

Universidade Federal de Minas Gerais  
Instituto de Ciências Exatas  
Departamento de Química

Gregorio Morais Saravia

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DO 2,4,8,12-TETRAMETILPENTADECAN-1-OL,  
POSSÍVEL COMPONENTE DO FEROMÔNIO SEXUAL DE *Loxa deducta*  
(HEMIPTERA: PENTATOMIDAE)**

Belo Horizonte

2021

UFMG/ICEx/DQ. 1.435

D. 777

Gregorio Morais Saravia

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DO 2,4,8,12-TETRAMETILPENTADECAN-1-OL,  
POSSÍVEL COMPONENTE DO FEROMÔNIO SEXUAL DE *Loxa deducta*  
(HEMIPTERA: PENTATOMIDAE)**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Montes Vidal

Belo Horizonte

2021

## Ficha Catalográfica

S243e Saravia, Gregorio Morais  
2021 Estudos visando a síntese do 2,4,8,12-  
D tetrametilpentadecan-1-ol, possível componente do  
feromônio sexual de *Loxa deducta* (Hemiptera:  
Pentadomidae) [manuscrito] / Gregorio Morais Saravia.  
2021.  
[xvii], 75 f. : il.

Orientador: Diogo Montes Vidal.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Minas Gerais - Departamento de Química.

Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses. 2. Percevejo (Inseto)  
- Teses. 3. Hemiptera - Teses. 4. Citros - Doenças e  
pragas - Controle - Teses. 5. Produtos naturais - Teses.  
6. Síntese orgânica - Teses. 7. Ecologia química -  
Teses. I. Vidal, Diogo Montes, Orientador. II. Título.

CDU 043

24/03/2021

SEI/UFMG - 0632184 - Folha



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Estudos visando a síntese do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol, possível componente do feromônio sexual de *Loxa deducta* (Hemiptera: Pentatomidae)"

Gregorio Morais Saravia

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Diogo Montes Vidal - Orientador  
UFMG

Profa. Lucienir Pains Duarte  
UFMG

Profa. Rosemeire Brondi Alves  
UFMG

Belo Horizonte, 23 de março de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Diogo Montes Vidal, Professor do Magistério Superior**, em 23/03/2021, às 16:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Rosemeire Brondi Alves, Professora do Magistério**

24/03/2021

SEI/UFMG - 0632184 - Folha



Superior, em 23/03/2021, às 16:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucienir Pains Duarte, Professora do Magistério Superior**, em 23/03/2021, às 19:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 0632184 e o código CRC 3A3FD31B.

Referência: Processo nº 23072.214566/2021-10

SEI nº 0632184

*Em memória de Maria José (Vovó Preta),  
Tomaz, Ciomaria (Cermaria) e Lindalva que  
estarão muito orgulhosos de onde chegamos e  
para onde iremos.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador Diogo Montes Vidal, ao Departamento de Química da UFMG e todos os seus pesquisadores e funcionários que criam as devidas condições para essa pesquisa prosperar.

Aos órgãos de fomento Fapemig, CNPQ e CAPES pelos auxílios concedidos e a esta última pela concessão da bolsa de mestrado.

A todos os pesquisadores envolvidos com as pesquisas do percevejo *Loxa deducta* do Laboratório de Semioquímicos do Departamento de Química da UFPR, da Universidade da Califórnia em Riverside, da Universidade Estadual de Santa Cruz/BA, por me aceitarem no projeto de pesquisa e por compartilharem todos os dados que permitiram a realização deste trabalho. Um agradecimento especial ao João Pedro que forneceu dados de CG-EM e de Infravermelho de diversos intermediários de síntese.

À toda equipe do Neplam, em especial aos Professores Lucienir Pains Duarte, Grasiely Faria de Souza, Antônio Flávio de Carvalho Alcantâra e aos colegas Acácio, Elizabeth, Josana, Leila, Luis, Mariana, Rafael, Valquíria e Valtair.

À Karen por todo o suporte e ajuda com os experimentos de RMN e pela divisão de tarefas no laboratório, principalmente, durante os meses de restrições em decorrência da pandemia.

À Daiane Szczerbowski por todo o auxílio e esforços para que este trabalho pudesse ser desenvolvido, principalmente, nas etapas iniciais.

À professora Dayse Carvalho da Silva Martins pelo exemplo de como ser uma cientista e pela coragem em ensinar como se fazer isso.

Aos integrantes do laboratório do Professor Eduardo Nicolau dos Santos, em especial ao Lucas, Artur e Leonildo pelo auxílio crucial nas reações de hidrogenação e pelo empréstimo de reatores.

Aos integrantes do laboratório dos Professores Eduardo Eliezer Alberto e Gaspar Diaz Muñoz, em especial a Nayara, Suélen e Alix pelo empréstimo de reagentes e vidrarias.

Aos integrantes do laboratório do Professor Ângelo de Fátima, em especial ao Breno, Yuri e Wellington pelo empréstimo de reagentes.

Aos laboratórios das Professoras Rosemeire Brondi Alves e Rossimiriam Pereira de Freitas e de toda sua equipe pelo empréstimo de reagentes.

À Andrea, Ariadne e demais familiares do Professor Diogo por me receberem tão bem em sua casa em Curitiba.

À banca que avaliou esta dissertação: Professoras Rosemeire Brondi Alves e Lucienir Pains Duarte, que forneceram correções e observações importantes para seu aprimoramento.

Por último, e não menos importante, agradeço a minha família, tios e primos, em especial aos meus pais, Gregorio e Ana Maria, por propiciarem as condições necessárias para o meu desenvolvimento enquanto pesquisador.

À Rivana, minha companheira, que esteve ao meu lado e sempre me encorajou a concluir essa etapa, desdobrando-se em duas quando foi necessário. À Neguinha que se foi e nos deixou com as melhores memórias e à Nana que chegou e já logo nos encheu de amor e de saúde.

Aos grandes amigos André, Bruno, Hannah, Lucas, Miguel, Mirele, Rafaela, em especial ao recém-chegado, Francisco.



## RESUMO

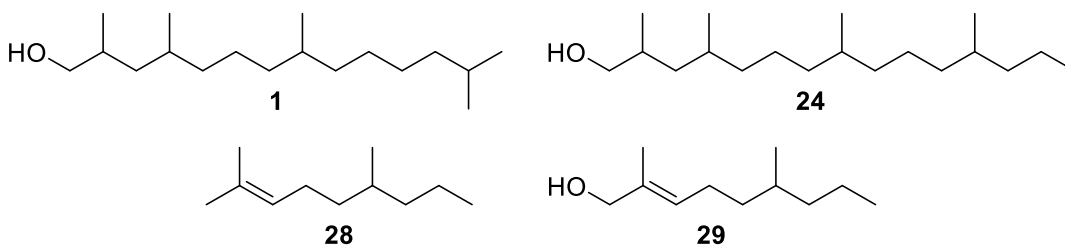
*Loxa deducta* é um percevejo da família Pentatomidae. Atualmente, é uma praga secundária de cultivos de grãos e de árvores do gênero *Citrus*. O ligustro (*Ligustrus lucidum*), espécie exótica de árvore utilizada em ornamentação e arborização urbana, é o principal hospedeiro desse percevejo.

Foram encontrados quatro compostos macho-específicos no isolamento e identificação das substâncias voláteis emitidos por machos e fêmeas de *Loxa deducta*. Acredita-se que estes compõem uma mistura feromonal. Inclusive, um desses quatro compostos, o 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**1**), já foi identificado como feromônio sexual de *Pellaea stictica*. Pela análise dos dados espectrais, propôs-se que os outros três compostos sejam similares ao feromônio sexual de *P. stictica*, tratando-se, portanto, de álcoois saturados com a cadeia carbônica principal contendo 14 ou 15 carbonos e ramificações metílicas.

Neste trabalho, é relatado o planejamento e a execução da síntese total convergente de um dos compostos macho-específicos de *Loxa deducta*, o 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**). A síntese teve como objetivo comparar o produto natural com o sintético de modo a confirmar-se sua estrutura e realizarem-se testes comportamentais, como é de praxe na identificação de feromônios dos percevejos da família Pentatomidae.

Foram sintetizados oito compostos, dois dos quais inéditos na literatura (2,6-dimetil-non-2-eno [**28**] e 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol [**29**]), dentre um total de 12 precursores para a síntese total do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**), possível componente do feromônio sexual de *Loxa deducta*.

Foram realizadas reações químicas de hidrogenação catalítica, oxidação de Baeyer-Villiger, solvólise em meio ácido, proteção de grupo funcional, tosilação, halogenação, acoplamento de Fouquet-Schlosser e oxidação alílica. Os rendimentos obtidos estão de acordo com a literatura consultada e o planejamento para as etapas ainda não realizadas está proposto.



Palavras-chave: percevejo; manejo integrado; pragas; síntese total; produtos naturais; Ecologia Química; semioquímicos

## ABSTRACT

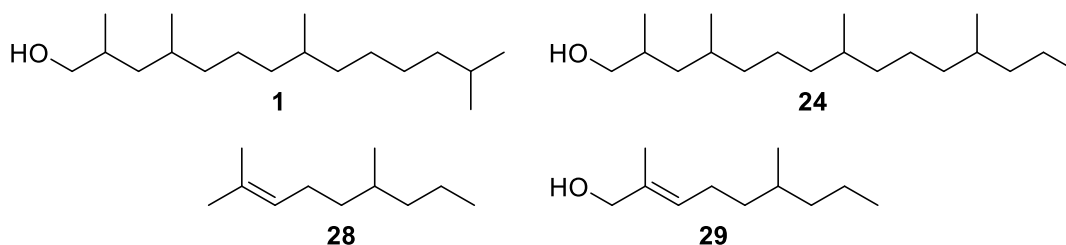
*Loxa deducta* is a true bug of the Pentatomidae family. It is a secondary pest of cultures of grains and trees of the *Citrus* genus. Privet (*Ligustrum lucidum*), an exotic species of tree utilized in urban landscape, plays an essential role as host for this pentatomid.

Four male-specific compounds were found in the isolation and identification of the volatiles emitted by females and males of *Loxa deducta*. These are believed to be sexual pheromones, and one of them, 2,4,8,13-tetramethyltetradecan-1-ol (**1**), is the sexual pheromone of another related true bug, *Pellaea stictica*. The other three unknown's spectral data are similar to **1**, so it is proposed that they all have similar structures, being therefore saturated alcohols with methyl branches and a carbon skeleton of 14 or 15 carbon atoms.

This work contains the planning and execution of the convergent total synthesis of 2,4,8,12-tetramethylpentadecan-1-ol (**24**), believed to be one of the male-specific compounds of *Loxa deducta*. The synthesis is required to compare spectral data of the natural product with the synthetic, confirm its structures and enable bioassays, as is commonly done in true bug semiochemicals identification.

Eight compounds were synthesized, two non-reported in the literature (2,6-dimethyl-non-2-ene [**28**] and 2,6-dimethyl-non-2-en-1-ol [**29**]), among the 12 proposed precursors for the total synthesis of 2,4,8,12-tetramethylpentadecan-1-ol (**24**), potential sexual pheromone of *Loxa deducta*.

Catalytic hydrogenation, Baeyer-Villiger oxidation, solvolysis in acidic media, protection of functional group, tosylation, halogenation, Fouquet-Schlosser cross-coupling and allylic oxidation were the chemical reactions performed in this work. The yields are consistent with the consulted references and the planning of the next steps is proposed.



Keywords: true bug; integrated management; pest; total synthesis; natural products; Chemical Ecology; semiochemicals

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Divisão dos semioquímicos em feromônios e aleloquímicos .....	2
Figura 2 – Espécime de <i>Loxa deducta</i> .....	5
Figura 3 – Esquerda – Árvore de ligustro ( <i>Ligustrum lucidum</i> ) florindo. Direita – Frutos da árvore de ligustro ( <i>L. lucidum</i> ) .....	5
Figura 4 – Compostos defensivos identificados em glândulas metatorácica e dorsal abdominal de <i>Loxa deducta</i> e <i>Pellaea stictica</i> .....	6
Figura 5 – Feromônios sexuais de <i>Euschistus heros</i> , <i>Edessa meditabunda</i> e <i>Pellaea stictica</i> ..	7
Figura 6 – 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol ( <b>1</b> ), feromônio sexual de <i>Pellaea stictica</i> e 2,4,8,11-tetrametiltetradecan-1-ol e 2,4,8-trimetilpentadecan-1-ol, compostos investigados e descartados como feromônio sexual de <i>P. stictica</i> .....	8
Figura 7 – Cromatogramas dos extratos dos voláteis emitidos por machos e fêmeas de <i>L. deducta</i> , destaque para os quatro compostos macho-específicos ( <b>A</b> , <b>B</b> , <b>C</b> e <b>D</b> ) .....	11
Figura 8 – Espectro na região do infravermelho (CG-EITF) do composto natural <b>D</b> .....	12
Figura 9 – Espectros de massas por IE (70 eV) do composto natural <b>D</b> (superior), do hidrocarboneto derivatizado (meio) e do hidrocarboneto derivatizados deuterado .....	13
Figura 10 – Alguns fragmentos e suas relações <i>m/z</i> dos espectros de massas do composto natural e suas estruturas derivatizadas .....	14
Figura 11 – 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol ( <b>24</b> ), proposta de estrutura química para o composto natural <b>D</b> , possível feromônio sexual de <i>Loxa deducta</i> .....	14
Figura 12 – Espectro na região do infravermelho (filme KBr) da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona ( <b>2</b> ) .....	28
Figura 13 - Espectro de massas por IE (70 eV) da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona ( <b>2</b> ) .....	28
Figura 14 - Mecanismo de fragmentação por IE (70 eV) da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona ( <b>2</b> )..	29
Figura 15 - Espectros de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona ( <b>25</b> ) (inferior) e 3,5-dimetil-ciclo-hexanona ( <b>2</b> ) (superior) .....	30
Figura 16 - Espectros de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>13</sup> C (inferior) e DEPT-135 (superior) da 3,5-dimetil-ciclo-hexen-1-ona ( <b>2</b> ) .....	30
Figura 17 – Cromatograma obtido em CG-EM da 3,5-dimetil-ciclo-hexen-1-ona ( <b>2</b> ) .....	31
Figura 18 - Estado de transição proposto por Burman <i>et al.</i> para a reação de hidrogenação da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-en-1-ona ( <b>24</b> ).....	31
Figura 19 – Processo de purificação do produto bruto da reação de lactonização da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona ( <b>3</b> ) .....	32
Figura 20 – Espectro na região do infravermelho (filme KBr) da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) .....	33
Figura 21 – Espectro de massas da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) por IE (70 eV) .....	34
Figura 22 – Mecanismo de fragmentação por IE (70 eV) da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) .....	34

Figura 23 – Região do espectro de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) correspondente aos hidrogênios ligados ao carbono 7 (esquerda) e 3 (direita)	35
Figura 24 – Conformação proposta (esquerda) para a 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) e conformação com as metilas em posição axial (direita).....	35
Figura 25 – Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento dos hidrogênios ligados ao carbono <b>3</b> da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) e da 7-isopropil-4-metil-2-oxepanona.....	36
Figura 26 – Espectro de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) (inferior), na parte superior há ampliações com as multiplicidades e constantes de acoplamento <i>J</i> /Hz .....	37
Figura 27 – Conformação cadeira da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) com a multiplicidade dos sinais de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H dos hidrogênios dos carbonos 3, 7, 8 e 9 e suas respectivas constantes de acoplamento.....	38
Figura 28 - Espectros de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>13</sup> C (inferior) e DEPT-135 (superior) da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ).....	38
Figura 29 - Espectro na região do infravermelho (filme KBr) do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila ( <b>4</b> ) .....	39
Figura 30 – Espectro de massas do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila ( <b>4</b> ) por IE (70 eV).....	40
Figura 31 – Possíveis fragmentos do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila ( <b>4</b> ) por IE (70eV) e rearranjo de McLafferty dando origem ao íon de <i>m/z</i> 74 .....	40
Figura 32 – Espectro de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila ( <b>4</b> ).....	41
Figura 33 – Espectro de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>13</sup> C (inferior) e DEPT-135 (superior) do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila ( <b>4</b> ) .....	41
Figura 34 – Espectros de RMN (esquerda e meio – 400 MHz, direita 200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H dos produtos obtidos nos experimentos <b>1</b> , <b>2</b> e <b>3</b> .....	45
Figura 35 – Espectro de RMN (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H do 3,5-dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila ( <b>5</b> ) .....	46
Figura 36 – Espectro de RMN (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>13</sup> C do 3,5-dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila ( <b>5</b> ) .....	46
Figura 37 – Espectro de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H da 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila ( <b>27</b> ).....	50
Figura 38 – Espectro de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>13</sup> C (inferior) e DEPT-135 (inferior) da 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila ( <b>27</b> ) .....	50
Figura 39 - Espectro na região do Infravermelho (ATR) do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno ( <b>27'</b> ) .....	51
Figura 40 – Espectro de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno ( <b>27'</b> ) .....	52
Figura 42 – Reações de obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno ( <b>28</b> ).....	52

Figura 41 – Espectros de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>13</sup> C (inferior) e DEPT-135 (superior) do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno ( <b>27'</b> ) .....	53
Figura 43 - Espectro na região do Infravermelho (ATR) do 2,6-dimetil-non-2-eno ( <b>28</b> ) .....	56
Figura 44– Espectro de massas por IE (70 eV) do 2,6-dimetil-non-2-eno ( <b>28</b> ) .....	56
Figura 45 – Espectro de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H do 2,6-dimetil-non-2-eno ( <b>28</b> ) .....	57
Figura 46 – Espectros de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>13</sup> C (inferior) e DEPT-135 (superior) do 2,6-dimetil-non-2-eno ( <b>28</b> ) .....	57
Figura 47 – Possíveis produtos da reação de oxidação alílica com SeO <sub>2</sub> e TBHP e indicação do isômero esperado .....	58
Figura 48 – Estado de transição menos energético da reação eno na oxidação alílica de um alqueno com SeO <sub>2</sub> .....	59
Figura 49 – Estados de transição para o rearranjo [2,3] sigmatrópico e a produção de cada um dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> .....	60
Figura 50 – Espectro na região do infravermelho (filme KBr) do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol ( <b>29</b> ) .....	62
Figura 51 – Espectro de massas por IE (70 eV) do 2,6-dimetil-non-2-em-1-ol ( <b>29</b> ) .....	63
Figura 52 – Espectro de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>1</sup> H do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol ( <b>29</b> ) .	63
Figura 53 – Espectros de RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <sup>13</sup> C (inferior) e DEPT-135 (superior) do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol ( <b>29</b> ) .....	64
Figura 54 – Cromatograma do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol ( <b>29</b> ) obtido na análise de CG-EM .	65
Figura 55 – Estereoisômeros majoritários e minoritários esperados na síntese proposta do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol ( <b>24</b> ) .....	68

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Síntese total do 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol ( <b>1</b> ), feromônio sexual de <i>Pellaea stictica</i> .....	9
Esquema 2 – Síntese total do 4,8,12-trimetiltetradecanoato de metila ( <b>12</b> ) e 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila ( <b>13</b> ), feromônio sexual de <i>Edessa meditabunda</i> .....	10
Esquema 3 – Reações de microderivatização empregadas na identificação do composto <b>D</b> , um dos quatros compostos macho-específicos de <i>Loxa deducta</i> .....	13
Esquema 4 – Análise retrossintética para o 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol ( <b>24</b> ).....	25
Esquema 5 – Proposta de síntese do 4-metilbenzenossulfonato de 3,5-dimetil-6-((tetra-hidro-2H-pyran-2-il)oxi)hexila ( <b>I</b> ) .....	26
Esquema 6 – Proposta de síntese do 1-bromo-2,6-dimetil-noneno ( <b>II</b> ) .....	26
Esquema 7 – Proposta de síntese para a obtenção do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol ( <b>24</b> ) a partir dos compostos <b>I</b> e <b>II</b> .....	26
Esquema 8 – Reação de hidrogenação da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona ( <b>25</b> ).....	27
Esquema 9 – Reação de obtenção da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) .....	32
Esquema 10 - Mecanismo da oxidação de Baeyer-Villiger da 3,5-dimetil-ciclo-hexen-1-ona ( <b>2</b> ), com destaque para as duas possibilidades (1 e 2) de migração carbono-oxigênio .....	33
Esquema 11 – Reação de obtenção do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila ( <b>4</b> ) .....	38
Esquema 12 – Mecanismo de obtenção da 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila ( <b>4</b> ) utilizando H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> em quantidade catalítica em metanol.....	39
Esquema 13 – Reação de obtenção do 3,5-dimetil-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila ( <b>5</b> ).....	42
Esquema 14 – Mecanismo da reação de proteção do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila ( <b>5</b> ) com DHP utilizando ácido <i>para</i> -toluenossulfônico em quantidade catalítica.....	43
Esquema 15 – Surgimento de subprodutos durante uma reação de proteção com o reagente DHP .....	44
Esquema 16 – Proposta inicial sem sucesso para a síntese do bloco <b>II</b> .....	47
Esquema 17 – Nova proposta para a síntese do bloco <b>II</b> .....	48
Esquema 18 – Reação de obtenção do 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila ( <b>27</b> ) .....	48
Esquema 19 – Reação de obtenção do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno ( <b>27'</b> ) .....	51
Esquema 20 – Preparo do reagente de Grignard e o possível produto de homoacoplamento..	54
Esquema 21 – Equilíbrio de Schlenk e formação da espécie dimetil magnésio em solução ...	54
Esquema 22 – Obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno ( <b>28</b> ) e do subproduto 1-cloro-3,7-dimetil-oct-6-eno ( <b>31</b> ), a partir do tosilato <b>27</b> .....	55
Esquema 23 – Obtenção do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol ( <b>29</b> ) .....	58
Esquema 24 – Etapas presentes na reação de oxidação alílica utilizando SeO <sub>2</sub> com hidroperóxido de terc-butila .....	59

Esquema 25 – Reação de oxidação alílica com SeO <sub>2</sub> do citronelol ( <b>26</b> ).....	60
Esquema 26 – Compostos <b>I</b> , <b>II</b> , <b>III</b> e <b>IV</b> e propostas inicial e atual .....	65
Esquema 27 – Propostas inicial e atual da última etapa da síntese do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol ( <b>24</b> ) .....	66
Esquema 28 – Proposta de síntese do composto <b>III</b> e resultados obtidos neste projeto de pesquisa de mestrado .....	66
Esquema 29 – Proposta de síntese do composto <b>IV</b> e resultados obtidos neste projeto de pesquisa de mestrado .....	67

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Condições experimentais e resultados obtidos na hidrogenação da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona ( <b>25</b> ) com paládio (10%) suportado em carvão ativado em hexano .....	27
Tabela 2 – Reações de proteção do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila ( <b>4</b> ) com DHP em diclorometano utilizando ácido <i>para</i> -toluenossulfônico em quantidade catalítica .....	43
Tabela 3 – Resultados experimentais da obtenção do 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila ( <b>27</b> ).....	48
Tabela 4 – Resultados experimentais obtidos na reação de formação do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno ( <b>27'</b> ).....	51
Tabela 5 – Resultados obtidos nas reações de acoplamento entre o CH <sub>3</sub> MgX (Cl, Br e I) e a 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila ( <b>27</b> ) e o 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno ( <b>27'</b> ), utilizando Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> em THF .....	53
Tabela 6 – Resultados experimentais obtidos nas reações de oxidação alílica com SeO <sub>2</sub> do citrionelol ( <b>26</b> ) .....	61



## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

CG – cromatografia gasosa

CG-EAD – cromatografia gasosa acoplada a detecção por eletroantennografia (do inglês *electroantennographic detection*)

CG-EM – cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

CG-EITF – cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

COSY – espectroscopia de correlação H-H (do inglês *correlation spectroscopy*)

d – duplete

dd – duplete duplo

ddd – duplo duplete duplo

EM – espectrometria de massas

DAG – glândulas abdominais dorsais (do inglês *dorsal abdominal gland*)

DEPT – Intensificação sem distorção por transferência de polarização (do inglês *distortionless enhancement by polarization transfer*)

DHP – 3,4-di-hidro-2H-pirano

FID – detector por ionização de chama (do inglês *flame ionization detector*)

hex-t – hexa triplete

hept-t – hepta triplete

HMQC – correlação heteronuclear de múltiplos quanta (do inglês *Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*)

HMPA – hexametilfosforamida

m – multiplete

mCPBA – ácido meta-cloroperbenzóico (do inglês *meta-chloroperbenzoic acid*)

MTG – glândulas metatorácicas (do inglês *metathoracic gland*)

NOESY – espectroscopia de efeito nuclear Overhauser (do inglês *nuclear Overhauser effect spectroscopy*)

p-TSA – ácido *para*-toluenossulfônico (do inglês *para-toluenesulfonic acid*)

ppm – partes por milhão

Py – piridina

s – simpleto

t - triplete

TBHP – hidroperóxido de terc-butila (do inglês *tert-butyl hydroperoxide*)

TFA – ácido trifluoroacético (do inglês *trifluoroacetic acid*)

THF – tetraidrofurano

THP – tetraidropiranyl

TsCl – cloreto de tosila

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>VI</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>X</b>
<b>LISTA DE ESQUEMAS</b> .....	<b>XIII</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>XV</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS</b> .....	<b>XVI</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1. Ecologia Química.....	1
1.2. Semioquímicos.....	1
1.3. Trabalho de um químico na Ecologia Química .....	2
1.4. Principais técnicas analíticas utilizadas na ecologia química .....	2
1.4.1. Cromatografia gasosa–eletroantenografia.....	2
1.5. Percevejos – Heteroptera .....	3
1.5.1. Pentatomidae.....	3
1.5.1.1. <i>Euschistus heros</i> .....	4
1.5.1.2. <i>Loxa deducta</i> .....	4
1.5.2. Compostos defensivos produzidos na família Pentatomidae.....	5
1.5.3. Feromônios sexuais de algumas espécies da família Pentatomidae .....	7
1.5.4. Dois exemplos de sínteses totais de feromônios sexuais .....	7
1.5.4.1. Síntese total do 2,4,8,13-tetramiltetradecan-1-ol ( <b>1</b> ), feromônio sexual de <i>Pellaea stictica</i> .....	7
1.5.4.2. Síntese total do 4,8,12-trimetiltetradecanoato de metila ( <b>12</b> ) e 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila ( <b>13</b> ), feromônio sexual de <i>Edessa meditabunda</i> .....	9
1.5.5. <i>Loxa deducta</i> – Identificação dos feromônios sexuais.....	11
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
2.1. Objetivo geral.....	15
2.2. Objetivos específicos .....	15
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
3.1. Análises.....	15
3.2. Obtenção da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona ( <b>2</b> ) .....	16
3.3. Obtenção da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) .....	17
3.4. Obtenção do 6-hidroxi-3,5-dimetilhexanoato de metila ( <b>4</b> ).....	17
3.5. Obtenção do 3,5-dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila ( <b>5</b> ) .....	18
3.6. Purificação do cloreto de tosila.....	19
3.7. Obtenção do 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila ( <b>27</b> ) .....	19
3.8. Obtenção do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno ( <b>27'</b> ) .....	20

3.9.	Preparo do catalisador tetraclorocuprato (II) de lítio 0,1 mol/L em THF.....	20
3.10.	Obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno ( <b>28</b> ) .....	21
3.10.1.	Preparação do reagente CH <sub>3</sub> MgI.....	21
3.10.2.	Procedimento geral para a obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno ( <b>28</b> ) .....	21
3.11.	Purificação do SeO <sub>2</sub> .....	22
3.12.	Obtenção do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol ( <b>29</b> ) .....	22
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>24</b>
4.1.	Análise retrossintética e planejamento da síntese do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol ( <b>24</b> ).....	24
4.2.	Síntese do bloco <b>I</b> .....	27
4.2.1.	Obtenção da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona ( <b>2</b> ) .....	27
4.2.2.	Obtenção da 4,6-dimetil-2-oxepanona ( <b>3</b> ) .....	32
4.2.3.	Obtenção do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila ( <b>4</b> ) .....	38
4.2.4.	Obtenção do 3,5-dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila ( <b>5</b> ) .....	42
4.3.	Síntese do bloco <b>II</b> .....	47
4.3.1.	Obtenção do 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila ( <b>27</b> ) .....	48
4.3.2.	Obtenção do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno ( <b>27'</b> ) .....	51
4.3.3.	Reações de obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno ( <b>28</b> ) .....	52
4.3.4.	Obtenção do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol ( <b>29</b> ) .....	58
4.4.	Panorama geral da síntese do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol ( <b>24</b> ).....	65
4.5.	Estereoisômeros esperados para o 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol ( <b>24</b> ) .....	67
<b>5.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>69</b>
<b>6.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>70</b>

# **1. INTRODUÇÃO**

## **1.1. Ecologia Química**

A Ecologia Química é uma área interdisciplinar que abrange conhecimentos da Biologia e da Química. É uma ciência recente, estabeleceu-se nas décadas de 1970 e 1980, sendo bastante dependente dos avanços da Química Analítica que surgiram nessa mesma época<sup>1</sup>. Esses avanços envolveram sobretudo, a miniaturização, a automação, o aumento da sensibilidade e resolução dos equipamentos e das análises realizadas<sup>2</sup>. Aliado a esses avanços tecnológicos, a integração por meio do acoplamento de diferentes equipamentos, principalmente do cromatógrafo a gás com espectrômetros de massas, possibilitou a identificação e isolamento de substâncias químicas em quantidades cada vez menores e a partir de misturas complexas<sup>3</sup>.

## **1.2. Semioquímicos**

As substâncias químicas, alvo de estudo da Ecologia Química são chamadas de semioquímicos. Esse grupo de substâncias podem ser pensadas como mediadores químicos e tem a função de transmitir informações entre seres vivos, modulando o seu comportamento<sup>4</sup>.

Os semioquímicos podem ser divididos em dois grupos de acordo com as suas funções e implicações fisiológicas<sup>5</sup> (Figura 1), os feromônios, que são semioquímicos intraespecíficos, tem significado para indivíduos de uma mesma espécie, estes podem ser divididos em: feromônios sexuais, feromônios de agregação, feromônios de alarme, feromônios de formação de trilha e outros. Por sua vez, quando os semioquímicos tem significado para indivíduos interespecíficos eles são chamados de aleloquímicos e são divididos em três grupos: alomônios, cairomônios e sinonômios. Essa divisão ocorre em termos do benefício que o emissor e o receptor podem ganhar a partir da interação com o semioquímico. Caso seja benéfico para o emissor, se trata de um alomônio, já se for benéfico para o receptor, tem-se um cairomônio. Quando emissor e receptor são beneficiados, trata-se de um cairomônio. As definições e terminologias envolvendo semioquímicos tem uma história rica de mudanças e discussão, existem revisões sobre esse desenvolvimento e aprimoramento na literatura<sup>6,7</sup>.

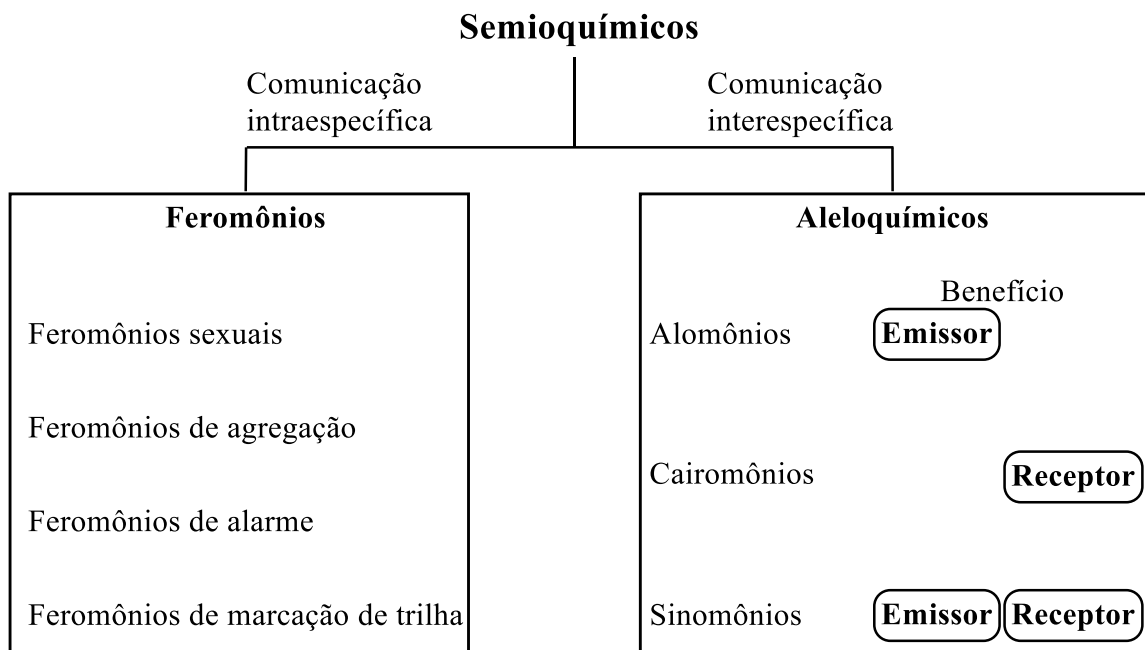


Figura 1 – Divisão dos semioquímicos em feromônios e aleloquímicos. Fonte: Gregorio Morais Saravia

### 1.3. Trabalho de um químico na Ecologia Química

O trabalho químico na Ecologia Química consiste, principalmente, em isolar, identificar, sintetizar e quantificar os semioquímicos em estudo. Cabe ao trabalho biológico avaliar o impacto que esses semioquímicos tem nos indivíduos e espécies em estudo, além de buscar entender como essas mesmas substâncias podem influenciar diferentes relações na biodiversidade onde os indivíduos em estudo estão inseridos<sup>4,8</sup>.

Muitas vezes o trabalho sintético tem de ser feito levando em conta os possíveis estereoisômeros, uma vez que diversos seres vivos somente reconhecem determinados isômeros<sup>4</sup>.

### 1.4. Principais técnicas analíticas utilizadas na ecologia química

A cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) é provavelmente a principal técnica utilizada, além disso a CG pode ser acoplada a outros aparelhos. Um dos principais aspectos da CG é a possibilidade de se utilizar diversos detectores, como o detector por ionização de chama (CG-FID), o espectrômetro de massas (CG-EM), o espectrômetro no infravermelho com transformada de Fourier (CG-EITF) e a eletroantenografia (CG-EAD). Esses três últimos constituem a hifenização do CG com outras técnicas analíticas.

#### 1.4.1. Cromatografia gasosa–eletroantenografia

A CG-EAD é um dos bioensaios utilizados na ecologia química, essa técnica utiliza as antenas de um inseto para detectar produtos naturais ou sintéticos com potencial atividade

biológica. Em um equipamento utilizando essas técnicas, o fluxo que sai do CG é dividido em dois, uma parte sendo direcionado ao FID, para uma detecção mais universal e a outra parte do fluxo é direcionado para a antena, assim a resposta da antena pode ser comparada ao FID e substâncias podem ser identificadas quanto ao seu potencial como semioquímicos. A sensibilidade dessa técnica é comparável à do FID ou da EM<sup>3,9</sup>, apesar de que a relação sinal/ruído não é tão satisfatória quanto nesses equipamentos.

### **1.5. Percevejos – Heteroptera**

Heteroptera é uma subordem de Hemiptera, que contém em torno de 45 mil espécies conhecidas<sup>10</sup>. Os indivíduos dessas espécies são chamados de percevejos e têm hábitos fitófagos, ou seja, se alimentam dos fluidos de suas presas que podem ser plantas ou animais. Para esse fim utilizam um aparelho sugador, esse mesmo aparelho é utilizado para injetar enzimas e iniciar a digestão dos tecidos, facilitando a sua alimentação<sup>11,12</sup>. Esses insetos estão espalhados por todo o planeta em ambientes terrestres e aquáticos, a maioria tem hábitos diurnos<sup>11</sup>.

A pequena quantidade (variando da escala de microgramas a picogramas) e a diversidade de substâncias que os percevejos produzem são inclusive uma dificuldade a mais para o trabalho de identificação de substâncias bioativas, havendo algumas espécies que utilizam as mesmas substâncias de defesa como feromônios, em geral em quantidades menores, o que dificulta a identificação dos feromônios. Já outras espécies utilizam modificações das substâncias de defesa. Ainda há as espécies de percevejos cujos feromônios não tem relação com as suas substâncias de defesa. Dessa forma, a pesquisa de semioquímicos de Heteroptera é um campo de pesquisa rico e diverso<sup>12</sup>.

#### **1.5.1. Pentatomidae**

A família Pentatomidae tem entre 4 e 5 mil espécies de percevejos, divididos em mais de 900 gêneros<sup>10</sup>. Essa família se divide em nove subfamílias, a maior é a Pentatominae, com mais de 400 gêneros e quase 3 mil espécies.

Os pentatomídeos são herbívoros e pragas de diversas culturas. A alimentação pode acontecer em diversas partes das plantas, como consequências pode haver a perda da qualidade dos cultivares, o apodrecimento precoce de frutos e os orifícios causados pelos aparelhos sugadores dos percevejos podem servir de entrada para microrganismos<sup>11</sup>.

### 1.5.1.1. *Euschistus heros*<sup>11</sup>

O percevejo *Euschistus heros* inicialmente era uma praga secundária da soja, entretanto sua população aumentou a ponto de se tornar uma das principais pragas desse cultivo no Brasil. Antes disso, pouco se sabia até então sobre a sua biologia, e após se tornar um percevejo de importância econômica foi alvo de diversos estudos, inclusive os seus feromônios já foram identificados. Atualmente esse pentatomídeo é encontrado principalmente na região sul, centro-oeste e o estado de São Paulo. *E. heros* se adapta bem a períodos de baixa disponibilidade de alimentos e é capaz de se alimentar de diversas outras plantas durante esses períodos. Ele é capaz de causar danos às vagens da soja e a diversas partes da planta. O seu controle é feito principalmente por inseticidas.

### 1.5.1.2. *Loxa deducta*

*Loxa deducta* (Figura 2) é um percevejo de coloração verde da família Pentatomidae. Os adultos machos tem tamanho entre 13,3-16,3 mm e as fêmeas 16,3-19,4 mm<sup>13</sup>. Em laboratório, ao entrarem na fase adulta, os machos tem massa corporal em torno de 180 mg, enquanto as fêmeas ficam próximas de 200 mg<sup>14</sup>. Ainda em laboratório, a fecundidade fica acima de 200 ovos por fêmea e a sobrevivência das ninfas é alta, quando frutos de ligustro (*Ligustrus lucidum*) (direita - Figura 3), espécie exótica utilizada em ornamentação e arborização urbana, estão disponíveis. O tempo de vida médio é em torno de 60 dias, sendo que as fêmeas têm uma vida média maior de alguns dias.

