



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

## CARTA PATENTE Nº BR 102015029879-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 102015029879-0

(22) Data do Depósito: 27/11/2015

(43) Data da Publicação do Pedido: 06/06/2017

(51) Classificação Internacional: A01N 31/16.

(52) Classificação CPC: A01N 31/16.

(54) Título: PROCESSO DE SÍNTESE E USO DO FEROMÔNIO DE ATRAÇÃO SEXUAL DA BLATTELLA GERMANICA

(73) Titular: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL. CGC/CPF: 88648761000103. Endereço: R. Francisco Getúlio Vargas 1130, Bloco A, Sala 301, Caxias do Sul, RS, BRASIL(BR), 95070-560

(72) Inventor: SIDNEI MOURA E SILVA; THIAGO BARCELLOS DA SILVA; RAFAEL BORGES; RODRIGO OLIVEIRA DA SILVA.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 27/11/2015, observadas as condições legais

Expedida em: 14/05/2019

Assinado digitalmente por:

**Liane Elizabeth Caldeira Lage**

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

## **Relatório Descritivo de Patente de Invenção**

### PROCESSO DE SÍNTESE E USO DO FEROMÔNIO DE ATRAÇÃO SEXUAL DA *BLATTELLA GERMANICA*

#### **Campo da Invenção**

**[0001]** A presente invenção descreve a otimização do processo de síntese do feromônio de atração sexual da *Blattella germanica* (L.), de nome IUPAC 3-metilbutanoato de (3,6-dioxocicloexa-1,4-dien-1-il)metila (I), também denominado blattellaquinona ou isovaletaro de gentisilquinona. Mais especificamente, a presente invenção relata uma rota sintética verde e economicamente viável para a síntese da blattellaquinona. A presente invenção se situa nos campos da Química e Biologia.

#### **Antecedentes da Invenção**

**[0002]** O Brasil é um dos maiores países agrícolas do mundo. A grande extensão do seu território e climas permite que uma grande variedade de subsídios agrícolas sejam produzidos e comercializados, tanto internamente quanto externamente. Para fornecer produtos em altas quantidades e relativa qualidade, muitos agricultores empregam pesticidas, buscando diminuir a perda natural de produtos pelas pragas que o acometem. Com a finalidade de reduzir o emprego de inseticidas na agricultura, novas práticas de monitoramento e controle de insetos-praga têm sido desenvolvidas como, por exemplo, a utilização de feromônios. Estes sinalizadores químicos são espécie-específicos e atóxicos, não afetando outros animais benéficos como aves e artrópodes predadores destes insetos.

**[0003]** A forma como os insetos decifram compostos voláteis liberados por outros insetos ou plantas é um tópico de extrema importância no estudo do processo de reconhecimento de parceiros sexuais, seleção de plantas hospedeiras e no processo de especiação. Este conhecimento é essencial também para o desenvolvimento de técnicas de controle de insetos baseadas

no uso de semioquímicos, os quais são substâncias químicas envolvidas na comunicação entre organismos. Feromônios são semioquímicos utilizados para comunicação entre indivíduos da mesma espécie, enquanto aleloquímicos são utilizados para a comunicação entre indivíduos de espécies diferentes.

**[0004]** Em muitas espécies a produção de feromônios sexuais é modulada de acordo com o potencial de atração dos machos. Algumas delas produzem uma mistura de compostos como atrator, sendo esta mistura variável de acordo com a época do ano. Outros fatores como a variabilidade genética e a disposição geográfica também modificam a razão entre estes importantes componentes químicos. Dessa forma a análise da composição pode ser utilizada para indicar todos estes dados.

**[0005]** A utilização de semioquímicos (estímulos químicos) e em particular, feromônios sexuais, tem se destacado dentre os biopesticidas. Pesquisas na área têm aumentado consideravelmente, em muitas ordens de insetos, sendo regularmente publicadas em revistas científicas, envolvendo aspectos biológicos, fisiológicos, comportamentais, bioquímicos e genéticos.<sup>4</sup>

**[0006]** Os semioquímicos, apesar de produtos químicos, são considerados biopesticidas e aceitos em produção orgânica por serem idênticos aos produtos naturais. Por isso o mercado de semioquímicos vem crescendo anualmente junto do mercado de biopesticida e o interesse por estes produtos tem aumentado. Existem poucos dados sobre o mercado de semioquímicos, mas estima-se que hoje ocupe 600 mil hectares em todo o mundo distribuídos em culturas alto valor agregado, pois são caros e de difícil manejo. Estas características impedem a utilização destes produtos em áreas comerciais de grandes culturas como soja, milho, cana-de-açúcar e algodão. O grande desafio para a indústria de semioquímicos é conquistar estes mercados ganhando grandes volumes e escala de produção.

**[0007]** Em relação à síntese de novos compostos bioativos com aplicação em controle biológico em culturas regionais, sabe-se hoje que o Brasil é um país essencialmente agrícola, com uma área onde ainda existe

uma necessidade crescente de novas tecnologias para tornar essa vocação em desenvolvimento de fato.

**[0008]** Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

**[0009]** O documento WO2006019648 revela o composto *blattellaquinona*, seu uso como inseticida e seu processo de obtenção. Este documento diferencia-se da presente invenção, pois, embora a finalidade de ambos seja a obtenção do mesmo produto, há divergências entre os processos de síntese revelados em cada um.

**[0010]** O documento “A Novel Catalytic Hypervalent Iodine Oxidation of p-Alkoxyphenols to p-Quinones Using 4-Iodophenoxyacetic Acid and Oxone®” (Yakura, et al. Tetrahedron 2010, 66, 5833) revela estudo metodológico para a oxidação de derivados fenólicos empregando quantidades catalíticas de reagentes de iodo hipervalente e Oxone® como co-catalisador, utilizando a síntese da *blattellaquinona* como exemplo. Tal documento distingue-se da presente invenção pois tanto os reagentes quanto os catalisadores utilizados neste processo, não se assemelham completamente ao descrito pelos inventores desta invenção, assim como as proporções utilizadas destes compostos, e também as condições e tempo de reação nas quais foi obtido o produto final.

**[0011]** Assim, do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

**[0012]** Portanto, conclui-se que o desenvolvimento de novas tecnológicas é necessário para o aumento do rendimento das sínteses dos biopesticidas e para a diminuição da contaminação gerada pelo uso indiscriminado de agrotóxicos, de maneira que este produto também seja economicamente viável para o emprego em grandes áreas agrícolas.

### **Sumário da Invenção**

**[0013]** Dessa forma, a presente invenção tem por objetivo resolver os problemas constantes no estado da técnica a partir do desenvolvimento de otimizações no processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica* (L.), de forma a torna-lo mais eficiente e viável economicamente.

**[0014]** O emprego de reagentes de menor custo frente aos tradicionalmente utilizados, que não apresentam redução do rendimento final do processo, reflete em forma de decréscimo do preço do produto final, tornando-o mais acessível ao uso em ambientes agrícolas.

