



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Letícia de Araújo Silva

**APLICAÇÃO DA QUÍMICA DE FLUXO CONTÍNUO NA SÍNTESE DO
FEROMÔNIO ZINGIBERENOL**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO 2

Brasília - DF

1º/2024



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Letícia de Araújo Silva

**APLICAÇÃO DA QUÍMICA DE FLUXO CONTÍNUO NA SÍNTESE DO
FEROMÔNIO ZINGIBERENOL**

Trabalho de Conclusão de Curso 2 apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO 2

Brasília - DF

1º/2024

“Não a nós, Senhor, não a nós, mas ao teu nome seja dada a glória, pelo teu amor leal e pela tua fidelidade!”

Salmos 115.1

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de expressar meu amor e minha devoção ao único Senhor e Salvador da minha vida, Jesus, que nunca me desamparou. Grande é o Seu amor, e a Sua fidelidade dura para sempre.

Minha profunda gratidão ao meu esposo, Nicholas Petrus, pelo amor, companheirismo e apoio dedicados a mim ao longo de toda esta jornada. Suas palavras de encorajamento e sua disposição em me ajudar em todo momento foram fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui.

À minha mãe, Ivana, que sempre acreditou em mim e me ensinou a perseverar mesmo em situações desafiadoras, ofereço meu eterno agradecimento. Seu exemplo de força e dedicação me inspiram. Sem você, não teria chegado aonde estou, você é um grande referencial em minha vida.

Aos meus familiares e amigos, que ao longo dessa trajetória compartilharam momentos de alegria, ansiedade, e muito crescimento. Agradeço por todas as palavras de apoio nos momentos em que mais precisei. Em especial, à minha avó Rita, mulher de oração, que intercedeu por mim mesmo quando eu já estava quase desistindo, em você tenho um referencial de perseverança.

Não poderia deixar de mencionar meus professores e orientadores, na qual o conhecimento e a orientação foram essenciais para a minha evolução durante a graduação. Agradeço em especial ao professor e orientador Carlos Kleber que se dispôs com dedicação e paciência para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos companheiros de curso e do laboratório LAQMOS, que de alguma forma fizeram parte da minha jornada acadêmica. Agradeço a colaboração e a troca de conhecimentos que contribuíram de maneira única para a realização deste trabalho. Em especial, ao Victor Hugo, que me ajudou pacientemente nesses últimos semestres.

Por fim, agradeço a todos, direta ou indiretamente, que fizeram parte desta etapa da minha vida. Cada um de vocês teve um papel importante nesta conquista, e sou muito grata por isso.

RESUMO

O Brasil é um dos principais produtores e exportadores de alimentos do mundo, com o agronegócio representando 23,8% do PIB nacional em 2023. E entre suas principais culturas agrícolas estão a soja, o milho, o café, a cana-de-açúcar e o arroz, sendo este último uma fonte essencial de alimento para a população mundial. Entretanto, a produção agrícola brasileira enfrenta desafios significativos, incluindo perdas substanciais na produtividade devido à ação de pragas que afetam essas culturas. Na produção de arroz, em particular, pragas como o percevejo-do-colmo (*Tibraca limbativentris*) podem causar perdas severas na produtividade, impactando diretamente a qualidade e quantidade dos grãos. O controle dessas pragas tem se baseado predominantemente no uso intensivo de pesticidas, o que tem suscitado preocupações ambientais e de saúde. Em resposta a esses desafios, alternativas sustentáveis estão sendo investigadas, como o Manejo Integrado de Pragas (MIP), que combina diferentes técnicas para minimizar o uso de pesticidas e promover um equilíbrio ecológico. Nesse contexto, o uso de semioquímicos, como feromônios, oferece uma abordagem promissora para o controle específico de pragas, reduzindo impactos ambientais associados ao controle químico tradicional. A síntese de semioquímicos, como o feromônio sexual zingiberenol produzido pelo *T. limbativentris*, pode ser feita a partir do citronelal, um composto presente em óleos essenciais de plantas. Essa síntese foi aprimorada, neste trabalho, por meio da química de fluxo contínuo, uma técnica moderna que permite reações químicas mais controladas, seguras e escalonáveis. Essa abordagem não só melhora a eficiência na produção de compostos, como também contribui para o desenvolvimento de práticas agrícolas mais sustentáveis e alinhadas com as demandas de segurança ambiental e saúde pública.

Palavras chaves: Manejo Integrado de Pragas, feromônio, *Tibraca limbativentris*, zingiberenol, citronelal, química de fluxo contínuo.

ABSTRACT

Brazil is one of the world's leading food producers and exporters, with agribusiness accounting for 23.8% of the national GDP in 2023. Among its main agricultural crops are soybeans, corn, coffee, sugarcane, and rice, the latter being an essential food source for the global population. However, Brazilian agricultural production faces significant challenges, including substantial productivity losses due to pest infestations affecting these crops. In rice production, in particular, pests such as the rice stalk stink bug (*Tibraca limbativentris*) can cause severe productivity losses, directly impacting both the quality and quantity of the grains. The control of these pests has predominantly relied on the intensive use of pesticides, which has raised environmental and health concerns due to risks of soil, water, and ecosystem contamination. In response to these challenges, sustainable alternatives are being investigated, such as Integrated Pest Management (IPM), which combines different techniques to minimize pesticide use and promote ecological balance. Within this context, the use of semiochemicals, such as pheromones, offers a promising approach for specific pest control, reducing environmental impacts associated with traditional chemical control methods. The synthesis of semiochemicals, such as the sexual pheromone zingiberenol produced by *T. limbativentris*, can be achieved from citronellal, a compound found in plant essential oils. In this study, this synthesis was optimized using continuous flow chemistry, a modern technique that allows for more controlled, safer, and scalable chemical reactions. This approach not only improves the efficiency of bioactive compound production but also contributes to the development of more sustainable agricultural practices, aligned with environmental safety and public health demands.

Keywords: Integrated Pest Management, pheromone, *Tibraca limbativentris*, zingiberenol, citronellal, continuous flow chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Tibraca limbativentris</i> , o percevejo-do-colmo (RUBIO, 2016).	15
Figura 2: (a) Zingiberenol I, (3S,6S,7R)-1,10-bisaboladien-3-ol; (b) Zingiberenol II, (3R,6S,7R)-1,10-bisaboladien-3-ol.	18
Figura 3: Estrutura dos enantiômeros do Citronelal – (a) (<i>S</i>)-3,7-dimetiloct-6-en-1-al; (b) (<i>R</i>)-3,7-dimetiloct-6-en-1-al.....	19
Figura 4: Zonas básicas do fluxo contínuo.....	22
Figura 5: Espectro de Infravermelho do composto 2	45
Figura 6: Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 2	46
Figura 7: Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) do composto 2	47
Figura 8: Espectro de Infravermelho do composto 3	50
Figura 9: Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 3	51
Figura 10: Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) do composto 3	53
Figura 11: Espectro de Infravermelho referente ao Zingiberenol I	58
Figura 12: Espectro de Infravermelho referente ao Zingiberenol II	58
Figura 13: Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do Zingiberenol I	59
Figura 14: Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do Zingiberenol II	60
Figura 15: Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) do Zingiberenol I	62
Figura 16: Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) do Zingiberenol II	63

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese do zingiberenol a partir do citrônella.	19
Esquema 2: Síntese do ácido adípico a partir do cicloexeno em (a) batelada e (b) fluxo contínuo.	23
Esquema 3: 1º Procedimento testado para a síntese do composto 2 conforme descrito na literatura (BUGARIN et al., 2010).	27
Esquema 4: 2º Procedimento testado para a síntese do composto 2 conforme descrito na literatura (ERKKILÄ & PIHKO, 2007).	28
Esquema 5: Síntese do composto 2 , realizada em micro-ondas, substituindo a dietilamina por pirrolidina.	29
Esquema 6: 3º Procedimento testado para a síntese do composto 3 conforme descrito na literatura (AVENDAÑO et al., 2019).	30
Esquema 7: Síntese do composto 2 , combinando o 2º e o 3º procedimentos.	31
Esquema 8: Síntese do composto 2 em fluxo contínuo (t = 30 min; fluxo = 67 µL/min).	32
Esquema 9: Síntese do composto 2 em larga escala no fluxo contínuo (t = 20 min).	34
Esquema 10: Síntese do composto 3 , em larga escala no fluxo contínuo (t = 30 min).	35
Esquema 11: Síntese do composto 3 em batelada.	36
Esquema 12: Síntese do composto 4 em batelada.	38
Esquema 13: Síntese do composto 4 em fluxo contínuo (t = 10 minutos e fluxo = 50 µL/min).	39
Esquema 14: Proposta de mecanismo para a Etapa 1.	49
Esquema 15: Proposta de mecanismo para a Etapa 2.	55
Esquema 16: Proposta de mecanismo para a Etapa 3.	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Etapa 1 – reprodução da reação em batelada, com base na literatura.	42
Tabela 2: Etapa 1 – Otimizações em MO (T = 45 °C).	43
Tabela 3: Etapa 1 – Otimizações em regime de fluxo contínuo (T = 45 °C; solvente = isopropanol).	44
Tabela 4: Dados do espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) que comprovam a obtenção do composto 2	46
Tabela 5: Dados do espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) que comprovam a obtenção do composto 2	48
Tabela 6: Dados do espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) que comprovam a obtenção do composto 3	52
Tabela 7: Dados do espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) que comprovam a obtenção do composto 3	54
Tabela 8: Etapa 3 – Otimizações em regime de fluxo contínuo (Solvente = Et ₂ O).	57
Tabela 9: Dados do espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) que comprovam a obtenção do Zingiberenol I	59
Tabela 10: Dados do espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) que comprovam a obtenção do Zingiberenol II	61
Tabela 11: Dados do espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) que comprovam a obtenção do Zingiberenol I	62
Tabela 12: Dados do espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) que comprovam a obtenção do Zingiberenol II	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PIB	Produto Interno Bruto
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
FT-IV	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
2,2,2 - TD	2,2,2-Trifluoroacetato de Diisopropilamônio
TFA	Ácido Trifluoracético
PFA	Paraformaldeído
THF	Tetraidrofurano
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
PFA	Poli(tetrafluoroetileno-co-perfluoropropil vinil éter)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Agricultura no Brasil	13
1.2	Arroz e sua importância na agricultura	13
1.3	Desafios agrícolas: pragas	14
1.4	Pesticidas e manejo integrado de pragas	15
1.5	Semioquímicos: uma alternativa sustentável	16
1.6	Feromônios	17
1.7	Zingiberenol	17
1.8	Síntese a partir do citronelal	18
1.9	Química de fluxo contínuo	20
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivo geral	24
2.2	Objetivos específicos	24
3	MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	25
4	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	27
4.1	ETAPA 1 - Síntese do 3,7-dimetil-2-metilenoct-6-enal (2) a partir do citronelal	27
4.1.1	1º Procedimento - descrição da síntese do catalisador	27
4.1.2	1º Procedimento - descrição da reação em batelada	27
4.1.3	2º Procedimento - descrição da reação em batelada	28
4.1.4	2º Procedimento - descrição da reação em batelada assistida por micro-ondas, substituindo a dietilamina por pirrolidina	29
4.1.5	3º Procedimento - descrição da reação em batelada assistida por micro-ondas	30
4.1.6	Combinação do 2º e 3º procedimentos	31
4.1.7	Transposição do procedimento selecionado para o fluxo contínuo	31
4.1.8	Aumentando a escala em fluxo contínuo	33
4.1.9	Dados espectroscópicos para o composto 2	36
4.2	ETAPA 2 - Síntese do 4-(6-metilhept-5-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ona (3)	36

4.2.1	Descrição da síntese em batelada	36
4.2.2	Dados espectroscópicos para o composto 3	37
4.3	ETAPA 3 - Síntese do Zingiberenol (4)	38
4.3.1	Descrição da síntese em batelada	38
4.3.2	Transição da reação em batelada para o fluxo contínuo.....	39
4.3.3	Aumentando a escala em fluxo contínuo.....	40
4.3.4	Dados espectroscópicos para o Zingiberenol I	40
4.3.5	Dados espectroscópicos para o Zingiberenol II	41
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	42
5.1	ETAPA 1 - Síntese do 3,7-dimetil-2-metilenoct-6-enal (2).....	42
5.1.1	Descrição do mecanismo de reação da Etapa 1	49
5.2	ETAPA 2 - Síntese do 4-(6-metilhept-5-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ona (3).....	50
5.2.1	Descrição do mecanismo de reação da Etapa 2	55
5.3	ETAPA 3 – Síntese do Zingiberenol (4).....	56
5.3.1	Descrição do mecanismo de reação da Etapa 3	65
6	CONCLUSÃO	66
7	PERSPECTIVAS	67
	REFERÊNCIAS	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 Agricultura no Brasil

O Brasil, no âmbito mundial, é um dos principais produtores e exportadores de alimentos, com o agronegócio representando um dos principais pilares do Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro (GAZZIERO, 2015). Segundo o CEPEA (Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada), da Esalq/USP, em parceria com a CNA (Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil), o PIB do agronegócio, no ano de 2023, correspondeu a 23,8% do PIB nacional (CEPEA & CNA, 2024).

O país se destaca por sua produção em várias culturas de grande importância. Isso inclui a cultura da soja, do milho, do café, da cana-de-açúcar, do arroz, além de diversas outras culturas agrícolas relevantes em sua produção e contribuição para o cenário global de alimentos. De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2022, o país alcançou um desempenho notável na agricultura. O valor da produção agrícola atingiu 820,1 bilhões de reais, representando um aumento de 11,8% em relação a 2021. Além disso, a produção de grãos registrou um crescimento de 3,8%, alcançando 263,8 milhões de toneladas (FERREIRA, 2023). Já em 2023, a safra alcançou um recorde histórico de 315,4 milhões de toneladas, com alta de 19,8% em relação à safra de 2022 (ESTATÍSTICAS ECONÔMICAS, 2024).

1.2 Arroz e sua importância na agricultura

Entre essas culturas agrícolas, destaca-se a produção de arroz (*Oryza sativa* L.), por sua importância significativa como um dos pilares da alimentação global. Este é um dos alimentos mais importantes, o mais consumido e o segundo cereal mais cultivado no mundo. É uma cultura fundamental que contribui para a dieta de metade da população global (MAMMADOV *et al.*, 2018). Conforme dados do United States Department of Agriculture (USDA), a China e a Índia ocupam as primeiras posições no ranking mundial de produção de arroz, juntos somando 54% de todo o arroz produzido. Em sequência, no ranking destacam-se: Bangladesh, Indonésia, Vietnã, Tailândia, Filipinas, Myanmar, Paquistão e Brasil. Dentre esses, o Brasil é o único grande produtor de arroz que não está localizado no continente asiático e, mesmo estando em décimo lugar no ranking, sua participação é significativa na exportação do grão, especialmente

para países da América Latina e África (COSTA *et al.*, 2019; COLLI, 2024). Os principais estados produtores, no Brasil, são Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão (SILVA & WANDER, 2023).

1.3 Desafios agrícolas: pragas

No entanto, a produção de arroz, assim como das demais culturas, não está isenta de desafios. No contexto agrícola, as dificuldades intrínsecas ao processo produtivo resultam em perdas substanciais na produtividade das culturas, afetando tanto a quantidade quanto a qualidade dos produtos cultivados. Essas perdas, ocasionadas por pragas (FILHO & MICHEREFF, 2017), condições climáticas desfavoráveis (MAPA, 2022), má gestão da terra e de seus recursos, falta de tecnologia adequada (EMBRAPA, 2020), doenças (JUNIOR *et al.*, 2017), entre outros fatores, representam um desafio significativo não apenas para os agricultores, mas também para a segurança alimentar e a economia global.

Entre esses desafios, as pragas podem impactar severamente a produção das culturas no âmbito agrícola. Quanto à produção de arroz, as pragas, especialmente insetos, podem ser responsáveis por perdas de 15% a 30% na produtividade desse cereal. Essas pragas se dividem em dois grupos principais: insetos-pragas de solo e insetos-pragas da parte aérea. Os insetos mais prejudiciais ao arroz irrigado por inundação, no contexto nacional, são o gorgulho-aquático (*Oryzophagus oryzae*), que afeta a fase vegetativa; o percevejo-do-colmo (*Tibraca limbativentris*), que compromete principalmente o início da fase reprodutiva; e o percevejo-do-grão (*Oebalus poecilus*), que atinge o final da fase reprodutiva. Entre outras pragas que afetam o arroz estão: lagarta-da-folha (*Spodoptera frugiperda*), lagarta-da-panícula (*Pseudaletia adultera*), cigarrinha-das-pastagens (*Deois flavopicta*) e pulgão-da-raiz (*Rhopalosiphum rufiabdominale*) (MARTINS *et al.*, 2009).

Este trabalho dará ênfase ao percevejo *Tibraca limbativentris*, pertencente à ordem Hemiptera, subordem Heteroptera e à família Pentatomidae (Figura 1). Esta praga é responsável por causar prejuízos não somente no Brasil, mas também nos campos de arroz de diferentes países distribuídos pela região neotropical e subtropical, abrangendo desde a América do Sul até a América Central, afetando países como Argentina, Colômbia, Peru, Equador, Uruguai, Venezuela, Costa Rica e Panamá (COSTA *et al.*, 2019; DUEÑAS-LÓPEZ, 2022). Esta espécie é um inseto sugador que se aloja na parte central da planta, na base. Pode causar danos na fase vegetativa, manifestando-se pelo sintoma conhecido como “coração morto”, que ocorre quando o inseto injeta substâncias tóxicas na planta. Já na fase reprodutiva, o percevejo pode

causar prejuízos ainda maiores, com o sintoma conhecido como “panícula branca”, resultando em grãos quebrados e gessados, afetando diretamente na produtividade do cultivo (MARTINS, 2009).

Figura 1: *Tibraca limbativentris*, o percevejo-do-colmo (RUBIO, 2016).



1.4 Pesticidas e manejo integrado de pragas

Diante deste cenário de desafios agrícolas, especialmente no que se refere às perdas causadas por pragas, muitos agricultores adotam o uso de pesticidas como uma medida de manejo, considerando que esses produtos desempenham um papel crucial no desenvolvimento agrícola, reduzindo as perdas na produção e melhorando o rendimento e a qualidade de diversas culturas (AKTAR *et al.*, 2008; FENIK *et al.*, 2011; STRASSEMAYER *et al.*, 2017). Amplamente utilizados para o controle de ervas daninhas e pragas no cultivo, eles aumentam de modo notável a produção agrícola (BERNARDES *et al.*, 2015).

A estratégia majoritária para o controle de percevejos de arroz é baseada na aplicação intensa de pesticidas (SOUZA *et al.*, 2009). No entanto, é crucial ponderar sobre os potenciais impactos decorrentes do uso indiscriminado dessas substâncias químicas, que têm ocasionado diversos desequilíbrios não apenas no meio ambiente, mas também na saúde humana e na vasta

biodiversidade do planeta, afetando plantas não-alvo, animais, fungos, bactérias e outras formas de vida presentes em um ecossistema. As consequências do uso dessas substâncias químicas sintéticas são drásticas e geram muitos impactos ambientais na água, no ar, no solo e em outras culturas (PERES & MOREIRA, 2007; BERNARDES *et al.*, 2015; TUDI *et al.*, 2021). Um dos impactos ambientais mais significativos associados ao uso de pesticidas na produção agrícola é a contaminação das águas subterrâneas e superficiais (RAD *et al.*, 2022).

Visando ao desenvolvimento de alternativas menos prejudiciais tanto ao meio ambiente quanto aos seres humanos, a busca por novas técnicas e produtos naturais como substitutos sustentáveis e eficientes aos pesticidas sintéticos tem motivado muitos estudos, trazendo inovação e métodos alternativos no manejo de pragas. Nesse contexto, o Manejo Integrado de Pragas (MIP), conforme definição da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO), surge como uma abordagem ecossistêmica que integra diversas técnicas de manejo com o objetivo de cultivar culturas saudáveis, reduzindo o uso de pesticidas e outras intervenções, de modo a minimizar riscos à saúde humana e ao meio ambiente. O MIP enfatiza o cultivo de culturas saudáveis com a menor perturbação possível, incentivando os mecanismos naturais de controle de pragas (FAO, 2024).

1.5 Semioquímicos: uma alternativa sustentável

Como alternativa, no manejo integrado de pragas, Blassioli-Moraes e colaboradores destacam os esforços científicos no desenvolvimento de novas tecnologias baseadas em semioquímicos, nos últimos anos, com o objetivo de criar métodos sustentáveis e de menor custo no manejo de pragas (BLASSIOLI-MORAES *et al.*, 2019). De acordo com a CropLife Brasil (CLB), uma associação sem fins lucrativos especializada em pesquisa e desenvolvimento de novas soluções para a produção agrícola sustentável, o mercado mundial de semioquímicos, embora ainda pequeno, se expandiu significativamente nos últimos anos e, atualmente, cerca de 10% dos produtos registrados no ramo biológico de controle pertencem aos semioquímicos (CLB, 2022).

Essas substâncias são sinalizadores químicos divididos em duas classes: feromônios e aleloquímicos, que são usadas por diversas espécies para mediar interações intraespecíficas (entre indivíduos de uma mesma espécie) e interespecíficas (entre indivíduos de espécies diferentes), respectivamente, por meio do sistema olfativo. Os insetos, por exemplo, possuem

sistemas olfativos altamente desenvolvidos, o que lhes permite se comunicar de forma a determinar muitos de seus principais comportamentos. Essa característica viabiliza a aplicação dos semioquímicos na agricultura, especificamente em estratégias do manejo integrado de pragas, oferecendo uma alternativa menos agressiva ao ambiente, reduzindo o uso de pesticidas (BREZOLIN et al., 2018).

1.6 Feromônios

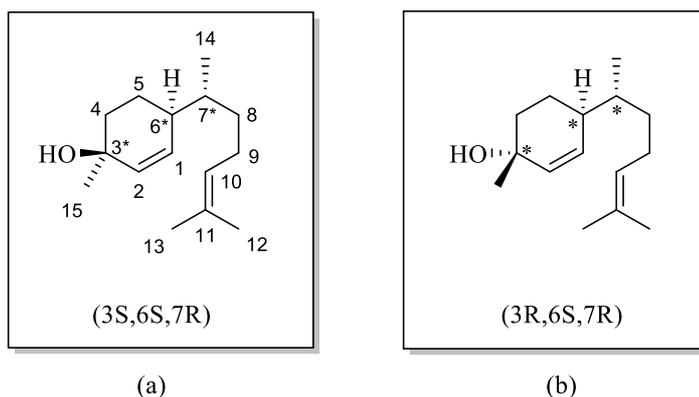
Os semioquímicos, especificamente os feromônios, são substâncias mediadoras de certos comportamentos das espécies, termo inicialmente proposto por Karlson e Lüscher em 1959 (KARLSON & LUSCHER, 1959). Esses compostos podem atrair indivíduos do sexo oposto para o acasalamento (feromônio sexual), promover a aglomeração de indivíduos de ambos os sexos em um local específico (feromônio de agregação) e formar trilhas e demarcações de território (feromônio de trilha) (ZARBIN & RODRIGUES, 2009). Dentre eles, os feromônios sexuais são os mais comumente utilizados no MIP, devido à sua capacidade extremamente útil para o monitoramento e controle das populações de pragas, atraindo os parceiros sexuais dos insetos transmissores do feromônio e atingindo somente a espécie de interesse (WITZGALL et al., 2010; BORGES et al., 2011; OLIVEIRA, 2011). Essas moléculas orgânicas geralmente possuem uma cadeia carbônica de C8 a C26, saturada ou insaturada, podendo apresentar ramificações e/ou diferentes grupos funcionais como cetonas, aldeídos, ésteres, epóxidos e lactonas (BLASSIOLI-MORAES et al., 2019).

