



Universidad de la República - Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica
Laboratorio de Ecología Química



TESIS DE MAESTRÍA

"Aproximación a la síntesis de componentes de feromonas sexuales de lepidópteros"

Q.F. Paola Liberati



Directores de tesis:

Dr. Andrés González

Dr. David Gonzalez

Agosto 2013

TESIS DE MAESTRÍA

"Aproximación a la síntesis de componentes de feromonas sexuales de lepidópteros"

Q.F. PAOLA LIBERATI

Directores de tesis:

Dr. Andrés González – Dr. David Gonzalez

Laboratorio de Ecología Química - Departamento de Química Orgánica

Facultad de Química- Universidad de la República

Agosto 2013

AGRADECIMIENTOS

- A mis padres por su apoyo incondicional y permanente.
- A mis directores de tesis Andrés y David.
- Al tribunal designado para la defensa de esta tesis: Daniela Gamenara, Iris Scatoni y Viviana Huguaburu.
- A Daniela Gamenara por revisar y corregir el informe intermedio de esta tesis.
- A mis compañeros del Laboratorio de Ecología Química y de Farmacognosia, con quienes compartí mucho más que una mesada de laboratorio.
- A mis compañeros de los laboratorios de Química Farmacéutica y Química Orgánica por auxiliarme con reactivos, disolventes anhidros y mucho más.
- A Paulo Zarbin y los integrantes del Laboratorio de Semioquímicos de la Universidad Federal de Paraná, por el apoyo brindado durante mi pasantía en Curitiba.
- A María Victoria Calvo e Iris B. Scatoni, del Dpto. de Protección Vegetal de la Facultad de Agronomía, por realizar los ensayos de campo de algunos compuestos sintetizados en este trabajo de tesis.
- A Horacio Pezaroglo por realizar los innumerables espectros de RMN.
- A PEDECIBA – Química.
- Al Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA).

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes.	2
1.2 Generalidades	2
1.3 Feromonas sexuales de lepidópteros	3
1.4 Aislamiento e identificación de feromonas sexuales	8
1.4.1 Extracción de la feromona	9
1.4.2 Análisis del extracto	10
1.4.3 Elucidación estructural de los componentes activos	12
1.5 Las feromonas sexuales en el manejo integrado de plagas	13
1.6 Síntesis de feromonas sexuales de lepidópteros	18
1.6.1 Síntesis de compuestos olefínicos alifáticos	19
1.6.2 Formación de dienos conjugados	26

2. FEROMONA SEXUAL DE *Bonagota salubricola*

2.1 Introducción	30
2.2 Objetivos específicos	32
2.3 Resultados y discusión	33
2.3.1 Síntesis de acetato de (E,Z)-3,5-dodecadienilo	33
2.3.2 Síntesis de acetato de (Z)-9-hexadecenilo	48
2.4 Conclusiones	49

3. FEROMONA SEXUAL DE *Cryptoblabes gnidiella*

3.1 Introducción	53
3.2 Objetivos específicos	54
3.3 Resultados y discusión	54
3.3.1 Síntesis de (Z)-11-hexadecenal	54
3.3.2 Pruebas de campo	59
3.4 Conclusiones	60

4. FEROMONA SEXUAL DE <i>Crocidosema (=Epinotia) aporema</i>	
4.1 Introducción	63
4.2 Objetivos específicos	65
4.3 Resultados y discusión	66
4.3.1 Síntesis de (Z,Z)-7,9-dodecadienol y su acetato	66
4.4 Conclusiones	75
 5. PARTE EXPERIMENTAL	
5.1 Generalidades	78
5.2 Síntesis de acetato de (E,Z)-3,5-dodecadienilo	78
5.3 Síntesis de acetato de (Z)-9-hexadecenilo	81
5.4 Síntesis de (Z)-11-hexadecenal	82
5.5 Síntesis parcial de (Z,Z)-7,9-dodecadienol	84
 6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	91
 7. BIBLIOGRAFÍA	95

RESUMEN

Las feromonas son compuestos químicos emitidos por un organismo y que ejercen una respuesta de comportamiento o fisiológica sobre otro organismo de la misma especie. Dentro de este grupo, las feromonas sexuales son aquellas que permiten el encuentro de los sexos para favorecer la cópula. Los insectos, especialmente los del orden Lepidoptera (mariposas y polillas), son el grupo de seres vivos en los cuales estos mediadores químicos han sido más estudiados. Los lepidópteros son un orden muy numeroso y presentan gran cantidad de especies consideradas plagas agrícolas. El uso de feromonas sexuales tiene un rol muy importante dentro del manejo integrado de plagas y representa una alternativa de control amigable con el ser humano y el medio ambiente. Se utilizan tanto en metodologías de monitoreo como de control.

En esta tesis se presenta la ruta de síntesis de cuatro componentes mayoritarios de las feromonas sexuales de *Bonagota salubricola*, *Cryptoblabes gnidiella* y *Crociosema aporema*, plagas regionales de manzanos, vid y soja respectivamente, con la finalidad de utilizarlos en el monitoreo de las mismas en cultivos de nuestro país.

Los compuestos objetivo de este trabajo presentan una función oxigenada terminal (alcohol primario, acetato o aldehído), largo de cadena entre 12 y 16 carbonos y una o dos insaturaciones. Los pasos claves de las rutas son la introducción de los grupos funcionales terminales y la obtención de los dobles enlaces con la estereoquímica definida, ya que la relación *Z/E* es muy importante en la actividad biológica de estos compuestos. Las estrategias de síntesis incluyen la utilización de 1,*n*-dioles como material de partida y la reducción selectiva de alquinos o reacciones de Wittig para la formación de los dobles enlaces.

ABREVIATURAS:

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
Ac ₂ O	anhídrido acético
AcCl	cloruro de acetilo
AcOH	ácido acético
Ald	aldehído
c	cuarteto
cat	catalizador
cc	concentrado
d	doblete
DCM	diclorometano
DDT	diclorodifeniltricloroetano
DHP	3,4-dihidropirano
DIEA/MGAP	Dirección de estadísticas agropecuarias/Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca.
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
<i>E</i>	estereoisómero en el que los sustituyentes están de lados opuestos del plano que pasa a través de un doble enlace.
EAD	electroantenograma.
eq	equivalentes
Et ₂ O	dietiléter o éter etílico
EtOH	etanol
FID	detector de ionización de llama
g	gramo
GC	cromatógrafo / cromatografía de gases
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia
hs	horas
IGF	interconversión de grupo funcional
INIA	Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
M	molar
m	múltiple

MeOH	metanol
mg	miligramo
MIP	manejo integrado de plagas
mL	mililitro
mm	milímetro
mmol	milimol
mol	mol
mol%	moles por ciento
MS	espectrómetro de masas.
mV	milivoltios
N	normal
ng	nanogramos
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
OAc	acetato
PCC	piridinclorocromato
Ph ₃ P	trifenilfosfina
ppm	partes por millón
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	piridina
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
SPME	microextracción en fase sólida
TA	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMSCl	cloruro de <i>t</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butil litio
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -butóxido de potasio
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
Ti(OPr ^{<i>i</i>}) ₄	isopropóxido de Titanio
TLC	cromatografía en capa fina
TMS	tetrametilsilano
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
UV	ultravioleta
W-up	“work-up”
Z	estereoisómero en el que los sustituyentes están del mismo lado del plano que pasa a través de un doble enlace.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

En nuestro país se han utilizado las feromonas sexuales primero para el monitoreo de plagas de frutales y luego como técnica de control propiamente dicha, particularmente para especies de amplia distribución mundial, para las que la feromona está identificada, sintetizada y disponible comercialmente (*Cydia pomonella* y *Grapholita molesta*). Por tanto se han importando tecnologías generadas en otros países.¹

La reducción en el uso de insecticidas en montes de frutales por la utilización de métodos más selectivos para controlar plagas primarias, ha traído aparejada una mayor incidencia de tortricidos nativos como por ejemplo las lagartitas de los frutales *Bonagota salubricola* y *Argyrotaenia sphaleropa*.¹ Generalmente las feromonas de estas especies locales no tienen interés comercial, y por lo tanto la identificación o la síntesis de las mismas para utilizarlas en estos sistemas alternativos es un desafío interesante.

Por tanto, este trabajo de tesis plantea la síntesis local de los componentes mayoritarios de las feromonas sexuales de tres plagas regionales: *Bonagota salubricola*, *Cryptoblabes gnidiella* y *Crociosema aporema*, plagas de manzanos, vid y soja respectivamente, con la finalidad de utilizarlos en el monitoreo de las mismas en cultivos de nuestro país.

1.2 Generalidades

La comunicación química en la naturaleza es muy importante. Todos los organismos producen señales químicas y responden de una manera u otra a ellas. La ecología química es la disciplina que estudia estas interacciones, y que en las últimas décadas ha tenido un gran progreso fundamentalmente por el avance tecnológico en el área de la química analítica.²

Los mediadores involucrados en esta comunicación química se denominan semioquímicos (del griego semio = señal). Los semioquímicos se dividen en dos grandes grupos: feromonas y aleloquímicos.³

Las feromonas son compuestos químicos emitidos por un organismo y que ejercen una respuesta de comportamiento o fisiológica sobre otro organismo

de la misma especie. Presentan una gran variedad de funciones relacionadas con el encuentro sexual, la agregación de individuos, la percepción del peligro, o la ubicación de alimento, entre otras.³

Los aleloquímicos son compuestos químicos que median la comunicación entre individuos de especies diferentes y se dividen en kairomonas, alomonas y sinomonas. Las primeras son los compuestos que benefician al organismo receptor como por ejemplo las sustancias que facilitan a un depredador o herbívoro el encuentro de su presa o planta hospedera. Las alomonas en cambio benefician al organismo emisor, e incluyen las sustancias defensivas o repelentes. Cuando se favorecen tanto el organismo emisor como el receptor, como es el caso de aromas que median la polinización, hablamos de sinomonas.³

Los insectos son el grupo de seres vivos en los que más se ha estudiado la comunicación química. Perciben una gran variedad de compuestos que actúan como mensajeros químicos e influyen en diversos aspectos de su relacionamiento con el medio. Las feromonas sexuales han sido de las más estudiadas, especialmente en el orden Lepidoptera (mariposas y polillas). La relevancia de este orden radica principalmente en que constituye el segundo grupo más diverso de insectos, y que está conformado por una gran cantidad de especies que son plagas agrícolas con una notoria incidencia económica.⁴ De hecho, la primer feromona sexual identificada a finales de los años 50 fue el (E,Z)-(10,12)-hexadecadien-1-ol, comúnmente conocido como bombykol, secretada por la hembra de la mariposa del gusano de seda, *Bombyx mori* (Lepidoptera: Bombycidae).⁵

1.3 Feromonas sexuales de lepidópteros

Las feromonas sexuales en este grupo permiten el encuentro de los sexos para favorecer la cópula. En la mayoría de los casos son emitidas por la hembra en cantidades muy bajas, generalmente a partir de pequeñas glándulas que se ubican en el extremo del abdomen. Las moléculas difunden en el aire, y son percibidas por los machos a través de pelos sensoriales que se encuentran en

las antenas, incluso a grandes distancias. Generalmente son compuestos alifáticos volátiles, de bajo peso molecular y estructura diversa, en su mayoría con dobles enlaces en distintas posiciones y conformación, características que contribuyen a una gran diversidad estructural por la posibilidad de regio y estereoisómeros.⁶

Las feromonas sexuales no suelen estar formadas por un único compuesto, sino por mezclas de componentes en proporciones precisas, lo cual está regulado por la ruta biosintética; es decir, por la combinación de varios sistemas enzimáticos.⁷ La capacidad atractiva de la feromona depende mucho de esta relación de componentes, y pequeñas variaciones en la misma puede alterar significativamente la respuesta comportamental del macho. Es común que la feromona sexual de dos especies cercanas sea cualitativamente igual, pero difiera solo en las cantidades relativas de los compuestos. También puede variar la hora de emisión de la feromona, lo cual depende de los hábitos de la especie. Por lo tanto, la combinación de estos factores químicos y comportamentales contribuye a la especificidad de la feromona, evitándose así el apareamiento entre individuos de especies diferentes.⁸

Dependiendo del tipo de estructura química, encontramos dentro de las feromonas sexuales de lepidópteros dos clases principales, referidas como feromonas del tipo I y del tipo II.⁴

Las feromonas sexuales de tipo I representan cerca del 75% de las feromonas conocidas de los lepidópteros.⁴ Son compuestos generalmente oxigenados, principalmente alcoholes primarios, aldehídos y acetatos, de largo de cadena entre 10 y 18 carbonos (Figura 1). Debido a su origen biosintético derivado de la vía general de los ácidos grasos, domina el número par de carbonos. Presentan entre 0 a 3 insaturaciones, predominantemente en las posiciones impares. Generalmente son más comunes los dobles enlaces con configuración *Z* que *E*.

En el campo de las feromonas de lepidópteros se utiliza una nomenclatura abreviada donde se indica la configuración y posición de los dobles enlaces, el largo de cadena y el grupo funcional oxigenado, sea este

alcohol (OH), aldehído (Ald) o acetato (OAc). Según esta nomenclatura, el compuesto acetato de (*E,Z*)-3,5-dodecadienilo se abrevia como E3,Z5-12:OAc.

En numerosos componentes de feromonas sexuales de lepidópteros se puede relacionar el largo de cadena y posición de las insaturaciones con los procesos biosintéticos que los originan. Por ejemplo, compuestos monoinsaturados que incluyen cadenas 7-dodecenilo (Δ 7-12), 9-tetradecenilo (Δ 9-14), y 11-hexadecenilo (Δ 11-16), incluyen el doble enlace en la posición ω_5 , y son derivados de cadenas Δ 11-16 acilo. Este monoenil intermediario es producido por la Δ 11 desaturación del ácido palmítico (16 carbonos), y posterior acortamiento de cadena por beta oxidación a compuestos de 14, 12 y 10 carbonos. Lo mismo ocurre para los compuestos que incluyen cadenas 5-dodecenilo (Δ 5-12), 7-hexadecenilo (Δ 7-14) y 9-hexadecenilo (Δ 9-16) con un doble enlace en posición ω_7 , los que son originados vía Δ 9 desaturación del ácido palmítico o Δ 11 desaturación del ácido esteárico (18 carbonos).⁴

Se han identificado asimismo compuestos polinsaturados (dienos o trienos) con un número par de carbonos, como 1,3 o 1,7-dodecadienilos, 1,3-decadienilo, 1,3; 1,4; 1,5 y 1,6-tetradecadienilos y –hexadecadienilos, así como 1,3; 1,4; 1,11; y 1,12-octadecadienilos. Algunos polienos presentan asimismo dobles enlaces en las posiciones 4 y 6, es decir en la posición ω_8 y ω_{10} . Finalmente, se han descrito feromonas con polienos en otras posiciones como 3,5-dodecadienilos, 3,7 y 3,5-tetradecadienilos. Estas variaciones estructurales, que no se presentan en los compuestos monoinsaturados, evidencian que estos insectos poseen múltiples desaturasas.⁴

Dentro del grupo de las feromonas del tipo I se incluyen algunas estructuras singulares, pero que presentan cierta analogía estructural. Por ejemplo, ésteres distintos de acetatos como nitratos o isobutiratos, y compuestos con triple enlace, generalmente en posición 11.

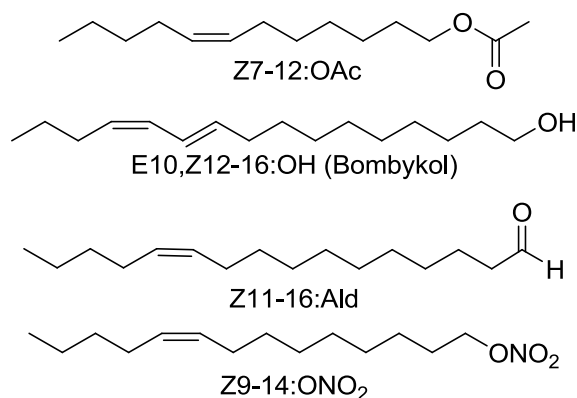


Figura 1. Ejemplos de feromonas sexuales de lepidópteros del tipo I.

Las feromonas sexuales del tipo II representan aproximadamente el 15% de las feromonas sexuales femeninas conocidas en lepidópteros. Incluyen hidrocarburos polinsaturados y sus derivados epoxidados, de largo de cadena entre 17 y 23 carbonos (Figura 2).⁴

Si bien predominan los compuestos con número impar de carbonos, también existen componentes con 18 y 20 carbonos. La mayoría son dienos y trienos, y su origen biosintético deriva del ácido linoleico o linolénico (18 carbonos) respectivamente, y de sus derivados monoepoxidados. Por tanto, la configuración de los dobles enlaces predominante es la *cis*, y la posición del anillo *cis*-epoxi, está fijo en las posiciones 3, 6 y 9.

Las epoxi feromonas se han identificado en especies de unas pocas familias, las más evolucionadas del grupo (Geometridae, Arctiidae), lo que sugiere también que la evolución de las rutas biosintéticas de feromonas en lepidópteros ha generado diversidad dentro del propio grupo. Además de las desaturasas mencionadas para los compuestos del tipo I, se incluyen en este grupo otras enzimas como las epoxidasas.⁷ Estas feromonas contienen centros quirales, y la configuración de los mismos es de suma importancia para su actividad biológica.

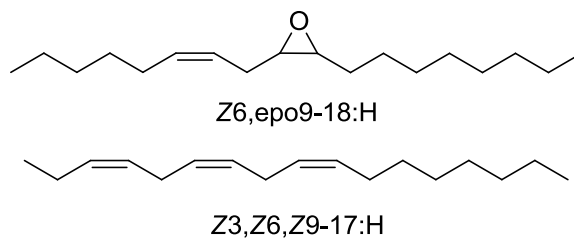


Figura 2. Ejemplos de feromonas sexuales del tipo II.

Existe además un conjunto de feromonas de lepidópteros que no son clasificadas dentro de los grupos anteriores (misceláneas),⁴ y que presentan estructuras químicas diversas (Figura 3). Un ejemplo de ellas son los alcoholes secundarios con largo de cadena de 7 o 9 carbonos, en donde el grupo funcional hidroxilo generalmente está ubicado en posición 2, presentando una o dos insaturaciones. También encontramos ésteres de 8 o 10 carbonos de ácidos saturados, cetonas insaturadas de largo de cadena entre 19 y 21 carbonos, e hidrocarburos ramificados.

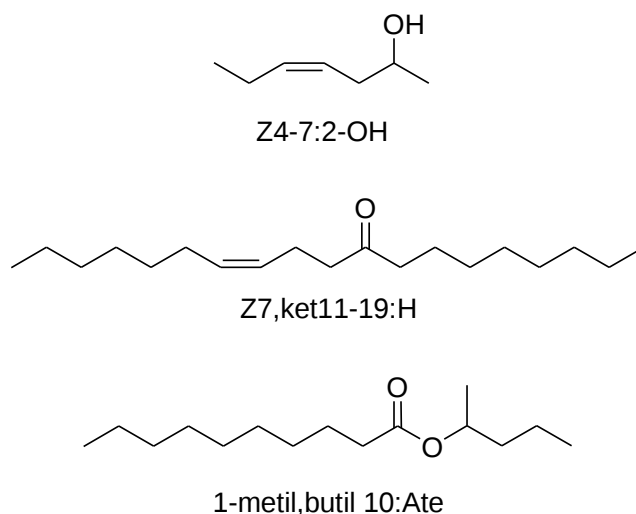


Figura 3. Ejemplos de feromonas sexuales misceláneas.

Mientras que las hembras de lepidópteros producen feromonas para la atracción de machos a distancia, los machos de algunas especies producen feromonas sexuales que generalmente participan en el cortejo a poca distancia, estimulando a las hembras a aceptar la cópula. Estas feromonas se liberan desde órganos especializados localizados en el abdomen, tórax, patas o alas.⁴

Las estructuras químicas de las feromonas de machos difieren de las encontradas comúnmente en las hembras, e incluyen, por ejemplo, derivados de benzaldehído, alcoholes benzílicos, 2-fenil-etanol, acetales bicíclicos, dihidropiranos, pirrolizidinas, entre otras (Figura 4).⁴

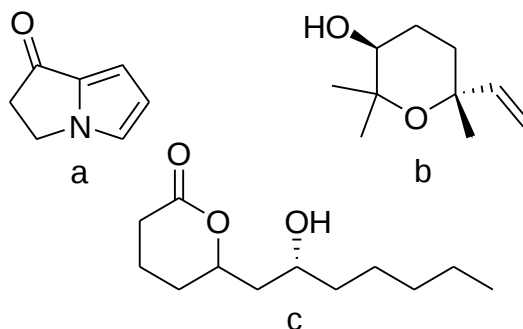


Figura 4. Ejemplos de feromonas sexuales masculinas: a) pirrolizidinas presentes en la familia *Arctiidae*, b) tetrahidropirano presente en la familia *Pyralidae* c) δ -lactona presente en la familia *Danaidae*

1.4 Aislamiento e identificación de feromonas sexuales

El proceso de caracterización química y biológica de feromonas sexuales en lepidópteros incluye los siguientes pasos:⁹

- a) Establecer una colonia en el laboratorio para proveer suficiente cantidad de adultos para la recolección de glándulas y ensayos biológicos.
- b) Observación del comportamiento sexual del insecto, por ejemplo cuál sexo emite la feromona, a qué hora, cómo es la respuesta del otro sexo.
- c) Colecta y extracción de la feromona.
- d) Comparación del comportamiento de los adultos frente al extracto y a los insectos vivos.
- e) Análisis químico del extracto (GC y fraccionamiento)
- f) Selección de la o las fracciones activas.
- g) Identificación de los compuestos mayoritarios de la fracción activa y elucidación estructural (MS y RMN si los niveles de concentración así lo permiten).

- h) Síntesis de los compuestos identificados.
- i) Comparación del comportamiento de los adultos frente al compuesto sintético y a las fracciones activas del extracto (en laboratorio y campo).
- j) Síntesis de enantiómeros en caso que los compuestos posean centros quirales (análisis de la mezcla racémica y de los compuestos ópticamente puros).
- k) Pruebas de campo con formulaciones de compuestos sintéticos en proporciones similares a la feromona natural.

Estos pasos ilustran la interdisciplinariedad de la investigación en feromonas de insectos. Entre ellos, los pasos de análisis estructural y síntesis representan el aspecto químico de este trabajo, y se detallan a continuación.

1.4.1 Extracción de la feromona.

Las glándulas productoras de las feromonas sexuales se encuentran por lo general como invaginaciones de las membranas intersegmentales entre los segmentos abdominales 8 y 9. Luego de estudiar el comportamiento sexual del insecto, la extracción de la feromona se realiza cuando su concentración glandular es máxima, momento en el cual la hembra emite la feromona. A pesar de ello, se requiere una gran cantidad de glándulas, debido a la baja concentración de feromonas en la misma, en el orden de 1-10 ng por individuo. El *n*-hexano y *n*-pentano son los disolventes más comunes empleados para la extracción de las feromonas. Las glándulas se ponen en contacto con el disolvente por unos minutos para minimizar la contaminación con lípidos y otros compuestos de la cutícula.

Otro método de extracción de la feromona es la captura de los volátiles sobre adsorbentes sólidos (carbón activado o polímeros sintéticos como Porapak-Q). Los insectos se colocan en un contenedor cerrado y los volátiles son arrastrados con corriente de aire hacia el adsorbente. En este caso es ventajoso realizar una extracción continua en circuito cerrado, ya que el aire

recirculado se satura en la feromona y el equilibrio de adsorción/desorción en la fase sólida se favorece.¹⁰

Los compuestos se desorben con un disolvente orgánico para su posterior concentración y análisis por GC-MS. Alternativamente, la desorción puede realizarse en forma térmica, lo cual requiere un equipamiento especial y resulta en una inyección directa al GC-MS, libre de disolventes. Otra técnica de inyección directa utilizada en el estudio de compuestos volátiles es la microextracción en fase sólida (SPME).¹¹ La misma consiste en una fibra recubierta de una fase orgánica polimérica del tipo poliacrilato o polidimetilsiloxano, generalmente colocada en un dispositivo tipo jeringa, que facilita tanto la extracción como la desorción directa en el cromatógrafo. En este caso, al establecerse un equilibrio de adsorción/desorción de los analitos a la fase sólida, se realiza la obtención de volátiles con aire sin movimiento, en un sistema cerrado, al cual generalmente se le denomina *headspace*.

1.4.2 Análisis del extracto.

Para la selección del o los componentes activos del extracto es esencial el uso de la cromatografía gaseosa (GC), y especialmente GC acoplado a detectores de espectrómetro de masas (GC-MS) y electroantenograma (GC-EAD). Este es un detector biológico mucho más sensible que el detector usual en cromatografía gaseosa (ionización por llama, FID). La extrema sensibilidad de la antena de machos lepidópteros a los compuestos emitidos por hembras co-específicas es una herramienta importante, ya que la cantidad de feromona en un extracto de glándulas es siempre limitante.¹²

Normalmente cuando el insecto macho percibe la feromona, los receptores en la antena son estimulados y se crea un impulso nervioso aferente que es transmitido a través del nervio antenal hacia el cerebro, desencadenando la respuesta comportamental del macho al estímulo (vuelo a contraviento en busca de la hembra). Este impulso es medible como una diferencia de potencial de entre 1-20 mV entre ambos extremos de la antena.

La técnica de electroantenograma (EAG) fue desarrollada a finales de la década de 1950, y utiliza tanto la antena disecada como unida al insecto. Para medir la diferencia de potencial, se colocan dos electrodos en los extremos de la antena, y éstos a un amplificador de alta impedancia que permite detectar la diferencia de potencial generada. A fines de la década de 1960 se desarrolló el acople de la técnica de EAG como detector de cromatografía gaseosa (GC-EAD).¹³ El gas eluído de la columna se divide en dos vías, una parte se dirige al detector FID y otra hacia la antena (Figura 5). De esta manera, se pueden correlacionar los picos del GC con la respuesta en el EAD, y se puede así diferenciar el o los compuestos activos del extracto de otros compuestos de la glándula o de impurezas, sin necesidad de una separación inicial y análisis individual de las fracciones (Figura 6).

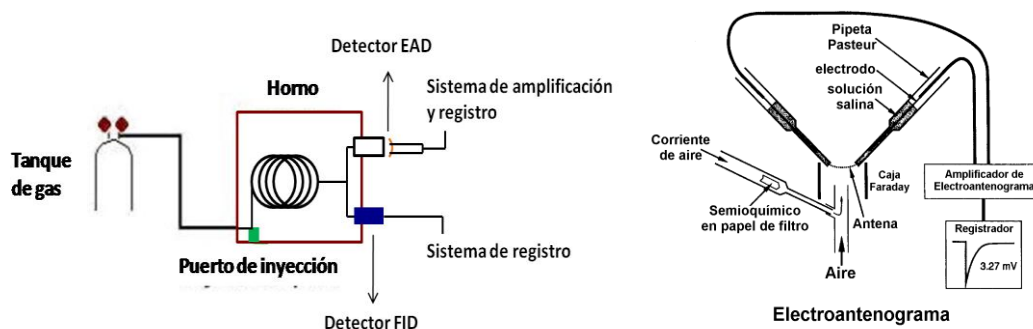


Figura 5. Esquema de un GC-EAD

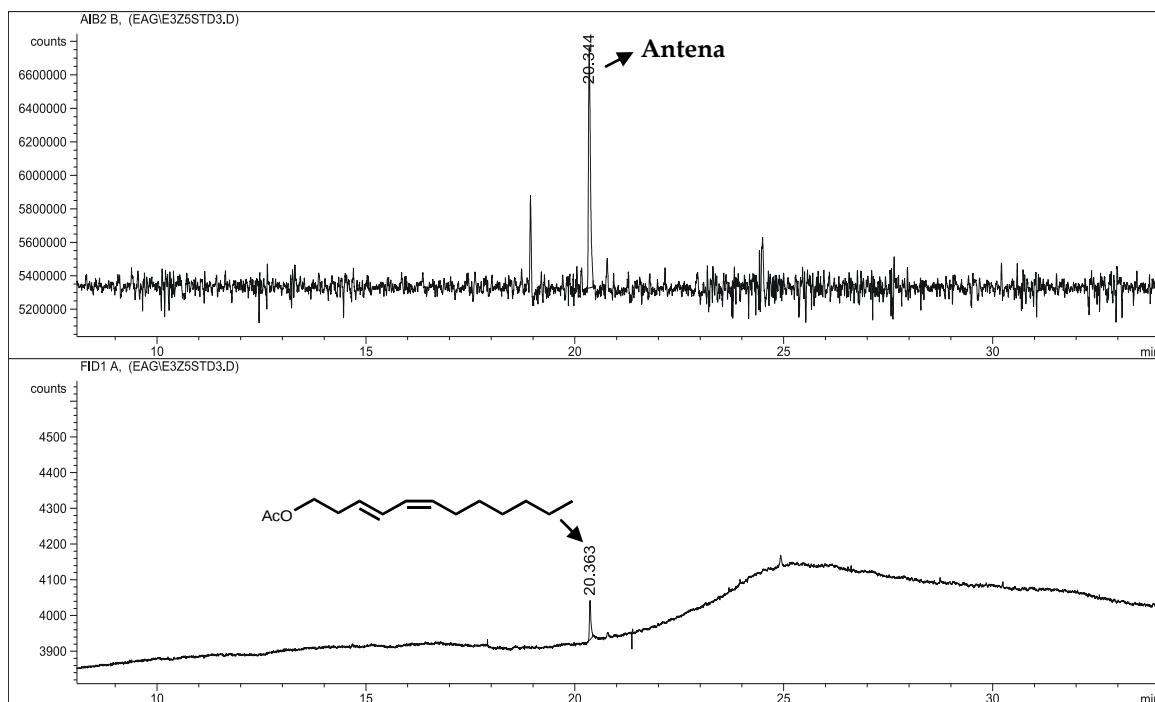


Figura 6. Análisis por GC-EAD de E3,Z5-12:OAc, utilizando una antena de un macho *Bonagota salubricola*. Se observa la correlación temporal entre la detección química (FID, abajo) y biológica (EAD, arriba).

