

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



LACTONAS EN SINTESIS DE FEROMONAS

Por:

ARTURO CISNEROS FARIAS

*Como Requisito Parcial para
obtener el grado de:*

MAESTRO EN CIENCIAS

especialidad en

QUIMICA ORGANICA

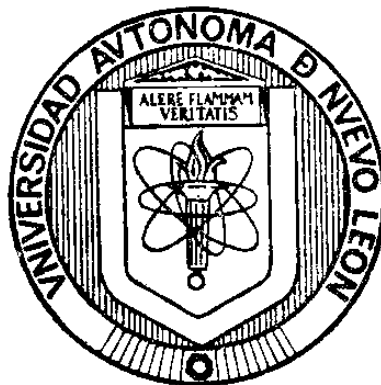
DICIEMBRE, 1997

U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
WASHINGTON, D.C. 20535

1997 LACTONAS ENSENTES FEROMONAS A.C.F.

TM
Z5521
FCQ
1997
C5

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



LACTONAS EN SÍNTESIS DE FEROMONAS

Por:

ARTURO CISNEROS FARIAS

Como Requisito Parcial para

obtener el grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS

especialidad en

QUIMICA ORGANICA

DICIEMBRE, 1997

TM
Z5521
FCQ
1997
CS

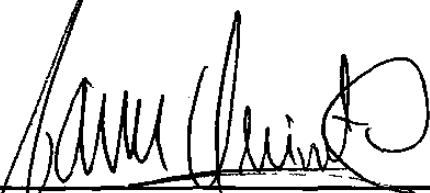
0118-10160




**FONDO
TESIS**

LACTONAS EN SINTESIS DE FEROMONAS

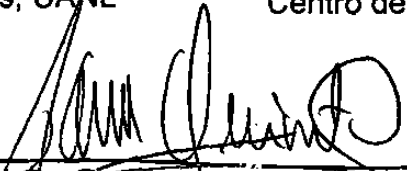
Aprobación de la Tesis:




Dr. Ramiro Quintanilla Licea
Asesor
Fac de Ciencias Químicas, UANL



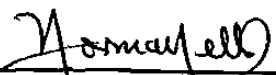
Dr. Alfredo Rosales Jasso
Co-asesor
Centro de Inv. en Química Aplicada



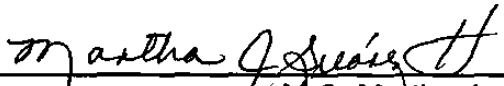
Dr. Ramiro Quintanilla Licea
Presidente



Dr. José M. Viader Salvadó
Secretario



Dra. Norma Nelly Treviño Flores
Vocal



M.C. Martha A. Suárez Herrera
Coordinadora de la Escuela de Graduados en Ciencias:

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Ramiro Quintanilla Licea y al Dr. Alfredo Rosales Jasso, asesores de mi tesis. Así como a la Dra. Norma Nelly Treviño Flores y al Dr. José M. Viader Salvadó por aceptar ser parte del Comité de Tesis y por sus valiosas sugerencias e interés en la revisión del presente trabajo.

Al Centro de Investigación en Química Aplicada por las facilidades brindadas para el desarrollo del presente estudio.

A mis compañeros del CIQA por el apoyo y la ayuda para la realización de este trabajo de investigación.

A la M.C. Martha A. Suárez Herrera por su valiosa orientación durante la aceptación y preparación de la presente tesis.

Y muy especialmente a mi esposa Leticia Barajas Bermudez y a mis hijas Viridiana y Berenice por su ayuda y apoyo moral que siempre me brindaron durante la elaboración del presente trabajo.

A MI ESPOSA

LETICIA BARAJAS BERMUDEZ

Con todo mi amor por su ejemplo de superación, su apoyo y valiosos consejos para impulsarme a concluir mis estudios de Maestría.

A MIS HIJAS

**BERENICE CISNEROS BARAJAS
Y
VIRIDIANA CISNEROS BARAJAS**

Con todo mi amor ya que por ellas trato de superarme día con día.

A MIS PADRES

SR. MATEO CISNEROS LOPEZ
Y
SRA. AURORA FARIAS DE CISNEROS

Con todo el amor y respeto por haberme guiado siempre por el camino correcto con su buen ejemplo.

A MIS HERMANOS

ALMA SILVIA
MARTIN
TOMAS ALEJANDRO
FRANCISCO JAVIER
BLANCA AURORA
JAIME
OSVALDO HERNAN

Como muestra del cariño y del amor que les tengo.

A TODOS MIS FAMILIARES Y AMIGOS

Con estimación y afecto.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCION	1
1.1 Los insectos y su Control Químico	1
1.2 Manejo Integral de Plagas	2
1.3 Las Feromonas en el Manejo Integral de Plagas	3
1.4 Objetivo del Trabajo	6
2. ANTECEDENTES	9
2.1 Metodologías de Síntesis de la Feromona de la Palomilla del Durazno	9
2.1.1 Síntesis Estereoselectiva del Doble Enlace Carbono Carbono (C=C), por Reducción de Alquinos	10
2.1.2 Síntesis Estereoselectiva del Doble Enlace C=C, Mediante la Reacción de Wittig y Reacciones Relacionadas	15
2.1.3 Reacciones Misceláneas	18
2.2 Metodologías de Síntesis de la Feromona de la Palomilla del Abeto Douglas	20
2.2.1 Síntesis Estereoselectiva del Doble Enlace C=C, por Reducción de Alquinos	20
2.2.2 Síntesis Estereoselectiva del Doble Enlace C=C, vía la Reacción de Wittig y la Reacción de Horner -Emmons	25
2.2.3 Reacciones Misceláneas	29
2.3 Metodologías de Síntesis de la Feromona del Escarabajo Descortezador.	34
2.4 Metodologías de Síntesis de la Feromona del Escarabajo Vagabundo	36
2.5 Metodologías Generales para la Síntesis de Feromonas con Estructuras Químicas del Tipo Lactonas.	40
3. JUSTIFICACION.	43
4. METODOLOGIA.	45

4.1	Síntesis de Hidroxi cetonas	45
4.2	Síntesis de (Z)-6-eneicosen-11-ona	46
4.3	Síntesis de (Z)-7-nonadecen-11-ona	47
4.4	Síntesis de (Z)-7-eicosen-11-ona	47
4.5	Síntesis de γ -hexanolactona	48
4.6	Síntesis de γ -dodecanolactona	48
5.	PARTE EXPERIMENTAL	49
5.1	Purificación de Disolventes	49
5.2	Seguimiento del Progreso de las Reacciones	49
5.3	Purificación de los Productos Obtenidos	50
5.4	Caracterización de los Productos	50
5.5	Preparación de Clorocromato de Piridinio (PCC)	51
5.6	Titulación de Alquil-litio por el Método de Gilman	51
5.7	Síntesis General de Hidroxi Cetonas	52
5.7.1	Obtención de 6-hidroxi-3-hexanona	53
5.7.2	Obtención de 1-hidroxi-4-dodecanona	53
5.7.3	Obtención de 1-hidroxi-4-tridecanona	53
5.7.4	Obtención de 1-hidroxi-5-pentadecanona	54
5.8	Síntesis General de Ceto Aldehídos	54
5.8.1	Preparación de 4-oxododecanal	55
5.8.2	Preparación de 4-oxotridecanal	55
5.8.3	Preparación de 5-oxopentadecanal	55
5.9	Preparación General de Bromuro de Alquiltrifenilfosfonio	55
5.9.1	Bromuro de Hexiltrifenilfosfonio	56
5.9.2	Bromuro de Heptiltrifenilfosfonio	56
5.10	Síntesis de la (Z)-6-eneicosen-11-ona	56
5.11	Determinación de la Relación de Isómeros Z:E	57
5.12	Síntesis de la (Z)-7-nonadecen-11-ona	57
5.13	Síntesis de la (Z)-7-eicosen-11-ona	58
5.14	Metodología General para la Obtención de Ceto Acidos	59
5.14.1	Obtención del Acido 4-oxohexanoico	59
5.14.2	Obtención del Acido 4-oxododecanoico	59
5.15	Síntesis de γ -dodecanolactona	60
5.16	Síntesis de γ -hexanolactona	60
6.	RESULTADOS Y DISCUSION	61
7.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	98
8.	BIBLIOGRAFIA	102

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Espectro de IR de 1-hidroxi-5-pentadecanona	67
2. Espectro de ¹ H RMN de 1-hidroxi-5-pentadecanona	68
3. Espectro de IR de 1-hidroxi-4-tridecanona	70
4. Espectro de ¹ H RMN de 1-hidroxi-4-tridecanona	71
5. Espectro de ¹³ C RMN de 1-hidroxi-4-tridecanona	72
6. Espectro de ¹ H RMN de (Z)-6-eneicosen-11-ona	80
7. Espectro de IR de (Z)-6-eneicosen-11-ona	81
8. Cromatograma de los Epóxidos de (Z)-6-eneicosen-11-ona	83
9. Espectro de ¹ H RMN de (Z)-7-eicosen-11-ona	84
10. Espectro de ¹ H RMN de (Z)-7-nonadecen-11-ona	85
11. Espectro de IR del ácido 4-oxododecanoico	89
12. Espectro de ¹ H RMN del ácido 4-oxododecanoico	90
13. Espectro de ¹³ C RMN del ácido 4-oxododecanoico	91
14. Espectro de IR de γ -dodecanolactona	94
15. Espectro de ¹ H RMN de γ -dodecanolactona	95

NOMENCLATURA

Ac	Acetil
AcO	Acetato
at-g	Atomo Gramo
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
Bu	Butil
CCD	Cromatografía en Capa Delgada
CDCl_3	Cloroformo Deuterado
CH_2N_2	Diazometano
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
^{13}C RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
DHP	Dihidropiraniol
Dibal-H	Hidruro de Diisobutilaluminio
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dpppNiCl_2	Dicloruro de 1,3-bis-(difenilfosfina)propano Niquel
Et	Etil
g	Gramos
HMPA	Hexametilfosforoamida
^1H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno

IR	Infrarrojo
LiAlH_4	Hidruro de Litio y Aluminio
M	Molar
Me	Metil
MeO	Metoxi
Mhz	Megahertz
min	Minutos
ml	Mililitros
mg	Miligramos
Ms	Metansulfonilo
MsCl	Cloruro de Metansulfonilo
NaBH_4	Hidruro de Boro Sodio
$\text{NPCr}(\text{CO})_3$	(Naftaleno)tricarbonil Cromo (0)
PCC	Clorocromato de Piridinio
PDC	Dicromato de Piridinio
Ph	Fenil
ppm	Partes por Millón
PPTS	Paratoluensulfonato de Piridinio
pTs	Paratoluensulfonil
p-TSA	Acido Paratoluensulfónico
Py	Piridina
PPTS	Paratoluensulfonato de Piridinio
THP	Tetrahidropiranyl

RESUMEN

Arturo Cisneros Farías

Fecha de Graduación: Diciembre 1997

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

Título del Estudio: LACTONAS EN SÍNTESIS DE FEROMONAS

Número de páginas: 106

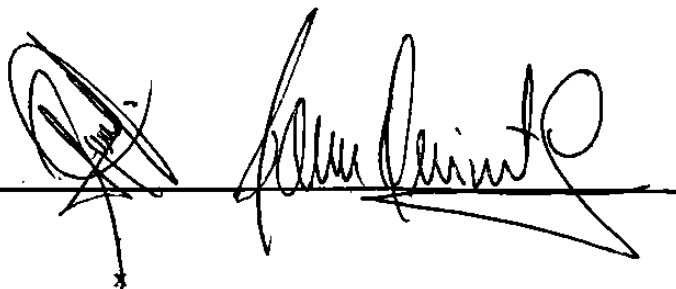
Candidato para el Grado de Maestría
en Ciencias con especialidad en
Química Orgánica

Area de Estudio: Síntesis Orgánica

Próposito y Método de estudio: Las feromonas, hormonas de comunicación de los insectos, han sido utilizadas con éxito en el manejo integral de plagas, con la ventaja de su selectividad y su nula toxicidad hacia otras especies u organismos. En el presente trabajo se desarrolló una nueva metodología general para sintetizar feromonas del tipo alquenonas y del tipo lactonas, a partir de hidroxicetonas obtenidas de la apertura de lactonas (δ y γ). El proceso utiliza una síntesis de tres etapas sumamente sencillas y fácil de implementar. La etapa principal es la adición nucleófila de un alquil litio a un anillo lactónico, ya sea de cinco ó seis miembros, para producir única y exclusivamente las correspondientes hidroxicetonas, compuestos difuncionales de cadena abierta de gran potencial sintético. Se sintetizaron las siguientes moléculas: feromona de la palomilla del abeto Douglas, *Orgyia pseudosugata*, (Z)-6-eneicosen-11-ona; los componentes de la feromona de la palomilla del durazno, *Carposina niponensis*, (Z)-7-nonadecen-11-ona y (Z)-7-eicosen-11-ona; la feromona del escarabajo descortezador, *Trogoderma glabrum*, γ -hexanolactona y la feromona del escarabajo vagabundo, *Blindus mandibularis*, γ -dodecanolactona.

Contribuciones y Conclusiones: Una de las contribuciones más relevantes del trabajo fue lograr la apertura de lactonas con alquil-litios, obteniéndose hidroxicetonas sin la formación del diol reportado en la literatura. Se demostró el potencial que tienen las hidroxicetonas como intermediarios en la síntesis de feromonas.

FIRMA DE LOS ASESORES:



CAPITULO 1

INTRODUCCION

1.1 Los Insectos y su Control Químico.

Los insectos son los organismos vivos más numerosos, son casi un millón de especies existentes y constituyen aproximadamente el 70% del reino animal. De estas especies, aproximadamente el 1% son consideradas plagas que afectan a humanos, animales domésticos y plantas.

En los Estados Unidos de Norte América, más de 600 especies son plagas económicamente importantes, ya que causan pérdidas de alrededor del 10% de la producción de los cultivos^{1,2}, éstas se han tratado de controlar mediante el uso de insecticidas convencionales.

La primera generación de insecticidas se usó antes de la Segunda Guerra Mundial. Estos consistían en compuestos extraídos de plantas tales como la nicotina, rotenona, veratrina y piretroides^{3,4} y en compuestos inorgánicos derivados de arsénico; estos últimos por ser tóxicos, representaban un gran peligro para el hombre, animales domésticos y aún para las plantas; haciéndose aún más crítica su utilización por su extremada persistencia en el medio ambiente^{5,6}.

La segunda generación de insecticidas apareció durante la Segunda Guerra Mundial, estaba constituida por un gran número de compuestos sintéticos organoclorados, organofosforados y carbamatos. Siendo favorables los primeros resultados obtenidos con su uso en la agricultura, ya que influyeron

considerablemente en el aumento del rendimiento de las cosechas. Sin embargo, en aquel entonces no se sospechaba el gran número y magnitud de los problemas ambientales que se generaron por el uso indiscriminado de dichas sustancias.

El uso indiscriminado de insecticidas generó diversos problemas ecológicos, de los cuales podemos enumerar tres de los más graves:

- a) Persistencia de sus efectos tóxicos en el medio ambiente.
- b) Su utilización extensiva, magnificó los riesgos derivados de su toxicidad para el ser humano y especies útiles o dignas de conservación^{7,8}.
- c) Surgimiento de variedades de insectos dañinos que generaron resistencia a dichos insecticidas⁹.

La resistencia que las plagas generaron hacia los insecticidas hicieron que su combate fuera una tarea mas difícil, ya que se tuvieron que diseñar nuevos insecticidas, con mayor toxicidad, para ser aplicados más frecuentemente y en mayores dosis.

1.2 Manejo Integral de Plagas.

Debido a las desventajas que presenta el uso indiscriminado de insecticidas convencionales, el hombre ha desarrollado nuevas alternativas para el control de los insectos dañinos, estas técnicas son conocidas como manejo integral de plagas⁸, entre las que se pueden mencionar:

- a) Desarrollo de plantas resistentes al ataque de plagas.
- b) Uso selectivo de pesticidas.
- c) Control biológico mediante el uso de depredadores naturales de plagas, u organismos patógenos.

- d) Supresión reproductiva por liberación de insectos esterilizados mediante radiación ó químicamente.
- e) Uso de feromonas y otros agentes de regulación del comportamiento de insectos.

Normalmente el control eficiente de plagas involucra la combinación de algunas de las alternativas anteriores.

1.3 Las Feromonas en el Manejo Integral de Plagas.

El uso de feromonas, como parte de un control integral de plagas, presenta grandes ventajas por ser muy específicas, es decir sólo afectan a insectos de una misma especie y no dañan a insectos que son benéficos ni a aquellos que son inofensivos, además de que no representan un riesgo toxicológico para otras especies u organismos¹⁰.

Las feromonas son compuestos químicos específicos (o mezclas de compuestos químicos), que liberan los insectos para comunicarse en forma interespecífica. Estas señales químicas pueden llevar mensajes de alarma, de rastreo, de marcaje territorial o de apareamiento¹¹, estas últimas son conocidas como feromonas de atracción sexual y son las que presentan mayores ventajas para ser utilizadas en el control de insectos. Estas son perceptibles por el macho a grandes distancias, en cantidades tan pequeñas como 10^{-7} μg .

Estas sustancias químicas han sido utilizadas, como parte de un control integral en el manejo de plagas agrícolas¹⁴ en:

- a) Trampas para monitorear niveles de población.
- b) Formulación como cebos, con insecticidas.
- c) Saturación del medio ambiente para evitar la agregación.

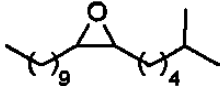
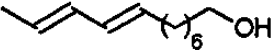

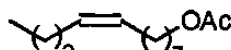
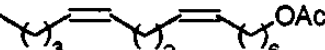
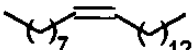
Un buen número de especies de la familia lepidóptera han sido clasificadas como plagas económicamente importantes. La mayoría de las estructuras de sus feromonas son alcoholes, acetatos o aldehídos alifáticos insaturados de cadena larga¹²; también cetonas alifáticas insaturadas han sido aisladas e identificadas. Por otra parte las estructuras de algunas feromonas de escarabajos han sido identificadas como cíclicas, del tipo lactonas¹³.

Actualmente algunas feromonas, de plagas que atacan cultivos importantes a nivel mundial, se encuentran disponibles comercialmente y han sido usadas en programas de manejo integral de plagas; algunas de ellas se muestran en la tabla 1.

En particular, podemos mencionar que en México el grupo Pulsar está utilizando en sus cultivos de tomate y tabaco un control integral de plagas, en el cual incluye el uso de feromonas (para evitar la agregación), con tal éxito que la cosecha de tabaco de 1996 fue obtenida sin aplicar insecticidas.

TABLA 1

FEROMONAS USADAS EN EL CONTROL DE PLAGAS

ESTRUCTURA	ESPECIE	NOMBRE COMUN
	<i>Prothetria dispar</i>	Mosca gitana
	<i>Laspeyresia pomonella</i>	Palomilla del manzano
	<i>Heliothis virescens</i>	Gusano del tabaco
	<i>Grapholitha molesta</i>	Mosca de la fruta
	<i>Pectinophora gossypiella</i>	Gusano del algodón
	<i>Musca domestica</i>	Mosca doméstica

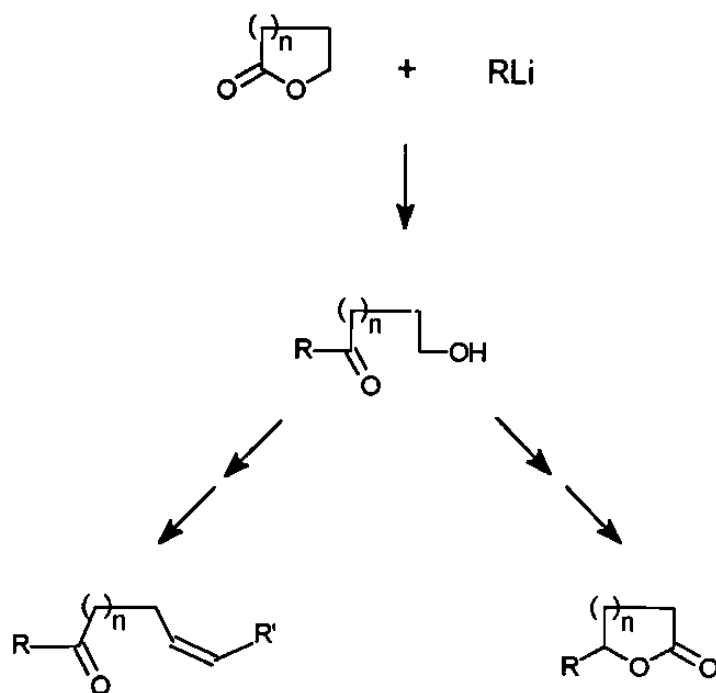
1.4 Objetivo del Trabajo.

El interés principal de este trabajo es la aplicación de una metodología general para sintetizar feromonas del tipo alquenona (cetonas con un doble enlace carbono-carbono) y feromonas con estructuras cíclicas del tipo lactona (γ -lactonas); de las cuales se seleccionaron como casos de estudio:

- a) La feromona de atracción sexual de la palomilla del durazno, *Carposina niponensis* cuyos componentes activos son la (Z)-7-nonadecen-11-ona y la (Z)-7-eicosen-11-ona .
- b) La feromona de atracción sexual de la palomilla del abeto Douglas, *Orgyia pseudosugata*, con la (Z)-6-eneicosen-11-ona , como principio activo.
- c) La feromona de agregación del escarabajo descortezador, *Trogoderma glabrum*, γ -hexanolactona.
- d) La feromona de defensa del escarabajo vagabundo, *Blindus mandibularis*, cuyo compuesto activo es la γ -dodecanolactona.

Objetivo General.

Sintetizar hidroxí cetonas, mediante la apertura de lactonas promovida por la adición de compuestos alquil litiados y emplearlas como intermediarios comunes en la síntesis de feromonas de los tipos alquenona y lactona.

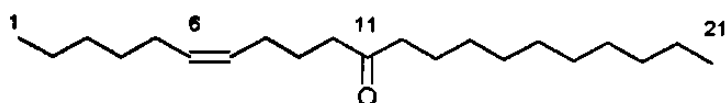


Objetivos específicos.

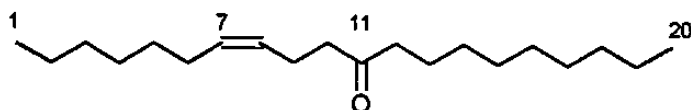
Objetivo 1. Estudiar la apertura de lactonas de 5 y 6 miembros ($n = 1, 2$), mediante la adición de compuestos organolíticos ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_9\text{H}_{19}$).

Objetivo 2. Aplicar la metodología anterior en la síntesis de feromonas, del tipo alquenona.

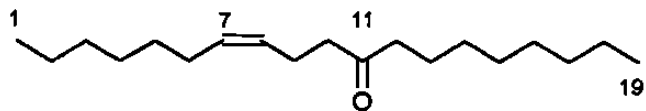
a) Síntesis de (Z)-6-eneicosen-11-ona:



b) Síntesis de (Z)-7-eicosen-11-ona:

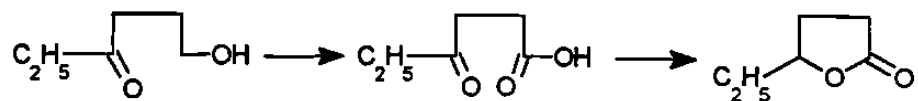


c) Síntesis de (Z)-7-nonadecen-11-ona:

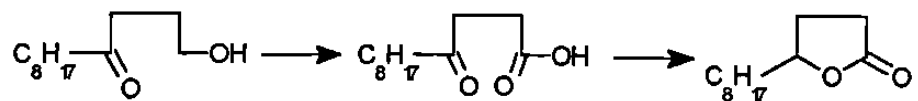


Objetivo 3. Integrar la apertura de lactonas en la síntesis de feromonas, del tipo lactona.

a) Sintetizar la γ -hexanolactona:



b) Sintetizar la γ -dodecanolactona:



CAPITULO 2

ANTECEDENTES.

Desde el aislamiento e identificación de las estructuras químicas de las feromonas antes mencionadas, un número considerable de procesos de síntesis han sido publicados; a continuación se muestran las metodologías de síntesis, reportadas a la fecha, de las feromonas que se sintetizaron en el presente trabajo, con el fin de explicar el grado de innovación que se aporta con el desarrollo de la metodología general que se describe más adelante.

2.1 Metodologías de Síntesis de la Feromona de la Palomilla del Durazno.

La feromona de atracción sexual de la palomilla del durazno¹⁵ tiene dos componentes del tipo enona: (Z)-7-nonadecen-11-ona y (Z)-7-eicosen-11-ona. Estructuralmente estos dos componentes son similares, la posición de la doble ligadura C=C y del grupo C=O es igual, la diferencia entre ambos compuestos es el tamaño de la cadena principal, por lo que resuelta una síntesis, la misma metodología puede utilizarse para la obtención del otro componente.

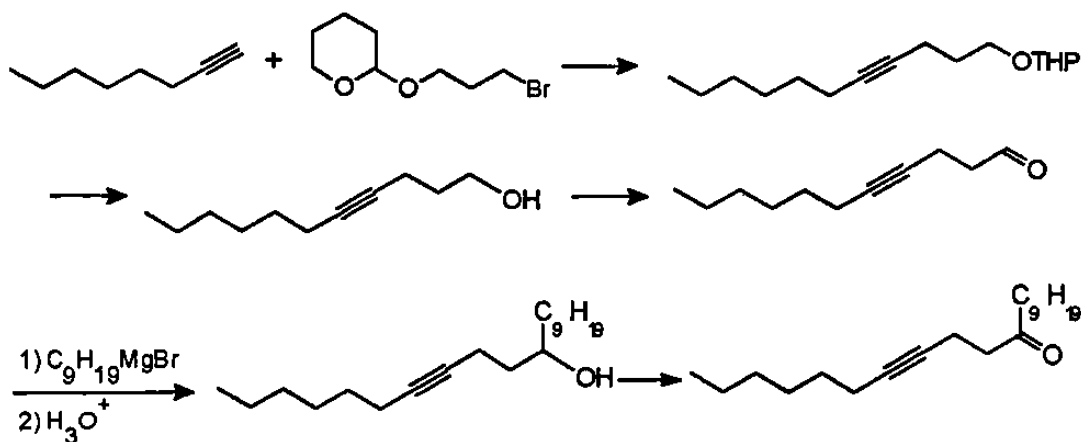
En la literatura se reportan diversas síntesis para los componentes de esta feromona de atracción sexual.

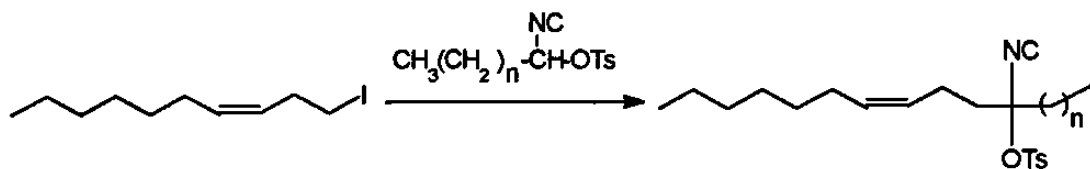
Para su discusión, las metodologías de síntesis fueron agrupadas en función del tipo de reacción que se utiliza en la generación de la doble ligadura C=C con geometría Z.

2.1.1 Síntesis estereoselectiva del doble enlace carbono-carbono (C=C), por reducción de alquinos.

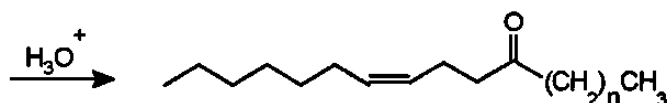
La reducción estereoselectiva de alquinos, es una herramienta sintética que ha sido empleada en la síntesis de feromonas. Los alquinos pueden ser reducidos generando la olefina con geometría E^{16} (reducción con Na/NH_3), o bien si se realiza una hidrogenación catalítica¹⁷ (con el catalizador de Lindlar), se obtiene la olefina con configuración Z . Esta última estrategia, para obtener las olefinas Z , ha sido utilizada en diversas síntesis de esta feromona.

Kang¹⁸ y colaboradores reportaron una metodología para la síntesis de la feromona de la palomilla del durazno, en la cual la última etapa consistió en dicha reacción. El 1-octino se trató con litio, generándose el acetiluro que fue alquilado con 2-(3-bromopropanoxi)-tetrahidropirano; se desprotegió el alcohol mediante una hidrólisis generando el 4-undecin-1-ol. Posteriormente, el alquínol se oxidó en condiciones suaves para generar el aldehído correspondiente. La adición nucleófila de bromuro de nonilmagnesio a 4-undecinal produjo un alcohol secundario, el cual fue oxidado a cetona con el reactivo de Jones e hidrogenado estereoselectivamente con el catalizador de Lindlar (Pd/BaSO_4), produciendo de esta manera la feromona.

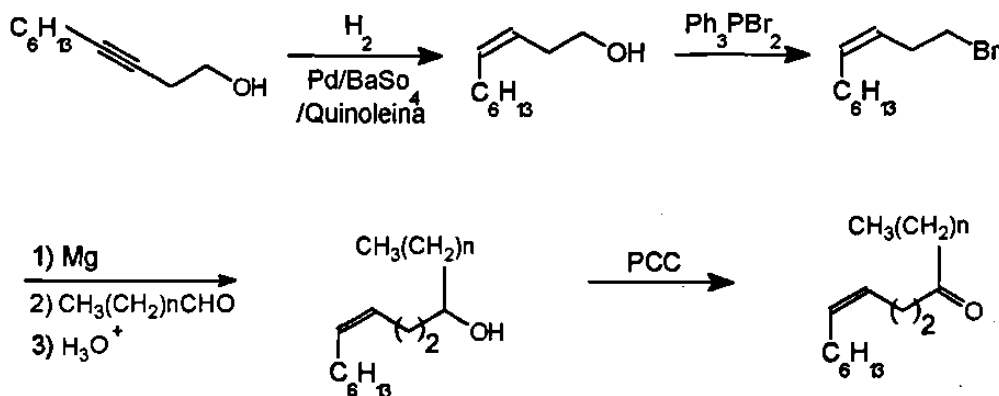




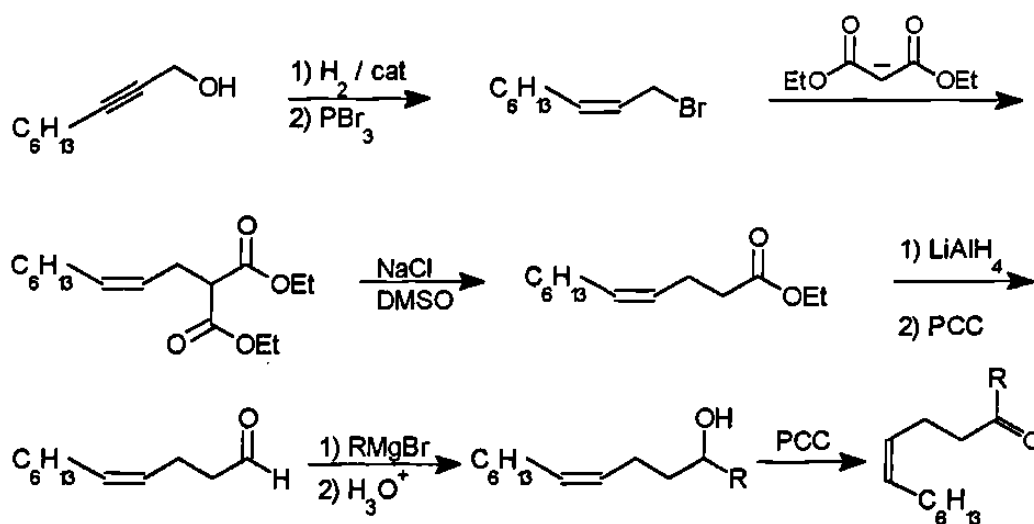
Finalmente la hidrólisis del tosilisocianuro produjo la correspondiente feromona.