1.7 Zingiberenol

Um exemplo específico da aplicação de feromônios sexuais na produção agrícola é no controle das pragas do arroz, como o percevejo-do-colmo (*Timbraca limbiventris*). Os machos dessa espécie liberam um feromônio sexual que atrai as fêmeas para o acasalamento. Esse composto é conhecido como zingiberenol ou 1,10-bisaboladien-3-ol, um álcool pertencente aos sesquiterpenos, uma classe dos terpenos. Estudos identificaram dois estereoisômeros do zingiberenol como componentes do feromônio sexual liberado por essa espécie: (3*S*,6*S*,7*R*)-1,10-bisaboladien-3-ol (zingiberenol I) e (3*R*,6*S*,7*R*)-1,10-bisaboladien-3-

ol (zingiberenol II) (Figura 2), sendo o zingiberenol I considerado o principal componente do feromônio do *T. limbativentris* (BLASSIOLI-MORAES *et al.*, 2020).

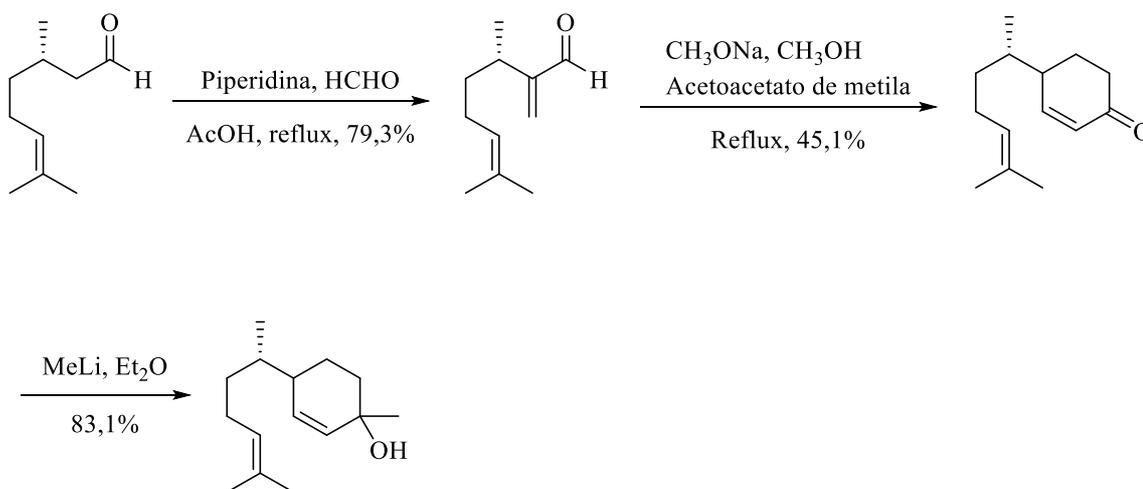
Figura 2: (a) Zingiberenol I, (3S,6S,7R)-1,10-bisaboladien-3-ol; (b) Zingiberenol II, (3R,6S,7R)-1,10-bisaboladien-3-ol.



Fonte: O autor (2024), baseado em BLASSIOLI-MORAES *et al.*, 2020.

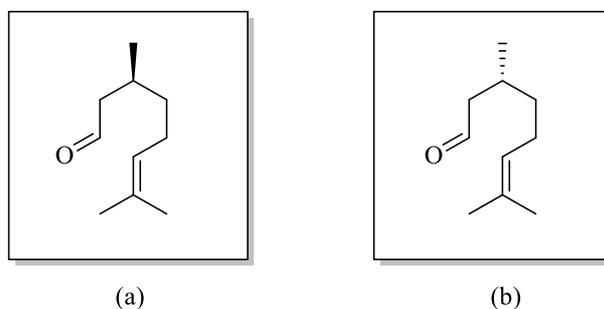
1.8 Síntese a partir do citronelal

Uma abordagem de síntese deste feromônio sexual e seus intermediários, já descrita na literatura (Esquema 1), pode ser realizada a partir do citronelal (3,7-dimetiloct-6-en-1-al, Figura 3) (ZAHN *et al.*, 2008), um composto orgânico fundamental encontrado em óleos essenciais de diversas espécies de plantas aromáticas, como *Cymbopogon winterianus* (citrone-la-de-java), *Corymbia citriodora* (eucalipto-limão) e *Cymbopogon citratus* (capim-limão) (LENARDÃO *et al.*, 2007). Trata-se de um aldeído insaturado acíclico que possui um centro estereogênico, podendo ser encontrado na forma de um de seus enantiômeros, o (*R*)-citrone-lal ou o (*S*)-citrone-lal, e até mesmo como uma mistura racêmica (MELO *et al.*, 2010).

Esquema 1: Síntese do zingiberenol a partir do citronelal.

Fonte: O autor (2024), adaptado de ZAHN et al., 2008.

Figura 3: Estrutura dos enantiômeros do Citronelal – (a) (*S*)-3,7-dimetiloct-6-en-1-al; (b) (*R*)-3,7-dimetiloct-6-en-1-al.



Fonte: O autor (2024).

O citronelal é uma substância química importante no contexto industrial, sendo empregado em indústrias farmacêuticas, de perfumaria, cosméticos, produção de sabão, e até na medicina popular e aromaterapia (MELO *et al.*, 2010; GOODINE & OELGEMÖLLER, 2020). Além disso, estudos comprovam sua eficácia como repelente de insetos (SOLOMON *et al.*, 2012; SONGKRO *et al.*, 2012).

Por ser tratar de uma substância muito versátil, especialmente do ponto de vista da Síntese Orgânica, o citronelal desempenha um papel fundamental como matéria-prima na síntese de outros compostos, inclusive na preparação de outros feromônios (FERNANDES *et*

al., 2024; LENARDÃO *et al.*, 2007). Dessa forma, optou-se por utilizá-lo como reagente de partida na síntese do feromônio sexual do *T. limbativentris*, combinado com a química em fluxo contínuo, com o intuito de aprimorar e otimizar a produção desse produto natural, em larga escala, para aplicação na agricultura.

1.9 Química de fluxo contínuo

O aprimoramento das condições reacionais e a síntese de novos compostos, visando inovações de modo geral, têm sido conduzidos em laboratório há muito tempo por meio de técnicas pioneiras convencionais, pelas quais reagentes e materiais de partida são combinados em um frasco reacional e por um tempo definido, a fim de se obter os produtos; a tal prática dá-se o nome de reação em batelada (VOGEL, 1956). Contudo, empregar este método em larga escala pode apresentar obstáculos em áreas específicas, como a geração de resíduos, a gestão de altas temperaturas e a possibilidade de reações descontroladas, podendo resultar em acidentes graves.

Diante desses desafios, novos avanços tecnológicos, novos métodos e abordagens emergiram para intensificar os processos, otimizando as condições reacionais, de maneira a reduzir os resíduos e possibilitar a automação dos processos reacionais. Um exemplo disso é a química de fluxo contínuo, que no século XX sofreu grande ascensão, em resposta à crescente demanda da indústria farmacêutica e de outras indústrias químicas pela necessidade de métodos de produção mais eficientes, seguros e escalonáveis (ALFANO *et al.*, 2024). É uma abordagem amplamente reconhecida e adotada pela indústria petroquímica, entretanto, foi apenas recentemente que a abordagem da química de fluxo passou a ocupar um lugar significativo, como por exemplo, tornando-se uma plataforma essencial em programas de pesquisa dedicados à Química Fina e no desenvolvimento de produtos em estágio inicial no setor industrial (HERETSCH, 2023; GRILLO *et al.*, 2022).

Esta técnica, crescente no ramo da química orgânica sintética, é baseada em reações químicas realizadas em um fluxo constante de reagentes, que passam por um reator e permanecem ali apenas o tempo necessário para que ocorra a reação, viabilizando a obtenção do produto, de modo contínuo (CAPALDO *et al.*, 2023). Esse regime de fluxo contínuo apresenta diversas vantagens, dentre elas estão a alta eficiência no controle dos parâmetros reacionais e na mistura dos reagentes, um menor custo ao otimizar as condições de reação, maior eficiência energética, otimização do processo de escalonamento e aprimoramento da

transferência de calor e massa. Além disso, quando combinada com a análise em tempo real, essa química de fluxo contínuo se torna ainda mais segura e eficiente, tanto em termos energéticos como de sustentabilidade (CHERKASOV *et al.*, 2023). A aplicação da química de fluxo contínuo permite o uso de temperaturas e pressões mais elevadas (até 350 °C e 200 bar), abrangendo diferentes tipos de reações (MOHAMED *et al.*, 2016). Adicionalmente, propicia o uso mínimo de reagentes e solventes, favorecendo reações mais sustentáveis e ecologicamente menos prejudiciais ao meio ambiente (WILES & WATTS, 2014).

Outra vantagem é que após a formação do produto-alvo, as misturas reacionais são afastadas da zona de reação, reduzindo assim, a formação de subprodutos (BORCSEK *et al.*, 2012). É, ainda, um método eficiente e seguro no manuseio de organometálicos e outros intermediários potencialmente tóxicos e perigosos (LEY *et al.*, 2021; SEEMANN *et al.*, 2021). De acordo com Ferlin e colaboradores, os reatores de fluxo contínuo altamente automatizados usados na Indústria ampliaram sua aplicabilidade nos segmentos Farmoquímico e de Química Fina (FERLIN *et al.*, 2021).

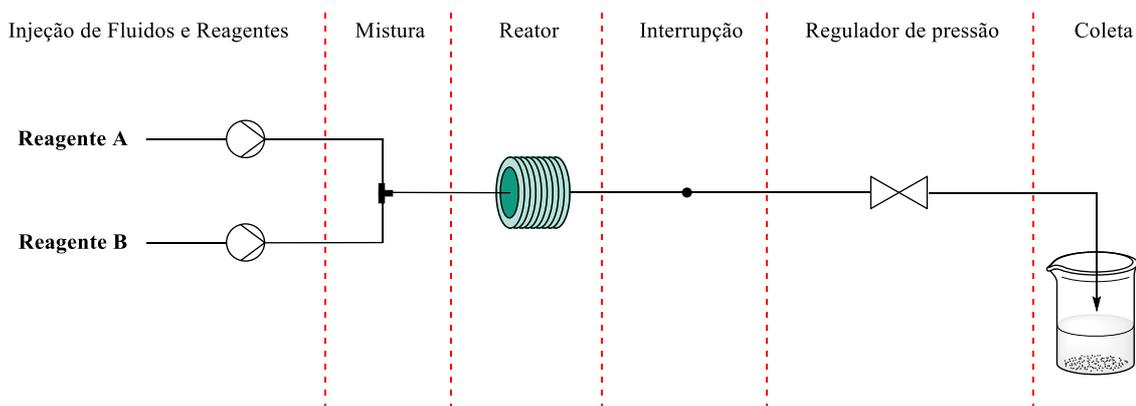
No entanto, como em toda técnica, possui gargalos, ou seja, alguns desafios a serem enfrentados. Neste caso, a principal desvantagem é a dificuldade de se utilizar um material insolúvel no sistema reacional, pois o danificaria, entupindo a tubulação e o reator, podendo levar a danos permanentes no sistema (DE SOUZA & MIRANDA, 2014). Por mais que seja um dos obstáculos mais desafiadores, quando se trata da química de fluxo contínuo, pesquisas vêm sendo realizadas quanto ao manuseio eficaz de sólidos neste processo. De fato, em um recente artigo de revisão são apresentados alguns processos envolvendo sólidos que foram implementados com sucesso (HAYES & MALLIA, 2024).

Mesmo diante de tal limitação, esse processo contínuo oferece muitos benefícios que vêm despertando o interesse do setor industrial, especialmente da indústria agroquímica, uma vez que esse setor enfrenta desafios e, para desenvolver-se com sucesso, é necessário equilibrar inovação, segurança e sustentabilidade (UHLMANN *et al.*, 2017). No que se refere a essa indústria, a produção em larga escala é resultado da demanda por minimizar os custos das mercadorias e por implementar processos de fabricação eficientes e consistentes. A química de fluxo contínuo, por sua vez, viabiliza essa produção em larga escala, trazendo inovação na produção agroquímica quanto à segurança, qualidade e/ou rendimento, em comparação com os procedimentos em batelada (LEY *et al.*, 2021). Esse processo de aumento de escala, consiste em ampliar reações químicas realizadas em pequena escala para uma produção em larga escala, mantendo ou melhorando a eficiência e o controle das reações. Se tratando de aumentar o

tamanho dos equipamentos e a capacidade de produção dentro de um sistema existente, dá-se o nome de *scale-up*. (MACHADO *et al.*, 2014).

A química de fluxo contínuo é uma técnica modular, cuja configuração comum em aplicações sintéticas pode ser dividida em zonas básicas (Figura 4): injeção de fluidos e reagentes, mistura, reator, interrupção, regulador de pressão, coleta, análise e purificação, sendo as duas últimas, desejáveis, mas não mandatórias para a sua condução, podendo ocorrer fora do fluxo. As partes podem ser organizadas de maneira intercambiável e repetitiva, possibilitando uma variedade de modificações e ajustes no sistema, permitindo assim, uma melhor adaptação ao tipo de reação desejada (PLUTSCHACK *et al.*, 2017).

Figura 4: Zonas básicas do fluxo contínuo.

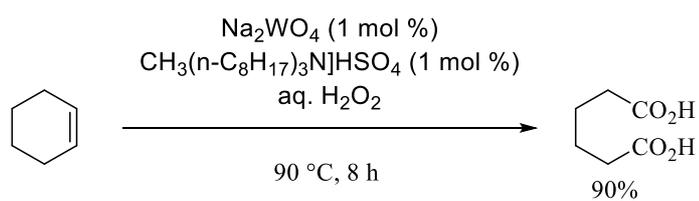


Fonte: O autor (2024), adaptado de PLUTSCHACK *et al.*, 2017.

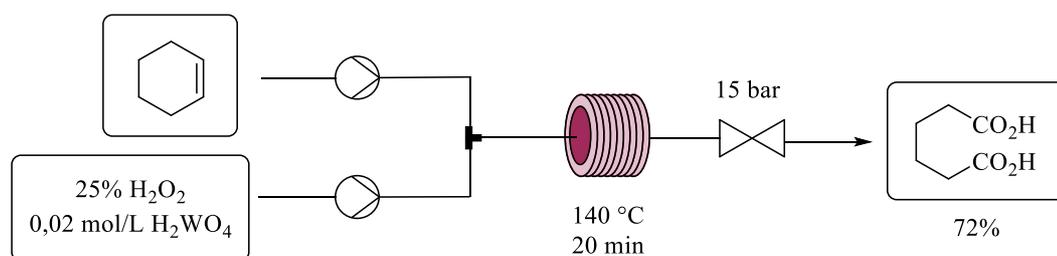
Um exemplo que ilustra muito bem a aplicação da química de fluxo contínuo, em específico se tratando da transposição de um processo em batelada para o regime de fluxo contínuo, é a síntese do ácido adípico a partir do cicloexeno. Enquanto a síntese em batelada (Esquema 2a) exigiu 8 horas a 90 °C, no fluxo contínuo, essa síntese foi significativamente aprimorada (Esquema 2b): a temperatura de reação aumentou para 140 °C a 15 bar, resultando em um tempo reacional de apenas 20 minutos (PLUTSCHACK *et al.*, 2017), embora tenha havido, nesse caso, uma diminuição do rendimento.

Esquema 2: Síntese do ácido adípico a partir do cicloexeno em (a) batelada e (b) fluxo contínuo.

a)



b)



Fonte: O autor (2024), adaptado de PLUTSCHACK et al., 2017.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo a síntese racêmica do feromônio sexual Zingiberenol, tendo como material de partida a mistura racêmica do citronelal. Nesse sentido, busca propor a transposição das metodologias de síntese já descritas na literatura, para o regime de fluxo contínuo, a fim de obter o feromônio de interesse.

2.2 Objetivos específicos

- Síntese do feromônio sexual Zingiberenol, a partir da mistura racêmica do citronelal.
- Transposição do plano sintético descrito na literatura para etapas modulares em fluxo contínuo.
- Caracterização dos intermediários sintéticos e do feromônio alvo por meio das técnicas de espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e ressonância magnética nuclear (RMN).

3 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

Os reagentes adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich) foram usados sem tratamento prévio, enquanto os solventes diclorometano, hexano, acetato de etila e acetoacetato de etila foram purificados por destilação. O metanol foi seco com magnésio e iodo como descrito na literatura (ARMAREGO & PERRIN, 1997). Listados abaixo, estão todos os reagentes e solventes usados nas reações descritas neste trabalho.

- Éter etílico (Et₂O)
- Diisopropilamina
- Ácido trifluoracético (TFA)
- Citronelal
- Paraformaldeído (PFA)
- Tetraidrofurano (THF)
- Solução aquosa de formaldeído a 37%
- Dietilamina
- Ácido benzóico
- Diclorometano (CH₂Cl₂)
- Solução de bicarbonato de sódio 5%
- Salmoura (solução saturada de NaCl)
- Sulfato de sódio (Na₂SO₄)
- Hexano
- Acetato de etila (AcOEt)
- Álcool isopropílico (isopropanol)
- Ácido propiônico
- Pirrolidina
- Metanol (MeOH)
- Sódio metálico
- Solução saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl)
- Água destilada
- Acetoacetato de etila
- Solução de metóxido de sódio
- Clorofórmio deuterado (CDCl₃)
- Éter dietílico anidro

- Solução de brometo de metilmagnésio 3 M em éter dietílico (Sigma-Aldrich)
- Trietilamina
- Éter de petróleo

O reator de micro-ondas (MO) usado foi o Biotage[®] Initiator⁺, que utiliza tubos selados para as reações e é composto de programa dinâmico, resfriamento simultâneo, agitação magnética e detecção de temperatura por sonda de fibra óptica interna. As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas utilizando placas de alumínio revestidas com sílica gel Merck 60 F₂₅₄ e reveladas em solução 10% de ácido fosfomolibdico em etanol, seguido de aquecimento da placa com pistola de ar quente, e visualizadas em luz ultravioleta (UV). Os compostos sintetizados, quando necessário, foram purificados por coluna cromatográfica, usando como fase estacionária a sílica gel (70 – 230 mesh) e como fase móvel uma mistura de acetato de etila em hexano, seguindo a porcentagem descrita nos procedimentos experimentais. Adicionalmente, quando necessário, foram purificados por destilação em aparelho de Kügelrohr, cuja temperatura e pressão foram devidamente descritas no procedimento experimental.

As análises de IV foram feitas usando pastilhas de KBr, em espectrômetro da marca Varian, modelo 640, equipado com detector TA DLaTGS, para medidas espectroscópicas na região do infravermelho (4000-400 cm⁻¹). As análises de RMN de hidrogênio (RMN ¹H – 600 MHz) e de carbono 13 (RMN ¹³C - 151 MHz) foram feitas a 25 °C em espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear de 600 MHz, da marca Bruker e modelo Magneto Ascend 600 Console Avance III HD, tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS) para o solvente CDCl₃, e os dados experimentais obtidos foram analisados no software MestReNova.

As reações sob regime de fluxo contínuo foram realizadas usando bombas de seringa (bomba 1 - bomba de 2 vias da kdScientific e bomba 2 - bomba Vapour Tec), seringas comuns de plástico, reator e loops tubulares de PFA, injetores de 6 canais, conectores e regulador de pressão de 20 bar.

4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.1 ETAPA 1 - Síntese do 3,7-dimetil-2-metilenoct-6-enal (**2**) a partir do citronelal

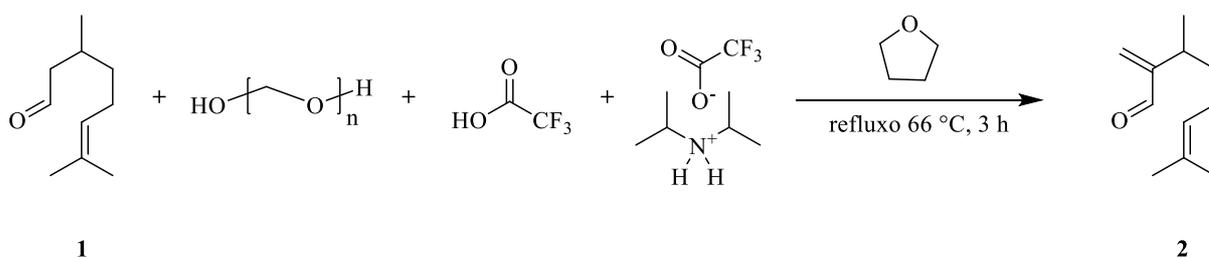
Foram testados três procedimentos diferentes para a síntese do produto (**2**): inicialmente em batelada para conhecer o comportamento da reação e, posteriormente, em micro-ondas para otimizar as condições reacionais. Após selecionar a melhor condição, o sistema de fluxo contínuo foi planejado e montado para que a reação fosse realizada. Por fim, obtendo sucesso com a reação em fluxo, uma mudança fez-se necessária no esquema do fluxo para possibilitar o aumento de escala da reação.

4.1.1 1º Procedimento - descrição da síntese do catalisador

O primeiro passo foi sintetizar o catalisador 2,2,2-trifluoroacetato de diisopropilamônio, a ser utilizado neste procedimento conforme descrito na literatura (BUGARIN *et al.*, 2010). Em banho de gelo, colocaram-se 100 mL de éter etílico (Et₂O) e 14,1 mL (100 mmol) de diisopropilamina em um balão de 250 mL. Adicionaram-se lentamente, gota a gota, 7,8 mL (100 mmol) de ácido trifluoracético (TFA). Após total adição do TFA, o sistema foi deixado em agitação por 5 minutos. O sólido branco formado foi filtrado, lavado com aproximadamente 30 mL de Et₂O e colocado em um dessecador por uma semana.

4.1.2 1º Procedimento - descrição da reação em batelada

Esquema 3: 1º Procedimento testado para a síntese do composto **2** conforme descrito na literatura (BUGARIN *et al.*, 2010).

