



**UNIVERSIDAD PUBLICA DE NAVARRA
NAFARROAKO UNIBERTSITATE PUBLIKOA**

***ESTUDIOS EN LA SINTESIS ESTEREOSELECTIVA
DE FEROMONAS:
DOMINICALURE. SITOFILATO. ESTEGOBIOL***

**JESUS RAZKIN LIZARRAGA
PAMPLONA-IRUÑA, 1997**



**UNIVERSIDAD PUBLICA DE NAVARRA
NAFARROAKO UNIBERTSITATE PUBLIKOA**

***ESTUDIOS EN LA SINTESIS ESTEREOSELECTIVA
DE FEROMONAS:
DOMINICALURE. SITOFILATO. ESTEGOBIOL***

**JESUS RAZKIN LIZARRAGA
PAMPLONA-IRUÑA, 1997**

**AUTORIZACION DE LOS DIRECTORES DE TESIS
PARA SU PRESENTACION**

Los Doctores PILAR GIL RUIZ y ALBERTO GONZALEZ GUERRERO como Directores de la Tesis Doctoral:

ESTUDIOS EN LA SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE FEROMONAS: DOMINICALURE.
SITOFILATO. ESTEGOBIOL

realizada en el Departamento de Química Aplicada de la Universidad Pública de Navarra por el Doctorando D. JESUS RAZKIN LIZARRAGA, autorizan la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Pamplona, a 6 de Junio de 1997

LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Fdo.: Pilar Gil

Fdo.: Alberto González

CONFORMIDAD DEL DEPARTAMENTO

El Departamento de Química Aplicada de la Universidad Pública de Navarra, en reunión del día 11 de Junio de 1997, ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de lectura de la Tesis Doctoral titulada:

ESTUDIOS EN LA SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE FEROMONAS: DOMINICALURE.
SITOFILATO. ESTEGOBIOL

dirigida por los Doctores PILAR GIL RUIZ y ALBERTO GONZALEZ GUERRERO y presentada por D.
JESUS RAZKIN LIZARRAGA ante este Departamento.

En Pamplona, a 11 de Junio de 1997

Vº Bº EL DIRECTOR
DEL DEPARTAMENTO

EL SECRETARIO
DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: Ana Casp Vanadocha

Fdo.: Luis M^º Gandía Pascual

**ACTA DE GRADO DE DOCTOR
ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL**

DOCTORANDO: JESUS RAZKIN LIZARRAGA

TITULO DE LA TESIS: ESTUDIOS EN LA SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE FEROMONAS:
DOMINICALURE. SITOFILATO. ESTEGOBIOL

El tribunal, nombrado por el Excmo. y Mgfco. Sr. Rector para calificar la Tesis Doctoral arriba indicada y constituido en el día de la fecha por los miembros que suscriben la presente Acta, una vez efectuada la defensa por el doctorando y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por la calificación de:

En Pamplona, a de julio de 1997

El Presidente,

El Secretario,

Fdo.:

Fdo.:

Vocal 1º,

Vocal 2º,

Vocal 3º,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

El Doctorando,

Fdo.: Jesús Razkin Lizarraga

Este trabajo ha supuesto el inicio de una nueva línea de investigación en el Departamento de Química Aplicada de la Universidad Pública de Navarra, sobre síntesis asimétrica aplicada a la obtención de feromonas ópticamente activas.

Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de la presente Tesis Doctoral han dado lugar a las siguientes publicaciones:

*"Stereoselective synthesis of Dominicalure 1 and 2: components of aggregation pheromone from male lesser grain borer *Rhyzopertha dominica* (F.)"*

Jesús Razkin, Pilar Gil y Alberto Gonzalez; *Journal of Chemical Ecology*, 22(4), 673-680, (1996)

"Stereoselective synthesis of Sitophilate and Sitophilure"

Jesús Razkin, Alberto Gonzalez y Pilar Gil; *Tetrahedron: Asymmetry*, 7(12), 3479-3484, (1996)

El trabajo descrito en la presente Memoria ha sido realizado durante el período 1992-1997 en el Departamento de Química Aplicada de la Universidad Pública de Navarra, bajo la dirección de los Doctores Pilar Gil Ruiz y Alberto González Guerrero, a quienes expreso mi agradecimiento.

Asimismo, agradezco a todos los compañeros del Departamento de Química Aplicada, que de una u otra manera han contribuido a la realización de este trabajo. Agradecimiento especial a Jesús García y Zuberoa González.

Agradezco también a mi familia y a Marisol, por la ayuda y apoyo prestados en todo momento.

Aitta, arreba eta anaiei
Eta Eguzkiri

***ESTUDIOS EN LA SINTESIS ESTEREOSELECTIVA
DE FEROMONAS:
DOMINICALURE. SITOFILATO. ESTEGOBIOL***

INDICE GENERAL

ABREVIATURAS	I
ILUSTRACIONES	II
INTRODUCCION	3
CAPITULO 1. SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE DOMINICALURE-1, DOMINICALURE-2 Y TRUNC-CALL-1	
1.1. Introducción	17
1.2. Antecedentes	21
1.3. Planteamiento	23
1.4. Preparación de los ácidos , -insaturados	25
1.5. Preparación del alcohol quiral	38
1.6. Obtención de las feromonas	56
CAPITULO 2. SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE SITOFILATO Y SITOFILURE	
2.1. Introducción	63
2.2. Síntesis de Sitofilato	68
2.3. Síntesis de Sitofilure	87
CAPITULO 3. SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE ESTEGOBIOL, ESTEOBINONA, SERRICOROLA Y SERRICORONA	
3.1. Introducción	99
3.2. Antecedentes	104
3.3. Planteamiento de la síntesis	106
3.4. Preparación del sintón A	108
3.5. Preparación del sintón B	112
3.6. Preparación del sintón C	117
3.7. Obtención de las feromonas	125

PARTE EXPERIMENTAL	
Generalidades	135
Parte experimental 1	
Preparación de los ácidos , -insaturados	139
Preparación del alcohol quiral	148
Preparación de las feromonas	155
Parte experimental 2	
Preparación de sitofilato	161
Preparación de sitofilure	171
Parte experimental 3	
Preparación del sintón A	177
Preparación del sintón B	186
Preparación del sintón C	194
Obtención de las feromonas	202
ESPECTROS	211
CONCLUSIONES	239
BIBLIOGRAFIA	243

ABREVIATURAS

Ar	Arilo
atm	atmósferas
BINAL-H	Hidruro de aluminio, litio y 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
n-Bu	n-Butilo
c	concentración
°C	Grado centígrado
CCF	Cromatografía en capa fina
CG	Cromatografía de gases
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DC	Dicroísmo circular
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DHP	Dihidropirano
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNB	Dinitrobenzoílo
ed	Exceso diastereomérico
ee	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masas
Et	Etilo
Fig.	Figura
g	gramo
h	Hora
HMPA	Hexametilfosforotriamida
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IR	Espectroscopía de infrarrojo
LAH	Hidruro de aluminio y litio
LDA	Diisopropilamida de litio

Lit.	Literatura
Me	Metilo
ml	mililitro
mmol	milimol
min	minutos
MTPA	Acido -metoxi- -trifluorometilfenilacético
pág.	Página
PCC	Clorocromato de piridinio
p.e.	Punto de ebullición
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PPL	Lipasa pancreática porcina
PPTS	p-Toluensulfonato de piridinio
iPr	Isopropilo
Py	piridina
Rto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S/C	Sustrato /catalizador
T (temp.)	Temperatura
TBDMS	terc-Butildimetilsililo
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidín-1-oxilo
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropiranilo
TMEDA	N,N,N',N'-Tetrametiletildiamina
TMS	tetrametilsilano
tr	Tiempo de retención

ILUSTRACIONES

Las ilustraciones que aparecen en la presente memoria son reproducciones obtenidas mediante escaner (salvo las figuras 3 y 5) en los servicios informáticos de la UPNA, y han sido tomadas de las siguientes fuentes:

Fig. 1 (pág. 18): Harde K.W. y Severa F.; "Guía de campo de los coleópteros de Europa", p. 208, Ediciones Omega S.A. (1984)

Fig. 2 (pág. 19): Harde K.W. y Severa F.; "Guía de campo de los coleópteros de Europa", p. 208, Ediciones Omega S.A. (1984)

Fig. 3 (pág. 20): Ramírez Genel M.; "Almacenamiento y conservación de granos y semillas", p. 175, Compañía Editorial Continental S.A. (1966)

Fig. 4 (pág. 64): Zahradnik J.; "Guía de los coleópteros de España y Europa", p. 63, Ediciones Omega S.A. (1990)

Fig. 5 (pág. 65): Ramírez Genel M.; "Almacenamiento y conservación de granos y semillas", p. 119, Compañía Editorial Continental S.A. (1966)

Fig. 6 (pág. 66): Harde K.W. y Severa F.; "Guía de campo de los coleópteros de Europa", p. 302, Ediciones Omega S.A. (1984)

Fig. 7 (pág. 100): Zahradnik J.; "Guía de los coleópteros de España y Europa", p. 29, Ediciones Omega S.A. (1990)

Fig. 8 (pág. 101): Zahradnik J.; "Guía de los coleópteros de España y Europa", p. 29, Ediciones Omega S.A. (1990)

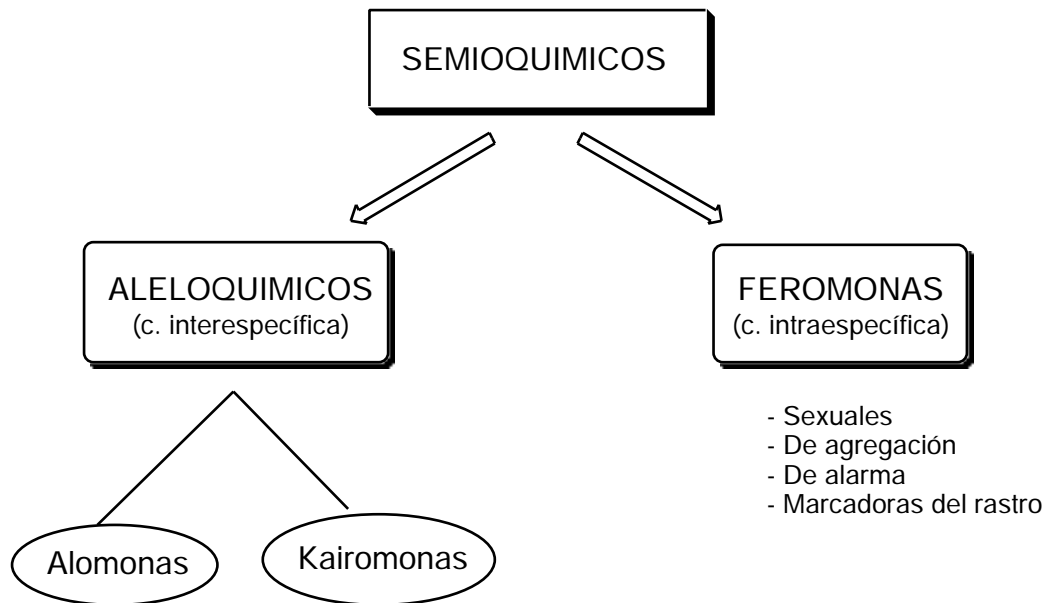
Fig. 9 (pág. 102): Zahradnik J.; "Guía de los coleópteros de España y Europa", p. 5, Ediciones Omega S.A. (1990)

INTRODUCCION

La protección de los cultivos constituye, hoy en día, uno de los aspectos fundamentales en la agricultura y va adquiriendo cada vez mayor importancia debido a la tendencia al cultivo especializado en grandes extensiones, lo que supone una invitación a los insectos para su desarrollo en proporciones epidemiológicas. Dicha protección requiere tomar medidas especiales para controlar las plagas en los cultivos, lo que implica la posibilidad de efectos colaterales desfavorables en organismos que no son objetivo del tratamiento y en el medio ambiente. Así, el empleo masivo de insecticidas químicos conlleva problemas de todos conocidos, como baja selectividad, elevada toxicidad, difícil biodegradabilidad, problemas de acumulación etc. Algunos de estos productos, incluso, en los que el progresivo incremento de su uso debido a la resistencia desarrollada en los insectos objetivo y a la destrucción de su control natural, son actualmente no solo ineficaces sino contraproducentes.

En este sentido, la moderna industria agroquímica, así como los centros de investigación públicos, están estudiando de una manera interdisciplinar, la optimización de nuevas estrategias para combatir las plagas, buscando una reducción de la cantidad de insecticida a utilizar, un aumento de la selectividad y un mínimo deterioro ecológico. En este contexto se sitúa la investigación y desarrollo de la utilización de feromonas.

Los organismos son capaces de comunicarse entre ellos por medio de **semioquímicos** (del griego *semion*, marca o señal), que se definen como sustancias químicas que llevan mensajes entre miembros de la misma o diferente especie [1]. Se dividen, a su vez, en aleloquímicos (comunicación interespecífica) y feromonas (comunicación intraespecífica). Dentro de los aleloquímicos se distinguen las alomonas (que favorecen al emisor del mensaje) y las kairomonas (que favorecen al receptor).



Las **feromonas** (del griego *pherein*, transferir y *homon*, excitar) constituyen un tipo de semioquímicos. Se definen como sustancias químicas emitidas por un individuo y que desencadenan una modificación en el comportamiento o la fisiología de otro individuo de la misma especie que las recibe [2]. Constituyen, por tanto, un medio de comunicación entre individuos de la misma especie (comunicación intraespecífica). Este aspecto ha sido estudiado sobre todo en insectos, particularmente en insectos sociales (hormigas, abejas, etc.) y en los de importancia económica, fundamentalmente en lepidópteros y escarabajos escoltidos.

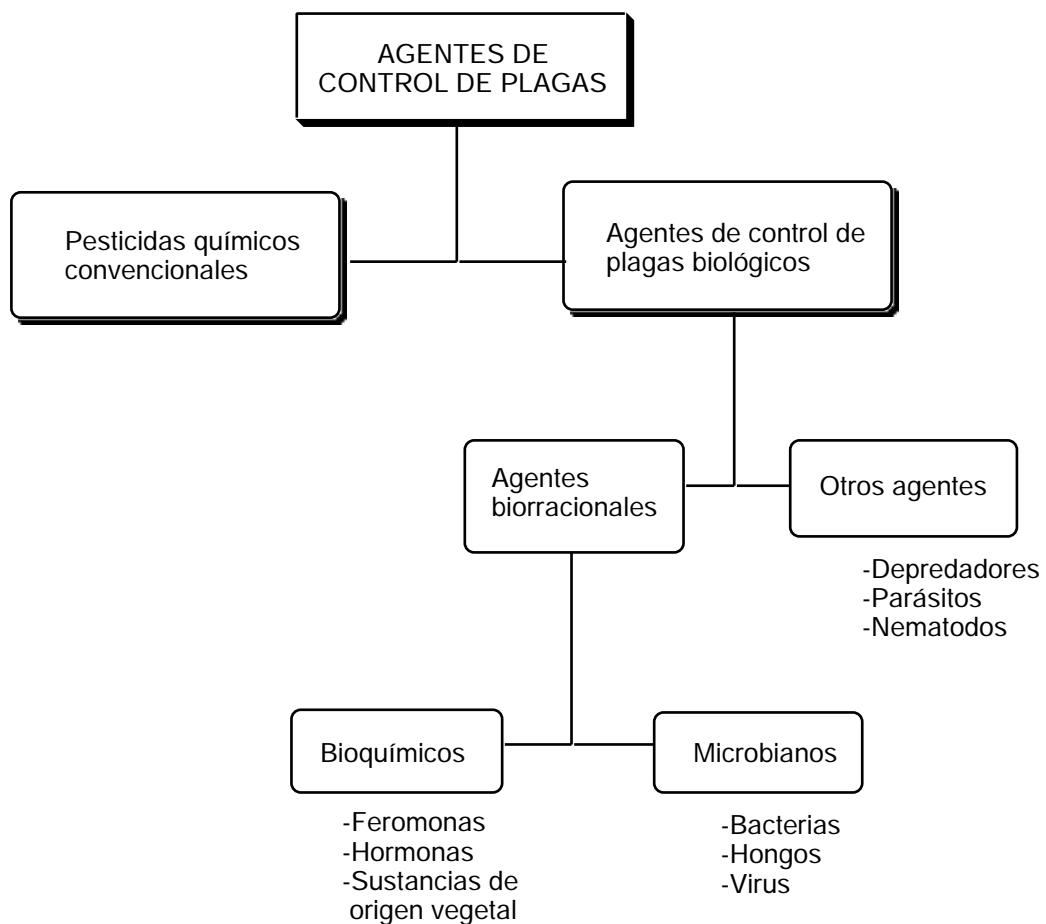
Dentro de las feromonas destacan los siguientes tipos:

- feromonas sexuales, que determinan el comportamiento de búsqueda previo y el acoplamiento
- feromonas de agregación, que intervienen en el comportamiento gregario o de agrupación de los individuos
- feromonas de alarma, que alertan sobre los peligros
- feromonas marcadoras del rastro (hormigas)

Butenandt [3], con el descubrimiento, aislamiento e identificación química del bombycol (un alcohol olefínico acquiral) como la feromona sexual de la mariposa del gusano de seda, *Bombyx mori*, marcó, en 1959, el inicio de una nueva era en la química y biología de los insectos. El conocimiento sobre el comportamiento, fisiología y bioquímica de los sistemas de comunicación en los insectos, se ha incrementado de una manera extraordinaria en

los últimos años [4,5]. En la década de los setenta, se habían identificado las feromonas de unos 200 insectos, mientras que a finales de los ochenta la cifra se elevaba a mil [6].

Las feromonas son tan fundamentales para la supervivencia de las especies de insectos, que se han convertido en una útil herramienta del control integrado de plagas, ya que su uso puede aumentar considerablemente la efectividad de las estrategias del control de plagas y reducir el impacto de productos químicos tóxicos en el medio ambiente. Como se ve en el siguiente esquema de clasificación de los diferentes agentes de control de plagas, las feromonas se consideran “agentes biorracionales” [7]:



El interés en la utilización de las feromonas estriba en la posibilidad de controlar plagas de insectos por medio de las mismas moléculas emitidas por ellos, para modificar su comportamiento y hacerlo sin dañar el

medio ambiente, ya que son productos naturales con una elevada especificidad para una especie determinada y que actúan a concentraciones bajísimas: desde varios cientos de moléculas hasta unos cuantos microgramos. En la práctica, éstas pueden ser utilizadas fundamentalmente de tres formas:

a) Detección y seguimiento

Consiste en colocar trampas cebadas con cápsulas impregnadas con feromonas para capturar machos que se censan regularmente. Esto permite un inmediato aviso sobre la actividad de los insectos y sobre la extensión de la plaga. Normalmente los agricultores son así alertados y el tratamiento con insecticidas no se efectuará mas que a partir de una cierta cantidad umbral, lo que permite una aplicación prudente evitando el uso innecesario de pesticidas.

b) Captura masiva

Los insectos son atraídos por medio de feromonas a unas trampas especiales, donde contactan con compuestos tóxicos o microorganismos que causan su muerte. Dichos insectos pueden incluso transmitir posteriormente el compuesto tóxico a otros individuos. Posiblemente el mayor programa de trapeo masivo es el utilizado contra el escarabajo de la corteza de picea (abeto rojo), *Ips typographus*, en Noruega y Suiza, que implica la utilización de millones de trampas [8]. Otro ejemplo significativo lo constituye el pityolure, feromona sexual de la procesionaria del pino, *Thaumetopoea pityocampa*, identificada y sintetizada en 1981 por Camps, Guerrero y colaboradores, y utilizada actualmente como método de control. Esto representa por primera vez la utilización masiva de trampas con feromona para el control de una plaga importante en nuestro país [9].

c) Método de confusión

Consiste en distribuir gran cantidad de pequeñas dosis de feromona sintética (capilares) entre la cosecha, con el fin de desorientar a los machos para que no sean capaces de localizar a las hembras, dificultando así los procesos de búsqueda de pareja o de agregación, con lo que se impiden gran cantidad de acoplamientos. Este método se ha utilizado para el control de *Pectinophora gossypiella* en el cultivo de algodón en Egipto y en Estados Unidos [8].

El uso de trampas con feromonas como una alternativa a los métodos convencionales de detección e inspección de plagas ha aumentado notablemente en los últimos años, lo que se explica por un mayor desarrollo y disponibilidad comercial de feromonas, la necesidad de una detección precoz de los insectos, por los problemas de resistencia a los insecticidas y el aumento de restricciones para los pesticidas [10]. Actualmente, los procesos de detección, alerta y vigilancia con feromonas suponen una práctica muy extendida contra un gran número de plagas de insectos, constituyendo una de las piezas básicas del control integrado de plagas. Las trampas cebadas con feromona son seguras, fáciles de utilizar y muy eficaces en la detección. Así, muchas veces, la presencia de insectos es determinada antes de que las inspecciones visuales los detecten, lo que resulta muy útil para casos

como los escarabajos barrenadores de los cereales o los gorgojos de los productos almacenados, que pasan la mayor parte del tiempo dentro de los granos o en profundas fisuras en la madera. Dicha utilización implica un considerable ahorro debido a que la precoz detección permite tomar medidas correctivas antes de que se produzca una pérdida sustancial, y permite que dicho tratamiento se aplique en su justa medida. Por otra parte, se ahorra tiempo y dinero, ya que las trampas funcionan continuamente, reduciendo la necesidad de inspecciones manuales.

Aunque las trampas usadas para detección y alerta se han desarrollado mucho más rápidamente que las aplicadas al control o supresión de población, existen gran cantidad de buenos resultados en experimentos de trapeo masivo y confusión a gran escala, como se ha mencionado anteriormente.

A pesar de todo, el desarrollo y la aplicación práctica de los compuesto químicos modificadores del comportamiento, no es sencilla, y el progreso en la utilización de las feromonas está siendo menos rápido de lo que se supuso en un principio, debido fundamentalmente a su alto precio y los complicados procedimientos de registro y regulación. Con todo, el número de insectos para los que ya se dispone de feromonas sintéticas comerciales ha aumentado considerablemente en la última década y hay cada vez más compañías dedicadas a la investigación y producción de feromonas y todo lo que conlleva su utilización [10].

De las que más datos se dispone y las más aplicadas en la práctica son las feromonas sexuales de los lepidópteros.

En este sentido, nuestro trabajo pretende ser una aportación a la investigación en el campo de las feromonas.

OBJETIVOS

Con estos antecedentes, optamos por estudiar la obtención de feromonas de insectos que constituyen plagas de gran importancia económica, como son tres familias de coleópteros que se alimentan de productos almacenados: Bostríquidos, Curculiónidos y Anóbidos. Todos estos insectos constituyen plagas de distribución mundial que atacan los granos de cereal y otros productos almacenados y se consideran causantes de un 5-10% de pérdidas para agricultores, almacenes comerciales, industrias de procesado y consumidores.

La función de las feromonas en los insectos de los productos almacenados, sigue dos modelos generales. Son feromonas sexuales para el caso de insectos adultos de vida corta, mientras que son feromonas de agregación para los adultos de vida larga. Así, los escarabajos anóbidos se basan en la feromona sexual producida por la hembra para su comunicación, mientras que curculiónidos o bostríquidos como los gorgojos del grano, barrenadores del grano y escarabajos de la harina y del grano (de vida más larga), se basan en las feromonas de agregación producidas por el macho [10].

En la práctica, las feromonas de agregación son especialmente útiles ya que tanto los machos como las hembras responden a ellas, mientras que las feromonas sexuales atraen solo al sexo opuesto. Concretamente, las trampas-sonda de feromona para el caso de *Rhyzopertha dominica* (bostríquido), han resultado 2.6 veces más eficaces para detectar la infestación que la tradicional toma de muestras de trigo, mientras que en el caso del escarabajo cigarrero (anóbido), dichas trampas dieron mejores resultados que las tradicionales trampas de luz. Con especies *Sitophilus* (curculiónidos), un seguimiento efectivo [11] y económicamente eficaz puede ser llevado a cabo vigilando la población de la plaga con trampas cebadas con feromonas.

Por lo que respecta a la naturaleza química de las feromonas y a su síntesis, cabe señalar que las feromonas de lepidópteros presentan, en general, estructuras sencillas: hidrocarburos insaturados con alguna función éster o alcohol, mientras que la mayor parte de las feromonas de coleópteros son compuestos ópticamente activos con varios estereocentros.

Como determinó Mori [12] en sus estudios de síntesis de feromonas ópticamente activas, aunque la relación entre la estereoquímica y la actividad de las feromonas es bastante complicada, se ha comprobado que la quiralidad juega un importante papel en la comunicación de los insectos. En la mayor parte de los casos en que la molécula activa contiene uno o más centros estereogénicos, la actividad biológica deseada está en gran medida relacionada con un determinado estereoisómero. Así, en la mayoría de las feromonas sólo un enantiómero es biológicamente activo. En otros casos, la forma inactiva inhibe completamente la acción de la feromona. Puede suceder que se necesiten los dos enantiómeros para que la feromona sea activa, mientras que en otros casos un enantiómero es activo para los machos y su antípoda para las hembras.

De lo anteriormente señalado se deduce que la síntesis de dichas feromonas debe plantearse de forma que se obtengan compuestos estereoisoméricamente puros, por la importancia que ello tiene en su posterior utilización y en la disminución del impacto ambiental. No sólo por la diferencia en su bioactividad, sino por el riesgo de posibles efectos colaterales debido a diferencias en su absorción, transporte, comportamiento metabólico, eliminación, biodegradabilidad, propiedades toxicológicas o efectos secundarios a largo plazo. Por otra parte, el desarrollo y utilización de compuestos enantioméricamente puros supone, respecto a la utilización de la mezcla racémica o de diastereómeros, otras ventajas como son la necesidad de utilizar menores cantidades tanto de producto final como de materia prima y como consecuencia el abaratamiento en los costes de producción (no se sintetiza compuesto inactivo), transporte y almacenamiento [13].

Por lo tanto, la preparación de feromonas ópticamente activas, como es nuestro caso, requiere un método para obtener compuestos enantioméricamente puros, para lo cual se pueden utilizar básicamente las siguientes estrategias sintéticas [14]:

- a) Partir de sustratos naturales quirales

La gran cantidad de compuestos quirales presentes en la naturaleza supone una fuente de sustratos ópticamente activos, que, para que sean útiles en síntesis asimétrica, deben ser baratos y fácilmente accesibles en forma enantioméricamente pura. Los más utilizados son aminoácidos y aminoalcoholes, -hidroxiácidos, terpenos y carbohidratos.

Estos precursores quirales naturales pueden modificarse en su estructura para llegar al compuesto quiral deseado, siempre que se evite cuidadosamente la racemización en el curso de la síntesis.

b) Resolución

Constituye el método clásico de obtención de productos enantioméricamente puros. Así, por reacción de una mezcla racémica con un compuesto enantioméricamente puro se obtienen dos diastereómeros que pueden ser separados por recristalización o cromatografía, para posteriormente ser tratados por separado para liberar los dos enantiómeros.

La resolución cinética, muy relacionada, implica la reacción de un compuesto quiral racémico con un reactivo quiral, de tal forma que los dos enantiómeros reaccionen en diferente proporción. El caso ideal se da cuando sólo uno de ellos reacciona, manteniéndose el otro inalterado.

c) Métodos bioquímicos

Consisten en la utilización de organismos vivos o de enzimas aislados a partir de ellos para, a partir de unos determinados sustratos adecuados en cada caso, utilizar la elevada estereoselectividad de las reacciones enzimáticas para obtener compuestos enantioméricamente puros. Muchas de las aplicaciones más útiles de enzimas en síntesis asimétrica suponen la aplicación de la resolución cinética antes mencionada.

d) Síntesis asimétrica química

Supone la transformación de un sustrato aquiral en un producto ópticamente activo. Para ello se requiere la influencia de otro grupo quiral, presente en un auxiliar quiral deliberadamente unido al sustrato, o en un reactivo quiral, o, el más interesante desde el punto de vista económico, en un catalizador quiral.

En nuestro caso, la síntesis se ha planteado como síntesis asimétrica química, buscando la estrategia que mejor se adapte a la aplicación a gran escala. Para ello, se han utilizado reacciones que, a partir de productos de partida comerciales, fácilmente asequibles, permitieran obtener compuestos con elevada pureza enantiomérica por medio de procedimientos sencillos y cuya aplicación fuera lo más general posible.

Por tanto, desarrollando nuevas vías alternativas que sean económicamente más viables para su posible utilización práctica que las descritas hasta ahora, el **objetivo** del presente trabajo fue la preparación de las feromonas de los siguientes coleópteros, para las cuales eran escasas las síntesis descritas hasta ese momento en la literatura:

- *Rhyzopertha dominica* y *Prostephanus truncatus*, escarabajos barrenadores del grano almacenado (Bostrichidae)

- *Sitophilus granarius*, gorgojo del granero; *Sitophilus oryzae* y *Sitophilus zeamais*, gorgojos del arroz y el maíz, respectivamente (Curculionidae)

- *Stegobium paniceum*, escarabajo de almacén; *Anobium punctatum*, escarabajo del mueble y *Lasioderma serricorne*, escarabajo del tabaco (Anobiidae)

El trabajo que se describe en la presente memoria se ha estructurado en tres capítulos, correspondientes a cada una de las tres familias de insectos.

CAPITULO 1

*SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE DOMINICALURE-1
DOMINICALURE-2 Y TRUNC-CALL-1*

1.1. INTRODUCCION

1.1.1. *Rhizopertha dominica* (F.) 17

1.1.2. *Prostephanus truncatus* (H.) 19

1.2. ANTECEDENTES

1.2.1. Dominicalure-1 y Dominicalure-2 21

1.2.2. Trunc-call-1 22

1.3. PLANTEAMIENTO

1.4. PREPARACION DE LOS ACIDOS , -INSATURADOS

1.4.1. Antecedentes 25

1.4.2. Métodos generales 27

1.4.3. Preparación del ácido (E)-2-metil-2-pentenoico 28

1.4.4. Preparación del ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico 30

1.4.4.1. Adición de alil-zinc 30

1.4.4.2. Ozonólisis-deshidratación 33

1.4.4.3. Oxidación 34

1.4.5. Método general de obtención de ácidos (E)-2-metil-2-alquenoicos
estereoisoméricamente puros 35

1.5. PREPARACION DEL ALCOHOL QUIRAL

1.5.1. Antecedentes 38

1.5.2. Métodos generales 39

1.5.3. Obtención de (S)-2-pentanol	44
1.5.3.1. Preparación de (R) y (S)-Binaftol	47
1.5.3.2. Reducción de 2-pentanona	50
1.5.3.3. Reducción de 3-penten-2-ona	51
1.5.3.4. Obtención del 3,5-dinitrobenzoato	53
1.5.3.5. Hidrólisis: obtención de (S)-2-pentanol	54

1.6. OBTENCION DE LAS FEROMONAS

1.6.1. Dominicalure-1 y Dominicalure-2	56
1.6.2. Trunc-call-1	57

1.1. INTRODUCCION_

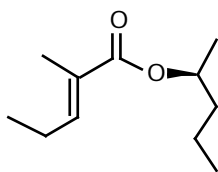
En este primer capítulo se aborda la síntesis de Dominicalure-1 y Dominicalure-2, componentes de la feromona de agregación del escarabajo barrenador del grano almacenado, *Rhyzopertha dominica* (F.).

Posteriormente, como aplicación del método sintético desarrollado, se prepara el Trunc-call-1, componente mayoritario de la feromona de agregación del escarabajo *Prostephanus truncatus* (H.).

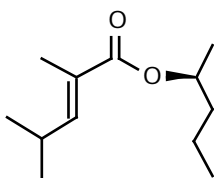
Estos insectos pertenecen a la familia Bostrichidae del orden Coleoptera, y sus feromonas están muy relacionadas entre sí estructural y biológicamente.

Rhyzopertha dominica

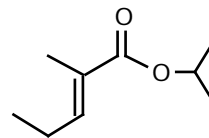
Prostephanus truncatus



DOMINICALURE-1



DOMINICALURE-2



TRUNC-CALL-1

1.1.1. *Rhyzopertha dominica* (F.)

Pertenciente a la familia de los bostríquidos, este insecto es una importante plaga de los productos almacenados que causa cuantiosas pérdidas económicas. El primero en clasificarlo fue Fabricius, en 1792, quien lo consideró como una especie procedente de la India y que llegó a Sudamérica en barco. Desde entonces se ha extendido por todo el mundo gracias al transporte comercial [15].

También llamado capuchino de los granos o barrenillo de los granos, este alargado y cilíndrico coleóptero es uno de los escarabajos más pequeños (2.5-3 mm) de los que atacan el grano almacenado. De color castaño oscuro, brillante o negro, presenta rugosidades en el dorso y la cabeza prácticamente escondida debajo del tórax. Está provisto de poderosas mandíbulas con las que incide directamente. Los estudios biológicos sobre *Rhyzopertha dominica* son difíciles debido a que este escarabajo se desarrolla dentro de los granos.

Aunque los huevos se depositan fuera del grano, en cuanto las larvas salen de ellos perforan el grano introduciéndose dentro, donde se da el resto del desarrollo hasta que los adultos maduros vuelven a

taladrarlos para salir fuera. Las hembras ponen de 300 a 500 huevos, sueltos o en grupo, en cada grano. Eclosionan a los pocos días (5-8), dentro del grano se transforman en ninfa blanca y en poco tiempo en escarabajos adultos, más o menos en un mes. Los adultos se reproducen rápidamente y si las condiciones son óptimas (25-28 °C) en un año pueden darse de 3 a 5 generaciones.

Necesitan una temperatura siempre superior a 21 °C, por lo que se les encuentra más fácilmente en zonas de clima caluroso, pero son capaces de invernar en cualquier estado de desarrollo y vuelven a la actividad en mayo.

Este coleóptero ataca gran variedad de granos así como harinas de cereales que hayan estado almacenados durante algún tiempo. Puede nutrirse también de pieles y de artículos de madera. Tanto las larvas como los adultos usan sus fuertes mandíbulas para atacar el grano y, debido a su voracidad destructiva, es capaz de causar cuantiosos daños en poco tiempo, por lo que se le considera una de las plagas más importantes y dañinas. Los granos atacados quedan prácticamente como cascarillas huecas (fig. 3). Los adultos se desarrollan rápidamente y al ser buenos voladores se trasladan con facilidad, invadiendo en poco tiempo cualquier almacén o granero contaminado, por lo que la infestación se expande fácilmente. Pueden incluso llegar a infestar campos.

Estos diminutos escarabajos son difíciles de detectar antes de que la pérdida se haya producido y el intento de controlarlos utilizando pesticidas es poco eficaz debido a que los escarabajos pueden esconderse penetrando profundamente en fisuras de la madera, siendo aún más difíciles de detectar.

En 1981, Williams [16] aisló e identificó la feromona de agregación de este insecto. Concentrando los compuestos volátiles emitidos por dichos insectos en cautividad y analizando la mezcla obtenida, dedujeron que la feromona de agregación estaba compuesta por una mezcla de dos sustancias: (E)-2-metil-2-pentenoato de (S)-(+)-1-metilbutilo y (E)-2,4-dimetil-2-pentenoato de (S)-(+)-1-metilbutilo que denominaron, respectivamente, Dominicalure-1 y Dominicalure-2.

Según los trabajos realizados por dicho grupo, tanto la mezcla de los compuestos, como cada uno por separado, resultan atractivos para ambos sexos y son emitidos únicamente por el macho de la especie. La utilización de la mezcla de feromonas sintéticas en ensayos de laboratorio y de campo ha demostrado ser una forma eficaz de atracción contra esta plaga, sirviendo para atrapar a ambos sexos en trampas especialmente diseñadas para tal fin. Por otra parte, el enantiómero opuesto no inhibe la actividad de la feromona, sin que se hayan observado efectos sinérgicos o bloqueantes.

1.1.2. *Prostephanus truncatus* (H.)

También llamado escarabajo barrenador de los granos [15], es un coleóptero que fue clasificado por Horn en 1878.

Aunque inicialmente se pensaba que estaba presente únicamente en América Central, Méjico y los estados del sur de Estados Unidos, posteriormente se confirmó su presencia en África. Más grande que el anteriormente descrito, este insecto de forma cilíndrica mide entre 4 y 4.5 mm y es de color café oscuro o castaño brillante. Las formas inmaduras son gusanillos que al salir de los huevos se introducen en los granos. La duración total del ciclo oscila entre 4 y 6 semanas y se reproducen constantemente.

Al ser de la misma familia que el anterior, presenta hábitos parecidos. Ataca vorazmente la mandioca seca y todos los cereales y sus productos, especialmente el maíz, devorando el interior del grano y dejando sólo la cubierta. Presenta un activo vuelo pudiendo también infestar el campo.

Fig. 3

Fue Hodges [17a] el que, en 1984, identificó por primera vez un compuesto, el (E)-2-metil-2-pentenoato de 1-metiletilo, como el componente mayoritario de la feromona de agregación producida por el macho de la especie. Lo llamó Trunc-call-1 y presenta gran parecido estructural con el Dominicalure-1 y

Dominicalure-2. De hecho, antes de que se identificara el Trunc-call-1, las trampas cebadas con Dominicalure-1 y Dominicalure-2 resultaron atractivas también para el *Prostephanus truncatus* [18].

La feromona sintética se ha utilizado como atrayente eficaz en trampas en ensayos de campo, así como en graneros de almacenaje. Si se mezcla con el componente minoritario de la feromona, posteriormente identificado por Cork [17b] como (E,E)-2,4-dimetil-2,4-heptadienoato de 1-metiletilo, el efecto atractivo es mayor, como comprobó Dendy [19]. La feromona natural presenta una relación 10/1 entre los dos componentes.

1.2. ANTECEDENTES

1.2.1. Dominicalure-1 y Dominicalure-2

La primera síntesis conocida del Dominicalure-1 y Dominicalure-2, de 1981, fue llevada a cabo por Williams [16] y sirvió de referencia para confirmar los resultados de los análisis realizados con las feromonas naturales. En esta síntesis se parte de un aminoácido natural, el ácido D-glutámico, como sustrato quiral para la obtención de (S)-2-pentanol. Por medio de una secuencia de 5 pasos se obtiene el alcohol quiral con un rendimiento global del 3%. Por esterificación con el ácido (E)-2-metil-2-pentenoico o (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico, preparados a partir de las correspondientes cianohidrinias, obtuvieron las feromonas deseadas con una pureza enantiomérica del 98% para el Dominicalure-1 y del 99% para el Dominicalure-2, determinada por comparación de su rotación específica con el de la feromona natural.

La segunda síntesis descrita, de Liu [20], utiliza la epoxidación asimétrica de Sharpless para preparar el alcohol quiral en 3 pasos con un rendimiento global del 22% y una pureza enantiomérica del 90%, determinada por CG. Por esterificación con los correspondientes ácidos α,β -insaturados, preparados por reacción de Wittig, obtuvieron las dos feromonas deseadas.

El tercer método conocido es de Rossi [21a,b]. Los ácidos (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico y (E)-2-metil-2-pentenoico los sintetizó geoméricamente puros utilizando compuestos organometálicos estereodefinidos. Por esterificación con (S)-2-pentanol comercial, ópticamente puro, preparó Dominicalure-2 [21a] y Dominicalure-1 [21b].

En 1992, Morgan [22] utilizó la resolución enzimática de 3-penten-2-ol por medio de PPL para obtener (S)-2-pentanol con una pureza enantiomérica del 94% y un rendimiento global del 24%. Los correspondientes ácidos se prepararon por reacción de Wittig con una relación de isómeros E/Z de 16/1.

Recientemente, en 1994, Pan [23] preparó (S)-2-pentanol, con una pureza enantiomérica del 92%, por resolución óptica de hidrogenftalato de 1-metilbutilo racémico con brucina, con un rendimiento global del 23%. Por esterificación del alcohol quiral con ácido 2-propinoico obtuvo el éster acetilénico, el cual, por adición conjugada de dietilcianocuprato de litio o, para el segundo caso, diisopropilcianocuprato de litio y posterior reacción con MeI, dió lugar a Dominicalure-1 o Dominicalure-2 con rendimientos del 65 y 62%, respectivamente, y con una pureza geométrica >99% E.

1.2.2. Trunc-call-1

Por lo que respecta al Trunc-call-1, la única síntesis conocida procede de Cork [17b], en 1991. Igual que en el caso del Dominicalure-1 y 2, sirvió de referencia para confirmar los análisis de la feromona natural obtenida a partir de los extractos volátiles de *Prostephanus truncatus*.

Fue preparada a partir de propanal, por autocondensación en medio básico, seguido de oxidación del aldehído con óxido de plata y esterificación del ácido formado con 2-propanol. El rendimiento global fue del 42% y por CG y RMN se determinó la relación de isómeros geométricos E/Z como 98.5/1.5.

1.3. PLANTEAMIENTO

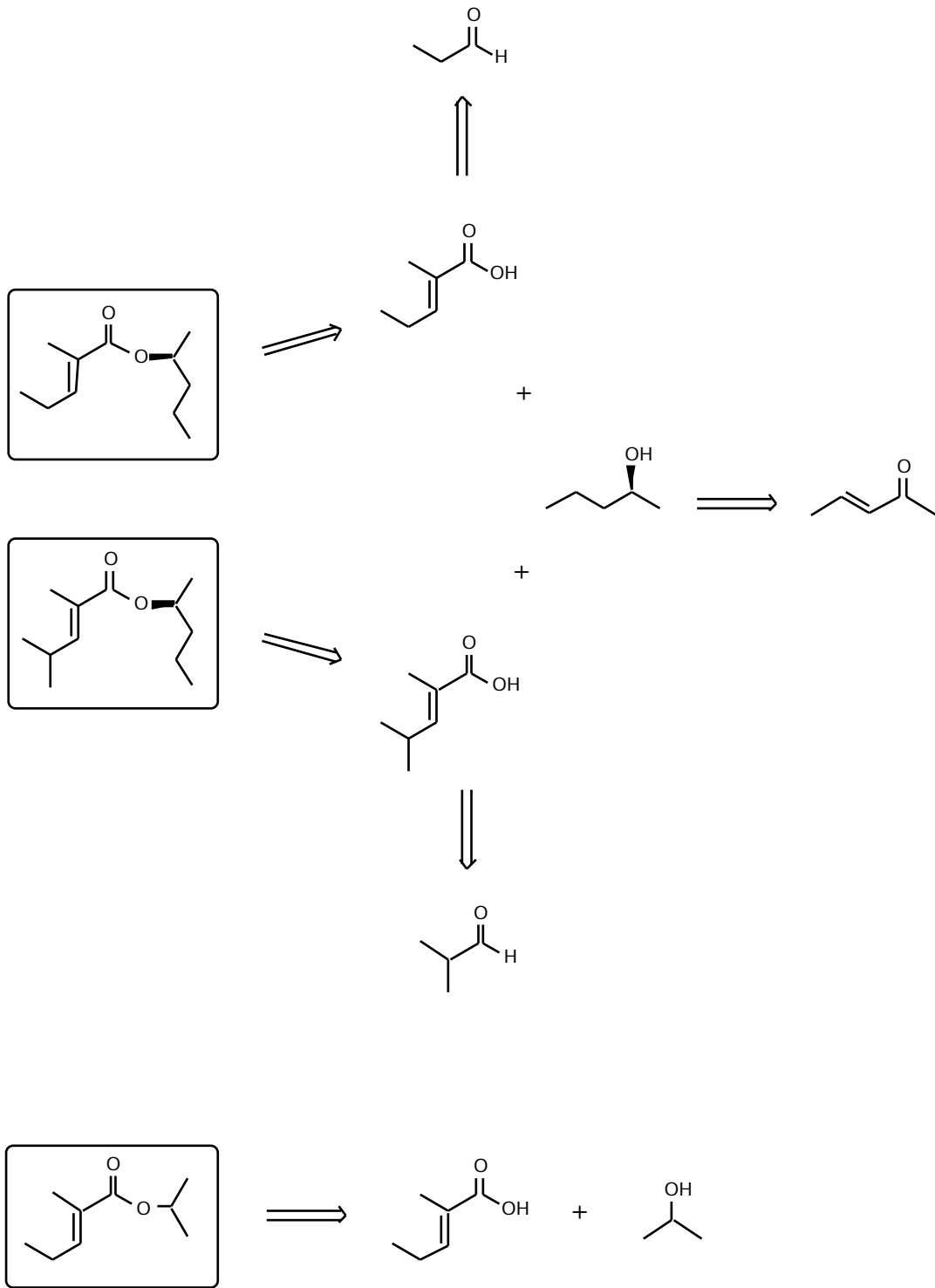
Dada la estructura de las feromonas, en la que se distingue claramente la parte del ácido con geometría E y la del alcohol de configuración S, su preparación se puede dividir en dos partes: obtención de los ácidos por un lado y obtención del alcohol por otro. La posterior esterificación de los sintones daría lugar a los compuestos deseados. Este mismo planteamiento es el que se ha utilizado en prácticamente todas las anteriores síntesis de las feromonas.

En nuestro caso, la síntesis se desarrollará como se muestra en el esquema retrosintético, por esterificación del alcohol quiral con el correspondiente ácido α,β -insaturado. Asimismo, se indican los productos de partida utilizados en cada caso.

Según dicho esquema anterior, las síntesis suponen tres apartados claramente diferenciados:

- a) Preparación de los ácidos (E)-2-metil-2-pentenoico y (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico (Apartado 1.4).
- b) Preparación del alcohol quiral, (S)-2-pentanol (Apartado 1.5).
- c) Esterificación para obtener las feromonas (Apartado 1.6).

A continuación se pasa a detallar cada uno de ellos.

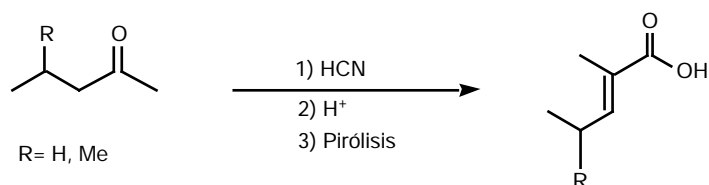


1.4. PREPARACION DE LOS ACIDOS α, β -INSATURADOS

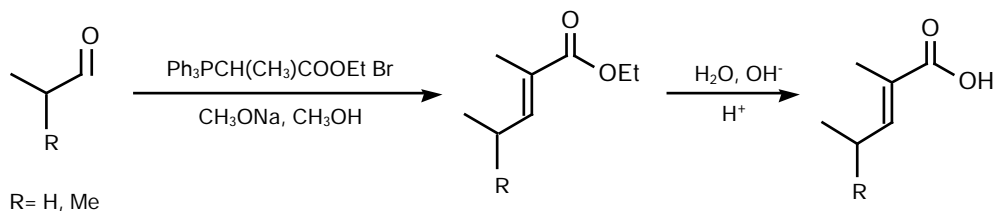
1.4.1. Antecedentes

Analizando las síntesis ya desarrolladas de Dominicalure-1 y 2 y de Trunc-call-1, anteriormente mencionadas en el apartado 1.2., encontramos varios métodos para obtener los correspondientes ácidos α, β -insaturados.

En la síntesis de Williams [16], se forma la cianohidrina de la 2-pentanona, que por hidrólisis da lugar al ácido 2-hidroxi-2-metilpentanoico. Por pirólisis de éste se obtiene mayoritariamente el isómero (E)-2-metil-2-pentenoico con restos del isómero Z. De igual manera, a partir de 4-metil-2-pentanona se llega al correspondiente ácido. El rendimiento es del 51 y 35% y la pureza geométrica del 75 y 92% E, respectivamente.



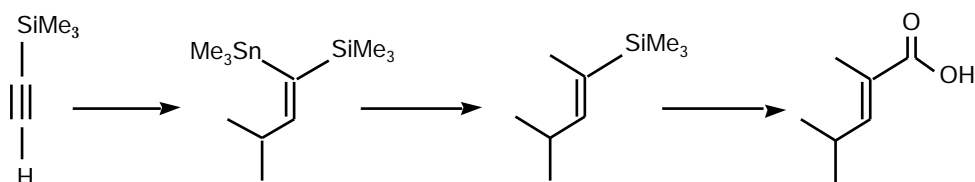
En el caso del método de Liu [20], utilizando la reacción de Wittig con bromuro de [metil(etoxicarbonil)metil]trifenilfosfonio y el correspondiente aldehído, seguido de hidrólisis, se obtienen los ácidos con rendimientos del 77 y 80%, respectivamente, y pureza geométrica del 99%E.



Sin embargo, Morgan [22] obtiene una relación de isómeros E/Z 16/1 utilizando también la reacción de Wittig, en su caso con carboxietiliditridifenilfosforano. Los mismos autores señalan, además, que dicha relación

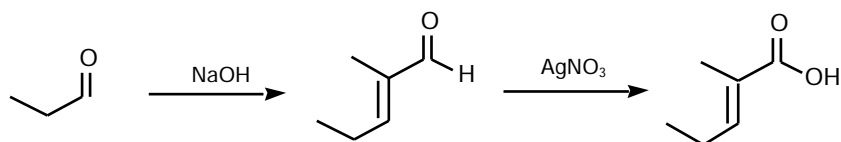
resulta aún peor si se utiliza dietilfosfoniopropionato de etilo con NaH (5/1), K_2CO_3 acuoso en condiciones de transferencia de fase (5/1), o butillitio (1/1).

En los dos métodos descritos por Rossi [21a,b], se utilizan compuestos organometálicos estereodefinidos. En el primero [21a], a partir de un compuesto acetilénico silylado, por tratamiento con magnesiano y cloruro de trimetilestano, se obtiene el alqueno 100% Z, que por tratamiento con MeI, posterior transformación del grupo Me_3Si en aldehído y oxidación, da lugar al ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico geoméricamente puro. Este procedimiento presenta el inconveniente del bajo rendimiento global, 29%.



Análogamente [21b], a partir de 2-pentenoato de etilo, previamente obtenido en 2 etapas con rendimientos del 48-65%, y utilizando Bu_3SnH , se obtiene el ácido (E)-2-metil-2-pentenoico. El rendimiento global es del 52% (a partir de 2-pentenoato de etilo) y se requiere una purificación por cromatografía líquida de media resolución en la primera etapa sintética, donde se forma un 6% del isómero posicional no deseado.

En el último método mencionado en el apartado 1.2., Cork [17b] prepara el ácido 2-metil-2-pentenoico necesario en la síntesis de Tunc-call-1, por autocondensación de propanal en medio básico (69%) y oxidación del aldehído con óxido de plata (83%). La relación de isómeros geoméricos E/Z es 98.5/1.5 y el rendimiento global del 57%.



Además de los métodos aplicados específicamente a la obtención de las feromonas, en la bibliografía se encuentran otras posibles síntesis de estos ácidos , -insaturados.

Así, Katzenellenbogen [24], por reducción de 2-metil-3-oxopentanoato de etilo con NaBH_4 , deshidratación con $\text{Al}(\text{OEt})_2\text{Cl}$ y $\text{LiN}(\text{iPr})_2$ y posterior hidrólisis, obtiene el ácido (E)-2-metil-2-pentenoico geoméricamente puro con un rendimiento global del 30%.

En 1981, Miller [25], a partir de bis(trimetilsilil)acetileno, por alquilación con MeI y condensación con los correspondientes aldehidos, sintetizó el ácido (E)-2-metil-2-pentenoico y el ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico, con rendimientos globales del 55 y 60% respectivamente, con una pureza geométrica del 98% E.

1.4.2. Métodos generales

Los ácidos α,β -insaturados constituyen una subunidad estructural muy común en los productos naturales, así como un intermedio sintético muy versátil en síntesis orgánica.

Las vías tradicionales para obtenerlos presentan algunos inconvenientes. Así, la reacción de Knoevenagel presenta la necesidad de disponer de los ácidos malónicos deseados, requiere reacciones muy largas y los rendimientos son más bajos cuanto mayor es el grupo alquilo del derivado alquilmalónico. En nuestro caso, además, teniendo en cuenta que las feromonas naturales presentan el doble enlace con geometría E, la síntesis de los ácidos queda limitada a la obtención de uno sólo de los isómeros geométricos, para lo que se necesitan métodos más específicos, siendo ésta la cuestión clave en esta primera parte de la síntesis.

Revisando la bibliografía se deduce que la reacción de Wittig, o cualquiera de sus modificaciones (Homer-Emmons o Wandsworth-Emmons), es la más utilizada para la obtención de ácidos o ésteres α,β -insaturados [26]. A su gran generalidad en los sustituyentes suma la ventaja de que se conoce con toda exactitud la localización del doble enlace, a diferencia de otras reacciones utilizadas para el mismo fin, como la reacción de Reformatsky o las condensaciones catalizadas por bases, como las aldólicas o la de Knoevenagel. Sin embargo presenta el inconveniente de que aunque la reacción de Wittig da lugar preferentemente a olefinas E, suele formarse también el isómero Z [26a,b], así, por ejemplo, Crout [27] prepara el éster etílico de 2-metil-2-pentenoico por reacción de Wittig como una mezcla no cuantificada de isómeros E/Z. Por otra parte, presenta el inconveniente de tener que preparar los fosfonoacetatos α -sustituidos y de que los ésteres α,β -insaturados pueden isomerizar a ésteres α,β -insaturados en las condiciones de reacción [26c].

La variante desarrollada por Brittelli [28a] para obtener directamente ácidos α,β -insaturados sin pasar por el éster, supone la reacción del carboxianión del fosfonato (dietilcarboximetilfosfonato) con compuestos carbonílicos y tres equivalentes de NaH como base. Así, se obtiene el ácido 2,4-dimetil-2-pentenoico pero con una relación de isómeros E/Z 85/15. Igualmente, Coutrot [28b], en 1986, utiliza el dianión de ácidos 2-

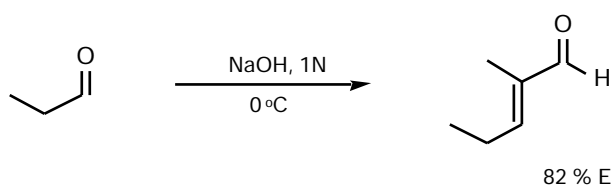
dietoxifosforil alcanóicos para preparar, en dos etapas a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, el mismo ácido anterior con un rendimiento del 71% y relación E/Z 87/13.

Otras posibles alternativas para obtener ácidos o ésteres α,β -insaturados serían las siguientes: por hidrólisis de ésteres 2-metil-2-alkenoicos obtenidos por reacción de compuestos carbonílicos con aniones estabilizados con azufre [29a]; por condensación de ésteres 2-metil-2-sulfonilalcanóicos con compuestos gem-dinitrados [29b]; por deshidratación de α -hidroxiésteres formados por reacción de Reformatsky o similares [29c] o utilizando alquilsilil acetales de cetenas y sus cicloadductos de clorometilcarbeno. Por medio de este último procedimiento, Slougi [29d] preparó 2-metil-2-pentenoato de etilo con un 75% de rendimiento pero una relación de isómeros geométricos E/Z de 60/40.

1.4.3. Preparación del ácido (E)-2-metil-2-pentenoico

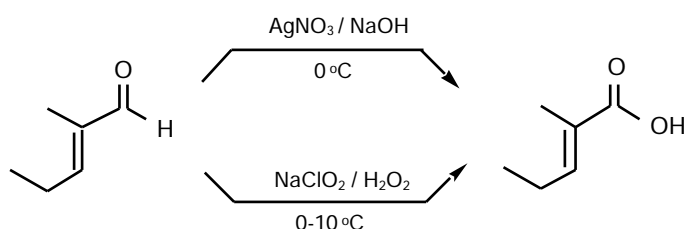
Teniendo en cuenta los métodos anteriormente descritos, en los que la utilización de organometálicos supone una vía larga y de rendimientos no demasiado altos y la reacción de Wittig presenta la posibilidad de obtener mezclas de isómeros, nos propusimos sintetizar los dos ácidos α,β -insaturados, geoméricamente puros, por una vía que fuera lo más efectiva y sencilla posible.

Para el caso del ácido (E)-2-metil-2-pentenoico, se probó primeramente la condensación aldólica / deshidratación / oxidación, por su gran sencillez, dada la facilidad de obtener el aldehído intermedio por autocondensación de propanal en medio básico (NaOH 1N a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$), preparación de Cognate [30].



Así se obtuvo (E)-2-metil-2-pentenal con un 62% de rendimiento en escala de 4-6 g. En la destilación necesaria para purificar la mezcla de reacción, la alta volatilidad del compuesto influyó en el bajo rendimiento. Por RMN se pudo comprobar que la relación de isómeros geométricos E/Z del mismo era 82/18.

Por oxidación de (E)-2-metil-2-pental se llega al ácido deseado. Una primera prueba utilizando el método del óxido de plata [31], dió lugar al ácido en un 79%. Aunque la reacción es sencilla (adición de 2 equivalentes de AgNO_3 sobre 4 equivalentes de NaOH disueltos en agua y posterior adición del aldehído a 0°C , manteniéndose así durante 30 minutos más) y gran parte de las sales de AgNO_3 pueden reutilizarse por tratamiento de los residuos con HNO_3 , este procedimiento presenta el inconveniente del alto precio de dicho reactivo.



Como alternativa más sencilla y económica se optó por la oxidación con clorito sódico y peróxido de hidrógeno, método desarrollado por Dalcanale [32] y utilizado con otros aldehídos α , β -insaturados con buenos resultados. Así, por medio de peróxido de hidrógeno y NaClO_2 en acetonitrilo/agua en presencia de NaH_2PO_4 , la reacción transcurre suavemente, a menos de 10°C , con un rendimiento del 67% después de destilar.

El agente oxidante real del proceso es el ácido cloroso que se forma en el medio de reacción. Al mismo tiempo se forma ácido hipocloroso, que debe ser inmediatamente eliminado del medio porque es capaz de producir oxidaciones posteriores, pudiendo incluso oxidar al propio ión clorito. Para ello se utiliza el peróxido de hidrógeno, que a pH ligeramente ácido (tampón NaH_2PO_4 , $\text{pH}=4.3$) elimina el ácido hipocloroso sin afectar al clorito.

De esta forma se obtuvo el ácido (E)-2-metil-2-pentenoico en dos etapas, con un rendimiento global del 42%, a partir de propanal, y una pureza geométrica del 82% E.

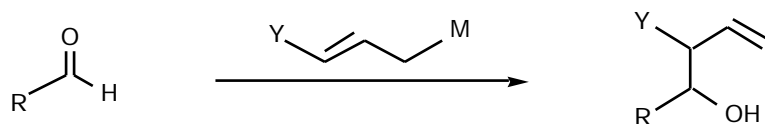
1.4.4. Preparación del ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico

Teniendo en cuenta que la pureza geométrica del ácido obtenido no era la deseada, y dado que para el caso del ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico el método anterior no es válido, debido a que la condensación aldólica mixta entre propanal e isobutiraldehído daría lugar a mezclas de productos, se hacía necesario buscar una vía alternativa.

1.4.4.1. Adición de alil-zinc

Dentro de la gran variedad de métodos de obtención de enlaces C-C, la utilización de reactivos organometálicos alílicos en adiciones a aldehídos, revisado recientemente por Yamamoto [33], supone una interesante alternativa a la condensación aldólica. Más concretamente, de entre todos los reactivos, se optó por utilizar los de alil-zinc, fácilmente preparados por adición de zinc en polvo sobre los correspondientes haluros alílicos. Así, siguiendo el método desarrollado por Petrier [34a] podríamos obtener el alcohol homoalílico y utilizar posteriormente las posibilidades sintéticas de su alqueno terminal.