**[0015]** Como primeiro objeto, a invenção apresenta um processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica* (L.), também denominada *blattellaquinona* (3-metilbutanoato de (3,6-dioxoccloexa-1,4-dien-1-il)metila), compreendendo as etapas de:

a) Síntese do intermediário 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila por meio da reação de acilação do álcool 2,5-dimetoxibenzílico com o cloreto de isovalerila, empregando trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) como base da reação, dimetilaminopiridina (DMAP) como promotor da reação e tetrahidrofurano (THF) como solvente;

b) Remoção do solvente utilizado;

c) Síntese da blattellaquinona por meio da oxidação do grupamento aromático empregando como agente oxidante e co-catalisador 2  $\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (Oxone®) e 2,2,2-trifluorometanol/água (1:2) como solvente;

d) Remoção do solvente e purificação do produto.

**[0016]** Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta o uso do feromônio de atração sexual da *Blattella germanica* (L.) na fabricação de armadilha para atração ou combate à pelo menos uma espécie de inseto.

**[0017]** Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados é a otimização do processo de síntese do feromônio

sexual da *Blattella germanica*, tornando-o mais e acessível economicamente e diminuindo a quantidade de resíduos tóxicos gerados, sem apresentar queda no rendimento geral do processo.

**[0018]** Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

### **Breve Descrição das Figuras**

**[0019]** Com o intuito de melhor definir e esclarecer o conteúdo do presente pedido de patente, são apresentadas as presente figuras:

**[0020]** A figura 1 mostra o esquema da síntese do composto 4 (3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila) a partir do composto 2 ((2,5-dimetoxifenil)metanol).

**[0021]** A figura 2 mostra o cromatograma obtido após a reação de formação do éster 4.

**[0022]** A figura 3 mostra o esquema da síntese da blattellaquinona.

**[0023]** A figura 4 mostra o cromatograma obtido após extração da reação de síntese da blattellaquinona.

**[0024]** A figura 5 mostra o espectro de massas da blattellaquinona obtido por impacto de elétrons (MS-EI) (espectro acima) e expansão (espectro abaixo).

**[0025]** A figura 6 mostra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da blattellaquinona.

**[0026]** A figura 7 mostra a expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da blattellaquinona (Figura 6) na região entre 6,6 e 6,8 ppm.

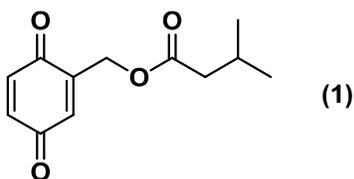
**[0027]** A figura 8 mostra o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) da blattellaquinona.

**[0028]** A figura 9 mostra o esquema do formato do teste.

[0029] A figura 10 mostra o gráfico relacionando a atração das baratas com os relativos testes realizados.

### **Descrição Detalhada da Invenção**

[0030] A presente invenção descreve a otimização do processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica* (L.) de fórmula estrutural (1), de forma a reduzir o custo de produção e, conseqüentemente, do produto final, e também diminuir a quantidade de resíduos tóxicos gerados durante a síntese.



[0031] Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta o processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica* (L.), também denominada *blattellaquinona* (3-metilbutanoato de (3,6-dioxocicloexa-1,4-dien-1-il)metila), compreendendo as etapas de:

a) Síntese do 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila por meio da acilação do álcool 2,5-dimetoxibenzílico com o cloreto de isovalerila, empregando trietilamina (Et<sub>3</sub>N) como base da reação, dimetilaminopiridina (DMAP) como promotor da reação e tetrahydrofurano (THF) como solvente;

b) Remoção do solvente utilizado;

c) Síntese da *blattellaquinona* por meio da oxidação do grupamento aromático empregando como agente oxidante e co-catalisador 2 KHSO<sub>5</sub>.KHSO<sub>4</sub>.K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Oxone®) e 2,2,2-trifluorometanol/água (1:2) como solvente;

d).Remoção do solvente e purificação do produto.

[0032] Em uma concretização, a etapa a) compreende as seguintes sub-etapas:

a) Adição de álcool 2,5-dimetoxifenilmetanol, trietilamina, DMAP e THF anidro a um vial seco sob atmosfera de N<sub>2</sub> e munido de agitação magnética;

b) Resfriamento do sistema a 0°C, seguida da adição lenta de cloreto de isovalerila;

c) Manutenção da mistura reacional a temperatura de 0°C sob agitação por 30 minutos.

d) Remoção da mistura reacional do resfriamento e agitação por mais 60 minutos, a temperatura ambiente.

**[0033]** Em uma concretização, a etapa a) compreende as proporções de (2,0 mmol; 336 mg; 287 µL) de 2,5-dimetoxifenilmetanol, (2,4 mmol; 290 mg; 293 µL) de trietilamina, (0,02 mmol; 24 mg) de DMAP, (1 mL) de THF anidro e (2,4 mmol; 290 mg; 293 µL) de cloreto de isovalerila.

**[0034]** Em uma concretização, a etapa a) compreende as proporções de (40,0 mmol; 6,728 g; 5,734 mL) de 2,5-dimetoxifenilmetanol, (60,0 mmol; 8,360 mL) de trietilamina, (0,4 mmol; 48 mg) de DMAP, (20 mL) de THF anidro e (48,0 mmol; 5,787 g; 5,852 mL) de cloreto de isovalerila.

**[0035]** Em uma concretização, a etapa b) compreende as seguintes sub-etapas:

a) Adição de 10 mL acetato de etila (AcOEt) e 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio;

b) Remoção da fase aquosa e lavagem da fase orgânica com água (2 x 5 mL);

c) Evaporação do solvente orgânico e obtenção do produto 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila com um rendimento de 98%, na forma de um sólido amarelado.

**[0036]** Em uma concretização, a etapa c) compreende as seguintes sub-etapas:

a) Adição do éster 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila a um vial munido de agitação magnética, seguida da adição de uma mistura de 2,2,2-trifluorometanol e H<sub>2</sub>O;

b) Adição do Oxone® e do ácido *p*-iodofenoxiacético;

c) Manter a mistura reacional sob forte agitação à temperatura ambiente até a completa conversão do reagente ao produto (~5h).

**[0037]** Em uma concretização, a etapa c) compreende as proporções de (2,0 mmol; 504,6 mg) de 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila, (1,35 mL) de 2,2,2-trifluorometanol, (2,65 mL) de H<sub>2</sub>O, (4,0 mmol; 1,230 g) de Oxone® e (0,10 mmol; 28,0 mg) de ácido *p*-iodofenoxiacético.

**[0038]** Em uma concretização, a etapa c) compreende as proporções de (20,0 mmol; 5,046 g) de 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila, (13,30 mL) de 2,2,2-trifluorometanol, (26,70 mL) de H<sub>2</sub>O, (40,0 mmol; 12,294 g) de Oxone® e (0,40 mmol; 280,0 mg) de ácido *p*-iodofenoxiacético.

**[0039]** Em uma concretização, a etapa d) compreende seguintes sub-etapas:

a) Adição de 10 mL acetato de etila (AcOEt) e 10 mL de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 10 mL);

b) Remoção da fase aquosa e lavagem da fase orgânica com água (2 x 10 mL);

c) Evaporação do solvente orgânico e purificação do produto em coluna de sílica utilizando hexano/AcOEt (9:1) como eluente.

**[0040]** Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta o uso do feromônio de atração sexual da *Blattella germanica* (L.) na fabricação de armadilha para atração ou combate à pelo menos uma espécie de inseto.

**[0041]** Em uma concretização do uso, o feromônio de atração sexual da *Blattella germanica* (L.) é obtido pelo processo conforme definido acima.

