

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**DESENVOLVIMENTO DA SÍNTESE TOTAL DO
(±)-ÁCIDO JASMÔNICO VISANDO APLICAÇÃO EM
ESCALA INDUSTRIAL**

Marcelo Secatto*

Dissertação apresentada
como parte dos requisitos para
obtenção do título de MESTRE
PROFISSIONAL EM QUÍMICA,
área de concentração: QUÍMICA
TECNOLÓGICA.

Orientador: Prof. Dr. Timothy John Brocksom

***bolsista:** NPA – Núcleo de Pesquisas Aplicadas Ltda.

**São Carlos - SP
2013**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

S444ds Secatto, Marcelo.
Desenvolvimento da síntese total do (\pm)-ácido jasmônico
visando aplicação em escala industrial / Marcelo Secatto. --
São Carlos : UFSCar, 2013.
108 f.

Dissertação (Mestrado profissional) -- Universidade
Federal de São Carlos, 2013.

1. Química orgânica. 2. Ácido jasmônico. 3. Crescimento
vegetal. 4. Hormônios vegetais. 5. Síntese orgânica total. 6.
Escala industrial. I. Título.

CDD: 547 (20^a)

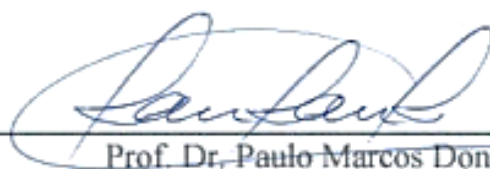
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Mestrado Profissional

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de Mestrado Profissional do candidato Marcelo Secatto, realizada em 29 de maio de 2013:


Prof. Dr. Timothy John Brocksom



Prof. Dr. Edson Rodrigues Filho


Prof. Dr. Paulo Marcos Donate

*“Quando temos um sonho nós estamos apaixonados e os apaixonados agem.
Nós agimos na vida por duas razões: necessidade ou então por paixão,
que nos torna mais criativos, menos cansados para a vida, menos
estressados, menos adoentados.
Precisamos de uma grande necessidade ou de uma grande paixão
para nos realizarmos na vida...
A necessidade nos faz sair da cadeira, mas eu prefiro a paixão, eu levanto
para abraçar o meu amor, eu não me canso e então eu sou feliz...”*

Luiz Carlos Prates

Agradecimentos

Inicialmente agradeço a Deus, por minha saúde e por estar sempre em meu caminho, me protegendo e colocando pessoas fundamentais em minha vida, como meus pais, Maria de Lourdes e Sergio, que nunca mediram esforços para educar e me ver feliz, vocês sempre serão as pessoas mais importantes da minha vida, amo vocês.

À minha querida irmã Adriana, pela atenção e conselhos cedidos ao longo deste trabalho.

Agradeço também, a minha namorada Maísa, pela grande paciência, carinho e momentos de descontração.

Ao Prof. Dr. Timothy, pela paciência, atenção, compreensão e principalmente pelas aulas e discussões descontraídas, em que pude aprender com certeza muito sobre química orgânica.

Aos amigos André, Chico, Bruno, Leandro e Nicholas pela paciência e tempo doado para me ajudar inúmeras vezes na caracterização dos compostos.

Ao Prof. Dr. Kleber e colegas do LQBO pela oportunidade de aprender metodologias de síntese nos seminários de grupo.

À NPA-Núcleo de Pesquisas Aplicadas, pela oportunidade de acrescentar conhecimento em minha carreira profissional, Ricardo, Nelsinho e Sr. Nelson, vou ser eternamente grato pelo carinho.

Aos meus amigos, David, Gabriel, André, Daniel, Willian, Edison e Rafael *in memoriam*, pelas risadas e momentos que nunca vão ser esquecidos.

Aos professores e funcionários do DQ/UFSCar, pelos ensinamentos em química.

Ao Departamento de Química da UFSCar pela estrutura e oportunidade de trabalho.

Obrigado a todos.

Índice de Esquemas

ESQUEMA 01: Rota de Sisido e colaboradores.....	06
ESQUEMA 02: Rota de síntese de Kondo e colaboradores.....	07
ESQUEMA 03: Rota de síntese de Lawrence e colaboradores.....	08
ESQUEMA 04: Rota de síntese de Santos e colaboradores.....	08
ESQUEMA 05: Rota de síntese de Posner e colaboradores.....	09
ESQUEMA 06: Rota de síntese de Buchi e colaboradores.....	10
ESQUEMA 07: Rota de síntese de Weings e colaboradores.....	11
ESQUEMA 08: Rota de síntese proposta para obtenção do (±)-ácido jasmônico.....	12
ESQUEMA 09: Reação geral para obtenção de 33	20
ESQUEMA 10: Reação geral para obtenção de 37	24
ESQUEMA 11: Mecanismo proposto para a transformação de álcool para haleto utilizando complexo dibromo trifenilfosforano.....	24
ESQUEMA 12: Reação geral para obtenção de 34	27
ESQUEMA 13: Proposta para ciclização de Dieckmann empregando cloreto de alumínio e trietilamina.....	28
ESQUEMA 14: Proposta para obtenção de 35	33
ESQUEMA 15: Reação geral para obtenção de 38	35
ESQUEMA 16: Reação geral para obtenção de 35	39
ESQUEMA 17: Reação geral para obtenção de 09	46
ESQUEMA 18: Reação geral para obtenção de 01	49

Índice de Tabelas

TABELA 01: Atribuição de espectroscopia de infravermelho de 33	22
TABELA 02: Metodologias conhecidas para ciclização intramolecular	28
TABELA 03: Atribuição de espectroscopia de infravermelho de 34	30
TABELA 04: Atribuição de espectroscopia de infravermelho de 38	37
TABELA 05: Atribuição de RMN de ¹³ C dos intermediários 34 e 38	38
TABELA 06: Atribuição de espectroscopia de infravermelho de 35	42
TABELA 07: Atribuição de RMN de ¹³ C dos intermediários 38 e 35	44
TABELA 08: Atribuição de RMN de ¹³ C dos intermediários 35 e 09	47
TABELA 09: Atribuição de espectroscopia de infravermelho de 01	50
TABELA 10: Atribuição de RMN de ¹³ C dos intermediários 09 e 01	51
TABELA 11: Dados comparativos entre os valores obtidos com a literatura.....	51
TABELA 12: Balanço de custos para a síntese total do ácido jasmônico (01).	55
TABELA 13: Rampa utilizada no CG-EM.	58

Índice de Figuras

FIGURA 01: Instalações da NPA-Núcleo de Pesquisas Aplicadas Ltda.....	02
FIGURA 02: Ação do ácido jasmônico em vegetais.....	03
FIGURA 03: Enântiômero natural do ácido jasmônico	04
FIGURA 04: Estereoisômeros do ácido jasmônico.	04
FIGURA 05: Ranking de produção e exportação de produtos agrícola no Brasil.....	14
FIGURA 06: Gráfico do aumento de produtividade no Brasil.	15
FIGURA 07: Gráfico de apoio financeiro ao setor agrícola na Brasil.....	15
FIGURA 08: Gráfico de artigos publicados anualmente sobre o ácido jasmônico	16
FIGURA 09: Sistema reacional para preparação de 33	21
FIGURA 10: Sistema de isolamento de 33	21
FIGURA 11: Espectro de RMN de ¹³ C em expansão de 33	22
FIGURA 12: Espectro de RMN de ¹ H em expansão de 33	23
FIGURA 13: Fragmentação de 33 , com tempo de retenção de 13,8 minutos	23
FIGURA 14: Sistema reacional para preparação de 37	25
FIGURA 15: Sistema reacional para o isolamento de 37	26
FIGURA 16: Espectro de absorção na região do infravermelho de 36	26
FIGURA 17: Espectro de absorção na região do infravermelho de 37	27
FIGURA 18: Sistema reacional para preparação de 34	29
FIGURA 19: Sistema reacional para o isolamento de 34	30
FIGURA 20: Espectro de RMN de ¹³ C em expansão de 34	31
FIGURA 21: Espectro de RMN de ¹ H em expansão de 34	32
FIGURA 22: Sinais referentes aos hidrogênios vinílicos do composto 34	32
FIGURA 23: Fragmentação de 34 , com tempo de retenção de 13,3 minutos	33
FIGURA 24: Cromatografia de camada delgada da reação de descarboxilação oxidativa	34
FIGURA 25: Cromatografia de camada delgada da reação de adição 1,4.....	34
FIGURA 26: Gráfico de energia para dupla ligação endo e exocíclica.....	35
FIGURA 27: Sistema reacional para preparação de 38	36
FIGURA 28: Produto proveniente da reação de descarboxilação.....	37
FIGURA 29: Espectro de RMN de ¹³ C em expansão de 38	38
FIGURA 30: Fragmentação de 38 , com tempo de retenção em 10,6 minutos	39
FIGURA 31: Sistema reacional para desidrogenação de 38	40

FIGURA 32: Sistema reacional para preparação do dióxido de manganês(IV).....	41
FIGURA 33: Cromatografia de camada delgada de desidrogenação de 38	41
FIGURA 34: Cromatografia de camada delgada da reação de adição 1,4 <i>one pot</i> ...42	
FIGURA 35: Espectro de RMN de ¹³ C em expansão de 35	43
FIGURA 36: Espectro de RMN de ¹ H em expansão de 35	44
FIGURA 37: Cromatograma de CG-EM em expansão de 35	45
FIGURA 38: Fragmentação de 35 , com tempo de retenção de 17,9 minutos.....	45
FIGURA 39: Fragmentação de 35 , com tempo de retenção de 18,2 minutos.....	45
FIGURA 40: Sistema reacional para preparação de 09	47
FIGURA 41: Espectro de RMN de ¹ H em expansão de 09	48
FIGURA 42: Cromatograma de CG-EM em expansão de 09	48
FIGURA 43: Fragmentação de 09 , com tempo de retenção de 14,5 minutos.....	48
FIGURA 44: Fragmentação de 09 , com tempo de retenção de 14,8 minutos.....	49
FIGURA 45: Sistema reacional para preparação de 01	50
FIGURA 46: Espectro de RMN de ¹ H em expansão de 01	52
FIGURA 47: Cromatograma de CG-EM em expansão de 01	52
FIGURA 48: Fragmentação de 01 , com tempo de retenção de 16,1 minutos.....	52
FIGURA 49: Fragmentação de 01 , com tempo de retenção de 16,4 minutos.....	53

Sumário

Índice de Esquemas.....	VI
Índice de Tabelas	VII
Índice de Figuras.....	VIII
Abstract.....	XII
Resumo	XIII
1. Introdução	01
1.1. NPA - Núcleo de Pesquisas Aplicadas.....	02
1.2. O Ácido Jasmônico.....	02
1.3. Biossíntese do Ácido Jasmônico.....	05
1.4. Abordagens Sintéticas.....	05
1.4.1. Síntese de Sisido e Colaboradores	05
1.4.2. Síntese de Kondo e Colaboradores.....	06
1.4.3. Síntese de Lawrence e Colaboradores	07
1.4.4. Síntese de Santos e Colaboradores.....	08
1.4.5. Síntese de Posner e Colaboradores.....	09
1.4.6. Síntese de Buchi e Colaboradores.....	10
1.4.7. Síntese de Weings e Colaboradores	10
1.5. Rota de Síntese Proposta	11
2. Relevância do Projeto	13
3. Objetivos.	17
4. Resultados e Discussões	19
4.1. Reação do dietil adipato 33	20
4.2. Reação do (Z)-1-bromopent-2-eno 37	24
4.3. Reação do Etil-2-oxo-1-(Z)-pentenil-ciclopentanocarboxilato 34	27
4.4. Reação do 2-(Z)-pentenil-ciclopentanona 38	35
4.5. Reação do Dimetil 2-(3-oxo-2-(Z)-pentenil-ciclopentano malonato 35	39
4.6. Reação do metil 3-oxo-2-(Z)-2-pentenil-ciclopentanoacetato 09	46
4.7. Reação do ácido 3-oxo-2-(Z)-2-pentenil-ciclopentanoacético 01	49
5. Conclusões e Perspectivas	54
6. Procedimentos Experimentais.....	58
6.1. Preparação do composto 33	60
6.2. Preparação do haleto 37 e composto 34	61

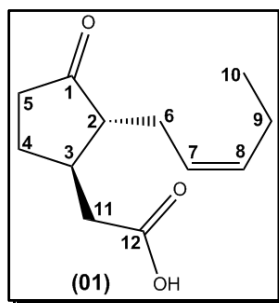
6.3. Preparação do composto 38	63
6.4. Preparação do composto 35	64
6.5. Preparação do composto 09	65
6.6. Preparação do composto 01	66
7. Referências Bibliográficas	67
8. Apêndice	73

Abstract

"Development of the Total Synthesis of (\pm)-Jasmonic Acid Aiming Application in Industrial Scale "

Jasmonic acid is a plant hormone that helps in the partition of nitrogen and acts mainly in defense against pathogens. It was first isolated in 1962 from the essential oil of *Jasminum grandiflorum*, but we know that it can be found in more than two hundred species of plants, including ferns, mosses and fungi.

Jasmonic acid is formed biosynthetically from linolenic acid and is obtained by enzymatic steps including cyclization and reduction. It has a cyclopentanone structure with two stereogenic centers, that gives four possible stereoisomers in the *R* or *S* absolute configuration. Natural occurring (*2R*, *3R*)-jasmonic acid is shown in the figure below.



In the literature there is some racemic and enantioselective synthetic routes to obtain jasmonic acid and its methyl ester, characterized for having different steps, starting from chiral precursors of relevant cost and a wide range of yields.

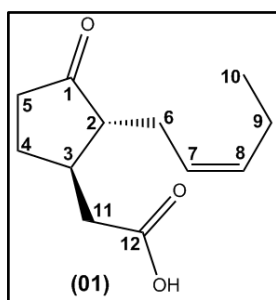
The objective of this work is the exploration of a racemic synthesis route that is summed up in a few steps aiming high yields, envisaging application in industrial scale, that encompass social trends to develop sustainable culture plantations, with reduced use of pesticides.

Resumo

“Desenvolvimento da Síntese Total do (±)-Ácido Jasmônico Visando Aplicação em Escala Industrial”

O ácido jasmônico é um hormônio de origem vegetal que auxilia na partição de nitrogênio e age principalmente na defesa contra patógenos. Foi isolado pela primeira vez em 1962 do óleo essencial de *Jasminum Grandiflorum*, mas já se sabe que pode ser encontrado em mais de duzentas espécies de vegetais, incluindo samambaias, fungos e musgos.

O ácido jasmônico forma-se biossinteticamente a partir do ácido linolênico e é obtido através de etapas enzimáticas, incluindo ciclização e redução. A sua estrutura básica é caracterizada por uma ciclopentanona, apresenta dois centros estereogênicos, onde geram quatro possíveis estereoisômeros na configuração absoluta *R* ou *S*, a estrutura natural encontrada é a (2*R*, 3*R*)-ácido jasmônico, como mostra a figura abaixo.



Na literatura são encontradas algumas rotas de síntese enantiosseletivas e racêmicas, para a obtenção do ácido jasmônico e seu éster metílico, sendo caracterizadas por serem feitas em diversas etapas, partindo de precursores quirais ou de custo relevante e com rendimentos variados.

O objetivo deste trabalho é a exploração de uma rota de síntese racêmica, que se resume em poucas etapas, visando rendimentos elevados em escala industrial. Existe uma forte pressão da sociedade para o desenvolvimento de meios de cultura sustentáveis e diminuição do uso de pesticidas e agrotóxicos na lavoura. Portanto, devido ao alto preço deste produto no mercado, a falta de um produtor nacional e o crescente uso do ácido jasmônico nas diversas áreas do conhecimento, principalmente na agricultura, desperta-se o interesse pela produção deste composto.

1. Introdução

1. - Introdução

1.1- NPA - Núcleo de Pesquisas Aplicadas

A NPA – Núcleo de Pesquisas Aplicadas Ltda., é uma empresa pioneira no Brasil especializada na prestação de desenvolvimento de processos e produtos para as indústrias farmacêuticas, alimentícia, cosmética, química e agrícola e está localizada em Jaboticabal-SP.

A NPA tem capacidade para desenvolvimento e produção em escala de laboratório, piloto e industrial e, desde sua fundação em 2001, já depositou diversas patentes descrevendo novos ingredientes ativos farmacêuticos, além de processos e composições para as indústrias agrícola, química e cosmética.



FIGURA 01: Instalações da NPA-Núcleo de Pesquisas Aplicadas Ltda.

Atualmente, a NPA produz e disponibiliza ao mercado uma ampla linha de produtos inovadores que antes somente poderiam ser adquiridos através de importação.

A companhia foi fundada por um grupo de químicos e engenheiros químicos com ampla experiência no desenvolvimento de processos industriais e produção de insumos químicos, sistemas de garantia da qualidade e tem trabalhado no desenvolvimento de processos desde escala de laboratório até execução em escala industrial há mais de 50 anos.¹

1.2- O Ácido Jasmônico

O ácido jasmônico pertence a uma classe de substâncias naturais classificadas como fito-hormônios.² Ele e seus derivados (jasmonatos) estão relacionados a mecanismos de defesa vegetal tais como: modulação do foto-

1. Sercheli, R. NPA-Núcleo de Pesquisas Aplicadas. Disponível em www.npa.ind.br Jaboticabal, São Paulo, Brasil. Acessado em: 20 de dezembro de 2012.

2. Wasternack, C; Parthier, M. "Induction of Jasmonate Biosynthesis in Arbuscular Mycorrhizal Barley Roots" *Plant Physiol*, 1997, 130, 1213–1220.

controle da biossíntese de antocianina, assimilação e partição de nitrogênio, regulação da expressão de genes das proteínas de reserva vegetativa, sinal de transação de estresses, defesa de plantas contra danos causados por raios UV-B e indução dos genes que expressam inibidores de proteases, como é mostrado na Figura 02.³

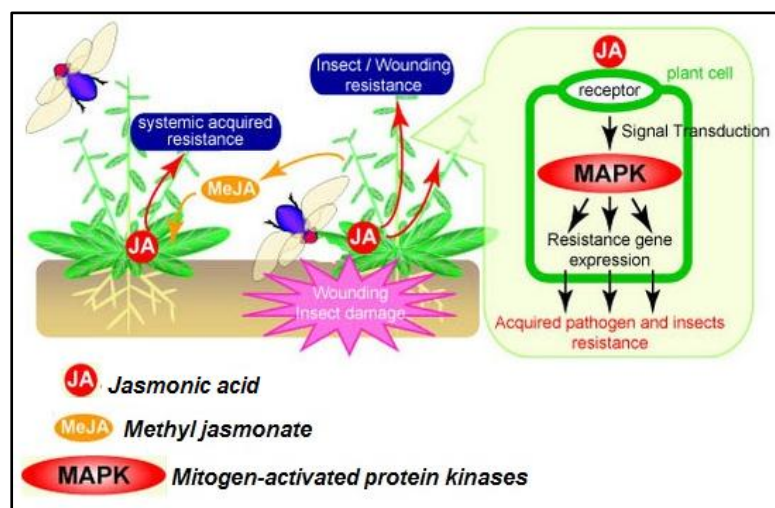


FIGURA 02: Ação do ácido jasmônico em vegetais.

Morfológica e fisiologicamente, os jasmonatos apresentam tanto efeito promotor como inibidor nos vegetais, sendo alguns destes efeitos semelhantes aos causados pelo ácido abscísico e pelo etileno. Existem estudos mostrando a ação dos jasmonatos sobre a senescência, acúmulo de proteínas de armazenamento, desenvolvimento de embriões e biossíntese de metabólitos secundários.⁴

Em testes realizados com aplicação exógena do ácido jasmônico na agricultura obtiveram-se vários resultados positivos, como o aumento do rendimento de culturas de morango, soja e cana-de-açúcar; estimulação da formação de tubérculos em inhame e batata e amadurecimento em frutos de tomate e maçã.⁵ Além da produção de inibidores de proteases em tomateiros e em arroz,⁶ houve inibição da germinação de esporos de *Pyricularia oryzae*, fungo que provoca doença conhecida como tição do arroz ou brusone.⁷

3. Takahashi, F., et al. "The mitogen-activated protein kinase cascade MKK3-MPK6 is an important part of the jasmonate signal transduction path way in Arabidopsis" *The Plant Cell*, **2007**, 19, 805-818.
4. Linares, AMP; Hernandez, C; França, SC; Lourenço, MV "Phytohormonal Activity of Jasmonates Produced by *Botryosphaeria Rhodina*" *Hortic. Bras.*, **2010**, 28, 208.
5. Koda, Y. "The role of jasmonic acid and related compounds in the regulation of plant development. International" *Review of Cytology*, **1992**, 135, 155-159.
6. Farmer, EE; et al. "Interplant communication: airborne methyl jasmonate induces synthesis of proteinase inhibitors in plant leaves" *Proceedings National Academy of Sciences*, **1990**, 87, 7713-7716.
7. Hamberg, M; Garder, HW. "Oxylipin pathway to jasmonates: biochemistry and biological significance" *Biochimica et Biophysica Acta*, **1992**, 1165, 1-18.

O ácido jasmônico e jasmonato de metila foram isolados e caracterizados pela primeira vez em 1962, a partir dos óleos essenciais de *Jasminum Grandiflorum* e *Rosarinus*, mas atualmente sabe-se que são amplamente produzidos em todo reino vegetal incluindo fungos e musgos.²

O composto natural encontrado é o (2*R*, 3*R*)-ácido jasmônico,⁸ sua estrutura básica é caracterizada por um anel ciclopentanona, uma cadeia pentílica no carbono α -carboníla, em que possui uma dupla ligação em *Z* e um ácido carboxílico no carbono β -carboníla, como mostra a Figura 03.

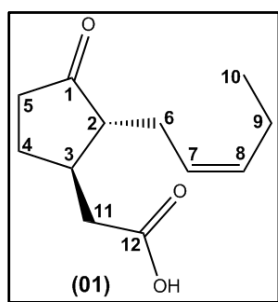


FIGURA 03: Enântiômero natural do ácido jasmônico.

A molécula possui dois centros estereogênicos localizados nos carbonos α e β carboníla, o que possibilita a formação de quatro possíveis estereoisômeros na configuração absoluta *R* ou *S*, como pode ser observado na Figura 04.

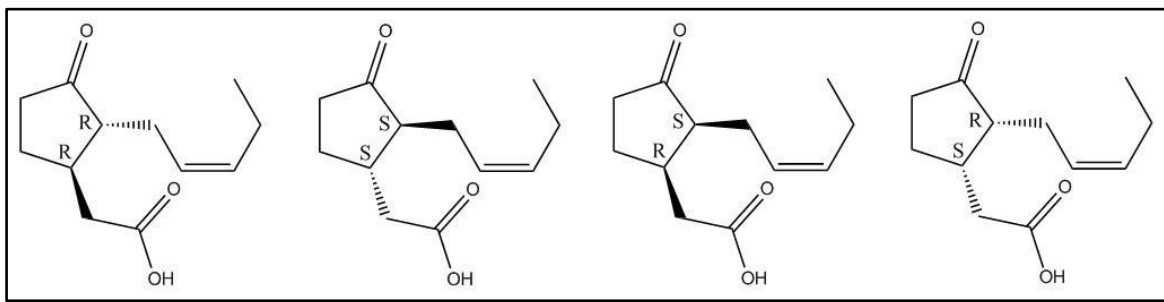


FIGURA 04: Estereoisômeros do ácido jasmônico.

A produção do ácido jasmônico pode ser realizada através de processo de extração de plantas superiores, por via química ou ainda por fermentação microbiana.⁹ Atualmente, a via predominante de obtenção é a extração direta de fontes vegetais, com baixa eficiência de produção, sendo necessários, por exemplo, 800 quilos de flores de *jasminum grandiflorum* para produzir 1 quilo de

8. Miersch, O.; *et al.* "Jasmonates and octadecanoids: signals in plant stress responses and development" *Phytochemistry*, **1992**, *26*, 1037-1039.

9. Muller, M.J. "Enzymes Involved in Jasmonic Acid Biosynthesis" *Physiol Plant*, **1997**, *100*, 653-663.

jasmona contendo apenas 0,25% de ácido jasmônico, concorrendo assim para um elevado custo destes produtos no mercado mundial.¹⁰ A produção do ácido jasmônico a partir de micro-organismos ainda é limitada, porém alguns relatos demonstram ser esta via economicamente vantajosa, visto que linhagens do fungo *Botryosphaeria Rhodina* são capazes de acumular, dentre os jasmonatos produzidos, quantidades superiores a 500 mg L⁻¹ de (-)-ácido jasmônico, durante a fermentação.¹⁰

1.3- Biossíntese do Ácido Jasmônico

A biossíntese do ácido jasmônico tem como matéria-prima o ácido linolêico, comum e abundante em vegetais. As transformações químicas são feitas através da ação sequencial de várias enzimas, em que a lipoxigenase é responsável pela oxidação do ácido linolêico e sintetiza o primeiro intermediário, o ácido 13-hidroperóxido linolêico, a hidroperóxideidrase atua na etapa-chave da biossíntese promovendo uma ciclização, para a formação do anel ciclopentenona e dois estereocêntricos. Posteriormente o anel ciclopentenona é reduzido para ciclopentanona pela enzima reductase e em seguida o intermediário formado sofre β -oxidações, reduzindo a cadeia para a obtenção do (-)-ácido jasmônico.¹¹

1.4- Abordagens Sintéticas

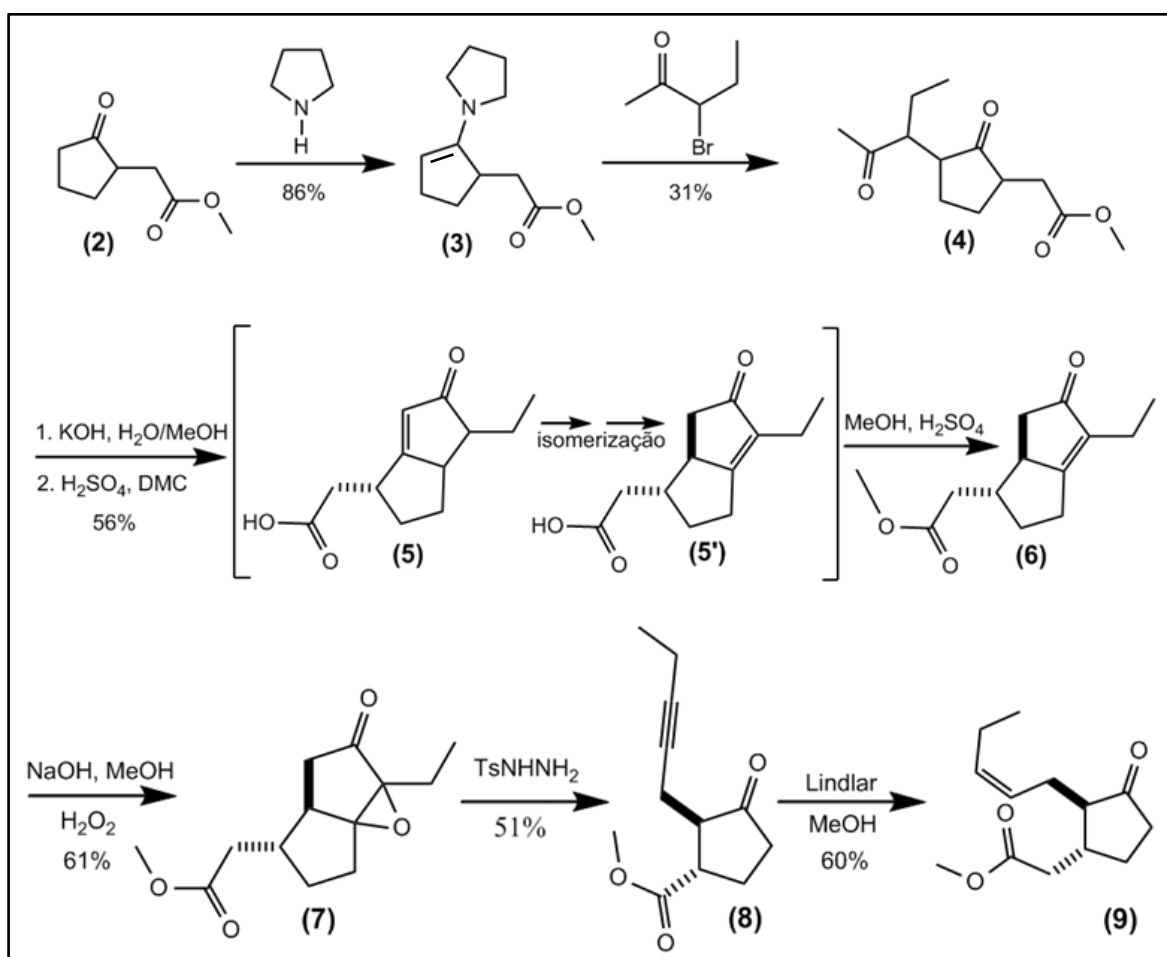
Na literatura são encontradas rotas de síntese racêmica e enantiosseletiva para a obtenção do ácido jasmônico ou seu respectivo éster metílico, que pode ser facilmente hidrolisado para o produto de interesse, o ácido jasmônico. Diversos grupos de pesquisas desenvolveram uma rota de síntese racêmica, para a obtenção do jasmonato de metila. As rotas sintéticas apresentam-se com precursores e rendimentos variados, como podem ser observados a seguir.

10. Altuna; B. An. "Obtención de Ácido Jasmónico a partir de *B. Theobromae* por cultivo submergido" *Anales Científicos de la XX RELAR*, 2000, p. 269.

11. Schaller F. "Enzymes of the Biosynthesis of Octadecanoid Derived Signaling Molecules" *Journal of Experimental Botany*, 2001, 52, 11-23.

1.4.1- Síntese de Sisido e Colaboradores

Sisido *et al*,¹² desenvolveram uma rota de síntese racêmica, em que o produto foi sintetizado a partir da enamina de pirrolidina, 2-oxociclopentano-1-acetato de metila **02**, em um rendimento global de 31%, como mostra o Esquema 01.



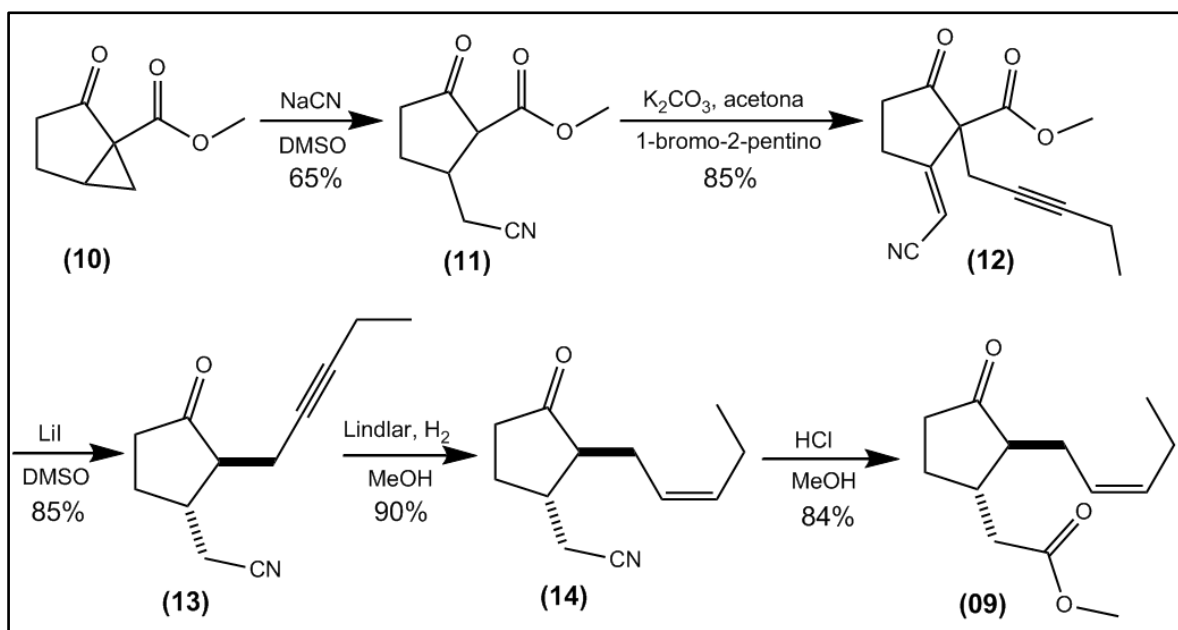
ESQUEMA 01: Rota de Sisido e colaboradores.

1.4.2- Síntese de Kondo e Colaboradores

Kondo *et al*,¹³ desenvolveram uma rota de síntese total racêmica, para a obtenção do metil jasmonato, o produto foi produzido a partir do metil 2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato **10**, em um rendimento global de 35%, como mostra o Esquema 02.

12. Sisido, K.; Kurozumi, S.; Ulimoto, K. "Synthesis of Methyl *dl*-Jasmonate" *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2661-2664.

13. Kondo, K.; Takahate, Y.; Sugimoto, K.; Tunemoto, D. "A Novel Synthesis of Methyl *dl*-jasmonate" *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *10*, 907-910.

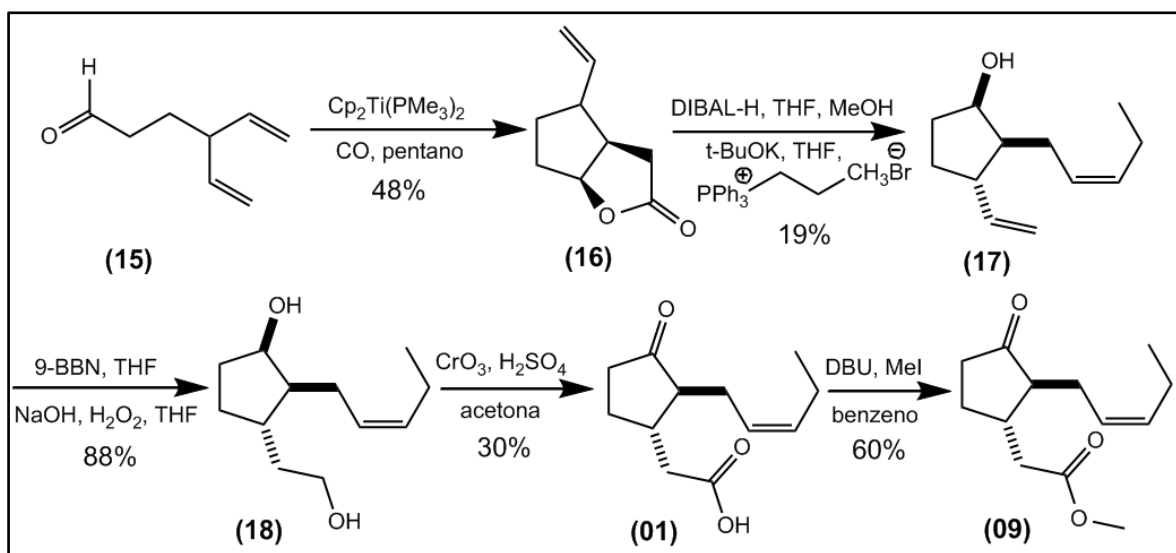


ESQUEMA 02: Rota de síntese de Kondo e colaboradores.

1.4.3- Síntese de Lawrence e Colaboradores

Lawrence *et al.*¹⁴ desenvolveram uma rota de síntese racêmica, para a produção de metil jasmonato, a partir do substrato 4-vinil-hex-5-enal **15**, em um rendimento global de 2%. O composto **16** foi sintetizado através de uma reação de hetero Pauson-khand, em um rendimento de 48%. A reação seguinte passa pela redução de **15**, na presença de DIBAL e subsequente reação de Wittig com $PPh_3=CHCH_2CH_3$ em um rendimento de 19%. O composto **18** foi sintetizado por uma hidroboração oxidativa com 9-BBN, no grupo vinílico não substituído de **17**, em um rendimento de 88%. O ácido jasmônico **01**, foi obtido através de uma oxidação de Jones, do álcool primário e secundário de **18**, em um rendimento de 30%. Finalmente o metil jasmonato **09**, foi sintetizado por uma esterificação do composto **01**, em um rendimento de 60%, como mostra o Esquema 03.

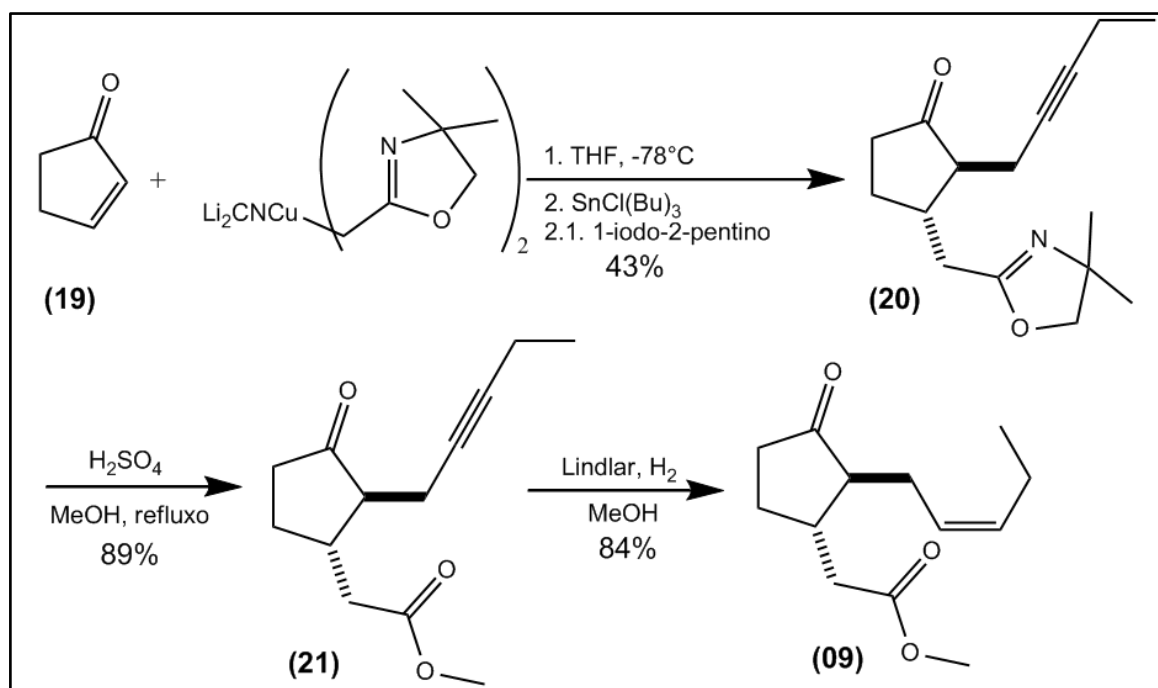
14. Lawrence, S., "The Synthesis of Methyl Jasmonate and Analogs of Alpha-Methylene-Gamma-Butyrolactone Utilizing Titanium Mediate Cyclocarbonylation" Virgin Islands, University of the Virgin Islands, 2009, dissertação de mestrado.



ESQUEMA 03: Rota de síntese de Lawrence e colaboradores.

1.4.4- Síntese de Santos e Colaboradores

Na rota de síntese desenvolvida por Santos *et al.*,¹⁵ o jasmonato de metila é obtido a partir da adição sequencial *one pot*, de um *synthon* oxazolina e um grupo pentino na posição β e α -carbonila respectivamente. O rendimento global da síntese é de 32%, como pode ser visto no Esquema 04.



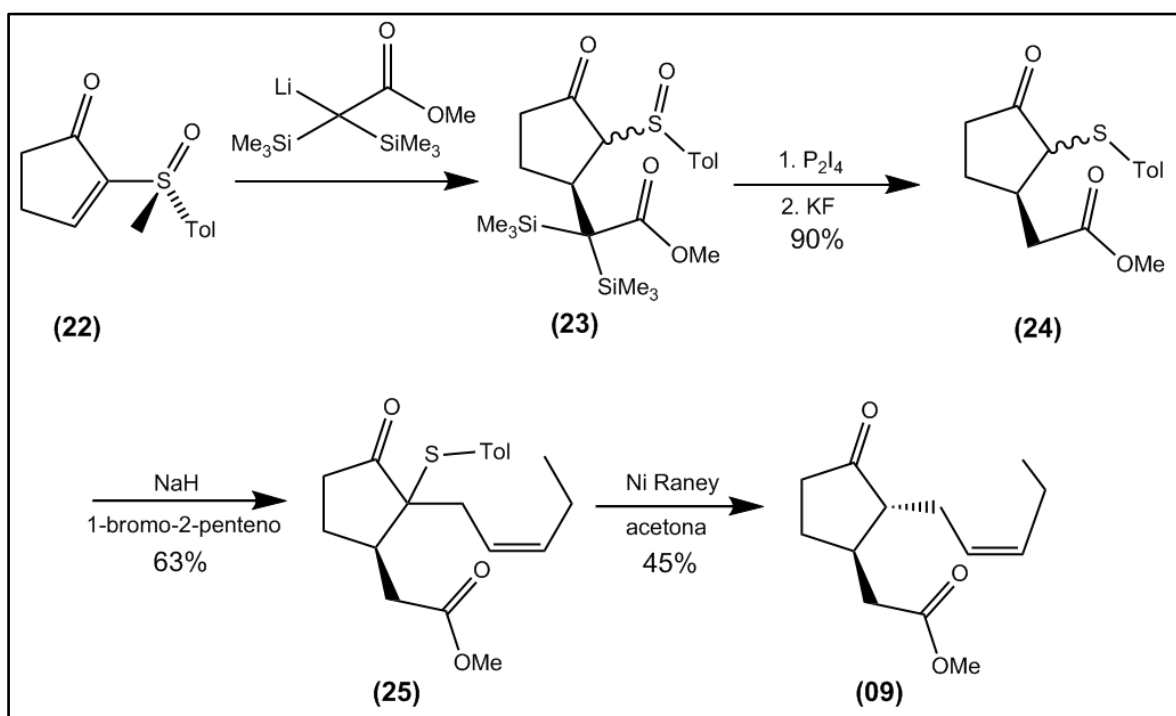
ESQUEMA 04: Rota de síntese de Santos e colaboradores.

15. Santos, A.A. *et al.* "A new approach to the synthesis of (\pm)-methyl jasmonate and (\pm)-baclofen via conjugated addition of oxazoline cyanocuprate to Michael acceptors" *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, *12*, 673-679.

Um exemplo de síntese total, para a obtenção do jasmonato de metila enantiopuro, é a rota sintética enantiosseletiva desenvolvida por Posner e colaboradores, como pode ser observado abaixo.

1.4.5- Síntese de Posner e Colaboradores

Posner *et al*, desenvolveram uma rota de síntese enantiosseletiva para a obtenção do (-)-metil jasmonato.¹⁶ A estratégia usada foi partir de um precursor ciclopentenona quiral enantiopuro **22**, o que induz a adição assimétrica do composto organolítico, pela orientação do grupo sulfóxido, para a formação do centro assimétrico no carbono β -carbonila. A definição do centro assimétrico no carbono α -carbonila, é feita pela formação do enolato na estrutura planar da ciclopentanona, sendo que neste caso, a indução de quiralidade do grupo alquila foi obtida pelo grupo metil éster, como pode ser observado no Esquema 05.



