

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**



(2Z, 6Z) - 7 - metil - 3 - propil - 2, 6 - decadien - 1 - ol

(Metodología para su síntesis)

**TESIS**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL  
PARA OPTAR AL GRADO ACADEMICO DE  
MAESTRIA EN CIENCIAS  
ESPECIALIDAD QUIMICA ORGANICA**

**POR**

**LETICIA BARAJAS BERMUDEZ**

**1981**

272  
271  
270  
269  
268  
267  
266  
265  
264  
263  
262  
261  
260  
259  
258  
257  
256  
255  
254  
253  
252  
251  
250  
249  
248  
247  
246  
245  
244  
243  
242  
241  
240  
239  
238  
237  
236  
235  
234  
233  
232  
231  
230  
229  
228  
227  
226  
225  
224  
223  
222  
221  
220  
219  
218  
217  
216  
215  
214  
213  
212  
211  
210  
209  
208  
207  
206  
205  
204  
203  
202  
201  
200  
199  
198  
197  
196  
195  
194  
193  
192  
191  
190  
189  
188  
187  
186  
185  
184  
183  
182  
181  
180  
179  
178  
177  
176  
175  
174  
173  
172  
171  
170  
169  
168  
167  
166  
165  
164  
163  
162  
161  
160  
159  
158  
157  
156  
155  
154  
153  
152  
151  
150  
149  
148  
147  
146  
145  
144  
143  
142  
141  
140  
139  
138  
137  
136  
135  
134  
133  
132  
131  
130  
129  
128  
127  
126  
125  
124  
123  
122  
121  
120  
119  
118  
117  
116  
115  
114  
113  
112  
111  
110  
109  
108  
107  
106  
105  
104  
103  
102  
101  
100  
99  
98  
97  
96  
95  
94  
93  
92  
91  
90  
89  
88  
87  
86  
85  
84  
83  
82  
81  
80  
79  
78  
77  
76  
75  
74  
73  
72  
71  
70  
69  
68  
67  
66  
65  
64  
63  
62  
61  
60  
59  
58  
57  
56  
55  
54  
53  
52  
51  
50  
49  
48  
47  
46  
45  
44  
43  
42  
41  
40  
39  
38  
37  
36  
35  
34  
33  
32  
31  
30  
29  
28  
27  
26  
25  
24  
23  
22  
21  
20  
19  
18  
17  
16  
15  
14  
13  
12  
11  
10  
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2  
1  
0



1080074545

INVENTARIO  
A DITORIA  
U.A.N.L.

FAC. CIENCIAS  
QUIMICAS



DIVISION ESTUDIOS  
SUPERIORES Y BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

Sr. Coordinador de la Maestría en Química Orgánica

La Tesis elaborada por la:

L.Q.I. Leticia Barajas Bermúdez

Intitulada:

(2Z,6Z)-7-metil-3-propil-2,6-decadien-1-ol

(Metodología para su síntesis)

Ha sido aceptada como requisito parcial para optar al  
grado académico de:

MAESTRO EN CIENCIAS

Especialidad Química Orgánica

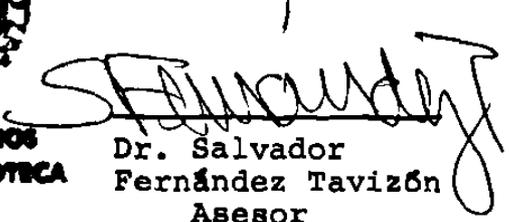
En virtud de haber cumplido íntegramente con el regla  
mento de Tesis vigente y a la vez solicitamos a Usted  
la aprobación final.

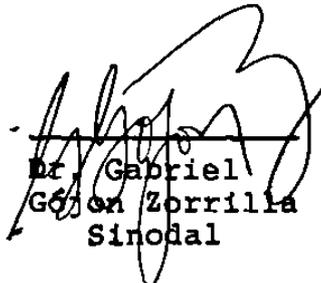
FAC. CIENCIAS  
QUIMICAS

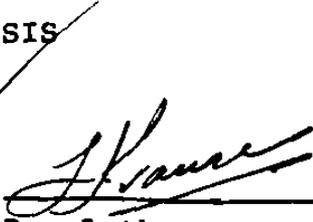


DIVISION ESTUDIOS  
SUPERIORES BIBLIOTECA

COMITE DICTAMINADOR DE LA TESIS

  
Dr. Salvador  
Fernández Tavizón  
Asesor

  
Dr. Gabriel  
Gómez Zorrilla  
Sinodal

  
Dr. Lothar  
Krause Sennewald  
Sinodal

Vp. Bo.

  
Dr. Lothar Krause Sennewald  
COORDINADOR DE LA MAESTRIA.

AGRADECIMIENTOS

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

A LA SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA AL CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA Y A LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TAMAULIPAS, POR LA AYUDA ECONÓMICA Y MATERIAL OTORGADA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS.



AL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA, CIGA; POR LA OBTENCIÓN DE LOS ESPECTROS DE IR y RMN Y RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

AL DR. LUIS KRAUSE S., DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES, FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UNL Y AL DR. GABRIEL GONZÁLEZ ZORRILLA, DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE INGENIERÍA Y CIENCIAS EXACTAS, UNIVERSIDAD REGIONARIANA; A AMBOS POR EL TIEMPO DEDICADO A LA REVISIÓN DEL CONTENIDO DE ESTA TESIS.

TESIS

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL, PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS, ESPECIALIDAD QUÍMICA ORGÁNICA

Y MÁS ESPECIALMENTE AL DR. SALVADOR FERRAZ TAMAYO, DIRECTOR DEL PROGRAMA DE QUÍMICA AGRÍCOLA, POR SU PRESENTE SÍNTESIS, POR SU VALIOSA Y ADECUADA ORIENTACIÓN PRÁCTICA, ASÍ COMO POR SU OBTENCIÓN DE LOS PRIMEROS MANUSCRITOS DE ESTA TESIS.

1981



TM  
QP572  
P47  
B3



## AGRADECIMIENTOS

LA AUTORA DESEA AGRADECER:

A LA SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA, AL CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA Y A LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TAMAULIPAS, POR LA AYUDA ECONÓMICA Y MATERIAL OTORGADA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS.

AL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA, CIQA; POR LA OBTENCIÓN DE LOS ESPECTROS DE INFRARROJO Y RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

AL DR. LOTHAR KRAUSE S., DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES, FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UANL Y AL DR. GABRIEL GÓJON ZORRILLA, DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE INGENIERÍA Y CIENCIAS EXACTAS, UNIVERSIDAD REGIOMONTANA; A AMBOS POR EL TIEMPO DEDICADO A LA REVISIÓN DEL CONTENIDO DE ESTA TESIS.

AL Q.I. EDGARDO HERNÁNDEZ CHAVERO, JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MODIFICACIÓN Y SÍNTESIS, CIQA; POR SUS ACERTADAS INDICACIONES EN EL DESARROLLO EXPERIMENTAL DE ESTE TRABAJO.

Y MUY ESPECIALMENTE AL DR. SALVADOR FERNÁNDEZ TAVIZÓN, DIRECTOR DEL PROGRAMA DE QUÍMICA AGRÍCOLA, CIQA; AUTOR DE LA PRESENTE SÍNTESIS, POR SU VALIOSA Y ADECUADA ORIENTACIÓN TEÓRICO PRÁCTICA, ASÍ COMO POR LA REVISIÓN Y CORRECCIÓN DE LOS PRIMEROS MANUSCRITOS DE ESTA TESIS.

## RESUMEN

La palomilla Laspeyresia (Carpocapsa) pomonella es una de las plagas más importantes del manzano debido a que año con año produce pérdidas económicas al fruticultor que van desde un 20 a un 50%.

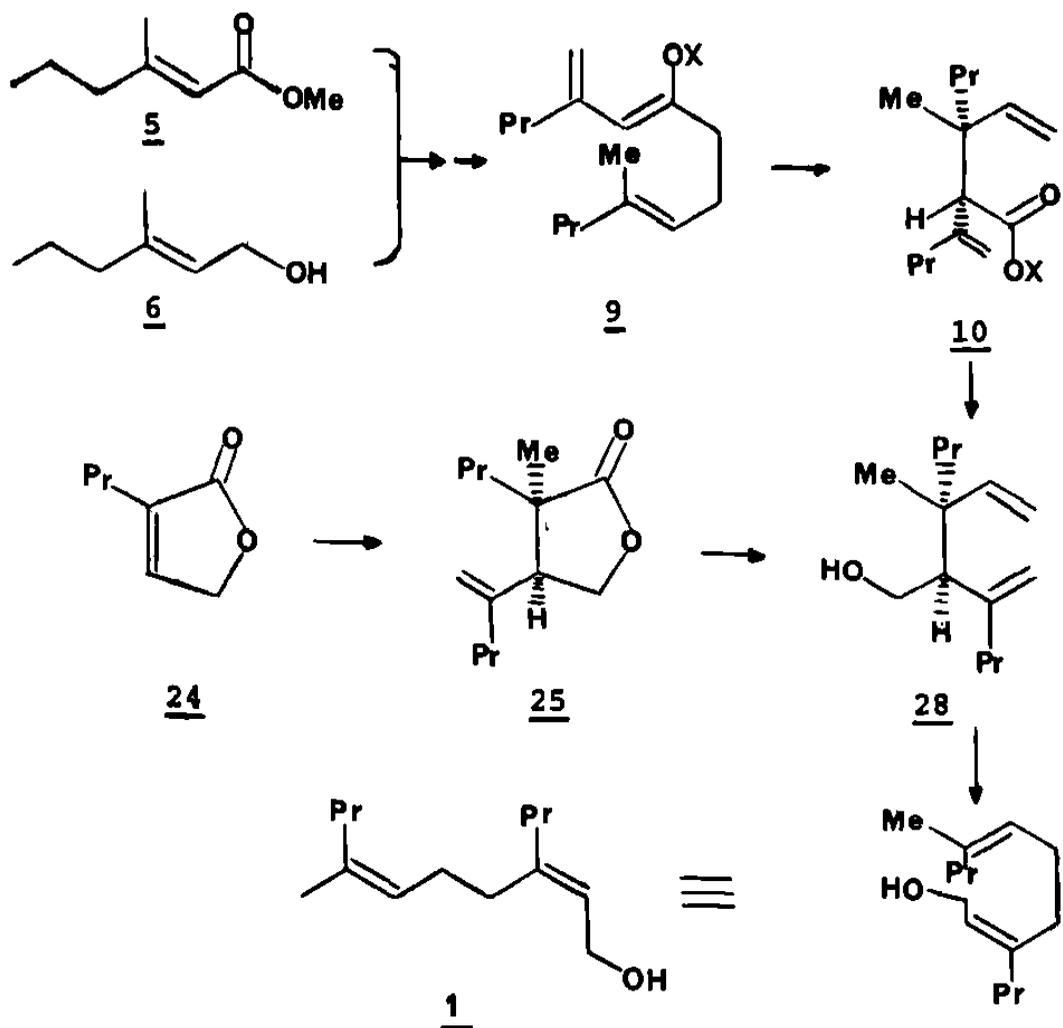
La feromona de atracción sexual de esta palomilla es el (2Z,6Z)-7-metil-3-propil-2,6-decadien-1-ol; el cual, mediante un adecuado manejo, está siendo utilizado en el control de esta plaga.

La síntesis del (2Z,6Z)-7-metil-3-propil-2,6-decadien-1-ol presenta serias dificultades prácticas debido a que contiene en su estructura dobles enlaces trisustituídos geoméricamente puros, los cuales son relativamente difíciles de obtener.

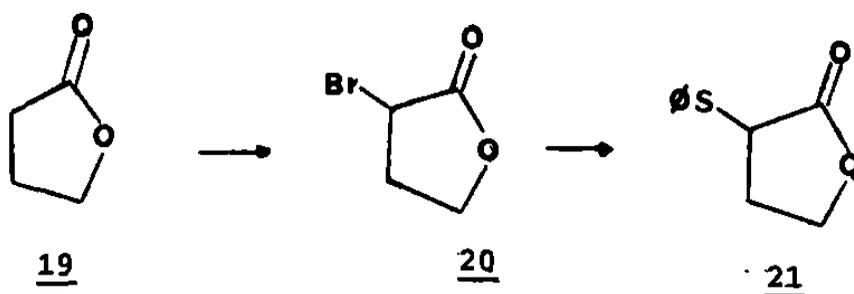
Esta tesis describe dos metodologías para la síntesis de la feromona de atracción sexual de la Laspeyresia (Carpocapsa) pomonella.

En ambas metodologías se intenta fijar de antemano la geometría de las olefinas. Se trata de controlar la estereoquímica de las dobles ligaduras a través de un intermediario rígido anterior a una transposición de Cope y Claisen los cuales, dada su naturaleza estereoselectiva, conservarán la estereoquímica de los radicales introducidos de antemano.

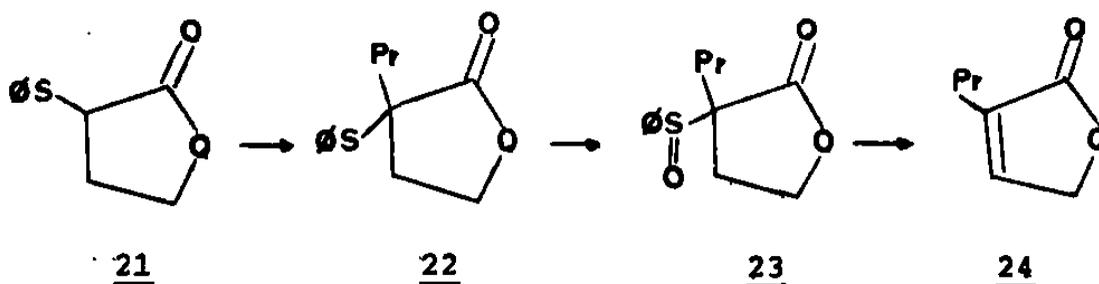
El siguiente esquema muestra las rutas sintéticas diseñadas para la obtención del (2Z,6Z)-7-metil-3-propil-2,6-decadien-1-ol.



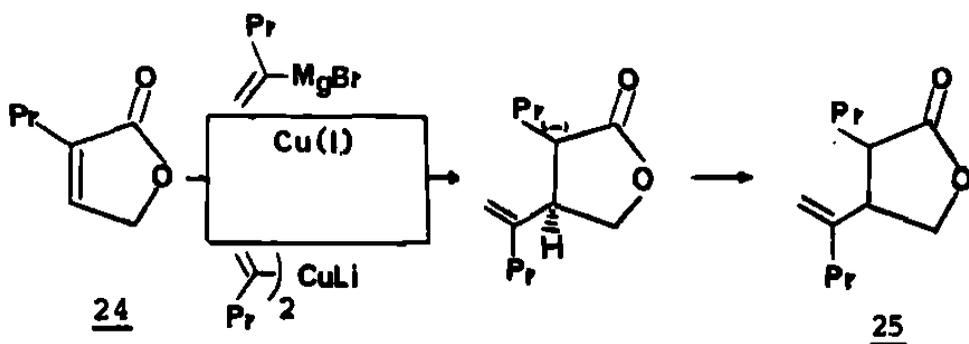
La primera de estas estrategias consiste en la generación de un anillo lactónico  $\alpha,\beta$ -insaturado, el cual mediante la adición de los sustituyentes correspondientes nos dará una molécula con la estereoquímica adecuada para la obtención de la feromona con la geometría deseada. El anillo de la  $\gamma$ -butirolactona **19** fué bromado en la posición  $\alpha$  y -- posteriormente el bromuro se sustituyó por un grupo tiofenoxi.



El grupo tiofenoxi aumenta la acidez del protón del carbono adyacente y además es precursor para la generación de una doble ligadura en la posición  $\alpha, \beta$  del anillo. El compuesto 21 fué primero alquilado en el carbono  $\alpha$  con bromopropano, posteriormente se oxidó el azufre a sulfóxido y - mediante un rompimiento termolítico se genera principalmente un doble enlace endocíclico.



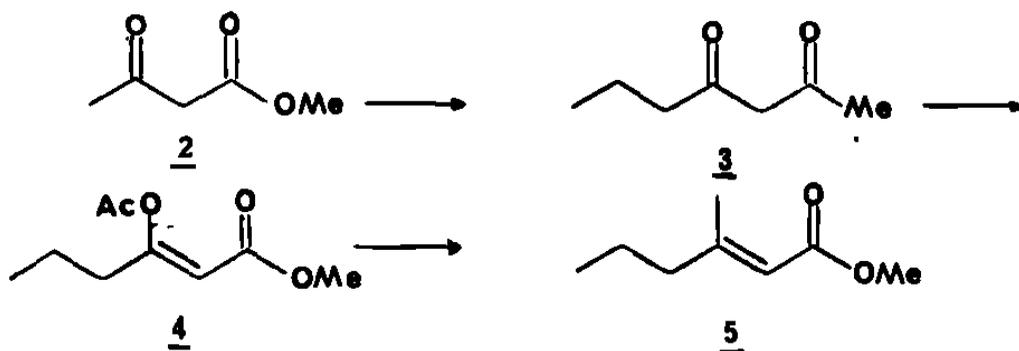
El último paso estudiado de esta ruta sintética, consistió en la adición 1,4 a la lactona  $\alpha, \beta$  insaturada 24. Este fué estudiado utilizando dos reactivos: un Grignard con un catalizador cuproso y un dialquenil cobre litio. - En ambos casos, se adiciona un grupo alqueno en la posición  $\beta$  y se genera una carga negativa en la posición  $\alpha$  la cual se intenta alquilar con Ioduro de metilo.



Se tuvieron algunos problemas prácticos para la formación del organolitio y del reactivo de Grignard. Finalmente se utilizó el reactivo de Grignard para la adición 1,4- pero hasta ahora no se han tenido resultados positivos.

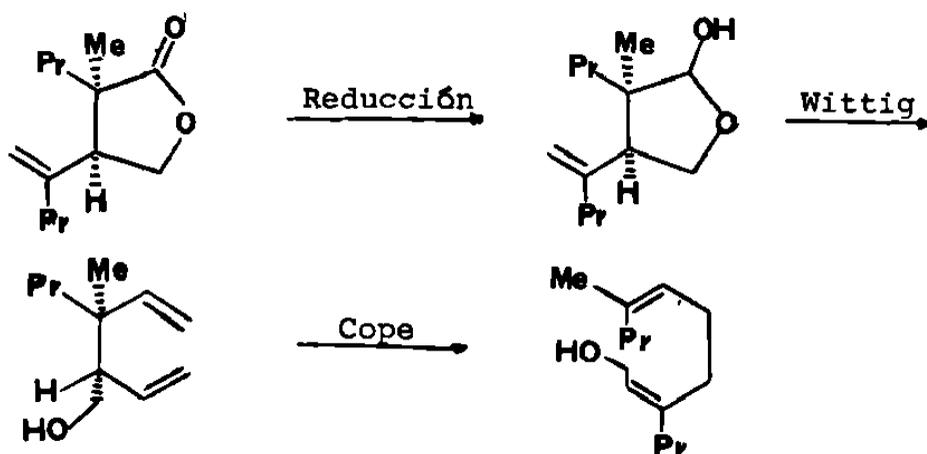
En la segunda metodología estudiada se hizo uso, para la generación de olefinas trisustituídas con la geometría adecuada, de la formación estereoselectiva de un acetato enólico (Z) a partir de un  $\beta$ -cetoéster seguido por la sustitución del grupo acetoxi por un grupo metilo.

El dianión del acetoacetato de metilo se alquiló en la posición  $\gamma$  y con bromoetano. El  $\beta$ -cetoéster obtenido se enolizó atrapándose el enolato con acetiloxi y por último el grupo acetiloxi se desplazó con dimetil cobre litio generando una olefina con la geometría Z.

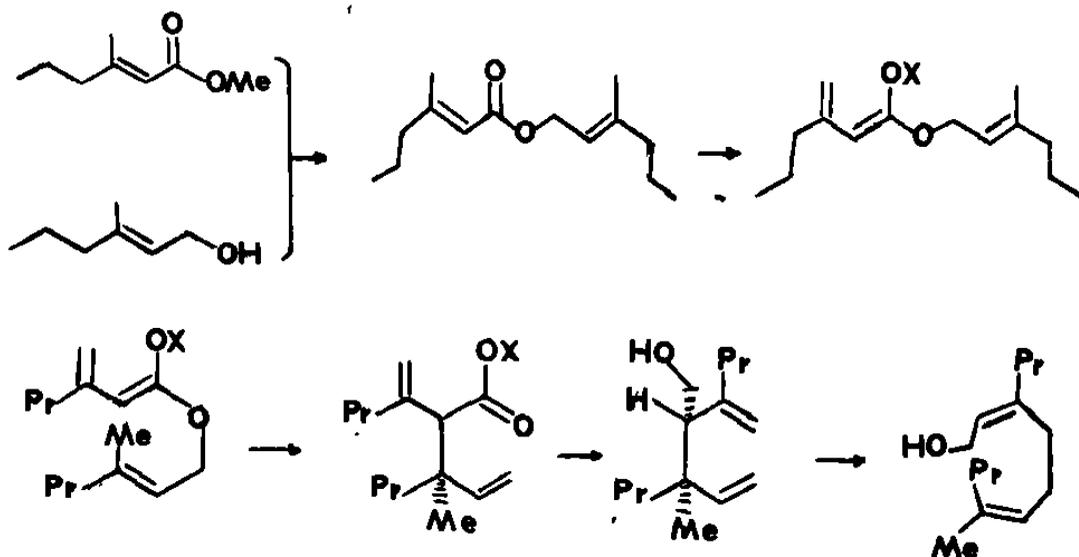


Tanto el 2-metil-3-propil-3-(1-propilvinil)- $\gamma$ -butirolactona como el 3-metil-2-hexenoato de metilo son moléculas útiles para la obtención del (2Z,6Z)-7-metil-3-propil-2,6-decadien-1-ol.

Para la primer ruta sintética estudiada faltaría analizar la reducción de lactona a lactol, la reacción de Wittig sobre el lactol y por último la transposición de Cope que sería el paso crítico.



En la segunda ruta estudiada falta por analizar la transesterificación y el paso crítico de la ruta que corresponde a las transposiciones de Cope y Claisen.



# I N D I C E

TEMA	PÁGINA
RECOMENDACIONES Y AUTORIZACIÓN	1
TITULO DE LA TESIS	11
AGRADECIMIENTOS	111
RESUMEN	1V
INDICE	1X
LISTA DE ABREVIATURAS	X
INTRODUCCIÓN	1
DISCUSIÓN Y RESULTADOS	23
RUTA I	23
RUTA II	50
CONCLUSIONES	61
PARTE EXPERIMENTAL	67
BIBLIOGRAFÍA	99

## LISTA DE ABREVIATURAS

at-g	átomo gramo
CCD	Cromatografía en Capa Delgada
CGL	Cromatografía Gas-Líquido
cm <sup>-1</sup>	centímetros inversos
cps	ciclos por segundo
DHP	dihidropirano
DMSO	sulfóxido de dimetilo
g	gramo
IR	Infrarrojo
H	hidrógeno
HMPA	hexametilfosforamida
LOA	diisopropil amida de litio
M	molar
mg	miligramos
Mhz	megahertz
min	minutos
ml	mililitros
mmol	milimoles
mol	moles
ppm	partes por millón
Rf	constante cromatográfica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
THF	Tetrahidrofurano

## I N T R O D U C C I O N

En la agricultura, los insectos desempeñan un papel - crucial puesto que por un lado contribuyen en forma decisiva al equilibrio ecológico y por otro, cuando las condiciones lo permiten, se convierten en plagas económicamente nocivas.

