

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

MARIANA FERRARI BACH

**NOVA METODOLOGIA PARA OBTENÇÃO DE FRAGMENTOS QUIRAIS
PRESENTES EM MOLÉCULAS DE FEROMÔNIOS**

Porto Alegre, 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

MARIANA FERRARI BACH

**NOVA METODOLOGIA PARA OBTENÇÃO DE FRAGMENTOS QUIRAIS
PRESENTES EM MOLÉCULAS DE FEROMÔNIOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado junto à atividade de ensino “Projeto Tecnológico” do Curso de Química Industrial, como requisito parcial para a obtenção do grau de Químico Industrial.

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, 2010

AGRADECIMENTOS

A Deus, por colocar as oportunidades no meu caminho e me dar forças para continuar.

À minha mãe pelo amor doado, pelo carinho demonstrado, pela confiança depositada, pelos sonhos sonhados, pelas lições ensinadas, pelas tristezas divididas, pelas alegrias multiplicadas, pelas forças somadas e pelas noites de oração.

Aos Ferrari pelo apoio incondicional, pelos momentos gostosos em família e por fornecer minhas bases de sustentação.

Ao Marcéo por estar presente em todos os momentos, tornar menos penosos os momentos difíceis e entender minhas preocupações.

Aos amigos que participaram direta ou indiretamente desta conquista simplesmente pela amizade.

Aos mestres pela dedicação e pelo ensino de qualidade.

Aos colegas e professores do laboratório K202, que se tornaram minha segunda família, pelo companheirismo, amizade, auxílio e sorrisos.

Ao Paulo pela orientação, amizade e paciência durante toda a graduação e pelo apoio na etapa final, sem o qual este trabalho não seria possível.

ÍNDICE

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | APRESENTAÇÃO | 1 |
| 2 | OBJETIVOS | 2 |
| 3 | ESTADO DA ARTE..... | 3 |
| 3.1 | EVOLUÇÃO DA AGRICULTURA | 3 |
| 3.2 | SEMIOQUÍMICOS | 4 |
| 3.3 | FEROMÔNIOS QUIRAIS | 6 |
| 3.4 | SÍNTESE ASSIMÉTRICA..... | 12 |
| 3.4.1 | Adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos | 15 |
| 4 | SITUAÇÃO ATUAL | 23 |
| 5 | PROPOSTA TECNOLÓGICA..... | 27 |
| 6 | PROPOSTA DE METODOLOGIA | 29 |
| 7 | DISCUSSÃO | 34 |
| 7.1 | ATUAÇÃO DOS LIGANTES QUIRAIS | 34 |
| 7.2 | VANTAGENS DA METODOLOGIA PROPOSTA..... | 35 |
| 8 | CONCLUSÃO CRÍTICA | 37 |
| 9 | BIBLIOGRAFIA | 38 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Estrutura do feromônio sexual do bicho-da-seda..... | 5 |
| Figura 2. Estruturas de feromônios com uma porção de álcool secundário quiral, onde: 2 = feromônio do “bicudo da cana”; 3 = feromônio da “broca do coqueiro”; 4 e 5 = feromônios dos besouros do gênero <i>Ips</i> | 8 |
| Figura 3. Catalisador quiral formado <i>in situ</i> pela coordenação de um ligante quiral com dietilzinc. | 15 |
| Figura 4. Estrutura do (-)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol [(-)-DAIB]..... | 16 |
| Figura 5. Ligantes quirais derivados da (S)-prolina. | 18 |
| Figura 6. Estrutura dos ligantes quirais derivados de efedrina e norefedrina..... | 18 |
| Figura 7. Estrutura dos ligantes quirais derivados do ácido malêico e da 1-feniletilamina. | 20 |
| Figura 8. Estrutura do ligante quiral desenvolvido por Pericàs e colaboradores. | 21 |
| Figura 9. Estruturas dos compostos constituintes do feromônio sexual da mariposa <i>Spodoptera frugiperda</i> | 23 |
| Figura 10. Estruturas constituintes do feromônio do Bicudo do Algodoeiro..... | 24 |
| Figura 11. Estrutura do feromônio sexual do Bicho do Fumo. | 24 |
| Figura 12. Estrutura do feromônio sexual da lagarta enroladeira (58) e estrutura do feromônio sexual da mariposa oriental (59)..... | 25 |
| Figura 13. Estrutura do feromônio sexual da barata..... | 25 |
| Figura 14. Estrutura do ligante quiral álcool aziridínico. | 31 |
| Figura 15. Estrutura do ligante quiral N-metilefedrina. | 33 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos utilizando ligantes quirais derivados da (<i>S</i>)-prolina* [42]..... | 18 |
| Tabela 2. Reações de adição enantiosseletiva de dialquilzinco a aldeídos utilizando ligantes quirais derivados de efedrina e norefedrina* [43, 44]. | 19 |
| Tabela 3. Reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos utilizando ligantes quirais derivados do ácido maleico e da 1-feniletilamina* [45]..... | 20 |
| Tabela 4. Reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos utilizando o ligante quiral 51* [46]. | 22 |
| Tabela 5. Reações de adição enantiosseletiva de reagentes alquenilzinco a aldeídos em presença do ligante quiral 70 [56]. | 31 |
| Tabela 6. Reações de adição enantiosseletiva de reagentes acetileto de zinco a aldeídos* [57]..... | 33 |

ÍNDICE DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1. Rota sintética para a obtenção do (<i>S</i>)-2-metil-4-octanol. Reagentes e rendimentos: a) SnCl ₂ , 2,2-DMP, 55 %; b) NaIO ₄ , NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 61 %; c) CH ₃ CH ₂ CH ₂ PPh ₃ Br, BuLi, THF, 88 %; d) H ₂ , Pd/CaCO ₃ , hexano, 81 %; e) ácido Dowex W50, H ₂ O, 79 %; f) TsCl, Py, 60 %; g) <i>s</i> -C ₃ H ₇ MgBr, CuI, THF, 78%. | 9 |
| Esquema 2. Parte da rota sintética do feromônio da “broca do coqueiro”. Reagentes: (a) Ac ₂ O, C ₅ H ₅ N; (b) Lipase A (Amano), pH = 7,5; (c) DNBCl, DMAP, C ₅ H ₅ N, 72 %; (d) K ₂ CO ₃ , MeOH/CH ₂ Cl ₂ , 68 % rend.; (e) LiAlH ₄ , THF, 61 % rend. | 10 |
| Esquema 3. Rota sintética para a obtenção do (<i>S</i>)-(-)-Ipsenol. Reagentes: (a) NaNO ₂ , H ₂ SO ₄ ; (b) EtOH, HCl; (c) DHP, <i>p</i> -TsOH, Et ₂ O; (d) LiAlH ₄ ; (e) <i>p</i> -TsCl, Py; (f) AcOH, THF, H ₂ O; (g) KOH. | 11 |
| Esquema 4. Utilização de substratos quirais em síntese assimétrica. | 12 |
| Esquema 5. Síntese assimétrica via auxiliar quiral. | 13 |
| Esquema 6. Síntese assimétrica via reagentes quirais. | 14 |
| Esquema 7. Adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos. L* = ligante quiral; R ¹ = alquil; R ² = alquil, aril, alquênil, alquínil. | 15 |
| Esquema 8. Adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído em presença de quantidade catalítica do ligante [(-)-DAIB]. | 17 |
| Esquema 9. Adição de dietilzinco a β-alcoxi aldeído em presença de (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)-45 e (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-45. | 20 |
| Esquema 10. Propostas de síntese. | 27 |
| Esquema 11. Retrossíntese para o feromônio produzido pelo “bicudo da cana”. | 29 |
| Esquema 12. Retrossíntese para o cloreto de butilzinco. | 29 |
| Esquema 13. Exemplo da utilização do ligante 45 em uma reação de adição de reagente alquilzinco a aldeído. | 30 |

| | |
|---|----|
| Esquema 14. Proposta de síntese do feromônio produzido pelo “bicudo da cana”. | |
| Reagentes: (a) Mg^0 , THF; (b) $ZnCl_2$, THF; (c) ligante 45, tolueno. | 30 |
| Esquema 15. Retrossíntese para o feromônio produzido pela “broca do coqueiro”. | 31 |
| Esquema 16. Proposta de síntese do feromônio produzido pela “broca do coqueiro”. | |
| Reagentes: (a) dicalohexilborano, Et_2Zn , tolueno; (b) ligante 70, tolueno. | 32 |
| Esquema 17. Proposta de síntese do intermediário 15. | 32 |
| Esquema 18. Mecanismo da adição de dietilzinco a aldeído em presença do ligante (-)-DAIB. | 34 |

1 APRESENTAÇÃO

O grande aumento da população mundial das últimas décadas aumentou a demanda por alimentos, o que trouxe a necessidade da utilização de venenos para controlar as pragas das culturas agrícolas, os agroquímicos. Recentemente, surgiu uma preocupação com os danos causados pela utilização de tais venenos ao meio ambiente e à saúde do homem, e este passou a procurar formas alternativas de controle das pragas que ameaçam a produtividade de suas culturas.

Uma alternativa que se mostra atraente é a utilização de feromônios. Estes compostos são o principal meio de comunicação entre os insetos e já estão sendo utilizados para o controle de pragas. São inúmeros os estudos a respeito da identificação e síntese destas substâncias e já existem indústrias especializadas neste ramo, sendo, aos poucos, consolidado um mercado de produtos feromonais. Porém, ainda faltam tecnologias de síntese e aplicação de tais compostos e também uma maior aceitação por parte dos produtores rurais.

Feromônios de algumas espécies de insetos possuem álcoois secundários quirais em sua estrutura. As rotas sintéticas existentes para a obtenção destes compostos são extensas e complicadas, sendo pouco atrativas para a indústria. Por isso, químicos orgânicos sintéticos buscam novas metodologias para a preparação de feromônios que sejam mais simples, eficientes e menos agressivas ao meio ambiente.

Uma importante e eficiente metodologia para a preparação de álcoois secundários quirais é a adição enantiosseletiva de reagentes dialquilzínco a aldeídos. A enantiosseletividade deste tipo de reação é induzida pela utilização de um ligante quiral. Uma pequena quantidade do ligante quiral é requerida para a obtenção do produto em altos excessos enantioméricos. Neste contexto, destacam-se ligantes quirais derivados de amino álcoois, que apresentam bom desempenho e são derivados de matérias-primas naturais de baixo custo e de fácil obtenção.

Neste projeto tecnológico, apresentamos propostas de rotas sintéticas que utilizam a metodologia de síntese assimétrica para a preparação de feromônios de insetos-pragas agrícolas com estrutura de álcool secundário quiral. Assim, estes feromônios podem ser preparados através de uma metodologia que utiliza poucas etapas sintéticas, possui baixo custo e leva a produtos com altos rendimentos e excessos enantioméricos, facilitando sua produção em larga escala.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é apresentar uma proposta de metodologia para a obtenção de feromônios de insetos com uma porção quiral alcoólica que seja eficiente, mais simples e de menor custo do que as metodologias já utilizadas. Para tanto, será realizada uma revisão bibliográfica sobre os tipos de ligantes quirais existentes que podem auxiliar na síntese de álcoois secundários opticamente ativos através da adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos.

Durante o trabalho, também será realizada uma pesquisa sobre o mercado atual de feromônios, enfatizando suas maiores dificuldades e seus avanços, sendo complementada por uma rápida explanação sobre o assunto.

3 ESTADO DA ARTE

3.1 EVOLUÇÃO DA AGRICULTURA

Quando o homem passou a plantar para a produção em grande escala, utilizando-se da monocultura, criou um cenário propício para o surgimento dos agora conhecidos insetos-pragas. Neste cenário, existe uma grande oferta de alimentos para um determinado inseto e ausência de inimigos naturais. Assim, um inseto que possua alta taxa reprodutiva torna-se facilmente uma grande ameaça, devido justamente ao crescimento populacional quase incontrolável. Desde então, o homem trava uma guerra contra os insetos que danificam suas culturas.

Inicialmente, eram utilizados inseticidas naturais, como caldas e misturas formuladas com tabaco, alho e outras plantas [1]. Posteriormente, produtos químicos formulados, os agroquímicos, passaram a ser utilizados, tendo experimentado um grande avanço técnico-científico durante a Segunda Guerra Mundial. Durante muito tempo, os agroquímicos pareceram ser a solução do problema, favorecendo um aumento significativo da produção agrícola. Mas as pragas voltaram, pois passaram a adquirir uma resistência aos inseticidas, que até então era desconhecida pelo homem. Além disso, o homem, seus alimentos e o meio ambiente passaram a ser contaminados pelos agroquímicos. Uma tentativa de contornar este problema foi adotar o método do calendário, com aplicações preventivas. Porém, as doses utilizadas eram cada vez maiores e os produtos cada vez mais tóxicos.

Hoje, surge o conceito de Manejo Integrado de Pragas (MIP), que se baseia na observação, no acúmulo de informações e na racionalização das medidas a serem tomadas [2]. Os cultivos são monitorados, e medidas de intervenção somente são tomadas quando a população de insetos pode causar danos econômicos. Reúne diversas estratégias de controle, como monitoramento com feromônios, utilização de agroquímicos específicos e plantas geneticamente modificadas.

O MIP busca um controle de pragas planejado, diminuindo os danos ao meio ambiente e à saúde, trazendo alternativas que reduzam definitivamente os danos causados pelos insetos às plantações. Assim, a solução ideal para o combate aos insetos seria o desenvolvimento de agentes altamente específicos que agissem apenas sobre as espécies nocivas, não permitissem

o desenvolvimento de resistência e que não colocassem em risco o meio ambiente e a saúde do homem [3]. Neste contexto, feromônios surgem como uma tecnologia promissora para a agricultura do futuro.

3.2 SEMIOQUÍMICOS

Os seres vivos possuem diversas formas de comunicação, onde podemos destacar a utilização de compostos químicos, os semioquímicos. Estes compostos levam até o receptor uma mensagem química, desencadeando reações comportamentais específicas. Os semioquímicos se dividem em feromônios, que efetuam comunicação entre seres de mesma espécie, e aleloquímicos, que intermedeiam a comunicação entre espécies diferentes [1].

