

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

LARISSA CAVALCANTE DOS SANTOS GILÓ

ESTUDO DE METODOLOGIAS DE SÍNTESE DE FEROMÔNIOS PARA O CONTROLE DE INSETOS-PRAGA

Universidade Federal de Alagoas

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

LARISSA CAVALCANTE DOS SANTOS GILÓ

ESTUDO DE METODOLOGIAS DE SÍNTESE DE FEROMÔNIOS PARA O CONTROLE DE INSETOS-PRAGA

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, com área de concentração em Química Orgânica.

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

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

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

G488e	Giló, Larissa Cavalcante dos Santos. Estudo de metodologias de síntese de feromônios para o controle de insetos- praga / Larissa Cavalcante dos Santos Giló. – 2023. 158 f. : il., grafs., tabs. color.
	Orientador: Antônio Euzébio Goulart Santana. Coorientador: Henrique Fonseca Goulart. Tese (doutorado em ciências) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2023.
	Bibliografia: f. 149-158.
	1. C. includens. 2. A. phytomiella. 3. B. salubricola. 4. L. coffeella. 5. O. muricatus. I. Título.
	CDU: 632.935

Dedico aos meus pais, Edvaldo e Aline, por ter me incentivado a ter amor pelos estudos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir trilhar esse caminho e por ter guiado toda a minha trajetória.

Aos meus pais pelo incentivo, apoio e amor, como também aos meus irmãos Emerson e Elayne, vocês são os meus exemplos.

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

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa.

Ao Programa de Pós-graduação em Química e Biotecnologia (PPGQB) da Universidade Federal de Alagoas, pela oportunidade de realizar esse estudo.

Às agências de fomentos (CNPq, CAPES, FAPEAL e INCT) pelo apoio no desenvolvimento da pesquisa.

Ao meu orientador Dr. Antônio Euzébio Goulart Santana pela confiança, paciência e oportunidade. E aos professores Dr. Henrique Fonseca Goulart e Dr. Vanderson Barbosa Bernardo por todos os ensinamentos.

Aos amigos do LPqRN, em especial aos meus companheiros de síntese, Vanderson, Isis, Raquel, Adeildo, Igor, Luciara, Analu e Jéssica, vocês alegraram meus dias no laboratório. Vocês foram como uma família, eu sempre serei grata!

Às minhas amadas amigas que estão comigo desde o início da minha trajetória de estudos, Carol, Bruna, Késia e Maria Célia, por todo apoio, carinho e força.

RESUMO

O cultivo de alimentos de forma eficiente e sustentável é um assunto de grande relevância e de enorme repercussão na sociedade. Uma estratégia atual no controle de pragas na lavoura é o uso de feromônios sintéticos baseado em uma abordagem de gestão ambiental segura. O presente trabalho consiste na síntese dos feromônios sexuais e de moléculas candidatas a ferômonios dos principais insetos-praga das culturas da soja (Chrysodeixis includens), caju (Anacampsis phytomiella), maçã (Bonagota salubricola), café (Leucoptera coffeella) e açaí (Ozopherus muricatus). Nas rotas sintéticas propostas para obtenção desses compostos são explorados acoplamentos com organometálicos, como reações de Grignard e Sonogashira para a formação de ligações carbono-carbono, além de reações de bromação, desidratação, hidrogenação, redução e acetilação. Essas metodologias de síntese levaram a formação do acetato de (Z)-7-dodecenila (C. includens) e o 5,9-dimetilpentadecano (L. coffeella) com rendimentos globais de 54% e 28%, respectivamente. Na síntese do acetato de (3E,5Z)-dodecadienila (B. salubricola) foi obtido o intermediário chave, (Z)-5-dodecen-3-in-1ol, com 53% de rendimento global. Os estudos relacionados à identificação de semioquímicos de A. phytomiella e O. muricatus foram realizados pelo grupo de pesquisa, LPqRN, indicando moléculas candidatas a feromônios dessas pragas, os acetatos de (Z)-7,9-decadienila e de (Z)-9,11-dodecadienila, indicados para A. phytomiella foram sintetizados com rendimentos de 53% e 59%. Para o O. muricatus as moléculas sugeridas, 3-nonanona e 3-metil-heptano, foram obtidas com rendimentos de 79% e 59%, respectivamente. As rotas sintéticas estudadas para a preparação desses compostos mostraram-se aplicáveis e eficientes.

Palavras-chave: C. includens; A. phytomiella; B. salubricola; L. coffeella; O. muricatus.

ABSTRACT

Growing food efficiently and sustainably is a matter of great relevance and of enormous repercussion in society. A current strategy for crop pest control is the use of synthetic pheromones based on a safe environmental management approach. The present work consists of the synthesis of sex pheromones and candidate molecules for pheromones of the main insect pests of soybean (Chrysodeixis includens), cashew (Anacampsis phytomiella), apple (Bonagota salubricola), coffee (Leucoptera coffeella) and açaí (Ozopherus muricatus). In the proposed synthetic routes to obtain these compounds, couplings with organometallics are explored, such as Grignard and Sonogashira reactions for the formation of carbon-carbon bonds, in addition to bromination, dehydration, hydrogenation, reduction and acetylation reactions. These synthesis methodologies led to the formation of (Z)-7-dodecenyl acetate (C. includens) and 5,9dimethylpentadecane (L. coffeella) with global yields of 54% and 28%, respectively. Economic and promising synthesis methodologies are proposed to obtain these pheromones. In the synthesis of (3E,5Z)-dodecadienyl acetate (B. salubricola) the key intermediate, (Z)-5-dodecen-3-yn-1-ol, was obtained in 53% overall yield. Studies related to the identification of semiochemicals from A. phytomiella and O. muricatus were carried out by the research group, LPqRN, indicating candidate molecules for pheromones from these pests, the (Z)-7,9decadienyl and (Z)-9,11-dodecadienyl acetates, indicated for A. phytomiella were synthesized with yields of 53% and 59%. For O. muricatus the suggested molecules, 3-nonanone and 3methylheptane, were obtained with yields of 79% and 59%, respectively. The synthetic routes studied for the preparation of these compounds proved to be applicable and efficient.

Keywords: C. includens; A. phytomiella; B. salubricola; L. coffeella; O. muricatus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	: Chrysodeixis includens e os danos na planta	21
Figura 2	Espectro de massas do 6-bromo-1-hexanol	34
Figura 3	B: Espectro de RMN ¹ H 6-bromo-1-hexanol	35
Figura 4	Espectro de RMN ¹³ C 6-bromo-1-hexanol	35
Figura 5	Espectro de massas do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano.	37
Figura 6	S: Espectro de RMN 1H do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano	37
Figura 7	Espectro de RMN ¹³ C do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano	38
Figura 8	B: Espectro de massas do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano.	39
Figura 9	Espectro de RMN ¹ H do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano	39
Figura 1	10: Espectro de RMN ¹³ C do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano	40
Figura 1	1: Espectro de massas do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano	41
Figura 1	2: Espectro de ¹ H do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano	42
Figura 1	13: Espectro de ¹³ C do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano	42
Figura 1	4: Espectro de massas do 7-dodecin-1-ol	43
Figura 1	15 : Espectro de RMN ¹ H do 7-dodecin-1-ol	44
Figura 1	16 : Espectro de RMN ¹³ C do 7-dodecin-1-ol	44
Figura 1	7: Espectro de massas do (Z)-7-dodecen-1-ol	45
Figura 1	18 : Espectro de massas do acetato de (<i>Z</i>)-7-dodecenila.	46
Figura 1	19 : Espectro de RMN ¹ H do acetato de (Z) -7-dodecenila.	47
Figura 2	20 : Espectro de RMN ¹³ C do acetato de (Z)-7-dodecenila	48
Figura 2	21: Cromatograma de comparação do extrato das fêmeas de <i>C. includens</i> (em preto)	e
o acetato	de (Z)-7-dodecenila sintetizado (em rosa).	48
Figura 2	22: Bonagota salubricola e os danos na planta.	50
Figura 2	23: A) <i>A. phytomiella</i> – fase adulta. B) Danos causados à castanha. C) Orifício de	
saída do	inseto.	54
Figura 2	24: Cromatograma do 1-bromo-1-octino	70
Figura 2	25: Espectro de massas do 1-bromo-1-octino	71
Figura 2	26: Espectro de RMN ¹ H do 1-bromo-1-octino	71
Figura 2	27: Espectro de RMN ¹³ C do 1-bromo-1-octino	72
Figura 2	28 : Espectro de massas do (<i>Z</i>)-1-bromo-1-octeno	73
Figura 2	29 : Espectro de massas do (<i>Z</i>)-5-dodecen-3-in-1-ol.	75
Figura 3	30: Proposta do mecanismo de fragmentação do (<i>Z</i>)-5-dodecen-3-in-1-ol	75
Figura 3	31: Espectro de massas do 8-bromo-1-octanol	77
Figura 3	32: Espectro de RMN ¹ H do 8-bromo-1-octanol	78
Figura 3	33: Espectro de RMN ¹³ C do 8-bromo-1-octanol	78
Figura 3	34: Espectro de massas do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano.	79
Figura 3	35 : Espectro de RMN ¹ H do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano	80
Figura 3	36 : Espectro de RMN ¹ H do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano	80
Figura 3	37 : Espectro de massas do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano.	81
Figura 3	38 : Espectro de RMN ¹ H do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano	82
Figura 3	39 : Espectro de RMN ¹³ C do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano	82
Figura 4	10 : Cromatograma do 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano.	83
Figura 4	1: Espectro de massas do 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano	84

Figura 42: Espectro de massas do 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano	
Figura 43: Espectro de RMN ¹ H do 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano	85
Figura 44: Espectro de RMN ¹ H do 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano.	
Figura 45: Espectro de RMN ¹³ C do 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano	
Figura 46: Espectro de RMN ¹³ C do 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano	
Figura 47: Espectro de massas do 1-dodec-11-en-9-inol.	
Figura 48: Espectro de massas do 1-dec-9-en-7-inol.	
Figura 49: Espectro de RMN ¹ H do 1-dodec-11-en-9-inol.	
Figura 50: Espectro de RMN ¹³ C do 1-dodec-11-en-9-inol.	
Figura 51: Cromatograma do (Z)-9,11-dodecadienol	90
Figura 52: Espectro de massas do (Z)-9,11-dodecadienol	90
Figura 53: Espectro de massas do (Z)-7,9-decadienol	90
Figura 54: Espectro de RMN ¹ H do (Z)-9,11-dodecadienol	91
Figura 55: (A) Espectro do J-resolvido do (Z)-9,11-dodecadienol. (B) expansão do esp	pectro
na região de 6,67 – 6,60 ppm	92
Figura 56: Espectro de RMN ¹³ C do (Z)-9,11-dodecadienol.	92
Figura 57: Espectro de massas do acetato de (Z)-9,11-dodecadienila	94
Figura 58: Espectro de massas do acetato de (Z)-7,9-decadienila.	94
Figura 59: Espectro de RMN ¹ H do acetato de (Z)-9,11-dodecadienila	94
Figura 60: Espectro de RMN ¹ H do acetato de (Z)-7,9-decadienila.	95
Figura 61: Espectro de RMN ¹³ C do acetato de (Z)-9,11-dodecadienila.	95
Figura 62: Espectro de RMN ¹³ C do acetato de (Z)-7,9-decadienila.	96
Figura 63: Ozopherus muricatus.	98
Figura 64: A) L. coffeella – fase adulta. B) Danos no cafeeiro	100
Figura 65: Minas feitas pelas larvas de L. coffeella causando necrose da folha	100
Figura 66: Estereoisômeros do 5,9-dimetilpentadecano.	101
Figura 67: Espectro de massas do 3-nonanol.	121
Figura 68: Espectro de massas do 3-nonanona	122
Figura 69: Espectro de RMN ¹ H do 3-nonanona	123
Figura 70: Espectro de RMN ¹³ C do 3-nonanona.	123
Figura 71: Espectro de massas do 3-metil-3-heptanol.	124
Figura 72: Espectro de RMN ¹ H do 3-metil-3-heptanol.	125
Figura 73: Espectro de RMN ¹³ C do 3-metil-3-heptanol.	125
Figura 74: Cromatograma da mistura de isômeros após a desidratação do 3-metil-3-he	eptanol.
	127
Figura 75: Espectro de massas do 3-metil-hepteno	127
Figura 76: Cromatograma do 3-metilheptano.	127
Figura 77: Espectro de massas do 3-metilheptano.	128
Figura 78: Espectro de massas do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano.	131
Figura 79: Espectro de RMN ¹ H do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano	131
Figura 80: Espectro de RMN ¹³ C do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano	132
Figura 81: Espectro de massas do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol.	132
Figura 82: Espectro de RMN ¹ H do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol	133
Figura 83: Espectro de RMN ¹³ C do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol	134
Figura 84: Espectro de massas do 4-metil-1,4-octanodiol.	134
Figura 85: Espectro de RMN ¹ H do 4-metil-1,4-octanodiol	135
Figura 86: Espectro de RMN ¹³ C do 4-metil-1,4-octanodiol.	136

Figura 87: Cromatograma dos isômeros: acetato de 4-metil-3-octenila, acetato de 4	-metil-4-
octenila e acetato de 4-metileno-octila.	137
Figura 88: Espectro de massas dos isômeros: acetato de 4-metil-3-octenila, acetato	de 4-
metil-4-octenila e acetato de 4-metileno-octila.	137
Figura 89: Cromatograma do acetato de 4-metil-octila	138
Figura 90: Espectro de massas do acetato de 4-metil-octila	138
Figura 91: Espectro de massas do 4-metil-1-octanol.	139
Figura 92: Espectro de RMN ¹ H do 4-metil-1-octanol.	140
Figura 93: Espectro de RMN ¹³ C do 4-metil-1-octanol.	140
Figura 94: Espectro de massas do 1-bromo-4-metil-1-octano.	141
Figura 95: Espectro de RMN ¹ H do 1-bromo-4-metil-octano	142
Figura 96: Espectro de RMN ¹³ C do 1-bromo-4-metil-octano	142
Figura 97: Espectro de massas do 7,11-dimetil-7-pentadecanol	143
Figura 98: Espectro de massas dos alcenos	144
Figura 99: Cromatograma do 5,9-dimetilpentadecano	145
Figura 100: Espectro de massas do 5,9-dimetilpentadecano	145
Figura 101: Espectro de RMN ¹ H do 5,9-dimetil-pentadecano.	145
Figura 102: Espectro de RMN ¹³ C do 5,9-dimetil-pentadecano.	146

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese do acetato de (Z)-7-dodecadienila	22
Esquema 2: Rota sintética seguida por Ujvary e colaboradores para a síntese do acetato de	2
(Z)-7-dodecadienila.	23
Esquema 3: Análise retrossintética proposta para obtenção do acetato de (Z)-7-dodecadier	ila.
Ecquerra 4: Pote proposta para a proparação de acetato (7) 7 dedecapila	32
Esquema 4: Kota proposta para a preparação do acetato (Z)-7-dodecenna.	23
Esquema 5: Mecanismo de reação S _N 2 do 6-bronno-1-nexanor	33
Esqueina 6: Mecanismo de adição eletrornica para formar o 2-(6-dronioexfloxi)-	26
Euralurophano.	30
Esquema 7: Mecanismo para de leação $S_N 2$ do 2-(7-octimitoxi)-tetraloropirano	30
Esquema 8 - Mecanismo da desproteção do 2-(/-dodeciniloxi)-tetraidropirano	43
Esquema 9: Miecanismo da aceniação do (Z) -/-dodecen-1-ol.	40
Esquema 10: Rota do acetato de (Z) -9,11-dodecadienila descrita por Balezina et al. (1984)). 55
al. (2002)	55
Esquema 12: Rota do acetato de (E)-9,11-dodecadienila descrita por Cahiez et al. (2008).	56
Esquema 13: Rota do (Z)-7,9-decadien-1-ol descrita por Islam et al. (2009)	56
Esquema 14: Análise retrossintética proposta para obtenção dos acetatos de (Z)-7,9-	
decadienila e (Z)-9,11-dodecadienila.	76
Esquema 15: Síntese para obtenção do acetato de (3 <i>E</i> ,5 <i>Z</i>)-dodecadienila proposta por	
Simonelli et al. (1998).	51
Esquema 16: Síntese proposta por Eiras et al. (1999) para obtenção da mistura 3E,5Z e 3E	E,5E
do acetato de 3,5-dodecadienila	52
Esquema 17: Síntese da mistura de (3E,5Z), (3E,5E) e (2E,4E) de 3,5-dodecadienila propo	osta
por Ragoussis et al. (2004).	52
Esquema 18: Análise retrossintética proposta para obtenção acetato de (3E,5Z)-	
dodecadienila	69
Esquema 19: Rota sintética para a preparação do acetato de (3 <i>E</i> ,5 <i>Z</i>)-dodecadienila	58
Esquema 20: Rota proposta para obtenção do acetato de (Z)-7.9-decadienila	61
Esquema 21: Rota proposta para obtenção do acetato de (Z)-9,11-dodecadienila	61
Esquema 22 : Mecanismo da bromação do 1-octino	70
Esquema 23: Mecanismo da hidroboração do 1-bromo-1-octino.	73
Esquema 24 : Mecanismo de reação de Sonogashira	74
Esquema 25: Mecanismo proposto para a acetilação	93
Esquema 26: Rota descrita por Francke et al. (1988) para síntese racêmica de 5.9-	
dimetilpentadecano.	102
Esquema 27: Síntese quiral dos estereoisômeros (5S.9S) e (5R.9S) de 5.9-	
dimetilpentadecano proposta por Poppe et al. (1991).	102
Esquema 28: Síntese quiral dos 4 esteroisômeros de 5.9-dimetilpentadecano proposta por	
Kuwahara et al. (2000).	103
Esquema 29: Síntese quiral proposta por Moreira e Corrêa (2003) de 3 esteroisômeros (SS	3.
SR e RS) de 5.9-dimetilpentadecano.	104
Esquema 30: Síntese racêmica de 5.9-dimetilpentadecano proposta por Zarbin et al (2004)	1).
	104

Esquema 31: Síntese racêmica de 5,9-dimetilpentadecano proposta por Doan et al. (2007	′).
	105
Esquema 32: Síntese proposta por Mori (2008) do isômero (5S,9R)-5,9-dimetilpentadec	ano.
	106
Esquema 33: Análise retrossíntetica para obtenção da mistura racêmica do 5,9-	
dimetilpentadecano	129
Esquema 34: Rota sintética proposta para obtenção do 5,9-dimetilpentadecano a partir d	0
ácido 4-metiloctanóico	130
Esquema 35: Rota proposta para obtenção da 3-nonanona	108
Esquema 36: Rota proposta para obtenção do 3-metil-heptano	110
Esquema 37: Rota proposta para obtenção do 5,9-dimetilpentadecano	112
Esquema 38: Mecanismo da reação de Grignard.	121
Esquema 39: Mecanismo de oxidação do 3-nonanol.	122
Esquema 40: Mecanismo de desidratação do 3-metil-3-heptanol	126
Esquema 41: Mecanismo de redução de éster com LiAlH ₄	139
Esquema 42: Proposta do mecanismo de fragmentação do 7,11-dimetil-7-pentadecanol.	143

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

δ	Deslocamento Químico
1,2-DCE	1,2-Dicloroetano
AcOEt	Acetato de Etila
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
DHP	Di-idropirano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et ₂ NH	Dietilamina
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz
IE	Impacto Eletrônico
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
J	Constante de acoplamento
m	Multipleto
MeOH	Metanol
NBS	N-bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-lítio
PCC	Clorocromato de piridínio
PTA	Ácido tereftálico
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
Ру	Piridina
q	Quarteto
qt	Quinteto
Red-Al	Bis(2-metoxietoxi)alumínio de sódio
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S	Simpleto

$S_N 2$	Substituição nucleofílica bimolecular
t	tripleto
t. a.	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano
THP	Tetraidropirano
TMSCl	Cloreto de trimetilsililo

SUMÁRIO

INTR	RODUÇÃO	.18
SÍNT	ESE DO FEROMÔNIO SEXUAL DE Chrysodeixis includens	.20
1. F	Referencial Teórico	.21
2. 0	Objetivos	.24
2.1	Objetivo Geral	.24
2.2	Objetivos Específicos	.24
3. N	Metodologia	.25
3.1	Considerações iniciais	.25
3.2	Preparação do 6-bromo-1-hexanol (4)	.26
3.3	Preparação do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (6)	.27
3.4	Preparação do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (7)	.28
3.5	Preparação do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (8)	.29
3.6	Preparação do 7-dodecin-1-ol (9)	.29
3.7	Preparação do (Z)-7-dodecen-1-ol (10)	.30
3.8	Preparação do acetato de (Z)-7-dodecenila (1)	.31
4. I	Resultados e Discussão	.32
4.1	Preparo do 6-bromo-1-hexanol (4)	.33
4.2	Preparo do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (6)	.36
4.3	Preparo do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (7)	.38
4.4	Preparo do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (8)	.40
4.5	Preparo do 7-dodecin-1-ol (9)	.43
4.6	Preparo do (Z)-7-dodecen-1-ol (9)	.45
4.7	Preparo do acetato de (Z)-7-dodecenila (1)	.46
SÍNT	ESE DE SEMIOQUÍMICOS PARA O CONTROLE DE Anacampsis phytomiella e	
Bona	gota salubricola	.49
1. I	Referencial Teórico	.50
1.1	Bonagota salubricola	.50
1.2	Anacampsis phytomiella	.53
2 (Objetivos	.57
2.1	Objetivo Geral	.57
2.2	Objetivos Específicos	.57
3 N	Metodologia	.58
3.1	Bonagota salubricola	.58

3.1.1	Preparação do 1-bromo-1-octino (20)
3.1.2	Preparação do (Z)-1-bromo-1-octeno (13)
3.1	1.2.1 Tentativa 1 – Reação de hidrogenação59
3.1	1.2.2 Tentativa 2 – Reação de hidroboração
3.1.3	Preparação do (Z)-5-dodecen-3-in-1-ol (21)60
3.2	Anacampsis phytomiella61
3.2.2	Preparação do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano (32)
3.2.3	Preparação do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (33)63
3.2.4 inilo	Preparação do 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano (27) e 2-(dodec-11-en-9- xi)-tetraidropirano (34)
3.2.5	Preparação de 1-dec-9-en-7-inol (28) e 1-dodec-11-en-9-inol (35)65
3.2.6	Preparação de (<i>Z</i>)-7,9-decadienol (29) e (<i>Z</i>)-9,11-dodecadienol (36)66
3.2.7	Preparação dos acetato de (<i>Z</i>)-7,9-decadienila (15) e (<i>Z</i>)-9,11-dodecadienila (16) 67
4 Re	sultados e Discussão
4.1	Bonagota salubricola69
4.1.1	Preparo do 1-bromo-1-octino (20)70
4.1.2	Preparo do (<i>Z</i>)-1-bromo-1-octeno (13)72
4.1.3	Preparo do (<i>Z</i>)-5-dodecen-3-in-1-ol (21)74
4.2	Anacampsis phytomiella76
4.2.1	Preparo do 8-bromo-1-octanol (31)77
4.2.2	Preparo do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano (32)79
4.2.3	Preparo do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (33)81
4.2.4 tetrai	Preparo de 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano (27) e 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)- idropirano (31)
4.2.5	Preparo de 1-dec-9-en-7-inol (28) e 1-dodec-11-en-9-inol (35)
4.2.6	Preparo de (<i>Z</i>)-7,9-decadienol (26) e (<i>Z</i>)-9,11-dodecadienol (36)
4.2.7	Preparo dos acetatos – (Z)-7,9-decadienila (15) e (Z)-9,11-dodecadienila (16)93
SÍNTE Leucop	SE DE SEMIOQUÍMICOS PARA O CONTROLE DE <i>Ozopherus muricatus</i> e otera coffeella97
1. Re	ferencial Teórico
1.1	Ozopherus muricatus
1.2	Leucoptera coffeella
2. Ot	ojetivos
2.1	Objetivo Geral
2.2	Objetivos Específicos107

3.	Metoo	lologia	
	3.1 <i>C</i>	Dzopherus muricatus	
	3.1.1	Síntese da 3-nonanona	
	3.1.1.	1 Preparação do 3-nonanol (47)	
	3.1.1.	2 Preparação da 3-nonanona (48)	
	3.1.2	Síntese do 3-metil-heptano (52)	
	3.1.2.	1 Preparação do 3-metil-3-heptanol (50)	
	3.1.2.2	2 Preparação da mistura de isômeros do 3-metil-hepteno (51)	
	3.1.2.	3 Preparação do 3-metil-heptano (52)	
	3.2 L	eucoptera coffeella	
	3.2.1	Preparação do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano (53)	
	3.2.2	Preparação do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol (54)	
	3.2.3	Preparação do 4-metil-1,4-octanodiol (55)	
	3.2.4	Reações de hidrólise e desproteção	
	3.2.5	Preparação da mistura: acetato de 4-metil-3-octenila, acetato de 4-m	etil-4-octenila
	e acetato	o de 4-metileno-octila (56)	
	3.2.6	Preparação do acetato de 4-metil-octila (57)	
	3.2.7	Preparação do 4-metil-1-octanol (43)	116
	3.2.8	Preparação do 1-bromo-4-metil-octano (38)	
	3.2.9	Preparação de 7,11-dimetil-7-pentadecanol (44)	
	3.2.10	Preparação da mistura de: 5,9-dimetil-5-pentadeceno; 5,9-dimetil-4-	pentadeceno;
	9-metil-	Branche 27	
4	3.2.11	Preparação do 5,9-dimetil-pentadecano (37)	
4	Kesur		
	4.2 0	vzopnerus muricatus	
	4.2.5	Sintese da 3-nonanona (48)	
	4.2.5.	Preparo do 3-nonanol (47)	
	4.2.5.	2 Preparo da 3-nonanona (48)	
	4.2.6	Sintese do 3-metil-neptano (52)	
	4.2.6.	1 Preparo do 3-metil-3-neptanol (50)	
	4.2.6.	2 Preparo do 3-metil-hepteno (51)	
	4.2.6.	3 Preparo do 3-metil-heptano (52)	
	4.3 L	eucoptera Coffeella	
	4.3.5	Preparo do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano (53)	
	4.3.6	Preparo do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol (54)	
	4.3.7	Preparo do 4-metil-1,4-octanodiol (55)	

4.3.8	Preparo da mistura: acetato de 4-metil-3-octenila, acetato de 4-metil-4	-octenila e	
acetato	de 4-metileno-octila (56)	136	
4.3.9	Preparo do acetato de 4-metil-octila (57)	137	
4.3.10	Preparo do 4-metil-1-octanol (43)	138	
4.3.11	Preparo do 1-bromo-4-metil-octano (38)	141	
4.3.12	Preparo de 7,11-dimetil-7-pentadecanol (44)	143	
4.3.13 metil-5-	Preparo da mistura de: 5,9-dimetil-5-pentadeceno; 5,9-dimetil-4-pentade-metileno-pentadecano (45)	leceno; 9- 144	
4.3.14	Preparo do 5,9-dimetil-pentadecano (37)	144	
CONCLU	JSÕES	147	
PERSPEC	CTIVAS	148	
REFERÊ	REFERÊNCIAS		

INTRODUÇÃO

O Brasil possui uma área utilizada para a produção agrícola em torno de 83 milhões de hectares (IBGE, 2022). Em 2022, o agronegócio representou 25% do PIB brasileiro total, logo, tem sido uma importante peça para a economia brasileira (CNA, 2022). Por ser uma potência agrícola, é de grande importância ter tecnologias que busquem qualidade na produção de alimentos, e que esta seja feita de forma sustentável.

Segundo a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), o Brasil é o maior consumidor de agroquímicos, mas levando em conta a área cultivada, ou seja, o consumo de agroquímico por hectare, o país fica em sétimo lugar, quem lidera esse ranking é o Japão (CARBONARI; VELINI, 2021; GRIGORI, 2019). No entanto, centenas de substâncias ativas de agroquímicos autorizadas no Brasil, muitas delas obsoletas, são extintas de outros países devido sua toxicidade (FRIEDRICH, et al., 2021).

A contaminação humana provocada pela exposição aos agroquímicos ocorre principalmente pela ingestão de alimentos contaminados, muitas vezes não é respeitado o tempo mínimo de colheita após a aplicação do produto, levando uma grande quantidade de resíduos até os consumidores, além da exposição dos trabalhadores rurais que são os mais vulneráveis a essa exposição. Os impactos ambientais são vários, contaminação da água, solo e animais, além de eliminar inimigos naturais (FROTA; SIQUEIRA, 2021; HANDFORD; ELLIOTT; CAMPBELL, 2015). Esses pesticidas têm influenciada na mudança de comportamento das abelhas e na diminuição de rainhas dessas colônias (GILL; RAMOS-RODRIGUEZ; RAINE, 2012).