Se estiman pérdidas anuales que oscilan entre un 25 y un 30% de la cosecha en la agricultura mexicana. Después de los daños y pérdidas causadas por problemas climatológicos, siguen en importancia los ocasionados por las plagas y enfermedades, tornándose esta situación más crítica económicamente dada la gran tendencia que tienen los insectos a aumentar su población.

En los métodos más comunes para el control de las plagas han estado utilizándose insecticidas convencionales - (compuestos clorados, organofosforados, carbamatos, etc.), sin embargo esto ha traído como consecuencia nuevos problemas muy importantes como lo son, entre otros, la contaminación ambiental causada por su uso continuo e indiscriminado y la resistencia que los insectos han desarrollado a -- estos productos por lo que se requiere aplicar cada vez dos dosis mayores. Debido a ésto, el estudio de los insectos resulta en la actualidad de enorme interés e importancia.

Actualmente se estudian diferentes alternativas para - controlar plagas agrícolas<sup>1</sup>, en las que, si no se evita --

completamente, sí disminuye la cantidad de insecticida aplicado. En este control integrado de plagas, el objetivo no es destruir completamente a dichos insectos, sino mantenerlos abajo del nivel económicamente perjudicial. Para ésto se ha estado haciendo uso de depredadores y parásitos naturales de las plagas; desarrollo de variedades de cultivos resistentes a los parásitos; empleo de entomopatógenos; liberación o generación de individuos estériles; utilización de hormonas de comunicación; uso de agentes morfogénicos.

Innumerables investigaciones demuestran la existencia de ciertas sustancias comunicantes que constituyen un verdadero lenguaje químico entre los insectos, lenguaje presente de una forma u otra que prácticamente genera todo tipo de respuesta conductual. Estas sustancias comunicantes pueden contener diferentes mensajes: alarma, atracción, reclutamiento, reconocimiento del nido, identificación de castas, etc.

Estas señales químicas se han clasificado en tres grupos: feromonas que son compuestos o mezclas de compuestos químicos liberados por un individuo iniciando con esto una reacción o serie de reacciones entre individuos de la misma especie; alomonas son compuestos o mezclas de compuestos emitidos por un individuo pero cuya respuesta se obtiene de otros de diferente especie, siendo dicha respuesta favorable al emisor; kairomonas tienen una definición se-

mejante a la anterior pero la respuesta es favorable al receptor. Ante la necesidad de encontrar plaguicidas que alteren menos al medio ambiente, el manejo de esta información potencialmente puede resultar de gran importancia para el posible control de insectos económicamente importantes.

Una vez identificadas las feromonas, los entomólogos investigan como poder usar estas sustancias en el control o manejo de plagas. Principalmente, las feromonas - que más han sido y están siendo empleadas para estos fines, son las de atracción sexual. Debido a que son específicas, su principal uso ha estado centrado en la detección de especies y en la realización de estudios que permiten medir la fluctuación de su población<sup>2</sup>, permitiendo así conocer el momento propicio de aplicación de un insecticida convencional, lo que se traduce en una notable reducción en la cantidad de sustancias tóxicas empleadas. También han sido empleadas como atrayentes a trampas; por ejemplo, hacen que los insectos se dirijan hacia áreas de cultivo previamente tratadas con insecticidas.

Se sabe que si un insecto recibe una señal química por un tiempo prolongado, sus quimiorreceptores integran esta señal al conjunto de señales usuales dejando de ser ésta importante; por lo que las feromonas, en cantidades mayores a las liberadas por los insectos, por unidad de superficie, confunden la orientación de los insectos del sexo-

opuesto estimulado, reduciéndose el número de cópulas y - por lo tanto la descendencia. Esta estrategia de desorientación en la comunicación de los insectos se conoce como "Impregnación atmosférica".

La gran ventaja de las feromonas como alternativa para el control de plagas es que evita los efectos colaterales de un insecticida de espectro general: no producen contaminación del medio ambiente; no inducen resistencia de la plaga, evitando así la destrucción del balance biológico-en los sistemas ecológicos y como consecuencia afectando-en lo mínimo a la salud.

Dado que la captitud de hormona de comunicación necesaria para establecer estos mensajes es muy baja y siendo muy difícil su obtención a partir de insectos, resulta de interés la obtención sintética de dichos compuestos.

El trabajo de esta tesis se centró en la síntesis de algunos compuestos que pueden servir para la obtención de la feromona de atracción sexual de la Laspeyresia (Carpocapsa) pomonella.

#### Objetivo de la tesis.

El manzano es uno de los principales cultivos frutíco- las en el norte del país; en la siguiente tabla se mues-- tran los promedios de superficie cosechados, rendimiento- y producción en periodos de cinco años.

Años	Promedio superficie cosechada ha	Rendimiento medio por ha Kg	Producción ton.
1927/29	841	28 361	23 852
1930/34	1275	22 045	28 107
1935/39	1590	16 857	26 802
1940/44	2115	18 856	39 880
1945/49	4724	9 353	44 183
1950/54	5331	9 971	53 154
1955/59	5645	10 918	61 632
1960/64	8674	11 111	96 378
1965/69	12384	10 708	132 613
1970/74	27192	7 559	205 546
1975/78	37442	6 734	249 319

Uno de los principales problemas que presenta para su cultivo es el control de la palomilla Laspeyresia (Carpocapsa) pomonella<sup>3,4</sup> que a últimas fechas ha desarrollado una resistencia cruzada a diversos tipos de insecticidas.

Este insecto es una palomilla que al ser adulto mide de 14 a 18 mm con las alas abiertas<sup>3</sup>, las alas están marcadas con dibujos bronceados iridiscentes. Es de origen europeo pero se encuentra prácticamente en todas las partes del mundo donde se cultivan manzanas.

Los daños que causa esta palomilla suman varios centenares de millones de pesos anuales ya que provoca pérdidas del 20 al 50%<sup>4</sup> de la cosecha total y en casos extremos puede de causar pérdidas del 100%.

La primera generación de *L. pomonella* aparece en la -- primavera, durante ésta aparee y pone sus huevos sobre las hojas, ramas y flores del manzano; en pocos días nacen las orugas blancas y éstas empiezan a devorar la vegetación cerca y a perforar los frutos; algunas orugas nacen ya dentro del fruto. Puede haber dos o tres generaciones al año dependiendo de las condiciones ambientales; la última generación pasa el invierno en forma de larvas en capullos emergiendo la primavera siguiente.

La única medida de control, para esta palomilla, es la aplicación de insecticidas de contacto; con el fin de minimizar los daños que ocasiona, es necesario que ésta sea antes de que las larvas penetren a los frutos.

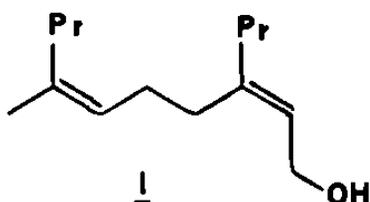
Los métodos anteriormente utilizados para determinar - el momento apropiado para combatir las larvas son poco confiables, por lo que el cultivador prefiere seguir los esquemas de aplicación recomendados por entidades oficiales, universidades, etc. Algunas recomiendan hasta ocho fumigaciones durante la temporada, ésto representa una gran cantidad de insecticida aplicado, sin que se logre evitar un alto - porcentaje de daño; por lo que a las pérdidas económicas -

causadas por este insecto, habrá que agregarle el costo - de los insecticidas y su aplicación.

En base a toda la problemática que presenta el control de la palomilla *L. pomonella* se realizaron estudios para - determinar, con mayor precisión, el tiempo más adecuado de la aplicación de insecticida habiéndose encontrado que el método más eficaz para determinar la densidad de población involucra el uso de trampas que contengan atrayentes sexuales.

Inicialmente estas trampas contenían palomillas vírgenes, las cuales atraían a los machos quedando éstos adheridos a una película pegajosa. El principal obstáculo para - el cultivador interesado en utilizar este método radica en la dificultad de tener hembras vírgenes vivas.

En 1970 el Dr. Wendell Roelofs<sup>3</sup> indentificó al (2Z,6Z)-7-metil-3-propil-2,6-decadien-1-ol (1) como la feromona de atracción sexual de la Laspeyresia (Carpocapsa) pomonella.



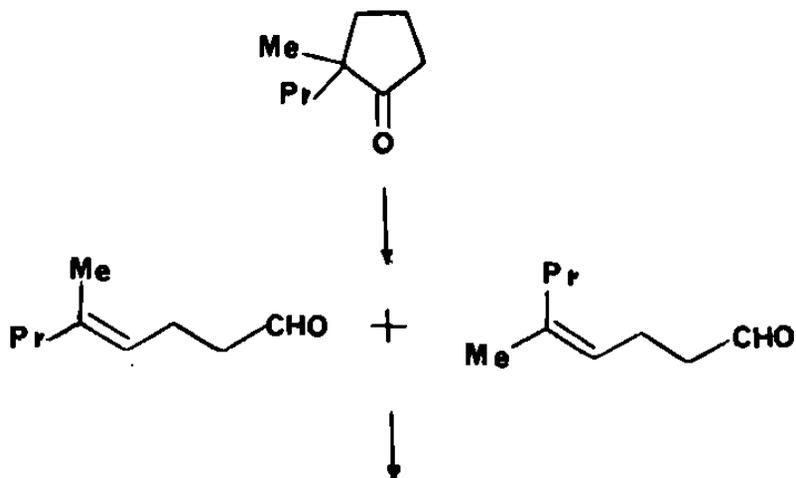
Dada la enorme importancia económica que tiene esta plaga, este compuesto ha sido sintetizado por diferentes, rutas<sup>5,6,7</sup>, lo que permite así su uso en la agricultura.

Para el control de la palomilla *L. pomonella* se han uti

lizado dos métodos: el uso de trampas de atracción sexual, para determinar la densidad de población, ha disminuido la aplicación de insecticida hasta una tercera parte; además, aplicando el método de impregnación atmosférica se ha reducido en más de un 95% la captura de adultos en trampas y - en un 93% la infestación de frutos.

Para dar una idea de las metodologías sintéticas que se han empleado, así como los problemas que se han tenido, se analizarán brevemente algunos trabajos que ya han aparecido al respecto.

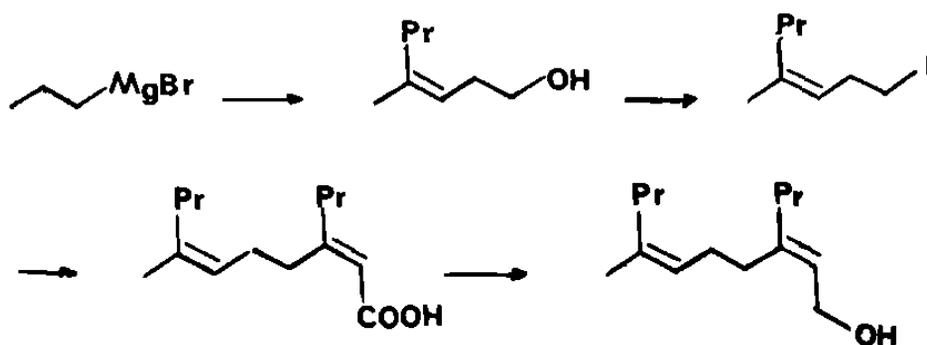
J.P. Morizur y sus colaboradores<sup>5</sup>, desarrollaron la síntesis que se muestra en el esquema 1. Ellos hacen uso de un rompimiento fotoquímico Norrish tipo I<sup>8</sup>, en el primer paso, produciéndose una mezcla de dos aldehídos. La generación de las olefinas no es estereoselectiva.





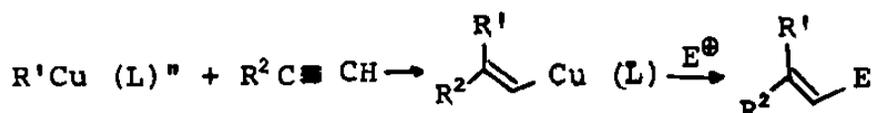
Utilizan principalmente dos reacciones: la acetilación o benzoilación de un enolato derivado de  $\beta$ -cetoesteres, seguida por un desplazamiento mediante un complejo dialquilcobre litio para generar una olefina trisustituida en forma estereoselectiva. Tiene dos desventajas principalmente; la temperatura a la que se hace el desplazamiento del acetato o benzoato ( $-100^{\circ}\text{C}$ ), así como el alto número de equivalentes del complejo  $\text{PBU}_2\text{-CuI}$  que se utiliza para realizarlo y que dificulta la purificación del producto. Además la reducción de los ésteres produce una mezcla de los isómeros geométricos perdiéndose la estereoselectividad.

Paul Helquist y colaboradores<sup>7</sup>, emplearon la siguiente metodología.

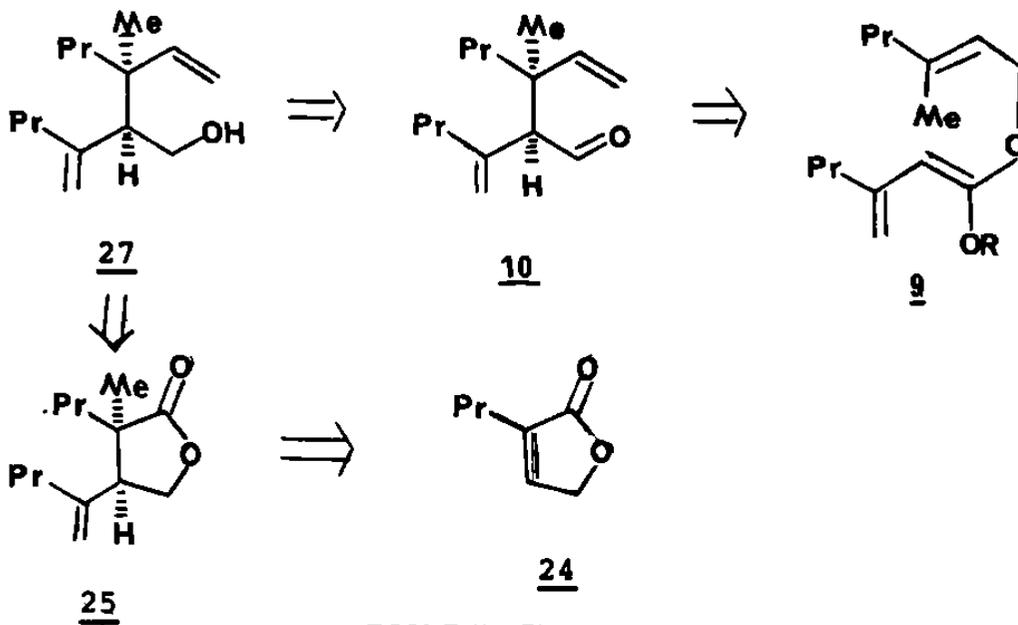


ESQUEMA III

Por la adición de complejos de alquil cobre a acetiluros, formaron nuevos complejos que al reaccionar con diferentes electrófilos, generaban la olefina deseada.

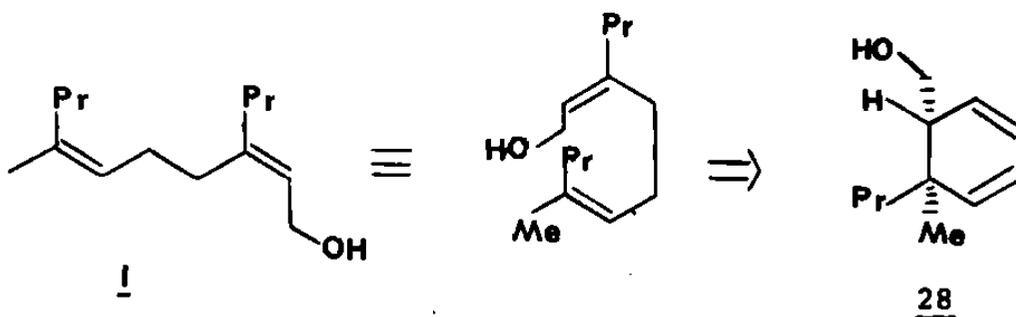




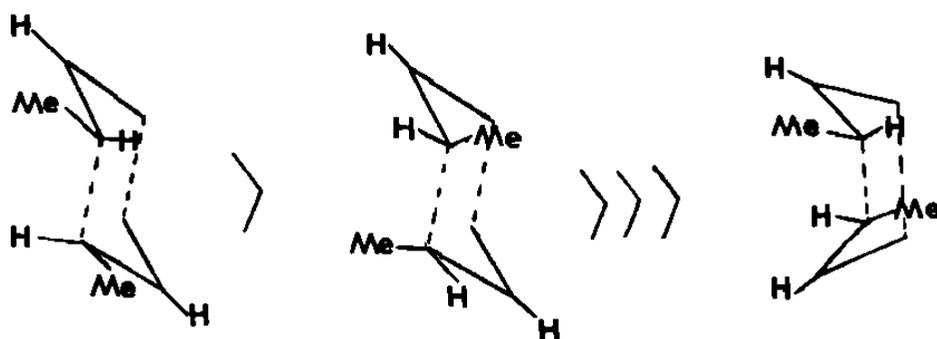


ESQUEMA IV

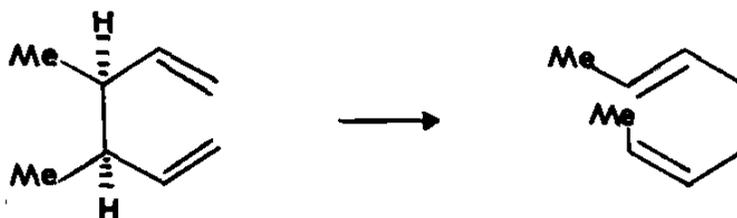
Podemos notar que esta feromona es un sistema de seis átomos con dos insaturaciones terminales (sistema 1,5-hexadieno), por lo que podemos pensar que provendría de una transposición de Cope 28; por lo tanto, la feromona podría obtenerse del compuesto 28 a través de un reacomodo de Cope en el cual la estereoquímica de las olefinas estuviera fijada de antemano.



La transposición de Cope es un desplazamiento sigmatrópico [3,3] en el cual en el estado de transición la molécula usualmente adquiere la conformación más estable (silla o bote); para moléculas que pueden adoptar la conformación silla o la bote, la geometría silla se ve favorecida; además si existen dos alternativas de conformación silla, la que minimice la interacción 1,3-pseudoaxial será la que adquiera la molécula<sup>9</sup>; esto se explica por la naturaleza estereoselectiva de los productos de esta reacción.



Por ejemplo, en el caso del 3,4-dimetil-1,5-hexadieno la conformación silla se ve favorecida por 6 kcal/mol<sup>9</sup>, en este caso dos reacomodos silla son posibles pero se ve favorecida la conformación donde las interacciones 1,3-diaxiales son mínimas<sup>9</sup>. El isómero "meso" da el producto Z,E y el "dl" genera el dieno E,E.

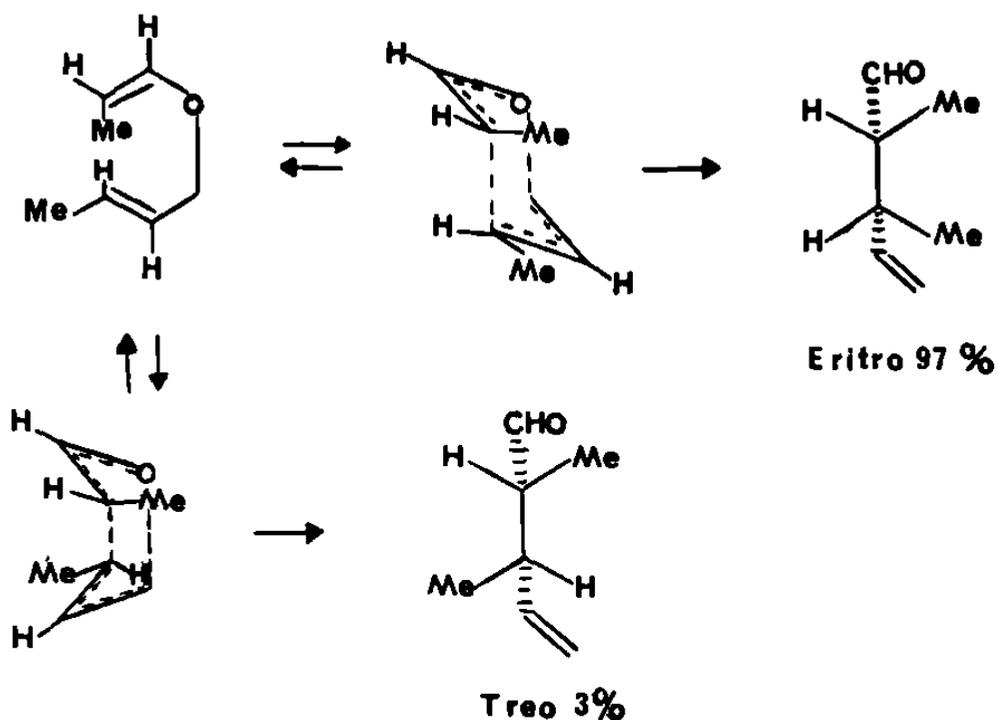


La alta estereoselectividad de esta reacción la hace muy útil para propósitos sintéticos; además a la fecha no existe alguna síntesis ya reportada, de esta feromona, en la cual se haga uso de una transposición de Cope, de ahí nuestro interés de seguir analizando una posible vía de síntesis en estos términos.

Podemos pensar en dos alternativas para la generación del intermediario 27. Una de las alternativas sería el pensar en otro sistema 1,5-hexadieno pero en el cual una de las olefinas tuviera un heteroátomo. Si se oxidara el compuesto 27 se obtendría un sistema de seis átomos con una olefina y un carbonilo como enlaces terminales siendo este un sistema similar a una transposición de Claisen. Entonces el intermediario 27 podría provenir de la reducción del compuesto 10 y éste a su vez de una transposición de Claisen.

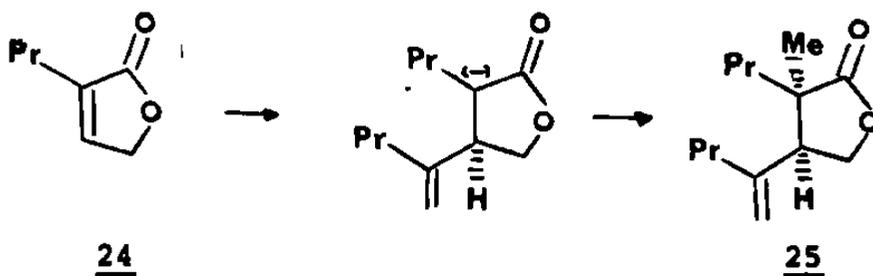


La transposición de Claisen<sup>9</sup> es un desplazamiento sigmatrópico [3,3] cuyas características estereoquímicas son similares a las de la transposición de Cope por lo que también resulta ser una reacción altamente selectiva y por lo tanto de gran interés sintético.