Os seres que mais utilizam feromônios são os insetos. É através da emissão e detecção destes compostos que os insetos encontram parceiros para o acasalamento, alimentos ou presas, escolhem o local para deposição de ovos, se defendem contra predadores e organizam suas comunidades, no caso de insetos sociais, como as formigas.

Os feromônios podem ser classificados de acordo com o comportamento que provoca no indivíduo receptor da mensagem química. São classificados em [3,4]:

- Feromônios de Agregação: substâncias liberadas pela fêmea ou pelo macho da espécie para atrair um elevado número de indivíduos de ambos os sexos quando encontram uma fonte de alimento, local para moradia ou local para oviposição;

- Feromônios Sexuais: substâncias liberadas pelo macho ou pela fêmea para atrair o indivíduo do sexo oposto para a cópula, com o intuito de preservar a espécie;

- Feromônios de Alarme: substâncias liberadas principalmente por insetos sociais, tais como formigas, abelhas, cupins e marimbondos, para avisar outros membros da colônia que um inimigo pode estar se aproximando;

- Feromônios de Trilha: substâncias depositadas sobre uma superfície por um primeiro indivíduo, e detectadas por outros indivíduos da mesma espécie, fazendo com que se forme uma trilha, comportamento bastante conhecido em formigas.

Devido à grande importância dos feromônios para a sobrevivência de cada espécie de inseto e à necessidade de encontrar formas alternativas de combate às pragas da agricultura, o tema tem atraído o interesse de pesquisadores e indústrias.

A primeira publicação sobre a identificação química de um feromônio data de 1959, trabalho resultante de 20 anos de pesquisa do químico alemão Adolf Friedrich Johann Butenandt, que identificou a estrutura química do feromônio sexual do bicho da seda, a mariposa *Bombyx mori*, como sendo o (10E,12Z)-hexadecadieno-1-ol (**1**) (Figura 1) [5].

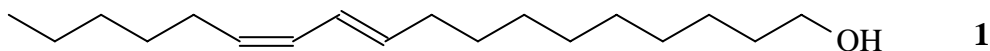


Figura 1. Estrutura do feromônio sexual do bicho-da-seda.

Desde então, a pesquisa direcionada à identificação e síntese de feromônios de insetos se intensificou. Foram identificados cerca de 250 compostos, sendo 66% com atividade de atração sexual, 10,3% de feromônios de agregação e 9,4% de alarme ou trilha [1]. O Brasil possui papel de destaque neste campo de pesquisa, representando mais de 70% das publicações relacionadas à semioquímicos da América do Sul. As pesquisas com semioquímicos realizadas em todo o mundo já contemplaram estudos com 103 dos 447 insetos-pragas do agronegócio brasileiro, o que representa 23% do total de espécies.

Tamanho interesse da pesquisa por feromônios é decorrente da expectativa de utilização destes compostos em estratégias de controle ou monitoramento de insetos nas lavouras, pois permitem modificar seu comportamento e regular sua sobrevivência. São utilizados para detectar, monitorar e controlar insetos-pragas, e podem ser utilizados sozinhos ou em sinergia com outros métodos de controle.

O monitoramento de insetos-pragas pode ser realizado através da utilização de armadilhas contendo feromônio [1]. Os insetos são atraídos para a armadilha, permitindo o monitoramento da presença, da densidade e da distribuição da praga no cultivo para que a intervenção com outros métodos seja precisa e com os menores custos econômicos e impactos ambientais possíveis. O objetivo é determinar de maneira mais precisa o momento de controle e diminuir a utilização desnecessária de inseticidas, que somente serão utilizados quando a população de insetos chegar a um nível tal que possa causar danos econômicos.

Outra forma de utilização de feromônios é a coleta em massa [1, 3]. Neste caso, o feromônio é utilizado como atrativo do inseto para uma armadilha visando a eliminação ou diminuição do inseto-praga no cultivo. Deve ser utilizado grande número de armadilhas para capturar o maior número possível de indivíduos. Quando efetiva, a coleta em massa elimina o uso de inseticidas, trazendo benefícios econômicos e ambientais. Porém, quanto maior a população de insetos e maior a área cultivada, menor é a eficácia deste método. Assim, é mais

apropriado para culturas em que a ausência de agroquímicos é desejada, como frutas, grãos armazenados e plantas medicinais. Também é útil para insetos de difícil controle pelos métodos convencionais.

A atração causada por feromônios em insetos também pode ser utilizada para atraí-los para uma zona tratada com inseticida, visando a exterminação da praga. Este método é bastante efetivo, pois diminui a área a ser tratada com o inseticida. Outra alternativa é a utilização de iscas contendo feromônio e inseticida, que atraem o inseto para um local onde ele entra em contato direto com o veneno. Esta técnica tem sido chamada de atrai e mata. Faz com que a eficácia do inseticida seja potencializada, reduzindo sua utilização a uma pequena quantidade necessária para matar o inseto com o contato direto, não entrando em contato com o meio ambiente, com as sementes ou frutas e, conseqüentemente, não atingindo nossa cadeia alimentar.

Também pode ser utilizada a confusão sexual, também chamada de confundimento ou interrupção de acasalamento [1, 3]. Baseia-se na interferência ou impedimento da transmissão de sinais entre os parceiros sexuais. Este método exige a liberação de uma quantidade considerável do feromônio sexual sintético na área em que se deseja o controle, para impedir que os insetos localizem seu respectivo parceiro, reduzindo o acasalamento e, conseqüentemente, sua proliferação e nova geração.

Armadilhas contendo feromônios são sensíveis mesmo em baixas densidades populacionais, seletivas e facilmente operáveis pelos produtores [3]. Por serem substâncias naturais que regulam comportamentos essenciais para a sobrevivência da espécie, é pouco provável que os insetos venham a desenvolver algum tipo de resistência aos feromônios. E o mais importante, a poluição ambiental e os danos à saúde do homem seriam inexistentes, o que os torna instrumentos apropriados para as práticas que visam o manejo integrado de pragas.

3.3 FEROMÔNIOS QUIRAIS

O conhecimento da configuração absoluta do feromônio natural e de sua composição, no caso de uma mistura de isômeros, é de grande importância, pois está diretamente relacionado com os efeitos biológicos da substância. Diversos feromônios apresentam centros

quirais em suas estruturas e, frequentemente, apenas um dos enantiômeros é o responsável pela comunicação entre os insetos, embora possa ocorrer que pares de enantiômeros sejam igualmente ativos ou que misturas de enantiômeros sejam mais ativas que os mesmos individualmente [6]. Assim, a síntese enantiosseletiva destes compostos é de suma importância para a eficácia desta tecnologia em ascensão.

Feromônios de algumas espécies de insetos possuem álcoois secundários quirais em sua estrutura. Exemplos podem ser encontrados nos curculinídeos, besouros da superfamília Curculinoidea, pertencente à ordem Coleoptera, que possuem cerca de 60 mil espécies descritas, divididas em 6 subfamílias e 10 tribos [7]. Espécies de curculinídeos são pragas de diversas culturas, bem como de grãos armazenados, e a necessidade constante de medidas de controle mais efetivas e seguras ao meio ambiente tem exigido da comunidade científica a busca por novos métodos de controle para minimizar o impacto desses insetos [8]. Como em outros grupos de insetos, esta necessidade tem aumentado a investigação do uso de feromônios como uma ferramenta no manejo dessas pragas.

Sphenophorus levis, espécie pertencente à superfamília Curculinoidea, família Curculionidae, conhecida como “bicudo da cana”, é uma importante praga da cana-de-açúcar e tem sido encontrado principalmente no norte da Argentina, Paraguai e Brasil, sendo a segunda maior praga que afeta a cana-de-açúcar brasileira [9]. Devido ao seu comportamento na fase larval, o uso de inseticidas não tem tido sucesso contra este inseto. As larvas, ao se alimentarem, escavam galerias e danificam os tecidos no interior e na base das canas. Devido às dificuldades de combate a esta praga e à sua rápida disseminação decorrente do trânsito de mudas de regiões contaminadas, busca-se novas tecnologias.

Zarbin e colaboradores identificaram o composto (*S*)-2-metil-4-octanol (Figura 2, estrutura 2) como um feromônio produzido pelos machos dessa espécie [10]. Sua atividade biológica está aparentemente associada ao comportamento de agregação da espécie. A mesma estrutura também foi identificada na composição dos feromônios de agregação produzidos pelos machos da espécie *Metamasius hemipterus*, uma importante praga nos cultivos de banana, abacaxi, cana-de-açúcar, bromélias e de várias espécies de palmáceas, e da espécie *Rhabdoscelus obscurus*, uma praga da cana-de-açúcar e de palmáceas ornamentais [11].

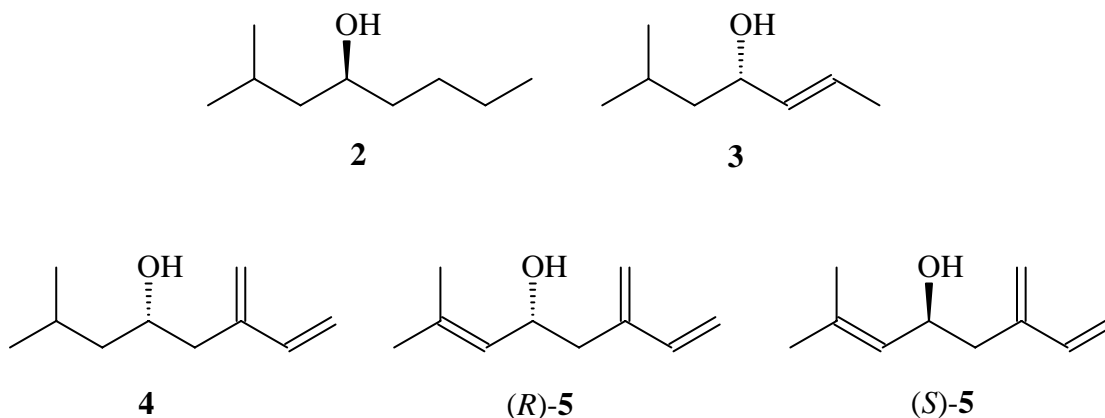
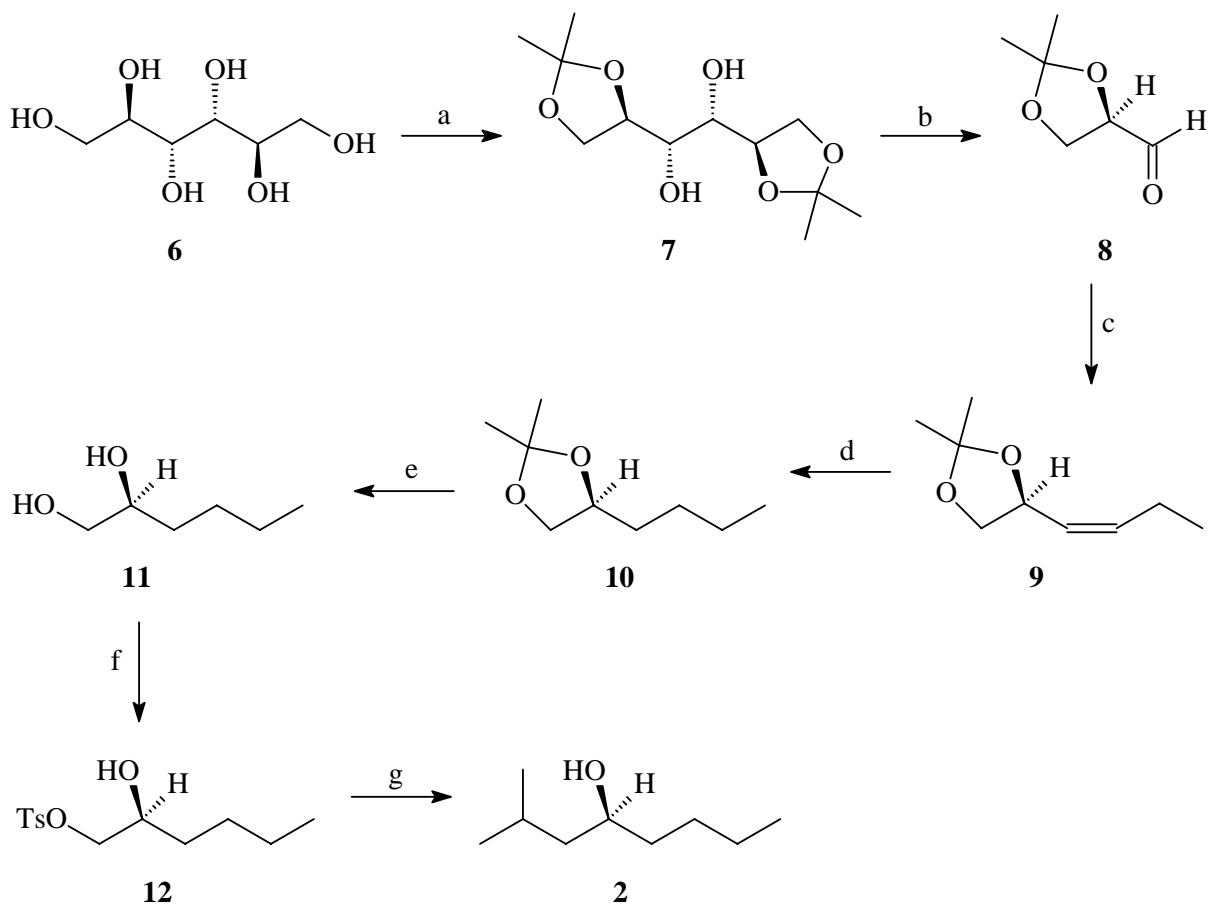


Figura 2. Estruturas de feromônios com uma porção de álcool secundário quiral, onde: **2** = feromônio do “bicudo da cana”; **3** = feromônio da “broca do coqueiro”; **4** e **5** = feromônios dos besouros do gênero *Ips*.

O feromônio **2**, desde sua identificação, atrai a atenção de pesquisadores para a realização de sua síntese enantiosseletiva através de metodologias mais simples, limpas e de menor custo. Mori e colaboradores sintetizaram, em 1996, o feromônio em questão em cinco etapas reacionais obtendo 11 % de rendimento e excesso enantiomérico acima de 97 %, utilizando a (*S*)-leucina como material de partida [12].

