



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA LICENCIATURA



KRYSTHAL MARRIE DOS SANTOS

**REVISÃO DAS PRINCIPAIS SÍNTESES ASSIMÉTRICAS DO
(+)-GRANDISOL (FEROMÔNIOS DO BICUDO DO ALGODOEIRO)
DESCRITAS NA LITERATURA**

Maceió, Dezembro de 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA LICENCIATURA



KRYSTHAL MARRIE DOS SANTOS

**REVISÃO DAS PRINCIPAIS SÍNTESES ASSIMÉTRICAS DO
(+)-GRANDISOL (FEROMÔNIOS DO BICUDO DO ALGODOEIRO)
DESCRITAS NA LITERATURA**

Monografia apresentada ao corpo docente do curso de Graduação em Química da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Licenciada em Química.

Orientador: Prof. Dr Dimas José da Paz Lima

Maceió, 2019

**REVISÃO DAS PRINCIPAIS SÍNTESES ASSIMÉTRICAS DO (+)-GRANDISOL
(FEROMÔNIOS DO BICUDO DO ALGODOEIRO) DESCRITAS NA LITERATURA**

MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO

ASSINATURAS:

Krystal Marrie dos Santos (Autora)

Prof. Dr. Dimas José da Paz Lima (Orientador)

KRYSTHAL MARRIE DOS SANTOS

**REVISÃO DAS PRINCIPAIS SÍNTESES ASSIMÉTRICAS DO (+)-GRANDISOL
(FEROMÔNIOS DO BICUDO DO ALGODOEIRO) DESCRITAS NA LITERATURA**

Esta monografia de graduação foi julgada adequada para a obtenção do título de licenciatura em química e aprovada em sua forma final pelo professor orientador e pelo Colegiado do Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) do Curso de Química da Universidade Federal de Alagoas.

Maceió, 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Dimas José da Paz Lima

Prof. Dr. Ricardo Silva Porto

Prof. Dr. Vanderson Barbosa Bernardo

Dedico este trabalho a Deus, por nunca ter me deixado desistir, por sempre ter me dado força nos momentos mais difíceis, por ter ouvido minhas preces, além de ter colocado pessoas em minha vida que me ajudaram a persistir e chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que nunca me deixou desistir, cada vez que eu pensei em jogar tudo para o alto Ele sempre me mostrou uma saída e despertou em mim força de vontade;

Aos meus guias, por estarem sempre me fortalecendo, me guardando, me protegendo, me dando força e sabedoria, todos os dias em todos os momentos, me passando os seus valores. Obrigada por nunca desistirem de mim;

A minha mãe, que sempre fez tudo que podia e que não podia para que eu sempre tivesse o melhor, sempre depositou em mim sonhos e planos que me fizeram nunca desistir, mesmo nos momentos mais difíceis;

A minha tia Dedé, que sempre depositou tanta fé em Deus, colocando pensamentos positivos por mim e por minha, para que as coisas sempre dessem certo na vida da gente;

Ao Vander, por ter trilhado boa parte desse caminho comigo, aguentou meu desespero, meus momentos de angústia e permaneceu do meu lado;

Ao professor Ricardo Porto, por ter me mostrado essa metodologia tão importante da química, a síntese orgânica, obrigada por ter iniciado o projeto comigo;

Ao professor Dimas Paz, por ter sido um grande amigo, por ter tanta vocação para lecionar e por inspirar cada vez os seus alunos a se espelharem em você professor, sua metodologia de ensino, sua paciência e sua inteligência tornam você um professor muito especial;

Ao professor Euzébio, por ter me acolhido em seu laboratório e ter possibilitado o desenvolvimento do projeto inicial;

A Carla, que me acolheu no laboratório do professor Euzébio e me ensinou seus conhecimentos, além contribuir para que eu apresentasse meu primeiro trabalho em congresso;

Ao Vanderson, por ter me explicado (com toda paciência do mundo) algumas reações de síntese no laboratório, sempre disposto a ajudar;

As minhas amigas mais lindas desse mundo, que estão comigo há cerca de dez anos e sabem de toda minha persistência em boa parte da minha vida, que não só acompanharam meus momentos mais difíceis, mas torceram/torcem muito por mim e me enviam muitas energias positivas desde então, Raniella, Kelly, Luna e Katy vocês são especiais.

Aos amigos que a briosa me deu;

Ao André, que esteve comigo numa fase bem difícil e ao mesmo tempo numa fase de superação, obrigada por toda paciência e pelo tempo que você dedicou a mim;

Aos meus amigos Yhesley, Hotton, Arlindo, obrigada por sempre permanecerem comigo, vocês foram fundamentais;

Ao Lucas Viana, por ser tão maravilhoso, por ter uma energia tão incrível e por conseguir passar isso mesmo de longe;

A minha amiga Izabella, por sempre acreditar no meu potencial, obrigada Iza;

A tenente Rejane, por ter sido um anjo na minha vida e por ser tão maravilhosa comigo;

As minha amigas, Grazy e Thuanny, por estarem sempre comigo, mesmo com toda correria diária, a gente consegue sempre manter a conexão;

As minhas amigas, Ingrid e Simone, que são amigas de anos e apesar da correria o carinho permanece e a felicidade pelas vitórias de cada uma;

Aos meus amigos da graduação que estiveram comigo, Pedro Victor, Matheus, Jéssica, Andreza, Anny, Amanda, Larissa, Joelison e Luís obrigado por tudo, contem sempre comigo;

Ao Jorginho, dono de toda magia existente no mundo, agradeço por todos os seus conhecimentos de informática, por aguentar minhas reclamações, por me ajudar muito a terminar este trabalho tirando todas as minhas dúvidas, obrigada amigo;

A minha amiga Amanda, que mesmo longe, consegue ser tão presente;

A toda minha família, que diretamente ou indiretamente contribuíram para minha formação.

Dificuldades preparam pessoas comuns
para destinos extraordinários.

(C.S. Lewis)

RESUMO

O bicudo do algodoeiro (*Anthonomus Grandis*) é considerado principal praga do algodoeiro, tendo sido introduzido no Brasil em 1983. É uma praga que provoca enormes danos às lavouras e pode levar a perda de quase 100% da safra, além do mais, há uma certa dificuldade para evitar que o bicudo se desenvolva devido a sua alta capacidade de se reproduzir. Uma das principais formas de combate deste inseto, de acordo com o manejo integrado de pragas, é baseado no uso de agrotóxicos nas lavouras, onde há redução da sua taxa populacional. O presente trabalho visa a utilização do uso de feromônios na busca do combate a essa praga do algodão, através da síntese orgânica, com ênfase nas sínteses assimétricas do Grandlure 1, feromônio liberado em maior quantidade e encontrado na mistura feromonal, formada por 4 estruturas básicas. Foi realizado um levantamento bibliográfico das principais rotas sintéticas assimétricas na produção do Grandlure 1, que é o (+)-Grandisol, e seus respectivos rendimentos globais foram discutidos e comparados, de acordo com a quantidade de etapas reacionais. Desta forma, a síntese do Grandlure 1, busca diminuir o uso de agrotóxicos nas lavouras, de forma que a praga seja atraída e conseqüentemente exterminada, sem agressões ao meio ambiente e ao próprio agricultor, evitando sua proliferação e aumentando as vantagens econômicas.

Palavras-chave: Feromônio, Bicudo do Algodoeiro, Grandisol, Síntese.

ABSTRACT

The cotton boll weevil (*Anthonomus Grandis*) is considered the main cotton pest, having been introduced to Brazil in 1983. It is a pest that causes huge damage to crops and can lead to almost 100% of crop loss. Its control is somehow difficult due to its high reproductive rate. One of the main ways to control this insect, according to integrated pest management, is based on the use of pesticides in crops, where there is a reduction in its population. The present work aims to use the pheromones in the fight against this cotton pest, through organic synthesis, with emphasis on the asymmetric syntheses of Grandlure 1, the main pheromone found in the pheromone mixture, formed by 4 basic structures . A bibliographic survey of the main asymmetric synthetic routes in the production of Grandlure 1, which is (+) - Grandisol, was performed and their respective global yields were discussed and compared according to the number of reaction steps. Thus, the synthesis of Grandlure 1, seeks to reduce the use of pesticides in crops, attracting and consequently exterminating the plague, without harming the environment and the farmer himself, avoiding their proliferation and increasing economic advantages.

.

Key-words: Pheromone, Cotton Boll Weevil, Grandlure, Synthesis.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de formação do éster bicíclico.....	27
Esquema 2: Reação de proteção	27
Esquema 3: Hidrólise básica e desproteção total	27
Esquema 4: Reação de esterificação	28
Esquema 5: Reação de redução do acetal éster e oxidação do hidroxí-acetal	28
Esquema 6: Reação de redução Huang-Minlon.	28
Esquema 7: Método de Cargil and Wright	29
Esquema 8: Reação de cristalização e epoxidação do álcool intermediário	29
Esquema 9: Clivagem do epóxido.	29
Esquema 10: Reação de Wittig	30
Esquema 11: Redução de iodolactonização.....	30
Esquema 12: Formação do (+)-Grandisol	30
Esquema 13: Plano sintético da síntese de Mori e Miyake	31
Esquema 14: Redução do (R)-3-hidroxi-butanoato de etila e proteção do diol.....	31
Esquema 15: Reação de eterificação.....	32
Esquema 16: Remoção de grupo trietil	32
Esquema 17: Reação de oxidação e preparo do cloreto de acila	32
Esquema 18: Reação de formação das cetonas bicíclicas na forma racêmica	33
Esquema 19: Reação de formação das cetonas bicíclicas	33
Esquema 20: Reação de formação do éter bicíclico	34
Esquema 21: Reação de formação da olefina.....	34
Esquema 22: Reação de formação do composto nitrilado	34
Esquema 23: Reação de formação do (+)-Grandisol 1	35
Esquema 24: Síntese do cicloaduto 4 pela reação de cicloadição [2+2].....	35
Esquema 25: Reação de formação do silil-éter.....	36
Esquema 26: Reação de olefinação de Peterson	36
Esquema 27: Reação de formação da mistura cis/trans	36
Esquema 28: Reação de formação do álcool.....	37
Esquema 29: Reação de formação da mistura cis/trans	37
Esquema 30: Reação de formação da lactona.....	38
Esquema 31: Reação de formação do (+)-Grandisol	38
Esquema 32: Reação de obtenção dos 2 diastereoisômeros	39
Esquema 33: Reação de obtenção do tiocarbonato.....	40
Esquema 34: Reação de obtenção do (+)-Grandisol	40
Esquema 35: Reação de síntese da iodo-lactona	40
Esquema 36: Reação de formação da spiro lactona.....	41
Esquema 37: Reação de formação do aldeído	41
Esquema 38: Reação de formação do tosilato	42
Esquema 39: Reação de obtenção do (+)-Grandisol	42
Esquema 40: Análise retróssintética da ciclização carbenóide intramolecular.....	43
Esquema 41: Síntese do bicicloheptano	43

Esquema 42: Síntese de obtenção do álcool	44
Esquema 43: Síntese do (+)-Grandisol	45
Esquema 44: Reação de formação do triol	45
Esquema 45: Reação de formação do tiocarbonato	46
Esquema 46: Reação de obtenção do (+)-Grandisol	46
Esquema 47: Reação de obtenção do oxabícico	47
Esquema 48: Reação de desoxigenação de Barton McCombie	47
Esquema 49: Reação de obtenção do álcool alélico	48
Esquema 50: Reação de redução do álcool.....	48
Esquema 51: Síntese do (+)- Grandisol	49
Esquema 52: Reação de obtenção do butenolideo	50
Esquema 53: Reação de formação do bis(epóxido).....	50
Esquema 54: Reação de formação do bis(butenolideo).....	51
Esquema 55: Reação de formação da bis(lactona).....	51
Esquema 56: Reação de obtenção do diol.....	52
Esquema 57: Reação de obtenção do (+)-Grandisol	52
Esquema 58: Retrosíntese do (+)-Grandisol	53
Esquema 59: Reação de formação do ácido.....	53
Esquema 60: Reação de formação da α -hidroxilactona.....	54
Esquema 61: Reação de obtenção do éster	54
Esquema 62: Reação de obtenção do ciclopropanol	55
Esquema 63: Reação de formação da ciclobutanona	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Etapas de reprodução do bicudo do algodoeiro (<i>Anthonomus Grandis</i>) ...	20
Figura 2: Semioquímicos.....	22
Figura 3: Mistura feromonal do <i>Anthonomus Grandis</i>	23
Figura 4: Enantiômeros do Grandisol.....	26
Figura 5: Ácido carboxílico bicíclico e álcool bicíclico.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sínteses assimétricas do (+)-Grandisol	56
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

MIP Manejo Integrado de Pragas

EMBRAPA Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 O cultivo de algodão	18
1.2 O bicudo do algodoeiro (<i>Anthonomus grandis</i>).....	19
1.3 O manejo de pragas	21
1.3.1 O uso de semioquímicos no combate ao bicudo do algodoeiro	21
1.3.2 O uso de feromônios no manejo de pragas	22
1.4 Grandlure e a sua mistura feromonal.....	23
1.5 Síntese Orgânica.....	23
1.5.6 Síntese do bicudo do algodoeiro	24
2. OBJETIVOS	25
2.1 Geral.....	25
2.2 Específicos	25
3 SÍNTESES TOTAIS DO GRANDISOL	26
3.1 Síntese de Mori (1978)	26
3.2 Síntese de Mori e Miyake (1987)	31
3.3 Síntese de Narasaka e colaboradores (1991)	35
3.4 Síntese de Alibés e colaboradores (1993).....	39
3.5 Síntese de Kim e colaboradores (1994).....	40
3.6 Síntese de Monteiro e colaboradores (1996)	42
Esquema 40: Análise retrossintética da ciclização carbenóide intramolecular	43
Esquema 42: Síntese de obtenção do álcool	44
3.7 Síntese de Alibés e colaboradores (1996).....	45
3.8 Síntese de Hamon e colaboradores (1999)	48
3.9 Síntese de March e colaboradores (2000).....	49
3.10 Síntese de Frongia e colaboradores (2008)	53
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
5. CONCLUSÃO	59
6. REFERÊNCIAS	60

1. INTRODUÇÃO

1.1 O cultivo de algodão

O algodão é uma das matérias primas mais importantes para indústria têxtil brasileira, passou a ser plantado no país em meados do século 16, onde era utilizado como vestimentas para os escravos e exportado para o continente europeu (NAGAY, 1999). As fibras algodoeiras são fundamentais para o desenvolvimento sustentável e social de um país, são utilizadas como produtos agrícolas, além de serem produzidos e consumidos de maneira generalizada (LUNA; ANGEL, 2002).

O Brasil é um dos cultivadores de algodão com alto índice de produção na escala mundial, não só pela geração de empregos e rendas para os agricultores, como também pelas grandes lavouras existentes no país, principalmente nas regiões onde há predomínio do cerrado (BARBOSA, 2007). Nas últimas 3 safras, se destacou com a produção de 1,7 milhões de toneladas de pluma, se colocando entre os 5 maiores produtores mundiais, perdendo apenas para os EUA, China e Paquistão, além de ser o quinto maior consumidor (COSTA et al., 2016).

As condições climáticas do Brasil favorecem a manifestação de doenças e pragas, que por sua vez, se agravam no período de inverno, a alta taxa pluviométrica facilita o desenvolvimento de pragas que são difíceis de serem combatidas principalmente nos períodos entre uma safra e outra (Silva, 2002). A umidade ocasionada pelos períodos chuvosos, auxilia na conservação dos botões atacados pelas pragas. A temperatura ideal para seu plantio gira em torno de 25º, quanto maior a temperatura melhor o desenvolvimento da cotonicultura.

Uma quantidade diversificada de pragas atacam as lavouras de algodão, sendo conhecidas mundialmente cerca de 700 tipos, entretanto as mais comuns no sistema agrícola brasileiro são: broca, pulgão, bicudo do algodoeiro, curuquerê, mosquito, lagarta rosada e lagarta das maçãs (JUNIOR et al., 2009). Das principais pragas, o bicudo do algodoeiro é a mais difícil de ser enfrentada, por se adaptar muito bem a vegetação nativa encontrando fontes de alimentos com facilidade (BELOT, 2015).