*L. deducta* foi detectado durante todo o ano no monitoramento em campo de árvores do ligustro, entretanto a sua população é maior durante o outono e inverno, possivelmente estando associada a maior quantidade de frutos nas árvores dessa espécie analisadas nessa época<sup>14</sup>. Os frutos do ligustro são um dos alimentos com melhor desempenho utilizados na criação em laboratório de *L. deducta*<sup>11,14</sup>. Essa planta inclusive parece desempenhar um papel importante no crescimento e desenvolvimento populacional dessa espécie de percevejo, ninfas e adultos se adaptam e podem sobreviver durante todo ano nesse hospedeiro. Esse percevejo também foi encontrado na soja, *Glycine max*, sendo considerado uma praga secundária desse cultivo<sup>11,15,16</sup> e também foi identificado em cultivos do gênero *Citrus*<sup>11</sup>.

Apesar de ser uma praga secundária, estudos envolvendo *L. deducta* são desejáveis, sobretudo pelo potencial já demonstrado por outros percevejos, como *E. heros*, de se tornarem pragas principais de culturas agrícolas. Vale ressaltar que *Euschistus heros* é da mesma tribo que *Loxa deducta*.



Figura 2 – Espécime de *Loxa deducta*. Fonte: Garbelotto, T. de A., & Campos, L. A. (2014). Pentatominae do Sul de Santa Catarina. Sociedade Brasileira de Zoologia. <https://doi.org/10.7476/9788598203089>. (CC BY-NC-SA 3.0 – Creative Commons)



Figura 3 – Esquerda – Árvore de ligustro (*Ligustrum lucidum*) florindo. Direita – Frutos da árvore de ligustro (*L. lucidum*) Fonte: A – Fanhong. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:FloweringLigustrumLucidumTree.jpg> Acesso em 29/03/21. (CC BY 2.5 – Creative Commons) B – Bidgee. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ligustrum\\_lucidum\\_berries.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ligustrum_lucidum_berries.jpg) Acesso em 29/03/21. (CC BY 3.0 – Creative Commons).

### 1.5.2. Compostos defensivos produzidos na família Pentatomidae

Os percevejos pertencentes a família Pentatomidae são conhecidos popularmente como “*stink bug*” (em inglês), maria-fedida, fede-fede, percevejos-do-mato e percevejo-verde. Os três primeiros nomes derivam do fato de que esses percevejos produzem odores desagradáveis, que podem funcionar como defesa ou feromônio de alarme<sup>12,17</sup>. A produção



dessas substâncias ocorre nas glândulas metatorácica (MTG) e glândulas abdominais dorsais (DAG)<sup>18</sup>. Essas substâncias incluem, alcanos, alcenos, aldeídos, cetonas e ésteres<sup>17</sup>.

Dentre os diversos estudos envolvendo os compostos defensivos dos percevejos, um exemplo a citar é Fávaro e Zarbin<sup>18</sup>, que investigaram as substâncias defensivas encontradas nas MTGs e DAGs de percevejos das espécies *Loxa deducta* e *Pellaea stictica*, em diferentes etapas de seu desenvolvimento. Nesse trabalho, as MTGs foram dissecadas e extraídas com hexano. A análise das DAGs envolveu extração com hexano das exúvias liberadas pelas ninfas, após cada estágio de desenvolvimento (ínstar) as ninfas trocam de exoesqueleto liberando a exúvia. Os extratos naturais obtidos foram analisados e quantificados por CG-EM, para isso foram utilizados padrões comerciais e sintéticos, bem como o uso de bibliotecas de dados de EM. Ao todo foram identificadas 15 substâncias (Figura 4), que variavam em quantidade entre cada espécie e durante as etapas do desenvolvimento desses insetos. Na figura, à esquerda estão compostos identificados somente em *L. deducta*, à direita estão presentes substâncias identificadas em *L. deducta* e *P. stictica*, em destaque estão três compostos que aparecem ou desaparecem nas etapas do desenvolvimento indicadas.

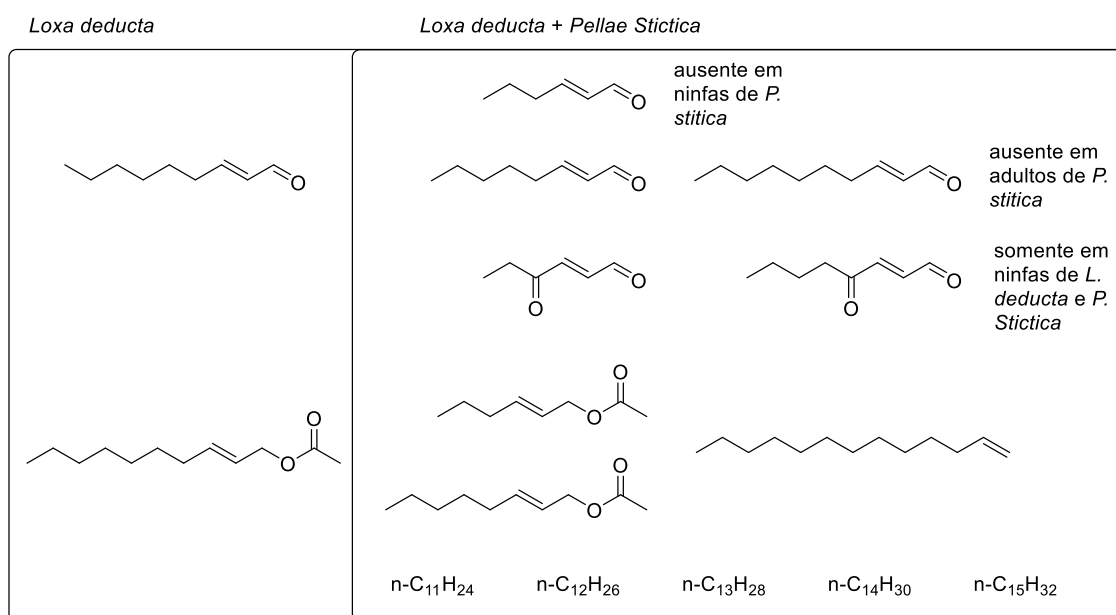


Figura 4 – Compostos defensivos identificados em glândulas metatorácica e dorsal abdominal de *Loxa deducta* e *Pellaea stictica*

Os compostos defensivos de percevejos da família Pentatomidae, de modo geral, não apresentam grande variabilidade estrutural, apesar de que as suas quantidades relativas nas misturas defensivas tendem a ser diferentes para cada espécie<sup>17,19</sup>. Entretanto, a partir do exemplo acima é possível perceber que podem existir alguns compostos específicos para cada espécie.

### 1.5.3. Feromônios sexuais de algumas espécies da família Pentatomidae

Quando comparados aos compostos defensivos, os feromônios sexuais da família Pentatomidae apresentam maior variação estrutural<sup>19-21</sup>. Apesar disso, em alguns casos ocorrem semelhanças marcantes, os feromônios sexuais de *Euschistus heros*<sup>21</sup>, *Edessa meditabunda*<sup>22</sup> e *Pellaea stictica*<sup>23</sup> (Figura 5), por exemplo, apresentam similaridades entre si. Com exceção do éster insaturado de *E. heros*, todos apresentam cadeias carbônicas saturadas e ramificações metílicas. As porcentagens ao lado de cada estrutura indicam a quantidade relativa de cada feromônio, no caso das misturas feromonais (Figura 5).

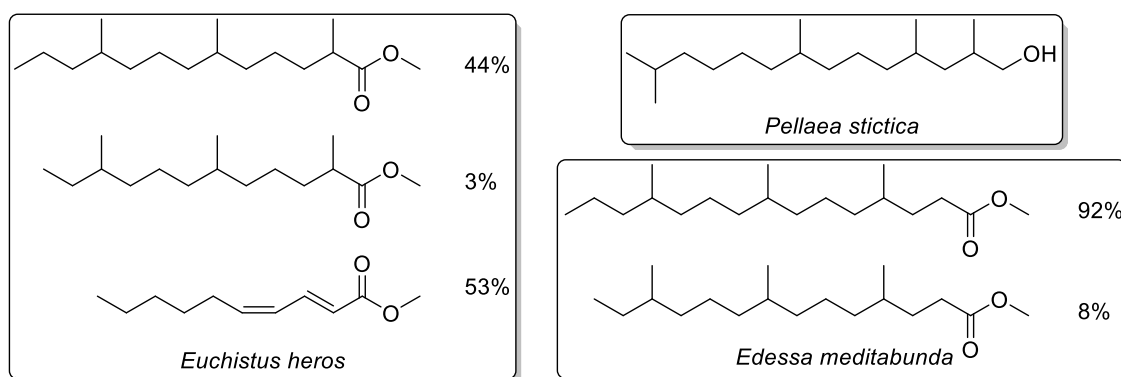


Figura 5 – Feromônios sexuais de *Euschistus heros*, *Edessa meditabunda* e *Pellaea stictica*

### 1.5.4. Dois exemplos de sínteses totais de feromônios sexuais

A síntese total de feromônios sexuais é necessária, uma vez que as quantidades desses semioquímicos produzida é bastante pequena, sobretudo nos pentatomídeos, variando entre microgramas e nanogramas por dia<sup>21</sup>. De posse dos produtos sintéticos, eles devem ser comparados em termos analíticos e comportamentais com os produtos naturais, primeiramente em laboratório e posteriormente em testes em campo. Desta maneira, decidiu-se destacar dois exemplos de sínteses de feromônios de estrutura similar ao composto alvo deste estudo.

#### 1.5.4.1. Síntese total do 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (1), feromônio sexual de *Pellaea stictica*<sup>23</sup>

A síntese total do 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (1) foi realizada de modo a confirmar a proposta estrutural para o feromônio sexual de *Pellaea stictica*. Foram feitas três sínteses totais, e a comparação dos dados de CG-EM dos produtos sintéticos e do produto natural revelou que os dois primeiros compostos estavam com estruturas químicas equivocadas: 2,4,8,11-tetrametiltetradecan-1-ol e 2,4,8-trimetilpentadecan-1-ol (Figura 6). Isso evidencia a necessidade de se realizar a síntese total dos possíveis feromônios, uma vez que a partir dos dados espectrais normalmente obtidos nos estudos de feromônios (CG-EM e CG-EITF dos

extratos naturais e derivatizados) pode-se encontrar dificuldades em se determinar com exatidão o tamanho da cadeia carbônica principal e a posição das ramificações metílicas.

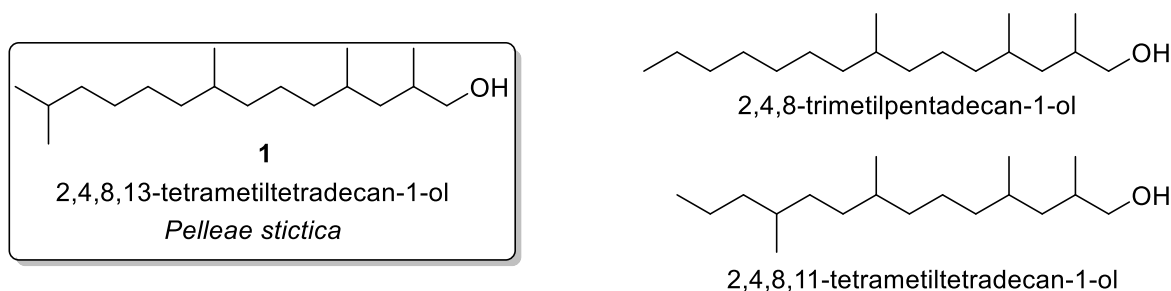
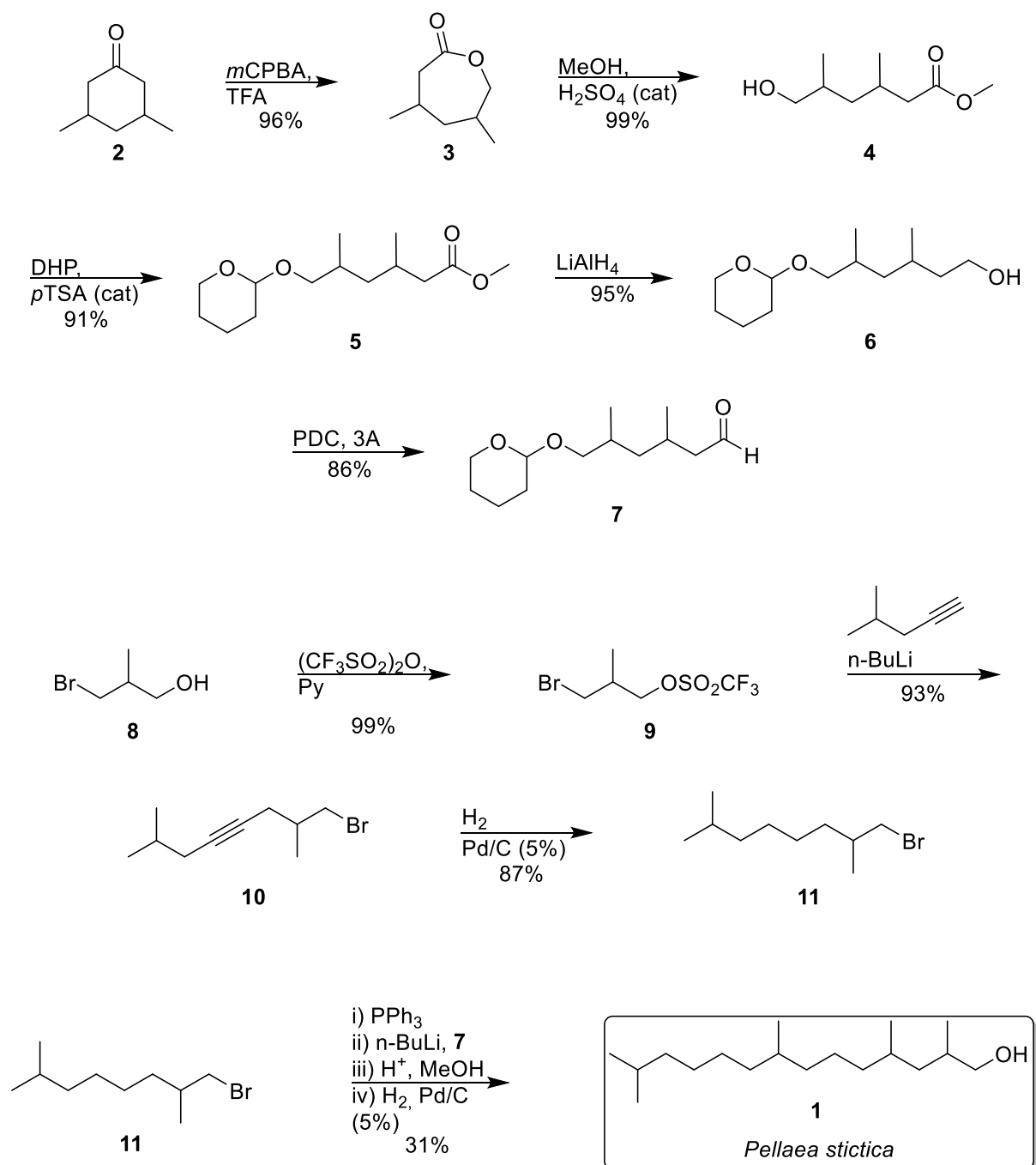


Figura 6 – 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**1**), feromônio sexual de *Pelleae stictica* e 2,4,8,11-tetrametiltetradecan-1-ol e 2,4,8-trimetilpentadecan-1-ol, compostos investigados e descartados como feromônio sexual de *P. stictica*

A síntese total do 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**1**) (Esquema 1) foi feita de modo a obter-se dois precursores (**7** e **11**) e realizar o acoplamento entre os dois. A obtenção de **7** partiu de uma oxidação de Baeyer-Villiger da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona, utilizando ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*CPBA) e ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano, dando origem à lactona **3**. Essa lactona foi hidrolisada por metanol com ácido sulfúrico em quantidade catalítica, dando origem ao hidróxi-éster **4**. A hidroxila de **4** foi protegida utilizando 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP) e ácido *para*-toluenossulfônico (*p*-TSA) em quantidade catalítica, dando origem a **5**. O grupo funcional éster passou por uma redução com hidreto de alumínio e lítio em tetraidrofurano (THF) originando o álcool **6**, que posteriormente foi oxidada com dicromato de piridina, dando origem ao aldeído protegido **7**.

A obtenção de **11** partiu do 3-bromo-2-metil-propan-1-ol (**8**), dando origem ao bromotriflato **9**. Preparou-se o 4-metil-1-pentínil-lítio a partir do 4-metil-pent-1-ino com *n*-butil-lítio, que foi reagido com **9**, dando origem ao brometo insaturado **10**. A ligação tripla de **10** passou por uma hidrogenação catalítica com Pd/C (5%), originando o brometo **11**. Por fim, uma reação de Wittig foi realizada entre o aldeído **7** e **11**, o grupo tetra-hidropiranyl (THP) foi removido em meio ácido e a ligação dupla recém-formada passou por uma hidrogenação catalítica com Pd/C (5%). Os rendimentos de cada etapa de síntese estão indicados no Esquema 1. O rendimento global foi de 18%.

Somente de posse do 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**1**) sintético e de sua comparação com os dados espectrais do produto natural é que foi possível comprovar a identidade do semioquímico em estudo e somente após os testes biológicos em laboratório foi possível determinar de fato que se tratava do feromônio sexual de *Pelleae stictica*.



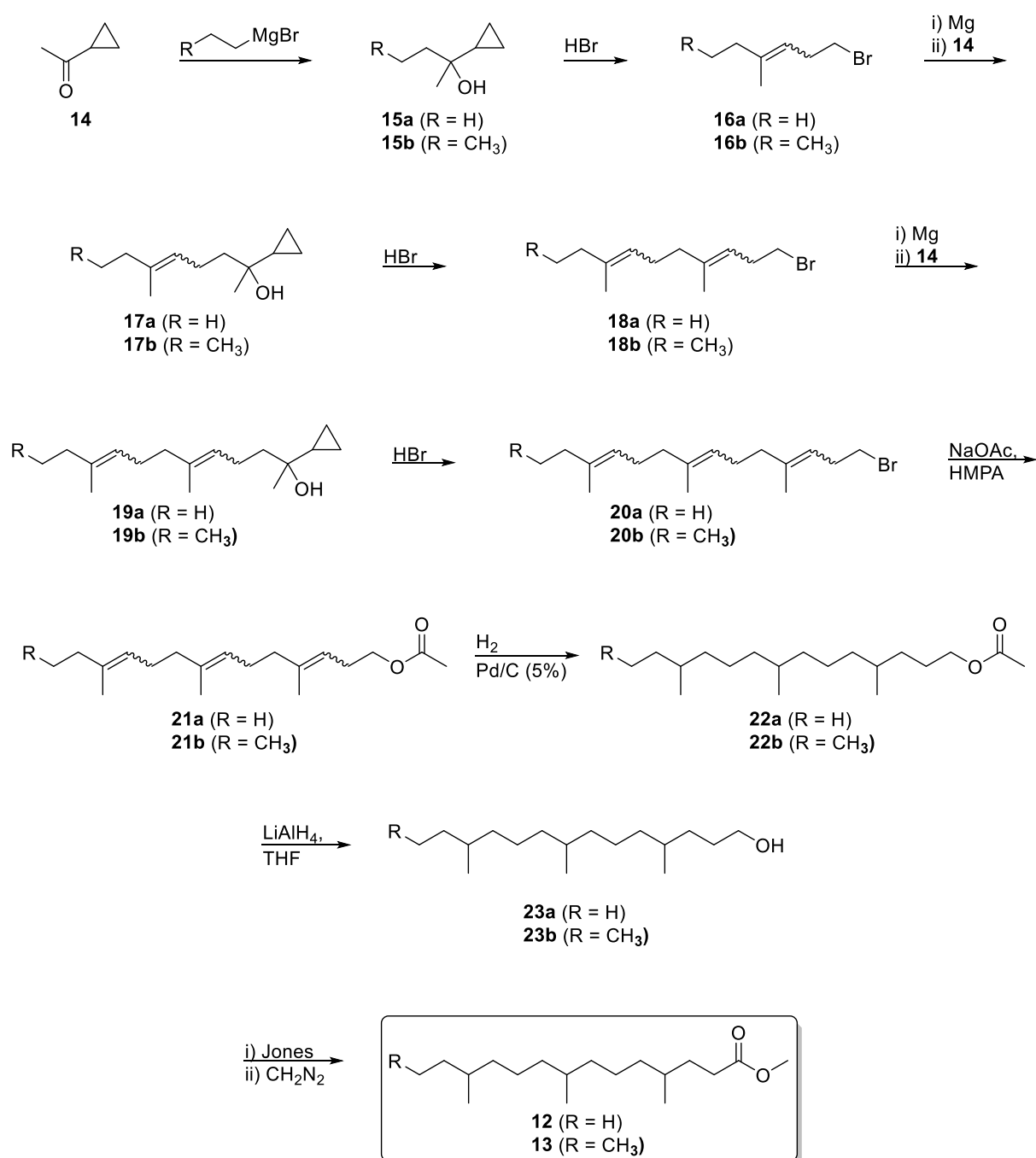
Esquema 1 – Síntese total do 2,4,8,13-tetramiltetradecan-1-ol (**1**), feromônio sexual de *Pellaea stictica*

#### 1.5.4.2. Síntese total do 4,8,12-trimetiltetradecanoato de metila (**12**) e 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila (**13**), feromônio sexual de *Edessa meditabunda*<sup>22</sup>

Na análise dos voláteis emitidos por machos de *Edessa meditabunda* encontraram-se dois compostos produzidos somente pelos machos desse percevejo, na proporção de 92:8, além disso, somente o composto majoritário teve atividade nas antenas de fêmeas. Após diversas análises e reações de microderivatizações, propôs-se que o componente majoritário se tratava

do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila (**13**) e o minoritário do 4,8,12-trimetiltetradecanoato de metila (**12**).

As reações químicas desenvolvidas na síntese total (Esquema 2) dos dois ésteres foram semelhantes, a diferença entre os dois é que na primeira etapa utilizou-se um brometo de etil magnésio no caso do éster **12** e o brometo de n-propil magnésio no caso de **13**. As reações desenvolvidas para a obtenção de **12** estão indicadas pela letra **a** (R = H) e para a obtenção de **13** pela letra **b** (R = CH<sub>3</sub>).



Esquema 2 – Síntese total do 4,8,12-trimetiltetradecanoato de metila (**12**) e 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila (**13**), feromônio sexual de *Edessa mediatubunda*

A primeira etapa foi uma reação de Grignard da metilciclopropilcetona (**14**) com brometo de etil magnésio, no caso de **12**, e com o brometo de n-propil magnésio, no caso de **13**, dando origem aos álcoois **15**. Em seguida, realizou-se uma olefinação de Julia utilizando HBr, que levou a formação dos bromo-alcenos **16** com a abertura do ciclopropil e adição de um brometo. Os brometos **16** foram reagidos com magnésio para se formar um reagente de Grignard e serem adicionados a **14**, originando **17**, que passou novamente por uma olefinação de Julia, dando origem brometo insaturado **18**. As duas últimas etapas foram repetidas, dando origem a **19** e **20**, análogos de **17** e **18**. O brometo triplamente insaturado **20** foi esterificado com acetato de sódio e hexametilfosforamida (HMPA), originando **21** que em seguida passou por hidrogenação catalisada com Pd/C fornecendo **22**. Os ésteres **22** foram reduzidos com hidreto de alumínio e lítio. Por fim, os álcoois resultantes **23** foram oxidados com o reagente de Jones e foram esterificados utilizando diazometano. Os rendimentos globais para a obtenção de **12** e **13** foram de 9,9% e 7,9%, respectivamente.

#### 1.5.5. *Loxa deducta* – Identificação dos feromônios sexuais

Esta dissertação é parte de um projeto de pesquisa colaborativo, envolvendo pesquisadores do Laboratório de Semioquímicos da Universidade Federal do Paraná, da Universidade Estadual de Santa Cruz – Bahia, do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais e da Universidade da Califórnia, Riverside (*University of California, Riverside*). Os estudos descritos nessa seção foram desenvolvidos principalmente no Laboratório de Semioquímicos da UFPR por pesquisadores parceiros.

Os voláteis emitidos por *Loxa deducta* foram coletados e analisados, seguindo metodologia similar a empregada na identificação dos voláteis emitidos por *Edessa meditabunda*<sup>22</sup>. A análise em CG dos extratos de fêmeas e machos encontrou quatro compostos emitidos somente por machos de *L. deducta* (Figura 7). Os quatro compostos foram nomeados **A**, **B**, **C** e **D**.

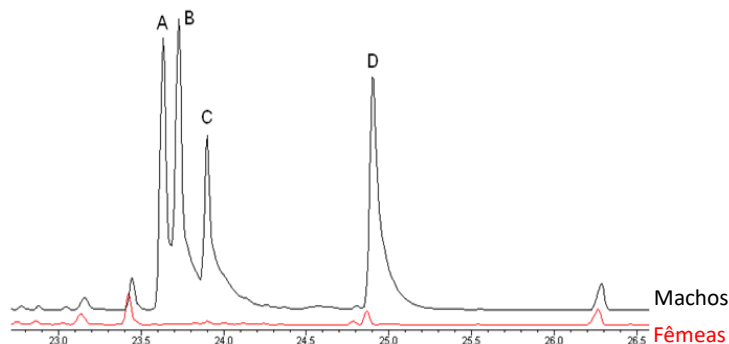


Figura 7 – Cromatogramas dos extratos dos voláteis emitidos por machos e fêmeas de *L. deducta*, destaque para os quatro compostos macho-específicos (**A**, **B**, **C** e **D**). Fonte: trabalho ainda não publicado

A análise dos dados espectrais de **A** indicou que poderia se tratar do 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol, mesmo componente do feromônio sexual de *Pellaea stictica*. A estrutura do composto **A** foi confirmada através de comparação cromatográfica e espectrométrica com um padrão sintético de 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol<sup>23</sup>. A partir de ensaios olfatométricos, concluiu-se que esse composto sozinho não é atrativo para fêmeas de *L. deducta*, o que evidenciou a necessidade de se sintetizar os compostos **B**, **C** e **D** para se ter a possível mistura feromonal completa.

Os dados espectrais de **B**, **C** e **D** eram semelhantes aos de **A** o que embasa a ideia de que todos os quatro componentes são álcoois terminais de cadeias carbônicas saturadas de 14 ou 15 átomos de carbono com ramificações metílicas. As bandas em 3297 cm<sup>-1</sup> e 1044 cm<sup>-1</sup> no espectro na região do infravermelho do composto **D** (Figura 8) são originadas pelos estiramentos O-H e C-O, respectivamente, e sugerem que este composto fosse ser um álcool primário<sup>24</sup>.

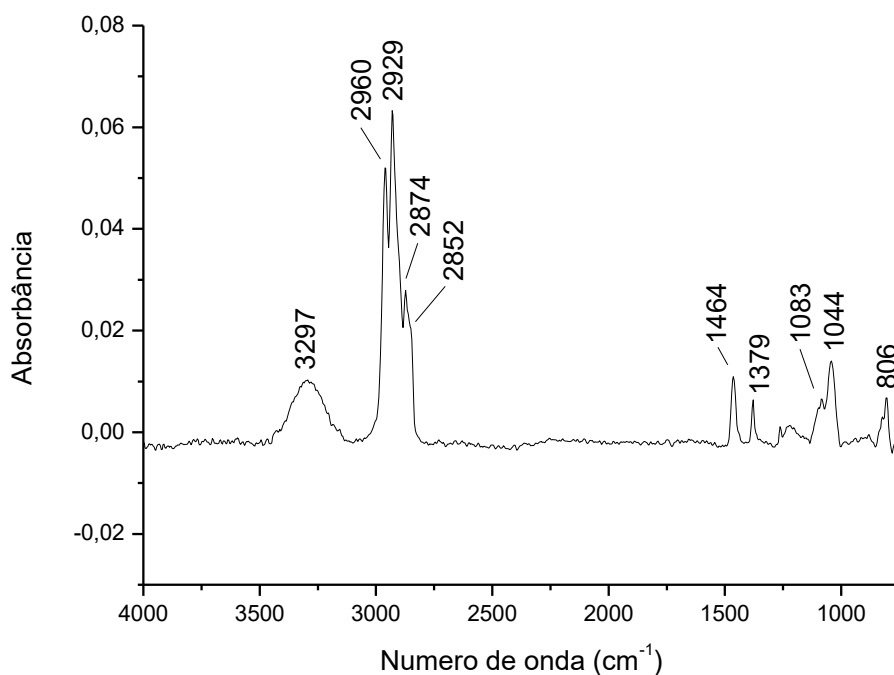


Figura 8 – Espectro na região do infravermelho (CG-EITF) do composto natural **D**. Fonte: trabalho ainda não publicado

O espectro de massas do composto natural **D** (superior – Figura 9) sugere que a massa do álcool seja 284 u, uma vez que o íon de  $m/z$  266 foi detectado, devido ao fato de álcoois serem caracterizados por perder uma molécula de água facilmente e impedir a visualização do íon molecular<sup>24</sup>. Dessa forma, é possível deduzir a fórmula molecular do composto **D** como sendo C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>O. Essa fórmula indica um índice de insaturação nulo, dessa forma trata-se de um álcool primário saturado.

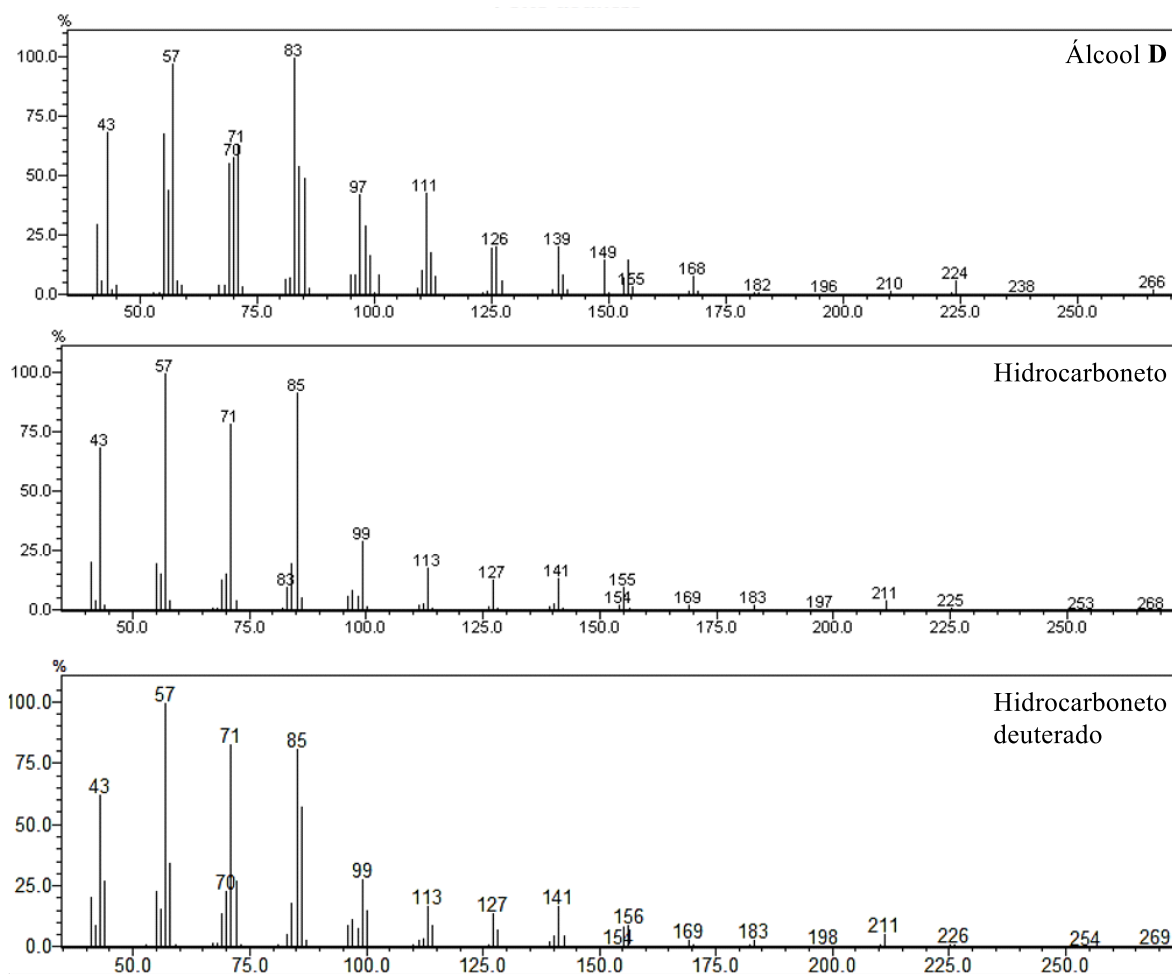
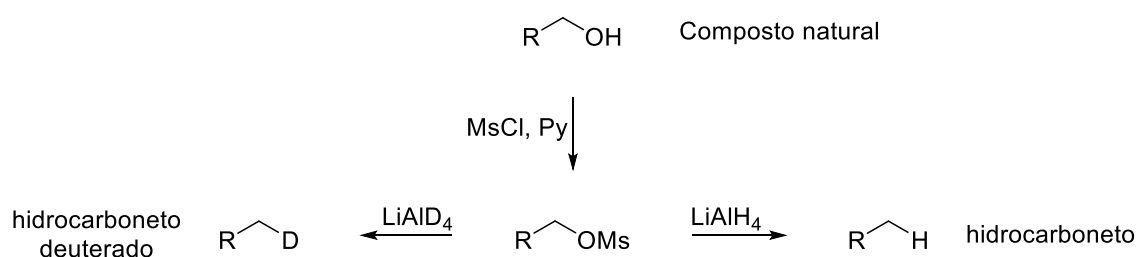


Figura 9 – Espectros de massas por IE (70 eV) do composto natural **D** (superior), do hidrocarboneto derivatizado (meio) e do hidrocarboneto derivatizados deuterado. Fonte: trabalho ainda não publicado

De modo a obter-se mais informações estruturais a partir dos espectros de massas os compostos presentes nos extratos passaram por microderivatizações. As duas reações que mais apresentaram subsídios foram a mesilação seguida de substituição por um átomo de hidrogênio ou de um átomo de deutério (Esquema 3). As reações de microderivatização envolvem a realização de reações orgânicas em microescala, o objetivo é a partir da manipulação das substâncias presentes no extrato obter-se informações adicionais pelas técnicas analíticas empregadas.



Esquema 3 – Reações de microderivatização empregadas na identificação do composto **D**, um dos quatro compostos macho-específicos de *Loxa deducta*



Os espectros de massas do hidrocarboneto (meio – Figura 9) e do hidrocarboneto deuterado (inferior – Figura 9) apresentam informações que baseiam a proposta estrutural do composto **D**. Analisando os íons detectados e comparando as suas intensidades entre os três espectros é possível propor-se partes da estrutura química (Figura 10), sobretudo a posição das metilas, levando em conta que as ramificações metílicas levam a determinados fragmentos serem mais estáveis<sup>24</sup>. A adição do átomo de deutério fornece subsídios para deduzir em qual lado da molécula está o grupo hidroxila.

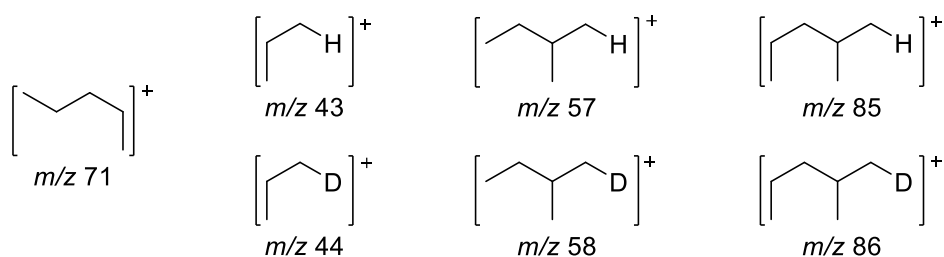


Figura 10 – Alguns fragmentos e suas relações  $m/z$  dos espectros de massas do composto natural e suas estruturas derivatizadas

A análise completa dos fragmentos fornece subsídios para a proposição da estrutura química do composto natural **D** como sendo o 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**) (Figura 11). Os fragmentos citados na Figura 10 estão destacados na Figura 11, evidenciando a contribuição das reações de microderivatização na elucidação estrutural dos feromônios.

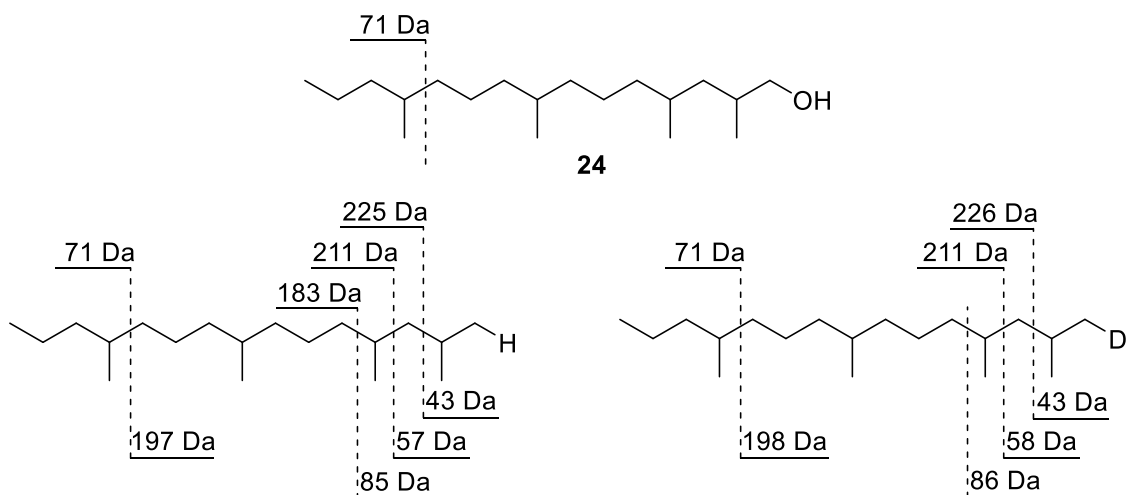


Figura 11 – 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**), proposta de estrutura química para o composto natural **D**, possível feromônio sexual de *Loxa deducta*

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo geral

O objetivo geral deste projeto é a síntese do composto 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**), possível componente do feromônio sexual do percevejo *Loxa deducta*.

