



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**CENTRO DE ECOLOGÍA QUÍMICA AGRÍCOLA (CEQA)
INSTITUTO AGROFORESTAL DEL MEDITERRÁNEO (IAM)**

TESIS DOCTORAL:

**DESARROLLO DE UNA RUTA SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN
DE LA FEROMONA SEXUAL DEL PIOJO BLANCO DEL LIMÓN
(*Aspidiotus nerii*)**

Presentada por

Mary Cecilia Montaña Castañeda

Directores

**Dr. Ismael Navarro Fuertes
Dra. Nuria Cabedo Escrig**

Tutor

Prof. Jaime Primo Millo

Valencia, Octubre 2017

***“El hombre nunca sabe de lo que
es capaz hasta que lo intenta”***

Charles Dickens

*A mis padres Nelson y Cecilia, mis
hermanos, mis cuñadas, mis tíos y
tías, mis primos, mis sobrinos Jesús
David, Daniel José e Isaac, por
llenarme de alegría, fuerza y
levantar mi ánimo para continuar,
aún desde la distancia.*

*A la memoria de Clemencia Isabel,
“mi abue querida”, cuánto me
gustaría que estuvieras aquí para
celebrar esto.*

Para ustedes, el fruto de mi esfuerzo.

AGRADECIMIENTOS

La vida está llena de etapas y experiencias que nos ayudan a crecer y aprender cada día, y ahora culmina una de las más importantes para mí. Aunque ha sido una montaña rusa de emociones, el sacrificio y el empeño han traído su recompensa. Tengo tanto que agradecer de estos años en Valencia, en este camino he conocido personas maravillosas que han hecho mejor este tiempo y en las que he encontrado un gran apoyo para llegar a esta meta.

Quiero agradecer en primer lugar al Dr. Jaime Primo Millo, por abrirme las puertas de su grupo y permitirme aprender de todos. Gracias por su valiosa asesoría en este trabajo. A mis directores, Dr. Ismael Navarro y Dra. Nuria Cabedo por todos sus consejos, las enseñanzas y la supervisión en el desarrollo de este trabajo. En especial a Ismael, mil gracias por esos “*lab meeting*” improvisados, las discusiones sobre síntesis, las ideas plasmadas en cada papel, he aprendido mucho contigo. Gracias por contribuir a mi formación científica y profesional.

A mi familia del CEQA, Sandra, Vicente, Ilde, Juan, Pilar, Eva, Guillermo y Aitor, definitivamente no pude llegar a un mejor grupo. Gracias por toda la ayuda y compartir conmigo tantos momentos, por esas discusiones y las noticias extraordinarias a la hora de la comida, y por mantenerme al tanto de la cultura, farándula y política española. A Raúl, Merche y especialmente a Javi (*el mejor becario del mundo*), gracias por su ayuda y llenar todas esas horas de trabajo en el laboratorio de locuras y risas. ¡Da gusto trabajar así!

Al grupo de Ecología y Protección Agrícola (EPA) por su interés y colaboración en el desarrollo de esta tesis. A Estrella Mateos (ITQ) por los espectros de RMN, y sobretodo por su

amabilidad, su colaboración y por estar siempre con una gran sonrisa. Eres una gran persona.

Al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS) por la concesión de la beca para estudios en el exterior, convocatoria 512.

A Thomas, gracias por los buenos momentos y gratos recuerdos en estos últimos años. *Danke schön!*

A mis amigos desde el Máster que aún me acompañan en este camino, Sora (*mi gran amiga, mi compi*), Néstor, Jorge, Faber y Bruno, gracias por todos los planes y las cenitas italo-colombo-español-venezolanas. Espero que podamos encontrarnos otra vez, repetir todo esto y reírnos como siempre.

A mis amigas María y Patri por estar pendientes de mí y hacerme saber que siempre cuento con ustedes, por esas terapias antiestrés con unas buenas cervezas, una buena charla y por nuestros intercambios gastronómicos.

A Diana (*mi querida hermanita, mi compi*), sabes que no me alcanza una página para escribir por todas las cosas que te agradezco, gracias por ser incondicional. A mi “combo” colombiano de grandes amigas: Karen (*mi querida muski*), Caro, Lina y Dalgi, gracias por hacer más llevadero este tiempo y por brindarme su ayuda en los momentos más difíciles. Gracias a todas ustedes por esas tardes de “tertulia” en la bodega donde nuestro amigo Pedro (*gracias a ti también*), gracias por estar aquí, definitivamente “*los amigos son la familia que uno escoge*”.

Siempre agradecida.

RESUMEN

El uso de las feromonas sexuales de insectos para la detección, seguimiento y control de plagas ha ido creciendo de manera constante en los últimos años, convirtiendo a estas sustancias en una de las herramientas más importantes en la lucha contra poblaciones de insectos dentro del Manejo Integrado de Plagas, ayudando así a reducir la cantidad y el uso de plaguicidas convencionales. La aplicación de estas técnicas hace necesaria la obtención de estas sustancias mediante síntesis orgánica.

El piojo blanco del limón *Aspidiotus nerii* Bouché, 1833, también conocido como piojo de la adelfa (Oleander scale), es una plaga cosmopolita y polífaga que ataca a más de 100 familias de plantas. En España constituye una plaga de cóccidos de importancia media en el cultivo de cítricos después del piojo rojo de California (*Aonidiella aurantii* Maskell), el piojo gris (*Parlatoria pergandei* Comstock) y serpetita gruesa (*Lepidosaphes beckii* Newman). Su tratamiento mediante plaguicidas tradicionales es en ocasiones poco efectivo debido a la biología de la plaga y a las crecientes restricciones en cuanto al número de plaguicidas disponibles, por lo que un posible tratamiento de esta plaga basado en su feromona sexual tendría un alto interés.

Hasta el momento la síntesis de la feromona sexual de *A. nerii*, identificada por Einhorn *et al.* en 1998 como acetato de 2-[[*(1R,2S)*-*cis*-2-isopropenil-1-(4'-metil-4'-pentenil)-ciclobutano]etilo, ha sido llevada a cabo por diversos autores pero las rutas sintéticas descritas para obtener esta feromona, presentan un elevado número de etapas sintéticas y un rendimiento global bajo, no resultando adecuadas para llevarlas a escala multigramo. Se puede destacar la síntesis de Einhorn *et al.*, en 1998, que involucra 17 etapas y un rendimiento global de 0.40% o la síntesis total desarrollada por ese mismo año por

Guerrero *et al.* con 15 etapas y un rendimiento global de 5.6%. Por estas razones, en la presente tesis se aborda el desarrollo de una ruta sintética que mejore las existentes para obtener la feromona sexual del piojo blanco del limón (*A. nerii*) a escala multigramo.

La ruta sintética desarrollada en este trabajo parte de sustratos comerciales de bajo coste como el 3-hidroxiopropanonitrilo, el cual puede ser transformado en la feromona de interés empleando únicamente 10 etapas y con un rendimiento global de 10.3%, con procedimientos de purificación sencillos y mediante diversas reacciones que incluyen como reacciones clave una reacción de tipo Blaise y una fotocicloaddición de tipo [2+2]. Asimismo, algunos de los intermedios sintéticos obtenidos en esta ruta propuesta son de alto interés para mejorar las síntesis de las feromonas de agregación de *Diaprepes abbreviatus* Linnaeus y de *Trypodendron lineatum* Olivier, las cuales representan plagas importantes en diferentes países.

La posibilidad de obtener cantidad suficiente de la feromona sexual de *A. nerii*, ha permitido la realización de ensayos en campo, y se espera generar un aporte significativo en el desarrollo de técnicas alternativas para el control de esta plaga en cultivos de interés en España y en otros países.

ABSTRACT

In recent decades, insect sex pheromones are playing an increasingly important role in the detection, monitoring and control of pests, becoming part of Integrated Management strategies and helping to reduce the amount and use of conventional pesticides. The implementation of control techniques based on pheromones makes it necessary to obtain these substances through organic synthesis.

Oleander Scale, *Aspidiotus nerii* Bouché, 1833, is a cosmopolitan and polyphagous pest that attacks more than 100 plant families. In Spain, it is a coccoid pest of medium-importance for citrus crops, after California red scale (*Aonidiella aurantii* Maskell), Chaff scale (*Parlatoria pergandii* Comstock) and Purple scale (*Lepidosaphes beckii* Newman). Conventional chemical control against Oleander scale is sometimes ineffective due to the biology of the pest and the increasing restrictions on the number of available pesticides; thus, a possible treatment of this pest based on its sex pheromone would be highly valuable.

The sex pheromone of *A. nerii* was identified by Einhorn *et al.* in 1998 as (1*R*,2*S*)-*cis*-2-isopropenyl-1-(4'-methyl-4'-penten-1'-yl)cyclobutaneethanol acetate. Its synthesis has been approached by various authors but the synthetic routes described until now have a high number of synthetic stages and a low overall yield, which makes it not suitable for a multigram scale synthesis. It can be highlighted the synthesis of Einhorn *et al.*, in 1998, involving 17 steps and an overall yield of 0.40% or the total synthesis developed in the same year by Guerrero *et al.*, with 15 steps and an overall yield of 5.6%. For these reasons, this thesis addresses the development of a synthetic route that improves the existing ones to obtain the sex pheromone of *A. nerii* at a multigram scale.

The synthetic route developed in this work is based on low cost commercial substrates such as 3-hydroxypropanenitrile, which can be transformed into the pheromone of interest using only 10 steps and with an overall yield of 10.3%. The proposed route employs simple purification procedures and several reactions including a Blaise reaction and a [2 + 2] photocycloaddition as key reactions. In addition, some of the synthetic intermediates obtained in this proposed route have high interest to improve the synthesis of the aggregation pheromones of *Diaprepes abbreviatus* Linnaeus and *Trypodendron lineatum* Olivier, which represent important pests in different countries.

The possibility of obtaining a sufficient amount of *A. nerii* sex pheromone has allowed the realization of field trials, which are expected to contribute significantly to the development of alternative techniques for the control of this pest in crops of interest in Spain and other countries.

RESUM

L'ús de les feromones sexuals d'insectes per a la detecció, seguiment i control de plagues ha anat creixent de manera constant en els darrers anys, convertint aquestes substàncies en una de les eines més importants en la lluita contra poblacions d'insectes dins el Control Integrat de Plagues, ajudant així a reduir la quantitat i l'ús de plaguicides convencionals. L'aplicació d'aquestes tècniques fa necessària l'obtenció d'aquestes substàncies mitjançant síntesi orgànica.

El poll blanc de la llimona *Aspidiotus nerii* Bouché, 1833, també conegut com poll del baladre (Oleander scale), és una plaga cosmopolita i polífaga que ataca més de 100 famílies de plantes. A Espanya constitueix una plaga de còccids d'importància mitjana en el cultiu de cítrics després del poll roig de Califòrnia (*Aonidiella aurantii* Maskell), el poll gris (*Parlatoria pergandei* Comstock) i serpeta gruixuda (*Lepidosaphes beckii* Newman). El seu tractament mitjançant plaguicides tradicionals en ocasions és poc efectiu a causa de la biologia de la plaga i a les creixents restriccions pel que fa al nombre de plaguicides disponibles, de manera que un possible tractament d'aquesta plaga basat en la seua feromona sexual tindria un alt interès.

Fins al moment la síntesi de la feromona sexual d'*A. nerii*, identificada per Einhorn *et al.* el 1998 com a acetat de 2-[(1*R*,2*S*)-*cis*-2-isopropenil-1-(4'-metil-4'-pentenil)-ciclobutà]etil, ha estat portada a terme per diversos autors però les rutes sintètiques descrites per obtenir aquesta feromona, presenten un elevat nombre d'etapes sintètiques i un rendiment global baix, no resultant adequades per al pas a escala multigram. Es pot destacar la síntesi de Einhorn *et al.*, El 1998, que involucra 17 etapes i un rendiment global de 0,40% o la síntesi total desenvolupada per aquest mateix any per Guerrero *et al.* amb 15 etapes i un rendiment global de 5.6%. Per aquestes raons, en la present tesi

s'aborda el desenvolupament d'una ruta sintètica que millore les existents per obtenir la feromona sexual del poll blanc de la llimona (*A. nerii*) a escala multigram.

La ruta sintètica desenvolupada en aquest treball parteix de substrats comercials de baix cost com el 3-hidroxipropanonitril, el qual pot ser transformat en la feromona d'interès emprant únicament 10 etapes i amb un rendiment global de 10.3%, amb procediments de purificació senzills i mitjançant diverses reaccions que inclouen com a reaccions clau una reacció de tipus Blaise i una fotocicloaddició de tipus [2 + 2]. Així mateix, alguns dels intermedis sintètics obtinguts en aquesta ruta proposada són d'alt interès per millorar les síntesis de les feromones d'agregació de *Diaprepes abbreviatus* Linnaeus i de *Trypodendron lineatum* Olivier, les quals representen plagues importants en diferents països.

La possibilitat d'obtenir quantitat suficient de la feromona sexual d'*A. nerii*, ha permès la realització d'assajos en camp, i s'espera generar una aportació significativa en el desenvolupament de tècniques alternatives per al control d'aquesta plaga d'importància en cultius d'interès en Espanya i en altres països.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN. | 1 |
| 1.1. Uso de plaguicidas biorracionales para el control de plagas. | 1 |
| 1.1.1. Plaguicidas biorracionales en IPM. | 2 |
| 1.1.1.1. <i>Uso de semioquímicos en IPM: Feromonas.</i> | 6 |
| 1.1.1.2. <i>Feromonas sexuales para el control de plagas</i> | 9 |
| 1.2. Síntesis de Feromonas. | 12 |
| 1.3. Feromonas que contienen un anillo de ciclobutano en su estructura. | 16 |
| 1.3.1. Metodologías sintéticas empleadas en la construcción del anillo de ciclobutano en feromonas. | 21 |
| 1.3.1.1. <i>Síntesis de Grandisol como modelo en estrategias sintéticas.</i> | 23 |
| 1.4. La Feromona sexual de <i>Aspidiotus nerii</i>. | 36 |
| 1.4.1. Biología de la plaga. | 36 |
| 1.4.1.1. <i>Cultivo de cítricos.</i> | 36 |
| 1.4.1.2. <i>Piojo blanco del limón <i>Aspidiotus nerii</i>.</i> | 37 |
| 1.4.2. La feromona sexual de <i>Aspidiotus nerii</i> . | 41 |
| 1.4.3. Síntesis de la feromona sexual de <i>A. nerii</i> . | 43 |
| 2. OBJETIVOS | 49 |
| 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN. | 57 |

| | |
|--|-----|
| 3.1. Obtención de los derivados 4-alkil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona. | 57 |
| 3.1.1 Obtención a partir de derivados de 2,2-dimetil-1,3-dioxano. | 59 |
| 3.1.1.1. <i>A partir de la 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona o ácido de Meldrum.</i> | 59 |
| 3.1.1.2. <i>A partir de la 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona.</i> | 63 |
| 3.1.2. Obtención de 127 por ciclación intramolecular. | 66 |
| 3.1.2.1. <i>A partir de zincatos.</i> | 66 |
| 3.1.2.2. <i>A partir de hidroxicetonitrilos o hidroxicetoésteres.</i> | 70 |
| 3.2. Obtención de los derivados biciclo[4.2.0]octan-2-ona. | 92 |
| 3.2.1. Reacciones de cicloadición [2+2] promovidas térmicamente o catalizadas por ácidos de Lewis. | 93 |
| 3.2.2. Reacciones de cicloadición [2+2] fotoquímicas. | 98 |
| 3.2.1.1. <i>Fotocicloadición con sustratos vinil-XR.</i> | 98 |
| 3.2.1.2. <i>Fotocicloadición con etileno.</i> | 104 |
| 3.3. Apertura del anillo lactónico y obtención de la feromona sexual de <i>A. nerii</i>. | 115 |
| 3.4. Pruebas de actividad en campo. | 120 |
| 4. CONCLUSIONES. | 127 |
| 5. PARTE EXPERIMENTAL. | 133 |
| 5.1. Técnicas Generales. | 133 |
| 5.2. Procedimientos experimentales. | 135 |
| 6. ANEXO: Espectros de RMN seleccionados. | 181 |

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Ejemplo de metabolitos secundarios usados como plaguicidas biorracionales. 4
- Figura 2. Estructura de la feromona sexual del gusano de seda *Bombyx mori*. 8
- Figura 3. Estructura de la feromona sexual del gusano de la manzana *Cydia pomonella*. 10
- Figura 4. Estructuras de otras feromonas sexuales empleadas para tratamiento de confusión sexual. 11
- Figura 5. Ejemplo de la diversidad estructural presente en las feromonas. 12
- Figura 6. Feromona del escarabajo *Trogoderma inclusum* y síntesis propuesta por Mori.^{26e,f} 14
- Figura 7. Esquema biosintético del grandisol y del maconelliol. 16
- Figura 8. Ejemplos de feromonas sexuales con un anillo de ciclobutano con sustitución tipo 1,1,2. 18
- Figura 9. Ejemplos de feromonas sexuales con un anillo de ciclobutano trisustituido. 19
- Figura 10. Ejemplos de feromonas con un anillo de ciclobutano fusionado. 21
- Figura 11. Diversos sustratos empleados en la obtención del grandisol **10** mediante cicloadiciones [2+2] fotoquímicas o catalizadas por ácidos de Lewis. 30

| | |
|--|-----|
| Figura 12. Diversos sustratos empleados en la obtención del grandisol 10 mediante ciclaciones de intermedios iónicos. | 33 |
| Figura 13. Foto de hembras adultas de <i>A. nerii</i> y de un fruto de limonero infectado por <i>A. nerii</i> . | 40 |
| Figura 14. Estructura de la feromona sexual de <i>A. nerii</i> . | 42 |
| Figura 15. Métodos empleados para la obtención de δ -lactonas α,β -insaturadas. | 58 |
| Figura 16. Estructura dímero de la dioxinona. | 65 |
| Figura 17. Estructura subproducto reacción de desprotección. | 79 |
| Figura 18. Sustratos ensayados en la reacción de cicloadición [2+2] con la lactona 177 . | 97 |
| Figura 19. Efecto NOE del protón metínico H1, presente en el biciclo 118b . | 105 |

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Obtención del ciano éster **146** a partir del hidroxilo nitrilo **123** y el bromuro **147**. 69
- Tabla 2. Rendimientos de las reacciones de protección del grupo hidroxilo de **123** y de las reacciones de Blaise usando los dos procedimientos. 76
- Tabla 3. Condiciones para las reacciones de desprotección de **158a** y de lactonización para obtener la cetolactona **127**. 79
- Tabla 4. Resultados del ensayo de campo para evaluar el efecto atrayente de diversas cargas de feromona (racemato) de *Aspidiotus nerii*. 121

ÍNDICE DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1. Síntesis de grandisol por cicloadición [2+2] según Tumlinson <i>et al.</i> ^{43b-c} | 24 |
| Esquema 2. Síntesis de grandisol por cicloadición [2+2] según Gueldner <i>et al.</i> ^{43d} y Kosugi <i>et al.</i> ^{43e} | 25 |
| Esquema 3. Síntesis de (-)-grandisol por cicloadición [2+2] según Meyers y Fleming. ^{43f} | 26 |
| Esquema 4. Síntesis de (+)-grandisol por cicloadición [2+2] según Alibés <i>et al.</i> ^{43g} | 27 |
| Esquema 5. Síntesis de grandisol por cicloadición [2+2] según Billups <i>et al.</i> ^{43h} | 27 |
| Esquema 6. Síntesis de grandisol por cicloadición [2+2] según Narasaka <i>et al.</i> ⁴³ⁱ | 28 |
| Esquema 7. Síntesis de grandisol por ciclación intramolecular 1,4 según Stork <i>et al.</i> ^{46a} | 31 |
| Esquema 8. Síntesis de (+)-grandisol por ciclación intramolecular 1,4 según Mori y Fukamatsu. ^{46b} | 32 |
| Esquema 9. Síntesis de grandisol por ciclación intramolecular 1,4 según Kim <i>et al.</i> ^{46c} | 32 |
| Esquema 10. Síntesis de grandisol por expansión de anillos según Trost y Keely. ^{47a} | 34 |
| Esquema 11. Síntesis de (+)-grandisol por expansión de anillos según Frongia <i>et al.</i> ^{47b} | 35 |

| | |
|--|----|
| Esquema 12. Síntesis de grandisol por metátesis de eninos según Graham <i>et al.</i> ⁴⁸ | 35 |
| Esquema 13. Síntesis enantioselectiva de la feromona de <i>A. nerii</i> según Einhorn <i>et al.</i> ⁶⁴ y Boyer y Ducrot. ⁶⁶ | 44 |
| Esquema 14. Síntesis de la feromona de <i>A. nerii</i> según Guerrero <i>et al.</i> ⁶⁸ | 45 |
| Esquema 15. Síntesis de intermedios para la obtención de la feromona de <i>A. nerii</i> según Schmidt <i>et al.</i> ⁶⁹ | 46 |
| Esquema 16. Esquema retrosintético de la síntesis de la feromona sexual de <i>A. nerii</i> , a partir de intermedios 4-alquil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona. | 50 |
| Esquema 17. Esquema retrosintético para la obtención de derivados tosilato y fosfato de la cetolactona 120a y 120b a partir de diversos sustratos. | 51 |
| Esquema 18. Esquema retrosintético del biciclo 118 a partir de derivados 4-alquil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona 119 . | 52 |
| Esquema 19. Esquema retrosintético de la obtención de la feromona de <i>A. nerii</i> a partir del biciclo 118 . | 52 |
| Esquema 20. Esquema retrosintético para la obtención de intermedios 4-alquil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona 119 a partir de la cetolactona 127 . | 59 |
| Esquema 21. Esquema retrosintético para la obtención de la cetolactona 127 a partir del ácido de Meldrum. | 60 |
| Esquema 22. Síntesis de la cetolactona 127 a partir del ácido de Meldrum según Lerme <i>et al.</i> ⁷³ . | 61 |

- Esquema 23. Síntesis del derivado acil Meldrum **129** a partir del 3-hidroxiopropanonitrilo **123**. 62
- Esquema 24. Esquema retrosintético para la obtención de la cetolactona **127** a partir de la 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona. 63
- Esquema 25. Esquema sintético para la obtención de acilderivados **140a-c** a partir de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona **122**. 64
- Esquema 26. Esquema retrosintético de la obtención del de 3-oxopentan-5-olido **127** por ciclación a partir de zincatos. 67
- Esquema 27. Esquema sintético para obtener el 3-oxopentan-5-olido **127** a partir del intermedio **145**. 68
- Esquema 28. Esquema sintético para obtener el 3-oxopentan-5-olido **127** a través del intermedio **146**. 68
- Esquema 29. Esquema retrosintético de la obtención de la cetolactona **127** a partir del β -cetonitrilo **150** y del β -cetoester **151**. 70
- Esquema 30. Esquema sintético para obtener el 3-oxopentan-5-olido **127** a través del intermedio **150**. 71
- Esquema 31. Obtención de 5-hidroxi-3-oxopentanoato de etilo **151** a partir del 3-hidroxiopropanonitrilo **123**, mediante reacción de Blaise intermolecular, empleando las condiciones de reacción de Narkunan y Uang.⁹⁰ 72
- Esquema 32. Reacción de Blaise entre el bromuro **152** y el nitrilo **123**, empleando las condiciones de Prakash Rao *et al.*⁹⁵ 74
- Esquema 33. Reacción de Blaise entre el bromuro **152** y el nitrilo protegido **158**. 74

- Esquema 34. Nueva ruta sintética para la obtención de derivados enoltosilato y enolfosfato **120a-b** a partir del hidroxicetoéster protegido **159a**. 82
- Esquema 35. Obtención de derivados enoltosilato y enolfosfato **163a-b** a partir del hidroxicetoéster protegido **159a**. 83
- Esquema 36. Obtención de derivados enol tosilato y enol fosfato **120a-b** a partir de **163a-b**. 84
- Esquema 37. Reacción de acoplamiento de los derivados enol tosilato y enol fosfato **120a-b**. 87
- Esquema 38. Obtención del bromuro **166** a partir de etil levulinato **164**. 87
- Esquema 39. Obtención del bromuro **166** a partir de 2-acetil butirolactona **167**. 88
- Esquema 40. Reacciones de acoplamiento de los derivados **120a-b**, empleadas para optimizar las condiciones de reacción. 90
- Esquema 41. Obtención de la lactona **119a** a partir del derivado enol tosilato **120a**. 90
- Esquema 42. Obtención de las lactonas **119b** y **119c** a partir de **119a**. 91
- Esquema 43. Obtención de los intermedios biciclo **118a-c** a partir de las lactonas **119a-c**. 93
- Esquema 44. Reacción de cicloadición [2+2] entre la lactama quiral **174** y el ditiocetal **175**. 94
- Esquema 45. Cicloadición [2+2] entre 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **177** y 2-metilen-1,3-ditiano **178**. 95

- Esquema 46. Cicloadición [2+2] de las lactonas **32** y **169** con el 2-metilen-1,3-ditiano **178**. 95
- Esquema 47. Reacción de fotocicloadición de lactonas **32** y **177** con el vinil acetato **185**. 99
- Esquema 48. Reacciones de fotocicloadición [2+2] entre las lactonas **119** y el acetato de vinilo **185**. 101
- Esquema 49. Reacciones de fotocicloadición de las lactonas **119a-b** con sustratos vinil fosfato **188** y vinil silanos **190**. 103
- Esquema 50. Reacciones de fotocicloadición de las lactonas **119a-b** con etileno. 105
- Esquema 51. Reacción de fotocicloadición de la lactona **119b** con etileno, en presencia de **192**. 114
- Esquema 52. Transformación del biciclo **118b** en el biciclo **118c**, mediante reacción de Wittig. 116
- Esquema 53. Obtención de la dicetona acetilada **198** a partir del biciclo **118a**. 117
- Esquema 54. Obtención de la dicetona acetilada **198** de manera sucesiva a partir del biciclo **118a**. 118
- Esquema 55. Reacción de doble olefinación de la dicetona **199**, mediante la reacción de Lombardo. 119
- Esquema 56. Reacción de doble olefinación de **198**, mediante la reacción de Wittig. 120
- Esquema 57. Síntesis de la feromona de *A. nerii* a partir del nitrilo **123**. 127

Esquema 58. Uso del intermedio **120a** en la preparación de la feromona sexual de *A. nerii* y de las feromonas de agregación de *D. abbreviatus* y *T. lineatum*. 129

ABREVIATURAS

| | |
|---------------------|--|
| Ac | Grupo acetilo |
| acac | Grupo acetil acetonato |
| AcOEt | Acetato de Etilo |
| Ac ₂ O | Anhídrido acético |
| atm. | Atmósfera(s) |
| <i>n</i> BuLi | Butil litio |
| c | Cuadruplete |
| °C | Grados centígrados |
| Cat./Cataliz. | Catalítico/Catalizador |
| CC | Cromatografía en Columna |
| CCF/CCD (TLC) | Cromatografía en Capa Fina |
| CG | Cromatografía de Gases |
| CG-EM | Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas. |
| ¹³ C-RMN | Resonancia Magnética Nuclear de Carbono |
| d | Doblete |
| DCC | N,N'-diciclohexilcarbodiimida |
| DCM | Diclorometano |
| dd | Doble doblete |
| ddd | Doble doble doblete |
| DIBAL-H | Hidruro de diisobutilaluminio |
| DMAP | Dimetil amino piridina |
| DMF | Dimetil formamida |
| dt | Doble triplete |
| EM | Espectrometría de masas |
| EMAR | Espectrometría de masas de alta resolución |
| eq. | Equivalentes |
| EtOH | Etanol |
| Et ₂ O | Dietil éter |
| h | Hora(s) |
| ha | Hectárea |

| | |
|--------------------|--|
| HMPA | Hexametilfosforamida |
| ¹ H-RMN | Resonancia Magnética Nuclear de Protón |
| Hz | Herzio |
| hν | Energía (irradiación ultravioleta) |
| IE | Impacto electrónico |
| IPM | Manejo Integrado de Plagas |
| Kg | Kilogramo |
| LDA | Di-isopropil amiduro de litio |
| LiHMDS | Bis(trimetilsilil) amiduro de litio |
| m | Multiplete |
| M | Concentración molar (mol/L) |
| MeOH | metanol |
| MHz | Megaherzio |
| MOM | Grupo metoximetiléter |
| N | Concentración Normal (número equivalentes/L) |
| nm | Nanómetros |
| NMI | N-metilimidazol |
| NMP | N-metil-2-pirrolidona |
| ppm | Partes por millón |
| ⁱ PrO | Grupo isopropóxido |
| ⁱ PrOH | Isopropanol |
| Pyr | Piridina |
| Rend. | Rendimiento |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| t | Triplete |
| t.a. | Temperatura ambiente |
| TBAF | Fluoruro de tetrabutylamonio |
| TBDMS | Grupo <i>terc</i> -butildimetilsilano |
| TBDMSCl | Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsilano |
| TBDPS | Grupo <i>terc</i> -butildifenilsilano |
| TBDPSCI | Cloruro de <i>terc</i> -butildifenilsilano |
| td | Triple doblete |
| TFA | Ácido trifluoroacético |

| | |
|-------|---------------------------------------|
| THF | Tetrahidrofurano |
| THP | Tetrahidropirano |
| Tm | Tonelada métrica |
| TMEDA | Tetrametiletilendiamina |
| TMS | Grupo trimetilsilano |
| TMSCl | Cloruro de trimetilsilano |
| Ts | Grupo <i>p</i> -toluen sulfonilo |
| TsCl | Cloruro de <i>p</i> -toluen sulfonilo |
| TsOH | Ácido <i>p</i> -toluen sulfónico |
| s | Singlete |
| sa | Singlete ancho |
| W | Vatios |

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Uso de plaguicidas biorracionales para el control de plagas.

A nivel mundial se han identificado más de 60.000 especies dañinas para los cultivos, entre insectos, ácaros, especies fitopatógenas y malezas,¹ las cuales pueden ocasionar anualmente considerables pérdidas en la producción agrícola. Se considera que las plagas que no se controlan suficientemente producen unas pérdidas estimadas en torno al 40% en el rendimiento global de cultivos en pre-cosecha, mientras que un 20% adicional puede perderse en post-cosecha.² Solamente los insectos son capaces de ocasionar la destrucción de hasta un tercio de la producción mundial de alimentos.³

El manejo de plagas agrícolas en los países industrializados se ha basado en el uso intensivo de plaguicidas químicos sintéticos desde la década de 1960, que junto a la mejora de técnicas agrícolas como el riego, la mecanización y la fertilización, han contribuido a aumentar los rendimientos de los cultivos.² Sin embargo, el uso de estos productos es cada vez más restringido debido a una mayor conciencia medioambiental unida a una mayor presión legislativa para que sean reemplazados o se reduzca el uso de éstos, pero manteniendo la calidad de los productos agrícolas y el rendimiento de los cultivos.

¹ Zhang W.; Jiang F.; Ou, J. (2011). Global pesticide consumption and pollution: with China as a focus. *Proc. Int. Acad. Ecol. Environ. Sci.*, 1(2):125-144.

² Chandler D.; Bailey A.S.; Mark-Tatchell G.; Davidson G.; Greaves J.; Grant W.P. (2011). The development, regulation and use of biopesticides for integrated pest management. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 366: 1987-1998.

³ Witzgall P.; Kirsch P.; Cork A. (2010). Sex Pheromones and Their Impact on Pest Management. *J. Chem. Ecol.*, 36: 80-100.

A lo largo de la década de 1970 se desarrolló el Manejo Integrado de Plagas⁴ (IPM, por sus siglas en inglés), el cual incluye los diversos métodos y combina métodos químicos y biológicos, junto a técnicas agrícolas para el control de las plagas. En general, su primer objetivo es la aplicación de medidas preventivas y vigilancia de cultivos antes de llegar al uso de algunas técnicas más desarrolladas para lograr el control de las mismas.⁵

Muchos de los métodos alternativos a los plaguicidas convencionales del IPM se basan en el uso de plaguicidas biorracionales, los cuales incluyen: sustancias derivadas de fuentes naturales tales como animales, plantas, microorganismos o ciertos minerales,⁶ sintéticas idénticas a las de origen natural o derivados de éstas. Estos plaguicidas biorracionales afectan a las plagas a través de relaciones predatorias, parásitas o químicas.⁷ En general se pretende que sean sustancias biodegradables, que no alteren el equilibrio de los ecosistemas cercanos y que presenten pocas o nulas restricciones toxicológicas.

1.1.1. Plaguicidas biorracionales en IPM.

Los plaguicidas biorracionales en general han recibido mucha atención e interés en las técnicas de protección de cultivos y el manejo de plagas en todo el mundo. Se caracterizan por tener un perfil toxicológico más respetuoso que el de la mayoría de los

⁴ Bisignanesia V.; Borgas M.S. (2007). Models for integrated pest management with chemicals in atmospheric surface layers. *Ecol. Model.*, 201: 2–10.

⁵ Zarbin P.H.; Villar J.A.F.P.; Corrêa A.G. (2007). Insect Pheromone Synthesis in Brazil: an Overview. *J. Braz. Chem. Soc.*, 18(6): 1100–1124.

⁶ United States Environmental Protection Agency EPA. (2017). What are Biopesticides? [en línea]. Disponible en: < <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/what-are-biopesticides>>. [consultada el 30 de marzo de 2017].

⁷ Czaja K.; Góralczyk K.; Struciński P.; Hernik A.; Korcz W.; Minorczyk M.; Łyczewska M.; Ludwicki J.K. (2015). Biopesticides-towards increased consumer safety in the European Union. *Pest. Manag. Sci.*, 71: 3–6.

plaguicidas sintéticos, por su alta selectividad y especificidad, y por no tener un impacto negativo sobre los organismos que no son su objetivo. Su tiempo de vida media es corto, y algunos, como los semioquímicos, se usan en dosis relativamente pequeñas en ciertas técnicas; además producen poco o ningún residuo tóxico y los costos de desarrollo pueden ser comparables o más bajos que los de los plaguicidas químicos sintéticos convencionales.^{2,7} En general pueden dividirse en tres grandes grupos dependiendo del origen de las sustancias utilizadas:²

a) Microorganismos: Estos incluyen virus, oomicetos, protozoos, bacterias y hongos. Dentro de este grupo el más empleado es la bacteria *Bacillus thuringiensis* Berliner (Bt), con la que se puede controlar ciertos insectos, usando diferentes cepas con interés comercial.^{8a} Por ejemplo, *B. thuringiensis* subespecie *kurstaki* (Btk) generalmente se usa contra los primeros estadíos larvarios de lepidópteros; las cepas de *B. thuringiensis* subespecie *aizawai* (Bta) se usan contra larvas de especies del género *Spodoptera* y de la especie *Plutella xylostella* (Linnaeus, 1758 (Lepidoptera: Plutellidae)); las cepas de la subespecie *israelensis* (Bti) se usan contra mosquitos y simúlidos; las cepas de la subespecie *tenebrosis* (Btt) se usa para el control de coleópteros.^{8b}

b) Bioquímicos: Existen muchos ejemplos de productos naturales o mezclas de éstos usados como biocidas, muchos de ellos obtenidos a partir de plantas como la rotenona, aislada de *Lonchocarpus nicou* Aubl. D.C. (Fabaceae), derivados de nicotina, aislada de *Nicotiana tabacum* L., los cuales no sólo afectan a las plagas de interés sino también a otros organismos que no son

^{8 a} Kumar S.; Chandra A.; Pandey K.C. (2008). *Bacillus thuringiensis* (Bt) transgenic crop: An environment friendly insect-pest management strategy. *J. Env. Biol.*, 29(5): 641-653. **b**) Ruiu L. (2015). Insect Pathogenic Bacteria in Integrated Pest Management. *Insects*, 6: 352-367. Y algunas referencias incluídas en este artículo.

objetivo tales como polinizadores,⁹ o las piretrinas (como la piretrina I) aisladas de las flores de plantas del género *Chrysanthemum*, que también presentan alta actividad como insecticida pero con una baja toxicidad para los mamíferos (figura 1).² Otros ejemplos provienen de origen marino, algunos usados como insecticidas en algunas partes del mundo, como la Nereistoxina aislada del gusano marino *Lumbriconereis heteropoda* Marenzeller.¹⁰

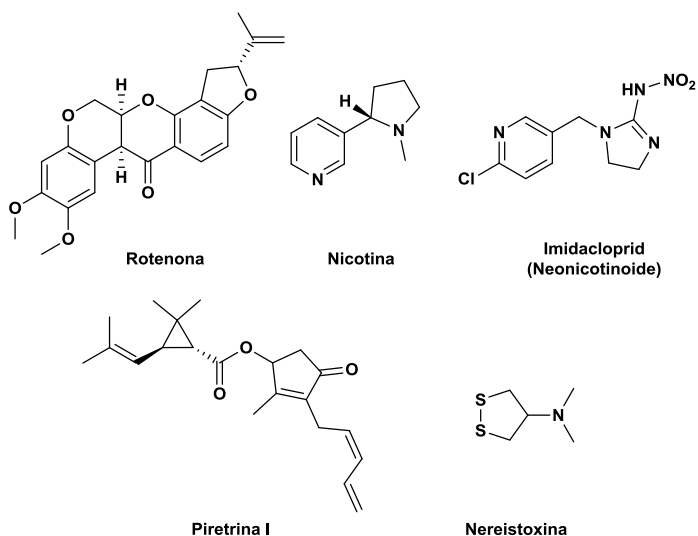


Figura 1. Ejemplo de metabolitos secundarios usados como plaguicidas biorracionales.

c) Semioquímicos: Estas sustancias se utilizan frecuentemente en IPM, tanto en cultivos como en productos almacenados. La utilización de estos semioquímicos en el manejo integrado de plagas está basada en la aplicación de tres tipos de técnicas. En la primera de ellas se aprovecha la atracción de individuos de la especie a un punto o trampa mediante el uso de

⁹ Blacquièrè T.; Smagghè G.; van Gestel C.A.M.; Mommaerts V. (2012). Neonicotinoids in bees: a review on concentrations, side-effects and risk assessment. *Ecotoxicology*, 21(4): 973–992.

¹⁰ Peng J.; Shen X.; El Sayed K.; Dunbar D.; Perry T.; Wilkins S.; Hamann M. (2003). Marine Natural Products as Prototype Agrochemical Agents. *J. Agric. Food Chem.*, 51: 2246–2252.

feromonas sexuales, de agregación o atrayentes de tipo alimenticio para provocar una afectación en la plaga mediante el uso de organismos entomopatógenos o sustancias químicas. En la segunda de ellas, la atracción hacia una trampa se utiliza para monitorizar el tamaño de la población de la plaga y por tanto el nivel de infestación. Y por último, la feromona sexual puede utilizarse para provocar la interrupción de las cópulas mediante la técnica de confusión sexual (en inglés, *mating disruption*).^{11a,b}

De manera particular, en algunos países como Estados Unidos, Australia, México, China, Sudafrica, entre otros, se reconoce a las plantas modificadas genéticamente como uno de los componentes del IPM,^{12a} como por ejemplo las plantas modificadas genéticamente para expresar las toxinas de *Bacillus thuringiensis* tales como cultivos de algodón, maíz, patata y arroz.^{12b}

En general, los plaguicidas biorracionales tienen un potencial demostrado para el control de plagas y están siendo utilizados en todo el mundo. Particularmente en el mercado estadounidense se comercializan más de 200 de estos productos, mientras que en la Unión Europea sólo 60. Actualmente se estima que la producción mundial de plaguicidas biorracionales supera las 3.000 toneladas anuales.¹³ Uno de los mayores obstáculos que deben superar los plaguicidas biorracionales para competir con

¹¹ **a)** El-Shafie H.A.F.; Faleiro J.R. (2017). Chapter 1. Semiochemicals and Their Potential Use in Pest Management. 3–22. Editado por: Shields, Vonnie D.C. **En:** Biological Control of Pest and Vector Insects. 347 pp. **b)** Baker T.C.; Zhu J.J.; Millar J.G. (2016). Delivering on the Promise of Pheromones. *J. Chem. Ecol.*, 42: 553–556.

¹² **a)** Chandler D.; Davidson G.; Grantb W.P.; Greavesb J.; Tatchell G.M. (2008). Microbial biopesticides for integrated crop management: an assessment of environmental and regulatory sustainability. *Trends Food Sci. Tech.*, 19: 275–283. **b)** Kos M.; van Loon J.J.A.; Dicke M.; Vet L.E.M. (2009). Transgenic plants as vital components of integrated pest management. *Trends Biotechnol.*, 27(11): 621–627.

¹³ Kumar S.; Singh A. (2015). Biopesticides: Present Status and the Future Prospects. *J. Fertil. Pestic.*, 6(2): e129.

los plaguicidas convencionales como una alternativa en el control de plagas reside en el proceso de aprobación y regulación.

En la Unión Europea los plaguicidas biorracionales están sujetos a las mismas normas para registro que los plaguicidas sintéticos convencionales, utilizando la definición de plaguicidas biorracionales de la OCDE (Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo, por sus siglas en inglés).^{7,14} Mientras que en USA, la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés) ha ayudado a acelerar el uso de los plaguicidas biorracionales mediante una regulación menos estricta, separándolos en dos categorías generales, los plaguicidas convencionales y los plaguicidas bioquímicos/microbianos.⁶ En todo caso, en la aplicación de los plaguicidas biorracionales a gran escala en la protección de cultivos hay que considerar el coste de aplicación en relación con los beneficios obtenidos del cultivo.⁷

1.1.1.1. *Uso de semioquímicos en IPM: Feromonas.*

Los semioquímicos son sustancias excretadas por animales o plantas con el fin de transmitir información o tener una influencia de una manera determinada en el comportamiento de un individuo de la misma especie o de otra especie diferente, usualmente con propósitos de defensa, alarma, marcaje o atracción, tanto con fines de apareamiento como de agregación.⁷ Se caracterizan por poseer una alta especificidad y una dosis baja de actuación en campo, por lo que en general se considera que poseen niveles de riesgo extremadamente bajos para los humanos.¹⁴

Estas sustancias se pueden dividir en dos grandes grupos: los *aleloquímicos* si las interacciones implicadas se dan entre

¹⁴ Neale M. (2000). The regulation of natural products as crop-protection agents. *Pest. Manag. Sci.*, 56: 677-680.

organismos de especies diferentes (que a su vez se subdividen en alomonas, kairomonas y sinomonas) y las *feromonas* si las interacciones son entre organismos de la misma especie (clasificadas según su acción en feromonas de alarma, de agregación o sexuales).¹⁵ Los semioquímicos más ampliamente utilizados para la protección de cultivos son las feromonas de insectos, particularmente las feromonas sexuales, las cuales se usan en el control de plagas como atrayentes o disruptores de la comunicación.¹⁶

El papel de las feromonas en la sanidad vegetal es reducir las poblaciones de las plagas y paralelamente el daño a los cultivos.¹⁵ Con este objetivo se utilizan diferentes técnicas para el seguimiento y detección de las poblaciones de plagas donde se emplean trampas de *capturas* para disminuir las poblaciones de plagas, especialmente cuando se emplean feromonas emitidas por machos para atraer las hembras hacia la trampa y disminuir la puesta de huevos, *sistemas de atracción y muerte* que utilizan una mezcla de la feromona junto con una sustancia o agente tóxico (insecticida, agente patógeno o un compuesto esterilizante) o técnica de *confusión sexual*, con la que se interrumpe el apareamiento de insectos, liberando una cantidad de feromona sexual en una área grande para enmascarar los gradientes de feromonas emitidos por las hembras de éstos.^{11b}

El uso de feromonas para el control de insectos se propuso a partir del descubrimiento de la feromona sexual del gusano de seda (*Bombyx mori* Linnaeus (Lepidoptera:Bombycidae)) en 1959,¹⁷ la cual fue la primera feromona caracterizada

¹⁵ Heuskin S.; Verheggen F.J.; Haubruge E.; Wathélet J.; Lognay G. (2011). The use of semiochemical slow-release devices in integrated pest management strategies. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, 15(3): 459–470.

¹⁶ Seiber J.N.; Coats J.; Duke S.O.; Gross A.D. (2014). Biopesticides: State of the Art and Future Opportunities. *J. Agric. Food Chem.*, 62: 11613–11619.

¹⁷ Butenandt A., Beckmann R.; Hecker E. (1961). Über den Sexuallockstoff des Seidenspinners, I. Der biologische Test und die Isolierung des reinen Sexuallockstoffes Bombykol. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, 324(1): 71–83.

químicamente y se identificó como (10*E*,12*Z*)-hexadecadien-1-ol, bombykol **1** (figura 2) y que es considerada la más importante feromona usada en el control de plagas.^{11a}

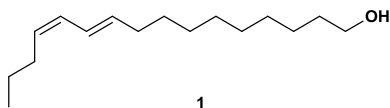


Figura 2. Estructura de la feromona sexual del gusano de seda *Bombyx mori*.

El número de feromonas que se utiliza desde entonces para el control de plagas ha crecido considerablemente sin que haya evidencia de efectos adversos sobre la salud de humanos, organismos que no son objetivo o el medio ambiente. Las feromonas sexuales, especialmente las de insectos del orden Lepidópteros, son los semioquímicos más usados para estas técnicas de control, destacando también el uso de feromonas de agregación de insectos del orden Coleóptera en el control de plagas en cultivos de interés comercial.^{11b}

El amplio uso llevado a cabo de los pesticidas en los últimos 40 años ha provocado probablemente un abaratamiento de su coste. Sin embargo, en el caso de las feromonas, su aplicación práctica en el control de plagas sigue estando en muchos casos supeditada al precio de síntesis de la feromona, lo que generalmente depende a su vez de su complejidad estructural, la disponibilidad de productos de partida baratos para abordar su síntesis, así como de disponer de dispositivos eficientes para su correcta dosificación. Por lo tanto, para poder extender el uso de este tipo de productos más respetuosos con el medio ambiente, es necesario el desarrollo de nuevas rutas de síntesis que permitan un acceso asequible a este tipo de compuestos.³

1.1.1.2. *Feromonas sexuales para el control de plagas*

En la mayoría de los casos, las feromonas sexuales son compuestos emitidos por hembras vírgenes cuando se encuentran en período de apareamiento con el objetivo de atraer a los machos.¹⁸ La elucidación estructural de estas feromonas sexuales y su posterior síntesis en laboratorio ha permitido imitar y/o interrumpir la comunicación entre machos y hembras, retrasando, reduciendo o evitando así la fertilización de estas últimas.

Como se ha comentado anteriormente, las técnicas empleadas con feromonas sintéticas para el manejo de plagas son tres fundamentalmente. En primer lugar para la monitorización de poblaciones de insectos,³ en segundo lugar para atrapar masivamente a estos insectos en trampas disminuyendo así la población de machos, y en tercer lugar para provocar confusión sexual en los machos de la especie.

Es sin duda esta última estrategia la más desarrollada y utilizada para el control de plagas, en la que la feromona sexual sintética se libera a través de dispensadores cargados de la misma, ubicados sobre un área de cultivos amplia, para interferir así con la comunicación química necesaria para el encuentro entre el macho y la hembra. El éxito de esta técnica puede requerir del estudio particular de una serie de datos o de parámetros particulares para cada especie como son: el momento de la liberación de las sustancias químicas, la velocidad de liberación requerida de las mismas, la proporción correcta de sustancias implicadas y la concentración umbral a alcanzar para cada plaga en cuestión.¹⁹

¹⁸ Copping L.G.; Menn J.J. (2000). Biopesticides: a review of their action, applications and efficacy. *Pest. Manag. Sci.*, 56: 651 - 676.

¹⁹ Yew J.Y.; Chung H. (2015). Insect pheromones: An overview of function, form, and discovery. *Prog. Lipid Res.*, 59: 88-105.

El uso comercial de estas técnicas de confusión sexual sólo fue posible después de que se desarrollase la síntesis a gran escala de varias feromonas. La Codlemona, (*E,E*)-8,10-dodecadien-1-ol **2** (figura 3), es uno de los ejemplos más representativos del uso de feromonas sexuales en el control integrado de plagas. Constituye el compuesto principal de la feromona del gusano de la manzana *Cydia pomonella* (Linnaeus) (Lepidoptera:Tortricidae) y permite un control efectivo de esta plaga en la etapa de crecimiento. Durante 2010 este producto tuvo una producción industrial estimada de 25.000 kg por año con un precio inferior a 1.000 USD/kg,³ los cuales se utilizaron en el tratamiento de una superficie aproximada de 210.000 hectáreas.

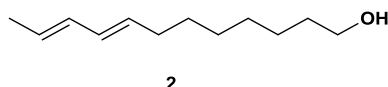


Figura 3. Estructura de la feromona sexual del gusano de la manzana *Cydia pomonella*.

Otras de las feromonas sexuales muy empleadas a nivel mundial para tratamiento de confusión sexual es el acetato de (*7E,9Z*)-dodecadien-1-ilo **3** (figura 4), feromona de la polilla del racimo *Lobesia botrana* (Denis & Schiffermüller) (Lepidoptera:Tortricidae). En 2011 se alcanzó un área de 140.000 ha de viñedos tratadas en Europa para el control de *L. botrana* y *Eupoecilia ambiguella* (Hübner) (Lepidoptera:Tortricidae).²⁰ Por otro lado, el (*7R, 8S*)-*cis*-2-metil-7,8-epoxioctadecano, (+)-disparlure **4**, es el componente principal de la feromona de la polilla gitana *Lymantria dispar* (Linnaeus) (Lepidoptera:Tortricidae) cuyo uso como feromona de confusión sexual alcanzó más de 120.000 ha por año en Estados Unidos.²¹

²⁰ Ioriatti C.; Anfora G.; Tasin M.; De Cristofaro A.; Witzgall P.; Lucchi A. (2011). Chemical ecology and management of *Lobesia botrana* (Lepidoptera: Tortricidae). *J. Econ. Entomol.*, 104: 1125–1137.

²¹ Onufrieva K.S.; Thorpe K.W.; Hickman A.D.; Leonard D.S.; Roberts E. A.; Tobin P.C. (2013). Persistence of the Gypsy Moth Pheromone, Disparlure, in the Environment in Various Climates. *Insects*, 4: 104–116.

Un ejemplo más específico es el del barrenador del arroz (*Chilo suppressalis*, Walker (Lepidoptera:Pyralidae)), una plaga de especial relevancia en España,²² cuya feromona está compuesta principalmente por una mezcla de tres compuestos (Z)-11-hexadecenal **5a**, (Z)-13-octadecenal **5b** y (Z)-9-hexadecenal **5c**.²³ Su uso para confusión sexual alcanzó una superficie de 20.000 ha. en España durante 2010.³

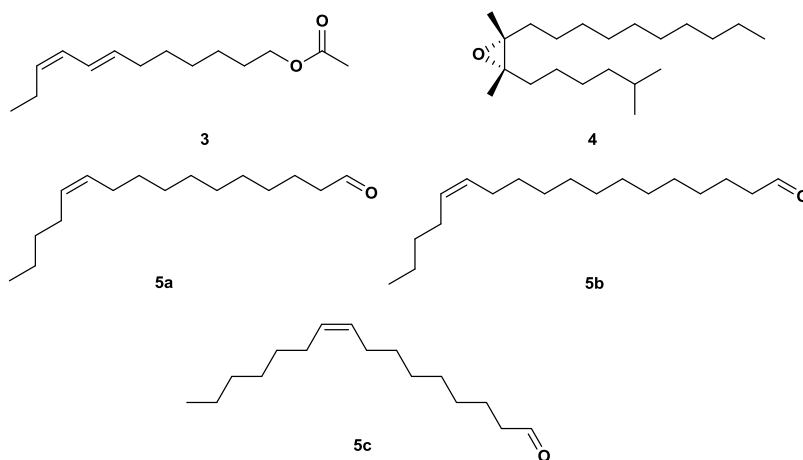


Figura 4. Estructuras de otras feromonas sexuales empleadas para tratamiento de confusión sexual.

Los ejemplos de feromonas sexuales que pueden ser empleadas en técnicas de confusión sexual o en técnicas de atracción y muerte son variados. Los buenos resultados obtenidos en cuanto al control de plagas las mantienen como una herramienta clave en el IPM.^{3,17,24}

²² Vacas S.; Alfaro C.; Navarro-Llopis V.; Zarzo M.; Primo J. (2009). Study on the Optimum Pheromone Release Rate for Attraction of *Chilo suppressalis* (Lepidoptera: Pyralidae). *J. Econ. Entomol.*, 102(3):1094–1100.

²³ El-Sayed A.M. (2017). The Pherobase: Database of Insect Pheromones and Semiochemicals. <<http://www.pherobase.com>>. [consultada el 7 de abril de 2017].

²⁴ Rosell G.; Quero C.; Coll J.; Guerrero A. (2008). Biorational insecticides in pest management. *J. Pestic. Sci.*, 33(2): 103–121.

1.2. Síntesis de Feromonas.

La estructura de las feromonas es muy variada, no solo presentan cadenas lineales con insaturaciones con geometría definida, como es el caso de la mayoría de feromonas de insectos de los lepidópteros (figuras 2–4), los cuales representan el orden de insectos donde mayor número de estos compuestos han sido publicados,²⁵ si no que las estructuras pueden ser ramificadas o cíclicas como en algunos otros órdenes de insectos, pudiendo además contener diversos grupos funcionales y estereocentros (como las mostrada en la figura 5). Actualmente existe un gran número de semioquímicos descritos y pueden ser consultados en la base de datos *Pherobase*,²³ en la cual se citan más de 8.000 compuestos entre feromonas y semioquímicos.

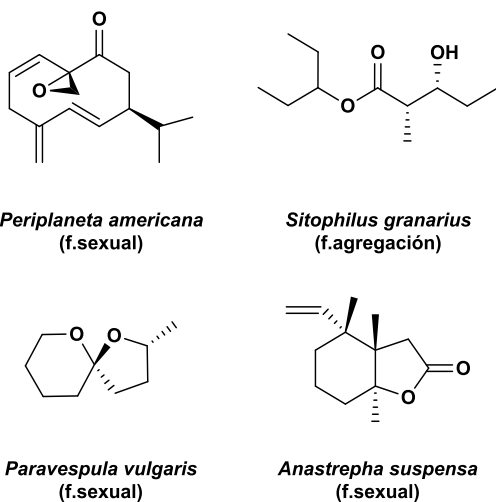


Figura 5. Ejemplo de la diversidad estructural presente en las feromonas.

La asignación de la configuración absoluta de los centros quirales presentes en las estructuras de las feromonas ha representado siempre uno de los puntos clave en la elucidación

²⁵ Ando T.; Inomata S.I.; Yamamoto M. (2004). Lepidopteran Sex Pheromones. *Top. Curr. Chem.*, 239: 51–96.

estructural completa de estos compuestos. Debido a que las feromonas suelen aislarse en muy pequeñas cantidades (varios ng a μg), y en ocasiones se hace necesaria una etapa previa de aislamiento y purificación de la misma, la asignación de la configuración de los centros quirales mediante los métodos convencionales puede presentar dificultades. La síntesis de estas moléculas ha sido en muchos casos una herramienta inestimable que ha permitido contar con una cantidad suficiente de feromona para la correcta elucidación de su estructura. En algunos casos incluso esta elucidación se realiza de manera bioguiada a través de la respuesta de individuos de una especie a los diversos estereoisómeros sintetizados de una misma molécula.^{26a} Un ejemplo de esto lo constituye el bombykol **1** (figura 2), la primera de las feromonas identificadas, que a pesar de ser una molécula sencilla con isomería *cis/trans*, requirió de la extracción y posterior purificación del extracto de 500.000 glándulas abdominales de hembras vírgenes de *Bombyx mori* para su caracterización inicial.¹⁹

La síntesis de feromonas ha permitido profundizar en estudios de relación estructura-actividad de estereoisómeros, así como la corrección de estructuras erróneamente asignadas para algunas feromonas. Asimismo, ha permitido la realización de ensayos biológicos en campo para el control de plagas.^{26b} Uno de los pioneros en los estudios de síntesis de feromonas es el profesor Kenji Mori, que ha recopilado diversos ejemplos de la química de feromonas a través de los años,^{26a-f} revisando las metodologías sintéticas diversas empleadas para obtener de manera eficiente estos compuestos en laboratorio.

^{26 a)} Mori K. (2014). Stereochemical studies on pheromonal communications. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, 90(10): 373–388. **b)** Mori K. (2004). Pheromone Synthesis. *Top. Curr. Chem.*, 239: 1–50. **c)** Mori K.; Tashiro T. (2004). Useful Reactions in Modern Pheromone Synthesis. *Curr. Org. Synth.*, 1: 11–29. **d)** Mori K. (2005). Organic Synthesis in Pheromone Science. *Molecules*, 10: 1023–1047. **e)** Mori K. (2007). Significance of chirality in pheromone science. *Bioorg. Med. Chem.*, 15: 7505–7523. **f)** Mori K. (1997). Pheromones: synthesis and bioactivity. *Chem. Commun.*, 1153–1158.

Es en 1973 cuando Mori presenta la primera asignación de la configuración absoluta de una feromona a partir de una síntesis enantioselectiva, trabajando con la feromona sexual de la hembra del escarabajo *Trogoderma inclusum* Le Conte (Coleoptera: Dermestidae) (figura 5). Partiendo del (*S*)-2-metilbutan-1-ol **6** obtuvo el (*S*)-14-metil-*cis*-8-hexadec-en-1-ol **7**, el cual se mostró inactivo frente a los insectos, asignando la estructura correcta de la feromona como (*R*)-14-metil-*cis*-8-hexadec-en-1-ol **8**.^{26e,f}

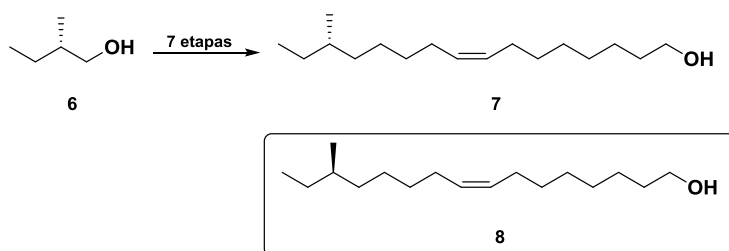


Figura 6. Feromona del escarabajo *Trogoderma inclusum* y síntesis propuesta por Mori.^{26e,f}

Actualmente se obtienen por medio de la síntesis un amplio número de feromonas naturales, las cuales pueden usarse en la protección de cultivos. Como se ha comentado anteriormente, cada especie de insecto tiene su propia feromona formada por uno o varios compuestos mezclados en una proporción determinada.²⁷ Debido a su moderada o alta volatilidad, en la mayor parte de los casos provocan un efecto atractivo a distancias considerables de la fuente de emisión, siendo efectivas a concentraciones muy bajas en el caso de la técnica de monitorización de poblaciones.

En las técnicas de seguimiento de poblaciones, o de atracción y muerte, las cuales emplean una baja cantidad de feromona por hectárea (desde pocos miligramos a algunos gramos), los buenos resultados obtenidos han permitido la

²⁷ Symonds M.R.; Elgar M.A. (2008). The evolution of pheromone diversity. *Trends Ecol. Evol.*, 23(4): 220-228.

creación de un mercado relativamente importante para las feromonas. Sin embargo, en la técnica de confusión sexual, donde el uso de feromona por hectárea es algo más elevado (entre 150 a 200 gramos por hectárea), su uso como plaguicidas biorracionales depende en gran medida tanto de la eficiencia de la aplicación así como de disponer de una síntesis económicamente competitiva que permita disponer de la cantidad adecuada de feromona.²⁸

Por lo tanto, en el momento de plantear la síntesis de una feromona, especialmente si se propone con el objetivo de ser usada comercialmente, se deben tener en cuenta algunos factores como la disponibilidad, el coste de los materiales de partida, y la enantiopureza requerida, aunque en muchas especies el uso de estas sustancias como racemato no implica una merma en la eficacia de la feromona, es decir, el enantiómero no presenta un efecto antagonista, lo que puede llevar asociado un menor coste sintético.

Un ejemplo de todo esto podemos encontrarlo en la codlemona **2** (figura 3), cuyo precio a comienzo de los años noventa era demasiado elevado para aplicaciones comerciales en grandes áreas, pero el desarrollo de una ruta sintética a gran escala permitió su posterior comercialización. Como se mencionó anteriormente, la producción anual de esta feromona es del orden de 25 toneladas y su precio está por debajo de 1.000 US/kg.³ Aunque existen muchos ejemplos de rutas sintéticas eficientes para obtener feromonas de interés agrícola, la investigación acerca de la obtención de estos compuestos debe tener un desarrollo continuo que permita generar más interés y conocimiento, promoviendo el uso de estas sustancias naturales para control de plagas, abaratando costes de producción y haciéndolas más atractivas a nivel comercial.

²⁸ Kurbanli K.; Ahmetli G.; Tarlan E. (2009). Synthesis of Biologically Active and Environmental Friendly Insect Pesticides: Pheromones. *Asian J. Chem.*, 21(3): 1903–1909.

1.3. Feromonas que contienen un anillo de ciclobutano en su estructura.

En general, las estructuras de feromonas aisladas hasta el momento que contienen un anillo de ciclobutano son o bien de agregación o bien sexuales, y pueden encontrarse en las familias de coleópteros o hemípteros respectivamente. Pueden clasificarse en función de su estructura como de tipo grandisol, aislado por primera vez como feromona de agregación de la especie *Anthonomus grandis* Boheman (Coleoptera:Curculionidae) o maconeliol, aislado por primera vez como un éster de la especie *Maconellicoccus hirsutus* (Green) (Hemiptera:Pseudococcidae) (Figura 7).

Ambos alcoholes pertenecen a la familia de los monoterpenos. Sin embargo, desde el punto de vista biosintético (figura 7), el grandisol puede considerarse proveniente de una ciclación de un monoterpeno regular por condensación cabeza-cola de una unidad de pirofosfato dimetil alilo y otra de pirofosfato isopentenilo para dar un ciclobutano con sustitución de tipo 1,1,2, mientras que en el caso del maconeliol, la unión de estas dos unidades es irregular, obteniéndose un ciclobutano con sustitución de tipo 1, 2,2,3.

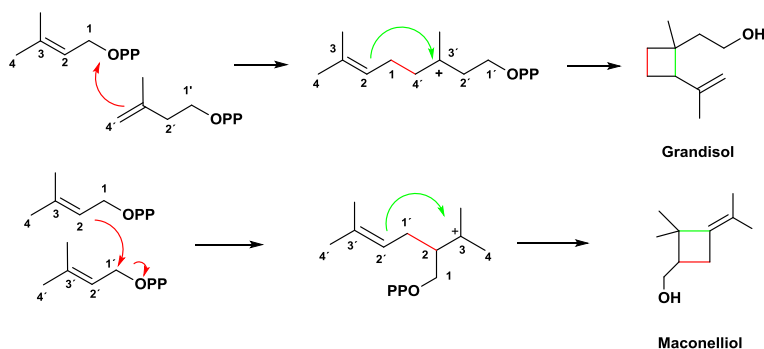


Figura 7. Esquema biosintético del grandisol y del maconeliol.

a) Feromonas con anillo de ciclobutano sustituido tipo 1,1,2. Grandisol y derivados.

Todos los compuestos hasta el momento aislados dentro de este grupo son monoterpenos, con la única excepción de la feromona sexual de *Aspidiotus nerii* (Bouche) (Hemiptera: Pseudococcidae) **9**, cuya estructura pertenece a los sesquiterpenos y será tratada con detalle más adelante. Como se ha comentado en el párrafo anterior, uno de los ejemplos más conocidos en este grupo es el grandisol o (+)-*cis*-2-isopropenil-1-metilciclobutanoetanol **10**. Este compuesto fue identificado y descrito por primera vez en 1969, y es el constituyente principal de la feromona de agregación del picudo del algodónero *Anthonomus grandis*.²⁹ El grandisol o (+)-*cis*-2-isopropenil-1-metilciclobutanoetanal **11**, producto de oxidación del grandisol, fue descrito en 1983 como feromona de agregación de dos gorgojos *Pissodes strobi* Peck y *Pissodes nemorensis* Genmar (Coleoptera:Curculionidae).

Asimismo, los enantiómeros del grandisol y del grandisal, también se encuentran presentes en las feromonas de *P. strobi* y *P. nemorensis*;³⁰ el enantiómero del grandisol es uno de los cuatro componentes de la feromona del gorgojo de la pecana *Curculio caryae* Horn (Coleoptera:Curculionidae).³¹ Por último, el ácido grandisoico o ácido (+)-(1*R*,2*S*)-1-metil-2-(1-metiletenil)ciclobutanoacético **12**, es el componente principal de

²⁹ Zhang A.; Amalin D.; Shirali S.; Serrano M.S.; Franqui R.A.; Oliver J.E.; Klun J.A.; Aldrich J.R.; Meyerdirk D.E.; Lapointe S.L. (2004). Sex pheromone of the pink hibiscus mealybug, *Maconellicoccus hirsutus*, contains an unusual cyclobutanoid monoterpene. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 101(26): 9601–9606.