O uso de agroquímicos ainda tem sido a principal estratégia para o controle de pragas durante o cultivo e após a colheita devido a sua efetividade em eliminar às pragas. Porém, diante do conjunto de externalidades negativas causadas pelo uso intensivo e indiscriminado desses produtos tóxicos e os impactos que podem causar, é imprescindível o desenvolvimento de novas estratégias para o controle de insetos-praga (GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ et al., 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O Manejo Integrado de Pragas (MIP), é uma estratégia alternativa e ecológica no controle de pragas na lavoura. Nesse conjunto de técnicas, temos o controle com produtos químicos, agentes biológicos, extratos de plantas, feromônios, dentre outros. A combinação harmoniosa de múltiplas táticas possibilita manter as pragas em níveis abaixo daqueles capazes de causar dano econômico, protegendo o ambiente e maximizando a produção agrícola de forma

sustentável (KOGAN, 1988; PROKOPY; KOGAN, 2009; WAQUIL, 2002; MICHEREFF, 2013).

A utilização de semioquímicos tem se destacado, sendo uma alternativa verde para o monitoramento e controle de pragas. Esses sinais químicos, são substâncias químicas que transmitem informações entre os seres vivos. Esses odores são liberados pelos insetos mediando a sua comunicação com outros indivíduos. A comunicação interespecífica entre indivíduos de espécies diferentes é mediada por compostos, denominados de aleloquímicos. Já os feromônios são sinais químicos que mediam a comunicação entre indivíduos da mesma espécie (intraespecífica). Estes são responsáveis por mediar diversos comportamentos, como o sexual, agregação, trilha, alarme, entre outros (LEAL, 2004; SHANI, 2000; ZARBIN; MAURO; RODRIGUES, 2009).

Nesse contexto, o uso de feromônios merece destaque no monitoramento e controle das pragas, que se dá pela manipulação específica da comunicação desses insetos. Além de ser sustentável, pois não atingem o ambiente, não afetam outros organismos que não sejam o alvo do feromônio e não são tóxicos. O feromônio sintetizado é empregado na lavoura de diferentes maneiras, no monitoramento para determinar a presença e/ou o nível populacional, e para o controle através de técnicas como, coleta massal, atrai e mata e confusão sexual (WITZGALL; KIRSCH; CORK, 2010; GOULART, 2015; ZARBIN; MAURO; RODRIGUES, 2009).

A síntese de feromônios têm um papel muito importante no processo de identificação desses mensageiros químicos, fornecendo padrões sintéticos para provar possíveis estruturas, material para bioensaios em laboratório e em campo, e permitir estudos das relações estruturaatividade. Uma vez identificadas as moléculas, é necessária uma elaboração de metodologias sintéticas para que estas sejam produzidas em escala comercial (SZCZERBOWSKI; SCHULZ; ZARBIN, 2020).

Este trabalho tem por objetivo desenvolver novas metodologias para a obtenção de feromônios já descritos na literatura para a pragas: *C. includens*, *B. salubricola* e *L. coffeella*. Como também, sintetizar candidatos a feromônios das pragas: *O. muricatus* e *A. phytomiella*. O desenvolvimento de processos adequados para este fim condicionará a aplicação destes produtos no controle de pragas, fortalecendo a agricultura nacional, além de contribuir para o desenvolvimento científico e tecnológico.

SÍNTESE DO FEROMÔNIO SEXUAL DE Chrysodeixis includens

1. Referencial Teórico

A lagarta falsa-medideira (Figura 1) *Chrysodeixis includens* (Lepidoptera: Noctuidae), anteriormente descrita como *Pseudoplusia includens*, é nativa das Américas. Ela causa desfolha na planta, diminuindo a produtividade da cultura. Um aspecto importante é o seu alto nível de polifagia, ataca pelo menos 174 espécies de plantas, onde pode-se destacar a soja, o feijão, o algodão e o repolho, sua capacidade de se desenvolver com facilidade em várias culturas faz com que seu controle seja ainda mais difícil (MOSCARDI et al., 2012; SILVA, 2020; SPECHT; PAULA-MORAES; SOSA-GÓMEZ, 2015).

Figura 1: Chrysodeixis includens e os danos na planta.



Fonte: www.agrolink.com.br

Apesar dessa grande gama de hospedeiros, a lagarta falsa-medideira é um inseto com preferência e melhor adaptação à soja. O excessivo número de aplicações de inseticidas para o controle de determinadas pragas primárias, sem o monitoramento das secundárias, resultou no ineficiente controle e permitiu que populações destas pragas secundárias aumentassem assustadoramente, como é o caso da *C. includens* na cultura da soja (MOSCARDI et al., 2012; BERNARDI et al., 2012).

Esses frequentes surtos populacionais fez dessa espécie praga-chave na cultura da soja. A lagarta da *C. includens* tende a ocupar a face dorsal das folhas, dificultando o seu controle por meio de pulverizações com inseticidas (MOSCARDI et al., 2012). Além disso, casos de resistência de *C. includens* a alguns agroquímicos utilizados são relatados na literatura agravando a severidade de danos nas áreas cultivadas (NUNES, 2019).

A soja é a cultura mais importante para a economia brasileira, o Brasil é o maior produtor mundial do grão, a estimativa para a safra 2022/23 indica uma área plantada de aproximadamente 43,4 milhões de hectares (CONAB, 2022). De acordo com o IBGE, a

produção em 2022 foi cerca 135 milhões de toneladas. Essa cultura de grande peso econômico precisa de novas tecnologias para o controle das pragas que ameaçam a sua produção (IBGE, 2022).

O feromônio sexual da *C. includens* foi identificado em 1972 por Tumlinson e colaboradores, sendo o acetato de (*Z*)-7-dodecenila o componente majoritário, entretanto nos testes de campo as capturas dos insetos não foram significativas. Posteriormente, um estudo realizado por Linn et al. (1987) identificou outras moléculas atrativas – acetato de dodecila, propionato de (*Z*)-7-dodecenila e butanoato de (*Z*)-7-dodecenila.

Ao longo dos anos, pesquisadores desenvolveram métodos para a síntese do acetato de (Z)-7-dodecenila. Em 1980, Brown descreve a síntese (Esquema 1) em quatro etapas a partir de organoboranos. Resumidamente, a hidroboração do 6-acetoxi-1-hexeno (1) seguido do acoplamento com 1-hexinil-lítio (2) fornece o complexo de lítio. Este, foi tratado com I₂ e submetido a hidroboração com 9-BBN e protonólise. O artigo ainda relata que a síntese pode ser executada em frasco único, sem o isolamento dos intermediários até o produto final, mas não indica o rendimento global da reação.

Esquema 1: Síntese do acetato de (Z)-7-dodecenenila (3) proposta por Brown (1980).



Fonte: BROWN, 1980.

Em 1985, Ujvary e colaboradores descreve a síntese do acetato de (Z)-7-dodecenila baseada em 2 etapas (Esquema 2). A síntese ocorre a partir do 7-hidroxipentanal (4) que foi acetilado e acoplado ao brometo de pentiltrifenilfosfônio via reação de Wittig. Fornecendo o feromônio com 47% de rendimento global. No entanto, sabe-se que a reação de Wittig gera uma mistura dos isômeros E e Z, porém, no artigo não foi relatado a proporção dos isômeros formados.

Esquema 2: Rota sintética seguida por Ujvary e colaboradores (1985) para a síntese do acetato de (*Z*)-7-dodecadienila (**3**).



Fonte: adaptado de Ujváry; Kis-Tamás; Novák, 1985.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Sintetizar o feromônio sexual da Lepidóptera C. includens.

2.2 Objetivos Específicos

- a) Propor uma rota sintética que viabilize a preparação do feromônio de *C. includens;*
- b) Sintetizar o acetato de (*Z*)-7-dodecenila.

3. Metodologia

A rota apresentada no Esquema 3 descreve as etapas utilizadas na síntese do acetato de (*Z*)-7-dodecenila (**3**). A rota adotada envolve reações de bromação, proteção, alquilação entre alcino e brometo de alquila, hidrogenação com catalisador Lindlar para formação do isômero cis e acetilação.

Esquema 3: Rota proposta para a preparação do acetato (Z)-7-dodecenila (3).



Fonte: autora, 2023.

3.1 Considerações iniciais

As reações foram realizadas com solventes P.A. O desenvolvimento delas foi acompanhado por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) com placas cromatográficas (Merck do tipo AL TLC 20x20 cm Sílica-gel 60 F254). Para a fase móvel foi utilizada uma mistura de hexano e acetato de etila, e para a revelação, vanilina sulfúrica ou sulfato cérico seguido de aquecimento com soprador térmico. As purificações, quando necessárias, foram realizadas em colunas cromatográficas usando gel de sílica (Merck, 60-240 Mesh) e eluídas com soluções de hexano e acetato de etila.

A reação via energia micro-ondas foi realizada em equipamento MARS - Microwave Reactor System (CEM Co. Ltd., NC, USA), sob agitação lenta e rampa de aquecimento de 5 min até atingir 110°C.

Para as análises cromatográficas foram utilizados os seguintes equipamentos: Cromatógrafo Gasoso com detector por ionização de chama GC-2010 Plus (Shimadzu, Japão) e Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Espectrômetro de Massas GCMS-QP2010 (Shimadzu, Japão). No GC as amostras foram analisadas com detector por ionização de chama no modo splitless, utilizando-se colunas capilares RTx-1 (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm Restek®). As condições de análise para a separação dos componentes foram de 50°C temperatura inicial, durante cinco minutos e, em seguida, elevada a uma taxa de 10°C/min até 300°C, sendo mantida nessa temperatura por 10 min. O gás de arraste utilizado foi o nitrogênio, com fluxo de 1,79 mL/min.

Para as análises por CG-EM o modo utilizado foi o Split em coluna NST 01 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm) com temperatura inicial de 50°C, mantida constante durante 5 minutos e com taxa de elevação de 8°C/min até 280°C, mantida por 5 minutos. A temperatura aplicada para injeção foi de 250°C.

As análises por RMN foram realizadas em equipamento Avance 600 MHz (Bruker, Alemanha), (¹H: 600 MHz; ¹³C: 150 MHz), com as amostras solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl₃), utilizando o software TopSpin para o tratamento dos espectros gerados.

3.2 Preparação do 6-bromo-1-hexanol (7)



Bancada:

Em um balão contendo 5 g de 1,6-hexanodiol (42,3 mmol, 1 eq.) adicionou-se 127 mL de dicloroetano (DCE) e 9,6 mL de HBr 48% (84,6 mmol, 2 eq.). A reação foi realizada em refluxo e agitação constante por 2h. Em seguida, a temperatura foi reduzida à temperatura ambiente $(27 \pm 2^{\circ}C)$ e adicionou-se água destilada (50 mL) e extraiu-se a fração orgânica com acetato de etila (AcOEt) (3 x 50 mL). O produto foi lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). Foi seco em Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Após extração líquido-líquido foram obtidos 6,56 g do 6-bromo-1-hexanol, um óleo amarelo claro com 86% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Micro-ondas:

Em recipiente de vidro com tampa de teflon rosqueável, próprio para reator de microondas, foi pesado o 0,5 g de 1,6-hexanodiol (4,3 mmol, 1 eq.), adicionado 6,35 mL de tolueno e 0,95 mL de HBr 48% (8,46 mmol, 2 eq.). A reação foi realizada em 15 minutos no reator micro-ondas, sob agitação lenta e rampa de aquecimento de 5 min até atingir 110°C. Logo após, adicionou-se água destilada (10 mL) e extraiu-se a fração orgânica com acetato de etila (AcOEt) (3 x 10 mL). O produto foi lavado com solução de NaHCO₃2,5% (3 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (15 mL). Foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Após extração líquido-líquido, foram obtidos 0,72 g do 6-bromo-1-hexanol, um óleo amarelo claro com 84% de rendimento.

Aspecto físico: óleo amarelo claro.

CG-EM (m/z): 162/164; 134/136; 83; 55.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 3,58 (t, 2H, J = 6,82 Hz); 3,35 ppm (t, 2H, J = 6,76 Hz); 1,80 (qt, 2H, J = 7,16 Hz); 1,51 (qt, 2H, J = 7,00 Hz); 1,25 – 1,45 (m, 4H).
RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 62,8 (CH₂); 33,8 (CH₂); 32,7 (CH₂); 32,5 (CH₂); 27,9 (CH₂); 24,9 (CH₂).

3.3 Preparação do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (8)



Em um balão contendo 3,51 g de 6-bromo-1-hexanol (19,4 mmol, 1 eq.) adicionou-se 15 mL de diclorometano (DCM). A essa mistura acrescentou-se 2,2 mL de diidropirano (DHP) (23,3 mmol, 1.2 eq.) e alguns cristais de ácido *p*-toluenosulfônico (*p*-TsOH). O sistema foi mantido à temperatura ambiente $(27\pm2 \ ^{\circ}C)$, sob agitação por 3h. A seguir, adicionou-se 50 mL de água destilada e extraiu-se a fração orgânica com AcOEt (3 x 50 mL). O produto foi lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL), seco em Na₂SO₄, anidro filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 4,91 g do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano, um óleo amarelo com 95% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo.

CG-EM (m/z): 263/265; 163/165; 101/85.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 3,37 – 3,44 (m, 1H); 3,72 – 3,78 (m, 1 H); 3,49 – 3,54 (m, 1H); 3,85 – 3,91 (m, 1H); 4,55 (dd, 1H, J = 3,00 e 5,20 Hz); 3,34 – 3,41 (m, 4H); 1,39 – 1,91 (m, 14H).

RMN ¹³**C** (**150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** 98,9 (CH); 67,3 (CH₂); 62,3 (CH₂); 33,7 (CH₂); 19,7 (CH₂); 25,4 (CH₂); 25,3 (CH₂); 27,9 (CH₂); 29,5 (CH₂); 30,7 (CH₂); 32,7 (CH₂);

3.4 Preparação do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (9)



Em um balão contendo 3,41 g acetileto de lítio complexado com etilenoadiamina (37,0 mmol, 2 eq.) sob atmosfera inerte de N₂, adicionou-se 30 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) e 4,91 g de 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (18,5 mmol, 1 eq.) gota a gota. O sistema foi mantido à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob agitação por 3h. A seguir, adicionou-se 50 mL de água destilada e extraiu-se a fração orgânica com éter dietílico (3 x 70 mL). O produto foi lavado com água destilada (6 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL), seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Após a purificação por extração, foram obtidos 3,66 g do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano, um óleo amarelo escuro, com 94% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo escuro.

CG-EM (m/z): 209; 109; 101; 85; 67.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 3,71 – 3,75 (m, 1H); 3,84 – 3,88 (m, 1H); 3,36 – 3,40 (m, 1H); 3,48 – 3,52 (m, 1H); 4,57 (dd, 1H, J = 4,44 e 2,81 Hz); 2,18 (dt, 2H, J = 7,35 e 2,61 Hz); 1,94 (t, 1H, J = 2,61 Hz); 1,36 – 1,87 (m, 14H).

RMN¹³**C** (**150 MHz, CDCl₃, δ** (**ppm**)): 98,8 (CH); 84,6 (CH₂); 68,1 (CH₂); 62,30 (CH₂); 67,5 (CH₂); 30,7 (CH₂); 29,5 (CH₂); 28,5 (CH₂); 28,4 (CH₂); 25,7 (CH₂); 25,5 (CH₂).

3.5 Preparação do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (11)



Em um balão contendo 30 mL de tetraidrofurano (THF) seco sob atmosfera inerte de N₂ e a -50 °C, adicionou-se 1,0 g de 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (4,76 mmol, 1 eq.). A seguir, foi adicionado 5,7 mL de *n*-butil-lítio (14,28 mmol, 3 eq.) gota a gota. Após 1h, adicionou-se 1,24 mL hexametilfosforamida (HMPA) (7,14 mmol, 1.5 eq.) e 1,1 mL de 1-bromobutano (9,52 mmol, 2 eq.) em 10 mL de THF seco. O sistema foi lentamente aquecido até a temperatura ambiente (27 ± 2 °C) e a reação foi mantida sob agitação por 16h. Adicionou-se AcOEt (50 mL), lavou-se o material obtido com água destilada (6 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). A fração orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador. Após extração, foram obtidos 1,18 g do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano, um óleo amarelo escuro com 93% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo escuro.

CG-EM (m/z): 266; 209; 85; 67.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 4,55 (dd, 1H, J = 4,44 e 2,81 Hz); 3,70 – 3,74 (m, 1H); 3,83 – 3,87 (m, 1H); 3,34 – 3,38 (m, 1H); 3,46 – 3,50 (m, 1H); 2,12 (4H, J = 7,02 Hz); 0,9 (3H, J = 7,17 Hz); 1,27 – 1,83 (m, 18H).

RMN¹³**C** (**150 MHz, CDCl₃, δ** (**ppm**))**:** 98,8 (CH); 80,0 (C); 80,1 (C); 62,2 (CH₂); 67,5 (CH₂); 31,2 (CH₂); 30,7 (CH₂); 29,6 (CH₂); 29,1 (CH₂); 28,6 (CH₂); 25,8 (CH₂); 25,5 (CH₂); 21,9 (CH₂); 19,6 (CH₂); 18,7 (CH₂); 18,4 (CH₂); 13,6 (CH₃).

3.6 Preparação do 7-dodecin-1-ol (12)



Em um balão contendo 0,443 g de 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (1,66 mmol, 1 eq.) adicionou-se 8,0 mL de metanol (MeOH) e 65 mg de *p*-TsOH (0,33 mmol, 0.2 eq.). O sistema foi mantido à temperatura ambiente (27±2 °C), sob agitação por 2h. A seguir, adicionou-se 30 mL de NaHCO₃ 2,5% e extraiu-se a fração orgânica com AcOEt (3 x 20 mL). O produto foi lavado com água (3 x 15 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL), seco em Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Após extração, foram obtidos 0,30 g do 7-dodecin-1-ol, um óleo amarelo com 99% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo.

CG-EM (m/z): 182; 164; 81; 67.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 3,66 (t, 2H, *J* = 6,36 Hz); 2,16 (m, 4H); 1,60 (2H, *J* = 6,64 Hz); 0,92 (3H, *J* = 7,32 Hz); 1,42 – 1,61 (m, 10H).

RMN ¹³C (**150** MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 80,3 (C); 79,9 (C); 62,9 (CH₂); 32,7 (CH₂); 31,2 (CH₂); 29,1(CH₂); 28,57 (CH₂); 25,3 (CH₂); 21,9 (CH₂); 18,7 (CH₂); 18,4 (CH₂); 13,6 (CH₃);

3.7 Preparação do (Z)-7-dodecen-1-ol (13)



Em um balão contendo 0,30 g de 7-dodecin-1-ol (1,65 mmol, 1 eq.), adicionou-se 5,0 mL de MeOH e 60 mg de catalisador de Lindlar (20% em massa). A reação foi realizada à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob atmosfera de H₂ por 24h. A seguir, o material foi filtrado e concentrado no rotaevaporador. Nestas condições, foram obtidos 0,25 g do (*Z*)-7-dodecen-1-ol, um óleo amarelo claro com 82% de rendimento. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo claro. CG-EM (m/z): 184, 166, 138, 124, 109, 67, 55.

3.8 Preparação do acetato de (Z)-7-dodecenila (3)



Em um balão contendo 0,18 g de (*Z*)-7-dodecen-1-ol (1 mmol, 1 eq.) sob atmosfera inerte de N₂, adicionou-se 10 mL de DCM seco. A essa mistura acrescentou-se 0,19 mL anidrido acético (2 mmol, 2 eq.) e 0,24 mL de piridina (Py) (3 mmol, 3 eq.). A reação foi mantida sob agitação constante a 50 °C por 1:30h. Adicionou-se AcOEt (50 mL), lavou-se o material obtido com solução de HCl 5% (2 x 15 mL), NaHCO₃ 2,5% (3 x 15 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL). A fração orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador. Após as lavagens, foram obtidos 0,21 g do acetato de (Z)-7-dodecenila, um óleo amarelo escuro com 95% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD.

Aspecto físico: óleo amarelo escuro.

CG-EM (m/z): 166, 138, 124, 110, 67, 55.

RMN ¹**H** (**600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** 5,28 (dt, 2H, *J* = 10,87 Hz; 5,64 Hz); 3,97 (2H, *J* = 6,84 Hz); 1,97 ppm (s, 3H); 0,83 (3H, *J* = 6,75 Hz); 1,9 ppm (m, 4H); 1,25 – 1,55 (m, 12H). **RMN** ¹³**C** (**150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** 171 (C); 130 (CH); 129 (CH); 64,60 (CH₂); 13,9 (CH₃); 20,9 (CH₃); 31,9 (CH₂); 29,6 (CH₂); 28,8 (CH₂); 28,6 (CH₂); 27,1 (CH₂); 25,9 (CH₂); 22,3 (CH₂); 20,9 (CH₂).

4. Resultados e Discussão

Para a síntese do acetato (*Z*)-7-dodecenila (**3**) utilizou-se um bromoálcool (**7**) como precursor, uma estratégia de síntese descrita por Mori (2004) para obtenção de acetatos monoinsaturados. O bromoálcool (**7**) foi sintetizado via energia micro-ondas, levando a otimização nos rendimentos e tempos reacionais daqueles descritos na literatura. A análise retrossíntetica realizada (Esquema 4), aponta a alquilação entre um alcino terminal (**14**) e um brometo (**10**) utilizando um organolítio, como etapa principal. Formada a insaturação na posição correta, esta, sofre hidrogenação com H₂, catalisado por Lindlar para formação do isômero *cis*.





Fonte: autora, 2023.

A rota apresentada no esquema 3 possui sete etapas, começando com a monobromação do 1,6-hexanodiol (6). O 6-bromo-1-hexanol (7) é disponível comercialmente, no entanto, devido ao seu alto valor foi desenvolvido pelo grupo de pesquisa uma metodologia eficaz e econômica para obtenção deles com um custo reduzido (OLIVEIRA et al., 2019). A segunda etapa é a proteção da hidroxila com THP. A seguir, o acoplamento com o acetileto de lítio gerou o alcino terminal (9), que foi posteriormente acoplado ao 1-bromobutano (10), obtendo a insaturação na posição desejada, C-7. As etapas seguintes foram, desproteção, redução e acetilação, respectivamente.

Além da otimização da síntese para obtenção do composto majoritário, faz-se necessário examinar a composição do feromônio sexual da *C. includens*. Estudos têm mostrado a possibilidade de variação na composição dos feromônios devido às diferentes linhagens ou diferenças geográficas dos insetos (UNBEHEND et al., 2014). Examinar a composição do feromônio sexual produzido por fêmeas de populações brasileiras da espécie *C. includens* é importante para uma formulação feromonal eficiente no controle e monitoramento da espécie no Brasil.

4.1 Preparo do 6-bromo-1-hexanol (7)



A metodologia utilizada para a síntese do 6-bromo-1-hexanol (7) foi descrita por nosso grupo de pesquisa (OLIVEIRA, 2019) e envolve uma reação de substituição de uma das hidroxilas do diol em meio ácido, em um solvente apolar. Por possuir dois grupos hidroxila primários equivalentes, o mecanismo de reação de substituição (S_N2) (Esquema 5), traz a possibilidade de ambos os grupos serem substituídos pelo bromo em meio ácido, logo, o procedimento reacional deve ser devidamente controlado para que ocorra seletivamente a substituição de apenas um grupo hidroxila.





Fonte: adaptado de Clayden; Greeves; Warren (2012).

A reação ocorre provavelmente por transferência de fase com agitação lenta. O diol e o ácido estão concentrados na fração aquosa, ocorrendo a primeira substituição, o produto

monobromado migra majoritariamente para a fração orgânica, reduzindo a chance de sofrer uma segunda substituição.

A princípio, a reação foi realizada com aquecimento convencional (em banho de óleo) por 2 horas, obtendo o produto com 86% de rendimento. Para otimização do tempo reacional, recorreu-se a relização dessa reação via energia micro-ondas, que ocorreu em 15 minutos, obtendo o produto com 84,12% de rendimento. A energia utilizada durante esse processo é transferida diretamente para os compostos envolvidos na reação, denominado de "aquecimento molecular", fornecendo menores tempos reacionais (KAPPE et al, 2009).

Na análise feita por CG-EM do 6-bromo-1-hexanol (**7**) (Figura 2) observa-se que alguns fragmentos possuem a variação de duas unidades em m/z, característico de compostos bromados, devido à proporção entre os dois isótopos do átomo de bromo, ⁷⁹Br e ⁸¹Br (PAVIA et al., 2015, p. 472). Os picos em m/z 162 e 164 surgem da eliminação da molécula de água (M⁺-18), seguido da perda de um grupo eteno, formando os fragmentos em m/z 134 e 136. O pico em m/z 83 deve-se à perda do bromo. O pico base, m/z 55, é referente ao fragmento alquila C4H₇.

Figura 2: Espectro de massas do 6-bromo-1-hexanol (7).



No espectro de RMN ¹H do 6-bromo-1-hexanol (7) (Figura 3) observa-se que os hidrogênios dos carbonos diretamente ligados ao bromo e à hidroxila possuem os maiores valores de deslocamento química, por estes se tratarem de grupos retiradores de elétrons, levando desta forma a desblindagem (região de baixo campo) dos núcleos vizinhos (PAVIA et al., 2015, p. 142-143). Assim, os sinais para os hidrogênios dos carbonos metilênicos C-1 e C-6 apresentam deslocamento químico em 3,58 ppm (t, 2H, J = 6,82 Hz) e 3,35 ppm (t, 2H, J = 6,76 Hz), respectivamente.

À medida que os hidrogênios se afastam dos átomos mais eletronegativos, o efeito retirador de elétrons diminui, e os sinais dos hidrogênios ligados a C-2, C-3, C-4 e C-5 apresentam valores de deslocamentos em campo alto. Dentre eles, os hidrogênios de C-2 estão

mais próximo da hidroxila, logo, apresenta maior valor de δ , 1,80 ppm (qt, 2H, J = 7,16 Hz). Os demais encontram-se como multipletos entre 1,30-1,55 ppm (m, 6H).



Figura 3: Espectro de RMN ¹H 6-bromo-1-hexanol (7).

A análise do espectro de ¹³C do 6-bromo-1-hexanol (7) (Figura 4) evidencia os 6 carbonos da estrutura. O sinal de C-1 tem δ 62,8 ppm, maior valor de deslocamento, por estar diretamente ligado ao átomo de oxigênio. Já o sinal do C-6 não aparece tão desblindado (δ 33,8 ppm) como observa-se no espectro de RMN ¹H, isso ocorre devido ao efeito do átomo grande proporcionado pelo bromo que está diretamente ligado ao átomo de carbono, sua nuvem eletrônica blinda o núcleo do C-6 (KAUPP et al., 1998). Os demais átomos de carbonos geram sinais em δ (em ppm): 32,7; 32,5; 27,9; 24,9.

Figura 4: Espectro de RMN ¹³C 6-bromo-1-hexanol (7).


4.2 Preparo do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (8)



A segunda etapa da rota sintética é a proteção do grupo hidroxila do 6-bromo-1-hexanol (7). Isso é necessário quando a molécula orgânica contém mais de um grupo funcional, presente caso, é necessário proteger a segunda hidroxila para que ela não se torne um sítio reacional indesejável na etapa de acoplamento utilizando *n*-BuLi como base. Para isso, foi utilizado o tetraidropirano como grupo protetor da hidroxila. Este tem várias vantagens, incluindo baixo custo, facilidade de introdução, estabilidade geral para a maioria dos reagentes não ácidos, confere boa solubilidade e a facilidade com que pode ser removido (ISENMANN, 2013, p. 499; SHARMA et al., 2017).

O mecanismo para a formação do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (8) começa com uma adição eletrofílica (Esquema 6). O diidropirano é protonado, a seguir, ocorre a deslocalização do par de elétrons do oxigênio que produz um íon oxônio reativo. Este, é então atacado pelo álcool levando ao produto protegido com 95% de rendimento.

Esquema 6: Mecanismo de adição eletrofílica para formar o 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano.



Fonte: adaptado de SHARMA et al (2017).

No espectro de massas do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (8) (Figura 5), os picos em m/z 263 e 265 devem-se à perda do hidrogênio do grupo protetor (C-2') que se encontra entre os dois átomos de oxigênios. A perda do grupo tetraidropirano leva a formação dos picos em m/z 163 e 165, picos duplos que indicam a presença do bromo, já os picos em m/z 101 e 85 referem-se aos grupos OTHP e THP, respectivamente.



Figura 5: Espectro de massas do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (8).

No espectro de RMN ¹H do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (**8**) (Figura 6) observase que os hidrogênios metilênicos próximos ao carbono quiral, C-2', não são equivalentes entre si, o que dá origem a deslocamentos químicos e acoplamentos diferentes para cada um: H-6': 3,37 - 3,44 ppm (m, 1H) e 3,72 - 3,78 ppm (m, 1 H); H-1: 3,49 - 3,54 ppm (m, 1H) e 3,85 - 3,91 (m, 1H). Devido ao efeito retirador de elétrons dos átomos de oxigênios, o hidrogênio do C-2' encontra-se mais desblindado, em 4,55 ppm (dd, 1H, J = 3,00 e 5,20 Hz). O sinal dos hidrogênios metilênicos do C-6 encontram-se sobrepostos aos do C-6' gerando um multipleto entre 3,34 - 3,41 ppm (m, 4H). Os demais hidrogênios metilênicos da molécula originam multipletos na região de 1,39 - 1,91 ppm.

