



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA  
FACULTAD DE QUÍMICA  
UNIVERSIDAD DE BARCELONA



Programa de Doctorado de Química Orgánica  
Bienio 2001-2003

**Síntesis de la feromona sexual de *Cylas formicarius elegantulus*.**  
**Bioensayos de laboratorio y de campo**

Memoria presentada por Tania Sureda Fernández  
para optar al título de Doctora en Química

Barcelona, Julio de 2004

Director:

Ángel Guerrero Pérez

Profesor de Investigación  
Dpto. de Química Orgánica Biológica  
Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales  
de Barcelona (I.I.Q.A.B.)  
C.S.I.C.

Ponente:

Albert Moyano Baldoire

Catedrático de Química Orgánica  
Dpto. de Química Orgánica  
Facultad de Química  
Universidad de Barcelona

*A mis padres*

## **AGRADECIMIENTOS**

*La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica Biológica del Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales de Barcelona (CSIC) bajo la dirección del Prof. Angel Guerrero Pérez y ha sido posible en parte gracias a un proyecto de investigación conjunta en el marco del Programa de Cooperación Científica con Iberoamérica del Ministerio de Educación y Ciencias y la AECI.*

*En primer lugar quiero agradecer al Prof. Angel Guerrero por la dirección del proyecto y de la tesis, por el seguimiento del trabajo, por sus consejos y su apoyo y por la ayuda para poder culminar la tesis.*

*Quiero agradecer también al Prof. Francisco Camps, quien fue mi primer contacto con el instituto, el permitirme incorporarme al mismo, el habernos apoyado con el proyecto y sus consejos y ayuda siempre que los he necesitado.*

*Al Dr. Albert Moyano, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Química de la U.B. por haber aceptado ser mi tutor durante este período.*

*A la Dra. Pilar Bosch por sus valiosos consejos y su seguimiento en el laboratorio.*

*Al Dr. Rubén Avilés por su inestimable ayuda en todo lo concerniente a las pruebas de campo y al suministro de insectos para los ensayos biológicos. También quiero agradecer a Yolanda Martínez por su colaboración en las pruebas de campo, por su dedicación a pesar de no ser esto propiamente parte de su trabajo y por el envío de insectos. A Soto por su participación en las pruebas de campo.*

*Al Dr. Michel Renou por aceptarme en su laboratorio y por sus enseñanzas en el tema de EAG. Al Dr. Philippe Lucas por su amabilidad durante mi estancia en el INRA.*

*Al Dr. Francisco Coll por su apoyo en los primeros años de la tesis y con la preparación de las pruebas de campo.*

*Al Dr. Francisco Sánchez por su amabilidad y consejos siempre que tenía una duda con RMN.*

*A Montse Sindreu por la realización de los primeros espectros de RMN. A Pilar Domènech del Servicio de Microanálisis y a su equipo por la realización de los análisis elementales. A Rosa Mas por la ayuda con los aparatos de cromatografía de gases. A Roser por ayudarme a aclarar muchas dudas en el trabajo con el equipo de masas y a Dori por su ayuda con el equipo también.*

*A Roberto y Manoli de Química Ambiental por asesorarme en el inicio con la técnica de SPME.*

*A nuestras amabilísimas “secres” Josefina y Ángels por su simpatía y por su disposición a ayudarme cuando lo he necesitado desde el primer día que llegué al instituto.*

*A los amigos catalanes que he tenido la suerte de conocer a mi paso por el instituto y con quienes he compartido mucho más que las horas de trabajo: Carmen, Oscar, Sergio, Marta, Gemma, Lidia B., Lidia R. y Pep Bau. A Carmen especialmente por sus consejos para la realización de los bioensayos de comportamiento y a Pep por el EAG. A Marta además, por los veranos compartidos en el CSIC, en España y en Europa. A Germán porque cuidó de “mis bichos” en ocasiones en que estuve fuera de Barcelona.*

*A los que están actualmente en el laboratorio Gloria, Lourdes, Esmeralda, Cristina, Pep y Sergi.*

*A otro grupo de personas con quienes también he coincidido en los laboratorios 314, 003 y 213 durante estos años: Inés, Edi, Maite, Reddy, Itziar, Jorge, Sami, Victoria y Carles.*

*A mis amigos de siempre Mabel, René y Jacqueline por estar conmigo cuando los he necesitado.*

*A Roxana, Carlos, Jaime y Elaine amigos con quienes he compartido muchas cosas durante estos años. A Vivian que estuvo pendiente de todo esto en sus inicios.*

*A mis “socias” Joedmi y Yudelsy por todos los buenos momentos compartidos dentro y fuera del instituto y a nuestro grupo cubano en Barcelona que ha hecho que este último año haya sido como estar en familia: Roberto, Miguel, Alicia, Noel, Ana, Buby, Alina, Daniel, Ivón y Luis.*

*A JM por sus consejos, por apoyarme y animarme desde el inicio en esta aventura.*

*A mi familia que aunque está lejos se ha mantenido al tanto de mí estos años. A mi tío Alberto que me ha ayudado mucho desde que vine por primera vez a este país.*

*Un agradecimiento muy especial a mi padre que aunque desafortunadamente ya no está, lo llevo siempre presente porque es un ejemplo a seguir en todo. A mi madre por TODO y especialmente por su ayuda con el envío de insectos. A mi hermana por su constante apoyo. A Iohamil por la ayuda con muchas gestiones de mis cosas.*

*Por último, agradecer a Rodolfo por darme el impulso que necesitaba para acabar este trabajo, por su paciencia y su cariño.*

**ÍNDICE**

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b>	1
<b>FÓRMULAS</b>	3
<b>1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</b>	9
1.1 Introducción	9
1.1.1 Principales plagas del boniato	10
1.1.2 Control de la plaga	12
1.1.2.1 Control de la plaga en Cuba	14
1.2 Objetivos	16
<b>2. SÍNTESIS DE LA FEROMONA Y ANÁLOGOS</b>	17
2.1 Precedentes descritos en la literatura	17
2.2 Aproximaciones a la síntesis de ( <i>Z</i> )-3-dodecen-1-ol ( <b>2</b> ) en nuestro laboratorio	20
2.2.1 Antecedentes descritos en la literatura	20
2.2.2 Intento de obtención de <b>2</b> por reacción de Wittig entre el iluro de <b>9</b> y nonanal	21
2.2.3 Intento de obtención de <b>2</b> en un solo paso por reacción de metilentrifenilfosforano con óxido de etileno seguido de metalación “in situ” y reacción de Wittig con <b>XII</b>	22
2.2.4 Obtención del alcohol <b>2</b> por hidrogenación catalítica de 3-dodecin-1-ol ( <b>3</b> )	27
2.2.4.1 Obtención de 3-dodecin-1-ol ( <b>3</b> ) por reacción de alquilación y posterior hidrólisis	27
2.2.4.2 Obtención del compuesto <b>3</b> mediante alquilación de 1-decino	29
2.2.4.3 Obtención de ( <i>Z</i> )-3-dodecen-1-ol ( <b>2</b> )	29
2.2.5 Obtención del alcohol <b>2</b> por hidrólisis de los compuestos <b>15</b> , <b>16</b> y <b>17</b> obtenidos mediante reacciones de acoplamiento	30
2.2.5.1 Obtención de ( <i>Z</i> )-4-metoximetoxi-1-yodo-1-buteno ( <b>18</b> )	30
2.2.5.1.1 Intento de obtención de <b>18</b> a partir del acetileno protegido <b>6</b>	30
2.2.5.1.2 Intentos de obtención de <b>18</b> a partir del yodoalquino <b>19</b>	31
2.2.5.1.3 Obtención de <b>18</b> por reducción de <b>19</b> con diimida	32
2.2.5.2 Obtención de ( <i>Z</i> )-4-(tetrahidropirani-oxi)-1-yodo-1-buteno ( <b>22</b> )	33
2.2.5.3 Obtención de ( <i>Z</i> )-4-yodo-3-buteniloxi- <i>terc</i> -butildifenilsilano ( <b>24</b> )	34
2.2.5.4 Obtención de los compuestos <b>15</b> , <b>16</b> y <b>17</b> por reacciones de acoplamiento entre haluros de vinilo y organomagnesianos	35
2.2.5.4.1 Precedentes descritos en la literatura	35
2.2.5.4.2 Mecanismo de las reacciones de acoplamiento de yoduros vinílicos con reactivos de Grignard	37
2.2.5.4.3 Reacciones de acoplamiento entre haluros de vinilo y reactivos de Grignard con catalizadores de Pd	39
2.2.5.4.4 Intentos de obtención de los compuestos <b>15</b> y <b>16</b> mediante reacciones de acoplamiento con reactivos organozíncicos	45
2.2.5.5 Obtención de <b>15</b> , <b>16</b> y <b>17</b> mediante una reacción de Suzuki entre haluros de vinilo y ácido octilborónico ( <b>43</b> )	47
2.2.5.5.1 Antecedentes descritos en la literatura	48

2.2.5.5.2 Mecanismo de la reacción de Suzuki	49
2.2.5.5.3 Reacciones de Suzuki entre el ácido octilborónico ( <b>43</b> ) y haluros de vinilo	50
2.2.5.6 Obtención del alcohol <b>2</b> por hidrólisis de <b>15</b> , <b>16</b> y <b>17</b>	58
2.3 Obtención de ( <i>E</i> )-2-butenoato de ( <i>Z</i> )-3-dodecenilo ( <b>1</b> )	59
2.4 Obtención de ( <i>E</i> )-2-butenoato de ( <i>E</i> )-3-dodecenilo ( <b>54</b> )	61
2.5 Síntesis de análogos de la feromona	62
<b>3. ENSAYOS BIOLÓGICOS</b>	63
3.1 Biología del gorgojo del boniato <i>Cylas formicarius elegantulus</i>	63
3.2 Análisis de extractos de hembras vírgenes	66
3.2.1 Antecedentes descritos en la literatura	66
3.2.2 Resultados de los análisis de extractos de hembras vírgenes	68
3.3 Ensayos electrofisiológicos y de comportamiento de <i>Cylas formicarius elegantulus</i>	71
3.3.1 Electroantenografía. Generalidades	72
3.3.1.1 Equipo de EAG instalado en nuestro laboratorio y metodología empleada en los experimentos	72
3.3.1.2 Acoplamiento CG-EAG	74
3.3.1.2.1 Descripción del equipo utilizado	74
3.3.1.3 Resultados de los ensayos de EAG	75
3.3.1.4 Resultados de los experimentos con acoplamiento CG-EAG	78
3.3.2 Bioensayos de comportamiento. Olfactómetro	79
3.3.2.1 Olfactómetro de doble elección instalado en nuestro laboratorio. Metodología empleada en los bioensayos	80
3.3.2.2 Resultados de los bioensayos	81
3.4 Pruebas de campo	86
3.4.1 Antecedentes bibliográficos	86
3.4.2 Ensayos de campo en Cuba	87
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	93
4.1 Consideraciones generales	93
4.2 Síntesis del ( <i>E</i> )-2-butenoato de ( <i>Z</i> )-3-dodecenilo ( <b>1</b> )	94
4.2.1 Obtención de 3-dodecin-1-ol ( <b>3</b> ) por reacción de alquilación del 4-metoximetoxi-1-butino ( <b>6</b> )	94
4.2.1.1 Obtención de 4-metoximetoxi-1-butino ( <b>6</b> )	94
4.2.1.2 Obtención de 1-metoximetoxi-3-dodecino ( <b>7</b> )	95
4.2.1.3 3-Dodecin-1-ol ( <b>3</b> )	96
4.2.2 Obtención de 3-dodecin-1-ol ( <b>3</b> ) por reacción de alquilación de 1-decino	97
4.2.3 Obtención de ( <i>Z</i> )-1-metoximetoxi-3-dodeceno ( <b>15</b> ) a través de <b>18</b>	98
4.2.3.1 Intento de obtención de ( <i>Z</i> )-4-metoximetoxi-1-yodo-1-buteno ( <b>18</b> ) por reacción de hidroaluminación seguida de yodación	98
4.2.3.2 Intento de obtención de ( <i>Z</i> )-4-metoximetoxi-1-yodo-1-buteno ( <b>18</b> ) por reducción de <b>19</b> con disiamilborano	98
4.2.3.3 Obtención de 4-metoximetoxi-1-yodo-1-butino ( <b>19</b> )	99
4.2.3.4 Obtención de ( <i>Z</i> )-4-metoximetoxi-1-yodo-1-buteno ( <b>18</b> ) por reducción de <b>19</b> con diimida	100
4.2.3.4.1 Obtención de azodicarboxilato de potasio (PADA) ( <b>20</b> )	100
4.2.3.4.2 ( <i>Z</i> )-4-Metoximetoxi-1-yodo-1-buteno ( <b>18</b> )	100
4.2.3.5 Intento de obtención de ( <i>Z</i> )-1-metoximetoxi-3-dodeceno ( <b>15</b> ) por	101



reacción de <b>18</b> con bromuro de octilmagnesio - ZnCl <sub>2</sub>	
4.2.3.6 Obtención de (Z)-1-metoximetoxi-3-dodeceno ( <b>15</b> ) por reacción de acoplamiento de <b>18</b> con un compuesto organomagnesiano	102
4.2.3.6.1 Obtención de 2-(fenilhidrazonometil)fenol ( <b>30</b> )	102
4.2.3.6.2 Obtención de bromuro ( <b>27</b> ), cloruro ( <b>28</b> ) y yoduro ( <b>29</b> ) de octilmagnesio	103
4.2.3.6.3 Obtención de (tetrakis)trifenilfosfina paladio ( <b>31</b> )	103
4.2.3.6.4 (Z)-1-Metoximetoxi-3-dodeceno ( <b>15</b> )	104
4.2.3.7 Obtención de (Z)-1-metoximetoxi-3-dodeceno ( <b>15</b> ) por reacción de Suzuki entre el compuesto <b>18</b> y el ácido octilborónico ( <b>43</b> )	105
4.2.3.7.1 Obtención de ácido octilborónico ( <b>43</b> )	105
4.2.3.7.2 (Z)-1-Metoximetoxi-3-dodeceno ( <b>15</b> )	105
4.2.3.8 Obtención de (Z)-1-metoximetoxi-3-dodeceno ( <b>15</b> ) por reacción de Suzuki entre el bromuro <b>47</b> y el ácido octilborónico ( <b>43</b> )	106
4.2.3.8.1 Obtención de 4-bromo-3-butin-1-ol ( <b>48</b> )	106
4.2.3.8.2 Obtención de (Z)-4-bromo-3-buten-1-ol ( <b>49</b> )	107
4.2.3.8.3 Obtención de (Z)-1-bromo-4-metoximetoxi-1-buteno ( <b>47</b> )	108
4.2.3.8.4 (Z)-1-Metoximetoxi-3-dodeceno ( <b>15</b> )	109
4.2.4 Obtención de (Z)-1-(tetrahidropiraniilo)-3-dodeceno ( <b>16</b> )	109
4.2.4.1 Obtención de 4-(tetrahidropiraniilo)-1-butino ( <b>4</b> )	109
4.2.4.2 Obtención de 4-(tetrahidropiraniilo)-1-yodo-1-butino ( <b>23</b> )	110
4.2.4.3 Obtención de (Z)-4-(tetrahidropiraniilo)-1-yodo-1-buteno ( <b>22</b> )	111
4.2.4.4 Intento de obtención de (Z)-1-(tetrahidropiraniilo)-3-dodeceno ( <b>16</b> ) por reacción de <b>22</b> con bromuro de octilmagnesio – ZnCl <sub>2</sub>	112
4.2.4.5 Obtención de (Z)-1-(tetrahidropiraniilo)-3-dodeceno ( <b>16</b> ) por reacción de acoplamiento del compuesto <b>22</b> con bromuro de octilmagnesio ( <b>27</b> )	113
4.2.4.6 Obtención de <b>16</b> por reacción de Suzuki del compuesto <b>22</b> con ácido octilborónico ( <b>43</b> )	114
4.2.5 Obtención de (Z)-3-dodecenilo- <i>tert</i> -butildifenilsilano ( <b>17</b> )	114
4.2.5.1 Obtención de 3-butinilo- <i>tert</i> -butildifenilsilano ( <b>25</b> )	114
4.2.5.2 Obtención de 4-yodo-3-butinilo- <i>tert</i> -butildifenilsilano ( <b>26</b> )	115
4.2.5.3 Obtención de (Z)-4-yodo-3-butenilo- <i>tert</i> -butildifenilsilano ( <b>24</b> )	116
4.2.5.4 Obtención de (Z)-3-dodecenilo- <i>tert</i> -butildifenilsilano ( <b>17</b> ) por reacción de acoplamiento del compuesto <b>24</b> con bromuro de octilmagnesio ( <b>27</b> )	117
4.2.5.5 Obtención de <b>17</b> por reacción de Suzuki del compuesto <b>24</b> con ácido octilborónico ( <b>43</b> )	118
4.2.6 Obtención de (Z)-3-dodecen-1-ol ( <b>2</b> )	118
4.2.6.1 Intento de obtención de (Z)-3-dodecen-1-ol ( <b>2</b> ) por reacción de Wittig entre el iluro de <b>9</b> y nonanal	118
4.2.6.1.1 Obtención de bromuro de 3-hidroxiopropiltrifenilfosfonio ( <b>9</b> )	118
4.2.6.1.2 Reacción de Wittig entre el iluro de <b>9</b> y nonanal	119
4.2.6.2 Intento de obtención de (Z)-3-dodecen-1-ol ( <b>2</b> ) por reacción de metilentrifenilfosforano ( <b>10</b> ) con óxido de etileno seguido de metalación "in situ" y reacción de Wittig con nonanal	119
4.2.6.3 Obtención de (Z)-3-dodecen-1-ol ( <b>2</b> ) por hidrogenación catalítica de 3-dodecin-1-ol ( <b>3</b> )	120
4.2.6.4 Por hidrólisis de (Z)-1-metoximetoxi-3-dodeceno ( <b>15</b> )	120
4.2.6.5 Por hidrólisis de (Z)-1-(tetrahidropiraniilo)-3-dodeceno ( <b>16</b> )	121

4.2.6.6 Por hidrólisis de ( <i>Z</i> )-3-dodeceniloxi- <i>terc</i> -butildifenilsilano ( <b>17</b> )	121
4.2.6.7 Por reacción de Suzuki entre ( <i>Z</i> )-4-yodo-3-buten-1-ol ( <b>46</b> ) y ácido octilborónico ( <b>43</b> )	121
4.2.6.7.1 Obtención de ( <i>Z</i> )-4-yodo-3-buten-1-ol ( <b>46</b> )	121
4.2.6.7.2 ( <i>Z</i> )-3-Dodecen-1-ol ( <b>2</b> )	122
4.2.7 Obtención de ( <i>E</i> )-2-butenato de ( <i>Z</i> )-3-dodecenilo ( <b>1</b> ) por esterificación de <b>2</b> con cloruro de crotonilo	122
4.2.8 Obtención de ( <i>E</i> )-2-butenato de ( <i>Z</i> )-3-dodecenilo ( <b>1</b> ) mediante esterificación del alcohol <b>2</b> con crotonato de vinilo y lipasa <i>Candida cylindracea</i>	123
4.3 Obtención de ( <i>E</i> )-2-butenato de ( <i>E</i> )-3-dodecenilo ( <b>54</b> )	124
4.3.1 Obtención de ( <i>E</i> )-(4-metoximetoxi-1-butenil)tributilestannano ( <b>55</b> )	124
4.3.2 Obtención de ( <i>E</i> )-4-metoximetoxi-1-yodo-1-buteno ( <b>34</b> )	124
4.3.3 Obtención de ( <i>E</i> )-1-metoximetoxi-3-dodeceno ( <b>35</b> )	125
4.3.4 Obtención de ( <i>E</i> )-3-dodecen-1-ol ( <b>5</b> )	126
4.3.5 ( <i>E</i> )-2-butenato de ( <i>E</i> )-3-dodecenilo ( <b>54</b> )	126
4.4 Obtención de ( <i>Z</i> )-9-octadeceno ( <b>37</b> )	127
4.4.1 Intento de obtención de ( <i>Z</i> )-9-octadeceno ( <b>37</b> ) por reacción de <b>36</b> con bromuro de octilmagnesio - ZnCl <sub>2</sub>	127
4.4.2 Obtención de ( <i>Z</i> )-9-octadeceno ( <b>37</b> ) por acoplamiento de 1-yodo-1-deceno ( <b>36</b> ) con bromuro de octilmagnesio ( <b>27</b> )	128
4.4.2.1 Obtención de 1-yodo-1-deceno ( <b>38</b> )	128
4.4.2.2 Obtención de ( <i>Z</i> )-1-yodo-1-deceno ( <b>36</b> )	129
4.4.2.3 ( <i>Z</i> )-9-Octadeceno ( <b>37</b> )	129
4.5 Obtención de ( <i>Z</i> )-3-dodeceno ( <b>52</b> )	130
4.5.1 Intento de obtención de ( <i>Z</i> )-3-dodeceno ( <b>52</b> ) por reacción de acoplamiento de 1-bromobuteno ( <b>XXI</b> ) con <b>27</b>	130
4.5.2 Por reacción de Suzuki entre el 1-bromobuteno ( <b>XXI</b> ) y el ácido borónico <b>43</b>	131
4.6 Síntesis de análogos de la feromona	132
4.6.1 Formiato de ( <i>Z</i> )-3-dodecenilo ( <b>56</b> )	132
4.6.2 Acetato de ( <i>Z</i> )-3-dodecenilo ( <b>53</b> )	132
4.6.3 Propionato de ( <i>Z</i> )-3-dodecenilo ( <b>57</b> )	133
4.6.4 <i>n</i> -Butirato de ( <i>Z</i> )-3-dodecenilo ( <b>58</b> )	134
<b>5. CONCLUSIONES</b>	137
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	141



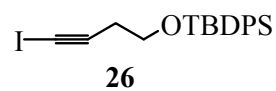
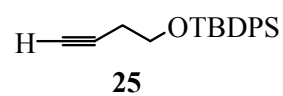
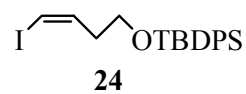
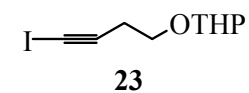
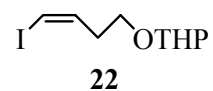
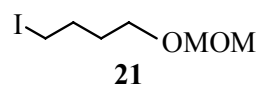
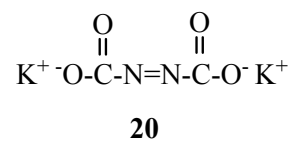
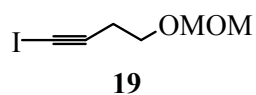
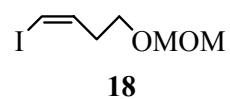
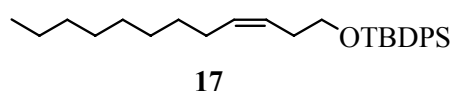
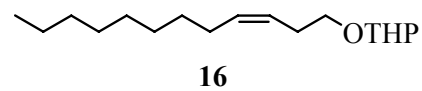
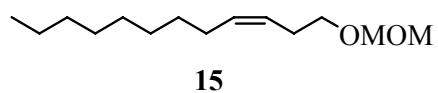
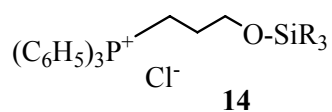
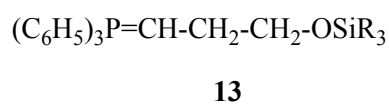
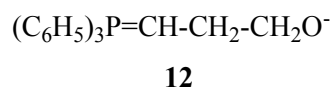
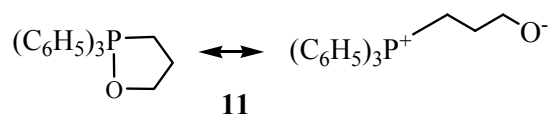
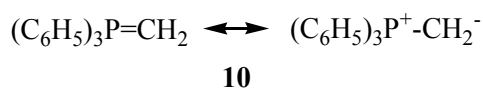
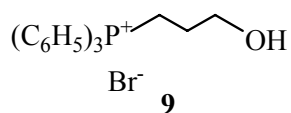
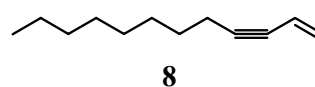
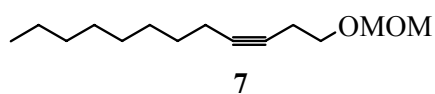
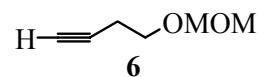
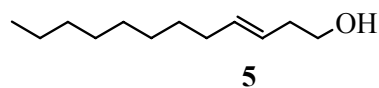
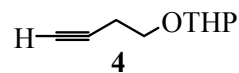
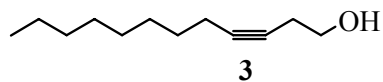
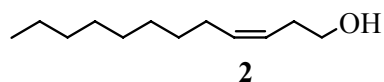
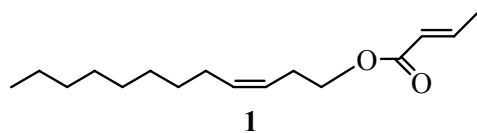
## **ABREVIATURAS**

A lo largo de esta tesis se han utilizado las siguientes abreviaturas:

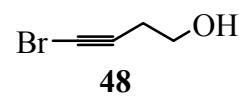
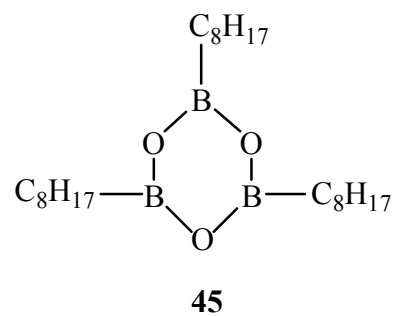
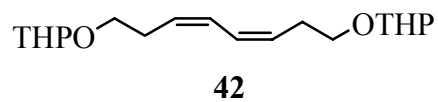
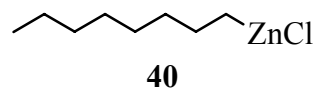
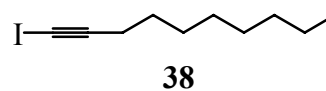
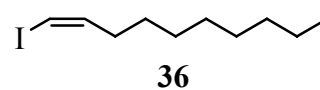
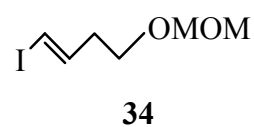
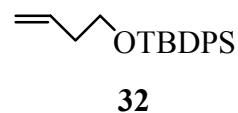
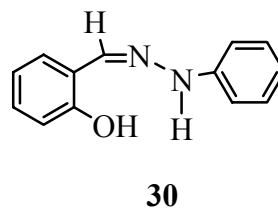
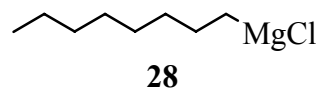
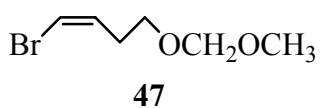
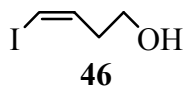
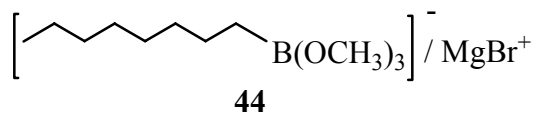
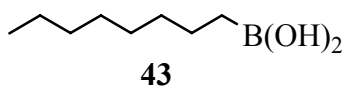
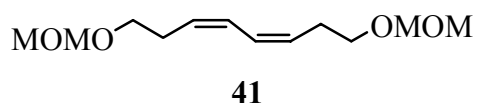
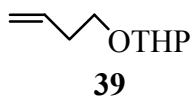
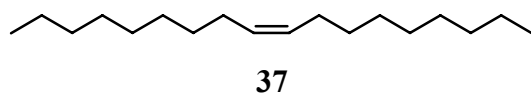
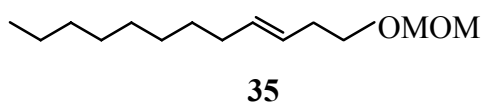
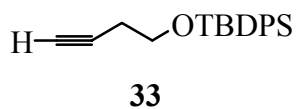
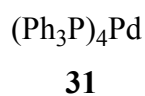
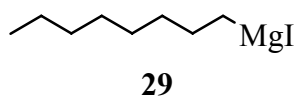
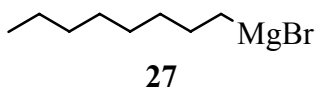
AcOH	ácido acético
AIBN	2,2'-azo-bis-(2-metilpropanonitrilo)
anh.	anhidro
ar.	aromático
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
<i>t</i> -BuLi	<i>terc</i> -butil litio
<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -butóxido de potasio
Bu <sub>3</sub> SnH	hidruro de tributilestaño
c	cuadruplete
cat.	catalizador
CCF	cromatografía en capa fina
CG	cromatografía de gases
CG-EAG	cromatografía de gases acoplada a electroantenografía
CG-EM	cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
col.	colaboradores
comp.	compuesto
dc	doble cuadruplete
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
dd	doble doblete
DHP	3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano
d.i.	diámetro interior
DIBAH	hidruro de di- <i>iso</i> -butilaluminio
DIPA	di-isopropilamina
dm	doble multiplete
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMM	dimetoximetano
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1 <i>H</i> )-pirimidinona (N,N'- dimetilpropilenurea)
DMSO	dimetilsulfóxido
dt	doble triplete
EAG	electroantenografía, electroantenograma
EM	espectrometría de masas
equiv.	equivalentes
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	etanol
h	horas
Ha	hectáreas
HMPA	hexametilfosforamida
<i>i</i>	ipso
imp.	impureza
IR	espectroscopía de infrarrojo
LDA	di- <i>iso</i> -propilamiduro de litio
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
<i>m</i>	meta

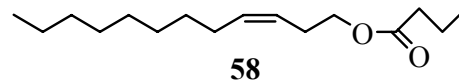
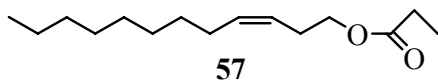
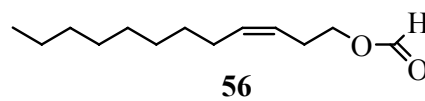
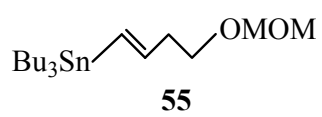
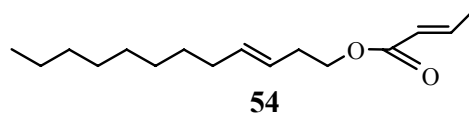
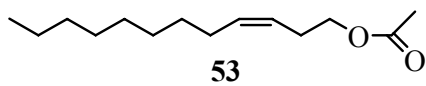
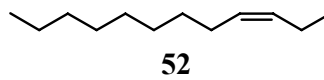
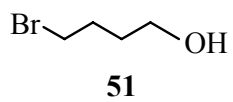
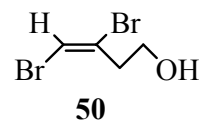
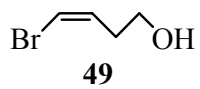
MeLi	metil litio
MeOH	metanol
min.	minutos
MOM	metoximetil éter
ms	milisegundos
mV	milivolts
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
<i>o</i>	orto
<i>p</i>	para
PADA	azodicarboxilato de potasio
PCy <sub>3</sub>	triciclohexilfosfina
P.e.	punto de ebullición
P.f.	punto de fusión
PhLi	fenil litio
pir.	piridina
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
q	quintuplete
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
sa	singulete ancho
sc	señal compleja
seg.	segundos
(Si <sup>a</sup> ) <sub>2</sub> BH	disiamilborano
SPME	Solid Phase Microextraction
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMSCl	<i>tert</i> -butildimetilclorosilano
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil éter
TBDPSCl	<i>tert</i> -butildifenilclorosilano
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropiranyl éter
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMSCl	trimetilclorosilano
Tol.	tolueno
t <sub>r</sub>	tiempo de retención
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
tt	triple triplete

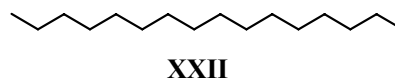
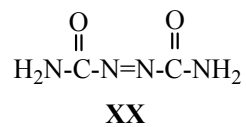
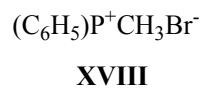
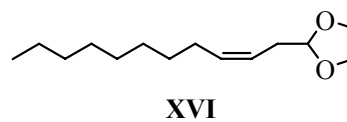
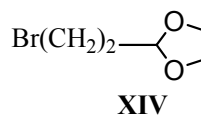
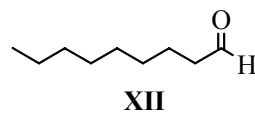
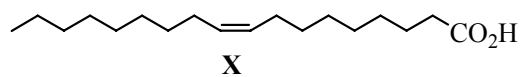
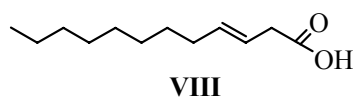
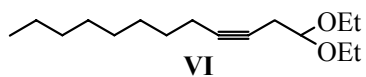
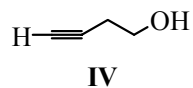
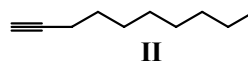
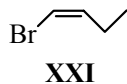
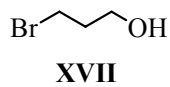
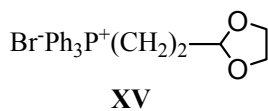
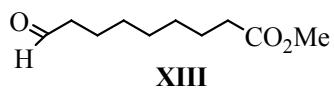
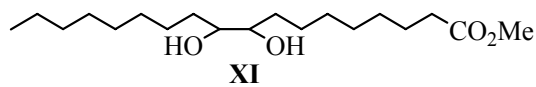
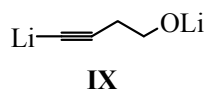
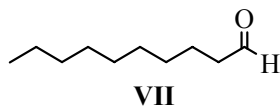
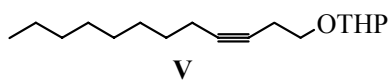
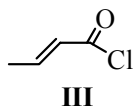
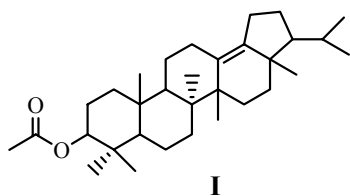
## FÓRMULAS

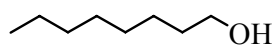




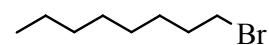




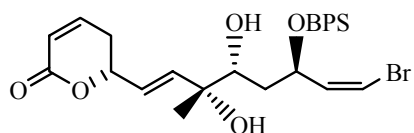




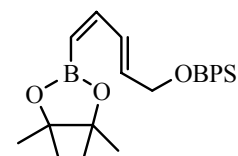
XXIII



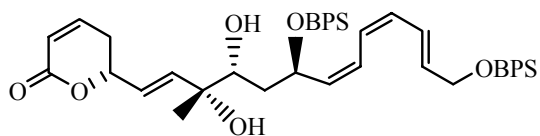
XXIV



XXV



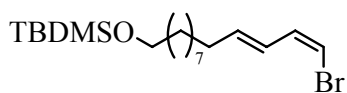
XXVI



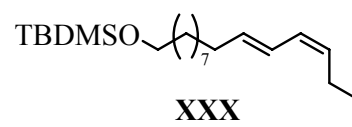
XXVII



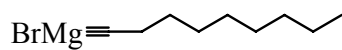
XXVIII



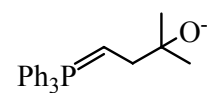
XXIX



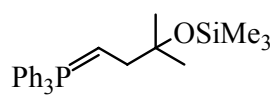
XXX



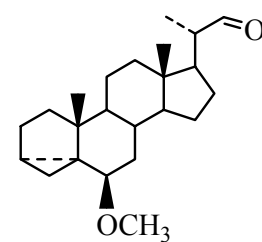
XXXI



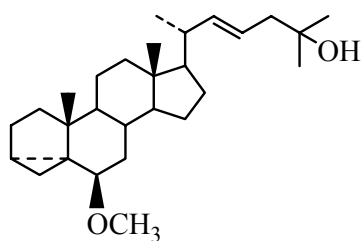
XXXII



XXXIII



XXXIV



XXXV



# **1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

# 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

## 1.1 Introducción

Las feromonas son compuestos semioquímicos secretados por un organismo al exterior que causan una reacción específica en un organismo receptor de la misma especie.<sup>1</sup> Estos compuestos se clasifican en base al tipo de interacción que inducen, tales como feromonas sexuales, de alarma, de agregación, de pista, etc... Las feromonas sexuales son los semioquímicos más conocidos, especialmente por su utilidad en programas de control integrado de plagas. Los sistemas de comunicación por feromonas sexuales son altamente sensibles y específicos. La especificidad viene dada por la singularidad de la estructura química (posición y/o geometría del doble enlace, quiralidad, etc...) y por una mezcla determinada de componentes de la feromona (en feromonas con más de un componente). Esta especificidad es el principal parámetro que se tiene en cuenta para el uso de feromonas sexuales en monitoreo y manejo de poblaciones de insectos.

La utilización de feromonas sexuales como alternativa al uso de insecticidas convencionales en el control de plagas se debe a sus características de inocuidad, elevada especificidad y empleo en pequeñas cantidades. El uso de feromonas constituye un elemento básico en el *control integrado de plagas*, considerándose éste como la lucha contra organismos perjudiciales que utiliza un conjunto de medidas que responden de manera simultánea a las necesidades económicas, toxicológicas y ecológicas, dando prioridad de actuación a los elementos naturales de control y respetando los umbrales de tolerancia, es decir el nivel de daño económico por debajo del cual no está justificado el tratamiento químico. En este sentido y dentro de un control integrado, la primera aplicación de las feromonas sexuales ha sido en la detección de la aparición de plagas y el conocimiento del grado de infestación. También han sido usadas como medio directo de lucha en capturas masivas de machos con trampas cebadas con feromona, reduciendo con ellos la población de la plaga en el campo. Otras formas de aplicación de las feromonas consisten en la concentración de insectos hacia parcelas concretas y tratamiento posterior de las mismas con insecticidas convencionales, y la confusión sexual que consiste en difundir en el ambiente una gran cantidad de feromona, con lo que se dificulta el encuentro entre machos y hembras.

En la actualidad se han estudiado ya las feromonas sexuales de más de 900 especies de lepidópteros. Los componentes de las mismas son en general, compuestos alifáticos de cadena lineal y su diversidad estructural queda reflejada en el número de átomos de carbono, en el número y posición de las insaturaciones y en el grupo funcional. En general son acetatos, aldehidos, hidrocarburos, alcoholes, epóxidos y cetonas de entre 10 y 21 átomos de carbono, siendo los más corrientes 12, 14 y 16, y las insaturaciones son en general de tipo doble enlace, siendo las posiciones más frecuentes, la 7, 9 y 11.

En coleópteros la variedad estructural es mayor. Sus estructuras son muchas veces insólitas y no se les puede agrupar por características químicas comunes. Además son muy heterogéneas, incluso entre especies muy afines, y en muchos casos, la atracción sexual se produce con un solo compuesto. En algunas especies las feromonas se asemejan estructuralmente a productos del reino vegetal, sobre todo de tipo terpenoide de los que derivan, mientras que otras son sintetizadas “de novo” y por tanto no se asemejan a compuestos naturales emitidos por la planta huésped.<sup>2</sup>

### **1.1.1 Principales plagas del boniato**

El boniato (*Ipomoea batatas*) está clasificado como el séptimo cultivo alimenticio más importante del mundo y como tercero en área sembrada de todos los tubérculos, con una producción anual de 133 millones de toneladas. Se cultiva en más de 100 países y entre todos los tubérculos es el segundo en importancia después de la patata blanca. El 95% de la producción mundial está en manos de los países en vías de desarrollo. Asia es la principal zona productora del mundo con 125 millones de toneladas anuales, de las que unas 117 millones de toneladas corresponden sólo a China, lo que equivale a un 88 % de la producción mundial.<sup>3</sup>

El boniato es un alimento esencial en áreas de subsistencia, es resistente a la sequía y además su producción se adapta bien a sistemas agrícolas de alta y baja tecnología. Se utiliza como alimento básico vegetal, en alimentación animal, para la extracción y fermentación industrial de almidón y en la preparación de varios productos procesados. El uso para consumo humano ha disminuido mientras que su uso en alimentación animal y como materia prima para la manufactura de productos industriales se ha incrementado. Dos de los principales factores que inhiben un mayor uso del boniato en sistemas alimentarios es el limitado conocimiento acerca de su valor nutricional y su bajo status cultural en



algunas regiones del mundo. Es rico en carbohidratos y vitamina A, aunque también contiene vitaminas E y C y algunos minerales como hierro y potasio.

Actualmente se conocen cerca de 280 insectos y 18 especies de ácaros que atacan el boniato en condiciones naturales y de almacenamiento. La mayoría de ellos se alimenta de las hojas, tallo, raíces y flores, siendo los gorgojos *Cylas formicarius formicarius*, *Cylas formicarius elegantulus* (Summers) (Coleoptera: Curculionidae) y *Cylas puncticollis* (Boheman) (Coleoptera: Curculionidae) los más dañinos.<sup>4</sup> Aunque la planta es atacada por un gran número de especies, pocas causan pérdidas significativas en el cultivo, y así por ejemplo, algunos insectos de alimentación foliar no provocan disminución de los rendimientos de las cosechas debido a una habilidad compensatoria de la planta para tolerar altos niveles de defoliación.

Las pérdidas debidas a las diferentes especies de gorgojos de boniato pueden alcanzar entre un 60 y 97% de las cosechas debido a que la mayor parte de su producción tiene lugar en sistemas agrícolas de baja tecnología. No obstante, en el sur de Estados Unidos, las pérdidas atribuibles a estos gorgojos exceden los 7 millones de dólares al año.<sup>5</sup>

Existen nueve especies de *Cylas* consideradas plagas del boniato. Todas ellas están clasificadas dentro de uno de los tres grupos monofiléticos (tienen un ancestro común): el de *C. formicarius*, *C. puncticollis* y *C. brunneus* (Fabricius) (Coleoptera: Curculionidae). Las diferencias entre ellos son muy sutiles, pero esencialmente consisten en que el grupo de *C. formicarius* tiene la protuberancia de la antena más larga que el segmento basal de la misma y el saco interno del órgano de copulación del macho con un par de escleritos (áreas endurecidas de la pared del insecto consecuencia del proceso de esclerotización). El grupo de *C. brunneus* tiene la protuberancia de la antena aproximadamente igual en longitud al segmento basal y el saco interno del órgano de copulación del macho con dos pares de escleritos. Esta especie tiene los ojos ampliamente separados en una vista dorsal. El grupo de *C. puncticollis* tiene la superficie dorsal más arqueada y una constricción posterior evidente. Tiene cuatro pares de escleritos y los ojos muy poco separados.<sup>6</sup>

*Cylas formicarius* se encuentra presente en más de 50 países de modo que existen pocas áreas de las regiones tropicales y subtropicales donde se cultiva boniato que estén libres de su presencia. Generalmente se encuentra en gran parte de Asia y el Pacífico. Los grupos *C. puncticollis* y *C. brunneus* se encuentran en África y Madagascar. *C. f. elegantulus* se encuentra en Estados Unidos, el Caribe y Sudamérica.

La vía principal de infestación del tubérculo se produce cuando las hembras acceden al mismo, ya sea porque éste se expone a la superficie o cuando ellas abren túneles a través de grietas en la tierra. El boniato produce fenoles y terpenoides tóxicos en respuesta a las picaduras del insecto lo que le da un sabor amargo, que lo hace no idóneo para alimentación humana.

### 1.1.2 Control de la plaga

Históricamente, el control de las plagas del boniato ha sido un tópico de investigación descuidado. Esta falta de atención se debe a muchos factores. Uno de ellos es que la investigación está concentrada mayormente en Estados Unidos, donde el boniato es un cultivo de menor importancia. En las regiones donde el cultivo es fundamental y las pérdidas debidas a los insectos son altas, la financiación para investigación en programas de control integrado de la plaga, es mínima.

Para el control del *C. f. elegantulus* se han empleado estrategias que van desde el control cultural hasta el control químico. Los primeros trabajos en este sentido fueron encaminados al uso de material no infestado a la hora de plantar el boniato, hacer la rotación del mismo con otros cultivos, remover los restos de plantas de los campos ya cosechados, cosechar pronto y plantar en suelos ligeros que no se agrieten cuando se secan.

Para el control biológico de *C. f. elegantulus* sólo hay unas pocas referencias de parásitos, predadores y patógenos. Se ha descrito que los hongos *Isaria sp.* y *Beauveria bassiana* ocasionan la muerte de estos insectos<sup>4</sup> y los nemátodos entomopatogénicos *H. bacteriophora* y *S. carpocapsae* también resultaron efectivos para la reducción de las poblaciones, incluso más que los insecticidas químicos.<sup>7</sup> Se ha demostrado además que la hormona juvenil sintética aplicada a las pupas trae como resultado la emergencia prematura de adultos con malformaciones.<sup>8</sup> Por otro lado, la exposición de los gorgojos y de los tubérculos a radiaciones ionizantes, redujo bastante el potencial reproductivo de los insectos.<sup>9</sup> En los puertos de entrada de EEUU y puertos de embarque de boniato, se han establecido programas de cuarentena muy estrictos.<sup>10</sup>

Cuando se considera el uso de insecticidas químicos contra un insecto plaga es importante definir un objetivo preciso. Durante gran parte de su ciclo de vida, el *C. formicarius* está protegido por las ramas y los tubérculos de los cuales se alimenta por lo

que el control químico en etapas tempranas puede ser frustrado por la falta de insecticidas sistémicos. Antes de la llegada de los insecticidas orgánicos sintéticos, el control químico dependía del uso de compuestos arsenicales. Con el desarrollo del malatión, paratión y los compuestos organoclorados se hicieron muchos intentos para utilizarlos en el control de la plaga, si bien inicialmente el DDT como spray foliar fue menos efectivo que el arseniato de calcio. Se probaron combinaciones de diferentes técnicas de aplicación, como mojar las ramas, empapar el suelo y aplicar sprays foliares. La toxicidad de algunos compuestos organoclorados y fosforados sobre *C. formicarius* no fue muy alta en ensayos de laboratorio, siendo los más aceptables paratión y malatión. Posteriormente, se demostró la efectividad de fentión, fenitrotión y monocrotofos aplicados también como sprays foliares.<sup>11</sup>

Por otro lado y hace algunos años, se desarrolló un programa de “screening” para evaluar variedades que ofrecieran mayor resistencia al ataque del insecto. Después de siete años de estudios, se obtuvieron resultados variables y concluyeron que se podían desarrollar variedades de boniato con características desfavorables al ataque del gorgojo. Estas características son: pequeñas durezas en la cúpula o el tallo de la planta que la hacen menos adecuada para la alimentación y reproducción del insecto; variedades con largas raíces y tubérculos aislados, lo cual puede retardar el ataque del gorgojo, y plantas con tubérculos con alta humedad y contenido en carotenos y bajo en almidón.<sup>12</sup> Todas las variedades con estas características mostraron menos infestación por la plaga.

Varios autores coinciden en que la mejor manera de controlar la plaga consiste en la aplicación de buenas prácticas culturales conjuntamente con la utilización continua de la feromona para trampeo masivo. Un programa de control que incluyó lo mencionado anteriormente se puso en práctica en Taiwan durante tres años consecutivos con resultados muy prometedores.<sup>13</sup> En Japón y a los tres meses de haber iniciado las capturas por trampeo masivo con feromona sexual se obtuvo un índice de población del orden del 10% con respecto a la población inicial.<sup>14</sup>

La feromona sexual es muy potente para disminuir las poblaciones del insecto bien sea por trampeo masivo de machos o por confusión sexual, aunque desafortunadamente, la feromona sexual sólo atrae a los machos. Actualmente, se trabaja en la identificación de fitoquímicos producidos por las plantas que atraigan a las hembras; así existen evidencias de que el *C. f. elegantulus* es atraído hacia extractos de *Ipomoea*. Son y col. en 1990 aislaron de la superficie del boniato almacenado un estimulante de la oviposición, el

acetato de boehmerilo (**I**), un triterpenoide pentacíclico (Figura 1.1).<sup>15</sup> Este compuesto podría ser utilizado para atraer a las hembras, pero hasta la fecha no se ha reportado su uso con este fin.

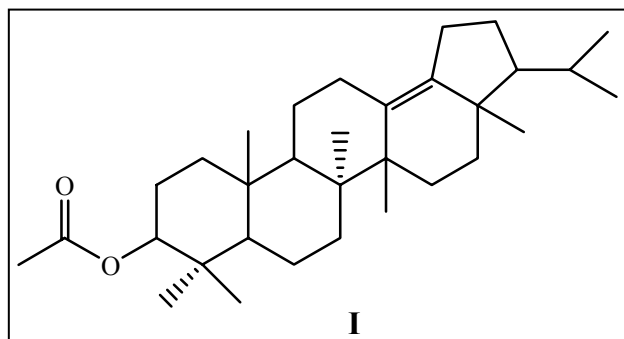


Figura 1.1 Acetato de boehmerilo, estimulante de oviposición de *C. f. elegantulus*.

En 1986 Heath y col.<sup>16</sup> aislaron un compuesto activo del *Cylas formicarius elegantulus* a partir de volátiles de hembras vírgenes, tras purificación por cromatografía líquida y gaseosa. La actividad del compuesto quedó patente por un bioensayo en el laboratorio<sup>17</sup> y pruebas de campo. En ambos casos se obtuvo respuesta sólo de los machos. La identificación del componente activo se hizo mediante CG-EM y RMN-<sup>1</sup>H, siendo especialmente relevante la información obtenida por microozonólisis. El compuesto resultó ser el (*E*)-2-butenato de (*Z*)-3-dodecenilo (**1**), el primer caso de un ester del ácido crotónico identificado como feromona sexual de insectos (Figura 1.2).