Dicho método consiste en la condensación de aldehídos con reactivos de alil-zinc en una mezcla de THF/NH₄Cl saturado (1/5) y a temperatura ambiente, para obtener el correspondiente alcohol insaturado muy puro y con altos rendimientos.

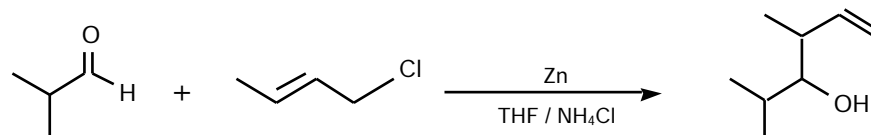


Este proceso presenta las siguientes ventajas:

- Se da en medio acuoso, lo que supone unas condiciones muy sencillas de reacción y manipulación de reactivos.
- Se necesitan reactivos usuales muy asequibles.
- Los alcoholes homoalílicos obtenidos son fácilmente transformables, por lo que esta vía supone un fácil acceso a aldehídos, ácidos, lactonas o epóxidos.
- Es compatible con la presencia de otros grupos funcionales en el sustrato de partida.

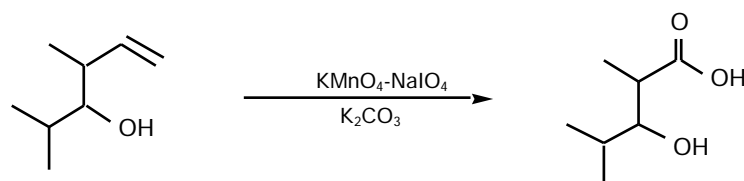
Esta reacción, análoga a la condensación aldólica con enolatos metálicos, es una reacción tipo Barbier (que transcurre como la reacción de Grignard pero en una sola etapa) y supone una sencilla alilación de aldehídos y cetonas en medio acuoso por medio de zinc metálico. La disolución saturada de NH₄Cl activa el metal y la presencia de un cosolvente orgánico, como el THF [34a] o, alternativamente, silicagel [34b], aumenta el rendimiento, posiblemente debido a que facilita el contacto entre todos los reactivos. El uso de ultrasonidos [34c] tendría el mismo efecto, pudiéndose utilizar también DMF.

En nuestro caso, aplicamos el método original de Petrier [34a] a la síntesis de 2,4-dimetil-5-hexen-3-ol, obteniéndolo a partir de 2-metilpropanal y 1-cloro-2-buteno con un rendimiento prácticamente cuantitativo y lo suficientemente puro como para utilizarlo directamente en la siguiente etapa. Para ello, sobre una disolución del aldehído en THF/NH₄Cl saturado (1/5) se añade el haluro alílico, zinc en polvo y se mantiene a temperatura ambiente durante toda la noche. La evolución de la reacción se puede observar ya que la suspensión de zinc, inicialmente gris, va decolorándose hasta que finalmente sólo se aprecia un precipitado blanco.

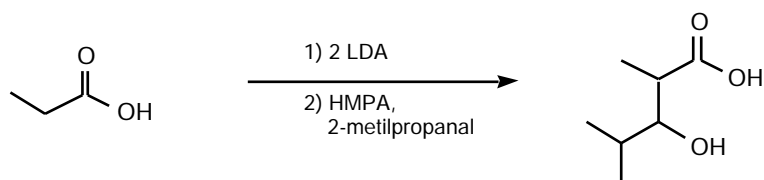


Una vez obtenido el alqueno, pasamos a estudiar la ruptura oxidativa del doble enlace terminal, en un intento de obtener el ácido α , β -insaturado por deshidratación del correspondiente hidroxiácido. Dicha oxidación se llevó a cabo por el método Lemieux-von Rudloff [35a], con KMnO_4 - NaIO_4 y K_2CO_3 , utilizando la modificación de Overberger [35b] que supone el uso de un menor volumen de acetona/agua que en el método original, donde la reacción transcurría sólo en agua y en condiciones de gran dilución.

El intermedio inicialmente formado por el permanganato es posteriormente escindido por el periodato para dar, a $\text{pH}=8$ (K_2CO_3), el correspondiente ácido. El rendimiento obtenido en nuestro caso, a partir de 2,4-dimetil-5-hexen-3-ol, fue del 56%.



Por otra vía alternativa llegamos también al mismo hidroxiácido con un rendimiento mayor, 78%. Se utilizó la condensación aldólica a través de dianiones [36a], preparando inicialmente el dianión del ácido propiónico con LDA para, posteriormente, tratarlo con 2-metilpropanal en presencia de HMPA a -15°C [36b,c].



Desafortunadamente, los intentos posteriores para deshidratar el ácido 3-hidroxi-2,4-dimetilpentanoico fueron infructuosos, tanto en medio ácido mineral (H_2SO_4 , H_3PO_4 , HCl) como en medio básico, a

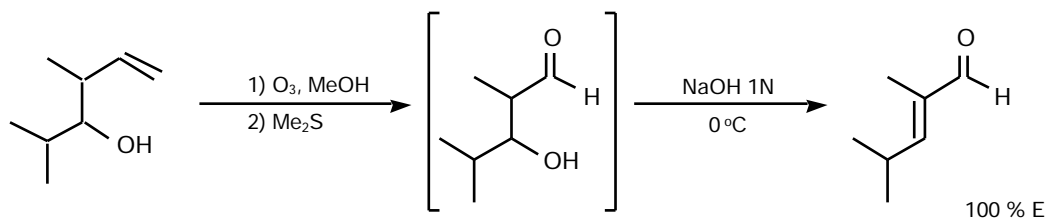
diferentes temperaturas y en diferentes disolventes. Cuando se utilizó ácido p-toluensulfónico en benceno a reflujo, se comprobó que todo el ácido se transformó en lactona.

1.4.4.2. Ozonólisis-deshidratación

A la vista de los resultados obtenidos, se pensó en la ozonólisis reductora del alcohol homoalílico para preparar el hidroxialdehído correspondiente que fuera más fácil de deshidratar, para obtener así el aldehído α,β -insaturado que, por oxidación, daría lugar al ácido deseado.

Así, por ozonólisis en condiciones reductoras (Me_2S) de 2,4-dimetil-5-hexen-3-ol en metanol se obtuvo el α,β -hidroxialdehído con una conversión total, según CG (columna Dex 110, temp. 100 °C, 5 min., 20 °C/min). Su presencia se confirmó por IR.

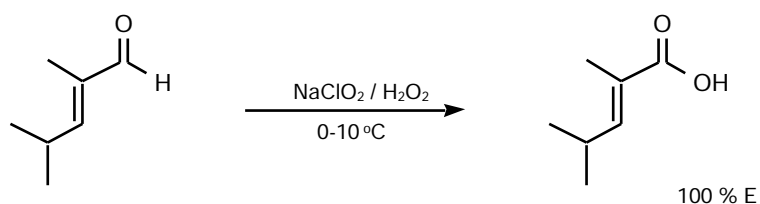
Dicho hidroxialdehído, que no se aisló, pasó seguidamente a la fase de deshidratación. Para ello, los mejores resultados se lograron con el sistema bifásico NaOH 1N/diclorometano a 0 °C. La deshidratación es inmediata, en 10 minutos la conversión es total como se comprueba por CG.



Por análisis de RMN, basándonos en el valor del desplazamiento químico del protón del doble enlace ($\delta = 6.23$), se determinó la geometría E del aldehído α,β -insaturado (E)-2,4-dimetil-2-pentenal obtenido, detectándose únicamente trazas del isómero Z. El rendimiento conjunto de las dos etapas, ozonólisis-deshidratación, fue del 86%.

1.4.4.3. Oxidación

Por oxidación con $\text{NaClO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$, como se ha descrito anteriormente para el 2-metil-2-pentenal, se llegó al ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico, con un rendimiento del 52% y geoméricamente puro, 100% E, como se comprueba por RMN y CG (columna -Dex 110, temp. 150 °C, tr = 3.70 min. un solo pico).



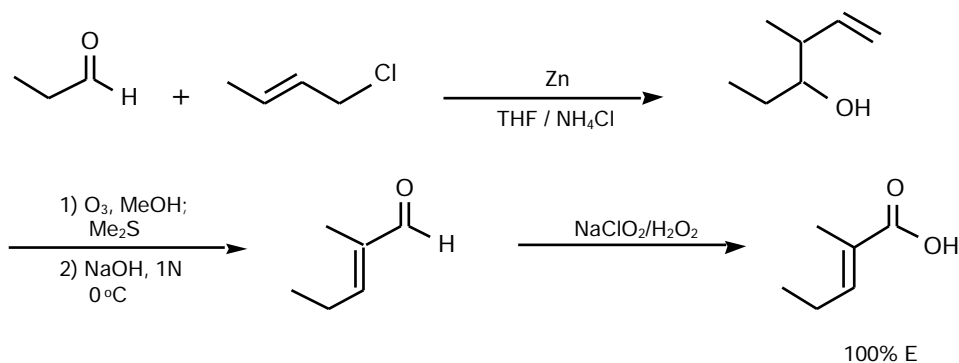
El rendimiento global de las tres etapas, adición, ozonólisis-deshidratación y oxidación, fue del 45%.

Debido a la volatilidad de los compuestos intermedios y teniendo en cuenta la elevada conversión y pureza de los productos obtenidos en cada reacción, no se consideró necesario aislar dichos intermedios, purificando únicamente el ácido final. Así, al repetir el proceso sin purificaciones intermedias, y en una escala de 6 g (75 mmol), se obtuvo el ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico con un rendimiento global del 62%. De esta forma, en una sencilla secuencia de 3 etapas, se preparó el ácido deseado geoméricamente puro y con buen rendimiento.

1.4.5. Método general de obtención de ácidos (E)-2-metil-2-alquenoicos estereoisoméricamente puros

A la vista de los buenos resultados anteriores, se utilizó el mismo procedimiento para obtener el ácido (E)-2-metil-2-pentenoico y comparar los resultados con la vía inicialmente empleada. Así, a partir de propanal, de la misma forma antes descrita y sin purificar ningún compuesto intermedio, se obtuvo el ácido (E)-2-metil-2-

pentenoico con un rendimiento global del 54%. Por RMN y CG (columna -Dex 110, temp. 150 °C, tr = 3.65 min. un solo pico) se determinó la pureza geométrica de dicho ácido como 100% E.

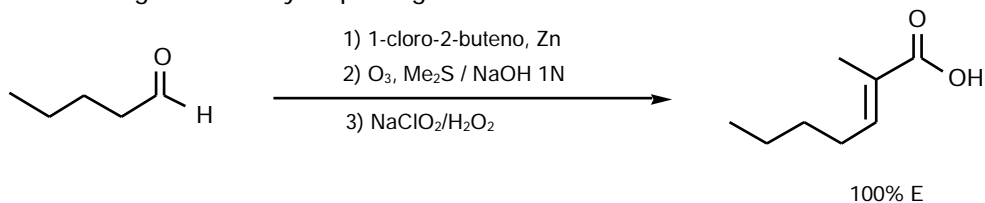


Estos resultados suponen una clara mejora respecto al método inicialmente probado de condensación de propanal (42% de rendimiento y relación E/Z, 82/18).

Para comprobar la aplicabilidad de este método a la obtención de otros ácidos α,β -insaturados, se probó con otros aldehídos de cadena más larga. Así, partiendo de pentanal y 2-metilbutanal se prepararon los ácidos (E)-2-metil-2-heptenoico y (E)-2,4-dimetil-2-hexenoico con rendimientos del 68 y 70%, respectivamente, y con total pureza geométrica E.

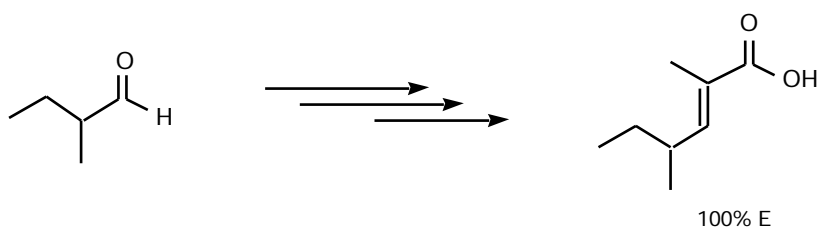
Los primeros intentos de extenderlo a aldehídos con grupos insaturados y aromáticos no dieron los resultados esperados.

En el siguiente esquema se muestra la síntesis para el ácido (E)-2-metil-2-heptenoico, que se obtuvo con un rendimiento global del 68 % y con pureza geométrica 100% E.



Este ácido había sido anteriormente preparado por Miller [25], de la misma forma que se mencionó en la página 27, con un rendimiento global del 51% y pureza geométrica de 98%E. Posteriormente, Douglas [37] lo preparó geoméricamente puro por reacción de Horner-Emmons con 2-(trifenilfosforaniliden)propionato de etilo y valeraldehído, seguido de hidrólisis, con un rendimiento del 73% (sin incluir la preparación del fosforano).

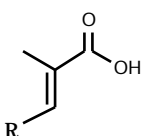
Análogamente, preparamos el ácido (E)-2,4-dimetil-2-hexenoico, en tres etapas, con un rendimiento del 70% y total pureza geoméricamente E.



Este producto natural fue identificado por Brand [38a], en 1973, como una secreción de las glándulas mandibulares de hormigas de las especies *Camponotus nearcticus* y *Camponotus rasilis*. Posteriormente, Lloyd [38b] lo detectó en las hormigas macho de diversas especies *Myrmecocystus*.

Había sido sintetizado por Katzenellenbogen [24], en 1974, por deshidratación de 3-hidroxi-2,4-dimetilhexanoato de etilo. El rendimiento global fue del 14% y presentaba total pureza geométrica. Miller [25] lo había obtenido también, con un 59% de rendimiento y geoméricamente puro. Posteriormente Slougi [29d] lo preparó a partir de alquilsililacetales de cetenas, con un rendimiento del 85% pero con una relación de isómeros E/Z de 60/40. Finalmente, Coutrot [28b] lo sintetizó por reacción de Wittig, de igual forma que se describe en la página 28, con un 81% de rendimiento y relación E/Z de 86/14.

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos para los ácidos sintetizados.

	Escala (mmol)	Rendimiento %	Pureza Geométrica %E	RMN- ¹ H C=C- H	p. e. °C (mm Hg)
---	------------------	------------------	----------------------------	-------------------------------	---------------------

R= Et	75	54	100	6.87	112 (12)
R= <i>i</i> Pr	"	62	"	6.70	107-108 (10)
R= n-Bu	15	68	"	6.85	125-127 (18)
R= 1-metil-Pr	15	70	"	6.56	122-124 (18)

Tabla 1. Obtención de ácidos (E)-2-metil-2-alkenoicos

En conjunto, podemos decir que este procedimiento general de síntesis para ácidos (E)-2-metil-2-alkenoicos presenta las siguientes características:

- síntesis corta (tres etapas)
- buenos rendimientos globales (54-70%)
- método de reacción sencillo, sin purificaciones intermedias y que utiliza reactivos muy asequibles
- pureza geométrica obtenida del 100% E

1.5. PREPARACION DEL ALCOHOL QUIRAL

La obtención del alcohol quiral requerido en el Dominicalure 1 y 2, el (S)-2-pentanol, constituye la etapa clave de la síntesis de dichos componentes de la feromona, dada la dificultad de obtener alcoholes alquílicos secundarios de cadena corta enantioméricamente puros. Debido a la sencillez estructural de estas moléculas, se hace muy difícil la distinción necesaria para cualquier reacción estereoselectiva. Tampoco presenta otros grupos funcionales o sustituyentes que por su especial reactividad o características electrónicas pueda servir de apoyo en dicha diferenciación estereofacial.

1.5.1. Antecedentes

En las síntesis anteriormente descritas para el Dominicalure 1 y 2, los métodos utilizados para la obtención de (S)-2-pentanol fueron los siguientes:

a) La utilización de un aminoácido natural, el ácido D-glutámico, como sustrato quiral [16]. Por medio de una secuencia de 5 pasos se obtiene el (S)-2-pentanol con un rendimiento final del 3%.

b) Utilizando el alcohol homoalílico (E)-3-penten-2-ol, por medio de una modificación de la epoxidación asimétrica de Sharpless, con CaH, D-(-)-diisopropiltartrato y catalizada por silicagel [39c]. El rendimiento global es del 51% [20] y la pureza enantiomérica del 90%, determinada por CG en el alcohol insaturado previo.

c) Resolución enzimática de 3-penten-2-ol para obtener (S)-2-pentanol con una pureza enantiomérica del 94% [22]. Por medio de PPL y posterior hidrogenación, se obtiene el alcohol deseado con un rendimiento final del 24%. Los mismos autores señalan que si se utiliza esta misma resolución con el alcohol saturado, se consigue mucho menor enantioselectividad, obteniendo finalmente un ee del 59%.

d) Por resolución óptica de hidrogenftalato de 1-metilbutilo racémico, obtenido a partir de 2-pentanol y anhídrido ftálico, con brucina, consiguiendo un rendimiento global del 23% y una pureza enantiomérica del 92% [23]. Un primer intento de los mismos autores por obtenerlo por reducción asimétrica de 2-pentanona con LAH modificado con cinconidina dió lugar al alcohol con un exceso enantiomérico menor del 30% y un rendimiento del 86%.

Un estudio más amplio sobre las diferentes síntesis publicadas para dicho alcohol quiral, nos lleva a señalar los siguientes métodos:

Por hidrobtoración de (E)-2-penteno con isopinocanfeilborano se obtiene un 47% de (S)-2-pentanol con una pureza enantiomérica del 70% [40a].

Con LiAlH_4 modificado con efedrina, por reducción de 2-pentanona, se obtuvo (S)-2-pentanol con un exceso enantiomérico del 18.1% [41a] mientras que por reducción del mismo sustrato con LiAlH_4 modificado con R-(-)-2-(2-iso-indolinil)butan-1-ol, se obtuvo dicho alcohol con una pureza enantiomérica del 17% [41b].

Se ha descrito otro método para obtener el (S)-2-pentanol, como la adición nucleófila enantioselectiva de MeLi a butanal en presencia de un complejo quiral de alcoxititanio (IV), obteniéndose el alcohol con un rendimiento del 35% y exceso enantiomérico del 58% [42].

1.5.2. Métodos generales

Un estudio más amplio sobre las diferentes posibilidades de preparación de dicho alcohol quiral nos lleva a considerar los siguientes métodos:

La epoxidación asimétrica de Sharpless [39a,b] se ha convertido en una de las reacciones más utilizadas en síntesis asimétrica. Gran cantidad de alcoholes alílicos se han epoxidado con muy buenos excesos enantioméricos, >90% ee, utilizando complejos formados al mezclar tetraalcoxidos de titanio con el éster dialquílico del ácido tartárico y un hidroperóxido alquílico. Utilizando el ácido tartárico natural, L-(+), o su enantiómero, el D-(-), se pueden obtener las dos antípodas del epóxido que posteriormente da lugar al alcohol asimétrico. Supone la necesidad de partir de los correspondientes alcoholes alílicos, lo que puede alargar el proceso.

La hidroboración con inducción asimétrica ha sido muy ampliamente estudiada y se han desarrollado reactivos altamente estereoselectivos. Destaca la utilización de terpenos naturales, entre los que cabe señalar sobre todo el diisopinocanfeilborano, Ipc_2BH , (generado a partir de (+) o (-)-pineno), el monoisopinocanfeilborano, IpcBH_2 , (obtenido del Ipc_2BH) el dilongifolilborano, Lgf_2BH , (a partir de (+)-longifoleno) y el limonilborano (a partir del limoneno), método desarrollado por Brown [40]. Por otra parte, los trans-2,5-dimetilborolanos quirales de Masamune [43], obtenidos tras una larga secuencia sintética, han dado también muy buenos resultados.

El inconveniente de este método es que necesita cantidades equimoleculares de reactivo quiral respecto al sustrato y que el -pineno, el más utilizado como precursor de los reactivos, no se suele presentar con pureza enantiomérica del 100% sino de un 95%, lo que requiere una etapa previa de enriquecimiento enantiomérico.



La hidrosililación asimétrica de cetonas, método de adición del sistema Si-H a un grupo carbonilo, es prácticamente equivalente al de la hidrogenación, puesto que el grupo sililo se elimina fácilmente del sililéter formado dando lugar al alcohol quiral. Para el caso de las cetonas requiere el uso de catalizadores, normalmente complejos de metales nobles. Los más estudiados y utilizados son los complejos de platino y rodio (I) con ligandos de fosfinas quirales. Se ha obtenido una inducción asimétrica moderadamente buena, consiguiendo excesos enantioméricos de hasta un 72% en el caso de la [†] Butilmetilcetona, un 42% con metiletilcetona, 59% con la 2-octanona [44a] y 52.2% con la 2-hexanona [44b].

Como en el caso anterior, deben utilizarse cantidades equimoleculares del catalizador quiral.

Dentro de la reducción asimétrica de cetonas se distinguen la hidrogenación catalítica, que puede ser homogénea o heterogénea, y la reducción con hidruros quiralmente modificados.

Hidrogenación homogénea. A partir de los trabajos de Wilkinson [45a] y de Mislow [45b], se han probado numerosos catalizadores diferentes, pero únicamente pueden usarse unos pocos para reducir cetonas, debido a la baja reactividad de éstas y a la facilidad de decarbonilación. Además, para que el exceso enantiomérico obtenido sea >70%, la cetona debe poseer un segundo grupo funcional capaz de coordinarse al centro metálico (carbonilo, olefina, hidroxilo o éter) que debe estar situado en *o* o en *en* respecto de la cetona. Los más útiles para estas cetonas son los complejos de rodio-fosfina quiral. En general no se han obtenido buenos resultados con cetonas alquílicas. Es un proceso muy influenciado por la presión y la temperatura, dependiendo, a su vez, de cada catalizador.

La hidrogenación heterogénea es el clásico método de hidrogenación catalizada en superficie por metales pulverizados o en soportes fijos, que se ha aplicado a la síntesis asimétrica gracias a la modificación de dicho metal, Ni o Pt generalmente, con reactivos quirales (hidroxiácidos o aminoácidos) y ha sido estudiada fundamentalmente por el grupo de investigación de Izumi y Harada [46]. Se han centrado fundamentalmente en *-*cetoésteres, *-*cetoalcoholes y cetonas. Aplicado a cetonas alquílicas, cabe señalar únicamente que con metilalquicetonas, en presencia de ácido pivalico, se obtienen alcoholes S con excesos enantioméricos de 49-74%.

Así, utilizando Niquel-Raney modificado con ácido tartárico se obtuvo un 65% de exceso enantiomérico en la reducción de 2-octanona [46a].

Dentro de la reducción con hidruros quiralmente modificados se pueden distinguir tres grupos principales:

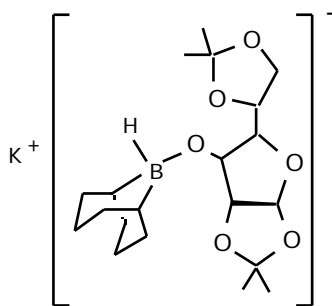
a) Hidruros de aluminio y litio.

El hidruro de aluminio y litio se modifica principalmente con alcoholes. Los alcoholes monoterpénicos han dado malos resultados por su inestabilidad, siendo la única excepción la del (-)-mentol, que reduce α y β -aminocetonas con 75 y 37% ee respectivamente. Noyori [47] introdujo un alcohol axialmente disimétrico y bifuncional, el binaftol, y una molécula de etanol, dando lugar a un reactivo altamente efectivo en la reducción de cetonas: el BINAL-H, del que hablaremos detalladamente más adelante.

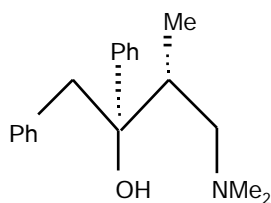
También se han utilizado dialquilaminoalcoholes como modificadores de hidruro de aluminio y litio. Así, en la reducción de acetofenona se obtiene un 75% ee con el alcohol de Darvon [48a] y 88% ee con (-)-N-metilefedrina y N-etilanilina [48b].

b) Borohidruros.

Cuando se utiliza borohidruro de litio modificado con N-benzoilcisteína y ^tbutanol, por reducción de alquilarilcetonas se obtienen carbinoles con excesos enantioméricos máximos de 92%. El K-glucoride [49], preparado a partir de 9-borabicyclo[3:3:1]nonano y un derivado de la D-glucosa, es un buen reductor asimétrico, dando excesos enantioméricos de 78-97% con alquilarilcetonas. A diferencia de las cetonas cíclicas y α -cetoésteres, con las cetonas dialquílicas no funciona muy bien, así, con la 2-octanona se obtiene un exceso enantiomérico del 27%.



K-Glucoride

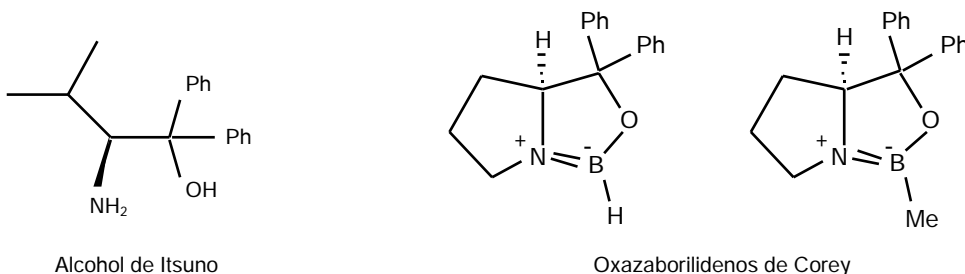


Alcohol de Darvon

c) Boranos

Los boranos también pueden modificarse con alcoholes, aminas o aminoalcoholes quirales. El alcohol de Itsuno [50a], obtenido a partir de L-valina, es un buen modificador del BH_3 . Con 0.5 equivalentes del borano respecto al sustrato, en THF a 30 °C, se reducen arilalquilcetonas con 100% ee. Las dialquilcetonas dan resultados más bajos, 55-73% ee.

Los oxazaborilidenos, preparados por Corey [50b,c], en cantidades de 0.05 a 0.1 equivalentes con respecto al BH_3 , reduce cetonas dando alcoholes con elevada pureza enantiomérica. Con la 2-octanona se obtiene un 84% ee. El borano de Masamune [43] reduce cetonas alifáticas generando los carbinolos con un exceso enantiomérico entre 79-98.4%; por ejemplo, con 2-octanona se obtiene un 80% ee mientras que con la 2-butanona un 79% ee.



Métodos bioquímicos. Los sistemas biológicos, como microorganismos o células de animales o de plantas, así como los enzimas aislados y purificados a partir de los anteriores, pueden llevar a cabo transformaciones asimétricas que llevan tanto a resolución óptica como a síntesis asimétrica [51]. Estos métodos se dan en condiciones suaves, normalmente a temperatura ambiente y pH neutro, minimizando problemas de isomerización y racemización [51b]. Por otra parte, presentan la limitación de que son muy específicos para sus sustratos, por lo que pueden ser utilizados con un limitado número de compuestos, y de que presentan una importante inhibición por parte del producto.

Aplicado a la preparación de alcoholes quirales, éstos se pueden obtener por diferentes vías:

a) Por resolución enzimática.

Muchos enzimas hidrolíticos, como esterasas, lipasas o proteasas así como microorganismos, concentrados crudos de hígado de animales, extractos acetónicos o anticuerpos, catalizan tanto la hidólisis estereoselectiva de ésteres como su reacción inversa, la esterificación asimétrica de alcoholes. De esta forma pueden resolverse cinéticamente dichos alcoholes. Los más utilizados son la lipasa pancreática porcina y la esterasa hepática porcina. De igual manera, se pueden utilizar para procesos de transesterificación con resolución. Los rendimientos obtenidos por este procedimiento para alcoholes acíclicos saturados e insaturados oscilan entre 23-53%, consiguiendo excesos enantioméricos de 63-98% [51a].

b) Por reducción bioquímica de cetonas.

La especificidad de los enzimas permite reducir carbonilos en presencia de otros grupos funcionales sin proteger y con un control regio y estereoselectivo muy elevados. Destaca la oxidoreductasa procedente de la levadura del pan *Saccharomyces cerevisiae*, con la que se han reducido cetonas insaturadas ramificadas de cadena larga con 80-100% de rendimiento y excesos enantioméricos del 94%. Por medio de *Thermoanaerobium brockii* o de *Aspergillus niger* se obtienen 99 y 96% de ee, respectivamente, con los mismos sustratos [52a].

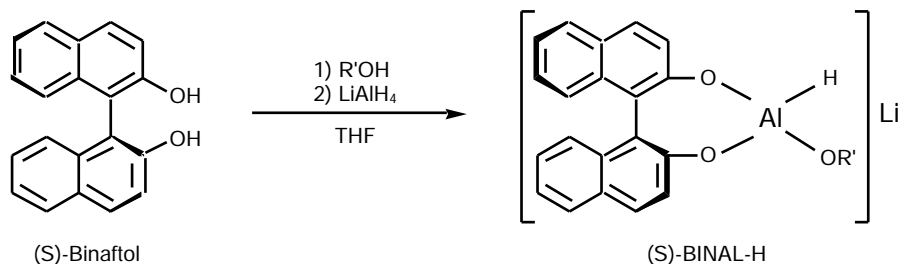
c) A partir de epóxidos quirales bioquímicamente preparados.

Los N-acetil- aminoácidos racémicos, por hidrólisis enzimática con la aminoacilasa producida por *Aspergillus*, dan lugar a aminoácidos quirales que posteriormente pueden transformarse fácilmente en epóxidos ópticamente activos, los cuales, por apertura, dan lugar a alcoholes quirales. Por medio de lactato deshidrogenasa, glicerol deshidrogenasa, o *Clostridium thermosaccharolyticum* se llega también a los epóxidos quirales. Los excesos enantioméricos de los alcoholes obtenidos por estos métodos oscilan entre 96-98%, con rendimientos del 16-55% [52b].

1.5.3. Obtención de (S)-2-pentanol

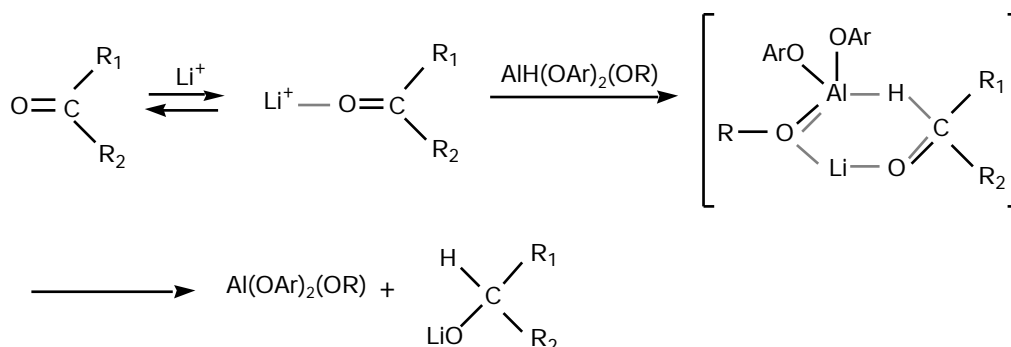
Como método alternativo a los ya descritos para la preparación de (S)-2-pentanol, y basándonos en la estrategia sintética inicialmente marcada, optamos por estudiar la reducción asimétrica de cetonas con hidruros modificados. En concreto el hidruro de aluminio y litio modificado con binaftol ópticamente puro y etanol: **BINAL-H**, desarrollado por Noyori en 1984 [47]. De esta manera comprobaremos la aplicabilidad del método a la obtención de un alcohol de cadena corta como es el (S)-2-pentanol.

El **BINAL-H** es un hidruro quiral obtenido al modificar el hidruro de aluminio y litio en THF con cantidades equimoleculares de (R)- o (S)-binaftol y un alcohol sencillo y que debe ser preparado "in situ" inmediatamente antes de su utilización.



El desarrollo de este reactivo se basó en la necesidad de obtener un reductor en el que se minimice el número de especies activas (hidruros) presentes hasta una, y que posea una gran capacidad de reconocimiento quiral.

El proceso de reducción con BINAL-H, que constituye un agente reductor del tipo $\text{LiAlH}(\text{OR})_3$, sigue el siguiente esquema:



Inicialmente se da una complejación del ácido de Lewis (Li^+) con el átomo de oxígeno, activando de esa manera el grupo carbonilo. Eso facilita la transferencia del hidruro desde el átomo de Al al carbonilo, lo que ocurre a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros. Por su mayor basicidad respecto a los oxígenos del binaftol, es el oxígeno del alcóxido sencillo el que, por medio del Li, hace de puente en dicho estado de transición. Dicho alcohol sencillo tiene, por tanto, mucha influencia, siendo el metanol y el etanol los que mejores resultados han dado.

La reducción con BINAL-H es irreversible, por lo que la estereoselectividad está sujeta a control cinético. Así, al bajar la temperatura de la reacción aumenta la pureza enantiomérica del producto de reducción. Pero, por otra parte, para que la reacción sea completa se requiere el uso de 2-3 equivalentes del agente reductor.

Respecto a la estereoquímica obtenida en la reacción, con cetonas aromáticas o insaturadas, el (R)-BINAL produce alcoholes de configuración absoluta R mientras que con (S)-BINAL se obtienen los de configuración S. Por el contrario, en cetonas dialquílicas, el (R)-BINAL da lugar a alcoholes S mientras que con (S)-BINAL se obtienen alcoholes R. El principal factor que influye en dicha estereoselectividad son las diferentes propiedades electrónicas de los sustituyentes de la cetona. El factor estérico tiene, asimismo, gran importancia, de forma que con igual insaturación en uno de los sustituyentes del grupo carbonilo, cuanto más larga es la cadena alquílica del otro sustituyente, mayor diferenciación se obtiene, aunque decrece si se hace más voluminoso o se ramifica.

Este comportamiento se entiende al estudiar las estructuras tipo silla que se pueden formar en el estado de transición. Debido a la repulsión estérica entre el binaftilo y el grupo R', la estructura más estable que puede adoptar dicho estado de transición es el que se muestra en las figuras. Si uno de los sustituyentes de la cetona presenta una insaturación, dicha cetona puede optar por dos posiciones: A o B.

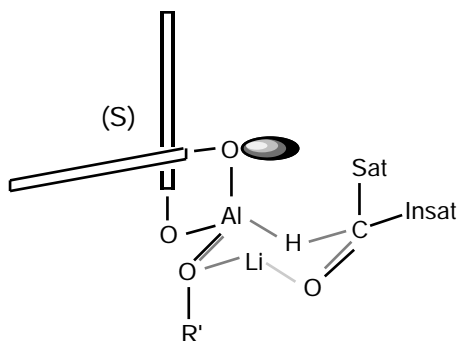


Figura A

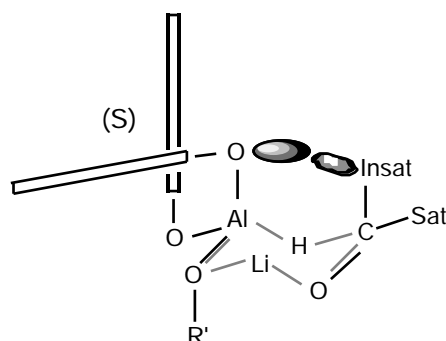


Figura B

La estructura A está más favorecida porque en la estructura B se daría una repulsión electrónica desestabilizadora entre el oxígeno del binaftol axialmente orientado y la insaturación de la cetona. Esta repulsión sería mayor cuanto mayor fuera el grupo Sat de la cetona, pero sin que este factor supere el efecto electrónico.

Siguiendo un razonamiento similar, para el caso de metilalquilcetonas, habría una competición entre el grupo grande (alquil) y el pequeño (metil). En este caso la repulsión electrónica entre oxígeno/metilo es mayor que entre oxígeno/alquilo, por lo que está favorecida la estructura en la que el grupo pequeño queda más alejado del oxígeno, con lo que a partir de (S)-BINAL-H se obtendría el alcohol R.

Por tanto, la reducción enantioselectiva con BINAL-H depende de la estabilidad relativa de los estados de transición cíclicos de 6 miembros que se forman. Las magnitudes de la repulsión electrónica, que es la que predomina, entre el oxígeno del binaftol axialmente orientado y los sustituyentes del carbonilo, decrecen siguiendo esta secuencia: fenil,alquenal,alquenal > alquil (hidrógeno) > -acetalquenal. Por su parte, en los grupos alquilo, el orden sería: metil > alquilos de cadena larga.

Así, utilizando este método se han obtenido excesos enantioméricos de 54-96% con cetonas acetilénicas, 44-100% con aromáticas, 79-92% con olefinicas y 24% con 2-octanona [47b].

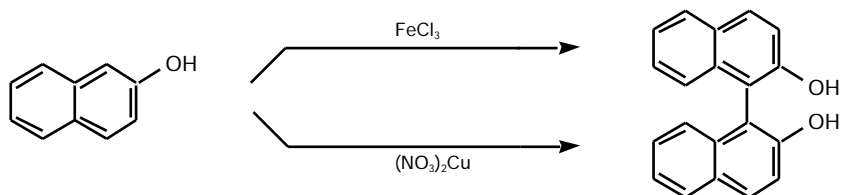
Las ventajas de utilizar este método serían las siguientes:

- Fácil accesibilidad a R y S-binaftol enantioméricamente puros en grandes cantidades
- Se pueden obtener los dos enantiómeros del alcohol deseado, de una forma predecible.
- Después de utilizarlo en la reducción, el binaftol se recupera con la pureza óptica inalterada.
- El binaftol ópticamente puro obtenido nos serviría posteriormente para preparar BINAP, requerido en la hidrogenación de cetoesteres necesaria en posteriores síntesis (capítulos 2 y 3).

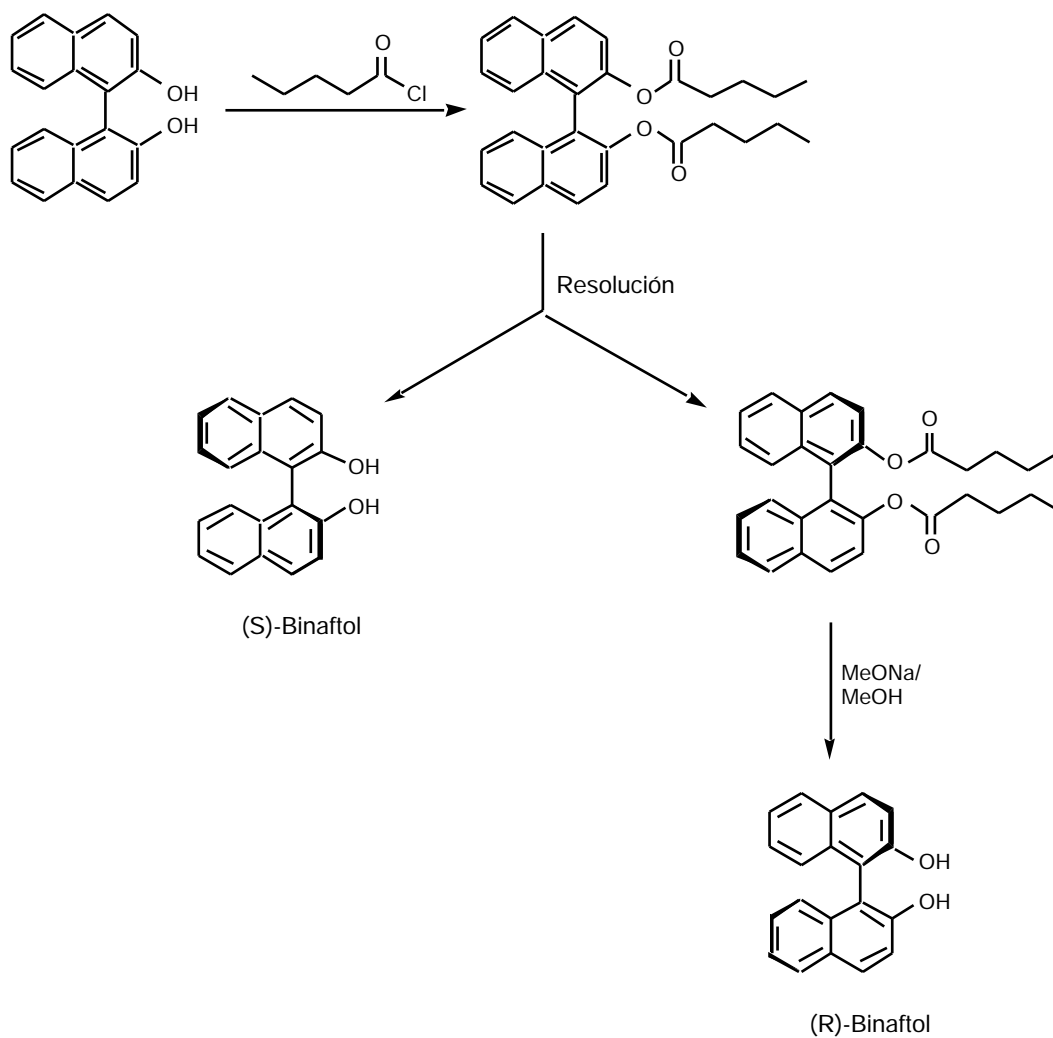
1.5.3.1. Preparación de (R) y (S)-Binaftol

La primera etapa para obtener (R)- y (S)-binaftol química y enantioméricamente puros, consistió en la preparación de binaftol racémico. Para ello, a partir de 2-naftol, se utilizaron dos métodos diferentes de acoplamiento oxidativo.

En el primero, empleando FeCl_3 [53], se obtuvo un rendimiento del 49%. El segundo método, por medio de complejos de amina-cobre [54], resultó más efectivo, con un 58% de rendimiento después de dos recristalizaciones en tolueno para eliminar totalmente el color. Así, utilizando $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y piridina, en relación estequiométrica 1/3, se forma el complejo amina-cobre que, en condiciones anaeróbicas (ambiente de nitrógeno) para evitar posibles oxidaciones no deseadas, permite el acoplamiento del naftol.



Posteriormente, siguiendo el método descrito por Kazlauskas [55], a partir de binaftol racémico se obtuvo el dipentanoato correspondiente por esterificación con cloruro de pentanoílo, asegurándonos de que la reacción fuese completa, lo cual se comprobó por CCF.



Seguidamente, el dipentanoato se sometió a **resolución**, utilizando para ello el enzima colesterol esterasa, disponible comercialmente a partir de extracto acetónico de páncreas bovino, una asequible fuente del enzima. Este extracto contiene aproximadamente 15 unidades de actividad de colesterol esterasa por gramo (cada unidad de actividad supone 1 micromol de éster hidrolizado por minuto). Dicho enzima es capaz de distinguir, con alta estereoselectividad, los dos enantiómeros del diéster, hidrolizando únicamente el dipentanoato de (S)-binaftilo, liberando así el (S)-binaftol. Para ello requiere la presencia de taurocolato sódico y unas condiciones adecuadas de pH, cuyo valor debe estar siempre entre 7.2+0.3, (tampón fosfato 0.1M y adición controlada de NaOH 1N).

De esta forma, por recristalización de la mezcla en tolueno, se separa fácilmente el (S)-binaftol sólido. El resto de mezcla de reacción, que contiene el dipentanoato de (R)-binaftilo, debe purificarse por recristalización en metanol para eliminar toda posible presencia de restos de (S)-binaftol, proceso que determinará la pureza enantiomérica posterior del (R)-binaftol. El diéster así purificado se hidroliza (MeONa/MeOH) para obtener (R)-binaftol enantioméricamente puro.

El rendimiento global del proceso es del 54% para el enantiómero S y del 57% para el R, una vez purificados por recristalización, y la pureza enantiomérica >99.9% para el S y >99.5% para el R, según se deduce por comparación de los valores de la rotación específica con los datos bibliográficos.

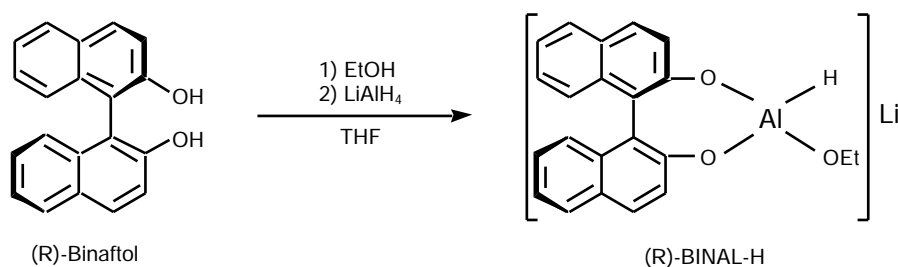
(S)-Binaftol: $[\alpha]_D^{23} = -33.5^\circ$ (c=1, THF); Lit [55]: $[\alpha]_D^{19} = -33.2^\circ$ (c=0.2, THF), para un ee >99,9% determinado por HPLC.

(R)-Binaftol: $[\alpha]_D^{23} = +33.5^\circ$ (c=1, THF); Lit [56]: $[\alpha]_D^{25} = +33.6^\circ$ (c=0.2, THF), para un ee >99,5% determinado igual que el caso anterior.

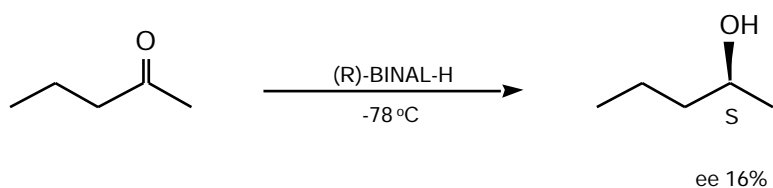
Este método de resolución del binaftol supone una vía más rápida, sencilla y efectiva que el método anteriormente utilizado, que implicaba la recristalización fraccionada de la sal diastereomérica de cinconina del fosfato cíclico del binaftol [57a]. Posteriormente se han descrito nuevas formas de obtener binaftol, o derivados, enantioméricamente puros. Así, por medio de una reacción de Ullman intermolecular y asimétrica se obtuvo S-1,1'-binaftil-2,2'-dicarboxilato de dimetilo (>99% ee por HPLC) con un 49% de rendimiento [57b]. Por resolución del complejo formado por binaftol racémico y cloruro de N-bencilcinconidina se obtuvo R-binaftol, con pureza enantiomérica del 100% y rendimiento del 30% [57c].

1.5.3.2. Reducción de 2-pentanona

Según los antecedentes bibliográficos [47a], con cetonas saturadas, a partir de (R)-Binaftol se obtiene el alcohol de configuración absoluta S, por tanto, en nuestro caso necesitamos preparar (R)-BINAL-H. Para ello, sobre una disolución de LAH en THF se añaden 1.01 equivalentes de etanol anhidro (disolución 2M en THF) y 1.01 equivalentes de (R)-binaftol (disueltos en THF anhidro), agitando a temperatura ambiente durante 30 min.:



Inmediatamente, se procedió a la reducción de 2-pentanona. Así, la cetona, disuelta en THF anhidro, se añade gota a gota muy lentamente sobre 3.3 equivalentes de (R)-BINAL-H enfriado a $-100\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se mantiene durante 2 horas a $-100\text{ }^\circ\text{C}$ y otras 20 horas a $-78\text{ }^\circ\text{C}$.



El progreso de la reacción se siguió por CG y la conversión resultó ser del 61%. Por otra parte, el (R)-binaftol empleado se recupera, con pureza óptica inalterada, en un 81%.

Para determinar la pureza enantiomérica del (S)-2-pentanol obtenido se utilizó la cromatografía de gases en columna capilar quiral (columna β -Dex 110, fase β -ciclodextrina, de 30 m. x 0.25 mm). La separación directa de enantiómeros por CG en fase estacionaria quiral es un método muy sencillo, rápido y eficaz cuyas mayores ventajas son su alta resolución, precisión y reproducibilidad [58]. La comparación de las áreas relativas de los picos proporciona una medida precisa de la relación de enantiómeros, de la que se calcula la pureza enantiomérica, ee. La precisión del exceso enantiomérico es de $\pm 0.1\%$ [58c]. La fase de β -ciclodextrina permite su utilización con una amplia variedad de compuestos en un rango de temperatura de 25-250 °C [58a].

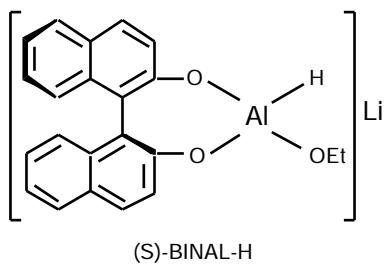
En nuestro caso, en que el producto obtenido es un alcohol sencillo de cadena corta, polar, cuando se analizó directamente no se consiguió separar completamente los dos enantiómeros del mismo. Por ello se hizo necesario derivatizarlo, siendo el acetato el que permitió obtener la mejor resolución. Dicha derivatización se llevó a cabo por reacción en diclorometano de la mezcla de productos de la reacción con trietilamina y cloruro de acetilo o, alternativamente, con piridina y anhídrido acético. La correspondiente mezcla de acetatos quirales se analizó por CG diferenciándose los picos correspondientes al acetato de (S)-1-metilbutilo y al acetato de (R)-1-metilbutilo (pág. 55).

El análisis por CG mostró que la pureza enantiomérica del (S)-2-pentanol obtenido fue tan sólo el 16% e.e., insuficiente para nuestro objetivo.

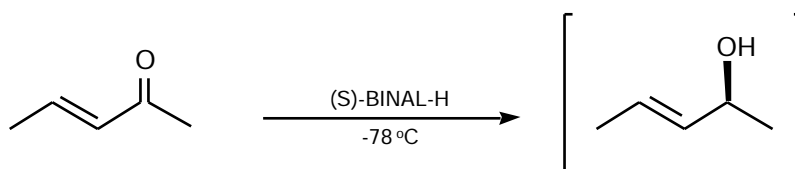
1.5.3.3. Reducción de 3-penten-2-ona

En vista del resultado obtenido, acorde con los anteriormente descritos por Noyori y los datos de la bibliografía para otros hidruros de litio y aluminio modificados, se pensó en utilizar la cetona insaturada a fin de aportar un nuevo elemento que facilite la enantiodiferenciación del sustrato a reducir. Según se deduce de los aspectos teóricos antes mencionados y de los resultados experimentales de Noyori [47a], la presencia de un grupo insaturado incrementa la estereoselectividad de la reducción debido a factores electrónicos. Este aumento es observado igualmente en reducciones enzimáticas [22].

Para ello, se utilizó la cetona β -insaturada 3-penten-2-ona. Teniendo en cuenta que cuando se reducen cetonas insaturadas la configuración absoluta del nuevo estereocentro creado es la inversa que cuando se reducen las correspondientes cetonas saturadas, es necesario emplear el otro enantiómero, (S)-BINAL-H, para llegar al alcohol con la configuración deseada S. Eso requirió la preparación, de la misma forma que en el caso anterior, de (S)-BINAL-H:



Por reducción de 3-penten-2-ona utilizando 3 equivalentes de (S)-BINAL-H, en condiciones similares a la reducción anterior, se obtuvo el alcohol insaturado quiral:



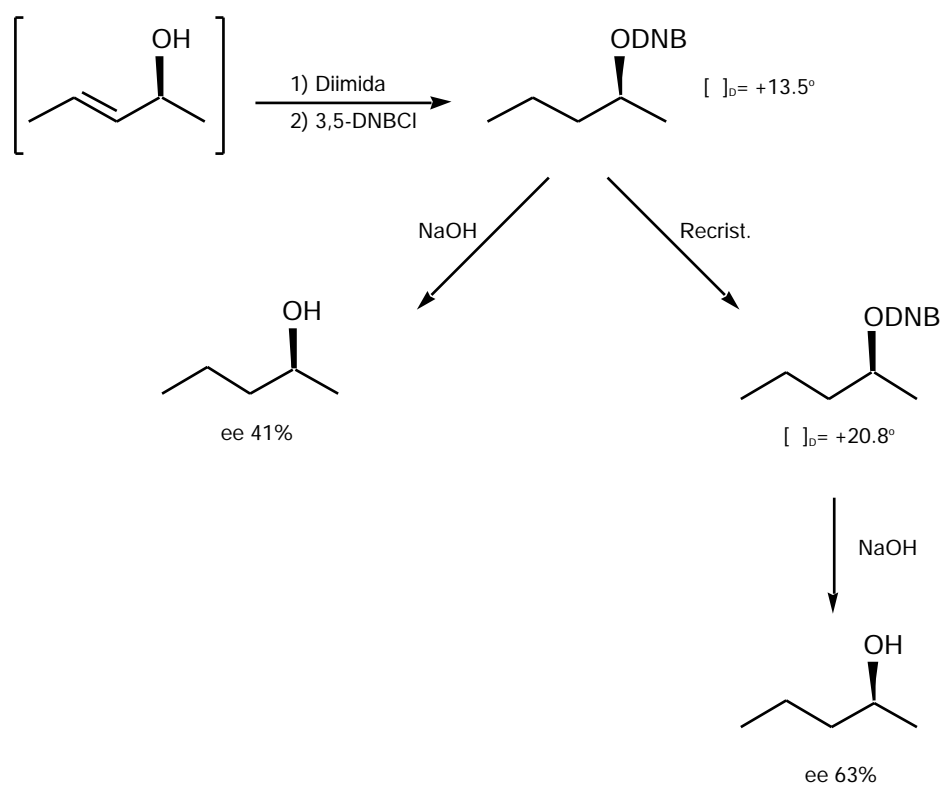
Igual que en el anterior caso, la reacción se siguió por CG y también se recuperó el (S)-Binaftol con la pureza óptica inalterada.

Debido a su volatilidad, el alcohol insaturado quiral no fue aislado, pasando directamente a la reducción del doble enlace. Para ello se utilizó el método de la diimida, generada con azodicarboxilato potásico y ácido acético en metanol [59].

1.5.3.4. Obtención del 3,5-dinitrobenzoato

Con el fin de facilitar el aislamiento y purificación de dicho alcohol saturado se pensó en derivatizarlo en forma de 3,5-dinitrobenzoato.

La utilización de 3,5-dinitrobenzoatos, compuestos fáciles de obtener con altos rendimientos, es una técnica muy empleada para purificar alcoholes [60]. Generalmente son sólidos cristalinos que pueden ser aislados por simple filtración, recristalización o cromatografía en columna. Además, el hecho de que sean compuestos sólidos, permite aumentar la pureza enantiomérica por recristalización. Por otra parte, supone una forma mucho más sencilla de manipular e incluso guardar los alcoholes sencillos que normalmente son líquidos volátiles.



Así, por reacción del alcohol quiral saturado con cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo, DMAP y trietilamina en diclorometano y purificación por cromatografía en columna, se obtiene 3,5-dinitrobenzoato de (S)-1-metilbutilo puro como un sólido blanco, con un rendimiento global del 43% a partir de 3-penten-2-ona. Este

compuesto, no descrito anteriormente, fue totalmente caracterizado (datos físicos, espectroscópicos y análisis de combustión), siendo el valor de su rotación específica de $[\alpha]_D^{24} = +13.5^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

Con el fin de incrementar la pureza enantiomérica del (S)-2-pentanol, el anterior dinitroderivado se recristalizó en hexano/éter etílico (20/1), obteniéndose cristales con $[\alpha]_D^{24} = +20.8^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

1.5.3.5. Hidrólisis: obtención del (S)-2-pentanol

Por desprotección del grupo DNB con disolución de NaOH 2N se obtiene el (S)-2-pentanol con un rendimiento del 68%. La pureza enantiomérica del alcohol así obtenido es del 63% ee, determinada por derivatización en forma de acetato y análisis por CG en columna quiral, de la misma forma anteriormente detallada en la página 51. La etapa de recristalización, por tanto, supone un aumento en el exceso enantiomérico del (S)-2-pentanol del 41% al 63%.

Este resultado obtenido a partir de 3-penten-2-ona supone una clara mejora respecto a la utilización de la cetona saturada, aunque se necesite una etapa adicional de reducción del doble enlace.

1.6. OBTENCION DE LAS FEROMONAS

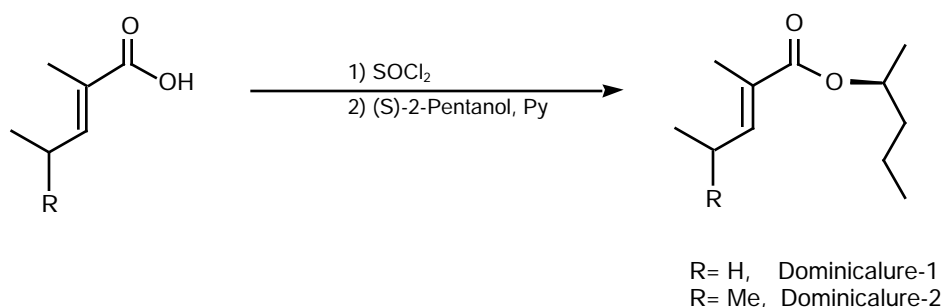
1.6.1. Dominicalure-1 y Dominicalure-2

Una vez obtenidos los sintones necesarios, el último paso para llegar a los componentes de la feromona consiste en esterificar los correspondientes ácidos α,β -insaturados con el alcohol quiral anteriormente obtenido.

Previamente, a modo de referencia, se prepararon Dominicalure-1 y 2 racémicos, cuya etapa de esterificación se llevó a cabo usando exceso del alcohol racémico respecto al ácido. Al utilizar (S)-2-pentanol se empleó exceso de los ácidos respecto al alcohol, ya que es más fácil recuperar el exceso del ácido sin reaccionar que el alcohol. El rendimiento final, en los dos procedimientos, fue comparable.

Para ello, primeramente se prepara el cloruro de los ácidos (E)-2-metil-2-pentenoico y (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico, con cloruro de tionilo, para seguidamente hacerlos reaccionar en cloroformo anhidro con (S)-2-pentanol (del 63% ee) y presencia de piridina, durante 2 horas a 50 °C y toda la noche a temperatura ambiente. De esta manera se obtienen el Dominicalure-1 y Dominicalure-2, como líquidos incoloros de penetrante y característico olor dulzón, con rendimientos del 79 y 76% respectivamente.

Estos rendimientos resultan similares 75% [16], 74.7% [21], o superiores, 65% [20] ó 59% [23] a otros descritos en la bibliografía para la preparación de esta feromona. En el caso de Morgan [22], los bajos rendimientos de esterificación, 48 y 55% los justifican por la gran volatilidad de dichos compuestos y la incompleta eliminación del exceso de cloruro de tionilo.



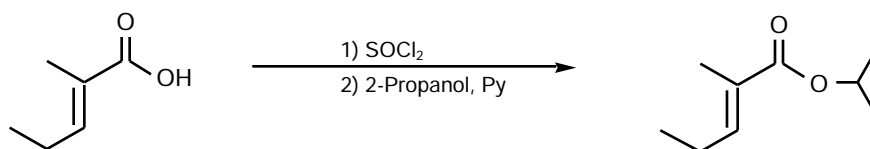
Por comparación de los valores de rotación específica del Dominicalure-1 y Dominicalure-2 sintetizados, con los datos disponibles en la bibliografía referidos a las feromonas naturales, se comprueba que el exceso enantiomérico de las mismas es del 67 y 66% ee, respectivamente.

Dominicalure-1: $[\alpha]_D^{25} = +21.5^\circ$ (c=0.74, eter); Lit. [16]: $[\alpha]_D^{25} = +32.1^\circ$ (c=0.156, eter).

Dominicalure-2: $[\alpha]_D^{25} = +21.8^\circ$ (c=0.84, eter); Lit. [16]: $[\alpha]_D^{25} = +32.3^\circ$ (c=0.777, eter).

1.6.2. Trunc-call-1

De igual manera, a partir del ácido (E)-2-metil-2-pentenoico y 2-propanol comercial, por esterificación en las condiciones descritas para la feromona racémica, se prepara el Trunc-call-1 con un rendimiento del 81%.