1.4.3 Elucidación estructural de los componentes activos.

Para la identificación de los componentes de una feromona en lepidópteros se utiliza una combinación de métodos cromatográficos, espectroscópicos y químicos como la derivatización en microescala. Dado que la utilidad de la resonancia magnética nuclear (RMN) es limitada por la cantidad de muestra necesaria, la síntesis es muy importante para proveer cantidades suficientes para la confirmación estructural de los componentes de una feromona.

El análisis estructural se apoya fundamentalmente en la espectroscopía de masas (MS), y en menor medida en otras técnicas espectroscópicas clásicas (UV, IR, RMN). Algunas de estas técnicas se utilizan acopladas a técnicas cromatográficas (GC-MS, GC-IR HPLC-MS,), en particular la cromatografía de gases (GC) es la técnica más usada por tratarse de compuestos volátiles y por su alto poder de resolución de mezclas complejas.

Muchas veces la confirmación estructural no es posible sin la utilización de métodos químicos de derivatización. Son muy empleadas las reducciones

(hidrogenación catalítica, hidruros metálicos) para determinar el número de insaturaciones; las oxidaciones [Cr(III), Cr(VI), MnO₂, Mn(VII)] para determinar el estado de oxidación de grupo funcional; y derivatizaciones de diversa índole para determinar, por ejemplo, la posición y estereoquímica de las insaturaciones. Los productos de estas derivatizaciones son posteriormente analizados por GC-MS para comparar con el producto de partida.¹⁴

1.5 Las feromonas sexuales en el manejo integrado de plagas

Una plaga es un conjunto de seres vivos que por su abundancia y/o características, puede ocasionar problemas sanitarios, perjuicios o pérdidas económicas a las personas. El límite a partir del cual un conjunto de organismos se considera una plaga se denomina umbral de tolerancia, y depende de la densidad de la población o de los daños que genera.¹⁵

En las últimas décadas, el control de insectos plaga se ha basado fundamentalmente en el uso de insecticidas sintéticos. Todos estos compuestos presentan una toxicidad variada e inespecífica, afectando al ser humano directa o indirectamente, así como a otras especies benéficas que no son blanco del tratamiento (por ejemplo depredadores naturales de la plaga).

Otra desventaja notoria del uso de los agentes clásicos de control de plagas es la generación de resistencia por parte del insecto diana, lo que lleva a la necesidad de aumentar la dosis o cambiar los productos. Actualmente una manera de reducir la evolución de la resistencia es rotar los productos o utilizar metodologías alternativas que no empleen únicamente los insecticidas clásicos.

El manejo integrado de plagas (MIP) consiste en mantener las poblaciones de plagas por debajo de los niveles de daño económico, utilizando diversas estrategias de control, con menor incidencia toxicológica, económica y ecológica, priorizando el uso de elementos naturales.¹⁶

El manejo integrado de plagas se basa en los siguientes principios fundamentales:

- Controlar las especies perjudiciales para el ser humano, manteniéndolas bajo el nivel de daño económico.

- Incluir medidas preventivas de ordenamiento y saneamiento del medio ambiente, y controlar los factores que favorecen la aparición y el desarrollo de las plagas.
- Planificar el método de control más adecuado, basado en un diagnóstico previo (conocer la especie, su distribución, características del área, entre otras).
- Utilizar métodos integrados, priorizando el uso del control biológico, cultural, físico y mecánico, y de los plaguicidas más específicos, selectivos y menos tóxicos para humanos y medio ambiente.

Si bien los métodos químicos basados en el uso de insecticidas también forman parte del MIP, se procura que se utilicen mayoritariamente aquellos plaguicidas con mayor especificidad y selectividad, y con menor toxicidad para las personas y el medio ambiente. Estos insecticidas más selectivos, generalmente fisiológicos o reguladores de crecimiento, requieren para ser efectivos, de la aplicación en un momento muy preciso del desarrollo de la plaga, por lo que el monitoreo se vuelve imprescindible.

Los métodos biológicos son componentes fundamentales en el manejo integrado de plagas. Incluyen el uso de entomófagos y entomopatógenos (virus, bacterias, hongos), toxinas de organismos con actividad insecticida, y también metodologías que se basan en la manipulación del comportamiento de los insectos. Éstas últimas utilizan distintos estímulos que pueden ser químicos, visuales, táctiles o auditivos, los cuales son capaces de alterar procesos fisiológicos o de comportamiento en los insectos. Estos estímulos deben cumplir con ciertos atributos tales como ser accesibles, definidos, reproducibles, controlables, específicos y prácticos. Los más empleados son los estímulos químicos que actúan sobre los receptores externos de los insectos. Incluyen sustancias químicas que actúan a larga y corta distancia tales como los reguladores del crecimiento (análogos de la hormona juvenil, inhibidores de la producción de quitina, inhibidores de la hormona juvenil), productos repelentes;

productos no apetecibles y **feromonas** (sexuales, de agregación, trazadoras, de alarma).¹⁷

Específicamente, las feromonas sexuales pueden ser usadas como técnica de monitoreo de plagas y como técnica de control poblacional propiamente dicha, mediante tres estrategias que se denominan trampeo masivo, “attract and kill” (atractividad) y confusión sexual.

En lo que respecta al **monitoreo de plagas**, las feromonas sexuales se pueden utilizar para el seguimiento de las poblaciones de los insectos, y para la determinación del umbral de daño. Este ha sido el uso más común que se les ha dado dentro del MIP.

Un sistema de monitoreo consta de tres componentes básicos (Figura 7)⁹:

- Dispositivo atrayente: consiste en el elemento activo (los componentes de la feromona sexual, generalmente sintéticos) y los dispensadores, que suelen ser dispositivos de liberación controlada (septos de goma, membranas, fibras, viales de polietileno)
- Trampa: puede consistir en un sistema adhesivo o en un sistema de una sola entrada y sin salida, en donde quedan atrapados los machos. El tamaño de la trampa depende del tamaño y número de insectos que se intenta capturar.
- Lugar de colocación de la trampa: es muy importante la altura, la posición con respecto a la vegetación, la densidad de las trampas, orientación con respecto al viento, entre otras características.

Los datos de las capturas a través del tiempo permiten establecer los momentos óptimos para la aplicación de los insecticidas químicos, y evitar el uso innecesario de los mismos cuando los niveles de la población no sobrepasan los umbrales de tolerancia.⁸ La reducción del uso de insecticidas así obtenida puede alcanzar a un 50%, representando un gran beneficio para el medio ambiente.

Las trampas de feromonas sintéticas para el monitoreo de los gusanos del duraznero y membrillero (*Grapholita molesta*) y de la pera y manzana (*Cydia pomonella*) (Lepidoptera: Tortricidae), se han utilizado en Uruguay por más de 35 años.¹⁸



Figura 7. Trampa con base engomada y septo impregnado con feromona para el monitoreo de plagas agrícolas

El uso de feromonas sexuales como estrategia de **control**, es una técnica específica que consiste en perturbar el comportamiento reproductivo de las especies, permitiendo una reducción de las poblaciones en la generación siguiente.⁸ Tiene múltiples ventajas frente a otros métodos de control de plagas, especialmente sobre aquellos basados en insecticidas químicos, debido a su alta especificidad (afecta solo a la especie involucrada), seguridad para el trabajador rural, ausencia de residuos en los alimentos, inocuidad para los organismos benéficos y el medio ambiente (no son persistentes y son biodegradables) y baja probabilidad de generación de resistencia.¹⁹

El **trampeo masivo**, consiste en el uso de atrayentes para atrapar insectos y dejar poblaciones debajo del umbral económico de daño.²⁰ El método se basa en la competencia entre la feromona sintética y la natural por atraer al macho, por eso es muy importante la calidad de los atrayentes. Los insectos atraídos quedan físicamente atrapados en la trampa, ya sea en un adhesivo, depósito de agua u otro medio de retención. Esta metodología de control es más

utilizada en coleópteros que en lepidópteros, pero para los primeros se emplean feromonas de agregación, que atraen ambos sexos.²⁰

Otra estrategia de control posible es el uso de feromonas sexuales como **atractividas**. Esta técnica consiste en colocar en distintos puntos del cultivo el atrayente (feromona sintética) mezclado a un insecticida de contacto, ambos disueltos en una matriz pastosa y adherente, y sin una trampa asociada. Si bien mayormente se utilizan insecticidas como agentes tóxicos, pueden también emplearse sustancias esterilizantes o microorganismos entomopatógenos. Este sistema de control tiene un efecto a corto plazo y un costo bajo. Aunque se utiliza un agente químico, esta forma de uso resulta menos contaminante y menos peligrosa de manipular, ya que no se aplica sobre todo el cultivo sino en puntos específicos del mismo, mediante aplicadores de tipo pistola.¹⁷

La técnica de **confusión sexual** representa el método de control mediante feromonas más utilizado. Consiste en sobrecargar el ambiente con la feromona sexual sintética de la hembra. Se altera así el comportamiento del macho, ya que éste no es capaz de localizar a la hembra para la cópula.

Los mecanismos de la confusión sexual aún no han sido esclarecidos totalmente, y dependen de la especie, la concentración y composición de la feromona y del número de puntos de emisión. Podrían darse los siguientes mecanismos no excluyentes: confusión porque los emisores constituyen pistas falsas, las que el macho sigue y agota así su energía; saturación sensorial al encontrarse los receptores en las antenas saturados por las altas concentraciones de la feromona sintética; camuflaje de la feromona natural emitida por la hembra; y desbalance sensorial, ya que a veces se usa un único componente de la feromona, y la concentración elevada del mismo en el ambiente altera la proporción percibida por el macho, por lo que éste no responde.¹⁷

La confusión sexual es una técnica de control adecuada para especies con un rango de hospederos restringido y de baja tasa migratoria. Se ha aplicado con éxito en Australia, Estados Unidos, Europa, Argentina, Chile y Brasil.⁸ En nuestro país se encuentra en escala productiva para los dos

tortricidos plaga de frutales (*C. pomonella* y *G. molesta*). Gracias a la adopción de esta estrategia, muchos productores de estos frutales han reducido el uso de insecticidas en promedio a un 50%, aunque la misma es utilizada por un número relativamente bajo pero creciente de productores.¹ En el último año, 2500 hectáreas de frutales utilizaron la técnica de confusión sexual, aproximadamente el 25% de la superficie frutícola del país.

Para implementar una técnica de confusión sexual es necesario conocer la biología y el comportamiento de la especie. La dosis a colocar debe ser constante y depende de la especie. Generalmente se colocan entre 50 y 150 g de feromona por hectárea, distribuidos uniformemente. La cuantificación del daño provocado por la plaga en el momento de la cosecha suele utilizarse como un indicador del éxito de esta estrategia de control.⁸

Al suprimir o reducir el uso de insecticidas en el sistema, puede darse un aumento del número y abundancia de las especies benéficas (depredadores y parasitoides de las plagas), lo cual es obviamente favorable, pero también puede darse un aumento en las poblaciones de otras especies plagas secundarias, las que por el uso de insecticidas de amplio espectro se mantenían controladas. Es importante destacar, que la técnica de confusión sexual requiere igualmente algunas aplicaciones de agentes químicos, en particular si se parte de poblaciones iniciales altas de la plaga.

1.6 Síntesis de feromonas sexuales de lepidópteros.

Los objetivos iniciales de la síntesis de feromonas son la confirmación de la elucidación estructural y la obtención del compuesto en cantidad suficiente para estudios de actividad en laboratorio y campo. Posteriormente a la etapa de investigación, se debe obtener una ruta de síntesis adecuada para la manufactura de trampas de monitoreo o dispensadores de confusión sexual, por lo que la feromona deberá ser sintetizada en una escala que irá de gramos a varios kilogramos, según su uso final y la distribución de la plaga a controlar.⁶

La síntesis de las feromonas enfrenta los problemas habituales de la síntesis orgánica: formación de enlace C-C, transformación de grupos

funcionales, y obtención de compuestos con una estereoquímica determinada, entre otros.⁶

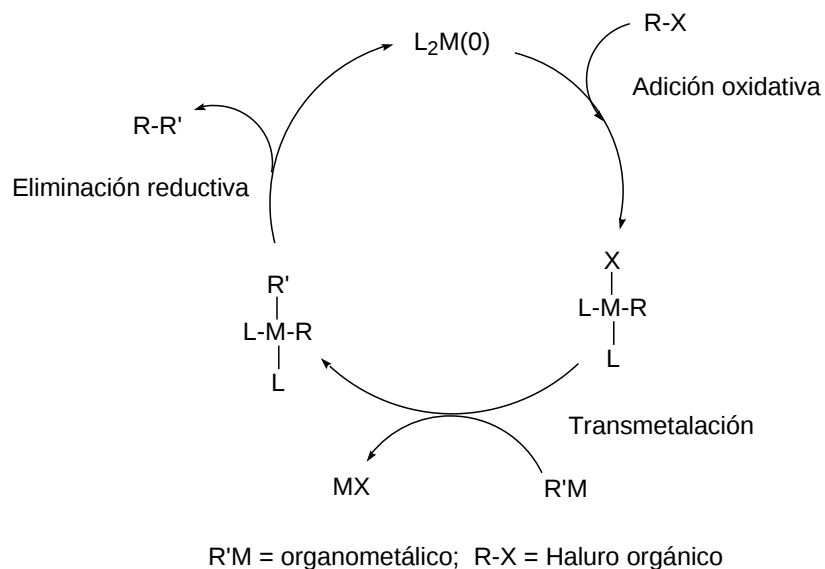
Como fue mencionado en el punto 1.2 de este capítulo, las feromonas sexuales de lepidópteros son básicamente cadenas alifáticas, generalmente insaturadas, pudiendo presentar grupos funcionales terminales oxigenados como hidroxilo, carbonilo o acetato.

1.6.1 Síntesis de compuestos olefínicos alifáticos.

Generalidades

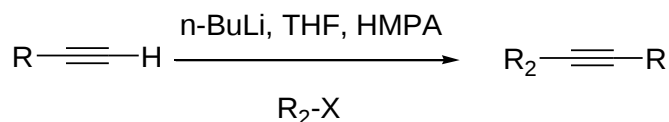
La síntesis de feromonas con estructura alifática presenta varios desafíos importantes, pero sin duda los principales son la síntesis de olefinas con estereoquímica definida y la introducción de grupos funcionales y centros quirales con estereoquímica definida. En esta Tesis los compuestos diana no contienen carbonos quirales pero son moléculas con una o más insaturaciones donde la estereoquímica *Z/E* es un factor clave para la actividad biológica de la feromona.

Para la formación de enlaces C-C se han descrito varias metodologías, muchas de ellas basadas en reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición.⁶ El mecanismo de las reacciones de acoplamiento de organometálicos involucra las siguientes etapas: adición oxidativa, transmetalación y eliminación reductiva (Esquema 1).



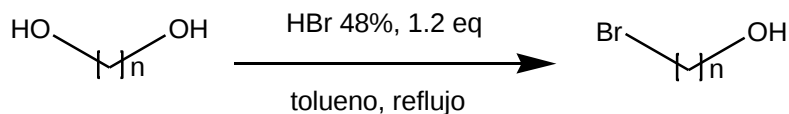
Esquema 1. Mecanismo general de las reacciones de acoplamiento de organometálicos.

Una alternativa sintética es la alquilación de alquinos terminales con halogenuros de alquilo. Las condiciones más favorables requieren el uso de bases de Litio en disolventes tales como THF en presencia de HMPA (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción general de alquilación de alquinos

Los ω -Br-1-alcóholes son intermediarios sintéticos muy útiles. Se preparan fácilmente a partir de α,ω -dioles de origen comercial y ácido bromhídrico (Esquema 3), siendo este un método sencillo y muy selectivo.²¹

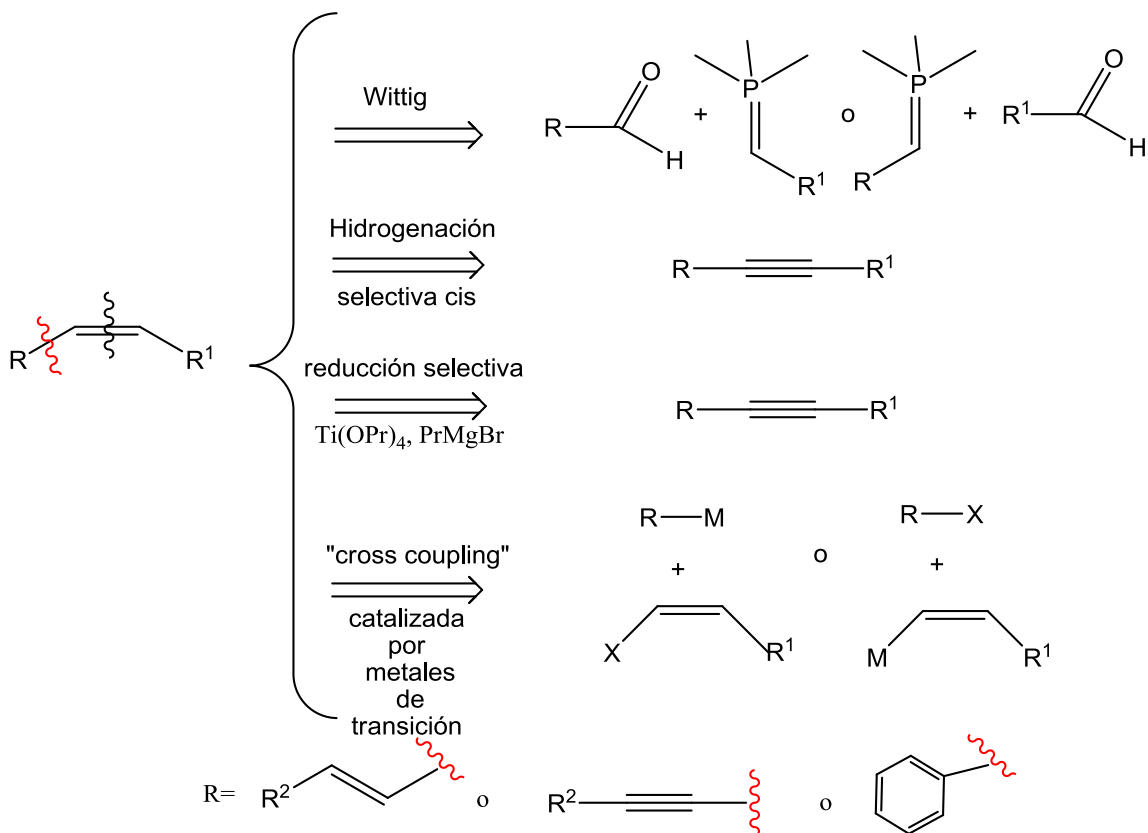


Esquema 3. Bromación selectiva de α,ω -dioles

Existen diversas metodologías sintéticas para la obtención de alquenos y cada una de ellas presenta ventajas y desventajas desde el punto de vista del

rendimiento, la regio- y estereoselectividad y la factibilidad de escalado, entre otros aspectos.

Para la formación de dobles enlaces *Z* se han desarrollado varias metodologías (Esquema 4).²² Entre ellas encontramos la olefinación de Wittig bajo condiciones cinéticas; la hidrogenación selectiva de alquinos; la reducción estereoselectiva de alquinos catalizada por Ti, y la hidroboración de alquinos.



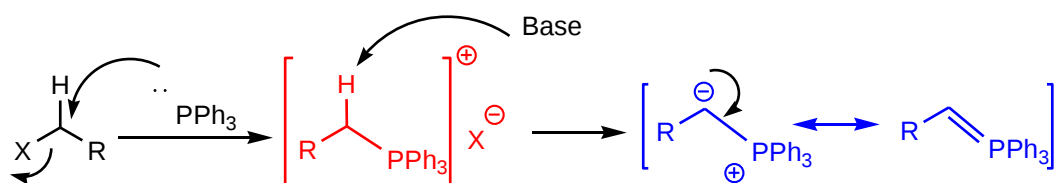
Para la obtención de dobles enlaces *E* podemos citar entre otras técnicas la olefinación de Wittig empleando iluros estabilizados; la reducción selectiva "anti" de alquinos con LiAlH_4 y la hidroboración de bromoalquinos.

Reacción de Wittig

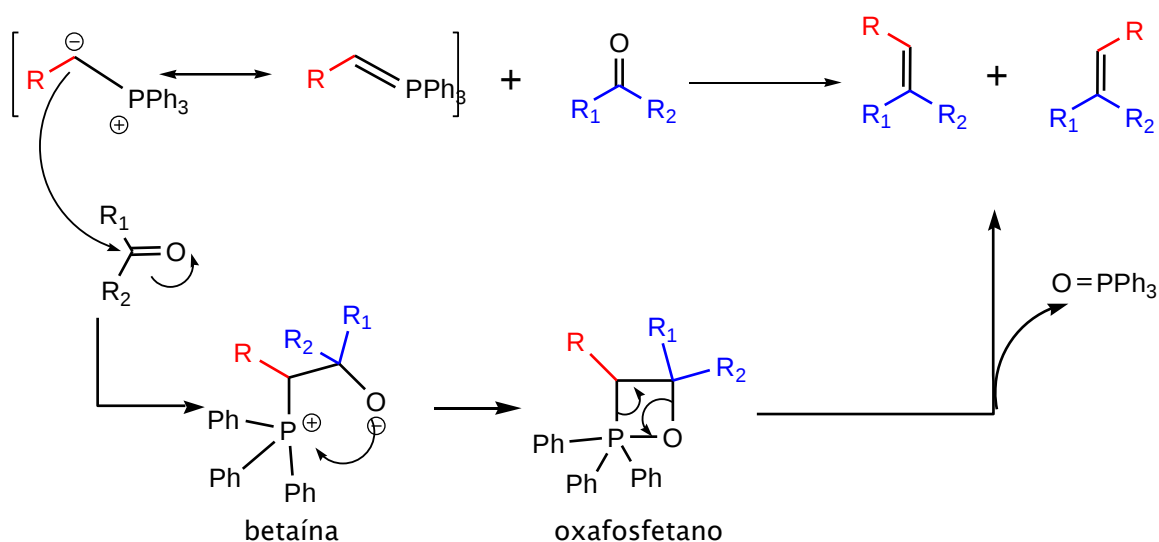
Es una metodología clásica para la obtención de compuestos olefínicos.²³ Involucra la reacción de un iluro de fósforo con un aldehído o una cetona. Uno de los mecanismos aceptados es la adición del carbono nucleofílico del iluro

sobre el grupo carbonilo para formar un intermedio dipolar (betaína) y posteriormente un ciclo de cuatro miembros (oxafosfetano), seguido de la eliminación de óxido de trifenilfosfina y formación del doble enlace. Los iluros se forman por desprotonación de sales de fosfonio, obtenidas por reacción entre trifenilfosfina con halogenuros de alquilo (Esquema 5).

La configuración del doble enlace obtenida depende de las condiciones de reacción y especialmente del tipo de iluro utilizado. Cuando se utiliza un iluro estabilizado, se obtiene un alqueno de configuración *trans* y cuando se utiliza uno no estabilizado, se obtiene mayoritariamente un alqueno *cis*.²⁴ Se hará referencia a este tipo de reacciones en las rutas sintéticas detalladas en los siguientes capítulos.



Formación del iluro

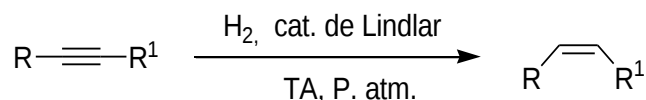


alquilación del compuesto carbonílico

Esquema 5. Mecanismo de la reacción de Wittig

Hidrogenación selectiva de alquinos

Es una metodología también muy utilizada para la formación de compuestos con dobles enlaces de configuración *cis*. La transformación ocurre bajo condiciones de catálisis homogénea o heterogénea. Para detener la hidrogenación en el nivel de oxidación del alqueno se utiliza generalmente un catalizador de paladio conocido como “catalizador de Lindlar”. Consiste en una mezcla de paladio con carbonato de calcio, acetato de plomo y quinolina. El acetato de plomo y la quinolina “envenenan” el catalizador, desactivando su habilidad para continuar con la hidrogenación del alqueno (Esquema 6).²⁵

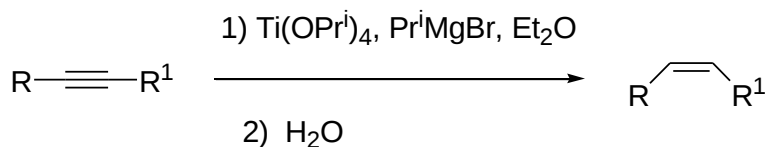


Esquema 6. Hidrogenación selectiva de alquinos

Reducción de alquinos con sales de Ti

Es una metodología regio y estereoespecífica muy útil para la obtención de dobles enlaces *Z* a partir de triples enlaces. Es además aplicable a sistemas de polialquinos, para la obtención de polienos *cis*, sean éstos conjugados o no.

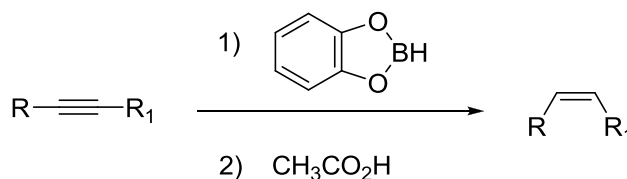
Para llevar adelante la reacción se mezcla el alquino con un exceso de $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ y Pr^iMgBr , reactivos disponibles comercialmente.²⁶ La reacción transcurre a temperatura entre -78 y -30 °C, en éter etílico anhidro. Por cada triple enlace a reducir se requieren dos equivalentes de $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ y cinco equivalentes Pr^iMgBr . Finalmente, la reacción se detiene con el agregado de agua (Esquema 7).