La otra alternativa para obtener el compuesto 27, sería el pensar en un sistema rígido en el cual se fijara de antemano la estereoquímica de los radicales; este sistema rígido podría ser un anillo lactónico de cinco miembros (compuesto 25), la forma de controlar la estereoquímica de estos radicales sería adicionándolos a un sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, por lo tanto el compuesto 24 podría servir para tales propósitos.

Una adición 1,4 de un complejo dialquilo cobre litio a la lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada<sup>10</sup> 24, generaría una carga negativa en el carbono  $\alpha$  al carbonilo, el cual podría aprovecharse para introducir un segundo grupo alquilo el cual entraría en un plano opuesto al del primer radical ya que ese sería el plano estericamente menos impedido.

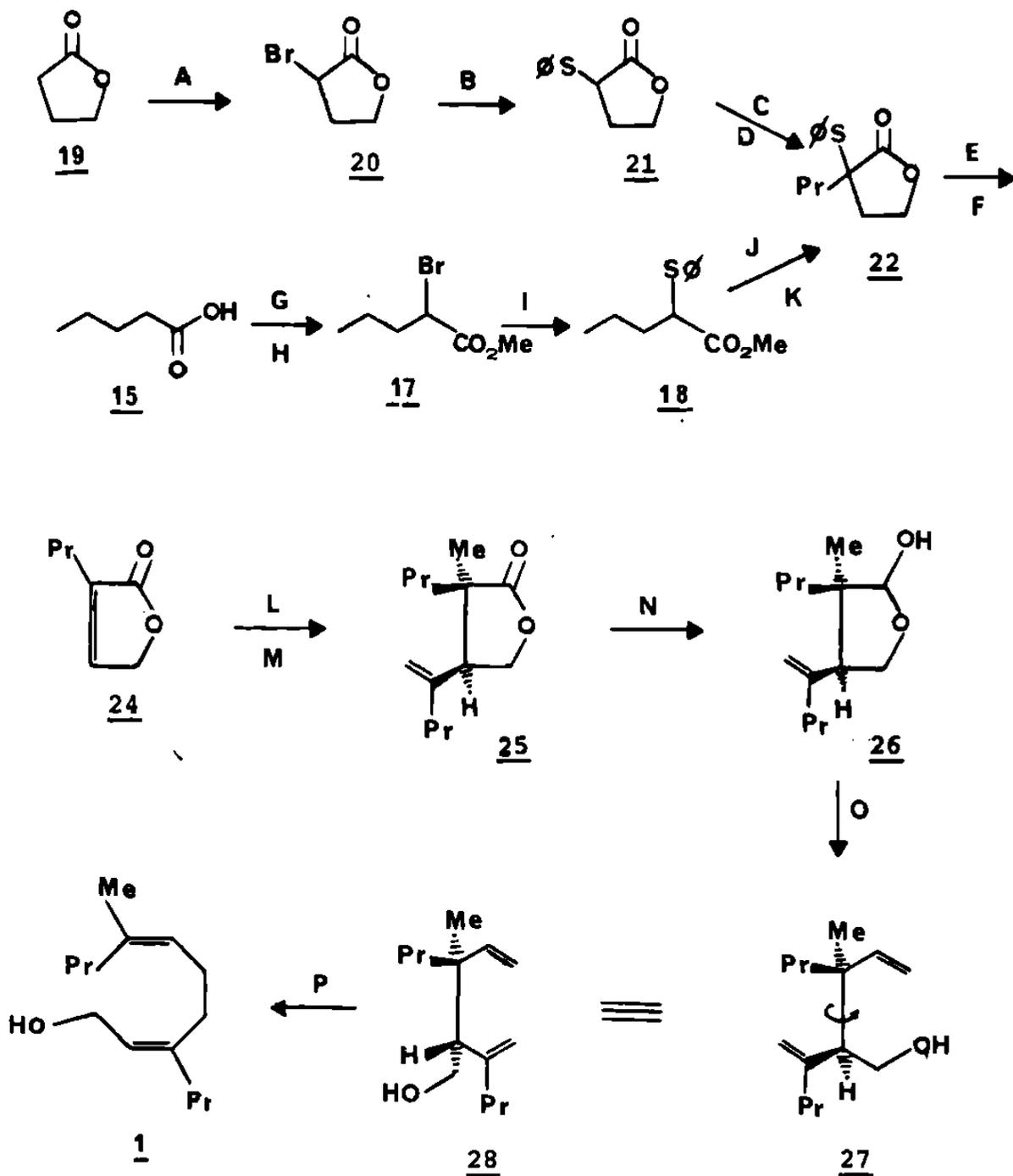


De acuerdo a este análisis retrosintético será necesario preparar los compuestos 9 y 24.

El objetivo de este trabajo es el estudio de la síntesis de ambos compuestos (9 y 24).

Teniendo en cuenta de que el principal problema es la generación de dobles ligaduras trisustituidas, se diseñaron dos rutas sintéticas de acuerdo al análisis anterior.

Ruta I



ESQUEMA V

En esta ruta se pretende hacer uso de  $\gamma$ -butirolactona como materia prima, a la cual se le harían las siguientes modificaciones.

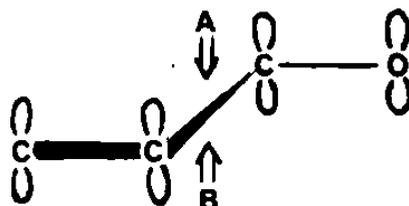
- A.- Bromación en la posición  $\alpha$  utilizando bromo y  $\text{PCl}_3$ , como catalizador<sup>11,12</sup>
- B.- Sustitución nucleófila del bromuro por un ión tiofenóxido que se obtendrá por tratamiento de tiofenol con  $\text{NaH}$ . El grupo tiofenóxido será útil para dos propósitos: aumentar la acidez del protón adyacente para facilitar la alquilación<sup>13,14,15</sup> con bromopropano y mediante oxidación y rompimiento termolítico generar una insaturación  $\alpha,\beta$  al sistema carbonilo.
- C.- Generación de un anión enólico.
- D.- Alquilación del anión enólico con bromopropano.

Se obtendrá el compuesto 22 mediante una segunda alternativa en la que se utilizará el ácido valérico como material de partida.

- G.- Bromar el ácido valérico en el carbono  $\alpha$  utilizando - las condiciones de la reacción de Hell-Volhard-Zelinski<sup>11</sup>
- H.- Esterificar el ácido bromado con metanol-ácido sulfúrico<sup>16</sup>.
- I.- Sustitución nucleófila del bromuro por un grupo tiofenóxido para obtener el ester 18.

- J.- Generar el anión enólico con alguna base fuerte.
- K.- El anión enólico se tratará con óxido de etileno para producir una alquilación y enseguida una transesterificación intramolecular para obtener el compuesto 22.
- E.- El sulfuro del compuesto 22 será oxidado a sulfóxido.
- F.- El grupo sulfóxido se eliminará térmicamente para producir la lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada 24.
- L.- Adicionar en la posición  $\beta$  al grupo carbonilo el sustituyente 1-propilvinilo.

El sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado es un sistema planar por lo que presenta dos planos de ataque, un posible ataque por el plano superior (A) y un plano inferior (B) como se muestra en el siguiente dibujo.



Las adiciones 1,4 a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados han sido ampliamente estudiadas<sup>10</sup> ya sea haciendo uso de un complejo dialquil cobre litio o mediante el reactivo de Grignard correspondiente utilizando Cu(I) como catalizador.

- M.- Al adicionarse el radical en la posición  $\beta$  al carbonilo, se generará una carga negativa en el carbono  $\alpha$ , --

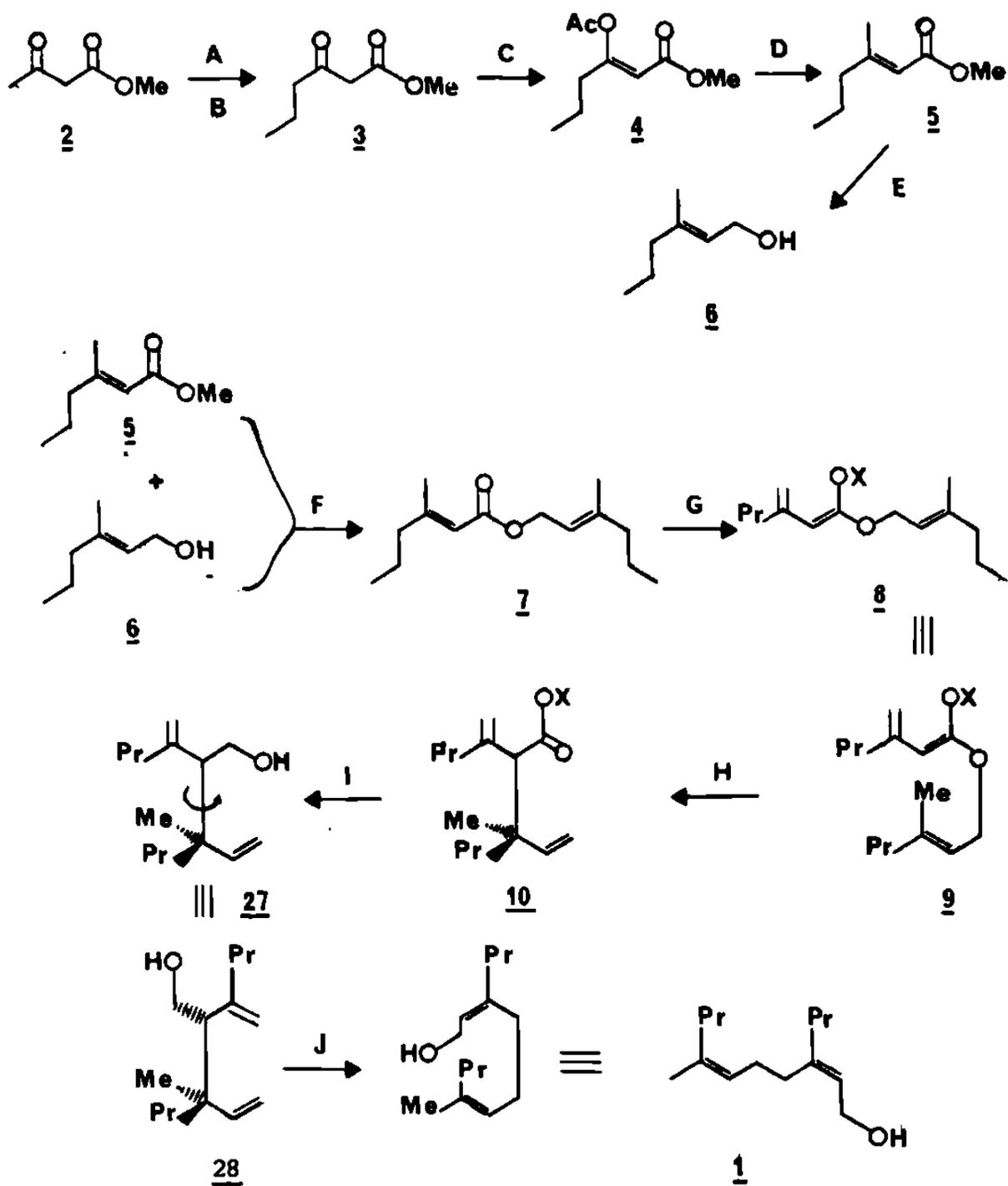
dicho anión podrá aprovecharse para introducir un segundo grupo alquilo que se adicionará por el plano contrario al primer radical. De esta forma se obtendrá el compuesto 25 con la estereoquímica deseada.

N.- La lactona 25 se reducirá a lactol (el cual es potencialmente un aldehído).

O.- Sobre el lactol se efectuará una reacción de Wittig - para obtener el compuesto 27.

P.- Un reacomodo de Cope de este último producto nos llevará a la formación de la feromona deseada.

Ruta II



ESQUEMA VI

Las etapas propuestas para esta segunda ruta sintética son:

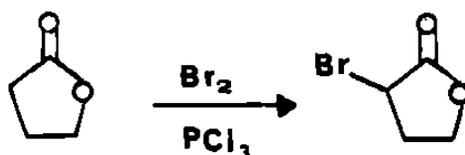
- A.- Se generará el dianión del acetato de metilo<sup>17</sup>.
- B.- Se alquilará el dianión en la posición  $\gamma$  con bromoetano para obtener el compuesto 3.
- C.- Se formará el acetato enólico<sup>18,19</sup> en forma estereoselectiva (para obtener el isómero geométrico Z).
- D.- Posteriormente el grupo acetiloxi será desplazado con dimetil cobre litio<sup>18,20</sup> para obtener una olefina trisubstituida geoméricamente pura.
- E.- El compuesto 5 se reducirá al alcohol alílico 6.
- F.- Con ambos compuestos (5 y 6) se efectuará una transesterificación para generar el compuesto 7.
- G.- Al formar el anión  $\alpha$  del compuesto 7, la doble ligadura  $\alpha, \beta$  será desplazada a la posición  $\beta, \gamma$ ; en este caso se tendrían dos alternativas: que la doble ligadura se desplazara al metilo y al propilo, en el segundo caso se obtendría la olefina más estable.
- H.- El cetenacetal 8, será tratado con calor para producir una transposición de Claisen.
- I.- Se reducirá el compuesto 10 para generar el compuesto 27.
- J.- Por último, una transposición de Cope del compuesto 28 nos generará la feromona de la Laspeyresia (carpocapsa) pomonella.

## DISCUSION Y RESULTADOS

### Ruta I

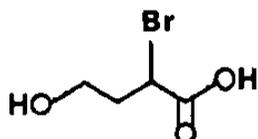
Para la obtención del compuesto  $\alpha$ -propil- $\alpha$ -tiofenil- $\gamma$ -butirolactona 22 se estudiaron las dos alternativas que se muestran en el esquema V. En una se hace uso de  $\gamma$ -butirolactona como materia prima y en la otra se parte del ácido pentanoico.

La fase inicial, de la primera alternativa, consiste en la bromación del carbono  $\alpha$  de la lactona; ésta se llevó a cabo utilizando una modificación a las condiciones de la reacción de Hell-Volhard Zelinski<sup>11</sup>, la cual consistió en mantener la reacción durante cuatro horas a una temperatura entre 70 y 80°C.



Siguiendo las condiciones originales de esta reacción, se obtenía como producto un líquido incoloro que por CCD -- mostró ser un solo compuesto pero este aparecía como una -- banda corrida desde el punto de aplicación hasta la mitad de la placa. Las bandas principales que mostró este compues to en el espectro de IR fueron las siguientes: una banda-- ancha de fuerte intensidad que va de 3600 a 3000  $\text{cm}^{-1}$  y que

aparenta ser ocasionada por un grupo hidroxilo de un ácido, a  $1720\text{ cm}^{-1}$  una banda de fuerte intensidad correspondiente a un grupo carbonilo. En el espectro de RMN las señales que aparecen son: a 8ppm un singulete cuya integral corresponde a un protón, a 4.5 ppm triplete cuya integral corresponde a un protón y que probablemente se encuentre en el carbono que soporta el bromuro, un triplete para dos protones a 3.5 ppm y un cuarteto a 2.4 ppm correspondientes a dos protones. To dos estos datos hacen suponer que después de la bromación - ocurrió la apertura del anillo lactónico quedando un hidrox*í*ácido cuya probable estructura se muestra a continuación

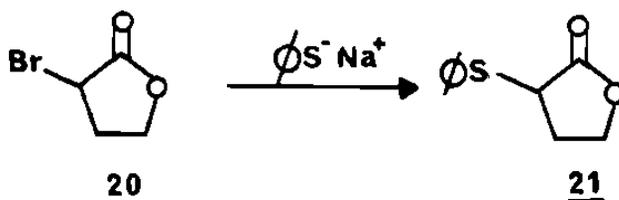


El producto obtenido de la reacción modificada de Hell-Volhard-Zelinski fué un líquido de coloración amarillo pálido cuyos datos espectroscópicos (IR y RMN) coinciden con los reportados en la literatura <sup>21</sup> para el compuesto  $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -butirolactona 20; en el espectro de IR aparece a  $1780\text{ cm}^{-1}$  la banda de estiramiento del grupo carbonilo y que corresponde a una lactona de cinco miembros; en el espectro de RMN aparecen dos múltipletes de orden no determinado, uno de ellos va de 4.68 a 4.3 ppm y corresponde a los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$ , el otro aparece de 3.23 a 2.23 ppm debido a los carbonos  $\beta$  de la estructura propuesta.

Puede notarse que todos los datos espectroscópicos -- (IR y RMN) de este compuesto 20 son diferentes a los datos del compuesto obtenido sin modificar las condiciones de la reacción de Hell-Volhard-Zelinski.

El compuesto 20 se obtuvo con un rendimiento del 70% - en base a la  $\gamma$ -butirolactona, Price y Jude<sup>12</sup> reportan la - bromación de la  $\gamma$ -butirolactona utilizando bromo y fósforo rojo con un rendimiento teórico del 55%. Por lo tanto el - rendimiento aquí obtenido fué mayor, lo que nos hace supo - ner que la modificación efectuada fué acertada.

El siguiente paso, la sustitución nucleófila del bro - muro por un ión tiofenóxido, se muestra esquemáticamente - a continuación.



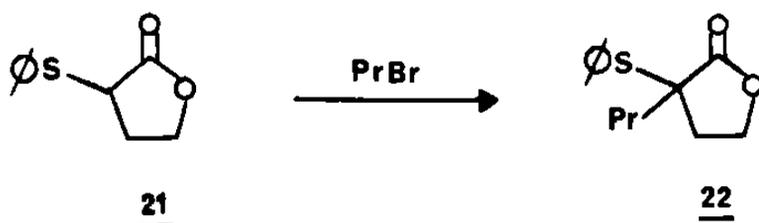
En los primeros experimentos realizados para efectuar esta sustitución, se generaba el tiofenóxido de sodio por tratamiento del tiofenol con NaH y se observaba que preci - pitaba en el medio de reacción; una vez formado, se reflúa con la lactona 20 durante un tiempo de dos horas. En estas condiciones de reacción, el producto obtenido fué una mez - cla de dos compuestos los cuales fueron separados por cro - matografía en columna y caracterizados por espectroscopía

IR y RMN. El rendimiento obtenido de la mezcla varió del 15 al 20% en base al compuesto 20. El compuesto menos polar de esta mezcla ( $R_f=0.95$ ) fué un sólido blanco que presentó solamente bandas características de grupos aromáticos. El segundo compuesto ( $R_f=0.6$ ) fué un líquido de color amarillo pálido cuyos datos espectroscópicos concuerdan con los esperados para el compuesto 21, la principal evidencia espectroscópica fué la aparición de un multiplete a 7.3 ppm que se considera pertenece a protones aromáticos, además los multipletes que aparecían en el  $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -butirolactona se desplazaron en el  $\alpha$ -tiofenil- $\gamma$ -butirolactona a campo más bajo; también en el espectro de IR desapareció la banda del enlace carbono-bromo ( $680\text{ cm}^{-1}$ ) y aparecieron las bandas de grupos aromáticos ( $3058^d$ ,  $745^f$  y  $695^f\text{ cm}^{-1}$ ).

Debido al bajo rendimiento obtenido, se trató de incrementarlo efectuando algunas modificaciones a las condiciones de reacción, Trost y Bridges<sup>22</sup> reportan el uso de dimetilformamida como solvente en estas reacciones. En base a ésto, se cambió el THF por DMSO que es un solvente aprótico polar, este solvente disolvió completamente al tiofenóxido de sodio haciéndonos suponer que de esta manera la sustitución del bromuro se favorece. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en dos horas. El producto obtenido fué igual al anterior (mezcla de dos compuestos) pero con un rendimiento mayor. Esta mezcla se separó por-

una columna cromatográfica, (empacada con sílica gel como adsorbente y benceno-acetato de etilo 9:1 como eluente), obteniéndose una relación de 1 a 4 entre los dos compuestos. El compuesto 21 fué el de mayor porcentaje contenido en la mezcla, siendo su rendimiento del 44% en base al compuesto 20.

La última etapa, de la primera alternativa, para obtener el compuesto  $\alpha$ -propil- $\alpha$ -tiofenoxi- $\gamma$ -butirolactona 22, consistió en la alquilación con bromopropano del anión generado en el carbono  $\alpha$  del compuesto 21.



La presencia del grupo tiofenoxi  $\alpha$  al carbonilo aumenta la acidez (cinética y termodinámica) del protón adyacente, debido a que el azufre estabiliza el anión generado.

En el primer intento de realizar la alquilación, se hizo uso de las condiciones de reacción empleadas por Trost y Arndt<sup>13</sup>, ellos utilizan LDA como base para generar el anión  $\alpha$  al carbonilo. En todos los experimentos realizados utilizando esas condiciones, siempre se recobró la materia prima (compuesto 21) en forma cuantitativa; se experimentó con diferentes relaciones molares (LDA: lactona: bromopro

pano), temperaturas (de -78 a 25°C) y tiempos de reacción (de 15 minutos a 7 horas), el resultado siempre fué negativo.

Otra superbases, ampliamente utilizada en alquilaciones de carbonos activados por azufre vecinos a grupos carbonilos es el hidruro de sodio<sup>14,15</sup>. Esta base genera el anión termodinámicamente más estable y en ocasiones puede producir una dialquilación, sin embargo en el compuesto 21 solamente hay un centro de reacción existiendo exclusivamente la posibilidad de monoalquilación.

Varios experimentos fueron realizados para intentar alquilar el compuesto 21 utilizando hidruro de sodio como base para generar el enolato y THF como solvente. En todos los experimentos realizados hubo variaciones tanto de temperatura como de relación molar entre sustrato y reactivos, obteniéndose los siguientes resultados:

1) Al trabajar a 0°C, en la CCD se observaron tres productos no identificados ( $R_f = 0.92, 0.46$  y  $0.1$ ), más materia prima ( $R_f = 0.34$ ) que no reaccionó. Por Cromatografía gas-líquido (CGL), se separaron tres compuestos, uno de ellos correspondió a la materia prima. De acuerdo a los cromatogramas se determinó, que de la mezcla, el 50% correspondía a la materia prima. El espectro de IR, de toda la mezcla, muestra una banda muy ancha a  $3350\text{ cm}^{-1}$ , de fuerte intensidad, debida a grupos hidroxilo; a  $1770\text{ cm}^{-1}$  una banda -

muy intensa correspondiente a un grupo carbonilo y a 690 y 755 un doblete característico de grupos aromáticos monosustituídos. Debido a los bajos rendimientos obtenidos en esta reacción (20 a 35%) no fué posible caracterizar cada uno de los compuestos.

2) Efectuando la reacción de alquilación a 25°C, los resultados obtenidos fueron los siguientes: en la CCD se muestran cuatro compuestos ( $R_f = 0.92, 0.75, 0.46$  y  $0.19$ ) de los cuales ninguno corresponde a la materia prima. En los cromatogramas de CGL solamente se separaron dos compuestos, no aparece la lactona 21. Con estas condiciones de reacción se consumió toda la materia prima, pero los datos espectrales de IR de estos compuestos no concuerdan con los esperados para la estructura 22.

