

NUEVA SÍNTESIS DE LA FEROMONA SEXUAL DE LA POLILLA DEL REPOLLO *PLUTELLA XYLOSTELLA*

JORGE A. CABEZAS

Escuela de Química, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Universidad de Costa Rica, 11501-2060, San Pedro, Costa Rica.

RECIBIDO: 4 DE MAYO, 2007

ACEPTADO: 26 DE SETIEMBRE, 2007

ABSTRACT: *(Z)*-11-hexadecenal, sex pheromone component of *Plutella xylostella*, was prepared using three synthetic strategies. In the first one the compound was obtained in 7 steps and 47% overall yield, while in the other strategies the pheromone was synthesized in 5 steps with 20% overall yield.

KEY WORDS: *(Z)*-11-hexadecenal, *Plutella xylostella*.

RESUMEN: El compuesto *(Z)*-11-hexadecenal, feromona sexual de la polilla *Plutella xylostella*, fue preparado mediante tres secuencias sintéticas. La primer secuencia consistió de siete pasos y un rendimiento total de 47%. En las otras dos síntesis el compuesto fue preparado en cinco pasos y un rendimiento total de 20%.

PALABRAS CLAVE: *(Z)*-11-hexadecenal, *Plutella xylostella*

INTRODUCCIÓN

La polilla *Plutella xylostella*, está distribuida en todo el mundo y es una plaga de importancia en las tierras bajas de los trópicos, donde coloniza las regiones productoras de crucíferas. Esta polilla oviposita en el envés de las hojas y en los tallos, en pequeños grupos de 5 ó 6 huevos, y una hembra puede llegar a poner hasta 200 huevos. Unos 4 a 8 días después de la puesta los huevos alcanzan el estado de larva, y en este primer estado se alimentan de cultivos como rábano, brócoli, coliflor, col de bruselas, lechuga y repollo, siendo la plaga más importante de este último cultivo. El estado larval dura unos

20 días, tiempo después del cual pupa sobre las hojas en un capullo sedoso, del cual surge como adulto una semana después.

Además del daño que este insecto provoca en las cosechas, la presencia de varios de sus estados biológicos en los cultivos (huevos, larva, pupa, polilla), así como sus excrementos, ocasionan contaminación de las cosechas y afectan la calidad del producto.

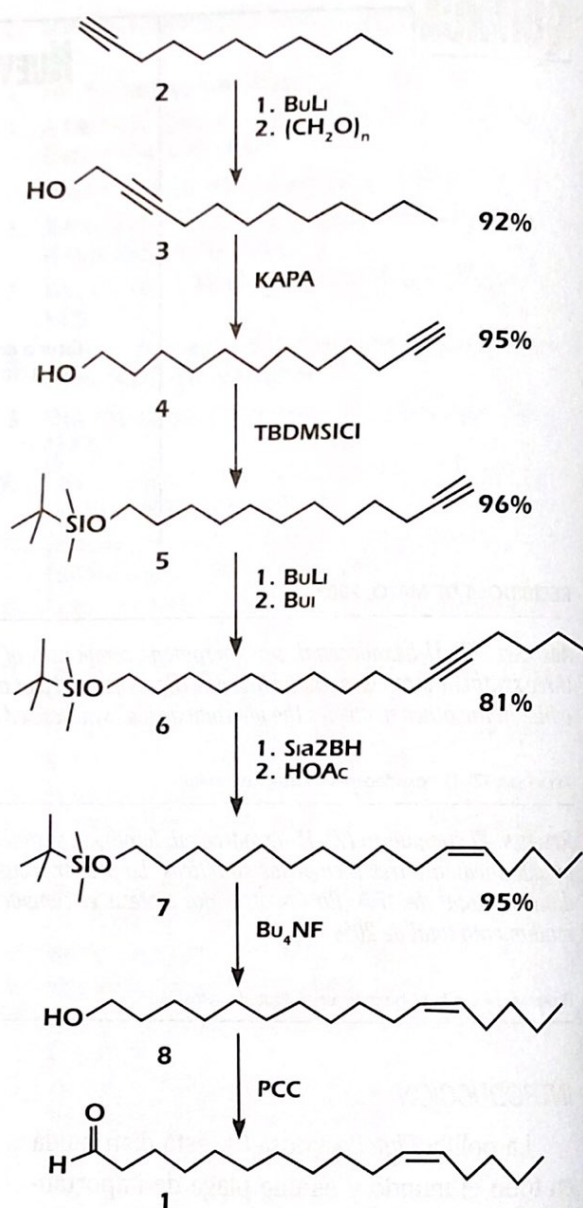
En Costa Rica la *Plutella xylostella* provoca daños considerables en los cultivos de brócoli, coliflor y repollo. A pesar de que las áreas del cultivo de brócoli son relativamente pequeñas, este cultivo, al igual que la coliflor, tienen gran