³⁰ Hibbard B.E.; Webster F.X. (1993). Enantiomeric Composition of Grandisol and Grandisal Produced by *Pissodes strobi* and *P. nemorensis* and Their Electroantennogram Response to Pure Enantiomers. *J. Chem. Ecol.*, 19(1): 2129–2141.

³¹ Hedin P.A.; Dollar D.A.; Collins J.K.; Dubois J.G.; Mulder P.G.; Hedger G.H.; Smith M.W.; Eikenbary R.D. (1997). Identification of Male Pecan Weevil Pheromone. *J. Chem. Ecol.*, 23(4): 965–977.

la feromona de agregación del gorgojo de la ciruela *Conotrachelus nenuphar* (Herbst) (Coleoptera:Curculionidae).³²

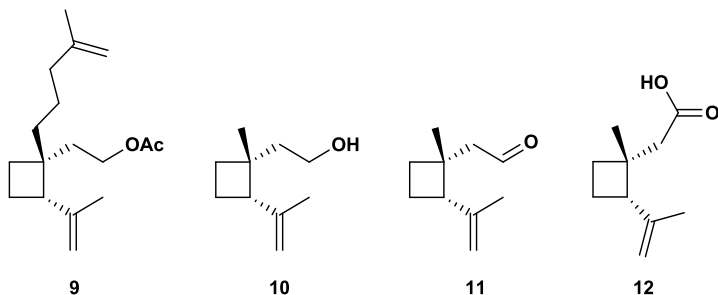


Figura 8. Ejemplos de feromonas sexuales con un anillo de ciclobutano con sustitución tipo 1,1,2.

b) Feromonas con anillo de ciclobutano con sustitución tipo 1,2,2,3. Planoccociol y maconeliol.

En 1981 se identificó el acetato de (1*R*,3*R*)-(+)-*cis*-2,2-dimetil-3-isopropenilciclobutanometilo **13** (Figura 9) como la feromona sexual de la cochinilla de cítricos *Planococcus citri* Risso (Hemiptera:Pseudococcidae). El alcohol derivado de este éster se denomina planoccociol. Relacionada con la anterior feromona, en 2003 se identificó el 3-metil-3-butenato de [(1*R*,3*R*)-3-isopropenil-2,2-dimetilciclobutil]metilo **14** como el constituyente de la feromona sexual de *Pseudococcus cryptus* Hempel (Hemiptera:Pseudococcidae).

³² Eller F.J.; Bartelt R.J. (1996). Grandisoic acid, a male-produced aggregation pheromone from the plum curculio, *Conotrachelus nenuphar*. *J. Nat. Prod.*, 59: 451-453.

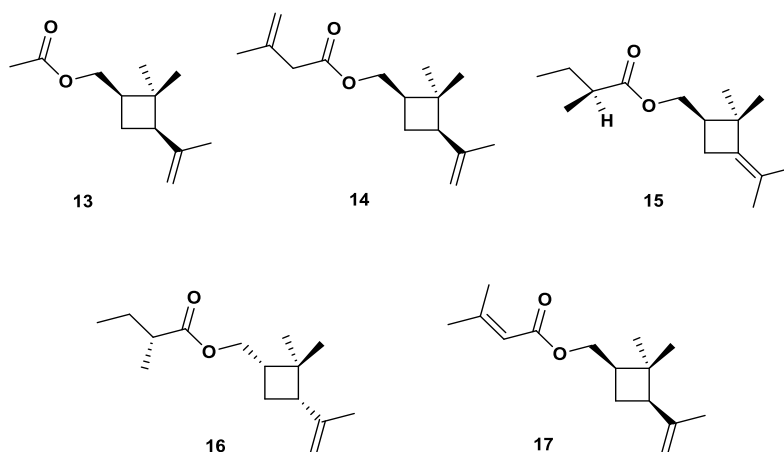


Figura 9. Ejemplos de feromonas sexuales con un anillo de ciclobutano trisustituido.

Un año más tarde, en 2004, se describió el compuesto (*S*)-2-metilbutanoato de [(*R*)-2,2-dimetil-3-(1-metiletilideno)ciclobutil]metilo, también llamado (*R*)-maconelliil (*S*)-2-metilbutanoato **15**, como uno de los principales constituyente de la feromona sexual de la cochinilla rosada del hibisco (*Maconellicoccus hirsutus*). El alcohol derivado de este éster, con la misma sustitución en el anillo de ciclobutano que el planocociol pero con un doble enlace endo, se denomina maconeliol.²⁹

En 2012 se identificó el (*R*)-2-metilbutanoato de [(1*S*,3*S*)-2,2-dimetil-3-(prop-1-en-2-il)ciclobutil]metilo **16**, como la feromona sexual del piojo del aguacate *Acutaspis albopicta* (Cockerell) (Hemiptera:Diaspididae),³³ y por último, en 2016 se identificó la feromona sexual de la cochinilla *Phenacoccus solenopsis* Tinsley (Hemiptera:Pseudococcidae)³⁴ como un nuevo

³³ Millar J.G.; Chinta S.P.; McElfresh J.S.; Robinson L.J.; Morse J.G. (2012). Identification of the Sex Pheromone of the Invasive Scale *Acutaspis albopicta* (Hemiptera: Diaspididae), Arriving in California on Shipments of Avocados from Mexico. *J. Econ. Entomol.*, 105(2): 497–504.

³⁴ Tabata J.; Ichiki R.T. (2016). Sex Pheromone of the Cotton Mealybug, *Phenacoccus solenopsis*, with an Unusual Cyclobutane Structure. *J. Chem. Ecol.*, 42:1193–1200.

éster del planocociol, el 3-metilbut-2-enoato de (2,2-dimetil-3-isopropilidene-ciclobutil)metilo **17**.

c) Feromonas con anillo de ciclobutano fusionado.

Otro subgrupo de feromonas que presentan un anillo de ciclobutano lo forman las que tienen el anillo dentro de un sistema fusionado. Un ejemplo de este tipo de estructuras lo constituye el *cis*-verbenol o (1*S*,4*S*,5*S*)-4,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-ol **18**, componente de la feromona de agregación del escarabajo escolítido de la corteza *Ips typographus* (Linnaeus) (Coleoptera:Curculionidae) y algunos escarabajos del género *Dendroctonus*.³⁵ La lineatina o 3,3,7-trimetil-2,9-dioxatriciclo[3.3.1.0^{4,7}]nonano **19**, componente de la feromona de agregación del escarabajo del abeto Douglas *Trypodendron lineatum* (Olivier) (Coleoptera:Curculionidae).³⁶

El papayanol o (1*R*,2*S*,6*R*)-2-hidroximetil-2,6-dimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octano **20**, componente de la feromona de agregación del picudo de la papaya *Pseudopiazurus obesus* (Boheman) (Coleoptera:Curculionidae) y del picudo de la guayaba *Conotrachelus psidii* (Marshall) (Coleoptera:Curculionidae),^{37,38} Por último, el papayanal o (1*R*,2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-3-oxabicyclo[4.2.0]octano-2-carbaldehído **21**, producto de oxidación

³⁵ Ishmuratova G.Y.; Tukhvatshinb V.S.; Yakovlevaa M.P.; Talipov R.F. (2016). Stereospecific Synthesis of *cis*-Verbenol. *Russ. J. Org. Chem.*, 52(5): 755–756.

³⁶ Kametani T.; Toya T.; Ueda K.; Tsubuki M.; Honda T. (1988). A Novel Synthesis of Cyclobutane Monoterpenes, (±)-Grandisol and (±)-Lineatin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*: 2433–2438.

³⁷ Zarbin P.H.G.; Moreira M.A.B.; Haftmann J.; Tröger A.; Franke S.; Kopf J.; Mori K.; Francke W. (2010). (1*R*,2*S*,6*R*)-2-Hydroxymethyl-2,6-dimethyl-3-oxabicyclo[4.2.0]octane, a New Volatile Released by Males of the Papaya Borer *Pseudopiazurus obesus* (Col.: Curculionidae). *Org. Lett.*, 12 (11): 2447–2449.

³⁸ Palacio-Cortés A.M.; Valente F.; Saad E.B.; Tröger A.; Franckec W.; Zarbi P.H.G. (2015). (1*R*,2*S*,6*R*)-Papayanol, Aggregation Pheromone of the Guava Weevil, *Conotrachelus psidii*. *J. Braz. Chem. Soc.*, 26(4): 784–789.

de **20**, también es un componente de la feromona de agregación de *C. psidii*.³⁹

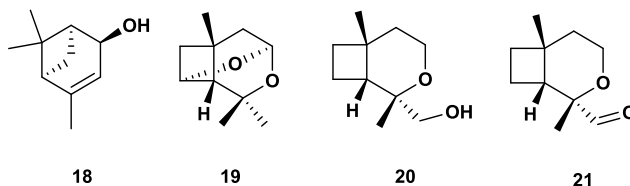


Figura 10. Ejemplos de feromonas con un anillo de ciclobutano fusionado.

1.3.1. Metodologías sintéticas empleadas en la construcción del anillo de ciclobutano en feromonas.

Las rutas sintéticas desarrolladas para la construcción de anillos de ciclobutano son numerosas, ya que existen compuestos naturales con actividades biológicas relevantes que contienen un anillo de ciclobutano en su estructura.⁴⁰ Algunos de estos compuestos son feromonas sexuales o de agregación de insectos como las mostradas en las figuras 8–10. Cabe destacar la complejidad que representa la creación de anillos pequeños de cuatro miembros con carbonos cuaternarios y estereoquímica definida.

En general su síntesis se ha llevado a cabo mediante el uso de reacciones de cicloadición de tipo [2+2] promovidas mediante fotoquímica, térmicamente o por ácidos de Lewis. Con menos frecuencia se han utilizado como etapas clave para la formación del anillo de ciclobutano: reacciones de ciclación 1,4 mediante reacciones de sustitución nucleofílica, reacciones de expansión de

³⁹ Romero-Frías A.; Murata Y.; Simões Bento J.M.; Osorio C. (2016). (1*R*,2*S*,6*R*)-Papayanal: a new male-specific volatile compound released by the guava weevil *Conotrachelus psidii* (Coleoptera: Curculionidae). *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 80(5): 848–55.

⁴⁰ Fan Y.Y.; Gao X.H.; Yue J.M. (2016). Attractive natural products with strained cyclopropane and/or cyclobutane ring systems. *Sci. China Chem.*, 59: 1126–1141.

anillos de precursores ciclopropilcarbinilo y en los últimos años reacciones de metátesis.⁴¹

Las feromonas que contienen un anillo de ciclobutano en su estructura mostradas en las figuras 8–10 han sido objeto de estudio desde el punto de vista sintético. En muchos casos se han abordado síntesis para confirmar la elucidación estructural completa de estos compuestos, unida a la correcta asignación estereoquímica de sus centros quirales.^{35-37,42} A grandes rasgos, estas rutas sintéticas conducen con rendimientos moderados a las feromonas objetivo, y en algunos casos, los sustratos de partida ya contienen el anillo de ciclobutano en su estructura con la estereoquímica requerida en los centros quirales.

⁴¹ **a)** Poplata S.; Tröster A.; Zou Y-Q.; Bach T. (2016). Recent Advances in the Synthesis of Cyclobutanes by Olefin [2 + 2] Photocycloaddition Reactions. *Chem. Rev.*, 116: 9748–9815. **b)** Lee-Ruff E. (2006). Chapter 8. Synthesis of cyclobutanes: 281–355. Editado por: Rappoport Z.; Liebman J. F. *En: The Chemistry of Cyclobutanes Part 1. Patai Series: The Chemistry of Functional Groups.* 1226 pp. **c)** Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. (2003). Enantiomerically Pure Cyclobutane Derivatives and Their Use in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, 103, 1449–1483.

⁴² Algunas referencias: **a)** Dunkelblum E.; Zada A.; Gross S.; Fraistat P.; Mendel Z. (2002). Sex pheromone and analogs of the citrus mealybug, *Planococcus citri*: synthesis and biological activity, 213–221. Edited by: Peter Witzgall, Basilis Mazomenos and Maria Konstantopoulou. *In: Use of pheromones and other semiochemicals in integrated production.* IOBC wprs Bulletin 25(9): 335 pp. **b)** Passaro L.C.; Webster F.X. (2004). Synthesis of the Female Sex Pheromone of the Citrus Mealybug, *Planococcus citri*. *J. Agric. Food Chem.*, 52: 2896–2899. **c)** Bergmann J.; Villar J.A.F.P.; Flores M.F.; Zarbin P.H.G. (2009). Synthesis of Pheromones: Highlights from 2005–2007. *Curr. Org. Chem.*, 13: 683–719. **d)** Racamonde M.; Alibés R.; Figueredo M.; Font J.; de March P. (2008). Photochemical Cycloaddition of Mono-, 1,1-, and 1,2-Disubstituted Olefins to a Chiral 2(5H)-Furanone. Diastereoselective Synthesis of (+)-Lineatin. *J. Org. Chem.*, 73: 5944–5952. **e)** Zhang A.; Amalin D. (2005). Sex Pheromone of the Female Pink Hibiscus Mealybug, *Maconellicoccus hirsutus* (Green) (Homoptera: Pseudococcidae): Biological Activity Evaluation. *Environ. Entomol.* 34(2): 264–270.

1.3.1.1. Síntesis de Grandisol como modelo en estrategias sintéticas.

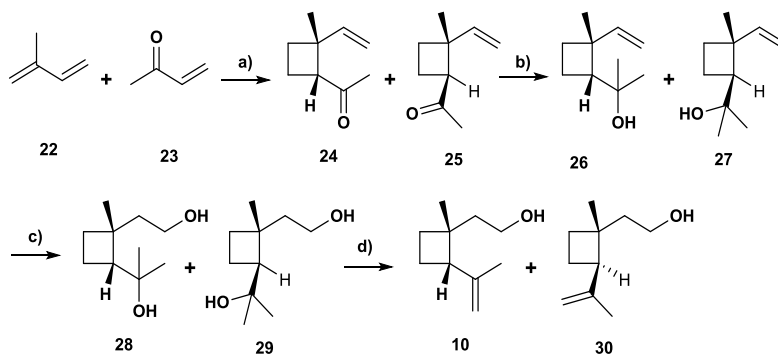
Dentro de las feromonas sexuales de insectos, el grandisol **10** es sin duda el que más atención ha recibido desde el punto de vista sintético, tanto como racemato como de manera enantioselectiva. En la bibliografía es posible encontrar abundantes citas relacionadas tanto con la síntesis como con la asignación de la estereoquímica de sus centros quirales.⁴³ Debido a que es una de las feromonas sexuales que tiene interés comercial, se ha utilizado con bastante frecuencia para evaluar la viabilidad de muchas estrategias de ciclación en la formación del anillo de ciclobutano, las cuales pueden enmarcarse en su mayor parte en las reacciones comentadas en el párrafo anterior.⁴⁴

⁴³ Algunas referencias: **a)** The Pherobase. Información disponible en: <<http://www.pherobase.com/database/synthesis/synthesis-detail-1S2R-grandisol.php>>. [consultada el 18 de abril de 2017]. **b)** Tumlinson J. H.; Hardee D.D.; Gueldner R.C.; Thompson A.C.; Hedin P.A.; Minyard J.P. (1969). Sex Pheromones Produced by Male Boll Weevil: Isolation, Identification, and Synthesis. *Science*, 166: 1010–1012. **c)** Tumlinson J. H.; Hardee D.D.; Gueldner R.C.; Thompson A.C.; Hedin P.A.; Minyard J.P. (1971). Identification and Synthesis of the Four Compounds Comprising the Boll Weevil Sex Attractant. *J. Org. Chem.*, 36: 2616–2621. **d)** Gueldner R. C.; Thompson A.C.; Hedin P.A. (1972). Stereoselective Synthesis of Racemic Grandisol. *J. Org. Chem.*, 37(11): 1854–1856. **e)** Kosugi H.; Sekiguchi S.; Sekita R.; Uda H. (1976). Photochemical Cycloaddition Reactions of α,β -Unsaturated Lactones with Olefins, and Application to Synthesis of Natural Products. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 49(2): 520–528. **f)** Meyers A.I.; Fleming S.A. (1986). Efficient Asymmetric [2+2] Photocycloaddition Leading to Chiral Cyclobutanes. Application to the Total Synthesis of (-)-Grandisol. *J. Am. Chem. Soc.*, 108: 306–307. **g)** Alibés R.; Bourdelande J.L.; Font J.; Parella T. (1996). [2+2] Photocycloaddition of homochiral 2(5H)-furanones to alkenes. First step for an efficient and diastereoselective synthesis of (+)- and (-)-grandisol. *Tetrahedron*, 52(4): 1279–1292. **h)** Billups W.E.; Cross J.H.; Smith C.V. (1973). A Synthesis of (\pm)-grandisol. *J. Am. Chem. Soc.*, 95: 3438–3438. **i)** Narasaka K.; Kusama H.; Hayashi Y. (1991). Enantio- and Diastereo-Selective Synthesis of (+)-Grandisol. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64: 1471–1478.

⁴⁴ Kwak Y-S.; Jeong B-S. (2011). Synthesis of Grandisol, the Sexual Attracting Insect Pheromone. *Arch. Pharm. Res.*, 34(9): 1399–1402.

a) Reacciones de cicloadición [2+2] (fotoquímicas o catalizadas):

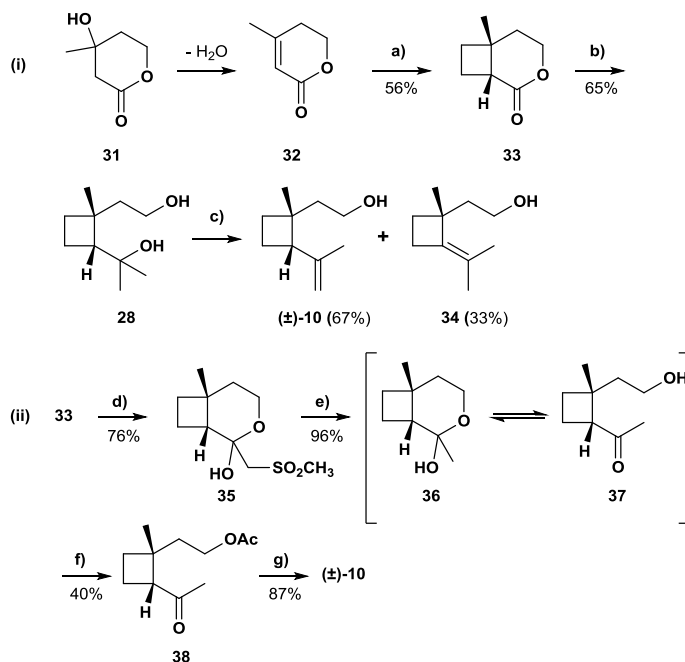
La primera ruta sintética presentada para el grandisol fue propuesta por Tumlinson *et al.*,^{43b,c} en la cual se lleva a cabo la fotocicloadición del isopreno **22** y 3-buten-2-ona **23**, obteniéndose el intermedio **24** y su epímero *trans* **25** con menos de un 5% de rendimiento cada uno. La mezcla de isómeros **24** y **25** no pudo separarse por cromatografía y se continuó con esta mezcla hasta la obtención de la feromona **10** con muy bajo rendimiento (esquema 1).



Esquema 1. a) h.v, PhCOCH₃; b) MeMgI; c) B₂H₆, H₂O₂, OH⁻; d) (i) Ac₂O, reflujo, (ii) LiAlH₄.

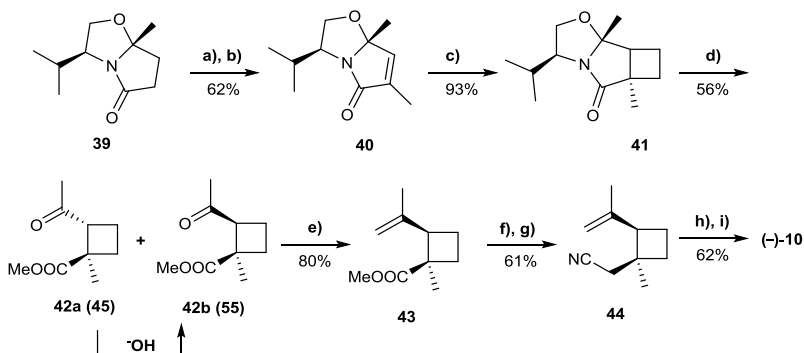
Otras rutas sintéticas para la obtención del grandisol que emplean una reacción de fotocicloadición [2+2] con etileno, se presentaron como trabajos independientes por Gueldner *et al.* en 1972^{43d} y Kosugi *et al.* en 1976,^{43e} partiendo del mismo sustrato 5,6-dihidro-4-metil-2*H*-piran-2-ona **32**, el cual es obtenido a partir de la deshidratación de la lactona del ácido mevalónico **31**, que aunque es un compuesto comercialmente disponible es de coste muy elevado. Gueldner *et al.* obtienen la mezcla racémica de la feromona **10**, junto al subproducto **34** en cuatro etapas, partiendo del hidroxiester **31** con un rendimiento global del 24.4 % (esquema 2i). La ruta sintética presentada por Kosugi *et al.*

consta de 6 etapas partiendo de **31**, con un rendimiento global del 14% aproximadamente (esquema 2ii).



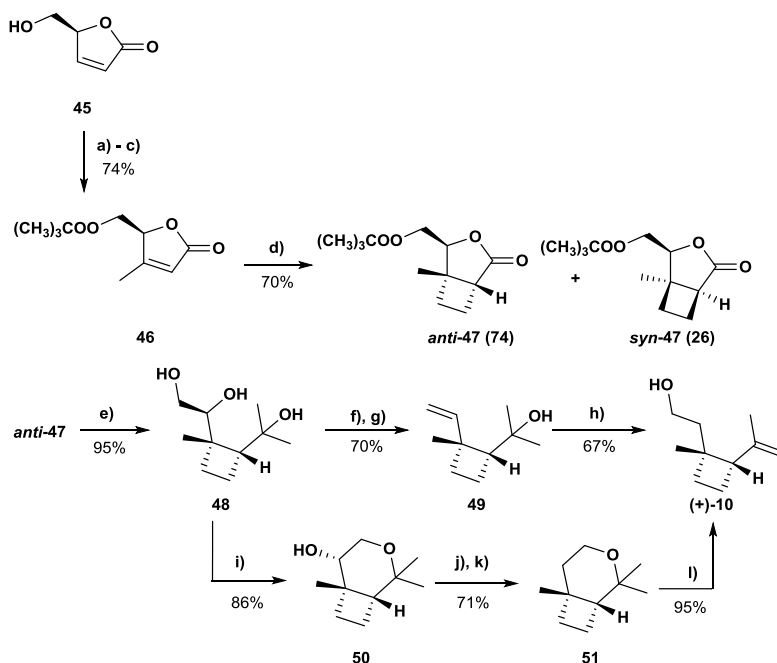
Esquema 2. a) C_2H_4 , h.v, CH_3COCH_3 o $PhCOCH_3$; b) MeLi, Et₂O, 0°C; c) (i) Ac₂O, reflujo, (ii) LiAlH₄, Et₂O; d) Me₂SO₂CH₂⁻Na⁺, THF e) Al-Hg, THF, reflujo; f) Ac₂O, Piridina; g) (i) Ph₃P=CH₂, DMSO, THF, (ii) NaOH 1M, MeOH.

En 1986 Meyers y Fleming presentan la síntesis diastereoselectiva del (-)-grandisol **10** a partir de la fotocicloadición de etileno con una amida α,β -insaturada **40** que es a su vez un auxiliar quiral, permitiendo un excelente control de la diastereoselectividad (12:1).^{43f} La ruta consta de un total de 9 etapas sintéticas y un rendimiento global del 9.7% a partir de **39** (esquema 3).



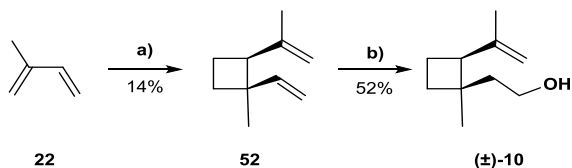
Esquema 3. a) (i) *s*-BuLi, THF, (ii) MeI; b) Ph₂Se₂, H₂O₂, piridina; c) C₂H₄, h.ν, PhCOCH₃; d) H₂SO₄ 5% en MeOH; e) PH₃PCH₃Br, *n*-BuLi, THF; f) LiAlH₄, THF; g) (i) TsCl, Piridina, (ii) NaCN, HMPA; h) (*i*-Bu)₂AlH, CH₂Cl₂, H₂SO₄ 5%; i) LiAlH₄, THF.

Otro ejemplo de la síntesis diastereoselectiva de (+)-grandisol fue presentado por Alibés *et al.* en 1996,^{43g} empleando la fotocicloadición [2+2] de la furanona **46** y etileno en la formación del anillo de ciclobutano (esquema 4). La furanona **46** fue obtenida a partir de (*S*)-(-)-5-hidroximetil-2(*5H*)-furanona **45**, disponible comercialmente pero de coste elevado. El grandisol se obtuvo mediante dos rutas a partir del intermedio **47** con un total de 4 etapas y 5 etapas y un rendimiento global del 23 y 28 % respectivamente.



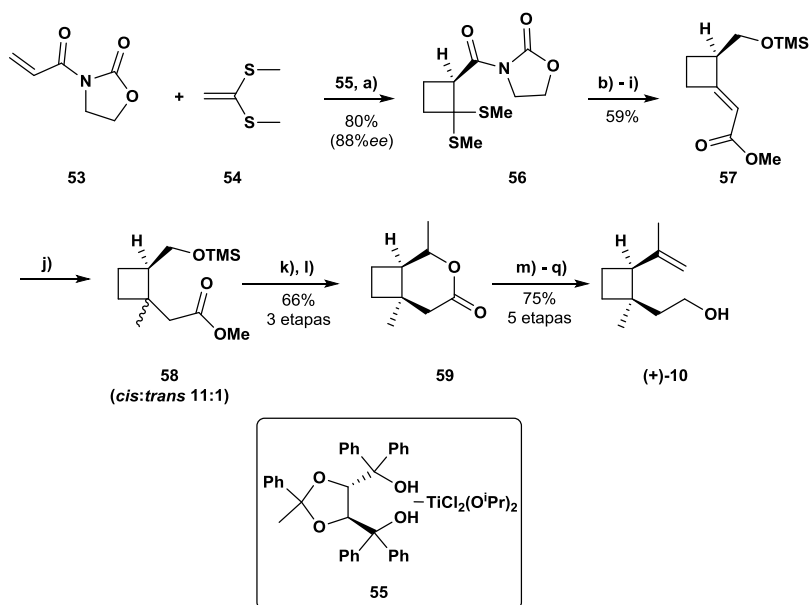
Esquema 4. a) $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$, DMAP, piridina; b) CH_2N_2 ; c) dioxano, reflujo; d) C_2H_4 , h.v; e) MeLi exces., THF; f) 1,1'-tiocarbonildiimidazol, THF; g) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina; h) (i) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, (ii) NaOH , H_2O_2 , (iii) TsCl , piridina, DMAP, reflujo, (iv) LDA , hexano; i) TsCl , piridina, DMAP, reflujo; j) TsCl , piridina; k) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, tolueno; l) LDA , hexano.

En 1973 Billups *et al.* presentaron la síntesis del grandisol mediante una ciclación [2+2] catalizada por Niquel (0) para dar el producto **52** por dimerización del isopreno **22** con un rendimiento muy bajo. Una hidroboración selectiva conduce al compuesto **10** con un rendimiento global de bajo del 7.3% pero en solo dos etapas sintéticas (esquema 5).^{43h}



Esquema 5. a) $\text{Ni}(\text{COD})_2$; b) Sia_2BH .

En 1991 Narasaka *et al.* presentaron una síntesis de grandisol **10**,⁴³ⁱ empleando una reacción de cicloadición [2+2] entre 3-acriloil-1,3-oxazolidin-2-ona **53** y 1,1-bis-(metiltio)etileno **54** promovida por un ácido de Lewis, empleando una especie quiral de titanio **55**. Esta reacción permite la obtención del anillo de ciclobutano enantioselectivamente presente en la estructura del intermedio **56**. Posteriores transformaciones permiten obtener el intermedio **57**, sobre el cual puede introducirse el grupo metilo necesario en el ciclobutano mediante una reacción de tipo Michael para dar, con una elevada diastereoselectividad, el intermedio **58** (esquema 6). La síntesis completa tiene un total de 17 etapas y un rendimiento global del 24%.



Esquema 6. a) MS 4A, Tolueno; b) Mg(OMe)₂; c) LiAlH₄; d) *t*-BuPh₂SiCl, Et₃N, DMAP; e) NCS, AgNO₃; f) LiN(*c*-Hex)₂, TMSCH₂CO₂Me; g) PhSLi; h) HCl ac, MeOH; i) Me₃SiCl, Et₃N, DMAP; j) Me₂CuLi, TMSOTf; k) PCC, Celite; l) Me₂CuLi; m) LiAlH₄; n) *t*-BuPh₂SiCl, Et₃N, DMAP; o) PCC, Celite; p) Zn, CH₂I₂, Me₃Al; q) HCl ac, MeOH.

Además de las rutas mostradas anteriormente, existen otras rutas sintéticas desarrolladas a lo largo de estos últimos años para

obtener el grandisol **10**.⁴⁵ Como puede observarse en la figura 11, los sustratos de partida que emplean son diversos, siendo la etapa clave para la construcción del anillo de ciclobutano una cicloadición [2+2] fotoquímica, adicionalmente catalizada en algunos casos por ácidos de Lewis.

⁴⁵ **a)** Ayer W.A.; Browne L.M. (1974). The Transformation of Carvone into Racemic Grandisol. *Can. J. Chem.*, 52: 1352–1360. **b)** Langer K.; Mattay J. (1995). Stereoselective intramolecular copper(I)-catalyzed [2+2]-photocycloadditions. Enantioselective synthesis of (+)- and (-)-grandisol. *J. Org. Chem.*, 60: 7256–7266. **c)** de March P.; Figueredo M.; Font J.; Raya J. (2000). Highly Efficient, Enantioselective Synthesis of (+)-Grandisol from a C₂-Symmetric Bis(α,β-butenolide). *Org. Lett.*, 2(2): 163–165. **d)** Webster F.X.; Silverstein R.M. (1986). Synthesis of Optically Pure Enantiomers of Grandisol. *J. Org. Chem.*, 51: 5226–5231. **e)** Mori K. (1978). Synthesis of the both enantiomers of grandisol, the boll weevil pheromone. *Tetrahedron*, 34(7): 915–920. **f)** Panda J.; Ghosh S.; Ghosh S. (2001). Synthesis of cyclobutane fused γ-butyro lactones through intramolecular [2+2] photocycloaddition. Application in a formal synthesis of grandisol. *ARKIVOC*, viii: 146–153. **g)** Demuth M.; Palomer, A.; Sluma H.-D.; Dey A.K.; Krüger C.; Tsay Y.-H. (1986). Asymmetric Photocycloadditions with Optically Pure, Spirocyclic Enones. Simple Synthesis of (+)- and (-)-Grandisol. *Angew. Chem.*, 25(12): 1117–1119. **h)** Hoffmann N.; Scharf H.-D. (1991). Efficient and Diastereoselective Synthesis of (+)- and (-)-Grandisol and 2-[(1*R*,2*S*)-2-Isopropenylcyclobutyl]ethanol (Demethylgrandisol) in High Purity. *Liebigs. Ann. Chem.*, 12: 1273–1277.

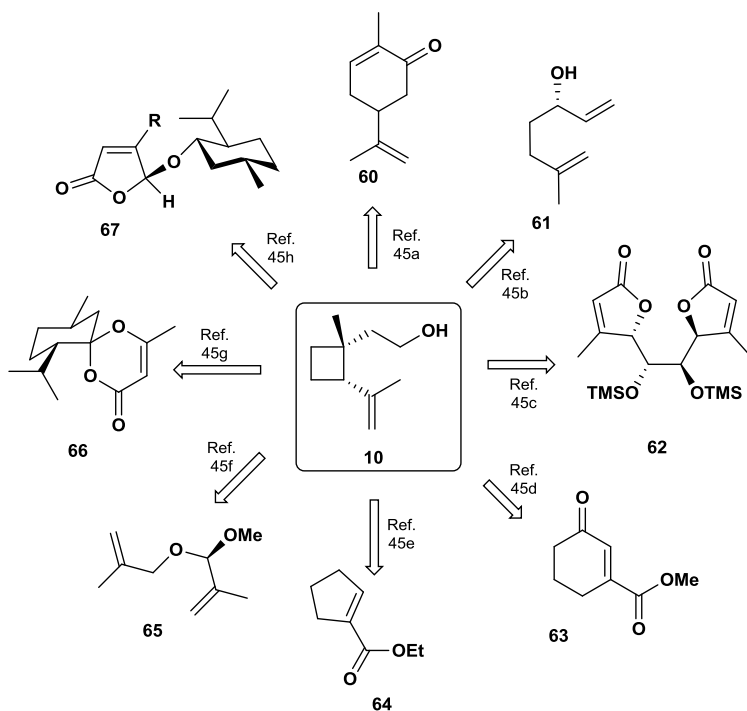


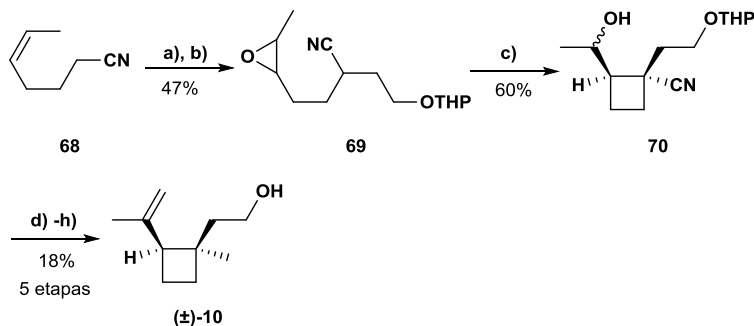
Figura 11. Diversos sustratos empleados en la obtención del grandisol **10** mediante cicloadiciones [2+2] fotoquímicas o catalizadas por ácidos de Lewis.

b) Reacciones de ciclación intramolecular 1,4:

En 1974, Stork y Cohen construyen el anillo de ciclobutano mediante una *exo*-ciclación intramolecular del *cis*- δ -epoxinitrilo **69** en medio básico, la cual ocurre de manera estereocontrolada y regioselectiva con un rendimiento de 60% y una mezcla de isómeros *trans*:*cis* 95:5.^{46 a} Estos autores propusieron esta

^{46 a} Stork G.; Cohen J.F. (1974). Ring Size in Epoxynitrile Cyclization. A General Synthesis of Functionally Substituted Cyclobutanes. Application to (\pm)-Grandisol. *J. Am. Chem. Soc.*, 96(16): 5270–5272. **b**) Mori K.; Fukamatsu K. (1992). A New Synthesis of (+)-Grandisol. *Liebigs. Ann. Chem.*, 5: 489–493. **c**) Kim D.; Kwak Y.-S.; Shin K.-J. (1994). A stereospecific synthesis of (\pm)-grandisol via an intramolecular lactone enolate alkylation: A remarkable regioselectivity in C- vs O-alkylation. *Tetrahedron Lett.*, 35(49): 9211–9212. **d**) Okano K.; Ebata T.; Koseki K.; Kawakami H.; Matsumoto K.; Matsushita H. (1993). Formal Synthesis of (+)-Grandisol from Levoglucosenone. *Chem. Pharm. Bull.*, 41(5): 861–865. **e**) Martin T.; Rodriguez C.M.; Martin V.S. (1995). A new approach to functionalized cyclobutanes:

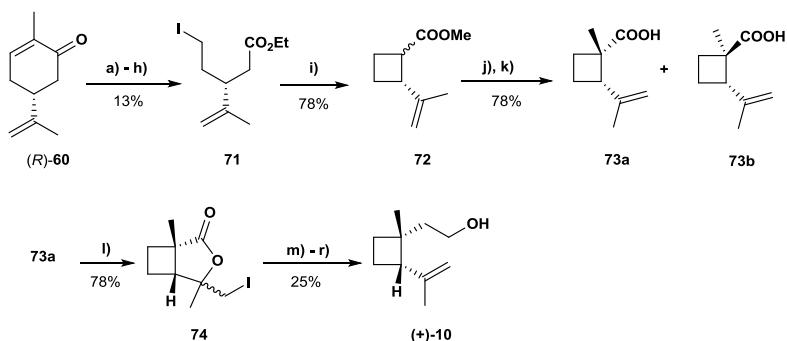
ciclación como un método novedoso y bastante general para la formación de anillos (esquema 7).



Esquema 7. a) LDA, Br(CH₂)₂OTHP, THF:HMPA; b) MCPB, CH₂Cl₂; c) LiHMDS, benceno; d) DIBAL-H, hexano; e) (i) H₂N-NH₂, (ii) KOH; f) CrO₃, H₂SO₄ ac., acetona; g) PH₃PCH₃Br, *n*-BuLi, THF; h) HClO₄, THF.

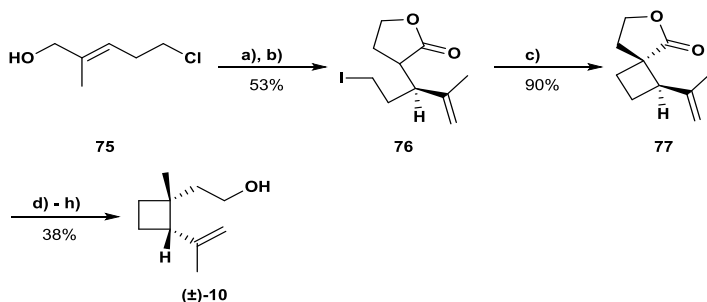
Más tarde, en 1992, Mori y Fukamatsu proponen la síntesis diastereoselectiva de (+)-grandisol **10** a partir de (-)-carvona **60** en 18 etapas y con un rendimiento general de 1.7%.^{46b} La formación del anillo de ciclobutano ocurre a través de la alquilación intramolecular del enolato del éster **71**, obteniéndose una mezcla diastereomérica del ciclobutanocarboxilato **72** (esquema 8).

stereoselective synthesis of the enantiomers of grandisol and fragranol. *Tetrahedron Asymmetry*, 6: 1151–1164. f) Han Y.T.; Kim N.J.; Jung J.W.; Yun H.; Lee S.; Suh Y.G. (2011). A Versatile Synthetic Approach to Grandisol Monoterpene Pheromone. *Arch. Pharm. Res.*, 34(9): 1437–1442. g) Craig D.; Funai K.; Gore S.J.; Kang A.; Mayweg A.V.W. (2011). Transannular Claisen rearrangement reactions for the synthesis of vinylcyclobutanes: formal synthesis of (±)-grandisol. *Org. Biomol. Chem.*, 9: 8000–8002.



Esquema 8. a) H_2O_2 35%, NaOH 6N, MeOH; b) HClO_4 30%, THF; c) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Benceno/MeOH; d) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, MeOH, TsOH; e) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$; f) NaBH_4 , MeOH; g) TsCl, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; h) NaI, acetona; i) LDA, HMPA, THF; j) LDA, MeI, THF; k) NaOH 2N, MeOH; l) KI, I_2 ac. NaHCO_3 , CH_2Cl_2 ; m) Zn, NH_4Cl sat., EtOH; n) LiAlH_4 , Et_2O ; o) TsCl, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; p) NaCN, HMPA, H_2O ; q) DIBAL-H, pentano; r) LiAlH_4 , Et_2O .

En 1994 Kim *et al.* sintetizan el grandisol a partir del alcohol alílico **75**. La obtención del anillo de ciclobutano se realiza por ciclación diastereoselectiva de la butirolactona **76** con buen rendimiento, en presencia de una base (esquema 9).^{46c}



Esquema 9. a) dietil orto- γ -butirolactona, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ cat.; b) NaI, MEK reflujo; c) LiHMDS, THF; d) TBDPSCI, imidazol, DBU cat., DMF; e) NaBH_4 , MeOH; f) TsCl, DMAP, CH_2Cl_2 ; g) LiEt_3BH , THF; h) TBAF, THF.

En el siguiente esquema se muestran otros sustratos de partida a partir de los cuales se ha sintetizado el grandisol **10**, en los cuales se ha utilizado alguno de estos tipos de ciclaciones intramoleculares en la síntesis del anillo de ciclobutano (figura 12).^{46d-g}

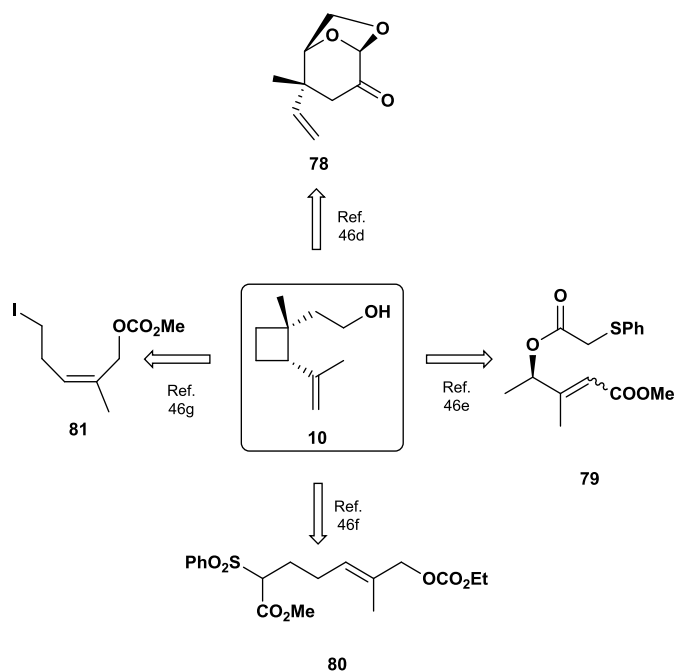


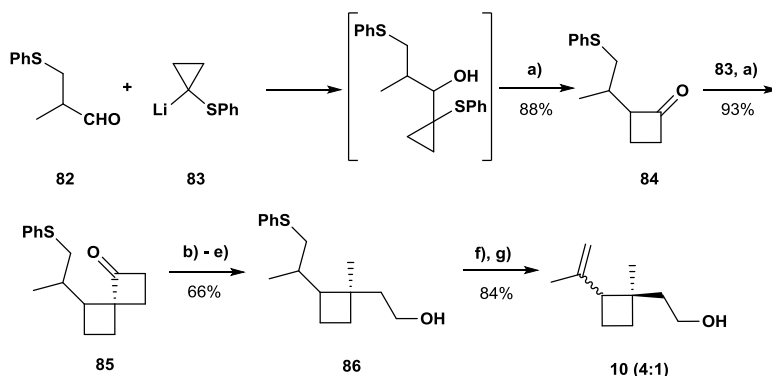
Figura 12. Diversos sustratos empleados en la obtención del grandisol **10** mediante ciclaciones de intermedios iónicos.

c) Expansión de anillos de precursores ciclopropil carbinilo:

En 1975 Trost y Keely ^{47 a} proponen una síntesis estereoselectiva de grandisol **10**, en la cual obtienen el anillo de ciclobutano mediante una adición del litiociclopropil fenil sulfuro **83** sobre el aldehído **82**, para formar el intermedio ditioalcohólico, seguida de una transposición de tipo pinacolínico catalizada por un medio ácido para dar la cetona **84**. La repetición de esta secuencia de reacciones sobre la cetona **84** conduce a la espirocetona **85**. La espirocetona **85** puede convertirse en el

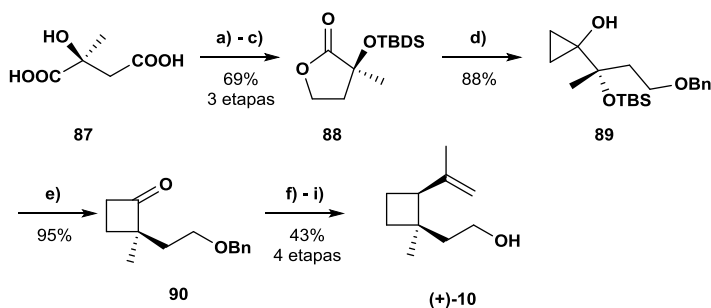
^{47 a}) Trost B.M.; Keeley D.E. (1975). New synthetic methods. Seco-alkylative approach to grandisol. *J. Org. Chem.*, 40: 2013. **b**) Frongia A.; Girard C.; Ollivier J.; Piras P.P.; Secci F. (2008). Convenient Formal Synthesis of (+)-Grandisol through Lewis Acid Promoted Enantioselective Pinacolonic Rearrangement. *Synlett*, 18: 2823–2825.

ciclobutano **86** mediante una serie de transformaciones sintéticas que incluyen como etapa clave la bromación con perbromuro bromuro de piridinio (PBP) y apertura del anillo que contiene el grupo cetónico en medio básico ($\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$). Por último, el grupo isopropenilo es obtenido por eliminación del grupo sulfuro en **86**. Esta ruta sintética tiene un total de 8 etapas y un rendimiento global del 45% (esquema 10).



Esquema 10. a) TsOH, benceno, agua, reflujo; b) PBP, AcOH, 50°C; c) (i) $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$, (ii) AgNO_3 , MeOH, 25°C; d) (i) LiAlH_4 , THF, (ii) DMSO, Et_3N , Piridina- SO_3 ; e) $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$, KOH; f) (i) HCl ac., THF/ H_2O , (ii) LiAlH_4 , Et_2O ; g) (i) MCPBA, CH_2Cl_2 , (ii) decalina, CaCO_3 , 180°C.

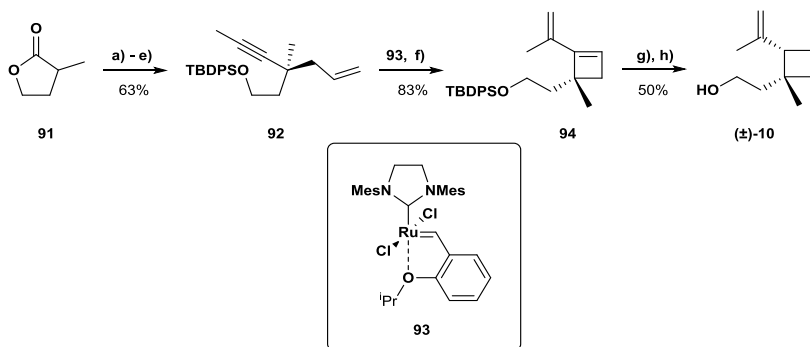
En 2008 Frongia *et al.*^{47b} presentaron una síntesis enantioselectiva de **10** partiendo del ácido (*S*)-citramálico **87**, el cual actualmente no está disponible comercialmente, permitiendo obtener como intermedio clave el ciclopropano **89**, el cual mediante un trasposición pinacolínica forma el anillo de ciclobutano necesario, obteniéndose la cetona **90** (esquema 11). Esta síntesis presenta 9 etapas y un rendimiento global del 23%.



Esquema 11. a) Br_3CCHO , $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$, 0°C ; b) (i) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ 2M en THF, -10°C , (ii) MeOH, 20°C ; c) 2,6-lutidina, *tert*-butildimetilsilil trifluoroacetato; d) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, EtMgBr, THF/ Et_2O ; e) TBSOTf-lutidina; f) 2-fosfonopropionato de trietilo, NaH, TDA-1, THF; g) (i) Mg, MeOH, (ii) LiAlH_4 , (iii) I_2 , PPh₃; h) AgF, piridina; i) Li/ NH_3 , Et_2O .

d) Reacción de metátesis de eninos:

Recientemente, Graham *et al.* han desarrollado una síntesis del grandisol que implica una reacción de metátesis del enino **92** como etapa clave, asistida por radiaciones microondas y catalizada por una especie quiral de rutenio **93**.⁴⁸ Esta ruta sintética presenta 8 etapas y un rendimiento global del 33% (esquema 12).



Esquema 12. a) (i) LDA, (ii) bromuro de alilo; b) DIBAL-H, tolueno; c) TBDPSCI, imidazol, DMF; d) $\text{CH}_3\text{COC}(\text{N}_2)\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$, K_2CO_3 , MeOH; e) (i) LDA, (ii) CH_3Otf ; f) radiaciones microondas, CH_2Cl_2 ; g) Ni Raney, $^i\text{PrOH}$, hexano; h) TBAF, THF.

⁴⁸ Graham T.J.A.; Gray E.E.; Burgess J.M.; Goess B. G. (2010). An Efficient Synthesis of (±)-Grandisol Featuring 1,5-Enyne Metathesis. *J. Org. Chem.*, 75: 226–228.

1.4. La Feromona sexual de *Aspidiotus nerii*.

1.4.1. Biología de la plaga.

1.4.1.1. Cultivo de cítricos.

Los cítricos se cultivan en la mayoría de las regiones tropicales y subtropicales y cuentan con una gran producción a nivel mundial con cultivos de limón, naranja, lima, pomelo y mandarina, con sus diversas variedades. En la Unión Europea se destaca España como el mayor productor de cítricos y a nivel mundial se ubica en el quinto puesto con una producción anual superior a 5 millones de Tm durante los años 2000 y 2010.⁴⁹ A nivel nacional, se destaca la Comunidad Valenciana con una producción cítrica aproximada del 60% (superficie aproximada de 182.000 ha y más de 3 millones de toneladas anuales), respecto a toda la producción total de España.⁴⁹

Dentro de las plagas de mayor importancia en cítricos y sus métodos de control,^{49,50a-c} se encuentran el piojo rojo de California (*Aonidiella aurantii* Maskell (Hemiptera: Diapsididae)), el minador de hojas (*Phyllocnistis citrella* Stainton (Lepidoptera: Gracillariidae)), el pulgón verde (*Aphis spiraecola* (Patch) (Homoptera: Aphididae)), la polilla de la flores (*Prays citri* Millière (Lepidoptera: Yponomeutidae)), la araña roja (*Tetranychus urticae* Koch (Prostigmata: Tetranychidae)) y la mosca de la fruta

⁴⁹ Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias-IVIA. Gestión Integrada de Plagas y Enfermedades en Cítricos [en línea]. Información disponible en: <http://gipcitricos.ivia.es/citricultura-valenciana>. [consultada el 12 de abril de 2017].

⁵⁰ a) García-Marí F. (2012). Evolución de las principales plagas de cítricos en España, una perspectiva histórica. *Vida Rural*, 1 de mayo: 30-33. b) Agusti, M. (2003). Capítulo 12: Plagas: 239-264. Editado por Mundi-Prensa. En: Citricultura 2da Edición. 422 pp. c) Villalba-Buendía, D. (2001). Plagas de los cítricos más importantes en la Comunidad Valenciana. Apuntes para Cursos de Formación de Agricultores. Editado por GENERALITAT VALENCIANA. Consellería de Agricultura, Pesca y Alimentación. España: 57pp.

(*Ceratitis capitata* Wiedemann (Diptera: Tephritidae)). Seguido de estas plagas se encuentran el piojo blanco (*A. nerii*), el melazo (*P. citri*) y el ácaro rojo (*Panonychus citri* (McGregor) (Prostigmata: Tetranychidae)), las cuales constituyen plagas de importancia media en el cultivo de cítricos.

Dentro del cultivo de cítricos, el del limonero (*Citrus limon* (L.) Burm. f) se ubica después del naranjo y mandarino, siendo un cultivo de una alta importancia comercial en países como Argentina, España, Estados Unidos, Italia, Turquía, Grecia y Sudáfrica.⁵¹ En España pueden destacarse las regiones de Murcia, Andalucía y la Comunidad Valenciana como productores de limones, en las cuales se cultiva la mayor parte de este fruto para su exportación a los demás países de Europa principalmente para la elaboración de zumos y refrescos, su uso en la preparación de alimentos, así como en la extracción de aceites esenciales, flavonoides, entre otros compuestos y usos.⁵²

1.4.1.2. Piojo blanco del limón *Aspidiotus nerii*.

El piojo blanco *A. nerii*, también conocido como piojo de adelfas (*Oleander scale*), es uno de los diaspinos más comunes y extendidos, presente en más de 40 países y es considerado una importante plaga cosmopolita y polífaga que ataca a más de 100 familias de plantas.⁵³ Constituye una plaga de cóccidos de

⁵¹ García Lidón A.; Del Río Conesa J.A.; Porras Castillo I.; Fuster Soler M.D.; Ortuño Tomás A. (2003). El Limón y sus componentes bioactivos. Editado por: Comunidad Autónoma de la Región de Murcia–Consejería de Agricultura, Agua y Medio Ambiente: 128pp.

⁵² Infoagro [en línea]. Agroalimentación–Limonero: Cultivo y Manejo del Limonero. 2ª parte. <<http://www.infoagro.com/citricos/limon2.htm>>. [consultada el 12 de abril de 2017].

⁵³ Provencher L.M.; Morse G.E.; Weeks A.R.; Normark B.B. (2005). Parthenogenesis in the *Aspidiotus nerii* Complex (Hemiptera: Diaspididae): A Single Origin of a Worldwide, Polyphagous Lineage Associated with *Cardinium Bacteria*. *Ann. Entomol. Soc. Am.*, 9(5): 629-634.

importancia media en el cultivo de cítricos, ocasionando daños principalmente al limón y los olivos.^{50b}

La clasificación taxonómica de esta especie se presenta a continuación:

Reino: Animalia
Filo: Arthropoda
Clase: Insecta
Orden: Hemiptera
Suborden: Sternorrhyncha
Superfamilia: Coccoidea
Familia: Diaspididae
Género: *Aspidiotus*
Especie: *A. nerii*

Este insecto pertenece al orden hemíptera y generalmente mide entre 1 y 2 mm, la mayor parte o todo su vida se mantiene alimentándose de floema de la planta y sirve como vectores de organismos fitopatógenos; a su vez pertenecen a la familia Diaspididae, la más grande de insectos (400 géneros y 2650 especies), por su parte las hembras producen un escudo protector que les permite una mayor fijación, carecen de patas y de alas pero tienen piezas bucales muy adaptadas para perforar y succionar.⁵⁴ Este caparazón marrón, redondo, bajo el cual se ubica el cuerpo amarillo de estas, ocupando todo el espacio y donde colocan los huevos, les sirve además de armadura y defensa contra predadores.⁵⁴ Posteriormente las larvas móviles emergen debajo de este escudo y se desplazan por el fruto o la planta, buscando un punto donde clavar su estilete y fijarse.⁵⁵

⁵⁴ Charles J.G.; Henderson R.C. (2002). Catalogue of the exotic armoured scale insects (Hemiptera: Coccoidea: Diaspididae) in New Zealand. *J. R. Soc. N. Z.*, 32(4): 587–615.

⁵⁵ Lucas-Espadas A. (2009). Piojo Blanco. Editado por Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, Consejería de Agricultura y Agua. España. **En:** Plagas y Enfermedades de los Cítricos en la Región de Murcia. 112 pp.

Por su parte, los machos si presentan alas, hasta el segundo estadio tienen un caparazón blanco, alargado, del que emergen los adultos alados que localizan a las hembras para fecundarlas.⁵⁴ La reproducción de esta plaga puede alcanzar hasta tres generaciones en un año dependiendo de variables ambientales como el clima.^{50b}

Esta armadura, su inmovilidad y con frecuencia su naturaleza críptica les proporcionan una excelente protección, siendo insectos difíciles de eliminar con productos convencionales. Son susceptibles al ataque de algunas especies depredadoras y a parasitoides, como por ejemplo *Aphytis chilensis* Howard (Hymenoptera: Aphelinidae) usada en Sicilia como un importante agente de control biológico⁵⁶ o la mariquita *Chilocorus nigritus* F. (Coleoptera: Coccinellidae), de gran importancia comercial para el control de *A. nerii*.⁵⁷ Al igual que otros piojos, melazos y cochinillas de la superfamilia coccoidea, son comunes en regiones tropicales y subtropicales constituyendo importantes plagas para cultivos de cítricos, olivas, aguacate, kiwi, plantas ornamentales, entre otras.⁵³

Los daños causados por esta plaga consisten en el debilitamiento de las plantas, caída de las hojas, secado de brotes, pero los más graves ocurren en el fruto, donde provocan manchas de color verde en la epidermis y que son más notorias cuando el fruto cambia de color.^{50b,c} Además, el aspecto de los frutos infectados genera rechazo disminuyendo las posibilidades de comercialización, aunque en ataques muy intensos puede producir defoliación y muerte de ramas. Las larvas que van a dar

⁵⁶ Lo Pinto M.; Lo Bue L.; Peri E.; Agrò A.; Liotta G.; Colazza S. (2002). Responses of *Aphytis chilensis* to the synthetic sex pheromone of the *Oleander scale*: 271 -277. Edited by: Peter Witzgall, Basilis Mazomenos and Maria Konstantopoulou. *In*: Use of pheromones and other semiochemicals in integrated production. *IOBC wprs Bulletin* 25(9): 335 pp.

⁵⁷ Burman J.; Bertolo E.; Capelo J.; Ponsonby D. (2010). Preliminary results on the analysis of volatile and non-volatile pheromones in *Chilocorus nigritus* by GC/MS. *Electron. J. Environ. Agric. Food Chem.*, 9(7): 1274–1282.

lugar a hembras se dirigen con preferencia hacia el interior del cáliz y entre las escamas de las yemas, zonas en que no logran penetrar los insecticidas, pero los machos se quedan sobre las ramas, hojas o superficies del fruto.^{50b,c}

En la figura 13 se puede observar las hembras adultas de *A. nerii* (**a**), y los daños ocasionados por la presencia de esta plaga sobre el fruto del limonero (**b**).

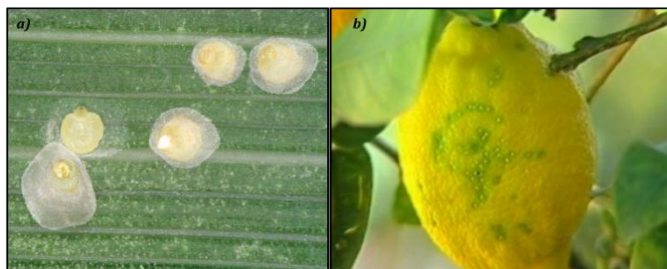


Figura 13. **a)** Foto de hembras adultas de *A. nerii*;⁵⁸ **b)** fruto de limonero infectado por *A. nerii*.⁵⁹

Para contrarrestar la presencia de esta plaga se hace uso de productos químicos convencionales para control químico, entre los que se encuentran actualmente autorizados fenoxicarb, piriproxifen y spirotetramat, con un máximo de dos aplicaciones por año.⁶⁰ Para ejercer control biológico pueden ser empleados *A. chilensis* (ectoparásito), *Encarsia citrina* (Craw) (Hymenoptera: Aphelinidae) (endoparásito), *Rhyzobius lophanthae* (Blaisdell)

⁵⁸ Henderson R. C.; Crosby T. K. (2011) Oleander Scale (*Aspidiotus nerii*). [Updated on 5/8/2014 12:53:15 AM]. Disponible en: PaDIL - <http://www.padil.gov.au>. [consultada el 13 de abril de 2017]

⁵⁹ Fruto de limonero infectado por *Aspidiotus nerii* [Imagen]. Disponible en: <http://www.ecoagricultura.net/piojo-blanco-cochinilla-diaspinas/>. [consultada el 13 de abril de 2017].

⁶⁰ Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente. MAPAMA (2017). Registro de Productos Fitosanitarios. formulados existentes contra Piojo Blanco. [en línea]. Disponible en: <http://www.mapama.gob.es/es/agricultura/temas/sanidad-vegetal/productos-fitosanitarios/registro/productos/forexi.asp?e=0&plagEfecto=220> [Consultada 4 Junio 2017].

(Coleoptera: Coccinellidae) (depredador), *Chilocorus bipustulatus* (Linnaeus) (Coleoptera: Coccinellidae) (depredador), aunque en general llegan a ser eficaces durante el verano, bajando luego su presión, por lo que la plaga se recupera de nuevo.^{50b,c}

Una opción ambientalmente sostenible y efectiva podría ser el uso de semioquímicos para el monitoreo y control de esta plaga, como se está realizando con otras plagas de cítricos de gran interés como prays (*P. citri*), mosca de la fruta (*C. capitata*), piojo rojo (*A. aurantii*), minador de la hoja (*P. citrella*) y cacoecia (*Cacoecimorpha pronubana* (Hübner) (Lepidoptera: Tortricidae)) obteniendo muy buenos resultados.^{61,62} El uso de la feromona sexual también puede resultar útil como medio de lucha contra *A. nerii*, mediante el uso de alguna de las técnicas expuestas anteriormente (monitoreo, confusión sexual o atracción y muerte), especialmente porque al igual que sucede con *A. aurantii*, el macho de la especie tiene un tiempo de vida muy corto.⁶³

1.4.2. La feromona sexual de *Aspidiotus nerii*.

Las primeras investigaciones sobre la feromona sexual de *A. nerii* fueron llevadas a cabo por Einhorn *et al.* en 1998.⁶⁴ Para la elucidación estructural de esta feromona sexual se recolectaron 900 µg del compuesto de miles de hembras vírgenes de *A. nerii*, y fue identificada como el acetato de 2-[(1*R*,2*S*)-*cis*-2-isopropenil-1-(4'-metil-4'-pentenil)-ciclobutano]etilo **9** (figura 14).

⁶¹ Namesny A. (2007). Feromonas, modernas herramientas para el control de plagas. *Horticultura*, 199: 36-41.

⁶² Guía de Gestión Integrada de Plagas: Cítricos. (2014). Editado por Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. España: 159pp.

⁶³ Andersen J.C.; Gruwell M.E.; Morse G.E.; Normark B.B. (2010). Cryptic Diversity in the *Aspidiotus nerii* Complex in Australia. *Ann. Entomol. Soc. Am.*, 103(6): 844-854.

⁶⁴ Einhorn J.; Guerrero A.; Ducrot P.; Boyer F.; Gieselmann M.; Roelofs W. (1998). Sex pheromone of the oleander scale, *Aspidiotus nerii*: Structural characterization and absolute configuration of an unusual functionalized cyclobutane. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 95(17): 9867-9872.

Posteriormente, Peri *et al.* cuantificaron la cantidad liberada en 10 pg/hembra/día.⁶⁵ Su estructura es inusual dentro de las feromonas sexuales de esta familia de insectos, siendo el único sesquiterpenoide con anillo de ciclobutano identificado hasta el momento (figuras 8-10).

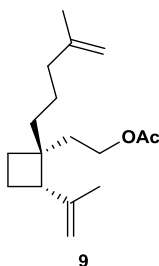


Figura 14. Estructura de la feromona sexual de *A. nerii*.

La síntesis de los cuatro estereoisómeros posibles permitió asignar la configuración absoluta de los dos centros quirales de la feromona natural a través de su actividad biológica.⁶⁴ En la mayoría de los casos, esta actividad biológica de las feromonas está ligada a la estereoquímica de estas moléculas, existiendo una especificidad a la hora de reconocer la estereoquímica del compuesto por parte de cada especie de insecto. En aproximadamente el 60 % de las feromonas quirales, el enantiómero opuesto al natural o diastereoisómeros del mismo no inhiben la respuesta del isómero activo,^{26a,d-f} por lo que pueden ser usadas como mezclas racémicas, lo cual puede suponer una ventaja para su aplicación práctica.^{26e}

El caso de la feromona sexual de *A. nerii* no está descrito hasta el momento, y los trabajos iniciales de campo llevados a cabo por Einhorn *et al.*⁶⁴ utilizaron por separado los 4

⁶⁵ Peri E.; Colazza S.; Saiano F.; Ramirez S.; Alonzo G. (2002). *In*: Females sex pheromone of oleander scale: quantitative aspects of its production and release. 277-281. Edited by: Peter Witzgall, Basilis Mazomenos and Maria Konstantopoulou. *In*: Use of pheromones and other semiochemicals in integrated production. IOBC wprs Bulletin 25(9): 335 pp.

estereoisómeros sintetizados y no una mezcla racémica de la feromona. Sin embargo, ensayos preliminares realizados por nuestro grupo de investigación indican que la feromona pertenece a este primer grupo de compuestos.