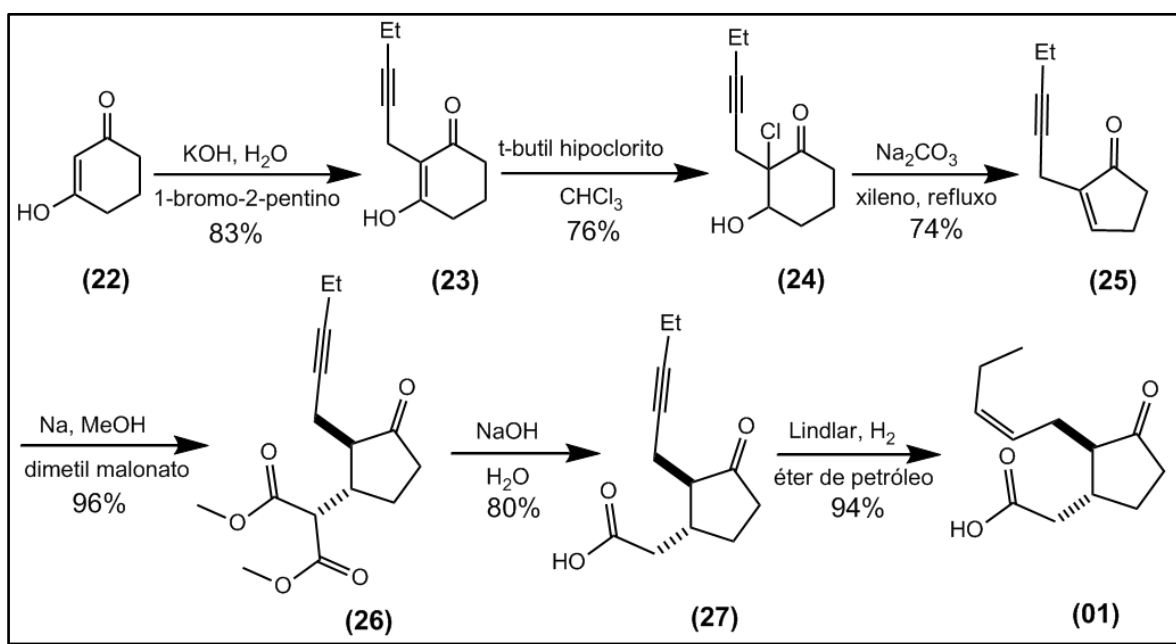
ESQUEMA 05: Rota de síntese de Posner e colaboradores.

Para a obtenção direta de ácido jasmônico, há exemplos de síntese de mistura racêmica e produto enantiopuro, descritas na literatura, como é mostrado a seguir.

16. Posner, G.H.; Asirvatham, E. J. "A Short, Asymmetric Synthesis of Natural (-)-Methyl Jasmonate" *Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2589-91.

1.4.6- Síntese de Buchi e Colaboradores

Buchi *et al.*,¹⁷ desenvolveram uma rota de síntese racêmica para obtenção do ácido jasmônico. O produto é sintetizado a partir da 3-hidrociclohex-2-enona em seis etapas, em que possui um rendimento global de 33%, como mostra o Esquema 06.



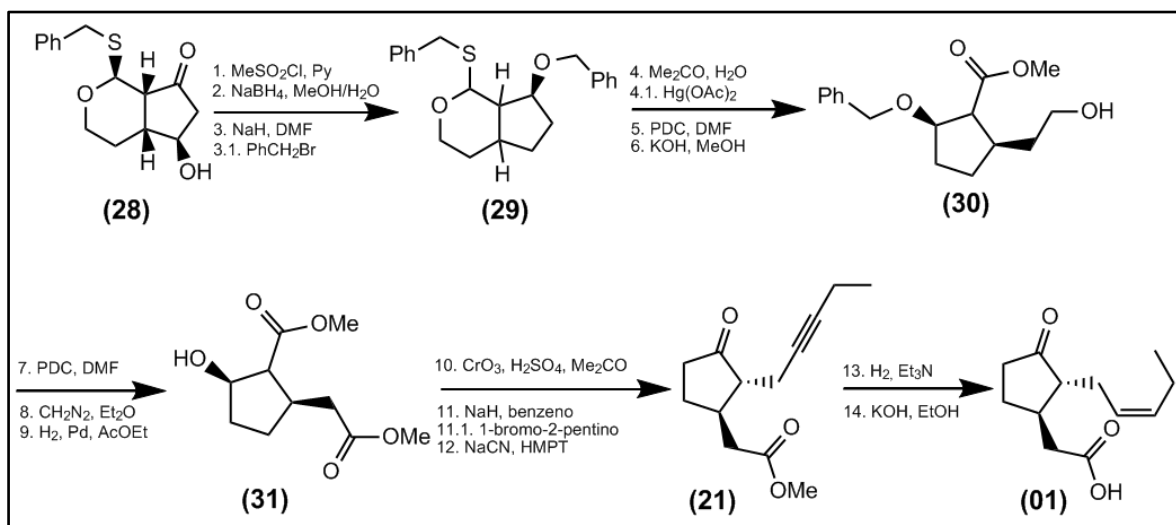
ESQUEMA 06: Rota de síntese de Buchi e colaboradores.

1.4.7- Síntese de Weings e Colaboradores

Weings *et al.*,¹⁸ desenvolveram uma rota sintética enantiosseletiva para a obtenção do (-)-ácido jasmônico a partir de um precursor quiral enantiopuro indisponível no mercado nacional. A rota de síntese foi realizada em várias etapas em que envolvem reações químicas complexas do ponto de vista industrial, como mostra o Esquema 07.

17. Buchi, G.; Egger, B. "New Synthesis of Cyclopentenones. Methyl Jasmonate and Jasmonone" *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2021-2023.

18. Weinges, K.; Gethoeffler, H.; Huber-Patz, U.; Rodewald, H. "In Biologically Active Natural Products" *Liebigs Ann.*, **1987**, *4*, 361-366..

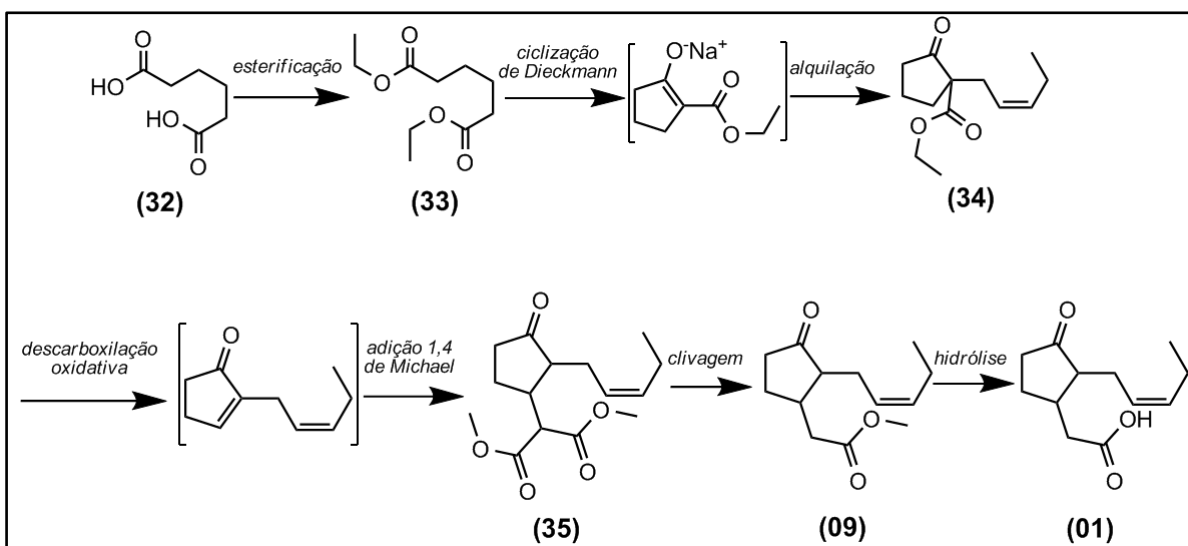


ESQUEMA 07: Rota de síntese de Weings e colaboradores.

1.5- Rota de Síntese Proposta

Para a produção do ácido jasmônico foi proposta uma rota de síntese racêmica a partir do ácido adípico, que é disponível à baixo custo no mercado nacional. A rota sintética é composta por reações químicas clássicas, que apresentam possibilidades de serem executadas em uma escala industrial.









O composto-chave **34** é sintetizado a partir do di-éster etílico proveniente do ácido adípico **32**, através de uma ciclização de Dieckmann e subsequente alquilação. Posteriormente, sofre uma descarboxilação oxidativa para a obtenção da ciclopentenona substituída que reage com malonato de metila, *one pot*, por uma adição 1,4 de Michael para a obtenção do composto **35**. O composto **09** é obtido por clivagem, empregando a reação de Krapcho, do grupo malônico presente no substrato **35**. Ao composto **09** é feita uma hidrólise do grupo éster para a obtenção do composto **01**, o ácido jasmônico, como mostra o Esquema 08 abaixo.

ESQUEMA 08: Rota de síntese proposta para obtenção do (\pm)-ácido jasmônico.

2. RELEVÂNCIA DO PROJETO

2.0 - Relevância do Projeto

Conciliar o imperativo do aumento da produtividade agrícola para fazer frente à demanda dos mercados nacional e internacional com a necessidade de reduzir impactos ambientais e com garantia da qualidade fitossanitária dos alimentos é um desafio sempre renovado para o agronegócio, principalmente num país-celeiro como o Brasil.¹⁹ O país é um dos líderes mundiais na produção e exportação de vários produtos do setor agrícola e apresenta vantagens competitivas em relação aos demais países. Isso se deve aos fatores climáticos favoráveis a produção, tais como: abundância de chuvas e de sol, além de temperaturas altas e estáveis ao longo do ano.²⁰ A Figura 05 mostra a posição do Brasil na produção e exportação de produtos agrícolas.

Produção e exportação de Alimentos					
Produtos	Produção Brasileira (%)	Posição	Exportações Brasileiras (%)	Posição	
Laranja 	57,21	1°	81,30	1°	
Café 	36,77	1°	27,98	1°	
Soja 	28,05	2°	35,61	1°	
Carne Bovina 	15,03	1°	17,25	2°	
Carne de Frango 	15,70	2°	42,24	1°	
Carne Suína 	3,19	3°	8,34	3°	
Milho 	7,13	4°	8,56	4°	
Açúcar 	21,25	1°	41,98	1°	

Dados em: % da produção mundial

Fonte: USDA
Elaboração: Ministério da Fazenda

FIGURA 05: Ranking de produção e exportação de produtos agrícola no Brasil.

O setor agrícola corresponde a aproximadamente 30% do produto interno bruto do Brasil segundo a CONAB (Companhia Nacional de Abastecimento).²¹ São 47 milhões de hectares utilizados para agricultura e há estimativas que o potencial total de terras para exploração é de 388 milhões de hectares.²⁰

19. "Rio+20, Desenvolvimento sustentável: Indústria e Meio Ambiente." *Revista Facto*, 2012, 33, 11.

20. Ministério da Fazenda. Disponível em www.fazenda.gov.br. Acessado em 12 de outubro de 2012.

21. CONAB-Companhia Nacional de Abastecimento. Disponível em www.conab.gov.br. Acessado em 12 de outubro de 2012.

Com o aumento da demanda de produtos agrícolas, tanto para consumo interno como também para exportação, o governo federal está investindo na expansão de terras para aumentar a produtividade, como mostra a Figura 06.

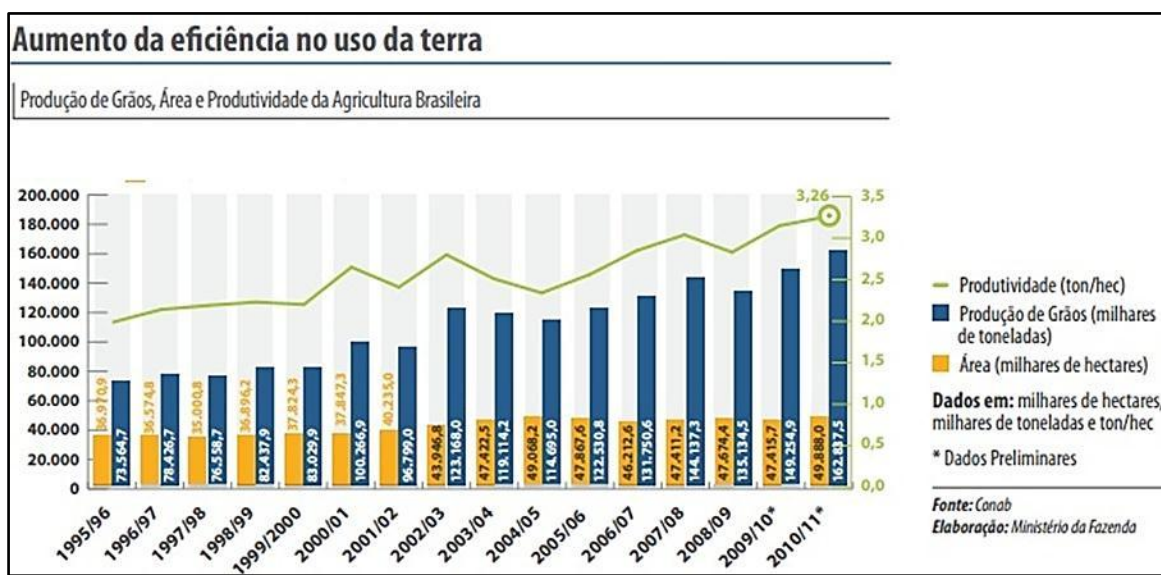


FIGURA 06: Gráfico do aumento de produtividade no Brasil.

Em razão disso, aumenta-se também o uso de fertilizantes e agrotóxicos no campo. Atualmente a sociedade impõe uma forte pressão para o desenvolvimento de meios de cultura sustentáveis, exigindo a diminuição de produtos nocivos à saúde e ao meio ambiente.

Cada brasileiro consome uma quantidade expressiva de agrotóxicos por ano por diversas vias de contaminação.²² Com isso, o governo federal criou o Plano Nacional de Fertilizantes, em que apoia o desenvolvimento e a produção de fertilizantes e pesticidas sustentáveis, como pode ser observado na Figura 07.

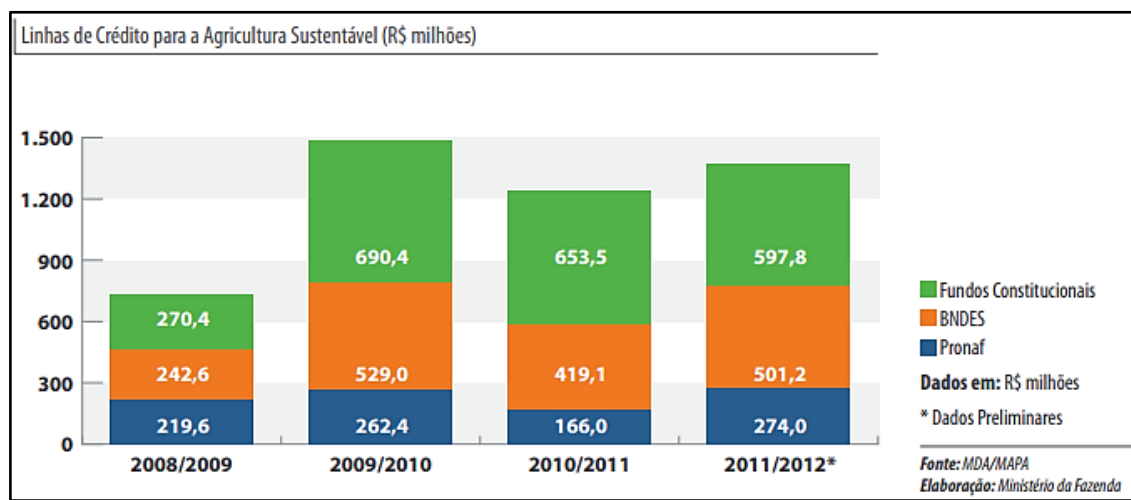


FIGURA 07: Gráfico de apoio financeiro ao setor agrícola na Brasil.

22. Ministério da Agricultura. Disponível em www.agricultura.gov.br. Acessado em 12 de outubro de 2012.

Por induzir a produção de toxinas contra patógenos, em quantidades significativamente menores quando comparado aos pesticidas, o ácido jasmônico vem despertando grande interesse neste setor. Além disso, o ácido jasmônico apresenta outras atividades biológicas, como partição de nitrogênio e regulação da expressão de genes das proteínas de reserva vegetativa, podendo também ser utilizado como fertilizante.

É importante ressaltar que por ser um hormônio vegetal, o ácido jasmônico não oferece riscos a saúde e ao meio ambiente, o que é um fator extremamente importante. A Figura 08 apresenta o aumento relevante do número de artigos referentes ao ácido jasmônico, mostrando o interesse de grupos de pesquisas em todo o mundo.²³

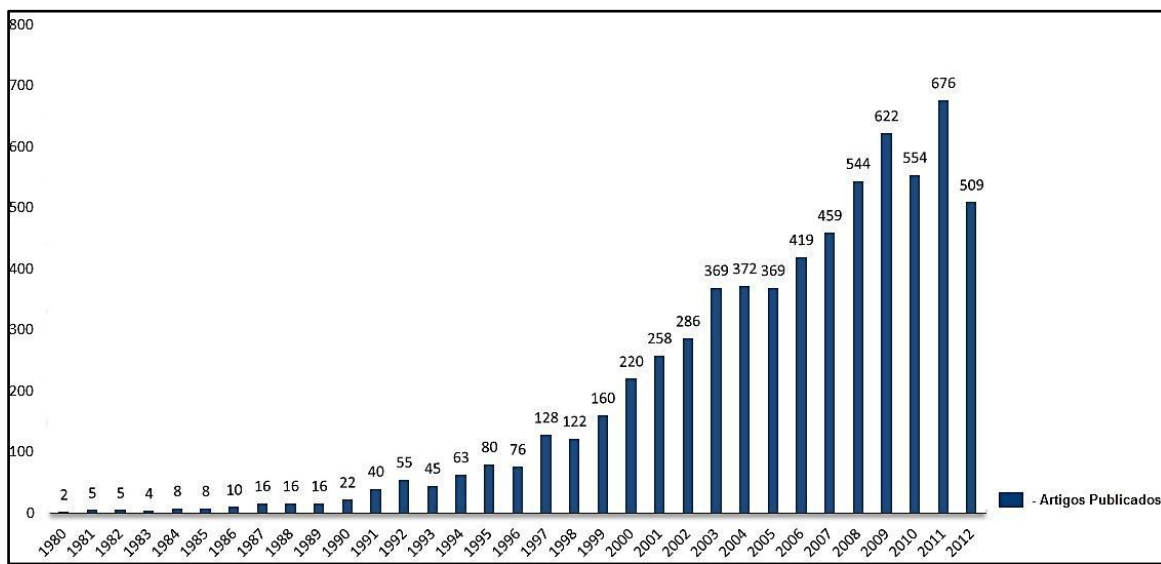


FIGURA 08: Gráfico de artigos publicados anualmente sobre o ácido jasmônico.

Portanto, devido às inúmeras aplicações na agricultura, ao alto valor no mercado mundial e a falta de um produto nacional, a NPA interessou-se pela produção do ácido jasmônico, visando tanto o fornecimento desta matéria-prima ao mercado, quanto na utilização em diversos produtos em desenvolvimento pelo setor agrícola da empresa.

23. SciFinder Scholar - Chemical Abstracts Service. Disponível em www.scifinder.cas.org. Acessado em 13 de outubro de 2012.

3. Objetivos

3.0- Objetivos

Este projeto tem o objetivo de explorar uma rota de síntese total para a obtenção de uma mistura racêmica do ácido jasmônico, em que utiliza reações químicas clássicas, de baixo custo e factíveis visando escala industrial. Para isso os intermediários foram isolados somente por destilação ou extração, evitando o uso de cromatografia.

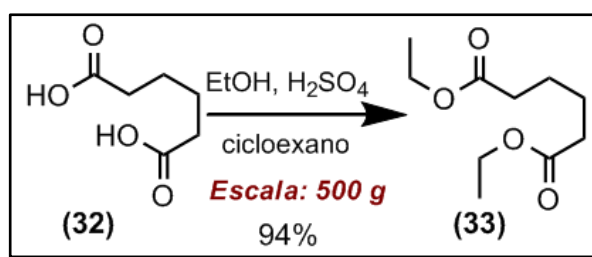
4. Resultados e Discussões

4.0- Resultados e Discussões

Os espectros e cromatogramas utilizados para elucidação estrutural de cada composto estão na seção 8 (Apêndice).

Os cálculos utilizados foram feitos utilizando o software PCMODEL for Windows, versão 7.5.

4.1- Reação do dietil adipato **33**.



ESQUEMA 09: Reação geral para obtenção de **33**.

O composto **33** foi sintetizado a partir do ácido adípico através de uma esterificação de Fisher.²⁴ O solvente comumente utilizado para este tipo de reação é o tolueno ou benzeno, entretanto, testes foram feitos utilizando cicloexano, uma vez que a NPA possui um sistema de tratamento deste solvente, que provém de outras aplicações.

Para a reação foi utilizado um sistema reacional que simula um reator industrial, composto por um balão de 2 litros, agitação mecânica, termômetro, *Dean & Stark* e um condensador de bolas (Figura 09a). A uma suspensão contendo cicloexano (1000 mL), etanol anidro (505 mL) e ácido adípico (500,0 g), foi adicionado o ácido sulfúrico (2,0 g) sob agitação (Figura 09b), em seguida, o sistema reacional é colocado em refluxo para a obtenção de um sistema de duas fases, em que a água formada proveniente da reação, é retirada do sistema por meio de uma mistura azeotrópica, composta por cicloexano e água (Figura 09c).

Para a reação completar-se, é necessária a adição de incrementos de etanol anidro ao processo. Acredita-se que durante a destilação do azeótropo há arraste de etanol e em razão disso, a adição do componente se torna extremamente importante, para o consumo final do ácido adípico.

24. Micovic, V.M. *Organic Synthesis Coll. V. II*, 1943, 264.

O término da reação é caracterizado por CCD, que confere a ausência de ácido adípico e a formação de um único produto mais apolar, quando comparado ao material de partida, como mostra a Figura 09d.

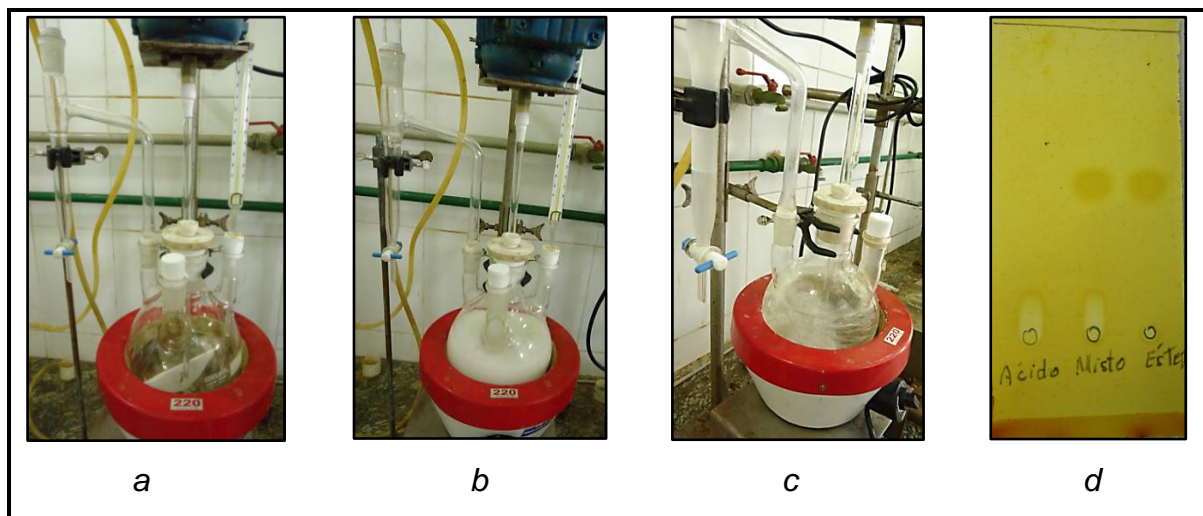


FIGURA 09: Sistema reacional para preparação de **33**.

Ao completar-se a reação, o meio reacional confere uma solução incolor e translúcida (Figura 10a). Posteriormente, o catalisador, ácido sulfúrico, foi neutralizado com carbonato de sódio. O consumo do catalisador é essencial, isso em razão de auxiliar na decomposição do produto no processo de isolamento, em que é feito por destilação sob pressão reduzida a 155°C, como mostra a Figura 10b. O produto incolor e de agradável odor de framboesa (Figura 10c), foi obtido em um rendimento de 94%.

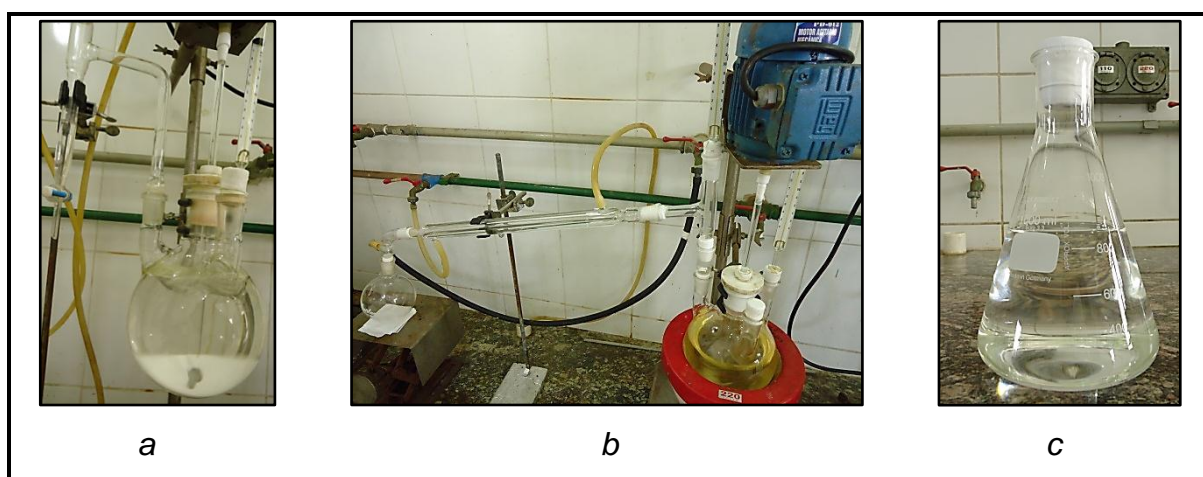


FIGURA 10: Sistema de isolamento de **33**.

O composto foi caracterizado por infravermelho (IV), cromatografia gasosa acoplado a um espectro de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{13}C e ^1H .

A análise de infravermelho confere as bandas características do grupo éster presentes no composto, como mostra a Tabela 01.

TABELA 01: Atribuição de espectroscopia de infravermelho de **33**.

Função	Ligação	Vibração Molecular	Frequência (cm^{-1})
éster	C=O	estiramento	1735
	C-H	estiramento axial	2979
	C-O	estiramento	1182
	O-CH ₂	deformação angular	1145

O espectro de RMN de ^{13}C mostra deslocamentos químicos que correspondem aos carbonos presentes na estrutura da molécula, como ilustra a Figura 11.

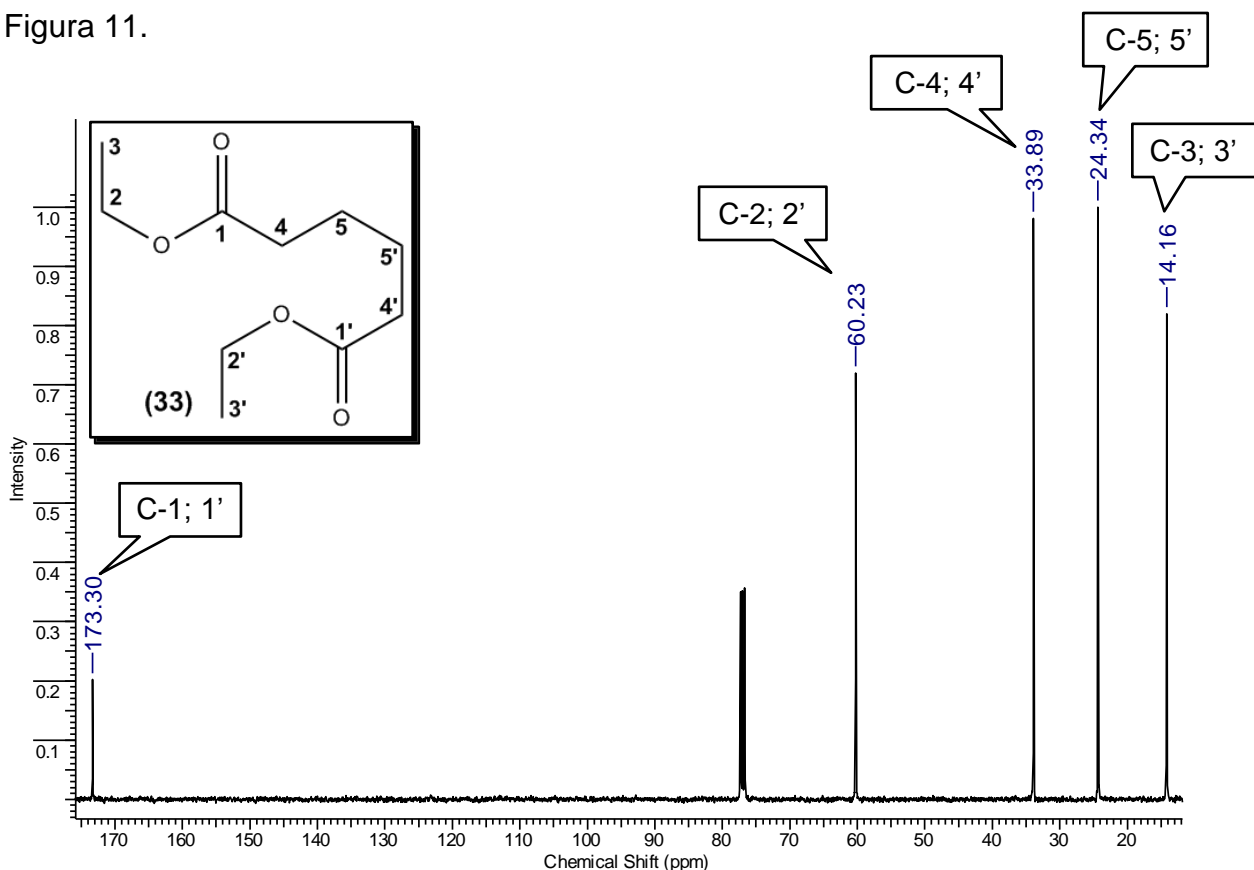


FIGURA 11: Espectro de RMN de ^{13}C em expansão de **33**.

No espectro de RMN de ^1H , o tripleto na região de δ 1,24-1,27 ppm refere-se aos hidrogênios metilênicos (H-3 e H-3'). O quadrupeto na região de δ 4,10-

4,15 ppm, corresponde aos hidrogênios vizinhos as metilas (H-2 e H-2'). Os multipletos na região de δ 1,65-1,68 ppm e δ 2,30-2,34 ppm, são referentes aos hidrogênios restantes do composto (H-5, H-5') e (H-4, H-4') respectivamente, como é observado na Figura 12.

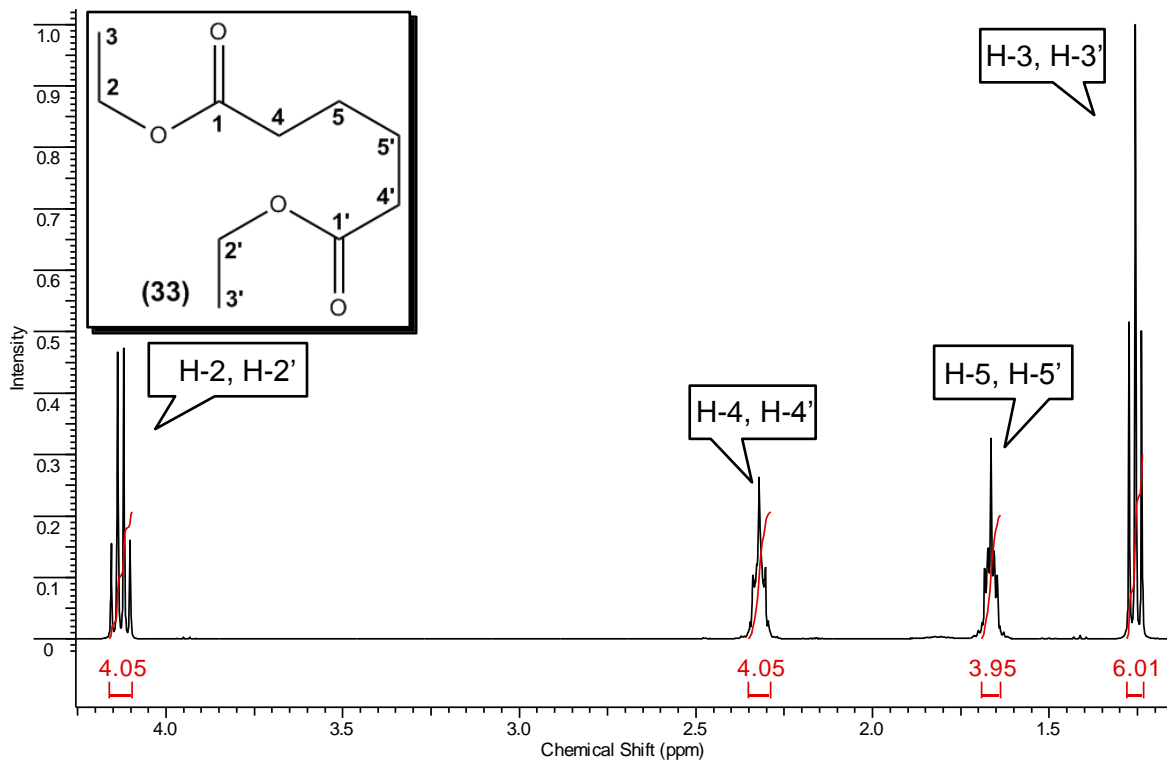


FIGURA 12: Espectro de RMN de ^1H em expansão de **33**.

Na fragmentação de **33** pode ser observado o íon molecular de m/z 203, que corresponde ao valor de massa de $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ equivalente ao composto, como mostra a Figura 13 abaixo.

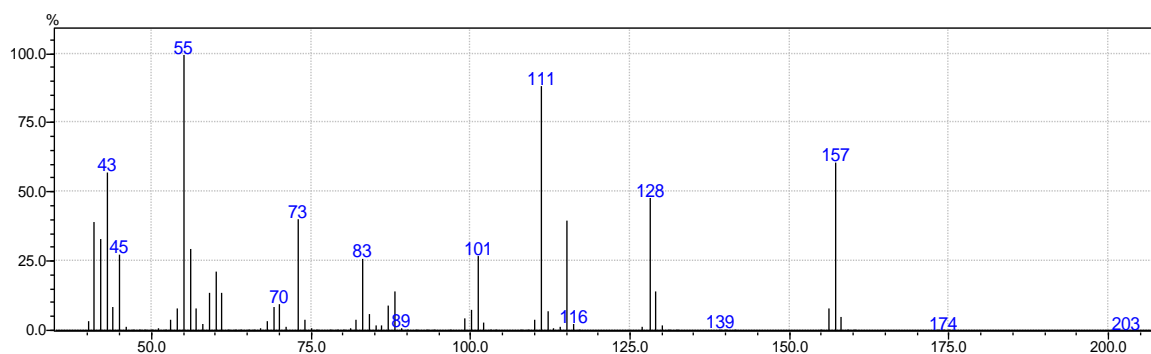


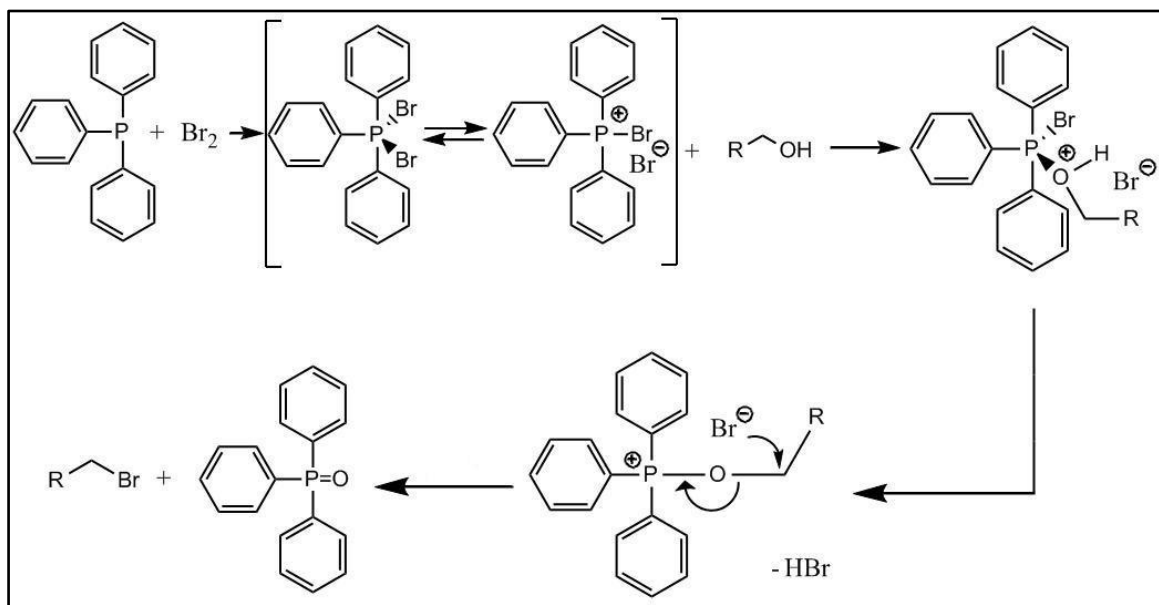
FIGURA 13: Fragmentação de **33**, com tempo de retenção de 13,8 minutos.

4.2- Reação do (Z)-1-bromopent-2-eno **37**.

 ESQUEMA 10: Reação geral para obtenção de **37**.

Na literatura há uma gama de metodologias para a transformação de álcoois para haletos reativos. Entretanto, a maior parte das metodologias conhecidas para esta aplicação, utilizam reagentes de alto custo e sensíveis à umidade, o que se torna crítico do ponto de vista operacional em larga escala. Um exemplo para esta transformação é a reação de Appel, em que utiliza tetrahalometanos (CX_4) e trifetilfosfina sob aquecimento, em solventes halogenados para a obtenção de um haleto.²⁵

O haleto (Z)-1-bromopent-2-eno (**37**) foi sintetizado a partir do álcool correspondente (Z)-pent-2-en-1-ol (**36**), disponível somente no mercado internacional, através da reação com complexo dibromo-trifenilfosforano via substituição nucleofílica,²⁶ como mostra o Esquema 11.



ESQUEMA 11: Mecanismo proposto para a transformação de álcool para haleto utilizando complexo dibromo trifenilfosforano.

25. Arstad, E.; et. al. "ROMPgel-Supported Triphenylphosphine with Potential Application in Parallel Synthesis" *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1975-1977.

26. Vicart, N. et. al. "Application of (2E,4E)-5-bromo-2,4-pentadienal in palladium-catalyzed cross-coupling. Easy access to (2E,4E)-2,4-dienals" *Synlett*, **1998**, *4*, 411-412.

O complexo dibromo trifenilfosforano, pode ser facilmente sintetizado pela ativação de trifenilfosfina com bromo molecular em diclorometano.

A reação foi feita em um sistema reacional composto por: balão de 1 litro, agitação mecânica, termômetro e funil.

A uma solução 50% de bromo (100,0 g) e diclorometano (100 mL) a 0°C, foi adicionada lentamente uma solução a 45% de trifenilfosfina (167,5 g) em diclorometano (200 mL), como mostra a Figura 14a. O fluxo da adição do reagente é um ponto crítico no processo e pode comprometer a integridade do complexo, a reação é exotérmica e a temperatura do meio reacional deve ser mantida abaixo de 15°C.

O complexo formado confere uma suspensão de um sólido cristalino, levemente amarelo como pode ser observado na Figura 14b. Posteriormente, o álcool **36** foi adicionado ao meio reacional contendo o complexo recém-formado, para a obtenção de uma solução de cor laranja, como ilustra a Figura 14c.

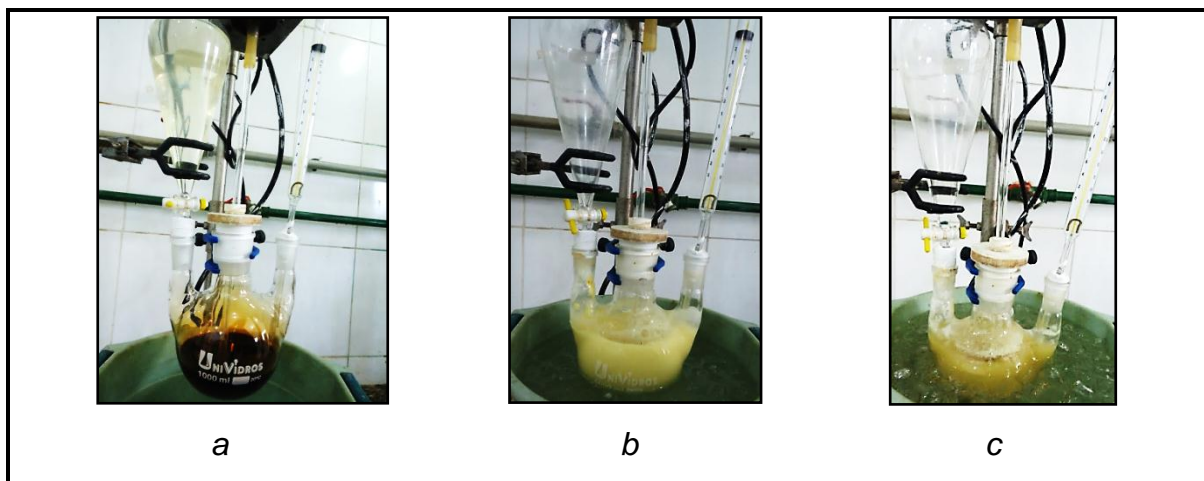


FIGURA 14: Sistema reacional para preparação de **37**.

A reação rende somente um produto mais polar, quando comparado ao material de partida, como mostra a Figura 15a.

Esta transformação química produz um subproduto, o ácido bromídrico. A retirada deste ácido do meio reacional é crucial, para não ocorrer reações indesejadas ao longo do processo. Em razão disso, após a reação completar-se, o meio reacional é lavado com porções de água a frio, até obter pH 5,0, como mostra a Figura 15b. A fase orgânica previamente seca, foi submetida a uma destilação lenta sob pressão reduzida, após a total destilação do diclorometano a 35°C, o aquecimento foi mantido para a obtenção do produto isolado a 45°C,

como mostra a Figura 15c. O haleto **37**, líquido incolor e lacrimejante, foi obtido em um rendimento de 56%, como ilustra a Figura 15d abaixo.

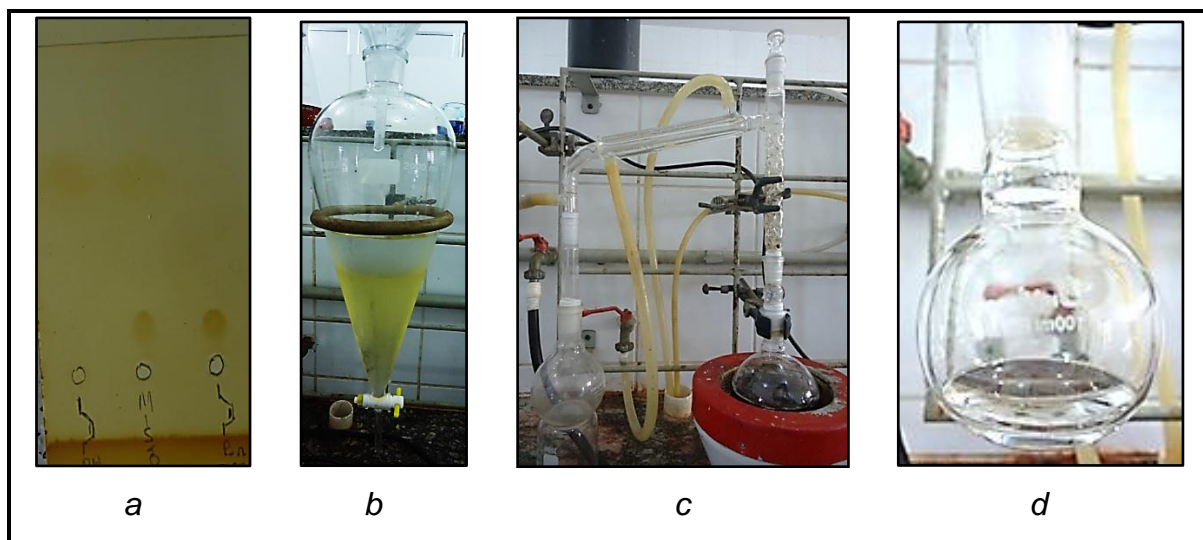


FIGURA 15: Sistema reacional para o isolamento de **37**.