1.2 O bicudo do algodoeiro (*Anthonomus grandis*)

Durante muito tempo o Nordeste do Brasil foi considerado maior cotonicultor do país, pois o algodão produzido possuía uma fibra muito resistente à seca, além de que, servia também como alimento para os rebanhos caprinos, ovinos e bovinos. A década de 80 deu início a um grande impacto sofrido nas lavouras algodoeiras, a escassez de chuvas por longos períodos, a falta de tecnologia, o elevado custo na cadeia produtiva, a queda nos preços do mercado internacional além da detecção de uma nova praga, o bicudo do algodoeiro, encontrado inicialmente em Campinas-SP e no mesmo ano na Paraíba, apesar de que já era conhecido em outros países pelos sérios danos causados (ARAÚJO, 2013).

O bicudo do algodoeiro (*Anthonomus grandis*) foi introduzido no Brasil em 1983 (SCARPELLINI, 1997) e desde então é considerada uma praga com grande destaque para a cotonicultura do Brasil, devidos às dificuldades encontradas para seu combate. A falta de monitoramento adequado é um dos fatores que facilitam o desenvolvimento da praga, elevando os índices populacionais da mesma, e favorecendo grandes perdas nas safras. O bicudo do algodoeiro provoca a queda dos botões florais, além de conseguir sobreviver nas entressafras, levando a número considerado de indivíduos no final da safra. O ataque geralmente é iniciado cerca de dois meses após o plantio, com números pequenos da praga, porém, mesmo com a colheita eles conseguem renascer e com números maiores do que o inicial. (SCARPELLINI; PINTO; ZANETTI, 2002)

O *anthonomus grandis*, possui uma valoração econômica alta, por levar a prejuízos estimados em 100% da safra se medidas de controle ideais não forem aplicadas, sua capacidade reprodutiva ocorre de forma acelerada, elevando os níveis de infestações e destruições (GABRIEL, 2016). Segundo Belot (2015) a oviposição (a) desse inseto, geralmente ocorre nos botões florais que atuam como meio de proteção contra inimigos naturais e fatores climáticos, além de servir como alimento (b) para o desenvolvimento da espécie, onde cerca de 3 a 5 dias depois, as larvas (c) surgem, e permanecem dentro desses botões, até que haja evolução desse estágio, e se transformam em pupas (d) que também se alimentam da estrutura das maçãs florais e por sua vez chega ao último estágio, a forma adulta (Figura 1).

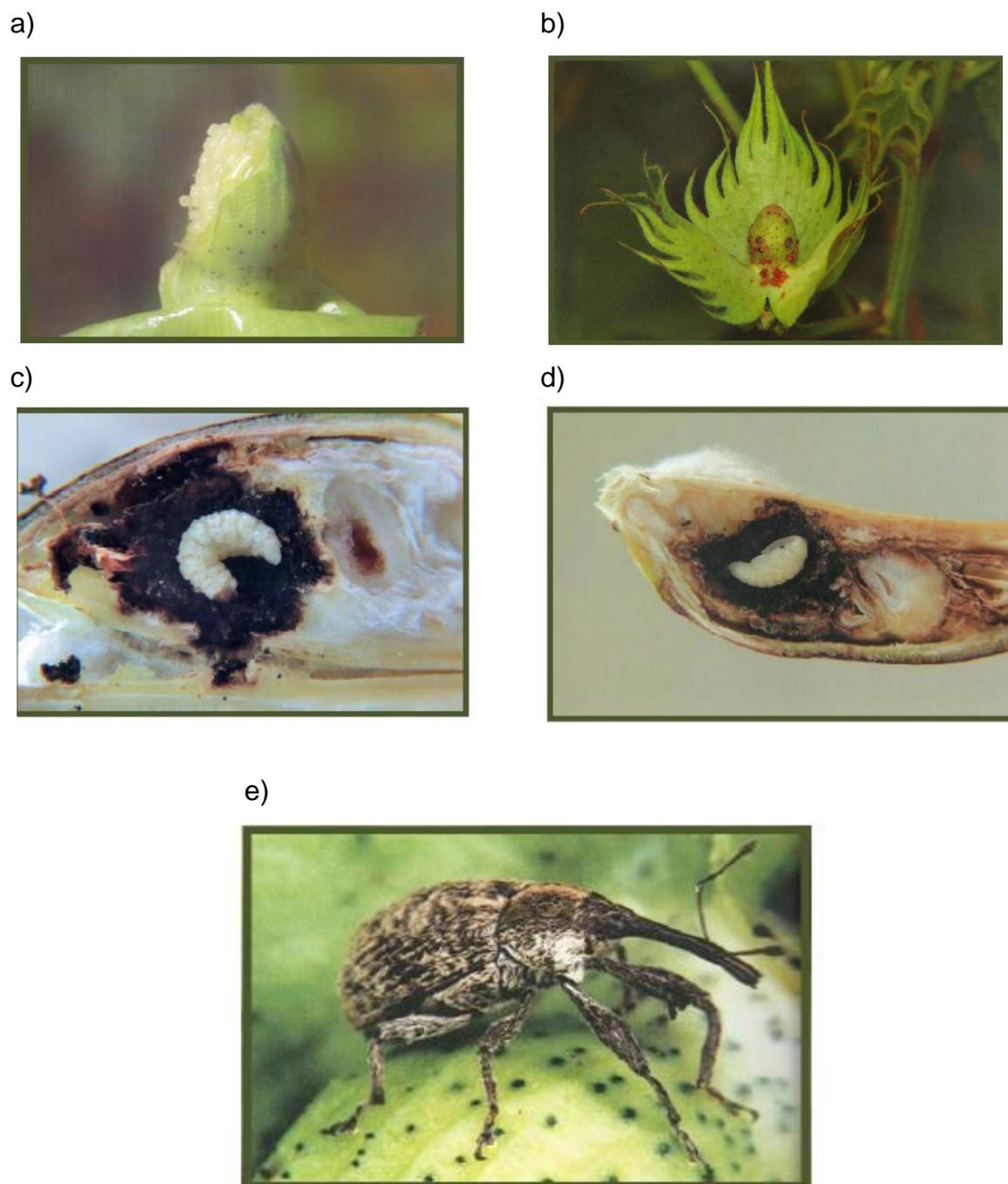


Figura 1: Fases do ciclo evolutivo do bicudo do algodoeiro (*Anthonomus Grandis*)
a) Oviposição; b) Orifício de Alimentação; c) Larva; d) Pupa; e) Adulto.
Fonte: BELOT, 2015.

As fêmeas possuem uma vida curta, durando cerca de 20 a 30 dias, porém nesse pouco tempo realizam a deposição de 100 a 300 ovos, onde as gerações permanecem por 3 a 7 safras, consequentemente isso é revertido em uma alta taxa de proliferação da praga (GABRIEL, 2016).

1.3 O manejo de pragas

Diversos trabalhos têm sido realizados com a finalidade de diminuir os prejuízos causados pela praga do algodão, os cotonicultores tiveram que absorver conhecimentos agrícolas, de modo que seus lucros e prejuízos dependem basicamente das suas ações assim, várias estratégias de controle são aplicadas visando o manejo integrado de pragas (MIP) e para que esses resultados sejam benéficos, são necessários vários testes, que indiquem como essas pragas atacam, seus inimigos naturais, as épocas de proliferações, buscando condições mais favoráveis para o uso de inseticidas (ALMEIDA; DOMINGUES; RAMALHO, 2013).

A tomada de decisões coletivas, iniciadas por programas do governo e associações dos cotonicultores, levou à imposição de técnicas semelhantes às empregadas no programa de erradicação americano, inserindo a destruição dos restos culturais, a aplicação de inseticidas baseando-se na proporção da proliferação, o controle efetivo e constante até o final da safra e o uso de feromônios objetivando atrair a praga para armadilhas e a consequente captura dos insetos para que seja realizado o extermínio (BELOT, 2015).

1.3.1 O uso de semioquímicos no combate ao bicudo do algodoeiro

Conforme afirmam Boaeretto e Brandão (2013) a utilização de semioquímicos como modo de defesa às pragas do algodão, têm obtido resultados satisfatórios, pois os feromônios são úteis em avaliações numéricas populacionais para determinar a necessidade de inseticidas no ambiente e verificar o quanto as pragas são resistentes a esses inseticidas, vale destacar que o principal fator que leva ao emprego de feromônios é o confundimento que ocorre entre as populações, assim, Belot (2015) define como semioquímicos (Figura 6) toda e qualquer substância que atue na comunicação entre os insetos, basicamente gerando sinais capazes de causar relações interespecíficas, aleloquímicos, e intraespecíficas, feromônios.

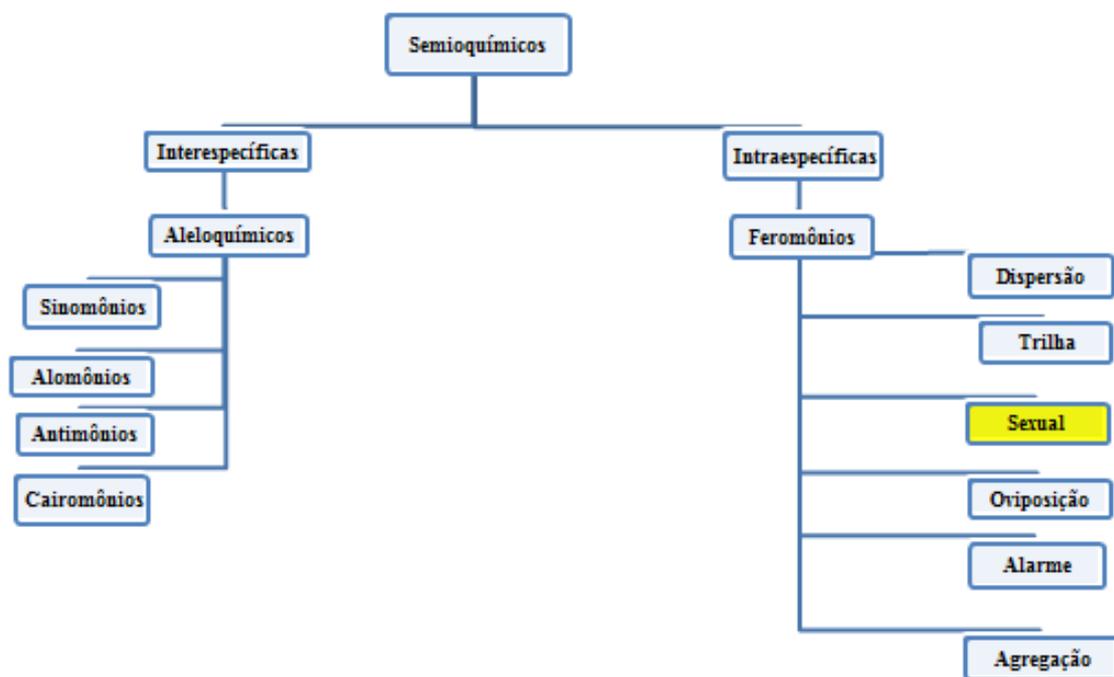


Figura 2: Semioquímicos
 Fonte: BELOT adaptado, 2015

1.3.2 O uso de feromônios no manejo de pragas

O emprego de feromônios para o controle de pragas pode ser dar basicamente de duas maneiras:

- Tornando-os livres na cultura de algodão, por meio de pulverizações, fazendo com que haja uma certa confusão entre o macho e a fêmea e eles não se encontrarão para que haja o acasalamento e a geração de outros descendentes;
- Situá-los em armadilhas adesivas, onde os insetos serão atraídos pela essência do sexo oposto e lá ficarão para que sejam exterminados (SILVA et al., 2002)

As armadilhas utilizadas no manejo servem para realizar o mapeamento dos locais que mais precisam de pulverização, devido à quantidade coletada da praga, o que leva a uma redução de custos econômicos e conseqüentemente o desenvolvimento da plantação. (AZAMBUJA, DEGRANDE 2014).

1.4 Grandlure e a sua mistura feromonal

O *Anthonomus Grandis*, é capaz de liberar diversos tipos de feromônios, entre os mais importantes se destacam os de agregação e os sexuais, assim o macho libera em maior quantidade o feromônio de agregação que é capaz de atrair ambos os sexos, porém a fêmea é atraída com maior facilidade, no entanto o feromônio sexual pode ser liberado tanto pela fêmea quanto pelo macho. (Silva, 2002)

O bicudo do algodoeiro, foi a primeira praga a ter seu feromônio estudado, ele possui uma mistura que resulta nos álcoois (1*R*-2*S*)-1-metil-2-(1-metiletenil)ciclobutanoetanol (**1**) e (*Z*)-2-(3,3-dimetilcicloexilideno)etanol (**2**) e nos aldeídos (*Z*)-(3,3-dimetilcicloexilideno)acetaldeído (**3**) (*E*)-(3,3-dimetilcicloexilideno)acetaldeído (**4**) e a mistura feromonal desses quatro componentes possui atividade biológica comprovada (TUMLINSON, 1969). O álcool **1** por ser o constituinte principal da mistura feromonal do *Anthonomus Grandis* e possuir uma estrutura única e desafiadora desperta a atenção dos químicos orgânicos sintéticos (MORI; MIYAKE, 1987).

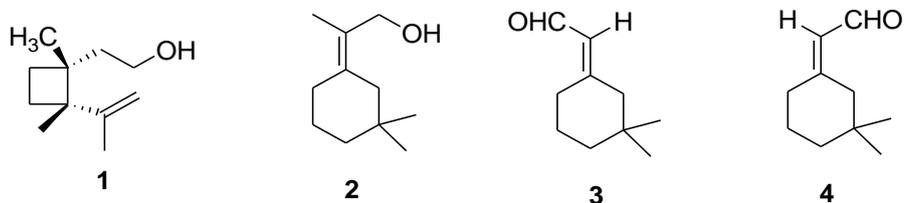


Figura 3: Mistura feromonal *Anthonomus Grandis*

Fonte: TUMLINSON, 1969

1.5 Síntese Orgânica

A síntese orgânica é uma estratégia utilizada para obtenção de moléculas, visando a redução dos custos a partir de matérias primas baratas. Desta forma, é possível obter moléculas com um alto valor no mercado, destinadas a diversas aplicações em diferentes ramos (FERREIRA, 1993).

1.5.6 Síntese do bicudo do algodoeiro

Dentre a mistura feromônios produzida pelo bicudo, há uma atenção voltada para o Grandisol **1** por ser o constituinte/molécula em maior proporção na mistura feromônica e pela sua arquitetura molecular o que a torna desafiadora. Além do mais nas primeiras sínteses realizadas não havia nenhum controle regioquímico ou estereoquímico, o que fazia com que houvesse a formação de uma mistura racêmica. Feito a separação, o produto obtido mostrava-se semelhante ao produto natural. (FERREIRA, 1992)

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever as sínteses assimétricas que constam na literatura acerca do (+)- Grandisol **1**, devido a sua complexidade estrutural e atividade biológica.

2.2 Específicos

- Comparar as rotas sintéticas descritas na literatura e seus respectivos rendimentos com base na obtenção do (+)- Grandisol **1**.
- Destacar, entre as sínteses descritas, aquela que possui maior viabilidade sintética.

3 SÍNTESES TOTAIS DO GRANDISOL

3.1 Síntese de Mori (1978)

Em 1978, Mori descreveu a primeira síntese dos enantiômeros do (+)-Grandisol **1** (Figura 8).

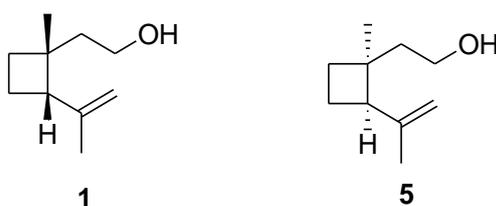


Figura 4: Enantiômeros do Grandisol

A metodologia aplicada inicialmente, utilizou um ácido carboxílico bicíclico **6**, intermediário chave, que foi convertido no álcool **7**.

