

NUEVOS MÉTODOS DE PREPARACIÓN DEL 1,3-DILITIOPROPINO Y SUS APLICACIONES EN LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS

JORGE A. CABEZAS

Escuela de Química, Universidad de Costa Rica, San José, 2060, Costa Rica

RECIBIDO: 7 DE AGOSTO, 2006

ACEPTADO: 26 DE OCTUBRE, 2006

ABSTRACT: A new method for the preparation of 1,3-dilithiopropyne, from propargyl bromide, was developed. This protocol has been used to develop new methodologies towards the synthesis of homopropargyl alcohols, 1,5-diynes, 1,3-enynes and insect sex pheromones.

KEY WORDS: 1,3-dilithiopropyne, homopropargyl alcohols, 1,3-enynes, 1,5-diynes.

RESUMEN: Se desarrolló un método para la preparación del 1,3-dilitiopropino, a partir de bromuro de propargilo. Este procedimiento ha sido usado para desarrollar nuevos métodos de síntesis de alcoholes homopropargílicos, 1,5-diinos, 1,3-eninos y feromonas sexuales de insectos.

PALABRAS CLAVE: 1,3-dilitiopropino, alcoholes homopropargílicos, 1,3-eninos, 1,5-diinos.

INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica ha tenido un avance significativo durante las últimas cinco décadas, debido especialmente al descubrimiento de nuevas reacciones químicas y al desarrollo cada vez más sofisticado del instrumental de análisis.

Durante la Segunda Guerra Mundial Robert Woodward¹ participó activamente en el desarrollo de procedimientos de síntesis de la quinina y de la penicilina. Ninguno de los proyectos resultó en una síntesis que se pudiera implementar a gran escala, para producir cantidades suficientemente grandes para tratar a las poblaciones civiles y del ejército. Sin embargo, sus investigaciones en la síntesis de quinina y penicilina fueron muy importantes pues le permitieron desarrollar

cierto entendimiento y diseño de las reacciones químicas, con los cuales pudo conseguir otras metas sintéticas de gran complejidad, tales como la síntesis de cortisona (1951), colesterol (1951), lanosterol (1954), estricnina (1954), ácido lisérgico (1954), reserpina (1956), clorofila-A (1960), tetraciclinas (1962), cefalosporina C (1965), prostaglandinas (1973) y vitamina B12 (1976) entre otras.²

En los últimos treinta años, la invención paulatina de nuevos reactivos químicos y equivalentes sintéticos que permiten el uso de nucleófilos normalmente inaccesibles, ha facilitado la síntesis de moléculas complejas. Un mayor entendimiento y gradual desarrollo de compuestos organometálicos ha dado acceso regio y estereoselectivo a gran cantidad de compuestos de interés.

En la actualidad, la química orgánica moderna tiende a las reacciones catalíticas, altamente estereoselectivas con el uso de compuestos organometálicos. Por ejemplo, el uso de complejos de paladio y níquel como catalíticos de un amplio rango de reacciones, ha sido uno de los desarrollos más notables de la química orgánica sintética en los últimos 30 años.³ La variedad de reacciones que pueden ser catalizadas por estos metales, junto con el amplio rango de grupos funcionales que pueden ser tolerados, con usualmente excelente estereo y regioselectividad, han provocado un gran aumento en la investigación en este campo, obteniéndose así gran desarrollo de importantes usos industriales. El descubrimiento de los procesos catalíticos con paladio y níquel permitió el descubrimiento y desarrollo, a inicios de los años 70, de las reacciones de "acoplamiento cruzado" con el uso de compuestos organometálicos. Esto ha consistido en el desarrollo de métodos sencillos y generales para la formación de enlaces carbono-carbono entre especies halo-insaturadas tales como halogenuros de vinilo, arilo y alquinilo,⁴ y una gran variedad de compuestos organometálicos. Los primeros reportes fueron con reactivos de Grignard,⁵ organoaluminio, zinc y zirconio,⁶ pero posterior a estos descubrimientos, se mostró que estas reacciones de acoplamiento eran también útiles con otros organometálicos como organolitios,⁷ organoestaños⁸ y alquenilcobre.⁹ Poco tiempo después se reportó el primer proceso de acoplamiento entre un vinilborano y un bromuro de arilo, catalizado por paladio.¹⁰

Las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono son procesos fundamentales para la construcción de moléculas complejas a partir de precursores simples. Los procesos de "acoplamiento cruzado" así

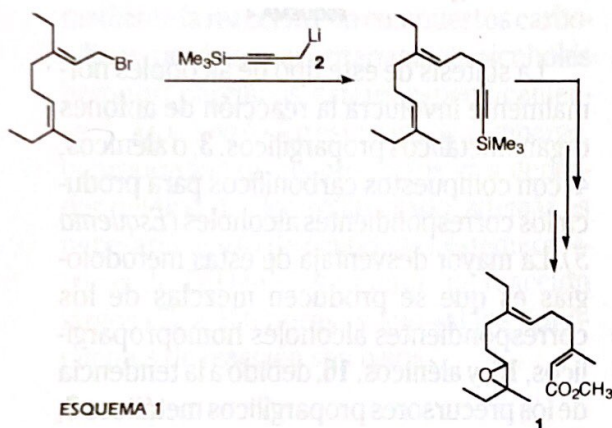
como el desarrollo de nuevas reacciones han sido piezas claves en la síntesis contemporáneas de moléculas complejas, algunas de ellas con importante actividad biológica antitumoral.

En este artículo se muestran los resultados del desarrollo de nuevos procedimientos para la preparación del 1,3-dilitiopropino, y nuevas metodologías de síntesis que se han desarrollado en nuestro laboratorio, haciendo uso de este reactivo.

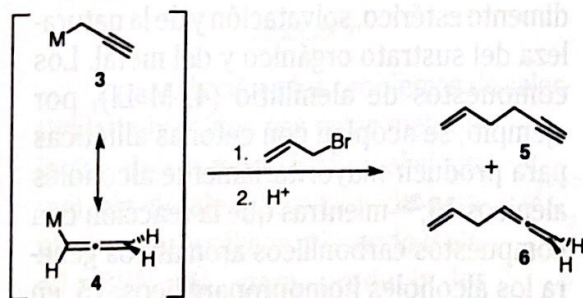
1. DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS PARA PRODUCIR 1,3-DILITIOPROPINO: NUEVA REACCIÓN DE PROPARGILACIÓN

Los procesos de homologación (alargamiento de la cadena de carbonos) son reacciones muy útiles en la construcción de esqueletos hidrocarbonados de compuestos orgánicos. La propargilación (homologación de tres carbonos) es un proceso muy útil en la síntesis de isoprenoides tales como sirenina,¹¹ 16,17-dehidroprogesterona¹² y cecropia juvenil,¹³ **1**, (*Esquema 1*). Este último compuesto es una hormona que juega un papel importante en el desarrollo de los insectos. Una de las síntesis propuestas,^{5, 14} para esta hormona hace uso de una propargilación mediante la reacción del 3-litio-1-trimetilsililpropino, **2**, y el halogenuro de alquilo correspondiente (*Esquema 1*). El alquino obtenido mediante este procedimiento, protegido con trimetilsilicio, debe ser posteriormente desprotegido mediante tratamiento con AgNO_3 etanólico, seguido de cianuro de sodio.¹⁵ Este procedimiento de propargilación frecuentemente es difícil de llevar a cabo debido a que los aniones propargílicos tienden a producir mezclas de los isómeros propargílicos y alénicos. Además esta metodología involucra dos

pasos adicionales en la secuencia de síntesis utilizada: protección del triple enlace del propino, y desprotección del producto de acoplamiento.



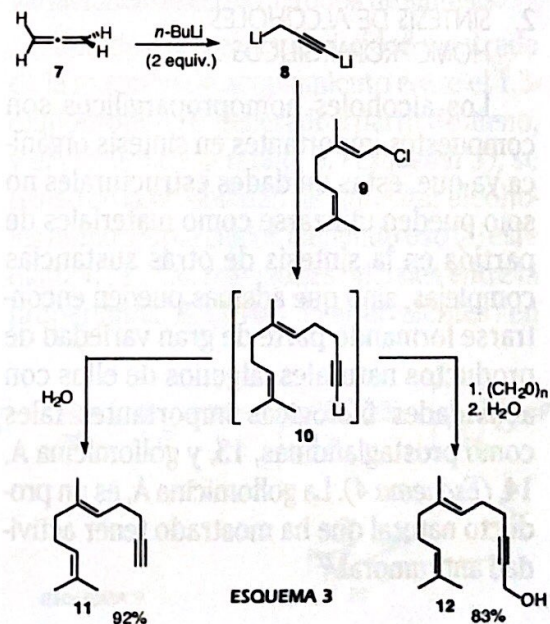
Se suele hacer la reacción directa entre los halogenuros y los aniones metálicos propargílicos, sin embargo este proceso es difícil de realizar de una forma limpia debido a la tendencia de los aniones ambidentados homopropargílicos **3**, de producir mezclas de ambos productos, alénicos (**6**) y acetilénicos (**5**). Por ejemplo, las alانات propargílicas [**3**, M=Al(*i*-C₄H₉)₂] reaccionan con bromuro de alilo para producir el correspondiente aleno (**6**) mayoritariamente (menos del 4% del producto acetilénico), mientras que el complejo borato análogo [**3**, M=B(*sec*-C₄H₉)₃] produce mezclas de los correspondientes productos alénico (**6**) y acetilénico (**5**) en proporción de 83:17¹⁶ (Esquema 2).