O baixo ponto de ebulição e conseqüentemente a possível perda de produto na destilação do diclorometano por arraste, caracteriza um rendimento insatisfatório do produto isolado. Em razão disso, o haleto **37** é utilizado em solução no decorrer da síntese. O produto foi analisado por infravermelho e a comparação dos espectros do haleto **37** e o material de partida **36**, confere a perda das bandas características do grupo álcool e mantém as frequências que indicam o grupo alceno, como ilustram as Figuras 16 e 17 a seguir.

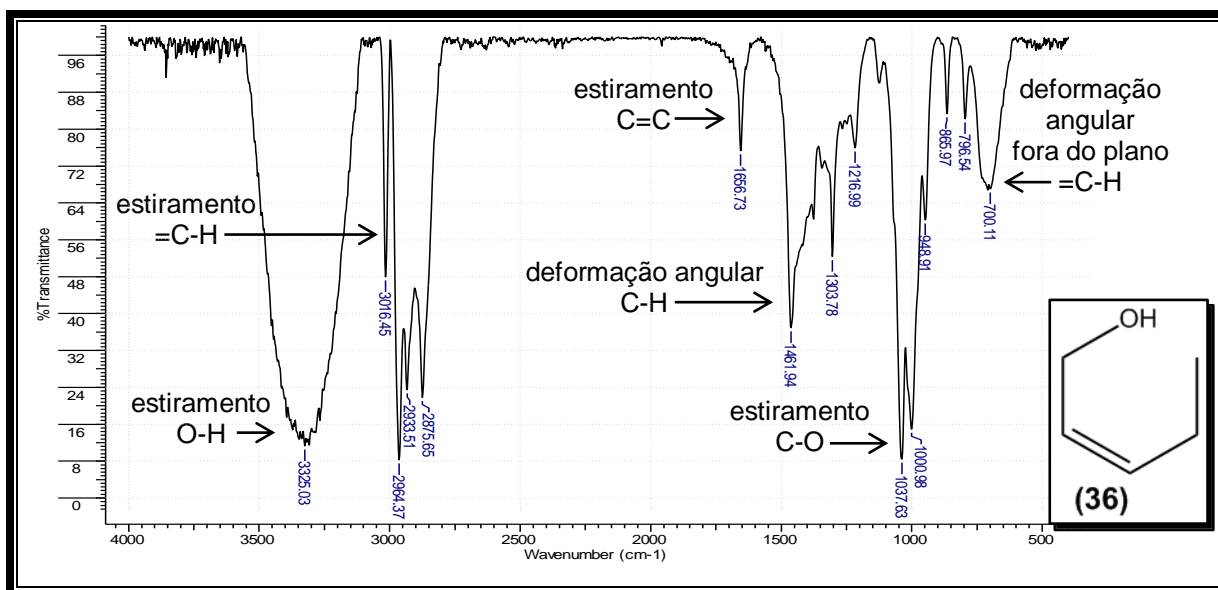


FIGURA 16: Espectro de absorção na região do infravermelho de **36**.

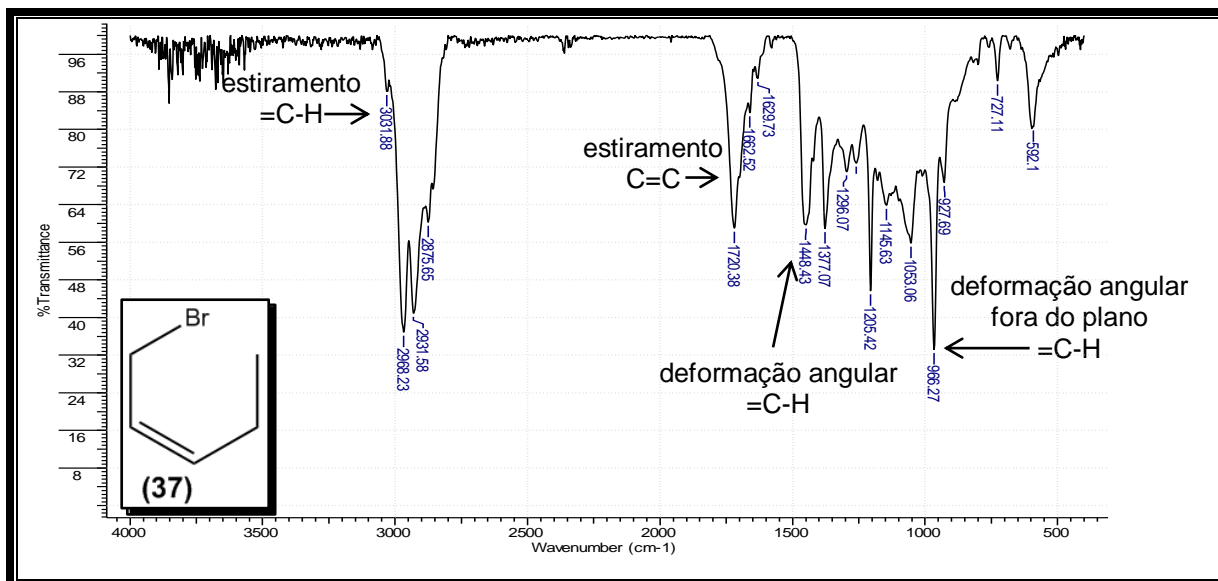
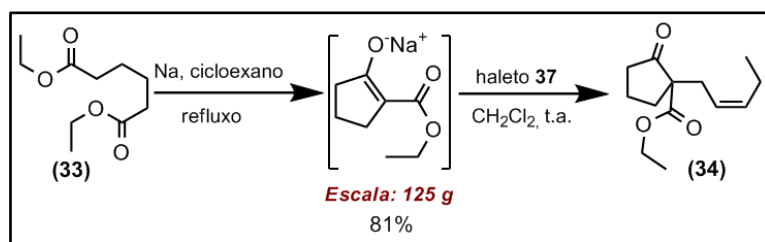


FIGURA 17: Espectro de absorção na região do infravermelho de **37**.

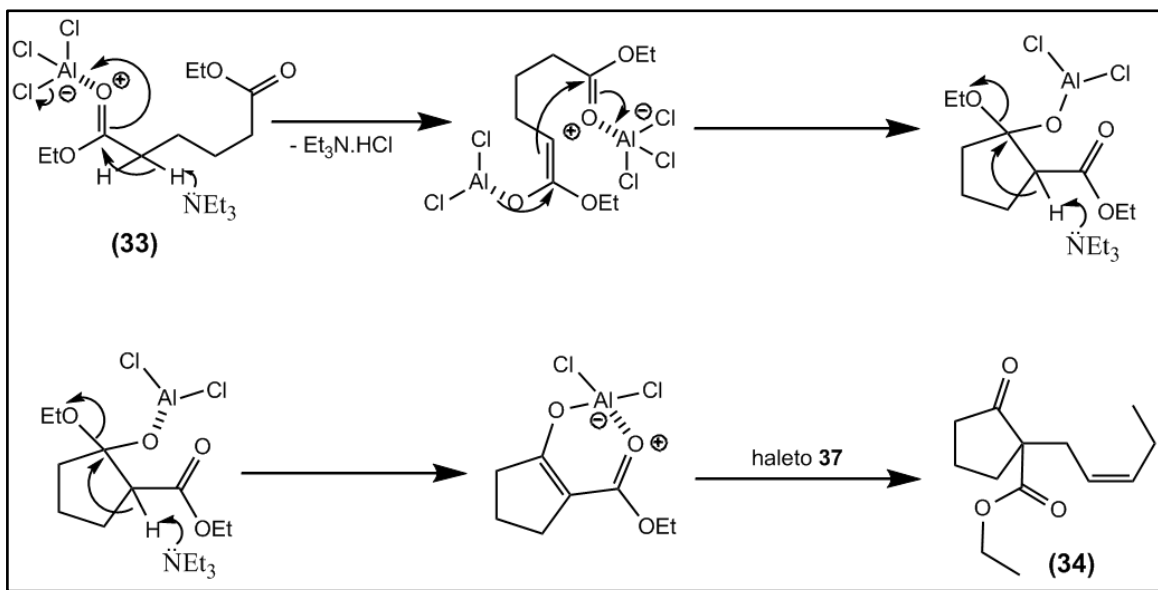
4.3- Reação do Etil-2-oxo-1-(*Z*)-pentenil-ciclopentano carboxilato **34**.



ESQUEMA 12: Reação geral para obtenção de **34**.

A princípio, para a obtenção do composto **34** foi testada uma metodologia desenvolvida por Peçanha e colaboradores, em que utiliza ácido de Lewis (cloreto de alumínio) e trietilamina em diclorometano para a ciclização intramolecular, como propõe o Esquema 13.²⁷

27. Fraga, C. A.; Barreiro, E. J.; Peçanha, E. P. "Synthesis of β -keto esters: New Easy Procedure For Dieckmann Cyclization Employing Aluminum Chloride and Triethylamine" *Química Nova*, **1996**, *20*.



ESQUEMA 13: Proposta para ciclização de Dieckmann empregando cloreto de alumínio e trietilamina.

Em tese, após a ciclização intramolecular obtém-se o enolato e há possibilidade de alquilação subsequente no mesmo balão, utilizando o haleto **37** recém-preparado. Entretanto, não houve formação do produto alquilado. A razão para o insucesso pode estar vinculada a alta estabilidade do enolato, formado com o complexo de alumínio, que em consequência pode impedir a reação.

Outras metodologias para esta aplicação são encontradas na literatura, como pode ser observado na Tabela 02 a seguir.

TABELA 02: Metodologias conhecidas para ciclização intramolecular.

Metodologia de Ciclização	Rendimento (%)	Ref.
NaOEt, EtOH	85	28
Na, Tolueno	85	29, 30, 31
NaH, DMSO	65-75	32
K, Tolueno	83	33
TiCl ₂ (OTf) ₂ , Et ₃ N	80	34
MgCl ₂ , Et ₃ N, MeCN	-	35

28. Guertler, C.; *et al.* "Intramolecular cyclocondensation process for the preparation of cyclic ketones from ω -electronegatively substituted alkylate esters in the presence of metal bases" *Eur. Pat. Appl.* **2006**.
29. Pinkney, P. S.; *Organic Synthesis Coll. Vol. II*, **1943**, 116.
30. Wright, J.; *et al.* "A Convergent Synthesis of Triquinane Sesterterpenes. Enantioselective Synthesis of (-)-retigeranic acid A" *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5806-17.
31. Zimmerman, H. E.; Pengfei, W. "The α -Effect in the Stereochemistry of Kinetic Ketonization of Enols" *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9226-9232.
32. Blomfield, J. J.; Fennessey, P. V. "Dieckmann and Thorpe reactions in dimethyl sulfoxide" *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2273-2276.
33. Luche, J. L.; Petrier, C.; Dupuy, C. "Ultrasound in Organic Synthesis. Preparation and Some Reactions of Colloidal Potassium" *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 753-756.
34. Tanabe, Y. "Synthesis of ethyl cyclopentan-2-onecarboxylate" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1917-1921.
35. Tamai, S.; Ushiroguchi, H.; Sano, S.; Nagao, Y. "New Reaction Mode of the Dieckmann-Type Cyclization under the Lewis Acid-Et₃N Conditions" *Chemistry Lett.*, **1995**, *24*, 295-296.

Para a obtenção do composto **34** adotou-se procedimento clássico,²⁸ em que utiliza sódio metálico para a ciclização intramolecular e conseqüentemente a formação do enolato passível de reação, o que possibilita a alquilação *one pot*.

A reação foi realizada em um sistema reacional composto por um balão de 2 litros, agitação mecânica, condensador e funil (Figura 18a). A uma suspensão contendo sódio metálico (15,9 g) e cicloexano (200 mL) a 80°C, foi adicionado lentamente o composto **33** (126,5 g), durante a adição obtém-se um meio reacional muito viscoso, composto por uma massa de cor amarela de difícil agitação (Figura 18b). Neste caso, a agitação mecânica é fundamental para manter o meio reacional homogêneo e conseqüentemente completar a reação.

A reação rende somente um produto mais polar, quando comparado ao substrato **33** como mostra a Figura 18c. Após completar-se a reação, a solução do haleto **37** recém-preparado foi adicionada lentamente ao meio reacional em temperatura ambiente, como mostra a Figura 18d.

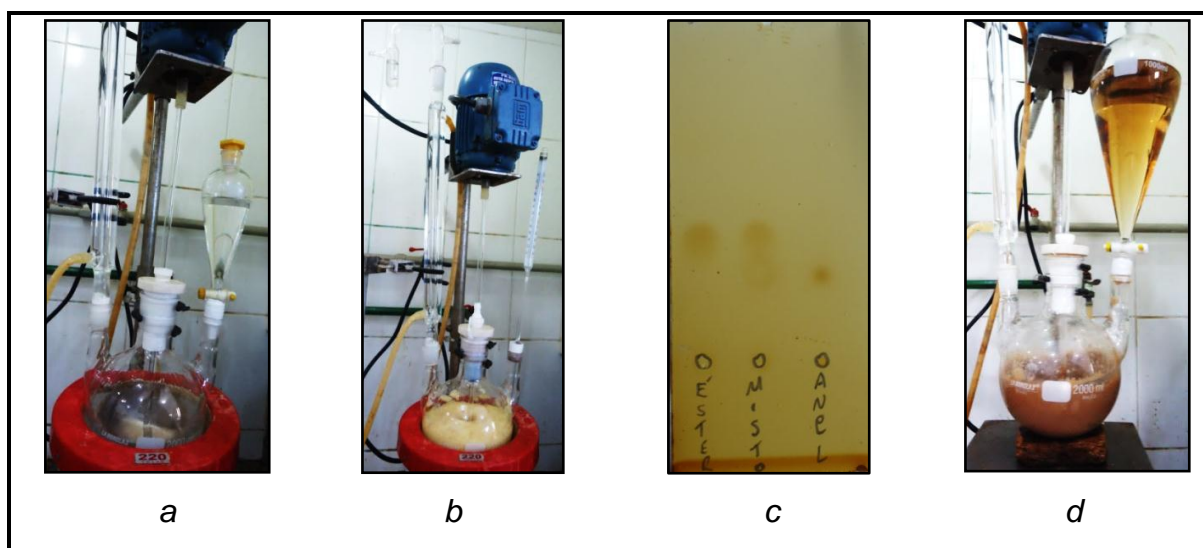


FIGURA 18: Sistema reacional para preparação de **34**.

A adição da solução do haleto **37** confere uma reação levemente exotérmica e há formação de precipitado, brometo de sódio, para a obtenção de um meio reacional fluido (Figura 19a). A reação rende a formação de somente um produto mais apolar, quando comparado ao intermediário derivado ciclopentanona, como mostra a Figura 19b. Reações de alquilação em cetonas cíclicas não substituídas, são caracterizadas pela difícil orientação do grupo alquil nos dois carbonos α -carbonila, que em razão disso rendem uma mistura de produtos. A vantagem da aplicação atual é possuir um intermediário ciclopentanona α -substituída, grupo carbetóxi, que age como um grupo retirador

de elétrons, onde na forma enólica a carga negativa em ressonância com o carbono carbonílico do éster, induz a alquilação somente no carbono mais substituído. Após a transformação química completar-se, a reação foi finalizada com água e a fase orgânica foi lavada com água até atingir pH 7,0 (Figura 19c). O produto foi isolado por destilação a 165°C sob pressão reduzida, em que um líquido incolor, levemente viscoso de odor muito agradável foi obtido em um rendimento de 81%, como mostra a Figura 19d.

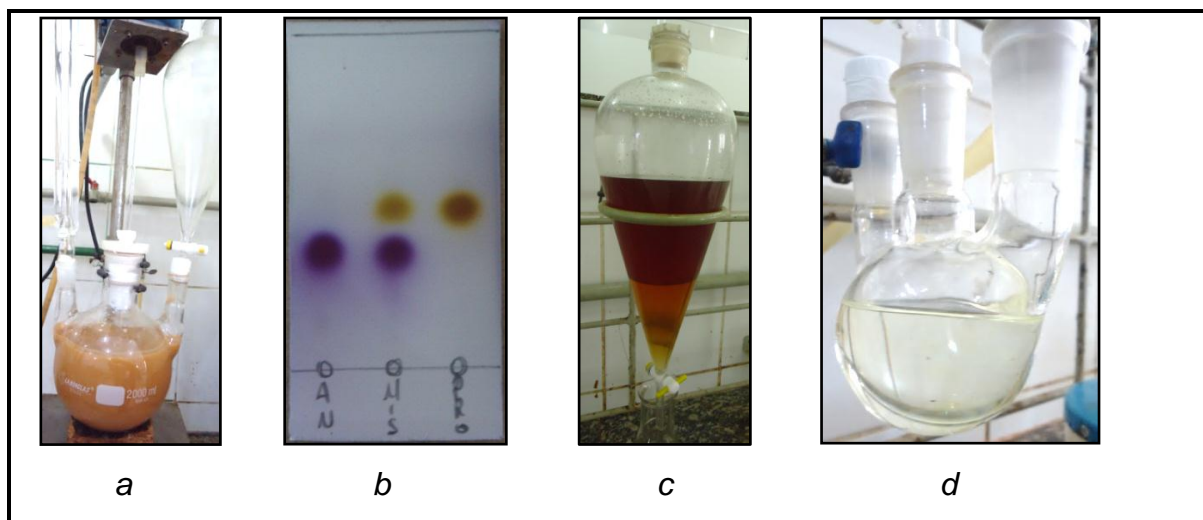


FIGURA 19: Sistema reacional para o isolamento de **34**.

O composto **34** foi analisado por infravermelho, CG-EM e RMN de uma dimensão e de duas dimensões. A atribuição de dados de RMN de ^{13}C e ^1H , foram feitos a partir do RMN de DEPT, HSQC, COSY e HMBC.

A análise por infravermelho mostra as bandas características dos grupos cetona, éster e alceno presentes na molécula, como pode ser observado na Tabela 03 a seguir.

TABELA 03: Atribuição de espectroscopia de infravermelho de **34**.

Função	Ligação	Vibração Molecular	Frequência (cm^{-1})
cetona	C=O	estiramento	1724
alceno	=C-H	deformação angular fora do plano	730
	C=C	estiramento	1652
	=C-H	estiramento	3008
éster	C=O	estiramento	1751
	C-O	estiramento	1222
	O-C	estiramento	1029

O RMN de ^{13}C mostra deslocamentos químicos correspondentes ao grupo cetona, grupo éster e também referentes ao grupo alceno, como ilustra a Figura 20.

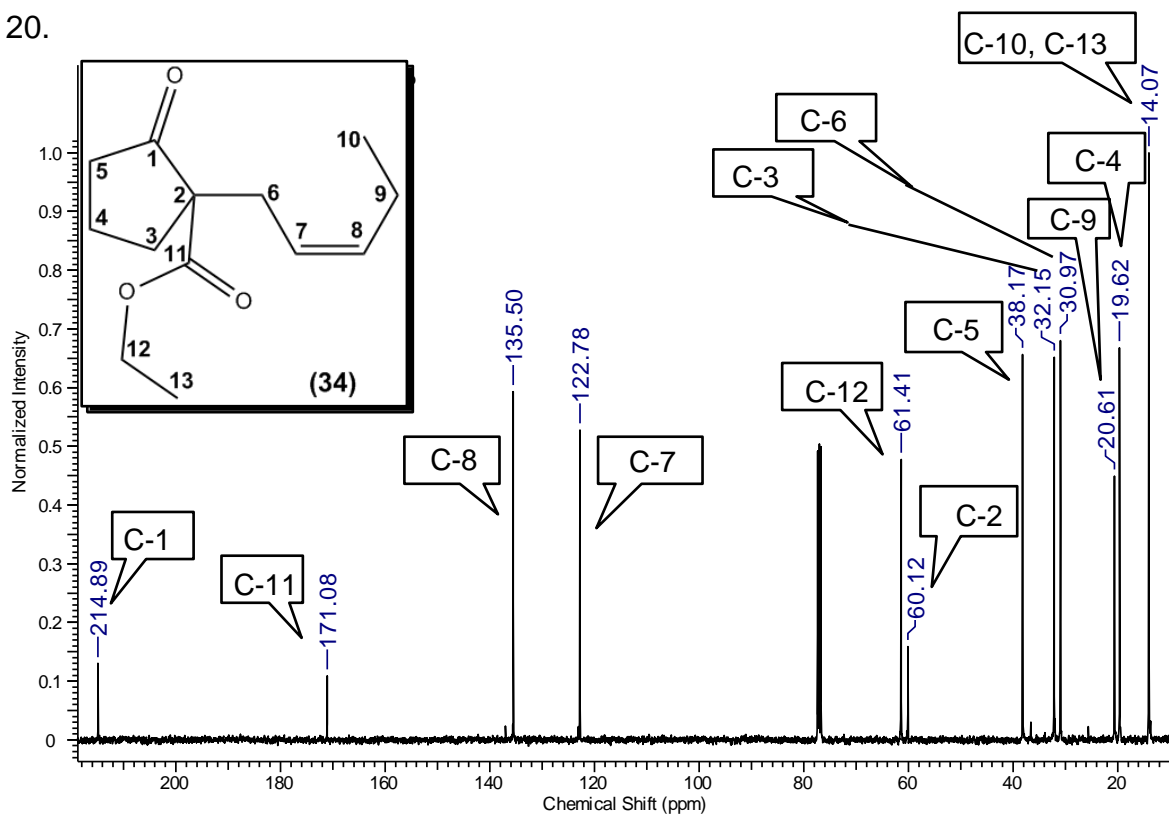


FIGURA 20: Espectro de RMN de ^{13}C em expansão de **34**.

O espectro de RMN de ^1H mostra os seis hidrogênios das metilas em δ 0,96 ppm referente a 3H-10 e δ 1,25 ppm referente a 3H-13, os dois hidrogênios vinílicos do grupo alceno na conformação cis em δ 5,18-5,25 ppm, com as constantes de acoplamento $J_1=10,9$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, $J_3=7,6$ Hz e $J_4=1,6$ Hz referente a H-7 e em δ 5,49-5,55 ppm, com as constantes de acoplamento $J_1=10,8$ Hz, $J_2=7,5$ Hz, $J_3=7,5$ Hz $J_4=1,7$ Hz) referente a H-8, como ilustra a Figura 21 e 22 a seguir.

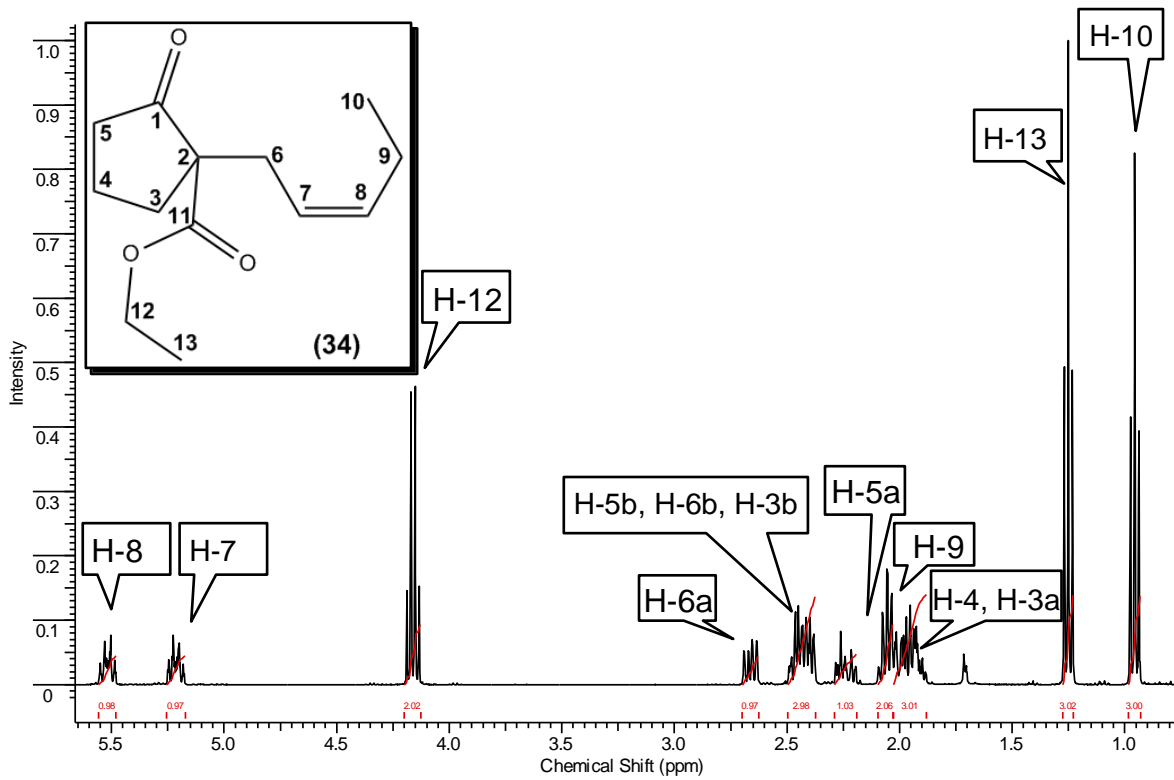


FIGURA 21: Espectro de RMN de ^1H em expansão de **34**.

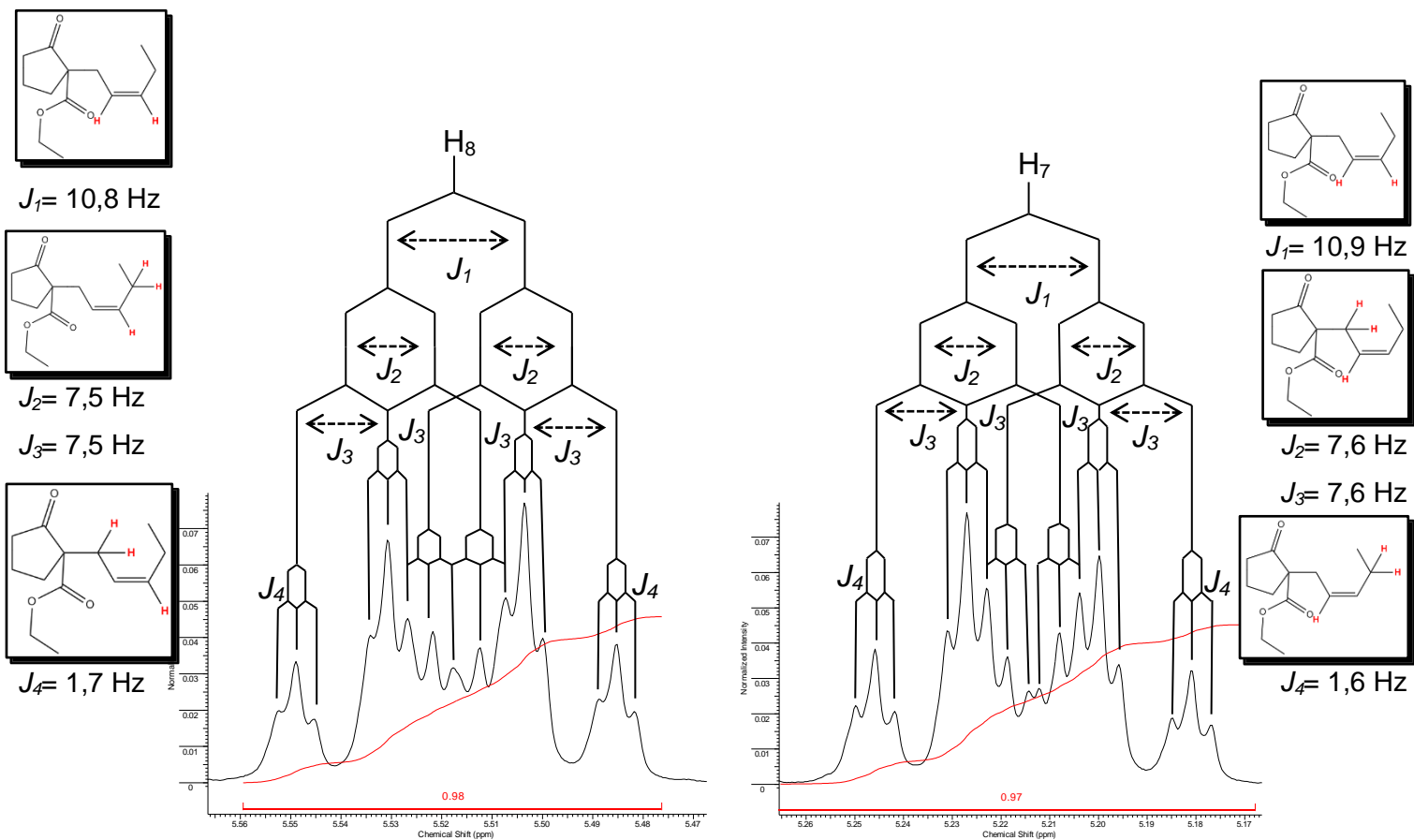


FIGURA 22: Sinais referentes aos hidrogênios vinílicos do composto **34**.

A análise de CG-EM mostra o íon molecular de m/z 224, o que corresponde a $C_{13}H_{20}O_3$ equivalente a massa do composto, como mostra a Figura 23 abaixo.

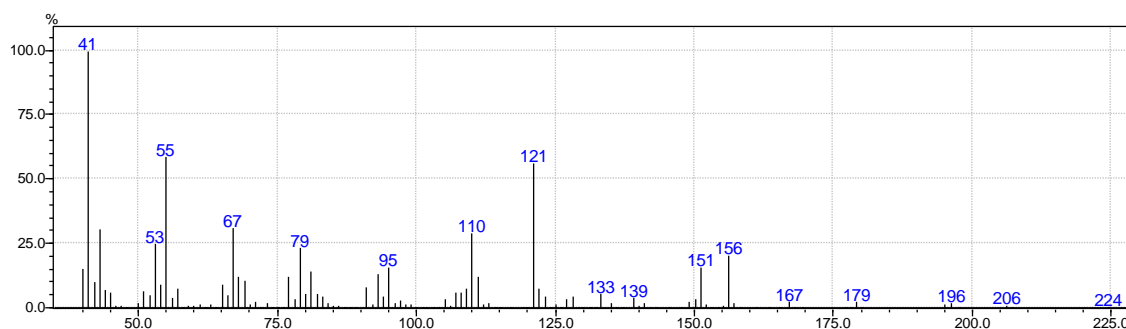
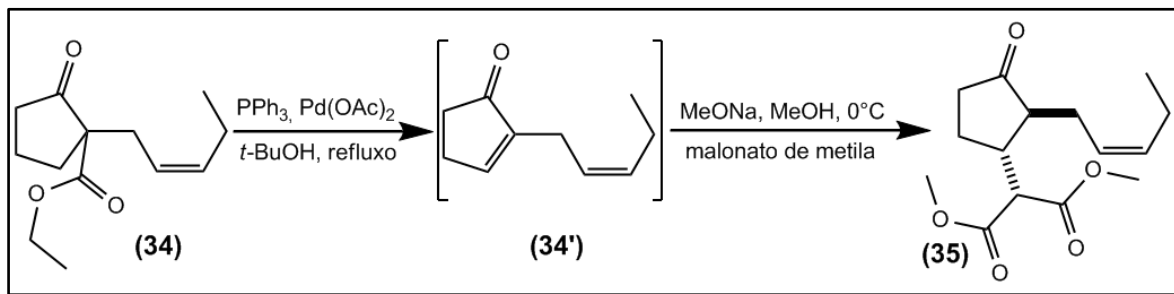


FIGURA 23: Fragmentação de **34**, com tempo de retenção de 13,3 minutos.

A princípio, a próxima etapa da rota de síntese proposta foi sintetizar o composto (*Z*)-2-(pent-2-enil)ciclopent-2-enona, através de uma descarboxilação oxidativa e posterior adição 1,4 com malonato de metila *one pot*.

A metodologia usada para esta aplicação foi desenvolvida por Tsuji e colaboradores,³⁶ para a reação utiliza-se acetato de paládio e trifenilfosfina para a obtenção da cetona cíclica α,β -insaturada, como mostra o Esquema 14.



ESQUEMA 14: Proposta para obtenção de **35**.

A reação foi acompanhada por CCD, utilizando hexano e acetato de etila na proporção de (90:10) respectivamente como fase móvel e a placa foi revelada com solução de vanilina 1%. A reação rende a formação de dois produtos em que o produto majoritário absorve luz UV, como mostra a Figura 24.

36. Tsuji, J.; et al. "New Synthetic Reactions Catalyzed by Palladium complexes" *Pure & App. Chem.*, **1986**, 58, 869-78.

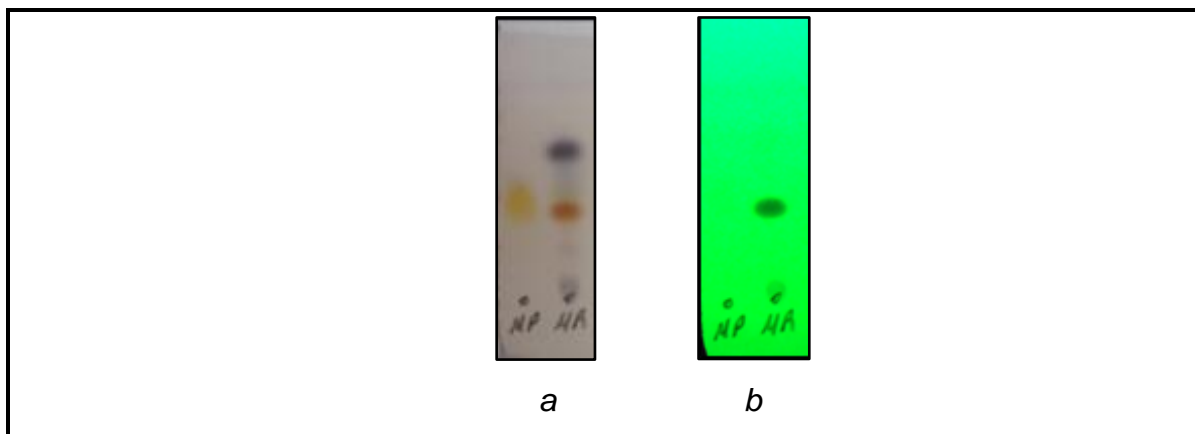


FIGURA 24: Cromatografia de camada delgada da reação de descarboxilação oxidativa.

Entretanto, o isolamento deste apresenta várias complicações, como por exemplo, decomposição quando concentrado e em contato com sílica, conseqüentemente dificultando o processo de caracterização do composto.

Realizou-se a adição 1,4, com malonato de metila e metóxido de sódio, *one pot*, para a obtenção do produto. Na reação, houve formação de um produto mais polar (Figura 25a). Porém, as análises de caracterização do composto mostram a adição 1,4 efetuada no grupo pentenílico, o que determina em um favorecimento para a formação da dupla ligação exocíclica na condição executada, como ilustra a Figura 25b.

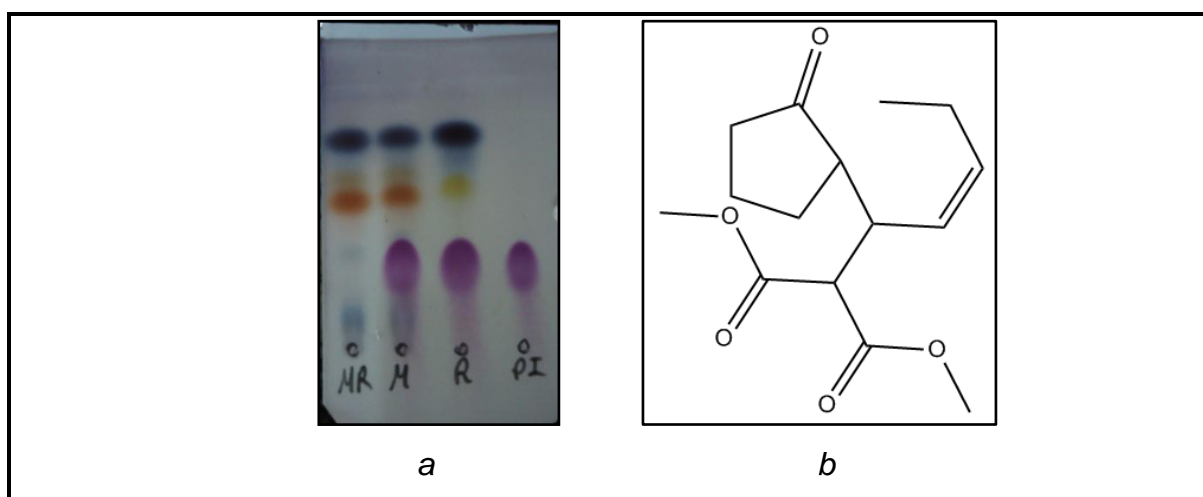


FIGURA 25: Cromatografia de camada delgada da reação de adição 1,4.

Em razão deste resultado, realizou-se cálculos teóricos para estudar o comportamento do sistema α,β -insaturado, endo e exocíclico, do composto. De acordo com o cálculo teórico, base de cálculo AM1, o produto exocíclico possui

menor energia quando comparado ao o produto endocíclico, que resulta em uma diferença de 5,1 kcal/mol de energia, com ilustra a Figura 26 a seguir.

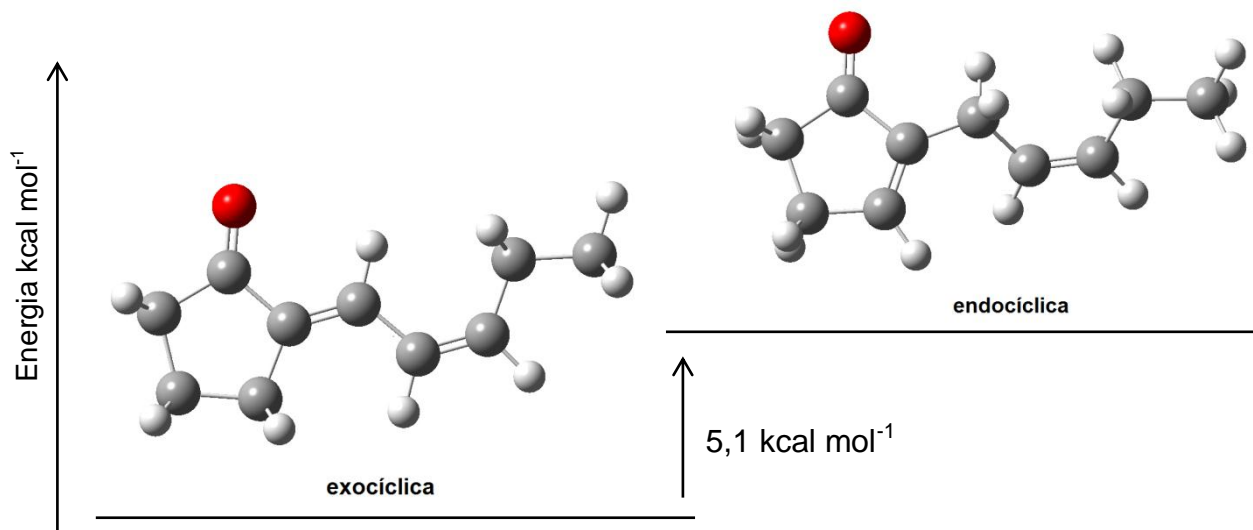
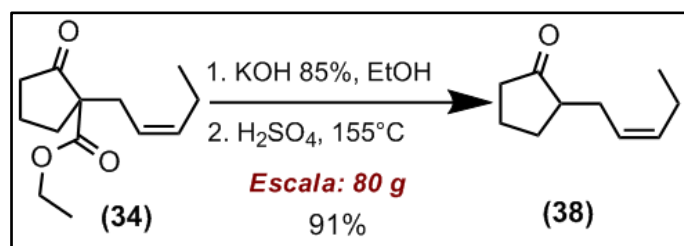


FIGURA 26: Gráfico de energia para dupla ligação endo e exocíclica.

O cálculo permite concluir que a formação para dupla ligação exocíclica é favorecida. A razão disso, pode ser a formação do sistema conjugado com a cadeia pentenólica, em que sistema conjugado resulta numa deslocalização geral dos elétrons através dos orbitais p, o que incrementa a estabilidade e diminui a energia global da molécula. Em consequência, foram estudadas metodologias de oxidações para a obtenção de cetonas α,β -insaturadas, em que resulta na formação da dupla ligação endocíclica.

Para a metodologia de oxidação adotada, primeiramente o composto **34** passa por uma clivagem do grupo éster, através de uma hidrólise e subsequente descarboxilação do mesmo.

4.4- Reação do 2-(Z)-pentenil-ciclopentanona **38**.



ESQUEMA 15: Reação geral para obtenção de **38**.

A metodologia clássica para clivagem de β -ceto ésteres,³⁷ consiste em uma hidrólise do éster para ácido carboxílico e posteriormente descarboxilação pela perda de dióxido de carbono sob aquecimento.

A uma solução composta por etanol (160 mL), água e hidróxido de sódio (47,7 g) a 70°C (Figura 27a), foi adicionado o composto **34** (80,0 g) e o sistema reacional foi aquecido até atingir refluxo, durante a reação o meio reacional torna-se uma suspensão levemente viscosa de difícil agitação, como mostra a Figura 27b. Após o consumo total do composto **34**, adicionou-se ao meio reacional ácido sulfúrico diluído e houve formação de precipitados, sulfato de potássio (Figura 27c).

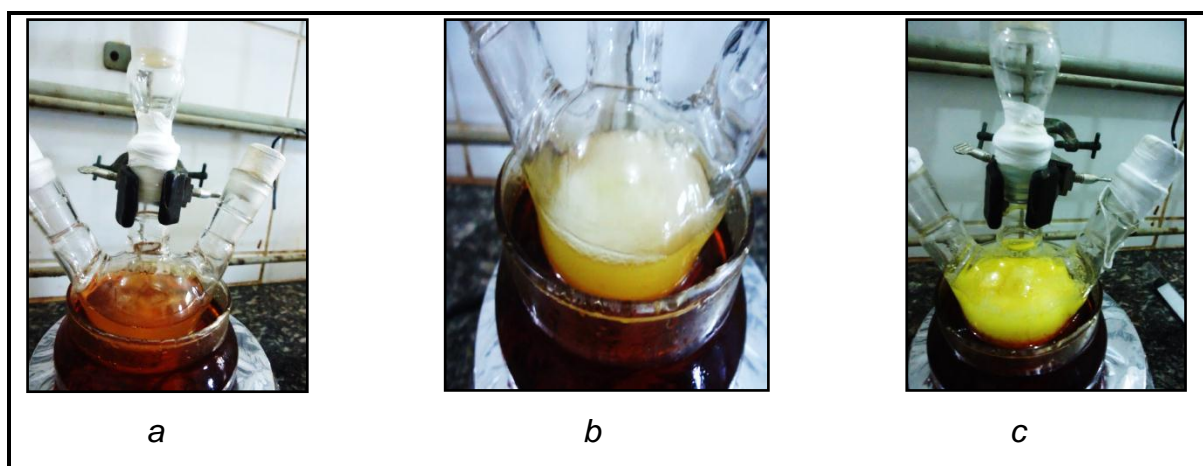


FIGURA 27: Sistema reacional para preparação de **38**.