### 2.2. Objetivos específicos

- Sintetizar o composto 2-((6-bromo-2,4-dimetil-hexil)oxi)tetra-hidro-2H-pirano (**I**).
- Sintetizar o composto 4-metilbenzenossulfonato de 2,6-dimetilnonila (**II**).
- Realizar o acoplamento de **I** e **II** dando origem ao 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**).
- Caracterizar todos os intermediários de síntese por RMN, CG-EM e IV.
- Comparar dados espectrais e espectrométricos do composto **D** natural com o 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**) sintético.

## 3. METODOLOGIA

### 3.1. Análises

Os produtos obtidos em cada etapa de síntese foram analisados por CG-EM em um espectrômetro Shimadzu QP2010 Plus, operando em modo de ionização por impacto de elétrons (70 eV), acoplado a um cromatógrafo a gás Shimadzu GC-2010. Utilizou-se coluna HP Innowax (60m x 0,25 mm x 0,25 µm) com uma temperatura inicial da coluna de 50 °C, aquecimento de 7 °C/min até 230 °C, temperatura mantida por 12 minutos. Análises também foram realizadas em coluna DB-5 (30m x 0,25 mm x 0,25 µm), o programa de temperatura foi o mesmo, exceto pela rampa de temperatura até 250 °C. O espectrômetro de massas detectou *m/z* de 40 até 500.

As análises em RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT-135 e COSY foram realizadas em equipamento BRUKER DPX-200 (200 MHz) ou Bruker Avance III Onebay e Nanobay (400 MHz). Utilizou-se o tetrametilsilano ou o sinal residual de CHCl<sub>3</sub> do solvente CDCl<sub>3</sub> como padrão interno.

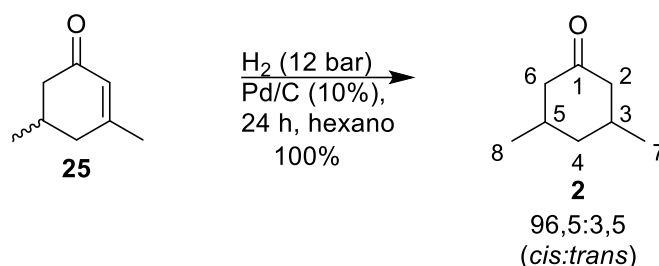
As análises no infravermelho foram realizadas em espectrômetro Perkin Elmer FTIR GX do Departamento de Química da UFMG, utilizando acessório próprio para ATR. ou em espectrômetro Bruker Vertex 70 com transformada de Fourier (IVTF) do Departamento de Química da UFPR, utilizando filme do líquido em placas de KBr.

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi feita em placas de vidro da marca *Macherey-Nagel Düren* com 0,2 mm de sílica gel 60 sem indicador fluorescente ou em placas

de alumínio *DC-Fertigplatten® Adamant* com 0,25 mm de sílica gel 60 sem indicador fluorescente. Placas de CCD também foram confeccionadas no próprio laboratório, utilizou-se placas de vidro e Sílica gel G da marca *Flucka Chemica* com 13% de sulfato de cálcio como ligante. Como reveladores utilizou-se iodo adsorvido em sílica-gel, vanilina/ácido perclórico seguido de aquecimento ou ácido fosfomolibdico seguido de aquecimento.

As colunas cromatográficas foram feitas utilizando sílica gel da marca *Sigma-Aldrich* 70-230 mesh (60Å, 63-200 µm) ou 230-400 mesh (60Å, 40-63 µm).

### 3.2. Obtenção da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**)<sup>25</sup>



Em um reator de aço inox com 75 mL de capacidade, equipado com agitação magnética, foram adicionados 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-en-1-ona (**25**) (2,8 g; 22,6 mmol), Pd/C 10% (10 mg) e hexano (10 mL). O reator foi pressurizado com 12 bar de hidrogênio e a agitação foi ligada. A reação permaneceu em temperatura ambiente por 24 horas. Durante o período de reação, devido a despressurização do reator, foram feitas recargas de H<sub>2</sub> com o objetivo de manter a pressão próxima de 12 bar. Ao final, a mistura reacional foi filtrada em Celite®. O reator foi lavado com diclorometano. O filtrado foi adicionado a um balão de 50 mL e o solvente eliminado sob pressão reduzida. Foram obtidos 2,8 g de 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**), o que corresponde a um rendimento quantitativo. Análises de CG-EM indicam a proporção de 96,5% do produto *cis* e 3,5% do produto *trans*.

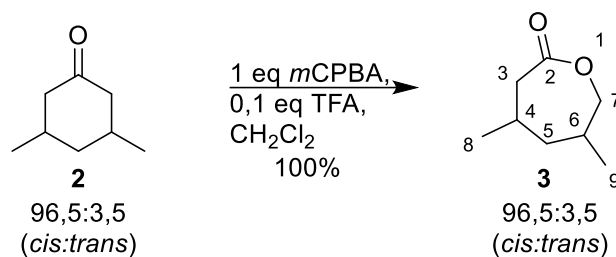
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 2,33 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H); 1,93 (t, *J* = 12,9 Hz, 2H); 1,88 – 1,78 (m, 4H); 1,03 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H). (Página 30)

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 211,9; 49,5; 42,8; 33,4; 22,6. (Página 30)

**EM (IE, 70 eV) – *m/z* (%):** 126 (M<sup>+</sup>, 13), 111 (20), 82 (9), 69 (100), 56 (27), 41 (30). (Página 28)

**IV-ATR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 2956, 2926, 2908, 2873, 2841, 1716, 1458, 1421, 1364, 1336, 1282, 1224. (Página 28)

### 3.3. Obtenção da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**)<sup>23,26,27</sup>



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL foram adicionados 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**) (2,75 g; 21,8 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C em banho de gelo. Adicionaram-se ácido *meta*-cloroperbenzóico (5,0 g; 21,8 mmol; 75% *m/m*) e ácido trifluoroacético (170 µL; 2,2 mmol). A reação foi mantida por 1 hora a 0 °C e depois por 24 horas em temperatura ambiente. Após o término da reação, o meio reacional foi deixado a 4 °C por 12 horas, o sólido resultante foi filtrado a vácuo e lavado com hexano. Ao filtrado foram adicionados 10 mL de uma solução aquosa 10% *m/v* de NaHSO<sub>3</sub> e o sistema deixado em agitação por 4 horas. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x 15 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 3,1 g da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**), com um rendimento quantitativo. O produto foi utilizado nas próximas etapas sem nenhum processo de purificação.

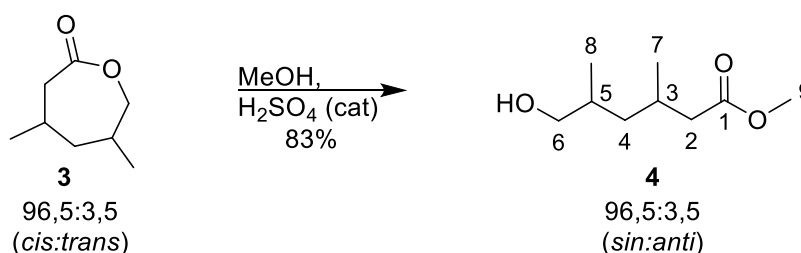
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4,02 (ddd; *J* = 12,5, 2,0, 1,9 Hz; 1H), 3,96 (dd; *J* = 12,5, 9,1 Hz; 1H); 2,54 (dd, *J* = 13,6, 10,6 Hz; 1H); 2,48 (ddd, *J* = 13,6, 2,0, 1,7 Hz; 1H); 2,15-1,39 (m, 4H); 1,75-1,10 (m, 1H); 1,05 (d; *J* = 6,6Hz; 3H); 0,93 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H). (Página 37)

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 175,1; 74,4; 47,0; 42,3; 34,2; 30,0; 24,3; 19,0. (Página 38)

**EM (IE, 70 eV) – *m/z* (%):** 142 (M<sup>+</sup>, 4), 112 (78), 97 (51), 94 (43), 83 (24), 79 (9), 69 (100), 55 (35). (Página 34)

**IV-ATR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 2961, 2927, 2914, 2876, 1737, 1459, 1378, 1350, 1319, 1275, 1220, 1185, 1111, 1065. (Página 33)

### 3.4. Obtenção do 6-hidroxi-3,5-dimetilhexanoato de metila (**4**)<sup>23</sup>



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 100 mL, equipado com agitação magnética, foram adicionados 4,6-dimetil-2-oxeapanona (**3**) (2,94 g; 20,7 mmol), metanol (50 mL) e duas gotas de ácido sulfúrico concentrado. O sistema foi submetido a refluxo durante 20 minutos. A seguir, o sistema foi resfriado até temperatura ambiente. O metanol foi então removido, sob pressão reduzida, em evaporador rotatório. O produto bruto foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) lavado com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x 20 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL), seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. Foram obtidos 3,00 mg de 6-hidroxi-3,5-dimetilhexanoato de metila (**4**), com um rendimento de 83%. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

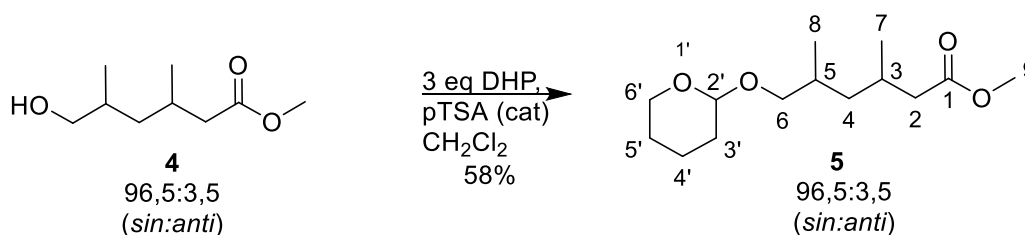
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 3,67 (s, 3H); 3,48 (d; *J* = 5,5 Hz; 2H); 2,31 (dd; *J* = 14,8, 6,0 Hz; 1H); 2,16 – 2,01 (m, 2H); 1,97 (m, 1H); 1,77 – 1,61 (m, 1H); 1,45 – 1,33 (m, 1H); 1,07 – 0,98 (m, 1H); 0,96 (d; *J* = 8,3 Hz; 3H); 0,94 (d; *J* = 8,5 Hz; 3H). (Página 41)

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 174,1; 67,8; 51,6; 41,4; 40,6; 33,2; 27,8; 20,6; 17,6. (Página 41)

**EM (IE, 70 eV) – *m/z* (%):** 144 (9), 125 (6), 112 (14), 101 (100), 97 (15), 87 (13), 83 (68), 82 (16), 74 (30), 69 (59), 59 (30), 55 (59), 43 (28), 42 (19), 41 (41). (Página 40)

**IV-ATR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3421, 2957, 2927, 2875, 1738, 1460, 1439, 1380, 1266, 1217, 1174, 1121, 1041, 595. (Página 39)

### 3.5. Obtenção do 3,5-dimetil-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila (**5**)<sup>23,26</sup>



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL, equipado com agitação magnética, foram adicionados CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), 6-hidroxi-3,5-dimetilhexanoato de metila (**4**) (318 mg; 1,8 mmol), 3,4-di-hidro-2H-pirano (500 μL, 5,48 mmol) e dois pequenos cristais de ácido *para*-toluenossulfônico monoidratado. A reação agitada por 5 horas em temperatura ambiente. Após esse período, água destilada (10 mL) foi adicionada ao balão, em seguida as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano (2x 15 mL). As fases orgânicas foram agrupadas e lavadas com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x 15 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica, com eluente hexano e

acetato de etila 9:1. Obtiveram-se 218 mg do 3,5-dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila (**5**), com um rendimento de 58%.

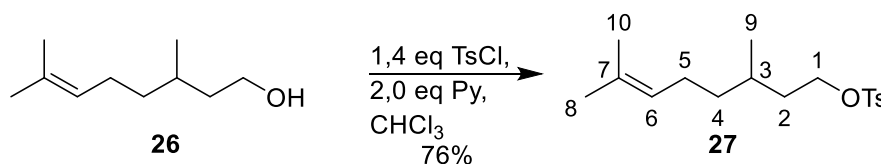
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,66 – 4,45 (m, 1H); 4,07 – 3,75 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,64 – 3,37 (m, 2H); 2,50 – 1,21 (m, 12H); 1,16 – 0,80 (m, 1H); 0,96 (d;  $J = 6,5$  Hz; 3H), 0,94 (d;  $J = 6,7$  Hz; 3H). (Página 46)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 173,9; 99,4; 98,9; 73,1; 73,0; 63,1; 62,4; 62,3; 51,6; 41,6; 41,5; 41,4; 31,1 (31,15); 31,1 (31,05); 30,9; 28,1; 25,7; 20,7; 19,8; 19,7; 18,0. (Página 46)

### 3.6. Purificação do cloreto de tosila<sup>28</sup>

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 25 mL, equipado com agitação magnética, foram adicionados cloreto de tosila (3 g) e clorofórmio (5 mL). Iniciou-se a agitação e após 5 minutos, adicionou-se hexano (10 mL). Colocou-se o balão em banho de água e gelo e depois de 10 minutos, uma filtração simples foi realizada. O solvente foi evaporado do filtrado e precipitou-se o cloreto de tosila. Obteve-se 2,2 g de cloreto de tosila purificado.

### 3.7. Obtenção do 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (**27**)<sup>29</sup>



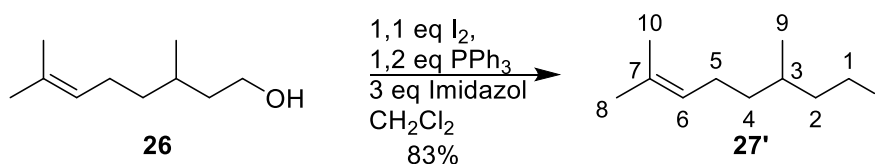
Em um balão de fundo redondo com capacidade para 25 mL, equipado com agitação magnética, foram adicionados clorofórmio (3 mL),  $\beta$ -citronelol (**26**) (500 mg; 3,2 mmol) e piridina (0,5 mL; 6,4 mmol). Sob agitação foram adicionados cloreto de tosila (915 mg, 4,5 mmol) em três partes de massa aproximadamente igual. A reação foi mantida à temperatura ambiente por 14 horas. Após esse período foram adicionados uma solução de ácido clorídrico (2 mL, 2 mol/L) e de acetato de etila (5 mL). O sistema foi agitado por aproximadamente 5 minutos até as fases se tornarem homogêneas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 10 mL). As fases orgânicas foram agrupadas e lavadas com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3x 15 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica 230-400 mesh, utilizou-se gradiente hexano/acetato de etila (10:0, 9:1, 8:2). Foram obtidos 770 mg do tosilato **27**, com um rendimento de 76%.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,83-7,76 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,34 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 5,03 (hepta-t,  $J = 7,1, 1,3$  Hz, 1H); 4,10-4,03 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,01-1,81 (m, 2H); 1,73-1,62

(m, 1H); 1,67 (s largo, 3H); 1,57 (s largo, 3H); 1,56-1,38 (m, 2H); 1,30-1,19 (m, 1H); 1,17-1,04 (m, 1H); 0,82 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H). (Página 50)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 144,8; 133,5; 131,7; 130,0; 128,1; 124,5; 69,3; 36,9; 35,9; 29,1; 25,9; 25,5; 21,8; 19,3; 17,8. (Página 50)

### 3.8. Obtenção do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (**27'**)<sup>30</sup>



A reação foi mantida em ausência de luz e a purificação, na medida do possível, foi feita protegendo-se da luz a coluna cromatográfica e as frações coletadas. Em um balão de fundo redondo com capacidade para 250 mL, equipado com agitação magnética, foram adicionados iodo (4,47 g; 17,6 mmol), imidazol (3,27 g; 48,0 mmol), trifetilfosfina (5,04 g; 19,2 mmol) e diclorometano (90 mL). O balão reacional foi colocado em banho de água e gelo, após 15 minutos,  $\beta$ -citronelol (**26**) (2,5 g, 16,0 mmol) dissolvido em diclorometano (20 mL) foi adicionado gota a gota (8 min). O banho foi removido e a reação foi deixada sob agitação em temperatura ambiente por 6,5 horas. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto bruto foi purificado em coluna de sílica 230-400 mesh utilizando hexano como eluente. Foram obtidos 3,5 g do iodeto **27'**, com um rendimento de 83%.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 5,09 (hepta-t,  $J = 7,1, 1,3$  Hz, 1H); 3,33-3,07 (m, 2H); 2,14-1,76 (m, 3H); 1,69 (s largo, 3H); 1,61 (s largo, 3H); 1,76-1,04 (m, 4H); 0,89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). (Página 52)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 131,7; 124,7; 41,1; 36,5; 33,8; 25,9; 25,5; 18,9; 17,9; 5,4. (Página 53)

**IV-ATR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ :** 2962, 2914, 2854, 1437, 1378, 1179, 1119, 826, 721, 695, 541. (Página 51)

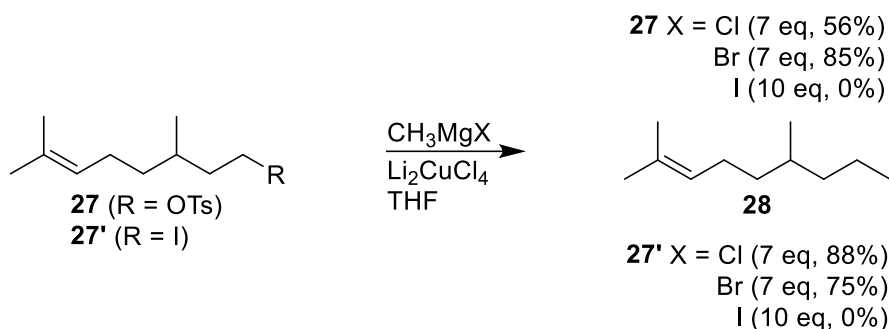
### 3.9. Preparo do catalisador tetraclorocuprato (II) de lítio 0,1 mol/L em THF<sup>31,32</sup>



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 10 mL, equipado com agitação magnética, foi adicionado cloreto de lítio (42 mg, 1 mmol). O sistema foi colocado em banho de óleo (120-130 °C) por 3 horas e pressão reduzida. Em seguida deixou-se o balão alcançar temperatura ambiente e a pressão foi equalizada com nitrogênio. Sob pressão positiva de nitrogênio, foi adicionado cloreto de cobre (II) (67 mg, 0,5 mmol) e o sistema foi novamente

deixado em pressão reduzida a temperatura ambiente por mais duas horas. A pressão foi equalizada com nitrogênio e em pressão positiva de N<sub>2</sub> foi adicionado THF (5 mL). Após agitação de alguns minutos, o líquido se tornou homogêneo e com coloração vermelho-castanho. O catalisador Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> foi preparado no mesmo dia de sua utilização e até o seu uso armazenado em pressão positiva de nitrogênio à temperatura ambiente.

### 3.10. Obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**)<sup>32</sup>



A reação de obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**) foi realizada com dois substratos diferentes, o 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (**27**) e o 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (**27'**). Também foram utilizados três diferentes reagentes de Grignard: CH<sub>3</sub>MgCl comercial, CH<sub>3</sub>MgBr comercial e CH<sub>3</sub>MgI preparado em laboratório. Abaixo, será apresentado um procedimento geral para a obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**). Na Tabela 5 (página 53) estão presentes o substrato utilizado (**27** ou **27'**), o reagente de Grignard utilizado (CH<sub>3</sub>MgX; X = Cl, Br ou I) e a sua origem (comercial ou preparado em laboratório). Nessa mesma tabela também estão apresentados os rendimentos e subprodutos obtidos.

#### 3.10.1. Preparação do reagente CH<sub>3</sub>MgI<sup>32</sup>

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL, equipado com agitação magnética, foram adicionados magnésio (1,02 g; 42 mmol) e iodo molecular (dois cristais pequenos). Iniciou-se a agitação e após 5 minutos, adicionou-se THF anidro (40 mL). Foi adicionado, gota-a-gota, CH<sub>3</sub>I (2,0 mL, 32 mmol) com intervalos quando o sistema se aquecia, todo esse processo levou cerca de 30 minutos. O sistema liberou algumas bolhas e foi formada uma suspensão acinzentada. Considerou-se pronto o reagente de Grignard, este foi armazenado em temperatura ambiente e pressão positiva de N<sub>2</sub> até o seu uso.

#### 3.10.2. Procedimento geral para a obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**)<sup>32</sup>

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL, equipado com agitação magnética, foi adicionado o substrato utilizado (**27** ou **27'**) dissolvido em THF (5 mL). Iniciou-se a agitação e o sistema foi colocado em banho de etanol resfriado com nitrogênio líquido a



uma temperatura entre -70 e -80 °C. Após 15 minutos, adicionou-se o catalisador  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (5 mol%, 0,01 mol/L em THF). Em seguida, foi adicionado o reagente  $\text{CH}_3\text{MgX}$  (X = Cl, Br ou I) gota-a-gota (5 a 30 min, dependendo da quantidade). O banho foi mantido entre -70 e -80 °C por uma hora, após esse período a temperatura do banho aumentou gradualmente até a temperatura ambiente em aproximadamente duas horas. Após mais 12 horas, o balão reacional foi colocado em banho de gelo e água para em seguida encerrar-se a reação pela adição lenta de uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com hexano (3x 20 mL). As fases orgânicas foram agrupadas e lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2x 20 mL), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica 230-400 mesh com eluente hexano.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 5,10 (hepta-t,  $J = 7,1, 1,3$  Hz, 1H); 2,05–1,87 (m, 2H); 1,68 (s largo, 3H); 1,60 (s largo, 3H); 1,47–1,20 (m, 5H); 1,18–1,04 (m, 2H); 0,88 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 0,86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H). (Página 57)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 131,0; 125,1; 39,3; 37,2; 32,2; 25,7; 25,6; 20,1; 19,6; 17,6; 14,4. (Página 57)

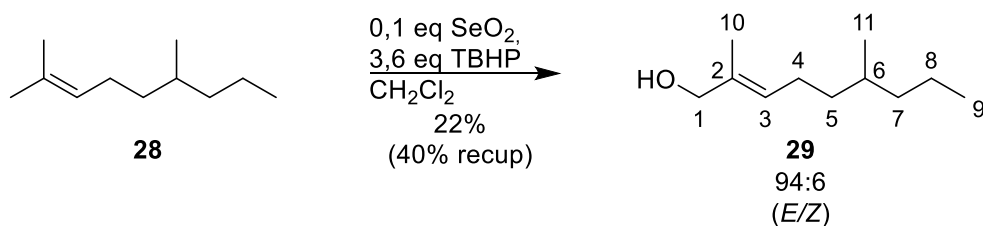
**EM (IE, 70 eV) –  $m/z$  (%):** 154 ( $\text{M}^+$ , 14), 84 (22), 70 (37), 69 (100), 67 (12), 57 (13), 56 (47), 55 (35), 43 (38), 41 (51). (Página 56)

**IV-ATR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ :** 2938, 2923, 2871, 1455, 1378, 824, 739. (Página 56)

### 3.11. Purificação do $\text{SeO}_2$ <sup>28,33</sup>

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 10 mL, adicionaram-se 150 mg de  $\text{SeO}_2$  e algumas gotas de  $\text{HNO}_3$ . O balão foi colocado em banho de óleo a 100 °C. Após a secagem e precipitação de sólido branco, mais  $\text{HNO}_3$  foi adicionado e esse procedimento repetido. Em seguida, adicionou-se água destilada (1 mL) e esperou-se a secagem, repetiu-se esse procedimento. Obteve-se um sólido branco. Aguardou-se o balão alcançar temperatura ambiente para se armazenar o  $\text{SeO}_2$  purificado em frasco de vidro cuidadosamente limpo.

### 3.12. Obtenção do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (29)



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 20 mL, equipado com agitação mecânica, foram adicionados  $\text{SeO}_2$  (22 mg; 0,2 mmol), hidroperóxido de terc-butila (970  $\mu\text{L}$ ;

7,0 mmol; 70% *m/m* em H<sub>2</sub>O) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). O sistema foi deixado em temperatura ambiente por 30 minutos. Após esse tempo, colocou-se o sistema em banho de água e gelo e adicionou-se 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**) (300 mg, 1,9 mmol) dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) gota-a-gota (5 min). Deixou-se o sistema alcançar a temperatura ambiente (aproximadamente 2 horas) e a reação foi deixada *overnight* (14 horas). A reação foi interrompida pela adição de uma solução de NaHSO<sub>3(aq)</sub> (10 mL, 10% *m/m*). Após agitação de 20 minutos, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas em evaporador rotatório. Este produto bruto foi purificado em coluna de sílica 70-230 mesh com gradiente hexano/acetato de etila (10:0, 9:1, 8:2, 7:3). Foram obtidos 70 mg do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (**29**), correspondendo a um rendimento de 22%. Também foram recuperados 120 mg do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**), o que equivale a uma recuperação de 40% do reagente de partida.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 5,40 (hexa-t; *J* = 7,2; 1,3 Hz; 1H); 3,99 (s largo, 2H); 2,12 – 1,93 (m, 2H); 1,67 (s largo, 3H); 1,49 – 1,04 (m, 8H); 0,88 (t; *J* = 7,0 Hz; 3H); 0,87 (d; *J* = 6,5 Hz; 3H). (Página 63)

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 134,6; 127,1; 69,3; 39,4; 37,0; 32,4; 25,3; 20,3; 19,7; 14,6; 13,8. (Página 64)

**EM (IE, 70 eV) – *m/z* (%):** 170 (M<sup>+</sup>, 1), 152 (2), 137 (2), 123 (7), 109 (23), 97 (18), 96 (17), 95 (17), 83 (20), 81 (35), 71 (53), 69(34), 68 (21), 67 (26), 57 (23), 56 (26), 55 (49), 43 (100). (Página 63)

**IV-ATR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3326, 2958, 2925, 2871, 1673, 1458, 1379, 1219, 1011, 852, 741. (Página 62)

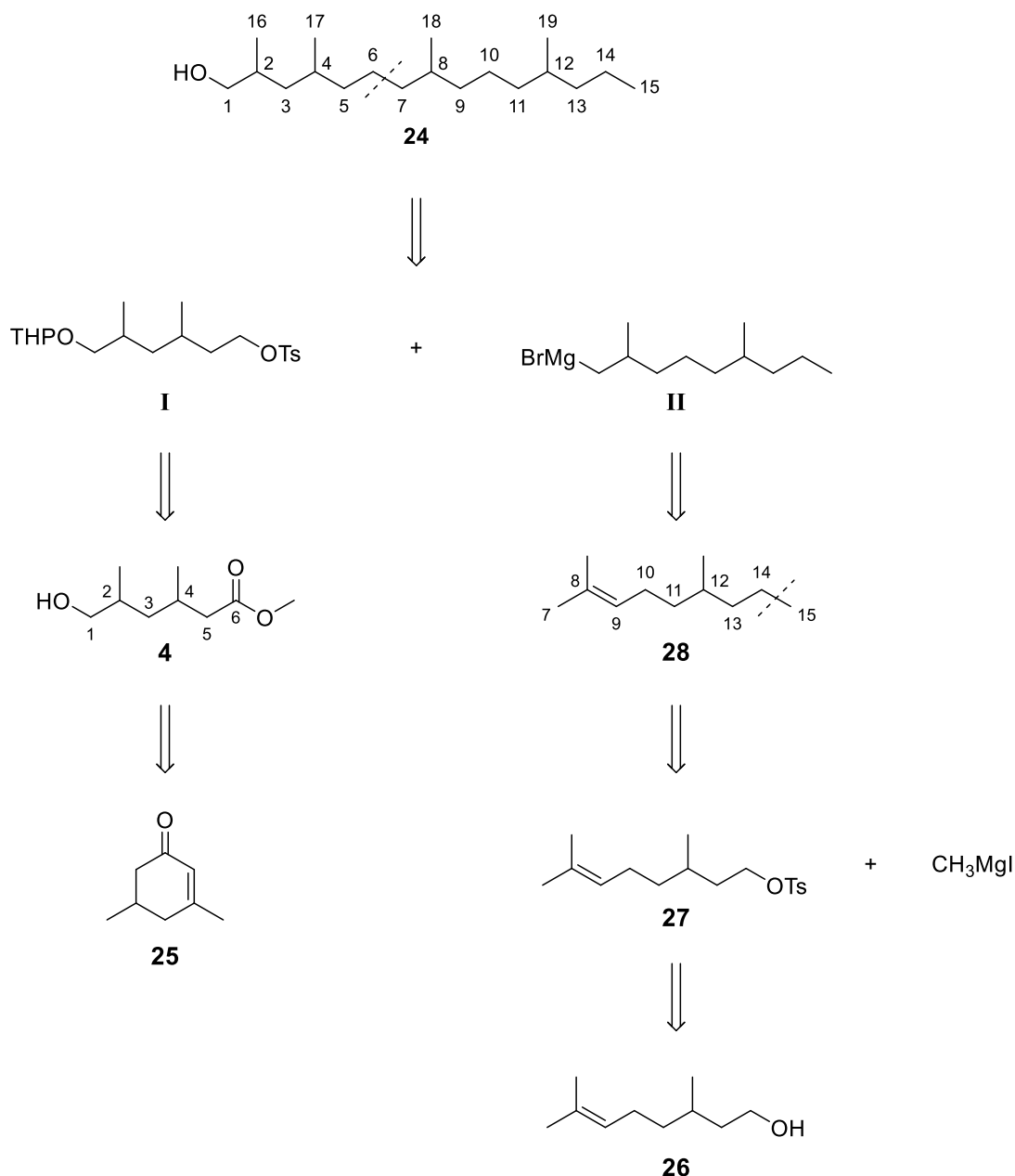
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Análise retrossintética e planejamento da síntese do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (24)

A partir do exposto na introdução, seria necessário possuir-se o composto 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (24) sintético para se confirmar a estrutura do composto natural **D** e a sua atividade como um feromônio sexual de *Loxa deducta*. Essa confirmação se daria pela comparação dos dados espectrais e espectrométricos dos dois compostos e por meio de análises comportamentais em ensaios biológicos. Dessa forma, decidiu-se realizar a síntese total do composto 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (24).

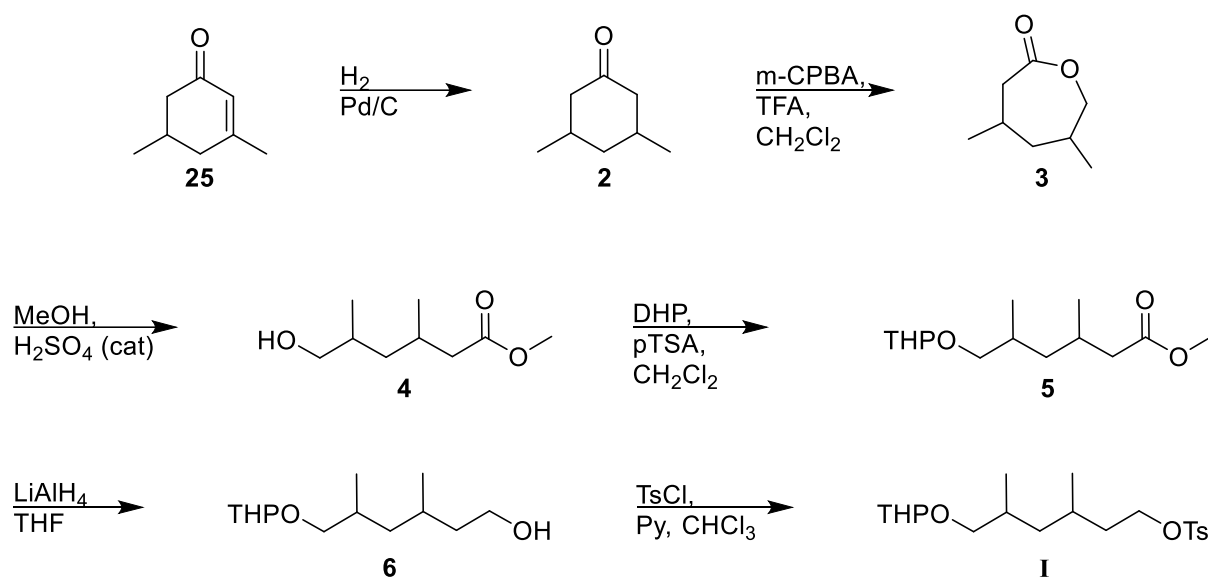
O Esquema 4 contém a análise retrossintética para a obtenção do composto **24**. A primeira desconexão é entre a ligação C6-C7, dessa forma obtém-se os intermediários **I** e **II**, que podem ser acoplados por metodologia proposta por Fouquet-Schlosser. A molécula **I** pode ser obtida a partir de **4** por meio da proteção da hidroxila 1 com o grupo THP, seguida de redução da função éster com hidreto de alumínio e lítio e tosilação da hidroxila 6 resultante. A obtenção do hidroxí-éster **4** pode ser realizada pela hidrogenação catalítica de **25**, seguida de uma reação de lactonização com *m*CPBA e posterior abertura da lactona com metanol em meio ácido. Já a molécula **II** pode ser obtida do alceno **28** por meio de uma oxidação alílica com SeO<sub>2</sub> e bromação do álcool resultante. A segunda desconexão é entre a ligação C14-C15, desta maneira, obtém-se o intermediário **27** e o reagente de partida haleto de metil magnésio que podem ser acoplados seguindo metodologia proposta por Fouquet-Schlosser. A obtenção de **27** pode ser realizada a partir da tosilação do  $\beta$ -citronelol (**26**).

Assim, os três precursores para a síntese do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (24) são a 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (**25**), o  $\beta$ -citronelol (**26**) e o iodeto de metil magnésio. De posse da análise retrossintética e dos reagentes de partida, planejou-se a síntese convergente de **24** como descrito nos esquemas 5, 6 e 7. A síntese do composto **I** (Esquema 5) foi proposta a partir de **25**, que passa por uma hidrogenação catalítica com Pd/C<sup>25</sup> dando origem à 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**). Essa cetona sofre uma oxidação de Baeyer-Villiger, originando a 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**), utilizando o ácido *meta*-cloroperbenzóico e o ácido trifluoroacético como catalisador em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>23,26</sup>. Obtém-se o 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (**4**) a partir da abertura da lactona **3**, utilizando metanol e ácido sulfúrico em quantidade catalítica<sup>23</sup>. Fez-se a proteção da hidroxila de **4** utilizando o 3,4-di-hidro-2H-pirano e ácido *para*-toluenossulfônico em quantidade catalítica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>23,26</sup> dando origem a **5**. Reduz-se o grupo éster de **5** com hidreto de alumínio e lítio em tetraidrofurano (THF)<sup>23,26</sup>. Por fim, obtém-se **I** pela tosilação da hidroxila de **6**, utilizando cloreto de tosila (TsCl) e piridina (Py) em CHCl<sub>3</sub><sup>29</sup>.



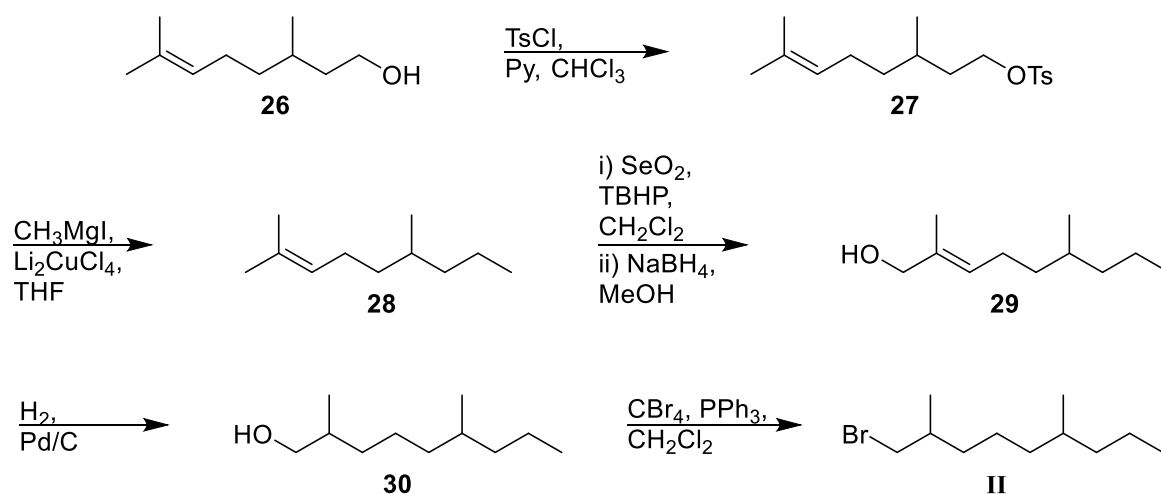
Esquema 4 – Análise retrossintética para o 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**)

A síntese do composto **II** (Esquema 6) inicia-se a partir da tosilção do  $\beta$ -citronelol (**26**) com TsCl e piridina em clorofórmio<sup>29</sup> à semelhança da última etapa da síntese de **I**. De posse do tosilato **27**, realiza-se uma reação de Grignard modificada de Fouquet-Schlosser<sup>32,34</sup> utilizando o catalisador  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  de Tamura e Kochi<sup>31,35</sup> em THF, originando o alceno **28**. Esse hidrocarboneto passa por uma reação de oxidação alílica utilizando  $\text{SeO}_2$ <sup>36,37</sup> e hidroperóxido de terc-butila (TBHP) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , caso haja oxidação para aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado, o produto bruto será reduzido com boro-hidreto de sódio em metanol<sup>36</sup>. O álcool instaurado **29** passa por uma hidrogenação catalítica utilizando Pd/C para se obter o álcool **30**. Para obter-se o brometo **II**, realiza-se uma reação de Appel com tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>38</sup>.

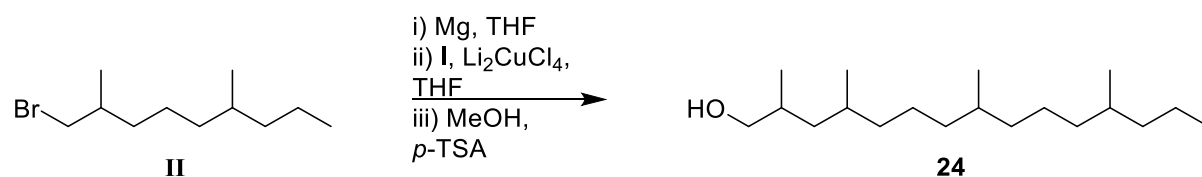


Esquema 5 – Proposta de síntese do 4-metilbenzenossulfonato de 3,5-dimetil-6-((tetra-hidro-2H-pyran-2-il)oxi)hexila (**I**)

A etapa chave da proposta de síntese, o acoplamento entre **I** e **II** (Esquema 7) será realizado a partir da produção do reagente de Grignard de **II** com magnésio metálico em  $\text{THF}$ <sup>32</sup>, que será adicionado ao composto **I** na presença do catalisador  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  de Tamura e Kochi<sup>31,35</sup> em metodologia de Fouquet-Schlösser<sup>32,34</sup>. Por fim, o grupo protetor THP será removido com metanol e ácido *p*-toluenossulfônico<sup>23</sup>.



