



Relatório Descritivo da Patente de Invenção "PROCESSO DE SINTESE DA FORMA NATURAL DO FEROMÔNIO SEXUAL DE LASIODERMA SERRICORNE F".

Refere-se o presente relatório

5. rio a um processo de obtenção da forma natural do feromônio sexual produzido pela fêmea do besouro "Lasioderma Serricorne F", que se constitui na principal praga de folhas de fumo em fase de armazenamento, mas que também ataca outros produtos agrícolas como sementes e cereais.
10. O uso de pesticidas convencionais para se controlar a praga representada pela variedade de besouro acima mencionada pode se tornar indesejável, uma vez que o emprego de armadilhas impregnadas com este feromônio evita a contaminação do meio ambiente e
15. das folhas de fumo na fase de armazenamento, permitindo:
 - detecção antecipada e localização da infestação;
 - indicação da magnitude de tal infestação e
 - determinação da época mais favorável para que as medidas de controle sejam aplicadas.
20. A estrutura química da forma natural do feromônio sexual foi determinada por Chuman e Mori como sendo (4S, 6S,7S)-4,6-dimetil-7-hidróxi-3nona-



nona. Embora a sua forma racêmica possua atividade feromonal, ela é muito diluída porque apenas a forma natural é bioativa, enquanto seu enantiômero é inativo. Além disso, o enantiômero da forma natural pode provocar efeitos

5. biológicos levando a uma reação estranha que poderia até inibir parte da bioatividade.

Anteriormente, foi descrita a preparação da forma racêmica do feromônio sexual produzido pela fêmea do besouro "Lasioderma serricorne F.

10. Considerando a baixa atividade da mistura racêmica e os elevados custos das sínteses quirais descritas na literatura, foi desenvolvido um processo de obtenção enantiosseletivo da forma natural deste feromônio, objeto da presente invenção, que emprega como
15. material de partida um ceto-éster disponível no mercado nacional e fermento de padaria (*Saccharomyces cerevisiae*) como reagente para a formação do primeiro centro assimétrico que induz a formação dos demais.

20. O uso do mencionado fermento de padaria (*S.cerevisiae*) é muito conveniente por se tratar de um reagente de fácil acesso, extremamente barato, simples de se trabalhar e fornece o produto enantiomericamente enriquecido. Esta metodologia, aqui descrita, prepara a forma natural do feromônio em 80% de excesso
25. enantiomérico, sem contaminação pelos demais isômeros, envolvendo sete etapas simples de serem realizadas e com 12% de rendimento total.



Para um melhor entendimento do presente processo, a obtenção da forma natural do feromônio sexual, objeto desta patente de invenção, consiste das seguintes etapas:

5. a) - tratamento de 3-oxo-pentanoato de metila com uma suspensão composta por fermento de padaria, glicose e álcool alílico durante 24 horas à 30 graus centígrados;
 - extração da fase aquosa com éter etílico;
 - evaporação do solvente;
10. - destilação do produto à uma temperatura de 70-80 graus centígrados e à uma pressão de 1mm de Hg.

O (3R)-hidróxi-pentanoato de metila é obtido em 88% de rendimento e 76% de excesso enantiométrico.
15. b) b.1) - tratamento do hidróxi-éster na etapa anterior com LDA em THF durante 30 minutos à - 78 graus centígrados;
 - adição de MeI à -78 graus centígrados;
 - agitação a temperatura ambiente durante 45 minutos;
 - adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl à 0°C;
20. - extração da fase orgânica com éter etílico;
 - lavagem do solvente com solução aquosa de HCl 5%;
 - evaporação do solvente.
25. b2) - tratamento do material obtido com LiAlH_4 em THF durante 12h à temperatura ambiente;
 - adição de água e solução aquosa de NaOH 10%;
 - filtração do solvente;
 - evaporação do solvente.