Posteriormente, a suspensão foi filtrada em temperatura ambiente e o filtrado foi transferido para um balão. Em seguida, o meio reacional foi aquecido até a temperatura atingir 155°C, onde todo o etanol e água foram retirados do sistema, quando a temperatura atinge 150°C é possível observar desprendimento de gás.

A reação rende a formação somente de um produto mais apolar quando comparado ao material de partida, composto **34**, como mostra a Figura 28a. Após o término da reação o produto foi destilado sob pressão reduzida a 145°C, para a obtenção de um líquido incolor, em um rendimento de 91%, como mostra a Figura 28b a seguir.

37. Gallos, J. K.; *et. al.* "Bicyclo[3.1.0]hexanes from sugar-derived diazo compounds and iodonium ylides. Diastereocontrol and synthetic applications" *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8043-8053.

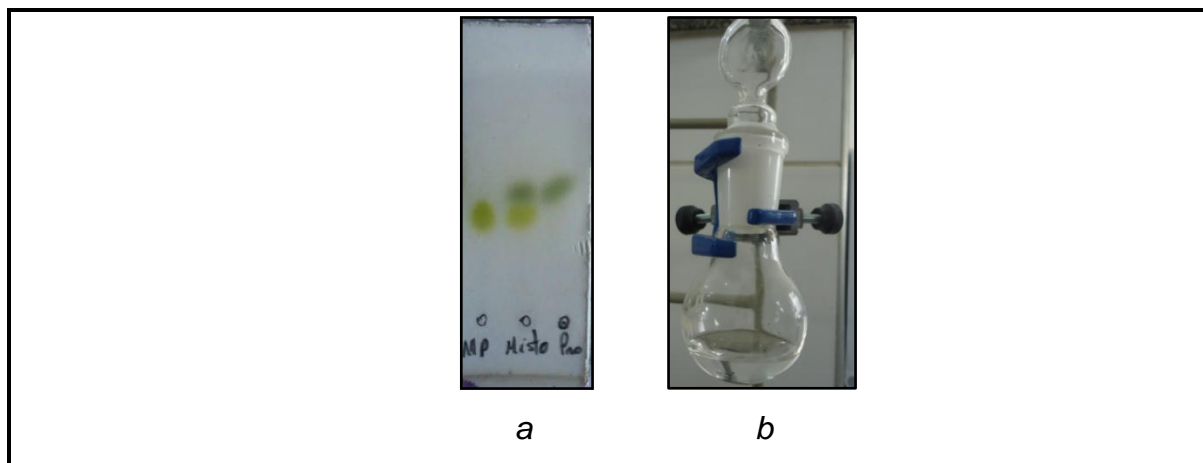


FIGURA 28: Produto proveniente da reação de descarboxilação.

O composto foi analisado por infravermelho, CG-EM e RMN de ^{13}C e ^1H .

A análise de infravermelho mostra as bandas características dos grupos cetona e alceno presentes no composto, como pode ser visto na Tabela 04 abaixo.

TABELA 04: Atribuição de espectroscopia de infravermelho de **38**.

Função	Ligação	Vibração Molecular	Frequência (cm^{-1})
cetona	C=O	estiramento	1737
	C-CO-C	dobramento angular	1153
alceno	C=C	estiramento	1650
	=C-H	deformação angular fora do plano	703
	=C-H	estiramento	3006

O espectro de RMN de ^{13}C mostra deslocamentos químicos referentes aos carbonos presentes na estrutura da molécula, como ilustra a Figura 29.

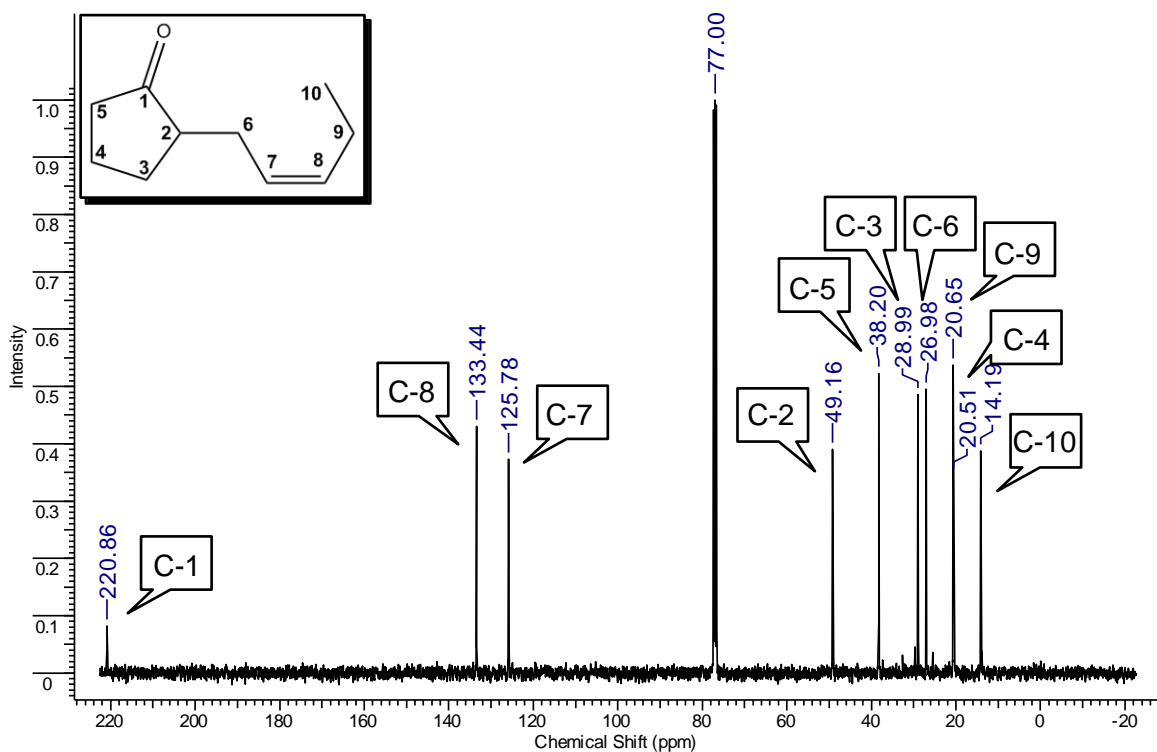


FIGURA 29: Espectro de RMN de ^{13}C em expansão de **38**.

As atribuições comparativas de RMN de ^{13}C dos compostos **34** e **38** conferem a ausência de deslocamentos químicos referentes ao grupo éster, como pode ser observado na Tabela 05 a seguir.

TABELA 05: Atribuição de RMN de ^{13}C dos intermediários **34** e **38**.

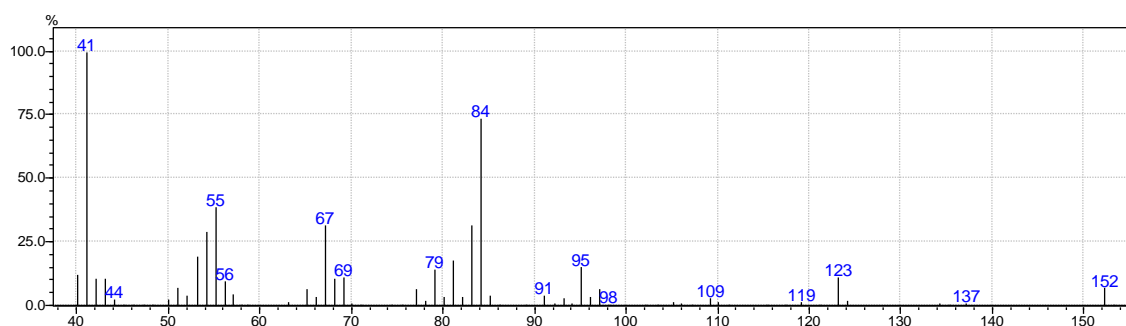
$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	Carbono	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
214,8	1	220,8
60,1	2	49,1
32,1	3	28,9
19,6	4	20,5
38,1	5	38,2
30,9	6	26,9
122,7	7	125,7
135,5	8	133,4
20,6	9	20,6
14,0	10	14,1
171,0	11	-
61,4	12	-
14,0	13	-

(34)

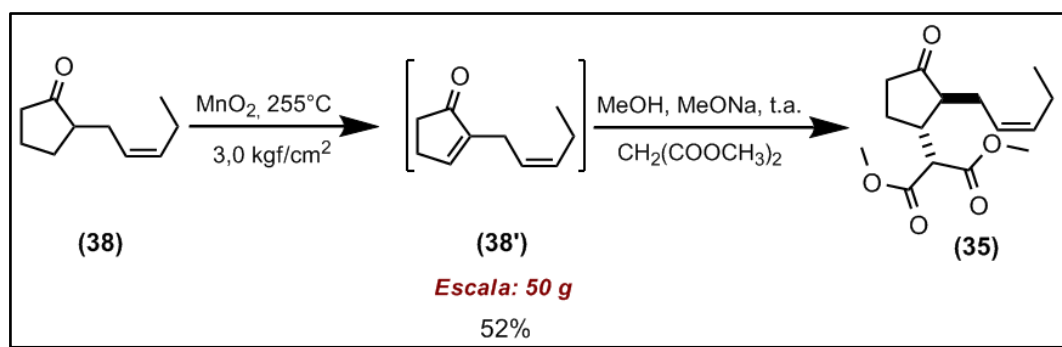
(38)

A fragmentação de CG-EM mostra o íon molecular com valor de m/z 152, que corresponde a $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ equivalente a massa do composto, como mostra a

Figura 30.


 FIGURA 30: Fragmentação de **38**, com tempo de retenção em 10,6 minutos.

4.5- Reação do Dimetil 2-(3-oxo-2-(*Z*)-pentenil-ciclopentano malonato **35**.


 ESQUEMA 16: Reação geral para obtenção de **35**.

A conversão de compostos carbonílicos saturados para α,β -insaturados é um importante método na síntese orgânica e em processos bioquímicos.³⁸ Esta conversão por ser feita com a introdução de heteroátomos (X), tais como, selênio e enxofre ou halogênios como bromo, iodo e cloro, seguida de eliminação de (HX). O uso de DDQ e cloranil também pode ser considerado uma das metodologias clássicas para desidrogenações.³⁸ Nicolaou e colaboradores publicaram nos últimos anos metodologias para oxidações de compostos carbonílicos saturados para α,β -insaturados, utilizando o ácido 2-iodoxibenzoico (IBX),³⁹ que pode ser preparado facilmente pela reação de ácido iodobenzóico e oxone em água.⁴⁰ Entretanto, as metodologias citadas são feitas em condições

38. Shvo, Y., Arisha, H. A. "Regioselective Catalytic Dehydrogenation of Aldehydes and Ketones" *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5640-42.

39. Nicolaou, K. C.; Baran, P. S. "HIO₃ and I₂O₅: Mild and Selective Alternative Reagents to IBX for the Dehydrogenation of Aldehydes and Ketones" *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1444-1447.

40. Frigerio, S., et al. "A User-Friendly Entry to 2-iodoxybenzoic Acid (IBX)" *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4537-4538.

brandas e podem favorecer a formação do produto com a dupla ligação exocíclica.

Outra metodologia para esta aplicação são oxidações em fase gasosa, em que o processo é feito em alta temperatura e pressão, o que pode favorecer a obtenção do produto com a dupla ligação endo cíclica. Naef e colaboradores desenvolveram uma metodologia que consiste na desidrogenação de cetonas cíclicas saturadas para cetonas α,β -insaturadas endo cíclicas.⁴¹ O processo é feito a 250°C em um sistema fechado na presença de dióxido de manganês.

Para esta reação utilizou-se uma autoclave composta por agitação mecânica, termômetro, manômetro e válvulas, como mostra a Figura 31.

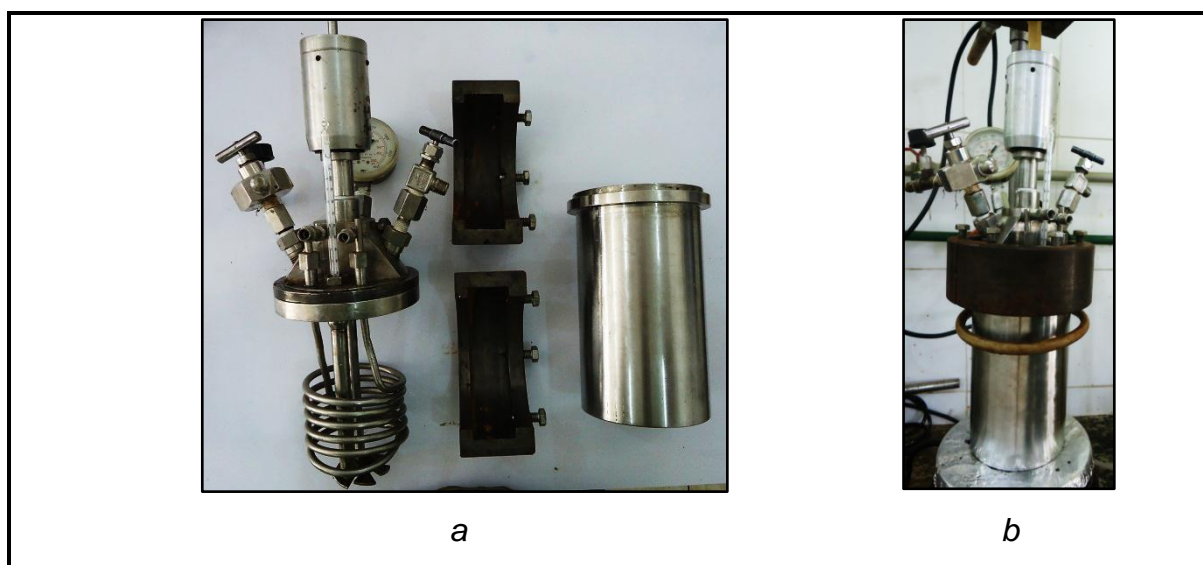


FIGURA 31: Sistema reacional para desidrogenação de **38**.

Em princípio, o dióxido de manganês usado para a reação deve ser recentemente preparado, em razão do possível envelhecimento do material, o que pode influenciar no andamento da reação. Por consequência, o dióxido de manganês foi sintetizado a partir do sulfato de manganês (555,0 g) na presença de hidróxido de sódio (468,0 g) e permanganato de potássio (480,0 g). A reação foi feita em um sistema reacional composto por um balão de 12 litros, dois funis de adição, termômetro e agitação mecânica, como mostra a Figura 32a. A uma solução 14% de permanganato de potássio a 80°C, foram adicionadas concomitantemente as soluções a 40% de sulfato de manganês e hidróxido de potássio, para a obtenção de um sólido fino de cor preto de difícil filtração, em um rendimento de 92%, como mostra a Figura 32b.

41. Naef, F. et al. Firmenich SA . "Process for the Manufacture of Unsaturated Cycloaliphatic Ketones" United States US 5,760,277, 1998.



FIGURA 32: Sistema reacional para preparação do dióxido de manganês(IV).

Na autoclave foram adicionados, hexano (20 mL), dióxido de manganês (28,7 g) e o composto **38** (50,0 g), a autoclave foi fechada e o sistema reacional foi inertizado pela passagem de argônio dentro da autoclave. Em seguida, sob agitação elevou-se a temperatura do sistema reacional para 255°C, em que a pressão registrada é de 3 kgf/cm². Após 8 horas de reação, foi observado que a reação estagnou-se e não houve consumo total do material de partida, composto **38**. A reação rende a formação de um produto majoritário mais polar, quando comparado ao material de partida, em que absorve luz UV (Figura 33).

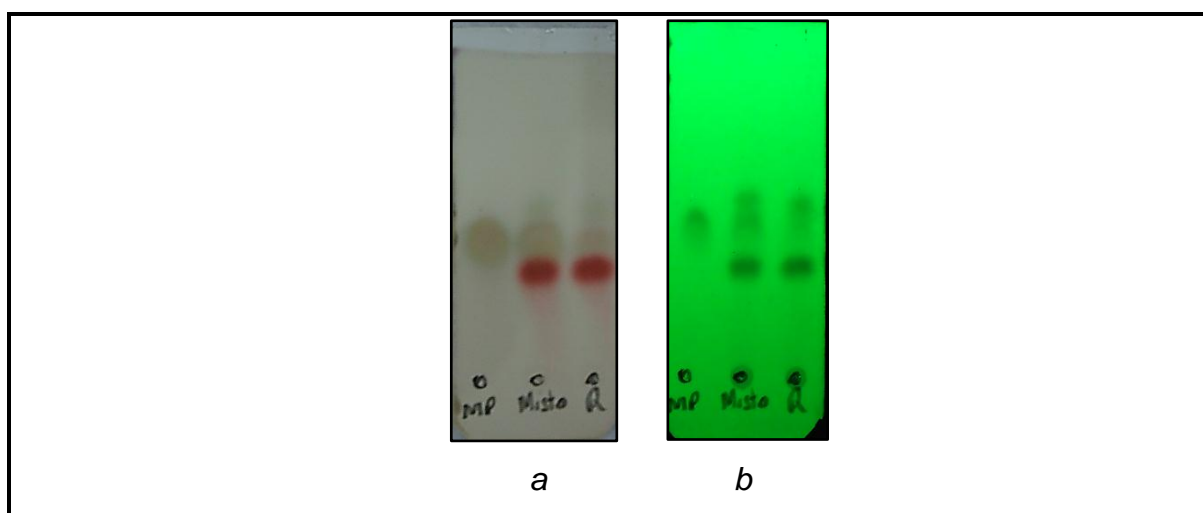


FIGURA 33: Cromatografia de camada delgada de desidrogenação de **38**.

Entretanto, a caracterização do composto tornou-se crítica em razão da decomposição na fase de isolamento. Posteriormente, resfriou-se o sistema reacional para temperatura ambiente e foram adicionados a autoclave metanol anidro (50 mL), malonato de metila (43,4 g) e metilato de sódio solução 30% (2,4 g) respectivamente, para a reação de adição 1,4 de Michael, *one pot*. Observou-

se que há formação somente de um produto mais polar, através do consumo total do produto recém-preparado pela reação de oxidação, como mostra a Figura 34a. Após o término da reação, o composto obtido foi concentrado através da eliminação de metanol, hexano e material de partida, composto **38**, por destilação sob pressão reduzida, para a obtenção de um óleo de cor amarelo, levemente viscoso de odor muito agradável, em um rendimento de 52%.

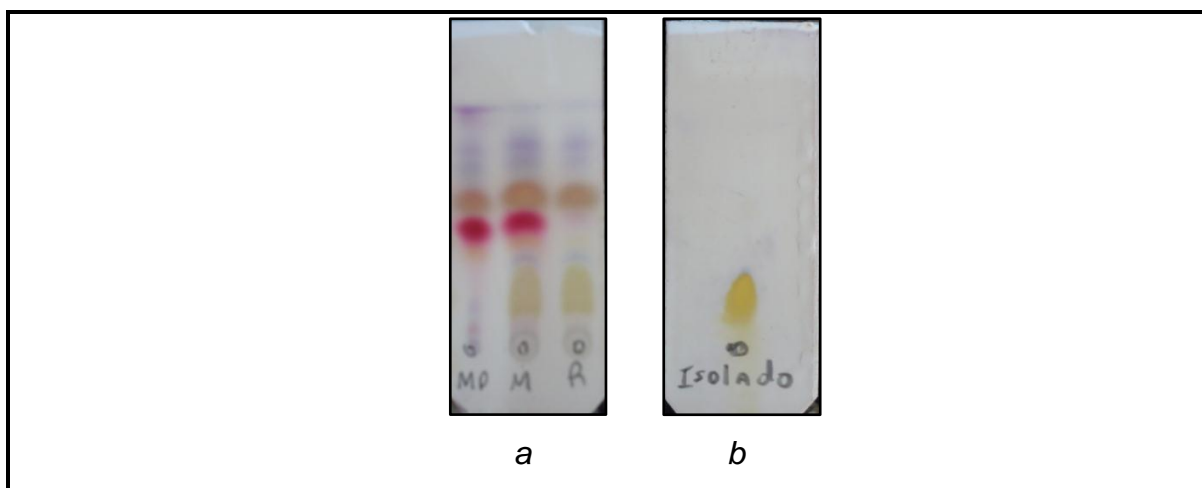


FIGURA 34: Cromatografia de camada delgada da reação de adição 1,4 *one pot*.

O composto foi caracterizado por infravermelho, CG-EM e RMN de uma e duas dimensões.

A análise de infravermelho mostra frequências de absorção características do grupo éster e alceno presentes no composto, entretanto, a frequência de absorção do grupo cetona, estiramento C=O, pode estar mascarado pela frequência de absorção forte do di-éster, como mostra a Tabela 06 abaixo.

TABELA 06: Atribuição de espectroscopia de infravermelho de **35**.

Função	Ligação	Vibração Molecular	Frequência (cm ⁻¹)
éster	C=O	estiramento	1739
	C-O	estiramento	1265
	O-C	estiramento	1162
	C-H	estiramento	2960
alceno	C=C	estiramento	1654
	=C-H	deformação angular fora do plano	738
	=C-H	deformação angular	1436
	=C-H	estiramento	3006

No espectro de RMN de ^{13}C é possível observar deslocamentos químicos que correspondem aos carbonos contidos na estrutura da molécula, como ilustra a Figura 35 a seguir.

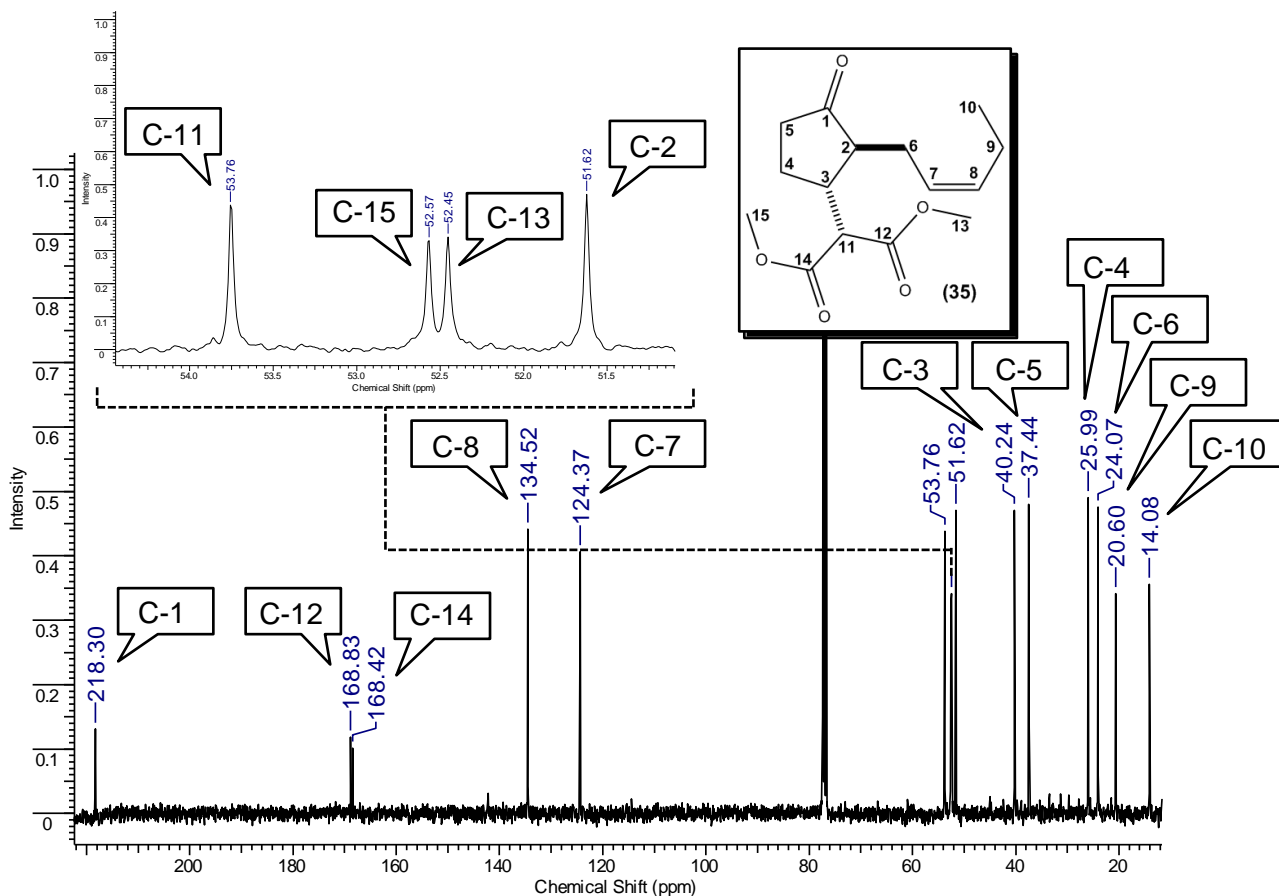
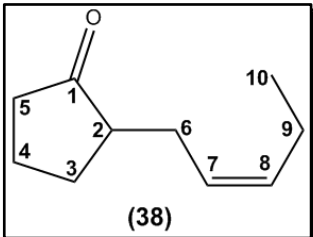


FIGURA 35: Espectro de RMN de ^{13}C em expansão de 35.

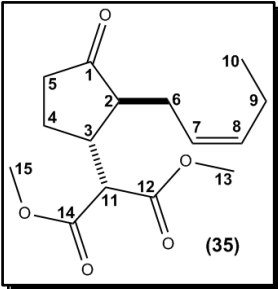
Os dados comparativos de RMN de ^{13}C para os compostos 38 e 35 conferem a adição dos carbonos 11, 12, 13, 14 e 15, referentes ao grupo malônico ligado ao anel ciclopentanona, como mostra a Tabela 07 a seguir.

TABELA 07: Atribuição de RMN de ^{13}C dos intermediários **38** e **35**.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	Carbono	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
220,8	1	218,3
49,1	2	51,6
29,0	3	40,2
20,5	4	25,9
38,2	5	37,4
27,0	6	24,0
125,8	7	124,3
133,4	8	134,5
20,6	9	20,6
14,2	10	14,0
-	11	53,7
-	12	168,8
-	13	52,4
-	14	168,4
-	15	52,5



(38)



(35)

O espectro de RMN de ^1H mostra os 22 hidrogênios do composto. Destacam-se o singlete largo referente aos 6 hidrogênios das metilas (3H-13 e 3H-15) e o dublete referente à H-11, ambos do grupo malônico, como ilustra a Figura 36.

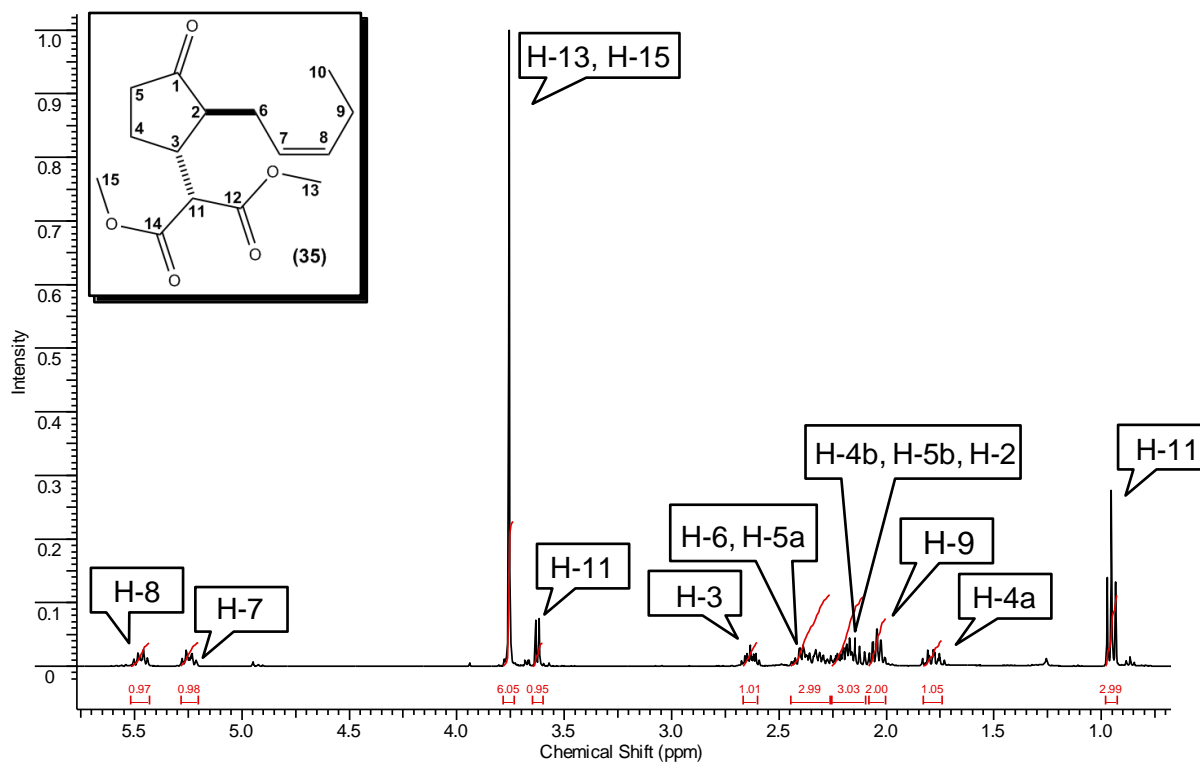


FIGURA 36: Espectro de RMN de ^1H em expansão de **35**.

A análise de CG-EM mostra a separação de dois picos com íons moleculares de valor m/z 282, o que pode corresponder a $C_{15}H_{22}O_5$ equivalente a massa do composto, na proporção (07:93) respectivamente. Por consequência, acredita-se na possibilidade dos picos serem referentes aos diastereoisômeros, em que o pico majoritário representa os estereoisômeros *trans*, uma vez que sua formação é mais favorável, e o pico minoritário os estereoisômeros *cis*, como ilustram as Figuras a seguir.

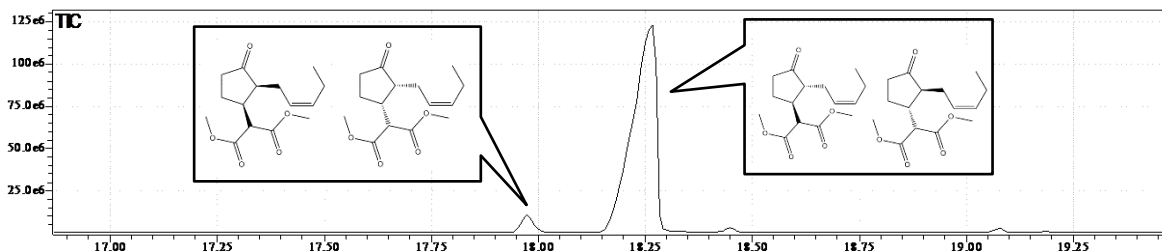


FIGURA 37: Cromatograma de CG-EM em expansão de **35**.

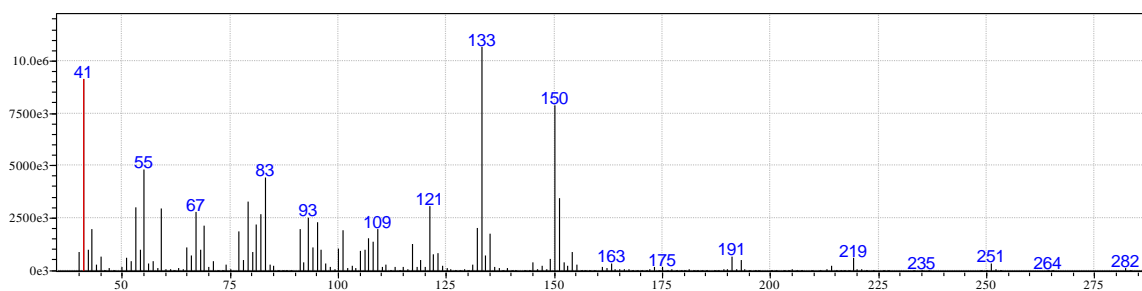


FIGURA 38 Fragmentação de **35**, com tempo de retenção de 17,9 minutos.

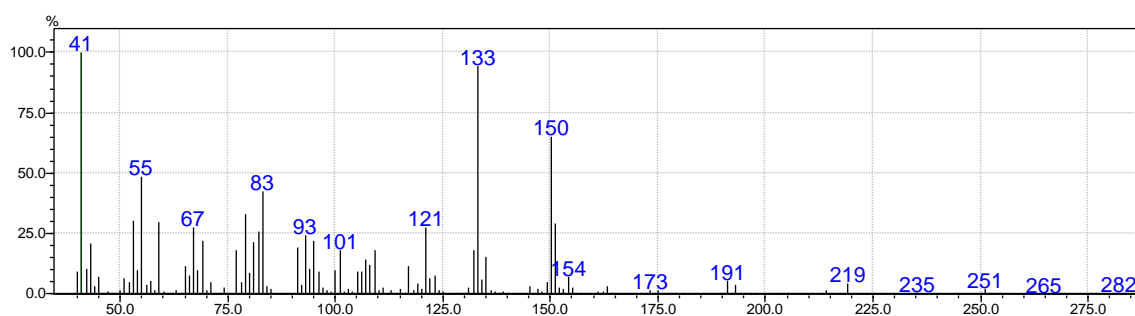
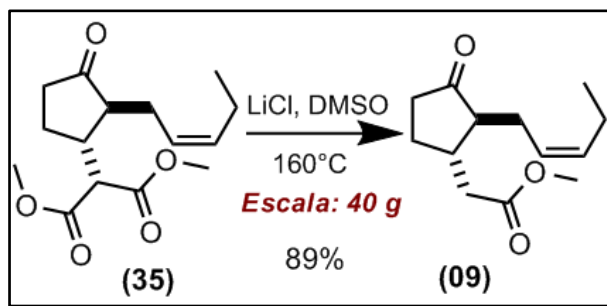


FIGURA 39: Fragmentação de **35**, com tempo de retenção de 18,2 minutos.

4.6- Reação do metil 3-oxo-2-(*Z*)-2-pentenil-ciclopentano acetato **09**.



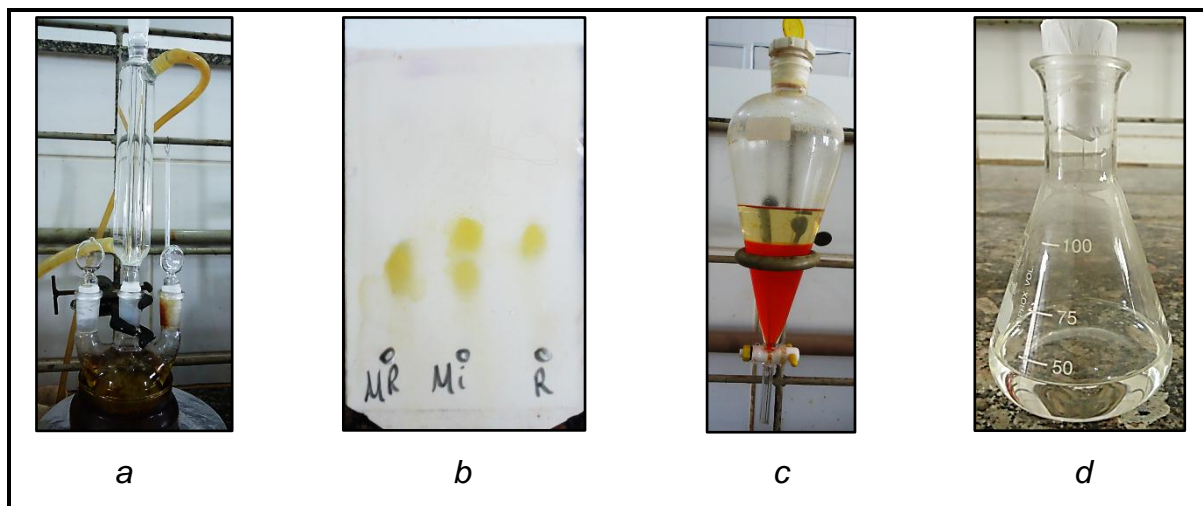
ESQUEMA 17: Reação geral para obtenção de **09**.

A clivagem de β -ceto ésteres é uma importante conversão na química orgânica e amplamente descrita na literatura. Para esta aplicação utilizou-se a descarboxilação de Krapcho, em que consiste no aquecimento de um solvente aprótico dipolar e sal inorgânico na presença de água, para a obtenção de composto descarboxilado.⁴²

A reação foi executada em um sistema reacional composto por um balão de 500 mL, agitação magnética, termômetro e condensador, como mostra a Figura 40a.

A uma solução contendo dimetilsulfóxido (120 mL), água (10 mL) e cloreto de lítio (9,0 g) a 160°C , adicionou-se lentamente o intermediário **35** (40 g) diluído em dimetilsulfóxido. A reação fornece a formação somente de um produto mais apolar, como mostra a Figura 40b. Após o término da reação, o composto é isolado por extração, através da adição de hexano ao meio reacional em temperatura ambiente, como mostra a Figura 40c. Em seguida, a fase orgânica é tratada com carvão ativado e sulfato de sódio anidro, em que houve uma clarificação relevante da solução e posteriormente, destilou-se o hexano sob pressão reduzida para a obtenção de um líquido cristalino levemente viscoso de cor levemente amarela (Figura 40d), em um rendimento de 92%.

42. Krapcho, A. P. "Recent synthetic applications of the dealkoxycarbonylation reaction. Part 1. Dealkoxycarbonylations of malonate esters" *Review*, 2007,1-53.


 FIGURA 40: Sistema reacional para preparação de **09**.

O composto foi analisado por infravermelho, CG-EM e RMN de ^1H e ^{13}C .

As atribuições de RMN de ^{13}C para os compostos **35** e **09**, conferem a ausência de deslocamentos químicos referentes a um grupo éster clivado, como mostra a Tabela 08 a seguir.

 TABELA 08: Atribuição de RMN de ^{13}C dos intermediários **35** e **09**.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	Carbono	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
218,3	1	218,9
51,6	2	53,9
40,2	3	38,8
25,9	4	27,2
37,4	5	38,0
24,0	6	25,4
124,3	7	124,9
134,5	8	134,0
20,6	9	20,5
14,0	10	14,0
53,7	11	37,7
168,4	12	172,5
52,4	13	51,6
168,8	14	-
52,5	15	-

(35)

(09)

No espectro de RMN de ^1H é possível observar os 20 hidrogênios do composto. Na atribuição parcial dos deslocamentos químicos, destaca-se o singlete largo referente aos 3 hidrogênios da metila do grupo éster, o que pode caracterizar a clivagem do grupo malônico, como mostra a Figura 41.

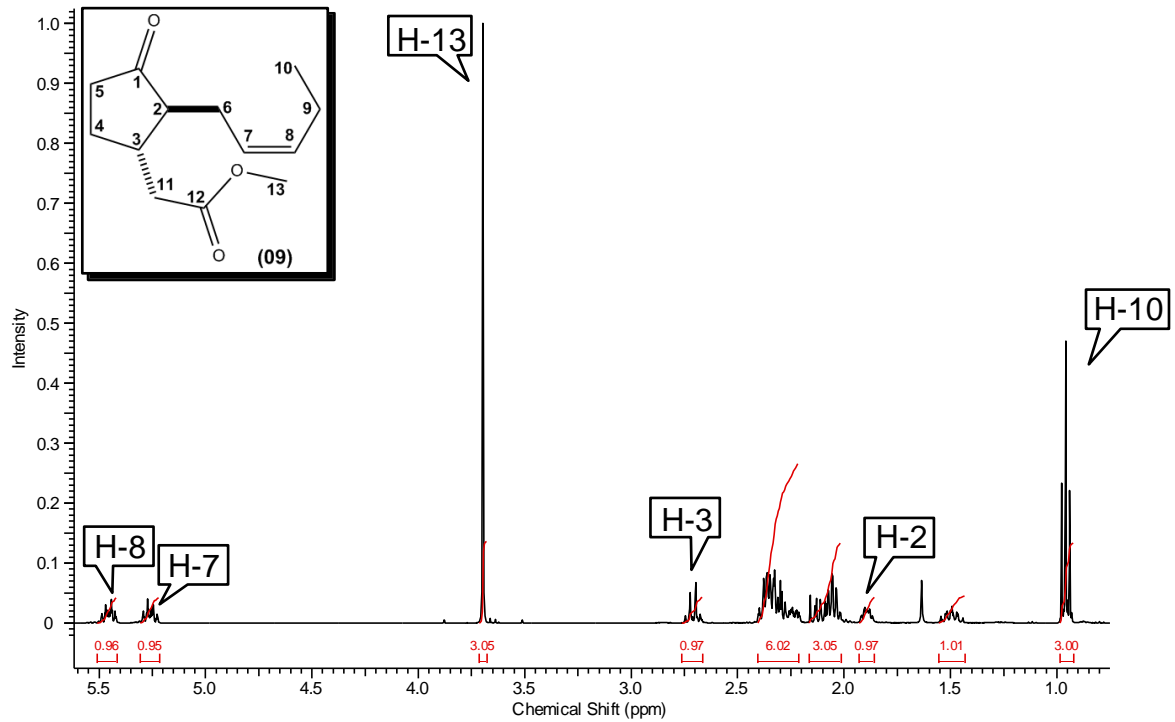


FIGURA 41: Espectro de RMN de ^1H em expansão de **09**.

A análise de CG-EM, também mostra a separação de dois picos com íons moleculares de mesmo valor m/z 224, o que pode corresponder a $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ equivalente a massa do composto, na proporção (04:96) respectivamente, como propõem as figuras abaixo.

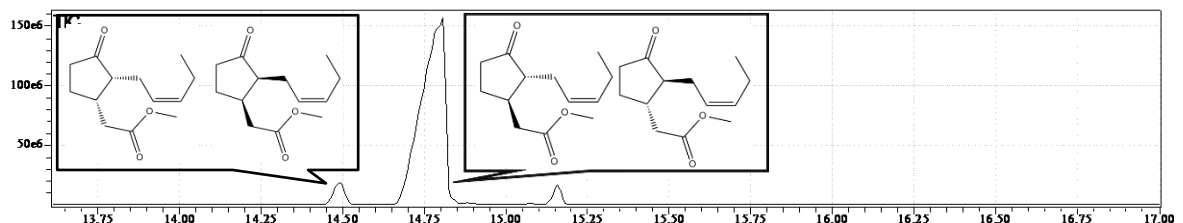


FIGURA 42: Cromatograma de CG-EM em expansão de **09**.

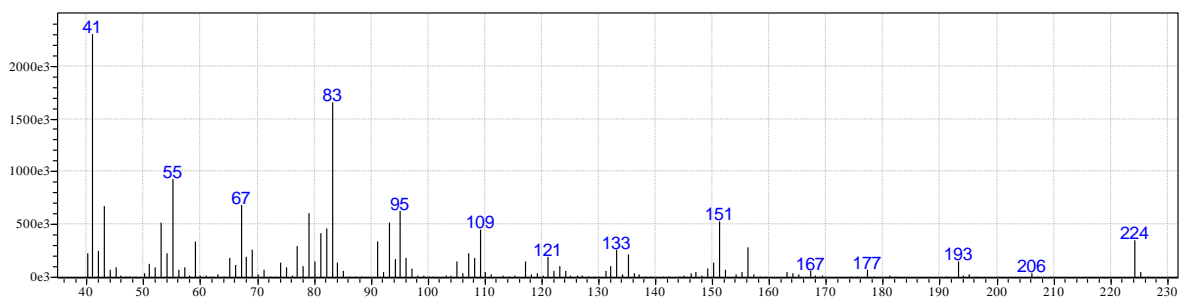


FIGURA 43: Fragmentação de **09**, com tempo de retenção de 14,5 minutos.