Tanto en el Dominicalure-1 y 2 como en el Trunc-call-1, por RMN-¹H se comprueba que se mantiene la total pureza geométrica, detectándose únicamente el isómero E. Asimismo, se aportan datos de RMN de ¹³C.

CAPITULO 2

***SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE
SITOFILATO Y SITOFILURE***

2.1. INTRODUCCIÓN

2.1.1. <i>Sitophilus granarius</i> (L.)	63
2.1.2. <i>Sitophilus oryzae</i> (L.) y <i>Sitophilus zeamais</i> Motschulsky	66

2.2. SINTESIS DE SITOFILATO

2.2.1. Antecedentes	68
2.2.2. Planteamiento de la síntesis	69
2.2.2.1. Transesterificación	72
2.2.2.2. Hidrogenación asimétrica	74
2.2.2.3. Alquilación asimétrica	79
2.2.2.4. Inversión de Mitsunobu	84
2.2.2.5. Desprotección: obtención de la feromona	86

2.3. SINTESIS DE SITOFILURE

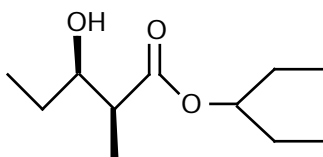
2.3.1. Antecedentes	87
2.3.2. Planteamiento de la síntesis	88
2.3.2.1. Protección del hidroxilo	89
2.3.2.2. Reducción del éster / adición de magnesiano	90
2.3.2.3. Oxidación / desprotección: obtención de la feromona	91

2.1. INTRODUCCION_

En este segundo capítulo se aborda la síntesis de dos feromonas, correspondientes a insectos del orden Coleoptera, familia Curculionidae, y muy relacionadas estructuralmente.

La primera de ellas, el Sitofilato, (2S,3R)-3-hidroxi-2-metil pentanoato de 1-etilpropilo, constituye la feromona de agregación del gorgojo del granero, *Sitophilus granarius* (L.).

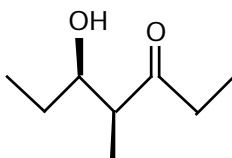
Sitophilus granarius



SITOFILATO

La segunda, Sitofilure, (4S,5R)-5-hidroxi-4-metil-3-heptanona, es la feromona de agregación de *Sitophilus oryzae* (L.), gorgojo del arroz y de *Sitophilus zeamais* Motschulsky o gorgojo del maíz.

Sitophilus oryzae *Sitophilus zeamais*



SITOFILURE

2.1.1. *Sitophilus granarius* (L.)

También llamado gorgojo del trigo, calandra granaria o gorgojo del granero, este alargado coleóptero curculiónido de color marrón oscuro a negro brillante, mide de 3 a 4 mm. De forma cilíndrica y ligeramente arqueado, presenta las partes de la boca alargadas en forma de pico u hocico [15].

Descrito hace 200 años, este insecto cosmopolita distribuido por todo el mundo gracias al comercio, prefiere climas templados, siendo más habitual en el hemisferio norte que en el sur. En general, viven de 7 a 8 meses, destacando la considerable

longevidad de las hembras, que pueden llegar hasta los 12 meses. Pueden resistir sin alimento hasta 65 días, y soportan temperaturas bajas. Sobreviven a los inviernos muy fríos por medio de la hibernación, que se realiza en graneros o silos. Hasta la llegada del otoño pueden superponerse hasta 4 generaciones.

Cada hembra da lugar a una media de 250 huevos a razón de 2 ó 3 cada 2 días. Perforan el grano hasta que el rostro desaparece completamente en el interior y depositan ahí el huevo. Seguidamente rellenan el orificio hasta nivelarlo con la superficie del grano, segregando un líquido mucoso que en contacto con el aire se endurece, obturando y disimulando así el agujero. La puesta cesa en invierno y se reanuda a partir de marzo. Las larvas que surgen a los 4-15 días de dichos huevos, son blancas, de cabeza marrón y muy gruesas, y roen completamente el interior del grano.

Este gorgojo presenta alas no funcionales por lo que no vuela y depende totalmente del hombre para viajar. Tampoco puede infestar el campo, presentándose únicamente en almacenes y graneros. Por ello se le considera una plaga fundamentalmente doméstica.

Este peligroso insecto ataca al trigo, centeno, maíz, cebada, garbanzo, castañas, pastas alimenticias y, en menor medida, a la avena. Por término medio destruye del 3 al 5% de los granos de cereales. Causa destrucción completa de los granos y de sus productos como harinas y granos molidos. Por tanto, el *Sitophilus granarius* constituye una importante plaga del grano de cereal almacenado, siendo responsable de pérdidas de cientos de millones de pesetas anuales.

Fig. 5

Ya en 1982 Faustini [61a] dio a conocer la existencia de una feromona de agregación producida por los machos de *Sitophilus granarius*, pero fue en 1987 cuando Phillips [61b] identificó el componente mayoritario de dicha feromona como el 3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo. Para ello, primeramente aislaron dicho compuesto reteniendo en discos de alta absorción los volátiles emitidos, durante 2 semanas, por 250 machos del gorgojo encerrados en viales individuales y posterior extracción de los discos con hexano, concentración y purificación por CG preparativa. Del análisis por CG, EM y RMN se dedujo su posible estructura. Comparando los espectros de RMN se confirmó que la feromona natural coincidía con el par de enantiómeros sin, previamente sintetizados, con lo que la feromona quedaba identificada como (R^*,S^*)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo, que presentó actividad en la atracción del insecto en pruebas de campo, mientras que el par de enantiómeros anti resultó prácticamente inactivo.

Posteriormente, de nuevo Phillips [61c] determinó la composición enantiomérica precisa de la feromona como (2S,3R), gracias al estudio de RMN y a los bioensayos de cada uno de los dos enantiómeros sin, preparados por Chong [62]. No se observó atracción significativa del enantiómero 2R,3S.

2.1.2. *Sitophilus oryzae* (L.) y *Sitophilus zeamais* Motschulsky

El *Sitophilus oryzae* fue clasificado en 1763 por Linneo, que lo encontró en el arroz, de ahí su nombre. Conocido como gorgojo del arroz o gorgojo negro, es el más dañino de los devoradores de grano almacenado. Junto con el *Sitophilus granarius*, son las dos especies más destructoras de grano almacenado del mundo [15].

Aunque prefiere climas templados o subtropicales, es un insecto cosmopolita extendido por todo el mundo gracias a la importación de semillas desde los países cálidos, lo que no es de extrañar teniendo en cuenta que es la más común de las plagas que invaden los embarques comerciales de grano. Mide de 2 a 3 mm de longitud, es de color marrón oscuro a rojizo y presenta dos manchas de color anaranjado sobre cada élitro, con una hilera de puntos en el borde enterodorsal.

El cuerpo es cilíndrico y la cabeza tiene forma de hocico alargado con un par de mandíbulas resistentes.

Los machos viven de 4 a 5 meses, mientras que la longevidad de las hembras es de 6 a 7 meses. En época cálida, estas pueden llegar a depositar de 20 a 25 huevos diarios en los orificios perforados en los granos, obturándolos posteriormente con una sustancia gelatinosa, que inmediatamente después se endurece. Dichos huevos eclosionan de 3 a 5 días después. Los adultos que emergen posteriormente del grano pueden reproducirse inmediatamente. El ciclo completo huevo-larva-ninfa-adulto puede durar algo menos de 26 días, por lo que se pueden dar entre 5 a 12 generaciones anuales. La larva es un pequeño y grueso gusano blanco que devora el interior del grano, mientras que los adultos devoran la corteza. Ambos son muy voraces.

El *Sitophilus zeamais*, muy similar al anterior, presenta similares características y costumbres. Estos coleópteros, más polívoros aún que el *Sitophilus granarius*, pueden comer incluso pasta elaborada, constituyendo una de las plagas más severas. Causa la destrucción casi completa de los granos almacenados. Los granos atacados por estas especies dejan de ser útiles para la germinación, alimentación humana e, incluso, para utilizarlos con el ganado. Vuelan activamente, por lo que infestan también los cultivos, trasladándose desde los graneros hasta los campos de maíz, arroz o trigo.

Fue Schmuff [63a], en 1984, el primero en identificar químicamente la feromona de agregación del gorgojo del arroz y del maíz. Phillips [63b] ya había adelantado, en 1981, la existencia de una feromona producida por los machos del gorgojo del arroz, mientras que Walgenbach [63c], en 1983, lo detectó en el gorgojo del maíz. En ambos casos, la feromona actúa sobre los dos sexos de la especie.

Utilizando el mismo procedimiento y técnicas analíticas antes mencionadas (pág. 65) se identificó la feromona como (R*,S*)-5-hidroxi-4-metil-3-heptanona, comparándola con la mezcla racémica del par sin de estereoisómeros sintetizados previamente.

Posteriormente, en 1987, Walgenbach [64] comprobó que dicho compuesto constituye el componente mayoritario de la feromona (98% como mínimo en *S. zeamais* y 92% en *S. oryzae*) y determinaron la estereoquímica precisa del sitofilure como (4S,5R), utilizando para ello los 4 estereoisómeros previamente sintetizados por Mori [65a].

Sobre el efecto del enantiómero no natural, (4R,5S), éste no resulta activo pero no parece inhibir la actividad de la feromona natural [64].

2.2. SINTESIS DE SITOFILATO

2.2.1. Antecedentes

La primera síntesis descrita de esta feromona data de 1989, cuando Chong [62] preparó los dos enantiómeros por epoxidación asimétrica de Sharpless, a partir de 2-penten-1-ol. El epóxido quiral obtenido se purificó por recristalización de su dinitroderivado, seguido de desprotección, oxidación del alcohol terminal a ácido con $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$, esterificación con 3-pentanol y, finalmente, apertura regioselectiva del epóxido con Me_2CuLi , para obtener la feromona con un rendimiento global del 22%. Por RMN, sólo se detectó un enantiómero (MTPA derivado).

En el mismo año, Mori [66a] describió otra síntesis de la feromona, partiendo de (S)-3-hidroxipentanoato de metilo, enantioméricamente puro, obtenido por métodos bioquímicos [66b]. En una secuencia de siete pasos, comenzando por la alquilación asimétrica del hidroxiester y por medio de repetidas recristalizaciones del dinitroderivado obtenido en la inversión de Mitsunobu, llegan al (2S,3R)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo deseado, con una pureza enantiomérica del 98% ee (determinado por HPLC en su MTPA derivado) y un rendimiento global del 10% a partir del hidroxiester quiral inicial.

La tercera síntesis se publicó en 1991. Sugai [67] se basa en la reducción microbiana y en la hidrólisis asimétricas catalizadas por enzimas. En una secuencia de 7 pasos, obtienen el sitofilato con un rendimiento global del 15%, pureza enantiomérica del 99% y pureza diastereomérica del 98%. La etapa clave consiste en la reducción, por medio de células de *Pichia farinosa* en crecimiento, del enol éter de 2-metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropilo, dando lugar al diastereómero anti (2S,3S) del sitofilato con un 92% de ee y 43% de ed. Después de la inversión de Mitsunobu y recristalización (96% de ed), se derivatiza en forma de cloroacetato para someterlo a resolución enzimática con lipasa (de *Pseudomonas*) para obtener el producto final ópticamente enriquecido.

En 1992, Chu [68] utilizó complejos organometálicos quirales para obtener el enantiómero de la feromona en una secuencia de 7 pasos con rendimiento global del 6% y pureza enantiomérica del 99%. A partir del alcohol quiral (S)-propano-1,2-diol y Fe se obtiene el complejo organometálico asimétrico, que por adición de dimetilcuprato de litio, apertura de ciclo, intercambio de alcohol, adición de magnesiano y oxidación en presencia de 3-pentanol da lugar al éster final.

En 1993 se describe otra síntesis bioquímica a partir de 2-metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropilo [69]. Por reducción microbiana (células en reposo de G38 *Geotrichum sp.*) se obtiene mayoritariamente el

diastereómero anti (2S,3S), 97.4/2.6 anti/sin, que es posteriormente transformado en su diastereómero sin (2S,3R) por inversión de Mitsunobu. No se dan datos de rendimiento ni de exceso enantiomérico.

Por último, en 1996, DiBattista [70a] describe la última síntesis conocida de sitofilato, utilizando una condensación aldólica asimétrica por medio del auxiliar quiral de Evans [70b,c]. Con di-n-butilboriltriflato y Et₃N, se obtiene el enolato Z, que se hace reaccionar con propionaldehído a -78 °C para dar el aducto de condensación sin. Una vez protegido el nuevo alcohol quiral (TBDMS), se elimina el auxiliar quiral a la vez que se introduce el grupo éster deseado con 3-pentóxido de Li. Por desprotección del grupo TBDMS con fluoruro de tetrabutilamonio, se obtiene el enantiómero del sitofilato con un rendimiento global del 64%, a partir del auxiliar ya preparado y 94% ee basado en la comparación del valor de su rotación específica.

Este es el único ejemplo de aplicación de la condensación aldólica asimétrica a la obtención de esta feromona.

2.2.2. Planteamiento de la síntesis

La síntesis del sitofilato presenta su mayor dificultad en la obtención de la configuración correcta en los dos estereocentros adyacentes situados en y respecto al grupo éster.

Analizando la estructura de esta feromona, una primera aproximación hace pensar en una condensación aldólica asimétrica como la vía más directa. La condensación aldólica, muy utilizada en síntesis orgánica para obtener compuestos α -hidroxicarbonílicos, ha adquirido gran importancia en la síntesis asimétrica desde que se observó que su estereoquímica podía ser controlada usando enolatos preformados [71].

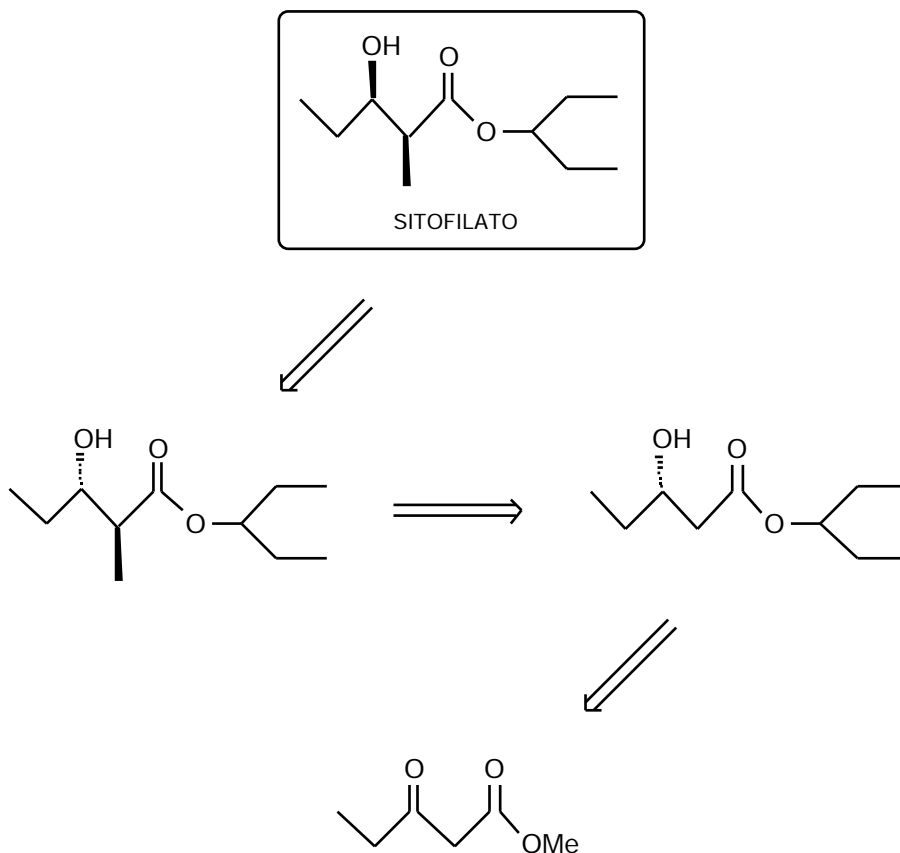
Es conocido que los enolatos ya formados reaccionan con aldehídos a bajas temperaturas (-78 °C) con un nivel de activación muy bajo. En estas condiciones, la diastereoselectividad cinética depende de la estereoquímica del enolato y de su estructura. En general, los enolatos Z dan lugar a aldóles sin (siempre que los sustituyentes en el enolato sean grandes o medianos, pero no pequeños), mientras que los enolatos E dan lugar a aldóles anti (siempre que el sustituyente sea grande). También depende de la naturaleza del catión del enolato. Los cationes que forman quelatos más efectivamente dan mayores estereoselectividades. En este sentido, los enolatos de boro dan mejores resultados que los de magnesio y éstos que los de litio.

El empleo de auxiliares quirales es lo que mejores resultados ha dado en la síntesis asimétrica por condensación aldólica. Para este caso, en una inducción asimétrica de primer orden, el auxiliar quiral se utiliza estequiométricamente y al final de la reacción se pierde. Así, las α -alcoxicetonas dan lugar a excelentes diastereoselectividades, pero el inductor quiral se pierde estequiométricamente.

En los de segundo orden, aunque el auxiliar quiral se utiliza también estequiométricamente, después del proceso es recuperado. En teoría se pueden recuperar con un gran rendimiento y reciclarlos, pero en la práctica los resultados no son cuantitativos. Entre los más utilizados se encuentran los auxiliares de Evans [70b,c] (proporciona aldóles sin y anti) y Oppolzer [72] (sultamas que dan lugar a aductos sin y anti).

Para el caso de la utilización de auxiliares quirales catalíticos, lo que supondría el caso ideal, no se han obtenido buenos resultados. Únicamente señalar el caso de condensación aldólica asimétrica catalítica utilizando un enolato de oro [73].

El inconveniente de la síntesis por medio de auxiliares quirales radica fundamentalmente en la necesidad de utilizar cantidades estequiométricas de auxiliar quiral, lo que encarece su utilización a gran escala. Esto nos llevó a descartar esa vía y, continuando con la idea ya mencionada en la introducción general, se planteó desarrollar un método alternativo al anterior y a los hasta ahora descritos para la feromona ópticamente activa. En el esquema se muestra el análisis retrosintético.



Como primera novedad respecto a los anteriores métodos, el alcohol requerido para el éster final se introduce al principio de la secuencia sintética y no al final, lo que supone la ventaja de que se evitan varias reacciones utilizando sustrato quiral ópticamente activo, disminuyendo de esta manera la pérdida de dicho producto y los riesgos que dichas transformaciones sobre un sustrato quiral podrían suponer para la pureza óptica (enantiomérica o diastereomérica) del producto final. La síntesis comienza a partir de 3-oxopentanoato de metilo comercial, con la introducción, por transesterificación, del grupo etilpropilo presente en la feromona. Seguidamente la etapa clave: reducción asimétrica del α -cetoéster para obtener el (S)-hidroxiéster necesario ópticamente puro. Posteriormente, una alquilación asimétrica sobre el anterior sustrato quiral seguido de inversión de Mitsunobu y desprotección del DNB para dar el (2S,3R)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo deseado.

La síntesis comprende las siguientes etapas :

- Transesterificación

- Hidrogenación asimétrica del cetoéster
- Alquilación asimétrica del (S)-hidroxiéster
- Inversión de Mitsunobu
- Desprotección para obtener la feromona

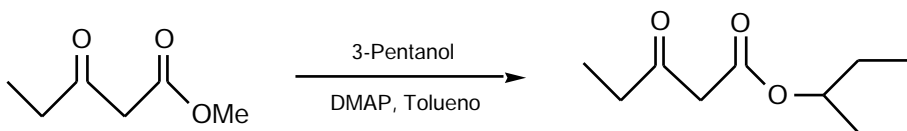
A continuación se detalla cada una de las etapas de la síntesis.

2.2.2.1. *Transesterificación*

La presencia del grupo 1-etilpropilo en la feromona natural requiere utilizar una etapa suplementaria en la secuencia sintética para introducir dicho grupo, no presente en los ésteres comercialmente disponibles.

En las síntesis no bioquímicas previamente descritas para la obtención de la feromona, dicho grupo se introduce por esterificación en las etapas finales de la secuencia sintética. En nuestro caso se ha planteado realizar dicha transformación en el primer paso de la síntesis, como se ha señalado en el planteamiento.

Para este fin se ha seguido el método de Taber [74a] para transesterificación de ésteres, pero modificándolo: se ha utilizado exceso del alcohol respecto al éster metílico de partida, en vez de al contrario como en el método original, al mismo tiempo que se disminuyen los excesos de reactivo requeridos, de 3 equivalentes a 2. En nuestro caso, el 3-pentanol comercial resulta más económico que el 3-oxopentanoato de metilo, por lo que dicha variación resulta provechosa.



Así, por reacción de 3-oxopentanoato de metilo y 3-pentanol (2 equivalentes) disueltos en tolueno anhidro, en presencia de cantidad catalítica de DMAP (10% respecto al

éster) durante 2.5 días a reflujo, se obtiene, una vez purificado por destilación, 3-oxo pentanoato de 1-etilpropilo con un rendimiento del 85%. Curiosamente, este compuesto había sido descrito como un subproducto en la síntesis de Chong del sitofilato. El exceso de alcohol sin reaccionar se recupera fácilmente en la misma destilación.

Este método es aplicable a gran escala (se ha probado en escala de 0.13 moles, para obtener 21 g de producto), permitiendo obtener grandes cantidades del éster deseado de una manera muy sencilla y eficaz, lo que resulta muy interesante ya que se utiliza sustrato comercialmente accesible y económico y se trata de la primera etapa de la secuencia sintética, en la que interesa obtener grandes cantidades de producto. Si en vez de 2.5 días se alarga el tiempo de reacción a 4 días, el rendimiento final aumenta hasta un 89%. Si se utiliza exceso de cetoéster respecto al alcohol (método original de Taber), el rendimiento obtenido es también del 89%.

Se probó también otro método alternativo [74b], en el que se hace reaccionar 3-oxopentanoato de metilo (1.5 equivalentes) y 3-pentanol, sin disolvente, a 100 °C y se va destilando el metanol formado. El rendimiento de 3-oxopentanoato de 1-etilpropilo obtenido en este caso fue del 73%.

Estos resultados se recogen en la Tabla 2, así como el obtenido en la transesterificación del 2-metil-3-oxopentanoato de metilo (última fila), posteriormente utilizado como compuesto de referencia.

ESTER nº equiv.	3-Pentanol nº equiv.	Cataliz.	T (°C)	t (h)	Rto. (%)
1	2	DMAP	110	60	85
1	2	DMAP	110	96	89
3	1	DMAP	110	42	89
1.5	1	-	100	20	73
1	2	DMAP	110	60	82

Tabla 2: datos relativos a la transesterificación

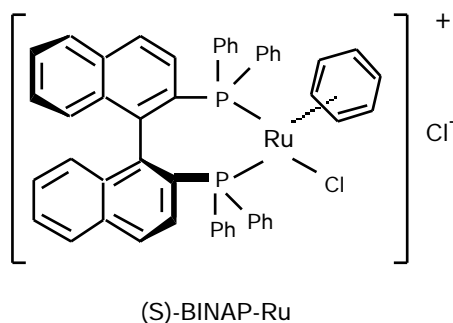
2.2.2.2. Hidrogenación asimétrica

La reducción asimétrica del cetoéster constituye la etapa clave de toda la síntesis, ya que el resultado de esta reacción determinará la pureza enantiomérica del producto final, y será clave también para el buen resultado de la alquilación asimétrica posterior.

De los dos métodos generales para acceder a α -hidroxiésteres quirales (síntesis asimétrica o métodos bioquímicos), se optó por la utilización de la hidrogenación asimétrica de α -cetoésteres con catalizador de BINAP-Ru, desarrollada por Noyori [75], por los elevados rendimientos y excesos enantioméricos obtenidos, porque se necesitan cantidades catalíticas del complejo quiral (relación sustrato catalizador S/C >1000), lo cual hace que sea especialmente adecuado para su aplicación a gran escala y porque permite el acceso a los dos enantiómeros.

Para ello se utilizará el (S)-binaftol enantioméricamente puro obtenido como se describe en el capítulo 1. Por otra parte, el resultado obtenido con el éster 1-etilpropílico utilizado por nosotros servirá para ampliar la información sobre reducción de ésteres con BINAP-Ru, que ha sido fundamentalmente estudiada para ésteres metílicos y etílicos.

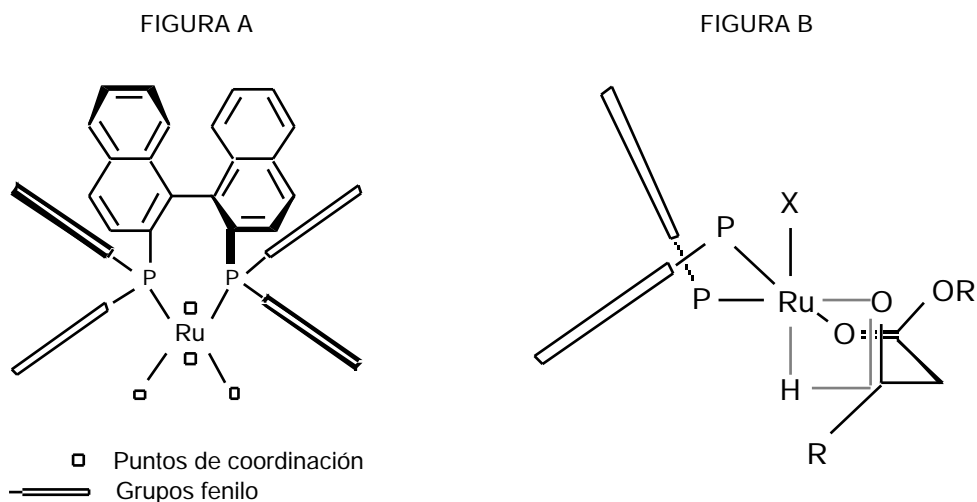
El BINAP-Ru resultó muy eficaz en la conversión de α -cetoésteres a α -hidroxiésteres, con muy altos rendimientos (93-99%) y excesos enantioméricos (85-100%). En el método original se utilizaban elevadas presiones de H_2 : 70-103 atm y relaciones sustrato/catalizador (S/C) entre 760-2100 [75a].



Posteriormente, el mismo autor [75b-d], amplió el estudio de los α -cetoésteres también a cetonas portadoras, en ó, de un grupo vecinal de diversa polaridad: amidas, alcoholes, grupos aromáticos, carbonilos, triples enlaces, etc. Los rendimientos oscilaron entre 42-100% y los excesos enantioméricos entre 83-100%. Las presiones de hidrógeno oscilaban entre 43-100 atm y la relaciones S/C entre 220-2200.

A partir de 1991, Noyori [75e-g] comenzó a describir algunos casos de α -cetoésteres metílicos y etílicos en los que la hidrogenación tenía lugar en un autoclave a 4 atm de presión y utilizando 100 °C de temperatura.

Respecto al auxiliar quiral del catalizador, el BINAP, señalar que esta difosfina totalmente sustituida por grupos aromáticos, presenta una gran influencia estérica, proporciona polarizabilidad y aumenta la acidez de los complejos metálicos. Además, al tratarse de una fosfina aromática, presenta una mayor estabilidad química que las alifáticas. Posee una simetría C_2 (disimetría axial) y es flexible conformacionalmente, lo que le permite acomodarse a una gran variedad de metales de transición. Esto permite que el estado de transición del complejo se forme como anillo de 7 miembros que presenta todos los carbonos con hibridación sp^2 , siendo esquelétalmente inequívoca (figura A). Los grupos fenilo unidos al fósforo juegan un papel clave transmitiendo la quiralidad originalmente generada por el binaftol a los otros puntos de coordinación del metal de transición.



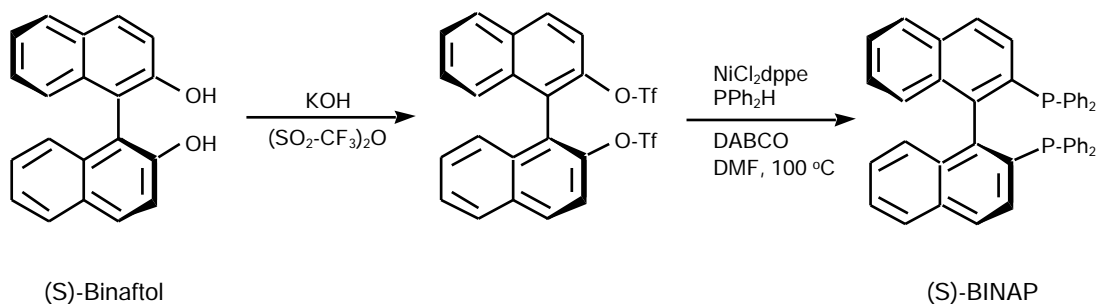
Esta compleja y estéricamente impedida estructura, le permite reducir una gran variedad de cetonas con una muy alta estereoselectividad y de una manera predecible: el (S)-BINAP-Ru da (S)-alcoholes mientras que el (R) origina el compuesto de configuración (R). Esto es posible gracias a que el estado de transición presenta una configuración que permite una perfecta diferenciación de los cuadrantes que rodean al metal, dando lugar a un ambiente extremadamente disimétrico. El factor clave de dicha estereodiferenciación es la coordinación simultánea (figura B), dentro de ese espacio disimétrico, del oxígeno del carbonilo (cetona) y del

grupo inductor adyacente (éster) al átomo de Ru, dando lugar a un quelato en forma de anillo de 6 miembros, como se muestra en la figura para el caso de un α -cetoéster.

Preparación de *S*-BINAP

Para obtener el (*S*)-hidroxiéster que necesitamos, primeramente hay que preparar dicho catalizador quiral, lo que requiere previamente obtener (*S*)-BINAP enantioméricamente puro a partir de (*S*)-binaftol, ya preparado como se describe en el capítulo 1.

A partir de (*S*)-binaftol se prepara el correspondiente ditriflato, por reacción con exceso de KOH seguido de adición de anhídrido trifluorometanosulfónico [76]. El rendimiento es del 76%, una vez purificado por cromatografía en columna.



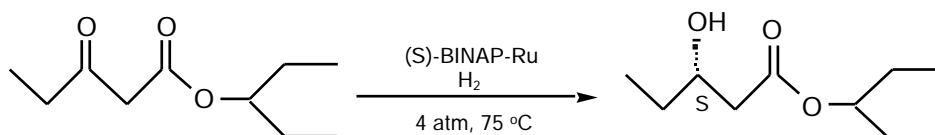
El ditriflato de (*S*)-binaftol se hace reaccionar con difenilfosfina en presencia de NiCl_2dppe y DABCO [77], para obtener (*S*)-BINAP como sólido blanco con un rendimiento del 73%. Por comparación del valor de su rotación específica con los datos de la literatura se deduce que es enantioméricamente puro.

$$[\alpha]_D^{25} = -230^\circ (c=0.3, \text{C}_6\text{H}_6); \text{ Lit [78]: } [\alpha]_D^{25} = -229^\circ (c=0.312, \text{C}_6\text{H}_6)$$

Este método de obtención del BINAP sustituye al único método descrito hasta entonces [78], que presentaba varios inconvenientes, como una etapa de bromación a 320 °C (evolución de HBr caliente) y una resolución óptica. El rendimiento global obtenido era del 14%.

Una vez obtenido el (*S*)-BINAP enantioméricamente puro, el complejo BINAP-Ru que cataliza la hidrogenación asimétrica, ha de ser preparado inmediatamente antes de su utilización, dado que es inestable y se degrada rápidamente en presencia de oxígeno [75f]. Dicho catalizador se prepara mezclando (*S*)-BINAP y cloruro de bencenorutenio (II) dímico (0.5 equivalentes) en DMF y manteniendo a 100 °C durante 10 min. La

operación se realiza en ambiente de N_2 y utilizando disolventes anhidros. Tras eliminar la DMF a vacío, el catalizador se presenta como un sólido rojizo que inmediatamente se trasvasa con MeOH al recipiente de hidrogenación, donde previamente, y en ambiente de nitrógeno, se había disuelto el cetoéster en metanol anhidro desgasificado. La relación sustrato / catalizador empleada fue de 2100.

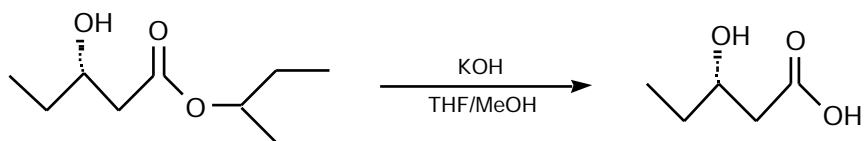


En nuestro caso, la hidrogenación tiene lugar en condiciones muy sencillas: 4 atm y 75 °C, utilizando un hidrogenador Parr en lugar de autoclave. Después de 8 horas, se destila la mezcla para obtener el hidroxiéster quiral en un 98% de rendimiento con un exceso enantiomérico del 100%. La reacción se hizo en escala de 14 g del cetoéster.

Para determinar dicha pureza enantiomérica, el hidroxiéster, derivatizado como acetato, se analizó por CG en columna capilar quiral, observando la presencia de un único enantiómero. Condiciones: columna quiral capilar -DEX 110, temperatura 120 °C, $t_r = 24.96$ min. (un solo pico). Se utilizó como compuesto de referencia el 3-hidroxi-pentanoato de 1-etilpropilo racémico obtenido por reducción de 3-oxopentanoato de 1-etilpropilo con $NaBH_4$.

Ya que no existían datos en la bibliografía sobre el (S)-3-hidroxi-pentanoato de 1-etilpropilo, con objeto de comprobar que la configuración absoluta del estereocentro creado era "S", se procedió a hidrolizar una muestra del mismo (KOH 1N, MeOH/THF) a fin de obtener el ácido 3-hidroxi-pentanoico de cuyo enantiómero R se disponen datos de configuración absoluta [79]. Por comparación de los datos con los descritos en la literatura se determinó dicha configuración S, así como la pureza enantiomérica del compuesto, >99% ee, que concuerda con los datos de CG para el hidroxiéster.

$[\alpha]_D^{25} = +37.7^\circ$ (c=1, $CHCl_3$); Lit [79]: $[\alpha]_D^{25} = -37.2^\circ$ (c=1, $CHCl_3$) para el enantiómero R de ee >99%.



Este resultado estaría de acuerdo con los rendimientos y excesos enantioméricos obtenidos previamente por Noyori con otros ésteres. Como vemos, la presencia del grupo 1-etilpropilo, más voluminoso que los utilizados anteriormente, no afecta negativamente en el buen resultado final.

2.2.2.3. Alquilación asimétrica

Una vez obtenido el primer estereocentro de la molécula, el siguiente paso consiste en la introducción del grupo Me creando un nuevo estereocentro en posición . Como indicábamos en el planteamiento de la síntesis, utilizaremos la alquilación diastereoselectiva de enolatos de ésteres, ya que partimos de un -hidroxiéster enantioméricamente puro y la -alquilación de dianiones derivados de hidroxieésteres quirales tiene lugar con una muy alta estereoselectividad [80].

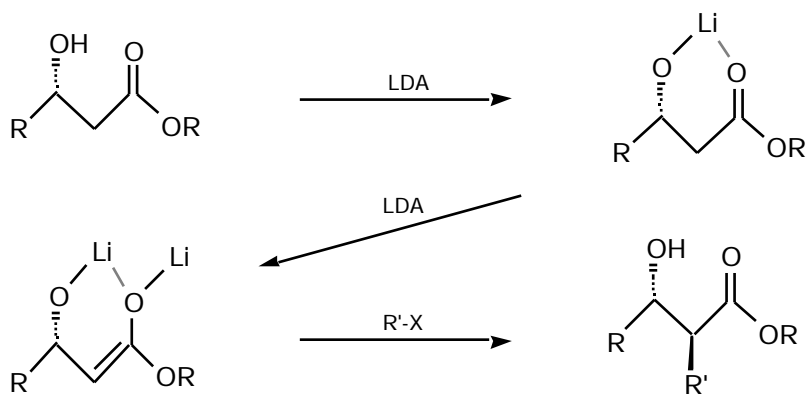
En la alquilación de enolatos de derivados de ácido (ésteres, amidas, etc), puede darse una transferencia de quiralidad extraanular o intraanular forzada por el quelato, cuando se den estos casos:

- El estereocentro está ya presente y se mantiene en la porción ácida de la molécula (como ocurre en nuestro caso en posición).

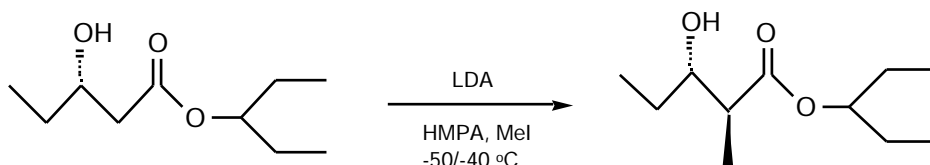
- El sustrato contiene un auxiliar quiral (la parte del alcóxido de un éster o la amina de una amida) que normalmente es eliminado posteriormente de la molécula.

El primer tipo es el que utilizaremos nosotros, creando primero un estereocentro con la configuración determinada en respecto a un grupo éster. El resultado queda predeterminado por la configuración del primer estereocentro presente, dando lugar, mayoritariamente, al producto de alquilación anti.

Frater y Seebach [80] han estudiado en profundidad dicha reacción, recopilando gran cantidad de datos. La explicación racional de tal efecto, como se muestra en la figura, es que la formación del enolato quelatado, que está sujeto a control cinético y que en ésteres sencillos da lugar a los enolatos E, en los β -hidroxiésteres conduce al enolato Z, probablemente debido a que inicialmente se forma un β -alcoxiéster quelatado que es posteriormente desprotonado en el carbono α . La C-alquilación de dicho enolato Z se da en anti respecto al grupo más grande en posición β .



Las primeras pruebas de alquilación las hicimos utilizando el método original de Frater [80a]. Para ello, primeramente, se forma el dianión del hidroxiéster con 2.5 equivalentes de LDA, adicionando a -78°C y manteniéndolo a $-50/-40^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Sobre el dianión se añade, a -78°C , el agente alquilante, MeI, junto con exceso de HMPA, manteniendo seguidamente la temperatura en $-50/-40^\circ\text{C}$ durante 2 horas (Tabla 5, caso A).



El resultado de la metilación se estudió por cromatografía de gases en columna capilar (TRB-1, temperatura 120 °C), separándose claramente los picos correspondientes al hidroxiéster de partida sin reaccionar ($t_r = 6.13$ min.), el producto metilado mayoritario anti ($t_r = 7.91$ min.) y el producto metilado sin ($t_r = 8.07$ min.).

En este primer caso, la conversión fue del 66% con una relación anti/sin de 86/14 (72% ed).

Para confirmar los resultados, se utilizó también la RMN de ^{13}C , que permite distinguir muy claramente los diastereómeros anti / sin en el caso de -hidroxi- -metilésteres, como comprobó Heathcock [81] en sus estudios sobre asignación de estructura de compuestos -hidroxicarbonílicos por RMN- ^{13}C . Según dichos estudios, existe, en general, un desplazamiento a campo alto del isómero **sin** respecto al **anti**. Aunque esta diferencia no es muy grande en el caso del metino o del carbinol, sí es muy notable para el metilo:

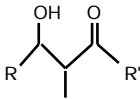
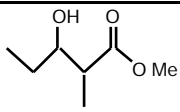
	Metino -CH-	Carbinol C-OH	Metilo -CH ₃
ANTI	40.8 - 55.2	74.0 - 82.5	10.9 - 17.9
SIN	38.6 - 53.8	71.6 - 78.1	7.6 - 12.9

Tabla 3: intervalos de desplazamiento químico, δ , en diastereómeros [81]

La explicación de esta variación radicaría en el mayor número de interacciones tipo gauche presente en el diastereómero sin (entre metilo y enlace C-O ó entre el resto de la molécula y el enlace entre el C y el C del carbonilo, dependiendo del conformero tipo silla) respecto al anti, lo que se traduce en un mayor apantallamiento.

Concretamente en nuestro caso, también se confirman dichas diferencias, como se aprecia en la siguiente tabla:

 [81]	Metino -CH-		Carbinol C-OH		Metilo -CH ₃	
	Anti	Sin	Anti	Sin	Anti	Sin
	44.9	44.1	74.4	73.2	13.7	10.6

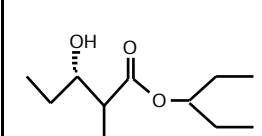
	45.11	44.31	74.68	73.07	14.69	11.06
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabla 4: valores de desplazamiento químico, δ , en RMN de ^{13}C

En una segunda prueba, se sustituye el cancerígeno HMPA, habitualmente utilizado en las alquilaciones, por LiCl. Ya era conocido [82a] que la reactividad y estereoselectividad en reacciones asimétricas con enolatos están influenciadas no sólo por la base, sino también por la presencia de cosolventes como el HMPA o la adición de sales metálicas o ácidos de Lewis. Así, en los estudios sobre enolización de cetonas con adición de dicha sal, se observó un significativo aumento de selectividad E/Z en el enolato [82b]. Posteriormente [82c], se observó un aumento en los excesos enantioméricos en enolizaciones enantioselectivas con amidas de Li quirales, estudios que fueron ampliados por Myers [82d] y Rück [82e] a la alquilación diastereoselectiva de amidas quirales. De estos trabajos se deduce que la presencia de LiCl favorece una mayor diastereoselectividad a la vez que aumenta los rendimientos de alquilación. Su concentración no afecta a dicha selectividad.

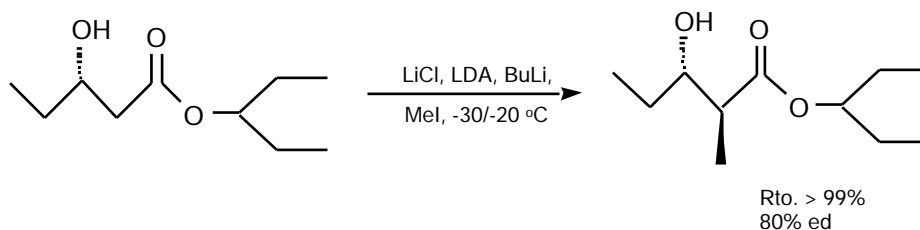
Así, utilizando LDA, en presencia de LiCl, 6 equivalentes, y procediendo como en el primer caso, se obtiene una conversión del 52% y un exceso diastereomérico del 74% (Tabla 5, caso B).

Cuando este mismo ensayo se realiza manteniendo la temperatura a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, el rendimiento disminuye apreciablemente (Tabla 5, caso C). Por el contrario, si se realiza a temperaturas más altas, alquilación durante 2 h a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, el rendimiento aumenta hasta un 74%, con un exceso diastereomérico del 76% (Tabla 5, caso D).

En este punto se pensó en utilizar exceso de BuLi, procedimiento empleado para alquilar hidroxiketonas quirales [83a], y posteriormente aplicado a la obtención de dianiones y alquilación de ésteres quirales de aminoácidos [83b]. En ambos casos se confirma un aumento en el rendimiento de alquilación que se explicaría porque las moléculas de diisopropilamina pueden unirse por puente de H al O del enolato, con lo que ese H competiría con el agente alquilante, mientras que si se utiliza más cantidad de base, toda la isopropilamina estaría en forma de sal de Li, evitando la formación del puente de H y la anterior competencia con el agente alquilante.

Así, se probó a alquilar nuestro hidroxiéster con una nueva adición de BuLi (otros 2.5 equivalentes) sobre el enolato, manteniéndose durante otra hora más a $-50/-40\text{ }^\circ\text{C}$, alquilación con MeI, 1 hora a $-50/-40\text{ }^\circ\text{C}$ y dejando alcanzar la temperatura ambiente. El rendimiento fue del 80% y el ed obtenido del 76% (anti/sin, 88/12) (Tabla 5, caso E). En varias pruebas a diferentes escalas (de 1.6 a 5.3 milimoles) en estas condiciones, se obtuvieron rendimientos que oscilaban entre 75-85% y excesos diastereoméricos del 74-78%.

Finalmente se probaron las condiciones anteriores alargando los tiempos de reacción y utilizando temperaturas no tan bajas: 2 horas a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, nueva adición de BuLi, 2 horas a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y alquilación con MeI, manteniendo 1.5 días a $-30/-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. El rendimiento fue prácticamente cuantitativo ($>99\%$) y el exceso diastereomérico obtenido del 80% (90/10, anti/sin) (Tabla 5, caso F).



Aunque en este último caso el tiempo de reacción fue mucho más largo, la temperatura requerida se consiguió manteniendo la mezcla de reacción en un arcón congelador, sin necesidad de utilizar baños criogénicos. Estas últimas condiciones fueron las que se utilizaron para la síntesis de sitofilato. Las cantidades empleadas fueron desde 0.2 a 6 g de sustrato.

En la siguiente tabla se resumen las condiciones de reacción y los resultados obtenidos.

	Base	Aditivo	Base adicional	T ($^{\circ}\text{C}$)	t (h)	Rto. %	%ed
A	LDA	HMPA	-	$-50/-40$	2	66	72
B	"	LiCl	-	"	"	52	74

C	"	"	-	-78	"	20	72
D	"	"	-	-30	"	74	76
E	"	"	BuLi	-50/-40	1	80	76
F	"	"	"	-30/-20	36	>99	80

Tabla 5: condiciones experimentales de alquilación asimétrica

Dada la dificultad de separar los diastereómeros en esta etapa, la mezcla de diastereómeros, anti/sin 90/10, pasa directamente, sin mayor purificación, a la siguiente etapa.

2.2.2.4. *Inversión de Mitsunobu*

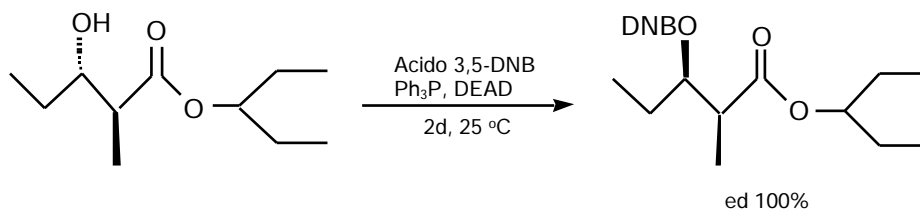
La inversión de Mitsunobu [84a] constituye una herramienta muy útil en síntesis orgánica asimétrica para invertir la configuración del carbono al que está unido un grupo OH, obteniendo una total efectividad sin ningún problema de racemización o inversión incompleta. La reacción tiene lugar utilizando reactivos asequibles, en condiciones muy suaves, a temperatura ambiente y pH neutro, presentando, además, compatibilidad con muchos grupos funcionales, por lo que su aplicabilidad es muy amplia.

Dicha reacción supone una deshidratación intermolecular entre un alcohol y un ácido. Para ello, utilizando el sistema azodicarboxilato/Ph₃P/ácido (normalmente ácido benzoico), se activa el alcohol por formación de la sal de alcóxido fosfonio, que seguidamente alquila el componente ácido. La menor estabilidad del ión alcóxido y su muy diferente nucleofilia, impiden la formación de otros productos. El desplazamiento de dicho alcóxido fosfonio es del tipo S_N2, lo que da lugar a inversión completa de la configuración del alcohol [84a,b].

Aplicado en nuestro caso, utilizamos una modificación de la inversión de Mitsunobu introducida por Mori [85], en la que se utiliza el ácido 3,5-dinitrobenzoico como el componente ácido del proceso, en lugar de ácido benzoico. De esta forma, se obtiene el dinitrobenzoato del alcohol con la configuración invertida. Esta variante supone la ventaja de que da lugar a mayores rendimientos y de que facilita la purificación del producto final por recristalización, ya que se trata de un derivado sólido.

Así, a partir de (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo del 80% ed, 3 equivalentes de trifenilfosfina, de ácido 3,5-dinitrobenzoico y de DEAD, en THF durante 2 días a temperatura ambiente, y posterior purificación por cromatografía en columna se obtuvo (2S,3R)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo como único diastereómero en forma de sólido blanco con un rendimiento del 61%.

Por CG (columna TRB-1, temp. 275 °C, tr= 5.32 min., un solo pico) y RMN de ^{13}C se comprobó dicha pureza diastereomérica. La evolución de la reacción se sigue fácilmente por simple observación del color de la mezcla de reacción, que vira del amarillo inicial a amarillo verdoso, azul, azul-violeta, rojo y, finalmente, de nuevo amarillo.

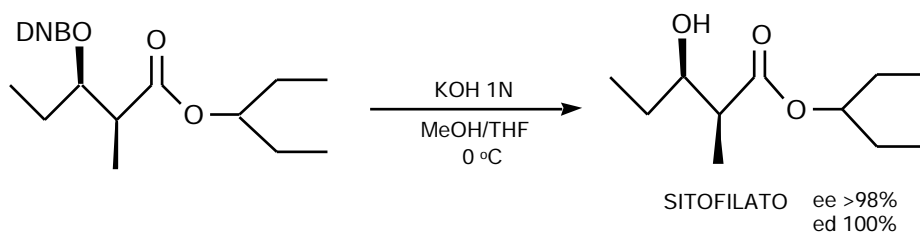


Para obtener el producto diastereoméricamente puro, pudimos comprobar que no era necesaria la recristalización, tediosa y que disminuye mucho el rendimiento final, como en la síntesis de Mori [66a], ya que, debido al diferente comportamiento de los diastereómeros, se pudieron separar bien por cromatografía en columna, permitiendo alcanzar un buen rendimiento del producto química y diastereoméricamente puro.

De esta forma, en esta etapa se consiguen dos importantes objetivos a la vez: obtener el isómero sin, (2S,3R), deseado, y aislarlo diastereoméricamente puro.

2.2.2.5. Desprotección: obtención de la feromona

La última etapa de la síntesis consiste en la eliminación del grupo DNB, lo que supone una hidrólisis selectiva en medio básico suave. Así, por tratamiento del 3,5-dinitrobenzoato con KOH 1N en MeOH/THF 1/1 a 0 °C durante 2 horas, se libera el hidroxiéster buscado, (2S,3R)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo, sitofilato, como un líquido incoloro con un rendimiento del 90%.



Por comparación del valor de su rotación específica con el de la literatura se comprueba que la pureza enantiomérica es >98%. Por otra parte, de la misma forma que en el apartado anterior, por CG y RMN, sólo se detecta el diastereómero sin (2S,3R).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -4.16^{\circ} (c=1.7, \text{CHCl}_3); \text{ Lit [66a]: } [\alpha]_{\text{D}}^{24} = -3.9^{\circ} (c=1.74, \text{CHCl}_3)$$

De esta manera, en una secuencia de 5 etapas, se ha obtenido la feromona con un rendimiento global del 46% a partir de 3-oxopentanoato de metilo comercial.

Las ventajas de este método respecto a los anteriormente descritos serían las siguientes:

- Elevado rendimiento global, 46%.
- Pureza enantiomérica y diastereomérica muy elevadas.
- Secuencia corta.
- Fácilmente aplicable a gran escala.
- Utilización del catalizador quiral en muy pequeña cantidad, 0.048%.

De todos estos datos se desprende que este método supone una buena alternativa a la condensación aldólica asimétrica.

2.3. SINTESIS DE SITOFILURE

2.3.1 Antecedentes

El sitofilure ópticamente activo había sido inicialmente sintetizado en 1986 por Mori [65a], sirviendo de referencia para determinar la configuración absoluta completa de la feromona. En este trabajo descrito por Mori, se obtuvo la feromona con un rendimiento global del 4.3% en una secuencia de 15 etapas, a partir del sustrato quiral (R)-3-hidroxi-pentanoato de metilo, obtenido por α -oxidación microbiana [65b] y cuyo exceso enantiomérico tuvo que ser aumentado por recristalización de su dinitroderivado (de 93% a 100% ee).

Posteriormente, Enders [86] preparó la feromona por condensación aldólica enantio y diastereoselectiva de (S)-2-(terc-butildimetilsilil)pentan-3-ona con propanal. El rendimiento global es del 58%, en 3 etapas a partir de la sililcetona quiral, que debe ser previamente sintetizada con un rendimiento del 52-79%.

En 1989, Corey [87] obtuvo la feromona también por condensación aldólica enantioselectiva, utilizando un bromoborano cíclico quiral como auxiliar. Con un rendimiento global del 91%, sin contar la preparación del auxiliar quiral, que requiere 5 etapas, y que se utiliza en cantidades equimoleculares, se obtuvo la feromona con una relación sin/anti >98/2 y un exceso enantiomérico >98%.

Eid [88], sintetizó la feromona a partir de acetales de acilcetonas quirales, con un rendimiento global del 32 al 50% (dependiendo de la vía), en 5 etapas, pero como mezcla de estereoisómeros.

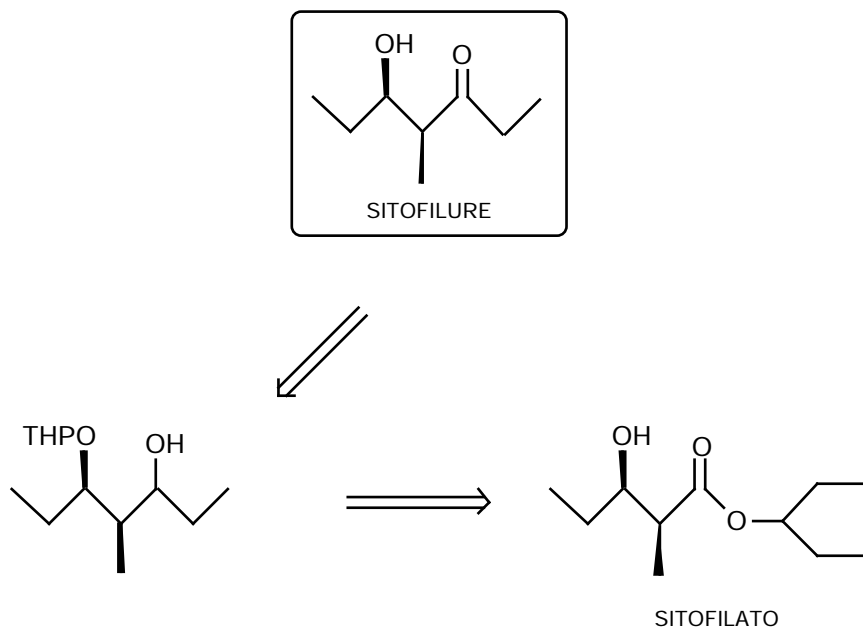
Fujisawa [89] preparó el enantiómero del sitofilure utilizando la reducción enzimática de 3-aciltetrahidropirán-4-onas y posterior desulfurización con Ni-Raney, en 2 etapas, rendimiento global del 34% y exceso enantiomérico >98% ee. La dicetona inicial se preparó, a su vez, con un rendimiento del 43%.

Por último, en 1996, DiBattista [70a] preparó el sitofilure por condensación aldólica asimétrica, utilizando el mismo procedimiento anteriormente descrito para el sitofilato (pág. 69), con un rendimiento global del 45%, en 6 etapas, a partir del auxiliar quiral de Evans. El exceso enantiomérico fué del 95-97%.

2.3.2. Planteamiento de la síntesis

Teniendo en cuenta la gran similitud estructural entre sitofilato y sitofilure, en la que la configuración absoluta de los dos estereocentros es idéntica, nos propusimos llegar al sitofilure utilizando el sitofilato ya obtenido, por medio de una secuencia sintética que transcurriera sin pérdida de la elevada pureza enantiomérica y diastereomérica lograda para el sitofilato.

Esto supondría, por tanto, la transformación del grupo éster en etilcetona. En un primer intento probamos la introducción del grupo etilo directamente a partir del éster, o del ácido, utilizando el correspondiente derivado organocúprico, organolítico o magnesiano. Desafortunadamente, esta vía no funcionó en ninguno de los casos. Una segunda vía alternativa consistiría en la reducción del éster a aldehído, seguido de introducción del grupo etilo con el magnesiano correspondiente y posterior oxidación del alcohol secundario obtenido a cetona.



Esta secuencia sintética lleva consigo las siguientes etapas:

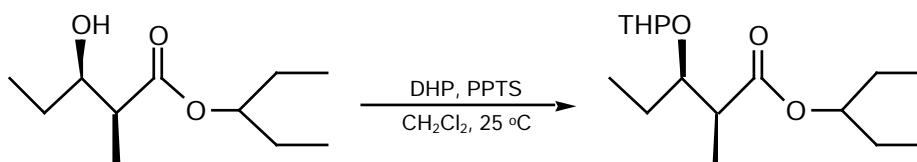
- Protección del hidroxilo.
- Reducción del grupo éster y adición del magnesiano.
- Oxidación y desprotección para obtener la feromona.

A continuación se pasa a detallar cada una de ellas.

2.3.2.1. Protección del hidroxilo

Dado que el hidroxiéster de partida, el sitofilato en este caso, va a sufrir varias transformaciones que podrían afectar al grupo -OH libre presente en la molécula, se hace necesario protegerlo para poder recuperarlo intacto al final de la secuencia sintética.

De los diferentes métodos de protección [90a,b] del grupo hidroxilo, optamos por la formación de un éter tetrahidropiránico [90c,d], por su resistencia a medios básicos, facilidad de formación e igualmente de desprotección y su accesibilidad.



Utilizando DHP (2 equivalentes), cantidad catalítica de PPTS (20%) en diclorometano a temperatura ambiente durante 4 horas, se obtiene el éster protegido (2S,3R)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxipentanoato de 1-etilpropilo con un rendimiento del 96%, después de purificar por destilación.

Aunque no afecte a la síntesis, una característica inherente a la utilización de éteres tetrahidropiránicos como grupos protectores es la complicación que ello implica en los espectros de RMN, debido a la aparición de multipletes correspondientes al THP y, en este caso, a la duplicación de señales, ya que da lugar a 2 diastereómeros al presentar un estereocentro adicional en su estructura. De todas formas, esto no impidió la asignación de las señales.

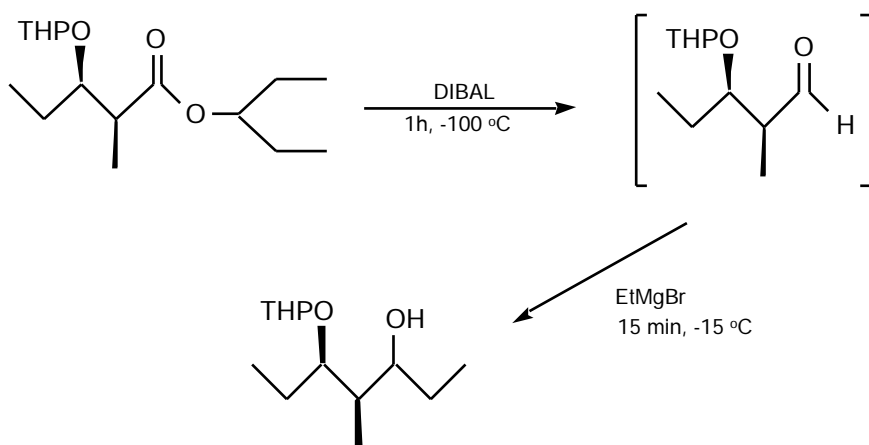
2.3.2.2. Reducción del éster y adición del magnesiano

Una vez protegido el grupo hidroxilo, se procedió a la reducción del grupo éster. Normalmente, el paso de éster a aldehído suele hacerse reduciéndolo primero al correspondiente alcohol primario para, seguidamente, oxidarlo a aldehído. Con objeto de evitarnos una etapa intermedia, se probó a reducir el éster directamente a aldehído, sin pasar por el correspondiente alcohol.