1.4.3. Síntesis de la feromona sexual de *A. nerii*.

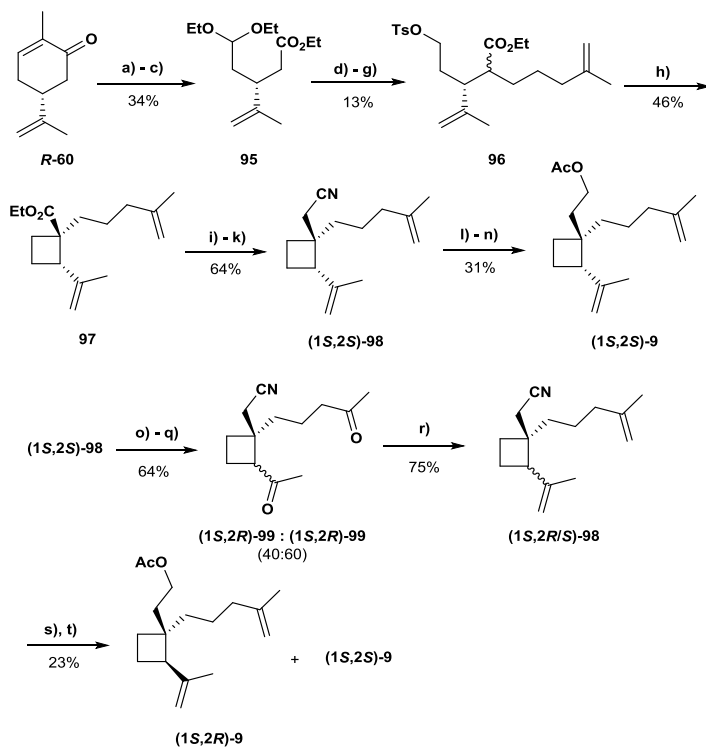
La síntesis de la feromona sexual de *A. nerii* se ha desarrollado aprovechando algunas de las estrategias sintéticas descritas en el apartado 1.3.1 para la formación del anillo de ciclobutano desarrolladas previamente para la síntesis de grandisol **10**. Einhorn *et al.* en 1998 y Boyer y Ducrot en 1999, presentan la primera ruta sintética de los estereoisómeros de **9**, permitiendo la correcta asignación de la configuración absoluta de los centros quirales del estereoisómero activo.^{64,66}

La síntesis emplea la metodología presentada por Mori y Fukamatsu en 1992,^{46b} la cual, partiendo de los enantiómeros puros del monoterpeno natural carvona **60** obtiene los cuatro estereoisómeros posibles del compuesto **9** (siendo el isómero *1R,2S*-**9** el de la feromona de *A. nerii*). Siguiendo la ruta propuesta por Kim en 1990,⁶⁷ la síntesis tiene como etapa clave la alquilación intramolecular diastereoselectiva del enolato del éster **96** en la formación del anillo de ciclobutano para obtener el compuesto **97** con un exceso enantiomérico del 95% (19:1) (esquema 13). El diseño de esta ruta de síntesis es enantioespecífica y permite obtener los epímeros (*1S,2R*)-**9** y (*1S,2S*)-**9** al usar (*R*)-(-)-carvona, y los epímeros (*1R,2S*)-**9** y

⁶⁶ a) Boyer F.-D.; Ducrot P.-H. (1999). Syntheses of Cyclobutane Derivatives: Total Synthesis of (+) and (-) Enantiomers of the Oleander Scale *Aspidiotus nerii* Sex Pheromone. *Eur. J. Org. Chem.*, 5: 1201-1211. b) Boyer F.-D.; Ducrot P.-H. (1999). Total synthesis of the enantiomers of *Aspidiotus nerii* sex pheromone. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series IIC-Chemistry*, 2(1): 29-33.

⁶⁷ Kim D.; Lee Y.K.; Jang Y.M.; Kim I.O.; Sang W.P. (1990). Stereoselective synthesis of racemic fragranol by an intramolecular ester enolate alkylation. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 12: 3221-3224.

(1*R*,2*R*)-**9** a partir de (*S*)-**60**. La preparación de la feromona de *A. nerii* (1*R*,2*S*)-**9** partió de la (*S*)-(+)-carvona **60** y permitió obtener la feromona con un rendimiento global de 0.40% en un total de 17 etapas sintéticas.

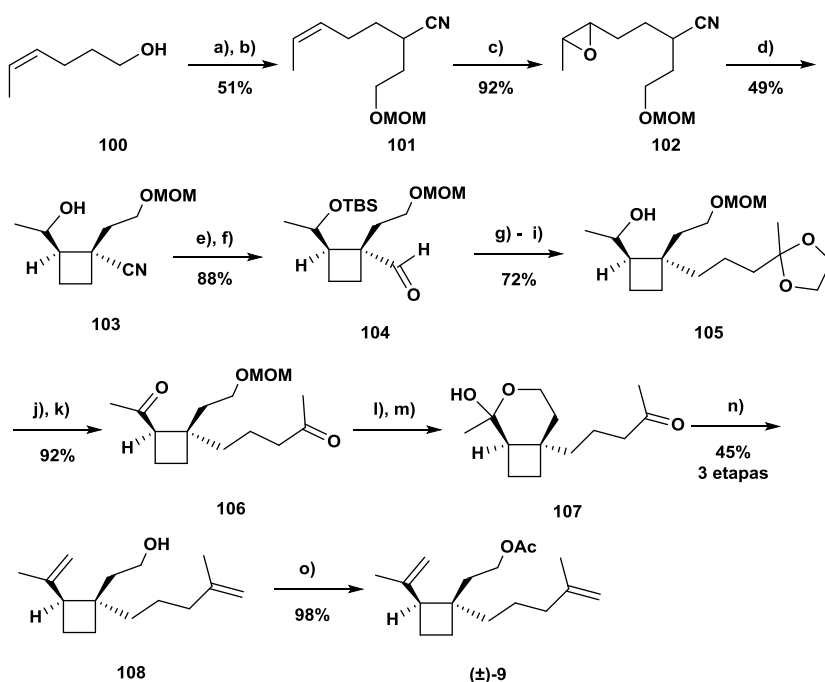


Esquema 13. **a)** H₂O₂ 35%, NaOH 6N, MeOH; **b)** HClO₄ 30%, THF; **c)** Pb(OAc)₄, Benceno/MeOH; **d)** KHMDS, THF, HMPA, 5-iodo-2-metil-1-penteno; **e)** TsOH, acetona/H₂O; **f)** NaBH₄, EtOH; **g)** TsCl, Piridina; **h)** LiHMDS, THF, HMPA; **i)** LiAlH₄, THF; **j)** TsCl, DMAP, CH₂Cl₂; **k)** NaCN ac., HMPA; **l)** DIBAL-H, CH₂Cl₂; **m)** NaBH₄, EtOH; **n)** Ac₂O, piridina; **o)** OsO₄, NMO, acetona/H₂O; **p)** NaIO₄, MeOH/H₂O; **q)** DBU, benceno, reflujo; **r)** Ph₃PCH₃Br, *n*-BuLi, THF; **s)** DIBAL-H, CH₂Cl₂; **t)** (i) NaBH₄, EtOH, (ii) Ac₂O, piridina.

En 1999 Guerrero *et al.*⁶⁸ proponen una síntesis racémica de la feromona sexual de *A. nerii* constituyendo la primera síntesis

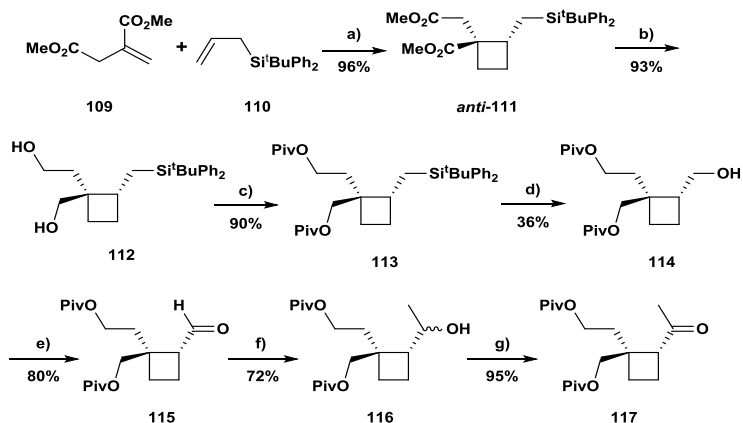
⁶⁸ Petschen I.; Parilla A.; Bosch M.P.; Amela C.; Botar A.A.; Camps F.; Guerrero A. (1999). First Total Synthesis of the Sex Pheromone of the Oleander Scale *Aspidiotus nerii*: An Unusual Sesquiterpenic Functionalized Cyclobutane. *Chem. Eur. J.*, 5(11): 3299-3309.

total de la feromona con un total de 15 pasos y un rendimiento global de 6% (esquema 14). Basada en el estrategia sintética propuesta por Stork y Cohen,^{46a} esta síntesis parte de (*Z*)-hex-4-enol **100** y está basada en la *exo*-ciclación intramolecular regio y estereoselectiva de un *cis*- δ -epoxinitrilo **102** en medio básico para dar el compuesto ciclobutánico **103**, con un rendimiento del 49% y una proporción de diastereómeros *trans*:*cis* 79:21. Un total de once etapas sintéticas posteriores conducen al compuesto objetivo de interés **9**.



Esquema 14. a) (i) TsCl, Et₃N, (ii) NaCN, DMSO; b) LDA, Br(CH₂)₂OMOM, THF:HMPA; c) MCPB, CH₂Cl₂; d) LiHMDS, benceno; e) TBSCl, imidazol, DMF; f) DIBAL-H, hexano; g) Ph₃P=CH₂C(OCH₂CH₂O)CH₃, THF; h) H₂, Pd/C, EtOH; i) TBAF, THF; j) PDC, DMF; k) resina Amberlyst® 15, acetona/H₂O; l) Dowex 50W-X4, MeOH; m) SiO₂, hexano; n) Ph₃P=CH₂, THF; o) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂.

Por último, en 2007 Schmidt *et al.*⁶⁹ presentaron un estudio preliminar de la síntesis total racémica de la feromona sexual de la hembra de *A. nerii*, utilizando una cicloadición [2+2] de dimetil itaconato **109** y alil-*tert*-butildifenilsilano **110**. La reacción está catalizada por un ácido de Lewis y permite obtener el anillo ciclobutano característico de la estructura presente en el intermedio **111** con una relación *anti:syn* 2:1 (esquema 15). Una posterior oxidación de Fleming-Tamao modificada del derivado silylado **113** permite obtener el alcohol **114**. Finalmente el intermedio **117** fue obtenido con siete etapas y un rendimiento global del 15%.



Esquema 15. a) (i) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , reflujo; b) LiAlH_4 , THF; c) PivCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; d) (i) $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$, $1,2\text{-C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, reflujo; (ii) KF , NaHCO_3 , H_2O_2 , $\text{THF}:\text{MeOH}$; e) PDC, Tamiz molecular 4A° , CH_2Cl_2 ; f) MeMgBr , THF; g) TPAP, NMO, Tamiz molecular 4A° , CH_2Cl_2 .

Hasta el momento no se han publicado síntesis totales de esta feromona que mejoren las anteriormente descritas, por lo cual se considera que el desarrollo de una ruta sintética viable para la obtención de la feromona sexual de *A. nerii* a escala multigramo puede ser de un gran interés.

⁶⁹ Schmidt A.W.; Suresh J.R.; Theumer G.; Knölker H.-J. (2007). Synthetic Approach towards the Sex Pheromone of the Female Oleander Scale *Aspidiotus nerii*. *Chem. Lett.*, 36(12): 1478-1479.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

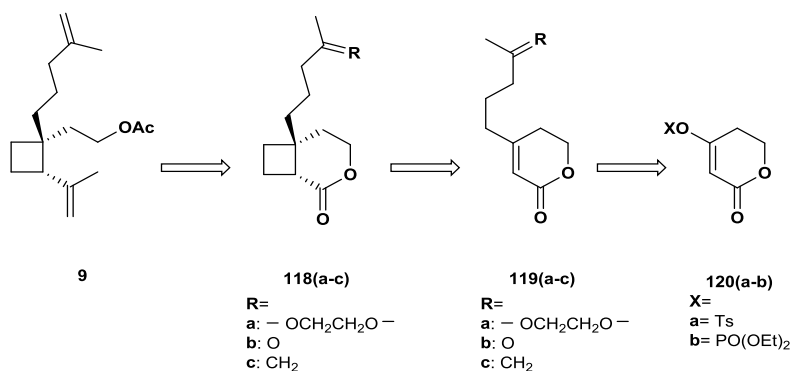
Como se ha visto en la introducción, el uso de feromonas sexuales para el control de plagas es un medio de control que puede presentar grandes ventajas y que actualmente se está posicionando como una estrategia muy efectiva en el IPM. Debido a los resultados obtenidos con un diaspídido de los cítricos, *Aonidiella aurantii*, en el que el grupo de investigación tiene amplia experiencia, es posible augurar una aplicación similar en el control de la plaga en el caso de *Aspidiotus nerii*, puesto que la biología de la plaga es muy similar. El estudio de las dosis óptimas requeridas de feromonas en campo con el objeto de determinar su potencial aplicación para controlar la plaga hace necesario el desarrollo de una ruta sintética diseñada para poder ser escalada con facilidad, que permita la obtención a escala multigramo de la feromona.

Como se ha mencionado, la presencia del anillo ciclobutano en la estructura de feromonas como la de *A. nerii*, representa un núcleo poco común que ha sido objetivo de algunas rutas sintéticas apoyadas principalmente en las reacciones de tipo fotoquímico o en la catálisis ácida, siendo la formación de este anillo de ciclobutano una de las reacciones clave en las rutas sintéticas propuestas. El desarrollo de estas rutas ha resultado de gran utilidad para la identificación inequívoca de la feromona sexual de la plaga así como su actividad biológica preliminar, sin embargo, no representan alternativas económicamente viables para la obtención de esta feromona.

Por estas razones y basado en la experiencia acumulada del grupo, ***el objetivo central de este trabajo es optimizar una ruta sintética que se pueda adaptar a escala multigramo para obtener la feromona del piojo blanco *A. nerii* con la finalidad***

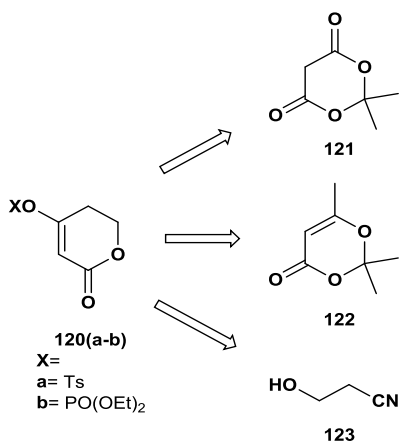
de poder desarrollar los estudios de campo que permitan determinar la eficacia de esta feromona y hacer una evaluación inicial del coste por hectárea.

Para alcanzar este objetivo general, se va a estudiar el desarrollo de una ruta sintética que comprenda entre 8 y 10 etapas y cuyos materiales de partida sean económicamente asequibles. Uno de los objetivos específicos de esta síntesis es la obtención de intermedios 4-alkil-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **119** (esquema 16) a partir de los derivados enoltosilato o enolfosfato de la cetolactona **120** mediante las correspondientes reacciones de acoplamiento.



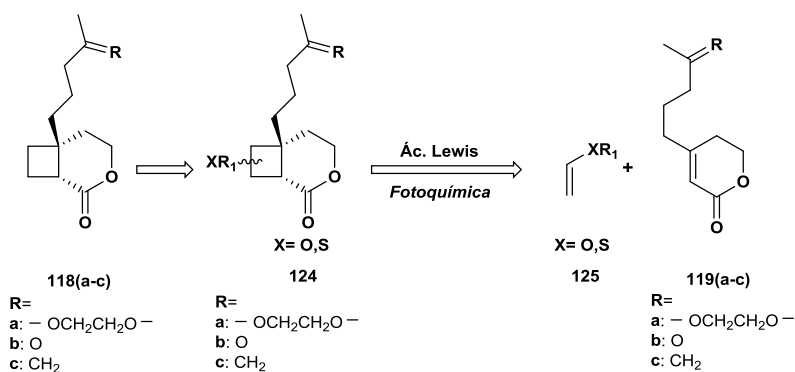
Esquema 16. Esquema retrosintético de la síntesis de la feromona sexual de *A. nerii*, a partir de intermedios 4-alkil-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **118**.

Los derivados enoltosilato y enolfosfato de la cetolactona **120a** y **120b** respectivamente, podrían ser preparados a partir de reactivos comerciales de bajo coste como el ácido de Meldrum **121**, 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona **122** o el 3-hidroxiopropanonitrilo (esquema 17).



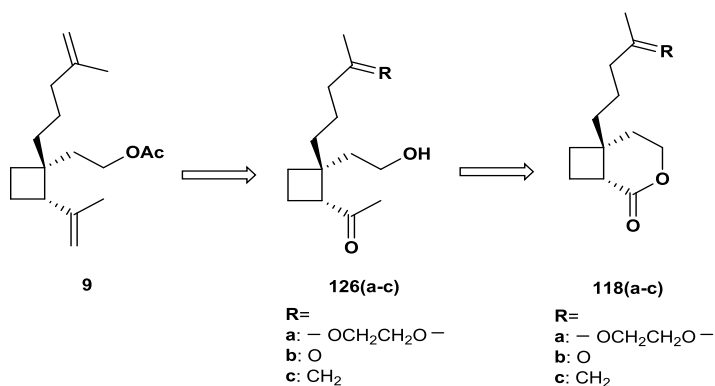
Esquema 17. Esquema retrosintético para la obtención de derivados tosilato y fosfato de la cetolactona **120a** y **120b** a partir de diversos sustratos.

La construcción del anillo de ciclobutano en la lactona **119** puede conducir al bicyclo **124**. Basándonos en precedentes descritos en la literatura, esta etapa puede abordarse mediante reacciones de cicloadición catalizadas por ácidos de Lewis o cicloadiciones catalizadas fotoquímicamente, bien de manera racémica o quiral. Estas reacciones de tipo [2+2] podrían llevarse a cabo con etileno y obtener directamente el compuesto **118**, o con compuestos de tipo vinil-OR, vinil-SR **125**, que posteriormente requerirían una desoxigenación o una desulfurización respectivamente (esquema 18). Adicionalmente podrían estudiarse algunas maneras de llevar a cabo la reacción estereoselectivamente para acceder al compuesto objetivo estereoselectivamente.



Esquema 18. Esquema retrosintético de la síntesis del anillo de ciclobutano del compuesto **118** a partir de derivados 4-alkil-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **119**.

Una vez obtenido el intermedio biciclo[4.2.0]octan-2-ona **118**, las siguientes transformaciones sintéticas deben permitir alcanzar la feromona objetivo mediante una serie de reacciones que incluyen la apertura del anillo de la lactona con un haluro de metil magnesio o metil litio, lo que permitiría obtener el cetoalcohol **126(a-c)**, que por posterior acetilación del grupo hidroxilo, y metilación de los grupos cetona conduciría al compuesto objetivo **9** (esquema 19).



Esquema 19. Esquema retrosintético de la obtención de la feromona de *A. neri* a partir del biciclo[4.2.0]octan-2-ona **118**.

Una vez obtenida una cantidad suficiente mediante la ruta sintética de la feromona de *A. nerii*, el siguiente objetivo sería la realización de los ensayos en campo para determinar la dosis óptima de feromona a liberar en trampas de monitoreo tanto para detectar la presencia de machos en trampas y poder establecer una curva de vuelo en esta especie determinando unas fechas de tratamiento óptimas, como para determinar la dosis necesaria de feromona por hectárea para aplicar una técnica de confusión sexual u otra de tipo atracción y afectación.

RESULTADOS Y
DISCUSIÓN

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1. Obtención de los derivados 4-alkil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona.

El primero de los objetivos específicos de la ruta sintética propuesta es la obtención de intermedios del tipo 4-alkil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona **119a-c** (esquema 16), los cuales no se encuentran disponibles comercialmente pero podrían ser preparados a partir de reactivos comerciales de bajo coste.

Los derivados de tipo 4-alkil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona **119** tienen un núcleo δ -lactona α,β -insaturado, el cual es común para un gran número de compuestos con numerosas actividades biológicas, que pueden obtenerse de diversas maneras.⁷⁰ Kumar *et al.* han desarrollado un método para sintetizar estas lactonas mediante una reacción aldólica cruzada asimétrica a partir de acetaldehído, y en su publicación presentan un resumen de algunos de los métodos para sintetizar compuestos de este tipo (figura 15).⁷¹ Como puede observarse en la figura, en la síntesis de estos compuestos se ha hecho uso de sustratos de partida estructuralmente diversos, alcanzándose las lactonas objetivo mediante diferentes tipos de reacciones como hetero-Diels-Alder, adición aldólica de Mukaiyama, de acoplamiento, ciclocondensaciones y expansión cíclica entre otras.^{70,71}

⁷⁰ Boucard V.; Broustal G.; Campagne J.M. (2007). Synthetic Approaches to α,β -Unsaturated δ -Lactones and Lactols. *Eur. J. Org. Chem.*, 2: 225–236.

⁷¹ Kumar M.; Kumar A.; Rizvi M.; Mane M.; Vanka K.; Taneja S.C.; Shah B.A. (2014). Synthesis of α,β -Unsaturated δ -Lactones by Vinyl Acetate Mediated Asymmetric Cross-Aldol Reaction of Acetaldehyde: Mechanistic Insights. *Eur. J. Org. Chem.*, 24: 5247–5255. Y referencias incluidas en este artículo.

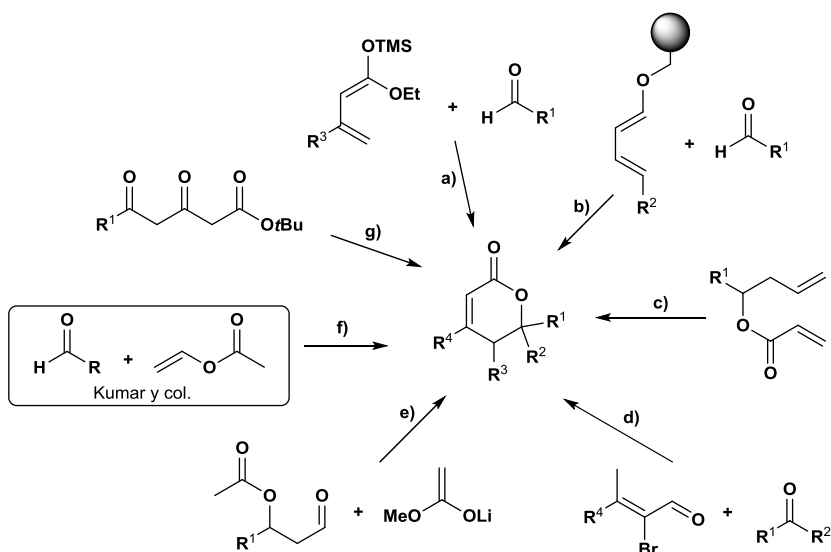
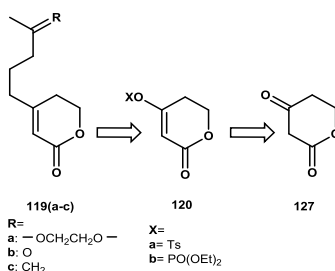


Figura 15. Métodos empleados para la obtención de δ -lactonas α,β -insaturadas. Tomado de Kumar *et al.*⁷¹ [a): reacción de Diels-Alder; b): reacción de Diels-Alder en fase sólida; c): reacción de Metátesis con cierre de anillo; d): reacción de anelación; e) y f): reacción de adición aldólica; g): reacción de ciclación enzimática].

La síntesis de este núcleo δ -lactónico α,β -insaturado monosustituido **119**, donde los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 son hidrógenos y R_4 es una cadena alquílica, sería difícil de alcanzar mediante la adaptación de la mayoría de los métodos mostrados en la figura 15. Esto es debido a que en la mayor parte de ellos, las posiciones R_1 , R_2 , o R_3 se encuentran sustituidas, lo que obligaría a su posterior eliminación. Por otro lado, la inserción de R_4 sobre los sustratos de partida o el núcleo lactónico ya formado puede no ser sencilla. De este modo, sólo la reacción de anelación descrita en el método **d**, permitiría la inclusión más directa de un sustituyente (R_4) en posición β al carbonilo mediante una alquilación previa del compuesto carbonílico precursor. Sin embargo para evitar la presencia de los otros sustituyentes, sería necesario partir de formaldehído ($R_1=R_2=H$), con el cual ya no

sería posible llevar a cabo este tipo de reacción, puesto que no es un compuesto carbonílico enolizable.⁷²

Como se ha comentado anteriormente en los objetivos, en una primera aproximación sintética nos planteamos obtener los derivados **119** a partir de la cetolactona **127** (esquema 20), el cual, mediante reacciones de acoplamiento de sus correspondientes derivados enol tosionato o enol fosfato **120a-b** podría dar acceso a los respectivos compuestos 4-alkil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona **119a-c**, considerados intermedios claves en la síntesis de la feromona sexual de *Aspidiotus nerii*.



Esquema 20. Esquema retrosintético para la obtención de intermedios 4-alkil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona **119a-c** a partir del 3-oxopentan-5-ólido **127**.

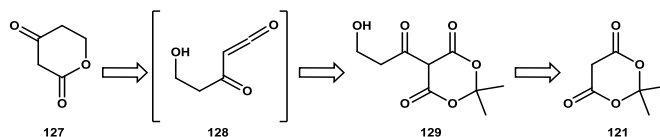
3.1.1. Obtención a partir de derivados de 2,2-dimetil-1,3-dioxano.

3.1.1.1. A partir de la 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona o ácido de Meldrum.

Las dos primeras aproximaciones sintéticas consideradas para la obtención de estos intermedios lactónicos estaban basadas en el uso del ácido de Meldrum **121** y la 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-

⁷² Gawley R.E. (1976). The Robinson Annelation and Related Reactions. *Synthesis*, 1976(12): 777-794.

4-ona **122** (esquema 17). En principio, la acilación en la posición 5 del ácido de Meldrum **121** podría formar el intermedio **129** (esquema 21), el cual mediante una posterior termólisis conduciría a la cetena **128**, la cual sería capturada intramolecularmente por el grupo hidroxilo y formaría de esta manera la cetolactona **127**.

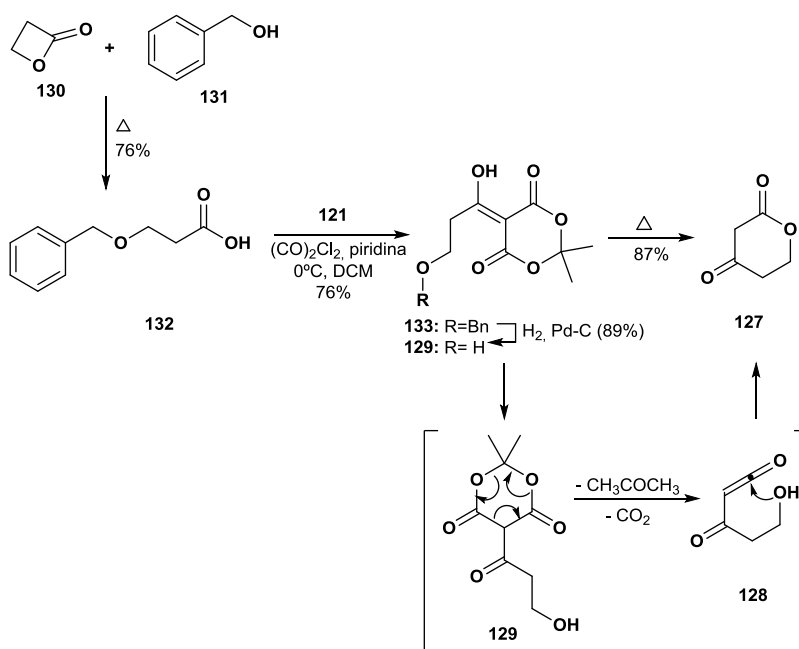


Esquema 21. Esquema retrosintético para la obtención 3-oxopentan-5-ólido **127** a partir del ácido de Meldrum **121**.

La cetolactona **127** puede prepararse a partir del ácido de Meldrum **121**,⁷³ a través del intermedio **129** (esquema 21). Este intermedio **129** fue obtenido en su forma enólica, por medio de la acilación de **121** con el ácido 3-benciloxipropanoico **132** y una posterior reacción de hidrogenación (esquema 22). El compuesto **129** forma la cetena **128** en condiciones térmicas, liberando CO₂ y acetona, que inmediatamente puede ser atrapada por el grupo hidroxilo mediante una alcoholólisis,⁷⁴ para dar así el intermedio cetolactónico **127** con rendimientos moderados.

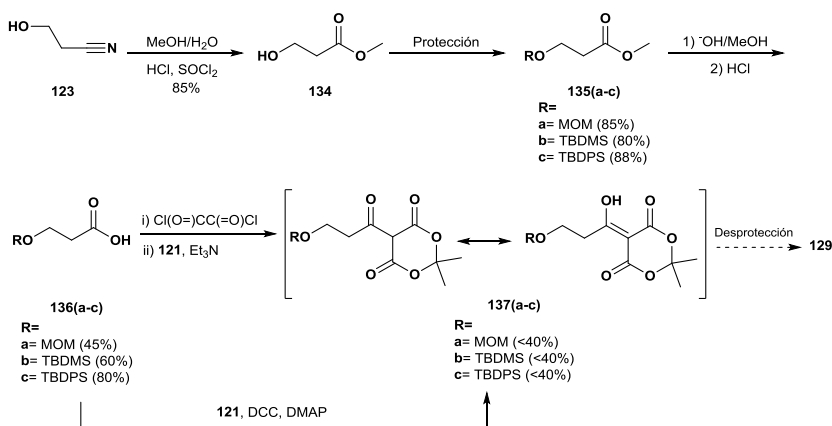
⁷³ Lerme L.; Neeland E.G.; Ounsworth J.P.; Sims R.J.; Tischler S.A.; Weiler L. (1992). The synthesis of β -keto lactones via cyclization of β -keto ester dianions or the cyclization of Meldrum's acid derivatives. *Can. J. Chem.*, 70: 1427–1445.

⁷⁴ Scribner J.D.; Smith D.L.; McCloskey J.A. (1978). Meldrum's Acid in Organic Synthesis. 2. A General and Versatile Synthesis of β -Keto Esters. *J. Org. Chem.*, 43(10): 2087–2088.



Esquema 22. Síntesis propuesta por Lerme *et al.* para la obtención del 3-oxopentán-5-olido **127** a partir del ácido de Meldrum **121**.

Debido a la no disponibilidad comercial y elevado precio de la β -propiolactona **130**, la síntesis del hidroxiaácido protegido se abordó a partir del 3-hidroxipropanonitrilo **123** a través del hidroxieéster **134** mediante una reacción de hidrólisis. En estas condiciones el grupo hidroxilo puede ser protegido convenientemente con diferentes grupos protectores para obtener los derivados del hidroxiaácido **136a-c** (esquema 23). De igual manera la protección de **134** con bromuro de bencilo y la posterior hidrólisis básica, permitió obtener el hidroxiaácido **132** con un rendimiento bajo (23%, dos etapas).



Esquema 23. Síntesis del intermedio **129** a partir del 3-hidroxipropanonitrilo **123**.

La reacción de los intermedios **136a-c** con el ácido de Meldrum **121** para formar los derivados acilados como **137a-c** puede llevarse a cabo mediante la transformación al respectivo cloruro de acilo usando cloruro de oxalilo,⁷⁵ o directamente con los ácidos **136** en presencia de DCC y DMAP,⁷⁶ obteniéndose los intermedios acilados **137a-c** predominantemente como enol (esquema 23) atendiendo a las señales del ¹H-RMN.⁷⁷ Los rendimientos de todas estas reacciones fueron bajos (<40%) para todos los grupos protectores ensayados.

La posterior desprotección de cada uno de estos intermedios permitiría obtener el compuesto **129**. Desafortunadamente, la desprotección del grupo metoximetil éter en el intermedio **137a** no condujo al producto esperado en

⁷⁵ El intermedio **136a** no fue usado para la acilación del ácido de Meldrum **121** mediante la formación del cloruro de ácido correspondiente, debido a la susceptibilidad del grupo metoximetiléter frente a condiciones ácidas.

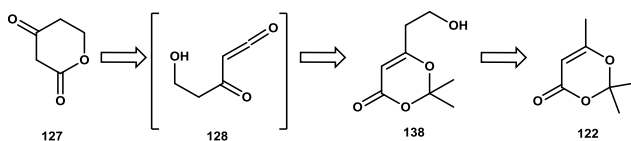
⁷⁶ Kai K.; Tani A.; Hayashi H. (2010). Facile preparation of deuterium-labeled N-acylhomoserine lactones as internal standards for isotope dilution mass spectrometry. *Bioorg. Med. Chem.*, 18: 3776–3782.

⁷⁷ Para cada uno de los compuestos puede identificarse la señal del protón enólico entre 15.42 y 15.28 ppm en su espectro de ¹H RMN, así como las señales de los grupos metilos sobre el núcleo de 1,3-dioxano que aparecen sobre 1.7 ppm junto a las señales características de los respectivos grupos protectores.

condiciones ácidas empleando HCl al 10% o TsOH catalítico. En el caso de los derivados sililados **137b-c**, la desprotección de estos grupos en diferentes condiciones (TBAF, HF.Pyr, H₂SiF₆) sí que condujeron al intermedio **129** con rendimientos bajos que en ningún caso superaron el 40%. Los intentos de protección de la función hidroxílica presente en **135** como bencilo y la posterior acilación de **121** mediante los métodos descritos anteriormente también presentaron rendimientos bajos (<40%), lo que unido a la posterior hidrogenación requerida para la desprotección de este grupo nos hizo plantearnos diferentes alternativas sintéticas para llegar con más eficiencia al intermedio **129**.

3.1.1.2. A partir de la 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona.

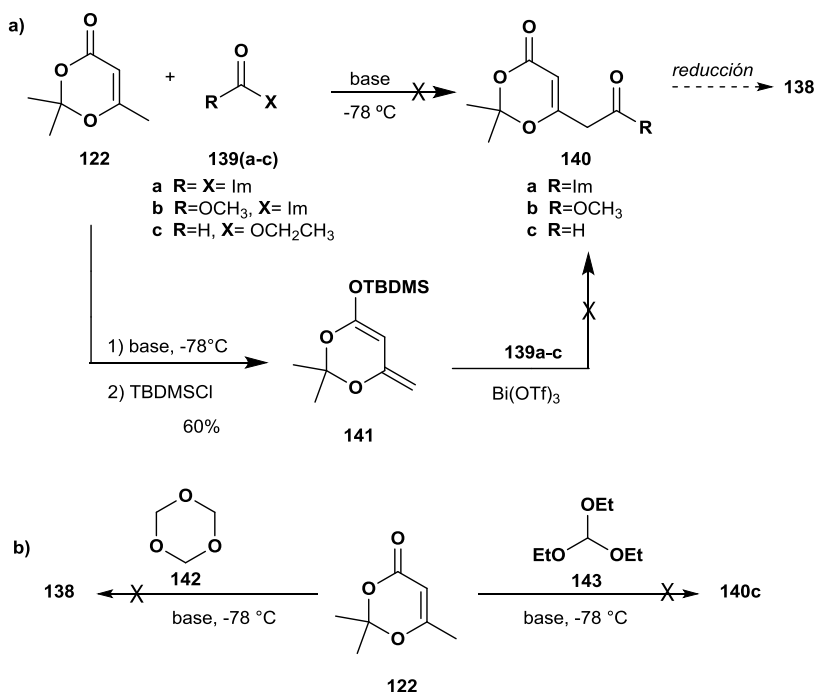
Una manera más directa de preparar el intermedio **128** es a través de la 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona **122**, la cual puede ser acilada en el carbono 6 empleando los derivados adecuados. Una reducción posterior puede conducir al derivado 6-hidroxiétilico de la dioxinona **138**, el cual genera la cetena **128** mediante una reacción retro Diels-Alder con liberación de acetona.⁷⁸ Esta cetena puede ser atrapada inmediatamente de manera intramolecular por el grupo hidroxilo para dar la cetolactona **127** (esquema 24).



Esquema 24. Esquema retrosintético para la obtención 3-oxopentano-5-olido **127** a partir de la 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona **122**.

⁷⁸ Hyatt J.A.; Feldman P.L.; Clemens R.J. (1984). Ketenes. 20. Thermal decomposition of 2,2,6-trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one and 1-ethoxybutyn-3-one. Acetylketene. *J. Org. Chem.*, 49(26): 5105-5108.

La reacción de formilación en la posición C-6 de la dioxinona **122** puede llevarse a cabo por desprotonación con bases como LDA o LiNHMDS a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y posterior reacción de acilación con sustratos del tipo 1,1'-carbonildiimidazol **139a**, etil 1*H*-imidazol-1-carboxilato **139b**, etil formiato **139c**, en presencia de ácidos de Lewis como el ZnCl_2 .⁷⁹ Una posterior reducción de los derivados acilados conduciría al alcohol **138** (esquema 25a).



Esquema 25. Esquema sintético para la obtención de acilderivados de la dioxinona **140a-c** a partir de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona **122**.

Sin embargo, en ninguna de las condiciones ensayadas se produjo acilación de la dioxinona **122** por lo que no fue posible obtener los derivados **140a-c**, pudiendo recuperarse parte del

⁷⁹ Navarro I; Pöverlein C.; Schlingmann G.; Barrett A.G. (2009). Tuning Diketodioxinone Reactivity: Biomimetic Synthesis of the Resorcyate Antibiotic Fungal Metabolites *ent*-W1278A, -B, and -C, Using Iterative Aromatization Reactions. *J. Org. Chem.*, 74, 8139–8142.

material de partida en todos los casos junto al dímero **144** proveniente de dioxinona en diferentes proporciones (figura 16).⁸⁰

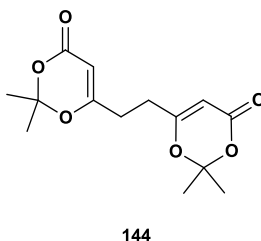


Figura 16. Estructura dímero de la dioxinona.

En una aproximación diferente para obtener los derivados **140a-c**, esta reacción de acilación se llevó a cabo mediante una reacción aldólica de tipo Mukaiyama⁸¹ con el correspondiente dienoleter de la dioxinona **141** (esquema 25a). Aunque la generación del mismo por tratamiento con una base a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posterior silylación con TBDMSCl pudo llevarse a cabo con un 60% de rendimiento, la reacción posterior del mismo con los sustratos **139a-c** en presencia de triflato de bismuto ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$) como ácido

⁸⁰ **a)** Probablemente la formación de este dímero pueda explicarse mediante una reacción de acoplamiento oxidativo del enolato de la dioxinona debido a la presencia de oxígeno en el medio según referencias que se citan a continuación: **a.1)** Batsanov A.S.; Collings J.C.; Fairlamb I.J.S.; Holland J.P.; K. Howard J.A.; Lin Z.; Marder T.B.; Parsons A.C.; Ward R.M.; Zhu J. (2005). Requirement for an Oxidant in Pd/Cu Co-Catalyzed Terminal Alkyne Homocoupling To Give Symmetrical 1,4-Disubstituted 1,3-Diynes. *J. Org. Chem.*, 70: 703-706. **a.2)** Casey B.M.; Flowers R.A. (2011). On the Nature of the Oxidative Heterocoupling of Lithium Enolates. *J. Am. Chem. Soc.*, 133(30): 11492-11495. **a.3)** Lee H.G.; Ahn J.Y.; Lee A.S.; Shair A.D. (2011). Enantioselective Synthesis of the Lomaiviticin Aglycon Full Carbon Skeleton Reveals Remarkable Remote Substituent Effects during the Dimerization Event. *Chem. Eur. J.*, 16: 13058-13062. **b)** Datos espectroscópicos de **144**. ¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.28 (s, 2H), 2.50 (s, 4H), 1.69 (s, 12H). ¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168.9, 160.8, 106.9, 94.3, 29.8, 25.2. **EMAR** encontrada 283.2844 (M^++H), calculada 283.1137.

⁸¹ Collins, I.; Nadin A.; Holmes A.B.; Long M.E.; Man J.; Baker R. (1994). N-Alkenyl Nitron Dipolar Cycloaddition Routes to Piperidines and Indolizidines. Part 6. Allylic Stereocontrol in the Intramolecular Cyclisation of Monosubstituted Nitrones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1: 2205-2215.

de Lewis para obtener la acilación en la posición γ ,^{82,83} no condujo en ningún caso a los productos esperados.

Alternativamente se intentó la formilación del compuesto con 1,3,5-trioxano **142**, como fuente de formaldehído, o trietil ortoformiato **143**. Aunque la mayoría de ejemplos en la bibliografía muestra este tipo de reacción comúnmente para acilaciones con cloruros de acilo, acilimidazoles, acilbenzotriazoles entre otros, los rendimientos obtenidos suelen ser muy variables entre 15-80%.^{79,84a-c} En nuestro caso, se obtuvo principalmente al producto de partida junto a varios subproductos no identificados (esquema 25b), por lo que se decidió no continuar con esta propuesta sintética.

3.1.2. Obtención de **127** por ciclación intramolecular.

3.1.2.1. *A partir de zincatos.*

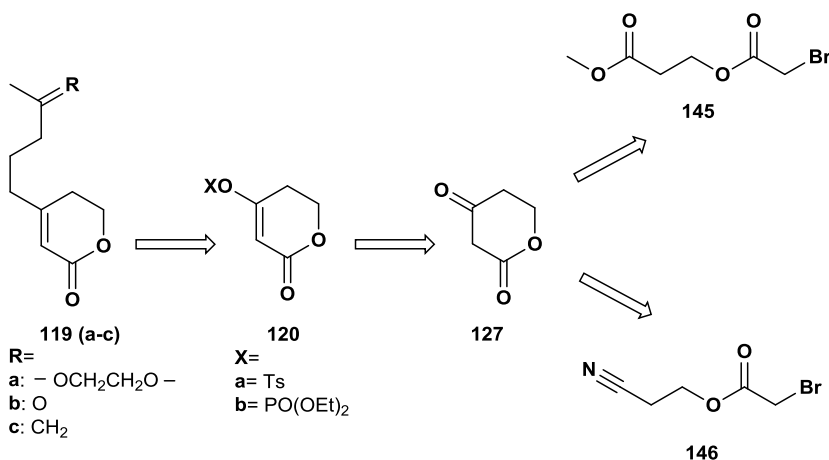
Ante la imposibilidad de obtener la cetolactona **127** con buenos rendimientos a partir de los sustratos **121** y **122** como se había planteado inicialmente, se consideraron de forma tentativa dos alternativas sintéticas que contemplaban la formación de la cetolactona **127** mediante una ciclación intramolecular (esquema

⁸² Navarro I.; Basset J.-F.; Hebbe S.; Major S.M.; Werner T.; Howsham C.; Bräckow J.; Barrett A.G.M. (2008). Biomimetic Synthesis of Resorcylate Natural Products Utilizing Late Stage Aromatization: Concise Total Syntheses of the Marine Antifungal Agents 15G256 α and 15G256 β . *J. Am. Chem. Soc.*, 130: 0293–10298.

⁸³ Denmark S.E.; Beutner G.L. (2003). Lewis Base Activation of Lewis Acids. Vinylogous Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 125: 7800–7801.

⁸⁴ **Algunos ejemplos:** **a)** Fang Z.; Clarkson G.J.; Wills M. (2013). Asymmetric reduction of 2,2-dimethyl-6-(2-oxoalkyl/oxoaryl)-1,3-dioxin-4-ones and application to the synthesis of (+)-yashabushitriol. *Tetrahedron Lett*, 54: 6834–6837. **b)** Katritzky A.R.; *et al.* (2009). Facile Syntheses of 2,2-Dimethyl-6-(2-oxoalkyl)-1,3-dioxin-4-ones and the Corresponding 6-Substituted 4-Hydroxy-2-pyrones. *J. Org. Chem.*, 70 (12): 4854–4856. **c)** Barrett T.N.; Patel B.H.; Barrett A.G. (2014). Synthesis of C-5-substituted resorcylates and resorcinamides via formylationaromatization of functionalized keto-dioxinones. *Tetrahedron*, 70: 6894–6901.

26). El carbono carbonílico del diéster **145** podría sufrir un ataque nucleofílico intramolecular promovido por el zincato formado mediante una reacción tipo Reformatsky, desplazando el grupo metoxilo del éster para obtener el producto de ciclación **127**. Por otro lado, el zincato formado a partir del ciano éster **146**, podría reaccionar con el carbono del grupo nitrilo y mediante una reacción de Blaise intramolecular seguida de hidrólisis formar el grupo cetónico presente en el compuesto **127**.

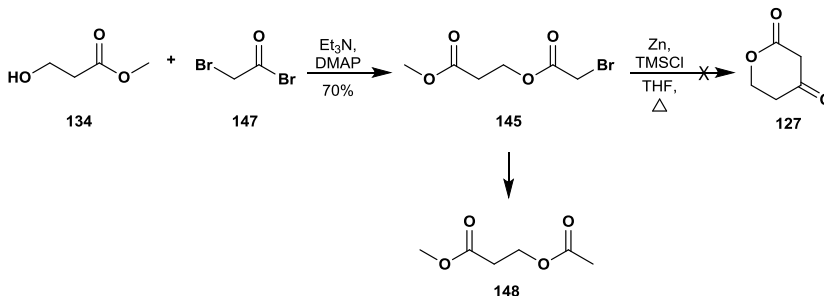


Esquema 26. Esquema retrosintético de la obtención del de 3-oxopentán-5-olido **127** por ciclación a partir de zincatos.

Como se muestra en el esquema 27, el diéster bromado **145** fue preparado por una reacción de esterificación entre el hidroxiéster **134** y el bromuro **147** en medio básico con un rendimiento del 70%. La reacción de formación del zincato en presencia de cloruro trimetil sililo no condujo al producto de adición intramolecular esperado, obteniéndose mayoritariamente el producto deshalogenado **148**,⁸⁵ como resultado de una

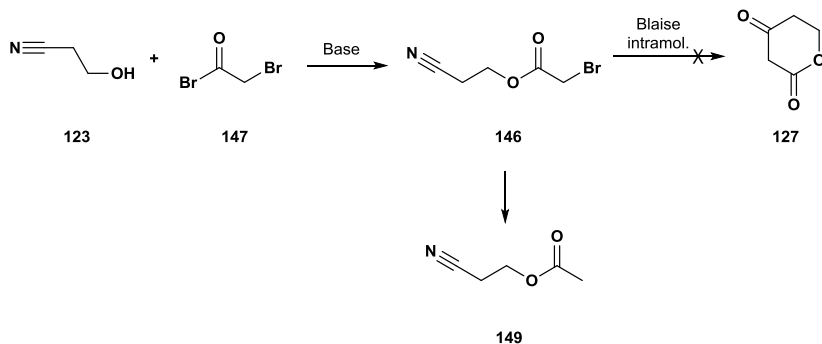
⁸⁵ Datos espectroscópicos de **148**. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.31 (t, 2H, J= 6.2Hz), 3.60 (s, 3H), 2.58 (t, 2H, J= 6.2Hz), 2.04 (s, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 171.3, 170.9, 60.0, 51.0, 33.4, 20.9. EM (IE) m/z (%):115 (M⁺-31, 10), 103 (19), 87 (32), 74 (8), 71 (14), 61 (7), 59 (20), 55 (56), 43 (100). Los datos coinciden con los publicados por: Fink J.M.;

protonación del correspondiente organozincato intermedio al hidrolizar la reacción.



Esquema 27. Esquema sintético para obtener el 3-oxopentano-5-olido **127** a partir del intermedio **145**.

La síntesis del ciano éster **146** se llevó a cabo por reacción de sustitución nucleofílica de **123** con el bromuro **147** (esquema 28). Para ello se ensayaron diferentes condiciones de reacción resumidas en la tabla 1.



Esquema 28. Esquema sintético para obtener el 3-oxopentano-5-olido **127** a través del intermedio **146**

Tabla 1. Obtención del ciano éster **146** a partir del hidroxí nitrilo **123** y el bromuro **147**.

| Disolvente | Base | Temperatura | Rendimiento (%) |
|------------|------------------------------|-------------|-----------------|
| DCM | --- | 0°C a t.a | Mezcla de |
| DCM | Piridina | 0°C a t.a | subproductos no |
| DCM | Et ₃ N, DMAP cat. | 0°C a t.a | identificados |
| DCM | Et ₃ N, Imidazol | 0°C a t.a | 26 |
| Tolueno | --- | reflujo | 29 |
| Tolueno | Et ₃ N | reflujo | 72 |

Como puede observarse en la tabla 1, la utilización de DCM como disolvente junto a bases como piridina o trietilamina (Et₃N) no condujo al producto deseado o produjo rendimientos bajos. El rendimiento más alto (72%), se consiguió usando tolueno como disolvente a reflujo y empleando Et₃N como base para neutralizar el HBr formado en la reacción, evitando así la formación de subproductos. Una vez obtenido el bromoacetato de 2-cianoetilo **146** se continuó con la reacción de Blaise intramolecular para obtener el compuesto **127**, en diferentes condiciones de reacción recopiladas de la bibliografía.⁸⁶

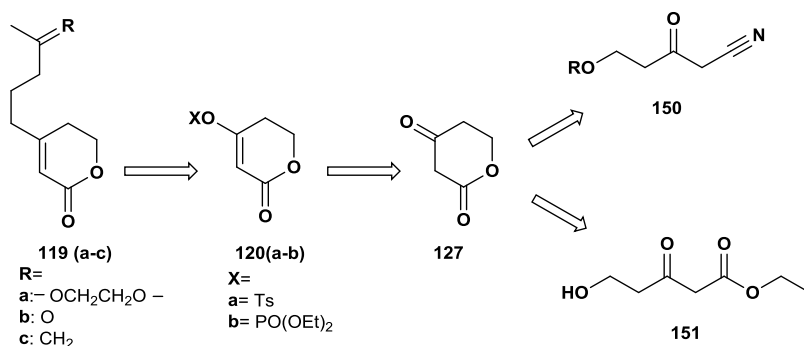
Como disolvente para la formación del zincato se emplearon THF y tolueno anhidros, mientras que la temperatura de reacción se varió desde temperatura ambiente al reflujo correspondiente de ambos disolventes. Sin embargo, en ninguna de las condiciones ensayadas se obtuvo la cetolactona **127**, recuperándose en algunos casos el producto de partida y obteniéndose en otros una mezcla del producto de partida **146** y el producto deshalogenado **149** proveniente de la correspondiente protonación del zincato formado en el medio de reacción.⁸⁷

⁸⁶ Rao H.S.P.; Padmavathy S.R.K. (2008). The Blaise reaction. *Tetrahedron*, 64: 8037–8043.

⁸⁷ Datos espectroscópicos de 149. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.27 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 2.70 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 2.11 (s, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 170.6, 116.9, 58.8, 20.8, 18.3 **EM** (IE) m/z (%): 99 (M⁺-14, 0.2), 98 (3.8), 73 (12.6), 70 (5.5), 54 (29), 43 (100), 40 (5.4). Los datos coinciden con los publicados por: van den Berg E. M.M., Richardson E.E., Lugtenburg J.; Jenneskens L.W. (1987). Convenient Syntheses for Selectively Isotopically Labeled Acrylonitriles. *Synth. Commun.*, 17(10): 1189–1198.

3.1.2.2. A partir de hidroxicetonitrilos o hidroxicetoésteres.

Otra posibilidad para acceder a la formación de la lactona intramolecularmente, es mediante la reacción de un alcohol con el correspondiente ester o nitrilo (esquema 29). La síntesis de este intermedio podría llevarse a cabo a partir del correspondiente β -cetonitrilo **150** que por desprotección liberaría el grupo hidroxilo, el cual podría reaccionar para dar la cetolactona **127** o también, a partir del β -cetoester **151** mediante una reacción de lactonización.



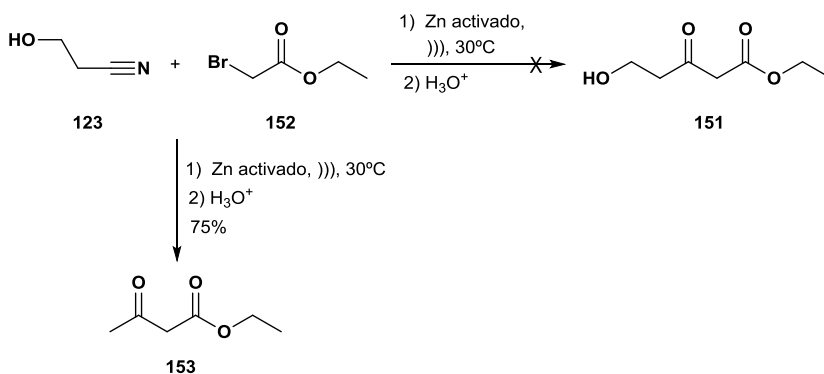
Esquema 29. Esquema retrosintético de la obtención de la cetolactona **127** a partir del β -cetonitrilo **150** y del β -cetoester **151**.

Los β -cetonitrilos como **150** son intermedios ampliamente utilizados en la síntesis de compuestos heterocíclicos, donde los hidrógenos en el carbono α al nitrilo pueden participar tanto en reacciones de condensación como de sustitución.⁸⁸ Los rendimientos en las reacciones de preparación de estos compuestos son muy variados, siendo generalmente mejores para aquellas reacciones con ésteres no enolizables en posiciones α al carbonilo.⁸⁹

⁸⁸ Elnagdi M.H.; Elmoghayar M.R.H.; Elgemeie G.E.H. (1984). The Chemistry of 3-Oxoalkanenitriles. *Synthesis*, 1: 1–26.

⁸⁹ Ji Y.; Trenkle W.C.; Vowles J.W. (2005). A High-Yielding Preparation of β -Ketonitriles. *Org. Lett.*, 8(6): 1161–1163.

rendimiento, calculado desde el bromuro de partida.⁹¹ La formación de este producto puede explicarse por la autocondensación de dos moléculas del zincato seguido de una hidrólisis,⁹² pudiendo recuperarse parte del sustrato de partida **123**.⁹³

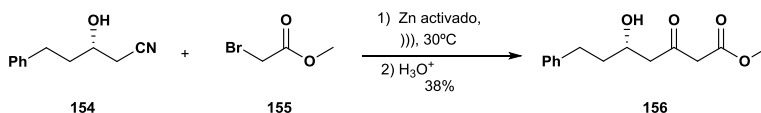


Esquema 31. Obtención de 5-hidroxi-3-oxopentanoato de etilo **151** a partir del 3-hidroxipropanonitrilo **123**, mediante reacción de Blaise intermolecular, empleando las condiciones de reacción de Narkunan y Uang.⁹⁰

⁹¹ **Datos espectroscópicos de 153.** ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.21 (c, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.28 (t, *J*= 7.1, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 200, 165, 64, 53, 32, 18. **EM** (IE) *m/z* (%): 130 (M⁺, 3), 115 (1), 88 (11), 85 (10), 60 (8), 45 (5), 43 (100), 42 (20). Los datos coinciden con los publicados por: Kashima Ch.; Cheng H.X.; Harada Y.; Hosomi A. (1993). Synthesis of β-Keto Esters by the Reformatsky Reaction of 3-Acylo-6-azolidin-2-ones and -thiazolidine-2-thiones. *J. Org. Chem.*, 58(3): 793-794.

⁹² Mineno M.; Sawai Y.; Kanno K.; Sawada N.; Mizufune H. (2013). Double Reformatsky Reaction: Divergent Synthesis of δ-Hydroxy-β-ketoesters. *J. Org. Chem.*, 78: 5843-5850.

⁹³ Wang y Yue publican un bajo rendimiento en su reacción de Blaise al emplear estas mismas condiciones para la reacción entre (*S*)-5-fenil-3-hidroxipentanonitrilo **154** y bromoacetato de metilo **155** para dar el hidroxicetoéster **156**, con pérdida del material de partida. [*Eur. J. Org. Chem.*, 12: 2575-2579]



Estos autores hicieron un ajuste de las condiciones incluyendo la disminución a la mitad de la relación molar de sustratos de partida (inicialmente nitrilo:bromuro:zinc 1:10:15), la temperatura de reacción (50°C) y la activación del zinc y logran mejorar el rendimiento en un 69%.

El ajuste de los reactivos de partida según las condiciones descritas por Wang y Yue, el uso de ácido metanosulfónico como aditivo o el uso de TMSCl según las condiciones descritas por Mineno *et al.*,^{92,94} condujeron a mezclas del cetoéster **153** y al producto **146**, formado por ataque nucleofílico del alcóxido del hidroxinitrilo **123** al carbonilo del bromoéster **152**.

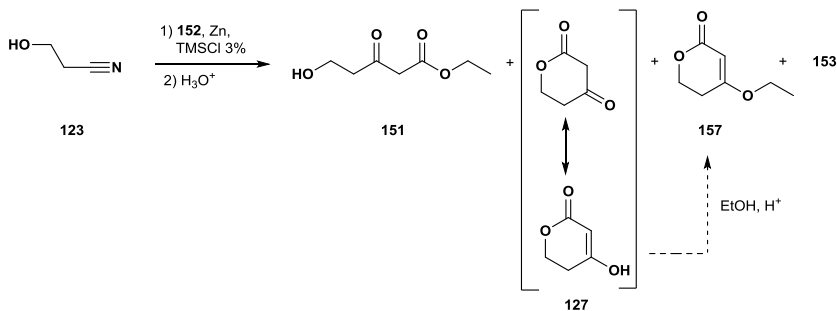
Por último, el uso de las condiciones de reacción descritas por Prakash Rao *et al.*,⁹⁵ en las cuales el Zn metálico se activa *in situ* a reflujo durante 30 min con TMSCl mostraron ser las mejores, obteniéndose un 32 % de rendimiento en el producto deseado, junto al 3-oxopentan-5-olido **127**, proveniente de la lactonización *in situ* de **151**, el producto de autocondensación **153**, producto de partida, y la 4-etoxi-5,6-dihidro-piran-2-ona **157**,⁹⁶ posiblemente formada mediante una O-alkilación en

⁹⁴ Primero se prepara la solución del zincato (0.54 M) calentando a 40–50 °C y bajo atmósfera inerte, una suspensión de Zn (10 eq.) y cloruro de trimetilsilano (TMSCl, 0.1 eq.) en THF, agregando gota a gota el bromuro correspondiente (5 eq.). Posteriormente se adiciona el sobrenadante de esta reacción (zincato formado) a un balón con tetrametiletilendiamina (TMEDA, 2 eq.) y el nitrilo correspondiente (1 eq.), calentando a 50°C por varias horas. La reacción se enfría, se diluye con AcOEt y se lava sucesivamente con soluciones acuosas de ácido cítrico 20% (agitando esta mezcla por varias horas), NaCl 10%, NaHCO₃ 5% y agua.

⁹⁵ Prakash Rao H.S.; Babu M.; Desai A. (2014). Synthesis, characterization and spectroscopic properties of water soluble coumarins substituted with oligomeric alkoxy functions. *RSC Adv.*, 4: 11064–11072. Procedimiento general: Al zinc (4.9 eq.) suspendido en THF (1 mmol Zn/0.311 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona TMSCl (3% mol en THF, 1mg/1 mL) y se refluje por 25 minutos. A esta suspensión de zinc, se agrega el nitrilo (1 eq.) y el bromuro (1.97 eq.), ambos disueltos en THF, de manera simultánea y con adición lenta. Después de la adición de los reactivos, la mezcla de reacción se refluje por 6h aproximadamente. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona solución de HCl 3N hasta pH 2. Se elimina el THF a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con DCM. La fase acuosa se lava con DCM y las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua y salmuera. Se secan sobre sulfato de sodio anhidro.

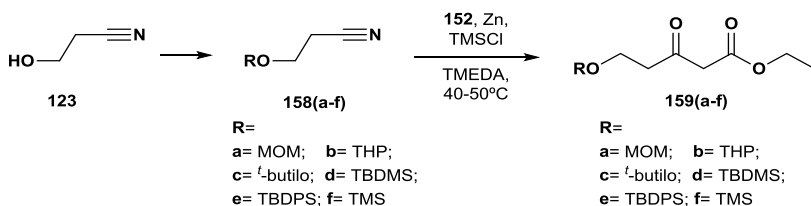
⁹⁶ Datos espectroscópicos de 157. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.11 (s, 1H), 4.35 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 3.96 (c, J= 7.0 Hz, 2H), 2.52 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 1.39 (t, J= 7.0 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 173, 167.5, 89.5, 64.6, 26, 14.5. EM (IE) m/z (%): 142 (M⁺, 42), 114 (19), 112 (13), 86 (17), 84 (100), 68 (45), 55 (28), 53 (10), 43 (44). Los datos coinciden con los publicados por: Dong W.; Hu P.; Hu J.; Tong X. (2014). Lewis base-catalyzed divergent isomerizations of 5-hydroxyl-2,3-dienoate. *Tetrahedron Lett.*, 55(10): 1682–1685.

medio ácido del enol del cetoéster **127** con etanol proveniente de la reacción de lactonización (esquema 32).⁹⁷



Esquema 32. Reacción de Blaise entre el bromoacetato de etilo **152** y el 3-hidroxiopropanonitrilo **123**, empleando las condiciones de Prakash Rao *et al.*⁹⁵

Con el objetivo de mejorar los rendimientos de esta reacción, se decidió ensayar la reacción de Blaise con el grupo hidroxilo protegido en el compuesto **123** (esquema 33). La reacción se ensayó con Zn en presencia de TMSCl como activador del metal y TMEDA, utilizando THF como disolvente, en las condiciones de reacción descritas por Mineno *et al.* así como en las condiciones descritas por Prakash Rao y col. Se utilizaron diferentes grupos protectores del hidroxilo de tipo éter como metoximetil éter, acetal como el THP y derivados sililados como el TMS, TBDMS y TBDPS.

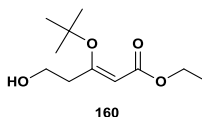


Esquema 33. Reacción de Blaise entre el bromuro **152** y el nitrilo protegido **158**.

⁹⁷ Boll P.M.; Reffstrup T.; Schnedler Wengel A. (1979). Regiospecific Alkylation of Tetrone Acids. Formation of 4-Alkoxy-5H-Furan-2-ones and 4-Alkoxy-5H-Furan-4-ones. *Tetrahedron*, 35: 2181–2185.

En general se obtuvieron buenos rendimientos en la preparación de los cetoésteres **159**, los cuales oscilaron entre el 40 y el 82%.⁹⁸ Estos rendimientos fueron particularmente altos (tabla 2) al usar los hidroxil nitrilos protegidos como MOM **158a** y con grupos sililados como TBDMS **158d** y TBDPS **158e**.⁹⁹ Sin embargo, y a pesar de estos rendimientos, fue común en todas las reacciones en cantidades variables la presencia del producto **153**, formado por autocondensación de dos moléculas del zincato.

⁹⁸ Cabe destacar que en el caso de la utilización del grupo *tert*-butil éter como protector, la reacción da una mezcla del producto esperado junto a su enol éter isómero el 3-*tert*-butoxi-5-hidroxipent-2-enoato de etilo **160** en un 60 % según el cromatograma de CG-EM y la señal de ¹H-RMN del protón α sobre 5.45 ppm y del grupo *tert*-butilo sobre 1.19 ppm, por lo que se descartó como grupo protector.



⁹⁹ En el caso de la utilización del TMS como grupo protector el rendimiento de la reacción pudo determinarse cuando la hidrólisis de la imina intermedia **161** se realizó con cloruro de amonio. En las condiciones de hidrólisis originales utilizando HCl al 10 % se obtiene una mezcla del producto de reacción, el ceto éster cíclico **127** y el etil enol éter **157**. El bajo rendimiento obtenido es debido probablemente a la labilidad del grupo TMS en este medio ácido, lo que nos hizo descartar este último como grupo protector.

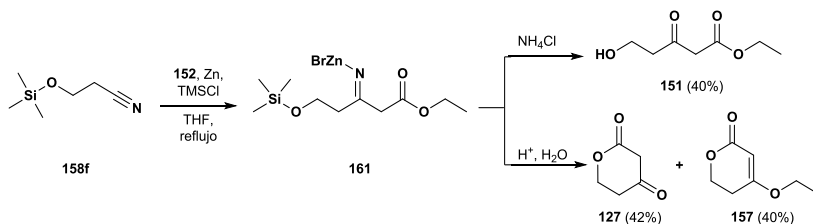


Tabla 2. Rendimientos de las reacciones de protección del grupo hidroxilo de **123** y de las reacciones de Blaise usando los dos procedimientos.