Figura 6: Espectro de RMN ¹H do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (8).



No espectro de RMN ¹³C do 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (8) (Figura 7) observase 11 sinais referentes aos carbonos da molécula. O C-2' com maior valor de deslocamento químico em 98,9 ppm é desblindado pelos dois átomos de oxigênio vizinhos. Os carbonos diretamente ligados aos oxigênios também possuem altos valores de δ : C-6' – 67,3 ppm e C-1 - 62,3 ppm. O C-6 está diretamente ligado ao bromo, apresentando deslocamento em 33,7 ppm.
Os demais metilenos geram sinais com menores valores de deslocamento químico entre 19,7 – 32,7 ppm.





4.3 Preparo do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (9)



Os reagentes de organolítio desempenham um papel importante na química orgânica para a formação de novas ligações carbono-carbono. O procedimento aqui descrito utiliza-se o acetileto de lítio na forma de um complexo com etilenodiamina para a síntese de alcinos terminais em condições brandas. O alcino terminal (**9**) foi sintetizado pela substituição do bromo mediante o ataque do íon acetileto (Esquema 7). O produto foi obtido com 94% de rendimento.

Esquema 7: Mecanismo para de reação S_N2 do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (9).



No espectro de massas do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (**9**) (Figura 8) observa-se a perda do hidrogênio do carbono sp, m/z 209. Ainda foi possível verificar a presença do grupo protetor THP com os picos em m/z 85 e 101. O pico de baixa intensidade em m/z 109 deve-se à perda do grupo OTHP. A quebra próxima a ligação tripla gera o fragmento C₅H₇ em m/z 67.

Figura 8: Espectro de massas do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (9).



No espectro de RMN ¹H (Figura 9) do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (**9**) observa-se multipletos referentes aos hidrogênios metilênicos próximos ao C-2' com deslocamentos químicos em: H-6': 3,71 - 3,75 ppm (m, 1H) e 3,84 - 3,88 ppm (m, 1H); H-1: 3,36 - 3,40 ppm (m, 1H) e 3,48 - 3,52 (m, 1H). O sinal do hidrogênio do C-2', devido à ação dos dois átomos de oxigênio, apresenta maior valor de deslocamento em 4,57 ppm (dd, 1H, *J* = 4,44 e 2,81 Hz). Os hidrogênios de C-6 e C-8 acoplam-se entre si gerando sinais do tipo duplo tripleto (δ 2,18 ppm, 2H, *J* = 7,35 e 2,61 Hz) e tripleto (δ 1,94 ppm, 1H, *J* = 2,61 Hz), respectivamente. Os demais hidrogênios metilênicos da molécula originam multipletos na região de 1,36 – 1,87 ppm.

Figura 9: Espectro de RMN ¹H do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (9).



Na análise de RMN ¹³C (Figura 10) do alcino terminal (**9**) é possível observar os 13 sinais referentes aos carbonos da molécula. O sinal do C-2' apresenta maior deslocamento químico δ 98,83 ppm por se localizar entre dois átomos retiradores de elétrons. O sinal com baixa intensidade em 84,6 é referente ao carbono da tripla ligação, C-7. Já o C-8 que é monosubstituído, apresenta-se com maior intensidade em 68,1 ppm. Os carbonos diretamente ligados aos oxigênios possuem altos valores de δ : C-6' em 62,30 ppm e C-1 em 67,5 ppm. Os outros sinais são correspondentes aos carbonos do meio da cadeia e dão origem a sinais entre 18,3 – 30,7 ppm.

Figura 10: Espectro de RMN ¹³C do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (9).



4.4 Preparo do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (11)



Os alquinos, uma vez desprotonados, tornam-se nucleófilos muito bons reagindo com uma série de carbonos positivados. Isto representa uma estratégia valiosa de criar novas ligações carbono-carbono. Os elétrons que se encontram no orbital sp são mais atraídos pelo núcleo do carbono do que elétrons no orbital sp² e sp³. Assim, a polarização da ligação C-H do alcino terminal é alta o suficiente para ser facilmente quebrada, tornando esse hidrogênio ácido. Uma base muito utilizada para a desprotonação do alcino terminal é o butil-lítio por ser uma base forte e pouco nucleofílica (ISENMANN, 2013, p. 134, 186). Assim nesta reação, o íon acetileto reagiu com o brometo para gerar o 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (11), com 93% de rendimento.

O espectro de massas do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (**11**) (Figura 11) mostra o pico em m/z 265 (M⁺ - H), o pico base aparece em m/z 85, mostrando a presença do grupo protetor da hidroxila. A perda do grupo OTHP e subsequentes perdas de grupos CH₂ leva a formação do fragmento 109. Com a quebra próxima a tripla ligação leva a perda do fragmento C₄H₉ gerando o pico em m/z 209. O fragmento gerado próximo a tripla ligação (C₅H₇) gera o pico em m/z 67.

Figura 11: Espectro de massas do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (11).



No espectro de RMN ¹H do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (**11**) (Figura 12) observase um duplo dupleto correspondente ao hidrogênio do C-2' em 4,55 ppm (1H, J = 4,44 e 2,81 Hz). Os hidrogênios metilênicos vizinhos ao C-2' dão origem aos seguintes deslocamentos químicos: H-6': 3,70 – 3,74 ppm (m, 1H) e 3,83 – 3,87 ppm (m, 1H); H-1: 3,34 – 3,38 ppm (m, 1H) e 3,46 – 3,50 (m, 1H). Os hidrogênios dos carbonos 6 e 9 são equivalentes entre si apresentando um sinal do tipo tripleto em 2,12 ppm (4H, J = 7,02 Hz). Os hidrogênios metílicos de C-12 apresentam-se mais blindados, apresentando δ 0,9 ppm (3H, J = 7,17 Hz). Os demais hidrogênios metilênicos do tetraidropirano e do meio da cadeia originam multipletos na região de 1,27 – 1,83 ppm (m, 18H). Figura 12: Espectro de ¹H do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (11).



Na análise de RMN ¹³C (Figura 13) é possível observar 17 sinais referentes aos carbonos da molécula. O sinal do C-2' apresenta maior deslocamento químico δ 98,8 ppm. Os dois sinais com baixa intensidade em 80 ppm são correspondentes aos carbonos *sp* (C-7 e C-8). Em 62,2 ppm e 67,5 ppm, temos os sinais referente aos carbonos vizinhos aos átomos de oxigênio, C-1 e C-6'. Entre 13,6 – 31,2 ppm são encontrados sinais referentes aos carbonos do meio da cadeia e do grupo tetraidropirano.

Figura 13: Espectro de ¹³C do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (11).



4.5 Preparo do 7-dodecin-1-ol (12)



A desproteção da hidroxila leva a formação do 7-dodecin-1-ol (**12**) com 99% de rendimento. O grupo protetor tetraidropirano é retirado por hidrólise ácida (Esquema 8). No espectro de massas (Figura 14) do 7-dodecin-1-ol (**12**) é possível observar o pico do íon molecular em m/z 182. O pico em m/z 164 deve-se a perda de uma molécula de água. Os picos m/z 81 e 67 (pico base) são referentes aos grupos alquilas C₆H₉ e C₅H₇, respectivamente.

Esquema 8 - Mecanismo da desproteção do 2-(7-dodeciniloxi)-tetraidropirano (12).



Figura 14: Espectro de massas do 7-dodecin-1-ol (12).



O espectro de RMN ¹H do 7-dodecin-1-ol (**12**) (Figura 15) mostra um sinal mais deslocalizado em 3,66 ppm referente aos hidrogênios metilênicos de C-1 (t, 2H, J = 6,36 Hz), este sofre desblidagem pelo grupo hidroxila. Observa-se dois tripletos sobrepostos em 2,16 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios de C-6 e C-9. O quinteto visto em 1,60 ppm deve-se aos hidrogênios de C-2 (2H, J = 6,64 Hz) que é gerado pelo acoplamento entre os hidrogênios de C-1 e C-3. O tripleto em 0,92 ppm é referente aos hidrogênios metílicos de C-12 (3H, J = 7,32 Hz). Por fim, os demais hidrogênios metilênicos dão origem a multipletos entre 1,42 – 1,61 ppm.

Figura 15: Espectro de RMN ¹H do 7-dodecin-1-ol (12).



No espectro de RMN ¹³C do 7-dodecin-1-ol (**12**) (Figura 16) observa-se 12 sinais referentes aos carbonos da molécula. Os sinais de baixa intensidade em 79 e 80 ppm devem-se aos carbonos da tripla ligação, C-7 e C-8. O núcleo de C-1 é desblindado pela hidroxila, gerando um sinal em 62,9 ppm. O sinal com menor deslocamento químico, em 13,6 ppm é referente ao C-12, e os demais sinais entre são referentes aos demais metilenos.

Figura 16: Espectro de RMN ¹³C do 7-dodecin-1-ol (12).



4.6 Preparo do (Z)-7-dodecen-1-ol (13)



Para a preparação de (*Z*)-7-dodecen-1-ol (**12**) por hidrogenação do 7-dodecin-1-ol (**13**) utilizou-se uma pequena quantidade de um catalisador metálico, Lindlar, em atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente. O catalisador Lindlar é útil para redução estereosseletiva de alcino para alceno com configuração *Z*. O metal ativo, Pd, é depositado sobre carbonato de cálcio ou sulfato de bário e posteriormente "envenenado" pelo chumbo, o que diminui a atividade do catalisador tornando mais lenta a redução do alceno para alcano. (ISENMANN, 2013; CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).

A hidrogenação ocorre pela adsorção do hidrogênio e do alcino à superfície do catalisador, sendo em seguida os dois hidrogênios adicionados do mesmo lado (adição *sin*) no alcino antes que este se libere da superfície, ocorrendo assim a redução seletiva para alceno com configuração *Z* (CONSTATINO, 2008, p. 245; CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012, p. 624). Nestas condições o (*Z*)-7-dodecen-1-ol foi obtido com 82% de rendimento.

No espectro de massas, o (Z)-7-dodecen-1-ol (**13**) (Figura 17) apresenta o pico do íon molecular com intensidade baixa em m/z 184. Observa-se também fragmentações comuns de álcoois como, desidratação em m/z 166 e segmentações α adjacente ao grupo hidroxila em m/z 138, 124 e 109. Os fragmentos referentes aos grupos alquilas C₅H₇ e C₄H₇ aparecem em m/z 67 e 55, respectivamente.

Figura 17: Espectro de massas do (Z)-7-dodecen-1-ol (13).



4.7 Preparo do acetato de (Z)-7-dodecenila (3)



O acetato de (*Z*)-7-dodecenila (**3**) foi obtido pela reação de esterificação do (*Z*)-7dodecen-1-ol (**13**) com 95% de rendimento. A acetilação foi realizada na presença de anidrido acético e piridina em condições brandas, uma reação limpa, seletiva e de alto rendimento. O mecanismo de reação (Esquema 9) se dá primeiramente pelo ataque da piridina à carbonila do anidrido acético. O efeito catalítico da piridina pode ser entendido pela formação do complexo intermediário (**I**) que, devido ao efeito indutivo, aumenta consideravelmente a reatividade do carbono do grupo acila frente ao ataque nucleofílico do álcool (ISENMANN, 2013, p. 365).

Esquema 9: Mecanismo da acetilação do (Z)-7-dodecen-1-ol.



No espectro de massas do acetato de (*Z*)-7-dodecenila (**3**) (Figura 18) observa-se um rearranjo de McLafferty que leva a perda de C₂H₄O₂, produzindo um pico visto em m/z 166 e segmentações α adjacentes ao grupo acetóxi em m/z 138, 124 e 110. Os fragmentos C₅H₇ e C₄H₇ que são gerados próximos a dupla ligação aparecem em m/z 67 e 55, respectivamente.



Figura 18: Espectro de massas do acetato de (Z)-7-dodecenila (3).

No espectro de RMN ¹H do acetato de (*Z*)-7-dodecenila (**3**) (Figura 19) observa-se os sinais dos hidrogênios da ligação dupla em 5,28 ppm (dt, 2H, J = 10,87 Hz; 5,64 Hz). O oxigênio ligado ao C-3 desblinda os hidrogênios metilênicos gerando um tripleto em 3,97 ppm (2H, J = 6,84 Hz). Os hidrogênios metílicos de C-1 e C-14 dão origem a sinais em 1,97 ppm (s, 3H) e 0,83 ppm (3H, J = 6,75 Hz), respectivamente. Por fim, os hidrogênios metilênicos de C-8 e C-11 dão origem a multipleto em 1,9 ppm (4H), enquanto os de C-4, C-5, C-6, C-7, C-12, C-13 aparecem entre 1,25 – 1,55 ppm.

Figura 19: Espectro de RMN ¹H do acetato de (Z)-7-dodecenila (3).



No espectro de RMN ¹³C do acetato de (*Z*)-7-dodecenila (**3**) (Figura 20) observa-se 14 sinais referentes aos carbonos da molécula. O carbono da carbonila, C-2, aparece mais desblindado em 171 ppm devido ao efeito retirador de elétrons proporcionado pelos dois oxigênios vizinhos. O sinal em 64,60 ppm é referente ao C-3 que sofre desblindagem devido à eletronegatividade do oxigênio. Os carbonos C-9 e C-10 devido ao efeito anisotrópico da ligação dupla aparecem em 130 e 129 ppm. Os carbonos metílicos C-1 e C-9 aparecem em 13 e 20 ppm. Os sinais dos demais metilenos aparecem entre 20 - 31 ppm.

Figura 20: Espectro de RMN ¹³C do acetato de (Z)-7-dodecenila (3).



Em sete etapas, o acetato de (*Z*)-7-dodecenila (**3**) foi sintetizado com rendimento global de 54%. Após o preparo, o composto **3** foi, então, comparado com o extrato obtido dos voláteis de fêmeas da espécie *C. includens* (Figura 21), por análise no GC-FID. E verificou-se a presença do acetato de (*Z*)-7-dodecenila nos extratos analisados, confirmando o que já foi descrito na literatura. A rota utilizada para obtenção do feromônio desejado mostrou-se eficiente, com rendimento superior aquelas descritas na literatura.

Figura 21: Cromatograma de comparação do extrato das fêmeas de *C. includens* (em preto) e o acetato de (*Z*)-7-dodecenila sintetizado (em rosa).



SÍNTESE DE SEMIOQUÍMICOS PARA O CONTROLE DE Anacampsis phytomiella e Bonagota salubricola

1. Referencial Teórico

1.1 Bonagota salubricola

A Lagarta enroladeira (Figura 22), *Bonagota salubricola* (Lepidoptera: Tortricidae), anteriormente descrita como e *Eulia salubricola*, *Phtheochroa cranaodes* e *Bonagota cranaodes* é uma praga chave da cultura da maçã. Encontrada na região sul do Brasil e em países como Argentina e Uruguai, possui hábito polífago, alimentando-se de outras culturas como, ameixa, pera, nectarina e pêssego. As lagartas danificam as folhas e se alimentam da casca da fruta, impactando significativamente a qualidade e comercialização dos frutos. (BOTTON et al., 2013).

Figura 22: Bonagota salubricola e os danos na planta.



Fonte: HOFFMANN, 2007; BOTTON et al., 2013.

Um ponto importante a ser considerado é a resistência aos agroquímicos que a *B. salubricola* pode desenvolver, resultando na necessidade do aumento nas pulverizações, que além de aumentar o custo da produção resultará numa maior contaminação (BOTTON et al., 2013). Pesquisas revelam que as maçãs, principalmente por serem consumidas *in natura*, expõem as pessoas à contaminação por resíduos de agroquímicos, podendo afetar diretamente a saúde desses consumidores (JARDIM; ANDRADE, 2009).

O feromônio sexual da *B. salubricola* foi identificado em 1996 (UNELIUS et al.), sendo o principal componente o acetato de (3*E*,5*Z*)-dodecadienila. Em 2001, foram descritas outras moléculas com atratividade, os acetatos de (3*Z*,5*Z*)-dodecadienila, (3*Z*,5*Z*)-tetradecadienila, (*Z*)-5-dodecenila e (*Z*)-9-hexadecenila (CORACINI, 2001).

Ao longo dos anos, pesquisadores desenvolveram métodos para a síntese desse feromônio com grande potencial de comercialização. Em 1998, Simonelli et al. descreve uma síntese em quatro etapas (Esquema 10), das quais, a etapa-chave é o acoplamento do cuprato (17) com 4-iodo-3-butin-1-ol (18), formando o esqueleto da molécula (19) que foi posteriormente reduzido e acetilado. O acetato de (3E,5Z)-dodecadienila (21) foi obtido com 47% de rendimento global.

Esquema 10: Síntese para obtenção do acetato de (3*E*,5*Z*)-dodecadienila proposta por Simonelli et al. (1998).



Fonte: adaptado de Simonelli et al., 1998.

Outra proposta de síntese (Esquema 11) foi descrita por Eiras e colaboradores (1999) através da reação de Horner-Wadsworth-Emmons como principal etapa. Sucintamente, ocorre o acoplamento entre 4-dimetilfosfonocrotonato de metila (**23**) e o octanal, formando a mistura dos isômeros 3E/5Z e 3Z/5Z. Nas reações seguintes ocorrem a desconjugação, redução e acetilação. O artigo não informa o rendimento global obtido através da rota utilizada.

Esquema 11: Síntese proposta por Eiras et al. (1999) para obtenção da mistura 3E,5Z e 3E,5E do acetato de 3,5-dodecadienila.



Fonte: adaptado de EIRAS et al., 1999.

Ragoussis e colaboradores (2004), descrevem uma síntese (Esquema 12) onde a etapachave é a condensação de Knoevenagel, entre (*E*)-2-dodecenal (**29**) e hidrogenomalonato de etila (**30**) em DMSO, obtendo uma mistura de isômeros, (3E,5Z), (3E,5E) e (2E,4E) de dodecadienoato de etila que posteriormente foi purificado, reduzido e acetilado.

Esquema 12: Síntese da mistura de (3E,5Z), (3E,5E) e (2E,4E) de 3,5-dodecadienila proposta por Ragoussis et al. (2004).



Fonte: adaptado de Ragoussis et al., 2004.

1.2 Anacampsis phytomiella

O cajueiro (*Anacardium occidentale*) é nativo do nordeste brasileiro, seu cultivo se expandiu pelo mundo sendo cultivado em países de clima tropical como, Vietnã, Costa do Marfim e Índia. Uma cultura com grande importância comercial em todo o mundo, seu principal fruto, a castanha-de-caju é uma oleaginosa consumida em diversos países, com uma área colhida de 7,1 milhões de hectares (2020). O Brasil está na sexta posição mundial, com área colhida de 426,1 mil hectares. A cajucultura é muito importante do ponto de vista econômico e social, principalmente para a região nordeste do nosso país que concentra 99,7% da produção dessa amêndoa, sendo o estado do Ceará o maior produtor (RIBEIRO; DO VAL; NETO, 2009; BRAINER, 2022).

Em 2012 o Brasil ocupava a terceira posição mundial, no entanto devido à estiagem, doenças e pragas, perdeu aproximadamente 330,7 mil hectares. De acordo com o IBGE mais de 123 mil toneladas é a estimativa para a produção de castanha de caju em casca (*in natura*) no país em 2022 (CONAB, 2022).

Abaixo da castanha encontra-se um pedúnculo macio amarelo e/ou vermelho comestível que geralmente é confundido como o fruto do cajueiro. O Brasil é o maior produtor desse pseudofruto, apenas quatro países comercializam (Brasil, Mali, Madagascar e Guiana), tendo uma produção mundial 1,35 milhão de toneladas em 2020 (BRAINER, 2022).

O cajueiro é atacado por diversas pragas ao longo do seu desenvolvimento, dentre elas, destaca-se *Anacampsis phytomiella* (traça-das-castanhas) e *Anthistarcha binocularis* (brocadas-pontas). A traça-das-castanhas (Lepidoptera: Gelechiidae) foi descoberta em 1982 no Ceará, ela destrói parcialmente ou completamente a castanha. O principal sintoma do seu ataque é um furo (Figura 23) localizado na parte distal da amêndoa, inviabilizando sua comercialização. No decorrer dos últimos anos foi observado que além de destruir a amêndoa, a *A. phyotomiella* pode broquear a parte central das novas brotações causando dano semelhante ao da *A. binocularis* (ARAUJO et al., 1987; MESQUITA; MOTA, 2020; MOTA et al.; 2021). Figura 23: A) A. phytomiella – fase adulta. B) Danos causados à castanha. C) Orifício de saída do inseto.



Fonte: Ariane Morgana Leal Soares (LIMA, 2020).

Atualmente, não há feromônio comercialmente disponível para o monitoramento dessa praga, o monitoramento é feito por observação dos sintomas do ataque da praga. Seu principal método de controle é o químico, porém os agroquímicos utilizados não são registrados para esse tipo de praga, o que leva a problemas referentes à resistência das pragas a esses produtos. Além disso, essas pulverizações não atingem a larva, por esta se localizar dentro da castanha (MOTA et al.; 2022; DIAS et al., 2019).

Considerando o potencial de dano causado por essa praga e suas ineficientes formas de controle, revela-se a necessidade do desenvolvimento de métodos sustentáveis e eficientes para o controle da mesma. Estudos direcionados ao controle da traça-das-castanhas vêm sendo realizados no nosso grupo de pesquisa desde 2012 para medidas de controle e monitoramento através da comunicação química, os feromônios. Os estudos são voltados para isolamento, identificação e síntese dos feromônios. O presente trabalho é continuação do trabalho de Lima (2020), visando a síntese das moléculas candidatas a feromônio da traça-das-castanhas, acetato de (Z)-7,9-decadienila e acetato de (Z)-9,11-dodecadienila.

A síntese do acetato de (Z)-7,9-decadienila ainda não é descrita na literatura. É exposto somente a síntese do acetato de (Z)-9,11-dodecadienila como feromônio para outros lepidópteros. Em 1984, Balezina e colaboradores desenvolveram uma síntese estereoespecífica (Esquema 13) para obtenção do acetato de (Z)-9,11-dodecadienila, feromônio sexual da mariposa *Diparopsis castanea*. A síntese baseia-se nas etapas-chave do acoplamento do vinilacetileto de lítio (**37**) com o 1,1-dimetoxi-8-tosiloxioctano (**36**), seguida da redução estereoespecífica com 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (9-BBN). Com rendimento global de 52%.



Esquema 13: Rota do acetato de (Z)-9,11-dodecadienila (41) descrita por Balezina et al. (1984).

Fonte: adaptado de Balezina et al., 1984.

Tendo em vista que diversos feromônios de lepdópteros são dienos, Ono e colaboradores (2002) descrevem a biossíntese geral para esses compostos baseado na dessaturase de ácido graxo para introduzir as duplas ligações. Observa-se no esquema 14 que o α -monoeno é convertido em α , γ -dieno, mantendo a posição original da primeira ligação dupla.

Esquema 14: Rota biossintética para a produção de um dieno conjugado descrito por Ono et al. (2002).

$$\alpha \beta \gamma \delta$$
 $\alpha \beta \gamma \delta$
-HC=CH-CH₂-CH₂- -HC=CH-CH=CH-

Fonte: ONO et al., 2002.

Uma rota interessante (Esquema 15) foi proposta por Cahiez et al. (2008), para a síntese de um dieno conjugado, com uma dupla terminal, essa proposta de síntese foi estabelecida para o feromônio de *Diparopsis castânea*. A reação consiste em acoplar reagentes de Grignard e fosfatos de dienol na presença de Fe(acac)₃. Com rendimento global de 61% de rendimento.

Esquema 15: Rota do acetato de (E)-9,11-dodecadienila (47) descrita por Cahiez et al. (2008).



Fonte: adaptado de Cahiez; Habiak; Gager, 2008.

Em 2009, Islam e colaboradores descrevem uma rota (Esquema 16) para obtenção do (Z)-7,9-decadien-1-ol (**52**). A rota inicia-se com a proteção do 1,7-heptanodiol, seguido da oxidação de Swern formando, então, um aldeído que foi acoplado com brometo de aliltrifenilfosfônio. O dieno conjugado foi obtido com rendimento de global de 20%.

Esquema 16: Rota do (Z)-7,9-decadien-1-ol (52) descrita por Islam et al. (2009).



Fonte: adaptado de Islam et al., 2009.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Sintetizar o feromônio sexual de *B. salubricola* e os candidatos a feromônios de *A. phytomiella*.

2.2 Objetivos Específicos

- a) Propor uma rota sintética que viabilize a preparação do feromônio de *B. salubricola* e dos candidatos a feromônios de *A. phytomiella*;
- **b**) Sintetizar o acetato de (3E,5Z)-dodecadienila;
- c) Sintetizar o acetato de (*Z*)-7,9-decadienila;
- **d**) Sintetizar o acetato de (*Z*)-9,11-dodecadienila;

3 Metodologia

3.1 Bonagota salubricola

A rota apresentada no Esquema 17 descreve as etapas utilizadas na síntese do acetato de (3E,5Z)-dodecadienila (**21**). A rota proposta envolve reações de bromação de alcino, hidroboração, reação de Sonogashira, redução e acetilação.

Esquema 17: Rota sintética para a preparação do acetato de (3E,5Z)-dodecadienila.



Fonte: autora, 2023.

3.1.1 Preparação do 1-bromo-1-octino (54)



Em um balão pesou-se 3,88 g de N-bromosuccinimida (NBS) (21,8 mmol, 1.2 eq.) e 0,15 g de AgNO₃ (0,91 mmol, 5%). A seguir, adicionou-se 20 mL de acetona e 2,68 mL de 1-octino (18,1 mmol, 1 eq.). O sistema foi mantido à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob agitação por 1h. Adicionou-se AcOEt (100 mL), lavou-se o material obtido com água destilada (5 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). A fração orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador. Após a extração e isolamento do produto bruto, foram obtidos 3,35 g do 1-bromo-1-octino, um óleo incolor com 97% de rendimento. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo incolor.

CG-EM (*m/z*): 169/161; 145/147; 132/134; 117/119; 109; 67.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0,91 (3H, J = 7,05 Hz); 2,21 (2H, J = 7,19 Hz); 1,53 (2H, J = 7,33 Hz); 1,27 – 1,55 (m, 6H).
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 80,45 (C); 37,42 (C); 31,30 (CH₂); 28,5 (CH₂); 28,3 (CH₂); 22,5 (CH₂); 19,7 (CH₂); 14,1 (CH₃).

3.1.2 Preparação do (Z)-1-bromo-1-octeno (55)



3.1.2.1 Tentativa 1 – Reação de hidrogenação

Em um balão contendo 1,0 g de 1-bromo-1-octino (5,3 mmol, 1 eq.), adicionou-se 15 mL de hexano e 0,2 g de catalisador de Lindlar (20% em massa). A reação foi realizada à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob atmosfera de H₂ por 7 dias. A seguir, o material foi filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 0,12 g do (*Z*)-1-bromo-1-octeno, um óleo amarelo com 12% de rendimento.

3.1.2.2 Tentativa 2 – Reação de hidroboração

Em um balão contendo 0,189 g 1-bromo-1-octino (1 mmol) e adicionou-se 2,4 mL de uma solução 0,5 M de 9-BBN em THF (1,2 mmol, 1.2 eq.). A reação foi agitada por 30 h sob atmosfera inerte de N₂. Logo após, adicionou-se 0,5 mL de ácido acético glacial (8,7 mmol) gota a gota e deixou-se sob agitação por 15 minutos. Adicionou-se 30 mL de hexano, lavou-se o material obtido com uma solução de 2,5% NaHCO₃ (3 x 15 mL), água destilada (3 x 15 mL) e NaCl saturada (30 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado em rotaevaporador. Obteve-se 0,129 g do (*Z*)-1-bromo-1-octeno, um óleo amarelo com 68% de rendimento. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo.

CG-EM (*m/z*): 190/192; 148/150; 135/137; 119/121; 111.

3.1.3 Preparação do (Z)-5-dodecen-3-in-1-ol (57)



Em um balão contendo 36 mg de Pd(Ph₃)₄ (0,03 mmol, 0.05 eq.) e 12 g de CuI (0,06 mmol, 0.1 eq.) sob atmosfera inerte (N₂), adicionou-se 5 mL de dimetilformamida (DMF), 2 mL de dietilamina e 0,12 g de (*Z*)-1-bromo-1-octeno (0,63 mmol, 1 eq.). A seguir, adicionou-se uma solução de 44 mg de 3-butin-1-ol (0,63 mmol, 1 eq) em 2 mL de DMF gota a gota. O sistema foi mantido à temperatura ambiente $(27\pm2 \text{ °C})$, sob agitação por 16h. A mistura foi filtrada a vácuo, extraída com hexano (30 mL) e lavada com solução de 10% de NH₄Cl (2 x 10 mL), água destilada (5 x 10mL) e NaCl (10 mL) saturada. O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado em rotaevaporador. Obteve-se 0,09 g do (*Z*)-5-dodecen-3-in-1-ol (**57**), um óleo amarelo com 80% de rendimento.