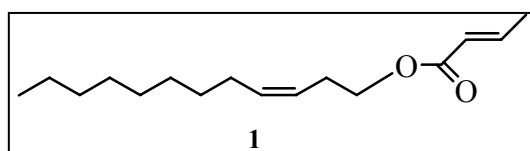


Fig. 1.2 Estructura de la feromona sexual del *C. f. elegantulus*.

La utilización de la feromona para el control de la plaga ha sido patentada por el Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA) y otros laboratorios en Holanda, Japón, Canadá y Taiwan también la han sintetizado y comercializado.

### 1.1.2.1 Control de la plaga en Cuba

En Cuba se cultivan anualmente unas 60000 Ha de boniato, como uno de los alimentos básicos más importantes. Una de las principales limitantes en su producción son las pérdidas debidas al gorgojo *C. f. elegantulus*, que puede llegar hasta el 50% de las

cosechas si no se aplican medidas de control adecuadas.<sup>18</sup> Esta plaga se encuentra presente en todas las regiones del país.

Durante muchos años los agricultores acudieron a las buenas prácticas culturales como emplear semilla sana, cosechar a tiempo, no dejar restos de plantas en el campo después de las cosechas y no sembrar dos veces seguidas en un mismo campo. También se rociaban los campos de boniato con insecticidas químicos del tipo dimetoato, metamidofos y dieldrin, importados de la extinta URSS. Estos tratamientos produjeron que los daños ocasionados rara vez excedieran el 10% de las cosechas. Sin embargo, tras la desaparición del subsidio soviético se volvieron a incrementar las pérdidas ocasionadas por la plaga.

Cuando comenzó la época de la llamada “crisis cubana” a partir de 1990, los agricultores tuvieron que recurrir a sus propios recursos para combatir la plaga. Ello consistió esencialmente en las buenas prácticas culturales, conjuntamente con el empleo de agentes de control biológico y de la feromona en algunos casos. El uso combinado de estos recursos está considerado un programa de lucha integrada en Cuba.

Los agentes de control biológico que se emplean en la actualidad son el hongo *Beauveria bassiana* y las hormigas *Pheidole megacephala* (F) (hormiga leona) y *Tetramorium guineense*. Se ha comprobado que el hongo es efectivo contra las larvas, pupas y adultos del gorgojo del boniato. Se han aislado algunas cepas locales del hongo, que se está produciendo a gran escala ya que es una tecnología de bajo costo, efectiva y no es perjudicial a los humanos ni a la flora y fauna.<sup>19</sup>

Las hormigas predadoras, que son habitantes comunes de las plantaciones de plátanos, se recogen en hojas enrolladas de plátanos, que hacen de “nidos temporales” y se transportan a los campos de boniato donde se alimentan de la plaga y otros insectos. La introducción de 60-110 nidos/Ha a los treinta días de plantado el boniato, permite mantener el nivel de infestación en sólo 3-5%.<sup>20</sup>

En el año 1993 se comenzó a desarrollar en Cuba un proyecto para el control del gorgojo del boniato empleando feromona sexual por el sistema de trampeo masivo sobre unas 7500 Ha anuales. El experimento condujo a la reducción de daños por debajo del 6%. A pesar de los buenos resultados no se ha podido extender su uso al total de las áreas cultivadas, debido a la falta de fondos para adquirir la feromona sexual que se ha de importar de Holanda.

## 1.2 Objetivos

Esta Tesis se enmarca dentro de un proyecto de investigación conjunta entre el Laboratorio de Productos Naturales de la Facultad de Química de la Universidad de la Habana, Cuba y el grupo de Feromonas de Insectos del Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales de Barcelona. El objetivo principal de este proyecto consistió en desarrollar un método sintético de la feromona que pudiera ponerse a punto en el laboratorio cubano, así como determinar la actividad biológica de este compuesto tanto en laboratorio como en campo.

Por consiguiente los objetivos que se plantean a lo largo de este trabajo son:

1. Estudiar la composición feromonal de hembras vírgenes de la plaga presente en Cuba.
2. Desarrollar una nueva síntesis de la feromona sexual del gorgojo del boniato (*C. f. elegantulus*) con una elevada pureza estereomérica.
3. Determinar la actividad biológica de la feromona sintetizada mediante un bioensayo adecuado para este tipo de insecto y técnicas electrofisiológicas, como el electroantenograma.
4. Sintetizar y probar la actividad biológica de análogos de la feromona para ver la influencia del grupo crotonato sobre la actividad.
5. Establecer la actividad de la feromona sintética en campos infestados por la plaga en Cuba.

## **2. SÍNTESIS DE LA FEROMONA Y ANÁLOGOS**

## 2. SÍNTESIS DE LA FEROMONA Y ANÁLOGOS

### 2.1 Precedentes descritos en la literatura

Como ya se ha dicho en el apartado 1.1.2, la feromona **1** fue aislada y sintetizada por primera vez en 1986 por Heath y col.<sup>16</sup> Para la síntesis del compuesto fue necesaria la obtención previa del (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**). Utilizando 1-decino (**II**) como producto de partida y por reacción con *n*-BuLi y óxido de etileno, se obtuvo el 3-dodecin-1-ol (**3**), el cual fue hidrogenado en presencia de catalizador de Lindlar para obtener el alcohol **2**. El alcohol fue esterificado con cloruro de crotonilo (**III**) y piridina y se obtuvo el ester **1** con un 84% de rendimiento con menos de un 10% del isómero *Z* del crotonato (Figura 2.1). Este procedimiento ha sido patentado por los autores.<sup>16,21</sup>

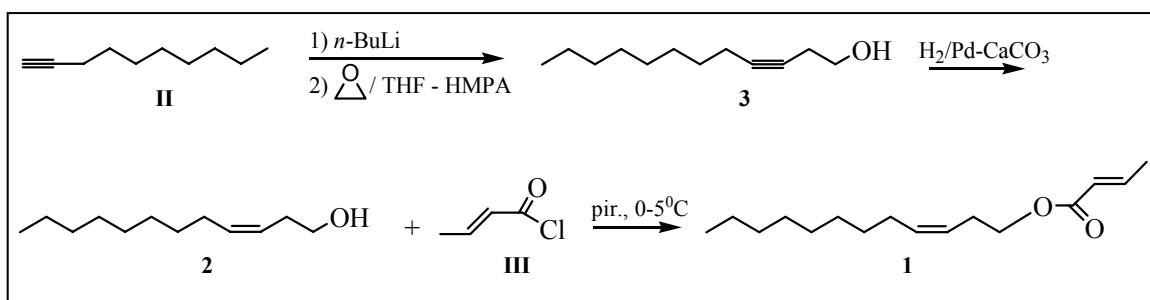


Figura 2.1 Esquema de síntesis del compuesto **1** seguido por Heath y col.<sup>16</sup>

Otro esquema sintético desarrollado para este compuesto es el descrito por Lo y col.<sup>22</sup> que evita el uso de sustancias tóxicas como el óxido de etileno y HMPA. Se parte del 3-butin-1-ol (**IV**) el cual fue protegido en forma de THP éter. El 4-(tetrahidropiraniloxi)-1-butino (**4**) así obtenido fue alquilado con 1-bromooctano y amiduro de sodio en amoníaco líquido seguido de tratamiento con *p*-TsOH en metanol para dar el correspondiente alcohol **3** (Figura 2.2). El resto del procedimiento es similar al seguido por Heath y col. Se obtuvo la feromona **1** con un 73% de rendimiento y una pureza isomérica del 82%.

Pawar y col.<sup>23</sup> propusieron un primer método que consistió en la alquilación del 1-decino (**II**) con bromoacetaldehído dietilacetal usando *n*-BuLi como base. El acetal **VI** se hidroliza en medio ácido y el aldehído resultante se reduce al alcohol **3**. Luego se hidrogena para obtener el alcohol **2** y se esterifica en las mismas condiciones que se han descrito en las dos rutas sintéticas anteriores para obtener el compuesto **1** (Figura 2.3). Los rendimientos fueron moderados (40%) y por esta razón los autores propusieron una



estrategia sintética alternativa utilizando decanal (**VII**) como producto de partida y haciendo una condensación de Knoevenagel modificada con ácido malónico en xileno a 180 °C en presencia de piperidina como base. Se obtiene así el ácido  $\beta$ ,  $\gamma$ -insaturado **VIII**. La reducción del ácido a (*E*)-3-dodecen-1-ol (**5**) seguido de bromación y deshidrobromación proporcionó el alcohol **3**, que fue hidrogenado al alcohol **2** y esterificado para obtener **1** como se ha descrito anteriormente con un 77% de rendimiento (Figura 2.4).

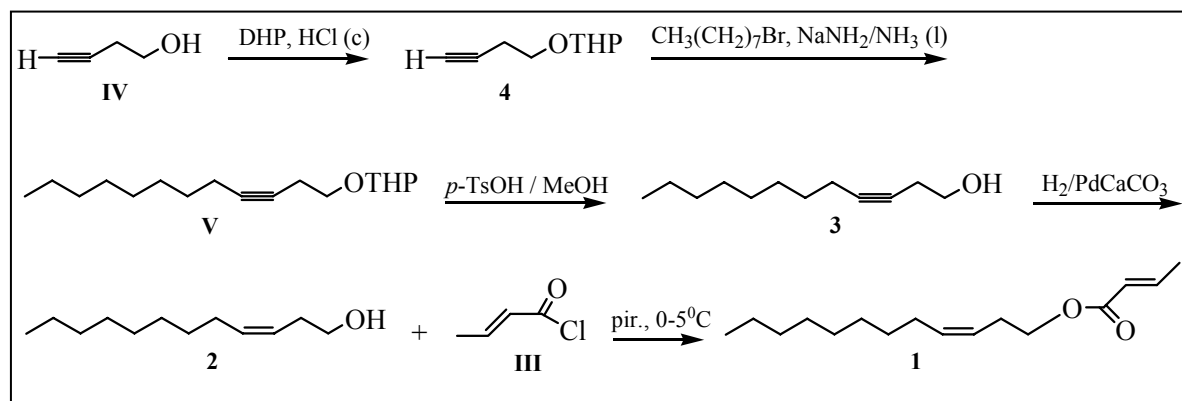


Figura 2.2 Esquema de síntesis del compuesto **1** seguido por Lo y col.<sup>22</sup>

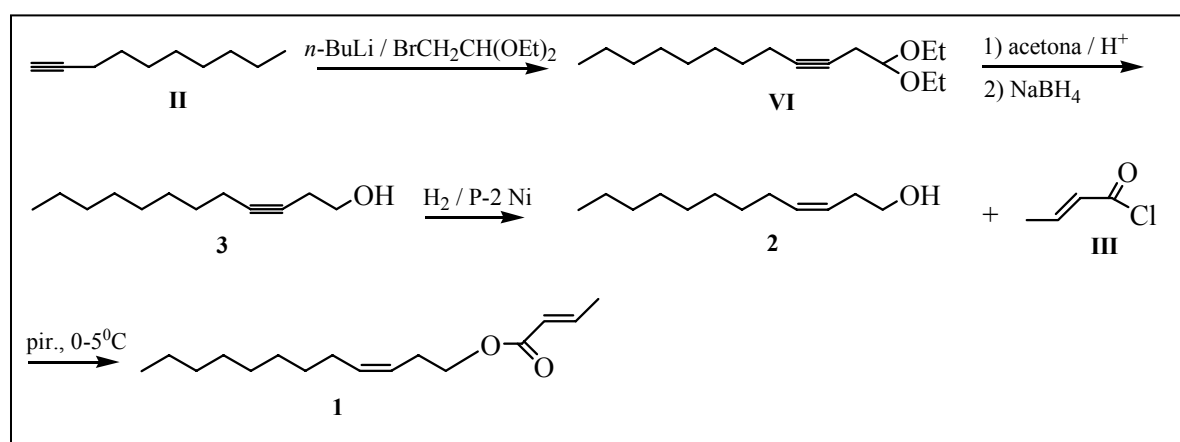
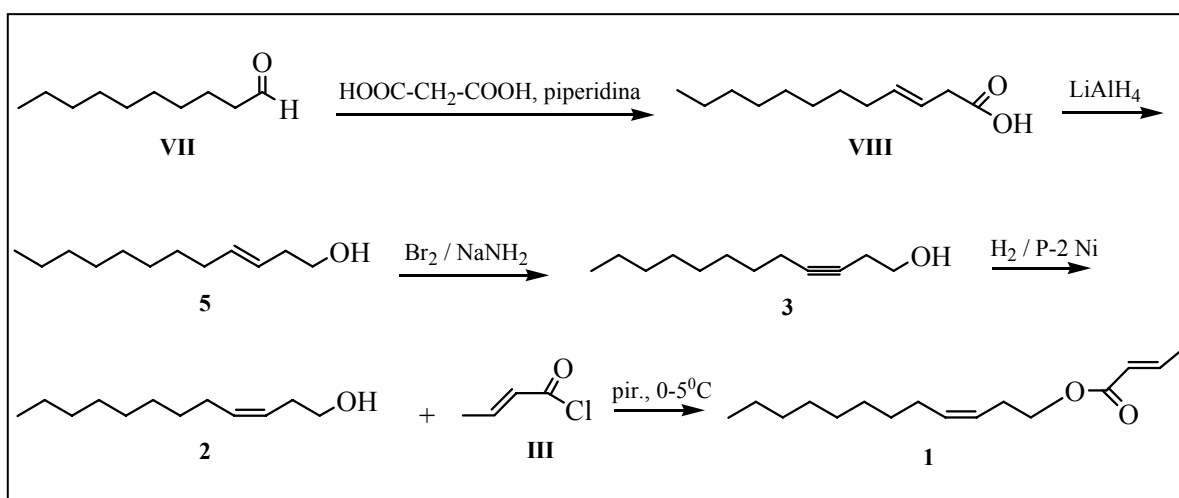
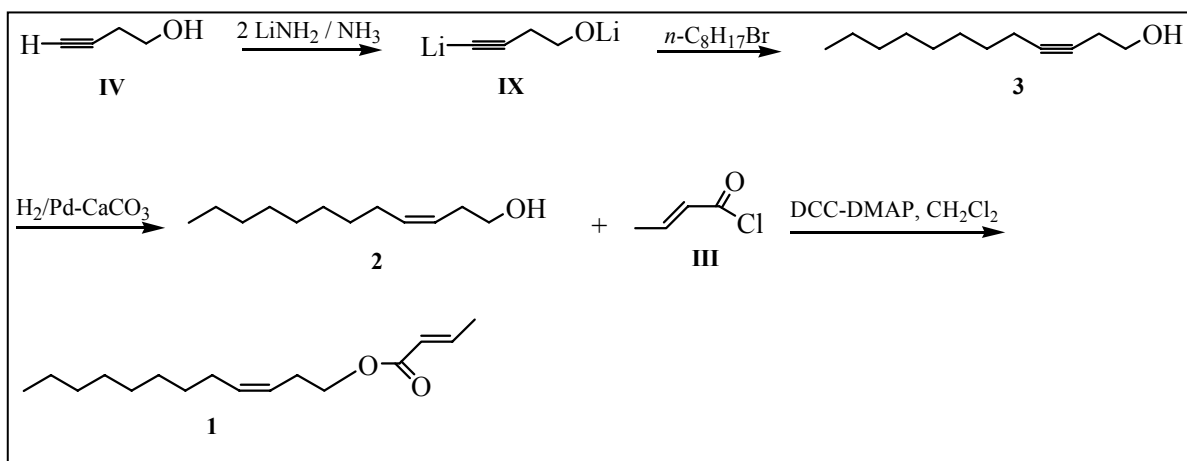


Figura 2.3 Primera ruta sintética de **1** seguida por Pawar y col.<sup>23</sup>

Un quinto método de síntesis de la feromona fue desarrollado por Mani y col. que también ha sido patentado.<sup>24,25</sup> Se parte del 3-butin-1-ol (**IV**) y por una C-alkilación regioespecífica del dianión **IX** (generado por reacción del alcohol acetilénico con dos equivalentes de amido de litio en amoníaco) con bromuro de *n*-octilo se obtiene el alcohol **3**. La hidrogenación de **3** a **2** y esterificación con cloruro de crotonilo y DCC-DMAP dio lugar al ester **1** con un 93% de rendimiento (Figura 2.5).

Figura 2.4 Segunda ruta sintética de **1** seguida por Pawar y col.<sup>23</sup>Figura 2.5 Ruta sintética de **1** seguida por Mani y col.<sup>24</sup>

Mithran y Subbaraman<sup>26</sup> desarrollaron otra síntesis, si bien más larga que las anteriores, de la feromona **1**. En este caso se parte del ácido oleico (**X**) el cual fue dihidroxilado con  $\text{HCO}_3\text{H}$  y esterificado con  $\text{MeOH}$  para obtener el compuesto **XI**. La función diol de **XI** se rompe y oxida con  $\text{NaIO}_4$  y el aldehído **XII** formado es separado del ester **XIII** por destilación. La posterior reacción de Wittig de **XII** con el iluro de la sal de fosfonio **XV** conduce al acetal **XVI**, que por hidrólisis y reducción con  $\text{NaBH}_4$  conduce al alcohol **2**. Éste fue esterificado con cloruro de crotonilo (**III**) y piridina dando lugar al ester **1** con un rendimiento del 72% (Figura 2.6).

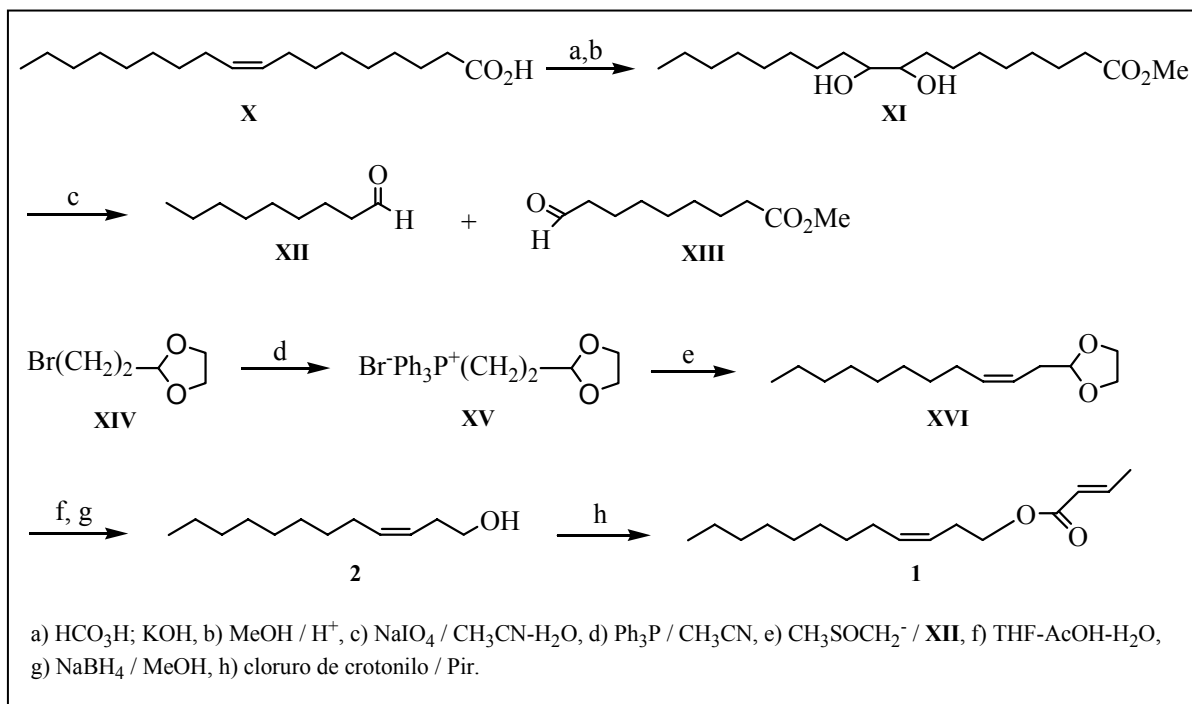


Figura 2.6 Ruta sintética de **1** seguida por Mithran y Subbaraman.<sup>26</sup>

## 2.2 Aproximaciones a la síntesis de (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**) en nuestro laboratorio

Como ha quedado reflejado en el apartado 1.2, uno de los principales objetivos de esta tesis fue desarrollar un procedimiento sintético que permitiera obtener la feromona sexual del gorgojo del boniato de manera estereoselectiva y que se pudiera desarrollar el mismo en el laboratorio cubano.

Para abordar este objetivo nos centramos en la preparación del alcohol precursor de la feromona, el (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**) (Figura 2.7).

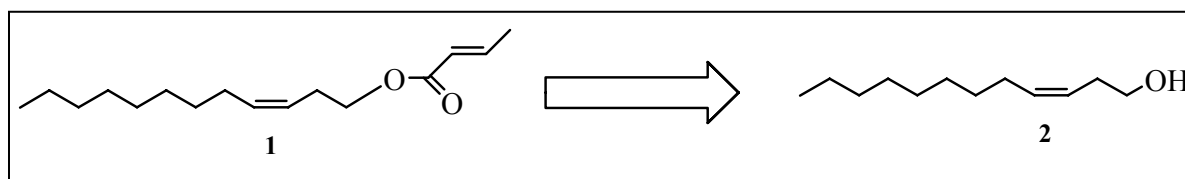


Figura 2.7 Estructura de la feromona sexual del gorgojo del boniato y del alcohol precursor de la misma.

### 2.2.1 Antecedentes descritos en la literatura

En el apartado 2.1 se han descrito todos los métodos de síntesis de la feromona reportados hasta la fecha. Como se puede apreciar, todos ellos son también métodos de preparación del (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**), ya que se considera el precursor lógico de la

feromona **1**. En este sentido sólo se ha encontrado una referencia en la que el alcohol **2** no está relacionado con la feromona sexual del *Cylas formicarius elegantulus*. El alcohol en cuestión ha sido identificado como el componente mayoritario de la feromona de pista de las termitas *Macrotermes annandalei* (Silvestri). La síntesis se llevó a cabo a partir de bromuro de 1-decilmagnesio (**XXXI**) con óxido de etileno para dar el alquínol **3**, que se protegió con dihidropirano para obtener el THP éter **V**. El comp. **V** se redujo con disiamilborano dando **16** que fue desprotegido para obtener el alcohol **2** (Figura 2.8).<sup>27</sup>

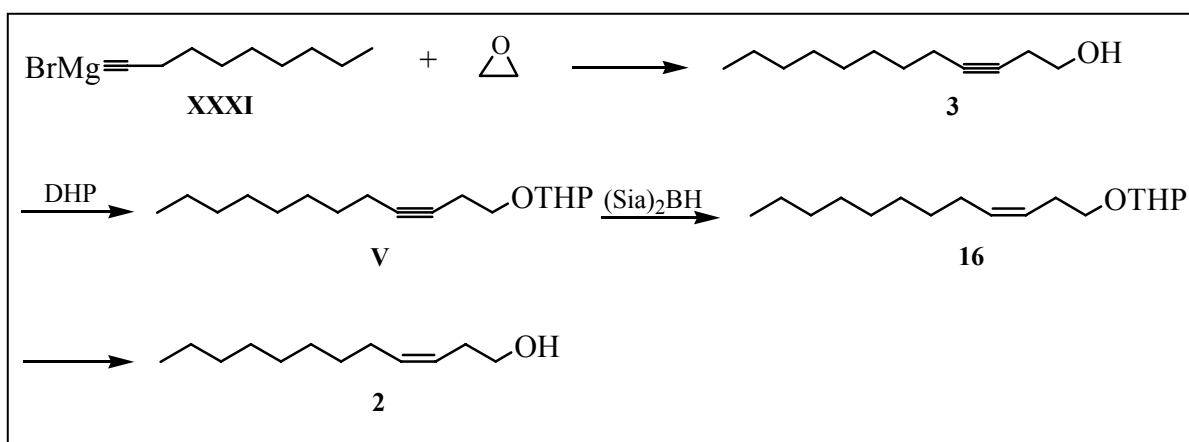


Figura 2.8 Esquema de síntesis del alcohol **2** seguido por Peppuy y col.<sup>27</sup>

### 2.2.2 Intento de obtención de **2** por reacción de Wittig entre el iluro de **9** y nonanal

El bromuro de 3-hidroxipropiltriphenilfosfonio (**9**) se preparó mediante modificación de un procedimiento general descrito para la preparación de sales de fosfonio,<sup>28</sup> que consistió en calentar a 120 °C durante 16 h una mezcla de 3-bromo-1-propanol (**XVII**) y triphenilfosfina. El rendimiento de **9** fue del 96%. La reacción de Wittig se llevó a cabo empleando 1 equiv. de aldehído **XII**, 1.7 equiv. de la sal **9** y 3.5 equiv. de *n*-BuLi en THF anh. a -30 °C durante 3 h, pero sólo se obtuvo un 32% de una mezcla isomérica del 3-dodecenol en proporción *Z/E* 39/61 por CG en una columna polar HP-FFAP.

Con el objetivo de mejorar el rendimiento de la reacción, se ajustaron las cantidades de reactivos a 7 equiv. de *n*-BuLi y 3.4 equiv. de **9** para generar el iluro, el cual se hizo reaccionar con 1 equiv. de nonanal (**XII**) (Figura 2.9). Se obtuvo un 85% de la mezcla isomérica de alcoholes *Z/E* 38/62 por CG en una columna polar HP-FFAP.

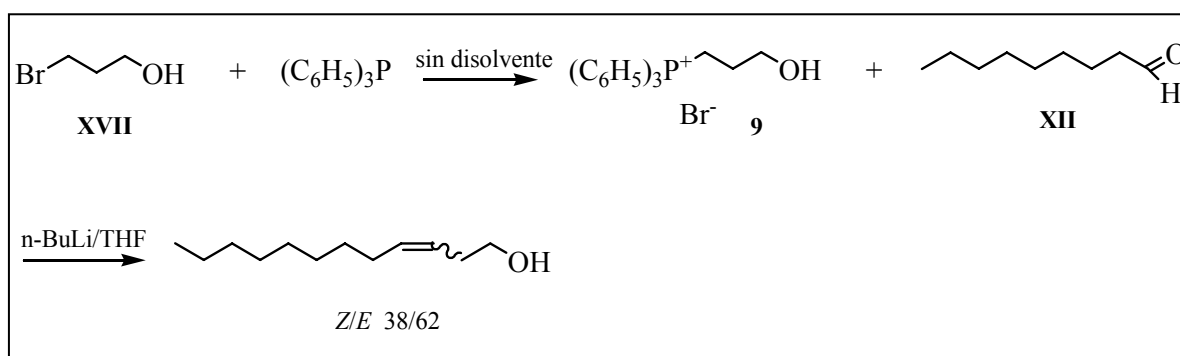


Figura 2.9 Esquema del intento de obtención de **2** por reacción de Wittig entre el iluro de **9** y **XII**.

### 2.2.3 Intento de obtención de **2** en un solo paso por reacción de metilentrifenilfosforano con óxido de etileno seguido de metalación "in situ" y reacción de Wittig con **XII**

Esta reacción se basó en un trabajo de Maryanoff y col.<sup>29</sup> sobre el estudio de la estereoquímica de la reacción de Wittig y el efecto de diferentes grupos nucleófilos en el iluro de fosfonio. Se pensó que una posible síntesis alternativa del alcohol **2** podría ser desarrollada en un solo paso y de manera estereoselectiva si se elegían adecuadamente las condiciones de reacción. En esencia, el procedimiento implica la reacción de metilentrifenilfosforano (**10**) (formado a partir de bromuro de metiltrifenilfosfonio (**XVIII**)) con óxido de etileno (**XIX**) seguido de una nueva metalación "in situ" y reacción de Wittig con nonanal (**XII**) (Figura 2.10).

Se hizo un estudio de la primera etapa de la reacción bajo diferentes condiciones y los resultados se reflejan en la tabla 2.1. Cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en diferentes proporciones óxido de etileno:aldehído sólo se obtuvo producto de partida inalterado (entradas 1-2). Sin embargo cuando la reacción se realizó a -30 °C durante 2 h se obtuvo el alcohol esperado con un 66% de rendimiento y una pureza estereomérica *Z/E* 39/61 (entrada 3). La utilización de TMSCl o TBDMSCl para originar el silil derivado **13** (Figura 2.12) y así derivar el proceso hacia unas condiciones más cinéticas y menos termodinámicas para mejorar la estereoselectividad del mismo, condujo a una cierta mejora en la relación isomérica *Z/E* hasta 64/36, pero sin embargo los rendimientos de los correspondientes alcoholes fueron bajos (entradas 4 a 7).

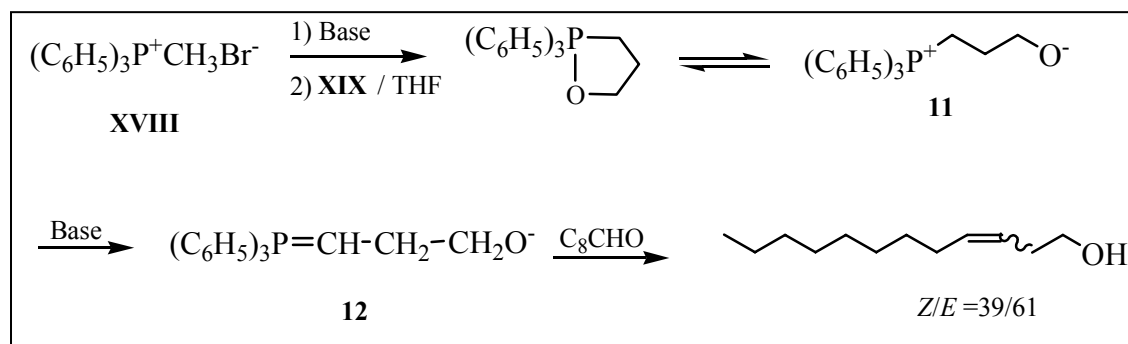


Figura 2.10 Esquema del intento de obtención de 3-dodecen-1-ol (2) mediante reacción del iluro de XVIII con óxido de etileno (XIX) seguido de metalación “in situ” y reacción de Wittig con nonanal (XII).

Una estrategia semejante había sido empleada por Salmond y col.,<sup>30</sup> en que la reacción del iluro XXXII con 1 equiv. de TMSCl y posterior condensación con el aldehído XXXIV condujo a un cambio espectacular en la estereoquímica de la olefina obtenida XXXV de E/Z 85/15 en ausencia de TMSCl a 15/85 (Figura 2.11).

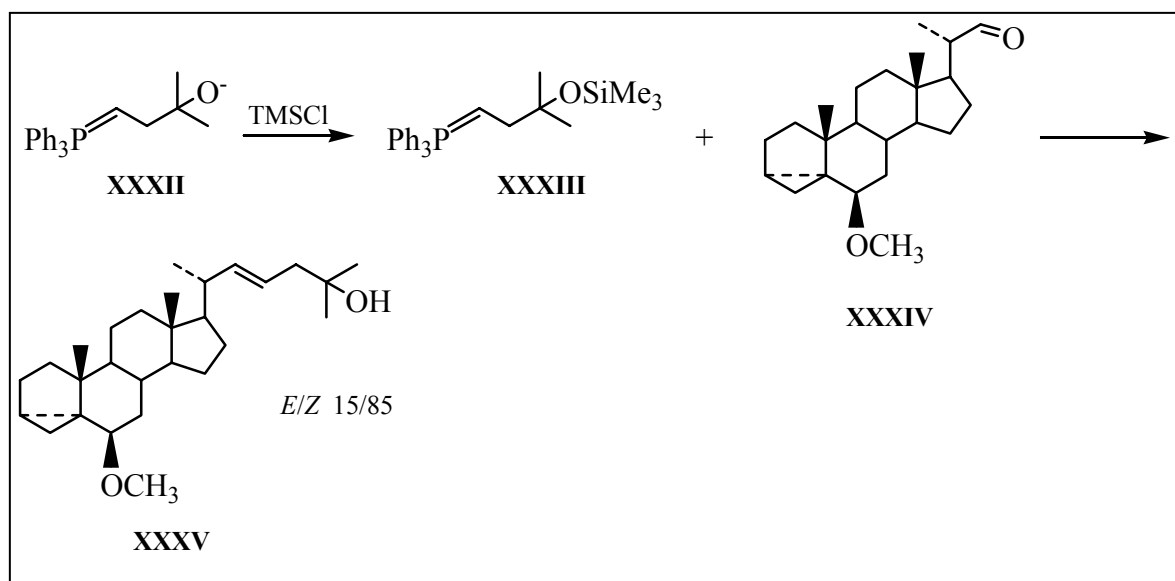


Figura 2.11 Esquema de la reacción de Wittig añadiendo 1 equiv. de TMSCl al iluro XXXII para mejorar la estereoselectividad.

Tabla 2.1 Intentos de obtención de **2** mediante reacción de metilentrifenilfosforano con óxido de etileno (**XIX**) seguido de metalación “in situ” y posterior reacción de Wittig con nonanal (**XII**)<sup>a,b</sup>

Ent.	Bases (equiv.)	Cond. reacc. (temp., tiempo)	Rend. (%) (Z/E)	Observaciones
1 <sup>c</sup>	<i>n</i> -BuLi (2x1.05)	23°C, 1 h	-	NR
2 <sup>c</sup>	<i>n</i> -BuLi (2x1.05)	23°C, 1 h	-	NR
3	<i>n</i> -BuLi (2x1.05)	-30°C, 2 h	66 (39/61)	-
4 <sup>d</sup>	<i>n</i> -BuLi (2x1.05)	-30°C, 2 h	39 (64/36)	-
5 <sup>d</sup>	<i>n</i> -BuLi (2x1.05)	-30°C, 2 h	11 (42/58)	Adición inversa
6 <sup>e</sup>	<i>n</i> -BuLi (2x1.05)	-30°C, 2 h	14 (45/55)	-
7 <sup>e</sup>	<i>n</i> -BuLi (2x1.05)	-30°C, 2 h	22 (37/63)	Adición inversa
8	<i>n</i> -BuLi (1.05) <i>t</i> -BuOK(1.05)	-30°C, 2 h	-	NR
9	<i>n</i> -BuLi-TMEDA (2x1.05)	-30°C, 2 h	33 (42/58)	-
10	NaH (2x1.05)	-30°C, 30' t.a toda la noche	-	1-deceno (61 %)
11	<i>t</i> -BuOK (2x1.05)	-30°C, 2 h t.a toda la noche	-	1-deceno (58 %)
12	LDA (2x1.05)	-30°C, 2 h	42 (46/54)	-
13	<i>t</i> -BuLi (2x1.05)	-30°C, 2 h	26 (45/55)	-
14	PhLi (2x1.05)	-30°C, 2 h	37 (37/63)	-
15	LiHMDS (2x1.05)	-30°C, 2 h	44 (43/57)	-
16	LiHMDS (2x1.05)	-78°C, 2h	28 (54/46)	-
17	LiHMDS (2x1.05)	-78°C, 4h	-	HMPA NR

<sup>a</sup> En todos los casos se utilizaron 1.05 equivalentes de la sal **XVIII**, 1 equiv. de **XIX** y 1.2 equiv. de **XII**, excepto en entradas 1 y 2. El disolvente empleado fue THF excepto entrada 17.

<sup>b</sup> La relación de isómeros (Z/E) fue determinada por CG en una columna polar.

<sup>c</sup> En la entrada 1 se utilizaron 10 equiv. de **XIX** y 3 de **XII**, en la entrada 2 se utilizaron 1 equiv. de **XIX** y 3 de **XII**.

<sup>d</sup> En presencia de 1 equiv. de TMSCl como agente sililante.

<sup>e</sup> En presencia de 1 equiv. de TBDMSCl como agente sililante.

NR: No reacciona.

En nuestro caso la adición directa (Figura 2.12) del agente sililante sobre el iluro intermedio **12** o la inversa de éste sobre el intermedio betaína/oxafosfetano **11** y, previa a la adición del segundo equivalente de base (Figura 2.13) sólo condujo a una mejora

estereomérica en la entrada 4 pero a costa de un inferior rendimiento de los alcoholes formados.

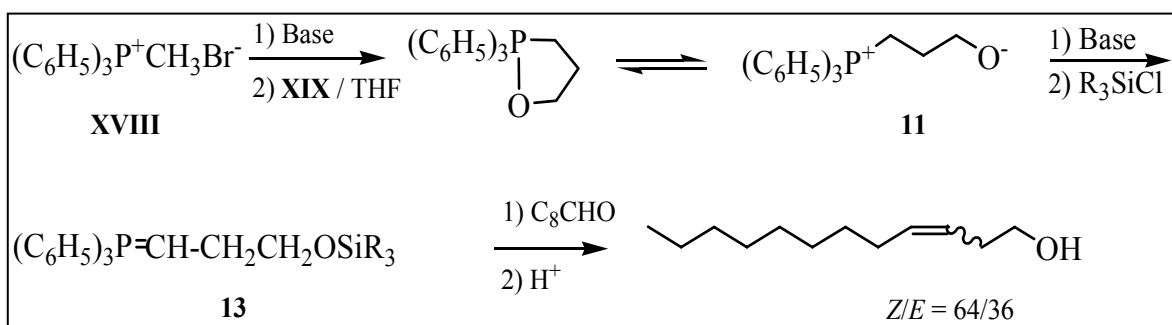


Figura 2.12 Esquema del intento de obtención de 3-dodecen-1ol (**2**) mediante reacción del iluro de **XVIII** con óxido de etileno (**XIX**) seguido de metalación “in situ” y reacción de Wittig con nonanal (**XII**). Adición directa de  $R_3SiCl$ .

La utilización de *t*-BuOK como segundo equivalente de base inhibió por completo el proceso (entrada 8). Sin embargo, si se usa esta base o NaH en ambos pasos del proceso se obtiene únicamente 1-deceno (58%) como producto de reacción (entradas 10-11). La adición de TMEDA para formar un complejo quelato con *n*-BuLi, ya que en éste el enlace litio-carbono está tan fuertemente polarizado que puede considerarse como la mejor y más reactiva fuente de carbaniones solubles,<sup>31</sup> tampoco arrojó mejores resultados (entrada 9).

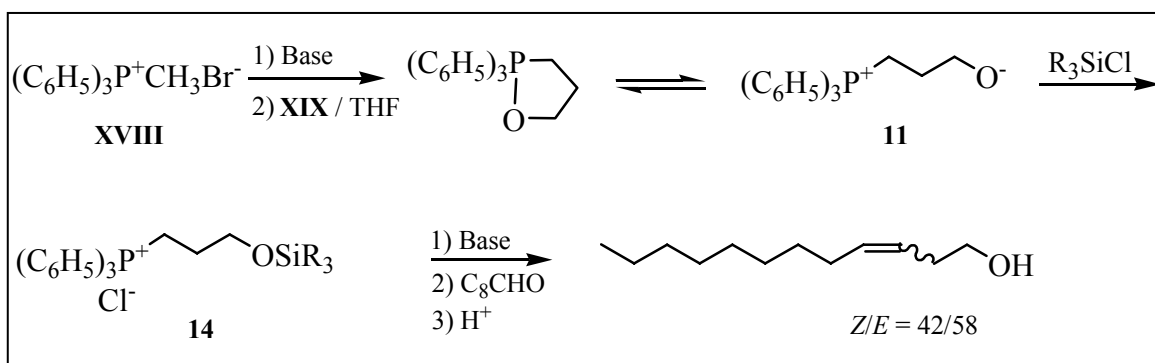


Figura 2.13 Esquema del intento de obtención de 3-dodecen-1ol (**2**) mediante reacción del iluro de **XVIII** con óxido de etileno (**XIX**) seguido de metalación “in situ” y reacción de Wittig con nonanal (**XII**). Adición inversa de  $R_3SiCl$ .

Utilizando LiHMDS como base, a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  se obtiene un rendimiento de 44% con una relación de isómeros *Z/E* igual a 43/57. A una temperatura de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  el rendimiento



cae a un 28%, aunque la estereoquímica mejora ligeramente a favor del isómero *Z*. La adición de HMPA al medio de reacción conlleva la recuperación del producto de partida (entradas 15 a 17).

En presencia de LDA, *t*-BuLi o PhLi (entradas 12, 13 y 14) se obtiene el 3-dodecen-1-ol también en rendimientos bajos o moderados (26-42%) y baja estereoselectividad (*Z/E* 37-46/63-54).

Es muy conocido el hecho de que iluros de trifenilfosforano no estabilizados reaccionan con aldehidos para dar principalmente el alqueno *Z* mediante un proceso que involucra un equilibrio betaína/oxafosfetano.<sup>32-35</sup> La estereoquímica de la reacción puede venir afectada por el disolvente, el catión, la temperatura y el tipo de aldehido.<sup>32-34,36</sup> La estereoselectividad *Z* está favorecida cuando se emplean disolventes polares apróticos, ausencia de sales de litio y bajas temperaturas de reacción.<sup>32</sup> Sin embargo, es poco común una marcada preferencia por el isómero *E*.<sup>32,36</sup>

La estereoselectividad *E* puede ser explicada mediante un equilibrio “Wittig *trans*-selectivo” inducido por la base que involucra el intercambio intramolecular de un protón (deuterio en la Figura 2.14) del carbono al oxígeno en el intermedio betaína/oxafosfetano.<sup>30,37,38</sup> El intermedio (betaína/oxafosfetano) formado inicialmente tiene estereoquímica *eritro/cis* mientras que tras el intercambio del protón puede dar lugar también al intermedio de estereoquímica *treo/trans*.

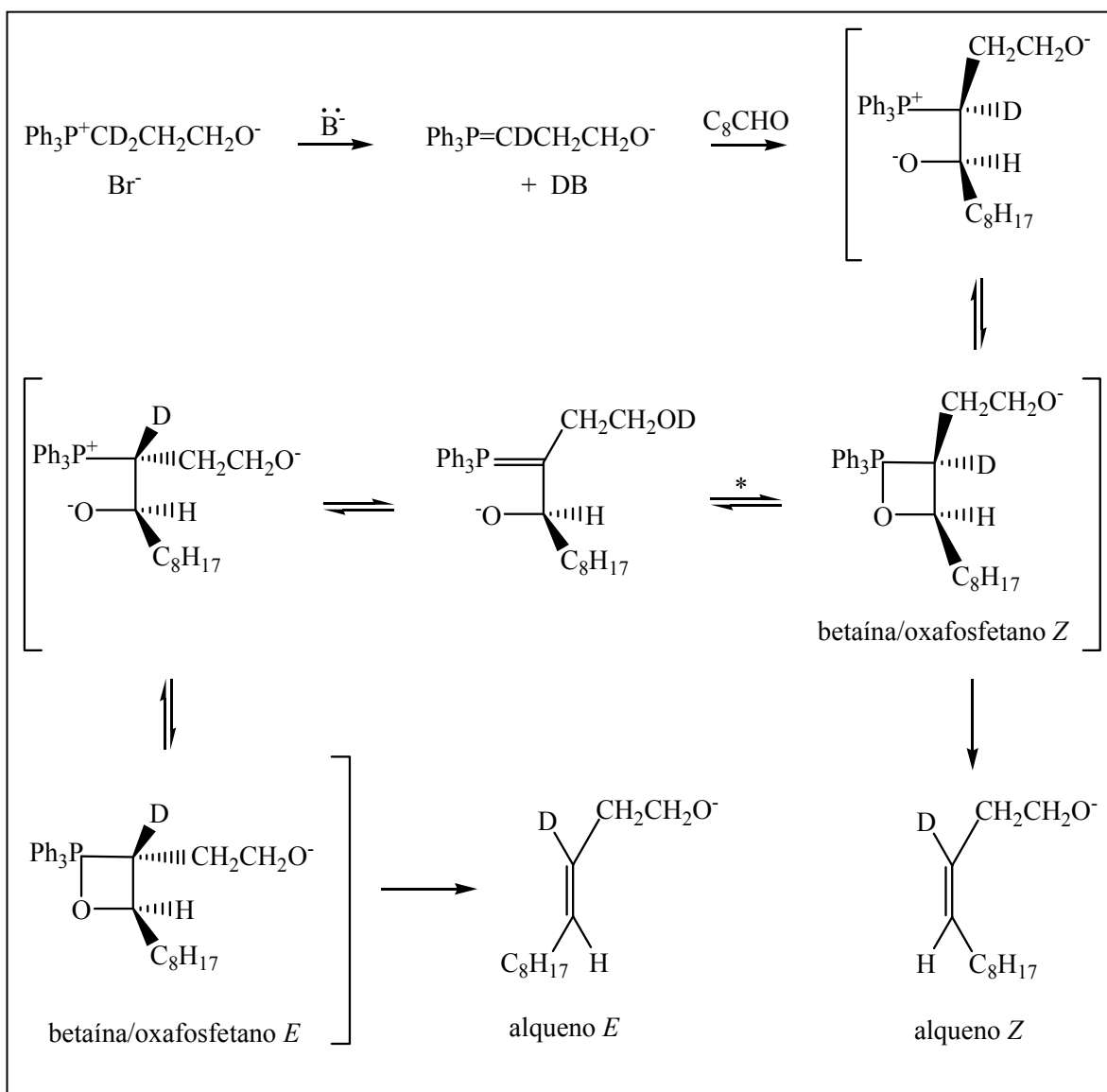


Figura 2.14 Mecanismo de reacción de un proceso interno “Wittig trans-selectivo” inducido por una base. El asterisco indica donde se inicia el proceso “Wittig *trans*-selectivo”.

## 2.2.4 Obtención del alcohol 2 por hidrogenación catalítica de 3-dodecin-1-ol (3)

### 2.2.4.1 Obtención de 3-dodecin-1-ol (3) por reacción de alquilación y posterior hidrólisis

En una primera ruta sintética se consideró partir del 3-butin-1-ol (**IV**), el cual se protegió como metoximetil éter **6** siguiendo un procedimiento descrito en la literatura.<sup>39</sup> En el espectro de masas del comp. **6** destaca el fragmento de  $m/z$  84 producto de la pérdida de  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$  del ión molecular. Esta fragmentación es característica de los acetales de alcoholes

primarios del formaldehído por un mecanismo que se propone en la figura 2.15.<sup>40</sup> El éter **6** fue sometido a una reacción de alquilación con bromuro de *n*-octilo empleando LDA como base a -20 °C y en THF-DMPU, lo cual es una modificación a procedimientos ya descritos. Se obtiene el compuesto **7** en rendimiento moderado (61%). Estas condiciones difieren de las previamente descritas en que la reacción de alquilación del tetrahidropiraniol éter del alcohol propargílico con un yodoalqueno se hizo en THF como disolvente y a t.a.<sup>41</sup> Hoskovec y col. también han descrito un procedimiento para este tipo de reacciones empleando THF-HMPA y dejando la reacción 1 h a -20 °C y 4 h a t.a.<sup>42</sup> Cuando se utilizaron *n*-BuLi o MeLi como bases, se obtuvo en todos los casos de 10 a 30% del enino **8** como producto secundario, el cual fue separado de **7** mediante cromatografía en columna (Figura 2.16). La formación del enino puede deberse a una reacción de eliminación del grupo metoximetil homopropargílico catalizada por la base. En la literatura no se ha encontrado descrita la formación de eninos a partir de sustratos protegidos en forma de MOM, pero sí se ha reportado a partir de un compuesto de estructura similar a **7** con el grupo tetrahidropiraniol homopropargílico.<sup>43</sup> El grupo MOM de **7** fue hidrolizado con ácido clorhídrico al 10% en MeOH<sup>44</sup> obteniéndose 3-dodecin-1-ol (**3**) con buen rendimiento (Figura 2.17).

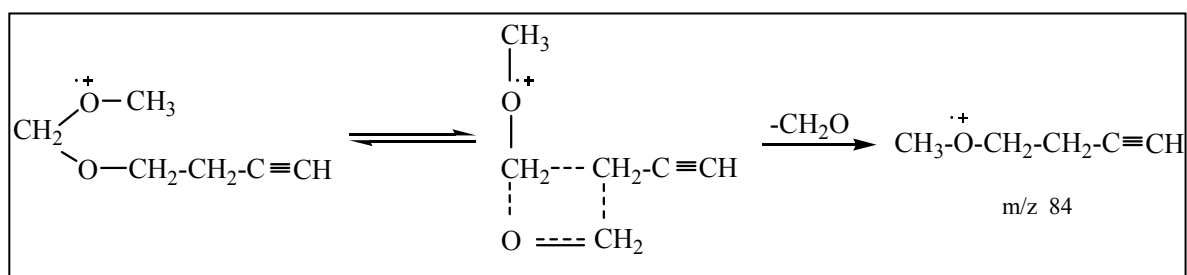


Figura 2.15 Mecanismo de pérdida de H<sub>2</sub>C=O por EM en el compuesto **6** a partir del ión molecular.

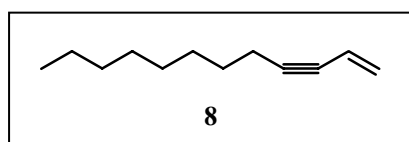


Figura 2.16 Estructura del enino formado en la reacción de alquilación de **6**.

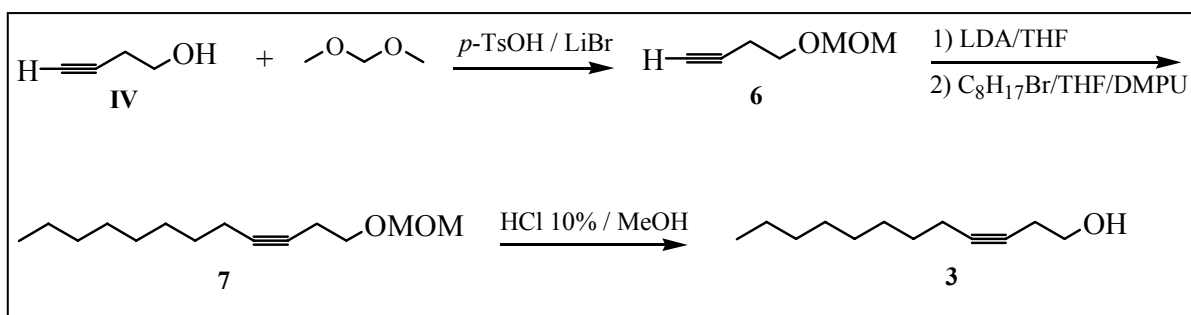


Figura 2.17 Esquema de obtención de 3-dodecin-1-ol (**3**) mediante reacción de alquilación de **6** y posterior hidrólisis de **7**.