El reactivo de Grignard propargílico **3**, (M=MgBr), también se acopla con halogenuros alílicos para producir mezclas acetilénicas-alénicas.¹⁷

Se ha reportado que el 1,3-dilitiopropino, **8** (Esquema 3) en tetrametiletilendiamina o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, se acopla con halogenuros de alquilo simples para formar los derivados acetilénicos en rendimientos moderados,¹⁸ sin embargo la reacción no produce productos limpios cuando se usan halogenuros alílicos.¹⁹

Una solución²⁰ a los problemas de poca selectividad obtenidos mediante la alquilación con estos reactivos propargílicos-alénicos (**3**, **4**), surgió del tratamiento controlado del aleno, **7**, con 2 equivalentes de *n*-BuLi, en donde se produce el equivalente del dianión propargílico **8** (propargilida, M=Li). Bajo las condiciones experimentales adecuadas (temperatura, proporción de disolventes), este dianión propargílico, **8**, (C₃H₂Li₂) se acopla con excelente selectividad posicional (regioquímica) y en muy altos rendimientos para producir únicamente el derivado acetilénico en una reacción de un solo paso (Esquema 3). La reacción del 1,3-dilitiopropi-



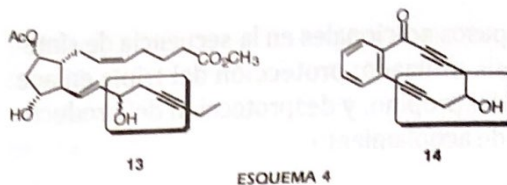
no, **8**, con cloruro de geranilo, **9**, produce como intermediario el derivado acetilénico litiado, **10**, el cual puede ser hidrolizado para producir el acetileno **11**, o puede ser tratado *in situ* con electrófilos como paraformaldehído para obtener derivados acetilénicos funcionalizados **12**, en una reacción regioespecífica, de un solo paso, y con alto rendimiento (*Esquema 3*). En ninguno de los casos estudiados se detectó la formación de isómeros alénicos.

La selectividad regioquímica en esta reacción depende fuertemente de las características de solvatación. La presencia de bases de Lewis donadoras efectivas, incrementa la proporción de productos aleno:acetileno. Por ejemplo, la metalación de aleno con *n*-BuLi (THF, -50 °C) o con *n*-BuLi-TMEDA (Et₂O) a -50 °C y posterior tratamiento con 1-yodoheptano produce una mezcla de 1,2-decadieno y 1-decino en una proporción de 1.3.²¹

Debido a la alta selectividad obtenida con el 1,3-dilitiopropino, **8**, obtenido por este método, se procedió a buscar nuevos usos sintéticos de este dianión.

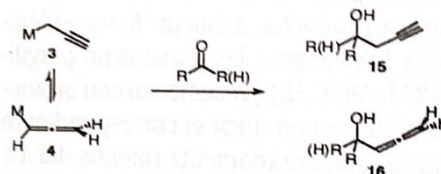
2. SÍNTESIS DE ALCOHOLES HOMOPROPARGÍLICOS

Los alcoholes homopropargílicos son compuestos importantes en síntesis orgánica ya que, estas unidades estructurales no solo pueden utilizarse como materiales de partida en la síntesis de otras sustancias complejas, sino que además pueden encontrarse formando parte de gran variedad de productos naturales, algunos de ellos con actividades biológicas importantes tales como prostaglandinas, **13**, y golfomicina A, **14**, (*Esquema 4*). La golfomicina A, es un producto natural que ha mostrado tener actividad antitumoral.²²



ESQUEMA 4

La síntesis de este tipo de alcoholes normalmente involucra la reacción de aniones organometálicos propargílicos, **3**, o alénicos, **4**, con compuestos carbonílicos para producir los correspondientes alcoholes (*Esquema 5*). La mayor desventaja de estas metodologías es que se producen mezclas de los correspondientes alcoholes homopropargílicos, **15**, y alénicos, **16**, debido a la tendencia de los precursores propargílicos metálicos **3**, de interconvertirse en el isómero alénico **4** y viceversa. La obtención de estas mezclas de productos, difíciles de separar por métodos convencionales, conduce a la obtención de alcoholes homopropargílicos, **15**, en bajos rendimientos.

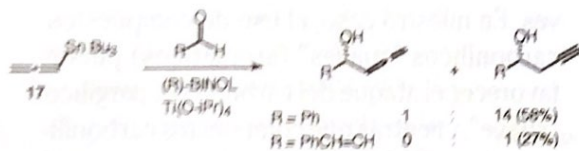


ESQUEMA 5

Algunos de los reactivos usados (**3**, **4**) emplean metales tales como Li,²³ Zn,²⁴ Al,²⁵ Mg,²⁶ Sn,²⁷ Ti²⁸ o metaloides como Si,²⁹ o B.³⁰ La regioselectividad obtenida con estos reactivos depende en gran medida del impedimento estérico, solvatación y de la naturaleza del sustrato orgánico y del metal. Los compuestos de alenillitio (**4**, M=Li), por ejemplo, se acoplan con cetonas alifáticas para producir mayoritariamente alcoholes alénicos **16**;^{23a} mientras que la reacción con compuestos carbonílicos aromáticos genera los alcoholes homopropargílicos, **15**, en bajo rendimiento.^{23b} Los reactivos de zinc o magnesio, derivados del bromuro de 2-octi-

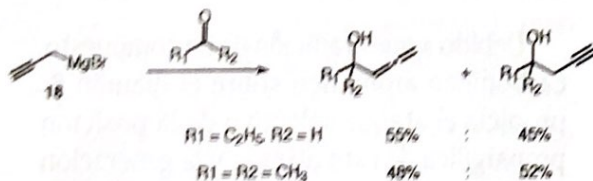
nilo, reaccionan con benzaldehído o hexanal para dar mezclas de alcoholes alílicos y propargílicos.^{24b}

El uso de alenil tributilestaño, **17**, mediante la reacción con compuestos carbonílicos, produce mayoritariamente alcoholes homopropargílicos estereoespecíficamente^{27b} (Esquema 6). En este caso, sin embargo, la proporción de los productos va a depender del tipo de electrófilo usado, además es necesario el uso de cantidades estequiométricas de $Ti(O-i-Pr)_4$ y tiempos de reacción largos (72 a 100 horas) y aún así los rendimientos de reacción son bajos.



ESQUEMA 6

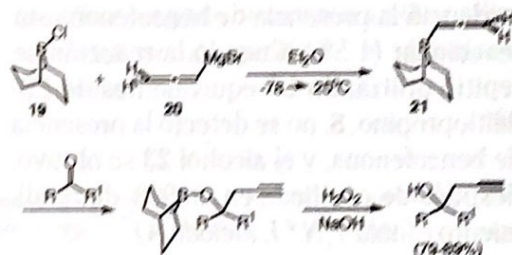
Los resultados obtenidos de la reacción del bromuro de propargilmagnesio, **18**, con aldehídos y cetonas tampoco son buenos, debido a que se obtienen mezclas aproximadamente 1:1 de ambos isómeros (Esquema 7).



ESQUEMA 7

Como solución a los problemas de selectividad obtenidos con estas metodologías, Brown reportó^{30g,h} un eficiente método de alenilboración de compuestos carbonílicos utilizando B-alenil-9-BBN, **21**, para producir los alcoholes homopropargílicos correspondientes en buenos rendimientos

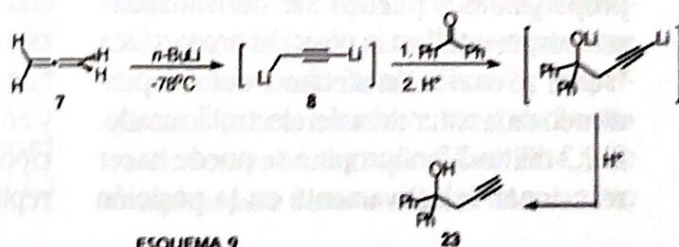
(Esquema 8). Un inconveniente menor de este método es que el reactivo utilizado (**21**) no es comercialmente accesible y debe ser preparado, bajo rigurosas condiciones anhidras, a partir de bromuro de alenilmagnesio, **20**, y B-cloro-9-BBN, **19**, el cual a su vez también debe ser preparado.



ESQUEMA 8

Se han desarrollado algunas síntesis regio²⁵ y diastereoselectivas^{23, 25, 26a, 27c-d, 28, 29a-b} para la síntesis de alcoholes homopropargílicos α -sustituídos, sin embargo la mayor parte de estas metodologías presentan la desventaja de requerir reactivos específicos, no comerciales, para cada tipo de alcohol de interés. Muchos de estos métodos no solo involucran largos tiempos de reacción sino que además producen bajos rendimientos. Recientemente se han reportado algunas variaciones de estos métodos de síntesis.³¹

Debido a la regioespecificidad mostrada en la reacción de acoplamiento entre el 1,3-dilitiopropino, **8**, generado a partir de aleno, y el cloruro de geranilo, **9**, (Esquema 3), se pensó en la posibilidad de sintetizar alcoholes homopropargílicos haciendo uso de este dianión (**8**). Las reacciones iniciales entre la propargilida, **8**, (1.10-1.35 equivalentes) en



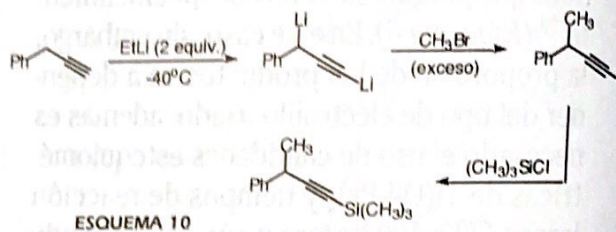
ESQUEMA 9

disoluciones éter:hexano (1:1), con benzofenona, **22** (1 equivalente) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ produjeron, después de protonólisis, el correspondiente alcohol hompropargílico, **23**, sin contaminación alguna con el isómero alénico (*Esquema 9*). El análisis de los crudos de reacción, mediante cromatografía de gases, evidenció la presencia de benzofenona sin reaccionar (1-5%). Cuando la reacción se repitió utilizando 1.7 equivalentes de 1,3-dilitiopropino, **8**, no se detectó la presencia de benzofenona, y el alcohol **23** se obtuvo, después de purificar, en un 90% de rendimiento (*Tabla 1, N.º 1, método A*).

