

Tesis de Posgrado

Síntesis de análogos de hormonas juveniles de insectos

Rodríguez, Juan Bautista

1990

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Rodríguez, Juan Bautista. (1990). Síntesis de análogos de hormonas juveniles de insectos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2306_Rodriguez.pdf

Cita tipo Chicago:

Rodríguez, Juan Bautista. "Síntesis de análogos de hormonas juveniles de insectos". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1990. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2306_Rodriguez.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

SINTESIS DE ANALOGOS DE HORMONAS JUVENILES DE INSECTOS

Director de Tesis

Dr. Eduardo G. Gros

Lugar de Trabajo

Departamento de Química Orgánica

Juan Bautista Rodriguez

Tesis presentada para optar al título de

Doctor en Ciencias Químicas

-1990-

2306
Ej. 2.

A Santiago Rodriguez, Haydée D. Elbey
y María Mónica Rodriguez.

Agradezco al Dr. Eduardo G. Gros, director de esta tesis, por su interés en mi formación científica, su confianza, su permanente apoyo y por haberme otorgado toda la libertad necesaria para la realización del presente trabajo.

Agradezco al Dr. Angel M. Stoka por la realización de los ensayos biológicos en huevos y en parásitos y por el interés mostrado para la concreción del presente trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A Arturo Vitale, Rosa Erra y Alejandra Ponce por su amistad, su ayuda espontánea y su permanente aliento.

A mis amigos Darío Doller, Gerardo Caballero, Jorge Aznárez, Edith Monteagudo, Daniel Cicero, Enrique Hughes, Lucio Jeroncic, Laura Schor, Elizabeth Jares, Sergio Bonesi, Walter Samaniego y Miriana Biondic por todos los momentos compartidos.

A mis compañeros de laboratorio Alicia Baldessari, Gustavo Revelli, Amelia Salinas y mis vecinos Alejandro Nin y Patricia Zunszain por haber logrado crear un agradable clima de trabajo.

A la Dra. Alicia Pomilio por su amistad y sus siempre enriquecedoras charlas.

A la Dra Alicia Seldes y al Dr. Gerardo Burton por el constante apoyo brindado.

A la Dra. Rosa Lederkremer por la bibliografía facilitada.

A los Dres. Darío Doller y Lucio Jeroncic por su ayuda en las etapas iniciales de mi trabajo.

A UMYMFOR (CONICET-FCEyN) por las determinaciones espectroscópicas.

Al Sr. Jorge Aznárez por los espectros de masa.

A los Dres Gerardo Burton y Darío Doller y al Sr. Gustavo Arabehty por los espectros de RMN y por las enseñanzas de ellos recibidas para el manejo del equipo Varian XL-100.

A las Licenciadas M. Moglia y M. M. Rivero por las cromatografías gas-líquido.

Al personal no docente del Departamento de Química Orgánica, y muy especialmente a Don José Ruel y Don Eduardo López por su amplia colaboración.

Abreviaturas empleadas

AcOtBu	acetato de <i>ter</i> -butilo
AcOEt	acetato de etilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
9-BBN	9-borabicyclo-(3,3,1)-nonano
<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -butil
<i>t</i> Bu	<i>ter</i> -butil
n-BuLi	n-butil litio
<i>t</i> BuLi	<i>ter</i> -butil litio
cat.	catalizador
c.c.d.	cromatografía en capa delgada
CLAR	cromatografía líquida de alta resolución
col.	colaboradores
mCPBA	ácido m-cloroperoxibenzoico
DIPA	diisopropilamina
DHP	dihidropirano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
E.M.	espectrometría de masas
Et	etilo
EtOH	etanol
EVE	etil vinil éter
g	gramo
HMPA	hexametilfosforamida
h.r.	humedad relativa
I.R.	infrarrojo

LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamiduro de litio
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
Me ₂ CO	acetona
MeOH	metanol
min.	minuto
ml	mililitro
mmol	milimol
m/z	relación masa/carga
PCC	clorocromato de piridonio
PDC	dicromato de piridonio
PF	punto de fusión
Ph	fenilo
ppm.	partes por millón
PPTs	p-toluensulfonato de piridonio
R	rendimiento
Rf	relación de frente
RMN- ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
RMN- ¹³ C	resonancia magnética nuclear de ¹³ C
s	segundo
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
Tr	tiempo de retención
Ts	tosilo
U.V.	ultravioleta

INTRODUCCION

Durante la evolución biológica las estructuras endócrinas y las hormonas por ellas secretadas no han dejado evidencias fósiles. Por eso, los investigadores se circunscriben en este terreno a estudios comparados entre organismos actuales de diferentes niveles de organización. A causa de la presente orientación en los estudios sobre la evolución de vertebrados, especialmente mamíferos, y de la utilización de estos animales para realizar distintos tipos de experiencias relacionadas con la salud humana, las investigaciones acerca de las hormonas de procariotes y eucariotes invertebrados tuvieron menos desarrollo. Es más, durante mucho tiempo se consideró a las hormonas como compuestos exclusivos de vertebrados. En los últimos treinta años los estudios sobre endocrinología de invertebrados fueron fructíferos (1), pues se hallaron compuestos con actividad hormonal en todos los *phyla*. Sólo esporádicamente se realizaron estudios sobre efectos interespecíficos ejercidos por las hormonas de una determinada especie en otra, relacionada o no filogenéticamente. Con suma cautela, y de manera casi anecdótica, se han comentado los efectos que producen las hormonas de los hospedadores en parásitos, a pesar que desde 1941 (2) se conocen evidencias claras respecto de ello.

Se denomina efecto heterótrofo de una hormona a la acción fisiológica diferente que ejerce en especies distintas. Las hormonas triyodotironina y tetrayodotironina (T_3 y T_4) tienen acciones fisiológicas bien definidas en vertebrados. Una es la estimulación de la producción de calor y consumo de oxígeno en vertebrados homeotermos, como aves y mamíferos. Otro efecto es la regulación de la metamorfosis en los anfibios, particularmente en lo que respecta a la inducción de las enzimas que participan en el ciclo de la ornitina. Este ciclo les permite a los anfibios, cuyas larvas sufren la metamorfosis al estado adulto, pasar al medio terrestre y eliminar el amoníaco en forma de urea. También influye en los anfibios sobre el transporte de sodio a través de la piel, y en los peces sobre la absorción de yodo por medio de

las branquias. Otra hormona con efectos heterótropos es la prolactina, que en los mamíferos estimula la secreción de leche y el mantenimiento de la lactación y tiene acción luteotrópica, pero ejerce efectos totalmente distintos en el resto de los vertebrados. Por ejemplo : en las aves estimula a las glándulas del buche a secretar un fluido espeso parecido a la leche de los mamíferos ("leche de aves") y en los anfibios induce el crecimiento de los renacuajos y el hidrotropismo positivo de las larvas de tritón. Al igual que en los mamíferos, donde las hormonas tiroideas inhiben la acción de la prolactina sobre la glándula mamaria, en los anfibios el efecto antagonista de estas dos hormonas regula el proceso de metamorfosis. En otros términos, la prolactina ejerce una acción juvenilizante y mantendrá las características larvales de los anfibios que sufren metamorfosis, mientras que las hormonas tiroideas aceleran la diferenciación al estado adulto.

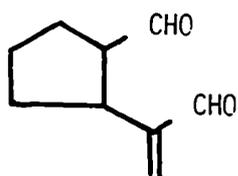
Los ecdisteroides que desencadenan el proceso de muda en insectos y crustáceos, también se han aislado en vegetales (3). Estos esteroides no son los únicos presentes en vegetales, ya que también se aislaron estrona, estriol y algunos andrógenos.

La actividad de esteroides en vegetales aún no está precisamente aclarada, excepto en algunos casos como la progesterona en ciertos vegetales, donde actúa como un compuesto intermediario en la síntesis de cardenólidos, cuya función podría interpretarse, al igual que la de los fitoecdisteroides, como un mecanismo de defensa contra los insectos fitófagos.

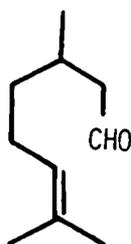
Los vegetales y los hongos sintetizan un gran número de compuestos terpenoides, hecho poco común en los animales excepto los artrópodos. La existencia de terpenoides involucrados en procesos reproductivos de ciertos hongos se corroboró con la identificación de una feromona, la sirenina, que es liberada por la oogonia del hongo acuático *Allomyces* y ejerce una fuerte atracción de gametas masculinas.

Entre los terpenos más estudiados se hallan las feromonas utilizadas por los insectos para comunicarse entre sí. El citronelal, el limoneno y el dolicoidal (ver figura # 1) son ejemplos representativos de sustancias que producen señal de alarma entre los coleópteros e himenópteros.

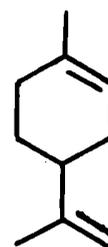
Como se mencionó anteriormente, la posibilidad de que compuestos terpenoides estén involucrados en interacciones de animales y plantas a nivel ecológico se afirma con el hallazgo en vegetales de productos que imitan la acción de las hormonas juveniles de insectos. Estos compuestos se hallan ampliamente distribuidos en la biosfera.



Dolicoidal



Citronelal



Limoneno

Figura # 1

Los compuestos juvabiona y dehidrojuvabiona (ver figura # 8) se comportan como análogos de hormonas juveniles de insectos produciendo un desequilibrio en el desarrollo del insecto *Pyrrhocoris apterus* en el abeto *Abies balsamea*. Se desconoce la función que cumplen en el abeto, excepto la de ejercer un efecto protector contra insectos fitófagos.

En cuanto a los esteroides, su amplia distribución obliga a contemplar hechos trascendentes, como el mantenimiento de vías metabólicas específicas en varios grupos de animales de diversos *phyla*. Al respecto se puede citar la ruptura de la cadena lateral del colesterol para dar pregnenolona, que es una etapa común a plan-

telmintos, equinodermos, moluscos y mamíferos. Por otra parte, en algunos de los grupos mencionados se aislaron de gónadas y órganos sexuales accesorios 17β -estradiol, progesterona (equinodermos y moluscos), testosterona, estrona y 11-cetotestosterona (moluscos). También en la hemolinfa de *Grillus domesticus* (insecto) se detectó la presencia de corticosterona y cortisona, pese a que no se conoce un tejido homólogo a las células adrenales de los cordados de insectos. El platelminto *Schistosoma mansoni* es otro ejemplo de un organismo invertebrado que sintetiza andrógenos y estrógenos de vertebrados (4).

Cabe preguntarse si la capacidad que poseen los invertebrados para sintetizar hormonas de vertebrados está relacionada con alguna utilidad fisiológica para estos animales. Estudiando las relaciones parásito-hospedador surgen evidencias sobre la capacidad de los tejidos del parásito para responder a las hormonas del hospedador. Existen múltiples pruebas de este fenómeno; un ejemplo clásico es el del insecto hematófago *Spilopsillus cuniculi*, que sólo puede reproducirse si se alimenta con la sangre de su hospedador específico : el conejo hembra. Los ovocitos del insecto parásito se desarrollan si el hospedador está preñado y maduran con la parición. Los diferentes estadios del ciclo sexual del insecto (maduración y regresión ovárica, copulación) son influidos por la administración exógena de esteroides tales como cortisol, estrógenos, progesterona, 20-hidroxiprogesterona y testosterona (5). En consecuencia, el ciclo reproductivo de aquél está regulado por las hormonas del vertebrado hospedador. Otro ejemplo característico en el que se observa la influencia de esteroides del hospedador sobre la fisiología del parásito es el efecto de la ecdisona sobre flagelados parásitos del tubo digestivo de insectos. En insectos del género *Cryptocercus* se comprobó que cada vez que estos mudaban por acción de la ecdisona, aparecía un ciclo sexual en los flagelados del género *Barbulanympha* y *Trichonympha* (6). Esto no sucedía cuando el insecto hospedador llegaba al estado adulto

y dejaba de mudar; la administración de ecdisona en insectos adultos restablecía la aparición de ciclos sexuales en los flagelados.

Es de destacar la capacidad de respuesta de los organismos primitivos (insectos 400-500.10⁶ años) a las hormonas que ejercen sus efectos en especies relativamente recientes (mamíferos 70.10⁶ años).

Una importante contribución que reafirma lo señalado anteriormente es la detección de receptores específicos para hormonas esteroidales en el hongo eucariota *Candida albicans* (7). La capacidad de unión de este receptor para corticosterona y esteroides relacionados (progesterona, cortisol, dexametasona, etc) es sensible a altas temperaturas y a la acción de la tripsina y de agentes bloqueadores de grupos sulfhidrilos, por lo que es destruida.

Si bien no se ha confirmado que la función de las hormonas esteroidales en hongos unicelulares sea la misma que en organismos pluricelulares más complejos, el hallazgo de un receptor hormonal en *Candida albicans*, sumado a la presencia en *Achlya bisexualis* del anteridiol que regula el proceso reproductivo y de moléculas semejantes a estrógenos en el género *Fusarium* que poseen afinidad por el receptor de estrógenos de mamíferos (8), indican claramente que ciertas especies de hongos unicelulares poseen proteínas capaces de actuar como receptoras de hormonas esteroidales. Considerando que *Candida albicans* es un hongo patógeno, su capacidad para interactuar con hormonas de mamíferos se puede interpretar como un mecanismo de respuesta adaptativa al medio en que se vive si utilizara las hormonas del hospedador para regular su propio metabolismo y desarrollo.

Esta hipótesis que se está investigando actualmente es posible, dado que si la respuesta fisiológica de una célula depende tanto del mensaje o señal que recibe (hormona) como de su capacidad para captarlo (receptor), es razonable pensar que las interacciones hormonales entre parásito y hospedador son parámetros que indican una coevolución entre la estructura de la hormona y el receptor.

Las hormonas juveniles de insectos son reguladores de ciertos procesos esenciales en el ciclo de vida de los mismos. Las dos funciones bien definidas son el efecto en la forma juvenil del insecto y la promoción de la maduración del sistema reproductivo en el adulto, especialmente en la hembra (9).

Los insectos están divididos generalmente en dos tipos : a) los que tienen metamorfosis completa, con formas juveniles notablemente diferentes de la forma adulta (por ejemplo larva - pupa - adulto) y los que tienen metamorfosis incompleta, con formas juveniles que se asemejan a las formas adultas, excepto por diferencias menores como la presencia de alas (por ejemplo langosta ninfa - langosta adulta).

El efecto de hormona juvenil está ilustrado mejor en el caso de un animal con completa metamorfosis. La larva crece y muda su capa externa varias veces, pero en cada caso el resultado es otra larva de la misma forma general. En la metamorfosis, la muda de la capa externa conduce a una nueva forma, la pupa. Para mantener la forma larval, es necesaria la presencia de hormonas juveniles. Para que la metamorfosis se realice, la concentración de hormonas juveniles en la sangre (hemolinfa) debe caer a valores muy bajos durante un cierto estado crítico antes de la muda de la cutícula. De esta forma un alto nivel de las hormonas juveniles en el insecto no adulto muestra un efecto inhibitorio en la formación de estructuras típicamente adultas, por ejemplo, las alas.

En el adulto hembra, los niveles de hormona juvenil vuelven a crecer nuevamente y la hormona tiene ahora un efecto estimulante en algunos aspectos del desarrollo del sistema reproductivo. El proceso exacto de esta estimulación varía con la especie del insecto. En algunos casos se estimula la producción de proteínas de huevo, mientras que en otros, se estimula la deposición de las proteínas en los huevos,

pero en cada caso, la hormona juvenil es esencial para la función reproductiva (9).

Las hormonas juveniles se biosintetizan en la *corpora allata*, un par de pequeñas glándulas de unos pocos miles de micrones cúbicos, soportadas detrás del cerebro (ver figura # 2). Un gran número de experimentos muestra que la remoción de la *corpora allata* en larvas jóvenes conduce a un desarrollo precoz de pequeños adultos o en pupa hembra conduce a adultos estériles. El efecto de allatectomía es reversible por administración de hormonas juveniles. En muchos casos la *corpora allata* continúa funcionando cuando se implanta en otros insectos o cuando se hacen cultivos *in vitro* (9).

El hecho que las hormonas juveniles estén presentes en algún estado de la vida de los insectos y ausentes en otros, demuestra que los niveles de hormonas deben estar bajo una clase de control. Es entonces evidente que los niveles de hormona reflejan un balance en su biosíntesis por un lado y su falta de síntesis y degradación en los tejidos por el otro (10). Se ha determinado además que las hormonas juveniles regulan metamorfosis, reproducción, comportamiento y comunicación (feromonas). En insectos sociales las hormonas juveniles regulan aspectos sociales de morfogénesis particulares a sociedades altamente estructuradas, por ejemplo, hormigas termitas y abejas (11).

Las estructuras químicas de las hormonas juveniles son bien conocidas (12,13) y el interés actual se ha centrado en su biosíntesis, transporte, mecanismo de acción así como en la síntesis de estas sustancias análogas y sus aplicaciones prácticas. Uno de los principales usos de las hormonas juveniles y sus análogos es su utilización como control en el desarrollo de insectos, es decir, como insecticidas. De todas formas este hecho está limitado por numerosos factores, entre ellos, su estabilidad en el medio ambiente y su rango de acción restringido para ciertos grupos de insectos y dentro de breves períodos de sensibilidad (14).

El descubrimiento de Roeller (15) de la hormona juvenil I (HJ I) en 1967 no fue sólo importante desde el punto de vista de la endocrinología del insecto, sino también desde el punto de vista de la química de los productos naturales. Desde entonces se aislaron otras cuatro hormonas juveniles como muestra la figura # 3 (HJ II (16), HJ III (17), HJ O (18) y 4-Me HJ I (19)).

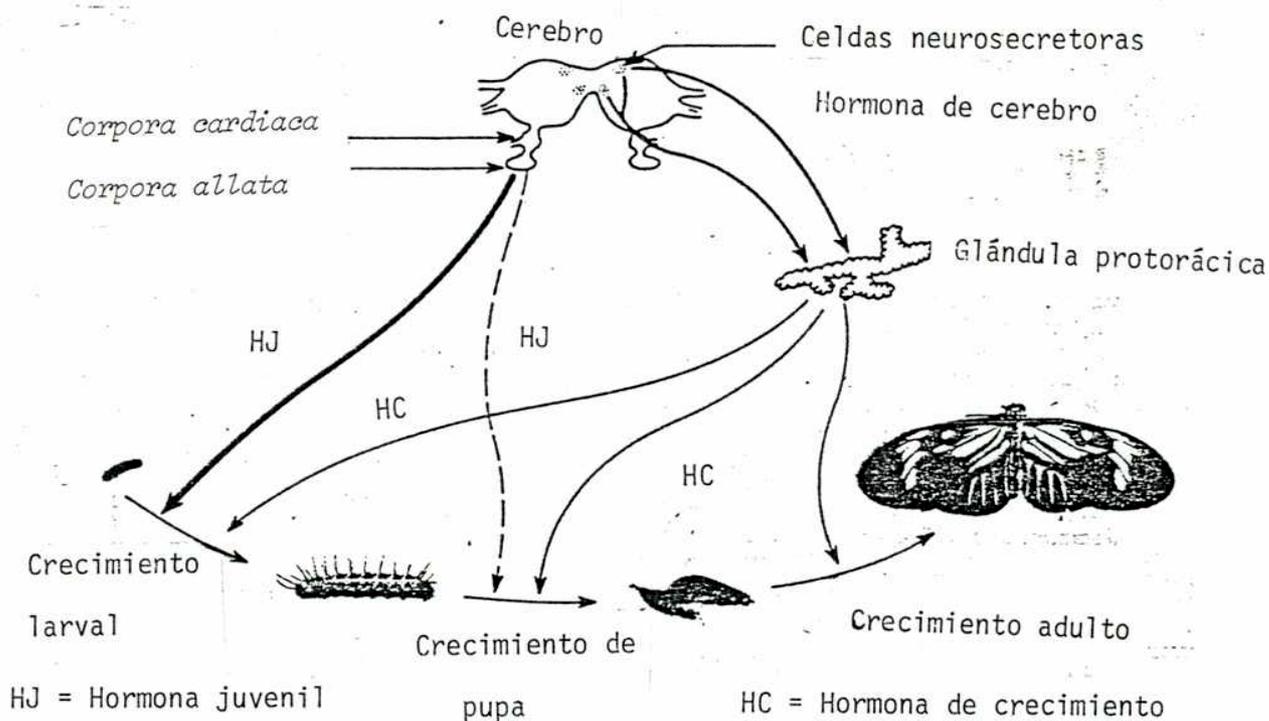


Figura # 2. Esquema clásico del control hormonal de crecimiento y metamorfosis.

Debido a la limitada cantidad de hormonas juveniles disponibles en los insectos, fue muy difícil determinar su configuración absoluta. Es más, actualmente la configuración absoluta de HJ O y 4-Me HJ I no ha sido fehacientemente determinada. En 1970 Meyer y Hanzmann pudieron aislar 1,372 mg de una mezcla de HJ I y HJ II (90,2:9,8 moles %), determinándose que esta mezcla era dextrorrotatoria $[\alpha]_D^{25} = +7$ (Cl₃CH) (20). Estos autores propusieron la configuración 10(R),11(S) para HJ I y

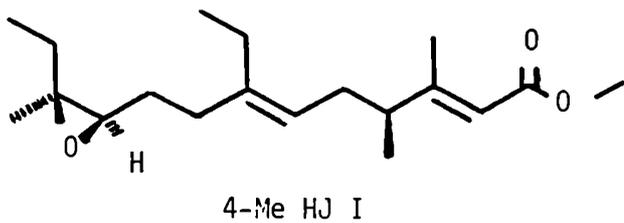
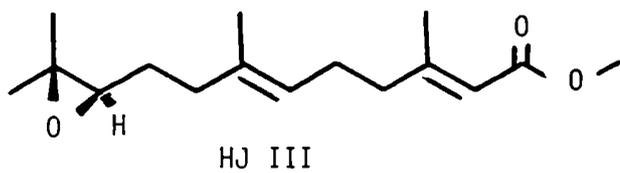
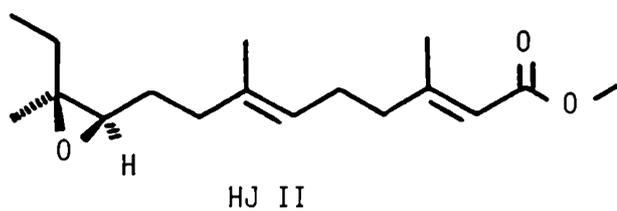
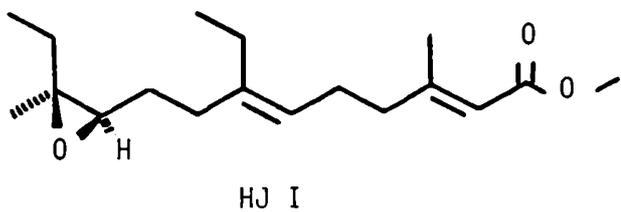
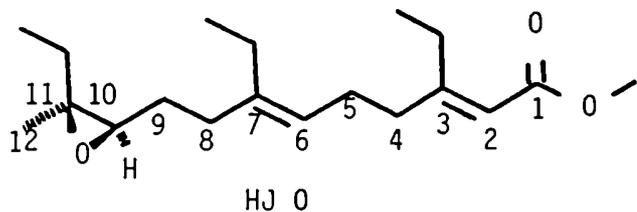


Figura # 3. Hormonas juveniles naturales de insectos.

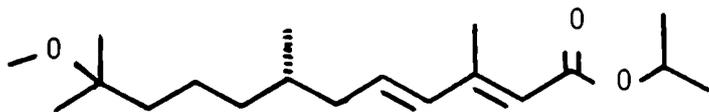


Figura # 4. "Methoprene".

HJ II por la aplicación del método de Horeau (21) para la determinación de la configuración absoluta. Se han llevado a cabo muchas síntesis de la forma ópticamente activa de HJ I, entre ellas, la realizada por Loew y Johnson (22), Faulkner y Peterson (23) y por Mori y Fujiwhara (13). Utilizando la muestra preparada por Johnson de (+)-HJ I, Nakanishi y colaboradores propusieron su configuración 10 (R),11(S) basándose en mediciones fisico-químicas (24). La prueba definitiva para determinar la configuración propuesta 10(R),11(S) fue con la ayuda del trabajo de Faulkner, ya que partió de (S)-(+)-2,2-dimetoxi-3-metil-3-pentanol para obtener (+)-HJ I (23). Aunque estas síntesis fueron decisivas para asignar su configuración absoluta, con ellas no se pudo obtener el producto enantioméricamente puro, ya que Johnson (22) lo obtuvo con un 85 % de exceso enantiomérico, mientras que en caso de Faulkner (23), el producto no fue diastereoméricamente ni enantioméricamente puro. En 1985 se realizó otra síntesis que utilizaba en el paso clave una epoxidación de Sharpless, pero en este caso tampoco se obtuvo un producto con 100 % de exceso enantiomérico (25). En el caso de (+)-HJ II, sólo existe un trabajo de su síntesis (26) utilizando un proceso de resolución cinética. En esta síntesis no hay determinación del exceso enantiomérico. En 1988 Mori y Fujiwhara lograron la síntesis de (+)-HJ I y (+)-HJ II con 100 % de exceso enantiomérico.(13).

La HJ III se aisló por primera vez de cultivos de *corpora allata* de *Manduca sexta*. Más tarde se encontró HJ III en por lo menos un estado del desarrollo en casi todos los insectos existentes hasta la fecha (27). La HJ III debe ser una hormona juvenil de gran ubicuidad en el reino de los insectos. Se detectó hace muy poco tiempo, HJ III y farnesoato de metilo, en un crustáceo (*Libinia emarginata* Leach) (28).

Se realizaron numerosas síntesis quirales de HJ III, dentro de las cuales se incluyen tres síntesis quirales (29-32). (±)-HJ III se había sintetizado incluso antes que el aislamiento de (R)-(+)-HJ III; el producto sintético resultó idéntico a la

hormona natural. Estas síntesis fueron realizadas por Bowers y colaboradores (33) y por Anderson y colaboradores (34). La síntesis quiral de esta hormona es una tarea dificultosa y los métodos mencionados proporcionan una pureza óptica no bien establecida (30-32). Esto se debe también a la falta de métodos para determinarla en el momento en que estas síntesis fueron llevadas a cabo.

La falta de conocimiento de la pureza óptica de los enantiómeros de HJ III preparados por Marumo y colaboradores (30,31) y por Schooley y colaboradores (32) condujo a pensar que la actividad observada por el isómero no natural, es decir, (S)-(-)-HJ III se debía a que estaba impurificada por el enantiómero (32). Para llegar a una conclusión definitiva de este hecho fue necesario establecer una relación clara entre la configuración y la actividad biológica y por lo tanto desarrollar una síntesis que permitiera obtener ambos enantiómeros. Actualmente hay varios métodos que permiten determinar la pureza óptica de compuestos orgánicos quirales (35). Muy recientemente se logró la síntesis de ambos enantiómeros con 100 % de exceso enantiomérico (12).

Las principales funciones fisiológicas controladas por el sistema endócrino del insecto son el control del desarrollo, el crecimiento y la reproducción, pero ha sido comprobado que además otros aspectos de la bioquímica básica están también regulados por las hormonas de insectos.

Se ha establecido firmemente que el metabolismo de lípidos y de hidratos de carbono está regulado por hormonas secretadas por la *corpora cardiaca* (ver figura # 2) y las hormonas de esta glándula están implicadas en el control de metabolismo mineral y balance de agua.

Puesto que la mayoría de estas hormonas se originan en el cerebro y se transportan a la *corpora cardiaca* para su almacenamiento y su secreción, la perturbación de la síntesis y transporte de estas hormonas podrían dar métodos específicos de control de insectos. Hay otro tipo de hormonas de insectos muy conocidas cuya participación

en la regulación del crecimiento y desarrollo ha sido estudiado en profundidad. Estas son las hormonas de crecimiento o ecdisonas (ver figura # 2) que regulan el crecimiento y la metamorfosis.

Descubrimiento de las hormonas juveniles. Breve historia.

El descubrimiento de Hormona Juvenil como una hormona extraíble del abdomen de *Hyalophora cecropia* adulta macho por Williams en 1956 (36) fue un incentivo muy fuerte para investigar la endocrinología del insecto. Williams encontró que el extracto etéreo del abdomen de *Hyalophora cecropia* adulta macho inducía juvenilización en una variedad de especies de insectos cuando se aplica en forma de dosis a estos insectos en sus últimos estados de la metamorfosis. El extracto de Williams tenía actividad morfogenética y gonadotrópica, lo cual robusteció la idea de hormona simple.

La demostración de Williams de que la hormona juvenil podría penetrar la cutícula de insectos y producir un desarrollo extraño y letal fue muy interesante para los entomólogos. El aislamiento e identificación de las hormonas naturales llegó a ser una preocupación seria y apasionante para numerosos grupos de investigación (15-19). La extracción de muchas especies de insectos e incluso de microorganismos produjo una variedad de extractos activos, pero fue el descubrimiento de actividad significativa de hormona juvenil en *Tenebrio* por Schmialek (37) y la identificación del compuesto activo como farnesol los hechos que iniciaron un período de intensa actividad química que culminó en el desarrollo de análogos de hormonas juveniles (AHJ) muy útiles para control de insectos. Aunque fue claro desde el punto de vista biológico y químico que el farnesol no era en verdad la hormona juvenil, el descubrimiento fortuito de Schmialek predijo la estructura del esqueleto carbonado de las hormonas juveniles. Estudios de optimización hechos por Schmialek (38) preparando derivados del

farnesol dieron como resultado un incremento en la actividad biológica. Aunque el farnesal resultó ser más activo que el farnesol, fue el farnesoato de metilo el que tuvo un mayor incremento en la actividad biológica. Este hecho incentivó a químicos y a fisiólogos no sólo a continuar con sus estudios de optimización de la estructura del farnesol hacia compuestos más activos, sino también comenzaron a llamar a este tipo de compuestos "miméticos de hormonas". Se encontró que la hidrogenación de todos los dobles enlaces para dar hexahidrofarnesol aún mantiene un efecto residual de hormona juvenil. Puesto que el farnesol posee una longitud de cadena de doce átomos de carbono, se probó la actividad de dodecanol y se encontró que tenía modesta actividad de hormona juvenil. El éter metílico de este alcohol mostró mayor actividad que el alcohol libre (39). Se encontró también que la actividad en extractos de *Hyalophora cecropia* se destruía por saponificación violenta, pero esta actividad se restituía por tratamiento con diazometano. Esto daba a entender que la hormona natural era un éster y en principio se pensó que se trataba del éster metílico. Se sintetizó entonces el farnesoato de metilo y se encontró que tenía una actividad biológica significativa, pero se observó por cromatografía en capa delgada que este compuesto era algo menos polar que el extracto de *Hyalophora cecropia*. Dado que el tratamiento ácido del extracto de *Hyalophora cecropia* destruye muy rápidamente toda actividad de hormona juvenil, se supuso la presencia de un grupo lábil al medio ácido. Esto condujo a suponer que un grupo epóxido sería el responsable de la polaridad adicional de la molécula y de su sensibilidad al medio ácido. Se introdujo entonces el grupo epóxido en la posición 10,11- del farnesoato de metilo y se observó que este compuesto presentaba una gran actividad en ensayos tanto gonadotrópicos como morfo-genéticos y muy parecidos a los extractos de *Hyalophora cecropia* (33). De esta manera Schmialek demostró que la hormona juvenil tenía el esqueleto carbonado similar al farnesol y Williams estudió la actividad de hormona juvenil en extractos de *Hya-*

lophora cecropia, lo que permitió la síntesis de HJ III (33) ocho años antes de su aislamiento e identificación por Judy y colaboradores (17) como se había mencionado anteriormente.

Análogos de hormona Juvenil.

Los estudios realizados en degradación de hormonas juveniles (40) mostraron que estas eran inactivadas metabólicamente de acuerdo a varios caminos. Esta inactivación se producía por hidrólisis de éster como así también por la hidratación del epóxido (ver figura # 5).

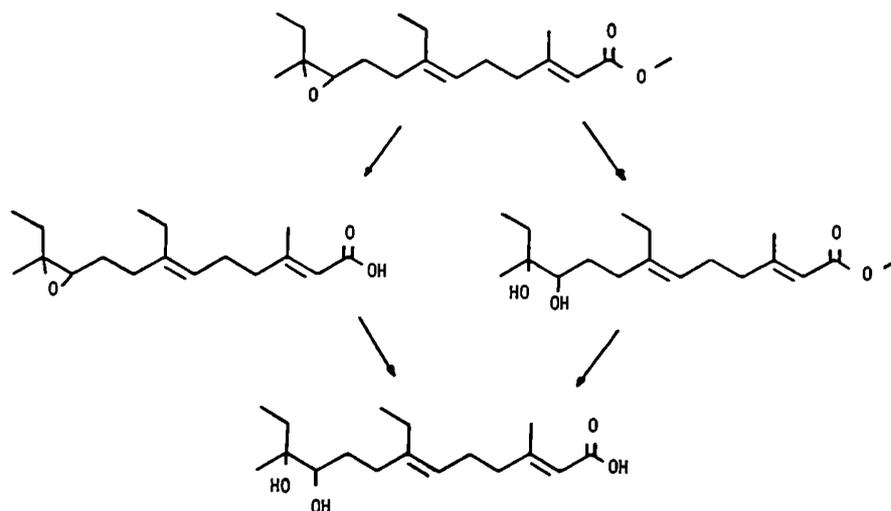
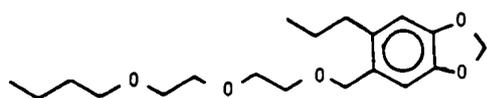


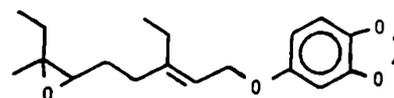
Figura # 5. Secuencia degradativa para hormonas juveniles de insectos.