potencial para la exportación, sin embargo debido a que los gusanos y capullos de este insecto se esconden en las cabezas de estos cultivos, esto hace que estos productos puedan ser descartados del mercado de exportación.

Para el control de esta plaga en Costa Rica se han utilizado, intensivamente, insecticidas de amplio espectro que afectan también a la fauna benéfica. Los insecticidas más usados han sido piretroides (permetrina, cipermetrina, deltametrina), derivados de nereistoxinas (tiociclan, cartap), organofosforados y carbamatos. La especie *Plutella xylostella* se conoce por su habilidad para crear resistencia a los insecticidas en poco tiempo. En Costa Rica existen reportes sobre la resistencia de este insecto a algunos insecticidas (deltametrina, permetrina y metamidofos) en la regiones de Pacayas (Cartago), Zarcero y Tapezco (Alfaro Ruiz).¹ La resistencia adquirida por esta plaga, a la mayoría de los insecticidas utilizados en las zonas de siembra, se ha agravado debido al mal manejo de los mismos. La mayoría de los agricultores frecuentemente han sobredosificado el uso de insecticidas, lo cual acarrea problemas de resistencia de las plagas, así como un grave peligro para la salud pública. Además, debido a que los insecticidas son poco biodegradables se acumulan en los suelos y contaminan las aguas.

El uso de feromonas de insectos ha mostrado ser una alternativa útil en el control integrado de plagas. Por ser específicas de una determinada especie no erradican otras especies benéficas, y por ser productos naturales y usadas en muy pequeña cantidad, son biodegradables y no contaminan el ambiente. La población de la polilla *Plutella xylostella* puede ser monitoreada y controlada mediante el uso de feromonas.