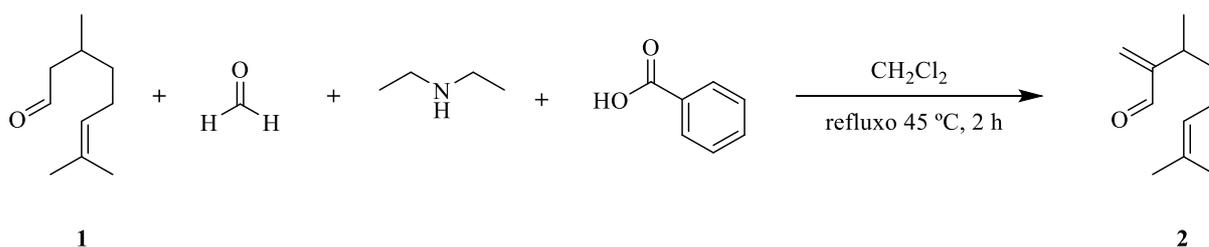


Fonte: O autor (2024).

Um balão de 5 mL, contendo 180 μL (1,00 mmol) de citronelal, 60 mg (2,00 mmol) de paraformaldeído (PFA), 1 mL de tetraidrofurano (THF), 215 mg (1,00 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetato de diisopropilamônio e 8,0 μL (0,10 mmol) de TFA foi colocado em refluxo por aproximadamente 2 horas. Na primeira hora de refluxo, não se observou a solubilização do paraformaldeído, no entanto, na segunda hora de refluxo a solução ficou translúcida. Após as 2 horas, o balão foi resfriado à temperatura ambiente, em seguida foram adicionados mais 60,0 mg (2,00 mmol) de paraformaldeído ao balão reacional e este foi colocado em refluxo por aproximadamente mais 1 hora e 30 minutos. Ao final da reação (Esquema 3) não se observou precipitado, apenas duas fases: a fase inferior incolor e a fase superior levemente amarelada. A solução reacional foi resfriada e o solvente foi evaporado. O conteúdo reacional foi diluído em 10 mL de Et_2O e lavado com 15 mL de solução de ácido clorídrico (HCl) 1M. Em seguida, foi lavado com 15 mL de solução de hidróxido de sódio (NaOH) 1M. Por fim, foi lavado com 15 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio (Na_2SO_4) e posteriormente filtrada. Esse procedimento (BUGARIN *et al.*, 2010) foi descartado para execução em fluxo devido à dificuldade de solubilização do PFA, então seguiu-se com outro procedimento descrito na literatura.

4.1.3 2º Procedimento - descrição da reação em batelada

Esquema 4: 2º Procedimento testado para a síntese do composto **2** conforme descrito na literatura (ERKKILÄ & PIHKO, 2007).



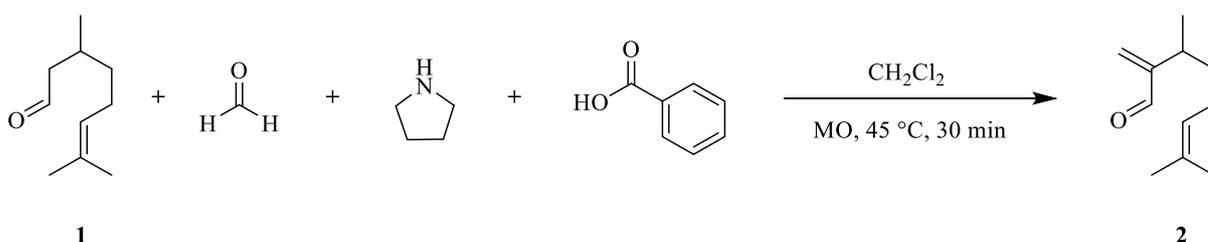
Fonte: O autor (2024).

Em um balão de 10 mL, foram pesados aproximadamente 24,9 mg (0,200 mmol) de ácido benzóico e adicionados 1 mL de diclorometano (CH_2Cl_2), 10 μL (0,10 mmol) de dietilamina, 180 μL (1,00 mmol) de citronelal e 80 μL (0,80 mmol) de solução aquosa de formaldeído a 37%. O balão foi conectado a um sistema de refluxo por 2 horas, a $45\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 4). O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada

(CCD) hexano/acetato de etila (95:5). Após resfriar, o conteúdo reacional foi colocado em um funil de extração, adicionaram-se 10 mL de solução de bicarbonato de sódio 5% (NaHCO_3) e 10 mL de CH_2Cl_2 para realizar a extração (foram realizadas três extrações com diclorometano). As fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (salmoura), secas com Na_2SO_4 e filtradas. Não foi possível obter o rendimento, pois a reação não se completou.

4.1.4 2º Procedimento - descrição da reação em batelada assistida por micro-ondas, substituindo a dietilamina por pirrolidina

Esquema 5: Síntese do composto **2**, realizada em micro-ondas, substituindo a dietilamina por pirrolidina.



Fonte: O autor (2024).

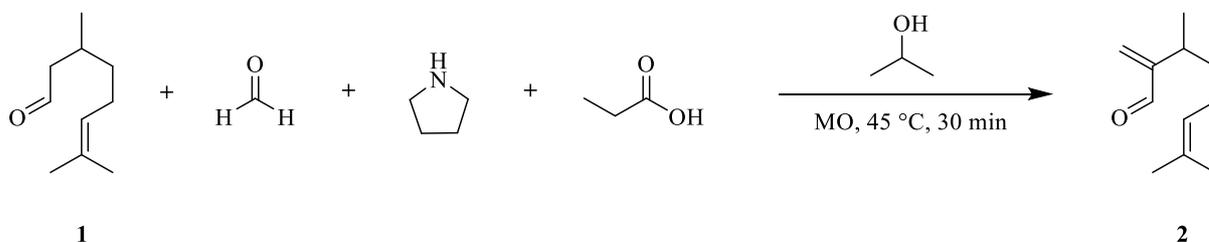
De modo detalhado (Esquema 5), em um tubo (2,0 mL - 5,0 mL) de MO adicionaram-se aproximadamente 24,4 mg (0,200 mmol) de ácido benzóico, 1 mL de CH_2Cl_2 , 8,3 μL (0,10 mmol) de pirrolidina, 180 μL (1,00 mmol) de citronelal e 80 μL (0,80 mmol) de solução aquosa de formaldeído a 37%. O tubo foi selado e colocado no MO por 30 minutos, a 45 °C. Após finalizada a reação, o conteúdo reacional passou pelo mesmo tratamento de extração, lavagem e filtração já citados anteriormente. A reação foi acompanhada por CCD, e não foi observado material de partida no produto obtido, ao contrário da reação usando dietilamina, algo considerado muito promissor para dar continuidade ao trabalho.

Esse procedimento, foi repetido em MO por 15 minutos, a 45 °C, para verificar o comportamento da reação em um menor tempo. Foi observado, então, que a reação não se completou e, portanto, o tempo ideal estabelecido para este procedimento em específico, foi de 30 minutos, a 45 °C.

Mesmo obtendo resultados favoráveis no MO em 30 minutos, a 45 °C, um terceiro procedimento foi testado, visando possíveis melhorias e a otimização das condições para possibilitar uma transposição eficaz e em larga escala para o fluxo contínuo.

4.1.5 3º Procedimento - descrição da reação em batelada assistida por micro-ondas

Esquema 6: 3º Procedimento testado para a síntese do composto **3** conforme descrito na literatura (AVENDAÑO et al., 2019).



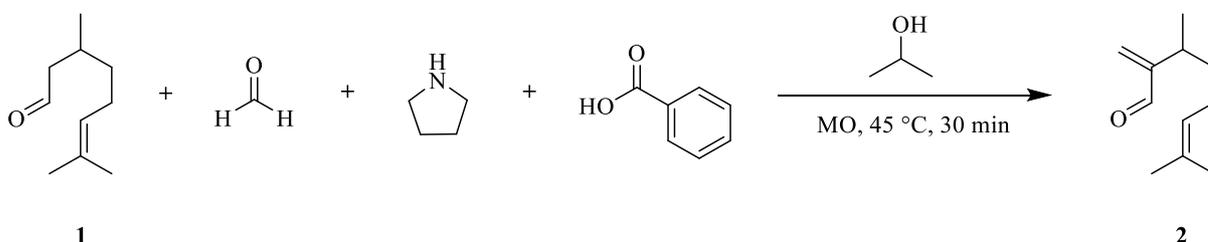
Fonte: O autor (2024).

Baseado na literatura (AVENDAÑO *et al.*, 2019) e no desempenho do segundo procedimento anteriormente descrito usando a pirrolidina como catalisador, o terceiro procedimento (Esquema 6) foi realizado somente em micro-ondas, com o intuito de ganhar tempo nas demais reações a serem realizadas.

Em um tubo (2,0 mL - 5,0 mL) de MO, adicionaram-se aproximadamente 117 μ L (0,650 mmol) de citronelal, 40,0 μ L (1,42 mmol) de solução aquosa de formaldeído a 37%, 150 μ L de álcool isopropílico (isopropanol), 12,0 μ L (0,162 mmol) de ácido propiônico lentamente e 14,0 μ L (0,162 mmol) de pirrolidina. O tubo foi selado e colocado no MO por 30 minutos, a 45 °C. Após finalizada a reação, foram adicionados 10 mL de água ao conteúdo reacional e, em seguida, foram feitas três extrações com 15 mL de CH₂Cl₂ cada. A fase orgânica foi lavada com 10 mL de salmoura, seca com Na₂SO₄ e filtrada. A reação foi acompanhada por CCD e não foi observado material de partida no produto obtido. A reação também foi realizada seguindo as mesmas condições e mudando somente o tempo reacional para 15 minutos, a 45 °C, e então foi observado que a reação não se completou.

4.1.6 Combinação do 2º e 3º procedimentos

Esquema 7: Síntese do composto **2**, combinando o 2º e o 3º procedimentos.



Fonte: O autor (2024).

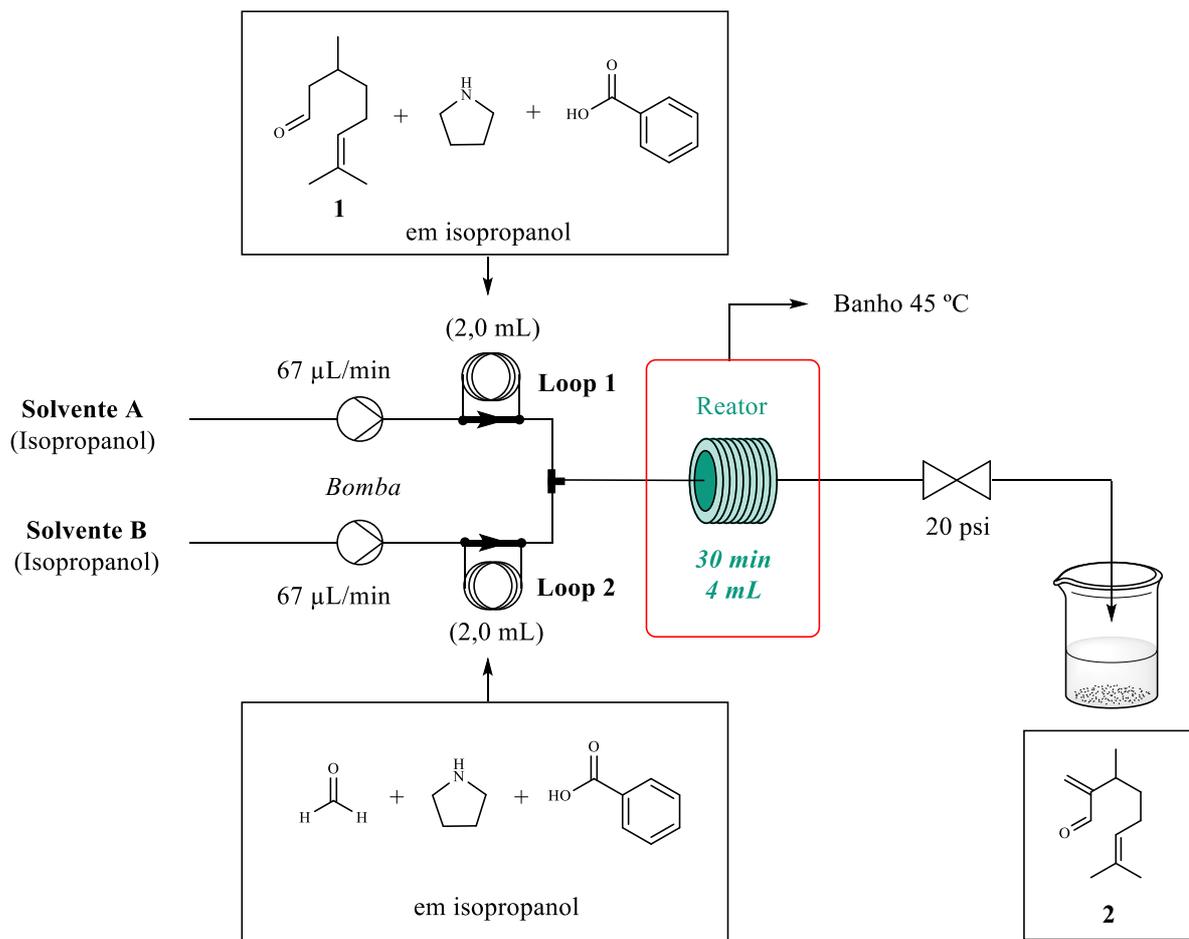
Visando selecionar e otimizar a melhor metodologia, a reação foi realizada utilizando o 2º procedimento como base, e trocando o solvente pelo utilizado no 3º procedimento (Esquema 7). Portanto, em um tubo (2,0 mL - 5,0 mL) de MO, adicionaram-se aproximadamente 24,4 mg (0,200 mmol) de ácido benzóico, 1 mL de isopropanol, 180 μL (1,00 mmol) de citronelal, 100 μL (1,00 mmol) de solução aquosa de formaldeído a 37% e 8,3 μL (0,10 mmol) de pirrolidina. O tubo foi selado e colocado no MO por 30 minutos, a 45 °C. A reação foi acompanhada por CCD e o resultado foi promissor, a reação foi completa, sem vestígios do material de partida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica gel, hexano/acetato de etila 98:2). A massa obtida, após a purificação, foi de 65,9 mg (1,00 mmol), resultando em um rendimento de 40%.

4.1.7 Transposição do procedimento selecionado para o fluxo contínuo

Mesmo não se obtendo um alto rendimento, após a purificação, a reação descrita acima foi selecionada como a melhor condição para ser transposta para o fluxo contínuo. E, então, um esquema foi pensado e montado (Esquema 8), de modo que viabilizasse o sucesso da etapa 1.

Foram utilizados uma bomba de seringa, duas seringas de plástico de 24 mL cada, dois injetores de 6 portas, dois loops (recipientes para as soluções reacionais) de 2 mL cada, um reator de 4 mL, um regulador de pressão de 20 bar, uma chapa de aquecimento com controle de temperatura e um banho de água. O fluxo utilizado foi de 67 $\mu\text{L}/\text{min}$, para um reator de 4 mL em um tempo de 30 minutos, a 45 °C. A reação em fluxo foi equivalente à reação realizada em MO.

Esquema 8: Síntese do composto **2** em fluxo contínuo ($t = 30$ min; fluxo = $67 \mu\text{L}/\text{min}$).



Fonte: O autor (2024).

Inicialmente, para verificar possíveis vazamentos e evitar bolhas, o solvente (isopropanol) foi passado por todo o sistema do fluxo. A chapa de aquecimento foi programada para que o banho de água atingisse a temperatura de 45 °C. Em seguida, os reagentes foram separados em dois loops de 2 mL cada: ao loop 1, foi adicionada uma solução contendo 720,0 μL (4,00 mmol) de citronela, 16,6 μL (0,20 mmol) de pirrolidina, 48,8 mg (0,40 mmol) de ácido benzóico e 2 mL de isopropanol; e ao loop 2, foi adicionada uma solução contendo 400,0 μL (4,00 mmol) de solução aquosa de formaldeído a 37%, 16,6 μL (0,20 mmol) de pirrolidina, 48,8 mg (0,40 mmol) de ácido benzóico e 2 mL de isopropanol. As soluções foram preparadas e adicionadas aos loops. Foi preparado um pouco mais dessas soluções para preencher o “volume morto” da entrada e saída dos loops.

Posteriormente, com tudo preparado, as soluções dos loops foram injetadas ao mesmo tempo que se iniciou o cronômetro para o controle do tempo da reação. Os primeiros 30 minutos foi o tempo que levou para que os reagentes chegassem ao reator, portanto começou-se a coletar

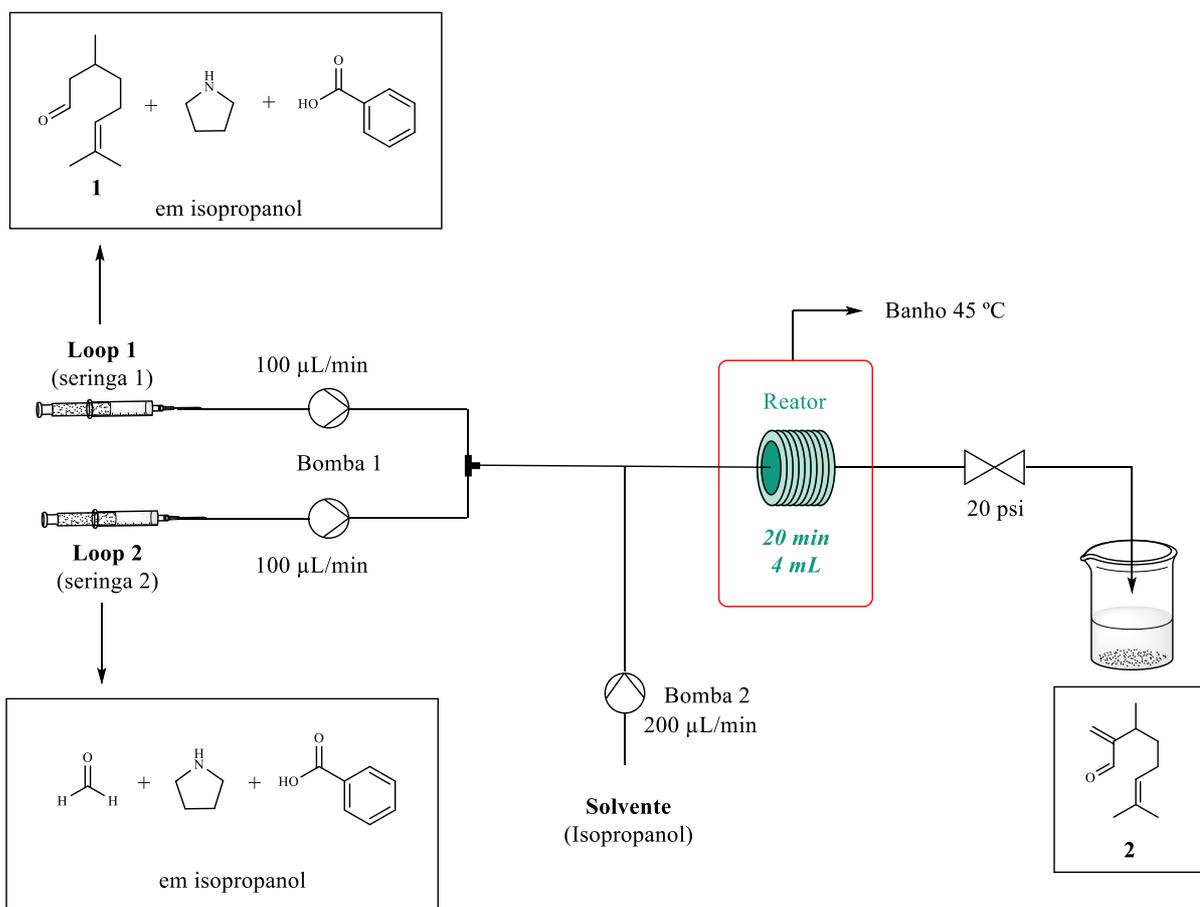
o produto depois de 20 minutos, coletando assim os 10 minutos antes da reação iniciar, para evitar a perda de produto. E também foram coletados os 30 minutos seguintes correspondentes à reação e mais 10 minutos após o término da reação para evitar qualquer perda de produto. Resumidamente, começou-se a coletar o produto a partir de 20 minutos e parou-se de coletar em 1 hora e 10 minutos, de acordo com o cronômetro iniciado no momento da injeção dos reagentes no reator. Ao final da reação, mais solvente foi passado por todo o fluxo, para limpeza do sistema.

O mesmo procedimento exemplificado acima foi repetido com o diferencial de redução no tempo de reação para 15 minutos em um fluxo de 133 $\mu\text{L}/\text{min}$ e foi observado por CCD que a reação não se completou, pois sobrou material de partida. Outro teste foi realizado, mantendo o tempo de 15 minutos e aumentando a quantidade dos catalisadores, 82,0 μL (1,00 mmol) de pirrolidina e 244,2 mg (2,00 mmol) de ácido benzóico. A reação se completou com sucesso e não foi observada sobra do material de partida na placa de CCD.

4.1.8 Aumentando a escala em fluxo contínuo

Após verificar algumas possibilidades de otimizações, foram analisadas alternativas para o aumento de escala em fluxo contínuo. Optou-se por reproduzir, no aumento de escala, o procedimento realizado em 30 minutos. Para aumentar a escala, sem ter que montar um novo sistema de fluxo contínuo, a concentração das soluções usadas foi dobrada. No loop 1, foi adicionada uma solução contendo 1,44 mL (8,00 mmol) de citronelal, 33,2 μL (0,400 mmol) de pirrolidina, 97,6 mg (0,800 mmol) de ácido benzóico e 2 mL de isopropanol. E ao loop 2, foi adicionada uma solução contendo 800 μL (8,00 mmol) de solução aquosa de formaldeído a 37%, 33,2 μL (0,400 mmol) de pirrolidina, 97,6 mg (0,80 mmol) de ácido benzóico e 2 mL de isopropanol. Ao final da reação, o produto foi analisado por CCD e observou-se que a reação não foi completa, sobrando material de partida.

Esquema 9: Síntese do composto **2** em larga escala no fluxo contínuo ($t = 20$ min).