Estas observaciones nos llevaron a concluir que de alguna forma la lactona sufría alguna transformación con el hidruro de sodio, para demostrarlo se realizaron algunos experimentos en los que se ponían en contacto la lactona 21 con hidruro de sodio en una relación de uno a dos a diferentes temperaturas. A 0°C se recuperó el material de partida y a 25°C se obtuvo una mezcla de dos compuestos ( $R_f = 0.19$  y  $0.36$ ) de los cuales uno fué la lactona sin reaccionar, el otro compuesto se obtuvo en los intentos de alquilación anteriores, esta mezcla mostró las siguientes bandas en el espectro de IR: una banda muy intensa y ancha centrada a  $3350\text{ cm}^{-1}$  que caracteriza a los

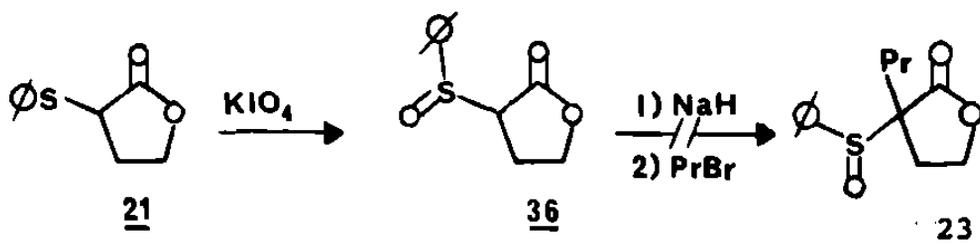
grupos hidroxilo; una banda muy intensa y ancha de 1720 a 1780  $\text{cm}^{-1}$  probablemente causada por dos grupos carbonilo-diferentes, además se observan las bandas características de compuestos aromáticos monosustituídos a 695 y 755  $\text{cm}^{-1}$ .

La acidez del protón  $\alpha$  al carbonilo de la lactona 21 puede incrementarse si se oxida el azufre a sulfóxido debido a que el anión formado se encuentra más estabilizado por el grupo sulfóxido que por el tioéter. El anión de un  $\beta$ -ceto sulfóxido<sup>15</sup> puede ser fácilmente generado con una amplia variedad de bases; en base a esto, se intentó alquilar el  $\beta$ -ceto sulfóxido 36.

El compuesto 21 fué oxidado fácilmente con metaperiodato de potasio<sup>23,24</sup> obteniéndose un sólido amarillo con un rendimiento del 95 al 97% y mostró en la CCD ser un solo producto, fué caracterizado por IR el cual mostró las bandas del grupo carbonilo a 1770  $\text{cm}^{-1}$  y la del grupo sulfóxido a 1060  $\text{cm}^{-1}$ .

La alquilación del sulfóxido se intentó utilizando las mismas condiciones de reacción que se emplearon en los intentos de alquilación del  $\alpha$ -tiofenil- $\gamma$ -butirolactona; se realizaron diferentes experimentos variando la temperatura y tiempos de reacción; encontrándose que al realizar la reacción a 0°C, se recuperaba la materia prima, mientras que a 25°C se obtenía una mezcla de cuatro componentes de los cuales uno de ellos pertenecía al sul

fóxico 36. Las bandas más importantes del espectro IR de esta mezcla de productos fueron: una banda muy ancha de 3600 a 3150  $\text{cm}^{-1}$  originada probablemente por un grupo hidroxilo de un ácido, dos bandas solapadas en la región de los carbonilos (1780 a 1710  $\text{cm}^{-1}$ ) y las bandas de grupo aromáticos a 695 y 755  $\text{cm}^{-1}$ .



En contraste con los hidruros de Li y Na, el  $\text{KH}^{10}$  en THF reacciona vigorosamente con una amplia variedad de carbonilos formando cuantitativamente y en pocos minutos los enolatos potásicos los cuales son altamente reactivos.

Siendo el  $\text{KH}$  mucho más reactivo que el NaH, se utilizó para generar el anión del compuesto 21. La alquilación se efectuó a una temperatura de  $10^\circ\text{C}$  en un tiempo de seis horas. El producto obtenido en la reacción fué una mezcla de dos compuestos, que por IR muestra principalmente las siguientes bandas: una banda ancha de fuerte intensidad que va de 3600 a 3200  $\text{cm}^{-1}$  y que probablemente se origine por un grupo hidroxilo de un ácido carboxílico, la intensidad de las bandas de estiramiento simétrico y asimé

trico, comparadas con las del compuesto 21, aumentó considerablemente indicándonos la presencia de más unidades metilos y metilenos en el producto; aparecen dos bandas de grupos carbonilos traslapados ( $1770$  y  $1700\text{ cm}^{-1}$ ) y por la región en que aparecen se supone que la primera banda se debe a una lactona de cinco miembros la otra a un ácido carboxílico; además aparecen dos bandas de grupos aromáticos monosustituídos. Todos estos datos, así como los  $R_f$  ( $0.75$  y  $0.19$ ) de estos dos compuestos, hacen suponer que uno sea la lactona alquilada y el otro sea un ácido formado por la apertura del anillo lactónico. Esta mezcla de productos se purificó en una columna cromatográfica (cuyo sistema fué sílica gel como adsorbente y benceno-acetato de etilo 9:1 como eluente), solamente se aisló el compuesto menos polar, el compuesto más polar quedó adsorbido en la columna. El compuesto aislado fué un líquido incoloro a  $25^\circ\text{C}$  cuyas bandas principales observadas en el espectro de IR y RMN corresponden con las esperadas para el  $\alpha$ -propil- $\alpha$ -tiofenoxi- $\gamma$ -butirolactona. En el espectro de IR se observan las bandas de metilos y metilenos ( $2960, 2925$  y  $2870\text{ cm}^{-1}$ ), las que aparecen de mediana intensidad; la banda de grupo carbonilo a  $1725\text{ cm}^{-1}$  y las bandas de grupos aromáticos a  $695$  y  $755\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN, el principal indicio de que sucedió la alquilación fué la aparición de un multiplete en la región de  $1.8$  a  $0.75$  ppm (7H) que corresponde al grupo propilo que se adicionó a -

la molécula; el resto de las señales se desplazaron a campo más bajo.

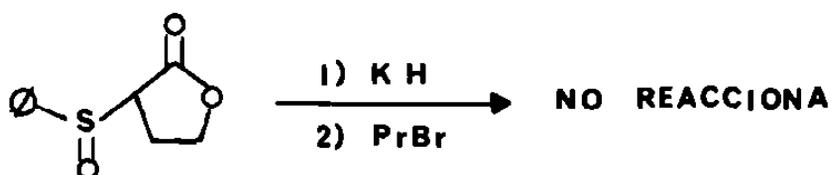
El rendimiento del compuesto ya purificado por cromatografía en columna fué del 55% en base al  $\alpha$ -tiofenoxi- $\gamma$ -butirolactona.

El compuesto más polar ( $R_f=0.1$ ) no fué aislado, pero - comparando el espectro de IR de la mezcla de productos con el del compuesto 22, podremos determinar que dicho compuesto tenía como funcionalidad principal un grupo carboxilo - (banda ancha de intensidad media de 3350 a 2800  $\text{cm}^{-1}$ ), teniendo además una señal a 1720  $\text{cm}^{-1}$  que corrobora la presencia del ácido carboxílico.

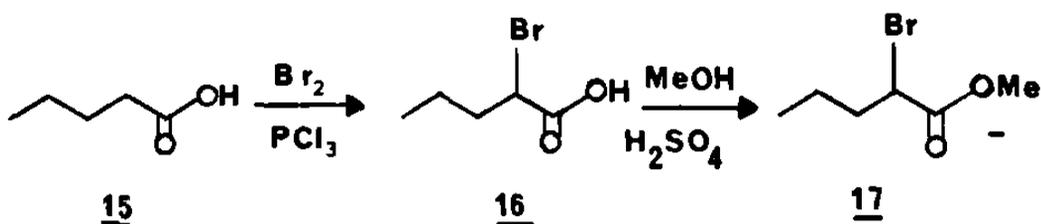
Un producto de características similares se obtuvo al intentar alquilar la  $\alpha$ -tiofenoxi- $\gamma$ -butirolactona con NaH - como base; por lo que es posible que dicho producto se derive de una reacción lateral que ocurre entre la  $\alpha$ -tiofenoxi- $\gamma$ -butirolactona y el hidruro alcalino. Para comprobarlo, se pusieron en contacto el compuesto 21 y el KH encontrándose que a temperatura ambiente, después de 24 horas, la materia prima se había agotado obteniéndose un compuesto - muy polar cuyo espectro de IR muestra una banda muy ancha de mediana intensidad que va de 3500 a 3100  $\text{cm}^{-1}$ , una banda también ensanchada de 1770 a 1720  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde a la región de los grupos carbonilo; también aparecen las-

bandas de grupos aromáticos.

Utilizando las condiciones de reacción con las que se logró alquilar la  $\gamma$ -butirolactona (KH, bromopropano, 10°C, 6 horas de reacción), se trató el sulfóxido del  $\alpha$ -tiofenil- $\gamma$ -butirolactona, sin embargo los resultados fueron negativos



En la segunda alternativa para la obtención del  $\alpha$ -propil- $\alpha$ -tiofenoxi- $\gamma$ -butirolactona 22 (esquema V) se hizo uso de ácido pentanóico como material de partida. El ácido valérico fué bromado en la posición  $\alpha$  utilizando las condiciones reportadas por la reacción de Hell-Volhard-Zelinski<sup>11</sup>, el producto obtenido fué un líquido incoloro cuyos datos-espectroscópicos de IR y RMN concuerdan con los esperados para la estructura 16.



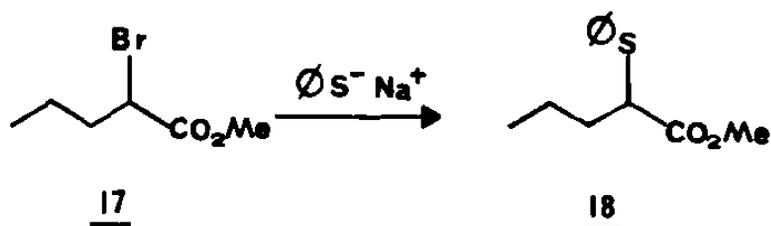
En el espectro de RMN la principal evidencia fué un -- multiplete que aparece de 4.47 a 3.85 y que pertenece al - protón  $\alpha$  al grupo carboxílico.

El siguiente paso, para la esterificación del ácido 16, se utilizó metanol y ácido sulfúrico<sup>16</sup>; se obtuvo como producto de reacción un líquido incoloro de olor dulce con un rendimiento del 70%, en base al ácido  $\alpha$ -bromopentanoico. Por CCD se observó que el producto es un solo compuesto.

Comparando los espectros de IR del ácido 16 contra este producto obtenido tenemos los siguientes datos: la banda ancha de 3400 a 3000  $\text{cm}^{-1}$  desapareció, la banda de estiramiento del grupo carbonilo se desplazó de 1710 a 1740  $\text{cm}^{-1}$ .

En resonancia magnética nuclear desapareció el singulete del protón ácido que se observaba a 11 ppm, y apareció un singulete a 3.32 ppm que al integrar corresponde a tres protones que pertenecen al grupo metilo del grupo alcoxi - del ester.

En la siguiente etapa, consistente en la sustitución nucleófila del bromuro por un grupo tiofenóxido, se utilizaron las mismas condiciones que para la  $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -butirolactona.

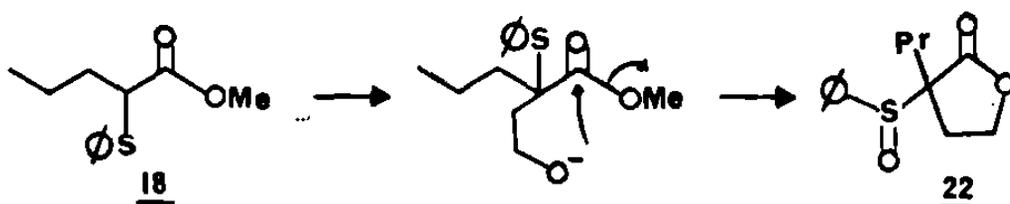


En los primeros experimentos realizados para efectuar esta reacción se utilizó THF como solvente y temperatura de reflujo; el producto de reacción mostró por CCD la presencia de 3 compuestos ( $R_f=0.9, 0.75$  y  $0.4$ ), los cuales fueron separados por cromatografía en columna; de estos tres compuestos, el menos polar es un sólido blanco que presenta en el espectro de IR solamente bandas características de grupos aromáticos monosustituídos, su estructura no fue determinada; el compuesto de  $R_f=0.75$  es un líquido incoloro que también presenta exclusivamente bandas de grupos aromáticos monosustituídos. Debido a la relación tan baja (1:8) de ambos compuestos con respecto al más polar (compuesto de  $R_f=0.4$ ) no se intentó determinar sus estructuras. El compuesto más polar es un líquido que se obtuvo en un 50% de rendimiento con respecto a la materia prima ( $\alpha$ -bromopentanoato de metilo), el cual presentó las siguientes bandas de absorción en el espectro de IR: a  $3060 \text{ cm}^{-1}$  una banda de escasa intensidad debida a una insaturación del tipo carbono-carbono; a  $1730 \text{ cm}^{-1}$  se corrió la banda del grupo carbonilo del ester, y dos bandas características de grupos aromáticos monosustituídos ( $755$  y  $695 \text{ cm}^{-1}$ ).

Utilizando DMSO como solvente en la sustitución del bromuro por el ión tiofonóxico a una temperatura de 25°C, la reacción fué más rápida que cuando se utilizó THF como solvente. Los productos que se obtuvieron con esta modificación fueron iguales a los anteriores, una mezcla de tres compuestos con los mismos Rf; sus datos espectroscópicos permitieron concluir que son los mismos productos que los anteriores. La única diferencia encontrada al utilizar DMSO en lugar de THF fué el tiempo de reacción y el rendimiento obtenido; utilizando DMSO como solvente, la velocidad de la reacción aumenta y el rendimiento es mejorado. Se obtuvo el compuesto más polar con un rendimiento del 55 al 60%. Este compuesto de Rf=0.4 fué caracterizado utilizando espectroscopía de RMN observándose las siguientes señales: a 7.4 ppm un multiplete cuya integración corresponde a cinco protones del fenilo; de 3.75 a 3.55 ppm se observa un singulete traslapado con un triplete, cuya integración total corresponde a cuatro protones, siendo éstos el metilo del grupo alcóxico y el protón  $\alpha$  al éster; de 1.95 a 0.8 ppm, un multiplete que al integrar corresponde a siete protones. Tanto los resultados mostrados en el espectro de IR como los del espectro de RMN, nos llevaron a concluir que el producto obtenido corresponde a la estructura 18.

Para la obtención del  $\alpha$ -propil- $\alpha$ -tiofenil- $\gamma$ -butirolac-

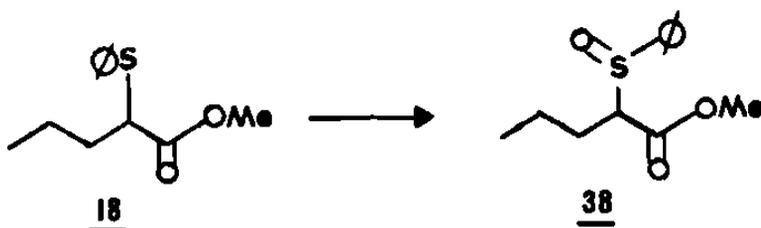
tona, se pensó inicialmente en una alquilación en el carbono  $\alpha$  del ester 18 con un agente alquilante que tuviera la capacidad de alquilar y producir una transesterificación intramolecular; es decir, algún equivalente sintético (tal como el óxido de etileno), que actúe como electrófilo, liberando al mismo tiempo un oxígeno nucleófilo.



En un principio se utilizó NaH como base para generar el anión del compuesto 18, tratándose éste con óxido de etileno a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. El producto obtenido de esta reacción mostró por CCD seis manchas de las cuales, ninguna correspondió a la materia prima. En los cromatogramas obtenidos en un CGL se observan ocho señales. El espectro de IR mostró una banda de absorción ancha, centrada a  $3400\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a un grupo hidróxilo; la banda debida al grupo carbonilo apareció a  $1730\text{ cm}^{-1}$ ; encontrándose además, bandas a  $755$  y  $695\text{ cm}^{-1}$ , características de grupos aromáticos monosustituídos. Suponiendo que la diversidad de productos fué originada por la temperatura utilizada, se repitió este experimento a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$ , sin embargo en estas condiciones se recuperó la materia prima sin reaccionar.

El NaH utilizado como base en la generación del anión, se cambió por KH y se trabajó a dos temperaturas, a  $-78^{\circ}$  y  $0^{\circ}\text{C}$ . Trabajando a  $-78^{\circ}\text{C}$  no hubo reacción por lo que, a esta misma mezcla de reacción, se le permitió adquirir la temperatura ambiente ( $25^{\circ}\text{C}$  aproximadamente) y después de 15 horas se observó por CCD una mancha con un  $R_f=0.1$ ; el espectro de IR mostró la presencia de un grupo ácido ya que aparece una banda muy ancha desde  $3500$  a  $3000\text{ cm}^{-1}$ ; en la región de los grupos carbonilo se observó una banda muy ancha de gran intensidad que va de  $1750$  a  $1700\text{ cm}^{-1}$ ; probablemente la anchura de esta banda sea originada por la presencia de dos grupos carbonilo en la muestra, además siguieron apareciendo las señales correspondientes a un grupo aromático monosustituído. Cuando se intentó alquilar el compuesto 18 con el epóxido a  $0^{\circ}\text{C}$ , se obtuvieron cinco productos no identificados, cuyas principales bandas en el espectro de IR son las descritas anteriormente. El anión siempre fué generado a  $0^{\circ}\text{C}$ .

Trost y colaboradores<sup>25</sup> reportan el uso de NaH como base en alquilaciones de ésteres  $\alpha$ -fenilsulfóxido, por lo que optamos por oxidar el compuesto 18 con metaperiodato de potasio<sup>23,24</sup>.



El producto de oxidación del compuesto 18 fué fácilmente obtenido con un rendimiento del 94% y con alta pureza. Al oxidar el grupo tiofenoxi la acidez del protón adyacente aumenta favoreciéndose la formación del anión.

Para la alquilación del compuesto 38, se utilizó NaH como base para generar el anón que posteriormente fué tratado con óxido de etileno; el solvente utilizado fué THF y como cosolvente la HMPA (2 a 1), llevando a cabo la reacción a -0°C; después de tres horas de agitación se observó por CCD- que no había reacción por lo que se retiró el sistema de enfriamiento y se permitió tomar la temperatura ambiente a la mezcla; a esta temperatura empezaron a aparecer en la mezcla de reacción otros compuestos de menor polaridad, sin embargo después de 18 horas no hubo transformación completa del material de partida.

El producto de esta reacción mostró por CCD cuatro compuestos ( $R_f=0.9, 0.7, 0.4$  y  $0.1$ ) los cuales fueron separados en una columna cromatográfica de silica gel, eluida con una mezcla de benceno-acetato de etilo 9:1.

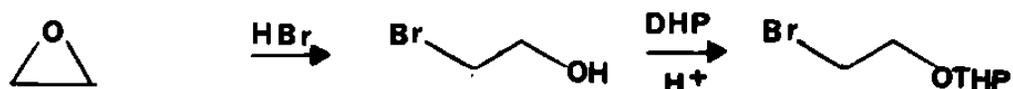
Debido al bajo rendimiento obtenido en esta reacción, - todos los espectros de IR de estos cuatro compuestos se corrieron en solución clorofórmica por lo que no fué posible determinar la presencia de grupos aromáticos. Los dos compuestos menos polares presentan en sus espectros de IR so-

lamente bandas de metilos y metilenos. El compuesto más po- lar quedó adsorbido en la columna cromatográfica. El espec- tro de IR del compuesto de Rf=0.4 correspondió al de la ma- teria prima (compuesto 38).

En todos los intentos de alquilación del  $\alpha$ -tiofenoxiva- lerato de metilo con óxido de etileno, los resultados fue- ron negativos por lo que se pensó en otro equivalente sin- tético.

Otra alternativa estudiada fué el uso de la etilenbro- mohidrina, en la cual el grupo hidroxilo se protegió for- mando el éter tetrahidropiránflico por tratamiento con di- hidropirano y ácido.

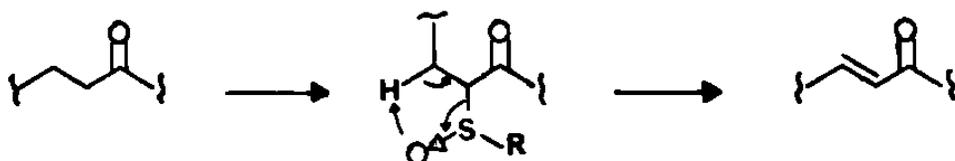
La etilenbromohidrina 32 se obtuvo sin dificultad me- diante la apertura del anillo oxirano del óxido de etileno por tratamiento con ácido bromohídrico<sup>26</sup>, el rendimiento - fué del 98% en base al óxido de etileno.



Se intentó alquilar el  $\alpha$ -tiofenoxivalerato de metilo - con el compuesto 33, se utilizó KH como base y THF como sol- vente de la reacción, la temperatura durante el transcurso de la reacción osciló desde 0 a 10°C. Se emplearon tiempos de reacción mayores a 24 horas; sin embargo, siempre se re-

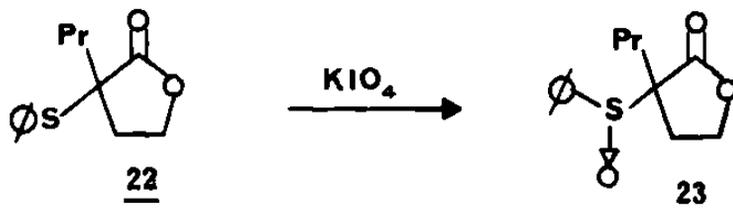
cuperó la materia prima.

La sulfenilación de compuestos carbonílicos seguida por pirólisis de el sulfóxido, constituyen una ruta general de gran importancia sintética para la conversión de un compuesto carbonílico saturado a un derivado  $\alpha,\beta$ -insaturado<sup>27</sup>.



El método utilizado para la oxidación de la gran mayoría de los sulfuros consiste en la reacción del sulfuro - con un equivalente de metaperiodato de sodio en metanol - acuoso a temperatura ambiente<sup>24,28</sup>.

Utilizando las condiciones de reacción reportadas por Johnson<sup>28</sup> para oxidar el sulfonato del compuesto 22 los - resultados obtenidos fueron negativos, ya que siempre se - obtuvo una mezcla de compuesto oxidado y compuesto sin -- oxidar.