Recentemente, Zarbin e colaboradores sintetizaram o feromônio **2** através de três metodologias distintas. Na primeira destas metodologias, o produto comercial cloreto isovalérico foi o material de partida utilizado, levando ao produto desejado em cinco etapas reacionais e rendimento de 20 % [13]. O passo chave desta rota sintética é a redução biológica assimétrica da carbonila através da utilização da enzima *Saccharomyces cerevisiae* para o correspondente álcool com configuração absoluta *S* e um excesso enantiomérico de 99 %. A segunda metodologia emprega o comercial (*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol como material de partida e, em cinco etapas reacionais, o produto foi obtido com rendimento global de 14,7 % e 92 % de excesso enantiomérico [14]. A mais recente metodologia de síntese do feromônio **2** publicada pelo grupo de Zarbin emprega o *D*-manitol **6** como material de partida [15]. Em sete etapas reacionais, o produto foi obtido com rendimento global de 8,8 % e excesso enantiomérico de 99,5 %. A rota sintética está apresentada no Esquema 1.



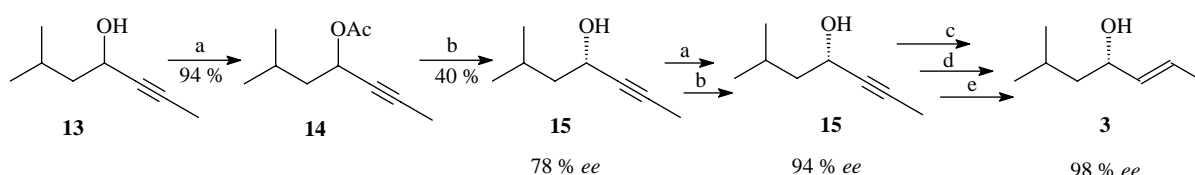
Esquema 1. Rota sintética para a obtenção do (*S*)-2-metil-4-octanol. Reagentes e rendimentos: a) SnCl_2 , 2,2-DMP, 55 %; b) NaIO_4 , NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 61 %; c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$, BuLi , THF, 88 %; d) H_2 , Pd/CaCO_3 , hexano, 81 %; e) ácido Dowex W50, H_2O , 79 %; f) TsCl , Py, 60 %; g) *s*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{MgBr}$, CuI , THF, 78%.

O *Rhynchophorus palmarum*, também pertencente à família Curculionidae, conhecido como “broca do coqueiro”, é uma importante praga das plantações de coco na Venezuela, México, Brasil e áreas do Caribe, sendo o principal responsável pela baixa produtividade desta cultura no nordeste brasileiro [16]. Os adultos e as larvas do inseto fazem galerias na planta, do mesmo modo que a espécie *Sphenophorus Levis* [17]. Uma população de 30 larvas é suficiente para matar uma planta adulta. Os adultos são o maior problema, pois transportam o agente causador da doença conhecida como anel vermelho, que é letal para o coqueiro e outras palmeiras [18].

Em 1991, trabalhos de campo desenvolvidos por Rochat e colaboradores forneceram a primeira evidência de que os machos de *Rhynchophorus palmarum* liberam um feromônio de agregação na presença da planta hospedeira, atraindo mais machos e fêmeas da espécie [19]. No mesmo ano, o grupo identificou o (*S*, *E*)-6-metilhept-2-en-4-ol (Figura 2, estrutura 3)

como o principal componente do feromônio da espécie [20]. Esta substância foi denominada de Rincoforol e tornou-se alvo de estudos.

Em 1992, Mori e colaboradores prepararam o Rincoforol (**3**) através de uma complexa rota sintética, partindo do racêmico 6-metil-2-heptin-4-ol **13** (que pode ser preparado a partir do 3-metilbutanal e propino) possuindo como etapa chave a hidrólise enzimática do acetato **14** (Esquema 2) [21]. O álcool enantiomericamente enriquecido **15** (94 % ee) passa por mais três etapas reacionais para a obtenção do feromônio desejado com 6,6 % de rendimento (a partir de **13**) e 98 % de excesso enantiomérico.



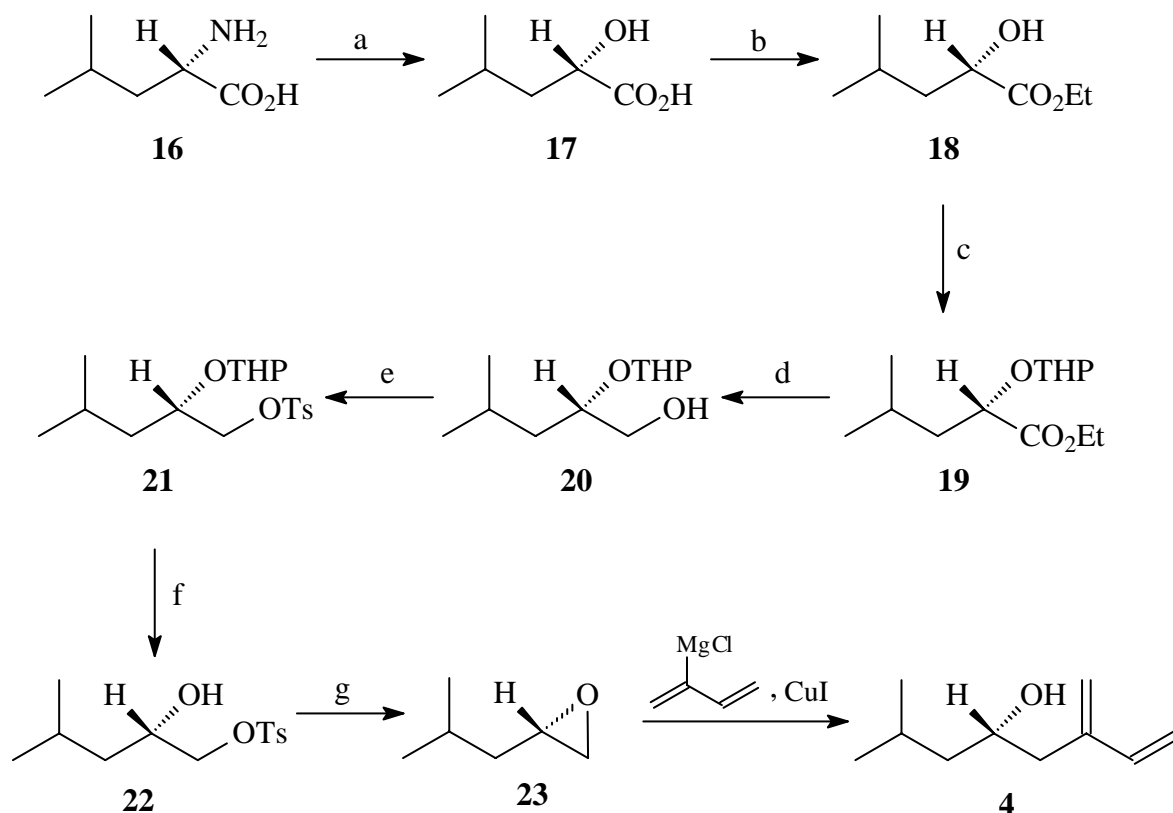
Esquema 2. Parte da rota sintética do feromônio da “broca do coqueiro”. Reagentes: (a) Ac_2O , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; (b) Lipase A (Amano), pH = 7,5; (c) DNBCl, DMAP, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 72 %; (d) K_2CO_3 , MeOH/ CH_2Cl_2 , 68 % rend.; (e) LiAlH_4 , THF, 61 % rend.

O gênero *Ips* é representado por besouros pertencentes à família Scolytidae, da ordem Coleoptera, também conhecidos como “besouros da casca” [22]. Os besouros deste gênero destroem árvores recém cortadas. Um dos maiores problemas é que possuem tendência a se reproduzir maciçamente e, quando a densidade populacional está muito alta, atacam também árvores jovens, ainda não podadas. Esta praga se espalha rapidamente pelo globo, pois os suportes e as embalagens feitos de madeira (como estrados, paletes, caixas e tábuas) estão entre os artigos que mais circulam no mundo, e é cada vez maior o número de pragas associadas à madeira que circulam juntamente com esse material. As pragas da madeira podem causar grandes perdas econômicas, por isso despertam o interesse de entomologistas, agrônomos e químicos.

Wood e colaboradores descobriram a existência de um sistema de comunicação entre os “besouros da casca” [23]. Os componentes dos feromônios dos besouros *Ips* foram identificados por Silverstein e colaboradores, e estão apresentados na Figura 2, estruturas **4** e **5** [24]. Cada espécie de besouro *Ips* possui um feromônio com composição diferente dos demais, podendo ser uma das estruturas apresentadas na Figura 8 ou uma mistura delas. Por exemplo, o composto **4** é constituinte do feromônio das espécies *Ips paraconfusus* e *Ips grandiocollis*, o composto (*S*)-**5** é outro componente do feromônio da espécie *Ips*

paraconfusus e o composto (*R*)-**5** é o componente que constitui o feromônio das espécies *Ips calligraphus* e *Ips avulsus* [25]. A configuração absoluta foi determinada por Vité e colaboradores e o feromônio **4** recebeu o nome de (*S*)-(-)-Ipsenol e os feromônios **5** receberam o nome de (*R*)-(-)-ipsdienol e (*S*)-(+)-ipsdienol [26].

O grupo de Mori publicou duas rotas sintéticas para a preparação do (*S*)-(-)-Ipsenol, ambas utilizando a (*S*)-(+)-Leucina (**16**) como material de partida. A primeira rota sintética, publicada em 1976, é bastante extensa, utiliza doze etapas reacionais para a obtenção do feromônio enantiomericamente enriquecido, que apresentou rotação ótica bastante próxima da rotação ótica do feromônio natural [27]. A segunda rota sintética (Esquema 3), publicada em 1979, utiliza oito etapas reacionais para a obtenção do feromônio **4** em altos excessos enantioméricos [28].



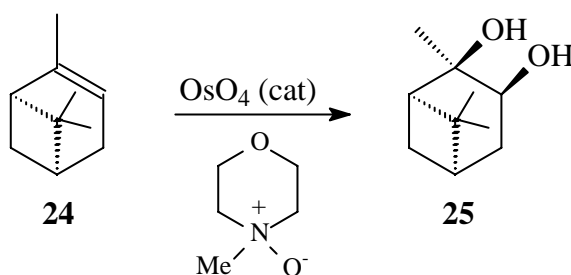
Esquema 3. Rota sintética para a obtenção do (*S*)-(-)-Ipsenol. Reagentes: (a) NaNO_2 , H_2SO_4 ; (b) EtOH , HCl ; (c) DHP, *p*-TsOH, Et_2O ; (d) LiAlH_4 ; (e) *p*-TsCl, Py; (f) AcOH , THF, H_2O ; (g) KOH.

3.4 SÍNTESE ASSIMÉTRICA

A síntese orgânica é o pilar da química fina, onde moléculas mais complexas e/ou valiosas são obtidas a partir de matérias-primas mais baratas e abundantes [29a]. Os avanços da química orgânica sintética trazem avanços na medicina, farmacologia e agricultura. Nos últimos anos, estes avanços vêm possibilitando a preparação de compostos especialmente interessantes devido às suas propriedades biológicas. Dentre eles podemos destacar aqueles que possuem átomos ditos assimétricos e que existem na forma de enantiômeros, os chamados compostos quirais.

A síntese assimétrica é, atualmente, um dos maiores interesses da química orgânica sintética. Objetiva a preparação de substâncias enantiomericamente puras (SEP) através da síntese exclusiva ou preferencial de um dos estereoisômeros. Isso porque cada enantiômero pode apresentar ações diferentes sobre os organismos vivos, levando a diferentes sabores, odores, toxicidades e ações biológicas.

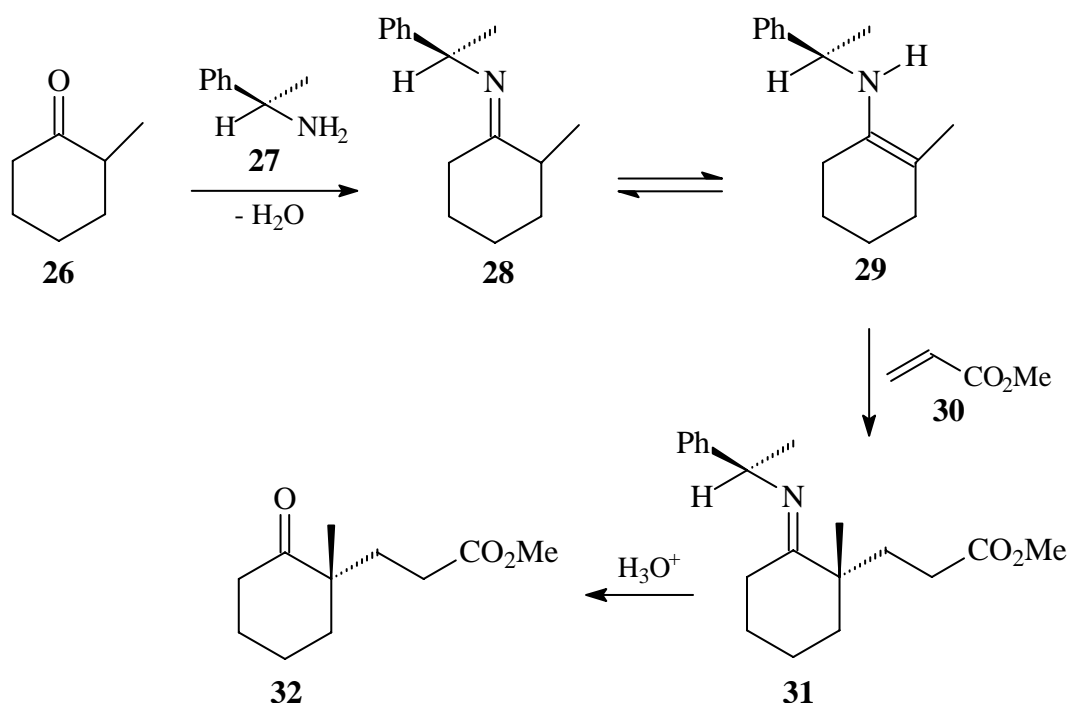
Existem quatro metodologias para a síntese assimétrica de compostos quirais. A metodologia de primeira geração utiliza substratos quirais como fonte de quiralidade, formando novos centros estereogênicos através de reações diastereosseletivas, conforme o exemplo apresentado no Esquema 4 [29]. Esta metodologia pode ter dois problemas: nem sempre a natureza produz substâncias quirais com elevadas purezas óticas e em quantidades consideráveis e nem sempre a transferência de quiralidade se dá com eficiência [29].