Estos procesos enzimáticos pueden ocurrir en la hemolinfa, en el cuerpo graso o en otros tejidos. Se ve claramente que la función de estas enzimas en insectos es inactivar a las hormonas juveniles. Dado que las hormonas producen acciones biológicas importantes, ya sea por su presencia o por su ausencia, la necesidad de regulación interna controlada para su metabolismo e inactivación es comprensible. En vista del interés en utilizar a las hormonas juveniles en control de insectos, se

debe evitar el metabolismo de las mismas para obtener un efecto letal máximo como agente morfogenético. Los intentos para desarrollar análogos de hormona juvenil capaces de resistir las defensas metabólicas condujo a la síntesis de miles de análogos de hormonas juveniles (41-46). En un principio se trató de ver si inhibidores de enzimas bien conocidos podrían inhibir a las enzimas involucradas en el metabolismo de las hormonas juveniles, incluyendo piperonil butóxido (47) (ver figura # 6). Estos experimentos se hicieron como cotratamiento de insectos con hormona e inhibidor de enzimas. El resultado indicó un pequeño aumento en la actividad de hormona juvenil, pero mostró que el butóxido de piperonilo poseía actividad de hormona juvenil también. De alguna manera el inhibidor fue imitando a la hormona juvenil. En



Butóxido de piperonilo



Análogo híbrido

Figura # 6.

la figura # 6 se muestra un compuesto híbrido sintético combinando partes de hormona y partes de inhibidor (47). Esta combinación fue extraordinariamente activa contra muchísimos tipos de insectos como inhibidores de la metamorfosis y resultó ser uno de los primeros compuestos muchísimas veces más activo que las hormonas juveniles naturales. Luego se sintetizaron un número de análogos acíclicos conteniendo grupos propargílico e isopropilidénico (48) (ver figura # 7). Estos compuestos, aunque

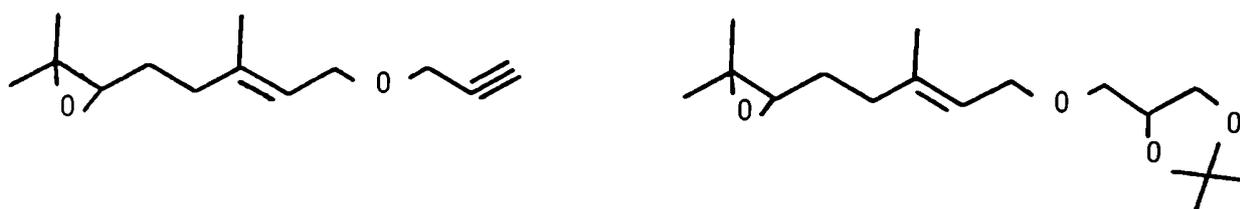


Figura # 7.

eran muy activos, no tenían importancia frente a la actividad de los éteres aromático-terpenoides. Una importante información estructural sobre análogos de hormonas juveniles provino de una gran variedad de fuentes, y uno de los más grandes descubrimientos fue la actividad de hormona juvenil permanente en varios productos derivados de la pulpa del papel producido a partir de la madera del pino balsamo (49). Este descubrimiento permitió a Bowers y colaboradores aislar e identificar el compuesto activo de esta planta al que se lo llamó juvabiona (50) (ver figura # 8). Este com-

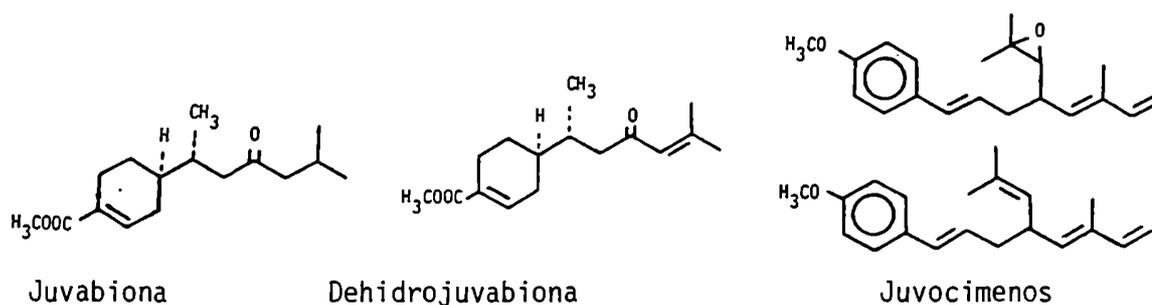
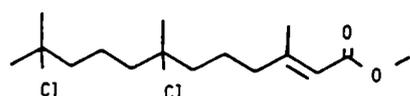


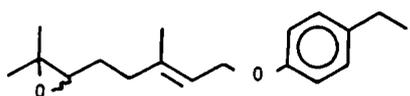
Figura # 8.

puesto fue la primera sustancia cíclica con actividad de hormona juvenil encontrado en la naturaleza. Uno de los más importantes aspectos de este compuesto fue su especificidad en la actividad biológica contra insectos en la familia *Pyrrhocoridae* proveyendo una nueva idea de posible especificidad con análogos de hormonas juveniles de insectos. También se encontraron otros miméticos de hormonas juveniles en la albahaca

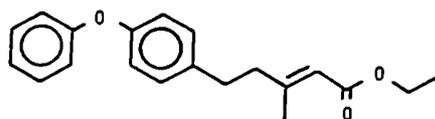
dulce a los que se llamó juvocimeno (51) (ver figura # 8). Estos descubrimientos incentivaron a la industria a buscar compuestos específicos para plagas agrícolas importantes. En 1966 (52) se sintetizaron distintos compuestos con una actividad de hormona juvenil extraordinariamente alta por tratamiento de ácido farnésico en solución etanólica con HCl concentrado. Empleando condiciones similares de reacción se obtuvo una mezcla de compuestos activos de la cual Romanuk y colaboradores identificaron correctamente una estructura altamente activa como el diclorhidrato del farnesoato de metilo (ver figura # 9). Este compuesto mostró una gran actividad contra insectos de la familia *Pyrrhocoridae* (53).



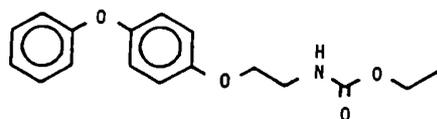
diclorhidrato del farnesoato de metilo



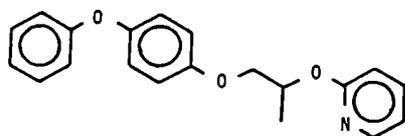
20458



CGA 34,301



Fenoxycarb



Pyriproxyfen

Figura # 9. Productos comerciales análogos de hormonas juveniles de insectos.

Mientras el sector académico se preocupaba en la identificación y síntesis de las hormonas naturales, el sector industrial realizaba importantes esfuerzos en la optimización de las estructuras de los análogos de hormonas juveniles. Aunque un gran número de empresas tomó parte en la síntesis de hormonas, sólo tres compañías dominaron el mercado. Stauffer Chem. Co. (54) se concentró en el desarrollo de una variedad de análogos aromáticos que culminaron con la síntesis del producto denominado 20458 (ver figura # 9). Este compuesto fue muy activo contra una variedad de pestes de insectos de importancia para la salud pública. Otro esfuerzo significativo fue el de Ciba-Geigy Co., la cual sintetizó un compuesto de actividad inusual. Un vigoroso programa de síntesis de Hoffmann-La Roche produjo muchos compuestos activos incluyendo el Roche 13.5223 denominado comunmente "fenoxycarb". La Zoecon Co. se formó para encarar el desarrollo de insecticidas basados en hormonas y su estrategia para tratar de penetrar en el mercado se basó en el desarrollo de una serie de dienoatos conjugados (ver figura #4) con una actividad biológica muy alta (44,55) Aunque los esfuerzos por optimizar estas hormonas fueron grandes, el metabolismo de las hormonas juveniles naturales fue la limitación más seria para su empleo como control de insectos. Para sintetizar estos análogos activos se tuvo en cuenta las dos principales rutas de inactivación hormonal, es decir, hidrólisis del éster e hidratación del epóxido. Los análogos de hormonas juveniles muestran la imaginación del sector industrial para evitar estos problemas.

Con estos compuestos tan activos a mano, los entomólogos, en la industria y en estaciones experimentales agrícolas, desearon probar practicidad de control de insectos en el campo. Aunque la actividad biológica de las hormonas juveniles y sus análogos se demostró rápidamente, no se registraron los objetivos esperados para evitar los daños en las cosechas en numerosos casos. En agricultura, cuando la pro-

tección de la planta es el criterio deseado, se descubrió rápidamente que aunque se podría impedir el desarrollo normal de algunos insectos por tratamiento con hormonas juveniles, ellos son inducidos a sufrir un crecimiento supernumerario de larvas creando un estado gigantesco inmaduro que continúa consumiendo a la planta huésped y haciendo más daño del que haría sin exposición a la hormona. En estudios de productos almacenados, el tratamiento del grano con la hormona induce repetidamente larvas supernumerarias de especies de peste dando como resultado una prolongación del ciclo de alimentación y un consumo excesivo del grano. Las infecciones iniciales en tabaco almacenado se pueden evitar con la droga "methoprene" (ver figura # 4), que ha sido registrada por Zoecon para este fin.

Se demostró que el uso excesivo de agentes morfogenéticos cambian la metamorfosis, y los insectos tratados finalmente mueren, pero no antes de provocar un daño por su excesiva alimentación. Con esto se concluye que el uso de hormonas juveniles debe estar de algún modo limitada para el control de insectos.

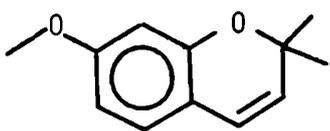
La aplicación hasta ahora de análogos de hormonas juveniles ha sido muy directa. Las hormonas juveniles o sus análogos derivados de estudios básicos en fisiología de insectos han sido aplicadas directamente al control de plagas nocivas. Las limitaciones impuestas por la actividad morfogenética de las hormonas juveniles y sus análogos no se ha dirigido al control de alimentación de plantas del insecto debido al tiempo de actividad contra el insecto y a los efectos no deseados que causan excesiva alimentación por la extensión de la vida en los estados inmaduros. Mientras que las hormonas juveniles fallan en controlar todos los insectos en todas las situaciones, se debe recordar que las hormonas juveniles reproducen acciones fisiológicas por su ausencia, como también por su presencia. Los intentos anteriores se basaron en suministrar hormonas juveniles a los insectos en un tiempo en el cual la concentración de las mismas en el insecto debería ser prácticamente nula. Por otra parte y como ya se indicó, la hormona juvenil es necesaria no sólo en su

estado larval sino también en su vida adulta controlando su morfogénesis y su reproducción, como así también otros procesos biológicos. Entonces la estrategia a seguir para interferir con la reproducción de insectos podría ser su utilización en el estado adulto reproductivo. Una vez más se debe tratar de estudiar la biología básica de los insectos para buscar nuevas aproximaciones para interferir con el sistema endócrino de los insectos de manera de poder avanzar en el control de los mismos.

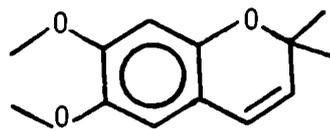
Se encontró que quitando la *corpora allata* a gusanos de seda *Bombix mori* (56, 57) se inducía el desarrollo de pequeñísimos adultos precoces. Estos pequeños adultos precoces completaban su desarrollo inmaduro mucho más rápido de lo previsto y el consumo de alimento fue reducido notablemente. Cualquier método que pueda inducir metamorfosis precoz, evitando el gran daño que produce la alimentación de los estados inmaduros sería, *a priori*, un método de control de insectos.

Fue muy interesante el descubrimiento en plantas de análogos de hormona juvenil y de ecdisonas. La presencia de estos miméticos de hormonas ha conducido a muchísimas consideraciones sobre la posibilidad de que las plantas pudieran haber desarrollado métodos muy sutiles de protección de la depredación interfiriendo con el sistema endócrino de los insectos. Aunque es muy difícil probar de manera directa que la presencia de análogos de hormona en plantas sea otra que pura coincidencia, la posibilidad de que su rol primario sea proteger las plantas es muy interesante, y esto conduce a creer que quizás las plantas podrían haber desarrollado otras defensas más sofisticadas basadas en la interferencia de la producción de las hormonas. Teniendo en cuenta esta hipótesis se comenzó a extraer plantas y probar sus extractos contra insectos a lo largo de sus primeros estadíos. Los criterios para estos ensayos serían la inducción de metamorfosis precoz. Se encontró finalmen-

te actividad de antagonista de hormona juvenil (hormona antijuvenil, HAJ) en la planta *Ageratum houstonianum* (58). El aislamiento y posterior identificación de estos compuestos demostró que se trataban de dos sustancias de estructuras relativamente simples (7-metoxi-2,2-dimetilcromeno y 6,7-dimetoxi-2,2-dimetilcromeno). Dado que inducen metamorfosis precoz y que poseen la estructura simple del cromeno, se los nombró precoceno I y II respectivamente (ver figura # 10).



Precoceno I



Precoceno II

Figura # 10.

Se han desarrollado un gran número de síntesis para los precocenos (59) y con esta disponibilidad de material sintético se han descubierto una gran cantidad de actividades biológicas adicionales; en todos los casos, estas actividades inducidas por los precocenos provienen de la disminución del suministro de hormonas juveniles y son totalmente reversibles por tratamiento con hormona juvenil exógena. De esta manera, la metamorfosis precoz es totalmente reversible tratando estos mismos insectos con HJ III. Esto indica claramente que los precocenos no interfieren con la acción hormonal en el sitio receptor, sino en un nivel más alto, tal vez en el control o gobierno de la *corpora allata*. Las posibilidades para el uso de precocenos como control de insectos están un poco limitadas porque son relativamente selectivos en el rango de sus especies sensibles, pero su descubrimiento sólo representa el comienzo de sus aplicaciones como antagonista de hormonas juveniles para control de insectos.

tos.

Con respecto al modo de acción de los precocenos, estos actúan sobre la *corpora allata* misma y no sobre el cerebro como se pensó en un principio (60). Se trataron hembras con precoceno y se observó el encogimiento de la *corpora allata* hasta su casi desaparición (61).

Antecedentes sobre la enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana es una parasitosis que afecta al hombre y los mamíferos exclusivamente en el continente americano y es producida por un protozooario denominado *Trypanosoma cruzi*.

En 1907 en el estado de Minas Gerais (Brasil), Carlos Chagas encontró en el tracto digestivo de un insecto hematófago, *Pastrongylus megistus* (Reduviidae), formas epimastigotes de un flagelado (62). Chagas pensó que esas formas podían representar estadios de desarrollo de un hemoflagelado parásito de un vertebrado. Para verificarlo infectó monos y ratones con resultado exitoso y consideró a estos tripanosomas como una nueva especie a la que denominó, como se mencionó anteriormente, *T. cruzi*. Posteriormente inició la investigación del parásito entre los pobladores de la región y sus animales domésticos, encontrando al *T. cruzi* en la sangre de una niña y en un gato. Sus observaciones le condujeron a relacionar los síntomas que evidenciaban algunos habitantes de Minas Gerais caracterizados por anemias, edema palpebral, daño cardíaco, entre otros, con presencia constante en estas viviendas del *Pastrongylus megistus* (63). En nuestro país la enfermedad de Chagas es transmitido por la vinchuca, una especie de Reduviidae. La palabra vinchuca con que se designa en nuestro país a este hemíptero es de raíz quechua, significa planear súbitamente al suelo.

Los hemípteros fueron caracterizados desde el punto de vista entomológico por De Geer en 1773 y en 1833 Laposte describió el género *Triatoma*.

Los triatomíneos son insectos de hábitos nocturnos. El acto de alimentarse chupando sangre dura aproximadamente treinta minutos, tras lo cual tienden a defecar. Esta ingesta es suficiente para varios días, pero son capaces de subsistir varios meses sin realimentarse. En el curso de su metamorfosis pasan por cinco estadios y la duración de este ciclo varía marcadamente entre varias especies de triatomíneos. Algunas, como *Rhodnius prolixus* o *Triatoma infestans*, en condiciones experimentales y de campo pueden producir dos generaciones por año (64). En otras especies el desarrollo desde huevo a adulto lleva aproximadamente un año (*T. dimidiata*, *P. megistus*, *T. sordida*, *T. brasiliensis*).

Su ubicación en la escala zoológica es :

Phylum	Artrópoda
Clase	Insecta
Orden	Hemíptera
Familia	Reduviidae
Subfamilia	Triatominae

La subfamilia Triatominae se divide en cuatro tribus y quince géneros. Aproximadamente noventa y dos especies se encontraron en América y de ellas cincuenta y tres estaban naturalmente infectadas, pero sólo treinta y seis han sido asociadas con infección en el humano. Las siguientes serían las más importantes epidemiológicamente (65) : *Triatoma infestans*, *Pastronylus megistus*, *Rhodnius prolixus*, *T. brasiliensis*, *T. sordida*, *T. rubofasciata*, *T. dimidiata*, *P. geniculatos*, *T. rubrovaria*, *R. neglectus* y *Dipetalogastes maximus*.

En la figura # 11 se puede ver el desarrollo de *T. infestans* de huevo a insecto adulto.

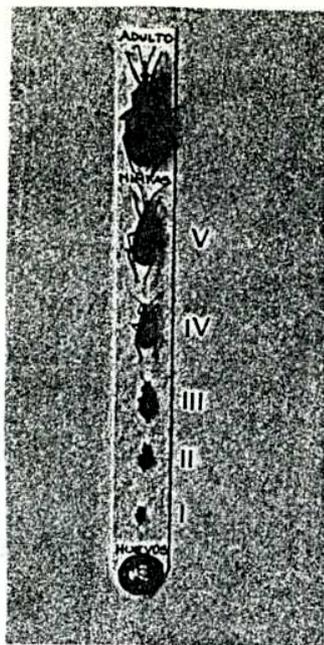


Figura # 11.

Características del Trypanosoma cruzi

Es un protozoo flagelado sin cromatóforos perteneciente a la superclase *Mastigophore*. El quinetoplasto representa la característica morfológica distintiva dentro del grupo de estos protozoarios, los que pertenecen al orden kinetoplástida (66).

Las formas parasitarias de este orden pertenecen a la familia *Trypanosomatidae* y los de vida libre o simbiótica a la familia *Bodonidae*. Las formas monogénicas viven en un huésped invertebrado (por ejemplo los géneros *Crithidia*, *Leptomonas*, *Blattocrithidia* y *Herpetomonas*) (67) y los digénicos en huéspedes invertebrados y vertebrados en forma sucesiva. Entre estos últimos se encuentran los géneros *Leishmania* y *Trypanosoma* causante de enfermedades humanas y de animales. Algunos autores sostienen que los tripanosomas digénicos se originaron a partir de los flagelados monogénicos de los insectos (68).

La ubicación sistemática según Hoare es la siguiente (69) :

Phylum	Protozoa
Subphylum	Sarcomastigophora
Superclase	Mastigophora
Clase	Zoomastigophora

Orden	Kinetoplástida
Suborden	Trypanosomatina
Familia	Trypanosomatidae
Género	Trypanosoma
Subgénero	Schizotrypanum
Especie	cruzi

El *T. cruzi* mide, según la forma del desarrollo, entre 5 y 25 μm de largo por 3 a 5 μm de diámetro y presenta, por pertenecer al orden Kinetoplástida, un conjunto de estructuras peculiares que se pueden describir de un modo integrado; este conjunto está constituido por el quinetooplasto, el cuerpo basal y el flagelo.

El quinetooplasto se puede definir como la parte de la mitocondria única que contiene el ADN mitocondrial y que incluyen membranas mitocondriales que lo engloban. El término es puramente descriptivo y no implica la existencia de características diferentes de la región de la mitocondria que rodea al ADN con respecto al resto. Tiene una estructura esférica o en forma de disco constituida por una doble membrana que encierra material Feulgen positivo.

En el *T. cruzi* la morfología del quinetooplasto varía en los diferentes estadios evolutivos del parásito. En el epimastigote el material fibrilar se dispone en capas dobles mientras que en los tripomastigotes las fibrillas forman círculos en capas triples o cuádruples.

El cuerpo basal o blaferoplasto es una estructura que en su parte proximal es totalmente intracitoplasmática y en su parte distal o zona de transición, separada del anterior por un septum, se proyecta sobre el bolsillo flagelar. Se trata de un cilindro hueco que está limitado por nueve tripletes de microtúbulos que son continuación de los del flagelo. Tiene la misma estructura en todas las formas de evolución. Al comenzar la división celular, el cuerpo basal se duplica pareciendo estar

implicado en la división. Junto con el flagelo constituyen el mastigón (aparato de movimiento).

El flagelo muestra la estructura usual de cilias y flagelos en plantas y animales, el sistema de 9x2 microtúbulos longitudinales periféricos y dos centrales incluidos en una matriz amorfa. El trayecto del flagelo no es igual en los distintos estadios. En todos los casos, la membrana que cubre el flagelo está en contacto con la película que cubre el parásito pero no se observa una corrección estructural entre ambas.

La membrana plasmática está recubriendo el cuerpo entero del flagelado, debajo de ella yace una empalizada de microtúbulos unidos entre sí por puentes laterales. Estos corren paralelos al eje longitudinal del parásito y se llaman fibrillas del periplasto.

El núcleo es típicamente eucariote con sus membranas envolventes, un endosoma prominente y cromatina periférica. En el estadio epimastigote tiene forma redonda mientras que en la forma tripomastigote circulante y en la metacíclica, probablemente por ser el parásito más delgado, el núcleo es ovoidal. En las tres formas, sin embargo, tiene la misma estructura y por lo general se divide después del quinetoplasto.

El epimastigote es el estadio de multiplicidad activa del parásito en el intestino del vector y en los cultivos axénicos. Es más corto (10-16 μm) y más grueso que el tripomastigote, tiene el quinetoplasto ubicado por delante del núcleo y en forma de disco y el flagelo emerge aproximadamente de esa región. Sus movimientos lo diferencian del tripomastigote y en general en un solo plano.

El tripomastigote es la forma circulante en el mamífero. Es fino y tiene una movilidad en todos los planos que lo diferencian del epimastigote, es más largo (entre 20 y 25 μm), no se divide y presenta un quinetoplasto de forma esférica ubicado

detrás del núcleo. El flagelo acompaña prácticamente todo el cuerpo del parásito con una membrana ondulante que lo envuelve.

El tripomastigote metacíclico es semejante al circulante pero más delgado, tiene una gran movilidad, es la forma infectante que se encuentra en las defecaciones del vector y en algunos cultivos axénicos.

El esferomastigote es de forma redondeada con un pequeño flagelo que rodea el cuerpo del parásito y es capaz de reproducirse (70).

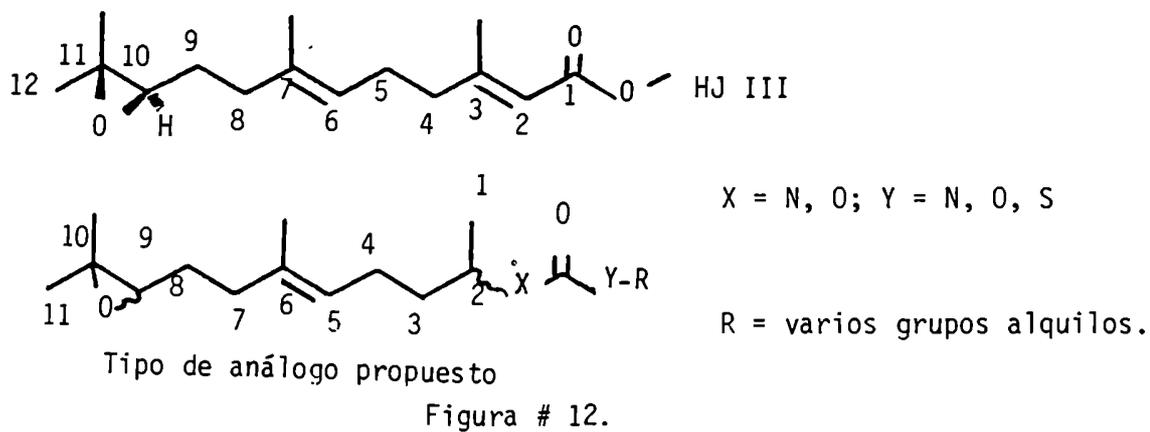
El amastigote es la forma intracelular que carece de flagelo y se multiplica activamente en diversas células.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo fueron sintetizar compuestos análogos de hormonas juveniles de insectos y probar su actividad biológica en ciertos insectos, particularmente el *Triatoma infestans* (vinchuca), para poder establecer una relación entre estructura química y actividad biológica. También se intentó ver la acción de estos análogos de hormona en ensayos *in vitro* para la inhibición del crecimiento de *Trypanosoma cruzi*, ya que se conoce que los vectores de la enfermedad de Chagas tratados con análogos de hormonas juveniles son menos susceptibles de contraer infección intestinal con *Trypanosoma cruzi* que los vectores no tratados (71). Además se ha observado en experimentos previos que el regulador de crecimiento de insectos fenoxycarb provoca una inhibición de crecimiento durante el desarrollo de *T. cruzi* (72).

Como se vió anteriormente, el fenoxycarb muestra gran actividad para una variada gama de insectos, y de allí que se hayan preparado varios derivados del mismo, es decir, 4-fenoxifenoxi-álquil derivados sustituidos, que resultaron ser muy eficaces como reguladores del crecimiento de insectos (73-75). Es muy interesante que estos compuestos, a pesar de no poseer un esqueleto isoprénico, tengan una gran actividad biológica. Aparentemente la actividad no se pudo atribuir a la estructura particular de cada compuesto, sino a la forma de toda la molécula (76).

En vista de que no existían antecedentes de análogos de hormona juvenil con cadena isoprénica que tuviesen grupos polares como el fenoxycarb (carbamatos), en este trabajo se realizó la síntesis de análogos de la HJ III reemplazando su grupo éster por grupos carbamato, tiolcarbamato, oximas sustituidas (etoxicarboniloxi y etiltiocarboniloxi), carbonatos y tiolcarbonatos. En principio la longitud de cadena de los análogos sintetizados son aproximadamente semejantes a las de las hormonas naturales; esto se logró reemplazando el C-2 de la HJ III por un heteroátomo (ver figura # 12).



En este caso se obtuvieron compuestos de forma muy similar a la HJ III. Como estos compuestos tuvieron una buena respuesta en su actividad biológica de hormona juvenil, se intentó modificar sus estructuras para tratar de mejorar dicha actividad, pero manteniendo los grupos polares que mejor resultado mostrasen. Por ejemplo, se eliminó el metilo en C-2 en numerosos análogos como así también se lo reemplazó por un etilo. También se realizaron modificaciones en el doble enlace terminal de la molécula, por ejemplo, se colocó un grupo etilo *cis* a la cadena principal o se eliminó el C-11 (ver figura # 13).

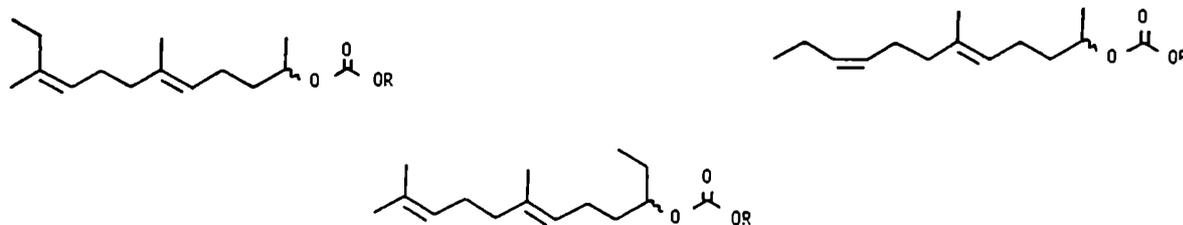
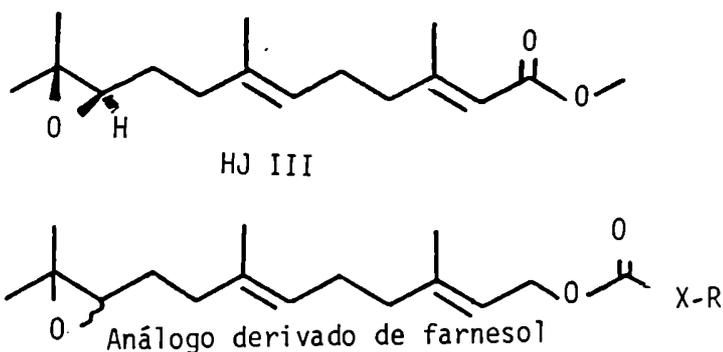


Figura # 13.

Otro caso interesante fue comparar a derivados del farnesol portando estos grupos polares y comparar su actividad contra HJ III, ya que estos derivados presentan una longitud de cadena mayor que la hormona natural HJ III (ver figura # 14).

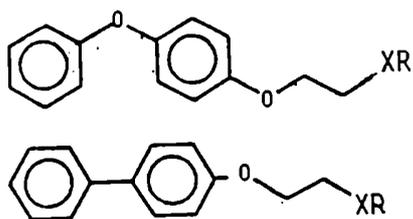


X = O, S

R = varios grupos alqui-
los

Figura # 14.

Por otro lado, encontrado el grupo polar más apropiado, se sintetizaron derivados del 4-fenoxifenoxi-etilo y se comparó su actividad biológica contra fenoxicarb. Del mismo modo, se estudió si la presencia del oxígeno que une los núcleos aromáticos era necesario para su actividad biológica, para ello se sintetizaron una serie de análogos con la ausencia del mismo, es decir, empleando el grupo 4-fenilfenoxi-etilo (ver figura # 14b).



X = O, S

R = varios grupos alquilo.

Figura # 14b.

RESEÑA DE PROCEDIMIENTOS Y
DISCUSION DE RESULTADOS

:

Preparación de Análogos de Hormonas Juveniles.

Dada la gran actividad biológica que presentaba el fenoxycarb (# R0-13.5223) inhibiendo la eclosión de huevos de *Rhodnius prolixus* y *Triatoma infestans* (77) y la estructura de tipo isoprenoide de las hormonas juveniles naturales, se proyectó preparar compuestos análogos que contaran con ambas funcionalidades, es decir, un esqueleto isoprenoide pero manteniendo en el otro extremo de cadena un grupo polar semejante al del fenoxycarb, esto es, un carbamato; en esta combinación el átomo del nitrógeno estaría unido al carbono de la cadena principal. Para ello se tomó como esqueleto isoprenoide el correspondiente a la HJ III (ver pag. 9) y se reemplazó el C-2 por el átomo de N de la función carbamato obteniéndose como molécula blanco la representada en la figura # 15. Esta molécula tiene una longitud de cadena similar a la corres-

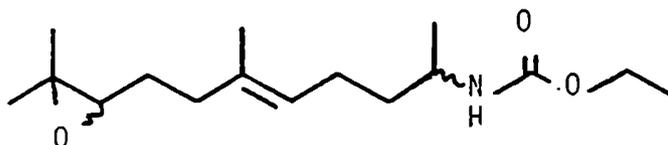
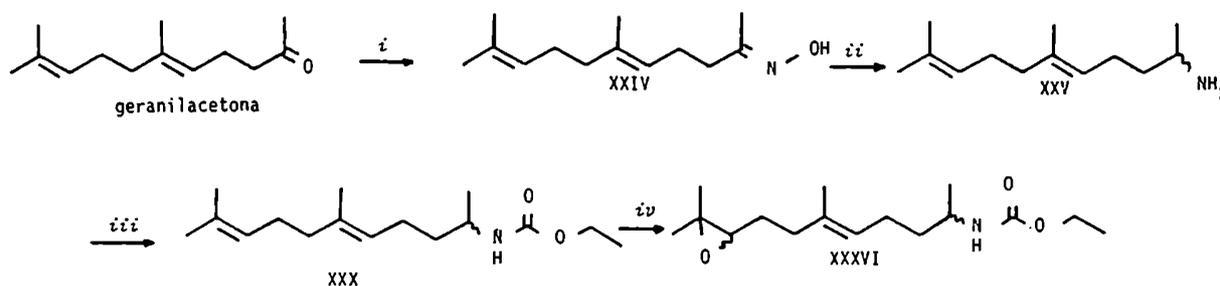


Figura # 15.

pondiente a HJ III. Del análisis de esta estructura tipo surgió que la unidad isoprenica podía provenir de la *trans*-geranilacetona, pasando por la amina la que luego sería formilada para obtener el carbamato buscado. Para ello se intentó en principio formar la amina directamente tratando la geranilacetona con cianoborohidruro de sodio (78), pero este método no resultó muy satisfactorio para su preparación, ya que los rendimientos obtenidos fueron muy pobres y se obtenían numerosos subproductos. Se intentó entonces obtener la amina en dos pasos, esto es, primero obtener la oxima y luego, por reducción de la misma, la amina correspondiente. Se trató entonces la geranilacetona con clorhidrato de hidroxilamina en piridina y etanol anhidros. Una vez aislada la oxima, se intentó su reducción con hidruro de litio y aluminio

en tetrahidrofurano, no observándose reacción a temperatura ambiente ni a la temperatura de ebullición del solvente. La amina XXV pudo ser obtenida en alto rendimiento tratando la oxima con una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano preparada previamente (79). La numeración de los compuestos proviene de los ensayos biológicos realizados.

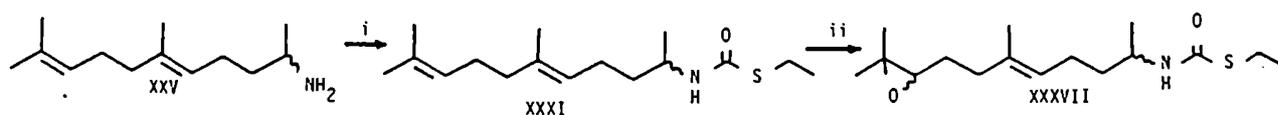
El compuesto precursor de la molécula blanco fue preparado tratando la amina con cloroformiato de etilo/piridina (80), obteniéndose de esta forma el carbamato correspondiente (compuesto XXX) (ver esquema # 1).



i) $\text{NH}_2\text{OH}/\text{EtOH}$, py; ii) LAH, THF, calor; iii) ClCOOR/py ; iv) mCPBA, Cl_2CH_2 , 0°C .

Esquema # 1. Esquema de preparación del carbamato análogo de HJ III.

De manera similar se prepararon análogos de hormona juvenil conteniendo como grupo polar terminal un tiolcarbamato, es decir, reemplazando el grupo OEt por SET. Para ello trató la amina libre con clorotiolformiato de etilo en piridina obteniéndose de esta manera el compuesto XXXI (ver esquema # 2).

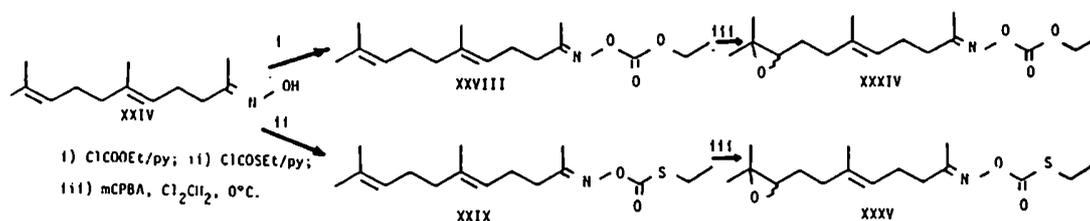


i) $\text{ClCOSEt}/\text{py}$; ii) mCPBA, Cl_2CH_2 , 0°C .

Esquema # 2. Preparación de los tiolcarbamatos análogos de HJ III.

