim obtemos uma mistura *E/Z* do acoplado, que é então desprotegido. A redução da tripla para obter o isômero *Z* é feita com H_2 e catalisador de Lindlar, enquanto que a redução *E* pode ser realizada utilizando sódio em amônia. Vale ressaltar que a separação dos isômeros *E/Z* obtidos após o acoplamento pode ser feito utilizando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), bem como é possível preparar o brometo de crotila *Z* a partir do 2-Butin-1-ol.

3.1.1 Preparação do 8-Bromo-1-octanol



Em um balão de 500 mL, foram adicionados 10,0 g de 1,8-octanodiol (1 eq.; 68,38 mmol), 250 mL de 1,2-dicloroetano e 15,5 mL de HBr 48% (2 eq.; 137 mmol;). A mistura reacional foi colocada em agitação e permaneceu em refluxo por 6 horas. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e depois o material foi tratado com solução de NaOH 2,0 mol.L⁻¹ (60 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (AcOEt) (3 x 30 mL). A fração orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 30 mL), água destilada (3 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto

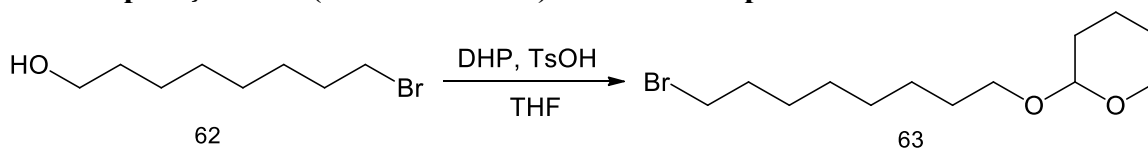
foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi novamente removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento obtido foi de 85% (12,71 g).

CG-EM (IE, 70 eV), m/z: 210-208 (M⁺; 0,02), 192-190 (M⁺-18; 0,08) 164-162 (9,2), 150-148 (9,52), 137-135 (4,63), 83 (44,34), 69 (86,03), 55 (100%), 41 (66,45).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,30-1,39 (m, 6H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,85 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 25,62, 28,08, 28,70, 29,20, 32,71, 32,78, 33,93, 62,99.

3.1.2 Preparação do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano



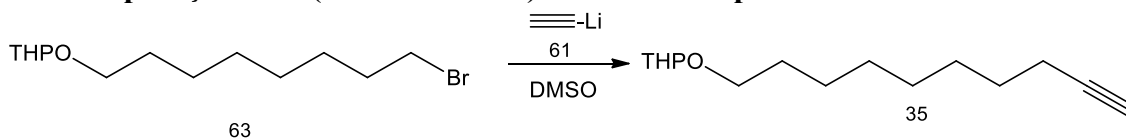
Em um balão de 100 mL, foram adicionados 5,0 g de 8-bromo-1-octanol (1 eq.; 23,92mmol), 2,70 mL de diidropirano (1,4 eq.; 33,49mmol), 15 mL de THF e alguns cristais de ácido *p*-toluenossulfônico. A reação permaneceu em agitação à temperatura ambiente por 5 horas. Após esse período, o produto foi tratado com solução de NaHCO₃ 2,5% (50 mL), extraído com AcOEt (3 x 30 mL) e novamente lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 95% (6,63 g).

CG-EM (IE, 70 eV), m/z: 293-291 (M⁺-1; 1,62) 193-191 (0,64), 164-162 (0,76), 150-148 (1,32), 137-135 (1,59), 115 (2,34), 111 (6,56), 101 (8,92), 85 (100%), 56 (26,16), 55 (21,93), 41 (19,71).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,29-1,38 (m, 6H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,48-1,62 (m, 6H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 3H), 3,40 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 4,57 (m, 1H).

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 19,71, 25,49, 26,13, 28,11, 28,69, 29,26, 29,69, 30,78, 32,79, 34,03, 62,38, 67,61, 98,88.

3.1.3 Preparação do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano



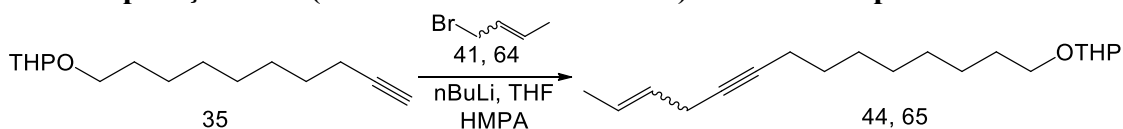
Em um balão de 100 mL, foram adicionados 2,09 g de acetileno de lítio (2 eq.; 20,48 mmol; 90%) e 20 mL de dimetil sulfóxido (DMSO) (seco em Na₂SO₄). Em seguida, a reação foi colocada em banho de gelo e, lentamente, adicionou-se uma solução de 3,0 g de 2-(8-bromo-octiloxi)-tetraidro-2H-pirano (1 eq.; 10,24 mmol) em 5,0 mL de DMSO. O banho de gelo foi retirado e a reação permaneceu em agitação magnética e sob atmosfera de N₂ por 4 horas. Ao final da reação, o material foi lavado com água destilada (6 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento foi de 77% (1,89 g).

CG-EM (IE, 70 eV), m/z: 237 (M⁺-1; 1,46), 185 (0,02), 137 (0,31), 121 (0,06), 115 (1,79), 101 (28,17), 95 (14,22), 85 (100%), 81 (22,75), 67 (23,33), 55 (26,01), 41 (17,34), 39 (3,89).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,29-1,44 (m, 8H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,49-1,63 (m, 8H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,94-1,96 (m, 1H), 2,19 (dt, *J*₁ = 2,55 Hz / *J*₂ = 7,15 Hz, 2H), 3,4 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 4,58 (m, 1H).

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 18,37, 19,69, 25,51, 26,17, 28,45, 28,68, 29,02, 29,31, 29,72, 30,79, 62,33, 67,64, 68,04, 84,74, 98,85.

3.1.4 Preparação do 2-(tetradec-12-en-9-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano

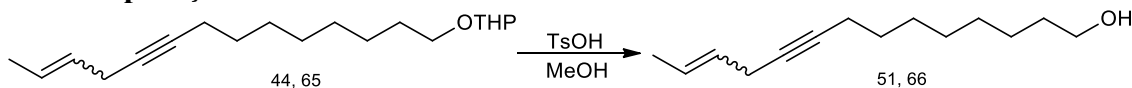


Em um balão de 100 mL, foram adicionados 1,0 g de 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano (1 eq.; 4,2 mmol) e 15 mL de THF seco, sob atmosfera de N₂ e em agitação constante. A mistura foi então colocada em banho de refrigeração até atingir -70 °C e depois foram adicionados 4,2 mL de n-butil lítio 2,5 mol.L⁻¹ (2,5 eq.; 10,5 mmol). Após 50 minutos, foram adicionados 1,83 mL de HMPA (2,5 eq.; 10,5 mmol), 1,017 mL de brometo de crotila (2 eq.; 8,4 mmol) e mais 1 mL de THF seco. A mistura foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente, ainda sob agitação. Ao fim da reação, foram adicionados 30 mL de água destilada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 30 mL). A fração orgânica foi reunida e lavada com água destilada (6 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto obtido foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente

foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento foi de 88% (2,16 g).

CG-EM (IE, 70 eV), *m/z*: 292 (M^+ ; 0,03), 163 (0,43), 149 (0,11), 135 (1,39), 121 (1,71), 107 (6,19), 101 (11,31), 85 (100%), 79 (35,33), 67 (34,47), 55 (41,09), 41 (39,38).

3.1.5 Preparação do tetradec-12-en-9-in-1-ol



Em um balão de 25 mL, foram adicionados 0,65 g de 2-(tetradec-12-en-9-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano (1 eq.; 2,22 mmol), 0,20 g de ácido *p*-toluenossulfônico (0,5 eq.; 1,1 mmol) e 3,0 mL de metanol. A reação foi deixada à temperatura ambiente e em agitação, sendo acompanhada por CCD até se completar. Ao fim da reação, o material foi tratado com solução de NaHCO_3 2,5% (20 mL). Em seguida, o produto foi extraído com AcOEt (3 x 20 mL) e foi lavado novamente com solução de NaHCO_3 2,5% (2 x 20 mL), água destilada (3 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 15 mL). O produto foi seco em Na_2SO_4 , filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 87% (0,41 g).

CG-EM (IE, 70 eV), *m/z*: 208 (M^+ , 0,04), 190 (0,01), 179 (0,11), 161 (0,29), 147 (0,45), 135 (1,68), 119 (4,99), 105 (11,55), 94 (64,92), 79 (100%), 67 (20,26), 55 (21,27), 41 (16,52).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

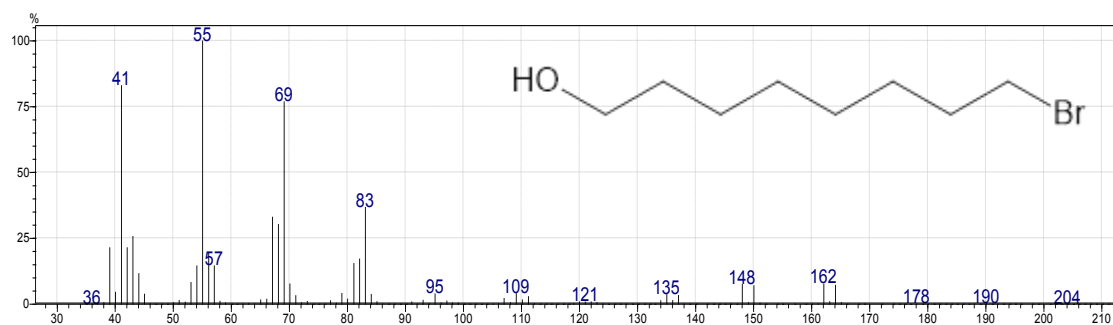
Nesta seção serão apresentadas e discutidas as reações utilizadas para a obtenção dos álcoois (9,12)-tetradecadien-1-ol por meio da rota sintética apresentada no esquema 16.

4.1 Preparação do 8-Bromo-1-octanol (62)

Assim como na rota sintética apresentada no capítulo anterior, esta síntese é iniciada pela monobromação de um diol. O 1,8-octanodiol sofre uma reação de substituição do tipo S_N2 , onde uma hidroxila é substituída pelo átomo de bromo, formando o 8-Bromo-1-octanol. Essa reação teve um rendimento de 85% e seu mecanismo é o mesmo apresentado no esquema 7. Ressalta-se que a formação do composto dibromado é impedido pelo efeito protetivo que o solvente orgânico (menos polar) exerce, evitando que haja o contato do monobromado com o meio aquoso (OLIVEIRA et al, 2019).

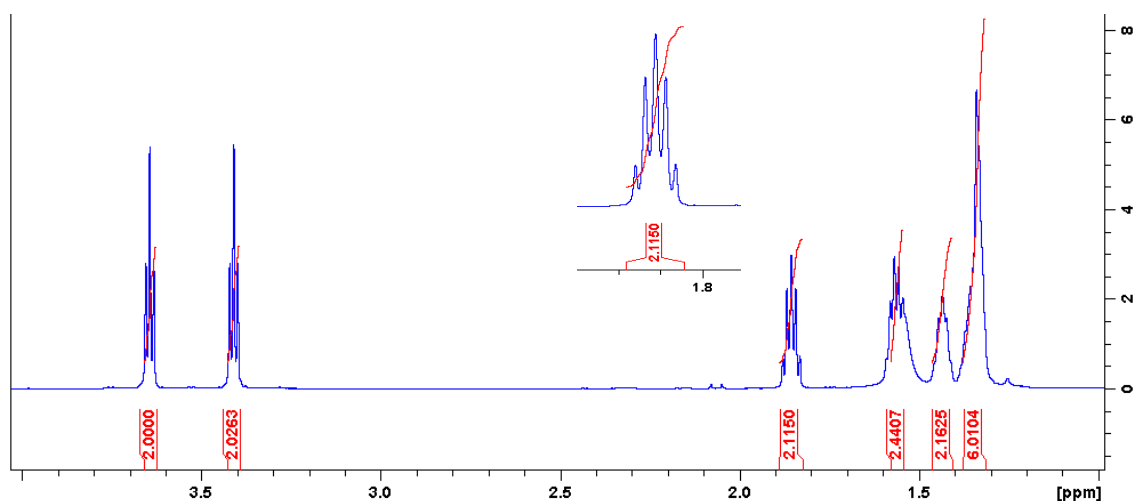
No espectro de massas (figura 33) do composto **62** é possível observar os picos dobrados, característicos de compostos bromados devido à abundância isotópica equivalente entre o ^{79}Br e o ^{81}Br (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN et al., 2006). Os picos m/z 135/137 representam um ciclo de 5 membros contendo bromo, enquanto os picos m/z 148/150 e 162/164 representam fragmentos bromados contendo uma insaturação. O PB é o pico m/z 55, que representa o cátion C_4H_7^+ . Outros fragmentos insaturados são os picos m/z 41, 69 e 83.

Figura 33 – Espectro de massas do 8-bromo-1-octanol.



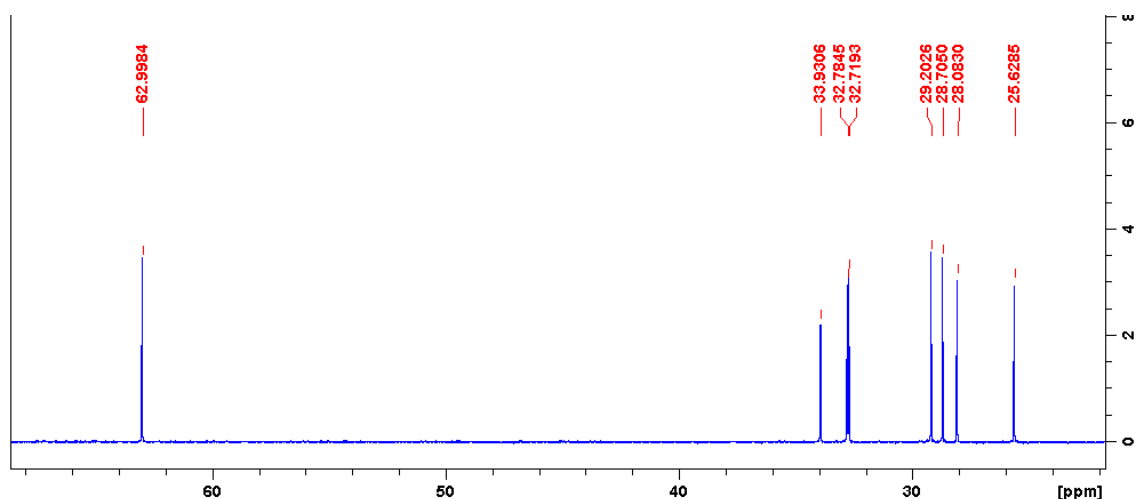
Já no espectro de RMN de ^1H (figura 34), os sinais também indicam a formação do 8-bromo-1-octanol. O tripleto em 3,40 ppm ($J = 6,8$ Hz) é referente aos hidrogênios do metileno α ao bromo, enquanto o tripleto em 3,65 ppm ($J = 6,6$ Hz) representa os hidrogênios metilênicos α à hidroxila. O efeito de desproteção causado pela proximidade desses hidrogênios com heteroátomos eletronegativos faz com que eles apareçam em região de campo mais baixo. O quinteto em 1,85 ppm ($J = 6,8$ Hz) é referente aos hidrogênios do metileno β ao Br. Os outros sinais são multipletos referentes aos hidrogênios da parte mais interna da cadeia, os quais aparecem em campo alto no espectro de RMN de ^1H .

Figura 34 – Espectro de RMN de ^1H do 8-bromo-1-octanol em CDCl_3



No RMN de ^{13}C (figura 35) é possível observar 8 sinais, referentes aos 8 carbonos que compõem essa estrutura. O sinal mais deslocado, em 62,99 ppm, representa o carbono metilênico ligado à hidroxila, já o sinal em 33,93 ppm está em região característica de CH_2 ligado ao bromo. O sinal em 25 ppm representa a metila terminal, enquanto os outros sinais são referentes aos outros metilenos da estrutura.

Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C do 8-bromo-1-octanol em CDCl_3

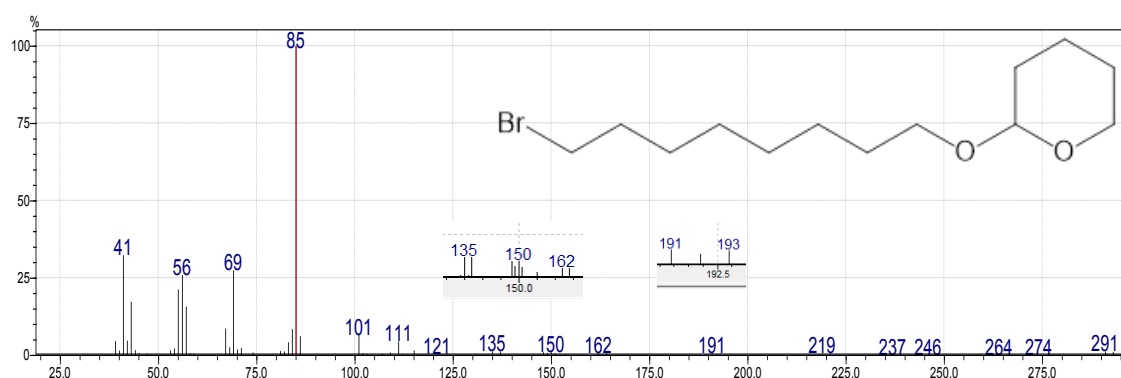


4.2 Preparação do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano (63)

Novamente como uma forma de evitar que a hidroxila reaja nas próximas etapas, foi feita uma reação de proteção utilizando diidropirano e ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador. O rendimento obtido nesta etapa foi de 96% e o mecanismo da reação está ilustrado no esquema 8.

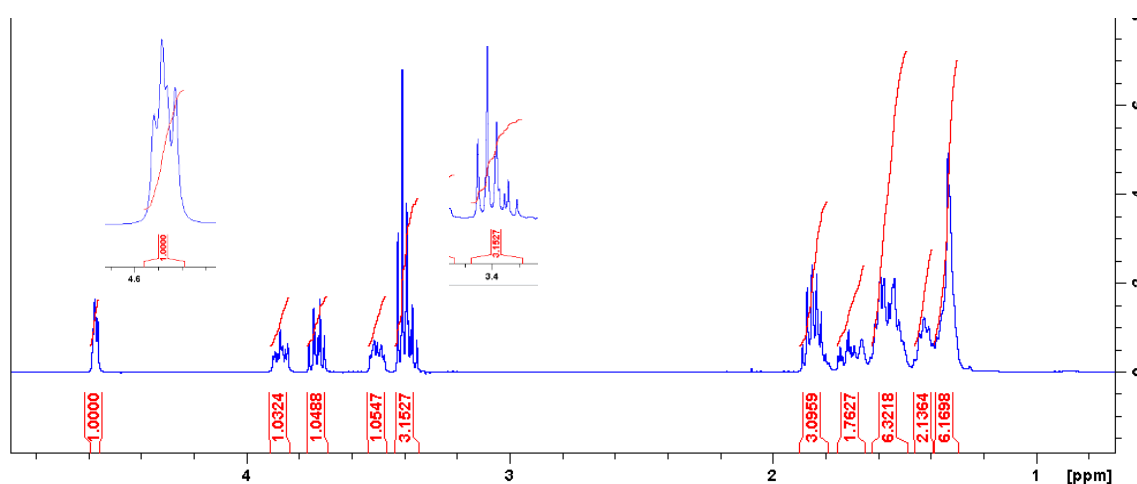
No espectro de massas do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano (figura 36) é possível notar o pico m/z 85 como pico base, o que é característico para compostos que apresentem o grupo THP em sua estrutura (VAINIOTALO et al., 1989). Outro fragmento característico é o O-THP que gera o pico m/z 101 no espectro. Como o bromo ainda está presente na molécula, os picos dobrados também podem ser vistos na parte ampliada do espectro. Os picos m/z 191/193 são formados pela mesma fragmentação que gera o 101, porém com a carga positiva ficando no carbono. E, assim como no espectro anterior, são observados os picos m/z 135/137 ($\text{C}_4\text{H}_8\text{Br}^+$) e os picos m/z 148/150 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{Br}^+$) e 162/164 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Br}^+$).

Figura 36 – Espectro de massas do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano



Avaliando o espectro de RMN de ^1H (figura 37) é possível notar sinais que indicam a obtenção do composto. O sinal em 4,57 ppm é referente ao hidrogênio acetálico, que é bastante deslocado devido à eletronegatividade dos dois oxigênios vizinhos. O tripleto em 3,40 ppm ($J = 6,7$ Hz) é referente aos hidrogênios metilênicos mais próximos ao bromo e esse sinal pouco se alterou em relação ao observado no espectro do composto anterior. Os sinais multipletos entre 3,30 e 3,90 ppm são referentes aos hidrogênios dos metilenos ligados ao oxigênio, enquanto que os multipletos entre 1,30 e 1,80 ppm representam os hidrogênios da parte interna da cadeia e os hidrogênios do grupo THP mais distantes dos oxigênios.

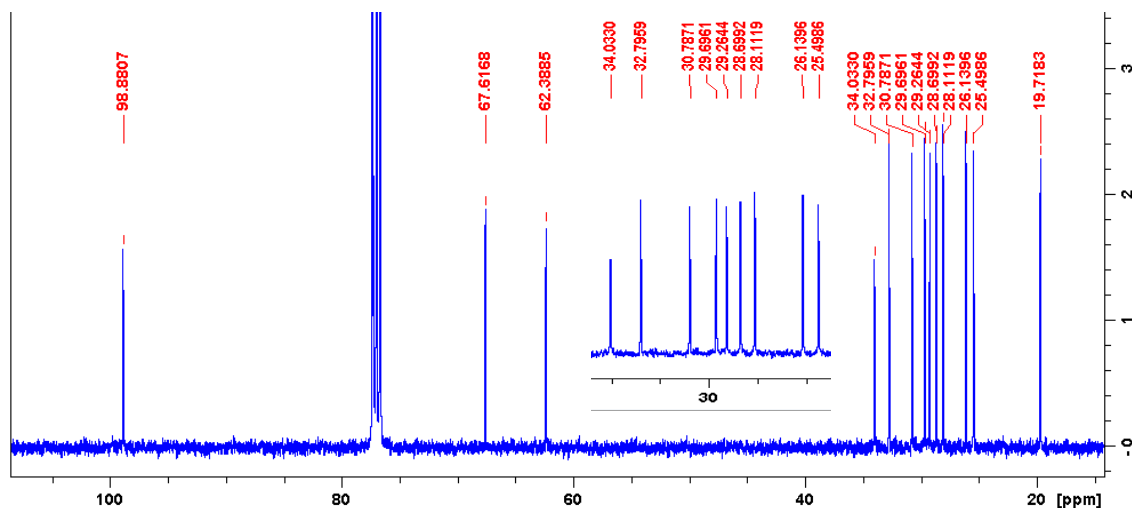
Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3



Já no espectro de ^{13}C (figura 38) nota-se a presença dos 13 sinais referentes aos carbonos da estrutura, sendo o mais deslocado, em 98,88 ppm, o sinal que representa o

carbono acetálico, bastante desblindado por estar entre dois oxigênios. Os sinais em 67,61 e 62,38 ppm são referentes aos metilenos vizinhos aos oxigênios, enquanto o sinal em 34,03 ppm representa o CH₂ ligado ao bromo.

Figura 38 – Espectro de RMN de ¹³C do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl₃

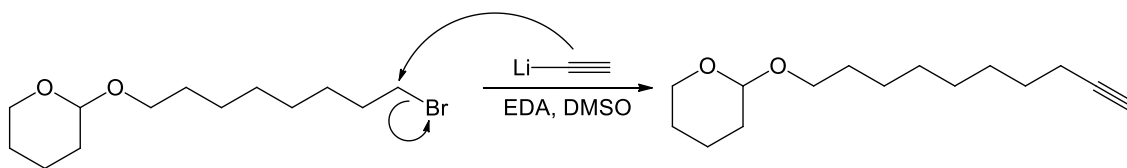


4.3 Preparação do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano (35)

A terceira etapa desta síntese é o acoplamento do brometo preparado anteriormente com o acetileto de lítio estabilizado em complexo de etilenodiamina (EDA) e teve um rendimento de 77%. O complexo com EDA permite o uso desse composto como um sólido cristalino em temperaturas de até 45°C (BEUMEL e HARRIS, 1964).

A reação ocorre por meio de uma substituição do tipo S_N2, em que o íon acetileto substitui o brometo, formando o alcino terminal (esquema 20) (CAREY e GIULIANO, 2016). Como discutido no capítulo anterior, o uso de um solvente polar aprótico aumenta a reatividade do ânion, o que favorece a reação (NORMANT, 1967) e isso também é válido para as reações envolvendo o acetileto de lítio-EDA. No entanto, diferente do que ocorre na maior parte das reações envolvendo alquilação de 1-alcinos, o solvente mais adequado nesta reação não é a mistura de THF/HMPA e sim o DMSO, em que se obtém os melhores rendimentos (SMITH e BEUMEL, 1974; MIDLAND e GALLOU, 2006).

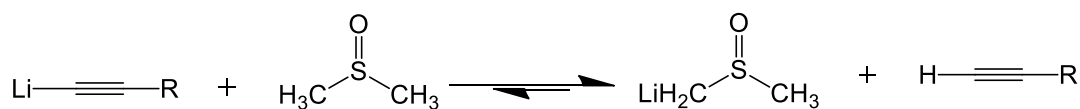
Esquema 20 – Mecanismo de reação da alquilação do acetileto de lítio.



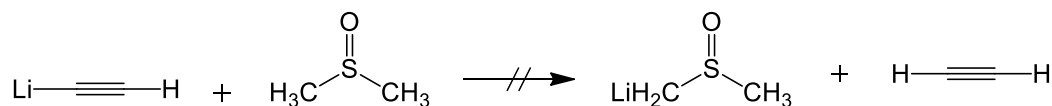
Fonte: autor, 2020.

O DMSO como solvente único não é indicado para as outras reações de alquilação, devido a um equilíbrio envolvido entre as espécies (esquema 21) que favorece a metalação do DMSO em detrimento do ânion alcínico, o que leva à formação do alcino em uma competição, que impede a reação de substituição, provocando baixos rendimentos. Porém, esse equilíbrio parece não ocorrer quando o acetileto de lítio (C_2HLi) é utilizado como reagente e o DMSO se mostrou o melhor solvente para reações que o envolvam, conseguindo elevados rendimentos (SMITH e KUEHN, 1973; SMITH e BEUMEL, 1974; HENRICK, 1977).

Esquema 21 – Equilíbrio envolvido na interação entre DMSO e alcínos metálicos



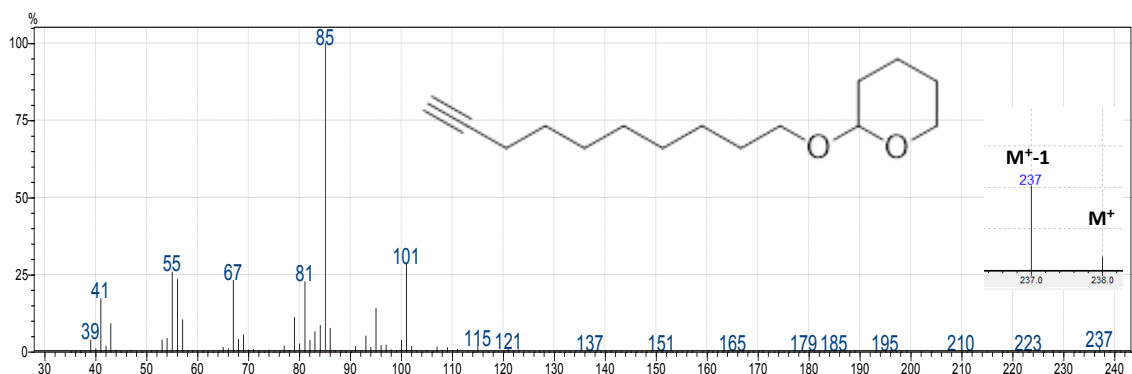
R = CH_3 ou maior n-álquil



Fonte: adaptado de Smith e Beumel, 1974.

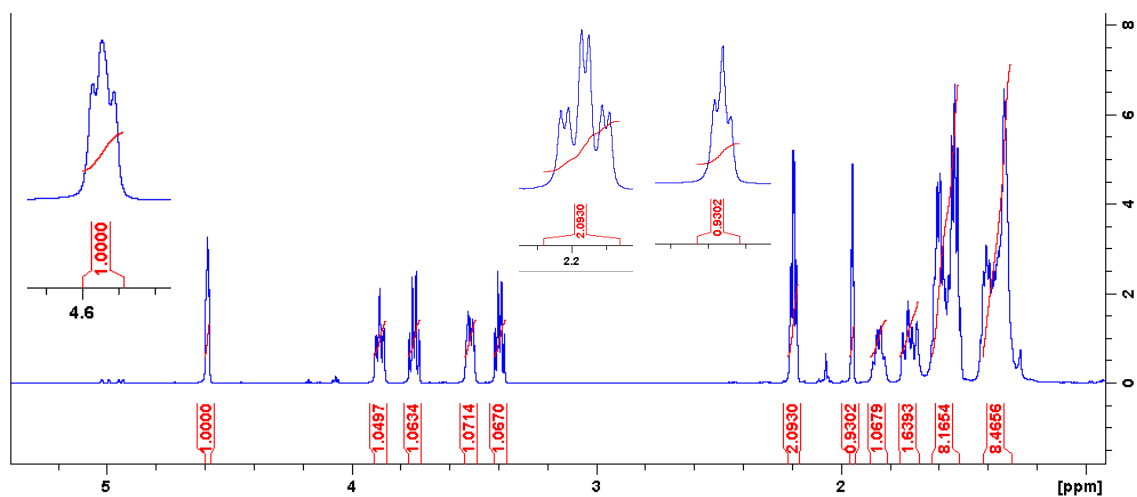
No espectro de massas do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano (figura 39) obtido nesta reação, temos novamente o pico m/z 85 como PB, devido à sua alta estabilidade, além do pico m/z 101, mostrando que o grupo protetor THP ainda está presente na molécula. A saída do O-THP como radical gera o pico m/z 137 e a fragmentação entre os carbonos α e β ao grupo O-THP leva à formação do pico m/z 115. Uma segmentação α a ligação tripla gera o cátion propargila (m/z 39) e o pico m/z 237 ($M^+ - 1$) é referente à perda de um hidrogênio, o que é característico de alcinos terminais (PAVIA et al., 2010). Outros picos contendo a ligação tripla são os picos m/z 67, 81 e 95.

Figura 39 – Espectro de massas do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano.



Já no espectro de RMN de ^1H (figura 40) é possível notar o sinal referente ao hidrogênio acetálico em 4,58 ppm. Os quatro multipletos que aparecem entre 3,35 e 3,95 ppm são referentes aos hidrogênios dos carbonos α aos oxigênios. Já o duplo-triplete em 2,21 ppm ($J_1 = 2,5 \text{ Hz} / J_2 = 7,1 \text{ Hz}$) representa os hidrogênios metilênicos α à ligação tripla, enquanto o multipletto em 1,95 ppm refere-se ao hidrogênio terminal ligado ao carbono sp, saindo em região característica para esse tipo de hidrogênio (PAVIA et al., 2010).

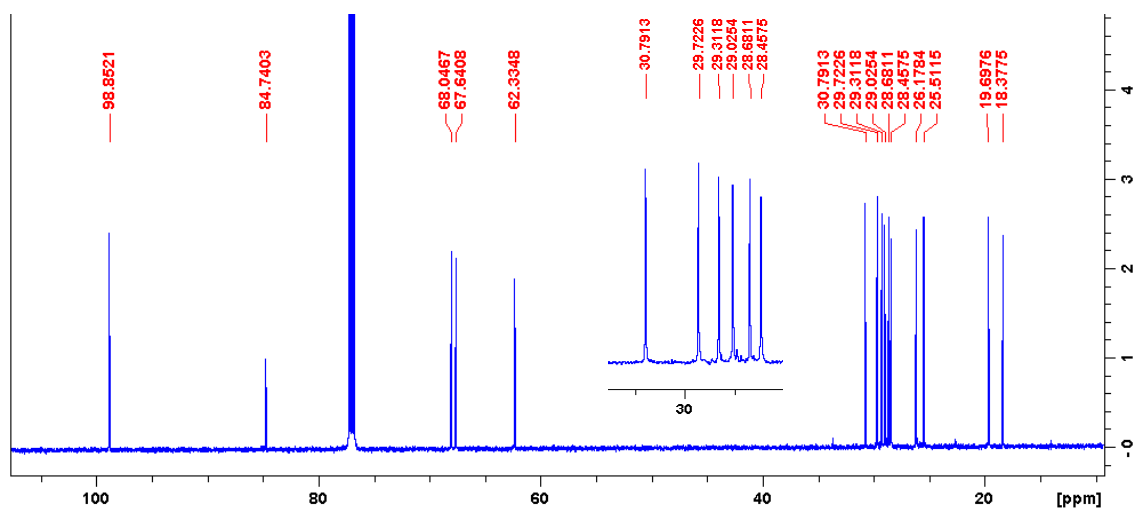
Figura 40 – Espectro de RMN de ^1H do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3



Já no espectro de RMN de ^{13}C (figura 41) são observados os 15 sinais que representam os 15 carbonos da estrutura. O sinal em 98,85 ppm é referente ao carbono acetálico, enquanto o sinal em 84,74 ppm refere-se ao carbono sp substituído, já o carbono sp terminal aparece em 68,04 ppm. Os sinais em 67,64 e 62,33 ppm são referentes aos

metilenos ligados a oxigênio, enquanto os outros sinais são referentes aos outros metilenos da estrutura.