Para ello, se procedió a la reducción de nuestro éster 1-etilpropílico con DIBAL, utilizando un método descrito en la bibliografía para la reducción de α -hidroxiésteres etílicos [91].

Inicialmente se utilizó disolución 1M de DIBAL en diclorometano, 1.5 equivalentes respecto al éster, manteniendo la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas en diclorometano, observando que se obtenía mayoritariamente el aldehído, relación aldehído/alcohol primario 3/1 determinada por CG (columna capilar TRB1, temperatura $160\text{ }^{\circ}\text{C}$). Si se utiliza menor cantidad de DIBAL la conversión no es total, mientras que si se aumenta la temperatura de reacción, se observa una mayor formación del alcohol no deseado. Cuando se utilizaron temperaturas más bajas, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (baño de MeOH/N_2 líquido), solo se observó la formación de aldehído. En este caso se utilizó éter anhidro como disolvente para evitar problemas de congelación.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, utilizando 1.5 equivalente de DIBAL, disolución 1M en diclorometano, durante 1 hora a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ en éter, se obtuvo exclusivamente el aldehído con una conversión del 100%. El crudo de reacción, como un líquido incoloro y prácticamente puro, dada su inestabilidad, se utilizó sin mayor purificación en la siguiente etapa. Una muestra analítica se caracterizó espectroscópicamente (pag. 172).



Así, el aldehído anterior se trató con 2 equivalentes de EtMgBr en éter anhidro a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 15 minutos. Después de purificación por cromatografía en columna, se obtiene el alcohol (4R,5R)-4-metil-5-tetrahidropirani-3-heptanol con un rendimiento del 84% (incluye las etapas de reducción y adición de magnesiano).

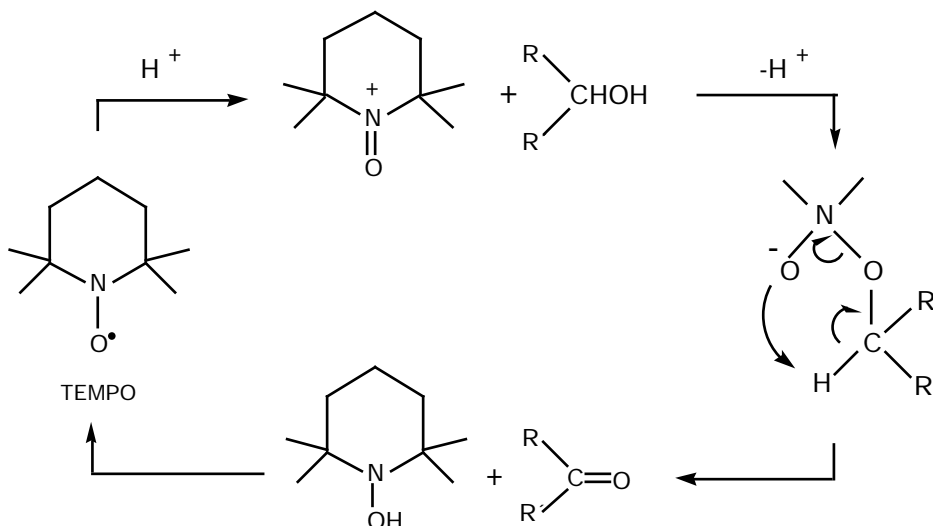
2.3.2.3. Oxidación y desprotección: obtención de la feromona

Una vez obtenido el alcohol secundario, solo faltaría oxidarlo a cetona y desproteger el éter tetrahidropiránico.

Un primer intento de oxidación con sales de cromo (PCC), seguido de desprotección del THP por el método normal (p-TosH en metanol), dió lugar a la cetona deseada con un rendimiento del 46% (oxidación y desprotección). Como el rendimiento no fue muy elevado, buscamos en la bibliografía otros posibles métodos de oxidación, optando por utilizar el método de oxidación desarrollado por Anelli [92a], que es rápido, sencillo y muy económico (utiliza hipoclorito sódico comercial al 10%).

Para la oxidación se utiliza NaOCl comercial al 10%, cantidades catalíticas de KBr (0.1 equivalentes) y del radical TEMPO (0.01 equivalentes) en diclorometano/agua, controlando el pH a 9.5. Este radical es uno de los más estables que se conocen [92a].

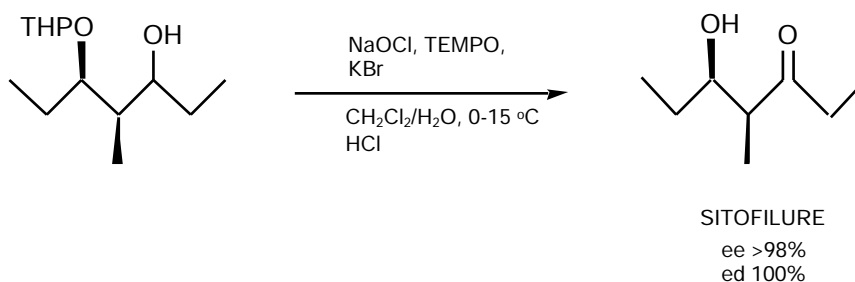
El proceso, que puede darse por abstracción del H intramolecularmente o intermolecularmente, se muestra en el siguiente esquema:



Usando hipoclorito sódico comercial, pH=12, la reacción es muy lenta, dado que la especie dominante en esas condiciones es el OCl^- , insoluble. Por ello se hace necesario disminuir el pH del hipoclorito sódico acuoso hasta 8.6-9.5, para asegurar que la especie predominante sea el ácido hipocloroso y pueda distribuirse entre la fase acuosa y orgánica. Dicho ácido, en la fase orgánica, transforma el radical nitrosilo TEMPO en sal de oxamónio, que es la especie oxidante real, dando lugar al correspondiente carbonilo y a la hidroxilamina. Esta hidroxilamina, con otra molécula de oxamónio, da lugar a dos nuevas moléculas del radical TEMPO, iniciándose así de nuevo el ciclo de oxidación.

La adición de KBr acelera el proceso, debido a la formación de HOBr, que es un oxidante más poderoso y el que, en ese caso, oxida el TEMPO. La reacción es muy exotérmica, por lo que es necesario enfriarla para que la temperatura se mantenga siempre entre 0-15 °C, ya que la estabilidad de las sales de oxamónio decrece con la temperatura (a 0 °C se puede mantener constante su concentración).

Este método no afecta a grupos protectores ni a los estereocentros presentes en el sustrato. Así, por ejemplo, ha sido eficazmente utilizado también en la preparación de α -amino y α -alcoxialdehídos quirales. Pero los dobles enlaces, conjugados o aislados, dan lugar a reacciones secundarias que disminuyen en gran medida la selectividad y el rendimiento del proceso [92c].



Así, aplicado a nuestro caso, el alcohol secundario obtenido en la etapa anterior se disuelve en diclorometano, se añade un 1% de radical TEMPO y un 10% de KBr disuelto en agua. Se enfría la mezcla a 0 °C y en continua y vigorosa agitación, se adicionan 6 equivalentes de NaOCl comercial (1.34M) cuyo pH se había ajustado previamente a 9.5 por saturación con bicarbonato sódico. Una vez oxidado (20 minutos de reacción), el tratamiento de la reacción requiere el uso de HCl al 10% con IK, para eliminar el TEMPO del medio de reacción (no se puede purificar por destilación debido a su volatilidad). Nosotros comprobamos que alargando a 20 minutos el tiempo de agitación con esta mezcla ácida, a 0 °C, y repitiendo este tratamiento, se consigue eliminar el TEMPO a

la vez que se desprotege el éter tetrahidropiránico, logrando así, en una sola etapa, la oxidación y desprotección deseadas.

De esta manera, una vez purificado por cromatografía en columna, se obtiene (4S,5R)-5-hidroxi-4-metil-3-heptanona, como líquido incoloro, con un rendimiento del 72%. La pureza diastereomérica es total, como se deduce por análisis de CG (columna TRB-1, temp. 120 °C, tr= 3.32 min., un solo pico) y RMN. Por comparación del valor de su rotación específica con los datos de la bibliografía, se determina su pureza enantiomérica como >98% ee.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +27.0^{\circ} (c=1.1, \text{Et}_2\text{O}); \text{ Lit [65a]: } [\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.0^{\circ} (c=1.24, \text{Et}_2\text{O})$$

Esta síntesis, alternativa a las descritas hasta ahora, permite obtener el sitofilure, a partir de sitofilato enantioméricamente puro, por medio de una secuencia de 4 etapas, con un rendimiento global del 58% y sin pérdida de pureza enantiomérica, lo que prueba que la secuencia tiene lugar sin racemización.

CAPITULO 3

***SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE ESTEGOBIOL,
ESTEOBINONA, SERRICOROLA Y SERRICORONA***

3.1. INTRODUCCION

3.1.1. <i>Stegobium paniceum</i> (L.) y <i>Anobium punctatum</i> (De Geer)	100
3.1.2. <i>Lasioderma serricorne</i> (F.)	102

3.2. ANTECEDENTES

3.2.1. Estegobiol y estegobinona	104
3.2.2. Serricorola y serricorona	105

3.3. PLANTEAMIENTO DE LA SINTESIS

3.4. PREPARACION DEL SINTON A

3.4.1. Obtención del DNB: separación del diastereómero anti	108
3.4.2. Desprotección del DNB	109
3.4.3. Protección del hidroxilo como OTBDMS	109
3.4.4. Hidrólisis: obtención del sintón A	111

3.5. PREPARACION DEL SINTON B

3.5.1. Hidrogenación asimétrica	112
3.5.2. Alquilación asimétrica	112
3.5.3. Inversión de Mitsunobu	113
3.5.4. Desprotección del DNB	114
3.5.5. Protección del hidroxilo como OTHP	114
3.5.6. Reducción del éster / adición de magnesiano	115
3.5.7. Oxidación / desprotección: obtención del sintón B	116

3.6. PREPARACION DEL SINTON C

3.6.1. Hidrogenación asimétrica	117
3.6.2. Alquilación asimétrica	118
3.6.3. Inversión de Mitsunobu	118
3.6.4. Desprotección del DNB	119
3.6.5. Protección del hidroxilo como OTHP	120
3.6.6. Reducción del éster al alcohol primario	120

3.6.7. Oxidación a aldehído / adición de magnesiano	122
3.6.8. Oxidación / desprotección: obtención del sintón C	123

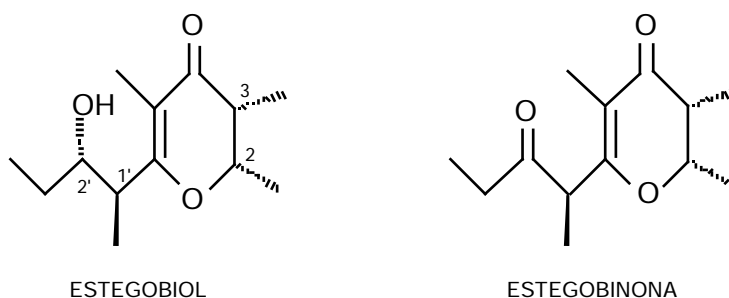
3.7. OBTENCION DE LAS FEROMONAS

3.7.1. Esterificación de los sintones A-C y A-B	125
3.7.2. Acilación intramolecular / desprotección: Estegobiol y Serricorola	126
3.7.3. Oxidación: Estegobinona y Serricorona	128

3.1. INTRODUCCION

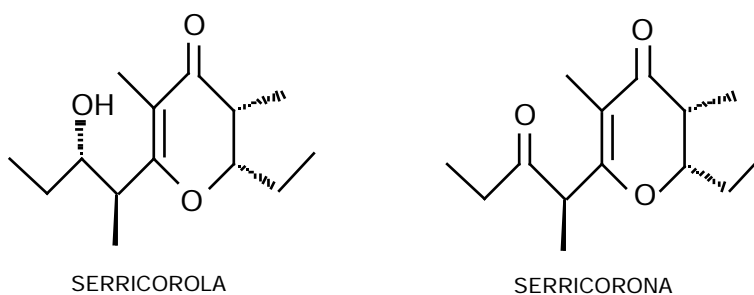
En este capítulo se muestra la síntesis de las siguientes feromonas: Estegobiol, Estegobinona, Serricorola y Serricorona, correspondientes a tres especies de coleópteros pertenecientes a la familia Anobiidae.

Stegobium paniceum y *Anobium punctatum*



Las dos primeras, el Estegobiol, (2S,3R)-2,3-dihidro-6-[(1'S,2'S)-2-hidroxi-1'-metil butil]-2,3,5-trimetil-4H-piran-4-ona, y la Estegobinona, (2S,3R)-2,3-dihidro-2,3,5-trimetil-6-[(1'R)-1'-metil-2'-oxobutil]-4H-piran-4-ona, constituyen los componentes de la feromona sexual de *Stegobium paniceum* (L.) o escarabajo de almacén. La Estegobinona actúa también como atrayente de *Anobium punctatum* (De Geer) o escarabajo del mueble.

Lasioderma serricorne



Las dos siguientes, Serricorola, (2S,3R)-2-etil-2,3-dihidro-6-[(1'S,2'S)-2-hidroxi-1'-metilbutil]-3,5-dimetil-4H-piran-4-ona, y Serricorona, (2S,3R)-2-etil-2,3-dihidro-3,5-dimetil-6-[(1'R)-1'-metil-2'-oxobutil]-4H-piran-4-ona, constituyen dos de los componentes de la feromona sexual de *Lasioderma serricorne* (F.) o escarabajo del tabaco.

3.1.1. *Stegobium paniceum* (L.) y *Anobium punctatum* (De Geer)

También llamado carcoma del pan, carcoma del almacén o escarabajo del pan, el *Stegobium paniceum* (L.) es un pequeño, delgado y cilíndrico coleóptero de la familia de los anóbidos extendido por todo el mundo [15]. De adulto mide entre 2-4 mm, es de color amarillo a marrón oscuro o castaño brillante y está recubierto de una vellosidad sedosa muy fina.

La fecundidad media por hembra es de 100 huevos, que deposita en paquetes de 4 a 5, y la incubación dura de 8 a 15 días. La larva que sale de ellos mide de 1.5 a 3.5 mm, es de color blanco amarillento y muy encorvado. Como no puede abrir directamente una galería, entra a los alimentos a través de las fisuras que encuentra. Después de invernar, se convierten en ninfas en primavera y, posteriormente, los adultos aparecen de marzo a junio. En los almacenes y despensas se pueden dar de 3 a 4 generaciones anuales.

Tanto los adultos como las larvas son polívoros y devoran sustancias vegetales y animales. Sobre todo los productos ricos en almidón, como pan, harina, pastas, judías y otros como plantas secas, cuero o papel. Llegan a alimentarse de productos muy picantes e incluso de venenos.

La feromona sexual de esta especie es producida por la hembra del insecto. Inicialmente, Kuwahara [93], en 1975, aisló e identificó químicamente la estegobinona como la feromona sexual de *Stegobium paniceum*. Posteriormente, Hoffman [94a] y Mori [94b] determinaron parte de la estereoquímica como (2S,3R), hasta que Hoffman [94c] determinó la configuración absoluta del estereocentro restante como (1'R), mediante el estudio de rayos X del epímero cristalino de la feromona natural en el C-1', la (2S,3R,1'S)-estegobinona.

Para entonces ya se conocía que la estegobinona sintética racémica en C-1' no resultaba activa en las pruebas biológicas con los insectos, lo que hacía pensar en posibles efectos de inhibición. Kodama [95] comprobó este efecto de inhibición del estereoisómero (2S,3R,1'S) al observar que en una concentración del 10% inhibía totalmente el efecto del compuesto activo. Igualmente, pudo comprobar que dicho componente activo epimerizaba espontáneamente, a temperatura ambiente, en el carbono C-1', perdiendo toda su actividad biológica en 2 semanas.

Por otra parte, incluso utilizando la estegobinona sintética estereoquímicamente pura, la actividad resultó menor que utilizando la feromona natural, lo que hizo pensar en que hubiera otro componente diferente, aún desconocido, en la feromona natural segregada por el insecto.

Kodama [96] aisló e identificó otro componente de dicha feromona sexual de *Stegobium paniceum*, el estegobiol, determinando parte de su estereoquímica como (2S,3R,1'S), por medio de estudios de los análisis espectroscópicos y basándose en el hecho de que por reducción de la estegobinona se obtenía el estegobiol. Mori [97], sintetizando los 2 diastereómeros en posición C-2', determinó la configuración absoluta del cuarto estereocentro de la molécula como (2'S), por RMN y comparándolos con la feromona natural. Dicho compuesto sintético, (2S,3R,1'S,2'S)-estegobiol, mostró la misma actividad que el de origen natural.

Pero al igual que ocurriera con la estegobinona, Kodama (comunicación personal a Ebata [98]), comprobó el efecto de inhibición del diastereómero (2S,3R,1'R,2'R) sobre el estegobiol natural (2S,3R,1'S,2'S). Estos dos casos concretos suponen un raro ejemplo en el que uno de los diastereómeros de la feromona, y no un enantiómero, inhibe la actividad de la misma [98].

La composición natural de la feromona es aproximadamente de 50% de estegobinona y 50% de estegobiol, ya que, a partir de 150.000 escarabajos, se aislaron 10 y 9.7 mg, respectivamente, de dichos componentes [96].

Por otra parte, en 1987, White [99] dió a conocer que la estegobinona resultaba también atractiva para *Anobium punctatum*.

También conocido como carcoma común o carcoma de los muebles, este escarabajo, de 2.5 a 5 mm de longitud, es de color marrón rojizo y está recubierto de una fina lanosidad amarillenta. Presenta un fuerte y característico saliente en forma tronco-cónica en la parte superior de la cabeza.

El ciclo vital de este coleóptero necesita 2 años para completarse. La fecundidad media de las hembras es de 30 huevos. La larva, conocida como gusano de la madera, se desarrolla dentro de la madera, es blanca, de unos 4 mm de largo, y presenta piezas bucales de color marrón. Los adultos, al eclosionar, dejan unos montoncitos de serrín muy fino cerca del orificio, por lo que es fácilmente reconocido. Ataca las maderas en general y es especialmente perjudicial para los muebles, suelos y obras de arte.

3.1.2. *Lasioderma serricorne* (F.)

También conocido como escarabajo del tabaco o carcarudo cigarrero, este pequeño y robusto coleóptero mide de 2 a 3 mm, tiene forma ovoide, es de color amarillo rojizo a marrón oscuro y está recubierto de una fina y densa vellosidad amarilla [15].

Se desarrolla en los tallos de las plantas y su ciclo de vida, desde la puesta del huevo hasta que aparece el adulto, es de 6 semanas.

Los adultos viven de 2 a 4 semanas y durante ese tiempo, 4 ó 5 días después de su aparición, las hembras empiezan a poner huevos aisladamente, pudiendo llegar a poner unos 100 huevos cada una. Las larvas que salen de ellos miden unos 4 mm, son blanco-amarillentas y presentan la cabeza y las patas marrones. Son muy activas y consumen también bizcochos, arroz, frutos secos, papel, tejidos y pieles. La invernación de estos escarabajos tiene lugar en forma de larva, apareciendo posteriormente los adultos en abril-mayo.

Son insectos nocturnos que resultan atraídos por la luz artificial y labran unas galerías circulares en todo aquello que devoran.

Este coleóptero, extendido por todo el mundo, puede alimentarse de todo tipo de productos alimenticios pero constituye principalmente una plaga del tabaco almacenado (cigarillos, cigarros puros y tabaco en hojas), ocasionando elevadas pérdidas en la industria del tabaco.

Fue Chuman [100a] el que, en 1983, aisló e identificó la serricorola y la serricorona como componentes de la feromona sexual producida por las hembras del escarabajo del tabaco. El componente mayoritario de dicha feromona, según los mismos autores, lo constituye la serricornina, que había sido aislada en 1979 por el mismo grupo [100b].

La configuración exacta de todos los estereocentros de dichos componentes se confirmó por los trabajos de Chuman [100c], que sintetizó la mezcla de isómeros, y de Ebata [101], que en 1987 sintetizó y determinó la configuración absoluta de la serricorona (2S,3R,1'RS) y serricorola (2S,3R,1'S,2'S), utilizando RMN, HPLC y por comparación con las feromonas naturales. En aquel momento no quedó del todo claro si la feromona natural presentaba la serricorona como mezcla de epímeros en el carbono C-1'.

Posteriormente, en 1990, se comprobó que la serricorona también actúa como repelente de oviposición [102]. El escarabajo deposita dicho compuesto en el momento de la puesta, lo que informa a las otras hembras de la presencia de esos huevos, evitando así el solapamiento o superposición de las puestas de huevos. Dicho repelente fue identificado como una mezcla de dos compuestos que denominaron α -serricorona (epímera de la anterior en posición C-1'). Estos 2 componentes ensayados aisladamente mostraron el mismo nivel de actividad entre sí, pero presentaban menos actividad que la feromona natural. De esta forma se comprobó

que la mezcla de epímeros era de origen natural y no fruto de una epimerización que podría tener lugar en ese carbono. La proporción entre α y β -serricorona es de 45:55% [102].

Parece ser que esta peculiaridad está relacionada con el hecho de que la acción de la feromona como repelente de oviposición debe perdurar durante semanas, a diferencia de las feromonas sexuales que actúan en minutos o, como mucho, en horas. Por otra parte, esta fue la primera vez que se detectó un compuesto, la serricorona, con una doble función de feromona sexual y repelente de oviposición, al mismo tiempo.

3.2. ANTECEDENTES

3.2.1. Estegobiol y estegobinona

La primera síntesis estereoselectiva conocida de la estegobinona fue desarrollada por Mori en 1986 [103a]. Dicha feromona fue preparada a partir de sustratos quirales con un rendimiento global del 3.61% en 18 etapas. Los sintones necesarios se prepararon a partir de (R)-3-hidroxi-butanoato de etilo [103b] y (R)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo [65b] de origen microbiano y enantioméricamente puros. Tras una larga secuencia de reacciones, los dos sintones se esterificaron y por acilación intramolecular seguido de oxidación a cetona, se obtuvo la feromona deseada.

Para el caso del estegobiol, Mori utilizó un procedimiento análogo, obteniendo un rendimiento global del 4.4% en 17 etapas [97].

En ambos casos, se tuvo que eliminar una pequeña cantidad del diastereómero en el carbono C-3 (3S) formado por racemización en la fase de ciclación intramolecular. Los productos finalmente obtenidos coincidían en sus datos de IR, EM y RMN y en el valor de DC y de su rotación específica con los de la feromona natural. Por RMN se determinó la pureza enantiomérica como >96.5% ee.

En 1993, Matteson [104] obtuvo también estegobiol y estegobinona en 13 y 14 etapas y con rendimientos globales del 11.1 y 10%, respectivamente. Para ello utilizó un éster borónico enantioméricamente puro como auxiliar quiral en una reacción asimétrica de extensión de cadena. Dicho auxiliar quiral, obtenido a partir de trans-estilbeno, se utiliza durante la secuencia sintética en cantidades equimoleculares, sin que se indique nada respecto a su posible recuperación.

Los sintones así preparados dieron lugar, por condensación aldólica y ciclación intramolecular, al estegobiol, y por oxidación del anterior se llegó a la estegobinona. En ambos casos, por RMN solo se detectó uno de los enantiómeros y los datos de rotación específica coincidieron con los de la bibliografía.

3.2.2. Serricorola y serricorona

Respecto a la serricorola y serricorona, Ebata y Mori [101], en 1987, desarrollaron la primera síntesis totalmente estereoselectiva de ambos componentes de la feromona. A partir de (S)- [66b] y (R)-3-

hidroxipentanoato de metilo [65b] de origen microbiano y enantioméricamente puros, en una secuencia de 17 y 18 etapas, obtuvieron la serricorola y la serricorona con rendimientos globales del 0.3 y 0.19% respectivamente.

Tanto el planteamiento de la síntesis como la secuencia de reacciones fue idéntica a la anteriormente descrita por Mori para estegobiol y estegobinona. Igualmente, el análisis de IR, EM, RMN y DC, así como la rotación específica, coincidía con los de la feromona natural. Por RMN y HPLC se determinó la pureza enantiomérica como >99% ee.

El segundo método descrito para la preparación de serricorola fue desarrollado por Oppolzer en 1993 [105]. Utiliza una condensación aldólica asimétrica por medio de auxiliares quirales, concretamente sultamas quirales (ya mencionadas en el capítulo 2). A partir de la sultama quiral, y en 8 etapas, obtiene dicho componente de la feromona con un rendimiento global del 23%. Como en los casos anteriores, utiliza 2 sintones, que por esterificación y ciclación intramolecular dan lugar a la serricorola. La preparación de los sintones requiere la utilización de 2 sultamas quirales diferentes, una para dar lugar al aldol sin y otra para formar el anti, y son utilizadas en cantidades estequiométricas, recuperándose posteriormente en un 93 y 89%. Uno de los auxiliares se obtiene en 4 etapas con rendimiento global del 64% a partir de un derivado del bornano, mientras que la segunda sultama quiral se prepara a partir de la sacarina en 3 etapas y 45% de rendimiento global, utilizando la hidrogenación asimétrica con BINAP-Ru como etapa clave.

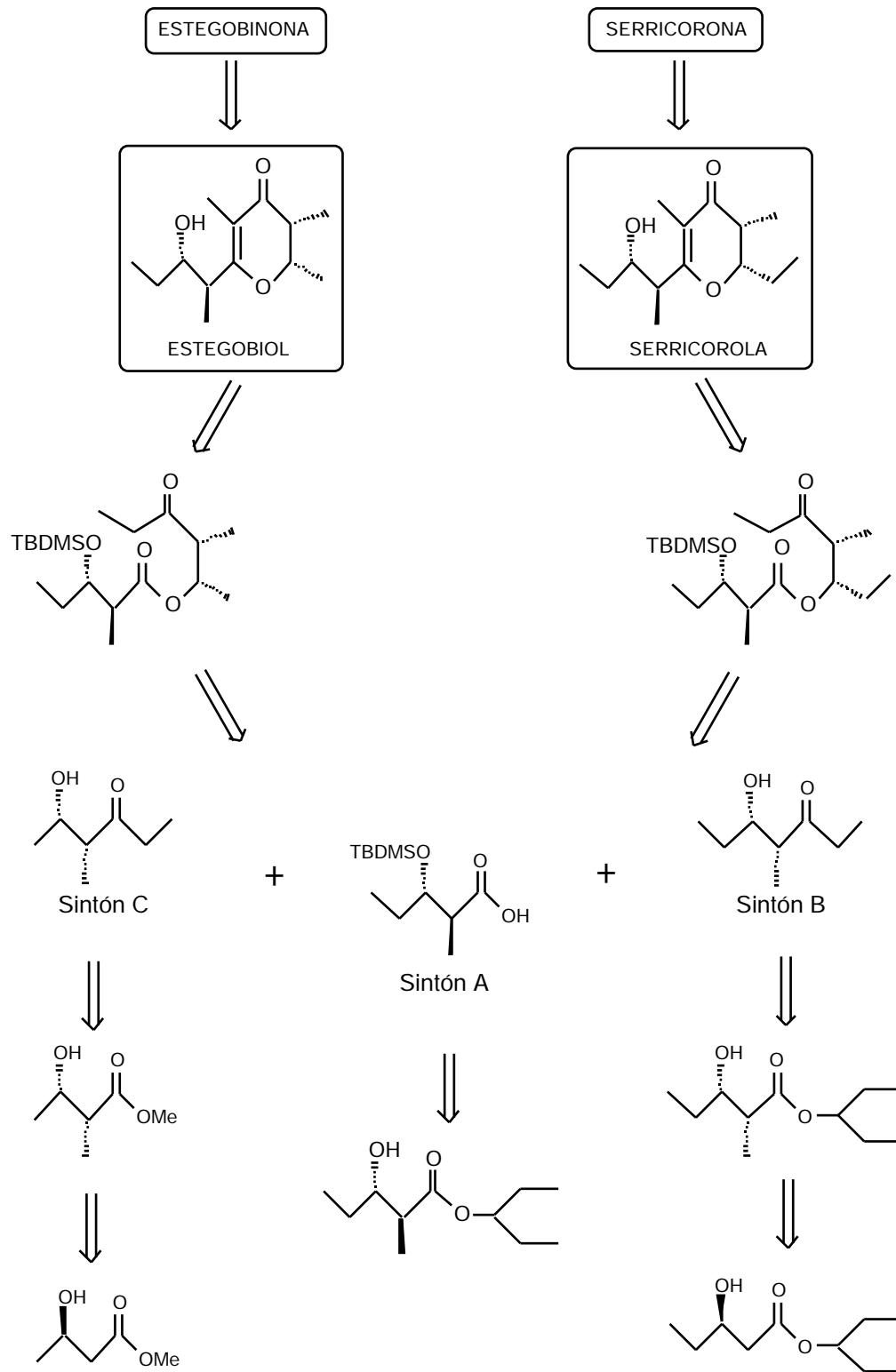
3.3. PLANTEAMIENTO DE LA SINTESIS

El análisis retrosintético de dichas moléculas, mostrado en el esquema de la página 107, en las que se aprecia el ciclo de dihidro-*α*-piranona tetrasustituída con cuatro estereocentros, nos conduce a un cetoéster que, por acilación intramolecular, daría lugar a dicha dihidropiranona. Por su parte, la desconexión de cada cetoéster origina dos sintones: el ácido por un lado y la hidroxicetona por otro. Dado que uno de ellos es idéntico en los dos casos, únicamente se necesitarían 3 sintones: el sintón común A, ácido (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-metilpentanoico protegido, con estereoquímica relativa anti, y los sintones B y C, (4*R*,5*S*)-5-hidroxi-4-metil-3-heptanona y (4*R*,5*S*)-5-hidroxi-4-metil-3-hexanona, respectivamente, con estereoquímica relativa sin.

Dichos sintones resultan muy similares al sitofilato y sitofilure, ya obtenidos anteriormente, por lo que se pensó utilizar el método desarrollado en aquel caso para la obtención del *α*-hidroxi-*α*-metilácido y las *α*-hidroxi-*α*-metilcetonas requeridas ahora.

La síntesis de las feromonas implicaría, por tanto, la obtención de los 3 sintones, la esterificación del sintón A (hidroxiácido) con el sintón C ó B (hidroxicetonas) y posterior ciclación intramolecular para obtener el estegobiol o la serricorola, respectivamente. A partir de ellas, por oxidación del grupo hidroxilo, se obtendrían las correspondientes ceto-dihidropiranonas, estegobinona y serricorona.

Seguidamente se detalla la síntesis completa de las feromonas, siguiendo los apartados que se indican en el índice del presente capítulo.

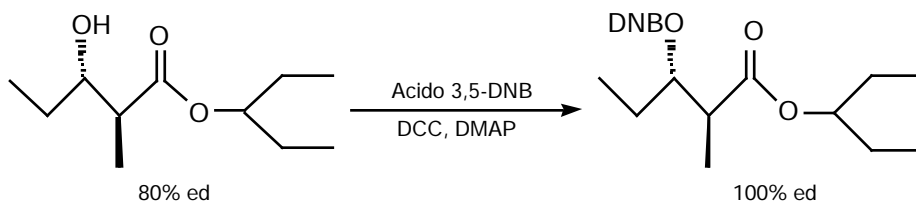


3.4. PREPARACION DEL SINTON A

Para obtener el sintón A, hidroxiaácido común en las estructuras de estegobiol / estegobinona y serricorola / serriconona, se parte de (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo, previamente obtenido en la síntesis del sitofilato (pág. 83). Ese producto de alquilación asimétrica con estereoquímica (2S,3S) presenta la configuración relativa anti que se requiere en este caso, y su pureza diastereomérica es del 80% ed.

3.4.1. Obtención del DNB: separación del diastereómero anti

Con el fin de eliminar la pequeña cantidad (10%) del diastereómero no deseado, la mezcla anterior se derivatizó en forma de dinitrobenzoato, compuesto sólido que nos permitirá posteriormente una fácil purificación por cromatografía en columna, como ya pudimos comprobar en la síntesis de sitofilato.

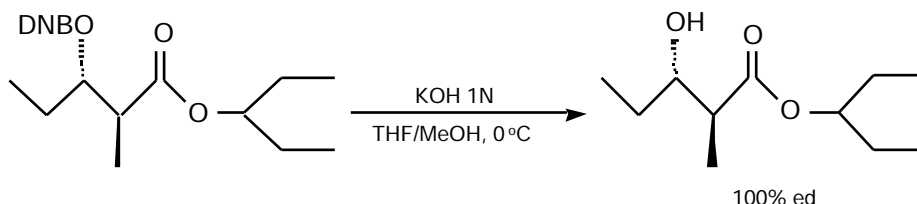


Así, por reacción de la mezcla diastereomérica (ed=80%) con ácido 3,5-dinitrobenzoico, diciclohexilcarbodiimida y cantidad catalítica de dimetilaminopiridina en diclorometano a 25 °C, y posterior separación por cromatografía (hexano/acetato de etilo 15/1), se obtiene (2S,3S)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo puro, en forma de sólido blanco, como único diastereómero y con un rendimiento del 69%.

La pureza diastereomérica se comprueba por RMN de ^{13}C y por CG.

3.4.2. Desprotección del DNB

Una vez que el grupo DNB ha cumplido su función de permitir la purificación del diastereómero deseado, se procede a su desprotección a fin de obtener el hidroxiéster de configuración relativa anti.



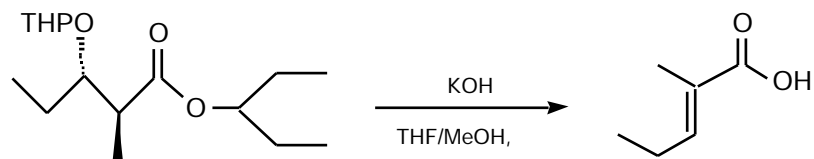
Por tratamiento del dinitrobenzoato anterior con KOH 1N en THF/MeOH a 0°C, se obtiene (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo, como único diastereómero, con un rendimiento del 96% después de destilar. Su total pureza diastereomérica y enantiomérica se comprobó por RMN, CG y por comparación del valor de su rotación específica con los datos de la bibliografía.

$$[\alpha]_D^{21} = +6.1^\circ (c=1.02, \text{CHCl}_3); \text{ Lit [66a]: } [\alpha]_D^{21} = +6.0^\circ (c=1.04, \text{CHCl}_3)$$

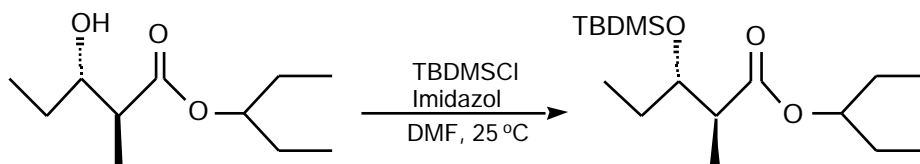
3.4.3. Protección del hidroxilo como OTBDMS

El éster anteriormente obtenido dará lugar al correspondiente ácido -hidroxi- -metil sustituido con estereoquímica relativa anti, necesario en la preparación de las feromonas. Pero previamente, se hace necesario proteger el grupo hidroxilo presente en la molécula para que no sea modificado o interfiera en los procesos de esterificación y ciclación intramolecular posteriormente requeridos.

Inicialmente, se procedió a protegerlo en forma de éter tetrahidropiránlico, tal y como se hizo anteriormente con el sitofilure (pág. 89). Aunque la protección tuvo lugar con muy buen rendimiento, 98%, finalmente se desechó esta vía porque la posterior hidrólisis del grupo éster, con KOH en MeOH/THF a reflujo, dio lugar al producto de eliminación, ácido (E)-2-metil-2-pentenoico (ya obtenido en el capítulo 1), con un rendimiento del 71%, y no al hidroxiácido protegido deseado.



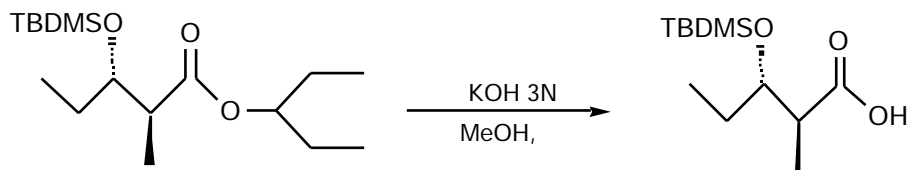
Ante este resultado, se pensó en la protección del grupo hidroxilo en forma de sililéter [90a,b], método también sencillo y muy usual en síntesis orgánica. Así, por reacción del hidroxiéster con cloruro de terbutildimetilsililo en DMF en presencia de imidazol a temperatura ambiente, se obtiene (2*S*,3*S*)-3-tercbutildimetilsiloxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo con un rendimiento del 89% después de purificarlo por destilación.



Este grupo protector nos permitió realizar las siguientes reacciones de la secuencia sintética sin interferencia alguna, siendo fácilmente eliminado en la última etapa de obtención de estegobiol o serricorola. Su total pureza diastereomérica y enantiomérica se comprobó de igual manera que en el caso anterior.

3.4.4. Hidrólisis: obtención del sintón A

Por hidrólisis del anterior éster, se llega al ácido protegido o sintón común A, como se denominó en el esquema retrosintético del planteamiento.



Para ello se utilizó KOH 3N en metanol a reflujo, obteniendo el ácido (2*S*,3*S*)-3-*t*-butildimetilsililoxi-2-metilpentanoico con un rendimiento del 83%. Por CG y RMN se detectó un único diastereómero, mientras que por comparación de su rotación específica se dedujo su total pureza enantiomérica.

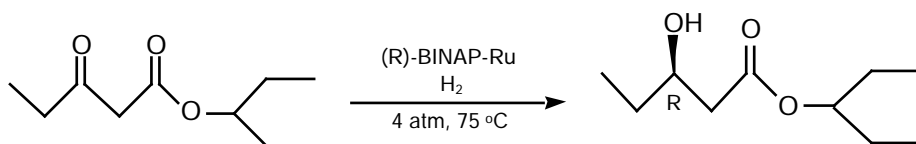
$$[\alpha]_D^{24} = +13.0^\circ (c=1.3, \text{CHCl}_3); \text{ Lit [105]: } [\alpha]_D^{22} = +13.08^\circ (c=1.36, \text{CHCl}_3)$$

La total pureza estereoisomérica de este sintón resulta fundamental en la síntesis de la feromona. Especialmente por lo que se refiere a la configuración del C en , ya que, en la molécula final, ésta será la posición C-1', y según se mostró en la introducción, el epímero en esta posición inhibe la acción de la estegobinona. Si, además, hubiera algo del isómero en el C en (C-2' en la feromona final), también se inhibiría la actividad del estegobiol.

3.5. PREPARACION DEL SINTON B

El sinton B, necesario para la obtención de serricorola / serricorona, es la (4R,5S)-5-hidroxi-4-metil-3-heptanona. Dicha hidroxiketona constituye el enantiómero del sitofilure, por lo que se utilizará el mismo procedimiento sintético, solo que, en este caso, al inicio de la síntesis se utiliza (R)-BINAP en lugar de (S)-BINAP.

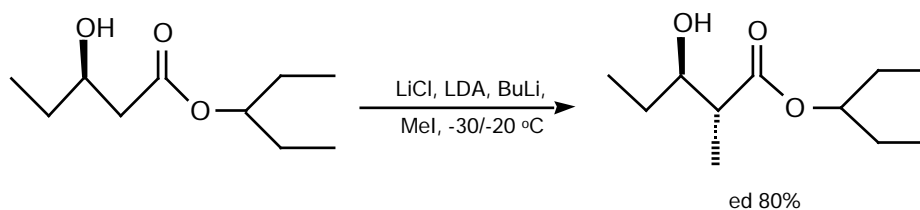
3.5.1. Hidrogenación asimétrica



A partir del mismo cetoéster preparado en el capítulo anterior, por hidrogenación catalítica asimétrica utilizando el complejo (R)-BINAP-Ru se obtiene el hidroxíster deseado, (R)-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropilo, con un rendimiento del 97%. La escala de esta hidrogenación fue de 11.3 g (61 mmol) de sustrato, siendo la relación sustrato/catalizador de 2100.

Por comparación del valor de la rotación específica con su enantiómero, se comprobó que, como en aquel caso, su pureza enantiomérica era total.

3.5.2. Alquilación asimétrica



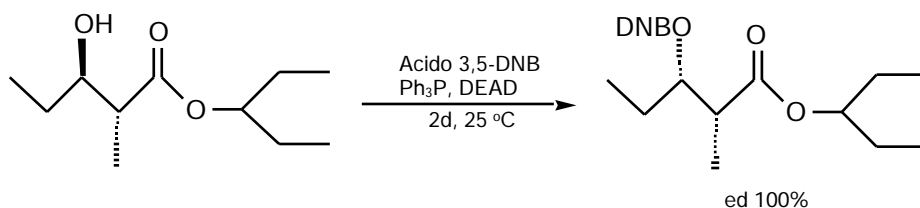
Una vez obtenido el primer estereocentro de la molécula, el siguiente paso consiste en la metilación en la que se obtendrá mayoritariamente al estereoisómero "anti". Para la alquilación asimétrica del anterior

hidroxiéster, se utilizó el mismo procedimiento anteriormente descrito para su enantiómero (Tabla 5, condiciones de reacción F).

De esa forma se obtuvo (2R,3R)-3-hidroxi-2-metil pentanoato de 1-etilpropilo con una conversión >99%, según CG, y un exceso diastereomérico del 80% (90/10, anti/sin).

3.5.3. Inversión de Mitsunobu

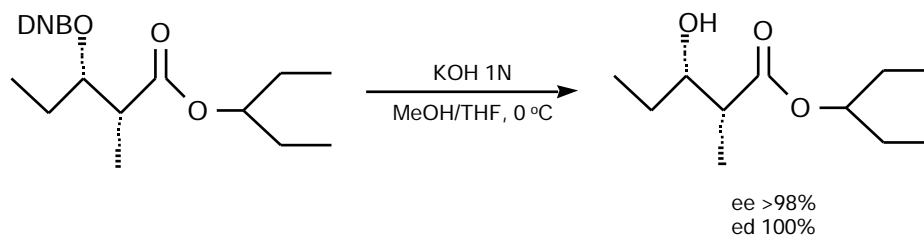
A diferencia del sintón A, en este sintón B la configuración relativa de los 2 estereocentros adyacentes debe ser sin, por lo que utilizamos la reacción de Mitsunobu a fin de invertir la configuración del carbono en posición 3. Al mismo tiempo se consigue purificar la pequeña cantidad del diastereómero sin, (2S,3R), no deseado presente en el producto de alquilación anterior.



En este caso se comprobó que utilizando 2 equivalentes de ácido 3,5-DNB, Ph₃P y DEAD respecto al hidroxiéster se obtenía un resultado similar al obtenido con el sitofilato en que se utilizaban 2,5 equivalentes. Así, se obtuvo (2R,3S)-3-(3,5-dinitrobenzoyloxi)-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo como único diastereómero, en forma de sólido blanco y con un rendimiento del 63%.

La pureza enantiomérica y diastereomérica de dicho compuesto se determinó por comparación del valor de la rotación específica con el de su enantiómero, por CG y RMN.

3.5.4. Desprotección del DNB

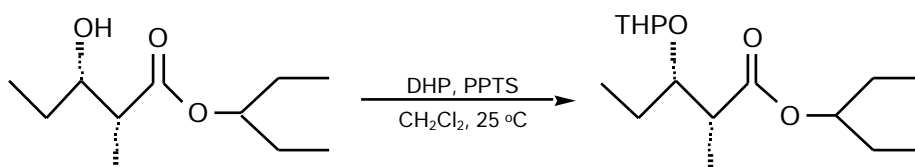


De igual manera que para su enantiómero (pág. 86), por desprotección del grupo hidroxilo se obtuvo (2R,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo como líquido incoloro con un rendimiento del 91%, diastereoméricamente puro y con una pureza enantiomérica >98% ee.

$$[\alpha]_D^{24} = +4.16^\circ (c=1.5, \text{CHCl}_3); \text{ Lit [66a]: } [\alpha]_D^{21} = +4.1^\circ (c=1.46, \text{CHCl}_3)$$

3.5.5. Protección del hidroxilo como OTHP

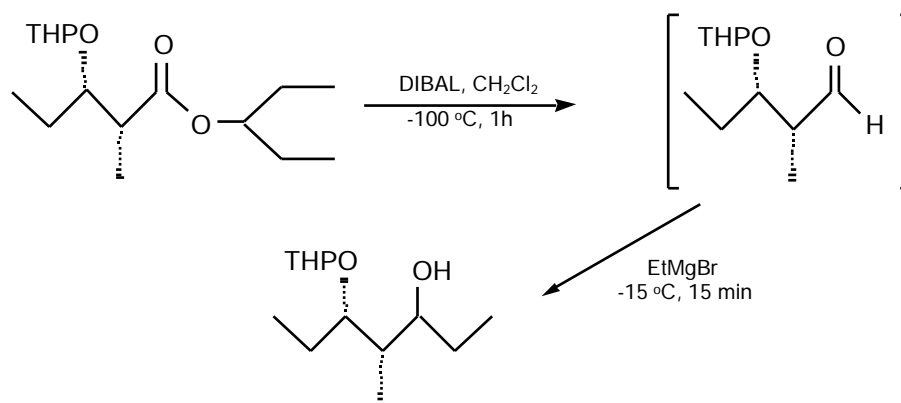
Para la protección del grupo hidroxilo antes de la reducción del grupo éster y posterior adición de magnesiano, se utilizó el mismo procedimiento ya descrito. En este caso se obtiene el éter tetrahidropiránfilco con un rendimiento del 96%.



3.5.6. Reducción del éster / adición de magnesiano

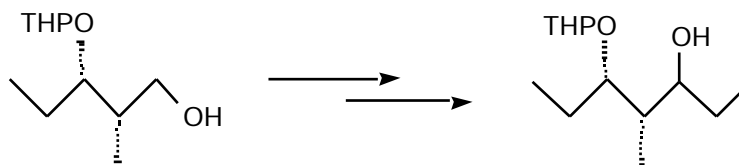
En esta etapa del trabajo pudimos comprobar la gran influencia del disolvente en el resultado de la reducción del grupo éster.

Así, en las mismas condiciones descritas en la síntesis del sitofilure, a partir de disolución de DIBAL en diclorometano y el hidroxíster protegido anterior, se obtuvo cuantitativamente el correspondiente aldehído, que se hizo reaccionar inmediatamente con exceso de EtMgBr para dar, después de purificación por cromatografía en columna, un 82% rendimiento global a partir del éster, de (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidropiranioloxi-3-heptanol.



Al repetir la reacción en las mismas condiciones pero utilizando disolución de DIBAL en THF, solo se observa la presencia del alcohol primario y del éster de partida, sin que se detecte nada de aldehído. Cuando se utiliza disolución de DIBAL en hexano, se observa la presencia de sustrato de partida sin reducir y de producto de reducción que contiene una relación 3/1 de aldehído/alcohol primario.

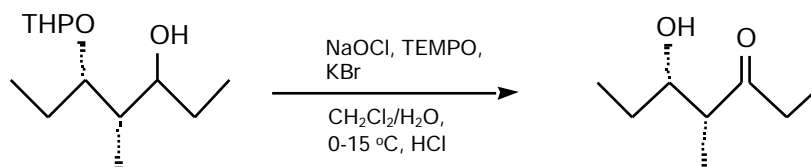
El alcohol primario (2S,3S)-2-metil-3-tetrahidropiranioloxi-1-pentanol, obtenido inesperadamente en una de las pruebas de reducción con DIBAL (86% de rendimiento), se transformó también en el mismo alcohol secundario anterior utilizando para ello la vía normal de oxidación a aldehído por medio de la reacción de Swern [106] (cloruro de oxalilo y DMSO a -70 °C y tratamiento con diisopropiletilamina), seguido de tratamiento del aldehído obtenido con EtMgBr para obtener el alcohol con un rendimiento del 75%.



En este caso, el rendimiento global de alcohol secundario a partir del éster (reducción a alcohol primario, oxidación a aldehído y adición de magnesiano) es del 65%.

3.5.7. Oxidación / desprotección: obtención del sintón B

Finalmente, la oxidación del alcohol secundario y la desprotección del hidroxilo darán lugar a la hidroxiketona. Utilizando el mismo procedimiento desarrollado para su enantiómero, con hipoclorito sódico, KBr y TEMPO en diclorometano/agua, se obtiene (4R,5S)-5-hidroxi-4-metil-3-heptanona pura con un rendimiento del 69%.



Igual que en anteriores casos, la pureza enantiomérica (>98% ee) y diastereomérica (100% ed) de dicho compuesto se determinó por comparación del valor de la rotación específica con el de su enantiómero y por CG y RMN.

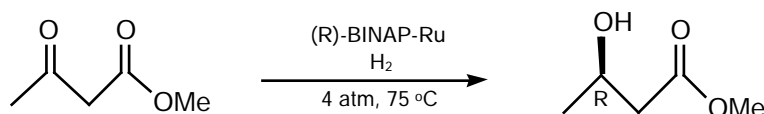
Alternativamente, se probó una vía diferente para este último paso, utilizando la oxidación Swern seguido de desprotección del éter tetrahidropiránico con PPTS en metanol a reflujo. Después de purificar por cromatografía en columna, se obtuvo la anterior hidroxiketona con un rendimiento del 76%. Aunque en este caso el rendimiento es mayor, las condiciones de reacción resultan menos sencillas.

3.6. PREPARACION DEL SINTON C

El sintón C, (4R,5S)-5-hidroxi-4-metil-3-hexanona, se requiere para la obtención de estegobiol / estogobinona. Teniendo en cuenta que dicho sintón presenta un carbono menos que el sintón B siendo idénticos el resto de la estructura y la configuración de los dos estereocentros, se utilizará la misma secuencia sintética anterior, solo que, en este caso, se utilizará 3-oxobutanoato de metilo comercial, como sustrato de partida. Esta diferencia estructural en el sustrato (éster metílico en lugar de éster 1-etilpropílico) nos servirá para determinar posibles diferencias en la reactividad, así como la influencia que ello pueda tener en el rendimiento global de la síntesis y la estereoselectividad de las etapas clave.

3.6.1. Hidrogenación asimétrica

La hidrogenación asimétrica se realizó siguiendo el mismo procedimiento ya descrito: 4 atm de presión de H₂ y 75 °C.

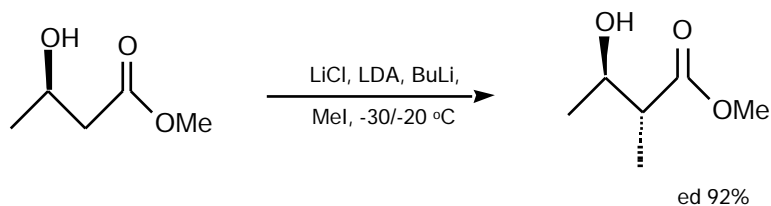


A partir de 3-oxobutanoato de metilo comercial y (R)-BINAP-Ru se obtuvo (R)-3-hidroxi-butanoato de metilo con un rendimiento del 97%. La escala de la reacción fue de 28 g (0.24 moles) con una relación S/C= 2100.

Por comparación del valor de la rotación específica con los datos de la bibliografía, se determinó su pureza enantiomérica como >98% ee. La hidrogenación de butanoatos etílicos y metílicos utilizando autoclave y temperaturas más altas ya había sido ampliamente documentada por Noyori [75f].

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.5^{\circ}(\text{puro}); \text{ Lit [75f]}; [\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.1 / -23.6^{\circ}(\text{puro})$$

3.6.2. Alquilación asimétrica

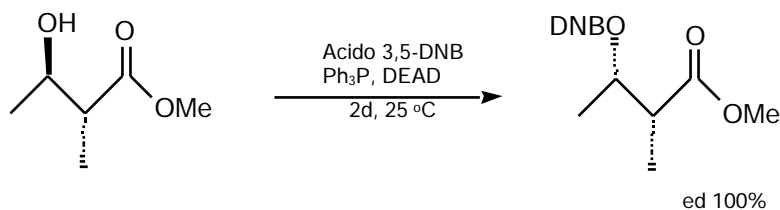


A partir del anterior hidroxiéster quiral, en las mismas condiciones de alquilación asimétrica utilizadas para el sitofilato, se obtiene (2R,3R)-3-hidroxi-2-metilbutanoato de metilo, con una conversión total, según CG, detectándose una pequeña cantidad del diastereómero no deseado (2S,3R). El exceso diastereomérico, determinado por CG y por RMN de ^{13}C , fue del 92% ed (96/4, anti/sin).

En este caso, se aprecia un mejor resultado en el exceso diastereomérico obtenido respecto a la misma alquilación en los pentanoatos de 1-etilpropilo (80% ed) haciendo pensar en los efectos estéricos como posible origen de esa menor estereoselectividad.

3.6.3. Inversión de Mitsunobu

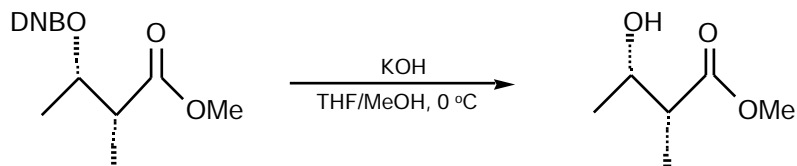
De la misma forma que con el sintón B, se hace necesario invertir la configuración absoluta del carbono en posición 3 para obtener una configuración relativa sin respecto al metilo en posición .



En las mismas condiciones detalladas anteriormente, por inversión de Mitsunobu seguida de separación cromatográfica de los diastereómeros, se obtiene (2R,3S)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilbutanoato de metilo como único diastereómero (según RMN y CG) en forma de sólido blanco. El rendimiento fue del 74%.

3.6.4. Desprotección del DNB

Como en los anteriores casos, una vez que el grupo DNB ha cumplido su función, se elimina de la molécula para obtener el correspondiente hidroxiéster, (2R,3S)-3-hidroxi-2-metilbutanoato de metilo.



En las mismas condiciones de desprotección que en los anteriores casos (KOH 1N), con este sustrato se obtuvo un menor rendimiento (52%), por lo que se utilizaron otras más suaves, 0.2 equivalente de KOH en THF/MeOH 4/1 a 0 °C. El rendimiento fué del 85%, la pureza enantiomérica >98% ee y el exceso diastereomérico del 100% ed, como se comprueba por CG, RMN y por comparación del valor de la rotación específica.

$$[\alpha]_D^{25} = -13.6^\circ (c= 0.5, \text{CH}_3\text{OH}); \text{ Lit [107]: } [\alpha]_D^{25} = -13.4^\circ (c= 0.51, \text{CH}_3\text{OH})$$

Por otra parte, respecto a los desplazamientos químicos en RMN ^{13}C de los carbonos que permiten deducir la estequiometría relativa entre los dos estereocentros, los valores correspondientes a los productos de alquilación obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

3-hidroxi-2-metiléster	Metino -CH-	Carbino C-OH	Metilo -CH ₃
	45.11	74.68	14.69
	44.32	73.05	11.08

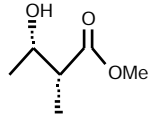
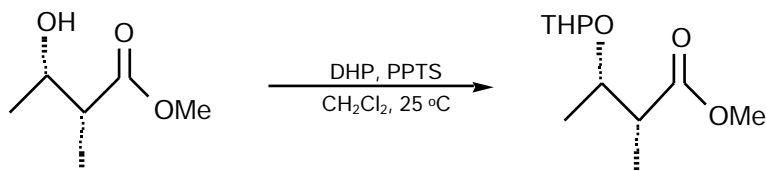
	45.77	67.74	11.31
---	-------	-------	-------

Tabla 6: valores de desplazamiento químico, δ , en RMN de ^{13}C

3.6.5. Protección del hidroxilo como OTHP



Como en los casos anteriores, el grupo hidroxilo es protegido en forma de éter tetrahidropiranílico, obteniendo (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxibutanoato de metilo con un rendimiento del 95%.

3.6.6. Reducción del éster al alcohol primario

Cuando en este caso se intentó reducir el grupo éster directamente a aldehído, como se hizo con los ésteres 1-etilpropílicos (pág. 90 y 115), se comprobó que la reducción no se detenía en el aldehído sino que llegaba hasta el alcohol primario. Así, utilizando disolución de DIBAL en diclorometano, en las mismas condiciones que con los anteriores ésteres, se obtuvo una mezcla de alcohol primario/aldehído en proporción 2/1. Cuando se utilizó DIBAL en THF, únicamente se obtuvo alcohol.

En la siguiente tabla se recogen los resultados obtenidos en el proceso de reducción de ésteres con DIBAL:

ESTER	DIBAL disuelto en	T (°C)	t (h)	Aldehído % (CG)	Alcohol % (CG)
-------	-------------------	--------	-------	-----------------	----------------

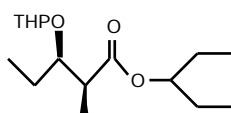
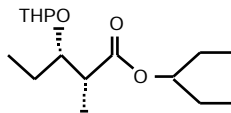
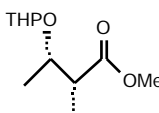
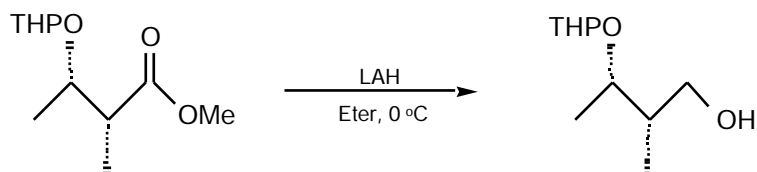
	CH ₂ Cl ₂	-78	2	75	25
"	"	-40	"	50	50
"	"	-100	1	100	0
	"	"	"	100	0
"	THF	"	"	0	100
"	Hexano	"	"	75	25
	CH ₂ Cl ₂	"	"	33	66
"	THF	"	"	0	100

Tabla 7: resultados de reducción de ésteres con DIBAL

Se puede observar la gran influencia de dos factores, la temperatura y el disolvente, de forma que a más baja temperatura mayor proporción de aldehído, siendo el diclorometano el mejor disolvente para que la reducción se detenga en el aldehído. Cuando el éster es metílico, el alcohol se forma con mucha mayor facilidad.

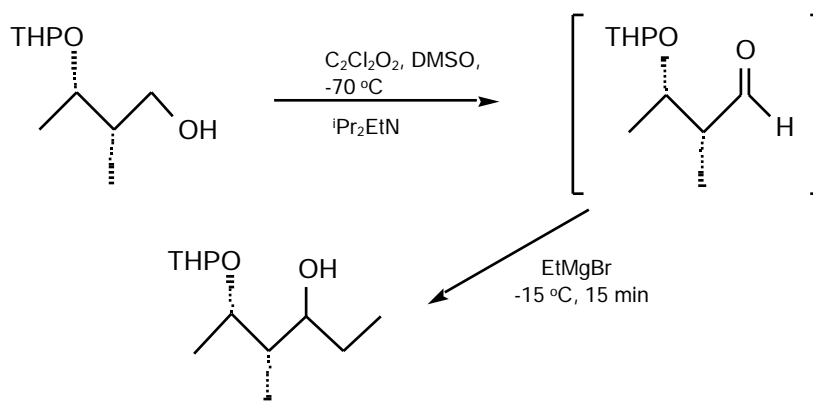
Ante estos resultados, ya que, en este caso, con DIBAL no se obtenía el aldehído deseado, se optó por reducir el grupo éster al alcohol primario con LAH, para posteriormente oxidarlo a aldehído.



Para ello, se utilizaron 2 equivalentes de LAH en éter anhidro a 0 °C durante 2 horas, obteniendo (2S,3S)-2-metil-3-tetrahidropirani-1-butanol con un rendimiento del 94% después de purificarlo por destilación.