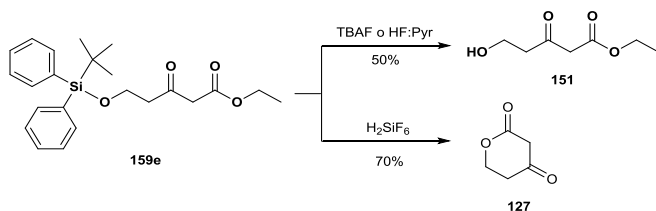
| Grupo protector | Rend. reacción de protección (%) | Rend. reacción de Blaise (%) | | Rend. obtención de 153 (%) ^{a,b} |
|------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------|--|
| | | Condiciones ref. 94 | Condiciones ref. 95 | |
| MOM | 158a 84 | 159a 78 | 82 | 9 |
| THP | 158b 60 | 159b 50 | 51 | 12 |
| <i>t</i> -butilo | 158c 60 | 159c 69 | --- | 10 |
| TBDMS | 158d 94 | 159d 78 | 75 | 15 |
| TBDPS | 158e 90 | 159e 80 | 80 | 12 |
| TMS | 158f 87 | 159f --- | 40 | -- |

^a: calculado a partir de **152**. ^b: condiciones de reacción de la referencia 94

Como puede observarse en la tabla 2, el mejor rendimiento se obtuvo para los grupos *tert*-butil difenil silano y metoximetil éter, eligiendo este último para continuar adelante con la reacción de lactonización por coste así como por facilidad para la eliminación de productos secundarios tras su desprotección.¹⁰⁰

Para tratar de reducir el porcentaje de producto de autocondensación se redujeron los equivalentes del zincato usado, encontrándose un límite de 3 equivalentes a partir del cual el rendimiento de las reacciones bajó sensiblemente, sin superar el 45% en ningún caso, y siendo constante la formación del producto de autocondensación **153**, indistintamente del grupo protector

¹⁰⁰ La desprotección del *tert* butil difenil silano en **159e** se llevó a cabo en condiciones básicas, utilizando TBAF y HF:Pyrr en THF desde cero grados a t.a, obteniéndose el producto de desprotección **151** con un 50 % de rendimiento en todas las condiciones ensayadas acompañado de productos secundarios no identificados, probablemente debido a la acidez de los protones del grupo metileno de la grupación cetoéster. La desprotección en condiciones ácidas utilizando H₂SiF₆ en acetonitrilo a 45 °C conduce con 70 % de rendimiento a la ceto lactona cíclica **127**.



presente en el compuesto **158**. Por lo tanto, y con la intención de mejorar este rendimiento enfocándolo al escalado de la síntesis, se decidió estudiar la optimización de algunos de los parámetros más importantes de esta reacción.

▪ Optimización de las condiciones para la reacción de Blaise con el sustrato **158a**.

Por las razones anteriormente expuestas, se decidió optimizar las condiciones de la reacción de Blaise con el sustrato **158a**, en la que la función hidroxílica está protegida como metoxi metiléter. Para este fin, la protección con el grupo MOM se hizo modificando las condiciones de reacción propuestas por Beruben *et al.*,¹⁰¹ reduciendo el número de equivalentes de dimetoximetano (de 12 a 3 equivalentes), alcanzando un rendimiento de hasta 80% en la obtención de **158a** y un 95% de pureza de este compuesto (determinada con base a ¹H RMN y CG-EM); por lo que este crudo se puede utilizar sin purificación posterior en la siguiente reacción.

La reacción de tipo Blaise en las condiciones descritas por Prakash Rao *et al.*⁹⁵ emplean 5 equivalentes de zinc, 2 equivalentes del bromuro **152** y 2 mL de THF por cada mmol de nitrilo a reflujo. Para poder llevar a cabo la reacción a mayor escala y facilitar la manipulación del residuo de zinc, se decidió ajustar la cantidad del mismo, pudiendo reducirse en un 50 % sin que esto afectase al resultado, reduciendo asimismo un 40 % el volumen de THF empleado. Otra de las variables que se optimizaron en esta reacción fue la temperatura, probando con un rango comprendido entre 55°C y 68°C (reflujo de THF), para la adición de los reactivos así como en el calentamiento posterior. Al ensayar diversas condiciones se encontró que el rendimiento de la reacción mejora cuando la adición de los sustratos se hace

¹⁰¹ Beruben D.; Marek I.; Normant J.F.; Platzar N. (1995). Stereodefined Substituted Cyclopropyl Zinc Reagents from Gem-Bismetals. *J. Org. Chem.*, 60: 2488-2501.

controlando la temperatura interna de la reacción, manteniéndose entre 60–65°C mediante una adición lenta de los sustratos, ya que la generación del zincato es un proceso exotérmico. Adicionalmente, esta temperatura se mantiene después de la adición de los reactivos durante varias horas, en lugar de refluirse como en el procedimiento original, consiguiendo una disminución muy notable de los productos secundarios de reacción, particularmente del producto de autocondensación del zincato formado a partir de **152**.

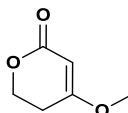
Con estas modificaciones realizadas al procedimiento de la reacción de Blaise con el nitrilo **158a**, fue posible alcanzar un rendimiento de hasta el 98% y una pureza mayor del 95% (determinada en base a ^1H RMN y CG-EM). La reacción se hizo a escala multigramo y los resultados obtenidos fueron reproducibles de forma óptima, sin que apareciesen productos secundarios por lo que pudo evitarse incluso la purificación del producto.

▪ Reacciones de desprotección del producto de Blaise **159a** y posterior lactonización.

La desprotección del grupo metoxi metiléter del compuesto **159a** fue abordada mediante el ensayo de diferentes condiciones de reacción descritas en la bibliografía y algunas modificaciones o combinaciones de estas mismas. Inicialmente se ensayaron condiciones ácidas catalíticas usando diferentes ácidos tales como TsOH, HCl 10%, TFA y H_2SiF_6 . Con la mayoría de estas condiciones fue posible la obtención del hidroxí cetoesoer **151**, acompañados de otros productos como la ceto lactona **127**, el ceto enol de **159a**,¹⁰² la lactona **162** (figura 17)¹⁰³ en diferentes proporciones.

¹⁰² Determinado según el cromatograma de CG-EM y la señal de ^1H -RMN del protón α en 5.6 ppm.

¹⁰³ Datos espectroscópicos de **162**. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.14 (s, 1H), 4.34 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.52 (t, $J=6.3$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 173.2, 167.0, 90.7,



162

Figura 17. Estructura subproducto reacción de desprotección.

Adicionalmente cuando se utilizó como ácido el TsOH y como disolvente metanol fue posible obtener directamente el producto de lactonización **127** con bajo rendimientos (15–25%) acompañado de **157** o **162** como los productos mayoritarios de las reacciones, ambos provenientes de la reacción del enol éter lactónico con etanol o metanol respectivamente. Las diferentes condiciones ensayadas y proporción de productos obtenidos se encuentran resumidas en la tabla 3.

Tabla 3. Condiciones para las reacciones de desprotección de **159a** y de lactonización para obtener la cetolactona **127**.

| Condiciones | Rendimiento (%) | | | | | Observaciones |
|--|-----------------|-----|-----|-----|-------------------|--|
| | 151 | 127 | 157 | 162 | ^a 159a | |
| ZnBr ₂ , <i>n</i> -PrSH, DCM, t.a. ^{104a} | 50 | --- | --- | --- | --- | se obtuvo también una mezcla de subproductos no identificados. |
| TsOH, MeOH, t.a. 6h ^(104b) | 30 | --- | --- | --- | 60 | |
| TsOH, MeOH, t.a. 18h | --- | 15 | --- | 65 | --- | |
| TsOH, (i):MeOH, reflujo; (ii): DCM, t.a. | n.d. | 25 | 46 | --- | --- | después de la desprotección en MeOH, se eliminó el disolvente y se reemplazó por DCM para la lactonización |

^a: en su forma enolizada.

64.5, 56.0, 27.7. **EM** (IE) m/z (%): 128 (M⁺, 51.8), 98 (55.4), 69 (53.7), 68 (100), 40 (61.5). **EMAR** encontrada 129.0538 (M⁺+H), calculada 129.0507. **Punto de fusión:** 78–79 °C.

^{104 a} **a**) Hyun Han J.; Eun Kwon Y.; Sohn J-H.; Hyun Ryu D. (2010). A facile method for the rapid and selective deprotection of methoxymethyl (MOM) ethers. *Tetrahedron*, 66: 1673–1677. **b**) Yadav J.S.; Premalatha K.; Harshavardhan S.J.; Subba Reddy B.V. (2008). The first stereoselective and the total synthesis of Leiocarpin C and total synthesis of (+)-Goniodiol. *Tetrahedron Lett.*, 49: 6765–6767.

Tabla 3 (continuación). Condiciones para las reacciones de desprotección de **159a** y de lactonización para obtener la cetolactona **127**.

| Condiciones | Rendimiento (%) | | | | | Observaciones |
|---|-----------------|-----|-----|-----|-------------------|--|
| | 151 | 127 | 157 | 162 | ^a 159a | |
| TsOH, H ₂ O (15 eq.), THF, t.a. hasta reflujo ^(104c) | 55 | --- | --- | --- | --- | |
| TsOH, MeOH (5eq), DCM (o tolueno), t.a. | 20 | --- | --- | --- | 35 | se recuperó parte del producto de partida |
| TsOH, ⁱ PrOH, t.a. | --- | --- | --- | --- | --- | se obtuvo también una mezcla de subproductos no identificados |
| HCl 10%, THF, t.a. (o reflujo) ^(104d) | --- | --- | --- | --- | 100 | |
| CBr ₄ (0.1 eq.), ⁱ PrOH, t.a. hasta reflujo ^(104e) | --- | --- | --- | --- | --- | se recuperó parte del producto de partida |
| TFA, DCM, t.a. hasta 37°C | --- | --- | --- | --- | --- | se obtuvo también una mezcla de subproductos no identificados, se recuperó parte del producto de partida |
| H ₂ SiF ₆ , CH ₃ CN, 45 °C | --- | 40 | --- | --- | --- | |

^a: en su forma enolizada.

Para evitar el uso de un alcohol en el medio de reacción y la aparición de subproductos indeseados, se ensayó una mezcla de THF/H₂O (tabla 3), que condujo al producto de desprotección pero con bajo rendimiento. El uso de otras condiciones de desprotección basadas en el empleo de un ácido de Lewis como el ZnBr₂ y propanotiol, condujo a una mezcla de productos compleja donde solo pudo obtenerse el alcohol **151** con un 50 % de rendimiento.¹⁰⁵

c) Hodgetts KJ. (2005). Inter- and intramolecular Mitsunobu reaction based approaches to 2-substituted chromans and chroman-4-ones. *Tetrahedron*, 61: 6860–6870. d) Adachi S.; Watanabe K.; Iwata Y.; Kameda S.; Miyaoka Y.; Onozuka M.; Mitsui R.; Saikawa Y.; Nakata M. (2013). Total Syntheses of Lactonamycin and Lactonamycin Z with Late-Stage A-Ring Formation and Glycosylation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52: 2087–2091. e) Lee A. S. Y.; Hu Y. J.; Chu S. F. (2001). A simple and highly efficient deprotecting method for methoxymethyl and methoxyethoxymethyl ethers and methoxyethoxymethyl esters. *Tetrahedron*, 57: 2121–2126.

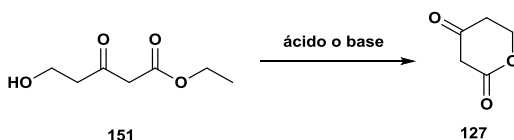
¹⁰⁵ De forma paralela se ensayaron las condiciones de ciclación del hidroxio cetó éster **151**, para obtener la cetolactona **127**. La ciclación en las condiciones básicas ensayadas (K₂CO₃,

- Derivados enoltosilato y enolfosfato del 5-hidroxi-3-oxopentanoato de etilo.

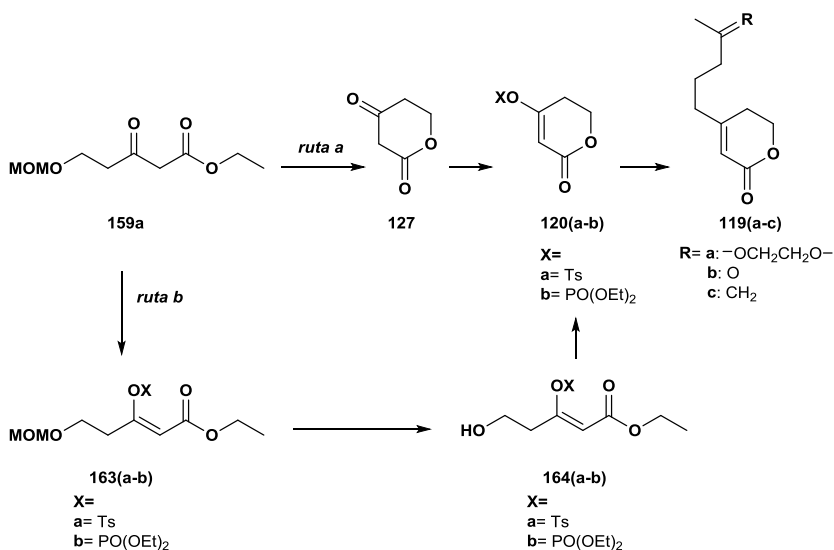
El rendimiento bajo o moderado obtenido en la reacción de desprotección unido a la ciclación concomitante a la cetolactona **127** y la constante presencia de subproductos tipo enol éter como **157** y **162**, nos hizo replantear la estrategia sintética para poder mejorar el rendimiento de esta etapa. Una forma de evitar los problemas anteriormente mencionados podría consistir en la formación del enol fosfato o enol tosilato del compuesto **151** para después acoplar la cadena de carbono necesaria del 3-oxopentano-5-olido **127** bajo las condiciones utilizadas para la desprotección (tabla 3) o lactonización.⁹⁸

Siguiendo la ruta sintética propuesta (esquema 34, ruta a), el siguiente paso con el hidroxi ceto éster **159a** consistía en la formación de sus derivados enol tosilato o enol fosfato **120(a-b)**, los cuales mediante una posterior reacción de acoplamiento conducirán a la preparación de los derivados 4-alkil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona **119(a-c)**. Teniendo en cuenta todos los resultados anteriormente mencionados, se consideró necesario transformar el grupo cetónico de **159a** en su respectivo derivado enol tosilato o enol fosfato **163** antes de llevar a cabo la ciclación necesaria, pasando por la desprotección del grupo metoximetil

NaOH 0.5 N, EtONa) no condujo en ninguno de los casos se obtuvo al producto esperado, recuperándose principalmente el producto de partida **165**. El uso de ácidos de Lewis como el $Ti(PrO)_4$ o ácidos como el HCl 0.5N o ácido acético (AcOH) tampoco mejoró el resultado, únicamente el uso de TsOH, empleando DCM como solvente, condujo al producto de lactonización **127** con buen rendimiento (65%) acompañado de una pequeña cantidad del subproducto **157**. Al utilizar este mismo ácido con metanol como solvente, el producto mayoritario obtenido es la lactona **162** (50%).



éter y obtener así **164**, como se muestra en el esquema 34 (ruta b). De esta manera se podría evitar la formación de derivados tipo alquil enol éter como los subproductos **157** y **162**.



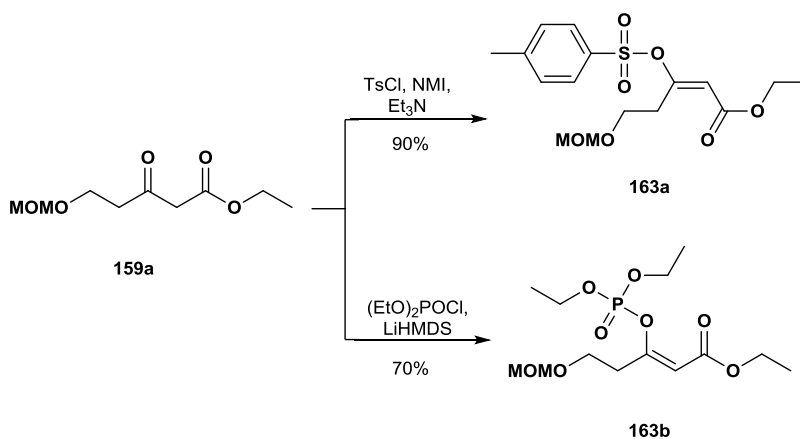
Esquema 34. Nueva ruta sintética propuesta para la obtención de **120(a-b)** a partir de **159a** (ruta b).

Aunque inicialmente fueron los derivados de tipo alquil o aril triflato o halogenuro los más empleados en las reacciones de acoplamiento carbono-carbono por su reactividad,^{106 a-b} los derivados de tipo alquil o aril mesilato, tosilato y dialquil fosfato han ido ganando interés para ser usados en este tipo de reacciones debido a que son alternativas más económicas, más estables (sobre todo en el caso de los fosfatos) y también eficaces,

^{106 a)} Ashida Y.; Sato Y.; Honda A.; Nakatsuji H.; Tanabe Y. (2016). A General and Robust Method for the Preparation of (*E*)- and (*Z*)-Stereodefined Fully Substituted Enol Tosylates: Promising Cross-Coupling Partners. *Synthesis*, 48(23): 4072–4080. **b)** Sellars J.D.; Steel P.G. (2011). Transition metal-catalysed cross-coupling reactions of P-activated enols. *Chem. Soc. Rev.*, 40: 5170–5180. **c)** Naber J.R.; Fors B.P.; Wu X.; Gunn J.; Buchwald S. L. (2010). Stille Cross-Coupling Reactions of Aryl Mesylates and Tosylates using a Biarylphosphine Based Catalyst System. *Heterocycles*, 80(2): 1215–1226.

aunque en líneas generales presentan una reactividad menor que los triflatos.^{106a-c}

En nuestro caso decidimos ensayar con los derivados enol tosilato y enol fosfato de los β -ceto ésteres **163a-b**. La preparación de **163a** se llevó a cabo mediante un procedimiento sencillo, robusto y económico propuesto por Nakatsuji *et al.*,¹⁰⁷ empleando cloruro de tosilo (TsCl), *N*-metilimidazol (NMI) y trietilamina Et₃N, obteniéndose el producto deseado con un rendimiento del 90% (esquema 35). Por otra parte, para la preparación del derivado enolfosfato del β -ceto éster **163b** se emplearon las condiciones descritas por Brown *et al.*,¹⁰⁸ usando cloro dietilfosfato ((EtO)₂POCl) y como base LiHMDS, obteniéndose el enolfosfato con un 70% de rendimiento.

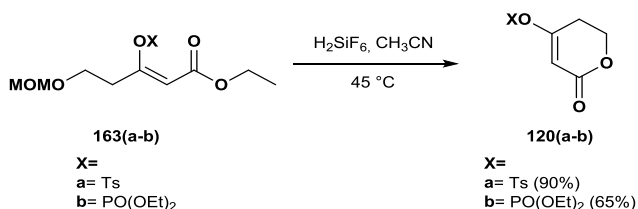


Esquema 35. Obtención de derivados enoltosilato y enolfosfato **163a-b** a partir de **159a**.

¹⁰⁷ Nakatsuji H.; Ueno K.; Misaki T.; Tanabe Y. (2008). General, Robust, and Stereocomplementary Preparation of β -Ketoester Enol Tosylates as Cross-Coupling Partners Utilizing TsCl-*N*-Methylimidazole Agents. *Org. Lett.*, 2131-2134.

¹⁰⁸ Brown R.C.; Bataille C.J.; Hughes R.M.; Kenney A.; Luker T.J. (2002). Permanganate Oxidation of 1,5,9-Trienes: Stereoselective Synthesis of Tetrahydrofuran-Containing Fragments. *J. Org. Chem.*, 67: 8079-8085.

Una vez obtenidos estos intermedios, el paso siguiente consistió en la desprotección del grupo metoximetil éter para obtener los derivados **120a-b**. Al ensayar las condiciones ácidas de desprotección de este grupo (TsOH, HCl 10% y H₂SiF₆) presentadas en la tabla 3, los rendimientos en la obtención de **120a-b** con TsOH y HCl 10% no superaron el 60%, sin embargo, el tratamiento de estos compuestos con H₂SiF₆ condujo directamente a las correspondientes lactonas cíclicas **120a-b** con buenos rendimientos (esquema 36), sin que las agrupaciones enol fosfato o tosilato se viesen afectadas.¹⁰⁹



Esquema 36. Obtención de derivados enol tosilato y enol fosfato **120a-b** a partir de **163a-b**.

▪ *Reacciones de acoplamiento para la obtención de derivados 4-alkil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona.*

Una vez obtenidos los derivados enol tosilato y enol fosfato de la cetolactona **120a-b**, el siguiente paso consiste en llevar a cabo las reacciones de acoplamiento que permitan obtener los derivados **119a-c**. Las reacciones de acoplamiento representan uno de los métodos más utilizados recientemente para la formación de enlaces carbono-carbono, aunque la mayoría de estas reacciones requieren catalizadores caros basados en metales

¹⁰⁹ Este resultado no fue del todo inesperado ya que esta ciclación intramolecular en medio ácido pudo observarse en la desprotección de los grupos hidroxilo de los compuestos **159a**, **159e** y **159f** cuando se utilizó H₂SiF₆ como reactivo.

de transición, como Cu, Pd, Co, Ni, Pt, Ru y Rh, junto a ligandos que generalmente incorporan alguna fosfina en su estructura.¹¹⁰

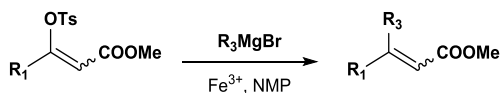
Recientemente se han desarrollado estrategias para estas reacciones de acoplamiento buscando alternativas que utilicen sustratos y catalizadores de menor coste, menos tóxicos y que resulten igualmente efectivas a las ya existentes.¹¹¹ Como se ha comentado anteriormente, dentro de los sustratos, una opción estable son los tosilatos y fosfatos, como los derivados **163a-b** y **120a-b**.

Las reacciones de acoplamiento usando (*E*)- o (*Z*)-enol tosilatos con organomagnesianos han sido llevadas a cabo catalizadas con sales de hierro (III), obteniéndose el producto deseado con buenos rendimientos,¹¹² mientras que para los (*E*)- o (*Z*)-enol fosfatos se han descrito con organocupratos, organoaluminatos, organomagnesianos entre otros, catalizadas por especies de paladio, níquel o hierro con buenos rendimientos.^{106,113}

¹¹⁰ Rao Volla C.R.; Vogel, P. (2008). Iron-Catalyzed Desulfinylative C-C Cross-Coupling Reactions of Sulfonyl Chlorides with Grignard Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47: 1–4.

¹¹¹ Scheiper B.; Bonnekessel M.; Krause H.; Fürstner A. (2004). Selective Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Grignard Reagents with Enol Triflates, Acid Chlorides, and Dichloroarenes. *J. Org. Chem.*, 69: 3943–3949.

¹¹² Nishikado H.; Nakatsuji H.; Ueno K.; Nagase R.; Tanabe Y. (2010). Mild, Efficient, and Robust Method for Stereocomplementary Iron-Catalyzed Cross-Coupling Using (*E*)- and (*Z*)-Enol Tosylates. *Synlett*, 14: 2087–2092. Estos autores realizaron reacciones de acoplamiento entre enol tosilatos y organomagnesianos, ensayando varias sales de hierro (III) como catalizador, empleando cloruro de hierro [FeCl₃], acetilacetato de hierro [Fe(acac)₃] y tris-dibencilmetano de hierro [Fe(dbm)₃] y como co-disolvente *N*-metilpirrolidina (NMP) obteniendo rendimientos entre 55–98%.



¹¹³ a) Nakatsuji H.; Ashida Y.; Hori H.; Sato Y.; Honda A.; Taira M.; Tanabe Y. (2015). (*E*)- and (*Z*)-stereodefined enol phosphonates derived from β -ketoesters: stereocomplementary synthesis of fully-substituted α,β -unsaturated esters. *Org. Biomol. Chem.*, 13: 8205–8210. b)

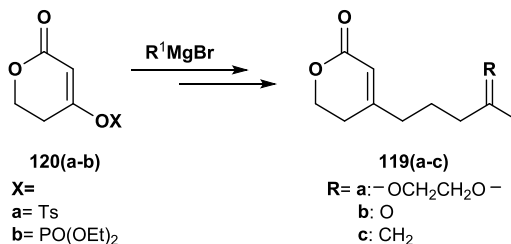
Por otro lado, los derivados de enoltosilatos de cumarinas, los cuales presentan un núcleo cíclico similar al del enol tosilato de la lactona **120a**, han sido usados para diferentes reacciones de acoplamientos con N-tosilhidrazonas,^{114a,b} de tipo Negishi con alril o alquil zincatos,^{114c,d} de tipo Suzuki-Miyaura con un ácido borónico (ArB(OH)₂),^{114e} o acoplamientos con sustratos organoindio,^{114f} entre otros ejemplos. Sus homólogos de tipo enol fosfato, también dan reacciones de acoplamiento con organozincatos catalizadas por especies de paladio o níquel.^{113e}

En nuestro caso nos planteamos el acoplamiento del enol tosilato **120a** o del enol fosfato **120b** con el correspondiente reactivo de Grignard para obtener los derivados **119a-c**, bien de

Sum F. -W.; Weiler L. (1979). Stereoselective synthesis of β -substituted α,β -unsaturated esters by dialkylcuprate coupling to the enol phosphate of β -keto esters. *Can. J. Chem.*, 57(12): 1431-1441. **c**) Scheerer J.R.; Lawrence J.F.; Wang G.C.; Evans D.A. (2007). Asymmetric Synthesis of Salvinorin A, A Potent K Opioid Receptor Agonist. *J. Am. Chem. Soc.*, 129: 8968-8969. **d**) Hayashi N.; Nakada M. (2009). Asymmetric total synthesis of MK8383: the iron-mediated coupling reaction is the only effective method for the construction of the (*Z*)-trisubstituted side-chain alkene. *Tetrahedron Lett.*, 50: 232-235. **e**) Wu J.; Yang Z. (2001). Nickel-Catalyzed Cross-Couplings of 4-Diethylphosphonooxycoumarins with Organozinc Reagents: An Efficient New Methodology for the Synthesis of 4-Substituted Coumarins. *J. Org. Chem.*, 66: 7875-7878.

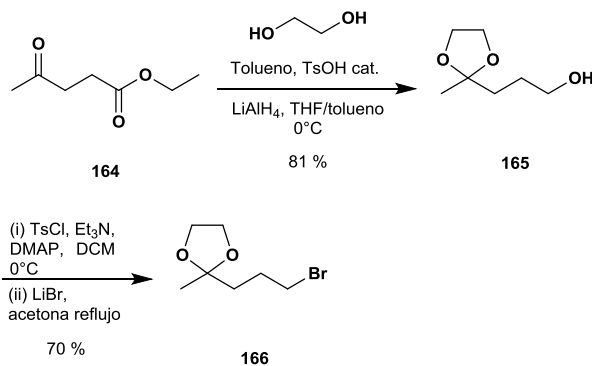
¹¹⁴ **a**) Patel P.K.; Dalvadi J.P.; Chikhaliya K.H. (2014). Pd-catalyzed cross-coupling reactions of less activated alkenyl electrophiles (for tosylates and mesylates) with tosylhydrazones: synthesis of various 1,3-dienes. *RSC Adv.*, 4: 55354-55361. **b**) Xing C.-H.; Lee J.-R.; Tang Z. -Y.; Zheng J. -R.; Hu Q. -S. (2011). Room Temperature Nickel(II) Complexes [(4-MeOC₆H₄)Ni-(PCy₃)₂OTs and Ni(PCy₃)₂X₂]-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryl/Alkenyl Sulfonates with Arylboronic Acids. *Adv. Synth. Catal.*, 353: 2051-2059. **c**) Shah P.; Santana M.D.; García J.; Serrano J.L.; Naik M.; Pednekar S.; Kapdi A.R. (2013). [Pd(PPh₃)₂(saccharinate)₂]-general catalyst for Suzuki-Miyaura, Negishi cross-coupling and C-H bond functionalization of coumaryl and pyrone substrates. *Tetrahedron*, 69: 1446-1453. **d**) Wu J.; Liao Y.; Yang Z. (2001). Synthesis of 4-Substituted Coumarins via the Palladium-Catalyzed Cross-Couplings of 4-Tosylcoumarins with Terminal Acetylenes and Organozinc Reagents. *J. Org. Chem.*, 66: 3642-3645. **e**) Wong P.Y.; Chow W.K.; Chung K.H.; So C.M.; Lau C.P.; Kwong F.Y. (2011). A versatile palladium catalyst system for Suzuki-Miyaura coupling of alkenyl tosylates and mesylates. *Chem. Commun.*, 47: 8328-8330. **f**) Gao W.; Luo Y.; Ding Q.; Peng Y.; Wua J. (2010). An efficient route to 4-substituted coumarins, 2(5*H*)-furanones, and pyrenes via palladium-catalyzed couplings of alkenyl tosylates with organoindium reagents. *Tetrahedron Lett.*, 51: 136-138.

manera directa o por transformación de alguno de los intermedios obtenidos en el acoplamiento (esquema 37).



Esquema 37. Reacción de acoplamiento de los derivados **120a-b**.

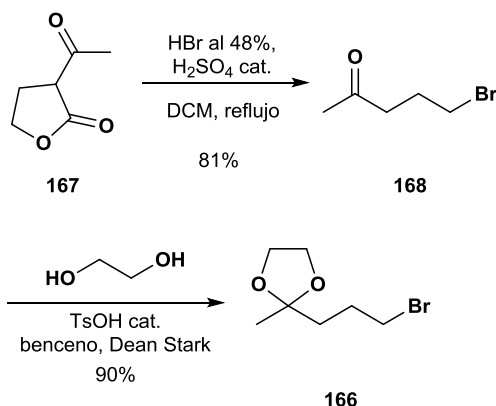
En una primera aproximación, el bromuro necesario para la construcción y posterior introducción de la cadena lateral del derivado **119a** se sintetizó a partir del etil levulinato **164**, mediante una reacción de protección y posterior reducción para dar el alcohol **165**. La tosilación de este alcohol con cloruro de tosilo utilizando trietil amina como base y una posterior sustitución nucleofílica de este tosilato con bromuro de litio, condujo al cetal bromado **166** (esquema 38).



Esquema 38. Obtención del bromuro **166** a partir de etil levulinato **164**.

Aunque mediante esta ruta sintética ya descrita con anterioridad se puede llegar al bromuro con un rendimiento moderado del 57 %, la ruta sintética presenta un número elevado

de etapas. De acuerdo con los objetivos de este trabajo, se consideró necesario el estudio de una ruta alternativa que permitiese la obtención del bromo cetol **166** de manera más directa y con un coste menor. Para ello se optimizaron las condiciones de reacción a partir de la 2-acetil butirolactona **167**, mediante una reacción de sustitución nucleofílica y posterior descarboxilación para dar la bromocetona **168** (esquema 39).



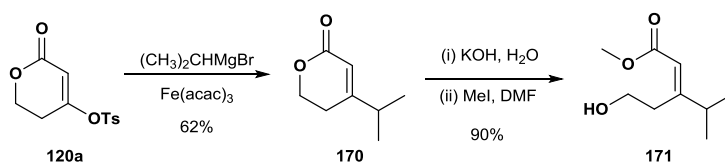
Esquema 39. Obtención del bromuro **166** a partir de 2-acetil butirolactona **167**.

Esta reacción transcurre de manera suave con buen rendimiento hacia la bromocetona objetivo, lo que unido al bajo coste de la lactona de partida la convierte en una alternativa idónea para esta reacción. La reacción de protección de la cetona **168** puede llevarse a cabo con el crudo de reacción por tratamiento con etilenglicol catalizada por TsOH, lo que condujo al bromuro **166** con un rendimiento alto, el cual puede purificarse por destilación. De esta manera, la bromocetona **166** puede obtenerse desde la butirolactona **167** de manera eficiente en tan solo 2 etapas, sin purificaciones intermedias y con un 73% de rendimiento global.

Una vez obtenido el bromuro necesario para introducir la cadena lateral presente en la feromona objetivo, se decidió

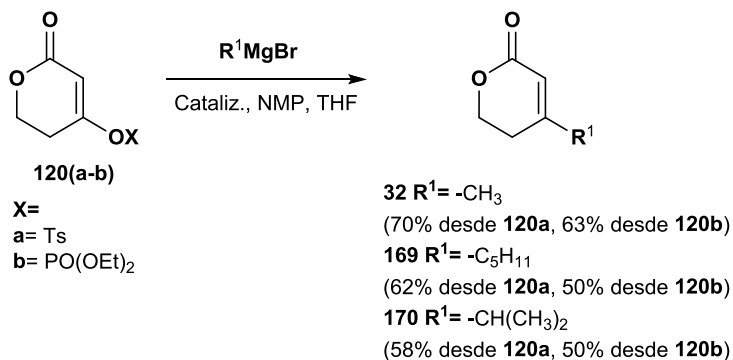
optimizar las condiciones de reacción de la reacción de acoplamiento. Para ello se ensayaron las condiciones de reacción de acoplamiento entre **120a-b** con bromuro de metil magnesio, bromuro de pentil magnesio y bromuro de isopentil magnesio para dar las lactonas **32**, **169** y **170**¹¹⁵ respectivamente (esquema 40). La reacción se ensayó con varios catalizadores como FeCl₃, Ni(acac)₂ y Fe(acac)₃, usando NMP como co-solvente siguiendo las condiciones descritas por Cahiez *et al.*,¹¹⁶ obteniéndose los mejores resultados con este último catalizador y en todos los casos superiores con el enol tosilo **120a**.¹¹⁷

¹¹⁵ El intermedio **170** resultó ser de un alto interés para llevar a cabo una síntesis mejorada de la feromona de agregación del gorgojo *Diaprepes abbreviatus* **171**, el cual es una plaga polífaga que ocasiona importantes daños principalmente en cultivos de cítricos, caña de azúcar y algunas plantas ornamentales, y fue detectada por primera vez en España en el 2014. La síntesis se completó en dos etapas a partir del éster α,β insaturado **170** por saponificación en medio básico y esterificación con ioduro de metilo para obtener el (*E*)-3-(2-hidroxietyl)-4-metil-2-pentenoato de metilo **171**, con un rendimiento global del 54% a partir de **120a** y una relación de isómeros geométricos *E/Z* de 95:5, sin que observen señales correspondientes al producto de partida. Actualmente se están llevando a cabo pruebas de atracción con esta feromona en campo.



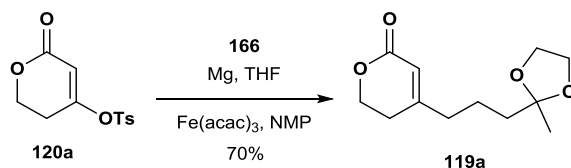
¹¹⁶ Cahiez G.; Avedissian H. (1998). Highly Stereo- and Chemoselective Iron-Catalyzed Alkenylation of Organomagnesium Compounds. *Synthesis*, 1998(8): 1199–1205.

¹¹⁷ Una vez observado el mejor rendimiento observado en la reacción de acoplamiento obtenido con el enol tosilo **120a**, se decidió optimizar las condiciones de reacción de formación del mismo desde del derivado **163a**, para poder trabajar a escala multigramo. Tanto en la reacción de formación del enoltosilato así como en la posterior lactonización se procedió a concentrar la reacción por un factor de 5, alcanzándose concentraciones de 0.8 y 0.6 M respectivamente. Adicionalmente se llevó a cabo la lactonización con el crudo de la reacción de formación del tosilo, y la lactona obtenida se cristalizó de acetato de etilo, obteniéndose un producto final de alta pureza con un rendimiento global para ambas reacciones del 65%.



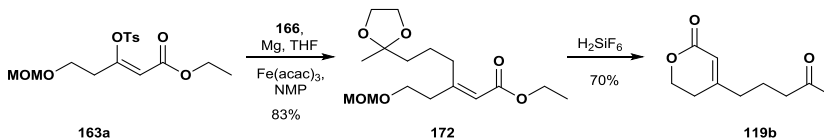
Esquema 40. Reacciones de acoplamiento de los derivados **120a-b**, empleadas para la optimización de las condiciones de reacción.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción se ensayó la reacción de acoplamiento con el enol tosilato **120a** y el reactivo de Grignard generado a partir del bromuro **166**. Estas condiciones de reacción condujeron a la alquil lactona **119a** con buen rendimiento (esquema 41).¹¹⁸

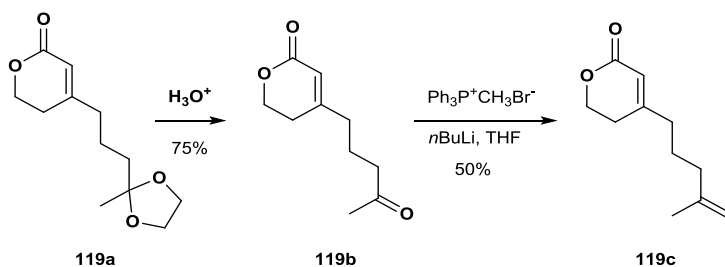


Esquema 41. Obtención de la lactona **119a** a partir del derivado enol tosilato **120a**.

¹¹⁸ La obtención de esta lactona puede realizarse desde el enol tosilato **163a**, el cual puede ser sometido a la reacción de acoplamiento con Fe(acac)_3 y el correspondiente magnesio formado a partir de **166**. La desprotección del grupo metoximetil éter se produce seguida de una lactonización *in situ* en la que el grupo cetal se desprotege simultáneamente en el medio de reacción para dar la lactona **119b**.



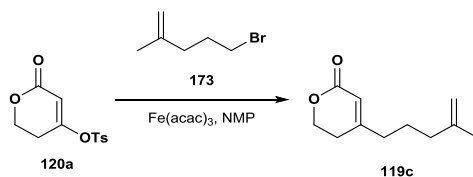
Siguiendo el planteamiento descrito en los objetivos de este trabajo, la ceto lactona **119b** se obtuvo por desprotección de la lactona **119a** en medio ácido con buen rendimiento, la cual puede ser transformada en el dieno **119c** mediante una metilación de Wittig con un rendimiento moderado (esquema 42).¹¹⁹



Esquema 42. Obtención de las lactonas **119b** y **119c** a partir de **119a**.

Una vez obtenidas las lactonas objetivo (**119a-c**), la siguiente etapa consistió en la introducción del anillo de ciclobutano necesario en la estructura de la feromona sexual de *A. nerii*.

¹¹⁹ El alqueno **119c** también puede obtenerse por acoplamiento de la lactona **120a** con el reactivo de Grignard derivado del bromuro **173** con un rendimiento del 55 %.

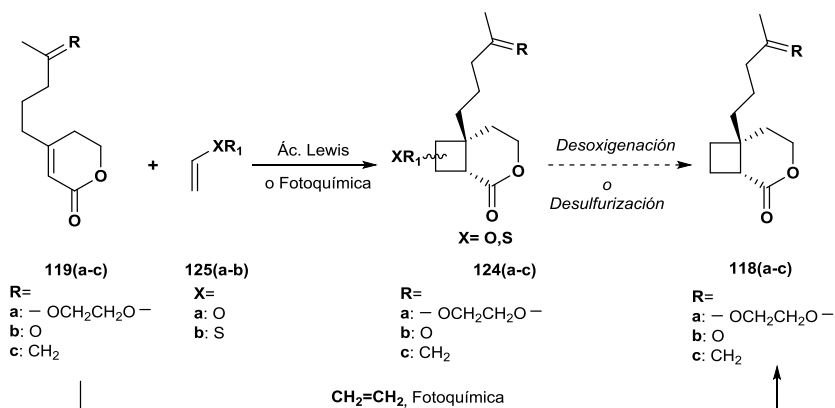


El bromuro requerido en la reacción puede obtenerse fácilmente a partir de la cetona **168** por metilación de Wittig o partir del etil levulinato [Schuster Ch.; Knollmueller M.; Gaertner P. (2006). *Tetrahedron: Asymmetry*, 17: 2430-2441]. Sin embargo, los rendimientos de obtención de este bromuro fueron moderados por ambos métodos (40%), en parte debido al problema que supone el manejo de este producto en cantidades no muy elevadas por su alta volatilidad e inestabilidad a temperaturas mayores de 60 °C.

3.2. Obtención de los derivados biciclo[4.2.0]octan-2-ona.

La siguiente etapa de la ruta sintética propuesta consiste en la obtención del anillo de ciclobutano a partir de los ésteres α,β -insaturados **119a-c** para así formar los derivados bicíclicos **118a-c** (esquema 18, página 52). Como se mencionó en el apartado de la introducción **1.3.1.**, existen diversas metodologías sintéticas empleadas en la formación de anillos de ciclobutano, siendo las más utilizadas aquellas que emplean reacciones de cicloadición [2+2] bien por activación fotoquímica o catalizadas por ácidos de Lewis.

Inicialmente, para la obtención de este ciclo de 4 carbonos, se planteó ensayar estas metodologías de cicloadición [2+2], las cuales podrían llevarse a cabo con compuestos de tipo vinil-OR, vinil-SR como **125**. Aunque el uso de este tipo de compuestos está descrito para este tipo de reacciones, sería necesario posteriormente la adición de una o varias etapas de desoxigenación o desulfurización, respectivamente, para obtener los intermedios **118a-c**. Por otro lado la reacción podría llevarse a cabo directamente con etileno para obtener los derivados biciclos de interés (esquema 43), aunque el manejo de este último, al tratarse de un gas puede ser algo más complejo desde el punto de vista experimental.



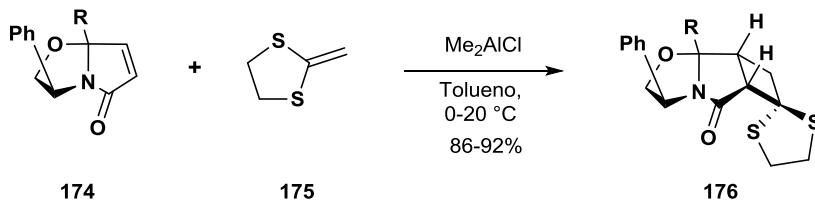
Esquema 43. Obtención de los intermedios biciclos **118a-c** a partir de las lactonas **119a-c**.

3.2.1. Reacciones de cicloadición [2+2] promovidas térmicamente o catalizadas por ácidos de Lewis.

La construcción del anillo de ciclobutano se abordó en primer lugar mediante el ensayo de reacciones de cicloadición del núcleo láctónico α,β -insaturados con sustratos de tipo vinil SR o metilen ditiano,^{43i,120} catalizadas por ácidos de Lewis de Al, Zn, Ti, entre otros metales. Existen precedentes en la literatura de este tipo de reacciones, por ejemplo, en la síntesis de grandisol **10** (esquema 6, página 28), la reacción [2+2] para formar el ciclobutano se lleva a cabo con un derivado oxazolidinona y un ditiocetal.⁴³ⁱ Estos mismo autores muestran que las cetenas ditiocetálicas son sustratos adecuados para las cicloadiciones [2+2] con compuestos como los derivados oxazolidinona, comparadas con otros sustratos que llevan heteroátomos como oxígeno y selenio en vez de azufre.^{120a}

^{120 a)} Narasaka K.; Hayashi Y.; Shimadzu H.; Niihata Sh. (1992). Asymmetric [2 + 2] cycloaddition reaction catalyzed by a chiral titanium reagent. *J. Am. Chem. Soc.*, 114(23): 8869–8885. **b)** Vanderhoek, J.Y. (1969). A simple Route to *cis*-Bicyclo[4.2.0]octan-2-one. *J. Org. Chem.*, 34: 4184–4186. **c)** Srisiri W.; Padias A.B.; Hall H.K. (1993). Catalysis of [2 + 2] Cycloadditions by 5 M Ethereal Lithium Perchlorate. *J. Org. Chem.*, 58: 4185 – 4186.

Por otra parte, Meyers *et al.*¹²¹ presentan la cicloadición [2+2] de un sistema carbonílico α,β -insaturado cíclico como las lactamas quirales **174** con el ditiocetal **175** en presencia de cloruro de dimetil aluminio (Me_2AlCl) como ácido de Lewis (esquema 44) con alta diastereoselectividad (adición *endo*) y buenos rendimientos.¹²²



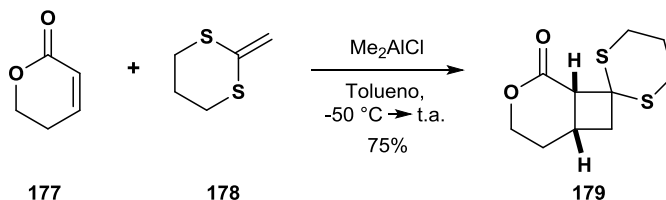
Esquema 44. Reacción de cicloadición [2+2] entre la lactama quiral **174** y el ditiocetal **175**.

En la bibliografía no es común encontrar ejemplos de cicloadiciones [2+2] catalizadas por ácidos de Lewis que involucren lactonas, como es el caso de los sustratos **119a-c**, los cuales presentan este anillo láctónico. Así pues, se consideró necesario una primera evaluación de las condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo esta reacción de cicloadición. Para ello se utilizó la 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona **177** y el 2-metilen-1,3-ditiano **178** en tolueno como disolvente, empleando como ácido de Lewis el cloruro de dietilaluminio (Et_2AlCl). Las condiciones de reacción abarcaron desde baja temperatura (-50 °C) hasta temperatura ambiente, con un tiempo de reacción de 8 h (esquema 45). En estas condiciones el producto derivado de la

¹²¹ Meyers A.I.; Tschantz M.A.; Brengel G.P. (1995). Asymmetric Lewis Acid-Catalyzed Addition of a Ketene Dithioacetal to a Chiral Bicyclic Lactam. Formation of Cyclobutanopyrrolidinones. A New Class of GABA Derivatives. *J. Org. Chem.*, 60(14): 4359-4362.

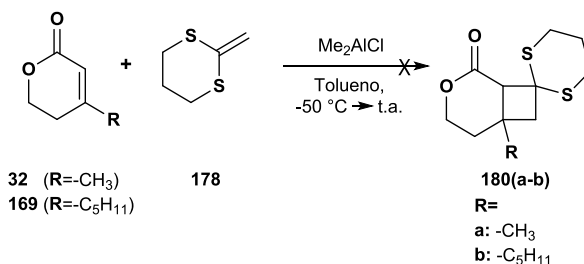
¹²² Al utilizar 1,1-ditiometil etileno en lugar del ditiano **175** y otros ácidos de Lewis como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Cp_2TiCl , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, se obtuvieron bajos rendimientos (0-45%) y varios subproductos provenientes de la descomposición del ditiocetal. Estos resultados indicaron la necesidad de usar ditiocetales más resistente como **175** para evitar posibles reacciones secundarias ocasionadas por los ácidos de Lewis empleados.

cicloaddición **179** pudo obtenerse con un rendimiento del 75 % tras su purificación por columna cromatográfica.



Esquema 45. Cicloaddición [2+2] entre 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **177** y 2-metilen-1,3-ditiano **178**.

Una vez establecidas las condiciones de reacción, se procedió a realizar la cicloaddición en estas condiciones con dos de los derivados alquilados en la posición 4, el 4-metil-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **32** y el 4-pentil-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **169**, sin evidenciarse la formación del producto de reacción **180** (esquema 46) y recuperando el éster α,β -insaturado de partida inalterado en ambos casos.

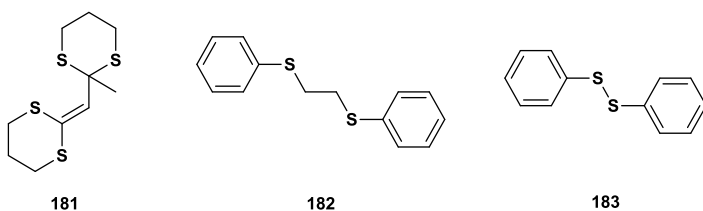


Esquema 46. Cicloaddición [2+2] de las lactonas **32** y **169** con el 2-metilen-1,3-ditiano **178**.

El uso de otros posibles alquenos para llevar a cabo esta reacción de cicloaddición como los mostrados en la figura 18 con los ésteres α,β -insaturados, no condujeron al producto esperado en ningún caso. Solamente en algunos ensayos fue posible recuperar el producto de partida (**32**, **169** o **177**), evidenciándose la descomposición de algunos de los sustratos azufrados a través

de la monitorización por CG-EM y TLC. Con la intención de catalizar esta reacción se ensayaron diferentes ácidos de lewis como TMSOTf, AlCl_3 , ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Tf_2NH , $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$, GaCl_3 , Montmorillonita, TiCl_4 , así como variaciones en la temperatura y el tiempo de la reacción, sin obtener el producto de cicloadición en ninguna de las condiciones ensayadas.¹²³

¹²³ En la mayoría de los casos se pudo recuperar parte de la lactona de partida, también se evidenció la descomposición del ditiano según monitorización por CG-EM y TLC. Al usar AlCl_3 como catalizador se obtuvo el ditiano **181** como un subproducto. Al utilizar bencil vinil sulfuro como sustrato y TMSOTf, ZnCl_2 , GaCl_3 como catalizadores, principalmente se obtuvo el subproducto **182**. Estos subproductos se formaron al llevar a cabo la reacción de cicloadición sobre los 50 °C. Cuando se utilizó montmorillonita como ácido de Lewis, el subproducto formado mayoritariamente fue el disulfuro **183**.



Datos espectroscópicos de 181. ¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.29 (s, 1H), 3.06-2.73 (m, 8H), 2.16-2.03 (m, 4H), 1.86 (s, 3H). ¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 134.3, 132.5, 49.5, 29.6, 28.9, 28.2 (2C), 26.9, 24.9, 24.1. **EM** (IE) m/z (%): 264 (M^+ , 19), 190 (23), 157 (20), 143 (100), 130 (20), 111 (17), 83 (24), 59 (42), 41 (34). Los datos coinciden con los publicados por: Dziadulewicz E.; Giles M.; Moss W.; Gallagher T. (1989). Synthesis and Lithiation of γ,γ -Difunctionalised Ketene Dithioacetals. Access to a New Synthetic Equivalent of a β -Hydroxy- β -lithioacrylate. X-Ray Molecular Structure of 2-(1,3-Dithian-2-ylidene-methyl)-1,3-dithiane. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*: 1793-1798.

Datos espectroscópicos de 182. ¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.1 (s, 4H), 7.40-7.20 (m, 6H) 7.58-7.4 (m, 4H). ¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 133.4, 128.9, 127.9, 126.3, 34.3. **EM** (IE) m/z (%): 246 (M^+ , 5), 137 (100), 135 (46), 109 (51), 91 (26), 77 (23), 65 (27), 59 (25), 51 (29), 45 (10). Los datos coinciden con los publicados por: Prakash O.; Nayan Sharma K.; Joshi H.; Gupta P.L.; Singh A.K. (2014). $(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh(III)/Ir(III)}$ Complexes with Bis(chalcogenoethers) [E, E' Ligands: E = S/Se; E' = S/Se]: Synthesis, Structure, and Applications in Catalytic Oppenauer-Type Oxidation and Transfer Hydrogenation. *Organometallics*, 33: 983-993.

Datos espectroscópicos de 183. ¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.20-7.36 (m, 10 H). ¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 136.3, 131.5, 128.9, 127.4. **EM** (IE) m/z (%): 218 (M^+ , 47), 185 (10), 154 (15), 109 (100), 65 (51), 51 (21), 45 (9). Los datos coinciden con los publicados por: Zhao P.; Yin H.; Gao H.; Xi Ch. (2013). Cu-Catalyzed Synthesis of Diaryl Thioethers and S-Cycles by Reaction of Aryl Iodides with Carbon Disulfide in the Presence of DBU. *J. Org. Chem.*, 78: 5001-5006.

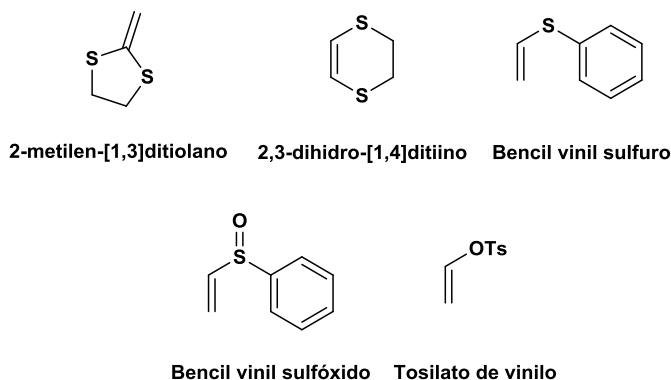
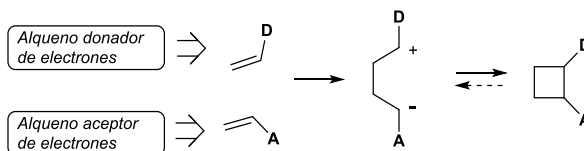


Figura 18. Sustratos ensayados en la reacción de cicloadición [2+2] con la lactona **177**.

Estos resultados muestran la susceptibilidad de algunos sustratos utilizados, como ditiolano, ditiolano, ditiino, vinil sulfuro (**125b**) y vinil sulfóxido, frente a la acidez de los catalizadores empleados, ocasionando reacciones secundarias de descomposición antes que la de cicloadición. Posiblemente, estos resultados también puedan explicarse por una menor reactividad de estos sustratos para llevar a cabo este tipo de reacción con estas lactonas α,β -insaturadas, debido a una diferencia de polaridad insuficiente entre las lactonas (alqueno aceptor de electrones, A) y los sustratos (alqueno donador de electrones, D).¹²⁴ La sustitución alquímica sobre la posición β de la lactona α,β -insaturada probablemente ejerce una disminución en la capacidad de estabilización de la carga negativa en el intermedio

¹²⁴ Johnston K.; Padias A.P.; Bates R.B.; Hall H.K. (2003). Cycloadditions of Ketene Diethyl Acetal and 2-Methylene-1,3-dioxepane to Electrophilic Alkenes. *Langmuir*, 19: 6416–6421. Esquema propuesto para la cicloadición [2+2] entre un alqueno donador de electrones **D** y un alqueno aceptor de electrones **A**.



zwiteriónico que interviene en esta ciclación, que unido a un mayor impedimento estérico pueden justificar el resultado obtenido.¹²⁴

3.2.2. Reacciones de cicloadición [2+2] fotoquímicas.

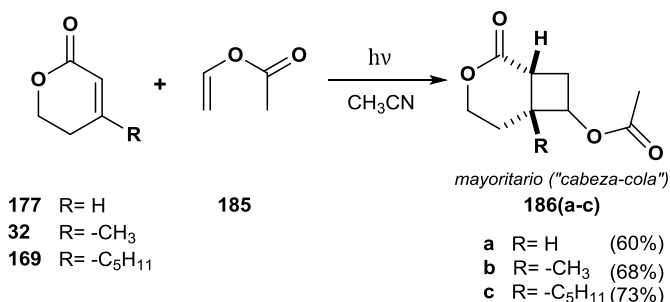
Debido a los resultados anteriormente obtenidos, se decidió ensayar la obtención del anillo de ciclobutano mediante reacciones de fotocicloadición. Con el objetivo de optimizar las condiciones de esta reacción de fotocicloadición, se utilizaron primero las lactonas α,β -insaturadas **32** o **177** (esquema 47) y alquenos como el ditiano **178** o de tipo oxigenados vinil-OR **125a** (esquema 18, página 52). Estos sustratos son generalmente líquidos, por lo que su manipulación es sencilla. La reacción con este tipo de sustratos conduciría a un ciclobutano funcionalizado que posteriormente tendría que verse sometido a algún paso sintético adicional, comparada con el uso de etileno, que aunque directamente conduce al ciclobutano requerido, es un gas, por lo que su manejo es un poco más complicado.

3.2.1.1. *Fotocicloadición con sustratos vinil-XR.*

Las primeras pruebas involucraron la reacción de las lactonas **32**, **177** y **169** para contrastar alguna posible diferencia de reactividad en cuanto a la sustitución y longitud en la cadena en la posición β de la lactona α,β -insaturada (esquema 47).^{125a} La reacción se llevó a cabo por irradiación a una longitud de onda de 254 nm^{125b} de una solución de la lactona en acetonitrilo a temperatura ambiente con exceso de acetato de vinilo **185**. En este caso se obtuvieron los productos esperados como mezclas de

^{125 a)} Tada M.; Kokubo T.; Sato T. (1972). Photocycloaddition of $\Delta^{\alpha,\beta}$ - γ -butyrolactone with olefins and its quenching by dimethoxyethylene. *Tetrahedron*, 28: 2121-2125. **b)** El máximo de absorción de las lactonas α,β -insaturadas fue determinado con un detector PDA y fijado a 254 nm.

diastereoisómeros con buenos rendimientos, aunque con tiempos de irradiación largos de 40 h, probablemente debidos a la potencia del sistema de irradiación (15 W) utilizado para estos ensayos preliminares y la distancia de las mismas al tubo de reacción (50 cm) para evitar sobrecalentamiento de la mezcla de reacción.^{126,127}

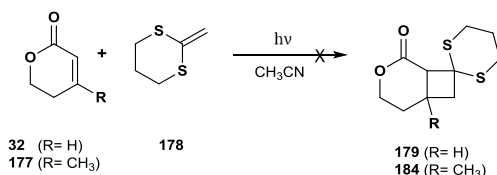


Esquema 47. Reacción de fotocicloaddición de lactonas **32** y **177** con el vinilo acetato **185**.

Estas mismas condiciones de reacción con acetato de vinilo **185** se ensayaron con las lactonas con la funcionalización necesaria para posteriormente ser transformada en la feromona

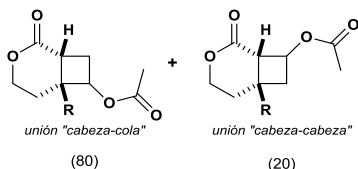
¹²⁶ Aunque la regioselectividad de la reacción no es determinante en este caso, ya que en posteriores etapas el producto debería ser desoxigenado, se aislaron por cromatografía de columna los regioisómeros mayoritarios obtenidos para el producto **186b**. El análisis por resonancia magnética nuclear mediante técnicas como ¹H, ¹³C, COSY y HMBC determinó que, de acuerdo con la literatura, corresponden con el diastereoisómero producto de la unión "cabeza-cola" que ocurre entre la lactona **32** y el vinilo acetato **185**.

¹²⁷ La utilización del ditiano **178** en estas mismas condiciones pero con solo 8 h de reacción, no condujeron en ningún caso a los productos esperados **179** o **184**. Parte de las lactonas de partida pudieron ser recuperadas mientras que el ditiano se transformó en varios subproductos sin identificar según el análisis del cromatograma obtenido por GC-EM y el crudo de reacción por ¹H-RMN.



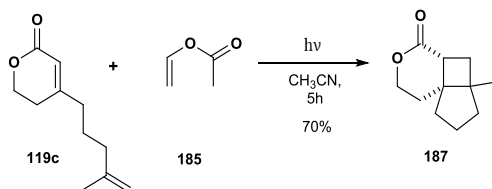
sexual de *A. nerii*. En ambos casos se obtuvieron los productos esperados **186d-e** (esquema 48), como mezclas de diastereoisómeros con rendimientos moderados en torno al 50 % junto a subproductos provenientes de la descomposición o polimerización del acetato de vinilo.¹²⁸ La disminución de 25 a 5 de los equivalentes de acetato de vinilo produjo una cantidad menor de estos subproductos sin que el rendimiento de reacción se viese afectado.¹²⁹

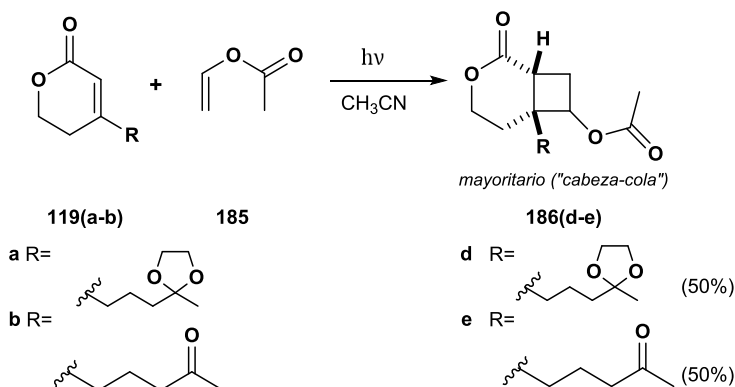
¹²⁸ a) De acuerdo con lo descrito en la literatura, la regioselectividad se obtiene con una proporción 80:20, según la integración obtenida en el cromatograma de CG-EM, en la que el regioisómero mayoritario corresponde a la unión "cabeza-cola".



Esta regioselectividad pudo detallarse en nuestro caso mediante el análisis detallado de las señales espectroscópicas de los experimentos de ¹H, COSY, ¹³C y HSQC correspondientes al regioisómero mayoritario **186b**. b) Fukuyama T.; Kajihara Y.; Hino Y.; Ryu I. (2011). Continuous Microflow [2+2] Photocycloaddition Reactions using energy-saving Compact Light Source. *J. Flow Chem.*, 1: 40-45.

¹²⁹ En un intento de obtener el producto de cicloadición de la lactona **119c**, en la que la cadena lateral presente en la feromona de *A. nerii* está ya introducida, con un exceso mayor de vinil acetato (5 eq.) el único producto que se obtuvo fue la lactona tricíclica **187** proveniente de la ciclación intramolecular, con un rendimiento del 70 %.





Esquema 48. Reacciones de fotocicloaddición [2+2] entre las lactonas **119** y el acetato de vinilo **185**.

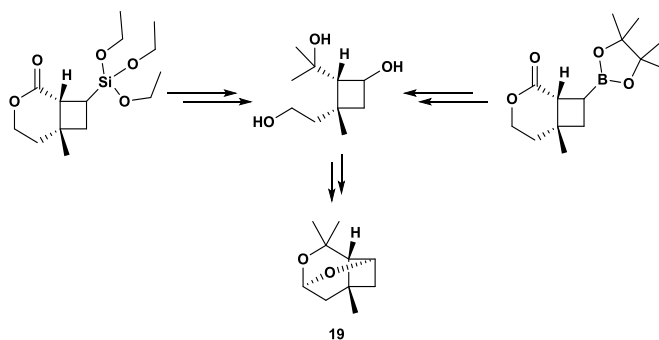
Con el objetivo de mejorar los rendimientos o acortar los tiempos de reacción se ensayaron otras condiciones con las diferentes lactonas **119a-b** y acetato de vinilo **185**, probando el efecto de algunos ácidos de Lewis basados en metales como Et_2AlCl o $(\text{PrO})_4\text{Ti}$ o bien materiales sólidos como la montmorillonita, la zeolita ZSM-5 o el material mesoporoso MCM-41. Así mismo se ensayaron disolventes diferentes como DCM o acetona. En ninguno de los casos fue posible mejorar los resultados obtenidos con las condiciones iniciales, observándose descomposición del acetato de vinilo en varios subproductos con algunos de ellos junto a la desprotección del grupo cetal presente en la cadena alquímica de la lactona **119a**, debido a la acidez de los catalizadores empleados. Además, después de varias horas de irradiación en algunos casos se observó un aumento considerable de subproductos provenientes de los disolventes.

A pesar de que los productos obtenidos **186a-e** podrían ser sometidos a alguna reacción para la desoxigenación del anillo de ciclobutano,¹³⁰ los rendimientos obtenidos con las lactonas de interés **119a** o **119b** fueron demasiado bajos para continuar con

¹³⁰ Yamada Y.; Uda H.; Nakanishi K. (1966). Synthesis of 6-methylbicyclo[4.2.0]octan-2-one by photochemical additions. *Chem. Commun.* (London): 423-424.

estos productos.¹³¹ Adicionalmente al uso de vinil acetato se ensayaron otros grupos de tipo vinil fosfato como **188**¹³² o silano como **190**¹³³ con las lactonas **119a-b** (esquema 49). Los intermedios bicíclicos como **189** o **191a-b** podrían ser convertidos a los ciclobutanos intermedios **118 a** y **b** por desfosforilación o desililación respectivamente. Los rendimientos de estas reacciones fueron moderados o bajos (62% con vinil

¹³¹ **a)** Es destacable que, de acuerdo con la literatura, intentos preliminares de reacción del vinil borano o vinil trialcoxi silano con la lactona **32**, conducen como regioisómeros mayoritarios a los que tienen el grupo dioxaborolano o trialcoxisilano orientado paralelamente al grupo ester de la lactona (unión “cabeza-cabeza”).