Figura 41 – Espectro de RMN de ^{13}C do 2-(dec-9-in-1-iloxi)-tetraidro-2H-pirano em CDCl_3

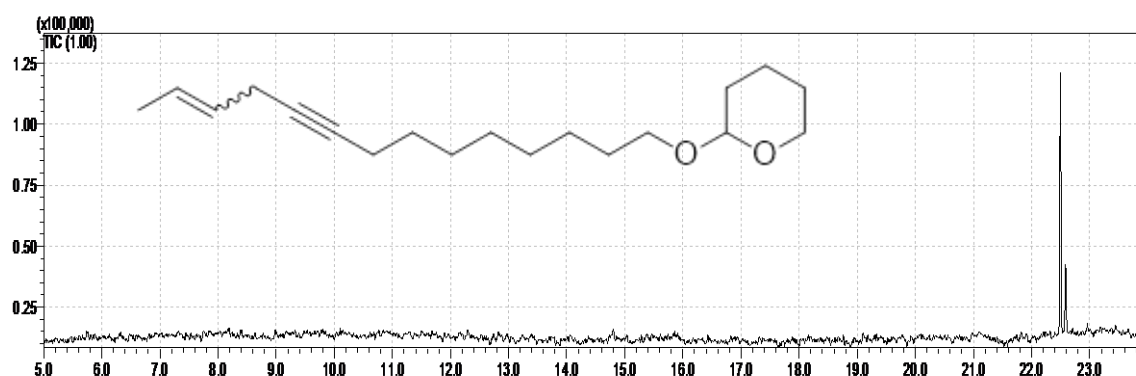


4.4 Preparação do 2-(tetradec-12-en-9-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano (44 e 65)

Com o alcino terminal preparado foi feito o acoplamento com o brometo de crotila visando obter a ligação dupla na posição 12. Essa reação também ocorre pelo mecanismo de substituição do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, em que o ânion acetileto, gerado na desprotonação do alcino terminal com $n\text{BuLi}$, substitui o brometo, obtendo assim o 2-(tetradec-12-en-9-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano.

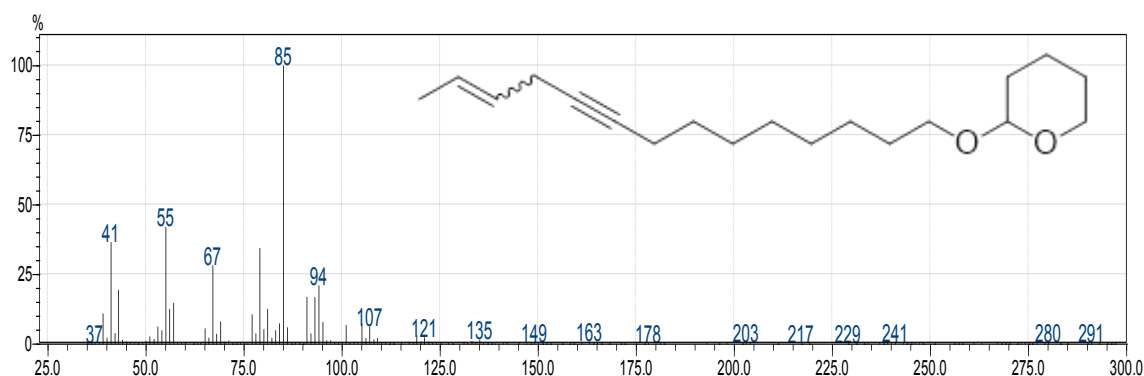
Como dito anteriormente, o brometo de crotila utilizado nessa etapa é composto por uma mistura de isômeros *E/Z*, o que nos gera dois produtos acoplados, um contendo a dupla *E* e outro, a dupla *Z* (figura 42) e o rendimento dessa reação foi de 88% baseado na massa da mistura dos dois compostos. Os dois produtos obtidos apresentam espectros de massa muito semelhantes, com pequenas diferenças entre as intensidades de alguns picos, com isso, a discussão aqui será feita apenas sobre um dos espectros.

Figura 42 – Cromatograma dos produtos de acoplamento com brometo de crotila.



No espectro de massas (figura 43), o pico m/z 85 continua como pico base, indicando que o THP ainda está presente nessa molécula. Porém, agora temos o pico m/z 79 com uma intensidade relativa maior, esse pico é gerado a partir de uma segmentação α a ligação tripla, formando um fragmento contendo a ligação tripla e a ligação dupla. Os picos m/z 107, 121, 135, 149 e 163 são uma série de fragmentos também com a ligação dupla e a ligação tripla separados por 14 unidades de massa. Outros fragmentos importantes são os picos m/z 55 e 41, que são picos contendo apenas a ligação dupla.

Figura 43 – Espectro de massas do 2-(tetradec-12-en-9-in-1-iloxi)tetraidro-2H-pirano



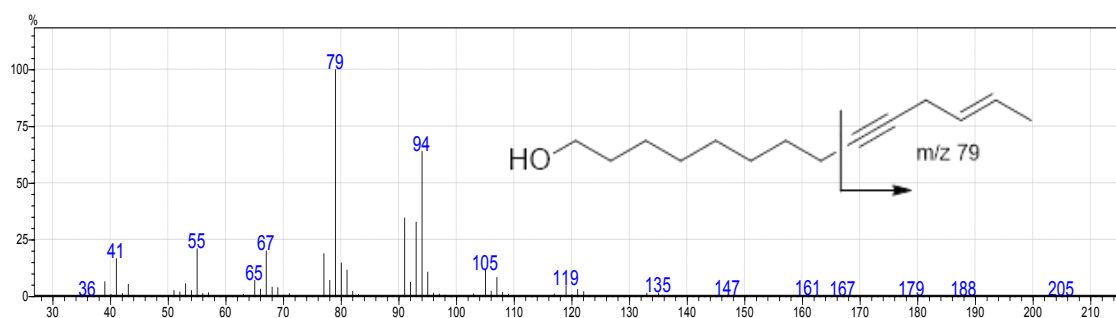
4.5 Preparação do tetradec-12-en-9-in-1-ol (51 e 66)

Após o acoplamento, foi feita a remoção do grupo THP para obter novamente a hidroxila. Assim como já discutido no capítulo 1, a remoção é realizada por meio de uma hidrólise ácida, utilizando TsOH e metanol. A reação foi bem sucedida e o rendimento foi de 87%.

No espectro de massas (figura 44) nota-se a ausência do fragmento m/z 85, indicando que o grupo THP foi removido da molécula. O pico base agora é o fragmento

m/z 79, gerado a partir de uma segmentação α entre o carbono sp e o carbono sp³, já o pico m/z 94 é gerado por uma segmentação β a ligação tripla. Outros fragmentos importantes são os picos m/z 41, 55, 67, fragmentos de hidrocarbonetos contendo dupla ou tripla ligações.

Figura 44 – Espectro de massas do tetradec-12-en-9-in-1-ol



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Das seis etapas propostas para essa síntese, cinco foram realizadas e apresentaram bons rendimentos individuais. Dessas, 4 tiveram rendimentos acima de 80%, evidenciando que a rota é uma boa alternativa para a obtenção desses compostos, já que possui um rendimento global até a quinta etapa de 48%.

Espera-se realizar a separação dos compostos obtidos por meio de cromatografia líquida de alta eficiência com coluna semi-preparativa, visando realizar a redução parcial da ligação tripla de maneira a obter os quatro isômeros separadamente.

CAPÍTULO 3

**SÍNTESE DO (±)-9-METILNONADECANO, CANDIDATO
AO FEROMÔNIO DA *Automeris liberia* (CRAMER, 1780)**

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Palma de óleo (*Elaeis guineensis*)

A palma de óleo ou dendezeiro é uma espécie da família Arecaceae, de origem africana, e seus frutos são utilizados como alimento e fonte de energia desde as antigas civilizações da África (MAPA, 2018). Foi introduzida no Brasil por escravos africanos no século XVII, originando os dendezais do litoral baiano (GONTIJO et al., 2011).

Dos frutos dessa planta, é possível extrair um óleo bastante versátil, o óleo de dendê, também chamado de óleo de palma, que possui uma grande variedade de aplicações na indústria, como na indústria de cosméticos, de alimentos, de medicamentos e também na indústria de combustíveis, já que pode ser usado para fabricação de biodiesel (MAPA, 2018).

O óleo de palma é o óleo vegetal mais produzido mundialmente, além disso, a palma de óleo também possui a maior produtividade de óleo por hectare, chegando a produzir 4.000 Kg/ha, o que representa uma produtividade 8 vezes maior que a da soja. (MONTEIRO, 2019).

Esse óleo é um dos mais usados na indústria alimentícia no mundo todo, pois é considerado o melhor substituto para gordura trans, além de ser rico em vitaminas A e E, sendo recomendado como um complemento nutritivo para populações mais pobres (BERTONE, 2011).

A cultura do dendê é adaptada a regiões com clima tropical úmido, com isso a Amazônia brasileira destaca-se como uma área de grande importância para o cultivo de palma e produção do óleo, principalmente a região do Pará, onde se concentra a maior parte da produção brasileira atual (MAPA, 2018).

No entanto, diversas pragas afetam a cultura do dendê e o controle desses insetos é um dos desafios a serem superados para potencializar a produção dessa cultura. Os principais insetos-praga do dendezeiro são as brocas *Eupalamides cyparissias*, *Rhynchophorus palmarum*, *Rhinostomus barbirostris* e os desfolhadores *Opsiphanes invirae*, *Brassolis sophorae*, *Automeris liberia*, *Oiketicus kirbyi*, *Euprosterina elaeasa*, além de espécies dos gêneros *Talima*, *Acharia*, *Euclea* e *Antaeotricha* (OLIVEIRA et al., 2018).

1.2 *Automeris liberia*

A *Automeris liberia* (Cramer, 1780) (Lepidóptera: Saturniidae) é uma praga altamente polífaga (COCK, 2005) e uma das principais pragas desfolhadoras da palma de óleo no Brasil (OLIVEIRA et al., 2018). Essa praga está distribuída em diversos países das Américas Central e do Sul, como Brasil, Guiana Francesa, Guiana, Trinidad e Tobago, Colômbia, Peru, Equador, Venezuela e Suriname (TORRE et al., 2010; GBIF, 2020).

1.2.1 Descrição, biologia e danos causados

Os adultos de *Automeris liberia* são mariposas grandes que podem chegar a medir até 10 cm de comprimento, possuem um corpo marrom e suas asas anteriores são acinzentadas, cortadas por duas linhas escuras e uma mancha central acinzentada, já suas asas posteriores são alaranjadas com ocelos grandes em cada uma das asas (TORRE et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018).

Os ovos desta espécie são levemente achatados e claros, tornando-se mais escuros com a proximidade da eclosão (OLIVEIRA et al., 2018). A oviposição ocorre na parte de baixo das folhas e os ovos são dispostos em duas fileiras de aproximadamente 12 ovos (TORRE et al., 2017).

As lagartas de *A. liberia* podem medir até 8 cm, possuem coloração verde e pelos urticantes sobre o corpo, podendo ser encontradas na parte inferior das folhas em todos os níveis da palma (TORRE et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018). As lagartas empupam também na parte inferior das folhas (TORRE et al., 2010) e as pupas são inicialmente verdes, tornando-se avermelhadas até ficarem com uma coloração castanha-escura (OLIVEIRA et al., 2018).

Os problemas causados por essa espécie ocorrem em sua fase larval, pois cada lagarta consegue consumir cerca de 1.000 cm² de folha durante seu ciclo, sendo bastante danosa, principalmente, nas plantas mais jovens (OLIVEIRA et al., 2018).

1.2.2 Métodos de controle

Para o controle químico de espécies do gênero *Automeris* existem 2 inseticidas registrados no MAPA, um deles é o Imunit®, composto por quantidades iguais de alfa-

cipermetrina e teflubenzurom, que é um inseticida que é recomendado para uso em espécies de *Automeris* em culturas de amoras. O outro é o Decis 25 EC, que tem como ingrediente ativo a deltametrina e é indicado para espécies desse gênero em culturas de café. Esses produtos são classificados como altamente tóxicos ao meio ambiente. No entanto, não há nenhum inseticida que seja indicado especificamente ao combate de *A. liberia*, bem como, nenhum dos produtos citados acima é indicado para plantações de dendê (AGROFIT, 2020).

Para o controle biológico em dendezaís, há relatos de um bom desempenho de controle natural por fungos do gênero *Metarhizium*. A predação por *Alcaeorhynchus grandis* também tem sido relatada como uma forma de controle (TORRE et al., 2010). No Brasil, Ribeiro et al. (2010) relataram a presença de *A. grandis* pela primeira vez predando lagartas desfolhadoras em culturas de palma de óleo no estado do Pará em 2010 e tem sido indicado como um possível aliado no controle desse tipo de lagarta já que ainda não há inseticidas registrados para combater essas pragas em dendezeiros.

1.2.3 Comunicação química em *A. liberia*

Poucos estudos relatam compostos envolvidos na comunicação química de insetos do gênero *Automeris*. No banco de dados do Pherobase ainda não há registro de nenhum semioquímico para espécies desse gênero.

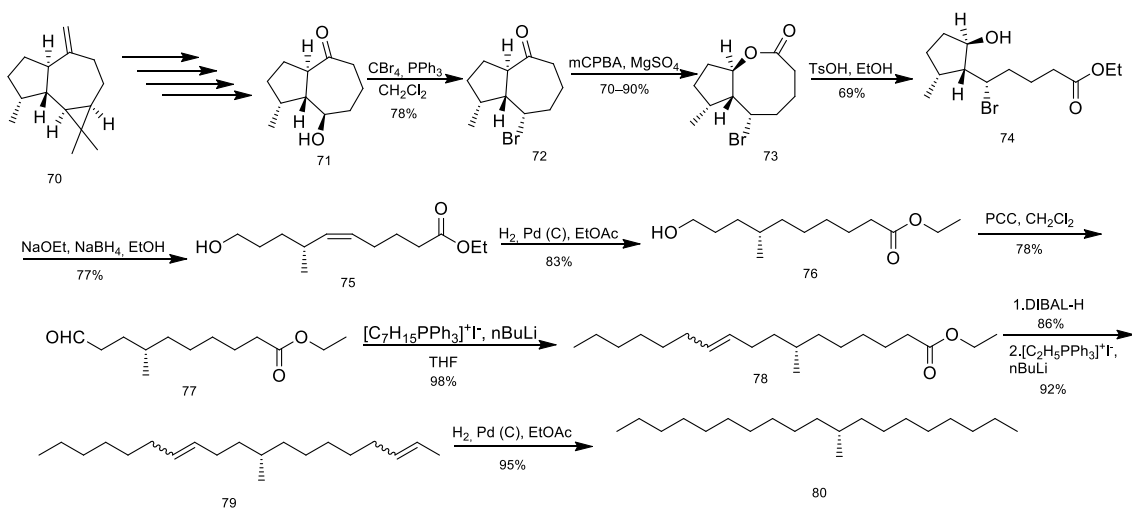
Todavia, em recente trabalho, Silva (2019) reportou que o extrato da glândula sexual das fêmeas de *Automeris liberia* provocou resposta eletroantegráfica em machos da mesma espécie, indicando, portanto, a presença de um possível feromônio sexual. Baseado na análise do espectro de massas e na comparação do índice de retenção com a base de dados do Pherobase, foi sugerido que o composto responsável por provocar esse estímulo na antena foi o 9-metilnonadecano, porém, não foi determinado a estereoquímica do enantiômero ativo ou se os dois são ativos. A partir dessas informações, faz-se necessário que seja realizada a síntese do composto, para comprovar a estrutura proposta e avaliar se a mistura racêmica pode ser atraente.

Diversos alcanos ramificados já foram relatados como feromônio de insetos, incluindo o próprio 9-metilnonadecano. O isômero (S)-9-metilnonadecano foi relatado por Hall et al. (1993) como principal composto do feromônio sexual liberado pelas fêmeas de *Alabama argillacea* (Lepidoptera, Noctuidae) (LAMERS et al., 2003; PHEROBASE, 2020).

1.3 Síntese do 9-metilnonadecano

Sínteses racêmicas não são relatadas para a obtenção do 9-metilnonadecano, todavia a síntese quiral do (S)-9-metilnonadecano foi descrita pela primeira vez por Lamers et al. (2003), partindo do (+)-aromadendreno (esquema 22). Esse composto é usado para obter o (S)-10-hidroxi-7-metildecanoato de etila que tem sua hidroxila oxidada a aldeído, visando realizar uma reação de Wittig para aumentar a cadeia. O éster também foi convertido ao aldeído, por meio de uma reação com DIBAL-H, para ser feita uma nova reação de Wittig aumentando o outro lado da cadeia. Com a ramificação já na posição adequada, as duplas ligações geradas nas reações de Wittig são reduzidas, utilizando H₂ e catalisador de Pd formando o (S)-9-metilnonadecano.