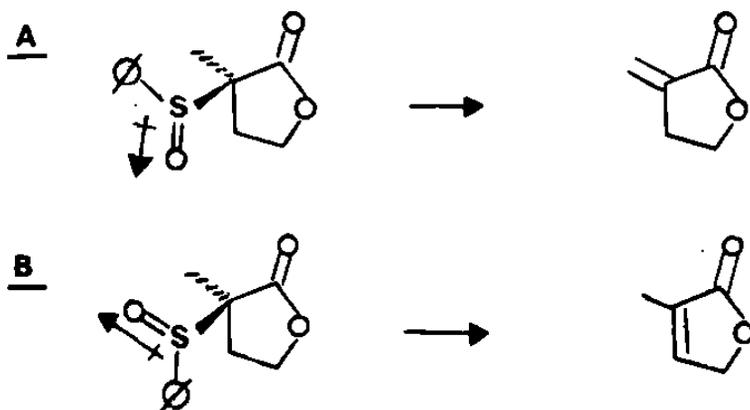


Se utilizaron de uno a tres equivalentes de metaperiodato de potasio con tiempos de reacción de dos a cuarenta horas, el resultado fué siempre el mismo.

Se cambió el agente oxidante por el ácido *m*-cloroperbenzoico<sup>27,28</sup> En cloruro de metilo, siendo esta oxidación extremadamente rápida a -78°C. Se obtuvo el compuesto 23 con un rendimiento mayor al 97%. Este compuesto fué utilizado en la siguiente reacción sin previa purificación.

El siguiente paso consiste en la eliminación térmica del sulfóxido para generar el sistema carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado. La temperatura utilizada en la pirólisis es función del grupo R unido al sulfóxido que se elimina, los arilsulfóxidos requieren temperaturas desde 25 a 80°C mientras que los alquilsulfóxidos necesitan de 110 a 130°C.

En esta reacción generalmente se ve favorecida la formación del enlace endocíclico contra el doble enlace exocíclico<sup>23,27</sup>. La tendencia a la regioselectividad de esta reacción ha sido explicada en base al análisis de las conformaciones requeridas para la eliminación.

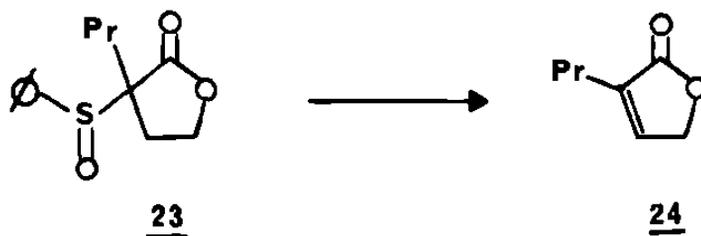


Tanto el enlace C = O como el S = O son fuertemente polares por lo que tienden a situarse en la conformación donde se minimicen las repulsiones dipolo-dipolo. De esta forma la conformación A se ve favorecida conduciendo preferentemente a la formación del doble enlace endocíclico.

Para predecir la regioselectividad de la eliminación, además de las interacciones dipolo-dipolo, es necesario la consideración de otros factores tales como interacciones estéricas, estabilidad del doble enlace, acidez del hidrógeno que se va a eliminar, etc.

Para obtener buenos rendimientos en la reacción de eliminación, se recomienda el uso de trampas para atrapar el ácido sulfénico, ya que la formación de éste cataliza la descomposición del sulfóxido<sup>27</sup>.

La eliminación del fenil sulfóxido se llevó a cabo a una temperatura de 50°C utilizando benceno como solvente y carbonato de calcio como trampa para el ácido sulfénico



En esta reacción se obtuvo una mezcla de cinco compuestos, los cuales fueron separados a través de una columna - cromatográfica (silica gel como adsorbente y hexano-acetato de etilo 7:3 como eluente), y se intentó caracterizarlos mediante sus espectros de IR.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Compuesto 1 (Rf=0.9): fué un sólido blanco con un fuerte olor a tiofenol cuyas bandas principales en el espectro de Infrarrojo, son características de grupos aromáticos, 3060, 1580, 1480, 1440 y  $695\text{ cm}^{-1}$ .

Compuesto 2 (Rf=0.8): fué un sólido amarillo cuyas bandas principales en el IR también pertenecen a grupos aromáticos.

Compuesto 3 (Rf=0.63): fué un líquido amarillo que en el espectro de RMN presentó un solo multiplete (7.2 a 7.7 ppm) en la región de los aromáticos.

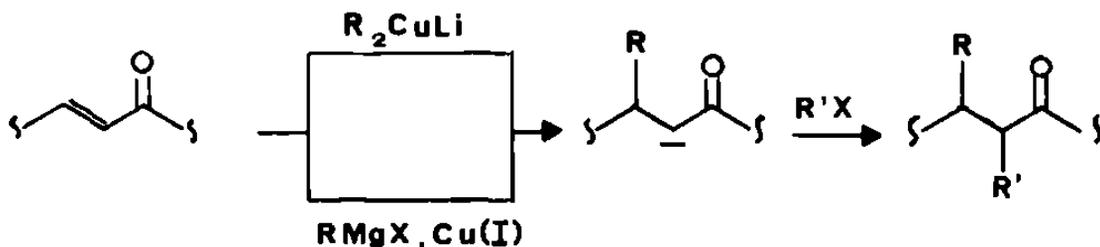
Compuesto 4 (Rf=0.6): líquido incoloro con bandas exclusivamente de grupos aromáticos.

Compuesto 5 (Rf=0.4) fué un líquido incoloro que se obtuvo en mayor cantidad que el resto de los compuestos (una relación de 4 a 1). Este compuesto se caracterizó por las técnicas de IR y RMN. Comparando los espectros del compuesto 22 contra este producto tenemos: En el IR; las bandas debidas a grupos aromáticos ( $3060, 755$  y  $695\text{ cm}^{-1}$ ) desapa-

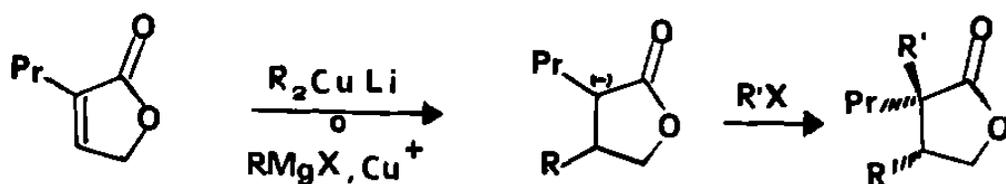
recieron obteniéndose unas nuevas bandas a 3005 y 830  $\text{cm}^{-1}$ , esta última pertenece a una olefina trisustituida; la banda del grupo carbonilo se desplazó de 1765 a 1750  $\text{cm}^{-1}$ ; además aparece otra banda a 1680  $\text{cm}^{-1}$  de un doble enlace conjugado a la lactona. En RMN desapareció el multiplete de los protones aromáticos y apareció un multiplete del protón vinílico a 7.2 ppm.

La última etapa para la obtención del compuesto 25, en el cual se logrará fijar la estereoquímica adecuada a los sustituyentes que nos darán mediante varios pasos las olefinas de la geometría necesaria para la feromona, consistente en una adición 1,4 a la lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada 24.

Existe una amplia información acerca de las adiciones 1,4 a carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>10</sup>. Se ha hecho uso de complejos del tipo dialquil cobre litio como reactivos para producir la adición y también de haluros de alquil magnesio (reactivos de Grignard) utilizando como catalizador ión cuproso.

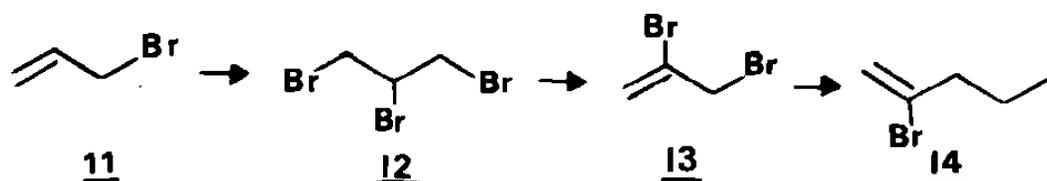


Al adicionarse el radical alquilo en el carbono  $\beta$  al-carbonilo se genera un carbanión  $\alpha$  el cual se pensó aprovechar para la adición de un segundo grupo alquilo. Si en la molécula existen factores de tipo estérico, el segundo grupo alquilo entrará por el plano opuesto al primer radical.



Ya sea que se utilice una u otra alternativa para la adición 1,4 a la lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada, se requiere de la preparación del 2-bromo-1-penteno del cual se va a generar el organolitio o el haluro de alquil magnesio.

La obtención del 2-bromo-1-penteno se esquematiza a continuación.



El doble enlace del bromuro alílico 11 fué halogenado fácilmente con bromo en tetracloruro de carbono<sup>29</sup>, en condiciones anhidras, obteniéndose un líquido altamente lacrimógeno con un rendimiento mayor al 98%. El espectro IR de este producto mostró solamente bandas de metilenos y además apareció un doblete muy intenso a  $625$  y  $690 \text{ cm}^{-1}$ ,

ocasionado por la vibración del enlace carbono-bromo. La deshidrohalogenación del 1,2,3-tribromopropano 12 se efectuó por calentamiento-destilación con KOH<sup>30</sup>, el producto obtenido fué un líquido incoloro (rendimiento del 48%) que muestra en el espectro de IR dos bandas muy intensas a 1620 y 900 cm<sup>-1</sup> que son características de dobles enlaces terminales.

El último paso para la obtención del 2-bromo-1-penteno consistió en la formación de un enlace  $\sigma$  carbono-carbono. Una de las operaciones fundamentales en química orgánica, es la formación de enlaces sencillos carbono-carbono, a menudo esto se origina por la interacción de un reactivo organometálico con un sustrato orgánico que contenga un grupo fácilmente desplazable. Generalmente los organometálicos más utilizados son los derivados de metales alcalinos que formen carbaniones estables.

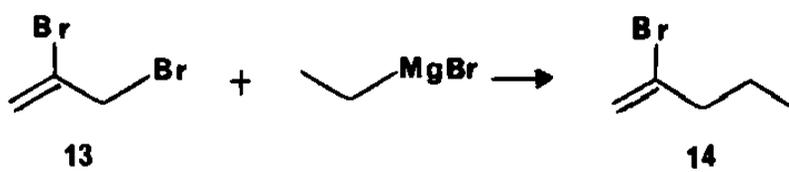
Los organometálicos del tipo dialquil cobre litio<sup>18</sup> también han sido utilizados para la formación de enlaces carbono-carbono.



Uno de los problemas más importantes en la generación de reactivos de Grignard es la reacción lateral que se produce entre dicho reactivo y el haluro que lo está generan-

do (semejante a la reacción de Wurtz) la cual reduce grandemente el rendimiento. Esta reactividad del organomagnésico hacia los haluros de alquilo es también utilizada en la generación de enlaces carbono-carbono<sup>31</sup> utilizando catalizadores de cobre para favorecer esta reacción.

En base a lo anterior, para la obtención del 2-bromo-1-penteno, se pensó en el acoplamiento entre el 2,3-dibromo propano y el bromuro de etil magnesio.



En el compuesto 13 se tienen dos bromos sin embargo - uno es alílico que es mucho más reactivo que el bromuro - vinílico. Por lo tanto el acoplamiento preferente será el deseado.

En los primeros intentos de acoplar el bromuro de etil magnesio con el compuesto 13 se utilizó como catalizador-tetraclorocuprato de litio<sup>32</sup>, los resultados no fueron satisfactorios ya que siempre se obtuvo una mezcla del producto y la materia prima; se utilizó CuI también como catalizador con iguales resultados.

Lespieau y Bourguel<sup>31</sup> reportaron el acoplamiento entre el bromuro de ciclohexilmagnesio con el 2,3-dibromo-1-propeno, siguiendo esta técnica con iguales condiciones de -

reacción, se obtuvo un líquido incoloro muy volátil con un rendimiento mayor al 56%. Su espectro de IR coincide con el esperado para el compuesto 14 las bandas más útiles para su caracterización fueron las que aparecen a 1635 y 895- $\text{cm}^{-1}$  y que corresponden a dobles enlaces.

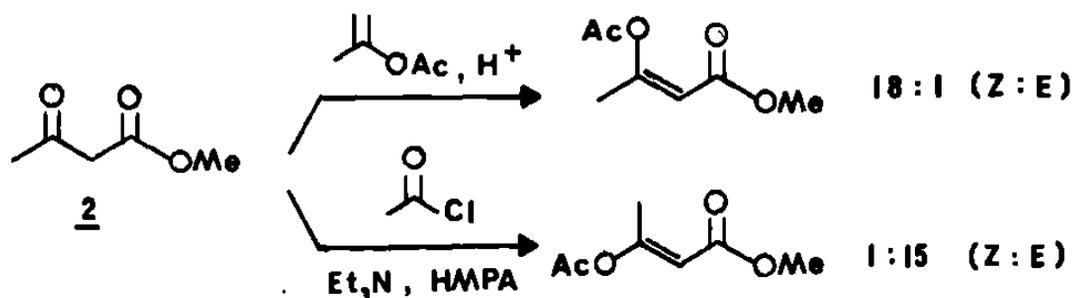
## RUTA II

El material de partida utilizado en esta ruta sintética fué el acetoacetato de metilo 2.

Esta ruta presenta una alternativa de gran atractivo sintético debido a que resulta ser una síntesis convergente cuya mayor ventaja (común a las síntesis convergentes), es que usualmente el rendimiento es mayor. En esta ruta sintética los pasos críticos resultan ser tres: la generación de una olefina trisustituída geoméricamente pura, una transposición de Claisen y una transposición de Cope.

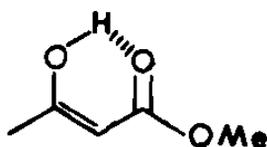
Casey y colaboradores<sup>18,19</sup> reportan la síntesis estereoselectiva de los isómeros Z y E de esterés  $\beta$ -acetiloxi- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados y su conversión estereoselectiva al ester  $\beta$ -alquil- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado. El isómero Z del ester  $\beta$ -acetiloxi- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado es formado al hacer reaccionar el  $\beta$ -cetoester (2) con acetato isopropenilo empleando un catalizador ácido. Al contrario, el isómero E se forma por -

la acción del cloruro de ácido sobre el  $\beta$ -cetoéster (2) -- utilizando trietilamina para promover la reacción y HMPA como solvente.

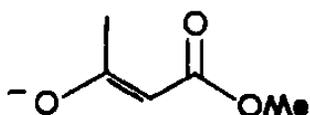


La enorme diferencia en la realción de los isómeros obtenidos en estos dos procedimientos se explica en función de la estereoquímica de las diferentes geometrías del acetato enólico obtenido en medio ácido y en medio básico.

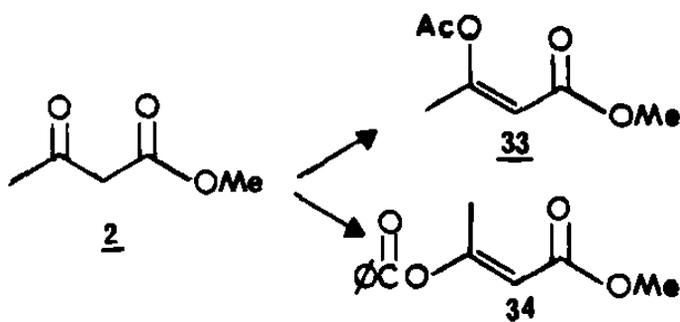
En condiciones ácidas, probablemente se forme un puente hidrógeno intramolecular entre el hidrógeno del enol y el oxígeno del carbonilo forzando a que el doble enlace del enol sea Z.



En cambio, en condiciones básicas, probablemente el solvente (HMPA conteniendo trietilamina) separe el hidrógeno del enol quedando la carga negativa sobre el oxígeno y por lo tanto ésta tiende a estar lo más alejado del oxígeno del grupo carbonilo por efecto de repulsión del dipolo.



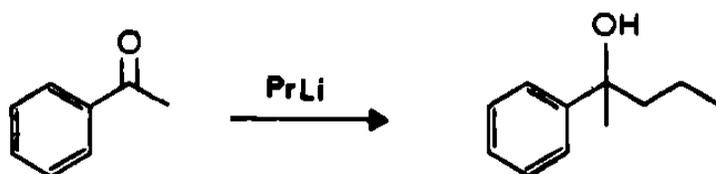
De acuerdo a lo anteriormente expuesto la etapa inicial consistió en formar el acetato y benzoato enólico a partir de acetoacetato de metilo como materia prima.



Primeramente se obtuvo el (2E)-3-benzoiloxi-2-butenato de metilo utilizando cloruro de benzoilo, trietilamina y HMPA<sup>18</sup> como solvente. El producto obtenido fué un líquido incoloro cuyo rendimiento, en base al compuesto 2, fué del 90%. Los datos espectroscópicos obtenidos (tanto de IR y RMN) concuerdan con los esperados para la estructura propuesta 34.

Casey reporta la sustitución del grupo benzoiloxi utilizando dialquil cobre litio<sup>18,20</sup> Siguiendo estas condiciones, el compuesto 34 se trató con dipropil cobre litio<sup>33</sup> - utilizando THF como solvente y una temperatura de -78°C. En posteriores experimentos la temperatura fué variada a-

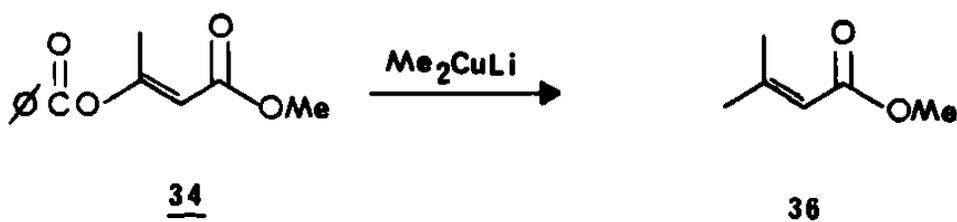
mayores temperaturas, hasta 25°C. El resultado de todos estos experimentos siempre fué negativo, recuperándose la materia prima (compuesto 34). Inicialmente se pensó que la causa por la cual no se efectuaba la reacción podría ser el propil litio generado para formar el complejo con cobre; sin embargo, se hizo reaccionar acetofenona con el propil litio generado bajo idénticas condiciones, el producto de esta reacción



se caracterizó mediante un espectro de IR, obteniéndose las siguientes bandas a 3440  $\text{cm}^{-1}$  una banda ancha característica de un grupo hidroxilo de un alcohol, a 3060  $\text{cm}^{-1}$  una banda de muy poca intensidad y a 770 y 705  $\text{cm}^{-1}$  dos bandas de fuerte intensidad que caracterizan a los grupos aromáticos monosustituídos. La CCD mostró que el producto de la reacción fué mucho más polar que el material de partida. Esto significa que el organolitio sí se estaba formando en la reacción, pero no pudo determinarse el % de conversión.

Si bien el organolitio estaba siendo formado, cabía la posibilidad de que no sucediera lo mismo con el dipropil cobre litio. Para probar que las condiciones empleadas

eran correctas, se intentó desplazar el grupo benzoiloxi - del compuesto 34 con dimetil cobre litio<sup>19, 20</sup> para obtener el 3-metil-2-butenato de metilo.



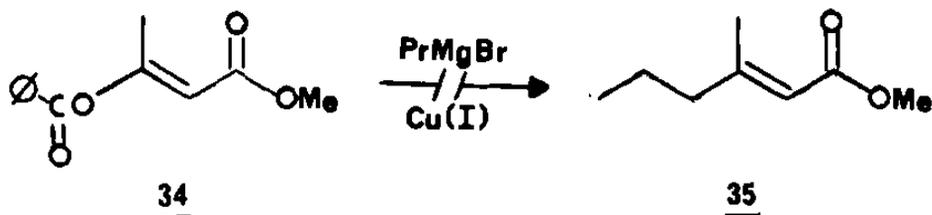
Esta reacción se efectuó a  $-20^{\circ}\text{C}$ , siguiendo su progreso mediante CCD. El producto obtenido de esta reacción fue menos polar que el compuesto 34; su espectro de IR muestra una banda muy intensa que aparece a  $1730\text{ cm}^{-1}$ , desapareciendo las bandas que se observaban a  $1780$  y  $1735\text{ cm}^{-1}$ , no se observan en el espectro las bandas de grupo aromático por lo que es de suponerse que sí se efectuó la sustitución - del benzoiloxi, aunque en el IR no aparecen las bandas esperadas para la olefina trisustituida.

El 3-metil-2-butenato de metilo 36, obtenido de la esterificación con metanol- $\text{H}_2\text{SO}_4$  del ácido 3-metil-2-butenóico<sup>16</sup>, se comparó con el producto de la reacción del -- compuesto 34 con dimetil cobre litio. El compuesto 36 es más polar que el producto de la reacción anterior. El compuesto 36 presenta claramente en el espectro de IR las -- bandas características de la olefina a  $1650$  y  $855\text{ cm}^{-1}$ , - las cuales no son observadas en el otro compuesto.

Estos datos obtenidos determinan que sí se sustituyó - el grupo benzoiloxi pero que además de la sustitución, ocurrió la adición del dialquil cobre litio al doble enlace - conjugado al carbonilo<sup>10</sup>.

Se volvió a intentar la sustitución del grupo benzoiloxi con un mayor número de equivalentes de dipropil cobre litio (1:5) pero los resultados fueron los mismos; se recuperó el material de partida.

Se realizaron diversos experimentos, para obtener el - compuesto 35, haciendo uso de bromuro de propil magnesio y diferentes catalizadores de Cu(I).



Todas las reacciones se efectuaron a una temperatura - de 0°C. Las sales cuprosas utilizadas fueron las siguientes: cloruro cuproso<sup>34</sup>, bromuro cuproso, cianuro cuproso; todas ellas en una concentración igual al 1% molar en base al com puesto 34. Todos los resultados obtenidos fueron negativos, es decir, no se logró sustituir el grupo benzoiloxi por el propilo.

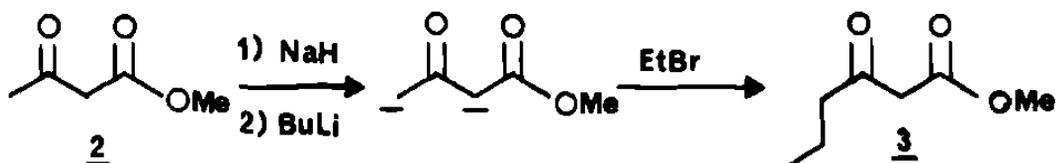
No se encontró ninguna referencia para la generación de

dipropil cobre litio pero sí existe amplia información para el dimetil cobre litio. Por lo tanto se pensó en una segunda alternativa que sería la de tener un grupo propilo en el enolato del  $\beta$ -cetoester y desplazar el acetato o el benzoato con dimetil cobre litio.



En ambos casos, el ester  $\beta$ -acetiloxi- $\alpha,\beta$ -insaturado - proviene del 3-oxo hexanoato de metilo que a su vez se obtiene del acetato de metilo.

El  $\beta$ -cetoester 2 se trató con un equivalente de NaH y un equivalente de n-butillitio generando un dianón el cual fué alquilado en la posición  $\gamma$  con bromoetano<sup>17</sup>.