#### 2.2.4.2 Obtención del compuesto **3** mediante alquilación de 1-decino

Esta reacción se hizo siguiendo un procedimiento descrito en la literatura.<sup>16</sup> Se partió de 1-decino (**II**) empleando *n*-BuLi como base y óxido de etileno como electrófilo. La reacción se hizo en THF-HMPA y a t.a. toda la noche. Se obtuvo el compuesto **3** con un rendimiento del 80% (Figura 2.18).

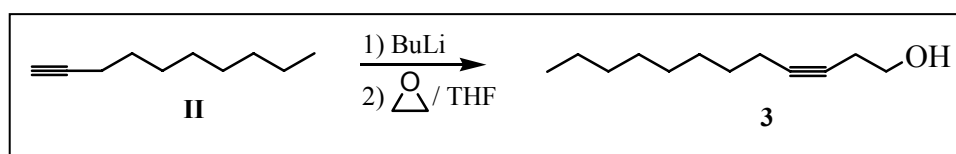


Figura 2.18 Esquema de obtención de **3** mediante alquilación de **II** con óxido de etileno.

#### 2.2.4.3 Obtención de (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**)

La hidrogenación del alcohol acetilénico **3** se hizo empleando catalizador de Lindlar (Pd-CaCO<sub>3</sub>) en hexano a t.a. y con dos gotas de quinoleína para evitar la formación del correspondiente alcohol saturado por sobre reducción.<sup>16</sup> La pureza estereomérica del (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**) obtenido se determinó por CG en columna polar resultando ser del 99% y el rendimiento del proceso fue del 91% (Figura 2.19). El H olefínico más próximo al hidroxilo resuena a 5.35 ppm, es decir a campo más alto que el que se encuentra más alejado que lo hace a 5.56 ppm. La asignación se ha hecho por experimentos de irradiación selectiva de las señales  $\text{CH}_2\text{O}$  ( $\delta = 3.64$  ppm) y  $=\text{C}-\text{CH}_2$  ( $\delta = 2.33$  ppm), lo que confirma la asignación descrita por Heath y col.<sup>16</sup>

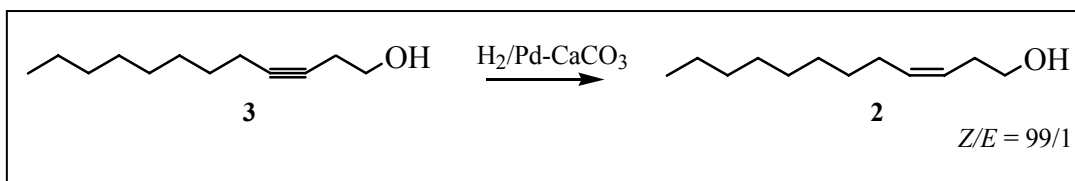


Figura 2.19 Esquema de obtención de **2** por hidrogenación catalítica de **3**.

## 2.2.5 Obtención del alcohol **2** por hidrólisis de los compuestos **15**, **16** y **17** obtenidos mediante reacciones de acoplamiento

Uno de los objetivos de la presente tesis radica en el desarrollo de un procedimiento estereoselectivo o estereoespecífico para la síntesis del alcohol **2**. Para ello se pensó en el estudio de una reacción de acoplamiento de un yoduro vinílico con el derivado de Grignard de un haluro de octilo (X= Cl, Br, I) en presencia de un catalizador de Pd. La secuencia de pasos propuesta se muestra de manera general en la figura 2.20.

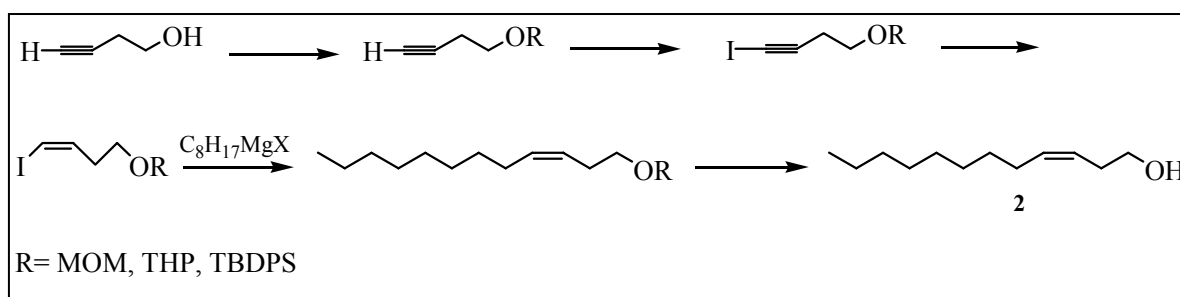


Figura 2.20 Secuencia propuesta para la obtención del alcohol **2** por reacción de acoplamiento de un yoduro vinílico con un reactivo de Grignard

A continuación se procederá a explicar cada una de estas transformaciones detalladamente.

### 2.2.5.1 Obtención de (Z)-4-metoximetoxi-1-yodo-1-buteno (**18**)

#### 2.2.5.1.1 Intento de obtención de **18** a partir del acetileno protegido **6**

Primeramente se intentó preparar en un solo paso el yodo derivado **18** a partir del acetileno **6** por hidroaluminación con DIBAH a 50 °C seguido de yodación “in situ” del alquenilalano formado (Figura 2.21). Esta aproximación es una modificación a un método

descrito para la preparación de yoduros vinílicos con grupos *tert*-butoxi en posición propargílica u homopropargílica.<sup>45</sup> En estas condiciones, los autores plantean la formación de un quelato de 5 o 6 miembros que induce una hidroaluminación *anti* y por tanto la formación preferente del isómero *Z*. Sin embargo, en nuestro caso sólo se obtuvo una mezcla de productos imposible de identificar.

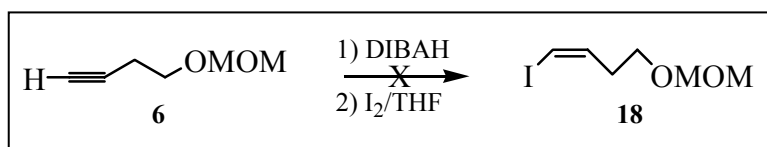


Figura 2.21 Esquema del intento de obtención de **6** por hidroaluminación y yodación “in situ”.

#### 2.2.5.1.2 Intentos de obtención de **18** a partir del yodoalquino **19**

El yodoalquino **19** se obtuvo en un solo paso por desprotonación del acetileno **6** con *n*-BuLi a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y posterior yodación a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 min. (Figura 2.22). El comp. **19** se obtiene con buenos rendimientos (80%) y se caracteriza entre otras cosas por la señal del carbono acetilénico unido a yodo a  $-5.2\text{ ppm}$  en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ . Este procedimiento se aplica por primera vez a compuestos de cadena corta como **6** si bien se ha descrito un método similar para otros sustratos acetilénicos de cadena larga y con una función halogenada.<sup>46,47</sup>

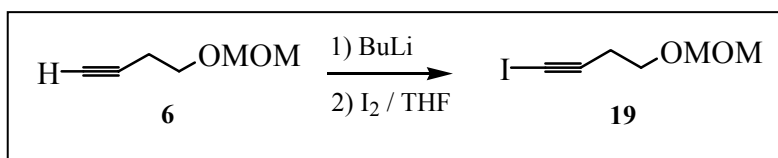


Figura 2.22 Esquema de obtención de **19** a partir de **6**.

En un primer intento para la transformación de **19** en **18**, el yodoalquino **19** se hizo reaccionar con disiamilborano (Figura 2.23) a temperatura ambiente durante 5 h. El disiamilborano se preparó “in situ” según el método descrito por Zweifel,<sup>48</sup> que consiste en la adición de borano 1M en THF a una disolución de 2-metil-2-buteno en THF a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. La protonólisis del organoborano intermedio con AcOH durante 48 h dio como resultado una mezcla del producto **18** con una impureza. El crudo de reacción se

purificó por cromatografía en columna sobre alúmina básica seguido de destilación en horno de bolas. Sin embargo, no fue posible la purificación completa del compuesto **18** obtenido ni tampoco se pudo aislar la impureza para su identificación.

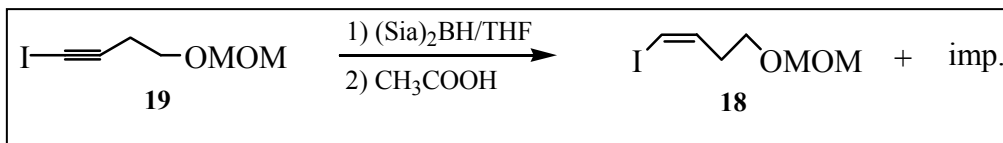


Figura 2.23 Intento de obtención de **18** por reducción de **19** con disiamilborano.

Un segundo intento de preparar **18** a partir de **19** consistió en hacer una hidrogenación catalítica de **19** empleando catalizador de Lindlar en pentano y a t.a. Tras 24 h de reacción sólo se detectó producto de partida por lo que se decidió no proseguir con la reacción. Es factible pensar que el volumen atómico del yodo impida la aproximación/complejación del catalizador con el triple enlace del sustrato.

### 2.2.5.1.3 Obtención de **18** por reducción de **19** con diimida

Tras los intentos fallidos de reducción del compuesto **19** se decidió ensayar la reducción del mismo con diimida. La diimida, que se genera por acidificación y descarboxilación del azodicarboxilato de potasio (PADA, **20**) (Figura 2.24), existe como un intermedio lábil y no puede ser aislada en condiciones normales.<sup>49,50</sup>

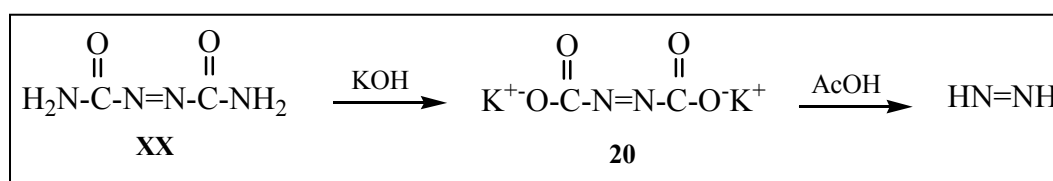


Figura 2.24 Esquema de obtención de diimida.

Para preparar el compuesto **20** se añadió azodicarbonamida (**XX**) a una disolución acuosa de KOH al 40% manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C durante 45 min.<sup>46</sup> El rendimiento es del orden del 83%. El sólido amarillo intenso obtenido se descompone a t.a. después de 48 h por lo que siempre se preparó justo antes de ser utilizado.

La reacción de reducción del compuesto **19** a **18** (Figura 2.25) se probó primero siguiendo la metodología reportada por Dieck y Heck para reducir yodoalquinos sin una

función oxigenada<sup>46</sup> y que consistió en conducir la reacción a temp. < 10 °C y adicionando todo el ácido acético en MeOH de una sola vez. El curso de la reacción se siguió por CG pero fue necesaria la adición de nuevos equivalentes de PADA (16) y AcOH (32), y en algunos casos tardó más de 24 h. Por esta razón se probó otra variante siguiendo un trabajo de Mandai y col. en el que se reduce un yodoalquino protegido como etoxietiléter y se diferencia del método anterior en el número de equivalentes de PADA y MeOH empleados, en la temperatura y en la forma en que se adiciona el AcOH.<sup>51</sup> Así se hizo reaccionar el comp. **19** disuelto en MeOH con PADA (**20**) a t.a. A esta mezcla se añadió el AcOH gota a gota mediante una bomba de jeringa y durante 1 h. Tras 1 h de haber concluido la adición de AcOH, sólo restaba un 20% de producto sin reaccionar. La adición de 5 equiv. más de PADA y 18 de AcOH condujo a la desaparición total del producto de partida.

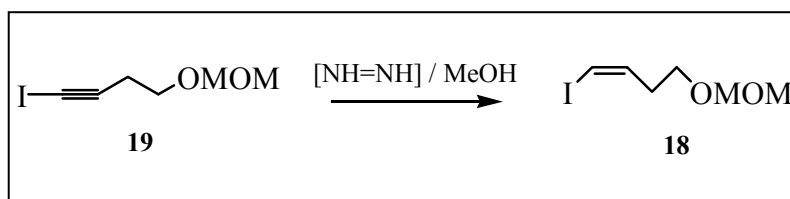


Figura 2.25 Esquema de obtención de **18** por reducción de **19** con dimida.

En esta reacción se hidrogena también parte del compuesto **18** dando lugar al compuesto saturado **21** que se detecta fácilmente por CG. Para separar este compuesto se adiciona a la mezcla un exceso de *n*-butilamina y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 45 min. De esta manera, se forma la sal de amonio cuaternario de **21** que se elimina lavando con HCl acuoso y agua. Los rendimientos del producto esperado son moderados (61%) pero están en el rango de lo reportado en la literatura para otros compuestos similares.<sup>46,51</sup> La pureza isomérica de **18** es superior al 99% ya que no se detecta el isómero *E* por CG en una columna polar. A reseñar también la señal del carbono unido a yodo en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C a 84.1 ppm.

### 2.2.5.2 Obtención de (*Z*)-4-(tetrahidropiraniiloxi)-1-yodo-1-buteno (**22**)

La secuencia de reacciones seguida para la obtención de **22** es similar a la seguida para el comp. **18** (Figura 2.26).



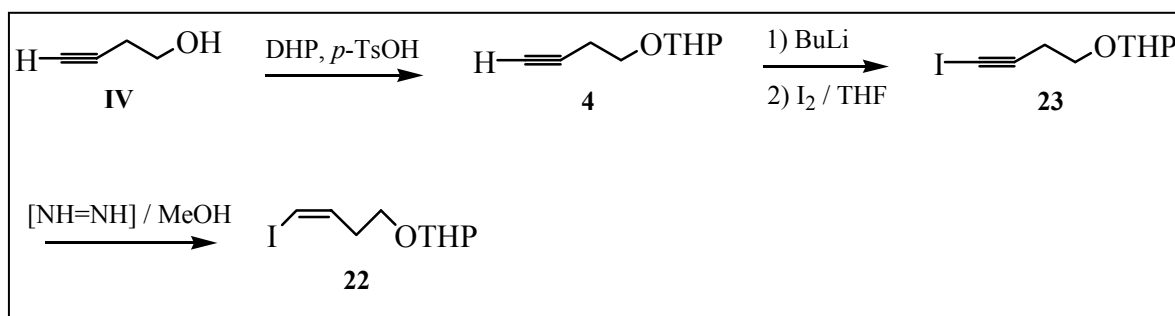


Figura 2.26 Esquema de obtención del compuesto 22.

Se partió de 3-butin-1-ol (**IV**) el cual se protegió como tetrahidropiraniol éter **4** por reacción con DHP/*p*-TsOH siguiendo un procedimiento muy conocido en la literatura.<sup>52</sup> Se obtuvo el comp. **4** con un 93% de rendimiento. Para la síntesis del yodoalquinoil protegido **23** se siguió la misma metodología descrita anteriormente para el comp. **19** y así el rendimiento obtenido fue del 70%. La reducción de **23** con diimida se hizo también según se describe en 2.2.5.1.3, pero siguiendo la modificación descrita por Mandai y col.<sup>51</sup> El rendimiento fue del 53%.

### 2.2.5.3 Obtención de (*Z*)-4-yodo-3-buteniloxi-terc-butildifenilsilano (**24**)

El comp. **24** se preparó de manera análoga al comp. **22** (Figura 2.27), salvo que el correspondiente éter **25** se obtiene por reacción del butinol **IV** con TBDPSCl, imidazol y en DMF a t.a. durante 1 h.<sup>53</sup> El rendimiento del compuesto obtenido **25** es excelente (96%).

Las reacciones de obtención de los compuestos **26** y **24** se hicieron siguiendo metodologías análogas a las descritas en los apartados 2.2.5.1.2 y 2.2.5.1.3, respectivamente. El rendimiento del producto **26** (87%) fue superior al de sus análogos metoximetil éter **19** y tetrahidropiraniol éter **23** probablemente debido a la menor volatilidad del comp. **26**. El rendimiento de **24** (56%) está en el orden de lo esperado para este tipo de compuestos.

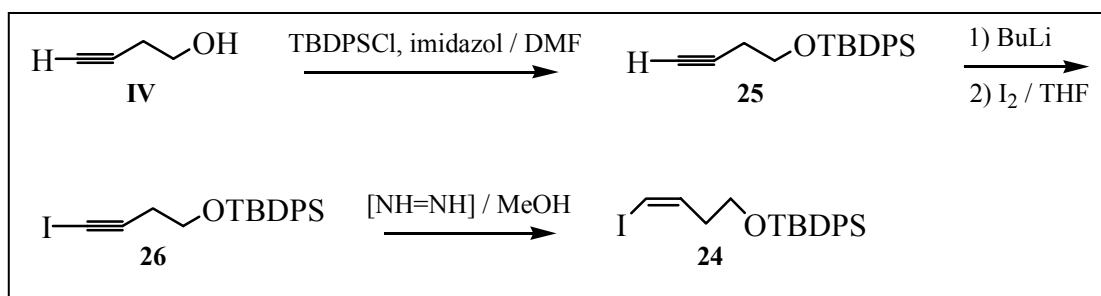
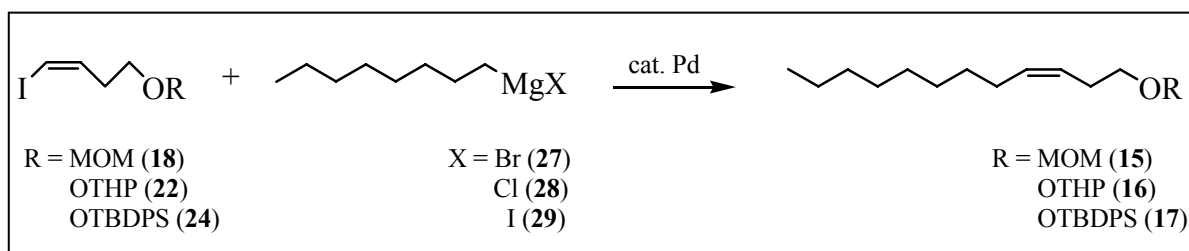


Figura 2.27 Esquema de obtención del comp. 24.

#### 2.2.5.4 Obtención de los compuestos 15, 16 y 17 por reacciones de acoplamiento entre haluros de vinilo y organomagnesianos

La preparación de los compuestos **15**, **16** y **17** se llevó a cabo por reacciones de acoplamiento entre los correspondientes haluros de vinilo **18**, **22** y **24** y haluros de octilmagnesio **27**, **28** y **29** en presencia de un catalizador de paladio (Figura 2.28).

Figura 2.28 Esquema de obtención de los productos de acoplamiento **15**, **16** y **17**.

##### 2.2.5.4.1 Precedentes descritos en la literatura

Las reacciones de acoplamiento entre haluros y reactivos de Grignard en presencia de un catalizador metálico están ampliamente descritas en la literatura con sustratos y organomagnesianos de diferente naturaleza. La primera descripción de este tipo de reacciones fue hecha por Yamamura en 1975 sobre la reacción entre haluros de vinilo y compuestos de alquil litio o reactivos de Grignard en presencia de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .<sup>54</sup> Posteriormente, Dang y Linstrumelle desarrollaron una síntesis estereoespecífica de olefinas mediante reacción de yoduros de alqueno y haluros de alquil, aril y alquenoilmagnesio en presencia de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .<sup>55</sup> De manera similar la reacción de haluros de alqueno con reactivos de alquil y alquenoilmagnesio o alquil y alquenoilzinc en presencia

de Pd fue descrita por Negishi y col.<sup>56</sup> Minato y Suzuki llevaron a cabo el acoplamiento de 1,1-dicloro-1-alquenos con reactivos de Grignard y organozínicos alifáticos y aromáticos catalizado por complejos de tipo paladio-fosfina.<sup>57</sup> Igualmente, la reacción del cloruro de *sec*-butilmagnesio y de *n*-butilmagnesio, así como de sus correspondientes análogos organozínicos, con diferentes bromuros aromáticos en presencia de varios catalizadores de Pd fue estudiada ampliamente por Hayashi y col.<sup>58</sup> Uenishi desarrolló una síntesis del bombicol, feromona sexual del gusano de seda *Bombyx mori*, en la que la introducción de un grupo *n*-propilo se consiguió por reacción del bromuro vinílico **XXIX** con PrMgCl en presencia de un catalizador de Ni (Figura 2.29),<sup>59</sup> si bien este tipo de reacciones ya habían sido descritas con anterioridad.<sup>60,61</sup> Posteriormente, la reacción entre cloruro de *n*-hexilo y bromuro de fenilmagnesio en presencia de catalizadores de Cu, Fe, Ni y Pd en diferentes disolventes también ha sido extensamente estudiada.<sup>62</sup>

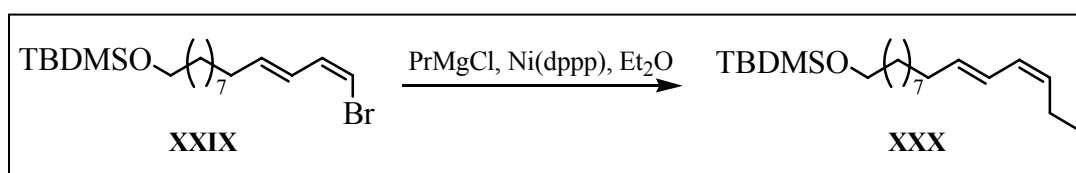


Figura 2.29 Esquema de obtención de un intermedio del bombicol por reacción de acoplamiento de un bromuro vinílico con PrMgCl en presencia de Ni(0).

Sin embargo, en la búsqueda realizada apenas encontramos referencias de la reacción en cuestión con sustratos similares al nuestro, es decir haluros de vinilo de cadena corta con una función oxigenada y haluros de alquilmagnesio de cadena larga. Un trabajo de Chan<sup>63</sup> describe la reacción del yoduro vinílico de 15 átomos de carbono con los cloruros de octilmagnesio y octilzinc en presencia de Pd (0). En este artículo también se reporta la reacción entre yoduros de vinilo de 8 y 9 átomos de carbonos con un grupo OTHP al final de la cadena y el organozíncico de 3 y 4 átomos de C en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

Otro trabajo similar al propuesto por nosotros se refiere a la reacción entre yoduros de vinilo de 8, 10 y 12 átomos de carbono con el grupo OH protegido como tetrahidropiranyl éter y reactivos de alquilmagnesio de 2 y 4 átomos de carbono o reactivos de alquilmagnesio (*n* = 2, 5 y 7) en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y empleando benceno como disolvente (Figura 2.30).<sup>64</sup>

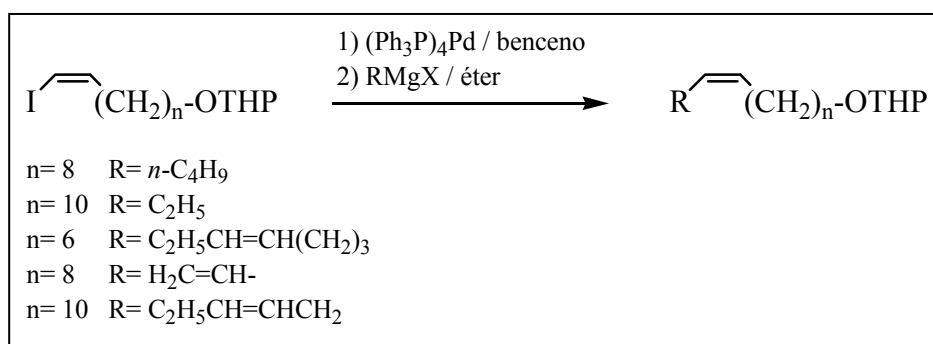


Figura 2.30 Reacciones de acoplamiento desarrolladas por Michelot.<sup>64</sup>

#### 2.2.5.4.2 Mecanismo de las reacciones de acoplamiento de yoduros vinílicos con reactivos de Grignard

Las reacciones de acoplamiento de yoduros vinílicos con reactivos de Grignard y Pd (0) siguen un ciclo catalítico (Figura 2.31) que involucra una secuencia general de adición oxidativa-transmetalación-eliminación reductiva.<sup>65</sup>

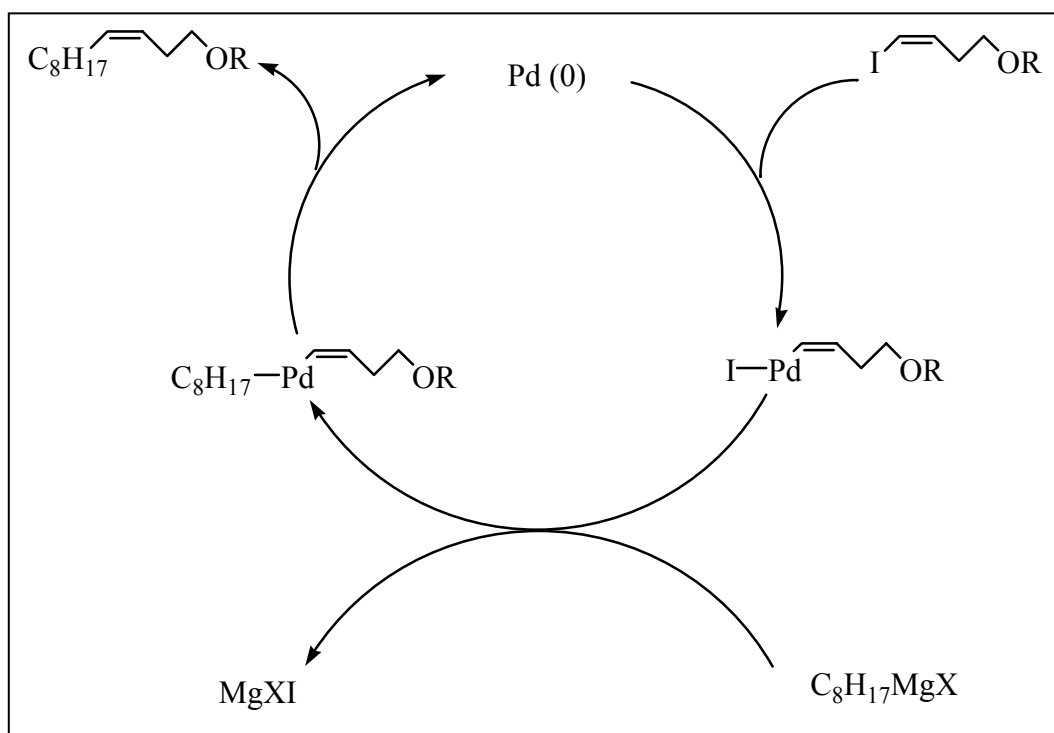
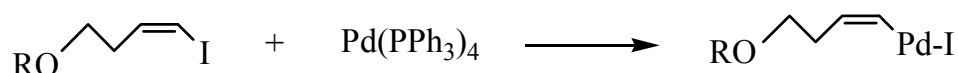


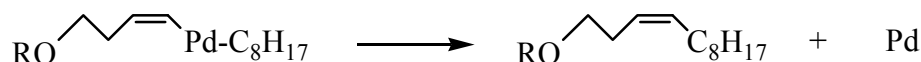
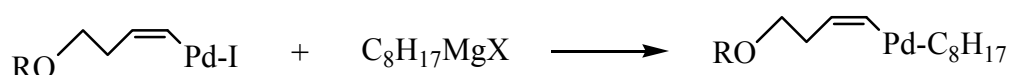
Figura 2.31 Ciclo catalítico para la reacción de acoplamiento de yoduros de alqueno con reactivos de Grignard catalizada por Pd (0).<sup>65</sup>

El mecanismo aceptado de acoplamiento con Pd(0) es el propuesto por Heck<sup>66</sup> y se describe a continuación:

1. En un primer estadio se propone la formación de un complejo de organopaladio, usualmente un haluro, esto es la adición oxidativa de un haluro orgánico, éter, acetato, etc... a especies de Pd(0).

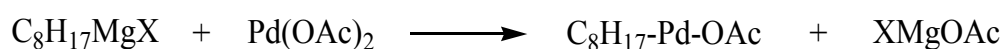


2. Alquilación o arilación por un reactivo organometálico para formar un compuesto de diorganopaladio, el cual sufre una eliminación reductiva para dar el producto de acoplamiento.

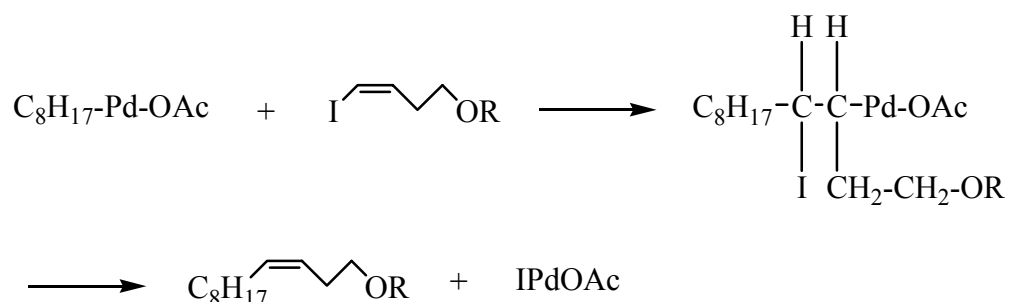


Las reacciones de acoplamiento con Pd(II) se inician igualmente con la formación de un complejo de organopaladio,<sup>66</sup> pero en este caso se propone:

1. Dismutación de la sal de Pd y adición sobre el reactivo de Grignard con formación de un derivado de organopaladio (II).



2. Inserción de este derivado en el alqueno, dieno o acetileno seguida de eliminación reductiva para dar los productos de acoplamiento.



#### 2.2.5.4.3 *Reacciones de acoplamiento entre haluros de vinilo y reactivos de Grignard con catalizadores de Pd*

Para llevar a cabo este estudio, primero fue necesario preparar el reactivo de Grignard ya que el comercial suministrado por Aldrich® presentaba una molaridad muy baja (< 1M). Para ello se siguió el método clásico descrito por Vogel en 1967.<sup>67</sup> Es necesario aclarar que aunque sólo se describe en esta tesis (apartado 4.2.3.6.2) la preparación del bromuro de octilmagnesio (**27**), tanto el cloruro (**28**) como el yoduro de octilmagnesio (**29**) fueron preparados de igual manera partiendo del correspondiente haluro de alquilo. Los reactivos de Grignard fueron valorados antes de su utilización. Para ello se siguió un procedimiento que puede aplicarse también a la valoración de compuestos organolíticos (excepto LDA), LiAlH<sub>4</sub> y Red-Al.<sup>68</sup> Como indicador se empleó 2-(fenilhidrazonometil)fenol (**30**) que fue sintetizado<sup>68</sup> y caracterizado previamente (apartado 4.2.3.6.1).

Los catalizadores de Pd empleados se adquirieron de Aldrich®, pero el (tetrakis)trifenilfosfina paladio (**31**) hubo de ser preparado en el laboratorio ya que el catalizador comercial no era activo. Además, el producto suministrado era de color marrón cuando el catalizador en cuestión es amarillo brillante. Se preparó según la técnica descrita por Heck<sup>66</sup> y se obtuvo con buen rendimiento (91%). Hay que destacar que es muy importante mantener la atmósfera inerte durante el período de secado del producto y guardarlo siempre en estas condiciones.

Las reacciones de acoplamiento se hicieron en atmósfera de argón, en condiciones anhidras y a 0 °C. El curso de las mismas se siguió por CG hasta que se hubiese consumido todo el producto de partida y se estudiaron diferentes parámetros para optimizar el proceso (tipos de haluros, equivalentes de organomagnesiano, etc...).

Para empezar se estudió la reacción entre el yoduro **18** y el organomagnesiano **27** variando el número de equivalentes de este último (Tabla 2.2).

Tabla 2.2 Reacción de acoplamiento entre el yoduro **18** y el  $C_8H_{17}MgBr$  (**27**) en presencia de  $Pd(PPh_3)_4$  (**31**) como catalizador variando el número de equivalentes de **27** y de catalizador <sup>a,b</sup>

Ent.	Reactivo 27 (equiv.)	Cat. (equiv.)	Cond. reacc. (Temp., tiempo)	Producto 15 (%)
1	2	$Pd(PPh_3)_4$ (0.01)	0 °C 4 h	34
2	4	$Pd(PPh_3)_4$ (0.01)	0 °C 4 h	45
3	8	$Pd(PPh_3)_4$ (0.01)	0 °C 4 h	51
4	16	$Pd(PPh_3)_4$ (0.01)	0 °C 4 h	43
5	8	$Pd(PPh_3)_4$ (0.1)	0 °C 2 h	55

<sup>a</sup> Todas las reacciones se hicieron en  $Et_2O$ .

<sup>b</sup> En todos los casos se recupera 1-octanol (**XXIII**) y *n*-hexadecano (**XXII**) como subproductos provenientes del reactivo de Grignard.

En la tabla se puede observar que el rendimiento de la reacción aumenta al aumentar el número de equivalentes de reactivo de Grignard de 2 a 8 (entradas 1-3), mientras que con 16 equiv. el rendimiento cae nuevamente hasta un 43% (entrada 4). Por el contrario, un aumento en la cantidad de catalizador (x10) no aumentó significativamente el rendimiento (del 51 al 55%, entrada 5).

Bajo las mejores condiciones experimentales encontradas, se procedió a estudiar la influencia del sustrato (Tabla 2.3). De los resultados obtenidos se puede deducir que los rendimientos son independientes de la naturaleza del sustrato cuando éste presenta una función oxigenada (sustratos **18**, **22**, **24** y **34**, entradas 1-4). En la entrada 3 se obtienen como productos secundarios los compuestos **32** y **33** (Figura 2.32). El comp. **32** es resultado de una reacción de transmetalación entre el yodoalqueno **24** y el magnesiano **27**<sup>64</sup> mientras que el compuesto **33** probablemente se forma por deshidrohalogenación del producto de partida **24**. La polaridad tanto del producto **17** como de **32** y **33** es muy similar, de ahí que no fuera posible separarlos mediante cromatografía en columna sobre sílica gel y por esto se determinó la proporción de cada uno de ellos por CG.





La reacción de acoplamiento de 1-bromobuteno (**XXI**) con **27** no condujo al producto esperado y sólo se obtuvo una mezcla de 1-octanol (**XXII**), *n*-hexadecano (**XXIII**) y un 7% de 1-bromooctano (**XXIV**) (entrada 5).

El compuesto **36** fue preparado partiendo de 1-decino (**II**) de manera similar a sus análogos **18**, **22** y **24** (Figura 2.33). Cuando el compuesto **36** se trató con el reactivo de Grignard **27** (entrada 6), se obtuvo una mezcla del esperado *Z*-9-octadeceno (**37**) con *n*-hexadecano (**XXII**) ya que tienen polaridad semejante. Para separarlos y poder cuantificar mejor el producto esperado, se hizo una segunda purificación por cromatografía en columna sobre sílica gel con 10% de AgNO<sub>3</sub><sup>69</sup> obteniéndose un 65% de producto aislado **37**.

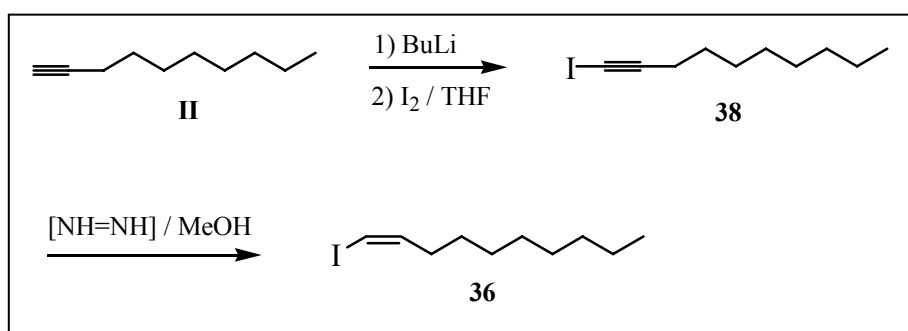


Figura 2.33 Esquema de obtención de 1-yododeceno (**36**).

Puede decirse, por tanto, que la reacción transcurre con un éxito moderado en presencia de yoduros vinílicos (compuestos **18**, **22**, **24**, **34** y **36**) pero no así para bromuros vinílicos (comp. **XXI**).

Por otra parte, se han conducido también reacciones encaminadas a determinar la influencia de la naturaleza del reactivo de Grignard en el rendimiento de la reacción (Tabla 2.4). El bromuro de octilmagnesio (**27**) parece ser el más eficiente (entradas 2 y 5), si bien con el correspondiente cloruro el rendimiento no difiere mucho de los mejores resultados obtenidos con **27** (entradas 1 y 4). El peor rendimiento se obtuvo con el yoduro de octilmagnesio (entrada 3). Es de reseñar que en las reacciones con el comp. **24** (entradas 1-3) se observa nuevamente la formación en rendimientos variables de los productos **32** y **33** como se ha explicado anteriormente.

Tabla 2.4 Reacción de acoplamiento entre los yoduros de alqueno **18** y **24** y diferentes compuestos organomagnesianos en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (**31**)<sup>a,b</sup>

Ent.	Sust.	React. acopl. (equiv.)	Cond. reacc. (Temp., tiempo)	Productos recuperados	
				Prod. acopl. (%)	Otros prods. (%)
1 <sup>c</sup>	<b>24</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgCl (8)	0 °C 5 h	17 (48)	32 (14) 33 (13)
2 <sup>c</sup>	<b>24</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgBr (8)	0 °C 6 h	17 (54)	32 (14) 33 (7)
3 <sup>c</sup>	<b>24</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgI (8)	0 °C 9 h	17 (16)	32 (42) 33 (9)
4	<b>18</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgCl (8)	0 °C 4 h	15 (42)	-
5	<b>18</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgBr (8)	0 °C 4 h	15 (51)	-

<sup>a</sup> En todas las reacciones se emplean 0.01 equiv. de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador y Et<sub>2</sub>O como disolvente.

<sup>b</sup> En todos los casos se recupera 1-octanol (**XXIII**) y *n*-hexadecano (**XXII**) como subproductos provenientes del reactivo de Grignard.

<sup>c</sup> El rendimiento se determinó por CG.

La influencia del catalizador fue otro de los aspectos estudiados en la reacción en cuestión (Tabla 2.5). El mejor catalizador de los estudiados es el (tetrakis)trifenilfosfina paladio (**31**) en éter etílico (entrada 2). Con PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> no se formó el producto esperado y sólo se recuperó un 35% de producto de partida (entrada 1). Con Pd(OAc)<sub>2</sub> los rendimientos fueron muy bajos (12-17%) tanto en éter etílico como en *N*-metilpirrolidinona (entradas 3 y 4). El proceso no mejoró cuando se añadió triciclohexilfosfina al catalizador<sup>62</sup> (entrada 5).

Tabla 2.5 Reacción de acoplamiento entre el yoduro **18** y el bromuro de octilmagnesio (**27**) en presencia de diferentes catalizadores de paladio <sup>a</sup>

Ent.	Catalizador (equiv.)	Disolv.	Cond. reacc. (Temp., tiempo)	Productos recuperados	
				Prod. 15 (%)	Prod. partida (%)
1 <sup>b</sup>	PdCl <sub>2</sub> (dppf).CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.04)	Et <sub>2</sub> O	0° C 26 h	-	35
2 <sup>c</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.01)	Et <sub>2</sub> O	0° C 4 h	51	-
3 <sup>c</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	Et <sub>2</sub> O	0° C 2 h	17	-
4 <sup>c</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	NMP	0° C 2 h	12	-
5 <sup>c</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PCy <sub>3</sub> (0.05)	NMP	0° C 2 h	8	-

<sup>a</sup> En todos los casos se recupera 1-octanol (**XXIII**) y *n*-hexadecano (**XXII**) como subproductos provenientes del reactivo de Grignard.

<sup>b</sup> Se emplearon 2 equiv. del comp. **27**.

<sup>c</sup> Se emplearon 8 equiv. del comp. **27**.

En cuanto al efecto del disolvente, sin duda alguna el Et<sub>2</sub>O resultó ser el más adecuado (entrada 1, Tabla 2.6). Cuando se hizo la reacción en THF, tras preparación del magnesiano en Et<sub>2</sub>O, el rendimiento bajó ostensiblemente al 36% (entrada 2). Cuando el organomagnesiano se preparó en THF y la reacción se condujo también en este disolvente (entrada 3) o NMP (entrada 4) los rendimientos bajaron hasta un 3-5%. Cuando se utilizó el THP derivado **22** se obtuvo como compuesto mayoritario el vinil derivado **39** (33%, entrada 3). Sin embargo, la reacción de **22** con bromuro de octilmagnesio (1.75 equiv.) en benceno no condujo más que a la obtención de *n*-hexadecano (**XXII**) que no se cuantificó por provenir de un exceso del reactivo **27** (entrada 5).

Tabla 2.6 Reacción de acoplamiento entre los haluros de alqueno **18** y **22** y el bromuro de octilmagnesio (**27**) en diferentes disolventes empleando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador <sup>a,b</sup>

Ent.	Sust.	React. acopl. (equiv.)	Disolv.	Productos recuperados	
				Prod. acopl. (%)	Otros prods. (%)
1 <sup>c</sup>	<b>18</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgBr (8)	Et <sub>2</sub> O	<b>15</b> (51)	-
2 <sup>c</sup>	<b>18</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgBr (8)	THF	<b>15</b> (36)	-
3 <sup>c</sup>	<b>22</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgBr/THF (8)	THF	<b>16</b> (3)	<b>39</b> (33)
4 <sup>d</sup>	<b>18</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgBr (8)	NMP	<b>15</b> (5)	-
5 <sup>e</sup>	<b>22</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgBr (1.75)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-	<b>XXII</b>

<sup>a</sup> En todos los casos se emplearon 0.01 equiv. de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador y todas las reacciones fueron llevadas a cabo a 0 °C.

<sup>b</sup> En todos los casos se recupera 1-octanol (**XXIII**) y *n*-hexadecano (**XXII**) como subproductos provenientes del reactivo de Grignard.

<sup>c</sup> El tiempo de reacción fue de 4 horas.

<sup>d</sup> El tiempo de reacción fue de 2 h.

<sup>e</sup> El tiempo de reacción fue de 18 h.

La pureza estereomérica *Z/E* de todos los productos de acoplamiento se determinó mediante CG en una columna polar HP-FFAP y resultó ser superior al 99% en aquellos sustratos de estereoquímica *Z* ya que no se detectó en ningún caso la presencia del isómero *E*. Por esta razón se puede afirmar que la reacción es estereoespecífica.

#### 2.2.5.4.4 Intentos de obtención de los compuestos **15** y **16** mediante reacciones de acoplamiento con reactivos organozíncicos

Se han llevado a cabo también intentos de obtención de **15** y **16** por reacción de acoplamiento de **18** y **22** con el organozíncico **40** en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>63</sup> (Figura 2.34). La preparación del cloruro de octilzinc (**40**) se llevó a cabo “in situ” por un procedimiento descrito en la literatura<sup>56</sup> que consiste en la adición de ZnCl<sub>2</sub> 1M al magnesiano **27** en Et<sub>2</sub>O a 0°C. La reacción se dejó 30 min. a t.a. Posteriormente se

adicionó el catalizador y el yoduro de alqueno correspondiente y se dejó agitando toda la noche.

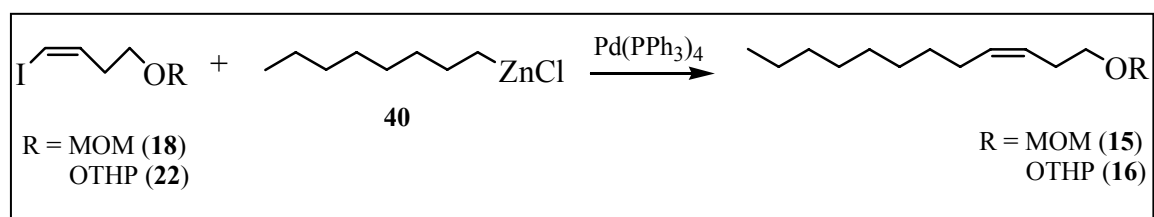


Figura 2.34 Esquema de los intentos de obtención de **15** y **16** mediante acoplamiento de **18** y **22** con el derivado organozíncico **40**.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.7 en la que se incluyen, a modo de comparación, los mejores ensayos hechos con reactivos de Grignard. La reacción del compuesto **18** con 2.1 equiv. de **40** no condujo al producto esperado (entrada 2) y sólo se obtuvieron trazas del producto de partida y un 22% del producto de dimerización de éste (**41**) (Figura 2.35). Los H olefínicos en RMN-<sup>1</sup>H aparecen como dos multipletes a 5.51 y 6.34 ppm, de manera que los H externos resuenan a campos más altos que los H internos característicos de un sistema diénico *Z,Z*.<sup>70,71</sup> El comp. **22** con el organozíncico **40** tampoco dio mejores resultados, y así sólo se obtuvo un 2% del producto esperado **16** y una pequeña cantidad del producto **39**, así como también del producto de dimerización **42** (Figura 2.35). Los productos de dimerización **41** y **42** fueron debidamente caracterizados en base a sus características espectroscópicas. La reacción con **36** tampoco condujo al producto de acoplamiento esperado recuperándose el 83% del producto de partida (entrada 4). Se ensayó además la reacción de acoplamiento de **18** con el magnesiano **27** adicionando CuBr<sup>72</sup> pero sólo se obtuvo un 31% del producto esperado **15** (entrada 5).

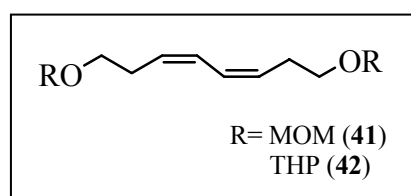


Figura 2.35 Estructura de los productos de dimerización de los yoduros de alqueno **18** y **22**.

Tabla 2.7 Reacción de acoplamiento entre los haluros de alqueno **18**, **22** y **36** y diferentes reactivos organometálicos <sup>a,b</sup>

Ent.	Sust.	React. acopl. (equiv.)	Cond. reacc. (Temp., tiempo )	Productos recuperados		
				Prod. acopl. (%)	Prod. partida (%)	Otros prods. (%)
1	<b>18</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgBr (8)	0 °C, 4 h	<b>15</b> (51)	-	-
2	<b>18</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ZnCl ( <b>40</b> ) (2.1)	t.a, 18 h	-	1	<b>41</b> (22 )
3	<b>22</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ZnCl ( <b>40</b> ) (2.1)	t.a, 18 h	<b>16</b> (2)	-	<b>39</b> (3) <b>42</b> (17)
4	<b>36</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ZnCl ( <b>40</b> ) (2.1)	t.a, 18 h	-	83	-
5	<b>18</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> MgBr(8) / CuBr(8)	0 °C, 4 h	<b>15</b> (31)	-	-

<sup>a</sup> En todos los casos se emplearon 0.01 equiv. de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador y Et<sub>2</sub>O como disolvente.

<sup>b</sup> En todos los casos se recupera 1-octanol (**XXIII**) y *n*-hexadecano (**XXII**) como subproductos provenientes del reactivo de acoplamiento.

Por tanto las reacciones de acoplamiento en presencia de un reactivo organozíncico y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> no conducen a los compuestos esperados.

#### 2.2.5.5 Obtención de **15**, **16** y **17** mediante una reacción de Suzuki entre haluros de vinilo y ácido octilborónico (**43**)

Teniendo en cuenta que hasta ahora no ha sido posible superar el 55% de rendimiento en la reacción de obtención de **15**, **16** y **17**, se acometió una nueva vía sintética para mejorar los resultados obtenidos hasta el momento. La misma consistió en una reacción de Suzuki entre los haluros de vinilo **18**, **22**, **24**, **46** y **47** y el ácido octilborónico (**43**) en presencia de un catalizador de Pd o Ni (Figura 2.36).

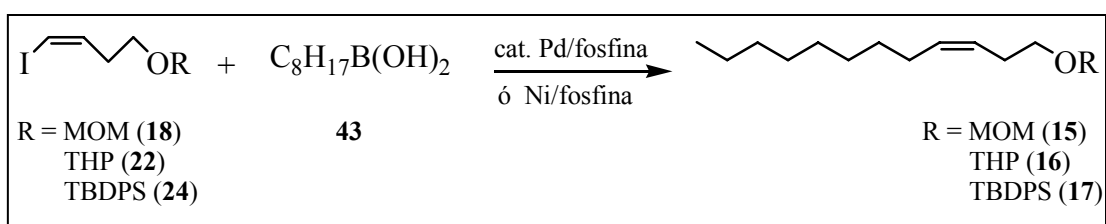


Figura 2.36 Esquema de obtención de **15**, **16** y **17** mediante reacciones de Suzuki.

#### 2.2.5.5.1 Antecedentes descritos en la literatura

Las reacciones de acoplamiento entre un compuesto orgánico de boro y haluros o triflatos orgánicos catalizadas por paladio proporcionan una metodología general y poderosa para la formación de enlaces carbono-carbono. Esta reacción se conoce como acoplamiento de Suzuki, reacción de Suzuki o acoplamiento de Suzuki-Miyaura<sup>73</sup> y presenta las ventajas de que no se afectan por la presencia de agua, toleran muchos grupos funcionales, y generalmente proceden regio y estereoselectivamente. Además los productos colaterales inorgánicos de reacción no son tóxicos y se pueden eliminar fácilmente de la mezcla de reacción, lo que las hace muy apropiadas para ser usadas no sólo en el laboratorio sino también en procesos industriales.