Esquema 4. Utilização de substratos quirais em síntese assimétrica.

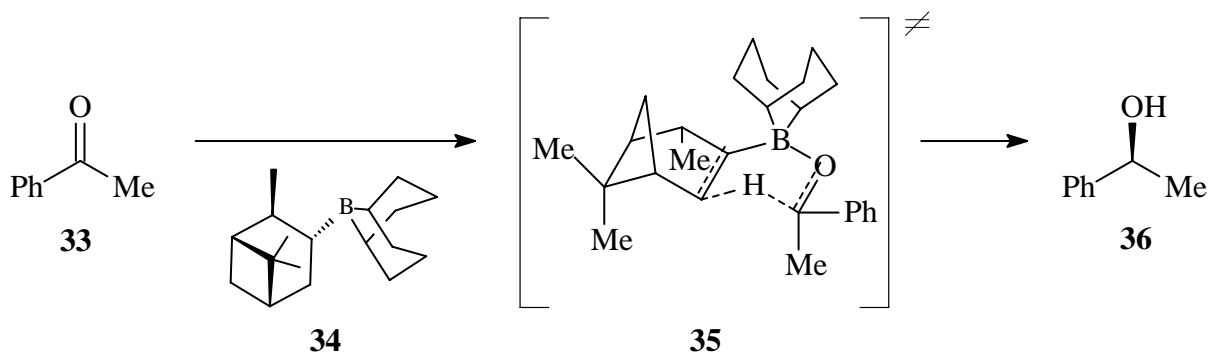
A metodologia de segunda geração envolve o emprego de auxiliares quirais, permitindo a formação de centros quirais através de reações diastereosseletivas. Um auxiliar quiral consiste de uma substância que é incorporada a um substrato pró-quiral que, após ser submetido a uma sequência sintética, gera um único estereoisômero devido ao estado de

transição induzido pelo auxiliar quiral [30]. A escolha do melhor tipo de auxiliar depende das etapas reacionais a serem realizadas, da facilidade de adição/remoção deste no substrato, da possibilidade de reutilização do auxiliar e, principalmente, da sua eficiência na indução de quiralidade. Esta metodologia é mais flexível do que a que utiliza substratos quirais, pois permite uma maior gama de desconexões retrossintéticas visando o produto. Um exemplo está apresentado no Esquema 5, onde o grupo fenila do auxiliar quiral **27** direciona a entrada do acrilato de metila (**30**) para a face oposta do substrato, resultando na formação preferencial de um dos enantiômeros do éster final [31].



Esquema 5. Síntese assimétrica via auxiliar quiral.

A metodologia de terceira geração emprega reagentes quirais [32]. Nesta metodologia são utilizados substratos pró-quirais, que são convertidos diretamente no produto quiral através do uso de reagentes quirais em reações enantiosseletivas [29]. O problema encontrado nesta metodologia é a restrição de opções de reações para as quais existem reagentes quirais efetivos. Um exemplo está apresentado no Esquema 6 [33].



Esquema 6. Síntese assimétrica via reagentes quirais.

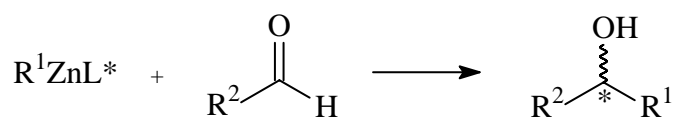
A metodologia de quarta geração emprega catalisadores quirais e é o foco dos químicos orgânicos sintéticos atualmente [32]. Esta metodologia emprega substratos e reagentes aquirais em presença de pequenas quantidades de um catalisador quiral para a obtenção de produtos com altos excessos enantioméricos. Os catalisadores quirais se ligam ao substrato, formando uma estrutura rígida e fazendo com que a reação se processe de maneira diastereosseletiva. Tais catalisadores podem ser divididos em duas classes: biológicos, como microorganismos e enzimas, e sintéticos, como os organocatalisadores e organometálicos.

A grande vantagem da utilização de catalisadores quirais como fonte de quiralidade é que, na maioria das vezes, uma pequena quantidade do catalisador quiral é requerida para a obtenção do produto com altos excessos enantioméricos. Porém, em alguns casos, uma maior quantidade de catalisador é necessária para alcançar maior velocidade de conversão ou compensar perdas com reações laterais [29a]. Geralmente são utilizados catalisadores em altas purezas enantioméricas, porém, existem estudos que mostram a utilização de pequenas quantidades de catalisadores quirais em baixas purezas óticas levando a produtos com altas purezas enantioméricas, ocorrendo uma amplificação da quiralidade [34]. Fato este que torna ainda mais atraente a pesquisa nesta área da química.

Outra grande vantagem da utilização de catalisadores quirais como metodologia para a síntese assimétrica é a gama de reações que podem ser realizadas para a obtenção de diversas moléculas de interesse através do emprego do catalisador quiral correto. Exemplos de utilização desta metodologia serão apresentados ao longo do trabalho.

3.4.1 Adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos

Uma das mais importantes e fundamentais reações assimétricas é a adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos para a obtenção de álcoois secundários opticamente ativos, conforme mostrado no Esquema 7 [34, 35]. Tais álcoois são componentes de muitos compostos naturais, compostos biologicamente ativos e materiais como cristais líquidos. Eles também são importantes como intermediários sintéticos de vários grupos funcionais, como haletos, aminas, ésteres, éteres, etc. Recentemente, estes álcoois tem se tornado interessantes para a química dos feromônios, pois os feromônios de algumas espécies de insetos possuem álcoois secundários quirais em sua estrutura (Figura 2).



Esquema 7. Adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos. L* = ligante quiral; R¹ = alquil; R² = alquil, aril, alquenil, alquinil.

As reações de adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos proporcionam a formação de álcoois opticamente ativos e, ao mesmo tempo, constroem o esqueleto carbônico do álcool, através da formação de ligação carbono-carbono, que é uma das operações mais fundamentais em síntese orgânica. Neste tipo de reação, o catalisador quiral é formado *in-situ* através da coordenação de um ligante quiral ao átomo de zinco. A Figura 3 apresenta um exemplo de catalisador quiral formado *in-situ* através da coordenação dos átomos de nitrogênio e oxigênio do ligante com o centro metálico de dois reagentes dietilzinco.

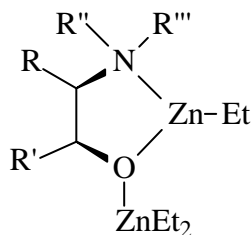


Figura 3. Catalisador quiral formado *in situ* pela coordenação de um ligante quiral com dietilzinco.

Ligantes quirais derivados de amino álcoois destacam-se para a realização deste tipo de síntese assimétrica tanto por possuírem bom desempenho quanto por serem sintetizados a partir de matérias-primas naturais de baixo custo e de fácil obtenção. Os átomos de nitrogênio e oxigênio do ligante se coordenam com os átomos de zinco, formando um catalisador quiral que, em uma reação de adição a aldeído, pode diferenciar as duas faces do substrato. Assim, a transferência do grupo alquil R¹ (ver Esquema 7) do reagente organozinco para o aldeído ocorre preferencialmente por uma das faces, caracterizando uma reação enantiosseletiva e resultando na obtenção majoritária de um dos estereoisômeros do produto final.

Oguni e Omi reportaram, em 1984, a reação de dietilzinco com benzaldeído em presença de quantidade catalítica de (*S*)-leucinol, resultando em um álcool com moderados excessos enantioméricos (49% ee) [36]. A partir deste conhecimento, as pesquisas sobre adições assimétricas de reagentes organozinco a compostos carbonílicos cresceram exponencialmente.

Em 1986, Noyori e colaboradores reportaram pela primeira vez a síntese de um ligante altamente enantiosseletivo na adição de dialquilzinco a aldeídos aromáticos, o (-)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol [(-)-DAIB] (**37**), que está representado na Figura 4 [37]. Este ligante é um amino álcool derivado da cânfora estericamente impedido, que pode ser obtido comercialmente.

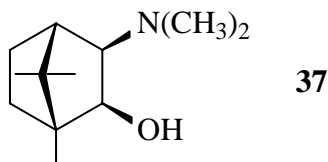
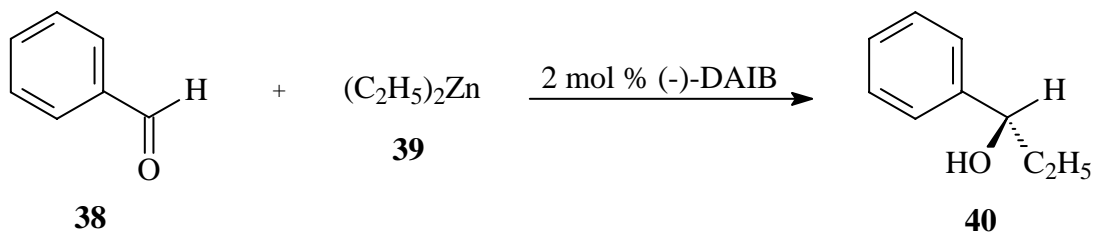


Figura 4. Estrutura do (-)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol [(-)-DAIB].

Em presença de 2 mol % de [(-)-DAIB], a reação de benzaldeído (**38**) e dietilzinco (**39**) se procede rapidamente em tolueno e o álcool (*S*)-1-fenilpropanol (**40**) é obtido com 98% de excesso enantiomérico e 97% de rendimento (Esquema 8) [37]. Com o isômero do ligante, o (+)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol, o (*R*)-1-fenilpropanol é obtido com 95% de excesso enantiomérico. A eficiência deste ligante para adição a aldeídos alifáticos é moderada, levando a um excesso enantiomérico de 61 % para a reação de heptanal e dietilzinco em presença dos mesmos 2 mol % de (-)-DAIB.



Esquema 8. Adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído em presença de quantidade catalítica do ligante [(-)-DAIB].

Um fato importante foi a descoberta de que reações em presença de (-)-DAIB em baixos excessos enantioméricos levam a produtos alquilados com *ee* próximos aos conseguidos em reações com o ligante enantiomericamente puro [38]. Como exemplo, a reação de benzaldeído e dietilzinco promovida por 8 mol % de (-)-DAIB com 15 % de excesso anatiomérico em tolueno fornece o produto com configuração absoluta *S* em 92 % de *ee*. Este fenômeno, chamado de amplificação de quiralidade, ocorre com diversos ligantes quirais, o que aumenta ainda mais o interesse dos químicos orgânicos sintéticos por esta área de pesquisa [34,39].

Outro estudo importante foi realizado sobre a quantidade de ligante necessária para efetuar a alquilação enantiosseletiva de aldeídos [37]. A reação de benzaldeído com dietilzinco não ocorre se houver no meio uma quantidade equimolar do ligante DAIB. Porém, se o ligante for adicionado em quantidade catalítica, a alquilação é promovida. Em outras palavras, um complexo formado a partir de quantidades equimolares de um dialquilzinco e DAIB não pode alquilar benzaldeído, mas a reação ocorre em presença de excesso do dialquilzinco. A partir disso, os autores chegaram à conclusão de que dois átomos de zinco por aldeído são responsáveis pela reação de transferência do grupo alquil.

Soai e colaboradores sintetizaram, em 1987, uma série de ligantes quirais derivados da (*S*)-Prolina, os compostos que apresentaram melhores resultados estão representados na Figura 5 [40]. Na Tabela 1, estão descritas algumas reações de adição de dietilzinco a aldeídos em presença dos ligantes derivados da (*S*)-prolina. Como pode ser observado nas entradas 1 e 4, o ligante **41** leva a produtos em bons excessos enantioméricos tanto para aldeídos aromáticos quanto para alifáticos.

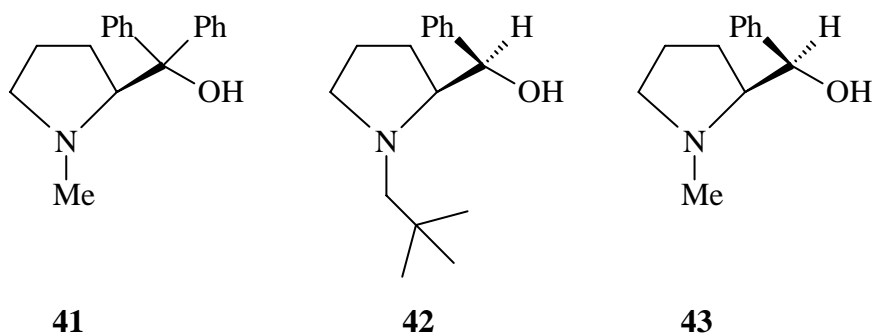


Figura 5. Ligantes quirais derivados da (*S*)-prolina.

Tabela 1. Reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos utilizando ligantes quirais derivados da (*S*)-prolina* [40].

| entrada | R ^{1**} | ligante (mol %) | solvente | rend., % | ee, % | config. |
|---------|------------------|-----------------|-------------|----------|-------|----------|
| 1 | fenila | 41 (2) | hexano | 100 | 97 | <i>S</i> |
| 2 | fenila | 42 (5) | hexano | 100 | 100 | <i>R</i> |
| 3 | fenila | 43 (5) | hexano | 100 | 72 | <i>R</i> |
| 4 | n-hexila | 41 (2) | ciclohexano | 96 | 91 | <i>S</i> |
| 5 | n-hexila | 42 (5) | hexano | 100 | 67 | <i>R</i> |
| 6 | n-hexila | 43 (5) | ciclohexano | 87 | 57 | <i>R</i> |

*Hexano foi o solvente utilizado. ** R¹ = substituinte do aldeído (ver Esquema 7).

A Figura 6 apresenta ligantes quirais derivados de efedrina (**44**) e de norefedrina (**45-47**). Chaloner e colaboradores reportaram que o (1*R*, 2*S*)-*N*-isopropilefedrina (**44**) é ativo para a adição de dietilzinco a benzaldeído, fornecendo o (*R*)-1-fenilpropanol com 80 % de excesso enantiomérico e 72 % de rendimento (Tabela 2, entrada 1) [41a]. O ligante **44** também se mostrou eficiente para a alquilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos (Tabela 2, entrada 2) [41b].

