



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

ALAN JOHN DUARTE DE FREITAS

***ESTUDO DE UMA NOVA METODOLOGIA APLICADA À SÍNTESE
DO FEROMÔNIO SITOFILATO E SÍNTESE DO FERÔMONIO
GRANDISOL***

**Maceió
2011**

ALAN JOHN DUARTE DE FREITAS

***ESTUDO DE UMA NOVA METODOLOGIA APLICADA À SÍNTESE
DO FEROMÔNIO SITOFILATO E SÍNTESE DO FERÔMONIO
GRANDISOL***

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

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

Maceió

2011

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

Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale

F866s Freitas, Alan John Duarte de.
Síntese de feromônios de insetos-pragas de interesse econômico: estudo de uma nova metodologia aplicada à síntese do feromônio sitofilato e síntese do feromônio grandisol / Alan John Duarte de Freitas. – 2011.
17 f. : il., tabs.

Orientador: Antonio Euzébio Goulart Sant'Ana.
Tese (doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2011.

Bibliografia. f. 76-81.

Apêndices f. 82-117.

1. Síntese de semioquímicos. 2. Feromônio. 3. Grãos armazenados.
4. Algodão. 5. Sitofilato. 6. Grandisol. I. Título.

CDU: 542.913:577.19



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



BR 104 Km14, Campus A, C. Sincos
Cidade Universitária, Tabuleiro dos Martins
57075-870, Maceió-AL, Brasil
Fone: (32) 3214-1384, Fax: (32) 3214-1384
email: ppqob@ciq.ufal.br

Membros da Comissão Julgadora da Defesa de Tese de **Alan John Duarte de Freitas**, intitulada: "Síntese de Feromônio de Insetos-pragas de Interesse Econômico: Estudo de uma Nova Metodologia Aplicada à Síntese do Feromônio Sitoflato e Síntese do Feromônio Grandisol", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas em 15 de dezembro de 2011, às 10h, no Auditório do Núcleo de Pesquisa Multidisciplinar - Severinao/UFAL.

COMISSÃO JULGADORA

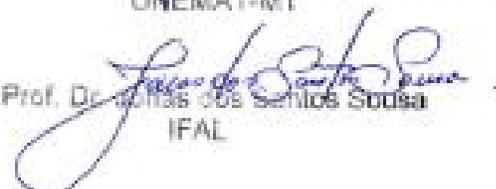

Prof. Dr. Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana
Orientador - PPGQB/IQB/UFAL


Prof. Dr. Osvaldo Tonholo
PPGQB/IQB/UFAL


Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti
PPGQB/IQB/UFAL


Prof. Dr. Rhaoyanno Rodrigues Lima
IFAL/PPGQB


Prof.ª Dr.ª Mônica Joceline Barbosa Pereira
UNEMAT-MT


Prof. Dr. Carlos dos Santos Sousa
IFAL

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus.

Ao Professor, Dr. Euzébio Goulart Sant'Ana pela dedicação, paciência e amizade adquirida ao longo dos anos.

A Gilberto e Cícera, meus pais; aos meus irmãos, Johnnatan e Jeniffer; a minha esposa e filha, Emanuela e Makela e a todos os meus familiares que sempre acreditaram em mim.

A Mikael pelo grande apoio cedido durante toda fase dos estudos.

A Ricardo e Mércia que contribuíram de forma significativa para conclusão deste trabalho.

A Fernando Kléber e Marcos Kleyton de Freitas Oliveira que ainda quando presentes incentivaram sempre aos estudos e a boa conduta.

Aos Professores Drs. Fernando A. S. Coelho e Silvio do Desterro Cunha do IQ-UNICAMP e IQ-UFBA, respectivamente, pela colaboração, apoio, incentivo, amizade e disponibilidade quando solicitados.

Ao Professor Dr. Francesco Secci da Universidade de Cangliari/Itália pelas informações prestadas, via email, a cerca da síntese do Grandisol.

Aos amigos, em especial, Antonio Albuquerque, Francine Santos, Vanessa Padilha, Aldir dos Santos e Luis "O Pirata".

Aos colegas do Laboratório em Pesquisa e Recursos Naturais (LPqRN) pelas contribuições.

Aos colegas integrantes do laboratório do IQ-UNICAMP pelo grande apoio e contribuições durante o desenvolvimento dos trabalhos.

Aos professores e professoras do IQB, pela presteza científica e tecnológica dada durante a realização dos trabalhos teóricos e experimentais.

A FAPAL por conceder bolsa/parcial durante boa parte de desenvolvimento desta tese.

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

“Quando tudo parece ter terminado... na verdade há um novo começo... para as esperanças se renovarem.”

Autor desconhecido

RESUMO

Neste trabalho foram estudadas as sínteses dos constituintes feromonais da praga do gorgulho de grãos armazenados, *Sitophilus granarius* (L.), e do bicudo-do-algodoeiro, *Anthonomus grandis* Boheman, respectivamente, denominados popularmente de Sitofilato e Grandisol. Previamente à obtenção do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila – Sitofilato, foram realizadas reações de transesterificação como modelo, partindo do β -cetoéster, 3-Oxobutanoato de etila, mediada por magnésio metálico e iodo como catalisadores e diferentes álcoois. Após a otimização das melhores condições experimentais, a diastereosseletividade *syn* do Sitofilato foi obtida em 3 (três) etapas reacionais compreendendo: à síntese do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila, transesterificação deste à 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila segundo as melhores condições encontradas nas reações modelo, e o isômero *syn* do Sitofilato foi obtido por redução com NaBH₄ na presença de MnCl₂, ácido de Lewis, com rendimentos superiores aos descritos na literatura. A obtenção do *cis*-(1*R*,2*S*)-2-isopropenil-1-metilciclobutiletanol – Grandisol, será obtido via rota sintética descrita Bernard, M. A., *et al.*, a referida rota envolverá 7 (sete) etapas reacionais das quais até o momento foram obtidos os intermediários referentes às 1^a e 2^a etapas com bons rendimentos e otimização das reações. Reações em microondas foram conduzidas para obtenção do 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona, intermediário referente a 2^a etapa, mostrando rendimentos superiores a 97 %. Várias técnicas analíticas foram empregadas para caracterização dos intermediários e do feromônio.

Palavras-Chave: Síntese de semioquímicos. Feromônios. Grãos armazenados. Algodão. Sitofilato. Grandisol

ABSTRACT

In this work we studied the synthesis of pheromone constituents of the plague of stored grain weevil, *Sitophilus granarius* (L.), and the cotton boll weevil, *Anthonomus grandis* Boheman, respectively, popularly called Sitophilate and Grandisol. Prior to obtaining the 1-ethylpropyl 2-Methyl-3-hydroxypentanoate - Sitophilate, transesterification reactions were carried out as a model, based on the β -ketoesters, ethyl 3-Oxobutanoate mediated by magnesium metal and iodine as catalysts and different alcohols. After optimization of the best experimental conditions, the *syn* diastereoselectivity Sitophilate was obtained in 3 (three) comprising reaction steps: the synthesis of 1-methyl 2-Methyl-3-oxopentanoate, the transesterification of 1-ethylpropyl 2-Methyl-3-hydroxypentanoate second best reaction conditions found in the model, and the *syn* isomer Sitophilate was obtained by reduction with NaBH₄ in the presence of MnCl₂, Lewis acid, with yields higher than those described in the literature. The acquisition of *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Isopropenyl-1-methylcyclobutylethanol – Grandisol, will be obtained via synthetic route described Bernard, M. A., *et al*, this route will involves 7 (seven) reaction steps which until now were obtained referring to an intermediate 1 st and 2nd steps with good yields and optimizing reactions. Microwave reactions were conducted to obtain 2-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methylcyclobutanone, intermediate regarding the 2nd stage, showing income above 97%. Several analytical techniques were employed to characterize the intermediate and pheromones.

Keywords: Synthesis of semiochemicals. Pheromones. Stored grains. Cotton. Sitophilate. Grandisol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1-	<i>Bombyx mori</i> (bicho da seda) e estrutura química do feromônio sexual.....	18
Figura 1.2-	Classificação dos Semioquímicos.....	19
Figura 1.3-	Besouros Adultos do <i>S. granarius</i> , <i>S. zeamais</i> e <i>S. oryzae</i>	22
Figura 1.4-	Estereoisômeros do feromônio Sitofilure.....	23
Figura 1.5-	Estereoisômeros <i>syn</i> do feromônio Sitofilato (6a e 6b).....	24
Figura 1.6-	Ataque do bicudo à plantação de algodão.....	25
Figura 1.7-	Gorgulho-da-casca-do-pinus (<i>Pissodes castaneus</i>).....	28
Figura 1.8-	Estrutura molecular do feromônio Grandisal.....	29
Figura 3.1-	Estrutura dos estereoisômeros <i>syn</i> do Sitofilato.....	34
Figura 3.2-	Comparação entre os cromatogramas dos produtos obtidos nas reações de redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (19).....	40
Figura 3.3-	Fórmulas estruturais para o 3-Oxobutanoato de pentila (10) e 3-Oxobutanoato de hexila (11).....	42
Figura 3.4-	Proposta de fragmentação para o 3-Oxobutanoato de pentila (10).....	43
Figura 3.5-	Fórmula estrutural para o 3-Oxobutanoato de 1-etilpropila (12).....	45
Figura 3.6-	Fórmula estrutural para o 3-Oxobutanoato de 1-metilpropila (13).....	46
Figura 3.7-	Fórmula estrutural para o 3-Oxobutanoato de 3-metilbutila (14).....	47
Figura 3.8-	Fórmula estrutural para o 3-Oxobutanoato de 1-metiletila (15).....	49
Figura 3.9-	Fórmula estrutural para o 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (18).....	50
Figura 3.10-	Fórmula estrutural para o 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (19)...	51
Figura 3.11-	Fórmula estrutural para o 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (6a e 6b).....	54
Figura 3.12-	Fórmula estrutural para o 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (20).....	59
Figura 3.13-	Fórmula estrutural para o 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (21).	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1-	Projeção da demanda populacional por área cultivada em km ² e por habitantes.....	17
Tabela 3.1-	Variáveis reacionais para as reações de transesterificação.....	36
Tabela 3.2-	Rendimento e excesso diastereoisomérico obtido nas reações de redução com NaBH ₄ para formação do Sitofilato (6a e 6b).....	39
Tabela 3.3-	Condições experimentais desenvolvidas para a obtenção da ciclobutanona (20).....	57
Tabela 4.1-	Reagentes e solventes utilizados: pureza e origem.....	62
Tabela 4.2-	Técnicas analíticas empregadas.....	63

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.1-	Síntese racêmica do feromônio Sitofilato obtida por Phillips <i>et al.</i>	24
Esquema 1.2-	Algumas das rotas de sínteses mais relevantes para obtenção do Grandisol (8a).....	26
Esquema 1.3-	Síntese do feromônio Grandisol (8a) obtido por Bernard, M. A., <i>et al.</i> ...	27
Esquema 1.4-	Síntese do feromônio Grandisol (8a) obtida por Billups, W. E., <i>et al.</i> ...	28
Esquema 1.5-	Oxidação do Grandisol à Grandisal via PCC.....	29
Esquema 3.1-	Análise retrossintética da síntese do Sitofilato (6a e 6b).....	32
Esquema 3.2-	Reação de transesterificação geral.....	33
Esquema 3.3-	Etapas envolvidas na síntese do Sitofilato (6a e 6b).....	34
Esquema 3.4-	Mecanismo reacional de transesterificação com Mg metálico.....	35
Esquema 3.5-	Formação do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (18).....	37
Esquema 3.6-	Mecanismo geral de redução da carbonila da cetona por transferência de hidrogênio do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (19).....	37
Esquema 3.7-	Modelo de Cram e Elhfez sem uso de ácido de Lewis, para a reação de redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (19) com NaBH ₄	39
Esquema 3.8-	Modelo de Cram e Elhfez com uso de ácido de Lewis, para a reação de redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (19) com NaBH ₄	39
Esquema 3.9-	Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de pentila (10).....	43
Esquema 3.10-	Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de hexila (11).....	44
Esquema 3.11-	Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de 1-etilpropila (12).....	45
Esquema 3.12-	Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de 1-metilpropila (13).....	46
Esquema 3.13-	Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de 3-metilbutila (14).....	48

Esquema 3.14-	Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de 3-metiletila (15).....	49
Esquema 3.15-	Rota sintética para obtenção do Grandisol (8a).....	55
Esquema 3.16-	Mecanismo reacional da síntese do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (20).....	56
Esquema 3.17-	Mecanismo reacional da síntese do 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (21).....	56
Esquema 3.18-	Reação de Wittig-Honer-Emmons aplicada à síntese do Grandisol (8a).....	57

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CG	Cromatografia Gasosa
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
EM	Espectrometria de Massas
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
TDA-1	Tris-3,6-dioxaetilamina
POPs	Poluentes Orgânicos Persistentes
MIP	Manejo Integrado de Pragas
PCC	Cloro Cromato de Peridíneo
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
MW	Microondas
ONU	Organização das Nações Unidas
TMS	Tetrametilsilano
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura
OMS	Organização Mundial da Saúde
R _f	Fator de Retenção
s	Simpleto
d	Dupleto
dd	Duplo-Dupleto
t	Tripleto
q	Quadrupleto
qt	Quinteto
st	Sesteto
sp	Septeto
oct	Octeto
m	Multipleto
sl	Sinal Largo
Bn	Grupo de Proteção Benzila
Pd(dba) ₂	Bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0)

SUMÁRIO

1	INTERESSES ECONÔMICOS NO CONTROLE DE INSETOS-PRAGAS	15
1.1	Considerações iniciais	15
1.2	Demanda pelo uso dos agroquímicos	15
1.3	Comunicação química entre os insetos	18
1.4	Feromônios no controle de Curculionidae praga	21
1.4.1	O Gênero <i>Sitophilus</i>	21
1.4.2	Feromônios do Genero <i>Sitophilus</i>	23
1.4.3	<i>Anthonomus grandis</i>	24
1.4.4	Feromônio.....	26
1.4.5	<i>Pissodes castaneus</i>	28
2	OBJETIVOS	30
2.1	Geral	30
2.2	Específico	30
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
3.1	Considerações iniciais	32
3.2	Síntese do Sitofilato	33
3.2.1	Mg metálico mediando a síntese do éster do Sitofilato.....	35
3.3	Caracterização espectroscópica por RMN ¹H, RMN ¹³C e CG-EM	41
3.3.1	Caracterização dos compostos modelos transesterificados para obtenção do Sitofilato.....	41
3.3.2	Caracterização dos compostos para obtenção do Sitofilato.....	49
3.3.2.1	Caracterização do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (18).....	49
3.3.2.2	Caracterização do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (19).....	50
3.3.2.3	Caracterização do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (6a e 6b).....	51
3.4	Síntese do Grandisol	54
3.4.1	Caracterização do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (20).....	58
3.4.2	Caracterização do 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (21).....	59

4	PARTE EXPERIMENTAL	61
4.1	Considerações iniciais	61
4.2	Reagentes, solventes, gases e vidrarias	61
4.3	Equipamentos	63
4.3.1	Manipulações no preparo das amostras para análises.....	64
4.4	Síntese e preparação dos materiais	64
4.4.1	Procedimento Geral das Reações de Transesterificação Modelo.....	65
4.4.2	Síntese do Sitofilato – Feromônio.....	68
4.4.3	Síntese do Grandisol – Feromônio.....	70
5	CONCLUSÕES	74
	PERSPECTIVAS	75
	REFERÊNCIAS	76
	APÊNDICES	82
	ARTIGOS PUBLICADOS	118

1 INTERESSES ECONÔMICOS NO CONTROLE DE INSETOS-PRAGAS

1.1 Considerações iniciais

O emprego maciço de agroquímicos pela comunidade agrícola é hoje um fato consumado. O desenvolvimento e a aplicação desses compostos possibilitaram à agricultura, em nível mundial, elevar consideravelmente a produção agrícola sem, necessariamente, ter que se dispor de uma maior faixa territorial para o plantio.

Contudo, a utilização dessas substâncias tem causado sérios riscos de natureza ambiental, comprometendo significativamente a qualidade alimentar e a saúde dos indivíduos que lidam diretamente e dos que necessitam se alimentar dos produtos oriundos dessa origem.

Portanto, visando alternativas para o controle de insetos-pragas, este trabalho descreve a síntese dos estereoisômeros *syn* do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (Sitofilato), feromônio de agregação produzido pelo *Sitophilus granarius*, e que só nos EUA as perdas econômicas por ano com essa praga podem chegar à casa dos \$ 5 bilhões¹ e da mistura racêmica do *cis* (1*R*,2*S*)-2-Isopropenil-1-metilciclobutiletanol (Grandisol), feromônio de agregação produzido pelo *Anthonomus grandis*, por ser uma das mais sérias pragas da cultura do algodão, atingindo perdas da ordem de 54–80%.²

1.2 Demanda pelo uso dos agroquímicos

Os tratamentos fitossanitários que consiste no uso de defensivos agrícolas e outros métodos empregados para evitar a proliferação de agentes nocivos ao ambiente são importantes na proteção e prevenção das plantas do ataque de insetos-pragas, mas se forem utilizados de forma incorreta podem ser nocivos. Com o uso seguro e controlado desses métodos de controle, principalmente através de agroquímicos, pode-se evitar:

- a) Contaminações do solo;
- b) Contaminações dos moradores e trabalhadores rurais que lidam com a cultura;
- c) Contaminações dos alimentos oriundos desse meio de cultura.

Desta forma, é factível viver em um ecossistema natural, estável e diverso.

Consideram-se os insetos nossos maiores competidores no que diz respeito à alimentação. Para Jacques Diouf, Diretor-Geral da FAO, 1998: “Alimentar a população do planeta sem o uso de agrotóxicos parece ilusório, especialmente quando existem 800 milhões

de pessoas desnutridas, e a população mundial devendo aumentar em 2,5 bilhões de pessoas até 2025”.³

Só para se ter uma noção desse crescimento, no Brasil, segundo o censo demográfico de 2010 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE), a população é de 190.755.799 habitantes.⁴ Em comparação ao censo de 2000⁵ a população cresceu em média 11 % (169.799.170 habitantes).

Cabe-nos avaliar que a necessidade na busca por quantidade e qualidade de alimentos no mundo é crescente, mas há questionamentos de como poderá garantir comida saudável à todos, visto esse aumento populacional.

A história da humanidade é marcada por uma quantidade inacreditável de prejuízos causados por pragas agrícolas. Relatos bíblicos descrevem grandes períodos de escassez causados por invasões de moscas e gafanhotos.⁶

Por volta de 1845, na Irlanda, milhares de pessoas morreram de fome em consequência da requeima da batata, doença causada pelo oomiceto, *Phytophthora infestans*, que dizimou os batatais daquela região. Em Bengala, na Índia, a fome foi a causa da morte de inúmeras pessoas devido à doença, que destruiu mais de 50 % das lavouras de arroz.

Em 1870, no Ceilão, hoje Sri Lanka, a cultura de café foi devastada pela ferrugem, doença causada pelo fungo, *Hemileia coffeicola*, e teve que ser substituída pela do chá. O Brasil presenciou a devastação da cultura de cacau pela vassoura-de-bruxa, doença causada pelo fungo, *Moniliophthora perniciosa*, na região de Itabuna e Ilhéus, na Bahia, a qual, além de consequências econômicas, ocasionou sérios problemas sociais como o êxodo rural e o desemprego, além de ecológicos, como a destruição de partes da Mata Atlântica.^{7,8}

A situação atual dos ecossistemas terrestres mostra uma tendência a um estresse ocasionado pela ação antrópica por conta do uso de produtos agrícolas na esperança de salvar a produção de alimentos.

De acordo com dados publicados pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e pela Population Reference Bureau - (PRB),^{9,10,11} o crescimento observado nas últimas décadas, como demonstrado na Tabela 1.1, mostra uma redução na área cultivada por habitantes em face de uma maior demanda populacional na busca por alimentos.

Dados como estes, apontam para uma maior aplicação de pesticidas nas lavouras para crescer a produção agrícola.

Tabela 1.1- Projeção da demanda populacional por área cultivada em km² e por habitantes.

Ano	População (bilhões)	Área Cultivada (milhões de km ²)	Área Cultivada/Habitantes
1970	3 700	13,3	0,36
1981	4 500	13,6	0,31
2000	6 500	14,0	0,22
2010	6 800	14,4	0,21

Fonte: Barbosa, L. C. A., 2004, adaptado.

A crescente procura e conseqüente produção e utilização de novos produtos pela sociedade moderna têm como principais conseqüências a geração e o acúmulo de compostos químicos indesejáveis no meio ambiente. No Brasil, por exemplo, isso pode ser evidenciado facilmente pela comprovação de grandes quantidades de passivos ambientais registrados até o momento e, também, pelo aumento do número de áreas contaminadas, como mostra o relatório publicado pela Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB) sobre as áreas contaminadas no estado de São Paulo.^{12,13}

Ressalta-se que os agroquímicos desempenham papel fundamental no controle de pragas. No entanto, é importante considerar que qualquer composto dessa natureza deve ser considerado um veneno ativo.¹⁴

Como evidenciado, não se devem considerar como positivos os dados apresentados acima, Tabela 1.1, visto que, tem se evidenciado durante anos o acúmulo de compostos poluentes nas camadas do solo, especificamente, dos agroquímicos, os quais ao longo da cadeia trófica causam sérios efeitos tóxicos aos seres vivos, que fazem parte da teia alimentar.¹⁵

No Brasil, segundo estudo da consultoria alemã Kleffmann Group, o mercado de agroquímicos é o maior do mundo. O levantamento foi encomendado pela Associação Nacional de Defesa de Vegetal (Andef), que representa os fabricantes, e mostra que essa indústria movimentou em 2009 US\$ 7,1 bilhões, ante US\$ 6,6 bilhões do segundo colocado, os Estados Unidos. Em 2007, a indústria nacional girou US\$ 5,4 bilhões, segundo Lars Schobinger, presidente da Kleffmann Group no Brasil. O consumo cresceu no País, apesar de a área plantada ter encolhido 2 % no ano anterior.¹⁶

Existem vários produtos químicos que são utilizados no controle de pragas; mais de 300 princípios ativos distribuídos em mais de 2.000 formulações. Ressalta-se que a toxidez de uma substância química em insetos não a qualifica necessariamente como inseticida. Diversas propriedades devem estar associadas à atividade, como: eficácia mesmo em baixas

concentrações, ausência de toxidez frente a mamíferos e animais superiores, ausência de fitotoxicidade, fácil obtenção, manipulação e aplicação.

No entanto, a desmedida aplicação de pesticidas tem originado consequências negativas, como:

- ✓ Eliminação da fauna benéfica;
- ✓ Ressurgência e aparição de novas pragas;
- ✓ Intoxicação aguda dos humanos.

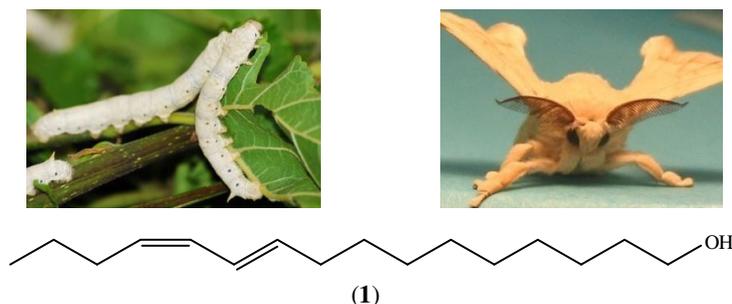
Destaca-se, por exemplo, que insetos e ácaros-pragas são responsáveis por perdas da ordem de 2,2 bilhões de dólares e representam 30 % das perdas agrícolas brasileiras. E seu controle se dá quase exclusivamente com a utilização intensiva de pesticidas sintéticos.

Na disputa pelo aumento da demanda por alimentos, o homem tem recorrido principalmente ao uso de inseticidas sintéticos tradicionais, como por exemplo, os compostos organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretróides e toda uma classe de herbicidas.⁷

1.3 Comunicação química entre os insetos

A primeira identificação química de um feromônio Figura 1.1, foi do feromônio sexual utilizado pela mariposa *Bombyx mori* (L.) (Lepidoptera: Bombycidae), conhecida como bicho da seda, a obtenção do feromônio foi resultado de estudos desenvolvidos por mais de vinte anos de pesquisa e foram usadas cerca de 500 000 fêmeas da mariposa. Este trabalho despertou grande interesse não apenas pelo pioneirismo, mas também pela simplicidade da estrutura química do feromônio liberado pelas fêmeas, o (10E,12Z)-hexadeca-10,12-dien-1-ol (**1**).¹⁷

Figura 1.1- *Bombyx mori* (bicho da seda)^{18,19} e estrutura química do feromônio sexual.



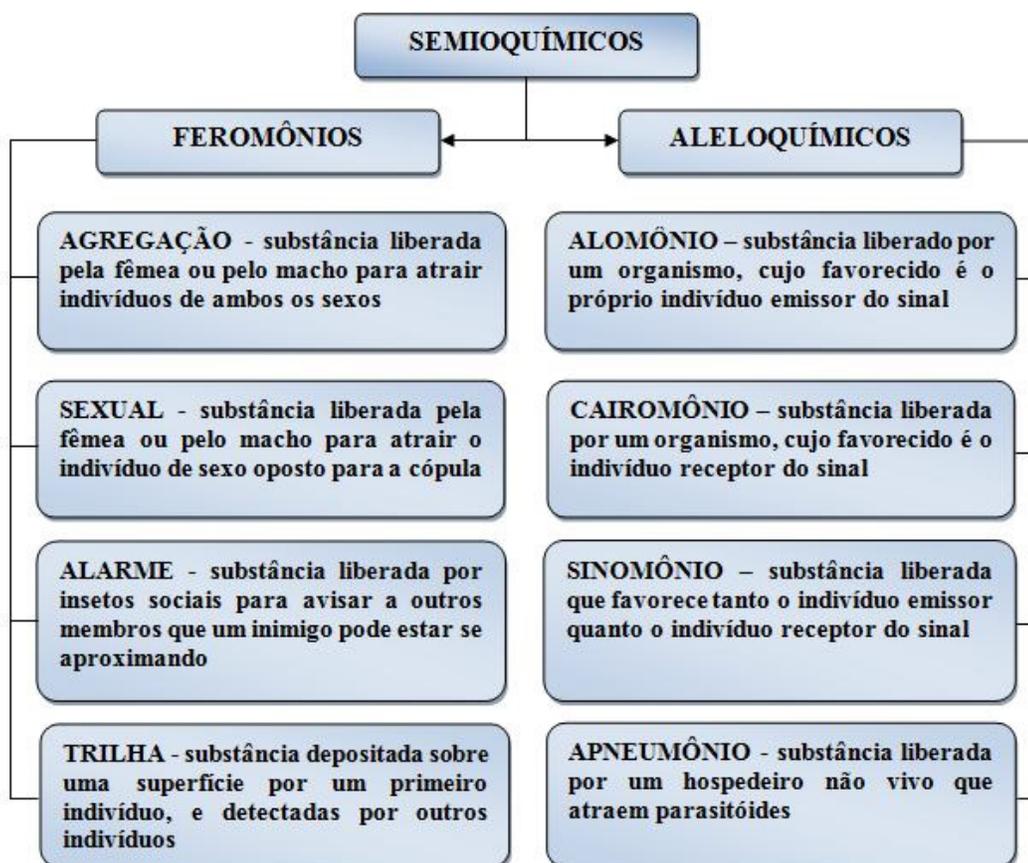
Fonte: Wanner, K. 2007.; Shalhope, A. 2010, adaptado.

Os insetos, além das formas auditiva, visual e tátil, podem emitir substâncias químicas para se comunicarem. Para Evans e Green, a comunicação química é o método primário utilizado pelos insetos para a transferência de informação.²⁰ A essas substâncias, foi atribuído o nome de semioquímicos (do grego *semeon* “sinal”). A Semioquímica é uma área da Química voltada ao estudo comportamental, ao isolamento, à identificação, à caracterização e à síntese dos constituintes feromoniais presentes nesses insetos-pragas.

O uso destes compostos nos últimos anos, especificamente os feromônios, tem estimulado o interesse e se destacando na agricultura mundial, isto porque, esses compostos agem de forma seletiva, inferindo especificamente no comportamento da espécie alvo, ou seja, não comprometem outras espécies.

Os semioquímicos são subdivididos em duas grandes categorias e estão relatados na Figura 1.2; Feromônios, substâncias que permitem a comunicação intraespecífica (comunicação entre indivíduos da mesma espécie) e Aleloquímicos substâncias que permite a comunicação interespecífica (comunicação entre indivíduos de espécies diferentes).^{21,22}

Figura 1.2- Classificação dos Semioquímicos.



Por consonância dos métodos de controle com princípios ecológicos, econômicos e sociais, visando interferir o mínimo possível no agroecossistema, o Manejo Integrado de Pragas (MIP) surgiu na necessidade de integrar ações que conduzam ao equilíbrio da Natureza.

Para o desenvolvimento e aplicação do MIP três etapas são fundamentais: avaliação do ecossistema, tomada de decisão e escolha da estratégia de controle a ser adotada para diminuir os riscos de infestação em uma dada cultura.²³

Há diferentes maneiras de se utilizarem os feromônios na agricultura, levando-se em consideração: o inseto alvo, a cultura e as características químicas e físicas dos compostos químicos envolvidos. Independentemente do modo de atividade, eles podem ser empregados no monitoramento, que neste se inserem, a captura massal, a confusão sexual e a atração e morte. São utilizados sozinhos ou em conjunto com outros métodos de controle, sendo instrumento alternativo, apropriado e seguro para os programas de controle de muitas pragas agrícolas.²⁴

No campo o monitoramento é fundamental para decisões das ações a serem tomadas como medidas de controle, isto porque, ele consiste num acompanhamento regular da população de um inseto-praga, por meio de armadilhas, contendo o feromônio ou o inseto de sexo emissor. As armadilhas contendo o feromônio são sensíveis mesmo em baixas densidades populacionais, seletivas, de baixo custo e podem ser facilmente operadas pelos produtores sem grandes riscos.

A técnica de captura massal ou coleta massal, consiste na captura de um grande número de insetos através de armadilhas. Nesta, os insetos capturados são posteriormente eliminados da maneira que o agricultor achar mais conveniente.

A captura massal, quando efetiva, elimina o uso de inseticidas trazendo uma considerável economia, minimizando os danos ocasionados na cultura, e eventualmente extermina populações isoladas. Constitui-se numa estratégia de controle muito apropriada para culturas, onde a ausência de resíduos de agroquímicos é exigida ou desejada, tais como: frutas, produtos ou grãos armazenados e plantas medicinais. Também é útil para insetos de difícil controle pelos métodos convencionais.²⁵ Um grande benefício da coleta massal refere-se, principalmente, aos insetos-praga que utilizam feromônio de agregação, considerando-se que neste caso, são atraídos machos e fêmeas.²⁶ Com isso, é possível reduzir boa parte dos descendentes que seriam gerados.

O conceito de confusão sexual, confundimento ou interrupção de acasalamento objetiva, interferir ou bloquear fortemente a transmissão de sinais entre os parceiros sexuais.

Isto tem sido obtido com a saturação da área em que se deseja fazer o controle com o feromônio para diminuir ou impedir os insetos de localizarem seus respectivos parceiros, reduzindo desta forma o número de acasalamentos e conseqüentemente, as futuras gerações dos insetos.²⁷

O método de atração e morte consiste em atrair os insetos para uma zona tratada com inseticida, ela envolve basicamente dois componentes, uma isca, que pode ser um feromônio ou um atrativo visual ou ambos, e um produto químico que pode ser: um inseticida, um regulador de crescimento, um esterilizador ou ainda um organismo patogênico como uma bactéria, vírus, fungo que irá matar o inseto. Esta técnica é muito efetiva, porque reduz o uso de inseticidas e apenas uma pequena área da cultura precisa ser tratada com agroquímicos. Como resultado, o custo do tratamento é reduzido e traz pouco impacto ambiental.

Verifica-se que a incorporação dessas estratégias de controle ao MIP, de modo geral, permite a racionalização no uso de inseticidas, mantém a população de insetos-pragas em níveis de não causarem prejuízos aos agricultores e preserva os inimigos naturais.

1.4 Feromônios no controle de Curculionidae praga

Os insetos fitófagos alimentam-se das plantas para sobreviverem e, como consequência, as plantas deixam de produzir a mesma quantidade de produtos de outras que não foram danificadas.

Do ponto de vista do MIP, esse inseto, ao se alimentar de uma planta cultivada provoca nela uma injúria, que é definida como qualquer alteração deletéria decorrente da sua ação. A planta injuriada perde produção, que pode ser quantificada monetariamente, recebendo o nome de dano econômico, que é definido como qualquer perda econômica decorrente de uma injúria. Quando esse dano se torna significativo, diz-se que esse inseto se tornou uma praga e medidas de controle serão necessárias para manter a população de insetos em níveis de não causarem problemas.²⁸

1.4.1 O Gênero *Sitophilus*

O *Sitophilus granarius* (L.) (Coleoptera: Curculionidae), pertence a família Curculionidae da ordem Coleoptera. Nesta estão descritas cerca de 40.000 mil espécies e inseridas as principais pragas primárias; variam extraordinariamente de tamanho, forma e

hábito. Os insetos adultos desta família são caracterizados pela presença de uma projeção da cabeça em forma de tromba denominada de rostro, Figura 1.3.

As perdas do grão por infestação da praga não são os únicos fatores que corroboram para o problema, mas também as condições de elevadas temperatura e umidade favorecem o aumento da população de insetos, o crescimento acelerado de fungos, e o risco de serem produzidas substâncias toxigênicas.²⁹

Fatores como os apresentados, tornam o controle dessa praga ainda mais difícil, principalmente, pela necessidade de se reduzirem o uso de inseticidas evitando a sua incorporação destes aos alimentos. Além disso, como as larvas se desenvolvem dentro dos grãos, qualquer estratégia de controle eficaz exige desde o início o monitoramento dos besouros adultos.²⁶

Embora a família Curculionidae agrupe muitas pragas agrícolas destrutivas, apenas as espécies *Sitophilus* são importantes como pragas de armazenamento; incluem-se nesta, o *S. granarius* (a), *S. zeamais* (b) e *S. oryzae* (c), Figura 1.13.

Figura 1.3- Besouros Adultos do *S. granarius*, *S. zeamais* e *S. oryzae*.³⁰



Adulto do *S. granarius* (a)



Adulto do *S. zeamais* (b)



Adulto do *S. oryzae* (c)

Fonte: Martin, F. Institut für Schädlingskunde, 2011, adaptado.

Os insetos desse gênero são também conhecidos como brocas ou gorgulhos de grãos armazenados e considerados pragas de importância econômica, pois, apresentam grande potencial de reprodução e muitas plantas hospedeiras, como arroz, milho, trigo, aveia e outros cereais.³¹ Tanto larvas como adultos são prejudiciais e atacam grãos inteiros. A postura de

ovos é realizada no interior dos grãos, onde posteriormente eclodem as larvas, que se desenvolvem, e saem deste para empupar e se transformarem em adultos.³²

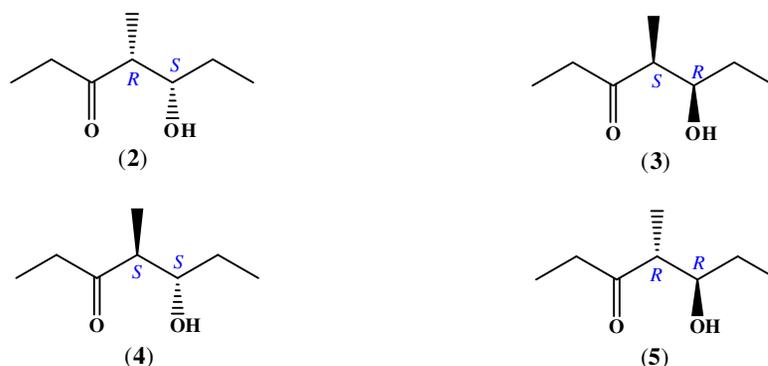
Alguns autores brasileiros têm confundido o *S. oryzae* e *S. zeamais* com o *S. granarius*, principalmente quando atacam o trigo. Entretanto, *S. granarius*, ao contrário do *S. oryzae* e do *S. zeamais* não voa e tem predominância na região sul do País.³³ Ao *S. zeamais* é atribuída a maior causa das infestações em nível de campo, pela sua maior capacidade de voo.

1.4.2 Feromônios do Genero *Sitophilus*

Phillips e Burkholder em 1981 descreveram a existência de um feromônio de agregação produzido pelo gorgulho do arroz, *S. oryzae* L. Em 1983 Walgenbach e colaboradores evidenciaram a presença do feromônio de agregação do gorgulho do arroz sendo produzido pelo gorgulho do milho, *S. zeamais* Mots.

Em 1984, Schmuff e colaboradores isolaram e identificaram os estereoisômeros *syn*, (4*R**,5*S**)-4-Metil-5-hidroxi-3-heptanona (**2**) e (4*S**,5*R**)-4-Metil-5-hidroxi-3-heptanona (**3**), conhecido como Sitofilure, como o componente majoritário da mistura feromonal de ambas as espécies. Neste mesmo trabalho, os autores descreveram que os estereoisômeros *anti*, (4*R**,5*R**)-4-Metil-5-hidroxi-3-heptanona (**4**) e (4*S**,5*S**)-4-Metil-5-hidroxi-3-heptanona (**5**) estão presentes em menos de 5 % na mistura feromonal,³⁴ Figura 1.4.

Figura 1.4- Estereoisômeros do feromônio Sitofilure.

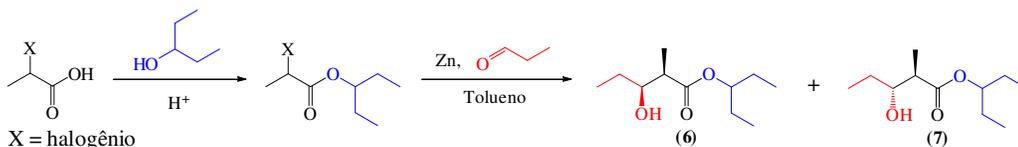


Fonte: Autor, 2011.

Quanto ao *S. granarius*, Faustini e colaboradores em 1982, descreveram a existência de um feromônio de agregação produzido pelo macho,^{35,26} entretanto, somente a partir de 1987 Phillips e colaboradores, isolaram, identificaram e sintetizaram como uma mistura

racêmica de 1:1, os principais componentes da mistura, Esquema 1.1, os isômeros *syn* e *anti* do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**6**) e (**7**).

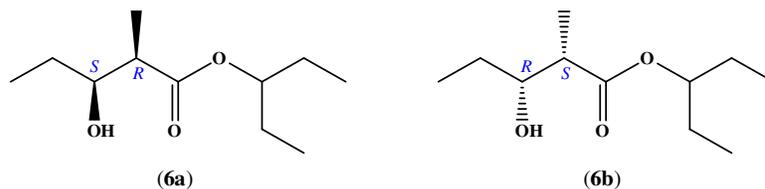
Esquema 1.1- Síntese racêmica do feromônio Sitofilato obtida por Phillips *et al.*



Fonte: Autor, 2011.

No entanto, a atividade do feromônio é devida aos estereoisômeros *syn*, ($2R^*$, $3S^*$)-2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**6a**) e o ($2S^*$, $3R^*$)-2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**6b**), Figura 1.5, cujo nome popular passou a ser Sitofilato.^{36,31,37}

Figura 1.5- Estereoisômeros *syn* do feromônio Sitofilato (**6a** e **6b**).



Fonte: Autor, 2011.

1.4.3 *Anthonomus grandis*

O bicudo do algodoeiro, *Anthonomus grandis* Boheman (Coleoptera: Curculionidae), é considerado a principal praga dos algodoeiros. Atualmente, é encontrada no Brasil, México, Cuba, Estados Unidos, Haiti, Venezuela, Colômbia, Paraguai e América Central.^{38,39} Se não controlada corretamente, a praga pode causar perdas de até 80 % da produção em função da sua alta capacidade de reprodução e elevado poder destrutivo.

Os primeiros adultos, Figura 1.6, migram para a cultura e depositam a maioria dos seus ovos dentro dos botões florais por ocasião do florescimento atraídos pelo cheiro. O ataque se dá do início ao término da cultura.

Os botões florais são as estruturas preferidas para oviposição pelo bicudo, no entanto, as maçãs jovens também sofrem o ataque.² Vinte e quatro horas após os botões florais serem danificados por orifícios de oviposição e/ou alimentação, apresentam-se com as brácteas abertas e amareladas que, posteriormente, caem. As flores atacadas ficam com o aspecto de

balão (“flor em balão”), devido à abertura precoce e anormal das pétalas. As maçãs do algodão apresentam perfurações externas, decorrentes do hábito de alimentação e oviposição do inseto, sendo que internamente as fibras e sementes são destruídas pelas larvas, que impedem sua abertura normal (“carimã”), deixando-as enegrecidas.⁴⁰

Figura 1.6- Ataque do bicudo à plantação de algodão.⁴¹



Fonte: <http://fundacaogo.com.br/Bicudo2010.html>, 2010.

As plantas hospedeiras do bicudo são os principais fatores ambientais responsáveis pela sua sobrevivência no Brasil.

Como principais plantas hospedeiras de *A. grandis* estão algumas espécies dos gêneros *Gossypium*, *Thespesia* [*T. populnea* (Linné)], *Cienfuegosia* [*C. affines* (Auguste Saint-Hilaire), *C. heterophylla* Garcke, *C. glabrifolia* (Pilger), *C. drumondii* (Gray), *C. sulfurea* (Humboldt Binpland Kunth) e *C. argentina* Garcke] e *Hampea*. Das 36 espécies de *Gossypium*, 25 são conhecidas como hospedeiras do bicudo. *Hibiscus pernambucensis* Arruda, nome popular algodão-do-brejo,⁴² é planta hospedeira de *A. grandis* no Nordeste do Brasil.²

Verifica-se que no Brasil as perdas na produtividade podem ser ainda maiores. Por exemplo, a redução na produtividade de algodão herbáceo em rama, na Paraíba e Pernambuco, variou de 54 % a 87 %.² Um explicação atribuída a esse comportamento, pode ser devido as condições climáticas, principalmente nos períodos chuvosos, o que favorece o fenômeno da quiescência, este, caracterizado pelo período em que a praga não paralisa totalmente suas atividades, possibilitando a conservação dos botões durante o período de inverno, que neste caso, contribui para o aumento da população desse inseto.