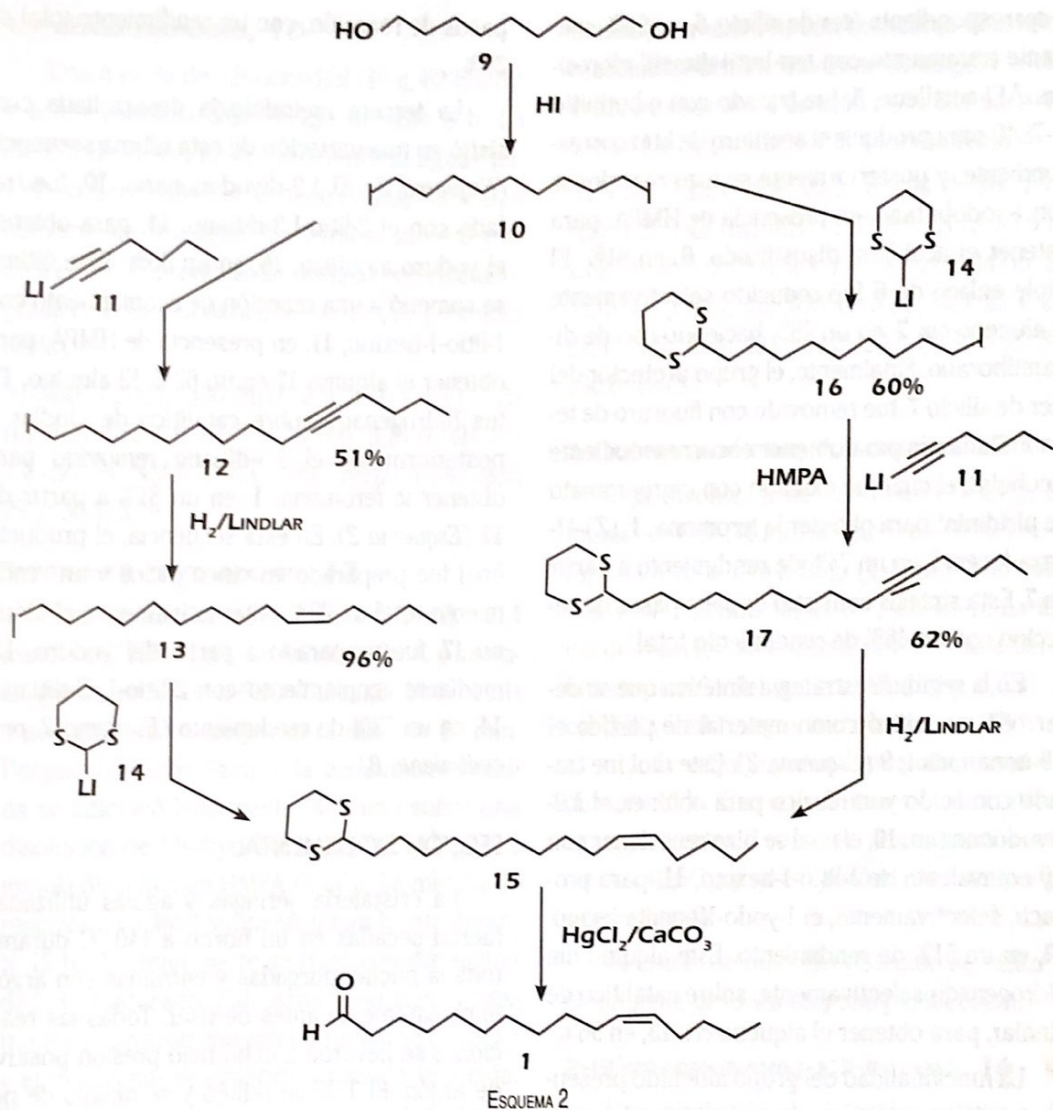
Con el uso de feromonas, la agricultura nacional puede verse beneficiada al tener una



ESQUEMA 1

forma de controlar y monitorear esta plaga de forma natural y no tóxica, y así promover un uso más racional de los insecticidas.

Se ha reportado que el componente principal de la feromona de la polilla del repollo es el (Z) 11-hexadecenal, 1. En este trabajo se desarrollaron tres rutas de síntesis para obtener este compuesto.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se usaron dos estrategias sintéticas distintas. En la primera de ellas el carbono número 1 del compuesto, que se convertirá en el carbono carbonílico del grupo aldehído, es introducido en el primer paso de la secuencia (Esquema 1). En la segunda estrategia sintética, se muestran dos síntesis en las cuales el grupo aldehído es introducido, como grupo protegido (1,3-ditiano), en los últimos pasos de la síntesis (Esquema 2).