Esquema 7. Formación de alquenos *Z* catalizada por Ti

Hidroboración de alquinos

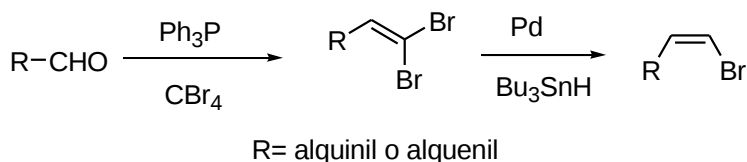
La adición de boranos disustituídos como el catecolborano o 9-BBN a alquinos y posterior protonólisis con ácido acético o MeOH es una reacción útil para la formación de alquenos Z (Esquema 8).²⁵



Esquema 8. Hidroboración de alquinos para obtención de alquenos Z

Hidrogenólisis de alquenos dibromados

Es una metodología con alta estereoselectividad y buenos rendimientos para la obtención de bromo alquenos Z.^{27,28} La secuencia de reacción consiste primero en la preparación del 1,1-dibromo-1-alqueno por homologación de aldehídos con Ph_3P y CBr_4 y posterior hidrogenólisis estereoselectiva con un pequeño exceso de Bu_3SnH en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 mol%). El catalizador de Pd es esencial para la reacción y la selectividad. Se emplea $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ comercial o puede prepararse *in situ* a partir de Ph_3P y sales de Pd menos costosas como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o PdCl_2 . (Esquema 9). Se pueden emplear una variedad de disolventes entre ellos benceno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno y éter dietílico. No es necesario trabajar en condiciones anhidras, pero si libres de O_2 . Si se toman como material de partida 1,1-dibromo polienos o 1,1-dibromo alqueninos, la estereoisomería de los dobles enlaces permanece incambiada luego de la reacción (retención de la configuración).

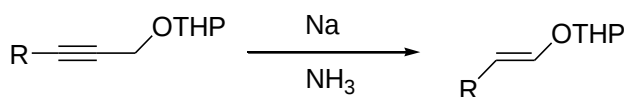


Esquema 9. Hidrogenólisis de alquenos dibromados para obtención de alquenos Z

Una vez obtenidos los compuestos olefínicos, los mismos pueden participar como intermediarios en reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición (Suzuki, Heck y Stille, entre otras)

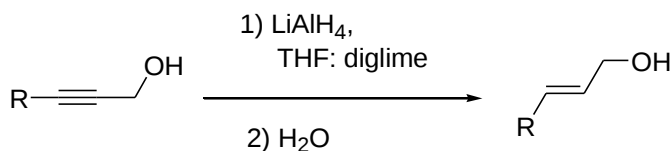
Reducción estereoselectiva de alquinos con hidruros metálicos

Esta reducción estereoselectiva de alquinos es un método clásico para preparar alquenos con configuración *trans* a partir de alquinos. Un ejemplo es la reducción de *O*-tetrahidropiran-2-alquinoles con Sodio metálico en amoníaco líquido (Esquema 10). Esta reacción presenta algunos inconvenientes. Si el alquino es de alto peso molecular la solubilidad en amoníaco es baja y por tanto el rendimiento de la reacción disminuye y se requiere un gran exceso de disolvente.



Esquema 10. Reducción de alquinos con Na/NH₃

Si se emplea en cambio LiAlH₄ en exceso en una mezcla de diglime y THF, a 140 °C y posterior hidrólisis, se obtienen en un solo paso y con alto rendimiento *E* β o *E* ω alquenoles (Esquema 11). Si el número de carbonos del alquino es menor que 13, tenemos no más del 1% del isómero *Z*. Si el alquino tiene alto peso molecular, se recupera entre un 2 y un 4% del compuesto de partida sin reaccionar.²⁹



Esquema 11. Reducción estereoselectiva de alquinos con LiAlH₄

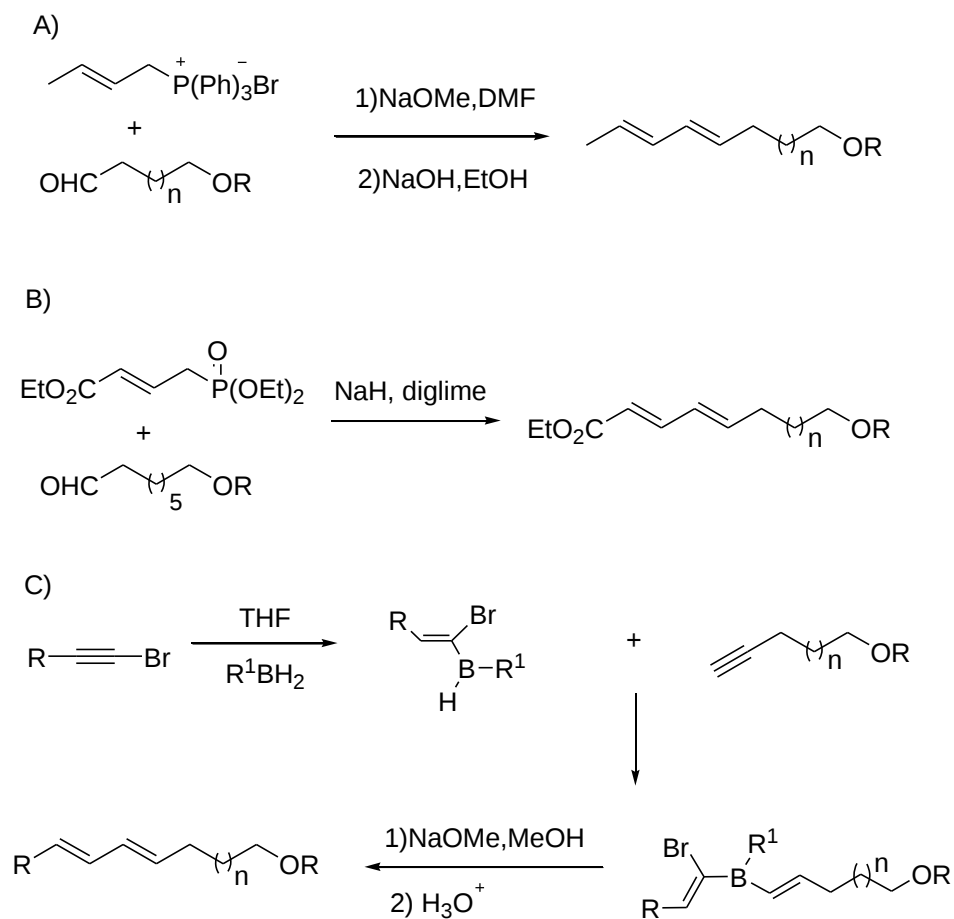
Hidroboración de bromoalquinos

La hidroboración de bromoalquinos genera intermediarios α-bromoalquenilboranos que por posterior tratamiento con ion metóxido y protonólisis, dan lugar al alqueno *E* (Esquema 12).²⁵



Para la síntesis de los compuestos olefínicos con dobles enlaces conjugados pueden emplearse las mismas reacciones que fueron mencionadas en los puntos anteriores. Variando la secuencia de reacciones, los materiales de partida y las condiciones de las mismas, se pueden obtener los dienos con la configuración deseada.³⁰ Sin embargo la obtención de dienos *Z,Z*, particularmente cuando son conjugados, es un desafío mayor ya que frecuentemente se observa la isomerización de al menos uno de los dobles enlaces para originar el alqueno *E* que es termodinámicamente más estable.

26

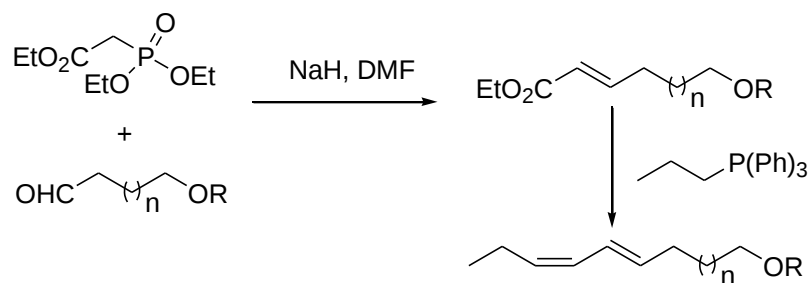


Esquema 13. Obtención de dienos con configuración *E,E*

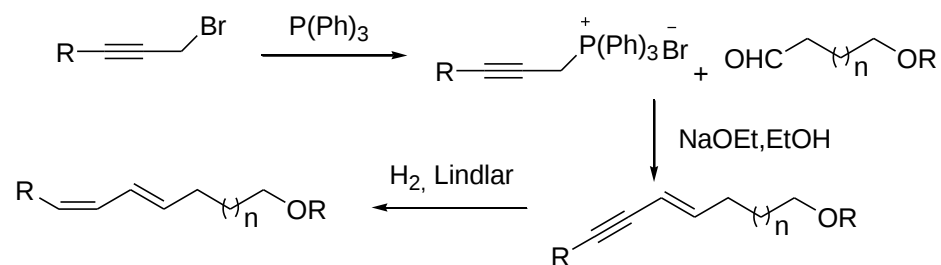
Para la obtención de sistemas *Z,E* y *E,Z*, también pueden emplearse reacciones de Wittig, alternando el uso de iluros no estabilizados y estabilizados. Asimismo puede seguirse una estrategia vía reducción de alquinos modulando la reducción del triple enlace para dar lugar a la olefina *Z* o *E* según corresponda (Esquema 14).³³

Rutas de síntesis particulares para compuestos que contienen dienos conjugados se mostrarán en los capítulos siguientes.

A)



B)



Esquema 14. Obtención de dienos con configuración *E,Z* y *Z,E*

2. FEROMONA SEXUAL DE *Bonagota salubricola*

2.1 Introducción

Numerosas especies de lepidópteros son importantes plagas agrícolas, siendo en este orden la fase larvaria la que produce los daños. Una de las principales familias de este grupo son los tortricidos (familia Tortricidae). Sus larvas, vulgarmente conocidas como lagartitas (“leaf roller”), provocan serios daños, perforando yemas, brotes, frutos y semillas. Asimismo, al desarrollarse ocultas en el tejido vegetal, su control por insecticidas suele ser difícil. Dentro de este grupo en Uruguay se encuentran aquellas especies que se conocen como “gusanos de los frutales”, tales como *Cydia pomonella*, *Grapholita molesta*, *Argyrotaenia sphaleropa* y *Bonagota salubricola*^{34,35}

Bonagota salubricola (Meyrick) (= *B. cranaodes*), conocida anteriormente como *Phtheochroa cranaodes*, es una polilla pequeña entre 11 y 14 mm de expansión alar, que deposita sus huevos en grupos, superpuestos y recubiertos de un material mucilaginoso. Los huevos son de color amarillento y se tornan más oscuros antes de la eclosión. Las larvas miden de 1.3 hasta 14 mm a lo largo de sus diferentes estadios (Figura 8). La pupa es de unos 6 a 8 mm de largo y se encuentra por lo general en un capullo sedoso, protegida en el interior de hojas plegadas o entre los frutos.



Figura 8. Adulto hembra y larva de *Bonagota salubricola*.

Esta especie es nativa y está distribuida ampliamente en la región (Argentina, sur de Brasil y Uruguay). En nuestro país se encuentra preferentemente en la zona sur, y su desplazamiento desde sus hospederos

nativos hacia las plantas cultivadas se comenzó a detectar a comienzos de la década de 1980.³⁶ Es un insecto polífago que se alimenta básicamente de frutales y también de algunas plantas silvestres y ornamentales. En los cultivos de vid y montes de manzano, convive con otro tortrícido, *Argyrotaenia sphaleropa*, presentando larvas de aspecto similar y daños semejantes sobre los cultivos.³⁴ Los daños a los frutos son superficiales, básicamente en la cavidad peduncular (Figura 9), ocasionando una reducción del valor comercial de la fruta. *B. salubricola* presenta cinco generaciones anuales, distribuidas en los períodos junio-julio, octubre, diciembre, mediados de enero a mediados de febrero y de mediados de marzo a mediados de abril.³⁷



Figura 9. Daños a frutos de manzano ocasionados por la larva de *Bonagota salubricola*.

Entre los insecticidas utilizados para el control de *B. salubricola* se encuentran el metil azinfos, spinosad, metoxifenocide, y novaluron. Para mejorar los resultados obtenidos con los insecticidas, es importante tener en cuenta que las larvas son más sensibles en sus primeros estadios de desarrollo, y que las aplicaciones deben realizarse en el período en que los brotes del manzano están en crecimiento. El aumento de la cantidad de agua aplicada mejora el tratamiento porque permite que el insecticida tenga mayor acceso a las larvas ocultas.³⁷ Debido a que la plaga necesita numerosas aplicaciones de insecticidas para su control, la posibilidad de usar métodos alternativos de manejo basados en feromonas sexuales es muy relevante.

El componente mayoritario de la feromona sexual de *B. salubricola* que identificado como el acetato de (*E,Z*)-3,5-dodecadienilo (**1**) (E3,Z5-12:OAc, figura

10).³⁸ En los extractos de glándulas de hembras de *B. salubricola* también se encontraron otros compuestos que mostraron actividad en antenas de machos durante pruebas de GC-EAD. Estos componentes minoritarios de la feromona son el acetato de (Z,Z)-3,5-dodecadienilo (Z3,Z5-12:OAc), el dieno de 14 carbonos acetato de (Z,Z)-3,5-tetradecadienilo (E3,Z5-14:OAc), y los monoenos acetato de (Z)-5-dodecenilo (Z5-12:OAc) y acetato de (Z)-9-hexadecenilo (Z9-16:OAc) (Figura 11).³⁹ Bioensayos y pruebas de campo realizadas en Brasil con mezclas de los componentes sintéticos E3,Z5-12:OAc, Z5-12:OAc, Z3,Z5-12:OAc y Z9-16:OAc en proporción 100:5:5:5, resultaron significativamente más atractivas que el compuesto mayoritario solo.⁴⁰

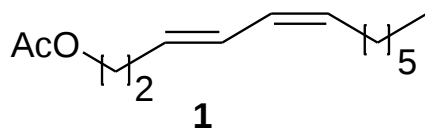


Figura 10. Acetato de (E,Z)-3,5-dodecadienilo , componente mayoritario de la feromona sexual de *Bonagota cranaodes*

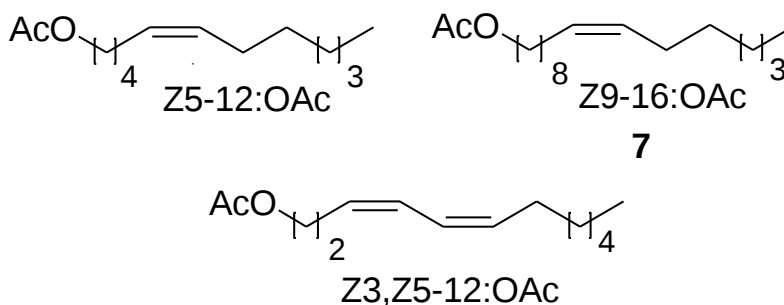


Figura 11. Componentes minoritarios de la feromona sexual de *B. cranaodes*.

2.2 Objetivos específicos:

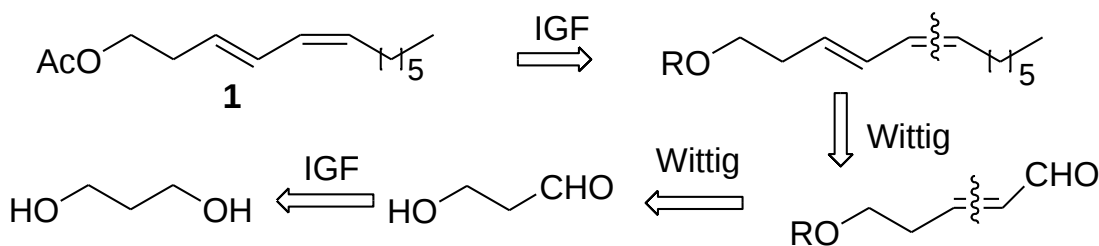
2.2.1 Síntesis de los acetatos de (E,Z)-3,5-dodecadienilo y de (Z)-9-hexadecenilo, componentes mayoritario y minoritario respectivamente, de la feromona sexual de *B. cranaodes*

2.2.2 Optimización y escalado de la ruta de síntesis del componente mayoritario, para su utilización en técnicas de monitoreo y control de la plaga.

2.3 Resultados y discusión.

2.3.1 Síntesis de acetato de (*E,Z*)-3,5-dodecadienilo

En el esquema retrosintético se propone una ruta de síntesis que involucra dos reacciones de Wittig consecutivas para obtener el dieno conjugado con la configuración requerida (Esquema 15).



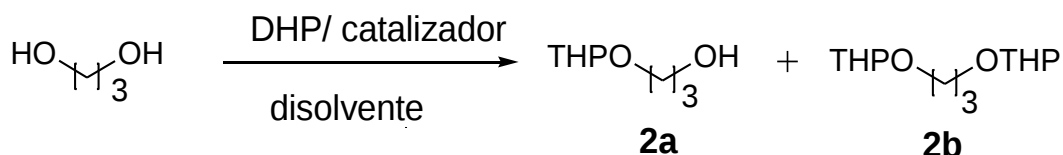
Esquema 15. Análisis retrosintético para el compuesto Z3,Z5-12:OAc

Monoprotección de 1,3-propanodiol

Para la obtención del aldehído de tres carbonos necesario para la primera reacción de olefinación, se partió del diol de tres carbonos 1,3-propanodiol. Los 1,*n*-dioles simétricos son compuestos muy utilizados como precursores sintéticos y disponibles comercialmente con distintos largos de cadena. Mientras que uno de los hidroxilos puede participar de distintas reacciones (oxidaciones, adiciones, eliminaciones), el otro grupo funcional puede conservarse, lo que resulta muy ventajoso para la síntesis de compuestos en los que se requiere una función oxigenada terminal (acetatos, aldehídos o alcoholes terminales), como es el caso del acetato de (*E,Z*)-3,5-dodecadienilo (**1**).

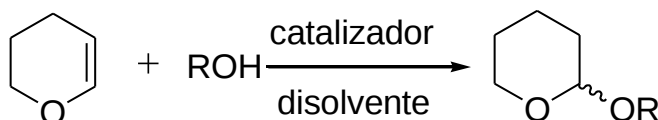
Antes de la oxidación, un paso importante de la ruta de síntesis planteada fue la protección previa de uno de los hidroxilos con 3,4-dihidropirano (DHP), para formar el intermedio 3-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi]-1-propanol (**2a**) (Esquema 16). Existen numerosas metodologías para la protección de alcoholes, muchas de las cuales se basan en la formación de éteres.⁴¹ La elección de una u

otra, en el caso particular de los dioles simétricos, depende de la posibilidad de obtener monoprotecciones selectivas con buen rendimiento.



Esquema 16. Monoprotección selectiva con DHP del 1,3 propanodiol

El DHP es un grupo protector de bajo costo y fácil introducción y remoción en condiciones ácidas, mientras que en general resulta estable a pH mayor de 4. Una desventaja mencionada habitualmente para este grupo protector es que la introducción del mismo en la molécula genera un centro quiral no resuelto (Esquema 17).⁴¹ Esto puede dar a lugar a la duplicación de picos cromatográficos o espectroscópicos por formación de diasterómeros. Sin embargo, eso solo ocurre en moléculas con más de un centro quiral, por lo que el DHP es perfectamente adecuado para el objetivo aquí planteado.



Esquema 17. Reacción general de obtención de tetrahidropiranil-éteres.

Cuando el 1,3-propanodiol se mezcló con DHP en diclorometano (DCM), a temperatura ambiente en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH),⁴² el rendimiento alcanzado para la formación del compuesto monoprotegido no superó el 40%.

Existen algunas metodologías de monotetrahidropiranilación selectivas para dioles simétricos en mezclas de DHP:hexanos o DHP:tolueno y catalizadas por sulfatos metálicos soportados en sílica gel⁴³ o por resinas de intercambio iónico conteniendo agua.⁴⁴ En el primer caso, si bien se describe alto rendimiento para el producto monoeterificado, la desventaja principal de la catálisis $\text{M}_m(\text{SO}_4)_n\text{-SiO}_2$ es la dificultad en establecer el tiempo de finalización de la reacción, ya que una vez que el diol se consume, la velocidad de formación

del compuesto dieterificado es muy alta.⁴³ Este aspecto suele mejorarse cuando se utiliza como soporte resinas de intercambio iónico.⁴⁴ Se informa que por cada milimol de 1,3-propanodiol que se hace reaccionar a 30 °C con 6 mL de una mezcla de DHP:tolueno (40:60) y 0.04 g de resina Dowex 50,⁴⁴ se obtiene el compuesto **2a** en un porcentaje superior al 90% y escaso porcentaje de producto diprotegido **2b**. En nuestro caso, cuando se siguió este procedimiento los resultados experimentales obtenidos fueron muy diferentes. Prácticamente todo el 1,3-propanodiol que reaccionó se convirtió en el producto no deseado **2b**.

La monotetrahidropiranilación selectiva de 1,*n*-dioles catalizada por una solución acuosa ácida en una mezcla de DHP:tolueno o hexanos,⁴⁵ fue informada como una buena alternativa para mejorar alguno de los inconvenientes encontrados en las metodologías anteriormente mencionadas, y es útil para el trabajo en mayor escala ya que el catalizador es económico y no tóxico para el medio ambiente. La selectividad en este sistema de dos fases, puede explicarse por los siguientes factores: a) el porcentaje de diol existente en la capa acuosa es mucho mayor que el del monoéter, b) el diol reacciona en la capa acuosa que contiene el DHP y el catalizador (H_3O^+) y c) el monoéter a medida que se va formando migra de la capa acuosa a la orgánica, en la cual no existe la especie catalítica. Se utiliza como catalizador una solución acuosa de NaHSO_4 5M, pero también pueden emplearse soluciones de KHSO_4 , $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, o NH_4HSO_4 y hasta HCl diluido (0.2M).⁴⁵ La temperatura de reacción se mantiene en el entorno de los 30 °C.

Las proporciones de DHP:tolueno requeridas son diferentes según el número de carbonos del diol. Para 1 mmol de 1,3-propanodiol se indican 6 mL de la mezcla DHP:tolueno (40:60) y 0.2 mL de solución de NaHSO_4 5M. Cuando se ensayaron estas condiciones (relación diol:DHP aproximadamente 1:27), el producto **2a** se obtuvo con un rendimiento cercano al 36% y la cantidad de compuesto **2b** observado fue mayor al 2% informado.⁴⁵ Con el objetivo de mejorar el rendimiento y la selectividad, se realizaron algunos cambios a la técnica original (Tabla 1, entrada 1). Se trabajó en todos los casos a temperatura ambiente.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la monoprotección selectiva del 1,3-propanodiol

Entrada	Disolvente	DHP:Disolvente (vol/vol)	Diol:DHP (mol:mol)	Diol:sol NaHSO ₄ (mol:mL)	Rendimiento obtención intermediario 2a (%)
1	tolueno	40:60	1:27	1:0.2	36
2	diclorometano	40:60	1:13	1:0.1	35
3	diclorometano	5:95	1:3	1:0.2	68

Primeramente se sustituyó el tolueno por diclorometano y se redujeron los moles de DHP y el volumen de la solución de catalizador a la mitad, sin alterar la proporción DHP:disolvente (40:60)(Tabla 1, entrada 2). Las modificaciones propuestas no mejoraron el rendimiento obtenido para el compuesto **2a**, que alcanzó en ambos casos un valor cercano a 35% (Tabla 1).

Se propuso entonces disminuir la proporción de DHP:DCM a 5:95 y cambiar además la relación molar entre el diol y el agente protector. Por cada mmol de diol se agregaron 3 mmoles de DHP y 0.2 mL de solución de NaHSO₄ 5M (Tabla 1, entrada 3). Luego del work-up, el producto deseado se obtuvo prácticamente puro (evaluado por cromatografía gaseosa), por lo que pudo utilizarse sin purificación en el paso siguiente. De esta manera se alcanzó un rendimiento de 68%.

Durante el seguimiento por cromatografía en capa fina de las distintas pruebas de monoprotección realizadas, se encontraron dos productos secundarios (Figura 12) que fueron confirmados estructuralmente por espectroscopia de RMN y espectrometría de masas. El 2-hidroxitetrahidropirano **2c** se ha reportado en todas las reacciones que involucran DHP y agua.⁴⁴ La formación del compuesto acetálico **2d**, puede darse como resultado de una reacción intramolecular del 3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-1-propanol **2** en el medio ácido existente, según se propone en la Esquema 18.

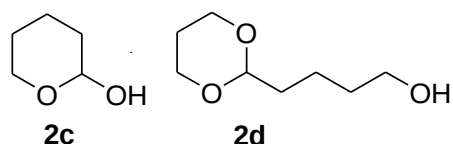
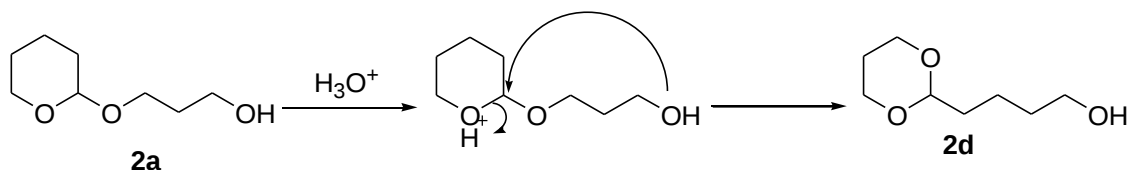


Figura 12. Productos secundarios de la monoprotección del 1,3-propanodiol con DHP.



Esquema 18. Formación del compuesto secundario acetálico **2d**.

Para maximizar la obtención del producto monoprotegido en relación al diprotegido, se optimizó el tiempo de reacción por cromatografía gaseosa, utilizando una columna con fase estacionaria polar. Se tomaron alícuotas iguales del crudo de reacción a distintos intervalos de tiempo (25, 45, 65, 90, 115, 150 y 180 minutos) y se estudió el avance de la misma, comparando las áreas absolutas del producto **2a** y **2b** obtenidas en cada muestreo (Figura 13). Para ello fue necesario previamente identificar los tiempos de retención de los productos de la monoprotección en las condiciones cromatográficas elegidas. Se utilizaron como estándares los productos mono y diprotegidos purificados con anterioridad, y confirmados estructuralmente por espectroscopia de RMN y espectrometría de masas. Como se observa en la Figura 13, a las dos horas y media de transcurrida la reacción (150 minutos) el producto de interés **2a** alcanza un máximo de formación. Si bien el producto diprotegido **2b** también aumenta, lo hace en forma más gradual y las cantidades obtenidas son despreciables con respecto a la cantidad del producto monoprotegido. Por tanto, se determinó como tiempo de corte de la reacción las dos horas y media.