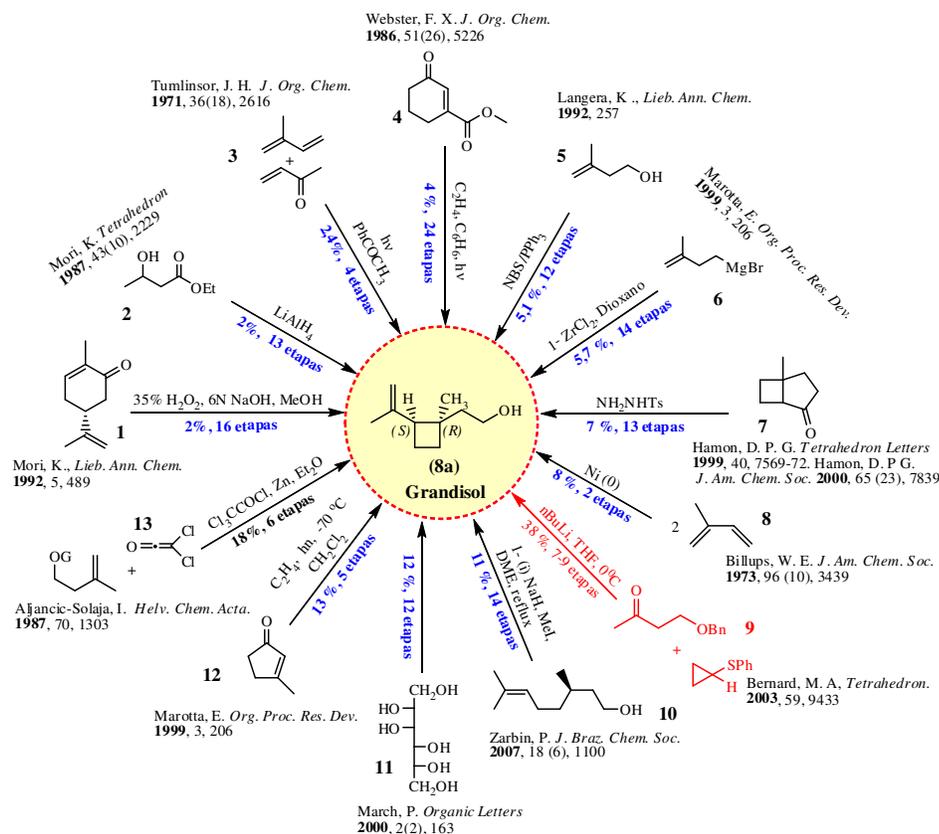
1.4.4 Feromônio

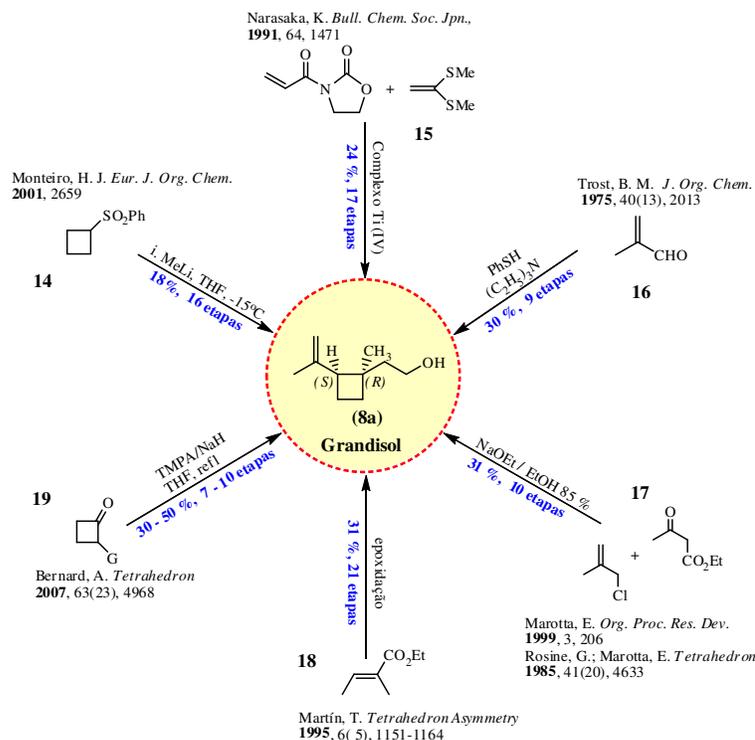
O *A. grandis*, consiste em uma praga primária da cultura do algodão, podendo infestar e causar assim, enormes prejuízos aos agricultores, como já mencionado.

Em 1967, Tumlinson e colaboradores isolaram, identificaram e sintetizaram o principal componente da mistura feromonal do feromônio de agregação produzido pelo macho,⁴³ o *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Isopropenil-1-metilciclobutiletanol (**8a**), cujo nome popular passou a ser Grandisol.⁴⁴ Então, uma alternativa auxiliar no controle da praga sem causar sérios danos ambientais, é com o uso do feromônio Grandisol.^{45,39,46,78}

No Esquema 1.2, estão descritas as mais importantes e principais rotas de sínteses relacionadas pelo grupo para o estudo na obtenção do feromônio Grandisol, dentre as aproximadamente 121 publicações existentes.

Esquema 1.2- Algumas das rotas de sínteses mais relevantes para obtenção do Grandisol (**8a**).



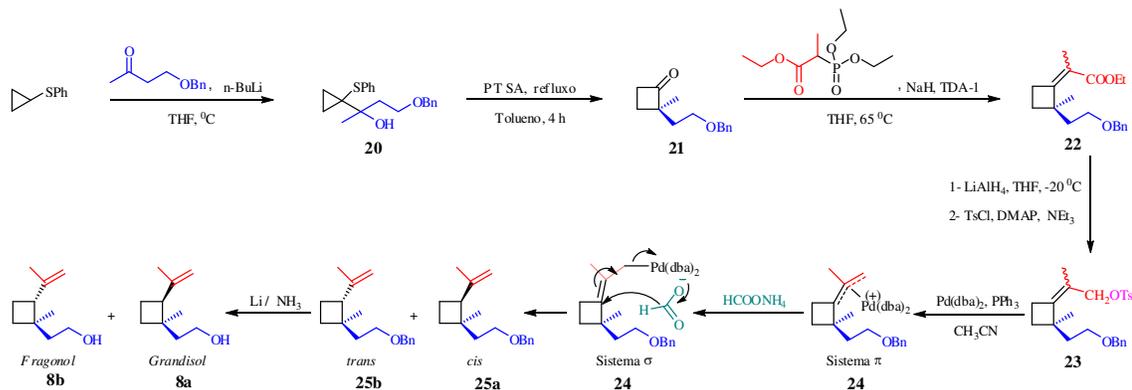


Fonte: Autor, 2011.

Verificou-se que os fatores que ponderaram para o desenvolvimento dos trabalhos foram fundamentados em aspectos relacionados à obtenção dos reagentes, número de etapas reacionais, rendimento reacional global, condições experimentais e aumento da escala reacional.

Neste caso, a rota de síntese que relativamente se apresentou viável aos trabalhos, foi aquela descrita em 2003 por Bernard, M. A., *et al.*, rota sintética 09 (nove), Esquema 1.2 e detalhada no Esquema 1.3.

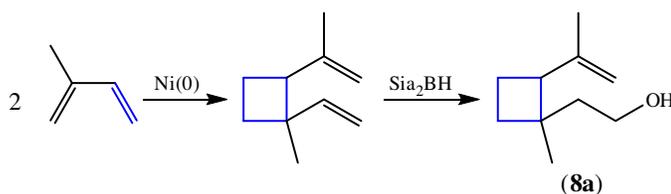
Esquema 1.3- Síntese do feromônio Grandisol (8a) obtido por Bernard, M. A., *et al.*



Fonte: Bernard, M. A., *et al.*, 2003, adaptado.

Embora, outras rotas se apresentem exequível, por exemplo, a rota 8 (oito), Esquema 1.2 e detalhada no Esquema 1.4, onde o feromônio Grandisol é obtido em duas etapas com rendimento global de 8 %, as condições reacionais à torna inviável.

Esquema 1.4- Síntese do feromônio Grandisol (**8a**) obtida por Billups, W. E., *et al.*



Fonte: Billups, W. E. *et al.*, 1973, 2011.

Verifica-se que rotas sintéticas com números elevados de etapas, como por exemplo, aquela descrita na rota 4 (quatro), 24 etapas, não tem viabilidade econômica e sintética na obtenção do Grandisol.

1.4.5 *Pissodes castaneus*

O gorgulho-da-casca-do-pinus, Figura 1.7, *Pissodes castaneus* (De Geer, 1775) (Coleoptera, Curculionidae) é uma praga florestal que foi detectada no Brasil em 2001 e atualmente se encontra distribuída nos três estados da Região Sul, causando grande preocupação para o setor florestal.⁴⁹

Figura 1.7- Gorgulho-da-casca-do-pinus (*Pissodes castaneus*).⁴⁷



Fonte: Lieutier, F. *et al.* 2004.

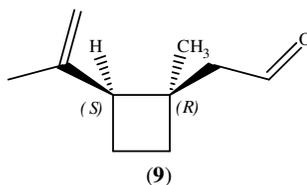
O *Pinus taeda* é a mais importante dentre as espécies florestais comercialmente plantadas no Sul e Sudeste dos Estados Unidos. No Brasil, esta é a espécie mais plantada entre os Pinus, abrangendo aproximadamente um milhão de hectares, no planalto da Região Sul do Brasil, para produção de celulose, papel, chapas, madeira serrada e madeira reconstituída.⁴⁸

Em 2002, 7,6 % das árvores de uma plantação de *Pinus taeda* L. cultivada em Cambará do Sul, Rio Grande do Sul, foram atacados por *P. castaneus* enquanto em São Joaquim, Santa Catarina, 16,53 % das árvores foram atacadas.⁴⁹

Recentemente, Marques e colaboradores isolaram, identificaram e avaliaram a atividade comportamental dos voláteis produzidos pelo macho *P. castaneus*, os resultados indicaram que a comunicação entre indivíduos desta espécie é mediada por feromônios, o que foi evidenciado pela atração significativa de fêmeas pelos voláteis produzidos pelos machos. Testes comportamentais realizados com os insetos e sua planta hospedeira, *Pinus taeda*, indicam que os compostos produzidos pelos machos atuam como feromônios sexuais e que os compostos liberados pela planta hospedeira não aumentam a atividade destes compostos.

Os compostos produzidos pelos machos de *P. castaneus* foram identificados como *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Isopropenil-1-metilciclobutiletanal (**9**), denominado de Grandisal, Figura 1.8, e (1*R*,2*S*)-Grandisol, composto (**8a**), em excesso enantiomérico superior a 95 %.⁴⁹

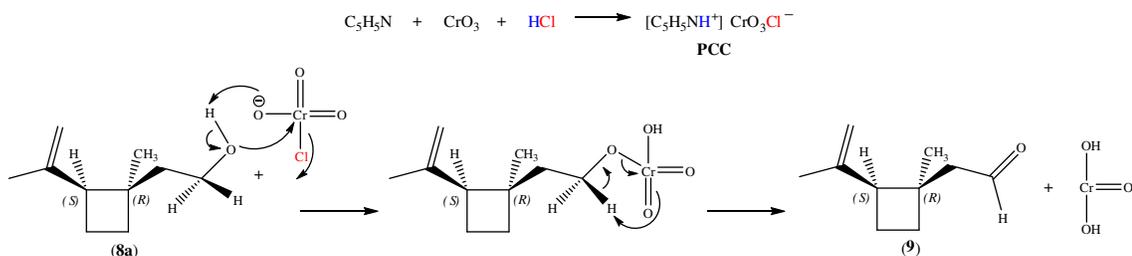
Figura 1.8- Estrutura molecular do feromônio Grandisal.



Fonte: Autor, 2011.

Em termos de perspectivas com a obtenção do Grandisol, propões-se obter o Grandisal através da oxidação da função álcool na presença de cloro cromato de piridínio (PCC) como descrito no Esquema 1.5.⁵⁰

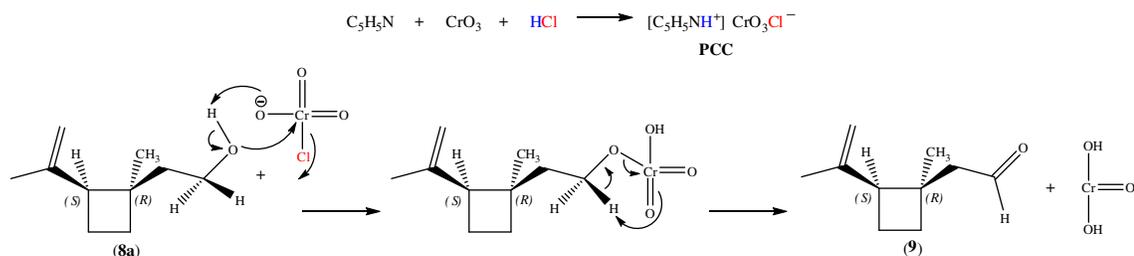
Esquema 1.5- Oxidação do Grandisol à Grandisal via PCC.



Fonte: Autor, 2011.

Preparar o *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Isopropenil-1-metilciclobutiletanal – Grandisal (**9**), feromônio sexual da praga do gorgulho-da-casca-do-pinus, *Pissodes castaneus*, composto utilizado no controle de pragas florestais (*Pinus taeda*), Esquema 1.5.

Esquema 1.5- Oxidação do Grandisol à Grandisal via PCC.



Fonte: Autor, 2011.

Aplicar reações em microondas a diversas rotas de síntese que envolva a obtenção de feromônios.

constituiria na mais séria praga da agricultura, devido aos danos provocados e dificuldade de controle, estando amplamente distribuída em regiões tropicais e temperadas quentes.⁵¹

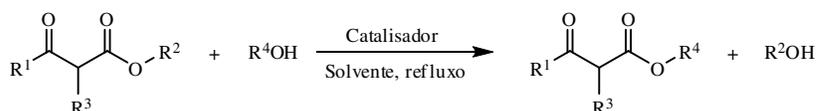
Por razão destes fatores, configuraram-se os interesses da academia e do setor agroindustrial em decorrências aos danos causados a cultura, haja visto, as perdas econômicas por ano em todo o mundo se situarem na casa de bilhões de dólares com a praga. Esses interesses são facilmente identificados pelas grandes quantidades de publicações nos últimos anos.

Em se tratando dos resultados das análises, consultar os apêndices na página 82.

3.2 Síntese do Sitofilato

Os β -cetoésteres são importantes intermediários em síntese orgânica, sendo utilizados na preparação de diversos produtos naturais em laboratórios de pesquisa e na indústria farmacêutica, de agrotóxicos, e polímeros.^{52,53,54,55} A reação de transesterificação, Esquema 3.2, é uma importante metodologia para transformação de um éster em outro,⁵⁶ podendo o equilíbrio ser deslocado com o uso de um aparelho Dean Stark, em condições de alta temperatura⁵⁷ ou utilizando-se da catálise homogênea ou heterogênea em meio ácido, básico^{57,58} ou enzimática.^{59,60,61}

Esquema 3.2- Reação de transesterificação geral.



R_1 e $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ou CH_2CH_3

$\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ou H

$\text{R}_4 =$ alquil ou aril

Catalisador = Mg^0/I_2

Solvente = Tolueno

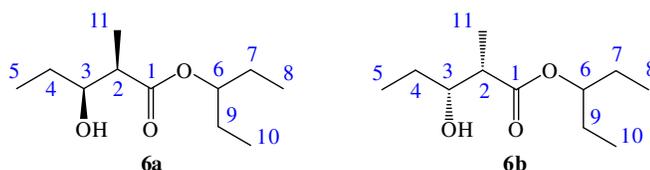
Fonte: Autor, 2011.

Nesta parte do trabalho, preparou-se alguns β -cetoésteres utilizando como substrato o 3-Oxobutanoato de etila, magnésio metálico e iodo como catalisador, afim de se verificar a viabilidade e as melhores condições experimentais para a reação.

Estas reações realizadas inicialmente foram denominadas de reações modelos. Em seguida, aplicou-se esta metodologia à síntese dos estereoisômeros *syn* do Sitofilato ($2R^*$, $3S^*$)-2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**6a** e **6b**), Figura 3.1, principal constituinte do feromônio de agregação do *Sitophilus granarius*,^{62,36} inseto este, que promove

severos danos as plantações de trigo, cevada, milho entre outros cereais, causando assim, prejuízos anuais de milhões de dólares aos agricultores de diversos países,^{31,64} como já citado.

Figura 3.1- Estrutura dos estereoisômeros *syn* do Sitofilato.

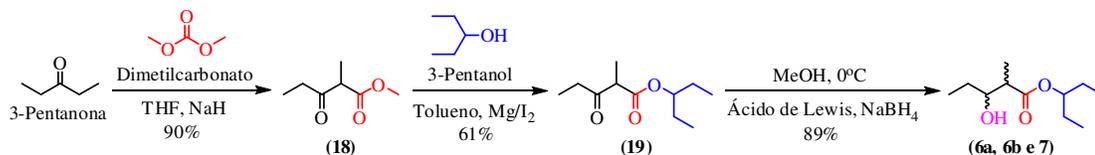


Fonte: Autor, 2011.

Em estudos biológicos, a mistura racêmica do Sitofilato (estereoisômeros *syn*) apresentou atratividade semelhante ao do produto natural, entretanto, os estereoisômeros *anti* (**7**) (puros ou a mistura racêmica) foram menos atrativos.^{63,64} O Sitofilato pode ser preparado por diversas metodologias e apresenta elevado potencial atrativo frente aos insetos.^{64,65,66,67,68,69} Comparativamente às demais rotas de sínteses, a obtenção do Sitofilato mediada pelo uso de magnésio mostrou-se viável por apresentar um bom rendimento reacional global, aproximadamente de 49 %, em 3 (três) etapas, que seriam:

1. Preparação do β -cetoéster α -substituído, composto (**18**);
2. Transesterificação deste mediada por Mg/I_2 com o 3-Pentanol obtendo-se o composto (**19**);
3. Redução da carbonila da cetona com $NaBH_4$, compostos (**6a** e **6b**), Esquema 3.3.

Esquema 3.3- Etapas envolvidas na síntese do Sitofilato (**6a** e **6b**).



Fonte: Autor, 2011.

Salienta-se que, o 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**18**) pode ser adquirido comercialmente, o que tornaria economicamente e reacionalmente viável à síntese, visto que, o rendimento apresentar-se-ia na ordem dos 55 % em apenas 2 (duas) etapas. No entanto, levando-se em consideração a reação em escala de bancada, foi economicamente mais viável sintetizar este intermediário.

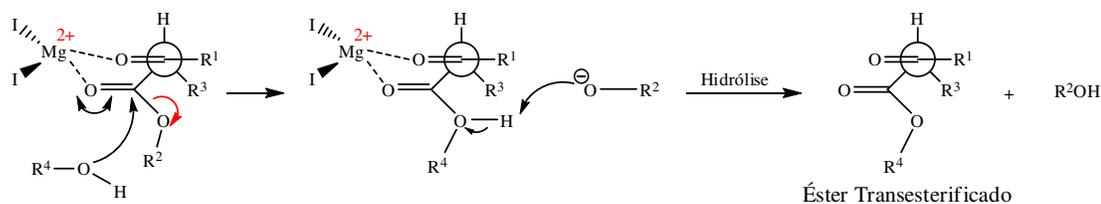
3.2.1 Mg metálico mediando a síntese do éster do Sitofilato

O uso de magnésio em síntese orgânica ganhou destaque no início do século XVIII com os trabalhos do professor Victor Grignard (1900),⁷⁰ sendo ainda hoje utilizado com eficiência em diversas outras metodologias sintéticas.^{71,72} Sua aplicação como mediador das reações de transesterificação verificadas na Tabela 3.1, página 36, (entradas 1-25) serviu como modelo para obtenção das melhores condições experimentais para a síntese do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**), éster intermediário à síntese diastereosseletiva do Sitofilato (**6a e 6b**). Os estudos voltados para uso de magnésio metálico e iodo como catalisadores, foram baseados no fato de que, até o momento, não se ter identificado na literatura, aplicações destes em reações de transesterificação envolvendo β -cetoésteres, assim como, sua aplicação como mediador na obtenção do feromônio Sitofilato. Além do que, tendo-se o conhecimento da aplicabilidade deste nas sínteses do Rincoforol e do Metamasol, os estudos direcionados viabilizará uma otimização do magnésio como reagente inerente a diferentes reações de obtenção de feromônios, como os aqui citados.

As reações foram estudadas levando-se em consideração o tempo reacional, o uso e o não- uso de tolueno como solvente, bem como a proporção álcool: β -cetoéster. As condições mais exequíveis para a síntese do composto **19** são mostradas na entrada 25. Ademais, os rendimentos apresentados, referem-se à média aritmética das reações realizadas individualmente para cada entrada, assim como está descrito no experimental, seção 4, as massas purificadas e o cálculo do desvio padrão para cada reação realizada.

Em termos de considerações mecanísticas, propõe-se que há uma prévia coordenação dos 2 (dois) átomos de oxigênios carbonílicos ao magnésio formando um complexo quelado, seguidamente a carbonila do grupamento éster por apresentar um grupo abandonador alcoila, sofre ataque nucleofílico proporcionado pelo átomo de oxigênio do álcool, após hidrólise obtêm-se o éster transesterificado, Esquema 3.4.

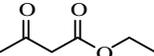
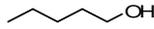
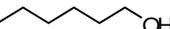
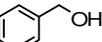
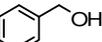
Esquema 3.4- Mecanismo reacional de transesterificação com Mg metálico.



R_1 e $R_2 = CH_3$ ou CH_2CH_3 ; $R_3 = CH_3$ ou H; $R_4 =$ alquil ou aril.

Fonte: Autor, 2011.

Tabela 3.1- Variáveis reacionais para as reações de transesterificação.

Entrada	β -cetoéster	Álcoois	Tempo de reação	Rendimento (%) purificado	Proporção álcool: β - cetoéster	Produto	
1			3 h S/S	24	1:1	10	
2			3 h S/S	26	2:1		
3			3 h C/S	33	2:1		
4			6 h C/S	77	2:1		
5			3 h S/S	24	1:1	11	
6			3 h S/S	24	2:1		
7			3 h C/S	63	2:1		
8			6 h C/S	72	2:1	12	
9			3 h S/S	24	1:1		
10			3 h S/S	24	2:1	13	
11			3 h C/S	41	2:1		
12			6 h C/S	66	2:1		
13				3 h S/S	20		1:1
14				3 h S/S	21		2:1
15				3 h C/S	65		2:1
16			6 h C/S	87	2:1	14	
17			3 h C/S	65	2:1		
18			6 h C/S	72	2:1	15	
19			3 h C/S	66	2:1		
20				6 h C/S	83	2:1	16
21				3 h C/S	Não reage	2:1	
22				6 h C/S	Não reage	2:1	
23				3 h C/S	Não reage	2:1	
24				6 h C/S	Não reage	2:1	17
25				6 h C/S	61	2:1	

reação realizada sem solvente (S/S).

reação realizada com solvente, tolueno (C/S).

Fonte: Autor, 2011.

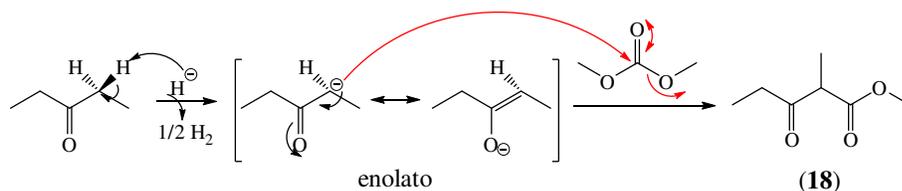
A tendência geral observada é de que, as reações realizadas por 6h (seis horas), com solvente, e na proporção álcool: β -cetoéster de 2:1, foram as melhores condições exequíveis à síntese. Assim como, tempos reacionais superiores aos descritos e maior proporção álcool: β -cetoéster não influenciaram nos rendimentos, justificando os motivos pelos quais a reação de obtenção do éster do Sitofilato ser obtida no tempo reacional de 6h, com solvente e na proporção de 2:1. A demais é verificado que a diminuição do rendimento, embora não muito relevante, observado na entrada 25 (61%) comparativamente ao rendimento observado na entrada 12 (66%) é um fator que, muito provavelmente deve estar relacionado ao impedimento estérico, visto que, tanto o éster de partida como o álcool, apresentam maior influência

estérica quando comparado aos estudos preliminares realizados com o 3-Oxobutanoato de etila (éster modelo) e o respectivo álcool.

A não-reatividade observada para o fenol e o álcool benzílico, embora sejam ésteres preparados com frequência e descritos na literatura, pode residir num fator estérico de acesso ao substrato, β -cetoéster, mas, mais provavelmente a natureza eletroretiradora que deve contribuir para a diminuição da densidade eletrônica no átomo de oxigênio dificultando o ataque nucleofílico sobre a carbonila, principalmente com relação ao fenol.

A formação do enolato da 3-Pentanona com NaH em THF, e posterior ataque nucleofílico ao dimetilcarbonato levou à formação do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**18**) sem a necessidade de prévia purificação como evidenciaram as análises por RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM, a massa obtida representa um rendimento reacional da ordem de 90 % sob condições anidras, Esquema 3.5.

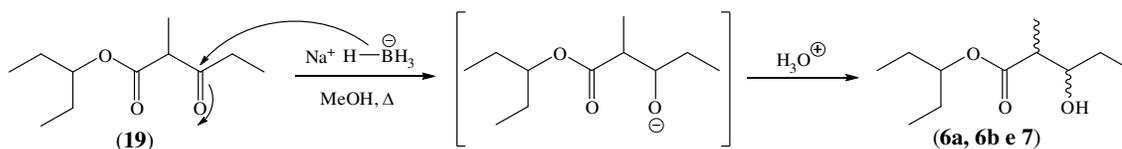
Esquema 3.5- Formação do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**18**).



Fonte: Autor, 2011.

A reação de redução, Esquema 3.6, da carbonila da cetona do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**) a álcool, nas condições experimentais testadas, Tabela 3.2, ocorreu sem problemas e com rendimentos superiores a 80 %. Em estudos já realizados e descritos anteriormente, observou-se que as reações se mostram promissoras em se tratando dos rendimentos reacionais e da indução da estereosseletividade, bem como para produção em larga escala.

Esquema 3.6- Mecanismo geral de redução da carbonila da cetona por transferência de hidrogênio do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**).



Fonte: Autor, 2011.

Taniguchi *et al.* (1993), realizaram experimentos visando determinar a indução de quiralidade.⁷³ Os autores investigaram a diastereosseletividade na reação de redução com NaBH₄ de alguns β -cetoésteres, quando a reação é realizada na ausência e na presença de um ácido de Lewis na forma de cloreto, como por exemplo o ZnCl₂, MgCl₂, CaCl₂ e MnCl₂. Os resultados desses estudos concluíram que quando não é utilizado um ácido de Lewis na reação de redução, o produto principal obtido é o diastereoisômero *anti* (produto denominado Cram ou Felkin). Já, quando a reação de redução é realizada com o uso do ácido de Lewis, ocorre a formação preferencial do diastereoisômero *syn* (produto denominado Cram-quelado ou *anti*-Felkin).^{74,75}

Os estudos de Taniguchi *et al.* (1993) e o modelo propostos por Cram e Elhfez ao β -cetoéster α -substituído (**19**) foram utilizados neste trabalho para explicar a formação diastereosseletiva dos isômeros *syn* do feromônio de interesse, o 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**6a e 6b**), já que são estes estereoisômeros que exercem atividade biológica sobre o inseto.

Quando não é utilizado um ácido de Lewis nas reações de redução, a estrutura do β -cetoéster α -substituído (**19**) não apresenta uma conformação rígida. Os grupos ligados ao carbono estereogênico, encontram-se posicionados, de tal forma, que ocorre a menor interação entre eles. Nestas condições, a transferência de hidrogênio, ocorre na face menos impedida estericamente, ou seja, na face *Si* da carbonila da cetona, levando assim, ao produto *anti* do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**7**), como majoritário, Esquema 3.7.

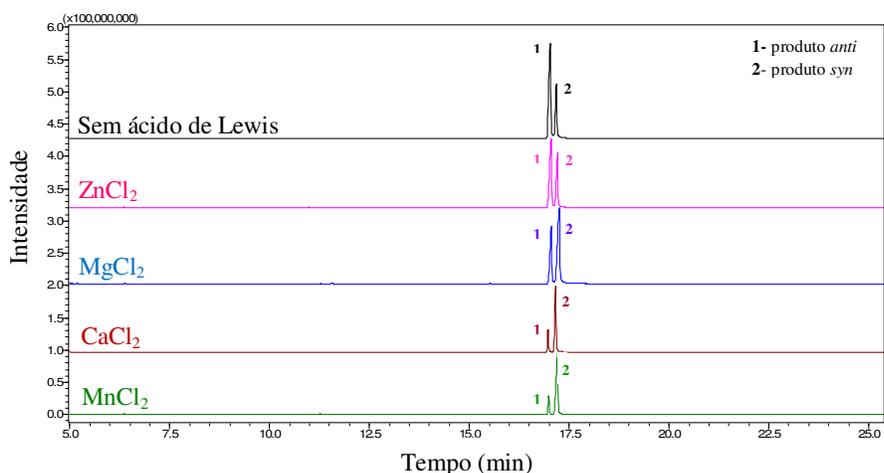
Já quando experimentos são conduzidos com o uso de ácido de Lewis, ocorre a formação do quelato entre o átomo de metal e os 2 (dois) átomos de oxigênios, da carbonila da cetona e do éster, deixando a molécula com uma conformação rígida. A transferência de hidrogênio, também se dá no lado menos impedido estericamente, face *Re*, porém neste caso, são produzidos preferencialmente os diastereoisômeros *syn* do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**6a e 6b**), Esquema 3.8.

Conforme os resultados descritos na Tabela 3.2, o cloreto mais efetivo nesta transformação é o MnCl_2 , pois, além de ter fornecido o melhor rendimento reacional, foi o que proporcionou a maior formação dos diastereoisômeros *syn*. Neste caso, praticamente houve uma inversão da diastereosseletividade, quando comparada aquela obtida na reação sem o uso de um ácido de Lewis. Esses resultados obtidos, são condizentes com os resultados descritos por Taniguchi *et al.* (1993), tendo em vista a indução na diastereosseletividade que esses ácidos de Lewis proporcionaram na redução do β -cetoéster α -substituído.

A maior estereosseletividade *syn* proporcionada quando se utiliza o MnCl_2 , pode ser explicada pela formação de um complexo octaédrico, formado pela coordenação do β -cetoéster α -substituído e por moléculas do solvente em função de sua configuração eletrônica disponibilizar de orbitais *d* semi-preenchidos ($_{25}\text{Mn} = [\text{Ar}]4s^23d^5$); o que não é verificado pelos outros cloretos metálicos ($_{30}\text{Zn} = [\text{Ar}]4s^23d^{10}$; $_{12}\text{Mg} = [\text{Ne}]3s^2$; $_{20}\text{Ca} = [\text{Ar}]4s^2$), neste caso, garantindo maior estabilidade e estereorrigidez ao complexo e por consequência favorecendo menor impedimento estérico a fase *Re* da molécula durante a reação de redução.

A Figura 3.2, mostra uma comparação entre os cromatogramas dos produtos obtidos em todas as condições experimentais.

Figura 3.2- Comparação entre os cromatogramas dos produtos obtidos nas reações de redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**).



Fonte: Autor, 2011.

3.3 Caracterização espectroscópica por RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM

Inicialmente as sínteses dos compostos foram acompanhadas através de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Alíquotas foram retiradas periodicamente da mistura reacional e analisadas na presença de um agente cromógeno ou revelador, solução ácida 0,06 mol/L de permanganato de potássio (agente químico).

Os fatores de retenção (R_f) dos componentes da mistura reacional foram comparados aos dos reagentes de partida durante o processo de síntese. A obtenção de um novo *spot*, R_f , sobre a placa de sílica, indicou a formação de um novo composto.

Os compostos obtidos foram purificados por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária, e o eluente, por gradiente de polaridade, e todos caracterizados pelas técnicas mencionadas acima.

Os espectros foram referenciados em relação ao sinal de referência do TMS.

3.3.1 Caracterização dos compostos modelos transesterificados para obtenção do Sitofilato

Procurando facilitar o entendimento das discussões para os ésteres transesterificados, a estrutura foi organizada por fragmentos: o fragmento correspondente ao β -cetoéster (3-Oxobutanoato), derivado do composto de partida, e os derivados dos álcoois.

Os compostos **10** e **11**, Figura 3.3, foram analisados por diversas técnicas, devido a similaridades estruturais com o β -cetoéster de partida, dados de RMN ^1H e ^{13}C , caracterizam-os através dos deslocamentos químicos dos carbonos metilênicos e metílicos dos fragmentos: pentila em 0,91 ppm para os hidrogênios metílicos C9 observado como um tripleto ($J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz), 1,35-1,32 ppm para os hidrogênios metilênicos C8 e C7 observado como um multipletto, 1,65 ppm para os hidrogênios metilênicos C6 observado como um quinteto ($J_{\text{H-H}} = 6,9$ Hz) e 4,14 ppm para os hidrogênios metilênicos C5 observado como um tripleto ($J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz).

Por análise de RMN ^{13}C são verificadas as absorções em 13,95 ppm para o carbono metílico C9 e na respectiva ordem as absorções referentes aos carbonos metilênicos C8, C7, C6 e C5 em 22,30, 27,99, 28,21 e 65,54 ppm.

Para o fragmento hexila, respectivamente observam-se as absorções em 0,89 ppm para os hidrogênios metílicos C10 observado como um tripleto ($J_{\text{H-H}} = 6,9$ Hz), 1,31 ppm para os hidrogênios metilênicos C9, C8 e C7, observando-se como um sinal largo integrado para seis hidrogênios, 1,64 ppm para os hidrogênios metilênicos C6 observado como um quinteto ($J_{\text{H-H}}$

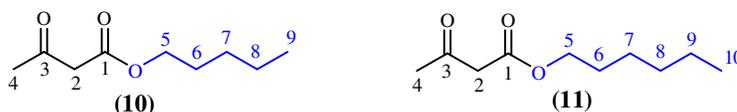
= 7,0 Hz) e 4,13 ppm para os hidrogênios metílicos C5 observado como um tripleto ($J_{H-H} = 6,8$ Hz).

Por análise de RMN ^{13}C são verificadas as absorções e 14,01 ppm para o carbono metílico C10 e respectivamente as absorções em 22,57, 25,55, 28,52, 31,44 ppm e 65,51 ppm para os carbonos metilênicos C9, C8, C7, C6, C5.

As absorções que caracterizam a estrutura do fragmento 3-Oxobutanoato para ambos os compostos sintetizados são observadas na região de: 2,27 ppm para os hidrogênios metílicos C4 e 3,46 ppm para os hidrogênios metilênicos C2, ambos sendo observados no espectro de RMN 1H como um simpleto.

Para as absorções por RMN ^{13}C , são observadas as absorções na região de 167,26 e 200,62 ppm, referentes aos carbonos carbonílicos da função éster e cetona, respectivamente. Assim como, as absorções na região de 30,08 ppm para o carbono metílico C4 e 50,12 ppm para o carbono metilênico C2.

Figura 3.3- Fórmulas estruturais para o 3-Oxobutanoato de pentila (**10**) e 3-Oxobutanoato de hexila (**11**).



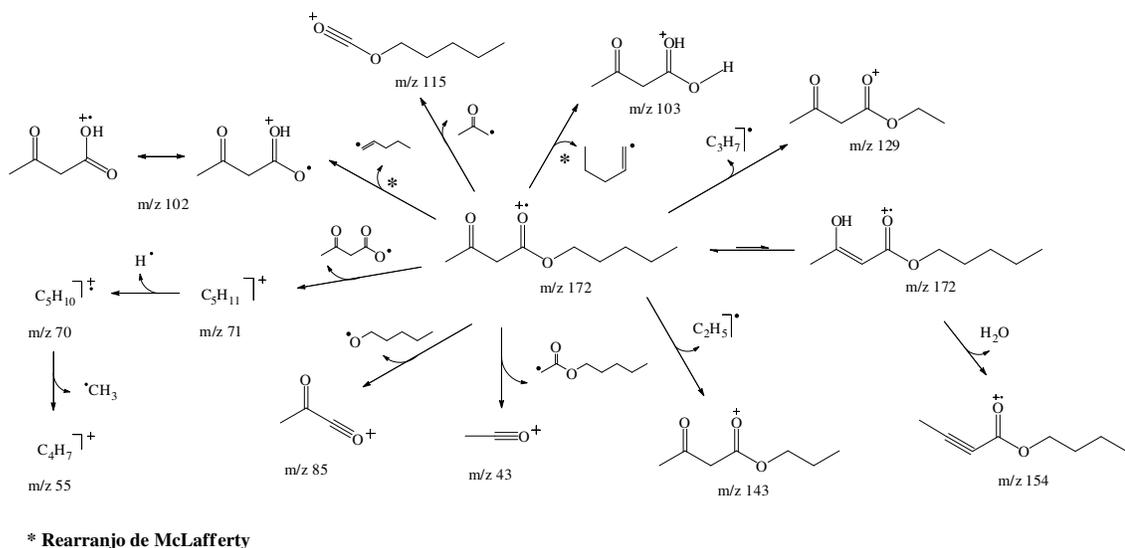
Fonte: Autor, 2011.

O cromatograma do composto **10** mostra dois picos com tempos de retenção de 16,087 min (pico 1) e 16,397 min (pico 2), a explicação para esse comportamento deve-se ao caso particular da isomeria dinâmica caracterizada pelo equilíbrio ceto-enólico, Esquema 3.9, a confirmação para este fenômeno está evidenciada pelas absorções em 4,99 ppm (hidrogênio enólico, C2) e 12,12 ppm (hidrogênio hidroxílico, C3) no espectro de RMN de 1H ; e pelas absorções em 89,79, 172,77 e 175,42 ppm, correspondentes ao carbono, C2, à carbonila da função éster, C1, e ao carbono enólico, C3, observadas no espectro de RMN de ^{13}C do enol (**10a**), respectivamente.

O espectro de massas não apresenta o pico do íon molecular (M^+) de 172 como de maior relação m/z . O pico base, correspondente ao íon acílio, foi observado em m/z 43, proveniente da perda direta do radical $C_7H_{13}O_2$. O pico m/z 103 é proveniente do rearranjo de McLafferty. Os picos com m/z 85, 70 e 55 apresentam intensidades relativamente moderadas, enquanto que, os demais picos apresentam baixa intensidade. A Figura 3.4, mostra uma

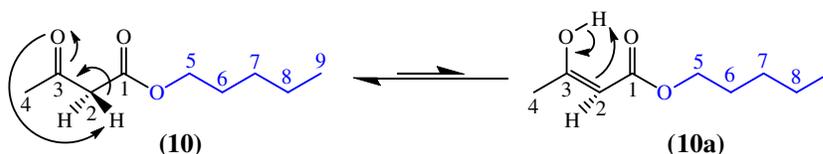
proposta de fragmentação para este composto. Ressalta-se que os demais compostos apresentam espectros de massas semelhantes e como tal não foram propostas todas as fragmentações.

Figura 3.4- Proposta de fragmentação para o 3-Oxobutanoato de pentila (**10**).



Fonte: Autor, 2011.

Esquema 3.9- Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de pentila (**10**).

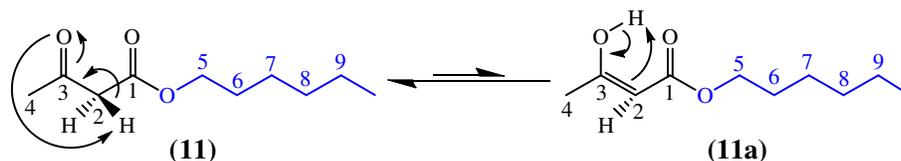


Fonte: Autor, 2011.

Para o composto **11** é observado no cromatograma um único pico com tempo de retenção de 17,601 min, embora não se tenha verificado o pico do íon molecular (M^+) em 186, observa-se o pico (M^+)-1 e os fragmentos de massas que o caracteriza.

As absorções que caracteriza o equilíbrio ceto-enólico são também observadas, Esquema 3.10, em 4,99 ppm (hidrogênio enólico, C2) e 12,13 ppm (hidrogênio hidroxílico, C3) no espectro de RMN de 1H ; e pelas absorções em 89,77, 172,76 e 175,42 ppm, correspondentes ao carbono, C2, à carbonila da função éster, C1, e ao carbono enólico, C3, observadas no espectro de RMN de ^{13}C do enol (**11a**), respectivamente.

Esquema 3.10- Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de hexila (**11**).



Fonte: Autor, 2011.

O composto **12**, Figura 3.5, teve sua estrutura confirmada através das absorções por RMN ^1H em 0,92-0,88 ppm dos hidrogênios metílicos, C7 e C9 observado como um multiplete integrado para seis hidrogênios, 1,61-1,57 ppm dos hidrogênios metilênicos, C6 e C8 observado como um multiplete, e em 4,83-4,70 ppm referente ao hidrogênio metínico, C5 do fragmento 1-etilpropila também observado com um multiplete.

Os dados por RMN ^{13}C , confirmam a presença de 8 absorções referentes a esse fragmento, diferindo do que seriam esperadas para a molécula em questão, 9 absorções.

Tal fenômeno é consequência das absorções similares dos carbonos metílicos C7 e C9 em 9,56 ppm. Observa-se ainda que os carbonos metilênicos, C6 e C8, absorvem em 26,38 e 26,59 ppm, porém são de difíceis atribuições as absorções características a esses carbonos, visto que, se encontram em ambientes químicos idênticos, esse comportamento pode ser entendido pelas diferentes conformações a qual a molécula pode assumir, sendo assim, sinais intercambiáveis. A absorção referente ao carbono metínico C5, é observada em 78,12 ppm, absorção característica em compostos que apresentam o carbono ligado diretamente ao oxigênio (carbono carbinólico).

As absorções que caracterizam a estrutura do fragmento 3-Oxobutanoato são: 2,28 ppm para os hidrogênios metílicos C4 e 3,46 ppm para os hidrogênios metilênicos C2, ambas sendo observados no espectro de RMN ^1H como um simpleto.

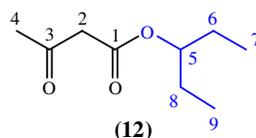
Para as absorções por RMN ^{13}C , são observadas as absorções em 167,04 e 200,74 ppm, referentes aos carbonos carbonílicos da função éster e cetona, respectivamente. Assim como, as absorções em 30,14 ppm para o carbono metílico C4 e 50,44 ppm para o carbono metilênico C2.

O cromatograma para o composto **12** mostra dois picos com tempos de retenção de 14,780 min (pico 1) e 15,503 min (pico 2), embora sejam observados esses dois picos o produto está puro devido aos espectros de massas de ambos os compostos apresentarem fragmentações idênticas.

A explicação para esse comportamento deve-se ao caso particular da isomeria dinâmica caracterizada pelo equilíbrio ceto-enólico, Esquema 3.11, a confirmação para este fenômeno está evidenciada pela absorção em 4,99 ppm (hidrogênio enólico, C2) e 12,20 ppm (hidrogênio hidroxílico, C3) no espectro de RMN ^1H ; e pelas absorções em 90,03, 172,70 e 175,27 ppm, correspondentes ao carbono, C2, à carbonila da função éster, C1, e ao carbono enólico, C3, observadas no espectro de RMN ^{13}C do enol (**12a**), respectivamente.

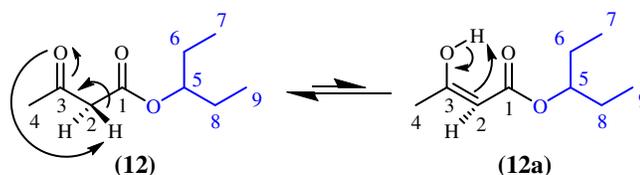
Ambos os espectros apresentam o pico do íon molecular (M^+) em 172 e as fragmentações que o caracteriza.

Figura 3.5- Fórmula estrutural para o 3-Oxobutanoato de 1-etilpropila (**12**).



Fonte: Autor, 2011.

Esquema 3.11- Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de 1-etilpropila (**12**).



Fonte: Autor, 2011.

O composto **13**, Figura 3.6, teve sua estrutura confirmada através das absorções por RMN ^1H em 0,91 e 1,25 ppm dos hidrogênios metílicos, C7 e C8 observadas respectivamente, como um tripleto ($J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz) e um duplete ($J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz), 1,66-1,52 ppm dos hidrogênios metilênicos, C6 observado como um multiplete e em 4,91 ppm referente ao hidrogênio metínico, C5 observado como um sexteto de constante de acoplamento de $J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz do fragmento 1-metilpropila.

Os dados verificados por RMN ^{13}C , confirmam a presença em 9,66 e 19,36 ppm dos carbonos metílicos C7 e C8, a observação que se faz para a maior desproteção observada para o carbono C8, é por consequência do oxigênio na posição β , o que também se justifica para a absorção em 28,70 ppm para o carbono metilênico C6, assim como para o carbono metínico

C5, 73,63 ppm, em que o oxigênio se encontra na posição α , justificando tais valores e a estrutura em questão.

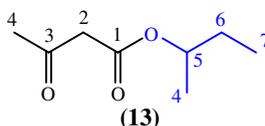
As absorções que caracterizam a estrutura do fragmento 3-Oxobutanoato são: 2,27 ppm para os hidrogênios metílicos C4 e 3,44 ppm para os hidrogênios metilênicos C2, ambos sendo observados no espectro de RMN ^1H como um simpleto.