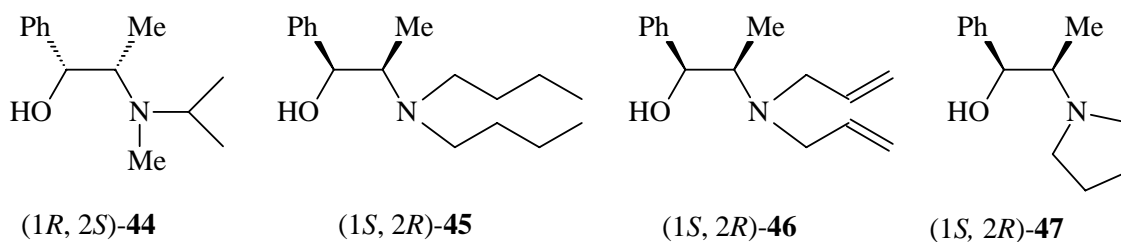


Figura 6. Estrutura dos ligantes quirais derivados de efedrina e norefedrina.

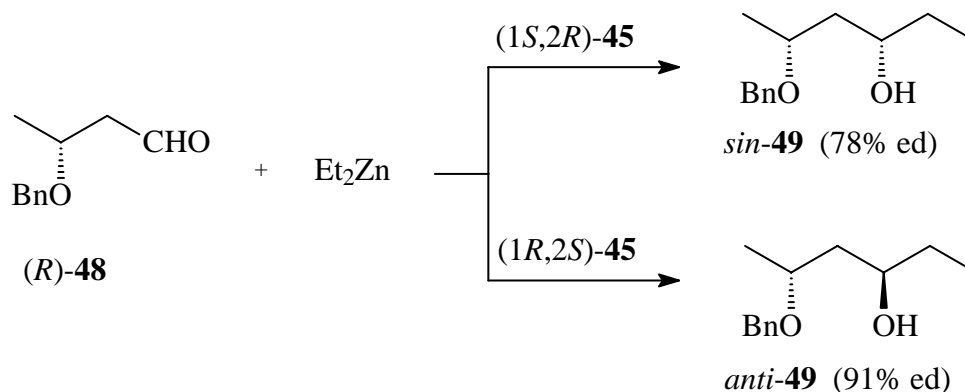
Os ligantes quirais do tipo N,N-dialquilnorefedrina (**45-47**) foram desenvolvidos pelo grupo de Soai [42a-b]. O ligante (1*S*, 2*R*)-N,N-di-n-butilnorefedrina (**45**) foi altamente enantiosseletivo na adição de diferentes reagentes dialquilzinco a variados tipos de aldeídos aromáticos e alifáticos (Tabela 2, entrada 3-10). Os ligantes (1*S*, 2*R*)-N,N-dialilnorefedrina (**46**) e (1*S*, 2*R*)-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propan-1-ol (**47**) foram efetivos na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos alifáticos (entradas 11 e 12).

Tabela 2. Reações de adição enantiosseletiva de dialquilzinco a aldeídos utilizando ligantes quirais derivados de efedrina e norefedrina* [41, 42].

| entrada | R ^{1**} | R ^{2**} | Ligante (mo l%) | rend., % | ee, % | config. |
|---------|---|------------------|--|----------|-------|----------|
| 1 | fenila | etila | (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)- 44 (10) | 72 | 80 | <i>R</i> |
| 2 | n-hexila | etila | (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)- 44 (10) | 88 | 79 | <i>R</i> |
| 3 | fenila | etila | (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- 45 (6) | 100 | 90 | <i>S</i> |
| 4 | 2-MeOC ₆ H ₄ | etila | (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- 45 (6) | 100 | 94 | <i>S</i> |
| 5 | C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ | etila | (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- 45 (6) | 94 | 95 | <i>S</i> |
| 6 | fenila | i-propila | (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- 45 (6) | 53 | 75 | <i>S</i> |
| 7 | n-hexila | metila | (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- 45 (6) | 70 | 90 | <i>S</i> |
| 8 | n-hexila | etila | (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- 45 (6) | 95 | 88 | <i>S</i> |
| 9 | n-hexila | propila | (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- 45 (6) | 100 | 90 | <i>S</i> |
| 10 | n-octila | etila | (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- 45 (6) | 95 | 87 | <i>S</i> |
| 11 | n-octila | etila | (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- 46 (6) | 61 | 88 | <i>S</i> |
| 12 | n-octila | etila | (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- 47 (6) | 87 | 95 | <i>S</i> |

* Hexano foi o solvente utilizado. **R¹ = substituinte do aldeído, R² = grupo alquil ligado ao zinco (ver Esquema 7).

O ligante (1*S*, 2*R*)- **45** e seu enantiômero (1*R*, 2*S*)- **45** foram utilizados em reações de aldeídos funcionalizados como β-alcoxi aldeídos e dietilzinco para a obtenção de 1,3-dióis mono-protégidos (Esquema 9) [42c]. Quando o (*R*)-3-beziloxibutanal ((*R*)-**48**) foi tratado com dietilzinco utilizando o (1*S*, 2*R*)- **45** como ligante quiral, o (3*S*, 5*R*)-5-benziloxihexan-3-ol (*sin*-**49**) foi obtido em 43 % de rendimento e 78 % de excesso diastereoisomérico. Quando o (1*R*, 2*S*)- **45** foi utilizado, o (3*R*, 5*R*)-**49** (*anti*) foi obtido em 45 % de rendimento e 91 % de excesso diastereoisomérico.



Esquema 9. Adição de dietilzinco a β -alcoxi aldeído em presença de (1*S*, 2*R*)-**45** e (1*R*, 2*S*)-**45**.

Salvadori e colaboradores sintetizaram os ligantes quirais (1*R*, 4*R*)-**50** e (1*R*, 4*S*)-**50** (Figura 7) a partir do ácido malêico e da 1-feniletilamina. Os ligantes mostraram boa enantiosseletividade na reação de dietilzinco com aldeídos aromáticos (Tabela 3) [43].

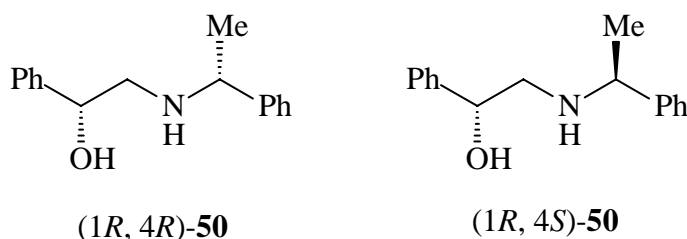


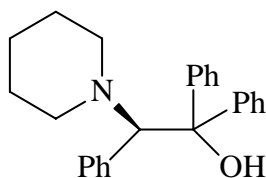
Figura 7. Estrutura dos ligantes quirais derivados do ácido malêico e da 1-feniletilamina.

Tabela 3. Reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos utilizando ligantes quirais derivados do ácido maleico e da 1-feniletilamina* [43].

| entrada | R ^{1**} | ligante (mol %) | rend., % | ee, % | config. |
|---------|---------------------------|---|----------|-------|----------|
| 1 | fenila | (1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)- 50 (9,2) | 78 | 88 | <i>R</i> |
| 2 | 2-naftila | (1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)- 50 (9,2) | 75 | 82 | <i>R</i> |
| 3 | 4-CF ₃ -fenila | (1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)- 50 (9,2) | 80 | 82 | <i>R</i> |
| 4 | fenila | (1 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- 50 (9,2) | 90 | 78 | <i>R</i> |
| 5 | 2-naftila | (1 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- 50 (9,2) | 78 | 68 | <i>R</i> |
| 6 | 4-CF ₃ -fenila | (1 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- 50 (9,2) | 95 | 66 | <i>R</i> |

*Tolueno foi o solvente utilizado. ** R¹ = substituinte do aldeído (ver Esquema 7).

Pericàs e colaboradores desenvolveram um excelente ligante quiral (Figura 8) para a reação de dietilzinco com aldeídos [44]. O ligante **51** apresentou alta enantiosseletividade para um grande número de aldeídos, conforme a Tabela 4.



51

Figura 8. Estrutura do ligante quiral desenvolvido por Pericàs e colaboradores.

Tabela 4. Reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos utilizando o ligante quiral **51*** [44].

| entrada | aldeído | rend., % | ee, % | config. |
|---------|-----------------------------|----------|-------|----------|
| 1 | benzaldeído | 100 | 98 | <i>S</i> |
| 2 | <i>o</i> -clorobenzaldeído | 100 | 95 | <i>S</i> |
| 3 | <i>o</i> -fluorbenzaldeído | 99 | 96 | <i>S</i> |
| 4 | <i>o</i> -metilbenzaldeído | 99 | 96 | <i>S</i> |
| 5 | <i>o</i> -metoxibenzaldeído | 100 | 97 | <i>S</i> |
| 6 | <i>m</i> -fluorbenzaldeído | 99 | 97 | <i>S</i> |
| 7 | <i>m</i> -metilbenzaldeído | 99 | 97 | <i>S</i> |
| 8 | <i>m</i> -metoxibenzaldeído | 99 | 97 | <i>S</i> |
| 9 | <i>p</i> -fluorbenzaldeído | 100 | 98 | <i>S</i> |
| 10 | <i>p</i> -metilbenzaldeído | 100 | 98 | <i>S</i> |
| 11 | <i>p</i> -metoxibenzaldeído | 98 | 98 | <i>S</i> |
| 12 | 1-naftaldeído | 99 | >99 | <i>S</i> |
| 13 | 2-naftaldeído | 99 | 98 | <i>S</i> |
| 14 | heptanal | 100 | 92 | <i>S</i> |
| 15 | isovaleraldeído | 99 | 92 | <i>S</i> |
| 16 | 3-fenil-propionaldeído | 99 | 93 | <i>S</i> |
| 17 | ciclohexanocarboxaldeído | 99 | 98 | <i>S</i> |
| 18 | 3-ciclohexanocarboxaldeído | 99 | 99 | <i>S</i> |
| 19 | 2-etilbutiraldeído | 99 | 97 | <i>S</i> |
| 20 | cinamaldeído | 88 | 95 | <i>S</i> |

* Hexano foi o solvente utilizado e foram utilizados 6 mol % do ligante quiral.

4 SITUAÇÃO ATUAL

Na ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, estão registrados 338 produtos para controle de insetos-pragas na agricultura, sendo 298 inseticidas, 12 inseticidas biológicos e 28 feromônios [1]. Estes 28 feromônios são empregados no controle de 19 espécies, sendo que 4 espécies (21%) são consideradas prioritárias ou importantes em função da área e da diversidade de culturas que atacam. Entretanto, as 15 espécies restantes (79%) podem ser classificadas no contexto como pragas secundárias, em função de atuarem em culturas de baixa abrangência territorial e/ou por serem especialistas em um pequeno número de culturas.

Os produtos comerciais feromonais disponíveis no mercado brasileiro atendem 28 das 49 culturas do país. Porém, atendem a culturas pouco significativas para o agronegócio brasileiro. Por isso, ainda são necessários avanços para que as técnicas que utilizam feromônios sejam utilizadas no controle de insetos das principais culturas do país, que são soja, milho, cana-de-açúcar e arroz. Embora grande parte das estruturas dos feromônios dos insetos que atacam estas culturas já tenha sido identificada, existem poucos produtos feromonais comerciais para seu controle.

Um dos produtos feromonais comerciais de maior importância é o feromônio sexual da mariposa *Spodoptera frugiperda*, que é considerada a principal praga da agricultura brasileira por atacar 14 diferentes culturas que, somadas, representam 97% de toda área plantada no país, dentre elas estão as culturas de milho, cana-de-açúcar e arroz. Os acetatos apresentados na Figura 9 são os componentes do feromônio sexual da mariposa [45].

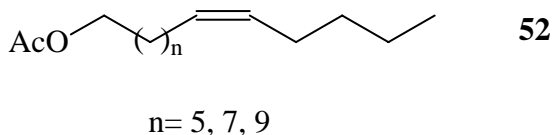


Figura 9. Estruturas dos compostos constituintes do feromônio sexual da mariposa *Spodoptera frugiperda*.

Outra descoberta extremamente importante nesta área são as estruturas constituintes do feromônio emitido pelos machos do Bicudo do Algodoeiro, *Anthonomus Grandis*, que é uma das mais sérias pragas do algodão do continente americano (Figura 10) [46]. Este

feromônio causa a agregação de ambos os sexos, embora ao final da época de florescimento somente as fêmeas sejam atraídas. A substância presente em maior quantidade neste feromônio é o chamado grandisol, estrutura **53** (Figura 10). O feromônio do bicudo do algodoeiro tem sido uma valorosa ferramenta para detectar novas infestações do bicudo, onde ele normalmente não ocorre e, também, reintroduções nas áreas em que o bicudo tem sido eliminado nos Estados Unidos, no programa de erradicação [47]. Perspectivas de controle do bicudo através de captura massal poderão ser promissoras.

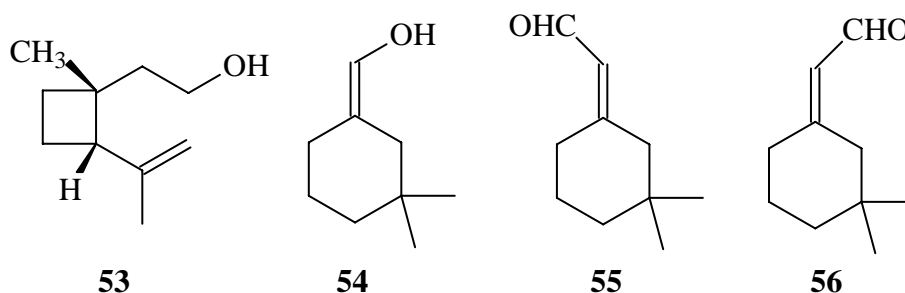


Figura 10. Estruturas constituintes do feromônio do Bicudo do Algodoeiro.

O Bicho do Fumo, *Lasioderma serricorne*, é uma praga que causa sérios danos econômicos em fumo armazenado, sendo também descrito o ataque desse inseto em cereais e sementes [48]. O uso de feromônio constitui o melhor método de monitoramento de infestação dessa praga, inclusive no Brasil [49]. O feromônio utilizado é do tipo sexual, e é emitido pelos machos da espécie. Sua estrutura está representada na Figura 11 [50].