Aspecto físico: óleo amarelo;

CG-EM (*m/z*): 180; 162; 79; 91; 105; 66.

3.2 Anacampsis phytomiella

As rotas propostas (Esquemas 18 e 19) descrevem a obtenção dos acetatos (61) e (41) em sete etapas. A rota adotada envolve reações de bromação, proteção com THP, alquilação entre alcino e brometo de alquila, acoplamento cruzado via Sonogashira, desproteção, hidrogenação com zinco e acetilação.

Esquema 18: Rota proposta para obtenção do acetato de (Z)-7,9-decadienila (61).



Fonte: autora, 2023.

Esquema 19: Rota proposta para obtenção do acetato de (*Z*)-9,11-dodecadienila (41).



3.2.1 Preparação do 8-bromo-1-octanol (63)



Em um balão contendo 5 g de 1,8-octanodiol (34,2 mmol, 1 eq.) adicionou-se 103 mL de dicloroetano (DCE) e 7,8 mL de HBr 48% (68,4 mmol, 2 eq.). A reação foi realizada em

refluxo e agitação constante por 3h, em seguida A temperatura foi reduzida à temperatura ambiente $(27 \pm 2^{\circ}C)$ e adicionou-se água destilada (50 mL) e extraiu-se a fração orgânica com acetato de etila (AcOEt) (3 x 50 mL). O produto foi lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). Foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 6,5 g do 8-bromo-1-octanol, um óleo amarelo claro com 91% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo claro.

CG-EM (*m/z*): 190/192; 162/164/; 148/150; 111; 83; 69; 55.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 3,65 – 3,63 (t, 2H, J = 6,60 Hz); 3,42 – 3,40 (t, 2H, J = 6,80 Hz); 1,88 – 1,83 (qt, 2H, J = 6,76 Hz); 1,58 – 1,54 (m, 2H); 1,44 – 1,42 (m, 2H); 1,36 – 1,34 (m, 6H).

RMN ¹³**C** (**150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** 62,9 (CH₂); 33,9 (CH₂); 32,8 (CH₂); 32,7 (CH₂); 29,2 (CH₂); 28,7 (CH₂); 28,1 (CH₂); 25,6 (CH₂).

3.2.2 Preparação do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano (64)



Em um balão contendo 3,22 g de 8-bromo-1-octanol (15,4 mmol, 1 eq.) adicionou-se 15 mL de THF. A essa mistura acrescentou-se 1,7 mL de DHP (18,5 mmol, 1.2 eq.) e alguns cristais de ácido *p*-toluenosulfônico (*p*-TsOH). O sistema foi mantido à temperatura ambiente $(27\pm2 \ ^{\circ}C)$, sob agitação por 3h. A seguir, adicionou-se 50 mL de água destilada e extraiu-se a fração orgânica com AcOEt (3 x 50 mL). O produto foi lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL), seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 4,25 g do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano, um óleo amarelo com 94% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo. CG-EM (*m/z*): 291/293; 191/193; 135/137; 111; 101; 85. **RMN** ¹**H** (**600 MHz, CDCl**₃, δ (**ppm**)): 4,58 – 4,57 (m, 1H); 3,90 – 3,84 (m, 1H); 3,76 – 3,70 (m, 1H); 3,51 – 3,48 (m, 1H); 3,42 – 3,35 (m, 3H); 1,87 – 1,81 (m, 3H); 1,75 – 1,66 (m, 2H); 1,61 – 1,52 (m, 6H); 1,47 – 1,41 (m, 2H); 1,33 (m, 6H).

RMN ¹³**C** (**150 MHz**, **CDCl**₃, **δ** (**ppm**)): 98,9 (CH); 67,6 (CH₂); 62,4 (CH₂); 34,0 (CH₂); 32,8 (CH₂); 30,8 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,3 (CH₂); 28,7 (CH₂); 28,1 (CH₂); 26,1 (CH₂); 25,5 (CH₂); 19,7 (CH₂).

3.2.3 Preparação do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (65)



Em um balão contendo 2,96 g acetileto de lítio complexado com etilenoadiamina (29,1 mmol, 2 eq.) sob atmosfera inerte de N₂, adicionou-se 30 mL de DMSO e 4,25 g de 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano (7,5 mmol, 1 eq.) gota a gota. O sistema foi mantido à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob agitação por 3h. A seguir, adicionou-se 60 mL de água destilada e extraiu-se a fração orgânica com éter dietílico (3 x 60 mL). O produto foi lavado com água destilada (6 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL), seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 3,36 g do 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano, um óleo amarelo escuro, com 97% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo escuro.

CG-EM (*m/z*): 237; 137; 101; 85; 81; 67.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 4,59 – 4,58 (m, 1H); 3,90 – 3,86 (m, 1H); 3,76 – 3,72 (m, 1H); 3,52 – 3,49 (m, 1H); 3,41 – 3,37 (m, 1H); 2,21 – 2,18 (td, 2H, *J* = 7,11 e 2,55 Hz); 1,96 – 1,94 (t, 1H, *J* = 2,55 Hz); 1,87 – 1,22 (m, 1H); 1,75 – 1,69 (m, 2H); 1,60 – 1,51 (m, 8H); 1,41 – 1,33 (m, 8H).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 98,8 (CH); 84,7 (C); 68,0 (CH); 67,6 (CH₂); 62,3 (CH₂); 30,8 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,1 (CH₂); 28,7 (CH₂); 28,4 (CH₂); 26,2 (CH₂); 25,5 (CH₂); 19,7 (CH₂); 18,4 (CH₂).

3.2.4 Preparação do 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano (58) e 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano (66)



2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano (58):

Em um balão pesou-se 0,44 g de Pd(Ph₃)₄ (0,05 mmol, 0.05 eq.) e 0,14 g de CuI (0,1 mmol, 0.1 eq.). Sob atmosfera inerte (N₂), adicionou-se 15 mL de THF e 8 mL de dietilamina. Em banho de gelo e agitação constante, adicionou-se 11,5 mL de uma solução de brometo de vinila em THF (1.0 M, 11,5 mmol, 1 eq). Em um funil de adição 1,61 g do 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano em THF (15 mL) foi adicionado lentamente por aproximadamente 2h.

Após a adição do alcino, a mistura reacional ficou sob agitação por 16h à temperatura ambiente (27 ± 2 °C). A mistura foi filtrada, extraída com hexano (150 mL) e lavada com solução de 10% de NH₄Cl (2 x 50 mL), água destilada (5 x 50 mL) e NaCl (50 mL) saturada. O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado em rotaevaporador. O produto foi filtrado em sílica para remoção completa do óxido de trifenilfosfina (subproduto da reação). Obteve-se um óleo amarelo escuro com 90% de rendimento, 1,64 g de 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo escuro.

CG-EM (*m/z*): 235; 107; 93; 79; 93; 67.

RMN ¹**H** (**600 MHz, CDCl₃, \delta (ppm)): 5,81 – 5,76 (ddt, 1H, J = 2,05; 11,03; 17,52 Hz); 5,57 – 5,54 (dd, 1H, J = 17,53 \text{ e} 2,15 \text{ Hz}); 5,39 – 5,37 (dd, 1H, J = 11,05 \text{ e} 2,15 \text{ Hz}); 4,59 – 4,58 (m, 1H); 3,88 – 3,87 (m, 1H); 3,76 – 3,73 (m, 1H); 3,52 – 3,50 (m, 1H); 3,41 – 3,39 (m, 1H); 2,33 – 2,30 (td, 2H, J = 7,07 \text{ e} 2,05 \text{ Hz}); 1,87 – 1,54 (m, 11H); 1,42 – 1,39 (m, 5H).**

RMN ¹³C (**150 MHz, CDCl**₃, δ (**ppm**)): 125,3 (CH₂); 117,6 (CH); 98,8 (CH); 91,1 (C); 79,4 (C); 67,5 (CH₂); 62,3 (CH₂); 30,8 (CH₂); 29,6 (CH₂); 28,7 (CH₂); 28,6 (CH₂); 25,8 (CH₂); 25,5 (CH₂); 19,7 (CH₂); 19,3 (CH₂).

2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano (66):

Foi realizado o mesmo procedimento descrito acima para a síntese do composto **58** com seguintes quantidades dos reagentes: 0,82 g de Pd(Ph₃)₄ (0,71 mmol, 0.05 eq.); 0,27 g de CuI (1,41 mmol, 0.1 eq.); 21,2 mL de brometo de vinila (1.0 M, 21,2 mmol, 1 eq); 3,36 g do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (14,1 mmol 1eq.); 60 mL de THF. Obteve-se 3,41 de 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano, um óleo amarelo escuro, com 91% de rendimento.

Aspecto físico: óleo amarelo escuro.

CG-EM (*m*/*z*): 263; 163; 121; 107; 85; 91; 67.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 5,81 – 5,76 (ddt, 1H; J = 11,07; 17,44; 2,20 Hz); 5,57 – 5,54 (dd, 1H; J = 17,59 e 2,20 Hz); 5,39 – 5,37 (dd, 1H; J = 11,14 e 2,20 Hz); 3,90 – 3,87 (m, 1H); 3,76 – 3,72 (m, 1H); 3,53 – 3,49 (m, 1H); 3,41 – 3,38 (m, 1H); 2,32 – 2,29 (td, 2H, J = 7,03 e 2,13 Hz); 1,87 – 1,52 (m, 10H); 1,41 – 1,32 (m, 8H);

RMN ¹³C (**150** MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 125,4 (CH₂); 117,7 (CH); 98,8 (CH); 91,2 (C); 79,3 (C); 67,7 (CH₂); 62,3 (CH₂); 30,8 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,1 (CH₂); 28,8 (CH₂); 28,6 (CH₂); 26,2 (CH₂); 25,5 (CH₂); 19,7 (CH₂); 19,3 (CH₂).

3.2.5 Preparação de 1-dec-9-en-7-inol (59) e 1-dodec-11-en-9-inol (67)



1-dec-9-en-7-inol (59):

Em um balão contendo 1,53 g de 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano (6,5 mmol, 1 eq.) adicionou-se 7 mL de metanol e 0,6 g de *p*-TsOH (3,24 mmol, 0.5 eq.). O sistema foi mantido à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob agitação por 3h.

A seguir, para a desproteção de ambos os compostos (27 e 34) adicionou-se 60 mL de NaHCO₃ 2,5% e extraiu-se a fração orgânica com AcOEt (3 x 50 mL). O produto foi lavado com água (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL), seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se um óleo amarelo claro com 95%, 0,94 g de 1-dec-9-en-7-inol. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação. Aspecto físico: óleo amarelo claro.

CG-EM (*m/z*): 151; 133; 119; 105; 91; 80; 69.

1-dodec-11-en-9-inol (67):

Foi realizado o mesmo procedimento descrito acima para a síntese do composto **59** com seguintes quantidades dos reagentes: 3,41 g de 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano (12,9 mmol, 1 eq.); 1,11 g de *p*-TsOH (6,45 mmol, 0.5 eq.); 14 mL de metanol. Obteve-se 2,24 g de 1-dodec-11-en-9-inol, um óleo amarelo claro, com 96% de rendimento.

Aspecto físico: óleo amarelo claro.

CG-EM (*m/z*): 179; 133; 119; 105; 91; 79; 67.

RMN ¹**H** (**600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** 5,83 – 5,75 (ddt, 1H; *J* = 11,03; 17,45; 2,11 Hz); 5,58 – 5,53 (dd, 1H; *J* = 17,24 e 2,22 Hz); 5,40 – 5,37 (dd, 1H; *J* = 10,96 e 2,17 Hz); 3,66 – 3,63 (t, 2H, *J* = 6,63 Hz); 2,33 – 2,29 (td, 2H, *J* = 7,07 e 1,96 Hz); 1,61 – 1,50 (m, 4H); 1,42 – 1,34 (m, 6H).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 125,4 (CH₂); 117,6 (CH); 91,2 (C); 79,3 (C); 63,0 (CH₂); 32,7 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,1 (CH₂); 28,8 (CH₂); 28,6 (CH₂); 25,7 (CH₂); 19,3 (CH₂).

3.2.6 Preparação de (Z)-7,9-decadienol (60) e (Z)-9,11-dodecadienol (40)



Em um balão pesou-se 5 g de zinco em pó e adicionou-se 30 mL de H₂O destilada. A essa mistura foi borbulhado argônio e agitado por 15 min. Logo após, adicionou-se 1,0 g de acetato de cobre II (Cu(OAc)₂), a mistura foi agitada por mais 15 minutos mantendo o sistema em atmosfera inerte, agora com N₂. Em seguida, 0,6 g de AgNO₃ foi adicionado rapidamente (reação exotérmica). A reação ficou sob agitação por 30 minutos. O sólido obtido foi separado por filtração a vácuo, lavado com H₂O (3 x 25 mL), metanol (3 x 25 mL) e éter (3 x 25 mL).

A liga obtida foi colocada em um balão, adicionou-se 2 mmol de alcino (0,30 g do composto 28) (0,36 g do composto 35) em MeOH/H₂O (15 mL, 1:1) e 1,3 mL de cloreto de trimetilsililo (TMSCl). A reação ficou sob agitação por 30h em atmosfera de N₂. Após esse tempo, a mistura reacional foi filtrada em um funil com celite e lavado com AcOEt (4 x 80 mL). A fase líquida foi lavada com solução saturada de NaCl (50 mL), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada no rotaevaporador. Foram obtidos 0,27 g do (*Z*)-7,9-decadienol (**60**) e 0,33 g do (*Z*)-9,11-dodecadienol (**40**) com rendimentos em massa de 90% e 92%, respectivamente (65% de pureza do isômero *Z*).

(Z)-7,9-decadienol (60):

Aspecto físico: óleo amarelo. CG-EM (*m/z*): 154; 136; 93; 79; 67; 54.

(Z)-9,11-dodecadienol (40):

Aspecto físico: óleo amarelo.

CG-EM (*m/z*): 182; 164; 93; 79; 67; 54.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 6,67 – 6,62 (dt, 1H, J = 16,94 e 10,80 Hz); 6,01 – 5,98 (t, 1H, J = 10,94 Hz); 5,47 – 5,43 (m, 1H); 5,19 – 5,16 (d, 1H, J = 16,73 Hz); 5,08 – 5,07 (d, 1H, 10,16 Hz); 3,64 – 3,62 (t, 2H, J = 6,36 Hz); 2,19 – 2,16 (m, 2H); 1,64 – 1,28 (m, 12H). **RMN** ¹³**C** (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 132,9 (CH); 132,3 (CH); 129,1 (CH); 116,7 (CH₂); 63,0 (CH₂); 32,8 (CH₂); 29,6 (CH₂); 29,4 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,1 (CH₂); 27,7 (CH₂); 25,7 (CH₂).

3.2.7 Preparação dos acetato de (Z)-7,9-decadienila (61) e (Z)-9,11-dodecadienila (41)



Em balões contendo os álcoois (**60** e **40**) (0,27 g de 11 e 0,30 de 12) adicionou-se 8,0 mL de AcOEt e 0,3 g de *p*-TsOH. A reação foi mantida à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob agitação por 3h. A seguir, adicionou-se 30 mL de NaHCO₃2,5% e extraiu-se a fração orgânica com AcOEt (3 x 30 mL). O produto foi lavado com água (3 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL), seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se um óleo

amarelo com 91% e 89% de rendimento para os compostos **61** (0,30 g) e **41** (0,33 g), respectivamente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD.

Acetato de (Z)-7,9-decadienila (61):

Aspecto físico: óleo amarelo.

CG-EM (*m*/*z*): 196; 136; 107; 93; 79; 67; 43.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 6,68 – 6,62 (m, 1H); 6,1 (t, 1H, J = 10,31 Hz); 5,46 – 5,45 (m, 1H); 5,19 (d, 1H, J = 17,03 Hz); 5,10 (d, 1H, J = 9,86 Hz); 4,06 (s, 2H); 2,20 – 2,06 (m, 4H); 1,63 – 1,36 (m, 8H).

RMN¹³**C** (**150 MHz, CDCl₃, δ** (**ppm**)): 171,2 (C); 132,7 (CH); 132,2 (CH); 129,3 (CH); 116,8 (CH₂); 64,5 (CH₂); 29,4 (CH₂); 28,8 (CH₂); 28,5 (CH₂); 27,6 (CH₂); 25,8 (CH₂); 20,9 (CH₃).

Acetato de (Z)-9,11-dodecadienila (41):

Aspecto físico: óleo amarelo.

CG-EM (*m*/*z*): 224; 164; 121; 93; 79; 67; 43.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 6,67 – 6,64 (m, 1H); 6,1 (t, 1H, J = 10,82 Hz); 5,47 – 5,46 (m, 1H); 5,19 (d, 1H, J = 17,27 Hz); 5,01 (d, 1H, J = 10,21 Hz); 4,06 (s, 2H); 2,20 – 2,06 (m, 6H); 1,65 – 1,32 (m, 12H).

RMN¹³**C** (**150 MHz, CDCl₃, δ** (**ppm**)): 171,2 (C); 132,9 (CH); 132,3 (CH); 129,2 (CH); 116,7 (CH₂); 64,6 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,2 (CH₂); 29,1 (CH₂); 28,6 (CH₂); 27,7 (CH₂); 25,9 (CH₂); 20,9 (CH₃).

4 Resultados e Discussão

4.1 Bonagota salubricola

Após avaliar que a maioria das sínteses relatadas na literatura formam uma mistura de isômeros, um novo método com poucas etapas é aqui descrito para obtenção do acetato de (3E,5Z)-dodecadienila (**21**). Na análise retrossíntetica (Esquema 20) observa-se que o acoplamento via reação de Sonogashira é etapa-chave desse processo. Para obtenção da dupla *E* no C-3 optou-se pela redução com LiAlH₄.

Esquema 20: Análise retrossintética proposta para obtenção acetato de (3E,5Z)-dodecadienila (21).



Fonte: autora, 2023.

A rota proposta no esquema 17 para a obtenção do feromônio sexual da *B. salubricola*, acetato de (3E,5Z)-dodecadienila (**21**) apresenta cinco etapas. A rota é iniciada com a bromação do alcino terminal (**53**), este foi reduzido para alceno com configuração *Z*. A seguir a etapachave, reação de Sonogashira leva a formação das insaturações nas posições desejadas, C-3 e C-5. Por fim, ocorre a redução da ligação tripla em C-3 para ligação dupla com configuração *E*, e acetilação.

4.1.1 Preparo do 1-bromo-1-octino (54)



Os haloalcinos são importantes grupos para construções versáteis de diversas moléculas. O 1-bromo-1-octino (**54**) foi obtido pela bromação do 1-octino (**53**) com N-bromosuccinimida catalisada por AgNO₃, esse é um dos métodos mais utilizados para a preparação de bromoalquinos devido as condições brandas de reação, manipulação simples e alta eficiência, fornecendo o 1-bromo-1-octino como único produto com 97% de rendimento (Figura 24) (WU; JIANG, 2014).

Pelo mecanismo de reação (Esquema 21) é possível observar que Ag^+ interage com a ligação π do alcino. Após a coordenação com a ligação tripla, ocorre a formação de um complexo, facilitando a reação com o bromo radicalar (FANG; BI, 2015).

Esquema 21: Mecanismo da bromação do 1-octino (54).



Fonte: adaptado de Fang e Bi (2015).

Figura 24: Cromatograma do 1-bromo-1-octino (54).



No espectro de massas (Figura 25) do 1-bromo-1-octino (**54**) observa-se fragmentações comuns de brometos com picos duplos em m/z 159-161, 145-147, 132-134, 117-119 que são referentes a perdas de unidades CH₂. O pico visto em m/z 109 deve-se a perda do bromo, enquanto o m/z 67 é referente ao fragmento C₅H₇.

Figura 25: Espectro de massas do 1-bromo-1-octino (54).



O espectro de RMN ¹H do 1-bromo-1-octino (**54**) (Figura 26) mostra dois tripletos. O tripleto com deslocamento químico em campo alto, 0,91 ppm, é referente aos hidrogênios metílicos de C-8 (3H, J = 7,05 Hz). Já o que está mais desblindado em 2,21 ppm corresponde aos hidrogênios metilênicos de C-3 (2H, J = 7,19 Hz). O quinteto dos hidrogênios de C-4 em 1,53 ppm resulta do acoplamento com os hidrogênios metilênicos dos carbonos 3 e 5 (2H, J = 7,33 Hz). Por fim, os hidrogênios metilênicos de C-5, C-6 e C-7 dão origem a multipletos entre 1,27 – 1,55 ppm.

Figura 26: Espectro de RMN ¹H do 1-bromo-1-octino (54).


No espectro de RMN ¹³C do 1-bromo-1-octino (**54**) (Figura 27) observa-se 8 sinais que são referentes aos carbonos da molécula. Os dois sinais com baixa intensidade e com maiores valores de deslocamentos são correspondentes aos carbonos da tripla ligação. O C-2 aparece em 80,45 ppm e C-1 em 37,42 ppm devido ao efeito do átomo grande proporcionado pelo bromo, sua nuvem eletrônica blinda o núcleo do C-1 (KAUPP et al., 1998). O metileno vizinho à tripla ligação, C-3, apresenta um sinal em 31,30 ppm. À medida que os carbonos se afastam da tripla ligação, o efeito retirador de elétrons diminui e os sinais de C-4, C-5, C-6, C-7 e C-8 encontram-se com valores de deslocamentos menores, entre 14,1 - 28,5 ppm.

Figura 27: Espectro de RMN ¹³C do 1-bromo-1-octino (54).



4.1.2 Preparo do (Z)-1-bromo-1-octeno (55)



Para a preparação do (*Z*)-1-bromo-1-octeno (**55**) recorremos primeiramente ao método mais clássico de hidrogenação utilizando-se H_2 e catalisador Lindlar para a redução da ligação tripla para alceno *Z*. No entanto, por apresentar rendimento baixo (10%), optou-se por fazer a reação de hidroboração descrita por Brown (1989) para a obtenção do bromoalceno desejado. A reação foi realizada em condições brandas com 9-borabiciclononano, seguido de protonólise com ácido acético, obtendo o produto com 68% de rendimento.

O mecanismo (Esquema 22) ocorre pela adição eletrofílica (adição *sin*) do borano à tripla ligação, numa reação concertada, o boro se liga ao carbono menos substituído enquanto o hidrogênio ao carbono mais substituído. Por fim, ocorre a quebra da ligação carbono-boro pela protonólise, formando uma nova ligação carbono-hidrogênio (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012, p. 1281).

Esquema 22: Mecanismo da hidroboração do 1-bromo-1-octino (54).



Fonte: adaptado de Clayden, Greeves e Warren (2012).

No espectro de massas (*Z*)-1-bromo-1-octeno (**55**) (Figura 28) observa-se picos duplos em m/z 190/192 referente ao íon molecular. As perdas de unidades CH₂ ao longo da cadeia geram picos em m/z 148-150, 135-137, 119-121. O pico em m/z 111 deve-se a perda do átomo de bromo, e o pico base em m/z corresponde ao fragmento C₅H₉.

Figura 28: Espectro de massas do (Z)-1-bromo-1-octeno (55).



4.1.3 Preparo do (Z)-5-dodecen-3-in-1-ol (57)



Após a formação do (Z)-1-bromo-1-octeno (55), sucedeu a reação de acoplamento C-C para formação do (Z)-5-dodecen-3-in-1-ol (57), para isso, foi realizada a reação de Sonogashira, uma reação de acoplamento entre alcinos terminais e haletos de vinila ou arila. Na reação utiliza-se paládio como catalisador e iodeto de cobre como cocatalisador. O mecanismo (Esquema 23) ocorre com a adição oxidativa do brometo (55) ao complexo de Pd (0), oxidando o mesmo de Pd (0) \rightarrow Pd (II). Seguido da transmetalação com o complexo do alcino com o cobre. Por fim, a eliminação redutiva que resulta do acoplamento entre os dois fragmentos dos ligantes, formando a molécula conjugada (57) e regenerando o catalisador de paládio (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012, p. 1332; CHINCHILLA e NÁJERA, 2012). A reação de Sonogashira gerou o (Z)-5-dodecen-3-in-1-ol (57) com 80% de rendimento.





Fonte: adaptado de Chinchilla e Nájera (2012).

No espectro de massas (Z)-5-dodecen-3-in-1-ol (**57**) (Figura 29) observa-se o pico do íon molecular em m/z 180. O pico em de m/z 162 deve-se à perda da molécula de água, como é mostrado no mecanismo de fragmentação proposto (Figura 30). Os fragmentos gerados próximos ao sistema conjugado levam à formação dos picos em m/z 79, 91 e 105. O pico base em m/z 66 deve-se ao fragmento C₅H₆.

Figura 29: Espectro de massas do (Z)-5-dodecen-3-in-1-ol (57).



Figura 30: Proposta do mecanismo de fragmentação do (Z)-5-dodecen-3-in-1-ol (57).



Das cinco etapas reacionais proposta na rota do feromônio de *B. salubricola*, foram realizadas três delas, sendo alcançado o intermediário chave, o (*Z*)-5-dodecen-3-in-1-ol (**57**) com 53% de rendimento global. A partir deste, o feromônio pode ser obtido mediante as sequentes reações de redução e acetilação.

4.2 Anacampsis phytomiella

Para a síntese dos acetatos de (Z)-7,9-decadienila (**61**) e (Z)-9,11-dodecadienila (**41**), uma nova possibilidade para construir estereosseletivamente duplas conjugadas no final da cadeia é exposto. Para isso, optou-se pelo acoplamento cruzado via Sonogashira devido sua eficiência. A análise retrossíntetica (Esquema 24) apresenta esse acoplamento entre alcino terminal (**68**) e brometo de vinila. E para redução estereosseletiva Z, composto com sistema conjugado foi submetido a reação com zinco.

Esquema 24: Análise retrossintética proposta para obtenção dos acetatos de (*Z*)-7,9-decadienila (**61**) e (*Z*)-9,11-dodecadienila (**41**).



Fonte: autora, 2023.

A rota proposta nos esquemas 18 e 19 para a obtenção dos acetatos (**61** e **41**), candidatos a feromônios da *A. phytomiella*, apresenta sete etapas. A rota inicia-se com a monobromação de diálcoois, proteção de uma das hidroxilas, seguido do acoplamento com acetileto de lítio. As próximas etapas dar-se-ão pela reação de Sonogashira, formando todo o esqueleto das moléculas e redução *cis* utilizando zinco e obtendo, assim, o álcool que foi posteriormente acetilado com acetato de etila em meio ácido.

4.2.1 Preparo do 8-bromo-1-octanol (63)



Na primeira etapa da rota ocorre a monobromação de 1,6-hexanodiol (**6**) (obtido com 85% de rendimento e analisado na pág. 33) e 1,8-octanodiol (**62**) que será abordado neste momento. Essa reação já é bastante explorada e realizada pelo nosso grupo de pesquisa e foi abordada na página 33 do presente trabalho. O 8-bromo-1-octanol (**63**) foi obtido com 91% de rendimento, sem necessidade de purificação.

Ao analisar o espectro de massas do 8-bromo-1-octanol (**63**) (Figura 31) avista-se a presença de picos duplos, devido a presença do bromo, como já foi discutido anteriormente (página 34). Não se observa no espectro o pico do íon molecular. Álcoois sofrem desidratação, apresentando assim, os fragmentos devido à perda de água, m/z 190/192. Logo após, observa-se a perda de grupos CH₂, gerando fragmentos duplos em m/z 162/164 e m/z 148/150. A perda do bromo leva a formação do pico em m/z 111, em seguida a saída de grupos CH₂ gera fragmentos em m/z 83, 69 e 55.

Figura 31: Espectro de massas do 8-bromo-1-octanol (63).



O espectro de RMN ¹H do 8-bromo-1-octanol (**63**) (Figura 32) mostra os hidrogênios ligados aos elementos de maior eletronegatividade (C-1 e C-8), provocando diminuição da densidade eletrônica em volta desses núcleos (t, 2H, J = 6,60 e 6,80 Hz) (CONSTANTINO, 2006). Observa-se ainda que conforme os hidrogênios metilênicos se afastam dos átomos mais eletronegativos dentro da cadeia, o efeito indutivo diminui, e os sinais dos demais hidrogênios apresentam valores de deslocamentos menores. Assim, o sinal referente ao hidrogênio de C-2 aparece em 1,86 ppm (qt, 2H, J = 6,76 Hz) e os demais hidrogênios apresentam-se como multipletos entre 1,58 – 1,34 ppm.



Figura 32: Espectro de RMN ¹H do 8-bromo-1-octanol (63).

O espectro de RMN 13 C (Figura 33) do bromo álcool (**63**) apresenta um sinal em 62,9 ppm referente ao carbono ligado a hidroxila. Os carbonos C-8, C-2 e C-7 aparecem com valores de deslocamento 33,9, 32,8 e 32,7 ppm, respectivamente. Os demais sinais entre 29,2 – 25,6 ppm são pertencentes aos carbonos internos da molécula.