Esquema 6 – Proposta de síntese do 1-bromo-2,6-dimetil-noneno (**II**)

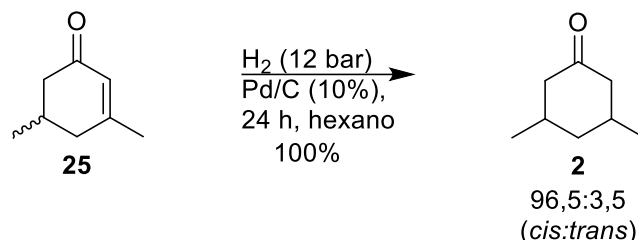


Esquema 7 – Proposta de síntese para a obtenção do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**) a partir dos compostos **I** e **II**

## 4.2. Síntese do bloco I

Nas seções seguintes, os resultados para cada uma das reações desenvolvidas na síntese do composto I (Esquema 5) serão apresentados e discutidos em maiores detalhes.

### 4.2.1. Obtenção da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (2)



Esquema 8 – Reação de hidrogenação da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (**25**)

A reação de hidrogenação da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (**25**) (Esquema 8) foi otimizada em cinco experimentos. Foram avaliadas a pressão de hidrogênio e o tempo de reação para se obter uma conversão de 100% do reagente de partida. A Tabela 1 contém as condições experimentais desenvolvidas em cada um dos experimentos, e como pode ser observado, foi necessário se trabalhar em pressões de hidrogênio da ordem de 12 bar, valor superior à pressão de 10 bar sugerida por Szabados *et al.*<sup>25</sup> ou de 2 bar sugerida por Calleja *et al.*<sup>39</sup>. Esses autores utilizaram tempos de reação de 5 horas, valor inferior aos tempos reacionais de 24 horas desenvolvidos neste trabalho. A partir dos experimentos desenvolvidos, as condições experimentais de 5 levaram aos melhores resultados e foram escolhidas para a reação de hidrogenação.

Tabela 1 – Condições experimentais e resultados obtidos na hidrogenação da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (**25**) com paládio (10%) suportado em carvão ativado em hexano

Experimentos	n (substrato)	Cat.	Pressão H <sub>2</sub>	Tempo	Conversão	Rend.
<b>1*</b>	4,3 mmol	5 mg	6 bar	5 h	85%	-
<b>2*</b>	4,1 mmol	5 mg	10 bar	20 h	90-95%	-
<b>3**</b>	16,1 mmol	10 mg	12 bar (constante)	24 h	100%	80%
<b>4***</b>	4,1 mmol	5 mg	12 bar	24 h	100%	90%
<b>5***</b>	22,9 mmol	10 mg	12 bar	24 h	100%	100%

\* realizados em reator de aço inox de 20 mL

\*\* realizada em reator de aço inox de 20 mL com uso de pressão constante de H<sub>2</sub>

\*\*\* realizados em reator de aço inox de 75 mL

No espectro na região do infravermelho da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**) (Figura 12) pode-se destacar a presença da banda mais intensa em 1716 cm<sup>-1</sup>, valor esperado para o

estiramento C=O de uma cetona<sup>24</sup>. As demais bandas coincidem com o relatado para este composto<sup>40</sup>.

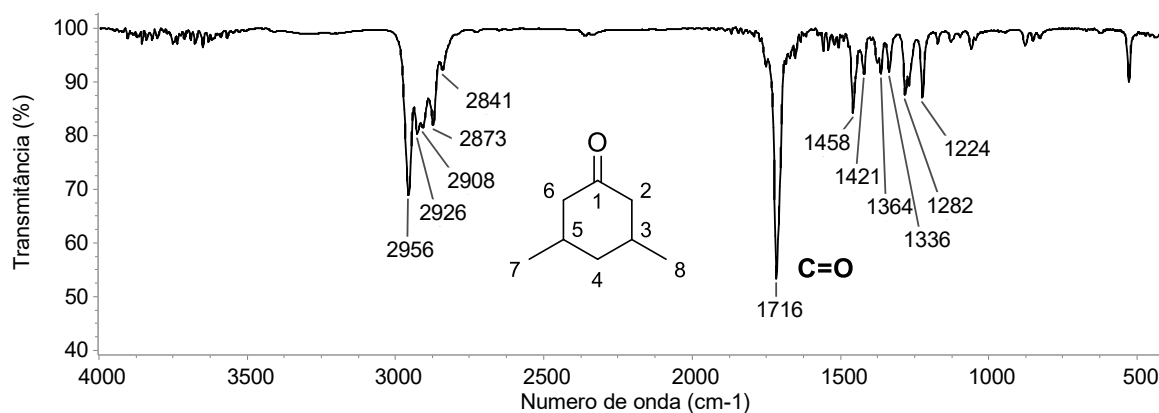


Figura 12 – Espectro na região do infravermelho (filme KBr) da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**)

O espectro de massas da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**) é apresentado na Figura 13, no qual é possível observar o íon molecular com  $m/z$  126 Da. O pico com  $m/z$  111 Da é resultante da perda de um radical  $\cdot\text{CH}_3$ , como pode ser visto no caminho **a** do mecanismo de fragmentação da Figura 14. Esse último íon ao perder uma molécula de CO e em seguida uma molécula de propeno, ambos por clivagem indutiva, dá origem ao fragmento alílico de  $m/z$  41 Da. O caminho **b** (Figura 14) envolve a perda de um CO, seguida da perda de um propeno por clivagem indutiva, dando origem a um íon de  $m/z$  56 Da. Esse carbocátion em um primeiro momento é primário, porém provavelmente ele sofre algum tipo de rearranjo ou ciclização de modo a se estabilizar. Por fim, o caminho **c** (Figura 14), após migração de um átomo de hidrogênio, dá origem ao fragmento mais abundante de  $m/z$  69 Da.

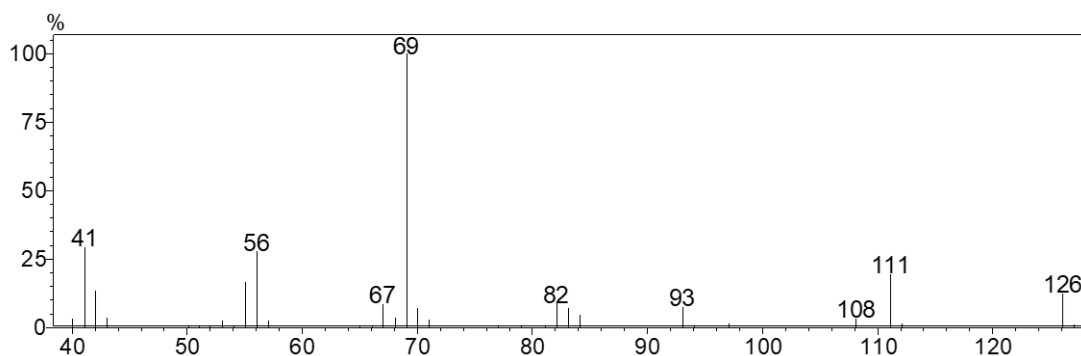


Figura 13 - Espectro de massas por IE (70 eV) da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**)

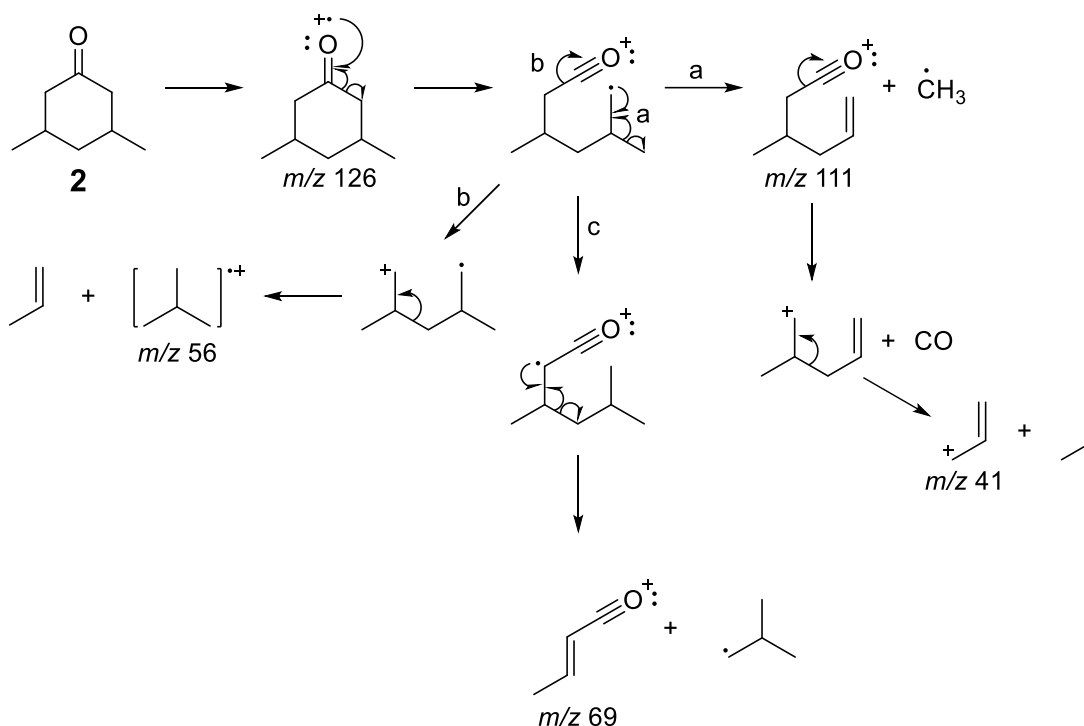


Figura 14 - Mecanismo de fragmentação por IE (70 eV) da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**)

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do reagente (**25**) e do produto (**2**) podem ser vistos na Figura 15. O sinal em 5,87 ppm no espectro de hidrogênio ( $\text{H}_2$  - Figura 15) referente ao hidrogênio ligado ao carbono insaturado foi tomado como referência para a determinação da conversão (Tabela 1). Outras regiões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  também sofrem alterações, o sinal referente aos hidrogênios  $\text{H}_7$  (Figura 15) próximo a 2 ppm também não pode ser observado no produto. Por último destaca-se o aumento da intensidade do duplete em 1,03 ppm, uma vez que no produto há duas metilas equivalentes, pois o composto é simétrico. Os valores relatados coincidem com a literatura consultada<sup>26,39</sup>.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (**2**) (inferior - Figura 16), é possível observar-se o sinal em 211,9 ppm referente ao carbono da carbonila ( $\text{C}_1$ ), ausente no espectro DEPT-135 (superior - Figura 16). Os sinais em 49,5, 33,4 e 22,6 ppm, são dos pares de carbonos  $\text{C}_2/\text{C}_6$ ,  $\text{C}_3/\text{C}_5$  e  $\text{C}_7/\text{C}_8$ , respectivamente. Esses pares de carbonos são equivalentes, pois o composto majoritário *cis*-**2** é simétrico, assim a intensidade dos seus sinais são as maiores do espectro. Por fim, o  $\text{C}_4$  tem deslocamento químico de 42,8 ppm e sinal negativo no espectro DEPT-135 (superior - Figura 16).



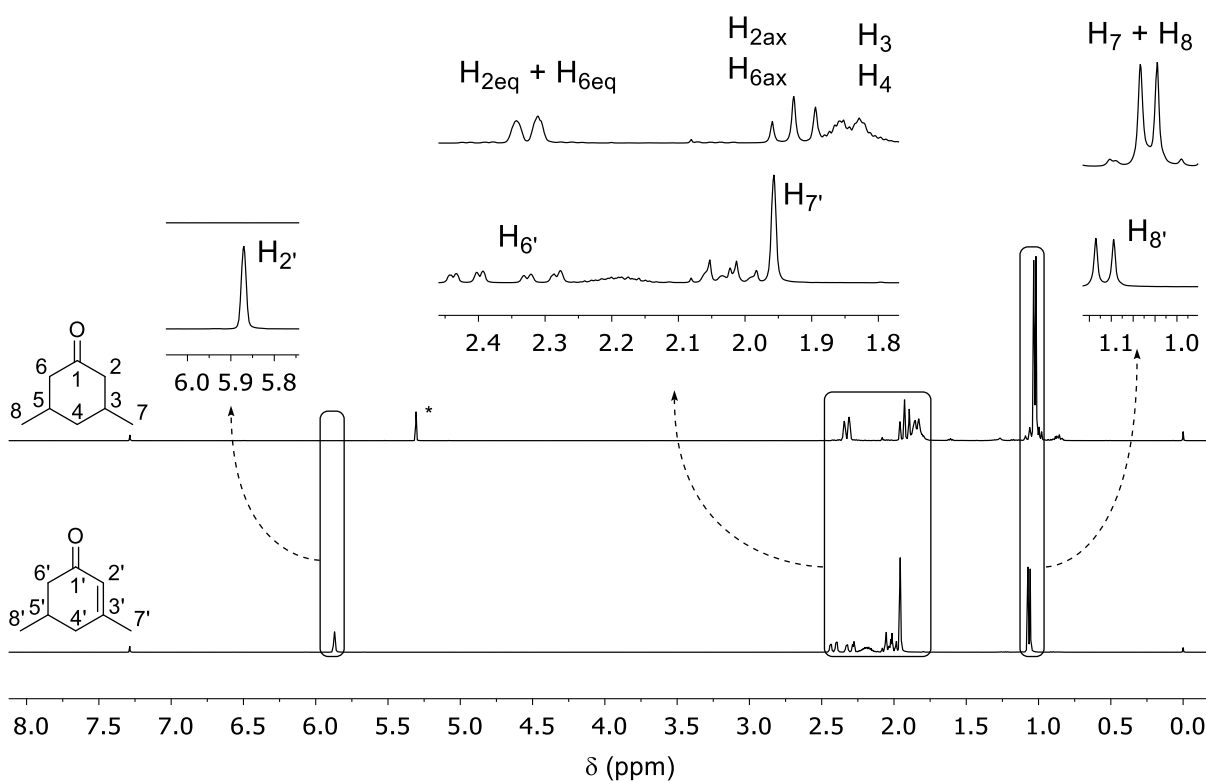


Figura 15 - Espectros de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (**25**) (inferior) e 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**) (superior) \*sinal referente ao solvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  residual<sup>41</sup>

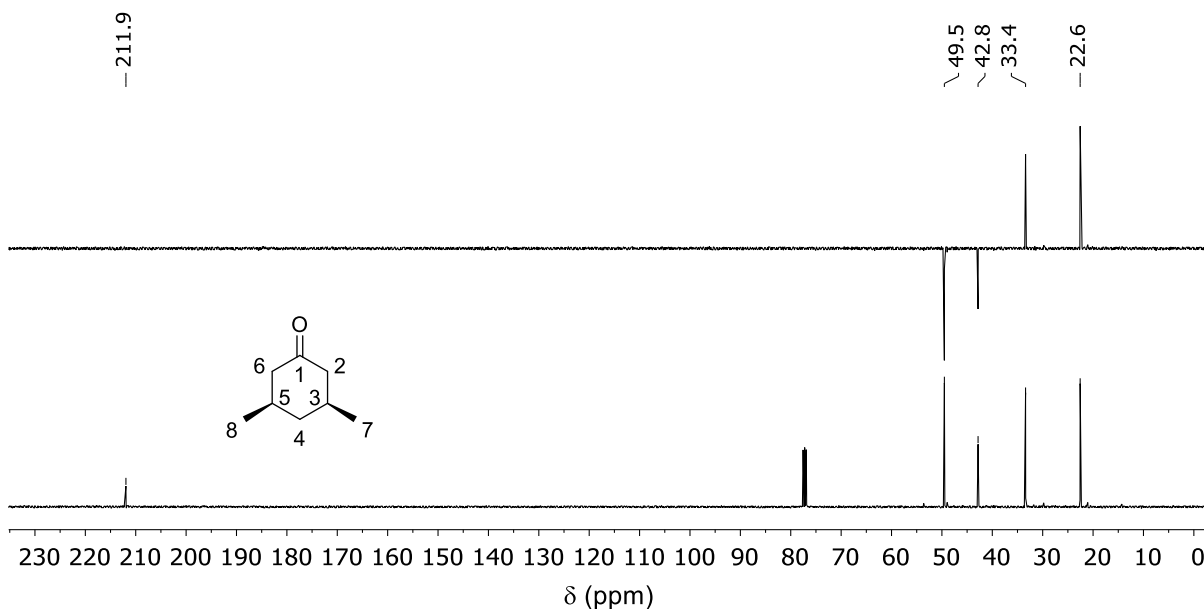


Figura 16 - Espectros de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (inferior) e DEPT-135 (superior) da 3,5-dimetil-ciclo-hexen-1-ona (**2**)

A análise do produto obtido na reação de hidrogenação em CG-EM permitiu observar um pico em 7,50 min e outro em 7,77 min no cromatograma (Figura 17), cuja razão calculada pelas suas áreas dá uma proporção de 96,5 para 3,5. Além disso, os espectros de massas das substâncias referentes a estes dois picos são iguais. A reação de hidrogenação da 3,5-dimetil-

ciclo-hex-2-enona (**25**) já foi investigada por diversos autores<sup>25,42,43</sup> e todos relatam sempre excesso do produto *cis*. Dessa forma, acredita-se que na obtenção da 3,5-dimetil-ciclo-hexenona (**2**) desenvolvida neste trabalho a proporção *cis:trans* é de 96,5:3,5, como evidenciado pelos dados de CG-EM.

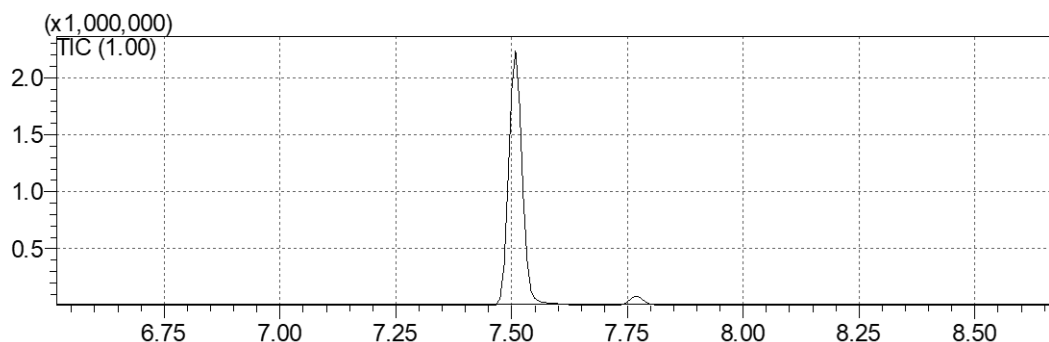


Figura 17 – Cromatograma obtido em CG-EM da 3,5-dimetil-ciclo-hexen-1-ona (**2**)

Em nenhuma das hidrogenações testadas a ligação dupla carbono-oxigênio foi reduzida. Assim, a hidrogenação foi quimiospecífica para a ligação dupla carbono-carbono, como era de se esperar ao utilizar-se um catalisador de paládio<sup>44</sup>. Como a hidrogenação da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (**25**) leva majoritariamente ao produto *cis*, essa reação é também estereosseletiva. Burman *et al.*<sup>42</sup> explicaram esse resultado baseado em um estado de transição (ET) em que a cetona insaturada esteja com a metila 8 preferencialmente oposta ao paládio suportado em carvão ativado. Isso levaria a metila ligada ao carbono insaturado a ser deslocada para o mesmo lado da metila 8, conforme pode ser observado na Figura 18.

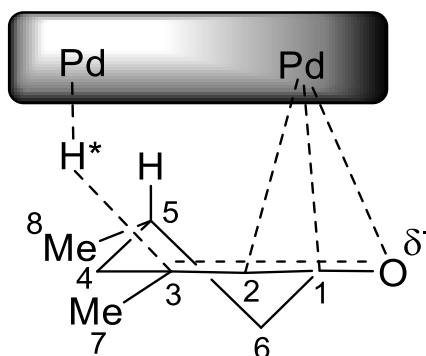
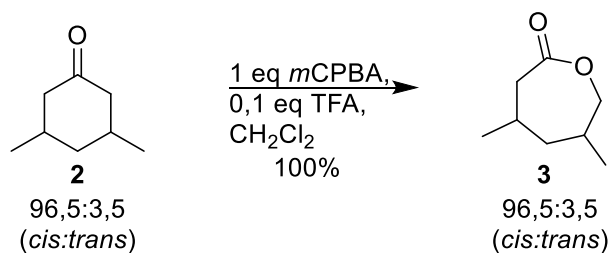


Figura 18 - Estado de transição proposto por Burman *et al.*<sup>42</sup> para a reação de hidrogenação da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-en-1-ona (**24**). \*átomo de hidrogênio oriundo do catalisador

A proposta de uma quimiossorção preferencial para a hidrogenação por Szabados *et al.*<sup>25</sup> também parte desse mesmo princípio mencionado acima. Nesse trabalho, os autores sugerem que a adição dos dois átomos de hidrogênio ocorre, preferencialmente, do lado oposto da metila 8.

#### 4.2.2. Obtenção da 4,6-dimetil-2-oxepanona (3)



Esquema 9 – Reação de obtenção da 4,6-dimetil-2-oxepanona (3)

A reação de lactonização da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (2) (Esquema 9) ocorreu com rendimento de 100%, em acordo com os valores encontrados por outros autores<sup>23,26,27,45</sup>. Destaca-se a utilização do solvente diclorometano, que permite a precipitação do ácido 3-cloro-benzóico em temperaturas baixas (4 °C) após algumas horas<sup>27</sup>, como descrito na seção 3.3. Após essa precipitação seguida de filtração, outro procedimento importante é a agitação do bruto de reação com um agente redutor, neste trabalho utilizou-se o metabissulfito de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ), isso tem como objetivo eliminar a presença do ácido 3-cloro-perbenzóico residual. Por fim, a lavagem com solução aquosa de bicarbonato de sódio removeu os ácidos presentes no meio. Esse processo de purificação do bruto de reação (Figura 19), permitiu obter a lactona 3 sem a necessidade de se realizar coluna cromatográfica ou destilação. Os dados espectrais da 4,6-dimetil-2-oxepanona (seção 3.3) coincidem com a literatura consultada<sup>23,26,27,45</sup>.

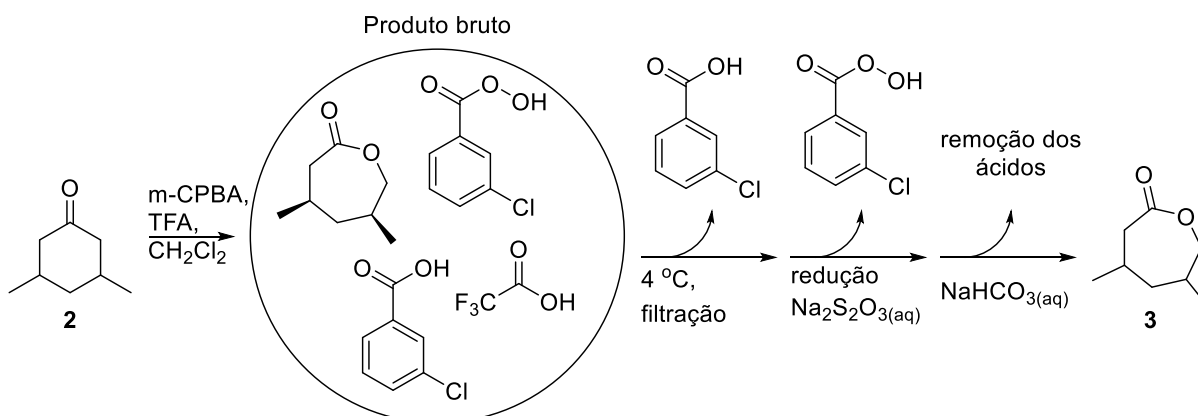
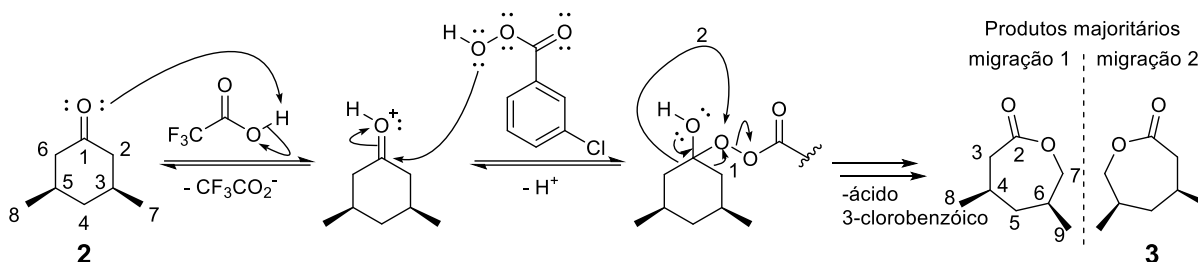


Figura 19 – Processo de purificação do produto bruto da reação de lactonização da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (3)

A lactona 3 obtida partiu de uma cetona simétrica, então as migrações 1 ou 2, explicitadas no mecanismo abaixo (Esquema 10), produziram um par de enantiômeros<sup>46</sup>. Como o produto majoritário da hidrogenação da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (25) é o isômero *cis*-3,5-dimetil-ciclo-hexenona (2), o produto majoritário da lactonização também é o par de enantiômeros *cis*<sup>45</sup>.



Esquema 10 - Mecanismo da oxidação de Baeyer-Villiger da 3,5-dimetil-ciclo-hexen-1-ona (2), com destaque para as duas possibilidades (1 e 2) de migração carbono-oxigênio

O espectro na região do infravermelho da 4,6-dimetil-2-oxepanona (3) (Figura 20) possui as bandas relativas aos estiramentos do tipo C-H de média intensidade. O valor da banda do estiramento da carbonila é próximo ao esperado para um éster não cíclico ou uma lactona de seis membros, evidenciando a ausência de tensão no anel de sete membros<sup>24</sup>. Em relação 3,5-dimetil-ciclo-hexen-1-ona (2), na região de 1000 a 1500 cm<sup>-1</sup> há um aumento na quantidade de bandas, a mais intensa provavelmente se refere ao estiramento C<sub>7</sub>-O.

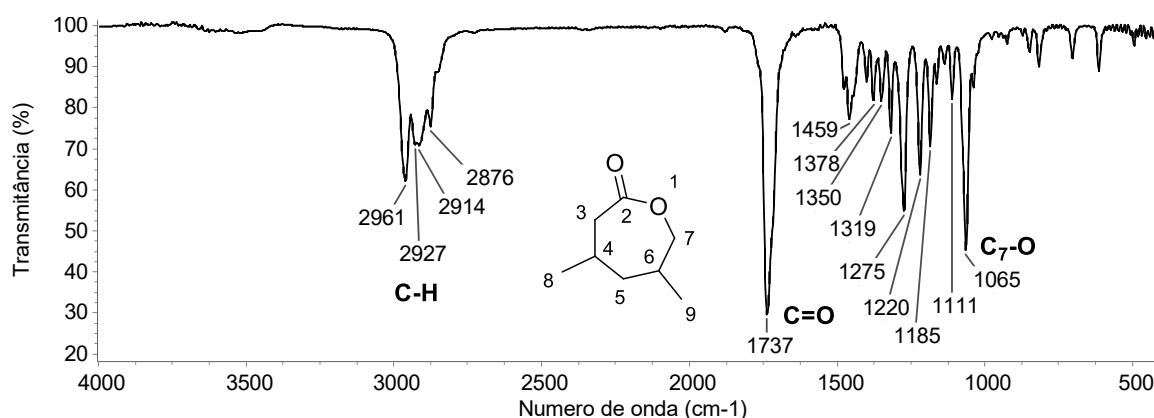


Figura 20 – Espectro na região do infravermelho (filme KBr) da 4,6-dimetil-2-oxepanona (3)

No espectro de massas da 4,6-dimetil-2-oxepanona (3) (Figura 21) pode-se observar o pico do íon molecular com  $m/z$  142 Da. O íon molecular ao perder uma molécula de formaldeído por clivagem indutiva dá origem ao íon com  $m/z$  112 Da (Figura 22). Nesse fragmento ocorre uma migração de um  $\cdot$ H e uma posterior clivagem  $\alpha$  dá origem ao íon mais abundante com  $m/z$  69 Da (Figura 22), de maneira similar ao proposto para a 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (2) (seção 4.2.1 e Figura 14). Por último, o íon  $m/z$  97 Da provavelmente surge de um rearranjo seguido da perda de um  $\cdot$ CH<sub>3</sub> do fragmento de 112 Da.

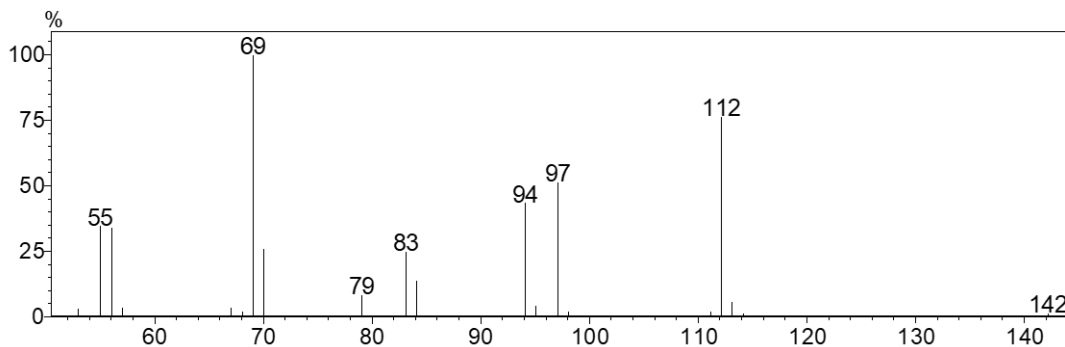


Figura 21 – Espectro de massas da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**) por IE (70 eV)

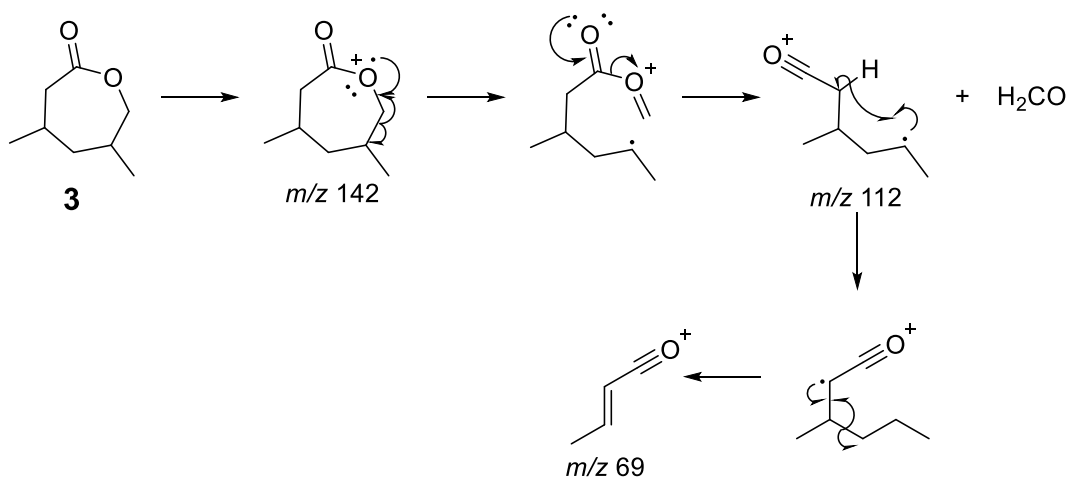


Figura 22 – Mecanismo de fragmentação por IE (70 eV) da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**)

A *cis*-4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**), constituinte majoritário, pode se apresentar em duas conformações, uma na qual as duas metilas estão em posição equatorial e a outra na qual esses grupos estão em posição axial. À primeira vista, a conformação em que as metilas estão em posição equatorial é a mais favorável, devido à ausência da repulsão entre os grupos metil numa posição 1,3 axial. Entretanto, Marell *et al.*<sup>47</sup> ao estudarem algumas lactonas de 7 membros dissustituídas encontraram o grupo isopropil em posição axial em algumas estruturas, já Morimoto *et al.*<sup>48</sup> ao analisarem lactonas de 6 membros di e trissustituídas também chegaram à conclusão de que alguns substituintes em posição axial podem levar a uma maior estabilidade. Dessa forma, sugere-se cautela para se determinar a conformação mais estável para lactonas.

Uma análise das regiões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**) (Figura 23) que contém os pares de sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos 3 e 7, permite constatar que cada um desses pares de hidrogênios se apresenta como um duplete duplo e um duplo duplete duplo, as multiplicidades e as constantes de acoplamento estão apresentadas na Figura 23. Com relação aos hidrogênios 7, a constante de 12,5 Hz confirma que esses dois hidrogênios estão em posição geminal, seus sinais inclusive apresentam o efeito telhado (destacado em linhas tracejadas na Figura 23), esse efeito é bastante acentuado devido aos

valores próximos dos deslocamentos químicos desses hidrogênios<sup>49</sup>. A constante  $J = 9,1$  Hz, do duplete duplo ( $H_7$  em 3,96 ppm) é coerente com um acoplamento  $^3J$  do tipo axial-axial, dessa forma, pode-se confirmar que os dois  $H_7$  são vizinhos ao átomo de hidrogênio  $H_6$  em posição axial. O mesmo raciocínio pode ser aplicado aos hidrogênios ligados ao carbono 3.

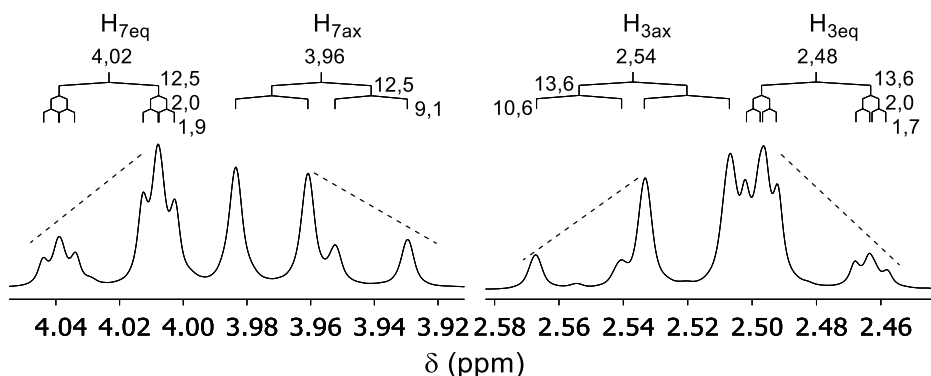


Figura 23 – Região do espectro de RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) de  $^1H$  da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**) correspondente aos hidrogênios ligados ao carbono 7 (esquerda) e 3 (direita)

A partir dos valores das constantes discutidos no parágrafo acima pode-se propor a conformação com as metilas em posição equatorial (esquerda – Figura 24). Ao analisar-se a conformação com os grupos metila em posição axial (direita – Figura 24, valores esperados em itálico), é possível notar que nenhum dos hidrogênios 3 ou 7 poderiam ter uma constante coerente com o valor de 9,1 Hz ou 10,6 Hz, os acoplamentos  $^3J$  seriam todos equatoriais-equatoriais ou axiais-equatoriais, incompatíveis com valores próximos de 10 Hz<sup>24</sup>.

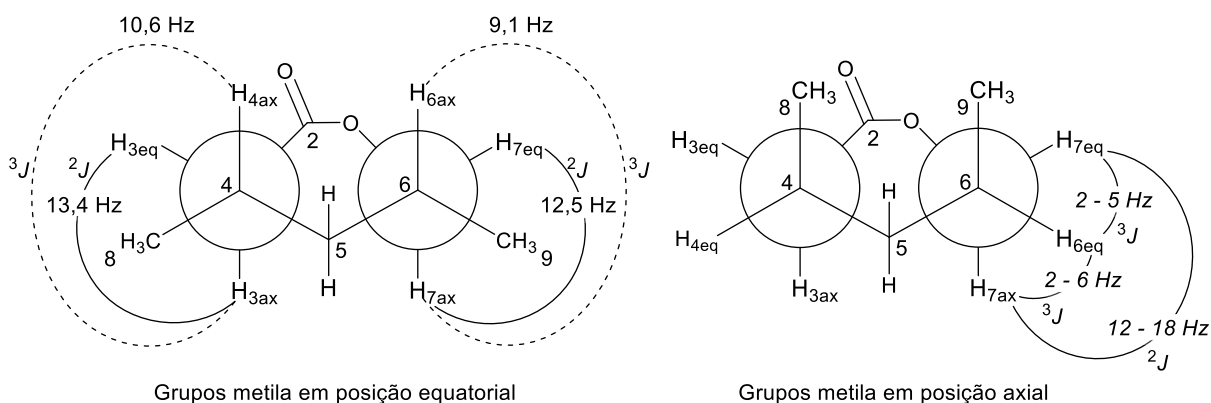


Figura 24 – Conformação proposta (esquerda) para a 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**) e conformação com as metilas em posição axial (direita), destaque para a origem dos dupletos duplos

Marell *et al.*<sup>47</sup> ao analisar onze lactonas de 7 membros, realizaram um estudo teórico para determinar as conformações mais estáveis e fizeram análises de RMN unidimensionais de  $^1H$  e  $^{13}C$ , e bidimensionais COSY, HMQC e NOESY. Duas das lactonas investigadas (moléculas do meio e direita da Figura 25), possuem uma região similar à molécula de interesse

(3), que vai do carbono 2 ao 5. Na figura abaixo, pode-se observar os valores dos deslocamentos dos hidrogênios 3 em posição axial e equatorial de cada uma das moléculas. Quando a metila 8 está presente em posição equatorial, há uma semelhança entre os valores de deslocamento e constantes de acoplamento entre a 4,6-dimetil-2-oxeapanona (3) e a (7R,4R)-7-isopropil-4-metil-2-oxeapanona (sinais destacados em negrito na Figura 25).