Esquema 22 – Rota sintética proposta por Lamers et al. (2003) para a síntese do (S)-9-metilnonadecano.

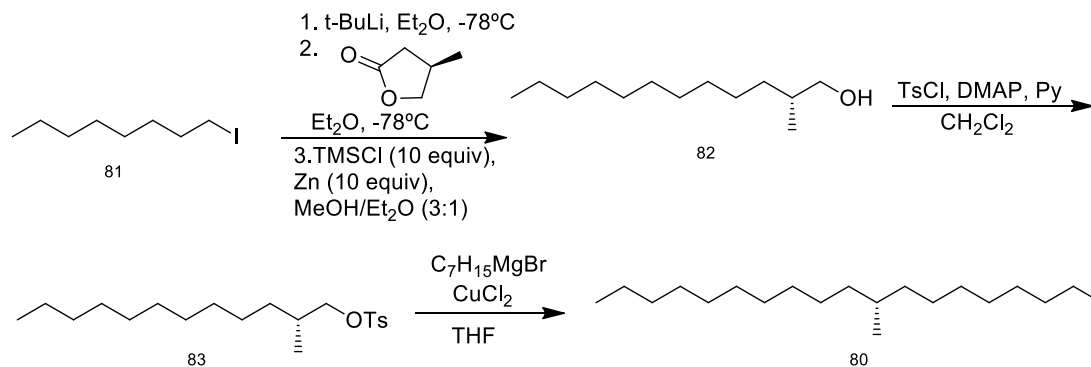


Fonte: adaptado de Lamers et al. (2003).

Também com o objetivo de formar o (S)-9-metilnonadecano, além de outros metilalcanos, Cao e Perlmutter (2013) propuseram uma rota assimétrica bastante curta partindo da (R)-3-metilbutirolactona (esquema 23). Inicialmente é feita a conversão do 1-iodooctano a octil-lítio, usando t-BuLi, em que esse organolítio reage com a metilbutirolactona em uma etapa de alquilação, seguida da redução da carbonila a CH₂, em uma única etapa, por meio de uma redução de Clemmensen modificada que ocorre *in situ*. Os autores consideram essa etapa a mais complicada dessa síntese, devido à possibilidade de uma desoxigenação do ceto-álcool formado após a adição do organolítio. Quantidades elevadas (10 equivalentes) de Zn e TMSCl são necessárias para a obtenção

do álcool em rendimentos satisfatórios. O álcool obtido é então tosilado, que é um melhor grupo abandonador e este, posteriormente, é substituído em uma reação de Grignard catalisada por Cu (II), obtendo o (S)-9-metilnonadecano.

Esquema 23 – Rota sintética proposta por Cao e Perlmutter (2013) para a síntese do (S)-9-metilnonadecano.



Fonte: adaptado de Cao e Perlmutter (2013).

Como se trata de um composto quiral, e ainda não se sabe qual dos isômeros é ativo, a síntese inicial deve visar obter a mistura dos isômeros e deve ter como objetivo principal a verificação correta das posições dos grupos e do esqueleto de carbono (BERGMAN et al., 2009). Diante disso, o objetivo deste trabalho é obter a mistura racêmica para confirmar se o 9-metilnonadecano é o composto proposto por Silva (2019) como candidato a feromônio de *A. liberia*.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral é a síntese do candidato ao feromônio da *Automeris liberia*.

2.2 Objetivo específico

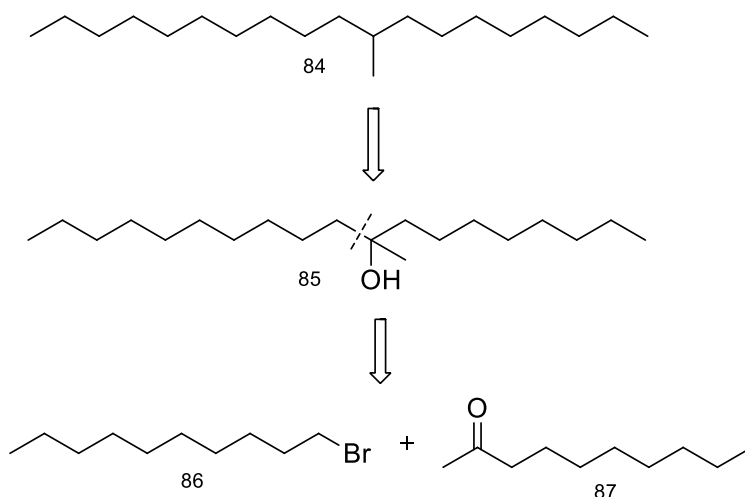
- ✓ Sintetizar o (\pm)-9-metilnonadecano.

3. METODOLOGIA

3.1 Síntese do (±)-9-metilnonadecano

A rota sintética apresentada a seguir foi proposta baseando-se na retrossíntese (esquema 24) da molécula-alvo.

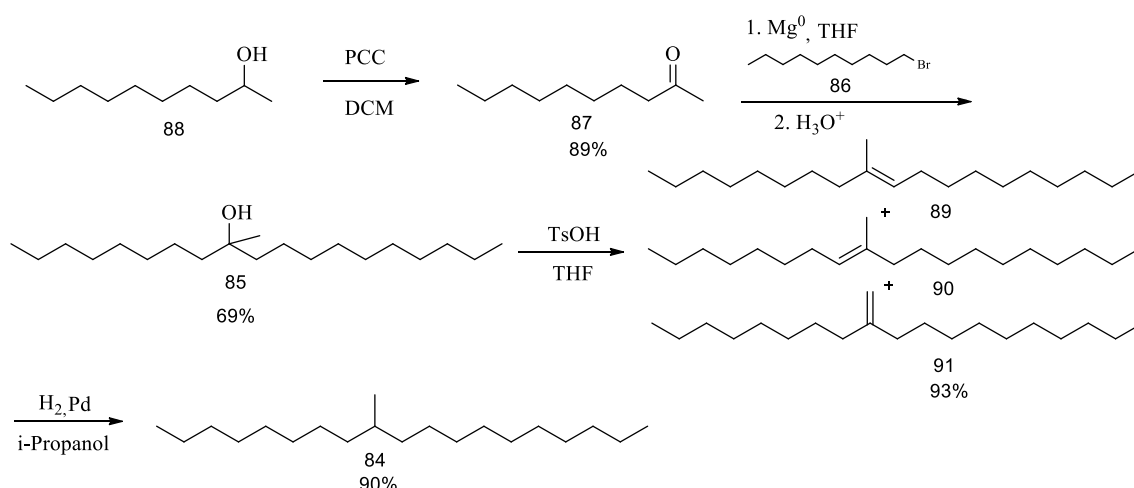
Esquema 24 – Retrossíntese do (±)-9-metilnonadecano



Fonte: autor, 2020.

Com o objetivo de realizar uma síntese de simples execução, buscou-se a obtenção da ramificação, a partir de uma reação de Grignard entre o 1-bromodecano e a 2-decanona, que gera um álcool terciário que pode ser removido por uma desidratação. A partir dessas considerações, foi proposta a rota sintética para a obtenção do (±)-9-metilnonadecano (esquema 25).

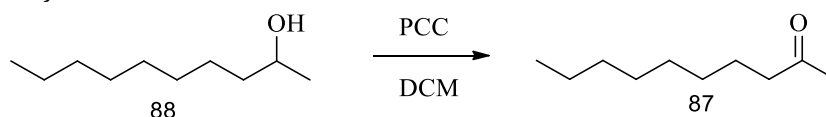
Esquema 25 – Rota proposta para a síntese do (±)-9-metilnonadecano



Fonte: autor, 2020.

A rota sintética utilizada neste trabalho inicia-se com a oxidação do 2-decanol a 2-decanona que, em seguida, reage com o 1-bromodecano, por meio de uma reação de Grignard. O álcool formado passa por uma reação de desidratação catalisada por ácido e, na sequência, a redução da ligação dupla é feita utilizando H₂/Pd.

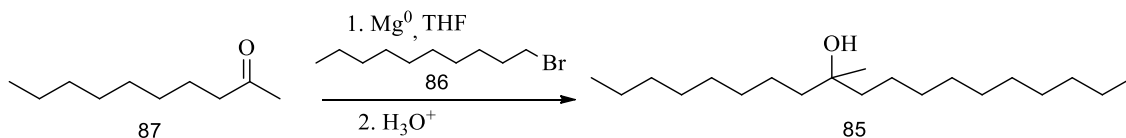
3.1.1 Preparação da 2-decanona



Em um balão de fundo redondo e uma boca, com volume de 100 mL, foram adicionados 4,08 g de clorocromato de piridínio (1,5 eq.; 18,93 mmol) e 13,0 mL de diclorometano (seco em sistema de refluxo com CaH₂). Em seguida, uma solução contendo 2,00 g de 2-decanol (1,0 eq.; 12,62 mmol) em 2,0 mL de diclorometano foi adicionada gota a gota. A mistura reacional ficou sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de Nitrogênio (N₂) e o progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando solução de acetato de etila/hexano 2:8 como eluente. Ao final da reação, o material foi filtrado a vácuo em funil de vidro sinterizado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 89% (1,76 g).

CG-EM (IE, 70 eV), m/z: 156 (M⁺; 4,17), 141 (2,47), 113 (3,23), 96 (5,73), 85 (6,36), 71 (35,94), 59 (30,87), 58 (100%), 43 (74,68).

3.1.2 Preparação do (±)-9-metilnonadecan-9-ol



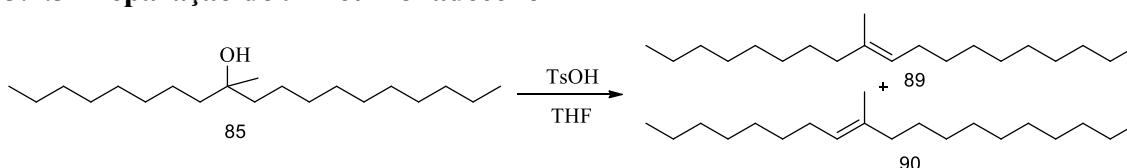
Em um balão de fundo redondo, de uma boca e volume de 50 mL, foram pesados 0,32 g de Mg⁰ (1,4 eq.; 13,46 mmol) e um cristal de I₂ e o balão foi colocado em um banho de ultrassom sob atmosfera inerte por 15 minutos. Após isso, a mistura reacional foi colocada em agitação e então foram adicionados 20 mL de THF (seco em sistema de refluxo com sódio e benzofenona) e 2,55 g de 1-bromodecano (1,2 eq.; 11,54 mmol) e resfriado em banho de gelo. Após 1 hora, o banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida à temperatura ambiente ($27 \pm 2^{\circ}\text{C}$) por mais 2 horas até que fosse observada a formação do reagente de Grignard. Nessa solução adicionou-se 1,5 g de 2-decanona (1 eq.; 9,615 mmol) bem lentamente e em banho de água fria ($15 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e, em seguida, mais 2,0 mL de THF foram adicionados. A reação permaneceu sob agitação magnética e sob atmosfera de N₂ durante 20 horas. Em seguida, foi realizada uma hidrólise ácida, utilizando uma solução de HCl (5%) sob agitação e em banho de gelo. Ao fim da hidrólise, o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 10 mL) e a fração orgânica foi lavada sucessivamente com água destilada (3 x 30 mL), solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 30 mL) e solução salina (3 x 30 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O produto foi purificado em coluna de sílica, utilizando hexano como eluente. O rendimento reacional foi de 69% (1,98 g).

CG-EM (IE, 70 eV), *m/z*: 283 (M⁺-15; 11,76), 280 (3,94), 252 (0,25), 185 (89,53), 167 (4,44), 157 (100%), 139 (9,42), 111 (29,85), 97 (60,15), 83 (77,55), 69 (60,68), 57 (62,96), 56 (41,18), 55 (50,82), 43 (35,92), 41 (21,79).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,15 (s, 3H), 1,20-1,33 (m, 32H), 1,40-1,45 (m, 4H).

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 14,07, 14,16, 22,66, 23,89, 26,93, 29,28, 29,32, 29,62, 30,24, 31,89, 41,86, 72,83.

3.1.3 Preparação do 9-metilnonadeceno

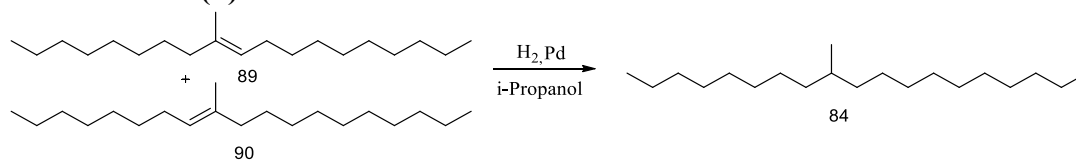


Em um balão de fundo redondo, de uma boca e volume de 25 mL, foram adicionados 0,2 g de 9-metilnonadecan-9-ol (1 eq.; 0,67 mmol), 8 mL de THF e 0,46 g de ácido *p*-toluenossulfônico (4 eq.; 2,684 mmol). Um condensador foi conectado ao balão e a mistura foi colocada sob refluxo, permanecendo em agitação magnética por 5 horas. Em seguida, o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 20 mL) e a fração orgânica foi lavada sucessivamente com água destilada (3 x 30 mL), solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 93% (0,175 g) como uma mistura de dois produtos (**89** e **90**).
CG-EM (IE, 70 eV), m/z: 280 (M⁺; 9,31), 265 (0,02), 252 (0,56), 167 (10,11), 154 (12,12), 140 (6,16), 139 (22,59), 126 (23,65), 111 (52,05), 97 (71,88), 83 (98,05), 69 (99,10), 57 (99,09), 56 (96,71), 55 (100%), 43 (31,44), 41 (30,57).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,90 (t, *J* = 6,7 Hz, 12H), 1,19-1,43 (m, 52H), 1,59 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,94-2,0 (m, 8H), 5,11-5,13 (*J*₁ = 7,20 Hz, *J*₂ = 7,13 Hz, 2H).

RMN ¹³C (150 MHz), δ (ppm): 14,10, 15,86, 22,69, 27,81, 27,91, 28,00, 28,07, 29,36, 29,66, 29,70, 31,93, 39,73, 124,58, 125,29, 135,12, 135, 39.

3.1.4 Síntese do (±)-9-metilnonadecano



Em um balão de fundo redondo, de uma boca e volume de 25 mL, foram adicionados 0,175 g da mistura de 9-metilnonadec-9-eno e 9-metilnonadec-8-eno (1 eq.; 0,625 mmol), 6 mL de isopropanol e 13,24 mg de Pd/CaCO₃ (0,2 eq.; 1,25 mmol). Essa mistura ficou em atmosfera de H₂ e agitação magnética por um período de 18 horas. Após esse período, a mistura foi filtrada a vácuo em funil de vidro sinterizado e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O rendimento reacional foi de 90% (0,158 g).

CG-EM (IE, 70 eV), m/z: 282 (M⁺; 0,08), 267 (M⁺-15; 0,88), 168 (7,62), 155 (1,33), 140 (13,91), 127 (4,07), 113 (9,67), 99 (19,36), 85 (58,89), 71 (68,36), 57 (100), 43 (54,24).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,85 (d, *J* = 6,51 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 6,90 Hz, 6H), 1,20-1,36 (m, 33H).

RMN ¹³C (100 MHz), δ (ppm): 14,07, 19,70, 22,68, 27,09, 29,37, 29,67, 29,70, 29,71, 29,73, 30,04, 31,93, 32,76, 37,11.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

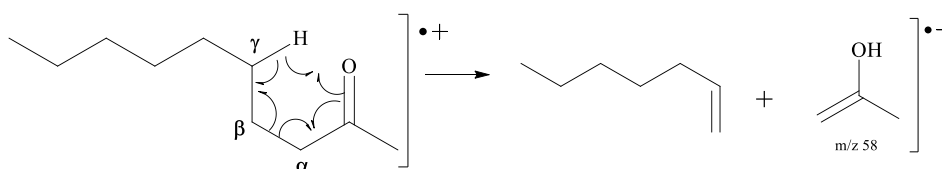
Nesta seção serão apresentadas e discutidas as reações utilizadas para a obtenção do (\pm)-9-metilnonadecano por meio da rota sintética apresentada no esquema 22.

4.1 Preparação da 2-decanona (87)

Essa síntese foi iniciada com a oxidação do 2-decanol à cetona, utilizando clorocromato de piridínio (PCC) como agente oxidante em diclorometano e teve um rendimento de 89%. Esse reagente é bastante utilizado para a oxidação de álcoois primários a aldeídos, mas também pode ser usado na preparação de cetonas a partir de álcoois secundários (SOLOMONS e FRYHLE, 2011; CAREY e GIULIANO, 2016).