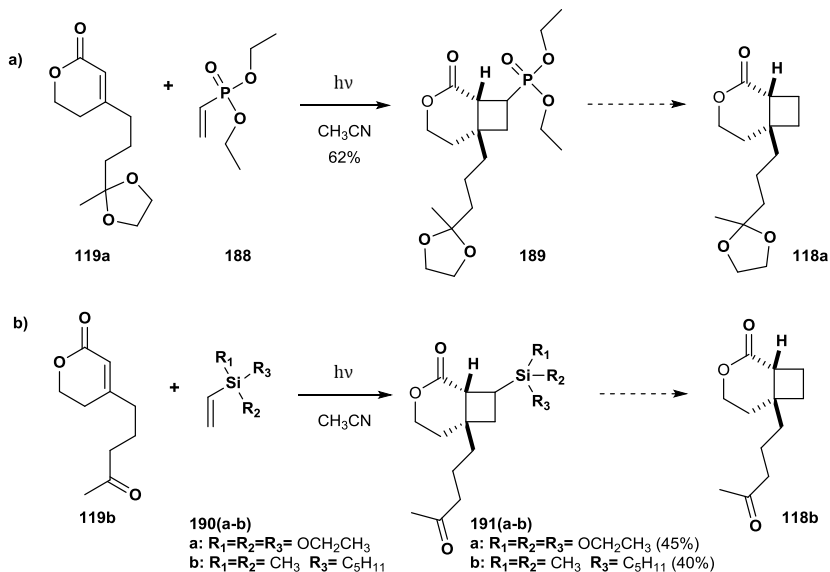


Estos podrían ser intermedios útiles para la síntesis racémica de la lineatina **19**, feromona de agregación de algunos coleópteros, la cual podría obtenerse por oxidación del enlace carbono-boro o carbono silicio, seguido de posteriores transformaciones de la lactona (apertura de la lactona con 2 equivalentes de MeMgCl, seguida de una oxidación del alcohol primario y posterior cetilización intramolecular del aldehído). **b)** Hollis W.G.; Lappenbusch W.C.; Everberg K. A.; Woleben C.M. (1993). The Use of Alkenylboronate Esters in [2+2] Enone-Olefin Photocycloadditions. *Tetrahedron Lett.*, 34(47): 7517-7520. **c)** Coote, S.C.; Bach T. (2013). Enantioselective Intramolecular [2+2] Photocycloadditions of Isoquinolone Mediated by a Chiral Hydrogen-Bonding Template. *J. Am. Chem. Soc.*, 135: 14948 - 14951. **d)** Crimmins, M.T.; Guise L.E. (1994). Siloxanes as Temporary Tethers in [2+2] Photocycloadditions. *Tetrahedron Lett.*, 35(11): 1657-1660

¹³² Preparado según: Zhang X.; Zhang Q.; Xie Ch.; Gao A.; Chang Z. Kwon Oh J. Yang P. Li P. (2016). Phosphonated homopolymers and copolymers via ring opening metathesis polymerization: Tg tuning, flame resistance, and photolithography. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 54: 1396-1408.

¹³³ **190b** preparado según: Pollex A.; Hiersemann M. (2005). Catalytic asymmetric claisen rearrangement in natural product synthesis: synthetic studies toward (-)-xeniolide F. *Org Lett.*, 7(25): 5705-5708.

fosfato y 39–45% para vinil silanos), y siempre se obtuvieron como una mezcla de estereoisómeros en todos los casos.



Esquema 49. Reacciones de fotocicloaddición de las lactonas **119a–b** con sustratos vinil fosfato **188** y vinil silanos **190**.

Como puede comprobarse en el esquema previo, los rendimientos obtenidos con estos alquenos no fueron mejores, lo cual puede ser debido en parte, a las condiciones de reacción en cuanto a la irradiación. En este caso, al tratarse de pruebas a pequeña escala, la reacción se hacía SIEMPRE con irradiación externa y sin refrigeración que pudiese bajar la temperatura de la reacción por debajo de temperatura ambiente, lo que quizás pueda provocar la aparición de productos secundarios en la reacción

A pesar de estos resultados, se hicieron algunos intentos para quitar los grupos fosfato y silano en los intermedios bicíclicos **189** y **191**. Para el derivado **189** se probó una

desfosforilación con NaH^{134} recuperándose el producto de partida inalterado y para los derivados **191a-b**, se ensayaron condiciones de eliminación de grupos alquilsilano en alcoholes con reactivos como TBAF, H_2SiF_6 y $\text{HF}\cdot\text{Pyr}$ obteniéndose siempre una mezcla compleja de subproductos sin identificar, por lo que se decidió abandonar también la síntesis de la feromona objetivo utilizando estos intermedios.

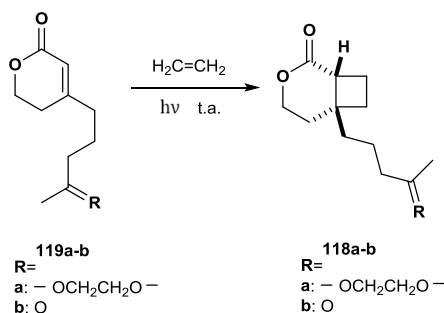
3.2.1.2. Fotocicloaddición con etileno.

La reacción de fotocicloaddición utilizando etileno evitaría las reacciones posteriores de desoxigenación o desulfurización, permitiendo llegar a los intermedios bicíclicos **118a-b** como una mezcla racémica de una manera más directa. El etileno es uno de los compuestos orgánicos más usados a nivel industrial y tiene una elevada solubilidad en disolventes orgánicos apolares, sin embargo, su punto de ebullición es de $-108\text{ }^\circ\text{C}$, lo que puede conllevar una mayor dificultad en los montajes de estas reacciones de fotocicloaddición.

Así pues, inicialmente se ensayaron las reacciones de fotocicloaddición con etileno y las lactonas **119a-b** (esquema 50)¹³⁵ en las condiciones descritas anteriormente, empleando acetona, acetonitrilo y diclorometano como disolventes, y ácidos de Lewis sólidos como la montmorillonita, la zeolita ZSM-5 y el material mesoporoso MCM-41, o líquidos como el Et_2AlCl o el $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$ a temperatura ambiente.^{43e}

¹³⁴ Lee Sh.Y.; Lee Ch.-W.; Oh D.Y. (1999). Dephosphonylation of β -Carbonyl Phosphonates. *J. Org. Chem.*, 64: 7017-7022.

¹³⁵ La reacción fue llevada a cabo en un tubo de cuarzo (14 cm x 1.5 cm de diámetro), purgada previamente con Helio y después con etileno, ambas a $0\text{ }^\circ\text{C}$, y conectada a un globo de etileno. Este procedimiento es una adaptación del realizado por Yanagisawa Y.; Nishiyama Y.; Tanimoto H.; Morimoto T.; Kakiuchi K. (2014). Enantiodifferentiating [2+2] photocycloaddition of cyclohexenone carboxylic acid with ethylene using 8-phenylmenthyl amine as a chiral template. *Tetrahedron Lett.*, 55: 2123-2126.



Esquema 50. Reacciones de fotocicloaddición de las lactonas **119a-b** con etileno.

En la reacción de fotocicloaddición de las lactonas **119a-b** se obtiene el producto *cis*, lo cual es posible determinar mediante los espectros COSY y NOESY del bicyclo **118b**. En el primero de ellos se observa una señal en 2.89–2.83 (m, 1H) que corresponde al hidrógeno metínico del anillo (H1), que acopla con uno de los protones a 2.53–2.35 (m, 3H) y otro protón en 2.16–2.10 (m, 2H), que corresponden a los dos protones metilénicos H8a y H8b contiguos en el sistema cíclico. En el espectro NOESY es posible observar efecto NOE entre el protón H1 con el protón H8a (2.53–2.35 ppm), con un protón a 2.09–1.96 ppm que corresponde a uno de los protones metilénicos de la cadena lateral (H1'a), y con el protón H7a que está sobre 1.53–1.44 (m, 2H), lo que confirma la configuración *cis* de este compuesto (figura 19).

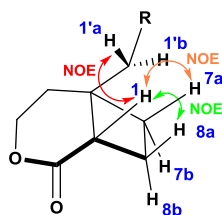


Figura 19. Efecto NOE del protón metínico H1, presente en el bicyclo **118b**.

En estas condiciones y usando acetonitrilo como disolvente, se obtuvieron tiempos de reacción largos (>100 h), con rendimientos bajos de alrededor del 40%. En una primera

aproximación para intentar incrementar los rendimientos obtenidos, se ensayó el uso de ácidos de Lewis solubles en el medio de reacción como Et_2AlCl y $(\text{PrO})_4\text{Ti}$, sin que se obtuviesen los productos de reacción esperados (no se detectaron por CG-EM en las mezclas de reacción), formándose subproductos con una intensa coloración.¹³⁶ El empleo de ácidos de Lewis sólidos en fase heterogénea como la montmorillonita, la zeolita ZSM-5 o el material mesoporoso MCM-41 produjo un cierto efecto catalítico en la reacción disminuyendo el tiempo de la misma (aproximadamente a 35 h con montmorillonita y 15-19 h con ZSM-5 y MCM-41), y manteniéndose los rendimientos descritos anteriormente.^{137,138} Además, como se ha descrito en el caso de las reacciones de cicloadición sin irradiación, el grupo cetil de la cetona presente en la lactona **119a** se desprotege simultáneamente. El cambio a disolventes como diclorometano o acetona, ambos compatibles con la longitud de onda utilizada, no produjo mejores resultados en cuanto a rendimientos o tiempos de reacción.

El rendimiento de esta reacción fotoquímica puede ser sensible en muchos casos al tipo de disolvente empleado junto a el uso de fotosensibilizadores, así como a las características físicas del sistema de irradiación empleado, ya que factores como la dispersión de la radiación, calentamiento excesivo del medio de

¹³⁶ Al monitorizar la reacción por TLC y revelar las placas con luz UV, es posible observar la aparición de nuevos productos que no corresponden a los sustratos de partida ni a los productos de reacción, que claramente absorben en la longitud de onda de 254 nm, y que probablemente disminuyen la eficiencia de la irradiación sobre la mezcla de reacción.

¹³⁷ La disminución del tiempo de reacción se debió posiblemente a un efecto de confinamiento, el cual permite una mayor reactividad del etileno por influencia en la energía de sus orbitales moleculares, compensando de esta manera la baja potencia de irradiación que llega a la mezcla de reacción.

¹³⁸ **a)** Corma A.; García H.; Sastre G.; Viruela P.M. (1997). Activation of Molecules in Confined Spaces: An Approach to Zeolite-Guest Supramolecular Systems. *J. Phys. Chem. B*, 101: 4575-4582. **b)** Sastre G.; Viruela P.M.; Corma A. (1997). Quantum chemistry calculations on the effect of electron confinement upon the frontier molecular orbitals of ethylene and benzene in sodalite. Implications on reactivity. *Chem. Phys. Lett.*, 264: 565-572.

reacción y concentración de los productos de partida pueden cambiar la proporción de productos obtenida debido a la aparición de productos secundarios provenientes de dimerizaciones, fenómenos de “quenching” dentro del medio de reacción, dispersión de la radiación etc. Estos factores pueden verse también influenciados, como se ha comentado con anterioridad, por el hecho de que el etileno es un gas a temperatura ambiente, por lo que la introducción en el medio de reacción puede verse limitada por la solubilidad y por tanto por la presión y/o temperatura a las que pueda trabajarse en el propio sistema donde vaya a llevarse a cabo la irradiación.¹³⁹

Así pues, y con el objetivo de poder obtener los intermedios ciclobutánicos **118a-b** a escala multigramo, se decidió optimizar las condiciones de reacción (concentración, disolventes, temperatura, uso de catalizadores y tiempo de reacción) con etileno para poder optimizar las etapas finales de la síntesis de la feromona sexual de *A. nerii* y así poder disponer del material necesario para las pruebas en campo. En primer lugar se aumentó el volumen de reacción a 250 mL con una celda de cuarzo equipada para la entrada lateral del gas y provista con un refrigerante interno para poder bajar la temperatura de reacción mediante recirculación de un líquido refrigerante. Por otro lado se aumentó la potencia de irradiación empleando una lámpara de media presión de vapor de mercurio de 125 W.

La irradiación en las reacciones fotoquímicas puede hacerse con lámparas de inmersión o mediante irradiación externa.¹⁴⁰ En

¹³⁹ a) Su Y.; Straathof N.J.W.; Hessel V.; Noël T. (2014). Photochemical Transformations Accelerated in Continuous-Flow Reactors: Basic Concepts and Applications. *Chem. Eur. J.*, 20: 10562–10589. b) Pimparkar K.; Yen B.; Goodell J.H.; Martin V.I.; Lee W.-H.; Porco J.A.; Beeler A.B.; Jensen K. F. (2011). Development of a Photochemical Microfluidics Platform. *J. Flow Chem.*, 2, 53–55. c) Ninomiya I.; Naito T. (1989). Equipment for and Techniques in Photochemical Synthesis. Editado por: Elsevier Ltd. In: *Photochemical Synthesis*. 232 pp.

¹⁴⁰ Imágenes adaptadas de: Guba F.; Hermann P.; Sender M.; Tastan Ü.; Wriedt B.; Ziegenbalg D. (2017). [en línea]. Introduction to Photochemical Reactions and Processes. Faculty Chemistry. University of Stuttgart. Germany. Disponible en: < <http://www.itc.uni->

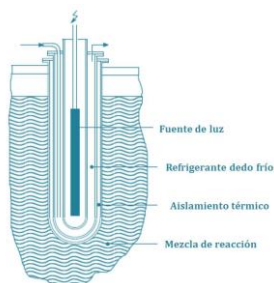
nuestro caso la irradiación se hizo de manera externa, con un sistema de enfriamiento inmerso en la disolución de la reacción. Además la fuente de irradiación se ubicó a una menor distancia del recipiente (5–10 cm), mejorando de esta manera la penetración de la luz a la mezcla de reacción y por tanto la eficiencia de la irradiación.^{141,142}

En estas condiciones de reacción en primer lugar la disolución de la lactona de partida se concentró hasta 2.5 veces más y se enfrió hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, manteniendo una presión constante de etileno sobre la mezcla de reacción de 2 atm, suministrado a través de una conducción conectada a la celda de reacción desde una bala presurizada y dotada de un manoreductor adecuado.^{43e,143}

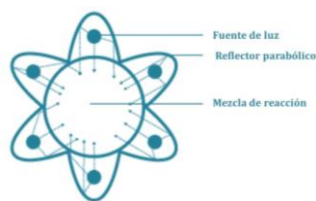
Con estas nuevas condiciones de reacción se pudieron mejorar los rendimientos en la obtención de los biciclos **118a-b** hasta un 60–62%, con menor tiempo de irradiación usando

stuttgart.de/Wissenswertes/photo-wiki/Photochemie_Skript.pdf>. [Consultada 27 de junio].

1) De inmersión:



2) Irradiación externa:



¹⁴¹ Teniendo en cuenta la Ley de Beer-Lambert: $A = \epsilon lc$

Donde la absorbancia (A) depende del coeficiente de absorptividad molar (ϵ), la longitud atravesada por la luz en el medio (l) y la concentración del absorbente en el medio (c).

¹⁴² Knowles J. P.; Elliott L.D.; Booker-Milburn K. I. (2012). Flow photochemistry: Old light through new windows. *Beilstein J. Org. Chem.*, 8: 2025–2052.

¹⁴³ Cargill R.L.; Dalton J.R.; Morton G.H.; Caldwell W.E. (1984). Photocyclization of an Enone to an Alkene: 6-Methylbicyclo[4.2.0]Octan-2-One. *Org. Synth.*, 62: 118–121.

acetona o DCM (8 y 12 h respectivamente). La acetona, además de ser disolvente participa como fotosensibilizador en la reacción de fotocicloaddición,¹⁴⁴ pero tiene la desventaja de ser un compuesto altamente inflamable. Debido a que el DCM también es un buen disolvente para las reacciones de fotocicloaddición, se decidió trabajar con una mezcla de disolventes DCM:acetona en proporción 85:15 para de esta manera mantener presente un fotosensibilizador en la reacción, sin variar los rendimientos y durante un tiempo de irradiación de 8 horas.

En nuestro caso, estas condiciones de reacción han sido suficientes para poder obtener una cierta cantidad multigramo (en torno a 20 g) del producto de cicloaddición **118a**. Las reacciones de fotocicloaddición pueden ser utilizadas a escala multigramo o a nivel industrial, debido al gran interés en el desarrollo de tecnologías, equipos e instrumentos de trabajo, que ha habido en los últimos años. Como muestra de ello, se han desarrollado fotoreactores de flujo continuo, que han permitido llevar a cabo fotoreacciones a diferentes longitudes de ondas, tanto a escala de laboratorio como a escala multigramo.^{142,145} Además, es posible utilizar fotoreactores de flujo continuo utilizando un gas como etileno, que particularmente han tenido un auge y desarrollo en los últimos años con la aparición de la irradiación con luces de tipo LED, las cuales pueden ser mucho más eficientes con menos consumo energético, sin provocar aumentos tan acusados de la temperatura en el fotorreactor.^{142,146,147} De esta manera, se considera que esta etapa

¹⁴⁴ Schenck G.O. (1963). Photosensitization. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 55(6): 40–43.

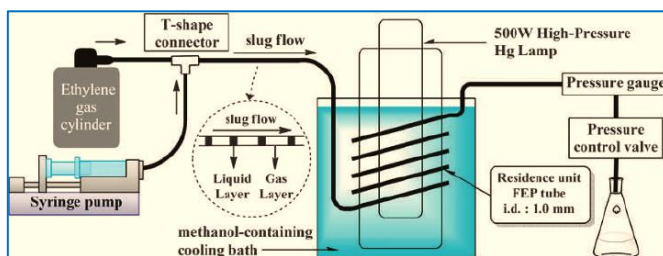
¹⁴⁵ a) Loubiere K.; Oelgemöller M.; Aillet T.; Dechy-Cabaret O.; Prat L.E. (2016). Continuous-Flow Photochemistry: a need for chemical engineering. *Chem. Eng. Process.*, 104: 120–132. b) Oelgemöller M.; Shvydkiv O. (2011). Recent Advances in Microflow Photochemistry. *Molecules*, 16: 7522–7550. Y referencias incluidas en este artículo. c) Vasudevan A.; Villamil C.; Trumbull J.; Olson J.; Sutherland D.; Pan J.; Djuric S. (2010). LOPHTOR: a convenient flow-based photochemical reactor. *Tetrahedron Lett.*, 51(31): 4007–4009. d) Valenta Z.; Liu H.J. (1977). 3,5,5-trimethyl-2-(2-oxopropyl)-2-cyclohexen-1-one. *Org. Synth.*, 57: 113–116.

¹⁴⁶ Terao K.; Nishiyama Y.; Tanimoto H.; Morimoto T.; Oelgemöller M.; Kakiuchi K. (2012). Diastereoselective [2+2] Photocycloaddition of a Chiral Cyclohexenone with Ethylene in a

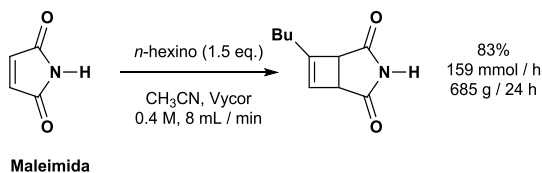
de cicloadición fotoquímica podría hacerse todavía de forma más eficiente en un futuro en la síntesis a escala multigramo propuesta para la obtención de la feromona sexual de *A. nerii*.

Aunque inicialmente no constituía un objetivo del presente trabajo de tesis, en este punto se consideró la posibilidad de estudiar una posible catálisis externa para poder llevar a cabo la reacción de fotocicloadición de forma estereoselectiva. De este

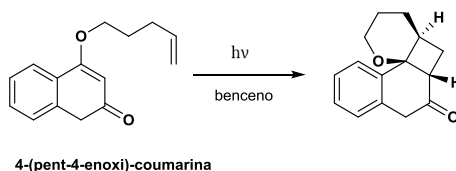
Continuous Flow Microcapillary Reactor. *J. Flow Chem.*, 2(3): 73–76. [imagen adaptada de Terao *et al.*, 2012]



¹⁴⁷ a) Para la cicloadición [2+2] de Maleimida y *n*-hexino es posible obtener una productividad de la reacción de 159 mmol producto/h, alcanzando 685 g en 24h. (referencia 141).



b) Para la fotocicloadición [2+2] de la 4-(pent-4-enoxi)coumarina se comparan los rendimientos y tiempos de reacción usando el reactor de flujo LOPHTOR contra un reactor convencional de tipo Bach, obteniéndose un 99% de rendimiento en 4h con el LOPHTOR frente a un 67% en 48 h para el otro tipo de reactor. (Referencia 144b).



modo, podría obtenerse los intermedios bicíclicos **118a-b** con un cierto exceso enantiomérico que, en el caso de poder realizarse, conducirían a la molécula objetivo de forma enantioselectiva.

En referencias bibliográficas es posible encontrar información acerca del uso de auxiliares quirales presentes en los sustratos para las reacciones de fotocicloaddición [2+2], los cuales permiten obtener los productos con elevada pureza enantiomérica en algunos casos. Tanto en el uso de ácidos de Lewis quirales, así como en el uso de plantillas quirales, son los puentes de hidrógeno formados con el sustrato en el intermedio de reacción los que permiten obtener estos resultados.¹⁴⁸ Dentro de estos catalizadores usados destacan las tioureas, las cuales se unen al sustrato a través de enlaces de hidrógeno y ejercen un efecto electrónico y estérico mediante el complejo con el sustrato y de esta manera tienen un efecto sobre la estereoquímica de las reacciones de fotocicloaddición, llegando a alcanzar conversiones del 100% y un *e.e.* del 96%.¹⁴⁹

Para el caso de fotocicloaddiciones [2+2] con etileno, a pesar de ser una molécula muy pequeña, también se encuentran

¹⁴⁸ **a)** Brimiouille R.; Lenhart D.; Maturi M.M.; Bach T. (2015). Enantioselective Catalysis of Photochemical Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54: 3872–3890. **b)** Tröster A.; Alonso R.; Bauer A.; Bach T. (2016). Enantioselective Intermolecular [2 + 2] Photocycloaddition Reactions of 2(1H)-Quinolones Induced by Visible Light Irradiation. *J. Am. Chem. Soc.*, 138: 7808–7811. **c)** Müller C.; Bauer A.; Maturi M.M.; Cuquerella M.C.; Miranda M.A.; Bach T. (2011). Enantioselective Intramolecular [2 + 2]-Photocycloaddition Reactions of 4-Substituted Quinolones Catalyzed by a Chiral Sensitizer with a Hydrogen-Bonding Motif. *J. Am. Chem. Soc.*, 133: 16689–16697. **d)** Guo H.; Herdtweck E.; Bach T. (2010). Enantioselective Lewis Acid Catalysis in Intramolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions of Coumarins. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49: 7782–7785.

¹⁴⁹ **a)** Vallavoju N.; Selvakumar S.; Pemberton B.C.; Jockusch S.; Sibi M.P.; Sivaguru J. (2016). Organophotocatalysis: Insights into the Mechanistic Aspects of Thiourea-Mediated Intermolecular [2+2] Photocycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55: 5446–5451. **b)** Vallavoju N.; Selvakumar S.; Jockusch S.; Sibi M.P.; Sivaguru J. (2014). Enantioselective Organo-Photocatalysis Mediated by Atropisomeric Thiourea Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53: 5604–5608. **c)** Vallavoju N.; Selvakumar S.; Jockusch S.; Thathamkulam Prabhakaran M.; Sibi M.P.; Sivaguru J. (2014). Evaluating Thiourea Architecture for Intramolecular [2+2] Photocycloaddition of 4-Alkenylcoumarins. *Adv. Synth. Catal.*, 356: 2763–2768.

ejemplos de auxiliares quirales presentes en el sustrato, los cuales permiten obtener los productos de reacción con elevada pureza enantiomérica.¹⁵⁰ En general, la mayor parte de estos catalizadores introducen grupos muy voluminosos que suelen tener anillos aromáticos, bien aislados o conjugados, que también pueden incorporar grupos electrón atrayentes para aumentar la acidez de ciertos hidrógenos de esta moléculas. En algunos casos, incluyen grupos de tipo BINOL y relacionados, los cuales cumplen la doble función de aportar volumen estérico junto a información quiral.¹⁵⁰ Desafortunadamente, todos estos catalizadores desarrollados para este tipo de reacciones presentan fuertes bandas de absorción a 254 nm, bien por los anillos aromáticos presentes o por la agrupación tiourea, lo cual hace su uso inviable para nuestra reacción de fotocicloaddición al solapar con la banda máxima de absorción de la cetolactona α,β -insaturada.

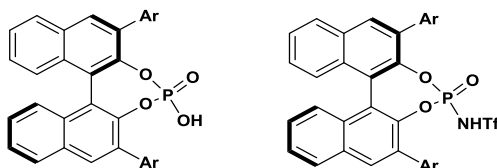
Así pues, teniendo en cuenta las referencias bibliográficas, se decidió diseñar y ensayar un primer catalizador quiral **192**, el cual fue preparado a partir de *L*-leucinol, cloruro de fosforilo (POCl_3) y ciclohexilamina, para ser usado en la reacción de fotocicloaddición entre la lactona **119b** y el etileno en proporción estequiométrica. Algunos derivados del ácido fosfórico que contienen anillos de BINOL en su estructura han sido utilizados como organocatalizadores en diversas reacciones enantioselectivas, que involucran reacciones de Mukaiyama-Mannich, Aminación reductiva de iminas, cicloaddiciones (3+2, 3+3,

¹⁵⁰ Algunos ejemplos se presentan en las referencias **43f-g** y **45g-h**. Otros ejemplos en: a) Yanagisawa Y.; Nishiyama Y.; Tanimoto H.; Morimoto T.; Kakiuchi K. (2014). Enantiodifferentiating [2+2] photocycloaddition of cyclohexenone carboxylic acid with ethylene using 8-phenylmenthyl amine as a chiral template. *Tetrahedron Lett.*, 55: 2123–2126. b) Nishiyama Y.; Shibata M.; Ishii T.; Morimoto T.; Tanimoto H.; Tsutsumi K.; Kakiuchi K. (2013). Diastereoselective [2+2] Photocycloaddition of Chiral Cyclic Enones with Olefins in Aqueous Media Using Surfactants. *Molecules*, 18: 1626–1637. c) Tsutsumi K.; Yanagisawa Y.; Furutani A.; Morimoto T.; Kakiuchi K.; Wada T.; Mori T.; Inoue Y. (2010). Diastereodifferentiating the [2+2] Photocycloaddition of Ethylene to Arylmenthyl Cyclohexenonecarboxylates: Stacking-Driven Enhancement of the Product Diastereoselectivity That Is Correlated with the Reactant Ellipticity. *Chem. Eur. J.*, 16: 7448–7455.

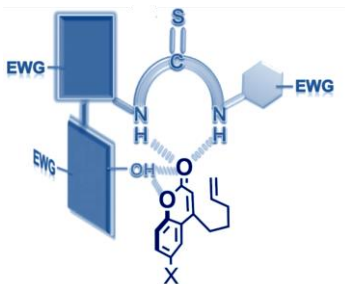
1,3-dipolar, entre otras).¹⁵¹ La decisión de ensayar este tipo de catalizadores en la reacción de fotocicloaddición [2+2] con nuestros sustratos, implica el cambio de los grupos BINOL en la estructura, debido a la interferencia en la absorción de la irradiación por parte de este núcleo aromático.

El compuesto **192** presenta dos enlaces N–H que podrían formar puentes de hidrógeno con los oxígenos presentes en el sustrato **119b**, como lo proponen Vallavoju *et al.* para sus catalizadores de tioureas,¹⁵² por lo que podría esperarse una orientación espacial adecuada entre el sustrato y **192** pudiendo

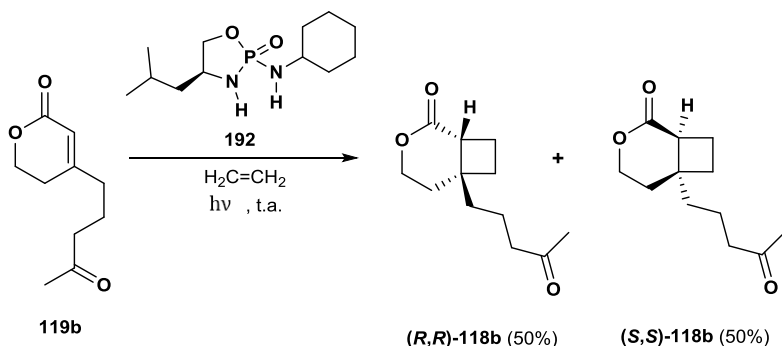
¹⁵¹ a) Zhou F.; Yamamoto H. (2016). A Powerful Chiral Phosphoric Acid Catalyst for Enantioselective Mukaiyama–Mannich Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55: 8970–8974. b) Honjo T.; Phipps R.J.; Rauniyar V.; Dean Toste F. (2012). A Doubly Axially Chiral Phosphoric Acid Catalyst for the Asymmetric Tandem Oxyfluorination of Enamides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51: 9684–9688. c) Held F.E.; Grau D.; Tsogoeva S.B. (2015). Enantioselective Cycloaddition Reactions Catalyzed by BINOL-Derived Phosphoric Acids and N-Triflyl Phosphoramides: Recent Advances. *Molecules*, 20: 16103–16126. El núcleo estructural de estos catalizadores se muestra a continuación:



¹⁵² Complejo sustrato–catalizador de tiourea formado mediante enlaces de hidrógeno, presentado por Vallavoju *et al.* (imagen adaptada referencias 149b-c).



provocar algún exceso enantiomérico en la reacción.¹⁵³ En este primer intento para conseguir una enantioselectividad en la obtención de **118b** en presencia de **192** no fue posible alcanzar este objetivo, ya que la mezcla de enantiómeros fue 1:1 determinado por cromatografía de gases quiral, sin que el rendimiento de la reacción se viese afectado (esquema 51).



Esquema 51. Reacción de fotocicloaddición de la lactona **119b** con etileno, en presencia de **191**.

Con este primer ensayo se pudo concluir que el núcleo estructural del catalizador o plantilla quiral no se ve afectada por la irradiación a 254 nm, ya que al finalizar la reacción fue posible recuperar este compuesto intacto. Actualmente se continúa en el diseño y ensayos de nuevos catalizadores o plantillas quirales que puedan ser utilizadas en las reacción de fotocicloaddición entre las lactonas como **119a-b** y el etileno, se considera ensayar con catalizadores que presenten otros grupos funcionales más voluminosos y que tengan grupos que sean más electrón atrayentes mediante los cuales también se puedan formar puentes de hidrógeno con el sustrato más fuertes, o incluso con el grupo carbonilo de la cadena lateral en **119b**.

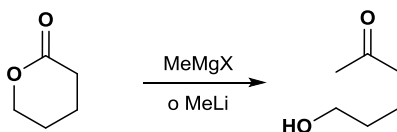
¹⁵³ En la parte experimental se describen los datos obtenidos para uno de los diastereoisómeros del compuesto **192**, los cuales pudieron separarse por cromatografía de gravedad, sin que hasta el momento haya podido determinarse la estereoquímica del átomo de fósforo.

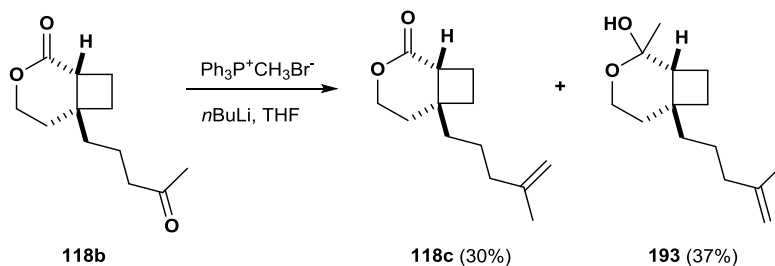
3.3. Apertura del anillo lactónico y obtención de la feromona sexual de *A. nerii*.

El paso siguiente en la ruta sintética propuesta es la transformación de los biciclo **118a-b** en la feromona sexual de *A. nerii* objetivo, **9**. Para esto, es necesaria la apertura del anillo lactónico presente en **118a-b**, lo cual puede llevarse a cabo mediante la reacción con reactivos organometálicos como el cloruro de metilmagnesio o el metil litio obteniéndose el correspondiente cetoalcohol.¹⁵⁴ Debido a que el grupo cetónico también es susceptible de sufrir una reacción de adición con estos reactivos, primero es necesaria la transformación de este grupo presente en la cadena lateral en el biciclo **118b** para luego proceder con la apertura del anillo lactónico.

La primera opción planteada para alcanzar este objetivo tiene como producto de partida la cetona **118b**. Inicialmente se procedió a la transformación de la cetona presente en **118b** en un alqueno, **118c**, completando así la cadena lateral presente en la feromona natural. Para ello se utilizó una reacción de metilación de Wittig que condujo con bajo rendimiento (30%) al producto deseado y con la presencia del hemicetal **193** como producto mayoritario de la reacción (esquema 52).

¹⁵⁴ **a)** Yang Sh.-B.; Gan F.F.; Chen G.J.; Xu P.F. (2008). An Efficient One-Pot Synthesis of ω -Hydroxy Ketones from Lactones. *Synlett*, 16: 2532-2534. **b)** Zhang Q.; Jin H.-X.; Wu Y. (2006). A facile access to bridged 1,2,4-trioxanes. *Tetrahedron*, 62(50): 11627-11634.



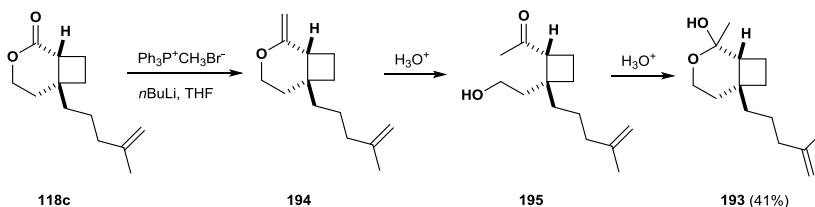


Esquema 52. Transformación del biciclo **118b** en el biciclo **118c**.

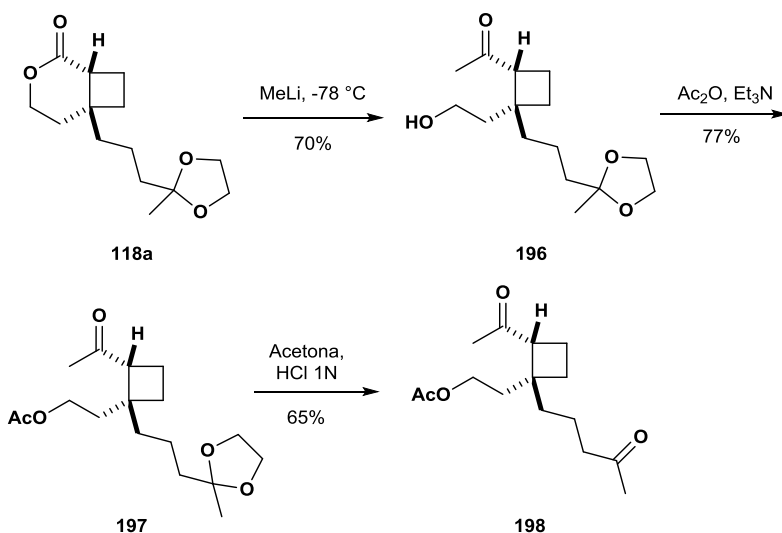
La formación de este hemicetal **193** puede explicarse posiblemente por una metilación de la lactona,^{155a-b} seguida por una hidrólisis en medio ácido^{155c-d} para formar un cetoalcohol que cicla para dar el hemicetal, como producto mayoritario de la reacción.¹⁵⁶ Al llevar a cabo la reacción de Wittig (esquema 52) mantenida a muy baja temperatura ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) y con una reducción en el número de equivalentes del iluro (hasta 1.5 eq.), fue posible evitar la formación de **193** como subproducto de la reacción pero el rendimiento en la obtención de **118c** fue muy bajo, en torno al 42%.

¹⁵⁵ a) Tsunoda T.; Takagi H.; Takaba D.; Kaku H.; Itô S. (2000). Cyanomethylenetriethylphosphorane, a powerful reagent for the Wittig olefination of esters, lactones and imides. *Tetrahedron Lett.*, 41: 235–237. b) Lakhri M.; Chapleur Y. (1996). Wittig Olefination of Lactones. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 35: 750–752. c) Guntrum E.; Kuhn W.; Spönlein W.; Jäger V. (1986). Synthesis of 2-Penten-4-olides, 3-Penten-4-olides, and 4,4-Dialkyl-,1,3-cyclopentanediones by Acid- and Base-Induced Isomerization of 4-Penten-4-olides (γ -Methylene- γ -butyrolactones). *Synthesis*, 1986(11): 921–925. d) Yamamoto M. (1978). Cyclisation of Acetylenecarboxylic Acids; a Novel Route to γ -Methylenebutyrolactones. *J.C.S. Chem. Comm.*, 0: 649–650.

¹⁵⁶ Formación del hemicetal **193** a partir del biciclo **118c**, mediante olefinación del anillo lactónico y posterior hidrólisis ácida.



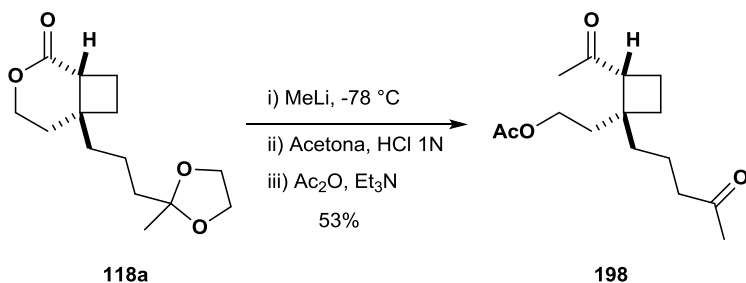
Teniendo en cuenta todo lo anterior, se decidió ensayar la reacción de apertura de la lactona a partir del compuesto **118a**, el cual puede obtenerse directamente de la reacción de fotocicloaddición o por re-protección de la cetona **118b** en condiciones standard. Esta lactona fue sometida a condiciones de reacción de apertura del anillo láctónico con MeLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener el cetoalcohol **196**. A continuación este ceto alcohol se sometió a la acetilación del grupo hidroxilo primario para dar el intermedio **197**, el cual se sometió a condiciones de desprotección en medio ácido para dar así el compuesto **198**, obteniéndose rendimientos moderados o buenos en todas las reacciones (esquema 53). La inversión de las reacciones de acetilación y desprotección para obtener **198** a partir de **196**, no influye en el rendimiento global de estas reacciones (35%).



Esquema 53. Obtención de la dicetona acetilada **197** a partir del biciclo **118a**.

Una vez establecidas las condiciones de reacción para transformar el biciclo **118a** en la dicetona acetilada **198**, se procedió a llevar a cabo todas estas reacciones de manera sucesiva y sin purificación de los intermedios de reacción con la

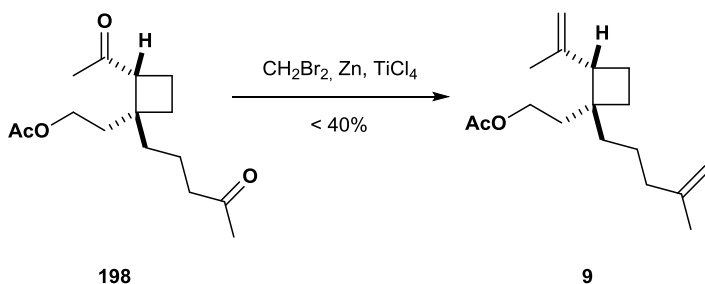
intención de mejorar la eficiencia de esta etapa como paso clave en la optimización de la ruta sintética propuesta, obteniéndose el compuesto **198** con buen rendimiento, calculado a partir de **118a** (esquema 54).



Esquema 54. Obtención de la dicetona acetilada **198** a partir del biciclo **118a**.

Con el intermedio **198** sintetizado, el paso siguiente en la ruta sintética para alcanzar la feromona sexual de *A. nerii* **9** consiste en la conversión de los grupos cetónicos en grupos metilénicos. Inicialmente se decidió probar la metilénación de Lombardo,¹⁵⁷ la cual en algunos casos ofrece mejores rendimientos comparada con la reacción de Wittig y no utiliza condiciones básicas, con lo que se podría evitar una posible epimerización del grupo cetónico sobre el anillo de ciclobutano o una desacetilación total o parcial del sustrato **198** o **9** (esquema 55). Al llevar a cabo esta reacción con **198** se obtuvo el dialqueno **9** con un rendimiento muy bajo, y aunque parte del producto de partida pudo ser recuperado, este método se descartó para la doble olefinación de la dicetona **198**.

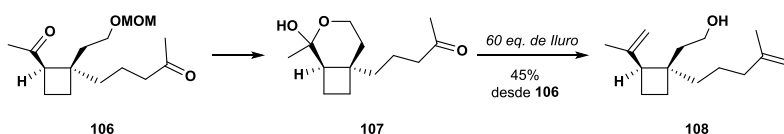
¹⁵⁷ **a)** Lombardo L. (1982). Methylenation of Carbonyl Compounds with Zn-CH₂Br₂-TiCl₄. Applications to Gibberellins. *Tetrahedron Lett.*, 23(41): 4293–4296. **b)** Lombardo L. (1987). Methylenation of Carbonyl Compounds: (+)-3-methylene-*cis-p*-methane. *Org. Synth.* 65: 81–85. **c)** Lombardo Methylenation (2010). *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents.* 397:1767–1771.



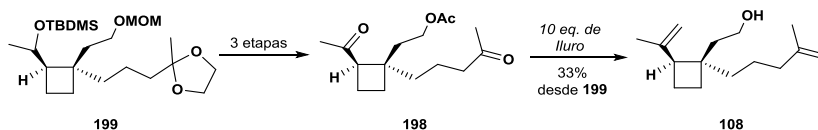
Esquema 55. Reacción de doble olefinación de la dicetona **198**, mediante la reacción de Lombardo.

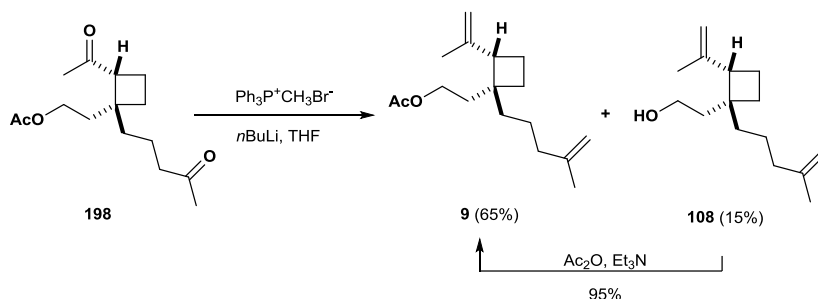
Esta doble olefinación también puede llevarse a cabo mediante una una doble reacción de Wittig. Guerrero *et al.*⁶⁸ la llevaron a cabo con sustratos similares como el intermedio sintético **107** (esquema 14)^{158a} o la dicetona acetilada **199** empleando cantidades altas de reactivo, 30 y 5 equivalentes de iluro por cada grupo cetónico respectivamente para obtener el dialqueno **9**.^{158b} En nuestro caso, se redujo el número de equivalentes a 3.5 (1.75 eq./grupo carbonilo), obteniéndose el dialqueno **9** con un 65% y el producto desacetilado **108** en un 15%, el cual puede ser acetilado nuevamente y transformarse en la feromona sexual de *A. nerii* con muy buen rendimiento (esquema 56).

¹⁵⁸ a) Tomado del [esquema 14](#). Reacción de doble olefinación de Wittig del intermedio **107**.



b) Ruta alternativa a partir de **199**, empleando una doble reacción de Wittig.





Esquema 56. Reacción de doble olefinación de **198**, mediante la reacción de Wittig.

De esta manera, la apertura del anillo lactónico y posterior obtención de la feromona sexual de *A. nerii* **9** a partir de **118a** pudo completarse en 4 etapas con un rendimiento global del 35%.

Conforme a los objetivos planteados, la feromona sexual de *Aspidiotus nerii* se ha sintetizado a partir del 3-hidroxiopropanonitrilo **123**, en un total de 10 etapas sintéticas y un rendimiento global del 10.3 %.

3.4. Pruebas de actividad en campo

Con el desarrollo de esta nueva ruta sintética, la feromona sexual de *A. nerii* **9** ha sido obtenida a escala multigramo (aproximadamente 10 g), lo que ha permitido iniciar los ensayos en condiciones reales de campo. En una primera aproximación, se han instalado trampas de monitorización con distintas cargas de feromona para relacionar cada carga con el nivel de capturas de machos correspondiente. La información obtenida de este ensayo permitirá obtener una carga óptima de la feromona (como racemato) para posteriormente poder utilizarse en el seguimiento de poblaciones de esta plaga.

Las pruebas de campo se han llevado a cabo en la región de Murcia, en una parcela de cultivo de limón (*Citrus x limon* (L.) var.

Fino, en la que existían datos históricos de daño por piojo blanco, situada en la localidad de Corvera (Región de Murcia). El ensayo constó de 3 bloques, instalando en cada uno de ellos 5 trampas de tipo cartón blanco engomado (95 x 150 mm; Ecología y Protección Agrícola SL, Valencia, Spain) para ensayar 5 diferentes cargas de feromona: 100, 300, 500, 1000 y 3000 μg , en emisores tipo *septum* de caucho. Además, en cada bloque se incluyó un blanco, trampa sin carga feromonal (0), para incluir las capturas casuales o posibles efectos cromáticos del cartón. Las trampas se instalaron en ramas a una altura aproximada de 1.5 m, siendo 25 m la separación entre trampas y al menos 50 m la separación entre bloques. Las trampas se colocaron el 18 de julio de 2017, realizando la reposición de los *septum* y el conteo de las capturas semanalmente y rotando la posición de las trampas dentro de cada bloque. Los datos de capturas se encuentran resumidos en la tabla 4 que se muestra a continuación:

Tabla 4. Resultados del ensayo de campo para evaluar el efecto atrayente de diversas cargas de feromona (racemato) de *Aspidiotus nerii*

| Carga ($\mu\text{g}/\text{septum}$) | capturas/trampa/semana | | resultados ANOVA ² |
|--|------------------------|--------------------|-------------------------------|
| | media | error ¹ | |
| 0 | 2.8 | 1.0 | a |
| 100 | 6.0 | 0.9 | b |
| 300 | 10.4 | 2.1 | bc |
| 500 | 15.5 | 2.5 | c |
| 1000 | 15.8 | 2.1 | c |
| 3000 | 16.3 | 2.8 | c |

¹ error estándar de la media de capturas

² resultados del análisis de la varianza (ANOVA), test LSD ($P < 0.05$)

La feromona sexual sintetizada tiene actividad atrayente (incluso utilizada como racemato), de acuerdo con el número de individuos que pueden contabilizarse a lo largo de las semanas en las que se ha llevado a cabo el experimento y comparando con la trampa sin carga feromonal (0). Como se puede comprobar en la

tabla 4, la carga de feromona con la que se formularon los *septum* tiene un efecto significativo en el nivel de capturas de machos de *A. nerii*, de manera que a partir de 300-500 μg de carga se obtendrían valores de captura que no aumentarían significativamente al seguir aumentando la dosis. Los resultados confirman la actividad de la feromona y sugieren un rango de cargas que podría ser utilizado para hacer el seguimiento de poblaciones. No obstante, sería necesario estudiar el nivel de emisión ($\mu\text{g}/\text{día}$) que efectivamente maximiza las capturas para diseñar la formulación de difusores que permita un uso prolongado de los mismos en campo.

Por otro lado, estableciendo un paralelismo con especies relacionadas de diaspíridos que actualmente pueden ser controladas mediante confusión sexual,¹⁵⁹ podríamos considerar que sería necesario un gasto de feromona por hectárea de al menos 40 g de ingrediente activo (i.e. 80 g del racemato), generalmente distribuidos en unos 500 puntos de emisión para una mejor distribución de la feromona. Los cálculos extrapolados con la síntesis desarrollada en el presente trabajo de investigación sitúan el precio de la feromona sexual de *A. nerii* en aproximadamente unos 7500 €/kg, teniendo en cuenta un total de 10 etapas sintéticas y un rendimiento global de 10.3 %.¹⁶⁰ Por lo tanto, un posible tratamiento de confusión sexual contra *A. nerii* implicaría el uso de aproximadamente 80 g de feromona racémica por hectárea con un gasto total solo en la materia activa (sin contar la parte de formulado y mano de obra para la aplicación en campo) de unos 600 €/ha. El umbral económico aceptado hoy en día para este cultivo podría considerarse entorno a los 300 €/ha

¹⁵⁹ En este caso consideramos como referencia el tratamiento para confusión sexual que se lleva a cabo contra *Aonidiella aurantii* (Piojo rojo de California) con el producto registrado por Ecología y Protección Agrícola SL (Rescalure®).

¹⁶⁰ Los costes han sido obtenidos utilizando precios para cantidades intermedias de reactivos de entre 1 y 4 kg para poder trabajar en un reactor de entre 10 y 25 L de capacidad, lo que permitiría la obtención de entre 500 a 750 g de la feromona final. El precio de la síntesis podría verse minorado en un 25% con el escalado a un tamaño medio de reactor de entre 100 a 250 L.

(mano de obra incluida), umbral que puede aproximarse al coste de aplicación de los plaguicidas convencionales. Este umbral marcaría un precio de obtención para esta feromona, sin incluir la formulación en el dispositivo y mano de obra para su puesta en campo, de aproximadamente 3600 €/kg.

Como puede inferirse del párrafo anterior, por el momento un tratamiento de confusión sexual queda lejos del precio alcanzado para una escala de kg en este caso. Tal y como se ha comentado en los objetivos del presente trabajo, la aplicación de estas técnicas en campo tiene una limitación en cuanto al precio de aplicación. Sin embargo, una técnica de tipo atracción y afectación, en la que los insectos macho de esta especie son atraídos hacia un foco para su captura o muerte, podría utilizar cantidades mucho menores de feromona sexual, que podrían llegar a ser 10 veces inferiores a las utilizadas en confusión sexual. Un control eficaz de *A. nerii* mediante esta técnica implicaría un gasto de feromona mucho menor, asumible para el agricultor, y que sería perfectamente alcanzable mediante la síntesis desarrollada en el presente trabajo.

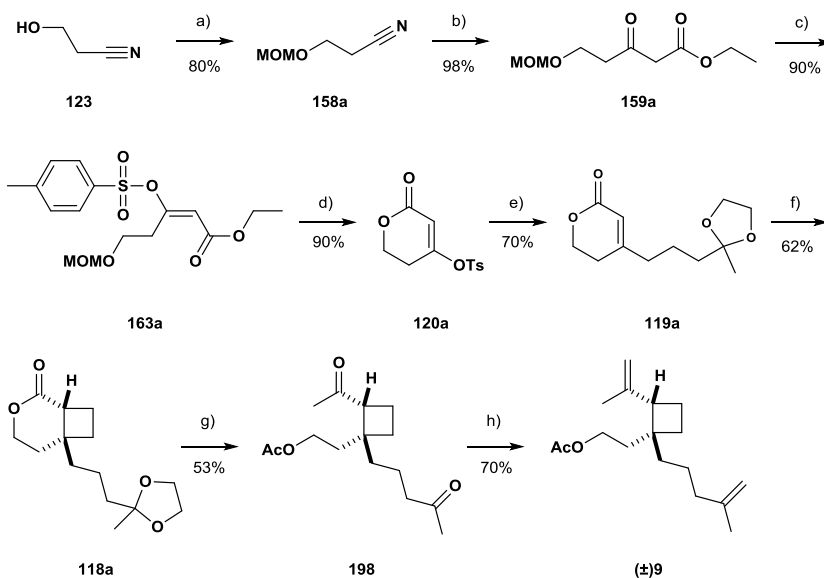
Así pues, adicionalmente a los ensayos de actividad comentados anteriormente, se están llevando a cabo ensayos oficialmente reconocidos para evaluar la eficacia de la técnica de atracción y muerte, en comparación con un tratamiento químico convencional, en parcelas de cultivo de limones con certificación ecológica en la región de Murcia. Si el tratamiento continuado durante los últimos meses (Junio-Septiembre 2017) consigue ser eficaz y disminuir sensiblemente la población de esta plaga a través de la supresión de los machos y la disminución de las cópulas, se podría demostrar que el uso de feromona puede proporcionar un nivel de protección de cultivo similar a la aplicación de pesticidas o reducir considerablemente el uso de los mismos. Aunque los resultados de estos ensayos no estarán disponibles hasta el final de la cosecha, los resultados parciales no

se pueden mostrar en este trabajo debido a que pueden ser objeto de protección mediante patente en un futuro próximo.

CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES.

En el presente trabajo se propone una ruta sintética viable para la síntesis de la feromona sexual del piojo blanco del limón *Aspidiotus nerii*, la cual se puede adaptar a escala multigramo, ya que partiendo de un sustrato comercial de bajo coste como el 3-hidroxiopropanonitrilo y mediante una secuencia de reacciones que comprende 10 etapas es transformado en la feromona **9** con un rendimiento global del 10.3% (esquema 57).



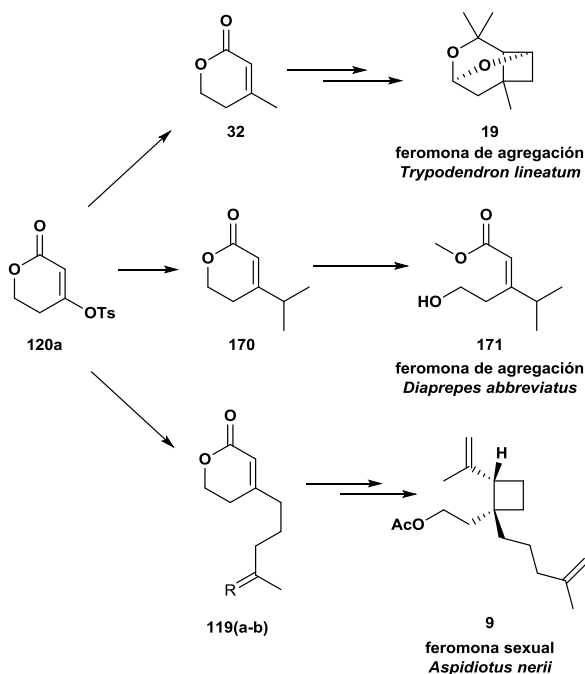
Esquema 57. a) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, LiBr, TsOH; b) **152**, Zn, THF; c) TsCl, NMI, Et_3N , THF; d) H_2SiF_6 , CH_3CN , 45°C ; e) **166**, $\text{Fe}(\text{acac})_3$, NMP, THF; f) C_2H_4 , hv, DCM:acetona, -20°C ; g) (i) MeLi, -78°C , (ii) Acetona, HCl 1N, (iii) Ac_2O , Et_3N , DCM; h) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$.

Hasta la fecha se habían descrito dos rutas sintéticas para obtener la feromona sexual de este insecto presentando un elevado número de etapas sintéticas y un rendimiento global bajo que no las hace buenas candidatas para el paso a escala multigramo o kilogramo. Una de estas rutas presenta un total de

17 etapas y un rendimiento global de 0.4%, mientras que la otra ruta presentada tiene un total de 15 etapas y un rendimiento globales de 6 %.

La ruta sintética planteada involucra diferentes reacciones, dentro de las cuales están la protección de grupos funcionales, reacción de Blaise, lactonización en medio ácido, reacciones de acoplamiento carbono-carbono, fotocicloadiciones [2+2], apertura de lactonas con reactivos organometálico, reacciones de Wittig. Todas de ellas han sido optimizadas en cuanto a variables como concentración, uso de reactivos de coste bajo, tiempos de reacción etc. Asimismo, es destacable que las purificaciones implicadas en la ruta son mínimas, pudiéndose trabajar con los crudos de reacción, cristalización o destilación a lo largo de secuencia sintética para poder tener un punto de partida adecuado para su escalado a escala piloto.

El derivado enol tosilato de la lactona **120a**, obtenido a partir del cetoéster **159a**, se considera un intermedio clave para la obtención de derivados 4-alkil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (esquema 58), que a su vez son intermedios claves para la síntesis de la feromona de *A. nerii* y de las feromonas de agregación de *Diaprepes abbreviatus* Linnaeus y de *Trypodendron lineatum* Olivier. Los intermedios 4-alkil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona **119a-b** nos han permitido obtener el anillo ciclobutánico presente en la feromona sexual de *A. nerii*.



Esquema 58. Uso del intermedio **120a** en la preparación de la feromona sexual de *A nerii* y de las feromonas de agregación de *D. abbreviatus* y *T. lineatum*.

Adicionalmente se consideró la posibilidad de llevar cabo la reacción de fotocicloaddición de forma estereoselectiva mediante el uso de catalizadores o plantillas quirales preparados a partir de materias primas de fácil alcance, para de esta manera obtener los intermedios bicíclicos **118a-b** estereoselectivamente. Con los ensayos llevados a cabo hasta el momento no se ha alcanzado este objetivo pero actualmente se sigue trabajando en el diseño y preparación de otros de estos catalizadores o plantillas quirales.

La posibilidad de obtener una cantidad suficientes de la feromona de *A. nerii* mediante esta ruta sintética, ha permitido permitido la realización de los ensayos en campo; por un lado se han puesto a punto trampas de monitoreo para determinar la dosis óptima que permita detectar presencia de este insecto en los cultivos, así como los ensayos de atracción y afectación que

permitan combatir esta plaga, que hasta la fecha aún continúan en marcha.

PARTE
EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Técnicas Generales

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron registrados con un espectrómetro Bruker AC-300 a 300MHz y 75 MHz, respectivamente, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos están expresados en δ (ppm), relativos a cloroformo (7.26 ppm para ^1H y 77.0 ppm para ^{13}C). Las abreviaturas empleadas en la asignación de la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN de ^1H son singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuadruplete (c), multiplete (m), doble doblete (dd). El sufijo "a" en la multiplicidad de las señales de ^1H hace referencia a que es una señal ancha o que existe una o varias constantes de acoplamiento que no se resuelven.

Los espectros de masas de alta resolución (ESI-EMAR) se obtuvieron con un equipo Waters Xevo Q-TOF spectrometer (Waters Corp., Milford, MA, USA) acoplado a un sistema Acquity UPLC-PDA (Waters) a través de ionización por electrospray (ESI). La fuente ESI operó en modo de ionización positivo utilizando leucina-encefalina como masa de referencia ($[\text{M}+\text{H}]^+$ ión m/z 556.2771). La muestra (2 μL) se inyectó en una columna de Waters Acquity BEH (50 x 2.1 mm i.d., 1.7 μm) y utilizando MeOH como eluyente isocrático.

La cromatografía de gases (con detector de ionización de llama CG-FID), se realizó empleando un cromatógrafo de gases Clarus 500 GC de Perkin-Elmer Inc. (Wellesley, MA, EEUU), equipado con una columna capilar quiral MEGA-DEX CSM-01 (25 m x 0.25 mm i.d. x 0.25 μm ; MEGA®, Legano, Italia). El programa de temperaturas utilizado fue el siguiente: temperatura inicial 100

°C manteniéndose por 130 minutos, inmediatamente sube 2 °C/min hasta 200 °C, manteniéndose por 20 minutos; con un flujo de Helio de 1 mL/min y un volumen de inyección de 1 µL. Los cromatogramas obtenidos se procesaron con el software TotalChrom 6.2 (Perkin Elmer Inc.).

Para la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) se utilizó un Clarus 500 GC-MS de Perkin-Elmer Inc., equipado con columna capilar ZB-5 (30 m x 0.25 mm i.d. x 0.25 µm; Phenomenex Inc., Torrance, CA, EEUU). El programa de temperaturas utilizado fue el siguiente: temperatura inicial 55 °C manteniéndose por 3 minutos, inmediatamente sube 15°/min hasta 180° y después a 35°/min hasta 280°C, manteniéndose por 6 minutos; con un flujo de Helio de 1 mL/min y un volumen de inyección de 1 µL. La detección se realizó en modo de ionización de impacto electrónico (EI mode, 70 eV), siendo la temperatura de la fuente de ionización 200°C. Los espectros se obtuvieron mediante el modo de escaneo total de iones (rango de masas m/z 45-500 uma). Los cromatogramas y espectros de masas se procesaron con el software Turbomass 5.4 (Perkin-Elmer Inc.).

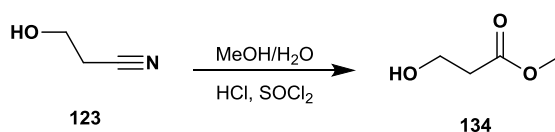
La purificación por cromatografía en columna se llevó a cabo sobre sílica gel para cromatografía flash Merck 9385 con un tamaño de partícula de 0.040-0.063 mm, el eluyente utilizado se indica en cada caso. Para la cromatografía en capa fina (CCF) se utilizó cromatoplacas Macherey-Nagel de sílica gel 60 F254 con indicador fluorescente. Como reveladores se emplearon luz ultravioleta de 254 nm de longitud de onda, molibdato cérico amónico acuoso y *p*-anisaldehído. El punto de fusión fue determinado con un equipo Büchi M-560.

Los solventes empleados fueron solventes anhidros, algunos de ellos secados previamente antes de ser utilizados mediante los

métodos generales.¹⁶¹ Los reactivos químicos disponibles comercialmente se emplearon sin tratamiento previo, excepto en aquellos casos en los que se menciona. Los reactivos sensibles al aire y/o humedad, se manejaron con ayuda de jeringas y cánulas secas, siempre bajo una ligera presión de atmósfera de un gas inerte. Las reacciones que implican el uso de estos reactivos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o helio, excepto que se indique lo contrario.

El procesado de una reacción hace referencia al vertido sobre agua, extracción con el disolvente mencionado en cada caso, lavados de los extractos orgánicos con disoluciones de cloruro de sodio (salmuera, NaCl), ácido clorhídrico (HCl), bicarbonato de sodio (NaHCO₃) o cloruro de amonio (NH₄Cl) haciendo referencia al empleo de disoluciones acuosas saturadas a no ser que se especifique su concentración; secado de los mismos por tratamiento con sulfato de sodio o de magnesio anhidro, evaporación del disolvente mediante un rotavapor y finalmente bajo alto vacío.

5.2 Procedimientos experimentales

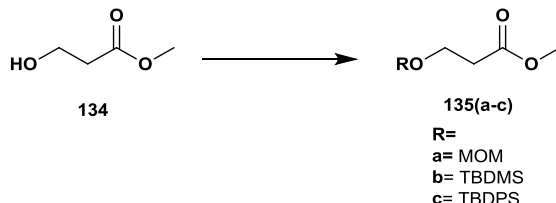


3-hidroxipropanoato de metilo 134. 100 mL de metanol fueron enfriados 0 °C y se les agregó 8 mL de HCl acuoso concentrado (97 mmoles HCl, 0.26 eq., 444 mmoles H₂O, 1.2 eq.). Con ayuda de un embudo de adición, se agregó gota a gota el cloruro de tionilo (13.3 mL, 183 mmoles, 0.5 eq.) y la mezcla se llevó a t.a. El 3-hidroxipropanonitrilo **123** (25 mL, 366 mmoles, 1

¹⁶¹ Armarego W.L.; Lin Chai C.L. (2009). Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition). Ed. Elsevier Inc.; USA. 743pp.

eq.) fue adicionado gota a gota y la mezcla de reacción fue llevada a reflujo durante 5 horas aproximadamente (apareciendo un precipitado). Pasado este tiempo se enfrió en baño de hielo y se neutralizó con NaHCO_3 . Los sólidos fueron removidos por filtración a vacío, con posterior eliminación del disolvente. A este residuo se le agregó tolueno (100 mL) y luego se filtró nuevamente a vacío. El filtrado fue concentrado en el rotavapor y el residuo fue purificado por destilación a vacío (0.25 mmHg, 41 °C, recolectando las fracciones en frío), obteniéndose el compuesto **134** (19.3 g, 65%).

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.86 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.62 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.34 (sa, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 173.3, 58.2, 51.7, 36.6. **EM** (IE) m/z (%): 104 (M^+ , 1), 86 (6), 85 (6), 74 (54), 73 (45), 55 (17), 43 (100). Los datos coinciden con los publicados por Jakobsche *et al.*¹⁶²



3-(metoximetoxi)propanoato de metilo 135a. El 3-hidroxiopropanoato de metilo **134** (5 g, 48.1 mmoles) fue disuelto en dimetoximetano (52.5 mL, 592.8 mmoles) y a esta solución se le agregó LiBr (833.5 mg, 9.6 mmoles) y TsOH (830 mg, 4.81 mmoles,), dejando la mezcla con agitación durante 12 horas. A la reacción se le adicionó salmuera (100 mL) y se extrajo con AcOEt (150 mL). La fase orgánica se secó con MgSO_4 y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. Se obtuvieron 6.05 g del

¹⁶² Jakobsche C. E.; Choudhary A.; Miller S.J.; Raines R.T. (2010). $n \rightarrow \pi^*$ Interaction and $n(\pi)$ Pauli Repulsion Are Antagonistic for Protein Stability. *J. Am. Chem. Soc.*, 132(19): 6651-6653.

hidroxiéster protegido **135a** (85%) como un líquido amarillo, el cual fue usado directamente en la siguiente reacción de hidrólisis.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 4.56 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.58 (t, J = 6.2 Hz, 2H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 172.3, 98.3, 61.6, 50.4, 50.2, 34.0. **EM** (IE) m/z (%): 117 (M⁺-31, 7), 103 (10), 88 (14), 87 (19), 59 (17), 55 (25), 45 (100). Los datos coinciden con los publicados por Jakobsche *et al.*¹⁶²

3-(*terc*-butildimetilsililoxi)propanoato de metilo 135b.