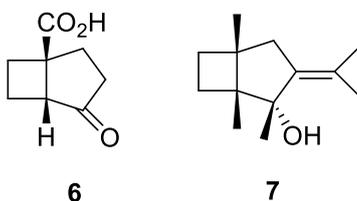
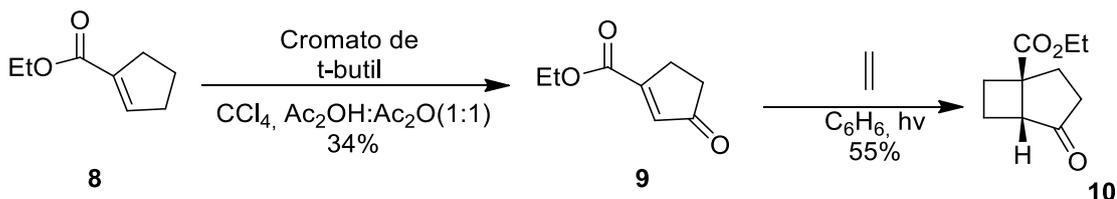


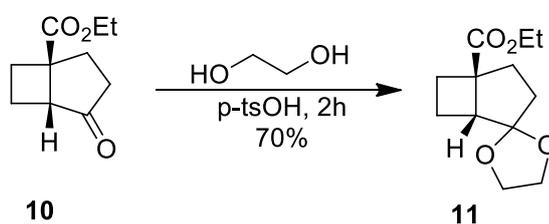
Figura 5: Ácido carboxílico bicíclico e álcool bicíclico

Visando a obtenção do intermediário chave **6**, foi necessário utilizar o éster cíclico α,β -insaturado **8**, que foi oxidado com cromato de *t*-butil. Dando continuidade, **9** foi submetido a uma reação de cicloadição [2+2] que levou ao éster bicíclico **10** em 55% de rendimento (Esquema 1).



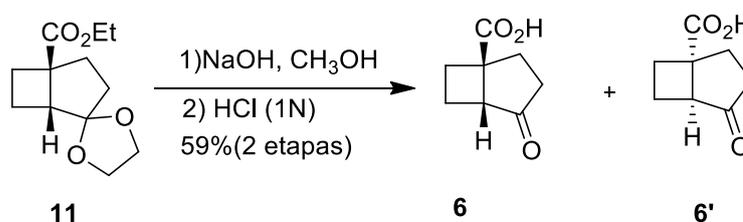
Esquema 1: Reação de formação do éster bicíclico.

Em seguida, a proteção da função cetona com etileno glicol levou ao cetol **11** evitando-se assim reações laterais indesejáveis nas próximas etapas (Esquema 2).



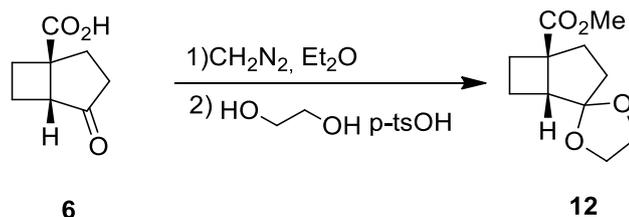
Esquema 2: Reação de proteção

Hidrólise básica e posterior acidificação de **11** levou ao cetoácido **6** e **6'** que foram separados após resolução óptica (Esquema 3).



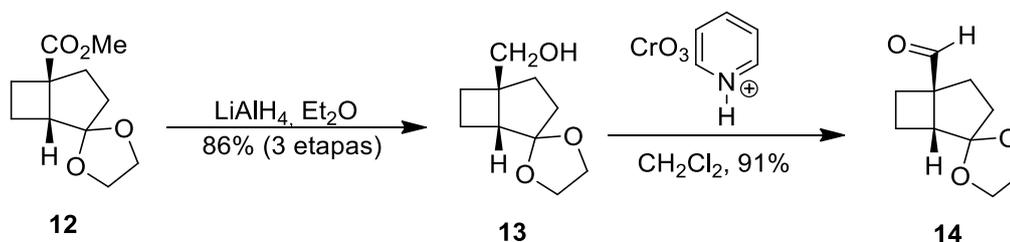
Esquema 3: Hidrólise básica e desproteção total

O ácido obtido **6**, teve configuração semelhante ao (+)- Grandisol **1** o qual sofreu uma reação de esterificação com CH_2N_2 , para dar origem ao éster com grupo metila **12** (Esquema 4).



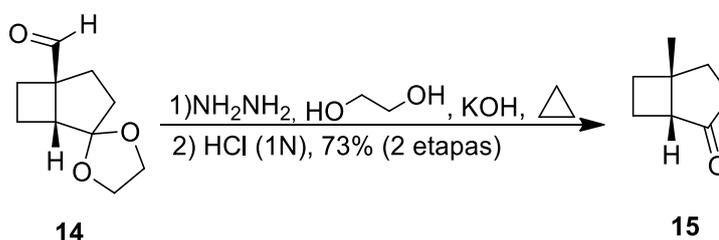
Esquema 4: Reação de esterificação

Para chegar ao (+)- Grandisol **1**, foi preciso submeter o cetal éster **12** a uma reação de redução com LiAlH_4 para convertê-lo em um hidroxí-cetal **13** que por sua vez, foi submetido a uma reação de oxidação com PCC conduzindo ao aldeído **14** (Esquema 5).



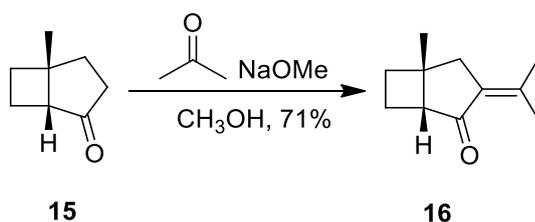
Esquema 5: Reação de redução do acetal éster e oxidação do hidroxí-acetal

O aldeído **14** foi submetido a redução de Huang-Minlon seguido por tratamento ácido, proporcionando o metilbiciclo-heptan-2-ona (**15**) em 73% de rendimento referente a duas etapas (Esquema 6).



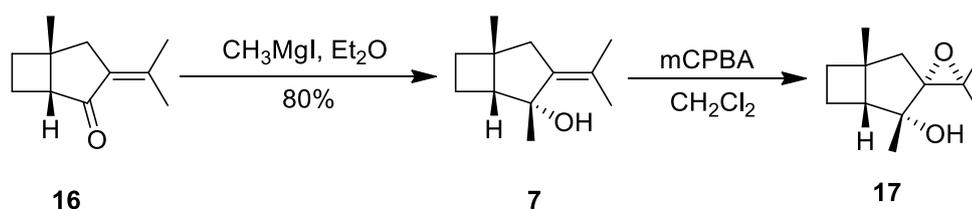
Esquema 6: Reação de redução Huang-Minlon.

O segundo intermediário chave **7** foi obtido a partir de **15**, aplicando-se a metodologia de Cargil and Wright, e então ao bicíclico **15** sofreu reação de condensação com acetona na presença de NaOMe para gerar a olefina **16** em 71% de rendimento (Esquema 7).



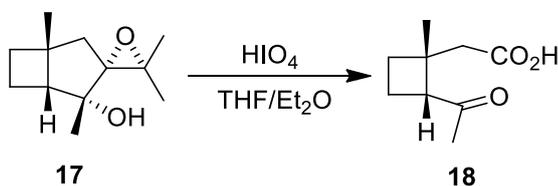
Esquema 7: Método de Cargil and Wright

Após submeter **16** a um tratamento com MeMgI foi possível obter o álcool **7**, consequentemente foi preciso realizar uma reação de epoxidação com mCPBA que levou ao composto **17** (Esquema 8).



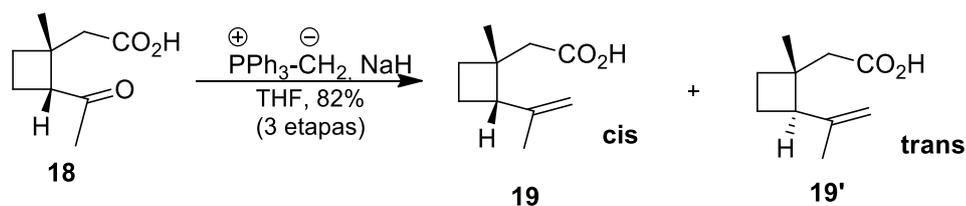
Esquema 8: Reação de epoxidação do álcool intermediário

A abertura do epóxido **17** ocorreu através da adição de HIO_4 , que conduziu ao cetoácido **18** (Esquema 9).



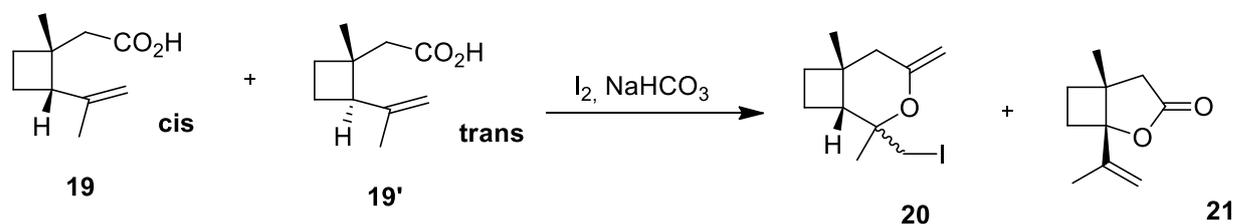
Esquema 9: Clivagem oxidativa

Submetendo o cetoácido **18** a uma reação de Wittig, foi possível observar a formação do ácido olefínico **19** mais o seu isômero *trans* **19'** em 82% de rendimento referente a três etapas (Esquema 10).



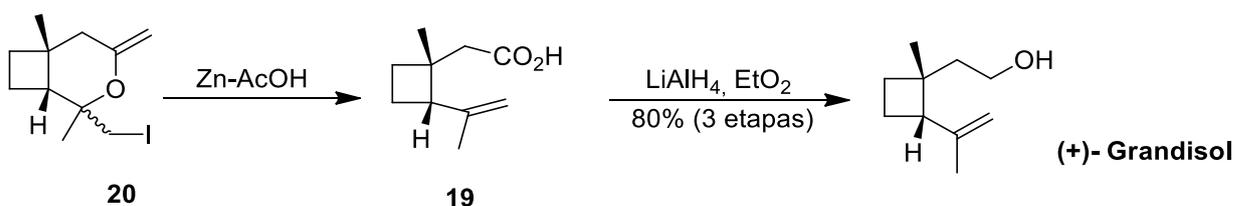
Esquema 10: Reação de Wittig

Os produtos obtidos **19** e **19'** foram purificados através de uma reação de redução por iodolactonização que consequentemente gerou a iodolactona **20** e um produto indesejável **21** (Esquema 11).



Esquema 11: Redução de iodolactonização

Em seguida, a iodolactona **20** foi reduzida através da adição de Zn-AcOH que levou à formação do ácido puro **22** que após tratamento com LiAlH_4 conduziu ao (+)-Grandisol **1** em 80% de rendimento referente a 3 etapas (Esquema 12).



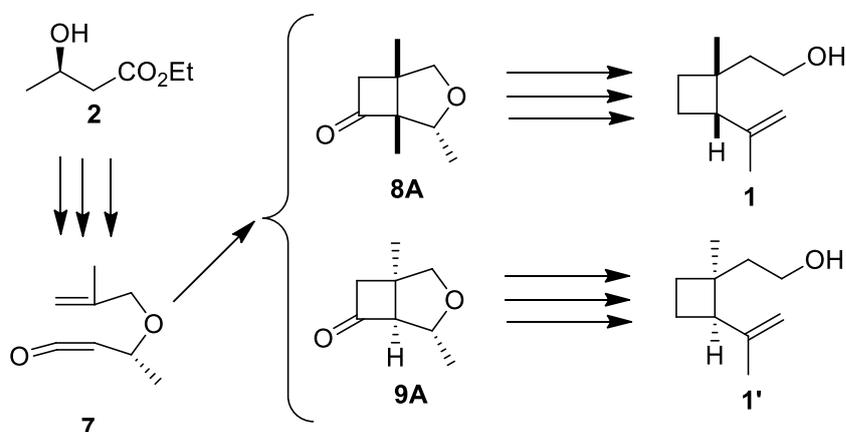
Esquema 12: Formação do (+)-Grandisol

A primeira síntese total descrita por Mori envolveu 19 etapas, com rendimento global de 1,6% a partir do éster cíclico α,β -insaturado **8**.

3.2 Síntese de Mori e Miyake (1987)

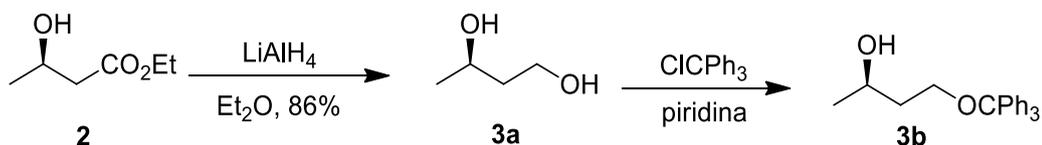
Após 10 anos desde a sua primeira síntese, Mori, em colaboração com Miyake (1987), desenvolveu a segunda geração para síntese dos enantiômeros do (+)-Grandisol com o objetivo de obter quantidades suficientes de forma que pudessem avaliar a atividade biológica.

Em sua síntese de segunda geração, Mori e Miyake partiram do (*R*)-3-hidroxi-butanoato de etila (**2**) obtido de fonte microbiológica, o qual após sucessivas transformações, conduziu ao intermediário **7**, o qual sofreu cicloadição intramolecular para conduzir à mistura das ciclobutanonas **8A** e **9A**, que posteriormente foram convertidas nos enantiômeros do (+)-Grandisol **1** e do (-)-Grandisol **1'** (Esquema 13).



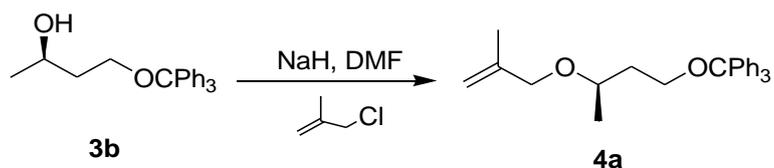
Esquema 13: Plano sintético da síntese de Mori e Miyake

A síntese baseia-se no preparo das ciclobutanonas **8A** e **9A**, a partir da redução do (*R*)-3-hidroxi-butanoato de etila (**2**) com LiAlH_4 que deu origem ao diol **3a**, cuja hidroxila primária foi protegido com ClCPh_3 conduzindo a **3b** (Esquema 14).



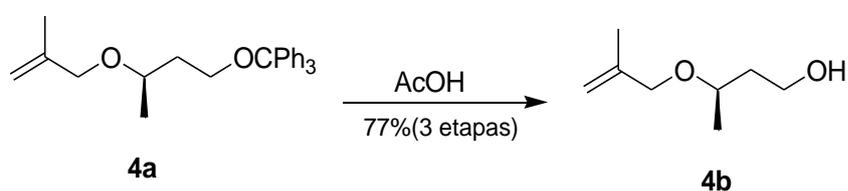
Esquema 14: Redução do (*R*)-3-hidroxi-butanoato de etila e proteção do diol

Dando continuidade, **3b** foi tratado com NaH em DMF seguido por uma reação de eterificação com $\text{CH}_2=\text{CMeCH}_2\text{Cl}$, levando à formação de **4a**.



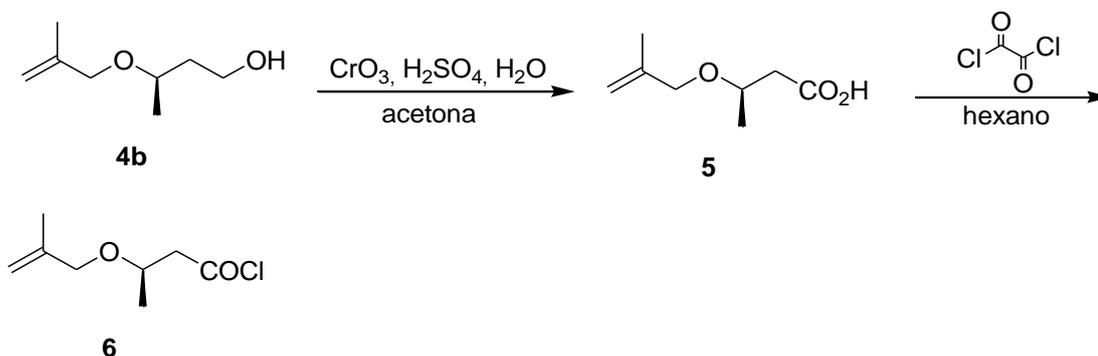
Esquema 15: Reação de eterificação

O grupo protetor da molécula **4a** foi removido com a adição de AcOH 80% para gerar **4b** (Esquema 16).