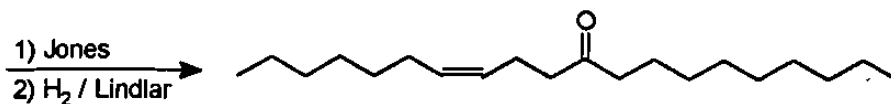
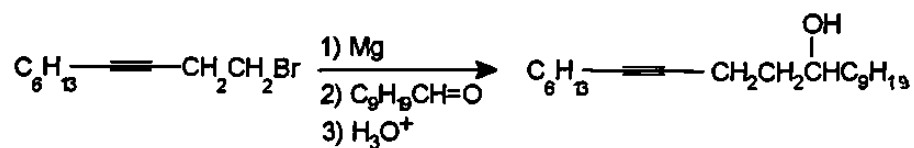
La compañía japonesa Takeda Chemical Industries^{21,22} patentó dos procedimientos similares, empleando el mismo intermediario de reacción que Yadagiri (3-decin-1-ol), resolviendo también la configuración de la olefina en la primera etapa de la síntesis, mediante una hidrogenación con el catalizador de Lindlar. Obtuvieron el bromuro de alqueno del correspondiente alqueno, mediante una sustitución nucleófila del grupo hidroxilo, con este haluro generó un reactivo de Grignard. La adición de nonanal o decenal al Grignard produjo un alcohol secundario, que se oxidó en presencia del reactivo de Corey (cloro cromato de piridinio, PCC), formando en esta última reacción la feromona.



Vig et. al.²³, haciendo uso de la estrategia inicial empleada por la compañía japonesa Takeda, solucionó la geometría de la olefina en la primera etapa de la síntesis. Sin embargo partió de 2-nonin-1-ol; el alcohol fue reducido catalíticamente y sustituido por bromuro; a este último compuesto le extendió la cadena en dos átomos de carbono mediante la alquilación del carbanión del malonato de dietilo. Después de una reacción retro-Claisen el éster fue reducido a alcohol con LiAlH₄ y posteriormente oxidado en condiciones suaves para obtener un aldehído. La adición de un reactivo de Grignard (haluro de octil o nonil magnesio) seguida de una oxidación generó el componente correspondiente de la feromona.

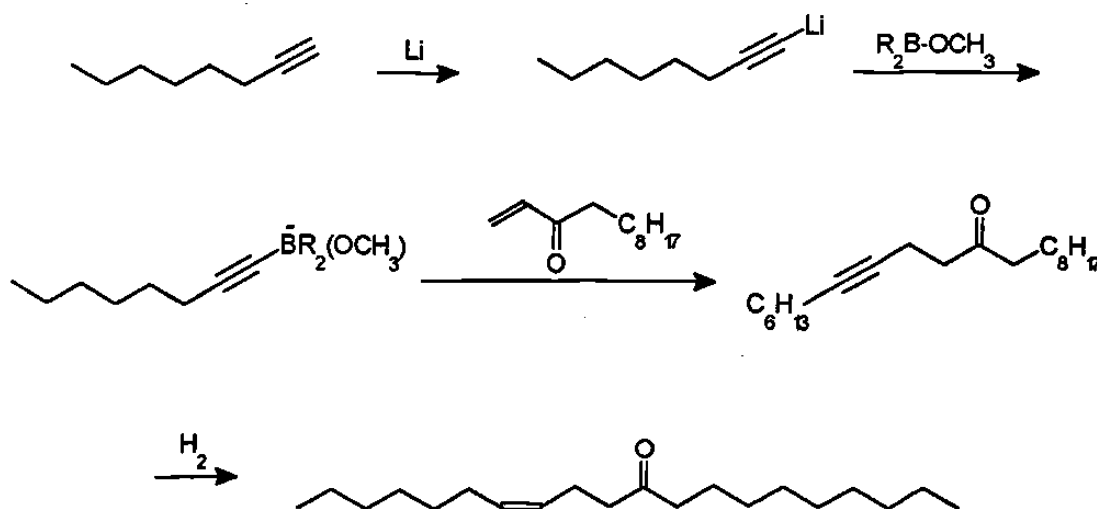


Komata²⁴ utilizó como materia prima el 1-octino, lo transformó en el 1-bromo-3-decino, a partir de este último preparó el reactivo de Grignard y lo hizo reaccionar con n-decanal para obtener el correspondiente alquínol, que fue oxidado a la cetona con el reactivo de Jones. Posteriormente el triple enlace fue hidrogenado, en forma estereoselectiva, en presencia del catalizador de Lindlar, obteniendo el componente (Z)-7-eicosen-11-ona.



Ohno²⁵ patentó la hidrogenación estereoselectiva de la 7-eicosin-11-ona, para obtener el isómero Z; utilizando un catalizador de Pd sobre Al₂O₃ inactivado con Zn en presencia de NaOH.

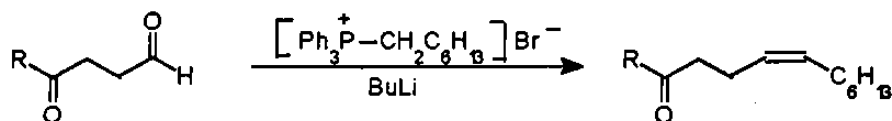
Kang²⁶ y colaboradores, prepararon el octinil-litio, de 1-octino, y lo transformaron en un derivado organoborano con MeO-9-BBN para formar el derivado del octinil; con el cual produjo una adición 1,4 sobre la 1-dodecen-3-ona, la hidrogenación estereoselectiva generó uno de los componentes de la feromona.



2.1.2 Síntesis estereoselectiva del doble enlace C=C, mediante la reacción de Wittig y reacciones relacionadas.

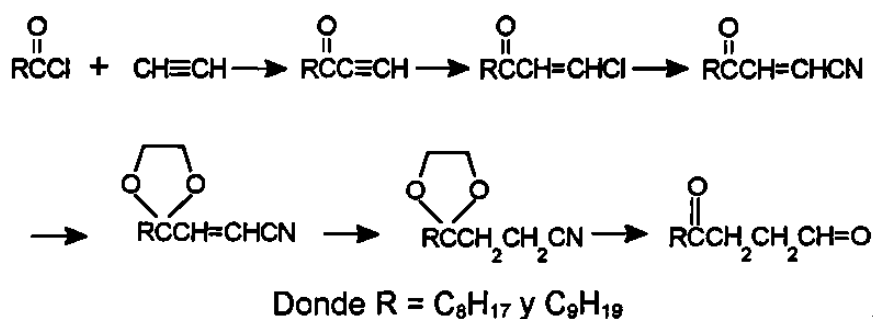
La reacción de Wittig ha sido ampliamente utilizada en la síntesis de diversas feromonas, debido a su regioselectividad y a su estereoselectividad. Se puede obtener una olefina con geometría Z o E, dependiendo de las condiciones de reacción²⁷.

Si se tiene un γ -cetoaldehído, éste puede generar el correspondiente componente de la feromona, mediante una reacción de Wittig con bromuro de heptiltrifenilfosonio en presencia de n-butil-litio, favoreciéndose la formación del isómero Z, cuando se usan iluros no estabilizados, ausencia de sales y solventes no polares.

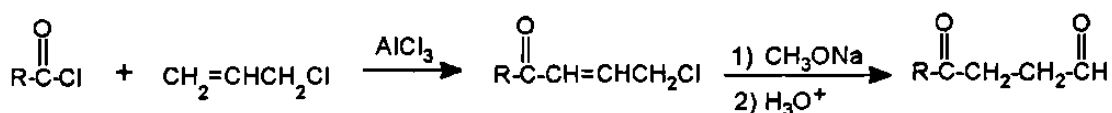


Por lo anterior, varios grupos de investigadores reportaron la obtención de γ -cetoaldehídos y su aplicación en la síntesis de estos compuestos vía reacción de Wittig.

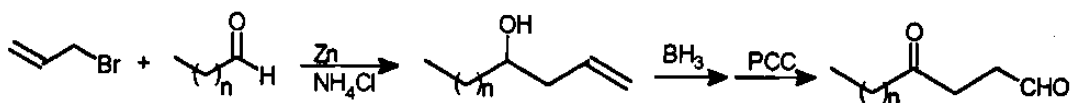
Bhalerao²⁸ utilizó la acilación de acetileno para obtener una clorovinilcetona que después, mediante una sustitución nucleófila, transformó al correspondiente cianuro. El enlace C=C fue reducido mediante hidrogenación catalítica y posteriormente la reducción del ciano con DIBAL-H formó el γ -cetoaldehído, intermediario clave para la obtención de feromonas como la (Z)-7-nonadecen-11-ona y la (Z)-7-eicosen-11-ona (R=C₈H₁₇ y C₉H₁₉).



Kulinkovich²⁹ partió de la acilación del 1-cloro-2-propeno, seguida de metoxilación e hidrólisis para obtener el γ -cetoaldehído que fue tratado con bromuro de heptiltrifenilfosfonio en presencia de butil-litio.

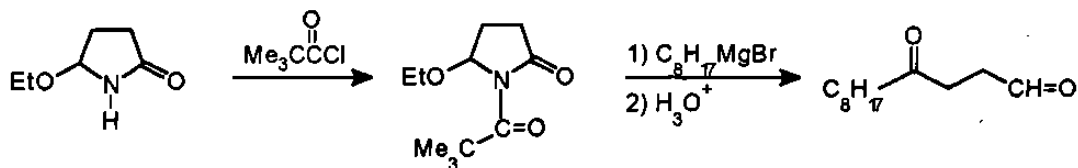


Dasaradhi³⁰ empleó la adición nucleófila de bromuro de alilo a un aldehído (nonanal o decenal), en presencia de Zn para obtener un alquenol; la olefina fue hidratada mediante una adición electrófila con borano, seguida de una hidroxilación. El diol obtenido se oxidó con PCC para obtener el γ -cetoaldehído que reportan como el intermediario clave para obtener la feromona.

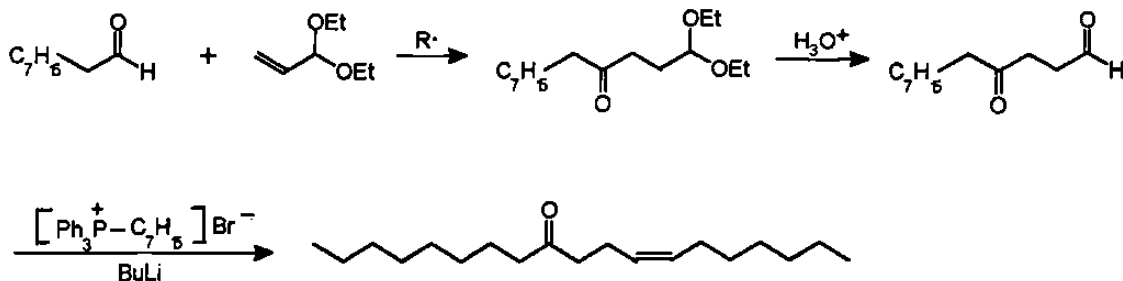


Savoia³¹ reportó una nueva síntesis de γ -cetoaldehídos, que son los intermediarios clave dentro de las síntesis de diversas feromonas y la aplicó en la obtención de la (Z)-7-nonadecen-11-ona. La 5-etoxi-2-pirrolidina fue acilada con cloruro de trimetilacetilo. La lactama se abrió con haluros de alquilmagnesio, generándose el intermediario anteriormente mencionado. La

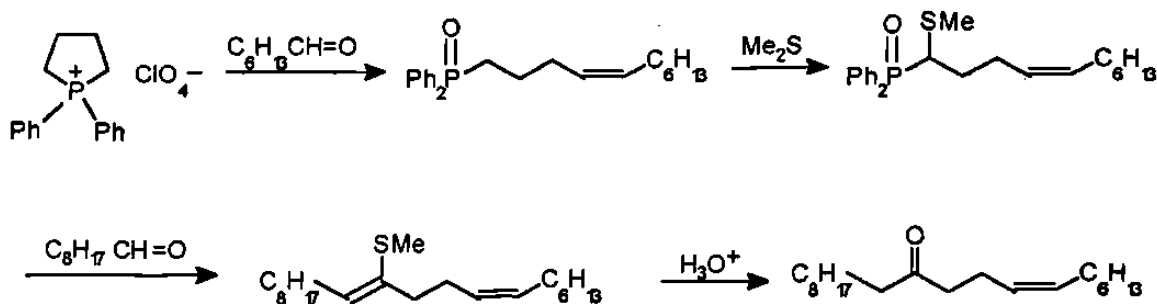
reacción de Wittig entre el γ -cetoaldehído y el bromuro de heptiltrifenilfosfonio generó el componente de la feromona.



Tsukasa³² preparó la (Z)-7-nonadecen-11-ona a partir de nonanal; hizo uso de una adición vía radicales entre el aldehído y el 1,1-dietoxi-2-propeno, la hidrólisis del producto generó el γ -cetoaldehído, con el cual se produjo también una reacción de olefinación mediante la reacción de Wittig con bromuro de heptiltrifenilfosfonio.



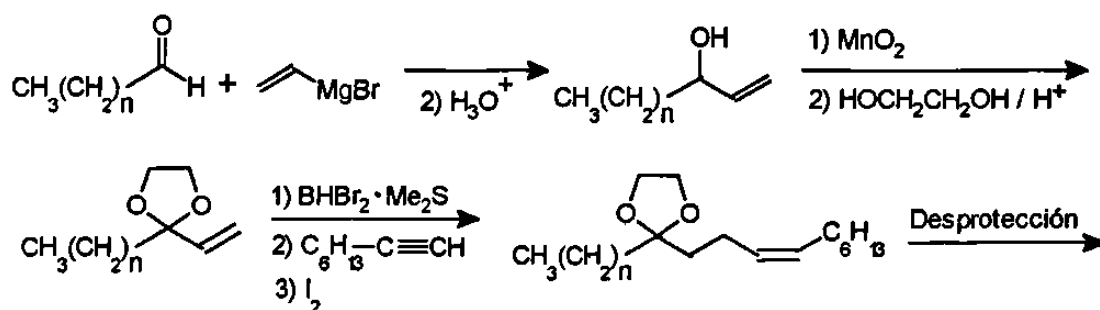
También la reacción de Wittig-Horner ha sido utilizada en la síntesis general de los componentes principales de la feromona de la palomilla del durazno. El iluro del perclorato de 1,1-difenilfosfonio, generado con terbutóxido de potasio, se adicionó a heptanal; generando un fosfonato intramolecular al eliminarse el óxido de fosfina. El fosfonato se trató con una base fuerte y con dimetil sulfuro. Este producto se volvió a tratar con base generando un carbanión α al fosfonato, la adición a un aldehído (heptanal u octanal), generó una olefina sustituida con metilsulfuro, la hidrólisis ácida de este último compuesto formó un enol que se tautomerizó a la feromona³³.



2.1.3 Reacciones misceláneas.

2.1.3.1 Reacción de acoplamiento alqueno-alcano.

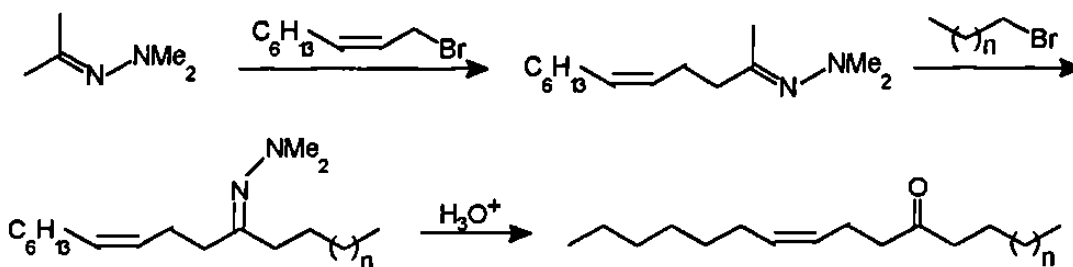
Singh³⁴ reportó la síntesis de ambos componentes de esta feromona a partir de nonanal o decenal; la primera reacción consistió en el tratamiento del aldehído con bromuro de vinilmagnesio, estos reactivos formaron después de la hidrólisis, un alcohol alílico. El alcohol fue oxidado con MnO_2 a la respectiva cetona y protegida con etilenglicol. *In situ*, la olefina fue hidroborada con $BHBr_2/Me_2S$, reducida y se indujo el acoplamiento alqueno-alcano con el compuesto hidroborado del 1-octino, utilizando yodo como catalizador.



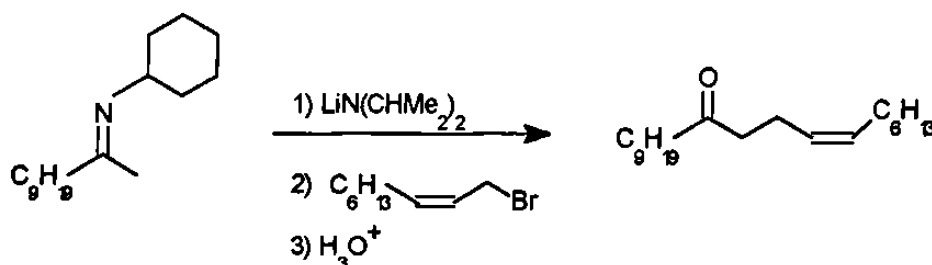
La desprotección del cetal produjo la (Z)-7-nonadecen-11-ona.

2.1.3.2 Alquilación de hidrazonas para obtener feromonas.

Trehan³⁵ sintetizó la feromona vía una doble alquilación, en etapas, de la N,N-dimetil-hidrazona de la acetona. La primera alquilación la realizó con el isómero Z del 1-bromo-2-noneno y la segunda alquilación fue con 1-bromooctano o 1-bromononano. La hidrólisis de la hidrazona dialquilada formó el componente correspondiente de la feromona.

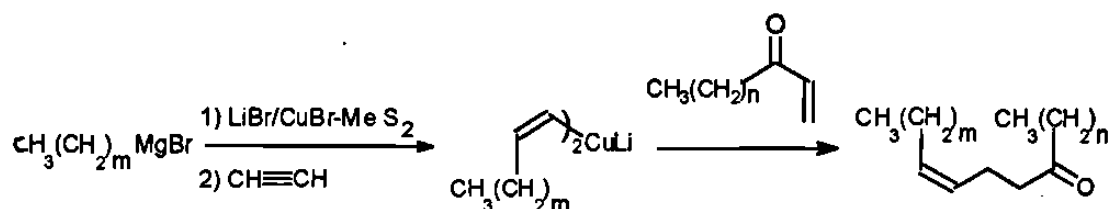


Kang³⁸ y colaboradores reportaron una síntesis corta de la (Z)-7-eicosen-11-ona, componente de la feromona. Con amido de diisopropil-litio se generó el carbanión menos sustituido de la N-ciclohexilimina de la 2-undecanona, éste se alquiló con (Z)-1-bromo-2-noneno. La hidrólisis de la imina produjo la feromona.



2.1.3.3 Síntesis de feromonas utilizando organocupratos.

Investigadores del Centro de Investigación Sagami Chemical³⁷ patentaron la síntesis de la feromona de la palomilla del durazno, vía la adición 1,4 a la cetona α,β -insaturada (1-dodecen-3-ona) de un dialquenil cuprato de litio (el C=C con la geometría Z).



2.2 Metodologías de Síntesis de la Feromona

de la Palomilla del Abeto Douglas

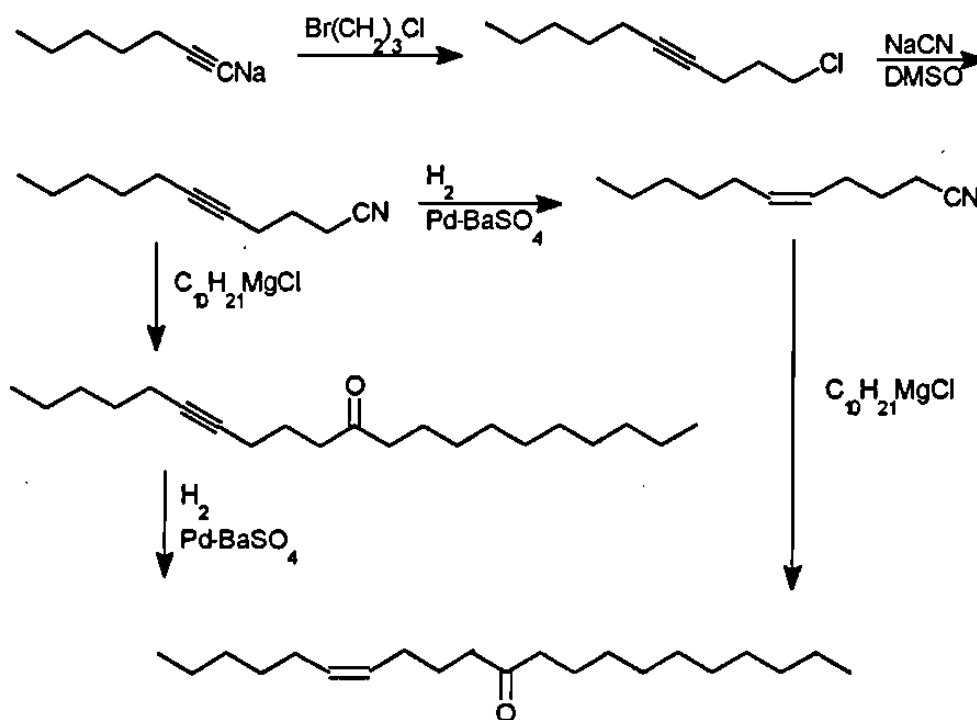
Las feromonas son compuestos químicos cuya actividad depende de su estereoquímica; tal es el caso de la feromona de atracción sexual de la palomilla del abeto Douglas³⁸ cuyo isómero activo es la (Z)-6-eneicosen-11-ona, mientras que el isómero (E)-6-eneicosen-11-ona no es activo. Es por esta razón que la síntesis debe de ser estereoselectiva, de tal manera que la olefina tenga una configuración Z.

2.2.1 Síntesis Estereoselectiva del Doble Enlace C=C, por Reducción de Alquinos.

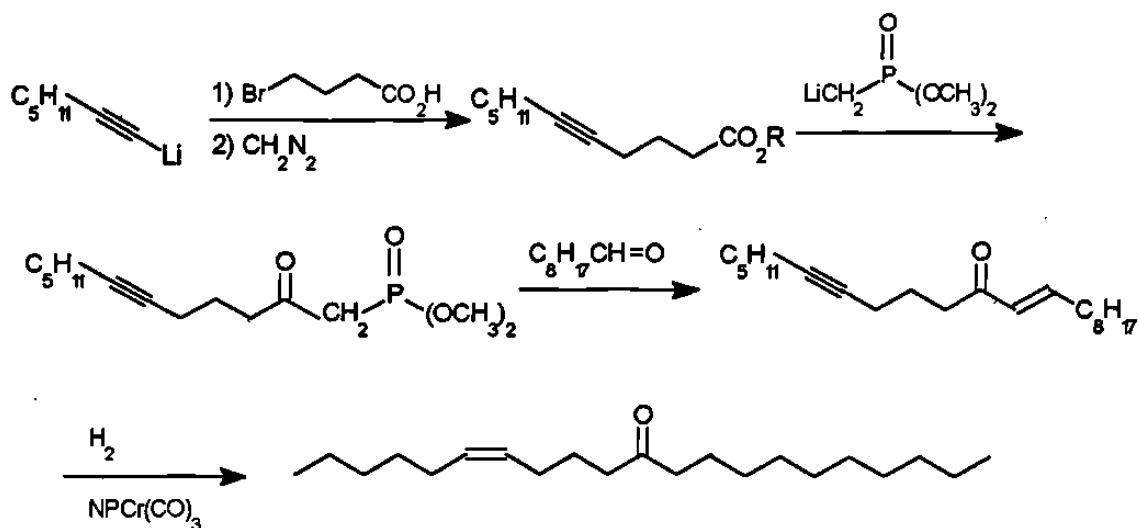
La reacción de reducción de alquinos, para esta feromona, es también una de las herramientas que más ha sido utilizada para fijar la estereoquímica del C=C. Se han utilizado 1-alquinos, alquinoles y haluros de alquino como materiales de partida en diferentes síntesis.

La reacción de alquilación del acetiluro de 1-octino con 1-bromo-3-cloro propano fue utilizada por Sokolovskaya³⁹ para obtener 1-cloro-4-decino. El cloro fue sustituido por el cianuro formándose el 5-undecanonitrilo. A partir del nitrilo se obtuvo la feromona mediante dos rutas: una hidrogenación estereoselectiva del triple enlace con el catalizador de Lindlar, seguida de una

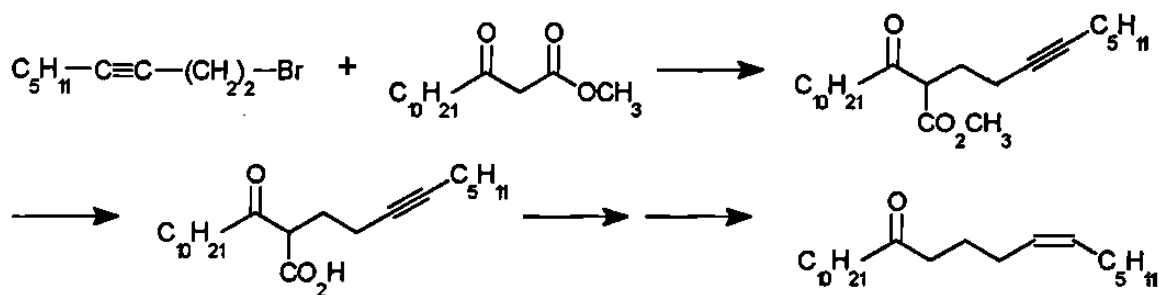
reacción de adición nucleófila de un reactivo de Grignard al nitrilo; o bien realizando las dos reacciones anteriores en forma inversa.



La hidrogenación estereoselectiva también se ha reportado utilizando como catalizadores complejos de (areno)tricarbonilcromo(0). Sodeoka⁴⁰ emplea complejos de (naftaleno)tricarbonilcromo(0) como catalizadores para hidrogenación de enlaces múltiples como alquinos a cis-alquenos y además estos catalizadores pueden reducir en forma regioselectiva compuestos carbonilos α,β -insaturados a carbonilos saturados. Sodeoka utilizó 1-heptino como materia prima, en su síntesis, alquilando el correspondiente acetiluro con ácido 4-bromobutanoico, el ácido insaturado es esterificado con diazometano. Este último se hizo reaccionar con α -litiometanfosfonato de dimetilo y se generó el correspondiente cetoalquilfosfonato que fue condensado posteriormente con nonanal produciendo la 9-eneicosen-15-in-11-ona. La última etapa de la síntesis consistió en la reducción con naftalentricarbonilcromo y se obtuvo la feromona.

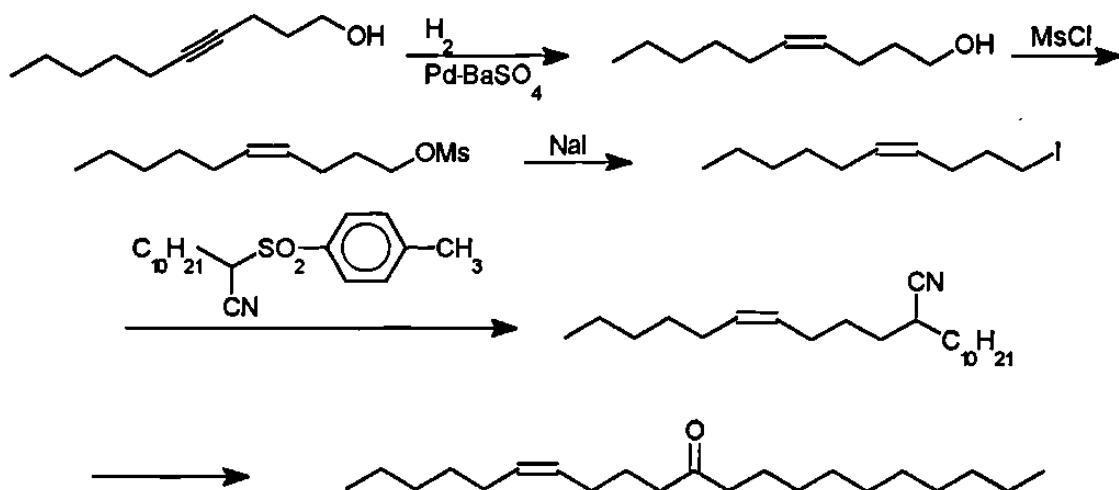


Ito⁴¹ obtuvo la feromona empleando la metodología siguiente: con 1-bromo-3-nonino alquiló el carbanión del 3-oxotridecanoato de metilo, la hidrólisis y descarboxilación del producto generó el cetoalquino, este último fue hidrogenado con el catalizador de Lindlar.

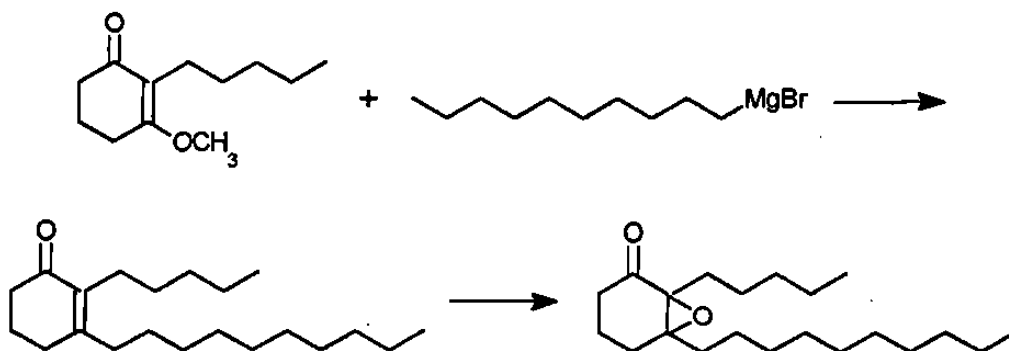


La hidrogenación de alquinos ha sido una herramienta de síntesis muy utilizada para la obtención de feromonas del tipo alquenonas. Reddy⁴² obtuvo el (Z)-4-decen-1-ol a partir de la hidrogenación del 7-decin-1-ol. Este último se preparó mediante litiación del cloruro de tetrahydrofurfurilo con bromopentano para dar 4-decin-1-ol que fue hidrogenado. El alcohol se transformó en un mesilato, siendo este grupo sustituido por yoduro. La alquilación del carbanión

del 2-(*p*-toluensulfonato)dodecanonitrilo, con el yoduro de alqueno formó el correspondiente cianoalqueno; el cual fue hidrolizado generando la feromona.

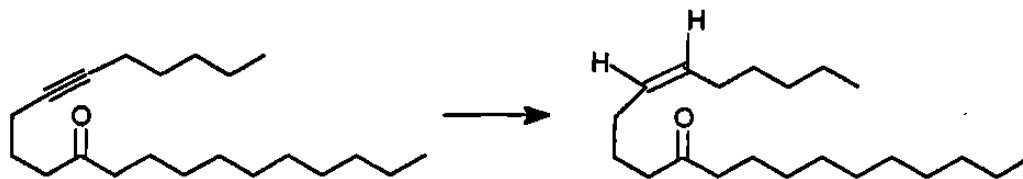


La reacción de fragmentación de Eschenmoser, que consiste en la apertura de epóxidos de cicloalquenas, ha sido también utilizada en la obtención de alquinonas, intermediarios claves en la síntesis de feromonas. Kocienski⁴³ partió de 3-metoxi-2-pentil-2-ciclohexen-1-ona, el grupo metoxi fue sustituido por un carbanionido (de un reactivo de Grignard), el C=C se epoxidó obteniéndose la α,β -epoxicetona correspondiente.