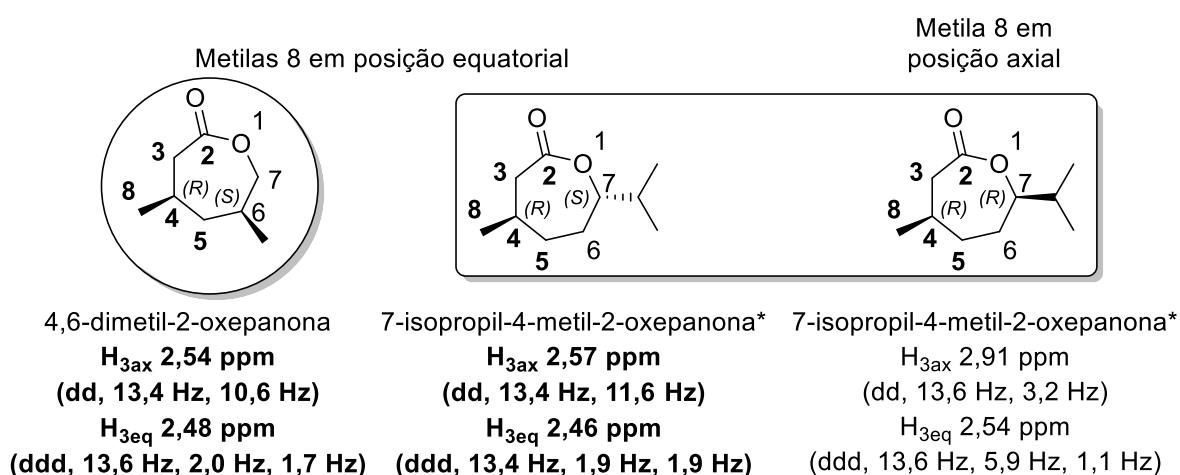


Figura 25 – Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento dos hidrogênios ligados ao carbono 3 da 4,6-dimetil-2-oxeapanona (3) e da 7-isopropil-4-metil-2-oxeapanona. \*valores obtidos por Marell *et al.*<sup>47</sup>

A partir da confirmação da estrutura mais estável para a 4,6-dimetil-2-oxeapanona (3), a interpretação do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 26) pode ser aprofundada. O sinal do hidrogênio do carbono 7 em posição equatorial (H<sub>7eq</sub>) se apresenta como um duplo duplete duplo, com constantes de acoplamento  $J = 12,5$  Hz, 2,0 Hz e 1,9 Hz. O valor maior se refere a um acoplamento com H<sub>7ax</sub>, enquanto o valor de 2,0 Hz resulta de um acoplamento equatorial-axial com o H<sub>6ax</sub>. Por sua vez, o valor de 1,5 Hz é resultado de um <sup>4</sup> $J$  com o H<sub>5eq</sub>, devido a orientação em W das ligações C<sub>7</sub>-H<sub>7eq</sub>/C<sub>6</sub>-H<sub>6ax</sub>/C<sub>5</sub>-H<sub>5eq</sub> entre os carbonos 7 e 5<sup>47</sup>. O H<sub>3eq</sub> também se apresenta como um duplo duplete duplo com  $J = 13,6$  Hz, 2,0 Hz e 1,7 Hz, esses valores referem-se respectivamente a acoplamentos com o H<sub>3ax</sub> (<sup>2</sup> $J$ ), H<sub>4ax</sub> (<sup>3</sup> $J$ ) e H<sub>5eq</sub> (<sup>4</sup> $J$ ), de maneira similar ao discutido para o H<sub>7eq</sub>. Os hidrogênios 7 e 3 em posição axial tem sinais de RMN de <sup>1</sup>H como dupletos duplos com constantes de acoplamento <sup>2</sup> $J = 12,5$  Hz e <sup>3</sup> $J = 9,1$  Hz (H<sub>6ax</sub>) e <sup>2</sup> $J = 13,6$  Hz e <sup>3</sup> $J = 10,6$  Hz (H<sub>3ax</sub>). Os valores de 12,5 Hz e 13,4 Hz referem-se aos acoplamentos com os respectivos hidrogênios ligados ao mesmo átomo de carbono em posição equatorial. Já as constantes 9,1 Hz e 10,6 Hz são resultantes dos acoplamentos axial-axial com o hidrogênio 6 e 3, respectivamente. Por fim, os sinais das metilas 9 e 8 são dupletos com <sup>3</sup> $J = 6,6$  Hz e 6,9 Hz, respectivamente.

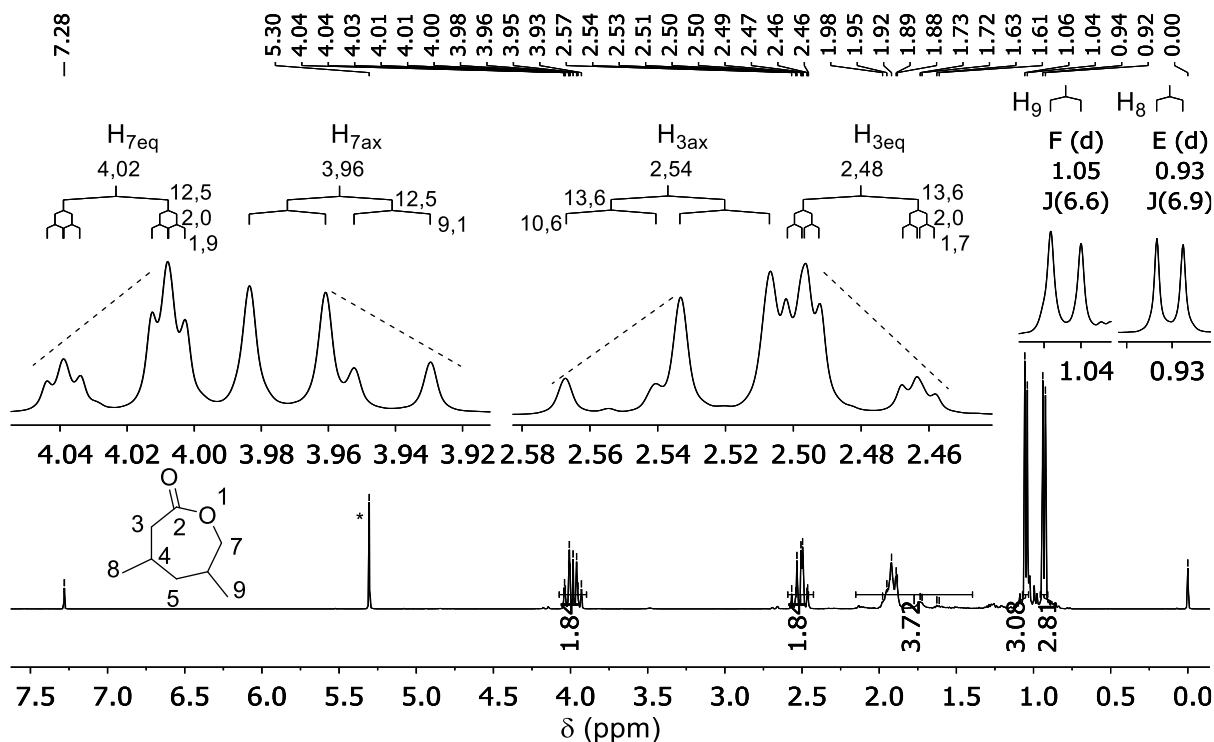


Figura 26 – Espectro de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**) (inferior), na parte superior há ampliações com as multiplicidades e constantes de acoplamento  $J/\text{Hz}$ . \*solvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  residual

Como descrito acima, a análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**) permite propor-se uma conformação do tipo cadeira para essa lactona, com as duas metilas em posição equatorial. As constantes de acoplamento estão explicitadas na Figura 27 e mostram as origens das multiplicidades destacadas.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (inferior - Figura 28), o sinal em 175,1 ppm, referente ao carbono da carbonila (C2) tem um valor de deslocamento menor do que a carbonila da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**) (211,9 ppm - Figura 16), esperado para uma lactona<sup>24</sup>. O sinal referente ao carbono carbinólico 7 aparece em 74,4 ppm, esse sinal é negativo no espectro DEPT-135 (superior - Figura 28).



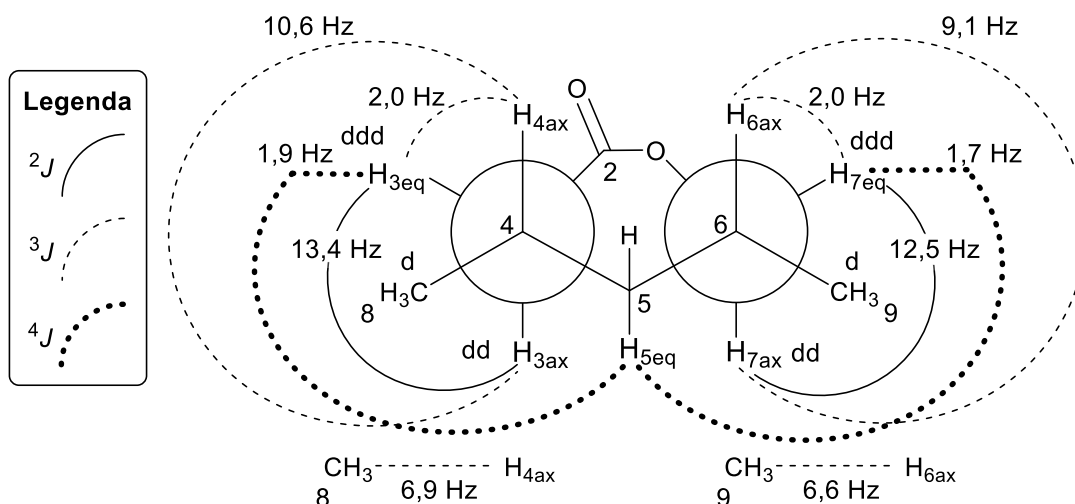


Figura 27 – Conformação cadeira da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**) com a multiplicidade dos sinais de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  dos hidrogênios dos carbonos 3, 7, 8 e 9 e suas respectivas constantes de acoplamento

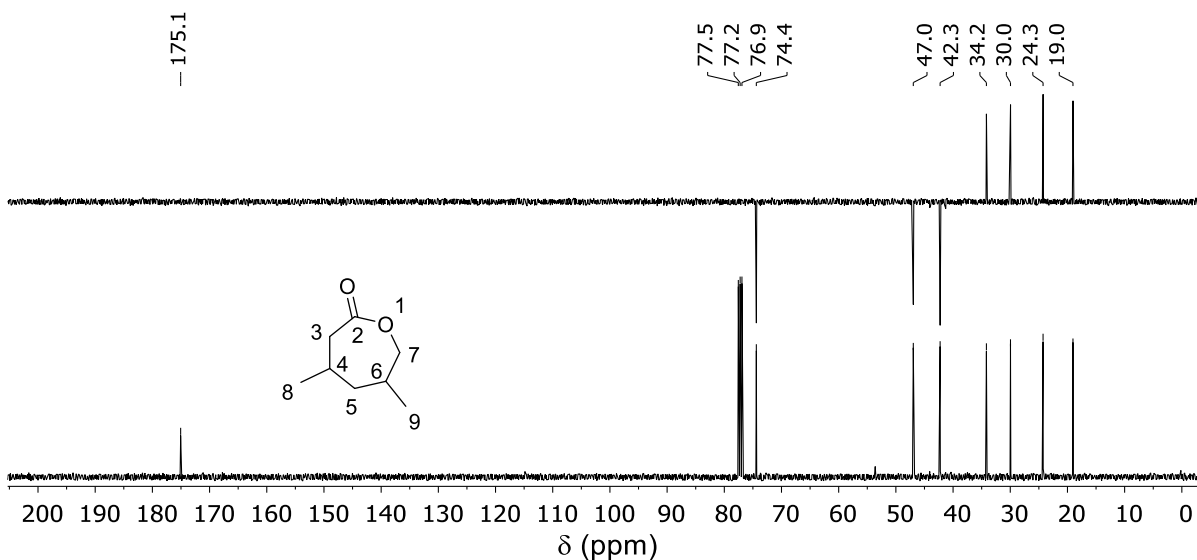
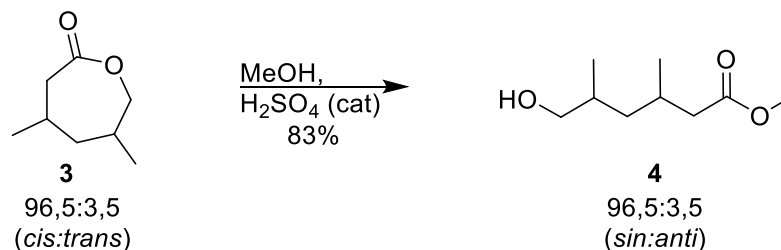


Figura 28 - Espectros de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (inferior) e DEPT-135 (superior) da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**)

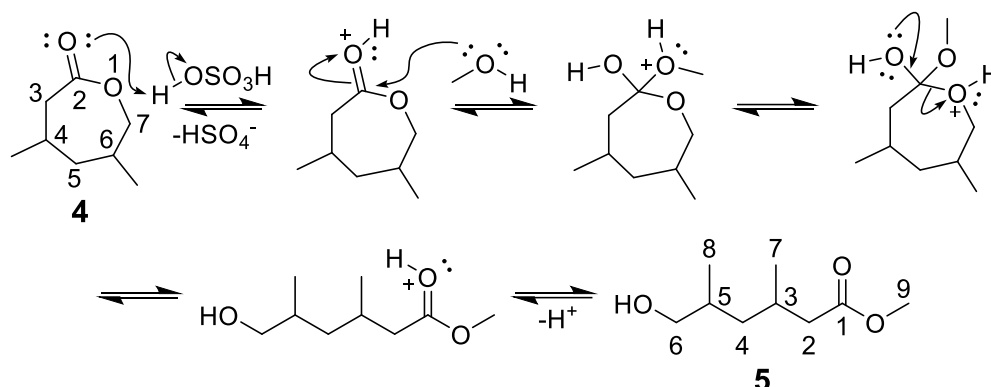
#### 4.2.3. Obtenção do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (**4**)



Esquema 11 – Reação de obtenção do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (**4**)

A reação de abertura da 4,6-dimetil-2-oxepanona (**3**) (Esquema 11) ocorre de maneira relativamente rápida<sup>23</sup> (20 minutos – seção 3.4) devido à catálise ácida<sup>50</sup> e ao refluxo utilizados. O mecanismo dessa reação (Esquema 12) consiste na protonação da carbonila pelo ácido

sulfúrico, seguido de um ataque nucleofílico do metanol. Há uma etapa com prototropismo, após a qual ocorre a abertura do ciclo de sete membros e posterior remoção do  $H^+$  da carbonila.



Esquema 12 – Mecanismo de obtenção da 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4) utilizando  $H_2SO_4$  em quantidade catalítica em metanol

Esse mecanismo acontece por meio de equilíbrios químicos, no qual o excesso de metanol, utilizado como solvente e reagente, desloca os equilíbrios dessa reação para a formação do produto<sup>50</sup>. Como o reagente de partida é constituído majoritariamente pela *cis*-4,6-dimetil-2-oxepanona (3), o produto principal da abertura dessa lactona é o *sin*-6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4). A justificativa para esse excesso parte do exposto nas seções 4.2.1 e 4.2.2, para essa reação isso não pôde ser confirmado por CG-EM ou RMN.

No espectro na região do infravermelho do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4) (Figura 29) pode-se observar a banda larga do estiramento da hidroxila em  $3421\text{ cm}^{-1}$  e a banda intensa do estiramento da carbonila em  $1738\text{ cm}^{-1}$ , valor típico de uma carbonila de éster<sup>24</sup>. A banda em  $1041\text{ cm}^{-1}$  é condizente com um estiramento C-O de um álcool primário.

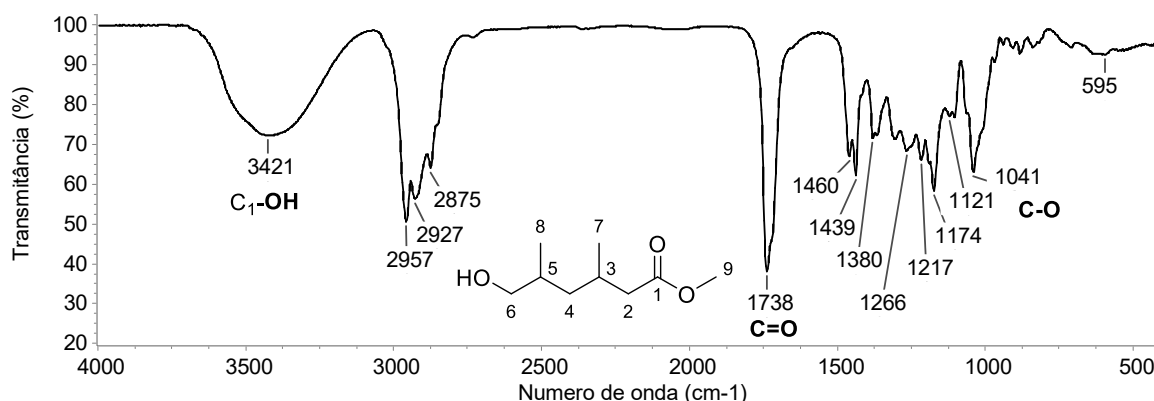


Figura 29 - Espectro na região do infravermelho (filme KBr) do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4)

O espectro de massas do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4) (Figura 30) não apresenta o pico do íon molecular em abundância detectável. O pico de maior  $m/z$  é o 144 Da,

oriundo da perda de um fragmento  $\text{H}_2\text{CO}$ , em mecanismo similar ao discutido para a 4,6-dimetil-2-oxeapanona (**3**) (Figura 22). O íon mais abundante, de  $m/z$  101 Da, pode se originar da clivagem da ligação C2-C3 ou C3-C4, como indicado na Figura 31, que ao perder uma molécula de água dá origem ao o íon de  $m/z$  83 Da. De maneira similar, o íon de  $m/z$  59 Da pode ser formado a partir da quebra das ligações C1-C2 ou C4-C5 e perder uma molécula de água originando o íon  $m/z$  41 Da. Por fim, íon  $m/z$  74 Da se forma a partir de um rearranjo de McLafferty (Figura 31).

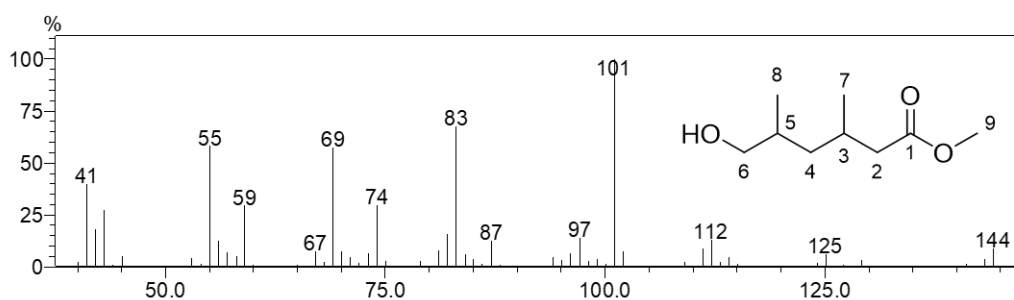


Figura 30 – Espectro de massas do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (**4**) por IE (70 eV)

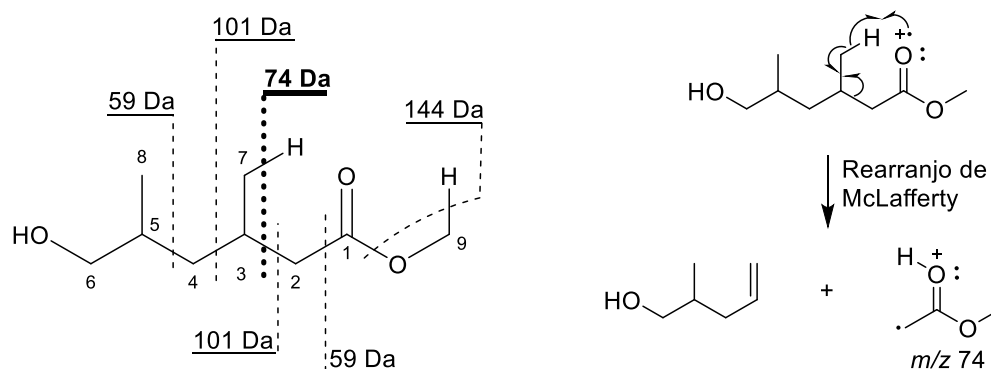


Figura 31 – Possíveis fragmentos do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (**4**) por IE (70eV) e rearranjo de McLafferty dando origem ao íon de  $m/z$  74

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (**4**) (Figura 32) possui um simpleto em 3,67 ppm, referente aos hidrogênios da metila 9, já em 3,48 ppm existe um duplete oriundo dos hidrogênios 6, que se acoplam ao hidrogênio 5 com um  $^3J_{\text{H6-H5}} = 5,9$  Hz. Um dos hidrogênios ligados ao carbono 2, aparece no espectro como um duplete duplo em 2,31 ppm, com  $^2J = 14,8$  Hz e com  $^3J_{\text{H2-H3}} = 6,0$  Hz, já o outro hidrogênio 2 tem o seu sinal sobreposto ao multipletto de  $\text{H}_3$  entre 2,01 e 2,16, como indicado nos destaques da Figura 32. As metilas 7 e 8 são dupletos com deslocamentos de 0,96 ppm e 0,94 ppm. A metila 7 se acopla ao hidrogênio 3 com  $^3J = 6,5$  Hz, enquanto a metila 8 possui  $^3J = 6,7$  Hz com o hidrogênio 5. Os demais sinais se apresentam como multipletos.

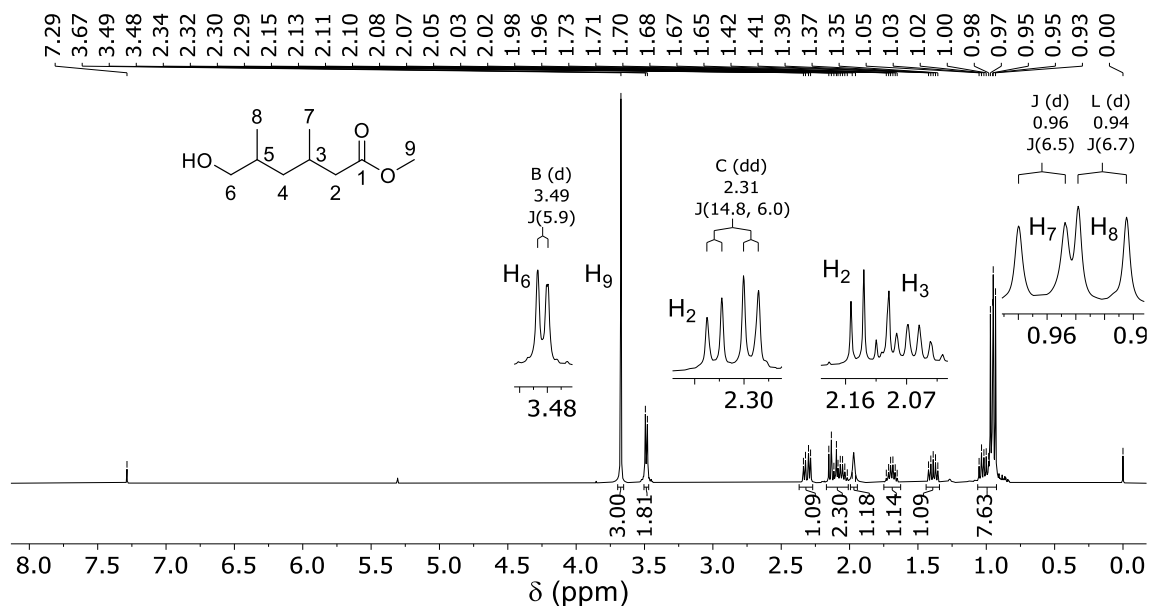


Figura 32 – Espectro de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4)

Por sua vez, o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (parte inferior – Figura 33) possui nove sinais. Destaca-se o sinal em 174,1 ppm da carbonila (C1) e 51,6 ppm da metila (C9) ligada ao oxigênio, deslocamentos típicos de ésteres<sup>24</sup>. O sinal em 67,8 ppm é do carbono 6. Os demais sinais são dos carbonos alifáticos e se situam entre 41,4 ppm e 17,6 ppm. A atribuição dos carbonos alifáticos foi feita com o auxílio do espectro de DEPT-135 (parte superior – Figura 33). Os carbonos 2 e 4 possuem os deslocamentos de 41,1 ppm e 40,6 ppm, já os carbonos 3 e 5 tem o deslocamento em 33,2 ppm e 27,8 ppm. Por último, as metilas 7 e 8 correspondem aos sinais em 20,6 e 17,6 ppm.

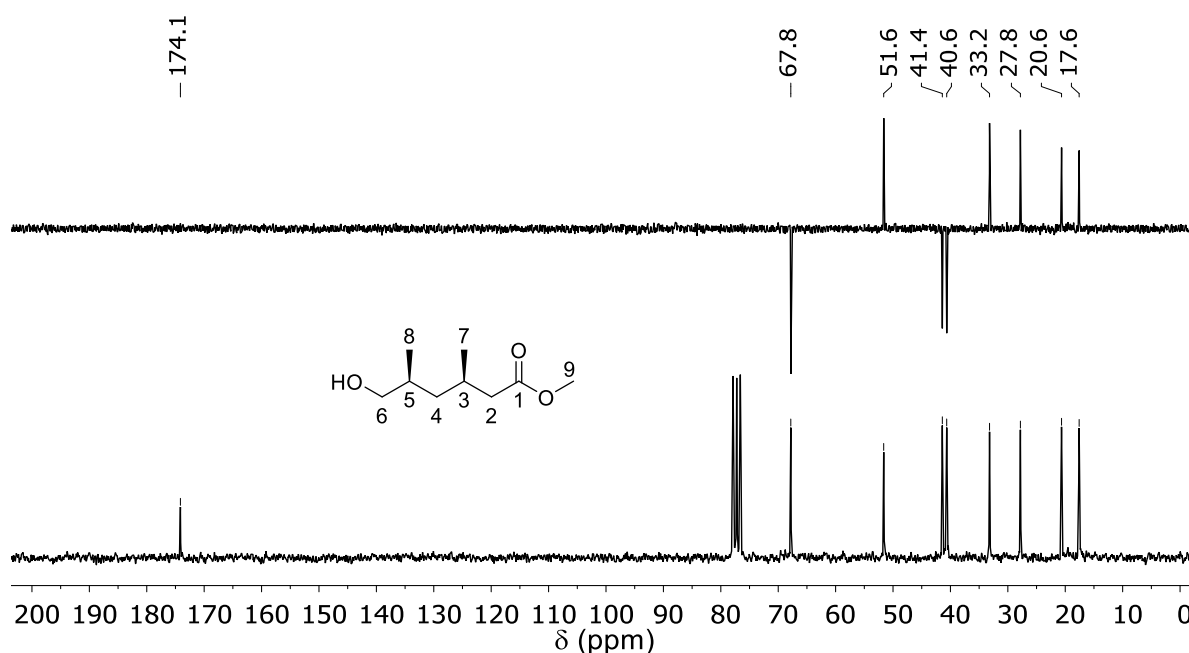


Figura 33 – Espectro de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (inferior) e DEPT-135 (superior) do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4)

#### 4.2.4. Obtenção do 3,5-dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila (5)



Esquema 13 – Reação de obtenção do 3,5-dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila (5)

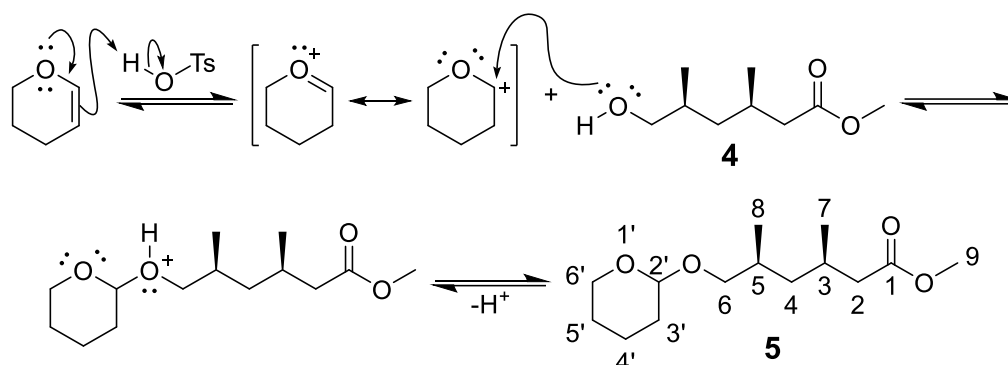
Como discutido anteriormente (seção 4.2) o 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4) necessita ter a hidroxila protegida (Esquema 13). O grupo protetor THP tem boa resistência a meios básicos e também suporta a presença de reagentes como hidreto de alumínio e lítio ou os reagentes organometálicos utilizados nesse trabalho, desde que em baixas temperaturas<sup>51</sup>. Dessa forma, escolheu-se o grupo THP como protetor, devido à disponibilidade do reagente DHP e da existência de metodologia para essa proteção envolvendo o 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4)<sup>23,26</sup>.

Dentre as desvantagens de se utilizar o grupo protetor THP estão a criação de diastereoisômeros quando se utiliza álcoois com carbonos quirais, nesse caso a interpretação dos espectros de RMN se torna mais complexa<sup>51,52</sup>. Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos produtos obtidos neste trabalho houve o surgimento de diversos multipletos, já nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C há o aparecimento de diversos sinais duplicados. Uma outra desvantagem é que alguns álcoois não chegam a uma conversão de 100%, mesmo em excesso de DHP, nesses casos ocorre a formação de um equilíbrio químico com até 20% do substrato presente<sup>51</sup>. Kocienski<sup>51</sup> sugere adicionar K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro sob agitação, de modo a deslocar o equilíbrio para a formação dos produtos por meio da diminuição gradativa da concentração de ácidos no meio.

A reação de proteção, de modo geral, é feita em diclorometano, o catalisador ácido pode ser escolhido de acordo com a conveniência ou limitações do substrato<sup>51</sup>. Optou-se pelo ácido *para*-toluenossulfônico por ele ser um dos ácidos mais utilizados e pela existência de metodologia envolvendo o uso desse ácido na proteção do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4) com o grupo THP<sup>23,26</sup>. A reação de desproteção também é feita em meio ácido, a diferença em geral, é pela presença de água ou de solventes polares, como metanol, etanol ou THF<sup>51</sup>.

O mecanismo da reação de proteção (Esquema 14) envolve a protonação da ligação dupla do DHP pelo ácido, isso leva a formação de um carbocátion em ressonância com um íon oxônio estabilizado por ressonância. Por fim, um par de elétrons da hidroxila do álcool ataca o

carbono de carga positiva e leva a formação do produto de interesse após desprotonação. Tanto a reação de proteção quanto a de desproteção ocorrem em meio ácido, isso explica a existência de um equilíbrio entre o produto e o substrato em alguns casos. Não foi encontrada menção à necessidade de se realizar as reações de proteção com DHP em condições anidras ou com exclusão de água.



Esquema 14 – Mecanismo da reação de proteção do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (5) com DHP utilizando ácido *para*-toluenossulfônico em quantidade catalítica

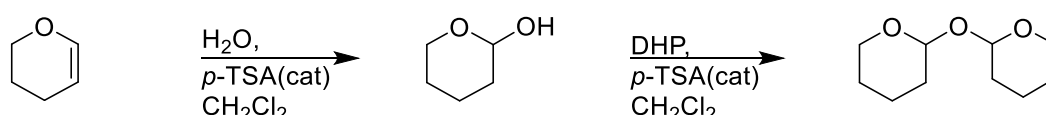
Os resultados obtidos para as reações de proteção desenvolvidas neste trabalho são apresentados na Tabela 2, todos os experimentos foram feitos utilizando-se diclorometano e *p*-TSA em quantidade catalítica. O experimento 1 envolveu a reação do substrato com 1,2 eq de DHP por 14 horas, a reação teve uma conversão de aproximadamente 60%. De modo a atingir a conversão completa, aumentou-se a quantidade de DHP para 3 eq (experimento 2 - Tabela 2), nesse caso houve a conversão de 100%, entretanto houve a identificação de três subprodutos na mistura (observações da Tabela 2) por meio de análises de RMN. Por fim, o experimento 3 (Tabela 2) envolveu uma diminuição do tempo reacional e a purificação do produto bruto em coluna de sílica antes da análise de RMN. O rendimento de 58% obtido no experimento 3 está abaixo do relatado na literatura, de 79%<sup>26</sup> e 91%<sup>23</sup>, entretanto, em experimentos futuros espera-se alcançar melhores rendimentos.

Tabela 2 – Reações de proteção do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (4) com DHP em diclorometano utilizando ácido *para*-toluenossulfônico em quantidade catalítica

Exp.	n (substrato)	Quantidade		Conversão	Proporção subprodutos*	Rendimento
		DHP	Tempo			
1	1,7 mmol	1,2 eq	14 h	60%	50:1	-
2	1,7 mmol	3 eq	12 h	100%	6:4	-
3	3,1 mmol	3 eq	5 h	100%	8:2	58%

\* Subprodutos identificados:

Santos *et al.*<sup>53</sup> propõem que a formação desses subprodutos pode ocorrer quando o DHP está em presença do *p*-TSA e de água oriunda dos cristais monoidratados do ácido ou do meio. Nesse processo, a água atacaria o carbocátion em vez do álcool (Esquema 15) e passaria pela reação de proteção de forma análoga a outro álcool. Os sinais de RMN são corroborados pela literatura<sup>26,53</sup>, entretanto, para a atribuição inequívoca da identidade de cada impureza sugere-se a síntese e análise de cada uma dessas substâncias. Análises de CG-EM com esses padrões também podem ser importantes na identificação de cada substância presente.



Esquema 15 – Surgimento de subprodutos durante uma reação de proteção com o reagente DHP

A análise dos produtos dos experimentos **1**, **2** e **3** (Tabela 2) por RMN de <sup>1</sup>H se mostrou complexa, devido a inúmeras superposições de sinais entre o produto de interesse **5** e os subprodutos. Na Figura 34 está apresentado o espectro de RMN de <sup>1</sup>H, ampliado na região entre 4,5 e 5,0 ppm, dos produtos dos experimentos **1**, **2** e **3**. Entre 4,50 e 4,60 ppm está o multipletto que se origina a partir do hidrogênio cetálico do produto **5**, e no intervalo entre 4,80 e 5,00 ppm estão os multipletos originados pelos hidrogênios em destaque nos subprodutos (Figura 34). No experimento **1**, como a conversão foi incompleta e houve pequeno excesso de DHP, os subprodutos indicados no Esquema 15 não foram formados em quantidades significativas. A partir do momento em que se trabalhou com excesso de DHP nos experimentos **2** e **3**, houve a possibilidade de formação dos subprodutos indicados (Esquema 15 e Figura 34). Nos experimentos **2** e **3** foram detectados os subprodutos, entretanto a purificação por coluna cromatográfica de sílica e o menor tempo reacional diminuiram consideravelmente a quantidade de subprodutos.

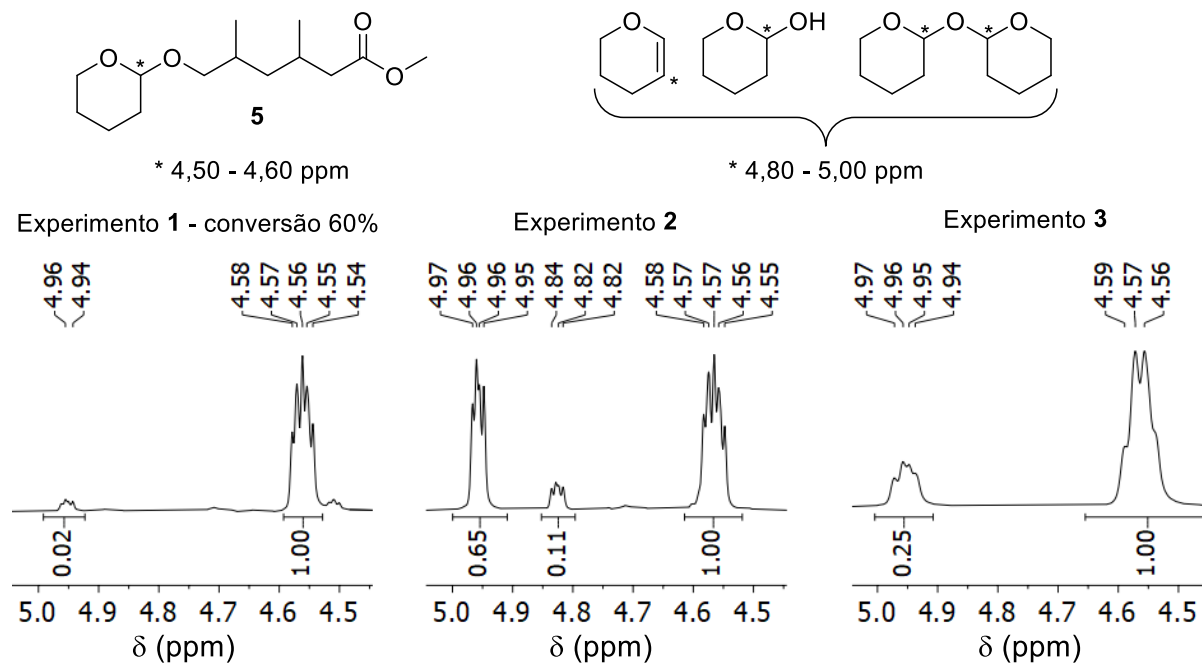


Figura 34 – Espectros de RMN (esquerda e meio – 400 MHz, direita 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  dos produtos obtidos nos experimentos **1**, **2** e **3**

A partir da análise da Tabela 2, pode-se observar que aumentar a quantidade de DHP eleva a conversão para 100%, entretanto, esse aumento leva a um incremento na quantidade de subprodutos obtidos. Uma diminuição do tempo reacional e uma purificação adequada em coluna de sílica diminui significativamente a quantidade de subprodutos, porém uma purificação completa do produto ainda é um desafio. Uma alternativa para obter o produto de forma mais pura, levando-se em consideração a proposta da origem dos subprodutos descrita acima, seria realizar a reação com exclusão de água ou com reagentes anidros, essa possibilidade não foi encontrada na literatura pesquisada<sup>23,26,51,52</sup>. Por fim, outra possibilidade, seria a reação com 1,2 equivalente de DHP e a recuperação do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (**4**). A utilização de outro ácido, como o piridínio *para*-toluenossulfato, para catalisar a reação de proteção também pode ser levada em conta, caso a origem dos subprodutos possa ser atribuída ao *p*-TSA.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 3,5-dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila (**5**) (Figura 35) é possível observar os sinais dos dois dupletos das metilas 7 e 8 em 0,96 ppm e 0,94 ppm, com  $^3J = 6,5$  Hz e 6,7 Hz. O sinal característico do hidrogênio 2' cetálico se apresenta como um multipletto entre 4,45 e 4,66 ppm (Figura 34). O simpleto da metila 9 está presente em 3,67 ppm. Os demais sinais são multipletos.