Un estudio de la reacción a diversas temperaturas ($-15, -40, -78\text{ }^{\circ}\text{C}$) no mostró cambios significativos en el producto de reacción. Para mostrar la generalidad de este nuevo método se procedió a probar la reacción con diversos compuestos carbonílicos; así, la reacción con varias cetonas y aldehídos aromáticos, generó los correspondientes alcoholes hompropargílicos de forma regioespecífica, sin contaminación detectable con los correspondientes alcoholes alénicos y en excelentes rendimientos (90-93%) (*Tabla 1, N.º 1-4, método A*).

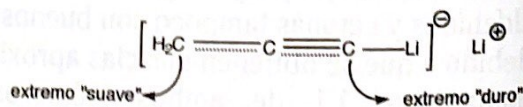
Sorprendentemente, cuando la reacción se llevó a cabo con un aldehído alifático, se generó una mezcla de isómeros (*Tabla 1, N.º 6, método A*). En este caso, el uso de un compuesto carbonílico de distinta "dureza" podría ser el responsable por la pérdida de la regioespecificidad obtenida en los casos anteriores (*Tabla 1, N.º 1-4*). Se ha reportado que similares especies polilitiadas³² y dilitio-propargilidas,³³ pueden ser derivatizadas selectivamente³⁴ en la posición propargílica "suave", o en el anión acetiluro "duro" dependiendo de la naturaleza del electrófilo usado. El 1,3-dilitio-3-fenilpropino se puede hacer reaccionar selectivamente en la posición

propargílica ("suave") con un electrófilo "suave" como el bromometano, y posteriormente se puede hacer reaccionar en el extremo acetilénico "duro" con un electrófilo de mayor "dureza" como el clorotrimetilsilano (*Esquema 10*).



ESQUEMA 10

Estos resultados han sido explicados en base a la teoría de ácidos-bases duros-suaves. En nuestro caso, el uso de compuestos carbonílicos "suaves" (aromáticos) puede favorecer el ataque del carbono propargílico "suave", mientras que compuestos carbonílicos "duros" (alifáticos) pueden favorecer el ataque del carbono alénico más duro de la forma isomérica del intermediario ambivalente, **8** (*Esquema 11*).



ESQUEMA 11

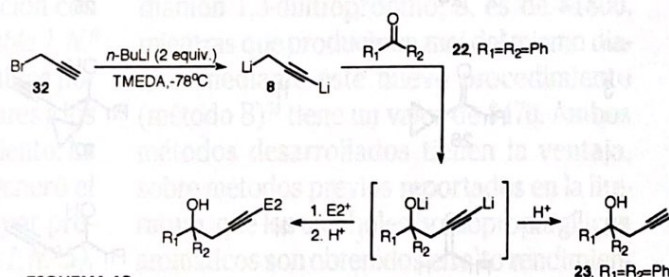
Debido a que la adición de un compuesto carbonílico aromático sobre el dianión **8**, propicia el ataque selectivo de la posición propargílica de este dianión y la generación del correspondiente acetiluro de litio intermediario (*Esquema 9*), se pensó en la posibilidad de añadir un segundo electrófilo (E2) a esta mezcla de reacción, en lugar de hidrolizar, con el objetivo de generar un alcohol hompropargílico altamente funcionalizado, y en una reacción de un solo paso. La reacción del dianión **8**, con benzofenona, **22**, se repitió y en este caso, una vez realizado el

acoplamiento entre estas dos especies, se añadió paraformaldehído como segundo electrófilo (E2) para obtener el diol **36**, en una reacción de un solo paso. Después de purificar la mezcla de reacción, este producto (**36**), se obtuvo en un 83% de rendimiento total (Tabla 1, N.º 7, método A). Para mostrar la generalidad de este procedimiento, se procedió a repetir la reacción entre la benzofenona, **22**, y el 1,3-dilitiopropino, **8**, y posteriormente se añadió al frasco de reacción CO₂ como segundo electrófilo (E2) para obtener, después del aislamiento y purificación correspondientes, el ácido carboxílico altamente funcionalizado, **37**, en un rendimiento total de 75% y en una reacción de un solo paso (Tabla 1, N.º 8, método A). Este nuevo método³⁵ proporciona un fácil acceso, regioespecífico, a alcoholes homopropargílicos aromáticos, sin sustituir en la posición acetilénica (**23**, **25**, **27**, **29**) y también genera alcoholes funcionalizados en la posición acetilénica (**36**, **37**) en muy buenos rendimientos y sin contaminación con los isómeros alénicos correspondientes. El uso de aldehídos alifáticos genera una mezcla de los correspondientes alcoholes propargílico, **34**, y alénico, **35** (Tabla 1, N.º 6); sin embargo la reacción con ciclopentanona, **30**, generó el alcohol homopropargílico, **31**, en excelente rendimiento y sin la presencia detectable del alcohol alénico **31** (Tabla 1, N.º 5, método A).

A pesar de los excelentes resultados obtenidos con esta metodología, una desventaja de este procedimiento es el alto precio del aleno (**7**), (170 g / \$2065), utilizado para generar el 1,3-dilitiopropino, **8**, lo cual restringe el uso de este procedimiento (Esquema 9). Debido a esto se decidió investigar un método alternativo para generar el 1,3-

dilitiopropino a partir de materiales más accesibles.


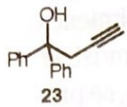
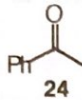
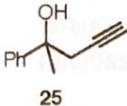
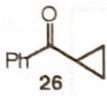
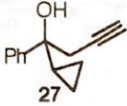

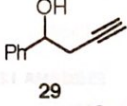

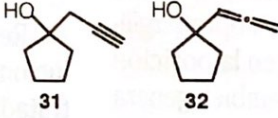
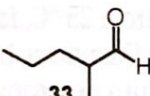


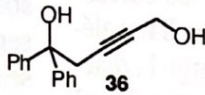

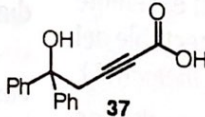

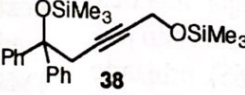

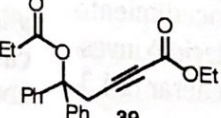
Nosotros visualizamos que el 1,3-dilitiopropino, **8**, podría ser generado a partir de la reacción del bromuro de propargilo, **32**, con un alquililitio, de esta forma la reacción ácido-base del hidrógeno acetilénico de **32** con un alquililitio, seguido de su intercambio halógeno-metal podría producir el dianión **8** (Esquema 12).



Reacciones preliminares en donde disoluciones etéreas frías (-78 °C) de **32**, fueron tratadas con *tert*-BuLi (3 equivalentes), seguidas de tratamiento con benzofenona, **22**, y posterior calentamiento a 25 °C, fallaron en producir el alcohol **23**. Cuando se hizo la adición inversa del bromuro de propargilo, **32**, sobre una disolución fría (-78 °C) de *tert*-BuLi, seguido por la reacción con benzofenona, **22**, se obtuvo, después de protonólisis a 25 °C, el alcohol homopropargílico, **23**, en 25% de rendimiento (Esquema 12).

Es sabido que la basicidad de los reactivos de alquililitio puede ser incrementada por agentes coordinantes fuertes tales como, hexametilfosforamida (HMPA) o tetrametiletildiamina (TMEDA). El complejo *n*-BuLi-TMEDA ha sido usado para abstraer protones de posiciones bencílicas, alílicas³⁶ y propargílicas,³⁷ para formar los correspondientes carbaniones. Se decidió utilizar esta base compleja para llevar a cabo el intercambio

Tabla 1
CONVERSIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos EN ALCOHOLES HOMOPROPARGÍlicos

N.º	Compuesto Carbonílico	E2	Producto(s)	Método A ³⁵ %	Método B ³⁸ %
1		H ⁺		90	96
2		H ⁺		93	86
3		H ⁺		90	96
4		H ⁺		93	83
5		H ⁺		90% (31) 0% (32)	73% (31) 18% (32)
6		H ⁺		72% (34) 12% (35)	—
7		(CH ₂ O) _n		83	82
8		CO ₂		75	—
9		Me ₃ SiCl		—	91
10		ClCO(OEt)		—	70

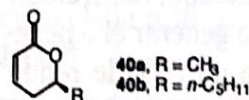
halógeno-metal en el bromuro de propargilo, **32**, de esta forma cuando se añadió 1 equivalente del bromuro, **32**, sobre una disolución etérea fría (-78 °C) de *n*-BuLi (2 equivalentes) y TMEDA (0,5 equivalentes), seguido por el tratamiento con benzofenona, **22**, se obtuvo, después de la correspondiente protonólisis, el alcohol **23** en 96% de rendimiento (*Tabla 1, N.º 1, método B, Esquema 12*). Para mostrar la utilidad de este nuevo procedimiento, y compararlo con nuestra previa metodología (*método A*), se llevó a cabo la reacción con varios compuestos carbonílicos (*Tabla 1, N.º 1-4, método B*). Los resultados obtenidos por este nuevo procedimiento son similares a los obtenidos con el anterior procedimiento. La reacción con ciclopentanona, **30**, generó el compuesto alénico, **32**, en una mayor proporción que el método A (18%, *Tabla 1, N.º 5*), tal y como era de esperar debido a la utilización de una mezcla de reacción de mayor polaridad (TMEDA), la cual favorece la obtención de este isómero.¹³

Para demostrar la selectividad de este método, se procedió a realizar la reacción entre el dianión, **8**, con dos electrófilos distintos, primero en la posición propargílica "suave", y posteriormente en el carbono acetilénico "duro". La reacción del 1,3-dilitio-propino, **8**, con benzofenona, **22**, (primer electrófilo) y posteriormente con paraformaldehído (segundo electrófilo, E2) produjo, después de hidrólisis, el 1,1-difenil-3-pentín-1,5-diol, **36**, en 82% de rendimiento aislado, mismo resultado obtenido con el método A (*Tabla 1, N.º 7*). Esta reacción se repitió usando clorotrimetilsilano y cloroformiato de etilo como segundos electrófilos (E2), para obtener los derivados funcionalizados **38** y **39** respectivamente, en una reacción de un paso y en muy buen rendimiento (*Tabla 1, N.º 9-10, método B*).