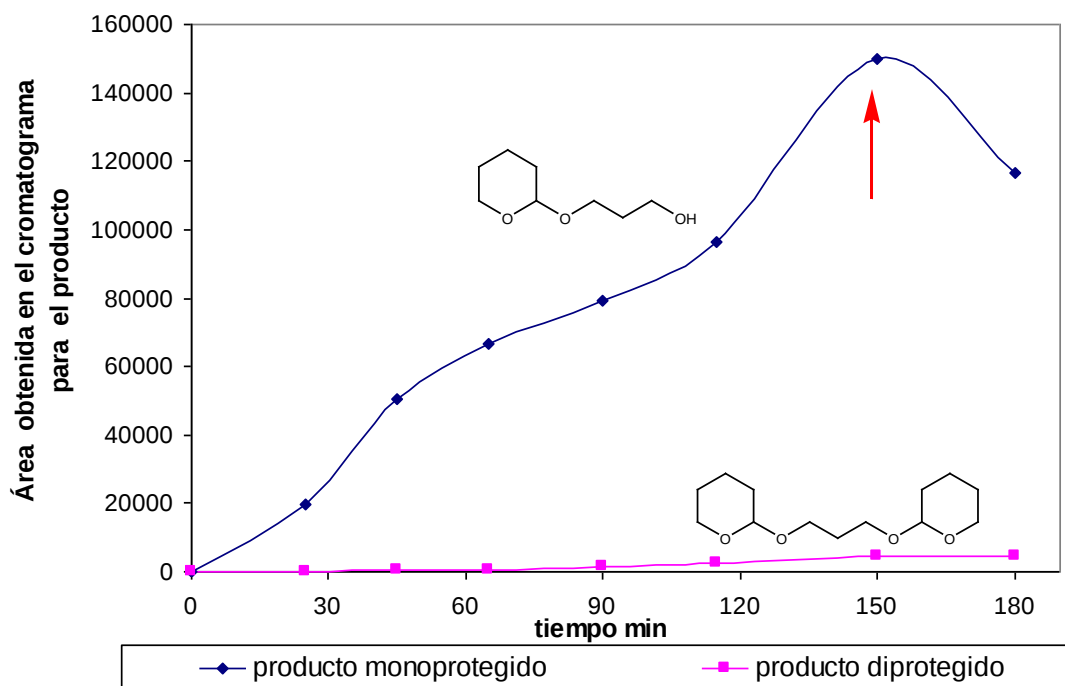


Figura 13. Seguimiento por GC del grado de avance de la monoprotección del 1,3-propanodiol con DHP

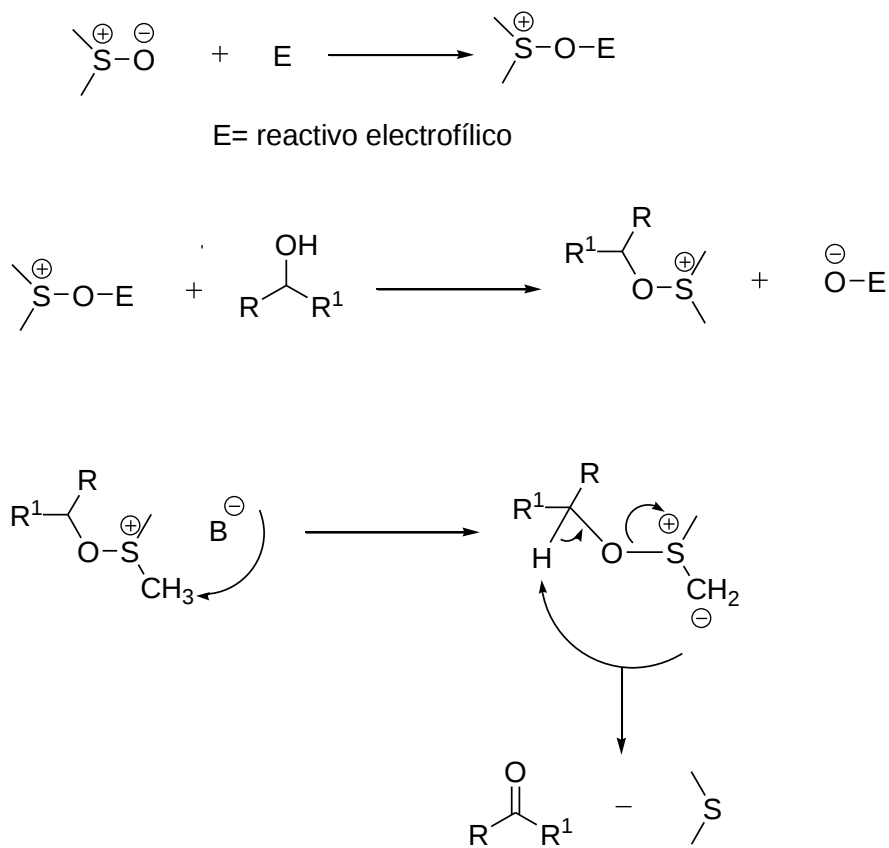
Oxidación del compuesto monoprotegido

A partir de la oxidación del intermedio 3-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi]-1-propanol (**2a**), se obtuvo el aldehído de tres carbonos 3-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi]-1-propanal (**3**) (Esquema 23).

Inicialmente se utilizó piridinclorocromato (PCC) en relación molar oxidante:alcohol 1.5:1. La reacción inicial se llevó a cabo en diclorometano y a temperatura ambiente. El PCC es un oxidante clásico, estable, fácilmente disponible y muy utilizado en la oxidación de una gran variedad de alcoholes.⁴⁶ En nuestro caso el rendimiento aislado del aldehído **3** (Esquema 23), a partir del alcohol **2a** no superó el 66%. Esto podría deberse a que parte del producto queda adsorbido a la matriz residual del oxidante. Otro inconveniente que presenta el PCC, especialmente para su uso en reacciones a mayor escala, es su alta toxicidad y su baja solubilidad en los disolventes convencionales, requiriendo grandes volúmenes de disolvente.³⁰

En busca de reacciones de oxidación alternativas, se optó por la utilización de dimetilsulfóxido (DMSO), que es un oxidante muy útil para la obtención de aldehídos y cetonas, especialmente para aquellos compuestos que son sensibles a los oxidantes que emplean metales de transición.²⁵ El mecanismo de reacción requiere la activación previa del DMSO por adición de un reactivo electrofílico. El intermedio obtenido al reaccionar con el alcohol forma un iluro de azufre,⁴⁷ que a través de una transferencia intramolecular de un protón da lugar al compuesto carbonílico (Esquema 19). Pueden utilizarse numerosos reactivos electrofílicos, entre los que encontramos: cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético, dicitclohexilcarbodiimida y trióxido de azufre-piridina ($\text{SO}_3\text{-Py}$).⁴⁸

El complejo SO_3 en piridina es un activador de DMSO muy empleado. Es económico y a diferencia de otros reactivos electrofílicos, como el cloruro de oxalilo usado en la oxidación de Swern, se puede utilizar a temperatura ambiente.⁴⁹ La reacción con $\text{SO}_3\text{-Py}$ es muy rápida y la obtención de productos no deseados como metiltiometil éteres es despreciable.⁵⁰ Los metiltiometil éteres son subproductos de esta reacción, obtenidos por la alquilación de los alcoholes por el catión metileno metil sulfonio formado por disociación del iluro.⁵¹ En general, la oxidación se lleva a cabo a 25 °C por adición de una solución del complejo $\text{SO}_3\text{-Py}$ en DMSO a una mezcla del alcohol, trietilamina (TEA) y DMSO. La reacción se finaliza acidificando el medio a pH 4-4.5.⁵⁰



Esquema 19. Mecanismo general de oxidación de alcoholes con DMSO

Para la oxidación del 3-[(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi]-1-propanol (**2a**) se ensayaron en primera instancia las condiciones empleadas por Bentancort et al. para la oxidación del 4-[(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi]-1-butanol.⁵² Sobre una mezcla del alcohol en diclorometano seco y bajo atmósfera de N₂, se adicionó en forma secuencial DMSO, TEA y SO₃-Py en relación molar 1:9:5:3 respectivamente. Se obtuvo un rendimiento del 67% luego de una hora de reacción (Tabla 2, entrada 1).

Con miras al posible escalado de la reacción y a la reducción de los costos finales para la obtención del compuesto mayoritario de la feromona, se trató de disminuir las cantidades de reactivos utilizadas para la oxidación. Para ello se estudió la variación de la relación molar alcohol:DMSO:TEA:SO₃-Py procurando no afectar el rendimiento inicial obtenido. En todas las pruebas la reacción se llevó a cabo en pequeña escala, a temperatura ambiente y manteniendo constante el volumen de diclorometano (Tabla 2).

Tabla 2. Condiciones de reacción para la oxidación de **2a**

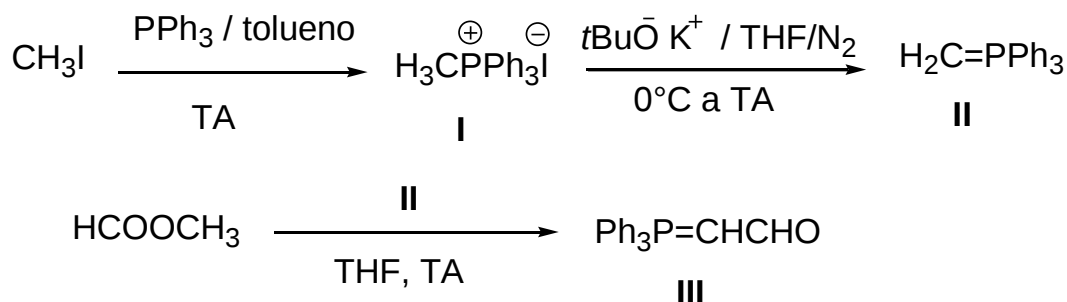
Entrada	Relación molar				Rendimiento obtención aldehído 3 (%)
	Alcohol	DMSO	TEA	SO ₃ -Py	
1	1	9	5	3	67
2	1	9	3	2	48
3	1	5	3	2	73
4	1	9	5	2	77

Si bien el rendimiento alcanzado para la obtención del aldehído **3** fue ligeramente superior en las condiciones de reacción de la entrada 4, se seleccionó la relación molar de los reactivos utilizada en la entrada 3. Para la elección se priorizó la disminución de la cantidad de reactivos utilizada con respecto a la técnica original.⁵² Por tanto, la oxidación finalmente se llevó a cabo en diclorometano, a temperatura ambiente y con una relación entre los reactivos alcohol:DMSO:TEA:SO₃-Py de 1:5:3:2, obteniéndose el aldehído **3** con un rendimiento de 73% (Esquema 23).

Reacciones de Wittig

La síntesis del siguiente compuesto *E*-2,5-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]-2-pentenal (**4**) (Esquema 23) es uno de los pasos claves de la ruta de síntesis, y se basa en una reacción de Wittig entre el aldehído **3** y el iluro 2-trifenilfosforanilidenpropionaldehído (**III**). Como el iluro está estabilizado, se obtuvo una olefina *E*.²⁴

La obtención del reactivo **III** (Esquema 20) es una modificación de la síntesis original que utiliza *n*-butillitio (*n*-BuLi) como base y tolueno como disolvente.⁵³ Se sustituyó el tolueno por THF, un disolvente más volátil y por ende más fácil de remover, y el *n*-BuLi por *t*-butóxido de potasio (*t*-BuOK), una base más económica y simple de manipular. Esta modificación no afectó la formación del iluro **II**.



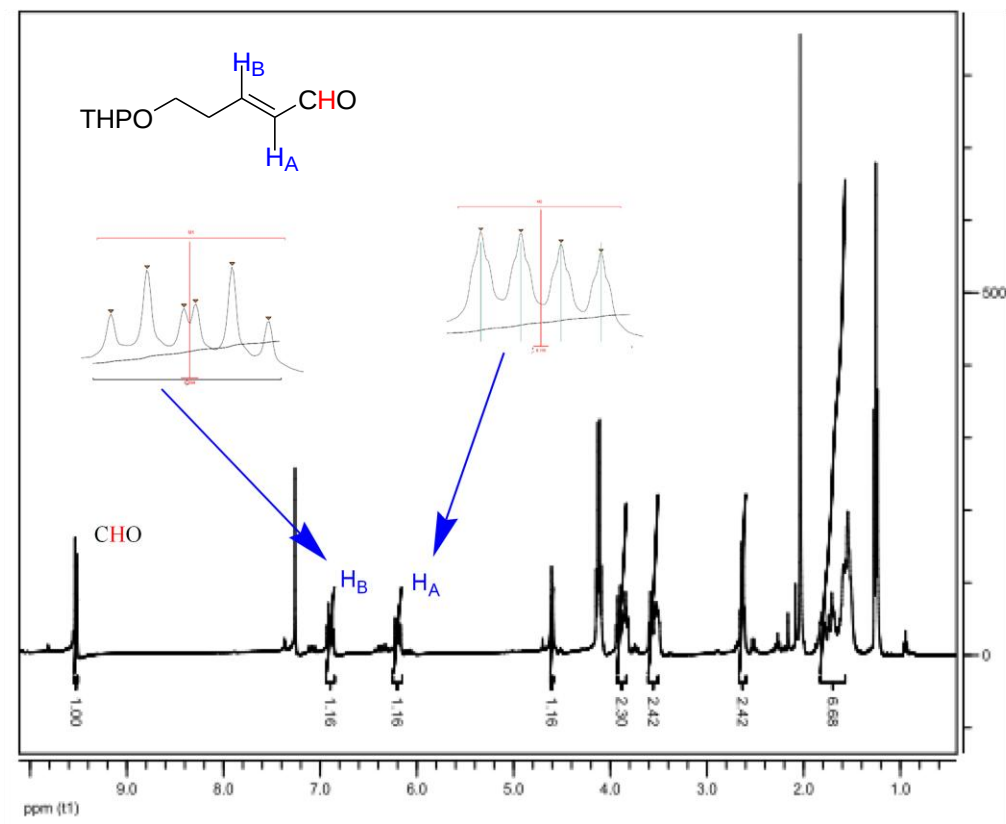
Esquema 20. Obtención del iluro 2-trifenilfosforanilidenpropionaldehído

La síntesis del iluro **III** presentó problemas de reproducibilidad. Las dificultades aumentaron durante su escalado, principalmente en el “work-up” final, debido a la formación de emulsiones difíciles de romper durante el agregado de ácido clorhídrico. Por ello se suspendió su síntesis y a pesar de ser un reactivo costoso, se optó por la compra del reactivo comercial.

La reacción de Wittig se llevó a cabo en tolueno a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno, con una relación molar aldehído:iluro de 1:1. Luego de seis horas de calentamiento, la reacción se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. El rendimiento alcanzado para la síntesis de **4** fue de 77%, obteniéndose el doble enlace con una relación *E:Z* de 97:3, determinada por RMN.

El espectro de ^1H -RMN (Figura 14a) del producto muestra dos señales a 6.9 y 6.2 ppm correspondientes a protones vinílicos. Estos protones son adyacentes ya que exhiben un acoplamiento muy fuerte en el espectro de correlación homonuclear (COSY, Figura 14b). La constante de acoplamiento de ambos protones es de 15.6 Hz consistente con una relación *trans* (*E*) entre ambos. En efecto para sistemas semejantes una relación *cis* (*Z*) exhibiría una constante de acoplamiento de 6-10 Hz lo que no está de acuerdo a lo observado.

a)



b)

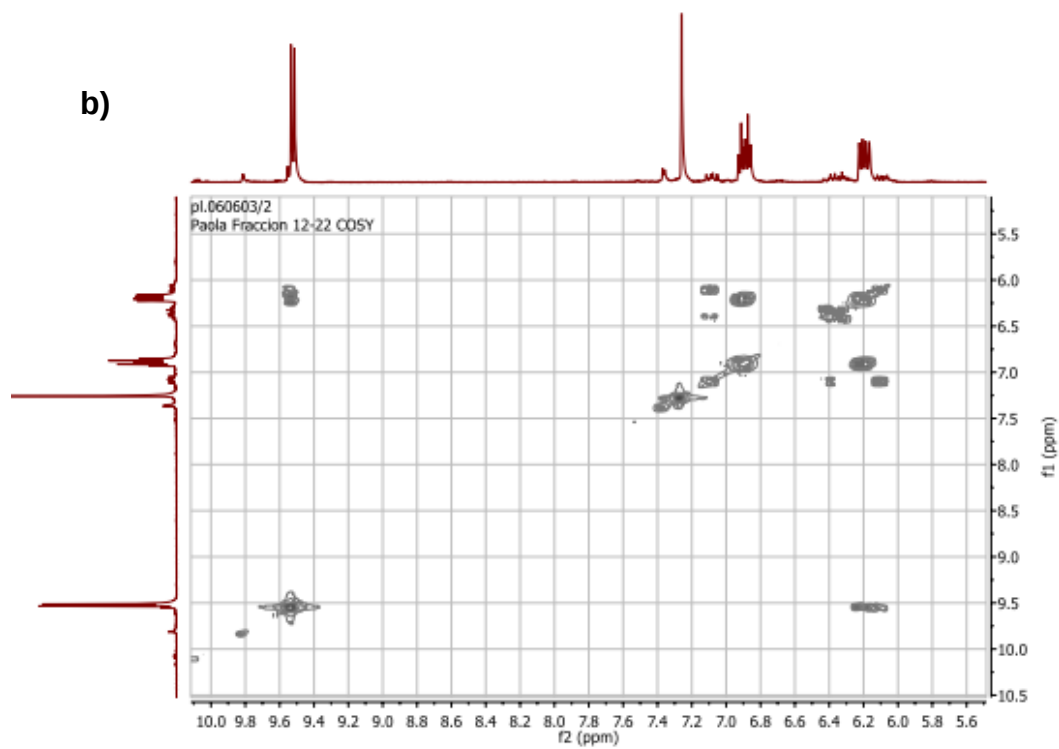
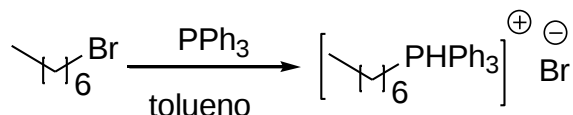


Figura 14. Espectro de RMN de *E*-2,5-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]-2-pental (4): **a)** ^1H -RMN,

b) COSY

Con la síntesis del intermedio (*E,Z*)-3,5,1-[(tetrahydro-2*H*-piran-2-il]oxi)-dodecadienilo **5** se obtuvo el dieno conjugado, utilizándose en esta segunda reacción de Wittig un iluro no estabilizado (Esquema 23). Primero se sintetizó la sal bromuro de heptil-trifenilfosfonio, preparada fácilmente en tolueno a reflujo, a partir de cantidades equimoleculares de bromoheptano y trifenilfosfina (Esquema 21). Para ese compuesto se obtuvo un rendimiento superior al 80%.



Esquema 21. Obtención de la sal bromuro de heptil-trifenilfosfonio

El iluro se formó haciendo reaccionar en atmósfera inerte la sal de fosfonio de siete carbonos con la base *t*-BuOK y éter 18-corona-6. Luego se agregó el aldehído **4**, se calentó durante dos horas y se dejó toda la noche agitando a temperatura ambiente (relación molar iluro-aldehído 1.1:1). Se obtuvo de esta manera el dieno conjugado con un rendimiento de 60% y una relación *Z*:*E* de 9:1 para el doble enlace en posición C5 (determinada por RMN), como era de esperarse al utilizar un iluro no estabilizado.²⁴ Durante esta segunda reacción de Wittig se retuvo la configuración *E* del doble enlace en posición C3.

El espectro de ¹H-RMN del intermedio **5** (Figura 15) muestra las cuatro señales correspondientes al desplazamiento químico de los protones vinílicos, entre 6.9 y 5.3 ppm. Las constantes de acoplamiento observadas de 15.2 y 14.8 Hz de los protones H_A y H_B y de 10.9 Hz de los protones H_C y H_D, confirman la estereoquímica *E* y *Z* esperada para el primer y segundo doble enlace respectivamente.

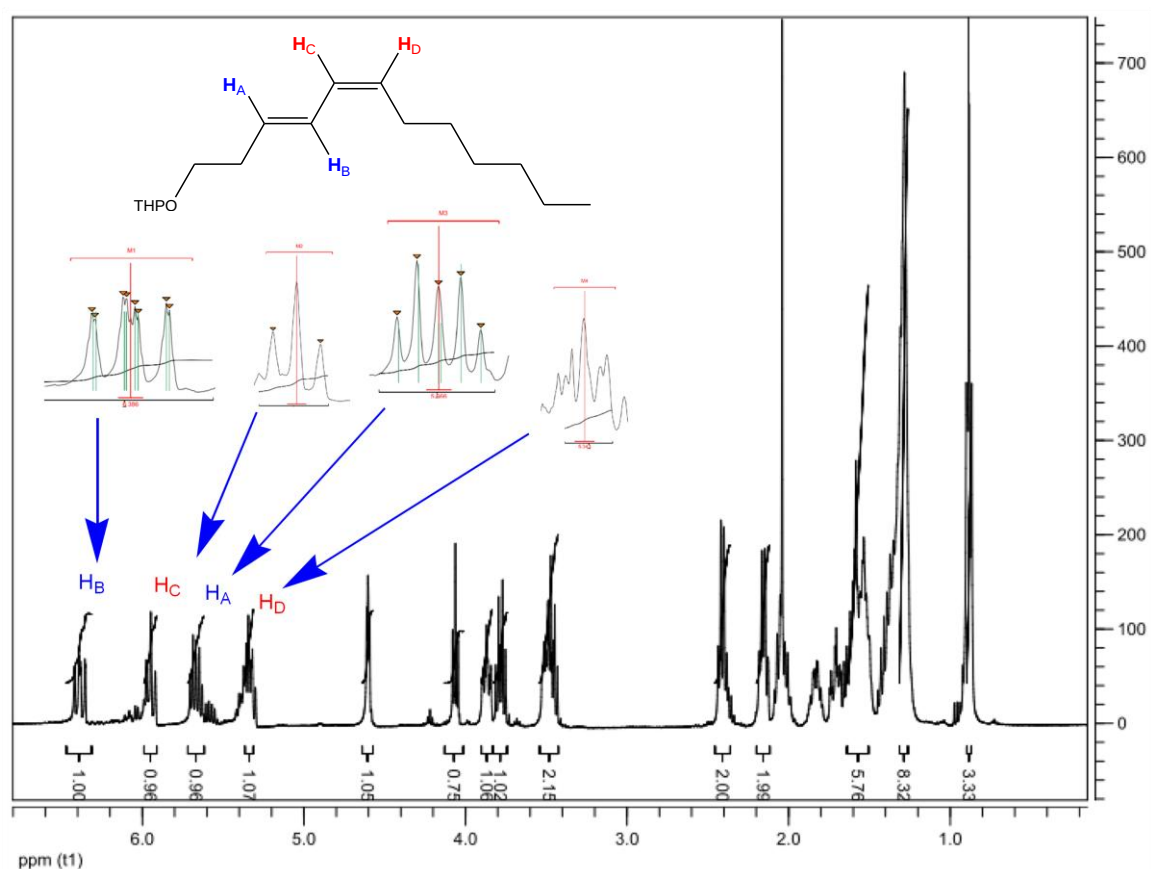


Figura 15. Espectro de ^1H -RMN del intermedio (*E,Z*)-3,5,1-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-dodecadieno 5

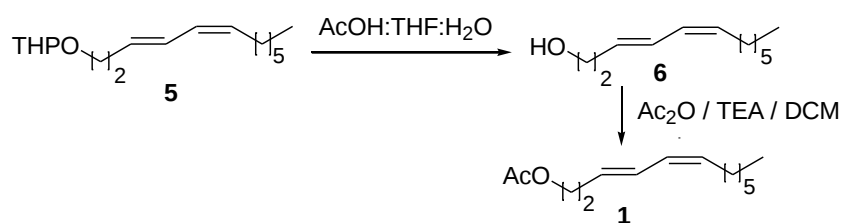
Cuando se probaron las condiciones de Boden⁵⁴ para esta reacción de Wittig (K_2CO_3 , 18-corona-6 y THF), el rendimiento alcanzado fue muy bajo. Si bien el empleo de una base como el *t*-BuOK requiere la utilización de disolventes anhidros y atmósfera de nitrógeno, esas condiciones fueron fáciles de lograr en la escala de trabajo planteada y se obtuvo un rendimiento adecuado.

Obtención del acetato

El paso final de síntesis consistió en dos reacciones en tándem para desproteger por catálisis ácida el grupo THP del hidroxilo terminal del dieno **5** y luego de obtenido el alcohol libre, convertirlo en el acetato correspondiente con cloruro de acetilo (AcCl).⁵⁵ La técnica original está descrita para una escala pequeña, y por esa razón funcionó bien en esas condiciones, obteniéndose un rendimiento

mayor al 90% para la obtención del acetato **1**. A medida que se aumentó la escala, y con la finalidad de reducir las grandes cantidades requeridas de reactivos, se trabajó con distintas proporciones dieno:AcOH:AcCl, pero los rendimientos que se alcanzaron fueron bajos y no reproducibles. Una desventaja importante de esta metodología es el empleo de cloruro de acetilo, un reactivo que se debe manipular con cuidado y que se degrada fácilmente, lo que hace más dificultoso su escalado si se quieren respetar las condiciones de reacción originales.

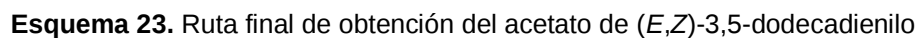
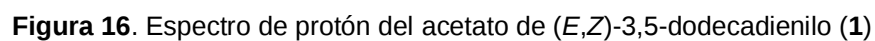
Se optó finalmente por realizar la desprotección y acetilación en dos pasos independientes (Esquema 22). Para obtener el (*E,Z*)-3,5-dodecadienol (**6**), se agregó el dieno **5** en una mezcla de ácido acético, tetrahidrofurano y agua en la proporción 4:2:1, a 45 °C por tres horas y media.^{56,57} Se obtuvo el alcohol con un rendimiento de 75%.



Esquema 22. Desprotección y acetilación en dos pasos del (*E,Z*)-3,5-1-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il]oxi)-dodecadienilo **5**

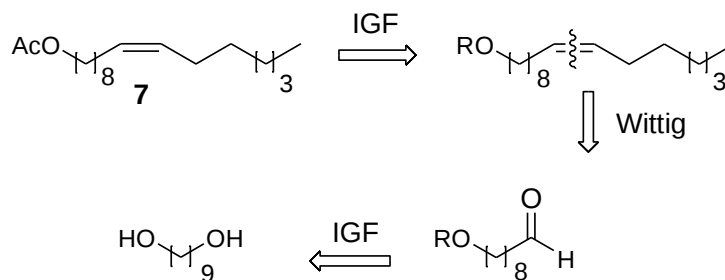
Posteriormente se acetiló el alcohol en las condiciones estándar, empleando anhídrido acético y TEA en diclorometano a temperatura ambiente. En estas condiciones se obtuvo el compuesto final de la secuencia con un rendimiento de 80% para este paso, y un rendimiento global de 14% a partir del reactivo de partida 1,3-propanodiol.

El espectro de ¹H-RMN del acetato **1** (Figura 16) muestra las señales características de los cuatro protones vinílicos y de los protones del acetato. Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los cuatro protones vinílicos son muy similares a las obtenidas para el intermedio **5**, lo que confirma la retención de la estereoquímica deseada (*E* para el carbono 3 y *Z* para el carbono 5).



2.3.2 Síntesis del acetato de (Z)-9-hexadecenilo

El componente minoritario **7** se obtuvo mediante una estrategia sintética similar a las utilizadas para el compuesto mayoritario **1** (Esquema 24), ya que también se partió de un diol simétrico y el compuesto olefínico Z se sintetizó por medio de una reacción de Wittig con un iluro no estabilizado.



Esquema 24. Análisis retrosintético para el compuesto Z9-16:OAc

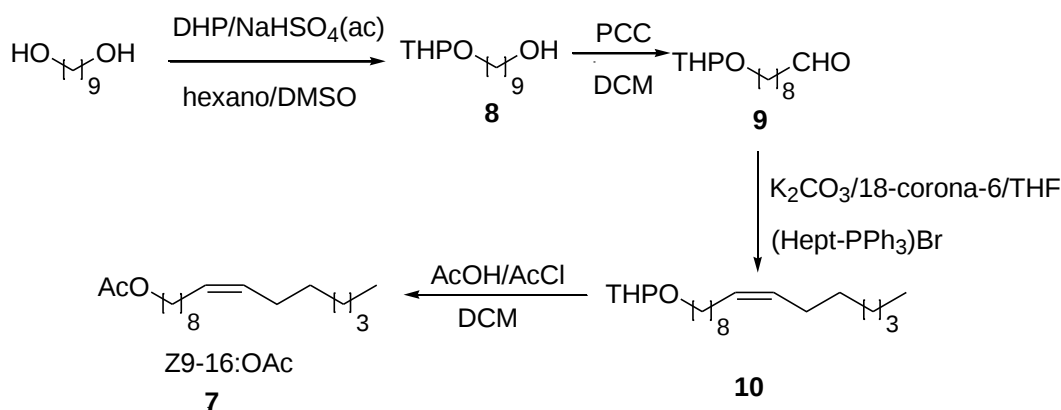
Se partió del 1,9-nonanodiol y se lo protegió selectivamente con DHP para obtener el primer intermediario 9-[(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi]-1-nonanol (**8**) (Esquema 25). La metodología utilizada ya fue comentada en el punto 2.3.1. Se utilizaron las condiciones descritas en la técnica original para la protección del 1,10-decanodiol.⁴⁵ El diol se mezcló a 40 °C con DHP:hexano (3:97 vol/vol), y una solución acuosa de NaHSO₄ (5 M). Por cada milimol de diol se agregaron 6 mL de la mezcla DHP:disolvente, 1 mL del catalizador ácido y 0.2 mL de DMSO. La adición del DMSO mejora la selectividad, ya que se presume que debido a sus características fuertemente polares, el DMSO se distribuye principalmente en la capa acuosa, aumentando su poder disolvente para el diol, mucho más que para el producto monoeterificado.⁴⁵

Se obtuvo el compuesto monoprotegido **8** con un rendimiento de 80% y prácticamente libre del compuesto diprotegido. Esto fue comprobado por cromatografía en capa fina y gaseosa, por lo que se utilizó el crudo de reacción en el siguiente paso sin purificación previa.