El éster **134** (2 g, 19.2 mmoles), la Et₃N (4 mL, 29 mmoles) y el DMAP (5 mg, 1.9 mmoles) fueron disueltos en DCM (15 mL) bajo atmósfera inerte y posteriormente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Una disolución de TBDMSCl (3.3 g, 22.1 mmoles) disuelto en 5 mL de DCM fue adicionada lentamente y la mezcla de reacción fue permitida alcanzar t.a. durante toda la noche. A la mezcla de reacción se le adicionó agua y fue extraída con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con MgSO₄. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente (10:0 hasta 1:1), obteniéndose 3.4 g del hidroxiéster protegido **135b** (80%) como un aceite incoloro.

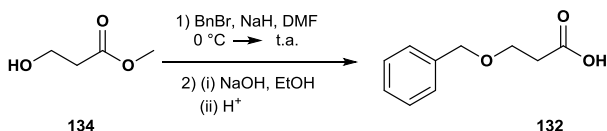
Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.53 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 172.0, 60.1, 50.6, 37.7, 26, 18.4, -6.2. **EM** (IE) m/z (%): 203 (M⁺-15, 1), 187 (4), 161 (22), 119 (12), 105 (14), 87 (100), 75 (33), 59 (43), 55 (41), 45 (19). Los datos coinciden con los publicados por Peng *et al.*¹⁶³

¹⁶³ Peng S.; McGinley C.M.; van der Donk W. (2004). Synthesis of Site-Specifically Labeled Arachidonic Acids as Mechanistic Probes for Prostaglandin H Synthase. *Org. Lett.*,6(3): 349-352.

3-(*terc*-butildifenilsililoxi)propanoato de metilo 135c.

Sobre una disolución del éster **134** (1 g, 9.62 mmoles) y el imidazol (1.3 g, 19.2 mmoles) en DCM (40 mL), bajo atmósfera inerte fue adicionado lentamente el TBDPSCI (2.9 mL, 11.1 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. La reacción se detuvo agregando solución de NH₄Cl (20 mL) y extrayendo con DCM (3 x 25 mL). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con MgSO₄. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente (10:0 hasta 1:1), obteniéndose 3.3 g del hidroxiester protegido **135c** (88%) como un aceite incoloro.

Datos espectroscópicos: ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.66-7.69 (m, 4H), 7.39-7.42 (m, 6H), 3.96 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.58 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.05 (s, 9H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 172.0, 135.8, 133.0, 129.7, 128.0, 60.3, 51.2, 37.3, 26.7, 19.2. **EM** (IE) *m/z* (%): 311 (M⁺-31, 1), 285 (5), 252 (92), 222 (100), 211 (24), 199 (14), 181 (37), 105 (39), 91 (30), 77 (20), 41 (31). Los datos coinciden con los publicados por Sano *et al.*¹⁶⁴



Ácido 3-benciloxipropanoico 132. A una solución del 3-hidroxipropanoato de metilo **134** (1g, 9.6 mmoles) en 15 mL de DMF a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se adicionó NaH (60% en aceite mineral, 576 mg, 14.4 mmoles) y después bromuro de bencilo (1.3 mL, 10.8 mmoles) y la mezcla de reacción se llevó a t.a. y con agitación durante 8 horas. La reacción se detuvo

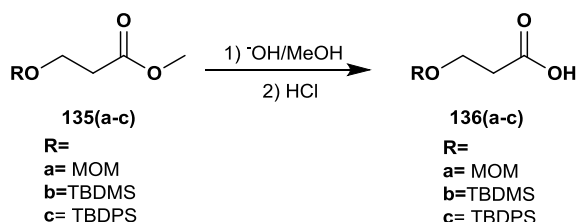
¹⁶⁴ Sano S.; Kuroda Y.; Saito K.; Ose Y.; Nagao Y. (2006). Tandem reduction-olefination of triethyl 2-acyl-2-fluoro-2-phosphonoacetates and a synthetic approach to Cbz-Gly-Ψ[(Z)-CF=C]-Gly dipeptide isostere. *Tetrahedron*, 62: 11881-11890.

agregando agua fría y extrayendo con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo fue usado directamente en la siguiente reacción de hidrólisis.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.56-7.27 (m, 5H), 4.70 (s, 2H), 4.59 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H). **EM** (IE) m/z (%): 161 (M⁺-33, 38), 132 (22), 107 (24), 91 (100), 79 (70), 77 (44), 65 (43), 55 (24), 51 (25).

El residuo de la reacción anterior fue disuelto en EtOH (14 mL) y se le adicionó una solución de NaOH 1 N (9.6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a t.a. El disolvente fue eliminado a presión reducida y el pH ajustado a 5 con HCl 1N. La mezcla se extrajo con AcOEt repetidas veces. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente (10:0 hasta 1:1), obteniéndose 400 mg del ácido **132** (23%, dos etapas) como un aceite incoloro, que posteriormente cristaliza como un sólido blanco (punto de fusión: 31–32 °C).

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 10 (s, 1H), 7.4 (s, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.73 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 6$ Hz, 2H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 177.0, 137.2, 128.2, 127.2, 75.4, 64.7, 36.5 **EM** (IE) m/z (%): 180 (M⁺, 4), 162 (0.7), 134 (2), 107 (100), 91 (92), 79 (57), 77 (39), 65 (37), 51 (23), 45 (16). Los datos coinciden con los publicados por Lerme *et al.*⁷³ (ver página 45).



Procedimiento general para la preparación de los ácidos 3-hidroxipropanoico protegidos 136a-c. A una disolución del sustrato disuelto en EtOH (0.7M), se le adicionó una solución de NaOH 1N (1 eq.) y la reacción se agitó durante 6 h a t.a. La mezcla de reacción se rotavaporó y se acidificó con HCl 10% hasta pH 5, luego se extrajo con DCM repetidas veces. Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con MgSO₄. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida. Los residuos fueron sometidos a cromatografía en columna empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente (10:0 hasta 5:5).

Ácido 3-(metoximetoxi)propanoico 136a. Partiendo de 2.0 g de **135a** (13.5 mmoles) se obtuvieron 0.82 g de **136a** (45%) como un aceite incoloro, después de su purificación por cromatografía en columna (sistema hexano-AcOEt 7:3).

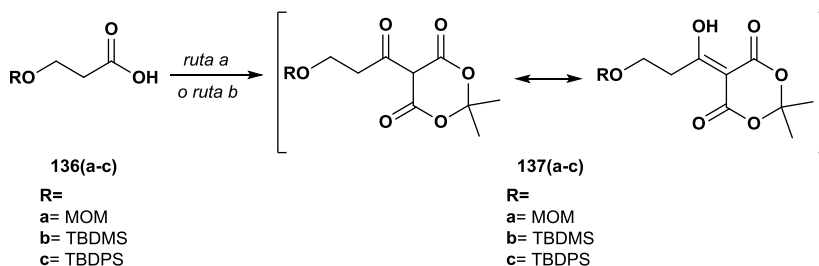
Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.60 (s, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.56 (t, *J*=6.2 Hz, 2H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 177.1, 97.3, 62.8, 54.8, 34.6. **EM** (IE) *m/z* (%): 134 (M⁺, 1), 103 (9), 89 (11), 73 (39), 61 (13), 55 (12), 45 (100). Los datos coinciden con los publicados por Jakobsche *et al.*¹⁶²

Ácido 3-(terc-butildimetilsililo)propanoico 136b. Partiendo de 2 g de **135b** (9.2 mmoles) se obtuvieron 1.12 g de **136b** (60%) como un aceite incoloro después de su purificación por cromatografía en columna (sistema hexano-AcOEt 8:2).

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.92 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 177.3, 58.9, 37.8, 25.9, 18.4, -5.3. **EM** (IE) m/z (%): 147 ($\text{M}^+ - 57$, 26), 105 (70), 75 (100), 57 (17), 41 (51). Los datos coinciden con los publicados por Qi *et al.*¹⁶⁵

Ácido 3-(*terc*-butildifenilsililo)propanoico 136c. Partiendo de 2 g de **135c** (5.9 mmoles) se obtuvieron 1.55 g de **136c** (80%) como un sólido blanco (punto de fusión: 95–96 °C) después de su purificación por cromatografía en columna (sistema hexano-AcOEt 9:1).

Datos espectroscópicos $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.64-7.73 (m, 4H), 7.35-7.46 (m, 6H), 3.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.05 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 178.2, 135.5, 133.6, 129.7, 126.7, 59.7, 37.6, 26.6, 19.1. **EM** (IE) m/z (%): 271 ($\text{M}^+ - 57$, 43), 241 (7), 199 (100), 193 (40), 139 (32), 91 (23), 77 (56), 41 (52). Los datos coinciden con los publicados por Sano *et al.*¹⁶⁴



Procedimiento general para la preparación de los derivados acilados del ácido de Meldrum protegidos 137a-c. Ruta a: A una disolución del ácido en DCM (1 M) bajo atmósfera inerte, se le adicionó cloruro de oxalilo $(\text{COCl})_2$ (2 eq.) y DMF seca en cantidad

¹⁶⁵ Qi J.; Blanden A.R.; Bane S.; Kingston D.G. (2011). Design, synthesis and biological evaluation of a simplified fluorescently labeled discodermolide as a molecular probe to study the binding of discodermolide to tubulin. *Bioorg. Med. Chem.*, 19: 5247–5254.

catalítica, observándose desprendimiento de gases. La mezcla de reacción se dejó 2h y luego se rotavaporó para eliminar el exceso de $(\text{COCl})_2$. Este residuo fue disuelto en DCM y adicionado, bajo atmósfera inerte y a 0 °C, a una disolución del ácido de Meldrum **121** (0.6M en DCM, 0.95 eq.) conteniendo 2 eq. de Et_3N . La mezcla de reacción se llevó a t.a. y se dejó con agitación durante 4 horas. Posteriormente se adicionó HCl 1N y se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y se secó con MgSO_4 . El disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna usando una mezcla hexano-AcOEt (8:2).

Ruta b: A una disolución del ácido en DCM (0.1 M) bajo atmósfera inerte, se le adicionó DMAP (1 eq.), DCC (1 eq.) y el ácido de Meldrum **121**. La mezcla de reacción se dejó con agitación a t.a. durante toda la noche y posteriormente se filtró. El filtrado fue concentrado a presión reducida y el residuo disuelto en AcOEt. La fase orgánica fue lavada con HCl 0.5 M, salmuera y secada con MgSO_4 . El disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna usando una mezcla hexano-AcOEt (8:2).

5-(3-metoximetoxi-propionil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona 137a. *Ruta b:* partiendo de 600 mg de **136a** (4.47 mmoles) se obtuvieron, 360.9 mg de **137a** (31%) como un líquido incoloro, después de su purificación por cromatografía.

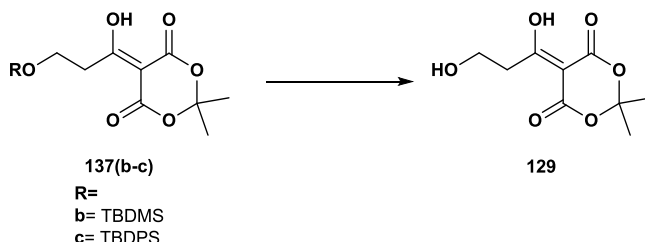
Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (300 Hz) δ : **137a**: 15.39 (sa, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.90 (t, $J= 6.1$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J= 6.1$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.71 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 195.2, 170.6, 160.3, 105.2, 96.4, 92.4, 63.3, 55.4, 36.3, 26.9 (2C). **EMAR** encontrada 259.0813 ($\text{M}^+\text{-H}$), calculada 259.0826.

5-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propionil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona **137 b.** *Ruta a*: partiendo de 600 mg de **136b** (2.94 mmoles) se obtuvieron 242.6 mg de **137a** (25%) como un líquido incoloro. *Ruta b*: usando 600 mg de **136b** se obtuvieron 271.7 mg de **137b** (28%).

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (300 Hz) δ : 15.28 (sa, 1H), 4.00 (t, $J= 6.1$ Hz, 2H), 3.32 ($J= 6.1$ Hz, 2H), 1.73 (s, 6H), 0.09 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 195.6, 170.6, 160.3, 105.4, 92.1, 60.1, 37.8, 27.0, 26.7, 18.4, -5.0. **EMAR** encontrada 331.1531 ($\text{M}^+\text{-H}$), calculada 331.1512.

5-[3-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-propionil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona **137c.** *Ruta a*: a partir de 600 mg de **136a** (1.83 mmoles) se obtuvieron 291.6 mg de **137a** (35%) como un líquido de color amarillo pálido. *Ruta b*: a partir de 600 mg de **136a** se obtuvieron 300 mg de **137a** (36%).

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (300 Hz) δ : 15.31 (sa, 1H), 7.65–7.62 (m, 4H), 7.41–7.37 (m, 6H), 4.06 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J= 6.0$ Hz, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.03 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 195.9, 170.6, 160.3, 135.7, 133.4, 129.9, 127.9, 104.9, 92.5, 60.5, 38.9, 26.9, 26.8, 19.3. **EMAR** encontrada 453.1741 ($\text{M}^+\text{-H}$), calculada 453.1812.



5-(3-hidroxiopropanoil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona 129.

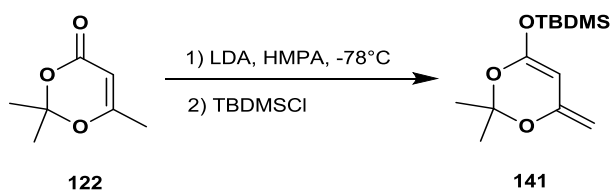
Desprotección con TBAF: a una disolución 0.25M del sustrato en THF, se adicionó bajo atmósfera inerte y a 0 °C, una disolución TBAF en THF 0.5 M (2 eq.). La mezcla de reacción alcanzó la t.a. y se mantuvo con agitación durante 2–3 h, monitorizando constantemente por CCF. La reacción se detuvo agregando solución de NH₄Cl y extrayendo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna usando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente. A partir de 300 mg de cada uno de los sustratos **137b** y **137c**, se obtuvieron 58.9 mg (30%) y 51.4 mg (36%) de **129** respectivamente.

Desprotección con HF·Pyr: una disolución 0.02 M del sustrato preparada en una mezcla THF:Pyr (4:1), fue puesta en un recipiente de plástico y enfriada a 0 °C para la adición lenta de 2.5 eq. de HF:Pyr (7:3). La mezcla de reacción alcanzó la t.a. y se dejó toda la noche. La reacción se detuvo agregando agua y AcOEt en igual cantidad, ajustando el pH hasta 6 con solución de K₂CO₃. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄ y el solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna usando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente. A partir de 300 mg de cada uno de los sustratos **137b** y **137c**, se obtuvieron 45.16 mg (23%) y 32.82 mg (23%) de **129** respectivamente.

Desprotección con H₂SiF₆: a una disolución 0.05 M del sustrato en CH₃CN en un recipiente de plástico, se adicionó gota a gota H₂SiF₆ al 35% (1.3 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a t.a. y se detuvo agregando AcOEt y lavando con solución de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna usando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente. A partir de 300 mg

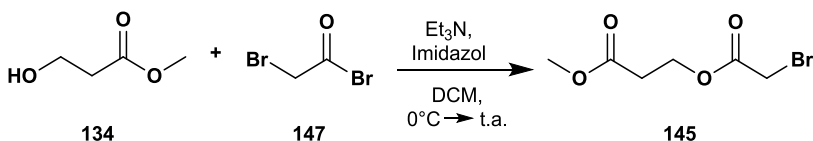
de cada uno de los sustratos **137b** y **137c** se obtuvieron 53.02 mg (27%) y 54.23 mg (38%) de **129** respectivamente.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 15.30 (sa, 1H), 3.67-4.07 (t, *J*= 6.2 Hz, 2H), 2.83-2.56 (t, *J*= 6.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 192.9, 161.3 (2C), 104.6, 92.0, 58.0, 38.4, 27.1 (2C). Los datos coinciden con los publicados por Lerme *et al.*⁷³ (ver página 60)



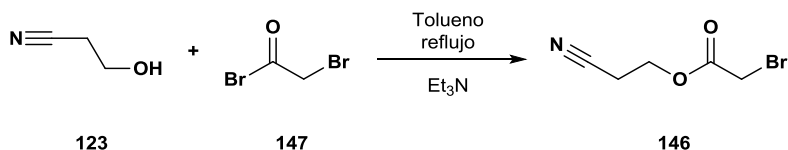
terc-butil-(2,2-dimetil-6-metilen-6H-[1,3]-dioxin-4-iloxi)-dimetil silano 141. 3.1 mL de diisopropilamina (22 mmoles) fueron disueltos bajo atmósfera inerte en THF (22 mL) y enfriados a 0 °C para adicionar lentamente 8.8 mL de *n*-BuLi (2.5 M, 22 mmoles). Esta disolución fue agitada por 30 minutos a esta temperatura y después enfriada a -78 °C. 4.2 mL de HMPA (24 mmoles) fueron adicionados lentamente y la mezcla de reacción se dejó a esta temperatura por 30 minutos más, observándose la formación de un precipitado de color blanco. A esta mezcla se adicionaron lentamente 2.6 mL de dioxinona **122** (20 mmoles) y se agitó 30 minutos a -78 °C. Posteriormente con ayuda de una cánula, se adicionó lentamente el TBDMSCl (3.3 g, 23.3 mmoles) disuelto en THF (12 mL), esta mezcla se dejó a -78 °C por 5 min y luego a t.a. por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con pentano frío (70 mL) y se lavó con agua fría (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna usando pentano, obteniéndose 3.12 g de **141** (60%) como un aceite incoloro.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.66 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 1.54 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 0.20 (s, 6H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 153.6, 151.7, 102.3, 84.7, 76.4, 25.8 (2C), 24.5, 18.0 (3C), -4.68 (2C). Los datos coinciden con los publicados para este compuesto **141** por Denmark *et al.*⁸³ (ver página 60)



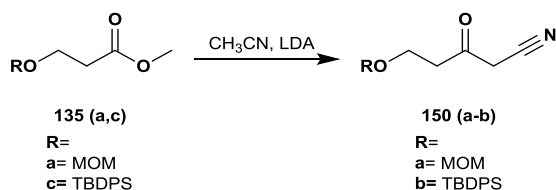
3-(2-bromo-acetoxi)propanoato de metilo 145. El hidroxi éster **134** (1g, 9.62 mmoles) se disolvió en DCM (30 mL) bajo atmósfera inerte. A esta disolución se le agregó Et₃N (1.5 mL, 10.6 mmoles) e imidazol (716.2 mg, 10.6 mmoles) y se enfrió a 0 °C para agregar gota a gota bromuro de bromoacetilo **147** (1.94 g, 840 µL, 9.62 mmoles). La reacción alcanzó la t.a. y se mantuvo a esta temperatura durante 5 h. La reacción se detuvo agregando más DCM (15 mL), lavando con solución de HCl 0.5 N (2x 15 mL), salmuera (25 mL) y se secó con MgSO₄. El disolvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente (10:0 hasta 1:1), obteniéndose 1.5 g del bromodiestéer **145** (70%) como un líquido de color amarillo pálido.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.43 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.68 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 170.8, 167.1, 61.6, 52.1, 33.5, 25.6. **EM** (IE) *m/z* (%): 194 (M⁺-29, 4), 123 (17), 121 (17), 103 (19), 93 (13), 87 (59), 59 (62), 55 (100), 42 (54).



Bromoacetato de 2-cianoetilo 146. Sobre el bromuro de bromoacetilo **147** (2.4 g, 1 mL, 11.8 mmoles) disuelto en tolueno (9.5 mL) se adicionó Et₃N (1.6 mL, 11.8 mmoles) y luego gota a gota el hidroxí nitrilo **123** (700 mg, 9.9 mmoles). La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 2 h. La reacción se detuvo agregando solución de NaHCO₃ (15 mL) y extrayendo con AcOEt (20 mL). La fase orgánica se lavó nuevamente con NaHCO₃, agua y salmuera. Posteriormente la fase orgánica fue secada con MgSO₄ y el disolvente eliminado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente, obteniéndose 1.9 g del bromo éster **146** (72%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.37 (t, *J*= 6.3 Hz 2H), 3.87 (s, 2H), 2.74 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 166.9, 116.4, 60.3, 25.1, 17.9. **EM (IE)** m/z (%): 175 (M⁺-15, 1), 173 (1), 153 (4), 151 (4), 123 (33), 121 (33), 95 (29), 93 (31), 68 (16), 54 (100), 42 (48), 41 (38).



Procedimiento general para la preparación de los 5-hidroxi-3-oxo-pentanonitrilo protegidos 150a-b. Una disolución de diisopropilamina en THF (0.5 M, 1.3 eq.), bajo atmósfera inerte fue enfriada a -78 °C para adicionar lentamente *n*-BuLi (2.5 M, 1.3

eq.). La mezcla se dejó a esta temperatura durante 1 h, luego se adicionó lentamente CH_3CN (1.4 eq.) y se continuó a -78°C durante 1 h adicional. Posteriormente se adicionó gota a gota una disolución del sustrato en THF (0.4 M, 1 eq.) y la mezcla de reacción se llevó a -45°C y se dejó a esta temperatura durante 2h. La reacción se detuvo ajustando el pH hasta 7 con solución de HCl 1N y extrayendo con AcOEt (x2). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , el disolvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente.

5-(metoximetoxi)-3-oxo-pentanonitrilo 150a. A partir de 500 mg de **135a** se obtuvieron 196.3 mg de **150a** (37%) como un líquido incoloro.

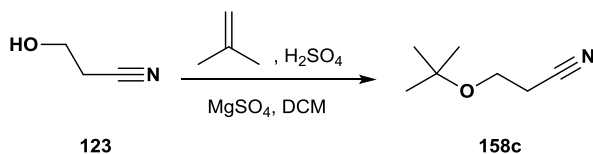
Datos espectroscópicos: **$^1\text{H-RMN}$** (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.60 (s, 2H), 3.83 (t, $J= 5.8$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.84 (t, $J= 5.8$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C-RMN}$** (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 196.2, 113.6, 96.8, 62.5, 55.6, 42.3, 32.9. **EM (IE)** m/z (%): 117 (M^+-40 , 7), 103 (11), 87 (19), 71 (6), 59 (17), 55 (34), 45 (100).

5-(terc-butildifenilsilaniloxi)-3-oxo-pentanonitrilo 150b. A partir de 500 mg de **135c** se obtuvieron 179.6 mg de **150b** (35%) como un líquido incoloro.

Datos espectroscópicos: **$^1\text{H-RMN}$** (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.66-7.63 (m, 4H), 7.46-7.39 (m, 6H), 3.96 (t, $J= 5.9$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.76 (t, $J= 5.9$ Hz, 2H), 1.05 (s, 9H). **$^{13}\text{C-RMN}$** (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 196.4, 135.6, 132.9, 130.1, 128.0, 113.7, 59.52, 44.8, 33.0, 26.9, 19.2. **EM (IE)** m/z (%): 311 (M^+-40 , 2), 285 (49), 252 (100), 222 (96), 213 (79), 181 (53), 153 (25), 135 (24), 105 (61), 91 (43), 77 (37), 41 (33).

mmoles), la reacción se llevó a t.a. y se dejó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con disolución de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con MgSO_4 y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano- Et_2O (9:1 hasta 7:3), obteniéndose 1.3 g del hidroxinitrilo protegido **158b** (60 %) como un líquido incoloro.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.64 (t, $J=3.5$ Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H); 3.62 (dt, $J=6.4$, 10.0 Hz, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.60 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.82-1.48 (m, 6H). **EM** (IE) m/z (%): 155 (M^+ , 1), 137 (3), 126 (8), 110 (10), 85 (72), 67 (15), 56 (100), 54 (85), 41 (91). Los datos coinciden con los publicados por De la Torre *et al.*¹⁶⁷

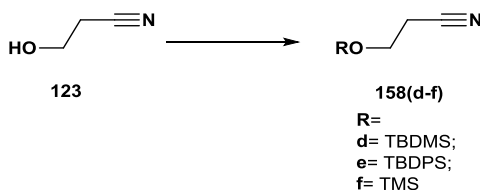


3-*tert*-butoxi-propanonitrilo 158c. A una disolución del hidroxinitrilo **123** (5 g, 70.4 mmol) en DCM (45 mL) se adicionó MgSO_4 (8.70 g, 72.5 mmoles) y H_2SO_4 concentrado (1.17 mL, 2.1 g, 21.3 mmoles). La mezcla se enfrió a -20 °C y se mantuvo en agitación a esta temperatura durante 10 minutos. Posteriormente, se adicionó con una jeringa previamente enfriada a -20 °C el isobuteno (13.5 mL, 150 mmoles) a esta misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó a -20 °C durante 15 minutos y luego se llevó a la temperatura ambiente, dejándola durante toda la noche. La reacción se detuvo filtrando y lavando con agua, disolución de NaHCO_3 y salmuera, se secó con MgSO_4 y el disolvente se eliminó a

¹⁶⁷ De la Torre A.; Lee Y.Y.; Massoni A.; Guy A.; Bultel-Poncé V.; Durand T.; Oger C.; Chung-Yung Lee J.; Galano J.-M. (2015). Total Syntheses and *In Vivo* Quantitation of Novel Neurofuran and Dihomo-isofuran Derived from Docosahexaenoic Acid and Adrenic Acid. *Chem. Eur. J.*, 21: 2442–2446.

presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna, empleando una mezcla hexano-AcOEt (9:1), obteniéndose 5.36 g de **158c** como un líquido incoloro.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.58 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.53 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 9H). **EM** (IE) *m/z* (%): 112 (M⁺-15, 93), 84 (31), 59 (100), 57 (96), 54 (36), 43 (58), 41 (13). Los datos coinciden con los publicados por Nadeau *et al.*¹⁶⁸



Procedimiento general para la preparación de los derivados 3-(alquilsilaniloxy)propanonitrilo 158d-f. A una disolución del hidroxinitrilo **123** en DCM (0.35 M) bajo atmósfera inerte, se le adicionó imidazol (2 eq.) y luego se enfrió a 0 °C para la adición del respectivo cloruro de alquilsilano (1.2 eq.). La reacción se llevó a t.a. y se dejó varias horas, monitorizando constantemente por CCD. La reacción se detuvo agregando disolución de NH₄Cl y extrayendo con más DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente (10:1 hasta 1:1).

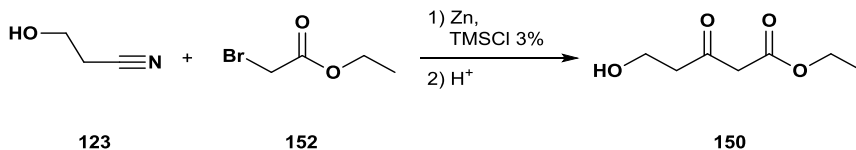
3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-propanonitrilo 158d. Partiendo de 2.5 g de **123**, se obtuvieron 6.1 g de **123d** (94%) como un líquido de color amarillo pálido, después de su

¹⁶⁸ Nadeau F.; Sindta M.; Oget N. (2015). Free-solvent Michael addition of glycerol to acrylic compounds. *New J. Chem.*, 39: 9155-9161.

purificación. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.84 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). **EM** (IE) m/z (%): 185 (M^+ , 1), 170 (9), 143 (8), 128 (84), 98 (100), 89 (15), 73 (46), 58 (40), 43 (43), 41 (55). Los datos coinciden con los publicados por Lambert *et al.*¹⁶⁹

3-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-propanonitrilo 158e. A partir de 2 g de **123** se obtuvieron 7.83 g de **158e** (90%) como un aceite incoloro, usado sin purificación en la siguiente reacción. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.70-7.66 (m, 4H), 7.48-7.38 (m, 6H), 3.85 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.08 (s, 9H). **EM** (IE) m/z (%): 309 (M^+ , 1), 294 (3), 267 (9), 252 (100), 222 (32), 211 (40), 199 (25), 161 (59), 155 (15), 105 (73), 91 (37), 77 (28), 45 (22), 41 (23) Los datos coinciden con los publicados por Keck *et al.*¹⁷⁰

3-(trimetilsilaniloxi)-propanonitrilo 158f. Partiendo de 2 g de **123** se obtuvieron 3.5 g de **158f** (87%) como un líquido de color amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.81 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 0.15 (s, 9H). **EM** (IE) m/z (%): 142 (M^+-1 , 1), 128 (94), 103 (10), 98 (100), 73 (47), 59 (12), 43 (44). Los datos coinciden con los publicados por Imi *et al.*¹⁷¹



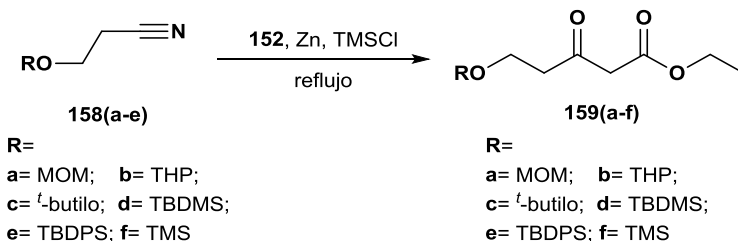
¹⁶⁹ Lambert K.M., Bobbitt J.M.; Eldirany S.A.; Kissane L.E.; Sheridan R.K.; Stempel Z.D.; Sternberg F.H.; Bailey W.F. (2016). Metal-Free Oxidation of Primary Amines to Nitriles through Coupled Catalytic Cycles. *Chem. Eur. J.*, 22: 5156–5159.

¹⁷⁰ Keck G.E.; Covell J.A.; Schiff T.; Yu T. (2002). Pyran Annulation: Asymmetric Synthesis of 2,6-Disubstituted-4-methylene Tetrahydropyrans. *Org. Lett.*, 4(7): 1189–1192.

¹⁷¹ Imi K.; Yanagihara N.; Utimoto K. (1987). Reaction of Cyanotrimethylsilane with Oxiranes. Effects of Catalysts or Mediators on Regioselectivity and Ambident Character. *J. Org. Chem.*, 52: 1013–1016.

5-hidroxi-3-oxo-pentanoato de etilo 150. A 4.6 g de zinc (70.4 mmoles) suspendidos en 22 mL de THF, bajo atmósfera inerte, se adicionó TMSCl (0.13 mL, 0.423 mmoles) disuelto en THF (0.2 mL) y se sometió a reflujo durante 25 minutos. A esta suspensión de zinc, se agregó el nitrilo **123** (1 g, 14.1 mmoles) y el bromuro **152** (4.64 g, 3 mL, 27.8 mmoles.), ambos disueltos en THF, de manera simultánea y con adición lenta. Después de la adición de los reactivos, la mezcla de reacción se reflujo durante 6h aproximadamente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionó solución de HCl 1N hasta pH 2. Se eliminó el THF a presión reducida y la mezcla resultante se diluyó con DCM. La fase acuosa se lavó con DCM y las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con agua y salmuera. Se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente (7:3 hasta 1:1), obteniéndose 0.722 g de **150** (32%) como un líquido de color amarillo pálido.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (300 Hz) δ : 4.2 (c, 2H), 3.91 (sa, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.81 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 2H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 203.5, 167.1, 61.7, 57.7, 49.8, 45.1, 14.2. **EM** (IE) m/z (%): 160 (M⁺, 1), 159 (8), 143 (6), 115 (8), 113 (7), 98 (6), 87 (10), 71 (5), 69 (5), 55 (23), 45 (100). **EMAR** encontrada 159.0656 (M⁺-H), calculada 159.0736.



*Procedimiento general para la preparación de los 5-hidroxi-3-oxopentanoato de etilo protegidos 159a-b.*⁹⁴ Al zinc (4.9 eq.) suspendido en THF (1 mmol Zn/0.311 mL) bajo atmósfera inerte, se adicionó TMSCl (3% mol en THF, 1mg/1 mL) y esta mezcla se refluó durante 25 minutos. Sobre esta suspensión de zinc activado, se agregó el nitrilo (1 eq.) y el bromuro (1.97 eq.), ambos disueltos en THF, de manera simultánea y con adición lenta. Después de la adición de los reactivos, la mezcla de reacción se refluó nuevamente durante 6h aproximadamente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionó solución de HCl 3N hasta pH 2. Se eliminó el THF a presión reducida y la mezcla resultante se diluyó con DCM. La fase acuosa se lavó con DCM y las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente (9:1 hasta 1:1).

5-metoximetoxi-3-oxopentanoato de etilo 159a. A partir de 3 g de **158a** se obtuvieron 4.36 g de **159a** (82%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.60 (s, 2H), 4.19 (c, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.81 (t, *J*= 6.1 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.82 (t, *J*= 6.1 Hz, 2H), 1.27 (t, *J*= 7.1 Hz, 2H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201.2, 167.0, 96.7, 62.5, 61.5, 55.4, 49.9, 43, 14.2. **EM** (IE) *m/z* (%): 204 (M⁺, 1), 188 (1), 172 (2), 158 (4), 143 (28), 128 (15), 114 (9), 96 (35), 83 (8), 69 (38), 54 (19), 435 (100). **EMAR** encontrada 205.1062 (M⁺+H), calculada 205.1031.

3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pentanoato de etilo 159b. A partir de 1 g de **158b** se obtuvieron 803 mg de **159b** (51%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.59 (t, *J*= 3.4 Hz, 1H), 4.17 (c, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.99-3.77 (m, 2H), 3.66 (t,

$J= 6.1$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.79 (t, $J= 6.1$ Hz, 2H), 1.79-1.48 (m, 6H), 1.23 (t, $J= 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 201.5, 167.2, 99.2, 66.2, 62.5, 62.4, 49.9, 43.2, 30.6, 25.5, 19.6, 14.12. **EM** (IE) m/z (%): 244 (M^+ , 1), 214 (0.1), 170 (9), 143 (96), 124 (15), 114 (53), 96 (47), 85 (100), 69 (61), 57 (39), 41 (81).

5-*terc*-butoxi-3-oxopentanoato de etilo 159c.⁹⁵ A partir de 1.5 g de **158a** se obtuvieron 1.76 g de **159c** (69%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.1 (c, $J= 6.5$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J= 6.3$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.72 (t, $J= 6.3$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J= 6.5$ Hz, 3H), 1.17 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 201.2, 167.1, 79.2, 62.1, 60.5, 48.2, 45.1, 29.5 (3C), 14.1. **EM** (IE) m/z (%): 201 (M^+-15 , 2), 183 (2), 159 (31), 143 (37), 115 (63), 87 (32), 57 (100), 43 (86).

5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-oxopentanoato de etilo 159d. A partir de 2 g de **158d** se obtuvieron 2.2 g de **159d** (75%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.19 (c, $J= 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J= 6.2$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.72 (t, $J= 6.2$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J= 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 202.1, 164.2, 61.4, 58.8, 50.3, 45.9, 30.3, 25.9 (3C), 18.3, 14.2, -5.40. **EM** (IE) m/z (%): 274 (M^+ , 1), 228 (12), 216 (65), 188 (12), 170 (98), 128 (16), 96 (33), 75 (100), 57 (17), 41 (32).

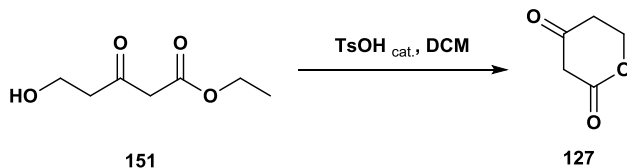
5-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-3-oxopentanoato de etilo 159e. A partir de 2 g de **158e** se obtuvieron 2.06 g de **159e** (80%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.69-7.54 (m, 4H), 7.46-7.31 (m, 6H), 4.12 (c, $J= 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J= 5.7$ Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.33 (t, $J= 5.7$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J= 7.1$ Hz,

3H), 1.05 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 202.5, 164.8, 135.6 (2C), 132.9 (4C), 130.1 (2C), 128.0 (4C), 61.4, 59.5, 45.9, 44.8, 33.0, 25.9 (3C), 14.2. **EM** (IE) m/z (%): 294 (M^+ -104, 10), 252 (100), 222 (83), 199 (23), 181 (43), 105 (41), 91 (23), 77 (13), 53 (13), 45 (14).

5-(trimetil-silaniloxi)-3-oxopentanoato de etilo 159f. A partir de 1.5 g de **158f** se obtuvieron 0.97 g de **159f** (40%) como un líquido de color amarillo.

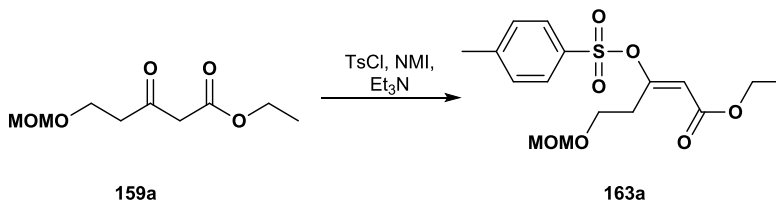
Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.6 (c, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.81 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.36 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 0.15 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 202.4, 164.5, 60.7, 59.3, 49.9, 42.8, 14.05, 0.2 (3C). **EM** (IE) m/z (%): 232 (M^+ , 1), 217 (12), 187 (15), 171 (16), 159 (21), 143 (42), 127 (9), 103 (31), 75 (100), 55 (71), 45 (39).



3-oxopentán-5-olido 127. El sustrato **151** (750 mg, 4.7 mmoles) fue disuelto en DCM 12 mL y a esta disolución se le agregó TsOH (0.24 mmoles, 40 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a t.a. y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente, obteniéndose 348.3 mg de **127** (65%), como un sólido blanco (punto de fusión: 63–65 °C).

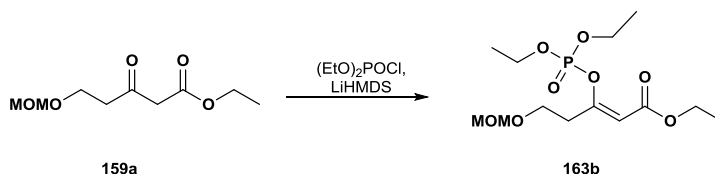
Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.60 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.72 (t, $J=5.9$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 209, 168.3, 62, 48.3, 45. **EM** (IE) m/z (%): 114

(M⁺, 11), 86 (4), 70 (6), 55 (58), 42 (100). Los datos coinciden con los publicados por Lerme *et al.*⁷³ (ver página 39).



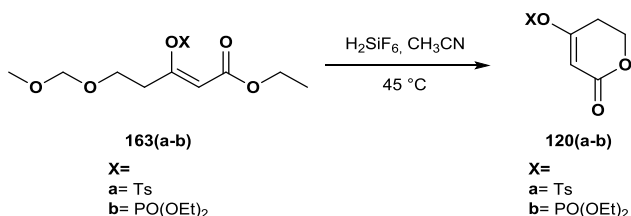
(E)-5-metoximetoxi-3-(toluen-4-sulfoniloxi)-pent-2-enoato de etilo 163a. A 2 g (9.8 mmoles) del sustrato **159a** disueltos en THF (14 mL) se le adicionaron bajo atmósfera inerte, 2.1 mL de Et₃N (1.5 g, 14.7 mmoles) y 1.2 mL de NMI (1.2 g, 14.7 mmoles). La mezcla de reacción se dejó a t.a. por 30 min, posteriormente se adicionó de manera lenta el TsCl (2.8 g, 14.7 mmoles) disuelto en THF (14 mL) y se dejó durante 5h. La reacción se detuvo eliminando el THF bajo presión reducida, luego se adicionó agua y se extrajo con AcOEt (x2). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con HCl 1N y salmuera, y se secaron con MgSO₄, luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla hexano-AcOEt 7:3, obteniéndose 3.16 g (90%) de **163a** como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.82 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.14 (c, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.63 (t, *J*= 6.5 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.02 (t, *J*= 6.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.25 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 165.2, 162.6, 145.9, 133, 130.1 (2C), 128.4 (2C), 111.8, 96.3, 63.7, 60.7, 55.3, 32.2, 21.8, 14.2. **EM** (IE) *m/z* (%): 341 (M⁺-17, 1), 327 (7), 313 (1), 173 (8), 155 (21), 142 (9), 115 (7), 91 (58), 65 (16), 55 (13), 45 (100). **EMAR** encontrada 359.1156 (M⁺⁺H), calculada 359.1120.



(Z)-3-((dietoxifosforil)oxi)-5-(metoximetoxi)-pent-2-enoato de etilo 163b. Sobre una disolución del sustrato **159a** (2g, 9.8 mmoles) en Et₂O (30 mL), bajo atmósfera inerte y a 0 °C, se adicionó lentamente la solución de LiHMDS 1M (11.3 mL) y la mezcla de reacción se dejó durante 20 minutos a esta temperatura. Posteriormente se adicionó de manera lenta el (EtO)₂P(O)Cl (2 mL, 14 mmoles) y la reacción se llevó a t.a. durante 4 horas. La reacción se detuvo agregando disolución de NH₄Cl y extrayendo con Et₂O (x3). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera y fueron secadas con MgSO₄, luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla hexano-AcOEt 1:1, obteniéndose 2.33 g (70%) de **163b** como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.93 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.22–4.14 (m, 6H), 3.75 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.13 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H), 1.37 (m, 6H), 1.26 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 165.9, 163.3 (d, ²*J*_{P,C}= 9.2 Hz), 106.9 (d, ³*J*_{P,C}= 3.0 Hz), 96.2, 64.9 (d, ²*J*_{P,C}= 6.2 Hz, 2C), 64.1 (2C), 60.2, 55.2, 32.3 (d, ³*J*_{P,C}= 6.0 Hz), 16.1 (d, ³*J*_{P,C}= 6.8 Hz, 2C), 14.2. **EM** (IE) *m/z* (%): 310 (M⁺-30, 3), 295 (10), 278 (11), 249 (13), 206 (10.4), 155 (65), 141 (18), 127 (51), 113 (25), 99 (67), 81 (31), 69 (19), 55 (17), 45 (100). **EMAR** encontrada 341.1357 (M⁺+H), calculada 341.1321.



Procedimiento general para la preparación de los derivados enol tosilato y enol fosfato 120a-b. A una disolución 0.5 M del sustrato en CH₃CN, en un recipiente de plástico, se adicionó H₂SiF₆ 35% (0.3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 3 horas y posteriormente se enfría y se seca con MgSO₄, para eliminar el solvente a presión reducida.

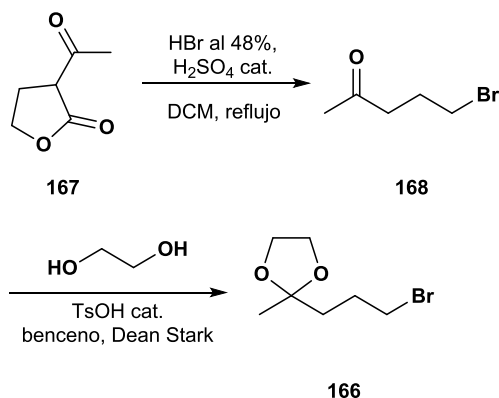
4-metilbencenosulfonato de 6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo 120a. Partiendo de 2 g de **163a** se obtuvieron por recristalización desde AcOEt, 1.35 g de **120a** (90%) como un sólido incoloro (punto de fusión: 69–70 °C).

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.82 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.34 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.59 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 164.2, 162.9, 146.8, 131.9, 130.4 (2C), 128.4 (2C), 106.7, 64.7, 27.4, 21.9. **EM** (IE) *m/z* (%): 268 (M⁺, 1), 155 (46), 91 (100), 65 (28), 41 (9). **EMAR** encontrada 269.0479 (M⁺+H), calculada 269.0439.

Dietil-(6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-fosfato 120b. Partiendo de 2 g de **163b** se obtuvieron por purificación con cromatografía en columna (hexano–AcOEt 1:1), 0.96 g de **120b** (65%).

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.83 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 4.41 (t, *J*= 6.4 Hz, 2H), 4.30–4.17 (m, 4H), 2.70 (t, *J*= 6.4, 2H), 1.39 (td, *J*= 7.1, 1.0 Hz, 6H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 165.1, 164, 103.7 (d, ³*J*_{P,C}= 9.2 Hz), 65.5 (d, ²*J*_{P,C}= 6.1 Hz, 2C),

64.4, 27.6 (d, $^3J_{P,C}$ = 6.0 Hz), 16.2 (d, $^3J_{P,C}$ = 6.5 Hz, 2C). **EM** (IE) m/z (%): 250 (M^+ , 12), 204 (22), 176 (38), 155 (45), 127 (52), 99 (100), 81 (52), 66 (47), 52 (26), 42 (22). **EMAR** encontrada 251.0670 (M^++H), calculada 251.0640.



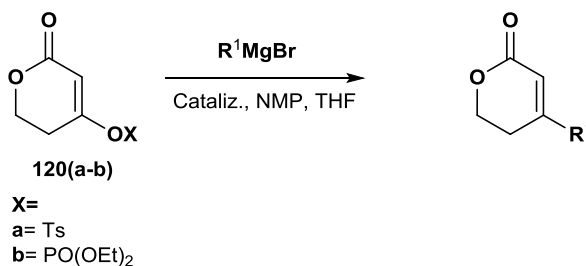
5-bromopentan-2-ona 168. A una disolución de 50 mL de **167** (59.5 g, 465 mmoles) en 260 mL de DCM, se le adicionó 5 gotas de H_2SO_4 concentrado, seguido de 76 mL de HBr 48% (54.2 g, 670 mmoles). La mezcla de reacción bifásica, se sometió a agitación vigorosa y a reflujo durante 15 horas. La reacción se detuvo enfriando y lavando con disolución de NaHCO_3 (x3), agua (x3) y salmuera, después la fase orgánica se secó con MgSO_4 , eliminando el disolvente a presión reducida para obtener 61 g de **168** (80%), el cual según CG-MS y $^1\text{H-RMN}$ pudo ser usado sin purificar en la siguiente reacción.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.46 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (m, 2H). **EM** (IE) m/z (%): 164 (M^+ , 3), 151 (2), 149 (2), 123 (2), 121 (2),

85 (13), 58 (86), 43 (100). Los datos coinciden con los publicados por Miller *et al.*¹⁷²

2-(3-bromopropil)-2-metil-1,3-dioxolano 166. Los 61 g del sustrato **168** (372 mmoles) se disolvieron en 250 mL de benceno y se les adicionó TsOH (5% mmol, 3.4 g) y etilenglicol (1115 mmoles, 69.2 g, 62.3 mL). La mezcla de reacción se reflujo utilizando un aparato de Dean–Stark y se calentó a 100 °C durante 8 h, se dejó enfriar y se lavó con disolución de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 69.9 g de **166** (90%) después de destilación a vacío (10⁻¹ atm., 85 °C).

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.93 (m, 4H), 3.44 (t, *J*= 6.5 Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.3 (s, 3H). **EM** (IE) *m/z* (%): 209 (M⁺, 1), 195 (34), 193 (35), 151 (14), 149 (14), 123 (11), 121 (11), 99 (19), 87 (100), 43 (80), 41 (64). Los datos coinciden con los publicados por Unnikrishnan y Vatakencherry.¹⁷³



Procedimiento general para las reacciones de acoplamiento.

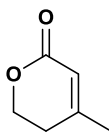
¹⁷² Miller D.J.; Yu F.; Knight D.W.; Allemann R.K. (2009). 6- and 14-Fluoro farnesyl diphosphate: mechanistic probes for the reaction catalysed by aristolochene synthase. *Org. Biomol. Chem.*, 7: 962–975.

¹⁷³ Unnikrishnan P.A.; Vatakencherry P.A. (1992). Syntheses of epi-β-Santalene, β-Santalene and an Isomer of β-Santalene with 4-Methyl-4-pentenyl Side Chain. *Synth. Commun.*, 22(22): 3159–3168.

1) Preparación de los reactivos de bromuros de alquilmagnesio: Bajo atmósfera inerte se adicionó sobre magnesio (1.5 eq.) suspendido en THF (1 mmol Mg/0.4 mL THF), el 5% en volumen de una disolución 1M del bromuro en THF y posteriormente se adicionó DIBAL-H 1M (0.02 eq. respecto al Mg), se esperó algunos minutos hasta evidenciar, mediante cambio de coloración y calentamiento, el comienzo de la reacción (formación magnesiano). Se dejó enfriar la reacción hasta t.a. y nuevamente se fue adicionando de manera controlada la disolución 1M del bromuro evitando un calentamiento fuerte de la mezcla de reacción (al evidenciar calentamiento se suspende la adición y se deja enfriar hasta t.a.). La mezcla de reacción se dejó a t.a. 20 minutos más.

2) Valoración de las disoluciones de reactivos de bromuro de alquilmagnesio: Para conocer la concentración y rendimiento en la preparación de estas disoluciones se utilizó la valoración con ácido benzoico a 0 °C, usando 4-(fenilazo)difenilamina como indicador. De manera general la preparación de estas disoluciones tuvieron un 70% de rendimiento.

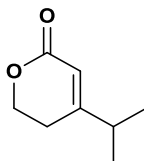
3) Reacciones de acoplamiento: A una disolución del sustrato en THF 1M, bajo atmósfera inerte, se adicionó el $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.03 eq.) y NMP (3 eq.), y se enfrió a 0 °C para la adición lenta de la disolución del alquilmagnesiano. La reacción se dejó a esta temperatura durante 30-60 minutos y posteriormente se detuvo agregando disolución de NH_4Cl y extrayendo con AcOEt (x 3). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO_4 . El disolvente a presión reducida y el residuo fue sometido a cromatografía empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente.



32

4-metil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona 32. Partiendo de 1 g de cada sustrato (3.73 mmoles de **120a** y 4 mmoles de **120b**) se obtuvieron 292 mg de **32** desde **120a** (70%) y 282.2 mg desde **120b** (63%), como un líquido de color amarillo pálido.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.82 (s, 1H), 4.37 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.37 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.0 (s, 3H). **EM** (IE) *m/z* (%): 112 (M⁺, 41), 82 (100), 67 (14), 54 (53), 44 (28), 41 (20). Los datos coinciden con los publicados por Gueldner *et al.*^{43d} (ver página 23).

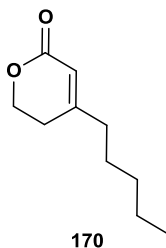


169

4-isopropil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona 169. Partiendo de 1 g de cada sustrato (3.73 mmoles de **120a** y 4 mmoles de **120b**) se obtuvieron 323 mg de **169** desde **120a** (62%) y 280 mg desde **120b** (50%), como un líquido incoloro.

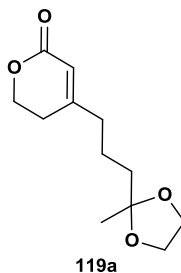
Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.8 (s, 1H), 4.35 (t, *J*= 6.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.38 (t, *J*= 6.5 Hz, 2H), 1.10 (d, *J*= 6 Hz, 6H). **EM** (IE) *m/z* (%): 140 (M⁺, 10), 125 (5), 110

(12), 95 (83), 81 (100), 67 (85), 53 (28), 41 (78). Los datos coinciden con los publicados por D'Annibale y Ciaralli.¹⁷⁴



4-pentil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona 170. Partiendo de 1 g de cada sustrato (3.73 mmoles de **120a** y 4 mmoles de **120b**) se obtuvieron 363.5 mg de **170** desde **120a** (58%) y 313.3 mg desde **120b** (50%), como un líquido de color amarillo pálido.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.78 (s, 1H), 4.36 (t, *J*= 6.2 Hz, 2H), 2.41 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 6H), 0.9 (t, *J*= 6.6 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 164.7, 160.6, 117.1, 66.0, 43.7, 32.53, 29.9, 28.0, 22.5, 14. **EM** (IE) *m/z* (%): 153 (M⁺-15, 7), 140 (10), 125 (4), 110 (3), 95 (6), 82 (17), 67 (8), 55 (10), 45 (100).

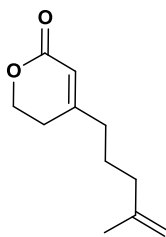


4-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2il)propil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona 119a. Partiendo de 4 g de **120a** (14.9 mmoles) se

¹⁷⁴ D'Annibale A.; Ciaralli L. (2007). Synthesis of Alkyl-Substituted Six-Membered Lactones through Ring-Closing Metathesis of Homoallyl Acrylates. An Easy Route to Pyran-2-ones, Constituents of Tobacco Flavor. *J. Org. Chem.*, 72(16): 6067-6074.

obtuvieron 2.36 g de **119a** (70%) como un líquido de color amarillo.

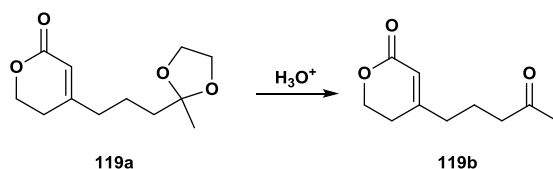
Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.82 (s, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.99–3.87 (m, 4H), 2.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.71–1.53 (m, 4H), 1.31 (s, 3H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 164.8, 161.3, 116.1, 109.7, 66.1, 64.9 (2C), 38.6, 36.7, 28.0, 23.9, 20.9. **EM** (IE) *m/z* (%): 211 (M⁺-15, 5), 99 (15), 87 (100), 55 (12), 43 (47). **EMAR** encontrada 227.1278 (M⁺⁺H), calculada 227.1239.



119c

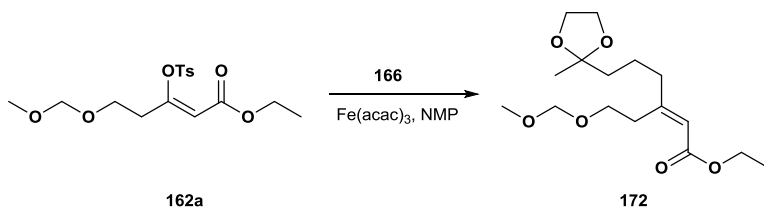
4-(4-metilpent-4-en-1-ilo)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona
119c. Partiendo de 2 g de **120a** (7.5 mmoles) se obtuvieron 0.74 g de **119a** (70%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.82 (s, 1H), 4.75 (sa, 1H), 4.68 (sa, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.69-1.58 (m, 2H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 164.8, 161.5, 144.7, 116.0, 110.9, 66.1, 37.1, 36.1, 28.1, 24.3, 22.4. **EM** (IE) *m/z* (%): 180 (M⁺, 2), 165 (6), 152 (13), 125 (94), 112 (40), 107 (35), 99 (34), 79 (66), 68 (59), 53 (66), 41 (100). **EMAR** encontrada 181.1289 (M⁺⁺H), calculada 181.1184.



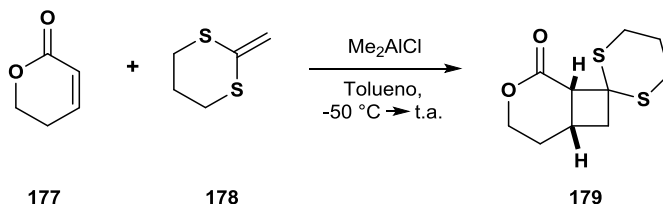
4-(4-oxopentil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona 119b. A una disolución de 1g de **119a** (3.93 mmoles) en 7 mL de acetona se adicionaron 3 mL de HCl 1N. La reacción se dejó a t.a. por 1 hora, luego se neutralizó con disolución de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla hexano-AcOEt 1:1, obteniéndose 0.62 g (75%) de **119b** como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (s, 1H), 4.36 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.79 (m, 2H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 207.8, 164.6, 161.0, 116, 65.9, 42.2, 35.6, 29.9, 28, 19.9. **EM** (IE) m/z (%): 182 (M⁺, 3), 164 (3), 125 (70), 112 (14), 79 (20), 58 (24), 43 (100). **EMAR** encontrada 183.1011 (M⁺+H), calculada 183.0982.



(Z)-3-(2-(metoximetoxi)etil)-6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo)hex-2-enoato de etilo 172. Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de acoplamiento, partiendo de 1 g de **162a** (2.8 mmoles), se obtuvieron 0.732 mg de **172** (83%) como un líquido de color amarillo.

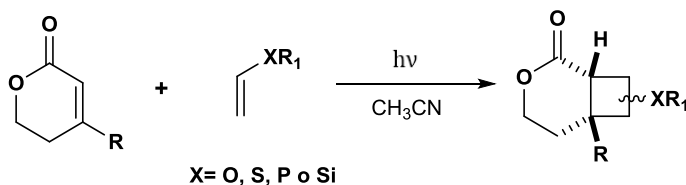
Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.71 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.74–1.64 (m, 2H), 1.64–1.49 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 165.9, 163.4, 163.3, 107.0, 96.3, 64.9, 64.8 (2C), 64.1, 60.2, 35.2, 32.4, 32.3, 16.1, 16.0, 14.3. **EM** (IE) m/z (%): 311 ($\text{M}^+ - 15$, 1), 295 (5), 278 (8), 234 (9), 155 (43), 127 (28), 99 (49), 79 (16), 45 (100).



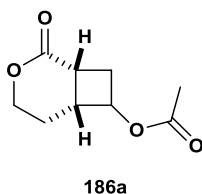
4-oxaespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,2'-[1,3]ditian]-5-ona 179. 200 mg de la lactona **177** (2.1 mmoles), fueron disueltos bajo atmósfera inerte en tolueno (30 mL) y esta disolución se enfrió a -50 °C para adicionar lentamente 0.57 mL de Et_2AlCl (1.8M, 1.02 mmoles). La reacción se dejó con agitación durante 15 minutos y luego se adicionaron 837.6 mg del ditionano **178** (6.3 mmoles) disueltos en tolueno (5 mL), se llevó a t.a. y se dejó durante 8h. La reacción se enfrió a 0 °C y se detuvo adicionando HCl 1N (15 mL) y diluyendo con tolueno. La fase acuosa se extrajo nuevamente con tolueno y las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con agua, salmuera y se secaron con MgSO_4 , se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla hexano-AcOEt 8:2, obteniéndose 362.3 mg (75%) de **179** como un líquido de color amarillo pálido.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.71 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.40 (dt, $J = 7.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.84 (d,

$J = 9.3$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J = 12, 12, 2.8$ Hz, 1H), 3.22 (ddd, $J = 12, 12, 2.0$ Hz 1H), 3.11 (m, 2H), 2.76 (da, $J = 14.3$, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.73 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168.8, 65.9, 55.3, 47.1, 38.6, 28.2, 27.8, 25.9, 25.3, 24.4. **EM** (IE) m/z (%): 230 (M^+ , 1), 132 (100), 99 (24), 85 (14), 74 (19), 68 (62), 58 (62), 41 (34).



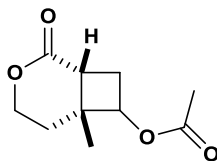
Procedimiento general para las reacciones de fotocicloación con sustratos tipo vinyl-OR, vinyl-SR, vinyl-P(O)R₃, vinyl-SiR₃. A una disolución 0.05 M del sustrato lactónico correspondiente en CH_3CN , se adicionó el sustrato vinyl-XR (5 eq.) y se irradió a 254 nm durante varias horas a t.a. Al finalizar la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente.



Acetato de 2-oxo-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-7-ilo 186a. A partir de 200 mg de la lactona **177** (2.1 mmoles) se obtuvieron, después de 38 h de irradiación, 231.8 mg de la mezcla de isómeros de **186a** (60%) como un líquido amarillo.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.80 (dd, $J = 13.2, 6.7$ Hz 1H), 4.44 (ddd, $J = 9.0, 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.25

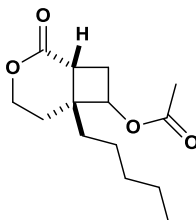
(ddd, $J = 9.0, 9.0, 3.0$ Hz 1H), 3.16 (ddd, $J = 12.0, 12.0, 3.0$ Hz 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 173.3, 170.6, 72.3, 66.8, 52.7, 42.8, 35.0, 28.5, 26.5. **EM** (IE) m/z (%): 159 ($\text{M}^+ - 28$, 1), 142 (7), 114 (30), 99 (21), 86 (14), 71 (13), 55 (27), 43 (100).



186b

Acetato de 2-oxo-6-metil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-7-ilo 186b. A partir de 500 mg de la lactona **32** (4.5 mmoles) se obtuvieron, después de 40 h de irradiación, 601 mg de la mezcla de isómeros de **186b** (68%) como un líquido amarillo.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.85 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.45 (ddd, $J = 11.5, 6.6, 3.4$ Hz, 1H), 4.28 (ddd, $J = 11.6, 8.0, 3.1$ Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.73 (ddd, $J = 14.7, 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 173.9, 170.8, 73.2, 66.9, 42.9, 37.8, 35.2, 28.6, 20.7, 20.5. **EM** (IE) m/z (%): 168 ($\text{M}^+ - 30$, 1), 128 (18), 113 (10), 95 (10), 82 (16), 68 (23), 55 (12), 43 (100).

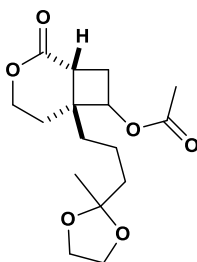


186c

Acetato de 2-oxo-6-pentil-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-7-ilo 186c. A partir de 500 mg de la lactona **169** (3 mmoles) se

obtuvieron, después de 40 h de irradiación, 601 mg de la mezcla de isómeros de **186c** (73%) como un líquido de color amarillo.

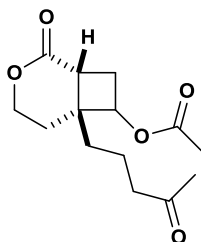
Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.90 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J*= 11.2, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.9 (ddd, *J*= 11.5, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 8H), 0.89 (t, *J*=5.7 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 173.9, 170.2, 75.2, 67.0, 44.2, 44.0, 36.4, 32.4, 32.3, 30.4, 24.4, 23.0, 21.2, 14.3. **EM** (IE) *m/z* (%): 226 (M⁺-28, 1), 113 (7), 96 (25), 81 (4), 67 (12), 55 (10), 43 (100).



186d

Acetato de 2-oxo-6-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil)-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-7-ilo 186d. A partir de 500 mg de la lactona **119a** (2.2 mmoles) se obtuvieron, después de 39 h de irradiación, 343 mg de la mezcla de isómeros de **186d** (50%) como un líquido de color amarillo.

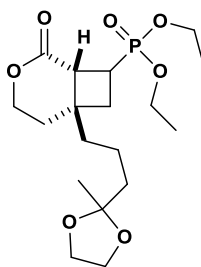
Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.80 (dd, *J*= 12, 6.6 Hz 1H), 4.57 (ddd, *J*= 12, 6.6, 3.1 Hz 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 285 (dd, *J*= 11.0, 6.0, 1H), 2.58 (dd, *J*= 9.4, 4.1 Hz 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H) 1.63-1.49 (m, 3H), 1.3 (s, 3H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 173.9, 170.7, 109.8, 72.8, 66.3, 64.8 (2C), 41.7, 40.8, 39.6, 36.2, 32.4, 28.4, 23.9, 20.9, 17.6. **EM** (IE) *m/z* (%): 297 (M⁺-15, 5), 227 (18), 183 (17), 165 (11), 99 (20), 87 (100), 55 (28), 43 (96).



186e

Acetato de 2-oxo-6-(4-oxopentil)-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-7-ilo 186e. Partiendo de 700 mg de la lactona **119b** (3.9 mmoles) se obtuvieron, después de 39 h de irradiación, 515.4 mg de la mezcla de isómeros de **186e** (50%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.93 (dd, *J*= 11.3, 6.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J*= 12, 6.6, 3.1 Hz 1H), 4.38-4.34 (ddd, *J*= 11.6, 8.0, 3.1 Hz, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H) 2.51-2.43 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.65-1.53 (m, 4H), 1.28-1.24 (m, 2H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 206.3, 173.5, 170.2, 75.6, 67.6, 44.2, 44.0, 43.7, 33.9, 32.3, 32.2, 30.5, 21.2, 18.3. **EM** (IE) *m/z* (%): 238 (M⁺-30, 1), 113 (15), 94 (25), 86 (4), 67 (12), 55 (10), 43 (100).