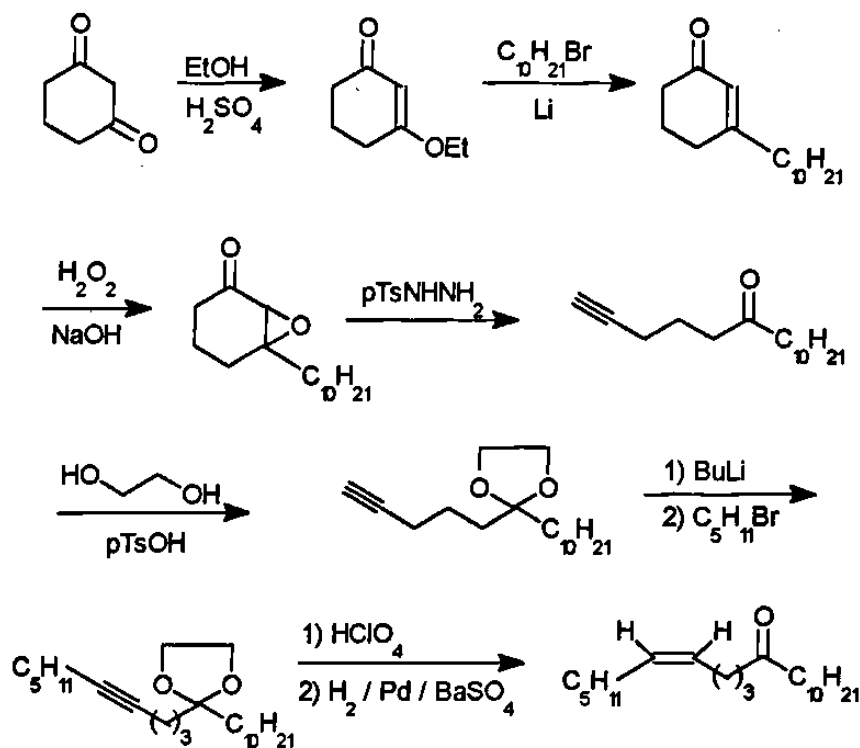


El grupo carbonilo se transformó en una hidrazona con *p*-toluensulfonil hidrazina, la cual fue sometida al rompimiento de Eschenmoser en medio

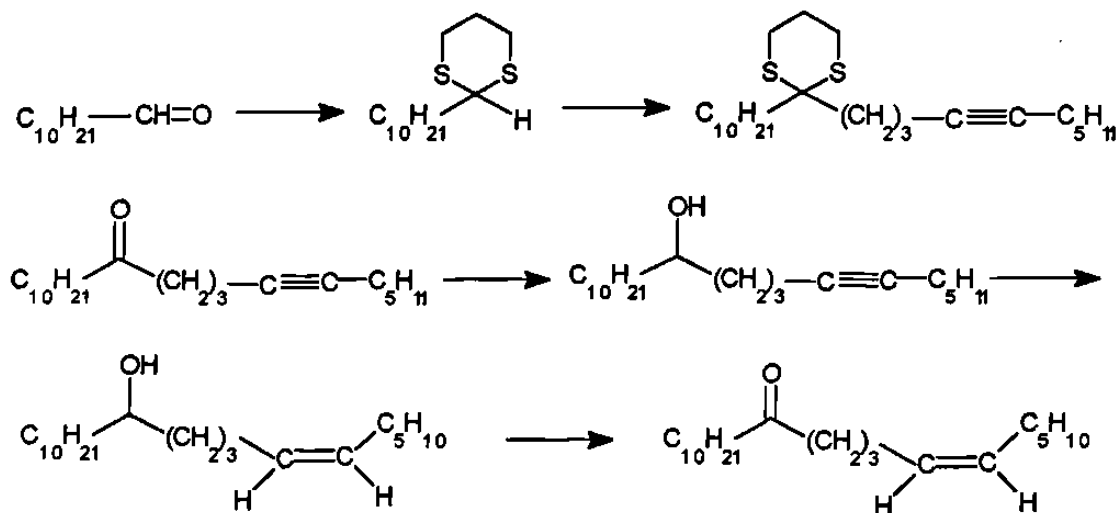
básico, generando la 6-eneicosin-11-ona. Finalmente esta última es hidrogenada selectivamente para obtener la feromona.



Mori⁴⁴ empleó una metodología similar a la anterior, partió de ciclohexan-1,3-diona para obtener la α,β -epoxicetona correspondiente, cuya hidrazona fué sometida al rompimiento de Eschenmoser y se formó la 1-hexadecin-6-ona. Se protegió el grupo carbonilo para alquilar el acetileno terminal. Después de ser desprotegido el grupo carbonilo, se obtuvo la feromona mediante la hidrogenación selectiva de la 6-eneicosin-11-ona con Pd-BaSO₄.



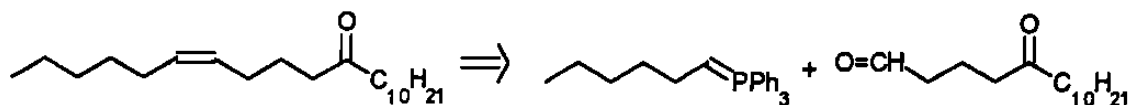
Smith³⁸, en su síntesis invirtió la polaridad de un aldehído (undecanal), para poder alquilarlo con 1-bromo-4-decino y formando de esta manera una cetona (la 6-eneicosin-11-ona), que fue reducida con hidruro de litio y aluminio, para formar el 6-eneicosin-11-ol, este último es sometido a una hidrogenación catalítica y finalmente a una oxidación para obtener la feromona deseada.



2.2.2 Síntesis Estereoselectiva del Doble Enlace C=C, vía la Reacción de Wittig y la Reacción de Horner-Emmons.

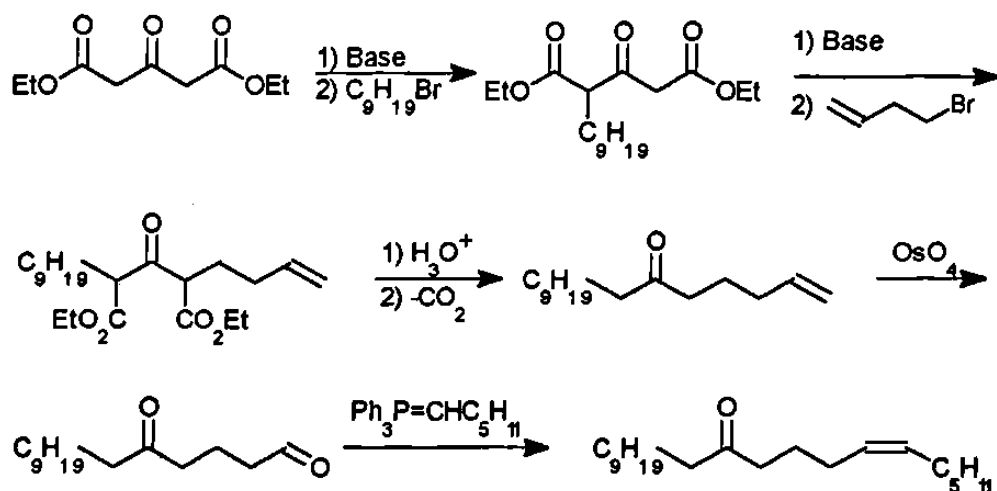
La reacción de Wittig es una herramienta sintética de gran utilidad para obtener olefinas con la geometría deseada (Z o E), cuya estereoselectividad depende de las condiciones de reacción, como ya se mencionó anteriormente.

Haciendo un análisis retrosintético de la (Z)-6-eneicosen-11-ona, tenemos que un alilo no estabilizado y un δ -cetoaldehído pueden ser los precursores de esta molécula.

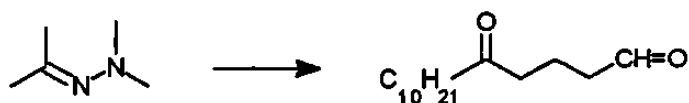


De tal forma que algunos investigadores se han abocado al estudio de diferentes metodologías para la síntesis de δ -cetoaldehído; consistiendo la etapa final de la síntesis de la feromona una reacción de Wittig; en la cual el δ -cetoaldehído es tratado con el iluro del bromuro de hexiltrifenilfosfonio.

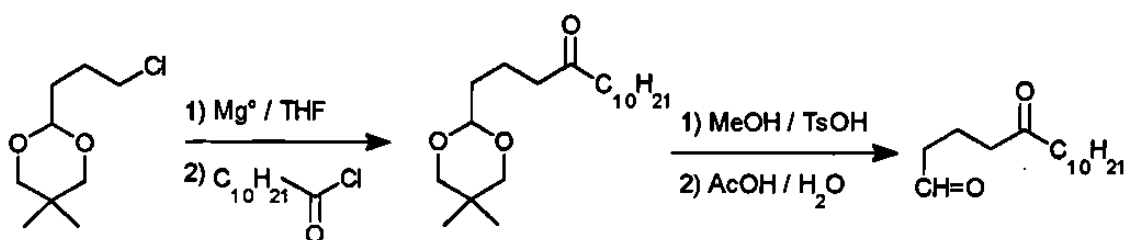
Naoshima⁴⁵ partió de la alquilación de 3-oxoglutarato de dietilo con bromononano para obtener 2-nonil-3-oxoglutarato de dietilo, este último fue alquilado nuevamente con 4-bromobuteno para obtener el 2-butenil-4-nonil-3-oxoglutarato de dietilo, el cual después de ser hidrolizado y descarboxilado generó una enona. La olefina fue suavemente oxidada con tetróxido de osmio. El δ -cetoaldehído obtenido se sometió a una reacción de Wittig con el bromuro de hexiltrifenilfosfonio para dar la feromona.



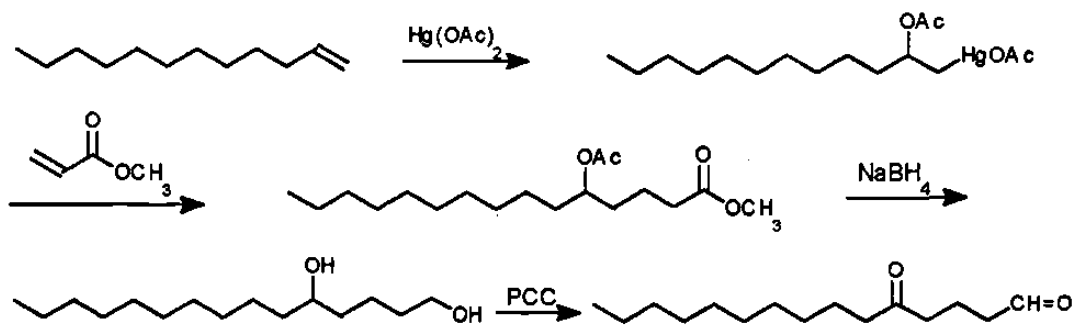
Una novedosa herramienta de alquilación de hidrazonas es reportada por Mitra⁴⁶; es una alquilación seguida por una adición 1,4 a α -acriloina, es una reacción "one pot". Partió de N,N-dimetilacetona-hidrazona y en un proceso en dos etapas obtuvo 5-oxopentadecanal.



Una estrategia diferente para obtener cetonas es la reacción de sustitución nucleófila de un cloruro de acilo con un reactivo de Grignard. Stowell⁴⁷ partió de la reacción de cloruro de undecanoílo con el reactivo de Grignard de un γ -cloroaldehído protegido en forma de cetal, [2-(3-cloropropil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano]; la desprotección del cetal generó el δ -cetoaldehído. La última etapa de la síntesis consistió en una reacción de Wittig, obteniéndose la feromona.

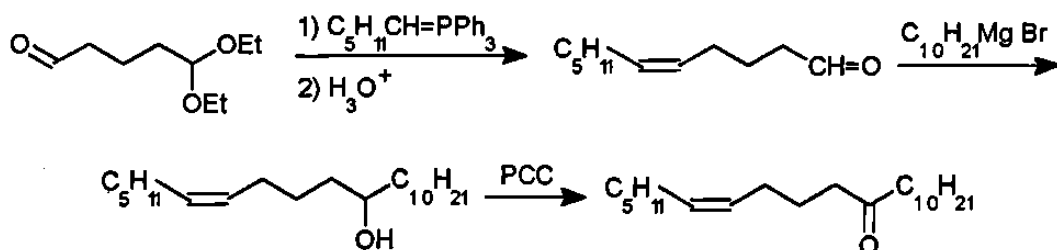


Dasaradhi⁴⁸ partió de la acetoximercuración de dodeceno, seguida por la reacción con acrilato de metilo y reducción al correspondiente 1,5-pentadecanodiol; este último fue oxidado para generar el 5-oxo-pentadecanal, intermediario clave para la síntesis de la feromona.

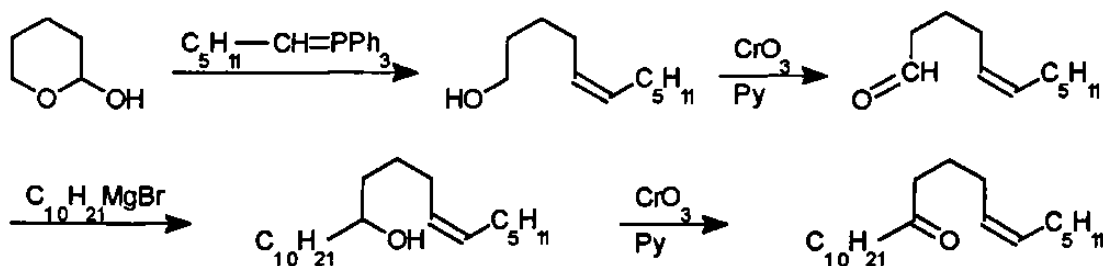


La generación de la olefina puede también realizarse en la primera etapa de la síntesis, de estas feromonas, mediante la reacción de Wittig entre el iluro correspondiente y un aldehído. Esta estrategia también se ha utilizado formando la olefina a partir de lactoles.

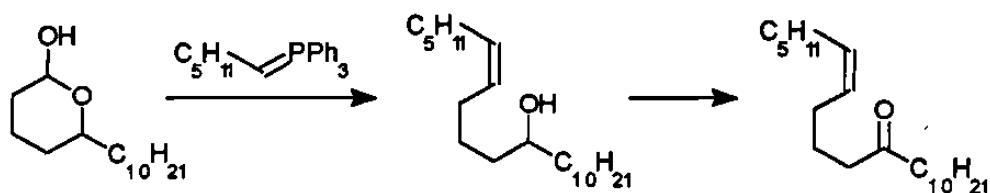
Kovalev⁴⁹ hizo reaccionar 5,5-dietoxipentanal con hexiliditridenilfosforano; hidrolizó el acetal y el aldehído generado se trató con un reactivo de Grignard (bromuro de decilmagnesio), formando el (Z)-6-eneicosen-11-ol, el cual fue oxidado con clorocromato de piridinio para generar la feromona.



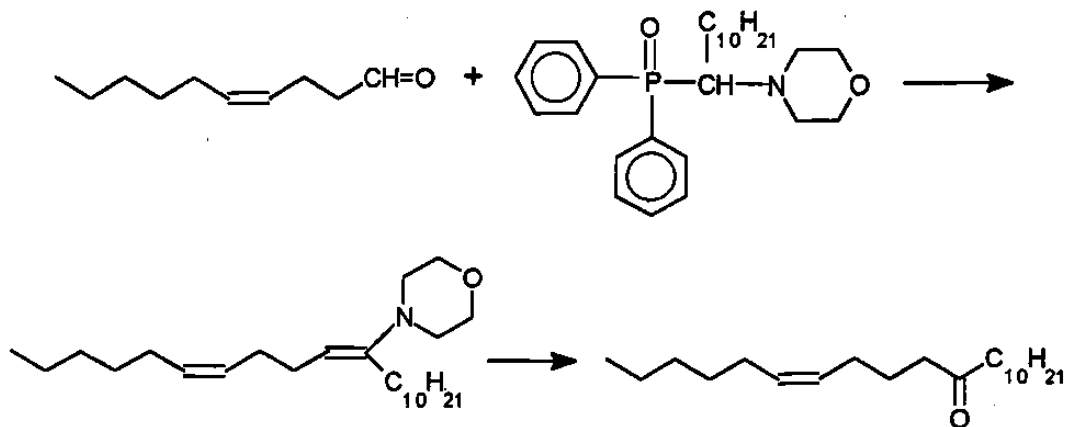
La reacción de Wittig también se ha realizado con lactoles. El tratamiento de 2-hidroxitetrahidropirano con hexiliditridenilfosforano⁵⁰, generó el (Z)-5-undecen-1-ol, el cual fue oxidado a su correspondiente aldehído, la adición a éste de un reactivo de Grignard (bromuro de decilmagnesio), produjo el correspondiente alcohol el cual se oxidó con CrO_3 -piridina para generar la feromona deseada.



Reddy⁵¹ reportó una metodología similar a Fetizon⁵⁰, utilizó un lactol alquilado como materia prima y el producto de la reacción de Wittig fue el (Z)-6-eneicosen-11-ol, cuya oxidación generó la molécula deseada.



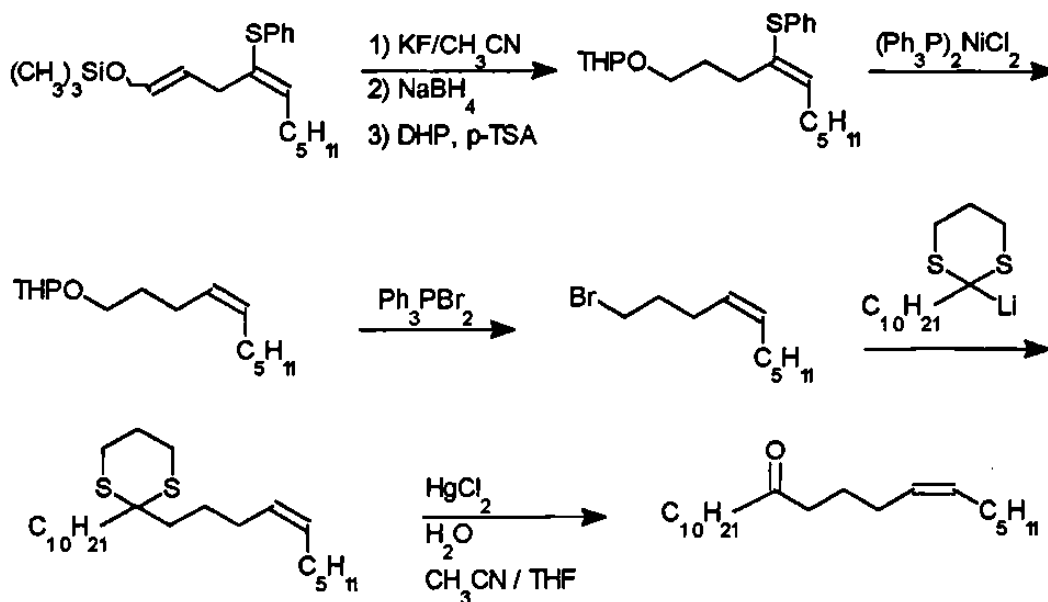
La reacción de Wittig-Horner también ha sido utilizada en la síntesis de esta feromona. Broekhof⁵² utilizó esta reacción para la síntesis de (Z)-6-eneicosen-11-ona. En la primera etapa de la síntesis realizó una condensación entre (Z)-4-decenal y un fosfonato α -sustituído con un radical de N-morfolina; se generó una enamina que fue fácilmente convertida en la feromona mediante una hidrólisis suave catalizada por ácido.



2.2.3 Reacciones Misceláneas.

2.2.3.1 Hidrogenólisis de Viniltioéteres.

Existen métodos para obtener olefinas sustituidas con tioéteres con una estereoquímica determinada; Trost⁵³ hizo uso de esta estrategia para alquilar un aldehído con polaridad invertida que después de una hidrogenólisis estereoespecífica de un sulfuro de vinilo generó el C=C con estereoquímica Z. Esta última reacción la realizó con bromuro de isopropilmagnesio en presencia de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-níquel(II).

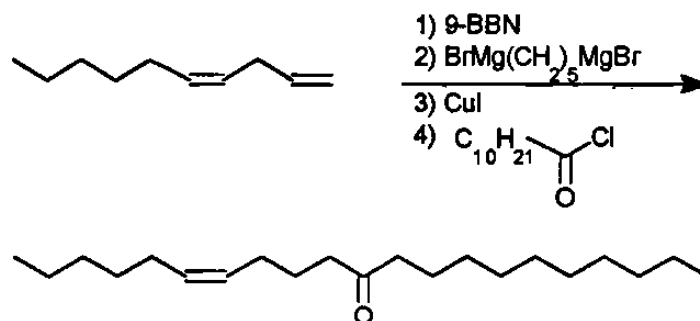


2.2.3.2 Síntesis de Feromonas Utilizando Organoboranos.

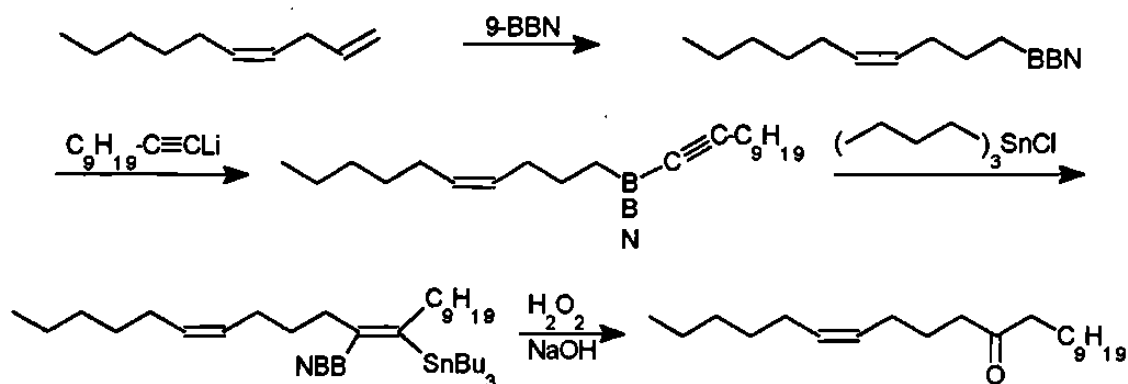
Los compuestos organoboranos son reactivos muy versátiles, pueden ser obtenidos a partir de la adición selectiva a olefinas dejando funcionalizado el carbono menos sustituido (hidroboración anti-Markovnikov), que a su vez puede sufrir diferentes transformaciones: generar alcanos, formar enlaces C-C, alcoholes, carbonilo y alquinos, entre otros productos.

La reacción de hidroboración es regioselectiva, esto se muestra en la investigación realizada por Kondo⁵⁴ en la cual adicionó al C=C terminal del (4Z)-1,4-decadieno el 9-borabicyclononano (9-BBN); publicó la obtención de la feromona en un proceso "one pot" a través de la reacción entre cloruro de

undecanoílo con un reactivo de Grignard generado mediante un acoplamiento cruzado (catalizado con CuI), con el borano.

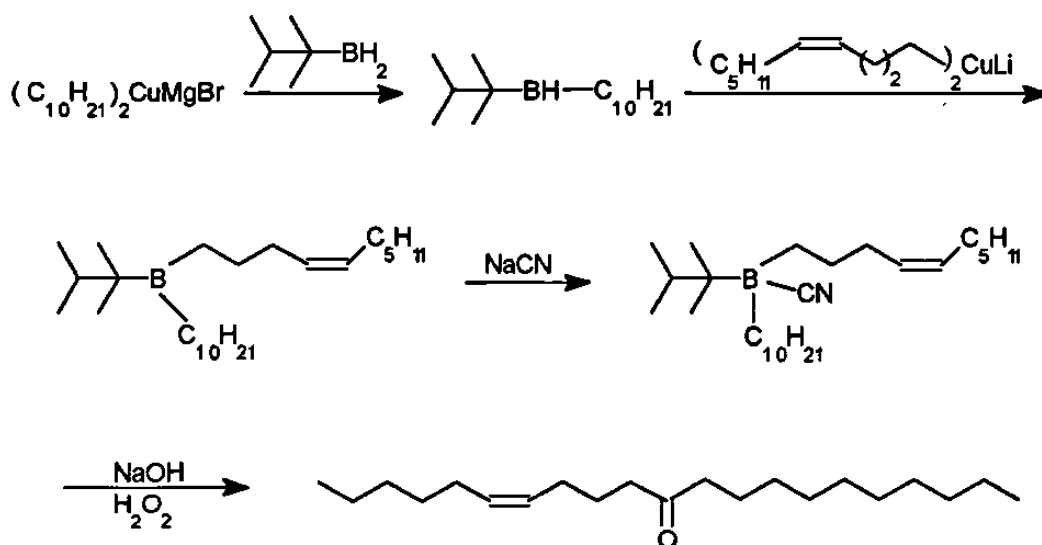


Wang⁵⁵ preparó el mismo organoborano que Kondo; sin embargo, éste realizó una reacción de adición con 1-noninil litio; este último compuesto produjo una transferencia intramolecular alcano-alquino inducida por cloruro de tributilestaño. El intermediario que se formó puede generar varios productos dependiendo del reactivo con el que se trate, por ejemplo: con ácido acético formaría un alqueno con geometría Z, con yodo y calor formaría un alquino; en esta síntesis, el compuesto organoestano es tratado con peróxido de hidrógeno en medio básico y el producto que generó fue una cetona.



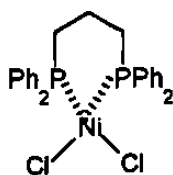
White⁵⁶ produjo una doble alquilación sobre el boro del thexilborano (1-bora-1,1,2-trimetilpropano), con dos compuestos organometálicos diferentes (bromuro de dialquil cobre y magnesio), la doble alquilación se realizó en dos

etapas y formó un borano trisustituído asimétricamente. El borano se trató con cianuro para generar un borato, el cual fue transformado en cetona con peróxido de hidrógeno.



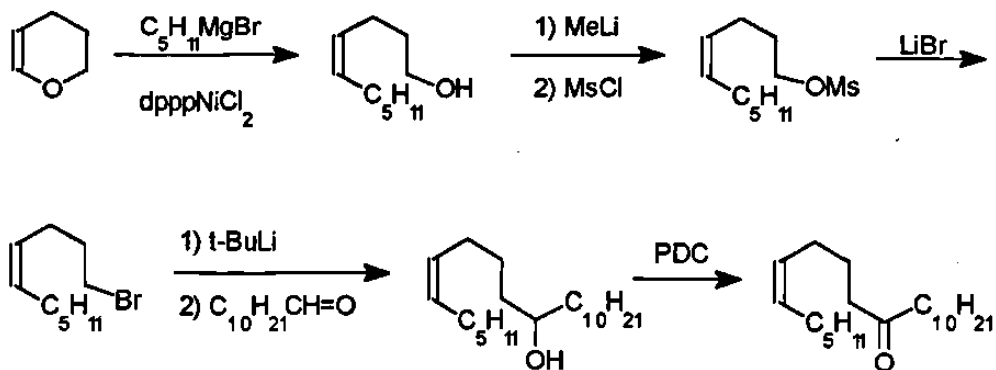
2.2.3.3 Apertura de Anillo con Reactivos de Grignard.

Wenkert⁵⁷ reportó una síntesis muy sencilla, con reacciones ya descritas en otras publicaciones, con la diferencia de que hizo uso de la reacción entre enol éteres y reactivos de Grignard para generar una olefina Z, esta estereoselectividad fue lograda empleando un catalizador de níquel, dicloruro de 1,3-bis-(difenilfosfina)propano níquel (dpppNiCl₂).



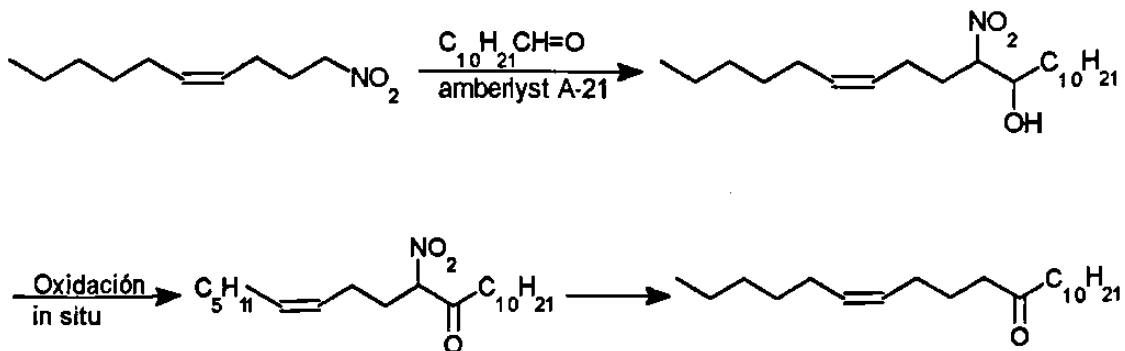
En particular partió del dihidropirano y bromuro de pentil magnesio en presencia de dpppNiCl₂ para producir (Z)-6-decen-1-ol. Las siguientes

reacciones involucraron sustituciones nucleófilas, adiciones de compuestos organolíticos a aldehídos y una oxidación suave con PDC.



2.2.3.4 Reacción de Condensación Tipo Aldólica.

Ballini⁵⁸ reportó una reacción nitroaldol entre 10-nitro-(Z)-6-deceno y undecenal, en ausencia de solvente soportada en Amberlisisita A-21. El β -hidroxinitrocompuesto se oxidó *in situ* para dar la α -nitro cetona correspondiente. El carbonilo se protegió como hidrazona (vía *p*-tolilsulfonilhidrazona) y se eliminó el grupo nitro, finalmente la desprotección del carbonilo generó la feromona.

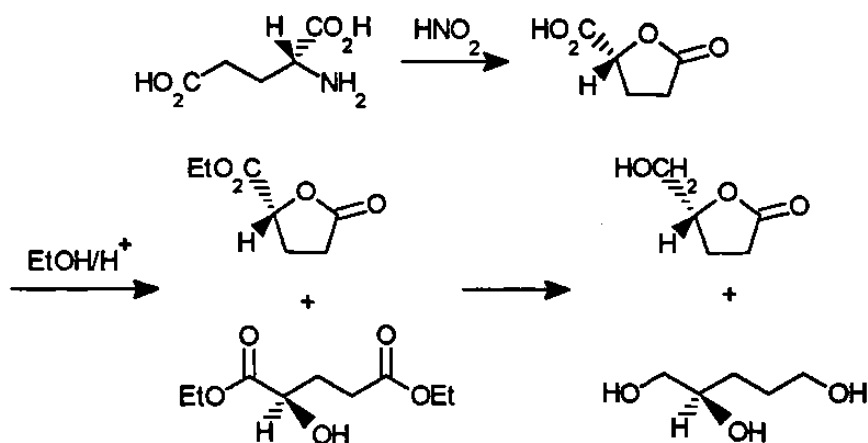


2.3 Metodologías de Síntesis de la Feromona del Escarabajo Descortezador

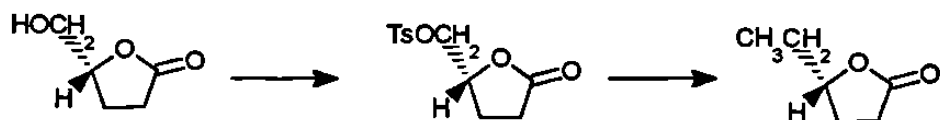
La feromona de agregación del escarabajo descortezador, *Trogoderma glabrum*, es la (R)- γ -hexanolactona⁵⁹. Debido a que este insecto no es una plaga económicamente importante, existen pocas referencias sobre la síntesis de su feromona.

La etapa determinante, en su obtención, es la generación estereoselectiva del carbono γ que debe de tener una configuración (R).

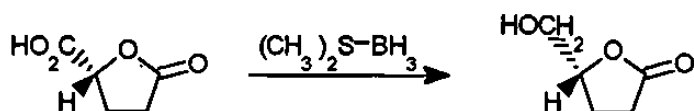
La primera síntesis fue reportada por Ravid⁶⁰, utilizó como materia prima el (R)-ácido glutámico, en el cual la estereoquímica del carbono asimétrico fue fijada de antemano. Inicialmente formó una sal de diazonio la cual mediante una reacción *in situ* produjo una lactonización, esta reacción ocurrió con una completa retención de configuración obteniéndose el estereoisómero ópticamente puro, el (R)-lactona ácido. El grupo carboxílico fue esterificado y en esta etapa se obtuvieron dos productos, los grupos éster se redujeron con NaBH_4 y se separaron por cromatografía en columna.



El grupo hidroxilo de la lactona se transformó en un tosilato y éste fue desplazado con dimetil cobre litio.



Posteriormente Ravid⁶¹ publicó una síntesis más directa, en la cual evitó la formación de los dos ésteres anteriores. Redujo en forma regioselectiva el (R)-lactona ácido con el reactivo borano-dimetilsulfuro (éste reduce más rápidamente a ácidos que a lactonas).



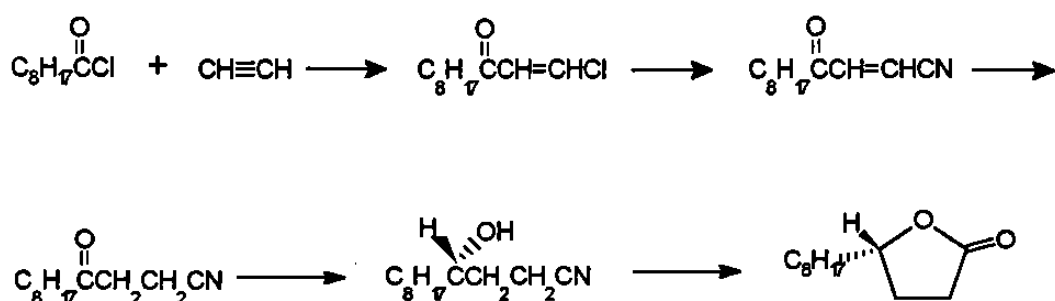
La etapa crítica en la síntesis estereoselectiva de estos productos naturales es, precisamente, su generación con la estereoquímica correcta.