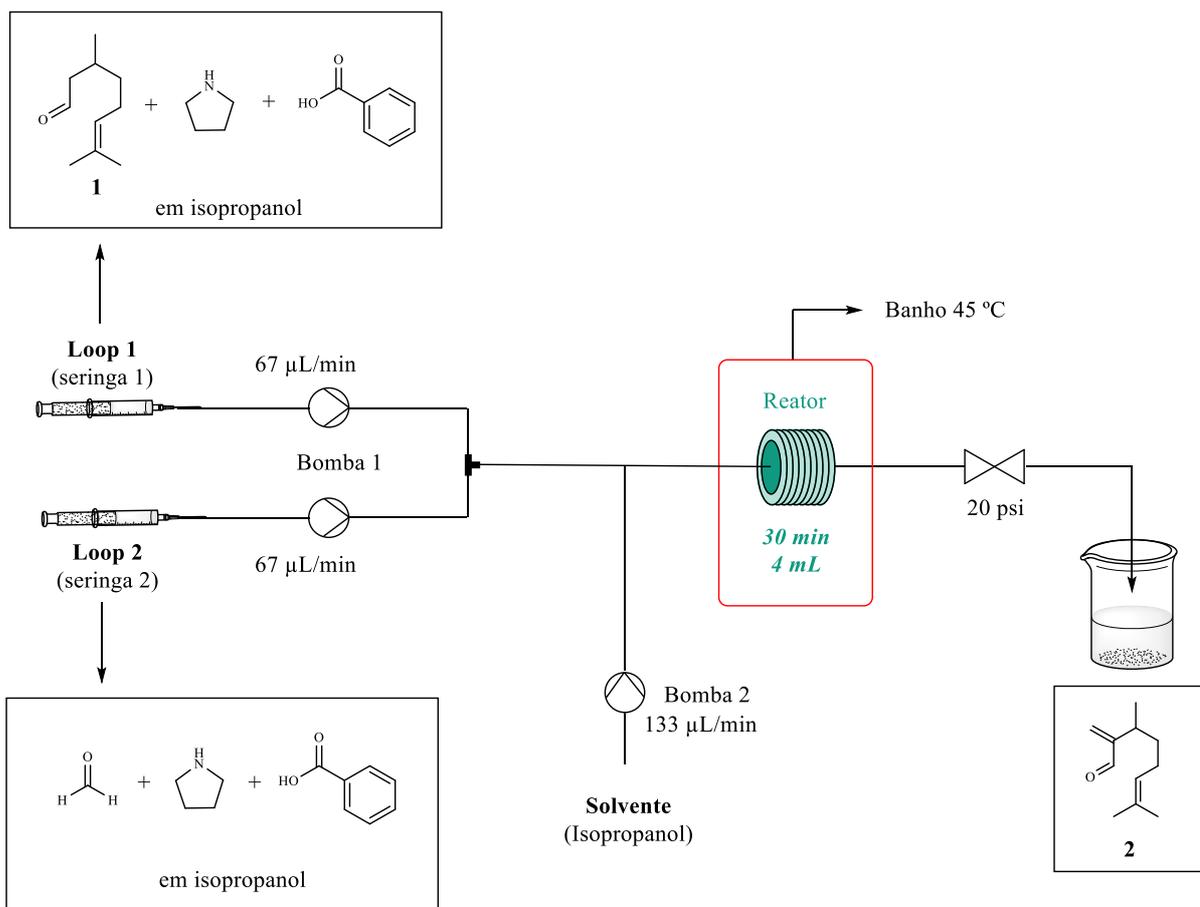


Fonte: O autor (2024).

Outro teste de aumento de escala foi feito, contudo, agora um novo sistema de fluxo foi pensado e montado (Esquema 9). Desta vez, o procedimento foi realizado em 20 minutos e com o aumento da concentração dos catalisadores. Diferentemente do primeiro sistema de fluxo montado, que utilizava somente uma bomba de seringa, neste novo sistema utilizaram-se duas bombas de seringa, uma delas comportando duas seringas de 24 mL (bomba 1 com fluxo de 100 µL/min) para colocar as soluções dos loops 1 e 2 e a outra (bomba 2 com fluxo de 200 µL/min) para fazer a injeção do solvente no sistema empurrando as soluções dos loops. No loop 1 (seringa 1), foi adicionada uma solução contendo 5,04 mL (28,0 mmol) de citronela, 574 µL (2,80 mmol) de pirrolidina, 1,71 g (5,60 mmol) de ácido benzóico e 14 mL de isopropanol. E no loop 2 (seringa 2), foi adicionada uma solução contendo 2,8 mL (28 mmol) de solução aquosa de formaldeído a 37%, 574 µL (2,80 mmol) de pirrolidina, 1,71 g (5,60 mmol) de ácido benzóico e 14 mL de isopropanol. Após as soluções dos loops serem completamente injetadas, a bomba 1 foi desligada e a bomba 2 foi ligada, injetando solvente para empurrar as soluções restantes que ficaram nos loops. A reação foi acompanhada por CCD e foi concluída com

sucesso, sem resíduo de material de partida. A massa obtida ao final da reação foi 7,57 g (28,0 mmol). O produto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica gel, hexano/acetato de etila 98:2). A massa obtida, após a purificação, foi de 3,14 g (28,0 mmol), resultando em um rendimento de 67%.

Esquema 10: Síntese do composto **3**, em larga escala no fluxo contínuo ($t = 30$ min).



Fonte: O autor (2024).

Por fim, outro teste foi realizado, repetindo-se o procedimento acima em larga escala, com o diferencial de que a reação foi feita com uma quantidade menor de catalisadores, equivalente ao procedimento original descrito na literatura, e em 30 minutos (Esquema 10). Ao loop 1 (seringa 1), foi adicionada uma solução contendo 5,04 mL (28,0 mmol) de citronelal, 116 μL (1,40 mmol) de pirrolidina, 341,6 mg (2,800 mmol) de ácido benzóico e 14 mL de isopropanol. E no loop 2 (seringa 2) foi adicionada uma solução contendo 2,8 mL (28 mmol) de solução aquosa de formaldeído a 37%, 116 μL (1,40 mmol) de pirrolidina, 341,6 mg (2,800 mmol) de ácido benzóico e 14 mL de isopropanol. Após finalizada a reação, o solvente contido na solução reacional foi evaporado, e o produto foi diluído em 30 mL de diclorometano. Em

seguida, a fase orgânica foi lavada duas vezes com 15 mL de solução de bicarbonato de sódio 5% e com 15 mL de salmoura, seca com Na_2SO_4 e filtrada. A reação foi acompanhada por CCD e não foi observado material de partida no produto obtido.

4.1.9 Dados espectroscópicos para o composto 2

FT-IV (KBr): 3479, 2929, 2359, 1714, 1460, 1381, 951, 804, 714, 521 cm^{-1} .

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 9,55 (s, 1H); 6,24 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 5,09 (m, 1H); 2,75 – 2,69 (m, 1H); 2,01 – 1,87 (m, 2H); 1,69 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 1,57 – 1,52 (m, 1H); 1,43 – 1,37 (m, 1H); 1,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H) ppm.

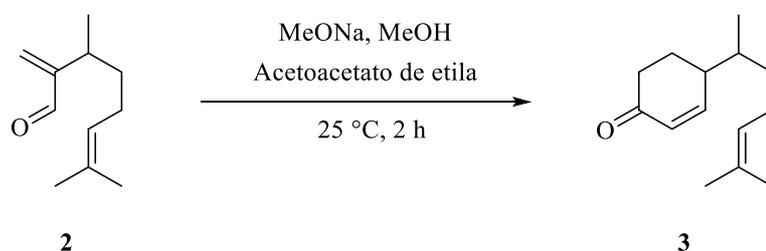
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 194,7; 155,5; 133,1; 131,7; 124,1; 35,6; 31,0; 25,7(5); 25,6(7); 19,6; 17,6 ppm.

O composto **2** foi obtido como um óleo incolor. E esses dados obtidos experimentalmente são coincidentes com os dados descritos na literatura (ERKKILÄ & PIHKO, 2007; WHITE et al., 1992).

4.2 ETAPA 2 - Síntese do 4-(6-metilhept-5-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ona (**3**)

4.2.1 Descrição da síntese em batelada

Esquema 11: Síntese do composto **3** em batelada.



Fonte: O autor (2024).

Baseado no procedimento descrito na literatura (ZAHN *et al.*, 2008), três soluções foram previamente preparadas: solução 1, contendo 1,44 mL (6,30 mmol) de solução de metóxido de sódio em 19 mL de metanol; solução 2, contendo 2,24 g (19,3 mmol) de acetoacetato de etila

em 28,6 mL de metanol; e solução 3, contendo 3,20 g (19,3 mmol) de 3,7-dimetil-2-metilenoct-6-enal (**2**) em 41 mL de metanol. O sistema reacional foi devidamente montado e a solução 1 foi colocada em agitação à temperatura ambiente. Em seguida, a solução 2 foi adicionada gota a gota, com auxílio da bomba de seringa, em aproximadamente 30 minutos. Logo após esse processo, a solução 3 também foi adicionada gota a gota, com o auxílio da bomba de seringa, em aproximadamente 45 minutos. A reação foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente e depois colocada em refluxo por mais 2 horas (Esquema 11). Após resfriar, o solvente foi evaporado, o resíduo foi diluído em 110 mL de hexano, lavado seguidamente com solução de NH₄Cl, água e salmoura e, por fim, foi seco com Na₂SO₄. A reação foi acompanhada por CCD. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica gel, hexano/acetato de etila 97:3). A massa obtida, após a purificação, foi 1,41 g (19,3 mmol), resultando em um rendimento de 35%.

4.2.2 Dados espectroscópicos para o composto 3

FT-IV (KBr): 3417, 2962, 2926, 2873, 2359, 1741, 1684, 1616, 1450, 1379, 1236, 1142, 957, 843, 756, 486, 415 cm⁻¹.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,90 – 6,84 (m, 1H); 6,06 – 6,01 (m, 1H); 5,13 – 5,09 (m, 1H); 2,55 – 2,31 (m, 4H); 2,10 – 1,96 (m, 4H); 1,71 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 1,46 – 1,40 (m, 1H); 1,29 – 1,26 (m, 1H); 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz e 1H); 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz e 2H) ppm.

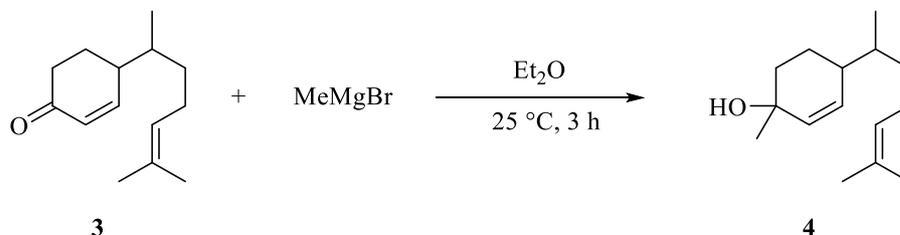
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ 200,1; 155,4; 154,3; 131,8(4); 131,8(1); 130,0; 129,7; 124,2; 124,1; 41,6; 41,1; 37,7; 37,5; 36,1(4); 36,0(9); 34,1; 33,9; 25,9; 25,7; 24,0; 17,7; 16,5; 16,0 ppm.

O composto **3** foi obtido como um óleo incolor, sendo uma mistura diastereoisomérica de aproximadamente 1:1. E esses dados obtidos experimentalmente são coincidentes com os dados descritos na literatura para RMN ¹H e ¹³C (ZAHN et al., 2008).

4.3 ETAPA 3 - Síntese do Zingiberenol (4)

4.3.1 Descrição da síntese em batelada

Esquema 12: Síntese do composto **4** em batelada.

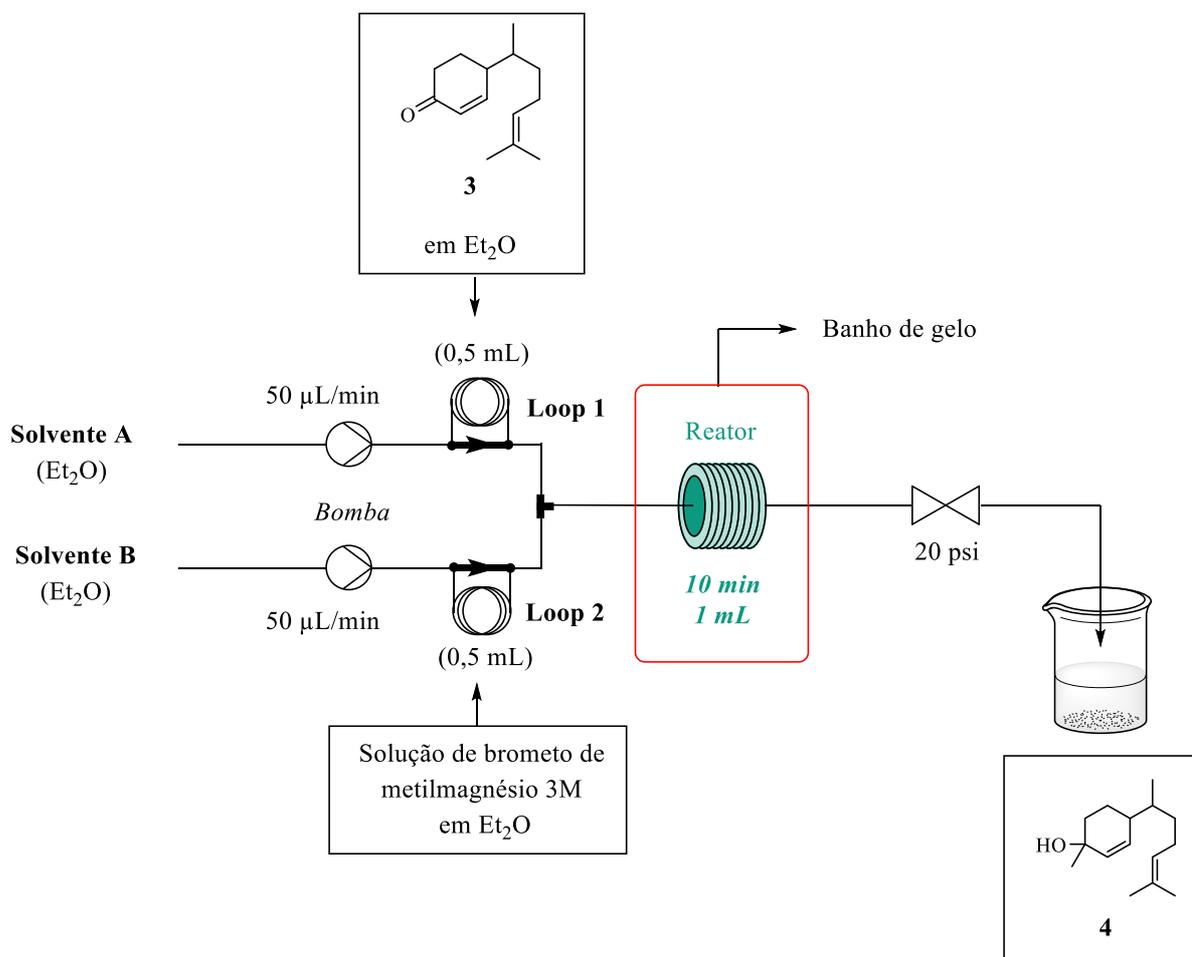


Fonte: O autor (2024).

Baseado em metodologias já descritas na literatura (CUI *et al.*, 2018; FLISAK & HALL, 1986; BECK *et al.*, 2015), em um balão de duas bocas de 25 mL, foram adicionados 210 mg (1,00 mmol) de 4-(6-metilhept-5-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ona (**3**) e gás nitrogênio foi passado no balão com o auxílio de seringa para garantir uma atmosfera inerte. Foram adicionados 5 mL de éter dietílico e o balão foi colocado em banho de gelo para adição gota a gota de 0,96 mL (3,0 mmol) do reagente de Grignard (solução de brometo de metilmagnésio 3 M em éter dietílico). Após a adição, o banho de gelo foi retirado e o tempo reacional começou a ser contado em temperatura ambiente (Esquema 12). Alíquotas foram tiradas da reação de hora em hora para certificação de que a reação havia sido concluída. A reação foi acompanhada por CCD e, após 3 horas de reação, 15 mL de água foram adicionados ao balão. Foram realizadas três extrações com 10 mL de éter dietílico e, em seguida, a fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução saturada de NH_4Cl , 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, 10 mL de salmoura e seca com Na_2SO_4 . Do produto bruto, 19,4 mg (0,15 mmol) foram usados para análises de RMN. O restante do produto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica gel, hexano/acetato de etila) - 2% a 10%, com base na referência descrita na literatura (OLIVEIRA, 2011). A massa obtida, após a purificação, foi de 76,5 mg (0,850 mmol), resultando em um rendimento de 40%.

4.3.2 Transição da reação em batelada para o fluxo contínuo

Esquema 13: Síntese do composto **4** em fluxo contínuo ($t = 10$ minutos e fluxo = $50 \mu\text{L}/\text{min}$).



Fonte: O autor (2024).

Para a transposição da etapa 3 para o fluxo contínuo, foram utilizados uma bomba de seringa, duas seringas de plástico de 12 mL cada, dois injetores de 6 portas, dois loops (recipiente para as soluções racionais) de $0,5 \text{ mL}$ cada, um reator de 1 mL imerso em banho de gelo e um regulador de pressão de 20 bar (Esquema 13). A reação foi realizada em 10 minutos, utilizando um fluxo de $50 \mu\text{L}/\text{min}$. Os reagentes foram separados em dois loops de $0,5 \text{ mL}$ cada: ao loop 1, foi adicionada uma solução contendo $88,3 \text{ mg}$ ($0,400 \text{ mmol}$) de 4-(6-metilhept-5-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ona (**3**) e $0,5 \text{ mL}$ de éter dietílico anidro; e ao loop 2, foi adicionado $0,5 \text{ mL}$ (2 mmol) de solução de brometo de metilmagnésio 3 M em éter dietílico. A solução adicionada ao loop 1 foi preparada da seguinte maneira: em um balão de 5 mL , foram adicionados $106,0 \text{ mg}$ de 4-(6-metilhept-5-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ona (**3**), em seguida o balão

foi selado com um septo e gás nitrogênio foi passado no recipiente, depois foi adicionado 0,5 mL de éter dietílico (anidro). Ao final da reação, 10 mL de água foram adicionados ao conteúdo reacional e em seguida foram feitas três extrações com 10 mL de éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução saturada de NH_4Cl , 10 mL de solução de bicarbonato de sódio e 10 mL de salmoura, e seca com Na_2SO_4 .

O mesmo procedimento foi repetido em 2 minutos, sob um fluxo de 250 $\mu\text{L}/\text{min}$. Ao final da reação, foram adicionados ao conteúdo reacional 10 mL de solução saturada de NH_4Cl , em seguida três extrações foram feitas com 10 mL de acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com 10 mL de água, 10 mL de solução de bicarbonato de sódio, 10 mL de salmoura e seca com Na_2SO_4 .

4.3.3 Aumentando a escala em fluxo contínuo

O aumento de escala nesta última etapa de síntese foi feito simplesmente aumentando as quantidades dos reagentes, a capacidade dos loops (2 mL) e a capacidade do reator (4 mL). O restante do sistema de fluxo contínuo permaneceu como no procedimento descrito anteriormente. O tempo de reação no interior do reator foi de 2 minutos sob um fluxo de 1 mL/min. Ao loop 1 foram adicionados 351 mg (1,60 mmol) de 4-(6-metilhept-5-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ona (**3**) e 2 mL de éter dietílico e ao loop 2 foram adicionados 2 mL (6 mmol) de solução de brometo de metilmagnésio 3 M em éter dietílico. Ao final da reação, o conteúdo reacional foi coletado em um Erlenmeyer contendo 10 mL de solução saturada de NH_4Cl , em seguida, foram realizadas três extrações com 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com 10 mL de salmoura e seca com Na_2SO_4 . O produto foi purificado por coluna cromatográfica, usando sílica gel neutralizada com trietilamina (PATIL *et al.*, 2015), hexano/acetato de etila - 2% a 10% (OLIVEIRA, 2011), o rendimento final foi de 52%, e a massa obtida, do produto purificado (Zingiberenol I e Zingiberenol II) foi de 184,1 mg (1,60 mmol) ao todo.

4.3.4 Dados espectroscópicos para o Zingiberenol I

FT-IV (KBr): 3408, 2964, 2927, 2858, 2360, 2341, 1458, 1377, 1120, 980, 918, 744, 669, 482 cm^{-1} .

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 5,72 – 5,46 (m, 2H); 5,15 – 5,09 (m, 1H); 2,16 – 1,87 (m, 4H); 1,71 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 1,61 – 1,32 (m, 5H); 1,30 (s, 3H); 1,28 – 1,10 (m, 2H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz e 1H); 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz e 2H) ppm.

RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3): δ 134,6; 132,1; 131,3; 124,7; 69,8; 40,1; 38,3; 36,3; 34,2; 28,4; 26,0; 25,7; 22,4; 17,7; 15,7 ppm.

O composto **4** foi obtido como um óleo incolor, sendo uma mistura diastereoisomérica de aproximadamente 1:1. E esses dados obtidos experimentalmente são coincidentes com os dados descritos na literatura para RMN ^1H e ^{13}C (FLISAK & HALL, 1986; HAGIWARA et al., 2002; OUATTARA et al., 2014).

4.3.5 Dados espectroscópicos para o Zingiberenol II

FT-IV (KBr): 3410, 2962, 2926, 2856, 2359, 1743, 1687, 1450, 1377, 1171, 1120, 985, 904, 829, 735, 634 cm^{-1} .

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): 5,70 – 5,62 (m, 2H); 5,14 – 5,09 (m, 1H); 2,07 – 1,85 (m, 4H); 1,71 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 1,57 – 1,41 (m, 5H); 1,30 (s, 3H); 1,28 – 1,17 (m, 2H); 0,91 (d, $J = 6,9$ Hz e 1H); 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz e 2H) ppm.

RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3): δ 134,3; 133,4; 131,4; 124,7; **67,5**; 40,5; 37,3; 36,3; 34,2; 29,7; 26,0; 25,7; 20,2; 17,7; 15,8 ppm.

O composto **4** foi obtido como um óleo incolor, sendo uma mistura diastereoisomérica de aproximadamente 1:1. E esses dados obtidos experimentalmente são coincidentes com os dados descritos na literatura para RMN ^1H e ^{13}C (FLISAK & HALL, 1986; HAGIWARA et al., 2002; OUATTARA et al., 2014).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 ETAPA 1 - Síntese do 3,7-dimetil-2-metilenoct-6-enal (2)

Tabela 1: Etapa 1 – reprodução da reação em batelada, com base na literatura.

Entrada	Citronelal (mmol)	Fonte de aldeído (mmol)	Base (mmol)	Ácido (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Sobra do material de partida na CCD
1 (Esquema 3)	1,0	PFA (4,0)	2,2,2 - TD (1,0)	TFA (0,1)	THF	66	3	Não
2 (Esquema 4)	1,0	Solução aquosa de Formaldeído (37%) (0,8)	Dietilamina (0,1)	Ácido benzóico (0,2)	CH ₂ Cl ₂	45	2	Sim

Fonte: O autor (2024).

O procedimento (BUGARIN et al., 2010) exemplificado na entrada 1 (Tabela 1), mesmo não apresentando sobra de material de partida na análise por CCD, foi descartado para execução em fluxo contínuo, devido à dificuldade de solubilização do PFA durante a reação (Esquema 1). O PFA, sendo um sólido, poderia causar o entupimento dos loops e reator, prejudicando o andamento da reação e acarretando danos ao sistema de fluxo contínuo.