Por otra parte y dado que las oximas se pueden acilar fácilmente (81) su tra-

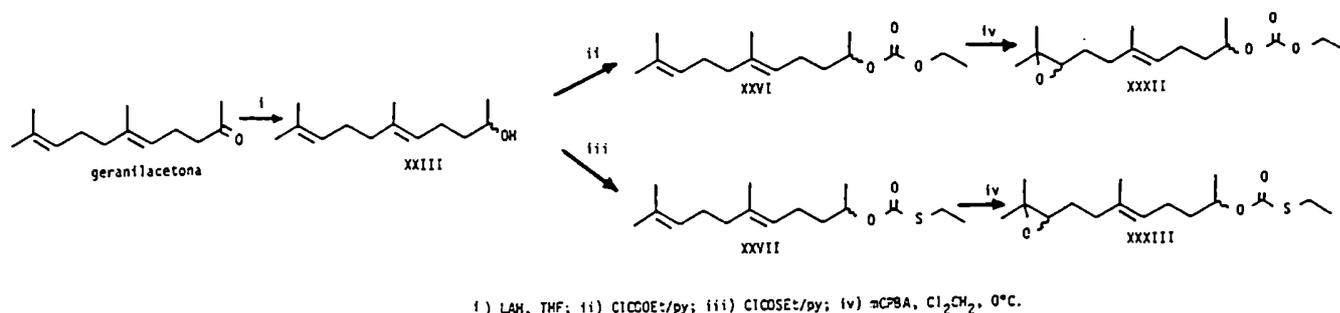
tamiento con agentes acilantes como el cloroformiato de etilo conduciría a etoxicarboniloxi derivados. Para ello se trató la geranilacetona oxima (compuesto XXIV) con cloroformiato de etilo siguiendo la técnica general y se obtuvo el etoxicarboniloxi derivado correspondiente (compuesto XXVIII). Del mismo modo la oxima tratada con clorotiolformiato de etilo/piridina condujo al etiltiocarboniloxiimino derivado (compuesto XXIX) (ver esquema # 3).



Esquema # 3. Preparación de análogos de HJ III derivados de oximas.

Por analogía con los casos anteriores se realizaron las preparaciones de compuestos de este tipo con un grupo polar similar al carbamato, reemplazando el átomo de nitrógeno por un átomo de oxígeno y obteniendo así carbonatos. Para ello se trató la geranilacetona con hidruro de litio y aluminio en tetrahydrofurano obteniéndose de esta forma el geranil *iso*-propanol (compuesto XXIII) (82). Este compuesto tratado con cloroformiato de etilo/piridina condujo al etil-carbonato correspondiente (compuesto XXVI). De la misma manera, el alcohol XXIII se trató con clorotiolformiato de etilo/piridina para dar el S-etil tiolcarbonato correspondiente (compuesto XXVII) (ver esquema # 4).

Dado que las hormonas juveniles poseen función epóxido en el extremo de la cadena carbonada, se consideró de importancia introducir dicha funcionalidad en los compuestos antes descritos. Todas las epoxidaciones se llevaron a cabo partiendo



Esquema # 4. Preparación de los análogos de HJ III carbonatos y tiolcarbonatos.

de los compuestos con las cadenas totales y tratándolos con una cantidad equivalente del ácido 3-cloro-peroxibenzoico (mCPBA) en Cl₂CH₂ (83). Para la obtención de la molécula blanco se trató el carbamato XXX con una cantidad equivalente de mCPBA y de esta manera obtener el 9,10-epoxi derivado. La razón de que se obtenga el epóxido en el doble enlace terminal se debe a que en el medio en que se desarrolla la reacción (Cl₂CH₂) la molécula adopta una forma espiralada teniendo en su centro al grupo polar (en este caso carbonato, carbamato, etc) dejando el doble enlace terminal más expuesto para el ataque del perácido. Por ese motivo esta reacción tiene una importante regioselectividad para la formación del 9,10-epoxi. El epoxi derivado del carbamato XXX (compuesto XXXVI) se obtuvo como mezcla de epóxidos con una relación de 9,10-epoxi/5,6-epoxi de (4:1) (CLAR) (ver parte experimental). El tiolcarbamato XXXI tratado con mCPBA condujo al correspondiente epóxido (compuesto XXXVII) en este caso con una relación de monoepóxidos de (9:1) (Esq. # 1 y 2, respectivamente).

Los carbonatos y tiolcarbonatos (compuestos XXVI y XXVII) tratados con mCPBA condujeron a los respectivos epoxiderivados XXXII Y XXXIII con una relación de monoepóxidos de (4:1) en ambos casos (ver esquema # 4) (ver figuras # 16, # 17 y # 18).

Los derivados de la oxima de la geranylacetona (compuestos XXVIII y XXIX) sometidos al tratamiento con mCPBA condujo a los correspondientes monoepóxidos, es decir, a los compuestos XXXIV y XXXV con una relación entre monoepoxidos de (4:1). (Esq. # 3).

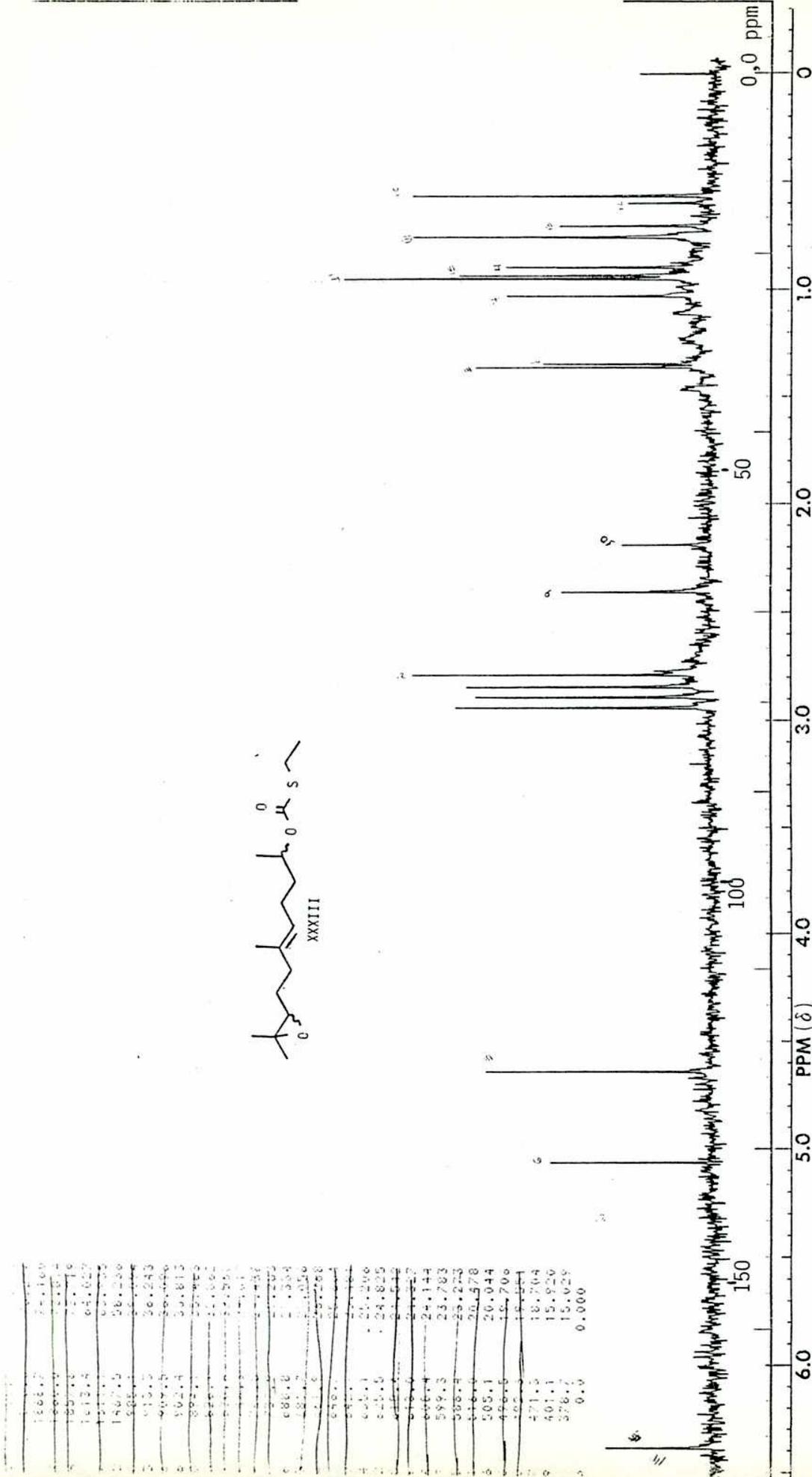


Figura # 16. Espectro RMN-¹³C del compuesto XXXIII (Cl₃CD).

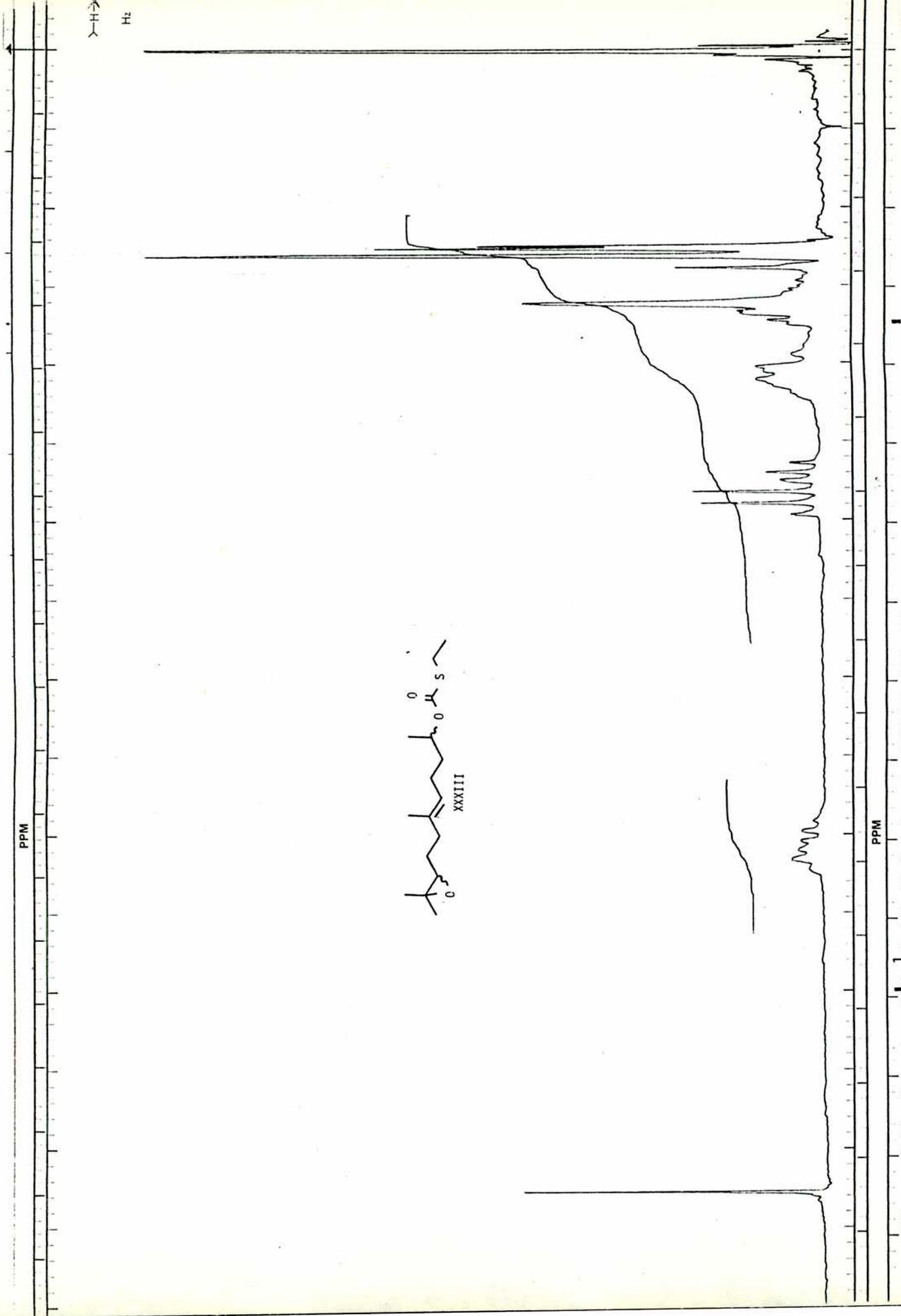
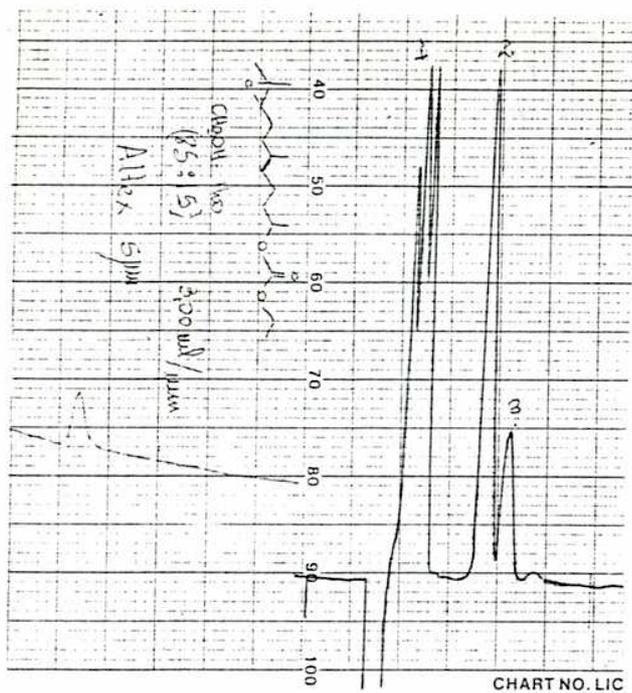
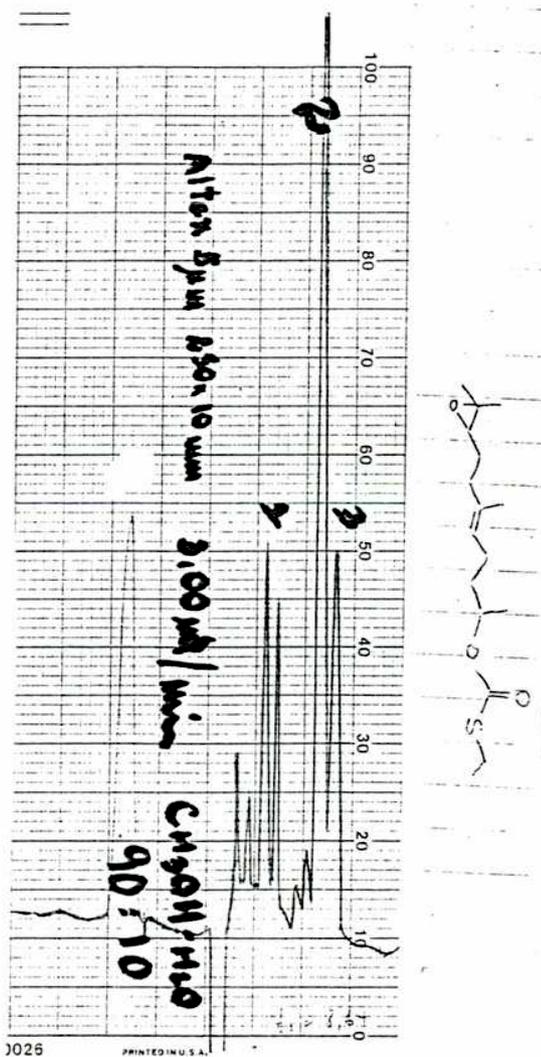


Figura # 17. Espectro RMN-¹H del tiolcarbonato XXXIII (Cl₃CD).



Compuesto XXXII



Compuesto XXXIII

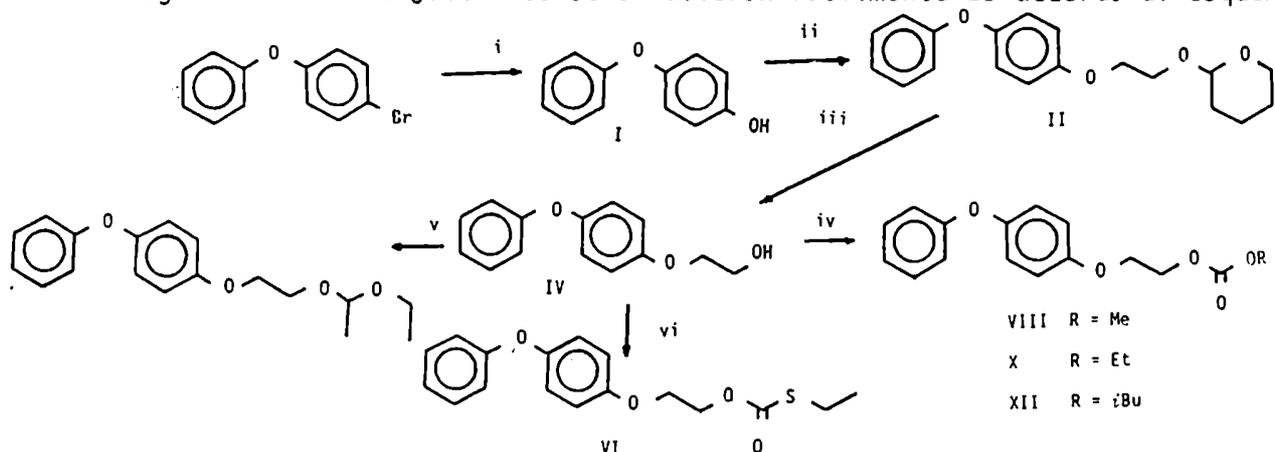
Figura # 18. Perfiles de elución para la purificación de los epóxidos XXXII y XXXIII por CLAR.

Las respectivas mezclas de monoepóxidos, que fueron purificadas por cromatografía en columna, sólo pudieron ser resueltas en sus componentes mediante cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) (ver parte experimental).

Estos compuestos se ensayaron como ovicidas en huevos de *Rhodnius prolixus* y *Triatoma infestans* (ver capítulo # 3) encontrándose que los productos que poseían en su extremo polar una función carbonato o tiolcarbonato eran biológicamente muy activos. Se centró por lo tanto la atención en este tipo de derivados, ya que, en estructuras isoprénicas eran los compuestos más activos.

Teniendo en cuenta este hecho y observando que los compuestos que poseían en su extremo polar un grupo carbamato, contrariamente a lo esperado, no fueron muy activos, se volvió sobre la molécula del fenoxycarb (Fig. # 9) y se pensó en hacer modificaciones a esa estructura. Como los carbonatos de 4-fenoxifenoxi-etilo no estaban descritos se encaró su síntesis para ver si estos compuestos eran biológicamente más activos que su análogo nitrogenado, es decir se reemplazó el átomo de nitrógeno por un átomo de oxígeno. Para obtener estos compuestos se partió del 4-bromo difenil-éter, el cual se trató con magnesio metálico en tetrahidrofurano para obtener el compuesto de Grignard correspondiente. Una vez formada la solución oscura se trató con borato de tri-n-butilo (84). Una vez formado el éster arilborónico se obtuvo el 4-fenoxifenol (compuesto I) por tratamiento de aquél con H_2O_2 /ácido acético (85). Esta fue la materia prima necesaria para la preparación de los distintos análogos que presentasen como grupo polar al carbonato. Esta reacción tuvo una serie de inconvenientes en llevarse a cabo porque en un principio se utilizó borato de trimetilo (que tenía como principal impureza metanol) y, al tratar el reactivo de Grignard con este borato no se obtenía el éster arilborónico correspondiente sino el hidrocarburo, en este caso difenil-éter. El inconveniente se solucionó empleando borato de tri-n-butilo, obteniéndose 4-fenoxifenol con muy buen rendimiento (el borato de metilo no se pudo se-

parar del metanol por poseer puntos de ebullición similares). Los derivados carbonatos análogos de hormonas juveniles se obtuvieron fácilmente de acuerdo al esquema # 5.



i) Mg, THF, calor- -23°C , $\text{B}(\text{O}n\text{-Bu})_3$, H_2O_2 ; ii) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OTHP}$, DMSO, KOH; iii) PPTs, MeOH; iv) ClCOOR/py ; v) etilviniléter, PPTs, Cl_2CH_2 ; vi) ClCOSEt/py

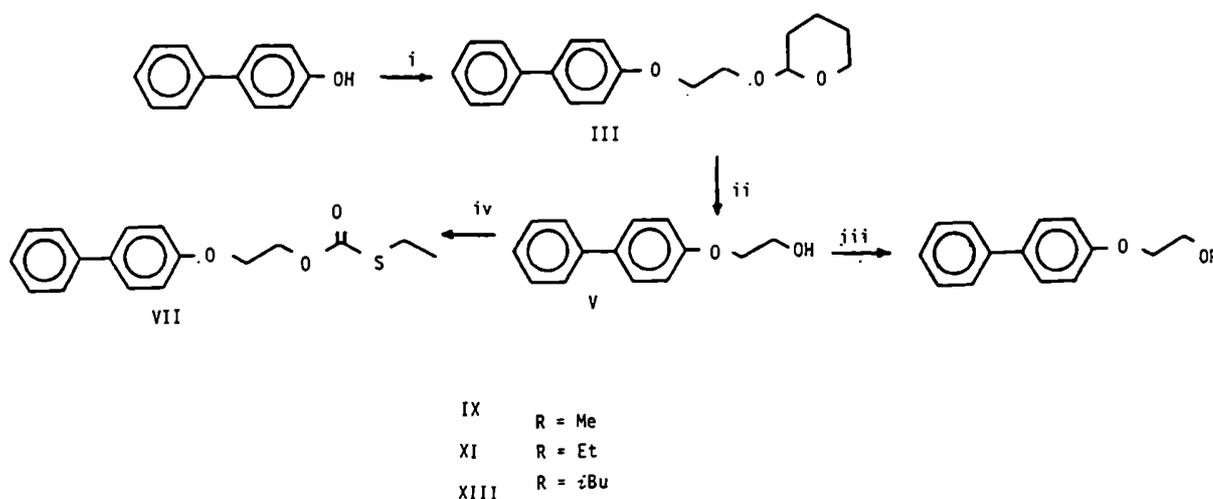
Esquema # 5. Preparación de análogos de hormonas juveniles aromáticos.

El 4-fenoxifenol se trató entonces con el tetrahidropiranyl derivado de la etilén clorhidrina (86) (este último se obtuvo fácilmente por tratamiento de la etilén clorhidrina con dihidropirano en Cl_2CH_2 utilizando como catalizador PPTs) con una suspensión de KOH en DMSO (87), que es una variante de la síntesis de Williamson para la obtención de éteres. Se obtuvo así el compuesto II con buen rendimiento, que fue mejorado hasta alcanzar el rendimiento teórico con el empleo del tetrahidropiranyl derivado de la etilén bromhidrina.

El alcohol libre correspondiente se obtuvo tratando el compuesto II con metanol utilizando PPTs como catalizador. Se obtuvo el alcohol de acuerdo al esquema # 5 (compuesto IV). Finalmente se trató el alcohol IV con cloroformiato de metilo/piridina, cloroformiato de etilo/piridina y cloroformiato de *iso*-butilo/piridina sucesivamente para obtener los correspondientes carbonatos (compuestos VIII, X y XII, respectivamente). Por otro lado, el tratamiento de alcohol IV con clorotioformiato de etilo/piridina condujo al correspondiente derivado tiolcarbonato (compuesto VI).

El compuesto XIV, en el cual el grupo hidroxilo está protegido con etil viniléter (EVE), tuvo algunos problemas para su preparación, ya que, cuando se partió de las halohidrinas protegidas con EVE siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación del compuesto II, no se obtuvo el producto deseado sino una mezcla compleja de productos. Se trató entonces el compuesto IV con EVE en Cl_2CH_2 empleando como catalizador PPTs obteniéndose de esta manera el compuesto XIV con muy buen rendimiento. Esta sustancia mostró poseer una actividad biológica muy elevada (ver capítulo # 3).

Se estudió también la influencia que pudiera tener en la actividad biológica el átomo de oxígeno que une ambos anillos aromáticos. Sin duda, la actividad iba a estar influida de alguna manera ya que la forma global de la molécula se modificaba sustancialmente; se obtendrían de esta forma 4-fenilfenoxi derivados. Siguiendo un esquema sintético muy similar al # 5 se obtuvieron una serie de derivados 4-fenilfenoxi-etilo (ver esquema # 6).



i) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OTHP}$, KOH, DMSO; ii) MeOH, PPTs; iii) ClCOOR/py ; iv) ClCOSEt/py .

Esquema # 6. Preparación de 4-fenilfenoxi-etil carbonatos.

El 4-fenilfenol se sometió a tratamiento con el tetrahidropiraniéter de la etilénclorhidrina en una suspensión de KOH/DMSO para dar el éter III, el cual fue tratado con metanol/PPTs para dar el alcohol libre (compuesto V). Este alcohol se trató en las condiciones usuales de formilación con cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo y cloroformiato de *iso*-butilo en piridina obteniéndose los carbonatos correspondientes de metilo, etilo e *iso*-butilo (compuestos IX, XI y XIII). Del mismo modo por tratamiento del alcohol V con clorotioformiato de etilo en piridina se obtuvo el S-etil tiolcarbonato derivado (compuesto VII).

Posteriormente se intentó preparar derivados del 4-fenoxifenol pero con modificaciones en su parte alifática, o sea, el etilo. Se pensó en elongar la cadena alifática y se eligió como molécula blanco la que se muestra en la figura # 19.

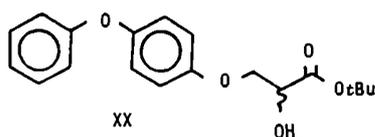
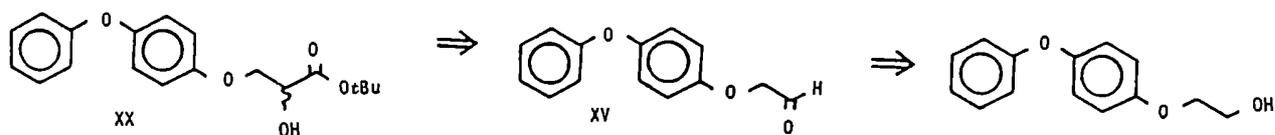


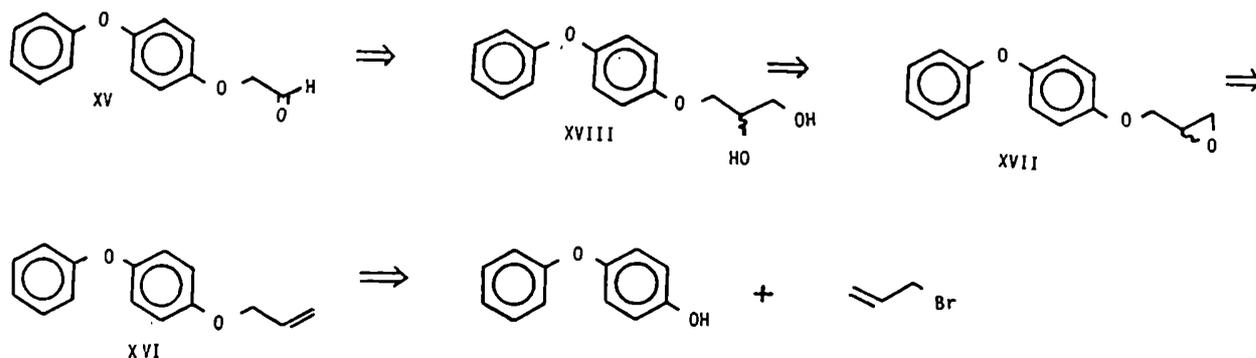
Figura # 19.

Para su preparación se consideró que la desconexión más apropiada sería entre el C-2 y el C-3 y obtener la molécula blanco por reacción del enolato de litio del acetato de *ter*-butilo y el aldehído correspondiente de acuerdo al esquema retrosintético indicado abajo (ver esquema # 7).



Esquema # 7. Análisis retrosintético para la obtención del compuesto XX.

En principio todo indicaba que era lógico pensar que el intermediario en la preparación del compuesto XX fuera el alcohol IV y que por oxidación con un reactivo apropiado se obtendría el aldehído correspondiente. El tratamiento del alcohol IV con oxidantes suaves como dicromato de piridonio (PDC) (88) y clorocromato de piridonio (PCC) (89) no condujo a resultados satisfactorios, mientras que el tratamiento del alcohol IV con DMSO activado por cloruro de oxalilo (90) no dió buenos resultados, ya que se recuperó el alcohol de partida IV. Por lo tanto se recurrió a otro procedimiento para preparar el aldehído. Se intentó síntesis de Williamson entre el dietil acetal del α -cloroacetaldehído y 4-fenoxifenol (87) utilizando como base una suspensión de KOH en DMSO. No se observó reacción ni aún después de varios días. Esto condujo a idear una nueva estrategia retrosintética para la preparación del aldehído XV, en la cual la etapa clave para su obtención fuera la excisión de un enlace C-C que podría ser el de un epóxido ó del diol correspondiente de acuerdo al esquema # 8.



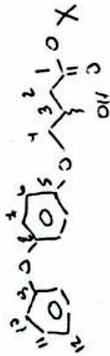
Esquema # 8. Análisis retrosintético para la obtención del aldehído XV.

Siguiendo el esquema retrosintético anterior se partió de 4-fenoxifenol que, tra-

tado con bromuro de alilo (obtenido fácilmente por tratamiento del alcohol alílico con HBr) y una suspensión de KOH en DMSO (87) condujo al 4-fenoxifenoxi alil éter (compuesto XVI). Este éter fue tratado con un equivalente de mCPBA para obtener el epoxi derivado correspondiente (compuesto XVII). Dado que está descrito en literatura que un epóxido conduce al compuesto carbonílico correspondiente por ruptura de la unión C-C que forma parte del grupo epóxido (91), se trató el compuesto XVII con exceso de ácido periódico en MeOH-H₂O sin lograr obtener el aldehído deseado. De todas maneras, como el camino usual para la obtención de un aldehído es a través de la excisión de un diol vecinal, se preparó éste a partir del epóxido anterior. Se trató el compuesto XVII con HClO₄ en THF-H₂O (92) y se produjo la apertura del epóxido para dar el correspondiente diol (compuesto XVIII). Puesto que el espectro de RMN-¹H no mostraba claramente que el producto obtenido fuera el 1,2-diol se decidió acetilar el compuesto XVIII con anhídrido acético/piridina y se observó claramente por el espectro RMN-¹H la presencia de dos señales que corresponden a dos grupos acetoxi, uno unido a un carbono primario y el otro unido a un carbono secundario. El diol XVIII fue tratado con metaperiodato de sodio en MeOH-H₂O y contrariamente a lo esperado no ocurrió reacción. Dados los fracasos tenidos con los derivados oxidados (epóxido XVII y diol XVIII) se intentó la ruptura directa sobre el alil éter XVI usando tetróxido de osmio (cat.) y metaperiodato de sodio (como regenerador del tetróxido de osmio consumido y como agente de excisión entre C-1 y C-2) en dioxano (93). Se obtuvo con muy buen rendimiento el aldehído deseado. El aldehído XV se trató finalmente con el enolato de litio del acetato de *ter*-butilo (generado a partir de LDA y acetato de *ter*-butilo) obteniéndose la molécula blanco con muy buen rendimiento (ver figura # 20).

Los compuestos aromáticos no tuvieron una actividad biológica muy elevada salvo algunas excepciones (ver capítulo # 3), por lo tanto se siguió el estudio de la

1070



PPM
 171.412
 129.871A
 122.5851L
 121.0624
 117.9046
 116.00710
 80.7585M3
 71.8573
 67.1764
 39.7261
 28.097M3

PPM
 171.4121
 158.936A
 155.2055
 150.7838
 129.871

OCMe3

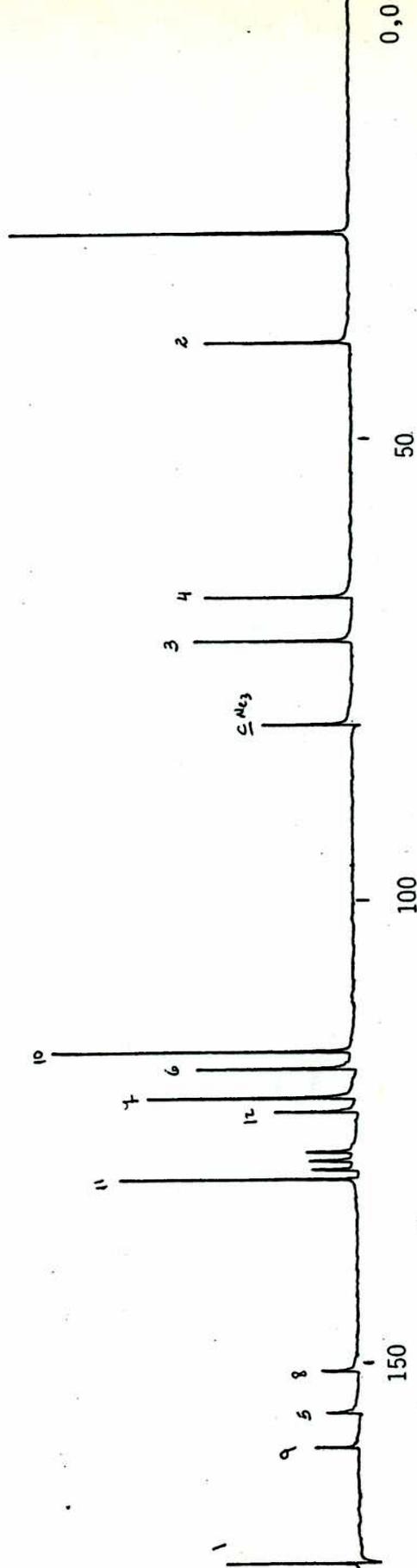
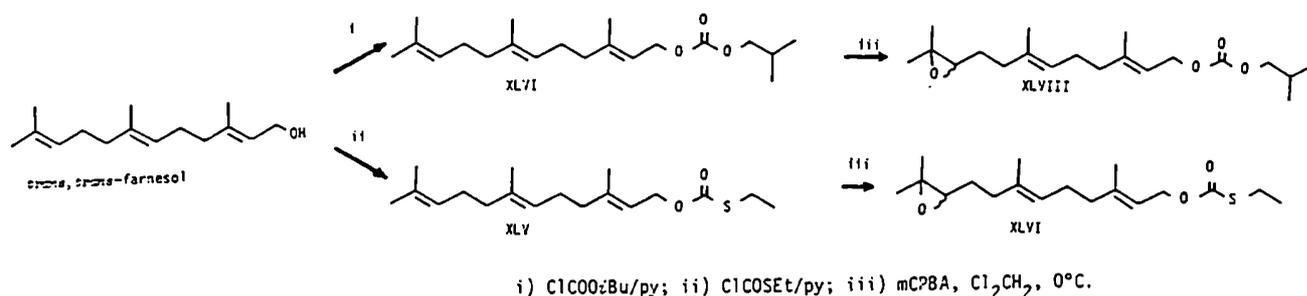


Figura # 20. Espectro RMN-¹³C del compuesto XX (C₆D₆).