No espectro de massas da 2-decanona (figura 45) é possível observar o pico m/z 58 que representa o pico base e ele é formado pelo rearranjo de McLafferty (esquema 26), um tipo de fragmentação bastante comum em compostos carbonílicos, que é caracterizado por ser uma transferência de hidrogênio, onde o grupo carregado captura o H γ através de um intermediário de seis membros, ocorrendo também uma segmentação entre os carbonos das posições α e β (PAVIA et al., 2010).

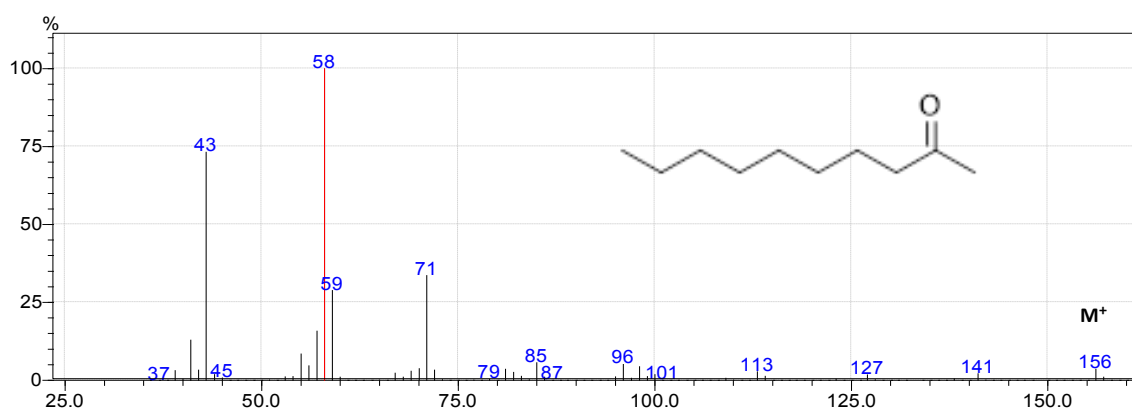
Esquema 26 – Rearranjo de McLafferty da 2-decanona



Fonte: adaptado de Pavia et al., 2010.

O pico m/z 156 representa o íon molecular (M^+), enquanto o pico 141 representa a perda de uma metila (M^+-15). O pico m/z 43 é referente à formação do cátion acílio por uma segmentação entre o carbono da carbonila e o carbono α , essa mesma fragmentação gera o pico m/z 113 (M^+-43), já o pico m/z 71 é resultado da segmentação entre os carbonos β e γ . A presença do M^+ , além dos picos M^+-15 e M^+-43 são bastante característicos de cetonas alifáticas (PAVIA et al., 2010).

Figura 45 – Espectro de massas da 2-decanona

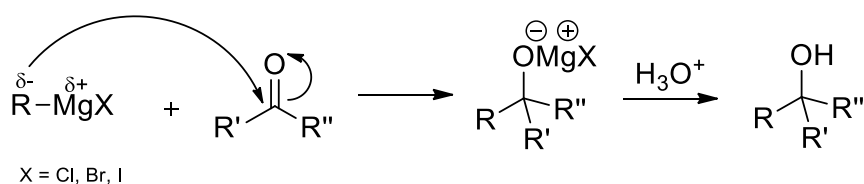


4.2 Preparação do (±)-9-metilnonadecan-9-ol (85)

A etapa seguinte foi a reação de Grignard entre a 2-decanona e o 1-bromodecano e teve um rendimento de 69%. Assim como visto nas reações envolvendo compostos de organolítio, os reagentes de organomagnésio agem como carbânions, tornando o carbono ligado ao magnésio (ou ao lítio) um bom nucleófilo, que pode ser usado tanto em reações de substituição, quanto em reações de adição à carbonila (CLAYDEN et al., 2001). A adição de reagentes de Grignard a compostos carbonílicos (esquema 27) é bastante interessante pois pode ser utilizada visando formar álcoois, sejam eles, primários, secundários ou terciários (SOLOMONS e FRYHLE, 2011).

Essa reação é iniciada pela formação do reagente de Grignard, a partir da reação do 1-bromodecano com Mg⁰ por meio de uma inserção oxidativa e, só após formado o organomagnésio é que a cetona é adicionada ao meio. Uma questão importante a ser considerada nesse tipo de reação é a escolha do solvente, pois reagentes de Grignard só são solúveis em éteres e essa solubilidade é decorrente de uma complexação entre os pares de elétrons do oxigênio com o metal que age como um ácido de Lewis (CLAYDEN et al., 2001).

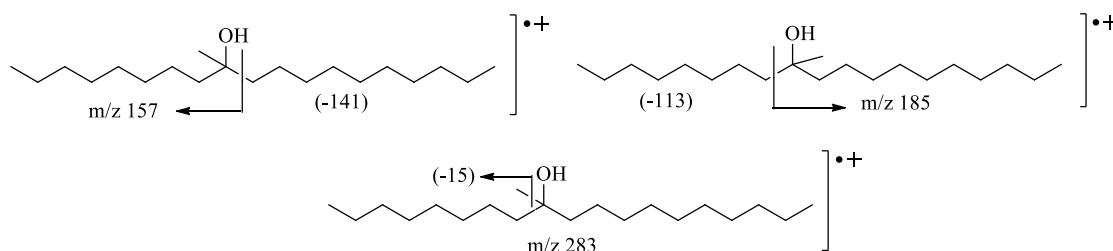
Esquema 27 – Mecanismo de reação de Grignard com compostos carbonílicos



Fonte: adaptado de Solomons e Fryhle et al., 2011.

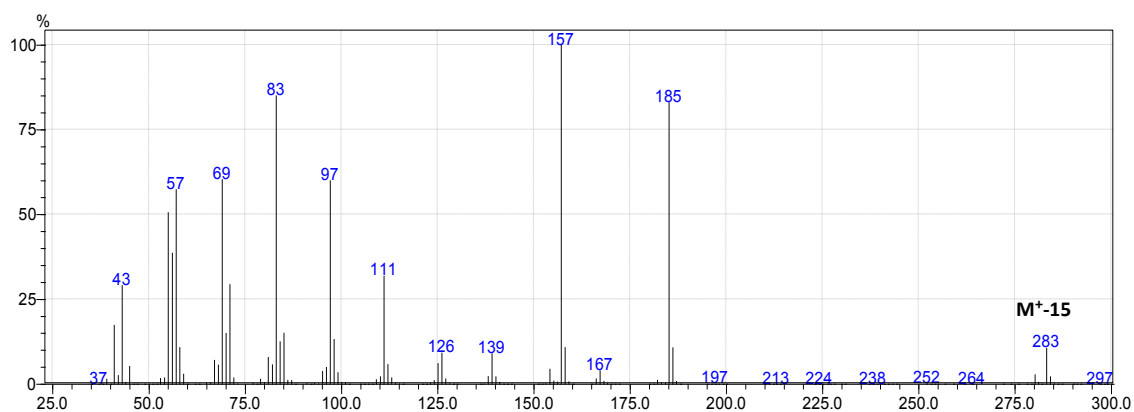
No espectro de massas (figura 46), dois picos no meio do espectro chamam bastante atenção. A alta intensidade dos picos m/z 157 (PB) e 185 é devida à formação de carbocátions terciários, que ainda ganham mais estabilidade devido à possibilidade de ressonância com a hidroxila (esquema 28). O pico m/z 283 representa a perda de uma metila ($M^+ - 15$), nesse caso, há 3 possibilidades de perda, as duas terminais e a metila interna e, como essa última também pode gerar um carbocátion terciário, esse pico aparece com uma intensidade relativamente alta. Nesse composto, temos três possibilidades de formação de carbocátion terciário, todavia, é possível notar uma maior intensidade do pico m/z 157 frente aos outros dois. Isso ocorre devido à perda do grupo alquila mais pesado ser mais fácil em compostos ramificados quando estão na posição β ao heteroátomo (PAVIA et al., 2010). Outros fragmentos presentes representam uma série de hidrocarbonetos insaturados separados por 14 unidades de massa, como os picos m/z 69, 83, 97, 111.

Esquema 28 – Fragmentações que possibilitam a formação de carbocátions terciários no (\pm)-9-metilnonadecan-9-ol.



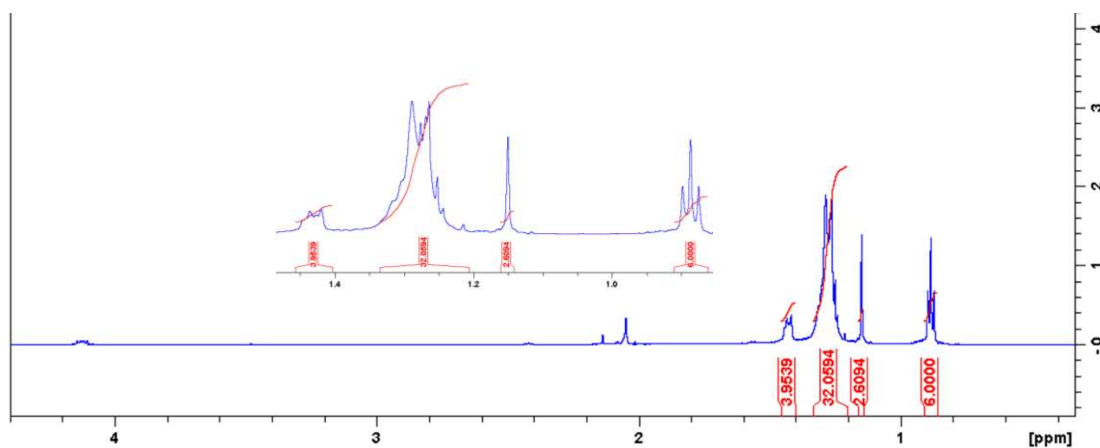
Fonte: autor, 2020.

Figura 46 – Espectro de massas do (\pm)-9-metilnonadecan-9-ol.



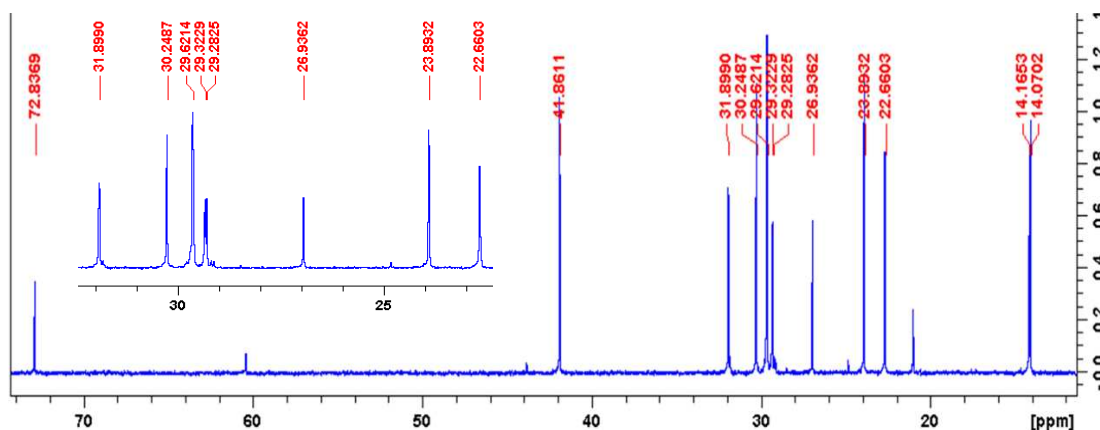
No espectro de RMN de ^1H (figura 47) é possível identificar os sinais que mostram que o produto esperado foi formado. O tripleto em 0,88 ppm ($J = 6,7$ Hz) representa os 6 hidrogênios das metilas terminais, enquanto o simpleto em 1,15 ppm representa a metila ligada ao carbono quaternário. O multipletto entre 1,4 e 1,45 ppm representa os hidrogênios metilênicos α ao carbono quaternário, enquanto o multipletto entre 1,20 e 1,38 ppm representa os outros hidrogênios metilênicos da cadeia.

Figura 47 – Espectro de RMN de ^1H do (\pm)-9-metilnonadecan-9-ol em CDCl_3



No espectro de RMN de ^{13}C (figura 48), o sinal em 72 ppm representa o carbono quaternário que está bastante desprotegido devido à presença do grupo hidroxila. Por estarem no mesmo ambiente químico, o sinal em 41 ppm representa os dois carbonos metilênicos α ao carbono quaternário. Os sinais restantes representam os outros carbonos presentes na molécula. Como alguns estão no mesmo ambiente químico, o número de sinais é inferior ao número de carbonos da molécula.

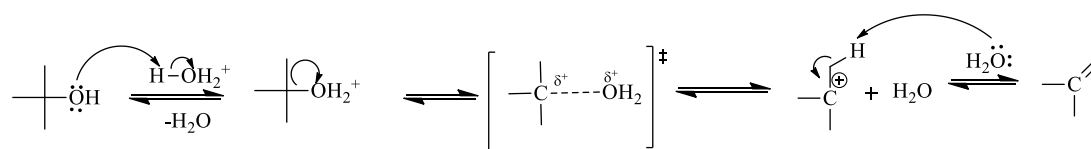
Figura 48 – Espectro de RMN de ^{13}C do (\pm)-9-metilnonadecan-9-ol em CDCl_3



4.3 Preparação do 9-metilnonadeceno (89 e 90)

A etapa seguinte é a desidratação do álcool por uma eliminação catalisada por ácido, formando uma mistura de alcenos e teve um rendimento de 93% baseado na massa dos dois produtos obtidos (89 e 90). O produto 91 (alceno com a dupla terminal) não foi observado como produto dessa reação, provavelmente devido à formação dos outros produtos que são mais estáveis. Como o OH⁻ não é um bom grupo abandonador, a catálise ácida é necessária para protonar a hidroxila, formando água que sairá como uma espécie neutra, sendo, portanto, uma eliminação β de água que, neste caso, ocorre pelo mecanismo de eliminação E1 (esquema 29), devido à estabilidade do carbocátion terciário formado após a saída de água (SOLOMONS e FRYHLE, 2011; ISENMANN, 2013).

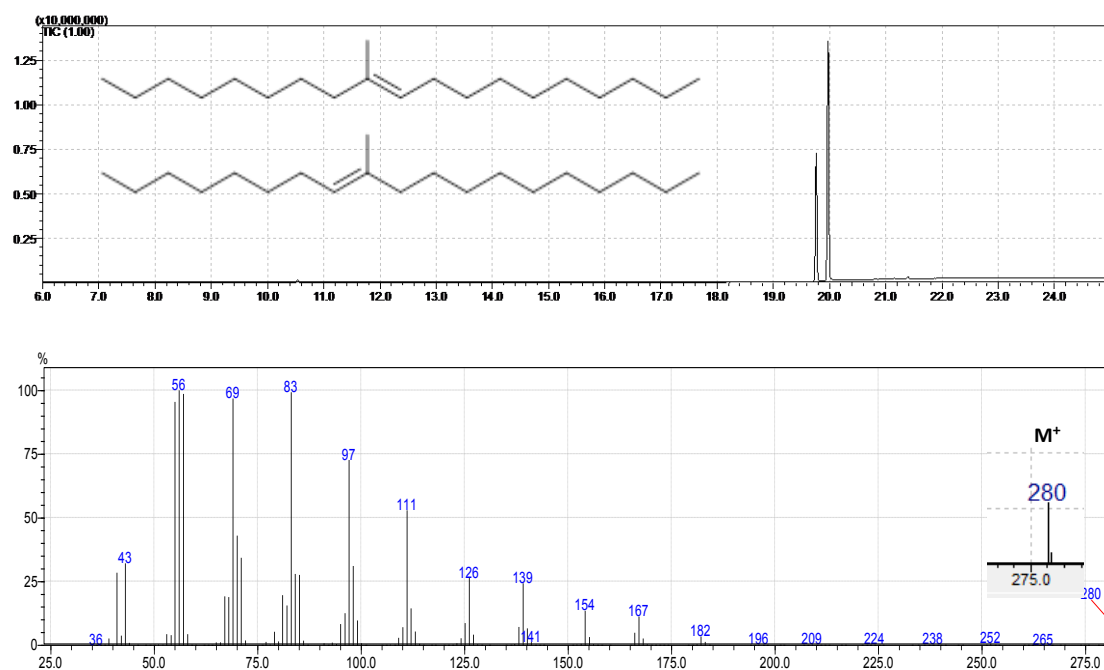
Esquema 29 – Mecanismo da reação de eliminação do tipo E1



Fonte: adaptado de Solomons e Fryhle et al., 2011.