**[0042]** Em uma concretização do uso, a espécie de inseto é *Blattella germanica* ou outras espécies.

### **Mortalidade**

**[0043]** Situação em que o inseto se encontra sem nenhum movimento evidente, de qualquer apêndice, após observação por um período mínimo de 3 segundos.

**Sistema-teste**

**[0044]** Qualquer animal, planta, microorganismo, bem como, outro sistema celular, subcelular, químico ou físico, ou combinação destes, incluindo os sistemas ecológicos complexos, que se definam como objeto de estudo.

**Substância-teste**

**[0045]** Qualquer espécie química, biológica ou biotecnológica, formulação ou metabólito, que está sob investigação em um estudo.

**[0046]** Na primeira etapa do processo, a substituição de piridina por trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) proporciona diminuição do custo de produção, visto que a  $\text{Et}_3\text{N}$ , além de mostrar-se eficiente como base nessas reações quando utilizada em menores concentrações do que a base utilizada tradicionalmente, também apresenta menor custo em relação à piridina.

**[0047]** Ainda na primeira etapa, o uso do tetrahidrofurano (THF) como solvente, em substituição ao uso do diclorometano, também mostrou bom rendimento em comparação ao método usual, além da vantagem de eliminar a geração de resíduos clorados nesse processo, os quais apresentam alta toxicidade e custo de descarte.

**[0048]** Já na segunda etapa do processo, apesar do aumento do tempo de reação, a menor proporção de co-catalisador utilizado proporcionou diminuição da quantidade de solvente utilizado sem que houvesse decréscimo na conversão realizada. Esta alteração é muito importante quando aumenta-se a escala do processo, pois quanto menor a quantidade de reagentes utilizada, menor será o preço do produto final.

**Exemplos . Realizações Preferenciais**

**[0049]** Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

Exemplo I – Comparação dos dados obtidos da literatura.

**[0050]** Para a reação de acilação, que é a primeira etapa reacional, substituiu-se o emprego da base piridina por trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), conforme ilustrada pela Figura 1. A piridina é um solvente muito eficiente em reações de acilação, entretanto altamente tóxico. A  $\text{Et}_3\text{N}$  além de possuir um menor custo frente a piridina, é também eficiente nestas reações sendo geralmente utilizada entre 2 a 4 equivalentes na presença de solventes como diclorometano ou tetrahidrofurano (THF). Assim, avaliou-se o solvente apropriado e diferentes concentrações molares de trietilamina, utilizando uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) como promotor da reação, conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Estudo das condições reacionais para a síntese do intermediário 4

Entrada	$\text{Et}_3\text{N}$ (equiv.)	solvente	conc. molar ( $\text{mol.L}^{-1}$ )	tempo (h)	conv. <sup>b</sup> (%)	rend. (%)
1	4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0,5	1,0	>99	95
2	4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	1,0	1,0	>99	nd
3	2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	1,0	1,0	>99	nd
4	2	THF	1,0	1,0	>99	nd
5	1,5	THF	1,0	1,0	>99	nd
6	1,5	THF	2,0	1,0	>99	96

<sup>a</sup> Reações realizadas em uma escala de 2,0 mmol para os reagentes 2, 0 °C (30 minutos), t.a. (temperatura ambiente); <sup>b</sup> determinado por CG-MS; nd: não determinado.

**[0051]** Como observado na Tabela 1, foi possível diminuir a quantidade da base  $\text{Et}_3\text{N}$  para 1,5 equivalentes em relação ao reagente 2, e principalmente substituir o diclorometano utilizado como solvente por tetrahidrofurano (THF) (linhas 5 e 6). Esta substituição é extremamente importante com a relação à geração de resíduos clorados, o que implica a toxicidade desta classe de solventes.

**[0052]** Avaliou-se a reação sem o uso de solvente, apenas utilizando a trietilamina como base e solvente. Porém observou-se que são necessários 1,5 equivalentes de Et<sub>3</sub>N para a perfeita solubilização do sal de amônio formado durante a reação.

**[0053]** Com as condições reacionais otimizadas, realizou-se o *scale-up* da reação em uma escala de 0,040 mol. Como esperado, após 1 hora de reação todo o álcool 2 foi convertido ao respectivo éster 4, em um rendimento de 97%. Por análise de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS, Figura 2) observamos que o produto 4 foi obtido com uma pureza de >99% sem a necessidade de um processo de purificação, sendo empregado diretamente na segunda etapa da síntese da *blattellaquinona*. A estrutura química do intermediário 4 foi elucidada por espectrometria de massas de alta e baixa resolução e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

**[0054]** Com as condições reacionais otimizadas para a síntese do intermediário 4 o éster 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila, investigou-se a reação de oxidação para a obtenção da *blattellaquinona*. Os experimentos estão descritos na Tabela 2 e a reação ilustrada na Figura 3.

Tabela 2. Estudo das melhores condições reacionais para a síntese da *blattellaquinona*.<sup>a</sup>

#	cat. 5 (equiv.)	Oxone® (equiv.)	solvente	conc. molar cat. (mol L <sup>-1</sup> )	tempo (h)	conv. <sup>b</sup> (%)	rend. (%)
1	0,05	4,0	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH/ H <sub>2</sub> O (1:2)	0,1	1,5	98	97
2	0,05	3,0	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH/ H <sub>2</sub> O (1:2)	0,1	2,5	>99	96
3	0,05	2,0	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH/ H <sub>2</sub> O (1:2)	0,1	4	>99	97
4	0,05	1,5	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH/ H <sub>2</sub> O (1:2)	0,1	24	65	nd
5	0,01	2,0	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH/ H <sub>2</sub> O (1:2)	0,1	24	22	nd
6	0,05	2,0	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH/ H <sub>2</sub> O (1:2)	0,2	4,5	>99	nd
7	0,05	2,0	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH/ H <sub>2</sub> O (1:2)	0,5	5	>99	96
8	0,05	2,0	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH/ H <sub>2</sub> O (1:5)	0,5	8	45	nd
9	0,05	2,0	CH <sub>3</sub> CN/ H <sub>2</sub> O (1:2)	0,5	24	43	nd
10 <sup>c</sup>	0,05	2,0	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH/ H <sub>2</sub> O (1:2)	0,5	0,5	<5	nd

<sup>a</sup> Reações realizadas em uma escala de 2,0 mmol para o reagentes 4, temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C); <sup>b</sup> determinado por CG-MS; <sup>c</sup> energia de micro-ondas, 60 °C; nd: não determinado.

**[0055]** Inicialmente avaliou-se as mesmas condições reacionais descritas pela literatura, Yakura e coautores, (linha 1). Acompanhando o curso da reação por cromatografia em camada delgada (CCD) foi observado que após 1,5 horas de reação todo o reagente inicial havia sido consumido.

**[0056]** Adicionalmente, observou-se a mudança da coloração da mistura reacional, passando de um vermelho tijolo a amarelo claro. A blattellaquinona foi obtida nestas condições em um rendimento bruto de 97%. Por análise de GC-MS foi observado uma pequena quantidade do reagente inicial. Uma rápida purificação através de coluna cromatográfica forneceu a blattellaquinona em 97% de rendimento e uma pureza de 99%. Sabendo que um dos problemas desta metodologia é o volume excessivo de solvente e o excesso de Oxone® como co-catalisador (4 equivalentes), foram realizados alguns experimentos com o objetivo de diminuir tanto o volume de solvente necessário para a reação, bem como quantidade de Oxone®.