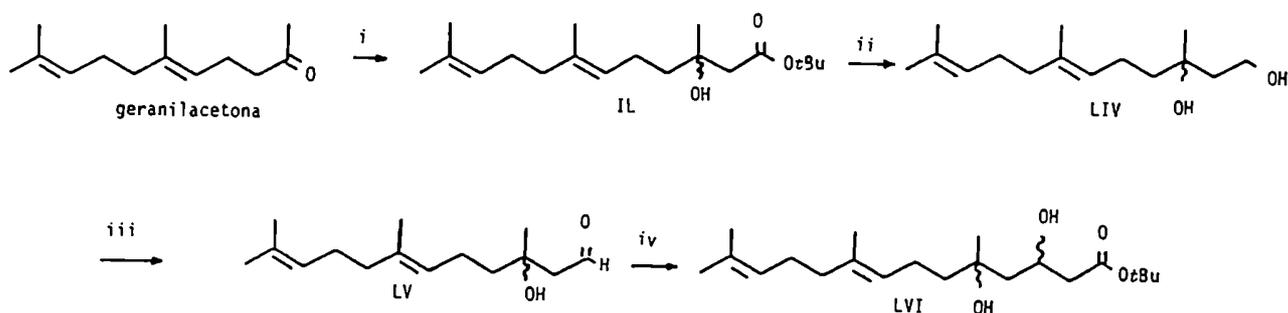
relación estructura química/actividad biológica con compuestos isoprenoides. Se prepararon análogos con longitudes de cadena mayores a las correspondientes a las hormonas naturales. Se utilizaron en este caso grupos carbonato como grupos polares. Se partió de farnesol isoméricamente puro de acuerdo con el esquema de preparación abajo indicado (esquema # 9).



Esquema # 9. Preparación de análogos de hormonas juveniles derivados del farnesol.

Se trató separadamente farnesol con cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo y cloroformiato de *iso*-butilo en piridina de acuerdo al procedimiento habitual obteniéndose de esta manera los carbonatos correspondientes (compuestos XLII, XLIII y XLIV, respectivamente). Por otro lado el farnesol se sometió a tratamiento con clorotiolformiato de etilo/piridina para dar el tiolcarbonato correspondiente (compuesto XLV). El tiolcarbonato de farnesilo se trató con una cantidad equivalente de mCPBA para dar el 10,11-epoxi derivado (compuesto XLVI) con una relación 10,11-epoxi/6,7-epoxi = (3,5:1). Del mismo modo se obtuvieron los 10,11-epoxi derivados de los carbonatos XLII y XLIV (compuestos XLVII y XLVIII).

Otro tipo de análogos de hormonas juveniles que se obtuvieron por elongación de la cadena hidrocarbonada fueron los compuestos derivados de la sustancia lograda por condensación de la geranilacetona con el enolato de litio del acetato de *ter*-butilo que condujo al correspondiente β-hidroxi-éster (compuesto IL) con rendimiento teórico (94). Los análogos obtenidos a partir de este compuesto se presentan en el esquema # 10.

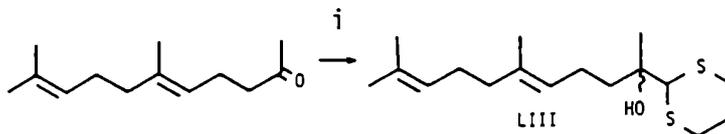


- i) LDA, THF, -78°C , $\text{AcO}t\text{Bu}$; ii) LAH, THF, 65°C ; iii) DMSO, $(\text{ClCO})_2$, TEA, -70°C ;
iv) LDA, THF, -78°C , $\text{AcO}t\text{Bu}$.

Esquema # 10. Preparación de AHJ por elongación de la cadena hidrocarbonada.

El β -hidroxi-éster IL fue sometido a tratamiento con hidruro de litio y aluminio para obtener el 1,3-diol correspondiente (compuesto LIV) con elevado rendimiento. Este diol se oxidó suavemente al aldehído por el método de Swern (90) con DMSO activado por cloruro de oxalilo en Cl_2CH_2 y utilizando como base trietilamina. El β -hidroxi-aldehído obtenido (compuesto LV) se procesó inmediatamente tratándolo con el enolato de litio del acetato de *ter*-butilo obteniéndose con muy buen rendimiento el β,δ -dihidroxi-éster (compuesto LVI), o sea la molécula blanco del esquema # 10. Ninguna de estos productos, es decir, ni el compuesto LVI ni sus intermediarios sintéticos mostraron una actividad destacable de hormona juvenil (ver capítulo # 3) por lo que se abandonó la preparación de este tipo de compuestos.

Otro tipo de compuesto en que se elongó la cadena hidrocarbonada de la geranylacetona fue el que se obtuvo como producto de condensación de ésta con el 2-litio-1,3-ditiociclohexano (obtenido por tratamiento de 1,3-ditiociclohexano con $n\text{-BuLi}$ en tetrahidrofurano a baja temperatura (95)) de acuerdo al esquema # 11.

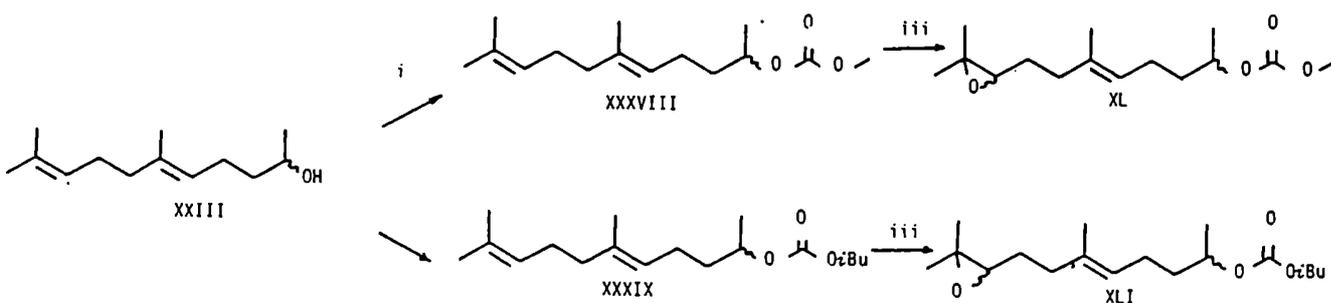


i) 1,3-ditiociclohexano, THF, -20°C , $n\text{-BuLi} \rightarrow -78^{\circ}\text{C}$

Esquema # 11. Preparación del ditiociclohexil derivado de la geranilacetona.

El compuesto LIII obtenido por una reacción de inversión de la polaridad del grupo carbonilo se aisló con excelente rendimiento y sin necesidad de purificación. Su actividad biológica fue muy baja por lo que no se estudiaron otro tipo de compuestos relacionados.

En vista de la elevada actividad que presentaron los carbonatos cuando formaron parte del extremo polar de compuestos isoprenoideos se prepararon los derivados carbonatos de metilo e *iso*-butilo a partir del geranil *iso*-propanol (compuesto XXIII): siguiendo el esquema # 12. El alcohol XXIII se trató con cloroformiato de metilo/ piridina para obtener el carbonato XXXVIII. A su vez el alcohol XXIII fue tratado



i) ClCOOMe/py ; ii) $\text{ClCOO}i\text{Bu/py}$; iii) $m\text{CPBA, Cl}_2\text{CH}_2, 0^{\circ}\text{C}$.

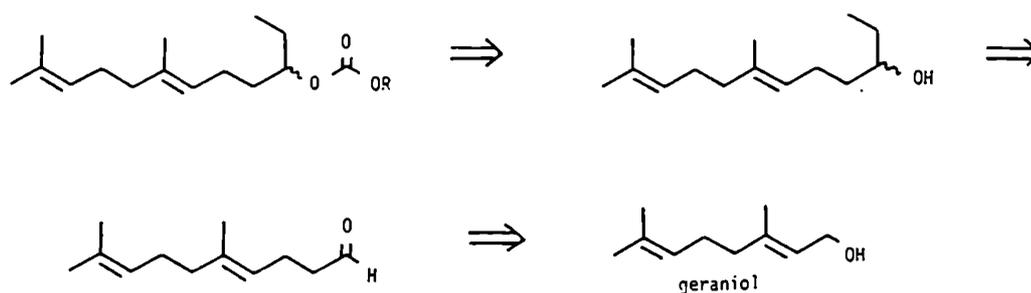
Esquema # 12. Preparación de los compuestos XXXVIII y XXXIX.

con cloroformiato de *iso*-butilo para dar el carbonato derivado (compuesto XXXIX).

Los productos XXXVIII y XXXIX se trataron separadamente con una cantidad equivalen-

te de mCPBA y obtener de esta manera la epoxidación selectiva en el doble enlace terminal. Se obtuvieron de esta manera los 9,10-epoxi derivados que se separaron por CLAR (compuestos XL y XLI, respectivamente).

Se estudió luego la influencia del metilo ubicado en C-2 en la actividad biológica de los análogos de HJ III. Se reemplazó entonces el metilo de C-2 por un hidrógeno o por un grupo etilo de acuerdo al análisis retrosintético presentado en el esquema # 13. Naturalmente, en este caso se eligió como molécula blanco a un carbonato.



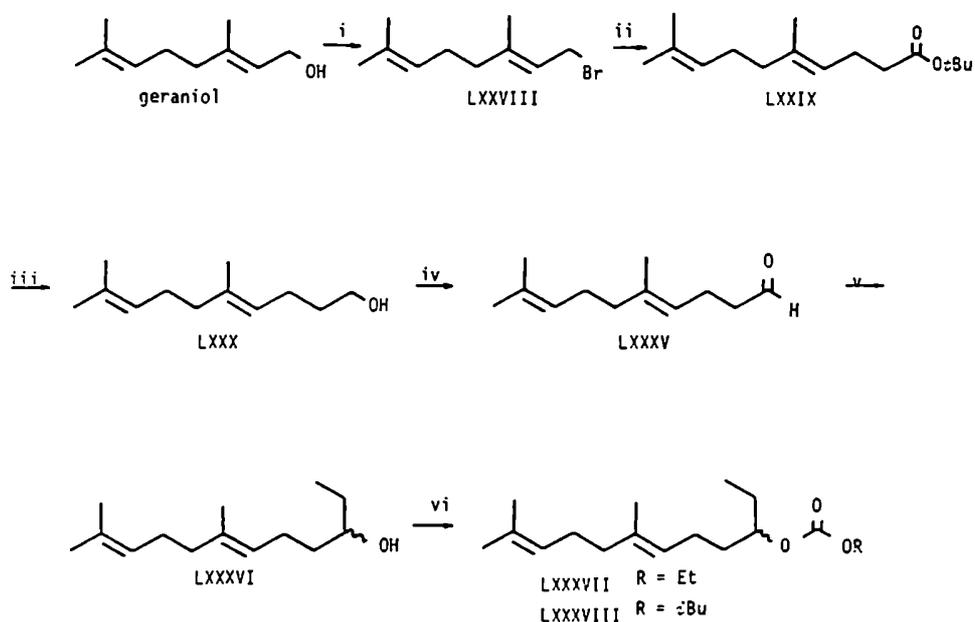
Esquema # 13. Análisis retrosintético para la preparación de 3-hidroxi derivados.

Se eligió como sustancia de partida el geraniol isoméricamente puro. Este alcohol tratado con tribromuro de fósforo en éter etílico a bajas temperaturas condujo al bromuro de geranilo con rendimiento cuantitativo (96) (compuesto LXXVIII). El bromuro de geranilo se debió procesar inmediatamente debido a su alta reactividad.

Como se necesitaba elongar la cadena hidrocarbonada en dos átomos de carbono se pensó en realizar la alquilación de un enolato con el bromuro de geranilo (97). Se trató el bromuro de geranilo disuelto en HMPA con el enolato de litio del acetato de *ter*-butilo en tetrahydrofurano y a baja temperatura. Se obtuvo el correspondiente éster de *ter*-butilo con elevado rendimiento (compuesto LXXIX).

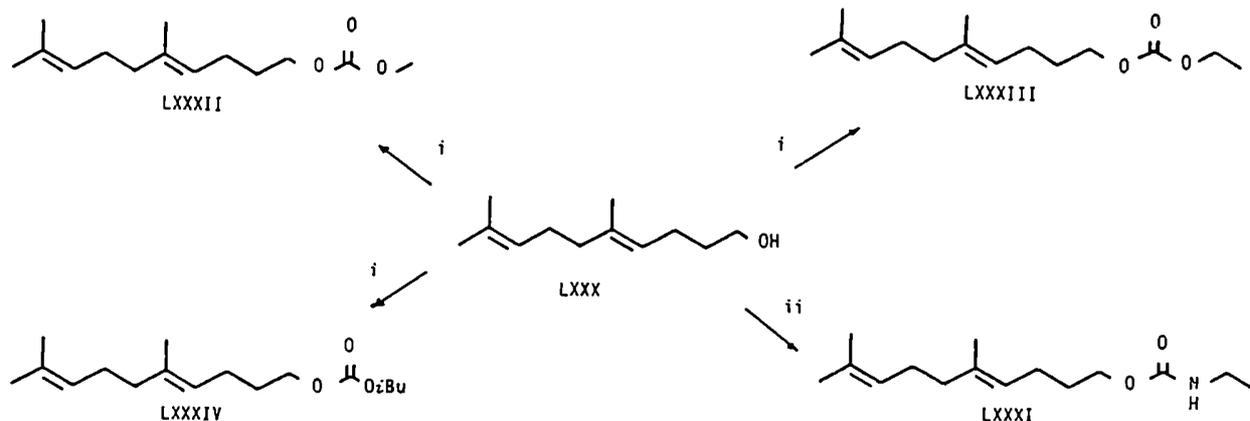
El siguiente paso fue la obtención del aldehído a partir del éster. Había dos caminos para realizar esta transformación : tratar al éster LXXIX con DIBAL a baja temperatura, en el cual sólo se emplearía un paso sintético, o bien reducirlo al alcohol y luego oxidarlo al aldehído, en el cual se emplearían dos pasos de síntesis. Se prefirió esta última alternativa. El éster se trató con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. Se obtuvo el alcohol correspondiente con alto rendimiento (compuesto LXXX). La oxidación del alcohol al aldehído se realizó por el método de Swern (90), que fue el método que mejor se adaptó para la oxidación de compuestos terpenoides. Se trató el alcohol LXXX con DMSO/cloruro de oxalilo en Cl_2CH_2 y empleando como base trietilamina a baja temperatura, tratamiento que condujo al aldehído correspondiente con buen rendimiento (compuesto LXXXV). Posteriormente se trató el aldehído LXXXV con bromuro de etil magnesio en éter etílico (éste se obtuvo fácilmente por tratamiento de cantidades equimoleculares de bromuro de etilo con magnesio metálico, empleando yodo como iniciador) obteniéndose el alcohol correspondiente con elevado rendimiento (compuesto LXXXVI). Luego el alcohol se trató separadamente con cloroformiato de etilo y cloroformiato de *iso*-butilo en piridina para obtener los respectivos carbonatos (compuestos LXXXVII y LXXXVIII). Se resume en el esquema # 14 la estrategia empleada para la preparación de estos nuevos análogos.

La otra modificación que se hizo en la molécula del alcohol XXIII fue reemplazar el metilo de C-2 por un hidrógeno. Se prepararon cuatro análogos de hormonas juveniles derivados del alcohol LXXX, estos se obtuvieron por tratamiento del alcohol con cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo y cloroformiato de *iso*-butilo en piridina conduciendo a los respectivos carbonatos de acuerdo al esquema # 15. (compuestos LXXXII, LXXXIII y LXXXIV, respectivamente).



i) PBr_3 , éter, -78°C ; ii) LDA, $\text{AcO}t\text{Bu}$, THF, -78°C ; iii) LAH, THF, calor; iv) DMSO/ $(\text{ClCO})_2$, TEA, Cl_2CH_2 , -70°C ; v) EtMgBr , éter; vi) ClCOOR/py .

Esquema # 14. Preparación de 3-hidroxi derivados.



i) ClCOOR/py ; ii) $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{Et/py}$

Esquema # 15. Preparación de 1-hidroxi derivados.

También se preparó un derivado del alcohol LXXX que tuvo como sustituyente polar a un grupo carbamato, pero con su posición invertida respecto del fenoxicarb, es decir, con el grupo etilo sobre el nitrógeno. Se intentó la preparación de este derivado tratando el alcohol LXXX con isocianato de etilo en benceno catalizado por 4-dimetilamino piridina (98) pero no hubo reacción. Tratando el alcohol LXXX con

isocianato de etilo en piridina (99) se obtuvo el N-etil carbamato (compuesto LXXXI) que se debió purificar por CLAR.

Se estudió además la influencia de los sustituyentes en el doble enlace terminal. Se reemplazaron los sustituyentes del C-10 (tomando como estructura base la molécula correspondiente a la geranilacetona) tomando como moléculas blanco las indicadas en la figura # 22.

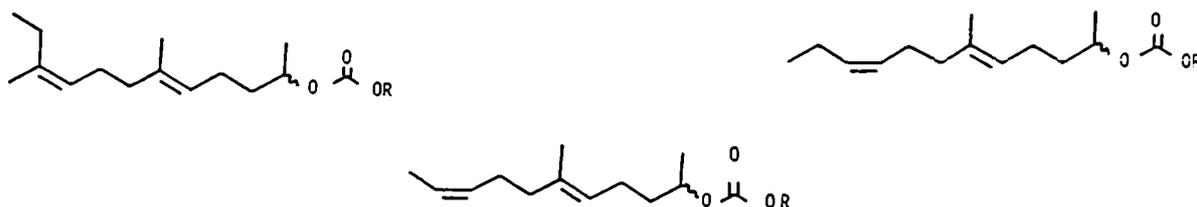
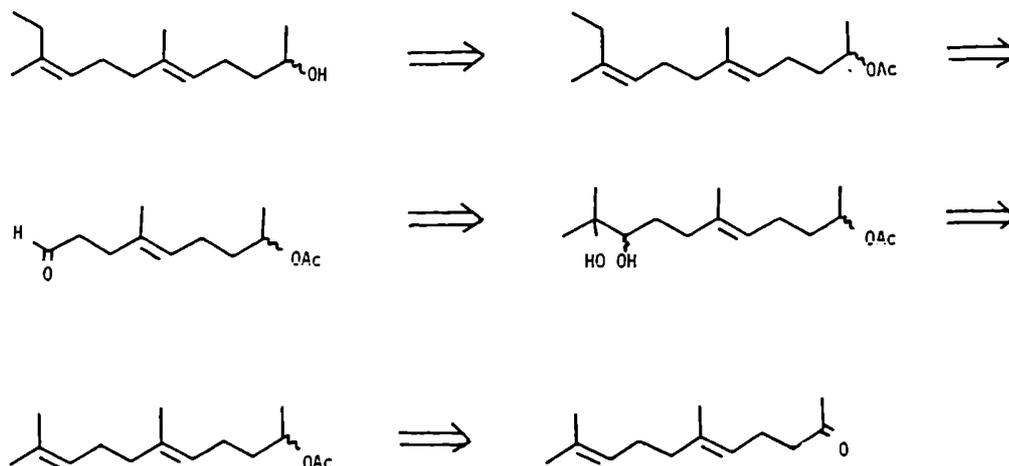


Figura # 22. Estructuras propuestas modificando los sustituyentes de C-10.

La primera estructura es un análogo de la hormona juvenil II (HJ II) la cual tiene un grupo etilo *cis* a la cadena principal. La segunda estructura corresponde a un análogo de la HJ II en la que se ha reemplazado el metilo del doble enlace terminal por un hidrógeno. La última estructura corresponde a un análogo de la hormona juvenil III (HJ III) en la que también se ha reemplazado el metilo *trans* a la cadena principal del doble enlace terminal por un hidrógeno. Para la síntesis de estos análogos se realizó el análisis retrosintético que se presenta en el esquema # 16.

Se trató la *trans*-geranilacetona con hidruro de litio y aluminio en tetrahydrofurano para obtener el alcohol XXIII. El siguiente paso fue la acetilación del mismo con anhídrido acético/piridina para obtener el acetato correspondiente con casi 100 % de rendimiento (compuesto LX). La perhidroxilación del doble enlace terminal se obtuvo de la apertura del epóxido correspondiente. La literatura presenta métodos de perhidroxilación selectivos en moléculas de estructura semejante (100) con tetróxido de osmio como reactivo, pero en nuestro caso se optó por la preparación y aper-

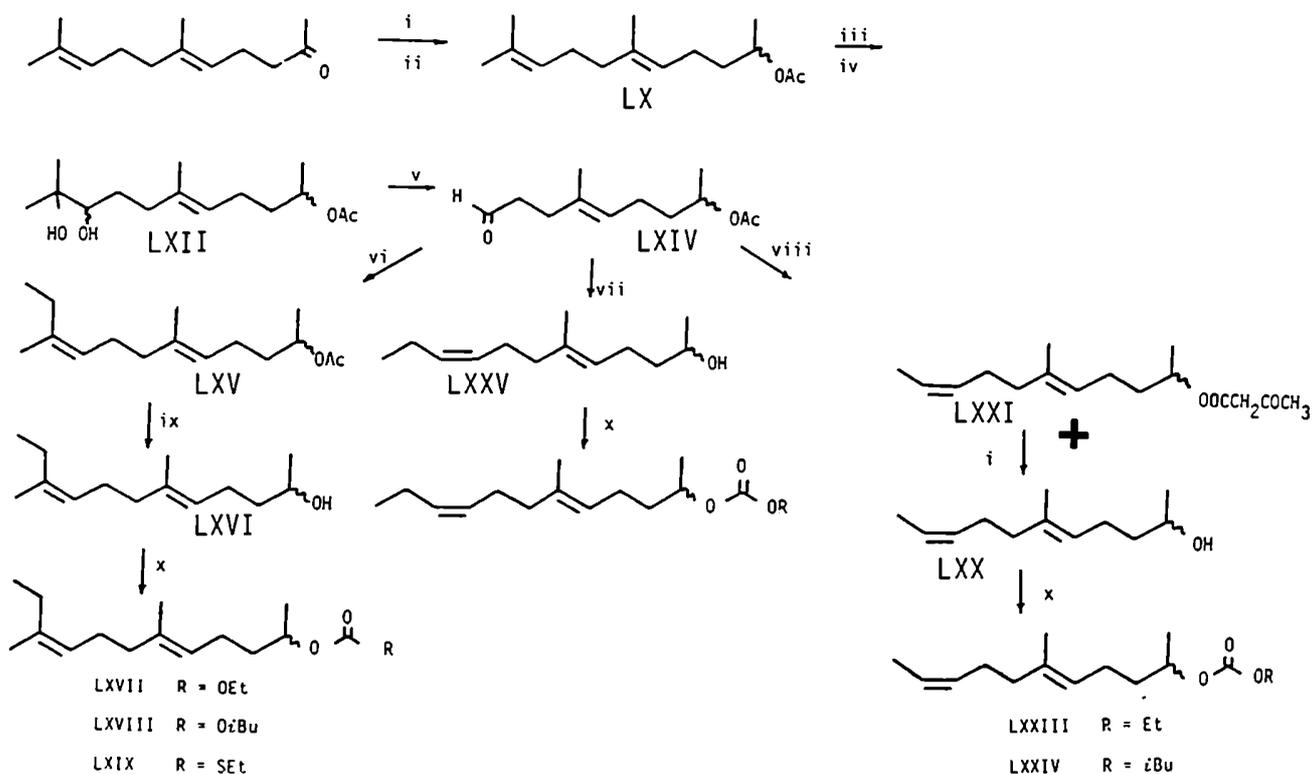
tura del epóxido, ya que dió mejores resultados globales. La epoxidación del acetato LX en el doble enlace terminal se realizó tratando al acetato LX con una cantidad e-



Esquema # 16. Análisis retrosintético para la preparación de AHJ con el doble enlace terminal modificado.

quivalente de mCPBA y obteniéndose el epóxido LXI formando parte de una mezcla de epóxidos. Estos compuestos se separaban bien por CLAR, pero como la masa era muy grande, la separación se realizó en una etapa posterior, en la cual se pudieron utilizar métodos clásicos. La apertura de epóxidos puede ser catalizada por ácidos o bases. El empleo de estas últimas no es conveniente para compuestos terpenoides por las reacciones laterales que suceden, por lo que se empleó nuevamente como catalizador HClO_4 (92). La mezcla de epóxidos se trató entonces con HClO_4 para dar los dioles correspondientes que se separaron por cromatografía flash y se caracterizaron por sus espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ y de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$. Estos espectros se pueden ver en la figura # 23 para el 5,6-diol (compuesto LXIII) y en la figura # 24 para el 9,10-diol (compuesto LXII). La excisión entre C-9 y C-10 se llevó a cabo tratando el alcohol LXII con me-

taperiodato de sodio empleando como solvente MeOH-H₂O. Se obtuvo el aldehído (compuesto LXIV) con rendimiento teórico y de esta forma se preparó el compuesto sobre el que se realizaron distintas reacciones de Wittig para lograr las modificaciones de cadena deseadas, de acuerdo al esquema # 17 (ver figura # 25).



i) LAH, THF; ii) Ac₂O/py; iii) mCPBA, Cl₂CH₂, 0°C; iv) HClO₄, THF-H₂O; v) NaIO₄, MeOH-H₂O; vi) (Ph₃PCH(CH₃)CH₂CH₃)⁺Br⁻, n-BuLi, THF; vii) (Ph₃PCH₂CH₂CH₃)⁺Br⁻, n-BuLi, THF; viii) (Ph₃PCH₂CH₃)⁺Br⁻, n-BuLi, THF; ix) KOH, MeOH-C₆H₆; x) ClCOOR/py.

Esquema # 17. Preparación de AHJ de HJ II y HJ III.

Los precursores de los distintos análogos de hormonas juveniles se prepararon a través del aldehído LXIV empleando reacciones de Wittig con el iluro apropiado (101). Se trató el aldehído LXIV con (Ph₃P=C(CH₃)CH₂CH₃) (obtenido por tratamiento de la sal de fosfonio correspondiente con n-BuLi dando el típico color rojo intenso de los iluros, a su vez la sal de fosfonio se preparó tratando cantidades equimoleculares

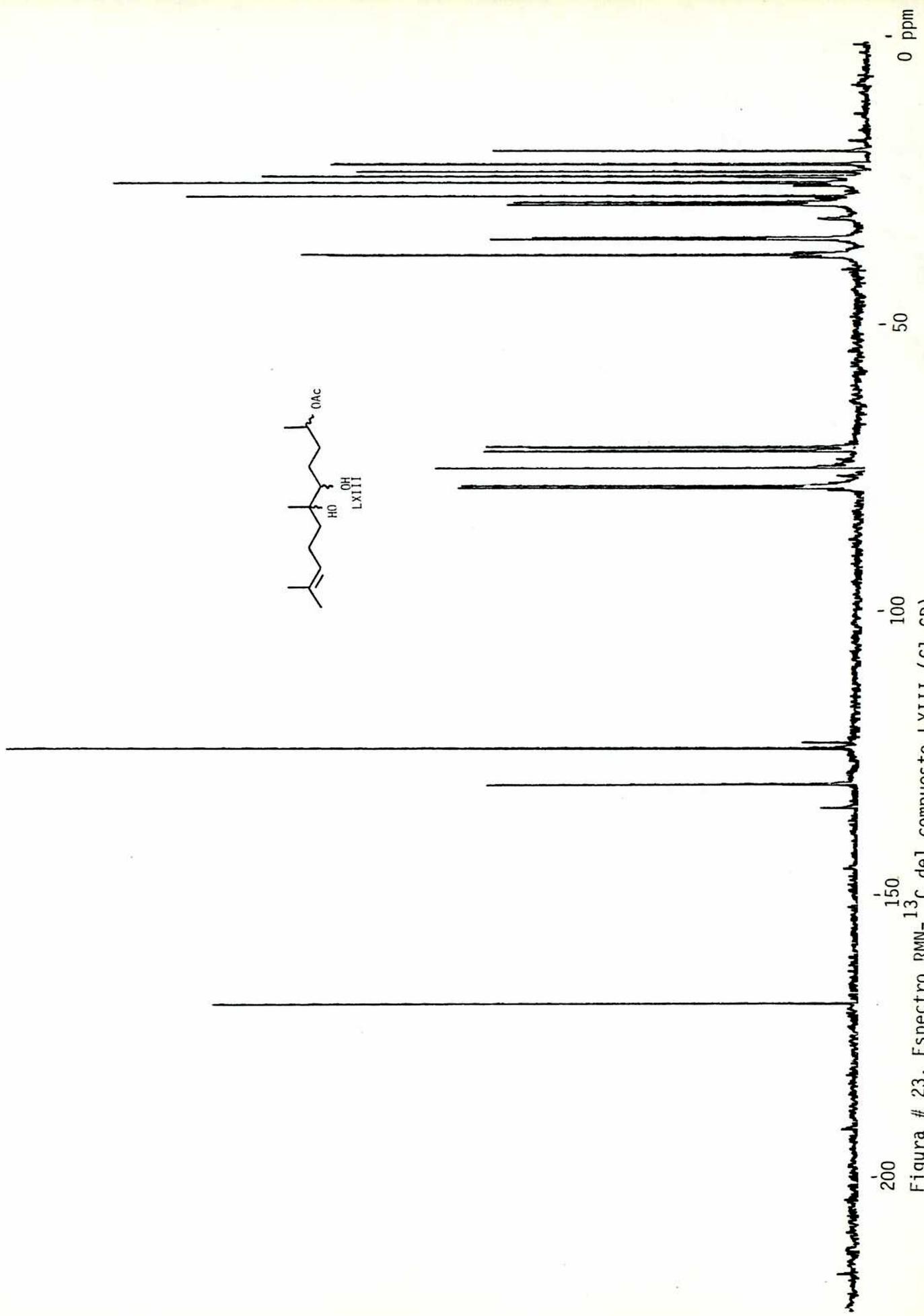


Figura # 23. Espectro RMN-¹³C del compuesto LXIII (C₁₃CD).

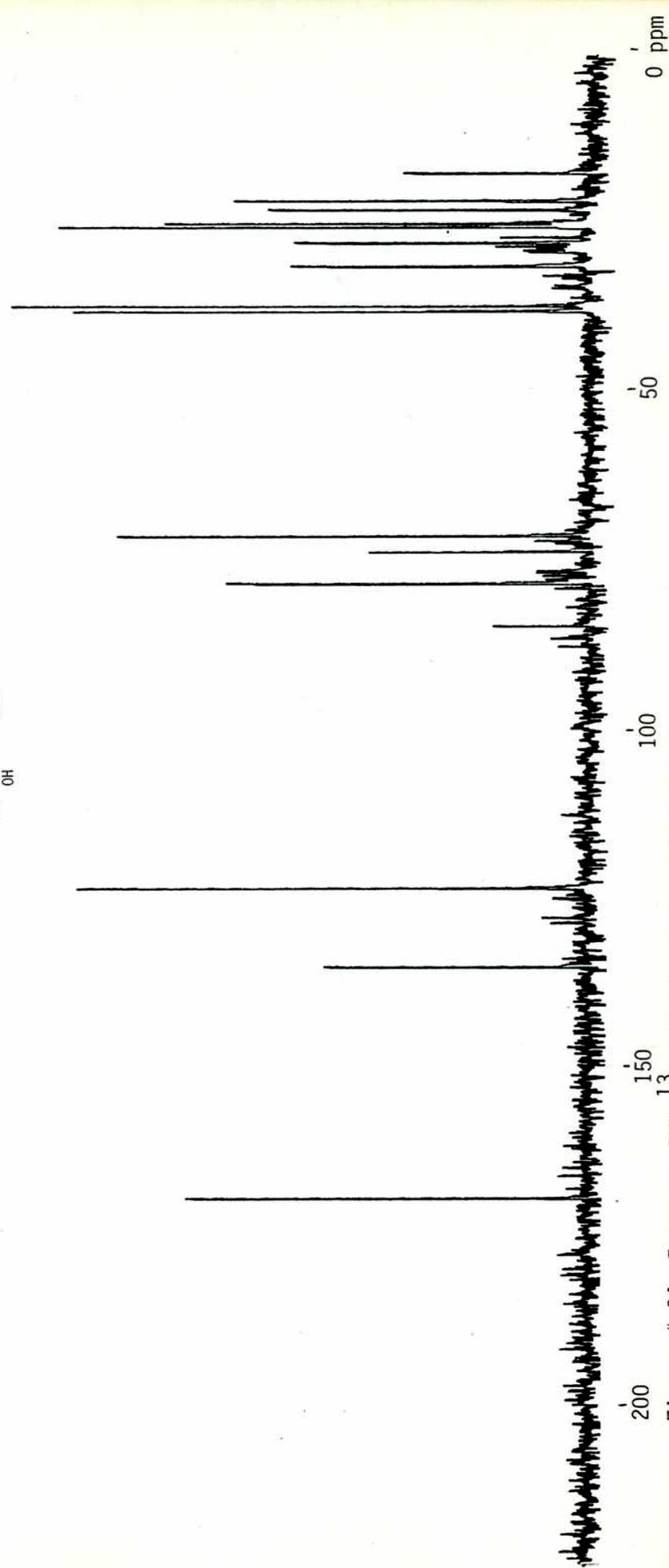
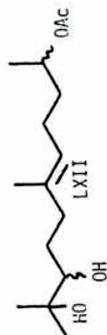


Figura # 24. Espectro RMN- ^{13}C del compuesto LXII (Cl_3CD).