Las reacciones son bastante versátiles y permiten una gran variedad de sustratos (haluros de alquilo, alilo, 1-alquenilo, arilo y 1-alquinilo) y de reactivos de aril y 1-alquencilbora en presencia de Pd (0). Los yoduros de alquilo primarios reaccionan también con reactivos de alquil, alquenil y arilbora. Los haluros de alilo reaccionan con reactivos de alquenil y arilbora y sin embargo, la reacción con reactivos de alquil y alilbora no da lugar a los productos de acoplamiento probablemente porque la eliminación reductiva de los complejos  $\sigma$ -alquil- $\pi$ -alil- o di- $\pi$ -alilpaladio (II) es muy lenta para desarrollar el ciclo catalítico.<sup>65</sup> Las reacciones con compuestos de 1-alquencilbora se han usado mucho menos como reacciones de acoplamiento directo de alquinos terminales con haluros de arilo y alquenilo en presencia de un catalizador de Pd.<sup>65</sup> Esto se debe a que los derivados de alquencilborano son ácidos de Lewis fuertes y fácilmente hidrolizables en presencia de bases. Esta dificultad ha sido soslayada usando B-metoxi-9-borabicyclo[3.3.1]nonano.<sup>74</sup>

Sin embargo, al igual que en el caso de las reacciones de acoplamiento con reactivos organomagnesianos, las reacciones de Suzuki con reactivos de organobora alifáticos y haluros de vinilo de cadena corta y una función oxigenada en la molécula, apenas están descritas. Uno de los pocos casos conocidos se encuentra en la síntesis de un intermedio **XXVII** de la (+)-fostriecina, un potente inhibidor de la fosfatasa, en la que para introducir el sistema triénico en la molécula se empleó la reacción de Suzuki del Z-vinylboronato **XXVI** con el bromuro vinílico **XXV** (Figura 2.37). La reacción se hizo en THF con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como cat. y Ag<sub>2</sub>O calentando a reflujo y se obtuvo el compuesto **XXVII** con un rendimiento del 74%.<sup>75</sup>

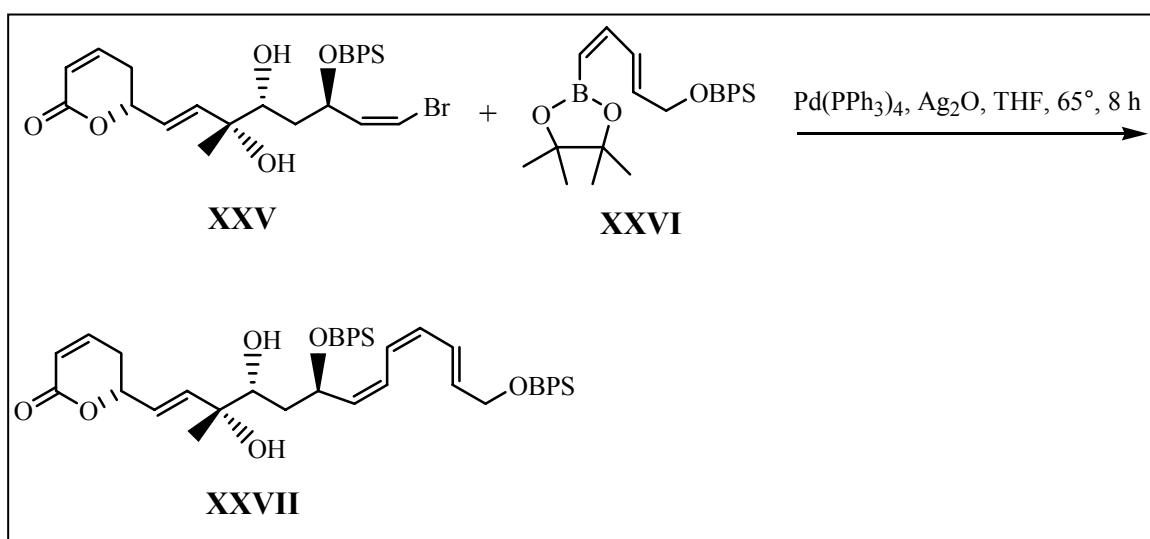


Figura 2.37 Esquema de obtención de un intermedio (**XXVII**) de (+)-fostriecina.

Otros casos parecidos al de nuestro interés se refieren a la síntesis de 4-alkil-3-bromo-2(5*H*)-furanonas a partir de 3,4-dibromo-2(5*H*)-furanona, por reacción de acoplamiento de las primeras con varios ácidos borónicos alifáticos empleando  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  y  $\text{Ag}_2\text{O}$  en THF a reflujo.<sup>76</sup> Falck y col. llevaron a cabo la reacción de Suzuki-Miyaura entre un yoduro de vinilo quiral y ácidos *n*-alquilborónicos de 3 y 4 carbonos conteniendo un grupo ester al final de la cadena en presencia de  $\text{Ag}_2\text{O}$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como bases y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  como catalizador en THF a  $80^\circ\text{C}$ .<sup>77</sup> También Zou y col.<sup>78</sup> acoplaron el ácido butilborónico con yoduros y bromuros de vinilo conteniendo un grupo OTBDPS en una molécula de 6 carbonos en presencia de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como bases y THF como disolvente.

#### 2.2.5.5.2 Mecanismo de la reacción de Suzuki

La reacción de Suzuki es una reacción de acoplamiento que se ajusta al ciclo catalítico general y cuyo mecanismo aceptado es el descrito en el apartado 2.2.5.4.2, es decir que involucra una secuencia de adición oxidativa-transmetalación-eliminación reductiva pero con un ácido borónico en lugar del reactivo de Grignard. La adición oxidativa es con frecuencia la etapa determinante en un ciclo catalítico. La reactividad relativa decrece en el orden  $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$  y los haluros de arilo y alqueno activados por la presencia de grupos electrón-aceptores son más propensos a la adición oxidativa que



aquellos haluros que presentan grupos electrón-dadores. Aunque el mecanismo de adición oxidativa y eliminación reductiva son bien conocidos y son procesos comunes para todas las reacciones de acoplamiento, no ocurre lo mismo con la transmetalación de la cual se conoce menos porque su mecanismo depende mucho del reactivo organometálico y de las condiciones de reacción.<sup>65</sup>

### 2.2.5.5.3 Reacciones de Suzuki entre el ácido octilborónico (**43**) y haluros de vinilo

Para llevar a cabo estas reacciones fue necesario preparar el ácido octilborónico (**43**) ya que no está disponible comercialmente. Se siguió un procedimiento similar al descrito para la preparación del ácido butilborónico<sup>79,80</sup> y así se hizo reaccionar borato de trimetilo con el magnesiano **27** en Et<sub>2</sub>O anh. en atmósfera inerte a -75 °C durante 2 h. Posteriormente, se hidrolizó la sal formada (**44**) por adición de HCl al 10% (Figura 2.38) y se recristalizó el producto **43** en H<sub>2</sub>O caliente.

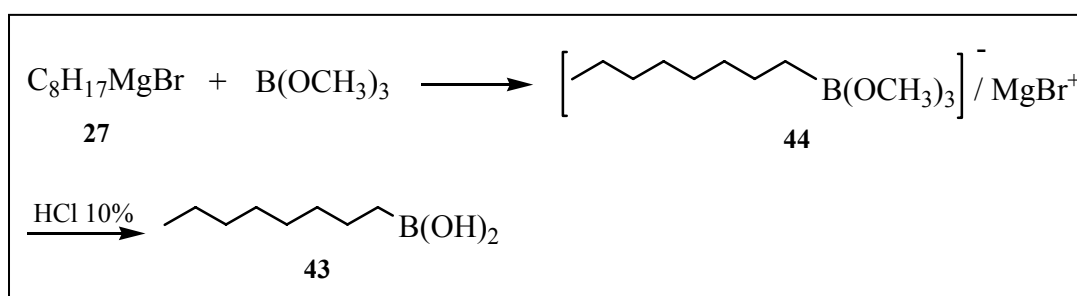


Figura 2.38 Esquema de obtención del ácido octilborónico (**43**).

Los ácidos alquilborónicos no son fáciles de caracterizar y obtener analíticamente puros porque tienden a formar boroxinas (anhídridos) cuando se calientan o se dejan mucho tiempo a t.a. bajo vacío (Figura 2.39). El ácido borónico que es un sólido blanco se transforma entonces en un aceite incoloro (boroxina **45**). No obstante, en nuestro caso fue posible caracterizar el ácido **43** por RMN-<sup>1</sup>H donde resalta la señal del CH<sub>2</sub>-B como un triplete a 0.55 ppm (J= 7.5 Hz) y un singulete a 7.33 ppm que integra 2H y que corresponde a los dos protones de los grupos OH. La señal del CH<sub>2</sub>-B en RMN-<sup>13</sup>C sale a 15.5 ppm mientras que en RMN-<sup>11</sup>B se observa un singulete ancho a 30.88 ppm. Los intentos por hacer el análisis elemental de **43** resultaron fallidos ya que al estar sometida la muestra a altas temperaturas se obtuvieron resultados muy variables por su más que posible descomposición. Algo similar ocurrió cuando se analizó por CG-EM por impacto

electrónico, donde se obtuvo el ión molecular de  $m/z$  419 correspondiente a la masa molecular del comp. **45**. Sin embargo, la determinación de la masa exacta de **43** por bombardeo con átomos pesados (FAB) permitió la debida caracterización del ácido borónico **43**.

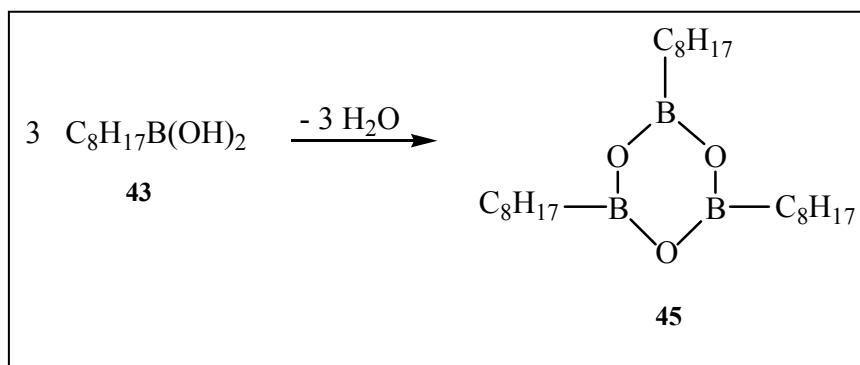


Figura 2.39 Esquema de conversión de ácido octilborónico (**43**) en trioctilboroxina (**45**).

Debido a esta peculiaridad de los ácidos borónicos y a que el procedimiento que se quería desarrollar involucraba la reacción del mismo con haluros de alqueno a  $80^\circ\text{C}$ , se hizo primero una reacción en blanco. En este caso sólo se adicionó el comp. **43** y THF como disolvente y se mantuvo en las condiciones de reacción ( $80^\circ\text{C}$ , en un tubo cerrado y atmósfera de Ar) durante 7 h. Al final de la reacción se recuperó producto de partida lo que indicó que al menos a la temperatura de  $80^\circ\text{C}$  el ácido **43** no se deshidrata para formar la boroxina **45**.

En unos primeros ensayos se utilizaron condiciones similares a las descritas por Wallace y Chen<sup>81</sup> para la reacción de bromuros de arilo sustituidos con ácido ciclopropilborónico en presencia de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , una fosfina y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  en una mezcla tolueno: $\text{H}_2\text{O}$ . Los resultados de nuestros ensayos se muestran en la tabla 2.8.

Como se puede ver en la tabla 2.8, la reacción de Suzuki entre el yoduro vinílico **22** y el ácido octilborónico **43** en el sistema Tol: $\text{H}_2\text{O}$  y con catalizadores de Pd y una fosfina no condujo a buenos resultados. Cuando se empleó  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  tanto con  $\text{PPh}_3$  como con  $\text{PCy}_3$  no se detectó el producto esperado, sino una mezcla de productos que no se identificó. Sin embargo con  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  se recupera algo del producto de acoplamiento esperado **16**, así como del producto de desyodación **39**.

Tabla 2.8 Ensayos preliminares de la reacción de Suzuki entre el compuesto **22** y el ácido octilborónico (**43**)<sup>a,b</sup>

Ent.	Cat. (equiv.)	Fosfina (equiv.)	Disolv.	Conds. reacc.	Prod. (%)	Otros Prods. (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.06)	PPh <sub>3</sub> (0.1)	Tol:H <sub>2</sub> O 20:1	100° C 26 h	-	mezcla
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.06)	PCy <sub>3</sub> (0.1)	Tol:H <sub>2</sub> O 20:1	100° C 24 h	-	mezcla
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.06)	PCy <sub>3</sub> (0.1)	Tol:H <sub>2</sub> O 20:1	100° C 5 h	<b>16</b> (6)	<b>39</b> (14)

<sup>a</sup> En todas las entradas se emplean 1.3 equivalentes de ácido octilborónico y 3.5 equivalentes de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como base.

<sup>b</sup> En todos los casos se recupera 1-octanol (**XXIII**) y *n*-hexadecano (**XXII**) como subproductos provenientes del reactivo de acoplamiento y se obtiene además un producto que no fue posible identificar.

Como se deriva de los resultados anteriores, fue necesario buscar otro procedimiento para llevar a cabo las reacciones de Suzuki. En este sentido se hizo una modificación del procedimiento descrito por Zou,<sup>78</sup> esto es llevando a cabo la reacción en un tubo cerrado bajo atmósfera inerte a 80°C. El ácido **43** se disolvió en THF y a la disolución se añadió el correspondiente haluro vinílico, el catalizador de Pd, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Ag<sub>2</sub>O como bases<sup>78,82</sup> y se estudió el efecto de diferentes parámetros sobre el curso de la reacción.

Un primer estudio consistió en analizar el efecto de diferentes concentraciones de **43** y así se ve que al aumentar el número de equivalentes de 1.1 a 15 aumenta notablemente el rendimiento de la reacción de 19% a 66% (Tabla 2.9 entradas 1-5). En la reacción con 1.1 equiv. se obtuvo un 4% del producto de dimerización **41** del yoduro **18** (entrada 1). Además, en algunos casos se obtuvieron pequeñas cantidades del yoduro de octilo (entradas 1-2). Cuando se adicionaron 20 equiv. del comp. **43**, el rendimiento bajó al 47% (entrada 6), lo que indica que el máximo rendimiento se obtiene con 15 equiv. de ácido borónico (66%). Se hizo un ensayo de adición lenta del ácido **43** para lo cual fue necesario invertir el orden de adición de los reactivos con respecto al que se hacía habitualmente, es decir el ácido sobre el yoduro, el catalizador y las bases. Como se puede ver en la entrada 7, el rendimiento fue bastante bajo. Los rendimientos de estas reacciones se determinaron por CG ya que se obtuvo el producto **15** mezclado con una pequeña

cantidad de éter octílico, el cual se eliminó en la reacción de hidrólisis de **15** para dar el alcohol **2**.

Tabla 2.9 Reacción de Suzuki entre el comp. **18** y ácido octilborónico (**43**) en presencia de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como catalizador. Efecto de la concentración de **43**<sup>a,b,c</sup>

Ent.	React. acopl. (equiv.)	Conds. reacc.	Prod. <b>15</b> (%)	Observaciones
1	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (1.1)	80° C, 7 h, Ar, cerrado	19	<b>41</b> (4 %) C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> I 2 %
2	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (3)	80° C, 7 h, Ar, cerrado	35	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> I 6 %
3	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (6)	80° C, 6 h, Ar, cerrado	46	-
4	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	80° C, 6 h, Ar, cerrado	54	-
5	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (15)	80° C, 6 h, Ar, cerrado	66	-
6	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (20)	80° C, 6 h, Ar, cerrado	47	-
7	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	80° C, 6 h, Ar, cerrado	15	Adic. inversa del comp. <b>43</b>

<sup>a</sup> En todos los casos se emplearon 3 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 2.5 eq. Ag<sub>2</sub>O como bases, 0.1 equiv. de catalizador y THF como disolvente.

<sup>b</sup> En todos los casos se recupera 1-octanol (**XXIII**) y *n*-hexadecano (**XXII**) como subproductos provenientes del ácido borónico.

<sup>c</sup> El rendimiento de **15** se determinó por CG.

El efecto del catalizador fue otro de los aspectos estudiados de esta reacción (Tabla 2.10). Los mejores resultados se obtuvieron con PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con un 54% de rendimiento mientras que con el resto de catalizadores no se supera el 37% (entradas 2-7). El NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> no parece ser eficiente en la catálisis de reacciones con sustratos del tipo yoduro **18** y ácido octilborónico (**43**) ya que no se obtuvo el producto esperado y sólo se recuperó un 20% de producto de partida (entrada 8).

Tabla 2.10 Reacción de Suzuki entre el comp. **18** y el ácido octilborónico (**43**) (10 equivalentes) en presencia de diferentes catalizadores <sup>a,b</sup>

Ent.	Catalizador (equiv.)	Fosfina (equiv.)	Prod. 15 (%)	Observ.
1 <sup>c</sup>	PdCl <sub>2</sub> (dppf).CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1)	-	54	-
2 <sup>c</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1)	-	20	-
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1)	-	30	-
4	Pd(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1)	-	19	-
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.1)	( <i>t</i> -Bu <sub>3</sub> )P (0.1)	37	-
6 <sup>c</sup>	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub> (0.1)	-	32	-
7 <sup>c</sup>	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (0.1)	-	14	-
8	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (0.1)	-	-	20% prod. partida (CG)

<sup>a</sup> En todos los casos se emplearon 3 equiv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 2.5 equiv. Ag<sub>2</sub>O como bases y THF como disolvente. Las reacciones se hicieron a 80° C en atmósfera de Ar y en un tubo cerrado durante 6 h.

<sup>b</sup> En todos los casos se recupera 1-octanol (**XXIII**) y *n*-hexadecano (**XXII**) como subproductos provenientes del ácido borónico.

<sup>c</sup> El rendimiento se determinó por CG ya que la fracción contenía éter octílico.

Para ver la influencia del sustrato se llevó a cabo la reacción entre diferentes haluros de alqueno y el ácido borónico (**43**) en presencia de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como cat., THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Ag<sub>2</sub>O como bases (Tabla 2.11). El mejor de los haluros empleados resultó ser el yoduro **18** mientras que su análogo más impedido **22** conducía a rendimientos algo inferiores (entradas 1-2). El comp. **24**, aún más impedido que el THP derivado **22**, resultó aún peor sustrato que los anteriores si bien en la reacción se utilizó sólo 1 equiv. de ácido borónico. En este caso, además se recuperó un 12% del producto de desyodación **32** (entrada 3). Este rendimiento se determinó por CG ya que los productos **17** y **32** tienen polaridad semejante y eluyeron en la misma fracción cromatográfica.

El sustrato **46** se obtuvo por hidrólisis del compuesto **22** con *p*-TsOH en MeOH a t.a. (Figura 2.40). La reacción de Suzuki de **46** con el ácido borónico **43** condujo

directamente al alcohol **2**, pero sólo con un 13% de rendimiento. Los alcoholes libres no parecen ser por tanto buenos sustratos para este tipo de reacciones.

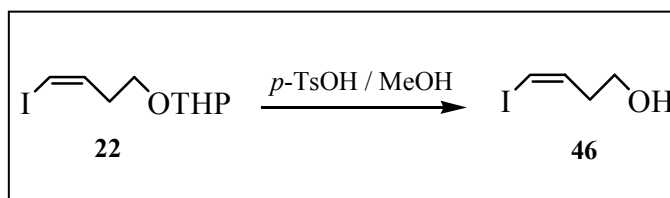


Figura 2.40 Esquema de obtención del comp. **46** por hidrólisis de **22**.

Tabla 2.11 Reacción de Suzuki entre el ácido octilborónico (**43**) y diferentes sustratos en presencia de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como catalizador <sup>a,b</sup>

Ent.	Sust.	React. acopl. (equiv.)	Productos recuperados	
			Prod. (%)	Otros prods. (%)
1 <sup>c</sup>	<b>18</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	<b>15</b> (54)	-
2	<b>22</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	<b>16</b> (44)	-
3 <sup>c</sup>	<b>24</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (1.1)	<b>17</b> (27)	<b>32</b> (12)
4	<b>46</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	<b>2</b> (13)	-
5	<b>47</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	<b>15</b> (35)	<b>47</b> (12)
6 <sup>d</sup>	<b>XXI</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (1.1)	<b>52</b> (10)	<b>XXIV</b> (9) <b>43</b> (19)

<sup>a</sup> En todos los casos se emplearon 3 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 2.5 eq. Ag<sub>2</sub>O como bases. El disolvente empleado fue THF y las reacciones se condujeron a 80° C en atmósfera de Ar en un tubo cerrado y durante 6 h, excepto en la entrada 5 que la reacción duró 19 h.

<sup>b</sup> En todos los casos se recupera 1-octanol (**XXIII**) y *n*-hexadecano (**XXII**) como subproductos provenientes del ácido borónico.

<sup>c</sup> El rendimiento se determinó por CG.

<sup>d</sup> Los productos **52** y **XXIV** se cuantificaron por CG.

El bromo derivado **47** como sustrato se preparó por una secuencia de pasos que se muestra en la figura 2.41. La bromación de 3-butinol (**IV**) con una disolución acuosa de K<sub>2</sub>OBr a 20°C, según condiciones experimentales ya establecidas,<sup>83</sup> condujo a la obtención de un producto (40%) cuyo espectro de masas presentó un pico molecular de masa superior

a lo esperado. El análisis del mismo conjuntamente con los espectros de RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C condujo a la identificación del alquenol dibromado (**50**) (Figura 2.42). En este caso se obtuvo también una pequeña cantidad (2%) de producto de partida. El comp. **48** se obtuvo simplemente bajando la temperatura de reacción a 0°C y utilizando 1.1 equiv. de Br<sub>2</sub> y 4 equiv. de KOH.<sup>84</sup>

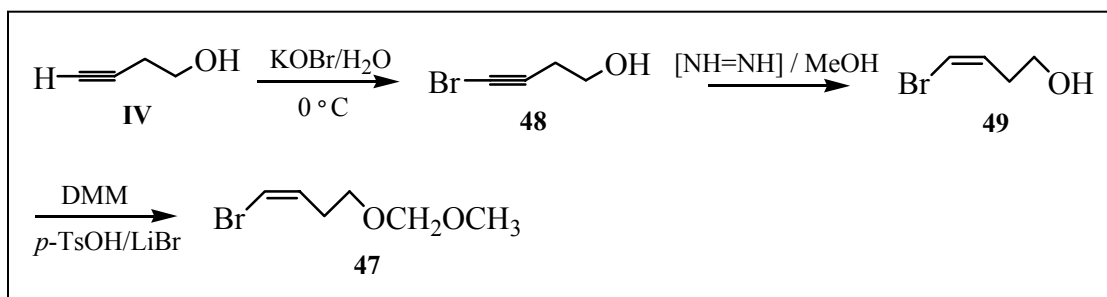


Figura 2.41 Esquema de obtención del comp. **47**.

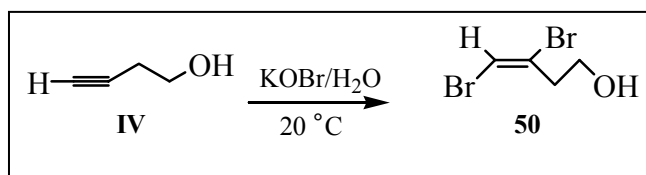


Figura 2.42 Intento de obtención del comp. **48**.

La reducción de **48** a **49** se llevó a cabo de manera similar a la descrita para los yoduros de alquenilo **18**, **22** y **24**. En este caso la reacción fue más lenta (30 h) y se hizo necesario añadir un total de 30 equiv. de PADA y 108 equiv. de AcOH. El bromuro **49** se separó del bromobutanol **51** correspondiente por purificación en cromatografía en columna sobre sílica gel con 10% de AgNO<sub>3</sub>. Finalmente, el comp. **49** fue protegido en forma de metoximetiléter **47** con buenos rendimientos (80%).

En la reacción del bromuro **47** con el ácido borónico **43** sólo se obtuvo un 35% del producto de acoplamiento **15** y se recuperó un 12% de producto de partida (entrada 5), lo que confirma que los yoduros de alquenilo son más reactivos que los bromuros en este tipo de reacciones si bien el yoduro **46** tampoco condujo al compuesto esperado de manera satisfactoria (entrada 4). La reacción con el comp. **XXI** dio lugar a sólo un 10% del producto esperado **52** y se recuperaron un 9% de **XXIV** y 19% del ácido de partida **43**.

Es de señalar que sólo se detectó la presencia del éter octílico en algunas de las reacciones en las que el sustrato fue el compuesto **18**. Con el resto de los sustratos empleados no se encontró el pico correspondiente a este compuesto en CG.

Un último estudio de la mencionada reacción de Suzuki se hizo para ver la influencia de la naturaleza de la base (Tabla 2.12). Los mejores resultados se obtuvieron cuando se emplearon 3 equiv. de  $K_2CO_3$  y 2.5 de  $Ag_2O$  (entrada 1). Un aumento de los equiv. de  $K_2CO_3$  manteniendo constante los de  $Ag_2O$  provocó una ligera disminución del rendimiento de producto **15** obtenido (entradas 2 y 3). En cambio, cuando se añadieron los mismos equiv. de base pero en una disolución acuosa 2M, el rendimiento no fue significativamente diferente del obtenido en nuestras condiciones anhidras (entrada 4), lo que indica la compatibilidad de este tipo de reacciones con la presencia de agua en las mismas. En ausencia de  $K_2CO_3$  el rendimiento cayó a un 25% y en ausencia de  $Ag_2O$  apenas hubo reacción (entradas 5 y 6) lo que confirma la importancia de ambas bases, en especial el  $Ag_2O$ , en el éxito de la reacción. En cuanto al efecto del catión del carbonato sobre la reacción, el  $K_2CO_3$  es el que ofrece mejores rendimientos seguido del  $Na_2CO_3$  y del  $Cs_2CO_3$  mientras el  $Li_2CO_3$  es poco eficiente (comparar entradas 7,8 y 9).

Finalmente es de reseñar que la reacción de Suzuki transcurre en todos nuestros ensayos de manera estereoespecífica ya que no se ha encontrado diferencia alguna en la pureza estereomérica de los compuestos obtenidos con respecto a la de los haluros vinílicos de partida.



Tabla 2.12 Reacción de Suzuki entre el yoduro **18** y el ácido **43** en presencia de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como catalizador. Efecto de la base <sup>a,b</sup>

Ent.	React. acopl. (equiv.)	Base (equiv.)	Prod. <b>15</b> (%)
1 <sup>c</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3) / Ag <sub>2</sub> O (2.5)	54
2 <sup>c</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10) / Ag <sub>2</sub> O (2.5)	42
3 <sup>c</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (6)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (25) / Ag <sub>2</sub> O (2.5)	40
4	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3) 2M-H <sub>2</sub> O / Ag <sub>2</sub> O (2.5)	52
5	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	Ag <sub>2</sub> O (2.5)	25
6	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	0.4
7	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3) / Ag <sub>2</sub> O (2.5)	19
8 <sup>c</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3) / Ag <sub>2</sub> O (2.5)	41
9 <sup>c</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> B(OH) <sub>2</sub> (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3) / Ag <sub>2</sub> O (2.5)	36

<sup>a</sup> Todas las reacciones se hicieron a 80° C en un tubo cerrado, en THF y atmósfera inerte (excepto entrada 4) durante 6 h.

<sup>b</sup> En todos los casos se recupera 1-octanol (**XXIII**) y *n*-hexadecano (**XXII**) como subproductos provenientes del ácido borónico.

<sup>c</sup> El rendimiento se determinó por CG ya que la fracción contenía éter octílico.

#### 2.2.5.6 Obtención del alcohol **2** por hidrólisis de **15**, **16** y **17**

La hidrólisis de los productos de acoplamiento **15**, **16** y **17** condujo al (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**) con buenos rendimientos en todos los casos (Figuras 2.43 y 2.44). Dado que los productos de partida fueron obtenidos con una pureza estereomérica superior al 99% de isómero *Z*, el alcohol **2** también se obtuvo con una pureza isomérica similar que se determinó por CG en columna polar.

El compuesto **15** fue hidrolizado con HCl 10% en MeOH a reflujo a una temperatura de 62°C,<sup>44</sup> y el comp. **16** con ácido *p*-toluensulfónico en MeOH a temperatura ambiente.<sup>85</sup> Por su parte el comp. **17**, que no pudo obtenerse puro sino mezclado con los productos **32** y **33** por tener polaridades semejantes, fue hidrolizado con TBAF en THF a

t.a. (Figura 2.42).<sup>53</sup> De esta manera se pudo obtener el alcohol **2** puro con un buen rendimiento.

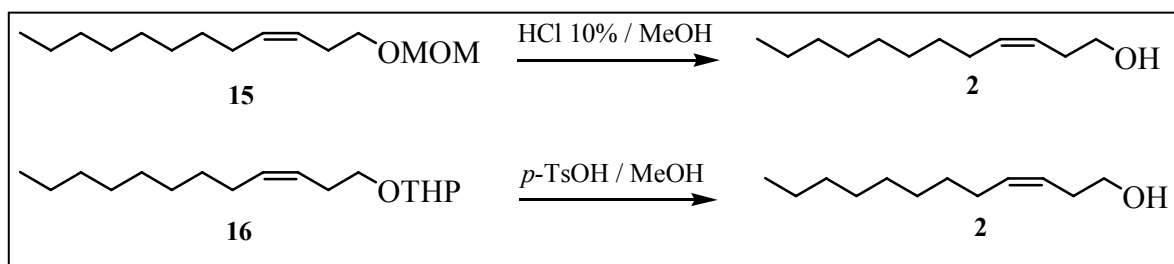


Figura 2.43 Esquema de obtención del alcohol **2** a partir de **15** y **16**.

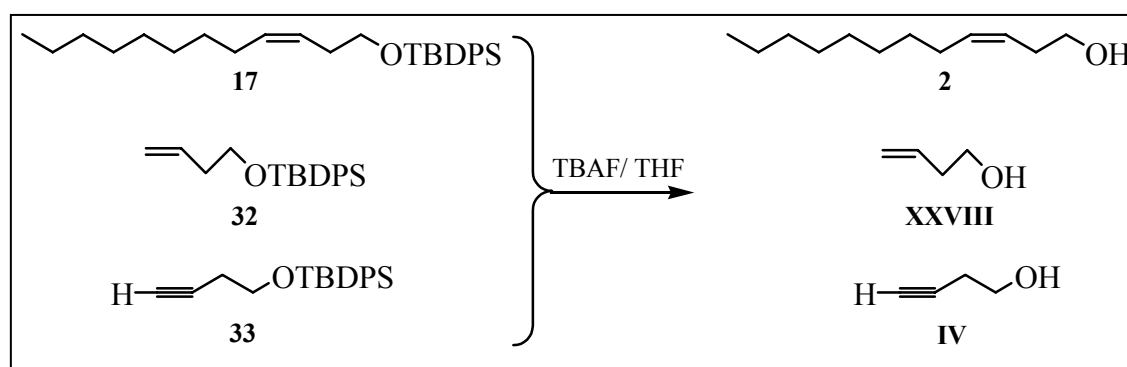


Figura 2.44 Esquema de obtención del comp. **2** por hidrólisis de **17**.

### 2.3 Obtención de (*E*)-2-butenato de (*Z*)-3-dodecenilo (**1**)

La síntesis de la feromona **1** se llevó a cabo por dos métodos diferentes. El primero, siguiendo el procedimiento descrito por Heath y col.,<sup>16</sup> consistió en la reacción del alcohol **2** con cloruro de crotonilo y piridina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0-5 °C (Figura 2.45). Los rendimientos de esta reacción no superaron el 57% debido posiblemente a las emulsiones formadas que dificultaban la separación del ester formado. El compuesto **1** fue obtenido con una pureza estereomérica *Z,E* / *Z,Z* 96/4.

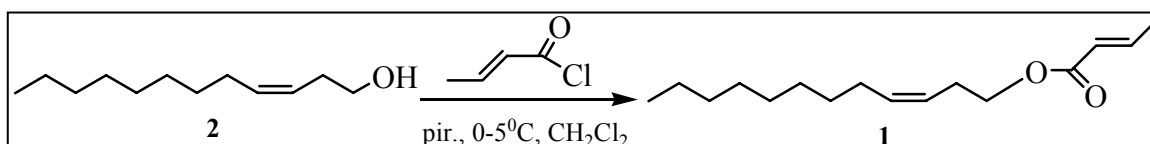


Figura 2.45 Esquema de obtención de la feromona **1** por esterificación del alcohol **2** con cloruro de crotonilo y piridina.

El segundo de los métodos empleados fue la reacción del alcohol **2** con crotonato de vinilo en hexano en presencia de una lipasa (Figura 2.46). En la literatura se encontró descrita la catálisis por la lipasa *Candida antarctica* (CAL) en la acilación de un grupo OH secundario con varios agentes acilantes entre ellos crotonato de vinilo.<sup>86</sup> Otra aplicación de esta reacción fue en la preparación de una biblioteca de ésteres arilalquílicos por tratamiento de alcoholes polifuncionales con ésteres vinílicos entre los que se encontraba el crotonato de vinilo en presencia de CAL.<sup>87</sup>

En nuestro caso, una mezcla del alcohol **2**, crotonato de vinilo en hexano y lipasa CAL se agitó a 37 °C en un baño termostatzado durante 1 h. A continuación se filtró y lavó la lipasa con Et<sub>2</sub>O y AcOEt. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo el éster **1** en rendimiento prácticamente cuantitativo pero impurificado con un 7% de otro producto de polaridad parecida. Este compuesto presentaba como señales características en RMN-<sup>1</sup>H un triplete (2H) a 4.05 ppm y un singulete (3H) a 2.04 ppm, pero su espectro de masas (sin ión molecular) por impacto electrónico era idéntico al del compuesto **1**. Por CG-EM en ionización química pudo deducirse que su masa molecular era m/z 226 correspondiente al acetato de (*Z*)-3-dodecenilo (**53**), que se confirmó por su espectro de masas y por su comportamiento cromatográfico en comparación con el de una muestra auténtica. Al parecer, el lavado con AcOEt ha podido ser la causa de la aparición del acetato **53**, bien por transesterificación del crotonato **1** o bien por esterificación del alcohol **2** sin reaccionar.

Sin embargo, cuando la reacción se ensayó con la lipasa CCL en idénticas condiciones, es decir lavando con Et<sub>2</sub>O y AcOEt, no se detectó el éster **53** y así se obtuvo el éster **1** puro con un 87% de rendimiento (Figura 2.46). Es de reseñar que en ambas reacciones se mantuvo la pureza estereomérica del alcohol de partida en el crotonato obtenido.

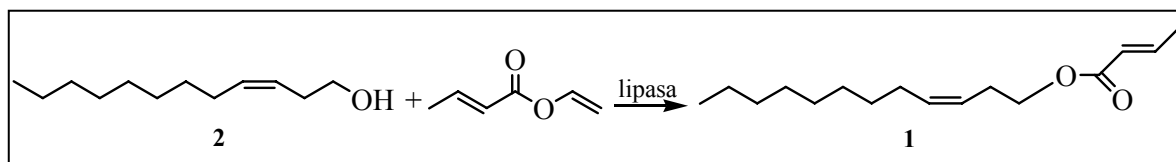


Figura 2.46 Esquema de obtención de **1** por esterificación del alcohol **2** con crotonato de vinilo y una lipasa.

## 2.4 Obtención de (*E*)-2-butenato de (*E*)-3-dodecenilo (**54**)

La secuencia sintética seguida para la preparación del isómero *E,E* de la feromona se muestra en la figura 2.47. Se partió del comp. **6** que por reacción con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y AIBN en atmósfera inerte a  $85^\circ\text{C}$  durante 3 h<sup>88,89</sup> condujo al tributilestannano **55** con buen rendimiento y una esteoquímica *E/Z* 73/27. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H presenta una señal de los H vinílicos del isómero *trans* a 5.97 ppm en forma de multiplete, el H vinílico de  $\text{SnCH}=\text{C}$  del isómero *cis* resuena como multiplete a 5.87 ppm mientras que la señal de  $\text{SnC}=\text{CH}$  del mismo isómero aparece como un doble triplete a 6.52 ppm ( $J=12.6$  Hz,  $J'=6.9$  Hz). El compuesto **55** se trató con yodo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar el yodo derivado **34** en un 70% de rendimiento.<sup>90</sup> El compuesto **34** presentó idéntica esteoquímica que el producto de partida (*E/Z* 73/27). Los dos H olefinicos del isómero *E* aparecen en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H como dos dobles tripletes a 6.55 ppm ( $J=14.4$  Hz,  $J'=7.2$  Hz) y 6.13 ( $J=14.4$  Hz,  $J'=1.35$  Hz), mientras que los del isómero *Z* aparecen en forma de multiplete a 6.29 ppm. La reacción de acoplamiento de **34** con el reactivo de Grignard **27** fue explicada en el apartado 2.2.5.4.3 y su resultado se muestra en la Tabla 2.3 entrada 4. El producto de acoplamiento **35** de esteoquímica *E/Z* 75/25 se hidrolizó dando lugar al alcohol **5** con buen rendimiento y con la misma relación esteomérica. La esterificación del comp. **5** se hizo con cloruro de crotonilo y piridina, de la misma manera que la descrita para su isómero el ester **1**, pero con un rendimiento más bajo (44%) y una esteoquímica *E,E/Z,E* 75/25.

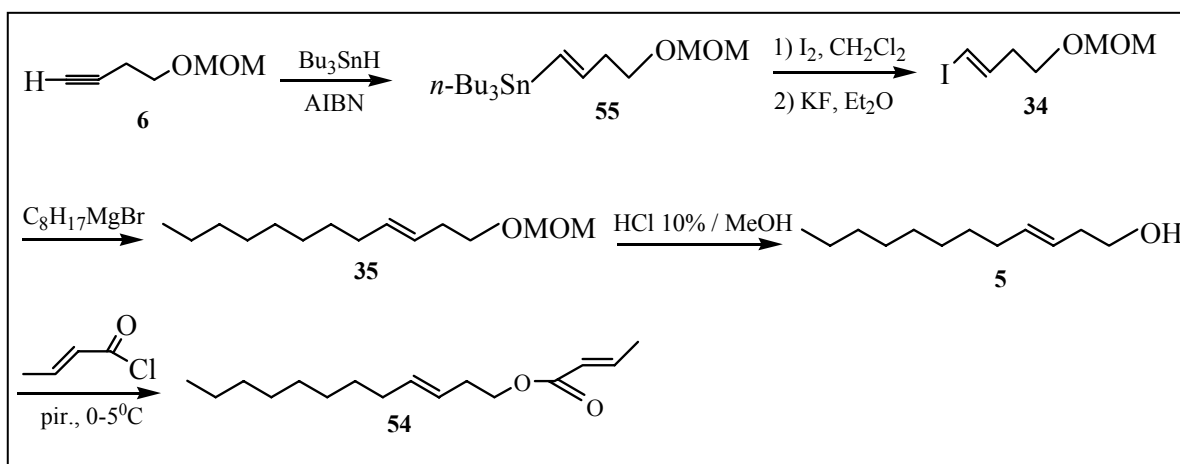


Figura 2.47 Esquema de obtención del (*E*)-2-butenato de (*E*)-3-dodecenilo (**54**).

## 2.5 Síntesis de análogos de la feromona

Uno de los objetivos de esta tesis fue sintetizar análogos de la feromona **1** para probar la actividad biológica de los mismos. Los compuestos preparados a tal fin fueron el formiato (**56**), acetato (**53**), propionato (**57**) y butirato (**58**) de (*Z*)-3-dodecenilo. El formiato **56** se preparó a partir del alcohol **2** y ácido fórmico en CCl<sub>4</sub> a reflujo durante 22 h<sup>91</sup> con un rendimiento del 90% (Figura 2.48).

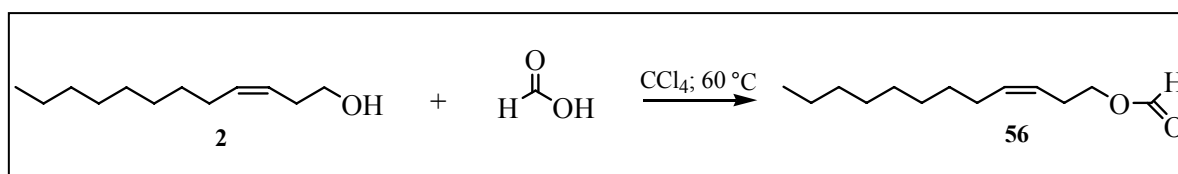


Figura 2.48 Esquema de obtención del compuesto **56**.

El resto de los ésteres se obtuvieron por esterificación del alcohol **2** con los correspondientes cloruros de ácido y piridina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por el mismo procedimiento descrito para la feromona **1** y su isómero **54** (Figura 2.49). Los rendimientos fueron buenos excepto para el butirato **58**, ya que se obtuvo mezclado con un 51% de anhídrido butírico que se eliminó por hidrólisis con HCl 2N dando lugar a un 48% de butirato **58** puro.

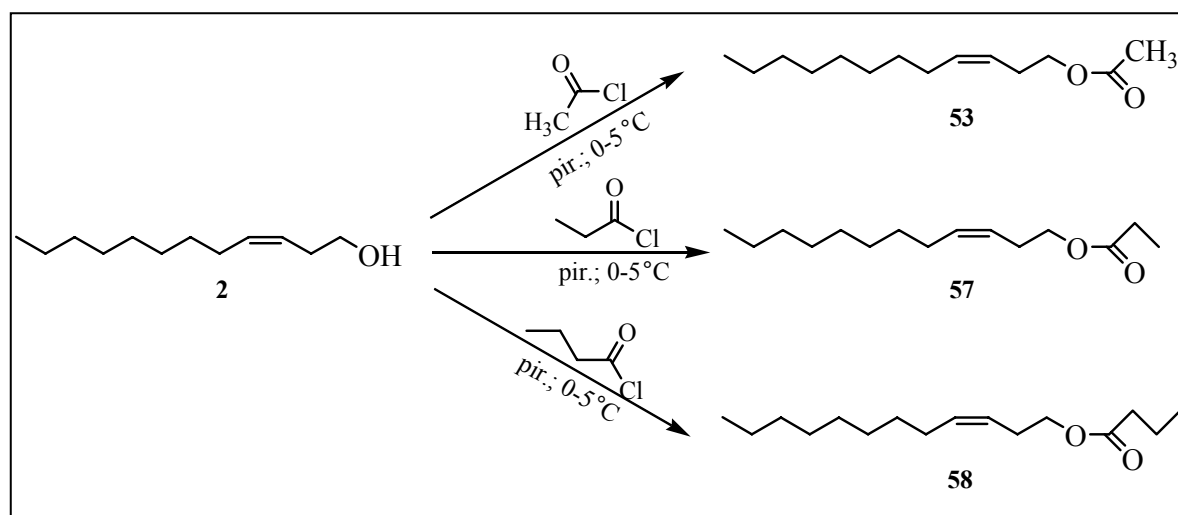


Figura 2.49 Esquema de obtención de los ésteres **53**, **57** y **58**.

### **3. ENSAYOS BIOLÓGICOS**

### 3. ENSAYOS BIOLÓGICOS

#### 3.1 Biología del gorgojo del boniato *Cylas formicarius elegantulus*

El ciclo de vida del gorgojo del boniato ha sido estudiado por varios autores desde 1923 (Figura 3.1).<sup>92,93</sup> Mullen<sup>94</sup> demostró que el desarrollo, fecundidad y longevidad de *C. formicarius* es dependiente de la temperatura siendo entre 27 y 30°C la temperatura óptima para el desarrollo del insecto. El ciclo de vida completo para el desarrollo es de aproximadamente 33 días y la media de longevidad para los adultos a 27°C y 60% de humedad relativa de 93.5 días.<sup>12</sup> Vuelan preferiblemente a temperaturas entre 23-27 °C con una humedad relativa del 75% y con precipitaciones medias y altas. Son más abundantes y perjudiciales durante las sequías que en temporadas de lluvias, probablemente por las altas temperaturas y las grietas del suelo que hacen que el boniato esté más expuesto al ataque del insecto.<sup>12</sup>



Figura 3.1 Imagen del gorgojo *C. f. elegantulus*.

Las hembras adultas ponen huevos de color crema individualmente en la enredadera o en los tubérculos de la planta, preferentemente en estos últimos. A continuación, abren una cavidad y después de la oviposición la sellan con heces lo cual preserva la humedad, protege el huevo de los insectos predadores y enmascara el lugar.

Las larvas son de color crema con un cuerpo moderadamente curvado. Estas se alimentan y desarrollan dentro de las ramas y los tubérculos del boniato. La conversión a pupa ocurre en una cámara preparada en la etapa final larvaria. Las pupas son blancas y

después de emerger los adultos permanecen dentro del túnel larval durante 6-9 días. Los adultos no desarrollan dureza cuticular hasta después de haber comenzado a alimentarse. En la figura 3.2 se pueden observar diferentes estadios del insecto.

Los adultos pueden ser sexados por la forma del segmento exterior de la antena, el cual es filiforme en los machos y con una ligera protuberancia en las hembras (Figura 3.3). Tienen la cabeza de color verde-azulado-negro con el tórax marrón-rojizo y los élitros, del mismo color de la cabeza. Las patas también son de color marrón-rojizo y negro. Vuelan con poca frecuencia, generalmente distancias cortas y también pueden saltar. Responden a la feromona con vuelos cortos, enérgicos y caminando en lugar del vuelo continuo y sostenido contra el viento, típico de los lepidópteros. Estos insectos simulan la muerte cuando son molestados.

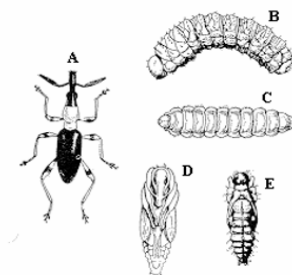


Figura 3.2 Estadios de *C. f. elegantulus*  
A) adulto, B) y C) larvas, D) y E) pupas.

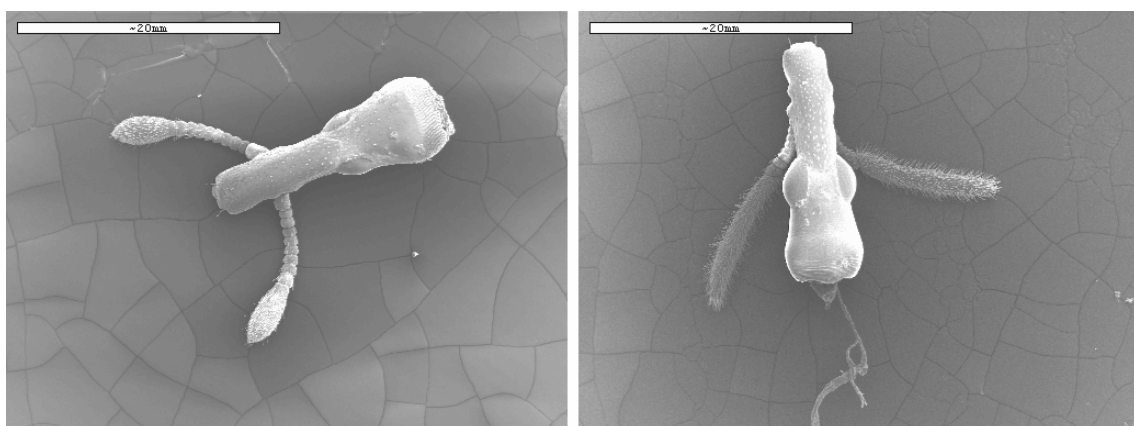


Figura 3.3 Cabeza de adulto hembra (izquierda) y de adulto macho (derecha) de *C. f. elegantulus*.  
Imágenes tomadas mediante Microscopía Electrónica por Dominique Tauban (Unité de Phytopharmacie et Médiateurs Chimiques, INRA, Versailles).



Los gorgojos se alimentan de la superficie del tubérculo provocando picaduras de forma redonda que pueden ser distinguidas de los sitios de oviposición por su gran profundidad y la ausencia de heces como tapón (Figura 3.4). El desarrollo larval del gorgojo en los túneles de las ramas y del tubérculo causa un daño significativo y como respuesta a este daño el tubérculo produce fenoles y terpenoides tóxicos. Estas sustancias le confieren al boniato un sabor amargo, lo que le hace no apto para el consumo humano y, en consecuencia, incluso bajos niveles de infestación pueden producir pérdidas económicas considerables. La alimentación del insecto dentro de las ramas también causa malformaciones, engrosamiento y rajaduras en la rama afectada. El follaje se vuelve verde pálido y se afecta el crecimiento y vigor de la planta (Figura 3.5)

Muchos autores parecen estar de acuerdo en que el mecanismo principal de infestación del tubérculo es cuando las hembras acceden al mismo, ya sea porque éste se expone a la superficie o porque ellas abren túneles a través de grietas en la tierra.<sup>95</sup>



Figura 3.4 Boniato infestado por *C. f. elegantulus*.



Figura 3.5 Hojas y ramas de una planta de boniato infestada por *C. f. elegantulus*.

## 3.2 Análisis de extractos de hembras vírgenes

Uno de los objetivos de este trabajo consistió en analizar extractos de hembras vírgenes del *C. f. elegantulus* presente en Cuba para corroborar su composición feromonal. A continuación se expondrán los antecedentes descritos en la literatura, así como el fundamento de la técnica empleada y los resultados obtenidos.

### 3.2.1 Antecedentes descritos en la literatura

Coffelt y col. en 1978<sup>17</sup> realizaron los primeros extractos de hembras vírgenes de *C. f. elegantulus* que permitieron demostrar la existencia de una feromona sexual. El extracto se obtuvo sumergiendo en hexano 120 hembras vírgenes de 7-8 días de edad. El extracto se filtró y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. para su posterior bioensayo.

En el trabajo de Heath y col.<sup>16</sup> sobre la identificación de la feromona sexual, los insectos fueron confinados en un recipiente de vidrio de 10 L que contenía un boniato y 1500 a 2000 hembras. Se hizo pasar una corriente de aire y los volátiles fueron recogidos sobre Chromosorb 102 (60-80 mesh). Este procedimiento se siguió durante 30 días con el mismo grupo de insectos. Los volátiles se eluyeron con pentano:éter (90:10) a intervalos de 48 horas.