3.6.7. Oxidación a aldehído / adición de magnesiano

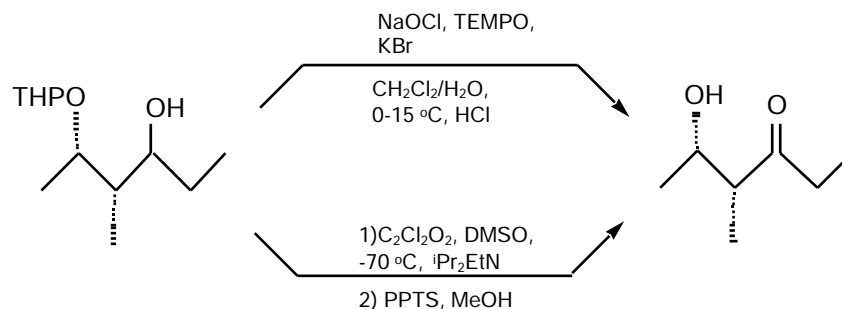
La oxidación del alcohol primario a aldehído se llevó a cabo por el método de Swern.



El correspondiente aldehído así obtenido, se trató inmediatamente con EtMgBr, como en los anteriores casos, para dar (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidropirani-3-hexanol con un rendimiento del 73%.

3.6.8. Oxidación / desprotección: obtención del sintón C

Igual que en el caso del sintón B, la última etapa, que supone la oxidación del alcohol secundario a cetona y la desprotección del alcohol, se llevó a cabo por las dos vías alternativas ya utilizadas anteriormente.



Por medio de la oxidación / desprotección con NaOCl, KBr y TEMPO en diclorometano/agua, el rendimiento obtenido fue del 65%.

Por oxidación de Swern seguido de desprotección con PPTS en metanol a reflujo, se obtuvo la (4R,5S)-5-hidroxi-4-metil-3-hexanona con un rendimiento del 75%. Su pureza diastereomérica (100% ed) se comprobó por RMN y CG, mientras que por comparación del valor de la rotación específica con el de la bibliografía se determinó su pureza enantiomérica (ee >97%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -30.0^\circ (c=1.31, \text{Et}_2\text{O}); \text{ Lit [103a]: } [\alpha]_{\text{D}}^{21} = -30.2^\circ (c=1.43, \text{Et}_2\text{O})$$

De esta forma se preparó el sintón C. Comparándola con la preparación del sintón B, se comprueba que el número total de etapas utilizadas en la secuencia sintética es idéntico, 8. Aunque en el sintón C no se empleó la transesterificación, posteriormente fue necesaria una etapa más en el paso de éster a aldehído. Respecto a los rendimientos globales en cada caso, hay que señalar que son similares: 28% para el B y 30% para el C.

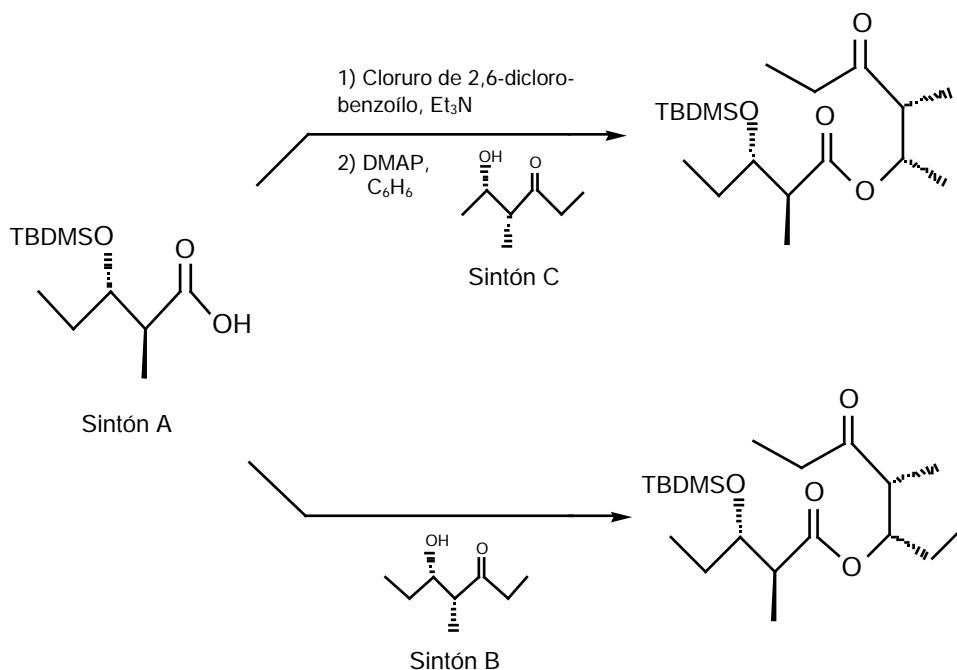
Por tanto, el hecho de haber utilizado el éster 1-etilpropílico en la obtención del sintón B, basándonos en que su enantiómero (sitofilure) ya había sido preparados anteriormente con buenos resultados, no supone inconveniente en el resultado global de su síntesis.

3.7 OBTENCION DE LAS FEROMONAS

De acuerdo con el esquema retrosintético (pág. 107), una vez preparados los tres sintones necesarios, en los que ya está determinada la configuración absoluta de todos los estereocentros de las moléculas objetivo, lo que resta es unir dichos sintones, a continuación la ciclación intramolecular que da lugar a las dihidropirranonas, seguido de desprotección del TBDMS para liberar el hidroxilo y, finalmente, la oxidación para obtener la correspondiente cetona.

3.7.1. Esterificación del los sintones A-C y A-B

La esterificación de los sintones necesarios para obtener estegobiol / estegobinona (A-C) y serricorola / serricorona (A-B), se llevó a cabo utilizando el mismo método ya empleado por Mori [103a] y por Oppolzer [105] en sus síntesis de las feromonas.



Para ello, primeramente se activa el sintón ácido A, por reacción con cloruro de 2,6-diclorobenzoilo y trietilamina en THF. Posteriormente, una vez que se han filtrado las sales y eliminado el THF a vacío, el residuo se

hace reaccionar en benceno con la hidroxiketona correspondiente en presencia de DMAP, a 0 °C durante 6 horas y a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras purificar por columna, el éster se aísla como líquido incoloro con un rendimiento del 83% para el (2S,3S)-3-tercbutildimetilsililoxi-2-metilpentanoato de (1'S,2'R)-1',2'-dimetil-3'-oxopentilo (A-C) y un 86% para el (2S,3S)-3-tercbutildimetilsililoxi-2-metilpentanoato de (1'S,2'R)-1'-etil-2'-metil-3'-oxopentilo (A-B).

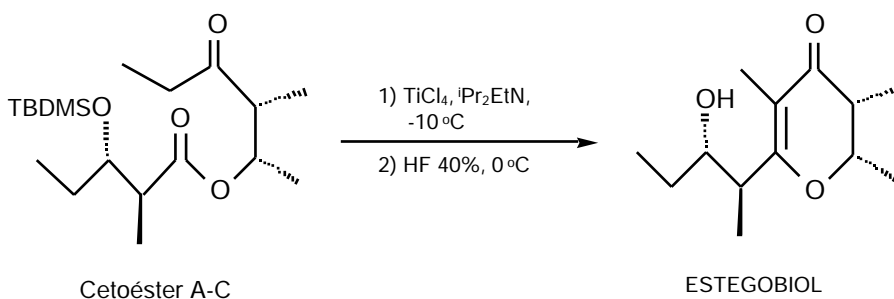
3.7.2. Acilación intramolecular / desprotección: Estegobiol y Serricorola

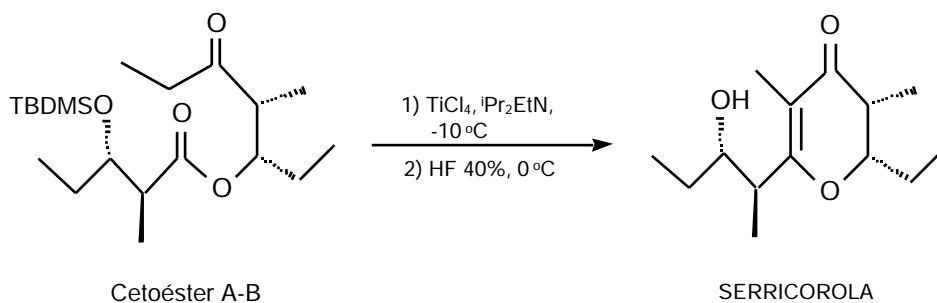
Una vez obtenidos dichos cetoésteres con los cuatro estereocentros, el siguiente paso consiste en una acilación intramolecular para formar las correspondientes dihidropiranonas.

El método que inicialmente utilizaba Mori [97,101,103a], por medio de $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$ y ácido monodoroacético en THF y TMEDA, daba lugar a rendimientos muy bajos (14-18%), provocando además, algo de racemización en el carbono C-3.

Posteriormente, Oppolzer [108] desarrolló en 1993 un nuevo método para una suave y eficaz ciclación intramolecular de α -aciloxicetonas por condensación intramolecular de enolato/éster, utilizando para ello TiCl_4 y diisopropiletilamina. Los rendimientos obtenidos para diferentes dihidropiranonas alquílicas y aromáticas sustituidas fueron de 41 a 89%, sin que se observara epimerización alguna.

Aplicado a nuestra síntesis, por reacción en diclorometano anhidro de cada uno de los anteriores cetoésteres A-C ó A-B con exceso de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (8 equivalentes) y TiCl_4 (5 equivalentes) a -78 °C durante 1 hora y -10 °C durante 20 horas (manteniendo la reacción en un arcón congelador), se obtienen las correspondientes dihidropiranonas, que se tratan, sin aislar, con HF al 40% (10-25 gotas, dependiendo de la cantidad de sustrato) en acetonitrilo durante 10 horas a 0 °C para eliminar el grupo TBDMS y obtener estegobiol y serricorola, respectivamente.



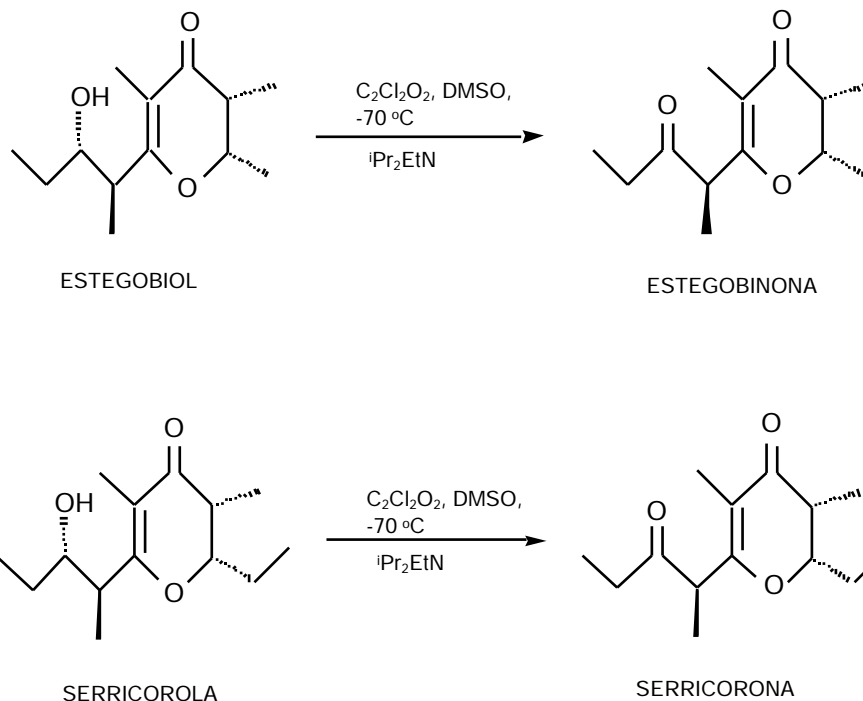


Después de purificar por columna, se aísla el compuesto puro con un rendimiento del 62% para el estegobiol y del 64% para la serricorola. Los datos físicos y espectroscópicos de dichas feromonas concuerdan con los previamente descritos en la bibliografía, confirmándose por RMN, CG y comparación del valor de la rotación específica la total pureza diastereomérica y enantiomérica.

Estegobiol: $[\alpha]_D^{25} = -116 \pm 5^\circ (c=0.21, \text{CHCl}_3)$; Lit [104]: $[\alpha]_D^{25} = -118 \pm 7^\circ (c=0.107, \text{CHCl}_3)$
 Serricorola: $[\alpha]_D^{22} = -124 \pm 2^\circ (c=2.18, \text{CHCl}_3)$; Lit [105]: $[\alpha]_D^{22} = -124^\circ (c=2.34, \text{CHCl}_3)$

3.7.3. Oxidación: Estegobinona y Serricorona

Por oxidación de las hidroxidihidropirانونas anteriormente obtenidas, estegobiol y serricorola, se obtienen las correspondientes cetodihidropirانونas estegobinona y serricorona, respectivamente.



Por medio de la oxidación de Swern, a partir de estegobiol se obtiene estegobinona con un rendimiento del 81%. De igual manera, a partir de la serricorola se obtiene serricorona en un 83%. Igual que en el caso anterior, por RMN y CG se comprobó la total pureza diastereomérica de las feromonas sintetizadas. La pureza enantiomérica de la estegobinona resultó >96.5% ee por comparación del valor de la rotación específica, siendo >99% ee para la serricorona.

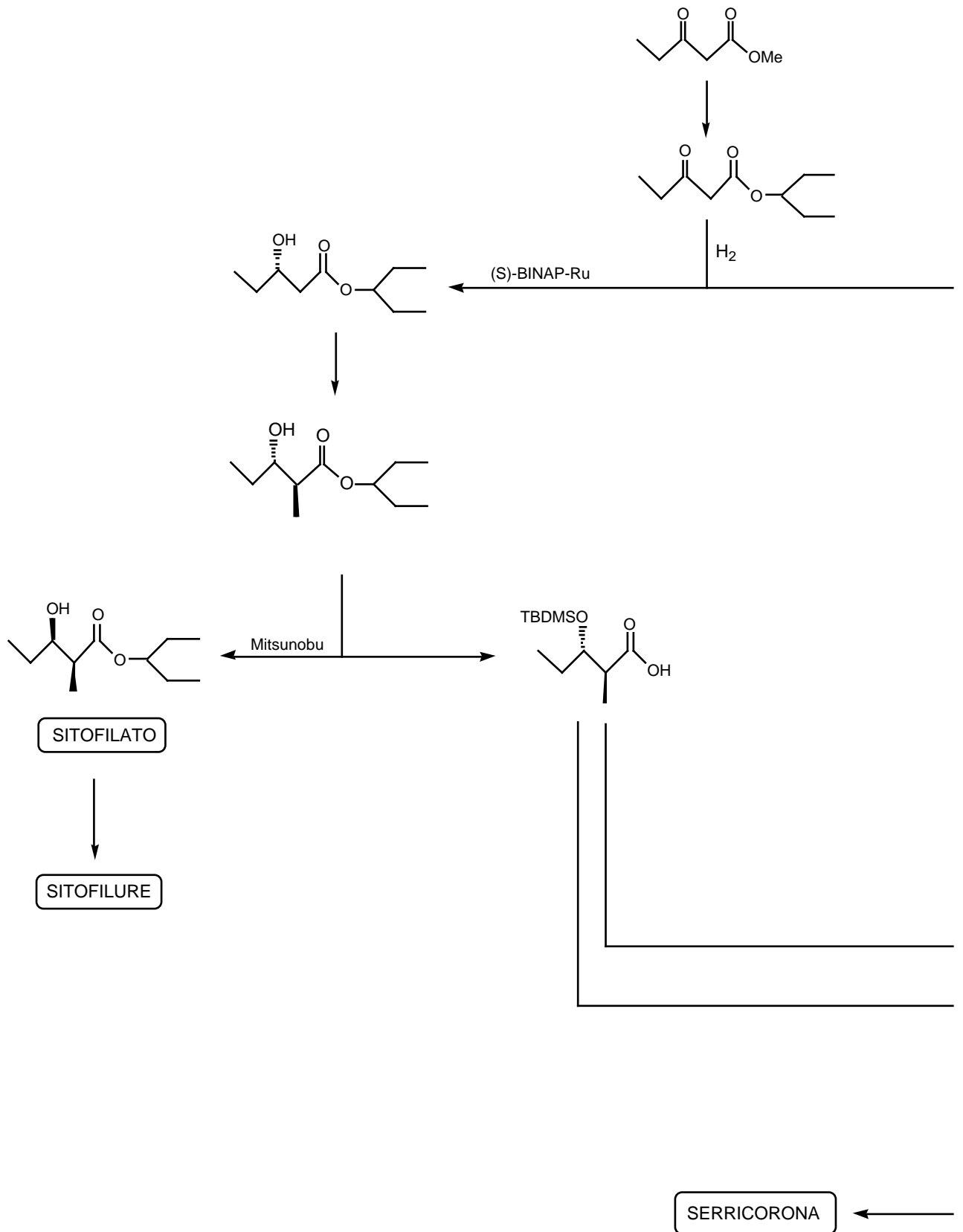
Estegobinona: $[\alpha]_D^{23} = -286 \pm 3^\circ (c=0.53, \text{CHCl}_3)$; Lit [103a]: $[\alpha]_D^{23} = -282 \pm 10^\circ (c=0.11, \text{CHCl}_3)$
 Serricorona: $[\alpha]_D^{24} = -272 \pm 3^\circ (c=0.47, \text{CHCl}_3)$; Lit [101]: $[\alpha]_D^{24} = -269 \pm 4^\circ (c=0.11, \text{CHCl}_3)$

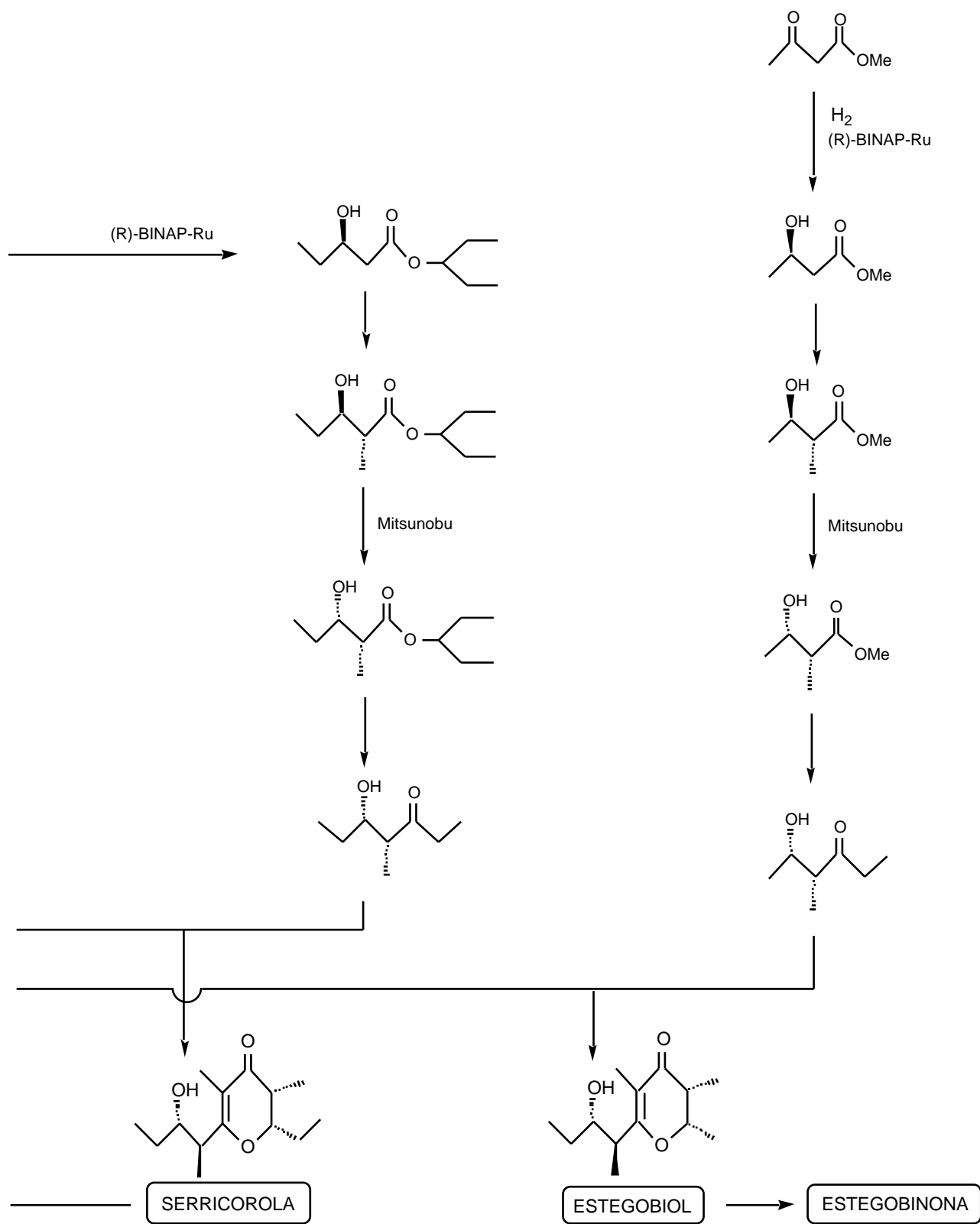
En resumen, esta nueva síntesis, alternativa a las ya conocidas para estas feromonas, se basa en la aplicación de la secuencia sintética desarrollada para el sitofilato y sitofilure a la preparación de los tres sintones clave. Así, a partir de dos sencillos productos de partida comerciales, 3-oxopentanoato de metilo y 3-oxobutanoato de metilo, se preparan dichas feromonas con un rendimiento global del 13.3% para el estegobiol en 10 etapas y del 10.8% para la estegobinona con una etapa más. De igual manera el rendimiento global para la serricorola es del 14% en 10 etapas y del 12% en 11 etapas para la serricorona. La pureza diastereomérica de las mismas fue del 100% mientras que la pureza enantiomérica obtenida fue >96.5% y >99%, respectivamente. Estos resultados son comparables a los descritos en la bibliografía.

De esta forma, se muestra la utilidad de dicho método sintético para obtener compuestos ópticamente activos que presenten en su estructura fragmentos del tipo -alquil- -hidroxi-ésteres, con cualquier configuración absoluta y relativa y pureza enantiomérica y diastereomérica muy elevada. Las etapas clave son la hidrogenación catalítica y la alquilación asimétricas, con las que podemos controlar independientemente la estereoquímica de ambos estereocentros, lo cual permite el acceso a cualquiera de los cuatro estereoisómeros posibles de una forma predecible, según que en la hidrogenación catalítica utilizemos (R)- o (S)-BINAP (se obtendría el (R)- o (S)-hidroxiéster) y de la posterior utilización o no de la inversión de Mitsunobu (dando lugar al estereoisómero sin o anti). El método es adecuado para reacciones a gran escala, ya que parte de sustratos baratos (-cetoésteres) y utiliza cantidades catalíticas de auxiliar quiral, siendo, por tanto, muy interesante desde el punto de vista económico.

Por todo lo anterior, nuestro método supone una alternativa a la condensación aldólica asimétrica con auxiliares quirales, en la que, como vimos en el capítulo 2 y en los antecedentes de este capítulo, se utilizan cantidades equimoleculares de auxiliar quiral, cuya recuperación completa no siempre es posible.

En el esquema sintético global que se muestra a continuación, se relacionan todas las feromonas sintetizadas en los capítulos 2 y 3.





PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se han registrado en un Varian Gemini de 200 MHz utilizando como disolvente CDCl_3 . Los desplazamientos químicos se expresan en escala relativos a TMS y las abreviaturas son las habituales en castellano.

Los análisis de cromatografía de gases se han realizado en un cromatógrafo de gases Shimadzu GC-14B equipado con detector FID y utilizando He como gas portador, flujo 130 Kpa, split 100:1. En general, para seguir el desarrollo de las reacciones o separar diastereómeros, se usó una columna capilar TRB-5 (fase SE-54) de 30 m x 0.25 mm y una columna capilar TRB-1 (fase dimetil polisiloxano) de 30 m x 0.25 mm. Para separar enantiómeros se ha empleado una columna capilar quiral β -Dex 110 (fase β -ciclodextrina) de 30 m x 0.25 mm.

Los análisis elementales se realizaron en un Analizador Carlo Erba EA1108.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro digital JASCO-DIP-370.

Los espectros de IR se han registrado en un FT-IR Nicolet 510M en pastilla de KBr, los sólidos y en ventanas de NaCl los líquidos. Se especifican las bandas principales indicando su número de onda cm^{-1} .

Los puntos de fusión, sin corregir, se han determinado con un aparato Mettler FP80 - FP82HT.

Para las purificaciones por destilación en horno rotatorio Kugelrohr (bulbo a bulbo) se utilizó un horno Büchi GKR-51.

Las hidrogenaciones se llevaron a cabo en un hidrogenador Parr 3911.

Las ozonolisis se realizaron con un generador de ozono Fischer 500M.

Las separaciones por cromatografía en columna se hicieron utilizando, como fase estacionaria, Sílice 60 Chromagel (70-230 mesh) (SDS), para presión ordinaria y Ge 048 Silicagel (230-400 mesh) de Scharlau para media presión. Como eluyentes se utilizaron los indicados en cada caso.

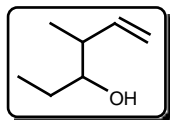
En general, las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina desarrollada sobre Silica Gel con luminiscer (Schleicher & Schuell F1500/LS 254), revelándolas bajo luz ultravioleta de 254 y 365 nm. En otros casos se revelaron con yodo, H_2SO_4 , dinitrofenilhidracina o p-anisaldehído.

Las reacciones que requerían atmósfera inerte se llevaron a cabo en ambiente de nitrógeno con todo el material previamente flameado.

Los disolventes anhidros se prepararon como sigue: el tetrahidrofurano y éter se secaron previamente con KOH, posteriormente con Na y después se destilaron sobre Na/benzofenona en ambiente de

nitrógeno. El cloroformo y diclorometano por destilación sobre P_2O_5 . El metanol y etanol por destilación sobre virutas de Mg y el benceno y tolueno se secaron previamente con Na y se destilaron sobre Na .

PARTE EXPERIMENTAL 1

PREPARACION DE LOS ACIDOS α , β -INSATURADOS**4-METIL-5-HEXEN-3-OL**

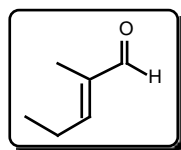
En un matraz de 50 ml provisto de refrigerante, se añaden 2.23 ml (30 mmol) de propanal recién destilado, 6.15 ml (60 mmol) de cloruro de crotilo y 4.12 g (60 mmol) de Zn en polvo sobre 24 ml de una disolución de cloruro amónico saturado/ tetrahidrofurano (5/1). Tras dejarlo reaccionar toda la noche a temperatura ambiente se observa la aparición de un precipitado blanco; se filtra sobre celita, se lava la suspensión de sales con éter 3 veces, y se extrae la fase acuosa con éter (4x10 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca con $MgSO_4$ y se evapora, obteniendo 3.21 g (94%) de 4-metil-5-hexen-3-ol puro, en forma de líquido incoloro.

p.e.: 88-90 °C (18 mm Hg)

IR: 3423 (OH), 1637 (C=C) cm^{-1}

RMN¹H: 0.87 (t, J= 7.3Hz, 3H); 0.91-0.95 (2d, J= 6.9Hz, 3H); 1.10-1.60 (m, 2H); 2.03 (s, 1H); 2.07-2.25 (m, 1H); 3.15-3.35 (m, 1H); 4.90-5.10 (m, 2H); 5.59-5.80 (m, 1H)

RMN¹³C: 9.98, 10.24, 14.36, 16.09, 26.78, 43.22, 43.40, 75.90, 75.99, 114.41, 115.38, 140.12, 141.03

(E)-2-METIL-2-PENTENAL**METODO A. Condensación aldólica**

A una disolución de NaOH 1M (4.66 ml) se añaden, gota a gota durante 15 minutos, 10.4 ml (70 mmol) de propanal. Se enfría rápidamente el matraz en un baño de hielo y se deja reaccionar durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extrae con éter (3x15 ml), se seca la fase etérea con $MgSO_4$ anhidro y se evapora en

rotavapor. Se obtienen 6.07 g de un líquido amarillento que se purifica por destilación a vacío, obteniéndose 4.25 g (62%) de 2-metil-2-pentenal en forma de líquido incoloro.

Según el análisis de RMN ^1H , la proporción de isómeros E/Z es 82/18.

METODO B. Ozonolisis-deshidratación

En un matraz de 50 ml se disuelven 0.85 g (7.5 mmol) de 4-metil-5-hexen-3-ol en 15 ml de metanol seco recién destilado. En continua agitación, se enfría la mezcla de reacción a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (baño de acetona/ CO_2 sólido) y se burbujea una corriente de ozono hasta que la disolución adquiera una coloración azul indicativa de exceso de ozono (aproximadamente 1 h). Una vez desplazado el gas disuelto con una corriente de nitrógeno, se añaden 5 ml (64 mmol) de sulfuro de dimetilo disueltos en 3 ml de metanol y, tras 5 minutos, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se elimina el metanol en rotavapor.

El crudo de reacción se disuelve en 20 ml de diclorometano y se trata con 10 ml de una disolución de NaOH 1N hasta la total desaparición del hidroxialdehído (aprox. 10 min.). Tras separar las dos fases, se lava la fase orgánica con NaCl saturado, se seca (Na_2SO_4) y se evapora, obteniéndose 0.63 g de líquido ligeramente amarillento. Después de purificarlo por cromatografía en columna con hexano/éter (2/1) como eluyente, se obtienen 0.45 g (61%) de (E)-2-metil-2-pentenal puro como líquido incoloro.

El análisis de RMN ^1H muestra que la relación de isómeros E/Z es 93/7.

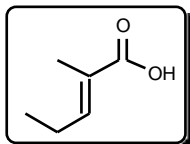
p.e.: $60\text{-}61\text{ }^\circ\text{C}$ (44 mm Hg)

IR: 1687 (C=O), 1637 (C=C) cm^{-1}

RMN ^1H : 1.04 (t, J= 7.5Hz, 3H); 1.66 (s, 3H); 2.29 (q, J= 7.5Hz, 2H); 6.42 (t, J= 7.2Hz, 1H); 9.31(s, 1H)

RMN ^{13}C : 8.98, 12.78, 22.28, 138.54, 156.17, 195.19

ACIDO (E)-2-METIL-2-PENTENOICO



METODO A. Oxidación con clorito sódico

En un matraz de 100 ml se disuelven 0.5 g de NaH_2PO_4 en 6 ml de agua. Se añaden 15 ml de acetonitrilo, 1.8 ml (15.6 mmol) de H_2O_2 al 30% y 1.47 g (15 mmol) de (E)-2-metil-2-pental. Se añade, gota a gota durante 50 minutos, una disolución de 2.37 g (21 mmol) de clorito sódico (al 80%), en 20 ml de agua, controlando que la temperatura del medio de reacción no exceda, en ningún momento, los 10 °C (baño de hielo).

Tras dejar reaccionar toda la noche, se añaden 0.15 g de Na_2SO_3 para eliminar el exceso de ácido hipocloroso y peróxido de hidrógeno, manteniendo la agitación durante 30 minutos. A continuación se acidifica con HCl 2N y se extrae con éter (3x15 ml), se seca con MgSO_4 y se elimina el disolvente. Se obtienen 1.54 g de un líquido que se purifica por destilación a vacío, obteniéndose finalmente 1.11 g (67%) de ácido (E)-2-metil-2-pentenoico puro como líquido incoloro.

Por análisis de RMN ^1H y CG (columna -Dex 110, temp. 150 °C, tr = 3.65 min. un solo pico) se comprueba que la pureza geométrica del ácido es 100% E.

p.e.: 112 °C (12 mm Hg)

IR: 3400-2500 (OH), 1687 (C=O), 1645 (C=C) cm^{-1}

RMN ^1H : 1.03 (t, J= 7.5Hz, 3H); 1.80 (d, J= 1.3Hz, 3H); 2.18 (q, J= 7.4Hz, 2H); 6.87 (tc, J= 7.4 y 1.4Hz, 1H); 11.70 (s ancho, 1H)

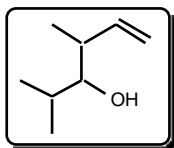
RMN ^{13}C : 11.89, 12.98, 22.30, 126.51, 146.62, 173.99

METODO B. Oxidación con óxido de plata

A una disolución de 1.51 g (36.88 mmol) de NaOH en 7 ml de agua se añaden, gota a gota durante 20 minutos y en continua agitación, 3.16 g (18.44 mmol) de AgNO_3 disueltos en 7 ml de agua. Tras 20 minutos, la mezcla de reacción adquiere un color marrón por el Ag_2O formado. La suspensión se enfría en baño de hielo y se añaden, gota a gota durante 5 minutos, 1 g (8.67 mmol) de (E)-2-metil-2-pental disueltos en 3 ml de etanol. Después de 35 minutos, se filtra el sólido gris formado y se lava 3 veces con 5 ml de agua caliente. El filtrado junto con las aguas de lavado se acidifica con HCl 6N y se extrae con éter (3x15 ml). Tras secar (MgSO_4) y eliminar el éter en rotavapor, se obtienen 0.83 g de líquido amarillo que se purifica por destilación a vacío, obteniéndose 0.77 g (77%) de ácido (E)-2-metil-2-pentenoico.

Por tratamiento con HNO_3 , las sales de plata presentes en el precipitado obtenido al filtrar la mezcla de reacción, pueden ser reutilizadas en sucesivas oxidaciones.

Datos físicos y espectroscópicos idénticos a los detallados en el método A.

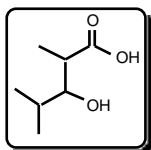
2,4-DIMETIL-5-HEXEN-3-OL

En un matraz de 100 ml provisto de refrigerante, se disuelven 3.70 ml (40 mmol) de isobutiraldehído recién destilado en 30 ml de una mezcla de disolución saturada de NH_4Cl /tetrahidrofurano (5/1) y se añaden, con agitación, 8.2 ml (80 mmol) de cloruro de crotilo y 5.49 g (80 mmol) de Zn en polvo. Tras dejar reaccionar toda la noche, el precipitado blanco aparecido se filtra sobre celita, se lava 3 veces con éter y la fase acuosa se extrae con éter (3x15 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca (MgSO_4) y evapora, obteniéndose 5.84 g (100%) de 2,4-dimetil-5-hexen-3-ol como un líquido incoloro.

p.e.: 90-94 °C (18 mm Hg)

IR: 3423 (OH), 1637 (C=C) cm^{-1}

RMN¹H: 0.75-1.05 (3d, J= 7.0Hz, 9H); 1.61 (s, 1H); 1.62-1.78 (m, 1H); 2.28 (sext, J= 7.4Hz, 1H); 3.03 (t, J= 5.9Hz, 1H); 4.98-5.12 (m, 2H); 5.64-5.82 (m, 1H)

ACIDO 3-HIDROXI-2,4-DIMETILPENTANOICO**METODO A. Condensación aldólica**

Tras secar y flamear en corriente de nitrógeno el material utilizado, se disuelven 1.55 ml (11 mmol) de diisopropilamina seca en 10 ml de tetrahidrofurano seco. Se enfría la mezcla hasta -78 °C (acetona/ CO_2 sólido) y, en continua agitación, se añaden, gota a gota durante 5 minutos, 4.40 ml (11 mmol) de disolución 2.5M de butillito en hexano. Se deja que la mezcla alcance -15 °C y después de 10 minutos, se añaden 0.4 ml (5 mmol) de ácido propiónico disueltos en 2 ml de tetrahidrofurano. A los 15 minutos se añaden 1.8 ml (10 mmol) de HMPA y,

transcurridos 10 minutos, se adicionan 0.7 ml (7.5 mmol) de isobutiraldehído disueltos en 2 ml de THF, dejando reaccionar durante 3 horas a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 2 horas más a temperatura ambiente.

En baño de hielo, se añaden 2 ml de agua y se acidifica con HCl 1.5N. Se decanta la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con éter (3x10 ml). Tras unir las fases orgánicas, se lava 3 veces con HCl 0.1N, se seca (MgSO_4) y se evapora, obteniéndose 1.27 g de un líquido amarillento que se purifica en homo rotatorio a vacío. Finalmente se obtienen 0.57 g (78%) de ácido 3-hidroxi-2,4-dimetilpentanoico puro en forma de líquido incoloro.

p.e.: $170\text{-}173\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 mm Hg)

IR: $3490\text{-}2400$ (OH), 1716 (C=O) cm^{-1}

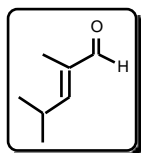
RMN¹H: $0.80\text{-}0.90$ (2d, J= 6.7Hz, 6H); $1.05\text{-}1.12$ (2d, J= 6.6Hz, 3H); $1.55\text{-}1.80$ (m, 1H); $2.50\text{-}2.80$ (m, 1H); $3.30\text{-}3.60$ (m, 1H); 6.94 (s ancho, 2H)

METODO B. Oxidación de Lemieux-Von Rudloff

En un matraz de 500 ml se disuelven 0.43 g (3.37 mmol) de 2,4-dimetil-5-hexen-3-ol en 10 ml de agua/acetona (1/4). Se añade una disolución de 7 g (32.7 mmol) de NaIO_4 , 0.15 g (0.95 mmol) de permanganato potásico y 2.6 g (18.8 mmol) de K_2CO_3 en 250 ml de agua y se deja reaccionar 24 h. La mezcla de reacción se lava con éter (2 veces) y la fase acuosa se acidifica con HCl 1N hasta pH=2. Tras filtrar el precipitado marrón formado, la fase acuosa se extrae con éter (4x15 ml) y la fase orgánica se lava con agua y HCl 0.1N, se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente obteniéndose un aceite ligeramente amarillento que se purifica por destilación a vacío para dar 0.26 g (56%) del ácido.

Datos físicos y espectroscópicos idénticos a los detallados en el método A.

(E)-2,4-DIMETIL-2-PENTENAL



Ozonólisis-deshidratación

En un matraz de 50 ml se disuelven 1.28 g (10 mmol) de 2,4-dimetil-5-hexen-3-ol en 20 ml de metanol seco recién destilado. Se enfría la mezcla de reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (baño de acetona/ CO_2 sólido) y se burbujea una corriente de ozono hasta que la disolución adquiera una coloración azul indicativa de exceso de ozono

(aproximadamente 1.5 h). Una vez desplazado el gas disuelto con una corriente de nitrógeno, se añaden 5 ml (64 mmol) de sulfuro de dimetilo disueltos en 3 ml de metanol y, tras 5 minutos, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se elimina el metanol en rotavapor.

El crudo de reacción se disuelve en 20 ml de diclorometano y se trata con 15 ml de una disolución de NaOH 1N hasta la total desaparición del hidroxialdehído (aprox. 10 min.). Tras separar las dos fases, se lava la fase orgánica con NaCl saturado, se seca (Na_2SO_4) y se evapora, obteniéndose 0.96 g (86%) de (E)-2,4-dimetil-2-pentenal, en forma de líquido incoloro.

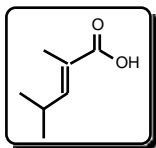
En el análisis por RMN ^1H se detectan sólo trazas del isómero Z.

p.e.: 47-49 °C (18 mm Hg)

IR: 1723 (C=O), 1687 (C=C) cm^{-1}

RMN ^1H : 1.02 (d, J= 6.6Hz, 6H); 1.68 (d, J= 1.3Hz, 3H); 2.65-2.88 (m, 1H); 6.23 (dc, J= 9.6 y 1.4Hz, 1H); 9.31 (s, 1H)

ACIDO (E)-2,4-DIMETIL-2-PENTENOICO



Oxidación con hipoclorito

En un matraz de 50 ml se disuelven 0.16 g de NaH_2PO_4 en 2 ml de agua. Se añaden 5 ml de acetonitrilo, 0.59 ml (5.2 mmol) de H_2O_2 al 30% y 0.57 g (5 mmol) de 2,4-dimetil-2-pentenal. Se añade, gota a gota durante 50 minutos, una disolución de 0.79 g (7 mmol) de clorito sódico (al 80%), en 7 ml de agua, controlando que la temperatura del medio de reacción no exceda, en ningún momento, los 10 °C (baño de hielo).

Tras dejar reaccionar toda la noche, se añaden 0.05 g de Na_2SO_3 para eliminar el exceso de HOCl y H_2O_2 , manteniendo la agitación durante 30 minutos. A continuación se acidifica con HCl 2N y se extrae con éter (3x15 ml), se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente. Se obtienen 0.52 g de un líquido incoloro que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente éter de petróleo/éter etílico (2/1), obteniéndose finalmente 0.33 g (52%) de ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico puro como líquido incoloro.

Por análisis de RMN ^1H y CG (columna -Dex 110, temp. 150 °C, tr = 3.70 min. un solo pico) se comprueba que la pureza geométrica del ácido es 100% E.

p.e.: 107-108 °C (10 mm Hg)

IR: 3400-2500 (OH), 1687 (C=O), 1645 (C=C) cm^{-1}

RMN ^1H : 1.00 (d, J= 6.6Hz, 6H); 1.81 (d, J= 1.4Hz, 3H); 2.57-2.65 (m, 1H); 6.70 (dc, J= 9.8 y 1.4Hz, 1H); 11.0 (s ancho, 1H)

METODO GENERAL DE OBTENCION DE ACIDOS (E)-2-METIL-2-ALQUENOICOS ESTEREOISOMERICAMENTE PUROS

En un matraz de 100 ml provisto de refrigerante, se ponen 60 ml de una disolución saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{THF}$ (5/1). A continuación se añaden 75 mmol del aldehído correspondiente recién destilado, 15.4 ml (150 mmol) de cloruro de crotilo y 10.32 g (150 mmol) de Zn en polvo. Después de agitar la suspensión de color gris toda la noche, aparece un precipitado blanco de sales inorgánicas que se filtra sobre celita y se lava 3 veces con éter. La fase acuosa se extrae con éter (3x20 ml), y la fase orgánica se seca con MgSO_4 y se evapora obteniéndose el alcohol insaturado como un líquido incoloro.

En un matraz de 250 ml se disuelve el crudo anterior en 120 ml de metanol seco recién destilado. Se enfría hasta -78 °C y se burbujea una corriente de ozono hasta que la disolución adquiera una coloración azul indicativa de exceso de ozono (aproximadamente unas 4 horas). Se desplaza el gas disuelto con una corriente de nitrógeno, se añaden 21 ml (0.29 mol) de sulfuro de dimetilo gota a gota, y tras 5 minutos, se deja que alcance la temperatura ambiente y se elimina el metanol a vacío.

Se añaden 100 ml de diclorometano al crudo de reacción y, en baño de hielo, se van añadiendo, con agitación, 180 ml de una disolución de NaOH 1N siguiendo el progreso de la reacción por cromatografía de gases hasta total desaparición del hidroxialdehído (aprox. 20 min.). Después del tratamiento normal se obtiene el correspondiente aldehído , -insaturado.

En un matraz de 250 ml se disuelven 2.5 g (16 mmol) de NaH_2PO_4 en 30 ml de agua. Se añaden 75 ml de acetonitrilo, 8.85 ml (78 mmol) de H_2O_2 al 30% y el aldehído anterior. Se controla la temperatura del medio de reacción para que no exceda, en ningún momento, los 10 °C (baño de hielo) y se añade, gota a gota durante 50 minutos, una disolución de 11.85 g (105 mmol) de clorito sódico (al 80%) disueltos en 100 ml de agua. Tras dejar reaccionar toda la noche, se añaden 0.75 g de Na_2SO_3 para destruir el exceso de HOCl y H_2O_2 y después de 30 minutos se acidifica con HCl 2N y se extrae con éter (3x30 ml). La fase etérea se seca (MgSO_4) y se evapora para dar un líquido que se purifica por destilación a vacío obteniéndose el ácido , -insaturado correspondiente como un líquido incoloro y con un rendimiento global comprendido entre el 54 y el 70%.

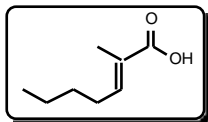
ACIDO (E)-2-METIL-2-PENTENOICO

A partir de 4.35 g (75 mmol) de propanal se obtienen 4.62 g (54%) de ácido (E)-2-metil-2-pentenoico. Datos físicos y espectroscópicos detallados en la página 141.

ACIDO (E)-2,4-DIMETIL-2-PENTENOICO

A partir de 5.4 g (75 mmol) de isobutiraldehído se obtienen 5.9 g (62%) de ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico. Datos físicos y espectroscópicos detallados en la página 145.

ACIDO (E)-2-METIL-2-HEPTENOICO



A partir de 1.3 g (15 mmol) de pentanal se obtienen 1.44 g (68%) de ácido (E)-2-metil-2-heptenoico.

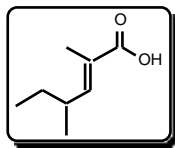
p.e.: 125-127 °C (18 mm Hg)

IR: 3400-2500 (OH), 1700 (C=O), 1646 (C=C) cm^{-1}

RMN^1H : 0.84 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); 1.01-1.66 (m, 4H); 1.76 (s, 3H); 2.13 (c, $J=7.1\text{Hz}$, 2H); 6.85 (tc, $J=7.5$ y 1.3Hz , 1H); 11.05 (s ancho, 1H)

RMN^{13}C : 11.84, 13.77, 22.38, 28.52, 30.50, 126.77, 145.16, 173.56

ACIDO (E)-2,4-DIMETIL-2-HEXENOICO



A partir de 1.3 g (15 mmol) de 2-metilbutanal se obtienen 1.49 g (70%) de ácido (E)-2,4-dimetil-2-hexenoico.

p.e.: 122-124 °C (18 mm Hg)

IR: 3400-2500 (OH), 1684 (C=O), 1646 (C=C) cm^{-1}

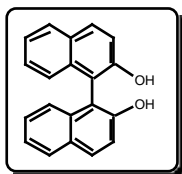
RMN¹H: 0.74 (t, J= 7.4Hz, 3H); 0.89 (d, J= 6.7Hz, 3H); 1.15-1.45 (m, 2H); 1.72 (d, J= 1.3Hz, 3H); 2.20-2.41 (m, 1H); 6.56 (dd, J= 10.1 y 1.3Hz, 1H); 10.0 (s ancho, 1H)

RMN¹³C: 11.75, 12.03, 19.39, 29.43, 34.98, 125.65, 150.24, 173.25

PREPARACION DEL ALCOHOL QUIRAL

A. 1,1'-BI-2,2'-NAFTOL RACEMICO

Binaftol



Acoplamiento oxidativo

METODOA

En un matraz de 500 ml provisto de refrigerante y agitador mecánico, se hace burbujear una corriente de nitrógeno a través de 200 ml de agua en agitación durante 20 minutos. Seguidamente se disuelven 42.5 g (0.175 mol) de $(\text{NO}_3)_2\text{Cu}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y se añaden 42 ml (0.525 mol) de piridina, dejando 15 min para que se forme el complejo amina-cobre (intenso color azul oscuro y elevación de temperatura). Se añaden 25 g (0.175 mol) de 2-naftol, se calienta la mezcla de reacción hasta 100 °C y se mantiene con agitación durante 10 min.

Se enfría la reacción en baño de hielo y se añade HCl 2N hasta pH ácido, observándose la precipitación de gran cantidad de sólido. Tras decantar el líquido sobrenadante, se extrae la fase acuosa con éter (4x30 ml) y se disuelve el precipitado en dicha fase orgánica, que se lava 2 veces con agua, se seca (MgSO_4) y evapora obteniéndose 63.2 g de un sólido marrón. Recristalizando 2 veces en tolueno, se obtienen 14.6 g (58%) de binaftol racémico puro en forma de agujas blancas.

p.f.: 215-217 °C; Lit [54] 216-218 °C

IR: 3500-3300 (OH), 1616-1588 (C=C aromáticos) cm^{-1}

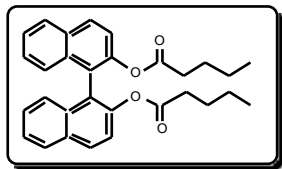
RMN¹H: 5.05 (s, 2H); 7.10-7.48 (m, 8H); 7.86 (d, J= 7.4Hz, 2H); 7.94 (d, J= 8.9Hz, 2H)

METODOB

En un matraz de 250 ml provisto de refrigerante se disuelven 18.77 g (69.4 mmol) de $\text{Cl}_3\text{Fe}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 5 g (34.7 mmol) de 2-naftol, finamente pulverizados, en 100 ml de agua, calentando hasta ebullición y dejando reaccionar durante 4 h.

Se deja enfriar la reacción y se añade HCl 2N hasta pH ácido, se extrae con éter (4x15 ml) que se lava varias veces con NaCl saturado, se seca (MgSO_4) y evapora obteniéndose 4.89 g de un aceite marrón que se recristaliza 2 veces en tolueno para dar 2.42 g (49%) de binaftol racémico.

Datos físicos y espectroscópicos idénticos a los detallados en el método A.

B. DIPENTANOATO DE 1,1'-BI-2,2'-NAFTILO

En un matraz de 1 l con agitación magnética, se disuelven 33.83 g (0.118 mol) de binaftol racémico en 400 ml de éter y se añaden 36.55 ml (0.26 mol) de trietilamina, observándose la aparición de gran cantidad de precipitado blanco. Tras adicionar, gota a gota, 31.30 ml (0.26 mol) de cloruro de pentanoílo, se deja reaccionar hasta comprobar por cromatografía en capa fina la desaparición total del binaftol inicial (aproximadamente 2 h).

Se vierte la mezcla de reacción en un embudo de decantación y se lava dos veces con disolución saturada de NaHCO_3 . La disolución etérea de dipentanoato de binaftilo, prácticamente puro, pasa directamente a la siguiente etapa de resolución enzimática.

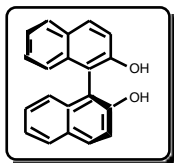
C. RESOLUCION ENZIMATICA

En un reactor de 2 l provisto de un agitador mecánico de aspas, se mezclan los 400 ml de la disolución anterior, 300 ml de éter, 670 ml de tampón $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (pH 7.5), 10 g de taurocolato sódico y 25 g de extracto acetónico de páncreas bovino (fuente del enzima "colesterol esterasa").

Se deja reaccionar a temperatura ambiente en constante agitación y controlando periódicamente el pH de la disolución, añadiendo NaOH 1N para mantenerlo entre 6.9-7.5. A los 3 días de reacción, se añaden 70 ml de etanol para romper la emulsión formada. Se vierte la mezcla de reacción en un embudo de decantación de 2 litros y tras agitar vigorosamente varias veces, se deja 4 horas hasta que se separen las dos fases. La acuosa se desecha; la interfase etanólica se trata con sulfato magnésico y se junta con la fase etérea. Tras secar (MgSO_4) y eliminar el disolvente, se obtienen 59 g de un aceite viscoso de color naranja que contiene (S)-binaftol, diéster de (R)-binaftol y trazas de monoéster.

(S)-1,1'-BI-2,2'-NAFTOL

(S)-Binaftol



Una vez eliminado todo el disolvente del crudo de la reacción anterior, se añaden 70 ml de tolueno y se deja en reposo toda la noche a 4 °C. Al día siguiente, tras filtrar la mezcla, se obtienen 8.89 g de un sólido blanco. Se repite el proceso con 30 ml de tolueno obteniéndose 1.66 g más. Al recrystalizar en tolueno, se obtienen finalmente 9.15 g (54%) de (S)-binaftol puro en forma de cristales blancos.

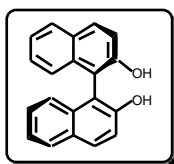
p.f.: 208-210 °C; Lit [55]: 211-213.5 °C

$[\alpha]_D^{23} = -33.5^\circ$ (c=1, THF); Lit [55]: $[\alpha]_D^{19} = -33.2^\circ$ (c=0.2, THF)

Datos espectroscópicos idénticos al binaftol racémico (pág. 148).

(R)-1,1'-BI-2,2'-NAFTOL

(R)-Binaftol



El filtrado obtenido anteriormente se evapora en rotavapor y el aceite verdoso obtenido se disuelve en 70 ml de metanol, dejando la mezcla en reposo toda la noche a 4 °C. Tras filtrar, se obtienen 16.90 g de un sólido de color verdoso de (R)-dipentanoato de binaftilo. Se repite el proceso con 35 ml de metanol obteniéndose otros 6.02 g. Después de recrystalizar 2 veces para eliminar totalmente posibles restos de (S)-binaftol, se obtienen 20.1 g de diéster puro.

En un matraz de 500 ml enfriado en baño de hielo, se disuelven los 20.1 g (44 mmol) del diéster en 190 ml de metanol seco que contiene 27 mmol de metóxido sódico, preparados a partir de 0.63 g de Na. Tras dejar reaccionar 6 horas a temperatura ambiente, se neutraliza con HCl concentrado y se diluye con 190 ml de disolución tampón (fosfato 0.1M, pH=7), extrayéndose con una mezcla de éter/tolueno (190/90 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra en rotavapor hasta 90 ml, dejando en reposo toda la noche a 4 °C. Al filtrar se obtienen 8.38 g de sólido blanco. Se repite el proceso anterior concentrando el filtrado hasta 50 ml con lo que se obtienen otros 2.1 g.

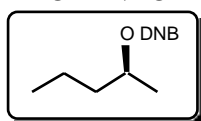
Después de recristalizar en tolueno, se obtienen 9.65 g (57%) de (R)-binaftol puro en forma de cristales blancos.

p.f.: 209-211 °C; Lit [55]: 211-213.5 °C

$[\alpha]_D^{23} = +33.5^\circ$ (c=1, THF) ; Lit [56]: $[\alpha]_D^{25} = +33.6^\circ$ (c=0.2, THF)

Datos espectroscópicos idénticos al binaftol racémico (pág. 148).

3,5-DINITROBENZOATO DE (S)-1-METILBUTILO



Reducción estereoselectiva de 3-penten-2-ona

En un matraz seco de 250 ml y en ambiente de nitrógeno se depositan 15 ml de THF anhidro recién destilado y se añaden 56 ml (56 mmol) de LAH (disolución 1M en THF). En continua agitación, se añaden, gota a gota durante 30 minutos, 28.3 ml (56.6 mmol) de etanol anhidro (disolución 2M en THF) y, seguidamente, 16.2 g (56.8 mmol) de (S)-binaftol disueltos en 30 ml de THF. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, una vez obtenido ya el (S)-BINAL-H, se enfría la mezcla de reacción hasta -100 °C (baño de metanol/N₂ líquido) y se añaden, gota a gota, 1.6 g (18.7 mmol) de 3-penten-2-ona disueltos en 15 ml de THF.

La mezcla se mantiene en continua agitación durante 1 hora a -100 °C y 25 horas a -78 °C (baño de acetona/CO₂). Una vez añadidos 3 ml de metanol y 5 ml de agua, se deja que alcance la temperatura ambiente, se añaden 120 ml de éter, se agita la mezcla durante 1 hora y tras añadir MgSO₄ anhidro, otra hora más. La suspensión formada se filtra sobre celita y el filtrado se lava con HCl 1N para eliminar las sales de aluminio. La fase orgánica se lava tres veces con NaOH 1N para extraer el binaftol, posteriormente con agua y finalmente se seca (MgSO₄) y se evapora con cuidado, debido a la volatilidad del alcohol insaturado, obteniéndose un líquido incoloro. La fase acuosa se acidifica y se extrae con éter (3x15 ml). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora obteniendo un sólido amarillento. Tras recristalizar en tolueno, se recuperan 13.2 g (81%) de cristales blancos de (S)-binaftol de inalterada pureza enantiomérica ($[\alpha]_D^{23} = -33.2^\circ$ (c=1, THF)).

El alcohol insaturado obtenido se recoge en 120 ml de MeOH y se añaden 78 g (0.4 mol) de azodicarboxilato potásico y 30 ml (0.53 mol) de ácido acético disueltos en 60 ml de MeOH. Se deja agitando toda la noche, se extrae con éter (4x30 ml), se lava la fase orgánica tres veces con NaHCO₃ y tras secar (MgSO₄), se evapora cuidadosamente obteniendo un líquido incoloro.

El alcohol saturado así obtenido se disuelve en 20 ml de diclorometano seco y se añade a una disolución de 6.13 g (26 mmol) de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo, 0.21 g (1.68 mmol) de DMAP y 7.28 ml (52 mmol) de trietilamina en 90 ml de diclorometano seco, enfriada a 0 °C en baño de hielo. La mezcla se deja reaccionar durante 5 horas tras lo que se lava con agua, con NaHCO₃ y con HCl 1N. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se evapora obteniendo un aceite marrón que se purifica por cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo (40/1) como eluyente, para dar 2.05 g (43% de rendimiento global a partir de la cetona) del dinitrobenzoato en forma de sólido blanco. $[\alpha]_D^{24} = +13.5^\circ$ (c=1, CHCl₃). Parte del sólido, 0.7 g, se recristaliza en hexano/éter (20/1) obteniendo 0.35 g de dinitrobenzoato enantioméricamente enriquecido.

p.f.: 85.5-86.5 °C

$[\alpha]_D^{24} = +20.8^\circ$ (c=1, CHCl₃)

IR: 1716 (C=O), 1545,1339 (NO₂) cm⁻¹

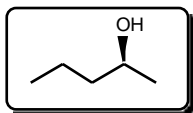
RMN¹H: 0.94 (t, J= 7.1Hz, 3 H); 1.38 (d, J= 6.2Hz, 3H); 1.45-1.81 (m, 4H); 5.25 (sext, J= 6.3Hz, 1H); 9.11-9.19 (m, 3 H)

RMN¹³C: 13.91, 18.76, 20.01, 37.94, 74.27, 122.08*, 129.26*, 134.42*, 148.46*, 161.93*; (* C del DNB)

Anal. calc. para C₁₂H₁₄N₂O₆: C, 51.06; H, 4.99; N, 9.92;

Encontrado: C, 50.84; H, 5.28; N, 9.85

(S)-2-PENTANOL



METODOA

Se disuelven 0.35 g de 3,5-dinitrobenzoato de (S)-1-metilbutilo en 10 ml de THF y se enfría en baño de hielo. Se añaden, gota a gota, 20 ml (40 mmol) de NaOH 2N y se deja reaccionar durante 5 horas a temperatura ambiente. Se extrae con éter (3x20 ml), se seca la fase orgánica (MgSO₄), y se evapora cuidadosamente obteniendo 74 mg (68%) de (S)-2-pentanol en forma de líquido incoloro del 63% e.e. según análisis de CG (pág. 154).

METODOB

Reducción estereoselectiva de 2-pentanona.

En un matraz de 50 ml seco y en ambiente de nitrógeno se depositan 0.25 g (6.65 mmol) de LAH, se añaden 4.1 ml de THF seco recién destilado y, gota a gota durante 10 minutos, 0.40 ml (6.72 mmol) de etanol

anhidro disueltos en 3.5 ml de THF seco. Seguidamente se adicionan, gota a gota, 1.93 g (6.75 mmol) de (R)-binaftol disueltos en 12 ml de THF, dejando reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar (R)-BINAL-H. Se enfría la mezcla de reacción hasta -100 °C y se añaden 0.17 g (2 mmol) de 2-pentanona disueltos en 3 ml de THF, manteniendo la reacción 2 horas a -100°C y otras 20 horas a -78 °C.