Este nuevo procedimiento³⁸ (*método B, Esquema 12*) permite obtener, en un proceso de un solo paso, alcoholes homopropargílicos altamente funcionalizados y con excelente pureza regioquímica y alto rendimiento. Una ventaja de este nuevo procedimiento sobre el procedimiento previo³⁵ (*método A*) es que se utilizan materiales más baratos, lo que permite un mayor acceso a estos compuestos. Mediante el procedimiento previo (*método A*),³⁵ el costo de producir un mol del dianión 1,3-dilitio-propino, **8**, es de \$1800, mientras que producir un mol del mismo dianión mediante este nuevo procedimiento (*método B*)³⁸ tiene un valor de \$470. Ambos métodos desarrollados tienen la ventaja, sobre métodos previos reportados en la literatura, que los alcoholes homopropargílicos aromáticos son obtenidos en alto rendimiento y sin la contaminación con los alcoholes alénicos.

4. SÍNTESIS DE δ -HEXENÓLIDOS

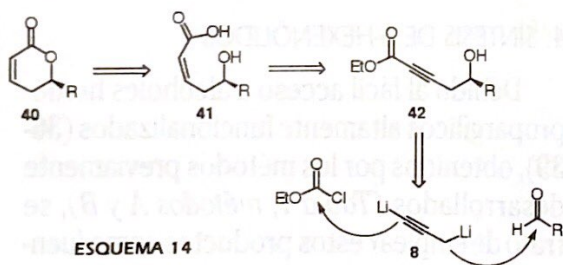
Debido al fácil acceso a alcoholes homopropargílicos altamente funcionalizados (**36-39**), obtenidos por los métodos previamente desarrollados (*Tabla 1, métodos A y B*), se trató de emplear estos productos como fuente de partida para otro tipo de compuestos de importancia. El poder desarrollar una ruta sintética general para lactonas insaturadas del tipo **40** (*Esquema 13*) sería de gran valor, no solo debido a que este tipo de sustancias son productos naturales que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza (futas,³⁹ insectos⁴⁰), sino porque además estos productos pueden a su vez servir como precursores de otros materiales de conside-



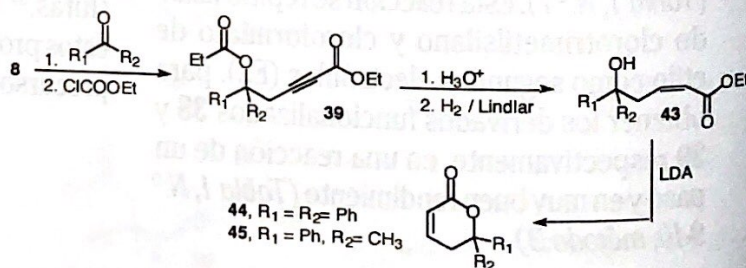
ESQUEMA 13

rable interés. Por ejemplo, el enantiómero natural del ácido parasórbico, **40a**, se ha usado como material de partida para la síntesis de derivados de 4,6-dideoxi-L-ribosa, material de importancia para antibióticos.⁴¹ Este tipo de δ -hexenólidos también han sido encontrados en productos naturales biactivos como la (+)-Discodermolida, de gran interés debido a su potente actividad inmunopresora y antitumoral.⁴² Por otro lado el compuesto **40b**, llamado masoisolactona, ha sido identificado como una alomona defensiva en hormigas del género *Camponotus*.⁴³

Un análisis retrosintético de este tipo de δ -hexenólidos (**40**) muestra que su precursor inmediato puede ser el alcohol homoalílico **41**, el cual a su vez proviene de la hidrogenación catalítica del alcohol homopropargílico **42**, obtenido mediante la reacción del 1,3-dilitiopropino, **8**, con los dos electrófilos correspondientes (*Esquema 14*).



El método fue inicialmente probado con el derivado **39**, previamente obtenido mediante la reacción secuencial del 1,3-dilitiopropino, **8**, con benzofenona, **22**, y posteriormente con cloroformiato de etilo (*Tabla 1, N.º 10*). La hidrólisis suave de **39**, seguido de hidrogenación utilizando el catalítico de Lindlar produjo el éster α, β -insaturado **43**, el cual, una vez purificado, fue tratado con LDA para generar el δ -hexenólido **44** en un 63% de rendimiento total a partir de benzofenona, **22**, (*Esquema 15*).



ESQUEMA 15

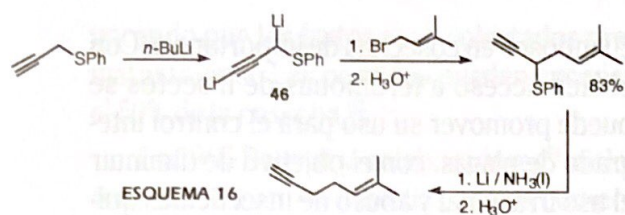
La secuencia sintética (*Esquema 15*) fue repetida utilizando como compuesto carbonílico de partida acetofenona, **24**, para obtener el δ -hexenólido **45**, en 60% de rendimiento total.

Este nuevo procedimiento⁴⁴ permite obtener δ -hexenólidos δ -disustituídos racémicos en buen rendimiento. Actualmente nos encontramos estudiando la reacción enantioselectiva del dianión, **8**, sobre aldehídos y cetonas, de forma tal que permita la síntesis asimétrica de alcoholes homoalílicos, **42**, y consecuentemente la síntesis asimétrica de δ -hexenólidos de tipo **40**.

4. NUEVA SÍNTESIS DE 1,5-DIINOS

Los compuestos 1,5-diinosaturados tales como 1,5-dienos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Es posible encontrar estas unidades estructurales en compuestos como terpenoides,⁴⁵ hormonas juveniles y feromonas de insectos.⁴⁶ Se han reportado varios métodos de preparación para los 1,5-dienos,⁴⁷ y un precursor sintético atractivo para este tipo de compuestos son los correspondientes 1,5-diinos.

Negishi reportó⁴⁵ la preparación de 1,5-eninos en buenos rendimientos, a partir de la reacción de acoplamiento del 1,3-dilitio-3-tiofenilpropino, **46**, (preparado a partir de 3-tiofenil-1-propino y *n*-BuLi) con bromuros alílicos, seguido por la reacción de eliminación reductiva [Li/NH₃(l)] del grupo tiofeno (*Esquema 16*). A pesar de que este procedi-



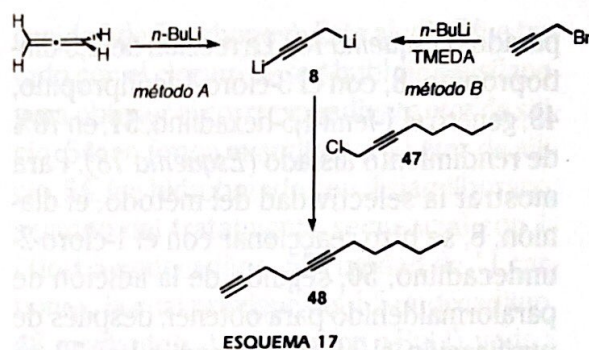
miento permite la preparación de 1,5-eninos en buenos rendimientos, es incompatible con la presencia de grupos sensibles a las condiciones de reducción con litio metálico, tales como acetilenos disustituidos, por lo que su uso es restringido.

La mayor parte de los procedimientos reportados para la síntesis de 1,5-diinos son métodos muy largos y poco eficientes, presentan bajos rendimientos o requieren la preparación elaborada de los materiales de partida.⁴⁸

Una alternativa atractiva para la síntesis de 1,5-diinos es la homologación de tres carbonos (propargilación) de halogenuros propargílicos, metodología análoga a la síntesis de 1,5-eninos propuesta por Negishi (Esquema 16).

Debido a la poca disponibilidad de procedimientos para la preparación rápida y eficiente de 1,5-diinos, decidimos investigar un nuevo método que permitiera su síntesis. Gracias a la alta selectividad previamente mostrada por el dianión 1,3-dilitiopropino, **8**, en las reacciones de sustitución con halogenuros alílicos²⁰ (Esquema 3) y en las reacciones de adición a compuestos carbonílicos^{35, 38} (Tabla 1), se pensó que la reacción de acoplamiento regioselectivo de este dianión, **8**, con halogenuros propargílicos, **47**, proporcionaría fácil acceso a 1,5-diinos, **48**, (Esquema 17).