Se obtuvo un líquido de color amarillo pálido el cual mostraba por CCD la presencia de dos compuestos cuyos  $R_f$  fueron 0.93 y 0.80. Por CGL se determinó una relación entre estos dos compuestos de 1 a 9, siendo el más abundante el compuesto más polar. Ambos compuestos fueron separa

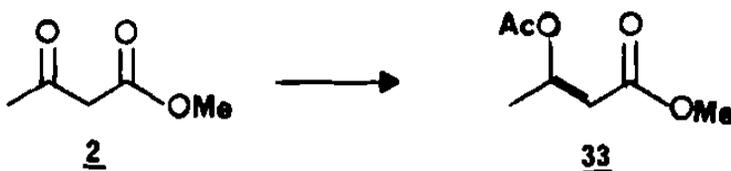
dos a través de una columna cromatográfica empacada con sílica gel como adsorbente y eluida con una mezcla de benceno-acetato de etilo 9:1.

El compuesto de  $R_f=0.8$  presentó las siguientes bandas en el espectro de IR: las bandas producidas por estiramientos de metilos y metilenos ( $2960, 2920$  y  $2860\text{ cm}^{-1}$ ) aparecen con mayor intensidad que en la materia prima (2), aparecen dos bandas de fuerte intensidad producidas por grupos carbonilos ( $1760$  y  $1720\text{ cm}^{-1}$ ). Todos los protones que aparecen en el espectro de RMN concuerdan con los del compuesto 3, dos singletes a  $3.72$  y  $3.44$  ppm respectivamente, un triplete que aparece de  $2.67$  a  $2.36$  ppm, un multiplete de  $1.84$  a  $1.23$  ppm y un triplete del  $1$  a  $0.75$  ppm.

El 3 oxohexanoato de metilo 3, fué obtenido con un rendimiento del 68% en base al acetoacetato de metilo.

Debido a las dificultades presentadas para efectuar el desplazamiento del grupo benzoiloxi del compuesto 34, se decidió estudiar el desplazamiento de un grupo acetiloxi.

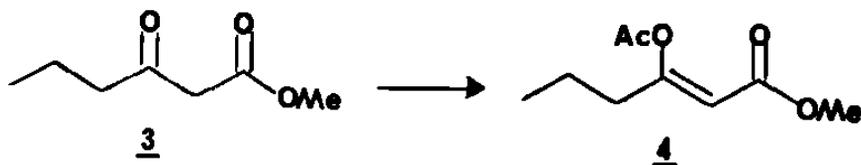
Se intentó obtener el 3-acetoxi-2-butenato de metilo a partir del acetoacetato de metilo.



Para ésto, se emplearon diferentes técnicas reportadas para la obtención de acetatos enólicos: anhídrido acético, ácido perclórico y acetato de etilo como solvente; anhídrido acético, ácido perclórico en tetracloruro de carbono<sup>55</sup>; anhídrido acético y ácido *p*-toluendulfónico en benceno<sup>6</sup>. En ningún caso se obtuvo una conversión completa al acetato enólico 33. Por CGL se determinó qué con los reactivos con los que se obtuvo una mayor conversión fueron anhídrido acético y ácido perclórico en acetato de etilo (se obtuvo una conversión del 33%).

En función de estos resultados, se buscaron otras alternativas para formar el acetato enólico del compuesto 3.

El 3-oxohexanoato de metilo fué tratado con acetato de isopropenilo<sup>36</sup> en presencia de ácido *p*-toluensulfónico para dar el correspondiente 3-acetiloxi-2-hexenoato de metilo.



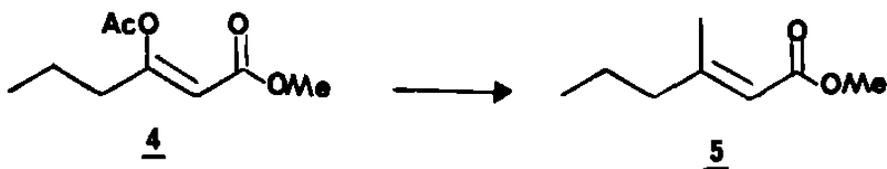
El producto obtenido fué una mezcla del compuesto 4 y acetato de isopropenilo el cual fué separado por destilación.

El compuesto se obtuvo con un rendimiento del 50% y fué caracterizado por IR y RMN. Su espectro de IR muestra un desplazamiento hipsocrómico de las bandas de los grupos carbo-

nilos (a 1770 y 1730  $\text{cm}^{-1}$ ), también a 1660  $\text{cm}^{-1}$  aparece -- una banda debida a la presencia de un doble enlace conjugado.

En el espectro de RMN apareció un nuevo singulete a -- 2.25 ppm que pertenece a los tres protones del grupo acetiloxi, además aparece también otro singulete a 5.58 ppm correspondiente al protón vinílico. Todos estos datos confirman que se obtuvo el compuesto esperado.

El siguiente paso, consistente en la sustitución del - grupo acetiloxi por un metilo, se llevó a cabo fácilmente.

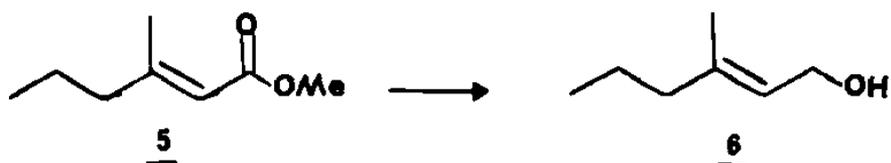


El ester  $\beta$ -acetiloxi- $\alpha,\beta$ -insaturado 4 se convirtió, en forma estereoselectiva, al ester  $\beta$ -metil- $\alpha,\beta$ -insaturado 5, al ser tratado con dimetil cobre litio<sup>19,37</sup>. El producto de la reacción fué purificado en una columna cromatográfica - (silica gel como adsorbente y benceno-acetato de etilo 9:1 como eluente), obteniéndose un líquido incoloro con un rendimiento del 53% en base al compuesto 4.

Sus datos espectroscópicos fueron las siguientes: En - IR solamente aparece una banda a 1730  $\text{cm}^{-1}$  de un grupo carbonilo, a 1645  $\text{cm}^{-1}$  aparece la banda debida a un doble en-

lace conjugado al carbonilo. Junto a estos datos, los de -RMN confirmaron que el producto obtenido fué el esperado.

C. Ouannes<sup>6</sup> reporta la reducción del ester 5 a alcohol alílico 6 haciendo uso de hidruro de litio y aluminio como agente reductor.



Se intentó reducir el compuesto 5 con hidruro de disobutil aluminio, que es un agente reductor más suave que el  $\text{LiAlH}_4$ , a  $-70^\circ\text{C}$ , sin embargo se obtiene el alcohol saturado. Por lo tanto es necesario hacer un estudio más a fondo de esta reducción utilizando otros agentes reductores.

## CONCLUSIONES

El uso de las feromonas de atracción sexual en el control y manejo de plagas dañinas a la agricultura resulta ser una alternativa, que ofrece grandes ventajas, a los insecticidas convencionales; que aunque en muchos casos no evita la aplicación de insecticida, sí disminuye grandemente el volumen utilizado. Además dada su alta selectividad no causará efectos sobre insectos benéficos. Dada su importancia, la fuente más común para su obtención será su síntesis a partir de materias primas más accesibles.

En el presente trabajo se describe una nueva metodología para la obtención de olefinas trisustituídas geométricamente puras. Siendo ésta la principal desventaja de que adolecen la mayoría de las síntesis reportadas.

Se espera obtener la estereoquímica adecuada por la adición de los correspondientes sustituyentes a un esqueleto rígido de  $\gamma$ -butirolactona lo que permitirá mantener la estereoquímica deseada.

### RUTA I.

En el desarrollo experimental de este trabajo se obtuvieron algunas ventajas sobre técnicas ya reportadas como son:

La bromación de la  $\gamma$ -butirolactona generalmente se efectúa con bromo y fósforo rojo, Price y Judge<sup>12</sup> obtienen un -

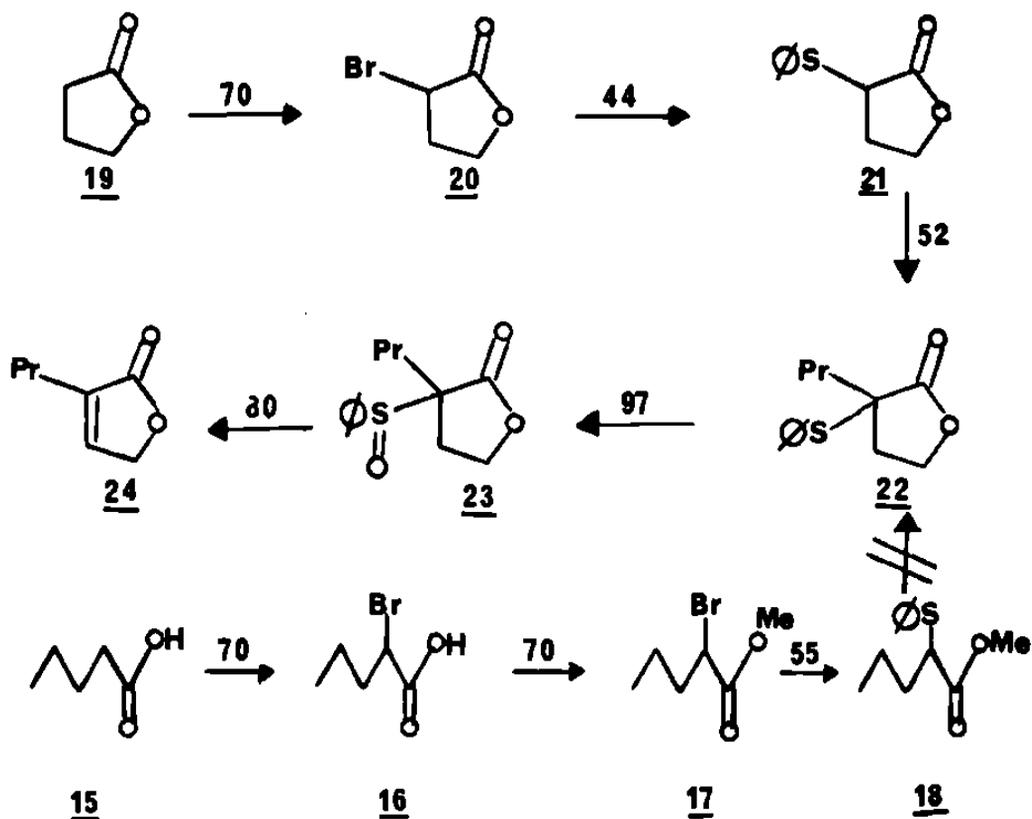
rendimiento del 50%; se logró mejorar este rendimiento hasta el 70% utilizando algunas modificaciones a la reacción de Hell-Volhard-Zelinski.

En la literatura existe amplia información sobre alquilaciones  $\alpha$  de esteres y cetonas con sustituyentes sulfinilo en esa posición utilizando una gran variedad de bases para generar el anión  $\alpha$  que será alquilado. Sin embargo para la alquilación de lactonas (especialmente la  $\gamma$ -butirolactona), con este tipo de sustituyentes  $\alpha$  existe muy poca información. Barry M. Trost<sup>13,15,23</sup> reporta el uso de LDA como base para generar el anión, con un rendimiento relativamente bajo, 37%. En este trabajo se utilizó como base KH y con esto se mejoraron los resultados ya que el rendimiento obtenido fué mayor al 50%.

Cuando se hizo uso del ácido valérico como materia prima para la obtención del  $\alpha$ -propil- $\alpha$ -tiofenoxi- $\gamma$ -butirolactona, se llegó hasta la generación del  $\alpha$ -tiofenoxivalerato de metilo con un rendimiento global del 27%. Sin embargo no se logró alquilar para obtener el compuesto deseado.

La oxidación del compuesto 22 seguida por la eliminación térmica del grupo sulfóxido para obtener la lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada se efectuó fácilmente con un rendimiento del 77%.

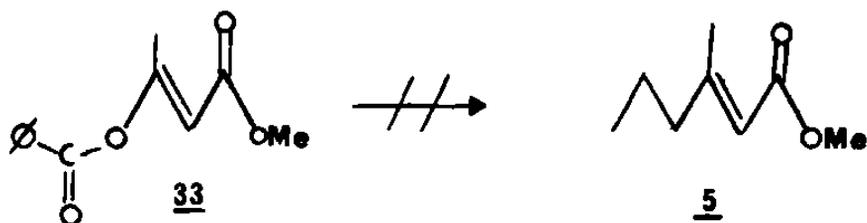
A continuación se esquematizan los rendimientos hasta ahora obtenidos por esta ruta.



El rendimiento global desde la  $\gamma$ -butirolactona hasta el compuesto 24 es del 12.5%.

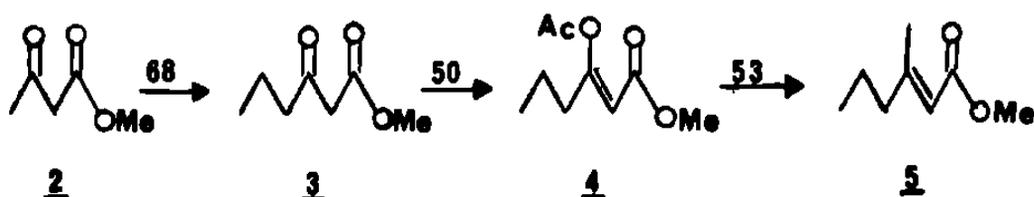
#### RUTA II.

Inicialmente se intentó desplazar el grupo benzoiloxi del 3-benzoiloxi-2-butenato de metilo.



Siendo los resultados siempre negativos, por lo que se optó por alquilar primero el acetoacetato de metilo con bromoetano y formar un acetato enólico 4 en lugar del benzoato enólico 33.

El grupo acetiloxi fué desplazado fácilmente con dimetil cobre litio obteniéndose de esta forma el 3-metil-2-hexenoato de metilo. El rendimiento global para la obtención del compuesto 5 es del 18%. Abajo se muestran los rendimientos de cada etapa.



El siguiente paso consistió en la reducción del ester 5 al alcohol alílico 6, dicha reducción ha sido intentada con hidruro de diisobutilaluminio. Sin embargo los resultados fueron negativos. Catherine Ouanes<sup>6</sup> reporta la reducción del 3-metil-2-hexenoato de metilo al alcohol  $\alpha,\beta$ -insaturado con hidruro de litio y aluminio, sin embargo en los intentos realizados, utilizando DIBAH como agente re-

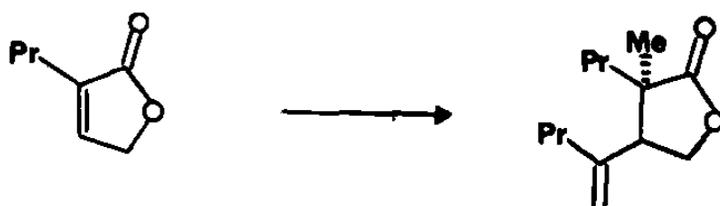
ductor, no fué posible lograrlo ya que siempre se obtuvo una mezcla de alcohol saturado e insaturado o el correspondiente alcohol saturado.

Analizando ambas rutas sintéticas propuestas, en cuanto a novedad, ambas utilizan una reacción altamente estereoselectiva que hasta ahora no ha sido explotada en otras síntesis de feromonas, concretamente las transposiciones de Cope y/o Claisen que tienen un amplio interés sintético por ser estereoselectivas.

Comparando ambas rutas en cuanto a rendimiento; hasta el avance presentado en este trabajo se nota una ventaja en la ruta II con respecto a la ruta I, 18 y 12% respectivamente, sin embargo hasta haberse concluido ambas rutas podrá llegarse a conclusiones más acertadas al respecto.

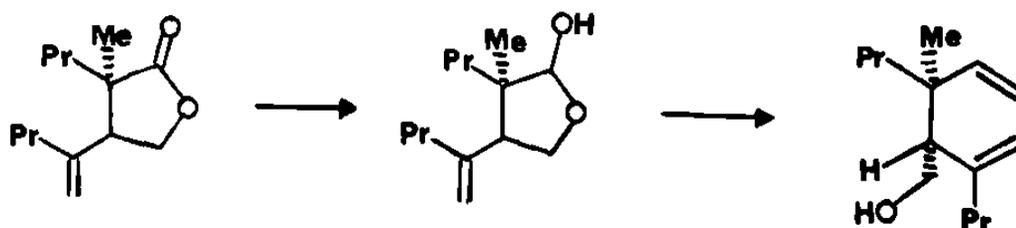
Comparando ésta con otras síntesis reportadas, posiblemente los rendimientos sean bajos, sin embargo, se está estudiando una nueva metodología que hace uso de nuevas reacciones no utilizadas en otras síntesis de feromonas donde se trata de controlar la estereoquímica adecuada para obtener la feromona con la geometría adecuada.

La obtención del producto de adición 1,4 al compuesto 24.

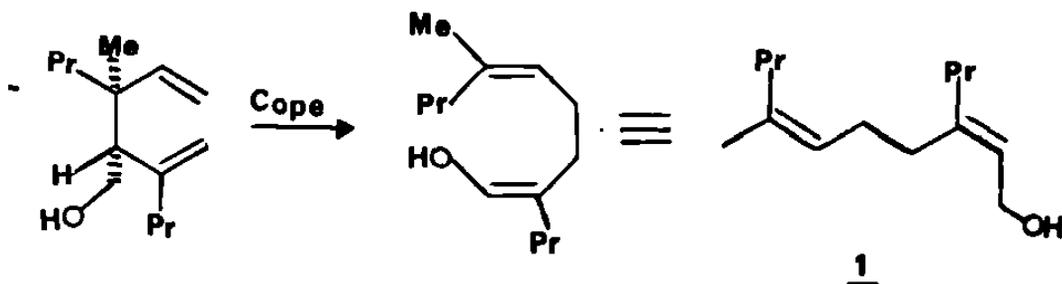


representa un avance considerable en la consecución de la síntesis. Hasta ahora ha sido estudiada utilizando compuestos del tipo dialquil cobre litio y reactivos de Grignard sin embargo aún no se tienen resultados confiables.

En la ruta I resta por estudiar la reducción de la lactona a lactol y la reacción de Wittig sobre dicho lactol para lo cual se cuenta con suficiente información por lo que se considera será una etapa fácil.



Posteriormente debe estudiarse el paso crítico de la síntesis que corresponde al reacomodo de Cope.



## PARTE EXPERIMENTAL

Los productos de las reacciones fueron caracterizados mediante espectros de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron obtenidos en un aparato Varian EM 360. Las unidades de los espectros van de cero a 10 ppm en un aparato de 60 MHz, utilizando tetrametilsilano como referencia para el cero. Se describen los espectros con la terminología siguiente: s, singulete; t, triplete; m, multiplete de orden no especificado.

Las placas de cromatografía en capa delgada (CCD) fueron hechas en este laboratorio utilizando Silica Gel GF254 marca Merck como fase estacionaria. El eluente utilizado para determinar los Rf se especifica entre paréntesis. Todas las reacciones fueron muestreadas por CCD para determinar los tiempos de reacción.

Algunos productos fueron purificados en columnas de cromatografía; el adsorbente utilizado siempre fue sílica gel (50g de sílica gel por cada gramo de muestra a purificar), el eluyente utilizado fue el mismo que se empleó en CCD. Desde que se empacó la columna hasta aislar los productos de interés, no se varió la polaridad del eluente.

Bromoetano y 1-bromopropano; se destilaron de pentóxido de fósforo.

Los siguientes solventes y reactivos fueron purificados como se indica:

Tetrahidrofurano y éter etílico; se refluieron y destilaron en presencia de sodio.

Sulfóxido de dimetilo; se destiló en presencia de hidruros de calcio. Diclorometano y tetracloruro de carbono; se refluieron y destilaron en presencia de pentóxido de fósforo.

3-bromo-1-propeno; se destiló de cloruro de calcio anhidro.

Diisopropilamina, trietilamina y hexametilfosforotriamida; fueron destiladas de hidróxido de potasio.

Magnesio; se secó por calentamiento durante dos horas a 100°C.

Ioduro cuproso, cloruro cúprico y cloruro de litio; fueron secados por calentamiento con un baño de vapor en un sistema con vacío durante una hora.

Cloruro cuproso y cianuro cuproso; fueron deshidratados por calentamiento durante una hora a 100°C.

$\alpha$ -bromo- $\gamma$ -butirolactona 20 (C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Br)

A 34 g (0.4 mol) de  $\gamma$ -butirolactona, contenidos en un matraz equipado con un condensador para reflujo, se les adicionó 70.3g (0.44 mol) de bromo y con precaución se agregó 1.5 y (0.01 mol) de tricloruro de fósforo. Esta mezcla se calentó durante cinco horas a una temperatura entre 70 y 80°C. - La mezcla de reacción después de enfriada se trató con una solución de bisulfito de sodio al 5% (300 ml) para eliminar el bromo en exceso. El producto se extrajo con éter etílico (4 x 100 ml). La fase etérea se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (2 x 150 ml), con agua hasta neutralidad y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El éter etílico se removió con vacío obteniéndose 45g de un líquido amarillo que fué purificado en una cromatografía en columna, la columna cromatográfica fué empacada con sílica gel como adsorbente y benceno-acetato de etilo 9:1 como --

eluente. El producto obtenido fué un líquido de color amarillo muy pálido (40g, 70%) que corresponde al compuesto 20.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1) Rf=0.5

IR (película): 1780<sup>f,a</sup> (C=O), 680<sup>f</sup> cm<sup>-1</sup> (C-Br)

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.68 a 4.3 (m), 3.23 a 2.23 (m) ppm.

α-tiofenoxi-γ-butirolactona 21 (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S)

La reacción se efectuó en condiciones anhidras en atmósfera de Argón. En un matraz se colocaron 1.74g (0.036 mol) de hidruro de sodio, este se lavó para eliminar la cera que lo contenía, con THF seco (3x20 ml) y se suspendió en DMSO-seco (60 ml). Se agregó lentamente (15 min) tiofenol (2.9g, 0.026mol), después de 30 minutos se agregó gota a gota una solución de α-bromo-γ-butirolactona en DMSO seco (4g en 10ml) en un tiempo de 15 min. Después de 15hs, la mezcla de reacción se trató con agua (60 ml) y el producto se extrajo con éter etílico (3x50 ml). La fase etérea se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (3 x 50 ml) y con agua hasta neutralidad. Se utilizó sulfato de magnesio como agente de secado. Se eliminó el éter etílico con vacío, obteniéndose como producto un líquido de color amarillo que - fué purificado mediante una columna cromatográfica (sílica-gel como adsorbente y benceno-acetato de etilo como eluente). En las primeras fracciones se obtuvieron 0.5g de un sólido-

blanco cuyo espectro de IR mostró solamente la presencia de grupos aromáticos. El siguiente compuesto aislado fué un líquido incoloro cuyo rendimiento fué 44% (3.1g) en base a la materia prima y cuyos datos espectrales concuerdan con los del compuesto esperado.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1)  $R_f=0.6$

IR (película):  $3058^d$  (C=C-H),  $1770^{f,a}$  (C=O),  $745^f$  y  $695^f \text{ cm}^{-1}$  (aromático monosustituído).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.3 (M, 5H, aromático), 4.2 a 3.65 (M, 3H),

QS- $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 2.85 a 1.9 (M, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ).