Tras añadir 0.5 ml de etanol, se deja que alcance la temperatura ambiente, se añaden 20 ml de agua, se filtra sobre celita y se extrae con éter (3x15 ml). La fase etérea se lava tres veces con NaOH 1N para extraer el binaftol, posteriormente con agua y finalmente se seca (MgSO_4) y se evapora a presión atmosférica hasta obtener 4 ml de un líquido incoloro que se purifica por destilación. Se obtienen finalmente 0.13 g de mezcla de alcohol y cetona de partida. Por CG se comprueba que la relación alcohol/cetona es 1.6/1, por tanto 61% de 2-pentanol. Condiciones de CG: columna capilar -Dex 110, temp. 70 °C. Tiempos de retención: 2-pentanol: 3.62 min; 2-pentanona: 2.71 min.

El (S)-2-pentanol obtenido es del 16% e.e. según CG (pág. 154).

La fase acuosa se trata como se ha detallado en la página 152 recuperando 1.42 g (73%) de cristales blancos de (R)-binaftol cuya pureza enantiomérica ($[\alpha]_D^{23} = +33.5^\circ$ (c=1, THF)) es idéntica a la inicial.

Determinación de la pureza enantiomérica del (S)-2-pentanol

Para determinar el exceso enantiomérico del alcohol obtenido, se derivatiza en forma de acetato, lo cual se realizó indistintamente por uno de los siguientes métodos:

Método A

Se disuelven 88 mg (1 mmol) de (S)-2-pentanol en 4 ml de diclorometano seco enfriado en baño de hielo. Se añaden 0.54 ml (4 mmol) de trietilamina y 0.2 ml (3 mmol) de cloruro de acetilo. Después de mantener con agitación 3 horas a temperatura ambiente, se añaden 20 ml de agua, se decantan las fases y se lava la fase orgánica con bicarbonato sódico. Se seca con NaSO_4 , se elimina parte del disolvente y se analiza por CG.

Método B

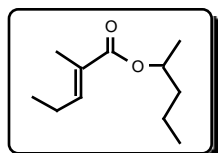
Se disuelven 40 mg de (S)-2-pentanol en 3 ml de diclorometano seco y se añaden 0.5 ml de piridina y 0.5 ml de anhídrido acético. Se agita la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente y después del tratamiento normal, la fase orgánica se analiza por CG.

Condiciones de CG: columna quiral capilar -Dex 110, temp. 70 °C. Tiempos de retención: acetato de (S)-1-metilbutilo: 4.86 min; acetato de (R)-1-metilbutilo: 5.53 min.

PREPARACION DE LAS FEROMONAS

(±)-(E)-2-METIL-2-PENTENOATO DE 1-METILBUTILO

Dominicalure-1 racémico



En un matraz de 25 ml se mezclan 0.68 g (6 mmol) de ácido (E)-2-metil-2-pentenoico y 0.54 ml (7.5 mmol) de cloruro de tionilo. Se calienta la mezcla hasta 60 °C y se mantiene hasta la total desaparición del ácido de partida (1.5 h) tras lo cual se elimina el disolvente y se añaden 0.66 g (7.5 mmol) de 2-pentanol y 0.60 ml (7.5 mmol) de piridina, dejando reaccionar a 50 °C hasta la total desaparición del cloruro de ácido (2 h).

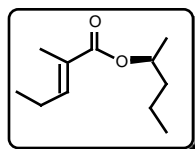
Una vez frío, se añaden 25 ml de disolución saturada de NaCl y se extrae con éter (3x10 ml). Se lava la fase etérea con NaHCO₃ y con NaCl saturado, se seca (MgSO₄) y se evapora, obteniéndose 1.25 g de líquido amarillento que se purifica por cromatografía en columna utilizando hexano/diclorometano (2/1) como eluyente. Finalmente se obtienen 0.93 g (84%) de Dominicalure-1 racémico puro como líquido incoloro viscoso de penetrante y característico olor dulzón.

p.e.: 92-94 °C (10 mm Hg)

Datos espectroscópicos idénticos al Dominicalure-1 ópticamente activo.

(E)-2-METIL-2-PENTENOATO DE (S)-(+)-1-METILBUTILO

Dominicalure-1



En un matraz de 25 ml y en ambiente de nitrógeno, se disuelven 0.08 g (0.7 mmol) de ácido (E)-2-metil-2-pentenoico y 0.2 ml (2.6 mmol) de cloruro de tionilo en 5 ml de cloroformo seco. Se calienta la mezcla de reacción hasta 60 °C y se mantiene hasta la total desaparición del ácido de partida, aproximadamente 1.5 horas. Se eliminan el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo y se añaden 37 mg (0.42 mmol) de (S)-2-pentanol, 0.12

ml (1.5 mmol) de piridina y 6 ml de cloroformo seco, dejándose reaccionar 2 horas a 50 °C y toda la noche a temperatura ambiente.

Después del tratamiento extractivo, se obtiene un líquido amarillo que se purifica por cromatografía en columna con hexano/diclorometano (5/1) como eluyente, para dar 60 mg (79%) de Dominicalure-1 puro como líquido incoloro, de iguales características que el anterior.

$[\alpha]_D^{25} = +21.5^\circ$ (c=0.74, éter); Lit [16]: $[\alpha]_D^{25} = +32.1^\circ$ (c=0.156, éter) para la feromona natural

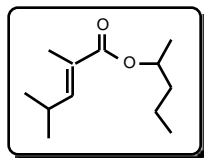
IR: 1709 (C=O), 1645 (C=C) cm^{-1}

RMN¹H: 0.78 (t, J= 7.1Hz, 3H); 0.91 (t, J= 7.5Hz, 3H); 1.10 (d, J= 6.2Hz, 3H); 1.14-1.65 (m, 4H); 1.68 (s, 3H); 2.05 (q, J= 7.5Hz, 2H); 4.82 (sext, J= 6.2Hz, 1H); 6.58 (tc, J= 7.4 y 1.3Hz, 1H)

RMN¹³C: 12.38, 14.05, 18.76, 20.07, 22.05, 27.93, 38.25, 70.73, 125.88, 148.29, 168.07

(±)-(E)-2,4-DIMETIL-2-PENTENOATO DE 1-METILBUTILO

Dominicalure-2 racémico



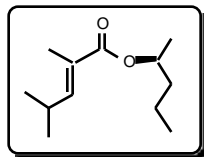
De la misma forma anteriormente descrita para el Dominicalure-1 racémico, a partir de 0.16 g (1.2 mmol) de ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico y 0.13 g (1.5 mmol) de 2-pentanol, se obtienen 0.19 g (80%) de Dominicalure-2 racémico puro como líquido incoloro, también de olor dulzón.

p.e.: 100-102 °C (10 mm Hg)

Datos espectroscópicos idénticos al Dominicalure-2 ópticamente activo.

(E)-2,4-DIMETIL-2-PENTENOATO DE (S)-(+)-1-METILBUTILO

Dominicalure-2



De la misma forma descrita en el apartado anterior para el Dominicalure-1, a partir de 0.09 g (0.7 mmol) de ácido (E)-2,4-dimetil-2-pentenoico y 37 mg (0.42 mmol) de (S)-2-pentanol, se obtienen 65 mg (76%) de Dominicalure-2 puro como líquido incoloro, de iguales características que el anterior.

$[\alpha]_D^{25} = +21.8^\circ$ (c=0.84, éter). Lit [16]: $[\alpha]_D^{25} = +32.3^\circ$ (c=0.777, éter) para la feromona natural.

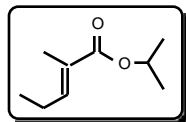
IR: 1709 (C=O), 1645 (C=C) cm^{-1}

RMN¹H: 0.9 (t, J= 7Hz, 3H); 0.99 (d, J= 6.6Hz, 6H); 1.21 (d, J= 6.3Hz, 3H); 1.27- 1.63 (m, 4H); 1.80 (d, J= 1.5Hz, 3H); 2.54-2.63 (m, 1H); 4.90 (sext J= 6.5Hz, 1H); 6.52 (dc, J= 9.6 y 1.4Hz, 1H)

RMN¹³C: 13.98, 14.13, 18.83, 19.98, 20.11, 38.11, 38.24, 70.80, 132.07, 143.33, 167.30

(E)-2-METIL-2-PENTENOATO DE 1-METILETILO

Trunc-call-1



En un matraz de 25 ml con refrigerante, seco y ambiente de nitrógeno, se disuelven 1.13 g (10 mmol) de ácido (E)-2-metil-2-pentenoico y 2.25 ml (30 mmol) de cloruro de tionilo en 15 ml de cloroformo seco. Se calienta la reacción hasta 60 °C y se mantiene hasta la total desaparición del ácido de partida (aproximadamente 1.5 horas). Se eliminan el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo y se añaden 15 ml de cloroformo seco, 1.53 ml (20 mmol) de isopropanol y 1.6 ml (20 mmol) de piridina, dejando reaccionar 2 horas a 50 °C y toda la noche a temperatura ambiente.

Se trata con NaHCO_3 y se extrae con éter (3x10 ml). Se lava la fase etérea con NaHCO_3 y con NaCl saturado, se seca (Na_2SO_4) y evapora obteniéndose un líquido amarillo que se purifica por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (20/1) como eluyente. Se obtienen 1.26 g (81%) de Trunc-call-1 como líquido incoloro.

p.e.: 70-72 °C (18 mm Hg)

IR: 1710 (C=O), 1652 (C=C) cm^{-1}

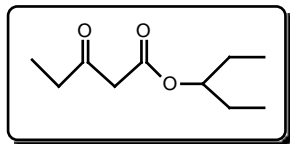
RMN¹H: 0.89 (t, J= 7.5Hz, 3H); 1.11 (d, J= 6.3Hz, 6H); 1.66 (s, 3H); 2.02 (q, J= 7.5Hz, 2H); 4.89 (sept, J= 6.3Hz, 1H); 6.56 (tc, J= 7.3 y 1.3Hz, 1H)

RMN¹³C: 11.96, 12.87, 21.67, 21.75, 67.19, 127.26, 142.87, 167.29

PARTE EXPERIMENTAL 2

PREPARACION DE SITOFILATO

3-OXOPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



Transesterificación

METODO A

En un matraz de 250 ml con refrigerante de reflujo, seco, se disuelven 1.6 g (13 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP), 28.7 g (260 mmol) de β -pentanol y 50 ml de tolueno anhidro. Se añaden 6.8 g (130 mmol) de 3-oxopentanoato de metilo y la mezcla se deja reaccionar a reflujo durante 2.5 días y se enfría posteriormente en baño de hielo. Se añaden 250 ml de solución saturada de NH_4Cl , se decantan las fases y la acuosa se extrae con éter (3x30 ml). Las fases orgánicas se juntan y se trata 2 veces con HCl 1N, se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora. Los 23.5 g del líquido viscoso amarillento que quedan se destilan a vacío, obteniéndose 20.7 g (85%) de 3-oxopentanoato de 1-etilpropilo como líquido incoloro.

p.e.: 155-157 °C (26 mm Hg)

IR: 1737 (C=O, éster), 1716 (C=O, cetona) cm^{-1}

RMN ^1H : 0.81 (t, J= 7.4 Hz, 6H); 1.00 (t, J= 7.3 Hz, 3H); 1.40-1.60 (m, 4H); 2.50 (c, J=7.2 Hz, 2H); 3.38 (s, 2H) 4.72 (q, J= 6.2 Hz, 1H)

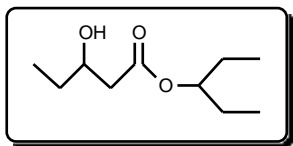
RMN ^{13}C : 7.51, 9.52, 26.31, 36.23, 49.21, 77.89, 166.93, 203.14

METODO B

En un matraz de 100 ml se mezcla 3.84 ml (30 mmol) de 3-oxopentanoato de metilo y 2.2 ml (20 mmol) de 3-pentanol. Se le coloca un microdestilador con columna de rectificación y se calienta a 100°C, dejando que vaya destilando el MeOH formado (aprox. 20h). Una vez enfría, la mezcla de reacción se purifica por destilación a vacío, obteniéndose 2.72 g (73%) de 3-oxopentanoato de 1-etilpropilo puro.

Datos físicos y espectroscópicos idénticos al obtenido por el método A.

3-HIDROXIPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



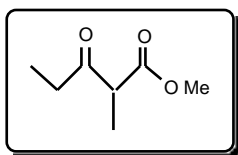
Reducción con borohidruro sódico

En un matraz de 100 ml se disuelven 5.01 g (25 mmol) de 3-oxopentanoato de 1-etilpropilo en 30 ml de MeOH. En un baño de hielo se añaden 0.77 g (20 mmol) de NaBH_4 después de mantenerlo con agitación durante 45 minutos, se vierte el contenido del matraz sobre 50 ml de HCl 1 N previamente enfriado. Una vez eliminada la mayor parte del metanol en el rotavapor, la mezcla se extrae con éter (3 x 15 ml), se seca con MgSO_4 y se evapora obteniendo un líquido que se purifica en hornorotatorio para dar 4.35 g (86%) de 3-hidroxipentanoato de 1-etilpropilo racémico como líquido incoloro.

p.e.: 109-112 °C (1.1 mm Hg)

Datos espectroscópicos idénticos al compuesto ópticamente activo (pág. 166).

2-METIL-3-OXOPENTANOATO DE METILO



Metilación

En un matraz de 250 ml con refrigerante de reflujo, seco y en ambiente de nitrógeno, se disuelven a 0 °C, 2.8 g (0.12 mol) de sodio en 30 ml de metanol seco. Se van añadiendo otros 30 ml de metanol, poco a poco, hasta la total disolución del metal. Se añaden de una vez 12.6 ml (0.1 mol) de 3-oxopentanoato de metilo y se tiene a reflujo durante 30 minutos, tras lo cual, la mezcla se enfría en un baño de hielo. Se añaden 9.3 ml (0.15 mol) de MeI, después de la temperatura ambiente se calienta a reflujo suavemente durante 12 h.

Una vez eliminada la mayor parte del metanol en rotavapor, el residuo se disuelve en 60 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava 2 veces con HCl 1 N, otras dos con NaHCO_3 , se seca (Na_2SO_4) y se evapora para dar 15.12 g de un líquido que se purifica por destilación a vacío, obteniéndose 14.18 g (98%) de 2-metil-3-oxopentanoato de metilo como líquido incoloro.

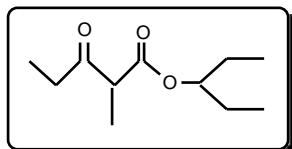
p.e.: 38-39 °C (1.1 mm Hg)

IR: 1748 (C=O, éster), 1717 (C=O, cetona) cm^{-1}

RMN ^1H : 1.01 (t, J= 7.2Hz, 3 H); 1.28 (d, J= 7.1Hz, 3H); 2.38-2.64 (m, 2H); 3.49 (c, J=7.2Hz, 1H); 3.67 (s, 3H)

RMN ^{13}C : 7.82, 13.03, 34.91, 52.40, 171.10, 206.19

2-METIL-3-OXOPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



Transesterificación

Utilizando el método de transesterificación previamente descrito (pág.161) a partir de 12.3g (85 mmol) de 2-metil-3-oxopentanoato de metilo, se obtienen 4.57g (82%) de 2-metil-3-oxopentanoato de 1-etilpropilo.

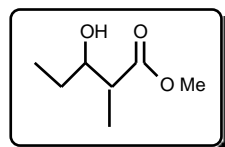
p.e.: 94-96 °C (1.1 mm Hg)

IR: 1742 (C=O, éster), 1717 (C=O, cetona) cm^{-1}

RMN ^1H : 0.73 (t, J= 7.5Hz, 6H); 0.92 (t, J= 7.3Hz, 3H); 1.19 (d, J= 7.2Hz, 3H); 1.34 (q, J= 7.1Hz, 4H); 2.25-2.64 (m, 2H); 3.41 (c, J= 7.1Hz, 1H); 4.64 (q, J= 6.1Hz, 1H)

RMN ^{13}C : 7.50, 9.31, 9.37, 12.72, 26.16, 34.59, 52.55, 77.52, 170.13, 205.96

3-HIDROXI-2-METILPENTANOATO DE METILO



Reducción con borohidruro sódico

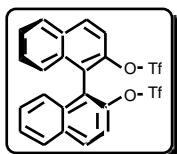
Utilizando el método previamente descrito (pág. 162), a partir de 7.2g (50mmol) de 2-metil-3-oxopentanoato de metilo se obtienen 6.33 g (87%) de 3-hidroxi-2-metilpentanoato de metilo.

p.e.: 73-75 °C (1.4 mm Hg)

IR: 3490 (OH), 1737 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H : 0.9-1.03 (m, 3H); 1.12-1.22 (m, 3H); 1.31-1.64 (m, 2H); 2.36-2.60 (m, 2H); 3.44-3.66 (m, 1H); 3.68 (d, J= 2.5Hz, 3H)

(S)-DITRIFLATO DE BINAFTILO



En un matraz de 250 ml en friadero de baño de hielo se mezclan 4.3g (15mmol) de (S)-binaftol con 4.4 g (78mmol) de KOH y se añaden 90 ml de agua previamente desgasificada con nitrógeno. Una vez disuelto todo, y manteniéndolo en baño de hielo, se añaden gota a gota durante 30 minutos, 10 ml (58mmol) de anhídrido trifluorometano sulfónico disueltos en 20 ml de CCl_4 .

Tras dejar reaccionar 1 hora, la mezcla se extrae con diclorometano (3x20ml), la fase orgánica se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evaporan obteniéndose 8.8g de líquido viscoso amarillento que se purifica por cromatografía en columna usando hexano/diclorometano (4/1) como eluyente para dar un aceite incoloro que se solidifica con el tiempo. Al añadir hexano y filtrar, se obtienen 6.3g (76%) de (S)-dinitrofenilato de binaftilo puro en forma de sólido blanco.

p.f.: 56-57 °C

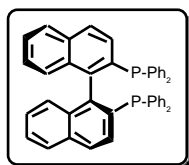
$[\alpha]_D^{22} = +143.1^\circ$ (c=1, CHCl_3); Lit [76]: $[\alpha]_D^{22} = +142^\circ$ (c=1.035, CHCl_3)

IR: 1414, 1175 (SO_2) cm^{-1}

RMN ^1H : 7.22-7.63 (m, 8 H); 7.99 (d, J= 8Hz, 2H); 8.13 (d, J= 9Hz, 2H)

RMN ^{13}C : 114.77, 119.14, 121.12, 123.25, 126.55, 127.12, 127.78, 128.15, 131.78, 132.14, 132.94, 145.16

(S)-(-)- 2,2'-BIS(DIFENILFOSFINO)-1,1'-BINAFTILO

(S)-BINAP

En un matraz de 100 ml con refrigerante de reflujo, seco y en ambiente de N_2 , se mezclan, hasta total disolución, 560 mg (1.05 mmol) de dicloruro de bis(difenilfosfino)etano que con 22 ml de DMF seco y previamente desgasificada. Se añaden 1.05 ml (6.04 mmol) de difenilfosfina y la mezcla se mantiene con agitación a 100 °C durante 30 minutos.

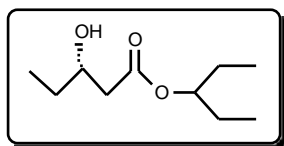
Sobre la disolución anterior se añade una mezcla de 5.8 g (10.5 mmol) de (S)-ditriflatodebinaftiloy 4.74 g (42 mmol) de diazabicyclooctano en 33 ml de DMF seco y desgasificada. Manteniendo la temperatura a 100 °C y con agitación, al cabo de 1 hora se añaden 1.05 ml (6.04 mmol) de difenilfosfina, repitiendo la operación a las 3 y las 7 horas.

Después de 48 horas a esta temperatura, se deja enfriar la mezcla y se elimina en rotavapor la mayor parte del disolvente (hasta 25 ml). En un baño de hielo se añaden 20 ml de MeOH frío, agitando durante 1 hora y dejando reposar otro hora más. Al filtrarse obtienen 3.9 g de un sólido blanco. Las aguas madre se concentran para recuperar más producto, obteniendo un total de 4.6 g de sólido que se purifica por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (30/1) como eluyente. Finalmente se obtienen 4.75 g (73%) de (S)-BINAP puro en forma de sólido blanco.

p.f.: 239-241 °C; Lit [78] 241-242 °C

$[\alpha]_D^{25} = -230^\circ$ (c=0.3, C_6H_6); Lit [78]: $[\alpha]_D^{25} = -229^\circ$ (c=0.312, C_6H_6)

RMN 1H : 6.82-7.48 (m, 28H); 7.82 (d, J= 8.4Hz, 2H); 7.88 (d, J= 8.5Hz, 2H)

(S)-3-HIDROXIPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO**Hidrogenación asimétrica**

En un matraz de 25 ml seco y en ambiente de nitrógeno, se le acopla un allavede tres pasos y se mezclan 8.6 mg (0.017 mmol) de $[RuCl_2(Ph)_2]$ con 22.3 mg (0.036 mmol) de (S)-BINAP. En ambiente de nitrógeno, se añade 1 ml de DMF seco y la suspensión se mantiene agitando durante 10 minutos a 100 °C. Tras enfriar hasta 50 °C y eliminar la DMF vacío, el sólido que se obtiene se recoge en 10 ml de MeOH seco. La

mezclas tras vasaa unabotelladehidrogenaciónde250ml dondepreviamentesehabíadepositado y desgasificada unadisoluciónformada por 13.9g (75.6mmol) de β -oxopentanoato de 1-etilpropil en 5ml de MeOH seco.

El recipiente de hidrogenación provisto de manantales factoras se acopla al hidrogenador, después de purgar varias veces con hidrógeno se ajusta finalmente a presión atmosférica. La disolución se mantiene durante 8 horas a 75-80 °C en continua agitación magnética. Después de enfriar, se recoge la mezcla en diclorometano se eliminan los disolventes y el residuo se purifica por destilación para dar 13.84g (98%) de (S)-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropilo como líquido incoloro.

Por CG una vez derivatizado con formiato de acetato se comprueba que la pureza enantiomérica es del 100%. Condiciones: columna quiral capilar -DEX 110, temperatura 120 °C, t_r = 24.96 min. (un solo pico).

p.e.: 114-116 °C (1.4 mm Hg)

$[\alpha]_D^{22} = +26.55^\circ$ (c=0.52, CHCl₃)

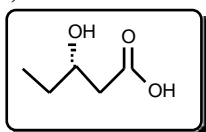
IR: 3455 (OH), 1732 (C=O) cm⁻¹

RMN ¹H: 0.83 (t, J= 7.5Hz, 6 H); 0.90 (t, J= 7.4Hz, 3H); 1.38-1.59 (m, 6H); 2.33 (dd, J=16.1 y 8.4Hz, 1H); 2.47 (dd, J= 16.1 y 3.6Hz, 1H); 3.09 (s ancho, 1H); 3.81-3.91 (m, 1H); 4.75 (q, J= 6.2Hz, 1H)

RMN ¹³C: 9.55, 9.79, 26.36, 29.35, 41.04, 69.28, 77.00, 172.71

DETERMINACION DE LA CONFIGURACION ABSOLUTA DEL HIDROXIESTER

ACIDO (S)-3-HIDROXIPENTANOICO



Hidrólisis

En un matraz de 50 ml se disuelven 1.57g (8.37mmol) de (S)-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropil en 20ml de THF/MeOH (1/1), añadiéndose, gota a gota en baño de hielo, 14ml (42mmol) de KOH 3N. Se mantiene con agitación a 0 °C durante 30 minutos, posteriormente a hora se temperatura ambiente, tras cual se elimina la mayor parte del disolvente y se acidifica con HCl concentrado hasta pH=1. Se extrae con éter (3x15ml) y con acetato de etilo (3x15ml) con agitación vigorosa y tras juntar las fases orgánicas, se seca con MgSO₄ y se evapora.

El crudo resultante se purifica en horno rotatorio obteniéndose 0.86g (87%) de ácido (S)-3-hidroxipentanoico como líquido incoloro.

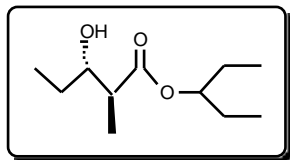
p.e.: 135-140 °C (1.4 mm Hg)

$[\alpha]_D^{25} = +37.7^\circ$ (c=1, CHCl₃); Lit [79]: $[\alpha]_D^{25} = -37.2^\circ$ (c=1, CHCl₃) para el enantiómero R deee >99%

IR: 3500-2500 (OH), 1713 (C=O) cm⁻¹

RMN ¹H: 0.93 (t, J=7.4Hz, 3H); 1.44-1.60 (m, 2H); 2.42 (dd, J= 16.4 y 8.6Hz, 1H); 2.55 (dd, J= 16.4 y 3.7Hz, 1H); 3.89-4.01 (m, 1H); 7.10 (s ancho, 1H)

(2S,3S)-3-HIDROXI-2-METILPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



Alquilación asimétrica

En un matraz de 250 ml seco, flameado y en ambiente de nitrógeno, se depositan 8.14g (192mmol) de LiCl, se añaden 40ml de THF seco recién destilado y 1.4ml (80mmol) de diisopropilamina seca. Se enfría hasta 78 °C (baño de acetona/CO₂ sólido) y se añaden, gota a gota durante 45 minutos, 32ml (80mmol) de n-BuLi (disolución 2.5 M en hexano).

Se deja reaccionar 1 hora a 0 °C y la disolución de LDA formada se enfría de nuevo a -78 °C. Se adicionan gota a gota durante 30 minutos 6.32mmol de (S)-3-hidroxipentanoato de 1-etilpropil disueltos en 15ml de THF seco y se mantiene la mezcla con agitación durante 2 horas a -30°C. Se enfría de nuevo hasta -78 °C y se adicionan otros 32ml (80mmol) de BuLi, manteniéndose durante 2 horas a -30°C en el arcón congelador.

Tras enfriar de nuevo hasta -78 °C, se añaden 10.2ml (160mmol) de MeI en 5ml de THF y se mantiene durante 1.5 días a -30/-20°C en el arcón congelador. Se deja que la mezcla de reacción alcance los 0 °C y se mantiene durante 30 minutos a esa temperatura. En baño de hielo, se adicionan poco a poco 130ml de disolución saturada de NH₄Cl. Se separan las fases y la acuosa se extrae con éter (3x20ml). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl y se secar (MgSO₄) y eliminar el disolvente, se obtienen 6.87g de líquido de color naranja como mezcla de diastereómeros.

Según análisis de CG la conversión es 99% e exceso diastereomérico de producto obtenido es del 80%; relación de isómeros: 90/10 (anti/sin).

CG: columna TRB-1: temp. 120 °C, tr= 7.91 min (anti); tr= 8.07 min (sin)

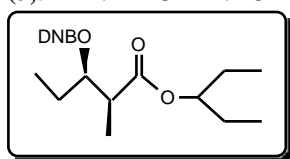
p.e.: 120-122 °C (1.6 mm Hg)

IR: 3455 (OH), 1732 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H : 0.78 (t, J= 7.5Hz, 6 H); 0.87 (t, J= 7.4Hz, 3H); 1.19 (2d, J= 7.2Hz, 3H); 1.37-1.54 (m, 6H); 2.31-2.46 (m, 1H); 2.90 (s ancho, 1H); 3.43-3.55 (m, 1H); 4.68 (q, J= 5.7Hz, 1H)

RMN ^{13}C : 14.69 (11.06 sin), 27.75 (26.83 sin), 45.11 (44.31 sin), 74.68 (73.07 sin)

(2S,3R)-3-(3,5-DINITROBENZOILOXI)-2-METIL PENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



Inversión de Mitsunobu

En un matraz de 250 ml se coey en atmósfera de nitrógeno, se disuelven 90 ml de THF se coreción destilado 5.26 g (26.58 mmol) de (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropil de 80% e.d. 21.14 g (79.68 mmol) de trifenilfosfina 17.10 g (79.68 mmol) de ácido 3,5-dinitrobenzoico. Tras enfriar a 0 °C en baño de hielo, se adicionan gota a gota, 12.5 ml (79.68 mmol) de DEAD y se mantiene con agitación durante 2 días a temperatura ambiente.

La disolución comienza con un ligero color amarillo que se convierte en azul-verdoso al adicionar DEAD, rápidamente pasa a azul oscuro y después, progresivamente, a rojo, naranja y finalmente de nuevo amarillo, lo cual supone un modo fácil de seguir el progreso de la reacción.

Una vez eliminada la mayor parte del disolvente, se añaden, en baño de hielo, 20 ml de éter y 60 ml de hexano. Se filtra el sólido precipitado y se evaporan los disolventes e se trata el residuo con éter/hexano. Finalmente se elimina el disolvente en rotavapor y el sólido de color naranja obtenido se purifica por cromatografía en columna con hexano/acetato de etil (15/1) como eluyente, obteniéndose 6.47 g (61%) de

(2S,3R)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilpentanoato de 1-etilpropiol como diastereómero, como se comprueba por RMN ^{13}C y CG.

CG: columna TRB-1, temp. 275 °C, tr= 5.32 min (un solo pico)

p.f.: 32-33 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -6.56^\circ$ (c=1.11, CHCl_3); Lit [66a]: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -6.52^\circ$ (c=0.97, CHCl_3)

IR: 1732 (C=O), 1549,1344 (NO_2) cm^{-1}

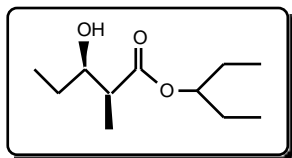
RMN ^1H : 0.79 (t, J= 7.3Hz, 6H); 0.94 (t, J= 7.4Hz, 3H); 1.25 (d, J= 7.1Hz, 3H); 1.49 (q, J= 7.4Hz, 4H); 1.74-1.97 (m, 2H); 2.83 (dc, J= 7.1 y 5.5Hz, 1H); 4.69 (q, J= 6.2Hz, 1H); 5.40 (dt, J= 5.7 y 5.4Hz, 1H); 9.07 (d, J= 2.1Hz, 2H); 9.16 (t, J= 2.2Hz, 1H)

RMN ^{13}C : 9.50, 9.90, 12.33, 24.87, 26.22, 42.91, 77.21, 78.37, 122.19*, 129.16*, 133.77*, 148.42*, 161.77*, 172.85; (* C del DNB)

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 54.54; H, 6.10; N, 7.07

encontrado: C, 54.52; H, 6.13; N, 7.10

(2S,3R)-3-HIDROXI-2-METILPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO SITOFILATO



Desprotección del DNB

En un matraz de 100 ml se disuelven 3.93 g (9.92 mmol) del dinitroderivado anterior en 30 ml de THF/MeOH (1/1). Se enfría en baño de hielo y se añaden, gota a gota, 9 ml (9 mmol) de disolución de KOH 1 N. La disolución de intenso color violeta, se mantiene en agitación a 0 °C durante 2 horas, tras lo cual se trata con disolución saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrae con éter (3x20 ml); la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca con MgSO_4 y se evapora para dar un líquido que se purifica por destilación obteniéndose 1.80 g (90%) de sitofilato como líquido incoloro.

La pureza enantiomérica del mismo es > 98% por comparación del valor de rotación específica y el exceso diastereomérico del 100%, como se comprueba por CG y RMN ^{13}C .

CG: columna TRB-1, temp. 120 °C, tr= 8.07 min (un solo pico)

p.e.: 120-123 °C (1.4 mm Hg)

$[\alpha]_D^{24} = -4.16^\circ$ (c=1.7, CHCl₃); Lit [66a]: $[\alpha]_D^{24} = -3.9^\circ$ (c=1.74, CHCl₃)

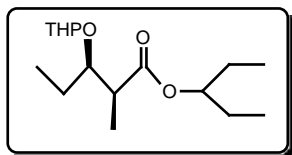
IR: 3477 (OH), 1728 (C=O) cm⁻¹

RMN ¹H: 0.75 (t, J= 7.6Hz, 6 H); 0.83 (t, J= 7.3Hz, 3H); 1.06 (d, J= 7.2Hz, 3H); 1.27-1.52 (m, 6H); 2.39 (dc, J= 7.2 y 4.4Hz, 1H); 2.91 (s ancho, 1H); 3.65 (dt, J=7.3 y 5.3Hz, 1H); 4.65 (q, J=6.2Hz, 1H)

RMN ¹³C: 9.42, 10.17, 11.06, 26.27, 26.83, 44.31, 73.07, 76.59, 175.73

PREPARACION DE SITOFILURE

(2S,3R)-2-METIL-3-TETRAHIDROPIRANILOXIPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



Protección del hidroxilo como OTHP

Se disuelven 0.55g (2.72 mmol) de sitofilato y 0.5 ml (5.4 mmol) de DHP en 10 ml de diclorometano seco. Se añaden 0.26 g (1.1 mmol) de paratoluensulfonato de piridinio y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 4 h.

Tras adicionar 40 ml de éter, la fase orgánica se lava con agua, disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 30 ml) y con NaCl saturado. Se seca la fase orgánica con MgSO_4 y se evapora, obteniéndose 0.87 g de un líquido que se purifica por destilación en hornorrotatorio obteniéndose finalmente 0.76 g (96%) de (2S,3R)-2-metil-3-tetrahidropiranioloxipentanoato de 1-etilpropilo en forma de líquido incoloro.

p.e.: 148-150 °C (1.4 mm Hg)

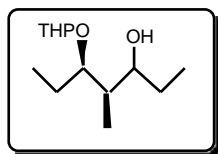
$[\alpha]_D^{22} = +14.72^\circ$ (c=1., CHCl_3)

IR: 1730 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H : 0.67-0.82 (m, 9H); 0.97-1.12 (2d, J= 7Hz, 3H); 1.12-1.75 (m, 12H, 6H del THP); 2.40-2.60 (m, 1H); 3.20-3.33 (m, 1H del THP); 3.60-3.80 (m, 2H, 1H del THP); 4.49 (m, 1H del THP); 4.58 (q, J= 6.2Hz, 1H)

RMN ^{13}C : 8.65, 9.29, 9.60, 11.71, 13.33, 19.45*, 19.68*, 23.60*, 25.27, 25.76*, 26.02, 30.68*, 30.74*, 42.49, 43.45, 62.09*, 62.40*, 75.95, 76.08, 77.58, 79.86, 96.70*, 99.11*, 174.21; (* C del THP).

(4R,5R)-4-METIL-5-TETRAHIDROPIRANILOXI-3-HEPTANOL



A) Reducción del éster

En un matraz de 25 ml en ambiente de N_2 se disuelven 0.75 g (2.62 mmol) de (2S,3R)-2-metil-3-tetrahidropiraniioxipentanoato de l-etilpropil en l-éter anhidro. Se enfría a $100^\circ C$ (baño de MeOH/ N_2 líquido) y se adicionan, gota a gota durante 30 min., 4 ml (4 mmol) de una disolución 1 M en diclorometano de hidruro de diisobutilaluminio. Tras mantener con agitación durante 1 hora a $100^\circ C$, se añaden, gota a gota, 2 ml de MeOH.

Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se vierte sobre 25 ml de disolución saturada de sales de Rochelle. Tras 2 h de agitación se decantan las fases, se añaden 25 ml de éter a la fase acuosa y se extrae, repitiendo el proceso dos veces más. La fase orgánica se seca ($MgSO_4$) y se evapora, obteniéndose el aldehído crudo (2S,3R)-2-metil-3-tetrahidropiraniioxipental.

Por análisis en CG (columna capilar TRB-1) se comprueba que la conversión es prácticamente del 100%. Dicho aldehído, sin purificación adicional, pasa inmediatamente a la siguiente etapa.

Datos espectroscópicos de una muestra analítica:

IR: 1727 (C=O) cm^{-1}

1H RMN: 0.80 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 0.92-0.97 (2d, $J=7.0$ Hz, 3H); 1.20-1.75 (m, 8H, 6 del THP); 2.30-2.50 (m, 1H); 3.20-3.40 (m, 1H del THP); 3.55-3.92 (m, 2H, 1 del THP); 4.40-4.60 (m, 1H del THP); 9.62 (d, $J=0.7$ Hz, 1H)

^{13}C RMN: 7.54, 9.98, 10.25, 19.55*, 19.71*, 24.40*, 25.14*, 25.18, 25.55, 30.69*, 48.95, 49.61, 62.51*, 62.60*, 77.81, 77.96, 98.14*, 98.53*, 204.02, 204.38; (* C del THP).

B) Adición del magnesiano

El aldehído obtenido, 0.52 g, se disuelve en 7 ml de éter seco. En ambiente de N_2 , y tras enfriar la mezcla a $-15/-20^\circ C$ (baño de hielo/sal), se añaden, gota a gota durante 30 min., 5 ml (5 mmol) de una disolución 1 M de bromuro de etil magnesio en THF.

Se deja reaccionar 15 min y se vierte la mezcla sobre 20 ml de disolución saturada de NH_4Cl en frío a $0^\circ C$. Se separan las fases y la acuosa se extrae con éter (3x25 ml). Tras secar ($MgSO_4$) y evaporar la fase orgánica se obtienen 0.68 g de un líquido amarillento que se purifica por cromatografía en columna

(hexano/acetato de etilo 10/1) obteniéndose finalmente 0.5034 g (4R,5R)-4-metil-5-tetrahidropirani-3-heptanol en forma de líquido incoloro (rendimiento global a partir del éster).

p.e.: 122-124 °C (1.9 mm Hg)

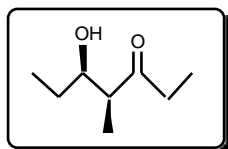
IR: 3458 (OH) cm^{-1}

RMN ^1H : 0.62-1.0 (m, 9H); 1.20-1.90 (m, 11H, 6H del THP); 2.95 (s ancho, 1H); 3.30-3.70 (m, 3H, 1H del THP); 3.75-3.95 (m, 1H del THP); 4.35-4.80 (m, 1H del THP)

RMN ^{13}C : 4.69, 5.59, 9.49, 9.75, 10.09, 10.27, 19.54*, 20.71*, 24.25*, 24.65*, 24.85*, 27.24, 27.57, 30.90*, 31.06*, 37.41, 37.94, 62.49*, 64.13*, 75.98, 76.98, 81.58, 82.56, 86.17, 98.05*, 99.89*;
(* C del THP).

(4S,5R)-5-HIDROXI-4-METIL-3-HEPTANONA

SITOFILURE



Oxidación-desprotección

Se disuelven 0.21 g (0.92 mmol) de (4R,5R)-4-metil-5-tetrahidropirani-3-heptanol y 0.43 mg (0.0092 mmol) de TEMPON en 5 ml de diclorometano. Se añaden 1 mg (0.092 mmol) de KBr disueltos en 0.3 ml de agua y se enfría la mezcla a 0 °C agitando vigorosamente el sistema bifásico. Se adicionan gota a gota 4.2 ml (5.5 mmol) de solución de hipoclorito sódico 1.34 M cuyo pH se había ajustado previamente a 9.5 por saturación con NaHCO_3 .

Tras 20 min, manteniendo la temperatura a 0 °C, y cuando el análisis por cromatografía en capa fina indica total desaparición del alcohol de partida, se decantan las fases y la acuosa se extrae con diclorometano (3 x 1 ml) juntándose posteriormente los extractos orgánicos. Se añaden 20 ml de HCl 6% que contiene 0.32 g de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ y se agita vigorosamente durante 20 min en baño de hielo. Tras desechar la fase acuosa, se repite el proceso.

Finalmente la fase orgánica coloreada se lava con solución de hidrosulfato sódico al 10% (2 x 30 ml) y después se congua; se seca con Na_2SO_4 y se evapora, obteniéndose 135 mg de crudo que se purifica por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 10/1) para dar 95 mg (72%) de Sitofilure como líquido incoloro.

Por comparación del valor de la rotación específica con los datos bibliográficos, la pureza enantiomérica de mismo es >98% y el exceso diastereomérico el 100%, como se comprueba por CG y RMN ^{13}C .

CG: columna TRB-1, temp. 120 °C, tr= 3.32 min (un solo pico)

p.e.: 66-68 °C (1.4 mm Hg)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +27.0^{\circ}$ (c=1.1, Et₂O); Lit [65a]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.0^{\circ}$ (c=1.24, Et₂O)

IR: 3465 (OH), 1711 (C=O) cm⁻¹

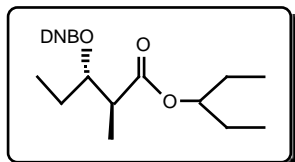
RMN ^1H : 0.92 (t, J= 7.4Hz, 3H); 1.02 (t, J= 7.3Hz, 3H); 1.09 (d, J= 7.2Hz, 3H); 1.25-1.60 (m, 2H); 2.35-2.68 (m, 3H); 2.8 (s ancho, 1H); 3.74-3.82 (m, 1H)

RMN ^{13}C : 7.67, 9.94, 10.47, 26.89, 35.11, 49.27, 72.56, 216.49

PARTE EXPERIMENTAL 3

PREPARACION DEL SINTON A

(2S,3S)-3-(3,5-DINITROBENZOILOXI)-2-METILPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



Obtención del DNB

En un matraz de 250 ml, seco y en atmósfera de nitrógeno, se mezclan 6.87 g (32 mmol) de (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo del 80% e.d. (pág. 163) con una disolución de 8.65 g (42 mmol) de dicitohexilcarbodiimida y 0.61 g (5 mmol) de DMAP en 90 ml de diclorometano seco. La mezcla se enfría a 0 °C y se añaden 8.92 g (42 mmol) de ácido 3,5-dinitrobenzoico.

Se mantiene en continua agitación durante toda la noche a temperatura ambiente, se añaden 180 ml de éter y después de agitar 1 hora en baño de hielo se filtran las sales que han precipitado, se lavan con éter y se evapora el disolvente. Al crudo se le añaden 60 ml más de éter y se repite la operación. Se elimina el disolvente en rotavapor y el sólido marrón obtenido, 13.58 g, se purifica por cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo (15/1) como eluyente, obteniendo 8.8 g (69%) de (2S,3S)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo en forma de sólido blanco y como un único diastereómero, como se comprueba por RMN ¹³C y CG.

CG: columna TRB-1, temp. 275 °C, tr= 5.10 min (un solo pico)

p.f.: 71-73 °C

[α]_D²⁴ = +23.4° (c=1, CHCl₃)

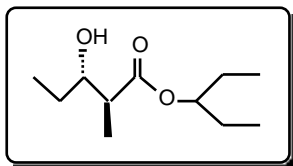
IR: 1729 (C=O), 1551, 1347 (NO₂) cm⁻¹

RMN¹H: 0.69-0.82 (2t, J= 7.2Hz, 6H); 0.92 (t, J= 7.4Hz, 3H); 1.19 (d, J= 7.1Hz, 3H); 1.47 (q, J= 7.1Hz, 4H); 1.64-1.94 (m, 2H); 2.90 (q, J= 7.2Hz, 1H); 4.65 (q, J= 6.2Hz, 1H); 5.34 (dt, J= 7.3 y 4.4Hz, 1H); 9.02 (d, J= 2.1Hz, 2H); 9.11 (t, J= 2.1Hz, 1H)

RMN¹³C: 9.34, 9.64, 13.67, 24.29, 26.43, 43.21, 77.20, 78.82, 122.33*, 129.28*, 133.87*, 148.54*, 161.79*, 172.87; (* C del DNB)

Análisis calculado para C₁₈H₂₄N₂O₈: C, 54.54; H, 6.10; N, 7.07

encontrado: C, 54.51; H, 6.15; N, 7.03

(2S,3S)-3-HIDROXI-2-METILPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO**Desprotección del DNB**

A partir de 2.2 g (5.6 mmol) de (2S,3S)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo, en las condiciones previamente detalladas en la página 170, se obtienen 1.08 g (96%) de (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo como líquido incoloro, enantiomérica y diastereoméricamente puro como se comprueba por CG, RMN ¹³C y por comparación del valor de su rotación específica y de sus datos espectroscópicos.

CG: columna TRB-1, temp. 120 °C, tr= 7.91 min (un solo pico)

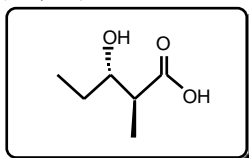
p.e.: 96-98 °C (1 mm Hg);

[α]_D²¹ = +6.1° (c=1.02, CHCl₃); Lit [66a]: [α]_D²¹ = +6.0° (c=1.04, CHCl₃)

IR: 3465 (OH), 1725 (C=O) cm⁻¹

RMN¹H: 0.83 (t, J= 7.4Hz, 6 H); 0.93 (t, J= 7.4Hz, 3H); 1.17 (d, J= 7.2Hz, 3H); 1.31-1.63 (m, 6H); 2.48 (q, J= 7.2Hz, 1H); 2.79 (d, J= 7Hz, 1H); 3.35-3.62 (m, 1H); 4.74 (q, J= 6.2Hz, 1H)

RMN¹³C: 9.74, 10.05, 14.69, 26.61, 27.75, 45.11, 74.68, 76.97, 176.0

ACIDO (2S,3S)-3-HIDROXI-2-METILPENTANOICO

Hidrólisis

Por hidrólisis del compuesto anterior, según el procedimiento detallado en la página 167, a partir de 0.5 g (2.47 mmol) del hidroxíéster se obtienen 0.86 g (87%) de ácido (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoico como líquido incoloro.

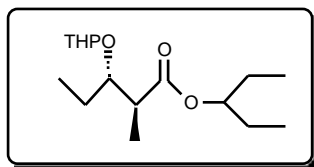
p.e.: 162-164°C (1.5 mm Hg)

IR: 3500-2500 (OH), 1708 (C=O) cm^{-1}

RMN¹H: 0.91 (t, J=7.3Hz, 3H); 1.13 (d, J=7.1Hz, 3H); 1.26-1.66 (m, 2H); 2.49 (q, J=7.0Hz, 1H); 3.50-3.65 (m, 1H) 7.08 (s ancho, 2H)

RMN¹³C: 9.67, 14.01, 27.02, 44.91, 74.57, 180.00

(2S,3S)-2-METIL-3-TETRAHIDROPIRANILOXIPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



Protección del hidroxilo como OTHP

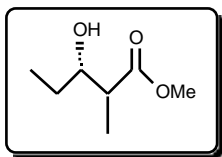
La protección del hidroxilo se llevó a cabo siguiendo el método detallado en la página 171 para el diastereómero (2S,3R). Así, a partir de 1.31 g (6.47 mmol) del hidroxíéster se obtienen 1.82 g (98%) de (2S,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxipentanoato de 1-etilpropilo puro en forma de líquido incoloro.

p.e.: 128-130 °C (0.9 mm Hg)

IR: 1736 (C=O) cm^{-1}

RMN¹H: 0.81 (t, J= 7.5Hz, 9H); 0.95-1.10 (2d, J= 7.2Hz, 3H); 1.30-1.80 (m, 12H, 6H del THP); 2.55-2.90 (2q, J= 7.0Hz, 1H); 3.30-3.50 (m, 1H del THP); 3.70-3.90 (m, 2H, 1H del THP); 4.55-4.72 (m, 2H, 1H del THP)

RMN¹³C: 8.94, 9.05, 9.52, 11.89, 12.28, 19.48*, 19.73*, 22.17*, 24.10*, 25.42, 26.19, 26.24, 26.30, 30.82*, 31.03*, 42.60, 43.59, 62.31*, 62.55*, 76.26, 76.37, 78.95, 79.48, 97.92*, 98.77*, 174.35, 174.61; (* C del THP).

(3S)-3-HIDROXI-2-METILPENTANOATO DE METILO

Hidrogenación asimétrica

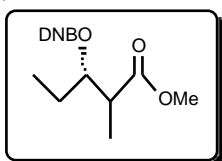
Utilizando el procedimiento ya descrito (pág. 166) a partir de 11.3 g (78.39 mmol) de 2-metil-3-oxopentanoato de metilo y 23 mg (0.037 mmol) de (S)-BINAP se obtienen 10.91 g (95%) de (3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de metilo puro como líquido incoloro.

p.e.: 44-45 °C (1.4 mm Hg)

IR: 3470 (OH), 1736 (C=O) cm^{-1}

RMN^1H : 0.87 (2t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H); 1.00-1.10 (2d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); 1.21-1.58 (m, 2H); 2.32-2.52 (m, 1H); 2.82-2.94 (2d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H); 3.38-3.75 (m, 1H; d, $J=2.5\text{Hz}$, 3H)

RMN^{13}C : 9.48, 10.05, 10.49, 10.95, 13.78, 26.63, 27.01, 43.80, 44.65, 51.31, 51.37, 72.90, 74.12, 175.93, 175.98

(3S)-3-(3,5-DINITROBENZOILOXI)-2-METILPENTANOATO DE METILO

Obtención del DNB

METODOA

El descrito en la página 177. A partir de 4 g (27.37 mmol) del hidroxiéster, 7.41 g (36 mmol) de DCC, 0.49 g (4 mmol) de DMAP y 7.64 g (42 mmol) de ácido 3,5-dinitrobenzoico se obtienen 8.7 g (93%) del dinitrobenzoato correspondiente.

METODOB

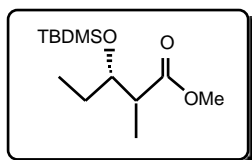
En un matraz de 250 ml, seco y en atmósfera de nitrógeno, se disuelven 9.6 g (41.1 mmol) de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo y 0.36 g (3 mmol) de dimetilaminopiridina en 60 ml de diclorometano seco. La mezcla se enfría a 0 °C, se añaden 11.5 ml (82.11 mmol) de trietilamina y se agita durante 10 minutos, añadiendo seguidamente 4 g (27.37 mmol) de (3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de metilo disueltos en 10 ml de diclorometano.

Se mantiene en continua agitación durante toda la noche a temperatura ambiente y la mezcla se lava con agua, NaHCO₃, HCl 1N y agua de nuevo; se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El crudo obtenido, 10.2 g, se purifica por cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo (15/1) como eluyente, para dar 8.87 g (95%) de (3S)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilpentanoato de metilo.

IR: 1742, 1720 (C=O), 1548,1345 (NO₂) cm⁻¹

RMN¹H: 0.94 (t, J= 7.4Hz, 3H); 1.15-1.30 (2d, J= 6.3Hz, 3H); 1.64-1.90 (m, 2H); 2.73-3.0 (m, 1H); 3.65 (d, J= 1Hz, 3H); 5.23-5.45 (m, 1H); 9.08 (d, J= 2.2 Hz, 2H); 9.17 (t, J= 2.2Hz, 1H)

RMN¹³C: 9.46, 10.12, 11.82, 13.39, 24.36, 24.95, 42.59, 42.90, 52.07, 52.14, 78.35, 78.91, 122.37*, 129.37*, 133.84*, 148.57*, 161.81*, 161.93*, 173.48, 173.68; (* C del DNB).

(3S)-3-tercBUTILDIMETILSILILOXI-2-METILPENTANOATO DE METILO

Protección del hidroxilo como OTBDMS

Se disuelven 0.5 g (3.42 mmol) de (3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de metilo, 0.5 g (7.2 mmol) de imidazol y 0.68 g (4.5 mmol) de cloruro de tercbutildimetilsililo en 8 ml de dimetilformamida seca y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se vierte la mezcla sobre 30 ml de agua con hielo y se extrae con éter (4x20 ml). La fase orgánica se lava con agua y con disolución saturada de NaCl, se seca (MgSO₄) y se evapora, obteniéndose 1.52 g de un líquido que se purifica por destilación para dar 0.8 g (90%) de (3S)-3-tercbutildimetilsililoxi-2-metilpentanoato de metilo puro.

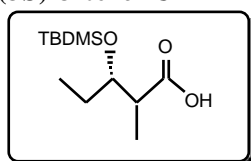
p.e.: 72-74 °C (1 mm Hg)

IR: 1731 (C=O) cm^{-1}

RMN¹H: -0.08 (2s, 3H); -0.05 (2s, 3H); 0.77 (s, 9H); 0.78 (t, J= 7.3Hz, 3H); 0.90- 1.03 (2d, J= 7.0Hz, 3H); 1.28-1.48 (m, 2H); 2.39-2.61 (m, 1H); 3.55 (s, 3H); 3.75-4.05 (m, 1H)

RMN¹³C: -5.01*, -4.87*, -4.49*, -4.29*, 8.25, 9.37, 10.79, 12.17, 17.95*, 25.70*, 27.83*, 43.78, 44.77, 51.20, 74.18, 175.16; (* C del TBDMS).

ACIDO (3S)-3-tercBUTILDIMETILSILILOXI-2-METILPENTANOICO



Hidrólisis

Se disuelven 0.45 g (1.72 mmol) de (3S)-3-tercbutildimetilsililoxi-2-metilpentano ato de metilo en 15 ml de metanol, se enfría a 0°C en baño de hielo, se añaden gota a gota 2 ml (4 mmol) de KOH 2N y se deja reaccionar a 0°C durante 30 minutos y 2 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar la mayor parte del disolvente, se acidifica con HCl concentrado hasta pH=1 y se extrae con éter (3x15 ml) y con acetato de etilo (3x15 ml) con vigorosa agitación. La fase orgánica se seca con MgSO₄, se evapora y el crudo obtenido se purifica por destilación para dar 0.35 g (84%) de ácido (3S)-3-tercbutil dimetilsililoxi-2-metilpentanoico como líquido incoloro.

p.e.: 144-147 °C (1.1 mmHg)

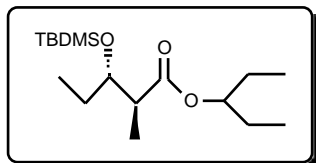
IR: 3500-2500 (OH), 1716 (C=O) cm^{-1}

RMN¹H: 0.01-0.02 (2s, 3H); 0.03-0.04 (2s, 3H); 0.85 (s, 9H); t, J= 7.3Hz, 3H) 1.06-1.11 (2d, J= 7.0Hz, 3H); 1.40-1.65 (m, 2H); 2.46-2.75 (m, 1H); 3.80- 4.14 (m, 1H); 11.90 (s ancho, 1H)

RMN¹³C: -4.96*, -4.80*, -4.39*, -4.25*, 8.59, 9.54, 10.56, 12.30, 18.05*, 25.79*, 26.07*, 27.65*, 43.89, 44.87, 74.28, 74.41, 181.25, 181.35;

(* C del TBDMS).

(2S,3S)-3-tercBUTILDIMETILSILILOXI-2-METILPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



Protección del hidroxilo como OTBDMS

Se disuelven 1.08 g (5.34 mmol) de (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo en 10 ml de dimetilformamida seca, se añaden 0.81 g (12 mmol) de imidazol y 1.13 g (7.5 mmol) de cloruro de tercbutildimetilsililo y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se vierte la mezcla sobre 40 ml de agua con hielo y se extrae con éter (4x25 ml). La fase orgánica se lava con agua y con disolución saturada de NaCl, se seca y se evapora, obteniéndose 2.02 g de un líquido que se purifica por destilación en homo rotatorio para dar 1.51 g (89%) de (2S,3S)-3-tercbutildimetilsililoxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo en forma de líquido incoloro.

CG: columna TRB-1, temp. 180 °C, tr= 5.82 min (un solo pico)

p.e.: 108-110 °C (1 mm Hg)

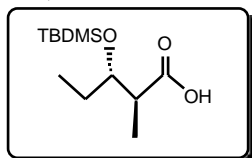
$[\alpha]_D^{21} = +17.2^\circ$ (c=1, CHCl₃); Lit [66a]: $[\alpha]_D^{19} = +17.3^\circ$ (c=1.07, CHCl₃)

IR: 1735 (C=O) cm⁻¹

RMN¹H: 0.01 (s, 3H); 0.02 (s, 3H); 0.84 (s, 9H; t, J= 7.5Hz, 9H); 1.05 (d, J= 7.3Hz, 3H); 1.31-1.61 (m, 4H); 2.59 (dc J= 7.1 y 5.7Hz, 1H); 3.90 (c, J= 5.5Hz, 1H); 4.69 (q, J= 6.1Hz, 1H)

RMN¹³C: -4.69*, -4.51*, 9.44, 9.57, 11.57, 18.10*, 25.75*, 25.85*, 26.20, 26.28, 45.34, 74.26, 76.23, 174.25; (* C del TBDMS).

ACIDO (2S,3S)-3-tercBUTILDIMETILSILILOXI-2-METILPENTANOICO (SINTON A)



Hidrólisis

En un matraz de 100 ml se disuelven 2.1 g (6.63 mmol) de (2S,3S)-2-metil-3-tercbutildimetilsililoxipentanoato de 1-etilpropilo en 30 ml de MeOH. Se añaden, gota a gota, 8.84 ml (26.52

mmol) de KOH 3N y se mantiene a reflujo durante 36 h. Se elimina la mayor parte del disolvente en rotavapor, se añaden 25 ml de agua, se lava con éter (2x20 ml) y la fase acuosa se acidifica hasta pH=5 con ácido acético, extrayendo posteriormente con éter (3x20 ml). La fase etérea se lava con agua y NaCl saturado, se seca (MgSO_4) y se evapora obteniendo 1.55 g de líquido ligeramente amarillento que se purifica por destilación para dar 1.35 g (83%) de ácido (2S,3S)-3-tercbutildimetilsiloxi-2-metilpentanoico como líquido incoloro, enantiomérica y diastereoméricamente puro como se comprueba por CG, RMN ^{13}C y por comparación de sus datos físicos y espectroscópicos.

CG: columna TRB-1, temp. 180 °C, tr= 3.52 min (un solo pico).

p.e.: 144-146 °C (1.1 mm Hg)

$[\alpha]_D^{24} = +13.0^\circ$ (c=1.3, CHCl_3); Lit [105]: $[\alpha]_D^{22} = +13.08^\circ$ (c=1.36, CHCl_3)

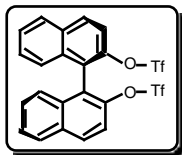
IR: 3500-2500 (OH), 1711 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H : 0.02 (s, 3H); 0.04 (s, 3H); 0.85 (s, 9H; t, J= 7.3Hz, 3H); 1.09 (d, J= 7.0 Hz, 3H); 1.50 (dc, J= 7.5 y 5.3Hz, 2H); 2.63 (q, J= 6.8Hz, 1H); 3.87 (c, J= 6.1Hz, 1H); 11.6 (s ancho, 1H)

RMN ^{13}C : -4.94*, -4.38*, 8.65, 12.41, 18.05*, 25.79*, 26.15, 44.83, 74.46, 181.01; (* C del TBDMS).

PREPARACION DEL SINTON B

(R)-DITRIFLATO DE BINAFTILO



Utilizando el mismo procedimiento anteriormente descrito para su enantiómero (pág. 164), a partir de 4.3 g (15 mmol) de (R)-binaftol se obtienen 6.8 g (82%) de (R)-ditriflato de binaftilo puro en forma de sólido blanco.

p.f.: 58-59 °C

$[\alpha]_D^{22} = -144.6^\circ$ (c=1, CHCl₃)

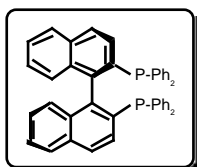
IR: 1414, 1175 (SO₂) cm⁻¹

RMN¹H: 7.22-7.63 (m, 8 H); 7.99 (d, J= 8Hz, 2H); 8.13 (d, J= 9Hz, 2H)

RMN¹³C: 114.77, 119.14, 121.12, 123.25, 126.55, 127.12, 127.78, 128.15, 131.78, 132.14, 132.94, 145.16

(R)-(+)-2,2'-BIS(DIFENILFOSFINO)-1,1'-BINAFTILO

(R)-BINAP

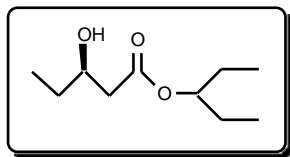


Utilizando el mismo procedimiento anteriormente descrito para su enantiómero (pág. 165), a partir de 5.8 g (10.5 mmol) de (R)-ditriflato de binaftilo se obtienen 4.45 g (68%) de (R)-BINAP puro en forma de sólido blanco.

p.f.: 238-240 °C; Lit [78]: 241-242 °C

$[\alpha]_D^{25} = +224^\circ$ (c=0.3, C₆H₆); Lit [78]: $[\alpha]_D^{20} = +217^\circ$ (c=0.5, C₆H₆)

RMN¹H: 6.82-7.48 (m, 28H); 7.82 (d, J= 8.4Hz, 2H); 7.88 (d, J= 8.5Hz, 2H)

(R)-3-HIDROXIPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO

Hidrogenación asimétrica

Siguiendo el procedimiento utilizado para su enantiómero (pág. 166), a partir de 11.35 g (60.9 mmol) de 3-oxopentanoato de 1-etilpropilo y 18 mg (0.029 mmol) de (R)-BINAP se obtienen 11.14 g (97%) de (R)-3-hidroxpentanoato de 1-etilpropilo como líquido incoloro. Por comparación del valor de su rotación específica con el de su enantiómero, se deduce que la pureza enantiomérica es del 100%.