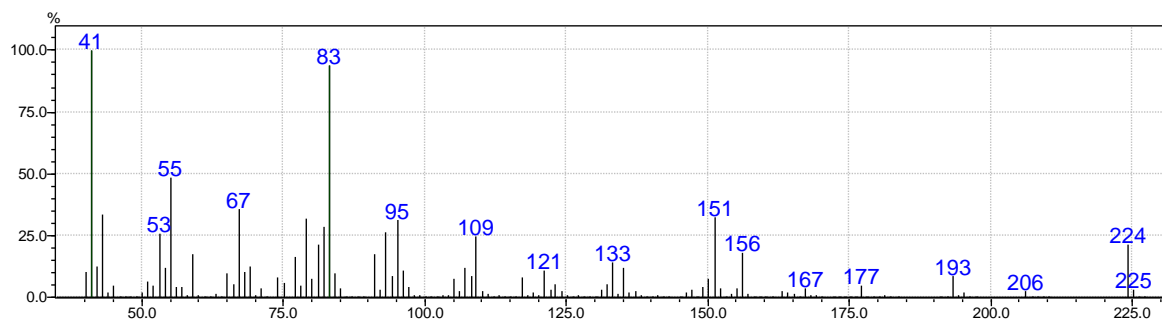
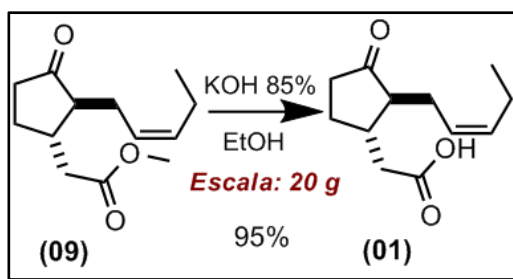


FIGURA 44: Fragmentação de **09**, com tempo de retenção de 14,8 minutos.

4.7- Reação do ácido 3-oxo-2-(*Z*)-2-pentenil-ciclopentano acético **01**.



ESQUEMA 18: Reação geral para obtenção de **01**.

Como dito anteriormente, os ésteres podem ser facilmente hidrolisados para ácidos carboxílicos.

Para esta aplicação, realizou-se a hidrólise utilizando hidróxido de potássio e etanol em refluxo. A reação foi executada em um sistema reacional composto por um balão de 500 mL, agitação mecânica, termômetro e condensador como mostra a Figura 45a.

A uma solução contendo hidróxido de potássio (11,8 g), etanol (60 mL) e água a 70°C, adicionou-se o composto **09** (20 g), diluído em etanol anidro e colocou-se o sistema reacional em refluxo (Figura 45b). A reação fornece a formação somente de um produto mais polar, como mostra a Figura 45c. Após o consumo total do material de partida, composto **09**, resfriou-se o meio reacional para temperatura ambiente e adicionou-se lentamente ácido sulfúrico diluído até atingir pH 7,0. O composto foi isolado por extração, através da adição de diclorometano (50 mL) sobre o meio reacional e subsequente separação de fases, como pode ser observado na Figura 45d.

Posteriormente, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o diclorometano destilado para a obtenção de um líquido levemente amarelo e viscoso (Figura 45e), em um rendimento de 95%.

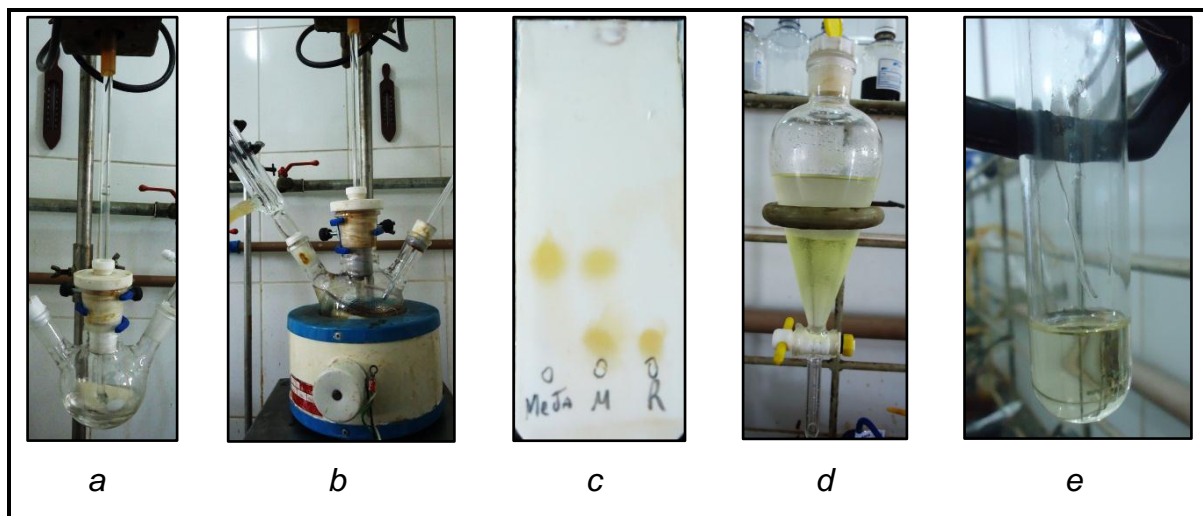


FIGURA 45: Sistema reacional para preparação de **01**.

O composto foi analisado por infravermelho, CG-EM e RMN de ^{13}C e ^1H .

A análise de infravermelho mostra frequências características dos grupos, cetona, alceno e ácido carboxílico, entretanto, a frequência de absorção de estiramento da ligação O-H pode estar sobreposto às absorções de ligações C-H, como pode observado na Tabela 09 a seguir.

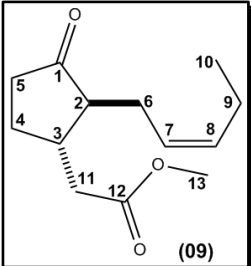
TABELA 09: Atribuição de espectroscopia de infravermelho de **01**.

Função	Ligação	Vibração Molecular	Frequência (cm^{-1})
ácido carboxílico	C=O	estiramento	1712
	O-H	deformação angular fora do plano	983
	C-O	estiramento	1230
cetona	C=O	estiramento	1735
alceno	C=C	estiramento	1622
	=C-H	deformação angular fora do plano	619
	=C-H	estiramento	3006

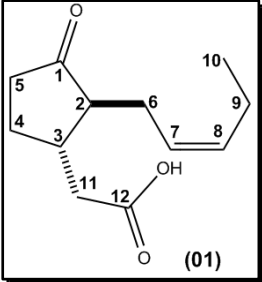
Nas atribuições comparativas de RMN de ^{13}C entre os compostos **09** e **01**, é possível conferir a ausência do deslocamento químico que se refere ao carbono metilênico do grupo éster no composto **01**, como mostra a Tabela 10 a seguir.

TABELA 10: Atribuição de RMN de ^{13}C dos intermediários **09** e **01**.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	Carbono	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
218,9	1	218,9
53,9	2	53,8
38,8	3	37,7
27,2	4	27,1
38,0	5	38,8
25,4	6	25,5
124,9	7	124,8
134,0	8	134,2
20,5	9	20,6
14,0	10	14,1
37,7	11	37,7
172,5	12	178,0
52,4	13	-



(09)

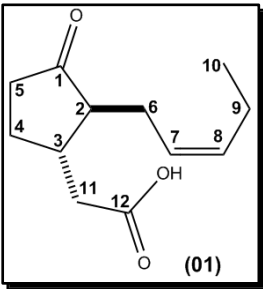


(01)

Vale ainda ressaltar, que a comparação de deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o produto sintetizado e do composto encontrado na literatura, confere uma semelhança relevante, como pode ser observado na Tabela 11 a seguir.

TABELA 11: Dados comparativos entre os valores obtidos com a literatura.

C	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) obtido	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) literatura
1	218,9	218,1
2	53,8	53,8
3	37,7	37,7
4	27,1	27,1
5	38,8	38,6
6	25,5	25,5
7	124,8	124,8
8	134,2	134,2
9	20,6	20,5
10	14,1	14,0
11	37,7	37,6
12	178,0	177,7



(01)

O espectro de RMN de ^1H , Figura 46, mostra os 18 hidrogênios do composto. Na atribuição parcial dos deslocamentos químicos, destaca-se o singlete que se refere ao hidrogênio ligado ao heteroátomo (oxigênio), em δ 8,13-8,58 ppm, o que confere a hidrólise do grupo éster para a formação do ácido carboxílico.

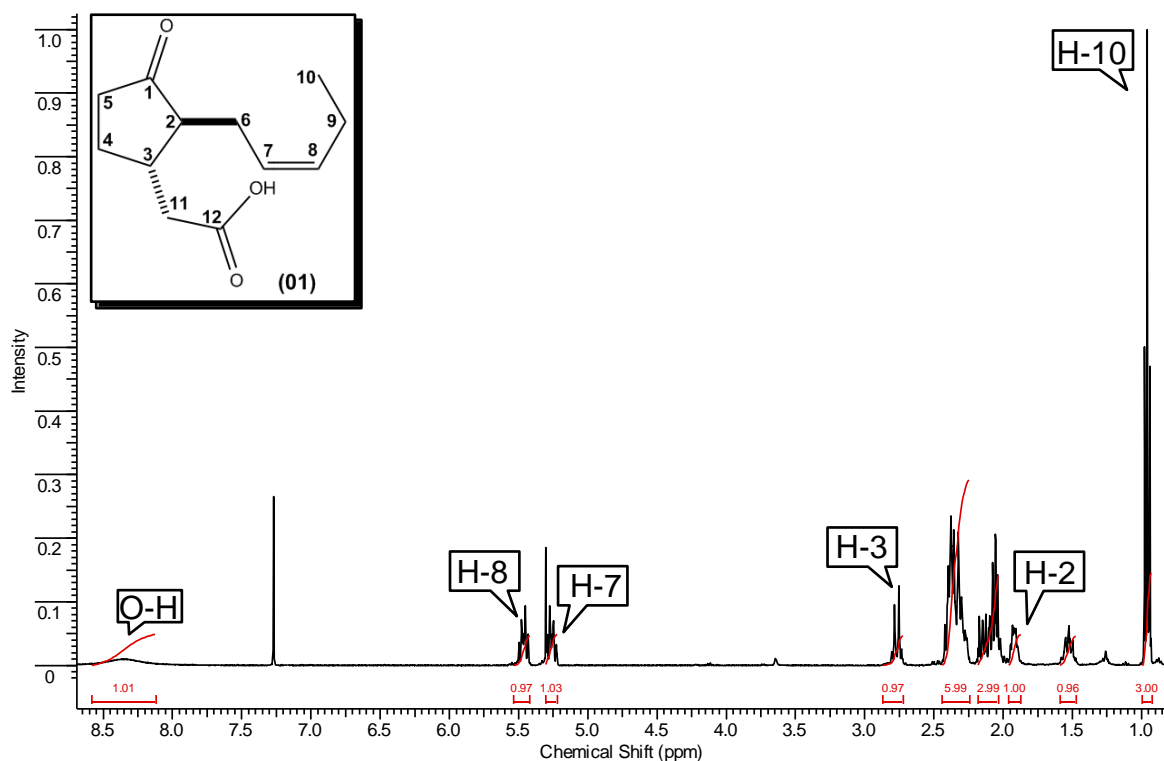


FIGURA 46: Espectro de RMN de ^1H em expansão de **01**.

A análise de CG-EM, também mostra a separação de dois picos com íons moleculares de mesmo valor m/z 210, o que pode corresponder a $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ equivalente a massa do composto, na proporção (91:09) respectivamente, como propõem as figuras abaixo.

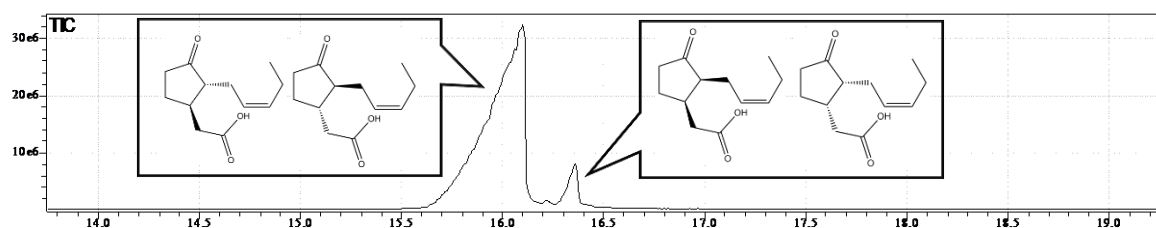


FIGURA 47: Cromatograma de CG-EM em expansão de **01**.

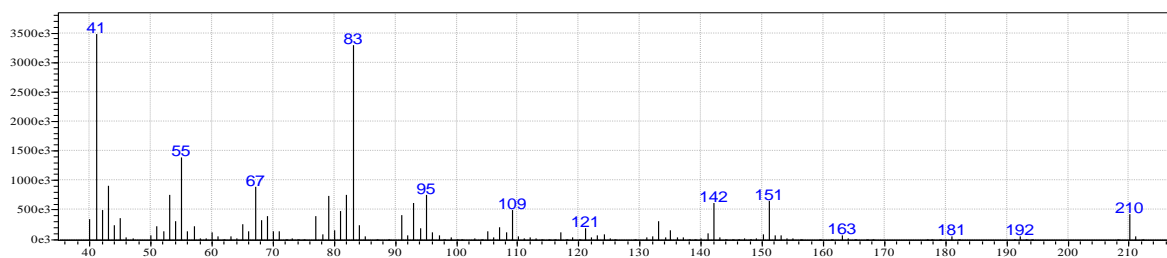


FIGURA 48: Fragmentação de **01**, com tempo de retenção de 16,1 minutos.

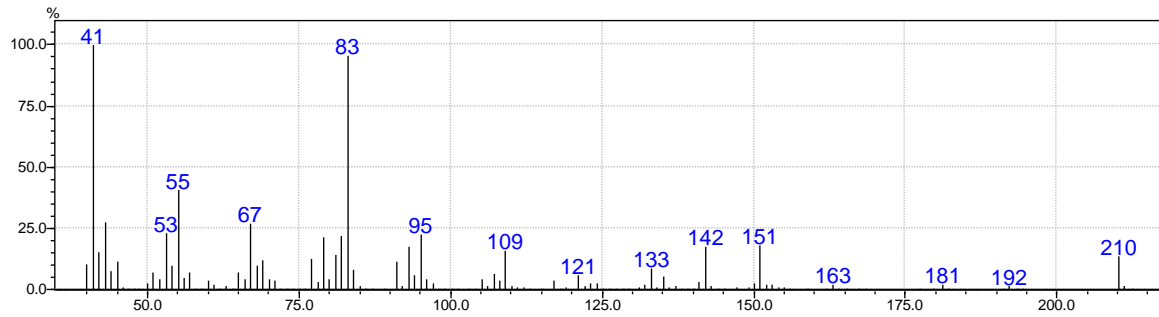


FIGURA 49: Fragmentação de **01**, com tempo de retenção de 16,4 minutos.

As análises espectroscópicas do composto **01** permitem concluir que o ácido jasmônico foi obtido, uma vez que os dados conferem com os apresentados por Husain e colaboradores,⁴³ os espectros do mesmo podem ser observados na sessão 8 (Apêndice).

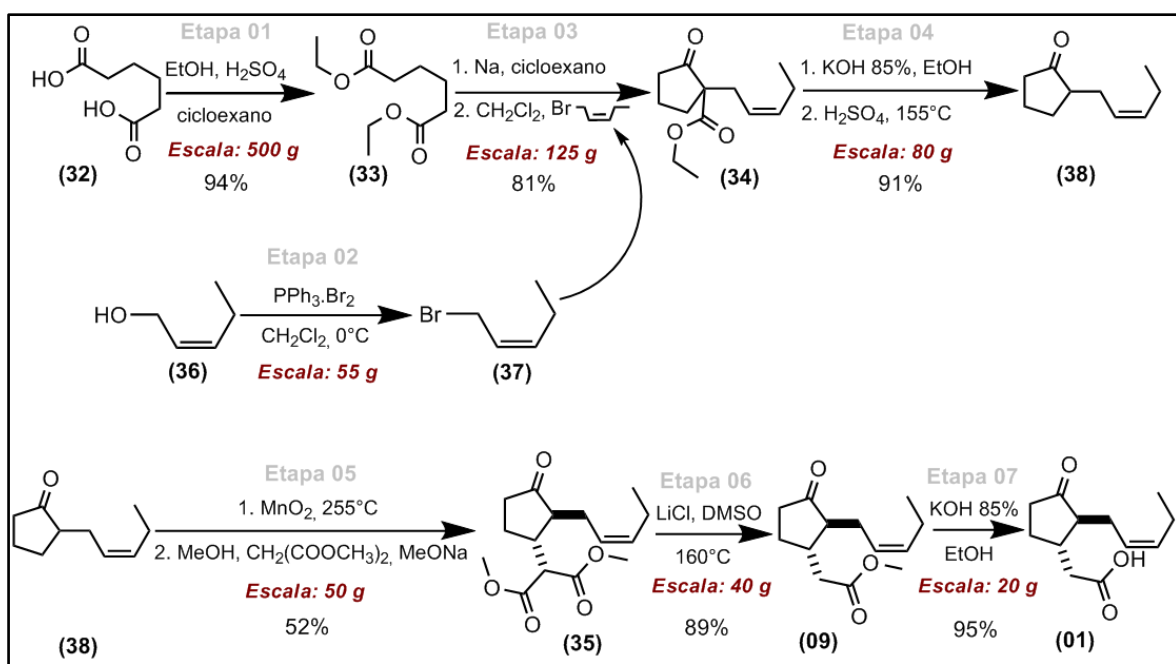
43. A. Husain *et al.* "(-)-Jasmonic acid, a phytotoxic substance from *botryodiplodia theobromae*: characterization by NMR spectroscopic methods" *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 2008-2011.

5. Conclusões e Perspectivas

5.0- Conclusões e Perspectivas.

A rota de síntese racêmica desenvolvida para a obtenção do ácido jasmônico possui sete etapas que envolvem reações químicas conhecidas como, esterificação de Fisher (etapa 01), ciclização de Dieckmann e alquilação 1,2 (etapa 02), descarboxilação (etapa 03), oxidação em fase gasosa e adição 1,4 de Michael (etapa 05), descarboxilação de Krapcho (etapa 06), hidrólise (etapa 07) e transformação de álcool para haleto. O rendimento global da síntese desenvolvida é de 30%.

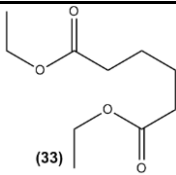
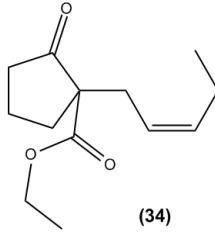
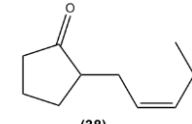
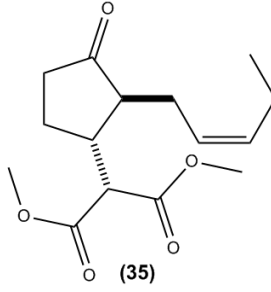
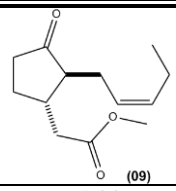
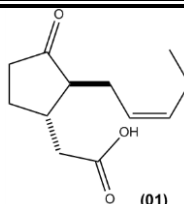
As vantagens desta rota de síntese são: o uso de reagentes em sua grande maioria disponível no mercado nacional, não apresentam características higroscópicas e são de fácil manipulação, além de não necessitarem de um pré-tratamento antes do processo, o que caracteriza uma rota de síntese de baixo custo. Cada uma das etapas possuem rendimentos satisfatórios e apresentam possibilidades de serem executadas em escala industrial, como ilustra o Esquema 19.



ESQUEMA 19: Rota de síntese racêmica para obtenção de 01.

Ao balanço de custos, Tabela 12, não houve consideração dos seguintes fatores: energia elétrica, mão de obra, transporte de matéria-prima e tratamento de resíduos. Os produtos foram cotados em fornecedores nacionais, exceto o *cis*-2-penten-1-ol que é disponível somente no mercado internacional.

TABELA 12: Balanço de custos para a síntese total do ácido jasmônico **01**.

Matéria-Prima	Quantidade	Custo (R\$)	Fornecedor	Produto
Ácido adípico 32	500,0 g	26,20	Vetec ®	 <p>(33)</p>
Cicloexano anidro	1000 mL	14,28	Vetec ®	
Etanol anidro	720 mL	15,68	Vetec ®	
Ácido sulfúrico 98%	2,0 g	0,05	Vetec ®	
Carbonato de sódio	2,2 g	0,03	Vetec ®	
				Rendimento: 647 g
				Preço: R\$ 56,25
Intermediário 33	647,0 g	56,25	NPA ®	 <p>(34)</p>
Sódio metálico	81,71 g	58,93	Vetec ®	
Cicloexano anidro	1945 mL	27,75	Vetec ®	
Sulfato de sódio anidro	25,0 g	0,26	Vetec ®	
Cis-2-penten-1-ol 95%	290,0 g	1218	ChemSampCo ®	
Bromo P.A	511,0 g	448,70	Vetec ®	
Trifenilfosfina 98%	856,3 g	464,10	Vetec ®	
Diclorometano anidro	1535 mL	18,07	Vetec ®	
				Rendimento: 581 g
				Preço: R\$ 2292,1
Intermediário 34	581,0 g	2292,1	NPA ®	 <p>(38)</p>
Etanol anidro	1160 mL	23,00	Vetec ®	
Hidróxido de potássio 85%	170,0 g	2,11	Vetec ®	
Ácido sulfúrico 98%	126,2 g	2,89	Vetec ®	
				Rendimento: 358 g
				Preço: R\$ 2320,1
Intermediário 38	358,0 g	2320,1	NPA ®	 <p>(35)</p>
Hexano anidro	150 mL	3,86	Vetec ®	
Sulfato de manganês	555,0 g	290,8	Sigma Aldrich ®	
Permanganato de potássio	519,0 g	14,26	Vetec ®	
Água	3750 mL	-	-	
Hidróxido de sódio	263,0 g	2,7	Vetec ®	
Metanol anidro	360 mL	12,56	Vetec ®	
Malonato de metila	310,1 g	194,80	Sigma Aldrich ®	
Metilato de sódio 30%	10 mL	4,37	Vetec ®	
Ácido acético glacial	3,4 g	0,04	Vetec ®	
				Rendimento: 345 g
				Preço: R\$ 2843,5
Intermediário 35	345,0 g	2843,5	NPA ®	 <p>(09)</p>
Dimetilsulfóxido	1035	37,76	Vetec ®	
Cloreto de lítio	77,8 g	42,10	Vetec ®	
Água	90 mL	-	-	
Carvão ativado	10 g	0,01	Synth ®	
				Preço: R\$ 2923,3
Intermediário 09	244 g	2923,3	NPA ®	 <p>(01)</p>
Hidróxido de potássio	143,6 g	1,8	Vetec ®	
Etanol anidro	490 mL	10,7	Vetec ®	
Água	20 mL	-	-	
Ácido sulfúrico	213,2	4,9	Vetec ®	
Diclorometano anidro	500 mL	5,9	Vetec ®	
				Rendimento: 208 g
				Preço: R\$ 2946,6

O custo do produto obtido pela rota de síntese racêmica desenvolvida, equivale a aproximadamente 14 mil reais o quilo. Este valor representa 30% quando comparado ao valor do produto comercial, que pode atingir até 50 mil reais o quilo (produto enantiopuro). Pode-se concluir que o processo desenvolvido é viável, visto que o processo apresenta uma economia de até 70%.

Este trabalho tem como perspectiva realizar testes comparativos de atividades fisiológicas entre o produto obtido e o produto comercial. Além disso, separar e quantificar os diastereoisômeros presentes no produto, através do uso de cromatografia líquida de alta eficiência.

6. Procedimentos Experimentais

6.0- Procedimentos Experimentais

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H RMN) foram registrados no seguinte aparelho: Bruker AVANCE III (400 MHz).

O solvente utilizado foi o CDCl_3 , utilizando como referência interna o TMS. As constantes de acoplamento (J) são indicadas em Hertz (Hz). As multiplicidades são indicadas como: s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, dtt = duplo triplo tripleto, t = tripleto, q = quadrupleto, m = multipleto. Os números de hidrogênios foram deduzidos da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN) foram registrados no seguinte aparelho: Bruker AVANCE III (100 MHz). O solvente utilizado foi o CDCl_3 , usando o seu próprio deslocamento químico como referência.

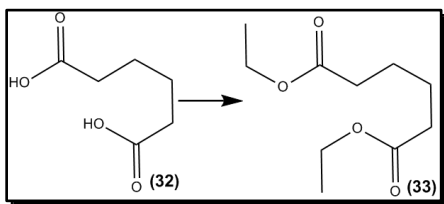
As cromatografias em fase gasosa foram feitas em coluna capilar DB-5 (30 metros; 0,25 mm de diâmetro interno) acoplada a um aparelho Shimadzu GC-17A, com detector de ionização de chama.

Os espectros de massa foram obtidos em um aparelho CGMS-QP5000, energia de ionização de 70 eV e uma coluna DB-5 de 30 metros. A rampa utilizada é mostrada na Tabela 13.

TABELA 13: Rampa utilizada no CG-EM

Taxa ($^{\circ}\text{C}/\text{min.}$)	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Espera (min.)
-	70	1
8	250	10

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro BOMEN Hartman & Braun MB-Series.

6.1- Preparação do composto **33**.

A uma suspensão contendo 500 g (3,42 mol) de ácido adípico (**32**) e 1000 mL de cicloexano, foram adicionados 505 mL (8,55 mol) de etanol anidro sob agitação. Com auxílio de uma manta

aquecedora, elevou-se a temperatura do sistema reacional para 70 °C e adicionou-se 2 g (0,02 mol) de ácido sulfúrico diluído em 15 mL de etanol anidro. Em seguida, continuou-se o aquecimento e uma mistura azeotrópica composta por etanol, água e cicloexano foi recolhida a 78°C. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), utilizando como fase móvel hexano, acetato de etila e metanol, na proporção de (80:15:5) respectivamente e revelada em uma câmara de vapor de iodo. Após eliminar toda água do sistema reacional, adicionou-se 200 mL de etanol anidro ao meio reacional e o processo foi retido. Após o término da reação, adicionou-se 2,12 g (0,02 mol) de carbonato de sódio e posteriormente destilou-se todo o cicloexano e etanol em excesso. O produto concentrado foi destilado a 140°C sob pressão reduzida, para obtenção de 647 g de **33**, em 94% de rendimento.

Análise por Titulação:

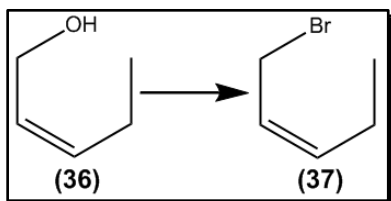
Análise	Resultados (mg KOH/g)
<i>Índice de acidez</i>	4,70
<i>Índice de saponificação</i>	548,30
<i>Índice de éster</i>	543,60

Dados Espectroscópicos:

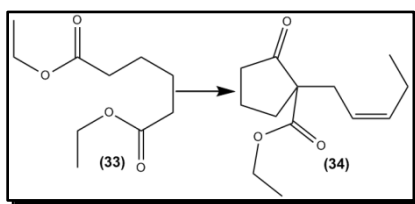
IV (filme líquido): 2979, 1735, 1182, 1145. cm^{-1}

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 4,10-4,15 (q, 4H CH_2) 2,26-2,35 (m, 4H, CH_2) 1,64-1,69 (m, 4H CH_2) 1,2 (t, 6H, 2 CH_3).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 173,3 (CO), 60,2 (CH_2), 33,9 (CH_2), 24,3 (CH_2), 14,2 (CH_3).

6.2- Preparação do haleto **37** e composto **34**.

A uma solução composta por 100 mL de diclorometano e 100 g (0,6257 mol) de bromo a 0°C, adicionou-se lentamente uma solução recém-preparada pela dissolução de 167,5 g (0,6385 mol) de trifetilfosfina em 200 mL de diclorometano. Posteriormente, adicionou-se sob suspensão 56,73 g (0,6257 mol) de **26** e após o término da adição agitou durante 1 hora. Em seguida adicionou-se lentamente 56,73 g (0,6257 mol) de **36** diluído em 80 mL de diclorometano e manteve a temperatura em 0°C sob agitação durante 6 horas. A reação foi acompanhada por CCD, utilizando como fase móvel hexano, acetato de etila e álcool isopropílico, na proporção de (80:18:2) respectivamente e revelada em uma câmara de vapor de iodo. Logo após, o meio reacional foi lavado com água fria até atingir pH 6,0 e a fase orgânica seca com sulfato de sódio anidro.



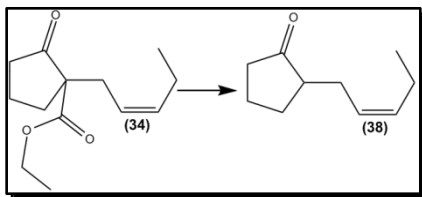
Concomitantemente, a uma suspensão contendo 15,98 g (0,6952 mol) de sódio metálico e 200 mL de cicloexano a 80°C, adicionou-se lentamente 126,54 g (0,6257 mol) de **33**, diluído em 60 mL de cicloexano, a temperatura foi elevada até atingir refluxo. A reação foi acompanhada por CCD, utilizando hexano e acetato de etila como fase móvel, em uma proporção de (85:15) respectivamente e revelada em uma câmara de vapor de iodo. Após 3 horas o sistema reacional foi resfriado para temperatura ambiente e adicionou-se a solução recém-preparada do haleto **37**. A reação de alquilação foi acompanhada por CCD, utilizando hexano e acetato de etila como fase móvel, na proporção de (85:15) respectivamente e revelada com uma solução de vanilina 1%. Após 12 horas, adicionou-se 200 mL de água ao meio reacional e as fases foram separadas em um funil de separação, para a fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e em seguida, todo diclorometano e cicloexano foram destilados sem vácuo. Posteriormente, destilou-se a solução concentrada sob pressão reduzida a 160°C, para a obtenção de 114 g (0,5086 mol) de **34** em 81% de rendimento.

Dados Espectroscópicos:

IV (filme líquido): 3008, 1751, 1724, 1652, 1222, 1029, 730. cm^{-1}

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,96 (t, $J= 7,52$ Hz 3H, H10), 1,25 (t, $J= 7,15$ 3H, H13) 1,88-2,09 (m, 3H, H3-H4a-) 2,04-2,09 (m, 2H, H9) 2,19-2,28 (m, 1H, H5b), 2,38-2,29 (m, 3H, H6a-H3b-H5b), 2,66 (m, 1H, H6b), 4,16 (q, $J= 7,1$ Hz 2H, H12), 5,18-5,25 (dtt, $J_1= 10,9$ Hz, $J_2= 7,6$ Hz, $J_3= 7,6$ Hz, $J_4= 1,6$ Hz, 1H, H7), 5,49-5,55 (dtt, $J_1= 10,8$ Hz, $J_2= 7,5$ Hz, $J_3= 7,5$ Hz, $J_4= 1,7$ Hz, 1H, H8).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 214,8 (CO), 171,0 (CO), 135,5 (CH), 122,7 (CH), 61,4 (CH_2), 60,1 (C), 38,1 (CH_2), 32,1 (CH_2), 30,9 (CH_2), 20,6 (CH_2), 19,6 (CH_2), 14,0 (2 CH_3).

6.3- Preparação do composto **38**.

A uma solução composta por 47,07 g (0,7123 mol) de hidróxido de potássio e 160 mL de etanol hidratado a 70°C, adicionou-se 80 g (0,3566 mol) de **34** e elevou a temperatura até

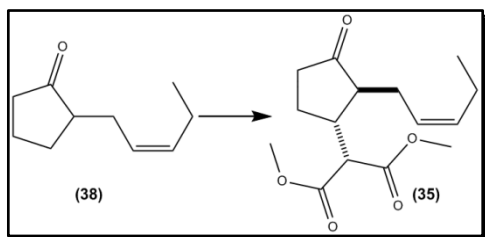
atingir refluxo. A reação foi acompanhada por CCD, utilizando como fase móvel hexano e acetato de etila na proporção de (90:10) respectivamente e a placa foi revelada em uma solução de vanilina 1%. Após 3 horas, resfriou o sistema para temperatura ambiente e adicionou-se 34,94 g (0,3566 mol) de ácido sulfúrico diluído em 50 mL de etanol anidro. Posteriormente, a suspensão foi filtrada e o etanol foi eliminado por destilação sem vácuo, aqueceu o meio reacional até a temperatura atingir 150-155°C com a evolução de gás. Após 4 horas, destilou-se o meio reacional sob pressão reduzida a 148°C, para obtenção de 49,40 g (0,3248 mol) de **38** em 91% de rendimento.

Dados Espectroscópicos:

IV (filme líquido): 3006, 1737, 1650, 1153, 703. cm^{-1}

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,96 (t, $J= 7,42$ Hz 3H), 1,51-1,61 (m, 2H) 1,72-1,84 (m, 1H) 1,96-2,21 (m, 7H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,44-2,51 (m, 1H), 5,25-5,32 (dtt, $J_1= 10,8$ Hz, $J_2= 7,1$ Hz, $J_3= 1,6$ Hz, 1H), 5,42-5,49 (dtt, $J_1= 10,8$ Hz, $J_2= 6,9$ Hz, $J_3= 1,3$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 220,8 (CO), 133,4 (CH), 125,7 (CH), 49,1 (CH), 38,2 (CH_2), 28,9 (CH_2), 26,9 (CH_2), 20,6 (CH_2), 20,5 (CH_2), 14,19 (CH_3).

6.4- Preparação do composto **35**.

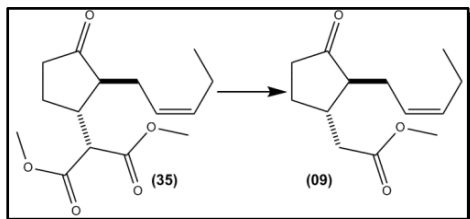
A uma autoclave foram adicionados 50,00 g (0,3285 mol) de **38**, 20 mL de hexano e 28,75 g (0,3285 mol) de dióxido de manganês recém-preparado, a autoclave foi fechada e o meio reacional inertizado pela passagem de argônio, em seguida, aqueceu o sistema até atingir 250-255°C/ 3,0 kgf/cm². A reação foi acompanhada por CCD, em que alíquotas foram retiradas a cada 2 horas. Para a CCD utilizou-se hexano e acetato de etila na proporção de (90:10) respectivamente como fase móvel e revelada com solução de vanilina 1%. Após 8 horas, resfriou o meio reacional para temperatura ambiente e foram adicionados 50 mL de metanol anidro, 43,40 g (0,3285 mol) de malonato de metila e 2,37 g (0,0132 mol) de metilato de sódio solução 30%. Após 2 horas, a mistura reacional foi transferida para um balão e adicionou-se 100 mL de água, as fases foram separadas em um funil de separação e para a fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro. Sob pressão reduzida, eliminou-se hexano, metanol e material de partida que não foi reagido a 160°C, para a obtenção de 48,24 g (0,1709 mol) de **35**, em 52% de rendimento.

Dados Espectroscópicos:

IV (filme líquido): 3006, 2960, 1739, 1654, 1436, 1265, 1162, 738. cm⁻¹

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0,95 (t, *J*= 7,50 Hz 3H, H10), 1,73-183 (m, 1H) 2,01-2,42 (m, 8H) 2,61-2,67 (m, 1H, H3), 3,62-3,63 (d, *J*= 6,20 Hz 1H, H11), 3,76 (sl, 1H, H14, H15), 5,21-5,28 (dtt, *J*₁= 10,9 Hz, *J*₂= 7,6 Hz, *J*₃= 7,6 Hz, *J*₄= 1,6 Hz, 1H, H7), 5,42-5,49 (dtt, *J*₁= 10,8 Hz, *J*₂= 7,5 Hz, *J*₂= 7,5 Hz, *J*₄= 1,7 Hz, 1H, H8).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 218,3 (CO), 168,8 (CO), 168,4 (CO), 134,5 (CH), 124,3 (CH), 53,7 (CH₂), 52,5 (CH₃), 52,4 (CH₃), 51,6 (CH), 40,2 (CH), 37,4 (CH₂), 25,9 (CH₂), 24,0 (CH₂), 20,6 (CH₂), 14,0 (CH₃)

6.5- Preparação do composto **09**.

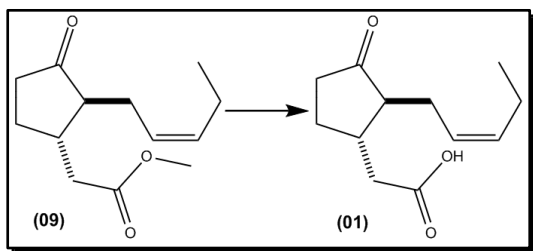
A uma solução composta por 120 mL de dimetilsulfóxido, 10 mL de água e 9,02 (0,2127 mol) de cloreto de lítio a 160°C, adicionou-se 40 g (0,1417 mol) de **35**. A reação foi acompanhada por CCD, utilizando hexano, acetato de etila e metanol anidro na proporção de (85:12:3) respectivamente como fase móvel e revelada com solução de vanilina 1%. Após 6 horas, resfriou-se o meio reacional para temperatura ambiente e foram adicionados 120 mL de água e 240 mL de hexano ao balão sob agitação, em seguida, as fases foram separadas com auxílio de um funil de separação e para a fase orgânica foi adicionado 5 g sulfato de sódio anidro e 10 g de carvão ativado, posteriormente, a suspensão foi filtrada para um balão de fundo redondo e o hexano foi totalmente destilado sob pressão reduzida a 70 °C em um rota evaporador, para a obtenção de 28,20 g (0,1258 mol) de **09**, em 89% de rendimento.

Dados Espectroscópicos:

IV (filme líquido): 1735, 1654, 1460, 1436, 1336, 1162, 991. cm^{-1}

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,96 (t, $J = 7,50$ Hz 3H, H10), 1,44-1,55 (m, 1H), 1,87-1,92 (m, 1H) 2,02-2,16 (m, 3H) 2,21-2,40 (m, 6H), 2,68-2,74 (m, 1H), 3,70 (sl, 1H), 5,22-5,30 (dtt, $J_1 = 10,8$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, $J_3 = 7,5$ Hz, $J_4 = 1,5$ Hz, 1H, H7), 5,42-5,49 (dtt, $J_1 = 10,9$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 7,2$ Hz, $J_4 = 1,5$ Hz, 1H, H8).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 218,9 (CO), 172,5 (CO), 134,0 (CH), 124,9 (CH), 37,7 (CH_2), 51,6 (CH_3), 53,9 (CH), 38,8 (CH), 38,0 (CH_2), 27,2 (CH_2), 25,4 (CH_2), 20,5 (CH_2), 14,0 (CH_3)

6.6- Preparação do composto **01**.

A uma solução contendo 60 mL de etanol hidratado e 11,78 g (0,1786 mol) de hidróxido de potássio a 70°C, adicionou-se 20 g (0,0892 mol) de **9** e em seguida, aqueceu o sistema até atingir refluxo. A

reação foi acompanhada por CCD, utilizando hexano, acetato de etila e metanol anidro na proporção de (85:12:3) respectivamente como fase móvel e revelada com solução de vanilina 1%. Após 1 hora, resfriou o meio reacional para temperatura ambiente e foram adicionados 8,74 g (0,0892 mol) de ácido sulfúrico diluído em 50 mL de água e 100 mL de diclorometano. Posteriormente, as fases foram separadas em um funil de separação e para a fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro. O diclorometano foi eliminado por destilação, para obtenção de 17,80 g (0,0847 mol) de **01**, em 94% de rendimento.

Dados Espectroscópicos:

IV (filme líquido): 3006, 1735, 1712, 1622, 1230, 983, 619. cm^{-1}

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,96 (t, $J = 7,50$ Hz 3H, H10), 1,48-1,58 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H) 2,02-2,18 (m, 3H) 2,26-2,44 (m, 6H), 2,73-2,80 (m, 1H), 5,22-5,30 (dt, $J_1 = 10,8$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, $J_3 = 7,5$ Hz, $J_4 = 1,6$ Hz, 1H, H7), 5,42-5,50 (dt, $J_1 = 10,8$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 7,3$ Hz, $J_4 = 1,4$ Hz, 1H, H8) 8,12-8,52 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 218,9 (CO), 179,0 (CO), 134,2 (CH), 124,8 (CH), 37,7 (CH_2), 53,8 (CH), 38,8 (CH), 37,7 (CH_2), 27,1 (CH_2), 25,4 (CH_2), 20,5 (CH_2), 14,1 (CH_3)

7. Referências Bibliográficas

7.0- Referências Bibliográficas

1. Sercheli, R. NPA - Núcleo de Pesquisas Aplicadas. Disponível em www.npa.ind.br Jaboticabal, São Paulo, Brasil. Acessado em: 20 de dezembro de 2012.
2. Wasternack, C; Parthier, M. "Induction of Jasmonate Biosynthesis in Arbuscular Mycorrhizal Barley Roots" *Plant Physiol*, **1997**, *130*, 1213–1220.
3. Takahashi, F., *et al.* "The mitogen-activated protein kinase cascade MKK3-MPK6 is an important part of the jasmonate signal transduction path way in Arabidopsis" *The Plant Cell*, **2007**, *19*, 805-818.
4. Linares, AMP; Hernandez, C; França, SC; Lourenço, MV "Phytohormonal Activity of Jasmonates Produced by *Botryosphaeria Rhodina*" *Hortic. Bras.*, **2010**, *28*, 208.
5. Koda, Y. "The role of jasmonic acid and related compounds in the regulation of plant development. International" *Review of Cytology*, **1992**, *135*, 155-159.
6. Farmer, EE; *et al.* "Interplant communication: airborne methyl jasmonate induces synthesis of proteinase inhibitors in plant leaves" *Proceedings National Academy of Sciences*, **1990**, *87*, 7713-7716.
7. Hamberg, M; Garder, HW. "Oxylipin pathway to jasmonates: biochemistry and biological significance" *Biochimica et Biophysica Acta*, **1992**, *1165*, 1-18.
8. Miersch, O.; *et al.* "Jasmonates and octadecanoids: signals in plant stress responses and development" *Phytochemistry*, **1992**, *26*, 1037-1039.
9. Muller, MJ. "Enzymes Involved in Jasmonic Acid Biosynthesis" *Physiol Plant*, **1997**, *100*, 653-663.