Figura 33: Espectro de RMN ¹³C do 8-bromo-1-octanol (63)



4.2.2 Preparo do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano (64)



A reação de proteção de uma da hidroxila do bromo-álcool (**63**) é importante para que a mesma não se torne um sítio reacional nas próximas reações. Para isso, optou-se pelo grupo protetor THP (discutido na pág. 36). O 2-(6-bromoexiloxi)-tetraidropirano (**8**) foi obtido com 95% e analisado na página 36. O 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano (**64**) foi obtido com 94% de rendimento.

Na análise do espectro de massas do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano (**64**) (Figura 34) observa-se fragmentos característicos de compostos protegidos com grupo tetraidropirano, picos em m/z 85 e 101. A perda do hidrogênio do grupo tetraidropirano formam os picos em m/z 291/293. A saída do grupo OTHP, forma os fragmentos em m/z 191/193, e com a perda de C₄H₈ gera o pico em m/z 135/137. Destaca-se também a perda do bromo, apresentando pico único em m/z 111.

Figura 34: Espectro de massas do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano (64).



Na análise do espectro de RMN ¹H do brometo protegido (**64**) (Figura 35) avista-se um multipleto mais desblindado referente ao hidrogênio do C-2'entre 4,58 – 4,56 ppm. Devido a influência deste, seus hidrogênios vizinhos apresentam sinais mais desblindados: H-1: 3,89 – 3,84 ppm (m, 1H) e 3,51 – 3,48 ppm (m, 1 H); H-6': 3,76 – 3,70 ppm (m, 1H) e 3,42 – 3,35 (m, 1H). Os hidrogênios metilênicos de C-8 geram multipletos sobrepostos com os de C-6' entre 3,42 – 3,34 ppm. Os demais hidrogênios aparecem como multipletos mais blindados, campo alto, entre 1,87 – 1,33 ppm.



Figura 35: Espectro de RMN ¹H do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano (64).

No espectro de ¹³C do composto 64 (Figura 36) é possível observar o carbono que está entre os dois oxigênios da molécula, levando este (C-2') a maior desblindagem e alto valor de deslocamento, 98,9 ppm. Os carbonos C-1 e C-6' também aparecem em campo alto, 67,6 e 62,4 ppm. Os demais carbonos metilênicos geram sinais mais blindados entre 34,03 – 19,71 ppm.

Figura 36: Espectro de RMN ¹H do 2-(8-bromooctiloxi)-tetraidropirano (64).



4.2.3 Preparo do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (65)



Essa etapa consiste na formação de alcino terminal (**65**) a partir da reação do brometo protegido (**64**) com acetileto de lítio, formando os seguintes compostos: 2-(7-octiniloxi)-tetraidropirano (**9**) obtido com 94% de rendimento (abordado na página 39) e 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (**65**) com 97% de rendimento.

A análise do espectro de massas do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (**65**) (Figura 37) mostra a perda do hidrogênio do carbono sp, m/z 237. Ainda é possível verificar a presença do grupo protetor THP com os picos em m/z 85 e 101. A perda do grupo OTHP leva a formação do pico em m/z 137. Os picos observados em m/z 81 e 67, são característicos dos fragmentos do tipo $[C_nH_{n-3}]^+$, gerados por alcinos (MERCER; HARRISON, 1986).

Figura 37: Espectro de massas do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (65).



No espectro de RMN ¹H (Figura 38) do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (**65**) o sinal do hidrogênio do C-2' apresenta maior valor de deslocamento (4,59 ppm) devido à ação dos dois átomos de oxigênio (m, 1H). Observa-se também multipletos pertencentes aos hidrogênios metilênicos próximos ao C-2' com deslocamentos químicos em: H-1: 3,90 – 3,86 ppm (m, 1H) e 3,52 – 3,49 ppm (m, 1H); H-6': 3,76 – 3,72 ppm (m, 1H) e 3,41 – 3,37 ppm (m, 1H). O sinal do hidrogênio metínico em C-10 aparece em 1,95 ppm (t, 1H, J = 2,55 Hz). Hidrogênios acetilênicos são protegidos devido à anisotropia, a circulação induzida dos elétrons π apresenta uma geometria que permite essa blindagem (PAVIA et al., 2015; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006). O acoplamento dos hidrogênios de C-8 com C-7- e C-10 gera um triplo dupleto em 2,19 ppm (td, 2H, J = 7,11 e 2,55 Hz). Os demais hidrogênios metilênicos da molécula originam multipletos na região de 1,87 – 1,33 ppm.



Figura 38: Espectro de RMN ¹H do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (65).

Pela análise de RMN ¹³C do composto 65 (Figura 39) confirma-se a presença dos 15 carbonos da molécula. Os sinais mais desblindados em 98,8 e 84,7 ppm são concernentes ao estereocentro (C-2') e ao carbono sp (C-9), respectivamente. Os carbonos C-10, C-1 e C-6' também são apresentados com altos valores de deslocamento, devido à alta densidade eletrônica da sua vizinhança. Os demais carbonos metilênicos apresentam sinais mais blindados, entre 30,79 - 18,38 ppm.

Figura 39: Espectro de RMN ¹³C do 2-(9-deciniloxi)-tetraidropirano (65).



4.2.4 Preparo de 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano (58) e 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)tetraidropirano (66)



Os alcinos obtidos na etapa anterior serão acoplados com o brometo de vinila mediante acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, desenvolvida em 1975 é muito utilizada na síntese de produtos naturais para a produção de eninos conjugados, precursores importantes para a obtenção de certos feromônios (MORI, 2009). O mecanismo dessa reação foi discutido na página 76.

Desde a descoberta, diversas modificações têm sido empregadas para deixá-la mais sustentável, visto que a utilização de sais de cobre e aminas como cosolventes eleva a toxidade do protocolo (KANWAL et al., 2020). No entanto, o protocolo tradicional ainda é o mais empregado devido a suas condições reacionais brandas e seus altos rendimentos o que o tornou bastante vantajoso na formação de ligações sp² – sp (WANG; GAO, 2014).

Pelo cromatograma (Figura 40) é possível observar que a reação é limpa, sem formação de subprodutos. Os compostos, 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano (**58**) e 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano (**66**) foram obtidos em altos rendimentos, em torno de 90%. No espectro de massas dos compostos **66** e **58** (Figura 40 e 41) é evidente a perda do hidrogênio do carbono quiral do THP, m/z 263 e m/z 235. No composto 66 a perda do grupo OTHP gera um fragmento em m/z 163, o que não é observado no composto 58. Após a saída do grupo OTHP, perdas sequentes de grupos CH₂ levam a formação dos fragmentos em m/z 121 e 107 (composto 66) e m/z 107, 93 e 79 (composto 58). O fragmento m/z 85 é o pico base de compostos com o grupo tetraidropiranil.

Figura 40: Cromatograma do 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano (66).



Figura 41: Espectro de massas do 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano (66).



Figura 42: Espectro de massas do 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano (58).



Nos espectros de RMN ¹H dos compostos (**66**) e (**58**) (Figura 43 e 44) observa-se sinais do tipo duplo duplo tripleto entre 5,81 – 5,76 ppm (1H, $J \cong 11,0$; 17,0; 2,0 Hz) que é referente ao hidrogênio de C-9 (composto **58**) e C-11(composto **66**). Estes, acoplam com os hidrogênios metilênicos de C-10/C-12. Ainda é possível ver o acoplamento de longo alcance com C-6/C-8, acoplamento homopropargílico (⁵J), visto em alcinos internos (PAVIA et al., 2015). Os hidrogênios vinílicos (C-10/C-12) exibem sinais do tipo duplo dupleto entre 5,57 – 5,37 ppm (dd, 1H; J = 17,5 e 2,2 Hz /dd, 1H; J = 11,1 e 2,2 Hz), acoplando entre si (²J) e com o hidrogênio metínico de C-9/C-11.

Com a presença do grupo protetor THP, o espectro mostra o multipleto do hidrogênio de C-2' em 4,59 ppm. Vizinho a este, aparecem acoplamentos diferentes para: H-1: 3,90 - 3,87 ppm (m, 1H) e 3,53 - 3,49 (m, 1H) e H-6': 3,76 - 3,72 ppm (m, 1H) e 3,41 - 3,38 ppm (m, 1 H). Em 2,30 ppm é visto triplo dupleto (2H, $J \cong 7,1$ e 2,1 Hz) concernente aos hidrogênios metilênicos de C-8/C-6. Os demais hidrogênios da molécula originam multipletos na região de 1,8 - 1,3 ppm.



Figura 43: Espectro de RMN ¹H do 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano (66).

Figura 44: Espectro de RMN ¹H do 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano (58).



O espectro de ¹³C (Figuras 45 e 46) mostra os sinais referentes aos carbonos dos compostos (**66** e **58**). Os sinais com os maiores valores de deslocamento referem-se aos carbonos das duplas ligações (125 e 117 ppm), pois sofrem maior desblindagem gerada pelos elétrons π . Os sinais em 98, 91 e 79 são referentes ao carbono quiral e aos carbonos das triplas, respectivamente. Os carbonos vizinhos aos hidrogênios da molécula também sofrem intensa desblindagem, aparecendo em 67 e 62 ppm no espectro. Os demais carbonos metilênicos aparecem entre 30,8 – 19,3 ppm.



Figura 45: Espectro de RMN ¹³C do 2-(dodec-11-en-9-iniloxi)-tetraidropirano (66).

Figura 46: Espectro de RMN ¹³C do 2-(dec-9-en-7-iniloxi)-tetraidropirano (58).



4.2.5 Preparo de 1-dec-9-en-7-inol (59) e 1-dodec-11-en-9-inol (67)



A reação de desproteção da hidroxila sucedeu após o acoplamento, a desproteção ocorre em condições brandas em metanol e meio ácido, e com bons rendimentos. Os álcoois 1-dec-9en-7-inol (**59**) e 1-dodec-11-en-9-inol (**67**) foram obtidos com 99% e 96%, respectivamente. O mecanismo de desproteção já foi discutido na página 44. Com a saída do grupo protetor, os espectros de massas dos compostos **67** e **59** (Figura 47 e 48) apresenta a perda do hidrogênio da hidroxila, m/z 179 (**67**) e m/z 151(**59**). A perda de água e de grupos CH₂ geram os fragmentos em m/z 133, 119, 105 e 91, em ambos os espectros. Na migração da dupla e da tripla ligação, sistemas conjugados, surgem diversas vias de fragmentação, levando a formação de picos em m/z 79, 80 e 67 em sistemas semelhantes a este (WOODGATE; MAYER; DJERASSI, 1972; ANDO; KATAGIRI; UCHIYAMA, 1985).

Figura 47: Espectro de massas do 1-dodec-11-en-9-inol (67).



Figura 48: Espectro de massas do 1-dec-9-en-7-inol (59).



Com a desproteção, o espectro de RMN ¹H do 1-dodec-11-en-9-inol (**67**) (Figura 49) não apresenta mais os sinais referentes ao THP. É possível observar um tripleto (2H, J = 6,63 Hz) relativo aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado a hidroxila. Os sinais pertencentes aos hidrogênios das insaturações é mostrado – H-11 em 5,83 – 5,75 ppm (ddt, 1H; J = 11,03; 17,45; 2,11 Hz) e H-12 em 5,58 – 5,53 ppm (dd, 1H; J = 17,24 e 2,22 Hz) e em 5,40 – 5,37 ppm (dd, 1H; J = 10,96 e 2,17 Hz). O triplo dupleto em 2,30 ppm refere-se aos hidrogênios de C-8. Os demais hidrogênios metilênicos do meio da cadeia dão origem a multipletos entre 1,61 – 1,34 ppm.



Figura 49: Espectro de RMN ¹H do 1-dodec-11-en-9-inol (67).

No espectro de ¹³C do 1-dodec-11-en-9-inol (**67**) (Figura 50) observa-se os sinais dos carbonos das duplas ligações em 125 e 117 ppm. Como também os da tripla em 91 e 79 ppm. Como a molécula não apresenta mais o grupo protetor, é possível observar o sinal do carbono ligado a hidroxila em 63 ppm, como esperado. Os carbonos metilênicos internos da molécula geram sinais entre 32,7 - 19,3 ppm.

Figura 50: Espectro de RMN ¹³C do 1-dodec-11-en-9-inol (67).



4.2.6 Preparo de (Z)-7,9-decadienol (60) e (Z)-9,11-dodecadienol (40)



Para a hidrogenação dos álcoois **60** e **40**, optou-se inicialmente pela reação com H_2 e Lindlar, porém não foi eficiente. O catalizador de Pd não tem seletividade para sistemas conjugados, levando a formação de uma mistura de produtos. Em 1972, Morris e colaboradores relataram sobre a baixa seletividade do catalizador de Lindlar, desenvolvendo, então, um protocolo de redução com zinco metálico (MORRIS et al., 1972).

Em 1987, Boland e colaboradores desenvolveram uma metodologia de redução de alcinos, com Zn(Cu/Ag) em H₂O/MeOH, para alcenos com configuração cis. No entanto, tempos elevados de reação levava a diminuição da seletividade do isômero *Z*, formando o isômero E, termodinamicamente mais estável.

Para a síntese dos compostos **60** e **40** utilizou-se a modificação do protocolo de Boland alcançada por Mohamed e Hansen (2013), o procedimento com a adição de TMSCl leva ao aumento da seletividade do isômero Z. Os compostos, (Z)-7,9-decadienol (**60**) e (Z)-9,11dodecadienol (**40**) foram obtidos com 90% e 92% de rendimento em massa, respectivamente.

O mecanismo para essa reação ainda não é bem descrito na literatura, no entanto, Naf e colaboradores (1975) propuseram resumidamente uma proposta de mecanismo (Esquema 25). No inicio ocorre a adsorção do alcino na superfície metálica de zinco. A seguir ocorre uma adição *sin* dos elétrons do orbital 4s do zinco para o orbital π da ligação tripla, que agora é desfeita, formando um intermediário organozinco (**70**). E por fim, ocorre a hidrólise, a água é utilizada como doador de hidrogênio, o que se torna promissor por ser um reagente barato e não tóxico (SATO 2006). Esquema 25: Mecanismo proposto por Naf et al. (1975).



Após a redução é possível observar pelo cromatograma do (*Z*)-9,11-dodecadienol (**40**) (Figura 51) a presença de alguns subprodutos formados na redução com zinco. No espectro de massas dos compostos **40** e **60** (Figuras 52 e 53) observa-se a presença do pico do íon molecular, m/z 182 (**40**) e m/z 154 (**60**), esse aparecimento é característico de dienos conjugados. Observa-se os fragmentos devido a desidratação, m/z 164 (**40**) e m/z 136 (**60**). A migração das ligações duplas leva a formação dos picos em m/z 93, 79 e 67.

Figura 51: Cromatograma do (Z)-9,11-dodecadienol (40).



Figura 52: Espectro de massas do (Z)-9,11-dodecadienol (40).



Figura 53: Espectro de massas do (Z)-7,9-decadienol (60).



No espectro de RMN ¹H (Figura 54) do (*Z*)-9,11-dodecadienol (**40**) mostra cinco sinais pertencentes aos hidrogênios vinílicos. Estes, sofrem a influência das duas duplas ligações, resultando na menor blindagem desses núcleos, deslocando sua absorção para freqüências maiores, maior δ (PAVIA et al., 2015).

Para o hidrogênio do C-11 espera-se obter um duplo duplo dupleto. Para confirmação recorremos ao experimento de RMN *J*-resolvido (Figura 55), que permite determinar as constantes de acoplamento. Essa técnica tem importância na interpretação espectral de casos onde ocorre a sobreposição de sinais de hidrogênio (PEDROZA, 2007). Logo, no espectro *J*-resolvido mostra pela disposição dos sinais que trata-se de um duplo tripleto entre 6,67 – 6,60 ppm (dt, 1H, J = 16,94 e 10,80 Hz). Para tal, um dos hidrogênios vinílicos de C-12 e o de C-10 são equivalentes.

O sinal do hidrogênio de C-10 apresenta-se como um tripleto entre 6,01 - 5,97 ppm, que de acordo com a constante de acoplamento apresenta configuração *cis* (t, 1H, *J* = 10,94 Hz), este acopla com os hidrogênios de C-11 e C-9. Os hidrogênios vinílicos da extremidade da cadeia (C-12) não são equivalentes entre si, gerando dois sinais do tipo dupletos entre 5,19 - 5,07 ppm (2H, *J* = 16,73 e 10,16 Hz). Ainda se observa um multipleto entre 5,47 - 5,43 ppm referente ao hidrogênio de C-9 (m, 1H). O tripleto em 3,64 ppm é concernente aos hidrogênios metilênicos de C-1 (2H, *J* = 6,36 Hz). Por fim, os sinais dos demais hidrogênios metilênicos aparecem com deslocamento entre 2,19 - 1,28 ppm.

Figura 54: Espectro de RMN 1 H do (*Z*)-9,11-dodecadienol (40).



Figura 55: (A) Espectro do *J*-resolvido do (*Z*)-9,11-dodecadienol (**40**). (B) expansão do espectro na região de 6,67 - 6,60 ppm.



A figura 56 mostra o espectro ¹³C com 12 sinais concernentes aos carbonos do (*Z*)-9,11dodecadienol (**40**). Os carbonos das duplas ligações aparecem com altos valores de δ (entre 132 – 116 ppm), logo após o carbono da hidroxila é visto em 63,1 ppm. Os demais carbonos aparecem entre 32,7 – 25,7 ppm.

Figura 56: Espectro de RMN ¹³C do (*Z*)-9,11-dodecadienol (40).



4.2.7 Preparo dos acetatos – (Z)-7,9-decadienila (61) e (Z)-9,11-dodecadienila (41)



A acetilação dos álcoois (**60**) e (**40**) foi realizada com uma nova metodologia desenvolvida pelo grupo de pesquisa, LPqRN. Utilizando o próprio solvente da reação como o doador do grupo acetil, catalisado pelo ácido *p*-TsOH. O método de acetilação mas comumente utilizado é com anidrido acético e piridina por fornecer bons rendimentos. Mas do ponto de vista da sustentabilidade, esses reagentes apresentam alta toxicidade. Estudos visando a substituição dessa metodologia já foram publicados, como a metodologia descrita por Singha e Ray (2016) que apresenta uma acetilação com AcOEt e terc-butóxido de potássio.

A metodologia aqui descrita é promissora na obtenção de acetatos por métodos mais verdes, além de oferecer condições reacionais brandas, curto tempo de reação e bons rendimentos. O mecanismo resumido da transesterificação é mostrado no Esquema 26.





Fonte: adaptado de Clayden; Greeves; Warren (2012).

Os espectros de massas dos acetatos **41** e **61** (Figuras 57 e 58) mostram o pico do íon molecular, m/z 224 (**41**) e m/z 196 (**61**). Em ambos os compostos, a perda de ácido acético leva a formação dos fragmentos em m/z 164 (**41**) e m/z 136 (**61**). Os fragmentos característicos do sistema conjugado aparecem em m/z 79 e 67. Outro pico característico aparece em m/z 43 referente ao íon acílio (H₃CC=O⁺).

Figura 57: Espectro de massas do acetato de (Z)-9,11-dodecadienila (41).



Figura 58: Espectro de massas do acetato de (Z)-7,9-decadienila (61).



Nos espectros de RMN ¹H (Figuras 59 e 60) dos acetato de: (*Z*)-9,11-dodecadienila (**41**) e (*Z*)-7,9-decadienila (**61**) ainda observa-se a presença dos sinais referentes aos hidrogênios vinílicos (C-13 entre 6,67 – 6,64: m, 1H; C-12 em 6,1 ppm: t, 1H, J = 10,82 Hz; C-11 entre 5,47 – 5,46 ppm: m, 1H; C-12 em 5,19 ppm: d, 1H, J = 17,27 Hz; C-12 em 5,01 ppm: d, 1H, J = 10,21 Hz). O sinal dos hidrogênios metilênicos do C-3 aparecem com valor de δ ainda maior (4,1 ppm, 2H), a presença agora da carbonila vizinha, desblinda ainda mais esse núcleo. Os demais hidrogênios surgem como multipletos com deslocamento entre 2,20 – 1,30 ppm.

Figura 59: Espectro de RMN ¹H do acetato de (*Z*)-9,11-dodecadienila (41).





Figura 60: Espectro de RMN ¹H do acetato de (*Z*)-7,9-decadienila (**61**).

Nos espectros de RMN ¹³C dos acetatos (**41** e **61**) (Figuras 61 e 62) é possível observar o sinal do carbono da carbonila em 171,2 ppm. Os sinais referentes aos carbonos das duplas encontram-se entre 132,9 - 116,7 ppm. Ainda é possível ver o sinal do carbono ligado ao átomo de oxigênio em 64,6 ppm. Por fim, os oito carbonos restantes da molécula aparecem entre 29,5 - 20,9 ppm.

Figura 61: Espectro de RMN ¹³C do acetato de (Z)-9,11-dodecadienila (41).





Figura 62: Espectro de RMN ¹³C do acetato de (Z)-7,9-decadienila (61).

Em sete etapas, das quais a reação de Sonogashira e redução com zinco são as etapaschave. Os acetatos de (*Z*)-7,9-decadienila (**61**) e (*Z*)-9,11-dodecadienila (**41**) foram preparados com rendimentos globais de 53% e 59%, respectivamente. Como foi visto, as rotas adotadas para obtenção das moléculas candidatas a ferômonio de *A. phytomiella* mostrou-se eficientes quando comparadas com a literatura, tendo em vista que as reações se processam em condições brandas e os rendimentos obtidos são superiores. SÍNTESE DE SEMIOQUÍMICOS PARA O CONTROLE DE Ozopherus muricatus e Leucoptera coffeella

1. Referencial Teórico

1.1 Ozopherus muricatus

O açaizeiro (*Euterpe oleracea*) é uma planta nativa da Amazônia, de interesse econômico pela produção de palmito obtido a partir da sua palmeira, como também pelo seu fruto, o açaí, um dos alimentos mais consumidos nos últimos anos devido aos seus benefícios nutricionais. Além do seu alto teor energético, é uma fruta com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (OLIVEIRA; NETO; PENA, 2007; CEDRIM; BARROS; NASCIMENTO, 2018).

Observa-se que o mercado para o açaí segue em trajetória crescente, tendo um papel importante na economia brasileira, o maior produtor é o estado do Pará. Apesar do açaí ser um produto originário das terras amazônicas brasileiras, os EUA é o maior processador e exportador de produtos à base de açaí (CONAB, 2019).

Com o aumento da área plantada devido ao crescimento na comercialização do açaí, houve uma maior incidência de pragas. É o caso do *Ozopherus muricatus* (Coleoptera: Curculionidae), um inseto (Figura 63) que ataca a cultura do açaí. As fêmeas dessa espécie fazem cortes no pedúnculo do cacho do açaí para depositar seus ovos, levando o cacho a secar, podendo causar a perda de 42% dos cachos, sendo considerada atualmente a pior praga para a cultura (SANTOS et al., 2018).

Figura 63: Ozopherus muricatus.



Fonte: SANTOS et al., 2018

São descritos poucos estudos sobre esse inseto e não há na literatura métodos para o controle dessa praga, o que impulsionou os estudos feitos no nosso grupo de pesquisa sobre a identificação de semioquímicos para o seu monitoramento e controle. O estudo dos semioquímicos foi realizado através da extração dos voláteis de *O. muricatus*, extração de voláteis da planta hospedeira, extração de voláteis de excrementos fecais e análises por cromatografia gasosa, cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (OLIVEIRA, 2020).

Os estudos realizados indicaram moléculas candidatas a feromônios do *O. muricatus*, são elas: 3-nonanona, 3-metil-heptano, 2,3,5-trimetil-decano, 2,9-dimetil-undecano, linalol, 4etilfenol, 2,6,10-trimetil-dodecano, 3,7,11,15-tetrametil-1-hexadecanol e cupareno (OLIVEIRA, 2020).

Tendo em vista o exposto, o presente trabalho tem o objetivo de sintetizar algumas dessas moléculas para confirmar a identidade dos feromônios e realizar bioensaios em laboratório e em campo.

1.2 Leucoptera coffeella

O cafeeiro (*Coffea sp.*) é uma planta da família Rubiaceae e inclui árvores e arbustos perenes. Possui 124 espécies espalhadas na América, África e Ásia (DAVIS et al., 2019; NIGAM; SINGH, 2014). Destas plantas, colhem-se as sementes para o preparo que da bebida estimulante mais consumida em todo mundo, o café. Além disso, esse gênero tem grande potencial econômico, servindo de renda para diversas famílias em todo o mundo. Seu alcance vai desde o setor alimentício, cosmético até ao farmacêutico devido ao seu alto teor de cafeína e polifenóis (SIMON-GRUITA et al., 2019; PATAY; BENCSIK; PAPP, 2016).

As espécies mais cultivadas são *Coffea arábica, Coffea canephora* e *Coffea liberica*. Essa última, foi devastada durante a década de 1940 por epidemias de traqueomicose, resultantes da infecção por *Fusarium xylaroides*, cessando o seu crescimento comercial. As espécies Arábica (*C. arábica*), nativa da Etiópia, e Robusta (*C. canephora*), nativa da África Central e Ocidental, são amplamente comercializadas atualmente, sendo responsáveis por cerca de 60% e 40% da produção mundial, respectivamente (SIMON-GRUITA et al, 2019; DAVIS et al., 2019 NIGAM; SINGH, 2014;).

O café é produzido em mais de 60 países, sendo o Brasil, Vietnã e a Colômbia responsáveis por cerca de 50% da produção mundial. O Brasil é o maior produtor, com 2.242,1

mil hectares de área destinada a cafeicultura, com uma produção de 50.920,1 mil sacas de café em 2022 (CONAB, 2022; ALMEIDA et al., 2020).

Essa cultura é afetada por diversos ácaros e insetos, como a broca do café, *Hypothenemus hampei*, bicho-mineiro do café, *Leucoptera coffeella* e as cochonilhas das raízes (*Pseudococcidae*), causando grandes danos econômicos para os países produtores de café (KUMAR; VISHWAKARMA, 2018).

A mariposa *Leucoptera coffeella* (Lepidoptera: Lyonetiidae) é uma das mais graves ameaças. Considerada a principal praga do cafeeiro, a lagarta dessa pequena mariposa se alimenta das folhas (Figura 65), abrindo galerias ou minas, se alojando e desenvolvendo. A necrose, perda da capacidade fotossintetizante e a desfolha, são os sintomas. Acarretando a perda de até 70% da produção (AMBROGI; LIMA; SOUSA-SOUTO, 2006; ALMEIDA et al., 2020).

Figura 64: A) L. coffeella – fase adulta. B) Danos no cafeeiro.



Fonte: Isabela de Oliveira Motta (ALMEIDA et al., 2020).

Figura 65: Minas feitas pelas larvas de L. coffeella causando necrose da folha.



Fonte: CONSTANTINO et al., 2011.

No Brasil, a sua presença foi relatada em meados do século XIX, como o clima quente diminui o ciclo da praga, aqui no país chegam a 8 gerações por ano do inseto. O controle do bicho-mineiro é feito com o uso de agroquímicos, que é obrigatório. Mas tem sido relatado a resistência dos insetos a esses produtos devido a pulverizações constantes. E o controle biológico apresenta limitações, sendo seu tratamento pouco eficiente e durável, levando a queda na produtividade (FRAGOSO et al., 2002; AMBROGI; LIMA; SOUSA-SOUTO, 2006; ALMEIDA et al., 2020).

Estudos foram desenvolvidos para o melhor controle e monitoramento da praga através da utilização da comunicação química desses insetos. Em 1988 o feromônio sexual liberados pelas fêmeas do bicho-mineiro do café foi identificado, sendo o 5,9-dimetilpentadecano o componente principal, e o 5,9-dimetilhexadecano como componente secundário (FRANCKE et al., 1988; MALO et al., 2009).

Por apresentar dois centros quirais, a molécula apresenta 4 estereoisômeros (Figura 66) cujos átomos são ligados na mesma sequência, mas diferem no arranjo de seus átomos no espaço. Estudos realizados indicaram que o estereoisômero (5*S*,9*S*)-dimetilpentadecano apresenta maior resposta na antena do inseto frente aos outros três. No entanto, a mistura racêmica capturou mais machos em comparação com os estereoisômeros puros (LIMA, 2001; ZARBIN et al., 2004).

Figura 66: Estereoisômeros do 5,9-dimetilpentadecano.

(77)

(5S,9S)-5,9-dimetilpentadecano

(78)

(5R,9R)-5,9-dimetilpentadecano

Ξ (79)

(5S,9R)-5,9-dimetilpentadecano

(80)(5R,9S)-5,9-dimetilpentadecano

Fonte: autora, 2023.