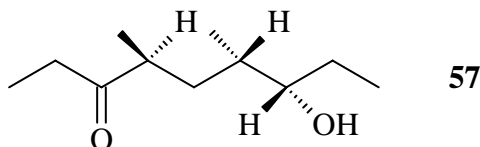


Figura 11. Estrutura do feromônio sexual do Bicho do Fumo.

Outro exemplo de sucesso na utilização de feromônios é o monitoramento e controle da lagarta enroladeira (*Bonagota cranaodes*) e da mariposa oriental (*Grapholita molesta*), que são importantes pragas na cultura da maçã e, esta última, também nas culturas de pêsego, ameixa, nectarina, nêspera e pêra. O monitoramento é realizado com sucesso, mas o mais interessante é que estudos têm mostrado que o método de controle através da utilização do feromônio para confusão sexual pode ser muito efetivo, o que é extremamente interessante

para utilização em pomares orgânicos [51]. As estruturas dos feromônios estão apresentadas na Figura 12.

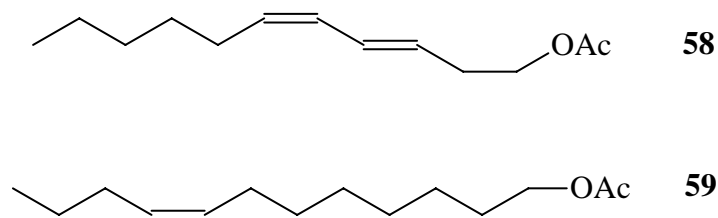


Figura 12. Estrutura do feromônio sexual da lagarta enroladeira (**58**) e estrutura do feromônio sexual da mariposa oriental (**59**).

Um exemplo da utilização de feromônios bastante conhecido são as iscas para baratas (*Periplaneta americana*) utilizadas nas residências. Algumas destas iscas contêm um feromônio sexual para atrair os insetos para um inseticida ou para uma armadilha, como uma superfície coberta com um adesivo. A estrutura do feromônio sexual deste inseto está apresentada na Figura 13 [52].

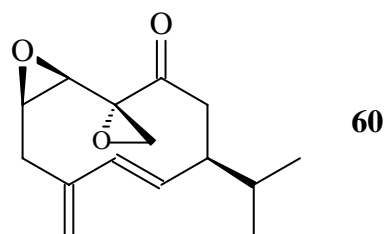


Figura 13. Estrutura do feromônio sexual da barata.

Existem produtos feromonais comerciais para diversas outras culturas de menor interesse econômico, como alface, amendoim, ameixa, banana, batata, brócolis, coco, feijão, goiaba, mamão, manga, morango, nectarina, pepino, pêra, pimentão, repolho e tomate, entre outros.

No âmbito mundial, estima-se que a utilização de feromônios no controle de pragas ocorra em aproximadamente 580 mil hectares, ou seja, apenas 0,01% dos 5 bilhões de hectares agricultáveis [53]. Estes são números pequenos, porém, a utilização de feromônios na agricultura é uma tecnologia recente e que está em plena ascensão.

No Brasil, dos 900 mil hectares de frutas cultivadas, dez mil usam feromônio como técnica de controle; dos 1,2 milhões de hectares de algodão, 13 mil utilizam a técnica de

confusão sexual. Na Argentina, dos 40 mil hectares de maçã e pêra, 11 mil utilizam controle baseado em feromônios. A mesma tendência se confirma na América do Norte, Europa, África e Ásia.

O mercado de feromônios já se espalhou pelo mundo, mas é representado por centenas de pequenas empresas regionais que comercializam, na sua grande maioria, produtos para o monitoramento de insetos, e não para seu controle. Somente 11 empresas são representativas no mercado de controle, entre elas estão a brasileira Isca Tecnologias, a italiana Isagro, as americanas Suterra, Scentry, Hercon e Trécé, a japonesa Shin Etsu e seu braço americano, a Pacific Biocontrol, que é a líder mundial neste mercado. A exceção entre estas pequenas empresas é a Basf, terceira maior empresa em faturamento na área de agroquímicos, que também vem atuando no mercado de feromônios.

O faturamento destas pequenas empresas é extremamente pequeno se comparado ao faturamento das empresas de agroquímicos. Assim, elas não possuem recursos suficientes para a realização de pesquisas a respeito de novas tecnologias, ficando dependentes das pesquisas realizadas independentemente, especialmente nas universidades.

Um dos gargalos do mercado de feromônios é seu alto preço unitário se comparado aos inseticidas. Isso se deve ao fato de os princípios ativos dos feromônios serem moléculas complexas de difícil síntese. Outro problema encontrado é a forma de aplicação, que geralmente é manual, dificultando a utilização das armadilhas com feromônios em grandes plantações. Por estes motivos, feromônios estão sendo mais utilizados em culturas de alto valor agregado, como as das frutas de clima temperado (maçã, pêra e uva) ou em programas estatais de erradicação e controle de pragas, como o algodão e áreas florestais nos Estados Unidos.

Outro fator que dificulta o crescimento do mercado de feromônios é a resistência dos agricultores em utilizar novos métodos de controle. Por ser uma técnica relativamente recente, enfrenta dificuldades de aceitação, principalmente de cunho cultural, por parte dos produtores, como uma técnica de controle aceitável.

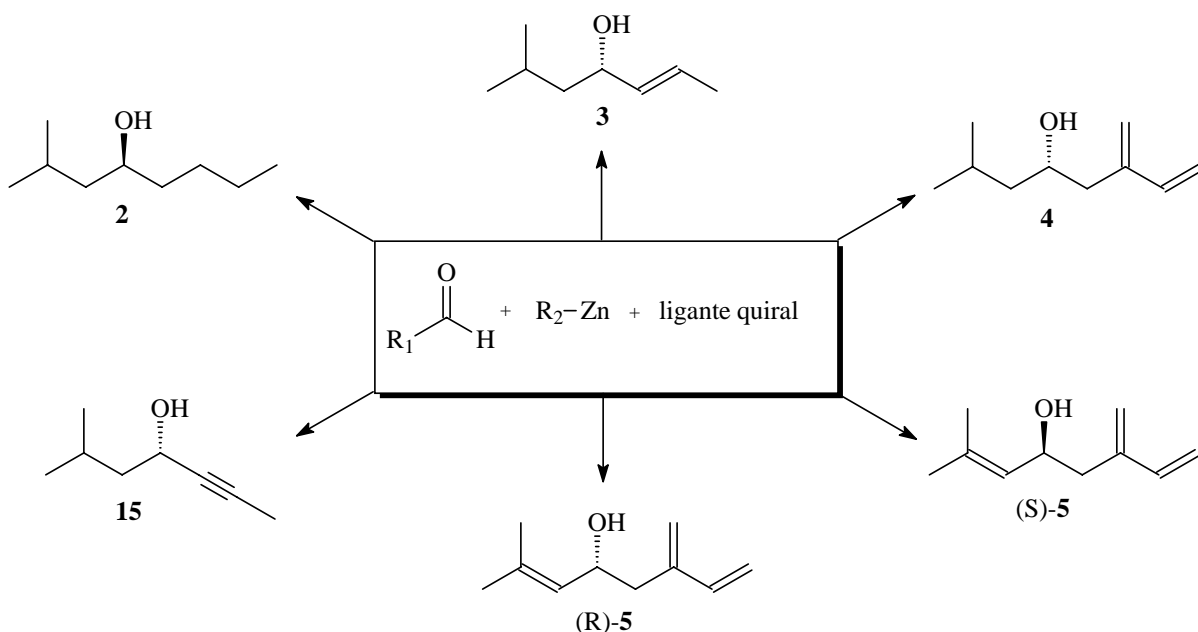
Este cenário tende a mudar, pois a pesquisa nesta área se aprimora cada vez mais. A tendência é o desenvolvimento de formulações mais baratas, eficientes e de fácil aplicação. Um exemplo disso é a formulação microencapsulada de feromônio sexual desenvolvida pela 3M, que possui maior duração e pode ser aplicada mecanicamente com os mesmos equipamentos existentes para pulverização dos inseticidas.

5 PROPOSTA TECNOLÓGICA

Para que o crescimento da utilização de produtos feromonais tenha continuidade, são necessários avanços tecnológicos que facilitem sua aplicação, potencializem seus efeitos e diminuam seus preços de venda. As rotas sintéticas para a obtenção destes compostos são complicadas, dificultando a redução dos preços e até mesmo impedindo que certas substâncias sejam industrializadas.

A proposta tecnológica do presente trabalho consiste na utilização da metodologia de adição de reagentes organozinco a aldeídos, em presença de um ligante quiral de baixo custo e fácil obtenção, para a síntese de feromônios de insetos que possuam estrutura de álcool secundário oticamente ativo. Esta metodologia pode fornecer os produtos desejados em poucas etapas reacionais, altos rendimentos e excelentes excessos enantioméricos, facilitando sua produção industrial e diminuindo os custos para produtor rural.

O Esquema 10 apresenta estruturas de compostos constituintes de feromônios de insetos e de intermediários reacionais que podem ser obtidos através da utilização da metodologia sintética proposta. Os compostos **2** e **3** constituem os feromônios dos insetos *Sphenophorus levis* e *Rhynchophorus palmarum*, respectivamente, e os compostos **4** e **5** são constituintes de feromônios de besouros do gênero *Ips*.

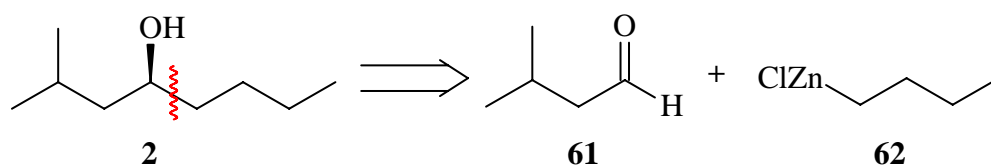


Esquema 10. Propostas de síntese.

Através da utilização desta metodologia, é possível construir o esqueleto carbônico de uma enorme gama de álcoois, lançando mão de diferentes aldeídos e reagentes alquilzínco. Estes últimos possuem uma variedade disponível comercialmente, mas podem ser facilmente gerados *in situ* utilizando protocolos de transmetalacão. Para cada reação, pode ser modulado o ligante quiral mais adequado, possibilitando a obtenção de produtos enantiomericamente enriquecidos com a configuração absoluta desejada.

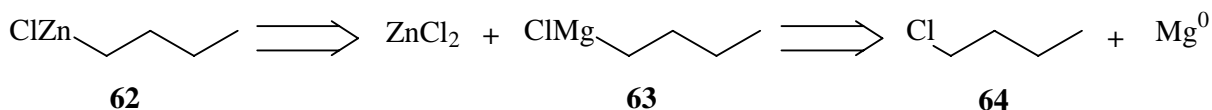
6 PROPOSTA DE METODOLOGIA

Com a finalidade de propor uma rota sintética para a preparação do composto (*S*)-2-metil-4-octanol (Figura 2, estrutura **2**), o feromônio produzido pelos insetos da espécie *Sphenophorus levis* (“bicudo da cana”), foi realizada uma retrossíntese do produto, onde pode ser feita uma desconexão entre os carbonos 4 e 5, como apresentado no Esquema 11. A partir desta desconexão, o produto pode ser obtido pela reação de adição do cloreto de butilzinco à isovaleraldeído em presença de um ligante quiral adequado.



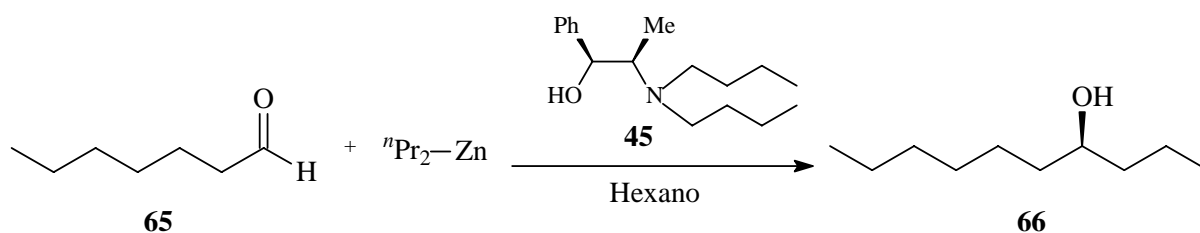
Esquema 11. Retrossíntese para o feromônio produzido pelo “bicudo da cana”.

O cloreto de butilzinco pode ser facilmente gerado *in situ* pela adição de cloreto de zinco (ZnCl_2) a um reagente de Grignard (**63**) obtido a partir de cloreto de butila (**64**), conforme a retrossíntese apresentada no Esquema 12.



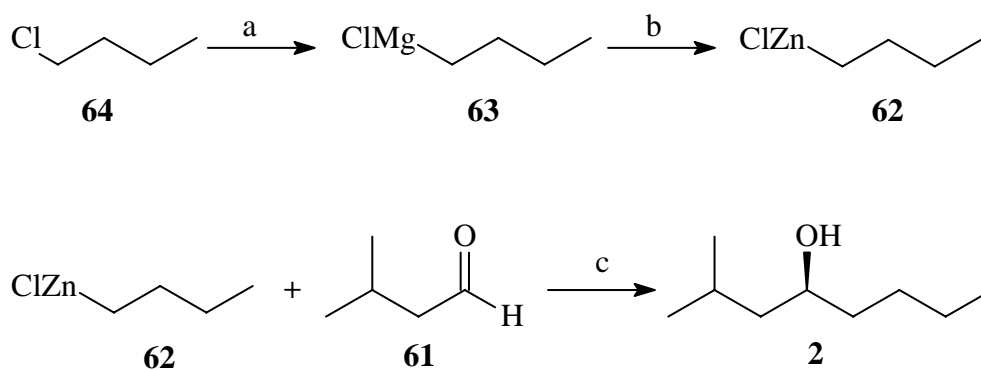
Esquema 12. Retrossíntese para o cloreto de butilzinco.

Um ligante que pode ser utilizado para a obtenção do (*S*)-2-metil-4-octanol enantiomericamente enriquecido é o derivado de norefedrina (1*S*, 2*R*)-**45** (Figura 6), que foi efetivo na adição de reagentes dialquilzinco a aldeídos alifáticos [42a-b]. A adição de dipropilzinco à heptanal, em presença de 6 mol % do ligante **45**, resultou no (*S*)-4-decanol **66** com 100 % de rendimento e 90 % de excesso enantiomérico (Esquema 13).