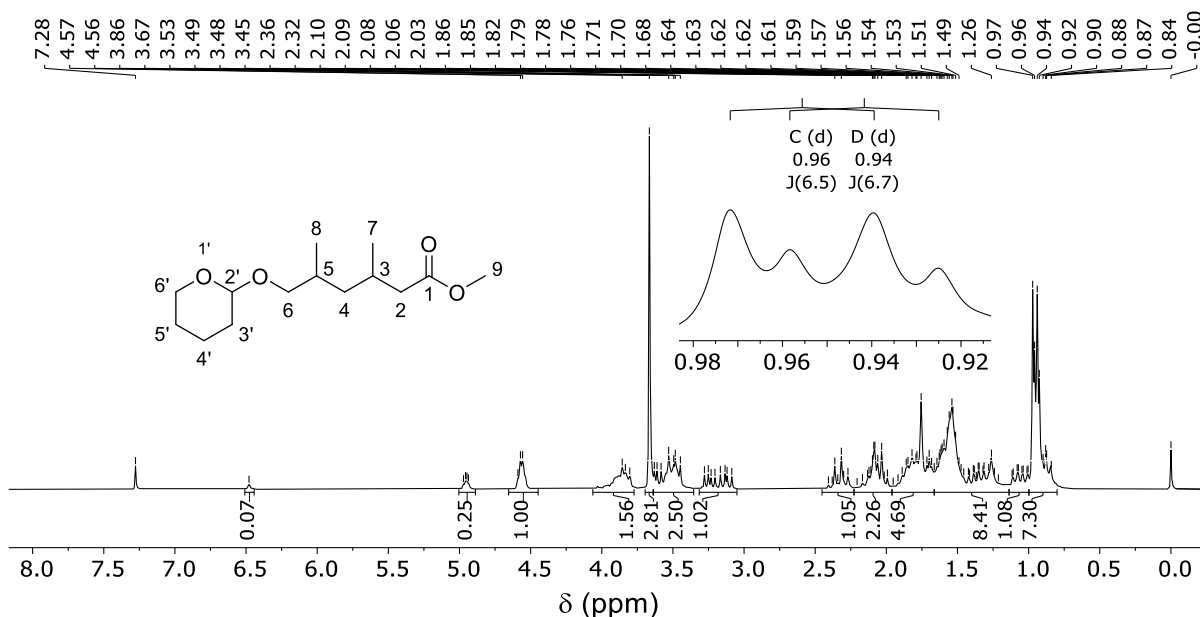


Figura 35 – Espectro de RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  do 3,5-dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila (**5**)

Como mencionado anteriormente, uma das características marcantes do uso do grupo THP para proteção de hidroxilas, é a possibilidade do aparecimento de sinais duplicados no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos éteres tetraidropiranílicos<sup>51,52</sup>. Nos destaques da Figura 36 podem ser observados dois sinais em 99,4 ppm e 98,9 ppm do carbono 2', característico de éteres tetraidropiranílicos<sup>51</sup>. Em 73,1 ppm e 73,0 ppm estão presentes os sinais originados pelo carbono 6. O último destaque é dos três sinais entre 30,9 e 31,1 ppm, evidenciando a necessidade de em alguns casos relatar os sinais com duas casas decimais.

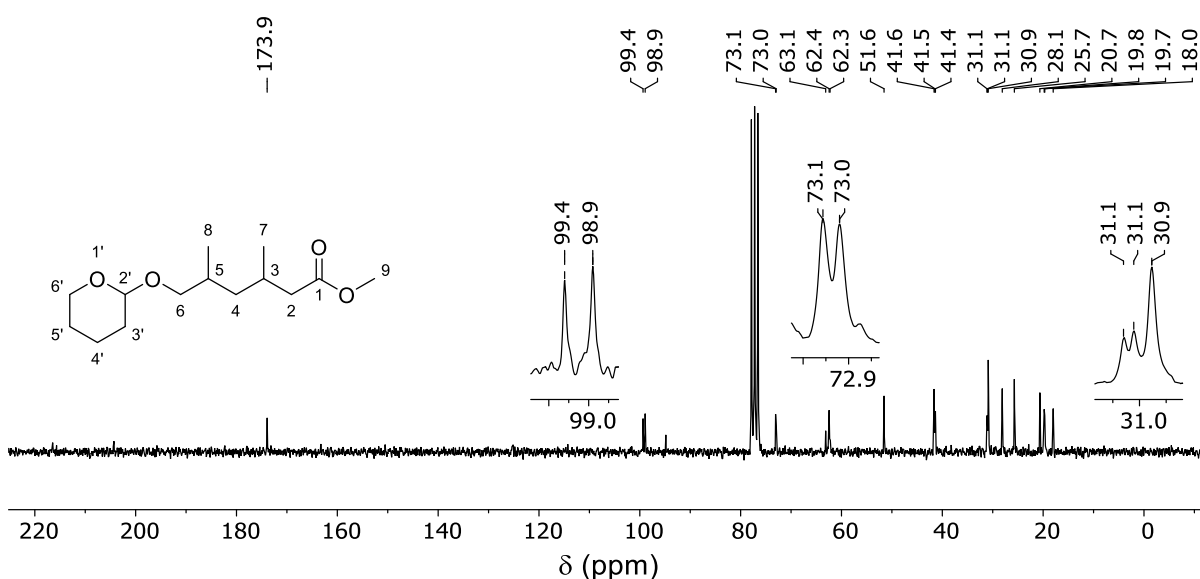


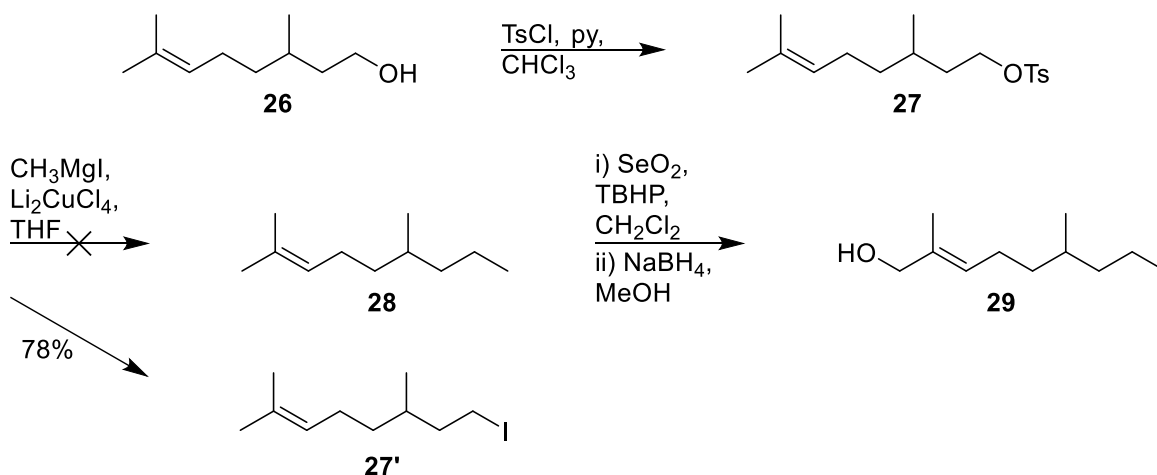
Figura 36 – Espectro de RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  do 3,5-dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexanoato de metila (**5**)

### 4.3. Síntese do bloco II

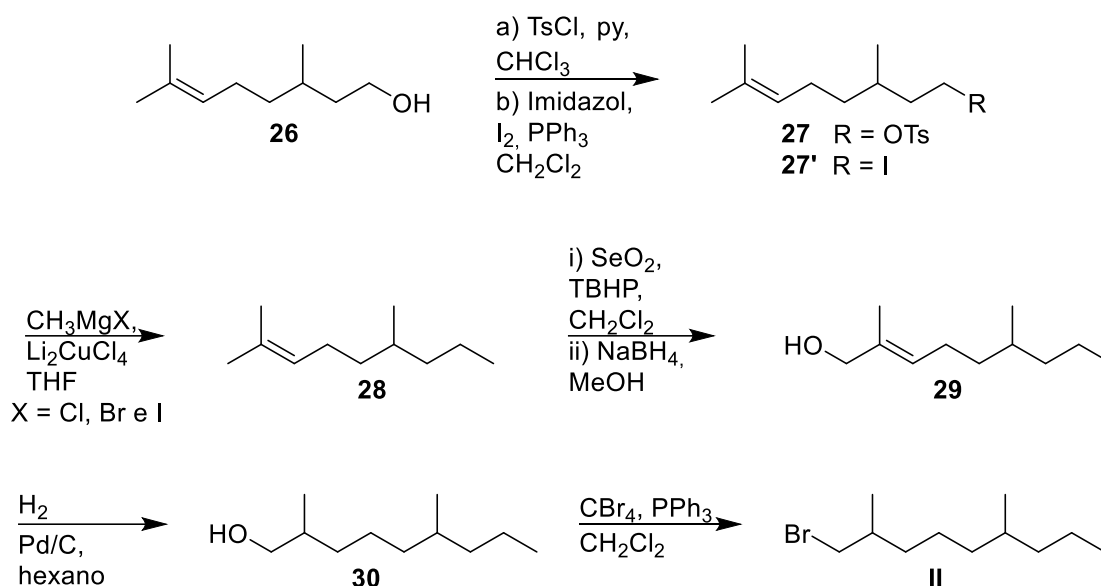
Em um primeiro momento, as duas primeiras reações da síntese do bloco **II** foram executadas como descrito no Esquema 16. O citronelol (**26**) foi tosilado com cloreto de tosilato e piridina em clorofórmio<sup>29</sup>. A etapa seguinte consistiu em um acoplamento entre o tosilato **27** e o reagente de Grignard  $\text{CH}_3\text{MgI}$ , seguindo metodologia de Fouquet-Schlosser<sup>34</sup> e utilizando o catalisador  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  proposto por Tamura e Kochi<sup>31,35</sup>. Ao realizar-se a etapa de acoplamento para obter **28**, o reagente de Grignard  $\text{CH}_3\text{MgI}$  não formou o produto desejado, obteve-se o iodeto **27'**. Esses resultados serão discutidos em mais detalhes nas seções seguintes.

Esse resultado, a princípio negativo, abriu a possibilidade de se testar o iodeto como grupo abandonador, além do tosilato, e gerou a necessidade de se testar outros reagentes de Grignard, como o  $\text{CH}_3\text{MgCl}$  e  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ . Dessa forma, foi necessário alterar-se o planejamento da síntese, de modo a incluir essas novas possibilidades. A nova sequência proposta de reações está descrita no Esquema 17.

A primeira reação foi a tosilação do citronelol (**26**), como descrito na seção 4.1. A halogenação do citronelol (**26**) ocorreu utilizando imidazol, iodo molecular e trifetilfosfina em diclorometano<sup>30</sup>. A próxima etapa foi o acoplamento entre o reagente de Grignard e o tosilato **27** ou o iodeto **27'**, utilizou-se a mesma metodologia descrita na seção 4.1<sup>31,34,35</sup>. As próximas etapas não tiveram o seu planejamento alterado.



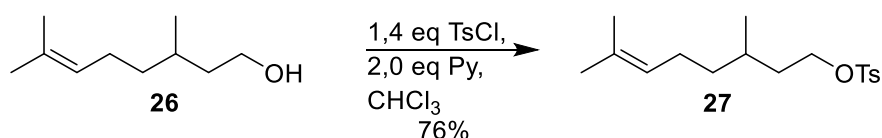
Esquema 16 – Proposta inicial sem sucesso para a síntese do bloco **II**



Esquema 17 – Nova proposta para a síntese do bloco II

Nas seções seguintes, os resultados para cada uma das reações desenvolvidas na síntese do composto II (Esquema 17) serão apresentados e discutidos em maiores detalhes.

#### 4.3.1. Obtenção do 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (27)



Esquema 18 – Reação de obtenção do 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (27)

Foram obtidos rendimentos moderados e inconsistentes (Tabela 3) para a reação de tosilização do citrionelol (26) (Esquema 18). O melhor rendimento foi de 76% (experimento 3 – Tabela 3), em reação realizada após purificação do cloreto de tosilato (seção 3.6)<sup>28</sup>.

Tabela 3 – Resultados experimentais da obtenção do 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (27)

Experimentos	n (substrato)	Quantidade TsCl	Tempo	Rendimento
1	7,4 mmol	1,5 eq	14 horas	20%
2	12,8 mmol	1,35 eq	12 horas	62%
3	3,2 mmol	1,40 eq*	16 horas	76%
4	12,8 mmol	1,35 eq*	14 horas	58%

\*o cloreto de tosilato foi purificado antes do uso<sup>28</sup> (seção 3.6)

Alguns dos melhores rendimentos para essa reação encontrados na literatura estão entre 90 e 100%<sup>29,54,55</sup>. Atribui-se essa diferença a diversos fatores, o primeiro sendo a pequena diferença de R<sub>f</sub> entre o cloreto de tosilato e o 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-

1-ila (**27**) em placas e colunas de sílica e com misturas hexano/acetato de etila em diversas proporções. Os autores acima citados, utilizam uma técnica que envolve agitação e lavagens com HCl aquoso do produto bruto, fazendo com que a purificação em coluna de sílica ou destilação não fosse necessária<sup>54,55</sup>. Não se conseguiu reproduzir satisfatoriamente esse procedimento, sendo sempre necessário a utilização da coluna cromatográfica de sílica gel para se purificar de forma satisfatória o tosilato **27**.

Outro fator é a pureza do cloreto de tosila, esse reagente quando guardado pode levar a liberação de cloreto de hidrogênio e formação de ácido *para*-toluenossulfônico<sup>28</sup>. Isso dificulta o cálculo adequado da quantidade do reagente TsCl a ser utilizado, pois não se sabe sua pureza, que varia com o tempo. A alternativa encontrada para remover a impureza ácida desse reagente foi a precipitação das impurezas ácidas em uma mistura de clorofórmio e hexano, seguida de filtração simples e evaporação do solvente (seção 3.6)<sup>28</sup>. Aparentemente, esse processo de purificação do cloreto de tosila não levou a uma melhora no rendimento, os experimentos **3** e **4** (Tabela 3) foram realizados utilizando esse processo de purificação.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (**27**) (Figura 37) é possível observar os dois dupletos dos hidrogênios aromáticos do grupo tosil e os hidrogênios da metila 5' (H<sub>2</sub>', H<sub>3</sub>' e H<sub>5</sub>' – Figura 37), indicando que a tosilação foi bem sucedida. O hepta triplete em 5,03 ppm, correspondente ao hidrogênio 6 tem constantes <sup>3</sup>J<sub>H6-H5</sub> = 7,1 Hz e <sup>4</sup>J<sub>H6-H8/H10</sub> = 1,3 Hz, inclusive as metilas 8 (1,57 ppm) e 10 (1,67 ppm) se apresentam como simpletos largos, mais a frente (seção 4.3.4) mais evidências corroborando essa multiplicidade serão apresentadas. A metila 9 se apresenta como um duplete (0,82 ppm) com <sup>3</sup>J<sub>H9-H3</sub> = 6,5 Hz. Por fim, o multiplete próximo de 4,0 ppm, integrado para 2 hidrogênios corresponde ao H<sub>1</sub>.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C da 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (**27**) (inferior - Figura 38) pode-se observar o carbono 1 com deslocamento de 69,3 ppm, característico de um carbono ligado a um grupo tosil. Os dois carbonos, cujos sinais têm maior intensidade (130,0 ppm e 128,1 ppm) correspondem aos carbonos 2' e 3'. O carbono 6, tem deslocamento de 124,5 ppm, aparecendo inclusive no espectro DEPT-135 (superior – Figura 38).

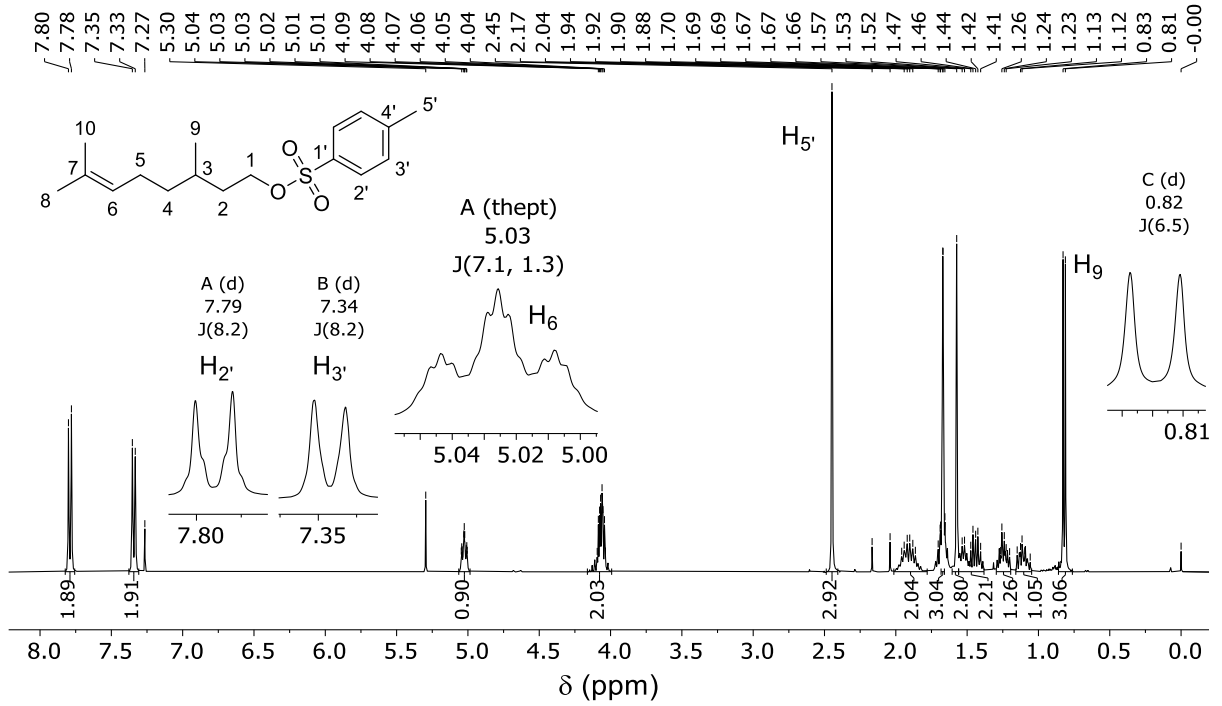


Figura 37 – Espectro de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  da 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (**27**)

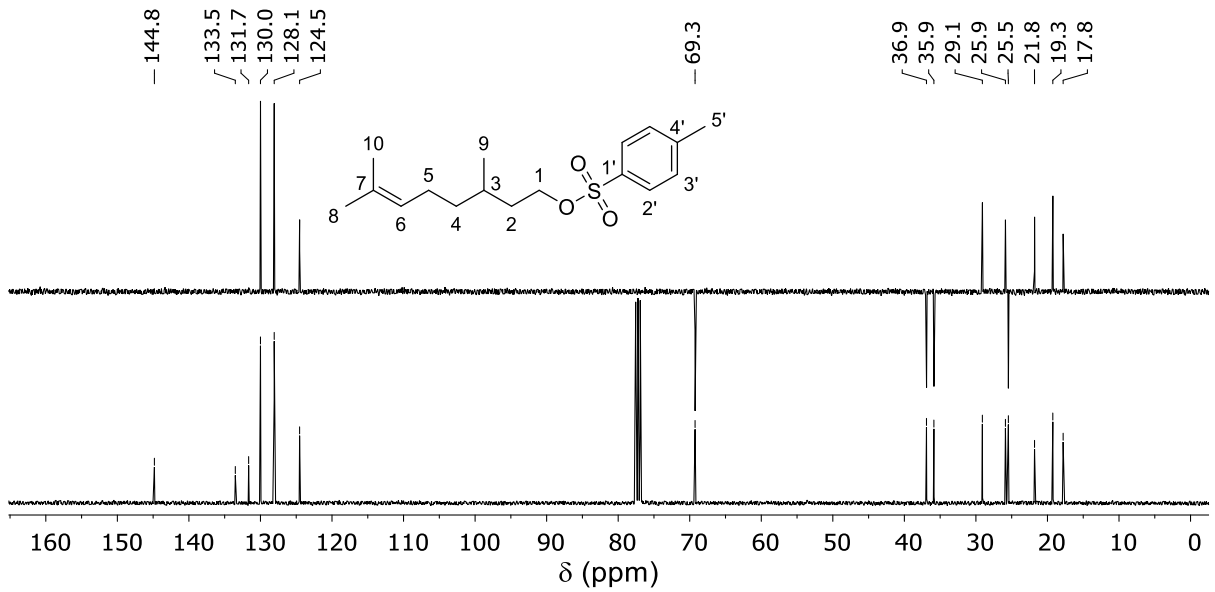
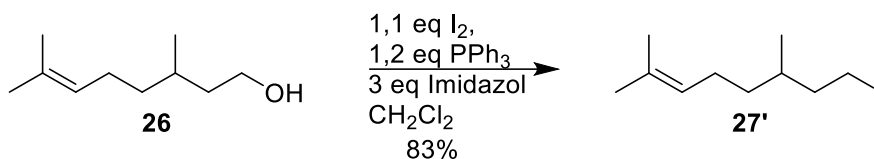


Figura 38 – Espectro de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (inferior) e DEPT-135 (inferior) da 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (**27**)

### 4.3.2. Obtenção do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (27')



Esquema 19 – Reação de obtenção do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (27')

A reação de halogenação do citronelol (**26**) (Esquema 19), bem como sua purificação, foram realizadas na ausência de luz, uma vez que o iodeto **27'** e o iodo molecular são sensíveis a luz e poderiam sofrer decomposição<sup>56-58</sup>. O iodeto **27'** após algumas semanas armazenado se torna amarelado e sua cor escurece à medida que o tempo passa. Foram obtidos bons rendimentos, tanto em pequena, quanto em escala maior (16 mmol), como pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4 – Resultados experimentais obtidos na reação de formação do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (27')

Experimentos	n (substrato)	Tempo	Rendimento
1	3,2 mmol	16 horas	85%
2	16,0 mmol	6,5 horas	82%

No espectro de infravermelho do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (**27'**) (Figura 39) é possível observar as bandas dos estiramentos  $sp^3$  C-H próximos de  $3000 \text{ cm}^{-1}$  e as bandas dos dobramentos  $CH_2$  e  $CH_3$  próximos de  $1400 \text{ cm}^{-1}$ , característicos de alcanos<sup>24</sup>. A banda do estiramento C-I pode ser observada em  $541 \text{ cm}^{-1}$  e o dobramento  $CH_2$ -I em  $1179 \text{ cm}^{-1}$ , ambos característicos de iodetos<sup>24</sup>.

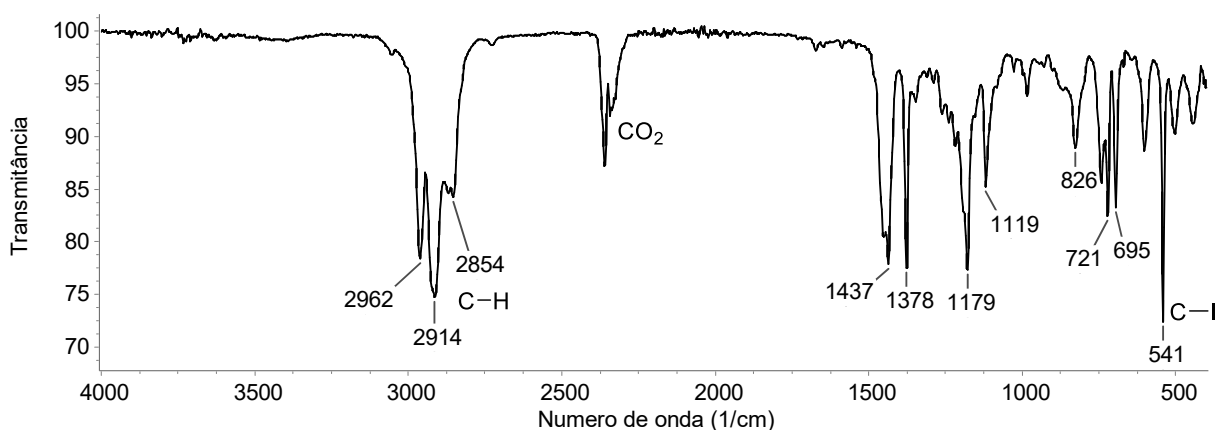


Figura 39 - Espectro na região do Infravermelho (ATR) do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (27')

O espectro de RMN de  $^1H$  do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (**27'**) é apresentado na Figura 40, nele é possível observar o sinal do hidrogênio 6 em 5,09 ppm, um hepta tripleto com  $^3J_{H6-H5} = 7,1 \text{ Hz}$  e  $^4J_{H6-H8/H10} = 1,3 \text{ Hz}$  de maneira similar ao que foi discutido previamente (seção

4.3.1). Os sinais das metilas 8 (1,61 ppm) e 10 (1,69 ppm) se apresentam como simpletos largos. Os dois hidrogênios do carbono 1 aparecem como um multipletto entre 3,07 e 3,33 ppm, deslocado para a direita do espectro quando comparado aos H<sub>1</sub> do tosilato **27** (próximo de 4 ppm – Figura 37), devido à menor eletronegatividade do iodeto em relação ao oxigênio. A metila 9 se apresenta como um dupletto de  $J_{H_9-H_3} = 6,4$  Hz.

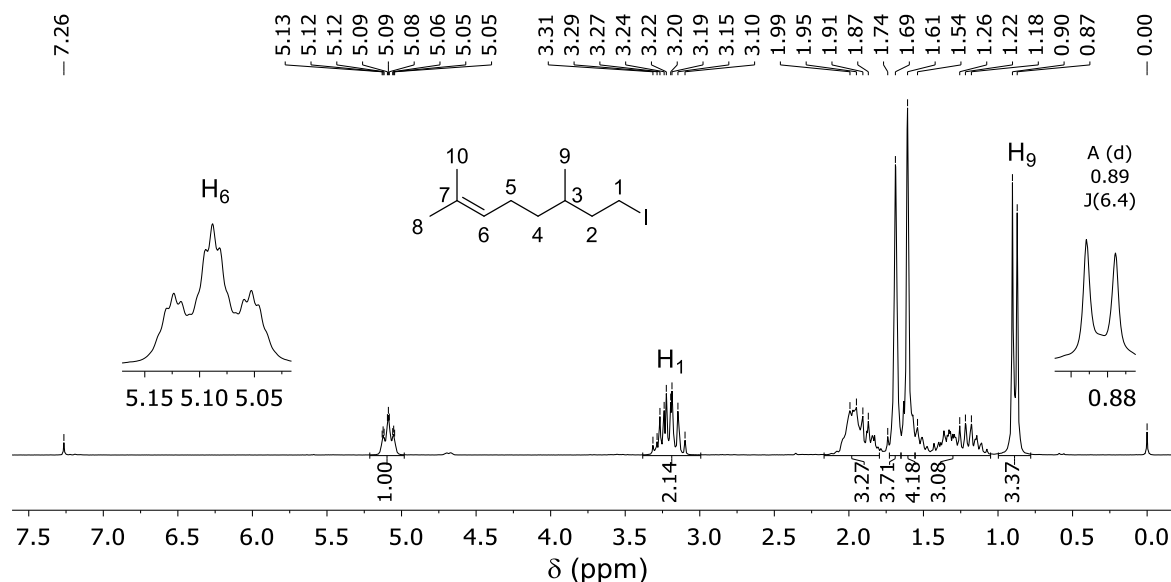


Figura 40 – Espectro de RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de <sup>1</sup>H do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (**27'**)

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (**27'**) (inferior - Figura 42) pode-se observar o carbono 1 com deslocamento de 5,3 ppm, característico de um carbono ligado a um átomo de iodo<sup>24</sup>. O carbono 6 tem deslocamento de 124,7 ppm, comprovado pelo sinal positivo no espectro DEPT-135 (superior – Figura 42), enquanto o carbono 7 tem deslocamento de 131,7 ppm, ausente no espectro DEPT-135 (superior – Figura 42).

#### 4.3.3. Reações de obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**)

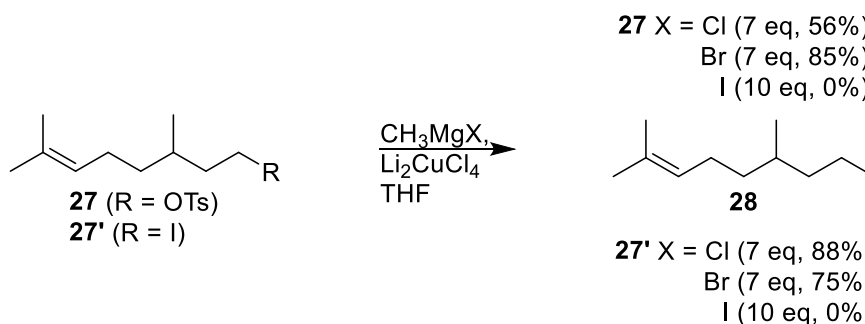


Figura 41 – Reações de obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**)

Como dito anteriormente (seção 4.3), a reação de acoplamento entre o CH<sub>3</sub>MgI e a 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (**27**) não levou ao produto desejado (experimento **1** -Tabela 5). Posteriormente, essa mesma reação foi realizada com o iodeto **27'** e o mesmo resultado foi observado (experimento **2** – Tabela 5).

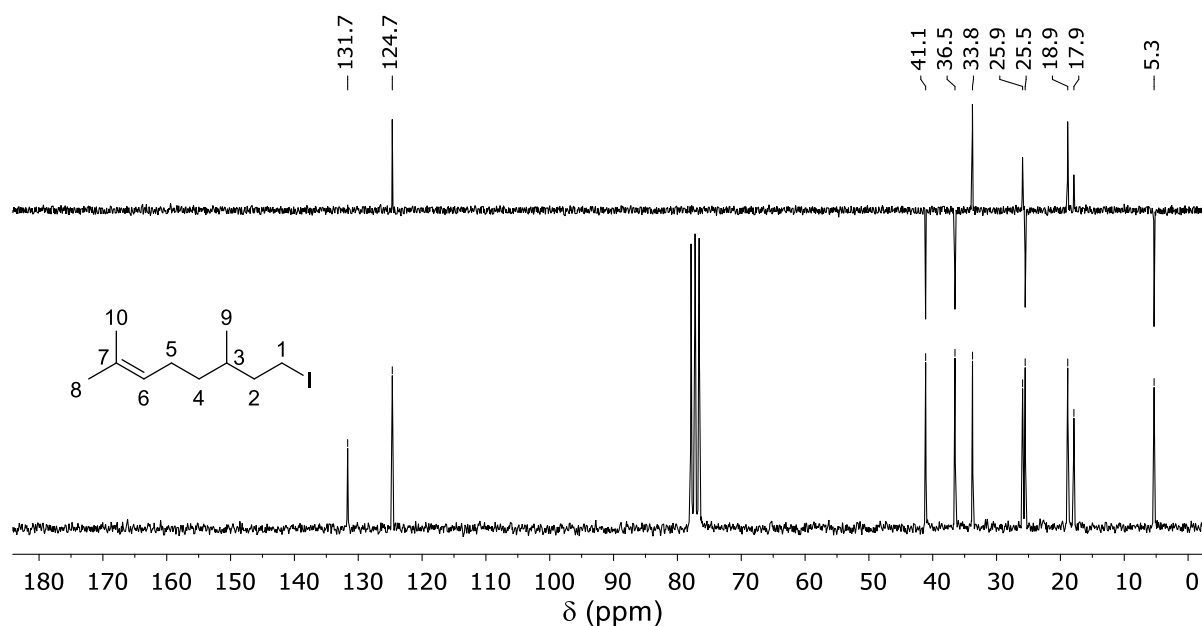


Figura 42 – Espectros de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (inferior) e DEPT-135 (superior) do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (**27'**)

Tabela 5 – Resultados obtidos nas reações de acoplamento entre o  $\text{CH}_3\text{MgX}$  (Cl, Br e I) e a 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (**27**) e o 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (**27'**), utilizando  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  em THF

Exp.	Substrato	n /mmol	$\text{CH}_3\text{MgX}$	Rendimento	Subprodutos
1	Tosilato <b>27</b>	3,2	$\text{CH}_3\text{MgI}^*$ 10 eq	-	<b>27'</b> (78%)
2	Iodeto <b>27'</b>	2,6	$\text{CH}_3\text{MgI}^*$ 10 eq	-	<b>27'</b> (77%)
3	Tosilato <b>27</b>	3,8	$\text{CH}_3\text{MgCl}^{**}$ 7 eq	56%	<b>31</b> (29%)
4	Iodeto <b>27'</b>	2,4	$\text{CH}_3\text{MgCl}^{**}$ 7 eq	88%	-
5	Tosilato <b>27</b>	1,6	$\text{CH}_3\text{MgBr}^{**}$ 7 eq	80%	-
6	Tosilato <b>27</b>	10,2	$\text{CH}_3\text{MgBr}^{**}$ 7 eq	85%	-
7	Iodeto <b>27'</b>	1,9	$\text{CH}_3\text{MgBr}^{**}$ 7 eq	75%	-
8	Iodeto <b>27'</b>	10,1	$\text{CH}_3\text{MgBr}^{**}$ 7 eq	75%	-

\* preparado (seção 3.10.1)

\*\* origem comercial

O reagente  $\text{CH}_3\text{MgI}$  utilizado nas reações foi preparado logo antes da sua utilização, utilizando iodeto de metila e magnésio metálico ativado por  $\text{I}_2$  em solvente THF anidro (seção 3.10.1). Durante o preparo, as evidências macroscópicas da formação de um reagente de Grignard foram observadas: liberação de bolhas e calor, o meio reacional se tornou turvo, o magnésio que inicialmente era prateado e brilhante se torna escuro e fosco e o consumo do magnésio metálico<sup>59</sup>, assim, acredita-se que o reagente de Grignard tenha sido de fato formado.



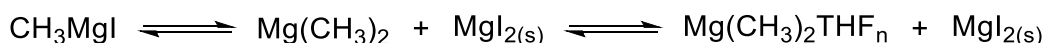
O subproduto **27'** não pode ser atribuído à presença de água ou oxigênio, uma vez que as outras reações de acoplamento foram realizadas seguindo a mesma metodologia, diferindo somente na origem do reagente de Grignard. Outra possibilidade seria o surgimento do iodeto a partir do I<sub>2</sub> adicionado para ativar o magnésio, entretanto, a quantidade de I<sub>2</sub> utilizada para ativar o magnésio foi muito pequena para explicar a formação do haleto **27'**.

Reagentes de Grignard preparados a partir de iodetos são conhecidos por ser bastante reativos e poder dar origem a produtos de homoacoplamento<sup>59</sup>, conforme o Esquema 20. O etano por ser um gás, pode ter sido confundido com as bolhas formadas durante o preparo do reagente, ou ainda não ter sido visualmente percebido durante as reações químicas. A liberação de bolhas ocorreu somente na iniciação da formação do reagente de Grignard, ao término da formação do reagente de Grignard ou durante a reação de acoplamento não foram observadas bolhas.



Esquema 20 – Preparo do reagente de Grignard e o possível produto de homoacoplamento

Outra característica do preparo de reagentes de Grignard a partir de iodetos em THF é a formação de espécies dialquilmagnésio, devido à baixa solubilidade de MgI<sub>2</sub> nesse solvente<sup>60</sup>. Nesse caso, o equilíbrio de Schlenk (Esquema 21) é deslocado para a direita com a precipitação do MgI<sub>2(s)</sub>, o que contribui para a turvação do meio reacional, e a espécie Mg(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> formada se mantém em solução coordenada à moléculas do solvente<sup>61,62</sup>.

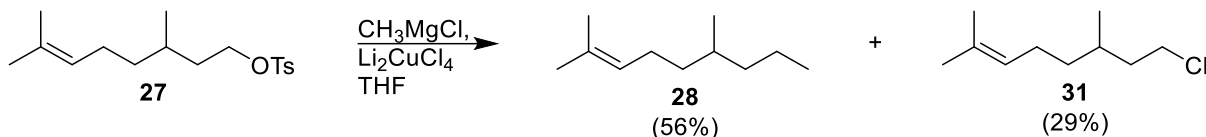


Esquema 21 – Equilíbrio de Schlenk e formação da espécie dimetil magnésio em solução

Por fim, um outro fator pode ser levado em conta, o catalisador Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> na presença do reagente de Grignard CH<sub>3</sub>MgI ou do tosilato **27** pode originar espécies de alquilcobre capazes de decompor o reagente de Grignard<sup>31,63–65</sup>, dando origem ao ânion I<sup>-</sup> no meio, capaz de atuar como nucleófilo e deslocar o tosilato. Ou ainda, esse catalisador poderia favorecer uma troca entre os grupos tosilato e os átomos de iodo, em detrimento ao ataque nucleofílico da metila<sup>66</sup>. Vale ressaltar que as condições experimentais seguidas foram planejadas e reproduzidas de modo que essas duas últimas possibilidades fossem minimizadas<sup>31,34,35,63–67</sup>. Infelizmente, pelos resultados obtidos neste trabalho, não é possível se determinar qual ou quais causas levaram à formação do iodeto **27'**.

A utilização do reagente CH<sub>3</sub>MgCl de origem comercial trouxe melhores resultados, obteve-se o 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**) nos experimentos **3** e **4** (Tabela 5). Pode-se notar a

presença do subproduto clorado **31** no experimento **3** (Tabela 5 e Esquema 22), o que levou a uma diminuição do rendimento da reação. A formação desse subproduto não foi observada com o iodeto **27'** e a utilização desse substrato levou a bons rendimentos.



Esquema 22 – Obtenção do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**) e do subproduto 1-cloro-3,7-dimetil-oct-6-eno (**31**), a partir do tosilato **27**

Tamura e Kochi<sup>66</sup> relatam a formação de cloretos de alquila a partir da reação de reagentes de Grignard com o  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  em THF. Esses autores sugerem que poderia haver um mecanismo competitivo entre o acoplamento dos grupos alquila e a substituição pelo cloreto. Vale ressaltar que a quantidade de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  utilizada por esses autores variava de 0,4 a 2,1 equivalentes em relação ao reagente de Grignard, valor consideravelmente superior ao utilizado nas reações desenvolvidas neste trabalho (0,05 eq). Nesse mesmo trabalho, esses autores concluem que o uso do excesso de reagente de Grignard e temperaturas reacionais de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  diminuem a quantidade de haleto formado.

O uso do  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  em quantidades estequiométricas como fonte de cloreto foi relatado para a abertura de epóxidos<sup>67</sup>, entretanto, a quantidade de 0,05 mol% de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  utilizada na reação sugere que a origem dos átomos de cloro deve ser atribuída ao reagente de Grignard  $\text{CH}_3\text{MgCl}$ .

O uso do  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  de origem comercial trouxe a melhor previsibilidade e os melhores resultados gerais. Como pode ser observado nos experimentos **5-8** (Tabela 5), obteve-se somente o produto esperado com bons rendimentos, tanto em pequena quanto em escala maior.

A ideia de um mecanismo competitivo entre o acoplamento de grupos alquila ou a adição de um haleto<sup>66</sup> poderia explicar os resultados obtidos na reação dos substratos **27** e **27'** com o  $\text{CH}_3\text{MgI}$ , entretanto os elementos que influem no resultado de acoplamentos com reagentes de Grignard são mais numerosos do que os resultados deste trabalho podem explicar. Dessa forma, sugere-se não utilizar  $\text{CH}_3\text{MgI}$  na reação de acoplamento com tosilatos ou iodetos e cautela ao utilizar-se o  $\text{CH}_3\text{MgCl}$  com tosilatos. Por fim, o uso do  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  trouxe os melhores resultados e previsibilidade para os dois substratos.