Desde o seu isolamento e identificação, o feromônio 5,9-dimetilpentadecano (**88**) foi sintetizado por diversos autores, seja a sua mistura racêmica ou a síntese quiral desse composto. Em 1988, Francke e colaboradores além de identificar o ferômonio de *L. coffeella* realizaram a síntese racêmica (Esquema 27) em 5 etapas com rendimento global de 24%. As etapas-chave são reações de Grignard catalisadas por tetraclorocuprato de dilítio.

Esquema 27: Rota descrita por Francke et al. (1988) para síntese racêmica de 5,9-dimetilpentadecano.



Fonte: adaptado de Francke et al, 1988.

Outra síntese (Esquema 28) foi realizada a partir do acoplamento entre o (R)-(+)citronelal (**89**) e o ilídeo (**90**) gerado a partir de um sal de fosfônio. O dieno formado (**91**) foi tratado com dióxido de selênio em etanol. Formado o aldeído (**92**) foi acoplado com o ilídeo do brometo de propiltrifenilfosfônio (**93**). Por fim, o trieno (**94**) formado foi reduzido com paládio, formando a mistura dos esteroisômeros (5S,9S) e (5R,9S) com rendimento global de 22% (POPPE et al, 1991).

Esquema 28: Síntese quiral dos estereoisômeros (5S,9S) e (5R,9S) de 5,9-dimetilpentadecano proposta por Poppe et al. (1991).



Fonte: adaptado de Poppe et al, 1991.

Em 2000, foi descrita a síntese quiral (Esquema 29) de todos os estereoisômeros da molécula a partir de ésteres metílicos (95) obtidos de (S) e (R) de ácidos 3-hidroxi-2metilpropanoico, como fontes quirais. Os éteres derivados dos álcoois foram convertidos em seus respectivos iodetos (96 e 97) por tratamento de iodo, trifenilfosfina e imidazol. A sulfona (99) formada foi alquilada com o iodeto (100), após a retirada do grupo sulfonil cada um dos estereoisômeros foi obtido com rendimento geral de 21% (KUWAHARA et al., 2000).

Esquema 29: Síntese quiral dos 4 esteroisômeros de 5,9-dimetilpentadecano proposta por Kuwahara et al. (2000).



Fonte: adaptado de Kuwahara et al., 2000.

Em 2003, foi relatada a síntese (Esquema 30) de três estereoisômeros em 12 etapas, sendo as reações de hidroboração e Grignard como as chaves. O estereoisômero (5S,9S)-5,9-dimetilpentadecano (77) foi obtido diretamente de (-)-isopulegol (102) com rendimento global de 16%. Enquanto os (5R,9S) e (5S,9R) foram obtidos a partir do (+)-neoisopulegol com rendimento global de 7% (MOREIRA; CORRÊA, 2003).

Esquema 30: Síntese quiral proposta por Moreira e Corrêa (2003) de 3 esteroisômeros (*SS, SR e RS*) de 5,9-dimetilpentadecano.



Fonte: adaptado de Moreira; Corrêa, 2003.

Em 2004, uma rota empregada (Esquema 31) em 3 etapas para obtenção da mistura racêmica de 5,9-dimetilpentadecano (**88**) por dupla olefinação Wittig assimétrica como etapachave, obtendo assim o esqueleto da molécula. O sal de bisfosfônio (**115**), reagiu *onepot* com as cetonas, 2-octanona e 2-hexanona. O dieno assimétrico (**116**) foi, então, hidrogenado com H_2 catalisado por paládio, fornecendo o feromônio com 54% de rendimento global (ZARBIN, et al., 2004).

Esquema 31: Síntese racêmica de 5,9-dimetilpentadecano proposta por Zarbin et al. (2004).



Fonte: adaptado de Zarbin, et al., 2004.

Em 2007, foi realizada uma síntese racêmica (Esquema 32) a partir de citronelol (117) com etapas-chave de reações de acoplamento cruzado com os reagentes de Grignard, um total de seis etapas com rendimento global de 58%. Um destaque para esse protocolo é a irradiação de ultrassom para a tosilação de álcoois. Resumidamente, o citronelol (117) foi tosilado e acoplado com o brometo de *n*-butilmagnésio, fornecendo um alceno (119). Em seguida, uma oxidação com ácido tereftálico e ácido periódico levou ao aldeído (120), este foi reduzido e exposto a subsequentes reações de tosilação e acoplamento via Grignard, gerando o 5,9-dimetilpentadecano (88) (DOAN et al., 2007).

Esquema 32: Síntese racêmica de 5,9-dimetilpentadecano proposta por Doan et al. (2007).



Fonte: adaptado de Doan et al., 2007.

Uma outra síntese (Esquema 33) em 12 etapas foi relatada por Mori (2008) apenas para o a obtenção do isômero (5*S*,9*R*). Sucintamente, a obtenção de um dos isômeros partiu da redução da lactona (**123**) com iodeto de *n*-butiltrifenilfosfônio via reação de Wittig. Após o acoplamento, as reações de hidrogenação, tosilação e tratamento com NaI forneceram o iodeto (**127**). Seguido de transmetalação com *t*-butil-lítio e tratamento com (*S*)-citronelal. O mesilato correspondente (**128**) foi reduzido com LiAlH₄, em seguida, a oxidação com tetróxido de ósmio e periodato de sódio, reação de Wittig e hidrogenação levaram a formação de (5*S*,9*R*)dimetilpentadecano (**79**) com rendimento global de 16%.





Esquema 33: Síntese proposta por Mori (2008) do isômero (5S,9R)-5,9-dimetilpentadecano (79).

Fonte: adaptado de Mori, 2008.

Em parceria com a Universidade Federal de Lavras, o presente trabalho visa a síntese do 5,9-dimetilpentadecano (**88**) para estudos de campo de *L. coffeella*. Optou-se pela síntese racêmica por ser pouco dispendiosa, e como foi visto, a mistura racêmica é eficiente para o monitoramento e controle da praga.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Sintetizar moléculas candidatas a feromônios do *O. muricatus* e o feromônio de *L.* coff*eella*.

2.2 Objetivos Específicos

a) Propor rotas para obtenção do feromônio de *L*. coff*eella* e candidatos a feromônios do *O*. *muricatus;*

- **b**) Sintetizar o 5,9-dimetilpentadecano;
- c) Sintetizar a 3-nonanona;
- d) Sintetizar o 3-metil-heptano.
3. Metodologia

3.1 Ozopherus muricatus

3.1.1 Síntese da 3-nonanona

O esquema 34 descreve a rota sintética para obtenção da 3-nonanona (**134**). A rota adotada envolve uma reação de Grignard entre o 1-bromo-hexano (**132**) e o propanal, seguido da oxidação do 3-nonanol (**133**).

Esquema 34: Rota proposta para obtenção da 3-nonanona (134).



Fonte: autora, 2023.

3.1.1.1 Preparação do 3-nonanol (133)



Um balão contendo 0,35 g de magnésio (14 mmol, 1.2 eq.), sob atmosfera inerte de N₂ foi levado ao ultrassom por 5 minutos para sua ativação. A seguir, adicionou-se 25 mL de THF seco e 1,7 mL de 1-bromohexano (12 mmol, 1 eq.). A mistura foi agitada até todo magnésio ser consumido. Após a formação do composto de Grignard, o sistema foi arrefecido em banho de gelo, e em seguida adicionou-se uma solução de 1,0 mL de propanal (14 mmol, 1.2 eq.) em 5 mL de THF gota a gota. O sistema foi mantido à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob agitação por 16h. A hidrólise foi realizada com 10 mL de HCl 5% em banho de gelo durante 15 minutos. O produto obtido foi extraído com AcOEt (3 x 50 mL), lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado em rotaevaporador. Obteve-se 1,40 g do 3-nonanol, um óleo incolor com 80% de rendimento. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo incolor.

CG-EM (*m*/*z*): 126; 97; 59; 115.

3.1.1.2 Preparação da 3-nonanona (134)



Em um balão contendo 2,72 g de clorocromato de piridínio (PCC) (12,6 mmol, 1.5 eq.), sob atmosfera inerte de N₂, adicionou-se 17 mL de DCM. A essa mistura acrescentou-se uma solução de 1,21 g de 3-nonanol (8,4 mmol, 1 eq.) em 2 mL de DCM gota a gota. O sistema foi mantido à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob agitação por 1h. A mistura reacional foi filtrada a vácuo e concentrada no rotaevaporador. Obteve-se 1,18 g da 3-nonanona, um óleo amarelo claro, com 99% de rendimento. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo claro.

CG-EM (*m/z*): 113; 57; 85; 43.

RMN ¹**H** (**600 MHz, CDCl**₃, δ (ppm)): 2,40 (m, 4H); 0,9 (3H, *J* = 7,30 Hz); 1,0 (3H, *J* = 6,82 Hz); 1,02 – 1,29 (m, 8H).

RMN ¹³**C** (**150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** 212 (C); 42,4 (CH₂); 35,8 (CH₂); 31,6 (CH₂); 28,9 (CH₂); 23,9 (CH₂); 22,5 (CH₂); 13,9 (CH₃); 7,8 (CH₃).

3.1.2 Síntese do 3-metil-heptano (52)

O esquema 35 descreve a rota sintética para obtenção do 3-metil-heptano (**138**). A rota adotada envolve reações de Grignard, desidratação e hidrogenação para formação do alcano.





Fonte: autora, 2023.

3.1.2.1 Preparação do 3-metil-3-heptanol (136)



Um balão contendo 1,07 g de magnésio (44 mmol, 1.2 eq.), sob atmosfera inerte de N₂ foi levado ao ultrassom por 5 minutos para sua ativação. A seguir, adicionou-se 40 mL de THF seco e 3,93 mL de 1-bromo-butano (36 mmol, 1 eq.). A mistura foi agitada até todo magnésio ser consumido. Após a formação do composto de Grignard, o sistema foi arrefecido em banho de gelo e em seguida adicionou-se uma solução de 3,22 mL de 2-butanona (36 mmol, 1 eq.) em 10 mL de THF gota a gota. O sistema foi mantido à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob agitação por 16h. Na hidrólise foi adicionado 25 mL de HCl 5% em banho de gelo durante 15 minutos. O produto obtido foi extraído com AcOEt (3 x 50 mL), lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado em rotaevaporador. Obteve-se 4,0 g do 3-metil-3-heptanol, um óleo amarelo com 84% de rendimento. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo.

CG-EM (*m/z*): 115; 101; 73; 55.

RMN ¹**H** (**600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** 1,41 – 1,49 (m, 4H); 0,87 – 0,91 (m, 6H); 1,13 (s, 3H); 1,27 – 1,30 (m, 4H).

RMN ¹³**C** (**150 MHz, CDCl₃**, **δ** (ppm)): 72,9 (C); 41,1(CH₂); 34,2 (CH₂); 26,3 (CH₃); 8,14 (CH₃); 14,1 (CH₃); 23,3 (CH₂); 23,6 (CH₂).

3.1.2.2 Preparação da mistura de isômeros do 3-metil-hepteno (137)



Em um balão contendo 2,0 g de 3-metil-3-heptanol (15,4 mmol, 1 eq.) adicionou-se 15 mL de DMF e 5,85 g de *p*-TsOH (46,2 mmol, 3 eq.). A reação foi realizada em refluxo e agitação constante por 5h. Adicionou-se 60 mL de AcOEt, lavou-se o material obtido com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 50 mL), água destilada (6 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado em rotaevaporador. Obteve-se 1,22 g da mistura de isômeros do 3-metil-hepteno, um óleo amarelo com 71% de rendimento. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo escuro. **CG-EM (***m*/*z***):** 112; 83; 70; 55.

3.1.2.3 Preparação do 3-metil-heptano (138)



Em um balão contendo 1,22 g de isômeros do 3-metil-hepteno (10,9 mmol, 1 eq.), adicionou-se 20 mL de isopropanol e 0,24 g de Pd com 5% de CaCO₃ (20% em massa). A reação foi realizada à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob atmosfera de H₂ por 24h. A seguir, o material foi filtrado e mantido em solvente. Obteve-se 1,23 g do 3-metil-heptano com 99% de rendimento.

Aspecto físico: óleo amarelo. CG-EM (*m/z*): 114, 85, 57, 43.

3.2 Leucoptera coffeella

Para a síntese do 5,9-dimetilpentadecano (**88**) foi proposta a rota mostrada abaixo (Esquema 36). A rota contém 9 etapas, envolvendo reações de bromação, proteção com THP, reação de Grignard, redução com LiAlH₄ de éster e hidrogenação com H₂ e Pd.

Esquema 36: Rota proposta para obtenção do 5,9-dimetilpentadecano (88).



Fonte: autora, 2023.

3.2.1 Preparação do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano (140)



Em um balão contendo 5,0 g de 3-bromo-1-propanol (36 mmol, 1 eq.) adicionou-se 20 mL de THF. A essa mistura acrescentou-se 4,1 mL de DHP (43,2 mmol, 1.2 eq.) e alguns cristais de ácido *p*-toluenosulfônico (*p*-TsOH). O sistema foi mantido à temperatura ambiente $(27\pm2 \ ^{\circ}C)$, sob agitação por 3h. A seguir, adicionou-se 50 mL de água destilada e extraiu-se a fração orgânica com AcOEt (3 x 50 mL). O produto foi lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL), seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 7,93 g do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano, um óleo incolor, com 98% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo incolor.

CG-EM (*m/z*): 222/224; 121/123; 101; 85; 56; 41.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 4,62 (m, 1H); 3,90 – 3,87 (m, 2H); 3,56 – 3,52 (m, 4H); 2,17 – 2,13 (qt, 2H, *J* = 6,22 Hz); 1,85 – 3,71 (m, 2H); 1,63 – 1,54 (m, 4H).

RMN ¹³**C** (**150 MHz**, **CDCl**₃, **δ** (**ppm**)): 98,9 (CH); 64,9 (CH₂); 62,3 (CH₂); 32,9 (CH₂); 30,6 (CH₂); 25,4 (CH₂); 19,5 (CH₂).

3.2.2 Preparação do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol (141)



Em um balão pesou-se 1,5 g de magnésio (73,6 mmol, 1.5 eq.), sob atmosfera inerte de N₂ foi levado ao ultrassom por 5 minutos para sua ativação. A seguir, adicionou-se um cristal de I₂ e 30 mL de THF seco e 10,95 g de 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano (49 mmol, 1 eq.). Ao iniciar a formação do reagente de Grignard a reação foi arrefecida em banho de gelo e adicionou-se mais 40 mL de THF. A mistura foi agitada até todo magnésio ser consumido. Ainda em banho de gelo, adicionou-se lentamente 9,0 mL de 2-hexanona (73,6 mmol, 1.5 eq.). O sistema foi mantido à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob agitação por 16h. A hidrólise foi realizada com 26 mL de NH₄Cl 10% em banho de gelo durante 30 minutos. O produto obtido foi extraído com AcOEt (3 x 80 mL), lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 80 mL) e solução saturada de NaCl (80 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado em rotaevaporador. O produto sílica como fase estacionária e hexano/AcOEt 20% como fase móvel. Obteve-se 4,55 g do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol, um óleo incolor, com 38% de rendimento.

Aspecto físico: óleo incolor.

CG-EM (*m/z*): 143; 101; 85; 57; 69; 43.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 4,61 (m, 1H); 3,89 – 3,86 (m, 1H); 3,80 – 3,76 (m, 1H); 3,53 – 3,51 (m, 1H); 3,44 – 3,41 (m, 1H); 1,86 – 1,67 (m, 4H); 1,60 – 1,47 (m, 8H); 1,33 – 1,32 (m, 4H); 0,93 – 0,91 (t, 3H, J = 6,03 Hz).

RMN ¹³**C** (**150 MHz, CDCl₃**, **δ** (ppm)): 98,8 (CH); 72,3 (C); 68,1 (CH₂); 62,3 (CH₂); 41,8 (CH₂); 41,7 (CH₂); 38,6 (CH₂); 30,7 (CH₂); 26,9 (CH₂); 26,9 (CH₂); 26,2 (CH₂); 25,4 (CH₂); 24,3 (CH₂); 23,3 (CH₂); 19,6 (CH₃); 14,1 (CH₃).

3.2.3 Preparação do 4-metil-1,4-octanodiol (142)



Em um balão adicionou-se 2,7 g do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol (11 mmol, 1 eq.), 10 mL de THF e 12 mL de HCl 10% (33 mmol, 3 eq.). A ficou sob agitação constante em temperatura ambiente (27 ± 2 °C) por 3h. Logo após, adicionou-se 70 mL de NaHCO₃ 10% e extraiu-se com AcOEt (3 x 70 mL). A fração orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (50 mL), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada no rotaevaporador. Obteve-se 1,74 g do 4-metil-1,4-octanodiol, um óleo incolor, com 98% de rendimento.

Aspecto físico: óleo incolor.

CG-EM (*m/z*): 159; 145; 127; 101; 85; 43.

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 3,66 (t, 2H, J = 5,85 Hz); 1,68 – 1,64 (m, 2H); 1,57 – 1,55 (m, 2H); 1,49 – 1,46 (m, 2H); 1,32 – 1,31 (m, H); 1,18 (s, 3H); 0,93 – 0,91 (t, 3H, J = 6,71 Hz).

RMN ¹³C (**150 MHz, CDCl**₃, δ (**ppm**)): 72,5 (C); 63,2 (CH₂); 41,9 (CH₂); 38,4 (CH₂); 26,9 (CH₂); 26,8 (CH₂); 26,2 (CH₃); 23,2 (CH₂); 14,1 (CH₃);

3.2.4 Reações de hidrólise e desproteção

A realização das reações de hidrólise e desproteção descritas acima (tópicos 3.2.2 e 3.2.3) podem ser realizadas em um único passo. Essas reações são feitas com a adição de uma solução de HCl 10% durante 3h. Seguindo esse protocolo, o 4-metil-1,4-octanodiol foi obtido com 70% de rendimento.

3.2.5 Preparação da mistura de isômeros: acetato de 4-metil-3-octenila, acetato de 4metil-4-octenila e acetato de 4-metileno-octila (143)



Em um balão pesou-se 1,1 g de *p*-TsOH (5,9 mmol, 1.2 eq.), adicionou-se 23,4 mL de AcOEt e 0,75 g do 4-metil-1,4-octanodiol (4,7 mmol, 1 eq.). A reação ficou sob agitação e em refluxo (90 °C) por 5h. A seguir, adicionou-se 50 mL de NaHCO₃ 2,5% e extraiu-se a fração orgânica com AcOEt (3 x 30 mL). O produto foi lavado com água (3 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL), seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 0,71 g da mistura de isômeros, um óleo amarelo escuro, com 89% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD.

Aspecto físico: óleo amarelo escuro. CG-EM (*m/z*): 124; 109; 95; 81; 67; 43.

3.2.6 Preparação do acetato de 4-metil-octila (144)



Em um balão contendo 1,0 g da mistura de isômeros (**143**) (5,43 mmol, 1 eq.), adicionou-se 10 mL de isopropanol e 0,2 g de Pd com 5% de CaCO₃ (20% em massa). A reação foi realizada à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob atmosfera de H₂ por 24h. A seguir, o material foi filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 0,9 g do acetato de 4-metil-octila, um óleo amarelo claro, com 89% de rendimento.

Aspecto físico: óleo amarelo claro. CG-EM (*m/z*): 126; 98; 84; 69; 56; 43.

3.2.7 Preparação do 4-metil-1-octanol (145)



O THF seco (15 mL) foi adicionado em balão de duas bocas contendo LiAlH₄ (0,40 g; 3 eq.; 37,9 mmol) a 0°C. A essa mistura acrescentou-se o acetato de 4-metil-octila (0,65 g; 1 eq.; 3,5 mmol) gota a gota. Logo após, o sistema foi colocado em refluxo e a reação ficou sob agitação por 3h. A mistura foi resfriada a 0°C e a esta foi adicionada lentamente 10 mL de solução saturada de NH₄Cl e 10 mL de H₂O. O produto foi extraído com AcOEt (3 x 50 mL) e lavado com 50 mL de solução saturada de NaCl. Por fim, o material foi filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 0,47 g do 4-metil-1-octanol, um óleo amarelo claro, com 93% de rendimento.

Aspecto físico: óleo amarelo claro.

CG-EM (*m/z*): 126; 98; 84; 69; 56; 43.

RMN ¹**H** (**600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** 3,66 – 3,62 (t, 2H, *J* = 6,70 Hz); 1,60 – 1,54 (m, 2H); 1,41 – 1,15 (m, 5H); 1,17 – 1,15 (m, 2H); 0,94 – 0,88 (m, 8H); **RMN Dept135 (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** 63,5 (CH₂); 36,7 (CH₂); 32,9 (CH₂); 32,6 (CH); 30,3 (CH₂); 29,3 (CH₂); 23,1 (CH₂); 19,6 (CH₃); 14,1 (CH₃).

3.2.8 Preparação do 1-bromo-4-metil-octano (146)



Em um balão contendo 0,28 g do 4-metil-1-octanol (1,35 mmol, 1 eq.) adicionou-se 2 mL de diclorometano e 0,9 mL de HBr 48% (8,11 mmol, 6 eq.). A reação foi realizada em refluxo e agitação constante por 11h, em seguida a temperatura foi reduzida à temperatura ambiente $(27 \pm 2^{\circ}C)$ e adicionou-se NaHCO₃ 10% (50 mL) e extraiu-se a fração orgânica com AcOEt (3 x 50 mL). O produto foi lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). Foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador.

Obteve-se 0,37 g do 1-bromo-4-metil-octano, um óleo amarelo claro, com 92% de rendimento. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo amarelo claro.

CG-EM (*m/z*): 149/151; 121/123; 85; 69; 57; 43.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 3,41 (m, 2H); 1,90 – 1,86 (m, 2H); 1,57– 1,15 (m, 10H); 0,91 – 0,89 (m, 5H);

RMN Dept135 (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 35,5 (CH₂); 35,5 (CH₂); 34,3 (CH₂); 32,2 (CH₂); 30,5 (CH₂); 29,2 (CH₂); 22,9 (CH₂); 19,6 (CH₃); 14,1 (CH₃).

3.2.9 Preparação de 7,11-dimetil-7-pentadecanol (147)



Em um balão pesou-se 60 mg de magnésio (2,46 mmol, 1.5 eq.), sob atmosfera inerte de N₂ foi levado ao ultrassom por 5 minutos para sua ativação. A seguir, adicionou-se um cristal de I₂ e 2 mL de THF seco e 0,34 g de 1-bromo-4-metil-octano (1,64 mmol, 1 eq.). Ao iniciar a formação do reagente de Grignard a reação foi arrefecida em banho de gelo e adicionou-se mais 5 mL de THF. A mistura foi agitada até todo magnésio ser consumido. Ainda em banho de gelo, adicionou-se lentamente 0,4 mL de 2-octanona (2,46 mmol, 1.5 eq.). em 5 mL de THF. O sistema foi mantido à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob agitação por 10h. A hidrólise foi realizada com 10 mL de HCl 5% em banho de gelo durante 30 minutos. O produto obtido foi extraído com AcOEt (3 x 50 mL), lavado com solução de NaHCO₃ 2,5% (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado em rotaevaporador. Obteve-se 0,29 g do 7,11-dimetil-7-pentadecanol, um óleo incolor, com 72% de rendimento.

Aspecto físico: óleo incolor. CG-EM (*m/z*): 171; 153; 138; 129; 69.

3.2.10 Preparação da mistura de: 5,9-dimetil-5-pentadeceno; 5,9-dimetil-4-pentadeceno; 9-metil-5-metileno-pentadecano (148)



Um balão contendo 0,16 g de 11-dimetil-7-pentadecanol (0,62 mmol, 1 eq.) adicionouse 5 mL de THF e 0,47 g de *p*-TsOH (2,5 mmol, 4 eq.). A reação foi realizada em refluxo e agitação constante por 5h. Adicionou-se 80 mL de AcOEt, lavou-se o material obtido com solução de NaHCO₃ 2,5% (5 x 50 mL), água destilada (3 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL). O produto foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado em rotaevaporador. Obteve-se 0,14 g da mistura de isômeros, um óleo incolor, com 95% de rendimento. O produto da reação foi usado para a próxima etapa sem purificação.

Aspecto físico: óleo incolor.

CG-EM (*m/z*): 238; 153; 126; 111; 97; 83; 69; 55.

3.2.11 Preparação do 5,9-dimetil-pentadecano (88)



Em um balão contendo 0,15 g da mistura de isômeros (**148**) (0,63 mmol, 1 eq.), adicionou-se 5 mL de isopropanol e 0,1 g de Pd-C. A reação foi realizada à temperatura ambiente (27 ± 2 °C), sob atmosfera de H₂ por 24h. A seguir, o material foi filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 0,13 g do 5,9-dimetil-pentadecano, um óleo incolor, com 87% de rendimento.

Aspecto físico: óleo incolor. CG-EM (*m/z*): 240; 155; 127; 113; 85; 57. **RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** 1,39 – 1,05 (m, 24H); 0,92 – 0,89 (m, 6H); 0,86 (d, 6H, *J* = 6,64 Hz);

RMN Dept135 (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 37,44 (CH₂); 37,40 (CH₂); 37,2 (CH₂); 37,1 (CH₂); 36,8 (CH₂); 36,7 (CH₂); 32,8 (CH); 32,8 (CH); 32,7 (CH); 31,9 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,3 (CH₂); 27,1 (CH₂); 24,5 (CH₂); 23,1 (CH₂); 22,7 (CH₂); 19,8 (CH₃); 19,7 (CH₃); 14,2 (CH₃); 14,1 (CH₃).

4 Resultados e Discussão

4.2 Ozopherus muricatus

4.2.5 Síntese da 3-nonanona (134)

Para obtenção da 3-nonanona (**134**) optou-se por uma rota curta, e com reações comumente realizadas no laboratório. A rota da 3-nonanona (Esquema 34) apresenta duas etapas. A primeira etapa consiste na reação de Grignard entre o 1-bromo-hexano (**132**) e o propanal. Em seguida, o 3-nonanol (**133**) obtido foi oxidado por PCC.

4.2.5.1 Preparo do 3-nonanol (133)



A reação para obtenção do 3-nonanol (**133**) foi realizada a partir do ataque nucleofílico de um reagente de Grignard (brometo de hexilmagnésio) ao propanal. O reagente de Grignard é obtido através da reação do brometo com o magnésio metálico. Este, por sua vez, foi ativado no ultrassom, e adicionado um cristal de I_2 para favorecer a destruição da camada de óxido protetora encontrada na superfície dos grânulos do magnésio (ISENMANN, 2013).

Vencido esse período de indução da reação, o carbânion obtido pela formação do organomagnésio reagirá com o carbono da carbonila do aldeído, gerando uma nova ligação C-C em uma reação de adição (PELTZER et al, 2020). A seguir, ocorre a hidrólise ácida para formar o álcool secundário correspondente (Esquema 37). O 3-nonanol (**133**) foi obtido como único produto, com 80% de rendimento.

Esquema 37: Mecanismo da reação de Grignard.



Fonte: adaptado de Clayden; Greeves; Warren (2012).

No espectro de massas (Figura 67) do 3-nonanol (**133**) pode-se notar um pico em m/z 126, de baixa intensidade, referente a desidratação do álcool. Após a perda da água, ocorre a perda do radical CH₃CH₂ gerando um pico em m/z 97. O 3-nonanol perde um radical hexila para formar o íon CH₃CH₂CH=OH⁺, pico base visto em m/z 59. A segmentação α adjacente ao grupo hidroxila leva a perda do radical CH₃CH₂ gerando um pico em m/z 115.

Figura 67: Espectro de massas do 3-nonanol.



4.2.5.2 Preparo da 3-nonanona (134)



A obtenção da 3-nonanona (**134**) foi realizada mediante a reação de oxidação do 3nonanol (**133**) por PCC, um método seletivo para oxidar álcoois a aldeídos ou cetonas. O PCC é preparado pela adição de piridina a uma solução de trióxido de cromo em ácido clorídrico, obtendo um sólido laranja (COREY; SUGGS, 1975).

O mecanismo (Esquema 38) começa com a adição nucleofílica do álcool à espécie de Cr (VI), em seguida ocorre a transferência do próton e a saída do cloro. Este atua como base, abstraindo o H da ligação CH vizinha, resultando na oxidação do álcool (CLAYDEN;

GREEVES; WARREN, 2012). A 3-nonanona (**134**) foi obtida como único produto, com 99% de rendimento.

Esquema 38: Mecanismo de oxidação do 3-nonanol (133).



Fonte: adaptado de Clayden; Greeves; Warren, 2012.

No espectro de massas da 3-nonanona (**134**) (Figura 68) observa-se fragmentações α carbonila. O pico em m/z 113 deve-se à perda do radical CH₃CH₂, enquanto o pico em m/z 57 se forma pela perda do radical hexila. O fragmento C₆H₁₃ gera o pico em m/z 85, o pico base em m/z 43 é gerado pelo íon acílio CH₃C=O⁺.

Figura 68: Espectro de massas do 3-nonanona (134).