Desde entonces las técnicas de aislamiento e identificación de feromonas han evolucionado notablemente. Entre las que han ganado una especial popularidad figura la técnica de la microextracción en fase sólida (SPME, Solid Phase Microextraction). La primera descripción del uso de la SPME para el análisis de feromonas data del año 1995<sup>96</sup> y consistió en analizar la emisión de volátiles del gorgojo de la caña de azúcar *Metamasius hemipterus*. Con posterioridad, también ha sido utilizada para la identificación del componente principal de las feromonas sexuales de *Cydia pomonella* (Lepidoptera: Tortricidae) y *Bonagota cranaodes* (Lepidoptera: Tortricidae),<sup>97</sup> así como para estudiar la comunicación química en diferentes especies de avispas. En este caso los análisis de las secreciones de las glándulas exocrinas demostraron que los resultados son comparables a los obtenidos mediante los métodos clásicos de extracción con disolventes.<sup>98</sup> Este método de extracción combinado con el acoplamiento cromatografía de gases-electroantenografía (CG-EAG) se ha convertido en una herramienta muy útil para el análisis e identificación de compuestos activos sobre los receptores antenales de los insectos. Así lo demostraron Cossé y col.<sup>99</sup> en el análisis de volátiles de la mosca serradora del tallo del trigo, *Cephus cinctus*. Los autores determinaron que tanto volátiles de machos como de hembras contenían los mismos compuestos activos que estimulan tanto la antena del macho como de la hembra. El (Z)-3-dodecen-1ol (**2**) (Z3-12:OH) fue identificado por CG-EM como el componente principal de la feromona de pista de las termitas *Macrotermes annandalei* por rozamiento de la superficie de la glándula secretora externa con una jeringa siguiendo la técnica SPME.<sup>27</sup>

La técnica de SPME se basa en una fibra cubierta con un absorbente que puede extraer compuestos orgánicos volátiles de una muestra líquida o sólida, de una solución acuosa o de la superficie de un material biológico.<sup>100</sup> Los compuestos extraídos son desorbidos por introducción de la fibra en el inyector caliente de un cromatógrafo de gases operando en modo “splitless”. Existen diferentes tipos de fibras disponibles de acuerdo con el espesor y el tipo de fase, las cuales deben ser elegidas en base a la polaridad de los compuestos en estudio.

La gran ventaja de esta técnica en los trabajos con insectos radica en que no es destructiva y permite repetir el muestreo con un mismo insecto sin ocasionarle daño alguno.

### 3.2.2 Resultados de los análisis de extractos de hembras vírgenes

Los primeros ensayos se hicieron con una fibra de 7  $\mu\text{m}$  de polidimetilsiloxano de SUPELCO. La fibra se acondicionó previamente en un cromatógrafo de gases Carlo Erba serie Vega modelo 6000 con el inyector a 320 °C durante 2 horas. Para comprobar que la fibra estaba limpia, se hizo una inyectada en blanco previamente. A continuación se introdujo en un vial cerrado que contenía 26 hembras (Figura 3.6) y se dejó durante 2 horas durante la escotofase. La jeringa se desorbió en el CG provisto de una columna polar HP-FFAP (25 m x 0.20 mm d.i. x 0.33  $\mu\text{m}$ ) en las siguientes condiciones: inyección en “splitless” durante 5' a 60°C, temperatura que se mantiene durante 1 min., seguido de programación de temperatura a 5°C/min. hasta 230°C, que se mantiene durante 10 min. Sin embargo no se detectó ningún pico que correspondiera al tiempo de retención de la feromona sintética, la cual había sido analizada previamente en iguales condiciones cromatográficas que el extracto. Un nuevo intento con 26 hembras dejando la jeringa extractora durante toda la escotofase tampoco permitió detectar pico alguno de feromona.

Se escogió una nueva fibra de mayor espesor y por tanto con mayor capacidad de absorción. La fibra en cuestión, de 100  $\mu\text{m}$  de polidimetilsiloxano, se acondicionó en el CG con el inyector a 250°C durante 1 h. Se obtuvo un extracto con volátiles de 26 hembras durante toda la escotofase en las condiciones descritas anteriormente. El extracto se desorbió en el inyector de un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas (CG-EM) Trace MS ThermoQuest con un analizador tipo cuadrupolo de impacto electrónico. El análisis se hizo sobre la columna HP-FFAP en modo “SCAN” y en las mismas condiciones ya mencionadas. En el cromatograma se observaron muchos picos, pero no se detectó ninguno cuyo espectro de masas fuese similar al de la feromona. Para incrementar la sensibilidad del experimento, se repitió este mismo procedimiento pero en modo “SIR” (Single Ion Recording) y detectando los iones de  $m/z$  166, 138, 96, 87, 69, característicos y/o mayoritarios de la feromona. En este caso se detectó un pico de  $t_r = 33.59'$  con un espectro de masas muy similar al de la feromona de  $t_r = 33.22'$ .



Figura 3.6 Extracción por SPME de volátiles de hembras de *C. f. elegantulus*.

Cuando se dispuso de un mayor número de hembras (90) se repitió el extracto en las mismas condiciones y se desorbió en el CG-EM en modo “SIR” pero esta vez sobre una columna apolar HP-5MS 30 m x 0.25 mm d.i. x 0.25  $\mu\text{m}$  y seleccionando los mismos iones. De nuevo apareció un pico a  $t_r = 31.38'$  con un espectro de los iones seleccionados parecido al de la feromona de  $t_r = 31.70'$ . El procedimiento se repitió utilizando la columna polar HP-FFAP y también se encontró un pequeño pico de  $t_r = 32.09'$  con espectro semejante al de la feromona de  $t_r = 32.15'$ . Por inyección de una muestra estándar, el compuesto detectado corresponde a 1.8 ng de feromona en el extracto (Figuras 3.7 y 3.8).

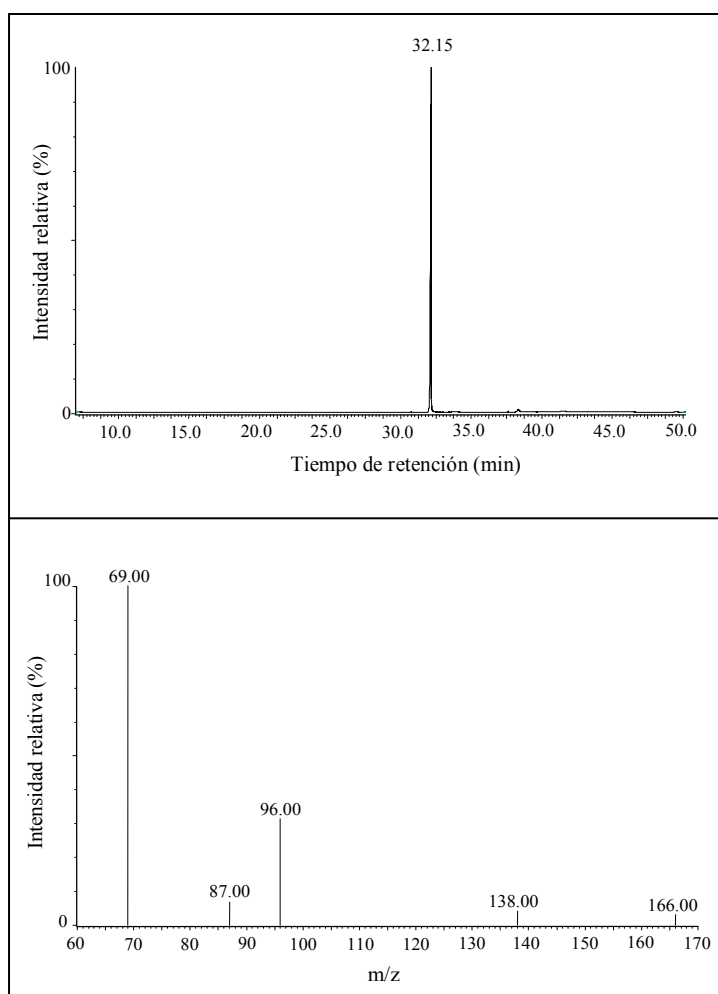


Figura 3.7 Monitograma de la feromona sintética en modo “SIR” sobre los iones de m/z 166, 138, 96, 87, 69.

Otro intento para detectar la presencia de la feromona sexual en las hembras consistió en pasar la fibra por el cuerpo de dos individuos. Se desorbió en modo “SCAN” en columna polar y no se detectó ningún pico correspondiente a la feromona.

Por último se probó introducir un trozo de boniato junto con 11 hembras durante 24 horas para ver la posible influencia del alimento en la producción de feromona. Se desorbió de la manera descrita anteriormente y en columna apolar, pero no se encontró indicio alguno del pico que se buscaba. El experimento se repitió dejando las hembras en contacto con el alimento durante 5 días, pero de nuevo no se encontró pico alguno de feromona.

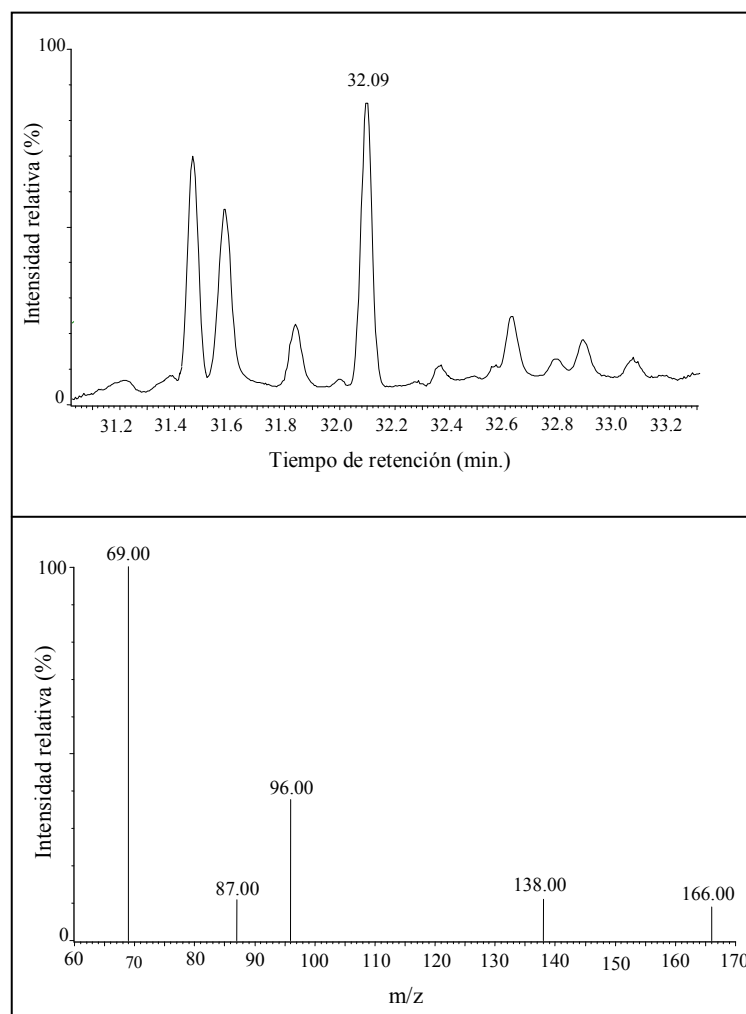


Figura 3.8 Monitograma de un extracto de 90 hembras vírgenes obtenido mediante SPME y en modo “SIR” sobre los iones 166, 138, 96, 87, 69. El pico de  $t_r = 32.09$  mostró un EM similar al de la feromona.

### 3.3 Ensayos electrofisiológicos y de comportamiento de *Cylas formicarius elegantulus*

Para el estudio de la actividad del insecto en laboratorio se emplearon básicamente dos técnicas: la electroantenografía (EAG) y un bioensayo específico que consistió en un olfactómetro de doble elección. A continuación se hará una breve descripción de las mismas y se explicarán los resultados obtenidos.

### 3.3.1 Electroantenografía. Generalidades

La técnica de electroantenografía o electroantenograma consiste en registrar y cuantificar la respuesta bioeléctrica de la antena de un insecto a un estímulo de tipo químico. Para ello los extremos de la antena se conectan a dos electrodos, uno de registro y otro de referencia, los cuales están conectados a un amplificador de alta impedancia que permite detectar diferencias de potencial que normalmente varían entre 0.1 y 10 mV.<sup>101,102</sup>

Al recibir un estímulo químico activo, como una feromona sexual, los receptores olfativos presentes en las dendritas de las neuronas sensoriales desencadenan un proceso de intercambio iónico que acaba con la generación de potenciales de acción, los cuales transmiten la señal olfativa a diferentes glomérulos de los lóbulos olfativos del deutocerebro del insecto. La técnica de EAG permite medir el cambio de potencial bioeléctrico global de la antena debido a la adición de los citados potenciales de acción.

Desde su desarrollo por Schneider<sup>103</sup> hace más de 40 años, la técnica de EAG se ha utilizado ampliamente en el estudio de los mecanismos olfativos de los insectos y en la caracterización de los componentes de feromonas sexuales y atrayentes sintéticos.<sup>104,105</sup> El EAG también ha resultado ser una técnica muy útil en el estudio del efecto de insecticidas,<sup>106</sup> análogos fluorados de la feromona,<sup>107,108</sup> u otros compuestos sintéticos<sup>109</sup> sobre la percepción feromonal de los insectos.

#### 3.3.1.1 *Equipo de EAG instalado en nuestro laboratorio y metodología empleada en los experimentos*

Un esquema del equipo de EAG que representa una mejora del anterior montado en nuestro laboratorio,<sup>102</sup> se muestra en la figura 3.9. Consiste en una sonda con un pre-amplificador de SYNTECH que permite el ajuste del electrodo de registro y un electrodo de referencia para mantener la antena a despolarizar. Los electrodos consisten en un hilo de plata introducidos en un capilar de vidrio y bañados en solución Ringer (NaCl 7.50 g, CaCl<sub>2</sub> 0.21 g, KCl 0.35 g, NaHCO<sub>3</sub> 0.20 g en 1 l de H<sub>2</sub>O). Los capilares tienen una punta ultrafina que permite clavarlos en cualquier parte del insecto, poniendo así la hemolinfa en contacto con la solución Ringer del interior del capilar. Los electrodos están conectados a una interfase IDAC 02 de SYNTECH que a su vez está conectada a un ordenador. Tanto el electrodo de registro como el de referencia están unidos a un cable de toma de tierra



conectada a la caja de Faraday y a la tierra del edificio, para disminuir tanto como sea posible las interferencias electrónicas de baja frecuencia.

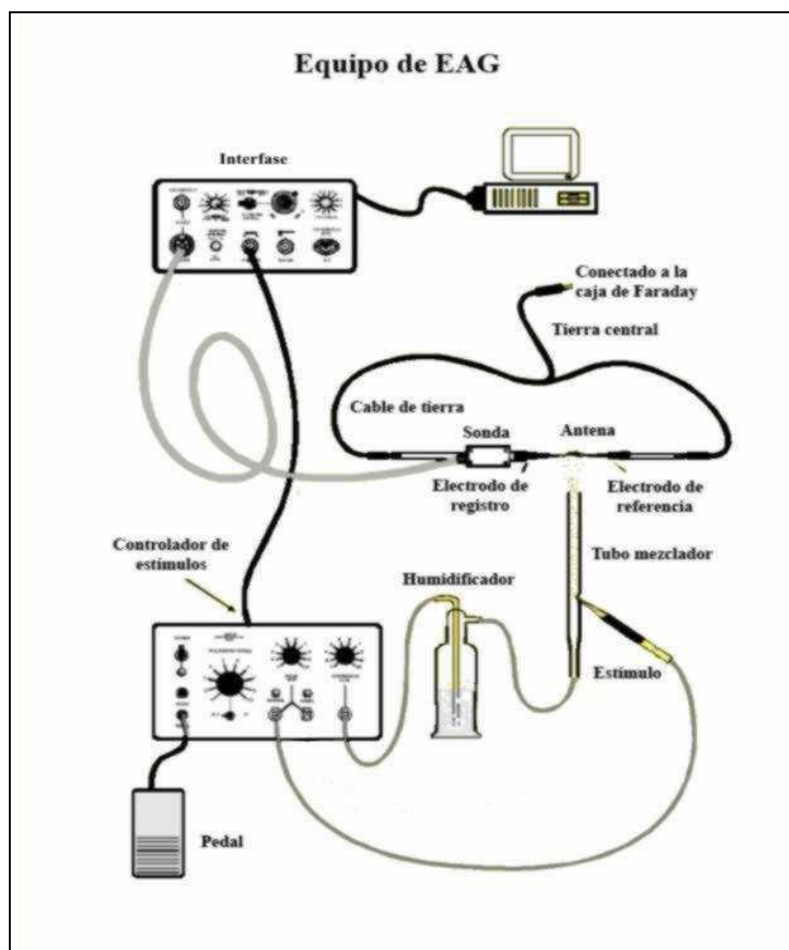


Figura 3.9 Equipo de EAG de nuestro laboratorio.

Se pueden utilizar diferentes métodos para el registro electroantenoográfico. El más simple consiste en trabajar únicamente con la antena del insecto, conectando un electrodo a cada extremo de la antena. También se puede utilizar la cabeza entera del insecto o bien el insecto vivo, convenientemente inmovilizado. En nuestro caso la mayoría de los ensayos se hicieron utilizando el insecto vivo inmovilizado. El electrodo de referencia se conectó a la punta del abdomen después de cortarle un pequeño segmento, y el de registro se colocó en el extremo de una de las antenas tras cortarle algunos de los artejos finales.

La estimulación de la antena se realiza con un generador de estímulos CS-01 de SYNTECH, mediante un pulso de 200 ms de duración y con un flujo de aire de 300 ml/min., a través de una pipeta Pasteur dentro de la cual hay un papel de filtro con el compuesto que se quiere probar. Además hay un flujo continuo de 900 ml/min. de aire

húmedo que va al tubo mezclador. Entre las estimulaciones con los compuestos a ensayar se intercalan “puffs” de aire limpio para ver la respuesta antenal al simple estímulo mecánico y así determinar la actividad neta de los diferentes productos.

La adquisición de datos se hace por ordenador mediante la interfase y el programa *EAG 2.6* desarrollado por SYNTECH que permite adquirir, analizar y exportar fácilmente los datos de despolarización obtenidos.

### **3.3.1.2 Acoplamiento CG-EAG**

La técnica de acoplamiento cromatografía de gases-electroantenografía (CG-EAG) consiste en instalar un “split” a la salida de la columna de un cromatógrafo de gases que separe una parte de la muestra inyectada hacia el detector del cromatógrafo y la otra parte al EAG. Así se puede medir de forma independiente la actividad sobre la antena de los diferentes componentes de una muestra biológica, como por ejemplo un extracto glandular. Una de las ventajas del sistema CG-EAG es el hecho de que permite descartar compuestos sin actividad biológica y, especialmente, sugerir nuevas moléculas activas para ser evaluadas en estudios de comportamiento.

El uso de columnas capilares en CG mejora de forma extraordinaria la resolución cromatográfica, cosa que permite, conjuntamente con los amplificadores de alta impedancia, aumentar mucho los límites de detección de la técnica. El CG-EAG se ha convertido en una herramienta muy útil en estudios dirigidos a la identificación de nuevas feromonas de insectos<sup>105,110-114</sup> y otros compuestos semioquímicos activos.<sup>114</sup>

#### **3.3.1.2.1 Descripción del equipo utilizado**

Los aparatos utilizados en el acoplamiento CG-EAG de nuestro laboratorio son un cromatógrafo de gases Carlo Erba serie Vega modelo 6000 equipado internamente con una válvula de aguja que distribuye el flujo proveniente de la columna hacia el detector de ionización de llama (FID) y al electroantenograma descrito en el apartado 3.3.1.1 (Figura 3.10). La válvula de aguja permite regular la proporción de muestra que se dirige al FID y al EAG. Una de las salidas laterales de la válvula, a la cual se conecta la columna capilar, dispone de una entrada para un flujo de gas (tipo make-up) que empuja la muestra hacia el FID y el EAG.

El sistema de tratamiento de datos se lleva a cabo a través del programa *EAD 2.3* (SYNTECH) que permite la adquisición simultánea de dos canales, uno para el EAG y otro para el CG.

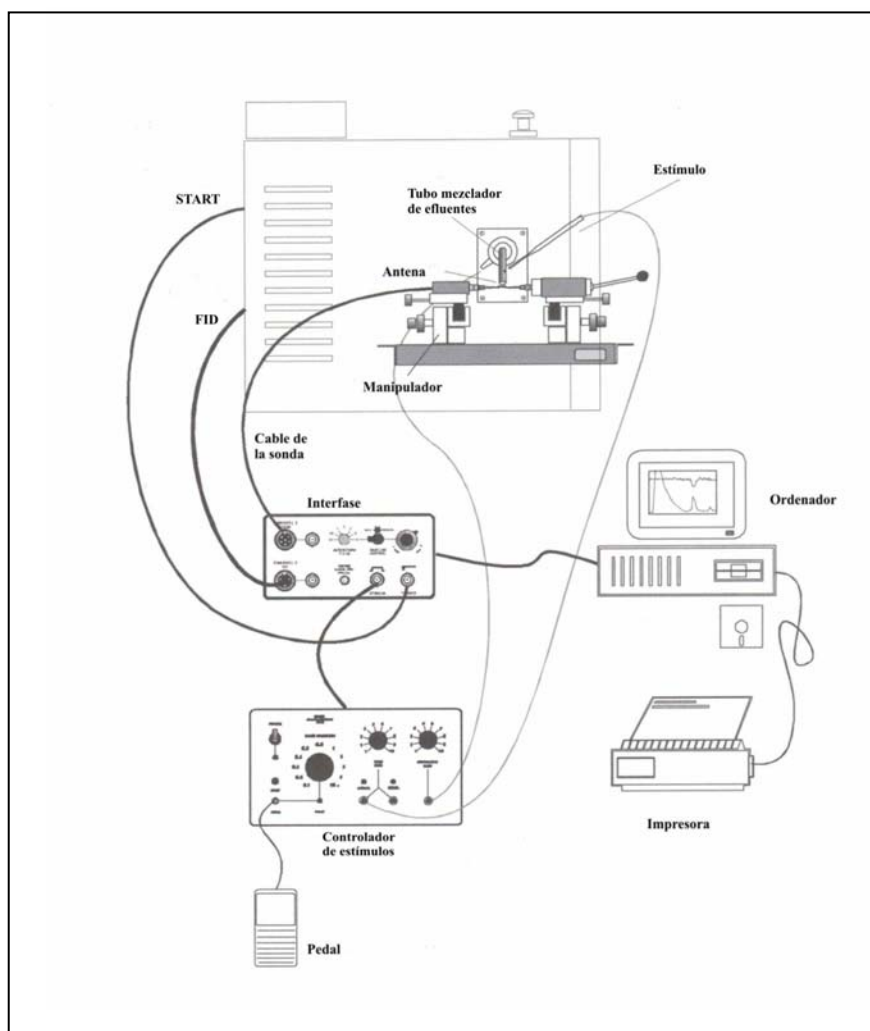


Figura 3.10 Equipo de CG-EAG montado en nuestro laboratorio con vista lateral del CG.

### 3.3.1.3 Resultados de los ensayos de EAG

Se estudió la respuesta de machos frente a diferentes dosis de feromona sintética. Se ensayaron 3 series de estimulaciones con pipetas conteniendo 0.001, 0.01, 0.1 y 1  $\mu\text{g}$ , además de un blanco, sobre 10 insectos diferentes. Los resultados se muestran en la figura 3.11 y un ejemplo de la despolarización obtenida con 1  $\mu\text{g}$  de feromona se muestra en la figura 3.12.

Como se observa en la figura 3.11 a medida que aumenta la dosis de feromona con que se estimula la antena, aumenta la despolarización producida por el estímulo químico. Los valores de EAG obtenidos son más que razonables dadas las características de la antena y la especie del insecto.

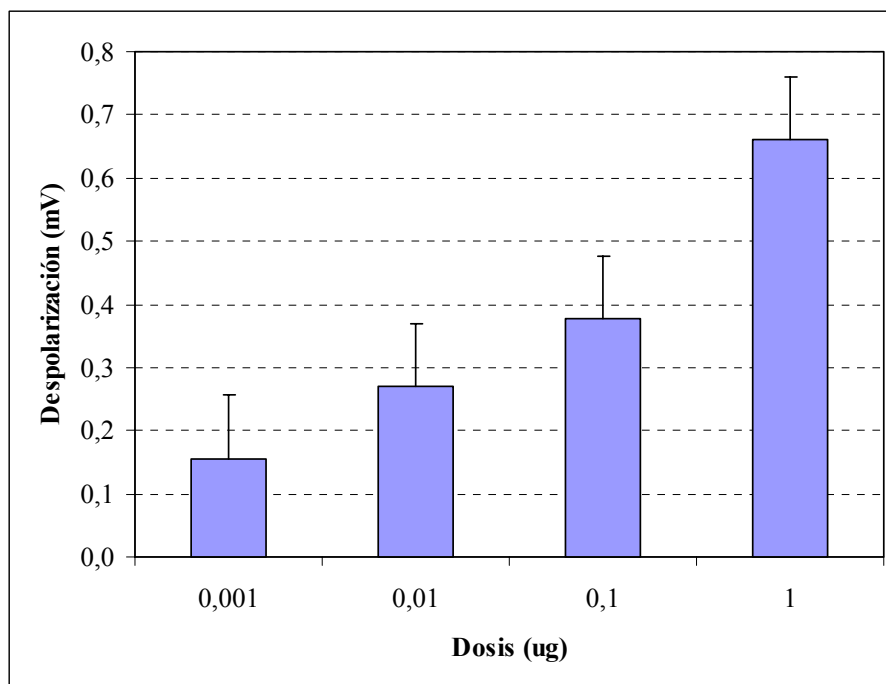


Figura 3.11 Respuesta de machos a diferentes dosis de feromona sintética en EAG.

A continuación se hicieron ensayos para determinar la actividad de los esteres análogos de la feromona, esto es el formiato **56**, acetato **53**, propionato **57** y butirato **58**, así como del alcohol **2** sobre los receptores antenales de los machos. Se hicieron cinco series de estimulaciones conteniendo 0.01, 0.1, 1, 10 y 100  $\mu\text{g}$  sobre 5 insectos diferentes. En ninguno de los casos se observó respuesta alguna a los compuestos análogos ensayados. Esto demuestra que el formiato, acetato, propionato y butirato análogos de la feromona sexual, así como el alcohol precursor de la misma, no ejercen ningún tipo de respuesta antenal sobre los machos.

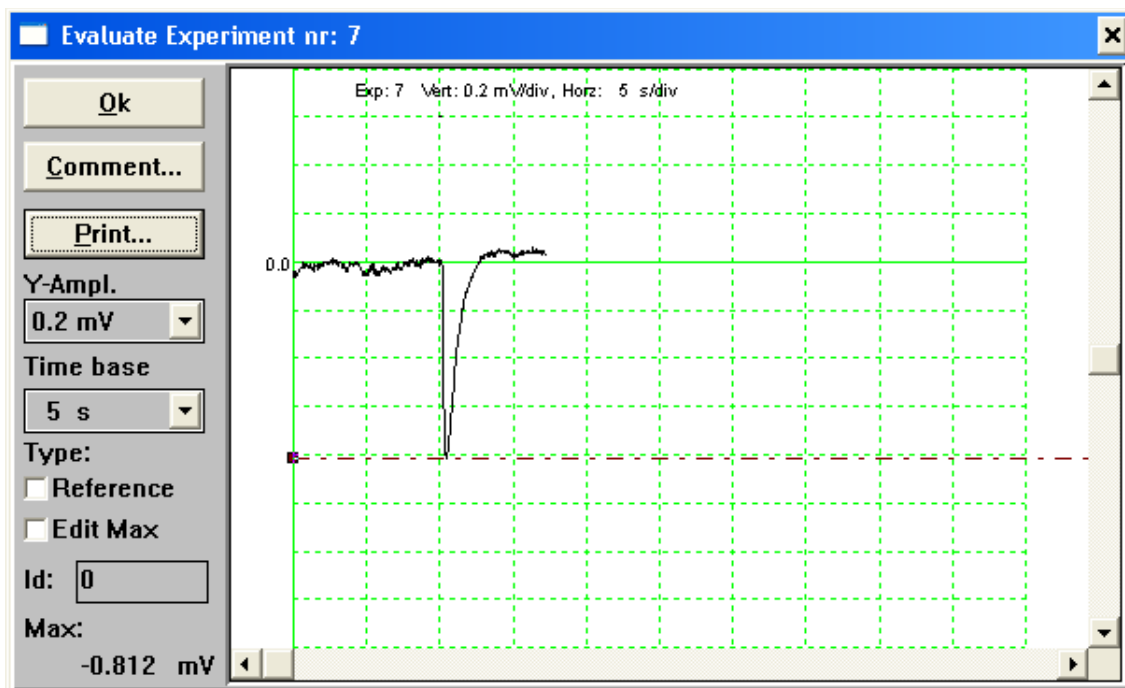


Figura 3.12 Respuesta de un macho a 1  $\mu\text{g}$  de feromona sintética (0.8 mV) en EAG.

Se hicieron también ensayos de EAG para ver la respuesta de las hembras a la feromona sexual. Se probaron dosis de 0.01, 0.1, 1, 10 y 100  $\mu\text{g}$  sobre 5 insectos diferentes. Como era de esperar, no se obtuvo respuesta en ninguno de los casos, lo que confirma la especificidad de la feromona sobre los machos.

En el transcurso de la realización de los experimentos con hembras vírgenes (apartado 3.2.2) se pudo observar que las hembras tenían cierta tendencia a agregarse entre sí, sobre todo durante el fotoperíodo (Figura 3.13). Este comportamiento sugirió la posibilidad de que existiera una feromona de agregación emitida por las hembras.

A fin de explorar esta posibilidad, se hicieron ensayos en EAG para ver la posible respuesta antenal de una hembra a los efluvios de un grupo de hembras. En una pipeta Pasteur de estimulación se colocaron 6 hembras y se hicieron insufladas a través de las mismas. Este ensayo se repitió tres veces y en ninguno de los casos se obtuvo respuesta electroantenográfica alguna sobre la antena de la hembra. Como se verá más adelante en este trabajo, se hicieron otros ensayos con el mismo objetivo, pero también con resultado negativo.



Figura 3.13 Hembras de *C. f. elegantulus* agregadas.

#### **3.3.1.4 Resultados de los experimentos con acoplamiento CG-EAG**

Para los ensayos de acoplamiento CG-EAG se utilizó el equipo descrito en el apartado 3.3.1.2.1 y se emplearon dos columnas cromatográficas distintas, una BPX-5 25 m x 0.32 mm d.i. x 0.5  $\mu\text{m}$  y otra HP-5 25 m x 0.20 mm d.i. x 0.33  $\mu\text{m}$ . Se trabajó solo con la cabeza del insecto conectando el electrodo de referencia en la parte posterior de la misma. Se probó la respuesta a 2  $\mu\text{g}$  de feromona sintética para de esta manera poner a punto el método antes de inyectar extractos de hembras. Después de varios intentos, sin embargo, sólo se obtuvo una respuesta de 0.35 mV a la feromona sintética en uno de los ensayos realizados.

A pesar de estos pobres resultados, se hizo un nuevo intento de determinar la respuesta de la antena de un macho a un extracto de volátiles de hembras vírgenes. Para obtener el extracto se empleó la técnica de SPME con una fibra de 100  $\mu\text{m}$  de polidimetilsiloxano. La fibra se acondicionó durante 1 h en el cromatógrafo de gases a una temperatura del inyector de 250°C. Posteriormente, se puso en contacto la fibra con 30 hembras contenidas en un vial a temperatura ambiente y sin alimento. Se mantuvo en estas condiciones durante 24 h, al cabo de las cuales la jeringa se desorbió en el cromatógrafo acoplado a EAG. Sin embargo, tampoco se observó respuesta alguna en EAG a los diferentes compuestos detectados por el FID.

### 3.3.2 Bioensayos de comportamiento. Olfactómetro

El olfactómetro es una técnica muy común como bioensayo de comportamiento de insectos. Un olfactómetro de elección es un tipo de analizador de olores que consiste en una cámara a la que se encuentran adosados unos conductos cargados con diferentes estímulos químicos, forzando de esta manera a los insectos en estudio a dar una respuesta determinada de comportamiento como excitación, atracción, huida, etc... Los de elección múltiple se utilizan fundamentalmente para evaluar las respuestas de insectos pequeños<sup>115</sup> mientras que para los insectos voladores el olfactómetro por excelencia es el túnel de viento.<sup>2</sup> Los olfactómetros no se encuentran comercialmente disponibles, son de fabricación doméstica lo que permite que el diseño y el tamaño de los mismos puedan ser optimizados y siempre adaptados a las características del insecto a estudiar.

En lo que se refiere a bioensayos de comportamiento de *C. f. elegantulus* hay muy poco descrito en la literatura. Coffelt y col.<sup>17</sup> desarrollaron un primer bioensayo dirigido a demostrar la existencia de la feromona sexual. Este consistió en la exposición de hembras y machos a extractos hexánicos de machos y de hembras, respectivamente, de manera que se consideró una respuesta positiva a los mismos la elevación de las antenas y la locomoción. Los autores demostraron que las hembras producían una feromona sexual a la cual sólo respondían los machos, mientras que no se obtuvo evidencia de que los machos produjeran feromona alguna.

El otro bioensayo descrito consistió en un olfactómetro de doble elección para estudiar la respuesta del gorgojo a volátiles de boniato.<sup>116</sup> Tanto machos como hembras fueron atraídos por volátiles de hojas así como por un extracto de las mismas en diclorometano, mientras que sólo las hembras y no los machos respondieron a volátiles de boniato almacenado y a un extracto del tubérculo en diclorometano. En este sentido, los trabajos de Nottingham<sup>117,118</sup> indican que tanto machos como hembras se alimentan por igual de las hojas, pero las hembras se alimentan del tubérculo mucho más que los machos. Esto explicaría la ausencia de respuesta de los machos al boniato. El análisis por CG-EM de los volátiles de hojas permitió identificar como sesquiterpenos a gran parte de los compuestos volátiles detectados.

Vet y col.<sup>119</sup> han desarrollado un nuevo tipo de olfactómetro de elección múltiple con cuatro brazos para estudiar el comportamiento de himenópteros parásitos. En su estudio demostraron las ventajas de este tipo de olfactómetros sobre los de tipo “Y” o “T”.

En efecto, estos últimos presentan la limitación de que el diseño tiene un bajo poder de resolución, lo que significa que puede requerir un elevado número de ensayos para demostrar que la elección del insecto no es aleatoria cuando sólo son posibles dos elecciones. Esta dificultad desaparece cuando se emplea un olfactómetro de elección múltiple. La primera ventaja que tiene este último es que se puede hacer un diseño estadístico más ajustado debido a las diferentes posibilidades de elección. Además el hecho de que los insectos se muevan libremente dentro de la cámara alrededor de los diferentes brazos les permite explorar y elegir mejor a dónde dirigirse.

### ***3.3.2.1 Olfactómetro de doble elección instalado en nuestro laboratorio. Metodología empleada en los bioensayos***

El olfactómetro instalado en nuestro laboratorio se construyó en base al modelo descrito por Vet<sup>119</sup> y Reddy.<sup>120</sup> Se basa en dos placas iguales de metacrilato de 20 x 20 cm que se ajustan entre sí por unos tornillos de plástico. La placa superior tiene una boca en el centro de 5.5 cm de diámetro por el que se introducen los insectos y donde se coloca un adaptador con llave para hacer vacío mediante una trompa de agua. En cada una de las cuatro caras hay un orificio por el que se conecta un tubo Tygon<sup>®</sup> conectado a su vez por el otro extremo a un vial de vidrio (ver figura 3.14). En cada vial se coloca un papel de filtro que puede contener absorbido el compuesto a ensayar o simplemente disolvente (blanco).

En nuestro caso se colocan alternadamente dos viales con el compuesto a ensayar disuelto en hexano y dos viales con hexano solo (blanco). En la oscuridad, los insectos se introducen en el centro de la placa inferior a través de la boca e inmediatamente se acopla el adaptador. Se abre la llave del vacío (20 mmHg) para que los volátiles de los compuestos a ensayar arriben a los insectos y se cuenta el número de ellos que van a cada una de las ramas tras un tiempo determinado. Entre un ensayo y el siguiente se hace una rotación de las diferentes posiciones para evitar que la luz pueda inducir preferencia por un brazo sobre otro y también es necesario limpiar profundamente las placas entre ensayos para eliminar rastros de feromona o de materia fecal que pueda afectar la elección de los insectos.



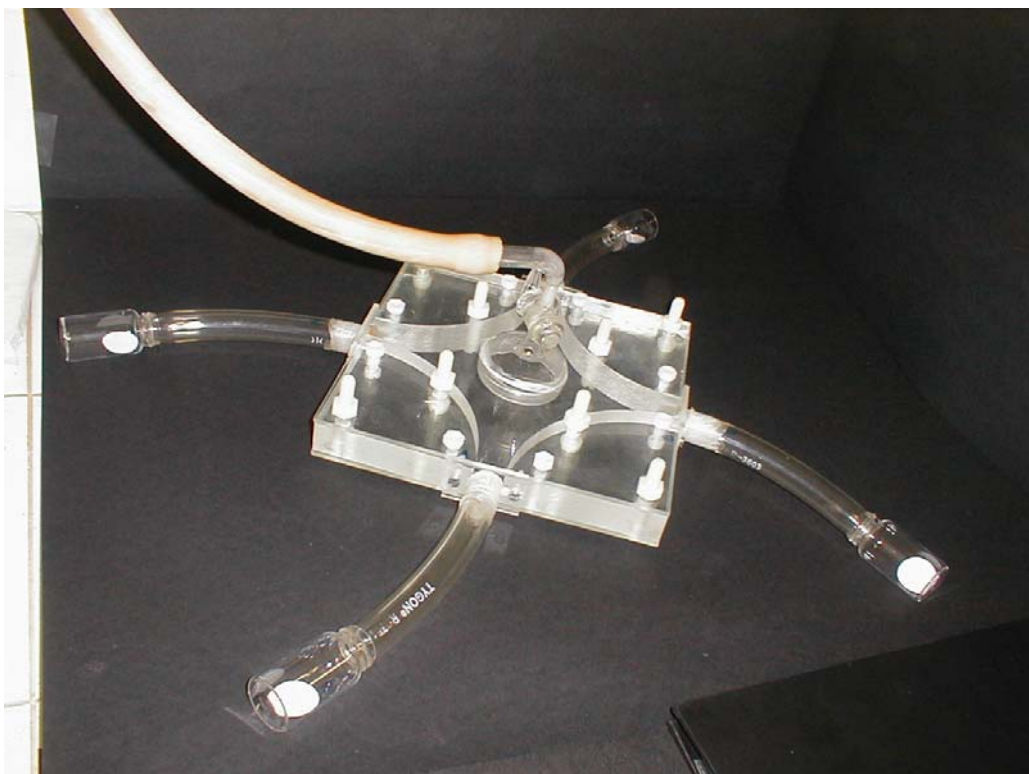


Figura 3.14 Olfactómetro de doble elección montado en nuestro laboratorio como bioensayo para evaluar la actividad atrayente de la feromona del gorgojo del boniato.

### 3.3.2.2 *Resultados de los bioensayos*

Se determinó primeramente la respuesta de los machos tras 1, 3 y 5 min. a cada hora de la escotofase y a una dosis de 10 ng de feromona. Estos ensayos dieron como resultado que en el minuto 3 las diferencias entre el número de insectos que van a la feromona y al blanco es mucho mayor que en los minutos 1 y 5. Por esta razón en los ensayos posteriores sólo se contaron los insectos que alcanzaban cada una de las ramas tras el minuto 3.

El siguiente estudio consistió en ver la respuesta de los machos a 10 ng de feromona durante cada una de las horas de la escotofase. Se contó el número de insectos que fueron tanto a feromona como al blanco a los 3 min. de haber situado los insectos en el olfactómetro, y se determinó el porcentaje de los mismos con respecto al total de insectos que se desplazaban en el ensayo. Se hicieron ocho réplicas para cada hora de la escotofase con diez insectos por réplica. Los resultados se muestran en las figuras 3.15 y 3.16.

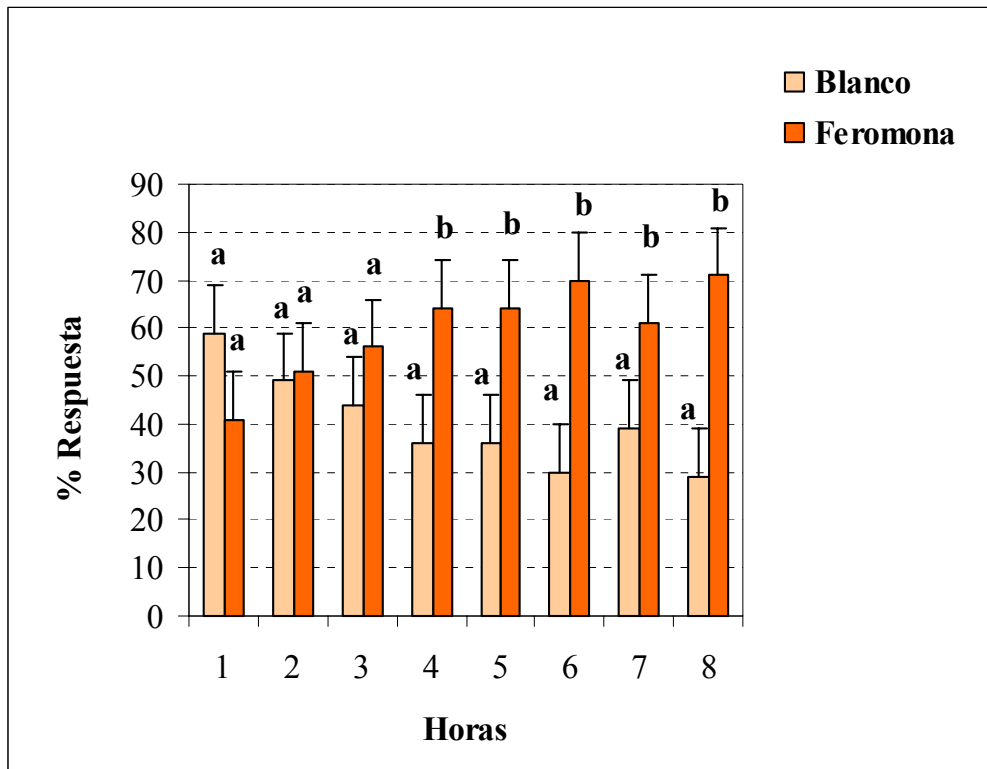


Figura 3.15 Respuesta de machos de *C. f. elegantulus* a feromona (10 ng) y blanco a diferentes horas durante la escotofase. Letras iguales indican que no hay diferencias significativas ( $\chi^2$  test de homogeneidad,  $P < 0.05$ ).

En la figura 3.15 se observa que la feromona se diferencia significativamente del blanco ( $\chi^2$  test de homogeneidad,  $P < 0.05$ ) a partir de la cuarta hora de la escotofase, precisamente coincidiendo con el período de máxima actividad de los machos, esto es entre la cuarta y la octava hora de la misma (Figura 3.16). En ésta se representan las respuestas a feromona observadas entre 1 y 8 h dentro de la escotofase obteniéndose respuestas significativamente mayores a partir de la cuarta hora.

A continuación, se decidió estudiar el efecto de la cantidad de feromona en la atracción de machos durante el período de máxima actividad dentro de la escotofase.

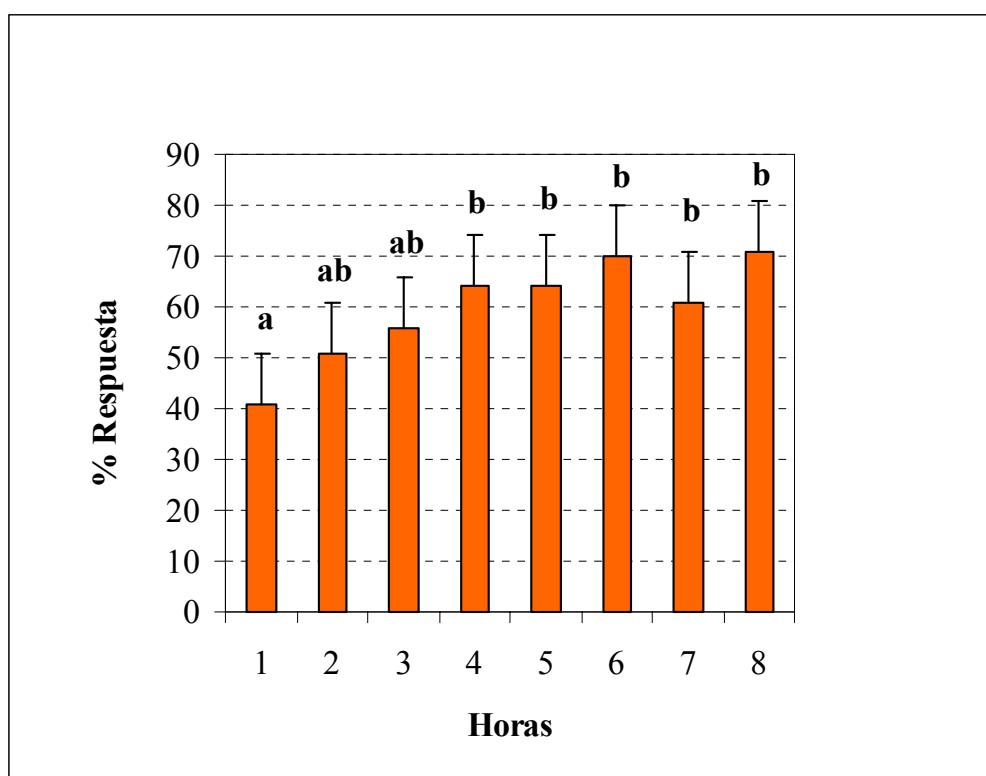


Figura 3.16 Respuesta de machos de *C. f. elegantulus* a feromona a diferentes horas de la escotofase. Letras iguales indican que no hay diferencias significativas entre tratamientos ( $\chi^2$  test de homogeneidad,  $P < 0.05$ ).

Se escogió la sexta hora de la escotofase para hacer los ensayos y se estudió la respuesta en el olfactómetro a cantidades de feromona desde 0.1 ng a 10000 ng. Se hicieron diez réplicas para cada dosis de feromona con diez insectos por réplica y se ensayaron siete dosis. Se contó el número de insectos que van a feromona y a blanco y se determinó el porcentaje de respuesta en relación al total de insectos orientados. Los resultados se muestran en las figuras 3.17 y 3.18.

En la figura 3.17 se puede ver que a dosis bajas de feromona, como 0.1 ng y 1 ng, hay muy poca diferencia entre el número de insectos que van a feromona y al blanco (50% en ambos). Entre 10 y 1000 ng se hace visible la diferencia de atracción de la feromona frente al blanco, en especial en el rango 50-1000 ng. Por el contrario, a cantidades posiblemente saturantes de feromona (10000 ng) no se observa diferencia alguna entre ambos tratamientos (Figura 3.17). Cuando el estudio estadístico se aplica entre las diferentes dosis, se observa que entre 50 y 1000 ng la respuesta hacia el vial conteniendo feromona es alrededor del 70%, significativamente mayor que con 0.1–1 ng y 10000 ng del atrayente (Figura 3.18). En este último caso, la respuesta es incluso inferior al 50% lo que

se puede explicar por el hecho de que al ser una dosis tan alta puede producir un efecto de saturación de los receptores olfativos del insecto con la consiguiente inhibición de respuesta del mismo.

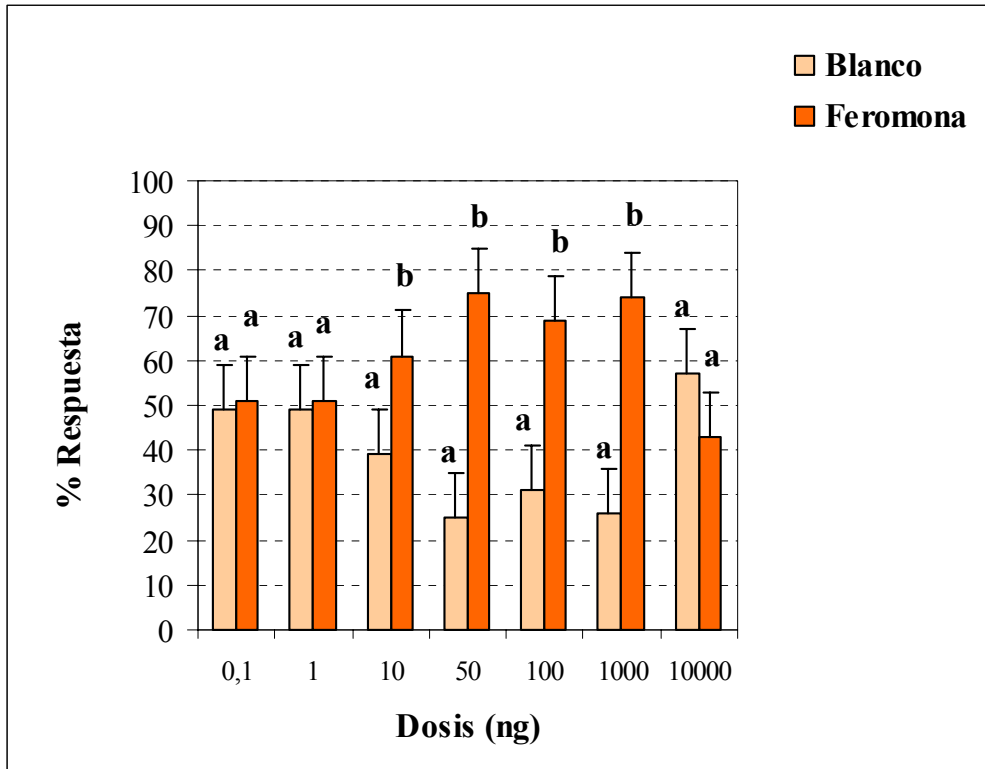


Figura 3.17 Respuesta de machos de *C. f. elegantulus* a diferentes dosis de feromona frente a blanco en la 6ª h de la escotofase. Letras iguales indican que no hay diferencias significativas entre feromona y blanco ( $\chi^2$  test de homogeneidad,  $P < 0.05$ ).