Quando se leva em conta a etapa anterior, partindo do citronelol (**26**) (Esquema 17), pode-se concluir que o caminho passando pela tosilatação leva a uma maior economia atômica quando se utiliza o  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  nas reações de acoplamento. Caso se utilize o  $\text{CH}_3\text{MgCl}$ , o caminho passando pelo iodeto **27'** leva a um melhor rendimento global e uma maior facilidade

de purificação do produto bruto da reação de acoplamento, devido à ausência de subprodutos clorados.

No espectro na região do infravermelho do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**) (Figura 43) é possível observar as bandas dos estiramentos  $sp^3$  C-H próximos de  $3000\text{ cm}^{-1}$  e as bandas dos dobramentos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  próximos de  $1400\text{ cm}^{-1}$ , característicos de alcanos<sup>24</sup>.

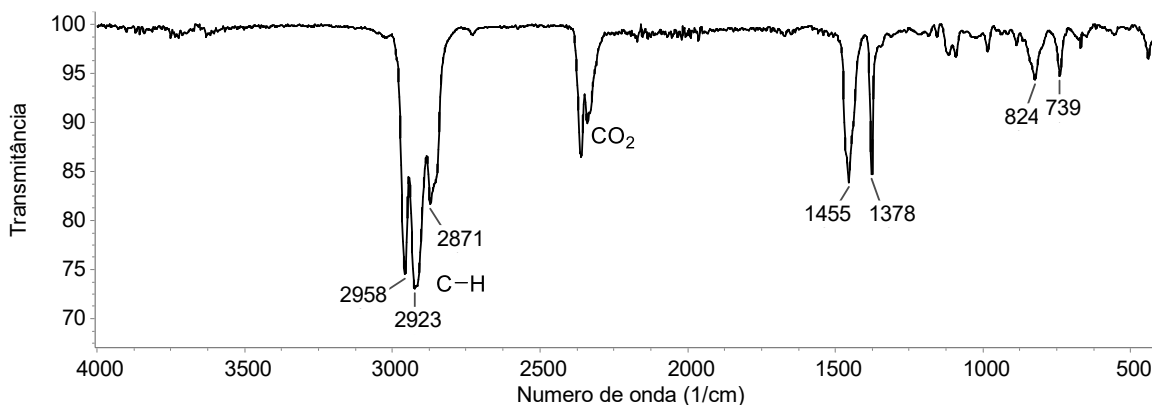


Figura 43 - Espectro na região do Infravermelho (ATR) do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**)

No espectro de massas do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**) (Figura 44) é possível observar-se o pico do íon molecular com  $m/z$  154 Da. Na Figura 44 estão destacados alguns dos fragmentos que caracterizam o alceno **28**.

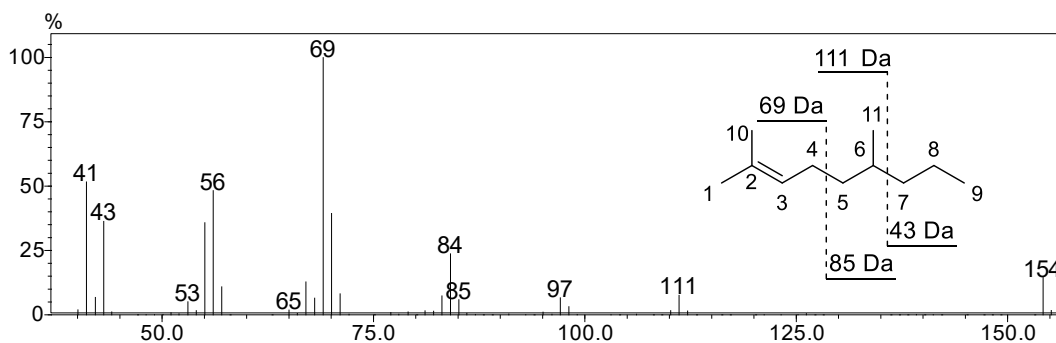


Figura 44— Espectro de massas por IE (70 eV) do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**)

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**) (Figura 45) é similar ao espectro do iodeto **27'**. O sinal referente ao hidrogênio 3 é um hepta triplete com deslocamento de 5,10 ppm e com  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 7,1\text{ Hz}$  e  $^4J_{\text{H}_3-\text{H}_1/\text{H}_{10}} = 1,3\text{ Hz}$  de maneira similar ao que foi discutido previamente (seções 4.3.2 e 4.3.3). As metilas 1 e 10 tem deslocamentos em 1,60 e 1,68 ppm e se apresentam como simpletos largos. Já o sinal da metila 11 é um duplete em 0,86 ppm com  $^3J_{\text{H}_9-\text{H}_3} = 6,5\text{ Hz}$ . Por fim, a metila 9 aparece como um triplete em 0,88 ppm com  $^3J_{\text{H}_9-\text{H}_8} = 7,0\text{ Hz}$ , sinal ausente nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da 4-metilbenzenossulfonato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ila (**27**) e do 1-iodo-3,7-dimetil-oct-6-eno (**27'**), comprovando que a reação de acoplamento foi bem-sucedida.

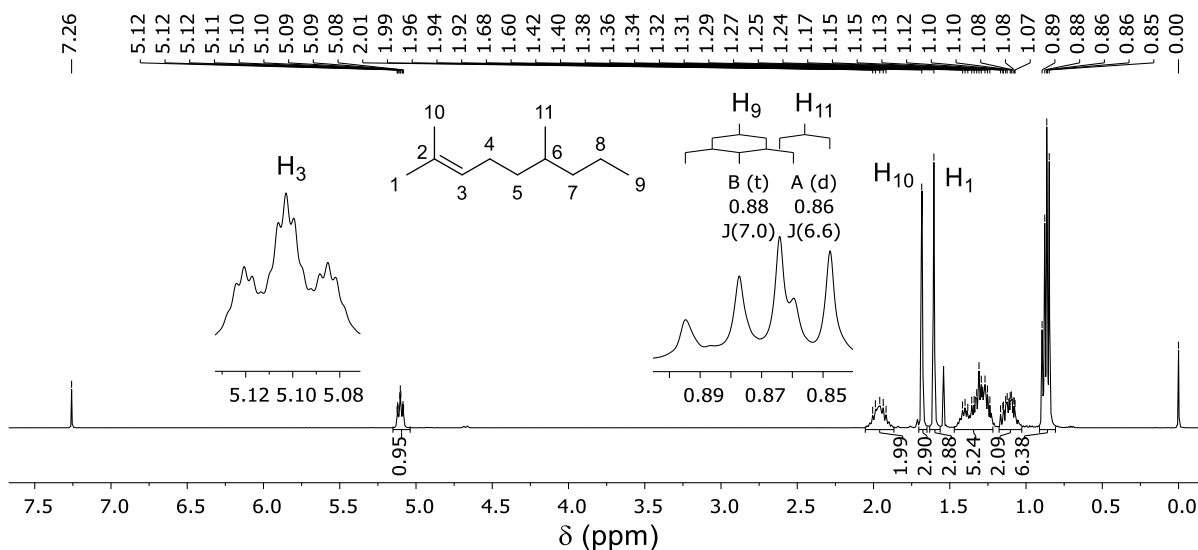


Figura 45 – Espectro de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**) (inferior - Figura 46) pode-se observar o carbono 2 com deslocamento de 131,0 ppm, cujo sinal está ausente no espectro DEPT-135 (superior – Figura 46). Já o carbono 3 tem deslocamento de 125,1 ppm e está presente nos dois espectros. Os demais sinais se situam entre 14 e 40 ppm, valores típicos de carbonos alifáticos<sup>24</sup>.

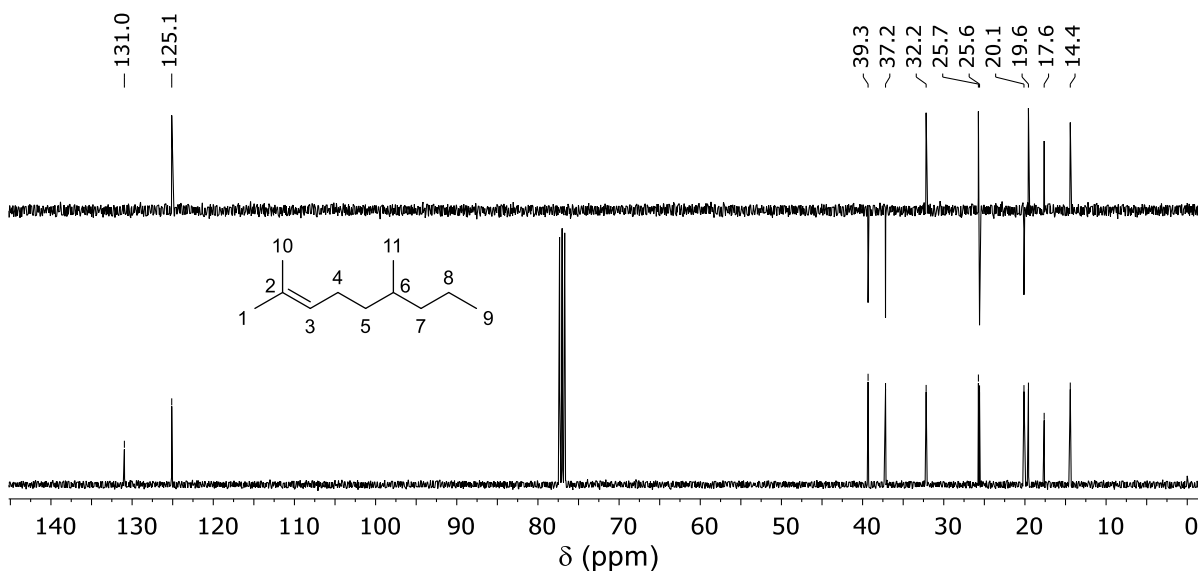
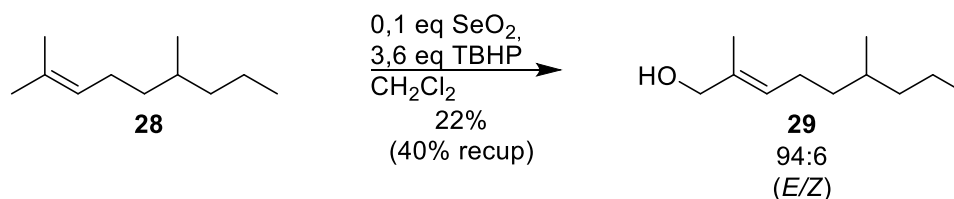


Figura 46 – Espectros de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (inferior) e DEPT-135 (superior) do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**)

#### 4.3.4. Obtenção do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (29)



Esquema 23 – Obtenção do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (29)

Na oxidação alílica com o  $\text{SeO}_2$  do 2,6-dimetil-non-2-eno (28) (Esquema 23) existe a possibilidade da formação de álcoois nas posições alílicas<sup>68</sup>, como destacado na Figura 47. De acordo com a literatura consultada<sup>68-71</sup>, a oxidação deve ocorrer no carbono 1 dando origem preferencialmente ao isômero *E* (Figura 47). Como a próxima reação seria a hidrogenação catalítica da ligação dupla entre os carbonos 2 e 3, a isomeria em torno da dupla não seria um problema. Entretanto, caso o carbono 4 fosse oxidado, isso seria indesejável e diminuiria ainda mais o rendimento dessa reação.

As etapas chave que explicam a reação de oxidação alílica utilizando  $\text{SeO}_2$  foram propostas por Sharpless e colaboradores<sup>72,73</sup>. A reação consiste em duas etapas principais, a primeira é uma reação eno (Eno – Esquema 24), seguida de um rearranjo 2,3-sigmatrópico (Rearranjo [2,3] sigmatrópico – Esquema 24), o processo é finalizado por uma hidrólise e formação de  $\text{Se}(\text{OH})_2$  que é reoxidado pelo TBHP, dando origem novamente ao  $\text{SeO}_2$ .

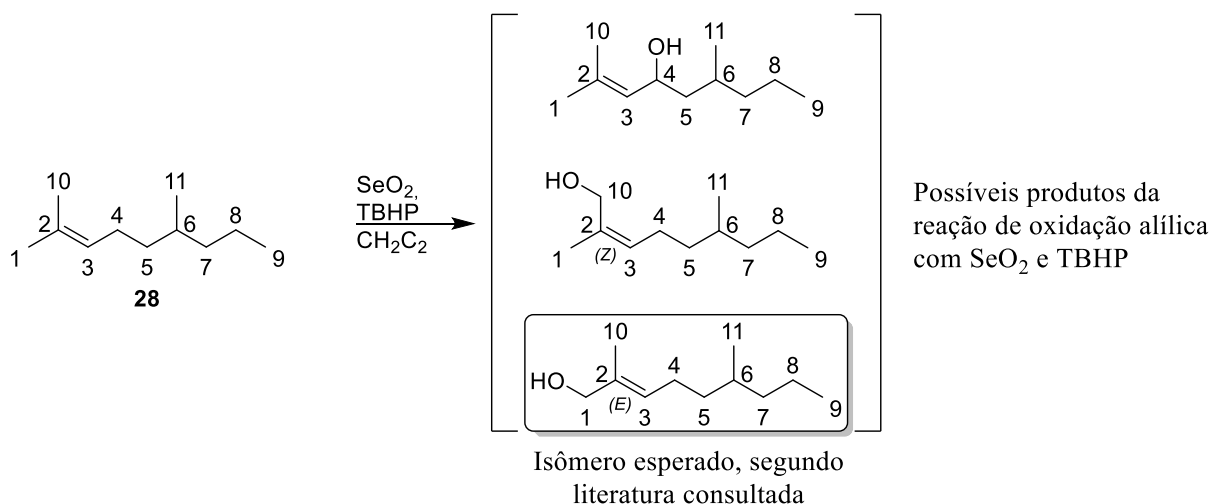
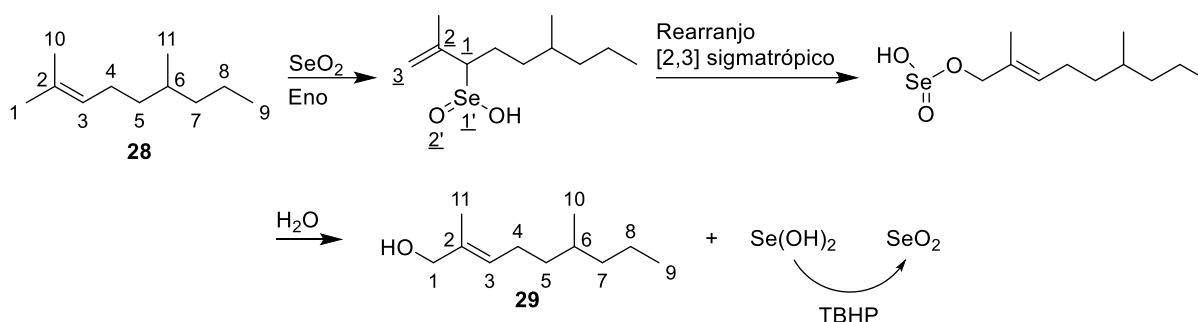


Figura 47 – Possíveis produtos da reação de oxidação alílica com  $\text{SeO}_2$  e TBHP e indicação do isômero esperado



Esquema 24 – Etapas presentes na reação de oxidação alílica utilizando  $\text{SeO}_2$  com hidroperóxido de terc-butila

A reação eno envolve o ataque da dupla ligação do alceno (daí o nome “eno”) ao átomo de selênio do  $\text{SeO}_2$  (o enófilo). Em alcenos trissubstituídos, segundo estudos teóricos<sup>74,75</sup>, o estado de transição no qual o  $\text{SeO}_2$  se aproxima de modo que o átomo de selênio se liga ao carbono 3 (Figura 48) tem menor energia de ativação e ocorre com maior superposição dos elétrons  $\pi$  da ligação  $\text{C}=\text{C}$  e o LUMO do  $\text{SeO}_2$ . Esse resultado explica a produção preferencial de álcoois no lado mais substituído da ligação dupla carbono-carbono em alcenos trissubstituídos. Alguns tipos de reação eno são catalisadas por ácidos de Lewis<sup>76,77</sup> e isso parece ser uma das explicações para o uso de ácidos carboxílicos nas reações de oxidação alílica por diversos autores.

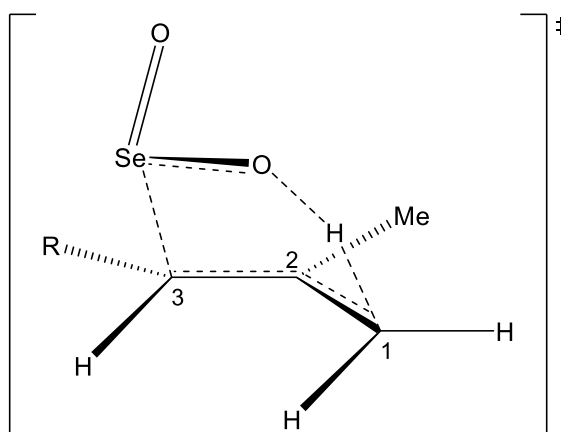


Figura 48 – Estado de transição menos energético da reação eno na oxidação alílica de um alceno com  $\text{SeO}_2$

O rearranjo [2,3] sigmatrópico (a numeração que dá origem ao prefixo 2,3 está sublinhada no Esquema 24) ocorre por meio de um estado de transição cíclico de 5 membros no qual a posição pseudo-equatorial do grupo R (esquerda - Figura 49) é a mais estável<sup>74</sup>. O ET em que o grupo R está em posição pseudo-axial (direita - Figura 49) é mais energético, assim a formação do isômero Z é desfavorecida. O aumento do volume desse grupo R inclusive pode aumentar a estereosseletividade das reações de oxidação alílica<sup>74</sup>.

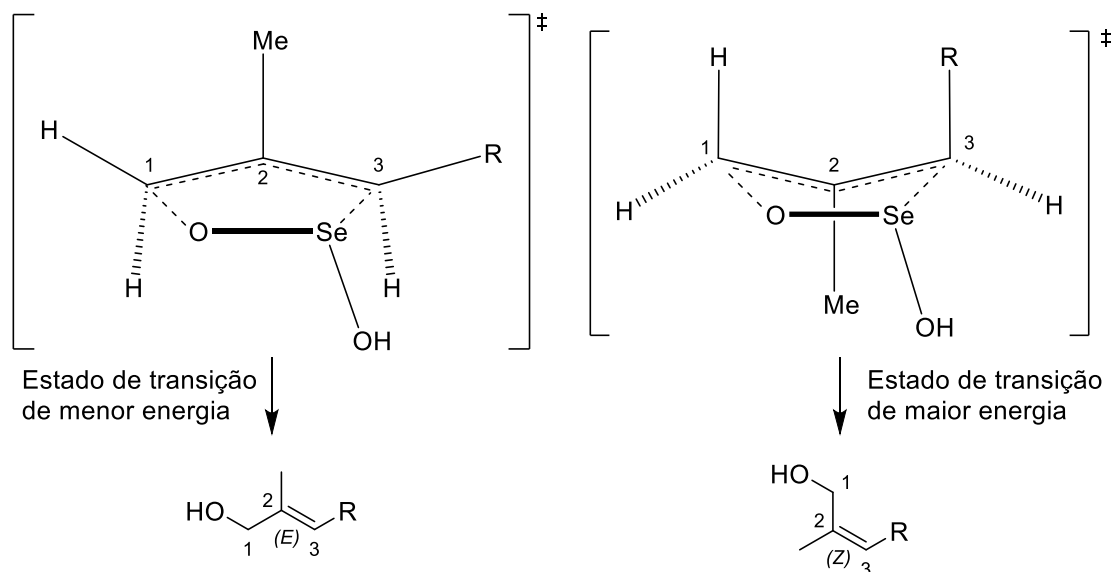
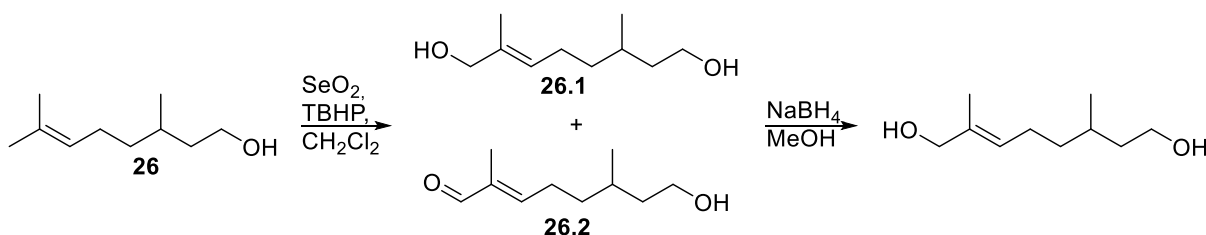


Figura 49 – Estados de transição para o rearranjo [2,3] sigmatrópico e a produção de cada um dos isômeros *E* e *Z*

Alguns cuidados foram tomados durante as reações de oxidação alílica, como por exemplo não utilizar espátulas ou objetos metálicos, uma vez que impurezas metálicas poderiam catalisar a decomposição do hidroperóxido de terc-butila <sup>77</sup>. A pureza do SeO<sub>2</sub> também deve ser levada em conta por esse mesmo motivo. Outro cuidado a ser tomado é no armazenamento do dióxido de selênio, por ser bastante reativo ele pode apresentar escurecimento, que indica decomposição e redução a selênio elementar<sup>33</sup>.

Foram feitos experimentos utilizando o citrionelol (**26**) (Esquema 25), de modo a entender-se melhor o funcionamento da reação de oxidação alílica e preservar o 2,6-dimetil-2-noneno (**28**) produzido.



Esquema 25 – Reação de oxidação alílica com SeO<sub>2</sub> do citrionelol (**26**)

Nos experimentos **1** e **2** (Tabela 6) seguiu-se metodologia proposta por Swatschek *et al.*<sup>78</sup>, pode-se observar que tempos reacionais maiores levam a uma maior quantidade de aldeído produzido, entretanto não foram alcançados bons rendimentos. Os experimentos **3** e **4** (Tabela 6), foi adotada nova metodologia<sup>79</sup> com tempos reacionais menores e outro ácido carboxílico. Apesar de haver uma melhora aparente nos rendimentos dos experimentos **3** e **4** (Tabela 6), os produtos obtidos estavam impuros e apresentavam odor, indicando possivelmente a presença

de impurezas contendo selênio<sup>68</sup>. Os experimentos **1** e **2** envolveram a purificação em coluna de sílica, antes da redução com NaBH<sub>4</sub> em metanol, dessa forma pode-se obter a proporção entre o diol, o hidroxi-aldeído e o substrato recuperado **26**. Os experimentos **3** e **4**, a etapa redutiva ocorreu antes da purificação em coluna de sílica, dessa forma, não foi determinada a quantidade do hidroxi-aldeído produzida, apesar dessa substância ter sido detectada em CCD.

Tabela 6 – Resultados experimentais obtidos nas reações de oxidação alílica com SeO<sub>2</sub> do citrônolol (**26**)

Exp.	26 /mmol	Quantidades/eq			t	Proporção			Purif.	Rend.
		SeO <sub>2</sub>	TBHP	Ácido carb.		26.1	26.2	26		
<b>1</b>	3,2	0,05 x2 <sup>a</sup>	4,5	0,1 <sup>c</sup>	62h	1	0,8	1,2	sim	5%
<b>2</b>	3,2	0,05 x3 <sup>b</sup>	4,5	0,1 <sup>d</sup>	92h	1	3,9	7,6	sim	5%
<b>3</b>	1,9	0,05	3,6	0,1 <sup>c</sup>	16h	1	-	1,7	não	>10% <sup>e</sup>
<b>4</b>	1,9	0,05	3,6	0,1 <sup>c</sup>	16h	1	-	0,1	sim	>10% <sup>e</sup>

**a** - duas adições de 0,05 eq SeO<sub>2</sub>: 0h, 48h

**b** - três adições de 0,05 eq SeO<sub>2</sub>: 0h, 48h, 70h

**c** - ácido salicílico

**d** - ácido 4-hidroxibenzóico

**e** - impuros

**Purif.**- processo de purificação por via úmida do SeO<sub>2</sub> (seção 3.11)

Outro fator que poderia influenciar na dinâmica da reação é a pureza do SeO<sub>2</sub><sup>68</sup>, assim foi realizado um processo de purificação do dióxido de selênio nos experimentos **1**, **2**, e **4** (seção 3.11). A influência dessa purificação foi avaliada nos experimentos **3** e **4**, e como pode ser observado a principal diferença foi a quantidade de substrato recuperado, que foi menor quando se utilizou o reagente purificado, indicando que a pureza do reagente SeO<sub>2</sub> influi diretamente na reação de oxidação alílica. Em todos esses experimentos, utilizou-se SeO<sub>2</sub> de 99,8% de pureza. Concluiu-se que deveriam ser buscados tempos reacionais menores que 24 horas, e a utilização de ácidos carboxílicos em quantidades catalíticas foi abandonada.

Tendo em vista os resultados da oxidação alílica do citrônolol, buscou-se novas metodologias para a oxidação do 2,6-dimetil-non-2-eno (**28**) com SeO<sub>2</sub>. A metodologia seguida foi proposta por Menke *et al.*<sup>37</sup> e Tanis, Yu-Hwey e Head<sup>36</sup>. Foi utilizado um SeO<sub>2</sub> de maior pureza (99,9%), com menor tempo de armazenamento e a temperatura foi controlada (0-5 °C) no início da reação.

De modo a melhorar os rendimentos foram feitas duas reações em pequena escala, utilizando 0,1 eq de SeO<sub>2</sub> e 0,25 eq de SeO<sub>2</sub> para avaliar qual concentração seria melhor para a reação. Pelas análises de CG-EM não houve diferença significativa na proporção entre os



produtos, entretanto, após purificação em coluna de sílica os produtos e o reagente de partida aparentavam estar degradados e as análises de RMN não foram viáveis. O tempo de armazenamento entre a realização de análises preliminares no bruto de reação e a purificação seria uma possível causa da degradação das substâncias presentes no bruto reacional. Outro ponto evidenciado pelas análises de CG-EM foi que nessas duas amostras foram identificados hidroperóxido de terc-butila, assim, foi necessário agitar o meio reacional após o término da reação com NaHSO<sub>3</sub> 10% *m/m* em água por pelo menos 20 minutos (seção 3.12). Finalmente, as novas condições experimentais estabelecidas levaram a uma baixa produção do aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado, tornando desnecessária a etapa de redução do bruto de reação com NaBH<sub>4</sub> em metanol. Após a purificação em coluna de sílica, foi identificada em CCD uma mancha com Rf condizente com o aldeído, entretanto, devido à pequena massa (5 mg) e a presença de impurezas as análises de RMN não foram conclusivas quanto a identidade dessa substância.

O rendimento de reações de oxidação alílica, sobretudo de hidrocarbonetos, são baixos e algumas das possíveis medidas para otimizar o rendimento parecem ser infrutíferas. Por exemplo, aumentar o tempo reacional pode aumentar a degradação dos produtos e do reagente de partida e aumentar a quantidade de aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado<sup>80</sup>. Aumentar a quantidade de SeO<sub>2</sub> pode levar a formação de compostos organoselênio<sup>68,79</sup>, que em alguns casos podem ser difíceis de serem removidos por purificação em coluna de sílica ou destilação. Uma maneira de contornar o baixo rendimento é recuperar o reagente de partida. Em pequena escala, o melhor rendimento obtido foi de 22% para a obtenção do 2,6-dimetil-non-2-em-1-ol (**29**) com 40% de recuperação do hidrocarboneto **28**.

O espectro de infravermelho do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (**29**) (Figura 50) apresenta uma banda larga em 3326 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da hidroxila. Em 1673 cm<sup>-1</sup> está a banda produzida pelo estiramento da ligação dupla C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub>, de baixa intensidade e com valor próximo ao esperado para um alceno trissubstituído<sup>24</sup>. Por fim, a banda em 1011 cm<sup>-1</sup> é condizente com o estiramento C<sub>1</sub>-O de um álcool primário alílico<sup>24</sup>.

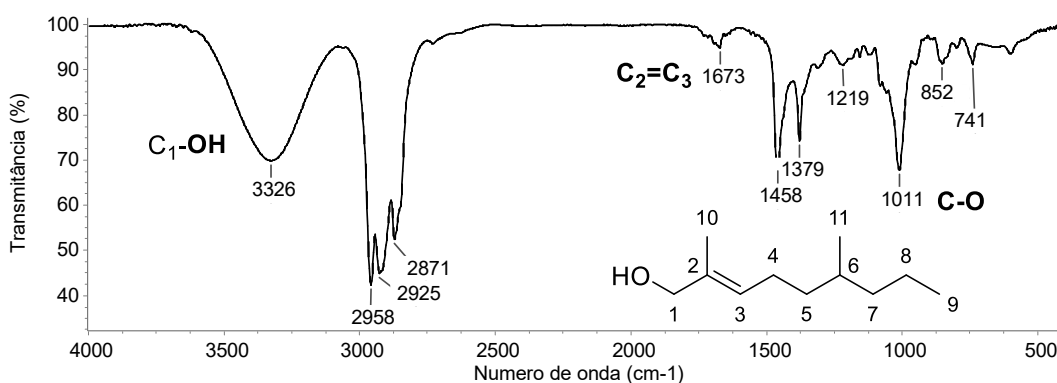


Figura 50 – Espectro na região do infravermelho (filme KBr) do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (**29**)

O espectro de massas do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (**29**) (Figura 51) apresenta o pico do íon molecular com  $m/z$  170 Da e o pico com 154 Da resultante da perda de H<sub>2</sub>O. Outras possíveis fragmentações estão destacadas na Figura 51.

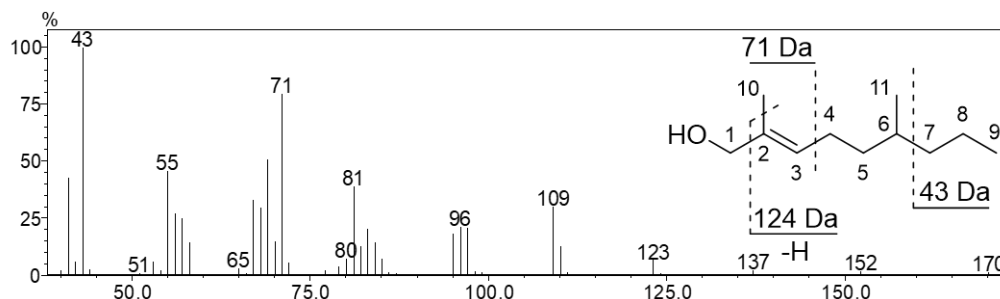


Figura 51 – Espectro de massas por IE (70 eV) do 2,6-dimetil-non-2-em-1-ol (**29**)

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (**29**) (Figura 52), o sinal do hidrogênio ligado ao carbono 3, se apresenta como um hexa tripleto em 5,40 ppm com <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 7,2 e <sup>4</sup>J<sub>H3-H1/H3-H10</sub> = 1,3 Hz. Os sinais dos hidrogênios 1 e 10 são simpletos largos em 3,99 ppm e em 1,67 ppm, respectivamente. A largura desses simpletos corrobora a multiplicidade, apesar de que no experimento bidimensional COSY a baixa intensidade das correlações impediu a sua observação inequívoca. Os hidrogênios da metila 11 aparecem como um duplete em 0,87 ppm, com um <sup>3</sup>J<sub>H11-H6</sub> = 6,5 Hz e os hidrogênios da metila 9 se apresentam como um triplete em 0,88 ppm com um <sup>3</sup>J<sub>H9-H8</sub> = 7,0 Hz. Os demais sinais são multipletos.

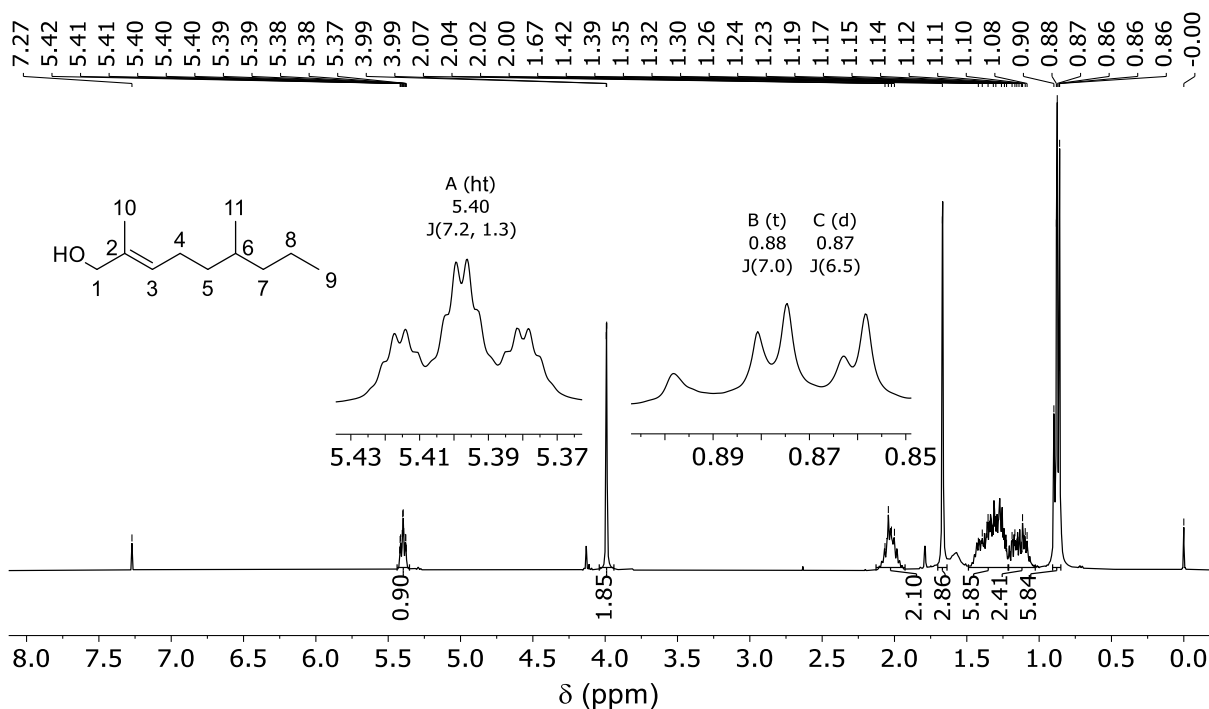


Figura 52 – Espectro de RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de <sup>1</sup>H do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (**29**)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (**29**) (Figura 53 – inferior), pode-se observar o sinal em 134,6 ppm, referente ao carbono 2, ausente no espectro de DEPT-135 (Figura 53 – superior). O sinal em 127,1 ppm se origina do carbono 3 e o sinal em 69,3 ppm é característico de um carbono contendo uma hidroxila<sup>24</sup>. Esse último sinal e a mudança da multiplicidade do sinal em 5,40 ppm no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (**10**) (Figura 52), leva a crer que foi obtido o álcool terminal de interesse.

O cromatograma do álcool **29** (Figura 54) apresentou dois picos, um em 7,11 min e outro em 7,32 min, ambos possuem espectros semelhantes e a razão entre as suas áreas é de 94:6, respectivamente. Marques, McElfresh e Millar<sup>9</sup> realizaram extenso estudo envolvendo índices de retenção de álcoois monoinsaturados não ramificados com 12, 14 ou 16 carbonos. Foi observado que álcoois com a insaturação em posição variando entre 2 e 8 possuem pequena diferença entre os índices de retenção dos isômeros *E* e *Z* e existe uma tendência do isômero *E* ter um índice de retenção maior. Essa informação, em conjunto com a preferência pela formação do isômero *E* nas reações de oxidação alílica leva a crer que a relação entre os isômeros *E/Z* foi de 94:6.