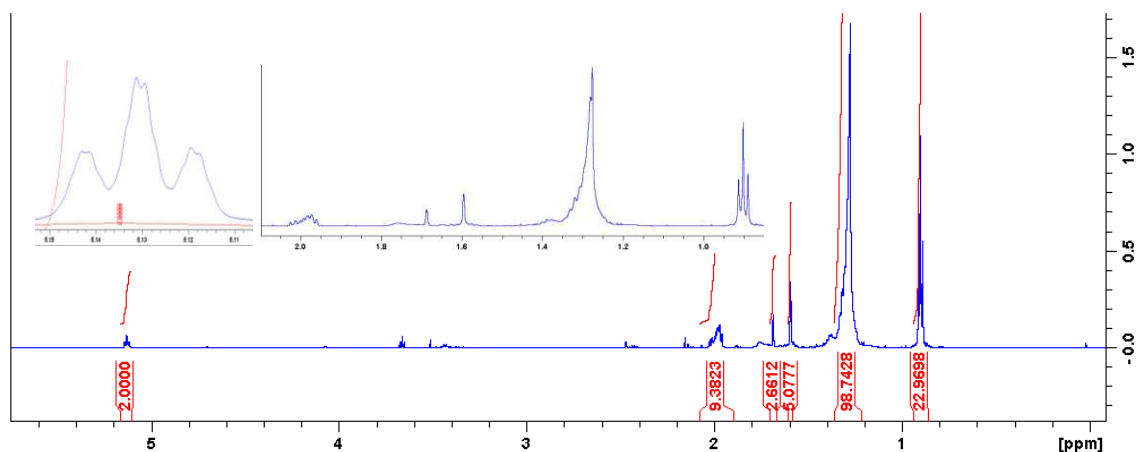
Como dito anteriormente, essa reação gerou dois alcenos como produtos (figura 49), todavia, o espectro de massas dos dois compostos é praticamente igual, então a discussão apresentada será sobre apenas um dos espectros. No espectro de massas é possível notar que o perfil de fragmentação é diferente do visto anteriormente, sendo um perfil característico de hidrocarbonetos insaturados, isso serve como um indicativo de que a reação ocorreu. O pico base agora é o fragmento m/z 55, que representa o cátion insaturado (C₄H₇)⁺. O pico m/z 280 representa o íon molecular (M⁺), que está presente com uma intensidade relativamente alta, já o pico m/z 252 representa a perda de uma molécula de eteno (M⁺-28), ambas fragmentações são características de alcenos (PAVIA et al., 2010). O pico m/z 139 é gerado na quebra entre o carbono ramificado e o carbono adjacente a ele. O mesmo ocorre com o pico m/z 167, com a segmentação ocorrendo entre o ramificado e o carbono do lado oposto.

Figura 49 – Cromatograma e espectro de massas do 9-metilnonadeceno



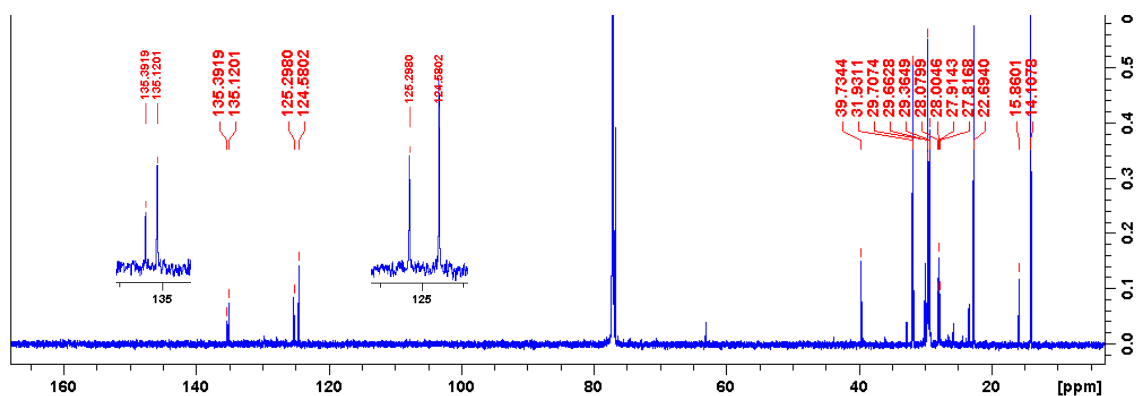
No espectro de RMN de ^1H (figura 50) é possível notar um duplo triplete entre 5,11 e 5,13 ppm ($J_1 = 7,20 \text{ Hz} / J_2 = 7,13 \text{ Hz}$) referente aos hidrogênios vinílicos, sendo 1 de cada alceno presente na mistura. O multipletto em torno de 2 ppm representa os hidrogênios metilênicos alílicos, enquanto os simpletos representam os hidrogênios das metilas internas. O triplete em 0,90 ppm ($J = 6,7 \text{ Hz}$) representa as metilas terminais e não sofreu uma alteração significativa em relação ao sinal que apareceu no produto anterior.

Figura 50 – Espectro de RMN de ^1H do 9-metilnonadeceno em CDCl_3



Já no espectro de RMN de ^{13}C (figura 51) os sinais entre 120 e 140 ppm representam os 4 carbonos das duplas ligações, com os sinais em 135 ppm representando os carbonos ligados a metila, enquanto os sinais em 124,58 e 125,29 ppm representam os carbonos CH da dupla. Já o sinal em 39,73 ppm representa os metilenos alílicos.

Figura 51 – Espectro de RMN de ^{13}C do 9-metilnonadeceno em CDCl_3

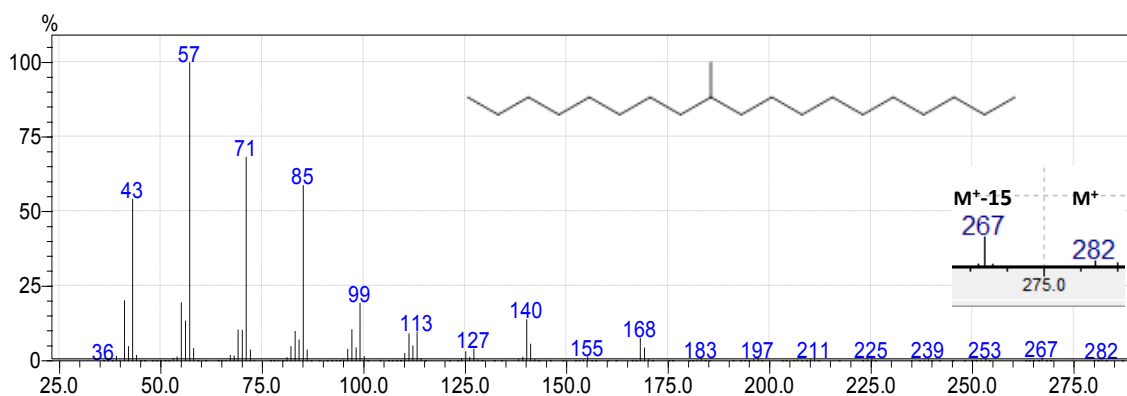


4.4 Síntese do (\pm)-9-metilnonadecano (84)

A última etapa desta síntese foi a redução da ligação dupla dos alcenos, por meio de uma hidrogenação catalítica, e teve um rendimento de 90%. Os catalisadores mais usados nesse tipo de reação são os metais do grupo 10 da tabela periódica, níquel, paládio e platina (ISENMANN, 2013). Nessa síntese foi utilizado um catalisador de Pd suportado em CaCO_3 .

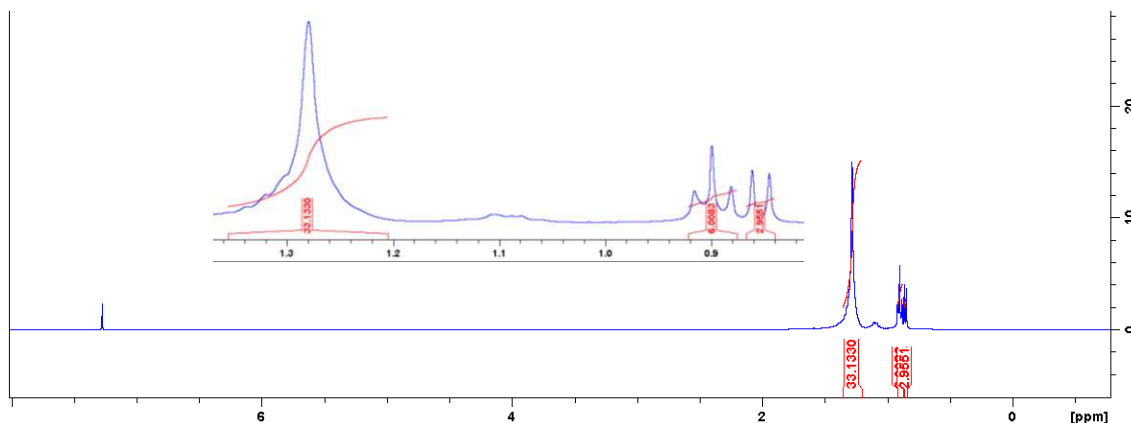
No espectro de massas (figura 52), novamente temos um perfil de fragmentação bastante diferente do obtido no produto da etapa anterior. O perfil desse espectro é típico de um alcano, sendo os picos m/z 43, 57 (PB), 71, 85, 99, 113 e 127 cátions alquílicos separados por 14 unidades de massa, o que é característico de alcanos (PAVIA et al., 2010). A presença da ramificação pode ser observada pelos picos m/z 140 e 168, que representam as quebras entre o carbono quaternário e seus metilenos adjacentes. Além da perda de uma metila (M^+-15), representada pelo pico m/z 267. O pico do íon molecular também está presente (m/z 282; M^+), porém com uma intensidade bem baixa, o que é comum em alcanos ramificados (PAVIA et al., 2010).

Figura 52 – Espectro de massas do (\pm)-9-metilnonadecano.



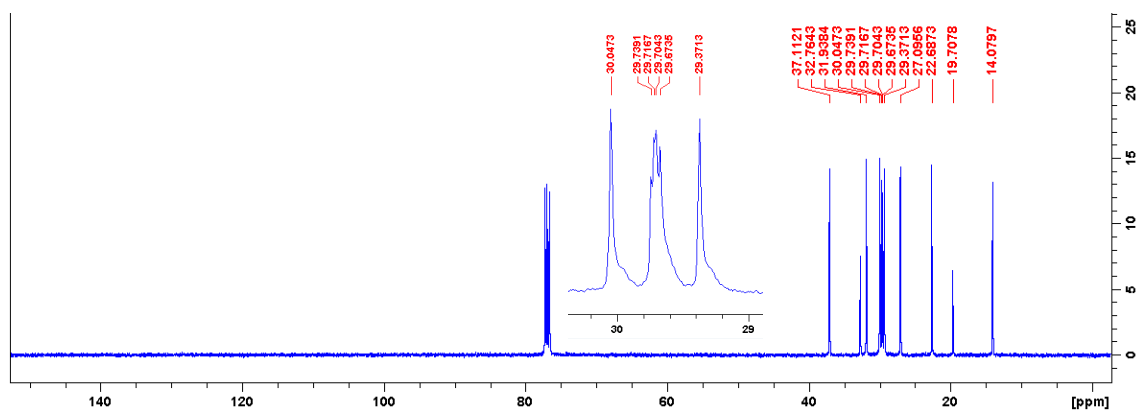
No espectro de RMN de ^1H (figura 53) é possível notar a presença de um duplete em 0,85 ppm ($J = 6,51$ Hz) que é referente aos 3 hidrogênios da ramificação metila. Já o triplete em 0,88 ppm ($J = 6,90$ Hz) representa os 6 hidrogênios das duas metilas terminais que saem em um mesmo sinal, por não haver diferença nos ambientes químicos em que estão. Por este mesmo motivo, os outros hidrogênios da molécula aparecem como apenas um sinal, similar a um simpleto, de grande intensidade e largura.

Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H do 9-metilnonadecano em CDCl_3



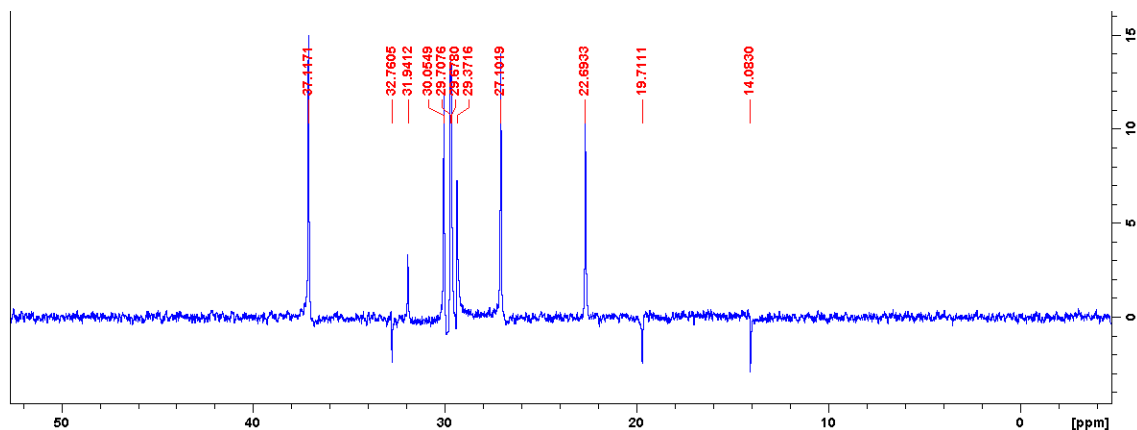
Já no espectro de RMN de ^{13}C (figura 54) não é possível observar os 20 sinais referentes aos 20 carbonos também pelo fato de o ambiente químico não ser tão diferente. Porém é possível notar um sinal em 14,07 ppm que representa as duas metilas terminais. Já o sinal em 19,70 ppm é referente a ramificação metila. O sinal em 32,76 ppm representa o carbono metínico, enquanto o sinal em 37,11 ppm refere-se aos dois metilenos em posição α à ramificação.

Figura 54 – Espectro de RMN de ^{13}C do 9-metilnonadecano em CDCl_3



No espectro de DEPT135 (figura 55), que separa em fases diferentes CH_2 de CH_3 e CH , é possível observar a presença de 3 sinais em fase oposta à dos metilenos, esses sinais são referentes às 2 metilas terminais (14,08 ppm), à ramificação metila em 19,71 ppm e o carbono terciário em 32,76 ppm.

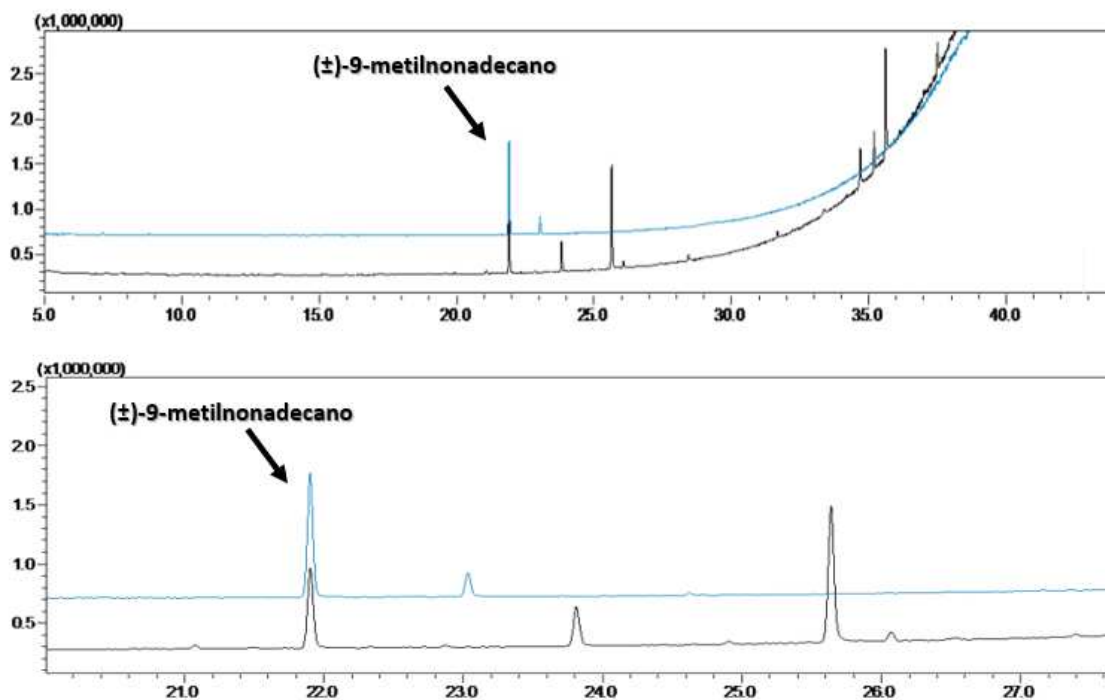
Figura 55 – Espectro de RMN DEPT135 do 9-metilnonadecano em CDCl_3



4.5 Comparação entre extrato e composto sintético

Após a obtenção do (\pm)-9-metilnonadecano, foi feita a comparação entre o extrato hexânico do ovipositor da *Automeris liberia*, fornecido por Silva, autora do estudo comportamental dos insetos, com o padrão sintético (figura 56), a fim de se comprovar que o composto sugerido por Silva (2019) era, de fato, o 9-metilnonadecano. Assim, tanto o extrato quanto o (\pm)-9-metilnonadecano sintetizado foram submetidos a análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, utilizando o mesmo método, e os cromatogramas foram sobrepostos para verificar se haveria picos coincidentes.