- b.3) - tratamento do material obtido com cloreto de p-toluenossulfonila, trietilamina em CH_2Cl_2 durante 24 horas à -23 graus centígrados;
- lavagem com solução aquosa de HCl 5%;
5. - evaporação do solvente.
- O (2S, 3R)-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol é obtido em 56% de rendimento.
- c) - tratamento do derivado tosilado obtido na etapa anterior com trifenilfosfina, dietil-azodicarboxilato, ácido p-nitrobenzóico em benzeno durante 8 horas à temperatura ambiente;
10. - evaporação do solvente;
- separação do produto por cromatografia em coluna empregando-se sílica gel como fase estacionária.
15. O (2S,3S)-3-O-p-nitrobenzoil-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol é obtido em 79% de rendimento.
- d) - tratamento do éster obtido na etapa anterior com K_2CO_3 , metanol e água durante 2 horas à temperatura ambiente;
20. - evaporação do metanol;
- adição de éter etílico e água;
 - extração com éter etílico;
 - evaporação do solvente.
- O (2S, 3S)-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol é obtido em 93% de rendimento.
25. e) - tratamento do álcool obtido da etapa anterior com anidrido propiônico, trietilamina em durante 2h à tempe-



ratura ambiente;

- lavagem com solução aquosa de HCl 5%;
- evaporação do solvente.

O (2S, 3S)-3-O-propionil-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil

5. 1,3-pentanodiol é obtido em 82% de rendimento.

f) - tratamento do derivado propionilado obtido na etapa anterior com tBuOK em THF durante 10 minutos à 0 grau centígrado;

10. - adição de HCl concentrado, seguido de agitação durante 12 horas;

- adição de água;

- extração da fase aquosa com éter etílico;

15. - evaporação do solvente. A lactona (3S,5S,6S)-6-etil-tetrahydro-3,5-dimetil-2H-pi-ran-2-ona é obtida em 55% de rendimento.

g) - tratamento da lactona obtida na etapa anterior com brometo de etil magnésio em éter etílico durante 30 minutos à -78 graus centígrados;

- adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl ;

20. - extração da fase aquosa com éter etílico;

- evaporação do solvente.

O feromônio natural, produzido pelo besouro *Lasioderma serricorne* F., (4S,6S, 7S)-4,6-dimetil-7-hidróxi-3-nona é obtido em 70% de rendimento.

25. Com o processo ora proposto, foi realizado um procedimento experimental para obtenção do feromônio, em escala de laboratório, que é descrito no

Exemplo I.

Exemplo I:

Etapa 1: Uma suspensão com 35 gramas de fermento de padaria, 0,65mL (9,6mmol) de álcool alílico e 350mL de água
5. foi agitada durante 1 hora à 30 graus centígrados. A esta suspensão foram adicionados 2,5mL (19,2mmol) de 3-oxo-pentanoato de metila e 35g de glicose, agitando-se durante 24 horas à 30 graus centígrados. O produto foi extraído com éter etílico e destilado numa temperatura de 70-80
10. graus centígrados e 1mm de Hg de pressão para fornecer 2,23g de (3R)-hidróxi pentanoato de metila.

Etapa 2: 18,3mL (33,8mmol) de solução 1,8m de n-Buli em hexano foram adicionados sobre uma solução de 4,7mL (33,8 mmol) de diisopropilamina em 10mL de THF. A mistura foi
15. agitada durante 20 minutos à -78 graus centígrados. Então, foram adicionados 2,23g(16,9mmol) do hidróxi-éster obtido na etapa anterior em 6mL de THF, mantendo-se a agitação por mais 30 minutos. Uma solução de 1,27mL (20,3 mmol) de MeI em 3mL de THF foi adicionada à mistura reacional, a
20. temperatura foi elevada até a temperatura ambiente e agitou-se por mais 45 min. O banho foi resfriado à 0 grau centígrado e foram adicionados 5mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com éter etílico, o solvente foi levado com solução
25. aquosa de HCl 5% e evaporado, fornecendo 1,73g de material

Uma solução do resíduo da evaporação anterior em 15mL de THF foi adicionada numa sus

5. suspensão de 0,53g(14,2mmol) de LiAlH_4 em 10mL de THF à 0 grau centígrado. A mistura foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente, o banho foi resfriado à 0 grau centígrado e foram adicionados, nesta ordem 0,5mL de H_2O , 0,5mL de solução aquosa de NaOH 10% e 1,5mL de H_2O . A suspensão foi filtrada e o solvente foi evaporado fornecendo 1,19g de material.

10. A uma solução do resíduo da evaporação anterior em 30mL de CH_2Cl_2 à -23 graus centígrados foram adicionados 2,1g(11,0mmol) de cloreto de p-toluenossulfonila e 1,5mL(11,0mmol) de trietilamina. A reação foi agitada durante 24 horas à -23 graus centígrados, lavada com solução aquosa de HCl 5% e o solvente foi evaporado fornecendo 2,56g do (2S,3R)-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol.