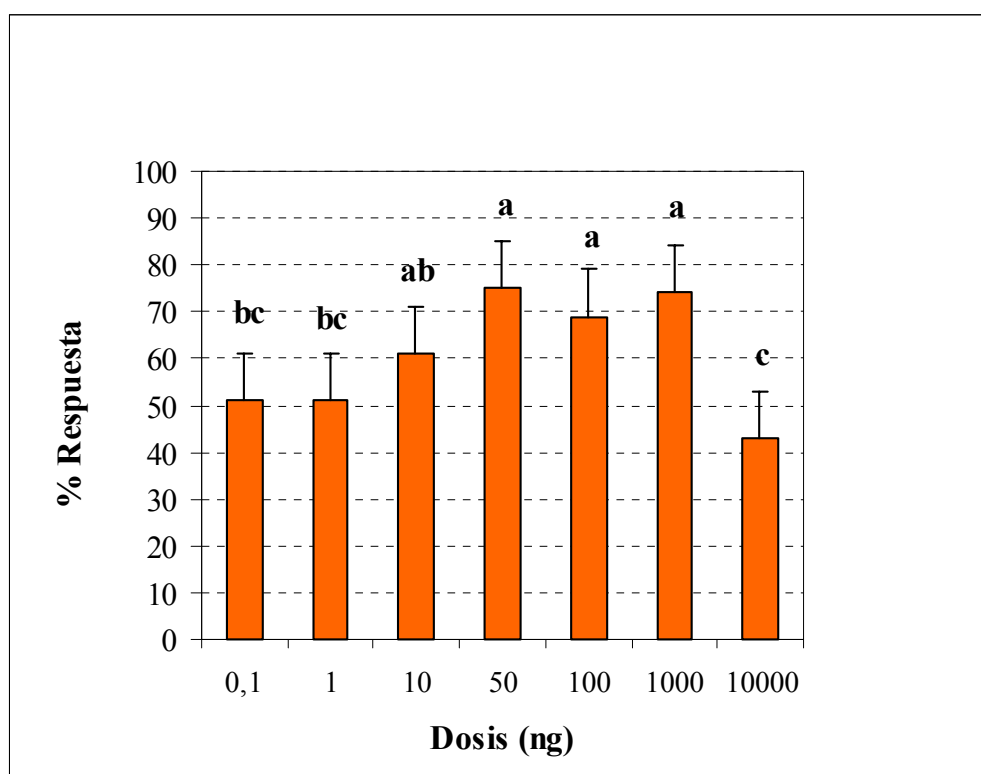


Figura 3.18 Respuesta de machos de *Cylas formicarius* a diferentes dosis de feromona en la 6ª h de la escotofase. Letras iguales indican que no hay diferencias significativas entre tratamientos ( $\chi^2$  test de homogeneidad,  $P < 0.05$ ).

A continuación, se decidió comparar la atracción de los machos a la feromona **1** sintetizada por nosotros y a la feromona comercial de Pherobank. La dosis empleada fue de 50 ng y los experimentos se llevaron a cabo en la 6ª h de la escotofase. Se hicieron doce réplicas para cada compuesto con diez insectos por réplica. Los resultados se muestran en la figura 3.19 y como se ve en el gráfico no se observan diferencias apreciables en la respuesta de los machos a ambos tipos de feromona siendo en ambos casos la respuesta superior al 70%.

Por otro lado, y como se explicó en el apartado 3.3.1.3, parecían existir evidencias que sugerían la presencia de una feromona de agregación emitida por las hembras, que no se pudieron poner de manifiesto mediante los ensayos de EAG. Se decidió hacer un nuevo intento para explorar esta hipótesis mediante un nuevo bioensayo en el olfactómetro de doble elección. Así, se colocaron quince hembras en uno de los brazos del olfactómetro de manera que quedaran separadas del resto del olfactómetro por una malla. Los tres brazos restantes se consideraron blancos y se estudió el comportamiento de una hembra durante la escotofase frente a las hembras ya agregadas. Se hicieron quince réplicas con una hembra

diferente cada vez y rotando los brazos del olfactómetro entre ensayos. Sólo tres insectos se dirigieron hacia el brazo que contenía las hembras agregadas lo que no apoya la existencia de una feromona de agregación. Este resultado debe tomarse con precaución, sin embargo, dado el número relativamente pequeño de insectos utilizados.

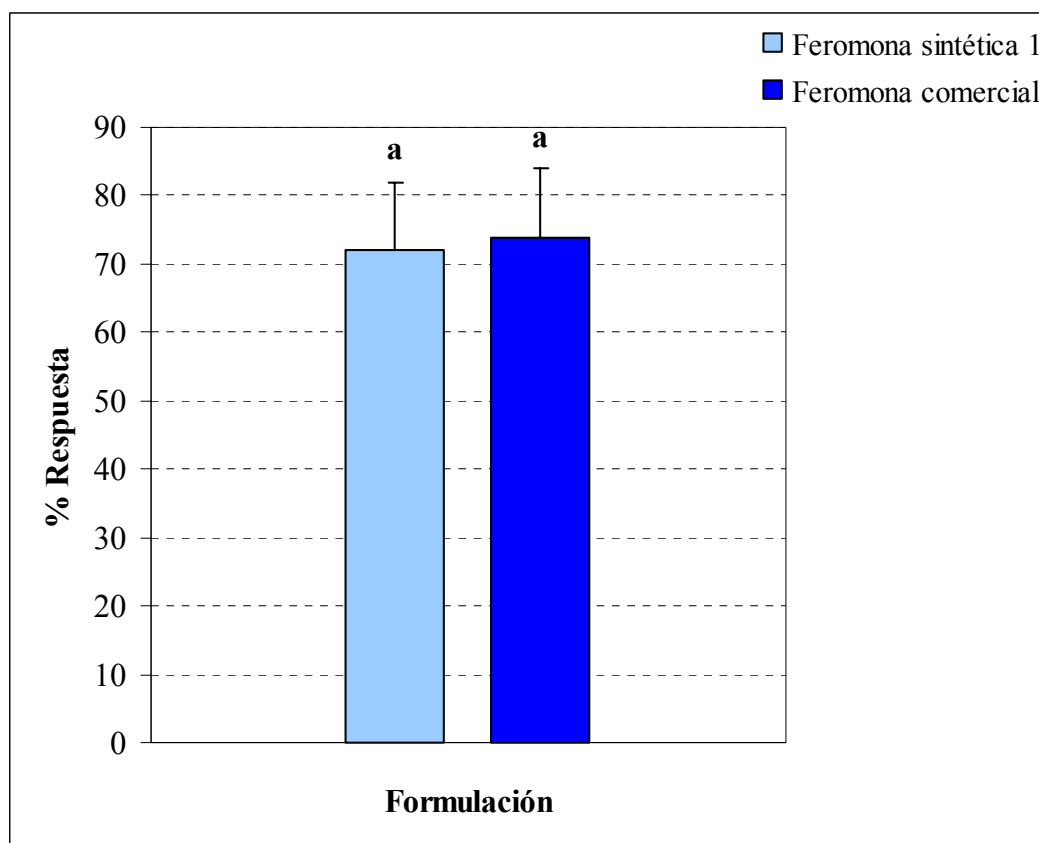


Figura 3.19 Respuesta de machos de *C. f. elegantulus* a feromona sintética 1 y feromona comercial durante la 6ª h de la escotofase. Letras iguales indican que no hay diferencias significativas ( $\chi^2$  test de homogeneidad,  $P < 0.05$ ).

### 3.4 Pruebas de campo

#### 3.4.1 Antecedentes bibliográficos

Muchos investigadores han estudiado la actividad de la feromona sexual del *C. f. elegantulus* en el campo. Se ha estudiado el efecto de diferentes tipos de trampas en la captura de machos en varias regiones de los Estados Unidos,<sup>121-123</sup> así como el efecto de la altura de las mismas<sup>123</sup> sobre el nivel de capturas. Las trampas colocadas a la altura de la parte superior de la planta capturan significativamente más machos que las situadas a

mayor altura. Por otro lado las trampas con feromona capturan insectos tanto durante el día como durante la noche, si bien el máximo nivel de capturas es entre las 18:00 y las 21:00 horas, probablemente debido a la mayor actividad de los machos a estas horas del día.<sup>123</sup> En relación a la dosis de feromona, algunos trabajos aconsejan 10 µg por trampa para tener un buen nivel de capturas.<sup>122,123</sup> Otros estudios mostraron que el nivel de capturas aumenta con la dosis de feromona (desde 10 ng a 10 mg) y disminuye con la edad del dispensador (septum).<sup>124,125</sup> Los septums se mantienen activos hasta 64 días después de haber sido colocados en el campo y si se guardan en un vial cerrado en nevera pueden permanecer hasta dos años sin pérdida considerable de actividad.<sup>126</sup> Los septums de caucho han resultado ser los mejores dispensadores porque pueden ser fácilmente cargados con feromona y su manipulación es sencilla.<sup>126</sup> La influencia de la pureza de la feromona en la atracción en campo es otro de los aspectos considerados por Jansson y col. en sus trabajos. Según los autores, una pureza entre 75-99% no afecta de manera notable las capturas de los gorgojos, pero recomiendan el uso de una feromona muy pura cuando se quiere hacer “monitoring” en zonas con poca densidad de plaga.<sup>127</sup>

Se han encontrado otras referencias en la literatura de pruebas de trampeo masivo como parte de programas de control integrado de la plaga en la India,<sup>128</sup> Japón,<sup>14</sup> República Dominicana,<sup>129</sup> Indonesia<sup>130</sup> y Taiwan.<sup>131</sup> Recientemente, Yasuda y col.<sup>132</sup> han patentado un nuevo método de control del gorgojo del boniato en Japón mediante la impregnación de feromona conjuntamente con un insecticida sobre partículas minerales obteniéndose un 85% de efecto letal en los insectos.

### **3.4.2 Ensayos de campo en Cuba**

Las pruebas de campo se llevaron a cabo en Cuba en el verano de los años 2000 y 2001 por el Dr. Rubén Avilés y col. del Instituto de Investigaciones Fundamentales en Agricultura Tropical de La Habana. Los ensayos se hicieron en campos de boniato de aproximadamente 1 Ha infestados por el gorgojo en cuestión (Figura 3.20).

Las trampas empleadas fueron de fabricación doméstica con los materiales disponibles en el país (Figura 3.21). La misma consta de 2 varillas de hierro de 50 cm de altura a la cual se encuentran soldados dos alambres gruesos en forma de rectángulo y que soportan dos láminas de plástico impregnadas en Tanglefoot®. La trampa presenta un techo del cual cuelga un alambre más fino con el dispensador impregnado en el producto a estudiar. En la

parte inferior de la trampa se encuentra otra lámina de plástico impregnada en Tanglefoot<sup>®</sup>. Como dispensadores se utilizaron septums de caucho rojo de Aldrich<sup>®</sup> impregnados con 1 mg de formulación. La distancia entre trampas fue de 15 m y se colocaron de manera que no hubiera dos formulaciones iguales seguidas. Los conteos se hicieron diariamente durante un mes con rotación de las trampas una vez por semana. Para el procesamiento estadístico se utilizó la raíz cuadrada de las capturas + 0.5 ( $\sqrt{capt. + 0.5}$ ) y se compararon las formulaciones aplicando el test T de Student ( $P < 0.05$ ).

En el año 2000 se estudiaron dos formulaciones de pureza estereomérica similar *Z,E/E,E* aproximadamente igual a 40/60, otra formulación de pureza 92/8 y la feromona comercial de Pherobank de pureza *Z,E/E,E* 98/2. Los compuestos se disolvieron en hexano, que se dejó evaporar, y su actividad atrayente se comparó con un septum control con hexano solamente. Se colocaron tres réplicas por formulación y los resultados se muestran en la figura 3.22. Como se puede apreciar en el gráfico el número de capturas es mayor cuanto mayor es el porcentaje del isómero *Z,E* presente en el complejo feromonal. Así la feromona comercial con un 98% de pureza estereomérica capturó un total de 2155 insectos por trampa mientras que el atrayente con un 8% de isómero *E,E* sólo capturó un total de 1027 machos, es decir menos de la mitad. La misma tendencia se observó cuando el atrayente contenía sólo un 37-39% de isómero *Z,E* en que el número total de capturas por trampa no llegó a 500. El control resultó completamente inactivo.





Figura 3.20 Campo de boniato con trampas de feromona para capturas del gorgojo *C. f. elegantulus*.



Figura 3.21 Trampa empleada en las pruebas de campo de *C. f. elegantulus* en Cuba.

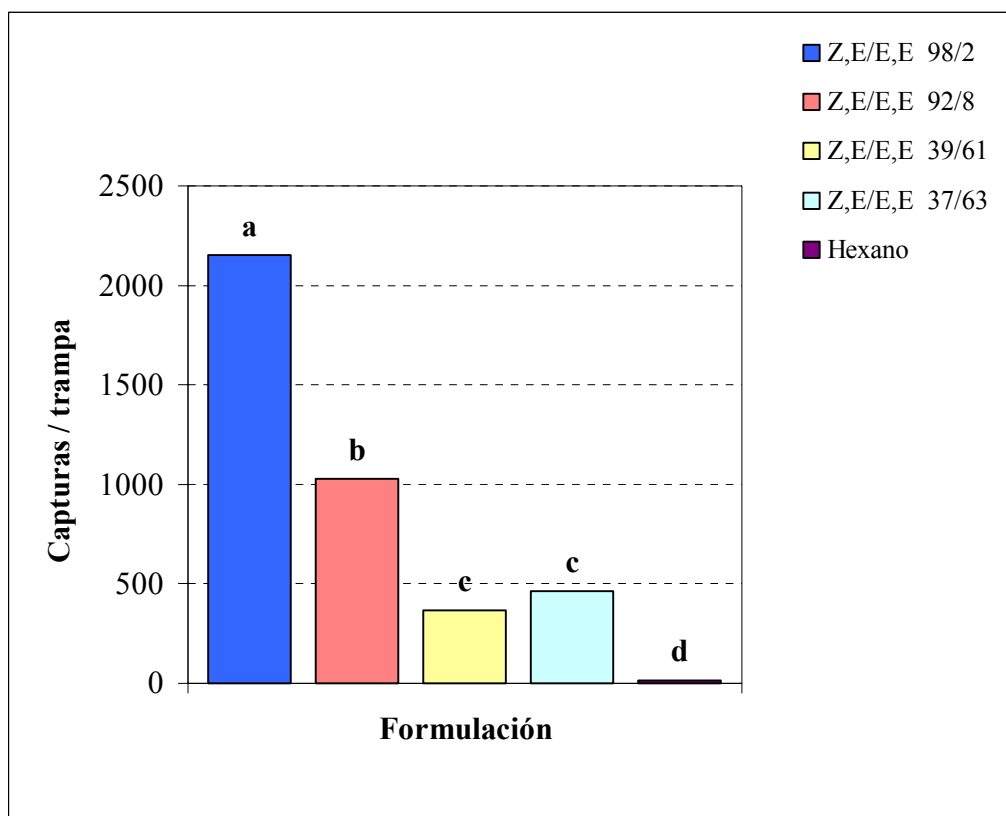


Figura 3.22 Promedio de capturas por trampa de diferentes formulaciones en pruebas de campo de *C. f. elegantulus* llevadas a cabo en Cuba en el año 2000. Letras iguales indican que no hay diferencias significativas (T de Student  $P < 0.05$ ).

En el año 2001 se estudiaron diferentes formulaciones al objeto de confirmar el efecto de la pureza estereomérica de las mismas. Así se ensayaron formulaciones *Z,E / E,E* igual a 40/60, 95/5, 98/2, *Z,E / E,E / Z,Z* 94/1/5, alcohol **2** y feromona comercial en hexano además del control (hexano) y se colocaron tres réplicas por formulación. Es necesario destacar que el campo en el que se hizo este estudio presentaba un nivel de infestación mucho más bajo que el campo del año anterior, de ahí que las capturas de todas las formulaciones sean considerablemente más bajas (Figura 3.23).

Como se aprecia en el gráfico, no hay diferencias significativas entre las capturas de una formulación con pureza estereomérica 95/5, la de 98/2, la feromona comercial e incluso la sintética que contiene un 5% de isómero *Z,Z*. Esto indica que el isómero *Z,Z*, que contiene el doble enlace del ester crotónico de estereoquímica *Z*, no es sinérgico ni inhibitorio, y que se puede obtener un nivel de capturas similar al de la

feromona comercial con una pureza estereomérica *Z,E* / *E,E* igual o superior al 95/5. El alcohol **2**, precursor de la feromona, no tiene efecto atrayente alguno sobre los machos.

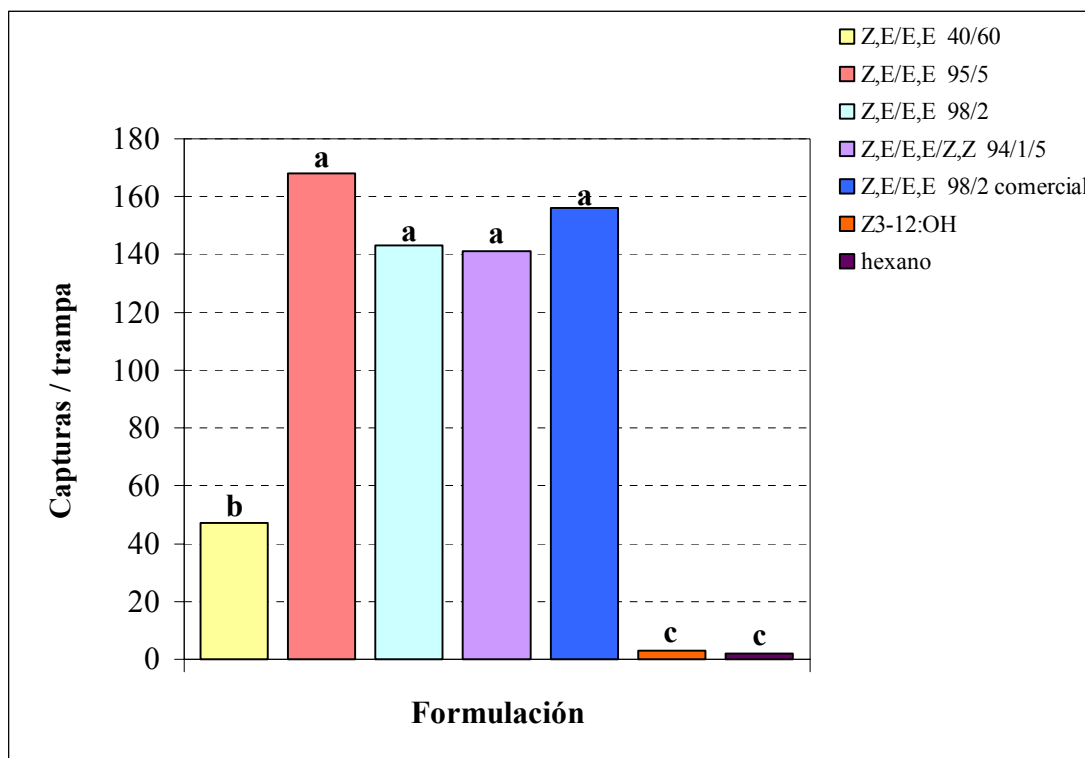


Figura 3.23 Promedio de capturas por trampa de diferentes formulaciones en pruebas de campo de *C. f. elegantulus* llevadas a cabo en Cuba en el año 2001. Letras iguales indican que no hay diferencias significativas (T de Student  $P < 0.05$ ).



## **4. PARTE EXPERIMENTAL**

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 Consideraciones generales

Los disolventes anhidros se prepararon tal como se indica a continuación: THF, éter dietílico, benceno y pentano por destilación a presión atmosférica sobre sodio y benzofenona; hexano, HMPA, tolueno, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por destilación a presión atmosférica sobre CaH<sub>2</sub>; DMPU por destilación a presión reducida sobre CaH<sub>2</sub>; piridina por destilación a presión atmosférica sobre hidróxido potásico; 1,4-dioxano por destilación a presión atmosférica sobre LiAlH<sub>4</sub>; DMSO por destilación a 30 mm de Hg sobre CaH<sub>2</sub>; DMF se compra con un máximo de humedad garantizada del 0.01% y se guarda sobre tamices de 4 Å en atmósfera inerte. La NMP se anhidriza por formación de un azeótropo con benceno y destilando a continuación a presión reducida.

Para la valoración del *n*-BuLi se utilizó como indicador ácido difenilacético en THF a t.a. y para la del LDA se utilizó L-mentol y *o*-fenantrolina en THF a -78°C.<sup>133</sup> Para la valoración de los organomagnesianos **27**, **28** y **29** se empleó 2-(fenilhidrazonometil)fenol en THF a t.a.<sup>68</sup>

El LDA se preparó por adición gota a gota a -78°C de 1 equiv. de *n*-BuLi recién valorado sobre una disolución de 1.2 equiv. de DIPA anh. en THF y agitación durante 5 min. a -78°C y durante 15 min. a 0°C.

El seguimiento de las reacciones se ha controlado por análisis de los crudos por cromatografía en capa fina (CCF), por cromatografía de gases (CG) y en algún caso por RMN de <sup>1</sup>H de una alícuota de la mezcla de reacción previamente tratada.

Para los análisis por CCF se utilizaron cromatoplacas Merck Kiesselgel 60 F<sub>254</sub> de 0.2 mm de grosor. La detección de las manchas sobre la placa se realizó por exposición a luz ultravioleta de 254 nm y posterior revelado con yodo, con solución metanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 8 % o con solución etanólica al 10% de ácido fosfomolibdico.

Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron con sílica flash (40-60 μm) o alúmina neutra de actividad III (4.8% de agua). Los yoduros se purificaron mediante cromatografía en columna con alúmina básica. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Koffler y se han indicado sin corregir.

Los análisis por CG se realizaron en un aparato Trace™ GC 2000 Thermo Finnigan provisto de una columna capilar HP-5 (0.33 μm, 25 m x 0.20 mm d.i.).

Los espectros de IR se han registrado en un espectrofotómetro FT-IR Bomem MB-120 o en un espectrofotómetro IR<sup>TM</sup> Plus MIDAC, en film, cloroformo o en pastilla de KBr. Los espectros de RMN de <sup>13</sup>C y <sup>1</sup>H se han obtenido en espectrómetros Varian modelos Gemini 200 (199.975 MHz para <sup>1</sup>H y 50.289 MHz para <sup>13</sup>C), Unity 300 (299.949 MHz para <sup>1</sup>H, y 75.429 MHz para <sup>13</sup>C), o Innova 500 (499.804 MHz para <sup>1</sup>H, y 125.692 MHz para <sup>13</sup>C), utilizando tetrametilsilano (0 ppm) como referencia, DMSO presente en el DMSO-d<sub>6</sub>, o el CHCl<sub>3</sub> presente en el CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm). Los espectros de <sup>11</sup>B se han registrado en un espectrómetro Bruker DRX-250 (80.252 para <sup>11</sup>B). Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) y para cada señal se describe la multiplicidad, el valor de las constantes de acoplamiento (J) en Hz y la asignación.

Los análisis elementales se han determinado en un analizador Carlo Erba-1106, Carlo Erba EA-1108, o Perkin Elmer CHN 2400. Para analizar halógenos se utilizó un titroprocesador modelo 635 de la casa Metrohm.

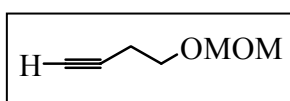
Los análisis por CG-EM se han llevado a cabo en un espectrómetro de masas Fisons MD800 con un analizador tipo cuadrupolo de impacto electrónico, acoplado a un cromatógrafo de gases equipado con una columna HP-5 (0.33 μm, 25 m x 0.20 mm d.i.), o en un espectrómetro de masas Trace MS ThermoQuest con un analizador tipo cuadrupolo de impacto electrónico, acoplado a un cromatógrafo de gases equipado con una columna HP-5MS (0.25 μm, 30 m x 0.25 mm d.i.) o HP-FFAP (0.33 μm, 25 m x 0.20 mm d.i.).

Las masas exactas se realizaron en un espectrómetro VG AutoSpec (Micromass Instruments) y analizador de sector magnético con ionización por bombardeo de átomos pesados (FAB).

## 4.2 Síntesis del (*E*)-2-butenolato de (*Z*)-3-dodecenilo (1)

### 4.2.1 Obtención de 3-dodecin-1-ol (3) por reacción de alquilación del 4-metoximetoxi-1-butino (6)

#### 4.2.1.1 Obtención de 4-metoximetoxi-1-butino (6)<sup>134</sup>



Sobre 120 ml de DMM se añaden 9.26 g (0.13 moles) de 3-butin-1-ol, 2.28 g (0.012 moles) de ácido *p*-toluensulfónico y 4.52 g (0.05 moles) de LiBr anhidro. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h tapándola con papel de aluminio para protegerla de la luz. Posteriormente se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH neutro. Se separan las fases. Los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. A continuación se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por destilación a presión reducida. Se obtienen 12.2 g (81%).

P.e. 58-60 °C / 45 mm Hg.

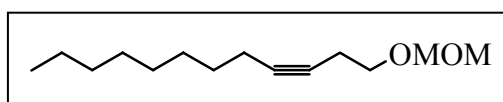
IR (film)  $\nu$ : 3207, 2362, 1196 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 4.65 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 3.65 (t, J= 6.75 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 3.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O); 2.48 (dt, J= 6.75, J'= 2.5 Hz, 2H,  $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>); 1.99 (t, J= 2.5 Hz, 1H, HC $\equiv$ ) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 96.3 (O-CH<sub>2</sub>-O); 81.2 ( $\equiv$ C-); 69.2 (HC $\equiv$ ); 65.6 (CH<sub>2</sub>-O); 55.2 (CH<sub>3</sub>O); 19.9 (CH<sub>2</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 114 (M<sup>+</sup>, 1), 113 (9), 84 (M<sup>+</sup>- H<sub>2</sub>C=O, 12), 83 (74), 75 (100), 69 (27), 61 (26), 55 (48), 54 (71), 53 (M<sup>+</sup>-OMOM, 99), 52 (39), 51 (57), 50 (37), 46 (23), 45 (76).

#### 4.2.1.2 Obtención de 1-metoximetoxi-3-dodecino (7)



En un balón secado exhaustivamente, provisto de septum y con corriente de Ar, se añaden 0.5 g (4.3 mmoles) del compuesto **6** disueltos en 3.5 ml de THF anh. Se enfría a -20°C. A continuación se adicionan lentamente 8.8 ml (4.8 mmoles) de LDA 0.5 M en THF, recién preparado y valorado. Se deja agitando 10 minutos a esa temperatura. Posteriormente se retira el sistema de enfriamiento y se deja agitando 1 h a temperatura ambiente. Después de pasado ese tiempo se adicionan 0.83 g (4.3 mmoles) de 1-bromooctano disueltos en 2 ml de THF anh. y 3 ml de DMPU. Se deja en agitación durante 3 h más. Se evapora el THF y se vierte el residuo que queda sobre agua/hielo. Se extrae con hexano y los extractos orgánicos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Se filtra y evapora el



disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina neutra de actividad III eluyendo con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.6 g (61%).

IR (film)  $\nu$ : 2928, 2857, 2361, 2337, 1463, 1151, 1112, 1074, 1032 cm<sup>-1</sup>.

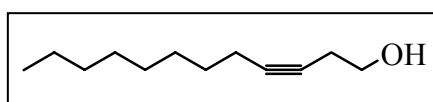
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 4.65 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 3.61 (t, J= 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O); 2.46 (tt, J= 6.9, J'=2.4 Hz, 2H, C≡C-CH<sub>2</sub>); 2.14 (tt, J= 6.9, J'= 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C≡); 1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C≡C); 1.26 (sa, 10H, CH<sub>2</sub>); 0.87 (t, J= 6.75 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 95.5 (O-CH<sub>2</sub>-O); 80.9 (≡C); 77.3 (C≡); 65.8 (CH<sub>2</sub>-O); 54.5 (CH<sub>3</sub>-O); 31.1 (CH<sub>2</sub>); 28.5 (CH<sub>2</sub>); 28.4 (CH<sub>2</sub>); 28.3 (CH<sub>2</sub>); 28.1 (CH<sub>2</sub>); 21.9 (CH<sub>2</sub>); 19.6 (≡C-CH<sub>2</sub>); 17.9 (CH<sub>2</sub>-C≡); 13.8 (CH<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 226 (M<sup>+</sup>, 1), 196 (M<sup>+</sup>- H<sub>2</sub>C=O, 1), 135 (34), 127 (62), 125 (31), 121 (30), 114 (24), 113 (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub><sup>+</sup>, 100), 111 (21), 109 (38), 108 (36), 107 (62), 99 (24), 97 (81), 95 (72), 93 (76), 83 (63), 81 (74), 79 (78), 75 (79), 69 (64), 68 (84), 67 (81), 55 (75), 45 (71).

Análisis Elemental (%):	C	H
Calculado para C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	74.28	11.58
Hallado	74.22	11.56

#### 4.2.1.3 3-Dodecin-1-ol (3)<sup>16</sup>



En un balón se añaden 0.211 g (0.93 mmoles) del compuesto **7**, 2.1 ml de MeOH y 0.21 ml de HCl 12 M. Se coloca un tubo de CaCl<sub>2</sub> anh. y se deja agitando 24 h a temperatura ambiente. A continuación se evapora el metanol, luego se añade solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para neutralizar y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina neutra de actividad III eluyendo con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.153 g (91%).

IR (film)  $\nu$ : 3340, 2933, 2856, 2220, 1463, 1046 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 3.67 (dt,  $J = J' = 6.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 2.43 (tt,  $J = 6.3$ ,  $J' = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{C}\equiv\text{C-CH}_2$ ); 2.15 (tt,  $J = 7$ ,  $J' = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}\equiv$ ); 1.81 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H, OH); 1.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv$ ); 1.26 (sa, 10H,  $\text{CH}_2$ ); 0.88 (t,  $J = 6.75$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz),  $\delta$ : 82.7 ( $\equiv\text{C}$ ); 76.2 ( $\text{C}\equiv$ ); 61.3 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 31.8 ( $\text{CH}_2$ ); 29.2 ( $\text{CH}_2$ ); 29.1 ( $\text{CH}_2$ ); 28.9 ( $\text{CH}_2$ ); 28.8 ( $\text{CH}_2$ ); 23.1 ( $\text{CH}_2$ ); 22.6 ( $\text{CH}_2$ ); 18.7 ( $\text{CH}_2$ ); 14.05 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico)  $m/z$  (abund): 182 ( $\text{M}^+$ , 2), 107 (29), 97 (79), 95 (57), 93 (40), 84 (67), 83 (29), 82 (26), 81 (74), 79 (63), 69 (64), 67 (78), 57 (30), 56 (30), 55 (100), 54 (50), 53 (30).

#### 4.2.2 Obtención de 3-dodecin-1-ol (3) por reacción de alquilación de 1-decino

En un balón provisto de septum, previamente flameado y en atmósfera de argón, se añaden 1.5 ml (8.3 mmoles) de 1-decino disueltos en 12 ml de THF anhidro. Se enfría a  $-10^\circ\text{C}$  con baño de acetona / nieve carbónica y a continuación se adicionan 6 ml (8.3 mmoles) de *n*-BuLi 1.3 M. Se mantiene agitando 5 min. a esa temperatura. En un tubo de plástico graduado provisto de septum, se adicionan 2 ml de THF anh., se introduce en baño de acetona / nieve carbónica y se enfría a  $-78^\circ\text{C}$ . A continuación se introduce óxido de etileno en el tubo mediante una aguja y se hacen condensar 0.5 ml (9.9 mmoles) del mismo. Una vez condensado el volumen esperado se adiciona a la mezcla de reacción mediante jeringa. Se añaden 3 ml de HMPA anh. y se deja agitando 10 min. más a  $-10^\circ\text{C}$ . Se lleva a temperatura ambiente y se deja agitando toda la noche. Posteriormente se vierte la mezcla sobre agua y se extrae la fase acuosa con hexano. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/éter etílico. Se obtienen 1.21 g (80%).

### 4.2.3 Obtención de (Z)-1-metoximetoxi-3-dodeceno (15) a través de 18

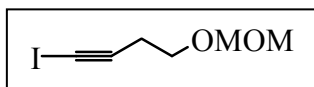
#### 4.2.3.1 *Intento de obtención de (Z)-4-metoximetoxi-1-yodo-1-buteno (18) por reacción de hidroaluminación seguida de yodación*

En un balón de dos bocas provisto de septum y refrigerante de reflujo bajo atmósfera de argón y protegido de la luz, se adicionan 0.2 g (1.8 mmoles) del compuesto **6** disueltos en 0.4 ml de hexano anhidro. A continuación se añaden 1.8 ml (1.8 mmoles) de DIBAH 1M. La mezcla se agita a temperatura ambiente 5 min. y posteriormente se calienta durante 2 h a 50°C. Se evapora el hexano en atmósfera inerte y se adiciona 1 ml de THF anh. Se enfría a -50°C y se añaden 0.46 g (1.8 mmoles) de yodo disueltos en 1 ml de THF anh. Se agita durante 5 min. a esa temperatura y luego se lleva a temperatura ambiente. Se adiciona H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 20% gota a gota hasta que cesa el desprendimiento de isobutano. La mezcla se vierte sobre hielo y se extrae con hexano. Las fases orgánicas se lavan con solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y de NaHCO<sub>3</sub>. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. Se obtiene un producto que no se identifica como el comp. **18** por RMN.

#### 4.2.3.2 *Intento de obtención de (Z)-4-metoximetoxi-1-yodo-1-buteno (18) por reducción de 19 con disiamilborano*

En un balón de dos bocas provisto de septum, bajo atmósfera de argón y protegido de la luz, se adicionan 0.72 ml (6.8 mmoles) de 2-metil-2-buteno en 1.5 ml de THF anh. Se enfría a 0°C y se añaden 3.1 ml (3.1 mmoles) de BH<sub>3</sub> 1M. Se agita durante 2 h a esa temperatura. A continuación se adicionan 0.51 g (2.1 mmoles) del comp. **19** disueltos en 1.5 ml de THF anh. Se agita 5 min. a la misma temperatura y luego a temperatura ambiente durante 5 h. Posteriormente, se adicionan 2.2 ml de ácido acético y se agita 48 h. Se evapora el THF y al residuo se le añade agua. Se extrae con pentano y las fases orgánicas se tratan con HCl al 10%. Luego se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y disolución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna con alúmina básica eluyendo con pentano y el producto esperado (**18**) se obtiene impurificado con otro compuesto que no se consigue separar por destilación ni tampoco identificar.

## 4.2.3.3 Obtención de 4-metoximetoxi-1-yodo-1-butino (19)



En un balón con septum, previamente flameado, bajo atmósfera de argón y protegido de la luz, se adicionan 1.5 g (13 mmoles) del acetileno **6** disueltos en 10 ml de THF anhidro. Se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  utilizando baño de acetona y nieve carbónica. Posteriormente se añaden 11.4 ml (14 mmoles) de *n*-BuLi 1.26 M y se deja agitando 5 min. a esa temperatura. Se sube la temperatura hasta  $-10^{\circ}\text{C}$  y se agita durante 1 h. Pasado este tiempo se vuelve a bajar la temperatura hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  y se adicionan 5.0 g (20 mmoles) de yodo disueltos en 10 ml de THF anhidro. Se mantiene la agitación durante 15 min. a esta temperatura y luego se lleva a temperatura ambiente. Se evapora el THF y se extrae con pentano. Las fases orgánicas se lavan con solución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y de NaCl. Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina básica eluyendo con pentano. Se obtienen 2.57 g (80%).

IR (film)  $\nu$ : 2933, 2884, 1071, 1030  $\text{cm}^{-1}$

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\delta$ : 4.64 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O); 3.64 (t,  $J$ = 6.75 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -O); 3.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -O); 2.66 (t,  $J$ = 6.75 Hz, 2H,  $\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ) ppm.

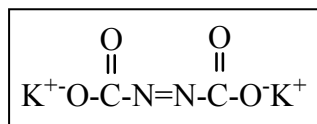
RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz),  $\delta$ : 96.3 (O- $\text{CH}_2$ -O); 91.2 ( $-\text{C}\equiv$ ); 65.6 ( $\text{CH}_2$ -O); 55.2 ( $\text{CH}_3$ -O); 22.2 ( $\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ); -5.2 ( $-\text{IC}\equiv$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico)  $m/z$  (abund): 240 ( $\text{M}^+$ , 0.4), 210 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{O}$ , 22), 209 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ , 32), 179 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{OCH}_3$ , 64), 178 (32), 113 ( $\text{M}^+ - \text{I}$ , 23), 83 (85), 75 (30), 53 (100), 52 (92), 51 (47), 45 (83).

Análisis Elemental (%):	C	H	I
Calculado para $\text{C}_6\text{H}_9\text{IO}_2$	30.02	3.79	52.87
Hallado	29.94	3.79	52.93

#### 4.2.3.4 Obtención de (Z)-4-metoximetoxi-1-yodo-1-buteno (18) por reducción de 19 con diimida

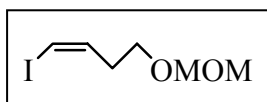
##### 4.2.3.4.1 Obtención de azodicarboxilato de potasio (PADA) (20)<sup>46</sup>



En un balón de una boca se adicionan 20 ml de una disolución acuosa de KOH al 40% (0.14 moles). Se enfría con baño de agua y hielo y se añaden lentamente 6.2 g (0.053 moles) de azodicarbonamida manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se mantiene la agitación durante 45 min. Posteriormente se filtra a vacío y el sólido resultante se lava con 24 ml de MeOH frío. El producto se seca en la bomba de vacío durante 30 minutos. Se obtienen 8.6 g (83%) del compuesto **20**.

P.f. >150 °C (descompone)

##### 4.2.3.4.2 (Z)-4-Metoximetoxi-1-yodo-1-buteno (18)



En un balón de dos bocas provisto de septum, tubo de CaCl<sub>2</sub> anh. y protegido de la luz, se adicionan 2.19 g (9 mmoles) del comp. **19** disueltos en 35 ml de MeOH y 8.8 g (46 mmoles) de PADA. La mezcla se agita a temperatura ambiente. Posteriormente se añaden lentamente 9 ml (160 mmoles) de AcOH mediante una bomba de jeringa durante aproximadamente 1 h. A veces es necesario añadir más equivalentes, hasta un total de 10 equiv. de PADA y hasta un total de 36 equiv. de AcOH, y el progreso de la reacción se sigue por CG hasta la desaparición del producto de partida. Una vez consumido éste, se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae con pentano. Las fases orgánicas se lavan con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, luego con agua, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El residuo resultante se disuelve en 7 ml (70 mmoles) de *n*-butilamina y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación se disuelve en pentano, se lava con agua, HCl al 10% y agua nuevamente. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el

disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina básica, eluyendo con pentano. Se obtienen 1.34 g (61%).

IR (film)  $\nu$ : 2927, 2883, 2359, 1610, 1465, 1148, 1110, 1073, 1033  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\delta$ : 6.29 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 4.63 (s, 2H, O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O); 3.62 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O); 3.36 (s, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -O); 2.44 (dc,  $J=6.5$ ,  $J'=1.2$  Hz, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) ppm.

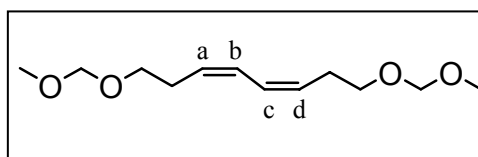
RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz),  $\delta$ : 137.9 ( $\underline{\text{C}}=$ ); 96.3 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O); 84.1 ( $\underline{\text{I}}\text{C}=\text{H}$ ); 65.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O); 55.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -O); 35.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico)  $m/z$  (abund): 242 ( $\text{M}^+$ , 0.1), 212 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{O}$ , 13), 182 (75), 181 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{OCH}_3$ , 57), 180 (50), 154 (41), 115 ( $\text{M}^+ - \text{I}$ , 34), 85 (100), 75 (80), 55 (68), 54 (74), 53 (75), 45 (81).

Análisis Elemental (%):	C	H	I
Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{IO}_2$	29.77	4.58	52.43
Hallado	30.04	4.53	52.41

#### 4.2.3.5 Intento de obtención de (*Z*)-1-metoximetoxi-3-dodeceno (15) por reacción de 18 con bromuro de octilmagnesio - $\text{ZnCl}_2$

En un balón de 2 bocas se adicionan bajo atmósfera inerte 0.53 ml (1 mmol) de bromuro de octilmagnesio 2 M y 3 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  anh. Se enfría a 0 °C y se añaden gota a gota 1.1 ml (1.1 mmol) de  $\text{ZnCl}_2$  1M en  $\text{Et}_2\text{O}$ . La reacción se deja 30 min. a temperatura ambiente. A continuación se adicionan 0.029 g (0.025 mmoles) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y se agita 5 min. más. Se adicionan 0.12 g (0.5 mmoles) del compuesto **18** disueltos en 3 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  anh. y se deja agitando toda la noche. Posteriormente se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lava con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ . No se obtiene el producto deseado, sino sólo 0.024 g (22%) de (*Z,Z*)-1,8-bis-metoximetoxi-3,5-octadieno (**41**).



IR (film)  $\nu$ : 2928, 2883, 1610, 1152, 1109, 1035  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz),  $\delta$ : 6.33 (m, 2H, H<sub>b</sub> y H<sub>c</sub>); 5.51 (m, 2H, H<sub>a</sub> y H<sub>d</sub>); 4.63 (s, 4H, O-CH<sub>2</sub>-O); 3.57 (t, J= 6.8 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>-O); 3.36 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-O); 2.49 (c, J= 6.8 Hz, 4H, =C-CH<sub>2</sub>) ppm.

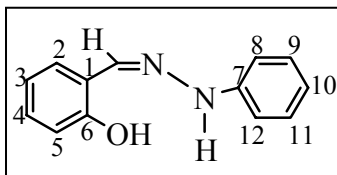
RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz),  $\delta$ : 128.3 (C<sub>a</sub> y C<sub>d</sub>); 125.2 (C<sub>b</sub> y C<sub>c</sub>); 96.4 (2O-CH<sub>2</sub>-O); 67.1 (2CH<sub>2</sub>-O); 55.2 (2CH<sub>3</sub>O); 28.2 (2CH<sub>2</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 168 (M<sup>+</sup>- 2OCH<sub>3</sub>, 0.4), 108 (M<sup>+</sup>- 2OMOM, 10), 93 (34), 82 (27), 81 (20), 80 (65), 79 (76), 77 (22), 75 (26), 70 (27), 67 (40), 54 (38), 45 (100).

Análisis Elemental (%):	C	H
Calculado para C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	62.16	10.24
Hallado	62.14	10.28

#### 4.2.3.6 *Obtención de (Z)-1-metoximetoxi-3-dodeceno (15) por reacción de acoplamiento de 18 con un compuesto organomagnesiano*

##### 4.2.3.6.1 *Obtención de 2-(fenilhidrazonometil)fenol (30)*<sup>68</sup>

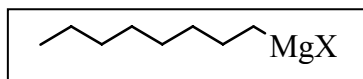


En un balón de una boca se adicionan 5.8 g (0.054 moles) de fenilhidracina en 20 ml de EtOH al 95%. Se agita y se añaden 6.6 g (0.054 moles) de 2-hidroxibenzaldehído en 30 ml de EtOH al 9 %. Se agita 30 min. a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se enfría con baño de hielo y se filtra. El sólido se lava con EtOH frío y se deja secar en la bomba toda la noche. Se obtienen 10.5 g (92%).

P.f. 140-142 °C

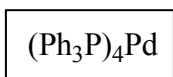
RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz),  $\delta$ : 10.88 (s, 1H, NH); 7.83 (s, 1H, OH); 7.48 (s, 1H, =CH); 6.86-7.34 (sc, 9H, CH ar.) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz),  $\delta$ : 157.5 (C<sub>6</sub>); 143.9 (HC=N); 141.7 (C<sub>7</sub>); 130.5 (C<sub>4</sub>); 130.1 (C<sub>2</sub>); 129.9 (C<sub>9</sub> y C<sub>11</sub>); 121.4 (C<sub>3</sub>); 120.0 (C<sub>1</sub>); 119.1 (C<sub>10</sub>); 117.1 (C<sub>5</sub>); 113.2 (C<sub>8</sub> y C<sub>12</sub>) ppm.

4.2.3.6.2 *Obtención de bromuro (27), cloruro (28) y yoduro (29) de octilmagnesio*

En un balón de tres bocas provisto de refrigerante de reflujo y septums se adicionan en atmósfera inerte 2.43 g (0.1 mol) de Mg previamente activado\*, 20 ml de Et<sub>2</sub>O anh., un cristal de yodo y 0.025 moles del 1-halooctano correspondiente. Se calienta a 50°C hasta que se inicie la reacción. Una vez iniciada la misma se retira el calentamiento y se procede a añadir el resto del 1-halooctano (0.075 moles) mediante una bomba de jeringa. Una vez concluida la adición, se mantiene una agitación vigorosa durante 3 h. Posteriormente se trasvasa la disolución resultante mediante una cánula a un balón bajo atmósfera inerte y se valora antes de su utilización empleando el compuesto **30** como indicador.<sup>68</sup>

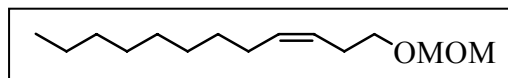
\* El Mg se activa lavando con HCl 3N, H<sub>2</sub>O, acetona y por último con Et<sub>2</sub>O y a continuación se coloca en la estufa a 110 °C durante 1 h.

4.2.3.6.3 *Obtención de (tetrakis)trifenilfosfina paladio (31)*<sup>66</sup>

En un balón de 3 bocas provisto de refrigerante de reflujo y protegido de la luz, se adicionan en atmósfera inerte 50 ml de DMSO anh., 0.7 g (4 mmoles) de PdCl<sub>2</sub> y 5.18 g (20 mmoles) de trifenilfosfina. La mezcla se calienta a 160°C hasta la disolución total de los componentes. Luego se agita 15 min. más a esa temperatura. A continuación se añaden 0.8 g (16 mmoles) de hidrato de hidracina. Cuando cesa el desprendimiento de nitrógeno (aproximadamente 1 min.), se enfría en baño de hielo hasta que haya precipitado todo el producto. Con una cánula se trasvasa el sobrenadante y el sólido se lava 2 veces con 10 ml de EtOH absoluto, agitando y decantando la solución etanólica por medio de la propia cánula. Se vuelve a lavar de esta manera pero con éter etílico anh. (2x10 ml). El sólido amarillo brillante se seca en la bomba de vacío alternando con corriente de nitrógeno. Este procedimiento se repite de vez en cuando durante dos días y así se obtienen 4.2 g (91%).



#### 4.2.3.6.4 (Z)-1-Metoximetoxi-3-dodeceno (15)



En un balón de 2 bocas provisto de septum y entrada de gas inerte se adicionan 0.092 g (0.08 mmoles) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, se hace vacío y se llena de argón. Se añaden 0.2 g (0.8 mmoles) del compuesto **18** disueltos en 3 ml de Et<sub>2</sub>O anh. y desoxigenado. Se enfría a -78°C con baño de acetona / nieve carbónica y se adicionan 5.3 ml (6.4 mmoles) de bromuro de octilmagnesio 1.21M. Se sube la temperatura a 0°C empleando baño de hielo / NaCl y se mantiene la agitación. El curso de la reacción se sigue por CG. Cuando se ha consumido todo el producto de partida se añade HCl 1N gota a gota y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con pentano y la orgánica se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con H<sub>2</sub>O. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.103 g del compuesto **15** (55%). Cuando la reacción se llevó a cabo con el cloruro **28** y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.01 equiv.) se obtuvo **15** con un rendimiento del 42%.

IR (film) v: 2925, 2854, 1466, 1151, 1111, 1035 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz), δ: 5.43 (m, 2H, HC=CH); 4.63 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 3.53 (t, J= 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O); 2.35 (c, J= 7.0 Hz, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 2.04 (c, J= 6.79 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 1.26 (sa, 12H, CH<sub>2</sub>); 0.88 (t, J= 6.75 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

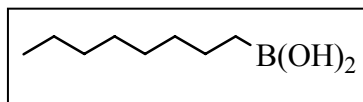
RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz), δ: 132.2 (C=); 125.3 (=C); 96.3 (O-CH<sub>2</sub>-O); 67.4 (CH<sub>2</sub>-O); 55.1 (CH<sub>3</sub>O); 31.9 (CH<sub>2</sub>); 29.6 (CH<sub>2</sub>); 29.5 (CH<sub>2</sub>); 29.3 (2 CH<sub>2</sub>); 27.9 (=C-CH<sub>2</sub>); 27.3 (CH<sub>2</sub>-C=); 22.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 14.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 228 (M<sup>+</sup>, 0.1), 227 (M<sup>+</sup>- 1, 0.5), 198 (M<sup>+</sup>- H<sub>2</sub>C=O, 1), 197 (M<sup>+</sup>- OCH<sub>3</sub>, 4), 183 (M<sup>+</sup>- CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 0.7), 166 (39), 111 (40), 110 (44), 109 (50), 97 (78), 96 (84), 95 (76), 84 (43), 83 (86), 82 (96), 81 (91), 75 (95), 70 (61), 69 (88), 68 (100), 67 (94), 57 (57), 56 (55), 55 (92), 54 (81), 45 (93).