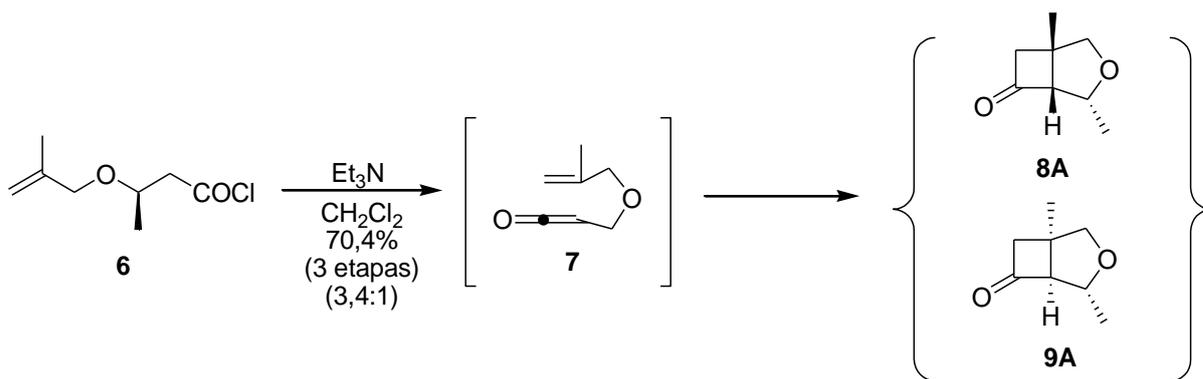
Esquema 16: Remoção de grupo trifênil

Oxidação de **4b** com reagente de Jones levou a **5** o qual conduziu a **6** após tratamento com cloreto de oxalila (Esquema 17).



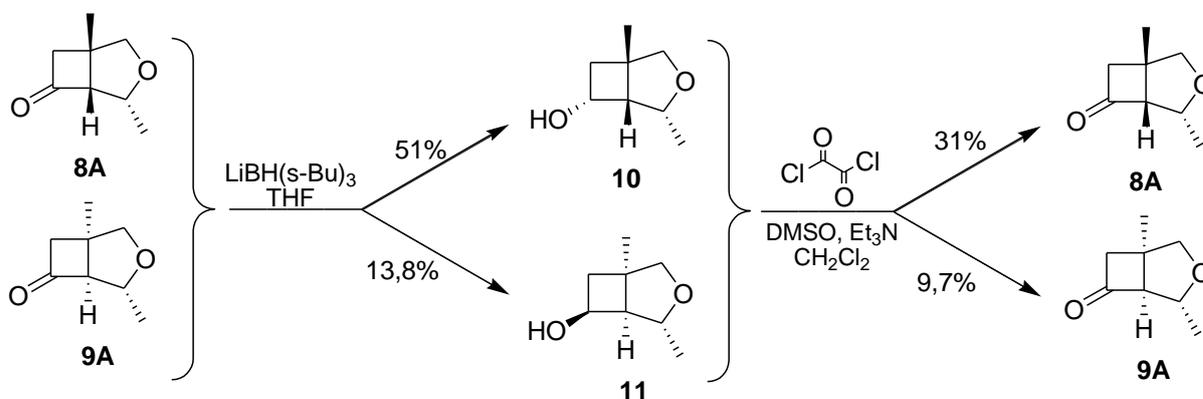
Esquema 17: Reação de oxidação e preparo do cloreto de acila

A reação para a olefina **7** foi executada pela adição de trietilamina à solução **6** sob refluxo, que conduziu à formação das duas cetonas bicíclicas **8a** e **9a** sendo o produto **8a** formado majoritariamente (Esquema 18).



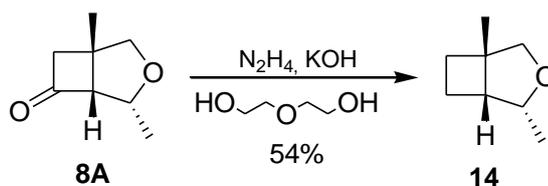
Esquema 18: Reação de formação das cetonas bicíclicas na forma racêmica

A separação da mistura racêmica formada pelas cetonas só foi possível após a conversão dos álcoois **10** e **11** através da redução por $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$ o que facilitou a separação, sendo novamente convertida nas cetonas **8a** e **9a** através da oxidação de Swern. A cetona **8a** foi obtida com rendimento de 31% e a cetona **9a** foi obtida com rendimento de 9,7% (Esquema 19).



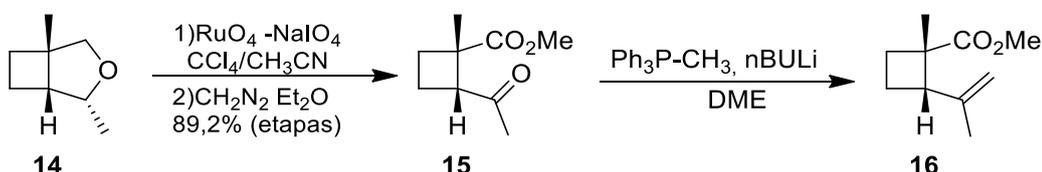
Esquema 19: Reação de formação das cetonas bicíclicas

Para levar à formação do (+)-Grandisol o qual possui maior atividade foi necessário utilizar **8a**, o qual foi submetido à reação de redução de Wolff-Kinshner com N_2H_4 e KOH na presença de dietilenoglicol para dar origem ao éter bicíclico **14** em 54% de rendimento (Esquema 20).



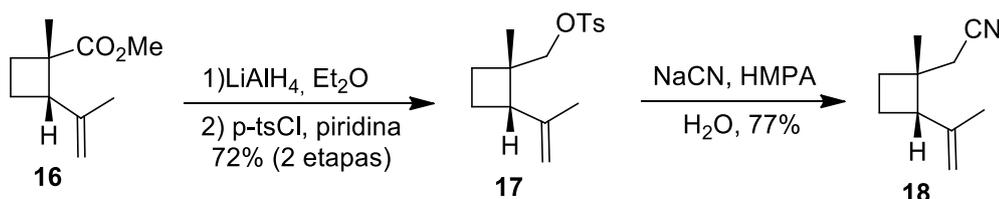
Esquema 20: Reação de formação do éter bicíclico

O éter bicíclico **14** foi tratado com $\text{RuO}_4\text{-NaIO}_4$ seguido de CH_2N_2 para gerar um cetoéster **15**, que foi submetido à reação de Wittig fornecendo a olefina **16** (Esquema 21).



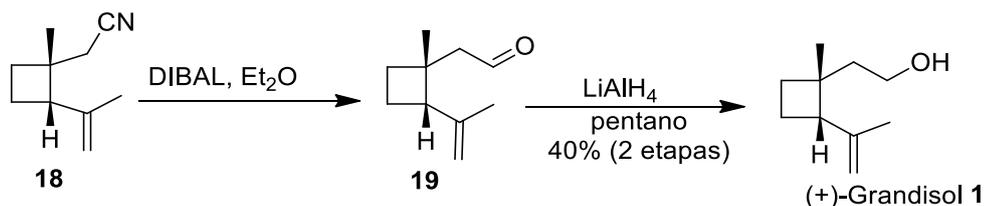
Esquema 21: Reação de formação da olefina

A redução do éster **16** seguido da tosilatação, conduziu **17** que posteriormente foi tratado com NaCN na presença de HMPA para obter a nitrila **18** em 77% de rendimento (Esquema 22).



Esquema 22: Reação de formação do composto nitrilado

Dando continuidade a síntese, **18** foi reduzido com $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ levando à formação de **19** que foi novamente submetido a uma reação de redução com LiAlH_4 para então obter o (+)-grandisol **1a** em 40% de rendimento referente a duas etapas (Esquema 23).

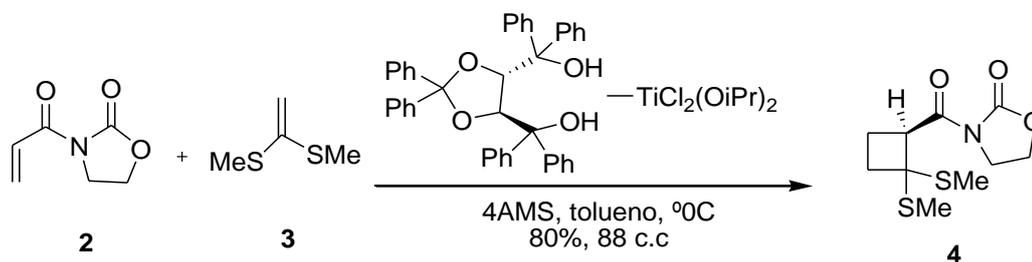


Esquema 23: Reação de formação do (+)-Grandisol 1

A segunda síntese de geração de Mori e Miyake envolveu 18 etapas com rendimento global de 2,52% a partir do (*R*)-3-hidroxi-butanoato de etila (2). Embora o número de etapas da primeira e segunda geração foram praticamente o mesmo (19 na primeira e 18 na segunda) foi possível obter em maior quantidade o (+)-Grandisol 280 mg na segunda geração contra 23,6 mg na síntese de primeira geração sendo possível avaliar atividade biológica.

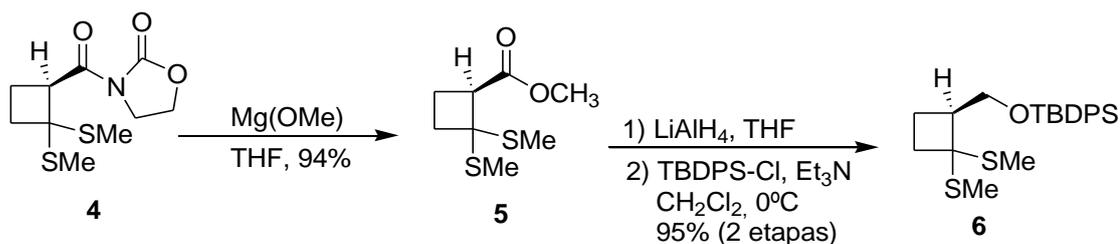
3.3 Síntese de Narasaka e colaboradores (1991)

A síntese assimétrica do (+)-Grandisol 1 por Narasaka e colaboradores teve como etapa chave a reação de cicloadição [2+2] assimétrica entre a *N*-propeniloxazolidinona 2 e o ditioéter 3 na presença do complexo de titânio quiral que conduziu ao cicloaduto 4 em 80% de rendimento com 88% de excesso enantiomérico (Esquema 24).



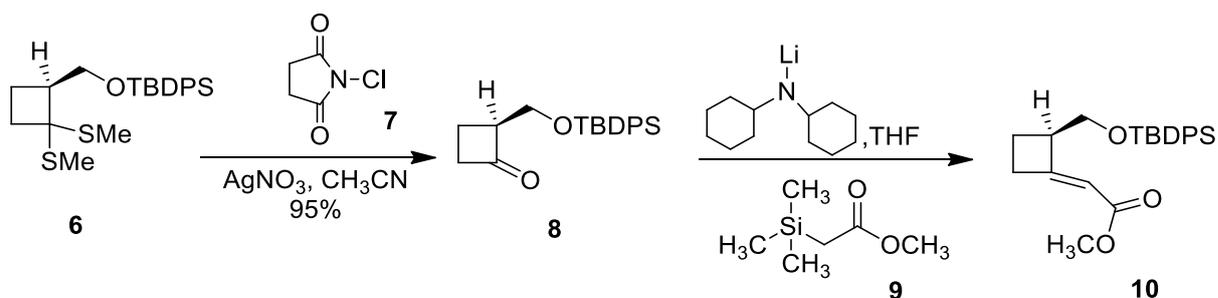
Esquema 24: Síntese do cicloaduto 4 pela reação de cicloadição [2+2]

Remoção da oxazolidinona do cicloaduto 4 com metóxido de magnésio forneceu o éster metílico 5 em 94% de rendimento. Redução de 5 com LiAlH₄ e posterior proteção com TBDPS-Cl levou ao silil-éter 6 em 95% de rendimento referente a duas etapas (Esquema 25).



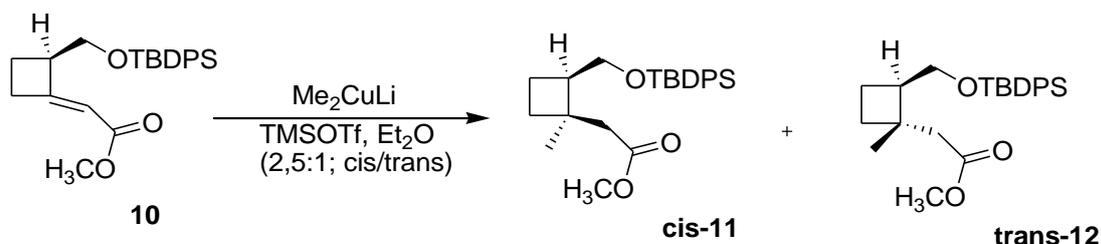
Esquema 25: Reação de formação do silil-éter

Subsequentemente, reação de hidrólise de **6** com N-clorosuccinamida **7** na presença de AgNO_3 forneceu a cetona **8** em 95% de rendimento. Reação de olefinação de Peterson da cetona **8** com o organossilício **9** conduziu ao éster α, β -insaturado (Z) **10** como único estereoisômero (Esquema 26).



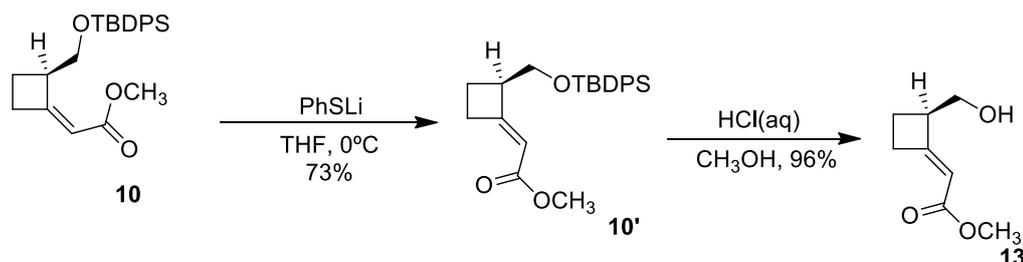
Esquema 26: Reação de olefinação de Peterson

Para a introdução do grupo metil foi realizada a reação de adição conjugada no éster α, β -insaturado (Z) **10** com Me_2CuLi na presença do ácido de Lewis TMSOTf o qual levou a uma mistura dos produtos de adição *cis*-**11** e *trans*-**12** numa razão 2,5:1 (*cis/trans*) (Esquema 27).



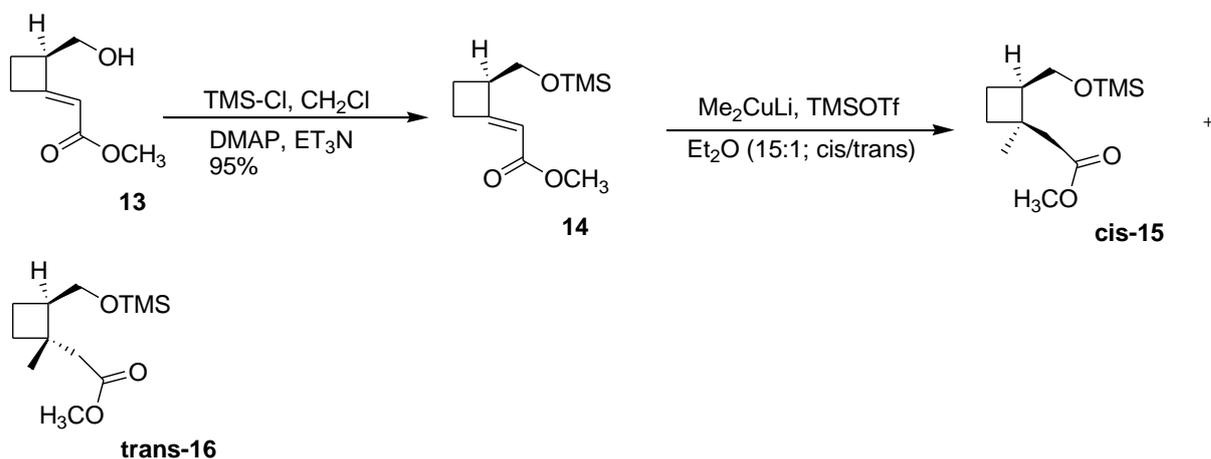
Esquema 27: Reação de formação da mistura *cis/trans*

Em detrimento a baixa seletividade proveniente do impedimento estérico do éster α,β -insaturado (Z) **10** este foi isomerizado ao éster α,β -insaturado (E) **10'** que após remoção do grupo de proteção com HCl forneceu ao álcool **13** em 96% de rendimento (Esquema 28).