15. Etapa 3: A uma solução de 2,56g(9,4mmol) do derivado tosilado obtido na etapa anterior, 8,55g (32,9mmol) de trifetilfosfina e 5,45g(32,9mmol) de ácido p-nitrobenzóico em 40mL de benzeno foi adicionada uma solução de 20. 5,2mL(32,9mmol) de dietil-azo-dicarboxilato em 10mL de benzeno. A mistura foi agitada durante 8 horas à temperatura ambiente. O benzeno foi evaporado e a mistura foi separada por cromatografia "flash" (AcOEt 10% em hexano) fornecendo 3,13g do (2S,3S)-3-O-p-nitrobenzoil-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol.

25. Etapa 4: A uma solução de 3,13g(7,4mmol) do benzoato obtido na etapa anterior em 15mL de metanol e 2mL de água

foram adicionados 4,0g(29,6mmol) de K_2CO_3 . A mistura foi agitada durante 2h à temperatura ambiente, o metanol foi evaporado, foram adicionados 10mL de éter etílico e 5mL de água. As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com éter etílico e o solvente foi evaporado fornecendo 1,87g de (2S,3S)-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol.

Etapa 5: A uma solução de 1,87g(6,9mmol do álcool obtido na etapa anterior e 1,25mL(9,0mmol) de trietilamina em 20mL de CH_2Cl_2 foram adicionados 1,3mL(10,4mmol) de anidrido propiônico. A reação foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com solução aquosa de HCl 5% e o solvente foi evaporado fornecendo 1,86g de (2S,3S)-3-O-propionil-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol.

Etapa 6: A uma suspensão de 2,5g(22,6mmol) de tBuOK em 20mL de THF à 0 grau centígrado foi adicionada uma solução de 1,86g(5,7mmol) do derivado propionilado obtido na etapa anterior em 5mL de THF. A reação foi agitada durante 10 minutos à 0 grau centígrado. O solvente foi evaporado, foram adicionados 20mL de éter etílico seguindo de 4mL de HCl concentrado e a agitação foi mantida durante 12 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi lavada com água e o solvente foi evaporado fornecendo 0,49 da lactona (3S,5S,6S)-6-etil-tetrahydro-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona.

Etapa 7: Uma solução de 0,49g(3,1mmol) da lactona obtida



na etapa anterior em 40mL de éter etílico foi tratada com 3,72mL de uma solução 1M de brometo de etil magnésio em éter etílico à -78 graus centígrados. A reação foi agitada durante 30 minutos e foram adicionados 6mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . A fase aquosa foi extraída com éter etílico e o solvente foi evaporado fornecendo 0,4g de (4S,6S,7S)-4,6-dimetil-7-hidróxi-3-nonanona.

10. O feromônio sexual de *Lasioderma serricorne* F., obtido pelo processo da presente invenção, é uma substância bio-atraente utilizada para o controle da praga que ataca as folhas de fumo, em fase de armazenamento, através de impregnação de veículos apropriados tais como folha de papel, juntamente com outras substâncias de agregação.

15. O feromônio tem como principal vantagem o fato de não ser tóxico ao ser humano. Além disso, não há contaminação com o produto, pois o bio-atraente não contata as folhas de fumo armazenadas.

REIVINDICAÇÕES

1. "PROCESSO DE SINTESE DA FORMA NATURAL DO FEROMONIO SEXUAL DE LASIODERMA SERRICORNE F.", para o combate da praga das folhas de fumo em fase de armazenamento, caracterizado por compreender as seguintes etapas: a) - tratamento de 3-oxo-pentanoato de metila com uma suspensão composta por fermento de padaria, glicose e álcool alílico em água durante 24 horas à 30 graus centígrados; - extração da fase aquosa com éter etílico;- evaporação do solvente; - destilação do produto à uma temperatura de 70-80 graus centígrados e à uma pressão de 1mm de Hg. O (3R)-hidróxi-pentanoato de metila é obtido em 88% de rendimento e 76% de excesso enantiométrico. b) b.1) - tratamento do hidróxi-éster obtido na etapa anterior com LDA em THF durante 30 minutos à - 78 graus centígrados; - adição de MeI à -78 graus centígrados; - agitação a temperatura ambiente durante 45 minutos; - adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl à 0°C ; - extração da fase orgânica com éter etílico; - lavagem do solvente com solução aquosa de HCl 5%; - evaporação do solvente. b.2) - tratamento do material obtido com LiAlH_4 em THF durante 12h à temperatura ambiente; -adição