Intento de alquilación del compuesto 21 utilizando LDA-  
como base.

Se mantuvo la reacción en atmósfera de Argón.

A una solución de 1.01g (10 mmol) de diisopropilamina-- en 11ml de THF a  $-75^\circ\text{C}$ . fué adicionada 8.86 ml (11.6 mmol)- de n-butillitio (1.2 M en hexeno) en un período de 15 minutos. Después de que la solución fué agitada durante 15 minutos, 1.9g (10 mmol) de  $\alpha$ -tiofenoxi- $\gamma$ -butirolactona en 5 ml- de THF fueron adicionados gota a gota. Terminando la adición, se continuó con agitación durante 20 min. Después se adicionó 1-bromopropano (1.2g, 10mmol) recientemente destilado. Se mantuvo durante una hora a  $-75^\circ\text{C}$ , al no observar la formación de producto se calentó a  $0^\circ\text{C}$  manteniéndose a esta temperatura durante dos horas. Se adicionó 20 ml de agua para-

terminar la reacción y los productos fueron extraídos con éter etílico. La fase etérea fué lavada con ácido clorhídrico (10 ml, 0.6N) y con agua hasta neutralidad. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro se evaporó el solvente a vacío. El material obtenido correspondió a la materia-prima.

Intento de alquilación al compuesto 21 empleando hidruro de sodio como base.

En un matraz purgado con argón se lavaron 50 mg (1 mmol) de hidruro de sodio con THF (3x5ml) y se suspendieron en 5 ml de THF. Entonces 0.1g (0.5mmol) de  $\alpha$ -tiofenoxi- $\gamma$ -butirolactona disueltos en 1 ml de THF fueron adicionados gota a gota. Después de 30 min. se agregó gota a gota 95mg (0.7 mmol) de 1-bromopropano disuelto en 1 ml de THF. Aproximadamente 1.5 horas después de la adición del agente alquilante, se terminó la reacción agregándole una solución de cloruro de amonio al 10% (5ml). La capa acuosa fué extraída con éter etílico (2x20 ml). Los extractos fueron combinados, lavados con agua hasta neutralidad y secados sobre sulfato de magnesio. El solvente fué removido a presión reducida, obteniéndose un líquido amarillo (con un rendimiento de -- 20%)

CCD (benceno)  $R_f = 0.9, 0.46$  y  $0.19$

IR (película):  $3350^{f,a}$  (grupo hidroxilo),  $1725^f$  ( $C=O$  de un

ácido),  $755^f$  y  $695^f$  (aromático monosustituido)  $\text{cm}^{-1}$ .

Esta reacción fué llevada a cabo a  $0^\circ\text{C}$  obteniéndose iguales productos más el 50% de la materia prima.

$\alpha$ -fenilsulfinil- $\gamma$ -butirolactona 36 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ )

El  $\alpha$ -tiofenoxi- $\gamma$ -butirolactona (0.1g, 0.5mmol) disuelto en 1ml de metanol se agregó a una solución metanol-acuosa - de metaperiodato de potasio (0.12g, 0.54 mmol en 2ml de metanol y 2 ml de agua). Terminada la adición, la mezcla se - agitó a  $25^\circ\text{C}$  por 20 horas. El sólido fué filtrado y lavado - con diclorometano (2 x 10 ml). El filtrado se extrajo con - diclorometano (3 x 10 ml) y fué secado sobre sulfato de mag - nesio anhidro. Se evaporó el solvente a presión reducida ob - teniéndose 0.1g de un líquido amarillo (97%).

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1)  $R_f=0.15$

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $3060^d$  (C=C aromático),  $1770^f$  (C=O lactona de cinco miembros),  $1060^f$  (S=O)  $\text{cm}^{-1}$

Intento de alquilación del compuesto 36.

En un matraz de 50 ml con atmósfera de Argón se lavó - 38mg de hidruro de sodio con THF (3x4 ml); se suspendió en 5 ml de este solvente y se enfrió  $0^\circ\text{C}$ . El sulfóxido 36 85mg (0.45mmol), disuelto en THF (1ml), se adicionó lentamente-

al hidruro de sodio. Después de 30 minutos se agregó gota a gota el 1-bromopropano 34 mg (0.67 mmol) disuelto en -- THF (1ml). Después de dos horas se calentó a 25°C y se -- mantuvo con agitación durante 10 horas. La reacción se -- "mató" con cloruro de amonio al 10% (15 ml); la capa acuosa fué extraída con éter etílico (3x15 ml), lavada hasta neutralidad con agua y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo un líquido amarillo que en una CCD mostró ser una mezcla de 5 compuestos, uno de ellos fué la materia prima.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1) Rf= 1, 0.94, 0.84, 0.28 y 0.15.

IR (película): 3350<sup>f,a</sup> (grupo OH de ácido), 2940<sup>f</sup> 2860<sup>f</sup> (CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>), 1770<sup>f</sup> (C=O lactónico), 1730<sup>f</sup> (C=O ácido), 755<sup>f</sup> y 695<sup>f</sup> (aromático monosustituido) cm<sup>-1</sup>.

α-propil-α-tiofenoxi-γ-butirolactona 22 (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>S)

En condiciones anhidras y bajo atmósfera de Argón, fueron lavados 0.26g (1.5mmol) de hidruro de potasio con THF seco (2 x 3ml) y suspendidos en 3ml de THF. Se bajó la -- temperatura a 0°C y se le agregó gota a gota (10 min) el α-tiofenoxi-γ-butirolactona disuelta en THF (0.2g en 1ml). Después de 15 min. al anión formado se le adicionaron, --

gota a gota (5 min), el 1-bromopropano recientemente desti-  
lado disuelto en THF (0.16g en 2ml). Se aumentó la tempera-  
tura 10°C y después de 6 hs la reacción se trató con 8 ml-  
de ácido clorhídrico 0.6N y 10 ml de éter etílico. La capa  
acuosa fué extraída con éter (2 x 30ml). Los extractos eté-  
reos fueron lavados con agua hasta neutralidad, secados so-  
bre sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo 0.3g de un lí-  
quido amarillo que fué purificado en una columna cromato-  
gráfica (silica gel como adsorbente y benceno-acetato de -  
etilo 9:1 como eluente), aislándose 0.13g de un líquido in-  
coloro con un rendimiento del 52%.

CCD (benceno-acetato de etili 9:1) Rf=0.75

IR (películas): 3060<sup>d</sup> (C=C aromático); 2960<sup>f</sup>, 2925<sup>m</sup>, 2870<sup>m</sup>  
(CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>); 1765<sup>f</sup> (C=O de lactona de cinco miembros); 755<sup>f</sup>  
y 695<sup>f</sup> (aromático monosustituido) cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7.53 (m, 5H, aromáticos), 4.42 a 4.14 (m, 2H, --  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 2.53 a 2.2 (m, 2H, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) 1.94 a 0.76 (m, 7H,  
CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

#### Intento de oxidación del α-propil-α-tiofenoxi-γ-butirolactona.

Una solución de la lactona 22 en metanol (0.1g en 2ml)  
fué adicionada a una suspensión metanol-acuosa de metape-  
riodato de potasio (1.8g en 4 ml) y mantenido con agitación  
a 25°C durante 60 hs. El sólido se filtró y se lavó con --

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 ml); la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 ml). Los extractos clorofórmicos fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados a presión reducida.

Se obtuvo como producto 0.144g, y líquido amarillo consistente en cuatro compuestos.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1) R<sub>f</sub>=0.96, 0.75, 0.3 y -- 0.18 IR (película): 1350<sup>m,a</sup>(OH), 3060<sup>d</sup>(C=C aromático), 1750<sup>f</sup> traslapada con 1725<sup>f</sup>(C=O), 755<sup>m</sup> y 695<sup>m</sup> (aromático monosustituido).

α-propil-α-fenilsulfinil-γ-butirolactona 23 C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>S).

Una solución de α-propil-α-tiofenoxi-γ-butirolactona - (0.52g, 2.1 mmol) en cloruro de metilo (20 ml) seco fue en friado a -76°C, y una solución de ácido m-cloropenbenzoico (0.5g, 2.3 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno fue adicionado goteando por vía jeringa en un tiempo de 20 min. - Toda la reacción se mantuvo en atmósfera de Argón. Después de 2.5 hs, la mezcla de reacción fría se pasó a un embudo de separación conteniendo éter etílico (60 ml) y una solución acuosa de sulfito de sodio al 5%. La capa orgánica fue separada y lavada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2x40 ml), secada con sulfato de magnesio-anhidro y evaporada a vacío. Se obtuvo un líquido amarillo que resultó ser una mezcla de tres compuestos con un rendimiento del 98% (0.55g). Este producto de reacción no fue -

caracterizado y se utilizó para el siguiente paso.

2-oxo-3-propil-2,5-dihidrofurano, 24 (C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>).

El producto obtenido en la reacción anterior fué disuelto en 20 ml de benceno, y la solución resultante fué calentada a una temperatura entre 45 y 50°C, en presencia de 0.15g de carbonato de calcio sólido, durante 5hs. Después de este tiempo se filtró el carbonato de calcio sólido y fué lavado con éter etílico (2x25 ml). Las capas etéreas se unieron y se les eliminó el solvente a vacío.. El producto obtenido fué un líquido amarillo, el cual fué purificado en una columna cromatográfica empacada con silica gel como adsorbente y hexano-acetato de etilo como eluente.

Se aislaron cinco compuestos cuyos Rf fueron 0.9, 0.8, 0.63 y 0.4 respectivamente. Los cuatro más polares (sólido blanco, Rf=0.9, sólido amarillo, Rf=0.8; líquido amarillo, Rf=0.63; líquido incoloro, Rf=0.6) mostraron en sus espectros de IR solamente bandas características de grupos aromáticos. El compuesto más polar fué un líquido incoloro -- (0.2g, 75%) que correspondió al producto esperado.

CCD (hexano-acetato de etilo 7:3) Rf=0.6

IR (película): 3005<sup>d</sup> (C=C), 1750<sup>f</sup> (C=O lactónico), 830<sup>f</sup> -- (C=C trisustituido) cm<sup>-1</sup>.

⇒ RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7.26 a 7.13 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH-C-P<sub>x</sub>),  
4.9 a 4.7 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 2.5 a 2.1 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C-C=O)  
1.98 a 0.8 (m, 5H CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ppm.

1,2,3-tibromopropano 12 (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>3</sub>).

En un matraz equipado con termómetro, embudo de adición y atmósfera de Argón, se colocaron 25g (0.2 mol), de 3-bromo-1-propeno y 50 ml de tetracloruro de carbono seco. La mezcla se enfrió a -5°C y se le adicionó 35g (0.21 mol), de bromo a una velocidad a la cual la temperatura de reacción se mantuvo alrededor de -5°C y nunca sobrepasó los 0°C. Terminada la adición del bromo, se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante tres horas. La mezcla de reacción se trató con 100 ml de metabisulfito de sodio al 5% en agua, la fase acuosa se extrajo con tetracloruro de carbono (3x50 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro; el solvente se evaporó a vacío obteniéndose 57g (98%), de un líquido de color amarillo pálido.

CCD (hexano-acetato de etilo 9:1) R<sub>f</sub>=0.64

IR (película): 3010<sup>m</sup> y 2975<sup>f</sup> (CH<sub>2</sub>CH), 1430 y 1415<sup>f</sup> doblete (CH<sub>2</sub>CH), 1195<sup>f</sup>, 955<sup>f</sup>, 870<sup>f</sup>, 850<sup>f</sup> y 675<sup>f</sup> cm<sup>-1</sup>

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.6 a 4.24 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>), 4 a 3.75 (t, 4H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>) ppm.

2,3-dibromo-1-propeno 13 (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>).

En un matraz unido a un sistema de destilación, se colocaron 57g (0.2mol), de 1,2,3-tribromopropano y se les adicionó 14.6g (0.36mol), de hidróxido de sodio y 6ml de agua. Se inició el calentamiento, durando la mezcla de reacción 2h a una temperatura entre 90 y 100°C. En este tiempo el destilado obtenido fué disuelto en éter etílico y 50 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con éter etílico (2x50ml), y las fases etéreas se secaron sobre cloruro de calcio anhidro. Evaporando el solvente, se obtuvo un líquido amarillo, el cual fué purificado por destilación a vacío. El producto puro fué un líquido incoloro altamente lacrimógeno con un rendimiento del 48% (19g).

CCD (hexano-acetato de etilo 9:1) Rf=0.8

IR (película): 1620<sup>f</sup>, 1420<sup>m</sup>, 1385<sup>m</sup>, 1215<sup>f</sup>, 1190<sup>f</sup>, 1100<sup>m</sup> y 900<sup>f</sup> cm<sup>-1</sup>

2-bromo-1-penteno 14 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>Br)..

En un matraz con atmósfera de Argón, se suspendieron 0.78g (32mmol), de magnesio y un cristal de Iodo en THF seco, y se empezó a adicionar lentamente (en un tiempo de 30 min) 3.4g (31mmol) de bromoetano disuelto en 50 ml de THF. Terminada la adición del bromoetano, se puso a refluir durante 15 min. Después de este tiempo se dejó enfriar a tem

peratura ambiente ( $\sim 25^{\circ}\text{C}$ ) y el Grignard formado se le adicionó lentamente a 5g (25mmol) de 2-dibromo-1-propeno di--sueltos en 50 ml de THF seco y a una temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$ . - La mezcla de reacción se mantuvo durante una hora a  $5^{\circ}\text{C}$  y se puso a refluir durante 2 hs. Después del reflujo, la temperatura de la reacción se bajó a  $0^{\circ}\text{C}$  y se mató con una solución acuosa de cloruro de amonio al 10%. La capa acuosa-fué extraída con éter etílico (3x50 ml). Los extractos ---etéreos fueron unidos y lavados con agua hasta neutralidad, secados con cloruro de calcio anhidro. Al evaporar el sol-vente se obtuvo un líquido incoloro, el cual fué purifica-do por destilación a vacío, con un rendimiento total del -  
56% (2.1g).

CCD (hexano)  $R_f=0.95$

IR (película):  $2980^f$ ,  $2970^f$ ,  $2940^f$ ,  $1635^f$ ,  $1465^m$ ,  $1385^m$ ,  $1162^f$ ,  
 $895^f\text{cm}^{-1}$ .

Acido  $\alpha$ -bromovalérico 16 ( $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2\text{Br}$ ).

A 20g (0.195 mol) de ácido valérico se le adicionaron-  
33.9g (0.21 mol) de bromo, a esta mezcla se le agregó cui-  
dadosamente un ml de tricloruro de fósforo. El matraz es -  
conectado a un condensador de reflujo y calentado a una tem  
peratura entre  $60$  y  $70^{\circ}\text{C}$  durante 15 hs, después de este --  
tiempo la temperatura fué aumentada a  $95-100^{\circ}\text{C}$  y manteni-  
da durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y

el bromo no reaccionante se eliminó con vacío. La reacción se trató con agua (100 ml) y se extrajo con éter etílico - (3x100 ml). La capa etérea se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvieron 33g de un líquido amarillo que se purificó utilizando la técnica de destilación a vacío. El rendimiento total fué de 24g (70%) de un líquido incoloro.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1) Rf=0.16

IR (película): 3500 a 3000<sup>f</sup> (OH de un ácido), 1710<sup>f</sup> (C=O de un ácido), 1460<sup>m</sup> y 1385<sup>d</sup> (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 11 (s, 1H, COOH), 4.47 a 3.85 (m, 1H, Br CH-COOH) 2.42 a 0.83 (m, 7H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH )ppm.

α-bromovalerato de metilo 17 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>Br).

En un matraz equipado con un sistema de reflujo se colocaron 15g (0.08 mol) de ácido α-bromovalérico, 10.3g (0.32-mol) de metanol y 2 ml de ácido sulfúrico; la mezcla de reacción se puso a refluir durante 1 hora. A la hora de reflujo se le agregó 20 ml de benceno y 4 ml de ácido sulfúrico concentrado, se dejó refluendo 20 min, se deja enfriar y se separa la fase bencénica, esta operación se repite 2 veces más para extraer el éster formado. La capa bencénica se lavó con agua, solución de carbonato de sodio al 10% y agua; se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se obtuvieron-- 11.2g (70%) de un líquido incoloro.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1) Rf=0.84

IR (película): 2950<sup>m</sup> y 2840<sup>m</sup> (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1740<sup>f</sup> (C=O de un ester cm<sup>-1</sup>)

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.42 a 4.13 (t, 1H, CH<sub>2</sub>-CH(Br) COO), 3.82 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 2.3 a 0.9 (m, 7H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH) ppm.

α-tiofenoxivalerato de metilo 18 (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> S).

Se lavó 1.8g (3.8mmol) de hidruro de sodio con THF seco (3x15ml) y se suspendió en DMSO seco (50ml). Toda la reacción se efectuó bajo atmósfera de Argón. Se adicionó goteando 3g (3.8mmol) de tiofenol en un tiempo de 20 min. Después de 30 min. se adicionó lentamente 5g (25mmol de α-bromovalerato de metilo disueltos en DMSO (5ml). A las 2 hs. de adicionado el ester bromado, la mezcla de reacción se trató con agua (80ml). La capa acuosa se extrajo con éter etílico (3x50 ml). La capa orgánica unida a los extractos etéreos fueron lavados con agua (2x30 ml), solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (2x60 ml), agua hasta neutralidad y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro obteniéndose 3.8g de un líquido amarillo el cual fué purificado mediante una columna cromatográfica (200g de sílica gel, empacada y eluida con hexano-benceno 1:1). En las primeras fracciones se obtuvieron 0.30 de un sólido blanco y 0.2g de un líquido amarillo, en el IR solo mostraron bandas de hidrocarburos aromáticos. En seguida se obtuvieron 3.1g (55%) de un líquido

de color amarillo pálido, siendo este el producto deseado.

CCD (hexano-benceno 1:1)  $R_f=0.4$

IR (película):  $3060^d$  (C=C aromático),  $1730^f$  (C=O de un ester)  $755^f$  y  $695^f$  (aromático monosustituido)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.4 (m, 5H, aromático), 3.75 a 3.5 (s y t tras lapados, 4H,  $\text{CH-CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.95 a 0.8 (m, 7H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

Intento de alquilación del compuesto 18 con óxido de etileno.

En un matraz, bajo atmósfera de Argón, se lavó el hidruro de sodio (43mg, 0.9mmol) con THF seco (3x4ml), se suspendió en THF (5ml) y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se adicionó lentamente 0.1g (0.45 mmol) del ester 18 disuelto en tetrahydrofurano (1ml). Después de 20 min se enfrió la mezcla de reacción a  $-70^\circ\text{C}$  y se adicionó 88 mg (2mmol) de óxido de etileno disuelto en tetrahydrofurano (3ml) y se calentó la mezcla de reacción a  $-10^\circ\text{C}$ . Después de 5hs se adicionó 15 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 10%. El producto se extrajo con éter etílico (3x20ml), los extractos etéreos fueron lavados con agua hasta neutralidad y secados sobre sulfato de magnesio anhidro. Se recuperó la materia prima en forma cualitativa.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1)  $R_f=0.74$

IR (película):  $3060^d$  (C=CH aromático),  $1730^f$  (C=O de un ester)  $755^f$  y  $695^f$  (aromático monosustituido)  $\text{cm}^{-1}$ .

Siguiendo la misma técnica pero utilizando hidruro de potasio (0.114g, 0.6mmol), los resultados obtenidos fueron: Una mezcla de materia prima y dos compuestos más polares.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1) Rf=0.74, 0.2, 0.13

IR (película): 3450 a 3060<sup>m,a</sup> (OH de COOH), 3060<sup>d</sup> (C=C-H, aromático), 1740 a 1700<sup>f,a</sup> (C-O de ester y ácido), 755<sup>f</sup> y 695<sup>f</sup> (aromático monosustituído) cm<sup>-1</sup>.

2-bromoetanol 31 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OBr).

A un matraz conteniendo 22 ml de ácido bromohídrico al 48% (10.5g, 0.13mol) a una temperatura de 5°C, se le adicionó (a través de un embudo enfriado con hielo seco) 4.4g - - (0.1mol) de óxido de etileno a una velocidad en la cual la temperatura no sea mayor a 10°C. La agitación se continuó - por una hora después de haber adicionado el óxido de etileno manteniendo la temperatura abajo de 10°C. Después de este tiempo el exceso de ácido bromohídrico fué neutralizado con carbonato de sodio sólido. A la solución acuosa se le adicionó sulfato de sodio anhidro hasta que ya no se disolvió. Se adicionó éter etílico (60 ml) y se separó el sólido por filtración lavándose con éter etílico (2 x 30ml). El -- filtrado acuoso se extrajo con éter (2 x 30 ml). Los extractos etéreos se secaron con sulfato de sodio anhidro toda -- una noche. Se evaporó el solvente y el producto obtenido se destiló a vacio. Se obtuvieron 12.3g (98%) de la halohidrina.

CCD (hexano-acetato de etilo 7:3) Rf=0.44

IR (película): 3350<sup>f,a</sup> (OH) cm<sup>-1</sup>.

Protección de etilenbromohidrina con dihidropirano.

Se disolvió 0.1g (0.5mmol) del alcohol en diclorometano seco (10ml) y se le agregó 3.5 mg de ácido p-toluensulfónico y esta mezcla se enfrió a 0°C. Enseguida se adicionó, -- lentamente; 86mg (0.55mmol) de dihidropirano disuelto en dí clorometano (3ml). La mezcla de reacción se mantuvo a una - temperatura entre 0 y 5°C durante dos horas. Después de es- te tiempo se adicionó una solución acuosa de carbonato de - sodio al 10% (5ml), se separó la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrajo con diclorometano (2x30ml). Los ex tractos unidos a la fase orgánica fueron lavados con solu-- ción saturada de cloruro de sodio, hasta neutralidad, y seca dos sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto fué un - líquido amarillo (0.15g) formado por el alcohol protegido y el dihidropirano en exceso. Sin purificar, esta mezcla se - utilizó para la reacción siguiente.

CCD (hexano-acetato de etilo 7:3) Rf=0.68 y 0.18

IR (película): desapareció una banda a 3350 cm<sup>-1</sup> debida al- alcohol, 1125<sup>f</sup> (eter) cm<sup>-1</sup>.

Intento de alquilación del éster 18 con la halohidrina protegida.

Bajo atmósfera de Argón, se suspendió 0.114g (0.67mmol) de hidruro de potasio en tetrahidrofurano (2ml) y se enfrió a 0°C. El  $\alpha$ -tiofenoxivalerato de metilo (0.1g, (0.1g, 0.45--mmol) disuelto en tetrahidrofurano (3ml) fué adicionado gota a gota (5min) al hidruro de potasio. Después de 15 min. se adicionó el alcohol protegido (0.14g, 0.67mmol) disuelto en tetrahidrofurano (1ml). Se mantuvo la reacción con agitación a 0°C durante 5hs, se aumentó la temperatura a 25°C y después de dos hs. se adicionó una solución acuosa de ácido clorhídrico 0.1 N. El producto se extrajo con éter etílico (3x20ml) y los extractos etéreos fueron lavados con agua -- hasta neutralidad y secados sobre sulfato de magnesio anhidro. Al evaporarse el solvente, el líquido obtenido (0.17g) correspondió al éster 18 sin reaccionar.