Análisis Elemental (%):	C	H
Calculado para C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	73.63	12.36
Hallado	73.61	12.39

#### 4.2.3.7 Obtención de (Z)-1-metoximetoxi-3-dodeceno (15) por reacción de Suzuki entre el compuesto 18 y el ácido octilborónico (43)

##### 4.2.3.7.1 Obtención de ácido octilborónico (43)



En un balón de una boca provisto de septum, se adicionan en atmósfera inerte 2.12 g (0.02 moles) de borato de trimetilo disueltos en 50 ml de Et<sub>2</sub>O anh. Se enfría a -75°C y se añaden lentamente 16 ml (0.02 moles) de bromuro de octilmagnesio 1.25 M. Se mantiene la agitación a esta temperatura durante 2 h. Se lleva a temperatura ambiente y se adicionan gota a gota 30 ml de HCl al 10%. Se deja agitando 15 min. y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El sólido resultante se disuelve en H<sub>2</sub>O caliente para su recristalización. Se enfría en un baño de hielo y luego se filtra el sólido lavando varias veces con hexano. Se seca en la bomba de vacío durante unos 30 min. Se obtienen 3.11 g (99%).

P.f. 61-63 °C

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz), δ: 7.33 (s, 2H, OH); 1.22 (sa, 12H, CH<sub>2</sub>); 0.84 (t, J= 6.75 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.55 (t, J= 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-B) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz), δ: 32.2 (CH<sub>2</sub>); 31.4 (CH<sub>2</sub>); 29.1 (CH<sub>2</sub>); 28.8 (CH<sub>2</sub>); 24.3 (CH<sub>2</sub>); 22.2 (CH<sub>2</sub>); 15.5 (CH<sub>2</sub>-B); 14.0 (CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>11</sup>B (80 MHz), δ: 30.88 (sa, CH<sub>2</sub>-B) ppm.

Medida de masa exacta:

Calculado para C <sub>8</sub> H <sub>19</sub> BO <sub>2</sub>	158.0463 g/mol
Hallado	158.1492 g/mol

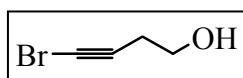
##### 4.2.3.7.2 (Z)-1-Metoximetoxi-3-dodeceno (15)

A un tubo de presión roscado, previamente flameado, se ajusta un conector de vidrio con tubuladura lateral provista de entrada de gas. Se adicionan, bajo atmósfera de Ar, 1.9 g (12 mmoles) de ácido octilborónico disueltos en 3 ml de THF anh. A continuación, se añaden 0.2 g (0.8 mmoles) del compuesto **18** disueltos en 2 ml de THF anh., 0.07 g (0.08 mmoles) de

PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.34 g (2.5 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0.49 g (2.1 mmoles) de Ag<sub>2</sub>O. Se cierra el tubo y se protege de la luz. Se agita a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtra a través de una capa de Celite y se lava con abundante éter etílico. Se evapora el disolvente, se extrae con pentano y se lava con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.124 g (66%) por CG ya que el producto coeluye con el éter octílico.

#### 4.2.3.8 *Obtención de (Z)-1-metoximetoxi-3-dodeceno (15) por reacción de Suzuki entre el bromuro 47 y el ácido octilborónico (43)*

##### 4.2.3.8.1 *Obtención de 4-bromo-3-buten-1-ol (48)*<sup>84</sup>



En un balón se adicionan 12.8 g (0.23 moles) de KOH y 200 ml de H<sub>2</sub>O. Se enfría a 0°C y se agita protegiendo el balón de la luz. A continuación se añaden 10.4 g (0.065 moles) de bromo y 4 g (0.057 moles) de 3-buten-1-ol. Se agita a 0°C durante 3 h. Se extrae con pentano, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 6.90 g (81%).

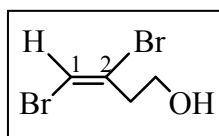
IR (film)  $\nu$ : 3360, 2947, 2896, 1047 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 3.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 2.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.03 (s, 1H, OH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 77.1 ( $\equiv$ C-); 60.7 (CH<sub>2</sub>-O); 40.0 (Br-C $\equiv$ ); 23.9 (CH<sub>2</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 150 (M<sup>+</sup>, 84), 148 (M<sup>+</sup>, 88), 120 (94), 119 (69), 118 (100), 117 (70), 69 (M<sup>+</sup>- 80, 61), 51 (57), 50 (36), 43 (22), 41 (49).

Cuando la reacción se lleva a cabo en proporción 3-buten-1-ol : bromo 1:2 a temperatura ambiente (20°C) durante 15 min., se obtiene un crudo que por destilación conduce a la obtención de (*E*)-3,4-dibromo-3-buten-1-ol (50) en un 40% de rendimiento.



IR (film)  $\nu$ : 3348, 2958, 2884, 1048  $\text{cm}^{-1}$ .

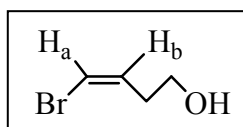
RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz),  $\delta$ : 6.56 (m, 1H,  $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{}$ ); 3.87 (m, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ ); 2.89 (tt,  $J=8.3$ ,  $J'=6.25$  Hz, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 1.77 (s, 1H,  $\underline{\text{O}}\text{H}$ ) ppm.

RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz),  $\delta$ : 122.5 ( $=\underline{\text{C}}_2$ ); 104.8 ( $\underline{\text{C}}_1=$ ); 59.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ ); 40.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico)  $m/z$  (abund): 232 ( $\text{M}^+$ , 18), 230 ( $\text{M}^+$ , 37), 228 ( $\text{M}^+$ , 19), 202 (82), 200 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ , 100), 198 (92), 151 (87), 150 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ , 33), 149 (89), 148 (31), 121 (80), 120 (86), 119 (89), 118 (92), 117 (28), 51 (31), 50 (22), 41 (55), 40 (28).

Análisis Elemental (%):	C	H	Br
Calculado para $\text{C}_4\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}$	20.90	2.61	69.53
Hallado	20.98	2.61	69.42

#### 4.2.3.8.2 Obtención de (Z)-4-bromo-3-buten-1-ol (49)



En un balón de dos bocas provisto de septum, tubo de  $\text{CaCl}_2$  y protegido de la luz, se adicionan 0.5 g (3.4 mmoles) del comp. **48** disueltos en 12 ml de MeOH y 3.3 g (17 mmoles) de PADA. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Se añaden 3.5 ml (60 mmoles) de AcOH mediante una bomba de jeringa durante aproximadamente 1 h. Se agita la mezcla a t.a. y el progreso de la reacción se sigue por CG. Fue necesario añadir 25 equivalentes más de PADA (0.085 moles) y 90 equivalentes más de AcOH (0.31 moles). Tras 30 h de reacción aún permanece un 19% de producto de partida por CG. Se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas se lavan con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , luego con agua, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel conteniendo un 10% de  $\text{AgNO}_3$  eluyendo con mezclas pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ . Se obtienen 0.275 g (55%).

IR (film)  $\nu$ : 3350, 2928, 2884, 1623, 1466, 1034  $\text{cm}^{-1}$ .

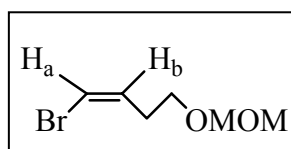
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 6.29 (dm,  $J = 7.0$  Hz, 1H, =CH<sub>b</sub>-CH<sub>2</sub>), 6.18 (dt,  $J = J' = 7.0$  Hz, 1H, CH<sub>a</sub>Br=C); 3.73 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 2.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.73 (sa, 1H, OH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 131.1 (=C); 109.9 (Br-C=); 61.0 (CH<sub>2</sub>-O); 33.2 (CH<sub>2</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 122 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>C=O, 97), 120 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>C=O, 97), 71 (M<sup>+</sup> - Br, 100), 43 (40), 41 (90).

Análisis Elemental (%):	C	H	Br
Calculado para C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> BrO	31.82	4.67	52.91
Hallado	31.79	4.67	52.86

#### 4.2.3.8.3 Obtención de(Z)-1-bromo-4-metoximetoxi-1-buteno (**47**)



En un matraz conteniendo 5 ml de DMM se añaden 0.135 g (0.9 mmoles) del compuesto **49**, 0.014 g (0.08 mmoles) de ácido *p*-toluensulfónico y 0.031 g (0.36 mmoles) de LiBr seco. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h tapándola con papel de aluminio para protegerla de la luz. Posteriormente se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH neutro. Se separan las fases. Los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. A continuación se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 0.139 g (80%).

IR (film)  $\nu$ : 2928, 2884, 2823, 1623, 1466, 1110, 1078, 1034 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz),  $\delta$ : 6.25 (dm,  $J = 6.7$  Hz, 1H, =CH<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>); 6.18 (dt,  $J = J' = 6.7$  Hz, 1H, CH<sub>a</sub>Br=C); 4.63 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>-O); 3.61 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 2.50 (m, 2H, =CHCH<sub>2</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz),  $\delta$ : 131.6 (=C); 109.5 (Br-C=); 96.5 (O-CH<sub>2</sub>-O); 65.8 (CH<sub>2</sub>-O); 55.4 (CH<sub>3</sub>-O); 30.6 (CH<sub>2</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 166 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>C=O, 2), 164 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>C=O, 2), 134 (7), 85 (35), 75 (39), 53 (35), 45 (100).

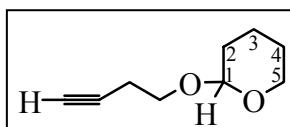
Análisis Elemental (%):	C	H	Br
Calculado para C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>2</sub>	36.95	5.68	40.96
Hallado	36.98	5.68	40.88

#### 4.2.3.8.4 (Z)-1-Metoximetoxi-3-dodeceno (15)

A un tubo flameado como el descrito en 4.2.3.7.2, se adicionan bajo atmósfera de Ar, 1.1 g (7 mmoles) de ácido octilborónico disueltos en 3 ml de THF anh. A continuación se añaden 0.138 g (0.7 mmoles) del compuesto **47** disueltos en 2 ml de THF anh., 0.06 g (0.07 mmoles) de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.29 g (2.1 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0.42 g (1.8 mmoles) de Ag<sub>2</sub>O. Se cierra el tubo y se protege de la luz. Se agita a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtra a través de una capa de Celite y se lava con éter etílico. Se sigue el mismo procedimiento descrito en 4.2.3.7.2 y tras purificar por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O, se obtiene un 12% de producto de partida y 0.057 g (35%) del compuesto **15**.

#### 4.2.4 Obtención de (Z)-1-(tetrahidropirani-oxi)-3-dodeceno (16)

##### 4.2.4.1 Obtención de 4-(tetrahidropirani-oxi)-1-butino (4)<sup>135</sup>



En un balón de dos bocas provisto de embudo de adición, se añaden 5 g (0.07 moles) de 3-butin-1-ol y *p*-TsOH en cantidad catalítica. Se adiciona lentamente 5.9 g (0.07 moles) de 3,4-dihidro-2*H*-pirano y se deja agitando a temperatura ambiente. Pasada 1 h, se vierte la mezcla sobre hielo y se extrae con hexano. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y solución saturada de NaCl. Se seca con MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 10.2 g (93%).

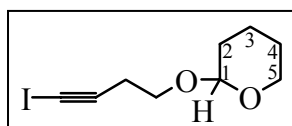
IR (film)  $\nu$ : 3925, 2944, 2874, 1123, 1071, 1034 cm<sup>-1</sup>

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 4.64 (t, J= 3.5 Hz, 1H, O-CH-O); 3.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O (anillo)); 2.48 (dt, J= 7, J'= 2.7 Hz, 2H,  $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>); 1.96 (t, J= 2.7 Hz, 1H, HC $\equiv$ ); 1.86-1.48 (sc, 6H, 3CH<sub>2</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 98.7 (C<sub>1</sub>); 81.4 ( $\equiv$ C); 69.1 (HC $\equiv$ ); 65.4 (CH<sub>2</sub>-O); 62.2 (C<sub>5</sub>); 30.5 (C<sub>2</sub>); 25.3 (C<sub>4</sub>); 19.9 (CH<sub>2</sub>); 19.3 (C<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 154 (M<sup>+</sup>, 1), 153 (M<sup>+</sup>-1, 9), 101 (OTHP<sup>+</sup>, 22), 99 (54), 96 (43), 95 (25), 86 (31), 85 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>, 100), 83 (35), 79 (47), 67 (69), 57 (63), 56 (66), 55 (65), 54 (37), 53 (M<sup>+</sup>-OTHP, 74), 52 (33), 51 (22).

#### 4.2.4.2 Obtención de 4-(tetrahidropiranoloxi)-1-yodo-1-butino (23)<sup>136</sup>



En un balón de una boca con septum, previamente flameado, bajo atmósfera de argón y protegido de la luz, se adicionan 2 g (13 mmoles) del compuesto **4** disueltos en 8 ml de THF anhidro. Se enfría a -78°C utilizando un baño de acetona y nieve carbónica. Posteriormente se añaden 10 ml (14 mmoles) de *n*-BuLi 1.1 M y se deja agitando 5 min. a esa temperatura. Se sube la temperatura hasta -10°C y se agita durante 1 h. Pasado este tiempo se vuelve a bajar la temperatura hasta -78°C y se adicionan 4.9 g (19 mmoles) de yodo disueltos en 10 ml de THF anh. Se mantiene durante 15 min. a esta temperatura y luego se lleva a temperatura ambiente. Se evapora el THF y se extrae con pentano. Las fases orgánicas se lavan con solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina básica eluyendo con pentano. Se obtienen 2.5 g (70%).

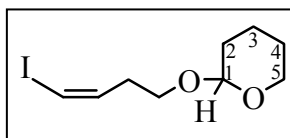
IR (film)  $\nu$ : 2938, 2882, 2352, 1069, 1030, cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 4.63 (t, J= 3.4 Hz, 1H, O-CH-O); 3.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O (anillo)); 2.65 (t, J= 6.9 Hz, 2H,  $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>); 1.86-1.47 (sc, 6H, 3CH<sub>2</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 98.7 (C<sub>1</sub>); 91.4 ( $\equiv$ C); 65.4 (CH<sub>2</sub>-O); 62.2 (C<sub>5</sub>); 30.5 (C<sub>2</sub>); 25.4 (C<sub>4</sub>); 22.2 (CH<sub>2</sub>); 19.3 (C<sub>3</sub>); -5.6 (IC $\equiv$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 279 ( $M^+ - 1$ , 1), 224 (33), 179 ( $M^+ - \text{OTHP}$ , 58), 178 (69), 115 (60), 101 (34), 86 (30), 85 ( $C_5H_9O^+$ , 100), 67 (64), 57 (59), 56 (49), 55 (59), 53 (50), 52 (64), 51 (56).

#### 4.2.4.3 Obtención de (Z)-4-(tetrahidropirani-1-oxi)-1-yodo-1-buteno (**22**)<sup>136</sup>



En un balón de dos bocas provisto de septum, tubo de  $CaCl_2$  y protegido de la luz, se adicionan 2.48 g (8.8 mmoles) del comp. **23** disueltos en 35 ml de MeOH y 8.5 g (44 mmoles) de PADA. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante breves momentos. Posteriormente, se añaden 9 ml (160 mmoles) de AcOH mediante una bomba de jeringa durante aproximadamente 30 min. El progreso de la reacción se sigue por CG hasta la desaparición del producto de partida. A veces es necesario añadir más equivalentes de PADA y AcOH hasta que se consuma el producto de partida. Se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae con pentano. Las fases orgánicas se lavan con solución saturada de  $NaHCO_3$ , luego con agua, se secan sobre  $MgSO_4$  anh., se filtra y evapora el disolvente. El residuo resultante se disuelve en 11 ml (110 mmoles) de *n*-butilamina y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación se diluye con pentano, se lava con HCl al 10% y  $H_2O$ . Se seca sobre  $MgSO_4$  anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina básica, eluyendo con pentano. Se obtienen 1.32 g (53%).

IR (film)  $\nu$ : 2941, 2870, 1611, 1135, 1078, 1033,  $cm^{-1}$ .

RMN- $^1H$  (300 MHz),  $\delta$ : 6.29 (m, 2H,  $ICH=$ ); 4.61 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H, O- $CH-O$ ); 3.83 (m, 2H,  $CH_2-O$ ); 3.53 (m, 2H,  $CH_2-O$  (anillo)); 2.43 (m, 2H,  $=C-CH_2$ ); 1.87-1.48 (sc, 6H,  $CH_2$ ) ppm.

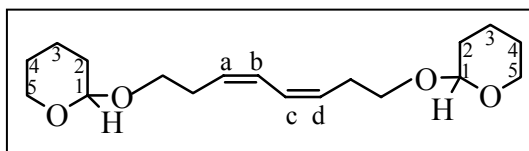
RMN- $^{13}C$  (75 MHz),  $\delta$ : 138.2 ( $=C$ ); 98.6 ( $C_1$ ); 83.9 ( $-IC=$ ); 65.2 ( $CH_2-O$ ); 62.2 ( $C_5$ ); 35.3 ( $C_2$ ); 30.6 ( $CH_2$ ); 25.4 ( $C_4$ ); 19.4 ( $C_3$ ) ppm

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 183 (48), 181 ( $M^+ - \text{OTHP}$ , 64), 180 (61), 115 (33), 86 (26), 85 ( $C_5H_9O^+$ , 100), 67 (55), 57 (43), 55 (36), 54 (59), 53 (60).



#### 4.2.4.4 Intento de obtención de (Z)-1-(tetrahidropirani-oxi)-3-dodeceno (16) por reacción de 22 con bromuro de octilmagnesio – ZnCl<sub>2</sub>

En un balón de 2 bocas bajo atmósfera inerte se adicionan 1.1 ml (1.5 mmol) de bromuro de octilmagnesio 1.38 M y 3 ml de Et<sub>2</sub>O anh. Se enfría a 0°C y se añaden goteando 1.5 ml (1.5 mmol) de ZnCl<sub>2</sub> 1M en Et<sub>2</sub>O. La reacción se deja 30 min. a temperatura ambiente. A continuación se adicionan 0.008 g (0.007 mmoles) de Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> y se agita 5 min. más. Se adicionan 0.2 g (0.7 mmoles) del compuesto **22** disueltos en 3 ml de Et<sub>2</sub>O anh. y se deja agitando durante 16 h. Se diluye con Et<sub>2</sub>O y se lava con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 4 mg (2%) del compuesto **16**, 38 mg (17%) del compuesto **42** y 3 mg (3%) del compuesto **39**.



#### (Z,Z)-1,8-bis-tetrahidropirani-oxi-3,5-octadieno (**42**)

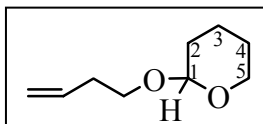
IR (film)  $\nu$ : 2926, 2884, 1610, 1137, 1078, 1033 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 6.34 (m, 2H, H<sub>b</sub> y H<sub>c</sub>); 5.51 (m, 2H, H<sub>a</sub> y H<sub>d</sub>); 4.60 (t, J= 3.45 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 3.71-3.90 (sc, 4H, CH<sub>2</sub>-O); 3.39-3.53 (sc, 4H, CH<sub>2</sub>-O (anillo)); 2.48 (c, J= 7.1 Hz, 4H, =C-CH<sub>2</sub>); 1.84-1.48 (sc, 12H, CH<sub>2</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 128.1 (C<sub>a</sub> y C<sub>d</sub>); 125.2 (C<sub>b</sub> y C<sub>c</sub>); 98.7 (2C<sub>1</sub>); 66.8 (2CH<sub>2</sub>-O); 62.3 (2C<sub>5</sub>); 30.7 (2C<sub>2</sub>); 28.2 (2C<sub>4</sub>); 25.4 (2CH<sub>2</sub>); 19.6 (2C<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 310 (M<sup>+</sup>, 0.2), 101 (OTHP, 62), 86 (21), 85 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>, 100), 80 (37), 79 (33), 67 (48), 57 (33).

Análisis Elemental (%):	C	H
Calculado para C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	69.17	10.36
Hallado	69.21	10.34



### 2-(3-buteniloxi)tetrahidropirano (39)<sup>137</sup>

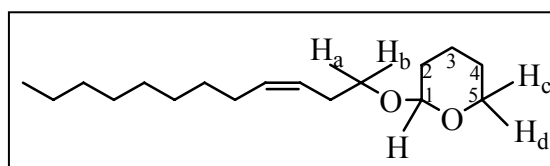
IR (film)  $\nu$ : 2930, 2881, 1630, 1450, 1075, 1032  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 5.85 (m, 1H, =CH); 5.08 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 4.59 (m, 1H, O-CH-O); 3.91-3.70 (sc, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.54-3.36 (sc, 2H, CH<sub>2</sub>-O (anillo)); 2.35 (m, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 1.87-1.48 (sc, 6H, CH<sub>2</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 135.3 (=CH); 116.3 (H<sub>2</sub>C=); 98.7 (C<sub>1</sub>); 66.8 (CH<sub>2</sub>-O); 62.3 (C<sub>5</sub>); 31.9 (C<sub>2</sub>); 27.9 (=C-CH<sub>2</sub>); 27.3 (C<sub>4</sub>); 19.6 (C<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico)  $m/z$  (abund): 155 (M<sup>+</sup>-1, 0.5), 85 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>, 100), 67 (26), 57 (20), 56 (20), 55 (M<sup>+</sup> -OTHP, 79), 54 (19).

#### 4.2.4.5 Obtención de (Z)-1-(tetrahidropiraniloxi)-3-dodecen (16)<sup>138</sup> por reacción de acoplamiento del compuesto 22 con bromuro de octilmagnesio (27)



En un balón de 2 bocas provisto de septum y llave de gases se adicionan 0.008 g (0.007 mmoles) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, se hace vacío y el sistema se llena de argón. Se añaden 0.2 g (0.7 mmoles) del compuesto **22** disueltos en 3 ml de Et<sub>2</sub>O anh. y desoxigenado. Se enfría a -78°C con baño de acetona / nieve carbónica y se adicionan 4.1 ml (5.7 mmoles) de bromuro de octilmagnesio 1.38 M. Se sube la temperatura a 0°C empleando baño de hielo / NaCl y se mantiene la agitación. Cuando se ha consumido todo el producto de partida por CG, se añade HCl 1N gota a gota y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con pentano y la orgánica se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con H<sub>2</sub>O. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.092 g (48%).

IR (film)  $\nu$ : 2924, 2854, 1655, 1455, 1441, 1137, 1078, 1033  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 5.42 (m, 2H, HC=CH); 4.60 (t, J= 3.6 Hz, 1H, O-CH-O); 3.88 (m, 1H, H<sub>c</sub> o H<sub>d</sub>); 3.73 (dt, J= 9.6, J'= 7.0, Hz, 1H, H<sub>a</sub> o H<sub>b</sub>); 3.50 (m, 1H, H<sub>d</sub> o H<sub>c</sub>); 3.40 (dt, J=9.6, J'= 7.0, Hz, 1H, H<sub>b</sub> o H<sub>a</sub>); 2.35 (c, J= 6.9 Hz, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 2.04 (c, J= 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 1.87-1.48 (sc, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.26 (sa, 12H, CH<sub>2</sub>); 0.88 (t, J= 6.75 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 132.1 (C=); 125.4 (=C); 98.7 (C<sub>1</sub>); 67.1 (CH<sub>2</sub>-O); 62.3 (C<sub>5</sub>); 31.9 (C<sub>2</sub>); 30.7 (CH<sub>2</sub>); 29.6 (CH<sub>2</sub>); 29.5 (CH<sub>2</sub>); 29.3 (2 CH<sub>2</sub>); 27.9 (=C-CH<sub>2</sub>); 27.3 (C<sub>4</sub>); 25.5 (CH<sub>2</sub>-C=); 22.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 19.6 (C<sub>3</sub>); 14.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

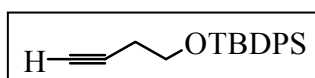
EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 166 (13), 101 (OTHP<sup>+</sup>, 68), 86 (23), 85 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>, 100), 69 (23), 67 (46), 57 (32), 55 (42).

#### 4.2.4.6 Obtención de **16** por reacción de Suzuki del compuesto **22** con ácido octilborónico (**43**)

Esta reacción se hizo siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación del compuesto **15** en el apartado 4.2.3.7.2. Así a partir de 0.2 g (0.7 mmoles) del compuesto **22**, 1.1 g (7 mmoles) de ácido octilborónico (**43**), 0.058 g (0.07 mmoles) de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.29 g (2.1 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0.41 g (1.8 mmoles) de Ag<sub>2</sub>O en THF anhidro, se obtienen 0.083 g (44%) del compuesto **16**.

#### 4.2.5 Obtención de (*Z*)-3-dodeceniloxi-*terc*-butildifenilsilano (**17**)

##### 4.2.5.1 Obtención de 3-butiniloxi- *terc*-butildifenilsilano (**25**)<sup>139</sup>



En un balón de dos bocas provisto de embudo de adición, se añaden 11.2 g (0.17 moles) de imidazol en 9 ml de DMF y 5 ml (0.066 moles) de 3-butin-1-ol. La mezcla se enfría a 0°C y bajo agitación se adicionan lentamente 20 ml (0.079 moles) de cloruro de *terc*-butildifenilsililo. Se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade agua y se extrae con hexano. Las fases orgánicas se vuelven a lavar con agua y solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 19.6 g (96%).

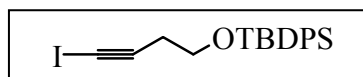
IR (film)  $\nu$ : 3307, 3071, 2936, 2855, 1560, 1472, 1427 1106  $\text{cm}^{-1}$

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\delta$ : 7.7 (m, 4H,  $\text{CH}(o)$ ); 7.42 (m, 6H,  $\text{CH}(m,p)$ ); 3.81 (t,  $J=7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 2.47 (dt,  $J=7$ ,  $J'=2.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.96 (t,  $J=2.7$  Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv$ ); 1.08 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz),  $\delta$ : 135.6 ( $4\text{CH}(o)$ ); 133.5 ( $2\text{C}(i)$ ); 129.7 ( $2\text{CH}(p)$ ); 127.7 ( $4\text{CH}(m)$ ); 81.4 ( $\equiv\text{C}-$ ); 69.3 ( $\text{HC}\equiv$ ); 62.2 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 26.8 ( $\text{CH}_2$ ); 22.6 ( $(\text{CH}_3)_3$ ); 19.2 ( $\text{C}-(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico)  $m/z$  (abund): 252 (55), 251 ( $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ , 93), 222 (52), 221 (90), 219 (59), 217 (50), 211 (83), 197 (51), 195 (53), 181 (63), 143 (50), 135 (71), 129 (58), 105 (100), 91 (53), 77 (62), 53 ( $\text{M}^+ - \text{OTBDPS}$ , 36).

#### 4.2.5.2 Obtención de 4-yodo-3-butiniloxi-terc-butildifenilsilano (26)



En un balón de una boca con septum, previamente flameado, bajo atmósfera de argón y protegido de la luz, se adicionan 2 g (6.5 mmoles) del compuesto **25** disueltos en 6 ml de THF anhidro. Se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  utilizando un baño de acetona / nieve carbónica. Posteriormente se añaden 5.6 ml (7 mmoles) de  $n\text{-BuLi}$  1.24 M y se deja agitando 5 min. a esa temperatura. Se sube la temperatura hasta  $-10^\circ\text{C}$  y se agita durante 1 h. Pasado este tiempo se vuelve a bajar la temperatura hasta  $-78^\circ\text{C}$  y se adicionan 2.5 g (9.8 mmoles) de yodo disueltos en 10 ml THF anh. Se mantiene la agitación durante 15 min. a esta temperatura y luego se lleva a temperatura ambiente. Se evapora el THF y se extrae con pentano. Las fases orgánicas se lavan con solución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y solución saturada de  $\text{NaCl}$ . Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina básica eluyendo con pentano. Se obtienen 2.4 g (87%).

IR (film)  $\nu$ : 2962, 2937, 2862, 2126, 1566, 1467, 1432, 1108  $\text{cm}^{-1}$ .

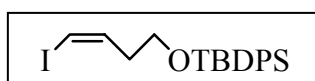
RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\delta$ : 7.68 (m, 4H,  $\text{CH}(o)$ ); 7.40 (m, 6H,  $\text{CH}(m,p)$ ); 3.77 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 2.62 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.06 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz),  $\delta$ : 135.6 ( $4\text{CH}(o)$ ); 133.5 ( $2\text{C}(i)$ ); 129.7 ( $2\text{CH}(p)$ ); 127.7 ( $4\text{CH}(m)$ ); 91.7 ( $\equiv\text{C}-$ ); 62.2 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 26.7 ( $\text{CH}_2$ ); 24.8 ( $(\text{CH}_3)_3$ ); 19.2 ( $\text{C}-(\text{CH}_3)_3$ ); -5.5 ( $\text{IC}\equiv$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 378 (28), 377 ( $M^+$ - *t*Bu, 87), 347 (72), 251 (32), 250 (40), 249 (100), 245 (22), 221 (45), 220 (57), 219 (83), 217 (33), 205 (32), 199 (53), 129 (64), 115 (58), 105 (86), 91 (84), 77 (36).

Análisis Elemental (%):	C	H	I
Calculado para C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> IOSi	55.30	5.34	29.21
Hallado	55.26	5.35	29.18

#### 4.2.5.3 Obtención de (Z)-4-yodo-3-buteniloxi-terc-butildifenilsilano (24)



En un balón de dos bocas provisto de septum, tubo de CaCl<sub>2</sub> y protegido de la luz, se adicionan 1.68 g (4 mmoles) del comp. **26** disueltos en 28 ml de MeOH y 3.8 g (19 mmoles) de PADA. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante breves momentos. Posteriormente se añaden 4 ml (70 mmoles) de AcOH mediante una bomba de jeringa durante aproximadamente 1 h. Se sigue el mismo procedimiento descrito en 4.2.3.4.2, y se obtiene un residuo que se disuelve en 7 ml (70 mmoles) de *n*-butilamina y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación se disuelve en pentano, se lava con agua, con HCl al 10% y agua nuevamente. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina básica, eluyendo con pentano. Se obtienen 0.94 g (56%).

IR (film)  $\nu$ : 2936, 2859, 1589, 1468, 1423, 1106 cm<sup>-1</sup>.

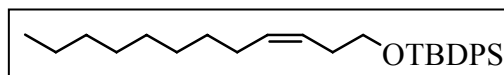
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 7.68 (m, 4H, CH (*o*)); 7.42 (m, 6H, CH (*m,p*)); 6.30 (m, 2H, HC=CH); 3.75 (t, J= 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 2.42 (c, J= 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.06 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 138.3 (=C); 135.6 (4CH (*o*)); 133.6 (2C (*i*)); 129.6 (2CH (*p*)); 127.7 (4CH (*m*)); 83.7 (-IC=); 61.9 (CH<sub>2</sub>-O); 38.1 (CH<sub>2</sub>); 26.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 19.2 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 380 (33), 379 ( $M^+$  -*t*Bu, 83), 309 ( $M^+$ -I, 68), 271 (30), 251 (67), 249 (75), 223 (34), 222 (58), 221 (100), 197 ( $M^+$ - TBDPS, 41), 181 ( $M^+$ - OTBDPS, 77), 173 (61), 135 (56), 131 (79), 123 (81), 105 (87), 91 (71), 77 (62).

Análisis Elemental (%):	C	H	I
Calculado para C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> IOSi	55.04	5.77	29.08
Hallado	55.11	5.76	29.13

#### 4.2.5.4 Obtención de (Z)-3-dodeceniloxi-terc-butildifenilsilano (**17**) por reacción de acoplamiento del compuesto **24** con bromuro de octilmagnesio (**27**)



En un balón de 2 bocas provisto de septum y llave de gases se adicionan 0.005 g (0.0046 mmoles) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en atmósfera inerte. Se añaden 0.2 g (0.46 mmoles) del compuesto **24** disueltos en 3 ml de Et<sub>2</sub>O anh. y desoxigenado. Se enfría a -78°C con baño de acetona / nieve carbónica y se adicionan 2.2 ml (3.7 mmoles) de bromuro de octilmagnesio (**27**) 1.68 M. Se sube la temperatura a 0°C empleando baño de hielo / NaCl y se mantiene la agitación. Cuando se ha consumido todo el producto de partida por CG, se añade HCl 1N gota a gota y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con pentano y la orgánica se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.105 g (54%) del producto esperado, impurificado con los compuestos **32** y **33** en un 14% y 7%, respectivamente.

Cuando la reacción se llevó a cabo con el cloruro **28** se obtuvo **17** con un rendimiento del 48% además de 14% de **32** y 13% de **33**. Con el yoduro **29** se obtuvo un 16% del compuesto **17**, 42% de **32** y 9% de **33**.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz), δ: 7.68 (m, 4H, CH (*o*)); 7.38 (m, 6H, CH (*m,p*)); 5.42 (m, 2H, HC=CH); 3.66 (t, J= 7.05 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 2.32 (m, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 1.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 1.26 (sa, 12H, CH<sub>2</sub>); 1.06 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.89 (t, J= 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz), δ: 135.6 (4CH (*o*)); 133.9 (2C (*i*)); 131.9 (C=); 129.5 (2CH (*p*)); 127.6 (4CH (*m*)); 125.4 (=C); 63.7 (CH<sub>2</sub>-O); 31.9 (=C-CH<sub>2</sub>); 30.8 (CH<sub>2</sub>); 29.7 (CH<sub>2</sub>); 29.5 (CH<sub>2</sub>); 29.3 (2CH<sub>2</sub>); 27.3 (CH<sub>2</sub>-C=); 26.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 19.2 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 14.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 366 (31), 365 ( $M^+$ - *t*Bu, 84), 287 (43), 225 (30), 200 (25), 199 (100), 197 (24), 189 (23), 183 (77), 181 (40), 175 (40), 163 ( $M^+$ - OTBDPS, 25), 135 (60), 123 (30), 105 (23), 77 (20).

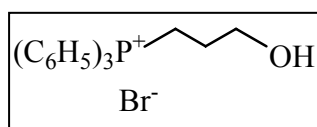
#### 4.2.5.5 *Obtención de 17 por reacción de Suzuki del compuesto 24 con ácido octilborónico (43)*

Esta reacción se hizo siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación del compuesto **15** en el apartado 4.2.3.7.2. Así, a partir de 0.2 g (0.46 mmoles) del compuesto **24**, 0.08 g (0.5 mmoles) de ácido octilborónico (**43**), 0.038 g (0.046 mmoles) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.191 g (1.38 mmoles) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y 0.27 g (1.15 mmoles) de  $\text{Ag}_2\text{O}$  en THF anh., se obtienen 0.053 g (27%) del producto esperado y 12% del compuesto **32**.

#### 4.2.6 *Obtención de (Z)-3-dodecen-1-ol (2)*

##### 4.2.6.1 *Intento de obtención de (Z)-3-dodecen-1-ol (2) por reacción de Wittig entre el iluro de 9 y nonanal*

###### 4.2.6.1.1 *Obtención de bromuro de 3-hidroxiopropiltrifenilfosfonio (9)<sup>28</sup>*



En un balón de una boca provisto de refrigerante de reflujo, se adicionan 1.5 ml (16 mmoles) de 3-bromo-1-propanol y 4.2 g (16 mmoles) de trifenilfosfina. La mezcla se calienta a 120°C durante 16 h. Se forma un sólido blanco muy compacto que se lava con benceno anhidro frío. Se filtra y se seca en la bomba durante 3 h. Se obtienen 6.39 g (96%).

IR (film)  $\nu$ : 3330, 2923, 2857, 1580, 1450, 1115, 1055  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz),  $\delta$ : 7.68 (m, 15H, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>3</sub>); 3.76 (m, 5H, P- $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{OH}$ ); 1.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

#### 4.2.6.1.2 *Reacción de Wittig entre el iluro de 9 y nonanal*

En un balón de una boca provisto de septum, flameado y en atmósfera de argón, se añaden 1.5 g (3.7 mmoles) del compuesto **9** (secado previamente) y 9 ml de THF anhidro. Se enfría entre 0-5°C con baño de hielo / NaCl. A la suspensión formada se añaden 6 ml (7.7 mmoles) de *n*-BuLi 1.3 M. Se agita 30 min. a temperatura ambiente y luego se enfría a -30°C con baño acetona / nieve carbónica. Se adicionan gota a gota 0.2 ml (1.1 mmoles) de nonanal en 0.5 ml de THF anhidro. Se agita durante 3 h manteniendo la temperatura a -30°C. La mezcla de reacción se vierte sobre agua / hielo y se neutraliza con HCl 5 %. Se extrae con hexano. Los extractos se lavan con H<sub>2</sub>O y se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anh. Se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.18 g (85%) de una mezcla estereomérica de alcoholes *Z/E* 38/62.

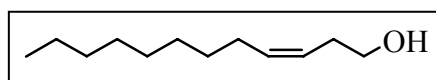
#### 4.2.6.2 *Intento de obtención de (Z)-3-dodecen-1-ol (2) por reacción de metiltrifenilfosforano (10) con óxido de etileno seguido de metalación "in situ" y reacción de Wittig con nonanal*

En un balón de una boca con septum y bajo atmósfera de argón se adicionan 3.71 g (10.4 mmoles) de bromuro de metiltrifenilfosfonio y 16 ml de THF anhidro. Se enfría a 0°C con baño de hielo / NaCl y se añaden 8.6 ml (10.4 mmoles) de *n*-BuLi 1.21 M. Se agita 5 min. a esa temperatura y 10 min. a t.a. y posteriormente se enfría a -78 °C con baño de acetona / nieve carbónica. En un tubo graduado provisto de septum se adicionan 2 ml de THF anhidro, se introduce en un baño a -78°C y se condensan 0.5 ml (9.9 mmoles) de óxido de etileno mediante una aguja. Una vez condensado el volumen esperado, se adiciona éste al balón por medio de una jeringa. Se agita 20 min. a -78°C, se lleva a temperatura ambiente y se deja agitando 15 min. Se enfría nuevamente a 0°C y se añaden otros 8.6 ml de *n*-BuLi. Se agita 5 min. a esa temperatura y a temperatura ambiente durante 30 min. Se vuelve a enfriar a -30°C con baño de acetona / nieve carbónica y se adicionan 2.1 ml (12 mmoles) de nonanal. Se deja agitando a esa temperatura durante 2 h, se vierte sobre agua / hielo y se neutraliza con HCl al 5%. Se extrae con hexano y se lava con H<sub>2</sub>O. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica



gel eluyendo con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 1.2 g (66%) de una mezcla estereomérica de alcoholes *Z/E* 39/61.

#### 4.2.6.3 Obtención de (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**)<sup>16</sup> por hidrogenación catalítica de 3-dodec-1-ol (**3**)



En un balón de tres bocas previamente flameado y en atmósfera de hidrógeno se añaden 20 mg de catalizador de Lindlar (Pd-CaCO<sub>3</sub>), 3 ml de hexano y 2 gotas de quinoleína. Se deja agitando a temperatura ambiente. Se añaden 0.590 g (3 mmoles) del comp. **3** disueltos en 3 ml de hexano. El curso de la reacción se sigue por CG. Cuando se ha consumido el producto de partida, se filtra la mezcla utilizando una capa de Celite. A continuación se lava con HCl 1N y luego con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y de NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 0.54g (91%) del compuesto **3** con una pureza estereomérica *Z/E* 99/1.

IR (film)  $\nu$ : 3334, 2924, 2854, 1550, 1465, 1048 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 5.56 (m, 1H, HC=); 5.35 (m, 1H, =CH); 3.64 (t, J= 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 2.33 (c, J= 6.5 Hz, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 2.05 (c, J= 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 1.70 (s, 1H, OH); 1.26 (sa, 12H, CH<sub>2</sub>); 0.87 (t, 3H, J= 6.75 Hz, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 133.6 (C=); 124.9 (=C); 62.3 (CH<sub>2</sub>-O); 31.9 (CH<sub>2</sub>); 30.8 (CH<sub>2</sub>); 29.7 (CH<sub>2</sub>); 29.5 (CH<sub>2</sub>); 29.3 (CH<sub>2</sub>); 29.2 (CH<sub>2</sub>); 27.4 (CH<sub>2</sub>); 22.7 (CH<sub>2</sub>); 14.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) *m/z* (abund): 184 (M<sup>+</sup>, 0.4), 166 (M<sup>+</sup>- H<sub>2</sub>O, 12), 138 (18), 110 (48), 109 (48), 97 (44), 96 (83), 95 (84), 83 (77), 82 (93), 81 (95), 79 (32), 71 (43), 70 (60), 69 (84), 68 (100), 67 (94), 57 (82), 56 (70), 55 (95), 54 (81), 53 (33).

#### 4.2.6.4 Por hidrólisis de (*Z*)-1-metoximetoxi-3-dodeceno (**15**)

En un balón de una boca provisto de refrigerante de reflujo, se adicionan 0.502 g (2.2 mmoles) del compuesto **15**, 7 ml de MeOH y 0.7 ml de HCl 12 M. Se agita la mezcla a 60 °C durante 1 h, se evapora el MeOH y el residuo se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Luego se lava con

solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$ . Se obtienen 0.368 g (91%).

#### 4.2.6.5 *Por hidrólisis de (Z)-1-(tetrahidropirani-oxi)-3-dodeceno (16)*

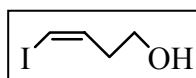
En un balón de una boca se adicionan 0.214 g (0.8 mmoles) del compuesto **16** disueltos en 5 ml de MeOH y ácido *p*-toluensulfónico en cantidad catalítica. Se agita a temperatura ambiente y cuando se ha consumido todo el producto de partida por CCF, se lava con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Posteriormente se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$ . Se obtienen 0.134 g (92%).

#### 4.2.6.6 *Por hidrólisis de (Z)-3-dodeceniloxi-terc-butildifenilsilano (17)*

En un balón de una boca se introducen 0.105 g de la mezcla de compuestos **17**, **32** y **33** obtenida en 4.2.5.4 disueltos en 5 ml de THF. Se añaden 0.188 g (0.72 mmoles) de  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$  y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se evapora el THF, se adiciona  $\text{H}_2\text{O}$  al residuo y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lava con agua. Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$ . Se obtienen 0.040 g (87%).

#### 4.2.6.7 *Por reacción de Suzuki entre (Z)-4-yodo-3-buten-1-ol (46) y ácido octilborónico (43)*

##### 4.2.6.7.1 *Obtención de (Z)-4-yodo-3-buten-1-ol (46)*



En un balón de una boca se adicionan 0.338 g (1.2 mmoles) del tetrahidropirani-ol derivado **22** disueltos en 5 ml de MeOH y ácido *p*-toluensulfónico en cantidad catalítica. Se

agita a temperatura ambiente protegiéndolo de la luz. El curso de la reacción se sigue por CCF. Cuando se ha consumido todo el producto de partida, se evapora el MeOH, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.210 g (89%).

IR (film)  $\nu$ : 3350, 2927, 2883, 1610, 1465, 1050 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 6.31 (m, 2H, HC=CH); 3.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 2.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.6 (sa, 1H, OH) ppm.

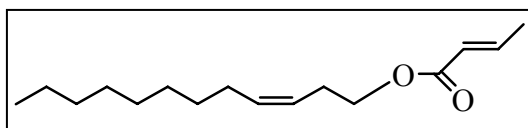
RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 137.6 (C=); 84.8 (ICH=); 60.9 (CH<sub>2</sub>-O); 38.0 (CH<sub>2</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 198 (M<sup>+</sup>, 44), 168 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>C=O, 51), 167 (22), 127 (I<sup>+</sup>, 13), 71 (M<sup>+</sup> - I79), 53 (11), 43 (36); 41 (100).

#### 4.2.6.7.2 (Z)-3-Dodecen-1-ol (2)

En un tubo con tubuladura lateral como el descrito en 4.2.3.7.2, se adicionan bajo atmósfera de Ar, 0.95 g (6 mmoles) de ácido octilborónico disueltos en 3 ml de THF anh. A continuación se añaden 0.120 g (0.6 mmoles) del compuesto **46** disueltos en 2 ml de THF anh., 0.05 g (0.06 mmoles) de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.25 g (1.8 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0.35 g (1.5 mmoles) de Ag<sub>2</sub>O. Se cierra el tubo y se protege de la luz. Se agita a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtra a través de una capa de Celite y se lava con éter etílico. Se sigue un procedimiento análogo al descrito en 4.2.3.7.2 y tras purificar por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O, se obtienen sólo 0.014 g (13%) del compuesto **2**.

#### 4.2.7 Obtención de (E)-2-butenato de (Z)-3-dodecenilo (1)<sup>16</sup> por esterificación de 2 con cloruro de crotonilo



En un balón de una boca provisto de septum y bajo atmósfera inerte se añaden 0.192 ml (2 mmoles) de cloruro de crotonilo y 0.3 g (1.6 mmoles) del compuesto **2** disueltos en 3 ml

de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se enfría el sistema hasta  $0-5^\circ\text{C}$  con baño de hielo/ $\text{NaCl}$ . A continuación se adicionan gota a gota 0.162 ml (2 mmoles) de piridina disueltos en 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. Se deja agitando durante 1 h. La mezcla se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con  $\text{HCl}$  1N y agua. Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo. Se obtienen 0.234 g (57%) con una pureza estereomérica *Z,E* / *Z,Z* 96/4.

IR (film)  $\nu$ : 2925, 2854, 1724, 1660, 1178, 968  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz),  $\delta$ : 6.97 (dc,  $J=15.6$ ,  $J'=6.9$  Hz, 1H,  $\text{OCCH}=\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 5.84 (dc,  $J=15.6$ ,  $J'=1.75$  Hz, 1H,  $\text{OCCH}=\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 5.50 (m, 1H,  $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{)$ ; 5.35 (m, 1H,  $=\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 4.12 (t,  $J=6.75$  Hz, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ ); 2.40 (m, 2H,  $=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 2.03 (m, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}=\text{)$ ; 1.87 (dd,  $J=6.9$ ,  $J'=1.75$  Hz, 3H,  $=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 1.26 (sa, 12H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 0.88 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) ppm.

RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz),  $\delta$ : 166.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 144.6 ( $=\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$ ); 132.9 ( $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}=\text{C}$ ); 124.3 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-CH}_2$ ); 122.7 ( $\underline{\text{C}}=\text{C-CH}_3$ ); 63.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ ); 31.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.3 ( $2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 27.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}=\text{)$ ; 26.9 ( $=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 22.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ); 18.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C}=\text{)$ ; 14.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) ppm.

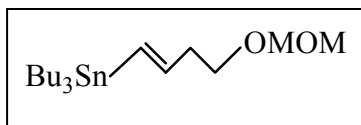
EM (Impacto electrónico)  $m/z$  (abund): 166 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{-CH}=\text{CH-COOH}$ , 76), 138 (69), 124 (66), 110 (68), 109 (68), 97 (38), 96 (84), 95 (81), 87 (37), 83 (62), 82 (85), 81 (88), 80 (30), 79 (38), 70 (47), 69 (100), 68 (89), 67 (88), 57 (60), 56 (32), 55 (73), 54 (88).

#### 4.2.8 Obtención de (*E*)-2-butenoato de (*Z*)-3-dodecenilo (**1**) mediante esterificación del alcohol **2** con crotonato de vinilo y lipasa *Candida cylindracea*

En un erlenmeyer de 10 ml se adicionan 0.04 g (0.22 mmoles) del alcohol **2** disueltos en 2 ml de hexano. Se añaden 0.26 ml (2.2 mmoles) de crotonato de vinilo y 0.08 g de lipasa *Candida cylindracea*. Se tapa el erlenmeyer y se coloca en un baño termostatizado a  $37^\circ\text{C}$  y con una velocidad de agitación de 80 U/min. Tras 1 h de reacción no se observa producto de partida por CCF. La mezcla se filtra sobre un fritado, se lava la lipasa con abundante  $\text{Et}_2\text{O}$  y  $\text{AcOEt}$  y posteriormente se evapora el disolvente. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas hexano/ $\text{AcOEt}$ . Se obtienen 0.47 g de **1** (87%).

### 4.3 Obtención de (*E*)-2-butenolato de (*E*)-3-dodecenilo (**54**)

#### 4.3.1 Obtención de (*E*)-(4-metoximetoxi-1-butenil)tributylestannano (**55**)



En un balón provisto de refrigerante de reflujo y septum, se introducen bajo atmósfera de Ar 0.5 g (4.4 mmoles) del compuesto **6**, 1.1 ml (3.9 mmoles) de Bu<sub>3</sub>SnH y 0.014 g (0.09 mmoles) de AIBN. La mezcla se calienta a 85°C durante 3 h en atmósfera inerte. El crudo se destila en un horno de bolas a presión reducida. Se obtienen 1.38 g (78%) de una mezcla estereomérica de **55** *E/Z* 73/27.

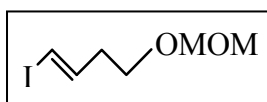
P.e. 180 °C / 0.2 mm Hg

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz), δ: 5.97 (m, 2H, HC=CH (trans)); 4.63 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 3.59 (t, J= 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O); 2.44 (m, 2H, =CCH<sub>2</sub>); 1.53-1.23 (m, 18H, CH<sub>2</sub>); 0.88 (t, J= 7.2 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz), δ: 145.3 (=C); 130.2 (SnC=); 96.3 (O-CH<sub>2</sub>-O); 67.1 (CH<sub>2</sub>-O); 55.1 (CH<sub>3</sub>-O); 38.1 (=CCH<sub>2</sub>); 29.1 (3CH<sub>2</sub>); 27.3 (3CH<sub>2</sub>); 13.7 (3CH<sub>3</sub>); 9.3 (3CH<sub>2</sub>-Sn) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 349 (M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 18), 269 (28), 267 (22), 265 (100), 264 (48), 263 (93), 262 (44), 261 (75), 235 (M<sup>+</sup> - Bu<sub>3</sub>, 36), 233 (32); 231 (22); 179 (58); 177 (60); 176 (21); 175 (45); 151 (34); 149 (28); 121 (25); 119 (20); 83 (25); 45 (36).