Para la síntesis del intermediario 9-[(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi]-nonanal (**9**), se empleó PCC adsorbido en alúmina como oxidante y diclorometano como disolvente (Esquema 25), obteniéndose un rendimiento de 55%.

El aldehído obtenido se utilizó en la reacción de Wittig con bromuro de heptiltrifenilfosonio (Esquema 25), cuya síntesis se describió en el punto 2.3.1. En este caso se utilizaron las clásicas condiciones de Bodén,⁵⁴ con K₂CO₃ como base, tetrahidrofurano como disolvente, en presencia de éter corona (18-corona-6). El rendimiento de obtención del intermedio Z-9,1-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi]-hexadecenilo (**10**) fue de 50%.

Al igual que en el último paso de la síntesis del componente mayoritario, se utilizó una desprotección y acetilación en un solo paso (Esquema 25).⁵⁵ Las consideraciones de esta reacción ya fueron discutidas anteriormente. A pesar que en la bibliografía el rendimiento de estas reacciones es de 90%, en éste caso el rendimiento de obtención de **7** fue apenas un 56%.



Esquema 25. Ruta final de obtención del acetato de (Z)-9-hexadecenilo

2.4 Conclusiones

Uno de los objetivos planteados en este trabajo fue sintetizar dos de los componentes de la feromona sexual de *B. salubricola* para ser utilizados con fines de monitoreo de la plaga en Uruguay. Las pruebas de campo que se realizaban hasta el momento para esta plaga empleaban compuestos sintéticos adquiridos en el exterior del país, con los problemas de costos y disponibilidad comercial que esto conlleva. Contar con una feromona sintética obtenida en nuestro país a un costo razonable, constituyó un desafío importante para nuestro grupo de trabajo.

Como el mayor porcentaje de la composición de la feromona corresponde al acetato de (*E,Z*)-3,5-dodecadienilo (**1**), los esfuerzos apuntaron principalmente a optimizar esta ruta de síntesis para llegar a una escala de trabajo de 10 g. En estas condiciones se llegó a un rendimiento global de 14% luego de seis pasos de reacción (Esquema 23).

Si bien la ruta planteada admite un escalado mayor, algunos pasos pueden ser optimizados, como por ejemplo la desprotección y acetilación final, y la obtención del iluro $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ **III** usado en la primer reacción de Wittig. Sería conveniente evitar el uso de éste reactivo comercial ya que es caro y por tanto incide considerablemente en el costo final del producto.

Debido a que se priorizó la síntesis y el escalado del componente mayoritario de la feromona de *B. salubricola*, más difícil de obtener por su sistema de doble enlace conjugado, la puesta a punto y escalado de la ruta de síntesis del compuesto minoritario acetato de (*Z*)-9-hexadecenilo quedó pendiente. Si bien solo se trabajó en escala de aproximadamente 1 g, las cantidades de producto obtenidas fueron suficientes para su utilización por parte de productores. El rendimiento global alcanzado en cuatro pasos para la obtención de este compuesto fue de 12% (Esquema 25).

Para aumentar el rendimiento global de la ruta de síntesis del acetato de (*Z*)-9-hexadecenilo se podrían optimizar los siguientes pasos:

- Utilizar la oxidación con DMSO y el complejo $\text{SO}_3\text{-Py}$, en lugar de PCC, ya que probablemente se alcanzarían rendimientos mayores. Se evitarían también los problemas de toxicidad que presenta el PCC, los que se hacen más evidentes durante un aumento en la escala de trabajo. La búsqueda de reacciones de oxidación de alcoholes primarios que no utilicen reactivos tóxicos, fundamentalmente evitando el uso de metales de transición, es un objetivo permanente de la química sustentable y hay numerosos caminos explorados y a explorar que se mencionarán en el capítulo 4 de esta tesis.
- Cambiar el disolvente en la reacción de Wittig y utilizar otra relación de éter corona/carbonato de potasio, o al igual que en el caso del

compuesto mayoritario, sustituir la metodología de Boden por una clásica Wittig con *t*-BuOK como base.

- Utilizar la alternativa de desprotección y acetilación en dos pasos separados.

Las feromonas sintetizadas fueron formuladas por INIA y utilizadas por los productores participantes del Programa de Producción Integrada en frutales (Saturnino Nuñez, comunicación personal)

La escala actual de síntesis de la feromona sería suficiente para la realización de experimentos de campo en donde se evalúe la efectividad de la confusión sexual simultánea con otras especies como grafolita (*Grapholita molesta*) y carpocapsa (*Cydia pomonella*). Para un uso masivo y exclusivo de la feromona para control de *B. salubricola*, se necesita una síntesis a escala mayor. Sin embargo, las rutas planteadas admitirían este aumento de escala requerido. Cabe mencionar que en programas de monitoreo de plagas en frutales se utilizan aproximadamente 5 mg de feromona por hectárea de cultivo, por lo que con 10 g de feromona se podría monitorear esta plaga en unas 2000 hectáreas, aproximadamente la mitad de la superficie total plantada de sus hospederos principales (manzana, y pera) en Uruguay (fuente DIEA/MGAP, 2009).

3. FEROMONA SEXUAL DE Cryptoblabes gnidiella

3.1 Introducción

Los pirálidos (Pyralidae) conforman otra familia numerosa dentro de los lepidópteros, con más de 6000 especies descritas y gran cantidad de especies consideradas plagas agrícolas. *Cryptoblabes gnidiella* (Milliere), pertenece a la subfamilia Phycitinae, es una polilla de entre 14 y 16 mm de expansión alar, con larvas que alcanzan hasta 13 mm en su último estadio (Figura 17). Las hembras depositan sus huevos individualmente, lo que dificulta su hallazgo.³⁴

Esta especie originaria de la región mediterránea, fue introducida en otras partes del mundo, entre ellas Nueva Zelanda, Bermudas, Brasil, Venezuela y Uruguay. Es una plaga polífaga, muchas veces secundaria, que puede encontrarse en diversas plantas cultivadas, y daña principalmente los frutos, por ejemplo la vid, cítricos,⁵⁸ durazneros, guayabos, maíz y algodón. En el Uruguay se la encontró por primera vez a comienzos de la década del 80 sobre racimos de uvas. Las larvas viven en los racimos alimentándose de los granos, dejándolos vacíos y envueltos en una tela sedosa a la que se adhieren sus excrementos. La larva muestra preferencia por frutos previamente dañados. Allí empupa dentro de un capullo sedoso cerca de zona afectada de la planta.³⁴ La población del insecto en la vid se encuentra a niveles bajos hasta el envero (cambio de coloración de la uva), y aumenta en forma importante hacia el período de cosecha (entre marzo y abril).



Figura 17. Adulto y larva de *Cryptoblabes gnidiella*

La feromona sexual de *C. gnidiella* fue identificada como una mezcla de cuatro aldehídos (Figura 18): (Z)-11-hexadecenal (Z11-16:Ald), (E)-11-hexadecenal (E11-16:Ald), (Z)-13-octadecenal (Z13-18:Ald) y (E)-13-octadecenal (E13-18:Ald) en proporciones 10:1:10:1, respectivamente.⁵⁹ Pruebas de campo con mezclas binarias de los componentes Z11-16:Ald y Z13-18:Ald en igual proporción resultaron igualmente atractivas que la mezcla cuaternaria.⁶⁰

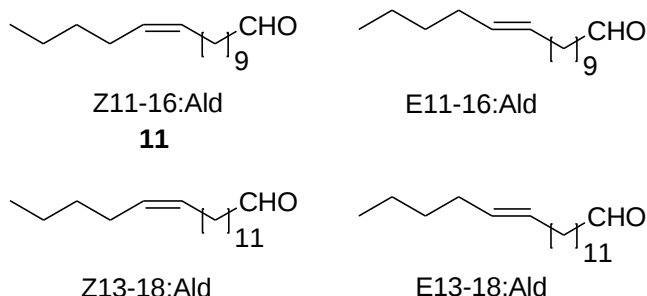


Figura 18. Componentes de la feromona sexual de *Cryptoblabes gnidiella*

Aunque para el control químico de esta plaga se pueden utilizar insecticidas, el sector vitivinícola, mayoritariamente afectado por esta plaga, es particularmente sensible al uso de los mismos.⁶¹ Por lo tanto, el uso de feromonas sexuales para el monitoreo y control de este insecto resultaría de mucha utilidad. Sin embargo, los dispensadores de monitoreo disponibles comercialmente son inaccesibles a nuestros productores por un problema de escala, por lo que sería conveniente la producción local de esta feromona.

3.2 Objetivos específicos:

Sintetizar el (Z)-11-hexadecenal, uno de los componentes mayoritarios de la feromona sexual de *C. gnidiella*, para su utilización en ensayos preliminares de monitoreo del insecto en viñedos.

3.3 Resultados y discusión.

3.3.1 Síntesis de (Z)-11-hexadecenal

Para la síntesis del aldehído monoinsaturado se propuso nuevamente la utilización de una reacción de Wittig (Esquema 26) entre una sal de fosfonio y un

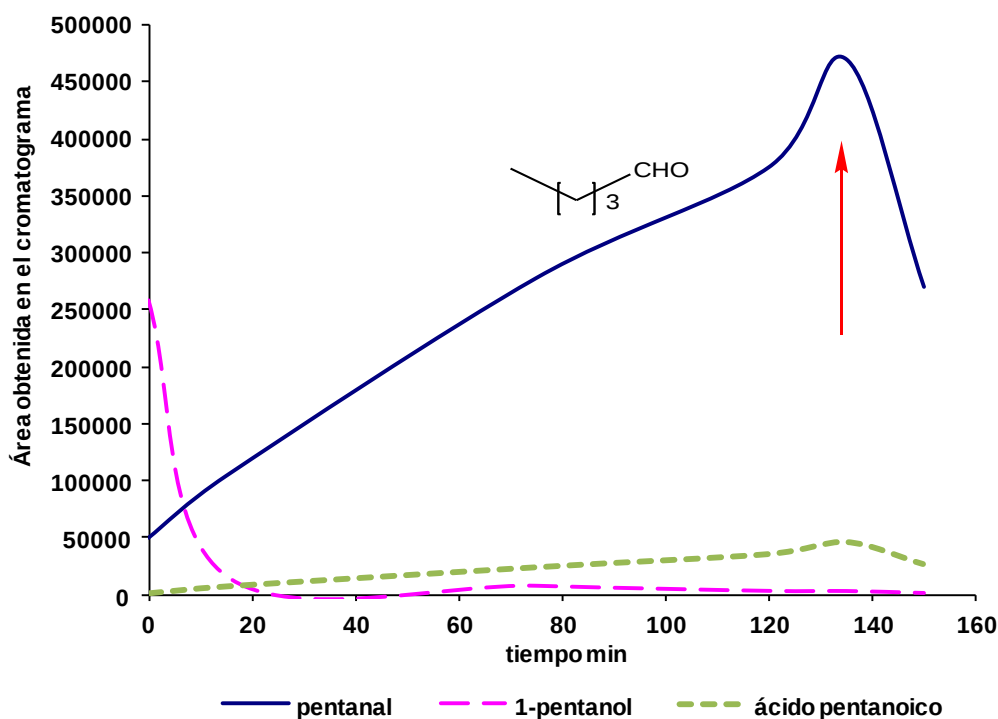
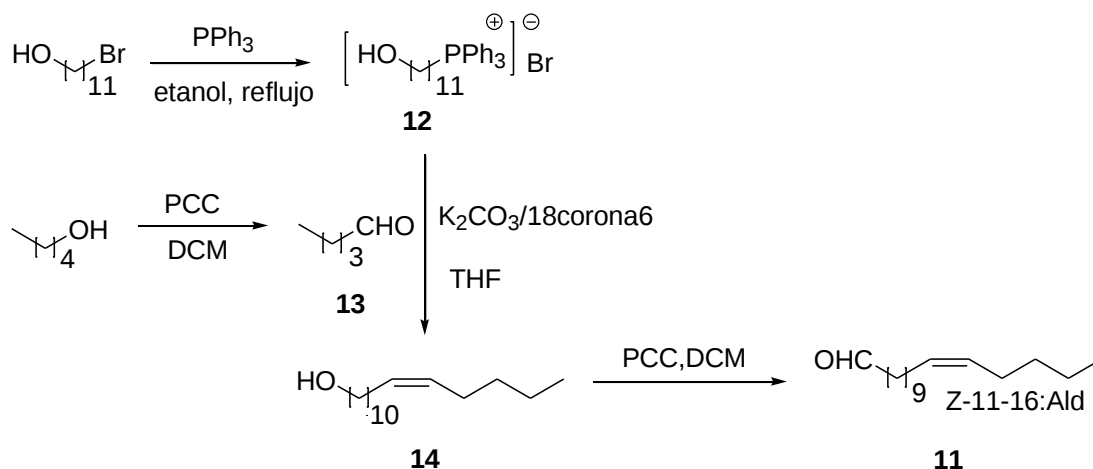


Figura 19. Seguimiento por GC del grado de avance de la oxidación de 1-pentanol

Luego del “work-up”, el producto crudo se encontraba prácticamente puro (evaluado por cromatografía gaseosa), por lo que fue empleado sin más purificación en el siguiente paso de síntesis. De esta manera se alcanzó un rendimiento de 70% para este paso.

El siguiente paso consistió en la formación del intermedio olefínico de 16 carbonos (*Z*)-11-hexadecenol (**14**). Para ello se utilizó nuevamente una reacción de Wittig en condiciones de Boden (Esquema 27).⁵⁴ Debido a que se empleó un iluro no estabilizado, se obtuvo el alqueno *Z* como producto mayoritario, alcanzándose un rendimiento de 82%.

Finalmente, mediante una segunda reacción de oxidación con PCC, se sintetizó el aldehído de interés, (*Z*)-11-hexadecenal (**11**) con un rendimiento de 80% para este paso. (Esquema 27).



Esquema 27. Ruta final de obtención de (Z)-11-hexadecenal

En el espectro de ^1H -RMN (Figura 20a), se pueden ver las señales de los protones del alqueno y del aldehído. Las señales de los protones H_{11} y H_{12} del doble enlace están superpuestas y por tanto no se pueden determinar las constantes de acoplamiento. Si bien no se puede confirmar por RMN la estereoquímica Z, la utilización del iluro no estabilizado en la reacción de Wittig y fundamentalmente los resultados obtenidos en las pruebas de campo (ver punto 3.3.2.) y en pruebas de electroantenograma, confirman la estereoquímica Z del aldehído sintetizado. En el espectro COSY (Figura 20b) se aprecia el acoplamiento entre el aldehído y un grupo metileno adyacente con una constante de acoplamiento de 1.8-1.9 Hz por lo que la base de aldehído aparece como un triplete.

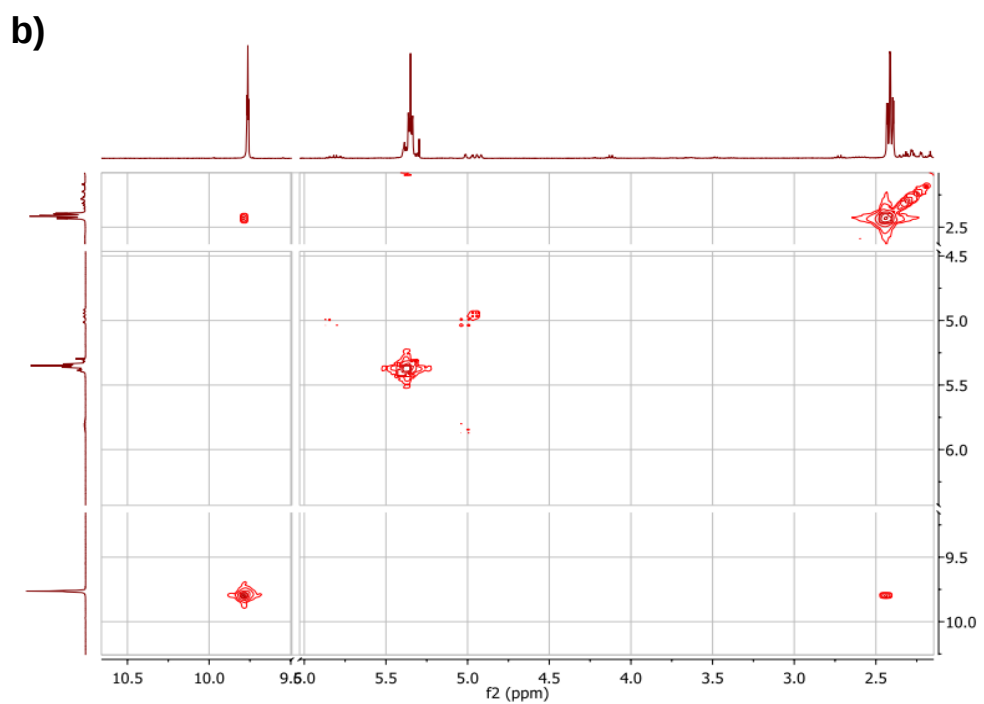
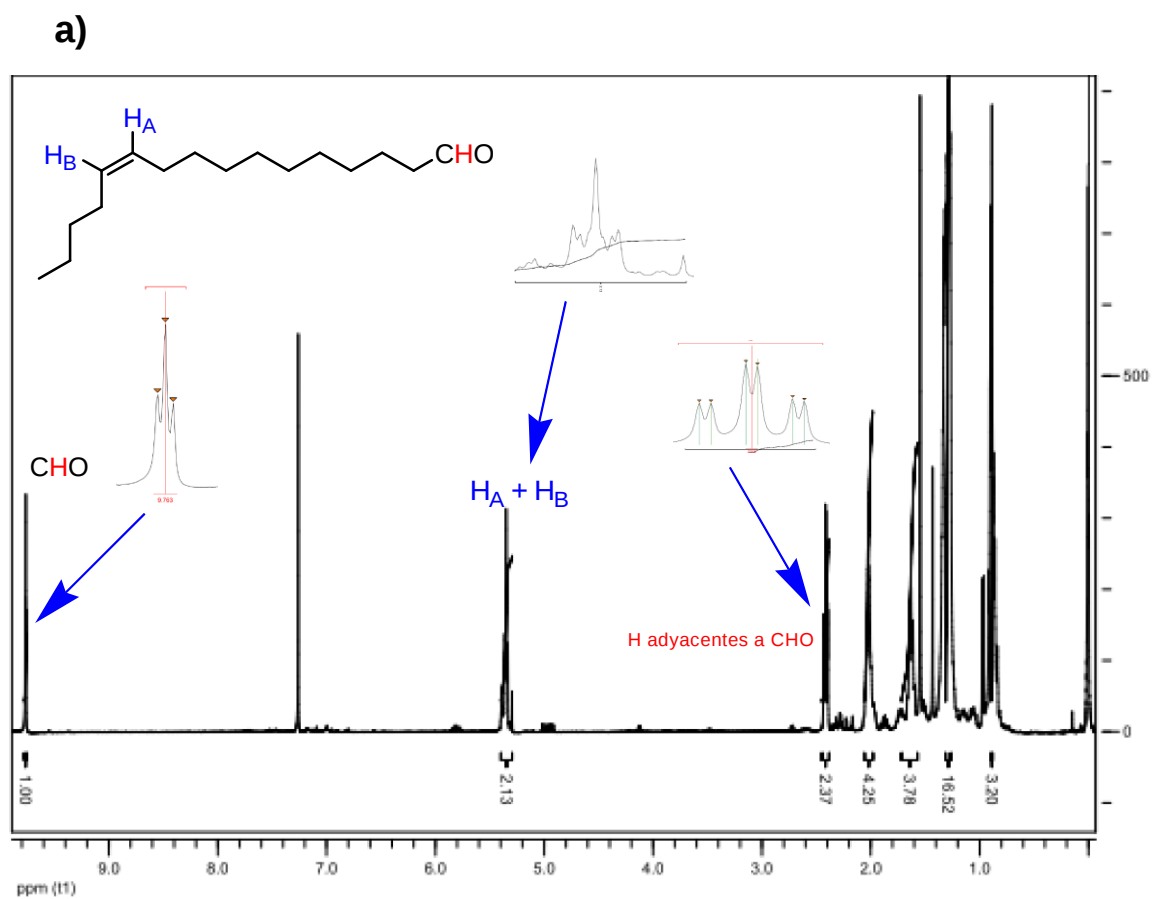


Figura 20. Espectro de RMN del (Z)-11-hexadecenal (11): a) 1H -RMN, b) COSY.

3.3.2 Pruebas de campo

Personal del Dpto. de Protección Vegetal de la Facultad de Agronomía (María Victoria Calvo bajo la dirección de la Prof. Iris B. Scatoni) realizó pruebas de campo con la feromona sintética de *C. gnidiella* en dos viñedos de Juanicó (Departamento de Canelones) sobre uvas de la variedad Gewürztraminer con alta infestación de la plaga.

Los emisores con el atrayente fueron colocados en trampas delta con la base engomada, ubicadas a una altura de 1.8 m, distribuidas al azar y a una distancia entre ellas no inferior a los 25 m para evitar interferencias. Se evaluaron emisores con distinta carga de feromona (0.1 y 1 mg) y en proporciones 1:1, 1:9 y 9:1 de (Z)-11-hexadecenal y (Z)-13-octadecenal. Éste último compuesto fue sintetizado por otro integrante de nuestro grupo de trabajo.

Los tratamientos se compararon con una trampa cebada con la feromona comercial (marca YOGEV) de origen israelí, y como control negativo una trampa sin feromona. La feromona comercial consiste en 1 mg de una mezcla de los dos aldehídos mencionados anteriormente, en proporción 1:1. Cada tratamiento fue repetido 5 veces en cada viñedo, durante los meses de febrero y marzo. Las capturas se contabilizaron semanalmente y los datos se procesaron estadísticamente.

Los resultados mostraron que la mezcla en proporción 1:1 de la feromona sintetizada en Uruguay tuvo mayor atractividad que la trampa con la feromona comercial a igual dosis (1 mg), con aproximadamente un 40% más de capturas. A la dosis de 0.1 mg, la mezcla 1:1 resultó prácticamente igual de atrayente que la feromona comercial a 1 mg. Las mezclas de los dos componentes en proporciones 1:9 resultaron de baja atractividad, y en proporción 9:1 se comportaron como el control negativo (Figura 21).

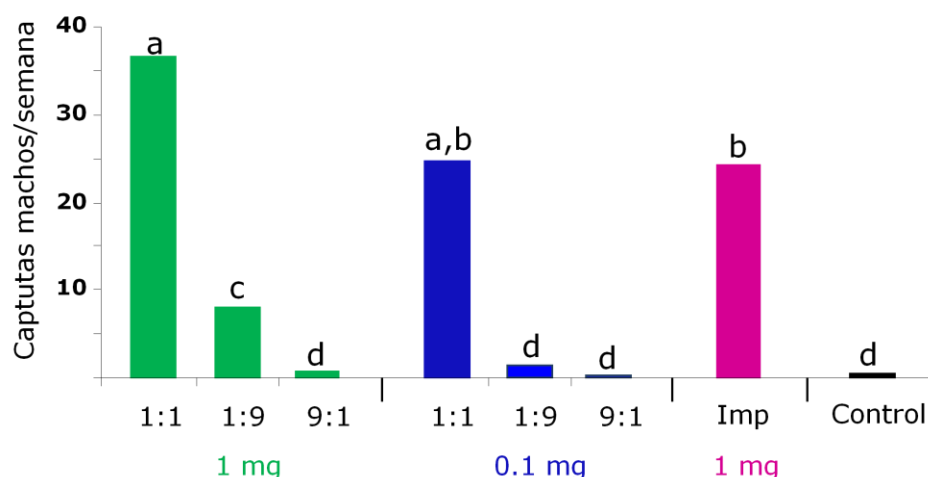


Figura 21. Datos comparativos de la evaluación de campo con trampas de feromona sintética (Z-11:16Ald : Z-13:18Ald) de distinto origen, proporción y carga.

3.4 Conclusiones

Fue sintetizado uno de los componentes mayoritarios de la feromona sexual de *Cryptoblabes gnidiella* para utilizarla en el monitoreo de esta especie en cultivos de vid. Específicamente, el aldehído (Z)-11-hexadecenal fue sintetizado con un rendimiento global de 46% a partir de 1-pentanol o 62% a partir de 11-bromoundecanol en cuatro pasos de síntesis (Esquema 27), utilizando únicamente reactivos comerciales de costo razonable y evitando el uso de bases fuertes. Si bien este resultado es mayor a los alcanzados para los compuestos de *Bonagota salubricola*, para obtener el compuesto **11** en una mayor escala sería conveniente optimizar algunos pasos de la ruta sintética, y evitar el uso de grandes cantidades de reactivos tóxicos como el PCC. En este sentido se podría recurrir a metodologías de oxidación alternativas ya utilizadas, como las técnicas de oxidación con DMSO.^{48,49,50}

Mezclas en proporción 1:1 del compuesto sintetizado **11** y del aldehído Z13-18:Ald, resultaron ser más atractivos que la feromona comercial a igual dosis, en pruebas de campo realizadas en cultivos de vid en el departamento de Canelones.

Con los resultados de campo preliminares obtenidos, y la utilización de la ruta de síntesis planteada para Z11-16: Ald, que presenta buenas posibilidades

de escalado, se podría contar con la producción local de la feromona de la plaga, y permitir que el uso de esta técnica de monitoreo y control, sea más accesible para los viticultores uruguayos.

.

**4. FEROMONA SEXUAL DE Crocidosema
(=Epinotia) aporema**

4.1 Introducción

La lagarta de los brotes *Crocidosema aporema* (Lepidoptera: Tortricidae) (Walsingham) antes denominada *Epinotia aporema*, es una plaga regional de leguminosas. Es una polilla polífaga originaria de Costa Rica y distribuída actualmente desde el sur de EEUU hasta Argentina, Chile y Uruguay. *C. aporema* (Walsingham) se encuentra ampliamente extendida en todo el territorio nacional y presenta actividad durante todo el año, aunque es más abundante entre los meses de noviembre y abril.³⁴ Fue observada por primera vez en la década del 50 sobre chauchas de poroto y soja,⁶³ y se reconoció como plaga de estos cultivos a comienzos de los años 70.⁶⁴

Los adultos tienen de 14 a 17 mm de expansión alar y depositan sus huevos en forma aislada en brotes, hojas jóvenes, tallos y chauchas en desarrollo. Las larvas en su máximo desarrollo miden de 10 a 12 mm, y en sus dos últimos estadios es cuando generan los mayores daños a las plantas (Figura 22).³⁴ En Uruguay *C. aporema* se ha encontrado en numerosos hospederos de la familia de las leguminosas, tales como poroto (*Phaseolus vulgaris*), soja (*Glycine max*), haba (*Vicia faba*), alfalfa (*Medicago sativa*), lotus (*Lotus corniculatus*) y trébol rojo (*Trifolium pratense*).^{65,66,67}



Figura 22. Adulto y larva de *Crocidosema aporema*

Las larvas dañan distintas partes de las plantas hospederas, pero sus consecuencias son mayores en la producción de semillas de leguminosas

forrajeras. En lotus, las mismas se introducen en los brotes florales y se alimentan de las partes reproductivas, afectando la producción de la semilla. Una larva en el quinto estadio puede alimentarse hasta de cinco flores de lotus⁶⁷ y de diez flores de alfalfa por día.⁶⁵ En soja los daños se observan en hojas, tallos, flores y chauchas, disminuyendo el crecimiento vegetativo, especialmente cuando el ataque es sobre los brotes. Las larvas producen galerías longitudinales extensas en los tallos, vainas y flores, por eso se la conoce como “barrenador de las vainas o de los brotes”.³⁴

Los daños sobre soja y lotus definen la incidencia económica de la plaga en el Uruguay, ya que ambos cultivos representan uno de los principales rubros agrícolas exportables del país. La superficie dedicada a la plantación de soja ha aumentado notoriamente en los últimos años, desplazando a otros rubros como la ganadería.⁶⁸

Debido a que las larvas no se encuentran expuestas, la detección de los daños y el control químico de la especie presenta muchas dificultades. En el caso de semilleros, el uso de insecticidas es perjudicial para insectos polinizadores, especialmente las abejas. Como alternativa se utilizan insecticidas fisiológicos inhibidores de la síntesis de la quitina como el triflumuron, que como actúa inhibiendo la formación del tegumento, tanto durante el desarrollo embrionario como en la muda, no afecta la actividad de los insectos polinizadores.⁶⁹ En insectos que llevan una vida oculta como *C. aporema*, los insecticidas fisiológicos logran su mayor efectividad sobre el estado de huevo, lo que requiere la determinación del momento preciso de la aplicación del insecticida.