El uso de sistemas bioquímicos es uno de los métodos más efectivos en la síntesis asimétrica, generalmente uno de los enantiómeros es producido por un organismo en particular. Por ejemplo, la levadura de panadería reduce en forma estereoselectiva el acetoacetato de etilo (2-oxobutanato de etilo), generando el isómero con configuración S.

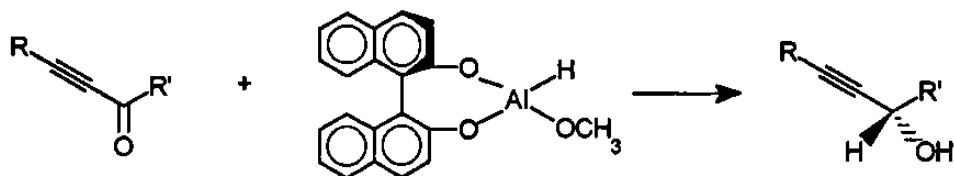


Mori⁶² publicó una síntesis estereoselectiva de esta feromona, mediante el uso de diferentes microorganismos como *Saccharomyces* y *Picchia*. Redujo

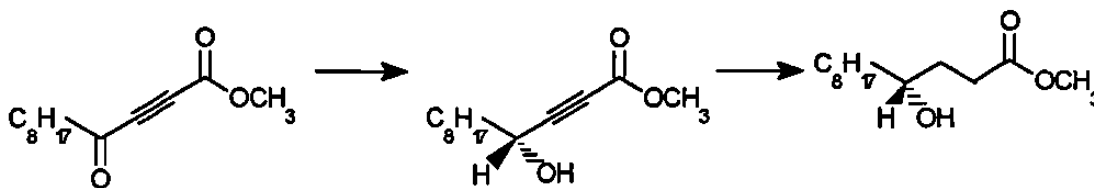
Bhalerao²⁸ redujo estereoselectivamente un grupo carbonilo de un γ -cetoéster con levadura; fijando de esta manera la configuración del carbono asimétrico de la lactona. La primera etapa de la reacción consistió en una acilación de Friedel-Crafts de acetileno con cloruro de nonanoílo. La β -clorovinilcetona se transformó en β -cetovinilcianuro, el doble enlace se hidrogenó y el carbonilo se redujo estereoselectivamente con levadura, produciendo el (S)-4-hidroxidodecanonitrilo. Este fue hidrolizado y después de un tratamiento ácido produjo la lactona con configuración R.



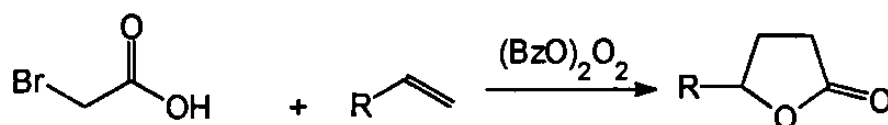
La reducción de alquínilcetonas a alcoholes propargílicos quirales, por un complejo entre hidruro de aluminio y 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil [(R)-BINAL-H], ha sido utilizada para la síntesis de la feromona del escarabajo vagabundo⁶⁴.



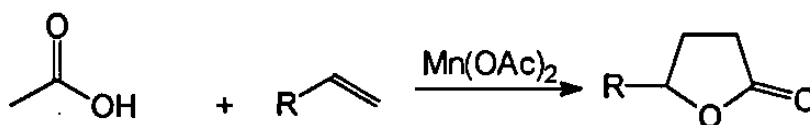
La reducción con (R)-BINAL-H de 4-oxo-2-dodecainato de metilo produjo un alcohol con configuración R; la reducción del alquino, seguida por una reacción de lactonización formó la feromona⁶⁵.



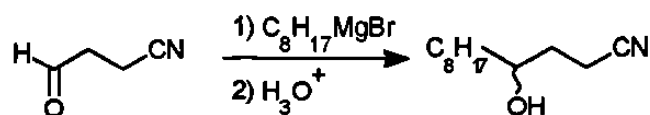
Ajinomoto⁶⁶ reportó la síntesis de esta lactona vía la alquilación del ácido bromoacético con 1-octeno en presencia de peróxido de benzoílo. Sin embargo ésta no fue una síntesis estereoselectiva, se obtuvo una mezcla racémica.



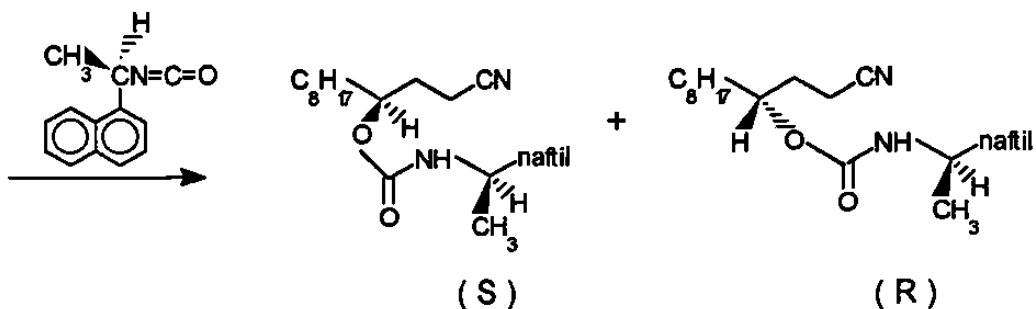
Heiba E. Y.⁶⁷ obtuvo la lactona a partir del 1-deceno y ácido acético en presencia de acetato de manganeso.



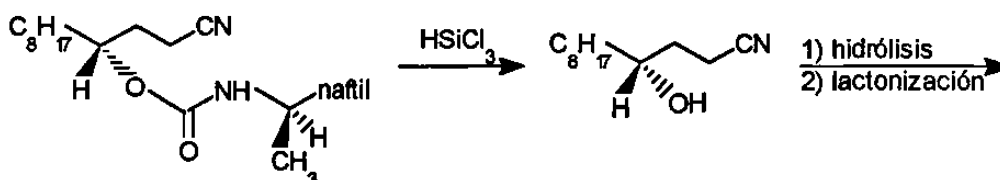
Pirkle⁶⁸ preparó una mezcla racémica de cianoalcoholes, a partir de β -cianopropionaldehído y bromuro de octilmagnesio.



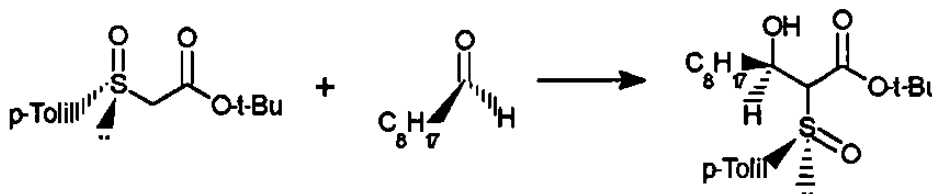
La mezcla racémica fue resuelta mediante la separación por cromatografía líquida de los derivados con (R)-(-)-1-(1-naftil)etilisocianato; el isómero (R) fue utilizado para sintetizar la lactona.



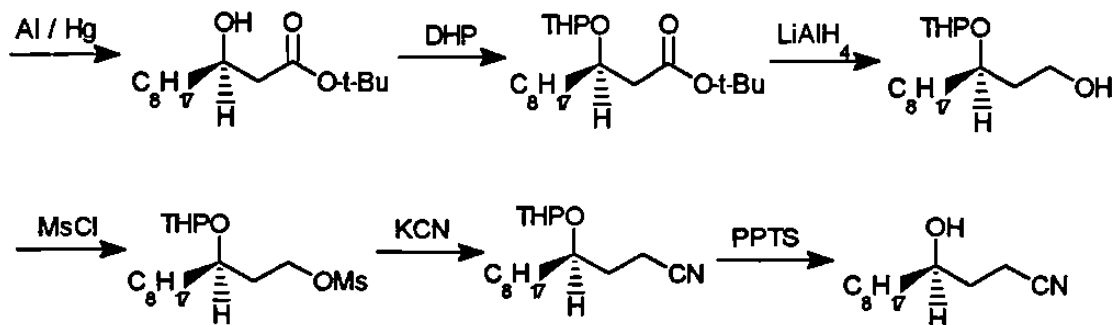
El isómero (R) fue tratado con triclorosilano para regenerar el ciano alcohol quiral, éste fue hidrolizado y lactonizado.



Solladie⁶⁹ reportó una síntesis asimétrica, en la cual un carbanión α -a un sulfóxido quiral se adicionó al nonanal (cuyo carbonilo es proquiral), generando un carbono asimétrico.



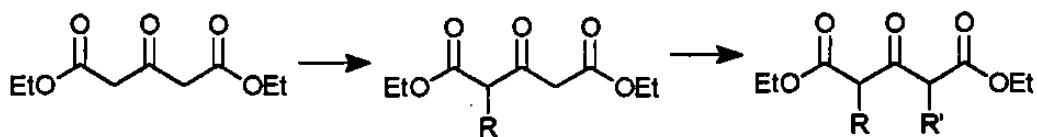
La desulfuración con amalgama de aluminio no afectó el carbono quiral. El alcohol se protegió con dihidropirano (DHP), y el éster se redujo con LiAlH_4 , transformándose en un nitrilo, vía un mesilato. El ciano alcohol se hidrolizó en condiciones básicas y se lactonizó.



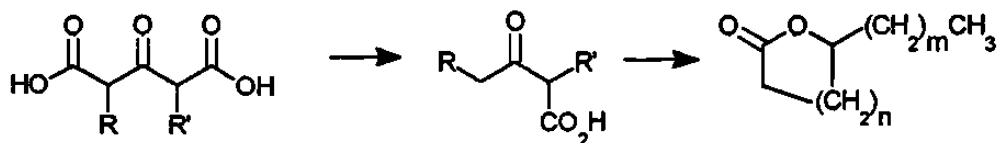
2.5 Metodologías Generales para la Síntesis de Feromonas con Estructuras Químicas del Tipo Lactonas

Las rutas sintéticas, reportadas en la literatura, podemos dividir las en dos grupos: metodologías en donde se obtienen mezclas racémicas y metodologías estereoselectivas. Lo anterior debido a que la actividad de este tipo de compuestos es diferente entre los estereoisómeros (R) o (S); existen feromonas en las cuales la mezcla racémica es también activa. En el caso de las feromonas del escarabajo descortezador y del escarabajo vagabundo, la lactona activa es la que tiene la configuración (R).

Naoshima⁷⁰ reportó una síntesis racémica, para obtener el par de enantiómeros, de γ -hexanolactona, γ -dodecanolactona y δ -hexadecanolactona, feromonas del escarabajo descortezador, del escarabajo vagabundo y del avispon oriental, respectivamente. Las lactonas fueron preparadas a partir de una dialquilación selectiva de 3-oxoglutarato de dietilo.

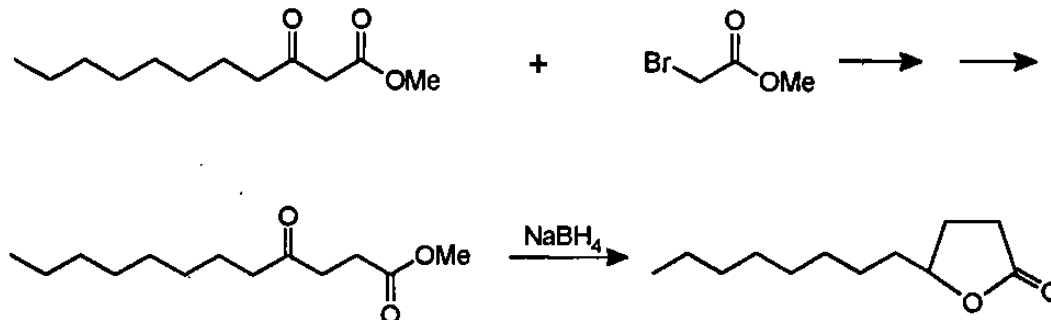


El grupo carbonilo del producto de descarboxilación fue reducido y el éster hidrolizado se lactonizó.

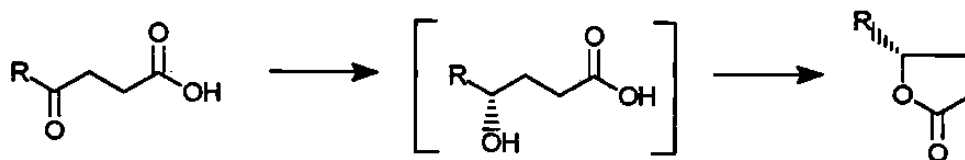


Donde: $n=1, m=1$; $n=1, m=7$; $n=2, m=10$

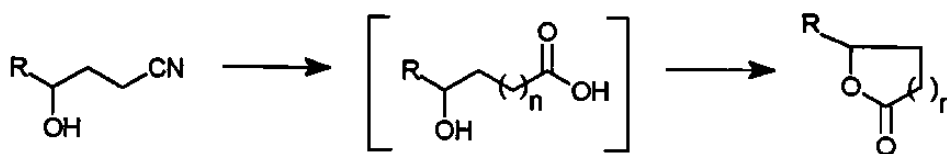
Una metodología similar fue reportada por Ito⁷¹, partió de acetoacetato de etilo, el cual también fue dialquilado en forma selectiva con bromuro de heptilo y bromoacetato de metilo. El triéster resultante fue hidrolizado, descarboxilado, nuevamente esterificado y reducido con borohidruro de sodio, generando la reacción de lactonización. En esta síntesis también se obtuvo una mezcla racémica.



Un novedoso proceso estereoselectivo, para la obtención general de γ y δ lactonas, en una etapa y estereoselectivo, consistió en la reducción asimétrica de grupos carbonilos proquirales de γ y δ cetoácidos mediante el uso de levaduras⁷². La reducción del ceto ácido produjo la lactona, no se aisló el hidroxí ácido.



También se ha reportado la lactonización de hidroxí nitrilos mediante el uso de células enteras de *Rhodococcus rhodochrous*. La hidrólisis microbiana y la lactonización ocurrieron en una sola etapa⁷³.



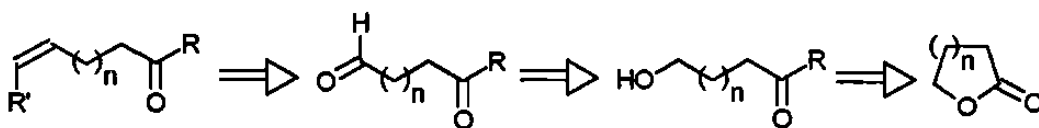
CAPITULO 3

JUSTIFICACION

Con base en la revisión bibliográfica realizada para la preparación de las feromonas, encontramos que dichos compuestos son estructuralmente similares en insectos de la misma especie. Por ejemplo en las palomillas estudiadas, las feromonas son de la familia química de las enonas; mientras que en los escarabajos, estos compuestos son lactonas.

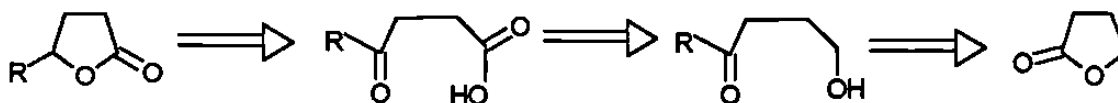
Dado que las feromonas a estudiar son estructuralmente similares, se trata de encontrar un intermediario común para su preparación; es decir, desde el punto de vista sintético los problemas a resolver son semejantes y al resolver la etapa clave de la síntesis de una de ellas, se facilita enormemente la síntesis de las otras feromonas.

En el siguiente esquema se muestra el análisis retrosintético para la obtención de feromonas del tipo enona. Estas pueden ser preparadas a partir de un ceto aldehído, que se obtiene de una hidroxí cetona que previamente es sintetizada a partir de una lactona.



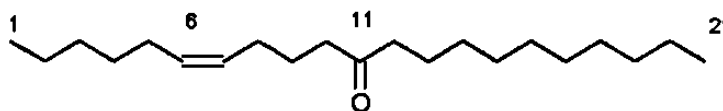
Haciendo también un análisis retrosintético de las feromonas de tipo lactonas, tenemos que estas moléculas pueden obtenerse mediante una reacción de lactonización de sus correspondientes ceto ácidos, que se obtienen

de hidroxí cetonas y estas últimas también pueden ser obtenidas mediante la apertura de lactonas.

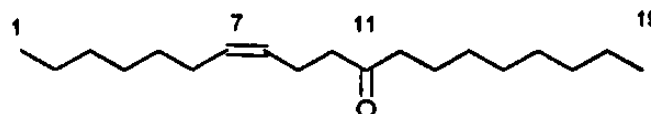


En ambos análisis retrosintéticos, se encontró un intermediario común para la síntesis de estos dos tipos de feromonas (enonas y lactonas), que es la hidroxí cetona. Por lo cual, con base en la literatura sobre la discusión de las metodologías de síntesis reportadas para la obtención de las feromonas antes mencionadas, se observó que no existen antecedentes donde se empleen la apertura de lactonas; por lo que se pensó que estas lactonas podrían tener un enorme potencial sintético para la generación de intermediarios comunes en la síntesis de las siguientes feromonas:

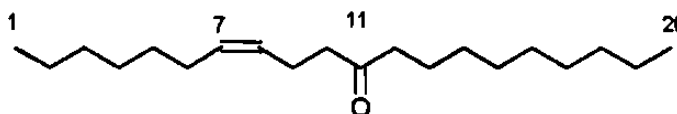
a) (Z)-6-eneicosen-11-ona



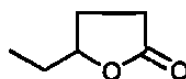
b) (Z)-7-nonadecen-11-ona



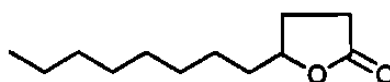
c) (Z)-7-eicosen-11-ona



d) γ -hexanolactona



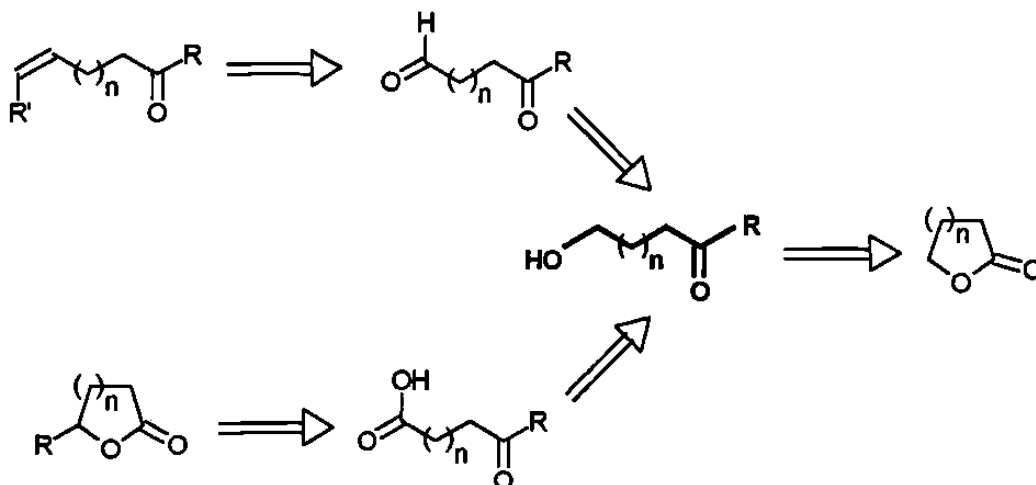
e) γ -dodecanolactona



CAPITULO 4

METODOLOGIA

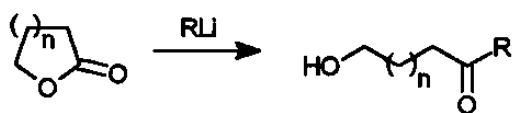
Se estudia una nueva metodología para la síntesis de feromonas de las familias químicas de las enonas y las lactonas en donde los intermediarios comunes, las hidroxicetonas, son obtenidas a partir de lactonas, cuya ruta crítica se basa en el siguiente análisis retrosintético.



4.1 Síntesis de Hidroxicetonas

Esta propuesta se basa en que bajo condiciones de reacción adecuadas se pueda lograr la apertura del anillo lactónico saturado mediante la adición de alquil-litiados, generando un grupo ceto intermedio y un grupo hidroxí en un extremo del producto de cadena abierta que pueda ser útil para la síntesis de feromonas.

Debido a las características de los reactivos involucrados en esta reacción, se lleva a cabo en ausencia de humedad, bajo atmósfera inerte y a bajas temperaturas. Las hidroxiketonas sólidas son purificadas mediante cristalización y las líquidas mediante cromatografía en columna.



Donde $n = 1$ y $R = C_2H_5$

$n = 1$ y $R = C_8H_{17}$

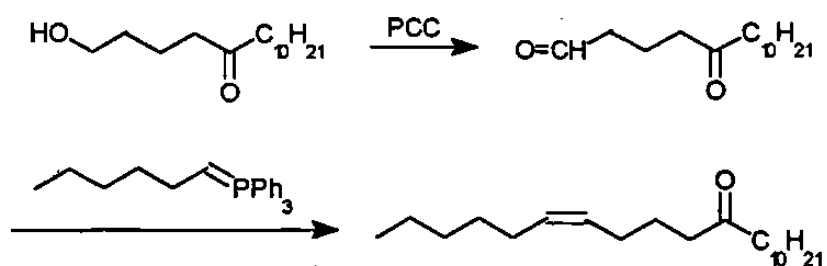
$n = 1$ y $R = C_9H_{19}$

$n = 2$ y $R = C_{10}H_{21}$

Dada la versatilidad de esta metodología, ésta puede ser aplicada en la preparación de diversas feromonas del tipo enonas y lactonas.

4.2 Síntesis de (Z)-6-eneicosen-11-ona

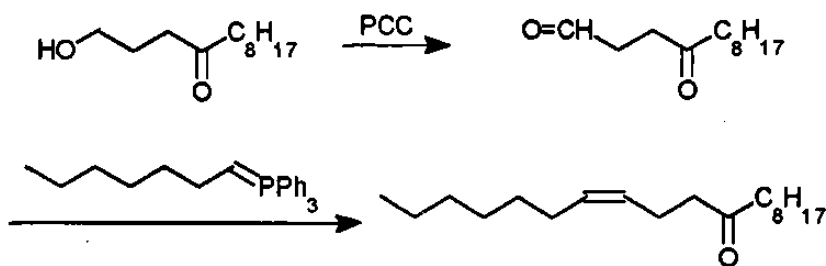
En su preparación el doble enlace con geometría (Z) se genera mediante una reacción de Wittig, entre el iluro de hexilidientrifilfosfonio y el 5-oxopentadecanal; este último obtenido mediante la oxidación suave con PCC de la correspondiente 1-hidroxi-5-pentadecanona. De acuerdo a la siguiente ruta sintética.



La oxidación con el reactivo de Corey (PCC), se efectua en cloruro de metileno como disolvente, a 25°C. La reacción de Wittig se lleva a cabo en condiciones anhidras, a una temperatura de 0°C, para generar el iluro y después la adición del cetoaldehído a temperatura ambiente. Los productos son purificados por cromatografía en columna.

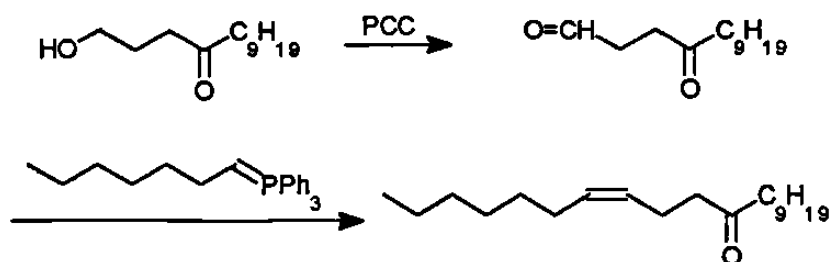
4.3 Síntesis de (Z)-7-nonadecen-11-ona

En esta síntesis la 1-hidroxi-4-dodecanona es generada de la reacción de n-octil-litio con γ -butirolactona. Seguida de la oxidación, para ser sometida posteriormente a una reacción de Wittig con el iluro de heptilidentrifenilfosforano.



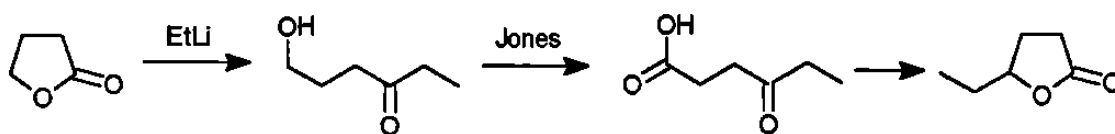
4.4 Síntesis de (Z)-7-eicosen-11-ona

Para la obtención de esta feromona se parte de la lactona anterior y de n-nonil litio. La hidroxi cetona se oxida y se produce la reacción de olefinación con el iluro de heptilideno trifenil fosfonio.



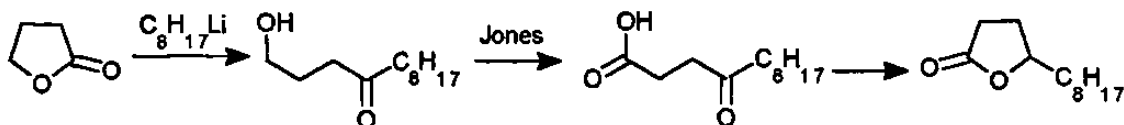
4.5 Síntesis de γ -hexanolactona

La γ -butirolactona se trata con el n-etil-litio (en condiciones anhidras, bajo atmósfera de argón) y el producto aislado se trata con el reactivo de Jones (H_2CrO_4 en acetona) para generar el correspondiente ceto ácido; el cual es sometido a una reducción con NaBH_4 , para inducir la ciclación in situ y así producir la feromona (utilizando metanol como disolvente).



4.6 Síntesis de γ -dodecanolactona

En esta síntesis el anillo de la γ -butirolactona es abierto mediante la adición nucleófila de n-octil litio, siguiéndose la misma secuencia de reacciones anteriormente descritas para la γ -hexanolactona.



CAPITULO 5

PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Purificación de Disolventes

Los disolventes que se utilizaron en las reacciones que se realizaron en condiciones anhidras, fueron previamente secados. Este procedimiento consistió en mantener, bajo atmósfera inerte, en reflujo el disolvente en presencia de algún agente deshidratante y posteriormente destilarlo, colectándose sobre otro agente de secado.

Eter etílico: se destiló de sodio metálico, en presencia de benzofenona, colectándose sobre hidruro de calcio.

Cloruro de metileno: se destiló de pentóxido de fósforo, colectándose sobre mallas moleculares activadas, a 100°C por toda la noche.

Benceno: se destiló de sodio metálico, después de 2 horas de reflujo, se recogió sobre mallas moleculares activadas.

5.2 Seguimiento del Progreso de las Reacciones

El tiempo de las reacciones se determinó mediante el seguimiento por CCD (cromatografía en capa delgada). Se utilizaron placas preparadas en el laboratorio empleando como fase estacionaria gel de sílice marca Merck GF₂₅₄

(la relación entre el gel de sílice y el agua para su preparación fue de 13 a 25), como fase estacionaria; se activaron a 110°C durante 1 hora.

5.3 Purificación de los Productos Obtenidos.

Las hidroxí cetonas de 12, 13 y 15 átomos de carbono, fueron sólidos cristalinos que se purificaron mediante cristalización, en una mezcla de éter etílico- hexano en una relación de 1:1.

El 4-oxo-1-hexanol, las alquil lactonas y las alquenonas se purificaron mediante cromatografía en columna; se utilizó como fase estacionaria gel de sílice marca Merck, de malla 70-230; se empleo el mismo eluyente que en CCD. La relación de muestra a gel de sílice fue de 1 a 50 g respectivamente.

5.4 Caracterización de los Productos.

Los productos de las reacciones fueron caracterizados mediante las técnicas de Espectroscopía Infrarroja (IR) y Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (^1H RMN) y de Carbono 13 (^{13}C RMN).

Los espectros de IR fueron obtenidos en dos espectrofotómetros diferentes: un Perkin Elmer modelo 267 y un espectrofotómetro FT-IR marca Nicolet, modelo Magna 550. Los espectros de los productos en estado líquido fueron obtenidos en forma de película y los sólidos se disolvieron en cloroformo. Los espectros se describen con la siguiente terminología: f, banda de fuerte intensidad; m, banda de intensidad media; d, banda de débil intensidad; a, banda ancha.

Los espectros de RMN se obtuvieron en dos espectrómetros: uno de 60 MHz, marca Varian, modelo EM 360 y un FT-RMN de 200 Mhz, marca Varian. Las unidades de los espectros van de 0-10 ppm (para Hidrógeno) y de 0-210 ppm (para Carbono). Se utilizó tetrametilsilano (TMS), como referencia; todas las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl_3), para obtener su espectro. Los espectros de ^1H RMN se describen con la terminología siguiente: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; q, quinteto; m, multiplete de orden no especificado. Entre paréntesis se indica el tipo de multiplete y el número de hidrógenos integrados (m, #H).

5.5 Preparación de Clorocromato de Piridinio (PCC)

En un matraz erlenmeyer de 250 ml, se colocaron 92 ml de ácido clorhídrico 6M (0.55 moles), posteriormente se agregaron con agitación y rápidamente 50 g de trióxido de cromo (0.5 moles). Después de 5 minutos se enfrió a 0°C y 40.4 ml de piridina (0.5 moles, 39.55 g) fueron adicionados cuidadosamente en un lapso de 10 minutos. La mezcla se mantuvo a 0°C durante 5 minutos, después de haber agregado toda la piridina, se obtuvo un sólido de color amarillo naranja, el cual se filtró y secó a vacío. Su rendimiento fue del 84%. El sólido obtenido no fue higroscópico y se pudo conservar por períodos largos a temperatura ambiente sin que sufriera descomposición alguna.

5.6 Titulación de alquil-litios por el método de Gilman.

Una alícuota de 5 ml de una solución de alquil-litio (preparada en éter etílico como disolvente) fue hidrolizada con agua destilada a temperatura ambiente y valorada con una solución estandarizada de ácido clorhídrico 0.2 M (utilizando fenolftaleína como indicador) para determinar la alcalinidad total de la muestra debida al organolitio y al alcóxido. Una segunda alícuota de 5 ml de la misma

solución de alquil-litio fue tratada a temperatura ambiente con 1 ml de cloruro de bencilo disuelto en 5 ml de éter etílico. Posteriormente se adicionó 5 ml de agua destilada y la mezcla se tituló con ácido clorhídrico 0.2 M utilizando fenolftaleína como indicador. La diferencia entre la concentración, en moles, de las dos alícuotas tituladas correspondió a la concentración molar de la solución del alquil-litio preparado .

5.7 Síntesis General de Hidroxi Cetonas ($C_nH_{2n}O_2$)

En un matraz bola de tres bocas, de 100 ml, provisto de embudo de adición, agitación magnética y atmósfera de argón, se colocaron 15 ml de éter etílico anhidro y 0.0565 at-g de litio metálico. Después se colocó en el embudo de adición, con igualador de presiones, una solución de 0.0226 moles de bromuro de alquilo en 5 ml de éter etílico. Cuando la agitación se inició, 10 gotas de la solución de n-bromoalcano fueron añadidas a la solución de éter etílico en la cual se encontraba suspendido el litio metálico, la reacción se mantuvo en un baño de hielo seco-acetona a $-10^{\circ}C$. Después la temperatura fue disminuida entre -30 y $-40^{\circ}C$. Cuando la solución se tornó turbia y el litio adquirió una ligera brillantez (esto fue un indicio de que la reacción había iniciado), se agregó lentamente el resto de la solución en n-bromoalcano en un período de 30 minutos aproximadamente. La reacción se mantuvo entre $0-10^{\circ}C$ durante dos horas. Rendimiento: 90%. La solución de n-alquil litio (0.02 mol), preparada anteriormente, fue transferida, mediante cánulas y una ligera presión de argón, a una solución de 0.024 mol de la lactona (δ -butirolactona o δ -valerolactona) en 20 ml de éter etílico anhidro, a una temperatura de $-78^{\circ}C$, también bajo atmósfera de argón. Una vez que se adicionó toda la solución del n-alquil litio, se mantuvo con agitación durante 10 minutos a $-78^{\circ}C$.

Después se añadió agua y cuando la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente, la fase orgánica fue separada y lavada con una solución

de NH_4Cl y secada con MgSO_4 anhidro, el disolvente fue eliminado bajo presión reducida obteniéndose la correspondiente hidroxiketona.