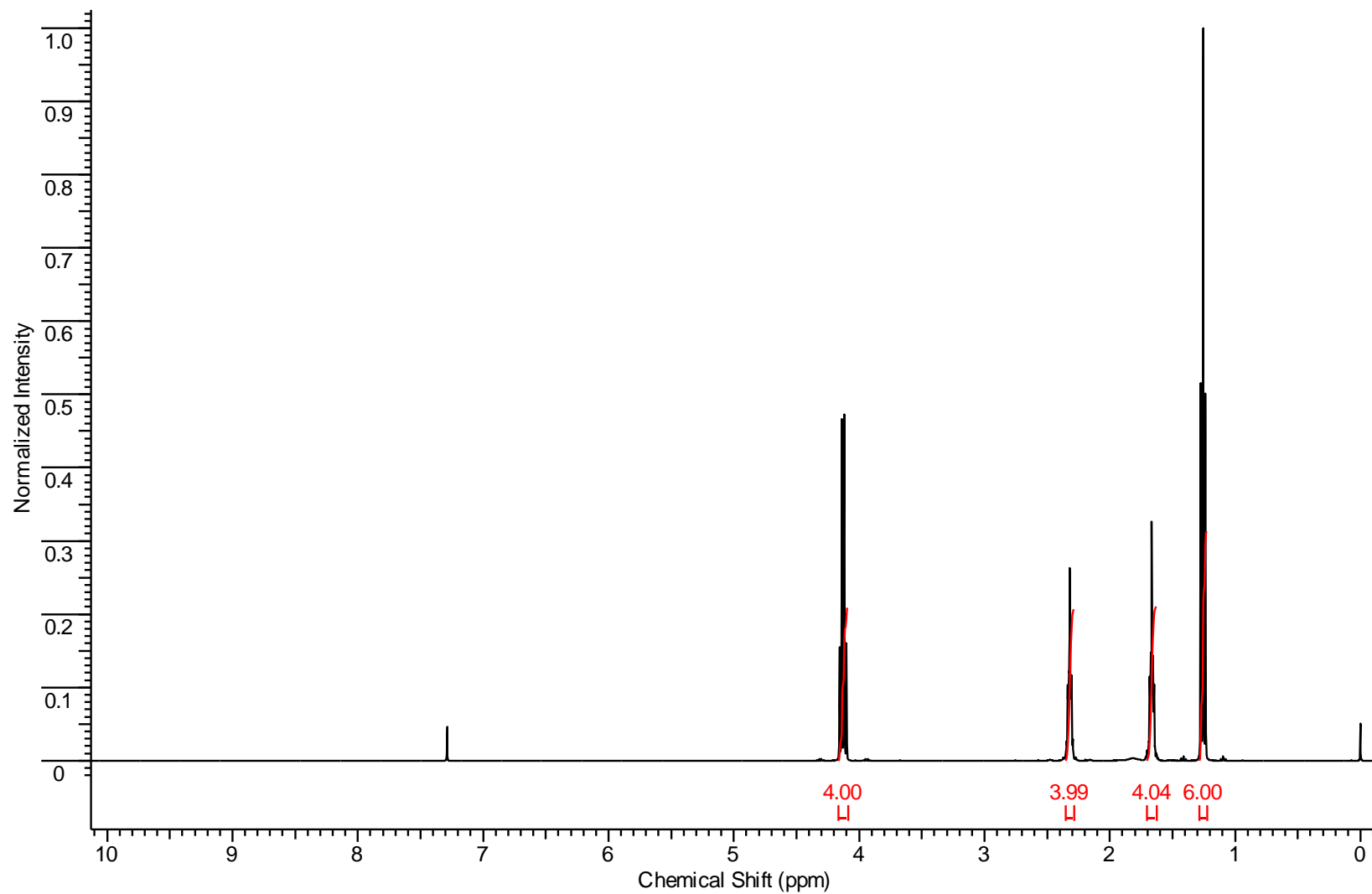
10. Altuna; B. An. "Obtencion de Ácido Jasmônico a partir de *B. Theobromae* por cultivo submergido" *Anales Científicos de la XX RELAR*, **2000**, p. 269.
11. Schaller F. "Enzymes of the Biosynthesis of Octadecanoid Derived Signaling Molecules" *Journal of Experimental Botany*, **2001**, 52, 11-23.
12. Sisido, K.; Kurozumi, S.; Utimoto, K. "Synthesis of Methyl *dl*-Jasmonate" *J. Org. Chem*, **1969**, 34, 2661-2664.
13. Kondo, K.; Takahate, Y.; Sugimoto, K.; Tunemoto, D. "A Novel Synthesis of Methyl *dl*-jasmonate" *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 10, 907-910.
14. Lawrence, S., "The Synthesis of Methyl Jasmonate and Analogs of Alpha-Methylene-Gamma-Butyrolactone Utilizing Titanium Mediate Cyclocarbonylation" Virgin Islands, University of the Virgin Islands, **2009**, dissertação de mestrado.
15. Santos, A.A. *et al.* "A new approach to the synthesis of (\pm)-methyl jasmonate and (\pm)-baclofen via conjugated addition of oxazoline cyanocuprate to Michael acceptors" *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 12, 673-679.
16. Posner, G.H.; Asirvatham, E. J. "A Short, Asymmetric Synthesis of Natural (-)-Methyl Jasmonate" *Org. Chem.*, **1985**, 50, 2589-91.
17. Buchi, G.; Egger, B. "New Synthesis of Cyclopentenones. Methyl Jasmonate and Jasmone" *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2021-2023.
18. Weinges, K.; Gethoeffer, H.; Huber-Patz, U.; Rodewald, H. "In Biologically Active Natural Products" *Liebigs Ann.*, **1987**, 4, 361-366.
19. "Rio+20, Desenvolvimento sustentável: Indústria e Meio Ambiente." *Revista Facto*, **2012**, 33, 11.

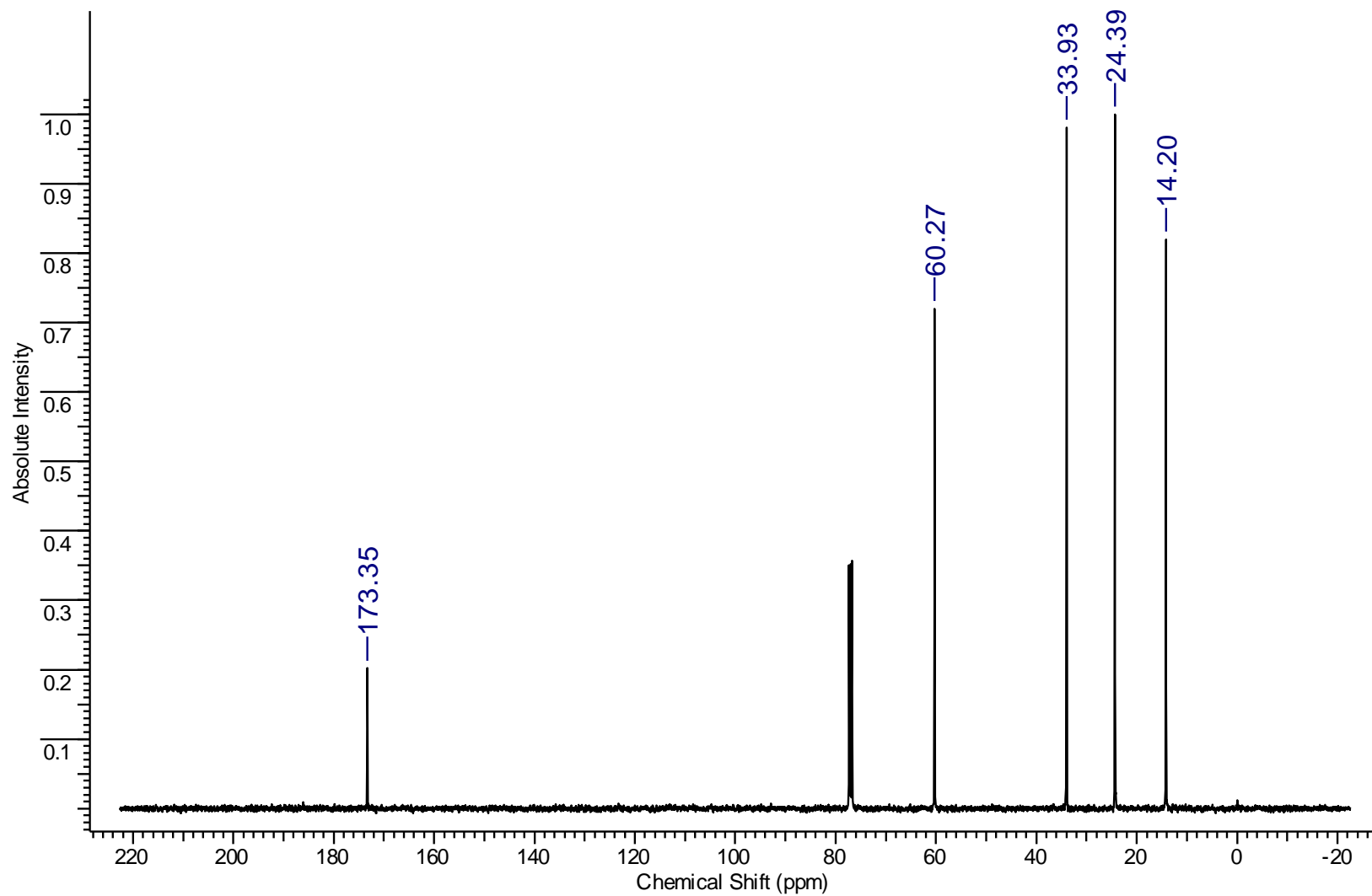
20. Ministério da Fazenda. Disponível em www.fazenda.gov.br. Acessado em 12 de outubro de 2012.
21. CONAB-Companhia Nacional de Abastecimento. Disponível em www.conab.gov.br. Acessado em 12 de outubro de 2012.
22. Ministério da Agricultura. Disponível em www.agricultura.gov.br. Acessado em 12 de outubro de 2012.
23. SciFinder Scholar - Chemical Abstracts Service. Disponível em www.scifinder.cas.org. Acessado em 13 de outubro de 2012.
24. Micovic, V.M. *Organic Synthesis Coll. V. II*, **1943**, 264.
25. Arstad, E.; et al. "ROMPgel-Supported Triphenylphosphine with Potential Application in Parallel Synthesis" *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1975-1977.
26. Vicart, N. *et al.* "Application of (2E,4E)-5-bromo-2,4-pentadienal in palladium-catalyzed cross-coupling. Easy access to (2E,4E)-2,4-dienals" *Synlett*, **1998**, 4, 411-412.
27. Fraga, C. A.; Barreiro, E. J.; Peçanha, E. P. "Synthesis of β -keto esters: New Easy Procedure For Dieckmann Cyclization Employing Aluminum Chloride and Triethylamine" *Química Nova*, **1996**, 20.
28. Guertler, C.; *et al.* "Intramolecular cyclocondensation process for the preparation of cyclic ketones from ω -electronegatively substituted alkylate esters in the presence of metal bases" *Eur. Pat. Appl.* **2006**.
29. Pinkney, P. S.; *Organic Synthesis Coll. Vol. II*, **1943**, 116.
30. Wright, J.; *et al.* "A Convergent Synthesis of Triquinane Sesterterpenes. Enantioselective Synthesis of (-)-retigeranic acid A" *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5806-17.

31. Zimmerman, H. E.; Pengfei, W. "The α -Effect in the Stereochemistry of Kinetic Ketonization of Enols" *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9226-9232.
32. Blomfield, J. J.; Fennessey, P. V. "Dieckmann and Thorpe reactions in dimethyl sulfoxide" *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2273-2276.
33. Luche, J. L.; Petrier, C.; Dupuy, C. "Ultrasound in Organic Synthesis. Preparation and Some Reactions of Colloidal Potassium" *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 753-756.
34. Tanabe, Y. "Synthesis of ethyl cyclopentan-2-onecarboxylate" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1917-1921.
35. Tamai, S.; Ushiroguchi, H.; Sano, S.; Nagao, Y. "New Reaction Mode of the Dieckmann-Type Cyclization under the Lewis Acid-Et₃N Conditions" *Chemistry Lett.*, **1995**, *24*, 295-296.
36. Tsuji, J.; *et al.* "New Synthetic Reactions Catalyzed by Palladium complexes" *Pure & App. Chem.*, **1986**, *58*, 869-78.
37. Gallos, J. K.; *et al.* "Bicyclo[3.1.0]hexanes from sugar-derived diazo compounds and iodonium ylides. Diastereocontrol and synthetic applications" *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8043-8053.
38. Shvo, Y., Arisha, H. A. "Regioselective Catalytic Dehydrogenation of Aldehydes and Ketones" *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5640-42.
39. Nicolaou, K. C.; Baran, P. S. "HIO₃ and I₂O₅: Mild and Selective Alternative Reagents to IBX for the Dehydrogenation of Aldehydes and Ketones" *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1444-1447.
40. Frigerio, S., *et al.* "A User-Friendly Entry to 2-iodoxybenzoic Acid (IBX)" *J. Prg. Chem.*, **1999**, *64*, 4537-4538.

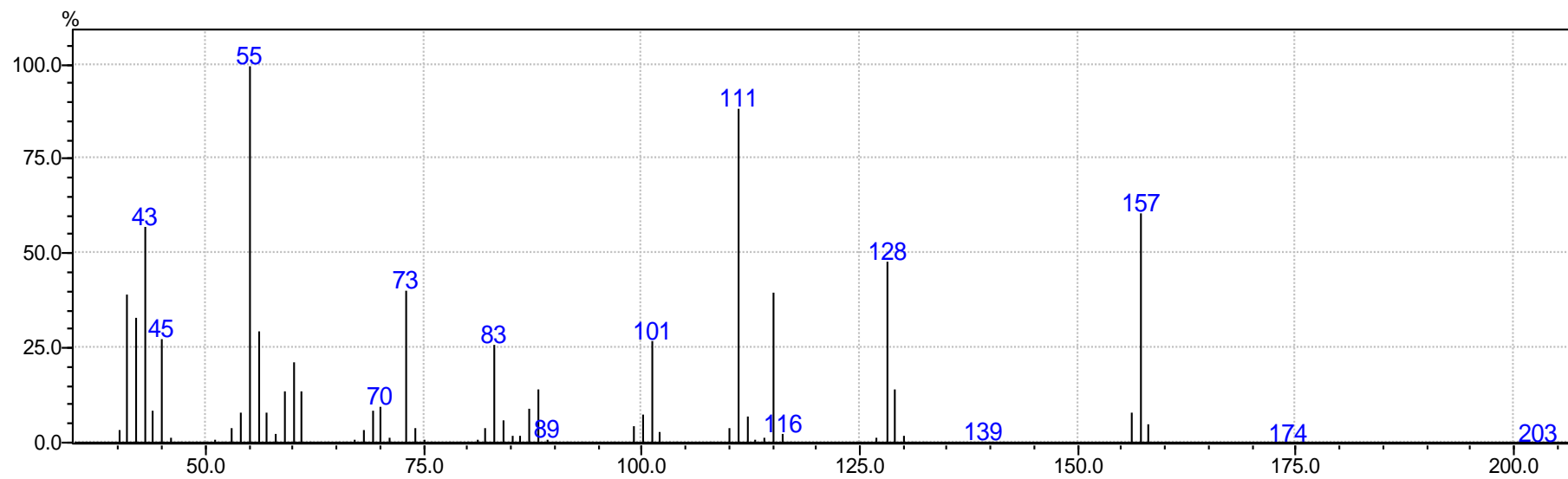
41. Naef, F. *et al.* Firmenich SA . “Process for the Manufacture of Unsaturated Cycloaliphatic Ketones” United States US 5,760,277, **1998**.
42. Krapcho, A. P. “Recent synthetic applications of the dealkoxycarbonylation reaction. Part 1. Dealkoxycarbonylations of malonate esters” *Review*, **2007**, 1-53.
43. A. Husain *et al.* “(-)-Jasmonic acid, a phytotoxic substance from *botryodiplodia theobromae*: characterization by NMR spectroscopic methods” *J. Nat. Prod*, **1993**, 56, 2008-2011.

8. Apêndice

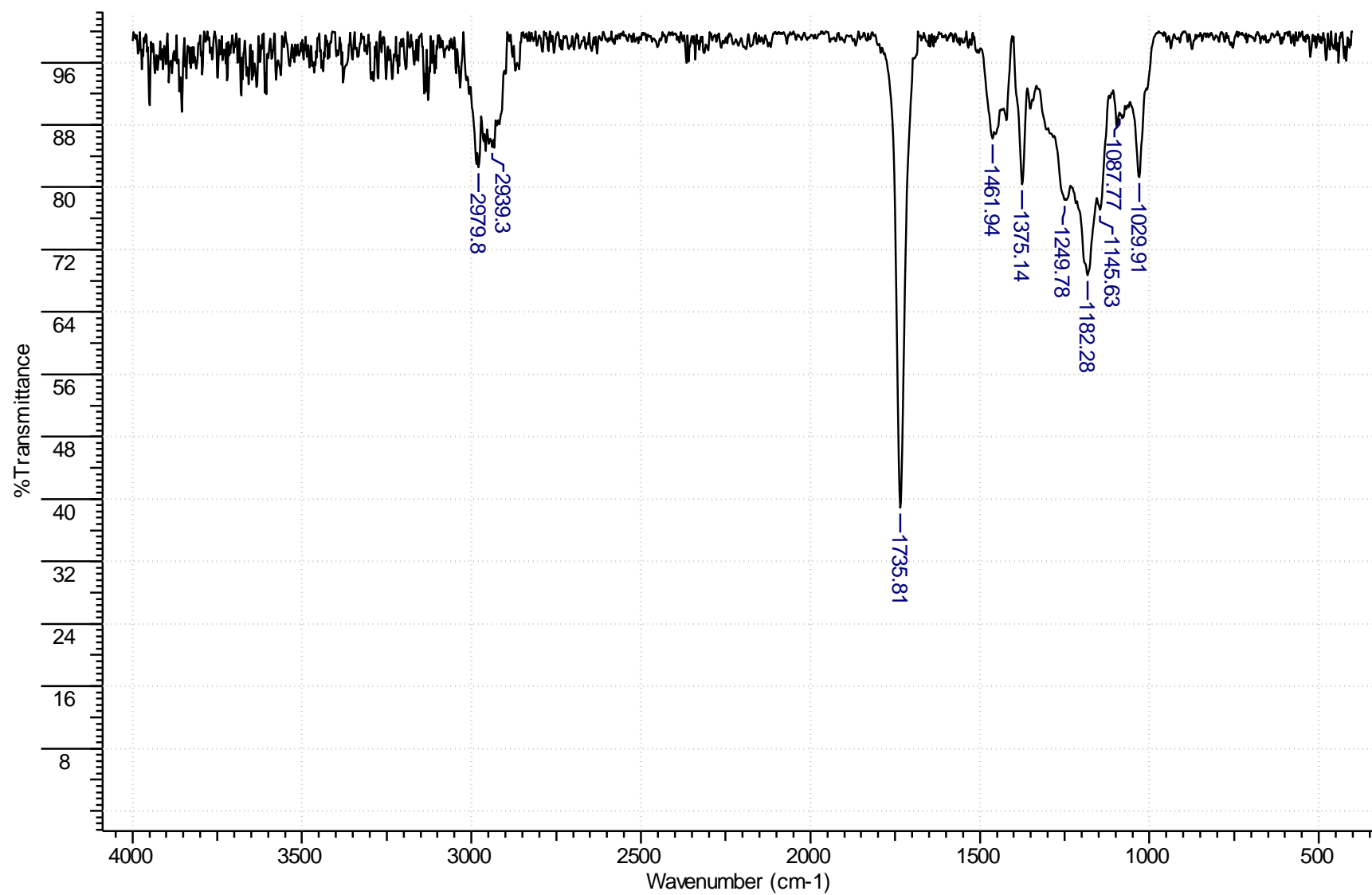
Espectro de RMN de ^1H de **33**.



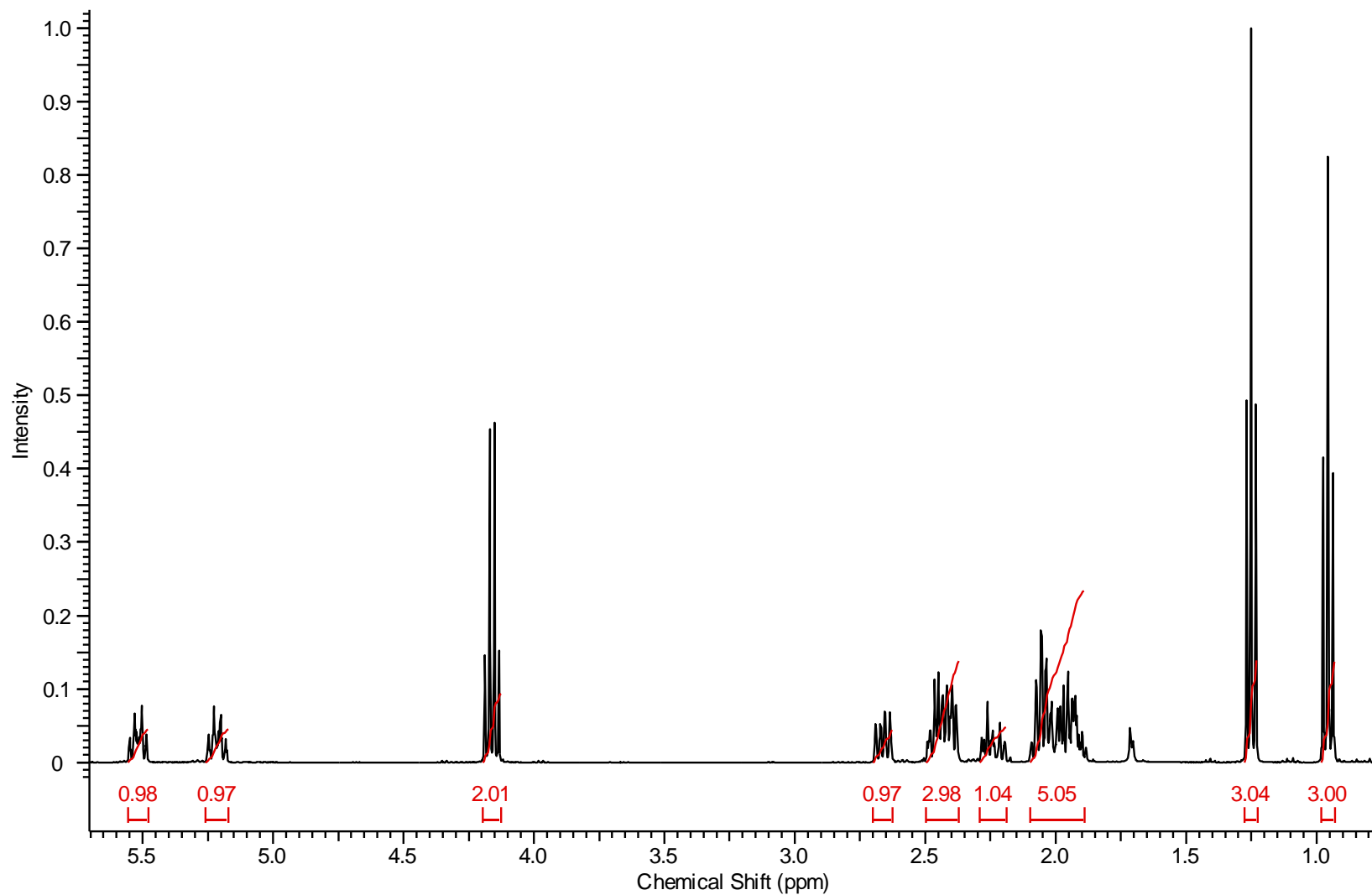
Espectro de RMN de ^{13}C de **33**.



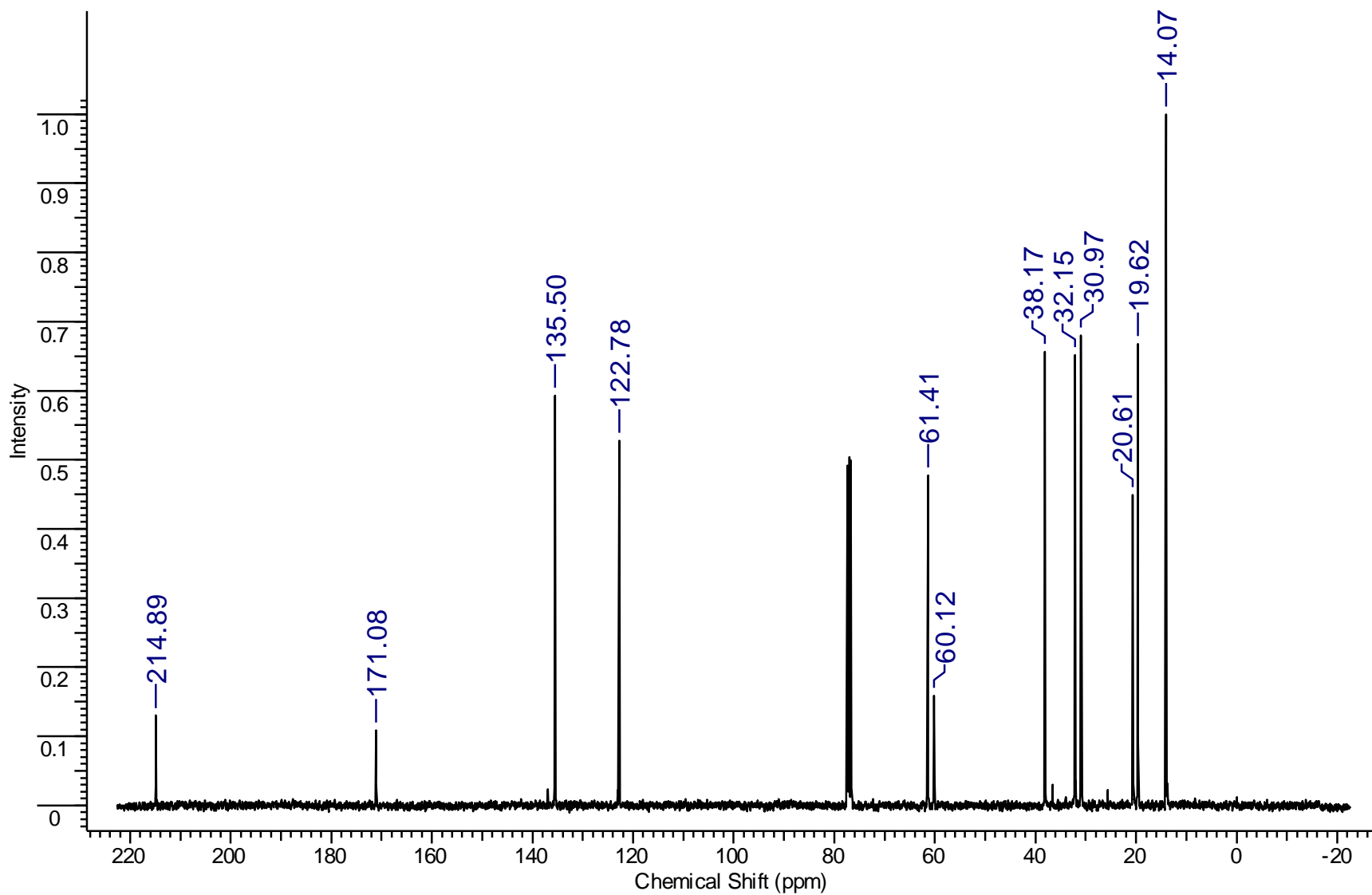
Fragmentação de CG-EM de **33**.



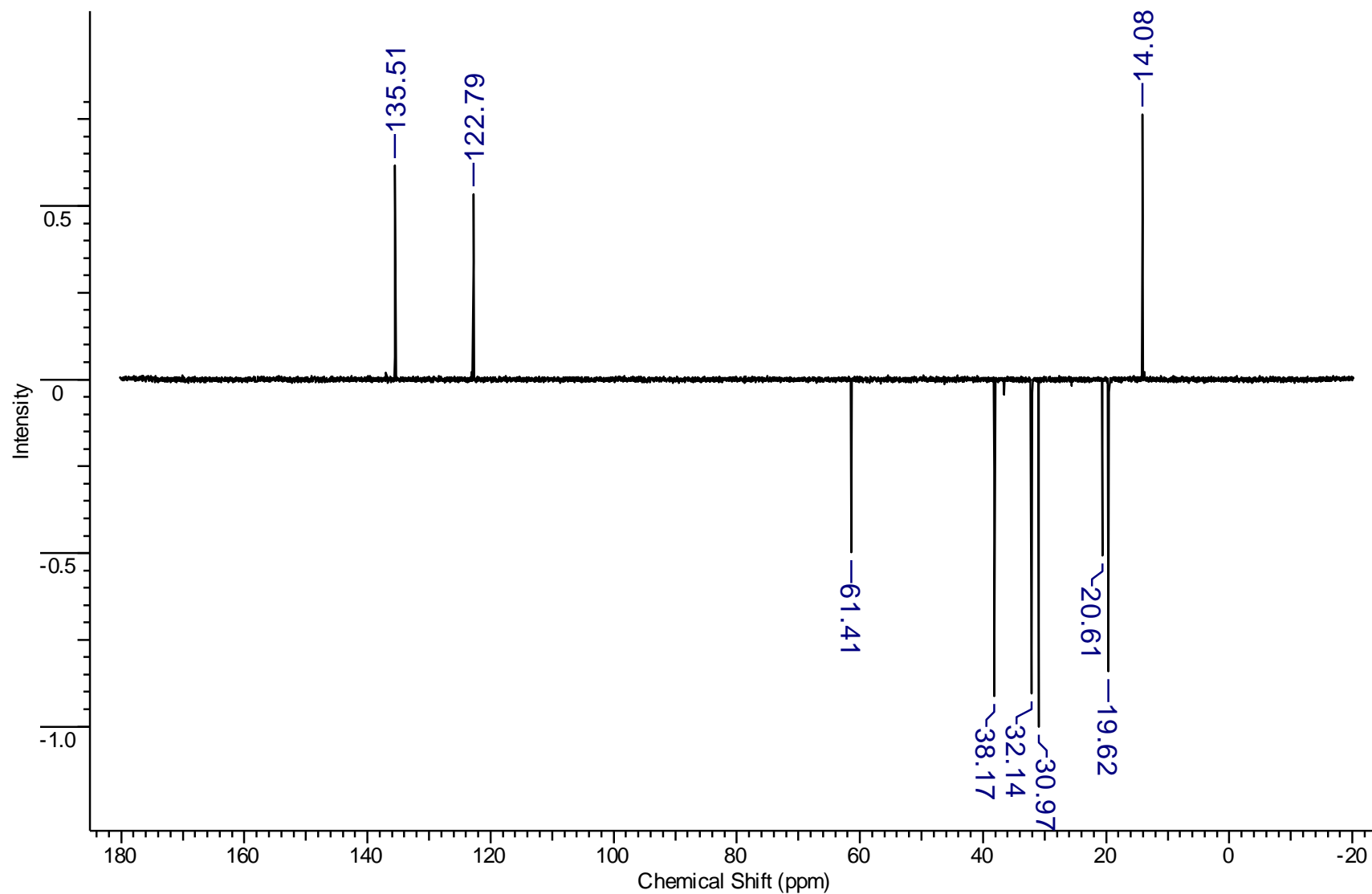
Espectro de absorção na região do Infravermelho de **33**.



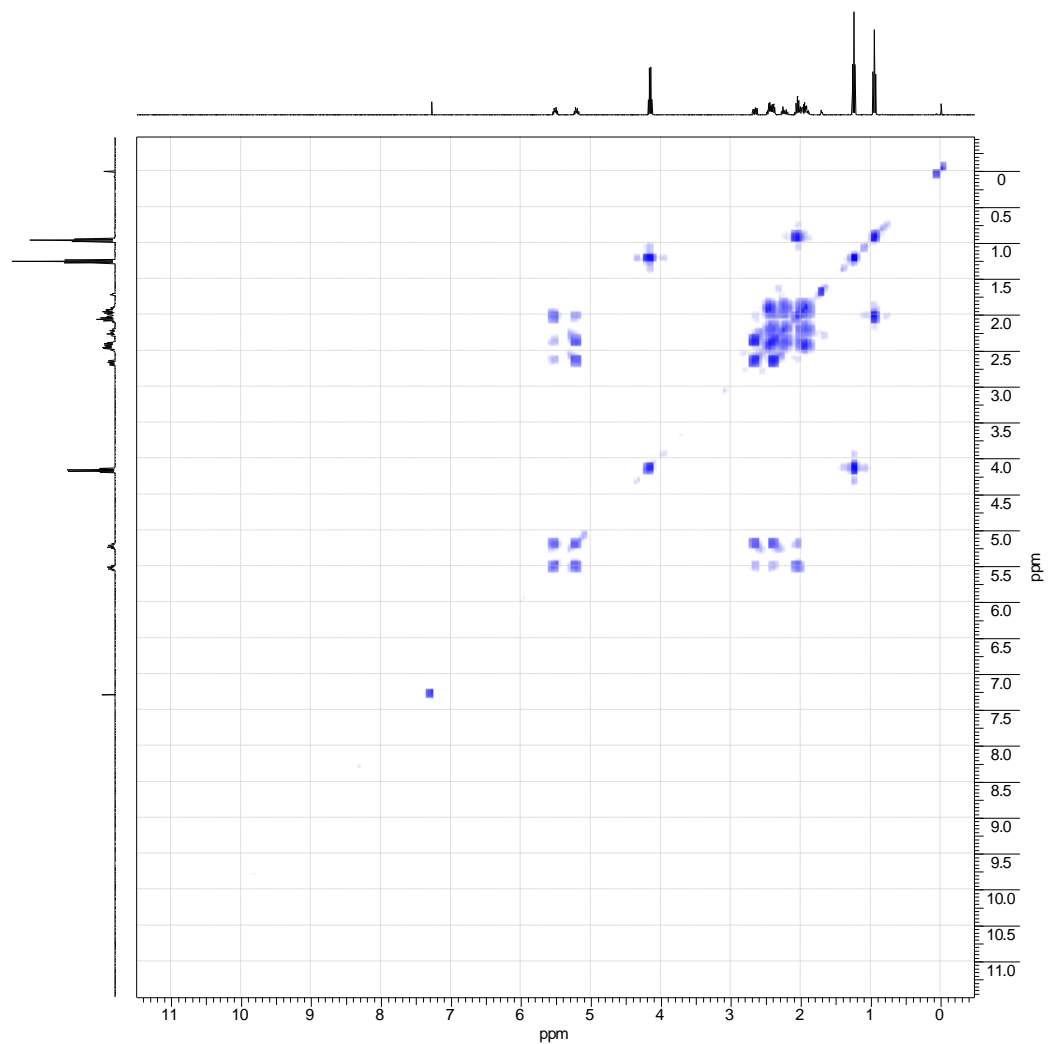
Espectro de RMN de ¹H de 34.



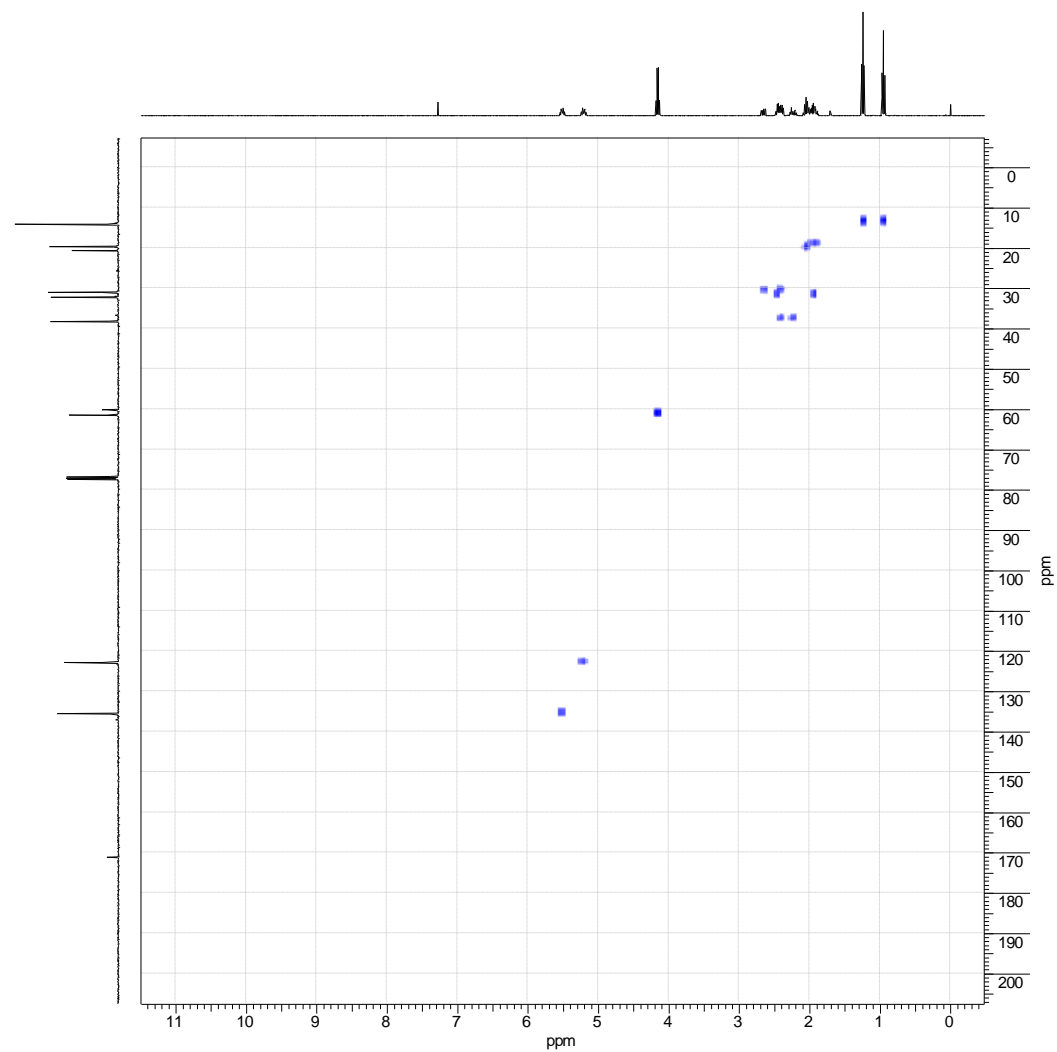
Espectro de RMN de ¹³C de **34**.



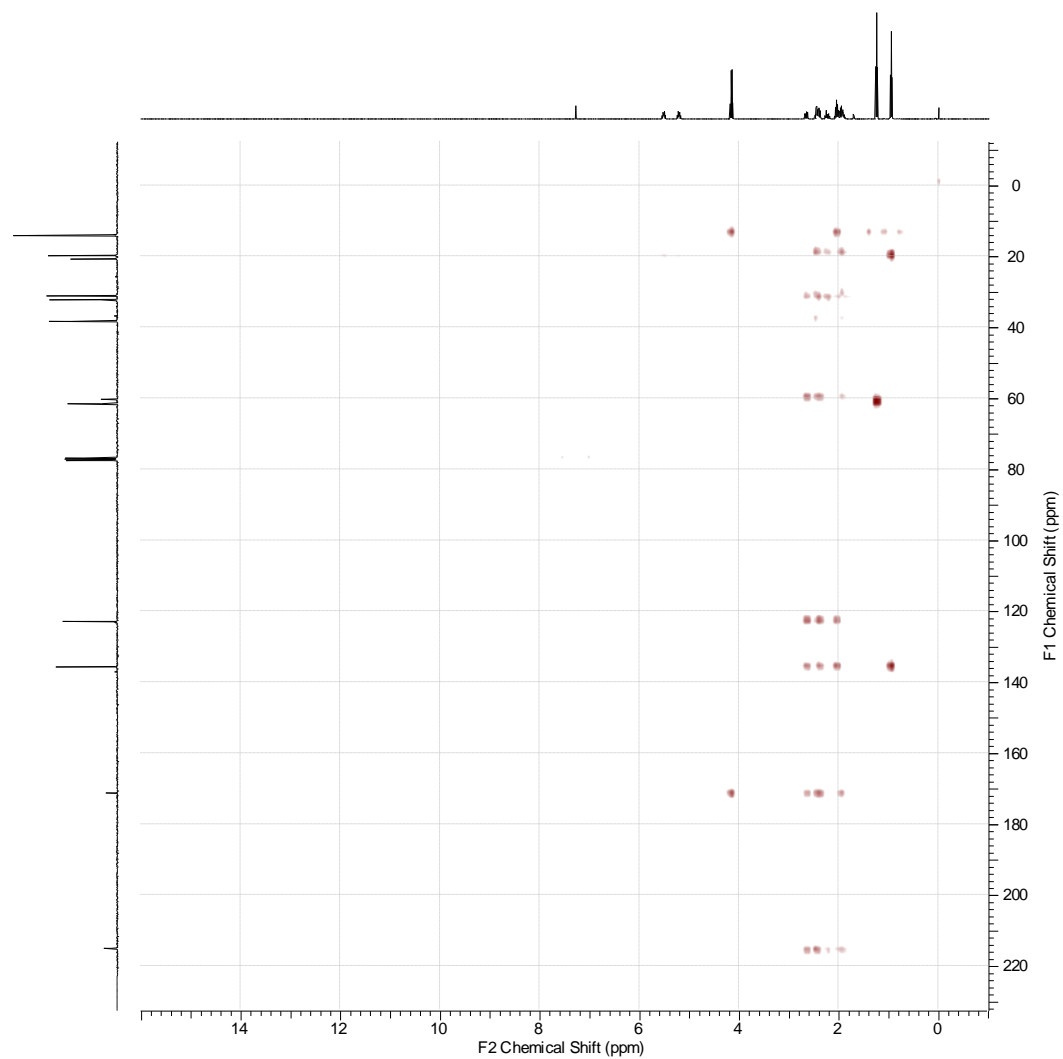
Espectro de RMN de DEPT de **34**.



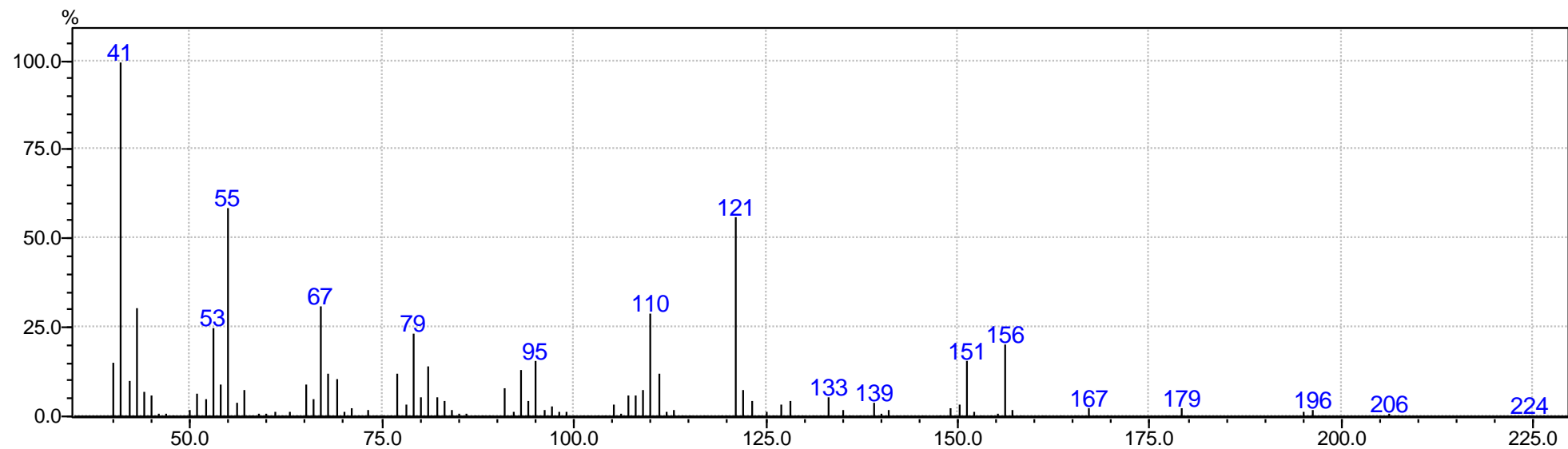
Espectro de RMN de COSY de **34**.