El potencial de control biológico mediante controladores naturales se ha investigado, encontrándose la avispa *Polibia occidentalis scutellaris* y hemípteros de la familia Anthocoridae como depredadores naturales, sin reportarse parasitoides nativos.⁶³ El hongo *Zoopthora radicans* y el virus de granulosis se han identificado en nuestro país como entomopatógenos causantes de mortalidad en larvas de *C. aporema*, y por tanto como potenciales agentes de control de la plaga.^{66,70}

El monitoreo de *C. aporema* se realiza por observación y conteo directo de larvas y huevos, un método ineficiente y de escaso valor predictivo. También se utilizan trampas de luz negra, que son poco específicas.⁶⁵ El empleo de la feromona sexual de *C. aporema* constituye una alternativa viable para el monitoreo y potencialmente el control de la plaga, y es aplicable tanto en combinación con el control químico como el biológico.

Los componentes mayoritarios de la feromona sexual de *C. aporema*, fueron recientemente identificados en nuestro laboratorio como una mezcla de (Z,Z)-7,9-dodecadienol (**15**) (Z7,Z9-12:OH) y acetato de (Z,Z)-7,9-dodecadienilo (**16**) (Z7,Z9-12:OAc) en proporción 15:1 (Figura 23).⁷¹

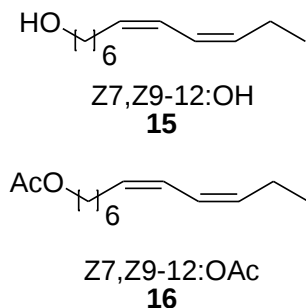


Figura 23. Componentes de la feromona sexual de *Crociosema aporema*

4.2 Objetivos específicos

4.2.1 Síntesis de los dos compuestos identificados como componentes de la feromona sexual de *C. aporema*: (Z,Z)-7,9-dodecadienol (Z7,Z9-12:OH) y acetato de (Z,Z)-7,9-dodecadienilo (Z7,Z9-12:OAc)

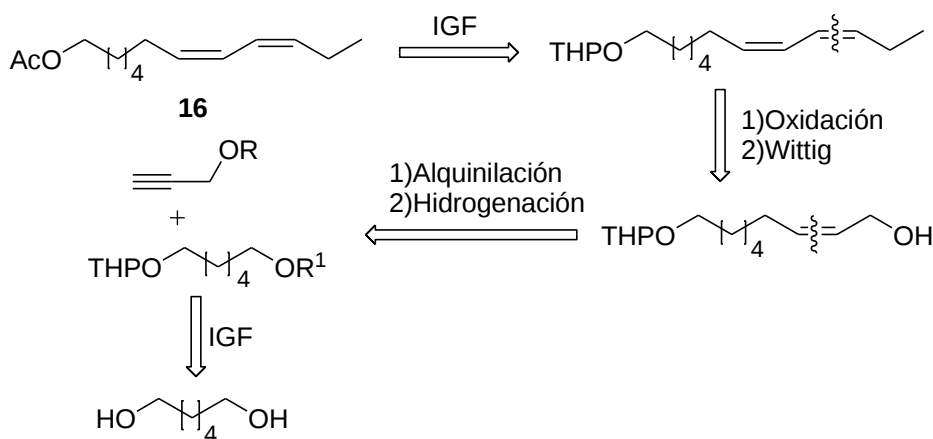
4.2.2 Evaluación de la atractividad de los compuestos sintéticos en pruebas de campo, para su futura implementación como herramienta de monitoreo de la plaga.

4.3 Resultados y discusión

4.3.1 Síntesis de (Z,Z)-7,9-dodecadienol y acetato de (Z,Z)-7,9-dodecadienilo

En una etapa inicial del trabajo de tesis, los componentes de la feromona sexual de esta plaga no habían sido identificados aún, pero se sospechaba que sus estructuras serían similares a las identificadas como componentes de la feromona de otras especies del género *Epinotia*.^{72,73,74} Entre los compuestos citados se encuentran alcoholes y acetatos de cadenas carbonadas, mono y diinsaturadas de 12 a 14 carbonos. Se eligió como uno de los posibles candidatos a sintetizar, el acetato de (Z,Z)-7,9-dodecadienilo, que además de contar con antecedentes como atrayente para otras especies del género,⁷³ no se encuentra disponible comercialmente, lo que le confiere mayor interés a la hora de proponer su síntesis local.^{75,76}

Para la ruta de síntesis del sistema dieno mencionado, se planteó el uso de un intermedio alquínic y reacciones utilizadas previamente para los compuestos de *Bonagota salubricola* y *Cryptoblabes gnidiella* (Esquema 28).

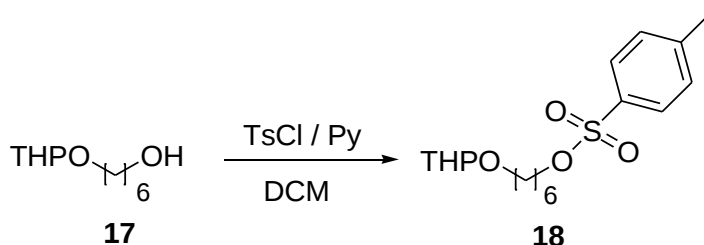


Esquema 28. Análisis retrosintético para el compuesto Z7,Z9-12:OAc

El inicio de la síntesis nuevamente involucró la monoprotección selectiva con DHP esta vez de un diol de seis carbonos (1,6-hexanodiol). La reacción es una adaptación de la técnica original,⁴⁵ realizada a temperatura ambiente y

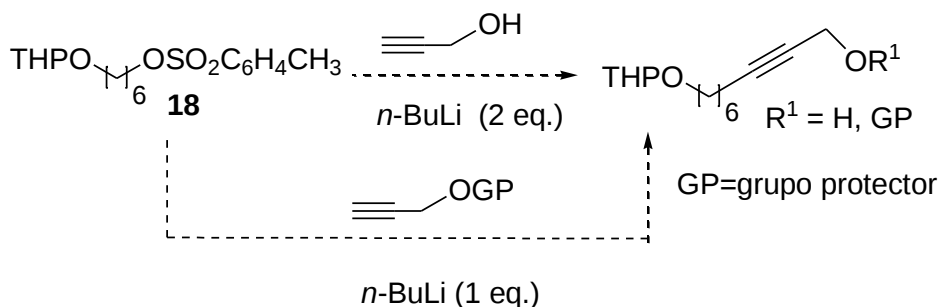
sustituyendo el tolueno por hexano, con una proporción DHP: disolvente de 5:95. La reacción se monitoreó por GC y TLC, determinándose un tiempo óptimo de reacción de dos horas, y obteniéndose el intermedio 6-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi]-1-hexanol (**17**) con un rendimiento de 60%.

El siguiente paso consistió en activar el hidroxilo libre del compuesto **17**, mediante la formación de un éster del ácido *p*-toluensulfónico, una transformación usualmente utilizada para favorecer posteriores sustituciones nucleofílicas (Esquema 29). El compuesto **18** se obtuvo con un rendimiento de 65% por reacción del alcohol **17** con cloruro de *p*-toluensulfonilo, piridina y diclorometano a 0 °C.⁷⁷



Esquema 29. Activación del alcohol 6-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi]-1-hexano

La ruta de síntesis continuó con la formación del primer doble enlace del dieno de interés mediante la generación de un compuesto alquínico de nueve carbonos y posterior reducción estereoselectiva a alqueno. Se propuso para ello, hacer reaccionar el alcohol propargílico con el intermedio **18** (Esquema 30). Como estrategias alternativas se utilizó el alcohol propargílico con su función oxigenada protegida y sin proteger. En este último caso, si bien se utilizaron dos equivalentes de base (*n*-BuLi), la alquilación no transcurrió con éxito.

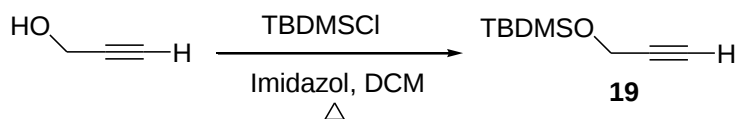


Esquema 30. Formación del intermediario alquínico de nueve carbonos.

La función oxigenada del alcohol propargílico se protegió en primera instancia con cloruro de bencilo, utilizándose como base NaH y THF como disolvente.⁷⁸ Si bien se obtuvo el compuesto bencilado, el rendimiento alcanzado fue bajo (menos de 30%) y tampoco reaccionó satisfactoriamente con el intermedio **18** según el Esquema 30.

Se buscó entonces una metodología de protección alternativa para el alcohol propargílico, mediante la formación de un silil éter. La reacción de sililación es ampliamente utilizada en síntesis orgánica, especialmente para la protección de grupos hidroxilos, ya que se obtienen intermedios muy estables frente a reacciones de reducción, oxidación e hidrogenación, entre otras.^{41,79} Los silil éteres se obtienen por reacción de cloruros de sililo en presencia de una base no nucleofílica para neutralizar el ácido clorhídrico que se genera.²⁵

Existen numerosos agentes sililantes, pero el cloruro de *t*-butildimetilsililo (TBDMSCl o TBSCl) es de los más utilizados debido a la estabilidad que resulta de ser un grupo protector voluminoso, y también por la ausencia de centros quirales. Por estas razones es que habitualmente es empleado como alternativa a los tetrahidropiranil éteres.⁸⁰ Se obtuvo entonces el intermedio sililado 3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propino (**19**) por reacción de TBDMSCl en diclorometano con imidazol como base, con un rendimiento de 68% (Esquema 31).⁸¹ Luego de numerosos intentos de reacción entre el compuesto sililado **19** y el alcohol activado **18**, variando las bases utilizadas (*n*-BuLi, *t*-BuLi, NaH) y las condiciones de reacción, no se obtuvo el intermedio alquílico de nueve carbonos esperado.



Esquema 31. Protección del alcohol propargílico con TBDMSCl

Se decidió por lo tanto estudiar la sustitución sobre el bromoalcano correspondiente, ya que el problema en la reactividad podría estar radicada en el tosilato, ya que el bromuro es mejor grupo saliente. Para ello fue necesario realizar una modificación a la ruta de síntesis propuesta inicialmente, alterando no solo el mecanismo de activación de uno de los hidroxilos del 1,6-hexanodiol,

sino también el orden de las reacciones. Se obtuvo primero el compuesto monobromado **20** y luego el tetrahidropiranil éter **21** (Esquema 32).

Se sintetizó el intermedio 6-bromo-1-hexanol **20** por monobromación selectiva del 1,6-hexanodiol con ácido bromhídrico 48% en tolueno a reflujo, alcanzándose un rendimiento en el entorno de 85% (Esquema 32).²¹ Debido a que en este caso no se trataba de un diol, no fue necesario obtener una monoprotección selectiva, por lo que el hidroxilo libre del compuesto **20** se protegió con DHP en diclorometano y ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, obteniéndose el compuesto **21** con un rendimiento de 86% (Esquema 32).⁸²

Una vez obtenido el intermedio bromado, se probaron distintas condiciones para la reacción de alquilación. Se utilizaron diferentes disolventes (THF, DMSO), bases (*n*-BuLi, *t*-BuLi y NaH), temperaturas de reacción (ambiente, reflujo y temperaturas menores a 0 °C) y relaciones molares entre los distintos reactivos involucrados. También se empleó HMPA como cosolvente, que es un reactivo muy utilizado en reacciones entre compuestos alquínicos y haluros de alquilo con bases de litio. El HMPA coordina fuertemente al catión de Li, incrementando la densidad de carga negativa del carbono, y haciendo al anión alquino más nucleofílico.⁸³

Durante esta etapa de la ruta de síntesis, surgió la posibilidad de realizar una pasantía en el Laboratorio de Semioquímicos del Prof. Paulo Zarbin (Departamento de Química Orgánica, Universidad Federal de Paraná, Curitiba, Brasil). En dicho laboratorio se posee amplia experiencia en identificación y síntesis de feromonas y en la utilización de este tipo de reacciones.

Es así que tras numerosos intentos, se obtuvo el compuesto alquínico de nueve carbonos **22**, empleando condiciones de reacción similares a las utilizadas en la síntesis de otras feromonas sexuales (Esquema 32).^{84,85} La reacción se llevó a cabo a - 30 °C en THF, con HMPA como cosolvente (relación vol 1:1) y *n*-BuLi como base. La relación molar entre el alcohol propargílico sililado, la base y el intermedio bromado fue 1.1:1.3:1 (Tabla 3, entrada 1). El rendimiento alcanzado fue bajo (25%) y el producto se obtuvo en muy pequeña escala.

Con el objetivo de optimizar la reacción en rendimiento y escala, se realizaron algunas modificaciones que apuntaron principalmente a reducir la proporción THF:HMPA, utilizar temperaturas bajas pero no extremas, y luego variar las proporciones de los distintos intermedios de la reacción (Tabla 3).

Tabla 3. Condiciones de reacción para la alquínización del bromo alcohol **21**

Entrada	Proporción		Proporción	Rendimiento obtención alquino 22 (%)
	THF:HMPA (vol:vol)	Temperatura (°C)	alquino:base:bromoalcohol	
1	1:1	-30	1.1:1.3:1	25
2	4:1	-13 ± 2	1.1:1.3:1	35
3	4:1	-13 ± 2	1.4:1.8:1	40

Para disminuir los costos de la reacción, se redujo la proporción de THF:HMPA de 1:1 utilizada inicialmente a 4:1, es decir, llevando la cantidad del cosolvente a un 25% del volumen de THF agregado (Tabla 3, entrada 2). Durante el agregado de los reactivos se llevó la temperatura de la reacción a -13 ± 2 °C, con la ayuda de un baño de hielo y sal, y se dejó que lentamente se alcanzara la temperatura ambiente durante toda la noche. En estas condiciones se llegó a un 35% de rendimiento.

El producto obtenido evidenció por cromatografía gaseosa (en columna apolar de tipo HP-5) restos del bromoalcohol de partida. Cabe mencionar que el producto de alquínización y el bromoalcohol presentan en cromatografía en capa fina valores de R_f muy próximos. Para consumir todo el reactivo se decidió colocar exceso del compuesto sililado **19** y una relación alquino:base de 1:1.3 (Tabla 3, entrada 3). Se llegó entonces a una relación alquino:base:bromoalcohol de 1.4:1.8:1 y se obtuvo el producto **22** con un 40% (Tabla 3).

Tras sucesivos intentos, se obtuvo un rendimiento de reacción aceptable (40%) y se pudo encontrar una metodología reproducible. Si bien es necesario alcanzar una baja temperatura para que se lleve a cabo la reacción, es suficiente con llegar a una temperatura alrededor de -13 °C.

Una vez obtenido el intermedio alquínic **22**, el siguiente paso propuesto fue la hidrogenación selectiva del triple enlace, utilizando una metodología clásica con catalizador de Lindlar. La reacción se llevó a cabo en metanol, con quinolina y catalizador de Lindlar, a temperatura ambiente y durante aproximadamente cinco horas,⁸⁵ monitoreando su avance por cromatografía gaseosa (columna polar Carbowax) y cromatografía en capa fina. Se obtuvo el alqueno **23** de configuración *Z* con un rendimiento de 77%, sin necesidad de purificación posterior (Esquema 32).

En el espectro de ^1H -RMN (Figura 24), se pueden ver las señales de los protones vinílicos entre 5.6 y 5.4 ppm. Las señales de los protones H_A y H_B del doble enlace están superpuestas y por tanto no se pueden determinar las constantes de acoplamiento.

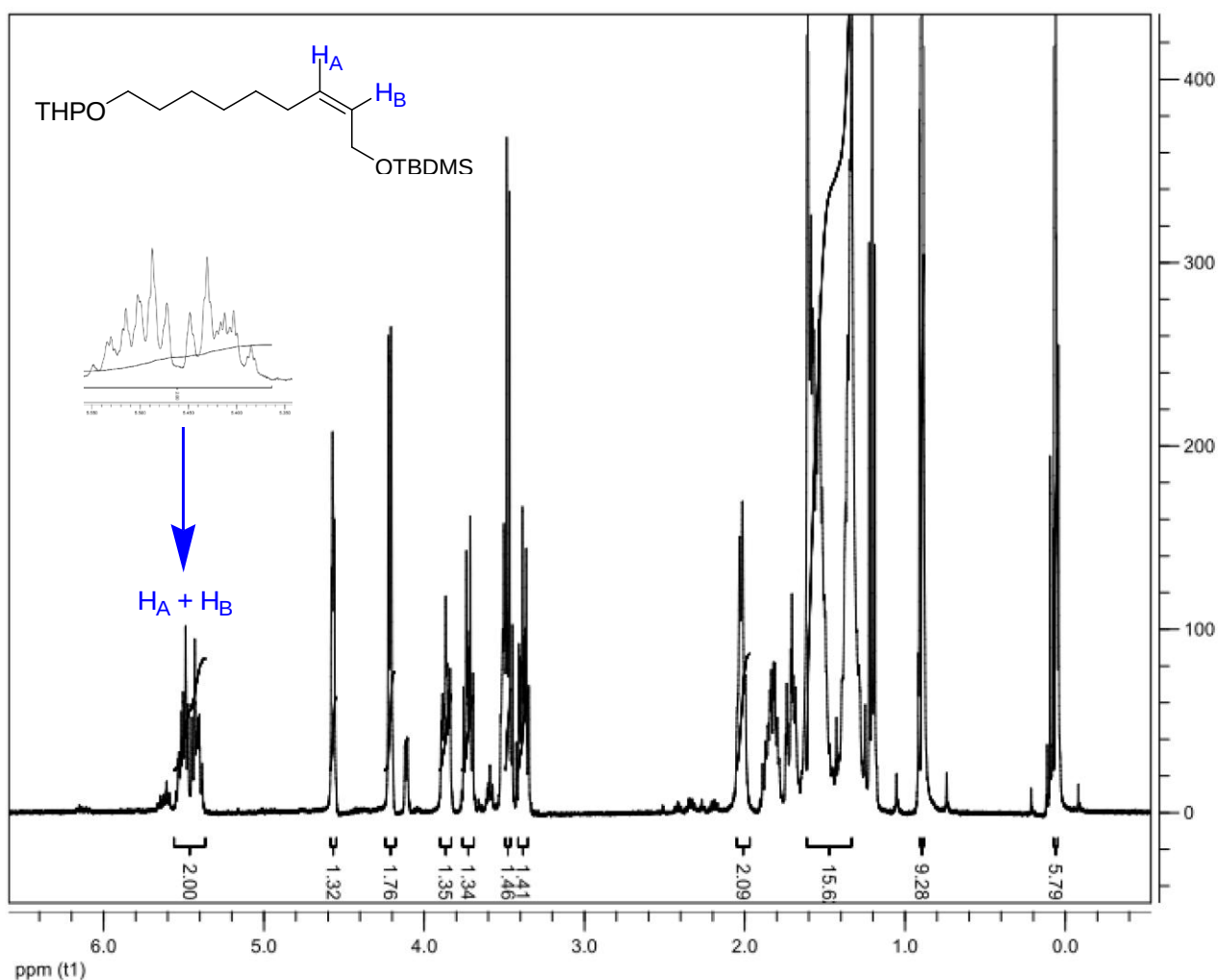
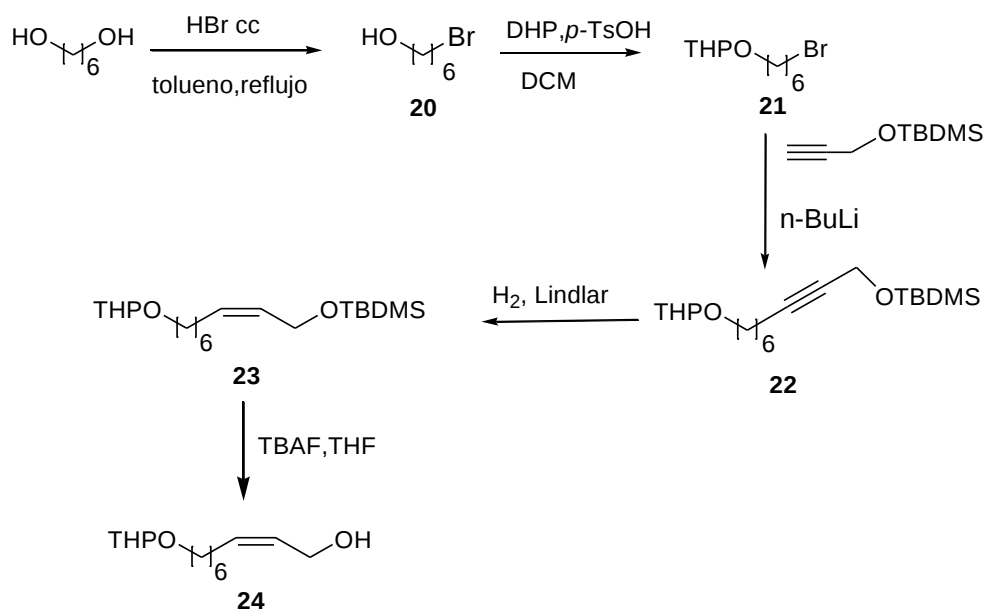


Figura 24. Espectro ^1H -RMN del intermedio **23**

Previo al paso de oxidación del alcohol alílico, se desprotegió el grupo hidroxilo del alqueno **23** con fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF). Existen numerosas técnicas de desprotección de sililéteres, pero una de las más efectivas y quimioselectivas son las que se basan en la gran afinidad del silicio por los iones fluoruro, formando un enlace covalente Si-F muy fuerte.^{86,87} El TBAF es por lo tanto uno de los reactivos más utilizados para esta desprotección. Se obtuvo el intermedio (Z)-2,9-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il]oxi)-nonen-1-ol (**24**) por reacción del alqueno **23** con TBAF en THF como disolvente, con un rendimiento de 75% (Esquema 32).⁸⁰



Esquema 32. Ruta de síntesis parcial de Z7,Z9-12:OH

Para continuar la ruta de síntesis del sistema dieno (Esquema 33), fue necesario oxidar el hidroxilo alílico para obtener el aldehído **25a** (compuesto con configuración *Z*). Para esto se ensayaron diferentes condiciones de oxidación (Tabla 4).

Tabla 4. Condiciones de reacción para la oxidación del alqueno **24**

Entrada	Oxidante	Disolvente	Temperatura reacción	Tiempo reacción	Obtención aldehído 25	
					Rendimiento %	Isómero
1	MnO ₂	diclorometano	ambiente	>24hs	< 20	>> <i>E</i>
2	MnO ₂	hexano	reflujo	1h	42	>> <i>E</i>
3	DMSO (Et ₃ N y SO ₃ Py)	diclorometano	reflujo	24hs	< 20	>> <i>E</i>
4	DMSO (Et ₃ N y SO ₃ Py)	DMSO	ambiente	>24hs	< 20	>> <i>E</i>

El primer oxidante empleado fue MnO₂, el cual es muy utilizado en la oxidación de alcoholes alílicos, tanto primarios como secundarios.⁸⁸ En primera instancia se trabajó con diclorometano como disolvente, y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, con agregados parciales de MnO₂ durante el transcurso de la reacción (Tabla 4, entrada 1).⁸⁹ La reacción tuvo un avance muy limitado y el aldehído obtenido fue mayoritariamente de configuración *E* (compuesto **25b**) y no *Z* como se esperaba, evidenciado por análisis de RMN (Figura 25). Si bien está indicado que puede existir isomerización de los aldehídos *Z* al isómero *E*, termodinámicamente más estable,⁸⁹ se sospechó que el prolongado tiempo de reacción empleado (más de 24 horas), favoreció la isomerización. Para mejorar esta situación, se utilizó MnO₂ recientemente sintetizado y activado,⁹⁰ y la reacción se llevó a cabo con calentamiento y bajo atmósfera de nitrógeno, con hexano como disolvente (Tabla 4, entrada 2). Tras varios intentos se pudo realizar la oxidación en un tiempo de aproximadamente una hora, con un rendimiento en el entorno de 42%. Sin embargo, el producto obtenido en todos los casos continuó siendo el aldehído α,β -insaturado de configuración *E* (**25b**)(Figura 25).

Se probó entonces DMSO como oxidante, en las mismas condiciones utilizadas en la ruta de síntesis del compuesto mayoritario de *B. salubricola* (Tabla 4, entrada 3), pero la reacción tuvo un avance limitado después de 24 horas de transcurrida. Se realizó una variante, utilizando el DMSO como oxidante y disolvente al mismo tiempo, en presencia de TEA y SO₃-Py a temperatura ambiente (Tabla 4, entrada 4), condiciones de reacción utilizadas para la oxidación de alcoholes alílicos.⁵⁰ Sin embargo, el análisis de ¹H-RMN evidenció nuevamente la obtención del isómero *E* como se muestra en la Figura 25, en donde pueden verse bien diferenciadas las señales de los protones vinílicos H₇ y H₈, con una constante de acoplamiento de 15.6 Hz típica de un acoplamiento trans (*E*).

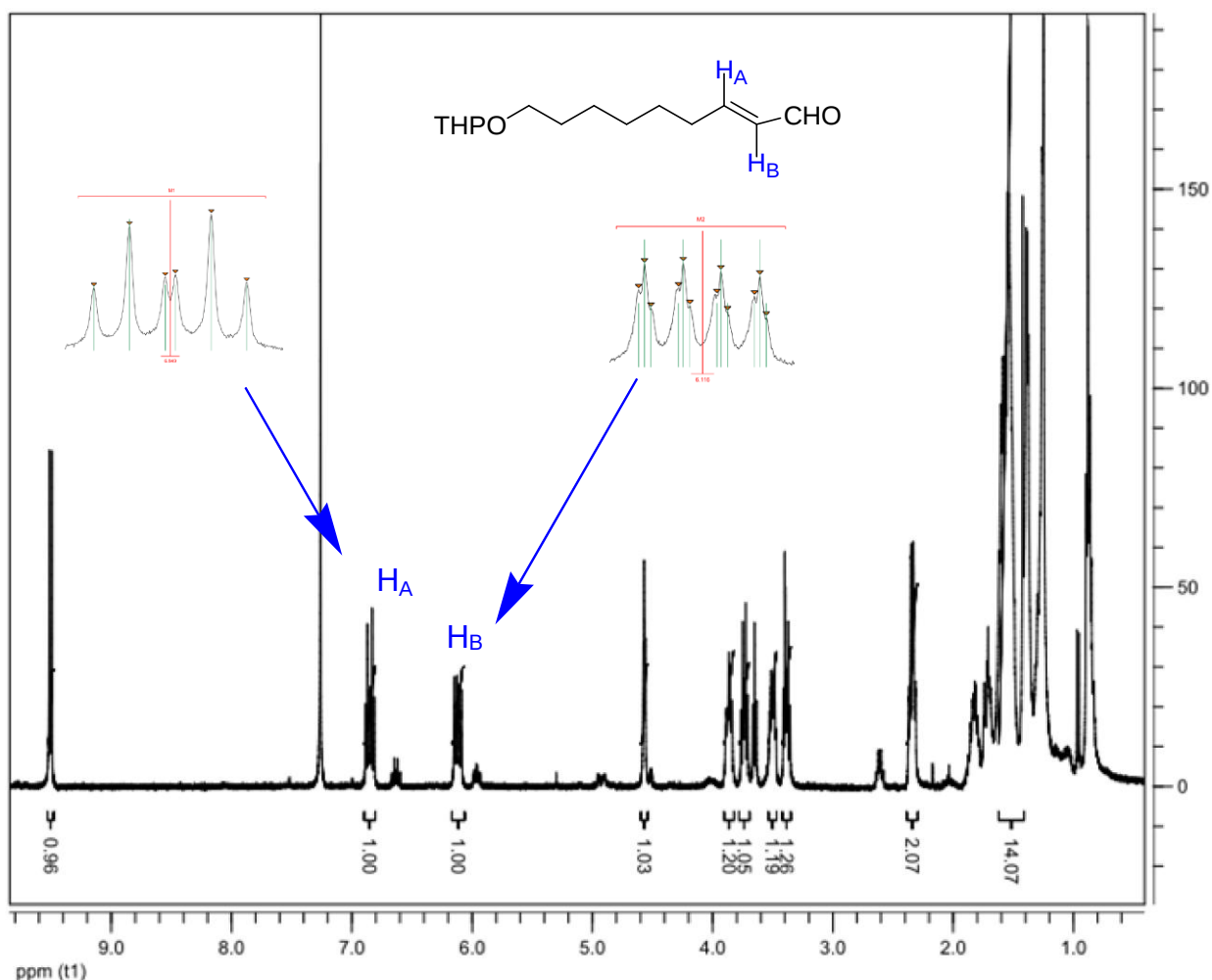
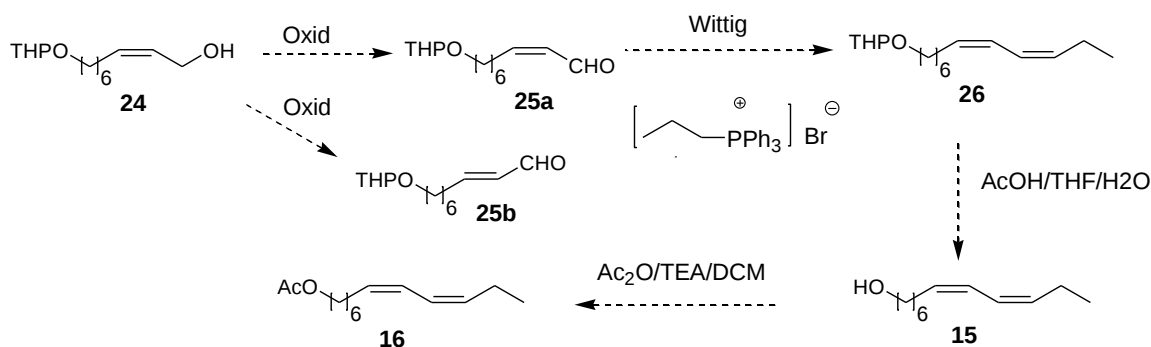


Figura 25. Espectro de ¹H-RMN del intermedio **25b**

Debido a que el aldehído **25a** no pudo sintetizarse con la configuración deseada, la ruta de síntesis planteada para el compuesto mayoritario de la feromona sexual de *C. aporema* no pudo completarse. Los pasos posteriores en la estrategia propuesta, que no pudieron llevarse a cabo, se detallan en el Esquema 33. Para la obtención del dieno conjugado **26** (Wittig) y su posterior desprotección y acetilación, se proponía emplear condiciones similares a las utilizadas para la obtención de los compuestos mayoritario y minoritario de la feromona sexual de *B. salubricola*.