**[0057]** Como descrito na Tabela 2 (linhas 2 e 3), é possível diminuir a quantidade de Oxone® na reação sem que haja o decréscimo na conversão, e conseqüentemente diminuindo a geração de resíduos. Porém, para a completa conversão é necessário estender o tempo reacional, que passa de 1,5 horas para 4 horas de reação. O emprego de 1,5 equivalentes de Oxone® inviabiliza a formação do produto 1, e a reação mostra-se incompleta mesmo após 24 horas (linha 4). Com o decréscimo da quantidade do catalisador 5 de 0,05 para 0,01 equivalentes a reação também mostra-se incompleta após o período de 24 horas (linha 5).

**[0058]** O principal problema observado na metodologia descrita por Yakura e coautores é a baixa concentração molar em que a reação ocorre (0,1 mol.L<sup>-1</sup>). Este fato torna-se um problema quando há a intenção de fazer o *scale-up* da reação, em que são necessários grandes volumes de solvente e reatores maiores, o que leva ao substancial aumento na geração de resíduos. Desta forma, avaliou-se o uso de quantidades menores de solvente. Como mostrado nas linhas 6 e 7, é possível aumentar a concentração para 0,5 mol.L<sup>-1</sup>

sem decréscimo na conversão (>99%), obtendo-se a *blattellaquinona* (1) em um rendimento de 96%.

**[0059]** A relação da mistura de solventes 2,2,2-trifluorometanol/água foi alterada de 1:2 para 1:5 (linha 8). Neste caso, a conversão do intermediário 4 ao produto 1 não mostrou-se completa após 8 horas de reação. Como mencionado, o 2,2,2-trifluoroetanol é um importante solvente em reações de oxidação mediada por iodo-hipervalente. Quando avaliamos o emprego de uma mistura de acetonitrila/ água, apenas 43% de conversão foi observado após 24 de reação (linha 9).

**[0060]** Adicionalmente avaliamos a energia de micro-ondas na reação (Tabela 2, linha 10). Embora tenha sido realizado apenas um experimento utilizando a energia de micro-ondas com o intuito de acelerar a velocidade da reação, observamos que após 30 minutos pouco produto havia sido formado (>5%). Não foi observado a degradação do intermediário 4, porém, houve o escurecimento da solução, o que pode indicar uma degradação do Oxone®. Outros testes de oxidação do intermediário 4 utilizando irradiação por micro-ondas estão sendo realizados no laboratório.

**[0061]** Com as condições reacionais otimizadas para a síntese da *blattellaquinona* em uma escala de 2,0 mmol, aumentamos a escala para 0,020 mol. Como esperado, após 5 h de reação houve a mudança na coloração da reação e conseqüentemente a conversão total do intermediário ao produto final. A análise por cromatografia gasosa (Figura 4) do produto bruto, ou seja, sem purificação, mostrou uma pureza >99% para a *blattellaquinona*. Como a coloração do produto (amarelo escuro) não estava de acordo com o esperado (amarelo claro) uma rápida purificação em uma coluna curta de sílica foi realizada, obtendo-se então a *blattellaquinona* com a coloração desejada em 98% de rendimento.

**[0062]** A confirmação da estrutura química da *blattellaquinona* foi confirmada por espectroscopia de massas de baixa e alta resolução, bem como ressonância magnética nuclear. No espectro de massas de baixa resolução

observamos o pico do íon molecular  $[M]^+$  com  $m/z$  222 com uma pequena intensidade de 0,27% (Figura 5 - expansão). O pico  $[M-42]^+$  com  $m/z$  180 (5,9%) refere-se a fragmentação do grupo isopropila, o qual ocorre através rearranjo do tipo McLafferty com clivagem da ligação- $\beta$  em relação ao grupo carbonílico (C=O). O pico  $[M-84]^+$  com  $m/z$  138 (18,2%) é referente à fragmentação da ligação entre o carbono carbonílico e o oxigênio alcoílico, levando a formação do cátion radical do álcool 2-(hidroximetil)-1,4-benzoquinona. O íon  $[M-100]^+$  com  $m/z$  122 (11,6%) refere à perda de um oxigênio carbonílico do cátion radical 2-(hidroximetil)-1,4-benzoquinona. O íon com  $m/z$  85 (52,8%) é o resultado da clivagem entre o carbono carbonílico e o oxigênio alcoílico, típica de ésteres, formando o íon acílio  $[M-137]^+$ . Por fim, o pico base,  $m/z$  57 (100%), o qual indica o cátion radical isopropila.

**[0063]** Na análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1H$ ) da *blattellaquinona*, são observados em 0,99 ppm um duplete ( $J = 6,6$  Hz) referente aos 6 hidrogênios presentes nas metilas grupo isopropila, conforme a Figura 6. O multiplete compreendido entre 2,03-2,23 ppm é referente ao hidrogênio metínico  $H^2$ . O sinal dos hidrogênios metilênicos  $H^{3a}$  e  $H^{3b}$  são observados em 2,30 ppm como um duplete ( $J = 6,6$  Hz). Os hidrogênios metilênicos  $H^{4a}$  e  $H^{4b}$  da porção alcoílica aparecem em 5,0 ppm como um duplete uma pequena constante de acoplamento,  $J = 2,0$  Hz. Constantes de acoplamento baixas significam um acoplamento de longa distância ou um sistema com rotação restrita. Uma vez que a porção 1,4-benzoquinona é altamente insaturada, há o acoplamento de longa distância ( $^4J = 2,0$  Hz) entre os hidrogênios metilênicos  $H^{4a}$  e  $H^{4b}$  com o hidrogênio vinílico  $H^7$ . O quarteto de dupletos (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) observado em 6,69 ppm é atribuído ao hidrogênio  $H^7$ , o qual apresenta uma multiplicidade de primeira ordem com  $^4J = 2,0$  Hz referente ao acoplamento com os hidrogênios  $H^{4a}$ ,  $H^{4b}$  e  $H^6$  e uma pequena constante  $^5J = 0,6$  Hz referente ao acoplamento  $H^7 - H^5$ . Os últimos dois sinais são referentes aos hidrogênios  $H^5$  e  $H^6$ , os quais são observados na expansão do espectro (**Erro!**

**Fonte de referência não encontrada.**) Os sinais referentes a estes hidrogênios constitui um sistema de spins AB e apresenta-se como um sinal distorcido que se refere a dois sinais. O primeiro em 6,77 ppm referente ao  $H^6$  apresenta-se como um duplete de dupletos com  ${}^3J H^6-H^5 = 10,1$  Hz e  ${}^4J H^6-H^7 = 1,9$  Hz. Já o sinal em 6,81 ppm, atribuído ao  $H^5$  apresenta-se também como um duplo duplete com  ${}^3J H^5-H^6 = 10,1$  Hz e  ${}^5J H^5-H^7 = 0,6$  Hz.

**[0064]** Com relação ao espectro de carbono-13 da *blattellaquinona*, observa-se na Figura 8 todos os 12 carbonos esperados para a molécula da *blattellaquinona*.

Exemplo II – Processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica* (L.).