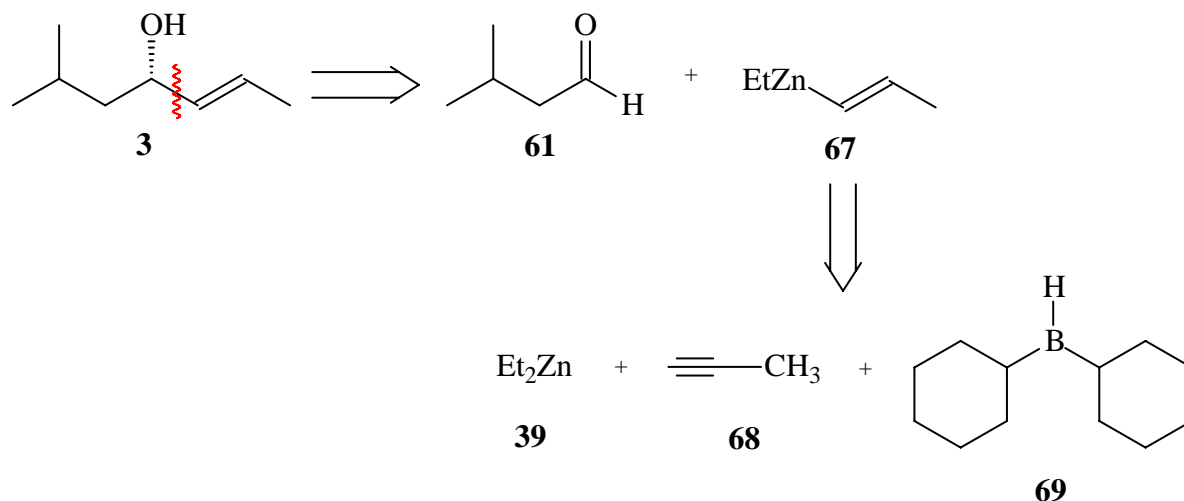
Esquema 13. Exemplo da utilização do ligante **45** em uma reação de adição de reagente alquilzinco a aldeído.

Assim, chega-se à proposta de rota sintética que está apresentada no Esquema 14. Através desta metodologia, o produto pode ser obtido em apenas uma etapa reacional que geralmente apresenta bons rendimentos.



Esquema 14. Proposta de síntese do feromônio produzido pelo “bicudo da cana”. Reagentes: (a) Mg^0 , THF; (b) ZnCl_2 , THF; (c) ligante **45**, tolueno.

Para o feromônio produzido pela espécie *Rhynchophorus palmarum* (“broca do coqueiro”), o (*S*)-Resorcinol (Figura 2, estrutura **3**), também pode ser feita uma desconexão entre os carbonos 4 e 5 (Esquema 15). Assim, o produto pode ser obtido pela reação de adição do etil propenilzinco **67** à isovaleraldeído. O etil propenilzinco pode ser gerado *in situ* através da adição de dicitclohexilborano (**69**) e dietilzinco (**39**) ao propino (**68**).



Esquema 15. Retrossíntese para o feromônio produzido pela “broca do coqueiro”.

Um ligante quiral que pode ser proposto para induzir a enantiosseletividade do produto é o N-tritilaziridino álcool **70** (Figura 14), desenvolvido por Braga e colaboradores [54]. O ligante foi eficiente na adição de variados reagentes alquenilzinco a aldeídos (ver Tabela 5).

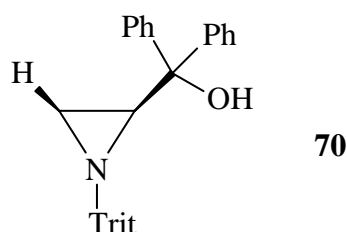


Figura 14. Estrutura do ligante quiral álcool aziridínico.

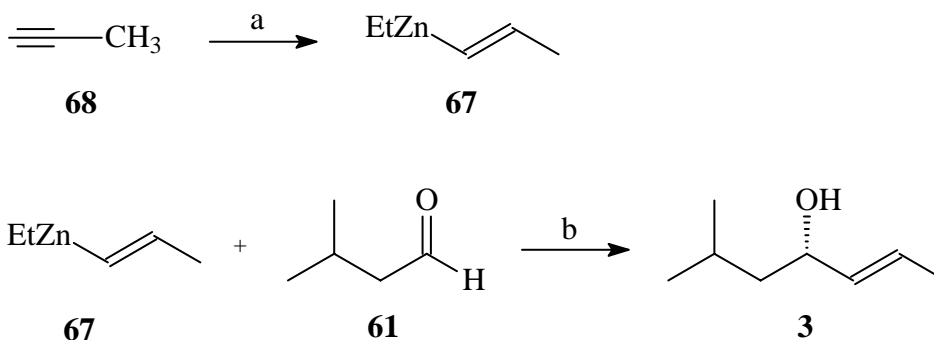
Tabela 5. Reações de adição enantiosseletiva de reagentes alquenilzinco a aldeídos em presença do ligante quiral **70** [54].

$$\text{R}^1\text{CHO} + \text{R}^2\text{Zn}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3 \xrightarrow[\text{tolueno } -20^\circ\text{C}]{\text{70 (10 mol \%)}} \text{R}^1-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$$

| entrada | R ^{1**} | R ^{2**} | R ^{3**} | rend., % | ee, % | config. |
|---------|---|------------------|---------------------|----------|-------|----------|
| 1 | fenila | etila | ⁿ butila | 87 % | 92 % | <i>S</i> |
| 2 | fenila | metila | ⁿ hexila | 94 % | 94 % | <i>S</i> |
| 3 | fenila | metila | <i>t</i> -butila | 96 % | 97 % | <i>S</i> |
| 4 | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | metila | <i>t</i> -butila | 83 % | 95 % | <i>S</i> |

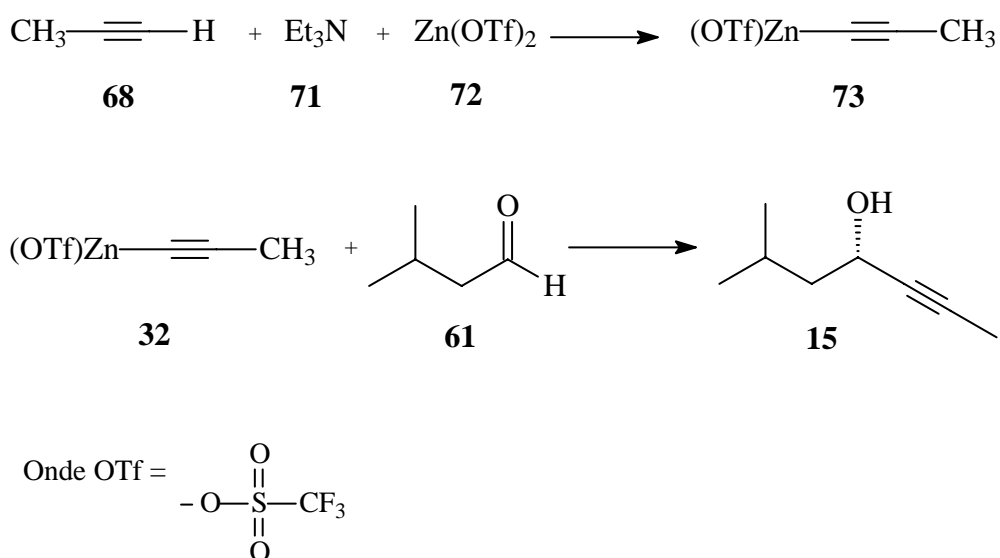
**R¹ = substituinte do aldeído, R² e R³ = grupos alquil ligados ao zinco.

A partir destes conhecimentos, foi proposta a rota sintética para a obtenção do (*S*)-Rincoforol que está apresentada no Esquema 16. Com a utilização desta metodologia, o produto **3** pode ser obtido em apenas uma etapa reacional, passando por um intermediário alquenilzinco.



Esquema 16. Proposta de síntese do feromônio produzido pela “broca do coqueiro”. Reagentes: (a) dicalohexilborano, Et₂Zn, tolueno; (b) ligante **70**, tolueno.

Esta metodologia também permite a síntese de álcoois propargílicos opticamente ativos, como o composto **15** (Esquema 2), um intermediário na proposta de síntese existente para o (*S*)-Rincoforol (**3**). Ele pode ser obtido pela reação de adição do acetileno do zinco **73** ao isovaleraldeído **61** (Esquema 17). O acetileno de zinco pode ser gerado *in situ* através da reação de propino com triflato de zinco (**72**) em presença de base.



Esquema 17. Proposta de síntese do intermediário **15**.

Pode ser proposta a utilização do ligante quiral (-)-N-metilefedrina **74** (Figura 15). Carreira e colaboradores reportaram a eficiência do enantiômero (+)-N-metilefedrina **75** na síntese de variados álcoois propargílicos opticamente ativos, que foram obtidos com rendimentos acima de 90 % e altos excessos enantioméricos (Tabela 6) [55].

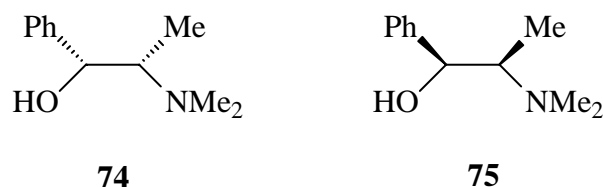
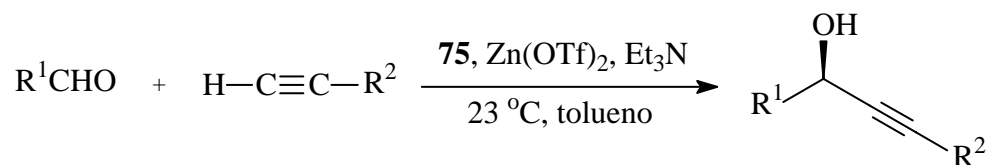


Figura 15. Estrutura do ligante quiral N-metilefedrina.

Tabela 6. Reações de adição enantiosseletiva de reagentes acetileno de zinco a aldeídos* [55].



| entrada | R ^{1**} | R ^{2**} | rend., % | ee, % | config. |
|---------|----------------------------------|-----------------------------------|----------|-------|----------|
| 1 | ^c hexila | fenila | 99 % | 96 % | <i>R</i> |
| 2 | ^c hexila | Ph(CH ₂) ₂ | 98 % | 99 % | <i>R</i> |
| 3 | <i>i</i> -propila | Ph(CH ₂) ₂ | 90 % | 99 % | <i>R</i> |
| 4 | <i>t</i> -butila | Ph(CH ₂) ₂ | 84 % | 99 % | <i>R</i> |
| 5 | Me ₃ CCH ₂ | Ph(CH ₂) ₂ | 72 % | 99 % | <i>R</i> |

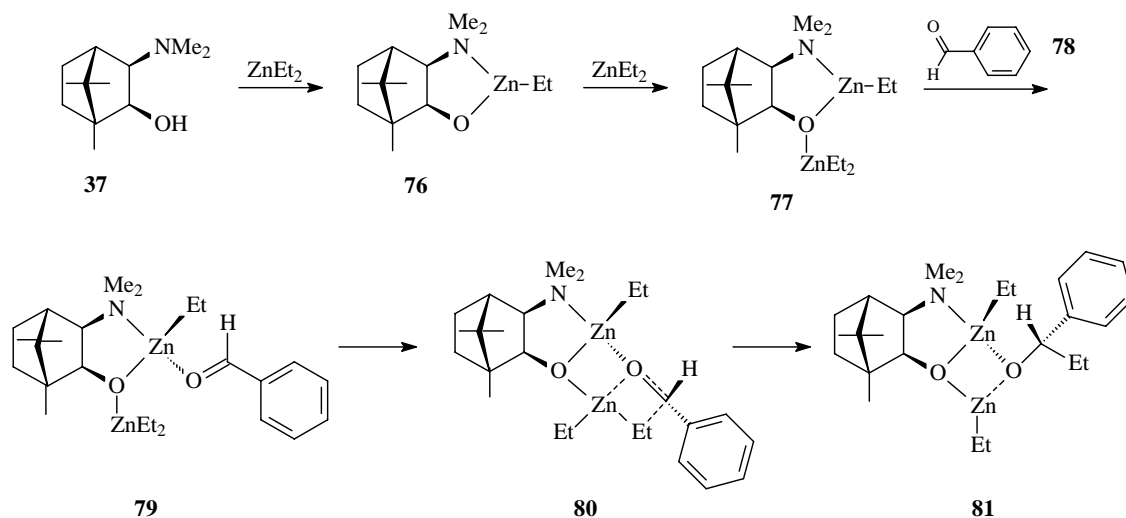
*Foi utilizado 1,1 equiv de Zn(OTf)₂, 1,2 equiv de **75**, 1,2 equiv de Et₃N. **R¹ = substituinte do aldeído, R² = grupo alquil ligado ao zinco.

7 DISCUSSÃO

7.1 ATUAÇÃO DOS LIGANTES QUIRAIS

Cada ligante quiral é efetivo para um número limitado de reações. Eles devem ser modulados de acordo com o substrato e o reagente, pois sua eficácia na enantiosseletividade depende do estado de transição formado.

Noyori e colaboradores conduziram extensos experimentos e estudos teóricos a respeito do mecanismo da adição de dietilzinco a aldeídos em presença do ligante (-)-DAIB [56]. O mecanismo proposto está apresentado no Esquema 18. No primeiro passo, **37** coordena com dietilzinco para gerar o complexo de zinco **76**. Porém, como citado anteriormente, foi comprovado experimentalmente que 1 equivalente de **76** não pode reagir com benzaldeído (**78**). A partir disso, o grupo Zn-Me de **76** não pode adicionar ao aldeído e um segundo equivalente de dietilzinco é necessário. O átomo de oxigênio presente em **76** coordena com um segundo equivalente de dietilzinco para formar **77**. A coordenação de benzaldeído (**78**) com **77** gera **79**. Estudos teóricos computacionais indicam que a coordenação *anti* em **79** do benzaldeído em relação ao catalisador é a mais favorável. No estado de transição **80**, o grupo etila migra para a face *si* do aldeído para formar **81**, que reage com dietilzinco para dissociar em (*S*)-(1-fenil)propóxi-ZnEt e regenerar **77**. Após tratamento aquoso da espécie (*S*)-(1-fenil)propóxi-ZnEt, pode-se obter (*S*)-1-fenilpropanol.