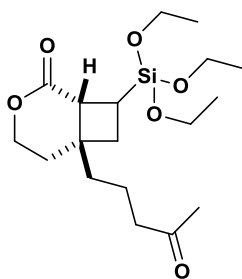


189

Dietilfosfato de (6-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-oxo-3-oxabicyclo[4.2.0]octanilo 189. Partiendo de 700 mg de la lactona **119a** (3.1 mmoles) se obtuvieron, después de 39 h de

irradiación, 750 mg de la mezcla de isómeros de **189** (62%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.57-4.47 (m, 1H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.17-3.99 (m, 4H), 3.89 (s, 4H), 3.10 (dd, $J = 21.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.72-2.54 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 3H), 1.52 (sa, 3H), 1.38-1.19 (m, 5H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171.4, 109.9, 66.2, 64.8 (2C), 62.8 (d, $^2J_{\text{P,C}} = 6.6$ Hz), 62.3 (d, $^2J_{\text{P,C}} = 6.6$ Hz), 42.4 (d, $^2J_{\text{P,C}} = 5.6$ Hz), 40.8, 39.4, 38.6 (d, $^3J_{\text{P,C}} = 11.6$ Hz), 32.2, 29.7 (d, $^2J_{\text{P,C}} = 5.7$ Hz), 28.7, 23.9, 18.1, 16.6 (d, $^3J_{\text{P,C}} = 3$ Hz), 16.5 (d, $^3J_{\text{P,C}} = 3$ Hz). **EM** (IE) m/z (%): 375 ($\text{M}^+ - 15, 2$), 165 (6), 109 (7), 87 (100), 43 (20).

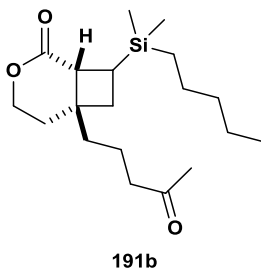


191a

6-(4-oxopentil)-8-(triethoxisilil)-3-oxabicyclo[4.2.0]octan-2-ona 191a. Partiendo de 600 mg de la lactona **119b** (3.3 mmoles) se obtuvieron, después de 25 h de irradiación, 552 mg de la mezcla de isómeros de **191a** (45%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.66 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.82 (m, 6H), 2.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.50-1.38 (2H), 1.23 (m, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 208.4, 173.3, 66.05, 58.9 (3C), 43.8, 42.3, 40.7, 39.4, 33.4, 30.1, 28.9, 18.4 (3C), 17.8, 15.3. **EM** (IE)

m/z (%):372 (M⁺, 2), 329 (13), 315 (17), 189 (15), 163 (38), 135 (31), 119 (44), 107 (45), 91 (43), 79 (100), 43 (99).



8-(dimetil(pentil)silil)-6-(4-oxopentil)-3-oxabicyclo

[4.2.0]octan-2-ona 191b. Partiendo de 600 mg de la lactona **119b** (3.3 mmoles) se obtuvieron, después de 25 h de irradiación, 446 mg de la mezcla de isómeros de **191b** (40%) como un líquido de color amarillo.

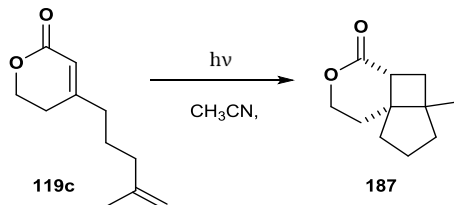
Datos espectroscópicos: **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.75-4.59 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.34-1.13 (sa, 8H), 0.92-0.78 (m, 3H), 0.56-0.42 (m, 2H), 0.04-0.01 (s, 6H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 208.2, 173.6, 65.9, 43.6, 43.4, 41.1, 38.9, 35.9, 32.4, 30.1, 29.7, 23.5, 22.4, 19.4, 17.7, 14.1, 13.5, -5.2, -5.4. **EM (IE)** m/z (%):323 (M⁺-15, 11), 267 (41), 185 (10), 129 (45), 75 (81), 59 (100), 43 (79).

195 (3), 125 (3), 99 (10), 87 (100), 55 (29), 43 (58). **EMAR** encontrada 255.1586 (M^+H), calculada 255.1552.

6-(4-oxopentil)-3-oxa-biciclo[4.2.0]octan-2-ona 118b.

Partiendo de 2 g de **119b** (11 mmoles) se obtuvieron 1.43 g de **118b** (62%) como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: **1H -RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 4.57 (ddd, $J = 12.4, 8.1, 3.6$ Hz, 1H), 4.43–4.34 (ddd, $J = 12.2, 7.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 10.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.54–2.36 (m, 3H), 2.16–2.10 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09–1.96 (m, 1H), 1.98–1.80 (m, 1H), 1.77–1.68 (m, 2H), 1.62–1.49 (m, 2H), 1.53–1.44 (m, 2H). **^{13}C -RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 208.4, 173.9, 66.3, 43.6, 41.7, 40.8, 39.7, 32.4, 30.2, 28.4, 19.7, 16.7. **EM** (IE) m/z (%): 210 (M^+ , 3), 182 (3), 125 (56), 95 (20), 79 (31), 55 (48), 43 (100). **EMAR** encontrada 211.1324 (M^+H), calculada 211.1289.

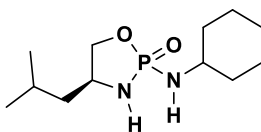


5a-metiloctahidro-4H-ciclopenta[2,3]ciclobuta[1,2-c]

piran-4-ona 187. A partir de 500 mg de **119c** (278 mmoles), después de 5 horas de irradiación se obtuvieron 350 mg de **187** (70%) como un sólido de color blanco (punto de fusión: 54–56 °C).

Datos espectroscópicos: **1H -RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 4.53–4.46 (m, 1H), 4.32–4.24 (m, 1H), 2.66–2.60 (dd, $J = 11$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 2.22 – 2.14 (dd, $J = 12.8$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 2.11–2.05 (m, 1H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 2H), 1.70–1.67 (m, 1H), 1.65–1.60 (m, 1H), 1.44–1.33 (m, 2H), 1.2–1.09 (m, 1H), 1.09 (s, 3H). **^{13}C -**

RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 175.2, 67.7, 48.4, 43.9, 41.9, 39.9, 36.8, 35.2, 29.5, 23.6, 23.2. **EM** (%): 180 (M^+ , 2), 165 (6), 152 (13), 125 (94), 112 (40), 107 (35), 99 (34), 79 (66), 68 (59), 53 (66), 41 (100). **EMAR** encontrada 181.1220 (M^+H), calculada 181.1184.



192

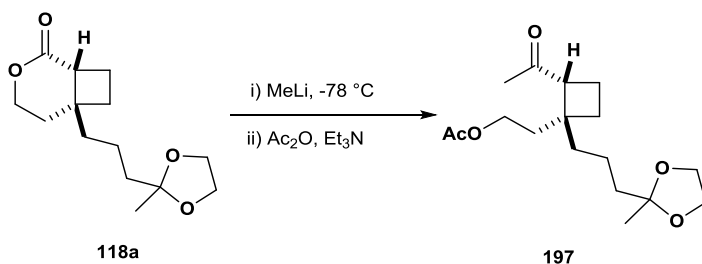
(4S)-2-(ciclohexilamino)-2-oxo-4-isobutil-1,3,2-

oxazafosfolidina 192. A una disolución de 0.56 mL mL de cloruro de fosforilo POCl_3 (6 mmoles, 0.92 g) en 37 mL de DCM, a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y bajo atmósfera inerte, se adicionaron lentamente 0.69 mL de ciclohexilamina (6 mmoles, 0.59 mg) disuelta en DCM (5 mL) y 0.96 mL de Et_3N (6.6 mmoles, 0.66 mg) disuelta en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se llevó a t.a. y se dejó en agitación durante 15 h, luego se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en Et_2O (20 mL) y se filtró. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y el disolvente fue eliminado a presión reducida.

El crudo obtenido fue disuelto en DCM (37 mL) bajo atmósfera inerte y enfriado a a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ para adicionar lentamente leucinol (6.0 mmoles, 0.7 g) disuelto en DCM (5 mL) y Et_3N (13.2 mmoles, 1.3 g, 1.9 mL) disuelta en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se llevó a t.a. y se dejó con agitación durante 15 h, luego se filtró y el el disolvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía en columna flash empleando una mezcla DCM:EtOH 97:3, obteniéndose 315 mg de **192**(20%) como un sólido de color blanco (punto de fusión: $142\text{--}144\text{ }^\circ\text{C}$).

Datos espectroscópicos: **^1H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.21 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.86 (m, 1H),

2.73 (m, 1H, NH), 2.65 (t, $J=9.9$ Hz, 1H, NH), 1.89 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 1.08 (m, 2H). 0.93 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 71.1 (d, $^2J_{\text{P,C}}=2.4$ Hz, CH_2), 52.9 (d, $^2J_{\text{P,C}}=8.9$ Hz, CH), 50.6, 44.5 (d, $^3J_{\text{P,C}}=4.3$ Hz, CH_2), 35.83 (d, $^3J_{\text{P,C}}=5.4$ Hz, CH_2), 35.70 (d, $^3J_{\text{P,C}}=4.8$ Hz, CH_2), 25.51 (2C), 25.32, 25.11, 23.03, 22.32. **EM** (%): 260 (M^+ , 7), 217 (52), 203 (26), 179 (19), 121 (17), 98 (100), 56 (50), 41 (38).

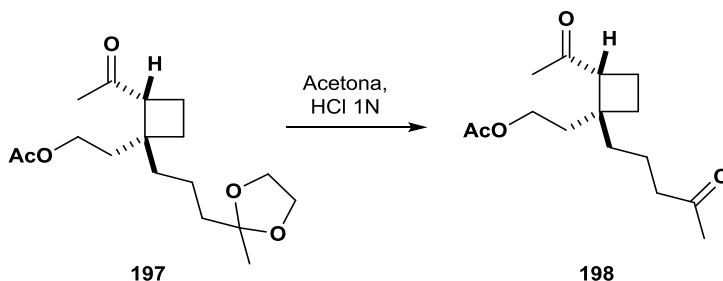


Acetato de 2-(2-acetil-1-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil)ciclobutil)etilo 197. Bajo una atmósfera inerte se disolvieron 700 mg de **118a** (2.76 mmol) en THF (20 mL), la mezcla se enfrió a -78 °C para adicionar 2.1 mL de una solución 1.6 M de metil litio (3.3 mmoles). La reacción se dejó a esta temperatura durante 3 horas. Pasado este tiempo se adicionó solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , para eliminar el solvente a presión reducida. El crudo de esta reacción fue usado inmediatamente en la siguiente reacción.

El crudo obtenido fue disuelto en DCM (10 mL) y sobre esta disolución se adicionó Et_3N (0.84g, 1.2 mL, 8.28 mmoles), Ac_2O (0.85 g, 0.8 mL, 8.3 mmoles) y DMAP (3.4 mg, 0.03 mmoles). La reacción se dejó durante 1 h. Se adicionó más DCM y se lavó con H_2O y solución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se secó con MgSO_4 , el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a purificación por cromatografía en columna,

empleando mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente (9:1 hasta 6:4), para obtener 465 mg de **197** (57%, dos etapas), como un líquido de color amarillo.

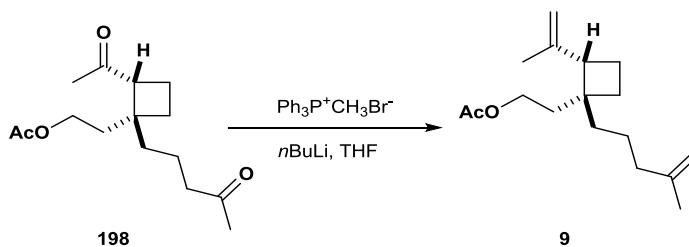
Datos espectroscópicos: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.0–3.94 (m, 6H), 3.08 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.33–2.23 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.79–1.72 (m, 4H), 1.69–1.64 (m, 2H), 1.60–1.53 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34–1.28 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 208.5, 170.9, 109.8, 64.6 (2C), 60.8, 53.6, 45.4, 40.0, 39.6, 31.5, 30.6, 28.5, 23.8, 20.9, 18.8, 16.8. **EM** (%): 297 ($\text{M}^+ - 15$, 1), 239 (1), 115 (5), 99 (9), 87 (100), 55 (15), 43 (60).



Acetato de 2-(2-acetil-1-(4-oxopentil)ciclobutil)etil **198**. 500 mg de **197** (1.6 mmoles) se disolvieron en acetona (4 mL) y a esta disolución se le adicionaron 1.6 mL de HCl 1N. La mezcla de reacción se dejó durante 1 h a t.a., posteriormente se neutralizó con solución de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con MgSO_4 y el solvente fue eliminado a presión reducida. El crudo fue sometido a cromatografía en columna con mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente (9:1 hasta 6:4), para obtener 279 mg de **198** (65%), como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.97–3.94 (m, 2H), 3.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.47 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.34–2.32 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85–1.83 (m, 1H), 1.79–1.77 (m, 1H), 1.76–1.74 (m, 2H), 1.67–1.64 (m, 1H), 1.64–

1.61 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 208.7, 208.3, 171.0, 60.7, 53.5, 45.2, 43.5, 39.1, 31.4, 30.6, 30.0, 28.4, 21.0, 18.4, 17.0. **EM** (%): 225 ($\text{M}^+ - 43$, 1), 208 (1), 150(7), 138 (7), 123 (26), 95 (45), 79 (23), 71 (23), 43 (100). Los datos coinciden con los publicados por Guerrero *et al.*⁶⁸ (ver página 44).



Acetato de 2-(2-isopropenil-1-(4'-metil-4'-pentenil)-ciclobutano]etilo 9. 1.63 g de bromuro de metilentrifenilfosfonio (6.51 mmoles) se disolvieron en THF (12 mL), la solución se enfrió a -78°C y se adicionó (gota a gota) *n*-BuLi (5.68 mmoles, 2.3 mL de solución 2.5 M en hexano), la reacción se dejó a esta temperatura durante 30 minutos y después a 0°C durante 15 minutos adicionales. Posteriormente se enfrió a -78°C y una solución de **198** (500 mg, 1.86 mmol) disueltos en 5 mL de THF fue adicionada lentamente. La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos más. Se adicionó solución saturada de NH_4Cl y se dejó la mezcla por 5 minutos. Posteriormente la mezcla se extrajo con tolueno (15 mL), lavando la fase orgánica con más solución de NH_4Cl y salmuera, y secándola con MgSO_4 . El solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna, empleando mezclas hexano-acetato de etilo (10:0 hasta 7:3), obteniéndose 320 mg de la feromona **9** como un líquido de color amarillo.

Datos espectroscópicos: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.88 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.03 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 1H),

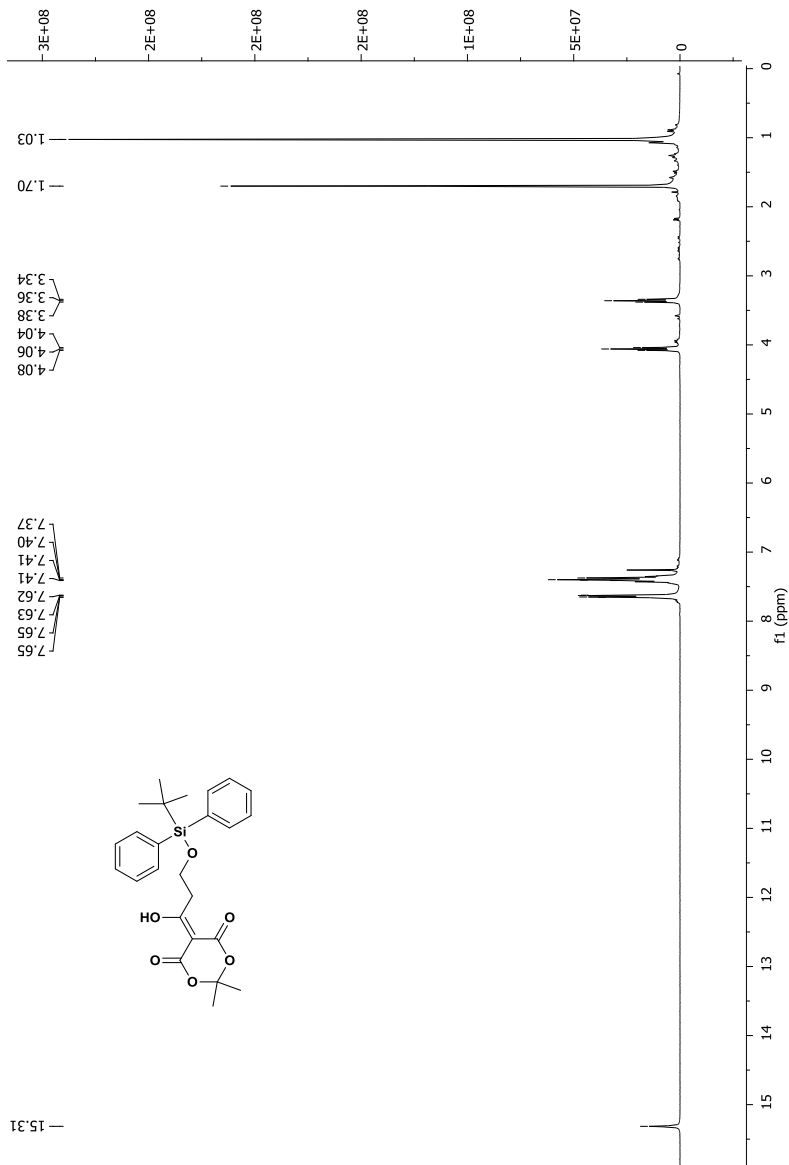
1.89-1.82 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 1H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75 MHz) δ: 171.3, 145.9, 145.2, 110.8, 110.2, 61.8, 49.2, 44.7, 39.9, 38.6, 31.6, 27.7, 24.0, 22.6, 22.5, 21.2, 19.4. **EM** (%): 204 (M⁺-60, 1), 189 (1), 121 (43), 107 (28), 93 (45), 79 (41), 68 (71), 43 (100). Los datos coinciden con los publicados por Guerrero *et al.*⁶⁸ (ver página 44).

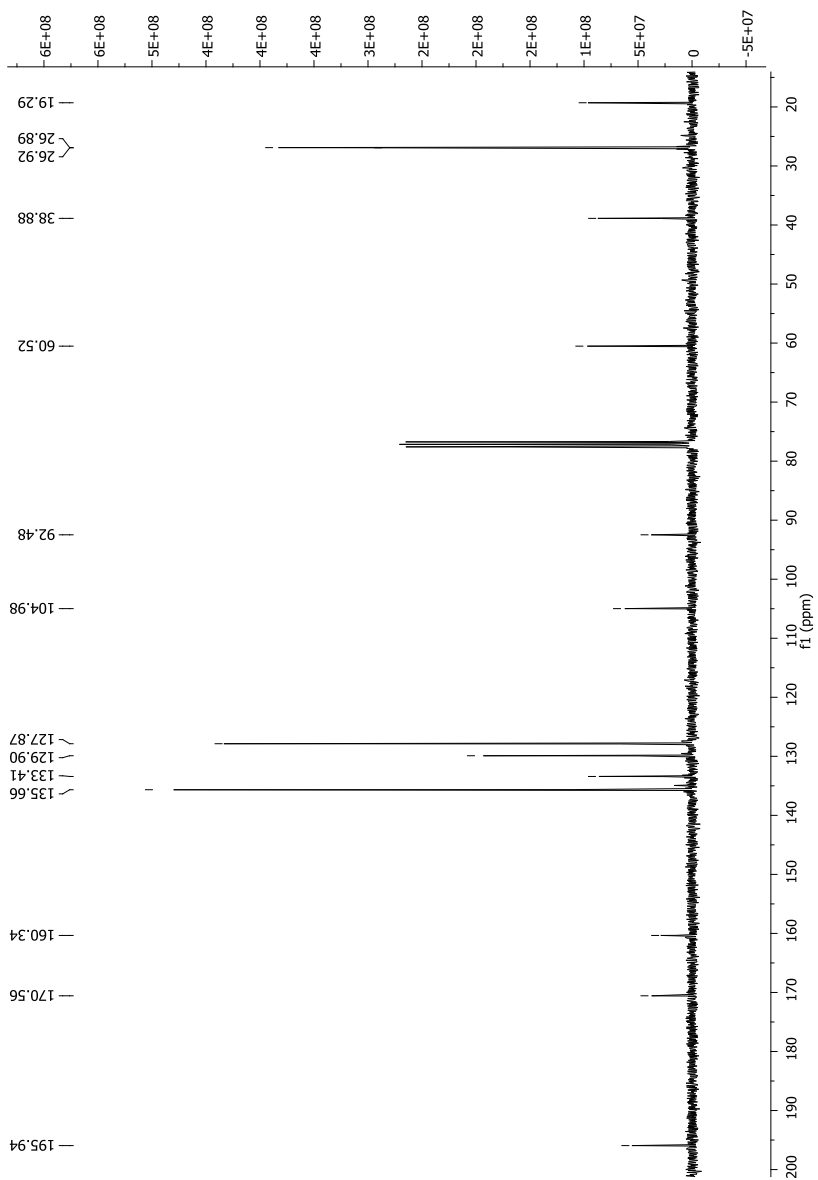
ANEXO I:

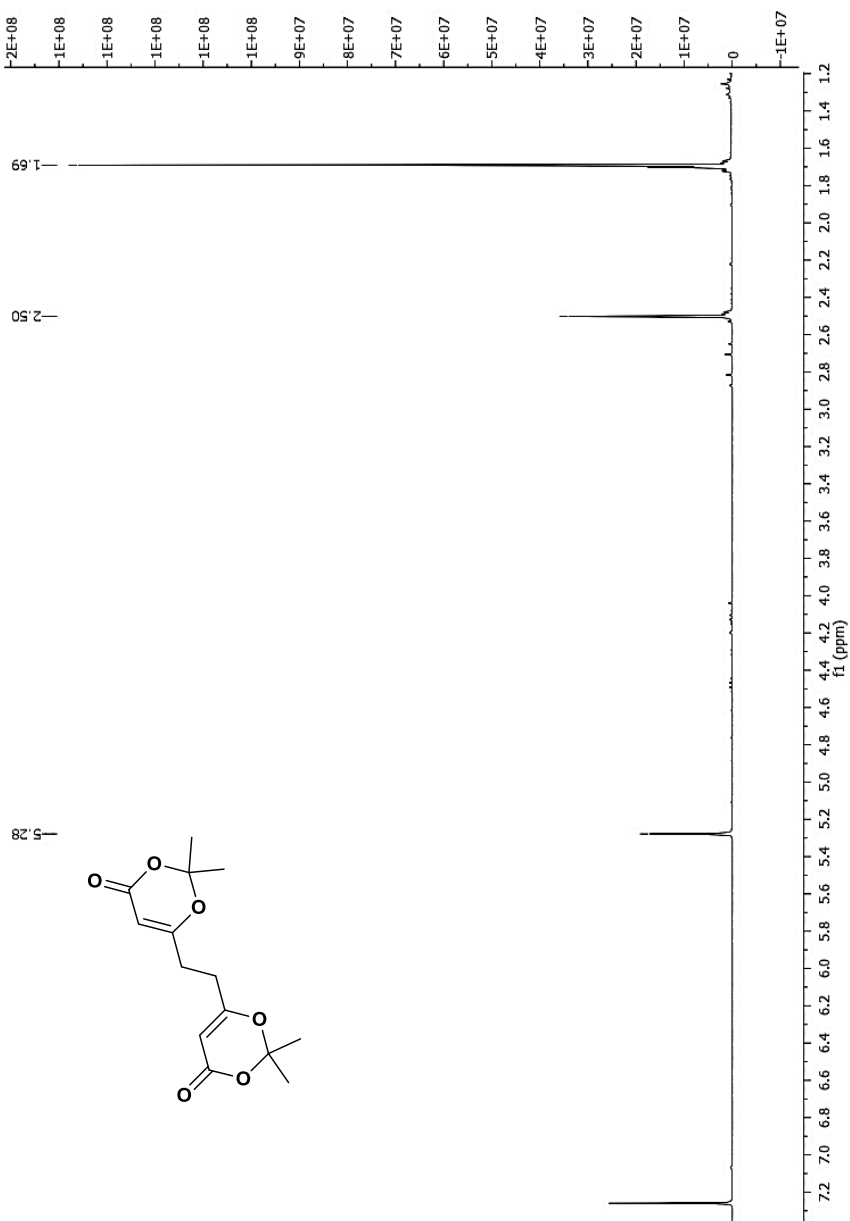
ESPECTROS DE

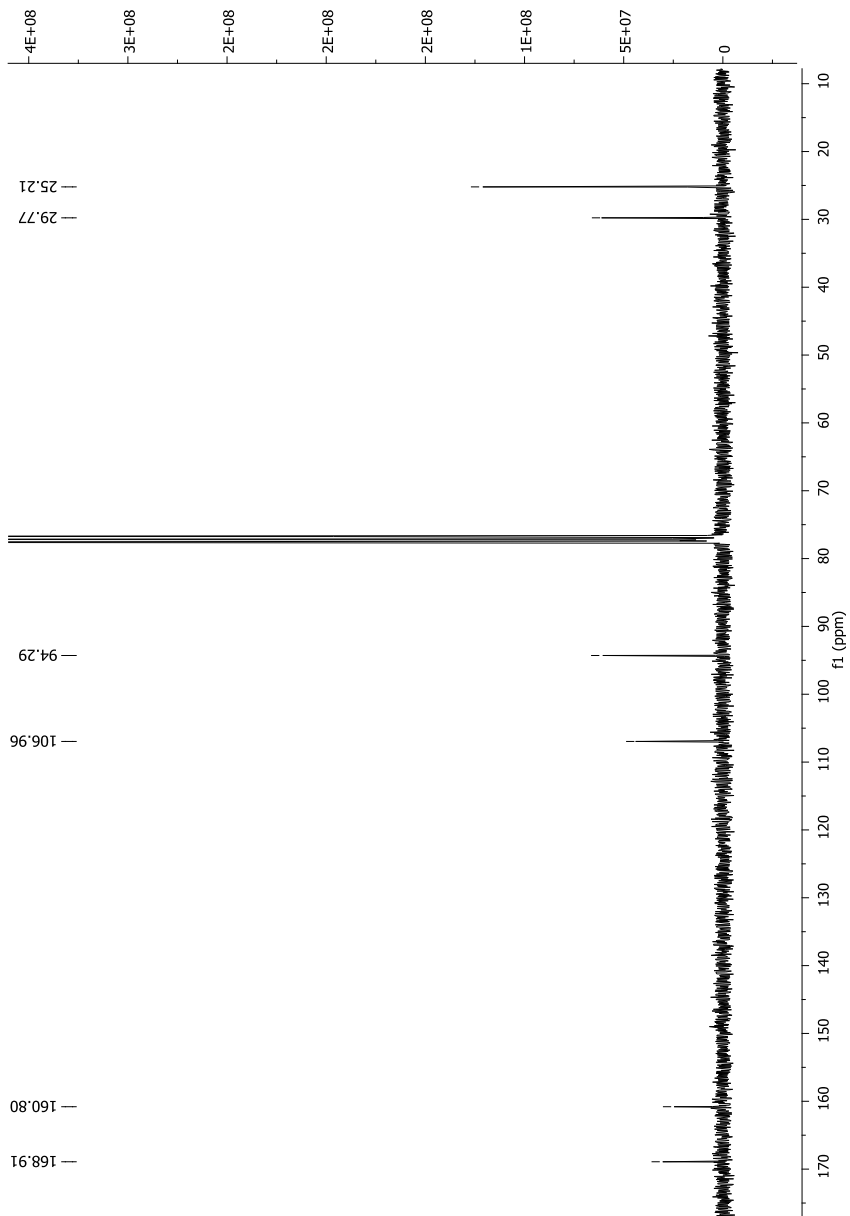
^1H -RMN Y ^{13}C -RMN

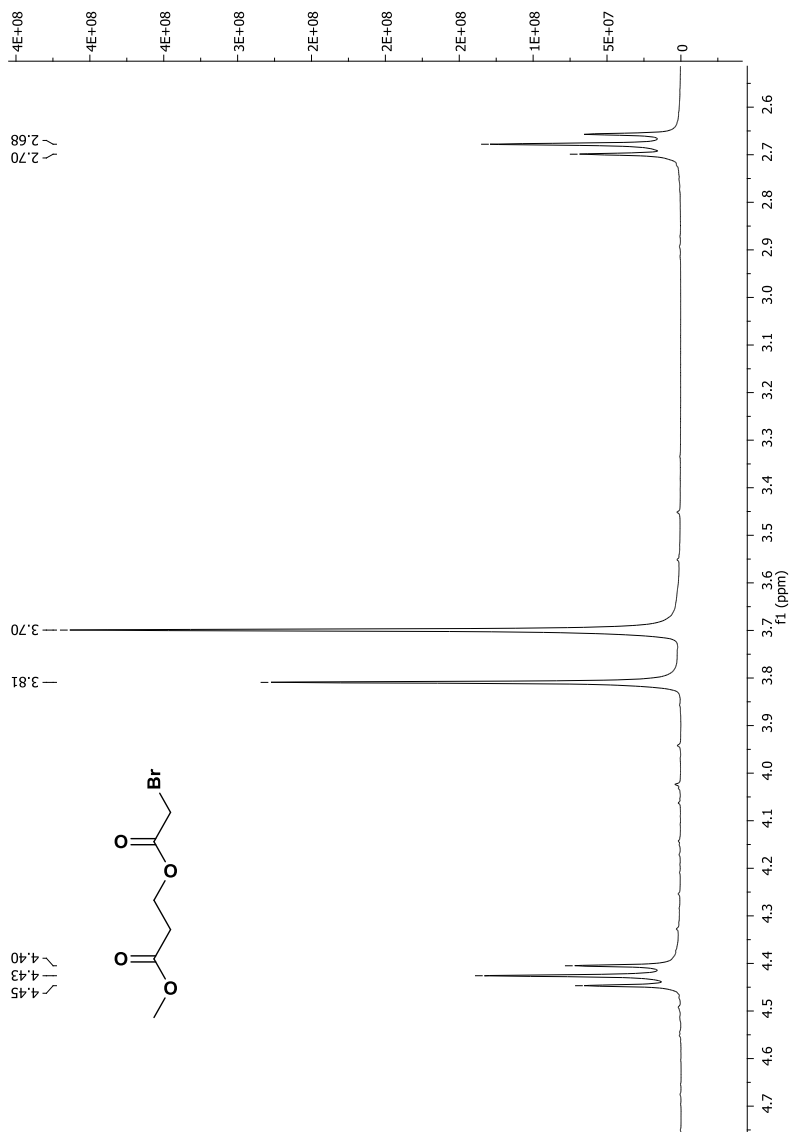
SELECCIONADOS.

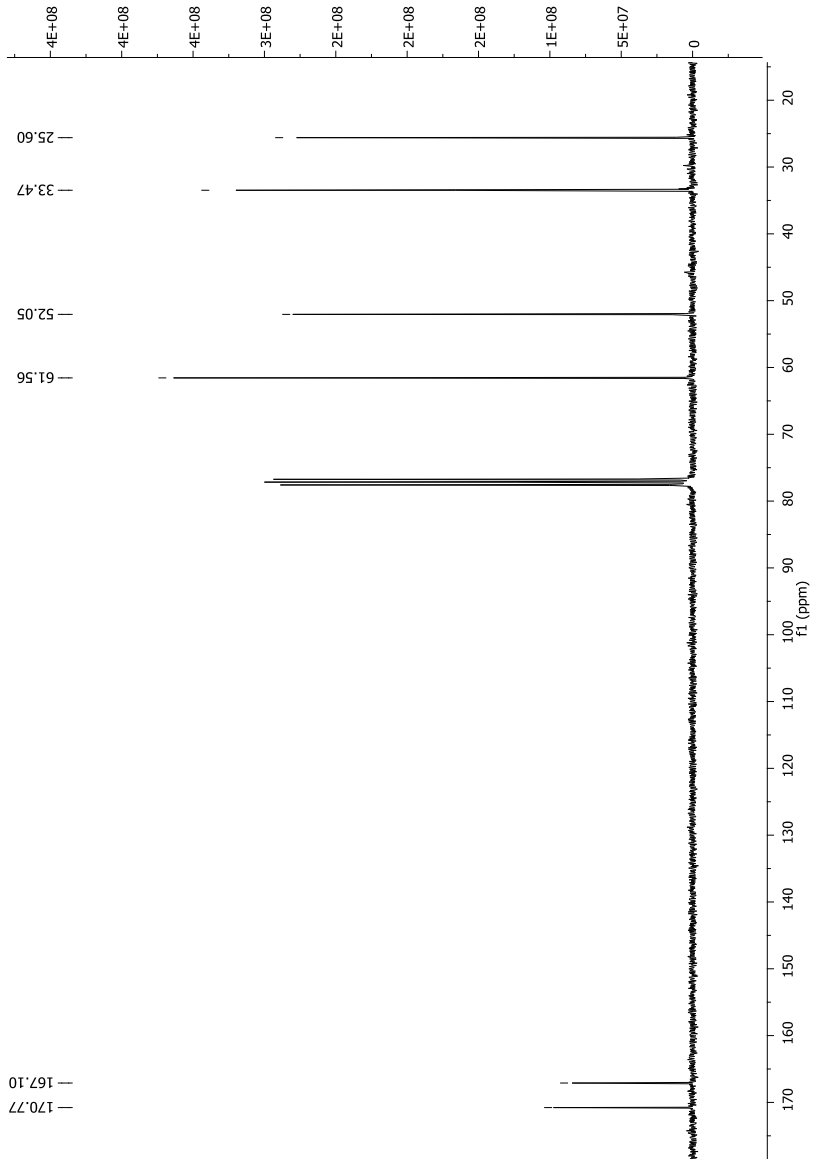
5-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-propionil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona 137c



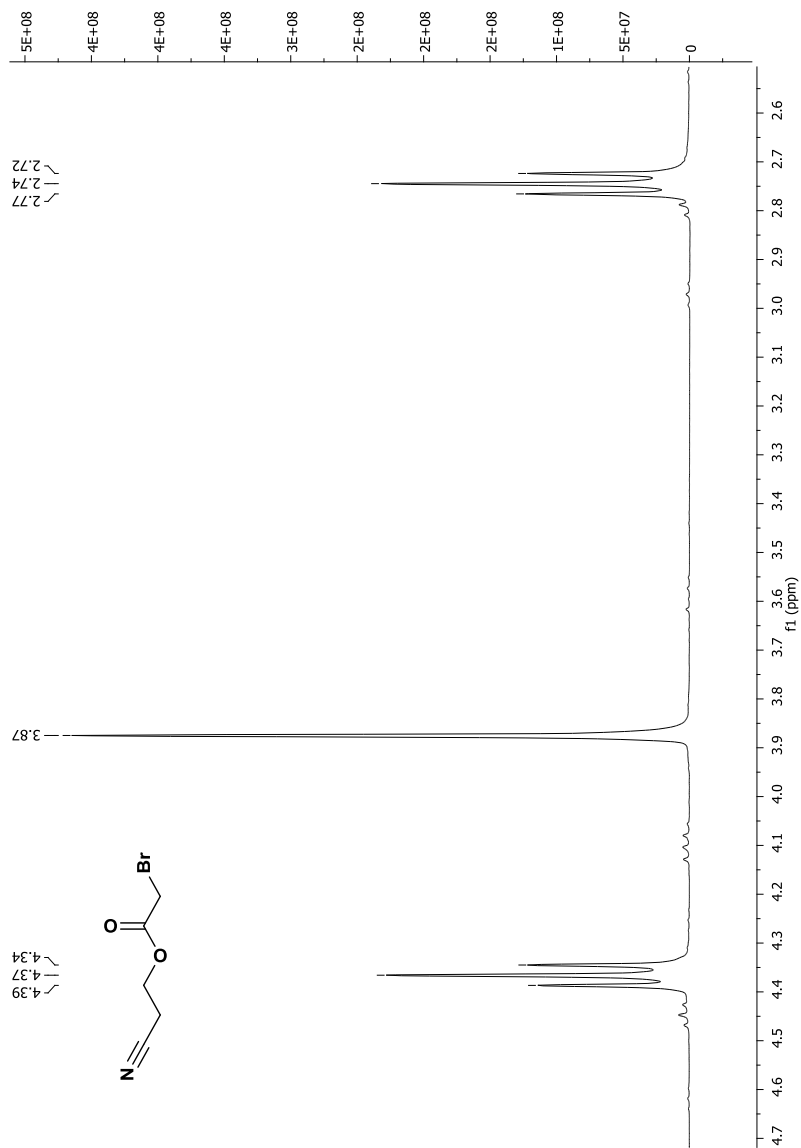
6,6'-(etano-1,2-diil)-bis-(2,2-dimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona)
144.

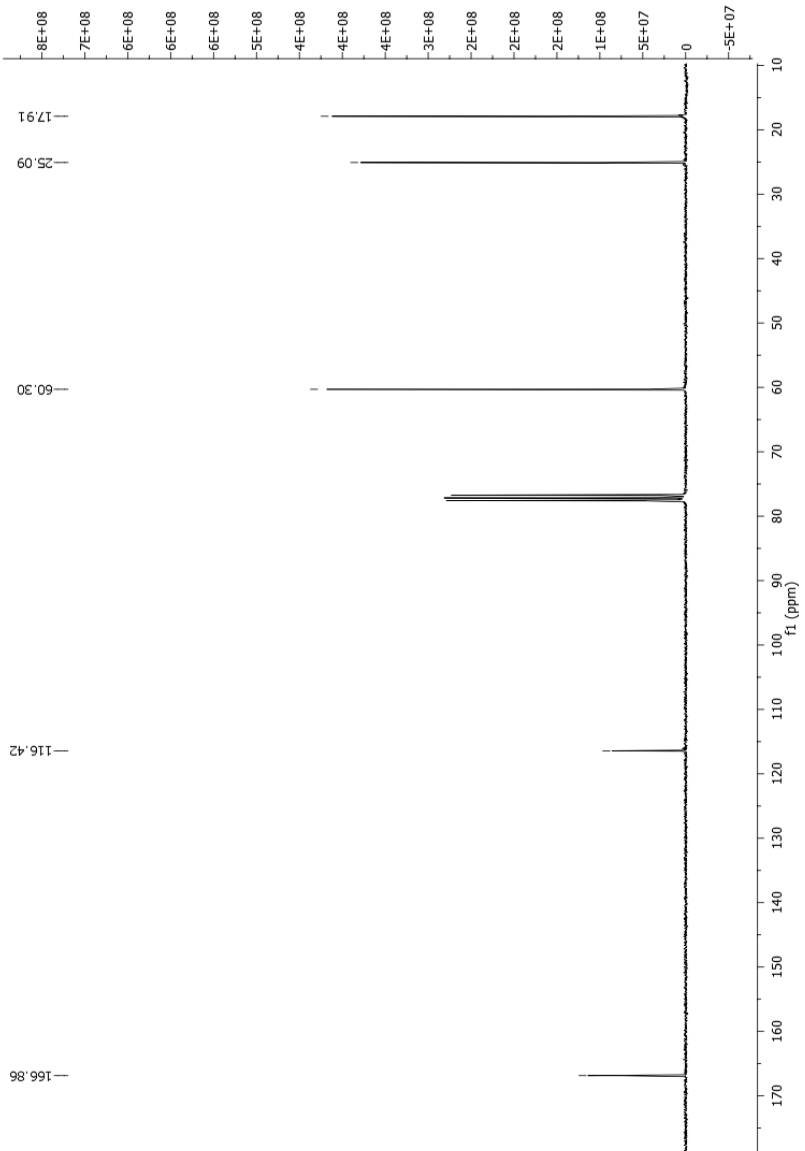


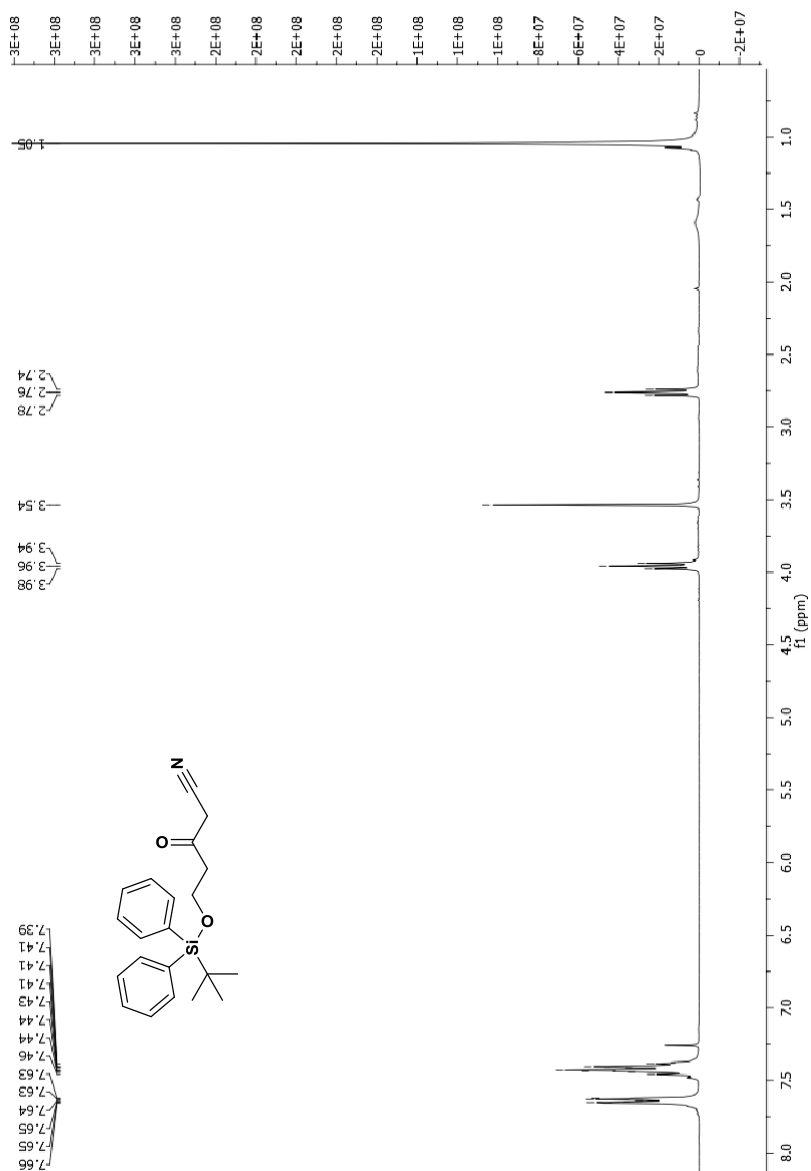
3-(2-bromo-acetoxi)propanoato de metilo 145 .

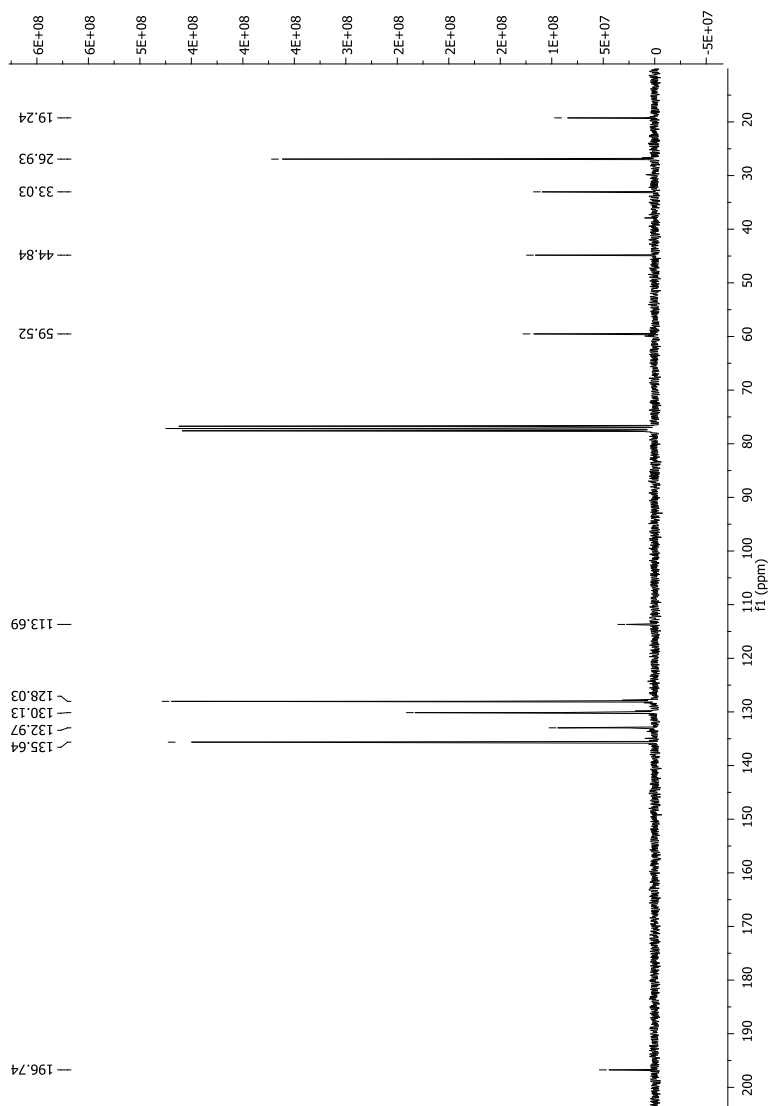


Bromoacetato de 2-cianoetilo 146

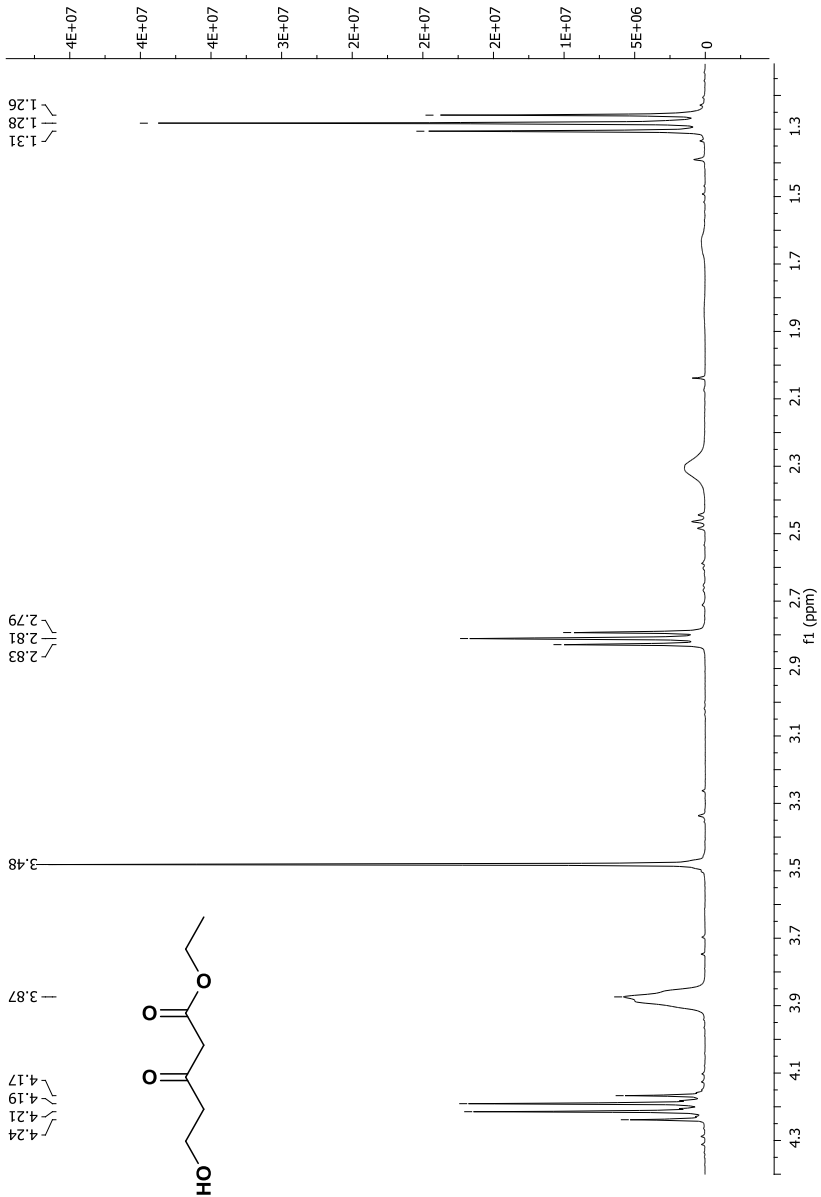


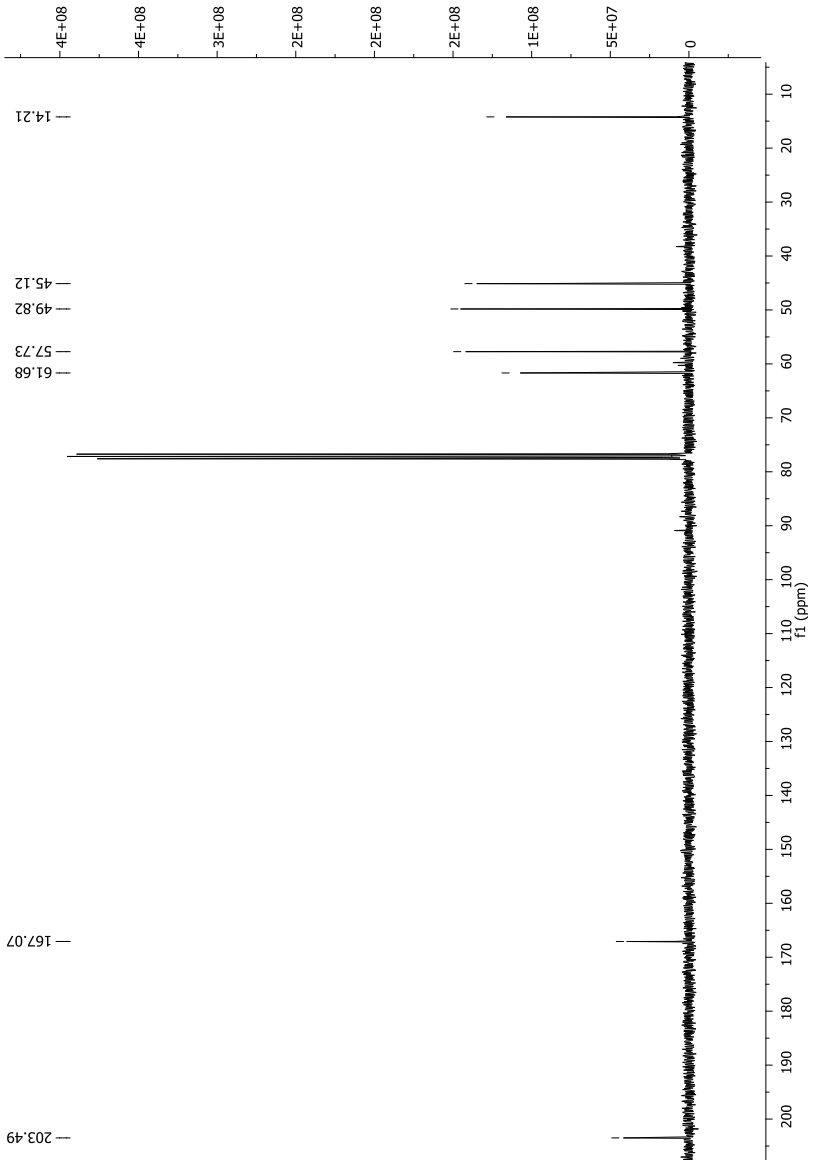


5-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-3-oxo-pentanonitrilo 150c

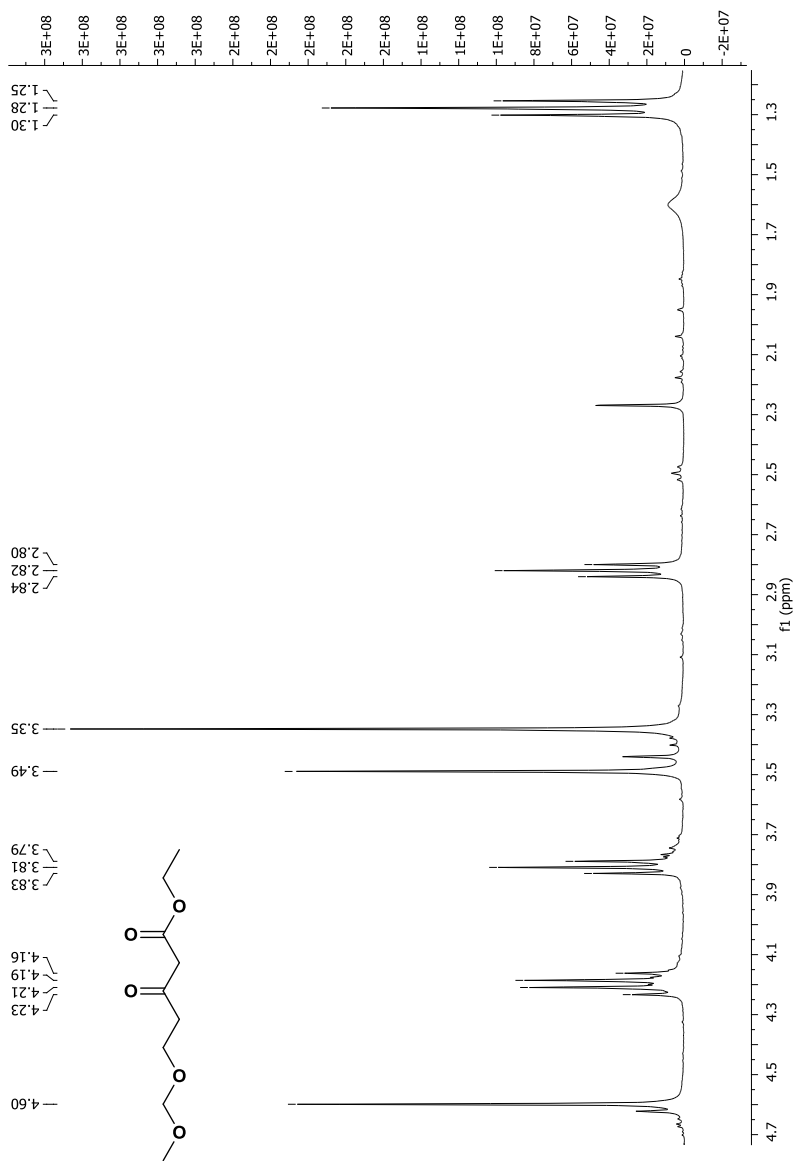


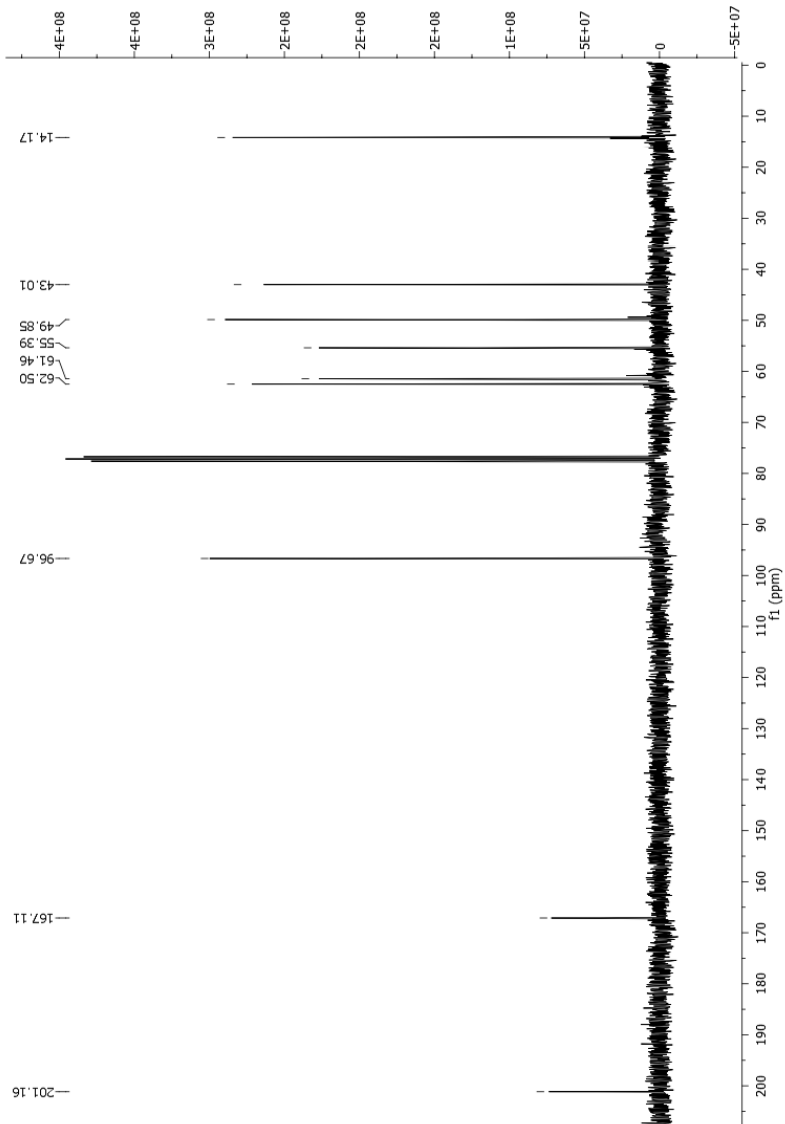
5-hidroxi-3-oxo-pentanoato de etilo 150.



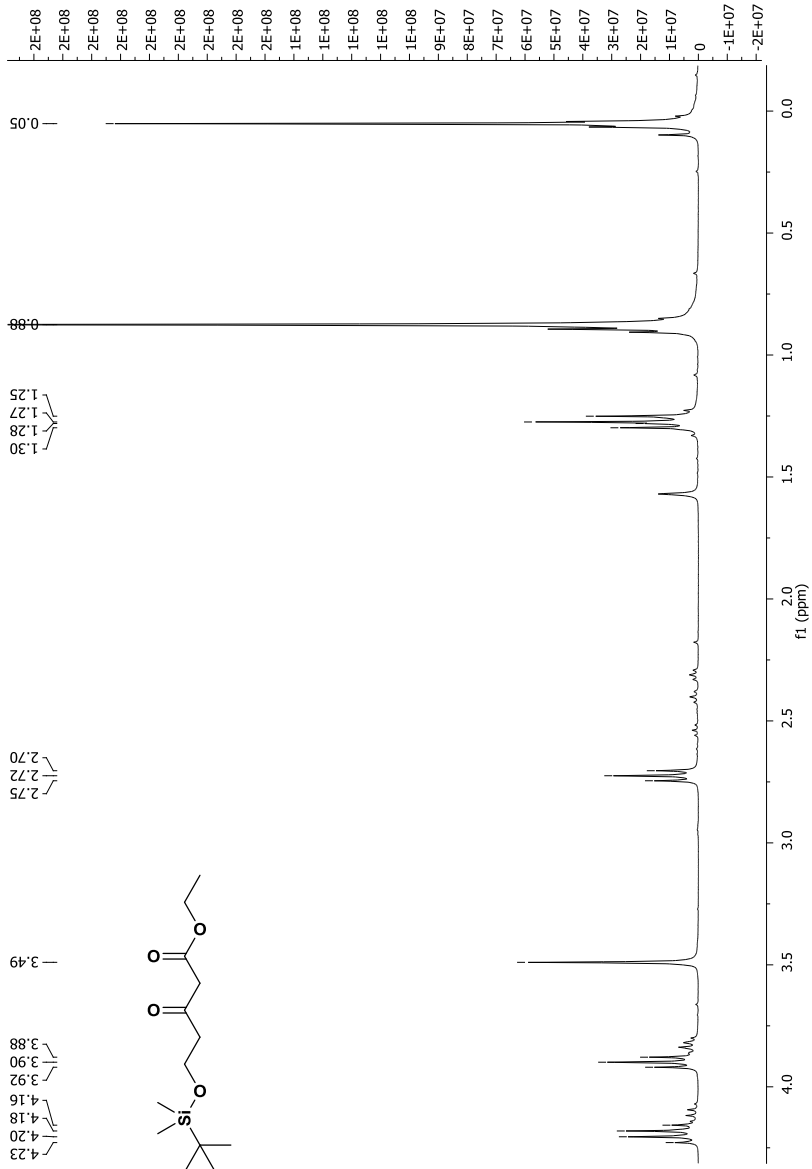


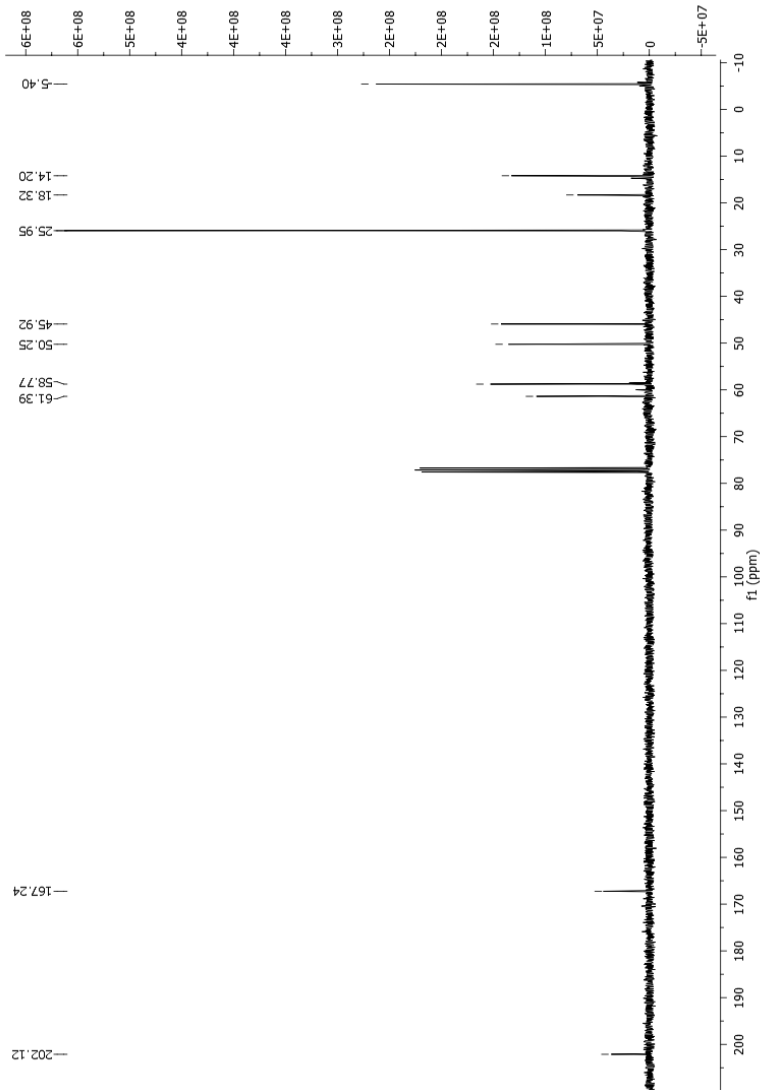
5-(metoximetoxi)-3-oxopentanoato de etilo 159a.