A análise por CCD da entrada 2 (Tabela 1) mostrou que a reação não se completou, pois o reagente de partida foi detectado na placa, e estava em maior proporção na placa em relação ao produto formado. A reação foi realizada duas vezes no mesmo dia, e ambas se comportaram da mesma maneira na placa. E posteriormente, foi realizada a mesma reação, com o diferencial do aumento no tempo do refluxo, para aproximadamente 2 horas e meia e mesmo com essa nova condição, a reação (Esquema 2) se mostrou incompleta como observado na CCD, sobrando uma quantidade considerável de material de partida. O artigo escolhido para execução desse procedimento (ERKKILÄ & PIHKO, 2007) contém uma tabela comparativa dos catalisadores que podem ser usados nesta reação, e a pirrolidina possui uma conversão de 100% em 30 minutos, enquanto a dietilamina possui uma conversão de 82% em 30 minutos. Porém,

a pirrolidina estava em falta no laboratório e para não interromper o andamento do trabalho, optou-se por usar a dietilamina (Esquema 2). Então, o sucesso das reações realizadas com dietilamina não estava ligado à falta de reprodutibilidade do procedimento descrito na literatura, e sim ao fato de não se ter disponível no laboratório o catalisador ideal, descrito na literatura como melhor, em termos de conversão por tempo.

Tabela 2: Etapa 1 – Otimizações em MO (T = 45 °C).

Entrada	Citronelal (mmol)	Solução aquosa de formaldeído 37% (mmol)	Pirrolidina (mmol)	Ácido (mmol)	Solvente	Tempo (min)	Sobra do material de partida na CCD
1 (Esquema 5)	1,00	0,80	0,10	Benzóico 0,20	CH ₂ Cl ₂	30	Não
2	1,00	0,80	0,10	Benzóico 0,20	CH ₂ Cl ₂	15	Sim
3 (Esquema 6)	0,65	1,42	0,16	Propiônico 0,16	Isopropanol	30	Não
4	0,65	1,42	0,16	Propiônico 0,16	Isopropanol	15	Sim
5 (Esquema 7)	1,00	1,00	0,10	Benzóico 0,20	Isopropanol	30	Não

Fonte: O autor (2024).

Após a chegada da pirrolidina no laboratório, foi possível realizar novos testes com o novo catalisador (Tabela 2). E, como o comportamento da reação já havia sido mapeado em batelada (Tabela 1), optou-se, então, por realizar a reação com o novo reagente (pirrolidina) direto em micro-ondas (MO). A entrada 1 (Tabela 2) foi acompanhada por CCD, e não foi observado material de partida no produto obtido, como anteriormente observado na reação usando dietilamina (Tabela 1), isso foi muito promissor para dar continuidade ao trabalho.

Outros testes foram realizados visando possíveis melhorias e a otimizações das condições para tornar possível uma transposição eficaz e em larga escala em fluxo contínuo. Nas entradas 2 e 4 (Tabela 2), constatou-se por CCD que a reação não se completou, pois foram observados resquícios do material de partida (citronelal) na placa. Já as entradas 1 e 3 (Tabela 2), que se diferenciam quanto ao ácido e ao solvente usados na reação, se mostraram

promissoras, pois a análise por CCD mostrou que a reação foi completa, sem resquícios de material de partida.

Visando a uma melhor transposição para o regime de fluxo contínuo, foi realizado o teste da entrada 5 (Tabela 2), onde ocorreu a mescla das entradas 1 e 3 da mesma tabela. Optou-se por usar ácido benzóico (entrada 1), ao invés de ácido propiônico (entrada 3), pois foi observado por CCD, que a reação usando ácido propiônico gerou muitos produtos. Também, optou-se pela troca do solvente, pois o isopropanol (p.e. = 82,3 °C) utilizado na entrada 3, foi a melhor opção quando comparado ao diclorometano (p.e. = 39,6 °C) utilizado na entrada 1. O isopropanol foi considerado o solvente mais adequado por seu ponto de ebulição mais elevado, sendo possível ser submetido a temperaturas mais elevadas em relação ao diclorometano, e devido à sua sustentabilidade, sendo considerado um solvente verde.

Tabela 3: Etapa 1 – Otimizações em regime de fluxo contínuo (T = 45 °C; solvente = isopropanol).

Entrada	Citronelal (mmol)	Solução aquosa de formaldeído 37% (mmol)	Pirrolidina (mmol)	Ácido benzóico (mmol)	Tempo (min)	Sobra do material de partida na CCD	Balanço de massa* (%)
1 (Esquema 8)	4,0	4,0	0,2	0,4	30	Não	80
2	4,0	4,0	0,2	0,4	15	Sim	59
3	4,0	4,0	1,0**	2,0**	15	Não	144**
4	8,0	8,0	0,4	0,8	30	Sim	63
5 (Esquema 9)	28,0	28,0	2,8**	5,6**	20	Não	162**
6 (Esquema 10)	28,0	28,0	1,4	2,8	30	Não	70

*Balanço de massa = massa reacional obtida/massa esperada para o produto. **Excesso de reagente

Fonte: O autor (2024).

Nas entradas 3 e 5 (Tabela 3), a reação foi realizada com excesso dos reagentes pirrolidina e ácido benzóico, e mesmo que a reação após ser analisada por CCD não tenha apresentado sobra do material de partida, isso causou uma quantidade significativa de resíduos dos reagentes em excesso, no produto bruto obtido ao final da reação. E como o composto **2** seria usado na etapa seguinte sem purificação prévia, optou-se por usar a quantidade de reagentes pirrolidina e ácido benzóico originalmente descritas na literatura (Esquema 8) para que, ao final da etapa 1, não houvesse resquícios significativos desses reagentes no produto **2**. Portanto, a entrada 6 (Tabela 3) foi o método selecionado para a obtenção do composto **2** em larga escala, em regime de fluxo contínuo. Foi possível comprovar a obtenção do composto **2** a partir das análises dos espectros de RMN do produto bruto, e assim, o composto **2** foi usado na etapa seguinte, sem necessidade de purificação, para dar continuidade à síntese do feromônio de interesse.

Os dados obtidos nos espectros de IV (Figura 5), RMN de ^1H (Figura 6) e RMN de ^{13}C (Figura 7) estão em conformidade com a literatura (ERKKILÄ & PIHKO, 2007 ; WHITE *et al.*, 1992). Na Figura 1, o espectro de Infravermelho mostra a banda característica da carbonila do aldeído em 1.714 cm^{-1} .

Figura 5: Espectro de Infravermelho do composto **2**.

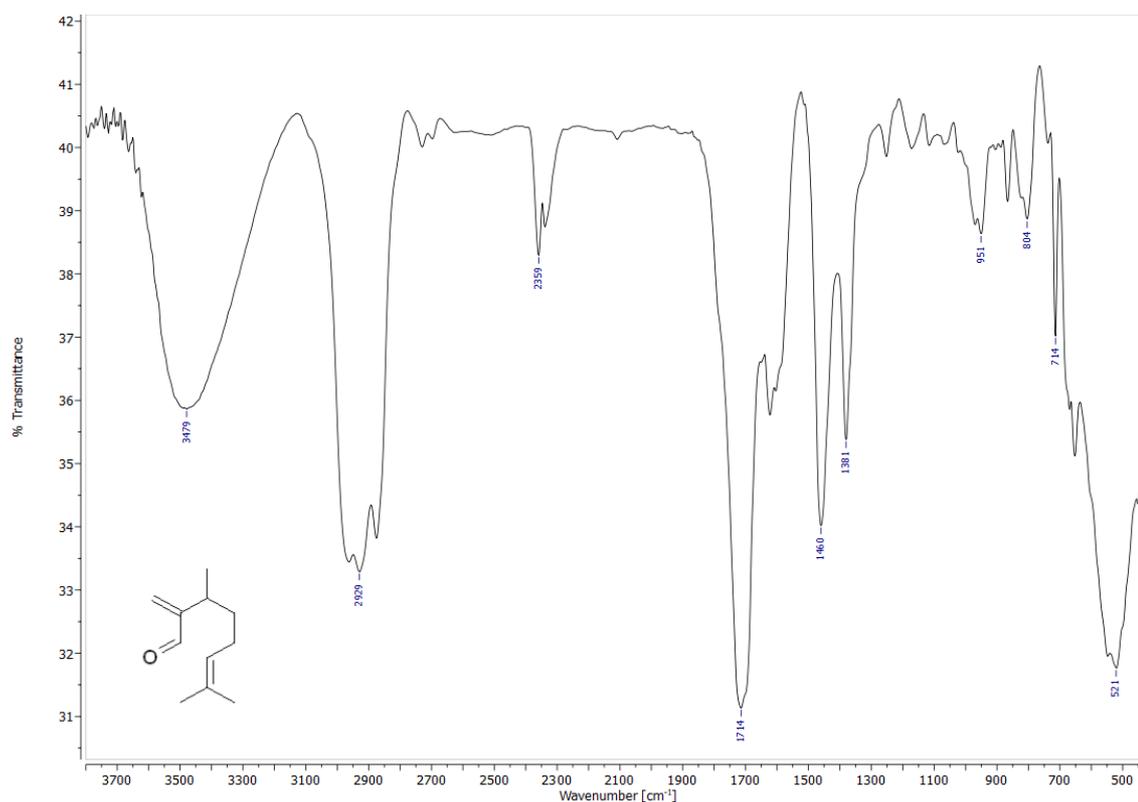
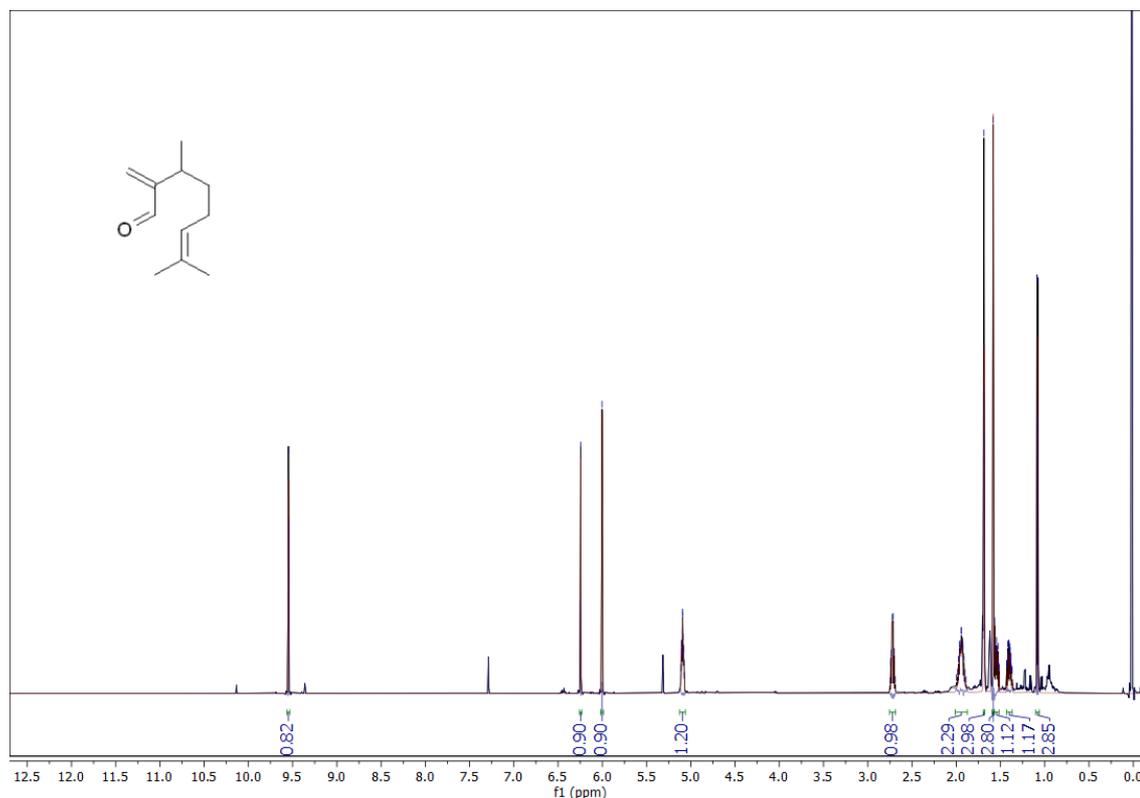
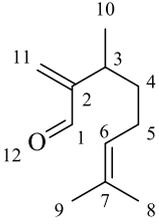


Figura 6: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **2**.

Para visualizar melhor os dados do espectro de RMN de ^1H (Figura 6), a Tabela 4 foi montada para mostrar os picos que evidenciam a obtenção do composto **2**. Observa-se na região de 9,55 ppm o sinal característico do hidrogênio do aldeído (CHO), em 6,24 ppm o sinal referente ao hidrogênio ligado ao carbono do alceno ($\text{HC}=\text{C}$), e em 2,75-2,69 ppm um multiplete referente ao CH vizinho ao alceno.

Tabela 4: Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) que comprovam a obtenção do composto **2**.

 (2)			
Literatura** ^1H δ (ppm)	Experimental ^1H δ (ppm)	Multiplicidade, J (Hz), n° de H	Atribuição
9,53	9,55	s, 1H	CHO
6,23	6,24	s, 1H	H11

5,98	6,00	s, 1H	H11
5,07	5,09	m, 1H	H6
2,70	2,75 – 2,69	m, 1H	H3
1,92	2,01 – 1,87	m, 2H	H5
1,67	1,69	s, 3H	H8 ou H9
1,56	1,58	s, 3H	H8 ou H9
1,51	1,57 – 1,52	m, 1H	H4
1,37	1,43 – 1,37	m, 1H	H4
1,06	1,08	d, $J = 6,9$ Hz, 3H	H10

***(ERKKILÄ & PIHKO, 2007)*

Fonte: O autor (2024).

Da mesma forma, a partir do espectro de RMN de ^{13}C , foi possível observar o pico característico da carbonila do aldeído em 194,7 ppm e em 155,5 ppm o sinal referente ao C do alceno vizinho à carbonila (Figura 7). E a tabela 5 mostra os dados obtidos experimentalmente em comparação com os dados relatados na literatura (ERKKILÄ & PIHKO, 2007).

Figura 7: Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **2**.

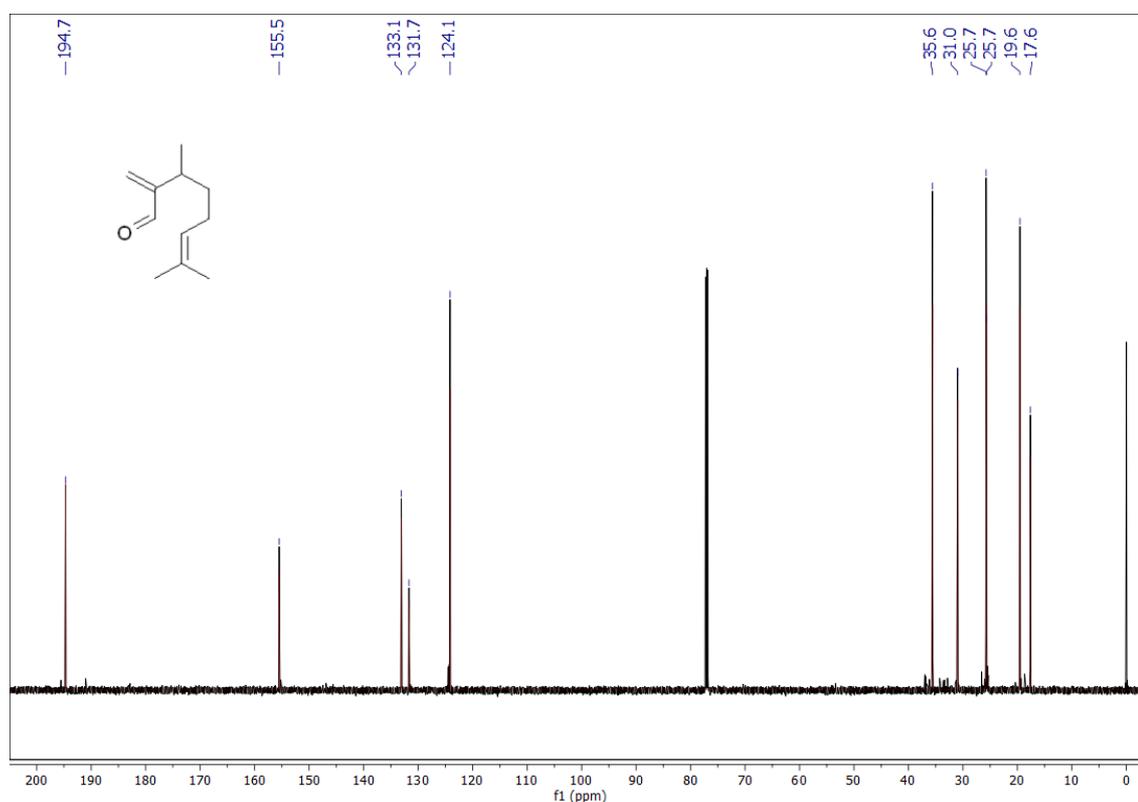
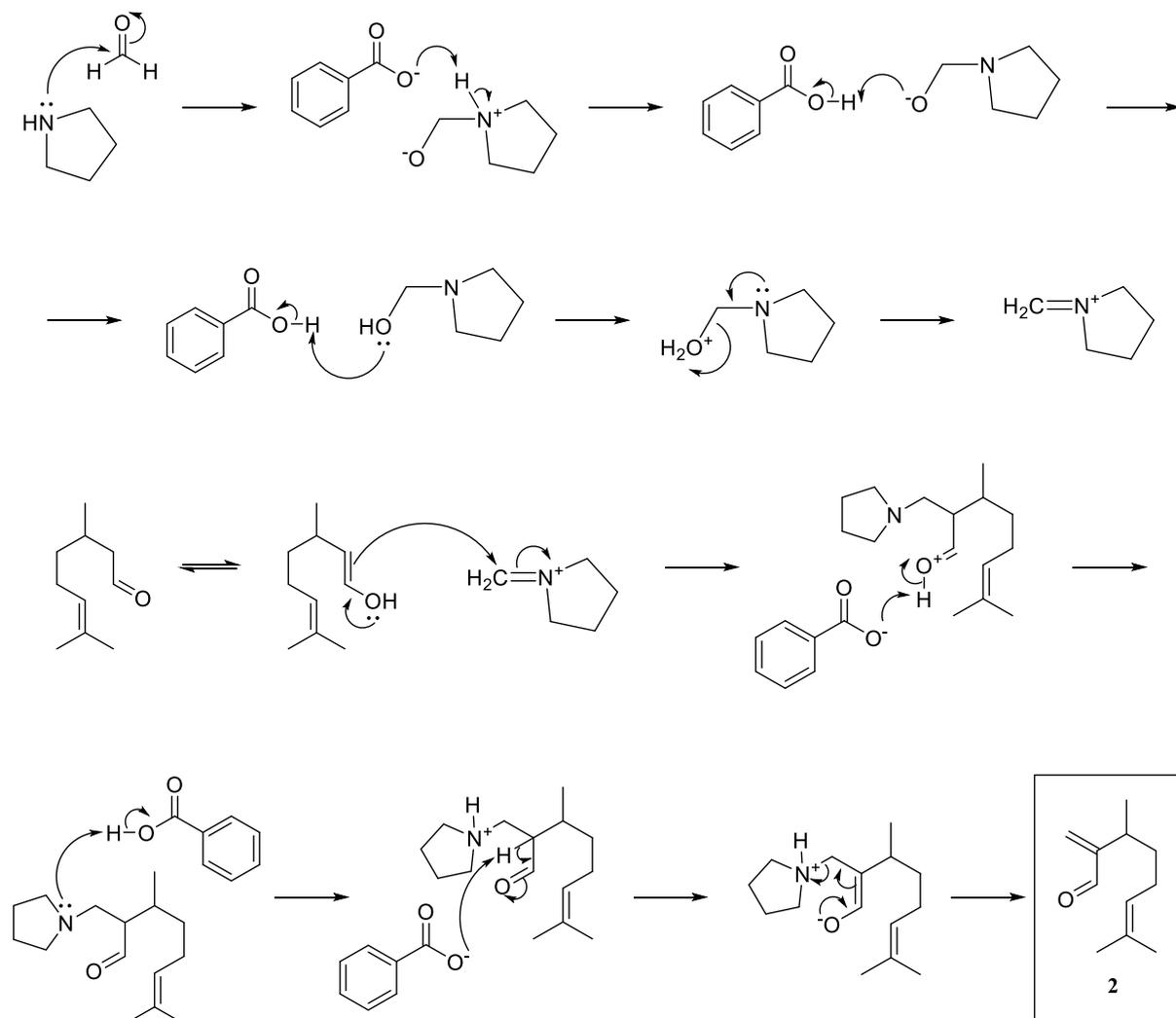


Tabela 5: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) que comprovam a obtenção do composto **2**.

 (2)		
Literatura** ^{13}C δ (ppm)	Experimental ^{13}C δ (ppm)	Atribuição
194,7	194,7	C1
155,5	155,5	C11
133,2	133,1	C7
131,5	131,7	C2
124,1	124,1	C6
35,6	35,6	C3
30,9	31,0	C5
25,7	25,7	C4
25,6	25,7	C8 ou C9
19,5	19,6	C8 ou C9
17,6	17,6	C10

** (ERKKILÄ & PIHKO, 2007)

Fonte: O autor (2024).

5.1.1 Descrição do mecanismo de reação da Etapa 1**Esquema 14:** Proposta de mecanismo para a Etapa 1.

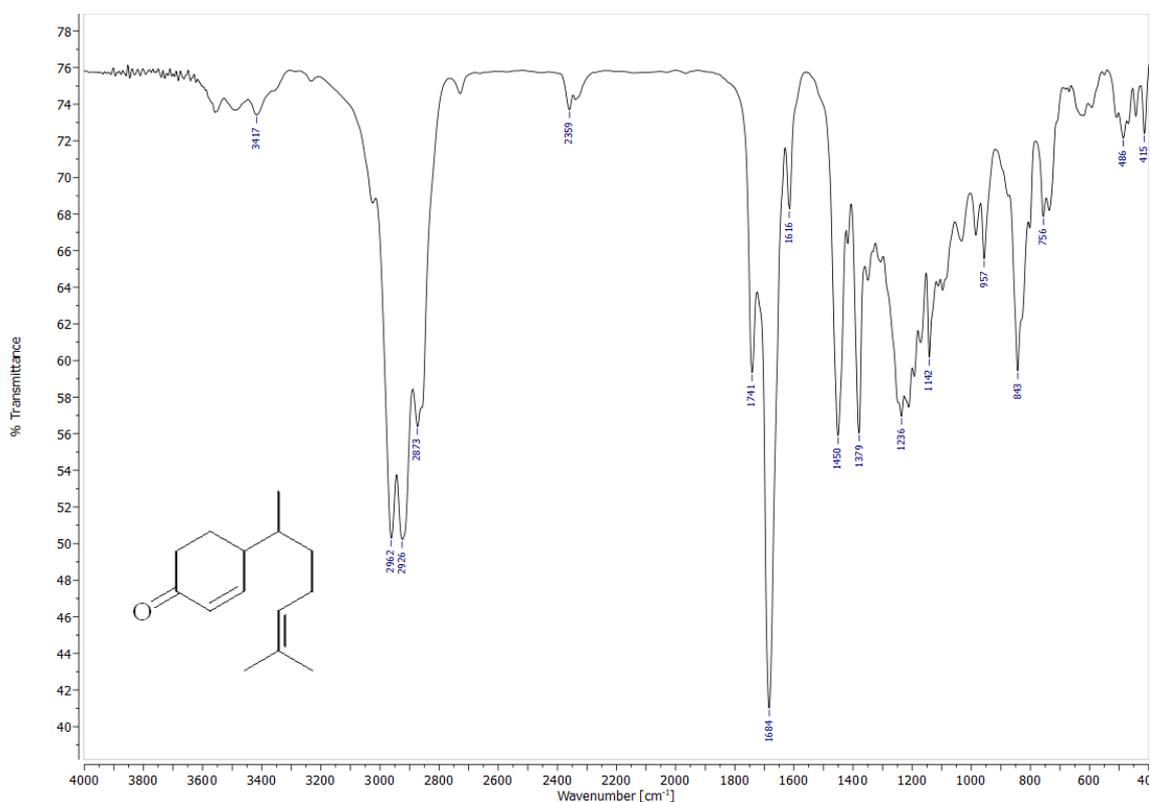
Fonte: O autor (2024).