#### 4.3.2 Obtención de (*E*)-4-metoximetoxi-1-yodo-1-buteno (**34**)



En un balón de una boca se adicionan 0.49 g (1.2 mmoles) del compuesto **55** disueltos en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Bajo agitación se añaden 0.31 g (1.2 mmoles) de yodo disueltos en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Se mantiene la agitación hasta que el color rosa sea persistente. Se evapora el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se adicionan 10 ml de solución saturada de KF y 20 ml de Et<sub>2</sub>O. Se agita toda la noche a t.a., se filtra y se decantan las fases. La fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O y solución saturada de NaCl. Se seca sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anh. y se filtra y

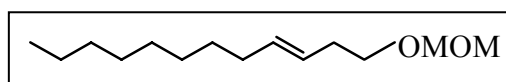
evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina básica eluyendo con pentano. Se obtienen 0.20 g (70%) de **34** como mezcla isomérica *E/Z* 73/27.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 6.55 (dt,  $J = 14.4$ ,  $J' = 7.2$  Hz, 1H, =CH); 6.13 (dt,  $J = 14.4$ ,  $J' = 1.35$  Hz, 1H, ICH=); 4.61 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 3.57 (t,  $J = 6.45$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O); 2.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 142.9 (=CH); 96.3 (O-CH<sub>2</sub>-O); 84.1 (ICH=); 65.9 (CH<sub>2</sub>-O); 55.3 (CH<sub>3</sub>O); 36.3 (CH<sub>2</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico)  $m/z$  (abund): 212 ( $M^+ - H_2C=O$ , 15), 210 ( $M^+ - CH_3OH$ , 11), 182 (212 -  $H_2C=O$ , 70), 181 ( $M^+ - OCH_2OCH_3$ , 57), 180 (210 -  $H_2C=O$ , 77), 154 (47), 115 ( $M^+ - I$ , 32), 85 (100), 83 (21), 75 (81), 55 (63), 54 (81), 53 (73), 45 (82).

#### 4.3.3 Obtención de (*E*)-1-metoximetoxi-3-dodeceno (**35**)



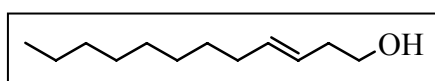
En un balón de 2 bocas provisto de septum y llave de gases se adicionan 0.062 g (0.0054 mmoles) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Bajo atmósfera inerte se añaden 0.13 g (0.54 mmoles) del compuesto **34** disueltos en 3 ml de Et<sub>2</sub>O anh. y desoxigenado. Se enfría a -78°C con baño de acetona / nieve carbónica y se adicionan 3.4 ml (4.3 mmoles) de bromuro de octilmagnesio 1.28 M. Se sube la temperatura a 0°C empleando baño de hielo / NaCl y se mantiene la agitación hasta que se consume el producto de partida por CG. A continuación se añade HCl 1N gota a gota y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con pentano y la orgánica se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con H<sub>2</sub>O. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.061 g (50%) de **35** en forma de mezcla estereomérica *E/Z* 75/25.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 5.45 (m, 2H, HC=CH); 4.62 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 3.54 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O); 2.30 (m, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 1.26 (sa, 12H, CH<sub>2</sub>); 0.87 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 132.8 ( $\underline{\text{C}}=$ ); 126.0 ( $=\underline{\text{C}}$ ); 96.3 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O); 67.6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O); 55.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$ ); 33.0 ( $=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 32.6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\underline{\text{C}}$ ); 31.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 22.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ ); 14.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 197 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ , 2), 166 (20), 97 (37), 96 (41), 95 (24), 84 (22), 83 (45), 82 (63), 81 (38), 75 (54), 70 (27), 69 (43), 68 (60), 67 (43), 57 (23), 56 (24), 55 (53), 53 (24), 45 (100).

#### 4.3.4 Obtención de (*E*)-3-dodecen-1-ol (**5**)<sup>140</sup>



En un balón provisto de refrigerante de reflujo, se adicionan 0.13 g (0.57 mmoles) del compuesto **35**, 2 ml de MeOH y 0.2 ml de HCl 12 M. Se agita la mezcla a 60 °C durante 1 h. Se evapora el MeOH y el residuo se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Luego se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas hexano / Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.093 g (89%) de **5** en forma de mezcla isomérica *E/Z* 75/25.

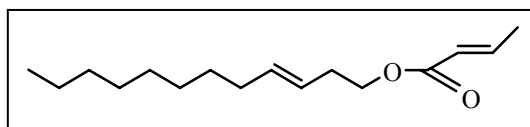
IR (film)  $\nu$ : 3345, 2914, 2856, 1459, 1045, 965 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 5.55 (m, 1H,  $\underline{\text{H}}\text{C}=\underline{\text{C}}$ ); 5.36 (m, 1H,  $=\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 3.62 (t, J= 6.3 Hz, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O); 2.25 (m, 2H,  $=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 2.02 (m, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\underline{\text{C}}$ ); 1.50 (s, 1H,  $\text{O}\underline{\text{H}}$ ); 1.26 (sa, 12H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 0.87 (t, 3H, J= 6.75 Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ );

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 134.4 ( $\underline{\text{C}}=$ ); 125.6 ( $=\underline{\text{C}}$ ); 62.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O); 35.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 32.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 31.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.4 ( $2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 22.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 14.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 166 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 5), 138 (7), 110 (16), 109 (15), 97 (20), 96 (35), 95 (33), 83 (42), 82 (75), 81 (62), 71 (21), 70 (26), 69 (63), 68 (97), 67 (69), 57 (50), 56 (31), 55 (100), 54 (33).

#### 4.3.5 (*E*)-2-butenato de (*E*)-3-dodecenilo (**54**)



En un balón provisto de septum con aguja de CaCl<sub>2</sub> anhidro se añaden 0.183 ml (1.9 mmoles) de cloruro de crotonilo disueltos en 1.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. y 0.14 g (0.8 mmoles) del compuesto **5** disueltos en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Se enfría el sistema hasta 0-5°C con baño de hielo / NaCl. A continuación se adicionan gota a gota 0.240 ml (3 mmoles) de piridina anh. disueltos en 1.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Se deja agitando durante 1 h. La mezcla se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con HCl 1N y agua. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano / acetato de etilo. Se obtienen 0.084 g (44%) de **54** como mezcla de isómeros *E,E* / *Z,E* 75/25.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz), δ: 6.96 (dc, J= 15.5, J'= 6.9 Hz, 1H, OCCH=CH); 5.83 (dc, J= 15.5, J'= 1.7 Hz, 1H, OCCH=CH); 5.45 (m, 2H, HC=CH); 4.11 (t, J= 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 2.36 (m, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 1.87 (dd, J= 6.9, J'= 1.7 Hz, 3H, =C-CH<sub>3</sub>); 1.26 (sa, 12H, CH<sub>2</sub>); 0.88 (t, J= 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz), δ: 166.5 (C=O); 144.5 (=C-CH<sub>3</sub>); 133.5 (CH<sub>2</sub>-C=C); 125.0 (C=C-CH<sub>2</sub>); 122.7 (C=C-CH<sub>3</sub>); 63.5 (CH<sub>2</sub>-O); 32.6 (=C-CH<sub>2</sub>); 31.9 (CH<sub>2</sub>-C=); 29.5 (CH<sub>2</sub>); 29.4 (2CH<sub>2</sub>); 29.3 (CH<sub>2</sub>); 29.1 (CH<sub>2</sub>); 22.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 17.9 (CH<sub>3</sub>-C=); 14.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 166 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>-CH=CH-COOH, 7), 138 (5), 96 (21), 95 (13), 87 (4), 83 (6), 82 (30), 81 (26), 69 (C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>, 100), 67 (30), 55 (14), 54 (35).

#### 4.4 Obtención de (*Z*)-9-octadeceno (**37**)

##### 4.4.1 Intento de obtención de (*Z*)-9-octadeceno (**37**) por reacción de **36** con bromuro de octilmagnesio - ZnCl<sub>2</sub>

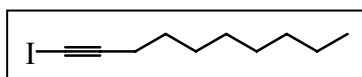
En un balón de 2 bocas bajo atmósfera inerte se adicionan 0.24 ml (0.24 mmol) de bromuro de octilmagnesio 1.0 M y 1.5 ml de Et<sub>2</sub>O anh. Se enfría a 0°C y se añaden goteando 0.24 ml (0.24 mmol) de ZnCl<sub>2</sub> 1M en Et<sub>2</sub>O. La reacción se deja 30 min. a temperatura ambiente. A continuación se adicionan 0.0013 g (0.0011 mmoles) de Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> y se agita 5 min. más. Se adicionan 0.03 g (0.11 mmoles) del compuesto **36** disueltos en 2 ml de Et<sub>2</sub>O anh. y se deja agitando toda la noche. Posteriormente, se diluye con Et<sub>2</sub>O y se lava con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con mezclas de



pentano/Et<sub>2</sub>O. No se obtiene el producto deseado y se recuperan 0.027 g (83%) del producto de partida

#### 4.4.2 Obtención de (Z)-9-octadeceno (37) por acoplamiento de 1-yodo-1-deceno (36) con bromuro de octilmagnesio (27)

##### 4.4.2.1 Obtención de 1-yodo-1-decino (38)<sup>141</sup>



En un balón con septum, previamente flameado, bajo atmósfera de argón y protegido de la luz, se adicionan 0.5 g (3.6 mmoles) de 1-decino disueltos en 3 ml de THF anhidro. Se enfría a -78°C utilizando un baño de acetona y nieve carbónica. Posteriormente se añaden 3.4 ml (3.9 mmoles) de *n*-BuLi 1.16 M y se deja agitando 5 min. a esa temperatura. Se sube la temperatura hasta -10°C y se agita durante 1 h. Pasado este tiempo se vuelve a bajar la temperatura hasta -78°C y se adicionan 1.37 g (5.4 mmoles) de yodo disueltos en 3 ml de THF anhidro. Se mantiene durante 15 min. a esta temperatura y luego se lleva a temperatura ambiente. Se evapora el THF y se extrae con pentano. Las fases orgánicas se lavan con solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina básica eluyendo con pentano. Se obtienen 0.67 g (70%).

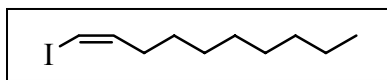
IR (film)  $\nu$ : 2928, 2853 2188 cm<sup>-1</sup>

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 2.35 (t, J=7.05 Hz, 2H,  $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>); 1.50 (m, 2H,  $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.27 (sa, 10H, CH<sub>2</sub>); 0.88 (t, J= 6.75 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 94.8 ( $\equiv$ C-); 31.8 (CH<sub>2</sub>); 29.1 (CH<sub>2</sub>); 29.0 (CH<sub>2</sub>); 28.8 (CH<sub>2</sub>); 28.5 (CH<sub>2</sub>); 22.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 20.8 ( $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>); 14.1 (CH<sub>3</sub>); -7.7 (-IC $\equiv$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 264 (M<sup>+</sup>, 2), 165 (80), 137 (M<sup>+</sup> - I, 3), 127 (I<sup>+</sup>, 11), 95 (95), 93 (37), 91 (25), 82 (28), 81 (100), 80 (68), 79 (88), 77 (50); 69 (67); 67 (93), 66 (71), 65 (41), 57 (64), 56 (24), 55 (91), 53 (61), 52 (44), 51 (38).

#### 4.4.2.2 Obtención de (Z)-1-yodo-1-deceno (36)



En un balón de dos bocas provisto de septum, tubo de CaCl<sub>2</sub> anh. y protegido de la luz, se adicionan 0.67 g (2.5 mmoles) del comp. **38** disueltos en 10 ml de MeOH y 2.5 g (13 mmoles) de PADA. La mezcla se agita a temperatura ambiente. Posteriormente se añaden 2.6 ml (45 mmoles) de AcOH mediante una bomba de jeringa durante aproximadamente 1 h. Se sigue el mismo procedimiento descrito en 4.2.3.4.2 y se obtiene un residuo que se disuelve en 2 ml (20 mmoles) de *n*-butilamina y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación se disuelve en pentano, se lava con HCl al 10% y agua. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre alúmina básica, eluyendo con pentano. Se obtienen 0.404 g (60%).

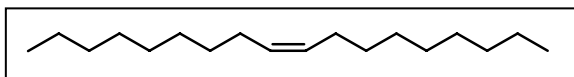
IR (film)  $\nu$ : 2960, 2930, 2856, 1630, 1458 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 6.17 (m, 2H, HC=H); 2.14 (m, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 1.42 (m, 2H, =C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.28 (sa, 10H, CH<sub>2</sub>); 0.88 (t, J= 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 141.5 (=C); 82.1 (ICH=); 34.7 (CH<sub>2</sub>); 31.8 (CH<sub>2</sub>); 29.4 (CH<sub>2</sub>); 29.2 (CH<sub>2</sub>); 29.1 (CH<sub>2</sub>); 27.9 (=C-CH<sub>2</sub>); 22.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 14.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 266 (M<sup>+</sup>, 36), 167 (37), 154 (31), 97 (68), 83 (100), 70 (23), 69 (84), 57 (80), 56 (25), 55 (94), 54 (22), 53 (24).

#### 4.4.2.3 (Z)-9-Octadeceno (37)<sup>142</sup>



En un balón de 2 bocas provisto de septum y llave de gases se adicionan 0.009 g (0.0075 mmoles) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, se hace vacío y luego se llena de argón. Se añaden 0.2 g (0.75 mmoles) del compuesto **36** disueltos en 3 ml de Et<sub>2</sub>O anh. y desoxigenado. Se enfría a -78°C en baño de acetona/nieve carbónica y se adicionan 3.6 ml (6 mmoles) de bromuro de octilmagnesio 1.67 M. Se sube la temperatura a 0°C empleando un baño de hielo / NaCl y se mantiene la agitación. Cuando se ha consumido todo el producto de partida por CG, se añade HCl 1N gota a gota y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con pentano y las fases

orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con hexano. Se obtienen 0.287 g de una mezcla del producto **37** y *n*-hexadecano en proporción 56:44. Esta mezcla se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel conteniendo un 10% de  $\text{AgNO}_3$  y eluyendo con hexano. Se obtienen 0.122 g (65%) del producto deseado (**37**).

IR (film)  $\nu$ : 2960, 2928, 2856, 1660, 1455  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\delta$ : 5.35 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 2.01 (m, 4H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}=\text{}$ ); 1.26 (sa, 24H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 0.88 (t,  $J=7.05$  Hz, 6H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) ppm.

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz),  $\delta$ : 129.9 ( $\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}$ ); 31.9 ( $2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.8 ( $2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.5 ( $2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 29.3 ( $4\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 27.2 ( $2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}=\text{}$ ); 22.7 ( $2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ); 14.1 ( $2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico)  $m/z$  (abund): 252 ( $\text{M}^+$ , 15), 111 (45), 98 (25), 97 (92), 85 (25), 84 (40), 83 (100), 82 (24), 71 (38), 70 (63), 69 (90), 67 (22), 57 (92), 56 (66), 55 (97), 54 (22).

#### 4.5 Obtención de (*Z*)-3-dodeceno (**52**)

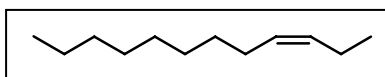
##### 4.5.1 Intento de obtención de (*Z*)-3-dodeceno (**52**) por reacción de acoplamiento de 1-bromobuteno (**XXI**) con **27**

En un balón de 2 bocas provisto de septum y llave de gases se adicionan 17 mg (0.015 mmoles) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , se hace vacío y luego se llena de argón. Se añaden 0.2 g (1.5 mmoles) de 1-bromobuteno (SEDQ S.A) disueltos en 3 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  anh. y desoxigenado. Se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  en baño de acetona / nieve carbónica y se adicionan 9 ml (11.8 mmoles) de bromuro de octilmagnesio 1.25 M. Se sube la temperatura a  $0^\circ\text{C}$  empleando baño de hielo/ $\text{NaCl}$  y se mantiene la agitación. El curso de la reacción se sigue por CG. Cuando se ha consumido todo el producto de partida se añade  $\text{HCl}$  1N gota a gota y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con pentano y la orgánica se lava con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anh., se filtra y evapora el disolvente. No se obtuvo el producto esperado y sí una mezcla de *n*-hexadecano (**XXII**), 1-bromooctano (**XXIV**) y 1-octanol (**XXIII**).

**1-octanol (XXIII)**

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 3.63 (t, J= 6.6 Hz, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{O}$ ); 1.56 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{O}$ ); 1.27 (sa, 10H,  $\underline{\text{CH}}_2$ ); 0.87 (t, J= 6.9 Hz, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3$ ) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 63.0 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{O}$ ); 32.8 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 31.7 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ), 29.4 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 29.3 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 25.7 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 22.6 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 14.0 ( $\underline{\text{CH}}_3$ ) ppm.

**4.5.2 Por reacción de Suzuki entre el 1-bromobuteno (XXI) y el ácido borónico 43**

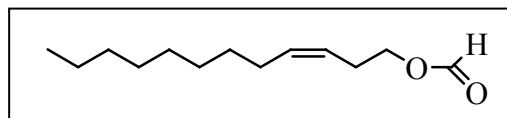
En un tubo de vidrio de presión provisto de conector de vidrio con llave de gases y de tapón con cierre a presión, se adicionan bajo atmósfera de Ar, 0.26 g (1.6 mmoles) de ácido octilborónico disueltos en 3 ml de THF anh. A continuación se añaden 0.2 g (1.5 mmoles) del compuesto **XXI** disueltos en 2 ml de THF anh., 0.12 g (0.15 mmoles) de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.61 g (4.4 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0.86 g (3.7 mmoles) de Ag<sub>2</sub>O. Se cierra el tubo y se protege de la luz. Se agita a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtra a través de una capa de Celite y se lava con abundante éter etílico. Se evapora el disolvente y al residuo resultante se le adiciona pentano y se lava con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrae con pentano y la fase orgánica resultante se lava con solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel, eluyendo con pentano. Se obtienen 0.026 g (10%) del comp. **52** por CG ya que eluye junto con los productos **XXII** y **XXIV**.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 5.43-5.27 (sc, 2H,  $\underline{\text{H}}\text{C}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ); 2.03 (m, 4H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{-C}=\text{,}=\text{C-}\underline{\text{CH}}_2$ ); 1.27 (sa, 12H,  $\underline{\text{CH}}_2$ ); 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 6H,  $\underline{\text{CH}}_3$ ) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 132.4 (C=); 128.3 (=C); 31.9 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 30.5 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 29.8 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 29.7 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 29.5 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 27.2 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{-C}=\text{}$ ); 23.2 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$ ); 20.1 (=C- $\underline{\text{CH}}_2$ ); 14.1 (2 $\underline{\text{CH}}_3$ ) ppm.

## 4.6 Síntesis de análogos de la feromona

### 4.6.1 Formiato de (Z)-3-dodecenilo (56)



En un balón provisto de refrigerante de reflujo se añaden 0.122 ml (3.2 mmoles) de ácido fórmico y 0.05 g (0.27 mmoles) del comp. **2** disueltos en 1 ml de CCl<sub>4</sub>. Se calienta a 60°C durante 22 h. Tras la desaparición total del producto de partida por CCF la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con hexano. La fase orgánica se lava sucesivamente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.052 g (90%).

IR (film)  $\nu$ : 2925, 2854, 1730, 1466, 1167 cm<sup>-1</sup>.

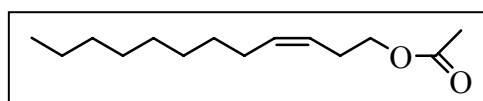
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 8.1 (s, 1H, O=C-H); 5.53 (m, 1H, HC=); 5.34 (m, 1H, =CH); 4.17 (dt, J= 6.9, J'= 0.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 2.42 (m, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 2.03 (c, J= 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 1.27 (sa, 12H, CH<sub>2</sub>); 0.88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 161.0 (C=O); 133.4 (-C=); 123.8 (=C-); 63.5 (CH<sub>2</sub>-O); 31.9 (CH<sub>2</sub>); 29.5 (CH<sub>2</sub>); 29.4 (CH<sub>2</sub>); 29.3 (2CH<sub>2</sub>); 27.3 (CH<sub>2</sub>-C=); 26.7 (=C-CH<sub>2</sub>); 22.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 14.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 166 (M<sup>+</sup> -HCOOH, 82), 138 (61), 124 (50), 123 (25), 110 (67), 109 (79), 97 (41), 96 (90), 95 (88), 83 (71), 82 (93), 81 (95), 80 (37), 79 (67), 70 (62), 69 (84), 68 (96), 67 (100), 66 (34), 65 (25), 57 (79), 56 (69), 55 (90), 54 (98), 53 (54), 43 (82).

Análisis Elemental (%):	C	H
Calculado para C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	73.61	11.31
Hallado	73.46	11.48

### 4.6.2 Acetato de (Z)-3-dodecenilo (53)



En un balón provisto de septum con aguja de  $\text{CaCl}_2$  anhidro se añaden en atmósfera inerte 0.024 ml (0.34 mmoles) de cloruro de acetilo y 0.05 g (0.27 mmoles) del comp. **2** disueltos en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se enfría el sistema hasta  $0-5^\circ\text{C}$  en baño de hielo /  $\text{NaCl}$ . A continuación se adicionan gota a gota 0.027 ml (0.34 mmoles) de piridina disueltos en 0.2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. Se deja agitando durante 1 h. La mezcla se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con  $\text{HCl}$  1N. Posteriormente se lava con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$ . Se obtienen 0.056 g (92%).

IR (film)  $\nu$ : 2925, 2861, 1742, 1594, 1455, 1237  $\text{cm}^{-1}$ .

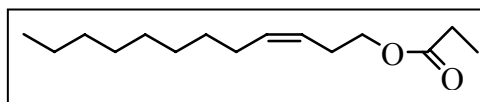
RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\delta$ : 5.50 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{C}=\text{C}}$ ); 5.33 (m, 1H,  $=\text{CH}$ ); 4.05 (t,  $J=7.05$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 2.37 (m, 2H,  $=\text{C-CH}_2$ ); 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ); 2.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ); 1.26 (sa, 12H,  $\text{CH}_2$ ); 0.88 (t,  $J=6.75$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz),  $\delta$ : 171.1 ( $\text{C=O}$ ); 133.0 ( $-\text{C}=\text{C}$ ); 124.2 ( $=\text{C}$ ); 63.9 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 31.9 ( $\text{CH}_2$ ); 29.6 ( $\text{CH}_2$ ); 29.5 ( $\text{CH}_2$ ); 29.3 ( $2\text{CH}_2$ ); 27.3 ( $\text{CH}_2\text{-C=}$ ); 26.8 ( $=\text{C-CH}_2$ ); 22.7 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 20.9 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ); 14.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

EM (Impacto electrónico)  $m/z$  (abund): 166 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$ , 74), 138 (66), 137 (20), 124 (55), 123 (27), 110 (64), 109 (72), 97 (45), 96 (84), 95 (81), 83 (65), 82 (87), 81 (88), 80 (34), 79 (51), 70 (40), 69 (72), 68 (89), 67 (88), 66 (27), 57 (67), 56 (48), 55 (77), 54 (92), 43 (100), 41 (79).

Análisis Elemental (%):	C	H
Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$	74.36	11.50
Hallado	74.50	11.55

#### 4.6.3 Propionato de (Z)-3-dodecenilo (57)



En un balón provisto de septum con aguja de  $\text{CaCl}_2$  anhidro se añaden en atmósfera inerte 0.03 ml (0.34 mmoles) de cloruro de propionilo y 0.05 g (0.27 mmoles) del comp. **2** disueltos en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se enfría el sistema hasta  $0-5^\circ\text{C}$  en baño de hielo /  $\text{NaCl}$ .

A continuación se adicionan gota a gota 0.027 ml (0.34 mmoles) de piridina en 0.2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Se deja agitando durante 1 h. Se sigue el mismo procedimiento descrito en 4.6.2 y se obtiene un producto que se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.055 g (85%).

IR (film)  $\nu$ : 2926, 2856, 1741, 1458, 1182 cm<sup>-1</sup>.

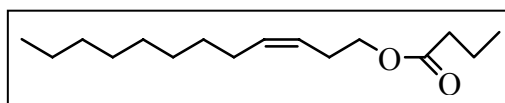
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 5.49 (m, 1H, HC=); 5.33 (m, 1H, =CH); 4.06 (t, J= 7.05 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 2.38 (m, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 2.31 (c, J= 7.5 Hz, 2H, OCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.02 (c, J= 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 1.26 (sa, 12H, CH<sub>2</sub>); 1.13 (t, J= 7.5 Hz, 3H, OCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.87 (t, J= 6.75 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 174.5 (C=O); 132.9 (-C=); 124.3 (=C-); 63.8 (CH<sub>2</sub>-O); 31.9 (CH<sub>2</sub>); 29.6 (CH<sub>2</sub>); 29.5 (CH<sub>2</sub>); 29.3 (2CH<sub>2</sub>); 27.6 (OCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 27.3 (CH<sub>2</sub>-C=); 26.8 (=C-CH<sub>2</sub>); 22.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 14.1 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 9.1 (OCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 166 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COOH, 78), 138 (71), 137 (27), 124 (67), 123 (37), 110 (72), 109 (78), 97 (59), 96 (85), 95 (84), 83 (69), 82 (90), 81 (90), 80 (47), 79 (61), 70 (47), 69 (77), 68 (89), 67 (90), 66 (36), 57 (100), 56 (59), 55 (81), 54 (95), 53 (43).

Análisis Elemental (%):	C	H
Calculado para C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	75.02	11.66
Hallado	75.18	11.63

#### 4.6.4 *n*-Butirato de (*Z*)-3-dodecenilo (58)



En un balón provisto de septum con aguja de CaCl<sub>2</sub> anhidro se añaden 0.036 ml (0.34 mmoles) de cloruro de *n*-butirilo 0.05 g (0.27 mmoles) del comp. **2** disueltos en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se enfría el sistema hasta 0-5°C en baño de hielo / NaCl. A continuación se adicionan gota a gota 0.027 ml (0.34 mmoles) de piridina disueltos en 0.2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Se deja agitando durante 1 h. Se sigue un procedimiento similar al descrito en 4.6.2 para obtener un producto que se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano / Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.069 g de una mezcla del producto deseado

**58** y anhídrido butírico en proporción 49:51. Esta mezcla se disuelve en 2 ml de THF y se adicionan 0.1 ml de HCl 2N. Se agita durante 1 h a t.a. Se evapora el THF y se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Luego se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna flash sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano / Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 0.033 g (48%).

IR (film)  $\nu$ : 2925, 2854, 1739, 1463, 1176 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz),  $\delta$ : 5.50 (m, 1H, HC=); 5.33 (m, 1H, =CH); 4.06 (t, J= 7.05 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 2.37 (m, 2H, =C-CH<sub>2</sub>); 2.27 (t, J= 7.35 Hz, 2H, OCCH<sub>2</sub>); 2.03 (c, J= 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 1.65 (m, 2H, OCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.26 (sa, 12H, CH<sub>2</sub>); 0.94 (t, J= 7.5 Hz, 3H, OCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.88 (t, J= 6.75 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz),  $\delta$ : 173.7 (C=O); 132.9 (-C=); 124.3 (=C-); 63.7 (CH<sub>2</sub>-O); 36.2 (OCCH<sub>2</sub>); 31.9 (CH<sub>2</sub>); 29.6 (CH<sub>2</sub>); 29.5 (CH<sub>2</sub>); 29.3 (2CH<sub>2</sub>); 27.3 (CH<sub>2</sub>-C=); 26.9 (=C-CH<sub>2</sub>); 22.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 18.4 (OCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 14.1 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 13.6 (OCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

EM (Impacto electrónico) m/z (abund): 166 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, 27), 138 (21), 110 (21), 109 (21), 96 (68), 95 (38), 83 (25), 82 (93), 81 (70), 71 (100), 69 (40), 68 (92), 67 (72), 55 (47), 54 (83).

Análisis Elemental (%):	C	H
Calculado para C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	75.61	11.80
Hallado	75.63	11.74





## **5. CONCLUSIONES**

## 5. CONCLUSIONES

1. Se ha preparado el (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**), alcohol precursor de la feromona sexual del gorgojo del boniato *Cylas formicarius elegantulus*, por diferentes procedimientos sintéticos. El primero de ellos, que involucró una reacción de Wittig del 3-hidroxiopropilentrifenilfosforano (**12**) con nonanal, condujo al alcohol esperado como mezcla estereomérica *Z/E* 38/62 y un rendimiento del 85%. Por otro lado, la reacción de metilentrifenilfosforano con óxido de etileno seguido de metalación “in situ” y reacción de Wittig con nonanal condujo en el mejor de los casos al alcohol **2** en un rendimiento del 66% con una estereoquímica *Z/E* 39/61. La adición de un equivalente de TMSCl sobre el 3-hidroxiopropilentrifenilfosforano (**12**) condujo a una mejor relación estereomérica (*Z/E* 64/36) pero a costa de un rendimiento inferior.
2. Se ha llevado a cabo la preparación de los éteres **15**, **16** y **17**, precursores del alcohol **2**, por reacciones de acoplamiento entre los correspondientes yoduros vinílicos **18**, **22** y **24** con un reactivo de Grignard en presencia de un catalizador de Pd. Se han optimizado las condiciones de reacción teniendo en cuenta que la misma no está descrita en la literatura para sustratos similares a los nuestros. La reacción es estereoespecífica dado que se obtuvieron los productos de acoplamiento con una pureza isomérica superior al 99% y los mejores rendimientos obtenidos fueron del orden del 50-55%. La adición de una sal de Zn para la formación “in situ” del correspondiente derivado organozíncico inhibió por completo la reacción de acoplamiento.
3. Se ha desarrollado un nuevo procedimiento de obtención de los citados éteres **15**, **16** y **17** por reacción de Suzuki entre los yoduros **18**, **22** y **24** y el ácido octilborónico (**43**) en presencia de un catalizador de Pd o Ni. Las mejores condiciones de reacción encontradas incluyen la utilización del yoduro **18** (1 equiv.), ácido octilborónico (15 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv.), Ag<sub>2</sub>O (2.5 equiv.) y como catalizador PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener el compuesto **15** en un 66% de rendimiento.

4. La esterificación del alcohol **2** para obtener la feromona **1** se ha llevado a cabo por dos métodos diferentes, esto es por reacción con cloruro de crotonilo y piridina y por reacción con crotonato de vinilo en presencia de una lipasa (CAL y CCL). Mientras el primero, de manera sorprendente, condujo a un rendimiento sólo moderado de la feromona, la esterificación en presencia de CCL resultó en la obtención del atrayente en un rendimiento excelente (87%). La feromona **1** se obtuvo con una elevada pureza estereomérica *Z,E* ya que no se detectó la presencia de ningún otro isómero, en especial *Z,Z* o *E,E*.
5. Se han sintetizado los ésteres análogos de la feromona **1**, el formiato **56**, acetato **53**, propionato **57** y butirato **58**, y se ha probado su actividad en electroantenograma así como la del alcohol **2** en comparación con la feromona **1**. Ninguno de los análogos resultó activo lo que indica que la función crotonato es indispensable para la actividad biológica. El alcohol **2** también resultó inactivo.
6. En ensayos realizados en EAG se ha comprobado que a medida que aumenta la dosis de feromona aumenta la despolarización producida por el estímulo químico sobre los receptores antenales de los machos. Los valores de respuesta obtenidos son buenos (0.15-0.65 mV) teniendo en cuenta las características de la antena y del insecto. Las antenas de las hembras no presentaron despolarización alguna a estímulos de la feromona lo que confirma la especificidad del atrayente sólo sobre los machos del gorgojo.
7. En el estudio de la composición feromonal de la plaga presente en Cuba, se ha detectado por EM la presencia de feromona (1.8 ng) en el análisis de volátiles de 90 hembras vírgenes por SPME.
8. Para estudiar el comportamiento del gorgojo frente a feromona sintética, se ha puesto a punto un bioensayo de laboratorio que utiliza un olfactómetro de doble elección. Así, se ha determinado que el período de máxima actividad de los machos frente a feromona está comprendido entre la 4ª y la 8ª h de la escotofase, siendo la concentración óptima de la feromona entre 10 y 1000 ng. No se encontraron

diferencias significativas en la respuesta de machos frente a la feromona sintética y comercial, obteniéndose en ambos casos una respuesta superior al 70%.

9. Se ha probado la actividad de diferentes formulaciones feromonales en campos infestados por el gorgojo del boniato en Cuba. Se ha establecido que el índice de capturas guarda una relación lineal con la pureza isomérica  $Z,E$  de la feromona **1**, y se han obtenido capturas similares a la feromona comercial cuando la pureza isomérica del producto sintético es igual o superior al 95% ( $Z,E / E,E \geq 95/5$ ). El isómero  $Z,Z$  no es sinérgico ni inhibidor del efecto atrayente de la feromona y el alcohol **2** “per se” es completamente inactivo.



## **6. BIBLIOGRAFÍA**

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Prestwich, G. D.; Blomquist, G. J. *Pheromone Biochemistry* 1st ed.; Academic Press Inc.: Orlando, Florida, 1987.
- (2) Morgan, E. D.; Mandava, N. B. *Handbook of Natural Pesticides*; Vol. IV; CRC Press: Boca Raton, Fla., 1988.
- (3) Jansson, R. K.; Raman, K. V. En *Sweet potato pest management. A global perspective*; Jansson, R. K., Raman, K. V., Eds.; Oxford & IBH Pub. Co.: Oxford, 1991, p 1-12.
- (4) Chalfant, R. B.; Jansson, R. K.; Seal, D. R.; Schalk, J. M. *Annu. Rev. Entomol.* **1990**, *35*, 157-180.
- (5) Sorensen, K. A. Proc. Sweetpotato Weevil Workshop; NC State Univ., Raleigh; 1984; 1-16.
- (6) Wolfe, G. W. En *Sweet potato pest management. A global perspective*; Jansson, R. K., Raman, K. V., Eds.; Oxford & IBH Pub. Co.: Oxford, 1991, p 13-43.
- (7) Jansson, R. K.; Lecrone, S. H.; Gaugler, R. R.; Smart, G. C. *J. Econ. Entomol.* **1990**, *83*, 1818-1826.
- (8) Ram, G. M.; Rao, B. K.; Thakur, S. S.; Rao, P. N. *Proc. Ind. Acad. Parasitol.* **1980**, *1*, 30-34.
- (9) Walker, J. R. *J. Econ. Entomol.* **1966**, *59*, 1206-1208.
- (10) Dawes, M. A.; Saini, R. S.; Mullen, M. A.; Brower, J. H.; Loretan, P. A. *J. Econ. Entomol.* **1987**, *80*, 142-146.
- (11) Rajukkanu, K.; Raguraj, R.; Muthuswamy, P.; Krishnamoorthy, K. K. *Curr. Sci.* **1976**, *45*, 35.
- (12) Sutherland, J. A. *Trop. Pest Manage.* **1986**, *32*, 304-315.
- (13) Talekar, N. S. En *Sweet potato pest management. A global perspective*; Jansson, R. K., Raman, K. V., Eds.; Oxford & IBH Pub. Co.: Oxford, 1991, p 139-156.
- (14) Yasuda, K. *Appl. Entomol. Zool.* **1995**, *30*, 31-36.
- (15) Son, K.-C.; Severson, R. F.; Arrendale, R. F.; Kays, S. J. *J. Agr. Food Chem.* **1990**, *38*, 134-137.
- (16) Heath, R. R.; Coffelt, J. A.; Sonnet, P. E.; Proshold, F. I.; Dueben, B.; Tumlinson, J. H. *J. Chem. Ecol.* **1986**, *12*, 1489-1503.
- (17) Coffelt, J. A.; Vick, K. W.; Sower, L. L.; Mc Clellan, W. T. *Environ. Entomol.* **1978**, *7*, 756-758.
- (18) Alcázar, J.; Cisneros, F.; Morales, A. "Large-scale implementation of IPM for sweetpotato weevil in Cuba: A collaborative effort," International Potato Center, Lima, Perú 1997.
- (19) Castiñeiras, A.; Cabrera, T.; Calderón, A.; Obregón, O. *Cienc. Téc. Agric.* **1984**, *7*, 67-74.
- (20) Castiñeiras, A.; Caballero, S.; Rego, G.; González, M. *Cienc. Técn. Agric.* **1982**, *5*, 103-109.
- (21) Heath, R. R.; Coffelt, J. A.; Proshold, F. I.; Sonnet, P. E.; Tumlinson, J. H. U.S. Pat.; US 4732756; 1988.
- (22) Lo, C.-C.; Hung, M.-D.; Liu, C.-J. *J. Chem. Ecol.* **1992**, *18*, 95-103.
- (23) Pawar, A. S.; Chattopadhyay, S.; Mamdapur, V. R. *Ind. J. Chem.* **1993**, *32B*, 463-464.



- (24) Mani, N. S.; Nair, M. S. *Ind. J. Chem.* **1993**, *32B*, 1151-1152.
- (25) Mani, N. S.; Nair, M. S. Indian Pat.; IN 180194; 1998.
- (26) Mithran, S.; Subbaraman, S. *Molecules* **1999**, *4*, 159-164  
<http://www.mdpi.org>.
- (27) Peppuy, A.; Robert, A.; Semon, E.; Ginies, C.; Lettere, M.; Bonnard, O.; Bordereau, C. *J. Insect Physiol.* **2001**, *47*, 445-453.
- (28) Ebata, T.; Mori, K. *Agric. Biol. Chem.* **1979**, *43*, 1567-1570.
- (29) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 217-226.
- (30) Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 790-792.
- (31) Coates, G. E.; Green, M. L. H.; Powell, P.; Wade, K. *Principios de Química Organometálica*; Editorial Reverté, S.A.: Barcelona, 1975.
- (32) Bestmann, H. J. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 771-788.
- (33) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1968**, *7*, 650.
- (34) Schlosser, M. *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 1-30.
- (35) Schlosser, M.; Schaub, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5821-5823.
- (36) Sreekumar, C.; Darst, K. P.; Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4260-4262.
- (37) Kozikowski, A. P.; Ishida, H.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3350-3352.
- (38) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Dulh-Emswiler, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2477-2480.
- (39) Gras, J.-L.; Chang, Y. K. W.; Guerin, A. *Synthesis* **1985**, *74*, 74-75.
- (40) Budzikiewicz, H.; Djerassi, C.; Williams, D. H. *Mass Spectrometry of Organic Compounds*. 1st ed.; Holden-Day Inc.: San Francisco, 1967.
- (41) Ramiandrasoa, F.; Descoins, C. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2703-2712.
- (42) Hoskovec, M.; Kalinová, B.; Konecný, K.; Koutek, B.; Vrkoc, J. *J. Chem. Ecol.* **1993**, *19*, 735-750.
- (43) Svatos, A.; Attygalle, A. B.; Jham, G. N.; Frighetto, R. T. S.; Vilela, E. F.; Saman, D.; Meinwald, J. *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22*, 787-800.
- (44) Auerbach, J.; Weinreb, S. M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1974**, 298-299.
- (45) Alexakis, A.; Duffault, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6243-6246.
- (46) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083-1090.
- (47) Ferrao, P.; Gries, G.; Wimalaratne, P. D. C.; Maier, C. T.; Gries, R.; Slessor, K. N.; Li, J. *J. Chem. Ecol.* **1998**, *24*, 2059-2078.
- (48) Zweifel, G.; Polston, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4068-4071.
- (49) Miller, C. E. *J. Chem. Ed.* **1965**, *42*, 254-259.
- (50) Fieser, M.; Fieser, L. *Reagents for Organic Synthesis*; Vol. 1; John Wiley & Sons: USA, 1967.
- (51) Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 475-486.
- (52) Bernady, K. F.; Floyd, M. B.; Poletto, J. F.; Weiss, M. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438-1447.
- (53) Hanessian, S.; Lavallee, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977.
- (54) Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39-C42.
- (55) Dang, H. P.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 191-194.
- (56) Negishi, E.; Valente, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298-3299.

- (57) Minato, A.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1257-1258.
- (58) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158-163.
- (59) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Izaki, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3493-3500.
- (60) Cross, G.; Vriesema, B. K.; Boven, G.; Kellogg, R. M.; Van Bolhuis, F. J. *Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 357-381.
- (61) Hayashi, T. En *Asymmetric reactions and processes in chemistry*; Eliel, E. L., Otsuka, S., Eds.; ACS Symposium Series: Washington D.C, 1982; Vol. 185, p 177-186.
- (62) Frisch, A. C.; Shaikh, N.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2002**, *41*, 4056-4059.
- (63) Chan, T. H.; Koumaglo, K. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 109-119.
- (64) Michelot, D. *Synthesis* **1983**, 130-134.
- (65) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- (66) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*; Hartcourt Brace Jovanovich: Orlando, Fl., 1985.
- (67) Vogel, A. I. *Practical Organic Chemistry* 3rd ed.; Longmans, Green & Co. Ltd: London, 1967.
- (68) Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.
- (69) Cert, A.; Moreda, W. *J. Chromatogr. A* **1998**, *823*, 291-297.
- (70) Gardette, M.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5887-5899.
- (71) Miyaura, N.; Suginome, H. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3271-3277.
- (72) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis*; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, UK, 1994.
- (73) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- (74) Soderquist, J. A.; Matos, K.; Rane, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401-2402.
- (75) Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 969-971.
- (76) Bellina, F.; Anselmi, C.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3851-3854.
- (77) Falck, J. R.; Kumar, P. S.; Reddy, Y. K.; Zou, G.; Capdevila, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7211-7212.
- (78) Zou, G.; Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7213-7215.
- (79) Charette, A. B.; Lebel, H. *Organic Syntheses*; Vol. 10; John Wiley & Sons: New York, 1999.
- (80) Brown, H. C.; Bhat, N. G.; Somayaji, V. *Organometallics* **1983**, *2*, 1311-1316.
- (81) Wallace, D. J.; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6987-6990.
- (82) Chen, H.; Deng, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4444-4446.
- (83) Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry* 2nd ed.; Elsevier: Amsterdam, 1988.
- (84) Montierth, J. M.; DeMario, D. R.; Kurth, M. J.; Schore, N. E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11741-11748.
- (85) Corey, E. J.; Niwa, H.; Knolle, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1942-1943.
- (86) Armesto, N.; Ferrero, M.; Fernández, S.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4978-4981.
- (87) Tricand De la Goutte, J.; Khan, J. A.; Vulfson, E. N. *Biotechnol. Bioeng.* **2001**, *75*, 93-99.

- (88) Ensley, H. E.; Buescher, R. R.; Lee, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 404-408.
- (89) Izzo, I.; De Caro, S.; De Riccardis, F.; Spinella, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3975-3978.
- (90) Stille, J. K.; Simpson, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2138-2152.
- (91) Camps, F.; Fabriàs, G.; Gasol, V.; Guerrero, A.; Hernández, R.; Montoya, R. *J. Chem. Ecol.* **1988**, *14*, 1331-1346.
- (92) Reinhard, H. J. *Texas Agric. Exp. St. Bull.* **1923**, *308*, 1-99.
- (93) Rajamma, P. *Biology and Bionomics of Sweetpotato Weevil Cylas formicarius Fabr.* Muzaffarnagar, India, 1983.
- (94) Mullen, M. A. *Ann. Entomol. Soc. Am.* **1981**, *74*, 478-481.
- (95) Hua, H. T. *Malay. Agric. J.* **1970**, *47*, 437-452.
- (96) Malosse, C.; Ramirez-Lucas, P.; Rochat, D.; Morin, J. *J. High Res. Chrom.* **1995**, *18*, 669-670.
- (97) Norin, T. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 607-612.
- (98) Sledge, M. F.; Moneti, G.; Pieraccini, G.; Turillazzi, S. *J. Chromatogr. A* **2000**, *873*, 73-77.
- (99) Cossé, A. A.; Bartelt, R. J.; Weaver, D. K.; Zilkowski, B. W. *J. Chem. Ecol.* **2002**, *28*, 407-423.
- (100) Jones, G. R.; Oldham, N. J. *J. Chromatogr. A* **1999**, *843*, 199-236.
- (101) Hansson, B. S. *Experientia* **1995**, *51*, 1003-1027.
- (102) Guerrero, A.; Murgó, R.; Martorell, X. *Physiol. Entomol.* **1986**, *11*, 273-277.
- (103) Schneider, R. A. *Zeit. Vergl. Phys.* **1957**, *40*, 8-41.
- (104) Roelofs, W. L. *Techniques in Pheromone Research*; Springer-Verlag: New York, 1984.
- (105) Malo, E.; Renou, M.; Guerrero, A. *Talanta* **2000**, *52*, 525-532.
- (106) Lucas, P.; Renou, M. *Pestic. Biochem. Phys.* **1992**, *43*, 103-115.
- (107) Prestwich, G. D.; Streinz, L. *J. Chem. Ecol.* **1988**, *14*, 1003-1021.
- (108) Parrilla, A.; Guerrero, A. *Chem. Senses* **1994**, *19*, 1-10.
- (109) Berger, R. S.; Estes, P. M. *Ann. Ent. Soc. Am.* **1987**, *16*, 1130-1134.
- (110) Arn, H.; Stadler, E.; Rausher, S. *Z. Naturforsch.* **1975**, *30C*, 722-725.
- (111) Cork, A.; Beever, P. S.; Gough, A. J. E.; Hall, D. R. In *Chromatography and isolation of insect hormones and pheromones*; McCaffery, A. R., Wilson, I. D., Eds.; Plenum Press: New York, 1990, p 271-299.
- (112) Leal, W. S.; Mochizuki, F.; Wakamura, S.; Yasuda, T. *Appl. Entomol. Zool.* **1992**, *27*, 289-291.
- (113) Leal, W. S.; Shi, X.; Liang, D.; Schal, C.; Meinwald, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 1033-1037.
- (114) Cossé, A. A.; Todd, J. L.; Millar, J. G.; Martínez, L. A.; Baker, T. C. *J. Chem. Ecol.* **1995**, *21*, 1823-1836.
- (115) Hare, J. D. *Bioassay Methods with Terrestrial Invertebrates*; Vol. 2; Chapman & Hall: Norwell, 1998.
- (116) Nottingham, S. F.; Ki-Cheol, S.; Severson, R. F.; Arrendale, R. F.; Kays, S. *J. J. Chem. Ecol.* **1989**, *15*, 1095-1106.
- (117) Nottingham, S. F.; Son, K. C.; Wilson, D. D.; Severson, R. F.; Kays, S. J. *Entomol. Exp. Appl.* **1988**, *48*, 157-163.
- (118) Nottingham, S. F.; Son, K. C.; Wilson, D. D.; Severson, R. F.; Kays, S. J. *J. Chem. Ecol.* **1989**, *15*, 895-903.

- (119) Vet, L. E. M.; Van Lenteren, J. C.; Heymans, M.; Meelis, E. *Physiol. Entomol.* **1983**, *8*, 97-106.
- (120) Reddy, G. V. P.; Furlong, M. J.; Pell, J. K.; Poppy, G. M. *J. Invert. Pathol.* **1998**, *72*, 167-169.
- (121) Jansson, R. K.; Heath, R. R.; Coffelt, J. A. *Environ. Entomol.* **1989**, *18*, 691-697.
- (122) Jansson, R. K.; Mason, L. J.; Heath, R. R.; Sorensen, K. A.; Hammond, A. M.; Robinson, J. V. *J. Econ. Entomol.* **1992**, *85*, 416-423.
- (123) Proshold, F. I.; Gonzalez, J. L.; Asencio, C.; Heath, R. R. *J. Econ. Entomol.* **1986**, *79*, 641-647.
- (124) Jansson, R. K.; Proshold, F. I.; Mason, L. J.; Heath, R. R.; Lecrone, S. H. *Trop. Pest Manage.* **1990**, *36*, 263-269.
- (125) Mason, L. J.; Jansson, R. K.; Heath, R. R. *J. Chem. Ecol.* **1990**, *16*, 2493-2502.
- (126) Jansson, R. K.; Mason, L. M.; Heath, R. R.; Lecrone, S. H.; Forey, D. E. *J. Econ. Entomol.* **1993**, *86*, 1109-1115.
- (127) Jansson, R. K.; Mason, L. J.; Heath, R. R.; Sorensen, K. A.; Hammond, A. M.; Robinson, J. V. *Trop. Pest Manage.* **1992**, *38*, 196-200.
- (128) Pillai, K. S.; Rajamma, P.; Palaniswami, M. S. *Int. J. Pest Manage.* **1993**, *39*, 84-89.
- (129) Alvarez, P.; Escarramán, V.; Gómez, E.; Villar, A.; Jiménez, R.; Ortiz, O.; Alcázar, J.; Palacios, M. En *Case studies of the economic impact of CIP-related technologies.*; Walker, T. S., Crissman, C. C., Eds.; International Potato Center: Lima. Perú. 1996, p 83-94.
- (130) Braun, A. R.; Van de Fliert, E. *Int. J. Pest Manage.* **1999**, *45*, 101-110.
- (131) Hwang, J.; Hung, C. *Chin. J. Entomol.* **1991**, *11*, 140-146.
- (132) Yasuda, K.; Eto, N.; Ino, M.; Hongo, T. Jpn. Kokai Tokkyo Koho; JP 2001072506; 2001.
- (133) Einhorn, J.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4124-4126.
- (134) Overman, L. E.; Lesuisse, D.; Hashimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5373-5379.
- (135) Blanchette, M. A.; Malamas, M. S.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2817-2825.
- (136) Hutzinger, M. W.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4595-4601.
- (137) Kohn, H.; Bean, M. B.; von Rohrscheidt, C.; Willcott, M. R. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3195-3201.
- (138) Carvalho, J. F.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1251-1258.
- (139) Bick, S.; Zimmermann, S.; Meuer, H.; Sheldrick, W. S.; Welzel, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2457-2468.
- (140) Camps, F.; Coll, J.; Guerrero, A.; Guitart, J.; Riba, M. *Chem. Lett.* **1982**, 715-718.
- (141) Sellier, G.; Wojtokowiak, B. *Compt. Rend. Acad. Sci. Ser. C* **1966**, *263*, 1273.
- (142) Ucciani, E.; Piantoni, R. *Chem. Phys. Lipids* **1968**, *2*, 256-272.