Para as absorções por RMN ^{13}C , são observadas as absorções em 166,84 e 200,78 ppm, referentes aos carbonos carbonílicos da função éster e cetona, respectivamente. Assim como, as absorções em 30,12 ppm para o carbono metílico C4 e 50,51 ppm para o carbono metilênico C2.

O cromatograma para o composto **13**, mostra um único pico com tempo de retenção de 13,817 indicando que a amostra está pura.

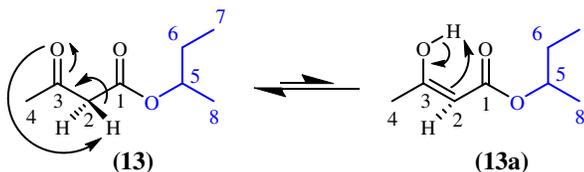
O espectro de massas apresenta o pico do íon molecular (M^+) em 158 e as fragmentações que o caracteriza. Assim como, são observadas as absorções que caracteriza o equilíbrio ceto-enólico, Esquema 3.12, em 4,97 ppm (hidrogênio enólico, C2) e 12,19 ppm (hidrogênio hidroxílico, C3) no espectro de RMN ^1H ; e pelas absorções em 90,16, 172,47 e 175,23 ppm, correspondentes ao carbono, C2, à carbonila da função éster, C1, e ao carbono enólico, C3, observadas no espectro de RMN ^{13}C do enol (**13a**), respectivamente.

Figura 3.6- Fórmula estrutural para o 3-Oxobutanoato de 1-metilpropila (**13**).



Fonte: Autor, 2011.

Esquema 3.12- Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de 1-metilpropila (**13**).



Fonte: Autor, 2011.

O composto **14**, Figura 3.7, tem-se as mesmas considerações referentes ao fragmento 3-Oxobutanoato, e como tal podem ser verificadas nas discussões acima. É claro e evidente que as mudanças no ambiente químico alteram os valores dessas absorções. Entretanto, esse

fragmento está devidamente caracterizado e poucas variações nas absorções podem ser verificadas. Para uma maior análise na confirmação desses dados podem ser consultados os respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C nos apêndices.

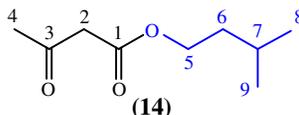
Quanto ao fragmento, 3-metilbutila, as absorções verificadas por RMN ^1H são, 0,92 e 0,93 ppm como um simpleto referentes aos carbonos metílicos, C8 e C9, porém esses valores são intercambiáveis devido as diferentes conformações as quais a molécula pode assumir. Em 1,55 ppm observa-se um quarteto, $J_{\text{H-H}} = 6,9$ Hz, referente ao carbono metilênico C6, 1,69 absorção referente ao carbono metínico C7, observado como um octeto ($J_{\text{H-H}} = 6,7$ Hz), e em 4,18 ppm observa-se um tripleto $J_{\text{H-H}} = 6,9$ Hz, absorção característica ao carbono metilênico C5.

As absorções por RMN ^{13}C , mostram 8 sinais diferindo do que seriam esperados, 9 sinais, Tal característica reside nas absorções similares dos carbonos metílicos, C8 e C9, em 22,41 ppm, já que estão submetidos a ambientes químicos semelhantes. Em 22,99 ppm, tem-se a absorção do carbono metínico, C7, e em 37,16 e 64,07 ppm dos carbonos metilênicos, C6 e C5, justificando a estrutura em questão.

O cromatograma para o composto **14**, mostra um único pico com tempo de retenção de 13,633 min indicando que a amostra está pura.

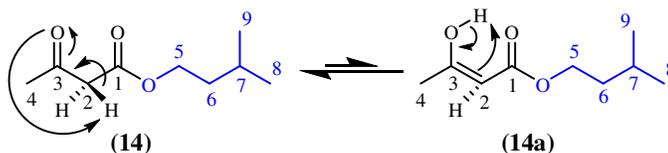
O espectro de massas apresenta o pico do íon molecular (M^+) em 172 e as fragmentações que o caracteriza. São observadas também as absorções que caracteriza o equilíbrio ceto-enólico, Esquema 3.13, em 4,98 ppm (hidrogênio enólico, C2) e 12,12 ppm (hidrogênio hidroxílico, C3) no espectro de RMN ^1H ; e pelas absorções em 89,79, 172,76 e 175,42 ppm, correspondentes ao carbono, C2, à carbonila da função éster, C1, e ao carbono enólico, C3, observadas no espectro de RMN ^{13}C do enol (**14a**), respectivamente.

Figura 3.7- Fórmula estrutural para o 3-Oxobutanoato de 3-metilbutila (**14**).



Fonte: Autor, 2011.

Esquema 3.13- Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de 3-metilbutila (**14**).



Fonte: Autor, 2011.

O composto **15**, Figura 3.8, teve sua estrutura confirmada através das absorções por RMN ^1H em 1,26 e 1,28 ppm dos hidrogênios metílicos, absorções essas intercambiáveis devido ao ambiente químico similar dos hidrogênios em C6 e C7 observados como um duplete ($J_{\text{H-H}} = 6,2 \text{ Hz}$) e em 5,07 ppm referente ao hidrogênio metínico, C5 observado como um septeto, $J_{\text{H-H}} = 6,3 \text{ Hz}$, do fragmento 1-metiletila.

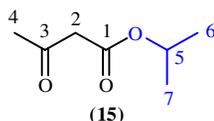
Os dados verificados por RMN ^{13}C , confirmam a presença em 21,67 ppm para os carbonos metílicos C6 e C7 e em 69,01 ppm para o carbono metínico C5, tal absorção é por consequência do oxigênio adjacente que desprotege este ambiente, justificando tais valores e a estrutura em questão.

Consideram-se as discussões já enunciadas para o composto 6 referentes ao fragmento 3-Oxobutanoato.

O cromatograma para o composto **15**, mostra um único pico com tempo de retenção de 10,534 min indicando que a mostra está pura.

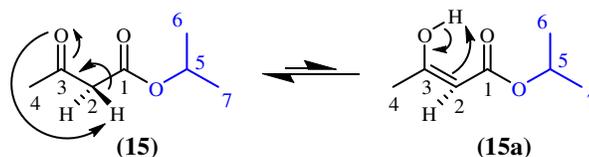
O espectro de massas apresenta o pico do íon molecular (M^+) em 144 e as fragmentações que o caracteriza. São observadas também as absorções que caracterizam o equilíbrio ceto-enólico, Esquema 3.14, em 4,95 ppm (hidrogênio enólico, C2) e 12,18 ppm (hidrogênio hidroxílico, C3) no espectro de RMN ^1H ; e pela absorção em 90,17 ppm correspondentes ao carbono, C2, observadas no espectro de RMN ^{13}C do enol (**15a**), respectivamente. A ausência das absorções na região de 172,76 ppm e 175,42 ppm, referentes à carbonila da função éster, C1, e ao carbono enólico, C3, justifica-se pela baixa concentração da amostra. Assim como, diferindo das outras análises, em que o sinal do TMS foi tomado como referencia para interpretação dos espectros, neste, justamente pela baixa concentração da solução, foi tomado o sinal do CDCl_3 como referencia.

Figura 3.8- Fórmula estrutural para o 3-Oxobutanoato de 1-metiletila (**15**).



Fonte: Autor, 2011.

Esquema 3.14- Equilíbrio ceto-enólico apresentado pelo 3-Oxobutanoato de 3-metiletila (**15**).



Fonte: Autor, 2011.

3.3.2 Caracterização dos compostos para obtenção do Sitofilato

Como já observado a síntese do Sitofilato envolve necessariamente três etapas reacionais, Esquema 3.3, página 34. As discussões a cerca das análises estão descrita como seguem nessa ordem.

3.3.2.1 Caracterização do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (18)

O composto **18**, Figura 3.9, teve sua estrutura confirmada através das absorções por RMN ^1H em 3,38, 0,97 e 0,70 ppm, respectivamente, para os hidrogênios metílicos C6, C7 e C5 observados como um simpleto, um duplete ($J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz) e um triplete ($J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz). A relativa maior desproteção observada, descrita e interpretada nesta ordem, refere-se primeiramente aos hidrogênios em C6 devido a presença do oxigênio da função éster adjacente a este grupo, seguida da absorção verificada para C7 que nesse caso está próxima as carbonilas tanto da função éster como da cetona, conseqüentemente, em função do ambiente químico ao qual se encontram os hidrogênios metílicos C5 estes são os relativamente mais protegidos.

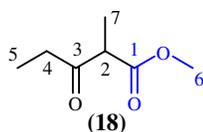
Este comportamento estrutural e eletrônico permite atribuir para a absorção em 3,27 ppm, observada com um quarteto ($J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz) ao hidrogênio metínico α carbonílico em C2. Assim como, justifica a absorção na região de 2,36-2,17 ppm como um multiplete para os hidrogênios metilênicos C4.

As absorções por RMN ^{13}C , evidenciam 7 sinais como esperado. As absorções em 6,79, 11,99 e 33,92 ppm, correspondem as absorções de C5, C7 e C4, respectivamente. O carbono C2 apresenta absorção em 51,40 ppm, bem próxima a do carbono C6, cuja absorção é 51,45 ppm, essa característica ocorre, devido ao fato do carbono C2, se encontrar em posição α a 2 grupos carbonilas, sendo então, desprotegido por efeito de ressonância. Os sinais em 205,50 e 170,36 ppm, são referentes as absorções dos carbonos das carbonilas da cetona, C3 e do éster C1, respectivamente.

O cromatograma, mostra um único pico com tempo de retenção de 10,605 min, indicando que a amostra está pura.

O espectro de massas apresenta o pico do íon molecular (M^+) em 144 e as fragmentações que o caracteriza.

Figura 3.9- Fórmula estrutural para o 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**18**).



Fonte: Autor, 2011.

3.3.2.2 Caracterização do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**)

O composto **19**, Figura 3.10, embora com uma estrutura um pouco mais complexa em relação ao 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**18**), teve sua estrutura facilmente confirmada através das absorções por RMN ^1H em 1,34, 1,08 e 0,88 ppm, respectivamente, para os hidrogênios metílicos C11, C5, C8 e C10. A relativa maior desproteção como observada nesta ordem, referem-se aos hidrogênios em C11, observado como um duplete ($J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz), estarem localizados no carbono β adjacente a dois grupos funcionais carbonila, de cetona e de éster, seguido pela absorção dos hidrogênios em C5, observado como um tripleto ($J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz), por sofrer influência apenas do grupo carbonila da cetona. Os hidrogênios em C8 e C10, também observados como um tripleto ($J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz), absorvem na mesma região e são mais protegidos devido ao ambiente químico para ambos serem semelhantes.

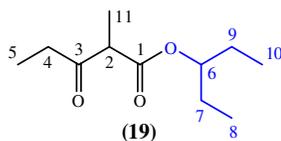
Este comportamento estrutural e eletrônico permite-nos atribuir para a absorção em 3,54 ppm, observada com um quarteto ($J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz) ao hidrogênio metínico α carbonílico em C2. Assim como, justificam as absorções na região de 2,70-2,48 ppm e 1,62-1,54 ppm como um multipletto para os hidrogênios metilênicos C4, C7 e C9. O quinteto ($J_{\text{H-H}} = 6,2$ Hz) observado em 4,79 ppm refere-se ao hidrogênio metínico C6.

As absorções por RMN ^{13}C apresentam 10 sinais, diferindo do que seriam esperados para esta molécula 11 sinais. Assim como, era de se esperar que este espectro apresentasse apenas 9 sinais, pelo fato dos carbonos C7 e C9 poderem ser equivalentes, assim como os carbonos C8 e C10 o são, mostrando uma única absorção a 26,35 ppm, mas, com o dobro da intensidade. Os carbonos C8 e C10 apresentam diferentes absorções 9,52 e 9,57 ppm, respectivamente, devido ao fato da molécula apresentar diferentes conformações, fazendo com que em determinados momentos estejam em ambientes químicos diferentes. Os sinais a 7,71, 12,95, 34,80, 52,88, 77,88, 170,61 e 206,57 ppm, se referem as absorções de C5, C11, C4, C2, C6, C1, e C3, respectivamente.

O cromatograma, mostra um único pico com tempo de retenção de 17,167 min indicando que a amostra está pura.

O espectro de massas apresenta o pico do íon molecular (M^+) em 200 e as fragmentações que o caracteriza.

Figura 3.10- Fórmula estrutural para o 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**).



Fonte: Autor, 2011.

3.3.2.3 Caracterização do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (6a e 6b)

Os estudos acerca da redução diastereosseletiva induzida pelo uso do ácido Lewis como anteriormente apresentado pelo cromatograma da Figura 3.2, página 40, corroboraram para as justificativas nas atribuições das absorções dos isômeros *syn* e *anti*.

Quando a reação de redução é realizada na ausência de um ácido de Lewis, observa-se no cromatograma o isômero *anti* como majoritário, em contrapartida, quando é utilizado um ácido de Lewis, especificamente o MnCl_2 , onde são verificados os melhores resultados, observa-se uma inversão nas intensidades dos picos, atribuindo-se, neste caso, ao isômero *syn* como majoritário. Esse estudo além de contribuir para indução da seletividade na formação do isômero *syn* facilitou a caracterização e identificação por RMN ^1H e ^{13}C dos respectivos isômeros. Salienta-se que tais resultados foram comparados aos encontrados na literatura⁶². Consequentemente a indução na seletividade proporcionada pelo uso dos diferentes sais, justifica as absorções para os isômeros presentes.

Os espectros de RMN ^1H dos isômeros obtidos, em ambas as condições, apresentam-se relativamente mais complexos do que aquele obtido para o 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**), devido a redução da carbonila do grupo cetona do β -cetoéster α -substituído, entretanto são de fácil interpretação.

Observa-se inicialmente, que o quarteto em 3,53 ppm ($J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz) referente a absorção do hidrogênio metínico, C2 no espectro de RMN ^1H sem o uso de ácido de Lewis na redução do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**), Figura 3.10, página 51, não é mais observado após a reação de redução da carbonila da cetona, esse sinal, é agora observado no espectro do produto da reação como um multipletto entre 2,57-2,50 ppm. Por outro lado, no espectro do produto da reação com MnCl_2 , este sinal é observado como um multipletto entre 2,57-2,51 ppm. Esse hidrogênio, além de acoplar com os hidrogênios metílicos C11, interage também com o hidrogênio carbinólico em C3 justificando o multipletto. Os multiplettos em 3,83-3,79 e 3,61-3,56 ppm, referem-se ao hidrogênio carbinólico C3 e estão integrados para um hidrogênio, estas absorções são atribuídas nesta ordem para os diastereoisômero *syn* e *anti*, respectivamente.

O hidrogênio metínico C6 no espectro do produto sem ácido de Lewis absorve como um multipletto em 4,84-4,76 ppm, enquanto que no espectro do produto com MnCl_2 esse sinal é observado em 4,83-4,73 ppm. Os hidrogênios metilênicos C4, C7 e C9, são também observados em ambos os espectro como um multipletto, no espectro do produto da reação sem ácido de Lewis, a qual é observado uma diastereosseletividade *anti*, os hidrogênios em C4 aparecem em 1,52-1,40 ppm integrado para dois hidrogênios, e os hidrogênios em C7 e C9 integrado para quatro hidrogênios aparecem em 1,64-1,53 ppm, já no espectro ao qual o isômero *syn* é majoritário, produto da reação com uso de MnCl_2 , estes hidrogênios aparecem em 1,53-1,43 ppm e 1,64-1,54 ppm.

Os hidrogênios metílicos C11 no espectro do produto da reação sem uso de ácido de Lewis, ao qual é observada uma diastereosseletividade *anti*, são observados como um dupletto em 1,22 ppm ($J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz) de maior intensidade e 1,19 ppm ($J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz) para o diastereoisômeros *syn* como produto minoritário. Comparativamente, quando se observa o espectro do produto da reação com MnCl_2 , tem-se uma inversão nas intensidades desses sinais, tal comportamento é justificado para ambos os espectros em função da maior concentração dos isômeros nas reações particulares. Salienta-se que na reação ao qual o diastereoisômero *syn* é majoritário, observa-se a absorção em 1,19 ppm ($J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz) como de maior intensidade em relação a absorção em 1,22 ppm ($J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz) como um dupletto. Os hidrogênios metílicos C8 e C10, para o produto da reação sem ácido de Lewis é observado

em 0,89 ppm ($J_{H-H} = 7,4$ Hz) como de maior intensidade, já para o produto da reação com $MnCl_2$ essa absorção é verificada em 0,90 ppm ($J_{H-H} = 7,4$ Hz) como de maior intensidade e ambos os sinais integrados para seis hidrogênios.

Verificam-se em ambos os espectros as absorções a 0,99 ppm ($J_{H-H} = 7,4$ Hz) e 0,98 ppm ($J_{H-H} = 7,4$ Hz) integrado para três hidrogênios referentes, respectivamente, ao produto da reação sem ácido de Lewis e com o uso de $MnCl_2$. As inversões nas intensidades dos sinais quando se comparam os espectros obtidos, são também evidenciadas. No espectro obtido para o produto da reação sem ácido de Lewis o sinal hidroxílico é observado em 2,85 ppm (diastereosseletividade *anti*) enquanto que, no espectro obtido para o produto com $MnCl_2$ esse sinal é visto em 2,87 ppm (diastereosseletividade *syn*)

É de se esperar que o comportamento da inversão das intensidades dos picos quando se comparam os espectros obtidos da redução da carbonila da cetona sem- e com o uso de ácido de Lewis sejam também evidenciados por RMN ^{13}C . De fato, esse comportamento também está presente nos respectivos espectros. Além do que, como esta molécula apresenta 2 pares de enantiômeros, esperaríamos observar 22 picos no espectro de RMN ^{13}C . Entretanto, só são observados 18 picos, a explicação para esse comportamento se faz pelas absorções dos carbonos metilênicos C7 e C9 e dos carbonos metílicos C8 e C10 poderem absorver na mesma região, este comportamento pode ser diferente em função das diferentes conformações as quais a molécula pode assumir, isto induz que é possível observar outros picos referentes a estes carbonos em determinadas análises. Inicialmente observa-se que houve a redução completa da carbonila da cetona do 2-Metil-3-oxobutanoato de 1-etilpropila (**19**), por não se verificar nos espectros o pico na região de 206,57 ppm, referente a absorção da carbonila da cetona.

Para melhor análise dos dados, visto que, comparando-se os espectros sem e como o uso de ácidos de Lewis, as mudanças se refletem nas intensidades dos picos e evidentemente nas regiões de absorção, as discussões estão direcionadas no espectro do produto obtido com o uso de $MnCl_2$ (ácido de Lewis) ao qual tem-se os isômeros *syn* como majoritário. Entretanto, cabe salientar que os valores em ambos os espectros foram próximos.

Os pares de sinais em 176,41 e 176,18 ppm, referem-se a absorção da carbonila do éster, C1 evidenciando o pico em 176,41 ppm como de maior intensidade, esta maior intensidade nos picos para o espectro em questão, isômero *syn* majoritário, refletem-se nas outras atribuições.

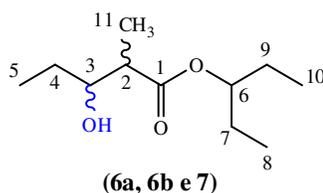
O par de sinais em 77,48 e 77,44 ppm, são correspondentes a absorção do carbono metínico C6. O par de sinais em 73,30 e 74,68 ppm, são referentes a absorção do carbono

metínico que sustenta o grupo hidroxila C3. Os sinais em 44,28 e 45,10 ppm, se referem a absorção do carbono metínico C2. Os sinais em 26,85 e 27,65 ppm, referem-se a absorção do carbono metilênico C4, assim como as absorções em 26,44 e 26,49 ppm também a são para os carbonos metilênicos C7 e C9. Os pares de sinais em 10,98 e 14,57 ppm, 10,41 e 9,96 ppm, 9,64 e 9,60 ppm atribuem-se aos carbonos metílicos C11, C5, C8 e C10, respectivamente.

O cromatograma de cada produto mostram dois picos, que apresentam tempos de retenção de 17,050 min e 17,255 min.

Os espectros de massas de todos os picos são semelhantes. Embora não se observe o pico do íon molecular (M^+) em 202 as fragmentações os caracterizam.

Figura 3.11- Fórmula estrutural para o 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**6a** e **6b**).



Fonte: Autor, 2011.

3.4 Síntese do Grandisol

Tumlinson *et al.* (1969) foram os primeiros a isolar, identificar e caracterizar o *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Isopropenil-1-metilciclobutiletanol, principal constituinte feromonal da praga do bicudo do algodoeiro, *Anthonomus grandis*.⁷⁶

Ao que se apresenta, esta é uma das principais pragas que compromete a produção de algodão em todo o mundo, isto porque os insetos associado ao seu modo de reprodução, em específico, danifica seriamente os botões florais e conseqüentemente a qualidade da fibra. No Brasil, esse problema é ainda mais agravante em decorrência das condições climáticas que favorecem a conservação dos botões florais no período de inverno, permitindo com isto, que a praga permaneça na cultura por mais tempo.

Voltado em solucionar problemas oriundos dessa natureza em diversas culturas, como já é verificado pelo controle da praga da cultura do coqueiro e da bananeira e de outras de palmáceas as quais estes feromônios podem ser utilizados. Este trabalho como se evidencia apresenta-se na proposta de obtenção do principal constituinte feromonal da praga do algodoeiro o *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Isopropenil-1-metilciclobutanoetanol (**8a**), denominado de *Grandisol*.

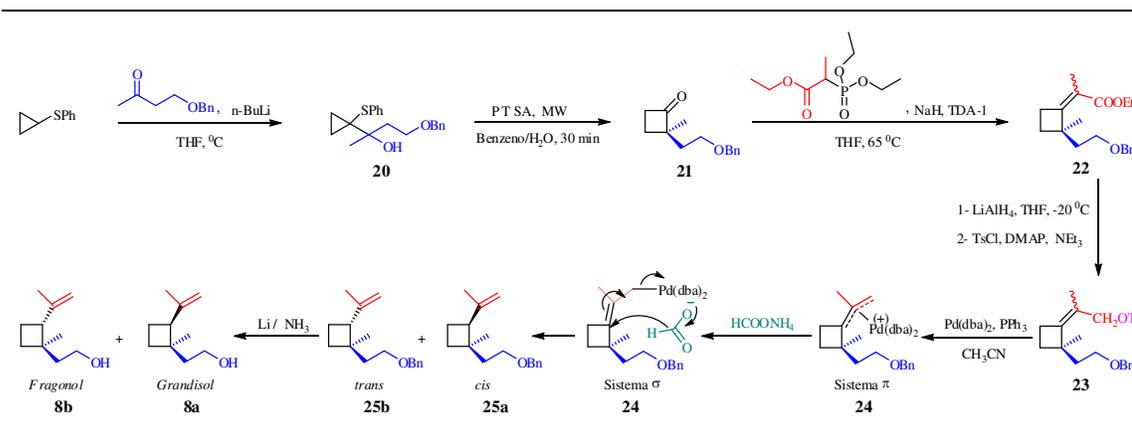
São diversas as rotas sintéticas direcionadas a obtenção deste composto, até o momento são cerca de 121 publicações que tratam especificamente da síntese. O Esquema 1.2, página 26, traz uma racionalização das principais rotas enumeradas pelo grupo, as quais foram listadas como as mais importantes para o direcionamento dos trabalhos. Esta observação faz-se relevante por entender que é um composto de grande interesse para a cotonicultura, e recentemente descoberto, para o controle da praga da cultura do Pinus. Este último, constituído por uma mistura do feromônio Grandisol e Grandisal.

Assim sendo, o levantamento inicial das bibliografias específicas voltou-se para o desenvolvimento de uma rota que fosse viável do ponto sintético e econômico, entende-se desta maneira que se objetiva a produção em larga escala para então adequar-se o produto a comercialização. Neste caso, a rota 9 (nove), Esquema 1.2, página 26, foi a que mais se mostrou viável a obtenção do feromônio de agregação Grandisol. A seguir apresentam-se alguns dos principais motivos para escolha da referida rota:

- ✓ Um relativo menor número de etapas à síntese comparada as outras rotas;
- ✓ Maior relativo rendimento global nas 7 (sete) etapas envolvidas;
- ✓ Condições à síntese mais favoráveis, como reagentes, solventes e condições reacionais;
- ✓ Custo para o desenvolvimento mais exequível à produção em larga escala.

A reação em geral se resume a 7 (sete) etapas, como se apresenta a seguir, Esquema 3.15.

Esquema 3.15- Rota sintética para obtenção do Grandisol (**8a**).

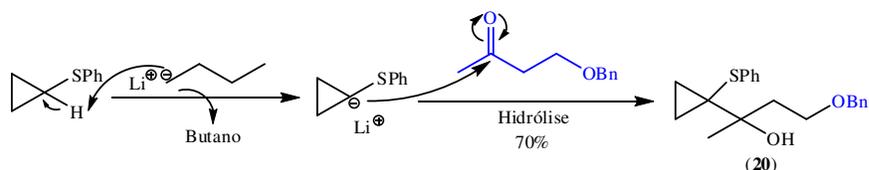


Fonte: Bernard, M. A., *et al.*, 2003, adaptado.

Até o momento foram obtidos os intermediários referentes às 1^a (primeira) e 2^a (segunda) etapas, com bons rendimentos.

O 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (**20**) intermediário referente a 1ª etapa, Esquema 3.16, foi obtido facilmente com rendimento na ordem de 70 %, o produto isolado foi caracterizado através das técnicas analíticas já mencionadas.

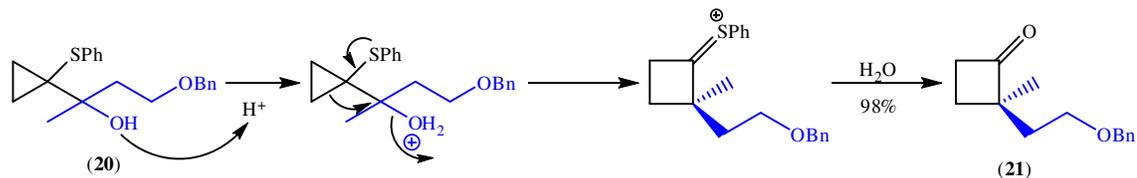
Esquema 3.16- Mecanismo reacional da síntese do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (**20**).



Fonte: Autor, 2011.

A partir do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (**20**), obteve-se inicialmente, como descrito na literatura o 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (**21**), aqui denominado de ciclobutanona, Esquema 3.17. No entanto, o rendimento não fora o esperado, aproximadamente 10 %, verificando que este ficou muito aquém daquele descrito na literatura de 98 %. Embora tenham sido realizadas diversas reações em diferentes condições experimentais, em nenhuma delas conseguiu-se aproximação das condições favoráveis a obtenção da ciclobutanona, uma explicação observada para o comportamento reacional, reside principalmente nas condições de temperatura, visto que, evidenciou-se que temperatura inferior a de refluxo, < 80 °C, não permitiu a obtenção do referido composto com rendimentos consideráveis, assim como, temperaturas superiores a 80 °C promoveram a decomposição e formaram-se diferentes subprodutos, apresentando-se como uma estratégia sintética não favorável a obtenção do composto **21**.

Esquema 3.17- Mecanismo reacional da síntese do 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (**21**).



Fonte: Autor, 2011.

As condições se tornaram exequíveis quando a reação foi conduzida em microondas,⁷⁷ programado para um tempo de 30 min a 45 °C no modo padrão de operação com resfriamento constante durante a reação (cooling ativado), obtendo-se a ciclobutanona (**21**) com rendimentos

superiores a 97 % partido do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (**20**), previamente purificado. Além do rendimento observado, comparativamente ao descrito na literatura⁷⁸ tem-se um ganho do tempo reacional, da quantidade de solvente e da temperatura inerente as condições experimentais.

Na Tabela 3.3, está descrito a racionalização dos dados experimentais comparando-os com o descrito por Bernard *et al* em 2003, a reprodutibilidade dessas condições experimentais pelo grupo de pesquisa do LPqRN e a aplicação das reações em microondas.

Tabela 3.3- Condições experimentais desenvolvidas para a obtenção da ciclobutanona (**20**).

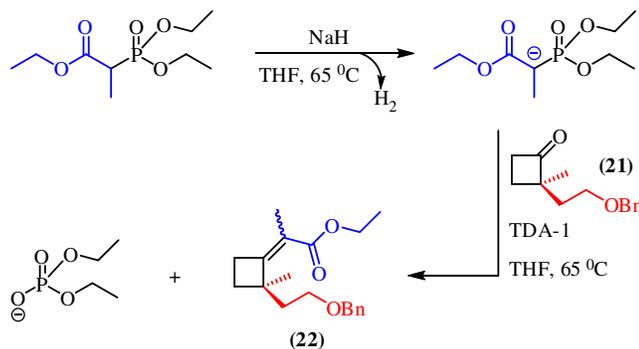
Condições Experimentais	Tempo	Temperatura	Solvente (mL)	Rendimento reacional
Literatura	4 h	refluxo	4	98 %
Reprodutibilidade	4 h	refluxo	4	10 %
Microondas	30 min.	45 °C	1	> 97 %

Fonte: Autor, 2011.

Como se observa a reação conduzida em microondas mostrou-se muito promissora à obtenção deste intermediário.

O Etil 2-(2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutilideno)propanoato (**22**), intermediário referente à 3ª etapa, envolve a reação de Wittig-Horner-Emmons viabilizando a oleifinização da carbonila do grupamento cetona, Esquema 3.18. Até o momento este intermediário não foi obtido. Explica-se que, a não obtenção decorre inicialmente das condições experimentais não terem sido equacionadas. Embora já se tenham realizadas 6 (seis) reações sob diferentes condições experimentais, tais como: ordem de adição dos reagentes, trocas de reagentes, temperatura de formação do ânion e de condução da reação.

Esquema 3.18- Reação de Wittig-Honer-Emmons aplicada à síntese do Grandisol (**8a**).



Fonte: autor, 2011.

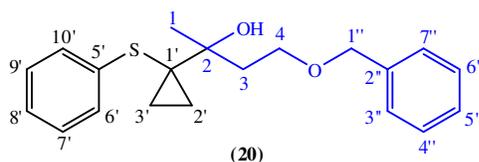
3.4.1 Caracterização do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (20)

O composto **20**, Figura 3.12, foi analisado por RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG/EM. A confirmação estrutural se deu através das absorções por RMN ^1H em 0,90 e 1,27 ppm dos hidrogênios metilênicos, C3' e C2', do anel ciclopropila, 1,26 ppm dos hidrogênios metílico, C1, 2,03-1,96 e 2,25-2,19 ppm dos hidrogênios metilênicos, C3, 3,65-3,60 e 3,79-3,74 ppm dos hidrogênios metilênicos, C4, tais características observadas quanto a não equivalência química desses hidrogênios, deve-se a natureza heterotópica tanto dos hidrogênios vicinais quanto geminais, ou seja, prótons diastereotópicos, 3,82 ppm do hidrogênio da hidroxila, 4,46 dos hidrogênios benzílicos, C1'' e 7,43-7,16 ppm dos hidrogênios metínicos dos sistemas aromáticos fenil e benzil.

Os dados de RMN ^{13}C confirmam a presença de 16 absorções referentes a esse composto, no entanto, seriam esperadas para a molécula em questão, 20 absorções. Tal fenômeno é consequência das absorções similares 126,17-129,88 ppm (equivalência química) referentes aos sistemas aromáticos, em específico aos carbonos, C6' e C10', C7' e C9', C3'' e C7'', C4'' e C6'', em 137,33 e 137,06 ppm observam-se as absorções referentes aos carbonos C2'' e C5', respectivamente. A maior proteção atribui-se a C5' devido ao átomo de enxofre que é um átomo volumoso e doador de elétrons por efeito de ressonância. Observa-se que os carbonos metilênicos, C2' e C3', absorvem em 11,09 e 13,15 ppm, porém são de difícil atribuição as absorções características a esses carbonos, visto que, se encontram em ambientes químicos idênticos, neste caso, sendo intercambiáveis. A absorção referente ao carbono metílico é observada em 26,87 ppm, a absorção em 33,25 ppm é característica do carbono quaternário do anel ciclopropil, C1', assim como a absorção em 74,73 ppm que se refere ao carbono quaternário hidroxilado, C2. Observam-se ainda, em 38,37, 67,94 e 73,51 ppm as absorções características aos carbonos metilênicos C3, C4 e carbono benzílico, C1''.

O espectro DEPT 135 mostra cinco absorções referentes a carbonos metilênicos, C3, C4, C2', C3' e C1'', seis absorções referentes a carbonos metínicos aromáticos, C6' e C10', C7' e C9', C3'' e C7'', C4'' e C6'', e uma referente ao carbono metílico, C1, assim como, a ausência das absorções em 33,25 e 75,51 ppm sugerem carbonos quaternários como já mencionado acima, bem como dos carbonos aromáticos C5' em 137,06 ppm e C2'' em 137,33 ppm. O espectro de massas mostra o pico do íon molecular em m/z 328 e as fragmentações são coerentes com o produto sintetizado e aos descritos na literatura⁷⁸.

Figura 3.12- Fórmula estrutural para o 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (**20**).



Fonte: Autor, 2011.

3.4.2 Caracterização do 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (**21**)

Diferentemente do que se esperaria para o acompanhamento reacional em referência a síntese da ciclobutanona, composto **21**, Figura 3.13, ser por CCD, este só é possível por análises espectroscópicas, RMN ^1H , RMN ^{13}C ou CG-EMIE.

A razão para esse comportamento diferenciado deve-se, ao fato do composto desejado apresentar mesmo R_f do composto de partida, composto **20**. O composto em questão foi obtido por reações em microondas utilizando as condições descritas anteriormente, é notável a importância na obtenção desse composto via estas condições, por ter apresentado melhores resultados, a citar: menor tempo de reação, menor quantidade de solvente, maior rendimento reacional, assim como o produto é obtido sem necessidade de purificação.

A confirmação estrutural foi obtida através das absorções por RMN ^1H em 1,20 ppm dos hidrogênios metílicos, C1'', 1,83-1,66 ppm dos hidrogênios metilênicos, C1', 2,11-1,90 ppm, C3, 3,02-2,95 ppm, C4, 3,59-3,44 ppm, C2', 4,52-4,41 ppm, C4' e dos hidrogênios metínicos do sistema aromático em 7,33-7,24 ppm. O fato da absorção dos hidrogênios metilênicos C4' ser mais desprotegida em relação aos outros hidrogênios metilênicos é em consequência da proximidade com o núcleo aromático e com o átomo de oxigênio, por razões eletronegativas desses fragmentos, dados da literatura reforçam as características dessa absorção⁷⁹. Tal comportamento é também verificado com os hidrogênios metilênicos C2', nesse caso, a maior influência presente que justifica a desproteção relativa é em função do átomo de oxigênio. Assim como, os hidrogênios metilênicos C4 são mais desprotegidos por estarem próximos a carbonila, que também apresenta naturezas de maior eletronegatividade. Os hidrogênios metilênicos C3 são mais desprotegidos que os hidrogênios metilênicos C1' em função do sistema cíclico, tensão anelar.

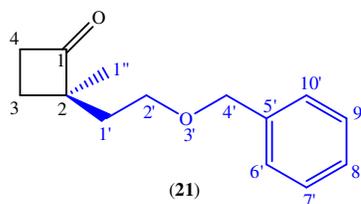
Os dados de RMN ^{13}C confirmam a presença de 11 absorções referentes a esse composto, no entanto, seriam esperadas para a molécula **21**, 14 absorções. Tal fenômeno é consequência das absorções similares 127,46 ppm (equivalência química) referentes ao sistema aromático, em específico aos carbonos, C6', C8' e C10', respectivamente. C5'

apresenta absorção característica em 138,17 ppm. A maior proteção, esperada, atribui-se a C1'' carbono metílico 21,32 ppm. Observa-se que os carbonos metilênicos, C4', 72,90 ppm, C2', 66,70 ppm e C4, 42,36 ppm, são na respectiva ordem, os relativamente mais desprotegidos, as consequências para esse comportamento residem na natureza eletroretiradora do sistema aromático, da eletronegatividade do átomo de oxigênio e da natureza eletropositiva da carbonila. A atribuição da absorção em 31,35 ppm para C1', mais desprotegido em relação a C3, 23,91 ppm é em função da presença, tanto da carbonila como do átomo de oxigênio na posição β , ambiente este que não está presente em C3. Observa-se ainda que a absorção em 62,26 ppm está associada ao carbono quaternário C2. A absorção característica que evidencia a formação do anel "chave" de quatro membros na síntese do Grandisol, é observada em 214,90 ppm, absorção esta comum em cetonas.

O espectro DEPT 135 mostra a absorção referente ao carbono metílico, C1'', cinco absorções referentes aos carbonos metilênicos C1', C2', C4', C3, C4 e duas absorções referentes aos carbonos metínicos aromáticos C6', C8', C10' e C7', C9', assim como, a ausência das absorções em 62,26, 138,17 e 214,90 ppm, o que sugere carbonos quaternários e/ou substituídos.

O espectro de massas mostra o pico do íon molecular em 218 e as fragmentações são coerentes com o produto sintetizado e aos descritos na literatura.

Figura 3.13- Fórmula estrutural para o 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (**21**).



Fonte: Autor, 2011.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Considerações iniciais

O trabalho experimental desta tese envolve a síntese dos feromônios de agregação das pragas do gorgulho do milho, o (2*R**,3*S**)-2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (*syn*), do bicudo do algodoeiro, o *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Isopropenil-1-metilciclobutiletanol, denominados de Sitofilato, Grandisol, respectivamente, e do gorgulho-da-casca-do-pinus,⁴⁹ este último, um feromônio sexual constituído pelo Grandisol e Grandisal, o *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Isopropenil-1-metilciclobutiletanal.

As reações de síntese e técnicas analíticas apresentadas nesta tese foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Recursos Naturais coordenado pelo Prof. Dr. Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas (LPqRN-IQB/UFAL), na Interacta Química LTDA e no laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos, coordenado pelo Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas (LSPNF-IQ/UNICAMP).

4.2 Reagentes, solventes, gases e vidrarias

As vidrarias foram aquecidas em estufa a 140 °C e resfriadas sob vácuo dinâmico antes do uso. Todos os reagentes e solventes utilizados foram de grau P.A. O grau de pureza e origem estão listados na Tabela 4.1. Solventes como tetraidrofurano, tolueno e hexano foram secos sobre Na/benzofenona e diclorometano sobre CaH₂ e destilados antes do uso,⁸⁰ benzeno foi usado como recebido. Os demais reagentes foram submetidos a vácuo dinâmico antes de seu uso. O gás utilizado nas reações de síntese foi o nitrogênio de pureza 99,9 % obtido da White Martins.

Tabela 4.1- Reagentes e solventes utilizados: pureza e origem.

Reagentes e solventes	Pureza (%)	Origem
Acetato de etila	99,5	Vetec
Álcool Benzílico	99	Sigma-Aldrich
Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico (PTSA)	98,5	Sigma-Aldrich
Bicarbonato de sódio (NaHCO ₃)	99,7-100,3	Vetec
Benzofenona	99	Acros Organics
Benzeno	99,8	Sigma-Aldrich
Butil-lítio 1,6 M em hexano	-	Aldrich
Borohidreto de sódio (NaBH ₄)	98	Sigma
Cloreto de amônio (NH ₄ Cl)	99,5	Vetec
Cloreto de bário (BaCl ₂)	99,9	Aldrich
Cloreto de cálcio (CaCl ₂)	93	Sigma-Aldrich
Cloreto de sódio (NaCl ₂)	99	Vetec
Cloreto de manganês (MnCl ₂)	97	Aldrich
Clorofórmio deuterado (CDCl ₃) contendo 1% (v/v) de Tetrametilsilano (TMS)	99,96 % D	Aldrich
Diclorometano (CH ₂ Cl ₂)	99,5	Vetec
Dimetilcarbonato	99	Aldrich
Éter etílico	99,5	Vetec
Fenol	99	Aldrich
Hidreto de lítio e alumínio (LiAlH ₄)	95	Aldrich
Hidreto de sódio (NaH 60 % em óleo mineral)	-	Aldrich
Hidreto de sódio seco	95	Aldrich
Hexano	-	Vetec
Iodo (I ₂)	99	Sigma-Aldrich
Magnésio (Mg)	99,5	Sigma-Aldrich
Metanol	99	Vetec
Permanganato de potássio (KMnO ₄)	97	Sigma-Aldrich
Pentano	98	Vetec
Sulfeto de ciclopropilfenila	99	Aldrich
Sulfato de sódio (Na ₂ SO ₄)	99	Vetec
Sódio metálico (Na)	95	Vetec

Tolueno	99,5	Vetec
Tris-(3,6-dioxaheptil)amina	95	Aldrich
Trietil 2-fosfonopropionato	98	Aldrich
Tetraidrofurano (THF)	99	Vetec
2-Butanol	99,5	Sigma-Aldrich
4-Benziloxi-butan-2-ona	97	Fluka
1-Hexanol	98	Sigma-Aldrich
3-Metil-1-butanol	98	Aldrich
3-Oxobutanoato de etila	99	Sigma-Aldrich
1-Pentanol	99	Sigma-Aldrich
3-Pentanol	98	Aldrich
2-Propanol	99,5	Sigma-Aldrich
3-Pentanona	99	Aldrich
Sílicagel 60 (70-230 mesh ASTM)	-	Merck

Fonte: Autor, 2011.

4.3 Equipamentos

As análises para a caracterização dos compostos sintetizados foram realizadas no Instituto de Química e Biotecnologia da UFAL e no Instituto de Química da UNICAMP. Tabela 4.2, a seguir, são apresentados as técnicas utilizadas, os equipamentos e sua origem.

Tabela 4.2- Técnicas analíticas empregadas.

Técnica Analítica	Aparelho	Local
Espectrometria de Massas	GCMS-QP5050A da Shimadzu	IQB/UFAL
Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	Brucker 250	IQ/UNICAMP
	Brucker 400	IQB/UFAL

Fonte: Autor, 2011.

As reações em microondas foram realizadas no IQ/CAMPINAS e no IQB/UFAL, em ambos os institutos foi utilizado um microondas Discover System, modelo 908005 da CEM Corporation.

4.3.1 Manipulações no preparo das amostras para análises

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

As análises por espectroscopia de ressonância magnética nuclear protônica (RMN ^1H) e de carbono-13 (RMN ^{13}C) foram realizadas em um espectrômetro da Bruker BioSpin GmbH (250 MHz para o ^1H e 62,5 MHz para o ^{13}C) no Instituto de Química da UNICAMP e Bruker (400 MHz para o ^1H e 100 MHz para o ^{13}C) no Instituto de Química da UFAL. O deslocamento químico (δ) foi expresso em ppm tendo como padrão interno o TMS ($\delta = 0$ para ^1H e ^{13}C). As amostras foram preparadas em tubo para RMN e solubilizadas em triclorometano deuterado (CDCl_3) contendo 1 % (v/v) de TMS.

Espectrometria de Massas (EM)

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

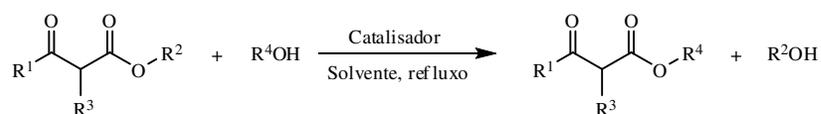
As análises foram realizadas em um espectrômetro de massas da Shimadzu, modelo GCMS-QP5050A acoplado ao cromatógrafo gasoso. Foram obtidos os espectros de massas referentes aos processos por impacto eletrônico a 70 eV. As amostras foram solubilizadas em diclorometano e injetadas com auxílio de um autoinjeter modelo AOC-20i da Shimadzu.