No espectro de RMN ¹H da 3-nonanona (**134**) (Figura 69) observa-se um multipleto em 2,40 ppm resultante dos hidrogênios metilênicos de C-2 e C-4 que sofrem desblidagem pela anisotropia do grupo C=O adjacente. O espectro mostra dois tripletos em 0,9 ppm e 1,0 ppm referentes aos hidrogênios metílicos C-1 (3H, J = 7,30 Hz) e C-9 (3H, J = 6,82 Hz). Por fim, os hidrogênios metilênicos de C-5, C-6, C-7, C-8 dão origem a multipletos entre 1,02 – 1,29 ppm.





No espectro de RMN ¹³C da 3-nonanona (**134**) (Figura 70) observa-se 9 sinais referentes aos carbonos da molécula. O sinal pouco intenso em 212 ppm é referente ao carbono da carbonila, esse carbono possui hibridização sp² e está diretamente ligado ao oxigênio, o que gera o seu alto valor de deslocamento no espectro. Os carbonos vizinhos à carbonila, C-2 e C-4, apresentam valores de deslocamentos em 42,4 e 35,8 ppm. À medida que os carbonos vão se afastando do grupo C=O apresentam valores de deslocamentos menores, entre 7,8 – 31,6 ppm.

Figura 70: Espectro de RMN ¹³C do 3-nonanona (134).



4.2.6 Síntese do 3-metil-heptano (138)

Para obtenção do 3-metil-heptano (52) optou-se por uma rota curta, e com reações comumente realizadas no laboratório. A rota (Esquema 35) apresenta três etapas, a primeira consiste na reação de Grignard entre o 1-bromo-butano (135) e 2-butanona. O 3-metil-3-heptanol (136) obtido, foi submetido a reação de desidratação, obtendo-se uma mistura de isômeros que foi hidrogenado por paládio, gerando o alcano desejado.

4.2.6.1 Preparo do 3-metil-3-heptanol (136)



Para a obtenção do 3-metil-3-heptanol (**136**) foi realizada uma reação de Grignard entre o brometo de butilmagnésio e a 2-butanona. Obtendo um único produto, com 84% de rendimento.

No espectro de massas (Figura 71) do 3-metil-3-heptanol (**136**), os pico em m/z 115 e 101 são referentes às perdas dos radicais metila e etila, respectivamente. O 3-metil-3-heptanol perde um radical butila para formar o íon CH₃CH₂C(CH₃)=OH⁺, pico base visto em m/z 73. O pico em m/z 55 deve-se ao fragmento C₄H₇.

Figura 71: Espectro de massas do 3-metil-3-heptanol (136).



No espectro de RMN ¹H do 3-metil-3-heptanol (**136**) (Figura 72) observa-se um multipleto entre 1,41 - 1,49 ppm referente aos hidrogênios metilênicos de C-2 e C-4 que estão vizinhos ao grupo hidroxila. Os hidrogênios metílicos de C-1 e C-7 aparecem entre 0,87 - 0,91

ppm (m, 6H), enquanto os de C-3' aparecem como um simpleto mais desblindado em 1,13 ppm por sofrer desblindagem do grupo hidroxila. Os demais hidrogênios metilênicos dão origem ao multipleto entre 1,27 – 1,30 ppm (m, 4H).

Figura 72: Espectro de RMN ¹H do 3-metil-3-heptanol (136).



No espectro de RMN ¹³C do 3-metil-3-heptanol (**136**) (Figura 73) observa-se 8 sinais referentes aos carbonos da molécula. O núcleo do C-3 é desblindado pelo grupo hidroxila gerando um sinal em 72,9 ppm. Os três carbonos próximos à hidroxila também sofrem desblindagem, logo, apresentam sinais em – C-4 em 41,1 ppm; C-2 em 34,2 ppm e C-3' em 26,3 ppm. As metilas C-1 e C-7 geram sinais de δ baixos, 8,14 e 14,1 ppm. Os metilenos de C-5 e C-6 aparecem em 23,3 e 26,1 ppm.

Figura 73: Espectro de RMN ¹³C do 3-metil-3-heptanol (136).



4.2.6.2 Preparo do 3-metil-hepteno (137)



O de isômeros do 3-metil-hepteno (**137**) foi obtido a partir da reação de desidratação do 3-metil-3-heptanol (**136**) com ácido *p*-toluenossulfônico. A desidratação ocorre em condições ácidas e envolve um mecanismo de eliminação, E_1 (Esquema 39). O ácido converte a hidroxila em um bom grupo abandonador, a H₂O. Com a saída da água é formado um carbocátion terciário, é possível ocorrer rearranjos do carbocátion, levando a uma mistura de isômeros. A seguir, ocorre a retirada do próton de um carbono adjacente para formar a dupla ligação (CAREY; SUNDBERG, 2008). Foi obtida uma mistura de isômeros com 71% de rendimento.

Esquema 39: Mecanismo de desidratação do 3-metil-3-heptanol (136).



Fonte: adaptado de Carey; Sundberg, 2008.

No cromatograma (Figura 74) observa-se os picos referentes a mistura de isômeros após a reação de desidratação. No espectro de massas (Figura 75) do 3-metil-hepteno (**137**) observase um pico intenso em m/z 112 referente ao pico do íon molecular. A quebra da ligação entre o carbono 2 e 3 leva a formação de um carbocátion secundário, gerando um pico em m/z 83. O pico mais estável, pico base, em m/z 55 é gerado pela formação do carbocátion terciário, C₄H₇.



Figura 74: Cromatograma da mistura de isômeros após a desidratação do 3-metil-3-heptanol (137).

Figura 75: Espectro de massas do 3-metil-hepteno (137).



4.2.6.3 Preparo do 3-metil-heptano (138)



O 3-metil-heptano (**138**) foi obtido pela hidrogenação catalítica do 3-metil-hepteno (**137**). O alceno reage com o gás hidrogênio na presença de um catalisador metálico, o paládio. No espectro de massas (Figura 76) do 3-metil-heptano observa-se um pico do íon molecular em m/z 114. A formação do carbocátion secundário, leva à formação do pico em m/z 85. O carbocátion propila gera o pico base em m/z 43. O pico em m/z 57 deve-se a formação do fragmento C₄H₉. O produto foi obtido com 99% de rendimento.



Figura 76: Cromatograma do 3-metilheptano (138).

Figura 77: Espectro de massas do 3-metilheptano.



Como foi mostrado, a reação de Grignard foi a etapa principal das rotas para obtenção das moléculas candidatas a feromônio de *O. muricatus*. A 3-nonanona (**134**) e o 3-metilheptano (**138**) foram sintetizados com rendimentos de 79% e 59%, respectivamente.

4.3 Leucoptera Coffeella

Para a síntese racêmica do 5,9-dimetilpentadecano, reações Grignard são utilizadas para o aumento da cadeia como exposto na análise retrossintética (Esquema 40). Reações de bromação, acetilação e hidrogenação também são empregadas.

Esquema 40: Análise retrossintética para obtenção da mistura racêmica do 5,9-dimetilpentadecano (88).



Fonte: autora, 2023.

A rota sintética (Esquema 41) foi proposta partindo do ácido 4-metiloctanóico (**151**), (comercialmente disponível) como precursor do intermediário chave, o 1-bromo-4-metiloctano (**146**). A rota apresenta cinco etapas, iniciando pela redução do ácido 4-metiloctanóico (**151**) ao álcool (**145**) correspondente. Este, pode ser bromado com HBr, e em seguida acoplado via reação de Grignard com a 2-octanona. As etapas finais são reações de desidratação e hidrogenação. No entanto devido a longa espera para a chegada desse ácido, foi necessário a síntese do 1-bromo-4-metiloctano (**146**), como foi descrito no Esquema 36, em uma rota em nove etapas.

Esquema 41: Rota sintética proposta para obtenção do 5,9-dimetilpentadecano (**88**) a partir do ácido 4-metiloctanóico (**151**).



Fonte: autora, 2023.

Para a síntese do 5,9-dimetilpentadecano (88), feromônio *L. Coffeella*, foi proposta uma rota em nove etapas com duas reações de Grignard como etapas-chave. A reação inicia-se com proteção do 3-bromo-1-propanol (139), seguido da reação de Grignard que forneceu um diálcool (142). Reações subsequentes de acetilação, redução e bromação geraram o intermediário chave, o 1-bromo-4-metil-octano (146). Este, foi acoplado via reação Grignard com a 2-octanona, em seguida a reação de desidratação e hidrogenação gerou o alcano desejado.

4.3.5 Preparo do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano (140)



A proteção do bromoálcool (139) levou a formação do brometo protegido (140) com 98% de rendimento. O espectro de massas desse composto (140) (Figura 78) exibe os pares de picos, devido ao padrão isotópico do bromo, abordado anteriormente, os picos em m/z 222 e m/z 224 são concernentes a perda do hidrogênio do grupo THP (M⁺- 1). Compostos com a presença do grupo THP apresenta picos em m/z 85 e 101. A perda do grupo OTHP leva a formação dos pares de picos em m/z 121 e m/z 123. O pico em m/z 41 deve-se a formação do fragmento alila, [CH₂-CH=CH₂]⁺. Figura 78: Espectro de massas do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano (140).



Na análise do espectro de RMN ¹H do brometo protegido (**140**) (Figura 79) avista-se um multipleto mais desblindado referente ao hidrogênio do C-2'em 4,62 ppm. Os sinais dos hidrogênios vizinhos ao C-2' aparecem como multipletos entre 3,90 – 3,52. Ainda é possível observar que o sinal referente ao hidrogênio de C-3 ligado ao bromo, aparece sobreposto aos sinais de C-1 e C-6'. O quinteto entre 2,17 – 2,13 é concernente aos hidrogênios metilênicos de C-2. Os demais hidrogênios do grupo protetor são vistos como multipletos entre 1,86 – 1,54.





O espectro de RMN ¹³C do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano (**140**) (Figura 80) mostra os sinais referentes aos 8 carbonos do brometo protegido. Os sinais mais desprotegidos são aqueles vizinhos a elementos muito eletronegativos, a influência dessa retirada de elétrons leva a desblindagem dos núcleos de ¹³C de C-2', C-1 e c-6'. Como já foi falado anteriormente (página) isso não é observado quando o bromo está ligado a esse carbono (efeito anisotrópico), como é o caso do C-3 que aparece em 30,61 ppm sobreposto a um dos carbonos metilênicos do grupo THP. Os restante dos carbonos da molécula aparecem entre 32,9 – 19,4 ppm.



Figura 80: Espectro de RMN ¹³C do 2-(3-bromopropoxi)-tetraidropirano (140).





Após a proteção da hidroxila do bromoálcool (**139**), realizou-se a o acoplamento com a 2-hexanona via reção de Grignard, discutida na página 120. No espectro de massas do composto **141** (Figura 81) observa-se os picos característicos do grupo protetor, tetrahidropiranil, em m/z 85 e m/z 101. É possível observar também que, a quebra α a hidroxila terciária leva a formação do fragmento com m/z 101. O pico m/z 143 é proveniente da perda desse fragmento m/z 101. Os picos em m/z 69 e m/z 43 dar-se-ão pelos fragmentos alquilas de C₅H₉ e C₃H₇, respectivamente.

Figura 81: Espectro de massas do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol (141).



No espectro de RMN ¹H (Figura 82) do composto **141** avista-se os sinais com maior valor de deslocamento químico referentes ao grupo THP (C-2' em 4,61 ppm, C-1' e C-6' entre 3,89 - 3,41 ppm). Ainda podemos observar um simpleto em 1,18 ppm concernente aos hidrogênios da ramificação (C-4'') e o tripleto em 0,92 ppm (3H, J = 6,03 ppm). Os demais sinais dos hidrogênios aparecem entre 1,86 - 1,32 ppm.

Figura 82: Espectro de RMN ¹H do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol (141).



Na análise do espectro de RMN 13 C (Figura 83) do composto **141** mostra os sinais referentes ao grupo protetor (C-2' em 98,8 ppm, C-1 em 68,1 ppm e C-6' em 32,3 ppm). O sinal de baixa intensidade em 72,3 ppm é referente ao carbono quiral (C-4) da cadeia principal. Os carbonos próximos a hidroxila aparecem em 41,7 e 38,9 ppm. A medida que os carbonos se distanciam dos grupos retiradores de elétrons, seus sinais aparecem mais blindados, entre 30,7 – 14,1 ppm.



Figura 83: Espectro de RMN ¹³C do 4-metil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-octan-4-ol (141).

4.3.7 Preparo do 4-metil-1,4-octanodiol (142)



A desproteção da hidroxila primária (141) foi realizada com HCl 10%, formando um diácool (142) com 98% de rendimento. Com a saída do grupo protetor, THP, o espectro de massas (Figura 84) mostra a perda da metila de C-4, fragmento em m/z 145 (M⁺ - CH₃). Os picos em m/z 101 e m/z 103 nos fornece a informação acerca da segmentação α da hidroxila terciária. A eliminação de H₂O e da metila gera o fragmento em m/z 127, em seguida, a eliminação de C₃H₆ leva a formação do pico em m/z 85. O pico base em m/z 43 é referente ao fragmento alquila C₃H₇.

Figura 84: Espectro de massas do 4-metil-1,4-octanodiol (142).



Com a saída do grupo protetor, o espectro de RMN ¹H do composto **142** (Figura 85) apresenta um tripleto em 3,65 ppm pertencente aos hidrogênios do C-1 (2H, J = 5,85 Hz), a hidroxila leva a desblindagem desses núcleos. Os multipletos em: 1,68 – 1,64; 1,57 – 1,55 e 1,49 – 1,46 são referentes aos hidrogênios de C-2, C-3 e C-5, metilênicos mais próximos as hidroxilas. Os hidrogênios das metilas de C-4" e C-9 aparecem como simpleto (3H; 1,18 ppm) e tripleto (3H; 0,92 ppm, J = 6,71 Hz).

Figura 85: Espectro de RMN ¹H do 4-metil-1,4-octanodiol (142).



O espectro de RMN ¹³C do composto **142** (Figura 86) mostra os sinais referentes aos 9 carbonos da molécula. Os sinais mais desblindados são aqueles carbonos ligados a hidroxila, C-4 e C-1 em 72,5 e 63,2 ppm, respectivamente. Os carbonos 3 e 5 aparecem com desvio químico alto em 41,9 e 38,4 ppm devido à proximidade com um dos grupos hidroxila. Os demais carbonos aparecem com maior blindagem, aparecendo entre 26,9 - 14,1 ppm.



Figura 86: Espectro de RMN ¹³C do 4-metil-1,4-octanodiol (142).

4.3.8 Preparo da mistura: acetato de 4-metil-3-octenila, acetato de 4-metil-4-octenila e acetato de 4-metileno-octila (143)



Após a formação diálcool (142), realizou-se a desidratação da hidroxila terciária com *p*-TsOH em THF sob refluxo, no entanto o produto foi formado com baixo rendimento. Como alternativa, optou-se pela a reação com AcOEt e *p*-TsOH, que primeiramente foi testada em temperatura ambiente, ocasionando a acetilação somente da hidroxila primária. Ao elevar a temperatura (reação realizada sob refluxo), observou-se que além da acetilação da hidroxila primária, a terciária sofria desidratação. A eliminação da hidroxila terciária ocorre via E1 e a formação do carbocátion como intermediário gera rearranjos, o que levou a formação de uma mistura de acetatos insaturados com 89% de rendimento. Diferente do que ocorre em álcoois primários, os álcoois terciários sofrem eliminação facilmente na presença de um ácido de Brønsted, o que explica esse comportamento (HUANG et al., 2021; CAREY; SUNDBERG, 2008).

No cromatograma (Figura 87) avista-se três picos, indicando a formação dos isômeros (**143**) esperados na reação de desidratação. Na análise do espectro de massas do composto (Figura 88), avista-se a presença do pico com m/z 124 correspondente a perda de ácido acético,

característico de acetatos. Após a perda de m/z 60 (ácido acético) observa-se perdas subsequentes de grupos alquilas gerando os picos em m/z 95, 81 e 67. Outro pico característico aparece em m/z 43 referente ao íon acílio (H₃CC=O⁺).

Figura 87: Cromatograma dos isômeros (143).



Figura 88: Espectro de massas dos isômeros (143).



4.3.9 Preparo do acetato de 4-metil-octila (144)



Após a reação de redução observa-se apenas um pico no cromatograma (Figura 89) indicando a formação do acetato de 4-metil-octila (**144**), obtido com 89% de rendimento mediante reação com H₂ catalisada por Pd. No espectro de massas (Figura 90) atenta-se para a presença do pico base, característico de acetatos em m/z 43, o íon acílio. A perda de ácido acético gera o fragmento em m/z 126. Após a formação do fragmento m/z 126 observa-se perdas subsequentes de grupos alquilas formando os picos em m/z 98, 84 e 69.



Figura 89: Cromatograma do acetato de 4-metil-octila (144).





4.3.10 Preparo do 4-metil-1-octanol (145)



Para a obtenção do 4-metil-1-octanol (**145**) optou-se pela redução do acetato de 4-metiloctila (**144**) com LiAlH₄ como agente redutor. Sintetizado pela primeira vez em 1947, sua força redutora se destaca em reduzir derivados de ácidos carboxílicos frente a outros redutores como o NaBH₄, por exemplo (ISENMANN, 2013).

A reação deve ser realizada em solvente anidro polar aprótico, utiliza-se comumente éteres (THF, diglima e éter dietílico). Sem reações paralelas e com bons rendimentos, é uma reação muito utilizada (BROWN, 2011). O álcool (**145**) foi obtido com 93% de rendimento.

O mecanismo (Esquema 42) para formação do álcool consiste no ataque do hidreto ao grupo carbonila, seguido da saída do grupo ⁻O-R, restituição da carbonila e formação de um aldeído que será atacado por outro H⁻. Por fim, com a hidrólise em meio ácido levará a formação do etanol e o álcool esperado (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).

Esquema 42: Mecanismo de redução de éster com LiAlH₄.



Fonte: adaptado de Clayden; Greeves; Warren, 2012.

O espectro de massas do 4-metil-1-octanol (**145**) (Figura 91) fornece informações acerca da perda de H₂O, característico de álcoois (PAVIA et al., 2015), gerando um pico em m/z 126. Após a perda de água é visto à quebra de ligações entre CH₂, formando os fragmentos em m/z 98, 84 e 56. O pico base (m/z 69) e o pico m/z 43 são pertencentes aos fragmentos C₅H₉ e C₃H₇, respectivamente.

Figura 91: Espectro de massas do 4-metil-1-octanol (145).



O espectro de RMN de ¹H do álcool (**145**) (Figura 92) mostra o sinal referente ao hidrogênio de C-1 em 3,6 ppm, a desblindagem é causada devido a hidroxila vizinha. Os hidrogênios de C-2 geram multipleto entre 1,6 - 1,5 ppm. Os hidrogênios metilênicos e metílicos da molécula aparecem como multipletos entre 1,4 - 0,9 ppm.

Figura 92: Espectro de RMN ¹H do 4-metil-1-octanol (145).



Na análise do dept 135 do álcool (**145**) (Figura 93) podemos observar os sinais CH/CH₃ e C/CH₂ que aparecem com fases contrárias no espectro (PAVIA et al., 2015). Assim, o sinal de C-1 aparece em 63,5 ppm, como é esperado para carbonos ligados a hidroxila. O sinal concernente ao carbono quiral, C-4, encontra-se em 32,6 ppm. Os sinais dos carbonos metílicos apresentam descolamento químico em 19,6 e 14,1 ppm.

Figura 93: Espectro de RMN ¹³C do 4-metil-1-octanol (145).



4.3.11 Preparo do 1-bromo-4-metil-octano (146)



A bromação do álcool (145) foi realizada com HBr 48%, sob refluxo, fornecendo um rendimento de 92%. No espectro de massas do 1-bromo-4-metil-1-octano (146) (Figura 94) avista-se a segmentação α a ramificação gerando fragmentos com m/z 57 e m/z 85, como também pares de picos em m/z 149/151 m/z 121/123 devido a presença do bromo. Os picos de alta intensidade em m/z 69 e m/z 43 são referentes aos fragmentos C₅H₉ e C₃H₇, respectivamente.

Figura 94: Espectro de massas do 1-bromo-4-metil-1-octano (146).



Na análise realizada é possível observar a baixa resolução do espectro de RMN ¹H do brometo (**146**) (Figura 95). Para os hidrogênios de C-1, sinal em 3,4 ppm, é esperado um tripleto, esses hidrogênios sofrem desblindagem devido ao bromo vizinho. O segundo sinal com maior deslocamento é referente aos hidrogênios de C-2 pela proximidade do átomo eletronegativo. Os demais hidrogênios da molécula apresentam sinais do tipo multipleto entre 1,4 - 0,9 ppm.



Figura 95: Espectro de RMN ¹H do 1-bromo-4-metil-octano (146).

O espectro de dept-135 do brometo (**146**) (Figura 96) mostra sinais mais blindados no espectro, mesmo com a presença do bromo, elemento com alta eletronegatividade. A nuvem eletrônica do bromo protege o núcleo de C-1 o que leva ao aparecimento do sinal em campo baixo em trono de 35 ppm. Os sinais referentes aos carbonos: C-4, C-4'' e C-8 aparecem em fase negativa em 32, 19 e 14 ppm, respectivamente. Os sinais em fase positiva são referentes aos carbonos metilênicos da molécula.

Figura 96: Espectro de RMN ¹³C do 1-bromo-4-metil-octano (146).



4.3.12 Preparo de 7,11-dimetil-7-pentadecanol (147)



A reação de Grignard entre o brometo (**146**) e a 2-octanona, levou a formação do álcool terciário (**147**) com 72% de rendimento. O espectro de massas do composto **147** (Figura 97) fornece informações referentes as posições das ramificações. Na proposta do mecanismo de fragmentação (Esquema 43) observa-se a quebra α ao álcool terciário, levando a formação dos fragmentos m/z 171 e m/z 129. A desidratação é comum para álcoois, gerando um pico em m/z 138. Após a desidratação, a perda dos grupos alquilas das extremidades da cadeia leva a formação dos picos em m/z 153 e o pico base em m/z 69 (C₅H₉).

Figura 97: Espectro de massas do 7,11-dimetil-7-pentadecanol (147).



Esquema 43: Proposta do mecanismo de fragmentação do 7,11-dimetil-7-pentadecanol (147).



Fonte: autora, 2023.
4.3.13 Preparo da mistura de: 5,9-dimetil-5-pentadeceno; 5,9-dimetil-4-pentadeceno; 9metil-5-metileno-pentadecano (148)



A desidratação do álcool terciário (147) ocorreu em meio ácido, *p*-TsOH, com rendimento de 95%. O espectro de massas dos alcenos ramificados (Figura 98) mostra um pico em m/z 238 referente ao pico do íon molecular. O pico base, m/z 69, é referente ao fragmento C₅H₉. As quebras α à ramificação de C-7 geram fragmentos com m/z 111, 153 e 126. As perdas seguidas de grupos CH₂ leva a formação dos picos em m/z 97, 83, 69 e 55.

Figura 98: Espectro de massas dos alcenos (148).



4.3.14 Preparo do 5,9-dimetil-pentadecano (88)



Por fim, para a obtenção do feromônio (**37**) realizou-se a hidrogenação da mistura de isômeros (**45**) com H₂ e Pd. Pelo cromotagrama (Figura 99) é possível observar que a reação de redução é limpa. Na análise do espectro de massas do alcano ramificado (Figura 100) observase um pico de baixa intensidade em m/z 240, o pico do íon molecular. A segmentação α as ramificações geram picos em m/z 155, 127, 113 e 85. O pico base, m/z 57, relaciona-se ao fragmento C₄H₉.



Figura 99: Cromatograma do 5,9-dimetilpentadecano (88).

Figura 100: Espectro de massas do 5,9-dimetilpentadecano (88).



O espectro de RMN ¹H do feromônio (**88**) (Figura 101), por ser um alcano ramificado, os sinais dos seus hidrogênios não sofrem tanta desblindagem e aparecem em campo alto do espectro. O dupleto (6H, J = 6,64 Hz) em 0,86 ppm é concernente às metilas das ramificações, C-9' e C-5'. As metilas de C-1 e C-15 são mostrados como multipletos entre 0,92 – 0,89 ppm (m, 6H). Os demais hidrogênios geram multipletos entre 1,58 – 1,05 ppm.



Figura 101: Espectro de RMN ¹H do 5,9-dimetil-pentadecano (88).

Na análise do espectro de dept-135 da mistura racêmica do 5,9-dimetil-pentadecano (88) (Figura 102) mostra a presença de 21 sinais devido à presença dos seus dois diastereoisômeros. Os sinais referentes as metilas (C-1, C-15, C-5' e C-9') aparecem em 14 e

19 ppm. Os hidrogênios metínicos de C-5 e C-9 aparecem em 32 ppm. Em fase contrária a estes, os hidrogênios metilênicos são evidentes.

Figura 102: Espectro de RMN ¹³C do 5,9-dimetil-pentadecano (88).



Por fim, a obtenção do feromônio de *L. coffeella* ocorreu em nove etapas, com rendimento global de 28%. Mesmo com um número de etapas elevado, a rota é eficaz pois a maioria das reações são de simples execução e se processam em condições brandas. A rota ainda poderá ser encurtada a partir do ácido 4-metiloctanóico (**151**) (Esquema 41), obtido comercialmente, aumentando ainda mais o rendimento global da rota, sendo então uma proposta de síntese superior aquelas descritas na literatura.

CONCLUSÕES

A rota adotada e seguida para a síntese feromônio de *C. includens*, o acetado (*Z*)-7dodecenila foi realizada em sete etapas com bons rendimentos, sendo o global 54%. A análise no GC-FID confirmou a presença do acetado (*Z*)-7-dodecenila nos extratos das glândulas das fêmeas de *C. includens*.

A rota adotada para obtenção do feromônio de *L. coffeella* ocorreu em nove etapas com rendimento global de 28%.

Na preparação do feromônio da *B. salubricola*, acetato de (3E,5Z)-dodecadienila, foi obtido o intermediário chave, o (*Z*)-5-dodecen-3-in-1-ol em três etapas com 53% de rendimento global.

Para a síntese das moléculas candidatas a feromônios de *A. phytomiella*, obteve-se os acetatos de (*Z*)-7,9-decadienila e (*Z*)-9,11-dodecadienila com 53% e 59% de rendimento global, respectivamente.

As moléculas candidatas a feromônios de *O. muricatus*, 3-nonanona e 3-metil-heptano foram obtidos por rotas curtas, apresentando rendimentos globais de 79% e 59%, respectivamente.

Consideramos que as sínteses realizadas são promissoras para obtenção dos feromônios e candidatos a feromônios dos insetos-praga relatados. A importância destas moléculas obtidas está em uma futura utilização desses produtos para uso no controle e monitoramento sustentável das pragas e contribuindo assim também para o desenvolvimento científico e tecnológico da agricultura nacional.

PERSPECTIVAS

A síntese do feromônio de *B. salubricola*, deverá prosseguir utilizando-se do intermediário aqui obtido. A redução desse intermediário obtido com LiAlH₄ deverá levar para a obtenção da dupla ligação com configuração *E*, seguindo-se uma reação de acetilação chegará a molécula desejada.

As moléculas candidatas a feromônios obtidas aqui: 3-nonanona, 3-metil-heptano, acetato de (Z)-7,9-decadienila e acetato (Z)-9,11-dodecadienila serão utilizadas como padrões para a conclusão dos estudos de identificação de semiquímicos de *O. muricatus* e *A. phytomiella*. Essas rotas aqui desenvolvidade deverão ser trabalhadas para a obtenção das moléculas em escala preparativa.

Com a confirmação das identidades dos feromônios esses produtos aqui obtidos serão usados em formulações o monitoramento e proteção das culturas.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. D.; MOTTA, I. O.; VIDAL, L. A.; BÍLIO, J. V. F.; PUPE, J. M.; VEIGA, A. D.; CARVALHO, C. H. S.; LOPES, R. B.; ROCHA, T. L.; SILVA, L. P.; PUJOL-LUZ, J. R.; ALBUQUERQUE, E. V. S. Bicho-mineiro (*Leucoptera coffeella*): uma revisão sobre o inseto e perspectivas para o manejo da praga. **Documentos** – Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia 372, Brasília, dez. 2020. Disponível:

https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/221918/1/documentos-372-fin.pdf. Acesso em: 25 de nov. de 2022.

AMBROGI, B.; LIMA, E.; SOUSA-SOUTO, L. Efficacy of Mating Disruption for Control of the Coffee Leaf Miner. **BioAssay**, Viçosa, v. 1, n. 0, jul. 2006.

ANDO, T.; KATAGIRI, Y.; UCHIYAMA, M. Mass Spectra of Dodecadienic Compounds with a Conjugated Double Bond, Lepidopterous Sex Pheromones. **Agric. Biol. Chern.**, v. 49, n. 2, p. 413 – 421, 1985.

ARAUJO, F.E. de; BARROS, L.M.; SANTOS, A.A.; ALMEIDA, J.I.L.; CAVALCANTE, M.L.S.; TEIXEIRA. L.M.S. A traça da castanha - nova praga do cajueiro no Estado do Ceará. **Informativo da Sociedade Brasileira de Fruticultura**, v.4, p.11, 1987.