CCD (benceno) Rf=0.9 y 0.7

IR (película): 3060<sup>d</sup> (C=CH aromático), 1730<sup>f</sup> (C=O ester), 755<sup>f</sup> y 695<sup>f</sup> (aromático monosustituido) cm<sup>-1</sup>

$\alpha$ -fenilsulfinilvalerato de metilo 38 (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>S).

Se suspendieron 0.13 (0.55 mmol) de metaperiodato de potasio en una mezcla 1:1 de metanol-agua (4ml) y se les adi-

cionó 0.1g (0.45mmol) del  $\alpha$ -tiofenoxivalerato de metilo di-  
suelto en metanol (ml). Después de 15 hs se filtró la mez-  
cla de reacción, el sólido se lavó con diclorometano. La -  
capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x20 ml). Los ex-  
tractos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro.-  
Evaporado el solvente, el producto fue un líquido amarillo  
(0.20g) cuyo rendimiento fue del 94%.

CCD (benceno) Rf=0.1

IR (película): 3060<sup>d</sup> (C=CH aromático), 1740<sup>f</sup> (C=O, éster),  
755<sup>f</sup> y 695<sup>f</sup> (aromático monosustituido) cm<sup>-1</sup>.

Intento de alquilación del compuesto 38 con óxido de -  
etileno.

Una suspensión de hidruro de sodio (28mg, 0.6mmol) en -  
HMPA seco se enfrió a 0°C y se le adicionó gota a gota una  
solución del  $\alpha$ -fenilsulfinilvalerato de metilo (0.1g, 0.4-  
mmol) en HMPA (1ml). Después de 15 min se adicionó lenta--  
mente el óxido de etileno (88mg, 2mmol) disuelto en HMPA -  
(2ml). Se mantuvo la mezcla de reacción durante cuatro ho-  
ras a 0°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción -  
se trató con ácido clorhídrico 0.6N (15ml) y el producto -  
se extrajo con éter etílico (2x20ml). Los extractos etéreos  
fueron lavados con agua hasta neutralidad y secados sobre-  
sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvieron 41 ml de un lí--  
quido amarillo formado por cinco compuestos los cuales se-

separaron en una cromatografía preparativa en capa delgada cuya fase estacionaria fué sílica gel, el eluente empleado fué el mismo que para CCD.

CCD (benceno)  $R_f=0.88, 0.64, 0.61, 0.38, 0.27$ .

IR (película):  $3350^{f,a}$  (OH),  $1735^f$  (C=O, ester),  $755^m$  y  $695^m$  (aromático monosustituido)  $cm^{-1}$ .

Intento de formación del 3-acetoxi-2-butenato de metilo 33 (C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O)

Procedimiento 1.

En tetracloruro de carbono (60ml) se disolvió 11.6g -- (0.1mol) de acetoacetato de metilo y 22.4g (0.22 mol) de anhídrido acético. A esta mezcla se le adicionó una gota de ácido perclórico y se mantuvo con agitación durante 40 horas a una temperatura de 25°C. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla fría de hexano y solución saturada de bicarbonato de sodio; se agregó bicarbonato de sodio -- hasta neutralidad. Se separaron las dos capas y la acuosa se extrajo con hexano (2x50ml). Los extractos se unieron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el solvente a vacío. Se obtuvieron 11.5g de una mezcla de acetato de metilo y 3-acetoxi-2-butenato de metilo en una relación de 5:1.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1) Rf=0.46 y 0.63.

IR (película): 1760<sup>f</sup> (C=O, acetoxi), 1720<sup>f</sup> (C=O, ester), 1670<sup>f</sup> (C=C conjugado a un carbonilo) cm<sup>-1</sup>.

### Procedimiento 2.

Una mezcla de acetoacetato de metilo (0.22g, 9.5mmol), anhídrido acético (1.9g, 19mmol) y ácido p-toluensulfónico (0.09g) en benceno (20ml), fue refluida durante 5 horas. -- Después de este tiempo la reacción se trató como en el procedimiento 1. Los resultados obtenidos fueron iguales a -- los anteriores.

### Procedimiento 3.

A 230mg (1.97mmol) de acetoacetato de metilo se le adicionaron 30ml de una mezcla de anhídrido acético (312mg, - 3.06mmol), ácido perclórico (34mg, 0.35mmol) disuelto y afo rada a 30ml con acetato etilo. Se mantuvo con agitación a 25°C durante 8 hs.

Una vez aislado el producto de la reacción los resultados obtenidos fueron iguales al procedimiento 1. La relación entre acetoacetato de metilo y 3-acetoxi-2-butenato de metilo fué de 1.5 a 1.

3-benzoiloxi-2-butenato de metilo 34 (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>).

El cloruro de benzoilo (3.36g, 24mmol), fué adicionado-gota a gota (15min), a una solución de acetoacetato de metilo (2.14g, 19mmol) y trietilamina (2.42g, 24mmol) en 4 ml de HMPA mantenida a una temperatura menor a 0°C. La mezcla de reacción fué agitada a temperatura ambiente por 2 hs. Después de este tiempo se le adicionó agua (10 ml) y éter etílico (10 ml), la fase acuosa se extrajo con éter etílico (2x30 ml). Los extractos etéreos combinados fueron lavados con agua y una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, secados (sulfato de magnesio anhidro), y el producto fué destilado a vacío. Se obtuvieron 3.7g (90%), de un líquido incoloro.

CCD (benceno-acetato de etilo 8:2) Rf=0.84

IR (película): 3060<sup>d</sup> (C=C aromático), 1780<sup>m</sup> (C=O, benzoiloxi), 1735<sup>f</sup> (C=O, ester), 1660<sup>f</sup> (C=C conjugado al carbonilo), 880<sup>m</sup> (C=C trisustituido), 705<sup>f</sup> (aromático) cm<sup>-1</sup>

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=C), 7.2 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.8 (s, 1H, C=C-H), 7.5 a 8.3 (m, SH, aromático) ppm.

Intento de sustitución del grupo benzoiloxi del compuesto 34 con dipropil cobre litio.

A una suspensión de Ioduro cuproso (0.47mg, 2.5mmol) en éter etílico, agitada a -30°C, fué adicionado propillitio -

(5mmol) goteando en un período de 30 min. Después de 15 min, esta solución se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se le adicionó 0.11g (0.5 mmol) del benzoato enólico 34 disuelto en éter etílico (5ml) en un período de 30min. La reacción se mantuvo con agitación durante 6hs a una temperatura de  $-75^{\circ}\text{C}$ . La reacción se mató con ácido clorhídrico 3N (10ml). La sal de cobre se filtró y la capa acuosa fué extraída con éter etílico ( 2x30 ml ). Los extractos combinados fueron lavados con agua, bicarbonato de sodio y salmuera, secado sobre sulfato de magnesio -- anhidro. Se recuperó el 50% del material de partida.

CCD (benceno)  $R_f=0.6$

IR (película):  $3060^{\text{d}}$  (C=CH aromático),  $1740^{\text{f}}\text{cm}^{-1}$  (C=O éster),  $1665^{\text{m}}$  (C=C conjugado con carbonilo),  $890^{\text{m}}$  (C=C trisustituído) y  $710^{\text{f}}$  (aromático)  $\text{cm}^{-1}$ .

Utilizando el mismo procedimiento anterior descrito, pero manteniendo la temperatura a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 3 horas y posteriormente se aumentó a  $+25^{\circ}\text{C}$  durante 8hs. Se obtuvieron 52mg de un líquido incoloro el cual no fué ni la materia prima, ni el ester  $\alpha,\beta$ -insaturado.

CCD (benceno)  $R_f=0.75$  y  $0.24$ .

IR (película):  $3060^{\text{d}}$  (C=CH aromático),  $1720^{\text{f}}$  (C=O, éster), --  $715^{\text{f}}$  (aromático)  $\text{cm}^{-1}$ .

Intento de sustitución del grupo benzoiloxi en 34 con bromuro de propil magnesio.

La reacción se llevó a cabo en atmósfera de Argón. Se suspendió en THF (1ml) 7mg (0.3at.g.) de magnesio activado y un cristal de Iodo, lentamente se le agregó 37mg (0.3mmol) de 1-bromopropano disuelto en THF (2ml). Terminada la adición se puso a refluir por 15min y posteriormente se enfrió a 0°C. Se le agregó lentamente, al reactivo de Grignard, -- el benzoato enólico 34 a 0°C durante 10hs. La mezcla de -- reacción se trató con una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% (15ml); el producto fué extraído con eter etílico (3x20 ml), los extractos etéreos combinados fueron lavados con agua hasta neutralidad y secados con (MgSO<sub>4</sub> anhidro), el solvente se eliminó con vacío. El producto obtenido correspondió al material de partida el cual no reaccionó.

CCD (benceno-acetato de etilo 8:2) Rf=0.84

IR (película): 3060<sup>d</sup>(C=C aromático), 1780<sup>m</sup>(C=O, benzoiloxi) 1735<sup>f</sup>(C=O, éster), 1660<sup>f</sup>(C=C conjugado), 880<sup>m</sup>(C=C trisustituido), 705<sup>f</sup>(aromático) cm<sup>-1</sup>.

Intento de sustitución al grupo benzoiloxi (compuesto-34) con bromuro de propil magnesio utilizando catalizadores de Cobre.

### 1.- Cloruro cuproso.

A una suspensión de bromuro de propil magnesio (1.5mmol) en THF (15ml) a una temperatura de 0°C, se le agregó cloruro cuproso anhidro. Toda la reacción es llevada en atmósfera de Argón. Se adicionó lentamente (15min) una solución de 3-benzoiloxi-2-butenato de metilo (1.1g, 1mmol) en THF (10ml). Terminada la adición del éster se aumentó la temperatura de reacción a 25°C. y se mantuvo con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de -- cloruro de amonio al 10% (20ml). El producto se extrajo con éster etílico (3x30ml), los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (20ml) y con agua hasta neutralidad. Se secó la capa etérea (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y se evaporó el solvente con vacío. El producto crudo fué una mezcla de cuatro compuestos más materia prima sin reaccionar.

CCD (benceno) Rf=0.76, 0.68, 0.58, 0.43 y 0.13

### 2.- Tetraclorocuprato de litio.

Una suspensión de bromuro de propil magnesio (0.6 mmol) en tetrahidrofurano (5ml) se enfrió a 0°C y se le adicionó una solución (0.3ml) del complejo tetraclorocuprato de litio (0.015 mmol) en tetrahidrofurano. Se le adicionó 0.12g (0.54 mmol) del 3-benzoiloxi-2-butenato de metilo en tetrahidrofurano (2ml). Se mantuvo la agitación de la mezcla de reacción a 0°C durante dos horas y después se aumentó la temperatura-

a 25°C y se mantuvo a esa temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% (30ml) y se extrajo el producto con éter etílico (3x30 ml), se lavaron hasta neutralidad los extractos etéreos y secaron. Se recuperó la materia prima en forma cuantitativa.

Catalizador tetraclorocuprato de litio.- En 10 ml de THF seco se disolvieron 84 mg (2mmol) de cloruro de litio anhidro y 134 mg (1mmol) de cloruro cúprico anhidro. Concentración del complejo: 1mmol en 10 ml.

### 3.- Cianuro cuproso.

Una suspensión de bromuro de propil magnesio (0.8mmol)- en tetrahidrofurano seco (5ml) fué adicionada a otra suspensión de cianuro cuproso (72mg, 0.8mmol) en tetrahidrofurano (2ml) enfriada a -78°C. Se calienta la mezcla a -20°C y se adicionó lentamente el 3-benzoiloxi-2-butenato de metilo (118mg, 0.54mmol) disuelto en tetrahidrofurano (2ml). Se mantuvo la reacción durante una hora a -20°C y después se aumentó la temperatura a 0°C y se mantuvo durante una hora. Se recuperó la materia prima en forma cuantitativa.

3-metil-2-butenato de metilo (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>).

Una mezcla de ácido 3-metil-2-butenico (2.2gr, 22mmol),

metanol (0.88g, 27mmol) y tres gotas de ácido sulfúrico. fue puesta refluir durante 15min. Después de este tiempo se -- adicionó, a través del condensador, 20 ml de benceno y 0.4 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se dejó refluendo durante 20 min, se enfrió a temperatura ambiente y se separó la capa bencénica. Se adicionaron 20 ml más de benceno y se - repitió la operación anterior. Los extractos bencénicos fueron unidos y lavados con una solución acuosa de carbonato - de sodio al 10% (2x30 ml) y con agua hasta neutralidad. Se - secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el ben- ceno con vacío. Se obtuvo un líquido incoloro con un rendi- miento del 70% (1.75g) en base al ácido orgánico.

CCD (hexano-benceno 1:1) · Rf=0.5

IR (película): 1720<sup>f</sup> (C=O), éster), 1660<sup>m</sup> (C=C conjugado al car- bonilo), 855<sup>m</sup> (C=C trisustituido) cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 5.65 (s, 1H, C=C-H), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

Intento de sustitución del grupo benzoiloxi (compuesto- 34) con dimetil cobre litio.

A una suspensión de Ioduro cuproso anhidro (0.47g, 2.5 mmol) en éter etílico (5ml), enfriada a -30°C, se le adicio- naron 3.3 ml (5mmol) de metillitio 1.5M en éter etílico en- un tiempo de 15 min. Terminada la adición, se enfrió el di- metil cobre litio a -78°C y se le adicionó lentamente 55mg-

(0.25mmol) del compuesto 34 disueltos en 3ml de éter etílico. Se aumentó la temperatura a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se mantuvo con agitación durante tres horas. Después de este tiempo se trató la reacción con una solución acuosa de cloruro de amonio - al 10% (20ml). El producto de la reacción fué extraído con éter etílico (3x20ml); los extractos etéreos se combinaron y se lavaron con una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (20ml) y agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el éter con vacío. Se obtuvo una mezcla de tres compuestos, de los cuales, uno de ellos es la materia de partida (53mg).

CCD (benceno)  $R_f=0.58, 0.42$  y  $0.24$

IR (película):  $3400^{\text{m}}$  (grupo OH),  $1720^{\text{f}}$  (C=O),  $715^{\text{f}}$  (aromático)  $\text{cm}^{-1}$ .

Utilizando el mismo procedimiento anterior pero una temperatura de reacción de  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 20hs. se obtuvo un solo compuesto.

CCD (benceno)  $R_f=1$ .

IR (película):  $2960^{\text{f}}$  y  $2850^{\text{f}}$  ( $\text{CH}_2, \text{CH}_3$ ),  $1450^{\text{f}}$  y  $1380^{\text{m}}$  ( $\text{CH}_2, \text{CH}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

3-oxohexanoato de metilo 3 ( $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$ ).

En un matraz, bajo atmósfera de Argón, se colocaron 5.1g (0.1mol) de hidruro de sodio, fueron lavados con tetrahydrofurano (3x15ml) y suspendidos en tetrahydrofurano (30 ml) y

se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente 9.2g (80 mmol) de acetoacetato de metilo en un tiempo de 35min, se mantuvo la mezcla de reacción con agitación a 0°C durante 30 min.- Después se adicionaron 66ml (84 mmol) de una solución de butillitio 1.26M gota a gota (en un tiempo de 1.3 hs). Después de 30 minutos se adicionó una solución de bromoetano (9.5g, 88mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) en un tiempo de 25 min. Se mantuvo la reacción a 0°C durante 3 hs y se adicionó una solución de 16 ml de ácido clorhídrico en 40 ml de agua y 120 ml de éter etílico. Se separaron las dos fases, la capa acuosa fué extraída con éter etílico (2x50 ml). Los extractos etéreos se unieron y lavaron con agua hasta neutralidad, se secaron (MgSO<sub>4</sub> anhidro) y se evaporó el éter con vacío. Se obtuvieron 12g de un líquido amarillo el cual fué destilado a vacío, se recogieron 7.7g (67.5%) de un líquido amarillo pálido.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1) Rf=0.74

IR (película): 1740<sup>f</sup> (C=O éster), 1720<sup>f</sup> (C=O, cetona) cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 2.67 a 2.36 (t, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.84 a 1.23 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 1.1 a 0.75 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ppm.

3-acetoxi-2-hexenoato de metilo 4 (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>).

En un matraz equipado con un sistema de destilación, se colocaron 6.67g (46 mmol) de 3-oxohexanoato de metilo, 57g

(0.57 mol) de acetato de isopropenilo y 1.1g de ácido p-toluensulfónico monohidratado. El sistema se calentó y se fué destilando la acetona a medida que se fué formando. Después de 12 hs, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (30 ml) y con agua hasta neutralidad. La capa orgánica fué secada con sulfato de sodio anhidro y destilada a vacío. Se destilaron 4.2g (50%) de un líquido incoloro.

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1)  $R_f=0.70$

IR (película):  $1770^f$  (C=O, acetoxi),  $1730^f$  (C=O éster),  $1660^f$  (C=C conjugado),  $830^m$  (C=C trisustituido)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.58 (s, 1H, C=CH), 3.6 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.25

(s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.4 a 1.95 (t, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.9 a 1.2

(m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.1 a 0.8 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

3-metil-2-hexenoato de metilo 5 ( $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ ).

En un matraz en atmósfera de Argón se suspendieron 1.6g (8.5 mmol) de Ioduro cuproso anhidro en éter etílico (25ml) y se enfriaron a 0°C. Lentamente se adicionaron 13.5 ml (17 mmol) de una solución de metillitio a -78°C. Una solución de acetato enólico del 3-oxo-2-hexenoato de metilo (1g, 5.3 mmol) en éter etílico (5ml) se adicionó al dimetil cobre litio. Después de dos horas la reacción se calentó a -60°C y se le adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% (50ml). Se separó la fase etérea de la acuosa

que es extraída con éter etílico (2x50 ml). Los extractos-  
etéreos fueron lavados con salmuera hasta neutralidad y se  
secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo 0.91g  
de una mezcla que fué separada en una columna cromatográfi-  
ca (50g de silica gel como adsorbente y benceno-acetato de  
etilo 9:1 como eluente), el único producto aislado fué un-  
líquido incoloro con un rendimiento del 53% (0.4g).

CCD (benceno-acetato de etilo 9:1)  $R_f = 0.78$ .

IR (película):  $1730^f$  (C=O, éster),  $1645^m$  (C=C conjugado),  
 $850^d$  (C=C trisustituido)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.7 (s, 1H, C=CH), 3.6 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.2  
(s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=), 2 a 0.75 (m, 7H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Salvador Fernández Tavizón. "Opciones para el uso de insecticidas convencionales"., Ciencia y Desarrollo, 33, 69 (1980).
- 2.- Dieter Enkerlin. "Feromonas y hormonas juveniles en el manejo integrado de insectos nocivos". Los reguladores de las plantas y los insectos por Raúl N. Ondarza, --- CONACYT, 1979.
- 3.- Tópicos ecológicos No. 2. "El idioma del olor" por Morton Grosser, 25, 1978. Herring Ecologica S.A.
- 4.- Sergio Alvarez Requejo. "El manzano" Publicaciones de extensión agraria. 3a. edición, 1974.
- 5.- J.P. Morizur, G.Muzard, J.J. Basselier, J. Kossany; Bull. Soc. Chim. Fr.258 (1975).
- 6.- Catherine Ouanes, Yves Lanlois; Tet. Lett. 3461 (1975)
- 7.- Anthony Marfat, Paul R. McGuirk y Paul Helquist., J. Org. Chem., 44, 1345 (1979).
- 8.- J.C. Dalton et. al., J. Am. Chem. Soc. 93, 7213 (1971).
- 9.- "The Claisen and Cope Rearrangements". Sara Jane Rohoads and N. Rebecca Raulins, en Organic Reactions Vol. 22, Wiley, 1975.
- 10.- "Conjugate addition of organocopper regents". G.H.Posner, en Organic Reactions, Vol. 19, Wiley, 1972.

- 11.- H.T. Clarke and E. R. Taylor, Org. Syn., Coll. Vol.1, 115 (1944).
- 12.- Charles C. Price and Joseph M. Judge., Org. Syn., Coll. Vol.5, 255 (1973).
- 13.- Barry M. Trost and Henry C. Arndt., J. Org. Chem., 38, 3140 (1973).
- 14.- Robert M. Coates, H. Dale Pigott and Janet Ollinger., Tet. Lett, 3955 (1974).
- 15.- Barry M. Trost., Chemical Reviews 78, 363 (1978).
- 16.- Henry Klostergaard., J.Org.Chem.23,103,1958.
- 17.- Stuart N. Huckin and Larry Weiler., J. Am. Chem.Soc., 96, 1082 (1974).
- 18.- Charles P. Casey and David F. Marten., Tet. Lett.925 (1974).
- 19.- Charles P. Casey, David F. Marten and Roger A. Boogs., Tet. Lett. 2071 (1973).
- 20.- Kenn E. Harding and Chung-ye Tseng., J. Org. Chem. 43, 3974 (1978).
- 21.- Charles J. Pouchert. "The Aldrich Library of Infrared Spectra". Aldrich Chemical Company, InC. Second Edition 1975. '
- 22.- Barry M. Trost and Alex J. Bridges., J. Am. Chem. Soc. 98, 5017 (1976).

- 23.- Barry M. Trost, Thomas N. Salzmänn., J. Am. Chem. Soc. 95, 6840 (1973).
- 24.- Carl R. Johnson and Jeffrey E. Kieser., Org. Synth. Coll. Vol.5, 791.
- 25.- Barry M. Trost and K.K. Leung., tet. Lett, 4197 (1975)
- 26.- F.K. Thayer, C.S. Marvel and G.S. Hiers., Org. Synth. Coll. Vol.1, 117.
- 27.- Barry M. Trost, Thomas N. Salzmänn and Kunio Hiroi, J. Am. Chem. Soc. 98, 4887 (1976)
- 28.- Carl R. Johnson and David Mc. Cants Jr., J. Am. Chem. Soc., 87, 1109 (1965).
- 29.- John R. Johnson and W.L.Mc Ewen., Org. Synth. Coll. Vol.1, 521 (1961).
- 30.- R. Lespieau and M. Bourguel., Org. Synth Coll, Vol 1, 209.
- 31.- R. Lespieau and Bourguel., Org. Synth., Coll Vol.1, 186.
- 32.- M. Tamura and J. Kochi, Synthesis, 303 (1971).
- 33.- El dipropil cobre litio se generó, en atmósfera de -- Argón, con dos equivalentes de propil litio y un equivalente de Ioduro cuproso anhidro a una temperatura de -30°C.
- 34.- Jon Munch-Peterson, J. Org. Chem., 22, 170 (1957).

- 35.- Herbert O. Huse, Martin Gall, and Hug., J. Org. Chem.,  
36, 2361 (1971).
- 36.- R. Filler and S.M. Naqui., Tetrahedron 19, 879 (1963).
- 37.- Carl R. Johnson and Gerard A dutra., J. Am. Soc., 95,  
7777 (1973).

FAC. DE QUÍMICA



DIVISION ESTUDIOS  
SUPERIORES BIBLIOTECA