4.4 Síntese e preparação dos materiais

As reações dos compostos que requerem um ambiente inerte foram conduzidas sob atmosfera de nitrogênio utilizando técnicas de Schlenk.⁸¹ Para a síntese total do feromônio de agregação do (2*RS**,3*SR**)-2-Metil-3-hidroxi-pentanoato de 1-etilpropila (*syn*), compostos (**6a** e **6b**), foram previamente realizadas reações modelos de transesterificação catalisadas por Mg/I_2 partindo do 3-Oxobutanoato de etila (β -cetoéster) e diferentes álcoois com a finalidade de adequar as melhores condições à síntese do Sitofilato. Para a obtenção do Grandisol, seguiu-se a estratégia de síntese adotada por Bernard, A. M., *et al.*⁷⁸

Cabe salientar que, cada etapa das rotas sintéticas foram repetidas em média por no mínimo 3 vezes até completo domínio da síntese. Ademais, foram avaliados fatores como: temperatura da reação, tempo da reação rendimento da reação, ordem de adição e equivalentes molares.

4.4.1 Procedimento Geral das Reações de Transesterificação Modelo



R_1 e $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ou CH_2CH_3

$\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ou H

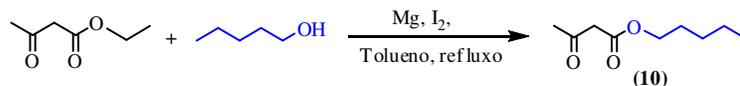
$\text{R}_4 =$ alquil ou aril

Catalisador = Mg^0/I_2

Solvente = Tolueno

Em um balão bitubulado de 125 mL, acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, foram introduzidos magnésio metálico ativado (1,2 g; 50 mmol) e adicionados lentamente o éster de partida (volume e massa dependente dos respectivos ésteres; 7,7 mmol) em 10 mL de Tolueno seco. Sob agitação magnética, adicionou-se lentamente o álcool (volume e massa dependente dos respectivos álcoois; 21 mmol). Após 10 min adicionou-se I_2 (0,3g; 1,2 mmol). A mistura foi aquecida até refluxo e estudada as condições observadas na Tabela 3.1, página 49, descrita na seção 3- resultados e discussões. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada e revelada com um agente cromógeno, KMnO_4 em solução ácida. Após este período, adicionou-se 20 mL de solução saturada de NH_4Cl e filtrou-se. O produto da reação obtido, foi extraído com 3 frações de 30 mL de éter etílico e a fase orgânica, lavada com 3 frações de 40 mL de solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi reunida e seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os solventes evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica por gradiente de polaridade utilizando hexano/acetato de etila (5%, 10%, 15% e 20%). As frações correspondentes aos produtos transesterificados foram analisadas e caracterizadas por RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM. Os espectros e o cromatograma encontram-se nos apêndices.

a) 3-Oxobutanoato de pentila (10)



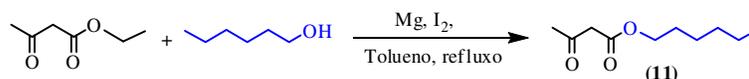
Rendimento = 77 %, (massa = 1,01 g ± 0,02).

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,91 (3H, t, CH₃, *J* = 6,8 Hz); 1,35-1,32 (4H, m, CH₂); 1,65 (2H, qt, CH₂, *J* = 6,9 Hz); 2,27 (3H, s, CH₃); 3,46 (2H, s, CH₂); 4,14 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 4,99 (1H, s, CH_{enólico}); 12,12 (1H, s, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 13,95; 22,30; 27,99; 28,21; 30,13; 50,14; 65,54; 89,79; 167,26; 172,77; 175,42; 200,68.

CG-EMIE (70 eV) *m/z* (int. relat.): 172 (0,28); 130 (0,32); 115 (1,08); 103 (31,41); 85 (44,18); 70 (55,65); 55 (45,24); 43 (100,00); 42 (65,24).

b) 3-Oxobutanoato de hexila (11)



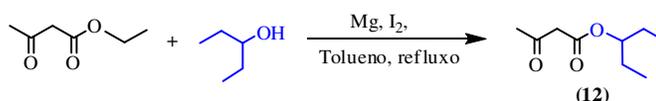
Rendimento = 72 %, (massa = 1,01 g ± 0,04).

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,89 (3H, t, CH₃, *J* = 6,9 Hz); 1,31 (6H, sl); 1,64 (2H, qt, CH₂, *J* = 7,0 Hz); 2,27 (3H, s, CH₃); 3,45 (2H, s, CH₂); 4,13 (2H, t, CH₂, *J* = 6,8 Hz); 4,99 (1H, s, CH_{enólico}); 12,13 (1H, s, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 14,01; 22,57; 25,55; 28,52; 30,10; 31,44; 50,12; 65,51; 89,77; 167,26; 172,76; 175,42; 200,62.

CG-EMIE (70 eV) *m/z* (int. relat.): não observado o [M⁺]. 158 (0,04); 129 (0,05); 103 (13,81); 85 (17,71); 69 (9,87); 56 (24,37); 55 (17,92); 43 (100,00); 41 (19,71).

c) 3-Oxobutanoato de 1-etilpropila (12)



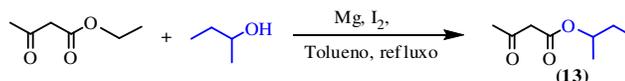
Rendimento = 66 %, (massa = 0,87 g ± 0,03).

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,92-0,88 (6H, m, CH₃); 1,61-1,57 (4H, m, CH₂); 2,28 (3H, s, CH₃); 3,46 (2H, s, CH₂); 4,83-4,79 (1H, m, CH); 4,99 (1H, s, CH_{enólico}); 12,20 (1H, s, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 9,56; 26,38; 26,59; 30,14; 50,44; 78,12; 90,03; 167,04; 172,70; 175,27; 200,74.

CG-EMIE (70 eV) *m/z* (int. relat.): 172 ([M⁺], 1). 172 (0,13); 157 (0,01); 143 (1,26); 114 (0,39); 103 (19,93); 101 (11,06); 85 (66,96); 70 (23,24); 59 (29,12); 43 (100,00); 42 (24,22); 41 (23,97).

d) 3-Oxobutanoato de 1-metilpropila (13)



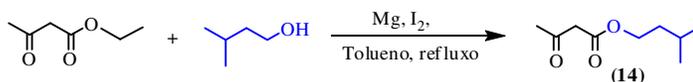
Rendimento = 87 %, (massa = 1,13 g ± 0,02).

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,91 (3H, t, CH₃, *J* = 7,4 Hz); 1,25 (3H, d, CH₃, *J* = 6,3 Hz); 1,66-1,52 (2H, m, CH₂); 2,27 (3H, s, CH₃); 3,44 (2H, s, CH₂); 4,91 (1H, st, *J* = 6,3 Hz); 4,99 (1H, s, CH_{enólico}); 12,19 (1H, s, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 9,65; 19,36; 28,70; 30,12; 50,51; 73,63; 90,16; 166,84; 172,47; 175,23; 200,78.

CG-EMIE (70 eV) *m/z* (int. relat.): 158 ([M⁺], 1). 158 (0,19); 143 (0,05); 129 (0,43); 114 (0,13); 103 (10,92); 102 (3,37); 85 (34,79); 73 (4,94); 57 (17,85); 56 (15,25); 43 (100,00); 42 (9,58); 41 (19,39).

e) 3-Oxobutanoato de 3-metilbutila (14)



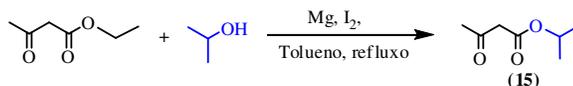
Rendimento = 72 %, (massa = 0,95 g ± 0,08).

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,92 (3H, s, CH₃), 0,93 (3H, s, CH₃); 1,55 (2H, qt, CH₂, *J* = 6,9 Hz); 1,69 (1H, oct, CH, *J* = 6,7 Hz); 2,27 (3H, s, CH₃); 3,45 (2H, s, CH₂); 4,18 (2H, t, CH₂, *J* = 6,9 Hz); 4,98 (1H, s, CH_{enólico}); 12,12 (1H, s, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 22,41; 24,99; 30,14; 37,16; 50,15; 64,07; 89,79; 167,24; 172,76; 175,42; 200,65.

CG-EMIE (70 eV) *m/z* (int. relat.): 172 (0,06); 157 (0,17); 143 (0,05); 129 (0,93); 115 (1,29); 103 (17,96); 102 (2,85); 85 (36,85); 71 (35,15); 70 (64,72); 69 (23,10); 55 (57,67); 43 (100,00); 42 (33,13); 41 (45,64).

f) 3-Oxobutanoato de 1-metiletila (15)



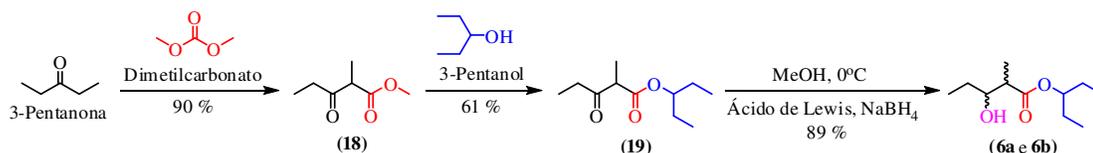
Rendimento = 83 %, (massa = 0,92 g ± 0,04).

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 1,26 e 1,28 (6H, d, CH₃, *J* = 6,2 Hz); 2,27 (3H, s, CH₃); 3,42 (2H, s, CH₂); 4,95 (1H, s, CH_{enólico}); 5,07 (1H, sp, CH, *J* = 6,3 Hz); 12,18 (1H, s, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 21,67; 30,08; 50,47; 69,01; 90,17; 166,66; 200,81.

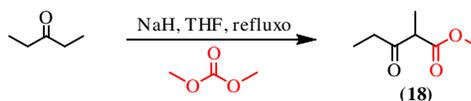
CG-EMIE (70 eV) *m/z* (int. relat.): 144 (0,82); 129 (0,05); 102 (36,45); 87 (18,13); 85 (80,62); 84 (53,56); 69 (42,00); 60 (51,04); 59 (20,97); 57 (2,03); 45 (100,00); 44 (25,94); 42 (80,21)

4.4.2 Síntese do Sitofilato - Feromônio



A partir da obtenção das melhores condições para reação de transesterificação segundo dados obtidos a partir das reações modelo, a preparação do feromônio envolveu em geral 3 etapas: preparação do β -cetoéster α -substituído (18), transesterificação do β -cetoéster metílico à β -cetoéster 1-etilpropílico (19) e redução da carbonila da cetona (6a e 6b) mediada por boroidreto de sódio (NaBH₄).

a) Preparação do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (18)



Em um balão tritubulado de 250 mL, acoplado a um funil de adição de 25 mL, um termômetro e um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte. Foram introduzidos NaH (0,6 g; 25 mmol) e Dimetilcarbonato (2,7 g; 30 mmol) em 12 mL de THF seco. A mistura foi colocada para refluxar a 60 °C, sob agitação constante. Após o início do refluxo, foi vertida uma solução previamente preparada de 3-Pentanona (2,1 mL; 20 mmol), em 2 mL de THF seco e mantida sob refluxo por 2 h.

Após este tempo, resfriou-se à temperatura ambiente e transferiu-se a mistura para um funil de extração de 50 mL. O produto obtido foi lavado sucessivamente com 3 frações de 5 mL de água destilada, 3 frações de 5 mL de solução de NaHCO₃ 10 % e 3 frações de 5 mL de solução saturada de NaCl. A solução foi seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. O produto bruto foi analisado e caracterizado por RMN ¹H, RMN ¹³C e CG-EM. Os espectros e o cromatograma encontram-se nos apêndices.

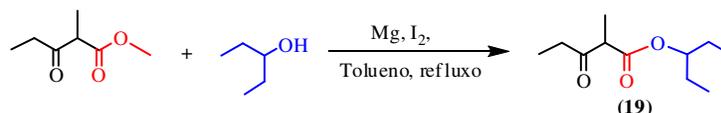
Rendimento = 90 %, (massa = 2,6 g).

RMN ¹H (CDCl₃, δ , TMS, 400 MHz): 0,70 (3H, t, CH₃, J = 7,4 Hz); 0,97 (3H, d, CH₃, J = 7,2 Hz); 2,36-2,17 (2H, m, CH₂); 3,27 (1H, q, CH, J = 7,2 Hz); 3,38 (3H, s, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ , TMS, 100 MHz): 6,79; 11,99; 33,92; 51,40; 51,45; 170,36; 205,50.

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

b) 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (19)



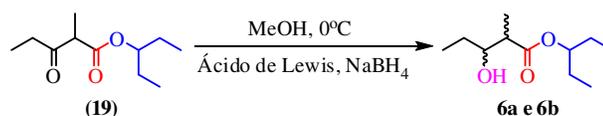
Rendimento = 61 %, (massa = 0,93 g).

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 250 MHz): 0,88 (6H, t, CH₃, *J* = 7,2 Hz); 1,08 (3H, t, CH₃, *J* = 7,2 Hz); 1,34 (3H, d, CH₃, *J* = 7,1 Hz); 1,62-1,54 (4H, m, CH₂); 2,70-2,48 (2H, m, CH₂); 3,54 (1H, q, CH, *J* = 7,2 Hz); 4,79 (1H, qt, CH, *J* = 6,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz): 7,71; 9,52; 9,57; 12,95; 26,35; 34,80; 52,88; 77,88; 170,61; 206,57.

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

c) Preparação do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (Sitofilato) (6a e 6b)



Em um balão bitubulado de 50 mL, sob atmosfera inerte, foram introduzidos 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (0,5 g; 2,5 mmol), composto **19**, 6 mL de metanol e 5 mmol de um dos seguintes ácidos de Lewis: ZnCl₂, MgCl₂, CaCl₂ e MnCl₂. Avaliou-se também a redução da carbonila da cetona na ausência de ácido de Lewis. Resfriou-se o balão a 0 °C com um banho de gelo e após 30 min adicionou-se lentamente NaBH₄ (0,19 g; 5 mmol). A reação foi mantida sob agitação por 2 h, em seguida, adicionou-se lentamente 20 mL de uma solução saturada de NH₄Cl. O produto da reação obtido, foi extraído com 3 frações de 20 mL de éter etílico e a fase orgânica, lavada com 3 frações de 40 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi reunida e seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e os solventes evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica por gradiente de polaridade utilizando hexano/acetato de etila (5%, 10% e 15%). As frações correspondentes aos produtos reduzidos foram analisadas e caracterizadas por RMN ¹H, RMN ¹³C e CG-EM. Os espectros e o cromatograma encontram-se nos apêndices.

Rendimento = 89 %, (m = 0,045 g).

Estereoisômero *syn* - 2-Metil-3-hidroxi-pentanoato de 1-etilpropila (Sitofilato-6a)

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 250 MHz) - *syn*: 0,90 (6H, t, CH₃, *J* = 7,4 Hz); 0,98 (3H, t, CH₃, *J* = 7,4 Hz); 1,19 (3H, d, CH₃, *J* = 7,1 Hz); 1,53-1,43 (2H, m, CH₂); 1,63-1,54 (4H, m, CH₂); 2,57-2,51 (1H, m, CH); 2,87 (1H, sl, OH); 3,83-3,79 (1H, m, CH); 4,83-4,76 (1H, m, CH);

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz) - *syn*: 9,64; 10,41; 10,98; 26,44; 26,85; 44,28; 73,30; 77,48; 176,41.

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

Estereoisômero *anti* - 2-Metil-3-hidroxi-pentanoato de 1-etilpropila (Sitofilato-6b)

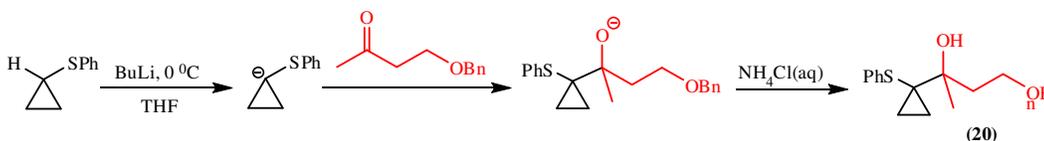
RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 250 MHz) - *anti*: 0,89 (6H, t, CH₃, *J* = 7,4 Hz); 0,99 (3H, t, CH₃, *J* = 7,4 Hz); 1,22 (3H, d, CH₃, *J* = 7,1 Hz); 1,52-1,40 (2H, m, CH₂); 1,64-1,53 (4H, m, CH₂); 2,57-2,50 (1H, m, CH); 2,85 (1H, m, OH); 3,61-3,56 (1H, m, CH); 4,84-4,76 (1H, m, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz) - *anti*: 9,60; 9,96; 14,57; 26,49; 27,65; 45,10; 74,68; 77,44; 176,18.

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

4.4.3 Síntese do Grandisol - Feromônio

a) 1ª Etapa: Preparação do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (20)



Em um balão de Schlenk de 250 mL, provido de agitação magnética, foi preparada uma solução de sulfeto de ciclopropilfenila (0,25 g; 1,67 mmol) em THF seco (10 mL) a 0 °C. A esta solução, foi adicionado butil-lítio 1,6 M em hexano (1,04 mL; 1,67 mmol), gota a gota, com auxílio de uma seringa e a reação submetida à agitação por 4 h a temperatura ambiente. Depois de decorrido este tempo, a 0 °C, foi adicionado 4-Benziloxi-butan-2-ona (0,30 g; 1,67 mmol), gota a gota, com auxílio de uma seringa. Em seguida, a mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente durante 16 h. Após este período foi adicionado uma solução saturada de NH₄Cl (30 mL) à mistura, a fase orgânica separada em funil de decantação e a fase aquosa lavada com 4 frações de 25 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi reunida e seca sob Na₂SO₄ anidro. Em seguida, a mistura foi filtrada, os voláteis retirados em evaporador rotativo e o óleo resultante armazenado sob argônio para purificação. Esta foi

realizada em coluna cromatográfica utilizando sílica gel (sílicagel 60) e hexano/Acetato de etila 20% como eluente, as frações correspondentes ao 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol, composto **20**, foram reunidas. Os voláteis foram retirados em evaporador rotativo e o óleo de coloração amarela foi seco sob vácuo. Análise por CG-EMIE, foi conduzida para avaliar os produtos da reação. O composto foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C e EM. Os espectros e o cromatograma encontram-se nos apêndices.

Rendimento = 70 %, (m = 0,38 g).

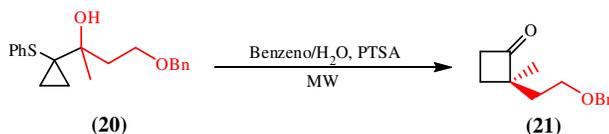
RMN ^1H (CDCl₃, δ , TMS, 400 MHz): 0,90 (2H, m, CH₂), 1,26 (3H, s, CH₃), 1,27 (2H, m, CH₂); 2,03-1,96 (1H, m, CH₂), 2,25-2,19 (1H, m, CH₂), 3,65-3,60 (1H, m, CH₂), 3,79-3,74 (1H, m, CH₂), 3,82 (1H, s, OH), 4,46 (2H, s, CH₂); 7,43-7,16 (10H, m, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl₃, δ , TMS, 100 MHz): 11,09, 13,15, 26,87, 33,25, 38,37, 67,94, 73,51, 74,73, 126,17, 127,85, 127,90, 128,47, 128,58, 129,88, 137,06, 137,33.

RMN ^{13}C -DEPT (CDCl₃, δ , TMS, 100 MHz): 11,09, 13,15, 26,87, 38,37, 67,94, 73,51, 126,17, 127,85, 127,90, 128,47, 128,58, 129,88.

CG-EMIE m/z (int. relat.) = 328 (0,3); 204 (4,67); 179 (13,14); 150 (9,21); 135 (5,32); 117 (8,64); 91 (100).

b) 2ª Etapa: Preparação do 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (**21**)



Em um tubo de microondas de 10 mL, provido de agitação magnética, foram adicionados, 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol, composto **20**, (0,1 g; 0,305 mmol) e ácido *p*-toluenosulfônico, PTSA, (0,05 g; 0,305 mmol) em 1 mL de benzeno saturado com água. A mistura reacional foi submetida à alta agitação por 30 min a 45 °C em microondas. Após este período, a reação foi finalizada com adição de uma solução saturada de NaHCO₃ (2 mL), a fase orgânica separada em funil de decantação e a fase aquosa lavada com 4 frações de 1 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi reunida e seca sob Na₂SO₄ anidro. Em seguida, a mistura foi filtrada, os voláteis retirados em evaporador rotativo e o óleo amarelo-dourado resultante armazenado sob argônio. Análise por CG-EMIE, foi conduzida para avaliar os produtos da reação. O composto foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C e EM. Os espectros e o cromatograma encontram-se nos apêndices.

Rendimento = 98 %, (m = 0,065 g).

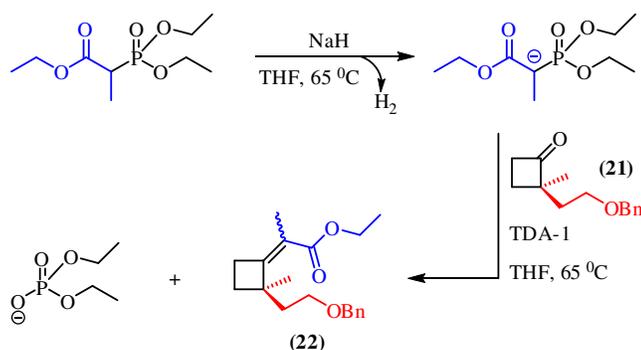
RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 250 MHz): 1,20 (3H, s, CH₃), 1,83-1,66 (2H, m, CH₂), 2,11-1,90 (2H, m, CH₂), 3,02-2,95 (2H, m, CH₂), 3,59-3,44 (2H, m, CH₂), 4,52-4,41 (2H, dd, CH₂, J=12 Hz), 7,33-7,24 (5H, m, Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz): 21,32, 23,91, 35,35, 42,36, 62,26, 66,70, 72,90, 127,46, 128,27, 138,17, 214,90.

RMN ¹³C-DEPT (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz): 21,32, 23,91, 35,34, 42,36, 66,70, 72,90, 127,46, 128,27.

CG-EMIE m/z (int. relat.) = 218 (0,4); 127 (11,26); 97 (11,76); 91 (100); 41 (21,79).

c) 3^a Etapa: Preparação do Etil 2-(2-[2-(benziloxi)etil]-2-metilciclobutilideno)propanoato (22)



Preparação do ânion

Em um balão bitubulado, provido de agitação magnética, acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, foi adicionados NaH 60 % em óleo mineral (0,014 g; 0,26 mmol) e lavado com 3 frações de 2 mL de pentano previamente seco em Na/Benzofenona. Em seguida foram transferidos 7,5 mL de THF seco e rapidamente foi adicionado trietil 2-fosfonopropanoato, (0,06 mL; 0,26 mmol), a mistura ficou sob agitação e aquecimento a 65 °C por 6 h sob atmosfera inerte.

Adição a ciclobutanona

Paralelamente, em um balão bitubulado, provido de agitação magnética, foi preparada uma solução da ciclobutanona, composto **21**, (0,054 mL; 0,26 mmol) em 2,5 mL de THF seco, e adicionado tris-(3,6-dioxaheptil)amina, TDA-1, (0,0084 mL; 0,026 mmol). Após 6 h, a solução da ciclobutanona, foi vertida lentamente por aproximadamente 30 min. com auxílio de cânula e a reação mantida sob refluxo a 65 °C por 16 h sob atmosfera inerte. Em seguida, a reação foi realizada através da diluição com 4 mL de éter etílico e a solução lavada com 3

frações de solução de cloreto de sódio (NaCl) saturada, a fase orgânica foi reunida e seca com Na₂SO₄ anidro. A mistura foi filtrada, os voláteis retirados em evaporador rotativo e o óleo amarelado resultante foi analisado por CG-EMIE.

Rendimento = não foi obtido

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 250 MHz): Obs: não foi obtido.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz): Obs: não foi obtido.

RMN ¹³C-DEPT (CDCl₃, δ, TMS, 62,5 MHz): Obs: não foi obtido.

CG-EMIE m/z (int. relat.) = Obs: não foi obtido.

5 CONCLUSÕES

A estratégia de síntese direcionada para obtenção do feromônio de agregação do *Sitophilus granarius*, no que tange às reações modelo utilizando o 3-Oxobutanoato de etila como β -cetoéster, mostrou-se viável em decorrência das condições experimentais terem sido otimizadas e padronizadas.

Os resultados ora obtidos permite-nos estabelecer que as melhores condições que se reúnem para a síntese desse composto, em geral, foram aquelas verificadas para as reações que ocorrem no intervalo de tempo de 6 horas e com o uso de tolueno como solvente.

O uso de magnésio metálico é considerado a etapa chave como intermediador das reações de transesterificação para as reações modelo, por ter se mostrado viável e eficiente à obtenção do Sitofilato. Assim como, verifica-se que o uso de ácido de Lewis apresenta grandes influências no controle da diastereosseletividade deste composto podendo, neste caso, optar pelo uso de $MnCl_2$. Em geral é uma rota sintética promissora para o aumento da escala, visto que, envolve 3 (três) etapas reacionais simples.

Os resultados obtidos quanto à síntese do feromônio de agregação do *Anthonomus grandis*, em específico a 1ª (primeira) e 2ª (segunda) etapas foram muito bons tendo-se o domínio de síntese da primeira e segunda etapa e obtenção com bons rendimentos.

O uso de reações em microondas aplicado a síntese do Grandisol, especificamente na 2ª (segunda) etapa permitiu a obtenção deste intermediário com rendimentos da ordem de 98 % em um tempo e quantidade de solvente bem inferior ao descrito na literatura. Isso permite prosseguir com a próxima etapa (3ª etapa) que envolve a formação da ligação dupla C-C da carbonila da cetona via reação de Wittig-Horner-Emmons. Ademais a contribuição do IQ-Unicamp, equipe coordenada pelo Prof. Dr. Fernando Coelho, quanto a melhoria nos rendimentos e otimização dessas etapas reacionais foram de fundamental importância.

PERSPECTIVAS

Aumentar a escala de produção do Sitofilato após chegada dos reagentes, e realizar testes de campo para avaliar sua atividade.

Finalizar a síntese do *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Isopropenil-1-metilciclobutiletanol, Grandisol, obter seguidamente o *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Isopropenil-1-metilciclobutiletanal, Grandisal, e realizar testes de campo para avaliar suas atividades.

Continuar na busca da síntese de outros feromônios de insetos-pragas que representam elevadas perdas econômicas em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

- ¹ Obrepalska-Stepłowska, A., *et al.*, Molecular techniques for the detection of granary weevil (*Sitophilus granarius* L.) in wheat and flour, **J. Food Additives and Contaminants**. v. 25, p. 1179, 2008;
- ² Ramalho, F. S. (2006). Embrapa Algodão: Cultivo do Algodão Herbáceo na Agricultura Familiar. Sistemas de Produção, 1-2a. edição. Versão eletrônica. Disponível em: <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Algodao/AlgodaoAgriculturaFamiliar_2ed/pragas.html>. Acesso em: 20.jun.2011;
- ³ Barbosa, L. C. A. **Os Pesticidas o Homem e o Meio Ambiente**, Editora da Universidade Federal de Viçosa, MG, p. 35. 2004;
- ⁴ Primeiros resultados definitivos do Censo 2010: população do Brasil é de 190.755.799 pessoas. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1866&id_pagina=1>. Acesso em: 27.nov.2011;
- ⁵ Nunes, E. P. (2000). Censo e Sociedade: “Estatísticas para a cidadania”. Ed. nº 10. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/centso/>>. Acesso em: 04.jun.2011;
- ⁶ Bíblia Sagrada. Edição pastoral. Êxodus, cap. 4-8, ver. 21-24; Cap. 10, ver. 4-15;
- ⁷ Flores, A. V., *et al.*, Organoclorados: Um problema de saúde pública. **Ambiente & Sociedade**. v. 7, p. 111, 2004;
- ⁸ Serviço Público Federal: Programa de recuperação da Lavoura Cacaueira – 3ª e 4ª Etapas. Acrise da Lavoura da lavoura cacaueira, condicionantes, ação governamental, análise e recomendações. Nota Técnica. Abril de 2009. Disponível em: <http://www.senado.gov.br/sf/comissoes/CRA/AP/AP20100622_Nota%20Tecnica-2009.pdf>. Acesso em: 26.nov.2011;
- ⁹ Zambolim, L. (1999). Ação Ambiental. Disponível em: <<http://www.fao.org/publicacoes.asp,1999>>. Acesso em: 03.jun.2011;
- ¹⁰ World Population Data Sheet (2010). Disponível em: <http://www.prb.org/pdf10/10wpds_eng.pdf>. Acesso em: 04.jun.2011;
- ¹¹ Disponível em: <<http://www.fao.org/docrep/011/ai474e/ai474e17.htm>>. Acesso em: 04.jun.2011;
- ¹² Jardim, I. C. S. F. J.; Andrade, J. A.; Quiros, S. C. N., Resíduos de agrotóxicos em alimentos: Uma preocupação ambiental global – um enfoque às maçãs. **Quim. Nova**, v. 32, p. 996, 2009;
- ¹³ Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB). Disponível em: <<http://www.cetesb.sp.gov.br/>>. Acesso em: 05.jun.2011;
- ¹⁴ Wu, G., *et al.*, Analysis of multi-pesticide residues in the foods of animal origin by GC–MS coupled with accelerated solvent extraction and gel permeation chromatography cleanup. **Food Chem**. v. 126, p. 646, 2011;

- ¹⁵ Felix, F. F.; Navickiene, S.; Dórea, H. S., Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) como Indicadores da Qualidade dos Solos. **Revista da Fapese**. v. 3, p. 39, 2007;
- ¹⁶ Pacheco, P. (2009). Brasil lidera uso mundial de agrotóxico. Disponível em: <http://www.estadao.com.br/estadaodehoje/20090807/not_imp414820,0.php>, Acesso em: 05.jun.2011;
- ¹⁷ Zarbin, P. H.; Ferreira, J. T. B.; Leal, W. S., Metodologias Gerais Empregadas no Isolamento e Identificação Estrutural de Feromônios de Insetos. **Quím. Nova**. v. 22, p. 263, 1999;
- ¹⁸ Wanner, K. *Functional Genomics of Moth Chemoreception*. Disponível em: <<http://www.life.illinois.edu/robertson/personnel/kevin.html>>, Acesso em: 06.nov.2011;
- ¹⁹ Shalhope, A., Ode to the Bombyx mori. Disponível em: <<http://followingthesilverthread.blogspot.com/2010/05/ode-to-bombyx-mori.html>>. Acesso em: 06.nov.2001;
- ²⁰ Evans, D. A.; Green, C. L., Insect attractants of natural origin. **Chem. Soc. Rev.** v. 2, p. 75, 1973;
- ²¹ Zarbin, P. H.; Rodrigues, M. A. C. M., Feromônios de Insetos: tecnologia e desafios para uma agricultura competitiva no Brasil. **Quím. Nova**, v. 32, p. 722, 2009;
- ²² Freitas, J. D., *et al.*, Padronização da síntese dos principais constituintes feromonais de insetos dos gêneros *Metamasius* e *Rhynchophorus*. **Holos**, v. 2, p. 15, 2011;
- ²³ Boaretto, M. A. C.; Brandão, A. L. S. Disponível em: <<http://www.uesb.br/entomologia/manejo.html>>. Acesso em: 16.jun.2011;
- ²⁴ Zarbin, P. H. G.; Moreira, M. A. B.; Haftmann, J., *et al.* Male-specific volatiles released by the Brazilian papaya weevil, *Pseudopiazurus obesus*: Partial identification and evidence of an aggregation pheromone. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 18, p. 1048, 2007;
- ²⁵ Howse, P.; Stevens, I.; Jones, O. **Insect pheromones and their use in pest management**. London, Chapman & Hall, 1998, 369;
- ²⁶ Germinara, G. S.; Cristofaro, A. D.; Rotundo, G. J., Behavioral Responses of Adult *Sitophilus granarius* to Individual Cereal Volatiles. **Chem. Ecol.**, v. 34, p. 523, 2008;
- ²⁷ Agosta, W. C. **Chemical communication: the language of pheromones**. Scientific American, 1990, 179;
- ²⁸ Zanetti, R. Disponível em: <<http://www.den.ufla.br/.../MIPFlorestas%20conceitos%20mip.pdf>>. Acesso em: 24.jun.2011;
- ²⁹ Hansen, L. S.; Skovgård, H., Winter survival of the granary weevil *Sitophilus granarius* and the parasitoid *Lariophagus distinguendus* in a simulated grain store. **BioControl**. v. 55, p. 711, 2010;
- ³⁰ Martin, F. Institut für Schädlingskunde, (2011). Hier erfahren Sie alles über Erkennen, Vorkommen, Lebensweise, Schadwirkung und Bekämpfung von *Sitophilus granarius* (Kornkäfer). Disponível em:

<http://www.schaedlingskunde.de/Steckbriefe/htm_Seiten/Kornkaefer-Sitophilusgranarius.htm>. Acesso em: 06.nov.2011;

- ³¹ Chambrs, J., *et al.*, Grain Weevil, *Sitophilus granarius* (L.): Antennal and Behavioral Responses to Male-produced Volatiles. **J. Chem. Ecol.**, v. 22, p 1639, 1996;
- ³² Lorini, I. **Manual técnico para o manejo integrado de pragas de grão de cereais armazenados**. Passo Fundo: Embrapa Trigo, 2001, 80;
- ³³ Disponível em: <<http://www.biopraticci.com.br/gaos/sitophilus-granarius.php>>. Acesso em: 13.jun.2011;
- ³⁴ Freitas, J. D. **Síntese de Feromônios de Curculionídeos de Interesse Econômico**. Tese de Doutorado, 2008;
- ³⁵ Faustini, D. L.; Giese, W. L.; Phillips, J. K., *et al.*, Aggregation pheromone of the male granary weevil, *Sitophilus granaries* (L.). **J. Chem. Ecol.**, v. 8, p. 679, 1982;
- ³⁶ Phillips, J. K., *et al.*, The chemical identification of the granary weevil aggregation pheromone. **Tetrahedron Letteres**. v. 28, p. 6145, 1987;
- ³⁷ Phillips, J. K., *et al.*, Determination of the enantiomeric composition of (*R**,*S**)-1-ethylpropyl e-methyl-3-hydroxypentanoate, the male-produced aggregation pheromone of *Sitophilus granarius*. **Entomol. Exp. Appl.**, v. 51, p. 149, 1989;
- ³⁸ Mori, K.; Itou, M., Synthesis of (*Z*)-2-octoden-1-ol, (*E*)-2-octonden-1-al, e (*Z*)-2-octoden-1-al, the Pheromones Components of the Boll Weevil (*Anthonomus grandis*). **Liebigs Ann. Chem.**, p. 969, 1989;
- ³⁹ Monteiro, H. J.; Stefani, H. A., A new stereoselective synthesis of (+)-grandisol based on the remote alkylation protocol. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 14, p. 2659, 2001;
- ⁴⁰ Disponível em: <<http://www.isca.com.br/novo/index.php?menu=1>>. Acesso em 19.jun.2011;
- ⁴¹ Projeto de Controle e Supressão do Bicudo do Algodoeiro em Goiás <<http://fundacaogo.com.br/Bicudo2010.html>>. Acesso em: 07.nov.2011;
- ⁴² Rocha, J. F.; Neves, L. J., Anatomia Foliar de *Hibiscus tiliaceus* L. e *Hibiscus pernambucensis* Arruda (Malvaceae). **Rodriguésia.**, v. 51, p. 113, 2000;
- ⁴³ Tumlinson, J. H.; Gueldner, R. C.; Hardee, D. D., *et al.*, Identification and Synthesis of the Four Compounds Comprising the Boll Weevil Sex Attractant. **J. Org. Chem.**, v. 36, p. 2616, 1971;
- ⁴⁴ Bernard, A. M.; Frongia, A.; Ollivier, J., *et al.*, A highly stereocontrolled formal total synthesis of (+/-)- and of (-)-grandisol by 1,4-conjugated addition of organocopper reagents to cyclobutylidene derivatives. **Tetrahedron**. v. 63, p. 4968, 2007;
- ⁴⁵ Ferreira, J. T. B.; Zarbin, P. H. G., Amor ao Primeiro Odor: A comunicação química entre os insetos. **Química Nova Escola**. v. 7, p. 3, 1998;
- ⁴⁶ Narasaka, K.; Kusama, H.; Hayashi, Y., Enantio- and Diastereo-Selective Synthesis of (+)-Grandisol. **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, v. 64, p. 1471, 1991;

- ⁴⁷ Lieutier, F., *et al.*, Bark and Wood Boring Insects in Living Trees in Europe, A Synthesis. (2004). Disponível em: <<http://extras.springer.com/2004/978-1-4020-2240-1/Gallery.html>>. Acesso em: 26.jun.2011;
- ⁴⁸ Shimizu, J. Yukio. Cultivo do Pinus, 2005. Disponível em: <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Pinus/CultivodoPinus/03_2_pinus_taeda.htm>. Acesso em: 26.jun.2011;
- ⁴⁹ Marques, F. A., *et al.*, Identification of (1*R*,2*S*)-Grandisal and (1*R*,2*S*)-Grandisol in *Pissodes castaneus* Male-Produced Volatiles: Evidence of a Sex Pheromone. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 22, p. 1050, 2011;
- ⁵⁰ Corey, E. J.; Suggs J. W., Pyridinium Chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**. v. 16, p. 2647, 1975;
- ⁵¹ Programa de prevenção e controle do bicudo-do-algodoeiro no estado de mato grosso. Disponível em: <<http://www.indea.mt.gov.br/html/internas.php?tabela=paginas&codigoPagina=14>>. Acesso em: 07.ago.2011;
- ⁵² a) Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P., *et al.*, A new, elegant route to a key intermediate for the synthesis of 9(0)-methanoprostacyclin. **J. Org. Chem.**, v. 45, p. 4776, 1980. b) Klipa, D. K.; Hart, H., Synthesis of bicycle[3.3.0]oct-1(2)-en-3-one. **J. Org. Chem.**, v. 46, p. 2815, 1981. c) Becker, D.; Brodsky, N. C.; Kalo, J., Structure relation of conjugated cycloalkenones and their ketals. **J. Org. Chem.**, v. 43, p. 2557, 1978;
- ⁵³ Wang, X.; Ma, L.; Yu, W., Synthesis of Imidazol[1,2-a]pyridines by the Bis(acetyloxy)(phenyl)- λ^3 -iodane-Mediated Oxidative Coupling of 2-Aminopyridines with β -Keto Esters and 1,3-Diones. **Synthesis**. v. 2011, p. 2445, 2011;
- ⁵⁴ Sairre, M. I.; Uhle, E. S. B.; Donate, P. M., Niobium(V) oxide: A new and efficient catalyst for the transesterification of beta-keto esters. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 2705, 2005;
- ⁵⁵ Bo, W.; Ming, Y. L.; Shuan, S. J., Ionic liquid-regulated sulfamic acid: chemoselective catalyst for the transesterification of β -ketoesters. **Tetrahedron Lett. Pergamon**. v. 44, p. 5037, 2003;
- ⁵⁶ Yadav, J. S., *et al.*, Triphenylphosphine: Na efficient catalyst for transesterification of β -ketoesters. **J. Mol. Catal. A: Chemical**, v. 261, p. 93, 2007;
- ⁵⁶ Goswami, P.; Bharadwaj, S. K., Al(H₂PO₄)₃: an efficient and effective solid acid catalyst for transesterification of β -keto esters under solvent free condition. **Catal. Lett.**, v. 124, p. 100, 2008;
- ⁵⁸ Mei, F. M.; Chen, E. X.; Li, G. X., Effective and recoverable homogeneous catalysts for the transesterification of dimethyl carbonate with ethanol: lanthanide triflates. **Kinet. Catal.**, v. 50, p. 666, 2009;
- ⁵⁹ Kalaitzakis, D., *et al.*, Stereoselective chemoenzymatic synthesis of sitophilate: a natural pheromone. **Tetrahedron: Asymmetry**. v. 18, p. 2418, 2007;

- ⁶⁰ Córdova, A.; Janda, K. D., A Highly Chemo- and Stereoselective Synthesis of β -keto Esters via a Polymer-Supported Lipase Catalyzed Transesterification. **J. Org. Chem.** v. 66, p. 1906, 2001;
- ⁶¹ Puntambekar, H. M.; Naik, D. G., Geotrichum candidum Assisted Synthesis of Sitophilate, Male aggregation Pheromone of Granary. **Synth. Commun.**, v. 28, p. 2399, 1998;
- ⁶² Kalaitzakis, D.; Smonou, I., A Convenient Method for the Assignment of Relative Configuration of Acyclic α -alkyl- β -hydroxy Carbonyl Compounds by ^1H NMR. **J. Org. Chem.**, v. 73, p. 3919, 2008;
- ⁶³ Chavan, S. P.; Zubaidha, P. K.; Dantale, S. W., *et al.*, Use of Solid Superacid (Sulphated SnO_2) as Efficient Catalyst in Facile Transesterification of Ketoesters. **Tetrahedron Lett.**, v. 37, p. 233, 1996;
- ⁶⁴ Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M., *et al.*, Diastereoselectivity in heterogeneous catalytic hydrogenation of Baylis-Hillman adducts. Total synthesis of (\pm)-sitophilate. **Tetrahedron.** v. 57, p. 6901, 2001;
- ⁶⁵ Bergmann, J., *et al.*, Synthesis of Pheromones: Highlights from 2005-2007. **Current Organic Chemistry.** v. 13, p. 683, 2009;
- ⁶⁶ Gil, S.; Parra, M.; Rodriguez, P., *et al.*, New Synthesis of (\pm)-Sitophilate Using Carboxylic Acid Dianion Methodology – A Stereoselectivity Study. **Synthesis.** v. 19, p. 3451, 2005;
- ⁶⁷ Razkin, J.; Gonzales, A.; Gil, P., Stereoselective Synthesis of Sitophilate and Sitophilure. **Tetrahedron: Asymmetry.** v. 7, p. 3479, 1996;
- ⁶⁸ Mori, K.; Ishikura, M., Pheromone Synthesis, CXVII Synthesis of Sitophilate, the Aggregation Pheromone of Sitophilus granaries L., and Its Antipode. **Liebigs Annalen der Chemie.** v. 12, p. 1263, 1989;
- ⁶⁹ Chong, J. M., Enantioselective synthesis of sitophilate, the granary weevil aggregation pheromone. **Tetrahedron.** v. 45, p. 623, 1989;
- ⁷⁰ Grignard, V. **Comptes Rendus.**, v. 130, p. 1322, 1900;
- ⁷¹ Zhen, S., *et al.*, A novel method for the formylation of Grignard reagent. **Sci. China B Chem.**, v. 48, p. 25, 2005;
- ⁷² Szuromi, P. D., Grignard Reaction in Water. **Science.** v. 289, p. 2241, 2000;
- ⁷³ Taniguchi, M.; Fujii, H.; Oshima, K., Stereoselective Reduction of 2-Methyl-3-oxo Esters (or amides) with Sodium Borohydride Catalyzed by Manganese(II) Chloride or Tetrabutylammonium Borohydride. A Practical Preparation of *erythro* and *threo*-3-Hydroxy-2-methyl Esters (or amides). **Tetrahedron.** v. 49, p. 11169, 1993;
- ⁷⁴ Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A., Studies in Stereochemistry. XIV. Differences in the Reactivity of Diastereomerically Related Alkyl Halides and Sulfonates in the $\text{S}_{\text{N}}2$ and E_2 Reactions. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 74, p. 5851, 1952;
- ⁷⁵ Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G., The Exceptional Chelating Ability of Dimethylaluminum Chloride and Methylaluminum Dichloride. The Merged Stereochemical

Impact of α - and β -Stereocenters in Chelate-Controlled Carbonyl Addition Reaction with Enolsilane and Hydride Nucleophiles. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 123, p. 10840, 2001;

⁷⁶ Tumlinson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C., Sex Pheromones Produced by Male Boll weevil: Isolation, Identification and Synthesis. **Science.**, v. 166, p. 1010, 1969;

⁷⁷ Hayes, B. L. **Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light**. CEM Publishing PO Box, Matthews, NC 28015, 2002;