BALEZINA, G. G.; ISHMURATOV, G. Y.; ODINOKOV, V. N.; SELIMOV, F. A.; DZHEMILEV, U. M.; TOLSTIKOV, G. A. Insect pheromones and their analogues. IX. Stereospecific synthesis of (*Z*)-dodeca-9,11-dienyl acetate, a component of the sex pheromone of the cotton bollworm moth *Diparopsis cactanea*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 20, n. 3, p. 354–357, 1984.

BERNARDI, O.; MALVESTITI, G. S.; DOURADO, P. M.; OLIVEIRA, W. S.; MARTINELLI, S.; BERGER, G. U.; HEAD, G. P.; OMOTO, C. Assessment of the high-dose concept and level of control provided by MON 87701 × MON 89788 soybean against *Anticarsia gemmatalis* and *Pseudoplusia includens* (Lepidoptera: Noctuidae) in Brazil: Control provided by MON 87701 × MON 89788 soybean against A. gemmatalis and P. includens. **Pest Management Science**, São Paulo, v. 68, n. 7, p. 1083–1091, jul. 2012.

BOLAND, W.; SCHROER, N.; SIELER, C. Sterospecific Syntheses and Spectroscopic Properties of Isomeric 2,4,6,8-Undecatetraenes. New Hydrocarbons from the Marine Brown Alga Giffordia mitchellae. Part IV. **Helvetica Chimica Acta**, v. 70, n. 4, p. 1025–1040, 8 jul. 1987.

BOTTON, M.; KOVALESKI, A.; BERNARDI, D.; SILVA, O. A. B. N.; ARIOLI, C. J. Bioecologia, Monitoramento e Controle de *Bonagota salubricola* (Lepidoptera: Tortricidae) em Macieira. **Circular Técnica**, Bento Gonçalves, 2013. ISSN 1808-6810.

BRAINER, M.S. C. P. Cajucultura. **Caderno setorial ETENE**, 2022. Ano 7, n. 230. Disponível em: https://www.bnb.gov.br/s482-dspace/bitstream/123456789/1328/1/2022_CDS_230.pdf. Acesso em: 20 de nov. de 2022.

BROWN, H. C. et al. Vinylic Organoboranes. Synthesis of (2)-1-Halo-1-alkenes via Hydroboration of 1-Halo-1-alkynes Followed by Protonolysis. **J. Org. Chem.**, n. 54, p. 6064-6067, 1989.

BROWN, H. C. From Little Acorns to Tall Oaks: From Boranes Through Organoboranes. **SCIENCE**, v. 210, n.31, 1980.

BROWN, W. G. Reductions by Lithium Aluminum Hydride. Em: JOHN WILEY & SONS, INC. (Ed.). **Organic Reactions**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., p. 469–510, 2011.

CAHIEZ, G.; HABIAK, V.; GAGER, O. Efficient Preparation of Terminal Conjugated Dienes by Coupling of Dienol Phosphates with Grignard Reagents under Iron Catalysis. **Organic Letters**, v. 10, n. 12, p. 2389–2392, jun. 2008.

CARBONARI, C. A.; VELINI, E. D. Risk assessment of herbicides compared to other pesticides in Brazil. Advances in Weed Science, v. 39, p. e21202032, Botucatu, abr. 2021.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Advanced Organic Chemistry – Part A: Structure and Mechanisms. Springer; 5 ed., 2008.

CEDRIM, P. C. A. S.; BARROS, E. M. A.; NASCIMENTO, T. G. Antioxidant properties of acai (Euterpe oleracea) in the metabolic syndrome. **Braz. J. Food Technol.**, Maceió, v. 21, p. e2017092, 2018.

CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. **Chem. Rev.**, v. 107, p. 874-922, 2007.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2. ed. United Kingdom: Oxford University Press, London, 2012.

CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL – CNA. **PIB do agronegócio**, São Paulo, 2022. Disponível em: https://www.cepea.esalq.usp.br/br/pib-do-agronegocio-brasileiro.aspx. Acesso em: 20 de dez. de 2022.

COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO – CONAB. **Acompanhamento da safra brasileira** – Grãos. Safra 2022/23, n.3, 3° levantamento, dez., 2022. Disponível em: https://www.conab.gov.br/info-agro/safras/graos/boletim-da-safra-de-graos. Acesso em: 20 de nov. de 2022.

COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO – CONAB. Castanha de caju. **Análise mensal**, 2022. Disponível em: https://www.conab.gov.br/info-agro/analises-do-mercado-agropecuario-e-extrativista/analises-do-mercado/historico-mensal-de-castanha-de-caju. Acesso em: 20 de nov. de 2022.

COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO – CONAB. **Análise mensal** – Açaí (fruto), 2019. Disponível em: https://www.conab.gov.br/info-agro/analises-do-mercado-agropecuario-e-extrativista/analises-do-mercado/historico-mensal-de-acai. Acesso em: 10 de dez. de 2020.

COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO – CONAB. **Safra brasileira** – Café, v. 9, n. 4, dezembro, 2022. Disponível em: https://www.conab.gov.br/info-agro/safras/cafe. Acesso em: 25 de nov. de 2022.

CONSTANTINO, L. M.; FLÓREZ, J. C.; BENAVIDES, P.; BACCA, R. T. Minador de las hojas del cafeto: Uma plaga potencial por efectos del cambio climático. **Avances Técnicos Cenicafé**, Chinchiná, 2011. Disponível em: https://biblioteca.cenicafe.org/handle/10778/330. Acesso em: 25 de nov. de 2022.

CONSTANTINO, M. G. **Química Orgânica** – Curso Básico Universitário. Universidade de São Paulo – USP, v. 1, 2005.

CONSTANTINO, M. G. **Química Orgânica** – Curso Básico Universitário. Universidade de São Paulo – USP, v. 3, 2006.

CORACINI, M. D. A.; BENGTSSON, M.; RECKZIEGEL, A.; LOFQVIST, J.; FRANCKE, W.; VILELA, E. F; EIRAS, A. E.; KOVALESKI, A.; WITZGALL, P. Identification of a Four-Component Sex Pheromone Blend in *Bonagota cranaodes* (Lepidoptera: Tortricidae). J. Econ. Entomol, v. 94, n. 4, p. 911-914, 2001.

COREY, E. J.; SUGGS, J. W. Pyridinium chlorochromate: An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, Cambridge, v.16, p. 2647 – 2650, 1975.

DAVIS, A. P.; CHADBURN, H.; MOAT, J.; O'SULLIVAN, R.; HARGREAVES, S.; LUGHADHA, E. N. High extinction risk for wild coffee species and implications for coffee sector sustainability. **Science Advances**, v. 5, n. 1, p. eaav3473, jan. 2019.

DIAS, N. S.; MACIEL, G. P. S.; MELO, D. S.; SOUZA, S. A.; SILVA, D. M.; SARAIVA, W. V. A.; SOUZA, A. G. L.; MONTEIRO, N. V. Produtividade de castanha e infestação da traça-da-castanha *Anacampsis phytomiella* Busck (Lepidoptera: Gelechiidae) em cajueiroanão, Pacajus - CE. **Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento** – Embrapa Agroindústria Tropical, 2019. Disponível < https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/handle/doc/1109798> acesso em 20 de nov. de 2022.

DOAN, N. N.; LE, T. N.; NGUYEN, H. C.; HANSEN, P. E.; DUUS, F. Ultrasound Assisted Synthesis of 5,9-Dimethylpentadecane and 5,9-Dimethylhexadecane – The sex pheromones of *Leucoptera coffeella*. **Molecules**, v. 12, n. 8, p. 2080 – 2088, ago. 2007.

EIRAS, A. E.; KOVALESKI, A.; VILELA, E. F.; CHAMBON, J. P.; UNELIUS, C. R.; BORG-KARLSON, A.; LIBLIKAS, I.; MOZURAITIS, R.; BENGTSSON, M.; WITZGALL, P. Sex Pheromone of the Brazilian Apple Leafroller, *Bonagota cranaodes* Meyrick (Lepidoptera, Tortricidae). **Z. Naturforsch.**, v. 54c, p. 595 – 601, 1999.

FANG, G.; BI, X. Silver-Catalysed Reactions of Alkynes: Recent Advances. **Chem. Soc. Rev.**, v. 44, n. 22, p.8124 – 8173, 2015.

FINHOLT, A. E.; BOND, Jr. A. C.; SCHLESINGER, H. I. Lithium Aluminum Hydride, Aluminum Hydride and Lithium Gallium Hydride, and Some of their Applications in Organic and Inorganic Chemistry 1. Journal of the American Chemical Society, v. 69, n. 5, p. 1199–1203, maio 1947.

FRAGOSO, D. B.; GUEDES, R. N. C.; PICANÇO, M. C.; ZAMBOLIM, L. Insecticide use and organophosphate resistance in the coffee leaf miner *Leucoptera coffeella* (Lepidoptera: Lyonetiidae). **Bulletin of Entomological Research**, v. 92, n. 3, p. 203 – 212, jun. 2002.

FRANCKE, W.; TOTH, M.; SZÖCS, G.; KRIEG, W.; ERNST, H.; BUSCHMANN, E. Identifizierung und Synthese von Dimethylalkanen als Sexuallockstoffe weiblicher Miniermotten (Lyonetiidae) / Identification and Synthesis of Dimethylalkanes as Sex Attractants of Female Leaf Miner Moths (Lyonetiidae). **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 43, n. 9 – 10, p. 787–789, out. 1988.

FRIEDRICH, K.; SILVEIRA, G. R.; AMAZONAS, J. C.; GURGEL, A. M.; ALMEIDA, V. E. S.; SARPA, M. Situação regulatória internacional de agrotóxicos com uso autorizado no Brasil: potencial de danos sobre a saúde e impactos ambientais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 4, p. e00061820, 2021.

FROTA, M. T. B. A.; SIQUEIRA, C. E. Agrotóxicos: os venenos ocultos na nossa mesa. Cadernos de Saúde Pública, v. 37, n. 2, p. 00004321, 2021.

GILL, R. J.; RAMOS-RODRIGUEZ, O.; RAINE, N. E. Combined pesticide exposure severely affects individual- and colony-level traits in bees. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 105–108, nov. 2012.

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

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

GRIGORI, P. Afinal, o Brasil é o maior consumidor de agrotóxico do mundo? **Rev. Galileu**, 2019. Disponível em: https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/Meio-Ambiente/noticia/2019/06/afinal-o-brasil-e-o-maior-consumidor-de-agrotoxico-domundo.html. Acesso 01 de dez. de 2020.

HANDFORD, C. E.; ELLIOTT, C. T.; CAMPBELL, K. A review of the global pesticide legislation and the scale of challenge in reaching the global harmonization of food safety standards: Global Harmonization of Pesticide Legislation. **Integrated Environmental Assessment and Management**, v. 11, n. 4, p. 525 – 536, out. 2015.

HOFFMANN, L. G. **Análise do comportamento reprodutivo de** *Bonagota salubricola*. 2007. Dissertação (Mestrado em zoologia). 2007. Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2007.

HUANG, Y. K.; ZHANG, W. Z.; ZHANG, K.; WEN-LE WANG, W. L.; LU, X. B. Carbon dioxide-promoted palladium-catalyzed dehydration of primary allylic alcohols: access to substituted 1,3-dienes. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 8, n. 5, p. 941–946, 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Levantamento Sistemático da Produção Agrícola**, dez. 2022. Disponível em: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1618#resultado. Acesso em: 20 de dez. de 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Levantamento Sistemático da Produção Agrícola (LSPA), dez. 2022. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9201-levantamentosistematico-da-producao-agricola.html?=&t=destaques. Acesso em 05 de dez. de 2022.

ISENMANN, A. F. Princípios da síntese orgânica, 2. ed. Edição do Autor, Timóteo, 2013.

ISLAM, MD. A.; YAMAKAWA, R.; DO, N. D.; NUMAKURA, N.; SUZUKI, T.; ANDO, T. Instrumental Analysis of Terminal-Conjugated Dienes for Reexamination of the Sex Pheromone Secreted by a Nettle Moth, Parasa lepida lepida. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 73, n. 5, p. 1156 – 1162, 2009.

JARDIM, I. C. S.; ANDRADE, J. A.; QUEIROZ, S. C. N. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: uma preocupação ambiental global - um enfoque às maçãs. **Quim. Nova.** Campinas, v. 32, n. 4, p. 996-1012, 2009.

KANWAL, I; MUJAHID, A.; RASOOL, N.; RIZWAN, K.; MALIK, A.; AHMAD, G.; SHAH, S. A.; RASHID, U.; NASIR, N. M. Palladium and Copper Catalyzed Sonogashira cross Coupling an Excellent Methodology for C-C Bond Formation over 17 Years: A Review. **Catalysts**, v.10, n. 4, 2020.

KAPPE, C. O.; DALLINGER, D.; MURPHREE, S. S. **Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols**. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009.

KAUPP, M.; MALKINA, O. L.; MALKIN, V. G.; PYYKKÖ, P. How Do Spin Orbit-Induced Heavy-Atom Effects on NMR Chemical Shifts Function?. **Chem. Eur. J**, v. 4, n. 1, 1998.

KOGAN, M. Integrated pest management theory and practice. Entomologia Experimentalis et Applicata, v. 49, n. 1 - 2, p. 59–70, nov. 1988.

KUMAR, R.; VISHWAKARMA, R. Preharvest Approaches to Control Insect Infestation in Fruit. *In:* SIDDIQUI, M. W. **Preharvest Modulation of Postharvest Fruit and Vegetable Quality**. [s.l.] Elsevier, 2018. p. 301 – 357.

KUWAHARA, S.; LIANG, T.; LEAL, W. S.; ISHIKAWA, J.; KODAMA, O. Synthesis of All Four Possible Stereoisomers of 5,9-Dimethylpentadecane, the Major Sex Pheromone Component of the Coffee Leaf Miner Moth, *Perileucoptera coffeella*. **Bioscience**, **Biotechnology, and Biochemistry**, v. 64, n. 12, p. 2723–2726, jan. 2000.

LEAL, W. S. Pheromone Reception. *In*: SCHULZ, S. (Ed.). **The Chemistry of Pheromones and Other Semiochemicals II.** Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2004. v. 240, p. 1–36.

LIMA, E. R. **Feromônio sexual do bicho-mineiro do café**, *Leucoptera coffeella*: avaliação para uso em programas de manejo integrado. 2001. 71 p. Tese (Doutorado em Entomologia) – Universidade Federal de Viçosa, 2001.

LIMA, L. C. **Síntese dos feromônios das duas principais pragas do cajueiro**: *Anacampsis phytomiella* e *Anthistarcha binocularis*. 2020. 106 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2020.

LINN, C. E. JR.; DU, J.; HAMMOND, A.; ROELOFS, W. L. Identification of unique pheromone components for soybean looper moth *Pseudoplusia includens*. J. Chem. Ecol, v. 13, n. 6, 1987.

MALO, E. A.; ROJAS, J. C.; LOPEZ-GUILLEN, G.; BARREIRA, J. F. Chemical Analysis of Female Volatiles and Field Response of the Coffee Leafminer Moth (Lepidoptera: Lyonetiidae) to Stereoisomers of Its Major Sex Pheromone Component. **Florida Entomologist**, v. 92, n. 4, p. 548, dez. 2009.

MEGIDO, R. C.; HAUBRUGE, E.; VERHEGGEN, F. J. Pheromone-based management strategies to control the tomato leafminer, Tuta absoluta (Lepidoptera: Gelechiidae). **Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement**, v. 17, n. 3, p. 475-482, 2013.

MERCER, R. S.; HARRISON, A. G. Mass Spectral Behavior of n-Alkynes. **Organic Mass Spectrometry**, v. 21, p. 717-722, 1986.

MESQUITA, A. L. M.; MOTA, M. S. C. S. Novo hábito alimentar de *Anacampsis phytomiella* (Lepidoptera: Gelechiidae) em cajueiro e seu controle biológico natural. *In:* VERA, A. T. R.; GALDINO, L. K. A.; SEABRA, G. de F. **Coletânia a conferência da terra: línguas, ritos e protagonismos nos territórios indígenas.** Boa Vista: Editora da UFRR, 2020.

MICHEREFF, M. F. **Manejo integrado de pragas em hortaliças**. Parte de livro: Embrapa Hortaliças, 2013. Disponível em: https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/969466/manejo-integrado-de-pragas-em-hortalicas. Acesso em 15 de jan. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxico**, Brasília, 2018. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_nacional_vigilancia_populacoes_expost as_agrotoxicos.pdf. Acesso em: 20 de dez. 2022.

MOHAMED, Y. M. A.; HANSEN, T. V. Z-Stereoselective semi-reduction of alkynes: modification of the Boland protocol. **Tetrahedron**, v. 69, n. 19, p. 3872 – 3877, maio 2013.

MOSCARDI, F.; BUENO, A. F.; SOSA-GÓMEZ, D. R.; ROGGIA, S.; HOFFMANN-CAMPO, C. B.; POMARI, A. F.; CORSO, I. C.; YANO, S. A. C. Artrópodes que atacam as folhas da soja. *In*: HOFFMANN-CAMPO, C. B.; CORRÊA-FERREIRA, B. S.; MOSCARDI, F. **Soja – Manejo Integrado de Insetos e outros Artrópodes-Praga.** Brasília: Embrapa, 2012. p. 213 – 334.

MOREIRA, J. A.; CORRÊA, A. G. Enantioselective synthesis of three stereoisomers of 5,9dimethylpentadecane, sex pheromone component of *Leucoptera coffeella*, from (–)-isopulegol. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 23, p. 3787–3795, nov. 2003.

MORI, K. New Synthesis of (11*Z*,13*Z*)-11,13-Hexadecadienal, the Female Sex Pheromone of the Navel Orangeworm. **Biosci. Biotechnol. Biochem**, v. 73, n. 12, p. 2727 – 2730, 2009.

MORI, K. Pheromone Synthesis. *In*: SCHULZ, S. **The Chemistry of Pheromones and Other Semiochemicals I.** Springer Berlin Heidelberg, Berlin, 2004. v. 239, p. 1–50.

MORI, K. Synthesis of the (5S,9R)-isomer of 5,9-dimethylpentadecane, the major component of the female sex pheromone of the coffee leaf miner moth, *Leucoptera coffeella*. Tetrahedron: Asymmetry, v. 19, n. 7, p. 857 – 861, abr. 2008.

MORRIS, S. G.; HERB, S. F.; MAGIDMAN, P.; LUDDY, F. E. Reduction with zinc of triple bonds to cis double bonds in long chain conjugated fatty acids. Journal of the American Oil Chemists' Society, v. 49, n. 2, p. 92–94, fev. 1972.

MOTA, M. S. C. S.; BESSA, R. T.; PICANÇO, M. C.; MESQUITA, A. L. M. The infestation degree by the chestnut moth *Anacampsis phytomiella* Busck, though the development phase of the dwarf-chesnut. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 4, n.3, p. 4336-4347, 2021.

MOTA, M. S. C. S.; LOPES, M. C.; ARCANJO, L. P.; MESQUITA, A. L. M.; PEREIRA, R. C. A.; SILVA, R. S.; PICANÇO, M. C. Designing a robust strategy to scout a key pest in cashew orchards. **Crop Protection**, v. 157, p. 105954, jul. 2022.

NÄF, F.; DECORZANT, R.; THOMMEN, W.; WILLHALM, B.; OHLOFF, G. The Four Isomeric 1,3,5-Undecatrienes. Synthesis and configurational assignment. **Helvetica Chimica Acta**, v. 58, n. 4, p. 1016 – 1037, 23 abr. 1975.

NIGAM, P. S.; SINGH, A. Cocoa and Coffee Fermentations. *In:* BATT, C. A.; TORTORELLO, M. L. Encyclopedia of Food Microbiology. [s.l.] Elsevier, 2014. p. 485–492.

NUNES, N. R; FERREIRA, F. T. R.; THIESEN, L. V.; CORASSA, J. N.; PITTA, R. M. Linha Básica de Suscetibilidade de *Chrysodeixis includens* (Walker, [1858]) (Lepidoptera: Noctuidae) a Benzoato de Emamectina. **Entomological Communications**, v. 1, 2019.

OLIVEIRA, A. J.; LIMA, M. R. F.; BERNARDO, V. B.; SOUZA, I. T.; SANTOS, L. C.; GOULART, H. F.; SANTANA, A. E. G. Monobromination of α, ω -Diols: Highly Efficient Preparation of Synthetic Intermediates. **ChemistrySelect**. v.4, p.10843 – 10845, 2019.

OLIVEIRA, E. R. L. Contribuições para o conhecimento da ecologia química de *Ozopherus muricatus* Pascoe, 1872 (Coleoptera: Curculionidae): Uma praga invasora da cultura do açaí (*Euterpe oleracea* Mart.). 2020. 88 f. Tese (Doutorado em Proteção de Plantas) – Universidade Federal de Alagoas, Rio Largo, 2020. OLIVEIRA, M. S. P.; NETO, J. T. F.; PENA, R. S. Açaí: técnicas de cultivo e processamento. Fortaleza: Instituto Frutal, 2007.

ONO, A.; IMAI, T.; INOMATA, S.; WATANABE, A.; ANDO, T. Biosynthetic pathway for production of a conjugated dienyl sex pheromone of a Plusiinae moth, Thysanoplusia intermixta. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 32, n. 6, p. 701 – 708, 2002.

PATAY, É. B.; BENCSIK, T.; PAPP, N. Phytochemical overview and medicinal importance of Coffea species from the past until now. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9, n. 12, p. 1127 – 1135, dez. 2016.

PAVIA, D.; LAMPMAN, G.; KRIZ, G.; VYVYAN, J. **Introdução à espectroscopia.** 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

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

PELTZER, R. M.; GAUSS, J.; EISENSTEIN, O.; CASCELLA, M. The Grignard Reaction-Unraveling a Chemical Puzzle. J. Am. Chem. Soc., v. 142, n. 6, p. 2984–2994, 2020.

POPPE, L.; NOVÁK, L.; DÉVÉNYI, J.; SZÁNTAY, Cs. Baker's yeast mediated synthesis of (5SR, 9S)-5,9-dimethyl-heptadecane and (5SR, 9S)-5,9-dimethyl pentadecane; the main sexpheromone components of *Leucoptera scitella* and *Perileucoptera coffeella* enriched in 9Sisomers. **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 23, p. 2643 – 2646, jun. 1991.

PROKOPY, R.; KOGAN, M. Integrated Pest Management. *In*: Encyclopedia of Insects. [s.l.] Elsevier, 2009. p. 523 – 528.

RAGOUSSIS, V.; PANOPOULOU, M.; RAGOUSSIS, N. Concise Preparation of the (3E,5Z)-Alkadienyl System. New Approach to the Synthesis of Principal Insect Sex Pheromone Constituents. **J. Agric. Food Chem.**, v. 52, p. 5047 – 5051, 2004.

RIBEIRO, J. L.; DO VAL, A. D. B.; NETO, P. R. A. Implantação e manejo da cultura do cajueiro-anão-precoce na região Meio-Norte do Brasil. **Documentos: Embrapa Meio-Norte**, 2009. Disponível: https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/663796> acesso em 20 de nov. de 2022.

SANTOS, N. L.; Silva, K. B. S; Oliveira, E. R. L; Goulart, H. F.; Santana, A. E. G; Guzzo, E. C. Dimorfismo sexual em *Ozopherus muricatus* Pascoe, 1872 (Coleoptera: Curculionidae). **Arq. Inst. Biol.**, v.85, São Paulo, 2018.

SATO, T.; WATANABE, S.; KIUCHI, H.; OI, S.; INOUE, Y. Hydrogenation of olefins using water and zinc metal catalyzed by a rhodium complex. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 44, p. 7703 – 7705, out. 2006.

SHARMA, A.; RAMOS-TOMILLERO, I.; EL-FAHAM, A; NICOLAS, E.; RODRIGUEZ, H; TORRE, B. G.; ALBERICIO, F. Understanding Tetrahydropyranyl as a Protecting Group in Peptide Chemistry. **ChemistryOpen**, v. 6, n. 2, p. 168 – 177, 2017.

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

SILVA, C. S.; CORDEIRO, E. M. G.; PAIVA, J. B.; DOURADO, P. M.; CARVALHO, R. A.; HEAD, G.; MARTINELLI, S.; CORREA, A. S. Population expansion and genomic adaptation to agricultural environments of the soybean looper, *Chrysodeixis includens*. Evol. Appl, v. 13, p. 2071-2085, 2020.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D.J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds.** 7. Ed. LTC, Rio de Janeiro, 2006.

SIMONELLI, F.; OLIVEIRA, A. R. M.; MARQUES, F. A.; SILVA, D. C.; A Short and Stereoselective Synthesis of the Sex Pheromone of *Bonagota cranaodes* (Lepidoptera: Tortricidae). **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 9, n. 4, p. 371 – 373, 1998.

SIMON-GRUITA, A.; POJOGA, M. D.; CONSTATIN, N.; DUTA-CORNESCU, G. Genetic Engineering in Coffee. *In*: GRUMEZESCU, A. M.; HOLBAN, A. M. Caffeinated and Cocoa Based Beverages. [s.l.] Elsevier, 2019. v. 2, p. 447 – 488.

SINGHA, R.; RAY, J. K. Selective acetylation of primary alcohols by ethyl acetate. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 48, p. 5395–5398, 2016.

SPECHT, A.; PAULA-MORAES, S. V.; SOSA-GÓMEZ, D. R.; Plantas hospedeiras de *Chrysodeixis includens* (Walker) (Lepidoptera, Noctuidae, Plusiinae). **Rev. Bras. entomol**. v. 59, n. 4, 2015.

SZCZERBOWSKI, D.; SCHULZ, S.; ZARBIN, P. H. G. Total synthesis of four stereoisomers of methyl 4,8,12-trimethylpentadecanoate, a major component of the sex pheromone of the stink bug Edessa meditabunda. **Org. Biomol. Chem.**, v.18, n. 26, p. 5034 – 5044, 2020.

TUMLINSON, J. H.; MITCHELL, E. R.; BROWNER, S.M.; LINDQUIST, D. A. A sex pheromone for the soybean looper. **Environmental Entomology**, v. 1, p. 466–468, 1972.

UJVÁRY, I.; KIS-TAMÁS, A.; NOVÁK, L. Simple and economic syntheses of some (Z)-7and (Z)-9-alkenyl acetates, and of (E,Z)-7,9-dodecadien-1-yl acetate, the sex pheromone of the European Grapevine Moth, using aleuritic acid as a common starting material. **J. Chem. Ecol**, v.11, n. 1, 1985.

UNBEHEND, M.; HANNIGER, S.; VÁSQUEZ, G. M.; JUÁREZ, M. L.; REISIG, D.; MCNEIL, J. N.; MEAGHER, R. L.; JENKINS, D. A.; HECKEL, D. G.; GROOT, A. T. Geographic Variation in Sexual Attraction of *Spodoptera frugiperda* Corn- and Rice-Strain Males to Pheromone Lures. **PLOS ONE**, v. 9, n. 2, 2014.

UNELIUS, C. R.; EIRAS, A.; WITZGALL, P.; BENGTSSON, M.; KOVALESKI, A.; VILELA, E.F.; BORG-KARLSON, A. Identification and Synthesis of the Sex Pheromone of *Phtheochroa cranaodes* (Lepidoptera: Tortricidae). **Tetrahedron Lett.**, v. 37, n. 9, p. 1505-1508, 1996.

WANG, D.; GAO, S. Sonogashira coupling in natural product synthesis. **Org. Chem. Front.**, v.1, p. 556 – 566, 2014.)

WAQUIL, J. M. Manejo Integrado de Pragas: revisão histórica e perspectivas. In: Congresso Nacional de Milho e Sorgo, 24, Florianópolis-SC. **Anais** [...] Associação Brasileira de Milho e Sorgo, 2002.

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

WOODGATE, P. D; MAYER, K. K; DJERASSI, C. Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. Journal of the American Chemical Society, v.94, n. 9, p. 3115 – 3124, 1972.

WU, W.; JIANG, H. Haloalkynes: A Powerful and Versatile Building Block in Organic Synthesis. Acc. Chem. Res., v. 47, p. 2483 – 2504, 2014.

ZARBIN, P. H. G.; MAURO A. C. M. RODRIGUES, M. A. C. M. Feromônios de insetos: tecnologia e desafios para uma agricultura competitiva no Brasil. **Quim. Nova**, v. 32, n. 3, p. 722 – 731, 2009.

ZARBIN, P. H. G.; PRINCIVAL, J. L.; LIMA, E. R.; SANTOS, A. A.; AMBROGIO, B. G.; OLIVEIRA, A. R. M. O. Unsymmetrical double Wittig olefination on the syntheses of insect pheromones. Part 1: Synthesis of 5,9-dimethylpentadecane, the sexual pheromone of *Leucoptera coffeella*. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 2, p. 239 – 241, jan. 2004.