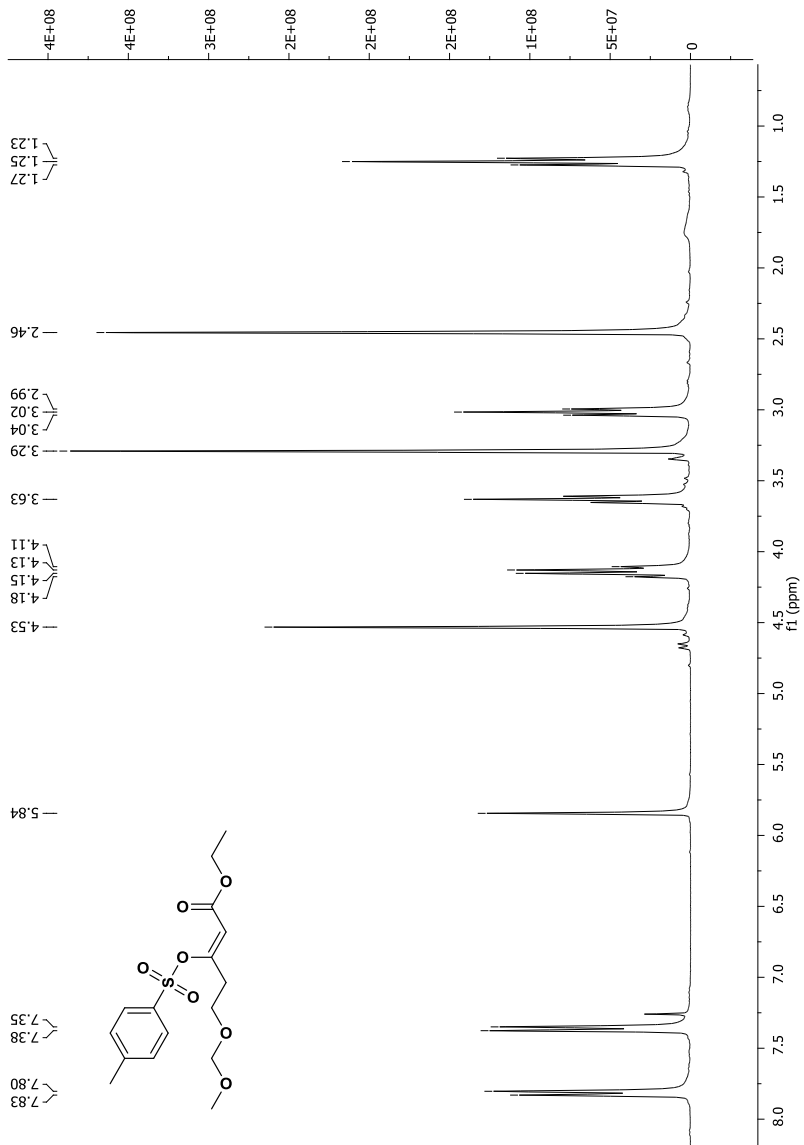


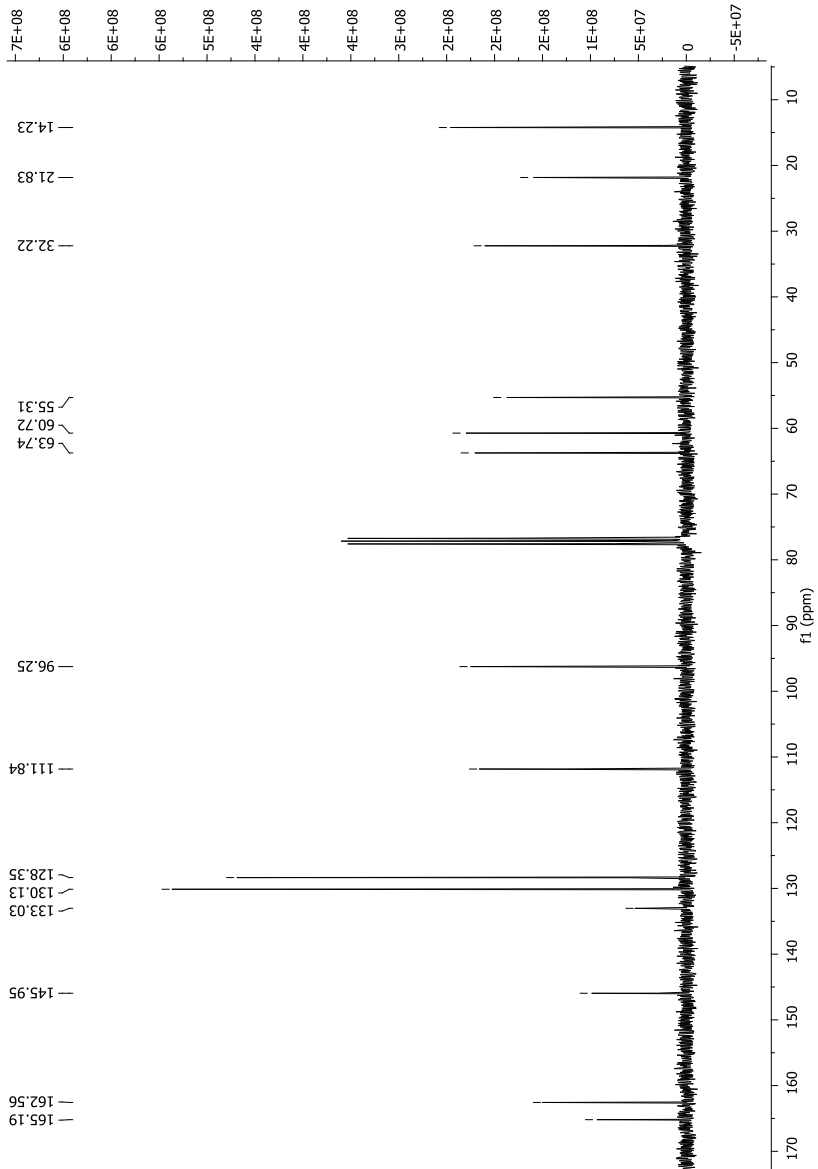
5-(*terc*-butyl-dimetil-silaniloxi)-3-oxopentanoato de etilo 159d



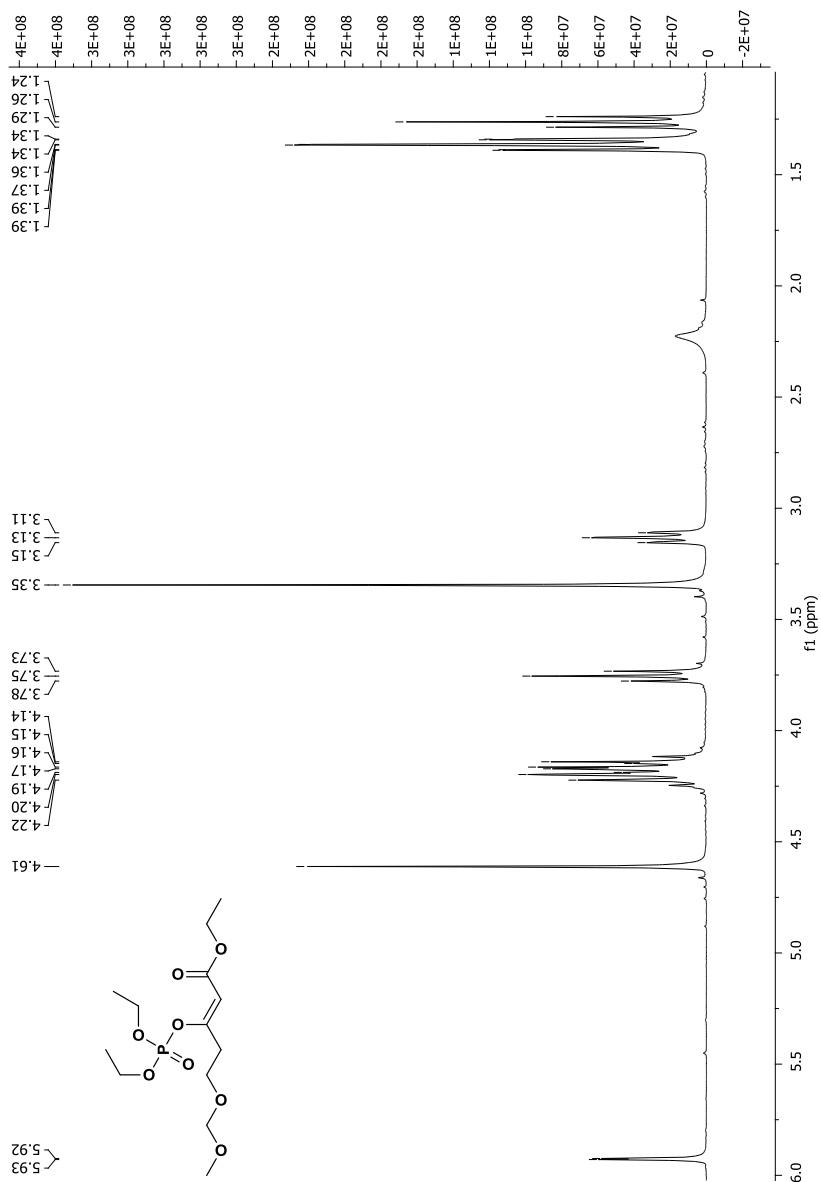


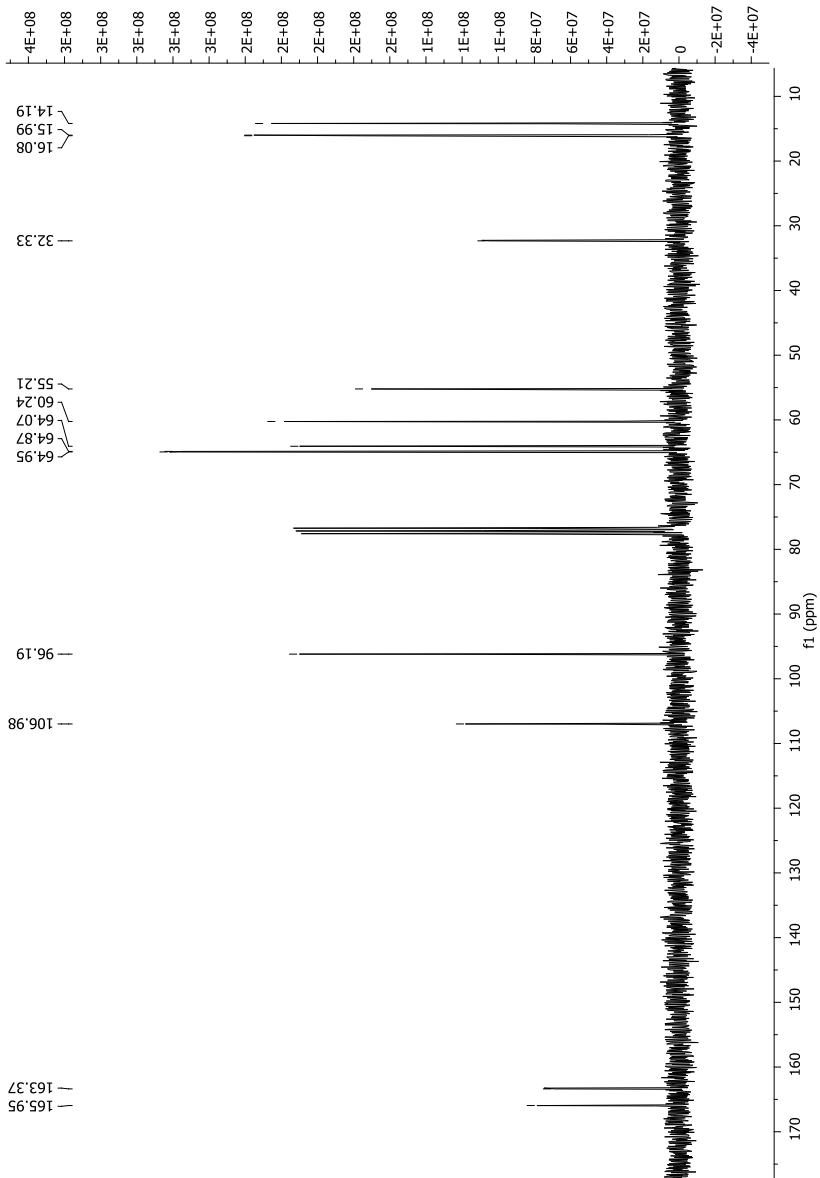
**5-metoximetoxi-3-(toluen-4-sulfoniloxi)-pentanoato de etilo
163a.**

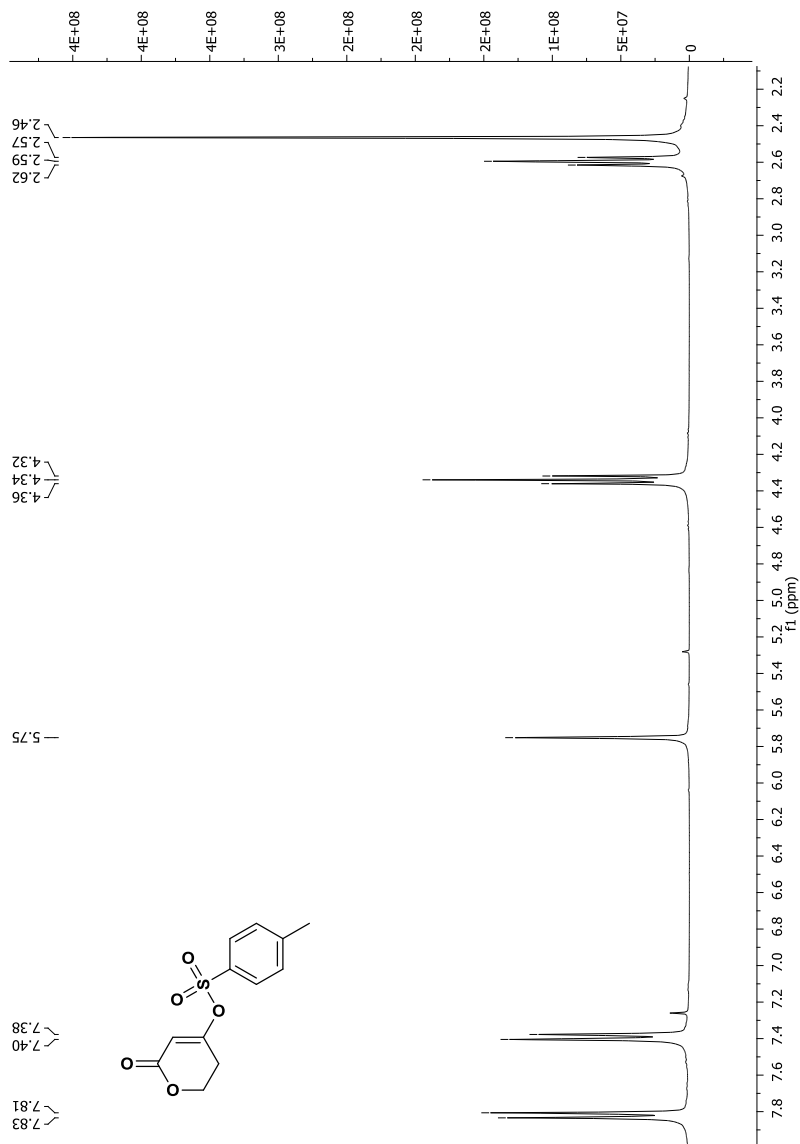


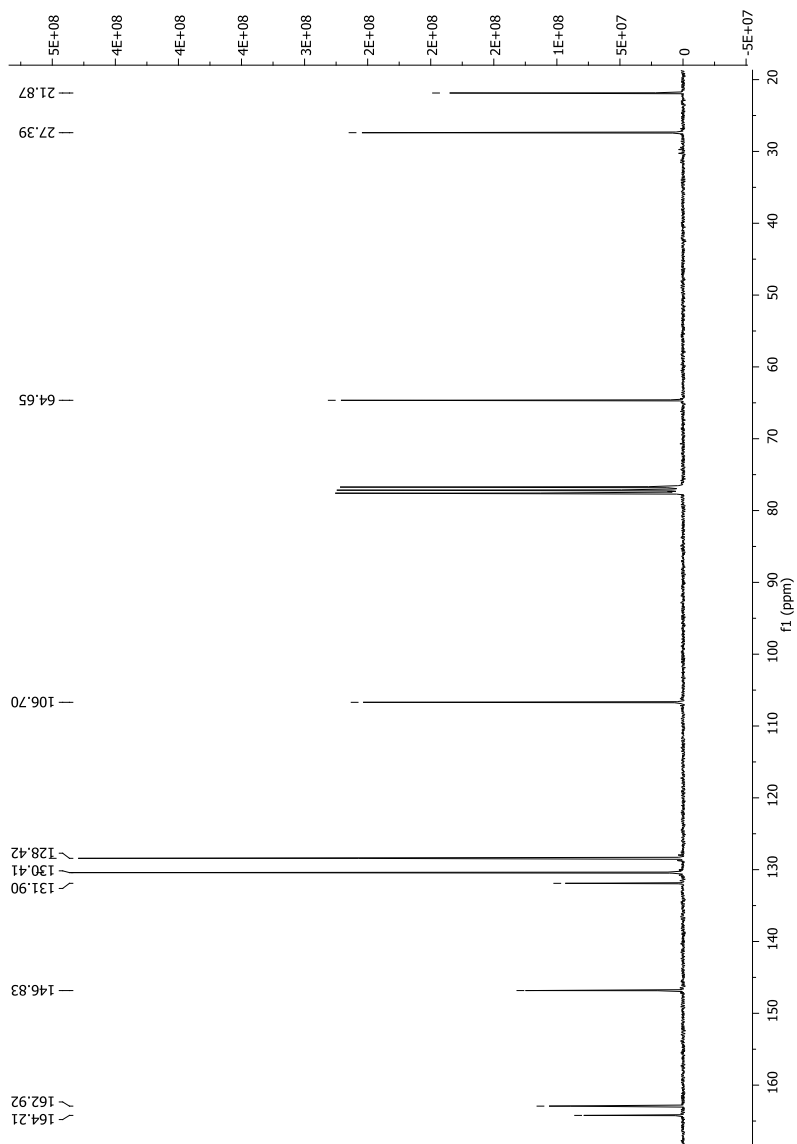


3-((dietoxifosforil)oxi)-5-(metoximetoxi)-pent-2-enoato de etilo 163b.

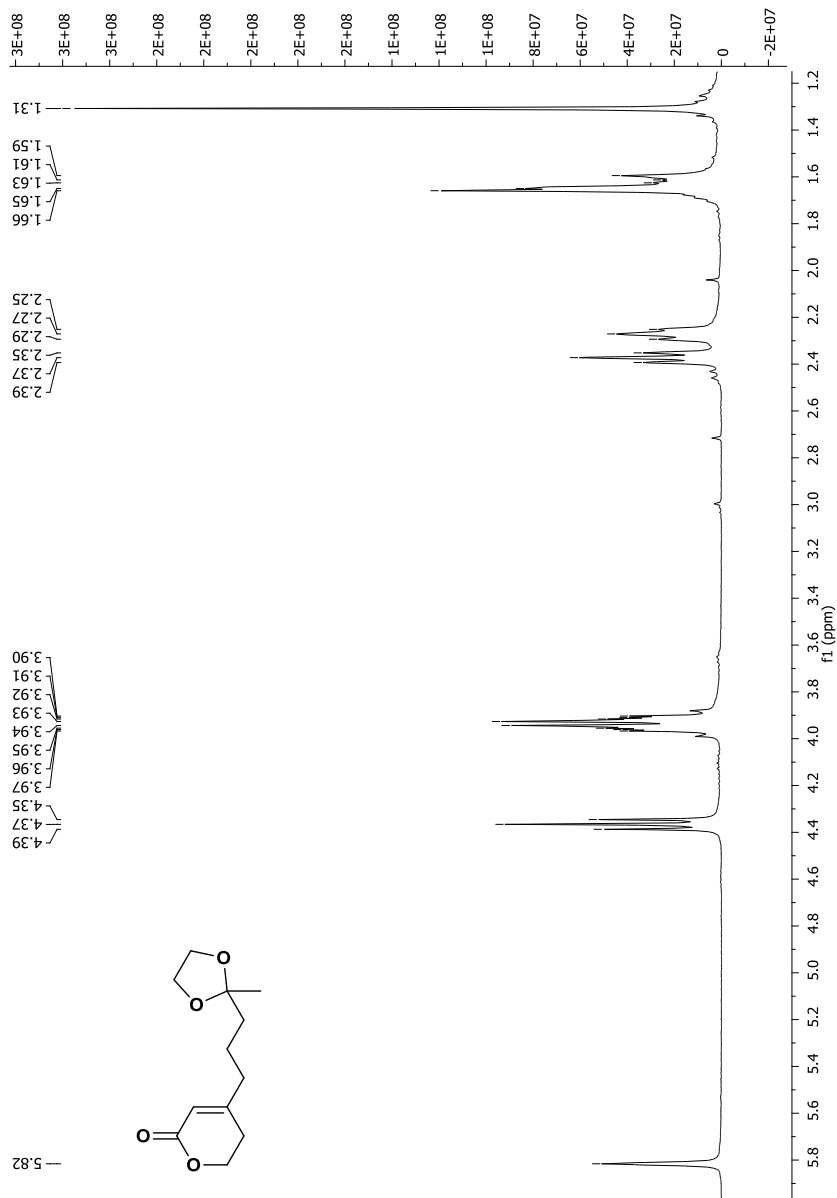


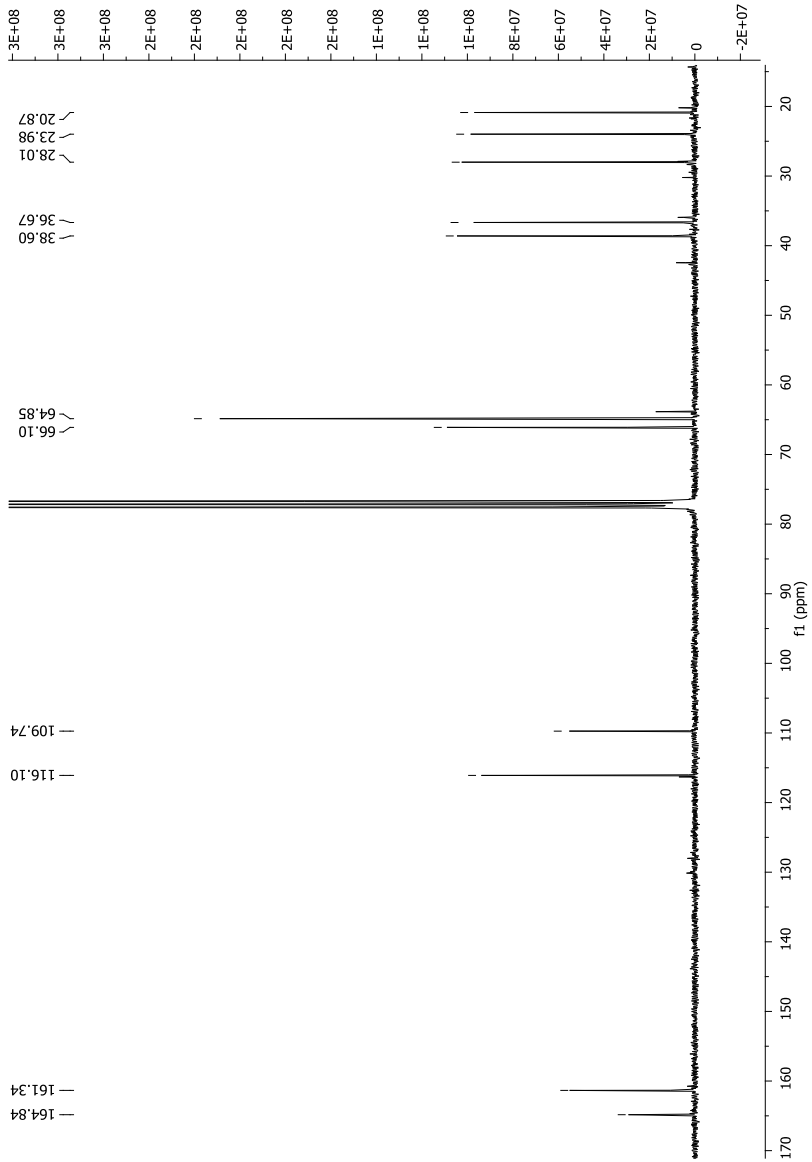


4-metilbencenosulfonato de 6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo
120a.

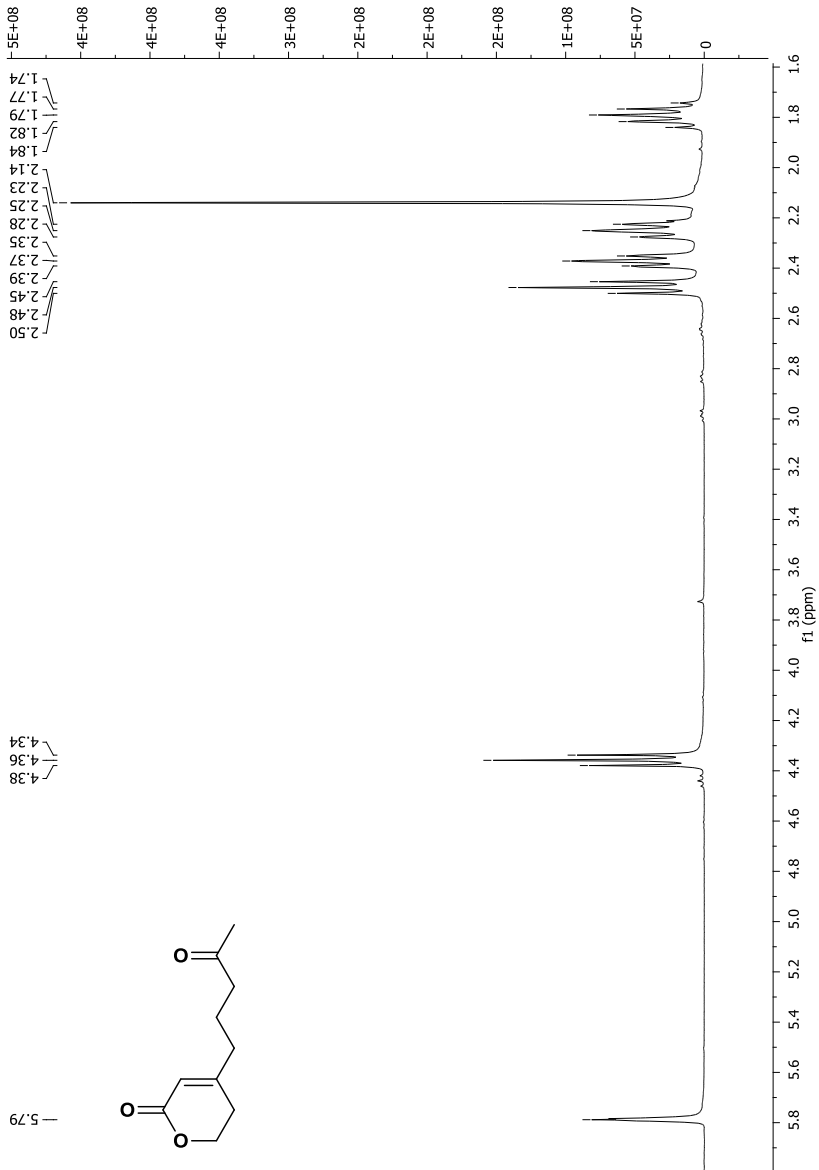


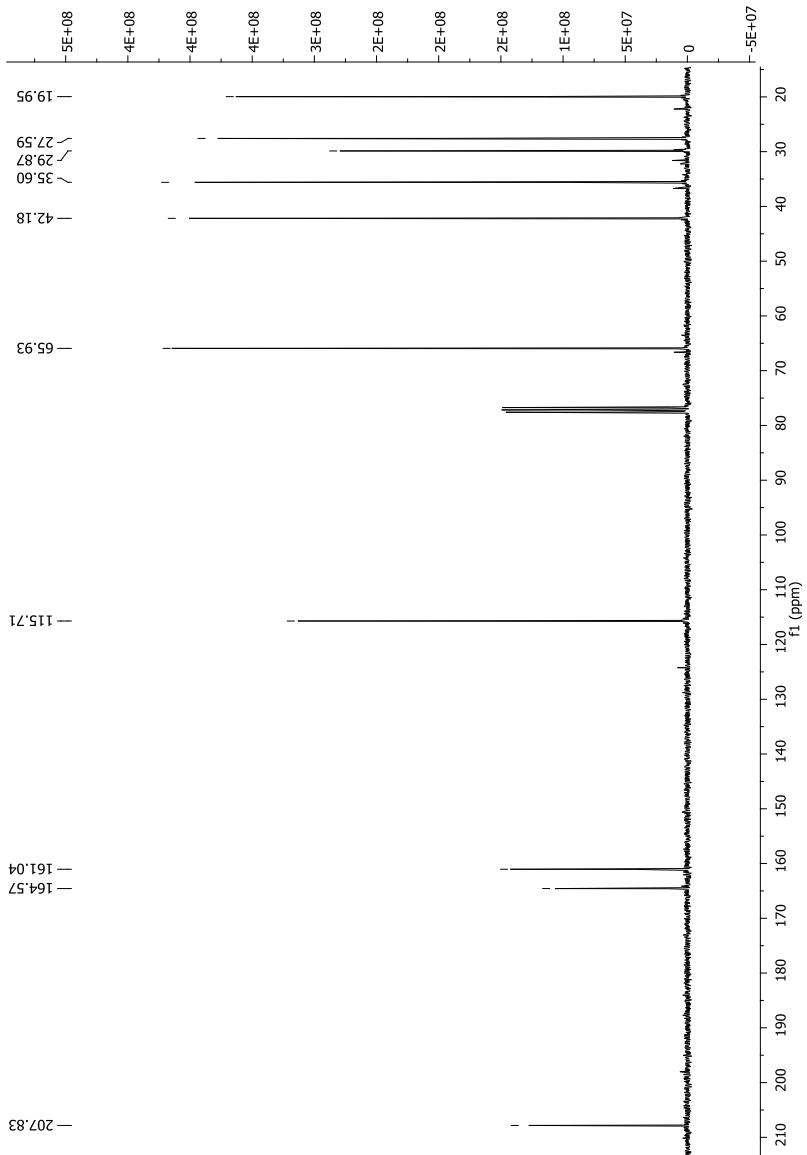
4-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2il)propil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona 119a



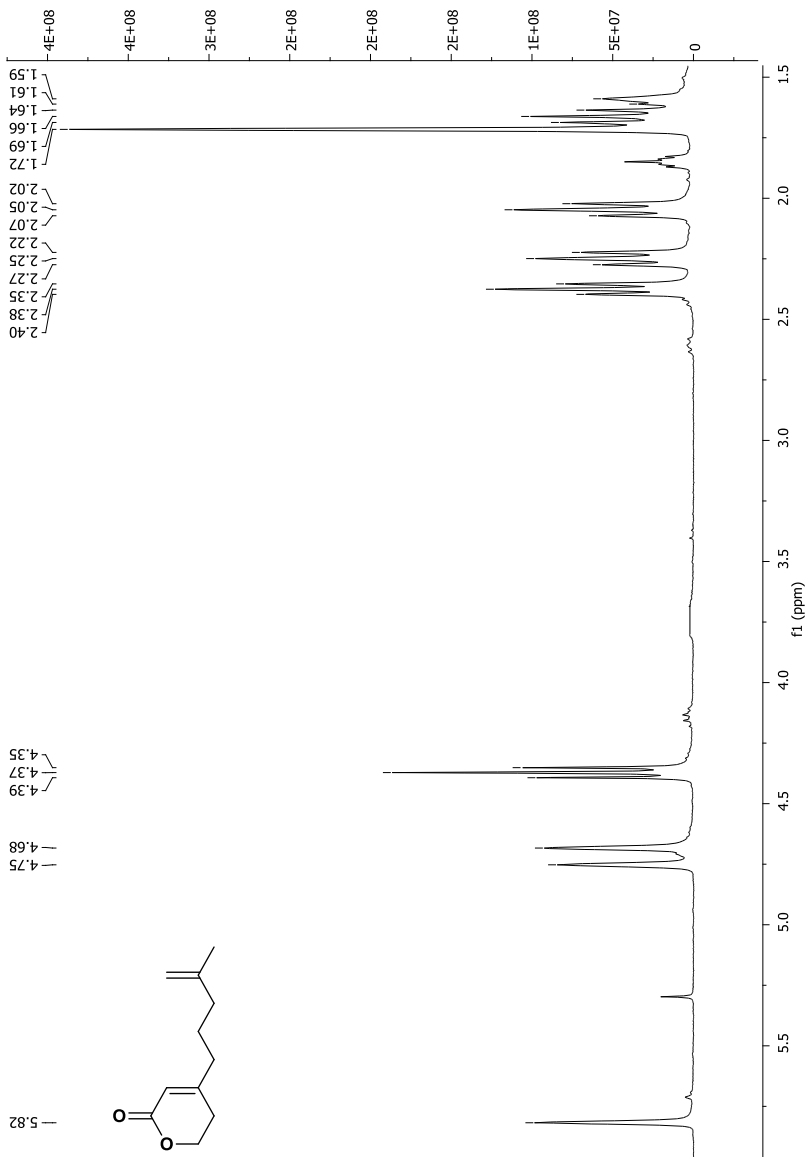


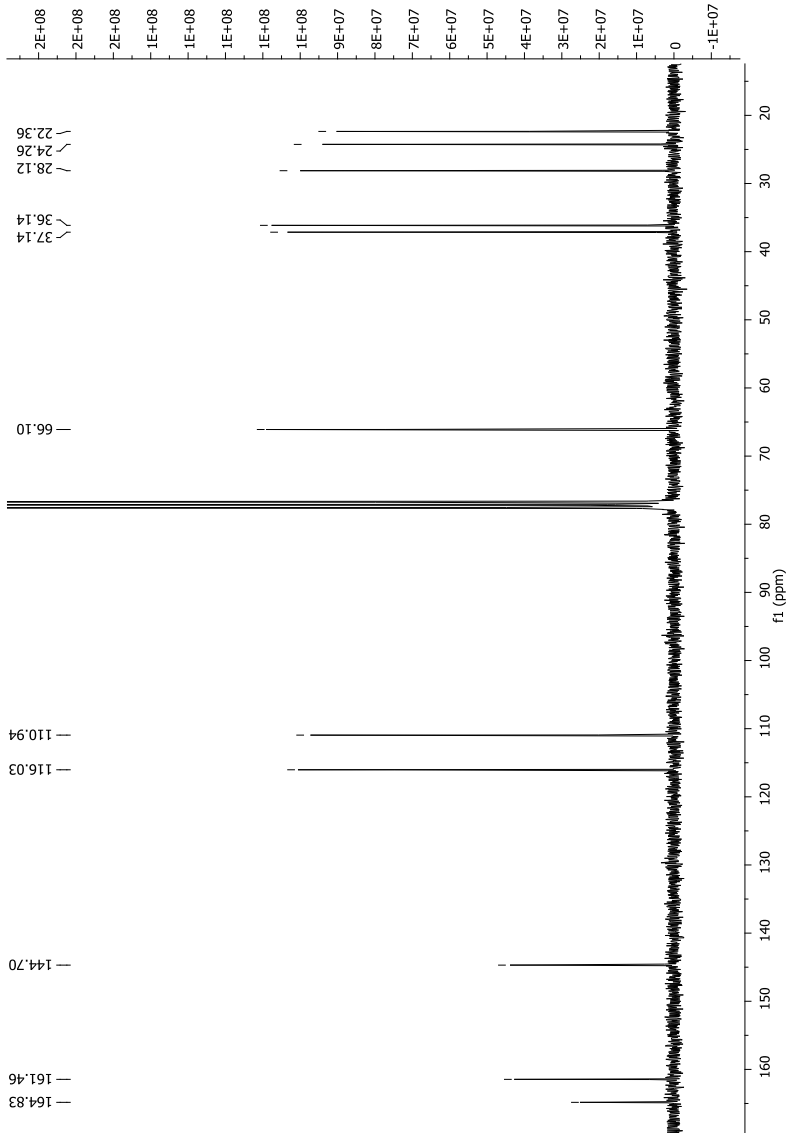
4-(4-oxopentil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona 119b.



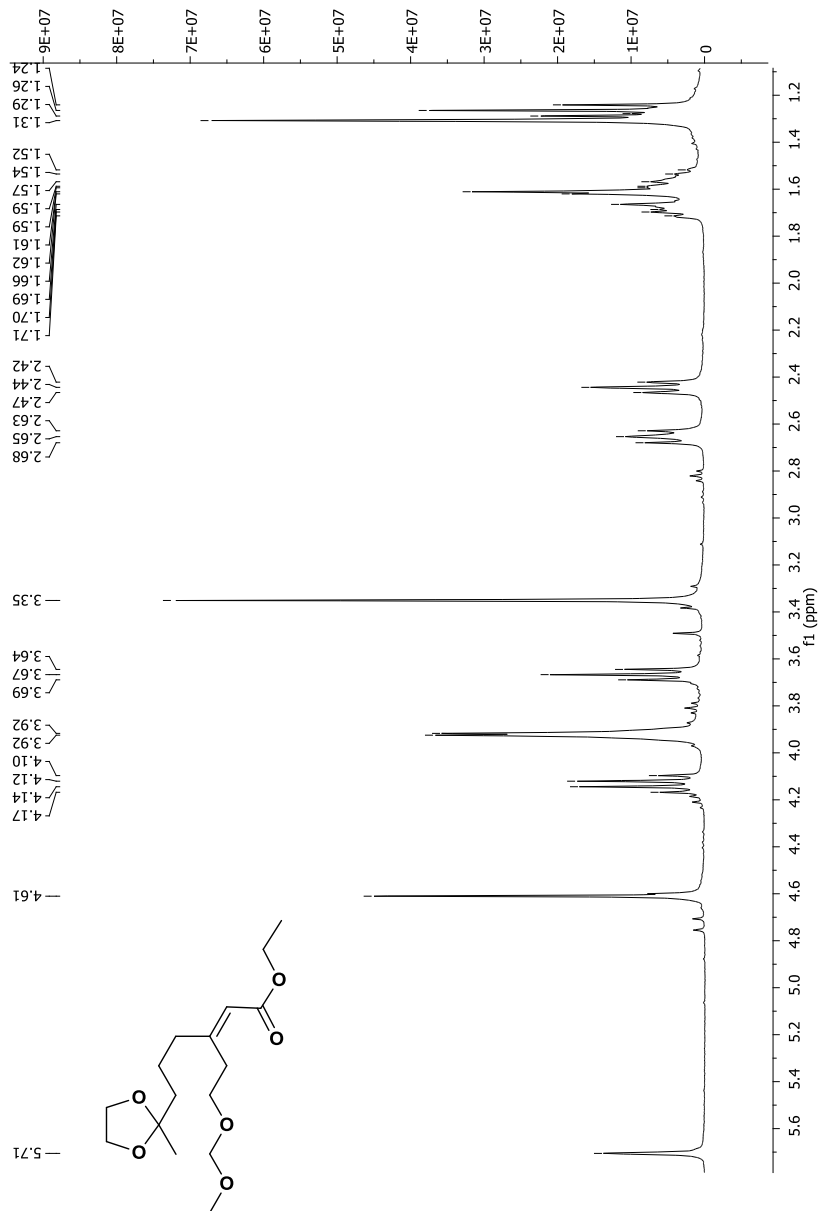


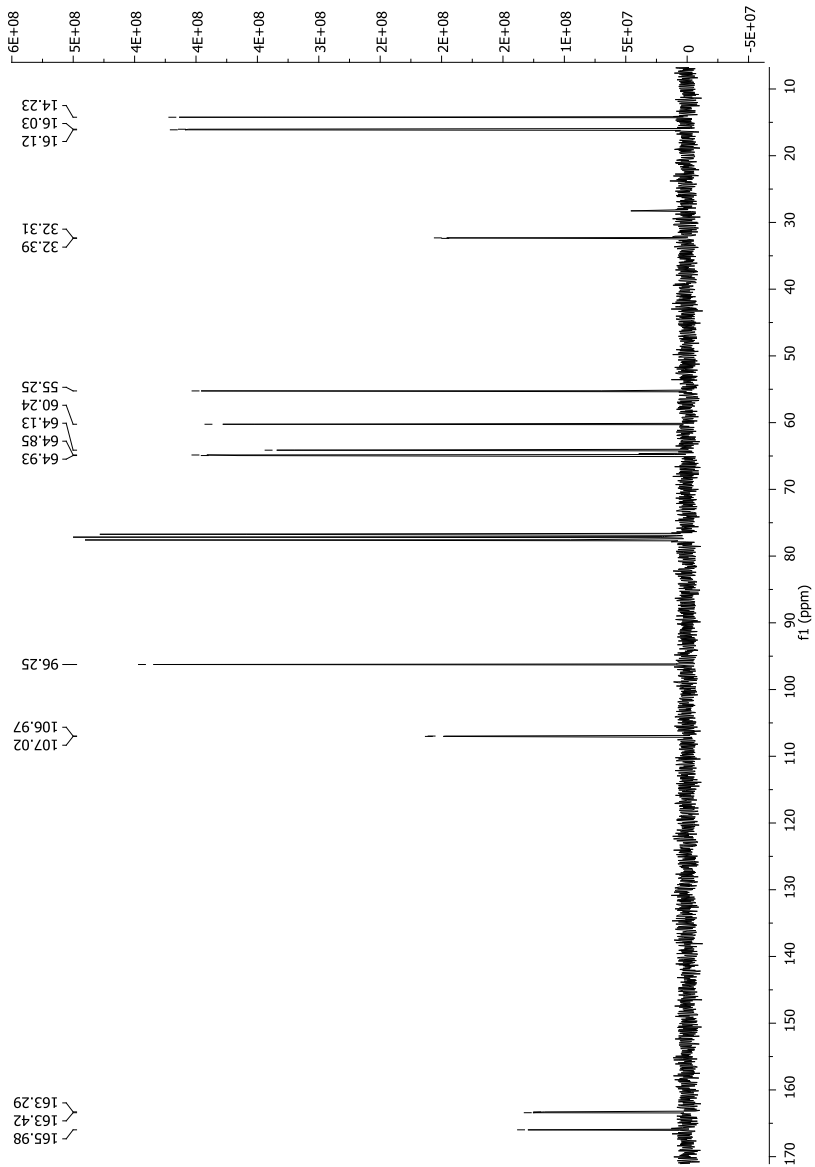
4-(4-metilpent-4-en-1-ilo)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona 119c



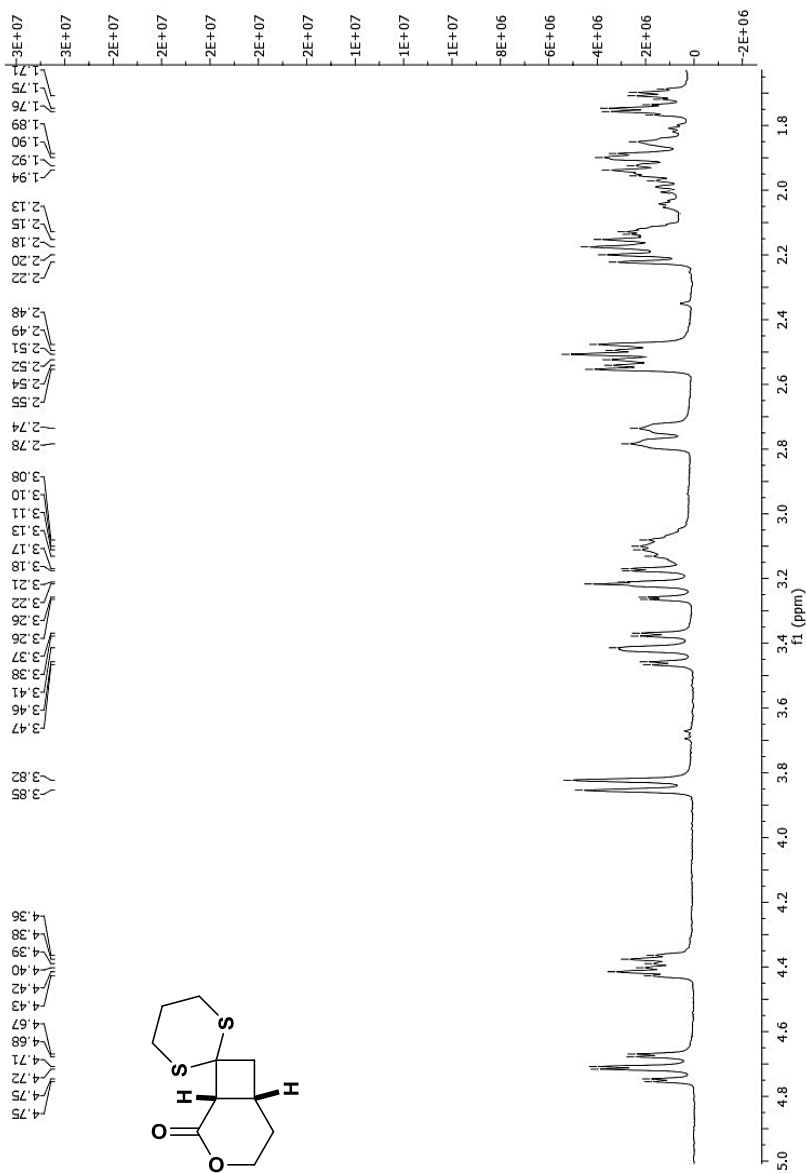


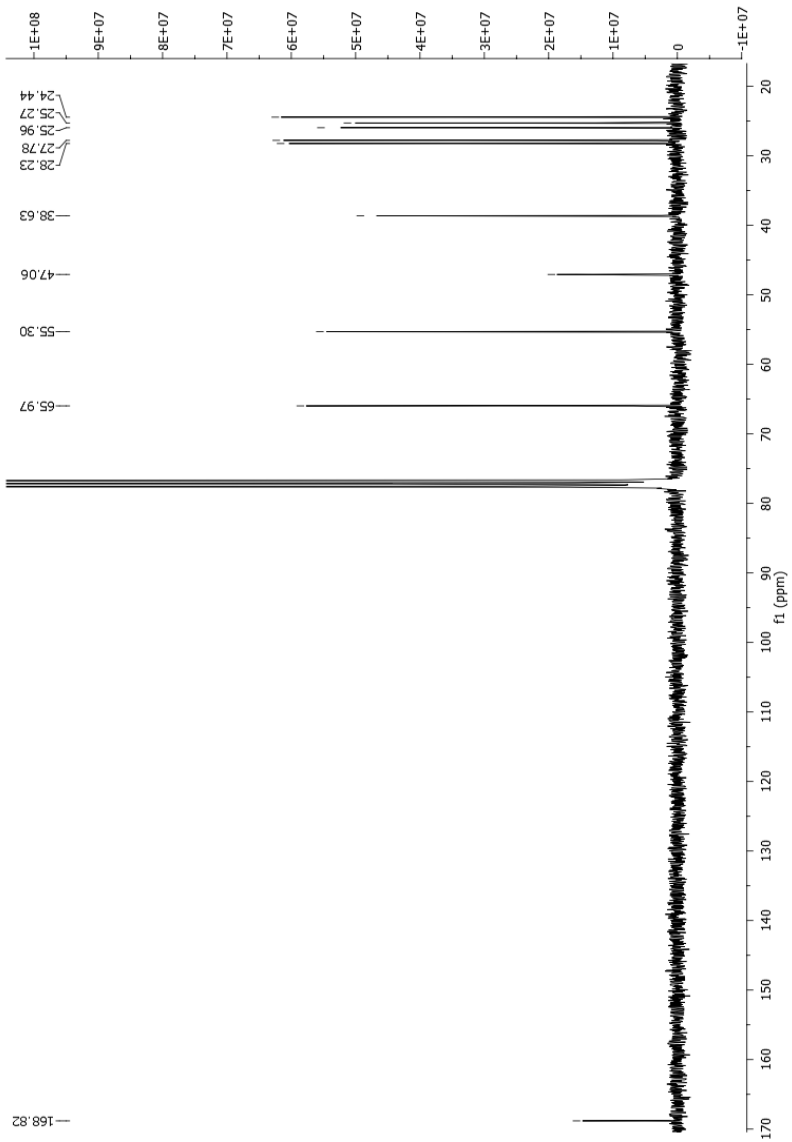
(Z)-3-(2-(metoximetoxi)etil)-6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo)hex-2-enoato de etilo 172.



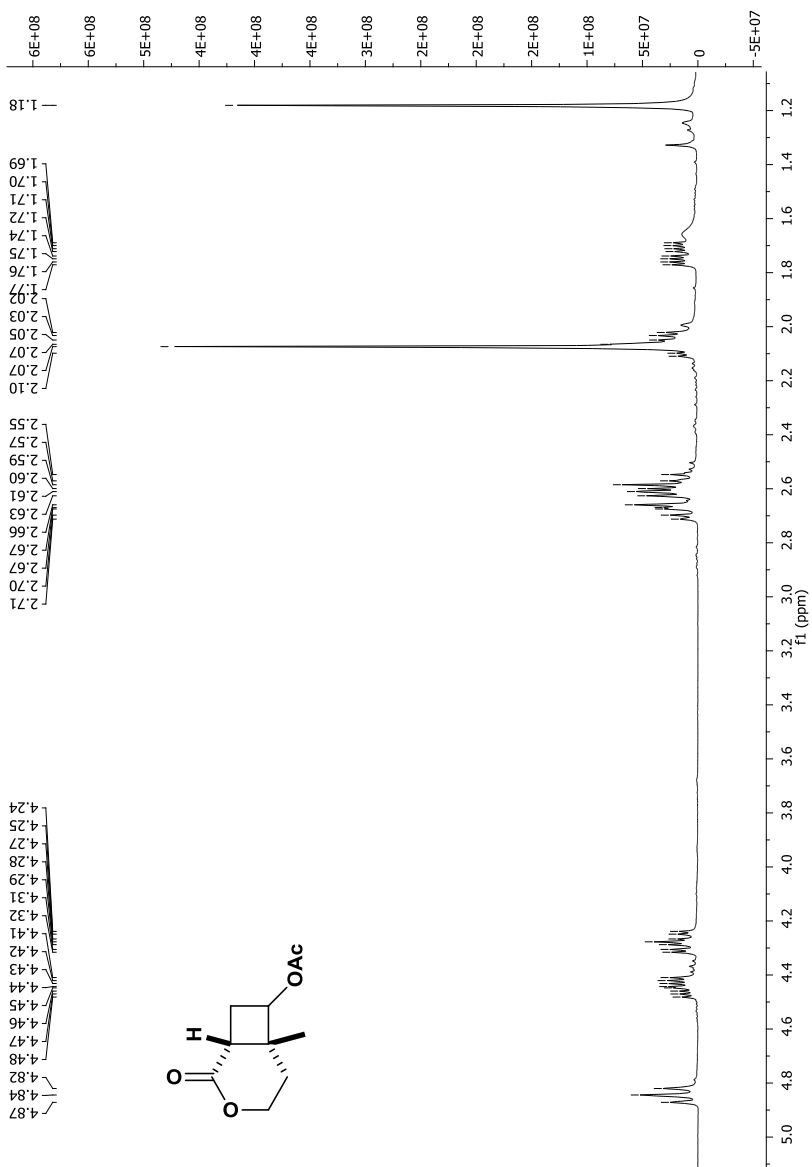


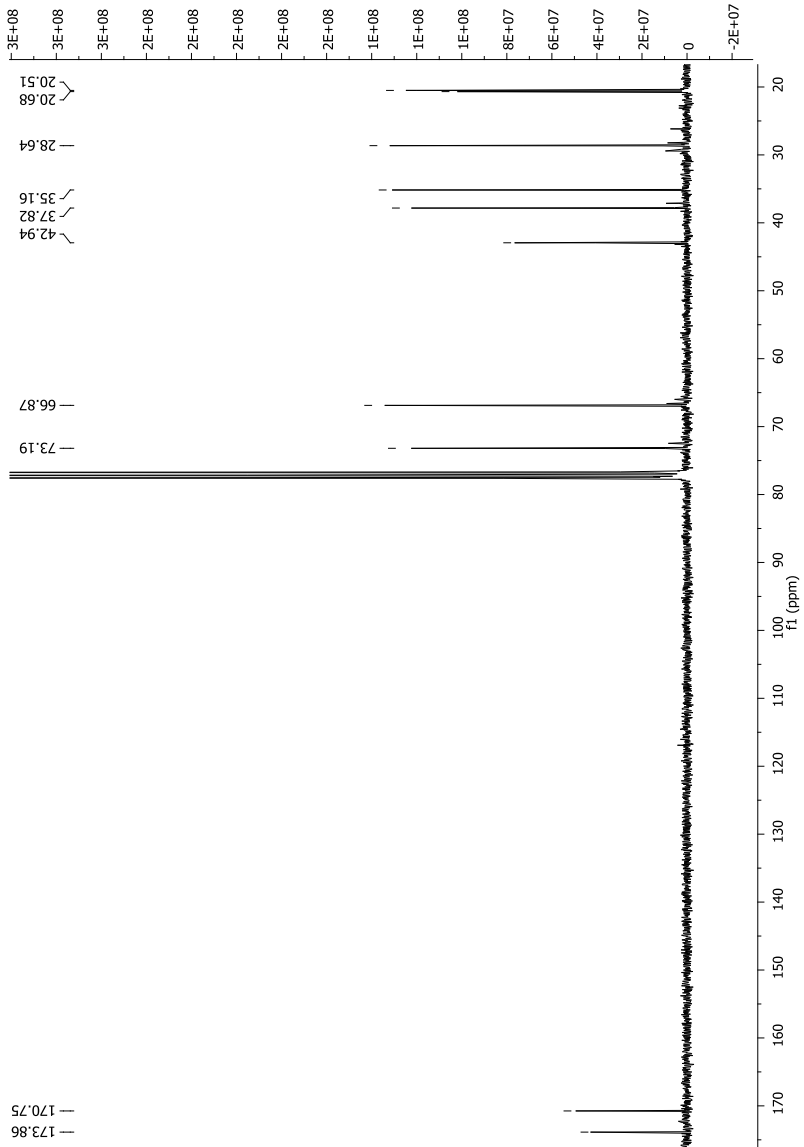
4-oxaespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,2'-[1,3]ditian]-5-ona 179.

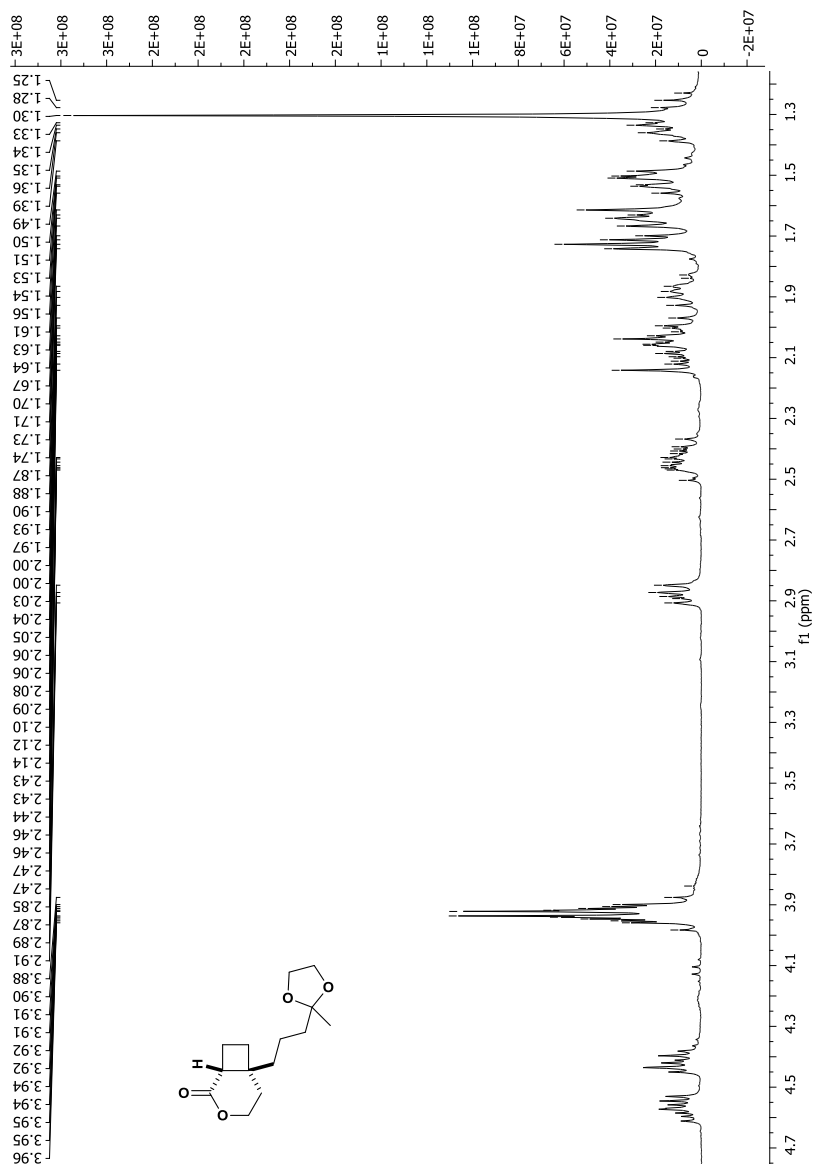


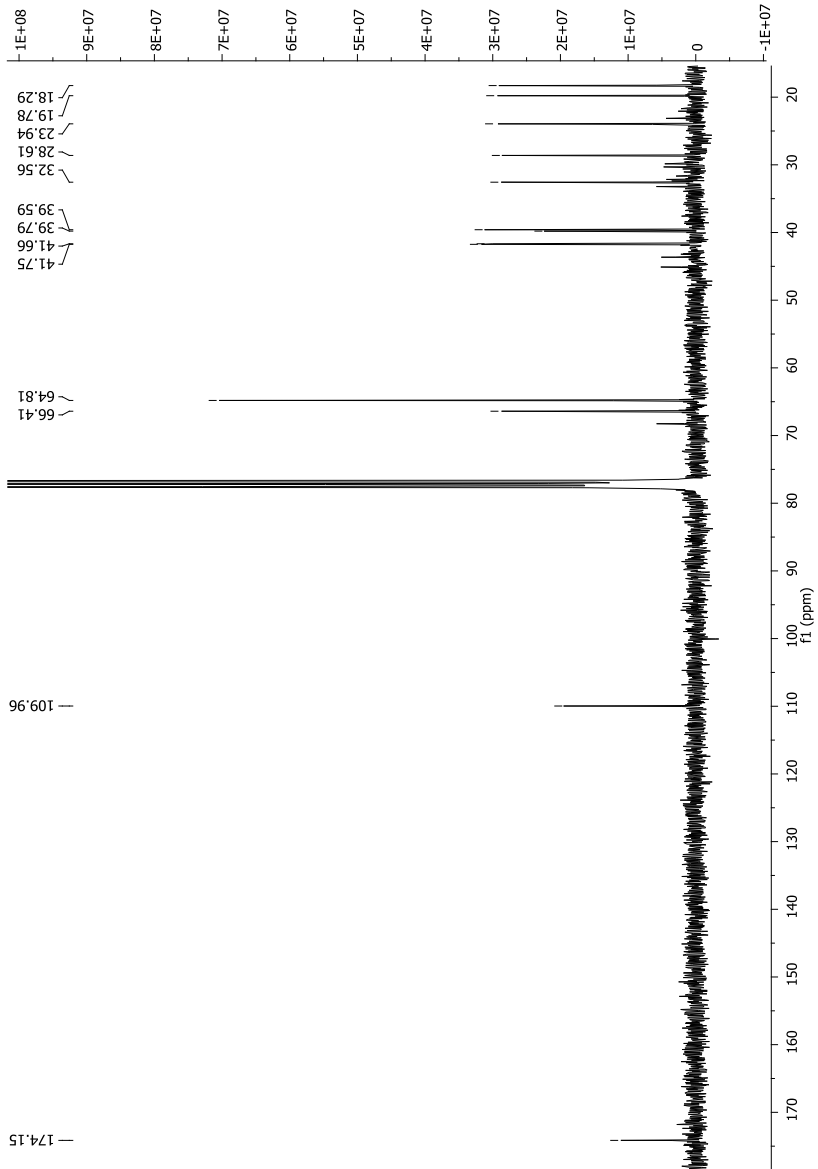


Acetato de 6-metil-2-oxo-3-oxabicyclo[4.2.0]octanilo 186b.

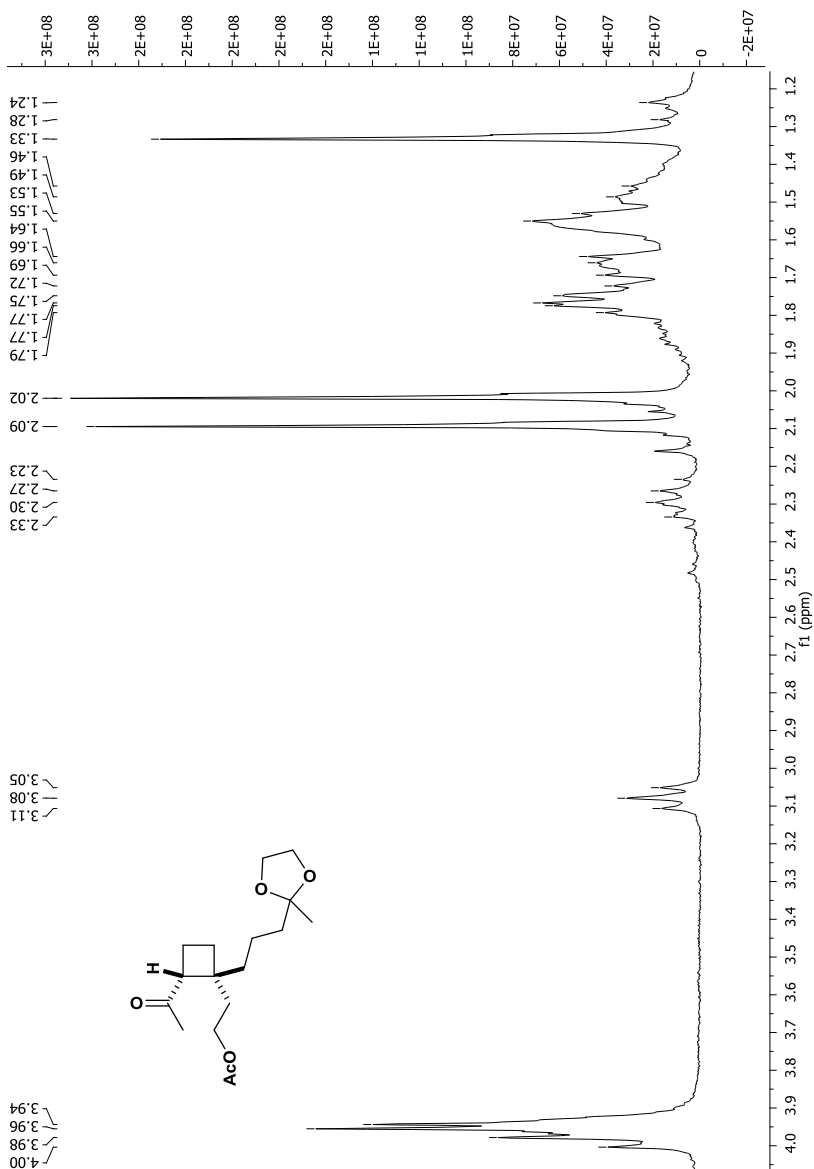


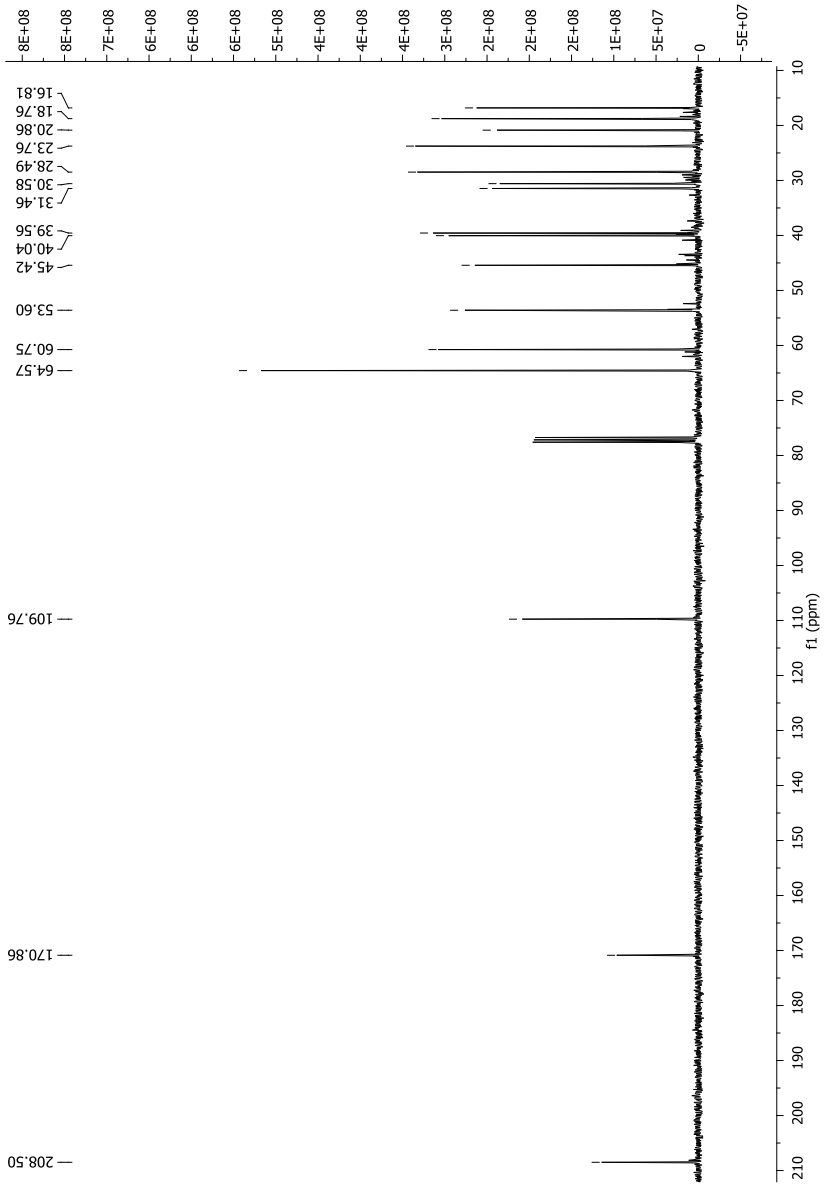


6-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propil]-3-oxa-biciclo[4.2.0]octan-2-ona 118a



Acetato de 2-(2-acetil-1-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil)ciclobutil)etilo 196.





Acetato de 2-(2-isopropenil-1-(4'-metil-4'-pentenil)-ciclobutano]etilo 9.