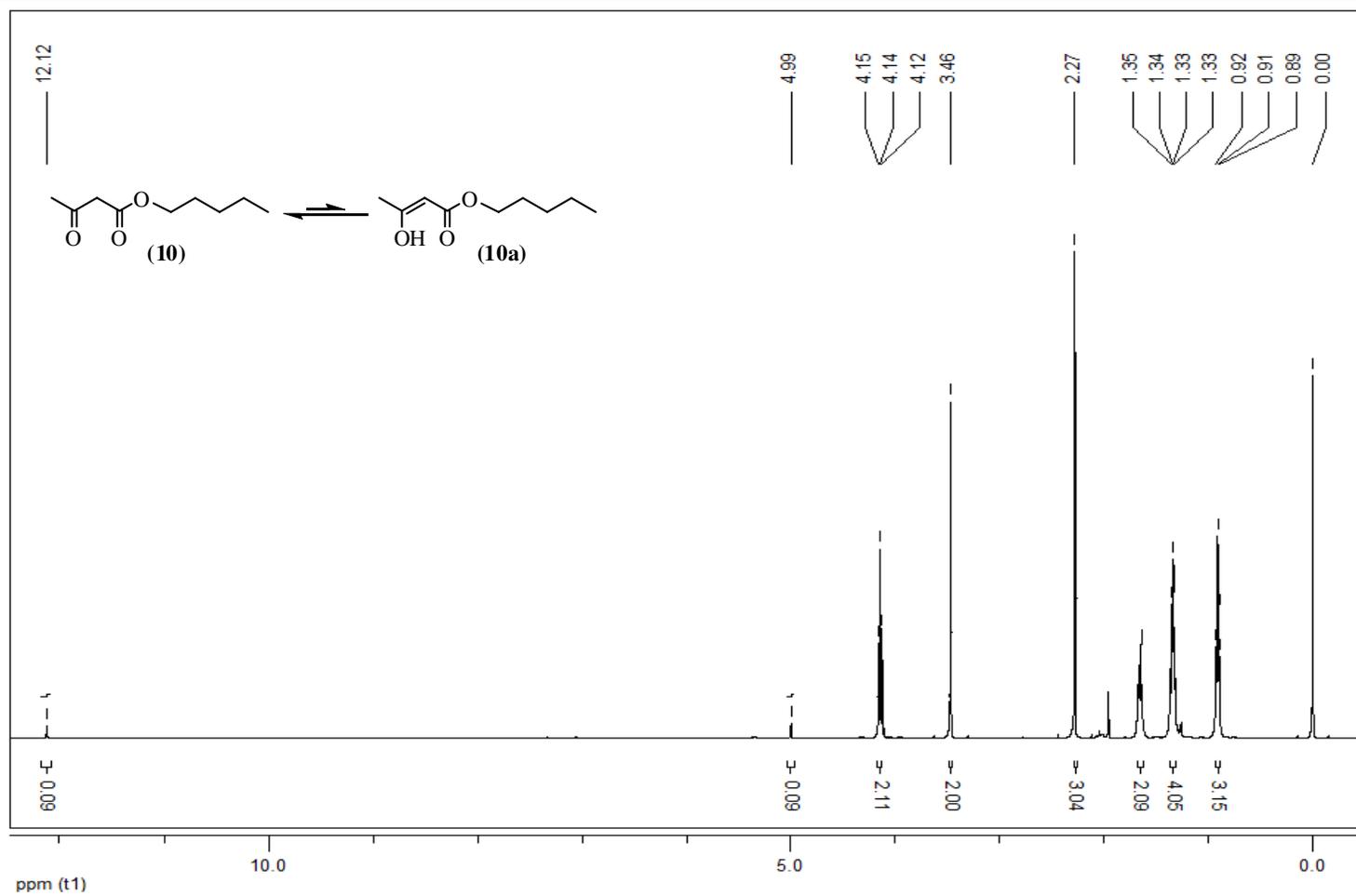
⁷⁸ Bernard, A. M., *et al.*, Stereospecific palladium(0)-catalyzed reduction of 2-cyclobutylidenepropyl esters. A versatile preparation of diastereomeric monoterpenoids: (\pm)-fragranol and (\pm)-grandisol. **Tetrahedron**. v. 59, p. 9433, 2003;

⁷⁹ Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7^a ed., LTC, Rio de Janeiro, 2007;

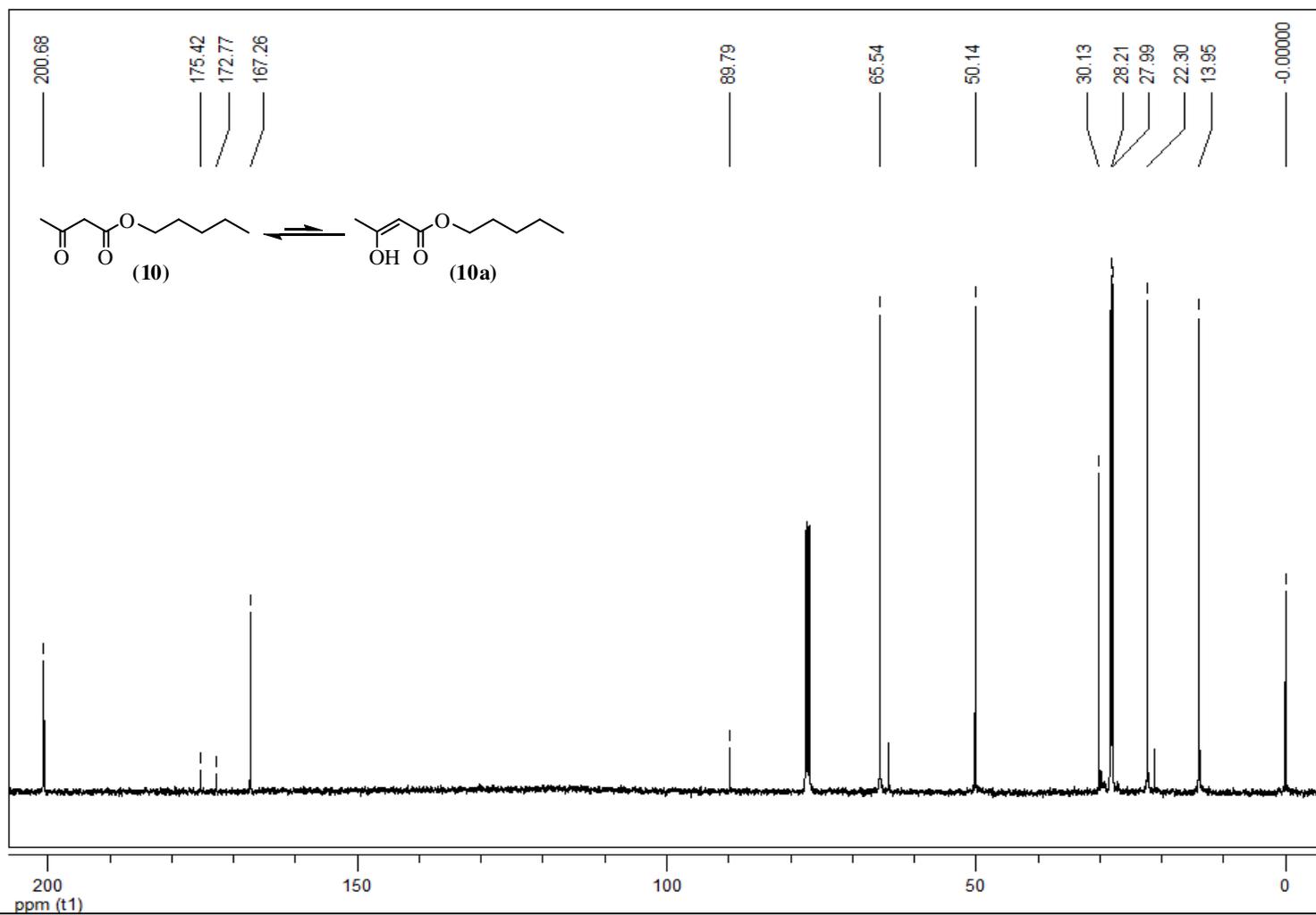
⁸⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. **Purificação of Laboratory Chemicals**. 3^a edição. Pergamon Press 1988;

⁸¹ Yamamoto, A. **Organotransition Metal Chemistry**, Wiley, New York, 1990.

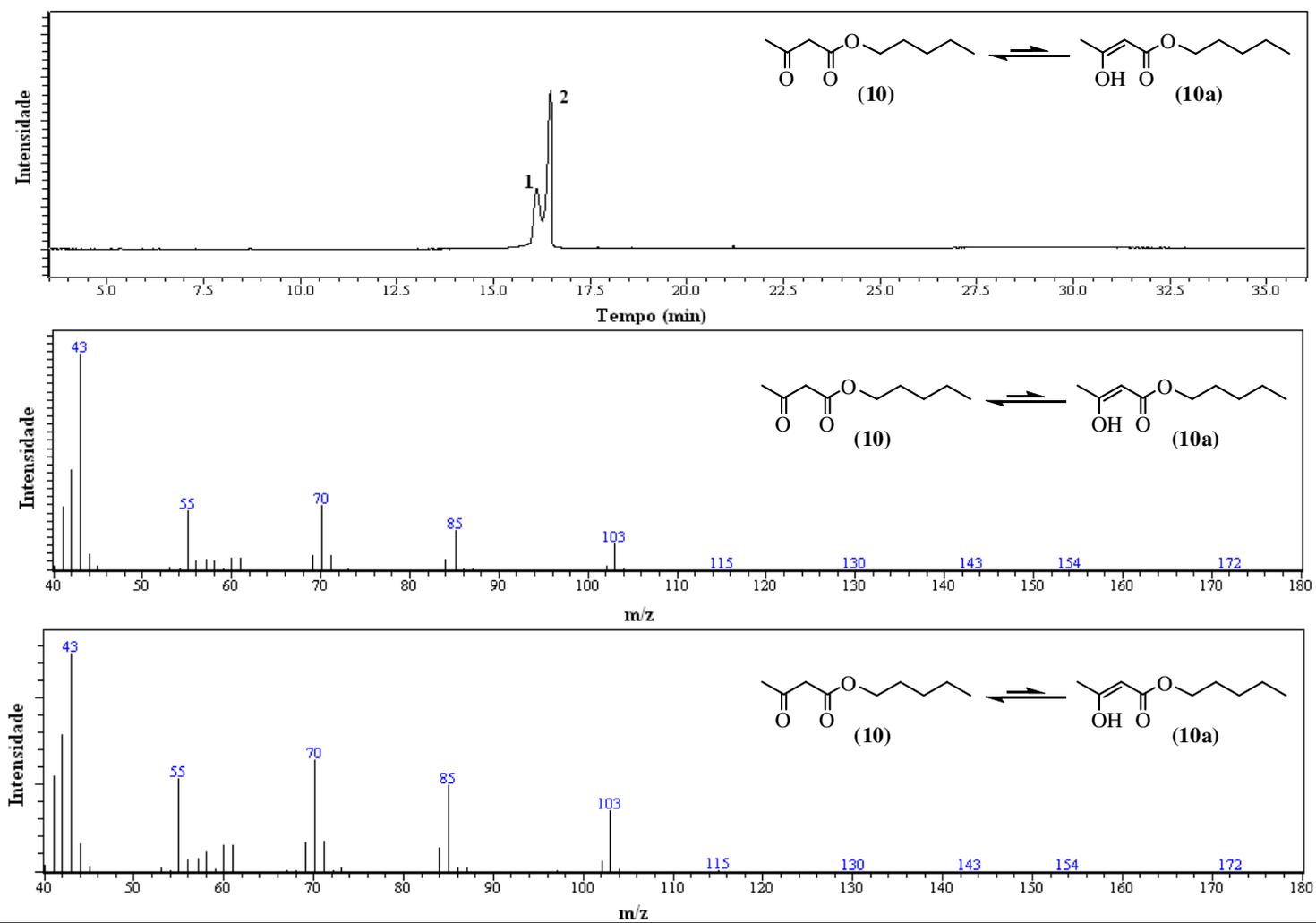
APÉNDICES

Figura 1- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de pentila (**10**)

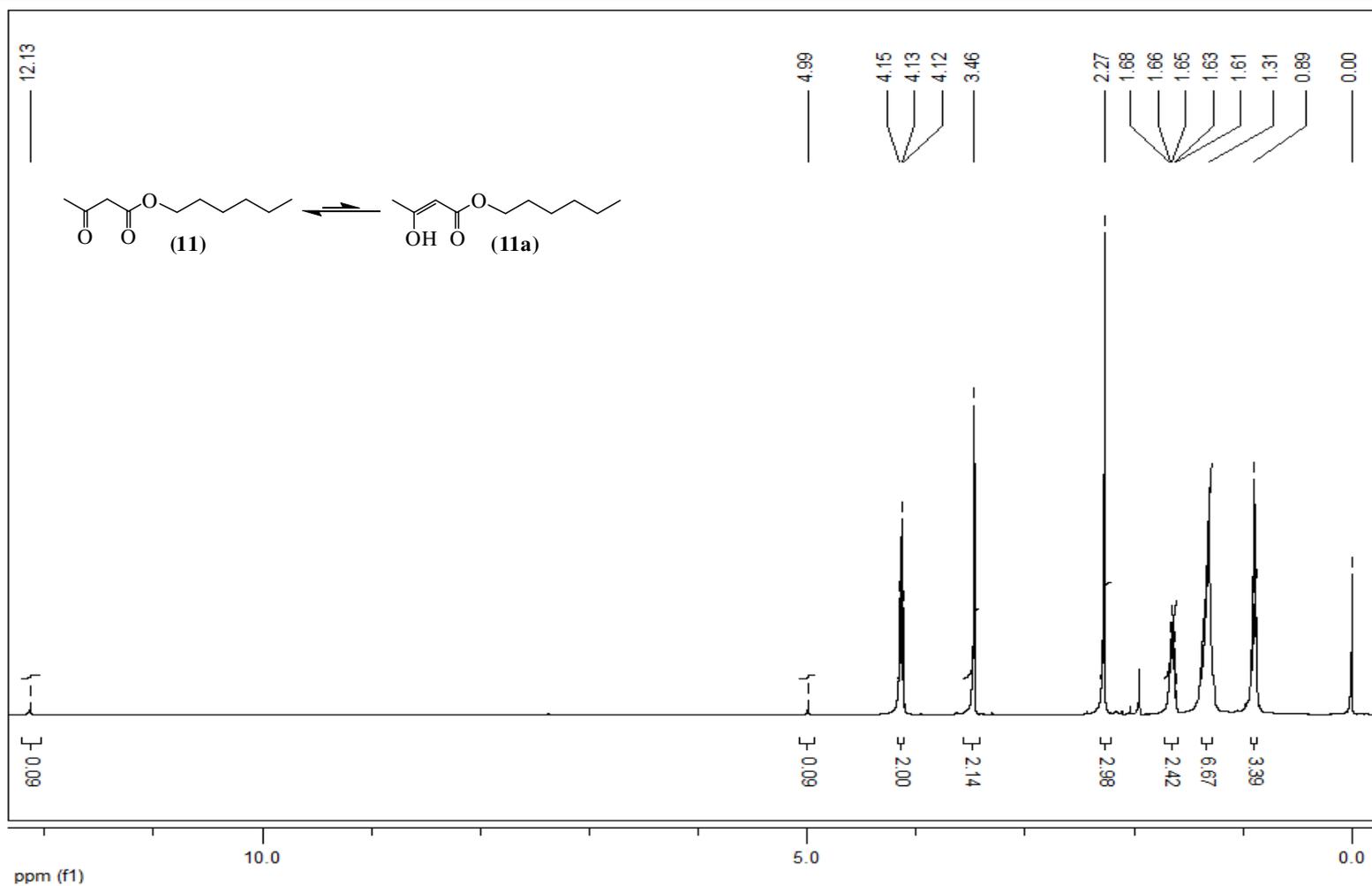
Fonte: Autor 2011.

Figura 2- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de pentila (**10**)

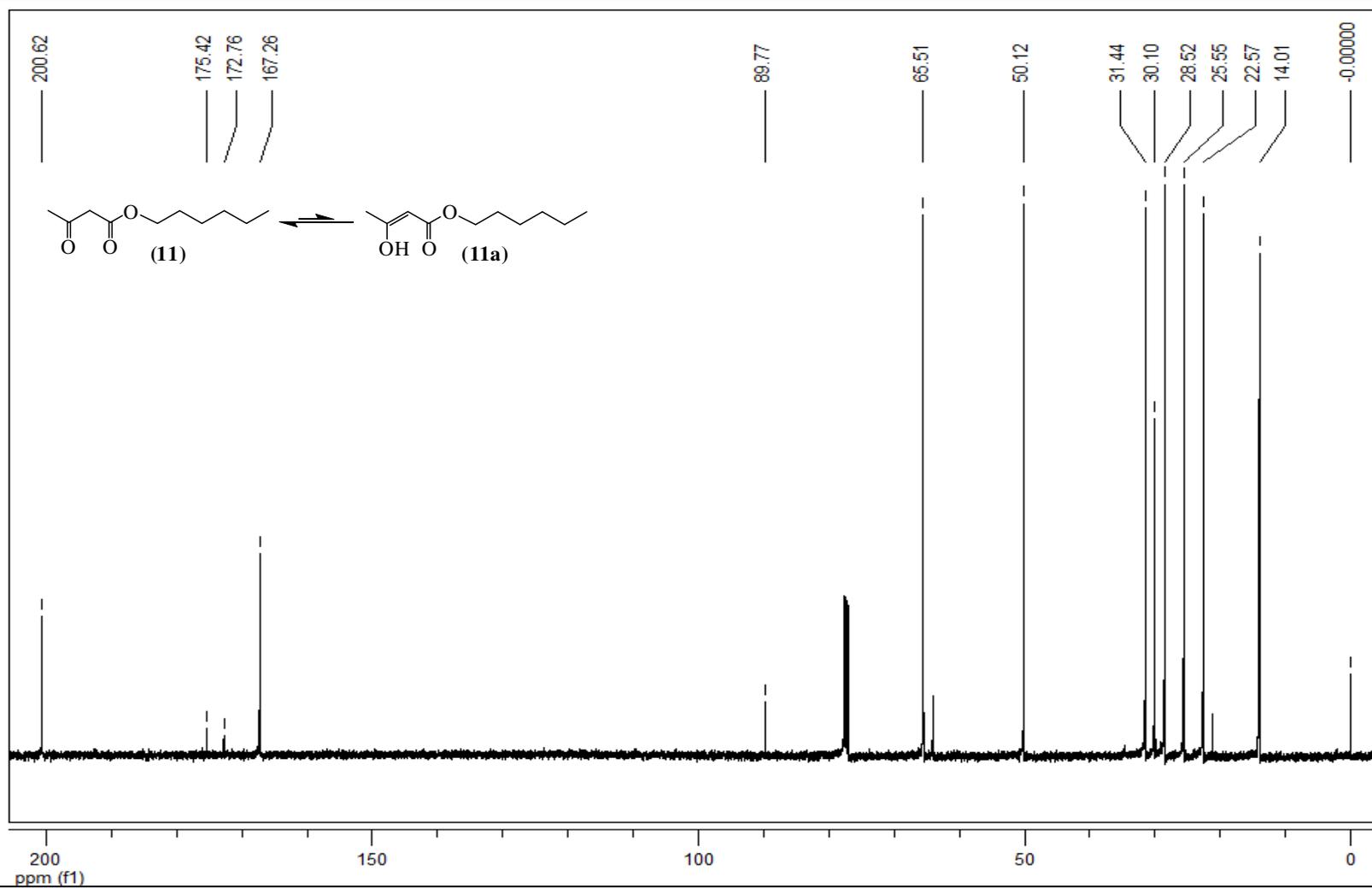
Fonte: Autor 2011.

Figura 3- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 3-Oxobutanoato de pentila (10)

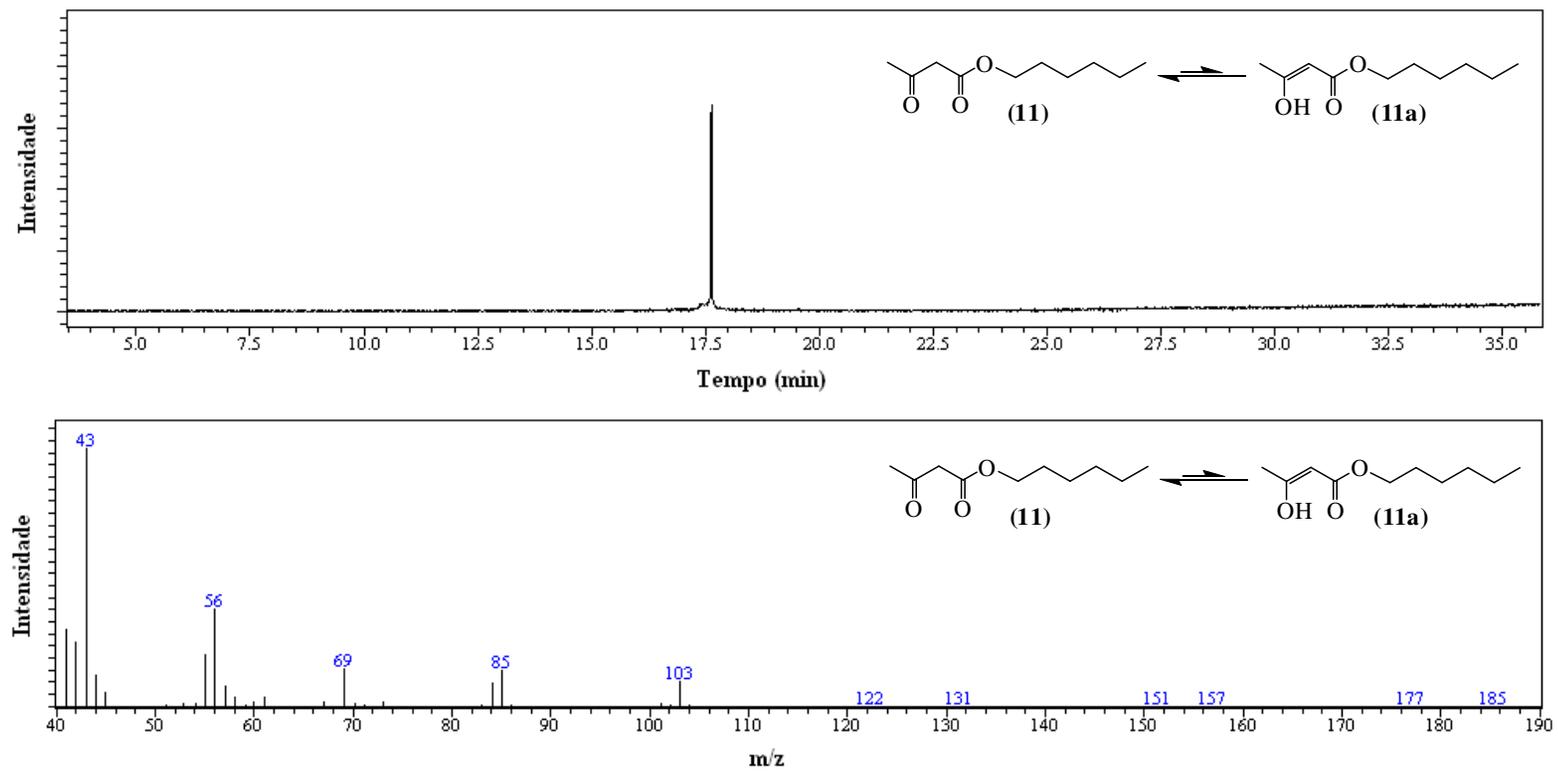
Fonte: Autor 2011.

Figura 4- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de hexila (**11**)

Fonte: Autor 2011.

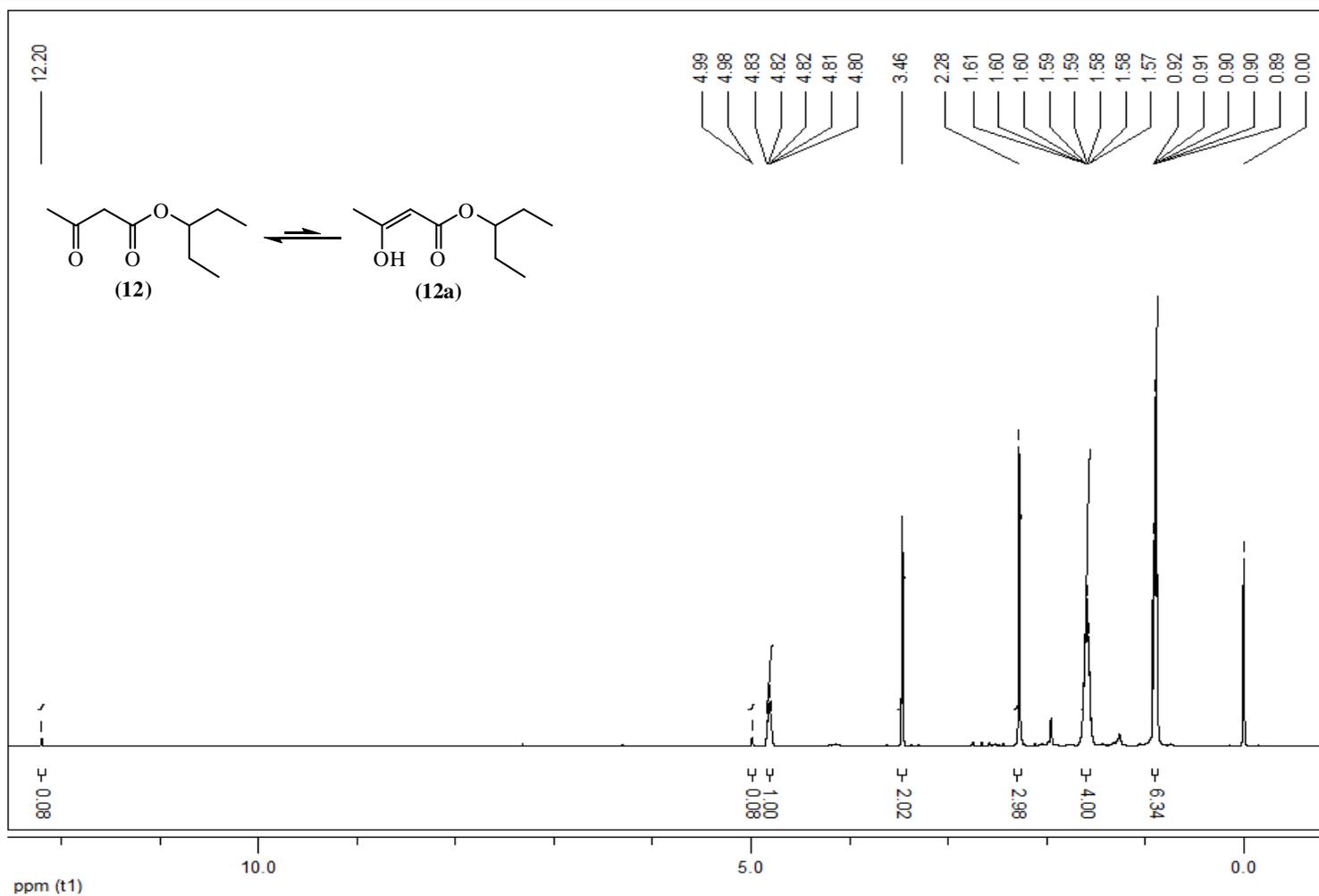
Figura 5- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de hexila (**11**)

Fonte: Autor 2011.

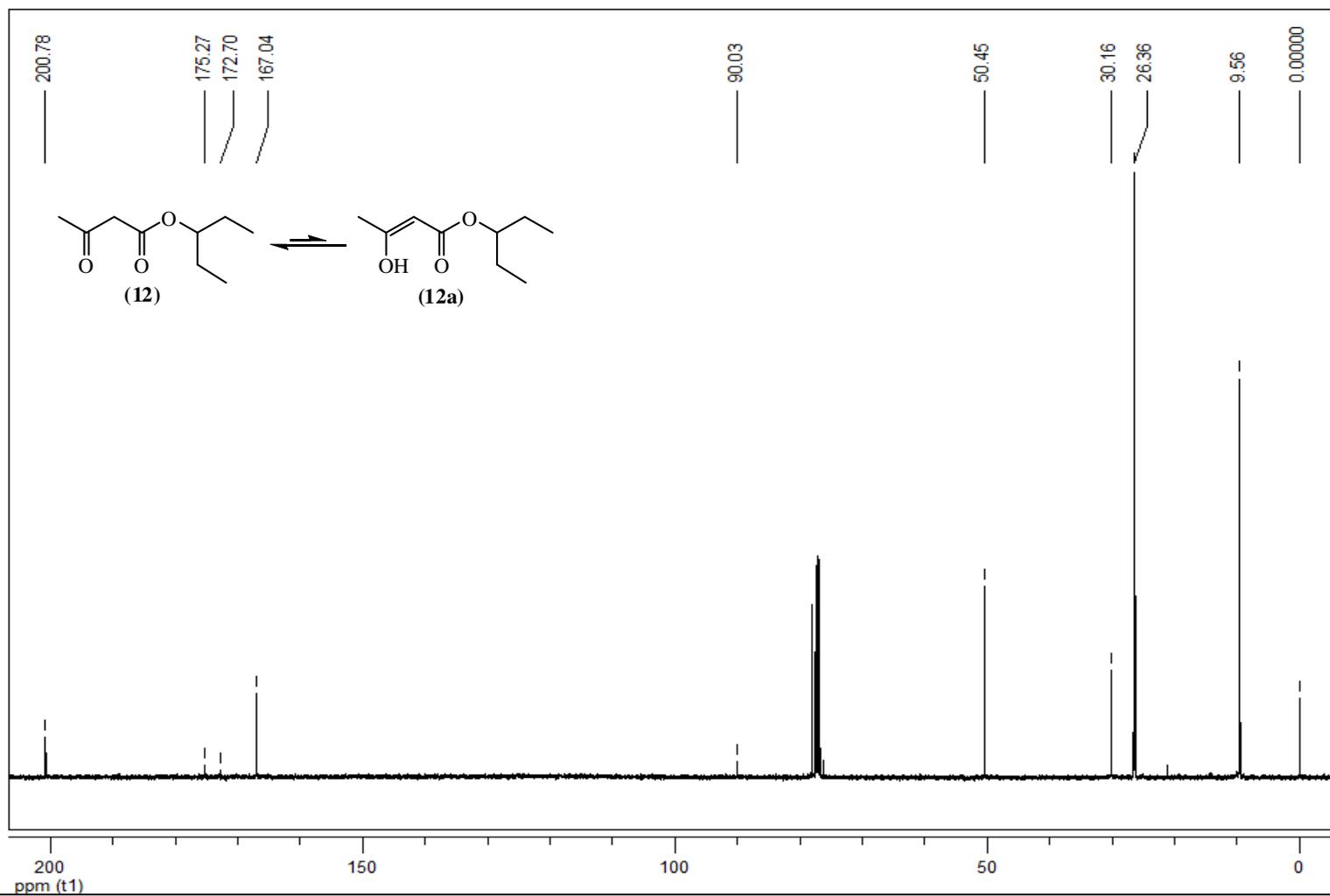
Figura 6- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 3-Oxobutanoato de hexila (**11**)

Fonte: Autor 2011.

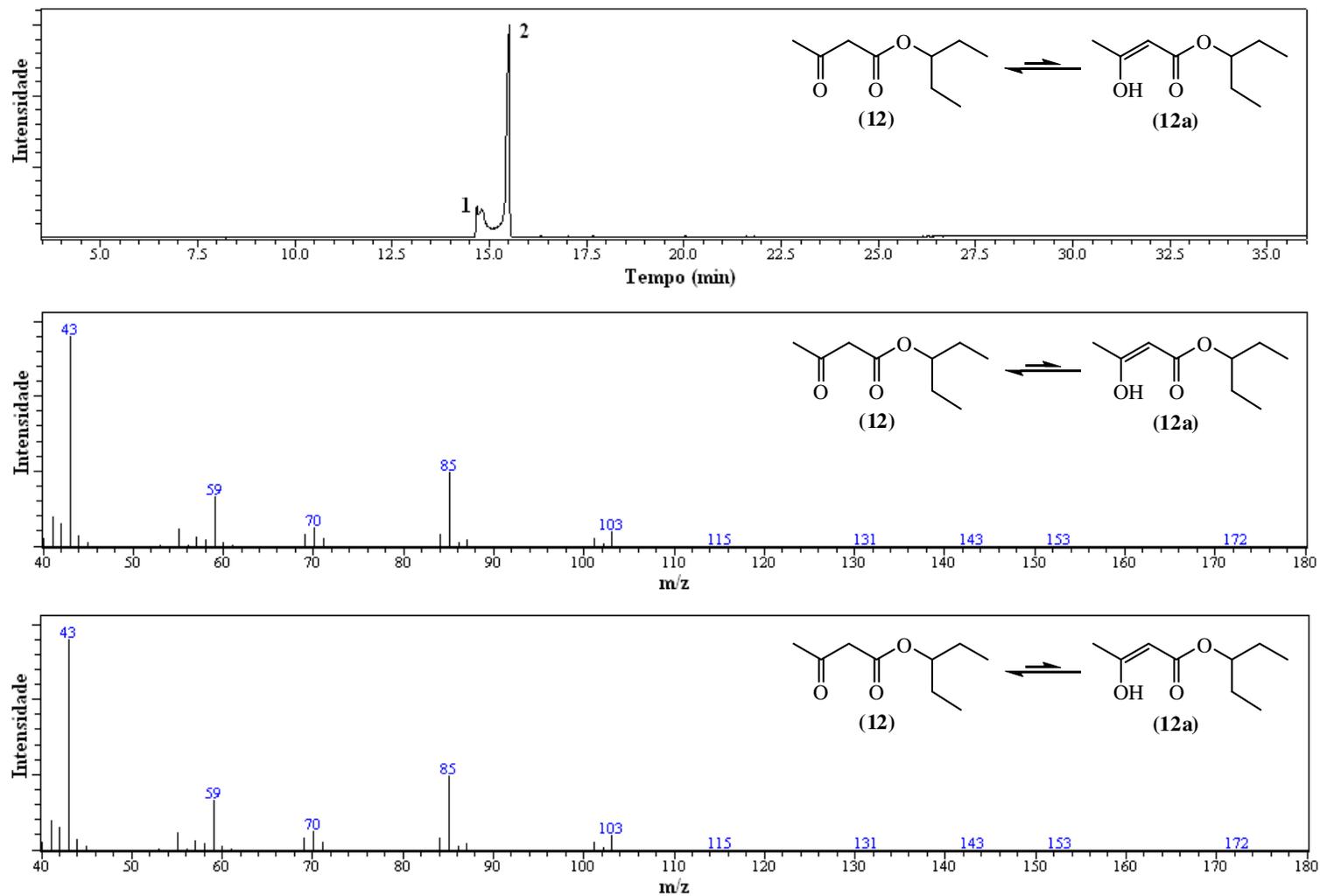
Figura 7- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de 1-etilpropila (**12**)



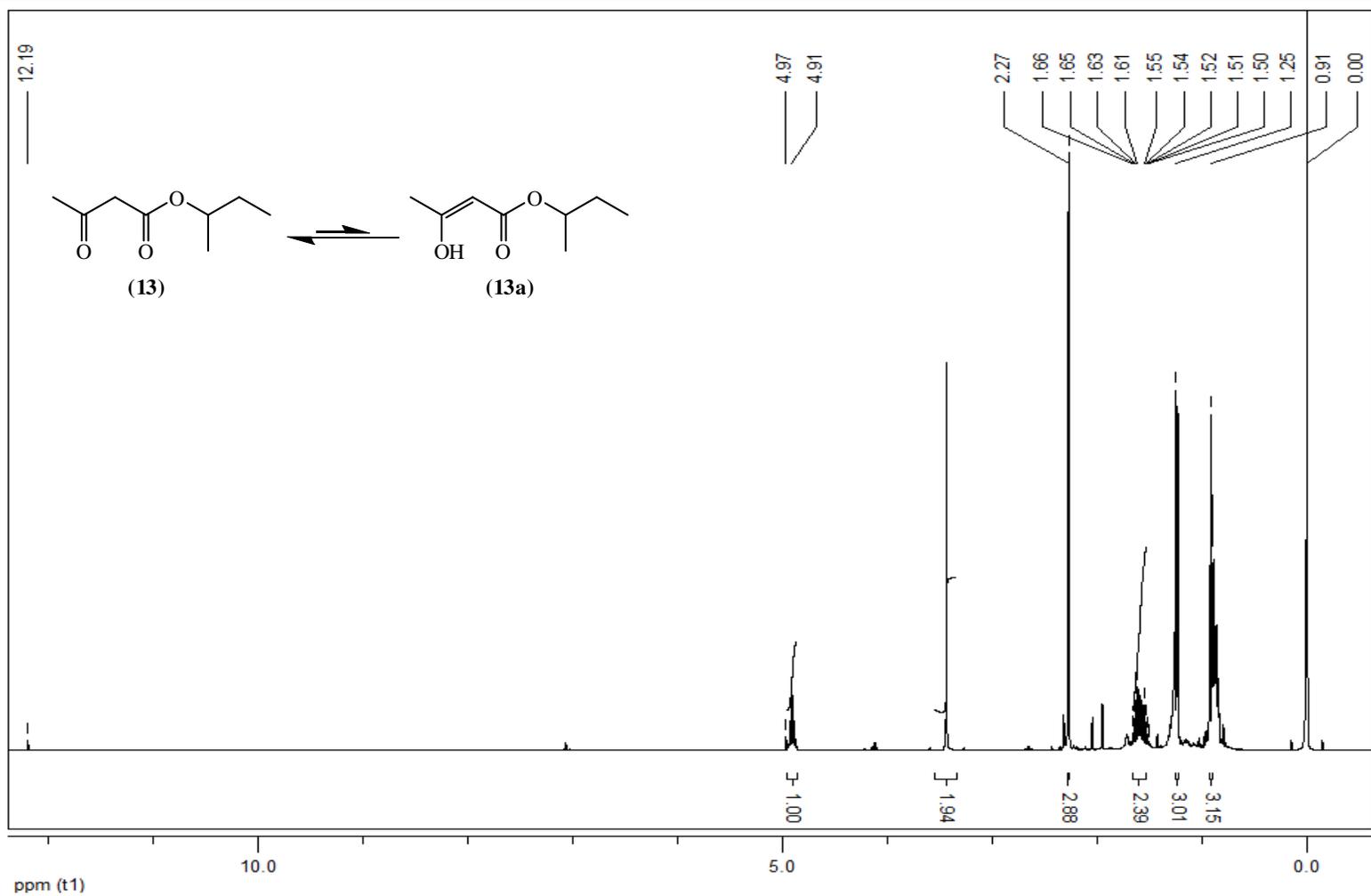
Fonte: Autor 2011.

Figura 8- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de 1-etilpropila (**12**)

Fonte: Autor 2011.

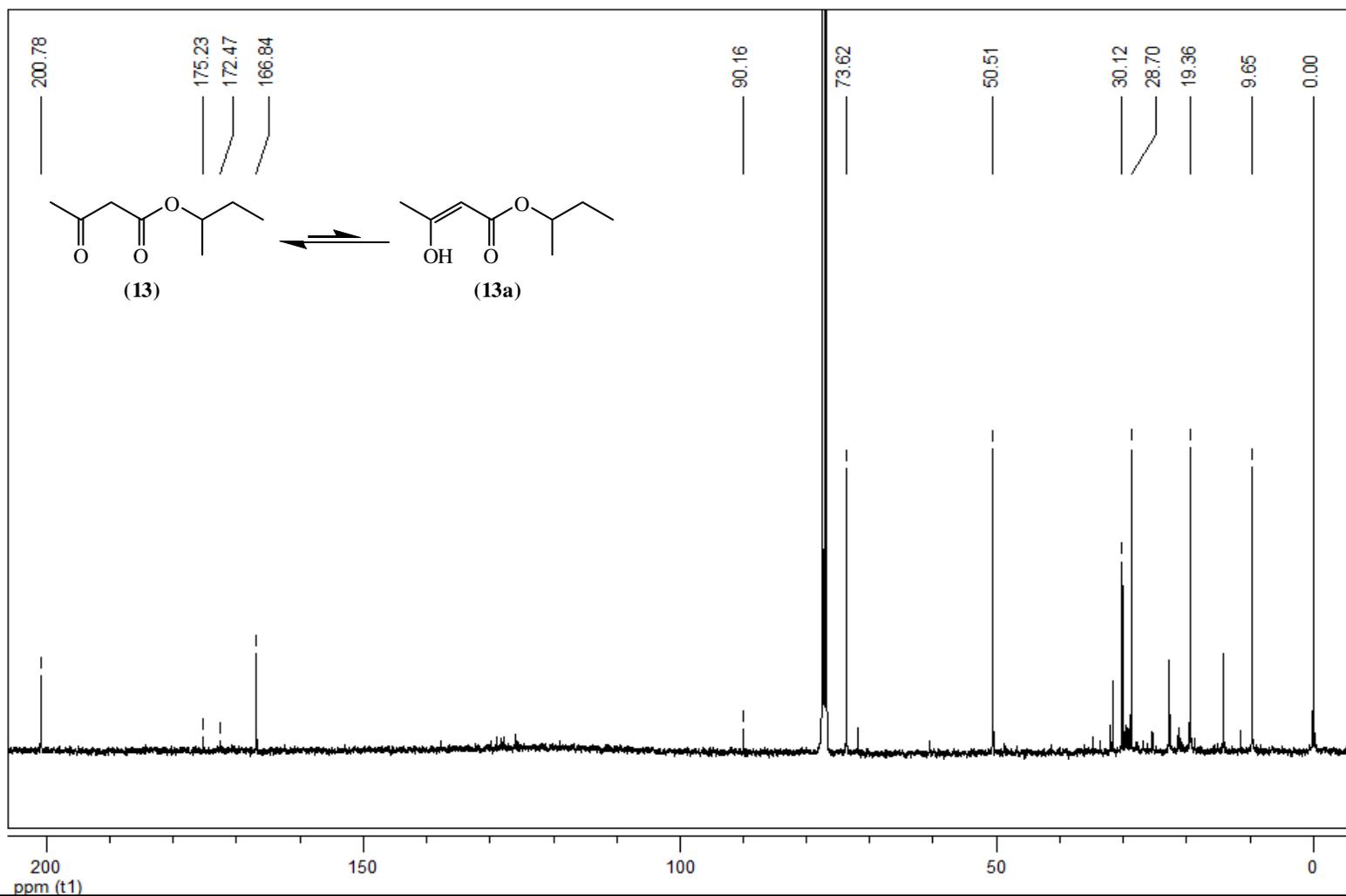
Figura 9- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 3-Oxobutanoato de 1-etilpropila (**12**)

Fonte: Autor 2011.