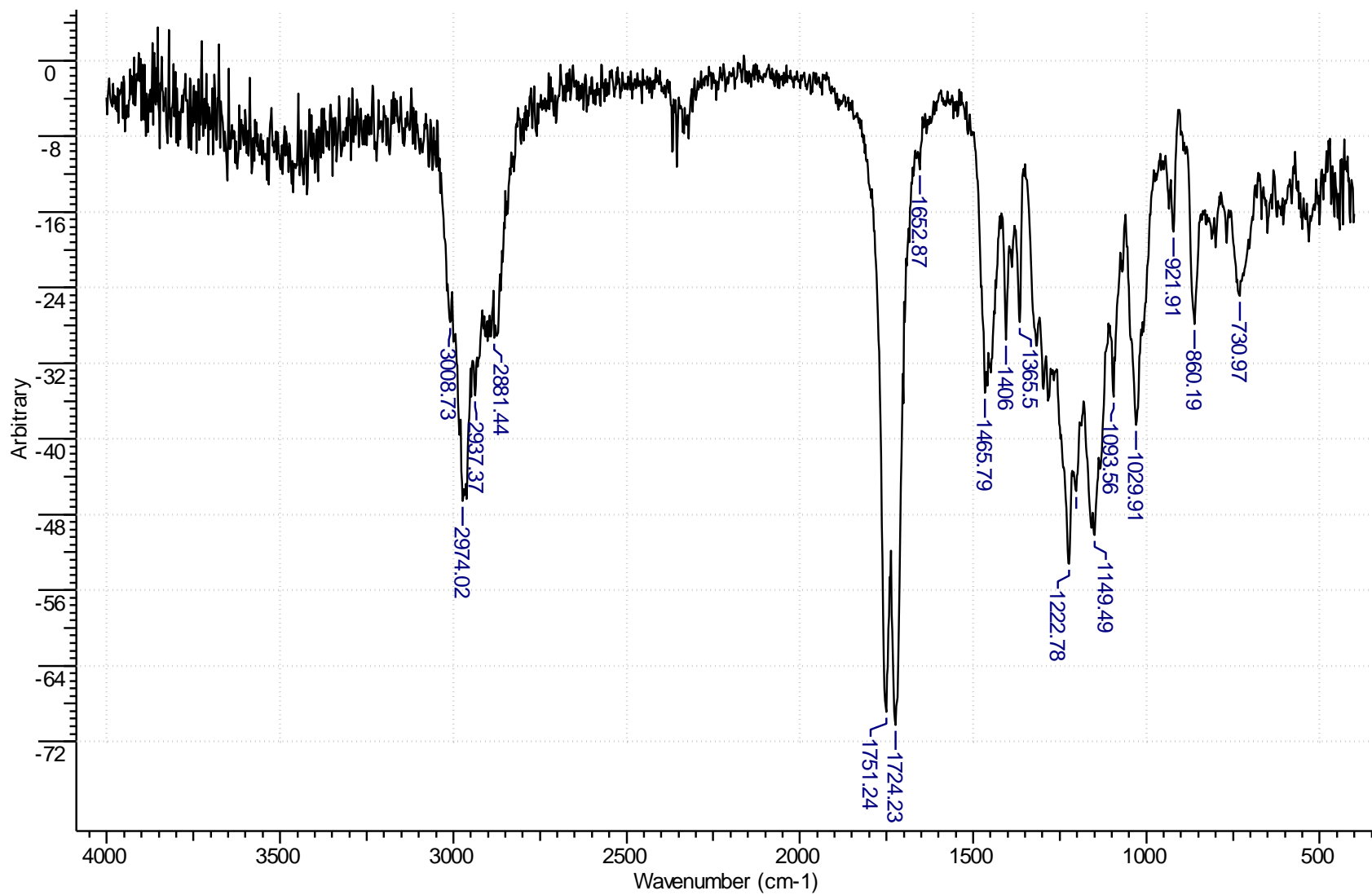
Espectro de RMN de HSQC 34.



Espectro de RMN de HMBC 34.

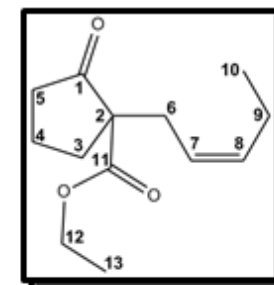


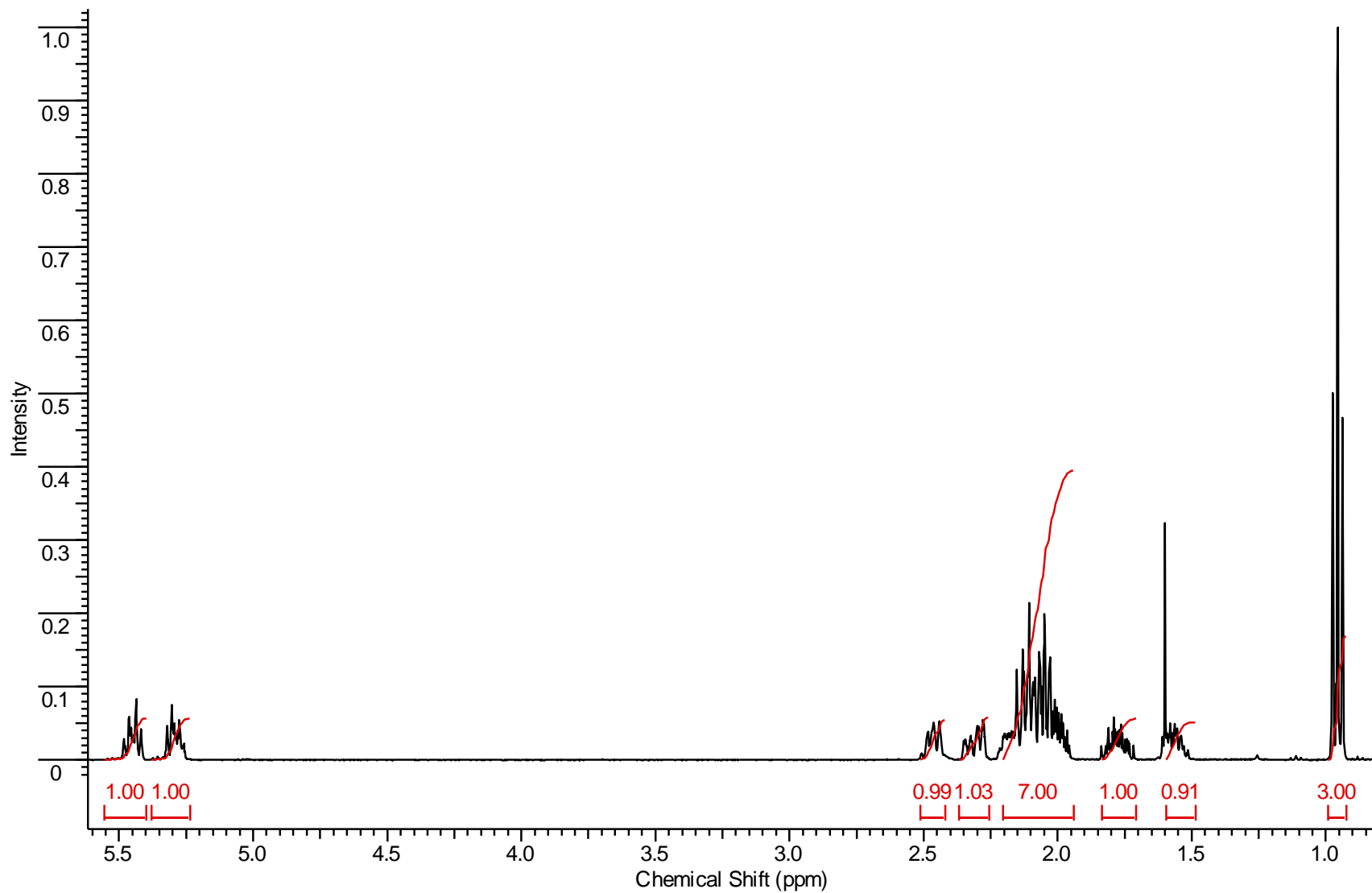
Fragmentação de CG-EM de **34**.



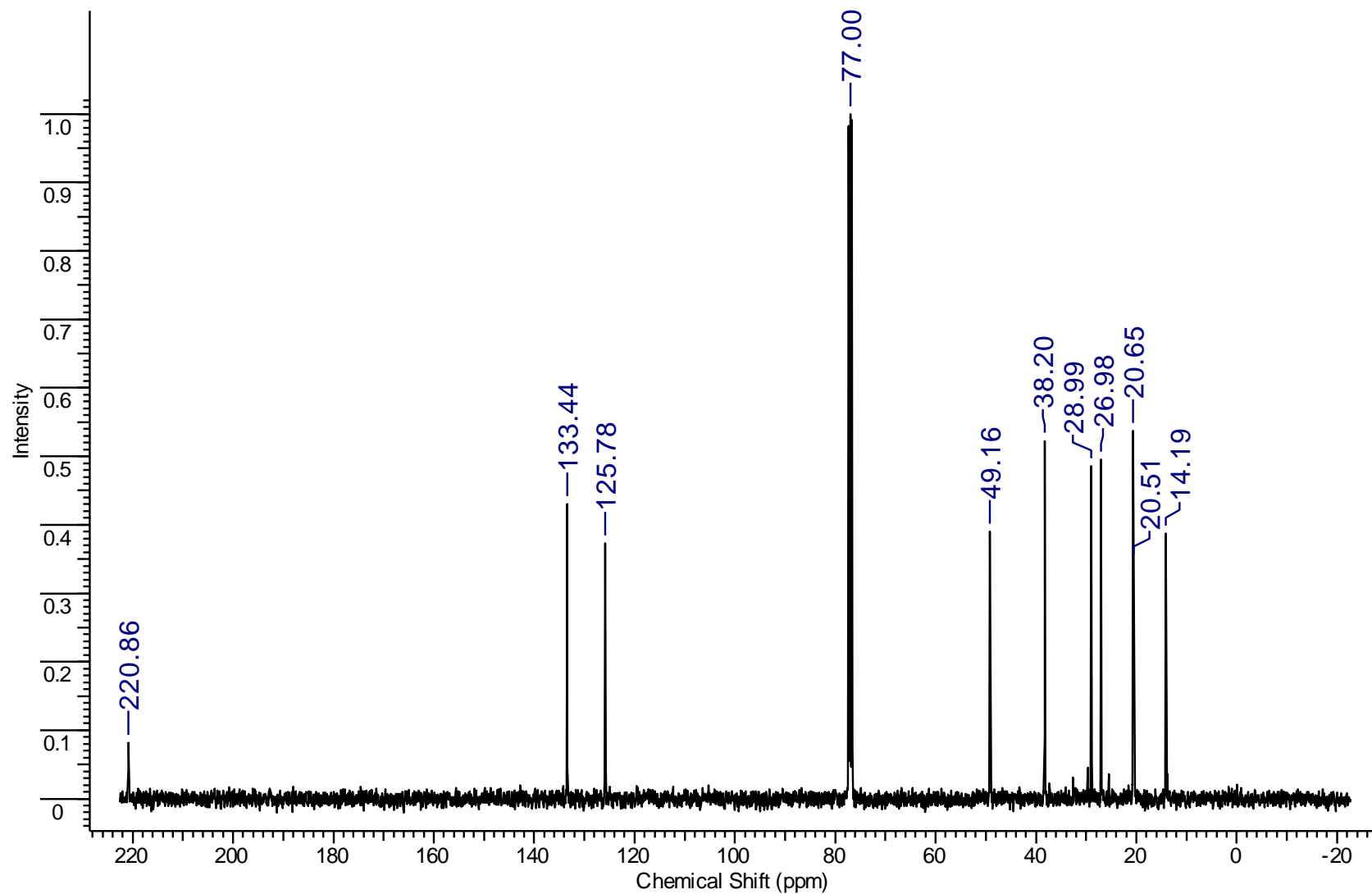
Espectro de absorção na região do Infravermelho de **34**.

C	δ C(ppm)	δ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	214,8	-	-	-	-	H6, H5, H4	-	-
2	60,1	-	-	-	-	H6, H3, H4, H5	-	-
3	32,1	(H3a) 1,88-2,09 (H3b) 2,38-2,49	3 3	m m	- -	H6, H4, H5	H4, H3b H4, H3a	H3
4	19,6	1,88-2,09	3	m	-	H5, H3	H3, H5	H4
5	38,1	(H5a) 2,19-2,28 (H5b) 2,38-2,49	1 3	m m	- -	H4, H3	H4, H5b H4, H5a	H5
6	30,9	(H6a) 2,64-2,69 (H6b) 2,38-2,49	1 3	m m	- -	H3, H7, H8	H7, H6b H7, H6a	H6
7	122,7	5,18-5,25	1	dt	$J_1=10,9$; $J_{2,3}=7,6$; $J_4=1,6$	H9,H6	H6, H8	H7
8	135,5	5,49-5,55	1	dt	$J_1=10,8$; $J_{2,3}=7,5$; $J_4=1,7$	H10,H6,H9	H7, H9	H8
9	20,6	2,04-2,09	2	m	-	H10, H7, H8	H8, H10	H9
10	14,0	0,96	3	t	$J=7,5$	H9, H8	H9	H10
11	171,0	-	-	-	-	H12, H6, H3	-	-
12	61,4	4,13-4,19	2	q	$J=7,1$	H13	H13	H12
13	14,0	1,25	3	t	$J=7,5$	H12	H12	H13

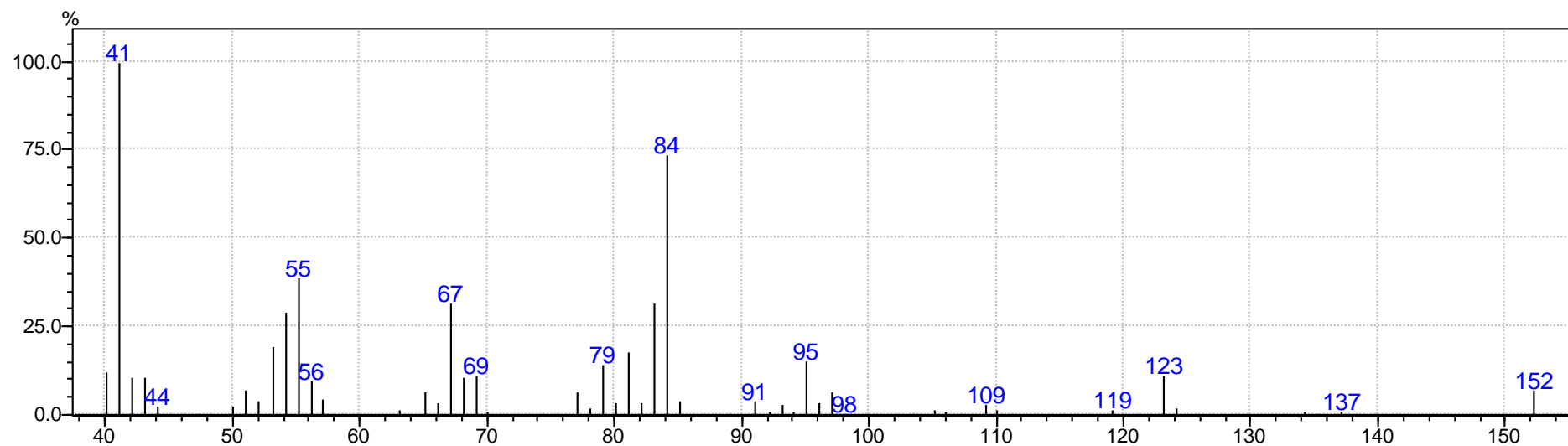




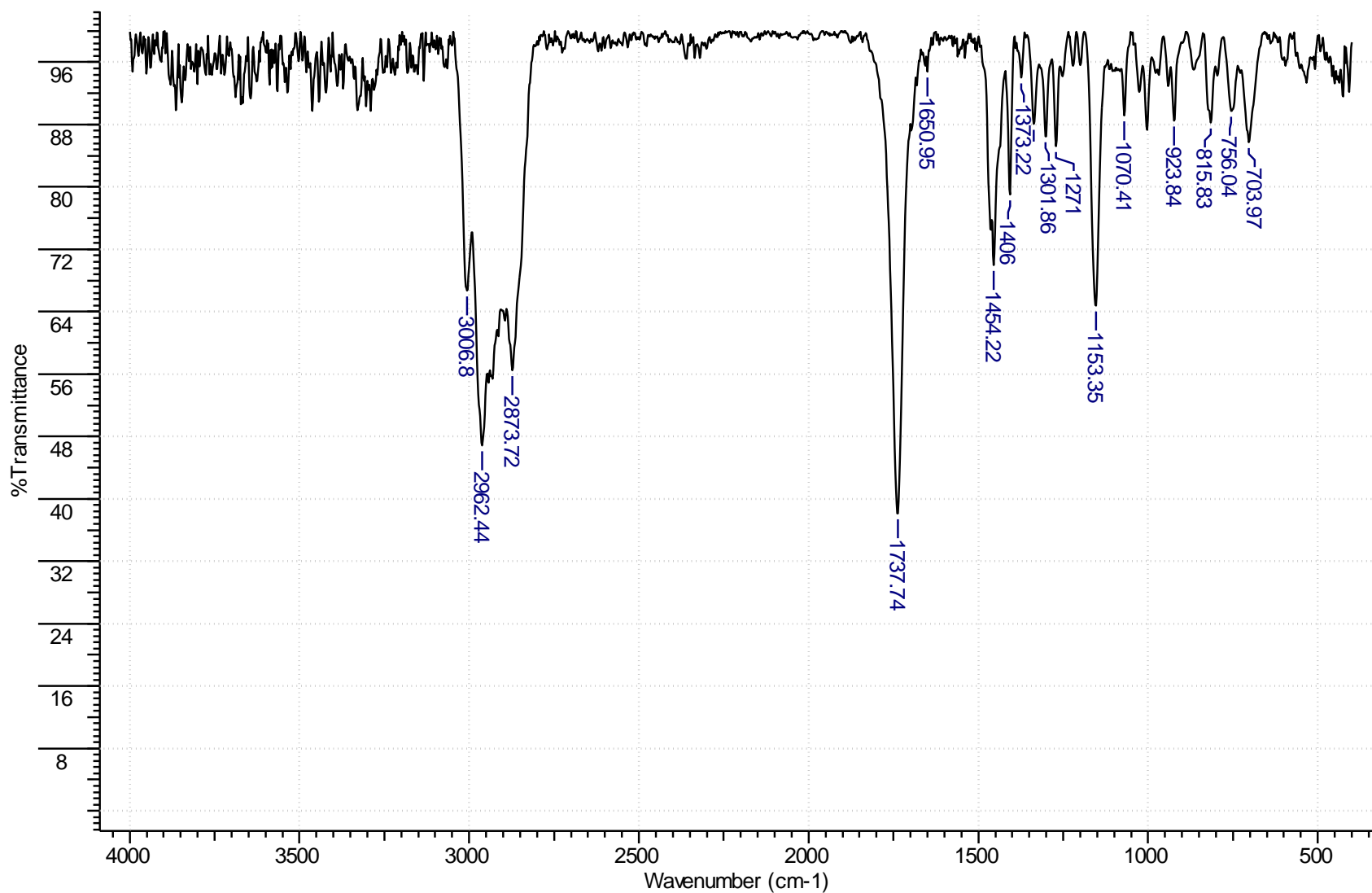
Espectro de RMN de ^1H de **38**.



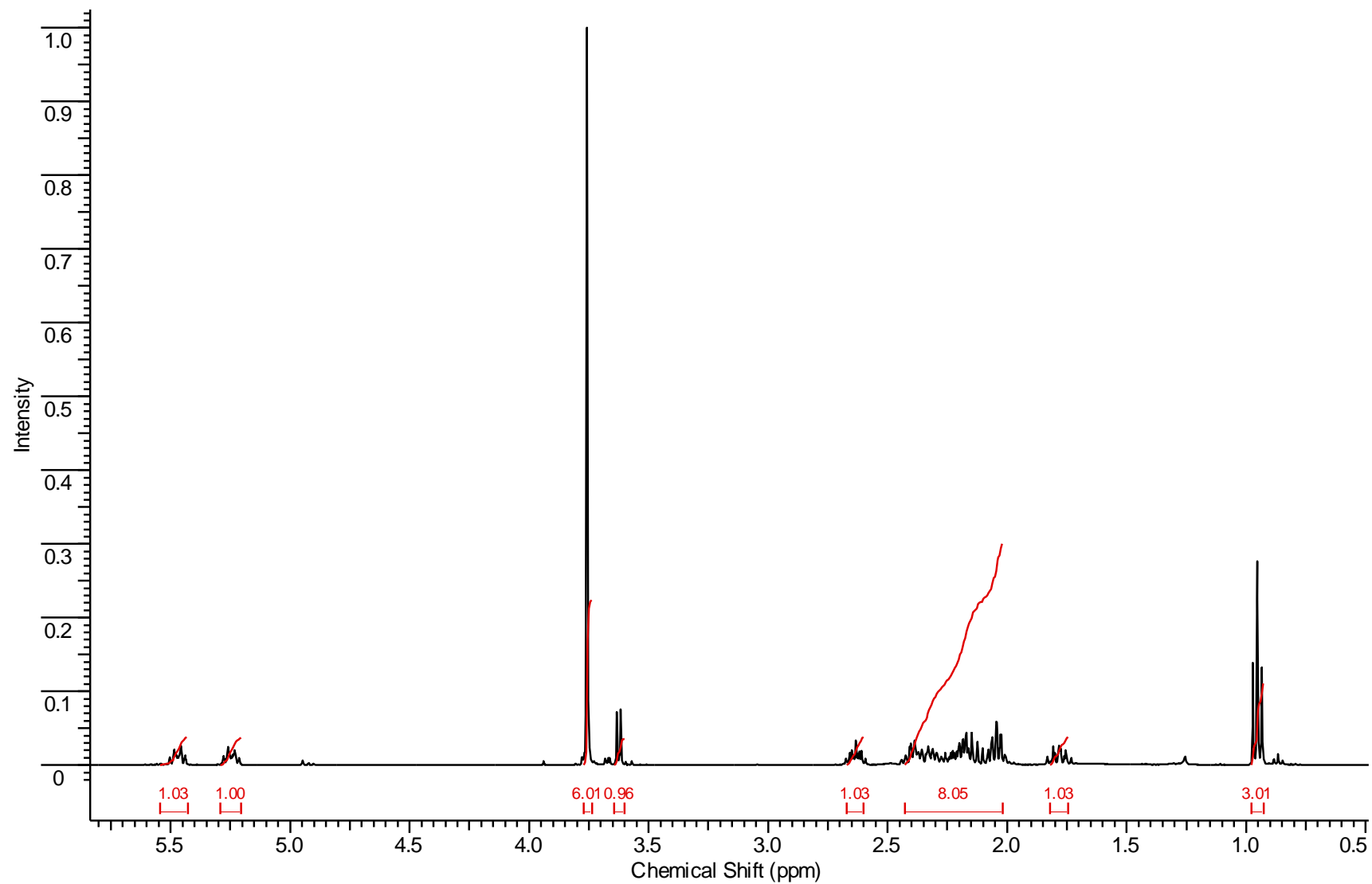
Espectro de RMN de ¹³C de **38**.



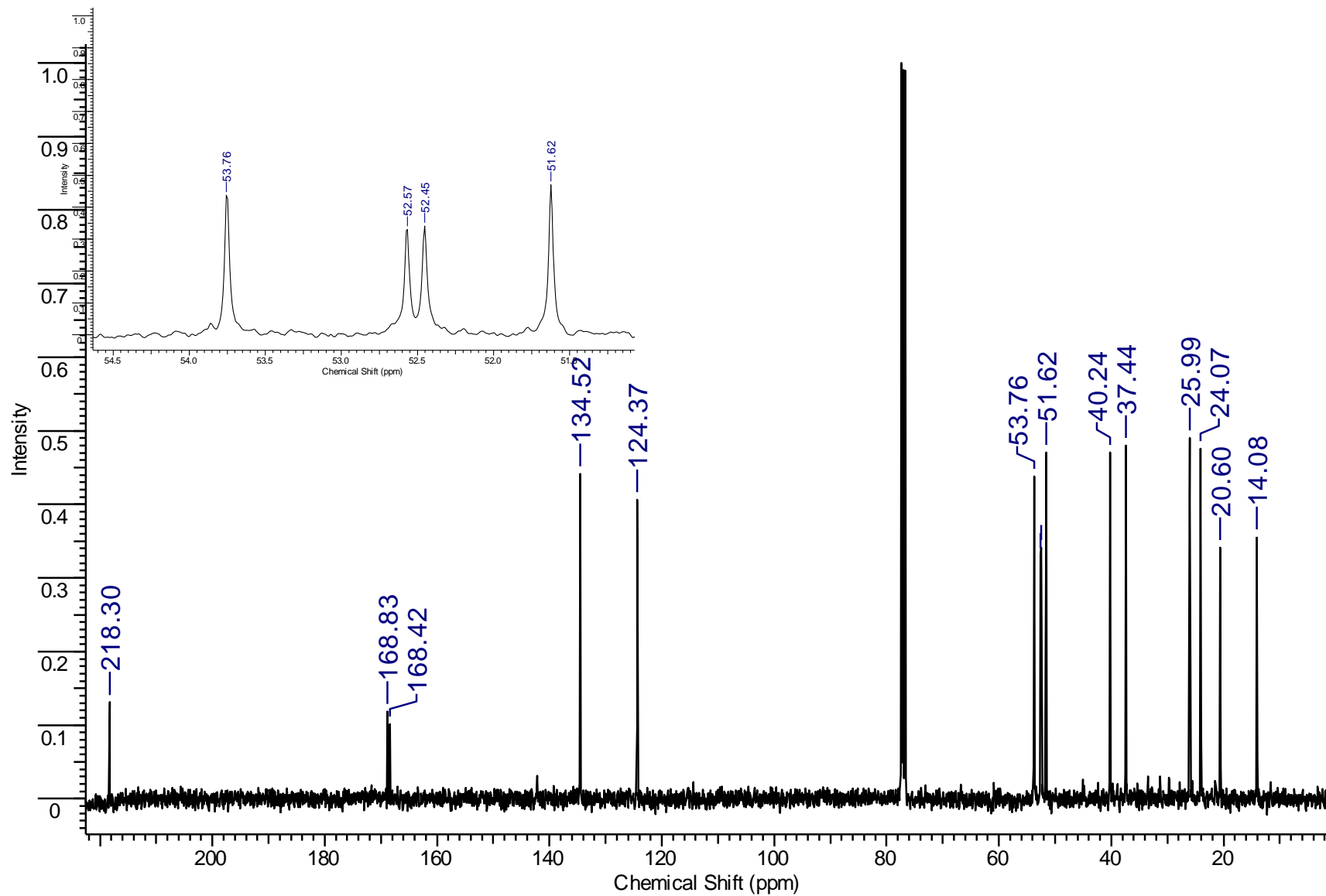
Fragmentação de CG-EM de 38.



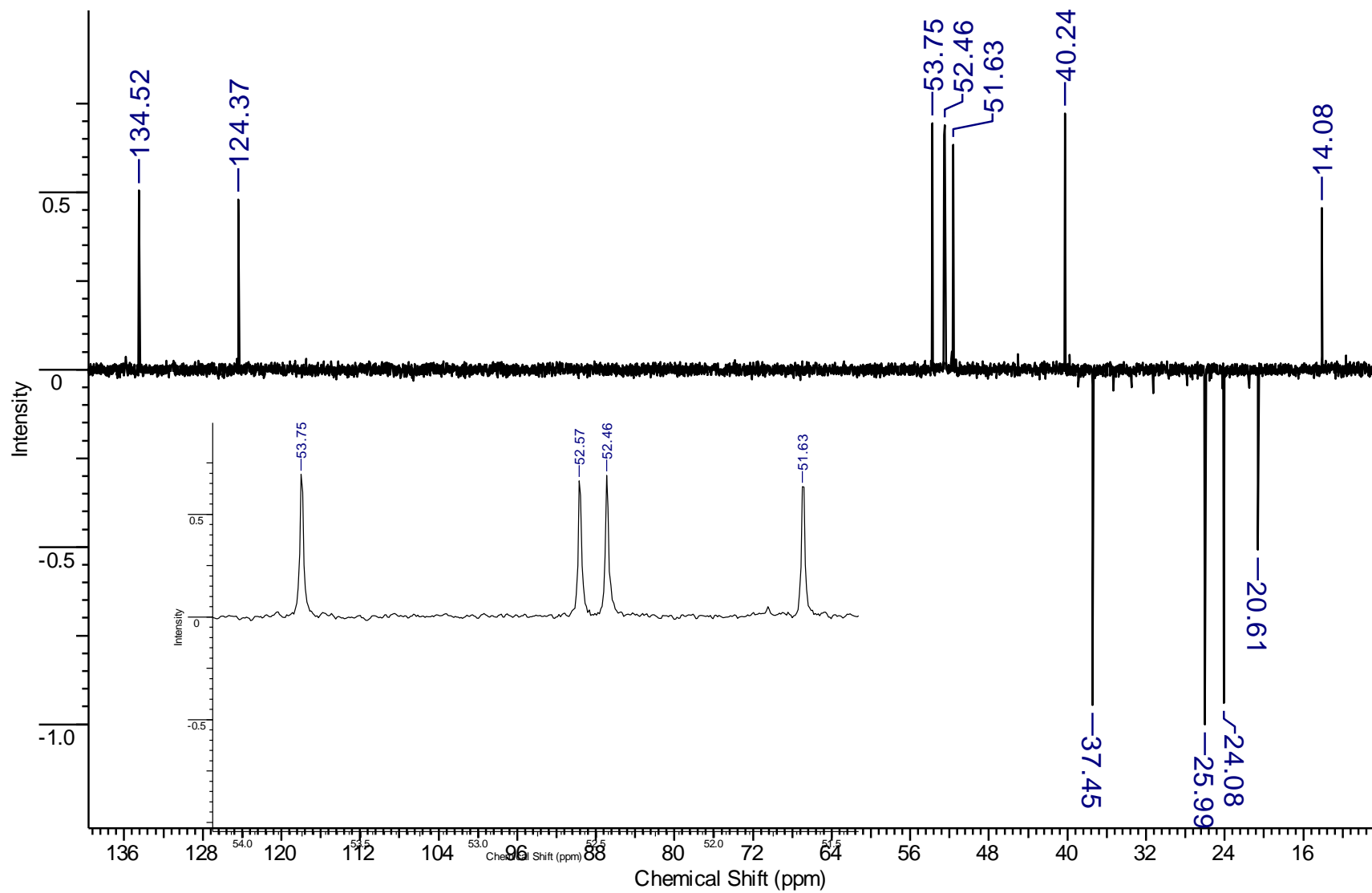
Espectro de absorção na região do Infravermelho de **38**.



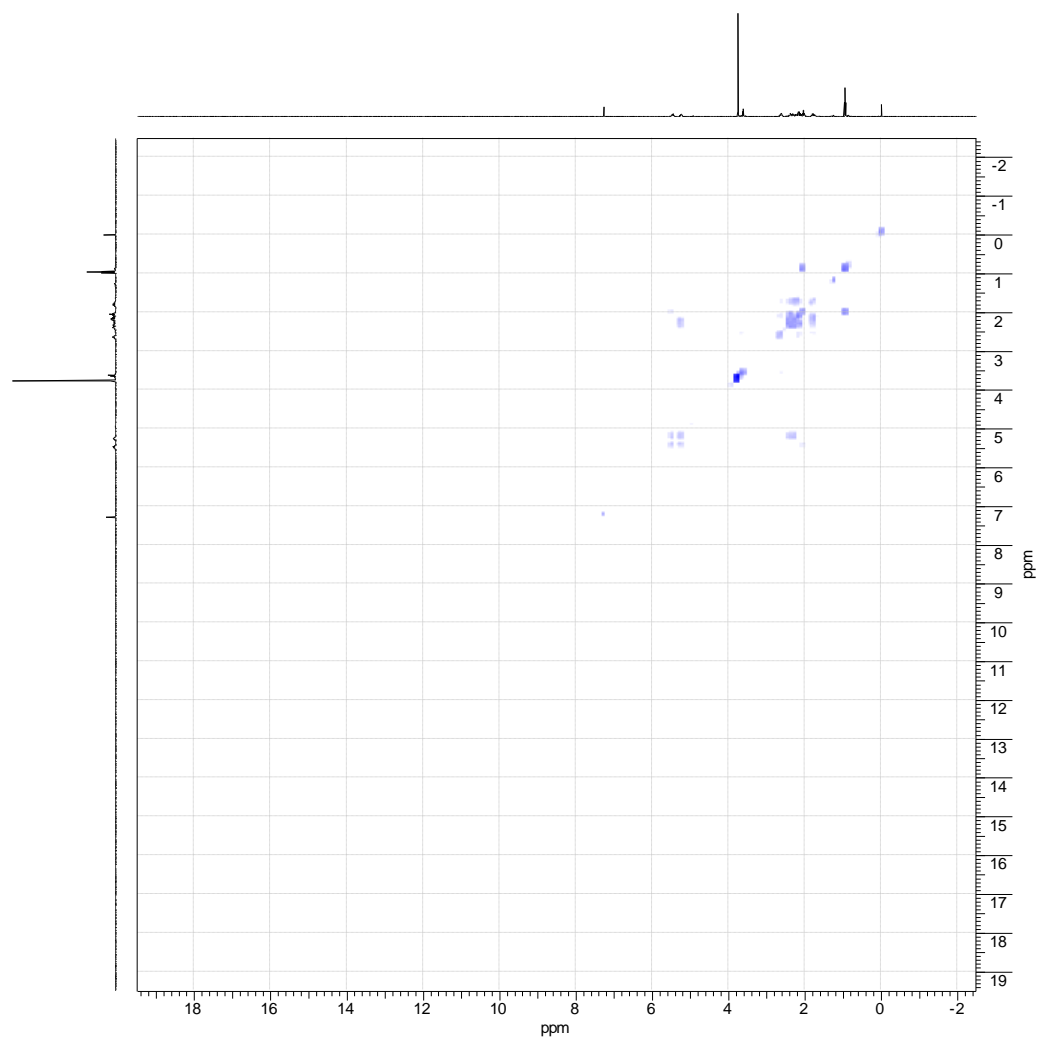
Espectro de RMN de ¹H de 35.



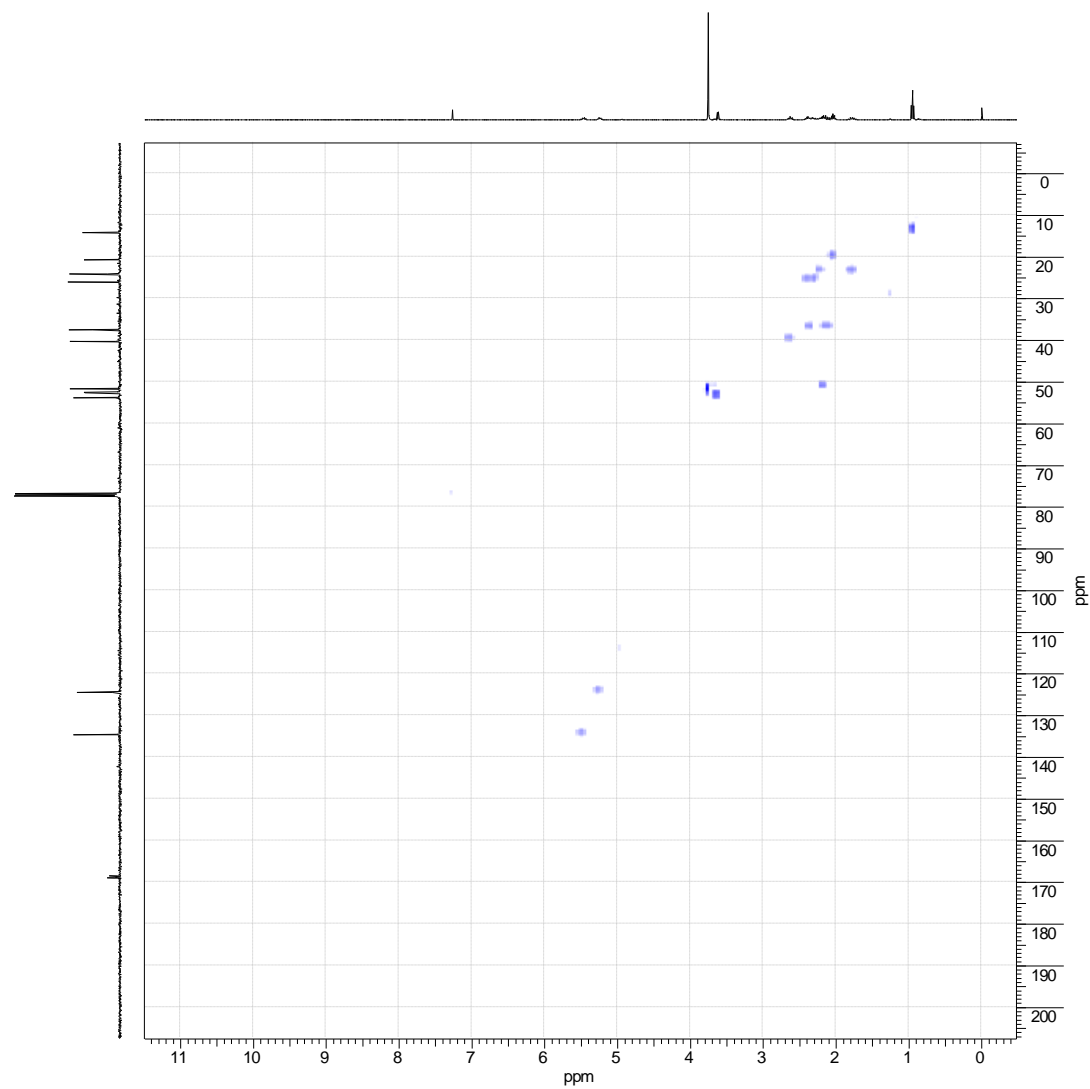
Espectro de RMN de ¹³C de 35.



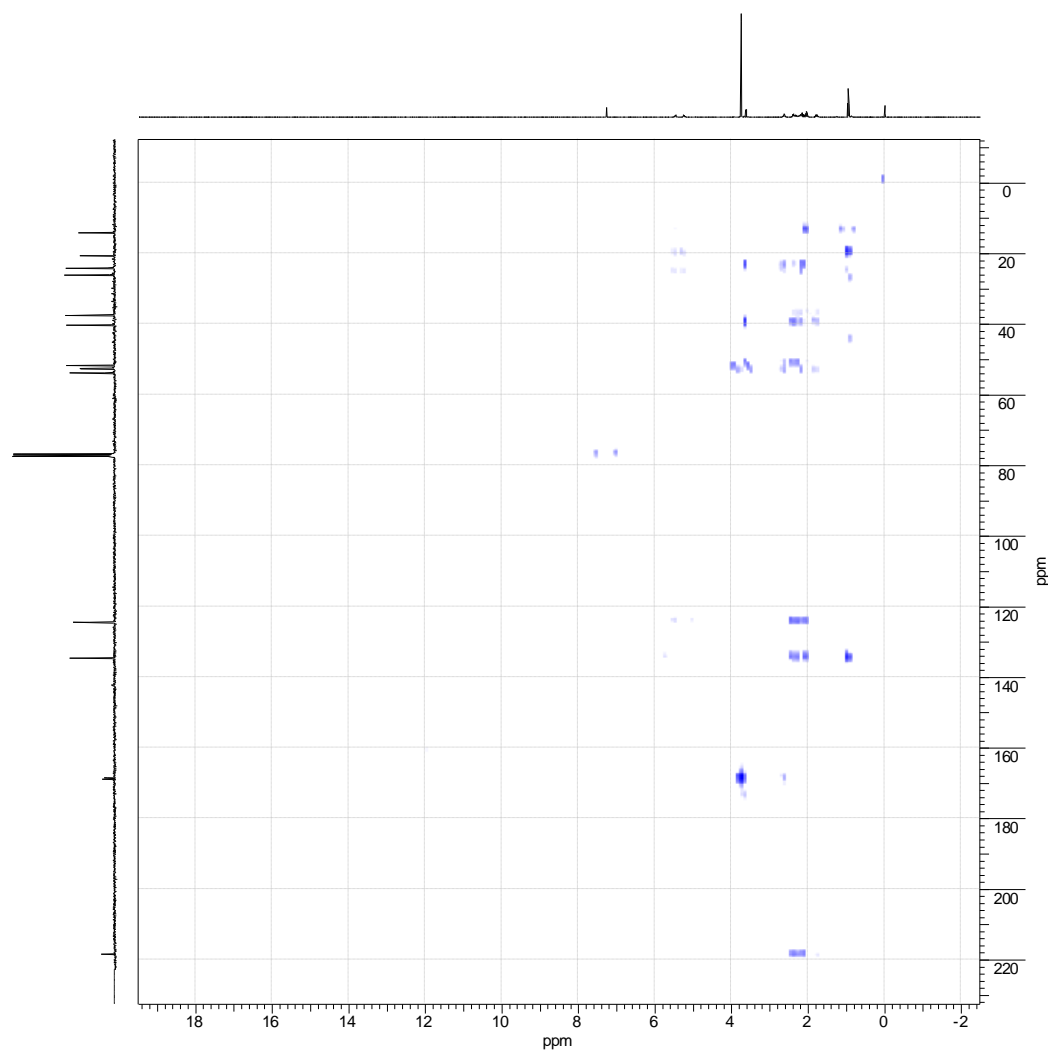
Espectro de RMN de DEPT de **35**.



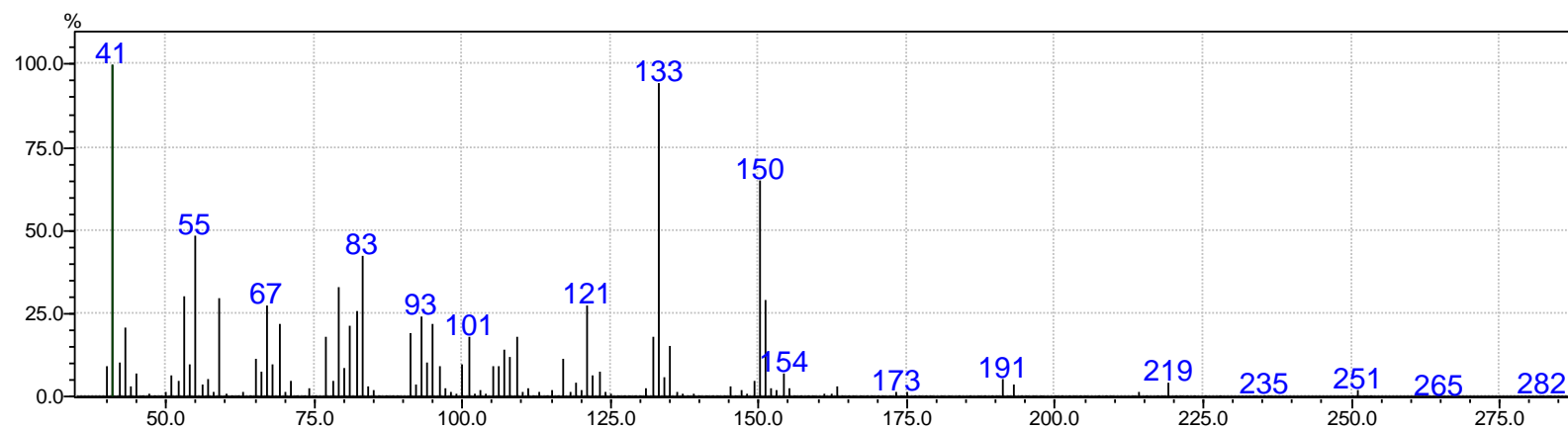
Espectro de RMN de COSY de **35**.