La primera síntesis desarrollada se muestra en el Esquema 1. La misma se inició con el 1-undecino, 2, el cual fue tratado con *n*-butillitio a -78°C durante 40 minutos, seguido de la adición de paraformaldehído para obtener, después de reaccionar durante 14 horas, el 2-dodecin-1-ol, 3 en 92%. Este alcohol se isomerizó con amino-propilamina de potasio (KAPA) en 1,3-diaminopropano para obtener, mediante una reacción zipper,² el 11-dodecin-1-ol, 4, en 95%. El alcohol así obtenido, fue protegido transformándolo en

el correspondiente éter de silicio, **5**, en 96%, mediante tratamiento con *tert*-butil dimetil clorosilano.³ El acetileno, **5**, fue tratado con *n*-butillitio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para producir el acetiluro de litio correspondiente, y posteriormente se hizo reaccionar con 1-yodobutano, en presencia de HMPA, para obtener el acetileno disustituido, **6**, en 81%. El triple enlace de **6** fue reducido selectivamente al alqueno *cis*, **7**, en un 95% haciendo uso de disiamilborano. Finalmente, el grupo protector del éter de silicio **7**, fue removido con fluoruro de *tert*-butilamonio para obtener el correspondiente alcohol **8**, el cual fue oxidado con clorocromato de piridinio⁴ para obtener la feromona, **1**, (*Z*)-11-hexadecenal, en un 74% de rendimiento a partir de **7**. Esta síntesis consistió de siete pasos de reacción con un 48% de rendimiento total.

En la segunda estrategia sintética que se desarrolló, se utilizó como material de partida el 1,9-nonanodiol, **9** (*Esquema 2*). Este diol fue tratado con ácido yodihídrico para obtener, el 1,9-diyodononano, **10**, el cual se hizo reaccionar con 1,0 equivalente de 1-litio-1-hexino, **11**, para producir, selectivamente, el 1-yodo-10-pentadecino, **12**, en un 51% de rendimiento. Este alquino fue hidrogenado selectivamente, sobre catalítico de Lindlar, para obtener el alqueno *cis*, **13**, en 96%.

La funcionalidad del grupo aldehído presente en la feromona, **1**, fue introducida en la molécula en este punto de la secuencia, mediante la reacción de acoplamiento con el 2-litio-1,3-ditiano, **14**, para obtener el producto de acoplamiento **15**. Este anión (**14**) fue obtenido mediante tratamiento del 1, 3- ditiano con 1,0 equivalente de *n*-BuLi a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tratamiento del ditiano, **15**, con HgCl_2 en acetonitrilo acuoso permitió obtener, mediante una reacción de desprotección del grupo carbonilo, la feromona **1**, en un 52% de rendimiento a partir de **13**. Esta estrategia permitió la obtención de la feromona en cinco

pasos de reacción, con un rendimiento total de 20%.

La tercera metodología desarrollada consistió en una variación de esta última secuencia (*Esquema 2*). El 1,9-diyodononano, **10**, fue tratado con el 2-litio-1,3-ditiano, **14**, para obtener el yoduro alquílico, **16**, en un 60%. Este último se sometió a una reacción de acoplamiento con 1-litio-1-hexino, **11**, en presencia de HMPA, para obtener el alquino **17** en un 62%. El alquino, **17**, fue hidrogenado sobre catalítico de Lindlar y posteriormente el 1,3-ditiano removido para obtener la feromona, **1**, en un 81% a partir de **17** (*Esquema 2*). En esta secuencia, el producto final fue preparado en cinco pasos y un rendimiento total de 20%. Alternativamente, el alquino **17**, fue preparado a partir del yoduro, **12**, mediante acoplamiento con 2-litio-1, 3-ditiano, **14**, en un 73% de rendimiento (*Esquema 2, procedimiento B*).

SECCIÓN EXPERIMENTAL

La cristalería, jeringas y agujas utilizadas fueron secadas en un horno a $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante toda la noche, purgadas y enfriadas con argón inmediatamente antes de usar. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo presión positiva de argón. El THF se reflujo y se destiló de potasio/benzofenona antes de utilizar. La HMPA fue destilada fraccionadamente de CaH_2 ($68\text{-}70\text{ }^{\circ}\text{C}/1,1\text{ mm Hg}$) colectada y guardada bajo tamices moleculares activados (4A). El *n*-BuLi fue valorado de acuerdo al método de Watson y Eastman.⁵ El 1,3-ditiano fue obtenido de Aldrich, fue utilizado sin ninguna purificación y se pesó bajo nitrógeno.