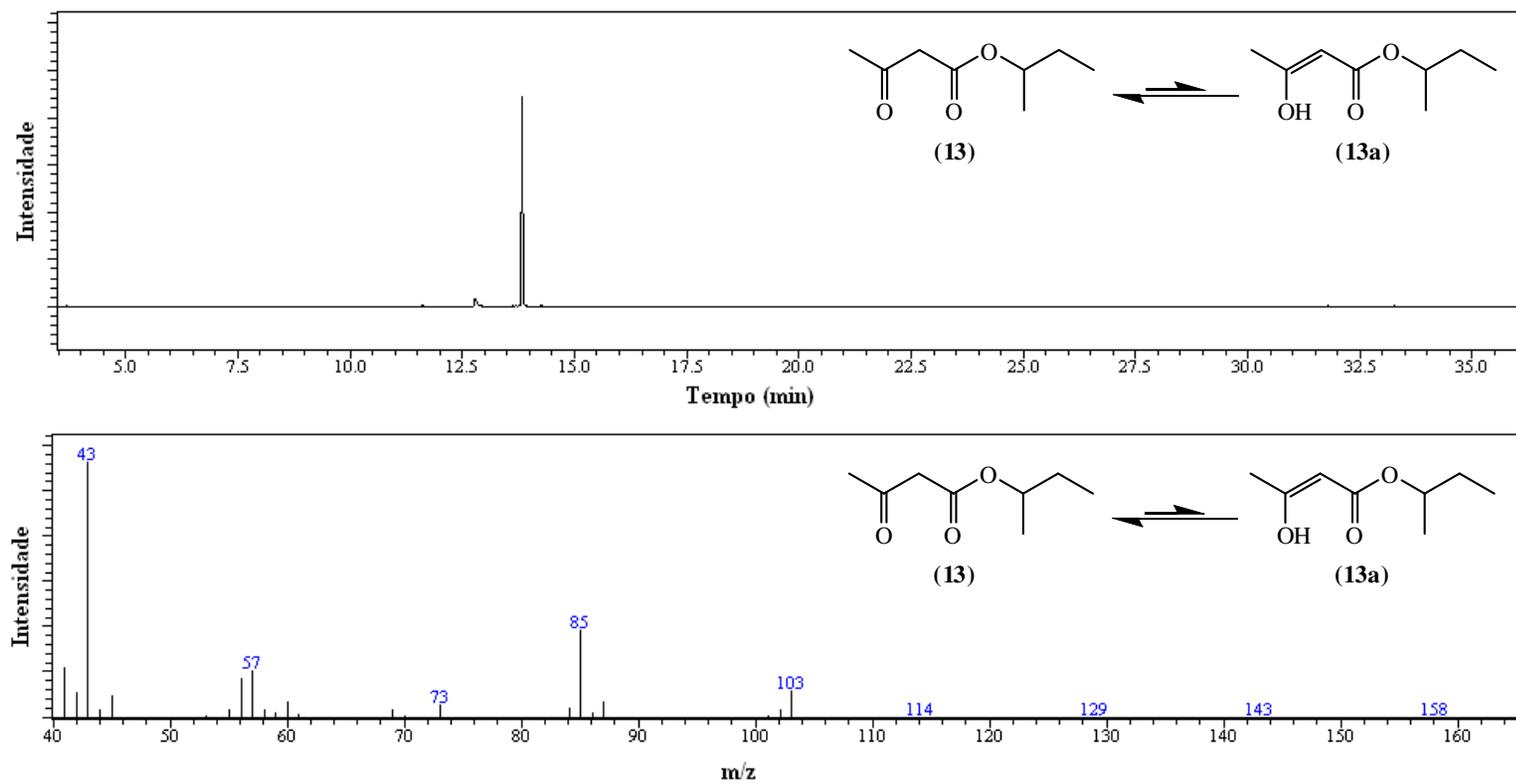
Figura 10- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de 1-metilpropila (**13**)

Fonte: Autor 2011.

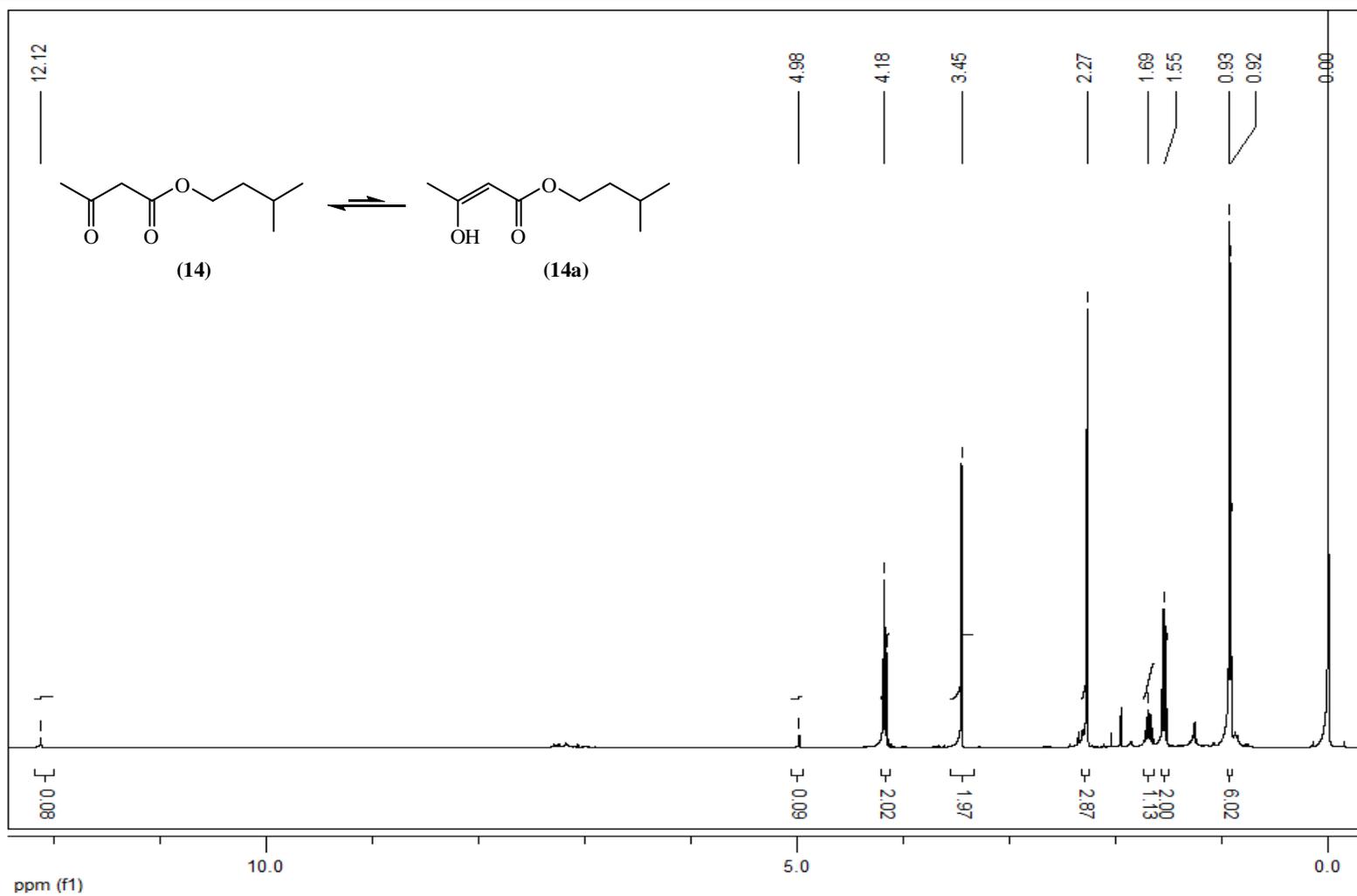
Figura 11- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de 1-metilpropila (13)



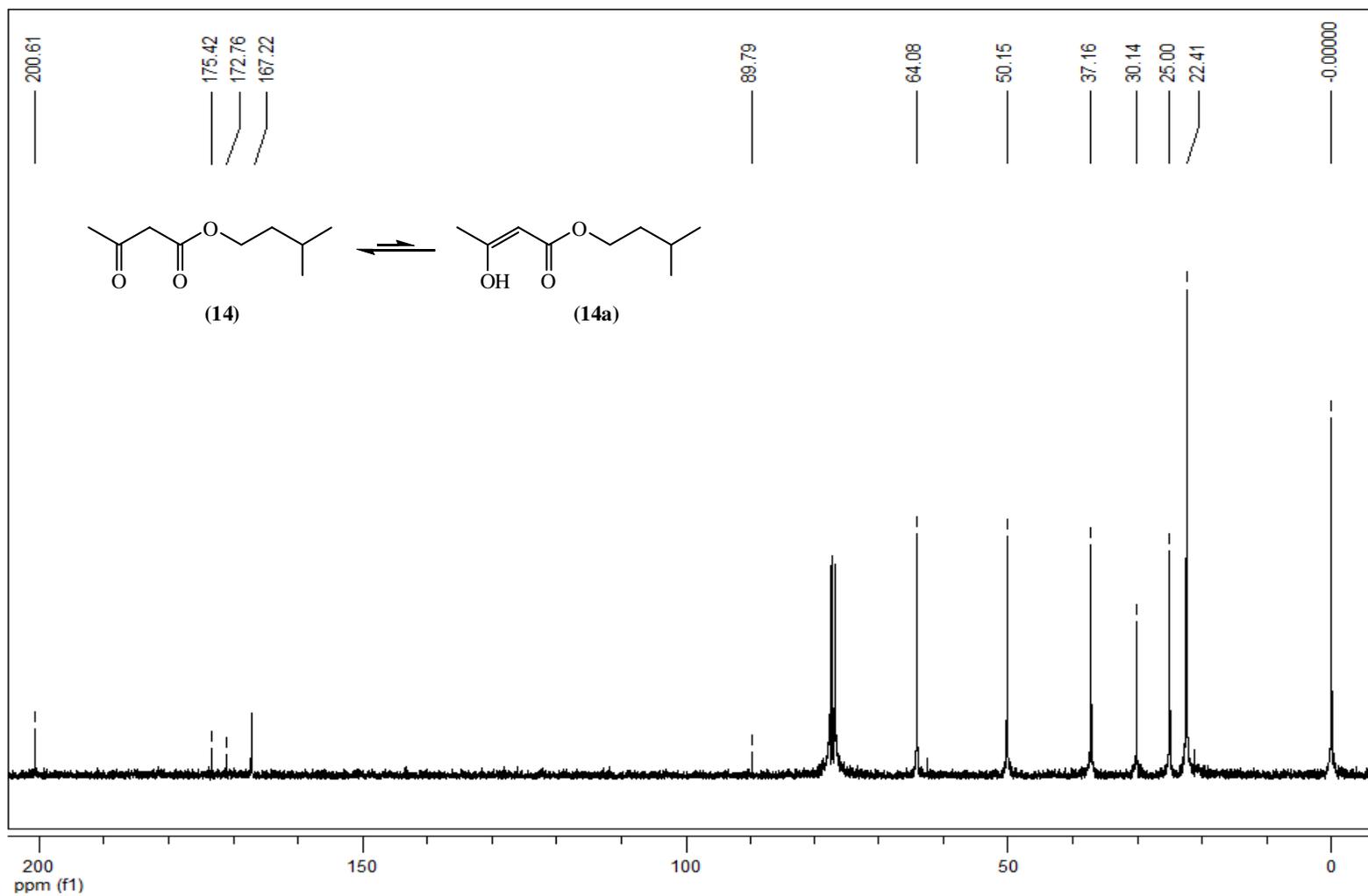
Fonte: Autor 2011.

Figura 12- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 3-Oxobutanoato de 1-metilpropila (**13**)

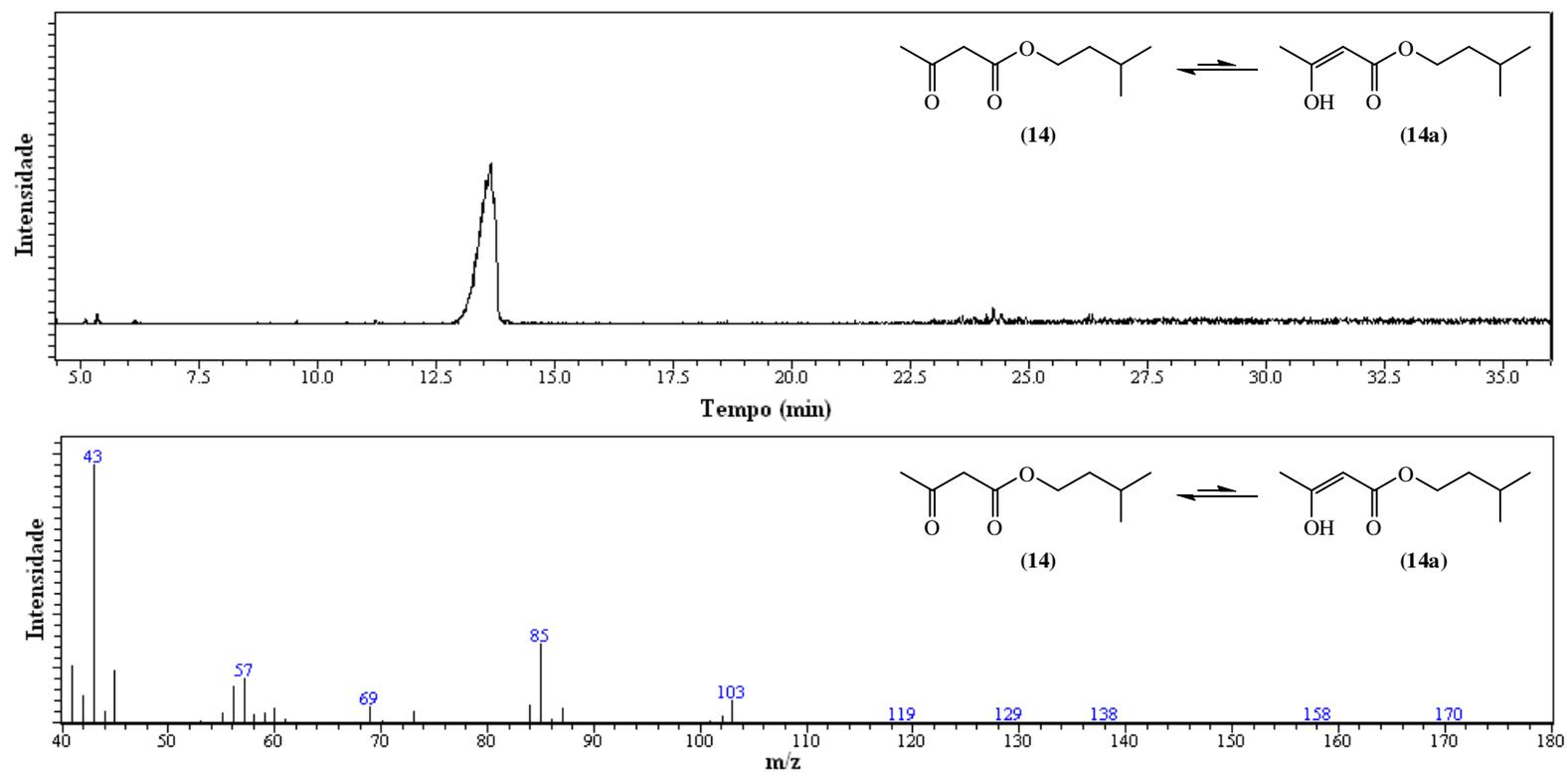
Fonte: Autor 2011.

Figura 13- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de 3-metilbutila (**14**)

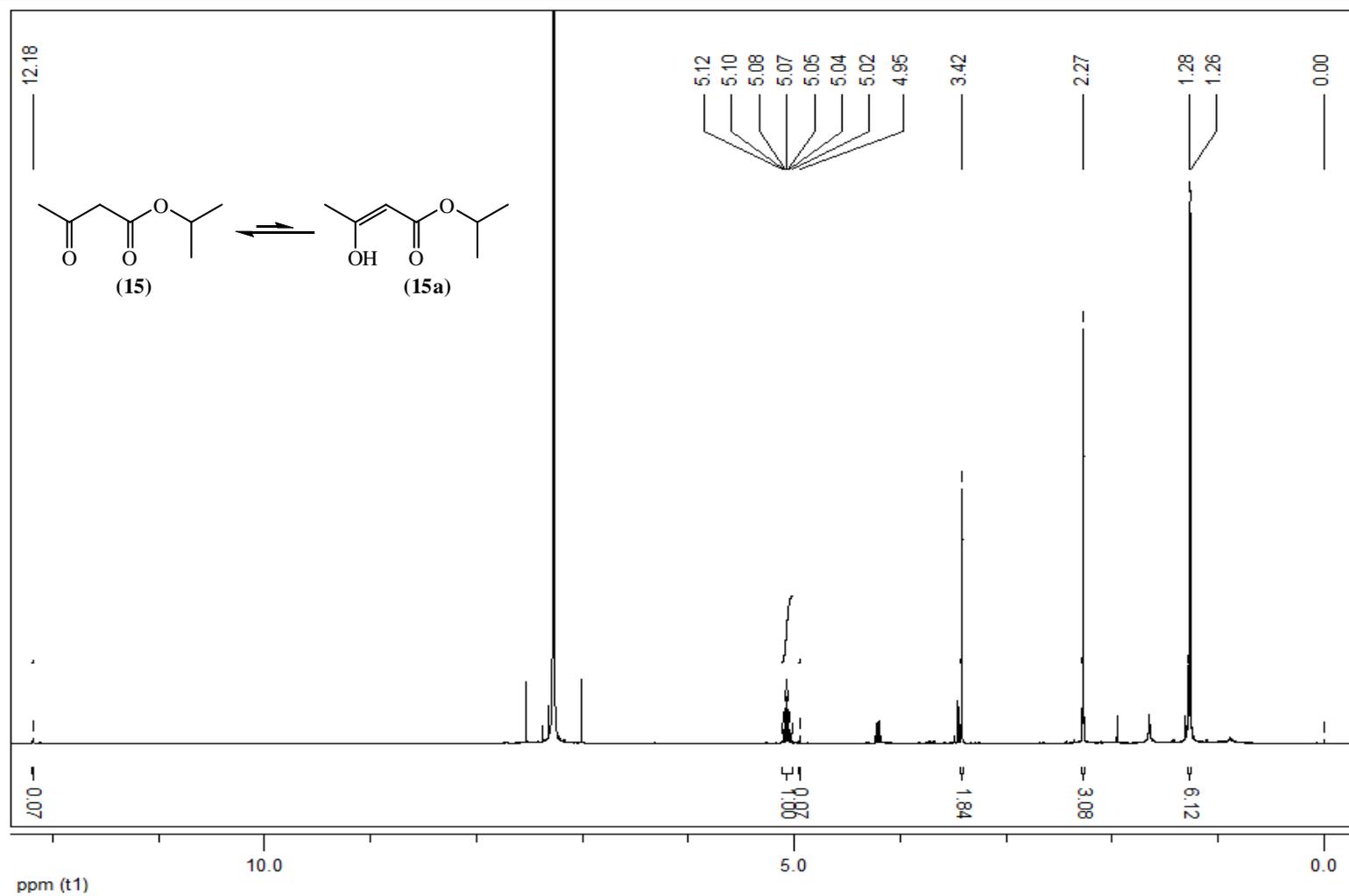
Fonte: Autor 2011.

Figura 14- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de 3-metilbutila (**14**)

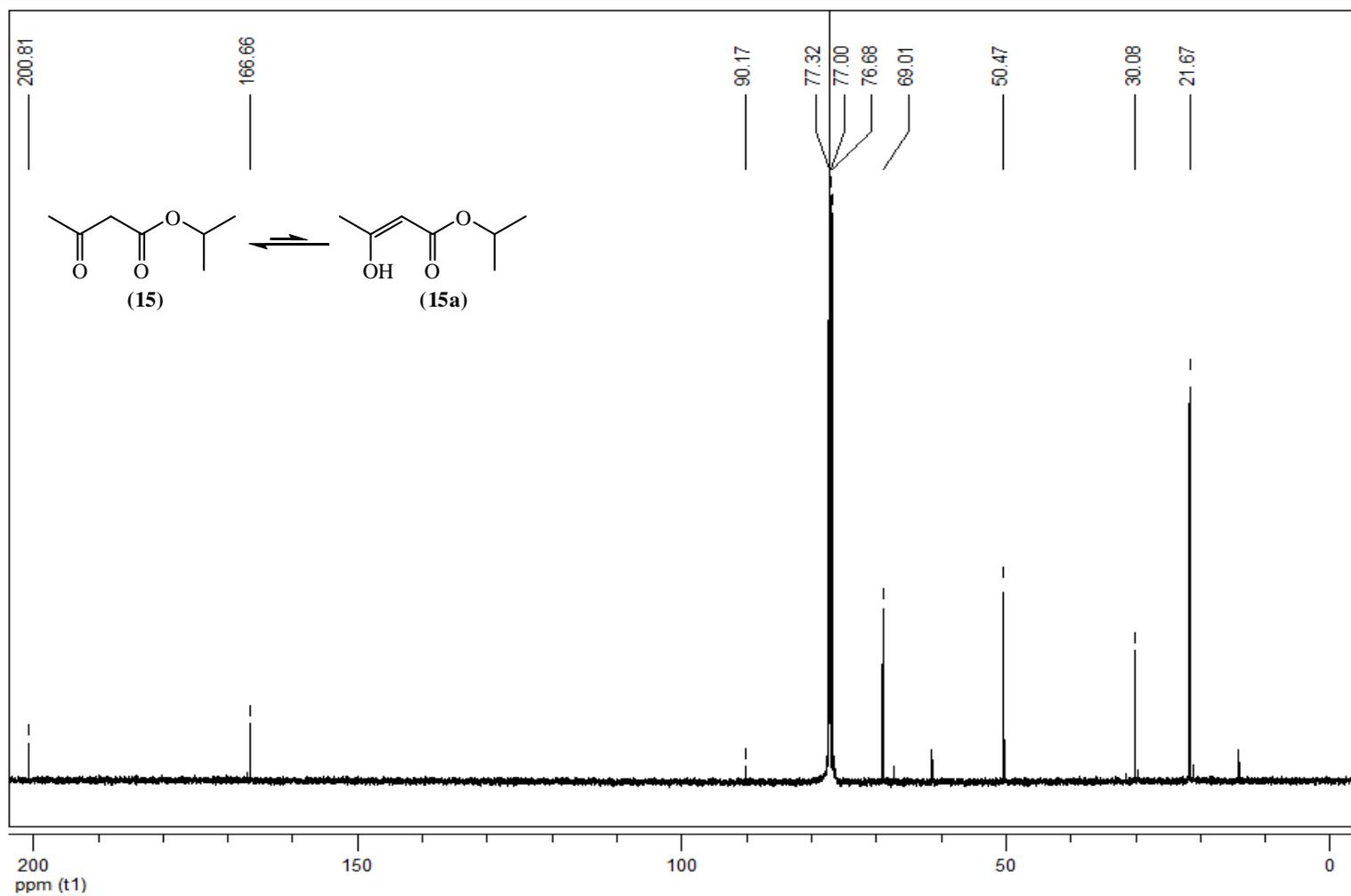
Fonte: Autor 2011.

Figura 15- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 3-Oxobutanoato de 3-metilbutila (**14**)

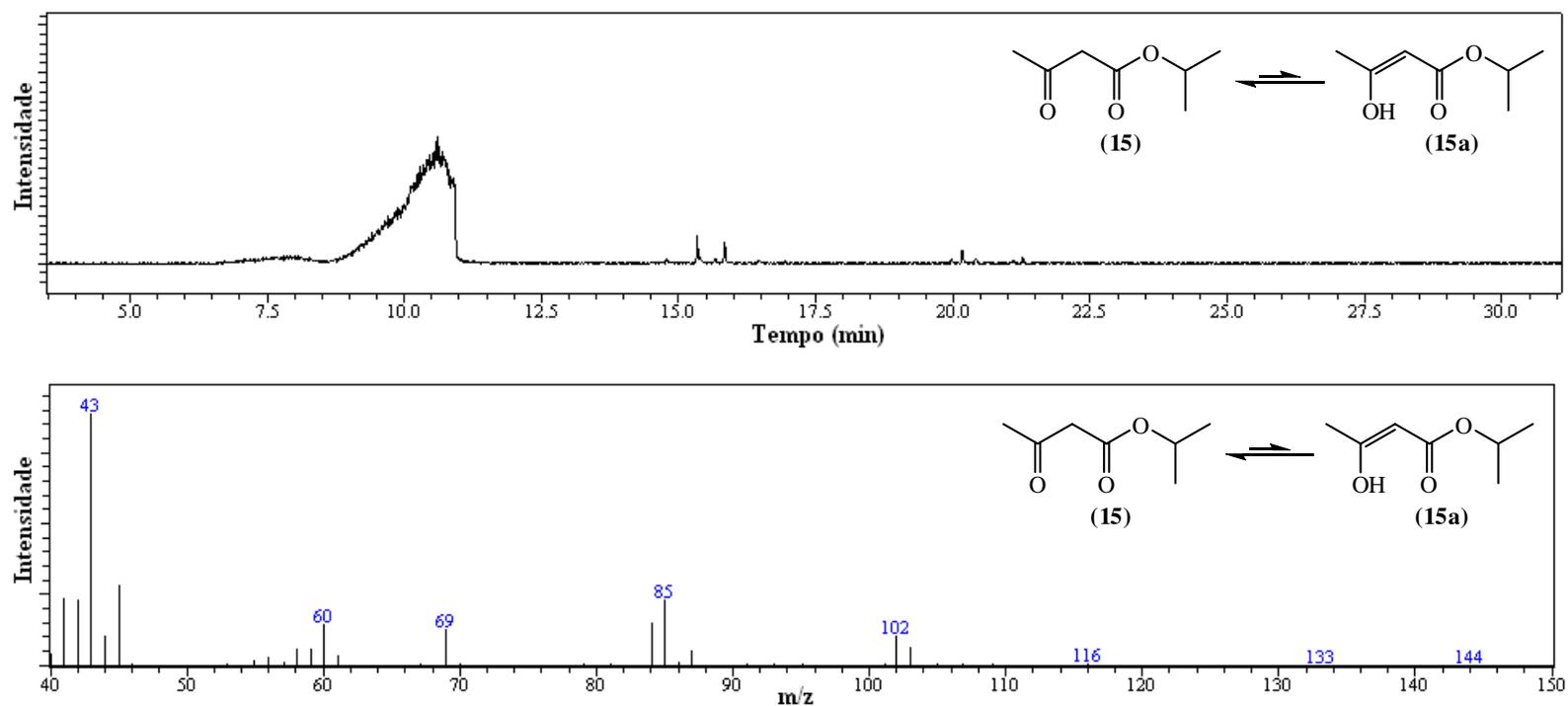
Fonte: Autor 2011.

Figura 16- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de 1-metiletila (**15**)

Fonte: Autor 2011.

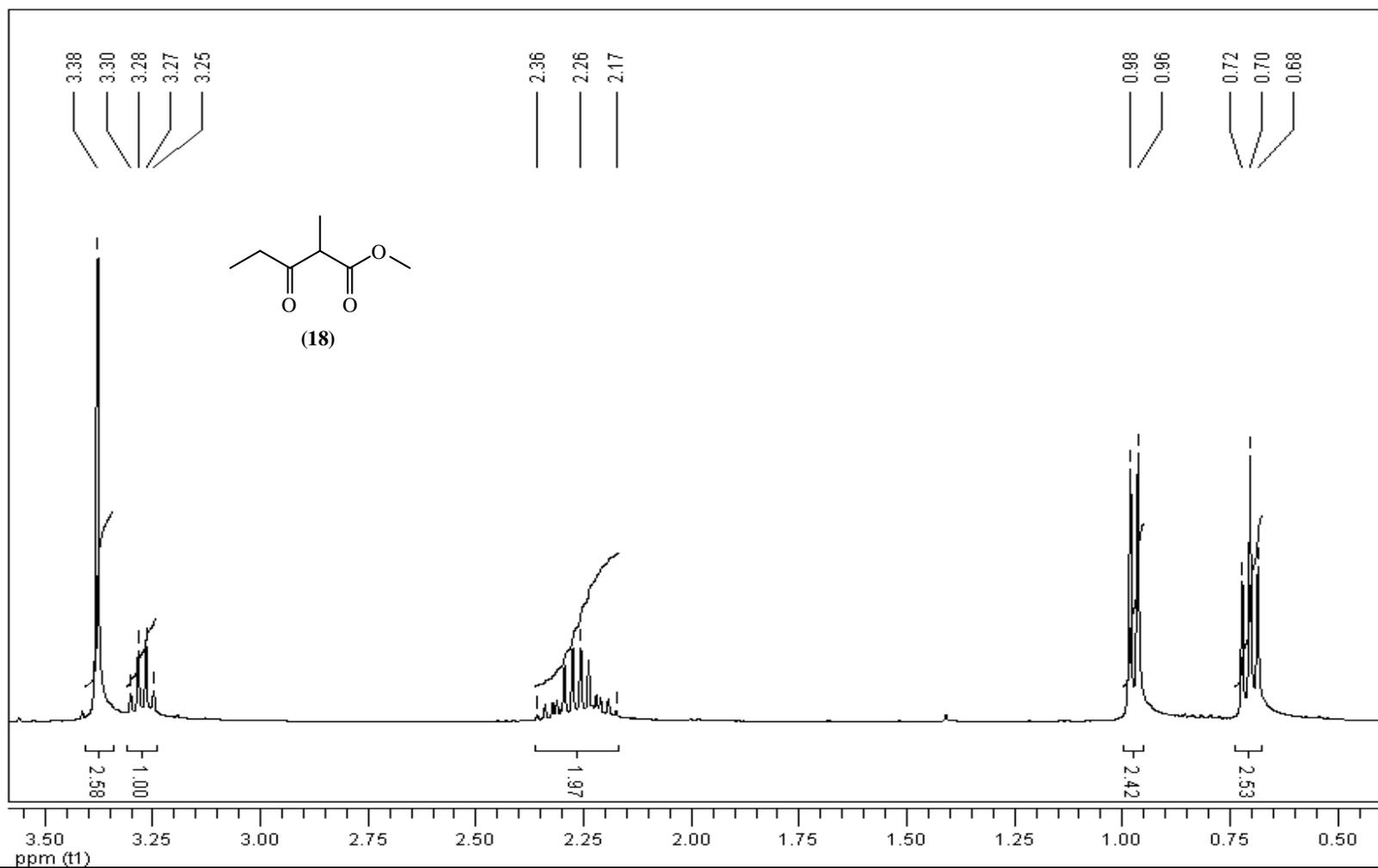
Figura 17- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 3-Oxobutanoato de 1-metiletila (**15**)

Fonte: Autor 2011.

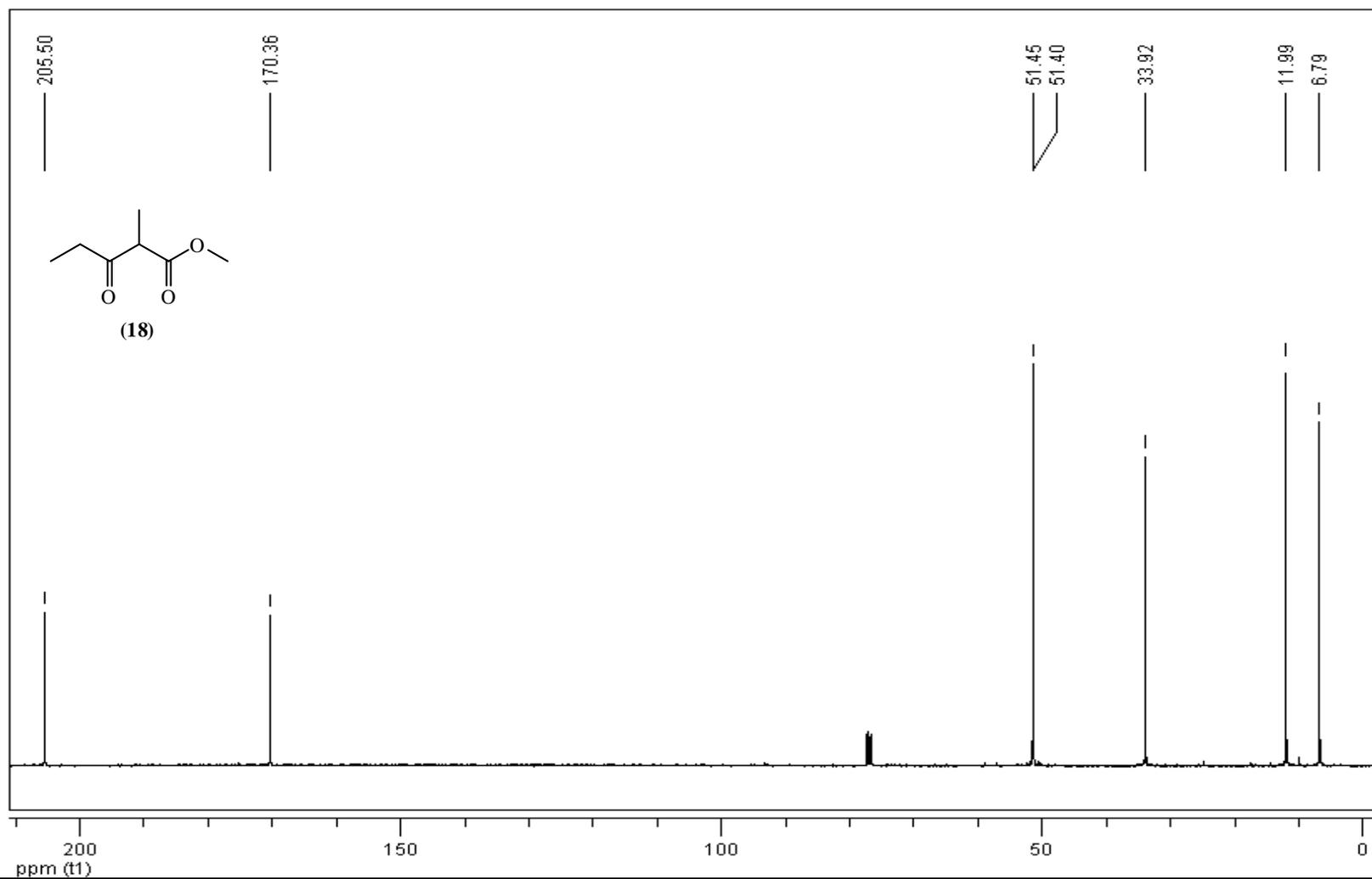
Figura 18- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 3-Oxobutanoato de 1-metiletila (**15**)

Fonte: Autor 2011.

Figura 19- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**18**)

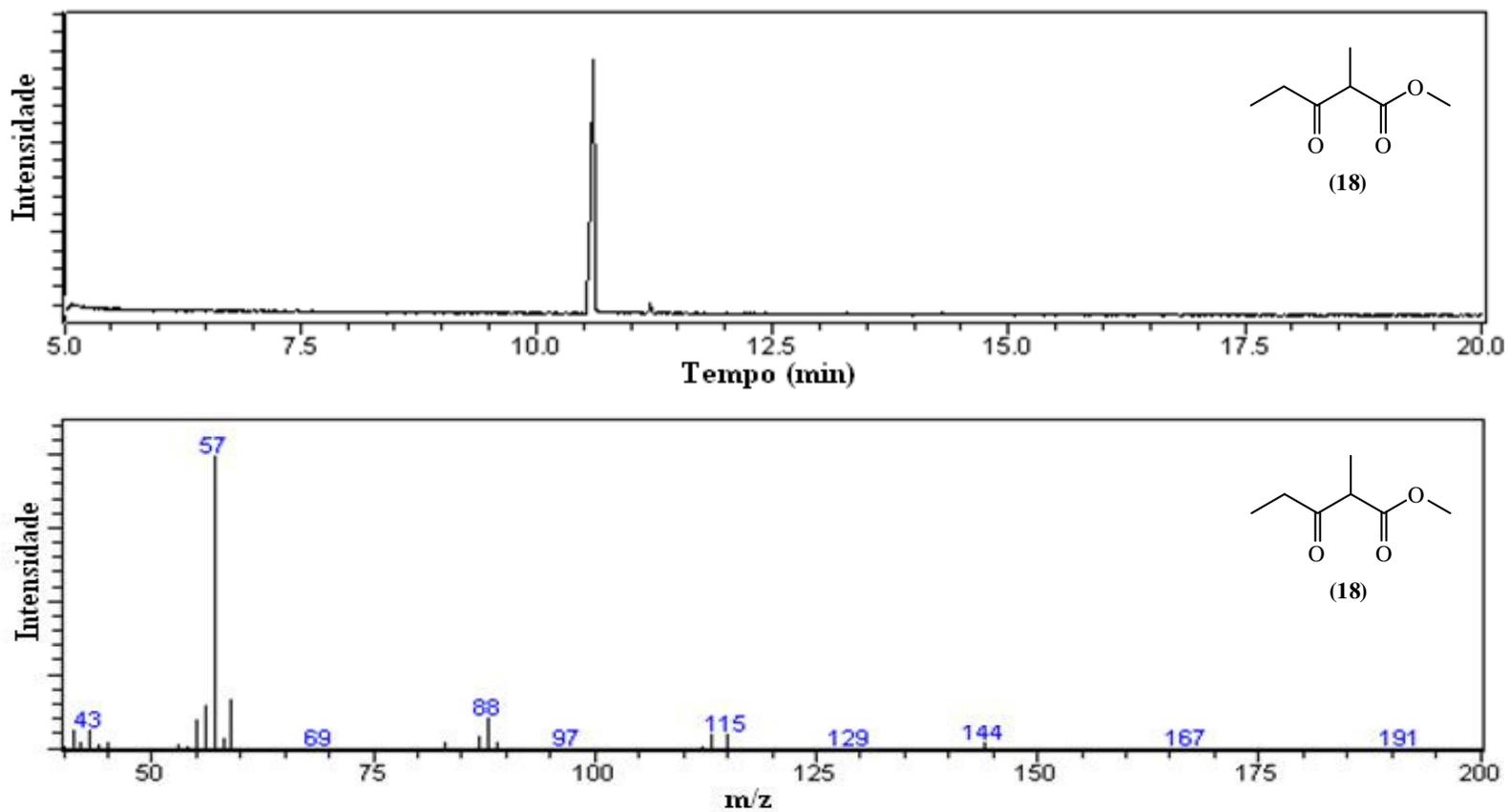


Fonte: Autor 2011.

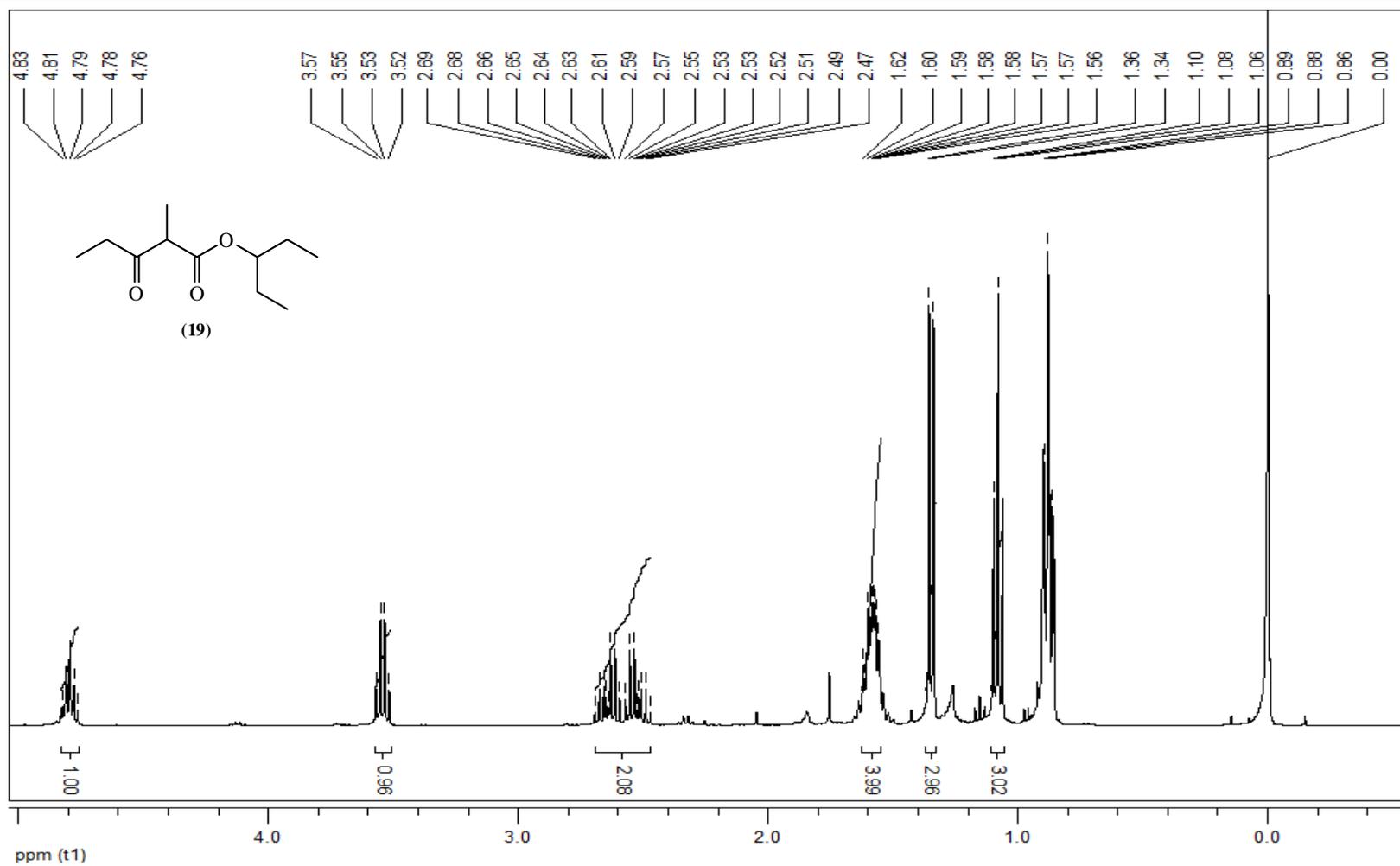
Figura 20- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**18**)

Fonte: Autor 2011.