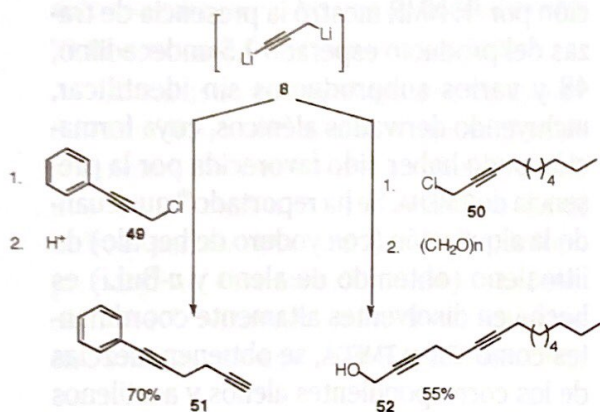
En las reacciones preliminares se realizó el acoplamiento, a -78 °C, del 1-cloro-2-octino, **47**, con 1,3-dilitiopropino, **8**, el cual fue preparado mediante el tratamiento de bromuro de propargilo con dos equivalentes de *n*-BuLi



en presencia de TMEDA (Esquema 17, método B). En este caso, el análisis del crudo de reacción por ¹H-NMR mostró la presencia de trazas del producto esperado 1,5-undecadiino, **48** y varios subproductos sin identificar, incluyendo derivados alénicos, cuya formación pudo haber sido favorecida por la presencia de TMEDA. Se ha reportado⁴⁹ que cuando la alquilación (con yoduro de heptilo) de litioaleno (obtenido de aleno y *n*-BuLi) es hecha en disolventes altamente coordinantes como THF y TMEDA, se obtienen mezclas de los correspondientes alenos y acetilenos sustituidos en bajos rendimientos; y conforme la polaridad de la mezcla de reacción se aumenta, el derivado alénico se incrementa a expensas del producto acetilénico. Es también sabido que agentes coordinantes como etilendiamina disminuyen la reactividad de carbaniones como acetiluros de litio. Debido a estas razones, se decidió realizar la reacción en un sistema de disolventes menos polar, por lo que el dianión se preparó a partir del tratamiento de aleno con *n*-BuLi en una mezcla de disolventes éter:hexano (1:1) (Esquema 16, método A), tal y como se había reportado previamente.²⁰ Cuando el dianión, **8**, fue preparado bajo estas condiciones y se hizo reaccionar con el halogenuro **47**, bajo las proporciones y concentraciones adecuadas, se obtuvo el diino **48** en 81% de rendimiento aislado.⁵⁰

Para mostrar la versatilidad de este nuevo método, los diinos **51** y **52** fueron pre-

parados (Esquema 18). La reacción del 1,3-dilitiopropino, **8**, con el 3-cloro-1-fenilpropino, **49**, generó el 1-fenil-1,5-hexadiino, **51**, en 70% de rendimiento aislado (Esquema 18). Para mostrar la selectividad del método, el diión, **8**, se hizo reaccionar con el 1-cloro-2-undecadiino, **50**, seguido de la adición de paraformaldehído para obtener, después de purificación, el 2,6-pentadecadiin-1-ol, **52**, en 55% de rendimiento en una reacción de un solo paso (Esquema 18).



ESQUEMA 18

Mediante este procedimiento es posible ahora la preparación de 1,5-dios terminales (**48**, **51**), así como dios funcionalizados en el carbono acetilénico (**52**), en una reacción de un solo paso, y en buenos rendimientos.

5. NUEVAS SÍNTESIS DE FEROMONAS DE INSECTOS

Las feromonas de insectos, por su papel como atrayentes a larga distancia, han mostrado ser una alternativa útil en el control integrado de plagas de insectos. Presentan además la ventaja de que al ser usadas en muy pequeña cantidad y ser biodegradables, no contaminan el ambiente, no provocan desequilibrios biológicos y no son tóxicas. Nuestro interés ha sido, utilizar estos nuevos métodos de síntesis en la preparación de feromonas de insectos que provoquen daños

cuantiosos en cosechas de importancia. Con el fácil acceso a feromonas de insectos se puede promover su uso para el control integrado de plagas, con el objetivo de disminuir el uso irracional y abuso de insecticidas químicos. Los insecticidas químicos generan problemas tales como intoxicaciones en humanos, desequilibrio ecológico, problemas de biodegradabilidad con los consecuentes problemas de contaminación ambiental y residuos en las cosechas. Se ha reportado que en Costa Rica cerca de un 30% de las intoxicaciones son causadas por plaguicidas, por lo tanto es deseable un uso más racional de los mismos. Muchas feromonas de insectos pueden ser sintetizadas haciendo uso de la metodología previamente desarrollada con los métodos de preparación del 1,3-dilitiopropino, **8**. Dos ejemplos que ilustran el uso de esta metodología son los siguientes.

5.1. POLILLA TALADRADORA DEL CACAO *CONOPOMORPHA CRAMERELLA*

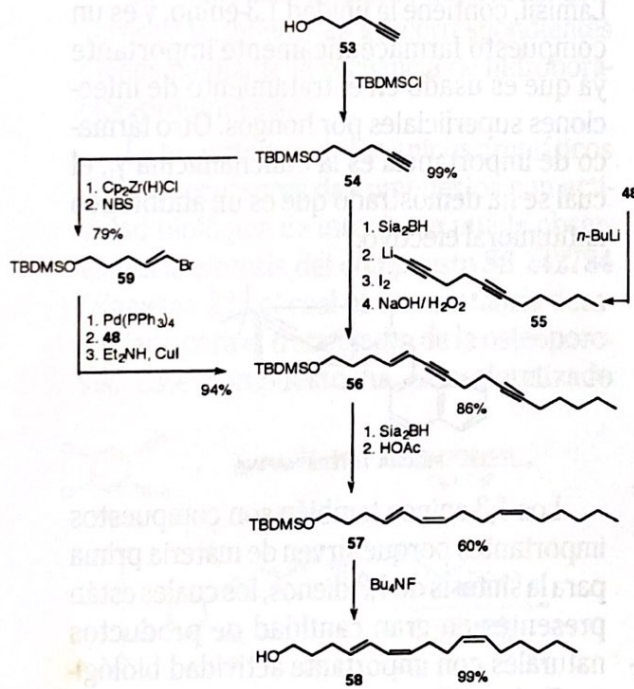
Nosotros decidimos usar la metodología desarrollada para la síntesis de 1,5-dios en la preparación del (4*E*, 6*Z*, 10*Z*)-hexadecatrien-1-ol, **58**, componente de la feromona sexual de la polilla taladradora del cacao *Conopomorpha cramerella*.

Este insecto constituye la peste más seria en las plantaciones de cacao en el sureste asiático.⁵¹ Su ciclo de vida inicia cuando los huevos son depositados en el fruto, de donde pasan al estado de larva en aproximadamente 2 a 7 días, tiempo después del cual perforan el fruto hasta llegar a la esclerótica de donde se alimentan. El daño del fruto consiste en granos mal formados y de tamaño muy pequeño, lo cual reduce significativamente su valor comercial. También se produce la coloración amarilla del fruto, lo que causa confusión en el momento de la cosecha pro-

vocando que los frutos sean colectados prematuramente. Las pérdidas pueden exceder el 50% de la cosecha.⁵²

En 1985 Beevor y colaboradores⁵¹ aislaron, identificaron y sintetizaron los componentes de la feromona de *Conopomorpha cramerella*. Ellos propusieron una síntesis muy larga y no estereoespecífica. Luego, en 1992, Yen y colaboradores reportaron⁵³ una ruta más corta para este compuesto; ellos propusieron una síntesis de 8 pasos con un rendimiento total de 32%.

Nosotros consideramos que el paso crucial para la síntesis de este trienol (**58**), es la formación estereoespecífica del enlace entre los carbonos 5 y 6, por lo que se diseñó una síntesis donde se tuvieron que unir dos fragmentos de 5 y 11 carbonos (*Esquema 19*).



ESQUEMA 19

Nuestra síntesis⁵⁰ inició con el 4-pent-1-ol, **53**, material comercialmente disponible

(unidad de 5 carbonos). Este alcohol fue tratado con el cloruro de *tert*-butildimetilsilano, para obtener el correspondiente éter de silicio, **54**, en forma cuantitativa. El éter de silicio, **54**, fue hidroborado con disiamilborano, seguido del tratamiento secuencial con 1-litio-1,5-undecadieno, **55** (unidad de 11 carbonos, la cual proviene del 1,5-undecadieno, **48**, mediante tratamiento con $n\text{-BuLi}$), yodo a -78°C , e hidróxido de sodio,⁵⁴ para producir estereoespecíficamente el producto de acoplamiento, **56**, en un 86% de rendimiento. El dieno, **48**, usado como la unidad de 11 carbonos había sido sintetizado previamente (**48**, *Esquema 17*). La hidroborcación de los triples enlaces del producto **56**, con disiamilborano a -20°C , seguido de tratamiento con ácido acético produjo el correspondiente trieno, **57**, en un 60%, el cual bajo tratamiento con Bu_4NF dió el (4*E*, 6*Z*, 10*Z*)-hexadecatrien-1-ol, **58**, cuantitativamente y con una pureza estereoisomérica muy alta (>99%).

Usando esta secuencia, el trienol **58**, fue sintetizado estereoespecíficamente en solamente cuatro pasos con un rendimiento total de 51%.