### 1. Síntese do 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila (escala de 2,0 mmol)

**[0065]** Em um vial de 10,0 mL seco, sob atmosfera de  $N_2$  e munido de agitação magnética, foi adicionado o álcool 2,5-dimetoxifenilmetanol (2,0 mmol; 336 mg; 287  $\mu$ L), trietilamina (2,4 mmol; 290 mg; 293  $\mu$ L) e DMAP (0,02 mmol; 24 mg) e THF anidro (1 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C seguido da adição lenta do cloreto de isovalerila (2,4 mmol; 290 mg; 293  $\mu$ L). A mistura reacional foi mantida sob agitação e a temperatura de 0 °C por 30 minutos e posteriormente foi removido ao resfriamento, e a mistura reacional foi mantida sob agitação e a temperatura ambiente por mais 60 minutos. Para a extração foi adicionado 10 mL de AcOEt e 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa foi removida e a fase orgânica lavadas com água (2 x 5 mL). O solvente orgânico foi evaporado e o produto obtido como um óleo amarelado.

**[0066]** Rendimento: 487,2 mg; 1,93 mmol (96,5%). RMN de  ${}^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 2,13 (m, 1H); 2,25 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,15 (s, 2H); 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 2H); 6,91 (m, 1H). RMN de  ${}^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 22,52; 25,90; 43,58; 55,84; 56,10; 61,49;

111,61; 113,74; 115,64; 125,62; 151,72; 153,56; 173,15. CG MS (IE) [m/z (%): 252 (66,6), 168 (100), 151 (61,7), 121 (45,3), 91 (15,0) 57 (19,4). HRMS (ESI-TOF): calculado para  $C_{14}H_{20}O_4Na$   $[M+Na]^+$ : 275,1259; encontrado: 275,1271.

### **1.1. Síntese do 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila (escala de 40,0 mmol)**

**[0067]** Foi empregado o mesmo procedimento descrito no item 1 utilizando um frasco reacional de 100,0 mL e as seguintes quantidades: 2,5-dimetoxifenilmetanol (40,0 mmol; 6,728 g; 5,734 mL), cloreto de isovalerila (48,0 mmol; 5,787 g; 5,852 mL). Trietilamina (60,0 mmol; 8,360 mL) e DMAP (0,4 mmol; 48 mg) e THF anidro (20 mL).

**[0068]** Rendimento: 9,783 g; 38,80 mmol (97%). Dados espectrais idênticos aos obtidos no procedimento descrito no item 1.1.

### **2. Síntese da *blattellaquinona* [3-metilbutanoato de (3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-il)metila], (escala de 2 mmol)**

**[0069]** Em um vial de 30,0 mL munido de agitação magnética, foi adicionado o éster 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila (2,0 mmol; 504,6 mg) seguido de uma mistura de 2,2,2-trifluorometanol (1,35 mL) e  $H_2O$  (2,65 mL). Após, foi adicionado Oxone® (4,0 mmol; 1,230 g) e o ácido p-iodofenoxiacético (0,10 mmol; 28,0 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação forte à temperatura ambiente até a completa conversão do reagente ao produto (5 h). O fim da reação pode ser observado pela troca de coloração do meio reacional, que passa do vermelho tijolo ao amarelo ouro. Para a extração foi adicionado 10 mL de AcOEt e a fase orgânica lava com  $H_2O$  (2 × 10 mL) e uma solução saturada de  $NaHCO_3$  (2 × 10 mL). O solvente foi evaporado e o produto resultante foi purificado em uma coluna de sílica utilizando hexano/AcOEt (9:1) como eluente. A *blattellaquinona* foi obtida como um sólido de cor amarela. Os dados espectrais obtidos estão de acordo com os dados descritos na literatura.

**[0070]** Rendimento: 425,0 mg; 1,91 mmol (96%). Ponto de fusão: 45 – 46 °C. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 2,03-2,23 (m, 1H), 2,30 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 5,00 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,69 (qd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 10,1, 0,6 Hz, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22,53; 25,79; 43,15; 59,36; 131,59; 136,64; 136,73; 143,43; 172,25; 186,29; 187,15. CG MS (IE) [m/z (%): 222 (0,8), 179 (5,8), 138 (18,1), 122 (11,6), 85 (52,8), 57 (100). HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 245,0790; encontrado: 245,0786.

#### **4. Síntese da *blattellaquinona* [3-metilbutanoato de (3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)metila], (escala de 20 mmol)**

**[0071]** Foi empregado o mesmo procedimento descrito no item 2 utilizando um frasco reacional de 100,0 mL e as seguintes quantidades: 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila (20,0 mmol; 5,046 g), 2,2,2-trifluorometanol (13,30 mL), H<sub>2</sub>O (26,70 mL). Oxone<sup>®</sup> (40,0 mmol; 12,294 g), ácido *p*-iodofenoxiacético (0,40 mmol; 280,0 mg). Rendimento: 4,365 g; 19,64 mmol (98,2%).

#### **Exemplo III - Teste de eficácia**

**[0072]** Para testar a eficácia de atração do feromônio, usamos o método preconizado pela ANVISA com algumas adaptações.

**[0073]** Arena de superfície lisa, não porosa, inerte, com dimensões de 1m × 1m × 10cm de altura, com o abrigo colocado em uma extremidade e a isca e a dieta (ração para cachorros adultos) em placa de Petri colocadas na outra extremidade, com água, de acordo com a Figura 9.

**[0074]** O sistema-teste é composto por 100 baratas da espécie *Blatella germanica*, adultas, 3 a 4 meses, criadas em biotério com temperatura e umidade controladas (23°C a 27°C e 50 a 70%, respectivamente), alimentadas com dieta específica e aclimatadas em jejum por, no mínimo, 12 horas antes do estudo.

**[0075]** O delineamento experimental foi feito pelo número de indivíduos por repetição: 100 *Blattella germanica* (L.), sendo 50% machos e 50% fêmeas. A temperatura da sala onde foram realizados os testes foi regulada entre 23°C e 27°C, e a umidade relativa entre 50% e 70%. A substância teste (feromônio) foi adicionada em duas concentrações diferentes (0,1 e 1% m/v) em água. O teste foi realizado em triplicada em três dias diferentes, sendo a contagem feita em três períodos (24, 48, 72 horas) após a introdução dos insetos nos sistema-teste. As baratas foram introduzidas no sistema-teste próximo ao abrigo. Para o controle foi usado um gel baraticida comercial.

Resultados dos testes de eficácia:

**[0076]** Os resultados dos testes são apresentados na tabela 4. Comparando testemunha, observamos que o feromônio foi efetivo para atração em ambas às concentrações. Podemos observar que a atração é diretamente dependente da concentração, sendo os resultados apresentados para 1% possuem uma maior capacidade de atração. Ainda, em relação ao gel baraticida comercial, observamos uma grande diferença de atração. O gráfico da Figura 10 facilita a compreensão da capacidade atrativa do feromônio obtido sinteticamente.

Tabela 4. Resultado dos testes realizados com feromônio sintético.