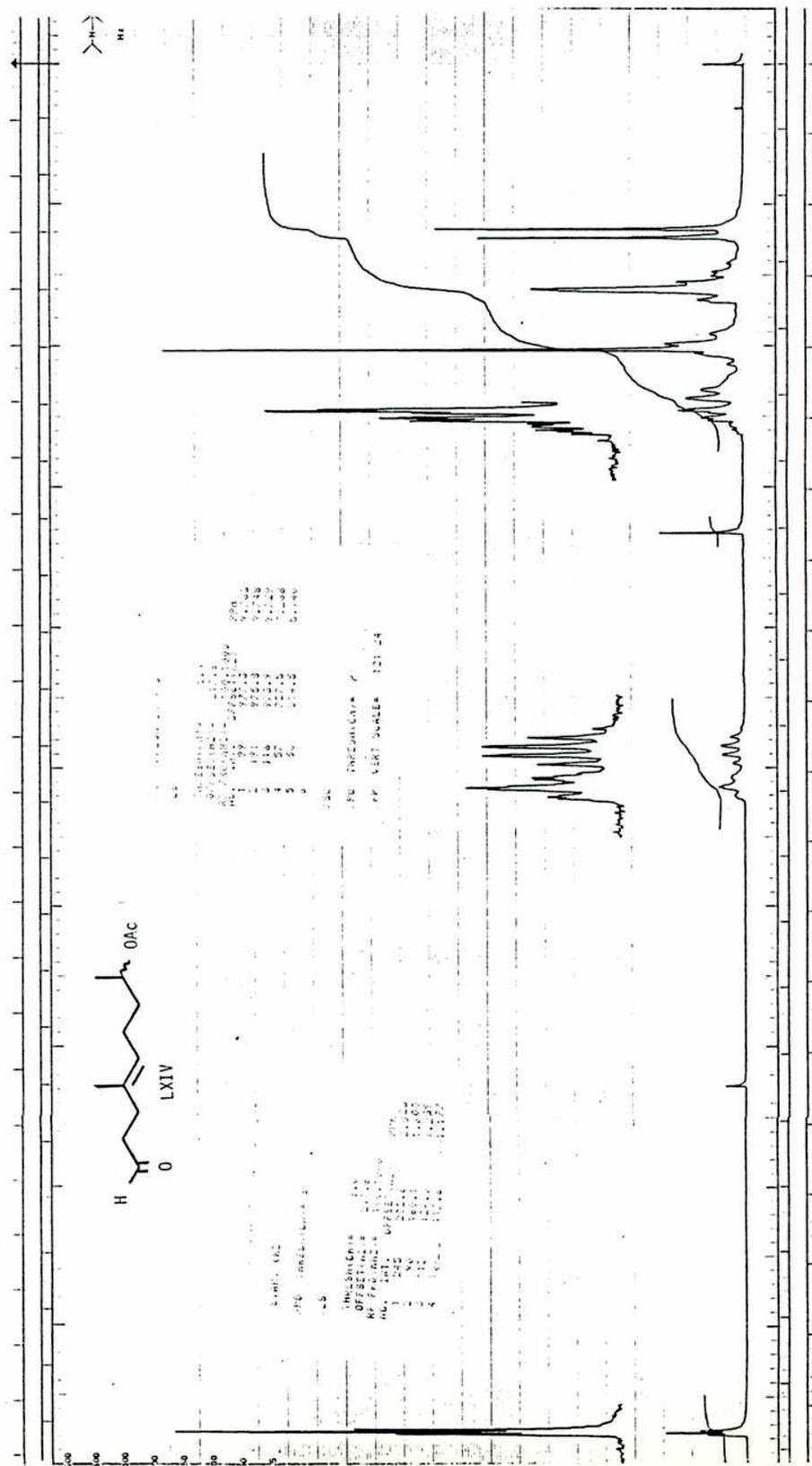


Figura # 25. Espectro RMN-¹H del aldehído LXIV (Cl₃CD).

de bromuro de *sec*-butilo y trifenilfosfina en tubo cerrado y calor). Se obtuvo el acetato correspondiente con bajo rendimiento (40 %) (compuesto LXV). La estereoquímica se asignó sin ambigüedad por espectroscopía RMN-¹³C (ver figura # 26) (ver capítulo # 2) como el isómero 9Z. El alcohol libre se obtuvo con muy buen rendimiento tratando el acetato LXV con KOH en MeOH-C₆H₆ (compuesto LXVI). El alcohol se trató finalmente con cloroformiato de etilo, cloroformiato de *iso*-butilo y clorotiolformiato de etilo en piridina separadamente para obtener los respectivos carbonatos y tiolcarbonato (compuestos LXVII, LXVIII y LXIX, respectivamente).

El aldehído LXIV se trató luego con Ph₃P=CHCH₂CH₃ (obtenido por reacción entre bromuro de n-propilo y trifenilfosfina en tubo cerrado y calor (102)). En este caso se obtuvo poca cantidad del acetato correspondiente (compuesto LXXVI) pero se obtuvo con buen rendimiento el alcohol correspondiente (compuesto LXXV). En este caso se confirmó también sin lugar a dudas que se trataba del isómero 9Z por espectroscopía de RMN-¹³C (ver capítulo # 2). (ver figura # 27). El alcohol LXXV se trató con cloroformiato de *iso*-butilo/piridina para obtener el carbonato correspondiente (compuesto LXXVII) que fue necesario purificar por CLAR.

Cuando se trató el aldehído LXIV con Ph₃P=CHCH₃ (obtenido por reacción entre cantidades equimoleculares de trifenilfosfina y bromuro de etilo en tubo cerrado y calor) sucedió un hecho curioso. Se obtuvieron dos compuestos luego de purificación por columna cromatográfica en una relación aproximada de 1:1. En principio, se pensó que el compuesto más polar era el alcohol libre, mientras que el compuesto menos polar era el acetato correspondiente. Por los espectros de RMN-¹H y de RMN-¹³C se comprobó que el compuesto más polar era efectivamente el alcohol (compuesto LXX), mientras que el compuesto menos polar, luego de un cuidadoso análisis de su espectro de masa, con un M⁺ (266) superior al peso molecular del acetato, y de sus espectros RMN-¹H y de RMN-¹³C se llegó a la conclusión de que se trataba del acetoacetato del alcohol (compuesto LXXI). También se acetiló una cantidad analítica del alcohol LXX

```

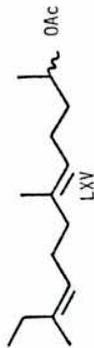
>PA
GPRPST1 D13
SPC DR1(CHZ)= 9600
TRU SPC WB1= 5747
MOL TIME(S)= 0.2714
FULL DR1(S)= 23
P-LENS= 1.937
DATA LENGTH= 8192
SEN ERH (S)= 0.50
F 1 LENGTH= 8192
HF IN

```

```

PLOT
VERT SCALE=
START (HZ)= 5747.
FINISH(HZ)= 49.0
OFFSET(HZ)= 1.43
HZ./POINT= 1.43
HORIZ..EXP= 1.0

```



PPM

170.327
133.079
132.696
132.527
132.076
131.166
129.498
128.000
127.557
126.930
126.651
125.925
125.230
124.349
123.238
121.713
121.625
121.463
121.237
121.075
120.842
120.618
120.589
120.564
120.502

20

150 100 50 0,0 ppm

Figura # 26 a. Espectro RMN-¹³C del acetato LX (Cl₃CD).

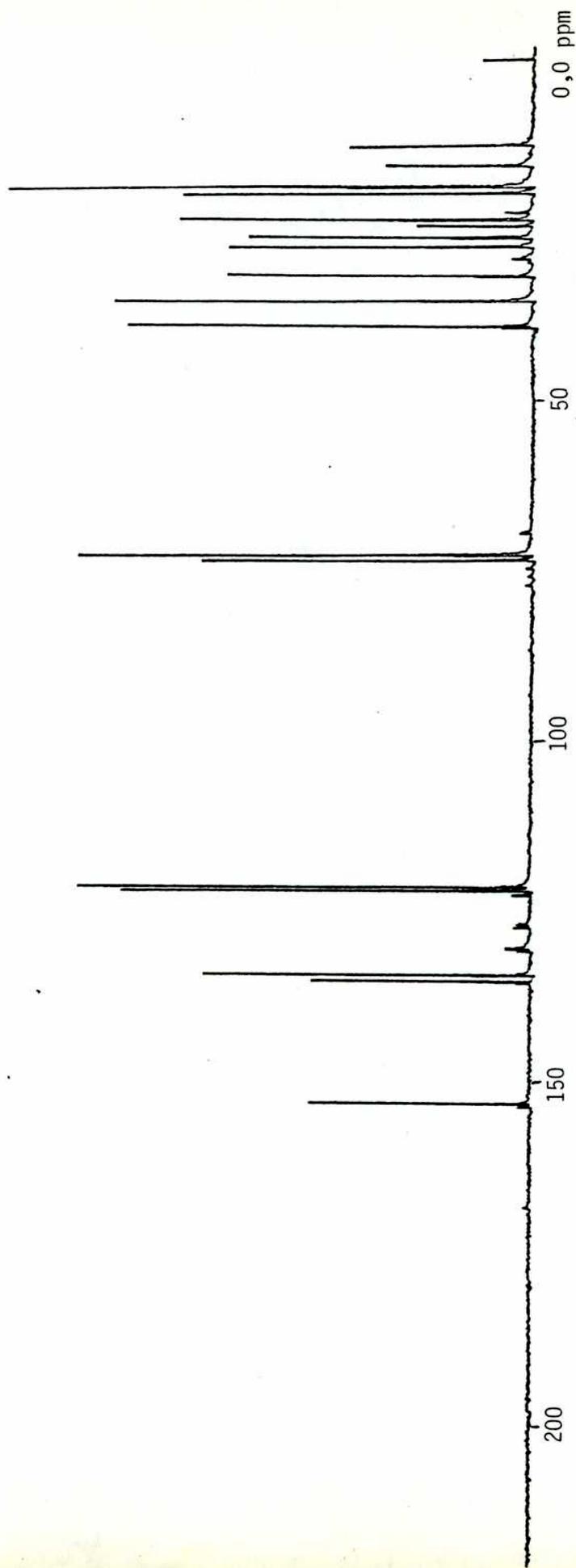
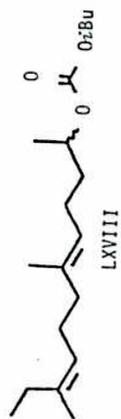


Figura # 26 b. Espectro RMN- ^{13}C del carbonato LXVIII (CDCl_3)

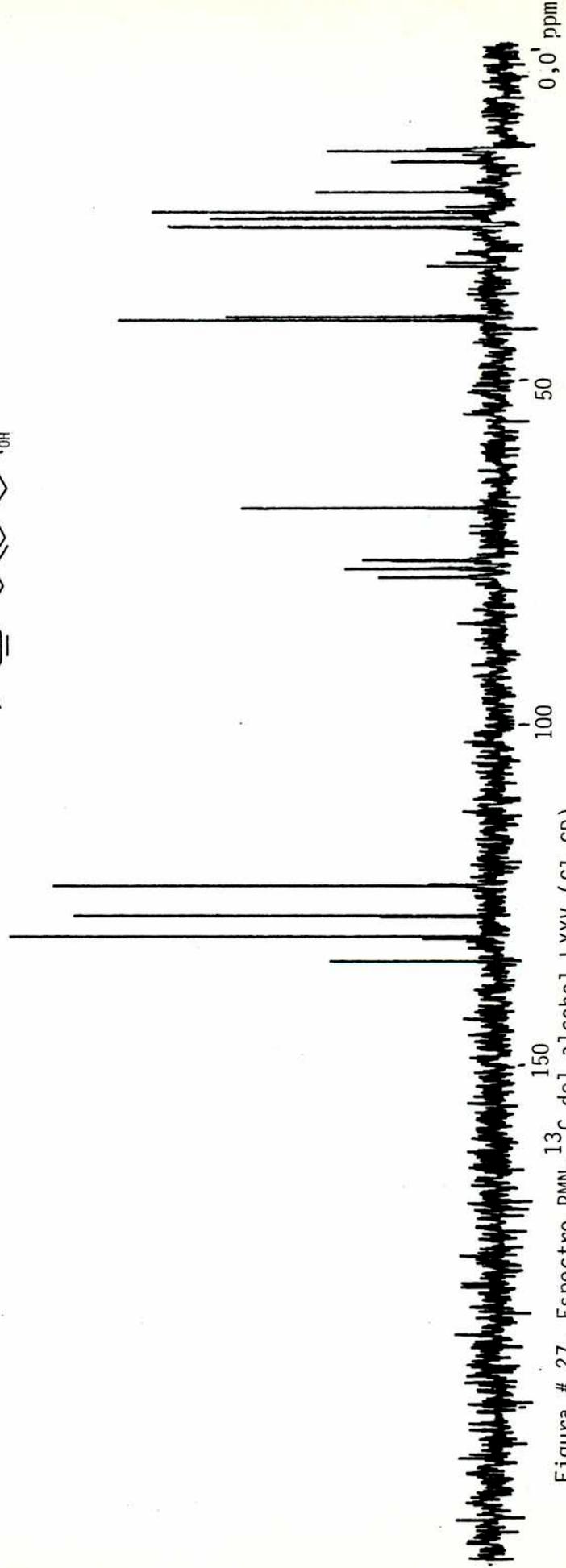
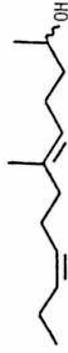


Figura # 27. Espectro RMN- ^{13}C del alcohol LXXV (Cl_3CD).

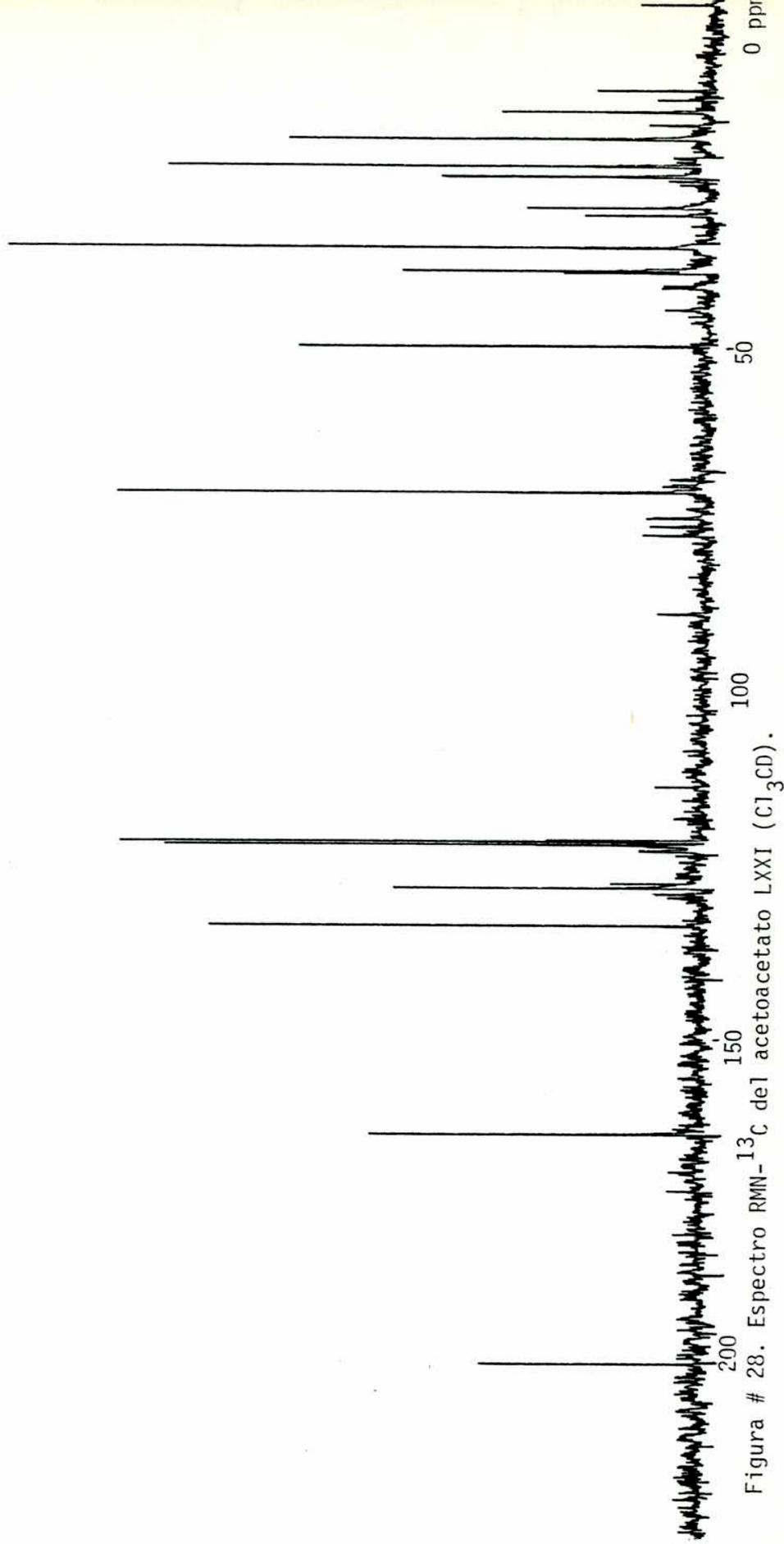
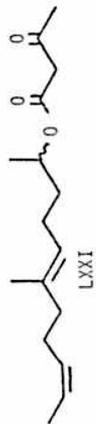
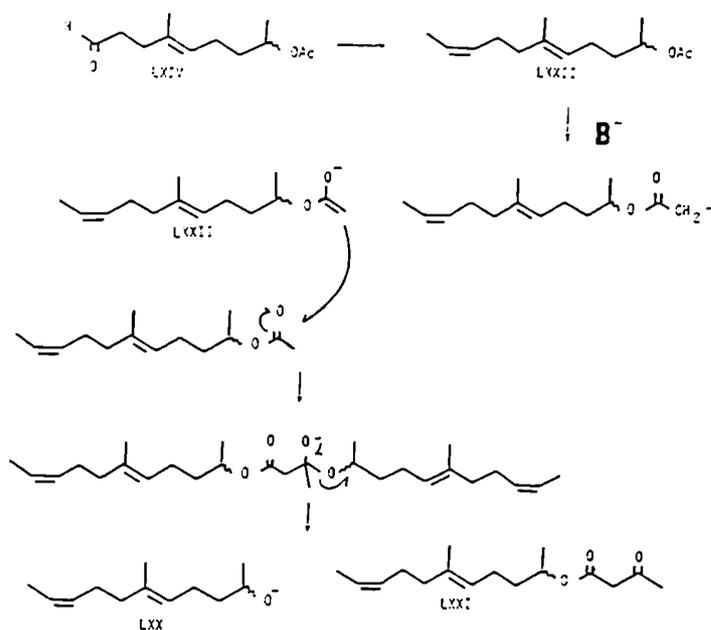


Figura # 28. Espectro RMN-¹³C del acetoacetato LXXI (Cl₃CD).

con anhídrido acético/piridina y se compararon los espectros del acetato obtenido (compuesto LXXII) con los del acetoacetato, hecho que confirmó la formación de este último producto (ver figura # 28). Su formación se puede explicar fácilmente teniendo en cuenta el mecanismo postulado en el esquema # 18.

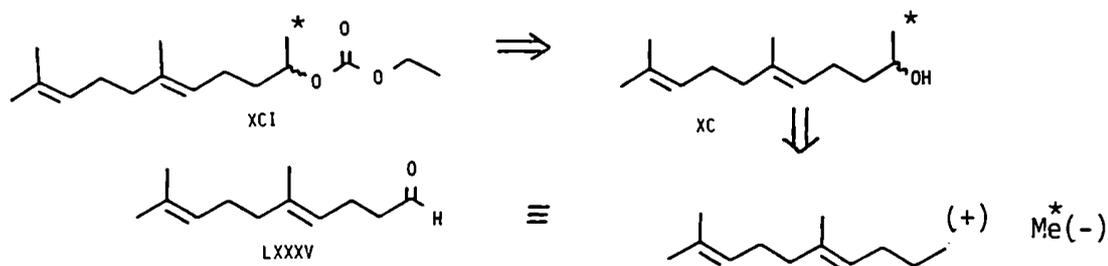


Esquema # 18. Mecanismo propuesto para la formación del acetoacetato del alcohol LXX.

En los dos compuestos el isómero obtenido fue el 9Z, conclusión que se dedujo del análisis de sus respectivos espectros de RMN- ^{13}C (ver capítulo # 2). Esta reacción se repitió tres veces obteniéndose el mismo resultado en todos los casos.

Con el objeto de llevar a cabo estudios cinéticos de absorción de AHJ por insectos del género *Triatoma*, se intentó sintetizar un análogo de hormona juvenil marcado con un isótopo radiactivo en la cadena principal. Se eligió como molécula blanco el carbonato XXVI porque tuvo una actividad biológica aceptable y, además se preparaba con muy buen rendimiento. Había varias posibilidades para realizar la marcación : una era marcar con tritio el C-1 y el C-3 de la geranilacetona por intercambio con agua tritiada y luego reducir al alcohol XXIII, obteniendo de esta forma el precur-

por de la molécula blanco marcada en dos posiciones, otra posibilidad era tener el mismo precursor por reducción de la geranilacetona con borohidruro de sodio tritiado colocando entonces la marcación en el C-2. Ambas posibilidades fueron descartadas, ya que si en el proceso metabólico del insecto se hidrolizaba el carbonato para dar el alcohol libre, que es susceptible de ser oxidado a la geranilacetona, se perdería la marcación en C-2 y en el caso que ésta estuviera en C-1 y C-3 se perdería fácilmente por reacción de enolización. Se trató entonces de colocar la marcación en la cadena principal en forma permanente; para ello se usó el ^{14}C como isótopo radiactivo y se eligió el C-1 como el lugar más apropiado para llevar la marcación. La desconexión más conveniente sería romper el enlace C-1 y C-2 de acuerdo al esquema # 18, teniendo un centro electrofílico en el carbono que luego sería el C-2 y uno nucleofílico en el que sería el C-1.



Esquema # 18. Análisis retrosintético para la preparación de $[1-^{14}\text{C}]\text{-AH}$.

El equivalente sintético necesario para la condensación que se muestra en el esquema # 18 puede provenir del aldehído LXXXV y el metilo nucleofílico puede provenir de un compuesto organometálico (Grignard o metil litio). Se probó primero tratando el aldehído con yoduro de metil magnesio en éter anhidro, se obtuvo el alcohol XXIII con muy buen rendimiento pero el método falló cuando se trabajó en muy pequeña escala, ya que no se pudo formar el reactivo de Grignard. Mucho mejor se comportó el metil litio, formado a partir de yoduro de metilo y n-BuLi en hexano, ya que el metil litio es insoluble en este solvente y por lo tanto desplaza el equilibrio para su for-

mación. Sin embargo se debe tener cuidado porque el exceso de yoduro de metilo produce reacción de Wurtz con el metil litio ya formado. Se trató entonces el aldehído LXXXV con metil litio obtenido a partir de yoduro de metilo no marcado y los resultados fueron satisfactorios pues se obtuvo el alcohol XXIII con rendimiento casi cuantitativo aún trabajando en muy pequeña escala. Luego se trató el aldehído con $|^{14}\text{C}|$ -metil litio obtenido de yoduro de $|^{14}\text{C}|$ -metilo y se obtuvo el alcohol libre $|1-^{14}\text{C}|$ - (compuesto $|1-^{14}\text{C}|$ -XC) que fue tratado con cloroformiato de etilo en piridina de la manera habitual para obtener el $|1-^{14}\text{C}|$ -carbonato (compuesto $|1-^{14}\text{C}|$ -XCI). El porcentaje de incorporación no fue satisfactorio, aproximadamente un 6 %.

Preparación de (±)-Hormona Juvenil III (HJ III).

Antecedentes.

Desde el descubrimiento de la hormona juvenil III (17) se han desarrollado numerosos métodos no específicos para su síntesis. El camino más directo fue el uso de la geranilacetona isoméricamente pura, la que fue transformada en el *trans,trans*-farnesoato de metilo a través de una reacción de Wittig con el reactivo adecuado, es decir fosfonoacetato de trimetilo (34), utilizando dimetilformamida como solvente y metóxido de sodio como base. Este método se utilizó además para la síntesis de las otras hormonas juveniles (HJ I y HJ II) en sus modificaciones racémicas (104, 105). La monoepoxidación del doble enlace terminal del farnesoato de metilo fue realizada a través de la bromhidrina (34, 106). La reacción se realizó en tetrahidrofurano-agua (3:1) tratando el farnesoato de metilo con N-bromo succinimida. La bromhidrina cruda obtenida fue tratada con carbonato de potasio anhidro utilizando como solvente metanol anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Como se mencionó anteriormente, Bowers (33) obtuvo la (±)-HJ III antes de que se descubriese que era una hormona juvenil de insectos, y la obtuvo por oxidación utilizando perácidos como agente peroxidante. Recientemente se han publicado la síntesis de ambos isómeros de HJ III (12), obteniéndose puras (R)-(+)-HJ III y (S)-(-)-HJ III con un rendimiento global de 3,6 % y 2,3 % respectivamente. Luego se publicó una nueva síntesis de (R)-(+)-HJ III (107) que utilizó una resolución cinética de epóxidos empleando como catalizador un compuesto de organoaluminio quiral.

Es interesante destacar que la literatura especializada indica lo difícil que es sintetizar la (R)-(+)-HJ III con elevada pureza óptica, comentando sobre varios intentos para realizar este objetivo (30-32). El primer intento fue tratar la mezcla racémica con el hongo *Colletotrichum nicotianae* que produjo la transformación en el 9,10-diol quiral (ver figura # 29). (El valor de su pureza óptica no se informó claramente, aunque se midió formando su éster (+)- α -metoxi- α -trifluorometil fenilacetato).

El diol obtenido se mesiló en C-9 dando el monomesilato correspondiente y luego se trató con solución de KOH 0,5 N en metanol. De esta manera se invirtió la configuración absoluta en C-9 obteniéndose (S)-(-)-HJ III. Para obtener el otro isómero se acetiló el C-9 y se sustituyó el C-10 por un átomo de bromo empleando tribromuro de fósforo/piridina. El tratamiento de este compuesto con KOH 0,5 N en metanol condujo a (R)-(+)-HJ III.

Otro camino para la obtención de (R)-(+)-HJ III fue el empleado por Schooley y col. (32) que partió de la mezcla racémica de HJ III. Se transformó en el diol correspondiente y sobre el hidroxilo de C-9 se preparó el éster (+)- α -metoxi- α -trifluorometil fenilacetato. Se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros que pudo ser separada por métodos cromatográficos. La (+)-HJ III se obtuvo por un método similar al anterior.

Mori (12) realizó una síntesis muy elegante de los dos isómeros de HJ III con una pureza óptica cercana al 100 %. Utilizó como única fuente quiral el 3(S)-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanona (compuesto que se obtuvo con gran pureza óptica a través de un proceso microbiano). El compuesto de partida se acetiló y luego se lo sometió

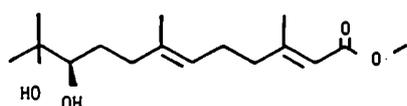


Figura # 29. Producto obtenido por apertura del epóxido de (\pm)-HJ III por *C. nicotianae*.

a una reacción de Baeyer-Villiger con mCPBA para dar la correspondiente lactona con elevado rendimiento. Esta se trató con hidruro de litio y aluminio y se obtuvo el triol respectivo en forma cuantitativa (ver figura # 30). El diol vecinal se protegió como acetónido, el cual se transformó cuantitativamente en el seleno derivado por tratamiento con *o*-NO₂-Ph-SeCN y *n*-Bu₃P (108). Este compuesto se trató con agua oxigenada

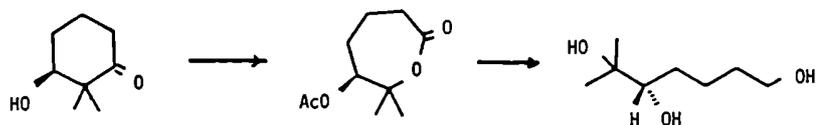


Figura # 30. Esquema sintético de Mori.

para dar la olefina correspondiente con 81 % de rendimiento. La bromación de la olefina con $C_5H_5NHBr_3$ en tetrahidrofurano seguida de deshidrobromación condujo al alquino deseado con 63 % de rendimiento. El alquino se metoxicarboniló por tratamiento con $n-BuLi$ y cloroformiato de metilo (109) (ver figura # 31). El éster obtenido se trató con $PhSNa$ para dar la reacción de Michael correspondiente. Se obtuvo una mez-

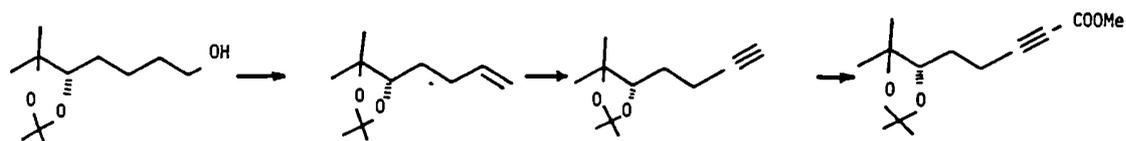


Figura # 31. Esquema sintético de Mori.

cla de isómeros en una relación (84:16) que se separó fácilmente por cromatografía. El isómero Z deseado se trató con bromuro de etil magnesio en presencia de yoduro cuproso para dar el éster correspondiente con 71 % de rendimiento. El éster se redujo al alcohol alílico con hidruro de litio y aluminio con 90 % de rendimiento y el alcohol fue convertido en el bromuro por el método de Stork y col. (110) (ver figura # 32). Este bromuro sirvió de agente alquilante para reaccionar con el dianión del acetoacetato de metilo y dar el β -ceto éster correspondiente. Este compuesto se transformó en el enol fosfato por tratamiento con hidruro de sodio seguido de clorofosfato de dietilo. El tratamiento de este enol fosfato con Me_2CuLi a baja temperatura

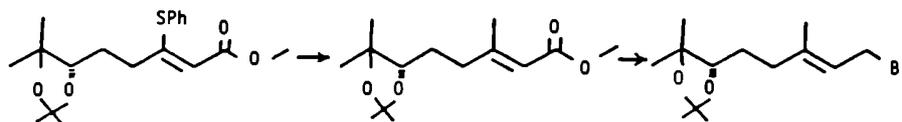


Figura # 32. Esquema sintético de Mori.

generó el 2E,6E éster con 40 % de rendimiento y 91 % de estereoselectividad. La hidrólisis del acetónido con ácido acético 75 % condujo al diol con 98 % de rendimiento. Luego se trató este diol en forma similar a la empleada por Imai y col. (31). Se formó el mesilato en C-9 utilizando anhídrido metansulfónico en trietilamina y Cl_2CH_2 . Luego el epóxido se formó tratando el mesilato en C-9 con metóxido de sodio/metanol y se obtuvo finalmente (R)-(+)-HJ III (ver figura # 33). El exceso enantiomérico se calculó con (R)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)-etanol por RMN- ^1H (111).

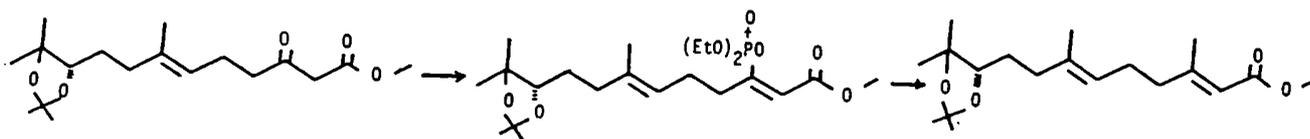
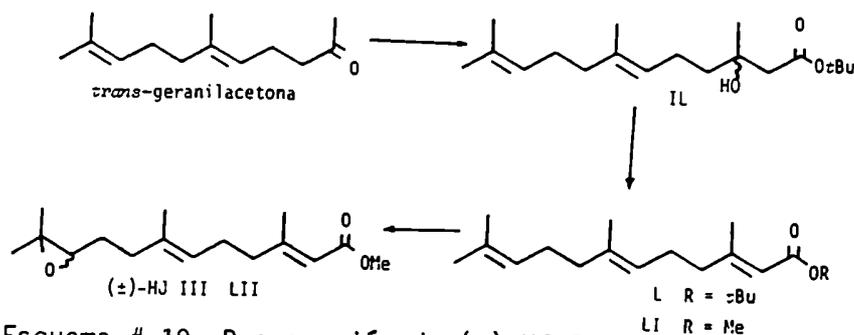


Figura # 33. Esquema sintético de Mori.



En el presente trabajo, la preparación de (\pm)-HJ III se realizó de acuerdo al siguiente esquema sintético (esquema # 19).



Esquema # 19. Preparación de (\pm) HJ III.

La reacción de la *trans*-geranilacetona con el enolato de litio del acetato de *ter*-butilo condujo al correspondiente β -hidroxi éster con rendimiento teórico (94). La identidad de este compuesto se confirmó por espectroscopía de RMN- ^1H y de RMN- ^{13}C , ya que se observó por RMN- ^1H el pico característico de un éster de *ter*-butilo a $\delta = 1,48$ ppm, y por la presencia de dos señales correspondientes a los protones de C-2 que no son equivalentes por estar vecinas a un centro quiral (C-3), estas señales aparecen como un doblete : uno centrado a $\delta = 2,31$ ppm y el otro a $\delta = 2,50$ ppm; ambas señales integran para un hidrógeno y presentan una constante de acoplamiento de 15 Hz, valor esperado en estos casos (ver figura # 34). Su espectro RMN- ^{13}C fue asignado completamente por técnicas de APT e irradiación selectivas (ver figura # 35).

La deshidratación del β -hidroxi éster para dar el éster α,β -no saturado correspondiente se intentó realizar con pentóxido de fósforo en piridina no lográndose ningún resultado satisfactorio ya que se aislaba el producto de partida. El empleo de ácido *p*-toluensulfónico como agente deshidratante no dió muy buenos resultados, ya que el β -hidroxi éster calentado en benceno en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (cat.) conducía al correspondiente β -hidroxi ácido. Finalmente se encontró que el oxiclورو de fósforo utilizando como solvente piridina y a baja temperatura era el reactivo apropiado para la transformación deseada. Se obtuvo así el éster α,β -no saturado (compuesto L) con 97 % de rendimiento. Este compuesto resultó ser una mezcla de isómeros geométricos dando una relación E/Z = 3,5 valor que fue determinado por CLAR. Este valor de relación se confirmó por RMN- ^1H , en el cual se observa muy clara la señal del metilo en C-3, en el caso del isómero E aparece a $\delta = 2,12$ ppm y una constante de acoplamiento $J < 1$ Hz, mientras que la señal correspondiente al isómero Z se observa a $\delta = 1,84$ ppm como un doblete y una constante de acoplamiento $J < 1$ Hz (ver figura # 36). Anderson y col. informaron una relación E/Z = 2,3 (34).