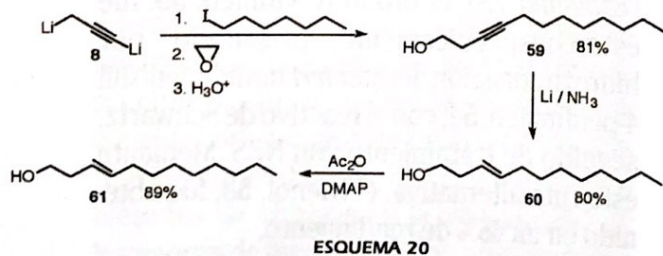
Alternativamente, el producto de acoplamiento, **56**, fue preparado por la reacción de Sonogashira,⁵⁵ la cual involucra un acoplamiento cruzado utilizando paladio como catalítico. De esta forma el éter *tert*-butildimetilsilil (*E*)-5-bromo-4-penténico, **59**, se acopló con el 1,5-undecadieno, **48** (previamente preparado, *Esquema 17*), usando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalítico,⁵⁶ para generar el éter de silicio **56**, en un 94% de rendimiento (*Esquema 19*). El bromuro vinílico, **59**, fue estereoespecíficamente preparado por hidrozirconación del éter *tert*-butildimetilsilil 4-penténico, **54**, con el reactivo de Schwartz, seguido de tratamiento con NBS. Mediante esta ruta alternativa, el trienol, **58**, fue obtenido en un 45% de rendimiento.

Con el nuevo procedimiento⁵⁰ desarrollado para la síntesis de 1,5-diinos, fue posible proponer una nueva ruta para la preparación del (4*E*, 6*Z*, 10*Z*)-hexadecatrien-1-ol, **58**, componente de la feromona de la polilla del cacao, en solo cuatro pasos y con rendimientos mucho mayores a los reportados previamente en la literatura.^{51,53}

5.2. POLILLA DE LA PAPA *TECIA SOLANIVORA*

En Costa Rica las plantaciones de papa son atacadas por una polilla que provoca daños cuantiosos. En 1987 esta polilla ya se había diseminado en Centro América, Panamá, Norte y Sur América. Esta polilla oviposita en los tubérculos, y al llegar al estado de larva penetra debajo de la epidermis de los mismos, donde se alimenta, formando surcos o "galerías". Pueden encontrarse hasta 40 larvas por tubérculo.⁵⁷ Para su control se realizan gran cantidad de aplicaciones de insecticidas por cosecha. Se recomienda la fumigación de la semilla con bromometano y con insecticidas clorados y fosforados. Con el uso de feromonas es posible reducir significativamente el uso de insecticidas para el control de esta polilla.

La feromona de esta polilla fue identificada como acetato de *trans*-3-dodecenilo, **61**. Nosotros previamente habíamos reportado⁵⁸ la síntesis de esta feromona, y su poder atrayente se había probado en el campo. Posteriormente se desarrolló un método de síntesis⁵⁹ utilizando el dianión 1,3-dilitiopropino, **8** (Esquema 20). En este caso el dianión,



8, preparado a partir de aleno (Esquema 17, método A) se hizo reaccionar con 1-yodoheptano, seguido de tratamiento con óxido de etileno, para producir el 3-dodeceno-1-ol, **59**, en un 81% de rendimiento. La posterior reducción con litio en amoníaco líquido produjo el *trans*-3-dodeceno-1-ol, **60**, en un 80%, el cual fue acetilado para producir el acetato de *trans*-3-dodeceno-1-ol, **61**, en un 89%. El rendimiento total obtenido para esta secuencia fue de 61%.

6. NUEVO MÉTODO DE SÍNTESIS DE ENINOS AROMÁTICOS.

Los 1,3-eninos pueden ser encontrados en muchos productos naturales y sustancias biológicamente activas.⁶⁰ Por ejemplo, la Terbinafina (Figura 1), ingrediente activo del producto conocido comercialmente como Lamisil, contiene la unidad 1,3-enino, y es un compuesto farmacéuticamente importante ya que es usado en el tratamiento de infecciones superficiales por hongos. Otro fármaco de importancia es la Calichamicina γ_1 , el cual se ha demostrado que es un antibiótico antitumoral efectivo.⁶¹

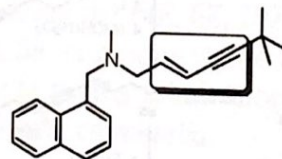
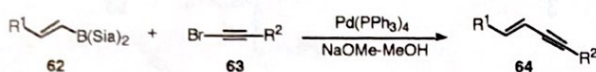


FIGURA 1: TERBINAFINA

Los 1,3-eninos también son compuestos importantes porque sirven de materia prima para la síntesis de 1,3-dienos, los cuales están presentes en gran cantidad de productos naturales con importante actividad biológica. En los últimos años se ha desarrollado gran interés por encontrar métodos que permitan la fácil preparación de eninos, ya que estos se encuentran también presentes en antibióticos de tipo ene-diinos, y su potencial como medicamentos es grande.

Uno de los mejores métodos para preparar eninos aromáticos es mediante las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. Este tipo de reacción se ha reportado entre 1-alqueni(disiamil)boranos, **62**, y 1-bromo-1-alquinos, **63**, bajo condiciones alcalinas. Este tipo de acoplamiento es catalizado por paladio (0); obteniéndose en este caso los correspondientes eninos, **64**, en altos rendimientos⁶² (Esquema 21).

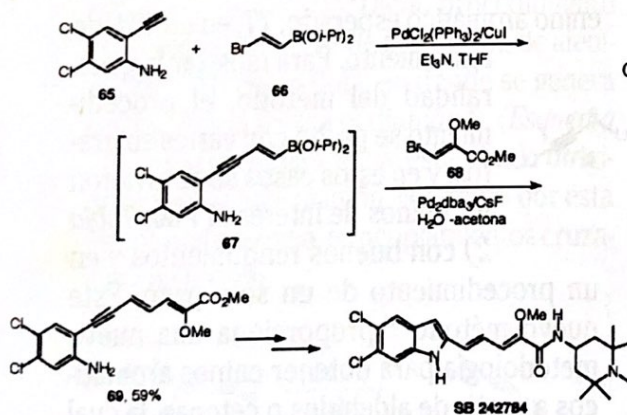


R ¹	R ²	% Rendimiento
C ₆ H ₅	Ph	74
Ph	C ₆ H ₁₃	95
CH ₃	Ph	93

ESQUEMA 21

Los eninos así obtenidos pueden ser convertidos fácilmente en los correspondientes dienos mediante la secuencia de hidrobromación-protonólisis.⁶³

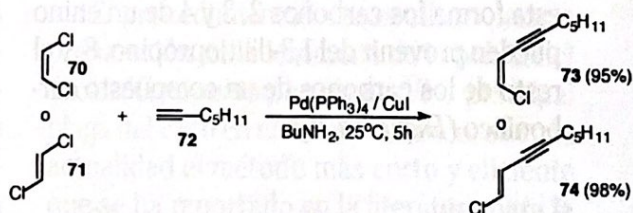
La importancia de los eninos aromáticos como precursores de compuestos con actividad biológica de interés, se puede observar en la síntesis del compuesto **SB 242784** (Esquema 22), el cual es una sustancia desarrollada para el tratamiento de la osteoporosis. Este compuesto ha sido sintetizado



ESQUEMA 22

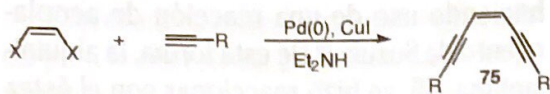
haciendo uso de una reacción de acoplamiento de Suzuki.⁶⁴ De esta forma, la alquini-anilina, **65**, se hizo reaccionar con el éster boronato, **66**, bajo las condiciones Castro-Stephens para producir exclusivamente el enino aromático **67**, el cual se sometió a un acoplamiento de Suzuki con el bromuro vinílico, **68**, para obtener el producto, **69**, con un rendimiento total de 59%. Subsecuentes transformaciones de este material produjeron el compuesto **SB 242784** (Esquema 22).

Otro método altamente eficiente para la preparación de 1,3-eninos es mediante la reacción de Sonogashira. En este proceso un alquino terminal, **72**, es tratado con un halogeno arílico o vinílico (**70** ó **71**), bajo catálisis de Pd(0), y en presencia de una amina y yoduro de cobre (I) como co-catalítico, para producir el enino correspondiente (**73** ó **74**) (Esquema 23), donde la estereoquímica del halogeno vinílico inicial se mantiene.⁶⁵ La reacción emplea condiciones suaves (temperatura ambiente), por lo que son tolerados sustratos termosensibles. En general la reacción produce muy buenos rendimientos. Algunas modificaciones de esta reacción han sido recientemente reportadas.⁶⁶



ESQUEMA 23

Un interés especial de esta reacción es que permite el fácil acceso a la preparación de antibióticos de tipo en-diino, **75**. Los en-diinos simétricos presentes en estos antibióticos pueden ser preparados a partir del alquino apropiado y el *cis*-dihaloetileno (Esquema 24).

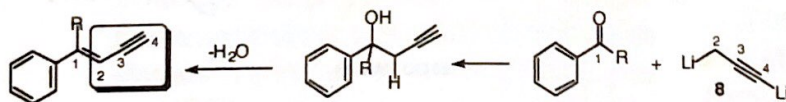


ESQUEMA 24

Otros métodos alternativos para la síntesis de 1,3-eninos, involucran las reacciones catalizadas por paladio entre acetiluros metálicos terminales (Cu, Mg, Si, Zn, Sn) y alquenos, o entre acetilenos y alquencil metales (Al, B, Cu, Mg, Zr).⁶⁷

Una pequeña desventaja de los anteriores métodos es el uso obligatorio de reactivos de paladio, los cuales se descomponen con facilidad por efecto de la humedad ambiental, y además tienen un precio muy elevado. Por esta razón, y debido a la importancia de los eninos, tanto como materiales de partida para otros compuestos como antibióticos, así como por su propia actividad biológica, decidimos investigar una nueva ruta de síntesis que permitiera su fácil preparación.