5.7.1 Obtención de 6-hidroxi-3-hexanona ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$).

Se obtuvo a partir de etil litio y γ -butirolactona; este producto fue un líquido incoloro, que fue purificado mediante cromatografía en columna (CC), empacándola con gel de sílice y eluyéndola con benceno-acetato de etilo 7:3. Rendimiento: 65%, IR (película): 3640-3120 (a, m, OH), 2970 (m, CH_2 y CH_3), 2880 (m, CH_2 y CH_3), 1710 (f, $\text{C}=\text{O}$), 1460 (d, CH_2 y CH_3), 1380 (d, CH_3), 1060 (m, C-O), cm^{-1} . ^1H RMN δ (CDCl_3 , TMS): 4.2 (s, 1H), 3.5 (t, 2H), 2.3 (m, 4H), 1.5 (m, 2H), 0.9 (t, 3H), ppm. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): $R_f = 0.32$.

5.7.2 Obtención de 1-hidroxi-4-dodecanona ($\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$).

Se utilizó para su obtención γ -butirolactona y n-octil litio. El producto fue un sólido blanco de apariencia cerosa. Rendimiento: 77%. IR (película): 3610 (d, OH libre), 3400 (a, m, OH asociado), 2920 (f, CH_2 y CH_3), 2850 (f, CH_2 y CH_3), 1705 (f, $\text{C}=\text{O}$), 1460 (m, CH_2 y CH_3), cm^{-1} . ^1H RMN δ (CDCl_3 , TMS): 3.55 (t, 2H), 2.45 (m, 5H), 1.75-1.2 (m, 14H), 0.9 (t, 3H) ppm. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): $R_f = 0.40$

5.7.3 Obtención de 1-hidroxi-4-tridecanona ($\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2$).

Las materias de partida fueron la γ -butirolactona y el n-nonil litio. Se obtuvo un sólido blanco que fue cristalizado de hexano-éter etílico. Rendimiento: 63%. p.f.=46°C, IR (CHCl_3): 3300 (d, OH), 2920 (f, CH_2 y CH_3), 2850 (f, CH_2 y CH_3), 1705 (f, $\text{C}=\text{O}$), 1460 (d, CH_2 y CH_3), cm^{-1} . ^1H RMN δ (CDCl_3 , TMS): 3.63 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.25 (m, 12H),

0.87 (t, 3H) ppm. ^{13}C RMN δ (CDCl_3 , TMS): 212 (C=O), 62 (CH_2O), 43 y 39.5 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 32 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): Rf=0.40.

5.7.4 Obtención de 1-hidroxi-5-pentadecanona ($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$).

Mediante el procedimiento general descrito anteriormente, se obtuvo el compuesto 1-hidroxi-5-pentadecanona a partir de δ -valerolactona y n-decil litio.

El producto fue un sólido blanco, el cual cristalizó en hexano-éter etílico en forma de agujas brillantes con un p.f.=58°C. Rendimiento 83%. IR (CHCl_3): 3400 (a, m, OH), 2920 (f, CH_2 , CH_3), 2850 (f, CH_2 , CH_3), 1710 (f, C=O), 1450 (f, CH_2 y CH_3) cm^{-1} . ^1H RMN δ (CDCl_3 , TMS): 3.63 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.39 (t, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.58 (m, 4H), 1.25 (m, 16H), 0.87 (t, 3H) ppm. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): Rf=0.42.

5.8 Síntesis General de Ceto Aldehídos ($\text{C}_n\text{H}_{2n-2}\text{O}_2$)

Se disolvieron 0.4 mmol de la hidroxi cetona en 10 ml de diclorometano y se adicionaron 0.2 mmol de acetato de sodio. A la mezcla de reacción, una vez disuelto el acetato de sodio, se le añadieron lentamente (en un período de 30 min), 0.4 mmol de PCC. La reacción se mantuvo con agitación magnética por 3 horas a temperatura ambiente, formándose una suspensión café oscura.

Al término de este tiempo se agregaron 30 ml de éter etílico y la mezcla de reacción se filtró a través de una cama de gel de sílice 60. Al evaporar el disolvente se obtuvo el ceto aldehído correspondiente, que fue purificado por cromatografía en columna.

5.8.1 Preparación de 4-oxododecanal (C₁₂H₂₂O₂).

Se utilizó como materia prima la 1-hidroxi-4-dodecanona. El producto fue un líquido incoloro, obtenido con un rendimiento del 95%. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): Rf=0.75.

5.8.2 Preparación del 4-oxotridecanal (C₁₃H₂₄O₂).

El compuesto oxidado fue la 1-hidroxi-4-tridecanona. El producto obtenido fue un líquido de color amarillo pálido, el cual fue purificado por cromatografía en columna. Rendimiento: 98%. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): Rf=0.75.

5.8.3 Preparación de 5-oxopentadecanal (C₁₅H₂₈O₂).

El 5-oxopentadecanol fue el compuesto que se oxidó, obteniéndose como producto un sólido blanco. Rendimiento: 98%, p.f.=44°C. IR (CHCl₃): 2920 (f, CH₂ y CH₃), 2850 (f, CH₂ y CH₃), 2720 (d, CH=O), 1710 (f, C=O), 1460 (m, CH₂ y CH₃), 1375 (d, CH₃) cm⁻¹. ¹H RMN δ (CDCl₃, TMS): 9.8 (s, 1 H), 2.48 (m, 6H), 2.2-0.9 (m, 21H) ppm. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): Rf=0.75.

5.9 Preparación General de Bromuro de Alquiltrifenilfosfonio

La reacción se efectuó en condiciones anhidras, bajo una ligera presión positiva de argón. En un matraz bola de dos bocas de 250 ml equipado con agitación magnética y condensador, se disolvieron 0.55 moles de trifenilfosfina en 50 ml de xileno, después con agitación constante se adicionaron 0.55 moles de bromuro de alquilo. La mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura de reflujo durante 10 horas y posteriormente con agitación a temperatura ambiente

durante 30 horas. El sólido formado fue separado por filtración y lavado varias veces con benceno. Finalmente se secó al vacío. Los productos fueron caracterizados por comparación de sus puntos de fusión con los reportados en la literatura.

5.9.1 Bromuro de hexiltrifenilfosfonio, $[\text{Ph}_3\text{PC}_6\text{H}_{13}]^+ \text{Br}^-$.

Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento 70%, p.f.= 207°C (201-204°C reportado en la literatura).

5.9.2 Bromuro de heptiltrifenilfosfonio, $[\text{Ph}_3\text{PC}_7\text{H}_{16}]^+ \text{Br}^-$.

Se obtuvo un sólido ligeramente amarillo, el cual fue cristalizado en benceno formando un sólido de color blanco. Rendimiento 61%, p.f.= 182°C (173-176°C reportado en la literatura).

5.10 Síntesis de la (Z)-6-eneicosen-11-ona ($\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}$)

En un matraz bola de cuatro bocas de 100 ml equipado con agitación magnética, embudo de adición y atmósfera de argón, se colocaron 0.903 g de bromuro de hexiltrifenilfosfonio (0.002 mol) suspendidos en 12 ml de benceno anhidro, la suspensión resultante se mantuvo a una temperatura entre 0-10°C por inmersión en un baño de hielo-agua, posteriormente se adicionaron 1.2 ml de una solución 1.7 M de n-butil litio en hexano (0.002 mol); terminada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura anterior durante dos horas. Se adicionaron 0.290 g de 5-oxo-pentadecanal (0.0012 mol) disueltos en 6 ml de benceno anhidro, una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo entre 0-10°C por una hora, después a temperatura ambiente durante tres horas. Se agregaron 10 ml de agua, la capa orgánica se

separó y se lavó con una mezcla de agua-etanol, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente fue removido en un evaporador rotatorio a presión reducida. El producto aislado se trató con hexano, el sólido formado (óxido de trifenilfosfina), se separó por filtración de la solución de hexano. El hexano fue removido al vacío obteniéndose 0.42 g de un líquido amarillo, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna. Se recuperaron 0.15 g de un líquido incoloro. Rendimiento: 42%. IR (película): 2980 (f, CH₂ y CH₃), 1710 (f, C=O), 1655 (d, C=C), 1480 (m, CH₂ y CH₃), 730 (m, cis HC=CH) cm⁻¹. ¹H RMN δ (CDCl₃, TMS): 5.27 (m, 2H), 2.35 (t, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.8-0.85 (m, 30H). CCD (benceno-acetato de etil 7:3), R_f = 0.95.

5.11 Determinación de la Relación de Isómeros Z:E

Por Cromatografía de Gases se determinó la relación de isómeros Z:E en la (Z)-6-eneicosen-11-ona, analizándose sus derivados epoxidados. Los análisis por cromatografía de gases se realizaron en un equipo Varian modelo 3700, con detector de conductividad térmica. Se utilizó una columna empacada, de acero inoxidable, con SE-30 como fase líquida, de 1.3 m de longitud y de 1/8 de pulgada de diámetro. Las condiciones del cromatógrafo de gases fueron las siguientes: temperatura del inyector 250°C, temperatura del detector 290°C, temperatura del filamento 340°C, temperatura de la columna: 190°C, flujo de Helio como gas acarreador 30 ml/min. Los tiempos de retención de los epóxidos fueron 11.5 y 12.9 min para los isómeros Z y E respectivamente. La relación de isómeros Z:E fue de 9:1, obtenida en base a las áreas del cromatograma.

5.12 Síntesis de la (Z)-7-nonadecen-11-ona (C₁₉H₃₆O)

En un matraz bola de cuatro bocas de 100 ml equipado con agitación magnética, embudo de adición y atmósfera de argón, se suspendieron 1.1 g de

bromuro de heptiltrifenilfosfonio (2.5 mmol), en 12 ml de benceno anhidro, la suspensión se enfrió a una temperatura entre 0-10°C; se adicionaron lentamente 1.53 ml de una solución 1.7 M de n-butil litio en hexano (2.6 mmol); la mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura anterior durante dos horas. Después de ese tiempo se adicionaron 0.286 g de 4-oxo-dodecanal (1.44 mmol), disueltos en 6 ml de benceno anhidro. Una vez terminada la adición, el procedimiento fue el mismo que se empleó en la preparación de (Z)-6-eneicosen-11-ona. Se obtuvieron 0.404 g de un líquido amarillo (producto crudo), el cual fue purificado por cromatografía en columna, se recuperó 0.161 g de un líquido amarillo. Rendimiento: 40%. IR (película): 2990 (f, CH₂ y CH₃), 1710 (f, C=O), 1650 (d, C=C), 1460 (f, CH₂ y CH₃), 725 (d, cis C=C) cm⁻¹. ¹H RMN δ (CDCl₃, TMS): 5.28 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.65-0.85 (c, 26H) ppm. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3), Rf=0.95.

5.13 Síntesis de la (Z)-7-eicosen-11-ona. (C₂₀H₃₈O)

En un matraz bola de cuatro bocas de 100 ml equipado con agitación magnética, embudo de adición y atmósfera de argón, se colocaron 1.06 g de bromuro de heptiltrifenilfosfonio (2.4 mmol) y se suspendieron en 12 ml de benceno anhidro. La suspensión fue mantenida a una temperatura entre 0 y 10°C para después adicionar, con agitación constante, 1.44 ml de una solución 1.7 M de n-butil litio en hexano (2.46 mmol). Terminada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura anterior durante dos horas. Posteriormente se adicionaron 0.291 g de 4-oxo-tridecanal (1.37 mmol), disueltos en 6 ml de benceno anhidro. El aislamiento y purificación del producto fue igual al utilizado en la síntesis de la (Z)-6-eneicosen-11-ona. Se aislaron 0.21 g de un líquido amarillo. Rendimiento: 53%. IR (película): 2990 (f, CH₂ y CH₃), 1710 (f, C=O), 1655 (d, C=C), 1460 (m, CH₂ y CH₃), 725 (m, cis C=C) cm⁻¹. ¹H RMN δ (CDCl₃, TMS): 5.28 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 1.65-0.85 (m, 28 H) ppm. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3), Rf=0.95.

5.14 Método General para la Obtención de Ceto Acidos

En un matraz erlenmeyer de 125 ml se disolvieron 8 mmol de la correspondiente hidrox cetona en 75 ml de acetona. Después se adicionó, con agitación constante y gota a gota, el reactivo de Jones hasta que en el medio de reacción permaneció una ligera coloración amarilla (indicándonos exceso de Cr^{+3}). El exceso de agente oxidante se eliminó mediante la adición de isopropanol, hasta que la mezcla de reacción adquirió de nuevo una coloración verde. La mezcla de reacción se filtró a través de una cama de gel de sílice 60, el disolvente se evaporó y se obtuvo el ceto ácido correspondiente.

5.14.1 Obtención del Acido 4-Oxohexanoico ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$).

Se obtuvo un líquido amarillento. Rendimiento: 20%. IR (película): 3600-2500 (a, d, COOH). 2980 (d, CH_2 y CH_3), 1710 (f, C=O), 1420 (d, CH_2 y CH_3) cm^{-1} . CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): Rf=0.54.

5.14.2 Obtención del Acido 4-Oxododecanoico ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$).

Se oxidó la 1-hidroxi-4-dodecanona con el reactivo de Jones. Se obtuvo un sólido blanco brillante el cual fue purificado por cristalización en hexano-éter etílico (relación 1:1) con un punto de fusión de 79°C. Rendimiento: 82%. IR (CHCl_3): 3400-2500 (a, d, COOH), 2960 (f, CH_2 y CH_3), 2920 (f, CH_2 y CH_3), 2860 (m, CH_2 y CH_3), 1705 (f, C=O), 1410 (m, CH_2 y CH_3) cm^{-1} . ^1H RMN δ (CDCl_3 , TMS): 10.8 (s, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.4 (t, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 0.85 (t, 3H) ppm. ^{13}C RMN δ (CDCl_3 , TMS): 209 (C=O), 179 (O-C=O), 43.5 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 37 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ppm. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): Rf=0.47.

5.15 Síntesis de γ -dodecanolactona ($C_{12}H_{22}O_2$)

En un sistema de reacción a 0°C, bajo atmósfera de argón, se disolvió en 20 ml de metanol 200 mg de ácido 4-oxododecanoico (0.9 mmol), 40 mg de hidróxido de sodio (0.97 mmol) y 16.6 mg de borohidruro de sodio (0.43 mmol). La reacción se mantuvo con agitación durante 4 horas a 0°C. Posteriormente se acidificó con ácido clorhídrico diluido. Se saturó con $(NH_4)_2SO_4$ y el producto se extrajo con éter etílico; el extracto etéreo se lavó con Na_2CO_3 al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente (en un evaporador rotatorio al vacío). Se obtuvo 130 mg de un líquido denso. Rendimiento: 70%. IR (película): 2920 (f, CH_2 y CH_3), 2860 (f, CH_2 y CH_3), 1775 (f, O-C=O), 1465 (m, CH_2 y CH_3), 1185 (f, C-O) cm^{-1} . 1H RMN δ ($CDCl_3$, TMS): 4.5 (q, 1H), 2.5 (t, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.9-1.1 (m, 14H), 0.85 (t, 3H) ppm. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): Rf=0.75.

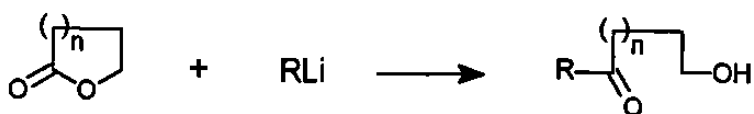
5.16 Síntesis de γ -hexanolactona ($C_6H_{10}O_2$).

Una solución de 300 mg de ácido 4-oxo-hexanoico (2.3 mmol), 96 mg de hidróxido de sodio (2.4 mmol) y 45 mg de borohidruro de sodio (1.15 mmol) en 10 ml de metanol, fue agitada magnéticamente bajo atmósfera de argón durante 4 horas a 0°C. Después la mezcla de reacción fue acidificada con ácido clorhídrico diluido, se saturó con $(NH_4)_2SO_4$ y el producto se extrajo con éter etílico. El extracto etéreo se trató con Na_2CO_3 al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó; obteniendo 175 mg de un líquido ligeramente amarillento. Rendimiento: 67%. 1H RMN δ ($CDCl_3$, TMS): 4.4 (q, 1H), 2.7-1.4 (m, 6H), 1.0 (t, 3H) ppm. CCD (benceno-acetato de etilo 7:3): Rf=0.75.

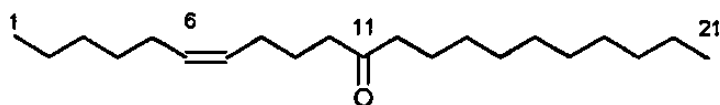
CAPITULO 6

RESULTADOS Y DISCUSION

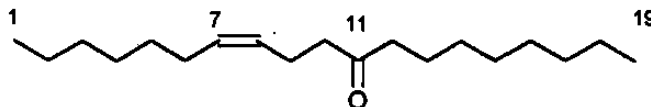
El objetivo principal de este trabajo consistió en el estudio de la reacción de apertura de γ -lactonas y δ -lactonas con compuestos alquil litados, para generar hidroxi cetonas.



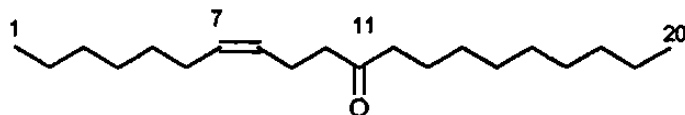
Estas hidroxi cetonas fueron intermediarios importantes en la síntesis de feromonas del tipo enonas; con esta metodología se sintetizaron las siguientes enonas:



(Z)-6-eneicosen-11-ona

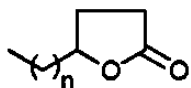


(Z)-7-nonadecen-11-ona



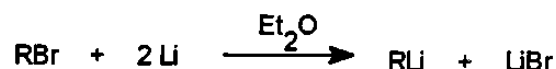
(Z)-7-eicosen-11-ona

Así mismo estas moléculas (hidroxi cetonas), fueron utilizadas en la síntesis de feromonas del tipo lactonas; sintetizándose la γ -hexanolactona y la γ -dodecanolactona.

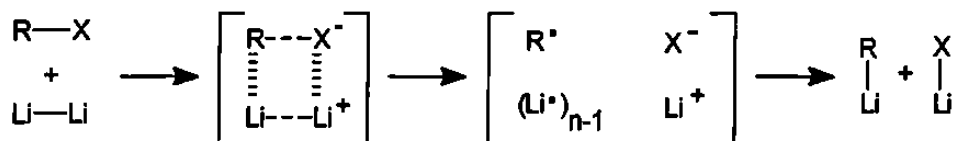


Donde $n = 1$ y 7

La primera etapa del trabajo consistió en el estudio de la reacción para obtener los compuestos organolitios.



Los compuestos organolíticos son a menudo preparados mediante la reacción directa entre litio metálico y el haluro de alquilo apropiado, esta reacción probablemente procede mediante la transferencia de un electrón del litio al haluro⁷⁴.



La reacción de Wittig-Gilman es también una herramienta muy útil para obtener organolitios; ésta consiste en un intercambio metal-halógeno; un haluro de alquilo reacciona con un organolitio, para generar un nuevo organolitio.



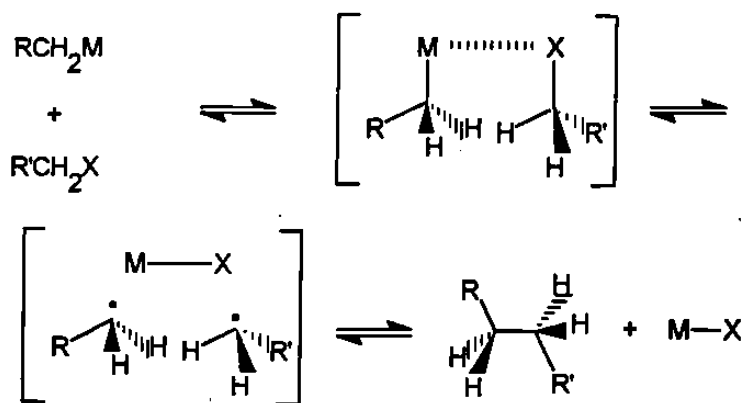
Aunque éstas son reacciones donde los rendimientos son altos (casi cuantitativos), las condiciones en las que se efectúa la reacción son importantes, para evitar reacciones laterales.

Dentro de las reacciones laterales que se pueden presentar durante la preparación de los alquilo litados, está la reacción de acoplamiento de los haluros de alquilo, conocida como la reacción de Wurtz. Esta reacción se ve favorecida cuando el metal usado es plata, zinc, hierro o plomo⁷⁵.

El mecanismo de acoplamiento no está claramente dilucidado, en parte porque éste varía en función del metal, el alquilo, el catalizador y las condiciones de reacción. Básicamente han sido postulados dos mecanismos, la sustitución nucleófila entre el organolitio formado con el haluro de alquilo que lo generó:



El otro mecanismo propuesto es a través de radicales libres, en el que se supone que existe un efecto de solvatación de los radicales formados, conocido como efecto jaula, que no les permite encontrarse completamente libres. El efecto jaula es el efecto que ejerce el solvente para mantener las especies reactivas lo suficientemente cercanas para favorecer la reacción, en este caso el acoplamiento entre el haluro de alquilo y el organolitio.



Si los radicales fueran completamente libres, los productos esperados serían aproximadamente un 50% del acoplamiento cruzado, y un 25% del autoacoplamiento (en caso de que la reacción ocurriera entre un organometálico y un haluro diferente al que lo generó).

Por lo anterior, en este trabajo, el organolitiado se preparó añadiendo inicialmente unas gotas del haluro de alquilo a una solución de litio/éter etílico a -10°C , cuando el litio mostró una superficie brillante, la temperatura de reacción se disminuyó hasta -40°C y cuando la solución se tornó turbia se adicionó lentamente el resto de la solución de bromuro de alquilo, incrementándose la temperatura interna hasta -10°C . En estas condiciones, en las que existe un gran exceso de litio y baja temperatura, la probabilidad de que el haluro de alquilo, que se incorpora a la solución, reaccione con el litio, es mayor que la probabilidad de que se produzca una reacción de acoplamiento.

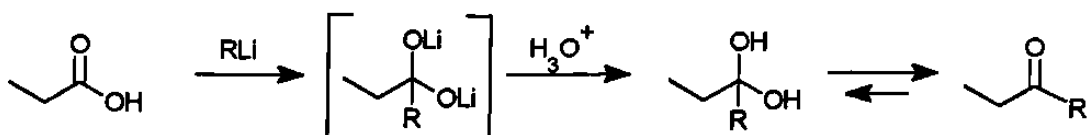
Se prepararon alquil-litios lineales de 2, 8, 9 y 10 átomos de carbono, a partir de los correspondientes bromuros, con rendimientos del 90%. Este rendimiento fue determinado mediante el método de titulación de Gilman⁷⁶.

De acuerdo a la literatura, para hacer eficiente el acoplamiento cuando se utiliza litio, es necesario emplear ultrasonido⁷⁵ o bien transformando el alquil litiado a su respectivo dialquilocuprato de litio (R_2CuLi), por lo cual en ausencia de estas condiciones, sería de esperarse que esta reacción no representara una fuente de contaminación de los alquil litio empleados para la apertura de las lactonas. Sin embargo, en algunas casos fue aislado un producto de apariencia cerosa cuyo espectro de ^1H RMN, mostró señales que correspondían a protones alifáticos.

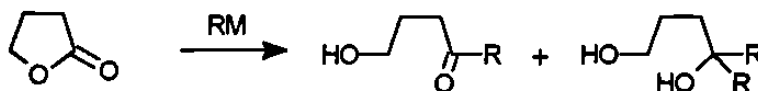
La reacción entre derivados alquil metálicos y ésteres normalmente produce alcoholes terciarios como resultado de la adición de dos moléculas de alquilo⁷⁷.



La adición controlada del derivado organometálico, para producir la cetona intermedia, no procede satisfactoriamente con la excepción del tratamiento de alquil litio sobre ácidos carboxílicos⁷⁸.



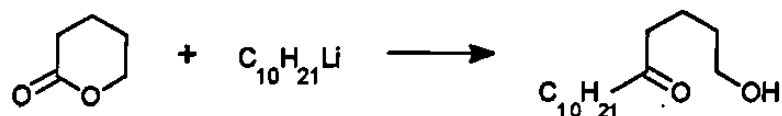
Extrapolando los reportes anteriores a la reacción entre una lactona y un derivado alquilmetálico, se esperaría que una mezcla de hidroxicetona y diol fuera obtenida.



Sin embargo, la reacción entre una lactona y un organolitio, para obtener exclusivamente hidroxicetonas, no había sido ampliamente estudiada hasta la realización del presente trabajo.

El estudio de la reacción de apertura de lactonas con organolitios se inició con el n-decil litio y la δ -valerolactona como materias primas. Así, una vez generado el n-decil litio, se transfirió mediante agujas de doble punta (cánulas), aplicando una ligera presión de argón para inducir el flujo a otro matraz que

contenía la δ -valerolactona disuelta en éter etílico anhidro a una temperatura de -78°C .



Se obtuvo un sólido blanco de punto de fusión de 58°C , con un rendimiento del 83%. Su espectro de FT-IR (figura 1) presenta una banda ancha a 3400 cm^{-1} que indica la presencia de un grupo hidroxilo, así como una banda intensa a 1710 cm^{-1} característica de un grupo carbonilo. Su espectro de resonancia magnética nuclear (figura 2) se obtuvo en un equipo de 200 MHz, muestra un triplete a 3.63 ppm que integra para dos protones e indican la presencia de dos hidrógenos α al grupo hidroxílico, apareciendo además, dos tripletes, sobrelapados, con un desplazamiento químico de 2.45 y 2.39 ppm, que corresponden a los metilenos α al carbonilo; un singulete en 1.68 ppm, que integra para un protón correspondiente al del alcohol, en 1.58 ppm se observó el desplazamiento de los CH_2 β al carbonilo, el resto de los metilenos se desplazó a 1.25 ppm y finalmente, a campo más alto se observa un triplete correspondiente al CH_3 . Estos datos concuerdan correctamente con los esperados para la 1-hidroxi-5-pentadecanona.

De la misma forma se obtuvo la 1-hidroxi-4-dodecanona, a partir de *n*-octil litio y γ -butirolactona con un rendimiento del 77%. Al igual que en el caso anterior, su espectro de infrarrojo presenta una banda ancha de mediana intensidad a 3610 cm^{-1} característica del estiramiento O-H, así como una banda intensa a 1710 cm^{-1} del estiramiento C=O del grupo carbonilo. Su espectro de resonancia magnética nuclear, obtenido en un equipo de 60 MHz, muestra dos protones a 3.55 ppm correspondiente a los hidrógenos en α al grupo hidroxilo, cuatro protones a 2.45 ppm correspondientes a los cuatro hidrógenos α al

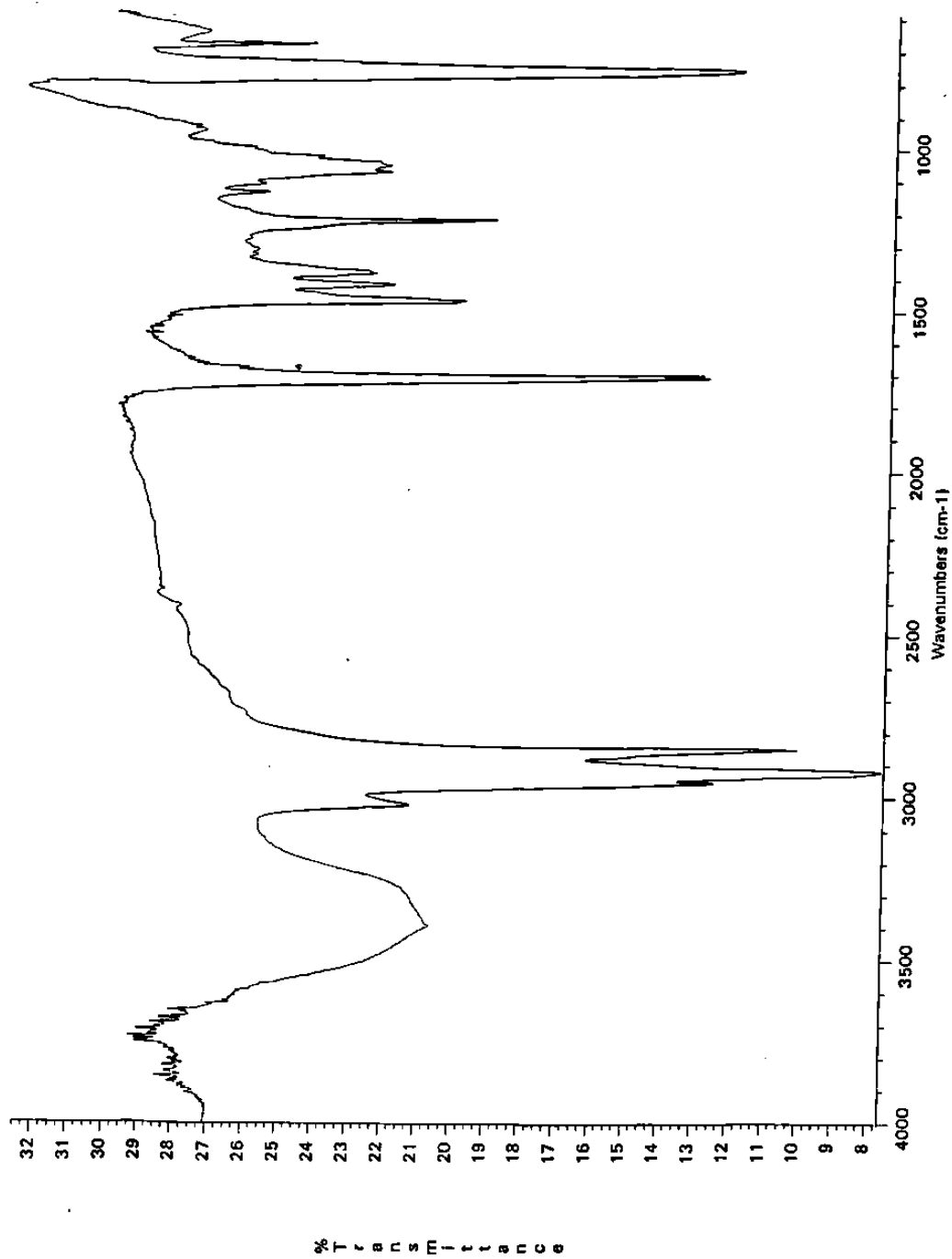


Figura 1. Espectro de IR de 1-hidroxi-5-pentadecanona

EXP: PULS 800000 00PL
DATE: 11-11-88
REAGENT: CDCl3
PULS: 11

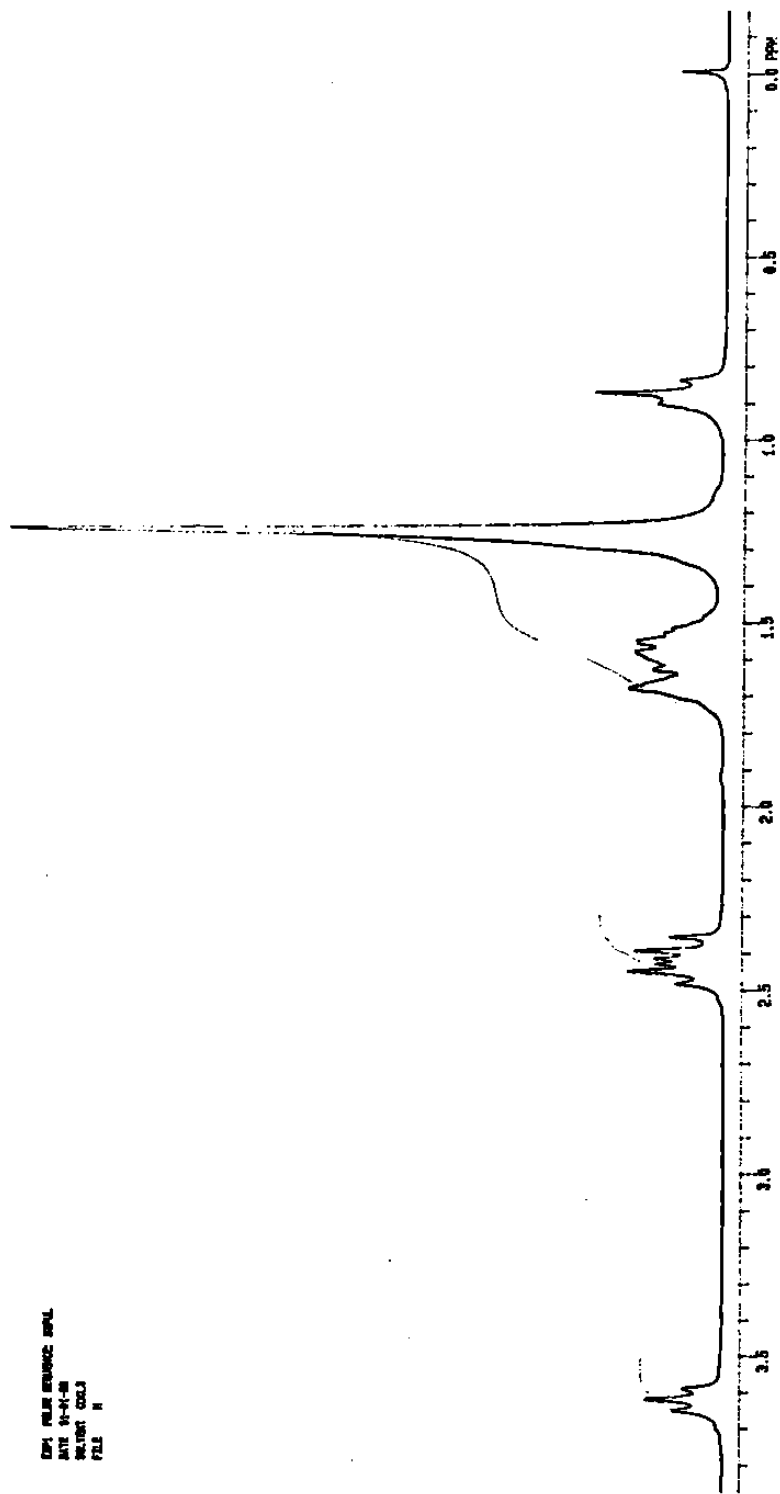


Figura 2. Espectro de ¹H RMN de 1-hidroxi-5-pentadecanona

grupo cetónico y por último dieciocho protones entre 2.0-0.9 correspondientes a los hidrógenos de los metilenos, metilo y el alcohol.