Esquema 33. Ruta propuesta para completar la síntesis planteada para los compuestos Z7,Z9-12:OH y Z7,Z9-12:AcO

4.4 Conclusiones

La ruta de síntesis planteada para la obtención de los componentes de la feromona sexual de *Crociosema aporema* (Z,Z)-7,9-dodecadienol (Z7,Z9-12:OH) y acetato de (Z,Z)-7,9-dodecadienilo (Z7,Z9-12:OAc) no pudo completarse con éxito. Si bien esto significó no alcanzar los objetivos propuestos, se considera que se logró avanzar significativamente en la obtención de algunos intermedios (Esquema 32).

Para las rutas utilizadas previamente en la síntesis de las feromonas sexuales de *B. salubricola* y *C. gnidiella*, los compuestos olefínicos se obtuvieron por medio de reacciones de Wittig. Si bien existen puntos en común en la ruta propuesta para los compuestos de la feromona de *C. aporema*, el objetivo en este caso era la obtención de un sistema conjugado Z Z. El primer doble enlace

se obtuvo a partir de un intermedio alquino. Esto implicó un desafío, ya que no se contaba con experiencia en el uso de reacciones de alquilación, hidrogenaciones selectivas u oxidaciones de compuestos alílicos. Particularmente esta última reacción no pudo obtenerse sin la isomerización del doble enlace en posición α,β .

Para alcanzar los objetivos planteados en base a la estrategia sintética propuesta en este trabajo, algunos pasos de la misma podrían ensayarse con variantes, como se detalla a continuación:

- Usar oxidantes diferentes para el alcohol alílico **24**, como el peróxido de hidrógeno, que además de ser útil para este tipo de compuestos, tiene la ventaja de no ser tóxico, ya que la reacción se lleva a cabo sin disolventes orgánicos y el subproducto de la reacción es agua.^{91,92}
- Obtener el compuesto **26** por medio de una única reacción de oxidación y Wittig en un solo paso.^{93,94}
- Modificar la secuencia de reacciones planteadas, oxidando el intermedio alquínico **22**, previo a la hidrogenación selectiva.
- Plantear un nuevo estudio retrosintético, lo que implicaría nuevos compuestos de partida y tipo de reacciones.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Generalidades

Los análisis de GC y GC-MS fueron realizados en un cromatógrafo HP 5890 serie II con detector de ionización (FID) y en un cromatógrafo QP-2010 Shimadzu GC-MS respectivamente. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR se llevaron a cabo en un espectrómetro BRUKER Avance DPX-400 utilizando CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos se informan en ppm (δ) al estándar interno TMS. Para la cromatografía en capa fina (TLC) se utilizaron placas de sílica gel 60 (Kieselgel HF₂₅₄ - Macherey-Nagel). La cromatografía en columna se llevó a cabo con sílica gel (Kieselgel 60, 230-240 mesh - Macherey-Nagel). Los disolventes fueron purificados y secados por métodos convencionales. Los reactivos comerciales fueron suministrados por Sigma-Aldrich-Inc.

5.2 Síntesis de acetato de (*E,Z*)-3,5-dodecadienilo

3-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi]-1-propanol (2). A una solución agitada de 1,3 propanodiol (16 mL, 221 mmol) en diclorometano (1140 mL) se agregó 3,4-dihidro-2*H*-pirano (60 mL, 663 mmol) y una solución acuosa de NaHSO_4 5 M (44 mL). La reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente por 150 minutos, y se monitoreó por TLC (acetato de etilo: hexano 1:1). W-up: el crudo de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 500 mL), y luego con una solución saturada de NaCl (500 mL). La fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se utilizó sin purificar en el paso siguiente. Se obtuvo **2** como un aceite (24 g, 68%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 4.59 (t, J = 3.50 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 9.95, 4.90 Hz, 2H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.78-1.47 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): ppm = 99.16, 66.32, 62.54, 62.18, 32.07, 30.65, 25.33, 19.65.

3-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi]-1-propanal (3). A una solución agitada del intermedio **2** (24 g, 150 mmol) en diclorometano seco (240 mL), se agregó bajo atmósfera de N_2 secuencialmente, DMSO (53 mL, 750 mmol), TEA (63 mL, 450 mmol) y $\text{SO}_3\text{-Py}$ (48 g, 300 mmol). La reacción se mantuvo con agitación a

temperatura ambiente por una hora y se monitoreó por TLC (acetato de etilo:hexano 1:1). W-up: Al crudo se le agregó 250 mL de una solución de HCl 5%. Se separó la fase acuosa y se la extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **3** como un aceite (17.3 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 9.80 (t, *J* = 1.88 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 3.50 Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 2.67 (td, *J* = 6.07, 1.87 Hz, 2H), 1.81-1.47 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm = 201.17, 98.95, 62.21, 61.18, 43.82, 30.45, 25.33, 19.30.

(E)-2,5-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-2-pentenal (4). Bajo atmósfera de N₂ se adicionó **3** (17.3 g, 109 mmol) en 200 mL de tolueno seco con agitación y se agregó el iluro Ph₃P=CHCHO (33.1 g, 109 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 6 horas aproximadamente, luego se dejó toda la noche a temperatura ambiente. Se monitoreó por TLC (acetato de etilo:hexano 1:1). W-up: Se destiló a presión reducida el disolvente y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **4** como un aceite (15.4 g, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 9.52 (d, *J* = 7.85 Hz, 1H), 6.89 (dt, *J* = 15.63, 6.72 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 15.71, 7.84 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 3.50 Hz, 1H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.63 (dd, *J* = 12.23, 5.79 Hz, 2H), 1.84-1.60 (m, 6H).

(E,Z)-3,5-1-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-dodecadienilo (5). a) A una solución agitada de 1-bromoheptano (26 mL, 160 mmol) en 200 mL de tolueno se agregó trifenilfosfina (42 g, 160 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante 8 horas y se dejó toda la noche a temperatura ambiente. W-up: Se filtró el sólido y se lavó con hexanos y se secó en estufa a 100 °C. Se obtuvo un sólido blanco (57 g, 81%). b) Bajo atmósfera de N₂, se mezclaron la sal bromuro de heptilfosfonio obtenida en a) (40.6 g, 92 mmol) y terbutóxido de potasio (10.3 g, 92 mmol). Se agregó THF seco (280 mL) y una punta de espátula de eter corona 18-corona-6. Se dejó reaccionar 30 minutos y se agregó el aldehído **4** (15.4 g, 84 mmol) en THF seco (20 mL). Se llevó a reflujo por dos horas y luego se agitó

toda la noche a temperatura ambiente. Se monitoreó por TLC (acetato de etilo:hexano 1:9). W-up: Se filtró el sólido, se concentró el disolvente y se agregó H₂O (150 mL). Se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **5** como un aceite (13.4 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 6.39 (ddd, J = 15.18, 10.98, 1.05 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 10.88 Hz, 1H), 5.67 (dt, J = 14.83, 7.32 Hz, 1H), 5.40-5.29 (m, 1H), 4.60 (t, J = 3.48 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.78 (dt, J = 9.54, 6.98 Hz, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.41 (c, J = 6.73 Hz, 2H), 2.15 (c, J = 6.82 Hz, 2H), 1.64-1.49 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.80 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm = 130.82, 130.20, 128.40, 127.48, 98.77, 67.03, 62.27, 33.28, 31.73, 30.71, 29.69, 28.94, 27.73, 25.51, 22.61, 19.58, 14.05.

(E,Z)-3,5-dodecadienol (6). A una mezcla de ácido acético (285 mL), tetrahidrofurano (145 mL) y agua (70 mL), se agregaron el dieno **5** (13.4 g, 50.4 mmol). Se agitó y mantuvo a 45 °C por tres horas y media, monitoreándose por TLC (acetato de etilo:hexano 2:8). W-up: Se agregaron 100 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (1 x 300 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **6** como un aceite (6.9 g, 75%). ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm = 6.41 (dd, J = 14.54, 11.47 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 10.89 Hz, 1H), 5.61 (dt, J = 14.87, 7.23 Hz, 1H), 5.36 (dt, J = 10.6, 7.63 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.37 Hz, 2H), 2.37 (c, J = 6.54 Hz, 2H), 2.15 (c, J = 6.74 Hz, 2H), 1.42-1.22 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm = 131.42, 129.39, 128.69, 128.06, 62.00, 36.17, 31.71, 29.61, 28.91, 27.73, 22.58, 14.02.

Acetato de (E,Z)-3,5-dodecadienilo (1). A una mezcla del alcohol **6** (6.9 g, 37.9 mmol) en 150 mL de diclorometano, se agregó anhídrido acético (7.2 mL, 76 mmol) y TEA (10.6 mL, 76 mmol). La reacción se monitoreó por TLC (acetato de etilo:hexano 2:8) y se mantuvo a temperatura ambiente hasta desaparición del alcohol. W-up: Se agregó 100 mL de solución saturada de K₂CO₃. La fase

orgánica se lavó con solución de HCl al 5% (3 x 100 mL).y se secó con MgSO₄ anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **1** como un aceite (6.8 g, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 6.38 (dd, *J* = 15.10, 10.94 Hz, 1H), 5.94 (t, *J* = 10.89 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 14.87, 7.39 Hz, 1H), 5.37 (dt, *J* = 10.68, 7.62Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.85Hz, 2H), 2.43 (c, *J* = 6.88 Hz, 2H), 2.15 (c, *J* = 6.50 Hz,2H), 2.04 (s, 3H), 1.42-1.24 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz ,CDCl₃): ppm = 171.00, 131.52, 128.60, 128.22, 128.07, 63.77, 32.15, 31.73, 29.64, 28.92, 27.73, 22.61, 20.92,14.05; MS(70eV) *m/z* (%)=224(M⁺,0), 164, 110, 93, 80, 79, 67, 43 (100).

5.3 Síntesis de acetato de 9Z-hexadecenilo

9-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-1-nonanol (8). A una solución agitada de 1,9 nonanodiol (5 g, 31.2 mmol) en hexano (180 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (5.6 mL, 61.7 mmol), una solución acuosa de NaHSO₄ 5 M (31 mL) y DMSO (6.2 mL). La reacción se mantuvo con agitación a 40 °C por 5 horas, y se monitoreó por TLC (acetato de etilo: hexano 1:1). W-up: Primero el crudo de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 150 mL), y luego con una solución saturada de NaCl (100 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se utilizó sin purificar en el paso siguiente. Se obtuvo **8** como un aceite (6.1 g, 80%)

9-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-nonanal (9). A una solución agitada del intermedio **8** (6.1 g, 25 mmol) en diclorometano (120 mL), se agregó lentamente PCC en alúmina (37.5 g de la mezcla, 37.5 mmol PCC). La reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente por tres horas y media y se monitoreó por TLC (acetato de etilo:hexano 1:1). W-up: Se filtró el crudo de reacción sobre sílica gel y se lavó varias veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se destiló el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **9** como un aceite (3.3 g, 55%).

(Z)-9,1-[(tetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)-hexadecenilo (10). Bajo atmósfera de N₂, se mezclaron la sal bromuro de heptiltrifenilfosfonio (6.6 g, 15 mmol) y K₂CO₃ (2.1 g, 15 mmol). Se agregó THF seco (90 mL) y una punta de espátula de eter 18-corona-6. Se dejó reaccionar 30 minutos y se agregó el aldehído **9** (3.3 g, 13.6 mmol) en THF seco (10 mL). Se llevó a reflujo por cuatro horas y luego se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se monitoreó por TLC (acetato de etilo:hexano 2:8). W-up: Se filtró el sólido, se concentró el disolvente y se agregaron 50 mL de H₂O. Se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **10** como un aceite (2.2 g, 50%).

Acetato de (Z)-9-hexadecenilo (7). A una mezcla de **10** (2.2 g, 6.8 mmol) en 50 mL de DCM se agregó una solución de cloruro de acetilo: ácido acético (1:9 vol/vol, 27 mL), se agitó a temperatura ambiente por una hora y se monitoreó por TLC (acetato de etilo:hexano 2:8). W-up: Se agregaron 60 mL de agua y lentamente K₂CO₃ sólido hasta neutralidad. Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **7** como un aceite (1.1 g, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 5.39-5.29 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.78 Hz, 2H), 2.04-1.99 (m, 7H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 18H) 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100MHz,CDCl₃): ppm = 171.16, 129.97, 129.78, 64.62, 31.77, 29.72, 29.59, 29.39, 29.21, 29.18, 28.97, 28.61, 27.22, 27.17, 25.90, 22.03, 20.96, 14.05.

5.4 Síntesis de (Z)-11-hexadecenal

Bromuro de 11-hidroxiundeciltrifenilfosfonio (12). A una solución de 11-bromoundecanol (11.3 g, 44.9 mmol) en etanol comercial (460 mL) se agregó trifenilfosfina (11.8 g, 44.9 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo por 40 horas. W-up: Se removió el disolvente a presión reducida y el aceite obtenido se lavó con

hexanos destilados (4 x 200 mL) para remover los restos de reactivo sin reaccionar y se sonicó entre cada lavado. El aceite obtenido cristalizó en freezer (-20°C) y los cristales finamente molidos se lavaron nuevamente en extractor soxhlet con 500 mL de hexanos. Se obtuvo **12** como un sólido cristalino blanquecino (21.9 g, 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.86-7.75 (m, 9H), 7.73-7.66 (m, 6H), 3.59 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.51 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 1.34-1.14 (m, 14H).

1-pentanal (13). A una suspensión agitada de PCC (17.9 g, 83.0 mmol) en diclorometano (120 mL), se agregó lentamente 1-pentanol (6 mL, 55.3 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente por aproximadamente 140 minutos. W-up: Se filtró el crudo de reacción sobre sílica gel en éter etílico y se lavó varias veces con igual disolvente. Se combinaron las fases orgánicas, se destiló el disolvente a presión reducida y se utilizó en el paso siguiente sin purificar. Se obtuvo **13** como un aceite (3.3 g, 70%). MS(70eV) m/z (%) = 86(M^+ ,1), 71, 58,44(100), 41.

(Z)-11-hexadecenol (14). Bajo atmósfera de N_2 , se mezclaron la sal **12** (21.9 g, 42.6 mmol) y K_2CO_3 (6.0 g, 42.6 mmol). Se agregó THF seco (190mL) y éter corona 18-corona-6 (116 mg). La mezcla se mantuvo a reflujo por una hora y se agregó el aldehído **13** (3.3 g, 38.7 mmol) en THF seco (10 mL). Se mantuvo el reflujo por cuatro a cinco horas y luego se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se monitoreó por TLC (diclorometano:metanol 95:5). W-up: Se filtró el sólido, se concentró el disolvente a presión reducida y se agregó H_2O (100 mL). Se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **14** como un aceite (7.6 g, 82%). MS (70eV) m/z (%)= 222,180,123,109, 96, 82, 67, 55, 41(100), 31.

(Z)-11-hexadecenal (11). A una solución agitada del intermedio **14** (7.6 g, 31.7 mmol) en diclorometano (120 mL), se agregó lentamente PCC (10.3 g, 47.6 mmol). La reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente por dos

horas y se monitoreó por TLC (acetato de etilo:hexano 1:9). W-up: Se filtró el crudo de reacción sobre sílica gel en éter etílico y se lavó varias veces la sílica con igual disolvente. Se combinaron las fases orgánicas, se destiló el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **11** como un aceite (6.0 g, 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 9.76 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 5.39-5.31 (m, 2H), 2.41 (td, $J = 1.8, 7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.08-1.96 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 16H), 0.89 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): ppm = 202.81, 129.89, 129.83, 43.91, 31.97, 31.58, 29.74, 29.45, 29.38, 29.34, 29.25, 29.17, 27.18, 26.92, 22.11, 14.09; MS (70eV) $m/z(\%)$ = 238(M^+ ,0), 135, 121, 95, 81, 67, 55, 41(100).

5.5 Síntesis parcial de (Z,Z)-7,9-dodecadienol

6-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-1-hexanol (17). A una suspensión agitada de 1,6 hexanodiol (5 g, 42.3 mmol) en hexano (241 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (12.7 mL, 138.9 mmol) y una solución acuosa de NaHSO_4 5 M (8.5 mL). La reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente por 2 horas, y se monitoreó por TLC (acetato de etilo: hexano 1:1). W-up: El crudo de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 100 mL), y luego con una solución saturada de NaCl (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **17** como un aceite (5.1 g, 60%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 4.55 (dd, $J = 2.8, 4.3\text{ Hz}$, 1H), 3.85 (ddd, $J = 3.5, 7.4, 11.1$, 1H), 3.71 (dt, $J=6.8, 9.7\text{ Hz}$, 1H), 3.61 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 3.48 (ddd, $J = 4.5, 5.8, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 3.37 (dt, $J = 6.6, 9.7\text{ Hz}$, 1H), 1.86-1.35 (m, 14H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): ppm = 98.91, 67.51, 62.93, 62.40, 32.72, 30.80, 29.69, 26.03, 25.55, 25.51, 19.73; MS (70eV) $m/z(\%)$ = 201, 117, 101, 85(100), 83, 56, 55, 41.

4-metilbencensulfonato de 6-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-1-hexilo (18). A una solución agitada a 0 °C del intermedio **17** (4 g, 19.8 mmol) en diclorometano seco (80 mL) se agregó bajo atmósfera de N_2 piridina seca (3.2

mL, 39.6 mmol) y lentamente cloruro de paratoluensulfonilo (5.7 g, 29.7 mmol). La reacción se mantuvo con agitación a dicha temperatura hasta desaparición del reactivo de partida, monitoreándose por TLC (acetato de etilo: hexano 1:1). W-up: Se agregó al crudo 200 mL de éter etílico y 40 mL de agua. La capa orgánica se la lavó secuencialmente con una solución de HCl 2N (1 x 100 mL), solución de NaHCO₃ 5% (1 x 100 mL) y agua (1 x 100 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **18** como un aceite (4.6 g, 65%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.85 (ddd, J = 3.5, 7.3, 11.1 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 6.7, 9.6 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 5.2, 10.7 Hz, 1H), 3.34 (dt, J = 6.5, 9.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.68-1.41 (m, 14H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm = 144.59, 133.35, 129.78, 127.87, 98.92, 70.55, 67.34, 62.42, 30.78, 29.69, 29.51, 28.81, 25.49, 25.24, 21.61, 19.73.

3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propino (19). A una solución de alcohol propargílico (3 mL, 51.3 mmol) en diclorometano seco (60 mL) se agregó bajo atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente cloruro de *t*-butildimetilsililo (7.8 g, 51.3 mmol) seguido por imidazol (6.9 g, 102.3 mmol). La mezcla se mantuvo con agitación a reflujo por 1 hora y se monitoreó por TLC (acetato de etilo: hexano 5:95). W-up: la reacción se detuvo con el agregado de H₂O-hielo. El crudo de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **19** como un aceite (5.9 g, 68%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 4.31 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm = 82.45, 72.79, 51.51, 25.93, 25.79, 25.65, 18.28, -3.58, -5.20; MS (70eV) m/z(%) = 170, 155, 137, 113(100), 99, 84, 83, 75, 59, 55, 45, 41.

6-bromo-1-hexanol (20). A una solución agitada de 1,6 hexanodiol (10 g, 85 mmol) en tolueno (250 mL) se agregó HBr concentrado (11.5 mL de una solución acuosa 48% (9 M), 102 mmol). La mezcla se mantuvo con agitación a

reflujo por 24 hs y se monitoreó por TLC (acetato de etilo: hexano 1:1). W-up: se separaron las fases, la capa orgánica se diluyó con eter (100 mL) y se lavó con una solución de NaOH 1 M (250 mL), seguida por una solución saturada de NaCl (250 mL), y luego una solución de buffer fosfato 3 M pH 7 (200 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **20** como un aceite (13.1 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 3.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.86 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.57 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.45 (dd, *J* = 7.8, 14.9 Hz, 2H), 1.38 (dd, *J* = 8.2, 14.8 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm = 62.66, 33.73, 32.67, 32.45, 27.88, 24.89; MS (70eV) *m/z*(%) = 181(*M*⁺, 0), 164, 163, 136, 134, 109, 107, 83, 67, 55 (100).

1-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-6-bromo-hexano (21). A una solución agitada a 0 °C del intermedio **20** (13 g, 72.4 mmol) en diclorometano (260 mL) se agregó ácido *p*-toluensulfónico (0.06 g, 0.47 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (8.3 mL, 90.5 mmol). La reacción se mantuvo luego con agitación a temperatura ambiente por 1 hora, y se monitoreó por TLC (acetato de etilo: hexano 1:9). W-up: el crudo de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (250 mL), y luego con una solución saturada de NaCl (250 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **21** como un aceite (16.5 g, 86%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 4.57 (t, *J* = 3.50 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 3.4, 7.4, 11.1 Hz, 1H), 3.73 (dt, *J* = 6.7, 9.6 Hz, 1H), 3.53- 3.47 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 3H), 1.86 (dd, *J* = 7.0, 14.5 Hz, 2H), 1.75-1.36 (m, 12H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm = 98.88, 67.36, 62.32, 33.86, 32.72, 31.25, 30.75, 29.53, 27.95, 25.45, 19.68; MS (70eV) *m/z*(%) = 265, 191, 163, 115, 101, 85(100), 83, 56, 55, 41.

1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi],9-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi],non-2-ino (22). A una solución agitada del intermedio **19** (5.9 g, 34.9 mmol) en THF seco (44 mL) se agregó por goteo bajo atmósfera de Ar y en un baño a temperatura de -13 ± 2 °C, una solución de *n*BuLi en hexano (44.8 mmol). Se dejó que la

temperatura del baño alcanzara lentamente los 0 °C y se mantuvo en agitación por aproximadamente 3 horas. Se disminuyó la temperatura del baño nuevamente a -13 ± 2 °C y se adicionó por goteo una solución del bromoalcohol **21** (6.6 g, 24.9 mmol) en HMPA (11 mL). Se dejó que la mezcla alcanzara lentamente la temperatura ambiente con agitación durante toda la noche. Se monitoreó por TLC (acetato de etilo: hexano 1:9). W-up: la reacción se detuvo con el agregado de H₂O (50 mL). El crudo de reacción se extrajo con hexano (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución de HCl 10% (3 x 50 mL), y luego con una solución saturada de NaCl (50 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **22** como un aceite (3.5 g, 40%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 4.57 (dd, J = 2.7, 4.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 3.87 (ddd, J = 3.4, 7.3, 11.0 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 6.8, 9.6 Hz, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 6.6, 9.6 Hz, 1H), 2.20 (tt, J = 2.2, 7.1 Hz, 2H), 1.63-1.35 (m, 14H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm = 98.85, 85.37, 78.65, 67.56, 62.36, 52.00, 30.77, 29.64, 28.70, 28.53, 26.90, 25.86, 25.79, 25.49, 22.65, 19.70, 18.72, 18.32, 14.12, -5.10.

(Z)-2,1-[(tert-butildimetilsilil)oxi],9-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi], noneno (23). A una solución agitada del intermedio **22** (3.5 g, 9.9 mmol) en metanol (70 mL) se agregaron quinolina (0.4 mL) y reactivo de Lindlar (0.2 g) y la suspensión resultante se hidrogenó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de H₂ por aproximadamente 5 horas. La reacción se monitoreó por GC y TLC (acetato de etilo: hexano 1:9). W-up: Se filtró el crudo de reacción sobre sílica gel y se lavó varias veces con éter etílico. Se concentró por evaporación parte del disolvente y el filtrado se lavó secuencialmente con HCl 1M (3 x 30 mL), solución saturada de CuSO₄ (3 x 30 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 30 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se utilizó sin purificar en el paso siguiente. Se obtuvo **23** como un aceite (2.7 g, 77%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 5.56-5.36 (m, 2H), 4.57 (dd, J = 2.7, 4.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.86 (ddd, J = 3.4,

7.3Hz, 11.0Hz, 1H), 3.72 (dt, J =6.9, 9.5Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.38 (ddd, J =4.4, 8.3, 13.3Hz, 1H), 2.01 (t, J =6.9Hz, 2H), 1.65-1.26 (m, 14H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): ppm = 130.89, 129.50, 98.84, 67.61, 62.34, 59.42, 30.77, 29.69, 29.52, 29.10, 29.03, 27.51, 26.12, 25.97, 25.49, 19.69, 18.34, 15.27, 14.48, -5.10.

(E)-2,9-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-nonen-1-ol (24). A una solución agitada del intermedio **23** (2.7 g, 7.6 mmol) en THF (170 mL) se agregó bajo atmósfera de N_2 y en baño a 0 °C, una solución de TBAF en THF (9.1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura por aproximadamente 10 minutos y luego se dejó que lentamente alcance la temperatura ambiente por 3 horas. Se monitoreó por TLC (acetato de etilo: hexano 2:8). W-up: Se agregó H_2O (150 mL), y se extrajo con éter etílico (3 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (100 mL). Se secó con MgSO_4 anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **24** como un aceite (1.4 g, 75%). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 5.65-5.47 (m, 2H), 4.55 (dd, J =2.7, 4.3Hz, 1H), 4.17 (d, J =6.3Hz, 2H), 3.85 (ddd, J =3.3, 7.4Hz, 11.2Hz, 1H), 3.71 (dt, J =6.8, 9.6Hz, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.36 (dt, J =6.6, 9.6Hz, 1H), 2.05 (dd, J =6.7, 13.5Hz, 2H), 1.71-1.26 (m, 14H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): ppm = 132.86, 128.46, 98.82, 67.55, 62.33, 58.31, 30.71, 29.61, 29.43, 28.92, 27.26, 26.00, 25.43, 19.65.