Nosotros visualizamos que un enino aromático podría provenir de la deshidratación de un alcohol hompropargílico, para los cuales se había previamente desarrollado un método para su preparación selectiva. De esta forma los carbonos 2, 3 y 4 de un enino pueden provenir del 1,3-dilitiopropino, **8**, y el resto de los carbonos de un compuesto carbonílico (*Esquema 25*).



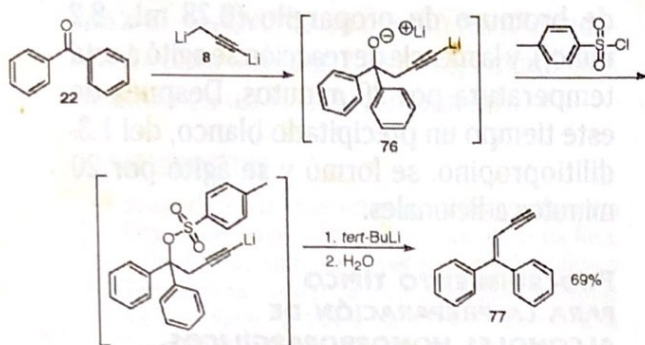
ESQUEMA 25

Las reacciones preliminares se llevaron a cabo utilizando como compuesto carbonílico la benzofenona, **22**. La adición de la benzofenona, **22**, sobre el dianión, **8**, se realizó a

Tabla 2
ENINOS AROMÁTICOS SINTETIZADOS

N.º	ENINO	% RENDIMIENTO
1		69
2		59
3		63
4		63
5		64

-78 °C, tal y como se había propuesto con anterioridad (*Tabla 1*), y una vez finalizada esta etapa, se adicionó sobre la mezcla de reacción cloruro de *p*-toluensulfonilo, con el objetivo de funcionalizar el alcóxido intermediario, **76**, y hacer de esta forma más fácil su posterior eliminación. De forma secuencial se adicionó sobre esta mezcla de reacción, una base fuerte que pudiera realizar la eliminación del tosilato obtenido. El uso de *tert*-butillitio a -78 °C generó, después de calentar hasta temperatura ambiente, el enino aromático esperado, **77**, en un 69% de rendimiento. Para mostrar la generalidad del método, el procedimiento se probó con varios sustratos, y en estos casos se obtuvieron los eninos de interés (**77-80**, *Tabla 2*) con buenos rendimientos y en un procedimiento de un solo paso. Este nuevo método⁶⁸ proporciona una nueva metodología para obtener eninos aromáticos a partir de aldehídos o cetonas, la cual hasta este momento era inexistente.

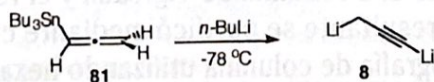


ESQUEMA 26

PERSPECTIVA ACTUAL

Debido a que los procesos de construcción de enlaces carbono-carbono en química orgánica tienden a ser cada vez más selectivos, y normalmente catalizados por metales tales como paladio y níquel, que permiten gran selectividad, nuestro interés ha sido usar esta nueva metodología de preparación del dianión 1,3-dilitiopropino, **8**, en procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio.

Debido a que la TMEDA, utilizada para la preparación del 1,3-dilitiopropino, es un agente coordinante fuerte que se une al metal catalítico de estas reacciones (paladio), la acción catalítica del mismo se ve afectada. Por esta razón se ha desarrollado otro nuevo método de preparación del 1,3-dilitiopropino, a partir de materiales que no requieran el uso de TMEDA. Dicho procedimiento se ha logrado a partir de la reacción de alenilestano, **81**, con *n*-BuLi, en donde se genera de una forma limpia el dianión **8**, (Esquema 27). Nuestro trabajo actual está siendo dirigido al uso de este dianión, generado por esta última metodología, en acoplamientos cruzados con paladio.



ESQUEMA 27

CONCLUSIONES

Se han desarrollado tres nuevos métodos^{35, 38, 69} que permiten la fácil preparación del dianión 1,3-dilitiopropino, **8**, en buenos rendimientos y a partir de materiales fácilmente accesibles. Con estas nuevas formas de preparación de este reactivo, se han desarrollado varias nuevas metodologías de síntesis que han permitido la preparación de varios compuestos orgánicos de importancia debido a su actividad biológica, entre ellos alcoholes homopropargílicos^{35, 38} (precursores de compuestos antitumorales), 1,5-diinos⁵⁰ (precursores de feromonas), feromonas de insectos, δ -hexenólidos y eninos aromáticos (precursores de antibióticos y sustancias para el tratamiento de la osteoporosis).

Los métodos desarrollados para la síntesis de alcoholes homopropargílicos^{35, 38} (Tabla 1), tienen la ventaja, sobre los métodos previamente reportados en la literatura, de producir este tipo de compuestos en alto rendimiento y sin la contaminación con los isómeros alénicos, la cual es la desventaja presentada por la mayor parte de los métodos conocidos.

El procedimiento⁵⁰ desarrollado para la preparación de la feromona de la polilla del cacao (*Conopomorpha cramerella*), principal plaga del cacao en el sureste asiático, es en la actualidad el método más corto y eficiente que se ha reportado en la literatura para la síntesis de este compuesto.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Toda la cristalería y jeringas fueron secadas en una estufa a 140 °C durante toda la noche y enfriadas bajo una corriente de nitrógeno antes de usar. La transferencia de los líquidos se realizó con jeringas provistas de agujas de acero inoxidable. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo presión posi-

va de nitrógeno. El éter etílico se destiló de sodio-benzofenona, y el tetrahidrofurano de potasio-benzofenona bajo atmósfera de nitrógeno inmediatamente antes de usar. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo presión positiva de nitrógeno. El *n*-butillitio y el *tert*-butillitio se valoraron de acuerdo al método de Watson y Eastham.⁷⁰

**PROCEDIMIENTO TÍPICO
PARA LA PREPARACIÓN
DEL 1,3-DILITIOPROPINO, 8**

A) A PARTIR DE ALENO

En un balón de 250 mL, provisto de pastilla de agitación, condensador para hielo seco y embudo de adición con igualador de presiones, se adicionaron 50 mL de éter etílico seco y 20 mL de hexano seco y se enfrió a -78 °C. En una probeta seca, mantenida bajo nitrógeno, a -40 °C y provista de condensador para hielo seco y burbujeador, se condensaron de un cilindro de gas comprimido, 9,0 mL (150 mmol) de aleno. La probeta fue retirada del baño de enfriamiento y el aleno fue destilado al frasco de reacción a través de una aguja de doble vía. Se añadieron al frasco de reacción, gota a gota y a través del embudo de adición 45,6 mL de *n*-BuLi (110 mmol) durante un período de 30 minutos, y el frasco de reacción se dejó calentar gradualmente, en dos horas, a una temperatura de -15 °C, momento en el cual un precipitado blanco voluminoso, de 1,3-dilitiopropino, se formó y se agitó por 15 minutos adicionales a esa temperatura.

B) A PARTIR DE BROMURO DE PROPARGILO

En un balón de 100 mL, bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron éter etílico seco (12,4 mL), hexano seco (7,0 mL) y *n*-BuLi (5,4 mL, 16,4 mmol) y la disolución resultante se enfrió a -78 °C y se añadió TMEDA (0,62 mL, 4,1 mmol), seguido de la adición, gota a gota,

de bromuro de propargilo (0,78 mL, 8,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 20 minutos. Después de este tiempo un precipitado blanco, del 1,3-dilitiopropino, se formó y se agitó por 20 minutos adicionales.

**PROCEDIMIENTO TÍPICO
PARA LA PREPARACIÓN DE
ALCOHOLES HOMOPROPARGÍLICOS.
SÍNTESIS DE 23**

Una disolución de benzofenona, 22, (0,709 g, 3,90 mmol) en éter etílico (5 mL) se adicionó, en 10 minutos, sobre una mezcla de reacción conteniendo 8,2 mmol del 1,3-dilitiopropino, y preparado de acuerdo a los procedimientos anteriores. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en tres horas, y se adicionó sobre una disolución de NH₄Cl enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con éter etílico y los extractos se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el producto, 23 en un 90-96% de rendimiento.

**PROCEDIMIENTO TÍPICO
PARA LA PREPARACIÓN
DE 1,5-DIINOS. SÍNTESIS
DEL 1,5-UNDECADIINO, 48**

A una disolución del 1,3-dilitiopropino (55 mmol), mantenida a -78 °C, y preparada mediante los procedimientos anteriormente descritos, se le adicionaron 3,3 g (22,8 mmol) de 1-cloro-2-octino, 47, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. Esta mezcla de reacción se adicionó sobre hielo y se extrajo con éter etílico y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se destiló a través de una columna de Vigreux y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna utilizando hexano como eluyente. Las fracciones se colecta-

ron y el disolvente se destiló fraccionadamente para obtener 2,73 g (18,4 mmol) del diino **48** en un 81% de rendimiento.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Vicerrectoría de Investigación y a la Escuela de Química de la Universidad de Costa Rica, al Consejo Nacional para Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT), a la TWAS (Italia) y a la Florida Ice and Farm (a través del Premio Aportes a la Creatividad y la Excelencia) por el financiamiento económico de estos proyectos de investigación. También se agradece a Chem Tica International por generosas donaciones de reactivos químicos. Agradezco a mis estudiantes por haber creído en estos proyectos y haber puesto su esfuerzo en materializar estas ideas.