- de água e solução aquosa de NaOH 10%; - filtração do solvente; - evaporação do solvente. b.3) - tratamento do material obtido com cloreto de ptoluenossulfonila, trietilamina em CH_2Cl_2 durante 24 horas à -23 graus centígrados; - lavagem com solução aquosa de HCl 5%; - evaporação do solvente. O (2S, 3R)-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol é obtido em 56% de rendimento. c) - tratamento do derivado tosilado obtido na etapa anterior com trifenilfosfina, dietil-azodicarboxilato, ácido p-nitrobenzóico em benzeno durante 8 horas à temperatura ambiente; - evaporação do solvente; - separação do produto por cromatografia em coluna empregando-se sílica gel como fase estacionária. O (2S,3S)-3-O-p-nitrobenzoil-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil 1,3-pentanodiol é obtido em 79% de rendimento. d) - tratamento do éster obtido na etapa anterior com K_2CO_3 , metanol e água durante 2 horas à temperatura ambiente; - evaporação do metanol; - adição de éter etílico e água; - extração com éter etílico; - evaporação do solvente. O (2S, 3S)-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol é obtido em 93% de rendimento. e) - tratamento do álcool obtido da etapa anterior com anidrido propiônico, trietilamina em CH_2Cl_2 durante 2h à temperatura ambiente; - lavagem com solução aquosa de HCl 5%; - evaporação do solvente. O (2S,3S)-3-O-propionil-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol é obtido em 82% de rendimento. f)- tratamento do derivado propionilado obtido na etapa anterior com tBuOK em THF



- durante 10 minutos à 0 grau centigrado; - adição de HCl concentrado, seguido de agitação durante 12 horas; - adição de água; - extração da fase aquosa com éter etílico; - evaporação do solvente. A lactona (3S,5S, 6S)
5. -6-etil-tetrahydro-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona é obtida em em 55% de rendimento. g) - tratamento da lactona obtida na etapa anterior com brometo de etil magnésio em éter etílico durante 30 minutos à -78 graus centígrados; - adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl ; - extração da
10. fase aquosa com éter etílico; - evaporação do solvente. O feromônio natural, produzido pelo besouro *Lasioderma serricorne* F., (4S,6S, 7S)-4,6-dimetil-7-hidróxi-3-nonanona é obtido em 70% de rendimento.

2. "PROCESSO DE SINTESE DA

15. FORMA NATURAL DO FEROMONIO SEXUAL DE LASIODERMA SERRICORNE F.", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizado pelo fato de, nas etapas b.3) e e), a trietilamina ser substituída por piridina.

3. "PROCESSO DE SINTESE DA

20. FORMA NATURAL DO FEROMONIO SEXUAL DE LASIODERMA SERRICORNE F.", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizado pelo fato de na etapa e), o anidrido propiônico ser substituído por cloreto de propionila.

4. "PROCESSO DE SINTESE DA

25. FORMA NATURAL DO FEROMONIO SEXUAL DE LASIODERMA SERRICORNE F.", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizado pelo fato de ser, na etapa g), o brometo de etil magnésio

obtido pela reação entre brometo de etila e magnésio metálico.

5. "PROCESSO DE SINTESE DA FORMA NATURAL DO FEROMONIO SEXUAL DE LASIODERMA SERRICOR-NE F.", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizado pelo fato de na etapa c, o ácido p-nitrobenzoico ser substituído pelo ácido 3,5-dinitrobenzoico.

RESUMO

Patente de Invenção "PROCESSO DE SÍNTESE DA FORMA DO FEROMÔNIO DE LASIODERMA SERRICORNE F.", compreendendo um processo de obtenção da forma natural do feromônio sexual produzido pela fêmea do besouro *Lasioderma serricorne* F., praga que ataca as folhas de fumo em fase de armazenamento; o feromônio natural é preparado em rendimento superior aos métodos convencionais e a partir da metodologia de formação do primeiro centro quiral empregando fermento de padaria (*S. cerevisiae*) como reagente; no presente processo, os três centros quirais do feromônio são elaborados durante a síntese, o feromônio natural é obtido em 80% de excesso enantiomérico e sem contaminação pelos demais isômeros; o feromônio natural obtido, ou seja (4S,6S,7S)-4,6-dimetil-7-hidróxi-3-nonanona é uma substância bio-atraente utilizada, juntamente com outras substâncias de agregação, para controle da praga *Lasioderma serricorne* F.