Los procedimientos experimentales para la secuencia del Esquema 1 han sido previamente reportados.⁶

1,9-DIYODONONANO, 10

Una mezcla de 1,9-nonadiol (10 g, 62 mmol) y ácido yodhídrico se refluxó durante 8 h. La mezcla de reacción se particionó en agua-éter, y el extracto etéreo se lavó con agua, NaHCO_3 y nuevamente con agua. El extracto se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de columna para obtener 19 g de producto (80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,29 (m, 6H), 1,38 (m, 4H), 1,82 (tt, 4H, $J = 7,4$ Hz), 3,18 (t, 4H, $J = 7,4$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ 7,4; 28,5; 29,2; 30,5; 33,6

1-YODO-10-PENTADECENO, 12

Una disolución de 1-hexino (1,2 mL, 10,4 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a -20 °C y se trató, gota a gota, con *n*-BuLi (3,80 mL, 10,4 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después de este tiempo, la disolución obtenida se adicionó lentamente (45 min.) sobre una disolución de 1,9-diyodononano, 10, (4,0 g, 10,4 mmol) disueltos en HMPA (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Posteriormente se trató con disolución de NH_4Cl saturado, y se extrajo con éter. Los extractos se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de columna y se obtuvieron 1,77 g de producto (51% rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,90 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,24-1,42 (m, 12H), 1,46 (m, 4H), 1,81 (tt, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,13 (m, 4H), 3,18 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ 7,4; 13,8; 18,5; 18,8; 22,0; 28,5; 28,8; 29,1; 29,2; 29,4; 30,6; 31,3; 33,6; 80,1; 80,2

1-YODO-10-PENTADECENO, 13

El acetileno 12, se hidrogenó a presión atmosférica durante 7 h, utilizando catalítico de

Lindlar, envenenado con quinolina. El crudo de reacción se filtró a través de sílica gel y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1,71 g de producto (96% rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,90 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,22-1,48 (m, 16H), 1,82 (tt, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,02 (m, 4H), 3,18 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 5,34 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ 7,8; 14,5; 22,4; 22,8; 27,3; 27,6; 28,8; 29,0; 29,2; 29,7; 29,8; 30,8; 33,9; 130,0; 130,1

2-(10¹-PENTADECENIL)-1,3-DITIANO, 15

Una disolución de 1,3-ditiano (0,48 g, 3,96 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a -40 °C y se trató, gota a gota, con *n*-BuLi (1,44 mL, 3,96 mmol) y se dejó calentar hasta 0 °C en 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y se adicionó una disolución del yoduro, 13, (1,2 g, 3,6 mmol) en THF (6 mL), seguido de la adición de HMPA (3 mL). Se dejó llegar a temperatura ambiente durante 16 h. El crudo de reacción se trató con agua, y se extrajo con éter. Los extractos se secaron (MgSO_4) y se evaporó el disolvente a presión reducida.

El crudo de reacción obtenido se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación.

2-(9¹-YODONONANIL)-1,3-DITIANO, 16

Una disolución de 1,3-ditiano (0,48 g, 3,96 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a -40 °C y se trató, gota a gota, con *n*-BuLi (1,44 mL, 3,96 mmol) y se dejó calentar hasta 0 °C en 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y se adicionó, gota a gota, una disolución del 1,9-diyodononano, 10, (1,50 g, 3,96 mmol) en THF (6 mL), seguido de la adición de HMPA (3 mL). Se dejó llegar a temperatura ambiente durante 16 h. El crudo de reacción se trató con agua, y se extrajo con éter. Los extractos se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se

purificó por cromatografía de columna y se obtuvieron 0,88 g de producto (60% rendimiento).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1,28 (m, 8H), 1,38 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,70-1,92 (m, 5H), 2,12 (m, 1H), 2,78-2,92 (m, 4H), 3,18 (t, 2H, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 4,40 (t, 1H, $J = 6,5 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3, 100,6 \text{ MHz}) \delta$ 26,2; 26,6; 28,5; 28,6; 29,2; 29,3; 29,4; 30,6; 33,5; 33,6; 35,5; 47,7