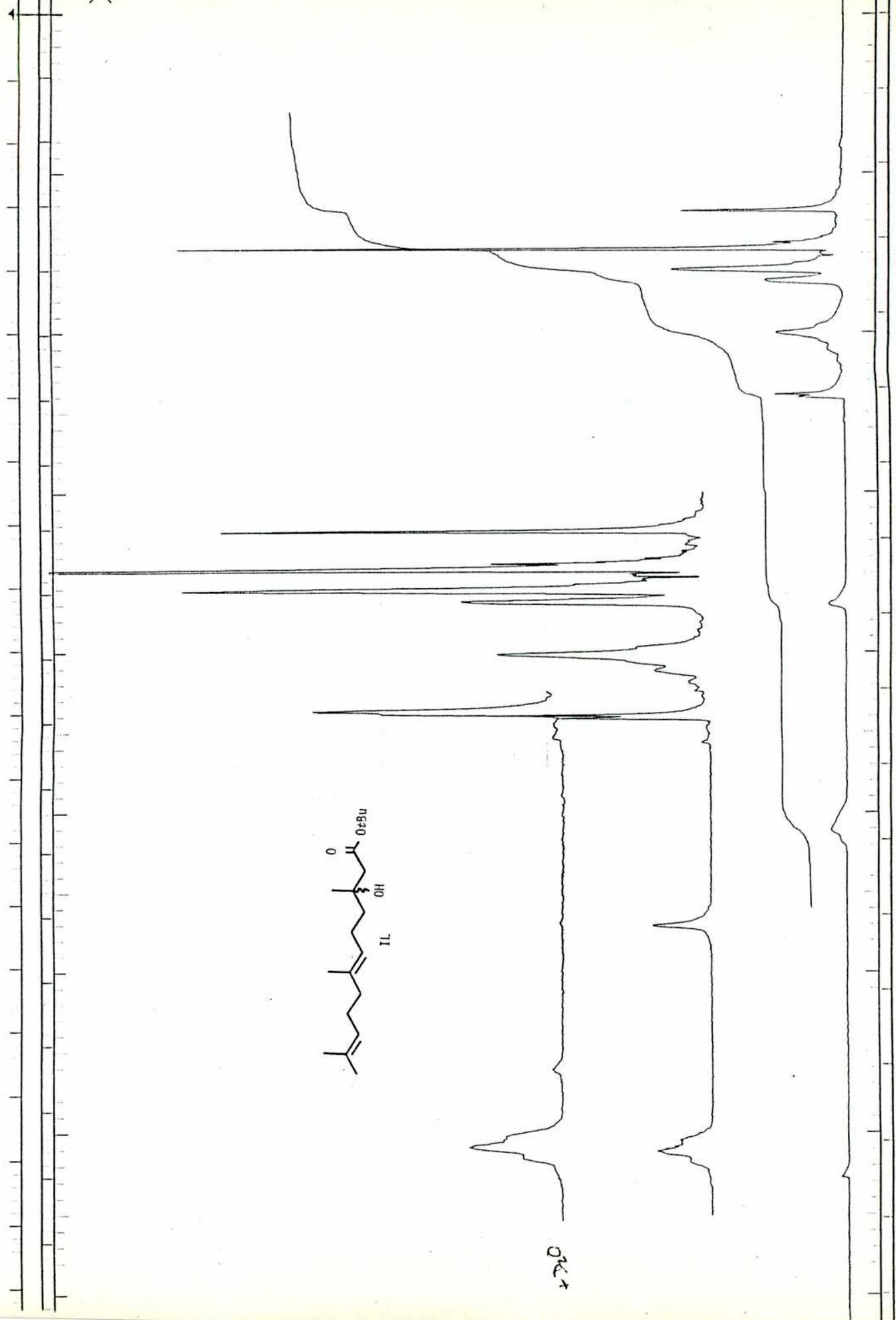


Figura # 34. Espectro RMN- ^1H del β -hidroxi éster IL (Cl_3CD).

Hz

THRESHOLD= 5.0
 OFFSET(HZ)= 218.3
 RF PRO(PHZ)= 100.1000
 NO. INT. OFFSET(HZ) PPM
 1 57 157.8 1.977
 2 103 150.1 1.579
 3 249 147.3 1.472
 4 114 144.5 1.442

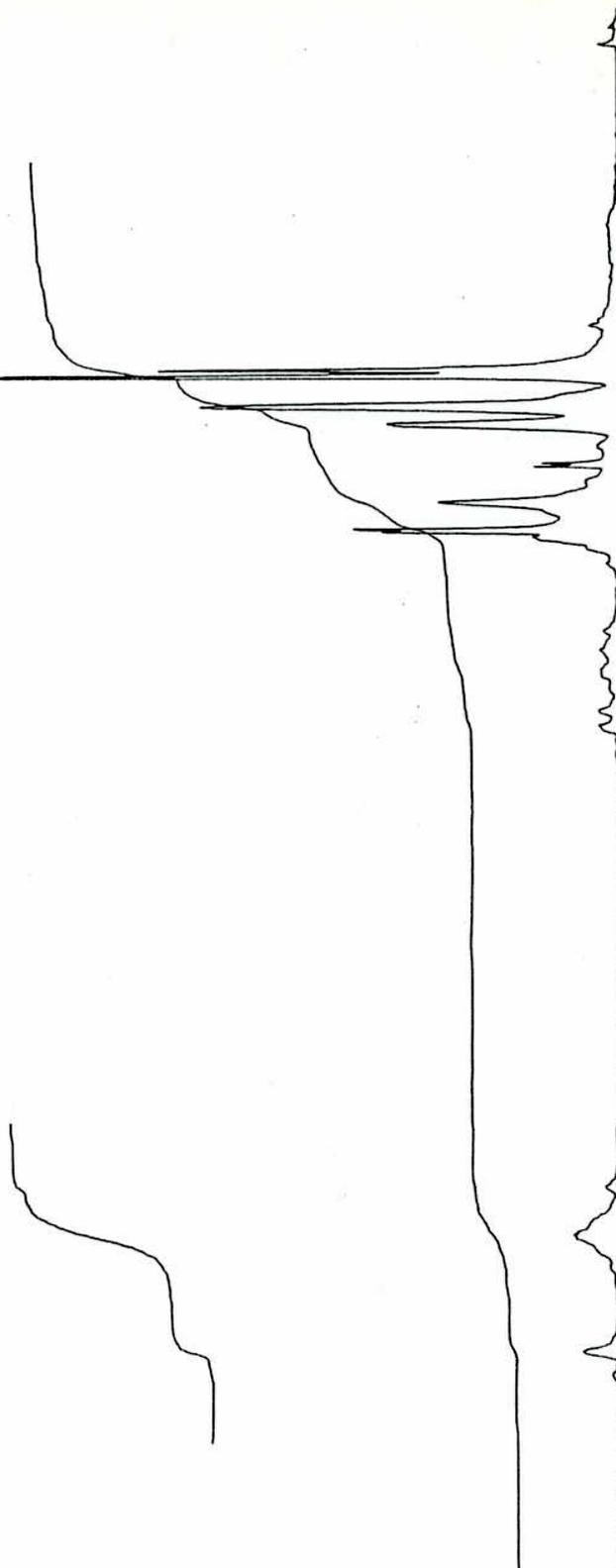


Figura # 36. Espectro RMN-¹H de l éster α,β -no saturado L.

La transformación del éster de *ter*-butilo L en el éster metílico se llevó a cabo sobre la mezcla de isómeros sin el aislamiento del ácido intermediario. Se realizó en principio la hidrólisis con HCl en dioxano-agua pero los rendimientos no fueron buenos. Se obtuvieron mejores resultados utilizando p-toluensulfónico como catalizador y benceno como solvente de reacción y posterior tratamiento del ácido con exceso de diazometano. La transformación del éster de *ter*-butilo L en el éster de metilo (compuesto LI) transcurrió con 90 % de rendimiento. La mezcla de isómeros se separó utilizando cromatografía preparativa aislándose puro el farnesoato de metilo (pureza que fue confirmada por CLAR). Es interesante señalar que el método de elongación de cadena utilizando el acetato de *ter*-butilo para obtener el farnesoato de metilo a partir de la geranilacetona, se logró con un rendimiento global del 68 %; utilizando el anión del fosfonoacetato de trimetilo (34) se lograron inferiores resultados con un rendimiento del 48 %. La epoxidación regioselectiva del farnesoato de metilo (compuesto LI) condujo al 9,10-epoxi derivado (compuesto LII) que fue purificado por CLAR (R = 71 %). Sus propiedades espectroscópicas fueron idénticas a las descritas para HJ III.

Preparación de 6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2(S)-ol y resolución de la mezcla racémica del alcohol XXIII. (ver esquema # 4, pag. 34).

En vista de la gran actividad biológica del tiolcarbonato XXVII y teniendo en cuenta de que se trataba de una mezcla racémica, se trató de ver la influencia de la configuración absoluta en C-2 y cual de los enantiómeros era el biológicamente más activo. Había dos alternativas para obtener los alcoholes enantioméricamente puros : a) sintetizarlos enantioselectivamente a través de un auxiliar quiral o b) derivatizarlo de manera de obtener un par de diastereoisómeros e intentar su separación por métodos cromatográficos o de cristalización fraccionada. Se intentó primero la síntesis enantioselectiva. Para ello, el (-)- α -pineno se trató con solución de 9-BBN en tetrahidrofurano en cantidades equimoleculares. El borohidruro se preparó por tratamiento del borano anteriormente obtenido (disuelto en tetrahidrofurano) con *t*BuLi a baja temperatura (112). Sobre la solución de este borohidruro se agregó geranilacetona. Por aislamiento y purificación del producto obtenido se obtuvo una sustancia de bajo poder rotatorio $[\alpha]_D = + 4,1$ (Cl₃CH) (XCII) (ver pag. 92) valor que está de acuerdo con el encontrado en literatura $[\alpha]_D = + 4,0$ (EtOH) (113). Este valor corresponde al isómero 2(S) del alcohol XXIII que Oritani y Yamashita (113) obtuvieron por resolución microbiana de la mezcla racémica del acetato correspondiente. De este valor se dedujo que se obtuvo el alcohol 2(S), pero no se pudo determinar su exceso enantiomérico con exactitud, ya que los poderes rotatorios obtenidos luego de repetir varias veces la reacción no fueron reproducibles. Este hecho, unido a que el valor descripto en literatura no va acompañado por la determinación de la pureza óptica del alcohol, no alcanza para determinar el exceso enantiomérico del mismo por la simple comparación de su poder rotatorio. Se trató de determinar el exceso enantiomérico del alcohol por espectroscopía de RMN-¹H utilizando el ácido de Mosher (114) como reactivo de solvatación quiral (115). Se realizó el espectro de RMN-¹H del alcohol XXIII

en Cl_3CD . Se agregó un equivalente del ácido (+)- α -metoxi- α -trifluorometil fenilacético y se volvió a realizar el espectro, luego con dos equivalentes, tres y así sucesivamente. Se centró la atención en el doblete del H-1 que se observó en el caso del alcohol puro a $\delta = 1,189$ ppm y una constante de acoplamiento de 6,4 Hz. Cuando se agregó una cantidad equivalente del ácido de Mosher al alcohol se produjo un pequeño desplazamiento de la señal a campos bajos ($\delta = 1,196$ ppm, $J = 6,4$ Hz) sin desdoblamiento de las señales. Con dos equivalentes del ácido se observa un nuevo desplazamiento hacia campos bajos ($\delta = 1,206$ ppm, $J = 7,0$ Hz) en el cual no hay desdoblamiento del doblete. Finalmente con el agregado de tres equivalentes el doblete se ubicó a $\delta = 1,211$ ppm sin conseguir una separación clara de señales para cada enantiómero. La señal que corresponde al H-3 se observó para el alcohol puro como un multiplete centrado a $\delta = 1,55$ ppm quedando finalmente centrado a $\delta = 1,60$ ppm.

Como se mencionó anteriormente, la aplicación del borohidruro obtenido a partir del (-)- α -pineno y 9-BBN para reducir la geranilacetona al alcohol ópticamente puro correspondiente no era reproducible. Por esa razón, se trató de formar un par de diastereoisómeros y separarlos. Se intentó realizar el α -bromopropionato del alcohol XXIII empleando condiciones muy suaves para preparar el cloruro de ácido y de esta manera evitar su racemización (116). Se trató el ácido α -bromopropiónico con trifenilfosfina/tetracloruro de carbono y sobre esta mezcla se agregó el alcohol disuelto en piridina. No se observó reacción. Se intentó luego preparar el canforsulfonato derivado. Para ello se preparó el cloruro de canforsulfonilo a partir de 1(S)-(+)-10-canforsulfónico (117). El alcohol XXIII se trató con este cloruro disuelto en Cl_2CH_2 /triethylamina utilizando DMAP como catalizador. Se obtuvo una mezcla de productos que no pudo ser identificada. Se intentó luego preparar los diastereoisómeros a partir del ácido de Mosher (R)-(+)- α -metoxi- α -trifluorometil fenil acético, con el cual se preparó el cloruro de ácido correspondiente por tratamiento con cloruro de tionilo (118). La reacción se siguió por RMN- ^1H hasta desaparición de la señal

correspondiente al protón del ácido ($\delta = 9,63$ ppm, C_6D_6). El tratamiento del alcohol XXIII con este cloruro de ácido (compuesto LXXXIX) condujo al éster correspondiente como mezcla de diasterómeros (compuesto XCIII) (ver figura # 37). En el espectro RMN- 1H se ve claramente la separación de los dobletes en la señal que corresponde al H-1, un doblete está centrado a $\delta = 1,26$ ppm con constante de acoplamiento de 6,3 Hz, mientras que el otro se observa centrado a $\delta = 1,34$ ppm con constante de acoplamiento de 6,3 Hz; la suma de estos dos dobletes integra para tres hidrógenos (ver



Figura #37. Mezcla de diasterómeros XCIII.

figura # 38). También es interesante observar su espectro RMN- ^{13}C en el cual se observan tres señales dobles correspondientes a los diastereoisómeros (ver figura # 39). Se intentó su separación empleado distintos tipos de columnas y solventes por CLAR. Primero se utilizó una columna de alta resolución de fase reversa no lográndose separación alguna. Se probó luego una columna de fase normal, en este caso se observaron dos picos de áreas semejantes con tiempos de retención de 9,25 y 12,34 min, respectivamente. Una vez separados estos picos, se realizaron sus respectivos espectros de RMN- 1H encontrándose que no se había logrado separación alguna, ya que los dos espectros eran idénticos. Se confirmó esto por inyección de cada pico por separado, obteniéndose en cada caso los dos picos con idénticos tiempos de retención. Esto es muy común en porfirinas, aceptándose que se forman complejos π entre los núcleos aromáticos de cada diasterómero y que hay dos distribuciones espaciales posibles, lo que hace que estos compuestos presenten propiedades cromatográficas diferentes (119, 120) (ver figura # 40).

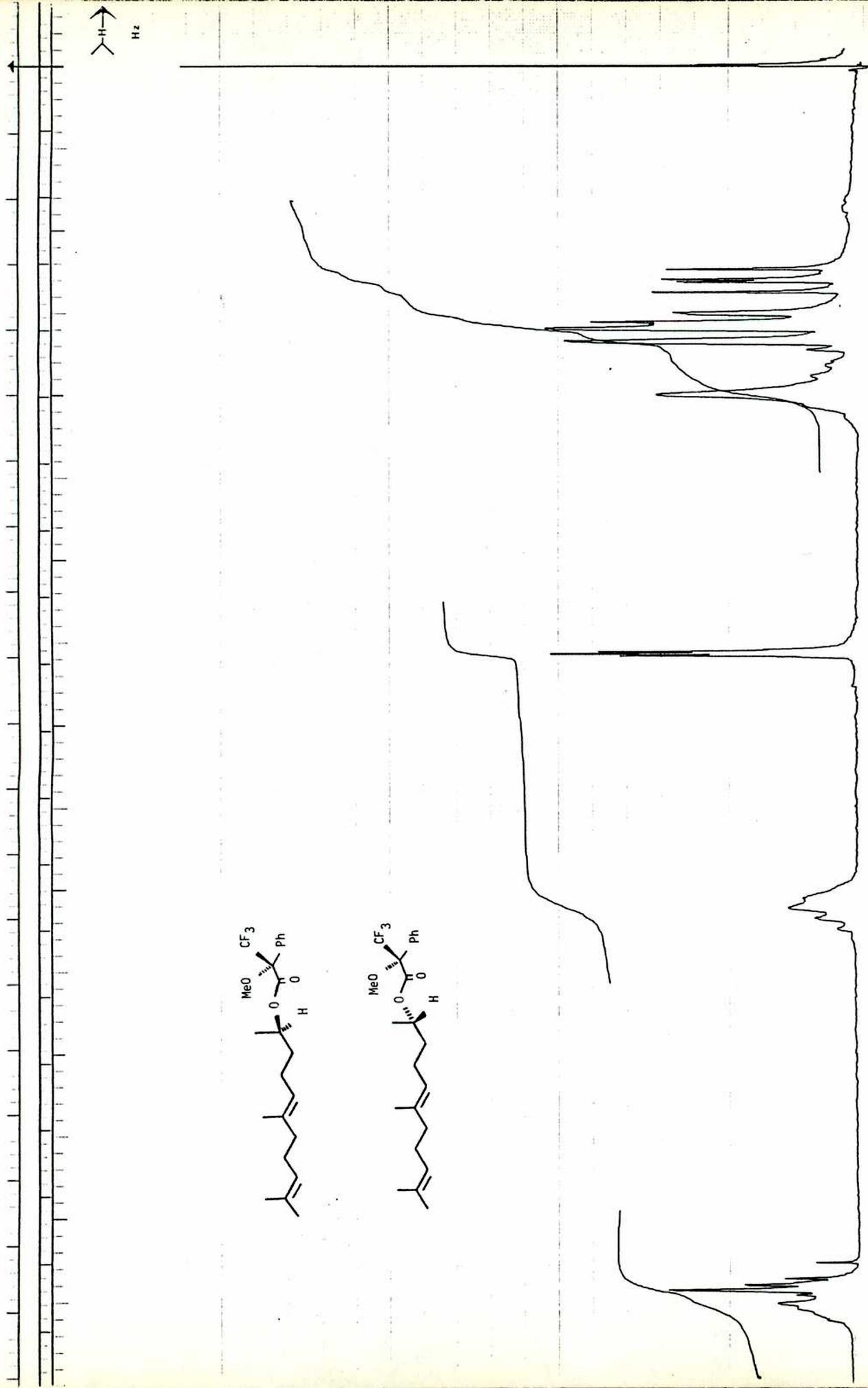


Figura # 38. Espectro RMN- ^1H de la mezcla de diastereoisómeros XCIII. (CDCl_3).

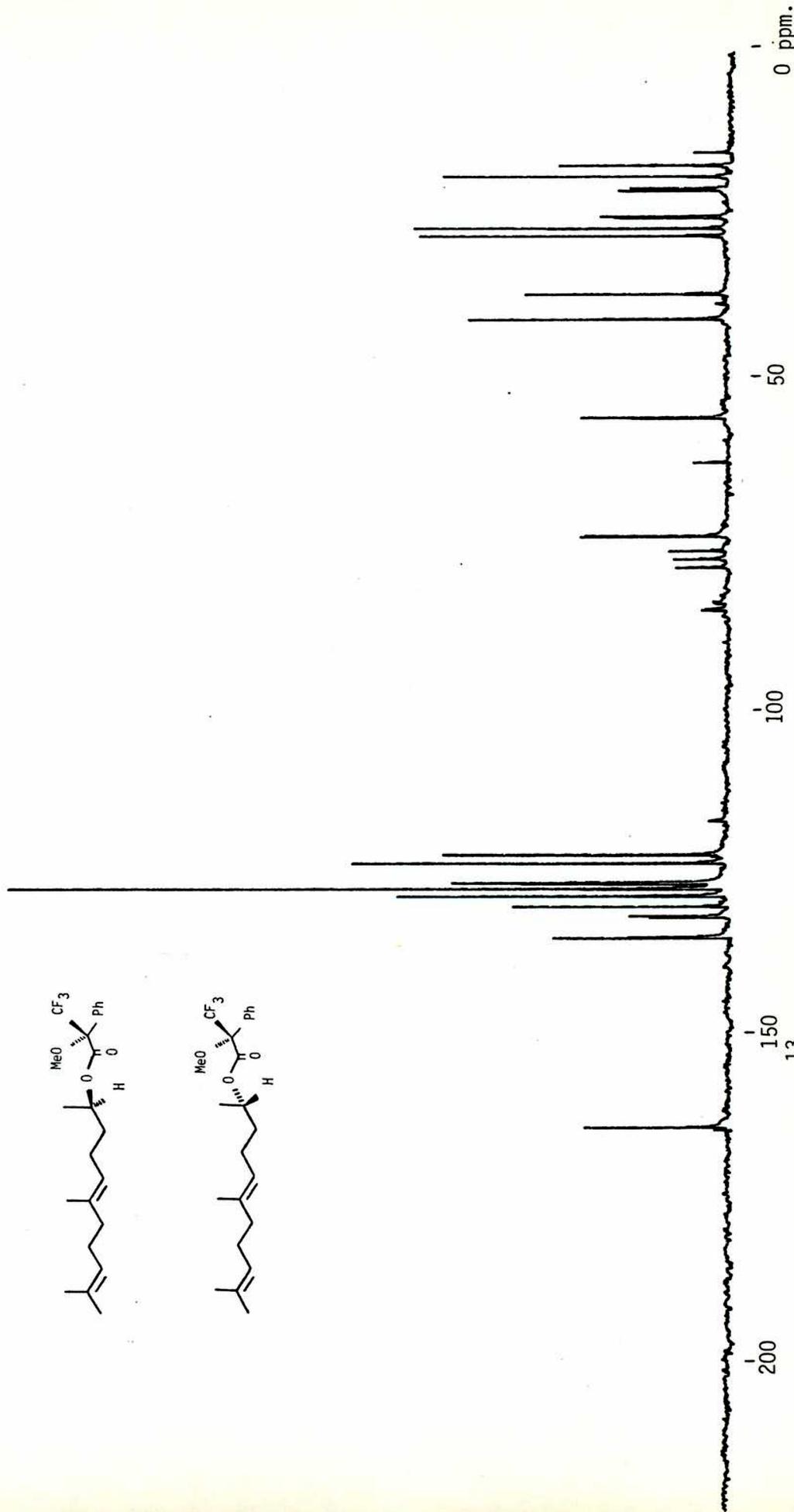


Figura # 39. Espectro RMN-¹³C del compuesto XCIII (mezcla racémica) (Cl₃CD).

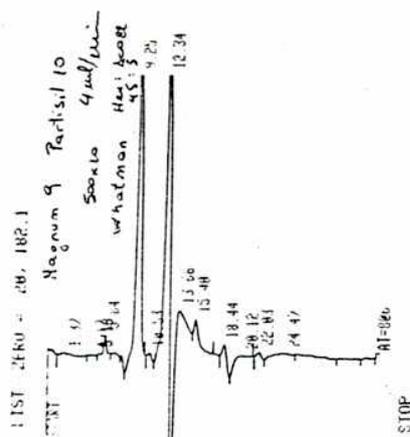


Figura # 40. Perfil de elución de la mezcla diastereomérica XCIII por CLAR.

Para eliminar la formación de estos complejos π se decidió agregar un compuesto aromático a la fase móvil como tolueno sin lograr un resultado satisfactorio. Finalmente se forzaron las condiciones empleando nuevamente la columna de alta resolución de fase reversa. A pesar que se consiguió un notable enriquecimiento de cada componente la separación no fue completa (ver figura # 41). Una vez separado cada pico

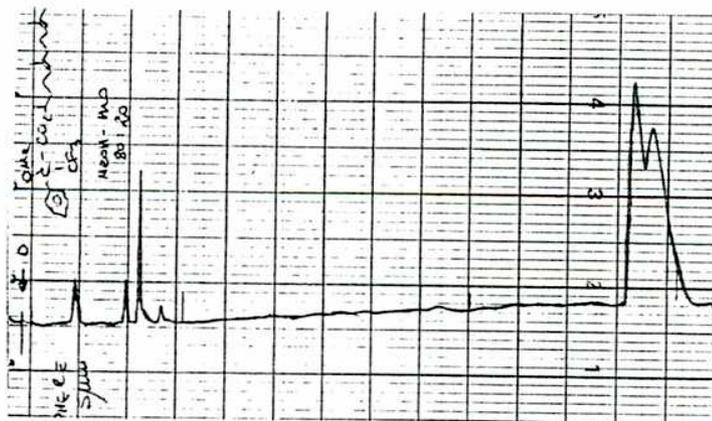


Figura # 41. Perfil de elución de la mezcla XCIII por CLAR empleando fase reversa.

se registraron sus respectivos espectros de RMN- ^1H y de RMN- ^{13}C encontrándose que la pureza diastereomérica de cada uno no fue superior del 85 % (ver figuras # 42, # 43. y # 44).

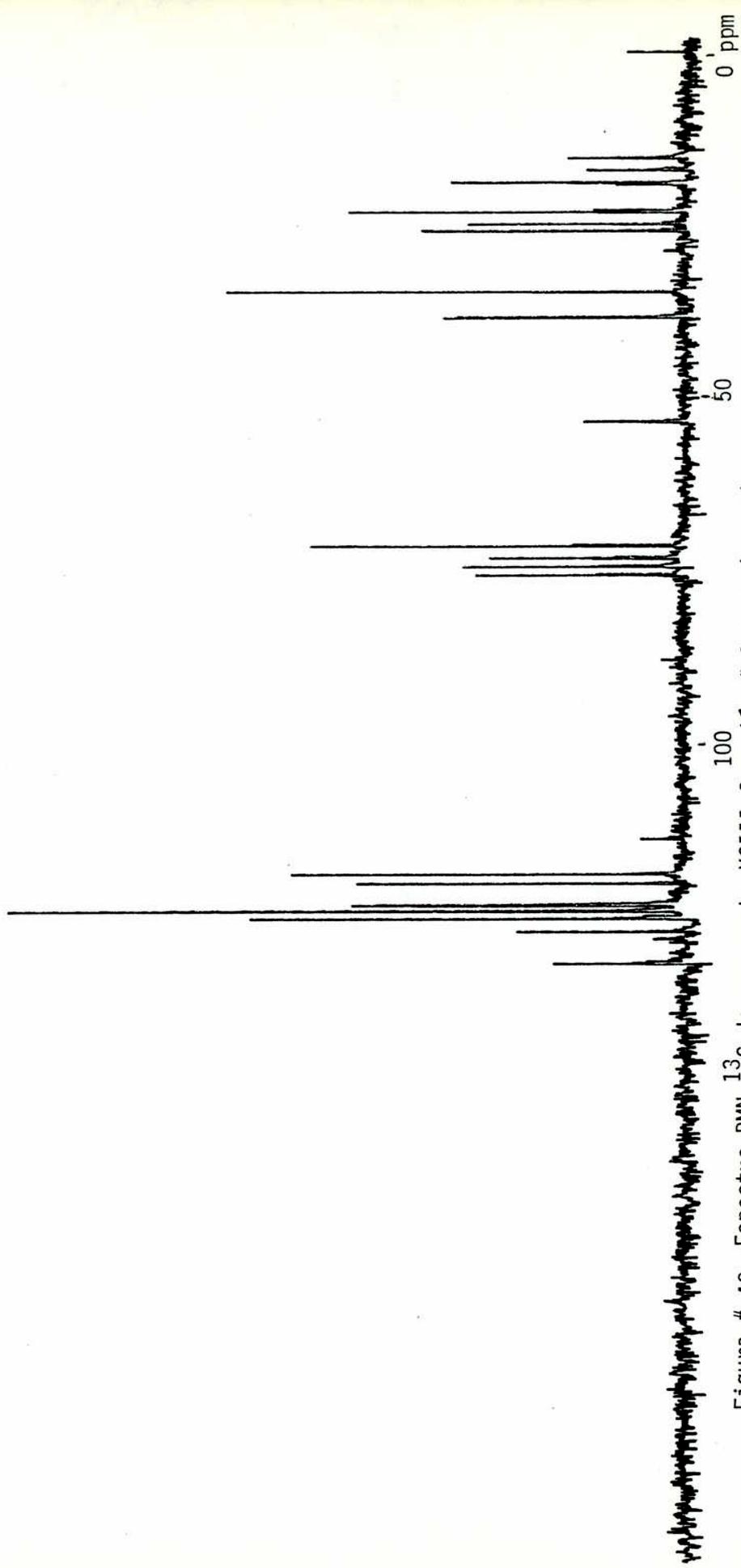
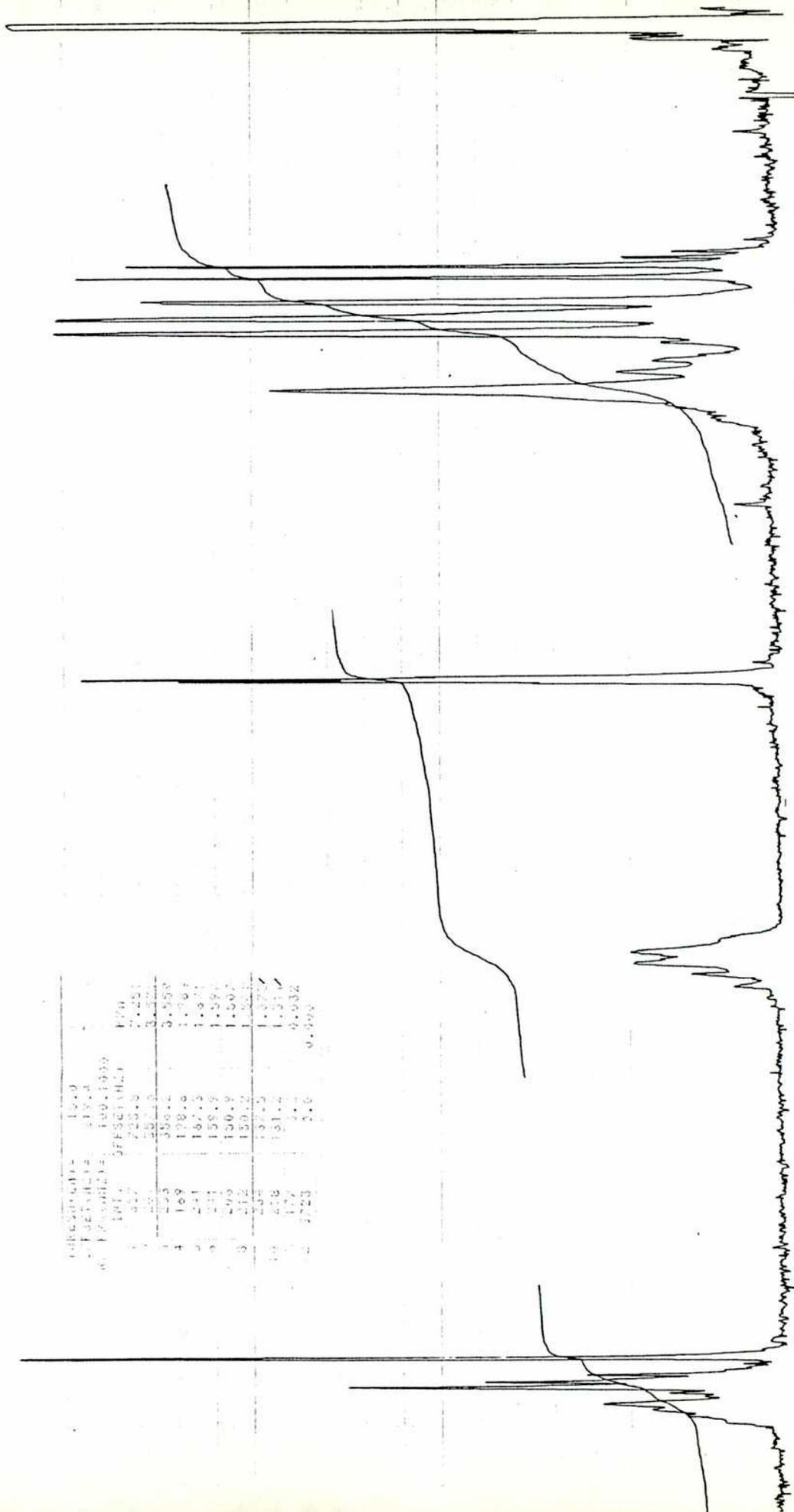
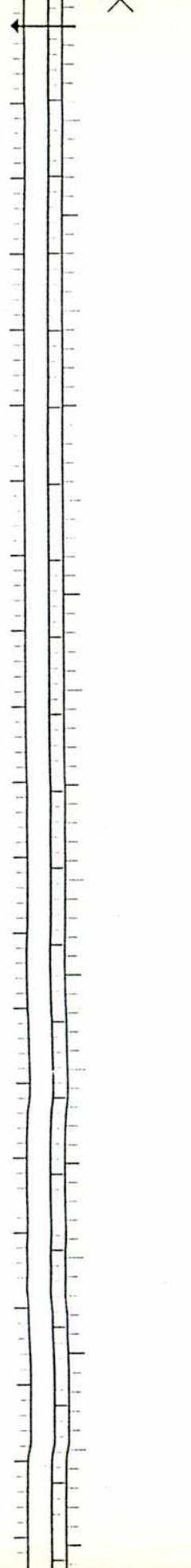


Figura # 42. Espectro RMN- ^{13}C de compuesto XCIII fracción # 2 CLAR (C^{13}CD).



	1000	
Integración	1000	
Intensidad	418.4	
W. F. (1000)	100.0000	
W. F. (1000)	57.86142	100%
1	3.57	7.251
2	3.57	3.553
3	1.53	3.553
4	1.09	1.080
5	2.41	1.087
6	2.41	1.087
7	2.95	1.597
8	2.12	1.507
9	2.94	1.507
10	4.18	1.372
11	1.77	1.312
12	3.23	9.032
13	3.23	9.032

Figura # 43. Espectro RMN-¹H del compuesto XCIII, fracción # 1 (CLAR) (Cl₃CD).

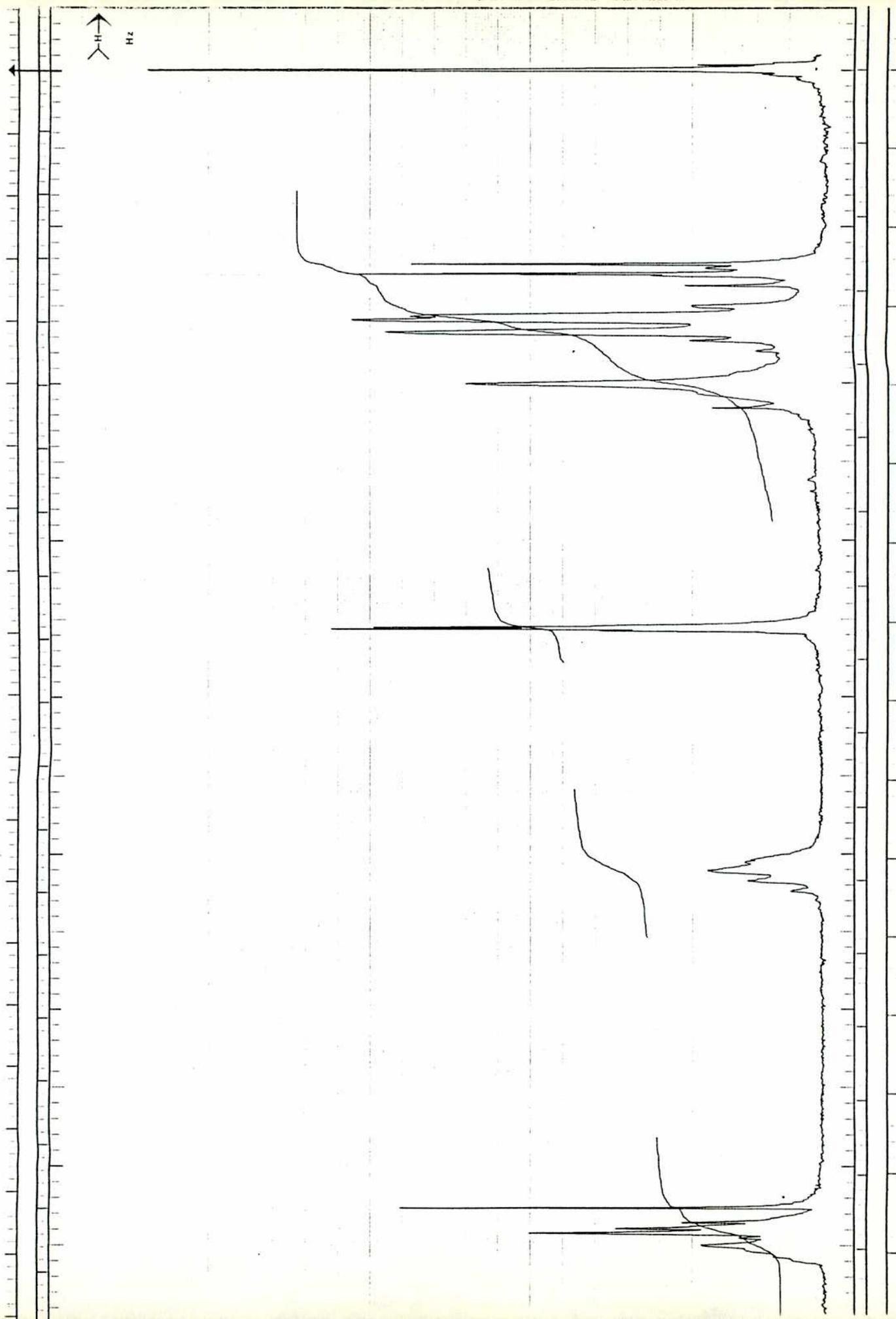


Figura # 44. Espectro RMN- ^1H de la mezcla diastereomérica XCIII (Cl_3CD) fracción # 2 (CLAR).