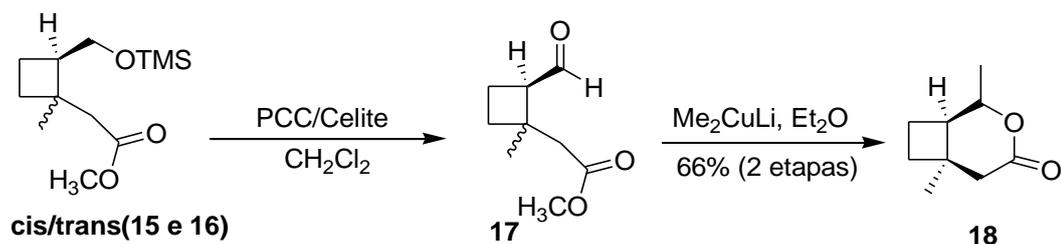
Esquema 28: Reação de formação do álcool

Posteriormente, proteção de **13** com TMS-Cl levou ao silil-éter **14** em 95% de rendimento. Adição conjugada de Me_2CuLi conduziu aos produtos *cis*-**15** e *trans*-**16** numa razão 15:1 (*cis/trans*) (Esquema 29).



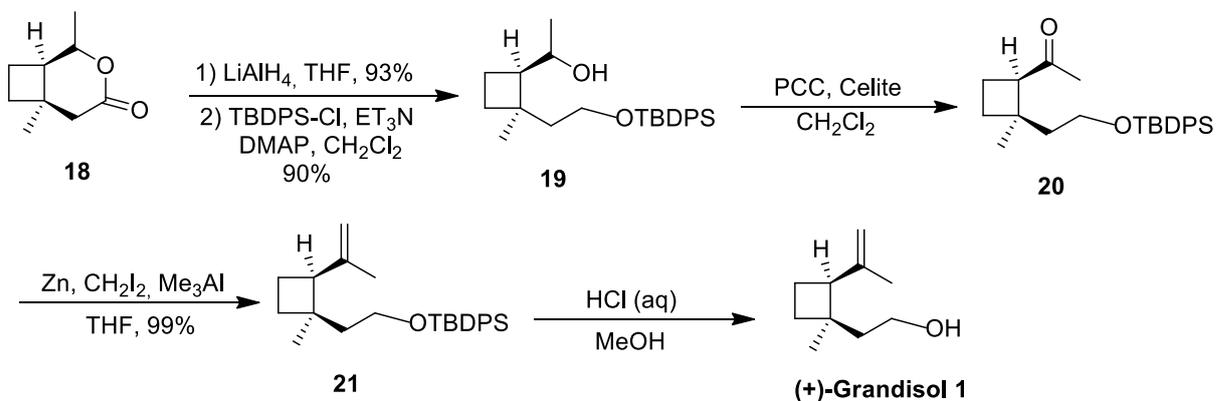
Esquema 29: Reação de formação da mistura *cis/trans*

A mistura *cis/trans* (**15** e **16**) foi oxidada na presença de PCC e celite fornecendo o aldeído **17** o qual foi tratado com Me_2CuLi que conduziu à lactona **18** como único estereoisômero em 66% de rendimento referente a 2 etapas (Esquema 30).



Esquema 30: Reação de formação da lactona

Por fim, redução da lactona **18** com LiAlH_4 e proteção da hidroxila primária após tratamento com TBDPS-Cl forneceu o intermediário **19** em 90% de rendimento. Oxidação de **19** com PCC e celite levou à cetona **20** o qual foi tratada com Zn, CH_2I_2 e Me_3Al conduzindo ao produto de olefinação **21** que após remoção do grupo protetor TBDPS forneceu o (+)-Grandisol **1** (Esquema 31).

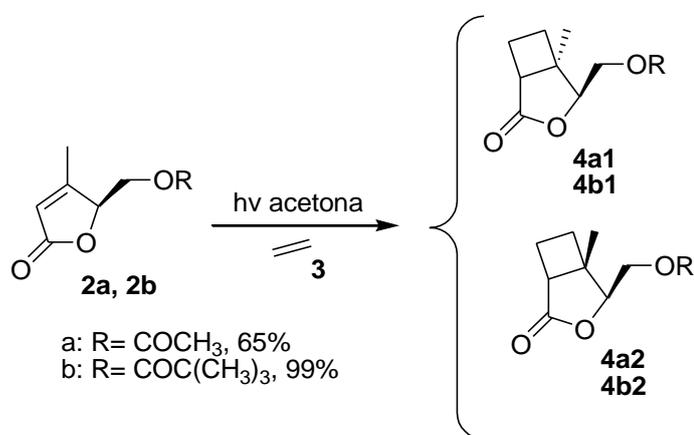


Esquema 31: Reação de formação do (+)-Grandisol

A síntese de Narasaka e colaboradores foi realizada em 18 etapas com rendimento global de 22%.

3.4 Síntese de Alibés e colaboradores (1993)

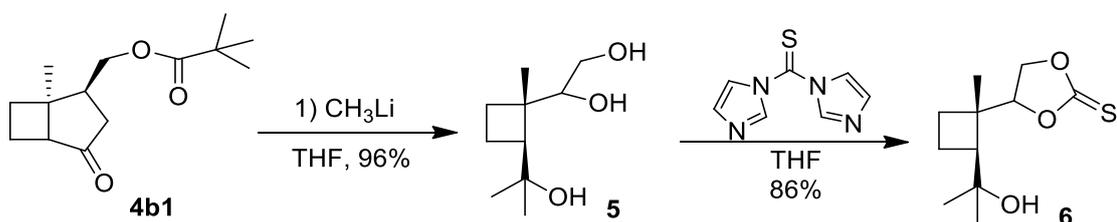
A síntese formal do (+)-Grandisol **1** por Alibés e colaboradores (1993) foi concluída em 1993. A síntese envolveu como etapa chave a reação de cicloadição [2+2] entre a lactona **2a/2b** e eteno **3** levando uma mistura dos cicloadutos **4a** e **4b** numa razão diastereosseletiva de 53:47 para **4a₁/4a₂** e de 62:38 **4b₁/4b₂** dependente do substituinte R presente na lactona **2** (Esquema 32).



Esquema 32: Reação de obtenção dos 2 diastereoisômeros

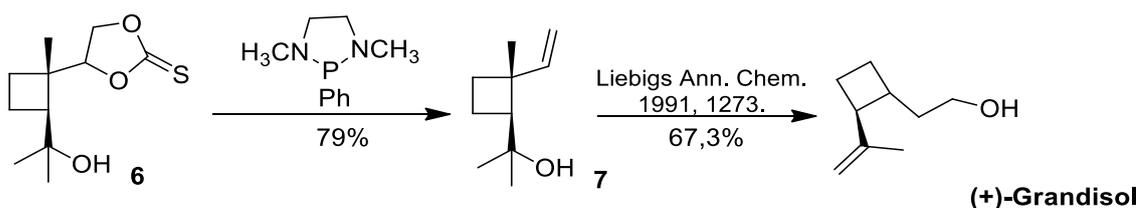
Purificação por cromatografia em coluna levou à separação dos diastereoisômeros os quais tiveram a configuração relativa determinada por espectroscopia de RMN ¹³C. O cicloaduto principal **4b₁** teve sua estereoquímica determinada como *anti* pela relação entre grupo R e o anel ciclobutano. Este aduto **4b₁** tem a configuração idêntica ao (+)-Grandisol **1**.

Dessa forma, tratamento do aduto **4b₁** com metilítio seguido de proteção do diol **5** conduziu ao intermediário **6** em 86% de rendimento (Esquema 33).



Esquema 33: Reação de obtenção do tiocarbonato

Por fim, reação de eliminação do intermediário **6** na presença do reagente de fósforo conduziu ao alceno **7** em 79% de rendimento concluindo assim a síntese formal do (+)- Grandisol **1** (Esquema 34).



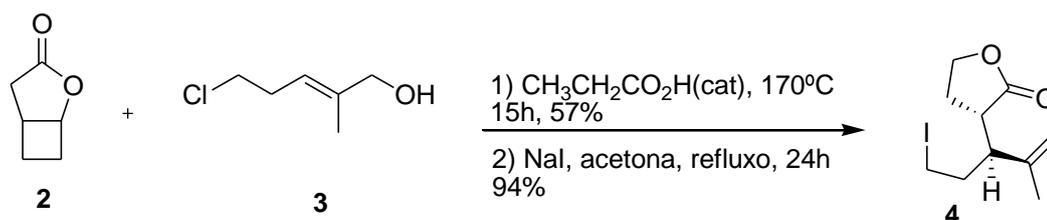
Esquema 34: Reação de obtenção do (+)-Grandisol

A síntese descrita por Alibés e colaboradores (1993) envolveu um total de 5 etapas, com rendimento global de 43% a partir da reação diastereosseletiva entre a lactona **2** com eteno **3**.

3.5 Síntese de Kim e colaboradores (1994)

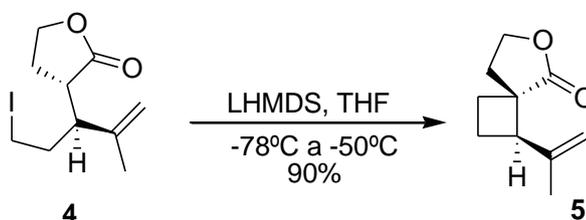
Kim e colaboradores (1994) descrevem a síntese do (+)- Grandisol **1** a partir de uma reação de alquilação intramolecular da lactona de forma estereoespecífica.

A síntese inicia-se pelo rearranjo de Claisen entre a lactona **2** com o álcool alílico **3** seguido da reação de troca cloro por iodo após reação na presença de iodeto de sódio, o qual forneceu a iodo-lactona **4** em 94% de rendimento (Esquema 35).



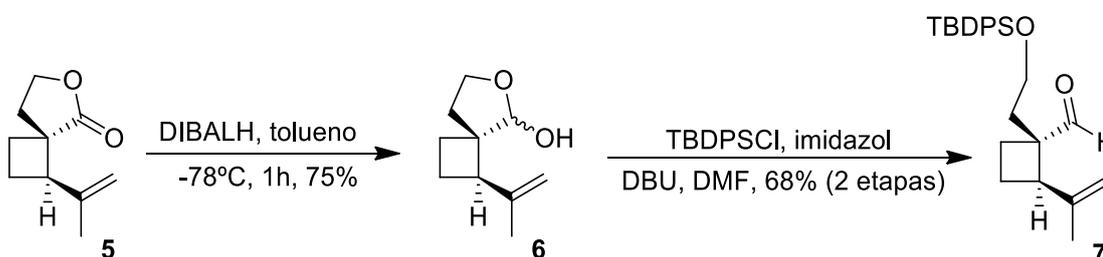
Esquema 35: Reação de síntese da iodo-lactona

Com a lactona **4** em mãos, esta foi tratada com LiHMDS que forneceu a spiro lactona **5** como único estereoisômero em 90% de rendimento (Esquema 36).



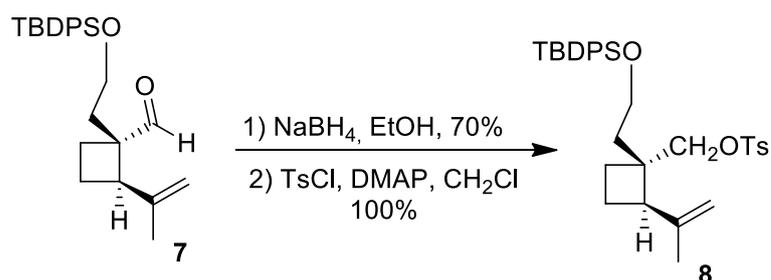
Esquema 36: Reação de formação da spiro lactona

Posteriormente, tratamento da lactona **5** com DIBAL-H conduziu ao lactol **6** em 75% de rendimento. Este sofreu proteção com TBDPS na presença de DBU fornecendo o aldeído **7** em 68% de rendimento referente a duas etapas (Esquema 37).



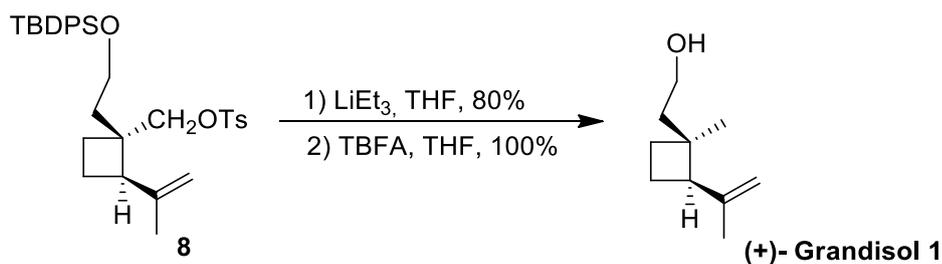
Esquema 37: Reação de formação do aldeído

Após a redução do aldeído de **7** com NaBH₄ e reação de tosilização com TsCl foi obtido o tosilato **8** em 100% de rendimento (Esquema 38).



Esquema 38: Reação de formação do tosilato

Por fim, redução do tosilato **8** com LiEt_3BH seguido de remoção do protetor TBDPSO com TBAF forneceu o (+)-Grandisol **1** em ótimo rendimento (Esquema 39).

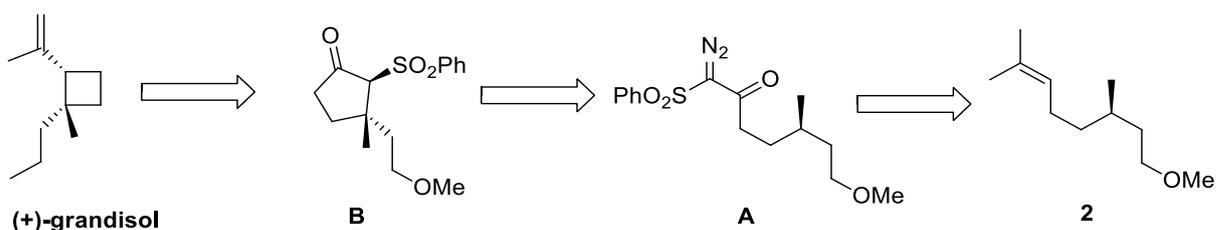


Esquema 39: Reação de obtenção do (+)-Grandisol

A síntese estereoespecífica do (+)-Grandisol por Kim e colaboradores foi realizada em 10 etapas com rendimento global de 13,8% a partir do intermediário chave **2**.

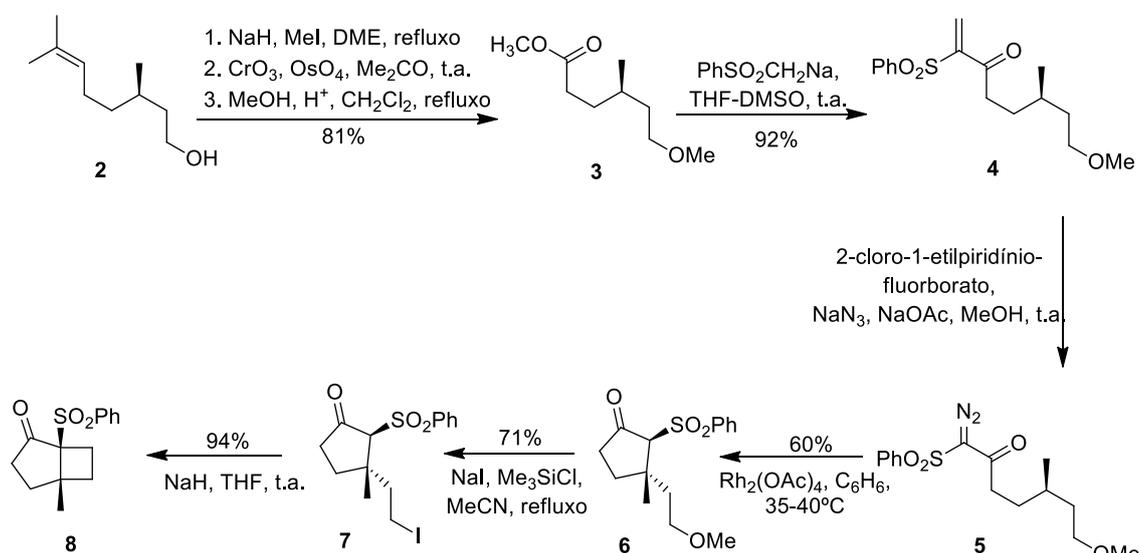
3.6 Síntese de Monteiro e colaboradores (1996)

Monteiro e Zukerman-Schpector sintetizaram o (+)-grandisol em 1996. A abordagem sintética utilizada por esses autores utilizou como etapa chave a ciclização carbenóide intramolecular catalisada por acetato de ródio da diazocetosulfona **A** à 2-fenilsulfonilciclopentanona **B**. A inserção C-H ao carbono C-5 de **A** ocorreu estereoespecificamente para gerar um centro quaternário, o qual após reorganização, apresentou a mesma estereoquímica encontrada no (+)-grandisol (Esquema 40).