<b>Teste 1 (14-07-2015)</b>								
Tempo	0,1%	Testemunha	Tempo	1%	Testemunha	Tempo	Gel bar.	Testemunha
24 h	12	1	24 h	13	1	24 h	4	1
48 h	0	2	48 h	9	6	48 h	2	1
72 h	0	0	72 h	4	0	72 h	0	0
<b>Total</b>	12	3		26	7		6	2
<b>Teste 2 (21-07-2015)</b>								
Tempo	0,1%	Testemunha	Tempo	1%	Testemunha	Tempo	Gel bar.	Testemunha
24 h	6	1	24 h	10	2	24 h	5	2
48 h	9	1	48 h	12	1	48 h	2	0
72 h	19	0	72 h	17	1	72 h	2	1
<b>Total</b>	34	2		39	4		9	3
<b>Teste 3 (23-07-2015)</b>								
Tempo	0,1%	Testemunha	Tempo	1%	Testemunha	Tempo	Gel bar.	Testemunha
24 h	8	0	24 h	10	1	24 h	2	1

48 h	4	0	48 h	12	1	48 h	2	0
72 h	6	1	72 h	5	1	72 h	3	0
<b>Total</b>	18	1		27	3		7	1

**[0077]** Por testes adicionais, observa-se que o feromônio também é efetivo para atrair e combater insetos.

**[0078]** Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

### Reivindicações

1. Processo de síntese do feromônio de atração sexual da *Blattella germanica* (L.), também denominada *blattellaquinona* (3-metilbutanoato de (3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)metila), **caracterizado** por compreender as etapas de:

1a) Síntese do intermediário 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila por meio da reação de acilação do álcool 2,5-dimetoxibenzílico com o cloreto de isovalerila, empregando trietilamina (Et<sub>3</sub>N) como base da reação e dimetilaminopiridina (DMAP) como promotor da reação;

1b) Remoção do solvente utilizado;

1c) Síntese da *blattellaquinona* por meio da oxidação do grupamento aromático empregando como agente oxidante e co-catalisador 2 KHSO<sub>5</sub>.KHSO<sub>4</sub>.K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Oxone®) e 2,2,2-trifluorometanol/água (1:2) como solvente;

1d) Remoção do solvente e purificação do produto.

2. Processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica* (L.), *blattellaquinona* (3-metilbutanoato de (3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)metila), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela etapa a) compreender as seguintes sub-etapas:

2a) Adição de álcool 2,5-dimetoxifenilmetanol, trietilamina, DMAP e THF anidro a um vial seco sob atmosfera de N<sub>2</sub> e munido de agitação magnética;

2b) Resfriamento do sistema a 0°C, seguida da adição lenta de cloreto de isovalerila;

2c) Manutenção a mistura reacional a temperatura de 0°C sob agitação por 30 minutos.

2d) Remoção da mistura reacional do resfriamento e agitação por mais 60 minutos, a temperatura ambiente.

3. Processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica*, *blattellaquinona* (3-metilbutanoato de (3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)metila),

de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pela etapa a) compreender as proporções de (2,0 mmol; 336 mg; 287 µL) de 2,5-dimetoxifenilmetanol, (2,4 mmol; 290 mg; 293 µL) de trietilamina, (0,02 mmol; 24 mg) de DMAP, (1 mL) de THF anidro e (2,4 mmol; 290 mg; 293 µL) de cloreto de isovalerila.

4. Processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica* (L.), *blattellaquinona* (3-metilbutanoato de (3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)metila), de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pela etapa a) compreender as seguintes proporções de (40,0 mmol; 6,728 g; 5,734 mL) de 2,5-dimetoxifenilmetanol, (60,0 mmol; 8,360 mL) de trietilamina, (0,4 mmol; 48 mg) de DMAP, (20 mL) de THF anidro e (48,0 mmol; 5,787 g; 5,852 mL) de cloreto de isovalerila.

5. Processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica* (L.), *blattellaquinona* (3-metilbutanoato de (3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)metila), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela etapa b) compreender as seguintes sub-etapas:

5a) Adição de 10 mL acetato de etila (AcOEt) e 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio;

5b) Remoção da fase aquosa e lavagem da fase orgânica com água (2 x 5 mL);

5c) Evaporação do solvente orgânico e obtenção do produto 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila na forma de um sólido amarelado.

6. Processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germânica*, *blattellaquinona* (3-metilbutanoato de (3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)metila), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela etapa c) compreender as seguintes sub-etapas:

a) Adição do éster 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila a um vial munido de agitação magnética, seguida da adição de uma mistura de 2,2,2-trifluorometanol e H<sub>2</sub>O;

b) Adição do Oxone® e do ácido p-iodofenoxiacético;

c) Manter a mistura reacional sob forte agitação à temperatura ambiente até a completa conversão do reagente ao produto (~5h).

7. Processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica* (L.), *blattellaquinona* (3-metilbutanoato de (3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)metila), de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pela etapa c) compreender as proporções de (2,0 mmol; 504,6 mg) de 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibenzila, (1,35 mL) de 2,2,2-trifluorometanol, (2,65 mL) de H<sub>2</sub>O, (4,0 mmol; 1,230 g) de Oxone® e (0,10 mmol; 28,0 mg) de ácido p-iodofenoxiacético.

8. Processo de síntese do feromônio sexual da *Blattella germanica* (L.), *blattellaquinona* (3-metilbutanoato de (3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)metila), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela etapa d) compreender as seguintes sub-etapas:

a) Adição de 10 mL acetato de etila (AcOEt) e 10 mL de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 10 mL);

b) Remoção da fase aquosa e lavagem da fase orgânica com água (2 x 10 mL);

c) Evaporação do solvente orgânico e purificação do produto em coluna de sílica utilizando hexano/AcOEt (9:1) como eluente.

9. Uso do feromônio de atração sexual da *Blattella germanica* (L.) **caracterizado** por ser na fabricação de armadilha para atração ou combate à pelo menos uma espécie de inseto.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9 **caracterizado** pelo feromônio de atração sexual da *Blattella germanica* (L.) ser obtido pelo processo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e pela espécie de inseto ser *Blattella germanica* ou outras espécies.