Se intentó preparar otro derivado del alcohol XXIII y se pensó en este caso en preparar el mandelato correspondiente. Se trató entonces el alcohol XXIII con ácido L-(+)-mandélico en benceno utilizando ácido p-toluensulfónico como catalizador (121). Se obtuvo una mezcla de dos compuestos que no se pudieron identificar (ver figuras # 46-49). Se intentó luego realizar el O-acetilmandelato derivado del alcohol XXIII, para ello se O-acetiló el ácido L-(+)-mandélico tratándolo con cloruro de acetilo (122) obteniéndose de esta manera el ácido O-acetilmandélico (compuesto XCVI). El alcohol XXIII se trató con este ácido en Cl_2CH_2 en presencia de DCC y DMAP como catalizador (121). Se obtuvo el derivado deseado con bajo rendimiento (compuesto XCVII), el cual mostró propiedades espectroscópicas notables. Su espectro RMN- ^1H presentó dos dobletes bien diferenciados correspondientes a cada uno de los isómeros (ver figura # 50) uno centrado a $\delta = 1,074$ ppm ($J = 6,3$ Hz) y el otro centrado a $\delta = 1,245$ ppm ($J = 6,3$ Hz). Nuevamente fue muy difícil encontrar condiciones para separar la mezcla XCVII hasta que se encontró como óptima las mismas condiciones empleadas para separar el compuesto XCIII por CLAR (figura # 45) y pudieron separarse los diastereoisómeros (compuesto XCVIII y compuesto XCIX) (ver figura # 51 y # 52).

El espectro de RMN- ^{13}C del compuesto XCVII es también interesante ya que presenta una señal doble (ver figura # 53).

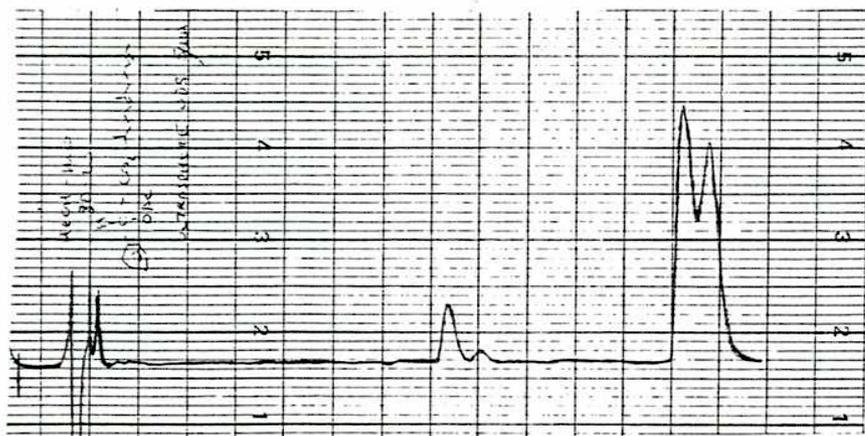
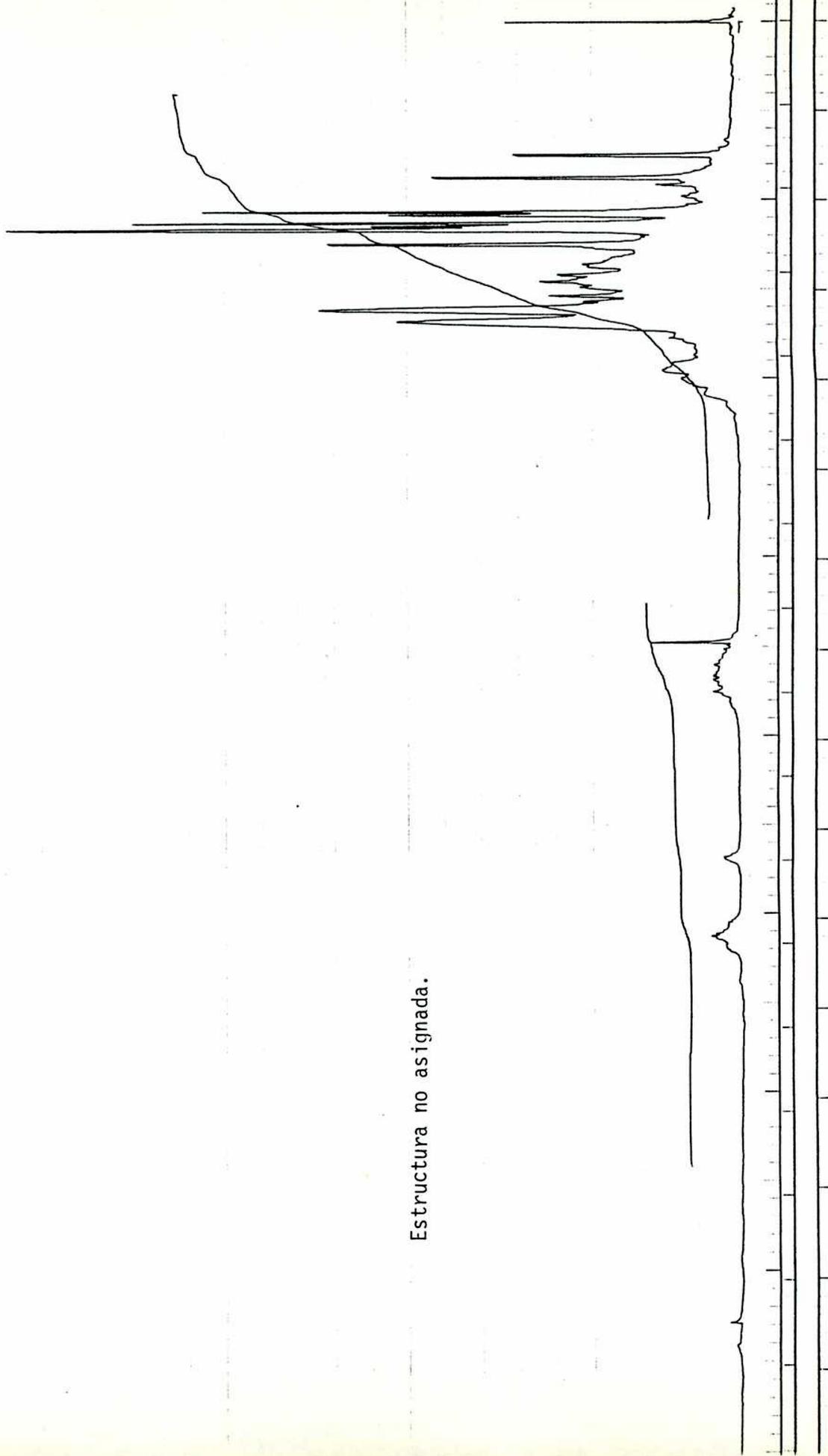


Figura # 45. Perfil de elución de la mezcla racémica XCVII por CLAR.

↑
Hz



Estructura no asignada.

Figura # 46. Espectro $\text{RMN-}^1\text{H}$ del compuesto XCIV.

Hz

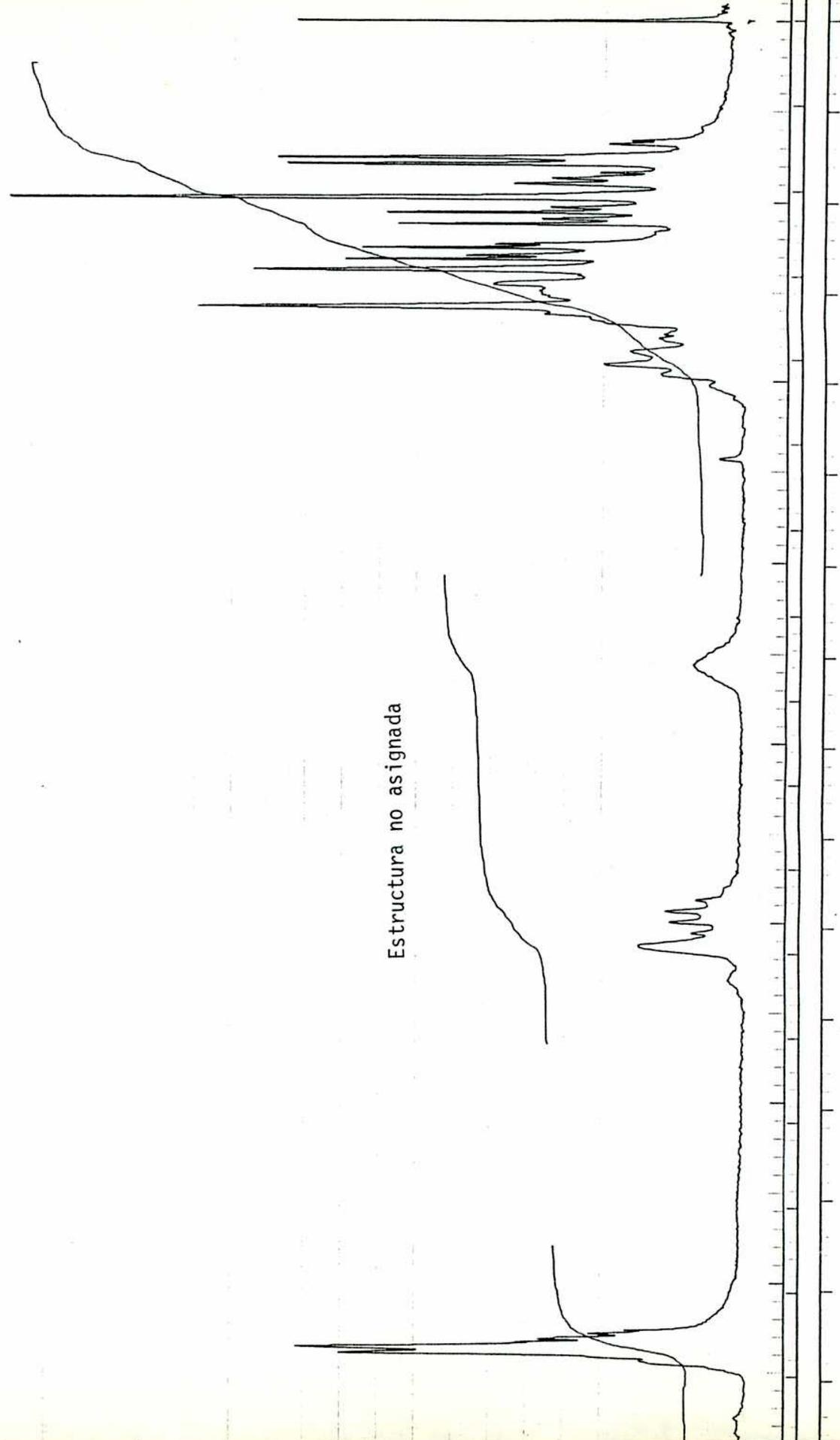


Figura # 47 . Espectro $\text{RMN-}^1\text{H}$ de l compuesto XCV

F = 1.5
 C = 0.49.01
 = 25.2000
 OFFSET(HZ)
 PPM
 3297.3 150.830
 3296.5 150.572
 3145.8 124.845
 1970.2 78.186
 1841.9 73.095
 1659.4 65.853
 1656.0 65.717
 1646.9 65.355
 1341.4 53.233
 1128.2 44.775
 1049.4 41.644
 1025.7 40.705
 890.6 35.583
 889.9 35.316
 857.8 33.724
 857.5 33.634
 855.3 33.547
 837.9 33.232
 832.1 33.022
 804.9 32.023
 799.8 31.741
 750.6 29.788
 718.5 28.436
 700.3 27.792
 649.5 25.775
 644.7 25.584
 2509.8 10
 22.614
 552.9 21.941
 550.4 21.842
 522.0 20.716
 508.0 20.160
 501.9 19.917
 495.3 19.659
 491.4 19.503
 300.3 11.919

Estructura no asignada.

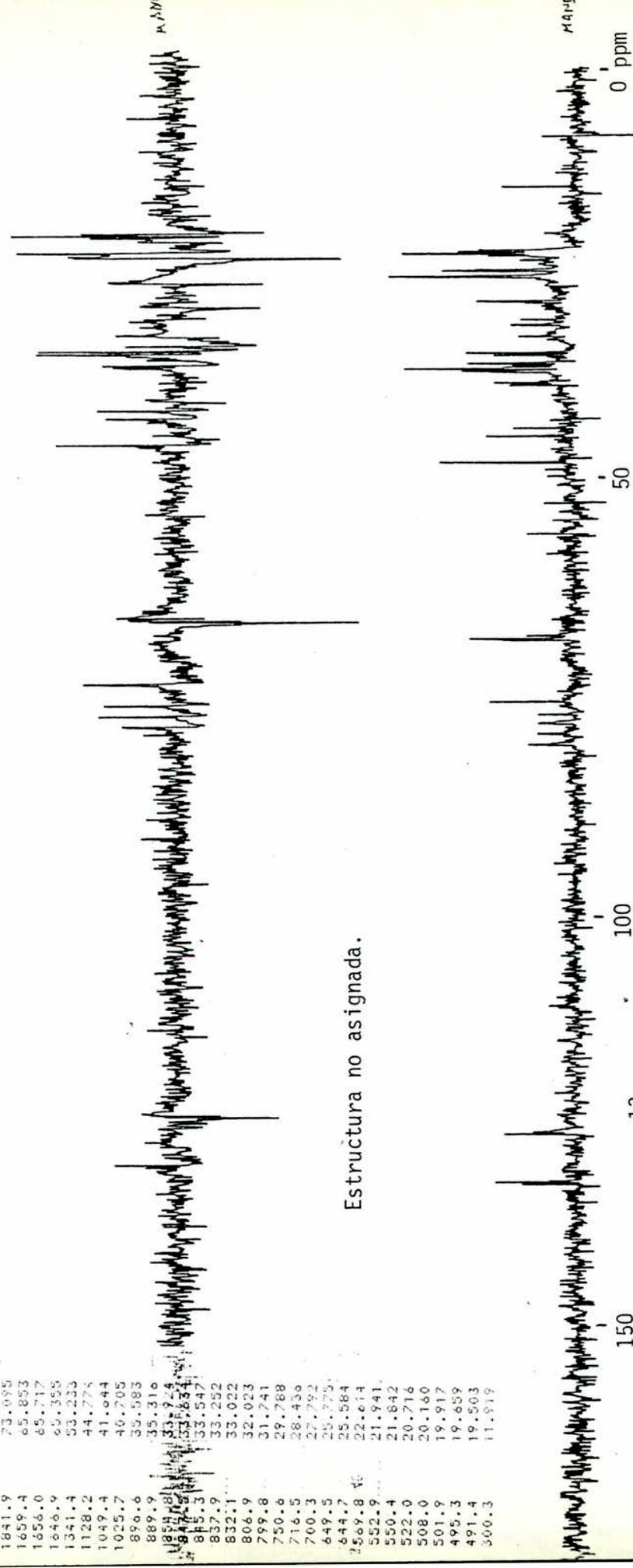


Figura # 48. Espectro RMN-¹³C del compuesto XCIV.

138.267
 135.973
 128.381
 128.129
 128.078
 127.863
 127.504
 126.392
 126.029
 78.178
 76.913
 75.656
 73.990
 73.894
 72.991
 72.840
 39.735
 36.593
 36.203
 34.859
 34.088
 32.688
 32.596
 28.523
 28.341
 27.338
 24.069
 23.946
 20.084
 19.951
 19.428
 2.000

2da. Ec. Mand. + *Stenobothrus* (175011)

Estructura no asignada

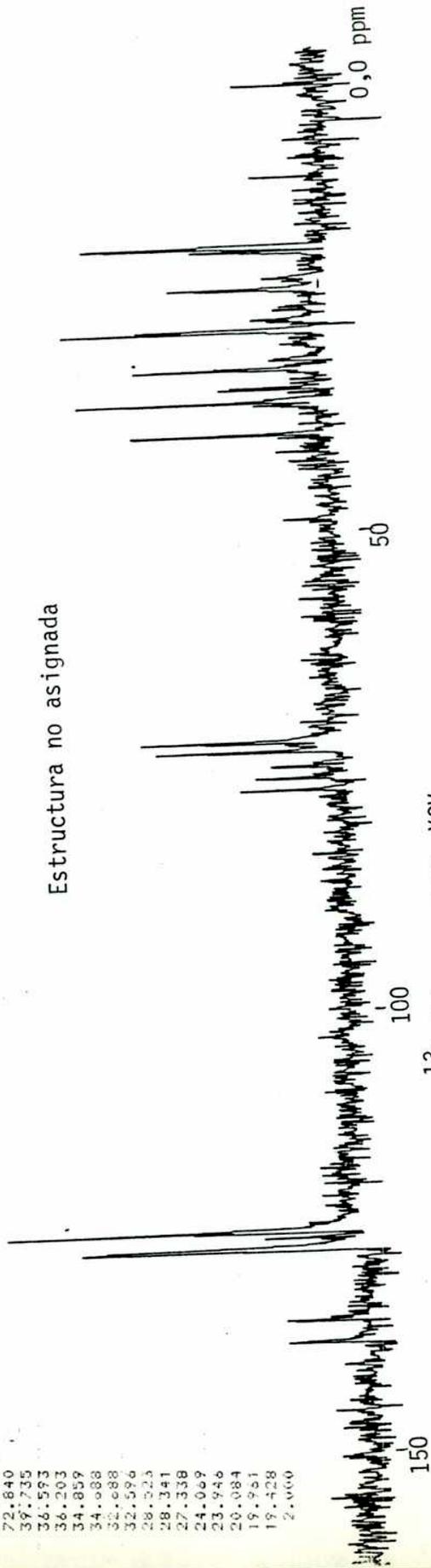


Figura # 49. Espectro RMN-¹³C del compuesto XCV.

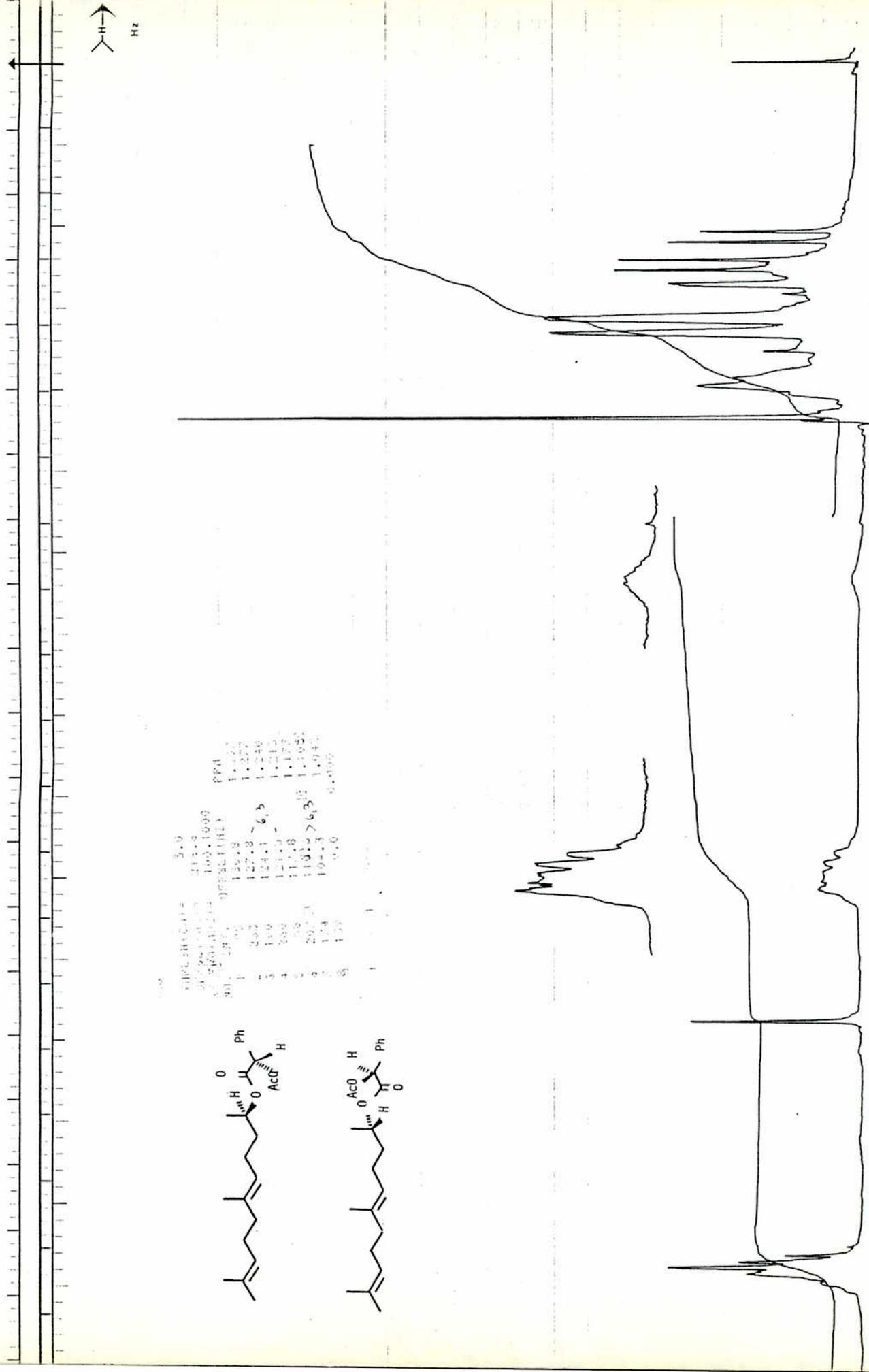
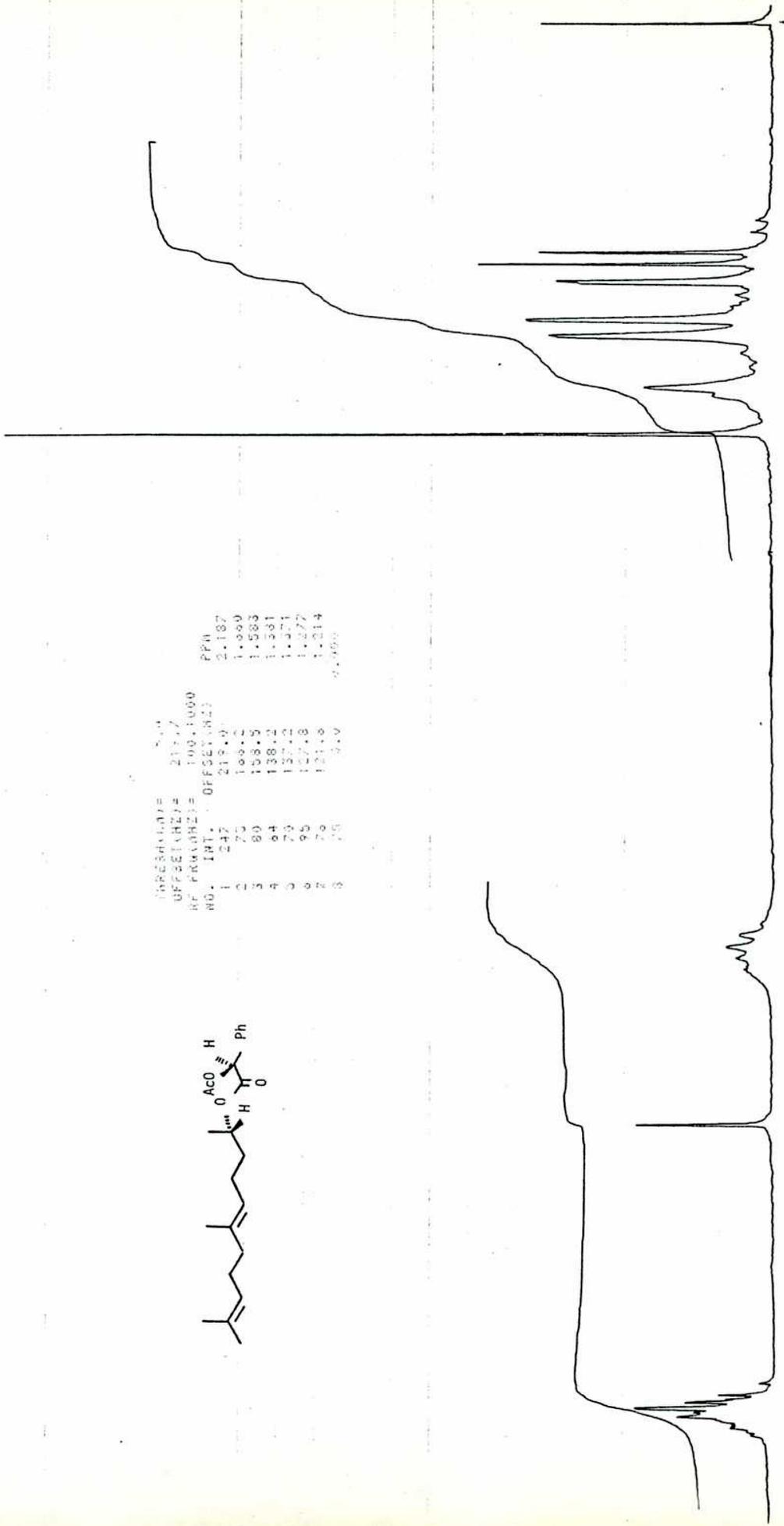


Figura # 50 . Espectro RMN-¹H de la mezcla diastereomérica XCVII (Cl₃CD).

Hz



NO.	INT.	OFFSET (ML)	PPM
1	242	219.9	2.187
2	70	198.4	1.999
3	80	188.5	1.583
4	64	138.2	1.531
5	70	137.0	1.471
6	95	127.8	1.277
7	76	121.8	1.214
8	79	7.0	0.999

INTEGRATION = 213.7
 OFFSET (ML) = 100.1000



Figura # 51 . Espectro RMN-¹H del compuesto XCVIII (fracción # 1 CLAR) (Cl₃CD).

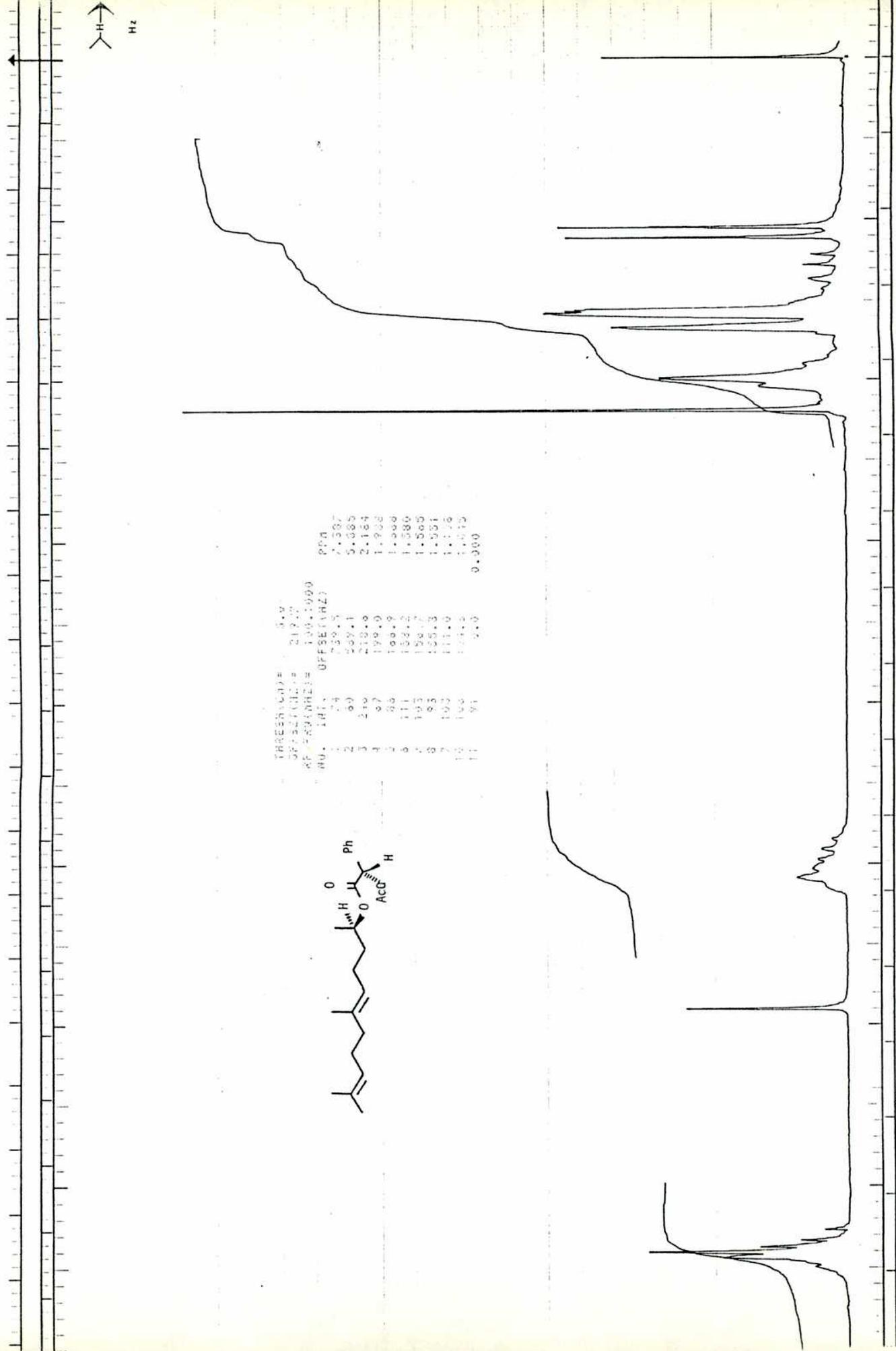


Figura # 52 . Espectro RMN-¹H del compuesto IC (fracción # 2 CLAR) (Cl₃CD).

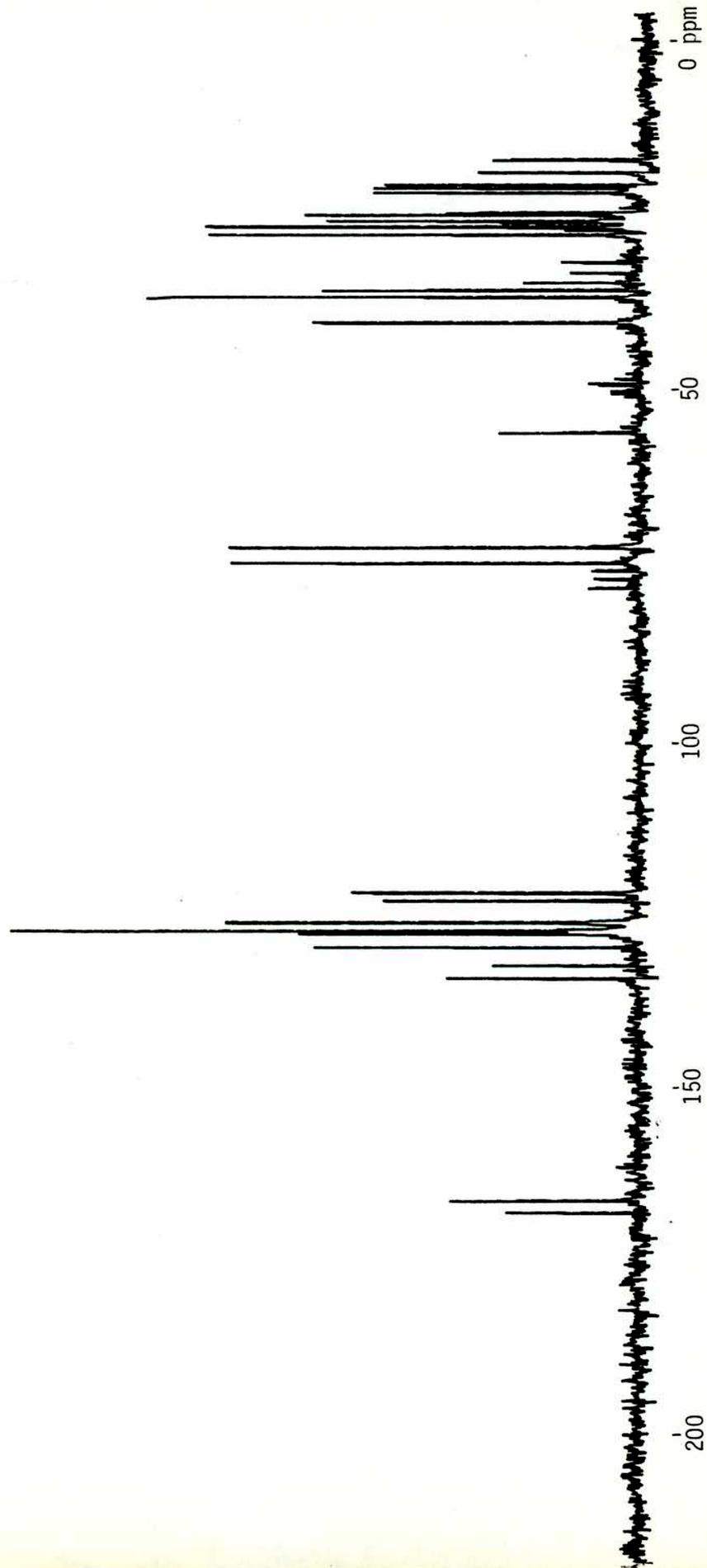


Figura # 53. Espectro RMN- ^{13}C de la mezcla diastereomérica XCVII ($\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$).