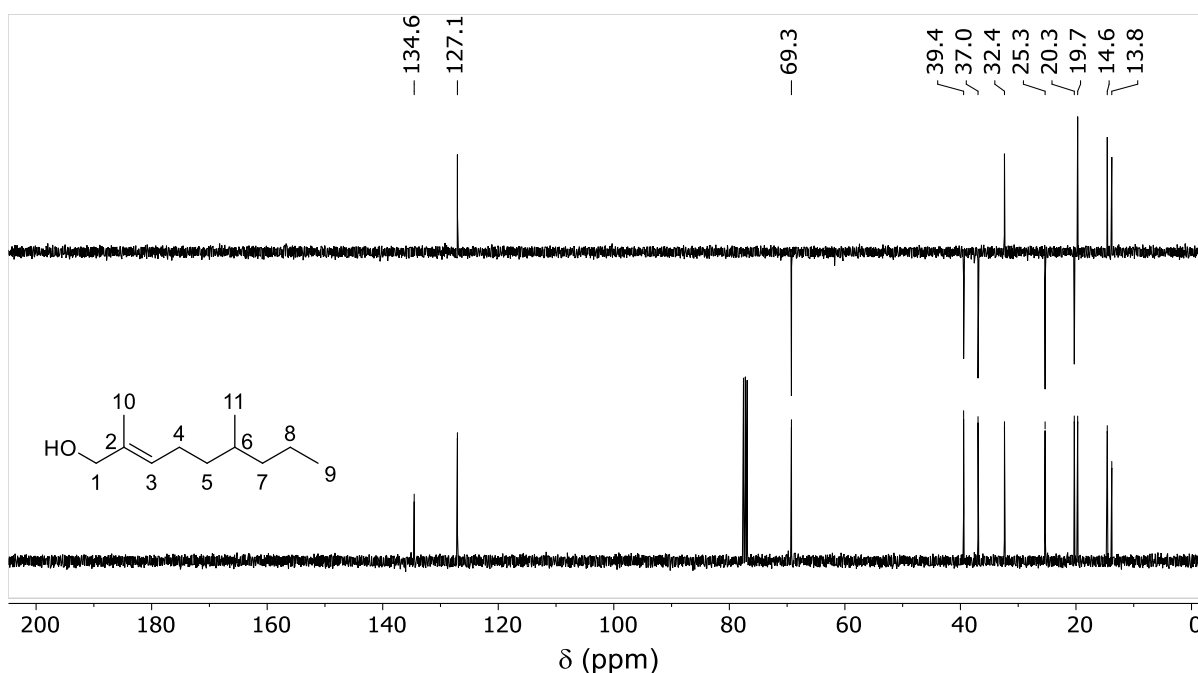


Figura 53 – Espectros de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (inferior) e DEPT-135 (superior) do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (**29**)

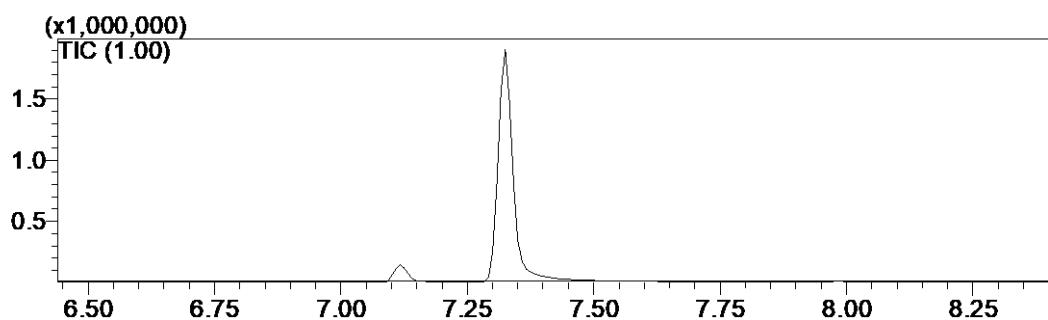
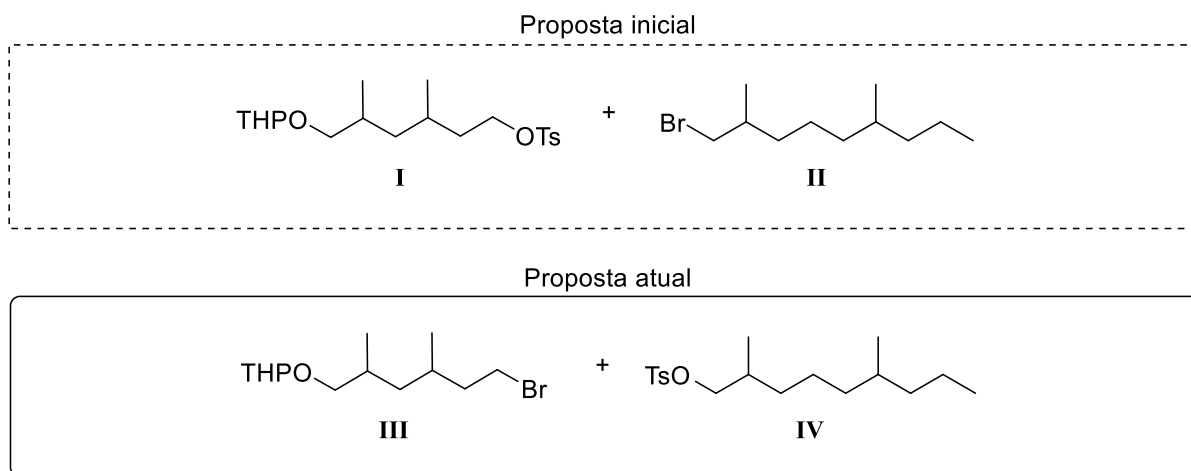


Figura 54 – Cromatograma do 2,6-dimetil-non-2-en-1-ol (**29**) obtido na análise de CG-EM

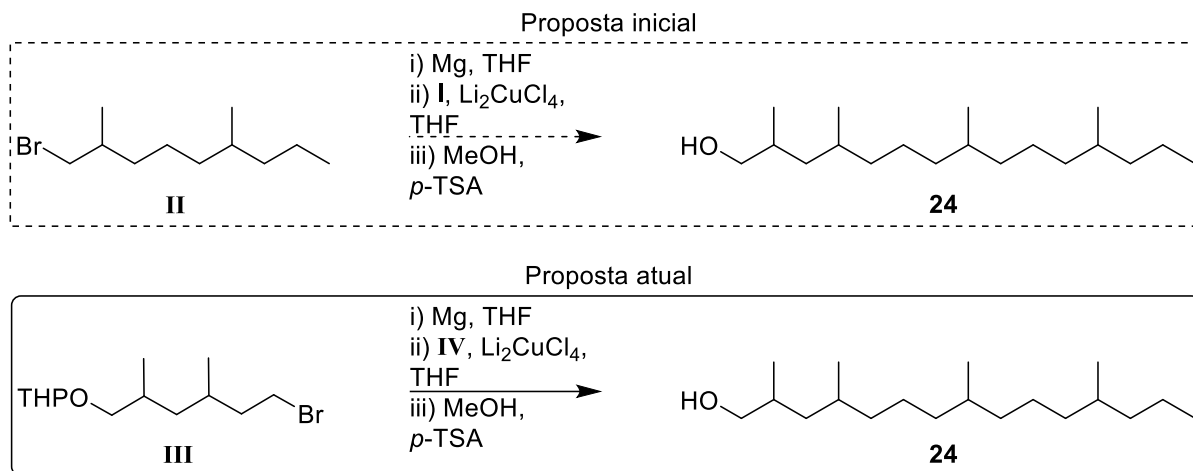
#### 4.4. Panorama geral da síntese do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**)

Após o início dos trabalhos no laboratório, importantes modificações no planejamento da síntese total precisaram ser feitas. A primeira alteração já foi discutida (seção 4.3) e envolveu a avaliação de um novo intermediário de síntese e de novos reagentes. A segunda modificação foi pequena e envolveu a exclusão de uma etapa reacional, não foi necessário reduzir o produto bruto da reação de oxidação alílica com  $\text{NaBH}_4$ , uma vez que a quantidade de aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado produzida foi pequena (seção 4.3.4).

Propõe-se nova alteração do planejamento de síntese em que os compostos **I** e **II** tenham a última etapa de síntese alterada, trocando qual irá atuar como reagente de Grignard e qual será substituído com um grupo abandonador (Esquemas Esquema 26 e Esquema 27). As razões para esse troca são os resultados obtidos nas reações de síntese do composto **II**, sobretudo os rendimentos da obtenção do hidrocarboneto **28** (seção 4.3.3), o baixo rendimento da reação de oxidação alílica desse alceno (seção 4.3.4) e pelo fato do o reagente de Grignard da última etapa ser utilizado em excesso. Como **I** e **II** podem em teoria ter suas funções intercambiadas numa reação de Grignard modificada por Fouquet-Schlosser, é desejável que o organometálico venha do composto com melhor rendimento global.

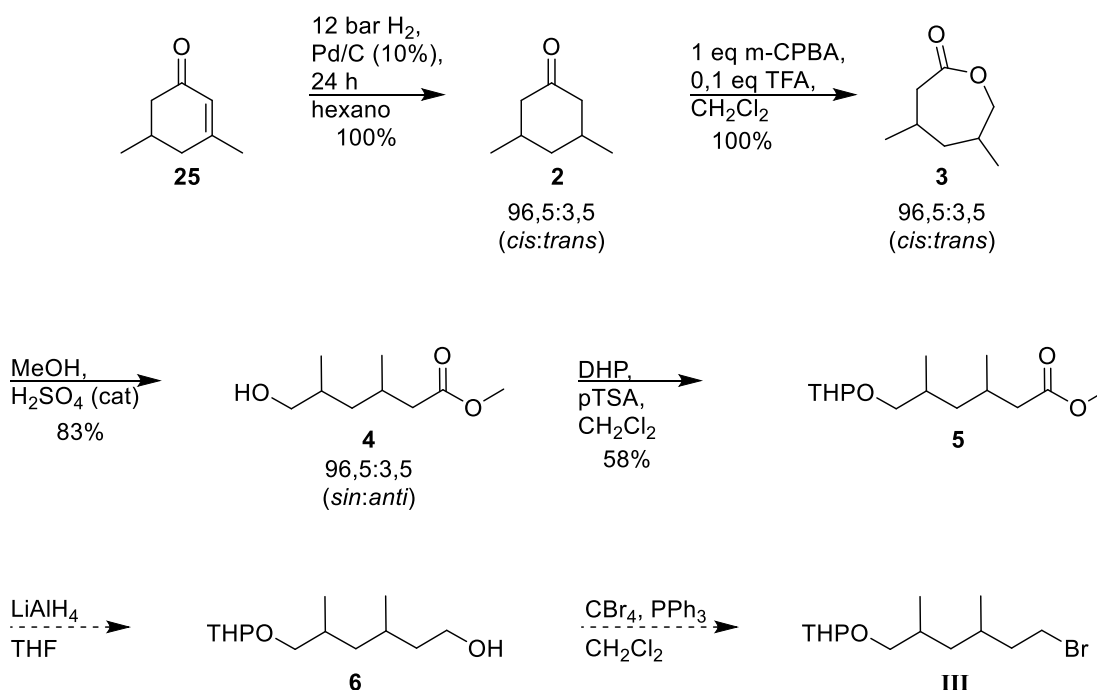


Esquema 26 – Compostos **I**, **II**, **III** e **IV** e propostas inicial e atual

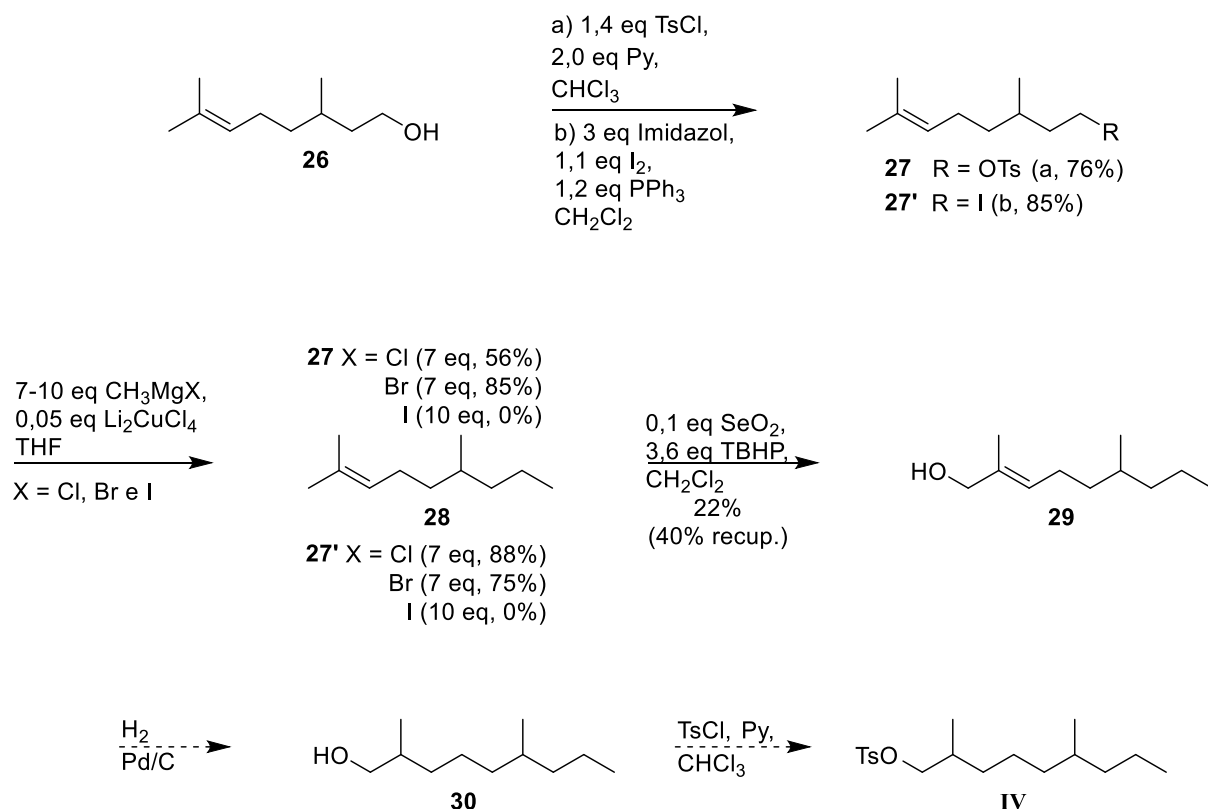


Esquema 27 – Propostas inicial e atual da última etapa da síntese do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**)

Assim, para a continuidade desta síntese total sugere-se seguir os seguintes planejamentos para a síntese de **III** e **IV** (Esquema 28 e Esquema 29). Os rendimentos obtidos e já estabelecidos estão indicados. Em setas tracejadas estão as reações químicas que ainda serão desenvolvidas.



Esquema 28 – Proposta de síntese do composto **III** e resultados obtidos neste projeto de pesquisa de mestrado



Esquema 29 – Proposta de síntese do composto **IV** e resultados obtidos neste projeto de pesquisa de mestrado

#### 4.5. Estereoisômeros esperados para o 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**)

Como há uma estereosseletividade na etapa de hidrogenação da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (**25**) (seção 3.2), é de se esperar que o excesso de produtos *cis* e *sin* permaneçam em todo os intermediários de síntese do composto **III** (Esquema 28) e se propaguem para o 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**). Dessa forma, é de se esperar um excesso dos produtos indicados na Figura 55. Vale ressaltar que a síntese do composto **IV** (Esquema 29) possui a oxidação alílica com estereosseletividade na ligação dupla (seção 4.3.4), entretanto na etapa subsequente isso é perdido na hidrogenação catalítica.

A princípio, as técnicas analíticas empregadas não serão capazes de diferenciar os estereoisômeros ou o seu excesso. Os ensaios biológicos serão avaliados no seu devido tempo e de posse dos quatro compostos macho-específicos sintetizados.

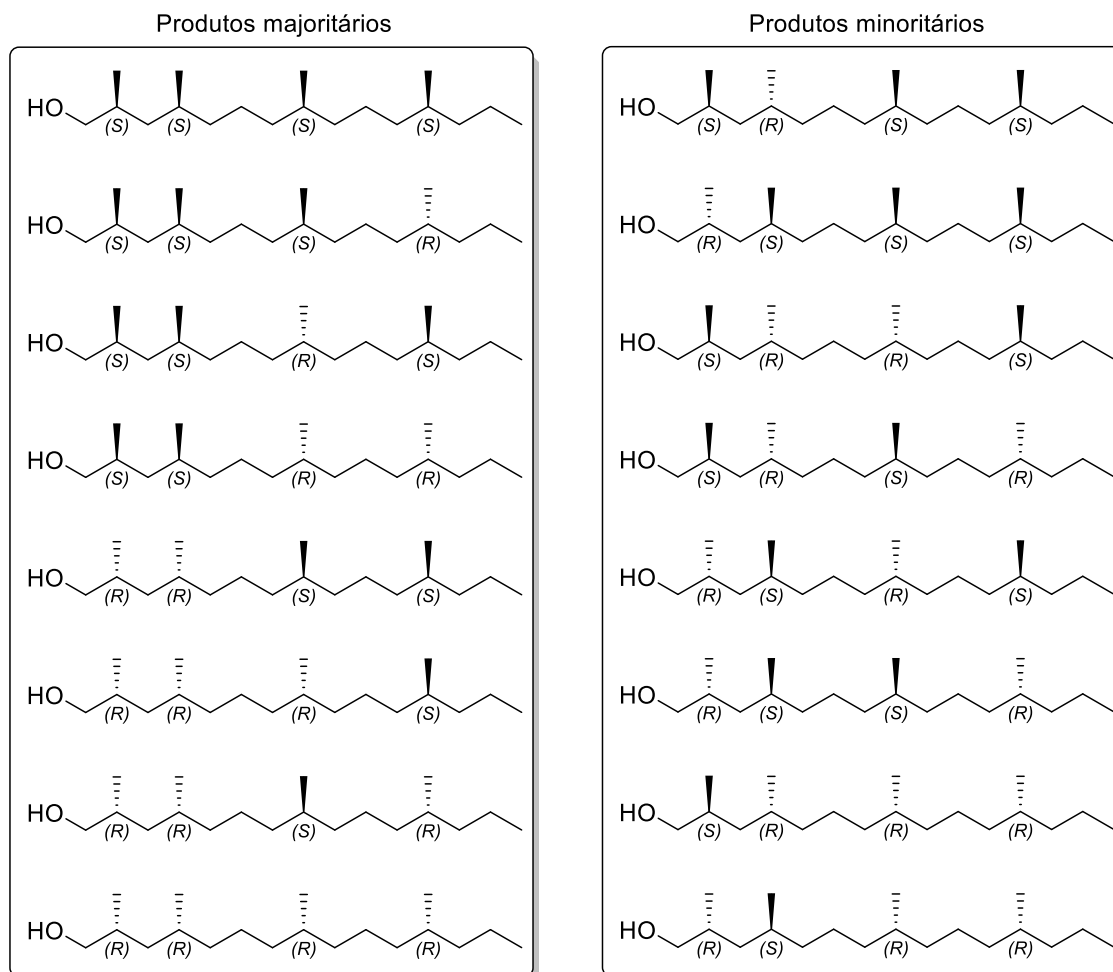


Figura 55 – Estereoisômeros majoritários e minoritários esperados na síntese proposta do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**)

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hidrogenação catalítica da 3,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (**25**) passou por etapas de otimização, uma vez que houve dificuldades em se alcançar a conversão completa. Após a otimização, como é comum com hidrogenações catalíticas, a reação alcançou rendimento quantitativo. A sugestão de uma proporção para a estereosseletividade dessa reação é importante uma vez que isso interfere na quantidade relativa entre os estereoisômeros possíveis do 2,4,8,12-tetrametilpentadecan-1-ol (**24**).

Na reação de lactonização da 3,5-dimetil-ciclo-hexanona (**2**) também foi alcançado rendimento quantitativo e aliado ao rendimento de 83% na obtenção do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (**4**), indicam que a síntese do composto **I** apresenta potencial para um rendimento global maior que a síntese do composto **II**.

A reação de proteção com DHP do 6-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoato de metila (**4**) está com rendimento aquém do relatado na literatura consultada, porém acredita-se que isso será sanado em novos experimentos levando em conta o exposto na seção 4.2.4.

Neste trabalho foi possível estabelecer condições reacionais para substratos ainda não relatados nas bases consultadas. Por exemplo, a reação entre o iodeto **27'** e haletos de metil magnésio pela metodologia de Fouquet-Schlosser utilizando  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  não foi encontrado nas buscas na literatura. Além disso, foram estabelecidas condições experimentais para a realização dessa reação química utilizando tosilatos e iodetos com diferentes haletos de metil magnésio. Dessa forma, forneceu-se subsídios para a escolha adequada de reagentes e substratos para a reação de Grignard modificada por Fouquet-Schlosser utilizando  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ .

A reação de oxidação alílica com  $\text{SeO}_2$  do hidrocarboneto **28**, também não relatada nas bases consultadas, foi um dos grandes desafios deste projeto. As condições para a realização da reação em pequena escala foram estabelecidas. É esperado que o aumento da escala reacional tendo em vista os resultados deste trabalho tragam rendimentos satisfatórios para as próximas reações de síntese.

O planejamento da síntese total passou por alterações que se acredita serem benéficas para a continuidade deste projeto. Ressalta-se a dinâmica de constante reflexão sobre os intermediários de síntese e sua viabilidade.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Bagnères, Anne-Geneviève Hossaert-Mckey, M. Front Matter. Em *Chemical Ecology*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2016; p i–xvi.  
<https://doi.org/10.1002/9781119329695.fmatter>
- (2) He, L.; Toh, C. S. Recent advances in analytical chemistry - A material approach. *Anal. Chim. Acta* 2006, 556 (1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.08.042>.
- (3) Yew, J. Y.; Chung, H. Insect pheromones: An overview of function, form, and discovery. *Prog. Lipid Res.* 2015, 59, 88–105. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2015.06.001>.
- (4) Schulz, S. Preface. Em *The Chemistry of Pheromones and Other Semiochemicals II*; Schulz, S., Org.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2005; Vol. 240, p 333. <https://doi.org/10.1007/b83344>.
- (5) Hansson, B.; Wicher, D. Chemical Ecology in Insects. Em *Chemosensory Transduction: The Detection of Odors, Tastes, and Other Chemostimuli*; Elsevier Inc., 2016; p 29–45. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801694-7.00002-0>.
- (6) Nordlund, D. A.; Lewis, W. J. Terminology of chemical releasing stimuli in intraspecific and interspecific interactions. *J. Chem. Ecol.* 1976, 2 (2), 211–220. <https://doi.org/10.1007/BF00987744>.
- (7) Dicke, M.; Sabelis, M. W. Infochemical Terminology: Based on Cost-Benefit Analysis Rather than Origin of Compounds? *Funct. Ecol.* 1988, 2 (2), 131. <https://doi.org/10.2307/2389687>.
- (8) Bagnères, Anne-Geneviève Hossaert-Mckey, M. *Chemical Ecology*; Bagnères, A.-G., Hossaert-Mckey, M., Orgs.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2016. <https://doi.org/10.1002/9781119329695>.
- (9) Marques, F. D. A.; McElfresh, J. S.; Millar, J. G. Kováts Retention Indexes of Monounsaturated C12, C14, and C16 Alcohols, Acetates and Aldehydes Commonly Found in Lepidopteran Pheromone Blends. *J. Braz. Chem. Soc.* 2000, 11 (6), 592–599. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532000000600007>.
- (10) Henry, T. J. Biodiversity of Heteroptera. Em *Insect Biodiversity*; Footit, R. G., Adler, P. H., Orgs.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2017; p 279–335. <https://doi.org/10.1002/9781118945568.ch10>.
- (11) Panizzi, A. R.; McPherson, J. E.; James, D. G.; Javahery, M.; McPherson, R. M. Stink Bugs (Pentatomidae). Em *Heteroptera of Economic Importance*; Schaefer, C. W., Panizzi, A. R., Orgs.; CRC Press: Boca Raton, 2000; p 421–474.
- (12) Millar, J. G. Pheromones of True Bugs. Em *The Chemistry of Pheromones and Other Semiochemicals II*; Schulz, S., Org.; Springer Berlin Heidelberg, 2004; p 37–84. <https://doi.org/10.1007/b98315>.
- (13) Garbelotto, T. de A.; Campos, L. A. *Pentatominae do Sul de Santa Catarina*; Sociedade Brasileira de Zoologia: Curitiba, 2014. <https://doi.org/10.7476/9788598203089>.
- (14) Panizzi, A. R.; Mourão, A. P. M.; Oliveira, É. D. M. Nymph and adult biology and seasonal abundance of *Loxa deducta* (Walker) on privet, *Ligustrum lucidum*. *An. da Soc. Entomológica do Bras.* 1998, 27 (2), 199–206. <https://doi.org/10.1590/s0301-80591998000200005>.

- (15) Panizzi, A. R.; Slansky, F. Review of Phytophagous Pentatomids (Hemiptera: Pentatomidae) Associated with Soybean in the Americas. *Florida Entomol.* 1985, *68* (1), 184. <https://doi.org/10.2307/3494344>.
- (16) Costa, E. C.; Link, D. Incidência de percevejos em soja. *Rev. Centro de Ciências Rurais.* 1974, p 397–400.
- (17) Aldrich, J. Chemical Ecology Of The Heteroptera. *Annu. Rev. Entomol.* 1988, *33* (1), 211–238. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.33.1.211>.
- (18) Fávaro, C. F.; Zarbin, P. H. G. Identificação dos compostos defensivos encontrados nas glândulas metatorácica e abdominais dorsais dos percevejos *Loxa deducta* e *Pellaea stictica* (Heteroptera: Pentatomidae). *Quim. Nova* 2012, *35* (8), 1582–1586. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000800017>.
- (19) Moraes, M. C. B.; Pareja, M.; Laumann, R. A.; Borges, M. The chemical volatiles (Semiochemicals) produced by neotropical stink bugs (Hemiptera: Pentatomidae). *Neotrop. Entomol.* 2008, *37* (5), 489–505. <https://doi.org/10.1590/S1519-566X2008000500001>.
- (20) Zarbin, P. H. G.; Vidal, D. M. The Chemistry of Insect Pheromones. Em *Comprehensive Natural Products III*; Liu, H.-W. (Ben), Begley, T. P., Orgs.; Elsevier, 2020; p 179–221. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14799-7>.
- (21) Borges, M.; Blassioli-Moraes, M. C. The Semiochemistry of Pentatomidae. Em *Stink Bugs*; Čokl, A., Borges, M., Orgs.; CRC Press: 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300 Boca Raton, FL 33487-2742, 2017; p 95–124. <https://doi.org/10.1201/9781315120713>.
- (22) Zarbin, P. H. G.; Fávaro, C. F.; Vidal, D. M.; Rodrigues, M. A. C. M. Male-Produced Sex Pheromone of the Stink Bug *Edessa meditabunda*. *J. Chem. Ecol.* 2012, *38* (7), 825–835. <https://doi.org/10.1007/s10886-012-0144-4>.
- (23) Fávaro, C. F.; Millar, J. G.; Zarbin, P. H. G. Identification and Synthesis of the Male-produced Sex Pheromone of the Stink Bug, *Pellaea stictica*. *J. Chem. Ecol.* 2015, *41* (9), 859–868. <https://doi.org/10.1007/s10886-015-0621-7>.
- (24) Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Vyvyan, J. R. *Introduction to Spectroscopy*, 5<sup>o</sup> ed; Cengage Learning: Stamford, CT, 2015.
- (25) Szabados, E.; Györffy, N.; Tungler, A.; Balla, J.; Könczöl, L. Asymmetric hydrogenation of prochiral and kinetic resolution of chiral cyclohexanone derivatives with Pd catalysts. *React. Kinet. Mech. Catal.* 2014, *111* (1), 107–114. <https://doi.org/10.1007/s11144-013-0649-z>.
- (26) Chow, S.; Fletcher, M. T.; Lambert, L. K.; Gallagher, O. P.; Moore, C. J.; Cribb, B. W.; Allsopp, P. G.; Kitching, W. Novel cuticular hydrocarbons from the cane beetle *Antitrogus parvulus* - 4,6,8,10,16-penta- and 4,6,8,10,16,18-hexamethyldocosanes. Unprecedented anti-anti-anti-stereochemistry in the 4,6,8,10-methyltetrad. *J. Org. Chem.* 2005, *70* (5), 1808–1827. <https://doi.org/10.1021/jo0481093>.
- (27) Rodstein, J.; McElfresh, J. S.; Barbour, J. D.; Ray, A. M.; Hanks, L. M.; Millar, J. G. Identification and Synthesis of a Female-Produced Sex Pheromone for the Cerambycid Beetle *Prionus Californicus*. *J. Chem. Ecol.* 2009, *35* (5), 590–600. <https://doi.org/10.1007/s10886-009-9623-7>.
- (28) Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*; 2009. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-26589-5>.

- (29) Denmark, S. E.; Regens, C. S.; Kobayashi, T. Total Synthesis of Papulacandin D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, *129* (10), 2774–2776. <https://doi.org/10.1021/ja070071z>.
- (30) Soldi, R. A.; Szczerbowski, D.; Zarbin, P. H. G. A new enantioselective synthesis of the four stereoisomers of pallantione, the male-produced sex pheromone of *Pallantia macunaima* (Heteroptera: Pentatomidae). *Tetrahedron* 2018, *74* (1), 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.11.043>.
- (31) Tamura, M.; Kochi, J. K. Copper-catalyzed coupling of Grignard reagents and alkyl halides in tetrahydrofuran solutions. *J. Organomet. Chem.* 1972, *42* (1), 205–228. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)81848-3](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)81848-3).
- (32) Szczerbowski, D.; Schulz, S.; Zarbin, P. H. G. Total synthesis of four stereoisomers of methyl 4,8,12-trimethylpentadecanoate, a major component of the sex pheromone of the stink bug *Edessa meditabunda*. *Org. Biomol. Chem.* 2020, *18* (26), 5034–5044. <https://doi.org/10.1039/d0ob00862a>.
- (33) Fehér, F. Sulfur, Selenium, Tellurium. Em *Handbook of Preparative Inorganic Chemistry*; Brauer, G., Org.; Elsevier, 1963; p 341–456. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-395590-6.50015-6>.
- (34) Fouquet, G.; Schlosser, M. Improved Carbon-Carbon Linking by Controlled Copper Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed. English* 1974, *13* (1), 82–83. <https://doi.org/10.1002/anie.197400821>.
- (35) Tamura, M.; Kochi, J. Coupling of Grignard Reagents with Organic Halides. *Synthesis (Stuttgart)*. 1971, *1971* (06), 303–305. <https://doi.org/10.1055/s-1971-35043>.
- (36) Tanis, S. P.; Yu-Hwey, C.; Head, D. B. Furans in Synthesis. 8. Formal Total Syntheses of (±)- and (+)-Aphidicolin. *J. Org. Chem.* 1988, *53* (21), 4929–4938. <https://doi.org/10.1021/jo00256a007>.
- (37) Menke, M.; Melnik, K.; Peram, P. S.; Starnberger, I.; Hödl, W.; Vences, M.; Schulz, S. Frogolide – An Unprecedented Sesquiterpene Macrolactone from Scent Glands of African Frogs. *European J. Org. Chem.* 2018, *2018* (20), 2651–2656. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800199>.
- (38) Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. The facile preparation of alkenyl metathesis synthons. *Tetrahedron* 2004, *60* (48), 10943–10948. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.09.021>.
- (39) Calleja, J.; Pla, D.; Gorman, T. W.; Domingo, V.; Haffemayer, B.; Gaunt, M. J. A steric tethering approach enables palladium-catalysed C-H activation of primary amino alcohols. *Nat. Chem.* 2015, *7* (12), 1009–1016. <https://doi.org/10.1038/nchem.2367>.
- (40) SDBSWeb. 3,5-dimethylcyclohexanone. *National Institute of Advanced Industrial Science and Technology*, 20/02/21 16:50. <https://sdfs.db.aist.go.jp/sdfs/cgi-bin/landingpage?sdfsno=6225>.
- (41) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. NMR chemical shifts of trace impurities: Common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. *Organometallics* 2010, *29* (9), 2176–2179. <https://doi.org/10.1021/om100106e>.
- (42) Burman, M. J. F.; Elliott, D. R.; Gordon, M. H.; Peck, R. G.; Robinson, M. J. T. Exceptional range of stereoselectivity in the hydrogenation of a nearly planar conjugated

compound: 3,5-dimethylcyclohex-2-enone. *Tetrahedron Lett.* 1976, 17 (18), 1535–1538. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)71304-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)71304-9).

(43) Augustine, R. L.; Broom, A. D. Catalytic Hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones. II. The Mechanism of Hydrogenation in Acidic Medium. 1,2. *J. Org. Chem.* 1960, 25 (5), 802–804. <https://doi.org/10.1021/jo01075a034>.

(44) Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*; Academic Press: San Diego, 1979.

(45) Cvačka, J.; Jiroš, P.; Kalinová, B.; Straka, J.; Černá, K.; Šebesta, P.; Tomčala, A.; Vašíčková, S.; Jahn, U.; Šobotník, J. Stylopsal: The First Identified Female-produced Sex Pheromone of Strepsiptera. *J. Chem. Ecol.* 2012, 38 (12), 1483–1491. <https://doi.org/10.1007/s10886-012-0214-7>.

(46) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 7th ed; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 2006. <https://doi.org/10.1002/0470084960>.

(47) Marell, D. J.; Emond, S. J.; Kulshrestha, A.; Hoye, T. R. Analysis of seven-membered lactones by computational nmr methods: Proton NMR chemical shift data are more discriminating than carbon. *J. Org. Chem.* 2014, 79 (2), 752–758. <https://doi.org/10.1021/jo402627s>.

(48) Morimoto, Y.; Mikami, A.; Shirahama, H. Unprecedented stability of  $\delta$ -lactones with axial substituents rather than equatorial ones; comparison with the Prelog-Djerassi lactone derivative. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, N° 19, 1376–1378. <https://doi.org/10.1039/C39910001376>.

(49) Robert M. Silverstein; Webster, F. X.; Kiemle, D. J.; Bryce, D. L. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 8th Edition, 8° ed; Wiley: Hoboken, NY, 2014. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.

(50) Costa, Paulo; Pilli, Ronaldo; Pinheiro, S. *Substâncias Carboniladas e Derivados*, 2° ed; Edit-SBQ: Sao Paulo - Brasil, 2019.

(51) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed; Kociński, P. J., Org.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2005. <https://doi.org/10.1055/b-003-108603>.

(52) Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed; Wuts, P. G. M., Org.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2014. <https://doi.org/10.1002/9781118905074>.

(53) Dos Santos, A. A.; Brito Jr., G. A.; Archilha, M. V. L.; Bele, T. G. A.; Dos Santos, G. P.; Mello, M. B. M. de. SiO<sub>2</sub>·p-TSA: a green catalyst for solvent-free tetrahydropyranylation of alcohols and thiols. *J. Braz. Chem. Soc.* 2009, 20 (1), 42–45. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532009000100008>.

(54) Mori, K.; Yang, C. Y. Pheromone synthesis. Part 259: Synthesis of seven methyl-branched hydrocarbons as the pheromone candidates for female Korean apricot wasp, *Eurytoma maslovskii*. *Tetrahedron* 2016, 72 (30), 4593–4607. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.033>.

(55) Lohans, C. T.; van Belkum, M. J.; Cochrane, S. A.; Huang, Z.; Sit, C. S.; McMullen, L. M.; Vederas, J. C. Biochemical, Structural, and Genetic Characterization of Tridecaptin A 1, an Antagonist of *Campylobacter jejuni*. *ChemBioChem* 2014, 15 (2), 243–249. <https://doi.org/10.1002/cbic.201300595>.

- (56) Smith, M. B.; Nikonov, G. Iodine. Em *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2013. <https://doi.org/10.1002/047084289X.ri005.pub3>.
- (57) Vogel, A. I.; Jeffery, G. H. *Vogel's Textbook of Quantitative Chemical Analysis*; Longman Scientific & Technical, 1989.
- (58) Lauterbach, A.; Uber, G. Iodine and Iodine Compounds. Em *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2011. <https://doi.org/10.1002/0471238961.0915040912012120.a01.pub3>.
- (59) Silverman, G. S. Common Methods of Grignard Reagent Preparation. Em *Handbook of Grignard Reagents*; CRC Press: Boca Raton, 1996.
- (60) Richey, H. G. Methylmagnesium Bromide. *Encycl. Reagents Org. Synth.* 2001, N° 1, 1–5. <https://doi.org/10.1002/047084289x.rm206>.
- (61) Peltzer, R. M.; Eisenstein, O.; Nova, A.; Cascella, M. How Solvent Dynamics Controls the Schlenk Equilibrium of Grignard Reagents: A Computational Study of  $\text{CH}_3\text{MgCl}$  in Tetrahydrofuran. *J. Phys. Chem. B* 2017, 121 (16), 4226–4237. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b02716>.
- (62) Walker, F. W.; Ashby, E. C. The Composition of Grignard Compounds. VI. The Nature of Association in Tetrahydrofuran and Diethyl Ether Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91 (14), 3845–3850. <https://doi.org/10.1021/ja01042a027>.
- (63) Parker, V. D.; Piette, L. H.; Salixger, R. M.; Noller, C. R. The Catalyzed Reaction of Alkylmagnesium Halides with Alkyl Halides. II.1 The Nature of the Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86 (6), 1110–1112. <https://doi.org/10.1021/ja01060a030>.
- (64) Parker, V. D.; Noller, C. R. The catalyzed reaction of alkyl bromides with alkylmagnesium bromides. *Tetrahedron Lett.* 1963, 4 (25), 1737–1741. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)90905-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90905-0).
- (65) Parker, V. D.; Noller, C. R. The Catalyzed Reaction of Alkylmagnesium Halides with Alkyl Halides. III.1 Course of the Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86 (6), 1112–1116. <https://doi.org/10.1021/ja01060a031>.
- (66) Tamura, M.; Kochi, J. K. The Reactions of Grignard Reagents with Transition Metal Halides. *Bulletin of the Chemical Society Japan.* 1981, p 3063–3073. <https://doi.org/10.1246/bcsj.44.3063>.
- (67) Thompson, A. S.; Kim, J. T.; Gevorgyan, V. Dilithium Tetrachlorocuprate (II). Em *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2004; Vol. 1, p 1–9. <https://doi.org/10.1002/047084289X.rd268.pub2>.
- (68) Hoekstra, W. J.; Fairlamb, I. J. S.; Giroux, S.; Chen, Y. Selenium (IV) Oxide. Em *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2017; p 1–12. <https://doi.org/10.1002/047084289X.rs008.pub3>.
- (69) Rapoport, H.; Bhalerao, U. T. Stereochemistry of allylic oxidation with selenium dioxide. Stereospecific oxidation of gem-dimethyl olefins. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93 (19), 4835–4840. <https://doi.org/10.1021/ja00748a028>.
- (70) McNally, J. J.; Jackson, Y. A.; Downer-Riley, N. K. Selenium (IV) Oxide-*tert*-butyl Hydroperoxide. Em *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2012; p 2–4. <https://doi.org/10.1002/047084289X.rs009>.

- (71) Rabjohn, N. Selenium Dioxide Oxidation. Em *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2011; p 261–416. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or024.04>.
- (72) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. Selenium Dioxide Oxidation of Olefins. Evidence for the Intermediacy of Allylseleninic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, *94* (20), 7154–7155. <https://doi.org/10.1021/ja00775a050>.
- (73) Arigoni, D.; Vasella, A.; Sharpless, K. B.; Jensen, B. P. Selenium Dioxide Oxidations of Olefins. Trapping of the Allylic Seleninic Acid Intermediate as a Seleninolactone. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, *95* (23), 7917–7919. <https://doi.org/10.1021/ja00804a087>.
- (74) Ra, C. S.; Park, G. Ab initio studies of the allylic hydroxylation: DFT calculation on the reaction of 2-methyl-2-butene with selenium dioxide. *Tetrahedron Lett.* 2003, *44* (5), 1099–1102. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02715-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02715-6).
- (75) Singleton, D. A.; Hang, C. Isotope effects and the mechanism of allylic hydroxylation of alkenes with selenium dioxide. *J. Org. Chem.* 2000, *65* (22), 7554–7560. <https://doi.org/10.1021/jo000922k>.
- (76) Smith, M. B. Pericyclic Reactions. Em *Organic Synthesis*; Elsevier, 2017; p 801–861. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800720-4.00015-5>.
- (77) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. Allylic Oxidation of Olefins by Catalytic and Stoichiometric Selenium Dioxide with *tert*-Butyl Hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, *99* (16), 5526–5528. <https://doi.org/10.1021/ja00458a072>.
- (78) Swatschek, J.; Grothues, L.; Bauer, J. O.; Strohmam, C.; Christmann, M. A formal, one-pot  $\beta$ -chlorination of primary alcohols and its utilization in the transformation of terpene feedstock and the synthesis of a C 2-symmetrical terminal bis-epoxide. *J. Org. Chem.* 2014, *79* (3), 976–983. <https://doi.org/10.1021/jo402422b>.
- (79) Fairlamb, I. J. S.; Dickinson, J. M.; Pegg, M. Selenium dioxide *E*-methyl oxidation of suitably protected geranyl derivatives - Synthesis of farnesyl mimics. *Tetrahedron Lett.* 2001, *42* (11), 2205–2208. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00110-1).
- (80) Ippoliti, F. M.; Barber, J. S.; Tang, Y.; Garg, N. K. Synthesis of 8-Hydroxygeraniol. *J. Org. Chem.* 2018, *83* (18), 11323–11326. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01544>.