Figura 56 – Sobreposição dos cromatogramas do (\pm)-9-metilnonadecano e do extrato da fêmea de *Automeris liberia*



A linha em azul representa a análise do composto sintético, enquanto a linha preta representa a análise do extrato. Nessa comparação, é possível observar que há uma sobreposição efetiva entre o pico do extrato da glândula do inseto com o pico que representa o (\pm)-9-metilnonadecano sintetizado neste trabalho, mostrando que o provável feromônio produzido por esta espécie é este composto, restando agora definir a estereoquímica do composto ativo ou se os dois enantiômeros tem atividade frente ao inseto.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A síntese aqui proposta possibilitou a obtenção do (\pm)-9-metilnonadecano em apenas 4 etapas e com um rendimento global de 51,4%. Das quatro etapas, duas apresentaram rendimentos acima de 90% e outra apresentou rendimento de 89%, mostrando sua eficiência. Todavia, a etapa que envolve a reação de Grignard ainda pode ser otimizada, visando obter um maior rendimento global.

A comparação feita entre o composto sintético e o extrato do inseto possibilitou a confirmação da estrutura proposta. Agora espera-se realizar a separação dos enantiômeros em cromatografia gasosa acoplada a eletroantenografia com coluna quirál, para que seja confirmado o isômero ativo e realizar, posteriormente, os testes de atração em laboratório, visando verificar se a mistura racêmica tem potencial para atrair o inseto. Espera-se também propor uma síntese quirál, visando definir a estereoquímica correta do isômero ativo.

REFERÊNCIAS

AGROFIT. **Relatório de pragas**. Disponível em:

<http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons>. Acesso em: julho. 2020.

ANDO, Tetsu; YAMAKAWA, Rei. Analyses of lepidopteran sex pheromones by mass spectrometry. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 30, n. 7, p. 990-1002, jul./ago. 2011.

ARRIGONI, Enrico De Beni. Main pests of the new system. **Revista Opiniões**, p. 65–66, 2011.

BECKER, Vitor Osmar. MICROLEPIDÓPTEROS QUE VIVEM NAS ESSÊNCIAS FLORESTAIS DO BRASIL. **FLORESTA**, v. 3, n. 1, 1971. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/floresta/article/view/5702>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

BENEDINI, Mauro Sampaio; CONDE, Armene José. BROCA GIGANTE: Nova praga da cana-de-açúcar na região Centro-sul. **Revista Coplana**, p. 24–25, 2008.

BERGMANN, Jan, GONZÁLEZ, Andrés; ZARBIN, Paulo H. G. Insect pheromone research in South America. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 7, p. 1206–1219, 2009.

BERNARDO, Vanderson Barbosa. **Elucidação estrutural e síntese de feromônios sexuais de insetos: avanços no controle de pragas agrícolas e do vetor da Leishmaniose Visceral**. 2017. 162 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia da RENORBIO) – Instituto de Química e Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da RENORBIO, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2017.

BERTONE, Manoel Vicente. A importância do Programa de Produção Sustentável de Palma de Óleo: Produtividade e sustentabilidade. **Agroenergia**, v. 2, p. 6–7, 2011.

BEUMEL, Oscar F.; HARRIS, Robert F. The Reaction of Lithium Acetylde·Ethylenediamine with Ketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 7, p. 1872–1876, 1964.

BLASSIOLI-MORAES, Maria Carolina; BORGES, Miguel; LAUMANN, Raul Alberto; *et al.* Identification and field evaluation of a new blend of the sex pheromone of *Hypsipyla grandella*. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 52, n. 11, p. 977–986, 2017.

BRATTESANI, Donald N.; HEATHCOCK, Clayton H. A Convenient Procedure for the Alkylation of Acetylenes. **Synthetic Communications**, v. 3, n. 4, p. 245–248, 1973.

BUCK, Matthew; CHONG, J.Michael. Alkylation of 1-alkynes in THF. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 34, p. 5825–5827, 2001.

BŪDA, V.; MÄEORG, U.; KARALIUS, V.; *et al.* C18 Dienes as attractants for eighteen clearwing (Sesiidae), tineid (Tineidae), and choreutid (Choreutidae) moth species. **Journal of Chemical Ecology**, v. 19, n. 4, p. 799–813, 1993.

CALDAS, E.D. Pesticide Poisoning in Brazil☆. *In: Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences*. Elsevier, 2016, p. B9780124095489102000. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124095489102829>>. Acesso em: jul. 2020.

CAO, Jia; PERLMUTTER, Patrick. “One-Pot” Reductive Lactone Alkylation Provides a Concise Asymmetric Synthesis of Chiral Isoprenoid Targets. **Organic Letters**, v. 15, n. 17, p. 4327–4329, 2013.

CAPDEVILA, Anna; PRASAD, Attaluri R.; QUERO, Carmen; *et al.* A Convergent and Highly Efficient Synthesis of (*E,Z*)-2,13-Octadecadienyl Acetate and (*E,Z*)-3,13-Octadecadienyl Acetate, Components of the Sex Pheromone of the Leopard Moth *Zeuzera pyrina*, through Sulfones. **Organic Letters**, v. 1, n. 6, p. 845–848, 1999.

CARDÉ, Ring T.; MILLAR, Jocelyn G. Pheromones. *In: Encyclopedia of Insects*. [s.l.]: Elsevier, 2009, p. 766–772.

CAREY, Francis A.; GIULIANO, Robert M. **Organic chemistry**. Tenth edition. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2016.

CAREY, Francis A.; SUNDBERG, Richard J. **Advanced organic chemistry**. 5th ed. New York: Springer, 2007.

CEPEA, Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada. **PIB DO AGRONEGÓCIO**. São Paulo: CEPEA, 2020. Disponível em: <<https://www.cepea.esalq.usp.br/br/releases/pib-agro-cepea-pib-do-agronegocio-encerra-2019-com-alta-de-3-81.aspx>>. Acesso em: jun. 2020.

CEPEA, Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada. **IMPULSIONADO POR RAMO AGRÍCOLA, PIB DO AGRONEGÓCIO CRESCE 5,35% NO 1º**

TRIMESTRE DE 2021. São Paulo: CEPEA, 2021. Disponível em:

<https://www.cnabrazil.org.br/assets/arquivos/boletins/dtec.pib_mar_2021.10jun2021vf-1.pdf>. Acesso em: julho. 2021.

CHONG, J. Michael; HEUFT, Matthew A.; RABBAT, Phil. Solvent Effects on the Monobromination of α,ω -Diols: A Convenient Preparation of ω -Bromoalkanols. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 18, p. 5837-5838, mar. 2000.

CLAYDEN, Jonathan (Org.). **Organic chemistry**. Oxford; New York: Oxford University Press, 2001.

COLOSIO, Claudio, RUBINO, Federico Maria; MORETTO, Angelo. Pesticides. *In: International Encyclopedia of Public Health*. [s.l.]: Elsevier, 2017, p. 454–462. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128036785003295>>. Acesso em: jul. 2020.

CONAB, Companhia Nacional de Abastecimento. **Acompanhamento da safra brasileira de cana-de-açúcar**. v. 7, p. 1–62, 2020.

COSENZA, Gilson Westin. **O controle integrado de pragas**. [s.l.]: EMBRAPA, 1981. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/561475/o-controle-integrado-de-pragas>>.

CTC, Centro de Tecnologia Canavieira. **Causando prejuízo bilionário, broca da cana é um dos maiores problemas das usinas**. CTC, 2016. Disponível em: <<https://ctc.com.br/causando-prejuizo-bilionario-broca-da-cana-e-um-dos-maiores-problemas-das-usinas/>>. Acesso em: jun. 2020.

CTC, Centro de Tecnologia Canavieira. **PRAGAS E DOENÇAS DA CANA-DE-AÇÚCAR**. São Paulo: CTC, 2018. Disponível em: <<https://ctc.com.br/produtos/wp-content/uploads/2018/07/Caderneta-de-Pragas-e-Doen%C3%A7as-da-Cana-de-a%C3%A7%C3%BAcar-CTC.pdf>>. Acesso em: jun. 2020.

DENT, D. **Insect pest management**. 2. ed. Wallingford: CABI, 2000. Disponível em: <<http://www.cabi.org/cabebooks/ebook/20001111389>>. Acesso em: jul. 2020.

DINARDO-MIRANDA, Leila Luci; FRACASSO, Juliano Vilela. Sugarcane straw and the populations of pests and nematodes. **Scientia Agricola**, v. 70, n. 5, p. 305–310, 2013.

EDDLESTON, Michael. Poisoning by pesticides. **Medicine**, v. 48, n. 3, p. 214–217, 2020.

FAO. Shootborers of the Meliaceae. **Unasylva**, v. 12, n. 1, 1958. Disponível em: <<http://www.fao.org/3/x5386e/x5386e05.htm#shootborers%20of%20the%20meliaceae>>. Acesso em: jun. 2020.

FERRAZ, Isolde Dorothea Kossmann, CAMARGO, José Luís Campana; SAMPAIO, Paulo de Tarso Barbosa. Sementes e plântulas de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* D. C.): aspectos botânicos, ecológicos e tecnológicos. **Acta Amazonica**, v. 32, n. 4, p. 647–647, 2002.

FIGUEIRÊDO, Maria De F. De S.; MARQUES, Edmilson J.; LIMA, Ricardo O.R. De; *et al.* Seleção de Isolados de *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. e *Metarhizium anisopliae* (Metsch.) Sorok. Contra a Broca Gigante da Cana-de-Açúcar *Castnia licus* (Drury) (Lepidoptera: Castniidae). **Neotropical Entomology**, v. 31, n. 3, p. 397–403, 2002.

FONSECA, Fernando Campos de Assis; FIRMINO, Alexandre Augusto Pereira; DE MACEDO, Leonardo Lima Pepino; *et al.* Sugarcane Giant Borer Transcriptome Analysis and Identification of Genes Related to Digestion. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0118231, 2015.

FRÉROT, Brigitte; DELLE-VEDOVE, Roxane; BEAUDOIN-OLLIVIER, Laurence; *et al.* Fragrant legs in *Paysandisia archon* males (Lepidoptera, Castniidae). **Chemoecology**, v. 23, n. 3, p. 137–142, 2013.

GBIF. *Automeris liberia* Cramer, 1780 in GBIF Secretariat (2019). **GBIF Backbone Taxonomy**. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> via GBIF.org. Acesso em: jul. 2020.

GEETHA, M. V.; KALYANASUNDARAM, M.; JAYARAJ, J.; *et al.* Pests of Sugarcane. In: OMKAR (Org.). **Pests and Their Management**. Singapore: Springer Singapore, 2018, p. 241–310. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-8687-8_9>. Acesso em: jun. 2020.

GONTIJO, Tiago Silveira, FERNANDES, Elaine Aparecida; SARAIVA, Márcio Balduino. Análise da volatilidade do retorno da commodity dendê: 1980-2008. **Revista de Economia e Sociologia Rural**, v. 49, n. 4, p. 857–874, 2011.

GOULART, H. F. et al. Feromônios: Uma Alternativa Verde para o Manejo Integrado de Pragas. **Revista Virtual Química**, v. 7, n. 4, p. 1205-1224, jul./ago. 2015.

GUEDES, Marcelino Carneiro; SOUTO, Érick Barbosa; CORREA, Cleusiane; *et al.* Produção de sementes e óleo de andiroba em área de várzea do Amapá. *In: Rio Branco-AC: Embrapa Acre*, 2008. Disponível em:
<<https://www.alice.cnptia.embrapa.br/handle/doc/353284>>.

HENRICK, Clive A. The synthesis of insect sex pheromones. **Tetrahedron**, v. 33, n. 15, p. 1845–1889, 1977.

HORNYÁNSZKY, Gábor, ROHÁLY, János; NOVÁK, Lajos. Facile Synthesis of Mill Moth's Sex Pheromone Components. **Synthetic Communications**, v. 38, n. 10, p. 1533–1540, 2008.

HOSKOVEC, Michal, ŠAMAN, David; KOUTEK, Bohumír. A convenient synthesis of 2,13- and 3,13-octadecadienyl acetates, sex pheromone components of the *Synanthedon* species. **Collection of Czechoslovak Chemical Communications**, v. 55, n. 9, p. 2270–2281, 1990.

HOWSE, P. E., STEVENS, I. D. R.; JONES, O. T. Synthesis of pheromones. *In: HOWSE, P. E., STEVENS, I. D. R.; JONES, O. T. (Eds.). Insect Pheromones and their Use in Pest Management*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1998, p. 226–245. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-94-011-5344-7_7>. Acesso em: 3 ago. 2020.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **A Geografia da Cana-de-Açúcar**. IBGE, 2017. Disponível em:
<<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101436.pdf>>. Acesso em: jul. 2020.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Levantamento Sistemático da Produção Agrícola**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1618>>. Acesso em: jul. 2020.

ISENMANN, Armin Franz. **Princípios da síntese orgânica**. 2. ed. Timóteo, MG, 2013.

ISHMURATOV, G. Yu.; BOTSMAN, O. V.; BOTSMAN, L. P.; *et al.* Synthesis from 10-undecenoic acid of octadeca-2E,13Z-dienylacetate, a component of the sex pheromones of *Synanthedon tipuliformis* and *Zenzera pyrina*. **Chemistry of Natural**

Compounds, v. 36, n. 2, p. 207–209, 2000.

JESUS-BARROS, Cristiane Ramos de; LIRA-GUEDES, Ana Cláudia; CARMO, Sarron Felipe Silva do; *et al.* **Perdas na Produção de Sementes de Andiroba Ocasinadas pela Broca-da- -Andiroba (*Hypsipyla spp.*) (Lepidoptera: Pyralidae) no Sul do Estado do Amapá.** Macapá-AP: Embrapa Amapá, 2014.

JESUS-BARROS, Cristiane Ramos de; LIRA-GUEDES, Ana Cláudia; GUEDES, Marcelino Carneiro; *et al.* REGISTRO DA OCORRÊNCIA DE *Hypsipyla ferrealis* e *Hypsipyla grandella* (LEPIDOPTERA: PYRALIDAE) EM FRUTOS DE ANDIROBEIRAS (*Carapa guianensis*, MELIACEAE) EM MACAPÁ – AP, BRASIL. **Ciência Florestal**, v. 25, n. 3, p. 765–769, 2015.

JORDAN, A.; DENTON, R. M.; SNEDDON, H. F. Development of a more sustainable appel reaction. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 8, n. 5, p. 2300–2309, 10 fev. 2020.

KASYMZHANOVA, M.; ABDUKAKHAROV, V. S.; KAMAIEV, F. G.; *et al.* Synthesis of the sex pheromone of the grain moth *Ephestia elutella*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 25, n. 6, p. 708–713, 1989.

KOGAN, Marcos. Integrated Pest Management: Historical Perspectives and Contemporary Developments. **Annual Review of Entomology**, v. 43, n. 1, p. 243–270, 1998.

KRETER, Ana Cecília, SERVO, Fabio; JÚNIOR, José Ronaldo de C. Souza. Economia Agrícola. **Carta de Conjuntura - IPEA**, n. 47, p. 1–21, 2020.

LAMERS, Yvonne M.A.W; RUSU, Ghena; WIJNBERG, Joannes B.P.A; *et al.* Synthesis of chiral methyl-branched linear pheromones starting from (+)-aromadendrene. Part 7. **Tetrahedron**, v. 59, n. 47, p. 9361–9369, 2003.

LESLIE, Graeme. Pests of Sugarcane. *In*: JAMES, Glyn (Org.). **Sugarcane**. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2004, p. 78–100. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/9780470995358.ch4>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para Interpretação de Espectros de Substâncias Orgânicas na Região do Infravermelho. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 670–673, 2004.

MA, Tao; LIU, Zhitao; LU, Jin; *et al.* A key compound: (*Z*)-9-tetradecen-1-ol as sex

pheromone active component of *Hypsipyla robusta* (Lepidoptera: Pyralidae). **Chemoecology**, v. 25, n. 6, p. 325–330, 2015.

MACEDO, Newton; MACEDO, Daniella; DE CAMPOS, Maria Bernadete S.; *et al.* Management of Pests and Nematodes. *In: Sugarcane*. [s.l.]: Elsevier, 2015, p. 89–113. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128022399000050>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

MAPA, Ministério Da Agricultura Pecuária E Abastecimento. **Diagnóstico da produção sustentável da Palma de óleo**. 1. ed. Brasília: MAPA, 2018.