(E)-2,9-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-nonen-1-al (25b). A una suspensión agitada de MnO_2 recientemente preparado y activado en estufa a 125 °C (0.71 g, 8.2 mmol) en hexano (30 mL), se agregó bajo atmósfera de N_2 una solución en hexano (10 mL) del alcohol **24** (0.1 g, 0.41mmol). La reacción se llevó a temperatura de reflujo por aproximadamente una hora y se monitoreó por TLC (acetato de etilo: hexano 4:6). W-up: La mezcla de reacción se filtra por una columnita de Celite y ésta se lavó con varias porciones de diclorometano. Se combinaron las fases orgánicas, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna en sílica gel. Se obtuvo **25b** como un aceite (0.041 g, 42%). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 9.50 (d, J =7.9 Hz,

1H), 6.85 (dt, J = 6.8, 15.6 Hz, 1H), 6.12 (ddt, J = 1.5, 7.9, 15.6 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 2.7, 4.5 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 3.7, 7.3, 11.2 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 6.8, 9.6 Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 6.5, 9.6 Hz, 1H), 2.34 (ddd, J = 1.5, 7.0, 14.7 Hz, 2H), 1.72-1.31 (m, 14H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): ppm = 194.15, 158.91, 132.99, 98.92, 67.48, 62.43, 32.65, 31.58, 29.59, 28.97, 27.76, 26.01, 25.47, 19.73.

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Los insectos son los responsables de la destrucción de más de la tercera parte de la producción mundial de alimentos, sin incluir los daños producidos durante el almacenamiento de los mismos.^{95,96,97} Es por esa razón que el control integrado de plagas es de vital importancia. Desde hace más de 50 años, cientos de feromonas y otros semioquímicos han sido caracterizados y muchos de ellos son utilizados tanto para el monitoreo como para el control de plagas agrícolas. Las ventajas del empleo de estos compuestos, frente a otros tratamientos de control basados únicamente en el uso de insecticidas, incluyen aspectos de salud ambiental, seguridad para el trabajador rural y el consumidor, y sostenibilidad de los métodos de control, ya que se evita el surgimiento de poblaciones resistentes. Muchas feromonas han sido registradas para el control de plagas, y no hay evidencias de efectos adversos sobre la salud pública, sobre otros organismos o en el medio ambiente. La producción anual mundial de trampas para el monitoreo se estima en el orden de los 10 millones, cubriendo al menos 10 millones de hectáreas en todo el mundo. Para el control de insectos (confusión sexual y atracticidas) se utilizan las feromonas en al menos 1 millón de hectáreas.⁹⁵ En una escala global estos números son pequeños, lo cual se explica por una significativa variación geográfica en el uso de feromonas como resultado de aspectos regulatorios, comerciales y sociales. A modo de ejemplo, en el caso más exitoso del uso de feromonas en control de plagas, la confusión sexual del tortricido *Cydia pomonella* en montes de manzanas, el promedio mundial de 4% de la superficie bajo confusión sexual, contrasta con valores mayores a 70% en estados del oeste de Estados Unidos.

A pesar de sus ventajas, la implementación y la explotación comercial de las feromonas ha sido lenta, aunque en constante crecimiento a medida que más principios activos de insecticidas son prohibidos o restringidos. Su aplicación práctica depende no solo de la capacitación y motivación de los productores agrícolas hacia estas metodologías alternativas, sino también de la disponibilidad de dispensadores eficientes, y de rutas de síntesis económicas de los compuestos involucrados.⁹⁵

El mayor y más exitoso uso de las feromonas sexuales ha sido en la detección y monitoreo poblacional, necesario para definir el momento adecuado para la aplicación de insecticidas. Este uso resulta mucho más económico que la aplicación de feromonas como método de control (confusión sexual), ya que requiere mucha menor cantidad de feromona, y por tanto implica una escala de producción menor, en el orden de decenas de gramos, para cubrir superficies productivas de miles de hectáreas. Por tanto, una cantidad comercialmente significativa puede ser preparada en un laboratorio pequeño, e incluso en una instalación académica.

En nuestro país se ha implementado el uso de feromonas en el monitoreo y control de especies plaga de frutales de amplia distribución mundial, cuyas feromonas sexuales se encuentran disponibles comercialmente (*C. pomonella* y *C. molesta*).¹ La reducción de estas plagas por métodos selectivos, ha dejado en evidencia la incidencia de tortricidos nativos, como por ejemplo las lagartitas de los frutales *Bonagota salubricola* y *Argyrotaenia sphaleropa*,¹ cuyas feromonas no tienen interés comercial. Es por esto que su síntesis a un costo razonable, ha sido un desafío interesante para nuestro grupo de trabajo.

Para la ruta de síntesis de la feromona sexual de *B. salubricola* planteada en esta tesis (capítulo 2), la escala actual de trabajo es adecuada para el uso en el monitoreo de la plaga en montes de manzano en el Uruguay, ya que se utilizan aproximadamente 5 mg de feromona por hectárea de cultivo, por lo que con 10 g de feromona se podría monitorear esta plaga en unas 2000 hectáreas, aproximadamente la mitad de la superficie total plantada de sus hospederos principales en Uruguay (manzano y peral). Asimismo, se realizó una estimación de los costos de la feromona de *B. salubricola*, tomando como base la obtención del producto en las condiciones actuales de síntesis, con los rendimientos respectivos y teniendo en cuenta las proporciones naturales de sus componentes (Capítulo 2). Considerando solamente reactivos y disolventes utilizados, sin incluir costos edilicios, energéticos o de materiales y equipos de laboratorio, resultó en un costo estimado de **U\$S 34** por gramo de feromona.

Este valor podría reducirse si se optimizan algunos pasos de la ruta, ya mencionados en las conclusiones del capítulo 2.⁹⁸

En lo que se refiere a la feromona sexual de *Cryptoblabes gnidiella*, con los resultados satisfactorios obtenidos en las pruebas de campo preliminares, y la posibilidad de escalado de la ruta planteada para el compuesto mayoritario (Capítulo 3), también se podría contar con una producción local de la feromona sexual que haga más accesible el uso de la misma en el monitoreo de la plaga en cultivos de vid en nuestro país.

En el caso de *Crociosema aporema*, una importante plaga de cultivos de soja y otras leguminosas de la región, el uso de su feromona sexual sería únicamente con fines de monitoreo, requiriendo por tanto una escala de producción del orden del gramo. Debido a las características del cultivo de soja (extenso y de baja altura), la aplicación de una metodología de confusión sexual no sería eficiente.

En resumen, las estrategias de síntesis y monitoreo descritas en esta tesis sirven como prueba fehaciente de que la síntesis de feromonas de insectos es una alternativa posible para apoyar el manejo integrado de plagas en nuestro país. Una evaluación económica completa, la cual escapa al alcance de este trabajo, es necesaria para determinar la extensión y viabilidad comercial de la estrategia.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Nuñez, S., "Evaluación del método de confusión sexual y aplicación reducida de insecticidas para el control de carpocapsa y lagartitas en manzanos". *Actividades de Difusión INIA N°204* **1999**, p 1-2.
2. Eisner, T.; Meinwald, J., "Chemical Ecology". *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1995**, 1-1.
3. Agosta, W. C., "*Chemical Communication: The Language of Pheromones*". Scientific American Library: Nueva York, 1992; p 180.
4. Ando, T., Inomata, S., Yamamoto, M., "Lepidopteran Sex Pheromones". En "*The Chemistry of Pheromones and Other Semiochemicals I - Topics in Current Chemistry*", Schulz, S., Ed. Springer: 2004; p 51-96.
5. Butenandt, A., Beckmann, R., Stamm, D., Hecker, E., "Über den Sexuallockstoff den Seidenspinners *Bombyx mori*. Reindarstellung und Konstitution." *Z Naturforsch* **1959**, 283-284.
6. Mori, K., "Pheromone Synthesis". En "*The Chemistry of Pheromones and Other Semiochemicals I - Topics in Current Chemistry*", Schulz, S., Ed. Springer 2004; p 1-50.
7. Jurenka, R., "Insect Pheromone Biosynthesis". En "*The Chemistry of Pheromones and Other Semiochemicals I - Topics in Current Chemistry*", Schulz, S., Ed. Springer: **2004**; p 97-131.
8. Scatoni, B., Nuñez, S., Bentancourt, C., "Las feromonas sexuales: Una estrategia para el control de plagas respetuosa del medio ambiente.". En "*Insectos y Medio Ambiente*", Aber, A., Ed. MVOTMA. DINAMA: Montevideo, **2002**; p 11-28.
9. Howse P., Stevens, J.M., Jones, O., "*Insect pheromones and their use in pest management*". Chapman & Hall: Londres, **1998**; p 369.
10. Millar, J., Sims, J., , "Preparation, Cleanup, and Preliminary Fractionation of Extracts". En "*Methods in Chemical Ecology. Chemical Methods*", Millar, J., Haynes, K., Ed. Kluwer Academic Publishers: Nueva York, **1998**; p 1-31.

11. Pawliszyn, J., Pawliszyn, B., Pawliszyn, M. , "Solid Phase Microextraction (SPME)". *The Chemical Educator* **1997**, 1-7.
12. Bjostad, L. B., "Electrophysiological Methods". En "*Methods in Chemical Ecology. Chemical Methods*", Millar, J., Haynes,K., Ed. Kluwer Academic Publishers: Nueva York, 1998; p 339-369.
13. Moorhouse, J. E., "Method for use in studies of insect chemical communication". *Nature* **1969**, 1174-1174.
14. Attigalle, A. B., "Microchemical Techniques". En "*Methods in Chemical Ecology. Chemical Methods*", Millar, J., Haynes,K., Ed. Kluwer Academic Publishers: Nueva York, 1998; p 207-281.
15. "Control integrado de plagas". <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir90/doc12677.html> (acceso 04/02/2008).
16. Kogan, M., "Integrated pest managment: Historical Perspectives and Contemporary Developments". *Annu. Rev. Entomol.* **1998**, 243-270.
17. Foster, S. P., Harris, M.O., "Behavioral Manipulation Methods for insect Pest-Management." *Annu. Rev. Entomol.* **1997**, 123-146.
18. Paullier, J., Nuñez, S. , "Producción Integrada en Uruguay". *Revista INIA N°3* **2005**, p 21-25.
19. Witzgall, P., "Pheromones - future techniques for insect control ?". *Pheromones for Insect Control in Orchards and Vineyards* **2002**, 114-122.
20. González, A., Altesor, P., Sellanes, C., Rossini, C., "Feromonas sexuales en lepidópteros y sus aplicaciones en el manejo de plagas agrícolas". En "*Ecología Química de insectos*", Rojas, J. C., Maco, E. A., Ed. México, 2012; p 343-357.
21. Chong, J. M., Heuft, M. A., Rabbat P., "Solvent Effects on the Monobromination of α , ω -Diols : A Convenient Preparation of ω -Bromoalkanols". *J. Org. Chem.* **2000**, 5837-5838.

22. Uenishi, J., Kawahama, R., Yonemitsu O., "A Facile Preparation of Geometrically Pure Alkenyl , Alkynyl , and Aryl Conjugated Z-Alkenes : Stereospecific Synthesis of Bombykol". *Tetrahedron* **2000**, 3493-3500.
23. Appel, R., Loos, R., Mayr, H., "Nucleophilicity Parameters for Phosphoryl-Stabilized Carbanions and Phosphorus Ylides : Implications for Wittig and Related Olefination Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 704-714.
24. Robiette, R., Richardson, J., Aggarwal, V. K., Harvey, J. N., "Reactivity and Selectivity in the Wittig Reaction : A Computational Study". *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 2394-2409.
25. Carey, F. A., Sundberg, R. J., "*Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*". 4th ed.; Kluwer Academic 1 Plenum Publishers: New York, 2001; p 965.
26. Hungerford, N. L., Kitching, W., "Titanium (II) -based Z-reduction of alkynes . Syntheses of deuterium labelled linolenic and oleic acids and (3E , 8Z , 11Z) -tetradeca-3 , 8 , 11- trienyl acetate , the sex pheromone of a tomato pest , *Scrobipalpuloides absoluta*". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1839-1858.
27. Uenishi, J., Kawahama, R., Yonemitsu, O., Tsuji, J., "Palladium-Catalyzed Stereoselective Hydrogenolysis of Conjugated 1,1-Dibromo-1-alkenes to (Z)-1-Bromo-1-alkenes. An Application to Stepwise and One-Pot Synthesis of Ene-dienes and Dienynes". *J. Org. Chem.* **1996**, 5716-5717.
28. Uenishi, J., Kawahama, R., Yonemitsu, O., Tsuji, J., "Stereoselective Hydrogenolysis of 1,1-Dibromo-1-alkenes and Stereospecific Synthesis of Conjugated (Z)-Alkenyl Compounds". *J. Org. Chem.* **1998**, 8965-8975.
29. Rossi, R., Carpita, A. , "Insect Pheromones. Stereoselective Reduction of β - or ω -Alkynols to the Corresponding (E)-Alkenols by Lithium Tetrahydroaluminate". *Synthesis* **1977**, 561-562.
30. Henrick, C. A., "The Synthesis of insect sex pheromones." *Tetrahedron* **1977**, 1845-1889.

31. Vig, O. P.; Vig, A. K.; Gauba, A. L.; Gupta, K. C., "A New Synthesis of trans-8-trans-10-dodecadien-1-ol". *J. Indian Chem. Soc.* **1975**, 541-542.
32. Negishi, E., Brown, H. , "Thexylborane-A Highly Versatile Reagent for Organic Synthesis via Hidroboration." *Synthesis* **1974**, 77-89.
33. Butenandt, A.; Hecker, E., "Synthesis of Borabycol, the Sexual Bait Substance of the Mulberry Silk Moth and its Geometrical Isomers.". *Angew. Chem.* **1961**, 349-353.
34. Bentancourt, C., Scatoni, B., "*Lepidópteros de importancia económica en Uruguay. Reconocimiento, biología y daños de las plagas agrícolas y forestales.*". Editorial Hemisferio Sur - Facultad de Agronomía: Montevideo, **2006**; p 437.
35. Selfa, J., Anento, J.L., "Plagas agrícolas y forestales". *Bol. S.E.A.N°20* **1997**, p 75-91.
36. Bentancourt, C., Scatoni, B. , "Identificación de larvas y crisálidas de *Argyrotaenia sphaleropa* (MEYRICK) y *Bonagota cranaodes* (MEYRICK) (Lepidóptera, Tortricidae)." *Agrociencia* **2002**, 83-86.
37. Nuñez, S., Paullier, J., "Plagas del manzano y peral". *Actividades de Difusión INIA N°147* **1997**, p 6-19.
38. Unelius, R., Eiras, A., Witzgall,P., Bengtsson, M., Kovaleski,A.,Vilela,E., Borg-Karlson, A., "Identification and synthesis of the sex pheromone of *Phtheochroa cranaodes* (Lepidoptera: Tortricidae)". *Tetrahedron Lett.* **1996**, 1505-1508.
39. Coracini, M. D., Bengtsson,M., Reckziegel,A., Löfqvist, J., Francke,W., Vilela,E., Eiras, E., Kovaleski, A., Witzgall, P., "Identification of a four-component sex pheromone blend in *Bonagota cranaodes* (Lepidoptera: Tortricidae)". *J. Econ.Entomol.* **2001**, 911-914.
40. Coracini, M. D., Bengtsson, M., Reckziegel, A., Eiras, A., Vilela,E., Anderson,P., Francke,W., Lofqvist, J., Witzgall, P., "Behavioural effects of minor sex pheromone components in Brazilian apple leafroller *Bonagota cranaodes* (Lep., Tortricidae)". *J. Appl. Entomol.* **2003**, 427-434.

41. Greene, T. W., "*Protecting Groups in Organic Synthesis*". 4th ed.; Wiley: Nueva York, 2007; p 1082.
42. Bernady, K., Brawner Floyd, M., Poletto, J.F., Weiss M., "Prostaglandins and Congeners. 2O. Synthesis of Prostaglandins via Conjugate Addition of Lithium trans-1-Alkenyltrialkylalanate Reagents. A Novel Reagent for Conjugate 1,4-Addition". *J. Org. Chem.* **1979**, 1438-1447.
43. Nishiguchi, T., Katsumi, K., Ohtsuka, T., "Highly selective monoetherification of symmetrical diols catalysed by metallic sulfate supported on silica gel". *J. Chem.Soc., Perkin Trans 1* **1992**, 153-156.
44. Nishiguchi, T., Fujisaki, S., Kuroda,M., Kajisaki, K., Saitoh, M., "Selective Monotetrahydropyranylation of Symmetrical Diols Catalyzed by Ion-Exchange Resins". *J. Org. Chem.* **1998**, 8183-8187.
45. Nishiguchi, T., Hayakawa,S., Hirasaka, Y., Saitoh, M., "Selective monotetrahydropyranylation of 1,n-diols catalyzed by aqueous acids". *Tetrahedron Lett.* **2000**, 9843-9846.
46. Corey, E. J., Suggs, J.W., "Pyridinium Chlorochromate and efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to Carronyl Comwunhs." *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647-2650.
47. Moffat, J., "Sulfoxide-Carbodiimide Reactions. X.' Further Studies on the Mechanism of the Oxidation Reaction". *J. Org. Chem.* **1971**, 1909-1912.
48. Mancuso, A., Swem, D., "Activated Dimethyl Sulfoxide:Useful Reagents for Synthesis". *Synthesis* **1981**, 165-185.
49. Mancuso, A., Huang, S., Swern, D., "Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyls by dimethyl sulfoxide "activated" by oxalyl chloride". *J. Org. Chem.* **1978**, 2480-2482.
50. Parikh, J., Doering, W., "Sulfur Trioxide in the Oxidation of Alcohols by Dimethyl Sulfoxid". *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 5505-5507.

51. Tidwell, T., "Oxidation of Alcohols by Dimethyl Sulfoxide and Related Reactions: An Update". *Synthesis* **1990**, 857-870.
52. Betancort, J., S. Martín, V., Padrón, J., Palazón, J., Ramírez, M., Soler, M., "Stereocontrolled Synthesis of Cyclic Ethers by Intramolecular Hetero-Michael Addition. 5. Synthesis of All Diastereoisomers of 2,3,5,6-Tetrasubstituted Tetrahydropyrans". *J. Org. Chem.* **1997**, 4570-4583.
53. Tripett, S.; Walker, D. M., "The phosphobetaines: preparation and properties". *J. Chem. Soc.* **1961**, 1266-1272.
54. Boden, R., "A Mild Method for Preparing trans-Alkenes; Crown Ether Catalysis of the Wittig Reaction". *Synthesis* **1975**, 784-784.
55. Jacobson, M., Redfern, R., Jones, W., "Sex Pheromones of the Southern Armyworm Moth : Isolation , Identification , and Synthesis". *Science* **1970**, 542-544.
56. Corey, E. J., "Total Synthesis of Prostaglandins F2P and E2 as the Naturally Occurring Forms". *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 397-398.
57. Corey, E. J., Danheiser, R., Srinivasan Chandrasekaran, P., Gras, J.R., Keck, G., "Stereospecific Total Synthesis of Gibberellic Acid. A Key Tricyclic Intermediate". *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 8031-8034.
58. Mexia, A.; Silva, E. B., "The pest complex *Cryptoblabes gnidiella* (Milliére) (Lepidoptera : Pyralidae) and *Planococcus citri* (Risso) (Homoptera : Pseudococcidae) on sweet orange groves (*Citrus sinensis* (L .) Osbeck) in Portugal : Interspecific association". *Bol. San. Veg. Plagas* **1999**, 89-98.
59. Bjostad, L. B.; Gurevitz, E.; Gothilf, S.; Roelofs, W. L., "Sex attractant for the honeydew moth, *Cryptoblabes gnidiella*". *Phytoparasitica* **1981**, 95-99.
60. Anshelevich, L.; Kehat, M.; Dunkelblum, E.; Greenberg, S., "Sex pheromone traps for monitoring the honeydew moth, *Cryptoblabes gnidiella*: Effect of pheromone components, pheromone dose, field aging of dispenser, and type of trap on male captures". *Phytoparasitica* **1993**, 189-198.

61. Vidart, M., Mujica, M., Calvo, M., Duarte, F., Bentancourt, C., Franco, J., Scatoni, I., "Relationship between male moths of *Cryptoblabes gnidiella* (Millière) (Lepidoptera: Pyralidae) caught in sex pheromone traps and cumulative degree-days in vineyards in southern Uruguay". *SpringerPlus* **2013**, 1-8.
62. Hands, A.; Mercer, A., "Reactions of Sodium Hydride with o-Hydroxyalkylphosphonium, -arsonium and -ammonium Salts". *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1331-1337.
63. Ribeiro, A., Castiglioni, E., Silva, H., "Insectos de la soja en Uruguay. Manual ilustrado de reconocimiento de plagas y enemigos naturales". Editorial Hemisferio Sur: Montevideo, 2008; p 82.
64. Morey, C. S., "Biología y morfología larval de *Epinotia aporema* (Wals.) (Lepidoptera: Olethreutidae)". *Boletín Facultad de Agronomía* 1972, p 1-14.
65. Alzugaray, R., "Manejo de insectos". *Boletín de divulgación INIA N° 69* **2000**, p 115-123.
66. Alzugaray, R., Ribeiro, A., , "Insectos en pasturas.". *Serie Técnica INIA N° 112* **2000**, p 13-30.
67. Alzugaray, R., "Insect pests damaging *Lotus corniculatus* L . flowers and seeds in Uruguay". *Lotus Newsletter* **2003**, 11-18.
68. Plataforma Soja: Base de datos Uruguay.
<http://www.monocultivos.com/basedatos/DatosUruguay.htm> (acceso 18/04/2013).
69. Alzugaray, R.; Zerbino, M. S., "*Epinotia* en cultivos de leguminosas". *Hoja de divulgación INIA N°23* **1991**, p 1-5.
70. Alzugaray, R.; Zerbino, M. S.; Stewart, S.; Ribeiro, A.; Eilenberg, J., "Epizootiology of Entomophthoralean fungi. Use of *Zoophtora radicans* (Brefeld) Batko (Zygomicotina: Entomophthorales) for the biocontrol of *Epinotia aporema* (Wals.) (Lepidoptera: Tortricidae) in Uruguay". *Revista de la Sociedad Entomologica Argentina N°58* **1999**, p 307-307.

71. Altesor, P.; Rossini, C.; Zarbin, P.; González, A., "Sex pheromone of the bud borer *Epinotia aporema*: chemical identification and male behavioral response". *J. Chem. Ecol.* **2009**, 349-354.
72. Priesner, E.; Reed, D. W.; Underhill, E. W.; Bogenschotz, H., "(Z,Z)-7,9-Dodecadienyl acetate, sex pheromone of *Epinotia tedella* clerck (Lepidoptera: Tortricidae)". *J.Chem. Ecol.* **1989**, 2457-2464.
73. Reed, D. W.; Chisholm, M. D., "Field trapping of three *Epinotia* species with (Z,Z)-7,9-dodecadienyl acetate (Lepidoptera: Tortricidae)". *J. Chem. Ecol.* **1985**, 1389-1398.
74. Booij, C.; Voerman, S., "New sex attractants for 35 tortricid and 4 other lepidopterous species, found by systematic field screening in The Netherlands". *J. Chem. Ecol.* **1984**, 135-144.
75. Pherobank. <http://www.pri.wur.nl/UK/products/Pherobank/espanol/> (acceso 20/04/2011).
76. The Pherobase. <http://www.pherobase.com> (acceso 18/04/2013).
77. Kabalka, G. W.; Varma, M.; Varma, R. S., "Tosylation of Alcohols". *J. Org. Chem.* **1986**, 2386-2388.
78. Bronislaw, P. C.; Bartach, R. A., "Effect of Amines on O-Benzyl Group Hydrogenolysis". *J. Org. Chem.* **1984**, 4076-4078.
79. Kashutina, M. V.; Ioffe, S. L.; Tartakovskii, V. A., "Silylation of Organic Compounds". *Russ. Chem. Rev.* **1975**, 733-747.
80. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A., "Protection of Hydroxyl Groups as tert-Butyldimethylsilyl Derivatives". *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 6190-6191.
81. Araki, Y.; Konoike, T., "Enantioselective Total Synthesis of (+) -6-epi-Mevinolin and Its Analogs . Efficient Construction of the Hexahydronaphthalene Moiety by High Pressure-Promoted Intramolecular Diels-Alder Reaction of (R , 2Z , 8E , 10E) -1- [(tert-Butyldimethylsilyl)". *J. Org. Chem.* **1997**, 5299-5309.

82. Ackerley, N.; Brewster, A. G.; Brown, G. R.; Clarke, D. S.; Foubister, A. J.; Griffin, S. J.; Hudson, J. A.; Smithers, M. J.; Whittamore, P. R., "A novel approach to dual-acting thromboxane receptor antagonist/synthase inhibitors based on the link of 1,3-dioxane-thromboxane receptor antagonists and -thromboxane synthase inhibitors". *J. Med. Chem.* **1995**, 1608-1628.
83. Dykstra, R., "Hexamethylphosphoric Triamide." En *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis.*, John Wiley & Sons: **2001**; p 1-8.
84. Kang, S.-K.; Park, S.-K., "A Stereoselective Synthesis of (Z,Z)-3,13-Octadecadien-1-yl Acetate, and Its (E,Z)-Isomer, the Sex Pheromone of the Cherry Tree Borer, *Synanthedon hector* Butler". *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1988**, 149-152.
85. Batista-Pereira, L.; Stein, K.; de Paula, A.; Moreira, J.; Cruz, I.; Figueiredo, M.; Perri, J.; Corrêa, A., "Isolation, identification, synthesis, and field evaluation of the sex pheromone of the Brazilian population of *Spodoptera frugiperda*". *J. Chem. Ecol.* **2006**, 1085-1099.
86. Ranu, B. J., U.; Majee, A., "A simple and efficient method for selective deprotection of t-butyldimethylsilyl ethers by zinc tetrafluoroborate in water.". *Tetrahedron Lett.* **1999**, 1985-1988
87. Corey, E. S., J. B.B., "A Total Synthesis of Fumagillin.". *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 2549-2550.
88. Gritter, R.; Wallace, T., "The Manganese Dioxide Oxidation of Allylic Alcohols." *J. Org. Chem.* **1959**, 1051-1056.
89. Petroski, R., "Straightforward Preparation of (2E,4Z)-2,4-Heptadien-1-ol and (2E,4Z)-2,4-Heptadienal.". **2003**, 3233-3241.
90. Pratt, E.; Van De Castle, J., "Oxidation by Solids. I. Oxidation of Selected Alcohols by Manganese Dioxide.". *J. Org. Chem.* **1961**, 2973-2975.
91. Kon, Y.; Usui, Y.; Sato, K., "Oxidation of allylic alcohols to α , β -unsaturated carbonyl compounds with aqueous hydrogen peroxide under organic solvent-free conditions.". *Chem. Comm.* **2007**, 4399-4400.

92. Kogan, V.; Quintal, M.; Neumann, R., "Regioselective Alkene Carbon – Carbon Bond Cleavage to Aldehydes and Chemoselective Alcohol Oxidation of Allylic Alcohols with Hydrogen Peroxide (dmp) 2 , 9-dimethylphenanthroline).". *Org. Lett.* **2005**, 5039-5042.
93. Bressette, A.; Glover, L., "A Convenient One-Pot PCC Oxidation – Wittig Reaction of Alcohols.". *Synlett* **2004**, 738-740.
94. Pinacho Crisóstomo, F.; Carrillo, R.; Martín, T.; García-Tellado, F.; Martín, V., "A convenient and chemoselective one-pot oxidation/Wittig reaction for the C2-homologation of carbohydrate-derived glycols." *J. Org. Chem.* **2005**, 10099-10101.
95. Witzgall, P.; Kirsch, P.; Cork, A., "Sex Pheromones and their Impact on Pest Management". *J. Chem. Ecol.* **2010**, 80-100.
96. De los Mozos Pascual, M., "Plagas de los productos almacenados". *Bol. S.E.A.N°20* **1997**, p 93-109.
97. Sallam, M. "Insect Damage: Damage on Post-harvest" *FAO.org/inpho/inpho-post-harvest-compendium* [Online], **1999**, p. 1-37.
98. González, A.; Rossini, C., Proyecto INIA-LIA 004: Informe Final. **2004**.