Na etapa 1, o citronelal, material de partida utilizado neste trabalho, foi submetido a uma reação de condensação aldólica (Esquema 14), o mecanismo se inicia com a desprotonação do hidrogênio alfa do aldeído pela base, gerando um enolato que é estabilizado pela ressonância com o oxigênio. O carbono do enolato ataca o carbono do formaldeído, formando um intermediário alcóxido. Esse intermediário é, então, protonado pelo meio reacional formando o β -hidroxi aldeído. Em seguida, ocorre a eliminação do grupo hidroxila (E1cb) resultando na ligação α,β -insaturada, formando o composto **2**.

5.2 ETAPA 2 - Síntese do 4-(6-metilhept-5-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ona (3)

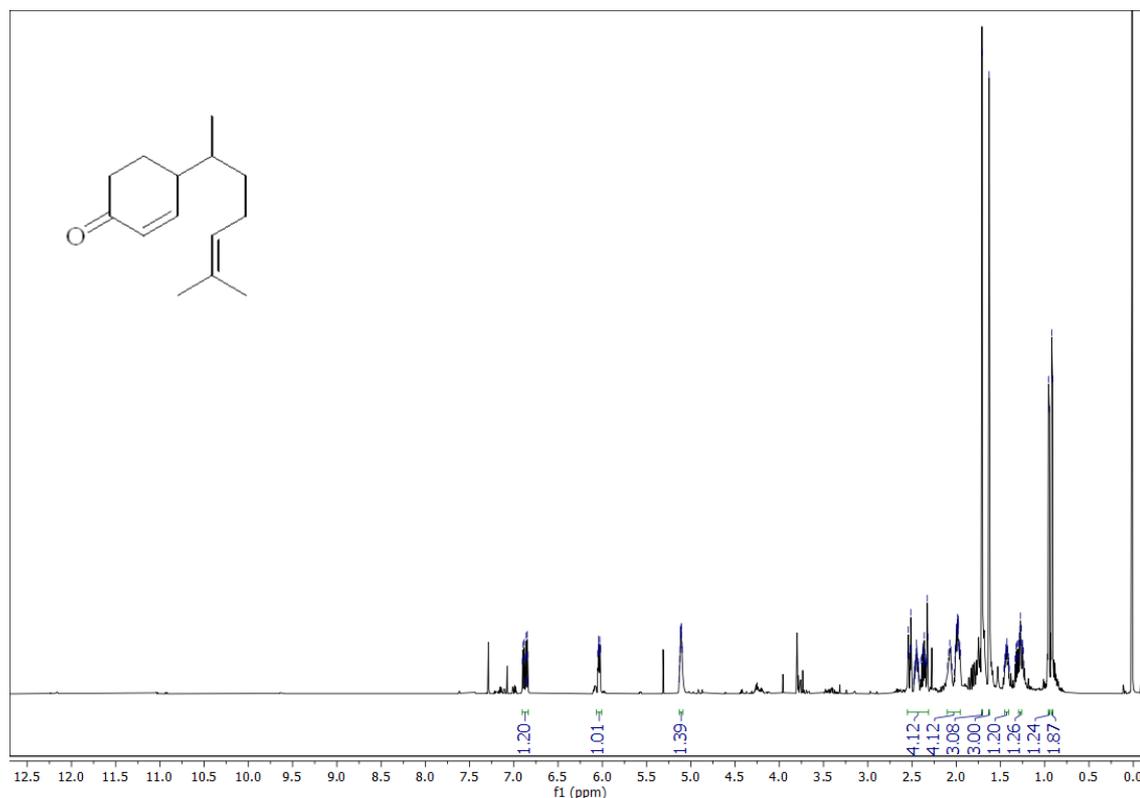
A massa obtida após o composto **3** ser purificado foi de 1,41 g (19,3 mmol), resultando em um rendimento de 35%. Isso ocorreu, pois a purificação desse produto foi um processo muito complicado, o composto reagiu com a sílica da coluna e degradou à medida que o processo de purificação foi sendo realizado. E mesmo com um baixo rendimento, a quantidade de produto obtida nesta reação foi suficiente para ser usada na etapa seguinte, dando continuidade ao trabalho. Devido à complexidade dessa reação, ainda não foi possível transpor esta etapa para o fluxo contínuo.

Figura 8: Espectro de Infravermelho do composto **3**.



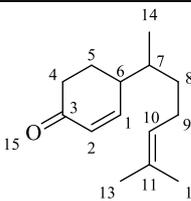
O composto foi analisado por IV e o sinal característico da carbonila (C=O) foi detectado em 1.684 cm⁻¹ (Figura 8). Também foram realizadas análises de RMN de ¹H (Figura 9) e ¹³C (Figura 10).

Figura 9: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **3**.



Com base no espectro de RMN de ^1H (Figura 9), a Tabela 6 foi projetada para mostrar alguns sinais característicos para o composto **3**, que comprovam a obtenção do produto. Os multipletos (m): 6,90-6,84; 6,06-6,01; 5,13-5,09 são referentes aos hidrogênios das ligações duplas, nos respectivos núcleos 1, 2 e 10 da molécula (**3**). A presença de dois dupletos relativos às metilas em 0,92 e 0,95 ppm significa que há presença de dois isômeros desse composto: (*R*)-4-(6-metilhept-5-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ona e (*S*)-4-(6-metilhept-5-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ona. Isso se deu pois foi formado um novo centro quiral.

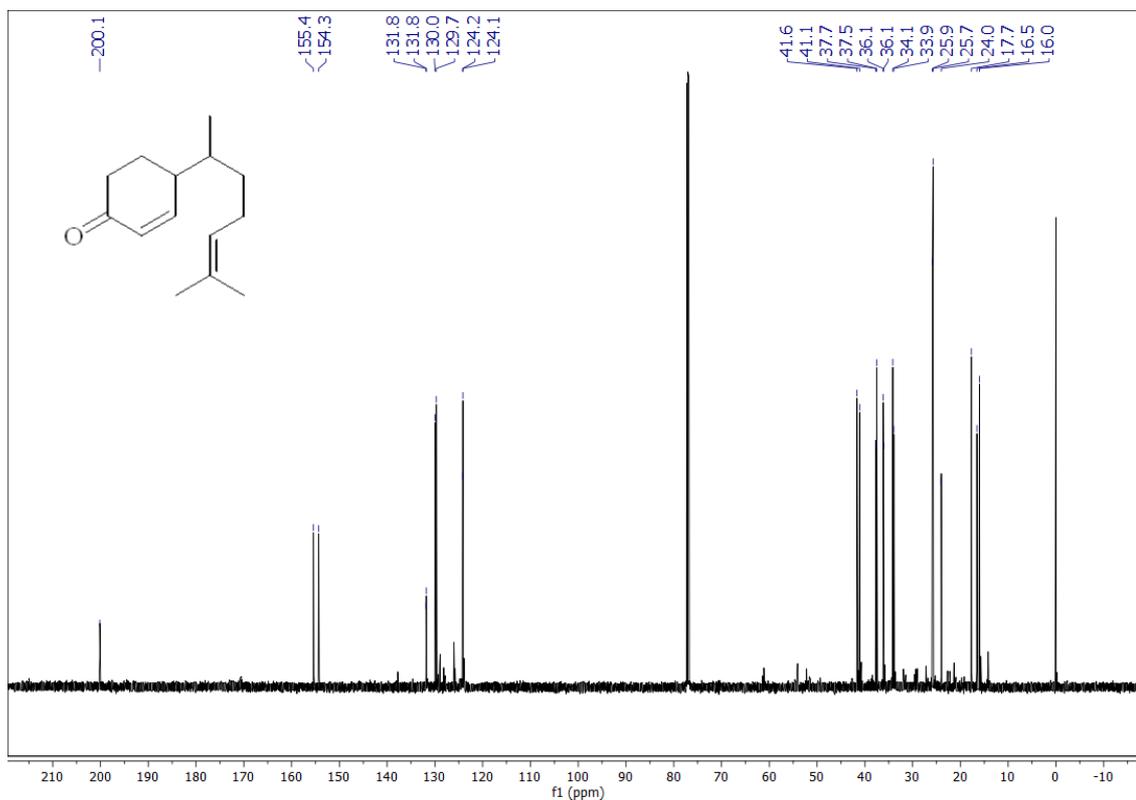
Tabela 6: Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) que comprovam a obtenção do composto **3**.

 (3)			
Literatura** ^1H δ (ppm)	Experimental ^1H δ (ppm)	Multiplicidade, J (Hz), n° de H	Atribuição
6,90-6,82	6,90 – 6,84	m, 1H	H1
6,02	6,06 – 6,01	m, 1H	H2
5,14 - 5,06	5,13 – 5,09	m, 1H	H10
2,56 – 2,30	2,55 – 2,31	m, 3H	H6 e H4
1,90 – 2,15	2,10 – 1,96	m, 2H	H9
	1,85 – 1,70	m, 2H	H5
1,70	1,71	s, 3H	H12 ou H13
1,62	1,63	s, 3H	H12 ou H13
1,38 – 1,48	1,46 – 1,40	m, 1H	H8
1,20 – 1,32	1,29 – 1,26	m, 1H	H8
0,94	0,95	d, $J = 6,9$ Hz e 1H	H14 (presença de dois isômeros)
0,90	0,92	d, $J = 6,9$ Hz e 2H	

** (ZAHN et al., 2008)

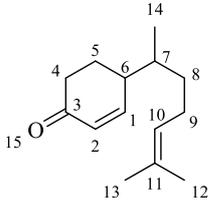
Fonte: O autor (2024).

Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **3**.



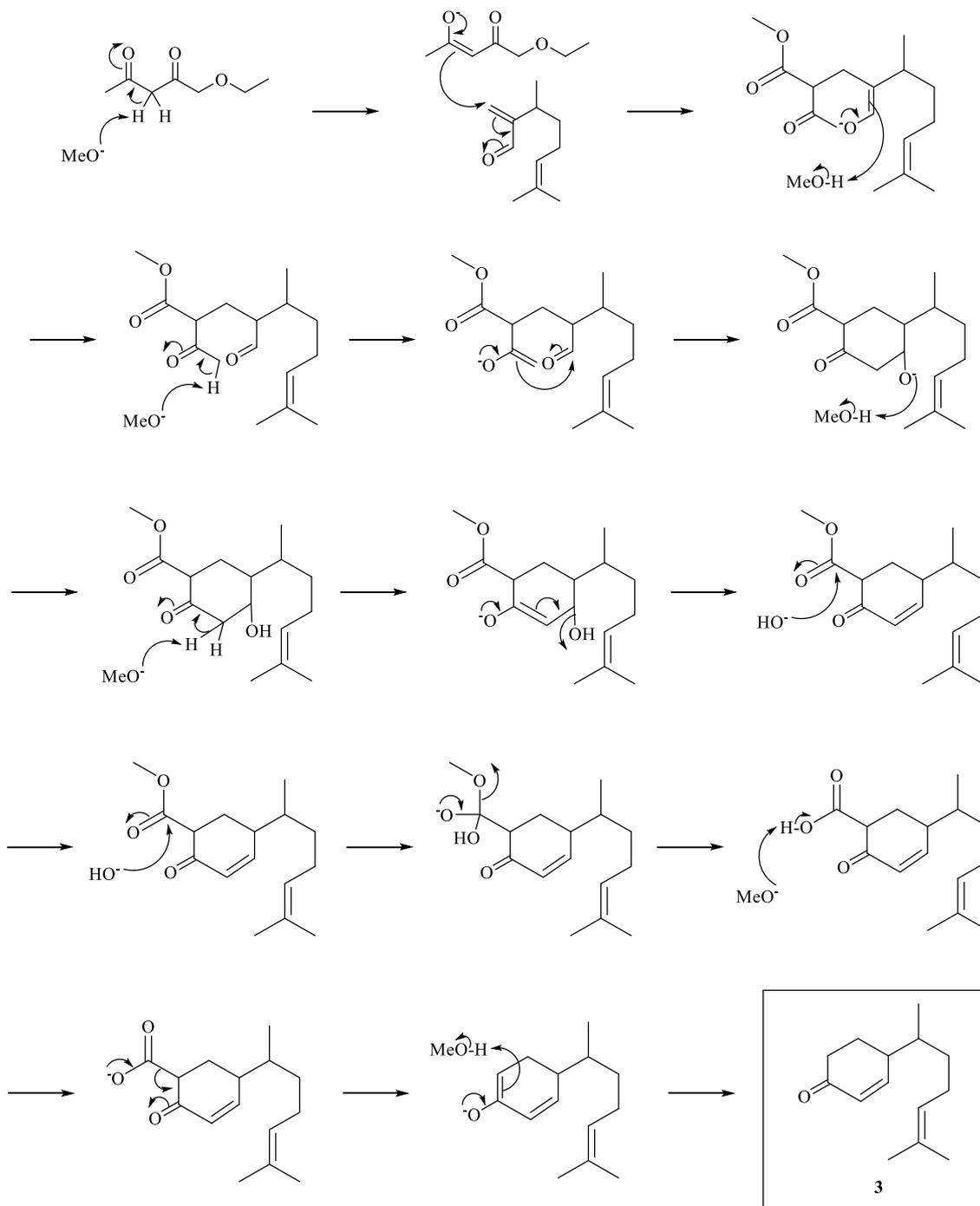
Conforme observado no espectro de ^{13}C (Figura 10) e na Tabela 7, o sinal em 200,1 ppm é o carbono carbonílico e os picos em 155,4 ppm e 154,3 ppm são referentes à ligação dupla ($\text{C}=\text{C}$) do anel, esses sinais são evidências do fechamento do anel, e são dois picos aproximadamente na mesma região pois são referentes aos dois diastereoisômeros do composto **3**.

Tabela 7: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) que comprovam a obtenção do composto **3**.

 (3)		
Literatura ** ^{13}C δ (ppm)	Experimental ^{13}C δ (ppm)	Atribuição
200,3	200,1	C3
155,6	155,4	C1 (dois isômeros presentes)
154,4	154,3	
132,0	131,8	C2 (dois isômeros presentes)
132,0	131,8	
130,2	130,0	C11 (presença de dois isômeros)
129,9	129,7	
124,4	124,2	C10 (presença de dois isômeros)
124,3	124,1	
41,8	41,6	C6 (presença de dois isômeros)
41,3	41,1	
37,9	37,7	C7 (presença de dois isômeros)
37,7	37,5	
36,3	36,1	C4 ou C9 (presença de dois isômeros)
36,3	36,1	
34,3	34,1	C4 ou C9 (presença de dois isômeros)
34,1	33,9	
26,1	25,9	C8 (presença de dois isômeros)
25,9	25,7	
24,2	24,0	C5
17,9	17,7	CH_3
16,7	16,5	CH_3
16,2	16,0	CH_3

** (ZAHN et al., 2008)

Fonte: O autor (2024).

5.2.1 Descrição do mecanismo de reação da Etapa 2**Esquema 15:** Proposta de mecanismo para a Etapa 2.

Fonte: O autor (2024).

A etapa 2, é uma anelação de Robinson, onde se tem a combinação de uma adição de Michael seguida por uma condensação aldólica intramolecular, resultando na formação de um

anel cíclico, e por fim de uma hidrólise do éster seguida de uma descarboxilação (Esquema 15). O mecanismo ocorre da seguinte forma: o composto carbonílico (acetoacetato de etila) é desprotonado na posição alfa, formando um enolato. Este enolato transiciona sua carga negativa fazendo com que a ligação dupla (C=C) atue como nucleófilo atacando o carbono beta do acceptor de Michael (composto **2**), o composto α,β -insaturado. Como resultado desse ataque, tem-se um intermediário com uma nova ligação C-C entre o enolato e o composto **2**. Em seguida, ocorre a protonação desse intermediário formado e a desprotonação da carbonila na posição alfa para a formação de um novo enolato. Esse enolato cicliza, ao fazer um ataque nucleofílico intramolecular à carbonila, formando um anel de seis membros. O oxigênio com carga negativa é protonado logo em seguida, e um hidrogênio alfa é arrancado da carbonila, formando uma ligação dupla no anel. Para estabilizar ocorre ressonância, a carga negativa do oxigênio volta para a ligação, a ligação dupla avança para a ligação adiante e então ocorre a eliminação do grupo hidroxila (E1cb).

O ânion hidróxido presente no meio reacional faz a hidrólise do éster, e a carga negativa formada no oxigênio da carbonila retorna à ligação formando a ligação dupla com o carbono e eliminando o grupo OMe. Ocorre, então, a desprotonação da hidroxila presente na molécula, e uma carga negativa é formada no oxigênio. Essa carga negativa se desloca, com isso ocorre a migração dos elétrons para formação de uma ligação dupla com o carbono do anel, resultando na liberação de CO₂, processo conhecido como descarboxilação.

5.3 ETAPA 3 – Síntese do Zingiberenol (4).

Nesta etapa, a síntese foi realizada, inicialmente, em batelada para observação do comportamento reacional. A reação foi bem-sucedida e a análise por CCD mostrou que não houve sobras do reagente de partida. A massa obtida, sem purificação, foi de 132,7 mg (1,00 mmol), resultando em um rendimento bruto de 60%. Em seguida, o produto foi purificado por coluna cromatográfica e o rendimento obtido foi de 40%. Então, a reação foi transposta para o regime de fluxo contínuo.

Tabela 8: Etapa 3 – Otimizações em regime de fluxo contínuo (Solvente = Et₂O).

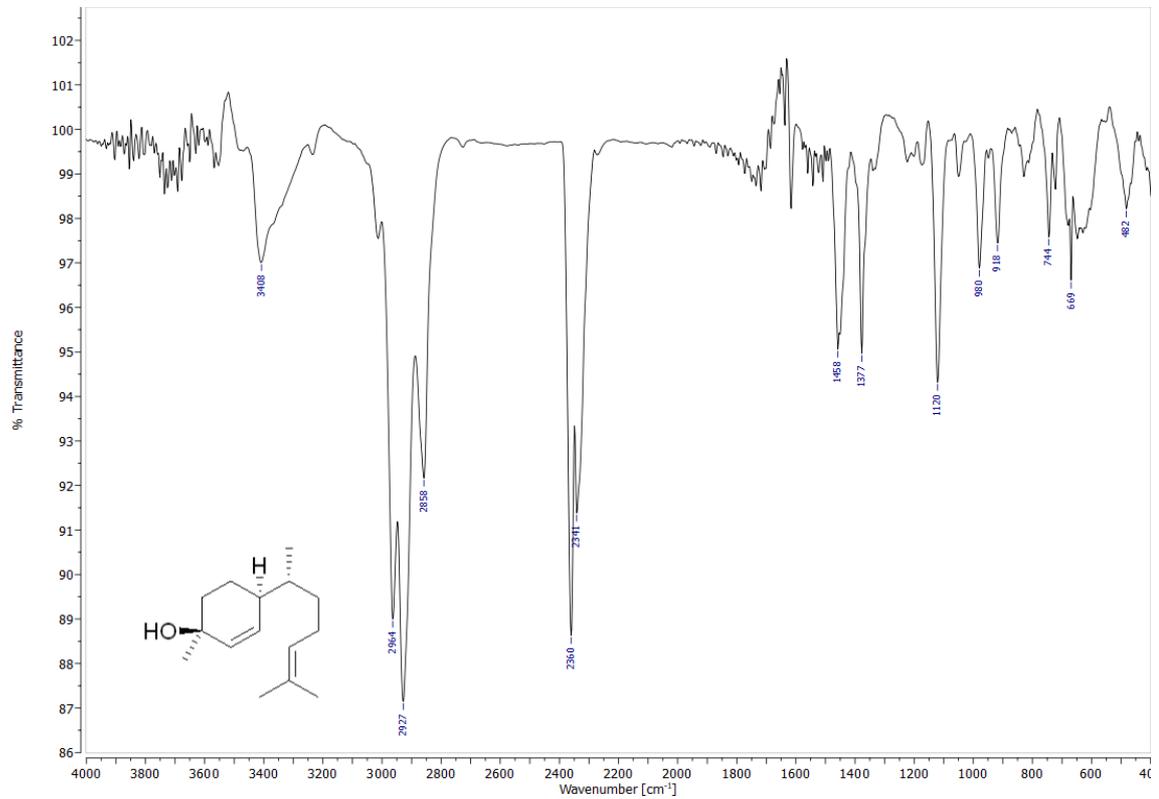
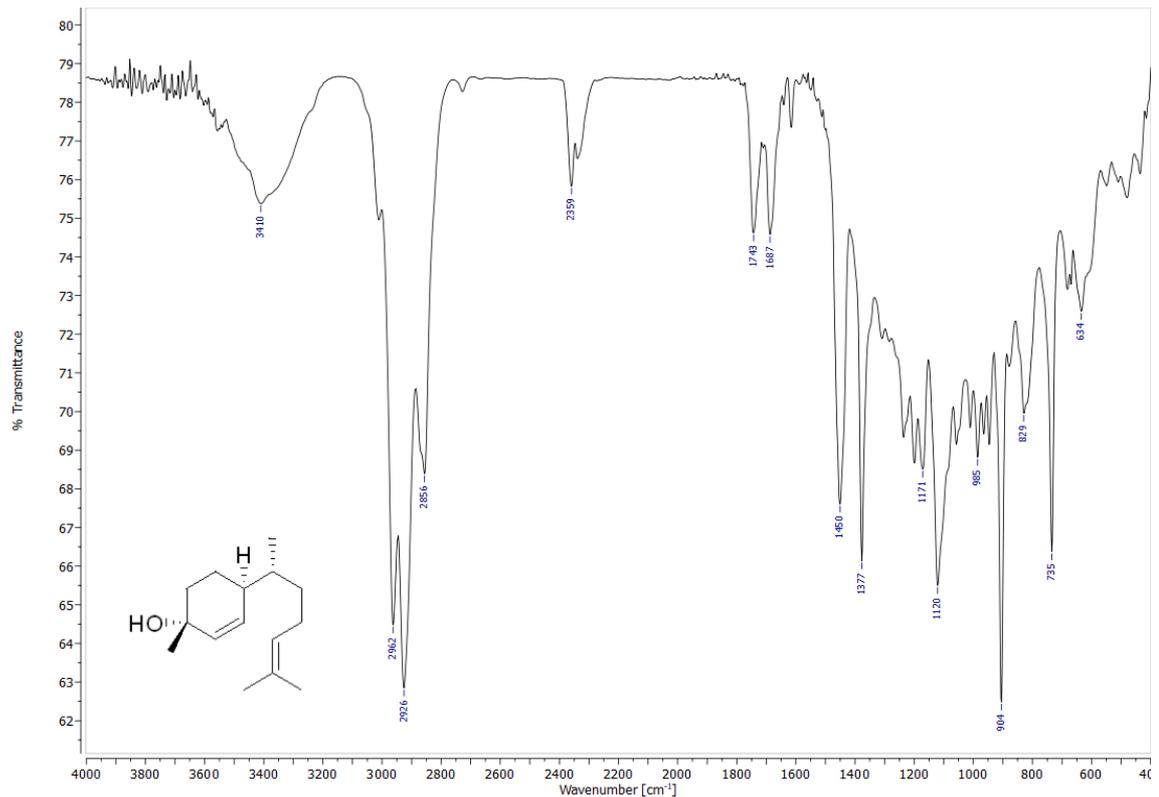
Entrada	Composto 3 (mmol)	Solução de MeMgBr (mmol)	Tempo (min)	Sobra do material de partida na CCD	Balanço de massa* (%)	Rendimento (%)
1 (Esquema 13)	0,40	1,50	10	Não	54	-
2	0,40	1,50	2	Não	57	-
3	1,60	6,00	2	Não	67	52

*Balanço de massa = massa reacional obtida/massa esperada para o produto.