2-(10-PENTADECINIL)-1,3-DITIANO, 17

PROCEDIMIENTO A

Una disolución de 1-hexino (0,40 mL, 3,5 mmol) en THF (5 mL), se enfrió a -20°C y se adicionó, gota a gota, *n*-BuLi (1,30 mL, 3,5 mmol) y se dejó reaccionar a esa temperatura por 40 min. Después de este tiempo se bajó la temperatura a -78°C , y se adicionó una disolución del yoduro, **16**, (0,86 g, 2,31 mmol) en THF (3 mL), seguido de la adición de hexametilfosforamida (2 mL). La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente en 16 horas. El crudo de reacción se particionó en agua-éter, y el extracto orgánico se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de columna y se obtuvieron 0,47 g de producto (62% rendimiento).

PROCEDIMIENTO B

Una disolución de 1,3-ditiano (0,160 g, 1,32 mmol) en THF (5 mL) se enfrió a -40°C y se trató, gota a gota, con *n*-BuLi (0,48 mL, 1,32 mmol) y se dejó calentar hasta 0°C en 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C , y se adicionó una disolución del yoduro, **12**, (0,40 g, 1,20 mmol) en THF (3 mL), seguido de la adición de HMPA (1 mL). Se dejó llegar a temperatura ambiente durante 16 h. El crudo de reacción se trató con agua, y se extrajo con éter. Los extractos se se-

caron (MgSO_4) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna y se obtuvieron 0,285 g de producto (73% rendimiento).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 0,90 (t, 3H, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 1,22-1,54 (m, 18H), 1,74 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 5H), 2,78-2,95 (m, 4H), 4,20 (t, 1H, $J = 6,5 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3, 100,6 \text{ MHz}) \delta$ 13,8, 18,6; 18,9; 22,0; 26,2; 26,7; 28,9; 29,2; 29,3; 29,4; 29,5; 30,6; 31,4; 35,5; 47,7; 80,2

El acetileno disustituido, **17**, se hidrogenó haciendo uso del catalítico de Lindlar, envenenado con quinolina. El producto de esta reacción (**15**) se utilizó, sin ninguna purificación, en el siguiente paso de síntesis.

(Z)-11-HEXADECENAL, 1

El grupo 1,3-ditiano de **15**, se removió por métodos convencionales para obtener el aldehído, **1**, en 64% rendimiento a partir de **13**, y 81% rendimiento a partir de **17**.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 0,89 (t, 3H, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 1,30 (m, 16H), 1,61 (m, 2H), 2,0 (m, 4H), 2,41 (dt, 2H, $J = 7,2, 1,6 \text{ Hz}$), 5,35 (m, 2H), 9,76 (t, 1H, $J = 1,6 \text{ Hz}$).

REFERENCIAS

1. Blanco-Metzler, H.; Shannon, P. J.; Saunders, J. L. Turrialba, 1990, 40, 2, 159. Carazo, E.; Cartín, V.M.; Monge, L. A.; Lobo, J. A.; Araya, L. *Manejo Integrado de Plagas* 1999, 53, 52.
2. Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 891; Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. C. S. Chem. Comm.* 1976, 9, 59; Naf, F.; Decorzant, R.; Thommen, W. *Helv. Chim. Acta* 1975, 58, 1808.
3. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6190.
4. Ratcliffe, R.; Rodehorst, R. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 4000.
5. Watson, S. C.; Eastman, J. F. *J. Organomet. Chem.* 1967, 9, 165.
6. Cabezas, J. A.; Oehlschlager, A. C. *Synthesis* 1999, 1, 107; Cabezas, J. A.; Oehlschlager, A. C. *Ing. Cien. Quím.* 1998, 18, 18.
7. Corey, E. J.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2, 643.