La 1-hidroxi-4-tridecanona se obtuvo a partir de n-nonil litio y γ -butirolactona con un rendimiento del 62%, e identificada en base a sus espectros de infrarrojo y resonancia magnética nuclear. En el espectro de FT-IR (figura 3) las bandas más características de sus grupos funcionales son las de los estiramientos O-H y C=O, en 3300 y 1705 cm^{-1} respectivamente. El espectro de ^1H RMN (figura 4), obtenido a 200 Mhz, se observa un triplete en 3.63 ppm, que corresponde al metileno vecino al grupo hidroxilo; los metilenos vecinos al grupo carbonilo se observan como dos tripletes muy bien resueltos en 2.55 y 2.4 ppm; el resto de las señales son parecidas a los espectros anteriores, diferenciándose únicamente por la cantidad de metilenos con desplazamiento químico similar (1.25 ppm, para 12H). El espectro de ^{13}C RMN (figura 5) presenta la señal del grupo carbonilo en 212 ppm y en 62 ppm el carbono α al grupo hidroxilo; también se pueden observar los carbonos α al grupo carbonilo en 44 y 39.5 ppm; aparecen también otras señales debidas a los metilenos y a campo más alto el metilo (14 ppm).

La siguiente etapa del estudio consiste en la oxidación de las hidróxicetonas obtenidas en la apertura de la lactona. Es necesario estudiar la oxidación en condiciones suaves del grupo hidroxilo para obtener cetoaldehídos, que serán utilizados en la síntesis de enonas. También se requiere la oxidación en condiciones fuertes para obtener cetoácidos, los cuales son intermediarios para la síntesis de feromonas del tipo lactonas.

Aunque existe una gran variedad de agentes oxidantes para obtener aldehídos a partir de alcoholes, a base de cromatos o dicromatos⁷⁹ derivados de la piridina, el método de oxidación con clorocromato de piridinio⁸⁰ (PCC),

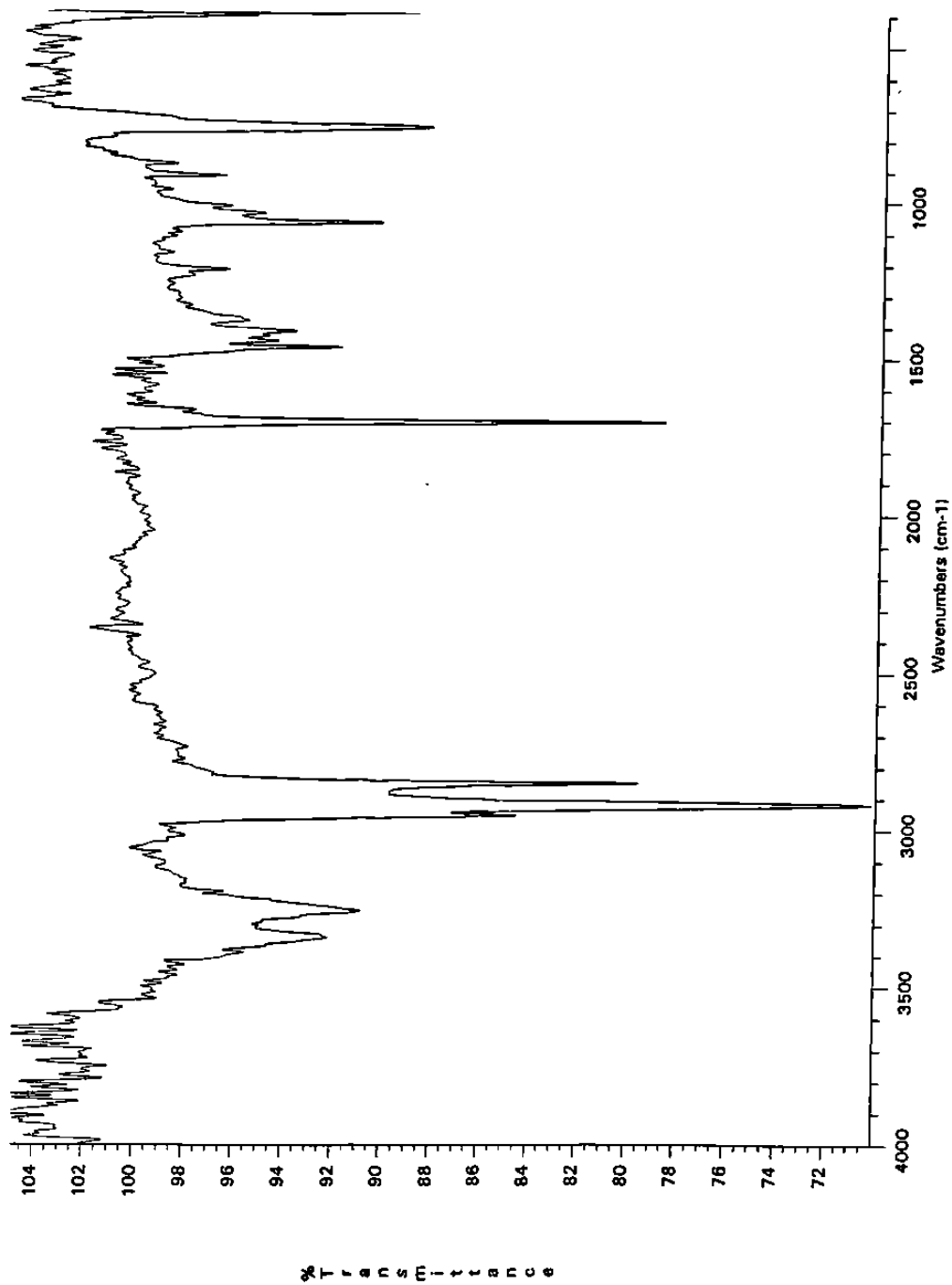


Figura 3. Espectro de IR de 1-hidroxi-4-tridecanona

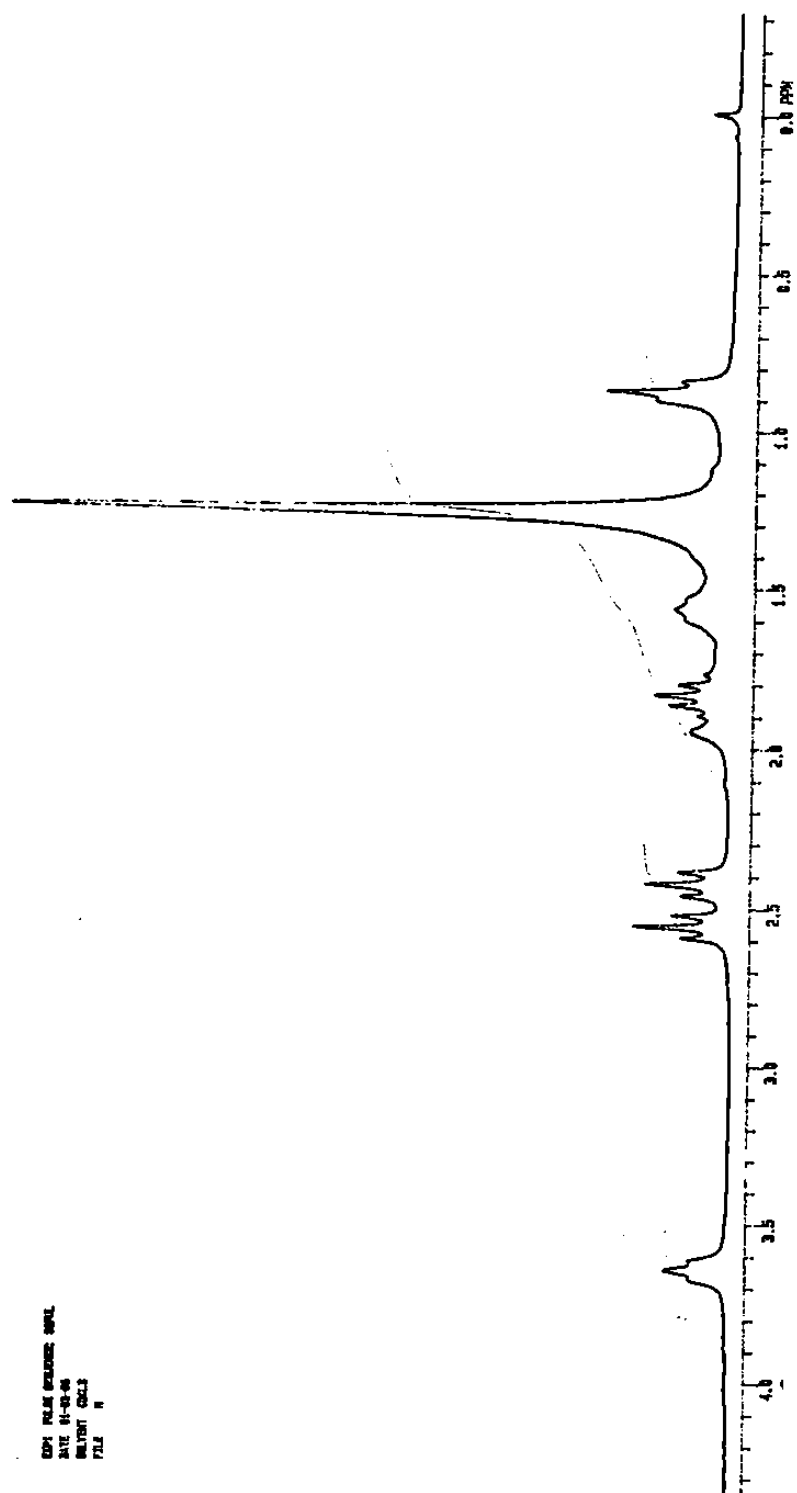


Figura 4. Espectro de ¹H RMN de 1-hidroxi-4-tridecanona

DATA FILE: 13C-NMR.DAT
DATE: 01-28-88
INSTR: CXC-3
FILE: 5

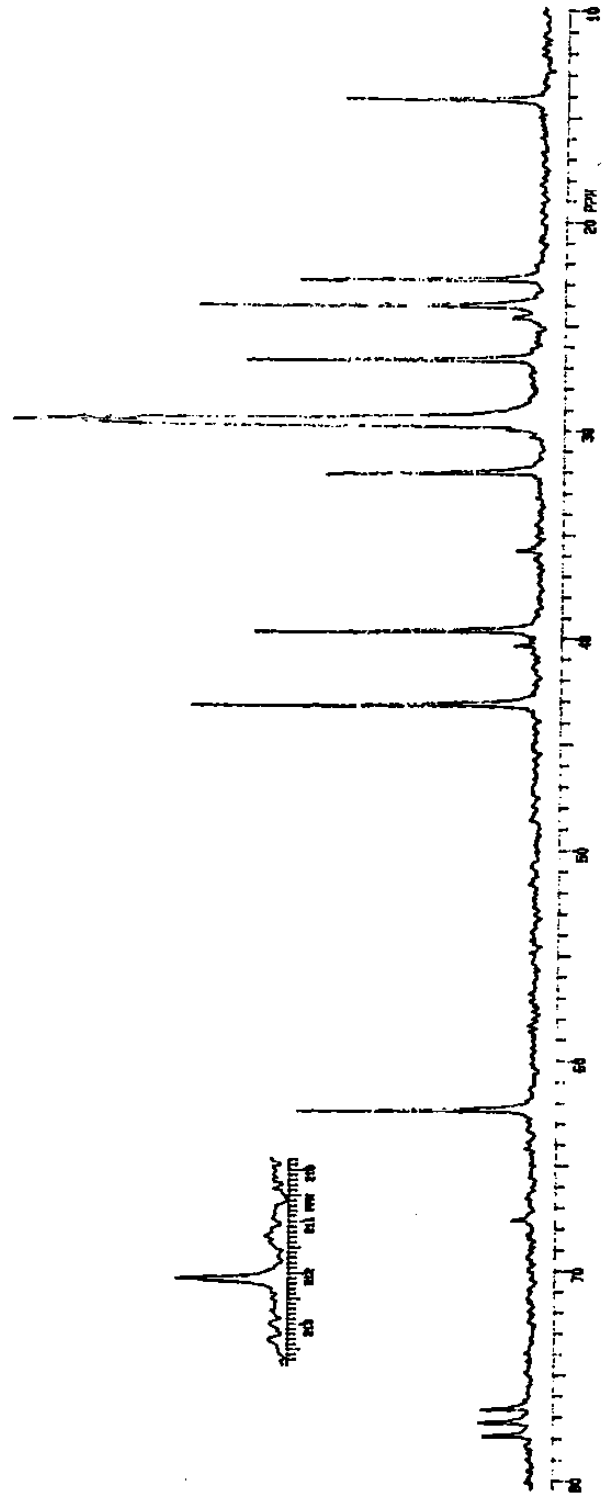
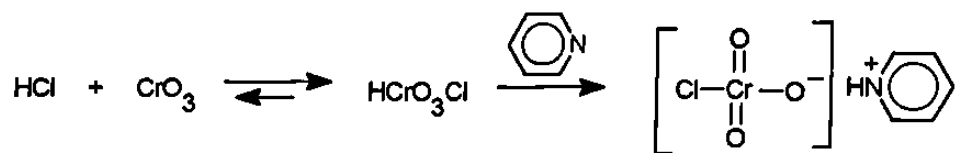


Figura 5. Espectro de ¹³C RMN de 1-hidroxi-4-tridecanona

conocido como el reactivo de Corey, parece ser el más recomendado para evitar la formación de ésteres o bien de ácidos.

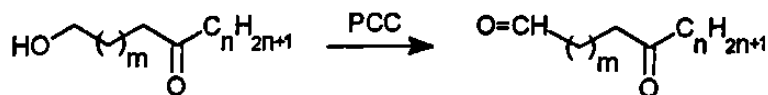
La primer ventaja del PCC es su fácil preparación mediante la adición de CrO_3 a HCl 6N, formándose el ácido clorocrómico (que es muy inestable), la adición de piridina a 0°C produce un sólido de color anaranjado, que es muy estable y no es apreciablemente higroscópico.



La segunda ventaja es su gran capacidad para convertir alcoholes primarios exclusivamente en aldehídos con buenos rendimientos. Finalmente el PCC es débilmente ácido y generalmente no afecta grupos susceptibles al medio ácido, como por ejemplo las olefinas.

El PCC fue preparado de acuerdo al método desarrollado por Corey y con este agente oxidante se efectuaron las oxidaciones a cetoaldehídos de las hidroxicetonas; la reacción se efectuó a temperatura ambiente y el disolvente fue cloruro de metileno.

Las hidróxicetonas que se oxidaron a cetoaldehídos fueron: 1-hidroxi-4-dodecanona, 1-hidroxi-4-tridecanona y 1-hidroxi-5-pentadecanona.



Donde $m=1$ y $n=8$; $m=1$ y $n=9$; $m=2$ y $n=10$.

De esta manera se obtuvo el 5-oxo-pentadecanal ($m=2$ y $n=10$), como un sólido blanco con un punto de fusión de 44°C . Se identificó en base a su espectro de infrarrojo, en el que se observa una banda débil a 2720 cm^{-1} característica de hidrógenos aldehídicos y una banda intensa a 1720 cm^{-1} correspondiente al estiramiento $\text{C}=\text{O}$, ligeramente ancha debido a la presencia de dos tipos de carbonilos, la cetona y el aldehído. Por otra parte el espectro de resonancia magnética nuclear muestra una señal a 9.8 ppm , característica del hidrógeno aldehídico y un multiplete a 2.5 ppm correspondientes a los seis hidrógenos α a los grupos carbonilo.

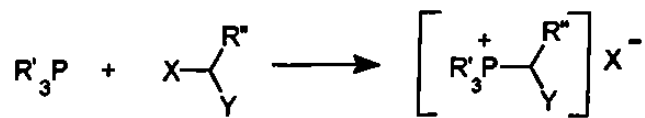
Una vez definidas las condiciones de reacción de oxidación, éstas fueron empleadas para preparar el 4-oxo-tridecanal y el 4-oxo-dodecanal. Estos productos fueron líquidos muy inestables, fácilmente oxidables en el medio ambiente, por lo que para evitar reacciones de oxidación durante el aislamiento de estos productos, el progreso de la reacción fue seguido por cromatografía en capa delgada, y al ya no observarse materia prima (i.e la hidróxicetona), se procedió a eliminar las sales de cromo para aislar el producto y utilizarlo inmediatamente en la siguiente reacción.

El último paso para obtener las feromonas del tipo enona, consiste en una reacción estereoselectiva para generar la olefina con geometría Z (cis).

Existen diversos métodos para obtener un doble ligadura carbono-carbono ($\text{C}=\text{C}$), siendo los más utilizados los siguientes: la reacción de Wittig, la reacción de Horner-Emmons, las reacciones de eliminación (de ácido carboxílico, de xantatos, de agua).

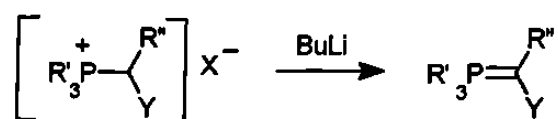
La reacción de Wittig es una de las que presentan mayores ventajas en la generación de olefinas geoméricamente puras⁸¹. Esta es una reacción regio y estereoselectiva, que consta de tres etapas:

Etapa 1. Obtención de la sal de fosfonio.

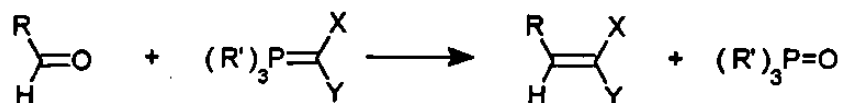


donde X = halógeno

Etapa 2. Generación del iluro de fósforo.



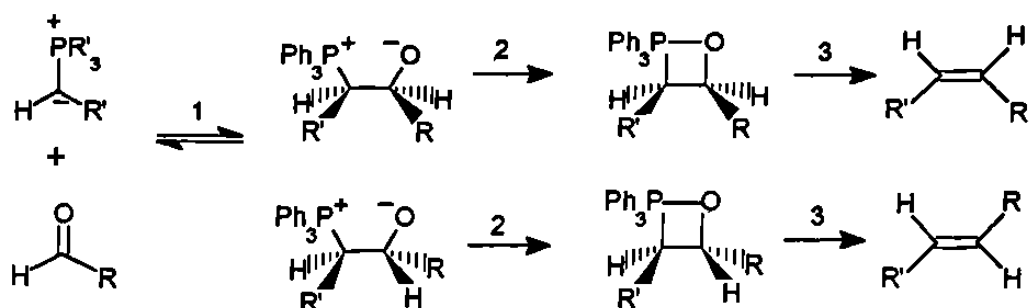
Etapa 3. Adición nucleófila del iluro de fósforo a un compuesto carbonilo (el electrófilo), seguida de una reacción de eliminación de óxido de trialquil o triarilfosfina.



Su estereoselectividad, para obtener la olefina (Z) o (E), depende de las condiciones de reacción, del tipo de iluro y del compuesto carbonilo. Por ejemplo las olefinas (E) se obtienen a partir de iluros estabilizados, los iluros estabilizados tienen grupos atractores de electrones como CO₂Et, NO₂ o CN.

Las condiciones que favorecen la isomería Z son: iluros no estabilizados, ausencia de iones metálicos (sales), en el medio de reacción y disolventes no polares. Los mismos resultados pueden obtenerse en ausencia o presencia de sales si se utilizan disolventes dipolares apróticos como dimetilformamida⁸² (DMF), dimetilsulfóxido⁸³ (DMSO), y hexametilfosforamida⁸⁴ (HMPA).

Los resultados experimentales sugieren que el aldehído y el fosforano pueden combinarse por dos rutas, generando dos posibles intermediarios de reacción conocidos como betaínas. La betaína eritro genera el C=C (Z) mientras que la betaína treo será la precursora del C=C (E).

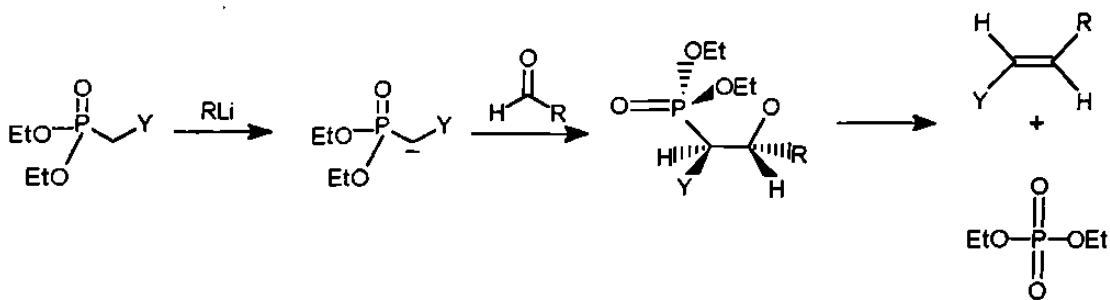


El mecanismo de adición consta de 3 pasos. En el paso 1, la betaína puede estar en equilibrio con el iluro; cuando los sustituyentes del iluro son electroattractores (como C=O, CN), estabilizan el iluro y disminuyen su reactividad. Con iluros menos estables ($R' = \text{Ph}$ o alquilo), los pasos 2 y 3 podrían ser simultáneos. Una evidencia es el espectro de ^{31}P -NMR obtenido de la mezcla de reacción en donde se observa el patrón de un oxafosfoetano y no se observa el fósforo tetracoordenado⁸⁵ (betaína), lo que indica que especies como el iluro, betaína y óxido de fosfina están ausentes, por lo que se puede deducir que los pasos 1 y 2 son rápidos y el paso 3 está determinando la velocidad de la reacción.

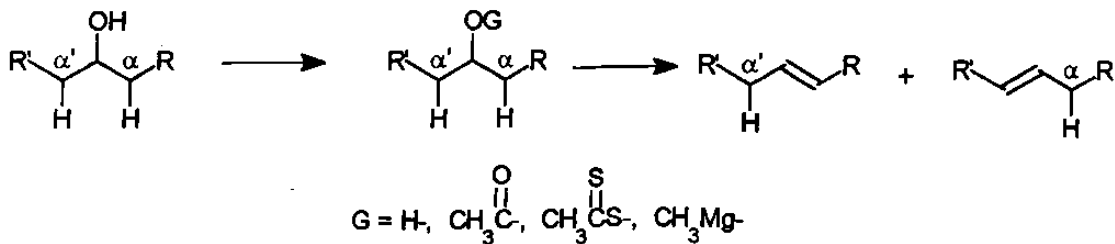
Otro factor que afecta la estabilidad del iluro es la presencia de grupos donadores de electrones sobre el fósforo, lo cual disminuye la carga positiva que soporta en una de las formas canónicas. Esto incrementa la reactividad del iluro y explica porque los iluros de trialquifosforo son más reactivos que los correspondientes triaril derivados. Una vez que la betaína es formada, el carácter inductivo de los sustituyentes tanto en el carbono como en el fósforo trabajan en el sentido opuesto al explicado anteriormente. Los grupos

donadores de electrones en el fósforo, al disminuir el carácter positivo de éste, desfavorecen la atracción sobre el oxígeno y, por consecuencia, también la formación del oxafosfoetano. En los casos en que la formación de la betaína es reversible, se favorece la formación del diasterómero termodinámicamente estable, el cual, después de la eliminación, se transforma el isómero (E).

Existen otras variantes de la reacción de Wittig para generar dobles enlaces, como el método Horner-Emmons⁸⁶ a partir de fosfonatos, con los que se obtienen ventajas como un aumento en la reactividad del iluro y en la facilidad para eliminar el fosfato resultante de la eliminación a partir del oxafosfoetano.



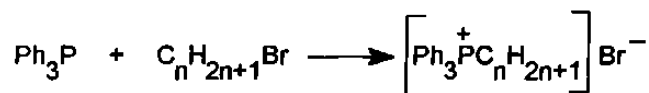
Otra opción para generar un doble enlace a partir del grupo hidroxilo, que se obtiene de la apertura de la lactona, es la oxidación de éste al aldehído y posterior conversión al carbinol, el grupo hidroxilo puede posteriormente intercambiarse en otros grupos que puedan ser eliminados para generar la doble ligadura carbono-carbono, C=C.



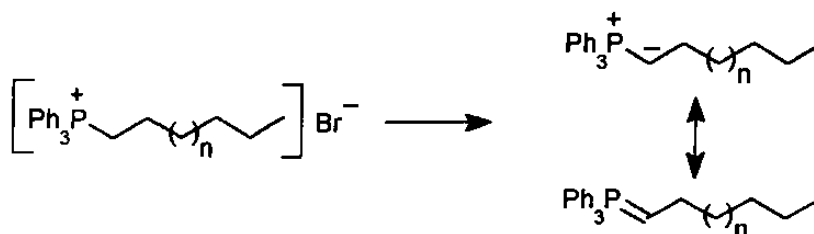
Aunque el isómero que se obtiene en estos casos es el "E", el gran inconveniente de cualquiera de estos métodos es su falta de regioselectividad, ya que existe la posibilidad de obtener isómeros de posición, debido a la existencia en la molécula de los hidrógenos α y α' , la eliminación de ambos hidrógenos tiene la misma probabilidad.

Analizando todas las posibles alternativas para obtener las feromonas (del tipo enonas), con estereoquímica "Z", a partir de los cetoaldehídos obtenidos, se seleccionó la reacción de Wittig, ya que ésta fué la que presentó mayores ventajas con base a la literatura.

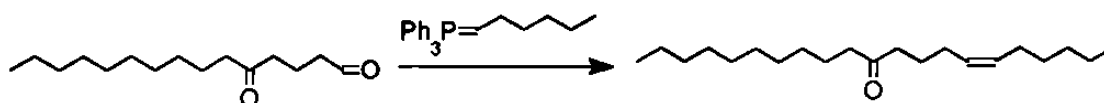
Se prepararon las sales de alquiltrifenil fosfonio, a partir de trifenilfosfina y 1-bromohexano o 1-bromoheptano, con rendimientos del 61 y 70%.



Para llevar a cabo la reacción de Wittig, entre los cetoaldehídos obtenidos y los bromuro de alquiltrifenilfosfonio, se escogieron las condiciones descritas por Clive Henrick⁸⁷, se generó el iluro de las sales correspondientes, usando como base n-butil litio y como disolvente benceno anhidro, a una temperatura entre 0-10°C.



El progreso de la reacción se siguió por CCD, durante la generación del iluro se observó la formación de una coloración anaranjado rojizo, después de dos horas se adicionó el cetoaldehído, gradualmente la coloración del iluro desapareció hasta quedar una suspensión de color crema pálida después de tres horas a temperatura ambiente. La primera feromona sintetizada fue la del abeto Douglas, (Z)-6-eneicosen-11-ona.



El producto crudo estaba contaminado con óxido de trifenilfosfina, este subproducto se precipitó al agregarle hexano y las trazas de óxido, que quedaron, fueron eliminadas mediante filtración a través de una columna empacada con gel de sílice 60, eluida primeramente con hexano y después aumentando un poco la polaridad con acetato de etilo (hexano-acetato 9.5-0.5). Aunque el producto se obtuvo completamente puro, el inconveniente de esta purificación fue el bajo rendimiento.

Siguiendo este método de purificación, se logró obtener pura la 6-eneicosen-11-ona con 42% de rendimiento, la cual se identificó en base a su espectro de ^1H RMN: se observó un múltiple a 5.27 ppm correspondiente a los hidrógenos olefínicos, un triplete a 2.35 ppm correspondiente a los cuatro hidrógenos α al grupo carbonilo y una señal múltiple a 1.98 ppm correspondiente a los cuatro protones α al doble enlace (figura 6). En el espectro de IR, se observó una banda fuerte a 1710 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del grupo carbonilo, la banda de estiramiento del doble enlace $\text{C}=\text{C}$ se observó muy débil, sin embargo la banda de torsión $\text{C}-\text{H}$ fue de intensidad media (figura 7).