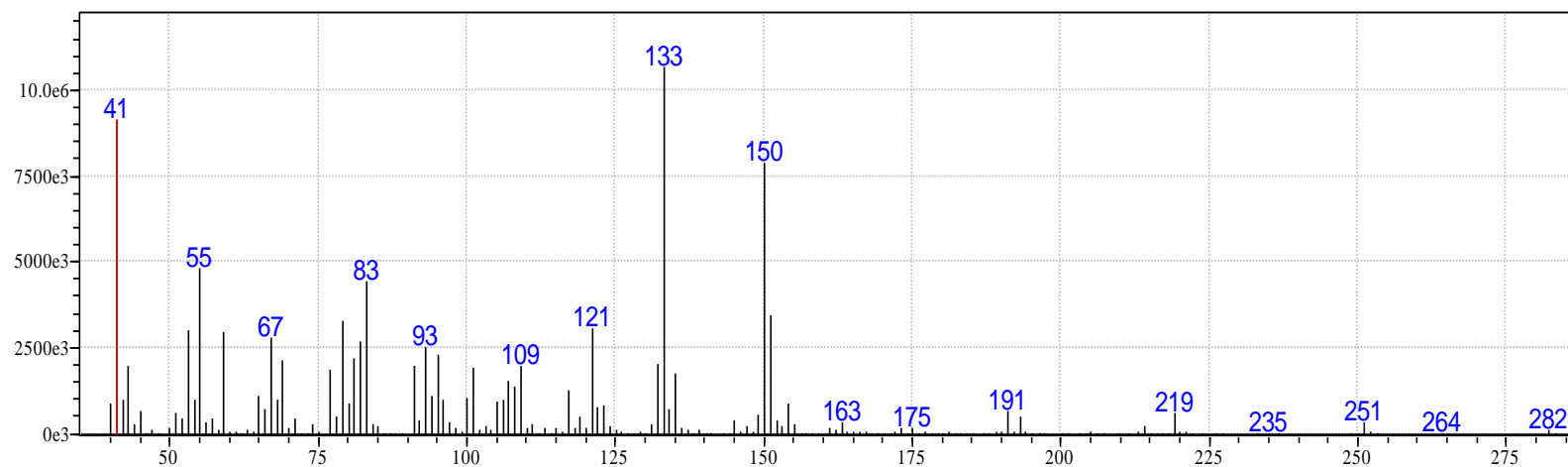
Espectro de RMN de HSQC de **35**.



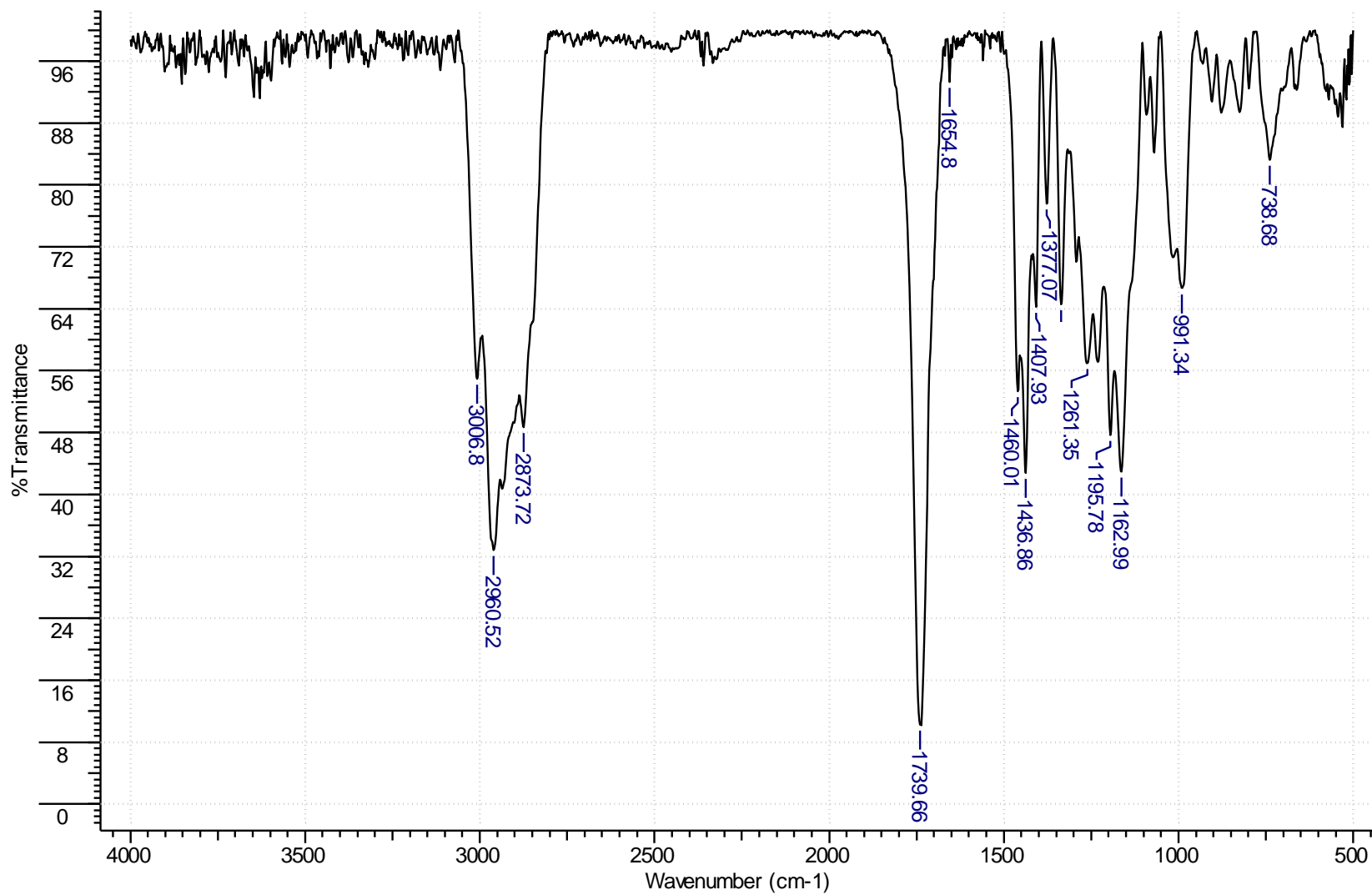
Espectro de RMN de HMBC de **35**.



Fragmentação de CG-EM de **35**, com tempo de retenção de 18,2 minutos.

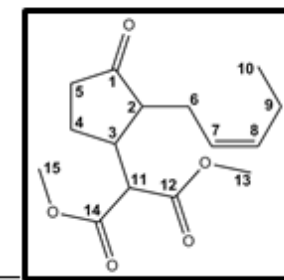


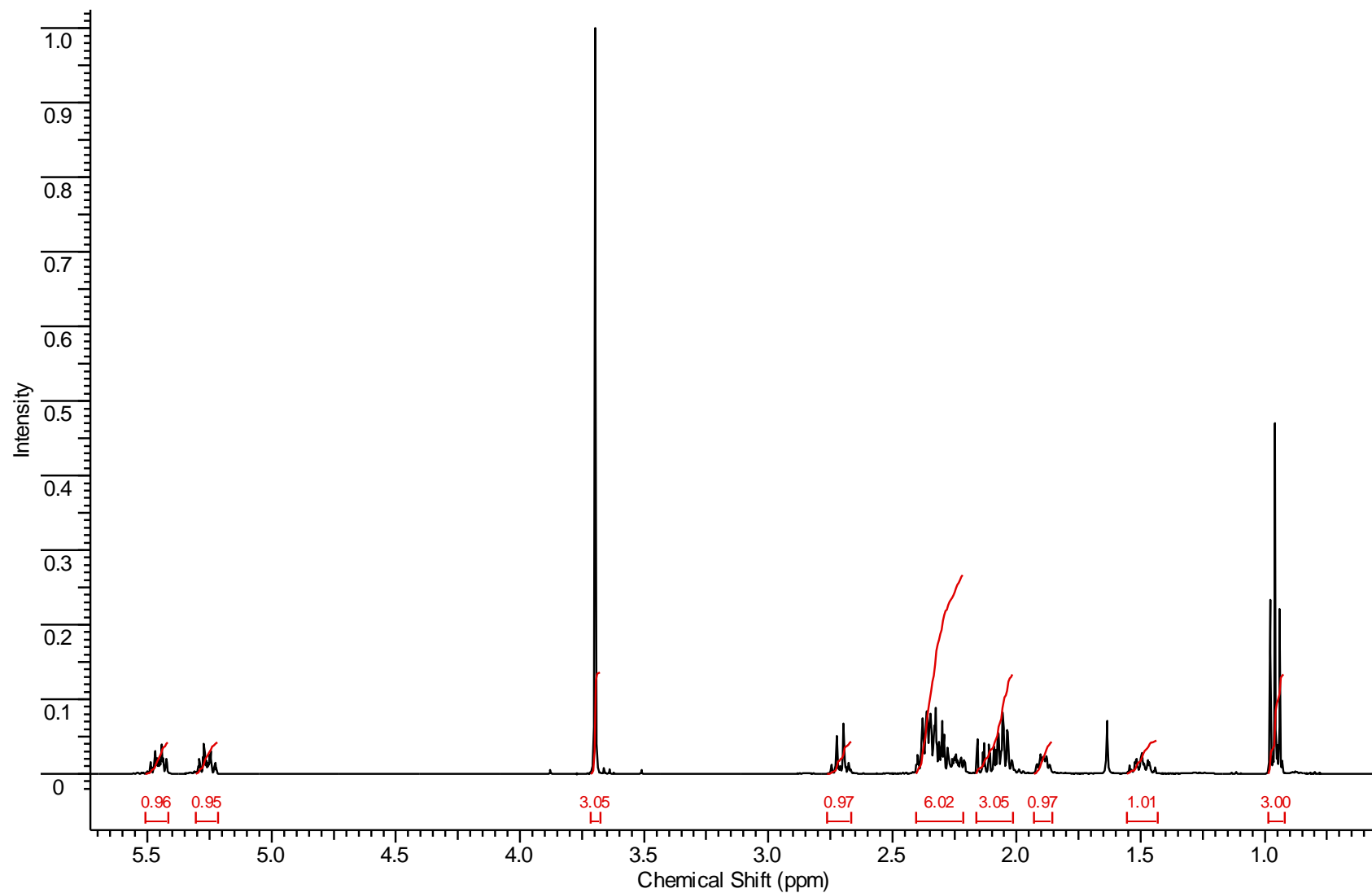
Fragmentação de CG-EM de **35**, com tempo de retenção de 17,9 minutos.



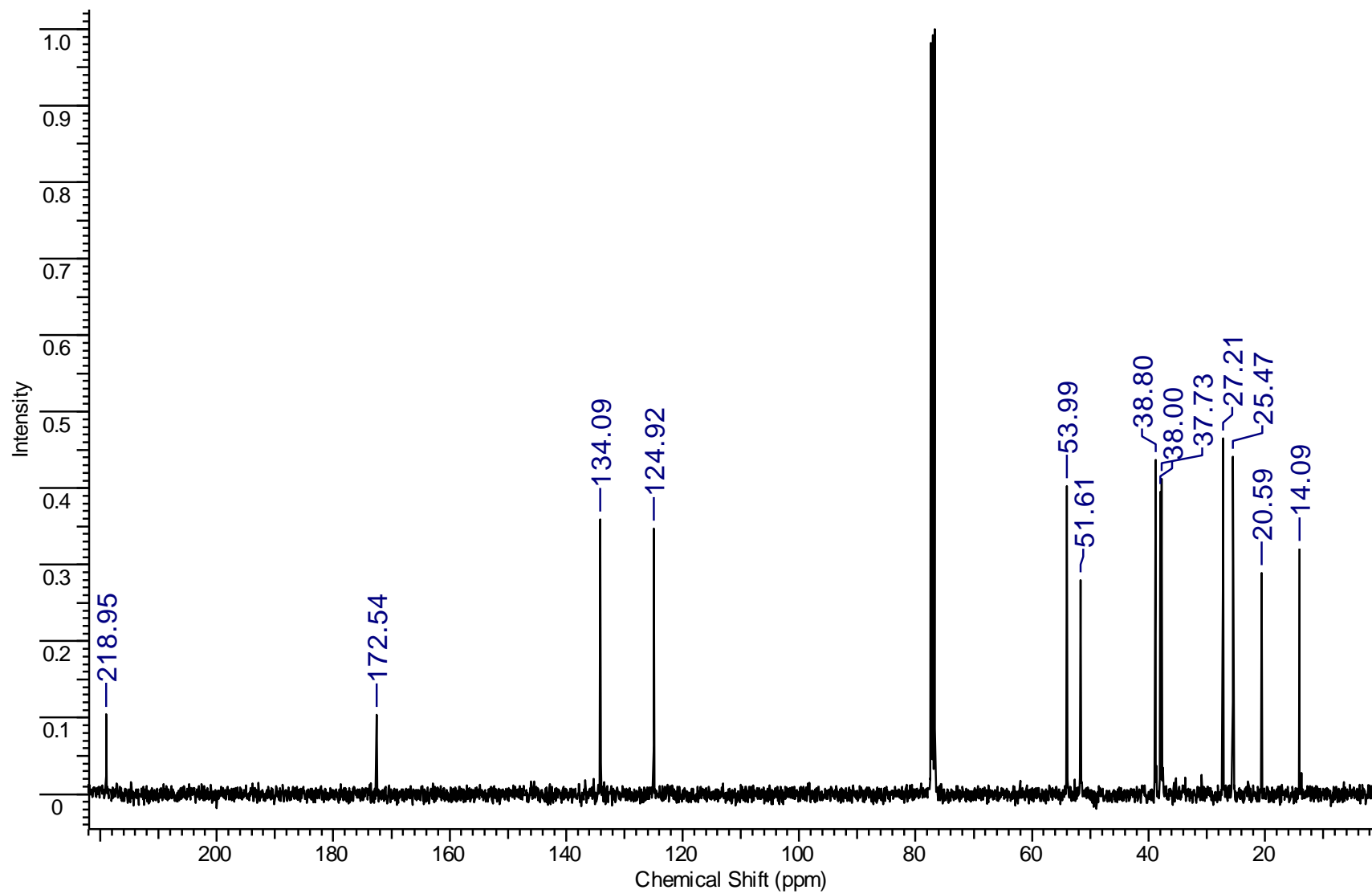
Espectro de absorção na região do infravermelho de **35**.

C	δ C(ppm)	δ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	218,3	-	-	-	-	H2, H5, H6, H4, H7	-	-
2	51,6	2,10-2,24	3	m	-	H11, H3, H6, H7, H4, H5	H3, H6	H2
3	40,2	2,60-2,67	1	m	-	H11, H4, H6, H5	H2, H4	H3
4	24,0	(H4a) 1,73-1,83 (H4b) 2,10-2,24	1 3	m m	-	H11, H5, H2	H5, H4b, H3 H5, H4a, H3	H4
5	37,4	(H5a) 2,27-2,44 (H5b) 2,10-2,24	1 3	m m	- -	H4, H2, H3	H5b, H4 H5a, H4	H5
6	25,9	2,27-2,44	3	m	-	H7, H8, H2, H3	H7, H2	H6
7	124,3	5,21-5,28	1	dt	$J_1=10,8, J_{2,3}=7,5$ $J_4=1,54$	H9, H8, H6	H6, H8	H7
8	134,5	5,44-5,51	1	dt	$J_1=10,8, J_{2,3}=7,2$ $J_4=1,40$	H10, H7, H6	H9, H7	H8
9	20,6	2,01-2,08	2	qt	$J=7,40$	H10, H8, H7	H10, H8	-
10	14,0	0,96	3	t	$J=7,50$	H9, H8	H10	H10
11	53,7	3,62-3,63	1	d	$J=6,3$	H3, H2, H4	H3	H11
12	168,8	-	-	-	-	H13, H11, H3	-	-
13	52,4	3,76	6	sl	-	-	-	H13
14	168,4	-	-	-	-	H15, H11, H3	-	-
15	52,5	3,76	6	sl	-	-	-	H15

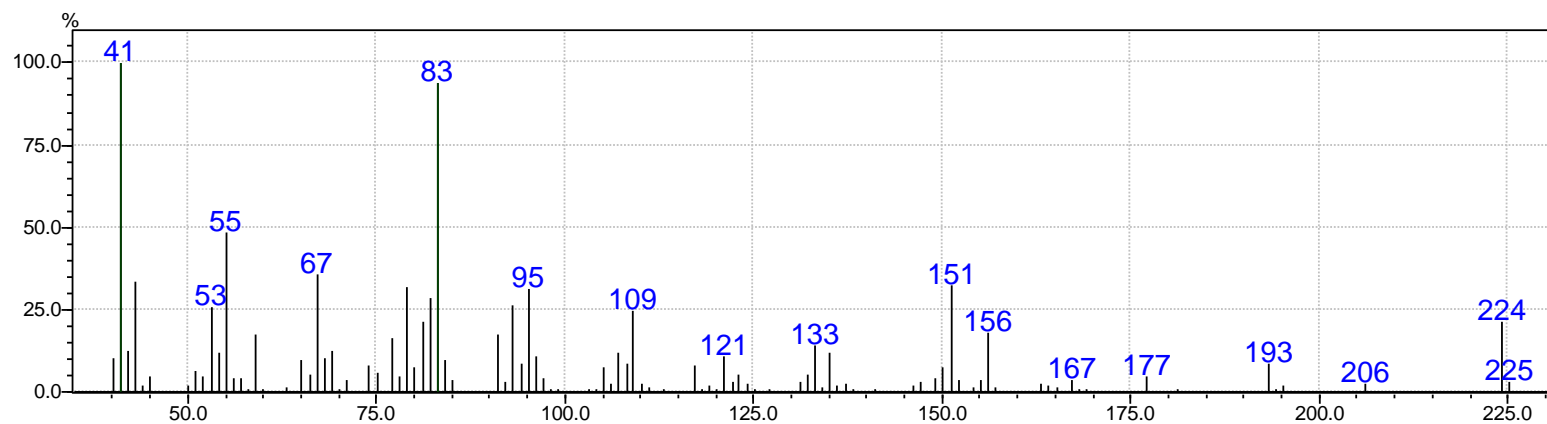




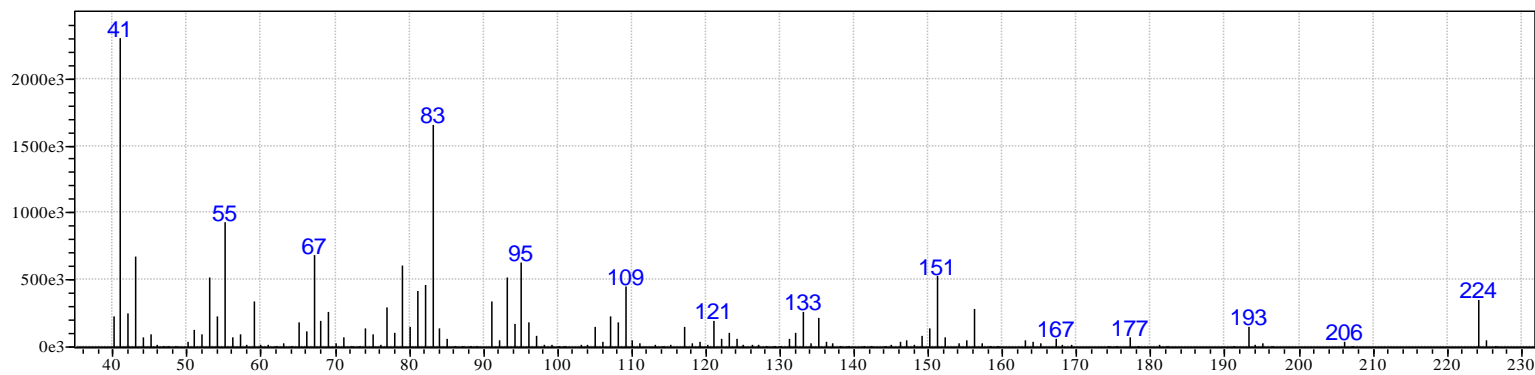
Espectro de RMN de ¹H de **09**.



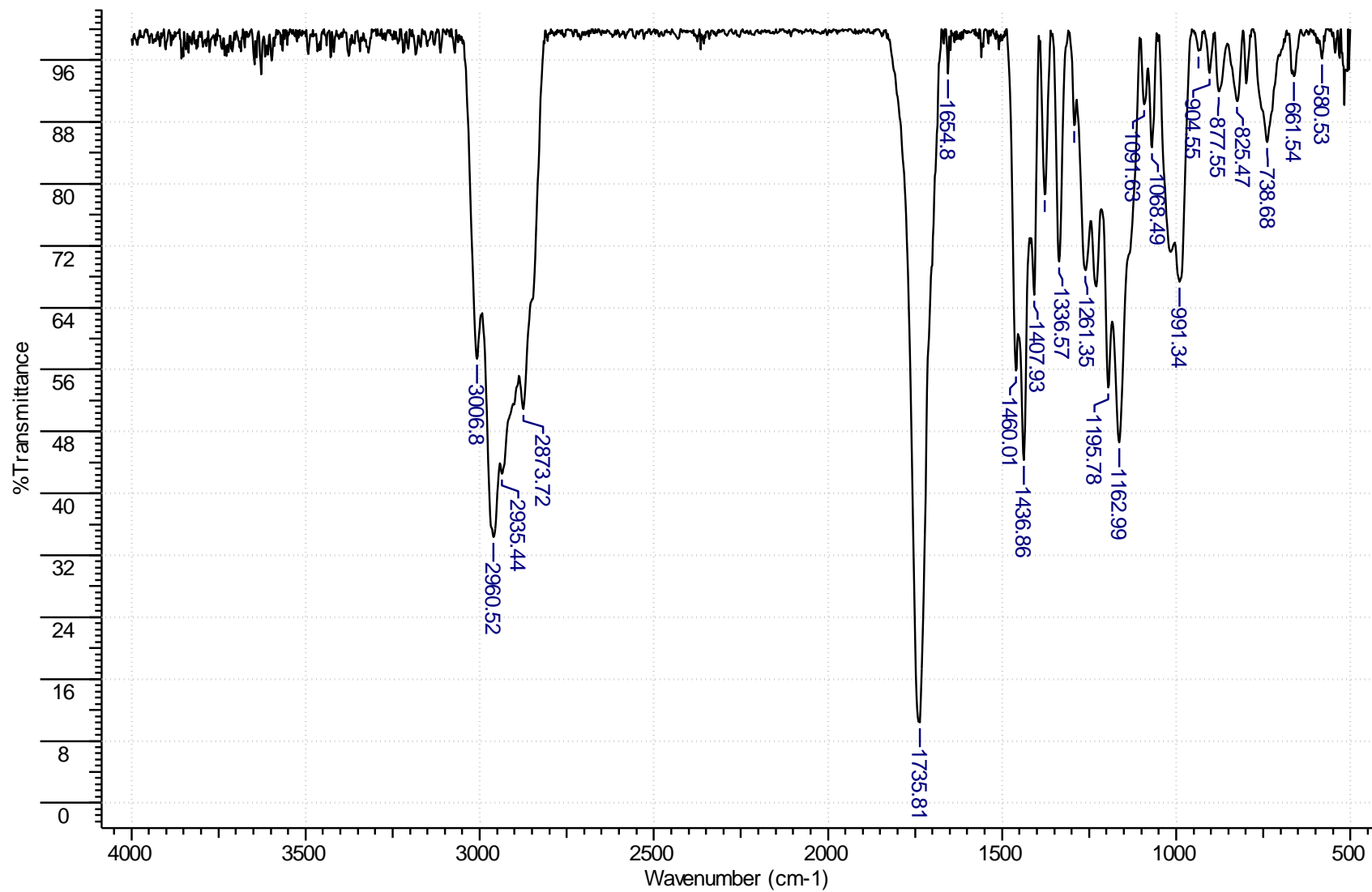
Espectro de RMN de ¹³C de 09.



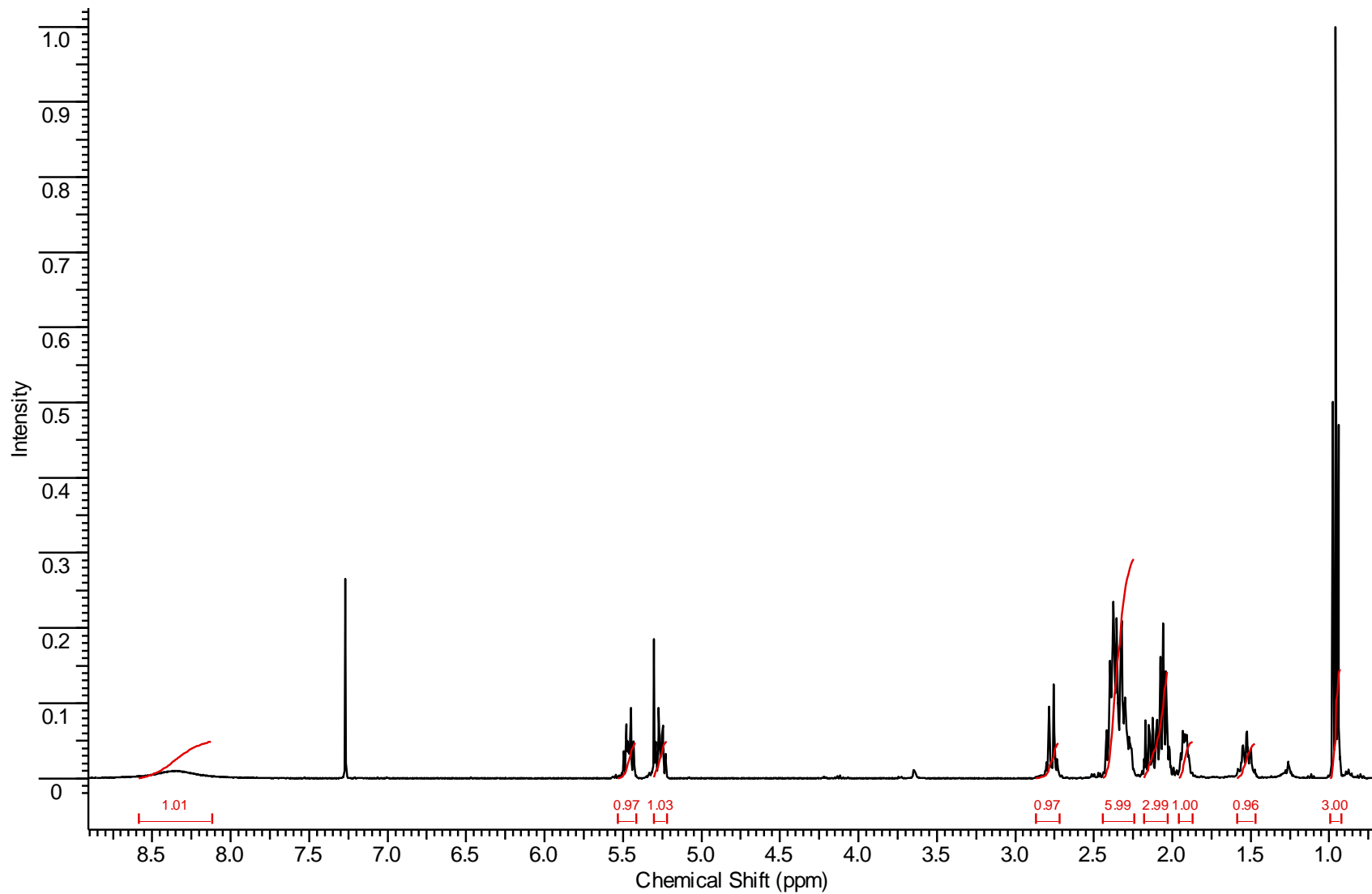
Fragmentação de CG-EM de **09**, com tempo de retenção de 14,8 minutos.



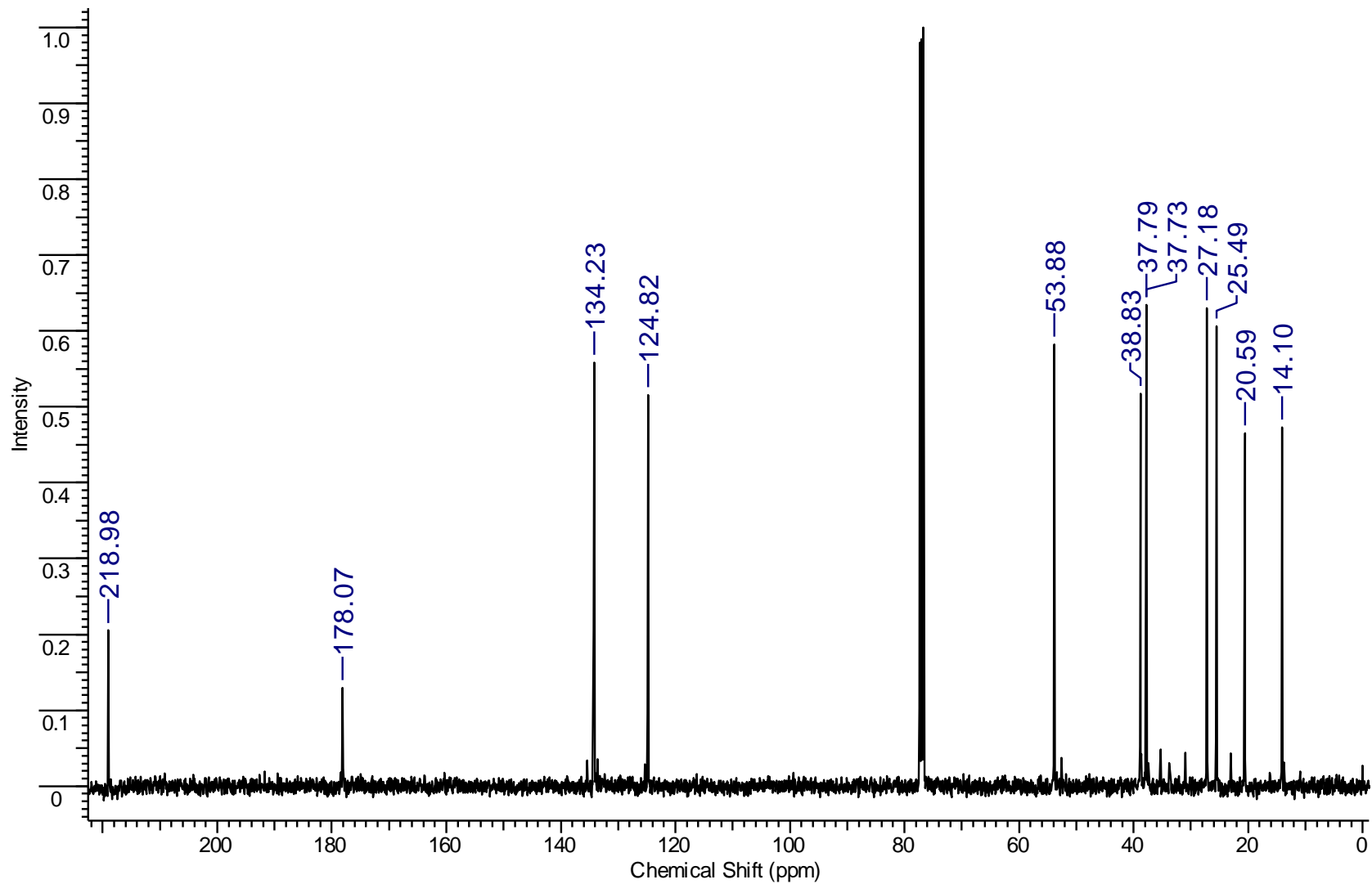
Fragmentação de CG-EM de **09**, com tempo de retenção de 14,5 minutos.



Espectro de infravermelho de **09**.

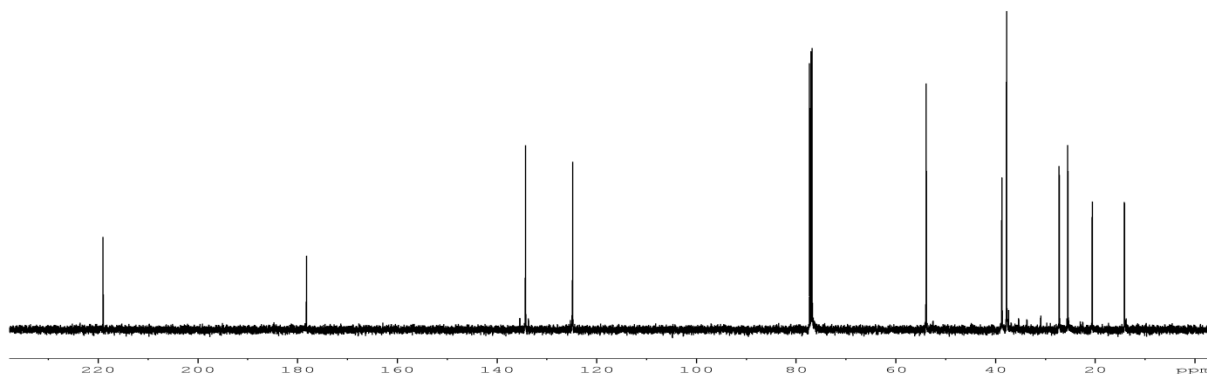


Espectro de RMN de ^1H de **01**.

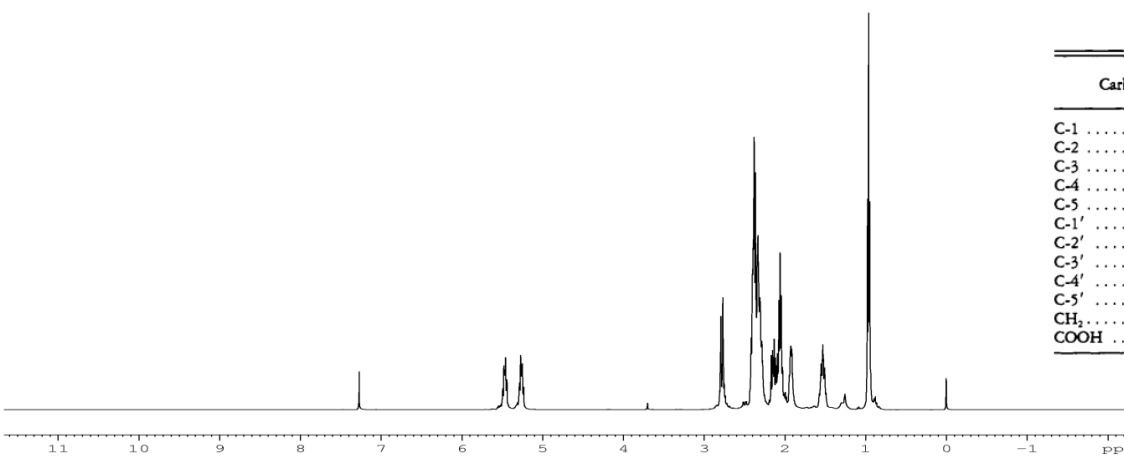
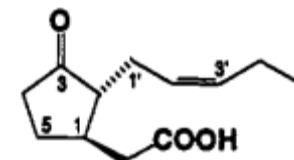


Espectro de RMN ¹³C de **01**.

A. Husain *et al.* “(-)-Jasmonic acid, a phytotoxic substance from *botryodiplodia theobromae*: characterization by NMR spectroscopic methods” *J. Nat. Prod*, **1993**, 56, 2008-2011.

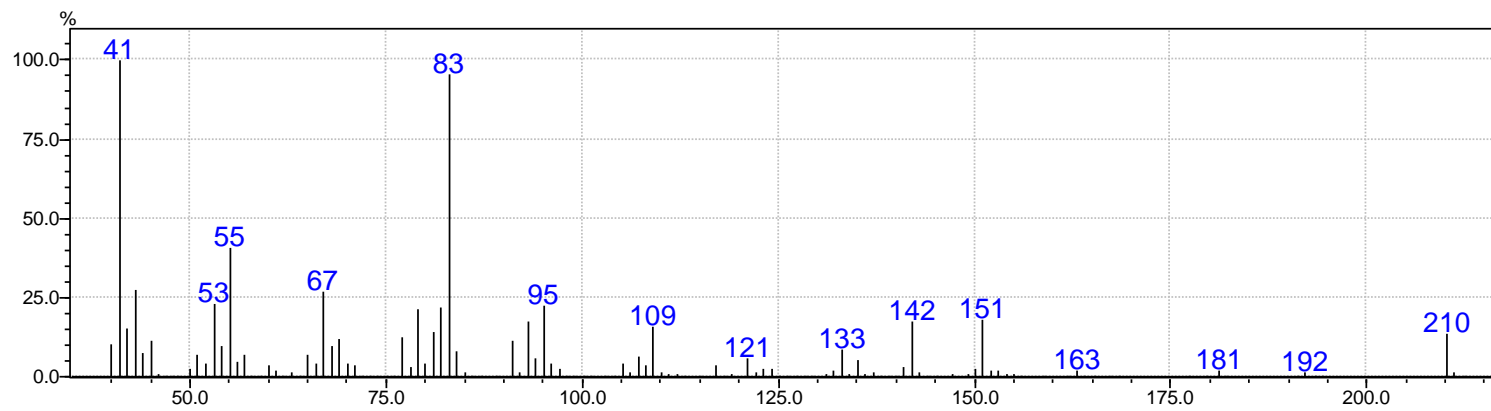


Espectro de RMN de ^{13}C do (-)-ácido jasmônico obtido na literatura.

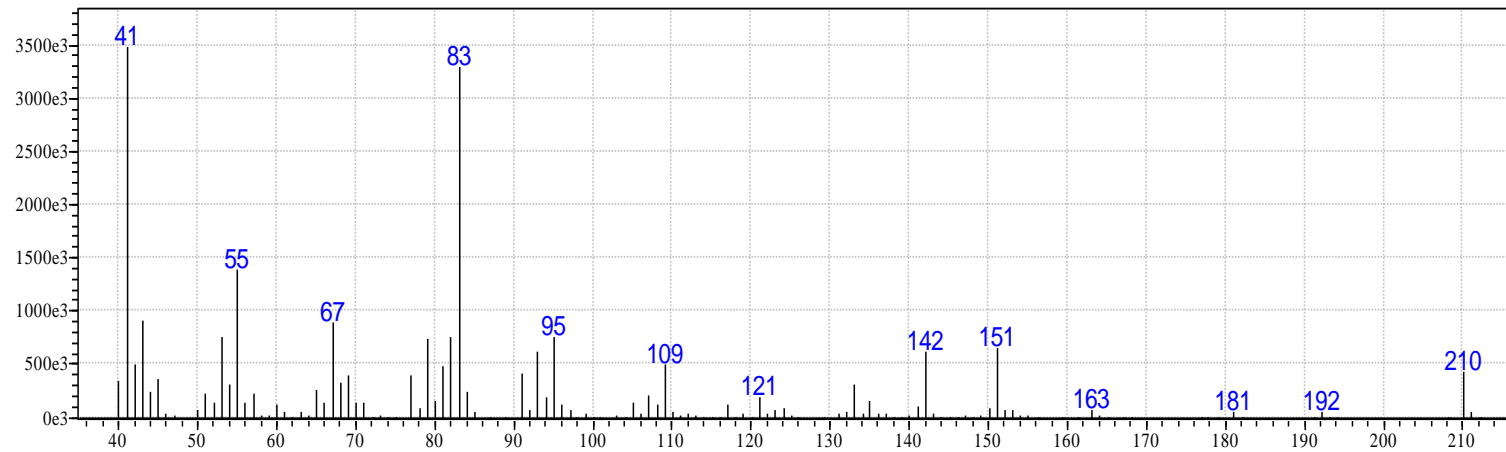


Espectro de RMN de ^1H do (-)-ácido jasmônico obtido na literatura.

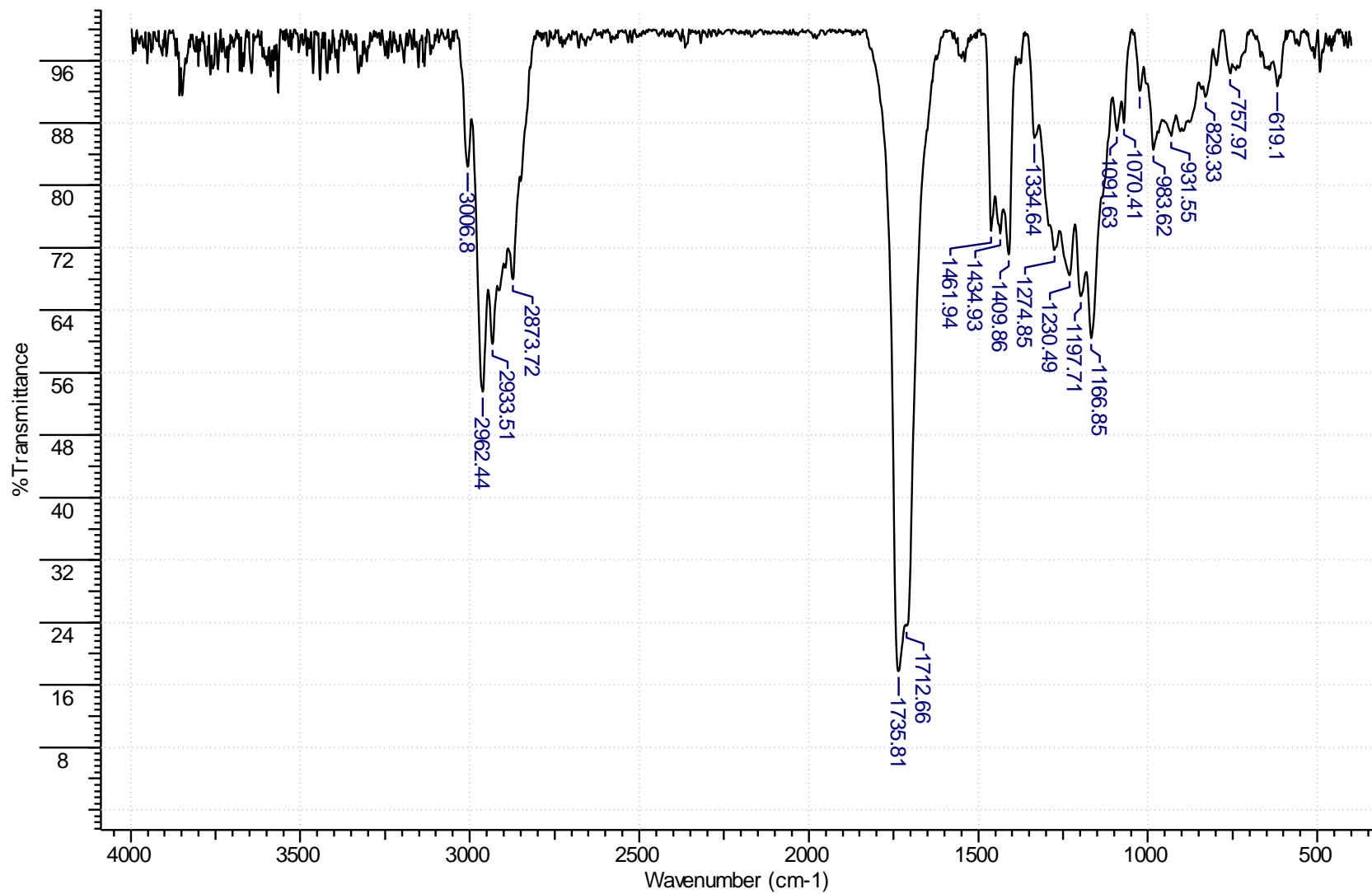
Carbon	^{13}C	Multiplicity ^a	$^1\text{H}^b$	Multiplicity and coupling constants ^c
C-1	37.77	CH	2.13	m
C-2	53.88	CH	1.95	m
C-3	218.10	C	—	—
C-4	38.65	CH ₂	2.79, 2.37	—
C-5	27.15	CH ₂	2.33, 1.52	—
C-1'	25.51	CH ₂	2.38	—
C-2'	124.82	CH	5.26	dt, $J=10.5, 5.5$
C-3'	134.22	CH	5.47	dt, $J=10.5, 5.5$
C-4'	20.58	CH ₂	2.03, 1.64	m
C-5'	14.05	Me	0.97	t, $J=6.0$
CH ₂	37.69	CH ₂	2.31	—
COOH	177.69	C	—	—



Fragmentação de CG-EM de **01**, com tempo de retenção de 16,4 minutos



Fragmentação de CG-EM de **01**, com tempo de retenção de 16,1 minutos.



Espectro de absorção na região do infravermelho de **01**.