Esquema 40: Análise retróssintética da ciclicização carbenóide intramolecular

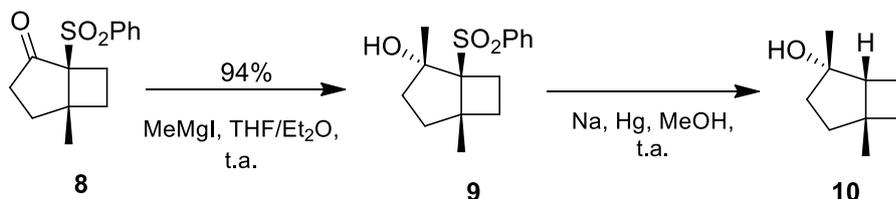
O citronelol **2** foi submetido à eterificação, clivagem oxidativa da ligação dupla e esterificação, para fornecer o éster **3** com 81% de rendimento para as 3 etapas. O tratamento de **3** com o ânion fenilsulfonilmetídeo forneceu, em um procedimento de Stetter modificado, a cetosulfona **4** com 92% de rendimento. Em seguida **4** foi submetido a uma diazotação e o diazocomposto **5** bruto gerado foi ciclizado na presença de acetato de ródio, fornecendo a 2-fenilsulfonilciclopentanona **6**. Este foi refluxado com iodeto de sódio/triclorometilsilano em acetonitrila para fornecer o iodeto **7** com 71% de rendimento, o qual foi tratado com hidreto de sódio em THF e ciclizado brandamente ao bicicloeptano **8** com 94% de rendimento (Esquema 41).



Esquema 41: Síntese do bicicloeptano

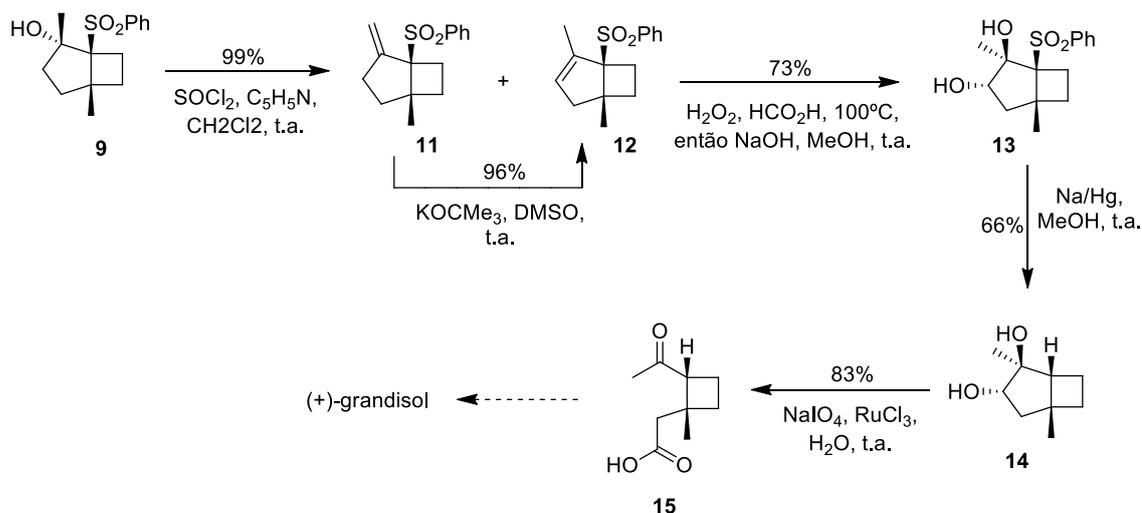
A cetona **8** foi tratado com reagente de Grignard, fornecendo o álcool **9**, resultante do ataque nucleofílico à face exo menos impedida, sendo isolado com 94% de rendimento. Para confirmar a estrutura do álcool **9**, este foi tratado com sódio em

metanol e a desulfonilação ocorreu para fornecer álcool (-)-**10**, sendo este composto conhecido e anteriormente preparado por Rosini e colaboradores (1985) (Esquema 42).



Esquema 42: Síntese de obtenção do álcool

A desidratação de **9** foi conseguida através da reação deste com cloreto de tionila em piridina, à temperatura ambiente, sendo obtida uma mistura das olefinas **11** e **12** com 99% de rendimento (razão aproximada de 1:1,4). A separação dos dois alcenos isoméricos foi possível, mas dispendiosa através de cromatografia em coluna. Visando evitar essa dificuldade, a mistura foi equilibrada com *terc*-butóxido de potássio em DMSO à temperatura ambiente, sendo desta forma o alceno **11** convertido no alceno **12** mais estável. A diidroxilação da ligação dupla de **12**, seguida pela remoção do grupo fenilsulfonil e clivagem do glicol forneceu então **15**, com a mesma configuração observada no (+)-Grandisol (Esquema 43).

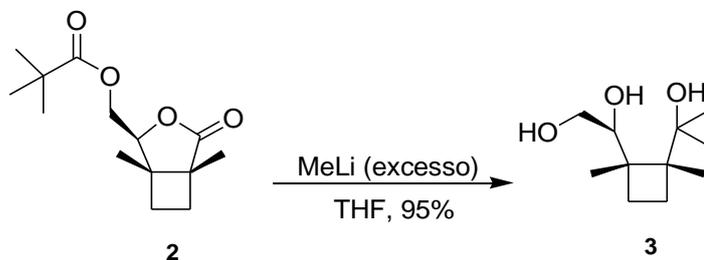


Esquema 43: Síntese do (+)-Grandisol

A síntese de Monteiro e Zukerman-Schpector (1996) foi realizada em 15 etapas, utilizando como precursor o citronelol **2**, que possui características semelhantes ao (+)-Grandisol, levando a um rendimento global de 49,23%.

3.7 Síntese de Alibés e colaboradores (1996)

A síntese de segunda geração de Alibés e colaboradores (1996) iniciou-se pela abertura da lactona **2** por um excesso de MeLi que conduziu ao triol **3** em 95% de rendimento (Esquema 44).

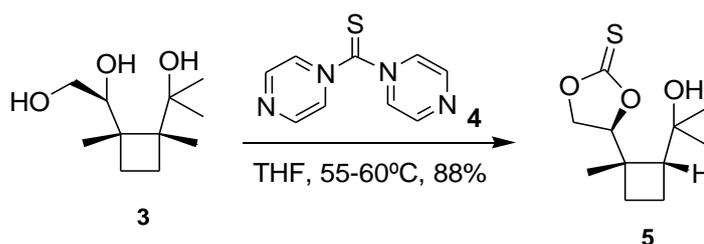


Esquema 44: Reação de formação do triol

A partir do triol **3**, Alibés e colaboradores (1996) propuseram duas rotas para síntese do (+)-Grandisol.

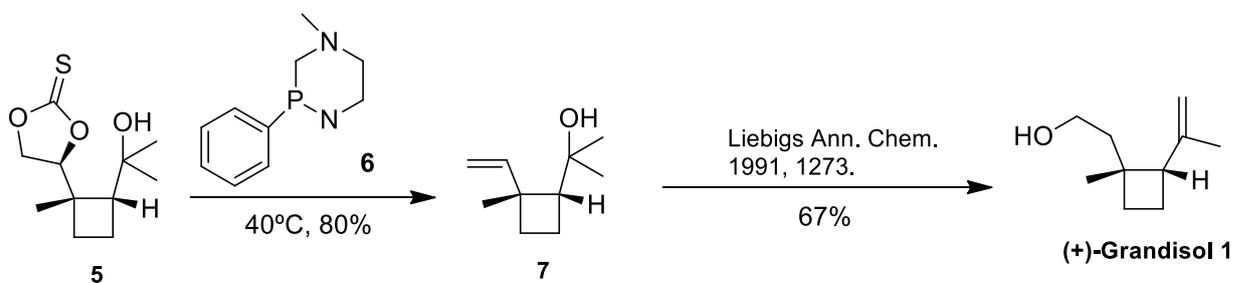
Rota A

Tratamento do triol **3** com tiocarbonildiimidazol **4** forneceu o tiocarbonato **5** em 88% de rendimento (Esquema 45).



Esquema 45: Reação de formação do tiocarbonato

Reação do tiocarbonato **5** com o reagente fósforo **6** sob aquecimento, conduziu ao intermediário chave **7** já descrito na síntese do (+)-Grandisol **1** (Esquema 46).

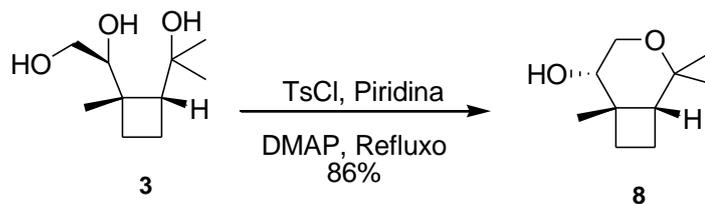


Esquema 46: Reação de obtenção do (+)-Grandisol

A rota A envolveu cinco etapas a partir do precursor comum **2** em 44% de rendimento global, sendo uma síntese formal curta e eficiente.

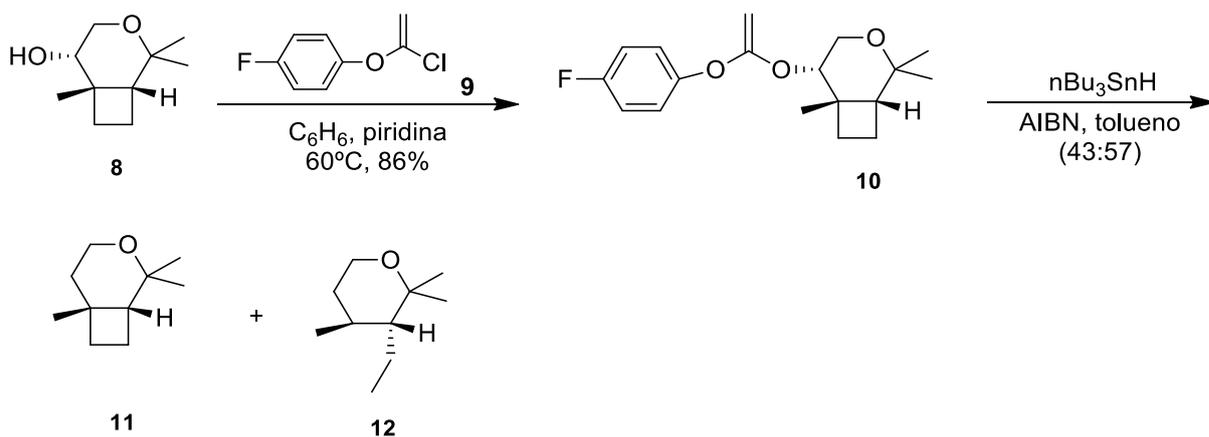
Rota B

Para a rota B, o triol **3** sofreu reação de ciclização após tratamento com TsCl fornecendo o oxabícico **8** em 86% de rendimento (Esquema 47).



Esquema 47: Reação do obtenção do oxabícico

Em seguida, proteção da hidroxila secundária de **8** com clorotioformiato **9** levou ao intermediário **10** o qual sofreu reação de deoxigenação de Barton-McCombie fornecendo o oxabícico **11** e a dihidropirona **12** numa razão de 63:35 favorecendo o produto desejado em 80% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 48).



Esquema 48: Reação de desoxigenação de Barton McCombie

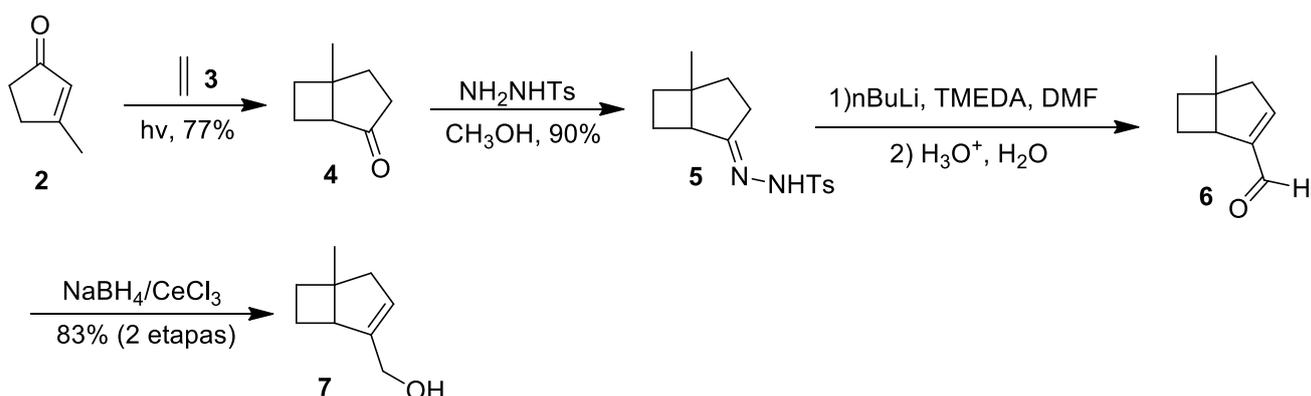
Por fim, abertura do oxabícico com LDA como descrito na síntese de Dreiding e colaboradores (1987) fornecerá o (+)-Grandisol **1** em 62% de rendimento.

A síntese formal de Alibés e colaboradores através da rota B foi realizada em 5 etapas a partir do precursor comum **2** em 62% de rendimento global.

3.8 Síntese de Hamon e colaboradores (1999)

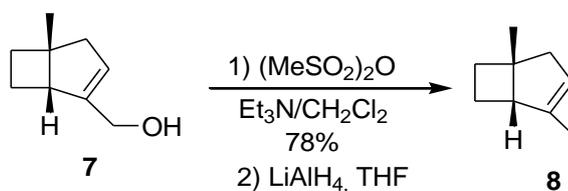
Hamon e colaboradores sintetizaram o (+)- Grandisol envolvendo como etapa chave uma resolução cinética catalítica do álcool alílico **7**.

A síntese do álcool alílico **7** ocorreu em quatro etapas a partir da reação de cicloadição [2+2] entre a enona **2** com eteno **3** que forneceu o cicloaduto **4** em 77% de rendimento. Tratamento de **4** com tosil hidrazina conduziu a tosil hidrazona **5** em 90% de rendimento. Esta foi submetida a reação com n-BuLi seguido da adição de DMF que após hidrólise ácida levou ao aldeído **6**. Redução **7** por NaBH₄/CeCl₃ forneceu o álcool alílico desejado em 83% de rendimento (Esquema 49).