Fonte: O autor (2024).

A Tabela 8 mostra que a reação se completou a partir de 2 minutos (Entrada 2), sem sobras de material de partida, e com um rendimento bruto razoável de 57% do zingiberenol I e zinziberenol II combinados. Dessa forma, optou-se por reproduzir as mesmas condições reacionais em um sistema de larga escala no fluxo contínuo (Entrada 3) e o rendimento obtido, após purificação, foi de 52% (zingiberenol I + zingiberenol II), em um tempo reacional bem curto, de 2 minutos. O processo de purificação do composto 4 foi um pouco diferente dos anteriores, neste caso, foi utilizada sílica gel neutralizada com trietilamina (PATIL et al., 2015) e o eluente hexano/acetato de etila foi inicialmente preparado a 2% e foi aumentando gradativamente de dois em dois até 10% (OLIVEIRA, 201). O produto foi separado por coluna cromatográfica em dois isômeros principais, o Zingiberenol I (mais polar) e o Zingiberenol II (menos polar) e, então, foi analisado por IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C.

As Figuras 11 e 12 mostram as bandas do Infravermelho obtidas para o Zingiberenol I e Zingiberenol II, respectivamente. Os espectros são semelhantes e é possível observar a banda característica de hidroxila (OH) em 3.408 cm⁻¹ para o Zingiberenol I e em 3.410 cm⁻¹ para o Zingiberenol II.

Figura 11: Espectro de Infravermelho referente ao **Zingiberenol I**.**Figura 12:** Espectro de Infravermelho referente ao **Zingiberenol II**.

Nos espectros de RMN de ^1H (Figuras 13 e 14), é possível observar alguns sinais característicos que evidenciam a obtenção dos isômeros do feromônio sexual Zingiberenol. A Tabela 9 (Zingiberenol I) e a Tabela 10 (Zingiberenol II) mostram os dados obtidos experimentalmente neste trabalho, em comparação com a literatura (FLISAK & HALL, 1986). É possível observar que os deslocamentos químicos (δ) dos dois isômeros são muito semelhantes.

Figura 13: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do **Zingiberenol I**.

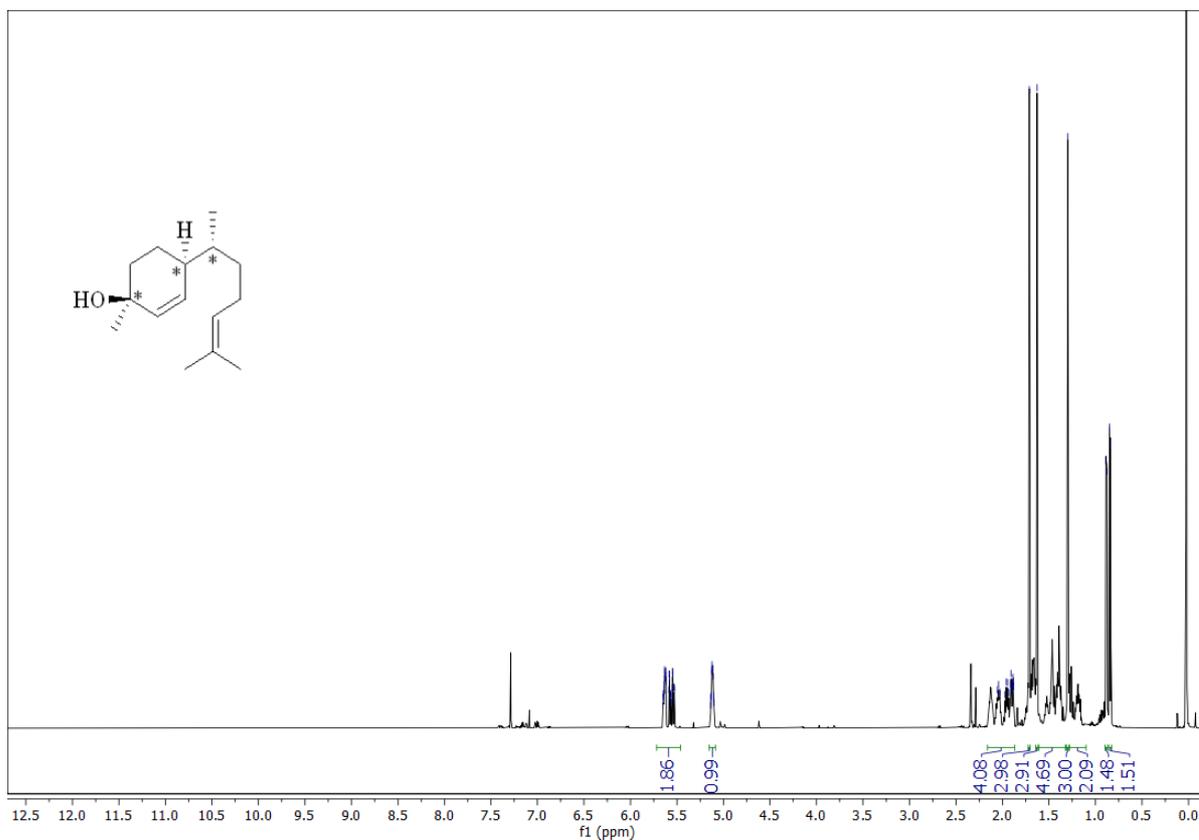
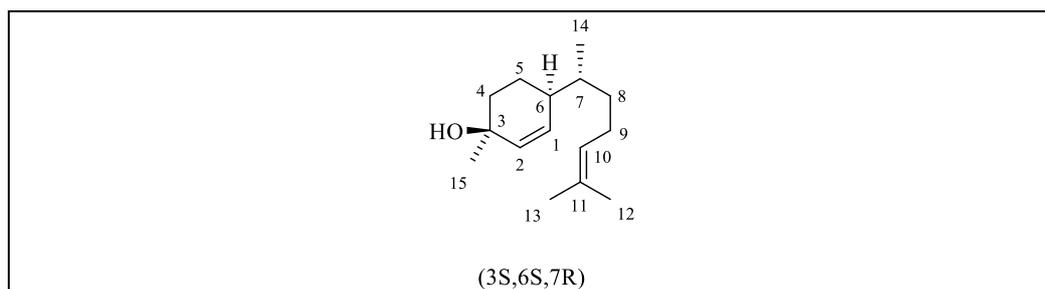


Tabela 9: Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) que comprovam a obtenção do **Zingiberenol I**.



Literatura** ^1H δ (ppm)	Experimental ^1H δ (ppm)	Multiplicidade, J (Hz), n° de H	Atribuição
5,66-5,48	5,72 – 5,46	m, 2H	H1 e H2
5,10	5,15 – 5,09	m, 1H	H10
2,13-1,83	2,08 – 1,87	m, 4H	OH, H6 e H9
1,69	1,71	s, 3H	H12 ou H13
1,60	1,63	s, 3H	H12 ou H13
1,28	1,30	s, 3H	H14
1,75-1,09	1,61 – 1,32 e 1,28 – 1,10	m, 7H	H4, H5, H7, H8
0,82*	0,88	d, $J = 6,8$ Hz e 1H	H12 (presença de dois isômeros)
0,86*	0,84	d, $J = 6,8$ Hz e 2H	

** (FLISAK & HALL, 1986); * (HAGIWARA *et al.*, 2002)

Fonte: O autor (2024).

Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do **Zingiberenol II**.

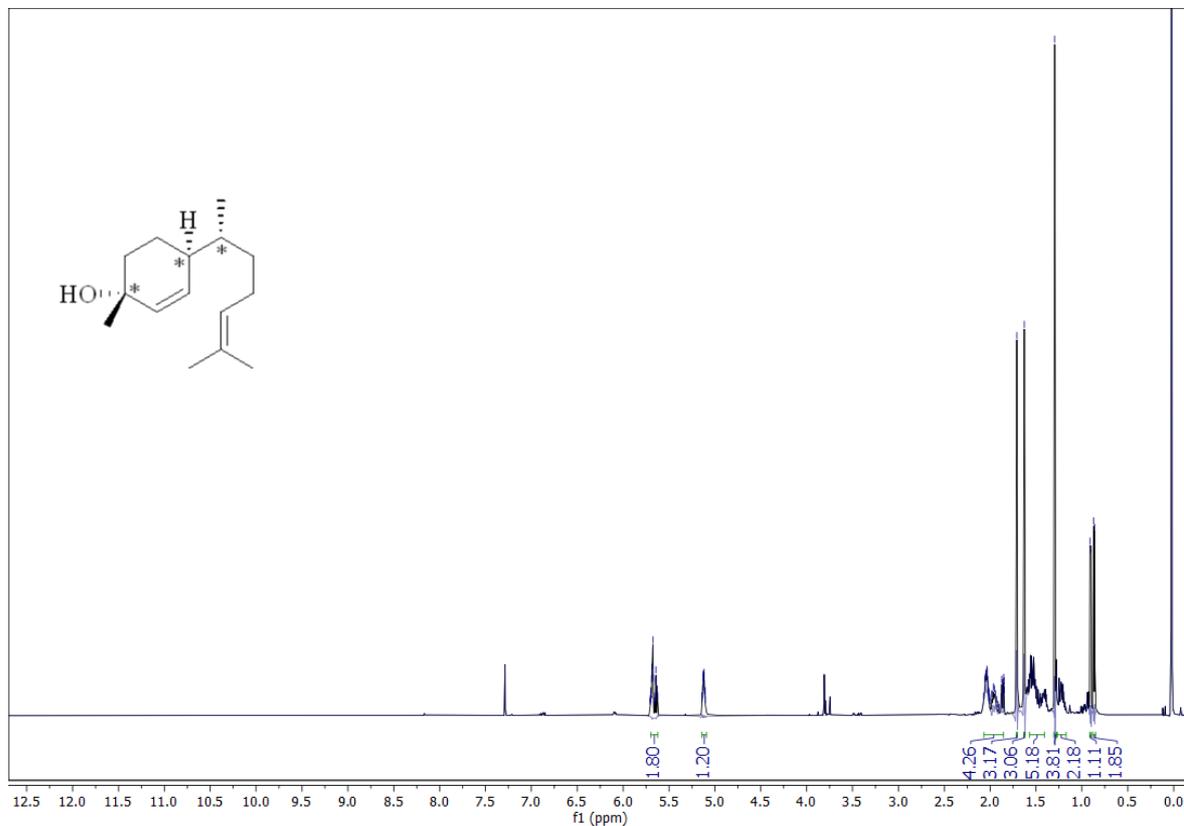
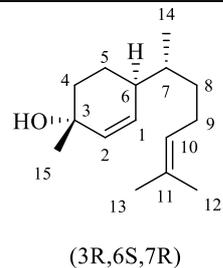


Tabela 10: Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) que comprovam a obtenção do **Zingiberenol II**.

 (3R,6S,7R)			
Literatura**	Experimental	Multiplicidade, J (Hz), n° de H	Atribuição
5,66-5,48	5,70 – 5,62	m, 2H	H1 e H2
5,10	5,14 – 5,09	m, 1H	H10
2,13-1,83	2,07 – 1,85	m, 4H	OH, H6 e H9
1,69	1,71	s, 3H	H12 ou H13
1,60	1,63	s, 3H	H12 ou H13
1,28	1,30	s, 3H	H15
1,09-1,75	1,57 – 1,41 e 1,28 – 1,17	m, 7H	H4, H5, H7, H8
0,88*	0,91	d, $J = 6,9$ Hz e 1H	H14 (presença de dois isômeros)
0,84*	0,87	d, $J = 6,8$ Hz e 2H	

** (FLISAK & HALL, 1986); *(HAGIWARA *et al.*, 2002)

Fonte: O autor (2024).

Os espectros de RMN de ^{13}C também possuem muitas semelhanças, mas um pico em específico distingue os isômeros. No Zingiberenol I, é possível observar o pico em 69,8 ppm relativo ao C ligado ao grupo OH (Figura 15). Já no Zingiberenol II, o pico é observado em 67,5 ppm (Figura 16). Esses picos estão em conformidade com o descrito na literatura (OUATTARA *et al.*, 2014), e as Tabelas 11 (Zingiberenol I) e 12 (Zingiberenol II) mostram essa comparação dos dados experimentais com os da literatura.

Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do **Zingiberenol I**.

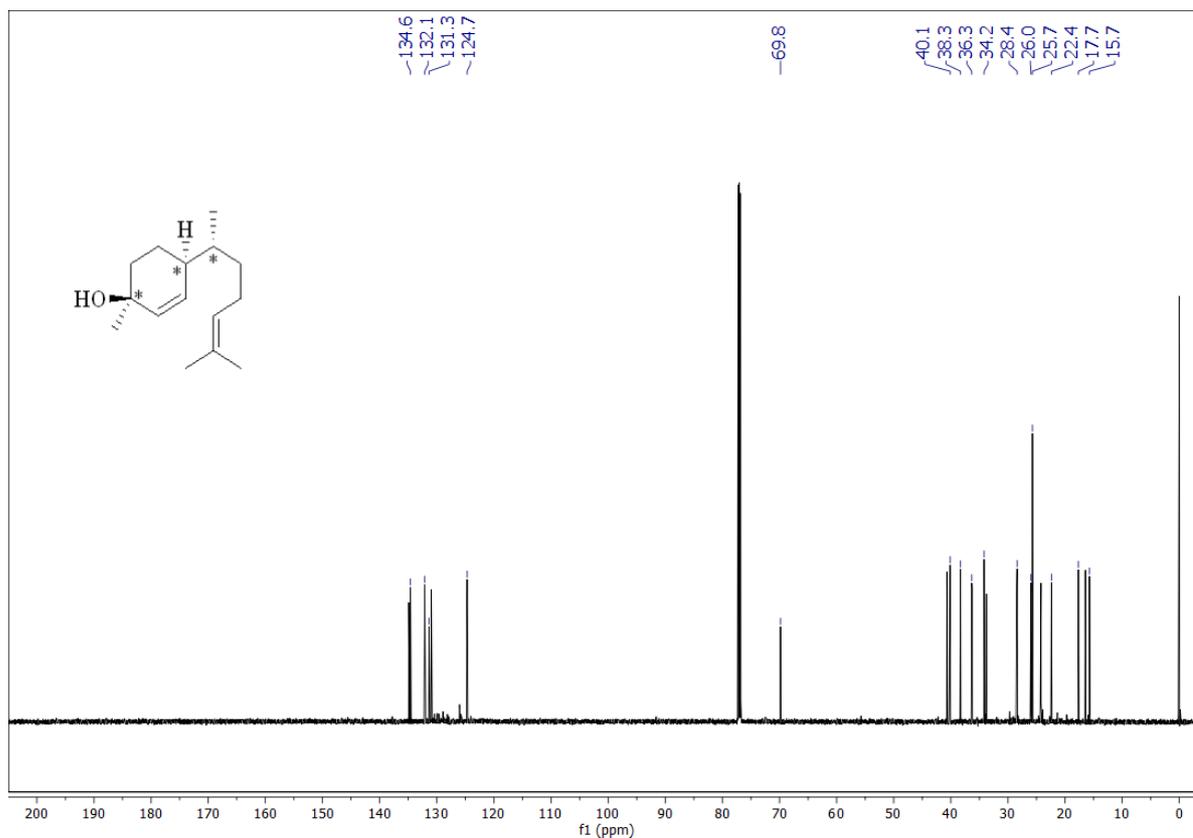
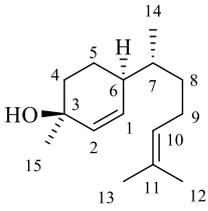


Tabela 11: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) que comprovam a obtenção do **Zingiberenol I**.

 (3S,6S,7R)		
Literatura** ^{13}C δ (ppm)	Experimental ^{13}C δ (ppm)	Atribuição
134,6	134,6	C1 ou C2
132,1	132,1	C1 ou C2
131,3	131,3	C11
124,7	124,7	C10
69,8	69,8	C3
40,1	40,1	C6

38,3	38,3	C7
36,2	36,3	C9
34,2	34,2	C4
28,4	28,4	C5 ou C8
26,0	26,0	C5 ou C8
25,7	25,7	C12 ou C13
22,3	22,4	C12 ou C13
17,7	17,7	C14 ou C15
15,7	15,7	C14 ou C15

** (OUATTARA *et al.*, 2014)

Fonte: O autor (2024).

Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do **Zingiberenol II**.

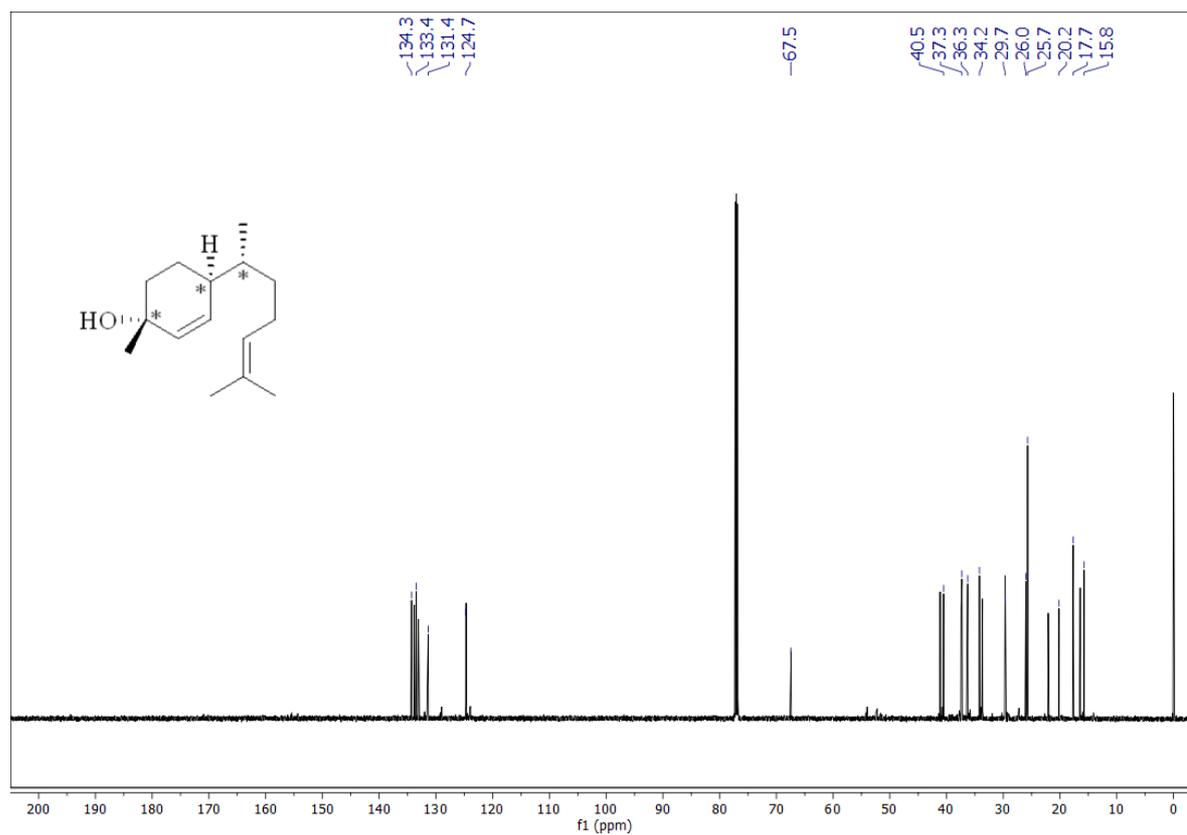
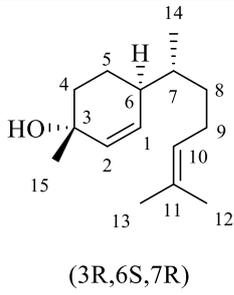


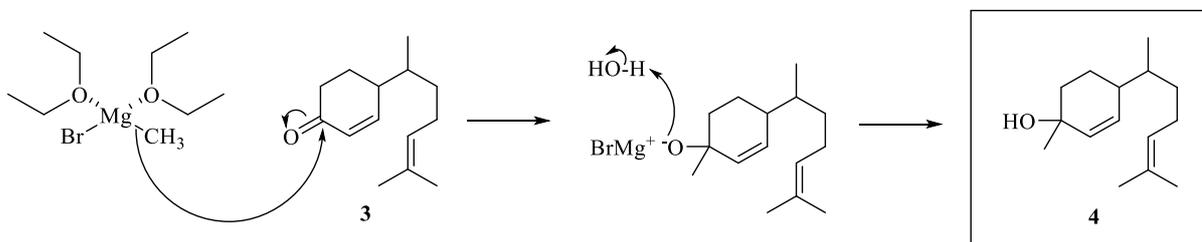
Tabela 12: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) que comprovam a obtenção do **Zingiberenol II**.