## FIGURAS

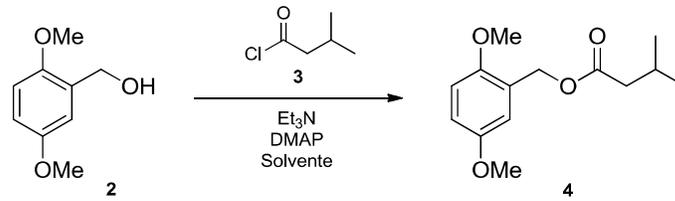


Figura 1

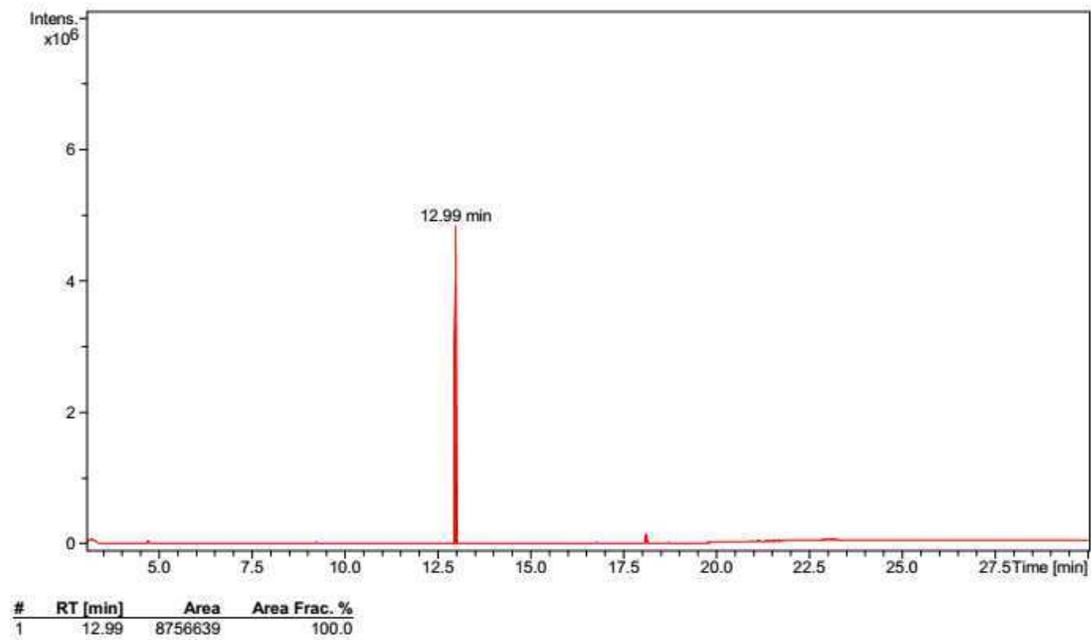


Figura 2

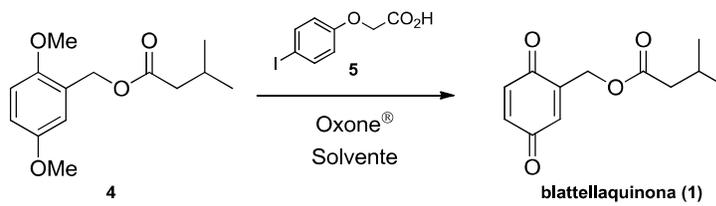


Figura 3

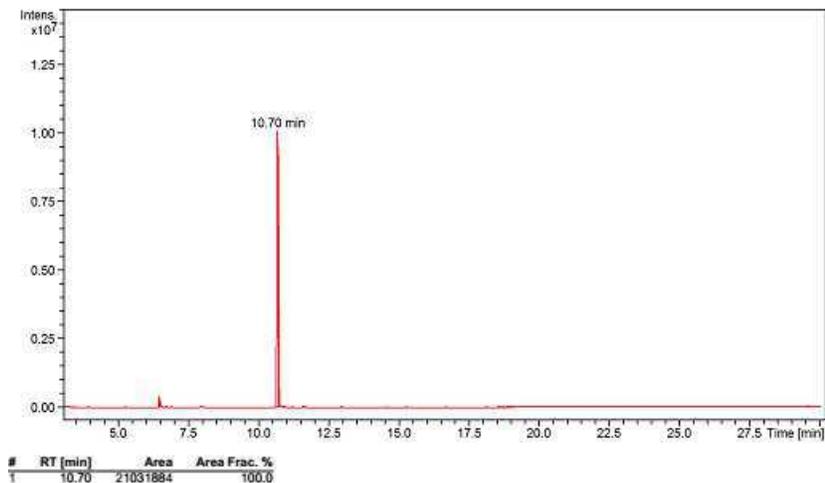


Figura 4

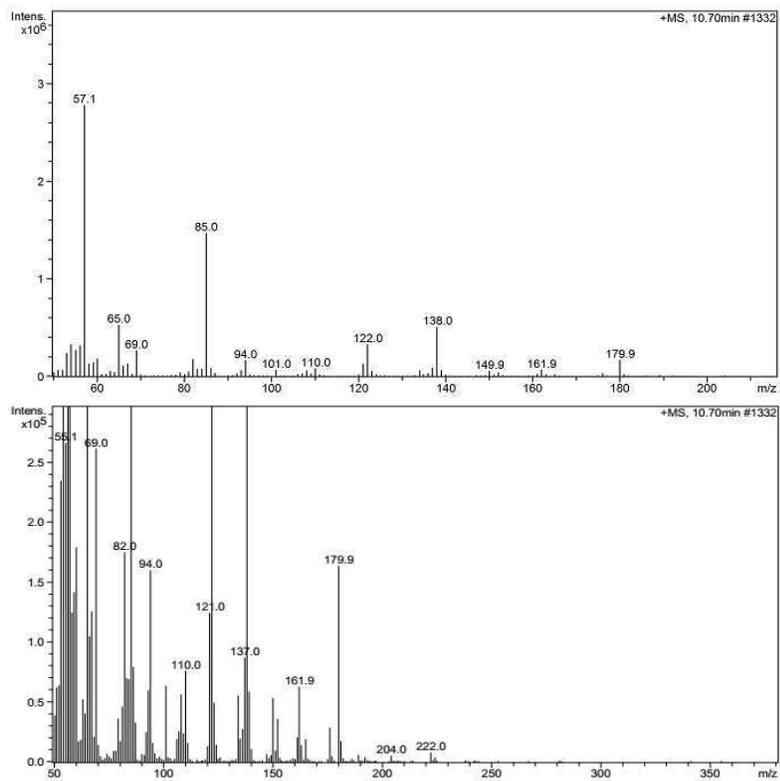