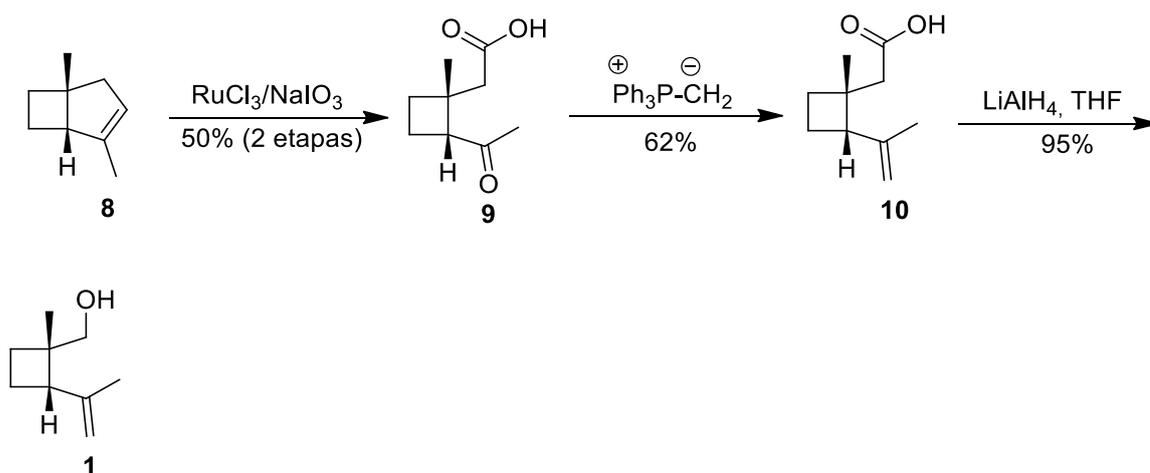
Esquema 49: Reação de obtenção do álcool alílico

Resolução cinética catalítica do álcool alílico **7** com L-(+)-DIPT a -20°C levou a um excesso enantiomérico maior que 98% favorecendo ao álcool alílico **7**. Proteção da hidroxila de **7** com mesilato e posterior redução com LiAlH₄ conduziu exclusivamente ao alqueno endocíclico **8** (Esquema 50).



Esquema 50: Reação de redução do álcool

Clivagem oxidativa de **8** com $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_3$ levou ao ceto-ácido **9** em 50% de rendimento referente a duas etapas (redução e clivagem oxidativa). Reação de Wittig do ceto-ácido **9** com metileno fosforana forneceu o ácido carboxílico **10** em 62% de rendimento. Redução do ácido carboxílico com LiAlH_4 conduziu ao (+)- Grandisol **1** em 95% de rendimento (Esquema 51).



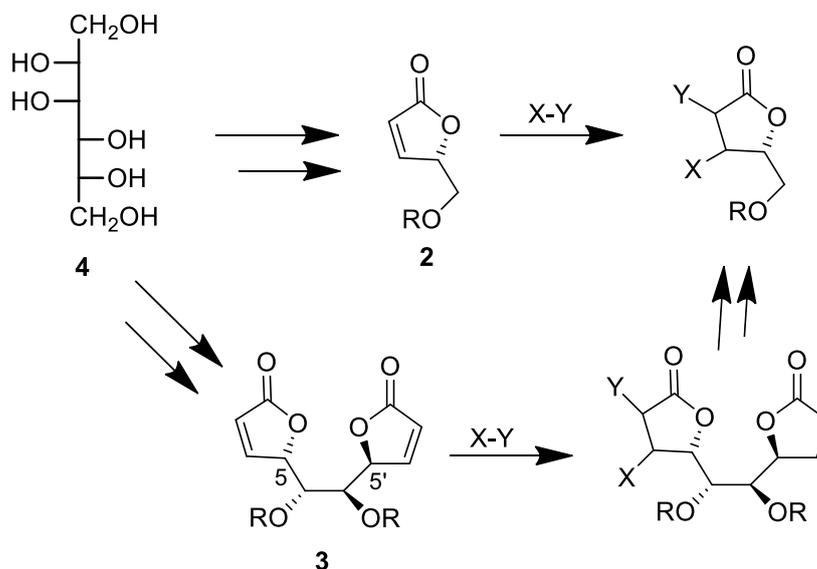
Esquema 51: Síntese do (+)- Grandisol

A síntese de Hamon e colaboradores envolveu 10 etapas a partir da enona aquiral **2** com 13% de rendimento global e como etapa chave a resolução cinética do álcool alílico **7**.

3.9 Síntese de March e colaboradores (2000)

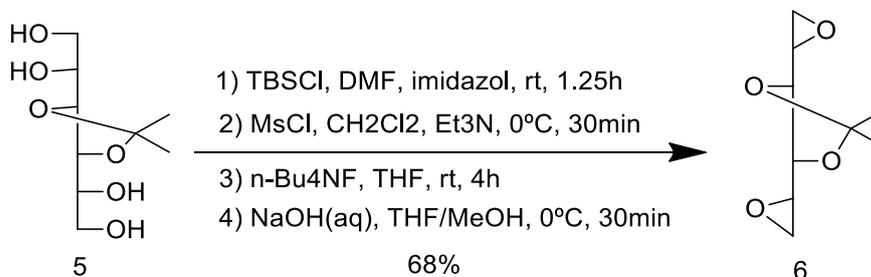
Anteriormente, a síntese de March e colaboradores (2000) para obtenção do (+)-Grandisol **1**, foi preparada a partir da formação de um anel de ciclobutano através de uma fotocicloadição [2+2] de etileno ao (S)-4-metil-5-((pivaloiloxi)metil)-2(5H)-furanona, um composto do tipo **2** com um grupo metil na posição β -carbonila, porém, o rendimento estereoseletivo foi de apenas 24%. Dessa forma, rotas sintéticas alternativas partindo do D-manitol **4** levaram à formação de vários derivados de bis(α,β -butenolideos), que eram sinteticamente equivalentes a **2**, com estrutura geral de **3**, mas de configuração oposta em C5/C5'. Entre os grupos protetores estudados

por March e colaboradores (2000) aqueles que se mostraram mais eficientes foram os derivados do bis(trimetilsilil), gerando uma alta seletividade antifacial, cerca de 98% (Esquema 52).



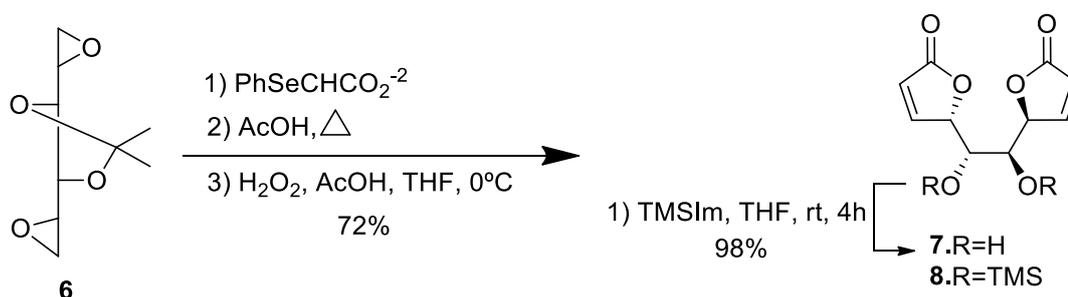
Esquema 52: Reação de obtenção do butenolideo

Com base nos resultados obtidos, foi proposta uma nova alternativa para a síntese do (+)-Grandisol **1** a partir de um C2-simétrico bis(α,β -butenolideo) onde foi constatada uma melhora na indução da assimetria durante a reação de fotocicloadição, então, derivado de Isopropilideno-D-manitol **5** foi convertido no bis(epóxido) **6** para dar início a essa rota sintética (Esquema 53).



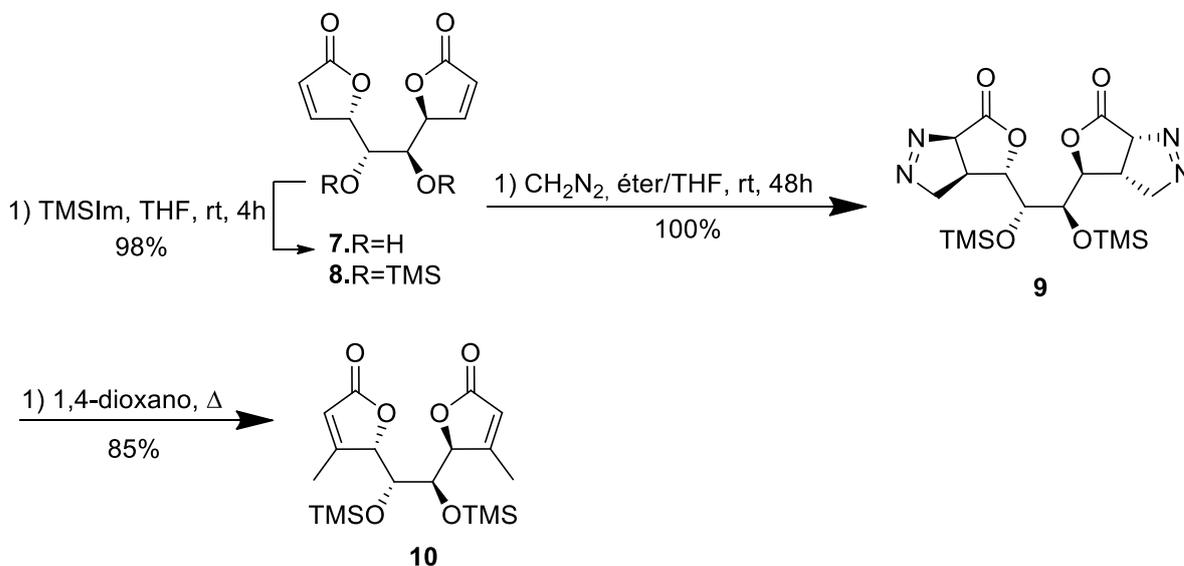
Esquema 53: Reação de formação do bis(epóxido)

O bis(epóxido) **6** foi submetido a reações intermediárias onde houve uma dupla adição do diânion do ácido fenilselenoacético, seguido de lactonização induzida por ácido e oxidação dos selenídeos, como consequência houve uma eliminação térmica levando à obtenção de **7** com 72% de rendimento. Após **7** submetido a uma silição, o grupo metila da posição β-carbonila levou ao bis(butenolideo) **8** com 98% de rendimento (Esquema 54).



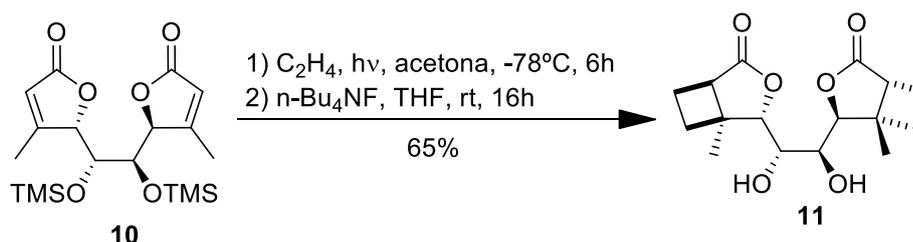
Esquema 54: Reação de formação do bis(butenolideo)

Tratamento com diazometano seguido da pirólise de **8**, levou ao composto correspondente bis(pirazolina) **9** em 100% de rendimento, que, quando submetido a aquecimento em dioxano, gerou a bis(lactona) **10** em 85% de rendimento. (Esquema 55).



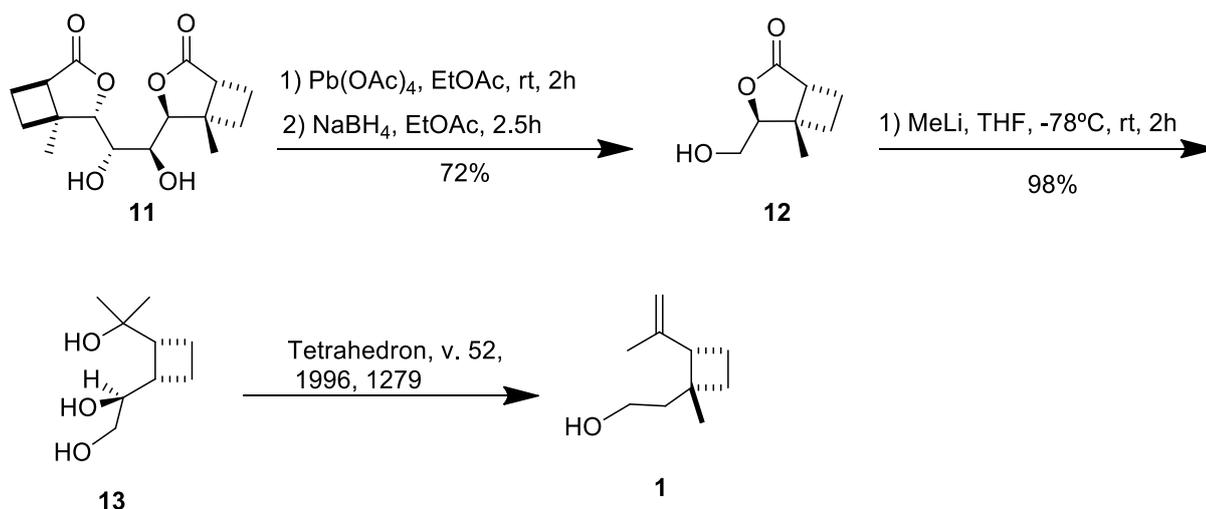
Esquema 55: Reação de formação da bis(lactona)

Dando continuidade a rota sintética, a bis(lactona) **10** foi irradiada em uma solução de acetona saturada com etileno a uma temperatura de -78°C por 6h, seguido de adição de $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ em THF por 16h levando ao diol **11** correspondente com cerca de 65% de rendimento (Esquema 56).



Esquema 56: Reação de obtenção do diol

Clivagem de **11** foi obtida devido ao seu tratamento com $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ e NaBH_4 em um procedimento de *one-pot*, levando à hidrometilactona **12** que foi isolada com 72% de rendimento. A adição em excesso de metil-lítio em **12** em THF por 2h levou à formação do triol **13** com 98% de rendimento, o qual, de acordo com Alibés e colaboradores (1996), foi convertido no (+)-Grandisol **1** (Esquema 57).

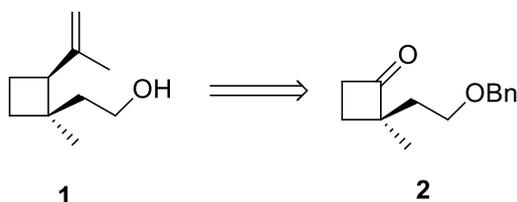


Esquema 57: Reação de obtenção do (+)-Grandisol

A síntese de March e colaboradores (2000) foi desenvolvida em 16 etapas a partir do derivado de Isopropilideno-D-manitol **5** com 11,6% de rendimento global.

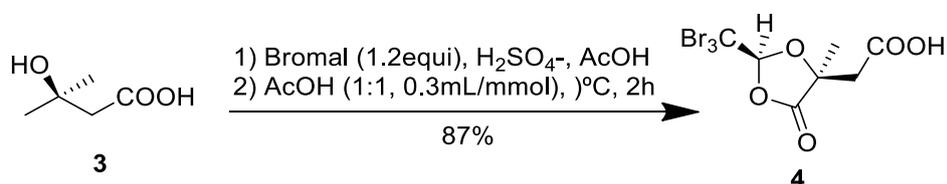
3.10 Síntese de Frongia e colaboradores (2008)

Frongia e colaboradores (2008) iniciaram a síntese com base no estudo retrosintético da ciclobutanona quiral **2**, pois era vista como um bom precursor enantioselectivo da síntese do (+)-Grandisol **1** (Esquema 58).



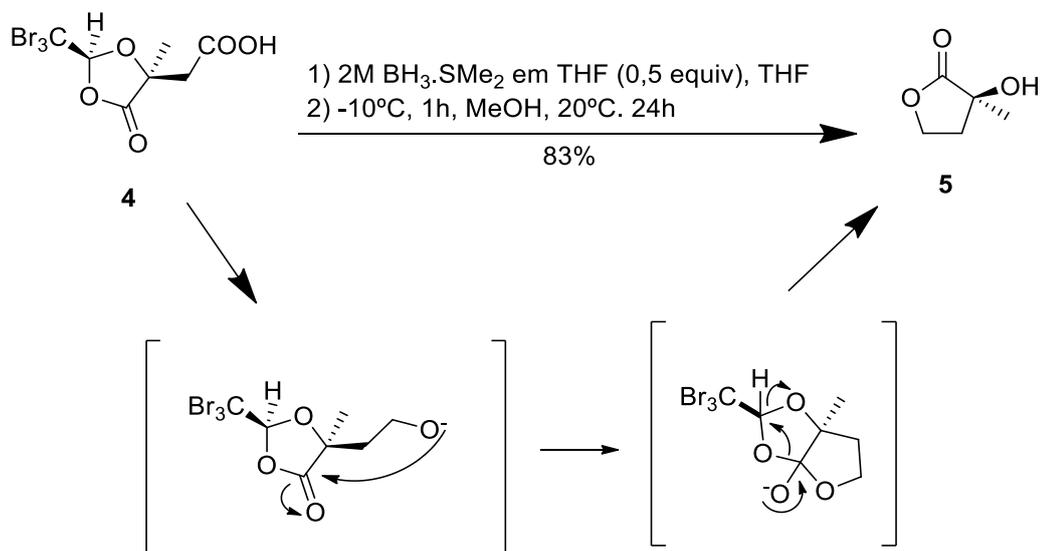
Esquema 58: Retrosíntese do (+)-Grandisol

A ciclobutanona enantiomericamente pura **2** poderia levar à conversão no (±)-Grandisol, porém, para que houvesse a síntese do (+)-Grandisol **1** era necessário uma síntese formal. Então, as rotas sintéticas foram iniciadas a partir da condensação do ácido comercial (S)-ácido citramálico **3** com tribromoacetaldeído que levou ao ácido correspondente **4** como único diastereoisômero em cerca de 87% de rendimento (Esquema 59).