MATTHEWS, G. Integrated Pest Management: Principles. *In: Encyclopedia of Applied Plant Sciences*. [s.l.]: Elsevier, 2017, p. 103–107. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123948076000605>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

MATVEEVA, E. D.; ERIN, A. S.; LESHCHEVA, I. F.; *et al.* Stereodirectional synthesis of the main component of pheromone (9Z,12E)-tetradeca-9,12-dienyl acetate by cross-coupling. **Russian Journal of Electrochemistry**, v. 36, n. 6, p. 765–770, 2000.

MIDLAND, M. Mark; GALLOU, Fabrice. Lithium Acetylide. *In: JOHN WILEY & SONS, LTD (Org.). Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2006, p. rl035.pub2. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/047084289X.rl035.pub2>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

MONTEIRO, Kátia Fernanda Garcez. **O Big push da palma de óleo na Amazônia brasileira: trabalho decente como modelo de negócio sustentável**. *In: 7º Congresso da Rede Brasileira de Tecnologia e Inovação de Biodiesel*. Florianópolis-SC, 2019, p. 1–2.

MORI, Kenji. Pheromone Synthesis. **Topics in Current Chemistry**, v. 239, p. 1-50, set. 2004. Disponível em: <<https://link.springer.com/chapter/10.1007/b95448>>.

MORI, Kenji. The Synthesis of Insect Pheromones. **Total Synthesis of Natural Products**, v. 4, jan. 1981.

MORI, Kenji; TASHIRO, Takuya. Useful Reactions in Modern Pheromone Synthesis. **Current Organic Synthesis**, v. 100, n. 1, p. 11-29, jul. 2004.

NAIR, Sajiv K., ROCKE, Benjamin N.; SUTTON, Scott. Chapter 11. **Lithium, Magnesium, and Copper: Contemporary Applications of Organometallic**

Chemistry in the Pharmaceutical Industry. p. 1–74. Disponível em: <<http://ebook.rsc.org/?DOI=10.1039/9781782627913-00001>>. Acesso em: jul. 2020.

NAKA, Hideshi; INOMATA, Shin-Ichi; MATSUOKA, Kanae; *et al.* Sex Pheromones of Two Melittini Species, *Macroscelesia Japona* and *M. Longipes*: Identification and Field Attraction. **Journal of Chemical Ecology**, v. 33, n. 3, p. 591–601, 2007.

NAKA, Hideshi; NAKAZAWA, Tomotake; SUGIE, Mieko; *et al.* Synthesis and Characterization of 3,13- and 2,13-Octadecadienyl Compounds for Identification of the Sex Pheromone Secreted by a Clearwing Moth, *Nokona pernix*. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 70, n. 2, p. 508–516, 2006.

NARASIMHAN, S., MOHAN, H.; MADHAVAN, S. ChemInform Abstract: A Simple, Cost Effective Synthesis of E,Z-2,13-Octadecadienyl Acetate (VIII), a Major Sex Pheromone Component of Lepidopteran Pests. **ChemInform**, v. 26, n. 42, 1995. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/chin.199542264>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

NORMANT, H. Hexamethylphosphoramide. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 6, n. 12, p. 1046–1067, 1967.

OLIVEIRA, Adeildo Junior; SOUZA, Isis Torres; BERNARDO, Vanderson Barbosa; *et al.* Monobromination of α , ω -Diols: Highly Efficient Preparation of Synthetic Intermediates. **ChemistrySelect**, v. 4, n. 36, p. 10843–10845, 2019.

OLIVEIRA, C.M.; AUAD, A.M.; MENDES, S.M.; *et al.* Crop losses and the economic impact of insect pests on Brazilian agriculture. **Crop Protection**, v. 56, p. 50–54, 2014.

OLIVEIRA, Taciane Almeida de; LEMOS, Walkymário de Paulo; TINÔCO, Ricardo Salles; *et al.* **Lepidópteros Desfolhadores de Palma-de-óleo no Estado do Pará**. [s.l.]: Embrapa Amazônia Oriental, 2018.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **EXPOSURE TO HIGHLY HAZARDOUS PESTICIDES: A MAJOR PUBLIC HEALTH CONCERN**. [s.l.]: OMS, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/ipcs/features/hazardous_pesticides.pdf?ua=1>.

ORTIZ, Antonio, QUESADA, Antonio; SANCHEZ, Adolfo. Potential for Use of Synthetic Sex Pheromone for Mating Disruption of the Olive Pyralid Moth, *Euzophera pinguis*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 30, n. 5, p. 991–1000, 2004.

PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; VYVYAN, George S. Kriz E James R. **Introdução à espectroscopia**: Tradução da 4ª edição norte-americana. 4 ed. Cengage, 2010. 716 p.

PENNINGTON, Terence D., STYLES, Brian T.; TAYLOR, D. A. H. Meliaceae, with Accounts of Swietenioideae and Chemotaxonomy. **Flora Neotropica**, v. 28, p. 1–470, 1981.

PICKEL, D. Bento. Os insetos daninhos da cana-de-açúcar em Pernambuco. **Brasil Açucareiro**, 1939. Disponível em: <<http://memoria.bn.br/docreader/DocReader.aspx?bib=002534&pagfis=5697>>.

PIGNATI, Wanderlei Antonio; LIMA, Francco Antonio Neri de Souza e; LARA, Stephanie Sommerfeld de; *et al.* Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 10, p. 3281–3293, 2017.

PINEDA-RÍOS, José Manuel; TOVAR, Juan Cibrián; SÁMANO, Jorge Macías; *et al.* La composición y proporción de los componentes de la feromona sexual de *Hypsipyla grandella* Zeller (Lepidoptera: Pyralidae) varía dependiendo de la técnica utilizada para su aislamiento. **ENTOMOTROPICA**, v. 31, n. 21, p. 172–185, 2016.

PINTO, Aa, TELES, Br; PENTEADO-DIAS, Am. First Report of *Phanerotoma bennetti* Muesebeck (Hymenoptera, Braconidae, Cheloninae) Parasitizing *Hypsipyla grandella* (Zeller) and *Hypsipyla ferrealis* Hampson (Lepidoptera, Pyralidae) in Crabwood in Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 74, n. 1, p. 264–265, 2014.

PINTO, Adriana Araújo; TELES, Beatriz Ronchi; ANJOS, Norivaldo dos; *et al.* Predação de sementes de andiroba [*Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* DC. (Meliaceae)] por insetos na Amazônia. **Revista Árvore**, v. 37, n. 6, p. 1115–1123, 2013.

QUERINO, Ranyse B.; TONINI, Hélio; MARSARO-JÚNIOR, Alberto L.; *et al.* **Predação de Sementes de Andiroba (*Carapa* spp.) por *Hypsipyla ferrealis* Hampson (Lepidoptera, Pyralidae) em Roraima**. Boa Vista, RR: Embrapa Roraima, 2008. Disponível em: <<https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/695278/1/bp052008andyrobaranyse.pdf>>.

RAMIANDRASOA, F.; DESCOINS, C. A New Highly Stereospecific Synthesis of

(E,Z)-2,13-Octadecadienyl Acetate, A Sex Pheromone Component of Some Lepidoptera Species. **Synthetic Communications**, v. 19, n. 15, p. 2703–2712, 1989.

REBOUÇAS, Lúcia M. C.; CARACIOLO, Maria do S. B.; SANT'ANA, Antônio E. G.; *et al.* Composição química da glândula abdominal da fêmea da mariposa *Castnia licus* (Drury) (Lepidoptera:Castniidae): possíveis feromônios e precursores. **Química Nova**, v. 22, n. 5, p. 645–648, 1999.

REDDY, Gadi V.P.; GUERRERO, Angel. New Pheromones and Insect Control Strategies. *In: Vitamins & Hormones*. [s.l.]: Elsevier, 2010, v. 83, p. 493–519. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0083672910830201>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

REGISTRY-MIGRATION.GBIF.ORG. GBIF Backbone Taxonomy. Disponível em: <<https://www.gbif.org/dataset/d7dddbf4-2cf0-4f39-9b2a-bb099caae36c>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

RIBEIRO, Rafael C; LEMOS, Walkymário P; BERNARDINO, Aline S; *et al.* Primeira Ocorrência de *Alcaeorrhynchus grandis* (Dallas) (Hemiptera: Pentatomidae) Predando Lagartas Desfolhadoras do Dendezeiro no Estado do Pará. **Neotropical Entomology**, v. 39, n. 1, p. 131–132, 2010.

RIGOTTO, Raquel Maria; VASCONCELOS, Dayse Paixão e; ROCHA, Mayara Melo; *et al.* Pesticide use in Brazil and problems for public health. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 7, p. 1360–1362, 2014.

SANDS, D.P.A.; MURPHY, S.T. Prospects for Biological Control of *Hypsipyla* spp. with Insect Agents. *In: Hypsipyla shoot borers in Meliaceae: proceedings of an international workshop held at Kandy, Sri Lanka 20-23 August 1996*. Canberra: Australian Centre for International Agricultural Research (ACIAR), 2001.

SANTANA, Carmen Silvia Tavares de. **Síntese régio e estereosseletiva do feromônio sexual e isômero geométrico da mariposa *Telchin licus licus* (Lepoptera: Castaniidae)**. 2010. 181 f. Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) - Instituto de Química e Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2010.

SANTOS, Rodrigo Souza; PELLICCIOTTI, André Schatz. OCORRÊNCIA DE *Hypsipyla ferrealis* Hampson (LEPIDOPTERA: PYRALIDAE) EM ANDIROBA NO

ESTADO DO ACRE. **Ciência Florestal**, v. 26, n. 3, p. 995–998, 2016.

SARTO I MONTEYS, Víctor; ACÍN, Patricia; ROSELL, Glòria; *et al.* Moths Behaving like Butterflies. Evolutionary Loss of Long Range Attractant Pheromones in Castniid Moths: A *Paysandisia archon* Model. **PLoS ONE**, v. 7, n. 1, p. e29282, 2012.

SHANI, Arnon. Chemical communication agents (pheromones) in integrated pest management. **Drug Development Research**, v. 50, n. 3–4, p. 400–405, 2000.

SIKORSKI, William H.; REICH, Hans J. The Regioselectivity of Addition of Organolithium Reagents to Enones and Enals: The Role of HMPA. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 27, p. 6527–6535, 2001.

SILVA-BRANDÃO, K.L.; ALMEIDA, L.C.; MORAES, S.S.; *et al.* Using population genetic methods to identify the origin of an invasive population and to diagnose cryptic subspecies of *Telchin licus* (Lepidoptera: Castniidae). **Bulletin of Entomological Research**, v. 103, n. 1, p. 89–97, 2013.

SILVA-JUNIOR, Mauricio Pacheco da, ROSSI, Marta Maria; NICOLA, Murilo Vedovato. BROCA GIGANTE DA CANA-DE-AÇÚCAR, *Telchin licus licus* (Drury, 1773) NA REGIÃO CENTRO-SUL: PREOCUPAÇÃO PARA OS PRODUTORES. **Nucleus**, v. Ed, n. Esp, p. 49–54, 2008.

SILVA, Kelly Barbosa da. **Semioquímicos envolvidos na interação intraespecífica de *Eupalamides cyparissias* (Fabricius) (Lepidoptera: Castniidae) e *Automeris liberia* (Cramer) (Lepidoptera: Saturniidae) pragas de *Arecaceae***. 2019. 181 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia da RENORBIO) – Instituto de Química e Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da RENORBIO, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019.

SILVERSTEIN, R. M.; KIEMLE, F. X.; WEBSTER, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7 ed. LTC, 2006. 530 p.

SMITH, W. N.; KUEHN, E. D. Synthetic reactions of propynyllithium and propynylsodium. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 38, n. 20, p. 3588–3591, 1973.

SMITH, W. Novis; BEUMEL, JR., O. F. Preparation of Alkynes and Dialkynes by Reaction of Monohalo- and Dihaloalkanes with Lithium Acetylenide-Ethylenediamine Complex. **Synthesis**, v. 1974, n. 06, p. 441–443, 1974.

SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, Craig B. **Organic chemistry**. 10th ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2011.

SOROCHINSKAYA, A. M.; KOVALEV, B. G. Synthesis of the acetate of octadeca-trans-2,cis-13-dien-1-ol, a component of the sex pheromones of *Synanthedon tipuliformis* and *Zeuzera pyrina*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 25, n. 2, p. 228–230, 1989.

SRIVASTAVA, Prabhat Kumar; SINGH, Vijay Pratap; SINGH, Anita; *et al* (Orgs.). **Pesticides in Crop Production: Physiological and Biochemical Action**. 1. ed. [s.l.]: Wiley, 2020. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119432241>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

TAKÁCS, Stephen, GRIES, Gerhard; GRIES, Regine. Communication ecology of webbing clothes moth: 4. Identification of male- and female-produced pheromones: **Chemoecology**, v. 11, n. 4, p. 153–159, 2001.

TAKIKAWA, Hirosato, TAKENAKA, Motonobu; MORI, Kenji. Pheromone Synthesis, CLXXV.– Synthesis of Koiganal I and II, the Sex Pheromone Components of the Webbing Clothes Moth. **Liebigs Annalen**, v. 1997, n. 1, p. 139–140, 1997.

TEWARI, Sunil; LESKEY, Tracy C.; NIELSEN, Anne L.; *et al*. Use of Pheromones in Insect Pest Management, with Special Attention to Weevil Pheromones. *In: Integrated Pest Management*. [s.l.]: Elsevier, 2014, p. 141–168. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123985293000105>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

THIEMANN, T.; BUFAROOSHA, M.; AL-HEMYARI, A. **Investigation of the Appel reaction with bromotrichloromethane-triphenylphosphine (CBrCl₃/PPh₃)**. Proceedings of The 21st International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry. **Anais...** In: THE 21ST INTERNATIONAL ELECTRONIC CONFERENCE ON SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY. Sciforum.net: MDPI, 3 nov. 2017. Disponível em: <<http://sciforum.net/conference/ecsoc-21/paper/4730>>. Acesso em: 18 julho. 2021

TORRE, Rosa Cecilia Aldana de La; BAZURTO, Luis Guillermo Montes; TRILLERAS, Carlos Enrique Barrios; *et al*. **Guía de bolsillo para el reconocimiento de las plagas más frecuentes en la palma de aceite**. 1. ed. Bogotá: Cenipalma, 2017.

TORRE, Rosa Cecilia Aldana de La; TORRE, Jorge Alberto Aldana de La; GUERRERO, Hugo Calvache; *et al.* **Manual de plagas de la palma de aceite en Colombia**. 4. ed. Bogotá: Cenipalma, 2010. Disponível em: <<https://www.cabi.org/wp-content/uploads/Aldana-2010-Oil-palm-pest-manual.pdf>>.

TRIANA, Merybeth F.; FRANÇA, Paulo H. B.; QUEIROZ, Abel F. O.; *et al.* Morphological, chemical and electrophysiological investigations of *Telchin licus* (Lepidoptera: Castniidae). **PLOS ONE**, v. 15, n. 4, p. e0231689, 2020.

TRIANA, Merybeth Fernandez. **Ecologia química da broca-das-sementes de andiroba, *Hypsipyla ferrealis* (Hampson, 1929) (Lepidoptera: Phycitidae) e das pragas da cana-de-açúcar: broca-peluda, *Hyponeuma taltula* (Schs., 1904) (Lepidoptera: Erebididae) e broca-gigante, *Telchin licus* (Drury, 1773) (Lepidoptera: Castniidae)**. 2019. 118 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Instituto de Química e Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019.

VAINIOTALO, Pirjo, MÄLKÖNEN, Pentti J.; VAINIOTALO, Anto. Electron impact and isobutane and ammonia chemical ionization mass spectrometry of some tetrahydropyranyl acetals. **Organic Mass Spectrometry**, v. 24, n. 6, p. 415–420, 1989.

VOERMAN, S., PERSOONS, C. J.; PRIESNER, E. Sex attractant for currant clearwing moth *Synanthedon tipuliformis* (Clerck) (Lepidoptera: Sesiidae). **Journal of Chemical Ecology**, v. 10, n. 9, p. 1371–1376, 1984.

WITZGALL, Peter; KIRSCH, Philipp; CORK, Alan. Sex Pheromones and Their Impact on Pest Management. **Journal of Chemical Ecology**, v. 36, n. 1, p. 80–100, jan. 2010.

WITZGALL, Peter; STELINSKI, Lukasz; GUT, Larry; *et al.* Codling Moth Management and Chemical Ecology. **Annual Review of Entomology**, v. 53, n. 1, p. 503–522, 2008.

WUTS, Peter G. M.; GREENE, Theodora W. **Greene's protective groups in organic synthesis**. 4 ed. Wiley, 2007. 1082 p.

WYLIE, F.R. Chemical Control and Pheromones of *Hypsipyla* spp. *In: Hypsipyla shoot borers in Meliaceae: proceedings of an international workshop held at Kandy, Sri Lanka 20-23 August 1996*. Canberra: Australian Centre for International Agricultural Research (ACIAR), 2001.

YEW, Joanne Y.; CHUNG, Henry. Insect pheromones: An overview of function, form, and discovery. **Progress in Lipid Research**, v. 59, p. 88–105, 2015.

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