 <p>(3R,6S,7R)</p>		
Literatura** ^{13}C δ (ppm)	Experimental ^{13}C δ (ppm)	Atribuição
134,3	134,3	C1 ou C2
133,4	133,4	C1 ou C2
131,3	131,4	C11
124,7	124,7	C10
67,4	67,5	C3
40,5	40,5	C6
37,3	37,3	C7
36,2	36,3	C9
34,2	34,2	C4
29,7	29,7	C5 ou C8
26,0	26,0	C5 ou C8
25,7	25,7	C12 ou C13
20,1	20,2	C12 ou C13
17,7	17,7	C14 ou C15
15,7	15,8	C14 ou C15

** (OUATTARA *et al.*, 2014)

Fonte: O autor (2024).

Uma atribuição preliminar foi representada nas tabelas 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11 e 12. Para confirmação dessa atribuição, teriam que ser realizados espectros de 2D.

5.3.1 Descrição do mecanismo de reação da Etapa 3**Esquema 16:** Proposta de mecanismo para a Etapa 3.

Fonte: O autor (2024).

Nessa etapa, o intermediário **3** foi submetido à uma adição nucleofílica com o organometálico de Grignard, produzindo o feromônio sexual zingiberenol (Esquema 16). O carbono nucleofílico do reagente de Grignard ataca o carbono eletrofílico da carbonila da cetona, resultando na formação de um intermediário alcóxido, estabilizado pela ligação iônica do oxigênio com o magnésio. Ao final da reação, o intermediário foi tratado com solução aquosa de NH_4Cl , usada para protonação do átomo de oxigênio, resultando na formação do álcool de interesse.

6 CONCLUSÃO

De forma conclusiva, neste trabalho, a química de fluxo contínuo foi aplicada na síntese do zingiberenol, feromônio sexual do *Tibraca limbativentris*, alcançando resultados significativos em termos de inovação. Na Etapa 1, o citronelal, escolhido como material de partida, foi submetido a uma condensação aldólica, resultando na formação de uma nova ligação C=C, obtendo assim o composto 2, que teve um bom rendimento bruto de 70%. A pureza deste composto foi confirmada pelos espectros de RMN, permitindo seu uso sem necessidade de purificação prévia.

A Etapa 2, por sua vez, envolveu uma anelação de Robinson, seguida por hidrólise do éster e descarboxilação, resultando na ciclização para formação de um anel de seis membros contendo uma dupla ligação e uma carbonila, formando assim o composto 3. Embora esta etapa não tenha sido adaptada para o fluxo contínuo devido à complexidade do processo e limitações de equipamento, a análise dos resultados sugere que a possibilidade de transposição para o fluxo contínuo não foi descartada, sendo considerada viável em futuros aprimoramentos.

Ressalta-se, em especial, a etapa 3, que se trata de uma adição nucleofílica com reagente de Grignard, onde tem-se a adição de um grupo metila à molécula e a formação de um álcool. Essa reação foi realizada em fluxo contínuo e em larga escala, com um tempo excelente de apenas 2 minutos, resultando em um rendimento de 52%. Esses resultados são notáveis, pois demonstram a capacidade do fluxo contínuo de realizar reações rápidas e eficientes, mesmo que sejam necessárias melhorias no processo para obtenção de um rendimento ainda melhor.

No geral, a síntese do zingiberenol, por meio de técnicas de fluxo contínuo, mostrou-se não apenas viável, mas também promissora para aplicação em larga escala. O sucesso das etapas 1 e 3, transpostas do sistema de batelada para o fluxo contínuo, reforça a importância desta abordagem na síntese de compostos orgânicos, oferecendo caminhos para otimizações e adaptações em processos sintéticos de interesse acadêmico e industrial.

7 PERSPECTIVAS

- Aprimoramento das etapas 1 e 3 para obtenção de melhores rendimentos.
- Otimização e transposição da etapa 2 para o regime de fluxo contínuo.
- Montagem de um sistema contínuo e automatizado, contendo as três etapas de síntese de modo modular em fluxo contínuo.

REFERÊNCIAS

AKTAR, W.; PARAMASIVAM, M.; SENGUPTA, D.; PURKAIT, S.; GANGULY, M.; BANERJEE, S. Impact assessment of pesticide residues in fish of Ganga river around Kolkata in West Bengal. *Environ. Monit. Assess.*, v.157, p. 97-104, 2008.

ALFANO, A. I.; GARCÍA-LACUNA, J.; GRIFFITHS, O. M.; LEY, S. V.; BAUMANN, M. Continuous flow synthesis enabling reaction discovery. *Chem. Sci.*, v.15, p.4618-4630, 2024.

ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, P. P. *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth Heinemann, Oxford, ed. 4, 1997.

AVENDAÑO, A. B.; AYALA, V. E. G.; ELEUTERIO, A. S.; VARGAS, A. C. A Free-Radical and Protecting-Group-Free Approach to (–)-Boschnialactone and γ -Lycorane. *Synthesis*, v.51, p. 2207-2213, 2019.

BECK, H. P.; BOOKER, S. K.; BREGMAN, H.; CEE, V. J. et al. WO 2015/129926 A1–Pyrazole Amide Derivative. World Intellectual Property Organization (WIPO), 2015.

BERNARDES, M.F.F.; PAZIN, M.; PEREIRA, L.C.; DORTA, D.J. Impact of Pesticides on Environmental and Human Health. In *Toxicology Studies-Cells, Drugs and Environment*, InTech, p. 195-233, 2015.

BLASSIOLI-MORAES, M. C.; KHRIMIAN, A.; MICHEREFF, M. F. F.; MAGALHÃES, D. M.; HICKEL, E.; DE FREITAS, T. F. S.; BARRIGOSI, J. A. F. *et al.* Male-Produced Sex Pheromone of *Tibraca limbativentris* Revisited: Absolute Configurations of Zingiberenol Stereoisomers and their Influence on Chemotaxis Behavior of Conspecific Females. *J. Chem. Ecol.*, v. 46, p.1-9, 2020.

BLASSIOLI-MORAES, M. C.; LAUMANN, R. A.; MICHEREFF, M. F. F.; BORGES, M. *Semiochemicals for Integrated Pest Management*. *Sust. Agrochem.*, p.85-112, 2019.

BORCSEK, B.; BENE, G.; SZIRBIK, G.; DORMÁN, G.; JONES, R.; ÜRGE, L.; DARVAS, F. Rapid catalyst evaluation for Sonogashira coupling in continuous flow. *Arkivoc*, p.186–195, 2012.

BORGES, M.; MORAES, M. C. B.; PEIXOTO, M. F.; PIRES, C. S. S.; SUJII, E. R.; LAUMANN, R. A. Monitoring the Neotropical brown stink bug *Euschistus heros* (F.) (Hemiptera: Pentatomidae) with pheromone-baited traps in soybean fields. *J. Appl. Entomol.*, p.68-80, v. 135, 2011.

BREZOLIN, A. N.; MARTINAZZO, J.; MUENCHEN, D. K. *et al.* Tools for detecting insect semiochemicals: a review. *Anal. Bioanal. Chem.*, v.410, p.4091–4108, 2018.

BUGARIN, A.; JONES, K. D.; CONNELL, B. T. Efficient, direct α -methylenation of carbonyls mediated by diisopropylammonium trifluoroacetate. *Chem. Commun.*, v.46, p.1715-1717, 2010.

CAPALDO, L.; WEN, Z.; NOËL, T. A field guide to flow chemistry for synthetic organic chemists. *Chem. Sci.*, v.14, p.4230-4247, 2023.

CEPEA & CNA. Sumário Executivo, PIB do agronegócio. Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada e Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil, 2024. Disponível online: [https://cepea.esalq.usp.br/upload/kceditor/files/Cópia%20de%20PIB%20do%20Agronegócio_Sumário%20Executivo%20\(1\).pdf](https://cepea.esalq.usp.br/upload/kceditor/files/Cópia%20de%20PIB%20do%20Agronegócio_Sumário%20Executivo%20(1).pdf) (acessado em 24 de maio de 2024).

CHERKASOV, N.; ADAMS, S. J.; BAINBRIDGE, E. G. A.; THORNTON, J. A. M. continuous stirred tank reactors in fine chemical synthesis for efficient mixing, solids-handling, and rapid scale-up. *React. Chem. Eng.*, v.8, p.266-277, 2023.

CLB. Semioquímicos: produtos biológicos que mudam o comportamento das pragas, 2022. Disponível online: <https://croplifebrasil.org/conceitos/semioquimicos/> (acessado em 11 de julho de 2024).

COLLI M. Explorando a produção de arroz: maiores produtores no Brasil e no mundo. *AgroAdvance*, 2024. Disponível online: <https://agroadvance.com.br/blog-producao-de-arroz-no-brasil/>, acessado em 29 de julho de 2024.

CONAB. Mapeamento da Conab e da ANA identifica 1,3 milhão de hectares de arroz irrigado. Companhia Nacional de Abastecimento (Conab), 2020. Disponível online: <https://www.conab.gov.br/ultimas-noticias/3569-mapeamento-da-conab-e-da-ana-identifica-1-3-milhao-de-hectares-de-arroz-irrigado-no-brasil#:~:text=e%20Promoção%20Institucional-Mapeamento%20da%20Conab%20e%20da%20ANA%20identifica%201%2C3,de%20hectares%20de%20arroz%20irrigado&text=O%20arroz%20irrigado%20concentra%2077,área%20e%2010%25%20da%20produção>, acessado em 29 de julho de 2024.

COSTA, H. da S.; SEIDEL, E. J.; PAZINI, J. de B.; SILVA, A. M. da.; SILVA, F. F.; MARTINS, J. F. S.; BARRIGOSI, J. A. F. Mapping of spatiotemporal distribution of *Tibraca limbativentris* Stal (Hem.: Pentatomidae) in flooded rice crop in Southern Brazil. Rev. Bras. Entomol., v.63, p.205-211, 2019.

CUI, X.; GE, Y.; TAN, S. M.; JIANG, H.; TAN, D.; LU, Y.; LEE, R.; TAN, C. (Guanidine) copper Complex-Catalyzed Enantioselective Dynamic Kinetic Allylic Alkynylation Under Biphasic Condition. J. Am. Chem. Soc., v. 140, p. 8448-8455, 2018.

DE SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. Reações Sob Fluxo Contínuo: da Química Verde a um Processo Verde. Rev. Virtual Quím., v.6, n.1, p.34-43, 2014.

DUEÑAS-LÓPEZ, M. A. *Tibraca limbativentris* (rice stem bug). CABI, 2022. Disponível online: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.1079/cabicompndium.53851>, acessado em 29 de julho de 2024.

EMBRAPA. VII Plano Diretor da Embrapa 2020-2030. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), 2020. Disponível online: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/217274/1/VII-PDE-2020.pdf> (acessado em 24 de maio de 2024).

ERKKILÄ, A.; PIHKO, P. M. Rapid Organocatalytic Aldehyde-Aldehyde Condensation Reactions. Eur. J. Org. Chem., v.2007, p.4205-4216, 2007.

ESTATÍSTICAS ECONÔMICAS. IBGE prevê safra de 306,5 milhões de toneladas para 2024, com queda de 2,8 % frente a 2023. Agência de notícias do IBGE - Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística, 2024. Disponível online: [https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38865-ibge-preve-safra-de-306-5-milhoes-de-toneladas-para-2024-com-queda-de-2-8-frente-a-2023#:~:text=Já%20a%20safra%20de%202023,de%20hectares\)%20frente%20a%202022](https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38865-ibge-preve-safra-de-306-5-milhoes-de-toneladas-para-2024-com-queda-de-2-8-frente-a-2023#:~:text=Já%20a%20safra%20de%202023,de%20hectares)%20frente%20a%202022) (acessado em 24 de maio de 2024).

FAO. Integrated Pest Management (IPM). Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), 2024. Disponível online: <https://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/compendium/scpi-practices/integrated-pest-management/en/>, acessado em 15 de julho de 2024.

FENIK, J.; TANKIEWICZ, M.; BIZIUK, M. Properties and determination of pesticides in fruits and vegetables. *Trends Analyt. Chem.*, v.30, n.6, p.814-826, 2011.

FERLIN, F.; VALENTINI, F.; SCIOSCI, D.; MENZIO, J.; CRAVOTTO, G.; MARTINA, K. *et al.* Si-Gly-CD-PdNPs as a hybrid heterogeneous catalyst for environmentally friendly continuous flow Sonogashira cross-coupling. *Green Chem.*, v.23, p.7210-7218, 2021.

FERNANDES, R. A.; KHATUN, G. N.; MOHARANA, S. 1.17 - Chiral pool synthesis: starting from terpenes. *Comprehensive Chirality (Second Edition)*, Acad. Press, p. 542-580, 2024.

FERREIRA, I. Em 2022, Sorriso (MT) manteve a liderança na produção agrícola. Agência de notícias do IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2023. Disponível online: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/37894-em-2022-sorriso-mt-manteve-a-lideranca-na-producao-agricola#:~:text=O%20valor%20de%20produção%20das,%2C8%25%20frente%20a%202021> (acessado em 24 de maio de 2024).

FILHO, M. M.; MICHEREFF, M. F. F. Controle de pragas na agricultura brasileira: estamos no rumo da sustentabilidade? Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), 2017. Disponível online: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/bitstream/doc/1077157/1/Sustentabilidadeehorticultura288317.pdf> (acessado em 24 de maio de 2024).

FLISAK, J. R.; HALL, S. S. Efficient Syntheses of β - Sesquiphellandrene and Zingiberenol Employing a Tandem Arylation-Multistep Reduction-Hydrolysis Sequence. *Synth. Commun.*, v. 16, p. 1217-1228, 1986.

GAZZIERO, D. L. P. Misturas de agrotóxicos em tanque nas propriedades agrícolas do Brasil. *Planta Daninha*, v.33, n.1, p.83-92, 2015.

GOODINE, T.; OELGEMÖLLER, M. *Corymbia citriodora*: a valuable resource from Australian flora for the production of fragrances, repellents, and bioactive compounds. *Chem. Bio. Eng. Reviews*, v.7, p. 170-192, 2020.

GRILLO, G.; CINTAS, P.; COLIA, M.; GAUDINO, E. C.; CRAVOTTO, G. Process intensification in continuous flow organic synthesis with enabling and hybrid technologies. *Front. Chem. Eng.*, v.4, 2022.

HAGIWARA, H.; OKABE, T.; ONO, H.; KAMAT, V. P.; HOSHI, T.; SUZUKI, T.; ANDO, M. Total synthesis of bisabolane sesquiterpenoids, α -bisabol-1-one, curcumene, curcuphenol and elvirol: utility of catalytic enamine reaction in cyclohexenone synthesis. *J. Chem. Soc.*, v.1, p.895-900, 2002.

HAYES, H. L. D.; MALLIA, C. J. Continuous flow chemistry with solids: a review. *Org. Process Res.Dev.*, v.28, p.1327-1354, 2024.

HEINEMANN, A. B.; DA SILVA, S. C.; PINHEIRO, B. S. Arroz: características da planta. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), 2021. Disponível online: <https://www.embrapa.br/agencia-de-informacao-tecnologica/cultivos/arroz/pre-producao/caracteristicas/caracteristicas-da-planta>, acessado em 29 de julho de 2024.

HERETSCH, P. Modern flow chemistry – prospect and advantage. *Beilstein J. Org. Chem.* v.19, p. 33–35, 2023.

JUNIOR, G. M.B.; JUNIOR, A. F. C.; CHAGAS, L. F. B.; FILHO, M. R. C.; MILLER, L. O.; SANTOS, G. R. Controle biológico de fitopatógenos por *Bacillus subtilis in vitro*. *Open J.*

System, Universidade Federal do Amapá: Portal de Periódicos da UNIFAP, v.7, p.45-51, 2017. Disponível online: <https://core.ac.uk/download/pdf/233921686.pdf> (acessado em 24 de maio de 2024).

LENARDÃO, E. J; BOTTESELLE, G. V. AZAMBUJA, F.; PERIN, G.; JACOB, R. G. Citronellal as key compound in organic synthesis. *Tetrahedron*, v. 63, p. 6671-6712, 2007.

LEY, S. V.; CHEN, Y.; ROBINSON, A.; OTTER, B.; GODINEAU, E.; BATTILOCCHIO, C. A Comment on Continuous Flow Technologies within the Agrochemical Industry. *Org. Process Res. Dev.*, v.25, n.4, p.713-720, 2021.

MACHADO, A.; MIRANDA, L. S. M.; PANDOLI, O. G.; DE SOUZA, R. O. M. A. Microreactors: New Opportunities in Chemical Synthesis. *Rev. Virtual Quim.*, v. 6, p. 1076-1085, 2014.

MAMMADOV, J.; BUYYARAPU, R.; GUTTIKONDA, S. K.; PARLIAMENT, K.; ABDURAKHMONOV, I. Y.; KUMPATLA, S. P. Wild relatives of maize, rice, cotton, and soybean: treasure troves for tolerance to biotic and abiotic stresses. *Front. Plant. Sci.*, v.9, p.886, 2018.

MAPA. Histórico de Perdas na Agricultura Brasileira 2000-2021. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), 2022. Disponível online: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/riscos-seguro/seguro-rural/publicacoes-seguro-rural/historico-de-perdas-na-agricultura-brasileira-2000-2021.pdf> (acessado em 24 de maio de 2024).

MARTINS, J. F. S.; BARRIGOSSI, J. A. F.; OLIVEIRA, J. V.; CUNHA, U. S. Situação do manejo integrado de insetos-praga na cultura do arroz no Brasil. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), 2009. Disponível online: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/783492/1/documento290.pdf>, acessado em 29 de julho de 2024.

MELO, M. S.; SENA, L. C. S.; BARRETO, F. J. N.; BONJARDIM, L. R.; ALMEIDA, J. R. G. S.; LIMA, J. T.; De SOUSA D. P.; Quintans-Júnior, L. J. Antinociceptive effect of citronellal in mice. *Pharm. Biol.*, v.48, p.411-416, 2010.

MOHAMED, D. K. B.; YU, X.; LI, J.; WU, J. Reaction screening in continuous flow reactors. *Tetrahedron Lett.*, v.57, p.3965-3977, 2016.

OLIVEIRA, Márcio Wandré Morais de. Estudo da ecologia química do percevejo praga do arroz *Oebalus poecilus* (Dallas, 1851): identificação, síntese e bioensaios em laboratório do feromônio sexual. 2011. xi., 122 f. Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

OUATTARA, Z. A.; BOTI, J.B.; AHIBO, A.C.; SUTOUR, S.; CASANOVA, J.; TOMI, F.; BIGHELLI, A. The key role of ¹³C NMR analysis in the identification of individual components of *Polyalthia longifolia* leaf oil. *Flavour Frag. J.*, v. 29, p. 371-379, 2014.

PATIL, M.; KAPDI, A. R.; KUMAR, A.V. Magnetically recyclable iron oxide nanoparticles for the α -cyanation of amines under acid free conditions and the formal synthesis of Praziquantel. *RSC Adv.*, v. 5, p. 54505-54509, 2015.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. Saúde e ambiente em sua relação com o consumo de agrotóxicos em um pólo agrícola do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v.23, p.612-621, 2007.

PLUTSCHACK, M. B.; PIEBER, B.; GILMORE, K.; SEEBERGER, P. H. The hitchhiker's guide to flow chemistry. *Chem. Rev.*, v.117, p.11796-11893, 2017.

RAD, S. M.; RAY, A. K.; BARGHI, S. Water pollution and agriculture pesticide. *Clean Technol.*, v.4, p. 1088-1102, 2022.

RUBIO L., licenciado sob CC BY 4.0, "*Tibraca limbativentris*". 2016. Disponível online: <https://openverse.org/image/05597a7a-612f-4784-9495-1f07a09aab4d?q=Tibraca%20limbativentris> (acessado em 30 de julho de 2024).

SEEMANN, A.; PANTEN, J.; KIRSCHNING, A. Flow chemistry under extreme conditions: Synthesis of macrocycles with musklike olfactoric properties. *J. Org. Chem.*, v.86, p.13924-13933, 2021.

SILVA, O. F.; WANDER, A. E. Arroz: importância econômica e social. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), 2023. Disponível online: <https://www.embrapa.br/agencia-de-informacao-tecnologica/cultivos/arroz/pre-producao/socioeconomia/importancia-economica-e-social>, acessado em 29 de julho de 2024.

SOLOMON, B.; SAHLE, F.F.; GEBRE-MARIAM, T.; ASRES, K.; NEUBERT, R.H.H. Microencapsulation of citronella oil for mosquito-repellent application: formulation and in vitro permeation studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.80, p.61-66, 2012.

SONGKRO, S.; HAYOOK, N.; JAISAWANG, J. et al. Investigation of inclusion complexes of citronella oil, citronellal and citronellol with β -cyclodextrin for mosquito repellent. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*, v.72, p.339-355, 2012.

SOUZA, J. R.; FERREIRA, E.; FILHO, A. C.; BOIÇA, A. L.; CHAGAS, E. F.; MONDEGO, J. M. Divergência genética de cultivares de arroz quanto à resistência a *Tibraca limbativentris* Stål (Hemiptera: Pentatomidae). *Neotrop. Entomol.*, v.38, p.671-676, 2009.

STRASSEMAYER, J.; DAEHMLOW, D.; DOMINIC, A.; LORENZ, S.; GOLLA, B. Synopsweb, an online tool for environmental risk assessment to evaluate pesticide strategies on field level. *Crop Protect.*, v.97, p.28-44, 2017.

TUDI, M.; DANIEL, R. H.; WANG, L.; LYU, J.; SADLER, R.; CONNELL, D.; CHU, C.; PHUNG, D. T. Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, v.18, p.1112, 2021.

UHLMANN, E.; HOHWIELER, E.; GEISERT, C. Intelligent production systems in the era of industry 4.0-Changing mindsets and business models. *J. Mach. Eng.*, v.17, p.5-24, 2017.

VOGEL, A. I. A Textbook of Practical Organic Chemistry: Including Qualitative Organic Analysis; Longmans, Green and Company, ed.3, 1956.

WHITE, J.D.; AMEDIO, J.C.; GUT, S.; OHIRA, S.; JAYASINGHE, L.R. Stereoselective Synthesis of the Pyrrolidine Alkaloids (-) – Integerrimine and (+)-Usaramine. *J. Org. Chem.*, v. 57, p. 2270-2284, 1992.

WILES, C.; WATTS, P. Continuous process technology: a tool for sustainable production. *Green Chem.*, v.16, p.55–62, 2014.

WITZGALL, P.; KIRSCH, P.; CORK, A. Sex pheromones and their impact on pest management. *J. Chem. Ecol.*, p.80-100, v.36, 2010.

ZAHN, D. K.; MOREIRA, J. A.; MILLAR, J. G. Identification, Synthesis, and Bioassay of a Male-Specific Aggregation Pheromone from the Harlequin Bug, *Murgantia histrionica*. *J. Chem. Ecol.*, v.34, p.238-251, 2008.

ZARBIN, P. H. G.; RODRIGUES, M. A. C. M. Feromônios de insetos: tecnologia e desafios para uma agricultura competitiva no Brasil. *Quím. Nova*, v.32, p.722-731, 2009.