REFERENCIAS

1. Premio Nobel de Química en 1965.
2. Bowden, M. E.; Bentley, T. *Robert Burns Woodward and the Art of Organic Synthesis*, The Beckman Center for the History of Chemistry: Philadelphia, 1992.
3. Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1985.
4. a) Kumada, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4374; Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1972, 144.
5. Murahashi, S. et al. *J. Organomet. Chem.* 1975, 91, C39.
6. Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 340.
7. Murahashi et al. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2408.
8. a) Migita, T. et al. *Chem. Lett.* 1977, 1423; b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4992.
9. Alexakis, N. J. A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 959.
10. Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979, 866.
11. Corey, E. J.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* 1970, 2245.
12. Johnson, W. S.; Li, T.; Harbert, C. A.; Bartlett, W. R.; Herin, T. R.; Staskun, B.; Rich, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 4461.
13. Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A.; Gilman, N. W.; Roman, S. A.; Erickson, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5618.
14. Corey, E. J.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6636.
15. Corey, E. J.; Kirst, H. A. *Tetrahedron Lett.* 1968, 5041.
16. Pearson, N. R.; Hahn, G.; Zweifel, G. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3364.
17. Ireland, R. E.; Dawson, M. I.; Lipinski, C. A. *Tetrahedron Lett.* 1970, 2247; Bowlus, S. B.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2733.
18. Bhanu, S.; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1975, 817; Bhanu, S.; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc., Perkin I* 1979, 1218.
19. Negishi, E.; Rand, C. L.; Jadhav, K. P. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 5041.
20. Hooz, J.; Cabezas, J.; Musmanni, S.; Calzada, J. *Organic Syntheses* 1990, 69, 120.
21. Hooz, J.; Calzada, J. G.; McMaster, D. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 271.
22. Nicolaou, K. C.; Skokotas, G.; Furuya, S.; Suemune, H.; Nicolaou, D. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, 29, 1065.
23. a) Clinet, J. C.; Linstrumelle, G. *Synthesis* 1981, 875; b) Michelot, D. *Synth. Commun.* 1989, 19, 1705.
24. a) Zweifel, G.; Hanh, G. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4565; b) Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5198; c) Moreau, J. L.; Gaudemar, M. *Bull. Soc. Chim. France* 1970, 2171; d) Daniels, R. G.; Paquete, L. A. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1579.
25. Zweifel, G.; Hahn, G. *Synthesis* 1983, 883.
26. a) Shinokubo, H.; Miki, H.; Yokoo, T.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* 1995, 51, 11681; b) Moreau, J. L.; Gaudemar, M. 19 *Bull. Soc. Chim. France* 1970, 2175.
27. a) Marshall, J. A.; Perkins, J. J. *Org. Chem.* 1994, 59, 3509; b) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Chen, X. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8323; c) Marshall, J. A.; Wang, X. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1242; d) Marshall, J. A.; Wang, X. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6246; e) Corey, E. J.; Yu, C. M.; Lee, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 878; f) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* 1996, 96, 31.
28. Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2225.
29. a) Danheiser, R. L.; Carini, D. J.; Kwasigroch, C. A. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3870; b) Danheiser, R. L.; Carini, D. J. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3925.
30. a) Favre, E.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.* 1974, 76, 305; b) Haruta, R.; Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 7667; c) Pearson, N. R.; Hahn, G.; Zweifel, G. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3364; d) Wang, K. K.; Nikam, S. S.; Ho, C. D. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 5376; e) Furuta, K.; Ishiguro, M.; Haruta, R.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1984, 57, 2768; f) Ikeda, N.; Arai, I.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 483; g) Brown, H. C.; Khire, U. R.; Racherla, U. S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 15; h) Brown, H. B.; Khire, U. R.; Naria, G.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 544; i) Zweifel, G.; Backlund, S. J.; Leung, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 5561; j) Satoh, M.; Nomoto, Y.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3789; k) Carrié, D.; Carboni, B.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8209.
31. Qian-Rong, L.; Cheng-Zhi, G.; Hao, Y. *Chinese J. Chem.* 2006, 24, 1, 72; Jun, W.; Xiao, M.; Gu, Y. *Aust. J. Chem.* 2005, 58, 8, 611; Yanagisawa, A.; Ukitsu, S.; Takayoshi, A. *Synlett* 2005, 11, 1679; Lin, M. J.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 43, 13042.
32. Priester, W.; West, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 8421.
33. Brandsma, L.; Mugge, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1973, 92, 628.
34. a) Klein, J.; Brenner, S. *Tetrahedron*, 1970, 26, 2345; b) Klein, J.; Brenner, S. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1319.
35. Cabezas, J. A.; Alvarez, L. X. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3935.
36. a) Akiyama, S.; Hooz, J. *Tetrahedron Lett.* 1973, 4115; b) Cardillo, G.; Contento, M.; Sandri, S. *Tetrahedron Lett.* 1974, 2215; Wilson, S. R.; Phillips, L. R. *Tetrahedron Lett.* 1975, 3047.
37. Bhanu, S.; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1975, 817.
38. Cabezas, J. A.; Pereira, A. R.; Amey, A. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6819.
39. Kuhn, R.; Jerchel, D. *Chem. Ber.* 1943, 76, 413.
40. Cavill, G. W. K.; Clark, D. V.; Whitfield, F. B.; *Aust. J. Chem.* 1968, 21, 2819.
41. Pirke, W. H.; Adams, P. E. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4117.
42. a) Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 5201; b) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7885.
43. Bacardit, R.; Moreno-Mañas, M. *J. Chem. Ecol.* 1983, 9, (6), 703.
44. Cabezas, J. A.; Amey, A. R. resultados sin publicar.
45. Negishi, E.; Rand, C. L.; Jadhav, K. P. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 5041.
46. Henrick, C. A. *Tetrahedron Lett.* 1977, 33, 1845.
47. a) Axelrod, E.; Milne, G. M.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, (7), 2139; b) Dumond, Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 11223.
48. a) Gleiter, R.; Haberhauer, G.; Imgartinger, H.; Oesewr, T.; Rominger, F. *Organometallics* 1999, 18, 3615; b) Cao, X. P.; Chan, T. L.; Chow, H.

- F. Tetrahedron Lett. 1995, 37, 10419-51; Dai, W. M., Fung, K. S., Danks, H., Alkhatib, S. *Angew Chem Int Ed Engl* 1996, 35, 773-51; Dai, W. M., Fung, K. S. *Tetrahedron Lett* 1996, 37, 8413.
48. Calveira, J. G. Ph.D. Thesis, The University of Alberta, Canada, 1974, 1-8.
 49. Parsons, A. F., Calveira, J. A. *J Org Chem* 2005, 70, 2594.
 50. Bosny, F. S., Cuth, A., Jell, D. R., Nesbit, B. F., Day, R. K., Mumford, J. D. *J Chem Soc* 1986, 12, 1.
 51. *Management of the Cocoa Pest Borer (Hoff)*, The Malaysian Plant Protection Society, Kuala Lumpur, 1987, p4.
 52. He, X., Liu, S., Sun, W. *Synth Commun* 1992, 22, 1587.
 53. Inogishi, T., Lee, S., Kusuda, T. *J Chem Soc., Chem Commun* 1973, 814.
 54. Sunngastara, K., Inada, Y., Hagiwara, N. *Tetrahedron Lett* 1975, 16, 4467.
 55. Fukunaga, Y. *Unstrumelle G Synth Commun* 1981, 11, 817.
 56. *Alurda, R. La palma de se papa. Boletín Técnico 11* 99, Ministerio de Agricultura y Ganadería, 1981.
 57. Calveira, J. A., Calveira, J. G., Sato, Y. H., Musmanni, S., Ochoa, J. F. *Ing Quim Guat* 1998, 12, 43.
 58. Calveira, J. A. *Ing Quim Guat* 1998, 12, 51.
 59. *Di valer, M., Asteroch Braun, A., Bardo, A. G., Mutschelknecht, G.; Pörsinger, A.; Almgren, J. H. J Nat Prod* 2008, 66, 722.
 60. Zan, N., Saito, A. M., McGillion, W. J., Alastair, G. A. *Science* 1986, 233, 1136.
 61. Miyama, M., Suzuki, et al. *J Am Chem Soc* 1995, 117, 972.
 62. Inogishi, T. et al. *J Chem Soc Chem Commun* 1973, 874.
 63. Yu, M. S. et al. *Tetrahedron Lett* 1996, 37, 8347.
 64. Fukunaga, Y.; Unstrumelle, G. *Tetrahedron Lett* 1981, 22, 315.
 65. Inogishi, T., Kusuda, L. *Chem Rev* 2005, 105, 1273.
 66. Ferguson, M., Lohme, C., Doucet, H., Santelli, M. *Tetrahedron* 2006, 62, 1, 112; Bates, C. S.; Saquang, P.; Venkataraman, D. *Organic Letters* 2004, 6, 1441.
 67. Masuda, Y., Murata, M., Sato, K., Watanabe, S. *Chem Commun* 1998, 897; Dang, H. P., Unstrumelle, G. *Tetrahedron Lett* 1978, 191; Watanabe, Y., Miyama, T. *J Org Chem* 1988, 53, 918; Siesel, D. A.; Staley, S. W. *Tetrahedron Lett* 1993, 34, 3679; Inogishi, E. I.; Qian, M. X.; Zeng, F. X.; Kusuda, L.; Babinski, D. *Org Lett* 2003, 5, 1597; Panunzi, G.; Braton, B.; Thievel, A.; Alami, M.; Cahiez, G. *Tetrahedron Lett* 1997, 38, 2447; Siang, P. J.; Kikamura, T. *J Am Chem Soc* 1987, 109, 7591.
 68. Calveira, J. A., Cordeiro, E., resultados sin publicar.
 69. Calveira, J. A., Prado, A., resultados sin publicar.
 70. Watson, S. C., Eastham, J. F. *J Organomet Chem* 1967, 9, 165.