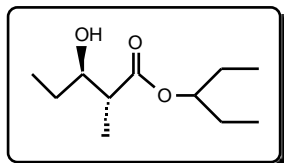
p.e.: 72-74 °C (0.9 mm Hg)

$[\alpha]_D^{22} = -26.91^\circ$ (c=0.53, CHCl₃)

IR: 3450 (OH), 1733 (C=O) cm⁻¹

RMN¹H: 0.77 (t, J= 7.5Hz, 6 H); 0.85 (t, J= 7.4Hz, 3H); 1.30-1.57 (m, 6H); 2.29 (dd, J= 16.1 y 8.3Hz, 1H); 2.41 (dd, J= 16.1 y 4.0Hz, 1H); 3.23 (d, J= 4.1Hz, 1H); 3.72-3.93 (m, 1H); 4.69 (q, J= 6.2Hz, 1H)

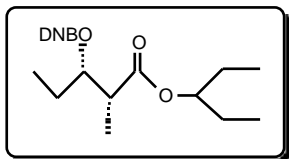
RMN¹³C: 9.56, 9.81, 26.37, 29.41, 41.15, 69.30, 77.00, 172.70

(2R,3R)-3-HIDROXI-2-METILPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO

Alquilación asimétrica

Utilizando el método descrito en la página 167 para su enantiómero, partiendo de 5 g (26.56 mmol) de (R)-3-hidroxpentanoato de 1-etilpropilo y 8.5 ml (133 mmol) de MeI, se obtienen 5.26 g de líquido de color naranja como mezcla de diastereómeros. Según los análisis de CG, el rendimiento de la reacción es >99% y el exceso diastereomérico del producto obtenido es del 80% (90/10, anti/sin). CG: columna TRB-1, temp. 120 °C, tr= 7.91 min (anti); tr= 8.07 min (sin).

(2R,3S)-3-(3,5-DINITROBENZOILOXI)-2-METILPENTANOATO DE 1-ETIL PROPILO



Inversión de Mitsunobu

Se realizó según el método descrito para su enantiómero (pág. 169), sólo que en este caso el exceso de ácido 3,5-dinitrobenzoico, DEAD y trifetilfosfina utilizados fue menor: 2 equivalentes respecto al éster.

En un matraz de 250 ml seco y en atmósfera de nitrógeno, se disuelven 90 ml de THF seco recién destilado, 5.10 g (25.75 mmol) de (2R,3R)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo del 80% e.d., 13.66 g (51.5 mmol) de trifetilfosfina y 11.05 g (51.5 mmol) de ácido 3,5-dinitrobenzoico. Tras enfriar a 0°C en baño de hielo, se adicionan, gota a gota, 8.1 ml (51.5 mmol) de DEAD y se mantiene con agitación durante 2 días a temperatura ambiente. La disolución comienza con un ligero color amarillo que se convierte en azul-verdoso al adicionar DEAD, rápidamente pasa a azul oscuro y después, progresivamente, a rojo, naranja y finalmente de nuevo amarillo. Después del tratamiento ya descrito en la página 173, se obtienen 6.50 g (63%) de (2R,3S)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo, en forma de sólido blanco, como único diastereómero, tal como se comprueba por RMN ¹³C y CG; columna TRB-1, temp. 250 °C, tr= 9.42 min (un solo pico)

p.f.: 34-35 °C

$[\alpha]_D^{24} = +6.66^\circ$ (c=1.12, CHCl₃); Lit [66a]: $[\alpha]_D^{22} = +6.61^\circ$ (c=1.01, CHCl₃)

IR: 1730 (C=O), 1547,1341 (NO₂) cm⁻¹

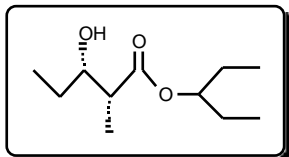
RMN¹H: 0.78 (t, J= 7.3Hz, 6H); 0.92 (t, J= 7.4Hz, 3H); 1.23 (d, J= 7.1Hz, 3H); 1.48 (q, J= 7.1Hz, 4H); 1.67-1.87 (m, 2H); 2.82 (dc, J= 7.1 y 5.5Hz, 1H); 4.67 (q, J= 6.1Hz, 1H); 5.38 (dt, J= 5.7 y 5.4Hz, 1H); 9.05 (d, J= 2.1Hz, 2H); 9.14 (t, J= 2.1 Hz, 1H)

RMN¹³C: 9.56, 9.96, 12.39, 24.94, 26.28, 42.97, 77.24, 78.42, 122.26*, 129.27*, 133.81*, 148.48*, 161.83*, 172.90; (* C del DNB).

Análisis calculado para C₁₈H₂₄N₂O₈: C, 54.54; H, 6.10; N, 7.07

encontrado: C, 54.50; H, 6.14; N, 7.04

(2R,3S)-3-HIDROXI-2-METILPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



Desprotección del DNB

Siguiendo el procedimiento descrito en la página 170, a partir de 7.57 g (19.09 mmol) del dinitroderivado anterior, se obtienen 3.53 g (91%) de (2R,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo (enantiómero del Sitofilato) como líquido incoloro. La pureza enantiomérica del mismo es >98% y el exceso diastereomérico del 100%, como se comprueba por CG, RMN y por comparación del valor de su rotación específica.

CG: columna TRB-1, temp. 120 °C, tr= 8.07 min (un solo pico)

p.e.: 105-107 °C (1.1 mm Hg)

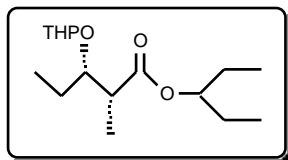
$[\alpha]_D^{24} = +4.16^\circ$ (c=1.5, CHCl₃); Lit [66a]: $[\alpha]_D^{21} = +4.1^\circ$ (c=1.46, CHCl₃)

IR: 3484 (OH), 1719 (C=O) cm⁻¹

RMN¹H: 0.74 (t, J= 7.5Hz, 6H); 0.83 (t, J= 7.3Hz, 3H); 1.05 (d, J= 7.2Hz, 3H); 1.22-1.53 (m, 6H); 2.38 (dc, J= 7.1 y 4.4Hz, 1H); 2.92 (d, J= 4.8Hz, 1H); 3.56-3.72 (m, 1H); 4.64 (q, J= 6.2Hz, 1H)

RMN¹³C: 9.38, 10.17, 11.08, 26.27, 26.85, 44.32, 73.05, 76.57, 175.71

(2R,3S)-2-METIL-3-TETRAHIDROPIRANILOXIPENTANOATO DE 1-ETILPROPILO



Protección del hidroxilo como OTHP

Siguiendo el método descrito en la página 171 para su enantiómero, a partir de 1.7 g (8.40 mmol) de (2R,3S)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo se obtuvieron 2.33 g (96%) de (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxipentanoato de 1-etilpropilo puro en forma de líquido incoloro.

p.e.: 148-150 °C (1.4 mm Hg)

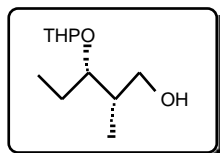
$[\alpha]_D^{22} = -14.80^\circ$ (c=1, CHCl₃)

IR: 1731 (C=O) cm⁻¹

RMN¹H: 0.60-0.85 (m, 9H); 0.93-1.10 (2d, J= 7.1Hz, 3H); 1.23-1.73 (m, 12H, 6H del THP); 2.40-2.57 (m, 1H); 3.21-3.37 (m, 1H del THP); 3.58-3.83 (m, 2H, 1H del THP); 4.49 (t, J= 3.3Hz, 1H del THP); 4.58 (q, J= 6.1Hz, 1H)

RMN¹³C: 8.62, 9.27, 9.57, 11.68, 13.30, 19.41*, 19.65*, 23.56*, 25.24, 25.72*, 25.99, 30.65*, 30.71*, 42.45, 43.42, 62.05*, 62.37*, 75.93, 76.06, 77.54, 79.84, 96.66*, 99.08*, 174.19; (* C del THP).

(2S,3S)-2-METIL-3-TETRAHIDROPIRANILOXI-1-PENTANOL



Reducción con DIBAL

Siguiendo el procedimiento detallado en la página 172, pero utilizando una disolución de DIBAL en THF en lugar de en diclorometano, a partir de 1.97 g (6.88 mmol) de (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxipentanoato de 1-etilpropilo y 21 ml (21 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1M en THF), se obtienen 1.2 g (86%) de (2S,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxi-1-pentanol puro en forma de líquido incoloro.

p.e.: 122-124 °C (1.3 mm Hg)

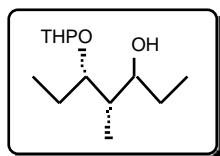
$[\alpha]_D^{22} = 8.9^\circ (c=1, \text{CHCl}_3)$

IR: 3438 (OH) cm⁻¹

RMN¹H: 0.68-1.00 (m, 6H); 1.25-1.99 (m, 9H, 6 del THP); 3.32-3.94 (m, 6H, 2H del THP); 4.39-4.66 (m, 1H del THP)

RMN¹³C: 9.83, 10.62, 10.87, 11.73, 20.13*, 21.72*, 24.02, 24.96*, 25.23*, 25.51, 31.24*, 31.51*, 36.81, 37.68, 63.10*, 64.89*, 65.44, 65.56, 78.77, 81.43, 98.65*, 101.10*; (* C del THP).

(4S,5S)-4-METIL-5-TETRAHIDROPIRANILOXI-3-HEPTANOL



METODO A. Oxidación de Swern

En un matraz de 50 ml seco y en ambiente de N₂, se disuelven 1.05 ml (12 mmol) de cloruro de oxalilo en 15 ml de diclorometano seco. Se enfría la mezcla hasta -70 °C y se adicionan, gota a gota, 1.06 ml (15 mmol) de

dimetilsulfóxido. La reacción se mantiene a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos con agitación vigorosa, tras lo cual se añaden, gota a gota, 0.5 g (2.47 mmol) de (2S,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxi-1-pentanol disueltos en 7 ml de diclorometano. La mezcla se mantiene durante 1.5 horas a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añaden 5.3 ml (30 mmol) de diisopropiletilamina, dejándola a esa temperatura durante 20 minutos más. Después de dejar que alcance los $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se mantiene a esa temperatura otros 15 minutos y se añaden 30 ml de agua. La fase acuosa se extrae con benceno/éter 4/1 (30 ml) y la fase orgánica se seca (MgSO_4) y evapora para obtener 1.35 g de (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxipentanal.

Adición del magnesiano.

El aldehído anterior sin purificar, se disuelve en 20 ml de éter seco, se enfría la mezcla a $-15/-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añaden, gota a gota durante 20 min., 18 ml (18 mmol) de una disolución 1M en THF de EtMgBr . Se mantiene con agitación durante 1 h y se vierte la mezcla de reacción sobre 30 ml de disolución saturada de NH_4Cl previamente enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una vez separadas las fases, la acuosa se extrae con éter (3x20 ml), la fase orgánica se seca (MgSO_4) y se evapora, obteniéndose 0.73 g de un líquido amarillento que se purifica por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 15/1) para dar 0.42 g (75%) de (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidropiraniloxi-3-heptanol.

p.e.: $109-111\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0.9 mm Hg)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -14.5^{\circ}$ (c=1.05, CHCl_3)

IR: 3454 (OH) cm^{-1}

RMN^1H : 0.55-0.86 (m, 9H); 1.10-1.76 (m, 11H, 6H del THP); 2.95 (s ancho, 1H); 3.20-3.60 (m, 3H, 1H del THP); 3.60-3.85 (m, 1H del THP); 4.35-4.62 (m, 1H del THP)

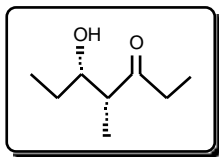
METODO B

Siguiendo el procedimiento descrito en la página 172 para su enantiómero, a partir de 2.3 g (8.03 mmol) de (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxipentanoato de 1-etilpropilo y DIBAL en diclorometano se obtienen, con una conversión del 100%, 1.76 g de (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxipentanal como líquido incoloro.

Por reacción con EtMgBr se obtienen 1.52 g (82%) de (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidropiraniloxi-3-heptanol puro en forma de líquido incoloro.

Datos físicos y espectroscópicos idénticos a los obtenidos en el método A.

(4R,5S)-5-HIDROXI-4-METIL-3-HEPTANONA (SINTON B)



METODOA

En un matraz de 25 ml seco y en ambiente de N_2 , se disuelven 0.3 ml (3.46 mmol) de cloruro de oxalilo en 6 ml de diclorometano seco, se enfría la mezcla hasta $-70\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionan, gota a gota, 0.3 ml (4.32 mmol) de dimetilsulfóxido, manteniendo en agitación durante 20 minutos tras lo cual se añaden, gota a gota, 0.4 g (1.73 mmol) de (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidro piraniloxi-3-heptanol disueltos en 4 ml de diclorometano seco. La mezcla se mantiene 1.5 horas a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ y se añaden 1.5 ml (8.65 mmol) de diisopropilamina, dejándola a esa temperatura durante 20 minutos más. Seguidamente se deja que alcance los $0\text{ }^\circ\text{C}$ y transcurridos 20 minutos a esa temperatura se añaden 20 ml de agua fría. La fase acuosa se extrae con 25 ml de benceno/éter 4/1, se lava la fase orgánica con disolución saturada de NaCl, se seca ($MgSO_4$) y evapora obteniéndose 0.43 g de líquido amarillento.

El crudo anterior se disuelve en 5 ml de MeOH seco, se añaden 0.1g (0.4 mmol) de paratoluensulfonato de piridinio y se mantiene a reflujo durante 3 horas. Una vez enfriado, se elimina el disolvente y se añaden 20 ml de éter. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de $NaHCO_3$, se seca ($MgSO_4$) y evapora obteniendo 0.31 g de un líquido amarillo que se purifica por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 10/1) para dar 0.19 g (76%) de (4R,5S)-5-hidroxi-4-metil-3-heptanona (enantiómero del Sitofilure) pura en forma de líquido incoloro.

Por comparación de sus datos físicos, espectroscópicos y del valor de su rotación específica, se comprueba que la pureza enantiomérica es $>98\%$, y el exceso diastereomérico del 100% .

CG: columna TRB-1, temp. $120\text{ }^\circ\text{C}$, $tr= 3.32\text{ min}$ (un solo pico)

p.e.: $59-61\text{ }^\circ\text{C}$ (0.9 mm Hg)

$[\alpha]_D^{22} = -27.2^\circ$ ($c=1.5$, Et_2O); Lit [65a]: $[\alpha]_D^{20} = -26.7^\circ$ ($c=1.52$, Et_2O)

IR: 3466 (OH), 1706 (C=O) cm^{-1}

RMN^1H : 0.83 (t, $J= 7.4\text{Hz}$, 3H); 0.93 (t, $J= 7.3\text{Hz}$, 3H); 1.01 (d, $J= 7.1\text{Hz}$, 3H); 1.18-1.45(m, 2H); 2.31-2.58 (m, 3H); 2.99(s ancho, 1H); 3.60-3.75(m, 1H)

$RMN^{13}C$: 7.30, 10.05, 10.23, 26.86, 34.90, 49.53, 72.55, 216.01

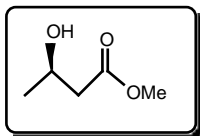
METODOB

El especificado en la página 173 para su enantiómero. Partiendo de 0.65 g (2.82 mmol) de (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidropirani-3-ol, 5 mg (0.03 mmol) de TEMPO, 36 mg (0.3 mmol) de KBr y 17 ml (19.72 mmol) de hipoclorito sódico (1.16M) se obtienen 0.28 g (69 %) de (4R,5S)-5-hidroxi-4-metil-3-heptanona en forma de líquido incoloro.

Datos físicos y espectroscópicos idénticos a los obtenidos en el método A.

PREPARACION DEL SINTON C

(R)-3-HIDROXIBUTANOATO DE METILO



Hidrogenación asimétrica

A un matraz de 25 ml seco y en ambiente de nitrógeno se le acopla una llave de tres pasos y se mezclan 27 mg (0.054 mmol) de $[\text{Ru Cl}_2 (\text{Ph})_2]$ con 71 mg (0.115 mmol) de (R)-BINAP. En ambiente de nitrógeno, se añaden 1.5 ml de DMF seca y la suspensión se mantiene agitando durante 10 minutos a 100 °C. Tras enfriar hasta 50 °C y eliminar la DMF a vacío, el sólido rojizo obtenido se recoge en 15 ml de MeOH seco. La mezcla se trasvasa a una botella de hidrogenación de 250 ml donde previamente se había depositado y desgasificado una disolución formada por 28 g (0.241 mol) de 3-oxobutanoato de metilo en 25 ml de MeOH seco.

El recipiente de hidrogenación, provisto de manta calefactora, se acopla al hidrogenador y se purga con hidrógeno varias veces hasta que finalmente se ajusta la presión a 4 atmósferas. La disolución se mantiene durante 8 horas a 75-80 °C en continua agitación magnética. Después de enfriar, se recoge la mezcla en diclorometano, se eliminan los disolventes y el residuo se purifica por destilación para dar 27.7 g (97%) de (R)-3-hidroxiutanoato de metilo como líquido incoloro.

Por comparación del valor de su rotación específica se comprueba que la pureza enantiomérica del mismo es >98%.

p.e.: 34-36 °C (0.9 mm Hg)

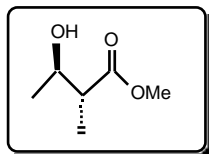
$[\alpha]_D^{25} = -23.5^\circ$ (puro); Lit [75f]: $[\alpha]_D^{25} = -23.1 / -23.6^\circ$ (puro)

IR: 3440 (OH), 1735 (C=O) cm^{-1}

RMN¹H: 1.08 (d, J= 6.2Hz, 3H); 2.32 (d, J= 6.6Hz, 2H); 3.30 (s ancho, 1H); 3.55 (s, 3H); 4.05 (sext, J= 6.3Hz, 1H)

RMN¹³C: 22.38, 42.65, 51.40, 63.95, 172.65

(2R,3R)-3-HIDROXI-2-METILBUTANOATO DE METILO

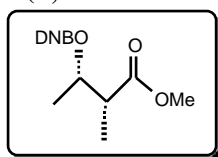


Alquilación asimétrica

En un matraz de 250 ml seco, flameado y en ambiente de nitrógeno, se depositan 10.93 g (258 mmol) de LiCl, se añaden 60 ml de THF seco recién destilado y 15.38 ml (107.5 mmol) de diisopropilamina seca y se enfría la mezcla hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añaden 43 ml (107.5 mmol) (solución 2.5 M en hexano) de BuLi, se mantiene 1 hora a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se enfría de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionan 5.08 g (43 mmol) de (R)-3-hidroxi-butanoato de metilo disueltos en 20 ml de THF. Después de 2 horas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se enfría hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añaden otros 43 ml (107.5 mmol) de BuLi, manteniéndose durante 2 horas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el arcón congelador. Seguidamente se enfría de nuevo hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añaden 11 ml (172 mmol) de MeI y se tiene durante 1.5 días a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el arcón congelador, tras lo cual se deja que la mezcla alcance los $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ manteniéndose durante 30 minutos más a esa temperatura.

En baño de hielo, se adicionan 130 ml de disolución saturada de NH_4Cl , se separan las fases y la acuosa se extrae con éter (3x20 ml). La fase orgánica se lava con NaCl saturado y tras secar (MgSO_4) y evaporar se obtienen 5.7 g de líquido de color naranja como mezcla de diastereómeros. Según los análisis de CG, la conversión es total y el exceso diastereomérico del producto obtenido es del 92% (96/4, anti/sin).

CG: columna TRB-1, temp. $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_r = 3.81\text{ min}$ (anti); $t_r = 3.98\text{ min}$ (sin).

(2R,3S)-3-(3,5-DINITROBENZOILOXI)-2-METILBUTANOATO DE METILO

Inversión de Mitsunobu

Al igual que en el procedimiento descrito en la página 188, se utilizan 2 equivalentes de reactivos respecto al sustrato.

Así, a partir de 5.7 g (43 mmol) de (2R,3R)-3-hidroxi-2-metilbutanoato de metilo del 92% ed, 22.82 g (86 mmol) de trifenilfosfina, 18.46 g (86 mmol) de ácido 3,5-dinitrobenzoico y 13.54 ml (86 mmol) de azodicarboxilato de dietilo en 85 ml de THF, después de 2 días a temperatura ambiente y posterior purificación por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo (15/1) como eluyente, se obtienen 10.44 g (74%)

de (2R,3S)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilbutanoato de metilo puro, en forma de sólido blanco, como único diastereómero.

CG: columna TRB-1, temp. 250 °C, tr= 5.11 min (un solo pico)

p.f.: 67-68 °C

$[\alpha]_D^{23} = +12.9^\circ$ (c=1, CHCl₃)

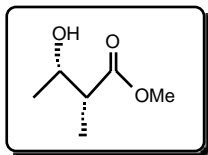
IR: 1746, 1725 (C=O), 1549, 1347 (NO₂) cm⁻¹

RMN¹H: 1.27 (d, J= 7.2Hz, 3H); 1.41 (d, J= 6.5Hz, 3H); 2.83 (dc, J= 7.1 y 5.4Hz, 1H);
3.69 (s, 3H); 5.46 (dc, J= 6.4 y 5.4Hz, 1H); 9.07 (d, J= 2.1Hz, 2H); 9.17 (t, J= 2.1Hz, 1H)
RMN¹³C: 12.23, 17.30, 43.95, 51.97, 73.80, 122.20*, 129.20*, 133.80*, 148.41*, 161.45*,
173.28; (* C del DNB).

Análisis calculado para C₁₃H₁₄N₂O₈: C, 47.86; H, 4.32; N, 8.59

encontrado: C, 47.87; H, 4.30; N, 8.61

(2R,3S)-3-HIDROXI-2-METILBUTANOATO DE METILO



Desprotección del DNB

A partir de 3 g (9.19 mmol) de (2R,3S)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilbutanoato de metilo disueltos en 25 ml de THF/MeOH (4/1) y 0.132 g (2 mmol) de KOH disueltos en 6 ml de metanol, después de 2 horas a 0 °C, adición de 30 ml de disolución saturada de NH₄Cl y extracción con éter (4x15 ml), se obtienen 2.8 g de un líquido que se purifica por destilación para dar 1.03 g (85%) de (2R,3S)-3-hidroxi-2-metilbutanoato de metilo, como líquido incoloro.

La pureza enantiomérica del mismo es >98%, por comparación del valor de su rotación específica, y el exceso diastereomérico del 100%, como se comprueba por CG y RMN ¹³C.

CG: columna TRB-1, temp. 80 °C, tr= 3.98 min (un solo pico)

p.e.: 115-117 °C (18 mm Hg)

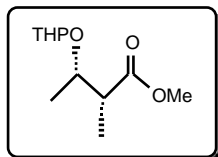
$[\alpha]_D^{25} = -13.6^\circ$ (c= 0.5, CH₃OH); Lit [107]: $[\alpha]_D^{25} = -13.4^\circ$ (c= 0.51, CH₃OH)

IR: 3469 (OH), 1738 (C=O) cm⁻¹

RMN¹H: 0.92 (d, J= 2.3Hz, 3H); 0.95 (d, J= 3.2Hz, 3H); 2.24 (dc, J= 7.1 y 5.2Hz, 1H); 3.30 (d, J= 5.3Hz, 1H); 3.45 (s, 3H); 3.76 (sext, J= 5.6Hz, 1H)

RMN¹³C: 11.31, 19.93, 45.77, 51.19, 67.74, 175.50

(2R,3S)-2-METIL-3-TETRAHIDROPIRANILOXIBUTANOATO DE METILO



Protección del hidroxilo como OTHP

Se disuelven 2 g (15.14 mmol) de (2R,3S)-3-hidroxi-2-metilbutanoato de metilo y 2.96 ml (31 mmol) de DHP en 30 ml de diclorometano seco. Se añaden 1.46 g (6.2 mmol) de paratoluensulfonato de piridinio y se mantiene en continua agitación a temperatura ambiente durante 4h. Tras adicionar 60 ml de éter, se lava con agua, disolución saturada de NaHCO₃ (3x50 ml) y con disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora, obteniéndose 4 g de un líquido que se purifica por destilación para dar 3.1 g (95%) de (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxibutanoato de metilo en forma de líquido incoloro.

p.e.: 91-93 °C (1 mm Hg)

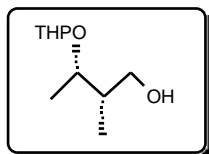
[α]_D²² = +12.1° (c=1, CHCl₃)

IR: 1740 (C=O) cm⁻¹

RMN¹H: 1.02 (pseudo t, J= 6.8Hz, 3H); 1.08-1.13 (2d, J= 2.9Hz, 3H); 1.26-1.73 (m, 6H del THP); 2.41 (q, J= 6.6Hz, 1H); 3.24-3.44 (m, 1H del THP); 3.54 (d, J= 2.2Hz, 3H); 3.60-3.99 (m, 2H, 1H del THP); 4.45-4.62 (2t, J= 3.2Hz, 1H del THP)

RMN¹³C: 12.09, 12.45, 16.79, 19.15*, 19.58, 19.71*, 25.30*, 25.37*, 30.72*, 45.21, 45.80, 51.25, 61.80*, 62.52*, 71.28, 75.42, 94.69*, 99.74*, 174.72, 174.79; (* C del THP).

(2S,3S)-2-METIL-3-TETRAHIDROPIRANILOXI-1-BUTANOL



Reducción del éster

En un matraz de 50 ml se disuelven 0.6 g (15.72 mmol) de LAH en 20 ml de éter seco recién destilado y se enfría a 0 °C en baño de hielo. Sobre ello se añaden, gota a gota, 1.7 g (7.86 mmol) de (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniioxibutanoato de metilo disueltos en 10 ml de éter seco. La reacción se mantiene a 0 °C durante 2 horas, seguidamente se añaden 0.5 ml de agua, 1 ml de NaOH 1N y 0.5 ml más de agua y se deja agitando dos horas más.

Después de filtrar y lavar con éter la suspensión blanca formada, la fase orgánica se seca ($MgSO_4$) y se evapora, obteniéndose 1.55 g de crudo como líquido incoloro. Tras destilar en homo rotatorio se obtienen 1.39 g (94%) de (2S,3S)-2-metil-3-tetrahidro piranioloxi-1-butanol.

p.e.: 115-117 °C (1.4 mm Hg)

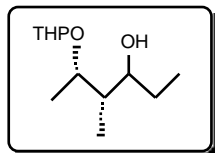
$[\alpha]_D^{22} = +30.5^\circ (c=1, CHCl_3)$

IR: 3425 (OH) cm^{-1}

RMN¹H: 0.70-0.77 (2d, J= 5.9Hz, 3H); 1.0-1.14 (2d, J= 6.5Hz, 3H); 1.30-1.90 (m, 7H, 6H del THP); 2.99 (s ancho, 1H); 3.30-3.65 (m, 3H, 1H del THP); 3.69-3.87 (m, 1H del THP); 3.93 (dc, J= 6.5, 3.3Hz, 1H); 4.38-4.65 (m, 1H del THP)

RMN¹³C: 10.47, 12.07, 15.95, 17.31, 19.80*, 20.77*, 25.17*, 25.33*, 30.97*, 31.27*, 39.37, 39.84, 62.70*, 64.18*, 64.90, 72.32, 76.55, 97.82*, 99.11*; (* C del THP).

(4S,5S)-4-METIL-5-TETRAHIDROPIRANILOXI-3-HEXANOL



Oxidación de Swern

Al igual que en el procedimiento A de la página 191, sobre 1.76 ml (20 mmol) de cloruro de oxalilo en 15 ml de diclorometano seco, enfriado a -70 °C, se adicionan 1.77 ml (25 mmol) de dimetilsulfóxido y 1.69 g (9 mmol) de (2S,3S)-2-metil-3-tetrahidropiranioloxi-1-butanol disueltos en 7 ml de diclorometano. Se añaden 7.1 ml (40 mmol) de diisopropiltilamina y después del tratamiento ya descrito, se obtienen 2.34 g de (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiranioloxibutanol como líquido amarillento que pasa inmediatamente a la siguiente etapa.

Adición del magnesiano

El aldehído anterior se disuelve en 20 ml de éter seco y, a -15/-20 °C, se añaden 20 ml (20 mmol) de una disolución 1M en THF de EtMgBr. Después del tratamiento normal y purificación por cromatografía en

columna (hexano/acetato de etilo, 12/1), se obtienen 1.42 g (73%) de (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidropirani-3-hexanol en forma de líquido incoloro.

p.e.: 127-129 °C (1.4 mm Hg)

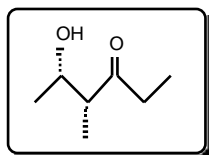
$[\alpha]_D^{22} = -16.5^\circ (c=1.06, \text{CHCl}_3)$

IR: 3419 (OH) cm^{-1}

RMN¹H: 0.67-0.98 (m, 6H); 1.08-1.80 (m, 11H, 6H del THP); 2.90 (s ancho, 1H); 3.31-3.56 (m, 2H, 1H del THP); 3.56-3.97 (m, 3H, 1H del THP); 4.44-4.79 (m, 1H del THP)

RMN¹³C: 5.11, 6.17, 10.64, 10.73, 17.23, 19.94*, 20.41*, 25.24*, 25.38*, 27.60, 27.95, 31.10*, 31.51*, 41.59, 42.30, 62.92*, 63.58*, 75.83, 76.69, 77.44, 81.63, 95.86*, 100.56*; (* C del THP).

(4R,5S)-5-HIDROXI-4-METIL-3-HEXANONA (SINTON C)



METODOA

De la misma forma que se describió en la página 192 para el sintón B, sobre 0.2 ml (2.31 mmol) de cloruro de oxalilo en 4 ml de diclorometano seco, enfriado a -70 °C, se adicionan 0.2 ml (2.88 mmol) de dimetilsulfóxido y 0.25 g (1.15 mmol) de (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidropirani-3-hexanol disueltos en 2 ml de diclorometano. Se añade 1 ml (5.77 mmol) de diisopropil etilamina y se extrae con benceno/éter 4/1 (20 ml) para obtener 0.27 g de líquido amarillento.

Al crudo anterior disuelto en 5 ml de MeOH se añaden 50 mg (0.2 mmol) de paratoluensulfonato de piridinio y después de 3 horas a reflujo se elimina el disolvente, se añaden 20 ml de éter y la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de NaHCO_3 , se seca (MgSO_4) y evapora obteniendo 0.19 g de un líquido amarillo que se purifica por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 10/1) para dar 0.113 g (75%) de (4R,5S)-5-hidroxi-4-metil-3-hexanona en forma de líquido incoloro.

Por comparación del valor de su rotación específica, de sus datos espectroscópicos y de CG, la pureza enantiomérica del mismo es >97%, y el exceso diastereomérico del 100%.

CG: columna TRB-1, temp. 100 °C, tr= 3.26 min (un solo pico)

p.e.: 50-52 °C (1.4 mm Hg)

$[\alpha]_D^{21} = -30.0^\circ$ (c=1.31, Et₂O); Lit [103a]: $[\alpha]_D^{21} = -30.2^\circ$ (c=1.43, Et₂O)

IR: 3423 (OH), 1708(C=O) cm⁻¹

RMN¹H: 0.95 (t, J= 7.2Hz, 3H); 1.04 (d, J= 7.5Hz, 3H); 1.05 (d, J= 6.0Hz, 3H); 2.34-2.60 (m, 3H); 3.07 (s ancho, 1H); 3.89-4.07 (m, 1H)

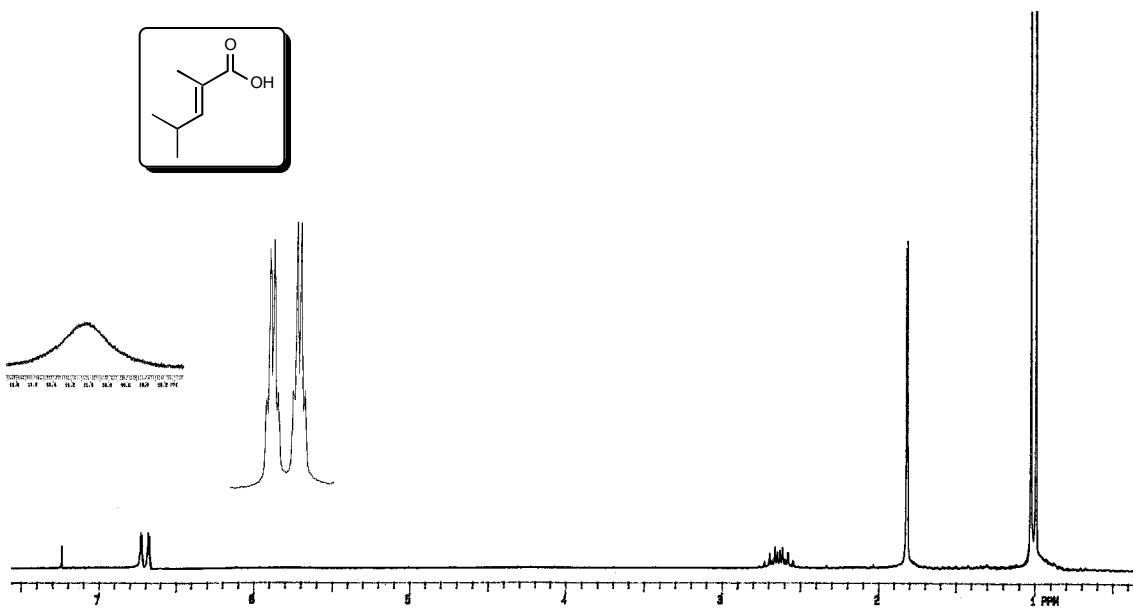
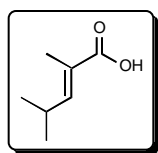
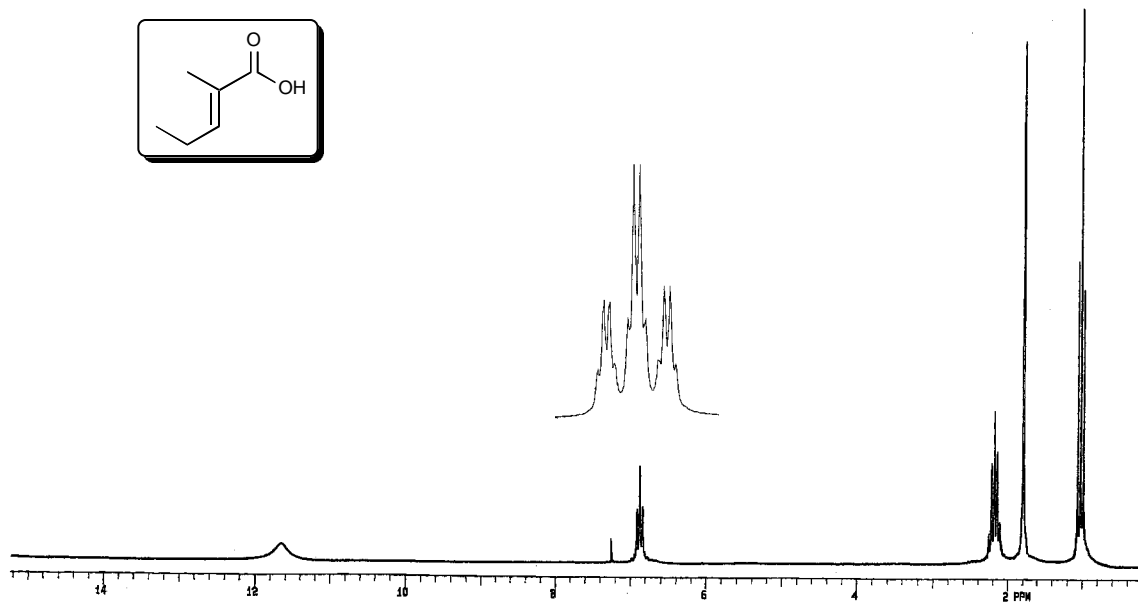
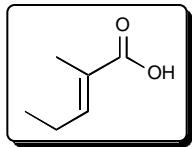
RMN¹³C: 7.59, 10.60, 20.10, 35.39, 51.17, 67.44, 216.37

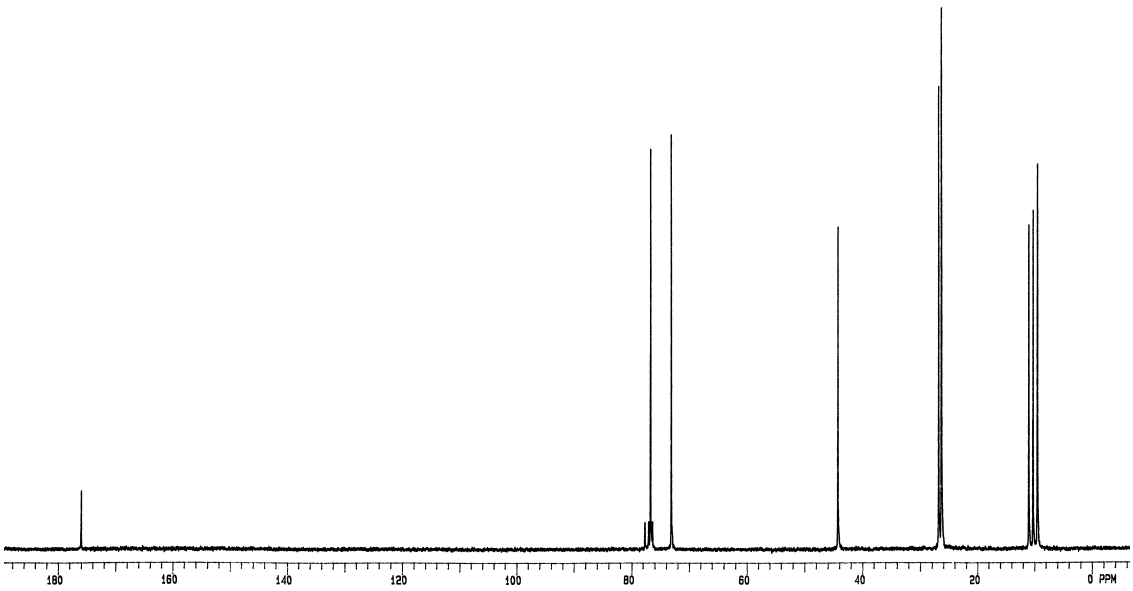
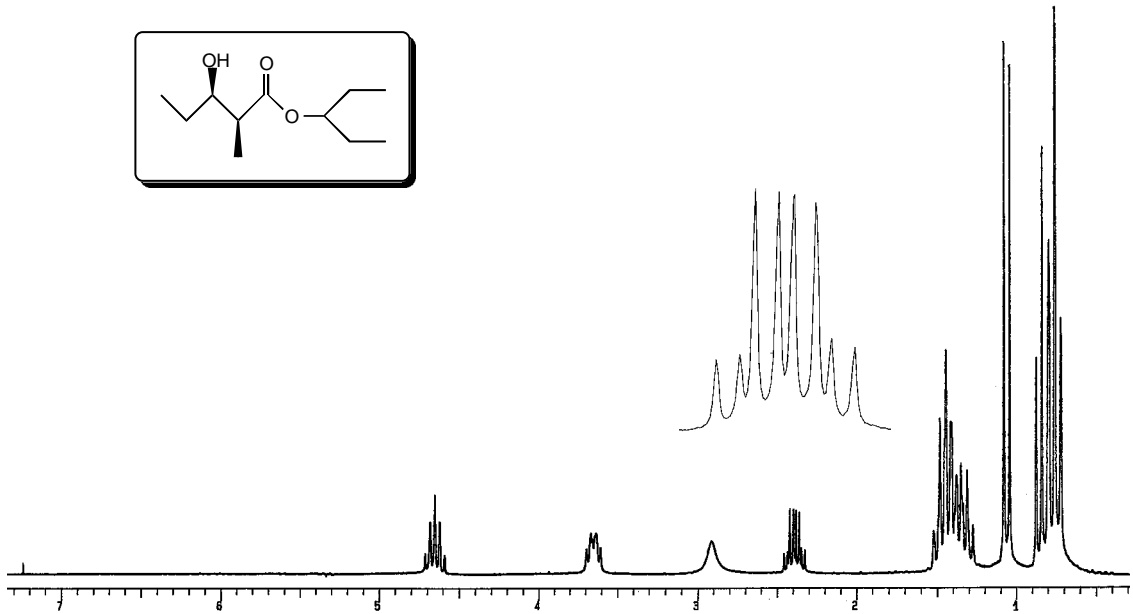
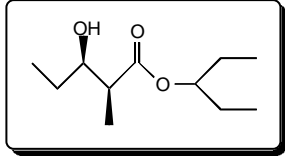
METODOB

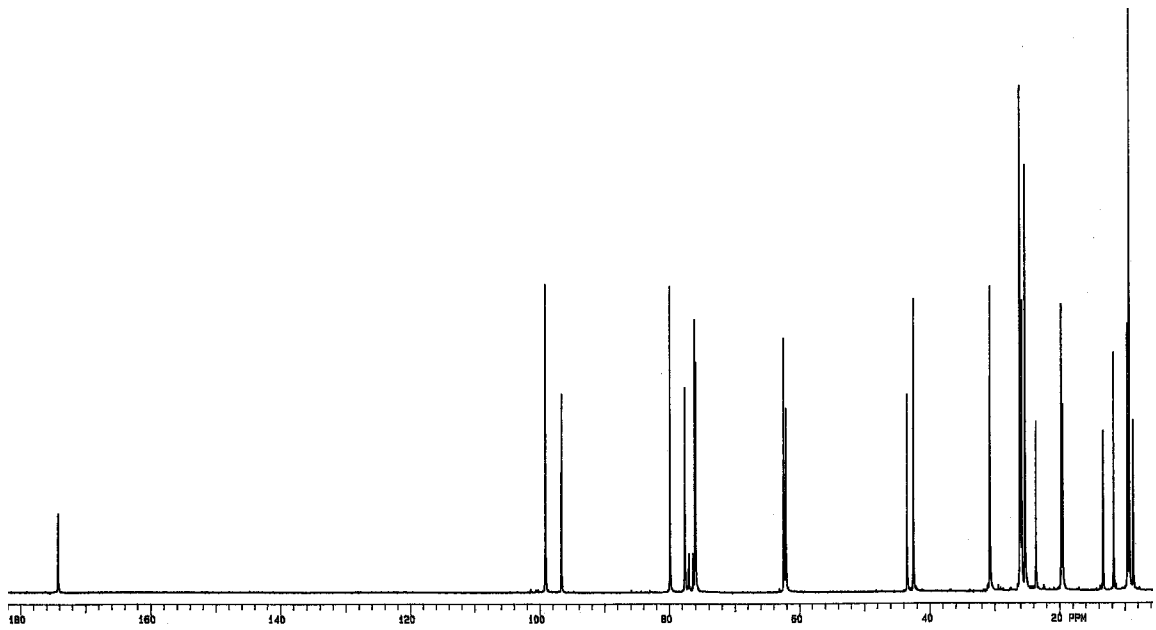
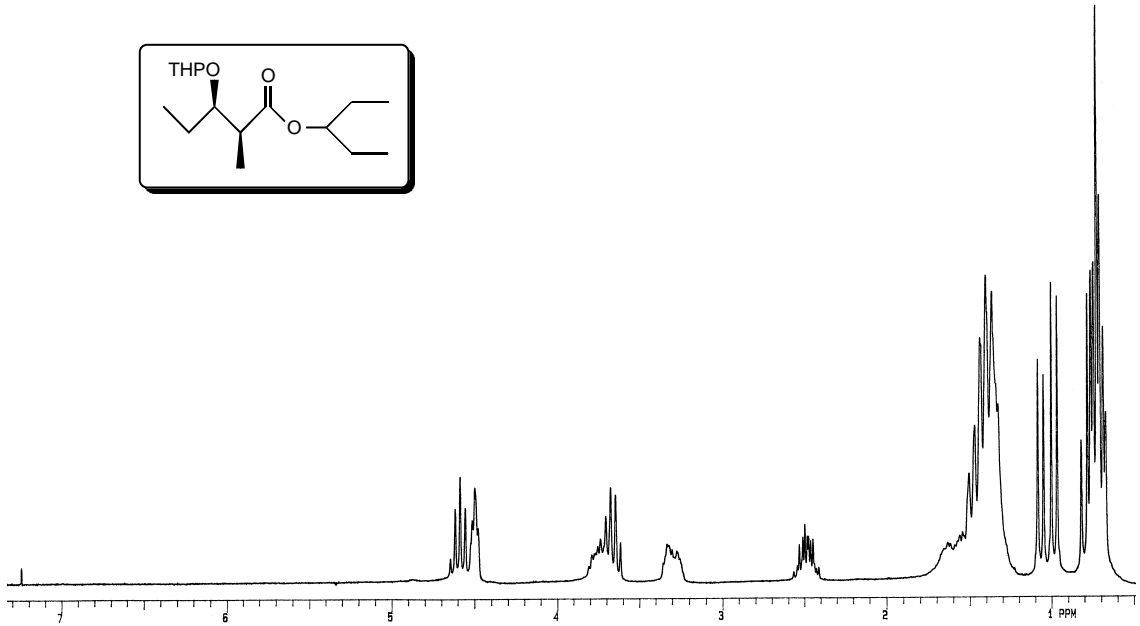
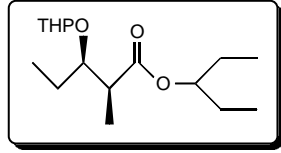
Siguiendo el procedimiento descrito en la página 173 para el sitoflure, sobre 0.25g (1.16 mmol) de (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidropirani-3-hexanol disueltos en 8 ml de diclorometano, 2 mg (0.018 mmol) de TEMPO y 21 mg (0.18 mmol) de KBr en 0.5 ml de agua se adicionan 6.6 ml (8 mmol) de disolución de hipoclorito sódico (1.2M). Después del tratamiento con 20 ml de HCl (al 6%), que contienen 0.32 gr de KI, y con tiosulfato sódico (al 10%) y posterior cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 10/1) se obtienen 98 mg (65%) de (4R,5S)-5-hidroxi-4-metil-3-hexanona en forma de líquido incoloro.

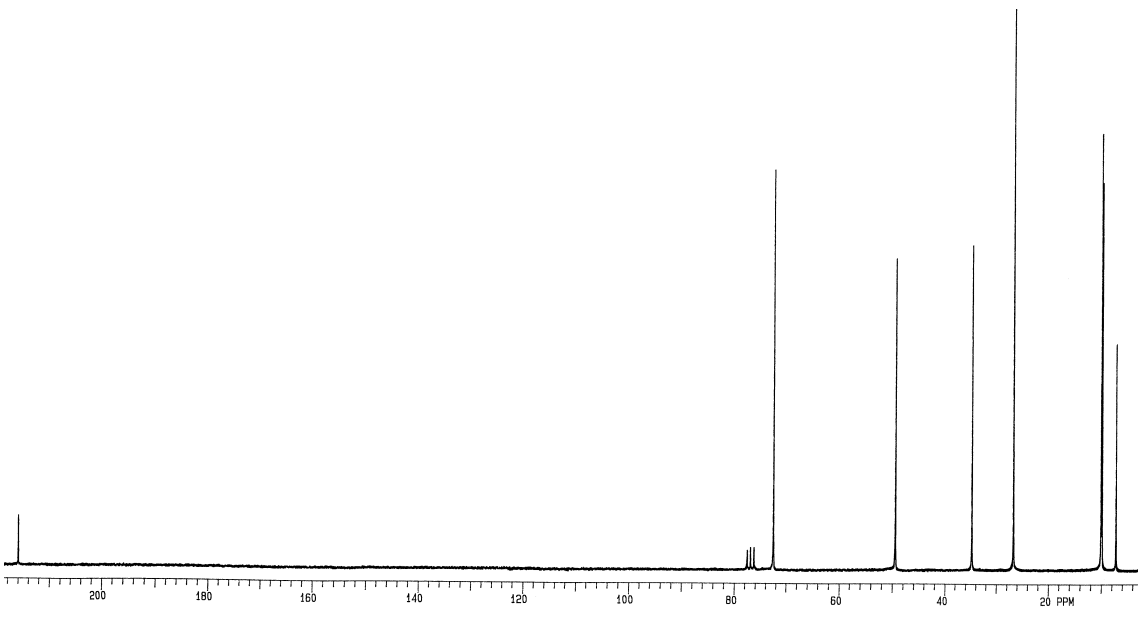
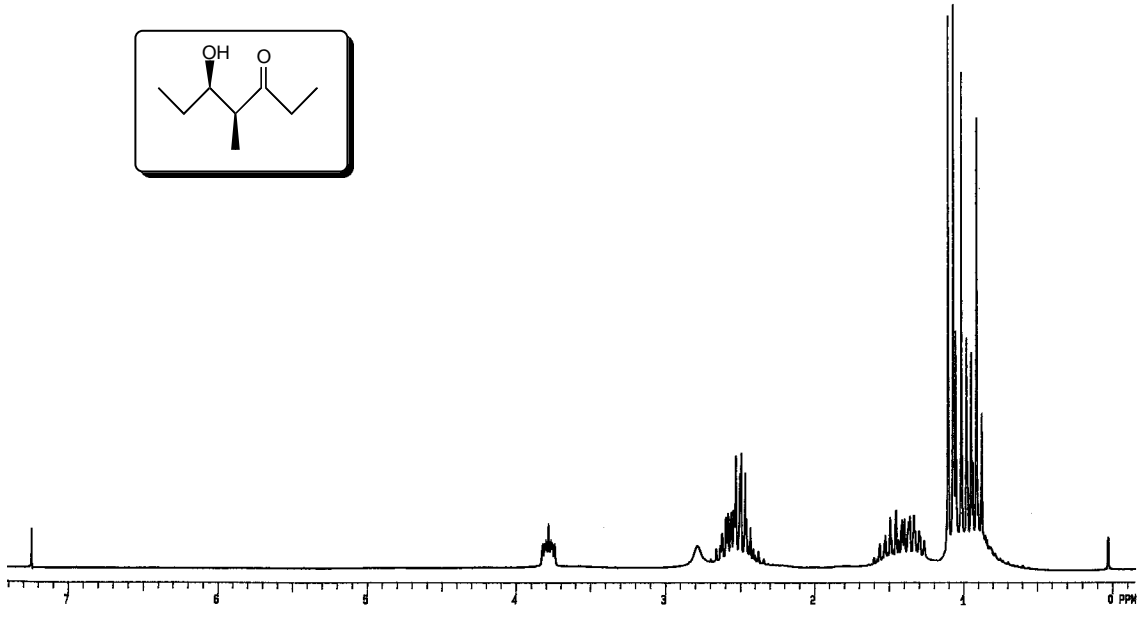
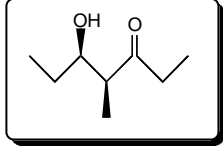
Datos físicos y espectroscópicos idénticos al obtenido por el método A.