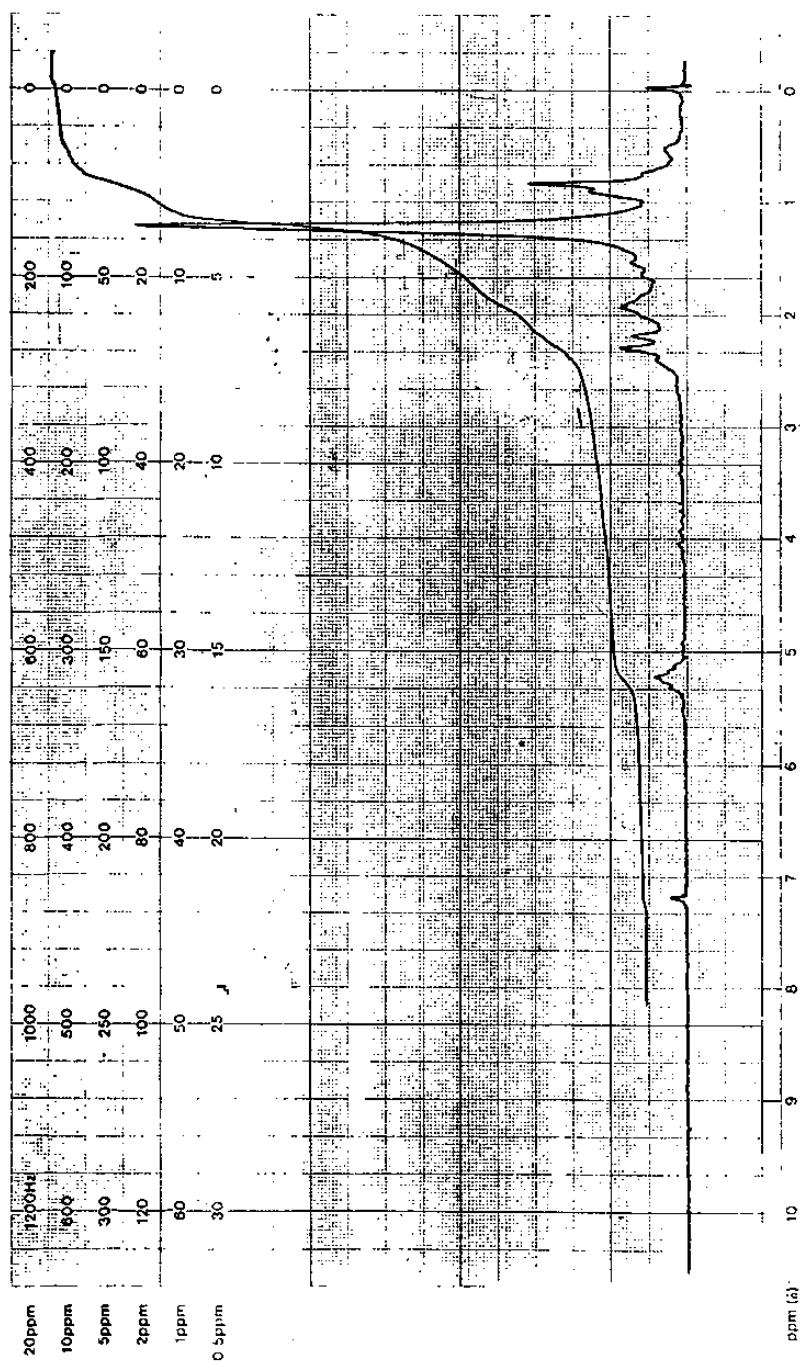


Figura 6. Espectro de ^1H RMN de (Z)-6-eneicosen-11-ona

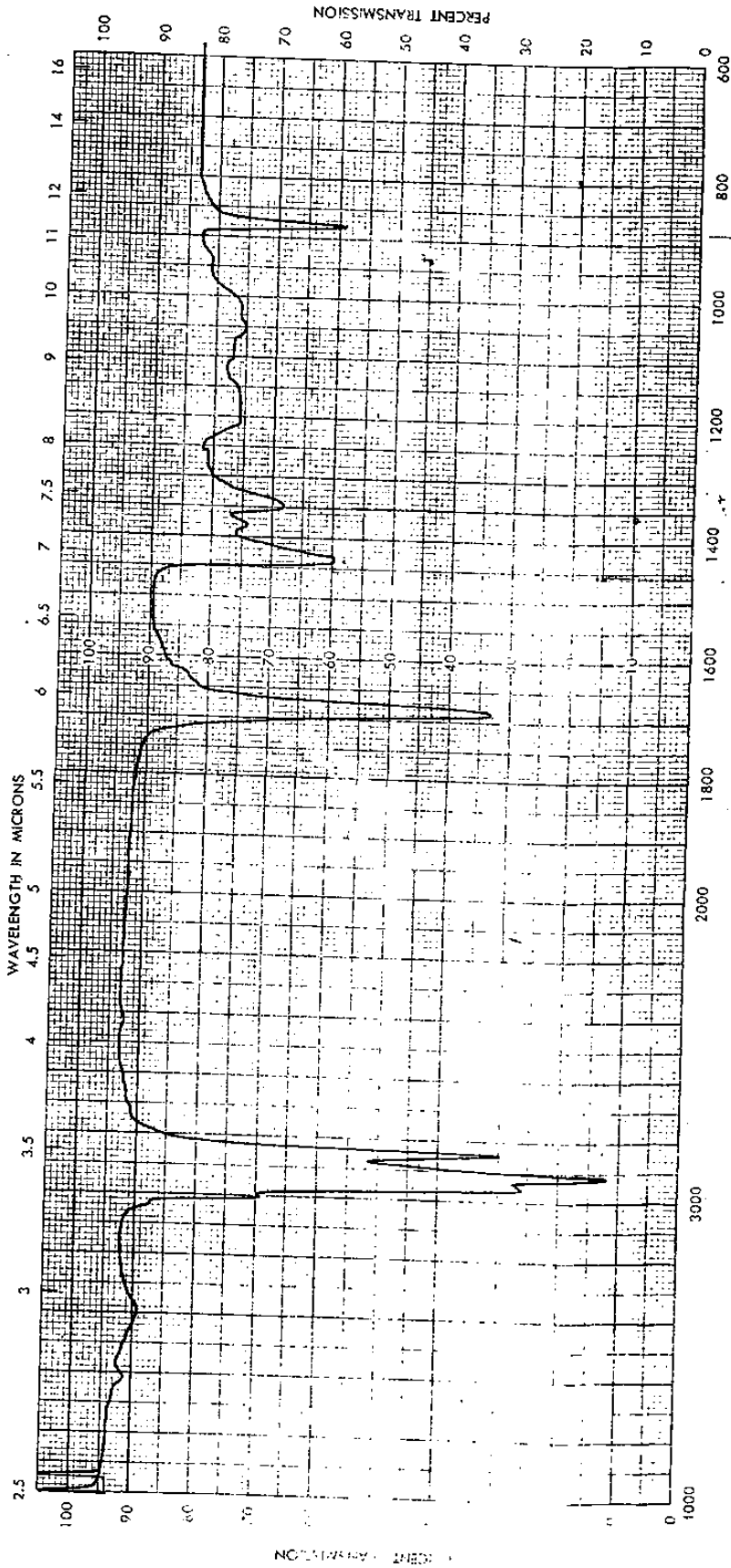
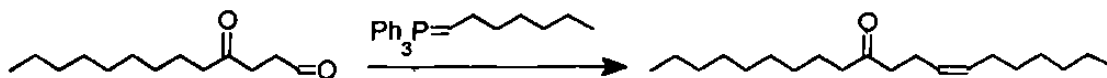


Figura 7. Espectro de IR de (Z)-6-eneicosen-11-ona

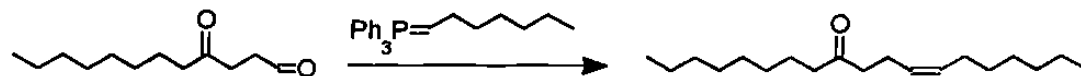
La proporción obtenida de isómeros Z:E, de esta feromona fue determinada sobre sus derivados epoxidados, por cromatografía de gases (CG). La enona fue epoxidada con ácido m-cloroperbenzoico, empleando como disolvente cloruro de metileno, a una temperatura de 0°C, su tiempo de reacción fue de 3 horas. En el cromatograma (figura 8) se observaron dos isómeros epoxidados con tiempos de retención de 11.5 y 12.9 min; estos fueron comparados con estándares para identificar el isómero Z y el isómero E. La relación Z:E fue de 9:1.

Los componentes de la feromona de la palomilla del durazno, se obtuvieron con el mismo procedimiento descrito, de la reacción de Wittig, para la feromona del abeto Douglas.

La 7-éicosen-11-ona se obtuvo, a partir de 4-oxotridecanal y trifetilheptilidenfosforano, con un rendimiento del 53%.



La 7-nonadecen-11-ona se preparó a partir de 4-oxododecanal y trifetilheptilidenfosforano, se obtuvo con un rendimiento del 40%.



Estas enonas también se identificaron con base a sus espectros de ¹H RMN (figuras 9 y 10) e IR, los cuales son parecidos al obtenido en el caso la 6-eneicosen-11-ona. En RMN la diferencia básicamente fue el número de protones de la cadena alifática. El espectro de IR mostró una banda a 1710 cm⁻¹ debida al estiramiento del grupo carbonilo.

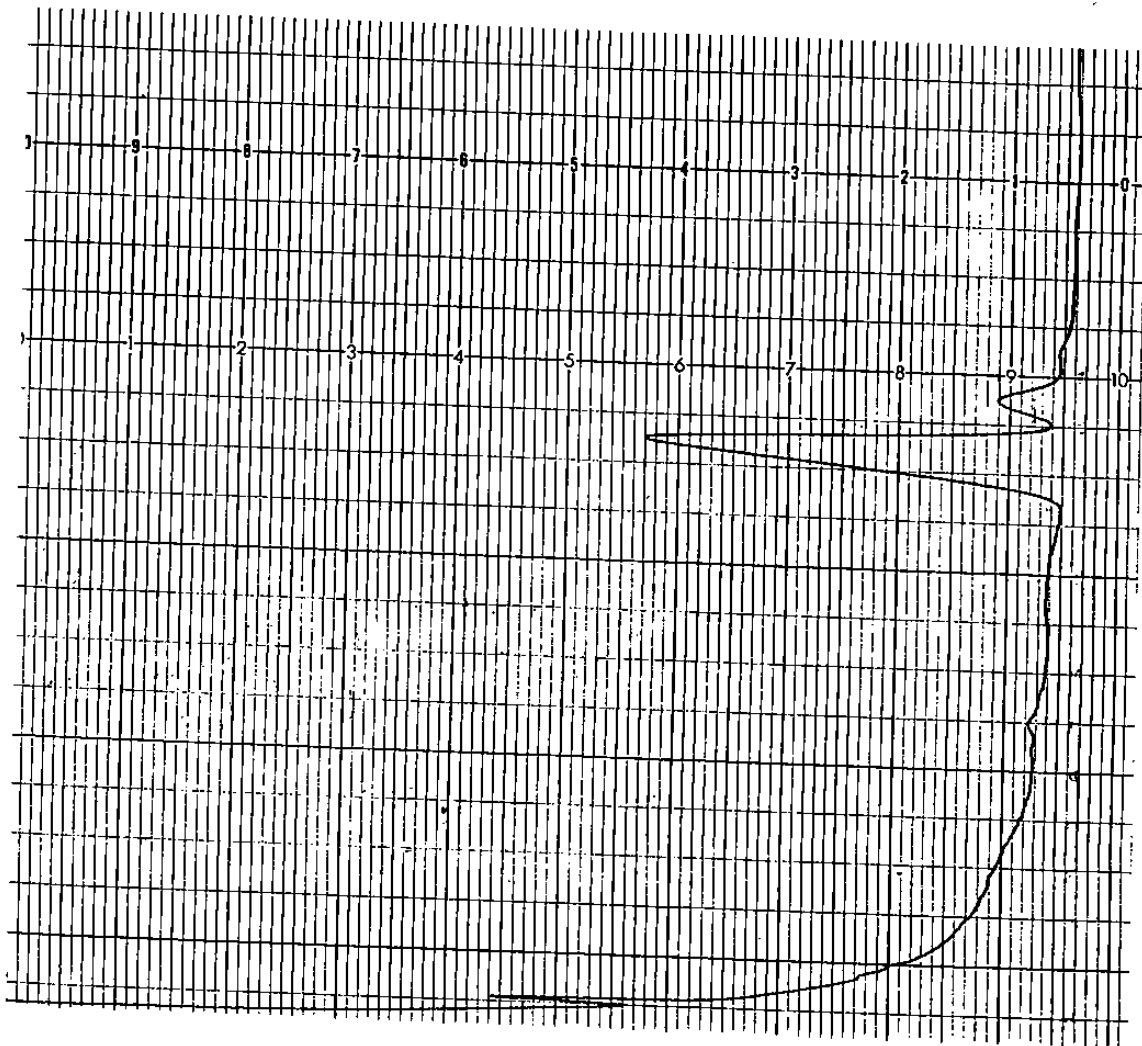


Figura 8. Cromatograma de los Epóxidos de (Z)-6-eneicosen-11-ona

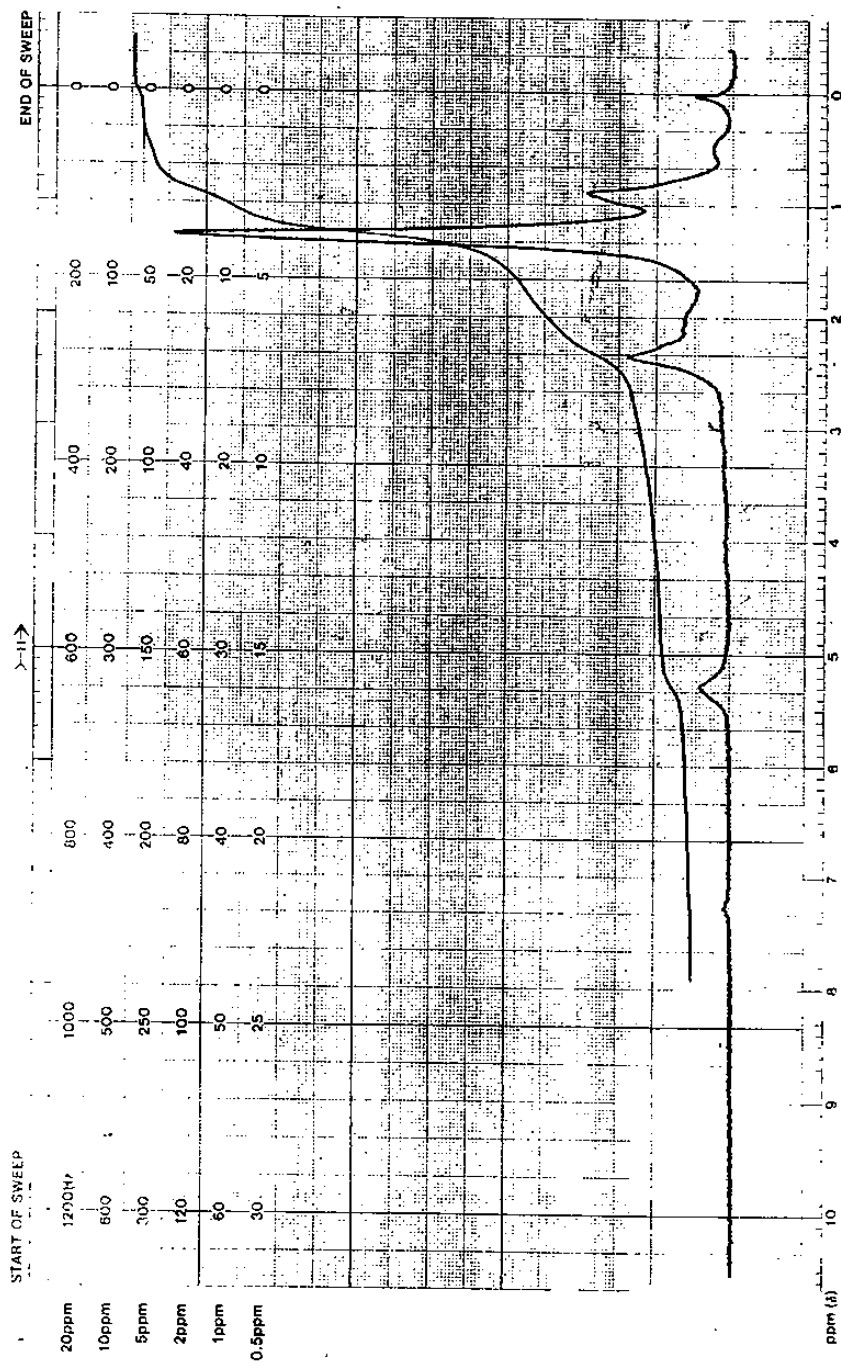


Figura 9. Espectro de ¹H RMN de (Z)-7-eicosen-11-ona

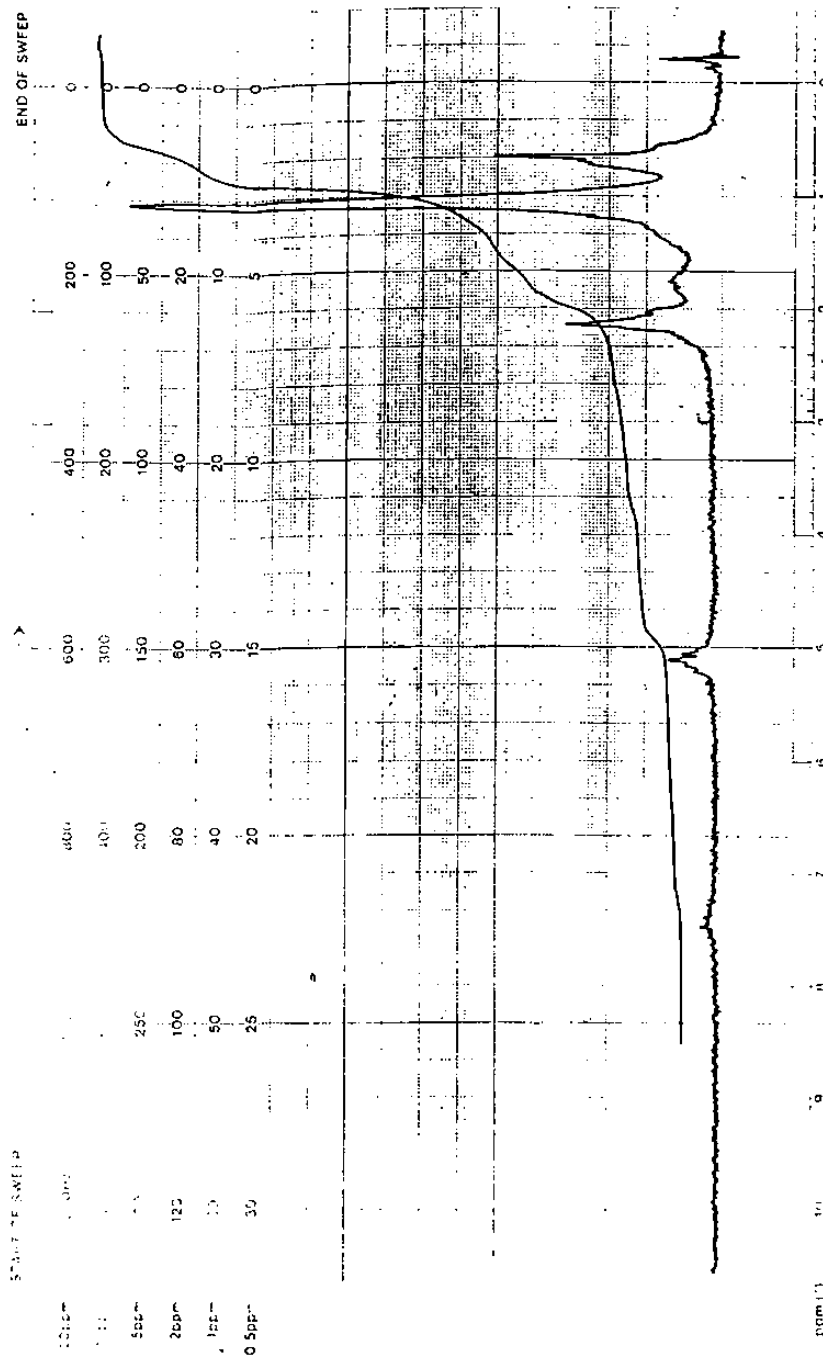
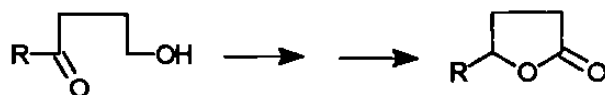


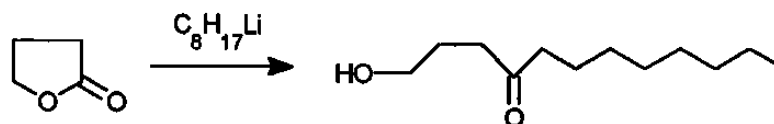
Figura 10. Espectro de ^1H RMN de (Z)-7-nonadecen-11-ona

La siguiente etapa de este trabajo fue la utilización de las hidroxi cetonas en la síntesis de feromonas del tipo lactonas.



El producto de la apertura de lactonas puede ser empleado para la síntesis de algunas δ -alquil γ -alquil-lactonas, que también tienen bioactividad como feromonas de insectos, por ejemplo la γ -n-dodecanolactona, feromona de defensa del escarabajo *Blidus mandibularis*, la γ -n-hexanolactona feromona de agregación sexual del escarabajo *Trogoderma glabrum* y la δ -n-hexadecanolactona que es una feromona de comunicación que produce la avispa reina *Vespa orientalis*, y su función es estimular a las avispas obreras a construir las celdillas del panal.

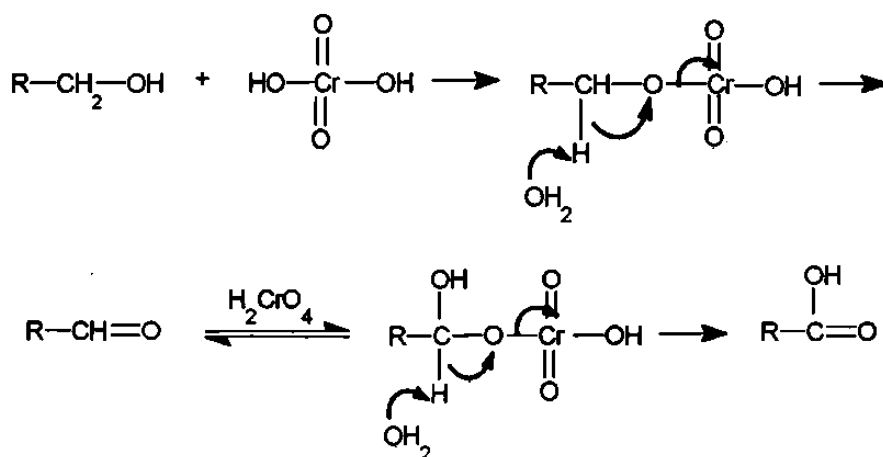
La primer feromona del tipo lactona sintetizada fue la γ -dodecanolactona. Para su preparación fue necesario generar el intermediario 1-hidroxi-4-dodecanona mediante la reacción de apertura de la γ -butirolactona con octil litio.



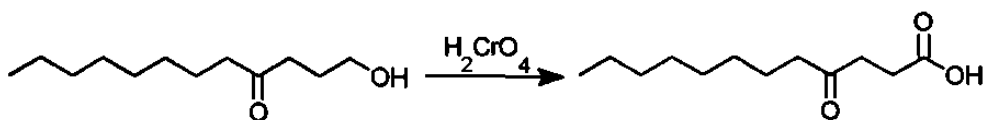
La hidróxi cetona obtenida fue un sólido blanco de apariencia cerosa, con un rendimiento del 77%. Se identificó la 1-hidroxi-4-dodecanona con base a su espectro de infrarrojo, el cual presenta una banda aguda y de intensidad media a 3610 cm^{-1} , la cual nos indica la presencia de un grupo hidroxílico; así como una banda fuerte a 1710 cm^{-1} característica de un grupo carbonilo correspondiente a cetona. Su espectro de ^1H RMN muestra un triplete, que

integra para dos hidrógenos, con un desplazamiento de 3.55 ppm que corresponde al metileno α al grupo hidroxilo; el hidrógeno del grupo hidroxilo se desplazó a 2.8 ppm (esta señal sufrió intercambio con agua deuterada); los metilenos α al grupo carbonilo aparecieron en 2.45 ppm y a campo más alto apareció un multiplete de orden no definido que integró para 17 hidrógenos.

El reactivo más utilizado para oxidar alcoholes primarios en ácidos carboxílicos, cuando no existen grupos funcionales lábiles en medio ácido, es el ácido crómico, conocido como reactivo de Jones⁸⁸. Este reactivo se prepara a partir de trióxido de cromo y ácido sulfúrico en agua. En esta oxidación se forma como intermediario el aldehído, que sigue oxidándose al correspondiente ácido.



Una vez obtenido el 1-hidroxí-4-dodecanona fue necesario oxidar el grupo hidroxilo al ácido, por lo cual se utilizó el reactivo de Jones. La oxidación se efectuó en acetona como disolvente, a temperatura ambiente, obteniéndose con éxito el cetoácido correspondiente en un rendimiento del 82%.



En el espectro de FT-IR (figura 11) del ceto ácido se observó la banda de estiramiento del grupo hidroxilo del ácido, esta fue de poca intensidad entre 3400 y 2500 cm^{-1} , debido al tamaño de la cadena; la banda del grupo carbonilo fue intensa y apareció en 1705 cm^{-1} .

En ^1H RMN (figura 12) el protón del ácido se desplazó a 10.8 ppm, apareció como una banda ancha con una integración para un protón; las señales de los metilenos entre los grupos carbonilo y carboxilo aparecieron sobrelapadas, entre 2.7-2.6 ppm, como un multiplete simétrico; el metileno α al grupo carbonilo se observó como un triplete en 2.43 ppm; el CH_2 β a la cetona se desplazó a 1.5 ppm; el CH_3 a 0.87 ppm y el resto de los metilenos aparecieron como un multiplete en 1.2 ppm (integró para 10 hidrógenos).

En el espectro de ^{13}C RMN (figura 13) se observó la señal para el grupo carbonilo, en 209 ppm, y la señal para el grupo ácido, en 179 ppm; los carbonos α a los grupos carbonilo y carboxilo presentaron un desplazamiento químico de 43 ppm y el α a la cetona de 37 ppm; se observaron seis señales más para los CH_2 restantes y el CH_3 se desplazó a 14 ppm.

El último paso para obtener la feromona del escarabajo *Blindus mandibularis* consistió en realizar una reducción sobre la cetona del ceto ácido y finalmente se realizó la reacción de lactonización.

Para reducir el ceto ácido a hidroxi ácido, es necesario seleccionar un agente reductor que sea selectivo, ya que el grupo ácido (o el carboxilato), no debe de reaccionar.

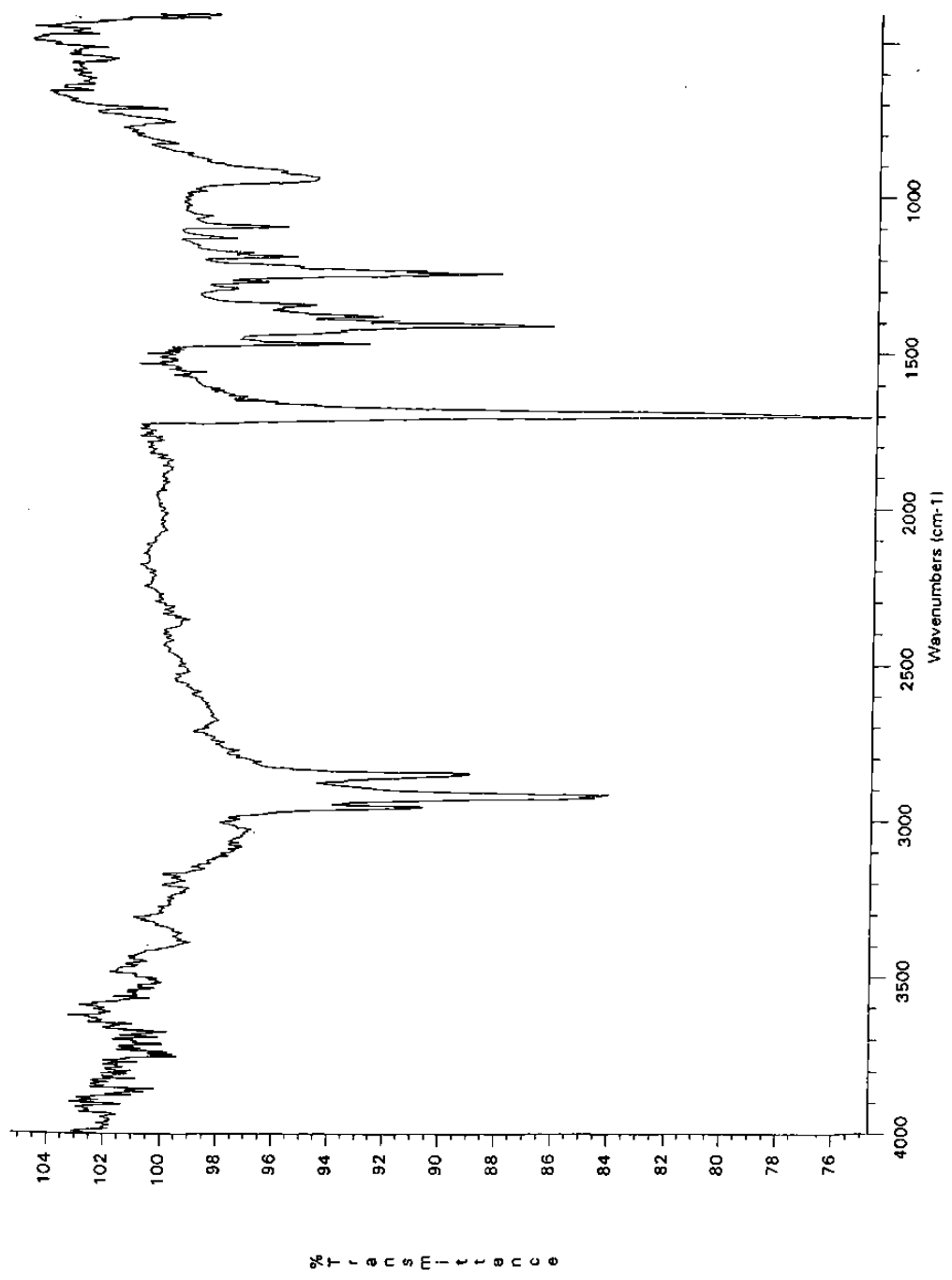


Figura 11. Espectro de IR del ácido 4-oxododecanoico.

OPX PULS NMR8000 800L
DATE 11-02-88
ANALYST CDEJ
FILE 4

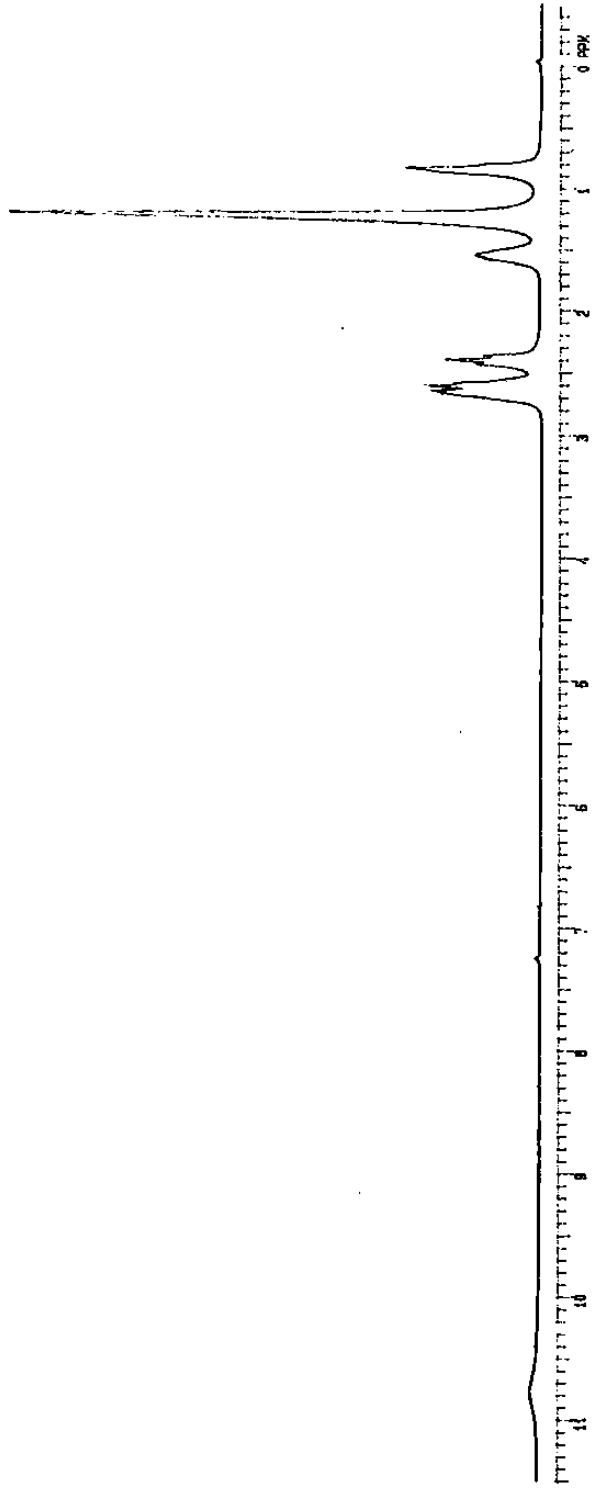


Figura 12. Espectro de ¹H RMN del ácido 4-oxododecanoico.

EXP. NAME: 00000000000000000000
DATE: 01-03-88
SOLVENT: CDCl3
PULSE: 5

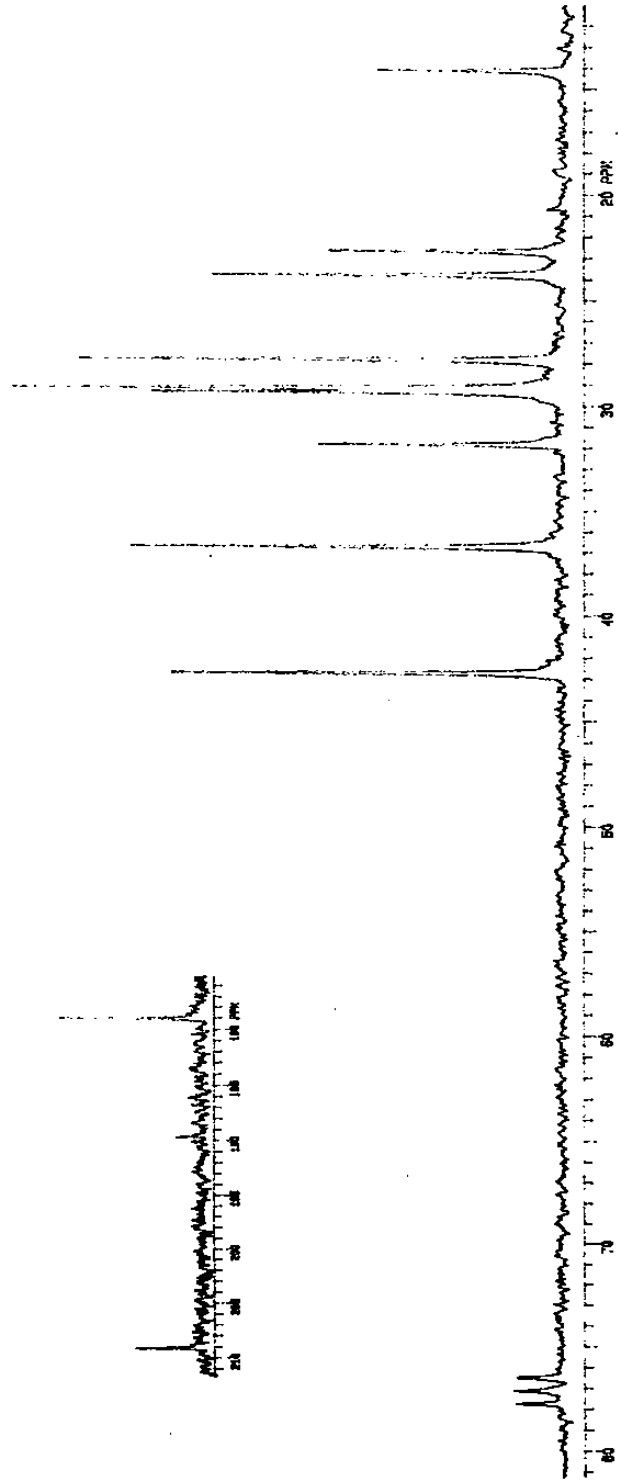


Figura 13. Espectro de ^{13}C RMN del ácido 4-oxododecanoico.