Figura 5

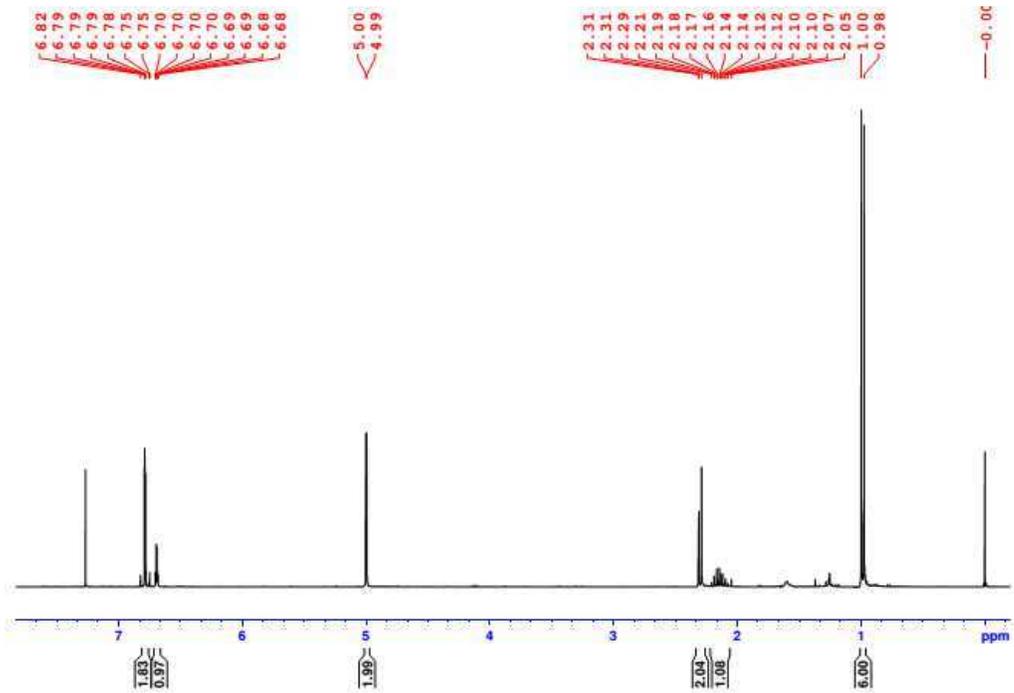


Figura 6

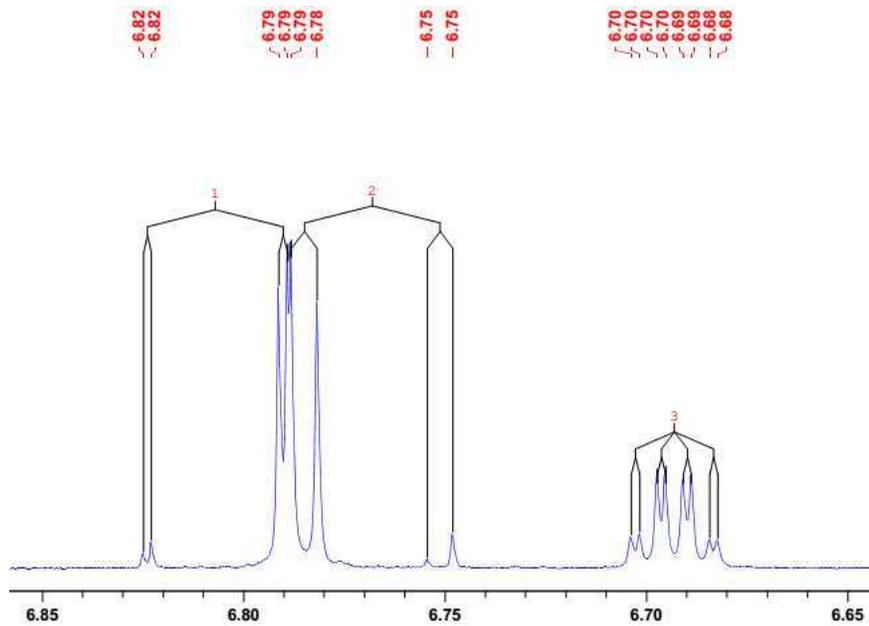


Figura 7

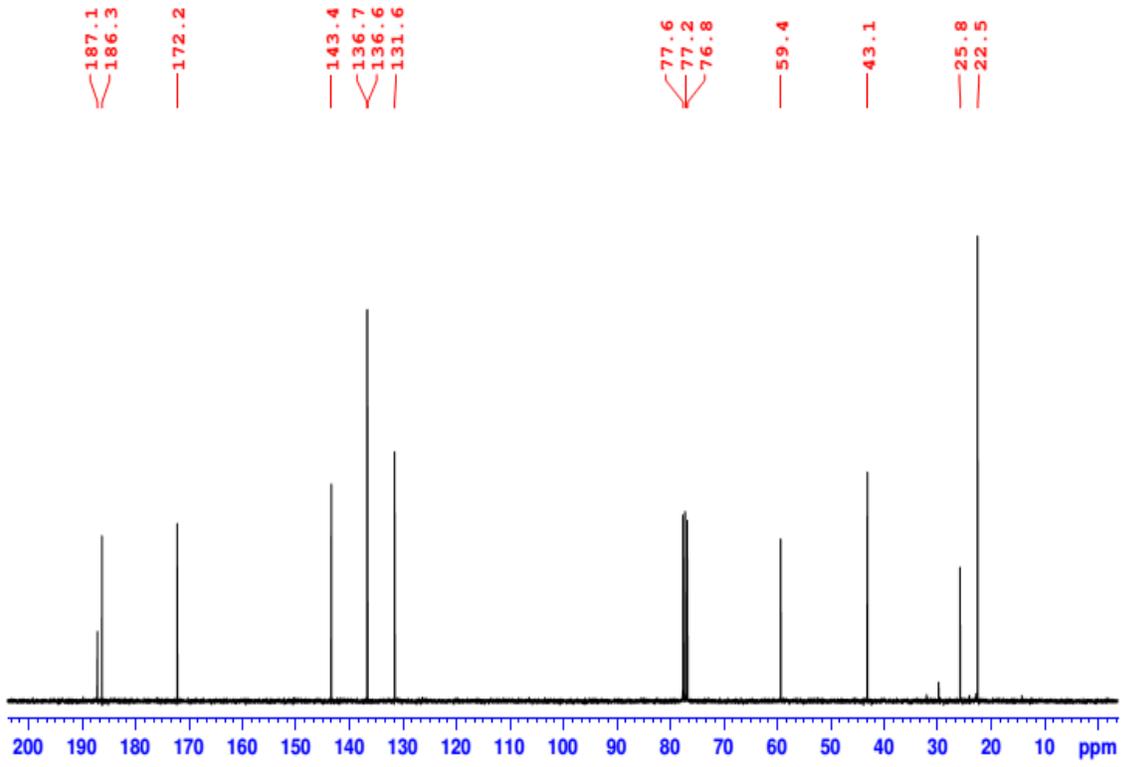


Figura 8

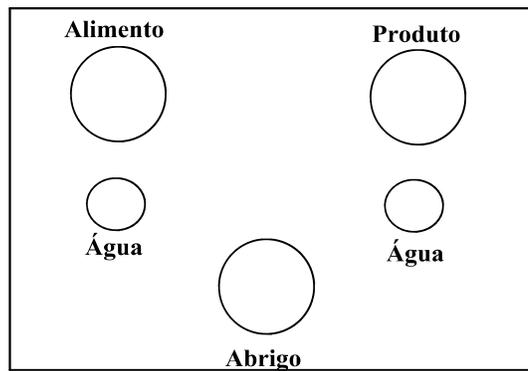


Figura 9

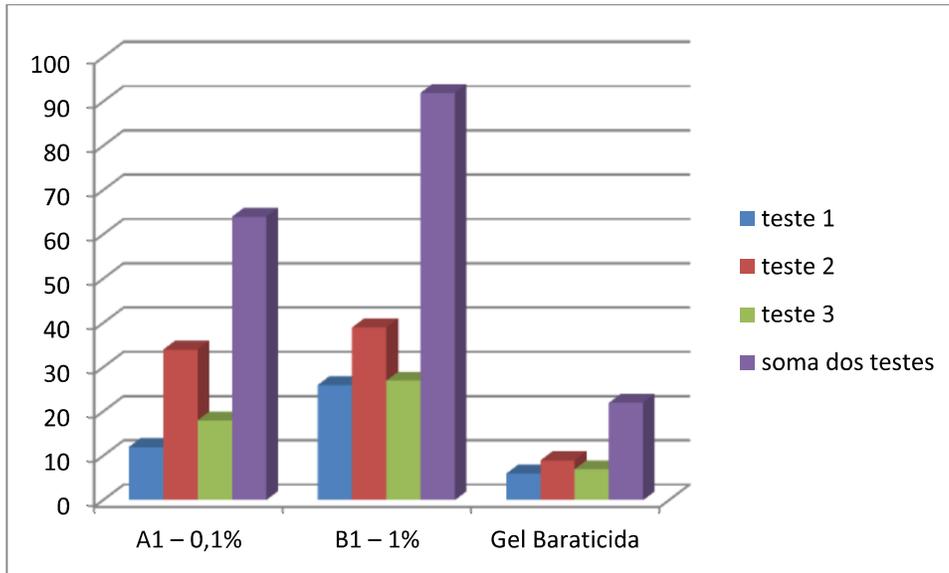


Figura 10