Esquema 18. Mecanismo da adição de dietilzinco a aldeído em presença do ligante (-)-DAIB.

Para a obtenção de alto grau de enantiosseletividade, algumas condições devem ser satisfeitas [35]. Primeiramente, o substrato deve reagir mais rapidamente com o complexo de zinco **77** do que com o dialquilzinco original. Especificamente no caso de adições de reagentes alquilzinco a aldeídos, a reação se procede muito lentamente sem a presença de um ligante quirais. Segundo, a espécie **77** deve ser facilmente retirada após a transferência do grupo alquil.

Em alguns casos, a adição de um ligante quirais pode, além de controlar a estereoquímica da reação, aumentar a reatividade do organozinco [37]. Reagentes dialquilzinco são inertes frente compostos carbonílicos, mas sua reatividade pode ser aumentada pela complexação com ligantes quirais, o que aumenta a densidade eletrônica do átomo de zinco e torna o grupo R¹ (Esquema 7) mais nucleofílico.

7.2 VANTAGENS DA METODOLOGIA PROPOSTA

A metodologia de adição de reagentes organozinco a aldeídos pode tornar as sínteses de feromônios de insetos com estrutura de álcool secundário quirais mais simples, menos custosas e mais acessíveis à produção industrial.

Os exemplos de síntese propostos (seção 6) mostram a flexibilidade desta metodologia, com a qual pode-se preparar álcoois oticamente ativos saturados e insaturados através da geração *in situ* do organozinco desejado e da utilização do ligante quirais adequado.

Os ligantes quirais propostos foram escolhidos devido às suas aplicabilidades reportadas na literatura. Porém, pode-se fazer um estudo experimental para a escolha do melhor ligante, otimizando a reação.

A mais simples rota sintética reportada para a preparação do feromônio (*S*)-2-metil-4-octanol (**2**) utilizava sete passos para a obtenção do produto com altos excessos enantioméricos, porém com apenas 8,8 % de rendimento global. Através da rota sintética proposta neste trabalho, o mesmo composto pode ser obtido em apenas uma etapa reacional e, possivelmente, com altos rendimentos e excessos enantioméricos. O mesmo ocorre para a síntese do (*S*)-Rincoforol, que foi sintetizado em sete passos, sendo obtido em altos excessos enantioméricos, porém em um rendimento muito baixo. Com a utilização da rota sintética

proposta neste trabalho, o (*S*)-Rincoforol pode ser sintetizado em apenas uma etapa, possivelmente com bons rendimentos e altos excessos enantioméricos.

Estes são apenas dois exemplos de feromônios que podem ser sintetizados a partir desta metodologia. Existem diversos insetos que possuem feromônios com estruturas de álcool secundário quiral que também podem ser sintetizados utilizando a metodologia proposta, bastando a utilização do aldeído e do alquilzinco corretos.

8 CONCLUSÃO

A agricultura é uma prática extensivamente utilizada em um país com as dimensões do Brasil. Por possuir tamanha importância, merece a atenção de pesquisadores de todas as áreas. Novas tecnologias são necessárias para combater as pragas das culturas agrícolas e para que a utilização de agroquímicos diminua ou até mesmo seja extinta.

Neste trabalho, foi proposta a utilização de uma metodologia simples e eficaz para a síntese de feromônios que são utilizados por diversas pragas agrícolas como meio de comunicação. Tais substâncias podem ser utilizadas como uma forma de monitorar, exterminar ou impedir o aumento das populações de insetos nas plantações de uma forma menos agressiva ao meio ambiente e ao homem.

A importância deste trabalho está em incentivar as indústrias a buscar novas tecnologias que possam aumentar a utilização de feromônios como uma forma de controlar insetos-pragas. Estas substâncias se encaixam no contexto do manejo integrado de pragas, que busca um controle de insetos menos agressivo ao meio ambiente e ao homem, tornando-se uma das ferramentas da agricultura do futuro.

9 BIBLIOGRAFIA

-
- [1] Zarbin, P.H.G.; Rodrigues, M.A.C.M.; Lima, E.R.; *Química Nova*, **2009**, 32 (3), 722.
- [2] Trematerra, P.; *Journal of Pest Science*, **1997**, 70, 41.
- [3] Freitas, J.D.; *Síntese de feromônios de curculinídeos de interesse econômico*: Universidade Federal de Alagoas, 2009.
- [4] Ferreira, J.T.B.; Zarbin, P.H.G.; *Química Nova na Escola*, **1998**, 7, 3.
- [5] Butenandt, A.; Beckmann, R.; Stamm, D.; Hecker, E.; *Journal of Zeitschrift für Naturforsch C*, **1959**, 14b, 283.
- [6] Barreiro, E.J.; Ferreira, V.F.; Costa, P.R.R.; *Química Nova*, **1997**, 20 (6), 647.
- [7] Marvaldi, A.E.; Lanteri, A.A.; *Revista Chilena de História Natural*, **2005**, 78, 65.
- [8] a) Zarbin, P.H.G.; Ambrogi, B.G.; Vidal, D.M.; Rosado-Neto, G.H.; *Química Nova*, 2009, 32 (8), 2151. b) Zarbin, P.H.G.; Coracini, M.D.A.; Moreira, M.A.B.; *Química Nova*, **2005**, 28 (3), 472.
- [9] Vanin, S.A.; *A New Species of Sphenophorus Schoenher from Brazil (Coleoptera:Curculionidae, Rhynchophorinae)*, Editora USP: São Paulo, 1988.
- [10] Zarbin, P.H.G.; Arrigoni, E.B.; Reckziegel, A.; Moreira, J.A.; Baraldi, P.T.; Vieira, P.C.; *Journal of Chemical Ecology*, **2003**, 29 (2), 377.
- [11] a) Ramirez-Lucas, P.; Malosse, C.; Ducrot, P.-H.; Lettere, M.; Zagatti, P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **1996**, 4 (3), 323. b) Giblin-Davis, R.M.; Gries, R.; Crespi, B.; Robertson, L.N.; Hara, A.H.; Gries, G.; O'Brien, C.W.; Pierce Jr.; H.D.; *Journal of Chemical Ecology*, **2000**, 26, 2763.
- [12] Takenaka, M.; Takikawa, H.; Mori, K.; *Liebigs Annalen*, **1996**, 1963.
- [13] Baraldi, P.T.; Zarbin, P.H.G.; Vieira, P.C.; Corrêa, A.G.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 621.
- [14] Zarbin, P.H.G.; Arrigoni, E.B.; Reckziegel, A.; Moreira, A.A.; Baraldi, P.T., Vieira, P.C.; *Journal of Chemical Ecology*, **2003**, 29 (2), 377.
- [15] Zarbin, P.H.G.; Princival, J.L.; Santos, A.A.; Oliveira, A.R.M.; *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2004**, 15 (2), 331.
- [16] Hernández, J.V.; Cerda, H.; Jaffé, K.; Sanchez, P.; *Agronomia Tropical*, **1992**, 42, 211.

-
- [17] Duarte, A.G.; Lima, I.S.; Navarro, D.M.A.F.; Sant'ana, A.E.G.; *Revista Brasileira de Fruticultura*, **2003**, 25 (1), 81.
- [18] Griffith, R.; *Journal of the Agricultural Society of Trinidad and Tobago*, **1968**, 68, 342.
- [19] Rochat, D.; González, V.A.; Mariau, D.; Villanueva, G.; Zagatti, P.; *Journal of Chemical Ecology*, **1991**, 17, 1221.
- [20] Rochat, D.; Malosse, C.; Lettere, M.; Ducrot, P.H.; Zagatti, P.; *Journal of Chemical Ecology*, **1991**, 17, 2127.
- [21] Mori, K.; Ishigami, K.; *Liebigs Annalen der Chemie*, **1992**, 1195.
- [22] López, A.B.; Oliveira, M.R.V; *Praga Quarentenária 7: Ips spp. (Coleoptera, Scolytidae)*: Embrapa: Brasília, 2002.
- [23] Wood, D.L.; Bushing, R.W.; *Canadian Entomologist*, **1963**, 95, 1066.
- [24] (a) Silverstein, R.M.; Rodin, J.O.; Wood, D.L.; Browne, L.E.; *Tetrahedron*, **1966**, 22, 1929. (b) Silverstein, R.M.; Rodin, J.O.; Wood, D.L.; Browne, L.E.; *Science*, **1966**, 154, 509.
- [25] Vité, J.P.; Ohloff, G.; Billings, R.F.; *Nature*, **1978**, 272, 817.
- [26] Vité, J.P.; Hedden, R.; Mori, K., *Naturewissenschaften*, **1976**, 63, 43.
- [27] Mori, K.; *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1101.
- [28] Mori, K.; Takigawa, T.; Matsuo, T.; *Tetrahedron*, **1979**, 933.
- [29] (a) Pinheiro, S.; Ferreira, V.F.; *Química Nova*, **1998**, 21 (3), 312. (b) Fraser-Reid, B.; Mootoo, D.R.; Konradson, P.; Udodong, U.E.; Andrews, C.W.; Ratcliffe, A.J.; Wu, Z.; Yu, K.L.; *Pure & Applied Chemistry*, **1989**, 61, 1243. (c) Blaser, H.V.; *Chemical Reviews*, **1992**, 92, 935.
- [30] Garner, P.; Anderson, J.T.; Turske, R.A.; *Chemical Communications*, **2000**, 1579.
- [31] Oliveira, E.R.; Tenius, B.S.M.; Santos, E.M.; Schenato, R.A.; **2003**, 26 (5), 717.
- [32] Pinheiro, S.; Saraiva, A.S; Campos, M.P.A.; *Journal of Brazilian Chemical Society*, **1966**, 7, 353.
- [33] a) Midland, M. M.; *Chemical Reviews*, **1989**, 89, 1553. b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; *Accounts of Chemical Research*, **1992**, 25, 16.
- [34] Soai, K.; Niwa, S.; *Chemical Reviews*, **1992**, 92 (5), 833.
- [35] Noyori, B.R.; Kimatura, M.; *Angewandte Chemie International Edition*, **1991**, 30, 49.
- [36] Oguni, N.; Omi, T.; *Tetrahedron Letters*, **1984**, 25, 2823.
- [37] Kitamura, M.; Suga, S.; Kaway, K.; Noyori, R.; *Journal of the American Chemical Society*, **1986**, 108, 6071.

-
- [38] Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; *Pure and Applied Chemistry*, **1988**, *60*, 1597.
- [39] Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T.; *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, *110*, 7877.
- [40] Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K.; *Journal of the American Chemical Society*, **1987**, *109*, 7111.
- [41] a) Chaloner, P.A.; Perera, S.A.R.; *Tetrahedron Letters*, **1987**, *28*, 3013. b) Chaloner, P.A.; Langadianou, E., *Tetrahedron Letters*, **1990**, *31*, 5185.
- [42] a) Soai, K.; Yokoyama, S.; Ebihara, K.; Hayasaka, T.; *Journal of the American Chemical Society, Chemical Communications*, **1987**, 1690. b) Soai, K.; Yokoyama, S.; Ebihara, K.; Hayasaka, T.; *Journal of Organic Chemistry*, **1991**, *56*, 4264. c) Soai, K.; Hatanaka, T.; Yamashita, T.; *Journal of the American Chemical Society, Chemical Communications*, **1992**, 927.
- [43] Salvadori, P.; Pini, D.; Iuliano, A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1915.
- [44] Solà, L.; Reddy, K.S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.-F.; *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, *63*, 7078.
- [45] Sekul, A.A.; Sparks, A. N.; *Journal of Economic Entomology*, **1967**, *60*, 1270.
- [46] Tumlinson, J.H.; Hardee, D.D.; Gueldner, R.C.; Thompson, A.C.; Hedin, P.A.; Minyard, J.P.; *Science*, **1969**, *166*, 1010.
- [47] Silva, C.A.D.; *Feromônios para o controle de pragas do algodoeiro*; Embrapa: Campina Grande, 2002.
- [48] Ferreira, J.T.B.; *Química Nova*, **1993**, *16* (5), 454.
- [49] Vilela, E.F.; Ferreira, J.T.B.; Gasparotto, J.V.; Moura, J.I.L.; *Ciência Hoje*, **1990**, *10*, 32.
- [50] a) Chuman, T.; Kohno, M.; Kato, K.; Noguchi, M.; *Tetrahedron Letters*, **1979**, *25*, 2361. b) Chuman, T.; Kato, K.; Noguchi, M.; *Agricultural and Biological Chemistry*, **1979**, *43*, 2005. c) Mori, K.; Nomi, H.; Chuman, T.; Kohono, M.; Kato, K.; Noguchi, M.; *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3705.
- [51] Ribeiro, L.G.; *Avaliação do feromônio Splat Grafo no controle de Grapholita molesta na cultura da macieira*. Disponível em: http://www.isca.com.br/download/Ribeiro-Epagri-Efeito_Splat-Grafo.pdf. Acesso em: 10 de setembro de 2010.
- [52] a) Persoons, C.J.; Verwiël, P.E.J.; Ritter, F.J.; Talman, E.; Nooijen, P.J.F.; Nooijen, W.J.; *Tetrahedron Letters*, **1976**, 2055.; b) Still, W.C.; *Journal of the American Chemical Society*, **1979**, *101*, 2493.

[53] Caderno Técnico Cultivar HF, 47, dezembro 2007/janeiro 2008. Disponível em: [http://www.isca.com.br/trabalhos_publicados/caderno_tecnico_\(2\).pdf](http://www.isca.com.br/trabalhos_publicados/caderno_tecnico_(2).pdf) . Acesso em 10 de setembro de 2010.

[54] Braga, A.L.; Paixao, M.W.; Westermann, B.; Schneider, P.H.; Wessjohann, L.A.; *Synlett*, **2007**, 6, 917.

[55] Carreira, E.M.; Fassler, R.; Frantz, D.E.; *Journal of the American Chemical Society*, **2000**, 122, 1806.

[56] a) Noyori, R.; Yamakawa, M.; *Oganometallics*, **1999**, 18, 128. b) Yamakawa, M.; Noyori, R.; *Journal of the American Chemical Society*, **1995**, 117, 6327.