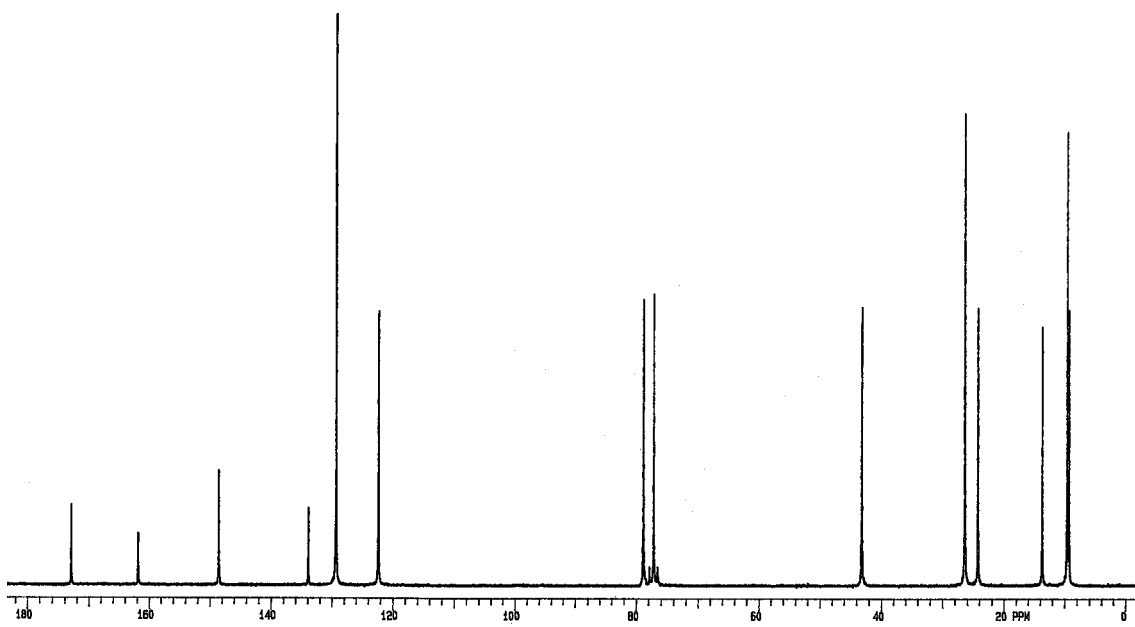
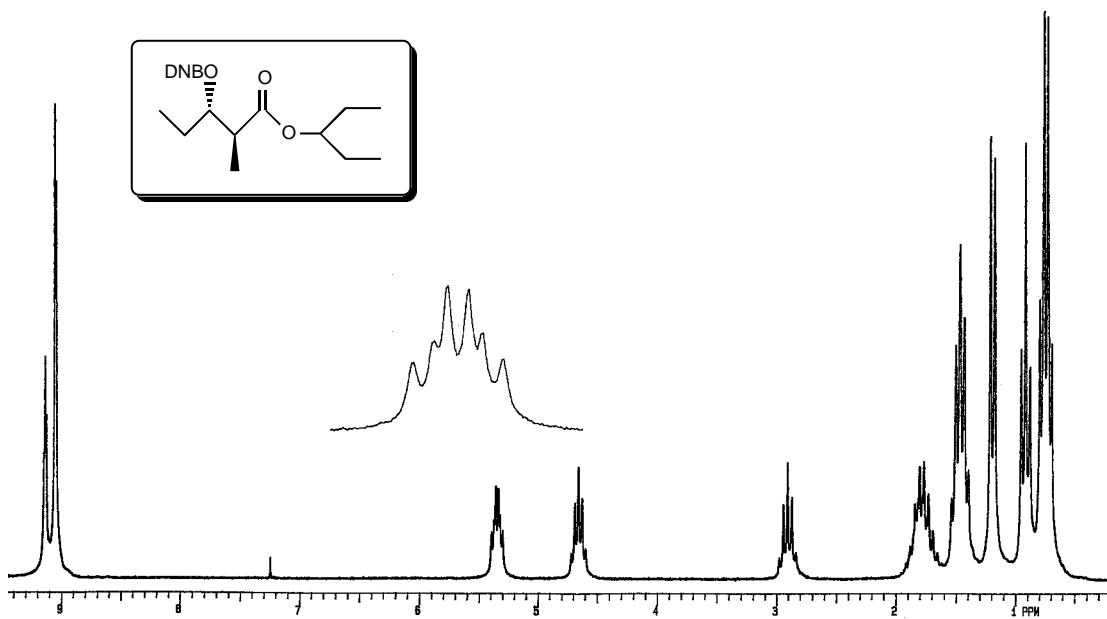
ESPECTROS

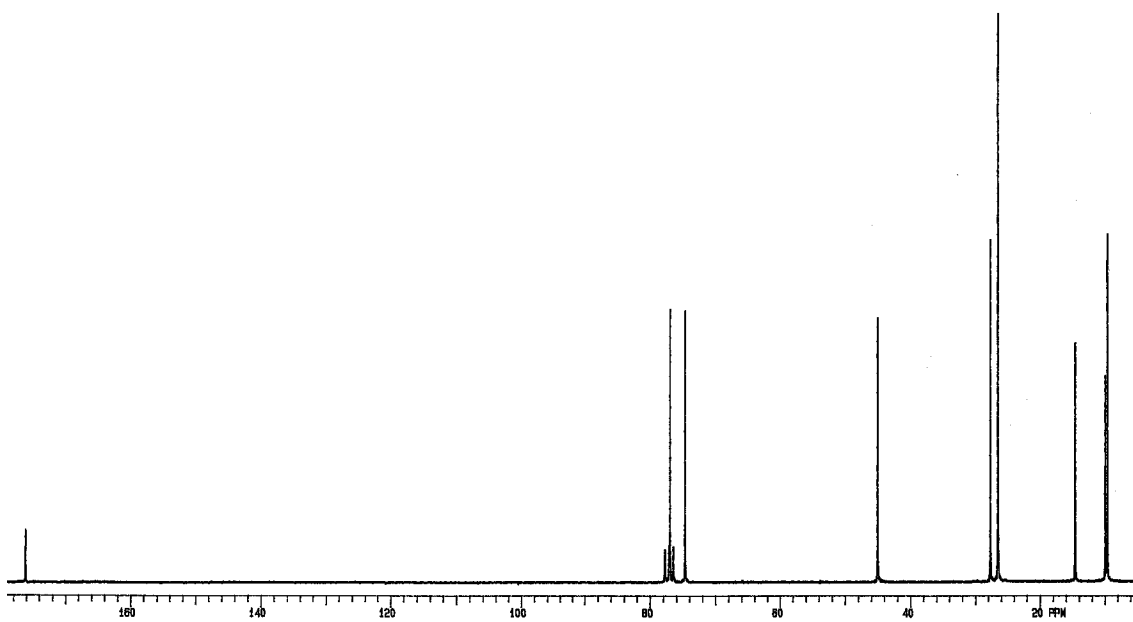
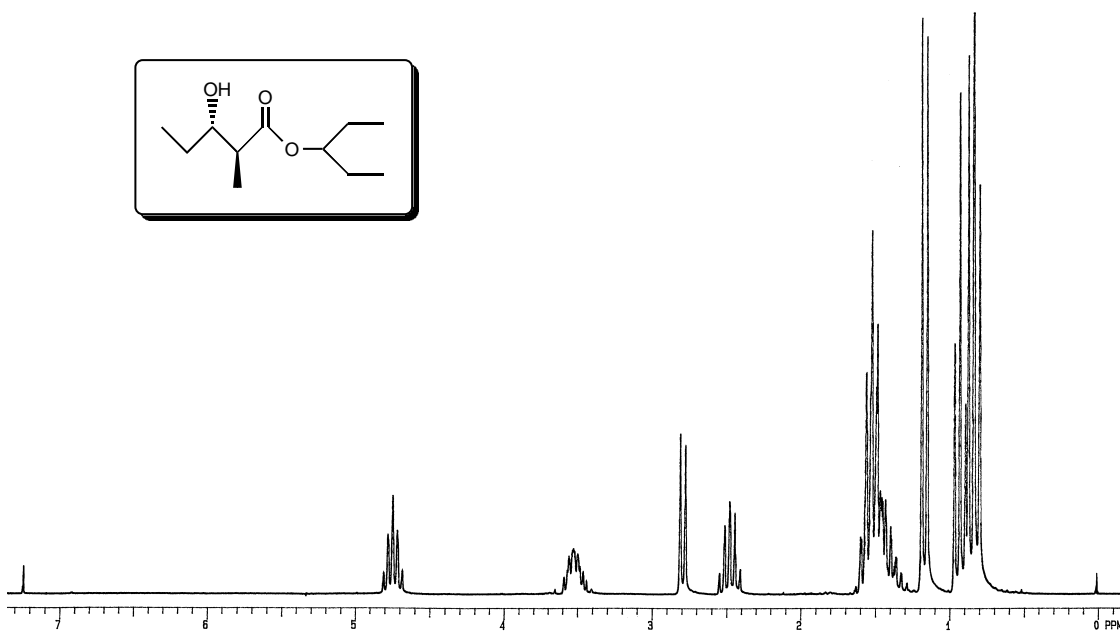
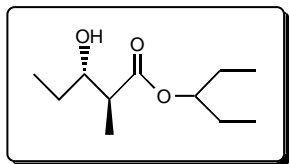


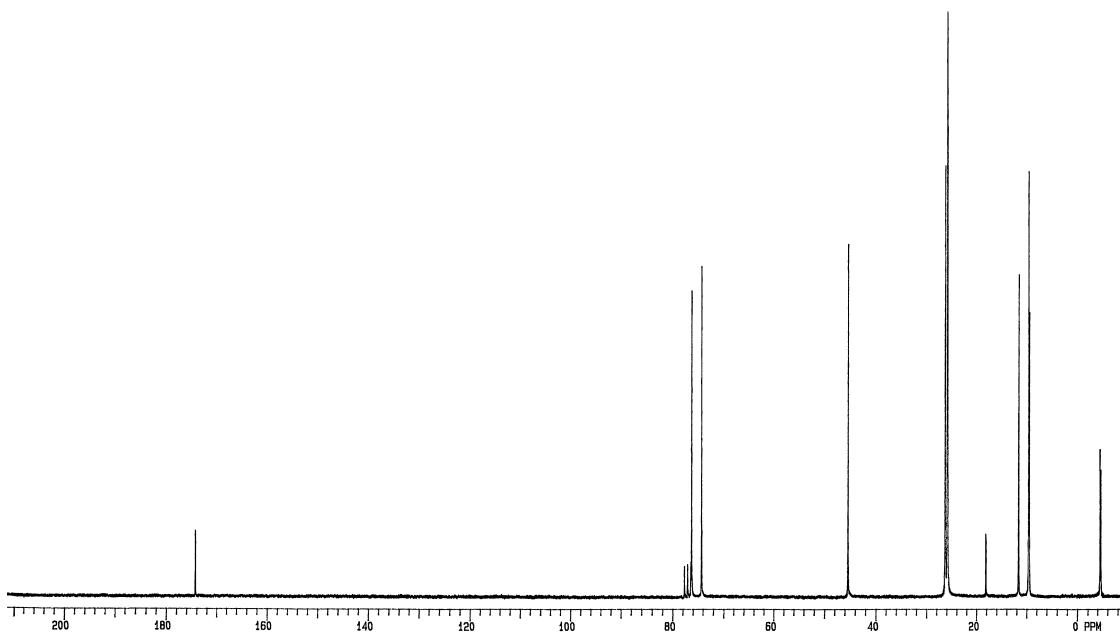
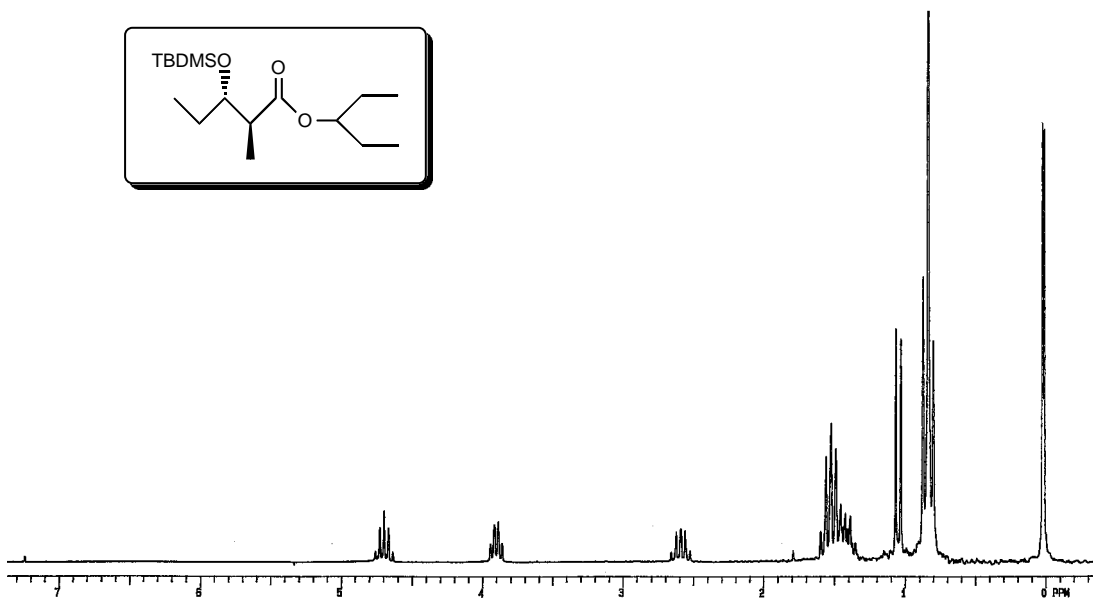
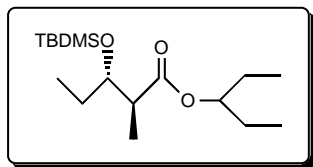


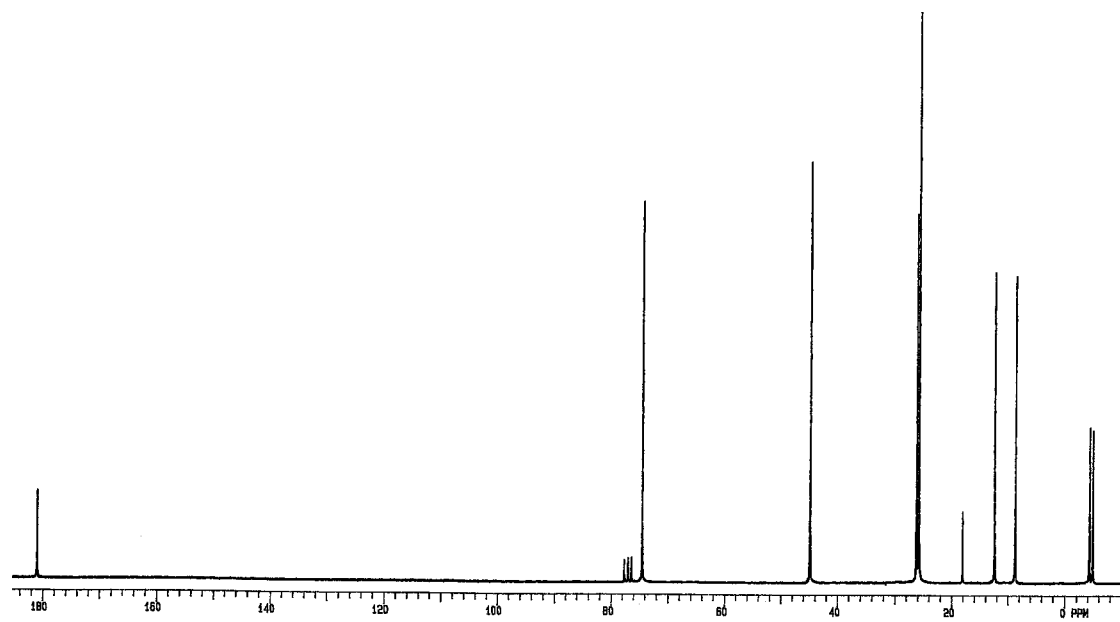
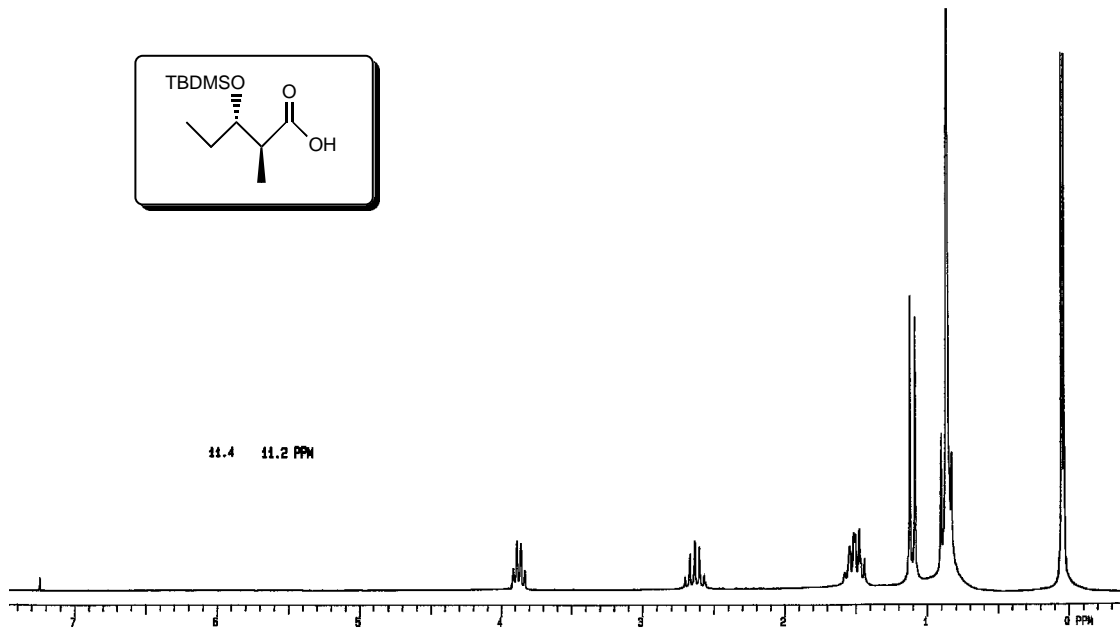
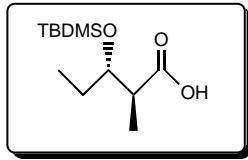


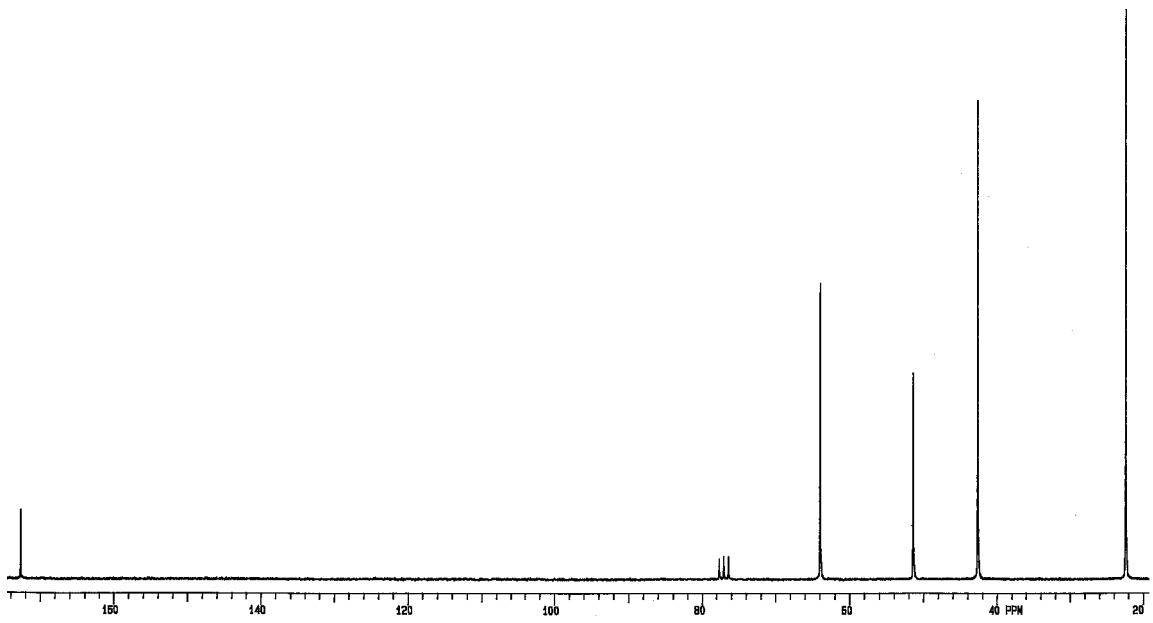
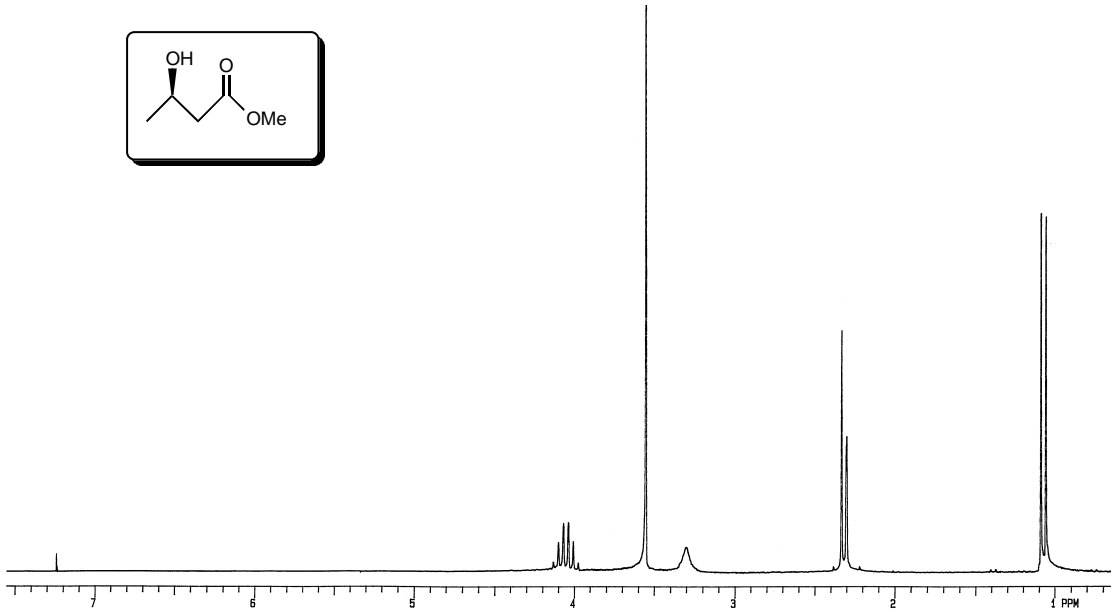
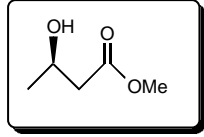


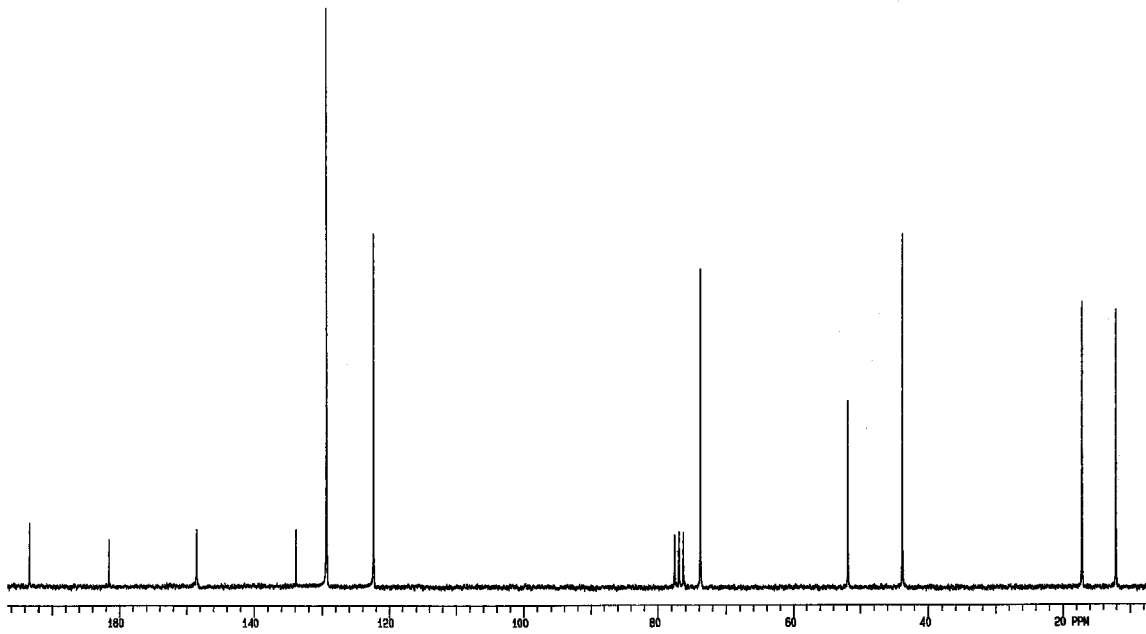
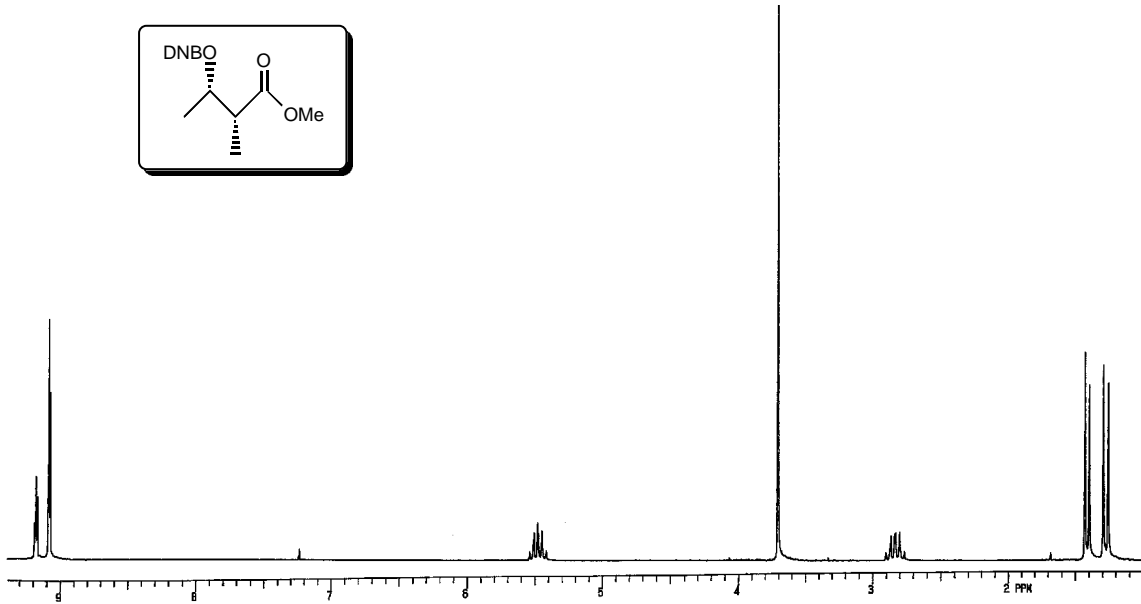
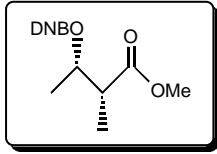


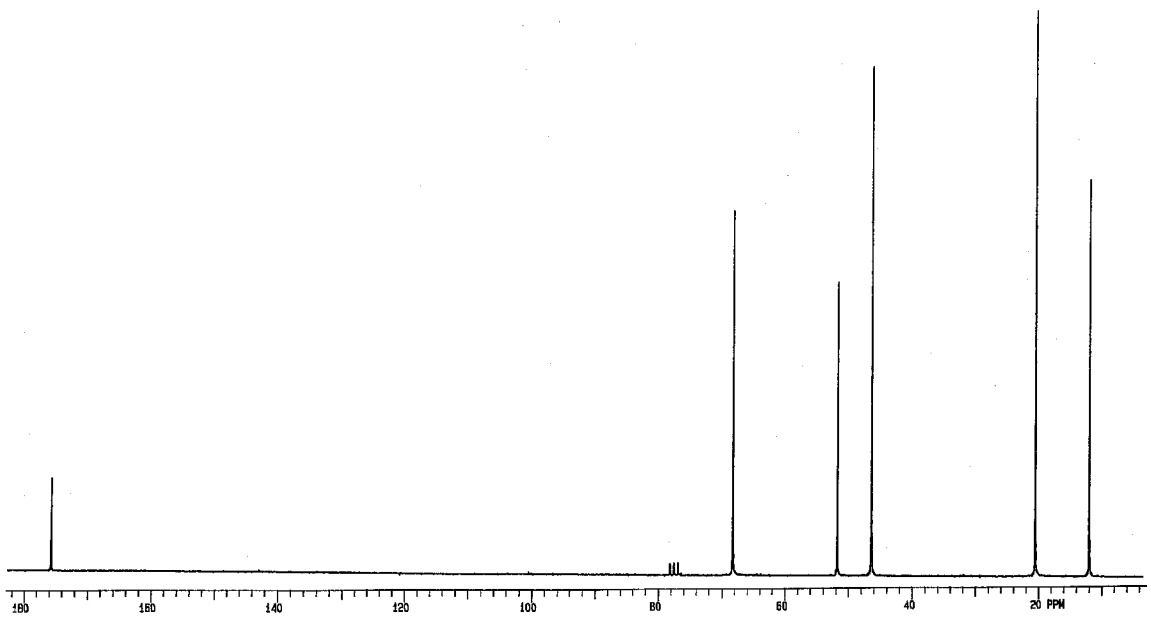
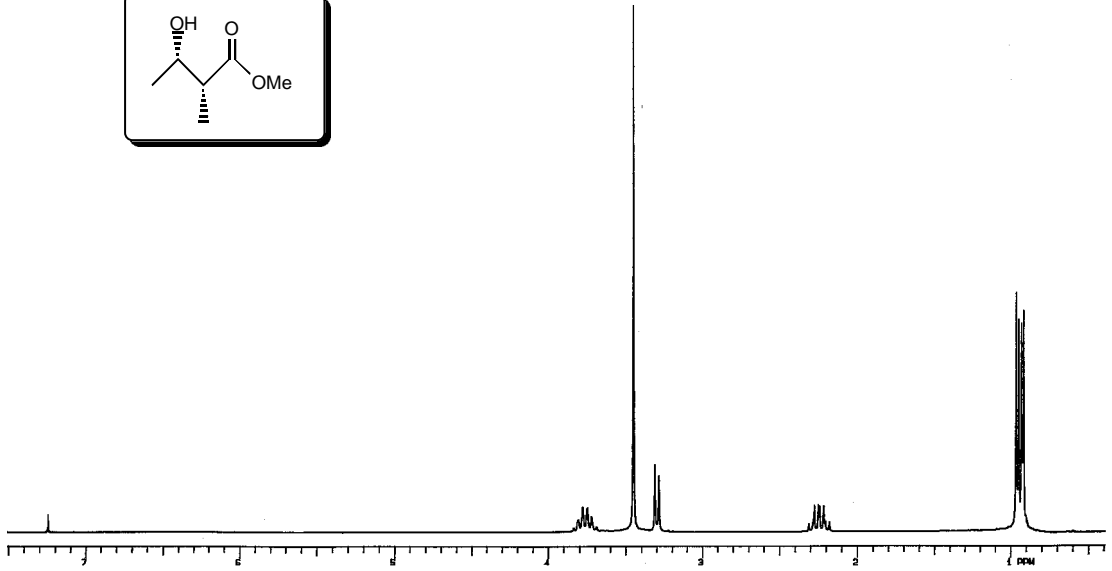
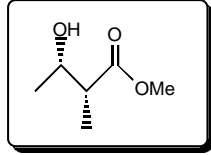


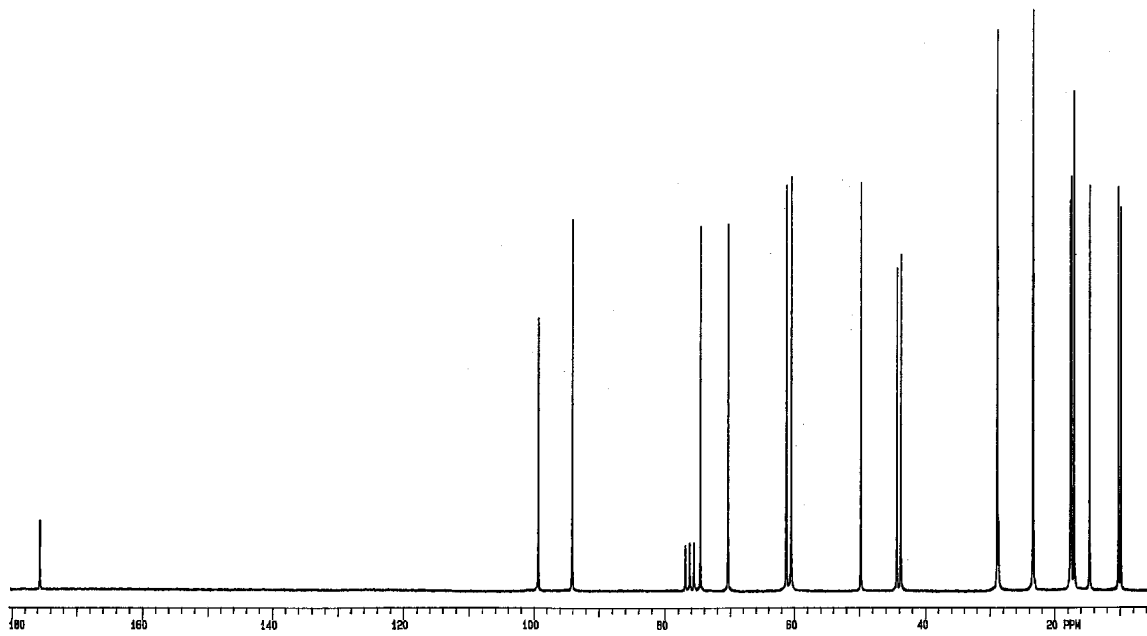
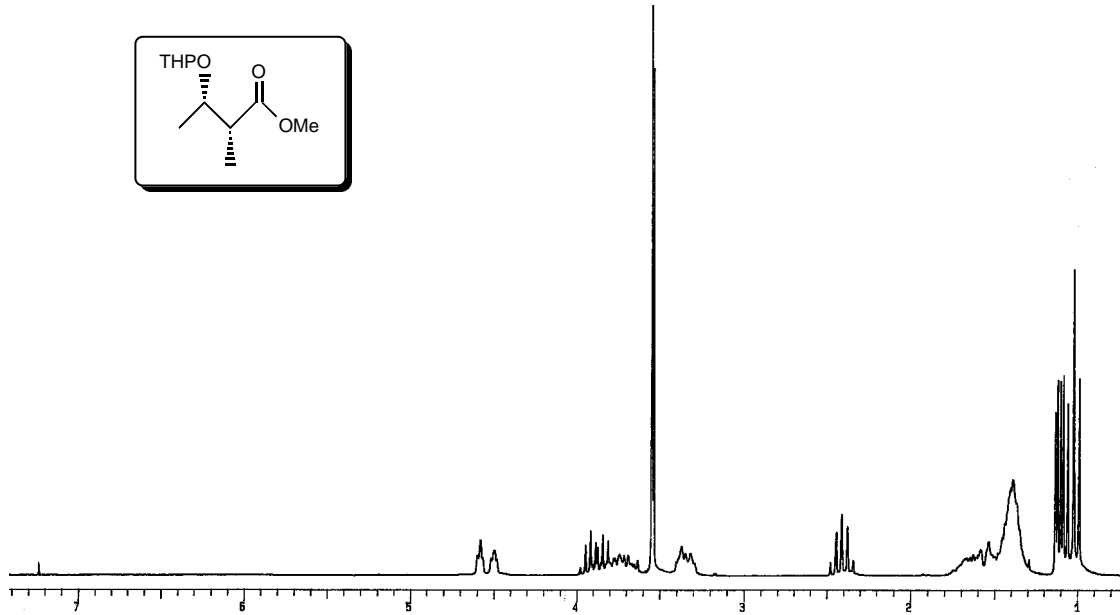
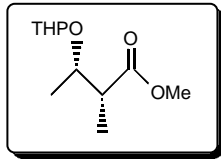


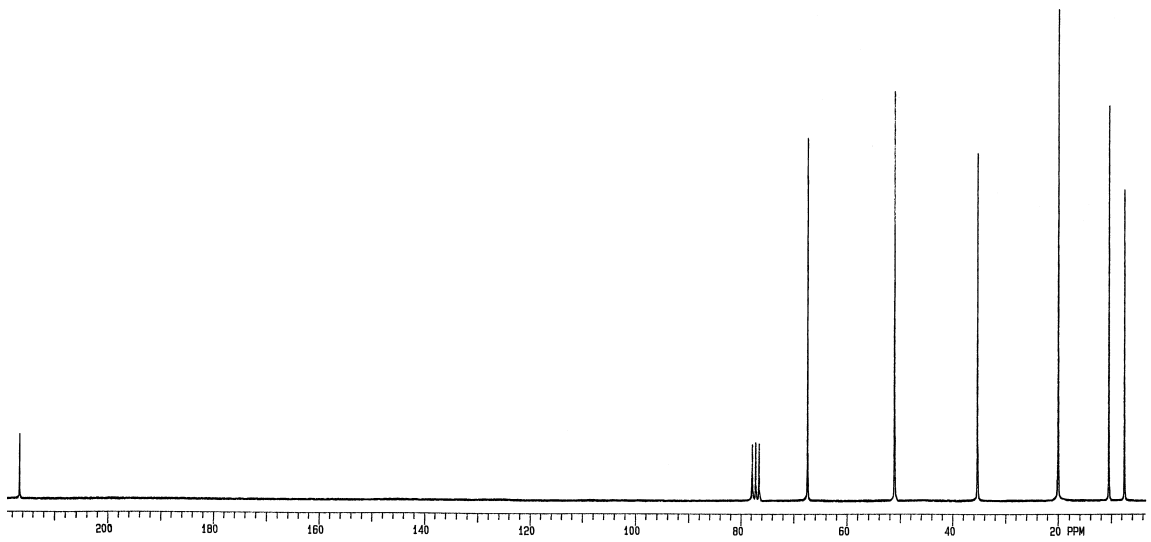
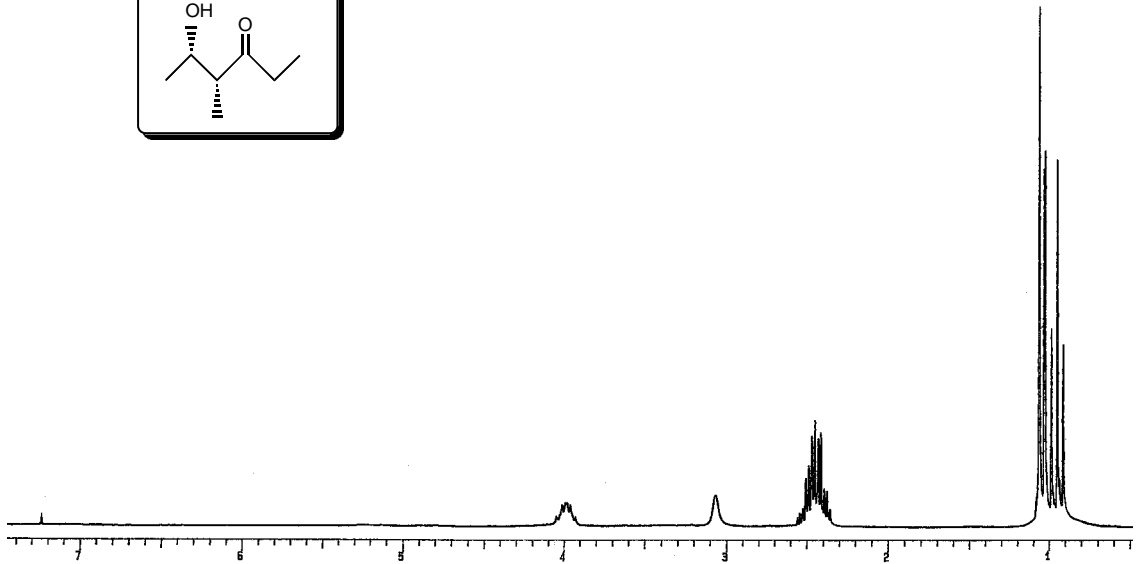
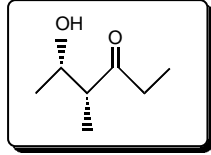


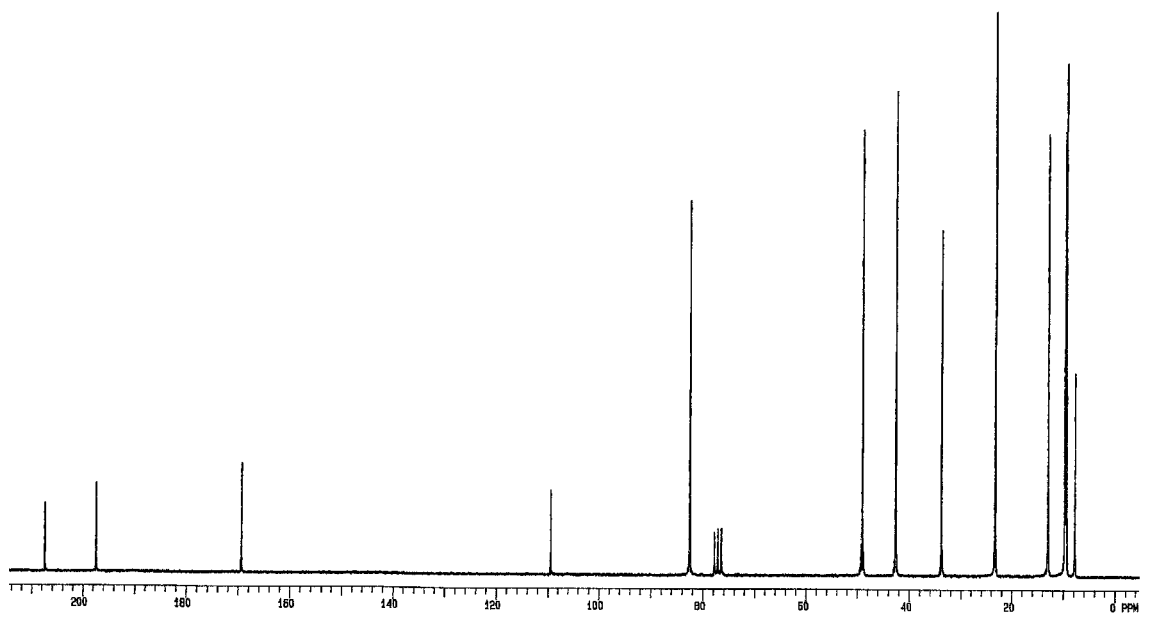
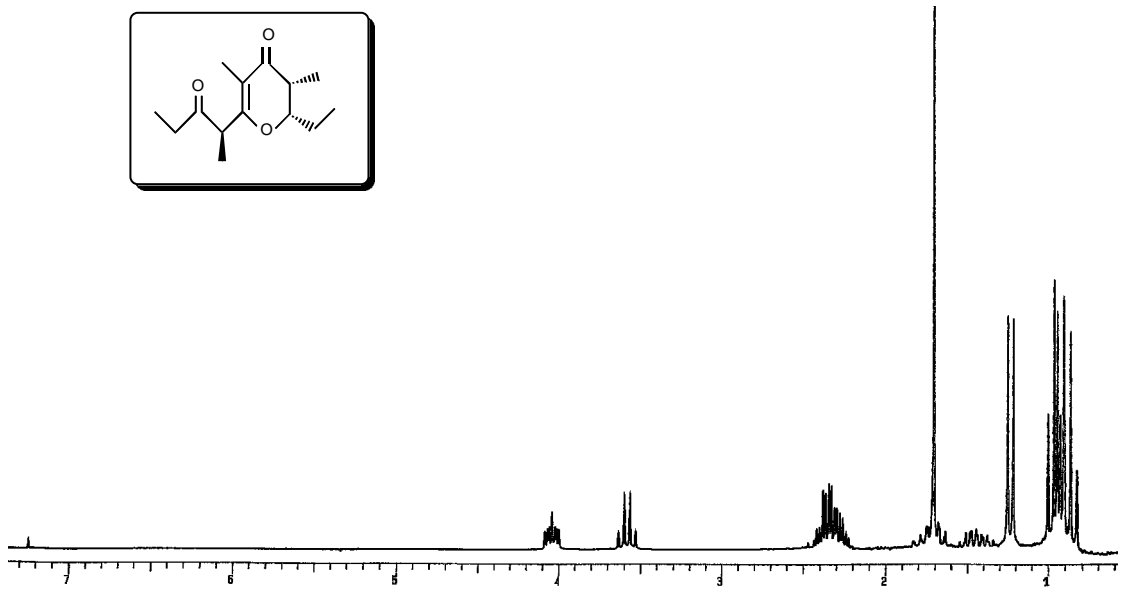
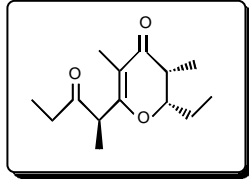












CONCLUSIONES

Como conclusiones de este trabajo, podemos señalar las siguientes:

1.- Se han descrito nuevas síntesis estereoselectivas para las siguientes feromonas:

Dominicalure-1. Dominicalure-2

Trunc-call-1

Sitofilato

Sitofilure

Estegobiol. Estegobinona

Serricorola. Serricorona

2.- Se ha desarrollado una nueva vía sintética para la obtención de ácidos (E)-2-metil-2-alkenoicos, estereoisoméricamente puros, por medio de una secuencia en tres etapas, con buenos rendimientos globales.

3.- Se ha desarrollado un procedimiento alternativo para obtener α -alquil- β -hidroxiésteres o derivados, con total pureza diastereomérica y muy elevado exceso enantiomérico. Dicho procedimiento está basado en la utilización de un compuesto quiral en cantidad catalítica y permite obtener cualquiera de los cuatro estereoisómeros posibles de una forma predecible.

4.- Se han aportado nuevos resultados y se han optimizado procesos de reducción de α -cetoésteres así como de alquilación asimétrica de β -hidroxiésteres quirales, en condiciones sencillas de laboratorio, facilitando su aplicación a gran escala.

5.- Se han sintetizado y caracterizado nuevos productos no descritos anteriormente: 3,5-dinitrobenzoato de (S)-1-metilbutilo, (S)-3-hidroxipentanoato de 1-etil propilo, ácido (S)-3-hidroxipentanoico, (2S,3R)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxipentanoato de 1-etilpropilo, (2S,3S)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilpentanoato de 1-etilpropilo, (2S,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxipentanoato de 1-etilpropilo, (R)-3-hidroxipentanoato de 1-etil propilo, (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxipentanoato de 1-etilpropilo, (2S,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxi-1-pentanol, (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidropiraniloxi-3-heptanol, (2R,3S)-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-2-metilbutanoato de metilo, (2R,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxi butanoato de metilo, (2S,3S)-2-metil-3-tetrahidropiraniloxi-1-butanol y (4S,5S)-4-metil-5-tetrahidropiraniloxi-3-hexanol.

1. Acree T.E. y Soderlund D.M. (eds.); "Semiochemistry: Flavors and Pheromones", Walter de Gruyter (1985).
2. Karlson P. y Lüschen M.; *Nature*, **1959**, 183, 55.
3. Butenandt A., Beckmann R., Stamm D. y Hecker E.; *Z Naturforsch*, **1959**, 14b, 283.
4. Hummel H.E. y Miller T.A. (eds.); "Techniques in Pheromone Research", Springer Verlag, New York (1984).
5. Prestwich G.D. y Blomquist G.J. (eds.); "Pheromone Biochemistry", Academic Press (1987).
6. Mayer M.S. y McLaughlin J.R.; "Handbook of insect pheromones and sex attractants", CRC Press, Florida (1991).
7. Hall F.R., Barry J.W. (eds.); "Biorational Pest Control Agents Formulation and Delivery", ACS Symposium Series 595 (1995).
8. Ridgway R.L., Inscoc M. y Am H. (eds.); "Insect pheromones and other behaviour-modifying chemicals", The British Crop Protection Council (1992).
9. Bellés X. (coord.); "Insecticidas biorracionales", C.S.I.C., Madrid (1988).
10. Ridgway R.L., Silverstein R.M. y Inscoc M.N. (eds.); "Behavior-modifying chemicals for insect management. Applications of pheromones and other attractants"; Marcel Dekker, Inc. New York (1990).
11. Burkholder W.E.; "Management of insect pests with semiochemicals", Plenum Publishing, New York, pp 29-40 (1981).
12. a) Mori K.; Synthesis of optically active pheromones, *Tetrahedron*, **1989**, 45 (11), 3233-3298. b) Mori K. en "The total Synthesis of Natural Products"; ApSimon J. (Ed.); John Wiley, New York; vol. 4 (1981); vol. 9 (1992). c) Mori K.; *Pure & Appl. Chem.*, **1994**, 66 (10-11), 1991-1998.
13. Ramos G.M. y Bellus D.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1991**, 30 (10), 1193-1215.
14. a) Morrison J.D.; "Asymmetric Synthesis", vol. 1-5, Academic Press (1983). b) Aitken R.A. y Kilényi S.N.; "Asymmetric Synthesis", Blackie Academic & Professional, (1992). c) Helmchen G., Hoffman R.W., Mulzer J. y Schaumann E. (eds.), "Stereoselective Synthesis"; vol. 1, Georg Thieme Verlag (1996).
15. Aspectos biológicos: a) Zahradnik J.; "Guía de los coleópteros de España y Europa", Ediciones Omega S.A. (1990). b) Harde K.W. y Severa F.; "Guía de campo de los coleópteros de Europa", Ediciones Omega S.A. (1984).
Estudio de las plagas y perjuicios: c) Cotton R.T.; "Silos y graneros", Oikos-tau S.A. (1979). d) Ramírez Genel M.; "Almacenamiento y conservación de granos y semillas", Compañía Editorial Continental S.A. (1966).

16. Williams H.J., Silverstein R.M., Burkholder W.E. y Khorraumshahi A.; *J. Chem. Ecol.*, **1981**, 7(4), 759-780.
17. a) Hodges R.J., Cork A. y Hall D.R., British Crop Protection Conference-Pest and Diseases, Brighton, pp. 255-259 (1984). b) Cork A., Hall D.R., Hodges R.J. y Pickett J.A.; *J. Chem. Ecol.*, **1991**, 17(4), 789-803.
18. Hodges R.J., Hall D.R., Golob P. y Meik J.; *Entomol. Exp. Appl.*, **1983**, 34, 266-272.
19. Dendy J., Dobie P., Saidi J.A., Smith J. y Uronu B.; *J. Stored Prod. Res.*, **1991**, 27(1), 69-74.
20. Liu L. y Lin G.; *J. Chem. Ecol.*, **1990**, 16, 1921-1925.
21. a) Rossi R., Carpita A. y Messeri T.; *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 603-616. b) Rossi R., Carpita A. y Cossi P.; *Synth. Commun.*, **1993**, 23(2), 143-152.
22. Morgan B., Oehlschlager A.C. y Stokes T.M.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57(11), 3231.
23. Pan Y., Jian J., Huang J., Wu Y. y Xu Z.; *Chemical Research in Chinese Universities*, **1994**, 10(1), 54-58.
24. Katzenellenbogen J.A. y Utawanit T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96(19), 6153-6157.
25. Miller J.A. y Zweifel G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103(20), 6217-19.
26. a) Wadsworth W.S.Jr.; *Org. React.*, **1977**, 25, pp 74-253. b) Wadsworth D., Schupp O., Sens E. y Ford J.; *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 680-3385. c) Wadsworth D. y Emmons W.D.; *Org. Synth.*, **1965**, 45, 44. d) Wittig G.; *Pure Appl. Chem.*, **1964**, 9, 245-254.
27. Crout D.H. y Rathbone D.L.; *Synthesis*, **1989**, 40-42.
28. a) Britelli D.R.; *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2514-20. b) Coutrot P. y Ghribi A.; *Synthesis*, **1986**, 9, 790-792.
29. a) Tanaka K., Yamagishi N., Tanikaga R. y Kaji A.; *Chem. Lett.*, **1977**, 471. b) Ono N., Tamura R., Nayami J.I. y Kaji I.; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 763. c) Rathke M.W., *Org. React.*, **1975**, 22, 423. d) Slougui N., Rousseau G. y Conia J.; *Synthesis*, **1982**, 58-59.
30. Vogel A.I.; "Textbook of Practical Organic Chemistry", Longman Scientific Technical, p. 802 (1989).
31. Campaigne E. y LeSuer W.M.; *Organic Syntheses, Coll.*, Vol. IV, pp 919-921, (1963).
32. Dalcanale E. y Montanari F.; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 567-569.
33. Yamamoto Y. y Asao N.; *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2207-2293.
34. a) Petrier C. y Luche J.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 910-912. b) Wilson S.R. y Guazzaroni M.E.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 54(13), 3087-3091. c) Petrier C. Einhorn J. y Luche J.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26(11), 1449-1452.
35. a) Lemieux R.U. y Rudloff E.; *Can. J. Chem.*, **1955**, 33, 1701. b) Overberger C.G. y Kaye H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89 (22), 5640-5644.

36. a) Para una revisión general: Thompson C. M. y Green D.L.; *Tetrahedron*, **1991**, 47 (25), 4223-4285. b) Bestmann, H.J., Attygalle A.B., Glasbrenner J., Riemer R., Vostrowsky O., Gomes M., Melikian G. y Morgan E.D.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 55-60. c) Pfeffer P.E. y Silbert L.S.; *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 451.
37. Douglas S.K., Juvik J.A., Pyun H. y Coates R.M.; *J. Chem. Ecol.*, **1993**, 19(1), 11-27.
38. a) Brand J.M., Duffiel R.M., Mc Connell, Blum J.G. y Fales H.M.; *Science*, **1973**, 179, 388-389. b) Lloyd H., Blum M., Suelling R y Evans S.; *J. Chem. Ecol.*, **1989**, 15(11), 2589-99.
39. a) Katsuki T. y Sharpless K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5974-5976. b) Rossiter B.E., Katsuki T. y Sharpless K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 464. c) Wang Z.M., Zhon W.S. y Lin G.Q.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 6221-6224.
40. a) Brown H.C., Jadhav P.K. y Mandal A.K.; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47 (26), 5074-79. b) Brown H. y Singaram B.; *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21 (8), 287-293.
41. a) Vigneron J.P. y Jacquet I.; *Tetrahedron*, **1976**, 32, 939-944. b) Brown E., Penformis A., Bayma J. y Touet J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2 (5), 339-342.
42. Seebach D., Beck A.K., Imwinkelried R., Roggo S. y Wonnacott A.; *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 954-974.
43. Masamune S., Kim B.M., Petersen J.S., Sato T. y Veenstra S.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 4549-51.
44. a) Nishiyama H., Sakaguchi H., Nakamura T., Morihata M., Kondo M. y Ito K.; *Organometallics*, **1989**, 8, 846. b) Brunner H. y Kürzinger A.; *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 346, 413.
45. a) Osborn J.A., Jardine F.H., Young J.F. y Wilkinson G.; *J. Chem. Soc.*, **1966**, 1711. b) Korpium O., Lewis R.A., Chickos J. y Mislow K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4842.
46. a) Osawa T. y Harada T.; *Chem. Lett.*, **1982**, 315-316. b) Izumi Y.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 871. c) Akabori S., Sakurai S., Izumi Y. y Fujii Y.; *Nature*, **1956**, 178, 323.
47. a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto y M. Nishizawa; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6709-16. b) Noyori R., Tomino I., Yamada M. y Nishizawa M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6717-6725. c) Suzuki M., Koyano H., Morita Y. y Noyori R.; *Synlett*, **1989**, 22. d) Suzuki M. y Noyori R.; *Science*, **1993**, 259, 44. e) Noyori R.; *Tetrahedron*, **1994**, 50 (15), 4259-92.
48. a) Yamaguchi S. y Mosher H.S.; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1870. b) Terashima S., Tanno N. y Koga K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1026.
49. Brown H.C., Cho B.T. y Park W.S.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1231.

50. a) Itsuno S., Ito A., Hirao A. y Nakahama S.; *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 555. b) Corey E.J. y Raman K.B.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 611-614. c) Corey E.J., Bakshi R.K. y Shibata S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 551.
51. a) Santianello E., Ferraboschi P. Grisenti P. y Manzocchi A.; *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1071-1140. b) Jacobsen E.N. y Finney N.S.; *Chemistry & Biology*, **1994**, 1 (2), 85-90.
52. a) Faube A. y Veschambre H.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5037. b) Chenault H.K., Kim M.J., Akiyama A., Miyazawa T., Simon E.S. y Whitesides G.M.; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2608.
53. a) Pummerer R., Prell E. y Rieche A.; *Ber.*, **1926**, 59B, 2159. b) Rieche A., Jungholt K. y Fruhwald E.; *Ber.*, **1931**, 64B, 578.
54. Feringa B. y Wynberg H.; *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 50, 4447-4450.
55. Kazlauskas R. J.; *Org. Synth.*, **1990**, 70, 60-67.
56. Truesdale L.K.; *Organic Syntheses, Coll.*, Vol. VIII, 46-50, (1993).
57. a) Jacques J. y Fouquey C.; *Org. Synth.*, **1989**, 67, 1. b) Nelson T.D. y Meyers A.I.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2655-58. c) Toda F., y Tanaka K.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5748-51.
58. a) Armstrong D.W. y Jin H.L.; *J. Chromatogr.*, **1990**, 502, 154-159. b) Schreier P., Bernreuther A. y Huffer M.; "Analysis of Chiral Organic Molecules", pp132-233, Walter de Gruyter (1995). c) Schurig V. en "Stereoselective Synthesis", Helmchen G., Hoffman R.W., Mulzer J. y Schaumann E. (eds.), vol. 1, pp 168-192, Georg Thieme Verlag (1996).
59. Baird W.C., Franzus B. y Surrige J.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89(2), 410-14.
60. Perin D.D. y Amarego W.L.; "Purification of laboratory chemicals", Pergamon Press (1993).
61. a) Faustini D.L., Giese W.L., Phillips J.K. y Burkholder W.E.; *J. Chem. Ecol.*, **1982**, 8, 679. b) Phillips J.K., Miller S., Andersen J., Fales H., y Burkholder W.E.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28(49), 6145-6146. c) Phillips J.K., Chong J.M., Andersen J. y Burkholder W.E.; *Entomol. Exp. Appl.*, **1989**, 51, 149-153.
62. Chong J.M.; *Tetrahedron*, **1989**, 45(3), 623-628.
63. a) Schmuff N.R., Phillips J.K., Burkholder W.E. y Fales H.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25(15), 1533-4. b) Phillips J.K. y Burkholder W.E.; *J. Econ. Entomol.*, **1981**, 74, 539. c) Walgenbach C.A., Phillips J.K., D.L. Faustini y Burkholder W.E.; *J. Chem. Ecol.*, **1983**, 9, 831.
64. Walgenbach C.A., Phillips J.K., Burkholder W.E., King G.G., Slessor K.N. y Mori K.; *J. Chem. Ecol.*, **1987**, 13(12), 2159-69.
65. a) Mori K. y Ebata T.; *Tetrahedron*, **1986**, 42 (16), 4421-4426. b) Hasegawa J., Hamaguchi S., Ogura M. y Watanabe K.; *J. Ferment. Technol.*, **1981**, 59, 257.
66. a) Mori K. y Itsukura M.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 1263-65. b) Mori K., Mori H. y Sugai T.; *Tetrahedron*, **1985**, 41, 919.

67. Sugai T., Sakuma D., Kobayashi N. y Ohta H.; *Tetrahedron*, **1991**, 47(35), 7237-7244.
68. Chu K., Zhen W., Zhu X. y Rosenblum M.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33(9), 1173-1176.
69. Gu J., Li Z. y Lin G.; *Tetrahedron*, **1993**, 49(26), 5805-5816.
70. a) Di Battista J.P. y Webster F.X.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **1996**, 4(3), 423-428. b) Evans D.A.; *Ald. Acta*, **1982**, 15, 1. c) Evans D.A., Dow R.L., Shih T.L., Takas J.M. y Zahler R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5290.
71. a) Heathcock C.H.; *Science*, **1981**, 214, 395. b) Heathcock C.H. en "Asymmetric Synthesis", Morrison J.D., vol. 3, cap. 2, Academic Press, N.Y. (1984).
72. a) Oppolzer W.; *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1969. b) Oppolzer W.; *Pure Appl. Chem.*, **1990**, 62, 1241.
73. Ito Y., Sawamura M. y Hayashi T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6405.
74. a) Taber D.F., Amedio J.C. y Patel Y.K.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3618-3619. b) Bader A.R., Cummings L.O. y Vogel H.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 4195-4197.
75. a) Noyori R., Ohkuma T. y Kitamura M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5856-58. b) Kitamura M., Ohkuma T., Ionue S., Sayo N., Kumobayashi H., Akutagawa S., Ohta T., Takaya H. y Noyori R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 629-31. c) Kitamura M., Ohkuma T. y Noyori R.; *Tetrahedron Asymmetry*, **1990**, 1, (1), 1-4. d) Noyori R. y Takaya H.; *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 345-350. e) Kitamura M., Tokunaga M., Ohkuma T. y Noyori R.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32 (33), 4163-66. f) Kitamura M., Tokunaga M., Ohkuma T. y Noyori R.; *Org. Synth.*, **1993**, 71, 1-13. g) Noyori R.; *Tetrahedron*, **1994**, 50 (15), 4259-92.
76. Vondenhof M. y Mattay J.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31 (7), 985-8.
77. Cai D., Payack J.F., Bender D.R. y Hughes D.L.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7180-1.
78. Takaya H., Akutagawa S. y Noyori R.; *Organic Syntheses, Coll.*, Vol. VIII, 57-63, (1993).
79. a) Burk M.J., Feaster J.E. y Harlow R.L.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2(7), 569. b) Zimmermann J. y Seebach D.; *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 1104.
80. a) Fráter G.; *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62, 2827. b) Fráter G.; *ibid.*, 62, 2829. c) Seebach D. y Wasmuth D.; *ibid.*, **1980**, 63, 197. d) Fráter G., Müller U. y Günther W.; *Tetrahedron*, **1984**, 40(8), 1269-1277. b) Seebach D., Aebi J.D. y Wasmuth D.; *Org. Synth.*, **1985**, 63, 109.
81. Heathcock C.H., Pirung M.C. y Sohn J.E.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44 (24), 4294-98.
82. a) Seebach D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1624. b) Galiano-Roth A.S., Kim Y.-J., Gilchrist J.H., Harrison A.T., Fuller D.J. y Collum D.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5053. c) Bunn B.J. y Simpkins N.S.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58(3), 533-534. d) Myers A.G., Yang B.H., Chen H. y Gleason J.L.;

- J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9361-9362. e) Rück K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34(4), 433-435.
83. a) Laube T., Dunitz J.D. y Seebach D.; *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 1373-1381. b) Berkowitz D.B. y Smith M.K.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1233-1238.
84. a) Mitsunobu O.; *Synthesis*, **1981**, 1, 1-28. b) Crich D., Dyker H. y Harris R.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 257-259.
85. Mori K. y Watanabe H.; *Tetrahedron*, **1985**, 41 (16), 3423-28.
86. Enders D. y Lohray B.B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27(4), 581-583.
87. Corey E.J., Imwinkelried R., Pikul S. y Xiang Y.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5493-5495.
88. Eid C.N. y Konopelski J.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32 (4), 461-4.
89. Fujisawa T., Mobele B. y Shimizu M.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33 (38), 5567-70.
90. a) Kocienski P.J.; "Protecting Groups", Thieme MPInc., New York (1994). b) Greene T.W.; "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. (1981). c) Van Boom J. y Herschied J.; *Synthesis*, **1973**, 169-170. d) Miyashita N., Yoshikoshi A. y Grieco P.; *J. Org. Chem.*, **1977**, 42(23), 3772-74.
91. Keck G.E. y Murry J.A.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56(23), 6606-6611.
92. a) Anelli P.L., Biffi C., Montanari F. y Quici S.; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52(12), 2559-2562. b) Anelli P.L., Banfi S., Montanari F. y Quici S.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54(12), 2970-2972. c) Anelli P.L., Montanari F. y Quici S.; *Organic Syntheses, Coll.*, Vol. VIII, 367-371, (1993).
93. a) Kuwahara Y., Fukami H., Ishii S., Matsumura F. y Burkholder W.E.; *J. Chem. Ecol.*, **1975**, 1, 413. b) Kuwahara Y., Fukami H., Howard R., Ishii S., Matsumura F. y Burkholder W.E.; *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1769.
94. a) Hoffman R.W. y Ladner W.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4653. b) Mori K., Ebata T. y Sakakibara M.; *Tetrahedron*, **1981**, 37, 709. c) Hoffman R.W., Ladner W., Steinbach K., Massa W., Schmidt R. y Snatzke G.; *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 2786.
95. Kodama H., Mochizuki K., Kohno M., Ohnishi A. y Kuwahara Y.; *J. Chem. Ecol.*, **1987**, 13(8), 1859-1869.
96. Kodama H., Ono M., Kohno M. y Ohnishi A.; *J. Chem. Ecol.*, **1987**, 13(8), 1871-1879.
97. Mori K. y Ebata T.; *Tetrahedron*, **1986**, 42(17), 4685-4689.
98. Ebata T. y Mori K.; *Agric. Biol. Chem.*, **1990**, 54(2), 527-530.
99. White P.R. y Birch M.C.; *J. Chem. Ecol.*, **1987**, 13, 1695-1706.
100. a) Chuman T., Mochizuki K., Kato K., Ono M. y Okubo A.; *Agric. Biol. Chem.*, **1983**, 47, 1413. b) Chuman T., Kohno M., Kato K. y Noguchi M.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 25, 2361. c) Chuman T., Mochizuki K., Mori M., Kohno M., Kato K. y Noguchi M.; *J. Chem. Ecol.*, **1985**, 11, 417.

101. Ebata T. y Mori K.; *Agric. Biol. Chem.*, **1987**, 51(11), 2925-2928.
102. Imai T., Kodama H., Chuman T. y Kohno M.; *J. Chem. Ecol.*, **1990**, 16(4), 1237-1247.
103. a) Mori K. y Ebata T.; *Tetrahedron*, **1986**, 42(16), 4413-4420. b) Mori K. y Watanabe H.; *Tetrahedron*, **1984**, 40, 299.
104. Matteson D. y Man H.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6545-6547.
105. Oppolzer W. y Rodriguez I.; *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 1275-1281.
106. a) Omura K. y Swern D.; *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1651. b) Mancuso A.J., Huang S.-L. y Swern D.; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2480.
107. Drewer S., Malissar D., Roos G.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3(4), 515-516.
108. Oppolzer W. y Rodriguez I.; *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 1282-1291.