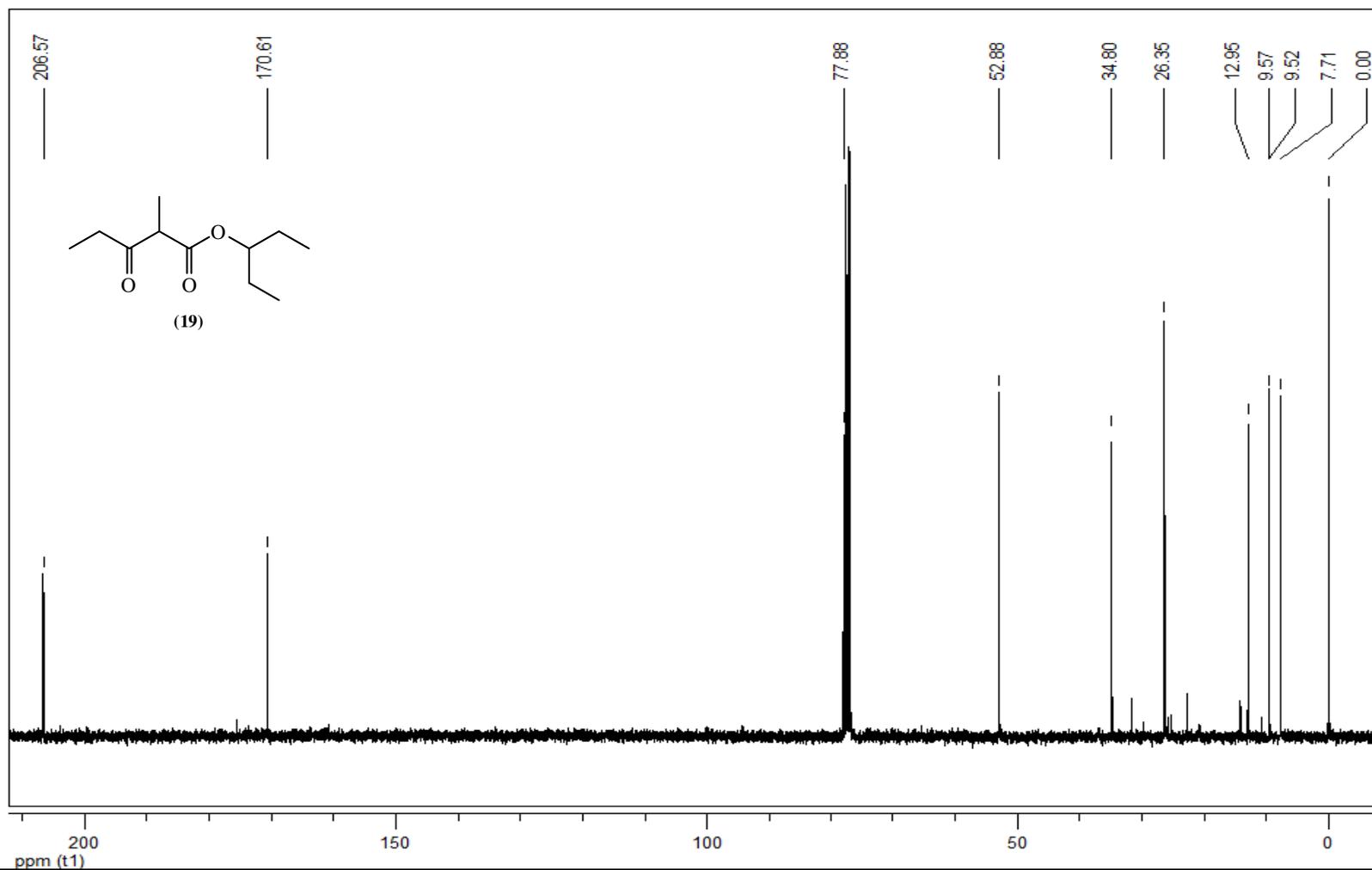
Figura 21- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 2-Metil-3-oxopentanoato de metila (**18**)



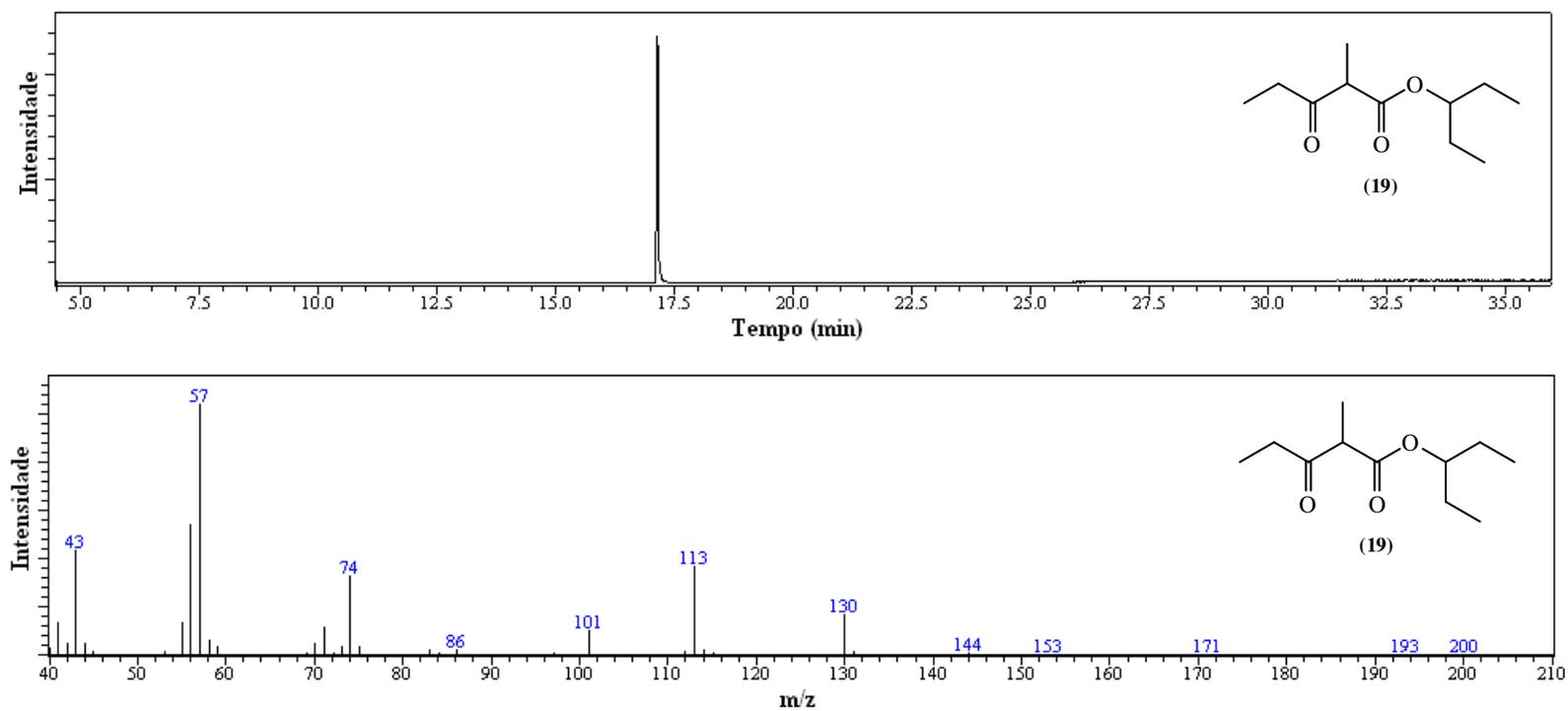
Fonte: Autor 2011.

Figura 22- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**)

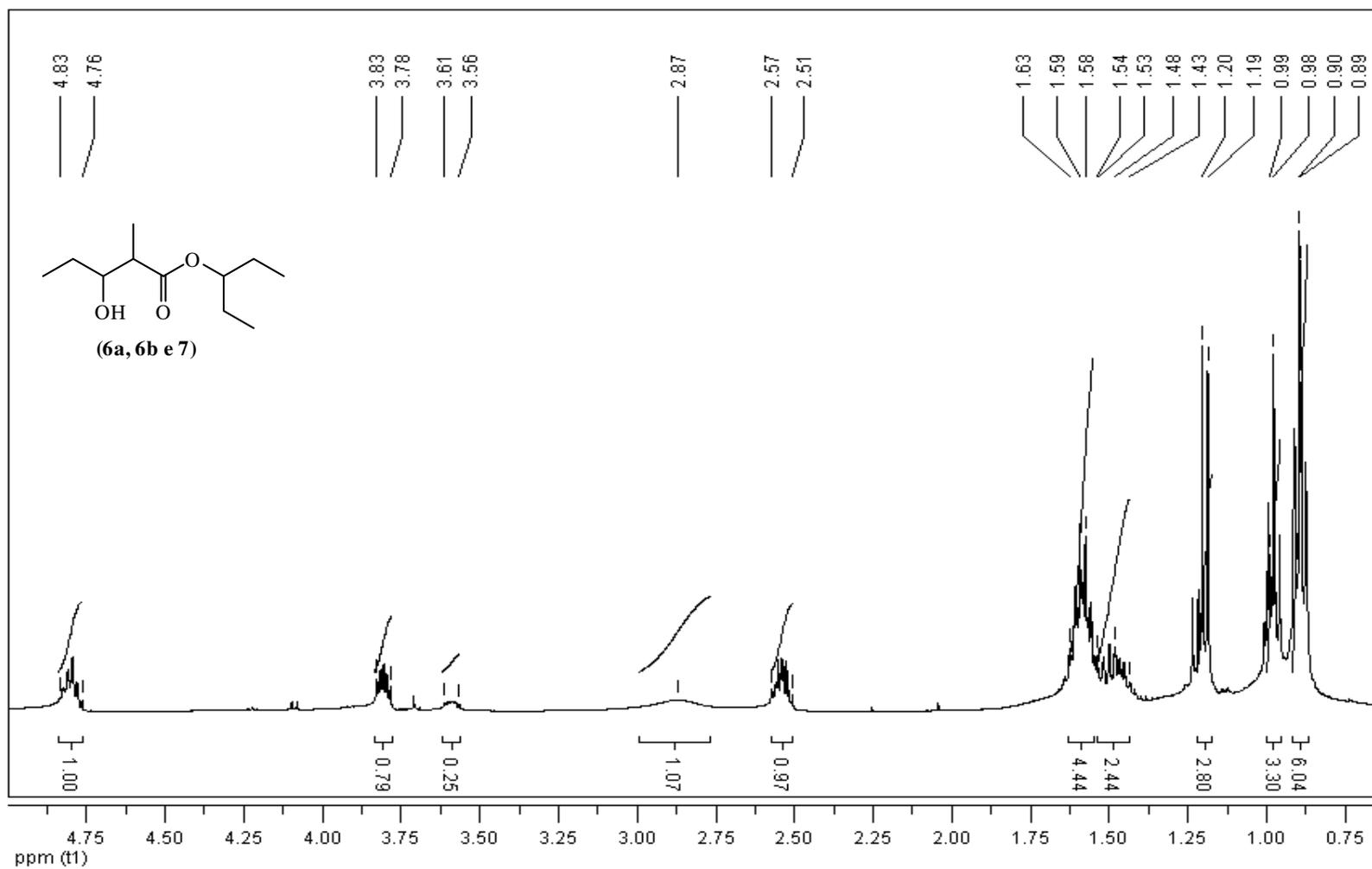
Fonte: Autor 2011.

Figura 23- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**)

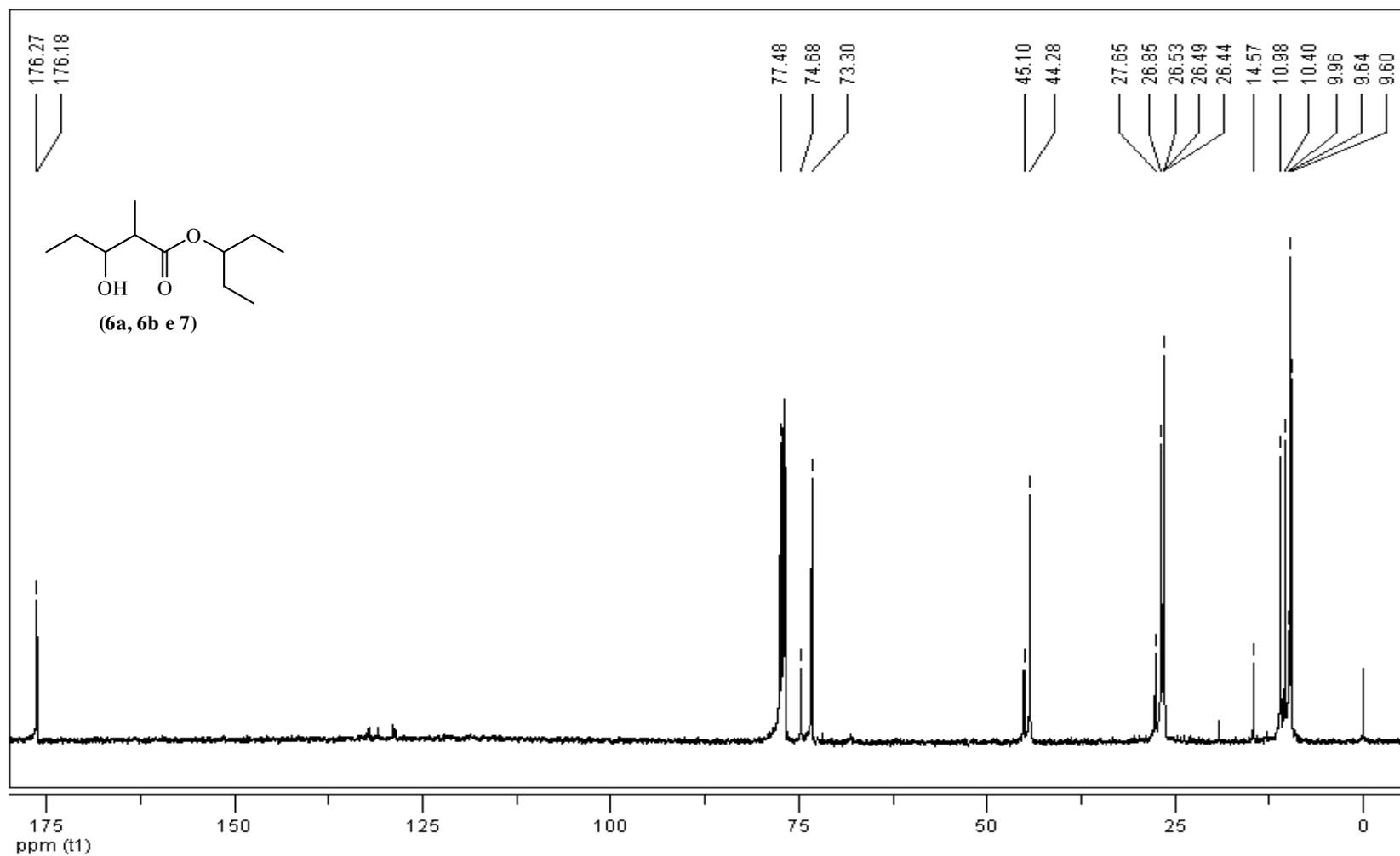
Fonte: Autor 2011.

Figura 24- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 2-Metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropila (**19**)

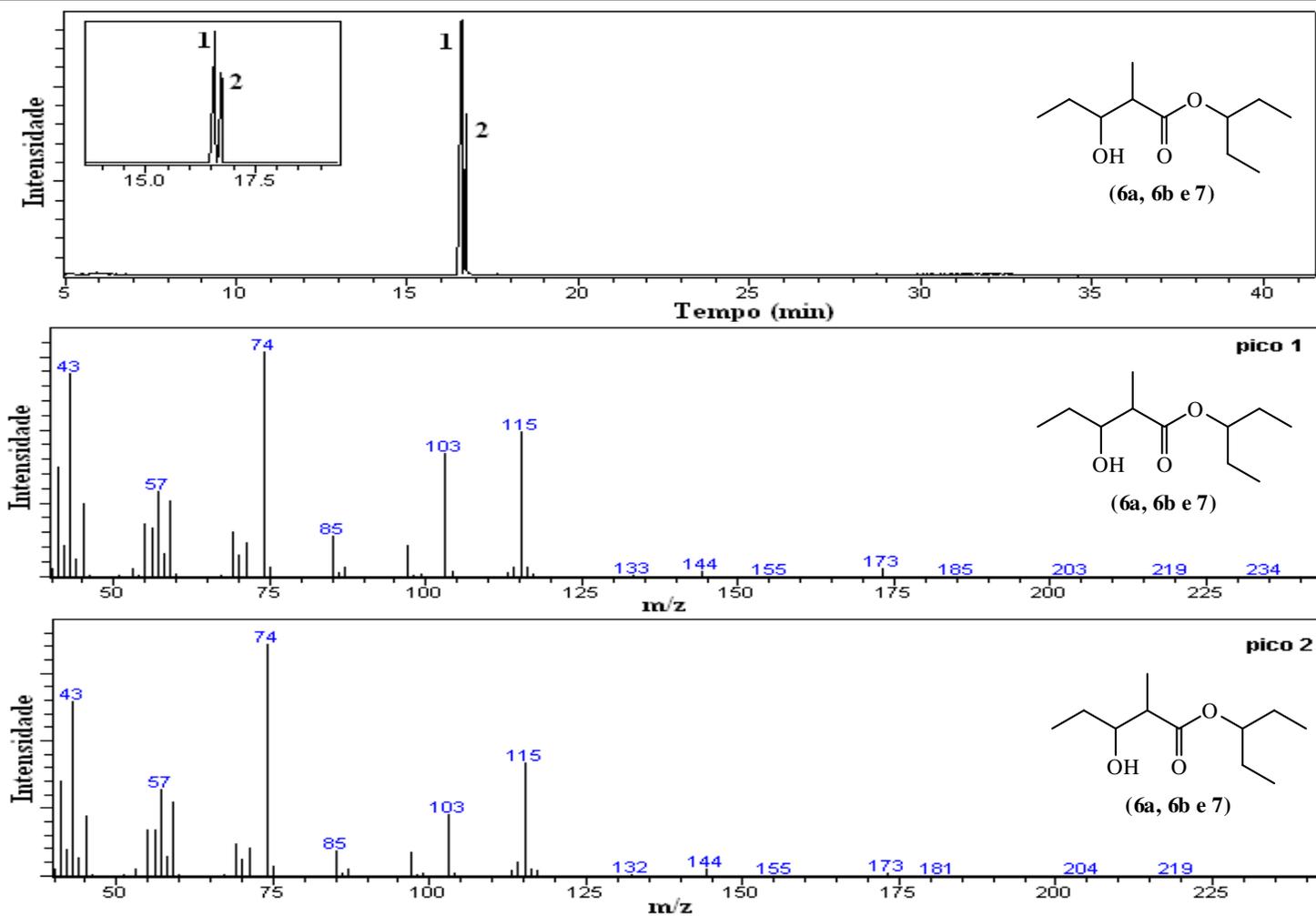
Fonte: Autor 2011.

Figura 25- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**6a**, **6b e 7**)

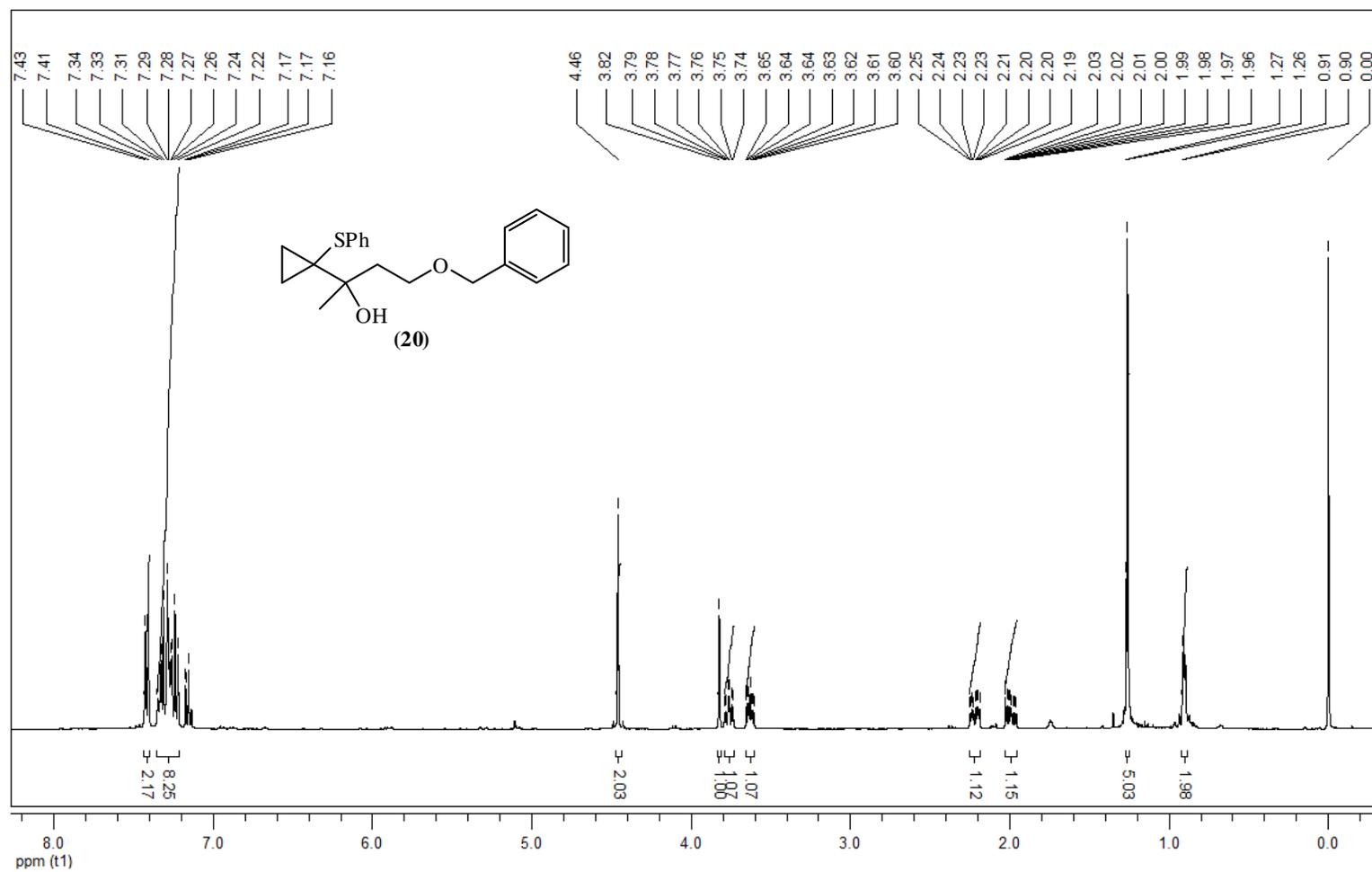
Fonte: Autor 2011.

Figura 26- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**6a**, **6b** e **7**)

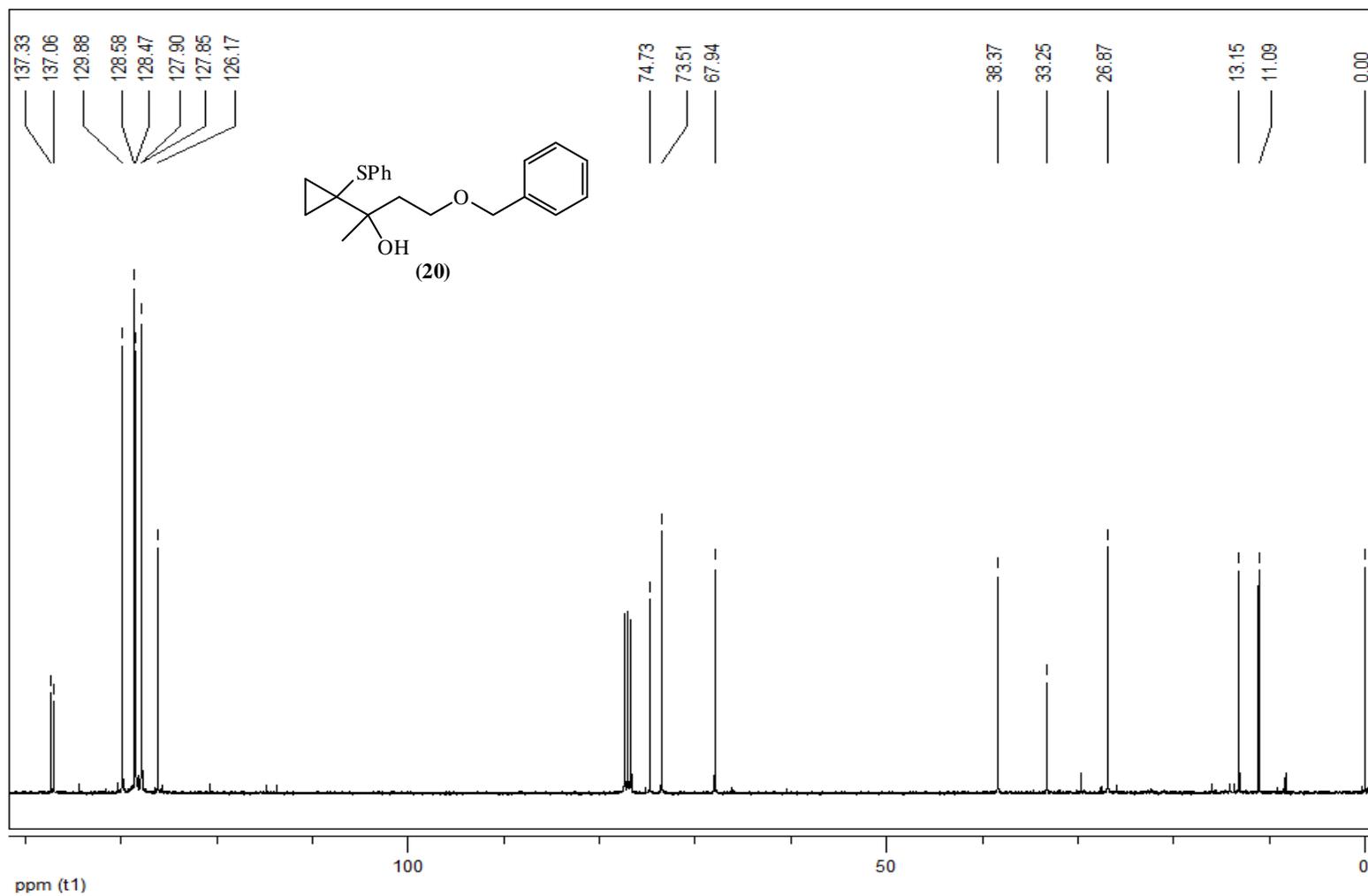
Fonte: Autor 2011.

Figura 27- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 2-Metil-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropila (**6a**, **6b** e **7**)

Fonte: Autor 2011.

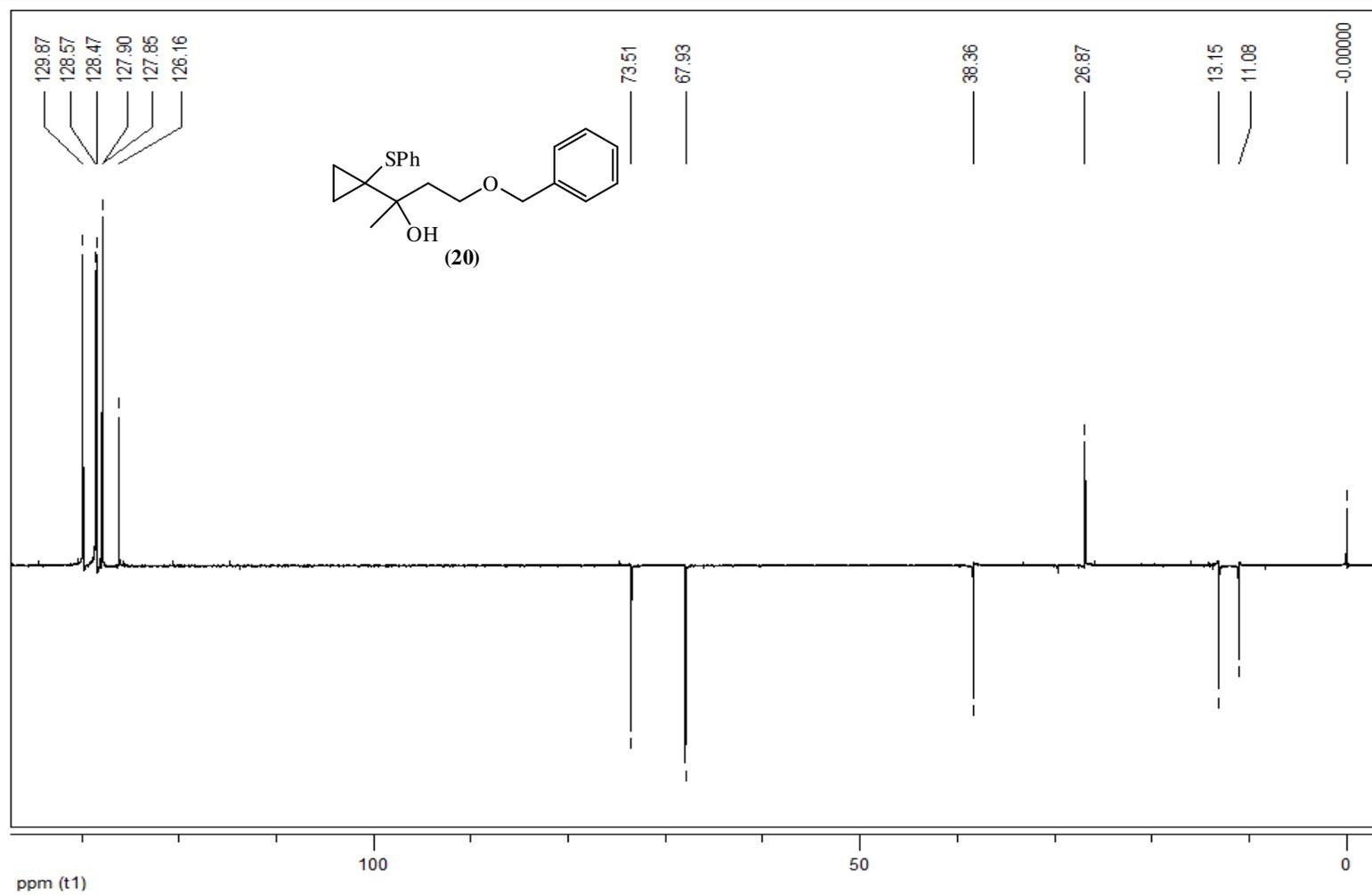
Figura 28- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (**20**)

Fonte: Autor 2011.

Figura 29- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (**20**)

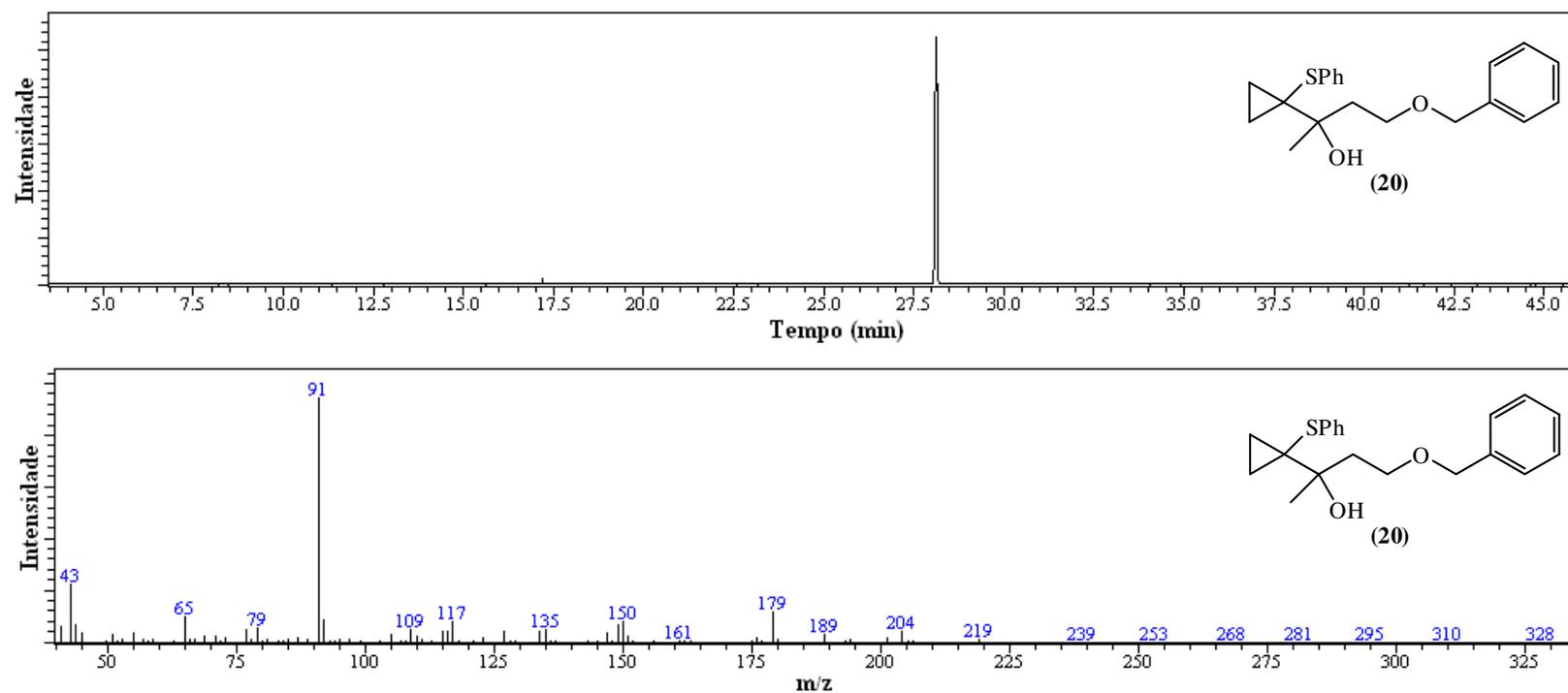
Fonte: Autor 2011.

Figura 30- Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135 em CDCl_3 do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (**20**)

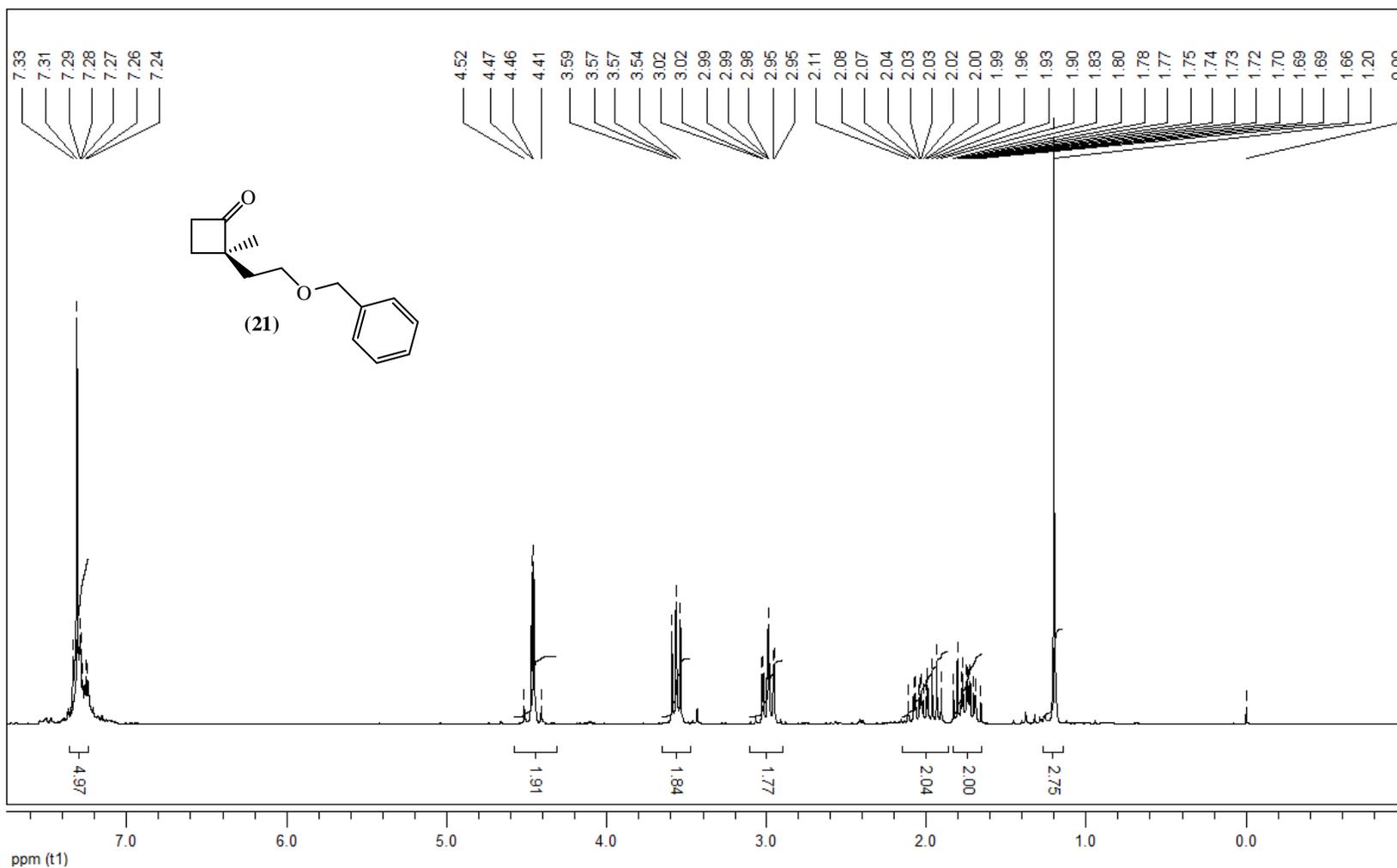


Fonte: Autor 2011.

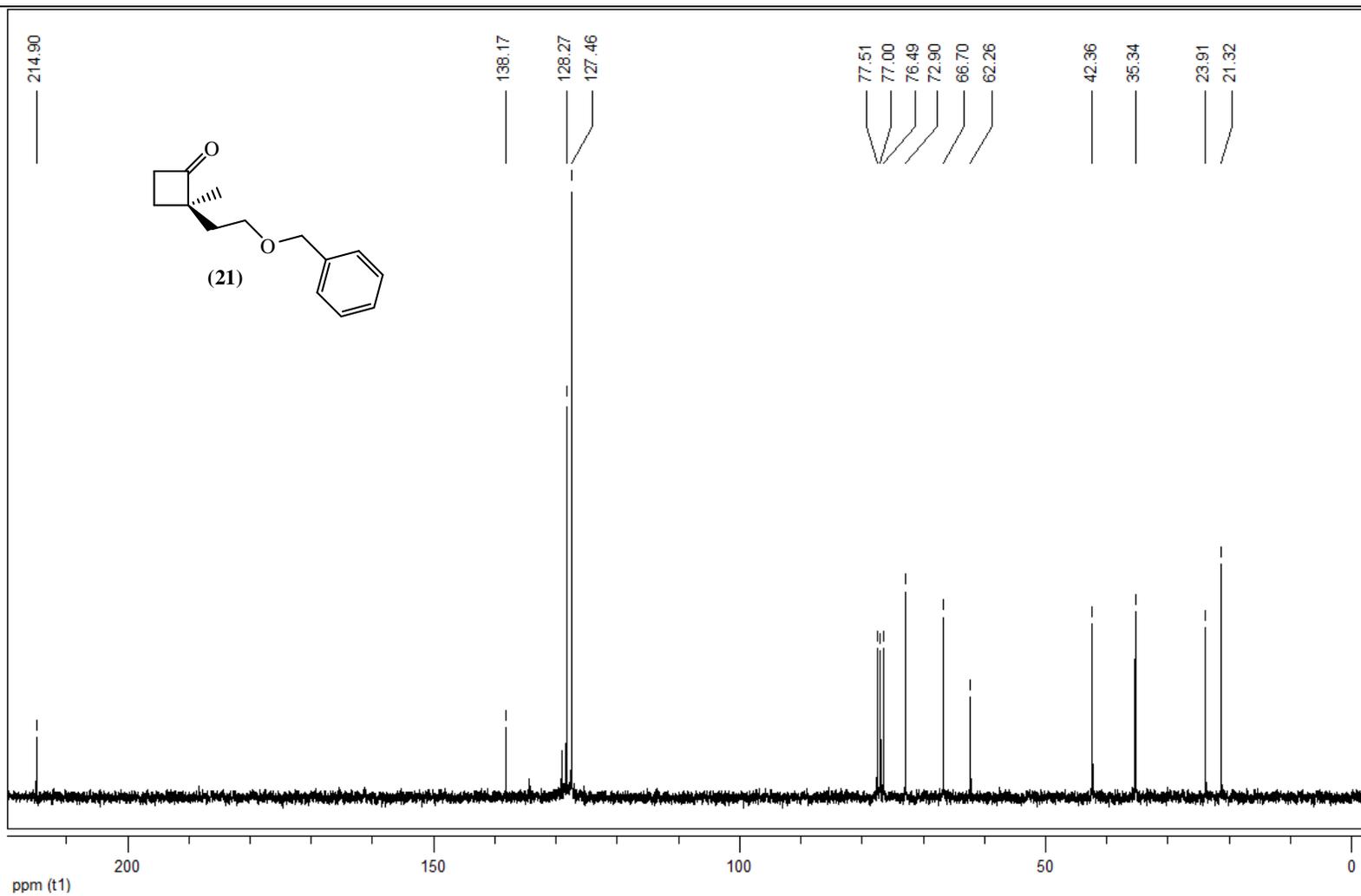
Figura 31- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 4-(Benziloxi)-2-[1-(feniltio)ciclopropil]butan-2-ol (**20**)



Fonte: Autor 2011.

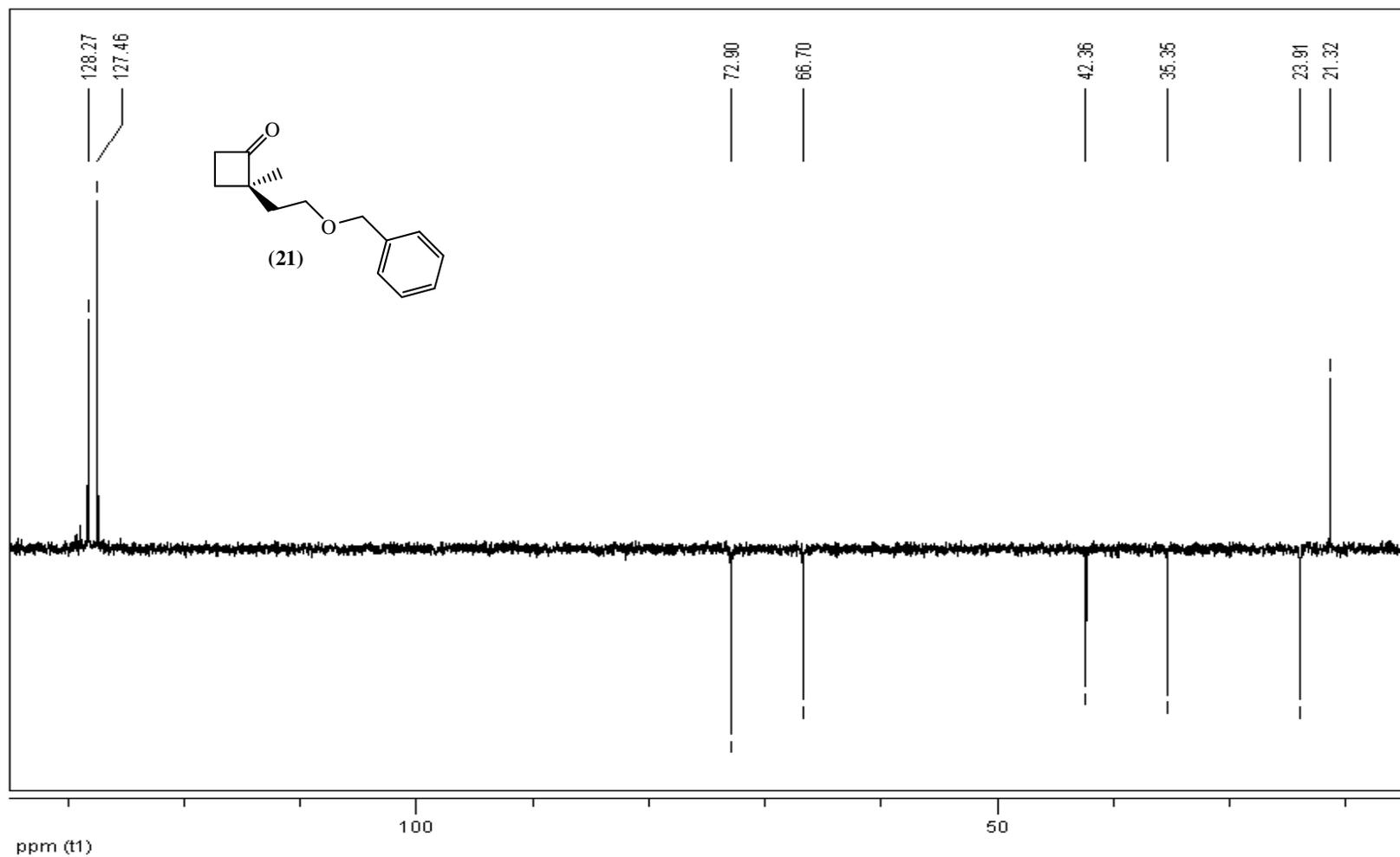
Figura 32- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (**21**)

Fonte: Autor 2011.