En la tabla 2, se muestra la reactividad de algunos de los agentes reductores más comunes. Donde podemos notar que el borohidruro de sodio (NaBH_4), es el agente reductor indicado para nuestro propósito.

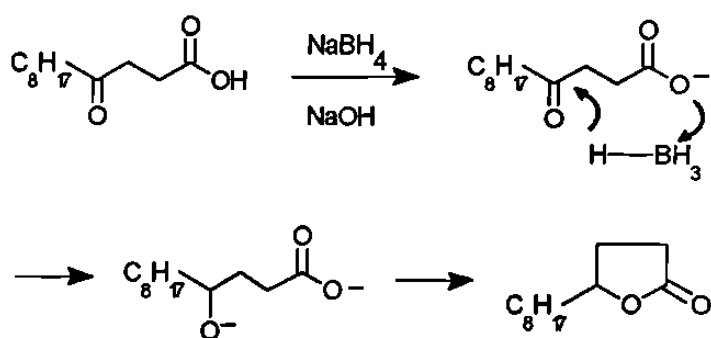
El NaBH_4 ha sido ampliamente utilizado en síntesis orgánica, es un agente reductor suave de acción selectiva y estereoespecífica. A diferencia del LiAlH_4 es estable en una amplia variedad de disolventes, como agua, alcoholes, éteres como el tetrahidrofurano, dioxano, o diglima; además también resiste la presencia de aminas.

En particular, para los propósitos de este trabajo, el NaBH_4 puede reducir cetonas sin reaccionar con los ácidos carboxílicos ni con sus sales.

TABLA 2
RECTIVIDAD RELATIVA DE AGENTES REDUCTORES

Agente Reductor	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}'$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OM}$
LiAlH_4	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$
NaBH_4	No Red	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	No Red	No Red
NaBH_3CN	No Red	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	No Red	No Red	No Red
B_2H_6	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	No Red	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$
AlH_3	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$
DIBAL	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}=\text{O}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$

Herbert O. House⁸⁹ publicó una reacción de lactonización, en condiciones reductivas, de un hidroxí ácido generado *in situ*, a partir de un ceto ácido. Siguiendo dichas condiciones de reacción, el ácido 4-oxododecanoico fue lactonizado, produciendo la γ -dodecanolactona.



Se obtuvo un líquido denso, con un rendimiento del 70%, después de la purificación. Por IR, se observó una banda intensa a 1775 cm^{-1} característica de una lactona de cinco miembros (figura 14).

En ^1H RMN (figura 15) el protón α al oxígeno apareció como un quinteto en 4.5 ppm; el metileno α al carbonilo apareció como un triplete en 2.55 ppm; el metileno β al oxígeno y al carbonilo se desplazó a 2.3 ppm; se observó un multiplete simétrico, con una multiplicidad mayor a siete debido a que al estar vecinos a un carbono asimétrico los hidrógenos de dicho metileno son magnéticamente diferentes; el resto de los CH_2 se desplazaron entre 1.9-1.2 ppm y el CH_3 a 0.88 ppm.

Para la síntesis de la γ -hexanolactona, es necesario generar el intermediario 6-hidroxi-3-hexanona mediante la reacción de apertura de la γ -butirolactona con etil litio.

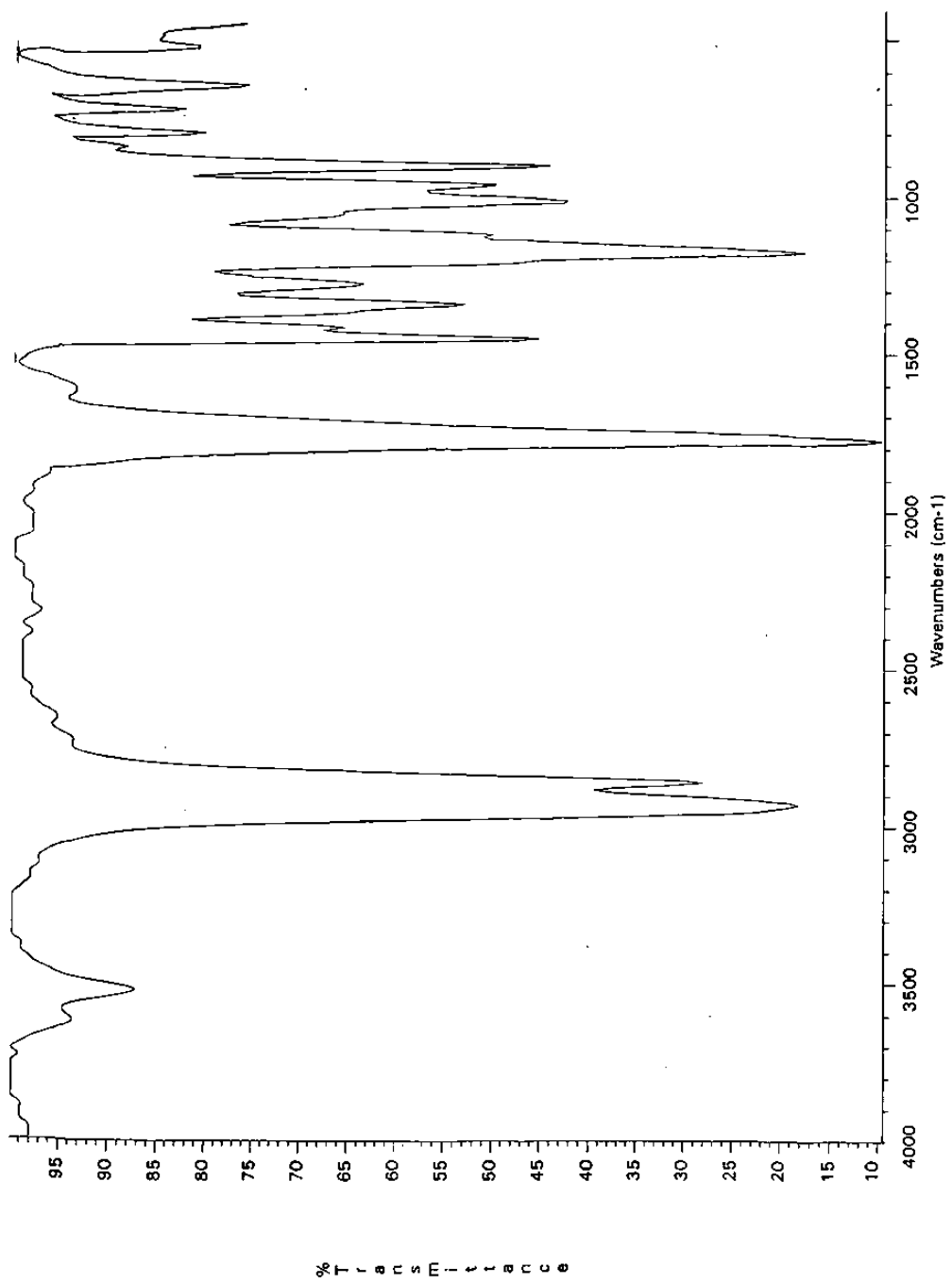


Figura 14. Espectro de IR de γ -dodecanolactona.

PCN00A
CPI PULSE PROGRAM 0001
DATE 11-11-81
SOLVENT 0001
PULS 11

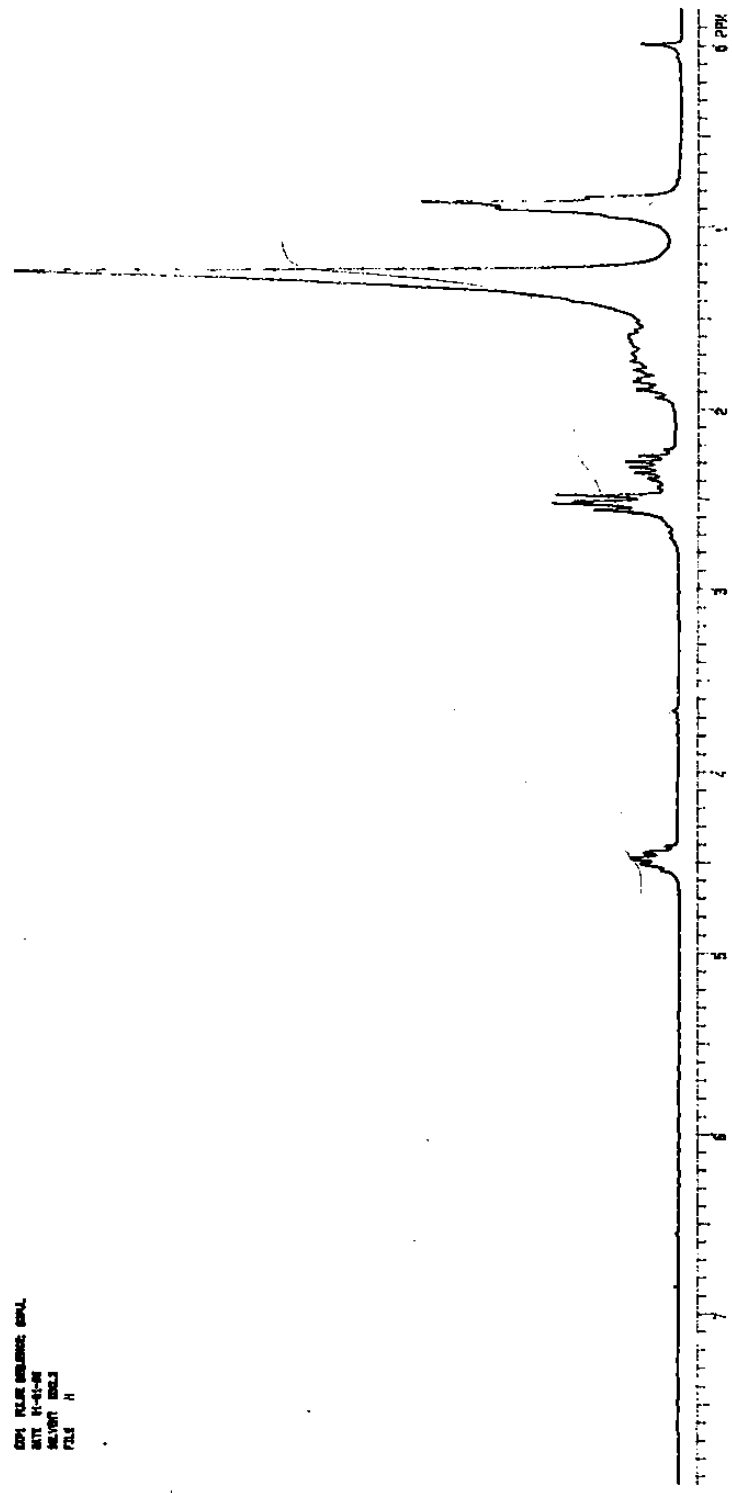
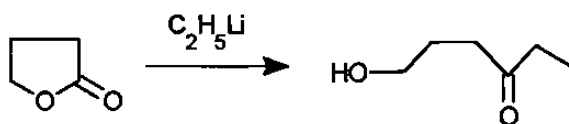


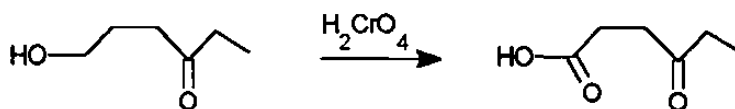
Figura 15. Espectro de ^1H RMN de γ -dodecanolactona.



Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para obtener la 1-hidroxi-4-dodecanona; sin embargo, en esta reacción se presentaron problemas en el aislamiento de los productos ya que son solubles en agua y además no reacciona toda la γ -butirolactona. En consecuencia los rendimientos, después de purificar el producto por cromatografía en columna, fueron bajos comparados con los de las otras hidroxi cetonas; se obtuvo la 6-hidróxi-3-hexanona con un rendimiento del 65%.

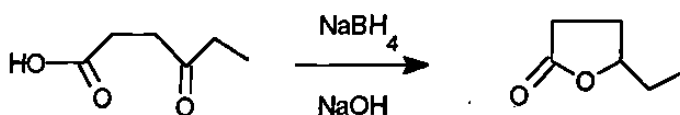
Una vez aislada la hidroxi cetona, se identificó con base a su espectro de infrarrojo, el cual presentó una banda ancha que abarca desde $3640-3120\text{ cm}^{-1}$, característica de un grupo hidroxilo (de un alcohol), así como una banda intensa a 1710 cm^{-1} característica de un grupo carbonilo. En RMN apareció un singlete en 4.2 ppm que integró para un protón (OH), a 3.5 ppm se desplazaron los hidrógenos del metileno α al grupo OH, aparecieron como un triplete; en 2.3 ppm un multiplete de orden no determinado integró para cuatro hidrógenos (metilenos α al $C=O$); en 1.5 ppm apareció un multiplete que integró para dos hidrógenos y finalmente el metilo se observó a 0.9 ppm con la multiplicidad de un triplete.

Este producto fue oxidado con el reactivo de Jones (H_2CrO_4), obteniéndose el ácido 4-oxo-hexanoico, junto con otros compuestos que no fueron identificados.



El ceto ácido se separó, mediante lavados ácido-base, obteniéndose en bajo rendimiento debido a su solubilidad en agua y a las reacciones laterales que se formaron. El rendimiento del producto fue del 20%. Se caracterizó por su espectro de infrarrojo, el cual presenta una banda ancha que abarca desde 3200-2500 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento del grupo O-H en el ácido, así como una banda centrada a 1720 cm^{-1} , intensa y ancha debido a la presencia del grupo ceto y carboxi, que absorben en regiones muy próximas entre sí.

Una vez obtenido el ácido 4-oxohexanoico, se procedió a efectuar la reacción final dentro de la ruta de síntesis para llegar a la feromona, que consiste en la reducción y posterior ciclación, para lo cual es necesario reducir el grupo ceto al correspondiente alcohol, con borohidruro de sodio, para luego producir *in situ* la ciclación y así obtener γ -n-hexanolactona.



El producto obtenido fue un líquido ligeramente amarillento, con un rendimiento del 67%. Su espectro de ^1H RMN concuerda perfectamente con la estructura de la γ -n-hexanolactona: un protón a 4.3 ppm correspondientes al hidrógeno α al átomo de oxígeno; el CH_2 α al carboxilato tuvo un desplazamiento químico de 2.4 ppm; los CH_2 β al oxígeno presentaron un multiplete en 1.7 ppm y el CH_3 tuvo un desplazamiento de 0.9 ppm observándose como un triplete que integra para tres hidrógenos.

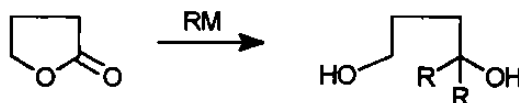
CAPITULO 7

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

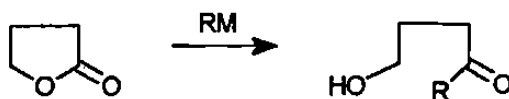
Las moléculas orgánicas con dos o más grupos funcionales diferentes, tienen un gran potencial como intermediarios en síntesis orgánica; ya que cada uno de ellos puede ser intercambiado por otro grupo funcional o bien utilizado para incrementar el tamaño de la cadena. Desde este punto de vista, las lactonas pueden considerarse como syntones de cadena abierta con una diferenciación funcional en cada extremo.



Hasta el presente trabajo, los intentos por generar hidroxí cetonas a partir de lactonas habían sido infructuosos. El producto principal obtenido en la reacción entre ésteres o lactonas, con compuestos organometálicos, había sido un alcohol terciario con dos radicales alquilo iguales.

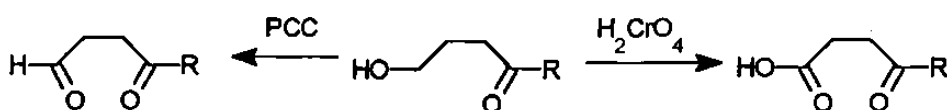


Por lo que, una de las aportaciones más importantes de este trabajo fue el lograr la apertura de lactonas con compuestos organolíticos generando hidroxí cetonas.



Se logró evitar que la cetona siguiera reaccionando, a pesar de que los compuestos organolitiados son muy reactivos, con una selección cuidadosa de las condiciones reacción; manteniendo en exceso la concentración de la lactona y una temperatura baja (-78°C). Los rendimientos de la reacción fueron bastante buenos, entre el 77 y el 83%.

Seleccionando los agentes oxidantes adecuados, se lograron oxidar las hidroxiketonas a aldehídos o ácidos.



El clorocromato de piridinio (PCC), conocido como reactivo de Corey, es un excelente oxidante para alcoholes, al ser un reactivo suave es posible detener la oxidación en el aldehído; lográndose rendimientos casi cuantitativos en la oxidación de las hidroxiketonas.

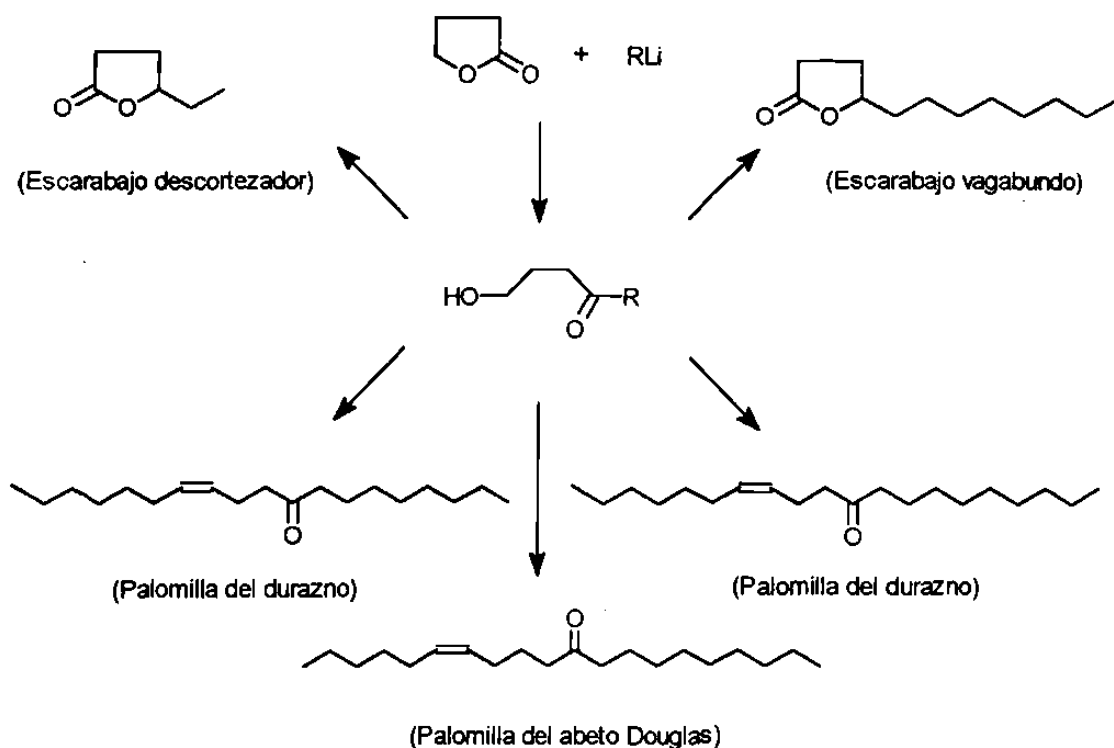
La oxidación con ácido crómico (reactivo de Jones), es una técnica muy sencilla, los alcoholes primarios son oxidados hasta ácidos carboxílicos. El ácido 4-oxododecanoico se obtuvo con un rendimiento del 82%. Sin embargo, debido al disolvente que se utiliza en esta reacción (agua donde se prepara el reactivo y acetona para disolver el alcohol), el aislamiento del producto de oxidación de moléculas de bajo peso molecular se dificulta, ya que son solubles en agua, dando rendimientos muy bajos; se logró recuperar solamente el 20% del ácido 4-oxohexanoico.

Los ceto aldehídos se utilizaron para sintetizar feromonas de atracción sexual del tipo enonas. Se obtuvo la feromona de la palomilla del abeto Douglas, *Orgyia pseudosugata*, el compuesto activo es la (Z)-6-eneicosen-11-ona. También se sintetizó la feromona de la palomilla del durazno, *Carposina*

niponensis, con dos componentes activos (Z)-7-nonadecen-11-ona y (Z)-7-eicosen-11-ona.

La obtención estereoselectiva de la olefina se logró mediante una reacción de Wittig, empleando las condiciones de reacción que favorecen la formación de olefinas con geometría Z. La relación de isómeros Z:E fue de 9:1, determinada mediante cromatografía de gases.

Los ceto ácidos sirvieron para sintetizar feromonas del tipo lactonas. Se obtuvo la γ -hexanolactona, feromona de agregación del escarabajo descortezador, *Trogoderma glabrum*. Así como la feromona de defensa del escarabajo vagabundo, *Blindus mandibularis*, cuyo compuesto activo es la γ -dodecanolactona. Estas lactonas se obtuvieron como mezcla racémica.



Los rendimientos globales de las enonas fueron: (Z)-6-eneicosen-11-ona, 34%; (Z)-7-nonadecen-11-ona, 29% y (Z)-7-eicosen-11-ona, 33%.

En las feromonas del tipo lactona, los rendimientos globales fueron los siguientes: se obtuvo la γ -dodecanolactona con un 44%; sin embargo, debido a los problemas de solubilidad solamente se obtuvo con un 9% la γ -hexanolactona.

La síntesis de estas feromonas demostró el gran potencial que tiene esta metodología en la obtención de feromonas del tipo enonas y lactonas, por lo cual en teoría también se puede aplicar a la síntesis de otras feromonas, diferentes a las enonas o lactonas; por ejemplo la feromona de atracción sexual de la mosca doméstica, (Z)-9-tricoseno, conocida como muscalure.

La importancia de contar con metodologías versátiles en la síntesis de estos compuestos químicos, aumenta la asequibilidad de las feromonas para ser producidas a escala comercial y por lo tanto su potencial para ser utilizados en el manejo integral de plagas.

Se recomienda profundizar en el estudio de la reacción de oxidación del 6-hidroxi-3-hexanona, ya sea utilizando otros disolventes o bien otros agentes oxidantes; se podría intentar su oxidación con dos equivalentes de PCC.

Es necesario optimizar la reacción de Wittig, ya que es en esta etapa en donde los rendimientos globales, de las feromonas del tipo enonas se afecta negativamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Cramer, H. *Plant Protection and World Food Productions*, Pflanzenschutz-Nachrichten 20, Leverkusen, FRG, 1967.
2. Metcalf, L.; Flint, W.; Metcalf, R. *Destructive and Useful Insects*, 4th. ed., Mc Graw Hill, 1962.
3. Metcalf, L. *Organic Insecticides*, Interscience publishers, 1955.
4. Wilkinson, C. *Insecticides Biochemistry and Physiology*, Plenum Press Inc., 1976.
- 5.- Frear, D. *Chemistry of the Pesticides*, 3rd. ed., D. Van Nostrand Co. Inc., 1955.
- 6.- Shepard, H. *The Chemistry and Action of Insecticides*, Mc. Graw Hill, 1951.
7. Metcalf, R.; Luckmann, W. *Introduction to Insect Pest Management*, John Wiley & Sons Inc., 1975.
8. Smith, E.; Pimentel, D. *Pest Control Strategies*, Academic Press, Inc., 1978.
9. Brown, A.; Pal, R. *Insecticide Resistance in Arthropods*, World Health Organization, Geneva Switz, 1971.
10. Karlson, P.; Luscher, M. *Nature*, 1959, 183, 55.
11. Norris, D. *Perception of Behavioral Chemicals*, Elsevier Amsterdam 1981.
Prestwich, G.; Blomquist, G. *Pheromone Biochemistry*, Academic Press 1987.
12. Jacobson, M. *Insect Sex Attractants*, Wiley-Interscience, New York, 1972.
- 13.- Mori, K. *Tetrahedron* 1989, 45 (11), 3233-9.
14. Metcalf, R. L. Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, 3rd. Edition, 1984, 13, 413-482. Shea, P. J. *ACS Symp. Ser.* 1995, 595, 272.

15. Toamaki, Y.; Honma, K.; Kawasaki, K. *Appl. Entomol. Zool.* **1977**, *12*, 60.
16. Campbell, K. N.; Eby, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2683.
17. Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446.
18. Kang, S. K.; Park, J. M.; Kim, J. H.; Gob, H. G. *Bull Korean Chem. Soc.* **1983**, *4*(2), 61-3.
19. Tamada, S.; Mori, K.; Matsui, M. *Agric. Biol. Chem.*, **1978**, *42*(1), 191-2.
20. Yadagiri, P.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **1983**, *13*(13), 1067-74.
21. Kamikado, T.; Aoki, Y. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79 81,208, 28 jun **1979**.
22. Takeda Chemical Industries, Ltd. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP 60, 120, 826, 28 jun **1985**.
23. Vig, O. P.; Sharma, M. L.; Taneja, K. C.; Malik, N. *Indian J. Chem., Sect. B* **1981**, *20B* (10), 863-5.
24. Komata, T.; Tachikawa, T.; Senda, S.; Konno, M. *Jap. Kokai Tokkyo JP* 01,163,147, 27 jun **1989**.
25. Ohno, S.; Tezuka, H.; Ishihara, T. *Eur. Pat. Appl.* 11,439, 28 may **1980**
26. Kang, S. K.; Cho, H. S., *Bull. Korean Chem. Soc.* **1984**, *5*(3), 130-1.
27. Maryanoff, B.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89* (4), 863-927.
28. Bhalerao, U. T.; Devalla, S.; Rao, B. V., *Indian J. Chem., Sect. B.*, **1994** *33B* (3), 266-8.
29. Kulinkovich, O. G.; Tishchenko, Y. G.; Sorokin, V. L. *Zh. Org. Khim.* **1986**, *22*(9), 1825-7.
30. Dasaradhi, L.; Rao, S. J.; Bhalerao, U. T. *Indian J. Chem., Sect. B* **1988**, *27B*(2), 167-8.
31. Savoia, D.; Concialini, V.; Roffia, S.; Tarsi, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (5), 1822-7.
32. Tsukasa, Hidetaka., *Jap. kokai Tokkyo JP* 63,119,437, 24 may **1988**.
33. Yamamoto, Y.; Tanaka, S.; Fujimoto, T.; Ohta, K. *J. Org. Chem.* **1989**,

54 (4), 747-50.

34. Singh, S.; Dhillon, R. S.; Singh, J. *J. Chem., Sect. B* **1991**, 30B (3), 355-7.
35. Trehan, Y. R.; Singh, L.; Harsh, K. *Indian J. Chem., Sect. B* **1988**, 27B (4), 350-1.
36. Kang, S.; Lee, D. *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, 22, 122-123.
37. Sagami Chemical Research Center, *Jap Kokai Tokkyo Koho JP* 81,118,036 16 sep **1981**.
38. Smith, R. G.; Daterman, G. B.; Daves, G. D. Jr. *Science* **1975**, 188, 63-4.
39. Sokolovskaya, S. V. *Khim. Prir. Soedin.* **1980**, 8, 102-4.
40. Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (7), 1147-9.
41. Ito, S.; Saito, N.; Hatakeda, K.; Gotto, T.; Ikushima, Y.; Asano, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57 (7), 2015-16.
42. Reddy, P. S.; Sahasrabudhe, A. B.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **1983**, 13 (5), 379-85.
43. Kocienski, P. J.; Cernigliaro, G. J. *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (17), 2927-8.
44. Mori, K.; Uchida, M. *Tetrahedron* **1977**, 33 (4), 385-7.
45. Naoshima, Y.; Ike, H.; Ogawa, T.; Nakayama, T.; Kondo, H. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, 48 (8), 2151-3.
46. Mitra, R. B.; Reddy, G. B. *Indian J. Chem., Sect. B* **1988**, 27B (7), 691-3.
47. Stowell, J. C.; Polito, M. A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (16), 4560-2.
48. Dasaradhi, L.; Bhalerao, U. T. *Synth. Commun.* **1987**, 17 (15), 1845-50.
49. Kovalev, B. G.; Dzhumakulov, T.; Abduvakhobov, A. *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24 (10), 2116-20.
50. Fetizon, M.; Lazare, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 8, 842-4.
51. Reddy, G. B.; Mitra, R. B. *Synth. Commun.* **1987**, 17 (7), 893-900.
52. Broekhof, N. L.; Van Elburg, P.; Hoff, D. J.; Van der Gen, A. *Recl.: J. R.*

- Neth. Chem. Soc.* **1984**, *103* (11), 317-21.
53. Trost, B. M.; Ornstein, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (36), 3463-6.
 54. Kondo, K.; Murahashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *14*, 1237-40.
 55. Wang, K. K.; Chu, K. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (26), 5175-8.
 56. White, J.; Whiteley, C. G. *Synthesis* **1993**, *11*, 1141-4.
 57. Wenkert, E.; Ferreira, V. F.; Michelotti, E. L.; Tingoli, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (5), 719-21.
 58. Ballini, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, *6*, 1419-21.
 59. Yarger, R. G.; Silverstein, R. M.; Burkholder, W. E. *J. Chem. Ecol.* **1975**, *1* (3), 323-324.
 60. Ravid, U.; Silverstein, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *5*, 423-426.
 61. Ravid, U.; Silverstein, R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449-1452.
 62. Mori, K.; Mori, H.; Sugai, T. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 919-925.
 63. Wheeler, J. W.; Happ, G. M.; Araujo, J. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *46*, 4635.
 64. Nishizawa, M.; Yamada, M.; Noyori, R. *Tet. Lett.*, **1981**, *22*, 247-250.
 65. Noyori, R.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717-6725.
 66. Ajinomoto Co., Inc., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP 82,102,881, 26 jun **1982**.
 67. Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Williams, A. L.; Rodewald, P. G., *Org. Synth.* **1983**, *61*, 22-4.
 68. Pirkle, W., Adams, P. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2169-2175.
 69. Solladie, G.; Matloubi-Moghadam, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 91-94.
 70. Naoshima, Y.; Ike, H.; Ogawa, T.; Nakayama, T.; Kondo, H., *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47* (7), 1431-4.
 71. Ito, Shota; Hatakeda, K.; Saito, N.; Ikushima, Y. *Yukagaku* **1984**, *33* (5), 298-9.

72. Utaka, M.; Watabu, H.; Takeda, A. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4363-4368.
73. Taylor, S.; Chmiel, N.; Simons, L.; Vyvyan, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9084-9085.
74. Mallan, J. M.; Bebb, R. L.; *Chem. Rev.* **1969**, *693*,
75. March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4a ed.; John Wiley & Sons, **1992**, 455.
76. Gilman, H.; Haubein, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1515.
77. Jorgenson, M. *J. Org. React.* **1970**, *18*, 1.
78. Rubottom, G. H.; Kim, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1550.
79. House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed.; W. A. Benjamin; New York, **1979**, 257-291.
80. Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Synthesis* **1982**, 245. Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647-2650.
81. Anderson, R. J.; Henrick, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4325.
Schlosser, M.; Chistmann, K. F. *Angew. Chem. Int.* **1965**, 689.
Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
82. Cahiez, G.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *33*, 3013
83. Bergelson, L. D.; Barsukov, L. Y. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2709.
84. Sonnet, P. E. *J. Org. Chem.* **1974**, *59*, 3793.
85. Speziale, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3878.
86. Wasworth, W. S. *J. Org. React.* **1977**, *25*, 73-253.
87. Anderson, R. J.; Henrick, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4327-4334.
88. Harding, K. E.; May, L. M.; Dick, K. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1664.
89. House, H. O.; Babad, H.; Toothill, R. B.; Noltes, A. W. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4141-4146.