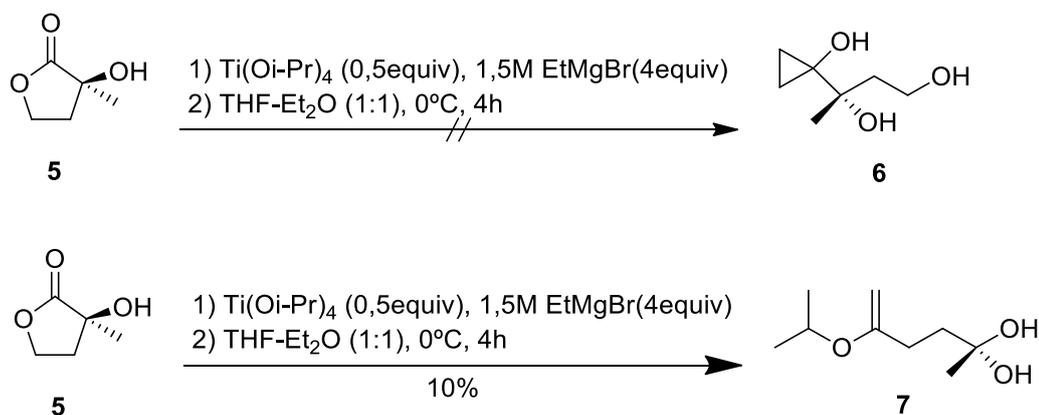
Esquema 59: Reação de formação do ácido

Redução do ácido **4** com a utilização do complexo dimetilsulfato sem tratamento básico levou ao composto puro α-hidroxilactona **5** (Esquema 60).



Esquema 60: Reação de formação da α -hidroxilactona

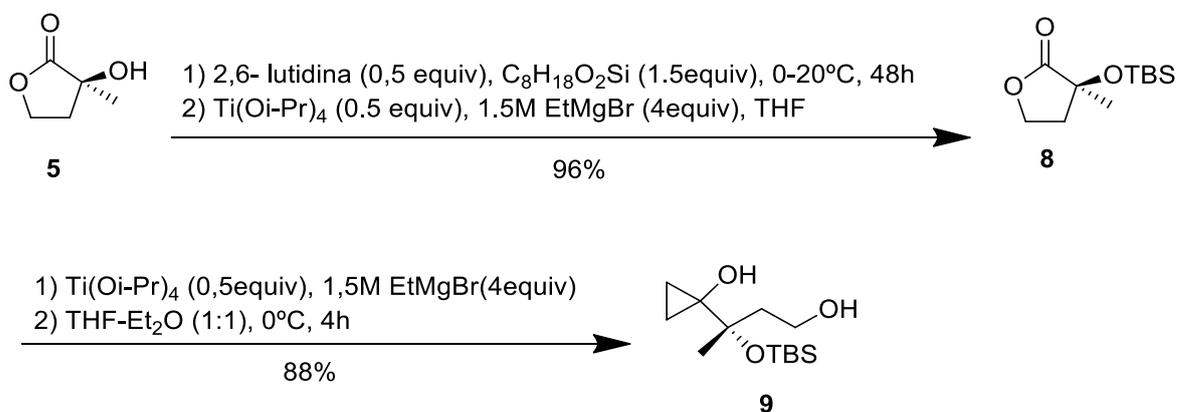
Dando sequência a rota sintética, o tratamento de **5** com isopropoxi de titânio e reagente de Grignard em THF não levou ao ciclopropanol **6** ao invés disso, levou ao éster **7** com um rendimento de 10% (Esquema 61).



Esquema 61: Reação de obtenção do éster

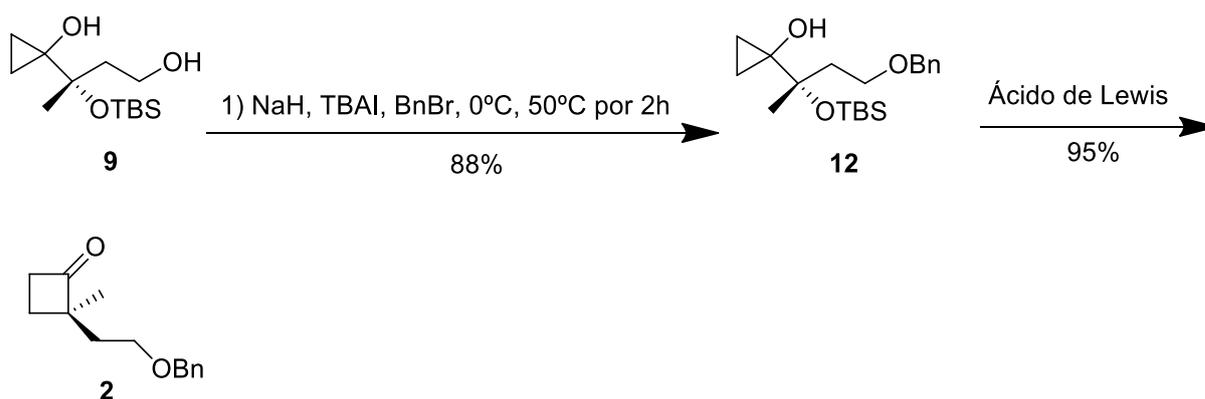
Para obter o ciclopropanol desejado, a hidroxila da lactona **5**, foi submetida a uma proteção com éter silílico, levando à lactona **8** que posteriormente foi submetida, de forma eficiente, a uma reação de ciclopropanação intermolecular com brometo de

etil-magnésio na presença de tetraisopropóxido de titânio, gerando o ciclopropanol **9** com 88% de rendimento (Esquema 62).



Esquema 62: Reação de obtenção do ciclopropanol

A fim de evitar a formação de um hemiacetal, foi necessário realizar uma benzilação no grupo hidroxila do diol **9** o qual foi tratado com hidreto de sódio, levando ao ciclopropanol protegido **12** em 88% de rendimento o qual foi submetido ao rearrajo via Pinacol que auxiliou na produção da ciclobutanona quiral desejada, através da reação com o ácido de Lewis sulfonato de terc-butildimetilsilil trifluorometano em diclorometano a -78°C com cerca de 95% de rendimento. (Esquema 63).



Esquema 63: Reação de formação da ciclobutanona

A rota sintética desenvolvida por Frongia e colaboradores (2008) foi desenvolvida com 7 etapas e 5,7% de rendimento global, envolvendo como etapa

chave a formação da ciclobutanona quiral **2**, que é o percussor enantioselectivo da síntese do (+)-Grandisol.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre as principais sínteses do (+)-Grandisol descritas na literatura, foi possível construir uma tabela, com os valores observados a partir do número de etapas e seus respectivos rendimentos globais:

Autor		Etapas	Rendimento global (%)
Mori (1978)		19	1,6
Mori e Myake (1987)		18	2,52
Narasaka e colaboradores (1991)		18	22
Alibés e colaboradores (1993)		5	43
Kim e colaboradores(1994)		10	13,8
Monteiro e colaboradores (1996)		15	49,2
Alibés e colaboradores (1996)	A	5	44
	B	5	36
Hamon e colaboradores (1999)		10	13
March e colaboradores (1999)		16	11,6
Frongia e colaboradores (2008)		7	5,7

Tabela 1: Sínteses assimétricas do (+)-Grandisol

Fonte: Autor deste trabalho, 2019

A obtenção do (+)-Grandisol de forma sintética, pode ter uma funcionalidade adequada nas lavouras de algodão, reduzindo o uso de agrotóxicos, evitando o ataque de pragas e diminuindo sua proliferação, sem que haja agressão ao solo e ao

agricultor, então quanto maior o rendimento global e um número menor de etapas reacionais, maior é a vantagem econômica,

Diante das sínteses observadas, foi possível perceber que a síntese de primeira geração (1993) e segunda geração (1996) de Alibés e colaboradores bem como a de Monteiro e colaboradores (1996) foram realizadas em um número relativamente menor de rotas reacionais, comparado as outras, e obtiveram um rendimento global satisfatório. Porém, nem todas as sínteses que possuem uma menor rota levaram a um rendimento global considerado, esta percepção fica evidente quando comparamos a síntese de Frongia e colaboradores (2008) que possui apenas 7 etapas e em contrapartida um rendimento global baixo.

. No caso de Mori (1978) e Mori e Miyake (1987) houve um número alto de etapas reacionais que levam aos rendimentos mais baixos dentre as 10 rotas analisadas.

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico acerca das principais rotas sintéticas assimétricas que levaram à obtenção do Anthonomus Grandis, constituinte formado em maior quantidade dentre a mistura feromonal. Foi possível observar que este importante feromônio pode ser obtido através de diferentes rotas sintéticas a partir de diferentes precursores chaves.

Com relação as rotas sintéticas explanadas, foi possível ressaltar que o rendimento global não está diretamente ligado ao número de etapas, pois houve casos em que haviam poucas etapas que levaram a um rendimento global considerado, bem como poucas etapas e um rendimento global muito baixo.

Dentre as metodologias observadas, as que apresentaram maior eficiência foram as rotas propostas por Alibés e colaboradores (1996), em contrapartida, as rotas com menor eficiência foram propostas por Mori (1977) e Mori e Miyake (1987) com rendimentos menores em um grande número de etapas.

Logo, se fosse necessário determinar as rotas mais adequadas para produção do (+)-Grandisol, seriam as rotas propostas por Alibés (1996).

6. REFERÊNCIAS

- ALIBÉS, R.; BOURDELANDE, J. L.; FONT, J. Highly efficient approach to (+)-grandisol via a diastereoselective [2+2] Photocycloaddition to 2(5H)-furanones. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 46, p. 7455–7458, 1993.
- ALIBÉS, R. et al. Highly efficient and diastereoselective approaches to (+)- and (-)-grandisol. **Tetrahedron**, v. 52, n. 4, p. 1279–1292, jan. 1996.
- Aljancic-Solaja, 1.; Rey, M.; Dreiding, A.S. **Helv. Chrm. Acta** 19%7,70, 1302
- ALMEIDA, R. P; DOMINGUES. C. A.; RAMALHO, F. S.; **Manejo Integrado de Pragas do Algodoeiro no Brasil**. Embrapa Algodão, 2013;
- ARAÚJO, G. P.; **Cultivo do Algodão Agroecológico no Semiárido com Ênfase no Manejo de Pragas: Em busca da sustentabilidade**. 102f. Dissertação (Mestrado) – Desenvolvimento Regional Sustentável, Universidade Federal do Ceará – Cariri, 2013;
- AZAMBUJA, R.; DEGRANDE, P. E. **Trinta anos do bicudo-do-algodoeiro no Brasil**. Arquivos do Instituto Biológico, v. 81, n. 4, p. 377–410, 2014.
- BARBOSA, J. F. **Inoculação e detecção de *Xanthomonas axonopodis* pv. *malvacearum* em sementes de algodão (*Gossypium hirsutum* L.)** 150f. Tese (Doutorado) – Agronomia, Universidade Federal de Lavras, 2007;
- BELOT, J. L; O bicudo-do-algodoeiro (*Anthonomus grandis*, 1843) nos cerrados brasileiros: biologia e medidas de controle. **Embrapa** - Cuiabá (MT), 2015.
- BOARETTO, M. A. C.; BRANDÃO, A. L. S. **Utilização de feromônios no controle de pragas**. 2013;
- COSTA, S. R.; BUENO, M. G. – **A saga do algodão: das primeiras lavouras à ação na OMC**. Rio de Janeiro. Insight Engenharia, 2004 144p;
- FERREIRA, J. T. B.; A contribuição fundamental da síntese orgânica no estudo de feromônios. **Química Nova**, v. 16, n. 5, p. 454-460, 1993.
- GABRIEL, D. **O bicudo do algodoeiro**. Documento Técnico, v. 25, n. 5, p. 32, 1994.
- GABRIEL, D.; SCARPELLINI, J. R.; BOLONHEZI, D. Influência da época de plantio na produtividade do algodoeiro em áreas infestadas pelo bicudo *Anthonomus grandis* Boh., 1843. Safra 1996/97. In: **Congresso Brasileiro do Algodão**. 1997. p. 15-17.
- HAMON, D. P. G.; TUCK, K. L. **A New Asymmetric Synthesis of (+)-Grandisol**. v. 40, p. 7569–7572, 1999.
- HOFFMANN, N.; SCHARF, H.-D. Efficient and diastereoselective synthesis of (+)- and (-)-grandisol and 2-[(1R,2S)-2-isopropenylcyclobutyl]ethanol (demethylgrandisol) in high purity. **Liebigs Annalen der Chemie**, v. 1991, n. 12, p. 1273–1277, 12 dez. 1991.

JUNIOR, I. S. O.; SOUSA, S. L.; CAVALCANTE, F. S.; CARVALHO, E. X.; SILVA, S. M. S.; **Algodão Herbáceo (*Gossypium hirsutum r.latifolium Hutch*)**. Instituto Agrônômico de Pernambuco, 2009;

KIM, D.; KWAK, Y. S.; SHIN, K. J. A stereospecific synthesis of (\pm)-grandisol via an intramolecular lactone enolate alkylation: A remarkable regiodivergence in C- vs O-alkylation. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 49, p. 9211–9212, dez. 1994.

LUNA, M.; ANGEL A.; **Facultad de Ingeniería Industrial**. 2004. Tese de Doutorado. UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS.

MARCH, P. et al. Highly efficient, enantioselective synthesis of (+)-grandisol from a C2-symmetric bis(α,β -butenolide). *Organic Letters*, v. 2, n. 2, p. 163–165, 2000.
FRONGIA, A. et al. Convenient formal synthesis of (+)-grandisol through Lewis acid promoted enantioselective pinacolic rearrangement. **Synlett**, n. 18, p. 2823–2825, 2008.

MONTEIRO, H. J.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. A new practical synthesis of (+)-grandisol from (+)-citronellol using an intramolecular carbenoid cyclization. **Tetrahedron**, v. 52, n. 11, p. 3879–3888, 1996.

MORI, K. Synthesis of the both enantiomers of grandisol, the boll weevil pheromone. **Tetrahedron**, v. 34, n. 7, p. 915–920, jan. 1978.

MORI, K.; MIYAKE, M. A new synthesis of both the enantiomers of grandisol, the boll weevil pheromon. **Tetrahedron**, v. 43, n. 10, p. 2229–2239, 1987.

NAGAY, J. H. C. **A Cotonicultura Brasileira nos anos 90: A crise e a Retomada frente à Globalização**. 46f. Monografia. Instituto de Economia, Universidade Estadual de Campinas, 1999;

NARASAKA, K.; KUSAMA, H.; HAYASHI, Y. Enantio- and Diastereo-Selective Synthesis of (+)-Grandisol. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 64, n. 5, p. 1471–1478, maio 1991.

SCARPELLINI, J. R.; ZANETTI, L. F.; PINTO, R. A. Avaliação de inseticida no controle de bicudo anthonomus grandis Boheman, 1843 (Coleoptera: Curculionidae) e na produção de algodão em caroço. **Revista Ecosystema**, v. 27, n. 1, 2, p. 89–93, 2002.

SILVA, C. A. D.; **Feromônios para o controle de pragas do algodoeiro**. Embrapa, 2002.

TUMLINSON, J. H. et al. Sex pheromones produced by male boll weevil: isolation, identification, and synthesis. **Science**, v. 166, n. 3908, p. 1010-1012, 1969.

Rosini, G., Marotta, E., Petrini, M., and Ballini, R. *Tetrahedron*, 1985, 41, 4633;