Figura 33- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (**21**)

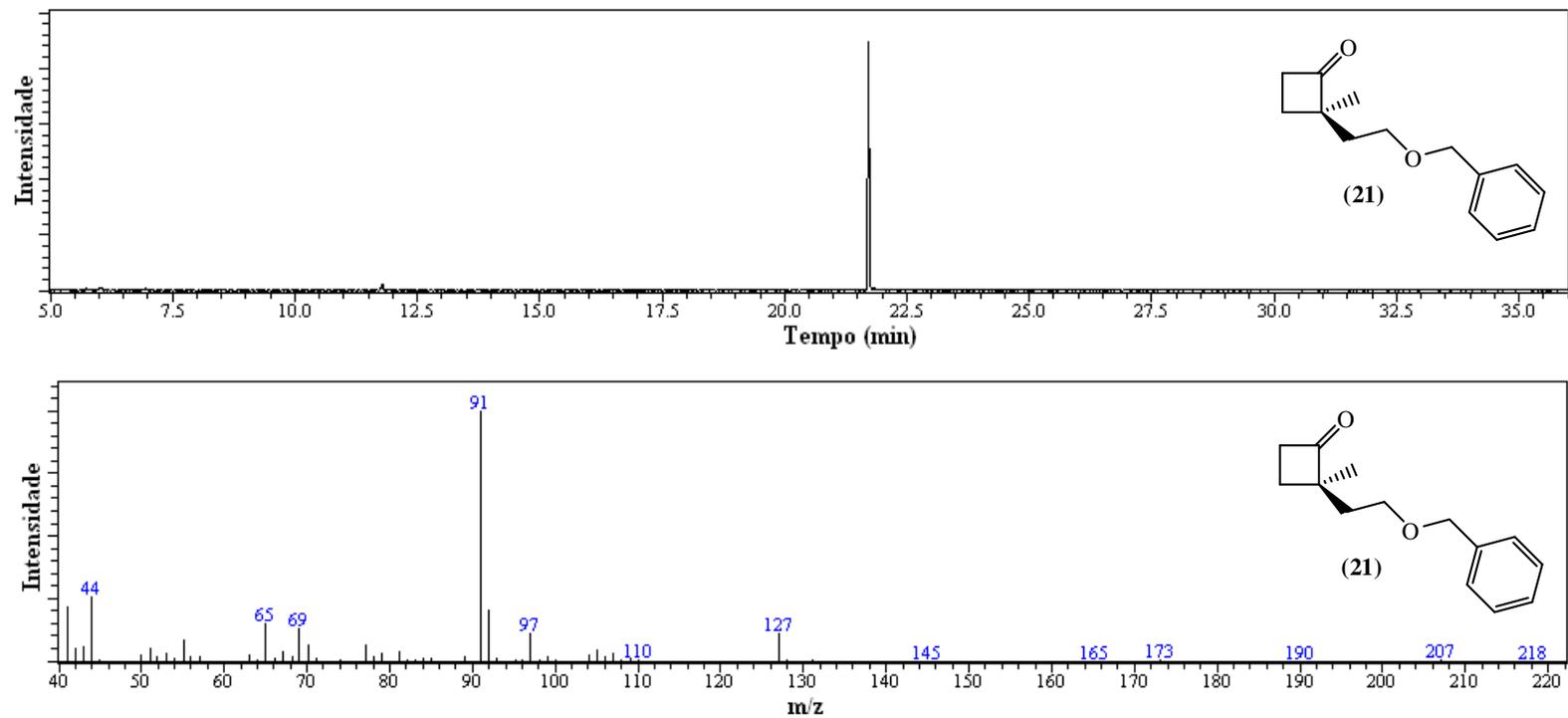
Fonte: Autor 2011.

Figura 34- Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135 em CDCl_3 do 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (**21**)



Fonte: Autor 2011.

Figura 35- Cromatograma e espectro de massas (70 eV) do 2-[2-(Benziloxi)etil]-2-metilciclobutanona (**21**)



Fonte: Autor 2011.

ARTIGOS PUBLICADOS

**PADRONIZAÇÃO DA SÍNTESE DOS PRINCIPAIS CONSTITUINTES
FEROMONAIS DE INSETOS DOS GÊNEROS METAMASIVUS E
RHYNCHOPHORUS**

**J. D. Freitas¹, S. K. M. Cavalcante¹, E. D. SANTOS¹, L. O. Antunes¹, A. J. D. Freitas¹,
M. L. Freitas², H. F. Goulard², A. E. G. Santana²**

¹Curso de Química do Instituto Federal de Alagoas (IFAL)
johnnatan.duarte@ifal.edu.br

²Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Artigo submetido em janeiro/2011 e aceito em abril/2011

RESUMO

Os curculionídeos são insetos que causam grandes problemas econômicos aos agricultores e atingem culturas, como coco, dendê, cana-de-açúcar, milho, banana, algodão, etc. O controle de pragas agrícolas, ainda hoje, utiliza grandes quantidades de pesticidas que são prejudiciais à saúde dos animais, do homem e do meio ambiente. Uma alternativa ao uso desses pesticidas é o uso de feromônios, por serem mais seletivos e menos tóxicos. Nesse trabalho, descrevemos a síntese, em escala preparativa, dos compostos (±)-5-Nonanol, (±)-2-Metil-4-octanol, (±)-2-Metil-4-heptanol, (±)-3-Metil-4-octanol, (±)-5-Metil-4-octanol, (±)-4-Metil-5-nonanol, (±)-6-Metil-2-hepten-4-ol, 2-Metil-4-octanona, 2-Metil-4-heptanona e (±)-4-Metil-5-nonanona, principais constituintes feromonais de alguns insetos dos gêneros *Metamasivus* e *Rhynchophorus*. A síntese consistiu na reação de Grignard entre um aldeído e um brometo de alquil-magnésio. As oxidações dos álcoois para obtenção das cetonas foram realizadas com hipoclorito de sódio.

PALAVRAS-CHAVE: Síntese orgânica, feromônios, curculionídeos.

**STANDARDIZATION SYNTHETIC OF THE MAJOR CONSTITUENTS OF THE
INSECT PHEROMONES OF GENRES METAMASIVUS AND RHYNCHOPHORUS**

ABSTRACT

The weevils are insects that cause major economic problems for farmers and ancient cultures, such as coconut, palm oil, sugar cane, corn, bananas and cotton. The control of agricultural pests, even today, uses large amounts of pesticides that are harmful to the health of animals, humans and the environment. An alternative to the use of these pesticides is the use of pheromones, more selective and less toxic. In this paper we describe the synthesis, preparative scale, the compounds (±)-5-Nonanol, (±)-2-Methyl-4-octanol, (±)-2-Methyl-4-heptanol, (±)-3-Methyl-4-octanol, (±)-5-Methyl-4-octanol, (±)-4-Methyl-5-nonanol, (±)-6-Methyl-2-hepten-4-ol, 2-Methyl-4-octanone, 2-Methyl-4-heptanone and (±)-4-Methyl-5-nonanone, major constituents of the insect pheromones of genres *Metamasivus* and *Rhynchophorus*. The synthesis consisted of the Grignard reaction between an aldehyde and a bromide alkyl magnesium. The oxidation of alcohols to obtain the ketones were performed with sodium hypochlorite.

KEY-WORDS: Organic synthesis, pheromones, weevils.

PADRONIZAÇÃO DA SÍNTESE DOS PRINCIPAIS CONSTITUINTES FEROMONAIS DE INSETOS DOS GÊNEROS METAMASIVUS E RHYNCHOPHORUS

INTRODUÇÃO

OS INSETOS

Antes do descobrimento do Brasil, nossos insetos se limitavam a destruir apenas plantas silvestres. Com a vinda dos colonizadores, diversas plantas foram introduzidas e parte dos insetos nativos passou a retirar o alimento dessas novas plantas. Tais plantas se apresentavam geralmente concentradas em uma determinada região. Assim sendo, alguns insetos encontraram ambiente adequado para sua reprodução, multiplicando-se rapidamente originando desta forma grandes populações, comprometendo então a produção agrícola em diversas partes do país. Além disso, houve a introdução acidental de muitos insetos-praga de regiões estrangeiras. Desta forma os problemas relacionados aos insetos fitófagos aumentam e se tornam mais complicados a cada dia (MARICONI, 1988).

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

Outra parte dos insetos introduzidos no Brasil tem tanta ou maior importância para nós, como praga, do que para o seu próprio país de origem. Dentre esses insetos podemos destacar a lagarta rosada do algodoeiro, *Pectinophora gossypiella* (Saunders, 1843) (Lepidoptera: Gelechiidae), que é um problema para todos os países produtores de algodão (*Gossypium* spp.) e a broca do café, *Hypothenemus hampei* (Ferrari, 1867) (Coleoptera: Scolytidae) (DAMON, 2000; TEIXEIRA et al., 2006), que ocasiona maiores danos aqui no Brasil do que na sua região de origem, a África (MARICONI, 1988).

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

A UTILIZAÇÃO DE PESTICIDAS

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

Os pesticidas organoclorados têm amplo espectro de ação e se degradam lentamente, persistindo de meses a anos nos organismos. A toxicologia desses contaminantes é altamente complexa e específica para cada composto. Assim, pode haver múltiplas respostas tóxicas dependendo então da espécie, sexo e órgãos atingidos (VEIGA et al., 2006). Alguns exemplos desses pesticidas são: o Diclorodifeniltricloroetano, conhecido como DDT (1), o Clordano (2), o Aldrin (3) e o Dieldrin (4), mostrados na figura 1.

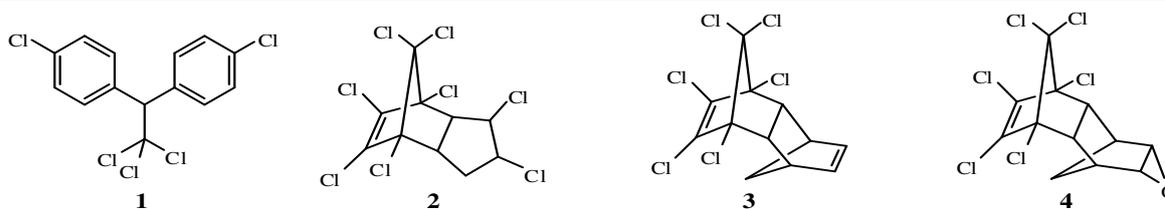


Figura 1 - Exemplos de pesticidas da classe dos organoclorados.

Os carbamatos são substâncias derivadas do Ácido Carbâmico (5) e apresentam alta ação inseticida. Os compostos desse grupo apresentam baixa ação residual, devido à instabilidade química das moléculas e baixa toxicidade por um longo período, quando comparada com os derivados fosforados.

A figura 2 mostra as estruturas do Ácido Carbâmico (5) e dos pesticidas Baygon® (6), Carbaril® (7) e Carbofuran® (8) da classe dos carbamatos.

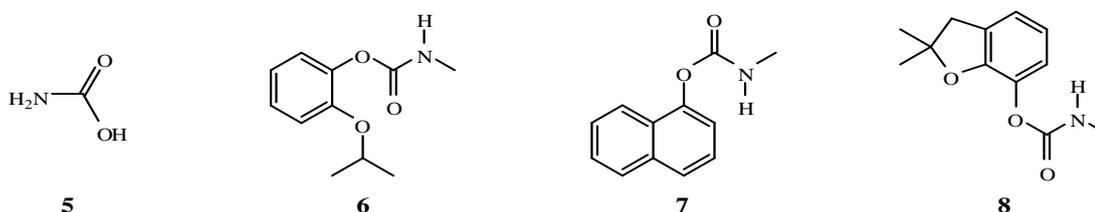


Figura 2 - Estrutura do Ácido Carbâmico e de alguns pesticidas da classe dos carbamatos.

Os pesticidas organofosforados são compostos orgânicos derivados do Ácido Fosfórico (9) e foram desenvolvidos durante a Segunda Guerra Mundial. Tais compostos são muito perigosos, pois são tóxicos não apenas para insetos, mas também para animais. Sua toxicidade para humanos pode ser comparada à estricnina, arsênio e cianetos. Porém, não persistem tanto tempo no meio ambiente quanto os organoclorados por serem hidrolisados mais facilmente (WARE, 1989; SANTOS et al., 2007).

A figura 3 mostra as estruturas do Ácido Fosfórico (9) e dos pesticidas Diclorvos (10), Paration (11) e Malation (12) da classe dos organofosforados:

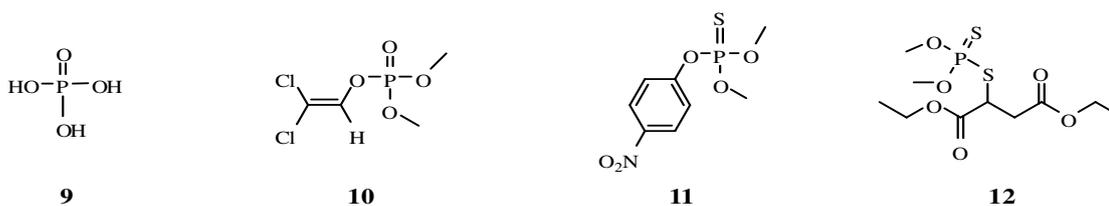


Figura 3 - Estrutura do Ácido fosfórico e de alguns pesticidas da classe dos organofosforados.

OS PROBLEMAS OCACIONADOS PELO MAU USO DE PESTICIDAS

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

- a. A resistência de vários insetos-praga a esses compostos, podendo assim, ocorrer o ressurgimento de determinados insetos em níveis mais altos do que os já existentes;

- b. O aparecimento de pragas secundárias devido ao combate indiscriminado a todo tipo de inseto, ocorrendo dessa forma a exterminação de predadores naturais;
- c. E o mais alarmante, é a contaminação ambiental, fazendo com que os pesticidas sejam incorporados a nossa alimentação, causando sérios riscos à saúde (PERES e MOREIRA, 2007).

A solução ideal para o combate aos insetos seria o desenvolvimento de agentes altamente específicos que agissem apenas sobre as espécies nocivas, não permitissem o desenvolvimento de resistência e que não colocassem em risco a preservação do meio ambiente, a saúde do homem e de animais. Frente a essas condições, é importante mencionar que os feromônios ocupam lugar de destaque, por serem substâncias naturais que regulam comportamentos essenciais para a sobrevivência da espécie. É improvável que os insetos desenvolvam algum tipo de resistência a eles, inversamente ao que ocorre com os inseticidas tradicionais. Neste caso, a possibilidade de haver danos ambientais estaria completamente descartada.

A COMUNICAÇÃO ENTRE OS INSETOS E O USO DE FEROMÔNIOS NO CONTROLE DE PRAGAS

Os insetos, além das formas auditiva, visual e tátil, podem emitir substâncias químicas para se comunicar. A essas substâncias, foi proposto o nome de semioquímico (do grego semeon, “sinal”) (VILELA e DELLA LUCIA, 2001). Esses semioquímicos estão relatados na figura 4 e são classificados em duas categorias: Feromônios e Aleloquímicos (ZARBIN e RODRIGUES, 2009).

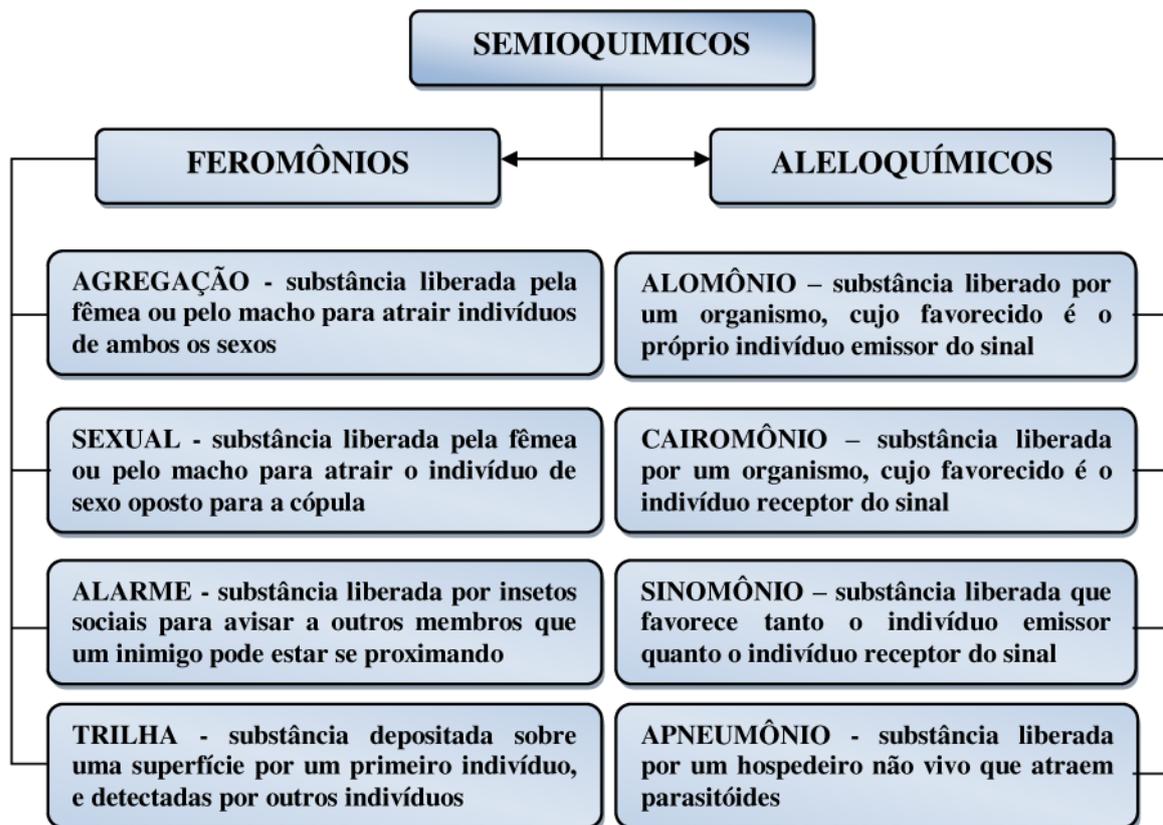


Figura 4 - Classificação dos Semioquímicos.

Mais modernamente, o uso de feromônios é sempre associado à técnica chamada Manejo Integrado de Pragas (MIP). Neste caso, podem ser utilizados sozinhos ou em conjunto com outros métodos como, o controle biológico, a rotação de culturas e o uso controlado de pesticidas, para detectar, monitorar e controlar os insetos-praga na plantação. Armadilhas contendo feromônios são sensíveis mesmo em baixas densidades populacionais, seletivas, de baixo custo e podem ser facilmente operadas pelos produtores sem nenhum risco eminente.

O GÊNERO METAMASIVUS

Os insetos do gênero *Metamasivus*, ordem Coleoptera, subfamília Curculionidae, possuem ampla distribuição no continente americano, sendo observados desde os Estados Unidos até o Brasil. Estes insetos são encontrados atacando diversas plantas como, Gramineae, Bromeliaceae, Palmaceae, Musaceae, entre outras (ZORZENON et al., 2000).

O *Metamasivus hemipterus* (Linnaeus, 1758) (figura 5) é conhecido como caruncho ou bicudo da cana-de-açúcar. Na América Central, na América do Sul, no Caribe e na África, essa praga está associada a numerosas espécies de plantas como pupunheira, cana-de-açúcar, milho, banana, abacaxi e palmeira (VAURIE, 1966; AMBROGI et al., 2009).



Figura 5 - Adulto do *Metamasivus hemipterus*.

Perez et al. (1997) identificaram os álcoois, 2-Metil-4-octanol (**13**), 2-Metil-4-heptanol (**14**), 4-Metil-5-nonanol (**15**) e 3-Pentanol (**16**) e as cetonas, 3-Pentanona (**17**), 2-Metil-4-octanona (**18**), 2-Metil-4-heptanona (**19**) e 4-Metil-5-nonanona (**20**) como possíveis constituintes feromoniais. Ramirez-Lucas et al. (1996), além de citarem os álcoois **13**, **14** e **15**, citam o álcool 5-Nonanol (**21**) e a hidroxicetona, 3-Hidroxi-4-metil-5-nonanona (**22**) como possíveis constituintes da mistura feromonal do *M. hemipterus* L. A figura 6 mostra as estruturas dos principais constituintes do feromônio de agregação deste inseto.

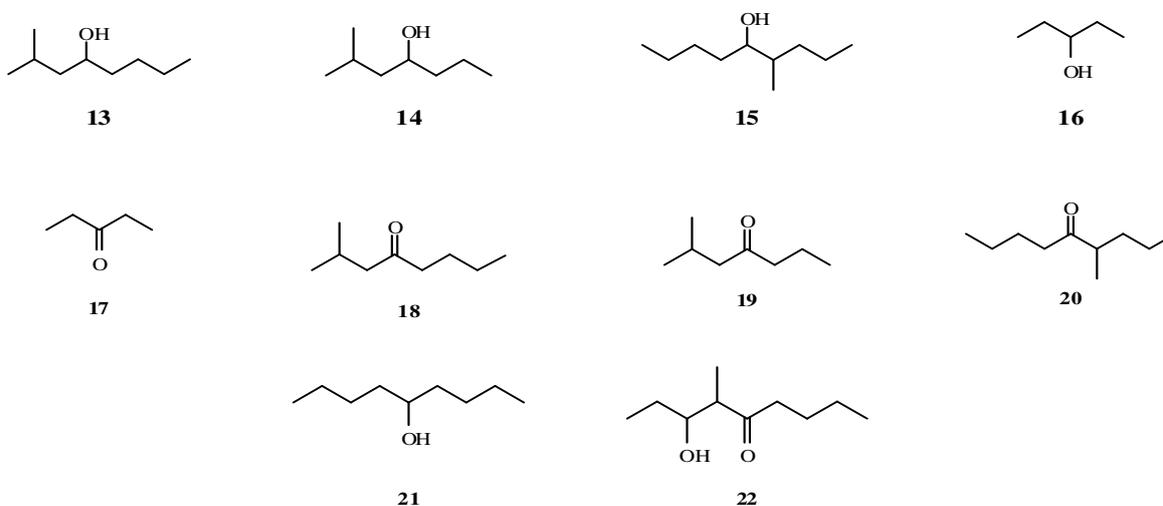


Figura 6 - Estruturas dos principais constituintes do feromônio de agregação de *Metamasivus hemipterus*.

O GÊNERO RHYNCHOPHORUS

Desde a década de 1960 tem sido observado larvas do gênero *Rhynchophorus*, ordem Coleoptera, subfamília Curculionidae, se alimentando de uma grande variedade de plantas das famílias Arecaceae, Gramineae, Caricaceae, Bromeliaceae e Musaceae em quase toda a região tropical do planeta (HAGLEY, 1965), causando assim, sérios prejuízos de importância econômica e/ou ornamental (HILL, 1983). Essas espécies são conhecidas como brocas ou carunchos e os mais comuns em palmeiras são: *Rhynchophorus palmarum* (Linnaeus, 1764) (figura 7A) e *Rhynchophorus cruentatus* (Fabricius, 1775) (figura 7B) nas Américas; *Rhynchophorus phoenicis* (Fabricius, 1801) (figura 7C) na África, *Rhynchophorus ferrugineus* (Olivier, 1790) (figura 7D) e *Rhynchophorus vulneratus* (Schoenherr, 1838) (figura 7E), na Ásia, *Rhynchophorus ferrugineus* no Oriente Médio e *Rhynchophorus bilineatus* (Montrouzier, 1857) (figura 7F) nas Ilhas do Pacífico (Oceania) (ROCHAT et al., 1991, 1993; GRIES et al., 1993; HALLETT et al., 1993).



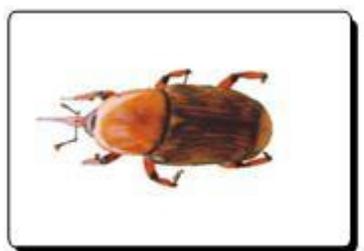
A) *R. palmarum*.
(Foto: Mikael de Lima Freitas)



B) *R. cruentatus*.
(Fonte: http://static.fkicr.com/66/16463482_2_df18f7a771.jpg. Em 12/04/08).



C) *R. phoenicis*.
(Fonte: <http://padil.gov.au/viewPestDiagnosticImages.aspx?id=952>. Em 12/04/08).



D) *R. ferrugineus*.
(Fonte: <http://naturamediterraneo.com/forum/topic.asp?> Em 12/04/08).



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



F) *R. bilineatus*.
(Fonte: <http://ipmimages.org/images.jpg>. Em 12/04/08).

Figura 7 – Adultos do gênero *Rhynchophorus*

Estudos de laboratórios e de campo comprovaram que algumas brocas do gênero *Rhynchophorus* produzem álcoois secundários e ramificados como principais constituintes do feromônio de agregação (PEREZ et al., 1994) como exemplos, podemos descrever o 4-Metil-5-nonanol (**15**) do *R. ferrugineus*, *R. vulneratus* e *R. bilineatus* (HALLETT et al., 1993; ROCHAT et al., 1993), o 6-Metil-2-hepten-4-ol (**23**) do *R. palmarum* (ROCHAT et al., 1991), o 3-Metil-4-octanol (**24**) do *R. phoenicis* (GRIES et al., 1993; ROCHAT et al., 1993) e o 5-Metil-4-octanol (**25**) do *R. cruentatus* (PEREZ et al., 1994) (figura 8).



Figura 8 - Principais constituintes do feromônio de agregação de insetos do gênero *Rhynchophorus*.

Visto a grande importância dos feromônios destas pragas, este trabalho teve como objetivo padronizar a síntese racêmica em escala preparativa dos álcoois 2-Metil-4-octanol (**13**), 2-Metil-4-heptanol (**14**), 4-Metil-5-nonanol (**15**), 5-Nonanol (**21**), 6-Metil-2-hepten-4-ol (**23**), 3-Metil-4-octanol (**24**) e 5-Metil-4-octanol (**25**) e das cetonas 2-Metil-4-octanona (**18**), 2-Metil-4-heptanona (**19**) e 4-Metil-5-nonanona (**20**).

PARTE EXPERIMENTAL

A) PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DOS ÁLCOOIS

Para a preparação dos álcoois foi utilizada, com algumas modificações, a metodologia sintética descrita por Grignard (1900) e segue o protocolo geral descrito a seguir:

A uma mistura de magnésio metálico em lascas ativado e THF seco (inicial), foi adicionado um cristal de $I_{2(s)}$. Sob agitação e atmosfera de N_2 , foi adicionada gota-a-gota uma solução do brometo de alquila em THF. Após o término dessa adição, a mistura foi mantida em agitação por 20 minutos entre $5^{\circ}C$ e $10^{\circ}C$. Em seguida, foi adicionada gota-a-gota, uma solução do aldeído em THF. Após o término desta adição, a mistura foi mantida em agitação por 18 horas à temperatura ambiente, e posteriormente hidrolisada com 230 mL de solução de HCl 10 % a $0^{\circ}C$ por cerca de 2 horas. A fase orgânica foi extraída com éter etílico e tratada com água destilada, solução de $NaHCO_3$ 10 % e solução saturada de NaCl. A fase orgânica resultante foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e os solventes evaporados. O produto bruto obtido foi purificado por destilação sob pressão reduzida. Os dados de RMN 1H , RMN ^{13}C e CG-EM, confirmaram a pureza e a estrutura de cada álcool.

B) PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DAS CETONAS

A uma mistura do álcool e ácido acético glacial, adicionou-se gota-a-gota, uma solução de hipoclorito de sódio 2,0-2,5% ($NaOCl$ - água sanitária comercial). Em seguida foi adicionada água destilada e a fase orgânica extraída com diclorometano e tratada com solução de $NaHCO_3$ 10 % e solução saturada de $NaHSO_3$. A mistura foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e os solventes evaporados. O resíduo resultante foi purificado em gel de sílica. Os dados de RMN 1H , RMN ^{13}C e CG-EM, confirmaram a pureza e a estrutura química de cada cetona.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

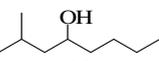
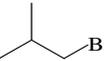
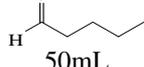
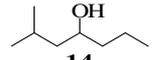
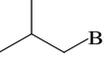
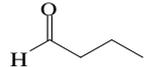
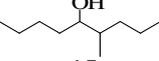
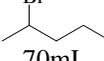
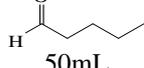
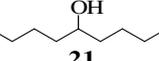
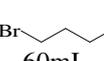
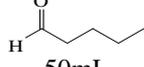
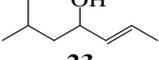
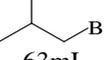
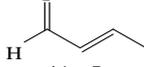
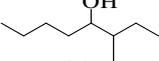
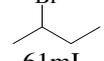
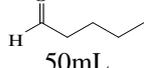
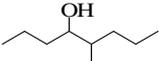
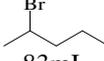
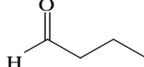
A) PREPARAÇÃO DOS ÁLCOOIS

As observações descritas, para as reações de preparação dos álcoois, foram feitas de modo geral, pois todas as reações apresentaram o mesmo comportamento, variando apenas no que diz respeito aos tempos reacionais, conforme indicados na tabela 1.

Após a adição do $I_{2(s)}$ ao balão, a mistura reacional adquiriu uma coloração marrom-avermelhada, e à medida que a solução de brometo foi adicionada, observou-se que esta coloração foi gradativamente desaparecendo. Nesta adição, que é exotérmica, foi observada a formação do reagente de Grignard. O tempo de adição variou entre 80 e 100 minutos para as preparações dos álcoois.

As quantidades de magnésio, THF inicial, brometo de alquila, THF utilizado na primeira adição, aldeído e THF utilizado na segunda adição, assim como os tempos da primeira e segunda adição e o rendimento reacional obtido estão indicados na tabela 1.

Tabela 1: Quantidade de reagentes e produtos, rendimentos reacionais e tempo das adições obtidas nas melhores condições experimentais.

Reação de Grignard								
$\text{RBr} \xrightarrow[\text{THF}]{\text{Mg, I}_2} \text{RMgBr} \xrightarrow[\text{ii) H}_3\text{O}^+]{\text{i) R}_1\text{CHO} \cdot \text{THF}} \text{R-CH(OH)-R}_1$								
Massa (g) e Rendimento (%)			Primeira Adição			Segunda Adição		
	Mg	THF	Brometo	THF	Tempo	Aldeído	THF	Tempo
 13 49,51g (73 %)	16,13g	58mL	 61mL	56mL	100min	 50mL	42mL	105min
 14 63,12g (88 %)	19,01g	70mL	 72mL	66mL	95min	 50mL	48mL	95min
 15 64,46g (87 %)	16,13g	58mL	 70mL	56mL	95min	 50mL	42mL	110min
 21 52,13g (77 %)	16,13g	58mL	 60mL	56mL	80min	 50mL	42mL	90min
 23 65,87g (92 %)	16,17g	58mL	 63mL	58mL	100min	 41mL	44mL	90min
 24 58,32g (86 %)	16,13g	58mL	 61mL	56mL	100min	 50mL	42mL	100min
 25 67,93g (86 %)	19,01g	70mL	 83mL	83mL	90min	 50mL	48mL	100min

A seguir estão descritos os dados de RMN¹H, RMN¹³C e CG-EM para os alcoóis sintetizados.

2-Metil-4-octanol (13)

RMN ¹H (CDCl₃, δ, TMS, 400 MHz): 0,90 (3H, d, J = 5,0 Hz); 0,91 (3H, t, J = 7,0 Hz); 0,92 (3H, d, J = 5,0 Hz); 1,19-1,44 (8H, m); 1,73-1,81 (1H, m); 3,58-3,67 (1H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ, TMS, 100 MHz): 13,87; 21,87; 22,63; 23,29; 24,35; 27,70; 37,61; 46,62; 69,50.

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

2-Metil-4-heptanol (14)

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

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 14,18; 18,92; 22,16; 23,54; 24,61; 40,39; 46,93; 69,40.

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

4-Metil-5-nonanol (15)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , TMS, 400 MHz): 0,89-0,97 (9H, m); 1,12-1,59 (9H, m); 2,61 (1H, sl); 3,42-3,47 (1H, m); 3,48-3,52 (1H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 13,61; 14,02; 14,07; 14,32; 14,36; 15,17; 20,50; 20,52; 22,88; 22,89; 28,47; 28,59; 33,01; 34,18; 34,30; 35,65; 38,01; 38,66; 75,05; 75,86.

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

5-Nonanol (21)

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

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

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

6-Metil-2-hepten-4-ol (23)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , TMS, 400 MHz): 0,90 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 0,92 (3H, d, $J = 6,0$ Hz); 1,31 (2H, m); 1,49 (1H, sl); 1,60 (1H, m); 1,71 (3H, dd, $J_1 = 0,6$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz); 4,11 (1H, q, $J = 7,0$ Hz); 5,48 (1H, qd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz); 5,65 (1H, qd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 22,37; 22,43; 23,60; 28,37; 41,62; 69,01; 129,73; 135,53.

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

3-Metil-4-octanol (24)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , TMS, 400 MHz): 0,86-0,93 (9H, m); 1,20-1,57 (9H, m); 2,63 (1H, sl); 3,40-3,45 (1H, m); 3,48-3,52 (1H, m).

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

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

5-Metil-4-octanol (25)

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

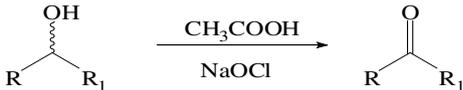
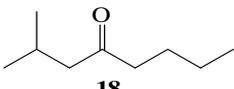
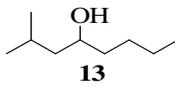
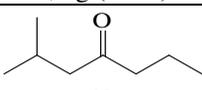
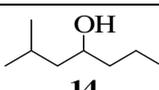
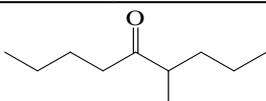
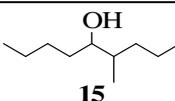
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 13,60; 14,19; 14,21; 14,37; 14,42; 15,22, 19,35; 19,49; 20,47; 20,51; 34,21, 35,54; 35,62, 36,68; 37,99, 38,63; 74,95, 75,80.

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

B) PREPARAÇÃO DAS CETONAS

As reações de oxidação dos álcoois, 2-Metil-4-octanol (**13**), 2-Metil-4-heptanol (**14**) e 4-Metil-5-nonanol (**15**) com NaOCl, para obtenção das cetonas 2-Metil-4-octanona (**18**), 2-Metil-4-heptanona (**19**) e 4-Metil-5-nonanona (**20**), foi realizada sem problemas e constituiu uma boa alternativa para a síntese em escala preparativa. A tabela 2 indica as quantidades de reagentes e produtos, bem como o rendimento para cada reação.

Tabela 2: Quantidades de reagentes, produtos e rendimento reacional.

Reação de oxidação de álcoois			
			
Massa (g) e Rendimento (%)	Álcool de partida	Ácido acético	NaOCl
 18 3,5 g (89 %)	 13 4 g	9,6 mL	90 mL
 19 3,4 g (87 %)	 14 4 g	10,7 mL	98 mL
 20 64,46 g (87 %)	 15 4 g	8,8 mL	81 mL

A seguir estão os dados de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG-EM obtidos para cada cetona sintetizada.

2-Metil-4-octanona (18)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , TMS, 400 MHz): 0,82 (3H, t, $J = 6,5$ Hz); 0,83 (6H, d, $J = 6,5$ Hz); 1,18-1,27 (2H, m); 1,43-1,50 (2H, m); 2,02-2,09 (1H, m); 2,19 (2H, d, $J = 7,0$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 13,66; 22,18; 22,38; 24,39; 25,70; 42,84; 51,61; 210,85.

CG-EM (70 eV) m/z: 142 (M^+) (7,69); 127 (2,67); 113 (1,04); 100 (4,92); 85 (62,89); 71 (2,30); 58 (46,35); 57 (100,00); 41 (40,31).

2-Metil-4-heptanona (19)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , TMS, 400 MHz): 0,77-0,79 (9H, m); 1,43-1,49 (6H, m); 1,97-2,04 (1H, m); 2,14 (2H, d, $J = 7,0$ Hz); 2,23 (2H, t, $J = 7,5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 13,58; 17,05; 22,42; 24,43; 45,07; 51,68; 210,77.

CG-EM (70 eV) m/z: 128 (M^+) (14,67); 113 (4,52); 100 (0,02); 88 (0,02); 71 (54,91); 58 (29,25); 57 (100,00); 43 (91,94).

4-Metil-5-nonanona (20)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ , TMS, 400 MHz): 0,72-0,80 (6H, m); 0,91 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 1,10-1,21 (4H, m); 1,37-1,50 (4H, m); 2,29 (2H, t, $J = 7,5$ Hz); 2,30 (2H, t, $J = 7,5$ Hz); 2,37-2,44 (1H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , TMS, 100 MHz): 13,60; 13,81; 16,04; 20,24; 22,16; 25,56; 34,17; 40,60; 45,80; 214,54.

CG-EM (70 eV) m/z: 156 (M^+) (1,22); 141 (0,10); 127 (1,78); 114 (24,36); 99 (8,07); 85 (75,74); 71 (62,14); 57 (100,00); 43 (74,36).

CONCLUSÕES

A síntese em escala preparativa dos álcoois (\pm)-2-Metil-4-octanol (**13**), (\pm)-2-Metil-4-heptanol (**14**), (\pm)-4-Metil-5-nonanol (**15**), (\pm)-5-Nonanol (**21**), (\pm)-3-Metil-4-octanol (**24**), (\pm)-5-Metil-4-octanol (**25**) e (\pm)-6-Metil-2-hepten-4-ol (**23**) através da metodologia de Grignard foi realizada com sucesso, sendo satisfatória para a obtenção dos referidos compostos com elevados rendimentos reacionais.

A oxidação dos álcoois (\pm)-2-Metil-4-octanol (**13**), (\pm)-2-Metil-4-heptanol (**14**), (\pm)-4-Metil-5-nonanol (**15**) com solução de hipoclorito de sódio (água sanitária comercial) para obtenção das cetonas 2-Metil-4-octanona (**18**), 2-Metil-4-heptanona (**19**) e (\pm)-4-Metil-5-nonanona (**20**) constitui uma alternativa técnica e economicamente viável.

Cabe salientar, que o referido trabalho visou o desenvolvimento científico e tecnológico regional na área de Química, em particular na Síntese Orgânica, pois além de fornecer os produtos químicos desejados, qualifica e re-qualifica os estudantes e pesquisadores envolvidos, no que diz respeito à formação de recursos humanos no desenvolvimento de Química fina aplicada.

REFERÊNCIAS

1. AMBROGI, B. G.; VIDAL, D. M. e ZARBIN, P. H. G. **Feromônios de agregação em Curculionidae (Insecta: Coleoptera) e sua implicação taxonômica.** Química Nova, v.32, n.8, p.2151-2158, 2009.
2. DAMON, A. **A review of the biology and control of the coffee berry borer, Hypothenemus hampei (Coleoptera: Scolytidae),** Bulletin of Entomological Research, v.90, p.453-465, 2000.

3. DAY, K. R. **Cooperative Extension Work in Agriculture and Home Economics**, U.S. Department of Agriculture, University of California, Tulare County Cooperating, p.1-4, Oct., 2000.
4. GRIES, G.; GRIES, R.; PEREZ, A. L.; OEHLSCHLAGER, A. C.; GONZALES, L. M.; PIERCE, H. D.; KOUDA, M.; ZEBEYOU, M. e NANOU, N. **Aggregation pheromone of the African palm weevil, *Rhynchophorus phoenicis*** F. Naturwissenschaften, v.80, p.90-91, 1993.
5. GRIGNARD, V. **Comptes Rendus**, v.130, p.1322, 1900.
6. HAGLEY, E. A. C. **On the life history and habitats of the palm weevil *Rhynchophorus palmarum* (L)**, Annals of the Entomological Society of America, v.58, n.1, p.22-28, 1965.
7. HALLETT, R. H.; GRIES, R.; BORDEN, J. H.; CZYZEWSKA, E.; OEHLSCHLAGER, A. C.; PIERCE, H. D.; Jr., ANGERILLI, N. D. P. e RAUF, A. **Aggregation pheromones of two Asian palm weevils, *Rhynchophorus ferrugineus* and *Rhynchophorus vulneratus***. Naturwissenschaften, v.80, p.328-331, 1993.
8. HILL, D. S. **Agricultural Insect Pests of the Tropics and Their Control**. Cambridge University Press, New York, 1983.
9. <<http://ipmimages.org/images.jpg>>. Em 12/04/08.
10. <<http://naturamediterraneo.com/forum/topic.asp?>> Em 12/04/08.
11. <<http://padil.gov.au/viewPestDiagnosticImages.aspx?id=952>>. Em 12/04/08.
12. <<http://pikul.lib.ku.ac.th/insect>>. Em 12/04/08.
13. <http://static.flickr.com/66/164634822_df18f7a771.jpg>. Em 12/04/08.
14. MARICONI, F. A. M. **Inseticidas e seu emprego no controle às pragas**, Editora Nobel, 7ª edição, São Paulo, p.95, 1988.
15. PERES, F. e MOREIRA, J. C. **Saúde e ambiente em sua relação com o consumo de agrotóxicos em um pólo agrícola do Estado do Rio de Janeiro, Brasil**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23 Sup 4:S612-S621, 2007.
16. PEREZ, A. L.; GRIES, G.; GRIES, R.; GIBLIN-DAVIS, R. M. e OEHLSCHLAGER, A. C. **Pheromone chirality of African palm weevil, *Rhynchophorus phoenicis* (F.) and palmetto weevil, *Rhynchophorus cruentatus* (F.) (Coleoptera: Curculionidae)**, Journal of Chemical Ecology, v.20, n.10, p.2653-2671, 1994.
17. PEREZ, A. L.; CAMPOS, Y.; CHINCHILLA, C. M.; OEHLSCHLAGER, A. C.; GRIES, G.; GRIES, R.; GIBLIN-DAVIS, R. M.; CASTRILLO, G.; PEÑA, J. E.; DUNCAN, R. E.; GONZALEZ, L. M.; PIERCE, H. D.; McDONALD, R. e ANDRADE, R. **Aggregation Pheromones and Host Kairomones of West Indian Sugarcane Weevil, *Metamasius hemipterus***, Journal of Chemical Ecology, v.23, n.4, p.869-887, 1997.
18. RAMIREZ-LUCAS, P.; MALOSSE, C.; DUEROT, P. H.; LETTERE, M. e ZAGATTI, P. **Chemical Identification, Electrophysiological and Behavioral Activities of the Pheromone of *Metamasius hemipterus* (Coleoptera: Curculionidae)**, Bioorganic & Medicinal Chemistry, v.4, n.3, p.323-330, 1996.
19. ROCHAT, D.; MALOSSE, C.; LETTERE, M.; DUEROT, P. H.; ZAGATTI, P.; RENO, M. e DESCOINS, C. **Male produced aggregation pheromone in American palm weevil, *Rhynchophorus palmarum* (L.) (Coleoptera: Curculionidae)**. Journal of Chemical Ecology, v.17, n.11, p.2117-2141, 1991.

20. ROCHAT, D.; DESCOINS, C.; MALOSSE, C.; NAGNAN, P., ZAGATTI, P.; AKAMOU, F. e MARIAU, D. **Ecologie chimique des charançons des palmiers, *Rhynchophorus ssp* (Coleoptera)**. *Oleagineux*, v.48, p.225-236, 1993.
21. SANTOS, V. M. R.; DONNICI, C. L.; DACOSTA, J. B. N. e CAIXEIRO, J. M. R. 2007. **Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais**. *Química Nova*, v.30, n.1, p.159-170, 2007.
22. TEIXEIRA, C. D.; SOUZA, O. e COSTA, J. N. M. **Frutos de Café “Conilon” Brocados por *Hypothenemus hampei* (Ferrari) (Coleoptera: Scolytidae): Qual a Importância de sua Queda no Decorrer da Fase de Frutificação?** *Neotropical Entomology*, v.35, n.3, p.390-394, 2006.
23. VAURIE, P. **A revision of the Neotropical genus *Metamasius* (Coleoptera, Curculionidae, Rhynchophorinae)**. Species groups I and II. *Bulletin of the American Museum of Natural History*, v.131, p.213-337, 1966.
24. VEIGA, M. M.; SILVA, D. M.; VEIGA, L. B. E. e FARIA, M. V. C. **Análise da contaminação dos sistemas hídricos por agrotóxicos numa pequena comunidade rural do Sudeste do Brasil**. *Caderno de Saúde Publica*, Rio de Janeiro, v.22, n.11, p.2391-2399, 2006.
25. VILELA, E. F. e DELLA LUCIA, T. M. C. **Introdução aos Semioquímicos e Terminologia**. In: VILELA, E. F. e DELLA LUCIA, T. M. C. eds. *Feromônios de Insetos: Biologia, Química e Emprego no Manejo de Pragas*, 2ª edição, Ribeirão Preto: Holos, p.9-12, 2001.
26. WARE, G. **The Pesticide Book, Thomson Publications**: Fresno, CA, p.340, 1989.
27. ZARBIN, P. H. e ROGRIGUES, M. A. C. M. **Feromônios de insetos: tecnologia e desafios para uma agricultura competitiva no Brasil**. *Química Nova*, v.32, n.3, p. 722-731, 2009.
28. ZORZENON, F. J.; BERGMANN, E. C. e BICUDO, J. E. **Primeira ocorrência de *Metamasius hemipterus* (Linnaeus, 1958) e *Metamasius ensirostris* (Germar, 1928) (Coleoptera: Curculionidae) em palmitreiro dos gêneros *Euterpe* e *Bactris* (Arecaceae) no Brasil**. *Arquivo do Instituto Biológico*, São Paulo, v.67, n.2, p.265-268, 2000.