Figura # 54. Mandelato derivados de 2(S) y 2(R) geranyl *iso*-propanol.

Cada uno de los isómeros separados (compuestos XCVIII y XCIX) fue sometido a hidrólisis con carbonato de potasio en metanol-agua aislándose los correspondientes alcoholes con una pureza óptica mayor del 95 % (compuestos XCII y C) (ver figura # 55).



Figura # 55. Estructura de los 2(S) y 2(R) geranyl *iso*-propanol.

Los alcoholes XCII y C fueron tratados con cloroformiato de etilo/piridina separadamente para obtener los correspondientes análogos de hormonas juveniles ópticamente puros (cuya mezcla racémica tuvo una respuesta aceptable en ensayos con huevos de *Rhodnius prolixus* y *Triatoma infestans*. (ver figura # 56) (compuestos CI y CII, respectivamente).

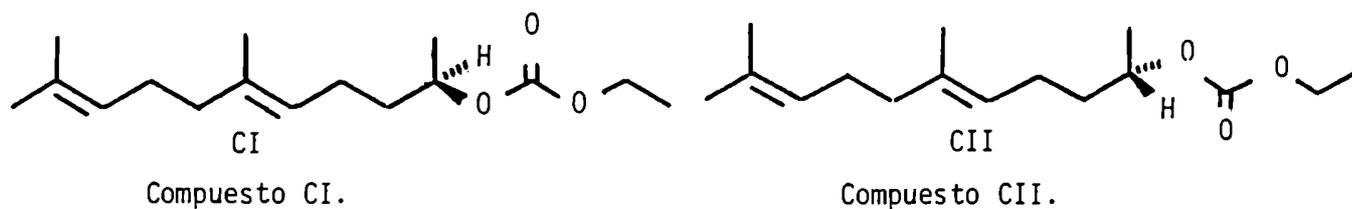


Figura # 56. Análogos de hormonas juveniles preparados por resolución quiral.

ESTUDIO COMPARATIVO DE
RMN-¹³C

La resonancia magnética nuclear de carbono-13 se ha convertido en una herramienta poderosa para la elucidación estructural de compuestos orgánicos, aún cuando no ha alcanzado la importancia de su análogo protónico. Entre las razones que han contribuido a ello se destaca, inicialmente, que la dependencia de los desplazamientos químicos con las variaciones estructurales es mucho más compleja que para RMN- ^1H . Los desplazamientos químicos en RMN- ^{13}C abarcan un rango mucho mayor (250 ppm para moléculas orgánicas neutras) y son más sensibles a cambios estructurales, aún para aquellos que tienen lugar en posiciones remotas.

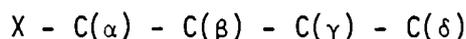
Adicionalmente, la espectroscopía de RMN- ^{13}C refleja el esqueleto molecular y no su periferia. Si bien esto implica una potencial ventaja respecto de RMN- ^1H , se contrapone con la gran cantidad de factores estructurales y la dificultad de evaluar las contribuciones individuales de cada uno de ellos sobre las frecuencias de resonancia. Muchas veces suele desconocerse si estas contribuciones son aditivas cooperativas o contrapuestas. Finalmente la base física de estas influencias estructurales, es decir, los efectos del sustituyente, no está aclarada teóricamente.

Frente a esta situación hay dos metodologías a las que se suele recurrir para asignar un espectro de RMN- ^{13}C : una, la comparación con espectros de compuestos relacionados; la segunda, el estudio de los efectos del sustituyente y su dependencia estructural, con las dificultades ya señaladas.

El estudio de los efectos del sustituyente y su dependencia estructural busca lograr un mayor conocimiento de los factores que influyen sobre los valores de desplazamiento químico en RMN- ^{13}C . El reemplazo de un átomo de hidrógeno en una molécula orgánica por un sustituyente X cambia el entorno electrónico de átomos de carbono unidos directamente o más remotos. Las resonancias de estos núcleos sufren desplazamientos hacia campos más altos o más bajos. La diferencia entre el desplazamiento químico δ de un dado carbono en el compuesto sustituido y en el no sustituido se llama efecto del sustituyente (E.S.).

$$E. S. = \delta (C-X) - \delta (C-H)$$

El átomo de carbono observado que está influido por el sustituyente se indica de acuerdo con su posición relativa a X, según el número de enlaces existentes entre ellos



Para una evaluación de los efectos del sustituyente es necesario que el esqueleto hidrocarbonado de la molécula no se deforme significativamente por la sustitución. De otra forma, los desplazamientos químicos tendrían una contribución de los cambios conformacionales, que en este caso al trabajar con compuestos de cadena abierta deberán tenerse en cuenta. Estos efectos conformacionales son despreciables en moléculas relativamente rígidas.

Las interacciones estéricas, la mayoría de las cuales surge del contacto o solapamiento de los radios de van der Waals de los hidrógenos cercanos en el espacio, causan usualmente un desplazamiento de los carbonos unidos a estos hidrógenos. La perturbación estérica de la unión C-H involucrada causa que la carga se desplace hacia el carbono; los orbitales de unión en el carbono se expanden y surgirá un desplazamiento de acuerdo a la ecuación # 1.

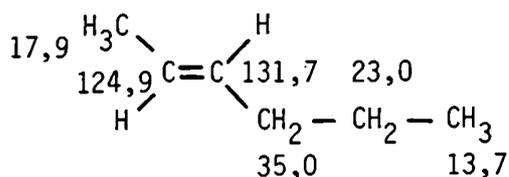
$$\delta \text{ desplazamiento estérico} = k.F_{hh}(r_{hh}).\cos\theta$$

Ecuación # 1.

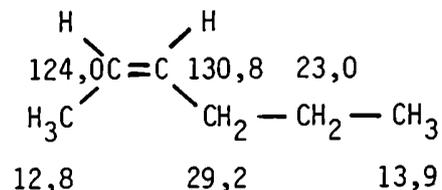
De acuerdo al modelo simple desarrollado por Grant(123), el desplazamiento estérico δ depende de la fuerza repulsiva $F_{hh}(r_{hh})$, la cual es una función de la distancia protón-protón r_{hh} , pero también del ángulo θ , que forma el eje H-H y el enlace C-H perturbado.

En sistemas saturados cíclicos y de cadena abierta (124, 125, 126) el efecto estérico de desplazamiento se observa cuando dos carbonos hidrogenados están γ -gauche relativo uno al otro. En alcanos de cadena abierta, con poblaciones del conformero gauche de aproximadamente el 30 %, se observan desplazamientos de cerca de 2 ppm cuando se introduce un grupo metilo en la posición α . Otros sustituyentes causan efecto γ de hasta 7 ppm, como son los halógenos (127).

Otro ejemplo de desplazamiento a campos altos inducido por efectos estéricos es la relación $\delta_{trans} > \delta_{cis}$ característica de carbonos α a un doble enlace en *cis* y *trans* alquenos (128, 129).



E-2-Hexeno



Z-2-Hexeno

La regla de aditividad para los alcanos fue deducida por Grant y Paul (130). Los valores de desplazamiento químico de n-alcanos se puede predecir usando las relaciones de aditividad dadas en la ecuación # 2.

$$\delta c(k) = B + \sum A_l n_{kl} + \sum S_{kl} \quad \text{ecuación \# 2}$$

donde $\delta c(k)$ = desplazamiento químico del átomo de carbono k.

B = constante dada por el desplazamiento químico del metano.

n_{kl} = número de átomos de carbono en posición l con respecto al átomo

de carbono k

A_1 = parámetro de desplazamiento aditivo de átomo de carbono 1.

Los valores de A_1 dados en la tabla # 1 se determinaron para alcanos lineales con una desviación estándar de $\pm 0,10$ ppm, $B = -2.3$ ppm.

Se requieren además parámetros adicionales S_{k1} para calcular los valores de los desplazamientos químicos de alcanos con cadena ramificada (desviación estándar $\pm 0,3$ ppm). Estos valores definen el desplazamiento químico debido a la sustitución de un hidrógeno por un grupo metilo en los átomos de carbono α a ϵ . Los parámetros restantes S_{k1} se deben tener en cuenta para los efectos que producen las ramificaciones.

Los átomos de carbono primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios se simbolizan 1° , 2° , 3° y 4° , respectivamente. Utilizando esta notación los símbolos $3^\circ(2^\circ)$ de la tabla # 1 indica que el carbono observado k es terciario y unido a un carbono secundario 1.

Para ilustrar una aplicación de la ecuación # 2, se calculó el desplazamiento químico del C-3 del 2-metilhexano de acuerdo a los parámetros listados en la tabla # 1.

1	2	3	4	5	6	
CH ₃	— CH	— CH ₂	— CH ₂	— CH ₂	— CH ₃	
	CH ₃ ^α					
β	β		α	β	γ	
21,1	28,5	39,1	29,7	23,4	13,4	ppm (calculado)
22,95	28,55	39,45	30,3	23,5	14,3	ppm en Cl ₃ CD

$$\delta_3 = B + 2.A_\alpha + 3.A_\beta + A_\gamma + S_{2^\circ(3^\circ)}$$

$$= -2,3 + 18,2 + 28,2 - 2,5 - 2,5$$

$$\delta_3 = 39,1 \text{ ppm.}$$

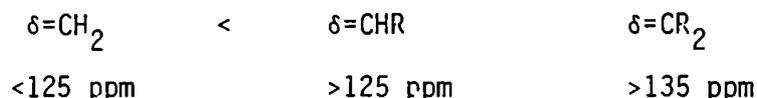
El desplazamiento químico calculado para C-3 es 39,1 ppm, valor comparable al observado de 39,45 ppm. La predicción del desplazamiento químico usando la ecuación de Grant-Paul es una ayuda práctica para la asignación de señales de carbono en grupos alquilo más grandes. También se han propuesto otros sistemas de incrementos (131).

TABLA # 1

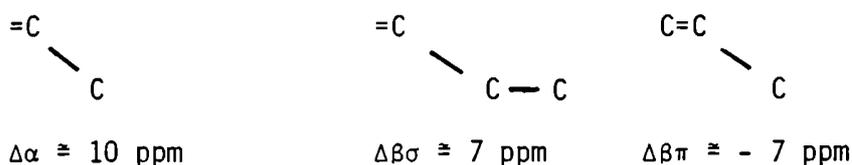
<u>Parámetros A_γ de la ecuación # 2</u>		<u>Término correctivo S_{k1} para la ecuación # 2</u>	
Posición l de C	A_γ en ppm		
		1°(3°)	-1,10 \pm 0,20
α	9,1 \pm 0,10	1°(4°)	-3,35 \pm 0,35
β	9,4 \pm 0,10	2°(3°)	-2,50 \pm 0,25
γ	-2,5 \pm 0,10	2°(4°)	-7,50
δ	0,3 \pm 0,10	3°(2°)	-3,65 \pm 0,15
ϵ	0,1 \pm 0,10	3°(3°)	-9,45
		4°(1°)	-1,50 \pm 0,10
		4°(2°)	-8,35

Como se muestra en la tabla # 1 la sustitución de un hidrógeno por un carbono provoca desprotección en C_α y C_β ($A_\alpha=9,1$ ppm; $A_\beta=9,4$ ppm), mientras que se observa apantallamiento en el efecto γ . Como se ha visto, el efecto γ se atribuye a las repulsiones de van der Waals entre hidrógenos, los cuales provocan que los electrones del enlace σ C-H se desplacen del hidrógeno (desprotegiéndolo) hacia el carbono (protegiéndolo).

La inspección de los valores de espectros RMN- ^{13}C de algunos alquenos representativos (132,133) muestran que los valores de desplazamiento químico se incrementan con el aumento de la alquilación del átomo de carbono olefínico observado.



El efecto de la α alquilación sobre un alqueno es similar a los valores publicados para alcanos (aproximadamente 10 ppm), pero se deben considerar dos efectos β : uno a través del enlace σ , el efecto β desapantalla de la manera conocida para alcanos ($\beta\sigma \cong 7$ ppm), el segundo se observa cuando el efecto β se transmite a través de un enlace π , en el cual el efecto es de apantallamiento ($\beta\pi \cong -7$ ppm).



Del mismo modo que en el caso de los alcanos, se ha propuesto un sistema de incremento para predecir el desplazamiento químico en RMN- ^{13}C para carbonos olefínicos tomando como referencia el valor del etileno (122,1 ppm) (134) y los incrementos A_1 para alquilación α , β , γ y δ , así como también correcciones para sustitución múltiple. La precisión es aproximadamente 1 ppm.

En pares de isómeros (Z)-(E) de alquenos, los carbonos olefínicos de los isómeros *cis* están ligeramente más apantallados cuando se comparan con los correspondientes isómeros *trans*. Se experimenta un efecto de apantallamiento mucho más fuerte por los átomos de carbono α al doble enlace en el isómero *cis*, como se demostró para varios pares de isómeros (E)-(Z) (ver tabla # 2).

La relación $\delta_\alpha(Z) < \delta_\beta(E)$ permite la asignación de la estereoquímica del compuesto olefínico sin ambigüedad como se verá más adelante.

Los efectos α de sustituyentes X están determinados principalmente por la electronegatividad del grupo X $E(X)$, es decir, que está gobernado por efectos inductivos, ver figura # 57.

Durante muchos años se supuso que los efectos de sustituyentes ubicados en la posición β estaba dominada por efectos inductivos (135). De acuerdo al tratamiento teórico de Pople se espera una dependencia de la electronegatividad de manera inversa en signo que para los carbonos α , y así realmente ocurre (136), ver figura # 58.

TABLA # 2

ESPECTROS DE RMN- ^{13}C PARA LOS ALQUENOS USUALES ($\text{Cl}_3\text{CD-TMS}$).

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
<i>E</i> -2-buteno	16,8	125,4						
<i>Z</i> -2-buteno	11,4	124,2						
<i>E</i> -2-penteno	17,3	123,5	133,2	25,8	13,6			
<i>Z</i> -2-penteno	12,0	122,8	132,4	20,3	13,8			
<i>E</i> -2-hexeno	17,9	124,9	131,7	35,0	23,0	13,7		
<i>Z</i> -2-hexeno	12,8	124,0	130,8	29,2	23,0	13,9		
<i>E</i> -2-hepteno	17,9	124,7	131,8	32,6	32,1	22,5	14,0	
<i>Z</i> -2-hepteno	12,7	123,7	131,0	26,8	32,1	22,6	14,1	
<i>E</i> -2-octeno	17,7	124,7	131,9	33,0	29,8	31,9	22,9	14,0
<i>Z</i> -2-octeno	12,5	123,6	131,0	27,1	29,7	31,9	22,9	14,0
<i>E</i> -3-hexeno	14,1	25,9	131,2					
<i>Z</i> -3-hexeno	14,4	20,7	131,2					
<i>E</i> -3-octeno	13,9	25,9	132,6	129,6	32,6	32,3	22,5	14,0
<i>Z</i> -3-octeno	14,3	20,7	131,6	129,4	27,1	31,8	22,6	13,9

FIGURA # 57.

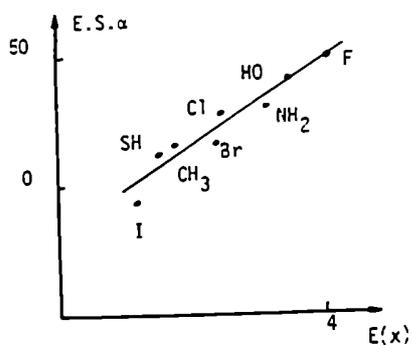
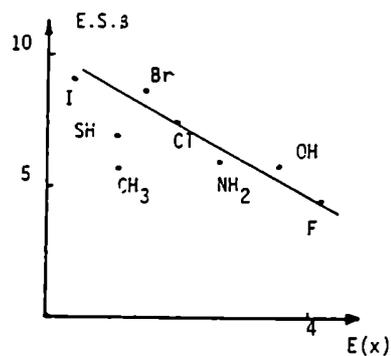


FIGURA # 58.



En el desarrollo del presente trabajo se presentan un gran número de espectros correspondientes a los análogos de hormonas juveniles sintéticos y a los intermedarios que permitieron arribar a ellos. Dado que la mayoría de los compuestos sintetizados no están descritos, la descripción de sus espectros de RMN-¹³C con su asignación completa es un aporte importante para el estudio estructural de compuestos similares. Las estructuras de los compuestos estudiados se presentan en la figura # 59. Todos ellos se prepararon a partir de geraniol, geranilacetona, p-bromodifeniléter o p-fenilfenol utilizando la secuencia de reacciones descritas en el capítulo # 1.

Los valores de desplazamiento químico de los productos analizados se presentan en las tablas # 3-11.

La asignación de las señales se llevó a cabo mediante el uso conjunto de técnicas de irradiación selectiva (single frequency decoupling, SFD), ecos de espín con desacople alternado (attached proton test, APT), desacoplamiento alternado de un único pulso (single pulse delay decoupling, SPDD) y comparación con datos de literatura de compuestos relacionados (137-141).

El uso de diferentes solventes puede conducir a dificultades o incongruencias en la comparación de los valores de desplazamiento químico para un dado carbono. Si bien una parte de esa variación se debe al cambio en la frecuencia de resonancia del TMS, utilizado siempre como referencia interna, este efecto suele ser muy pequeño. La mayor parte de este cambio tiene lugar en aquellos átomos de carbono que encuentran sustituidos con, o son adyacentes a grupos polares y debe su origen a interacciones soluto-solvente específicas. Para dichos carbonos las variaciones de desplazamiento químico pueden ser del orden de 2 ppm. Por esta razón, a lo largo de nuestros estudios espectroscópicos se han comparado espectros realizados en el mismo sistema de solventes.

Dada la característica de estos compuestos estudiados, su concentración se man-

tuvo aproximadamente constante (del orden de 100 mg por 0,4 ml de solución). De esta manera se minimizan las variaciones de desplazamiento químico originadas en el cambio de concentración que son típicas en este género de compuestos con grupos funcionales polares.

Los datos de desplazamiento químico se expresan con una precisión de 0,1 ppm. Si bien es posible obtener mejor resolución, mayor precisión en estos valores tiene escaso significado si no se trabaja a una concentración exacta y a temperatura constante.

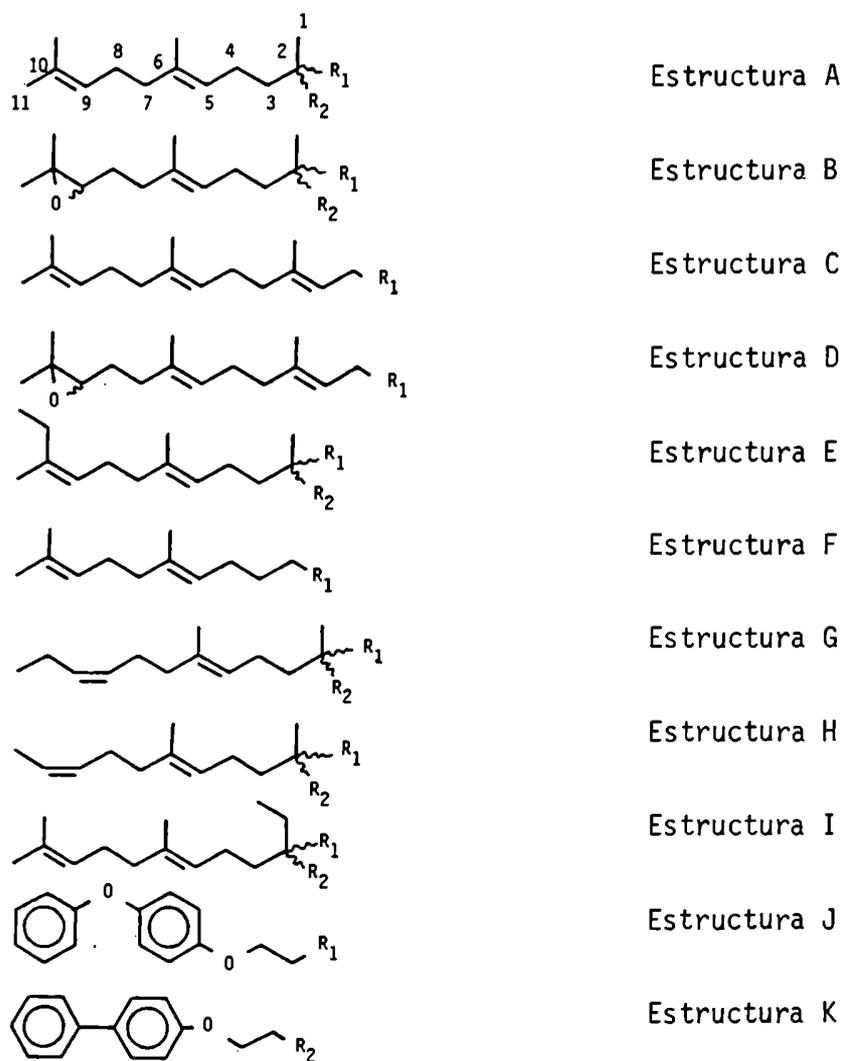


Figura # 59.

Espectro	Compuesto	Estructura	R ₁	R ₂	Solvente
1	LX	A	AcO-	H	Cl ₃ CD
2	XXIII	A	HO-	H	"
3	XXV	A	NH ₂	H	
4	XXIV	A	=N-OH		
5	XXXVIII	A	OCOOme	H	
6	XXVI	A	OCOOEt	H	
7	XXXIX	A	OCOOiBu	H	
8	XXVII	A	OCOSEt	H	
9	XXVIII	A	=NOCOOEt		
10	XXIX	A	=NOCOSEt		
11	XXX	A	NHCOOEt	H	
12	XXXI	A	NHCOSEt	H	
13	XL	B	OCOOme	H	
14	XXXII	B	OCOOEt	H	
15	XLI	B	OCOOiBu	H	
16	XXXIII	B	OCOSEt	H	
17	XXXVI	B	NHCOOEt	H	
18	XXXVII	B	NHCOSEt	H	
19	XXXIV	B	=NOCOOEt		
20	XXXV	B	=NOCOSEt		
21	XLII	C	OCOOme	H	
22	XLIII	C	OCOOEt	H	
23	XLIV	C	OCOOiBu	H	
24	XLV	C	OCOSEt	H	

Espectro	Compuesto	Estructura	R ₁	R ₂	Solvente
25	XLVII	D	OCOOme	H	Cl ₃ CD
26	XLVIII	D	OCOOzBu	H	"
27	XLVI	D	OCSEt	H	
28	LXV	E	OAc	H	
29	LXVI	E	HO-	H	
30	LXVII	E	OCOOEt	H	
31	LXVIII	E	OCOOzBu	H	
32	LXXX	F	HO-		
33	LXXXII	F	OCOOme		
34	LXXXIII	F	OCOOEt		
35	LXXXIV	F	OCOOzBu		
36	LXXXI	F	OCNHET		
37	LXXVII	G	OCOOzBu	H	
38	LXXV	G	HO-	H	
39	LXXVI	G	OAc	H	
40	LXX	H	HO-	H	
41	LXXI	H	COCH ₂ COCH ₃	H	
42	LXXIII	H	OCOOEt	H	
43	LXXIV	H	OCOOzBu	H	
44	LXXXVII	I	OCOOEt	H	
45	LXXXVIII	I	OCOOzBu	H	

Espectro	Compuesto	Estructura	R ₁	Solvente
46	II	J	THP	C ₆ D ₆
47	VIII	J	COOMe	"
48	X	J	COOEt	
49	XII	J	COO <i>i</i> Bu	
50	VI	J	COSEt	
51	IV	J	H	
52	III	K	THP	
53	IX	K	COOMe	
54	XI	K	COOEt	
55	XIII	K	COO <i>i</i> Bu	
56	VII	K	COSEt	
57	V	K	H	

Tabla # 3.

Cárbono	Espectro							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	19,9	23,3	21,5	20,0	19,8	19,9	19,8	20,1
2	70,6	67,4	47,2	157,9	74,7	74,6	74,3	74,2
3	35,9	39,1	37,5	35,9	35,8	35,9	35,8	35,9
4	23,8	24,3	25,5	25,1	23,7	23,8	23,7	23,8
5	123,1	123,9	124,5	122,8	122,9	123,1	123,0	122,9
6	135,5	135,1	135,6	136,0	135,6	135,6	135,5	135,7
7	39,6	39,6	40,3	39,7	39,6	39,6	39,5	39,6
8	26,6	26,6	27,3	26,7	26,6	26,6	26,5	26,6
9	124,1	124,2	124,8	124,2	124,1	124,1	124,0	124,1
10	131,0	130,9	131,6	131,1	130,9	131,0	130,8	131,1
11	25,6	25,5	26,3	25,7	25,5	25,6	25,4	25,6
Me C-6	15,8	15,9	16,6	16,0	15,8	15,9	15,7	15,9
Me C-10	17,6	17,5	18,3	17,7	17,5	17,6	17,4	17,6
OMe					54,1			
OCH_2CH_3						14,2		
OCH_2CH_3						63,4		
SCH_2CH_3								15,1
SCH_2CH_3								25,1
$\text{OCH}_2\text{CHMe}_2$							18,8	
$\text{OCH}_2\text{CHMe}_2$							27,7	
$\text{OCH}_2\text{CHMe}_2$							73,4	
C=O	170,5				155,1	154,6	154,7	170,4
CH_3CO	21,2							

Tabla # 4.

Carbono	Espectro							
	9	10	11	12	13	14	15	16
1	21,2	20,8	21,1	21,6	19,8	19,6	19,7	20,0
2	153,8	165,0	46,7	48,0	74,7	74,1	74,2	74,2
3	37,0	35,5	37,0	35,7	35,7	35,7	35,7	35,8
4	24,4	24,3	24,5	24,7	23,7	23,6	23,6	23,8
5	123,5	121,9	123,5	124,1	123,6	123,6	123,5	123,6
6	136,5	136,3	135,2	136,1	134,8	134,7	134,6	134,8
7	39,6	39,4	39,6	40,4	36,2	36,1	36,1	36,2
8	26,6	26,4	26,6	27,3	27,3	27,4	27,2	27,3
9	124,1	123,8	124,1	124,8	63,9	63,6	63,7	64,0
10	131,0	131,0	130,9	131,6	58,0	57,5	58,0	58,2
11	25,6	25,5	25,5	26,3	24,7	24,5	24,6	25,2
Me C-6	15,9	15,9	15,8	16,4	15,8	15,7	15,7	15,9
Me C-10	17,6	17,5	17,6	18,3	18,6	18,5	18,7	18,7
OMe					54,1			
OCH ₂ CH ₃	14,6		14,6			14,0		
OCH ₂ CH ₃	64,3		60,2			63,0		
OCH ₂ CHMe ₂							18,7	
OCH ₂ CHMe ₂							27,6	
OCH ₂ CHMe ₂							73,4	
SCH ₂ CH ₃		14,6		14,4				15,0
SCH ₂ CH ₃		25,0		25,2				24,8
C=O	165,8	171,4	155,9	167,5	155,1	154,4	154,6	170,4

Tabla # 5.

Carbono	Espectro			
	17	18	19	20
1	21,2	21,5	20,0	19,7
2	46,7	47,9	153,6	164,7
3	37,0	36,9	35,5	35,5
4	24,4	24,5	24,2	24,3
5	124,0	124,2	122,8	122,5
6	134,4	134,9	135,7	135,7
7	36,2	36,0	36,4	36,1
8	27,3	27,5	27,4	27,3
9	64,0	63,9	63,6	63,7
10	58,1	58,2	57,8	57,7
11	24,7	24,8	24,8	24,6
Me C-6	15,9	15,8	16,0	15,8
Me C-10	18,7	18,7	18,7	18,5
OCH ₂ CH ₃	14,6		14,3	
OCH ₂ CH ₃	60,3		64,1	-
SCH ₂ CH ₃		14,6		14,4
SCH ₂ CH ₃		25,0		25,0
C=O	155,8	167,3	165,4	170,5

Tabla # 6.

Carbono	Espectro						
	21	22	23	24	25	26	27
1	64,5	64,1	64,3	63,8	64,4	64,0	63,9
2	117,7	117,7	117,7	117,7	117,7	118,3	117,6
3	142,7	142,5	142,5	142,9	142,6	141,5	142,9
4	39,6	39,5	39,5	39,6	39,3	39,2	39,4
5	26,0	26,0	26,0	25,9	26,0	26,0	26,1
6	123,3	123,3	123,3	123,3	124,0	124,0	124,0
7	135,2	135,1	135,1	135,2	134,4	134,1	134,4
8	39,4	39,4	39,4	39,4	36,2	36,1	36,3
9	26,6	26,6	26,6	26,6	27,4	26,6	27,4
10	124,1	124,1	124,1	124,1	63,9	63,7	63,6
11	130,8	130,8	130,9	130,9	58,0	58,1	58,0
12	25,5	25,5	25,5	25,5	24,7	24,6	24,8
Me C-3	16,3	16,3	16,4	16,3	16,4	16,3	17,6
Me C-7	15,8	15,8	15,9	15,9	15,9	15,8	16,0
Me C-11	17,5	17,5	17,5	17,6	18,6	18,7	18,8
OMe	54,3				54,4		
OCH ₂ CH ₃		14,1					
OCH ₂ CH ₃		63,4					
OCH ₂ CHMe ₂			18,8			18,7	
OCH ₂ CHMe ₂			27,7			27,6	
OCH ₂ CHMe ₂			73,7			73,6	
SCH ₂ CH ₃				15,0			15,0
SCH ₂ CH ₃				25,2			25,2
C=O	155,6	154,9	155,1	170,6	155,5	155,0	170,8

Tabla # 7.

Carbono	Espectro							
	28	29	30	31	40	41	42	43
1	19,9	23,3	19,9	19,8	23,3	19,8	19,9	19,9
2	70,6	67,7	74,7	74,4	67,7	72,0	74,6	74,6
3	35,9	39,1	35,9	35,8	39,1	35,8	35,8	35,8
4	23,8	24,3	23,8	23,7	23,7	23,8	23,7	23,7
5	123,2	123,8	123,1	123,0	123,6	123,2	123,2	123,2
6	135,5	135,4	135,8	135,6	135,1	135,5	135,5	135,5
7	39,7	39,6	39,7	39,6	39,3	39,3	39,3	39,3
8	26,5	26,5	26,5	26,4	25,3	25,4	25,4	25,3
9	122,5	123,7	122,6	122,4	130,0	130,0	130,0	130,0
10	136,6	136,6	136,8	136,5	123,9	123,6	123,6	123,6
11	32,3	32,2	32,3	32,2	12,7	12,7	12,7	12,7
Me C-6	15,9	15,8	16,0	15,8	15,9	15,9	15,9	15,8
Me C-10	24,7	24,7	24,8	24,7				
COCH_3	21,3					30,0		
$\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	170,3					166,5		
$\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$			14,3				14,3	
$\underline{\text{O}}\text{CH}_2\text{CH}_3$			63,5				63,4	
$\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{HMe}_2$				18,8				18,9
$\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{HMe}_2$				27,7				27,7
$\underline{\text{O}}\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HMe}_2$				73,5				73,6
C=O			154,6	154,7		200,3	154,6	154,8

Tabla # 8.

Carbono	Espectro				
	32	33	34	35	36
1	62,2	67,5	67,3	67,3	64,3
2	32,6	28,7	28,7	28,6	29,1
3	24,1	23,9	24,0	23,9	24,2
4	123,6	122,7	122,7	122,7	123,1
5	135,3	136,1	136,1	136,1	135,7
6	39,6	39,6	39,6	39,6	39,6
7	26,6	26,6	26,6	26,6	26,6
8	124,1	124,0	124,0	124,0	124,1
9	131,0	131,2	131,1	131,1	131,1
10	25,5	25,6	25,6	25,6	25,6
Me C-5	15,8	15,9	15,9	15,9	15,9
Me C-9	17,5	17,6	17,6	17,6	17,6
OMe		54,5			
OCH ₂ CH ₃			14,2		
OCH ₂ CH ₃			63,7		
OCH ₂ CHMe ₂				18,8	
OCH ₂ CHMe ₂				27,7	
OCH ₂ CHMe ₂				73,8	
NHCH ₂ CH ₃					15,3
NHCH ₂ CH ₃					35,8
C=O		155,6	155,0	154,6	?

Tabla # 9.

Carbono	Espectro				
	37	38	39	44	45
1	19,9	23,4	19,9	9,3	9,4
2	74,6	67,8	70,6	26,8	26,9
3	35,8	39,1	35,9	79,2	79,3
4	23,8	24,3	23,9	33,4	33,5
5	123,2	123,9	123,4	23,7	23,7
6	135,5	135,2	135,2	123,1	123,1
7	39,5	39,6	39,6	135,5	135,6
8	25,6	25,6	25,7	39,6	39,6
9	128,5	128,5	128,5	26,6	26,6
10	131,5	131,5	131,5	124,1	124,1
11	20,5	20,5	20,5	131,0	131,1
12	14,3	14,3	14,4	25,6	25,6
Me C-6	15,9	15,9	15,9		
Me C-7				15,9	15,9
Me C-11				17,6	17,6
OCH ₂ <u>C</u> H ₃				14,2	
O <u>C</u> H ₂ CH ₃				63,4	
OCH ₂ CH <u>M</u> e ₂	18,9				18,8
OCH ₂ <u>C</u> HMe ₂	27,7				27,8
O <u>C</u> H ₂ CHMe ₂	73,6				73,6
CO <u>C</u> H ₃			21,3		
C=O	154,8		170,4	154,8	155,1

Tabla # 10.

Carbono	Espectro					
	46	47	48	49	50	51
1	61,5	66,0	65,8	65,9	65,1	61,2
2	67,6	66,1	66,2	66,2	66,0	69,9
3	156,2	154,9	155,0	154,9	154,8	155,2
4	117,8	117,8	117,8	117,8	117,8	117,8
5	121,0	120,9	120,9	120,9	120,9	120,9
6	150,5	150,8	150,8	150,8	150,8	150,7
7	159,0	158,9	158,9	158,8	158,8	158,7
8	115,8	115,8	115,8	115,8	115,8	115,8
9	129,7	129,7	129,8	129,7	129,7	129,7
10	122,4	122,5	122,5	122,5	122,5	122,5
1'	98,6					
2'	30,8					
3'	19,3					
4'	25,8					
5'	65,9					
OMe		54,2				
OCH ₂ CH ₃			14,1			
OCH ₂ CH ₃			63,8			
SCH ₂ CH ₃					15,1	
SCH ₂ CH ₃					25,4	
OCH ₂ CHMe ₂				18,8		
OCH ₂ CHMe ₂				30,0		
OCH ₂ CHMe ₂				73,9		
C=O		155,8	155,3	155,5	170,8	

Tabla # 11.

Carbono	Espectro					
	52	53	54	55	56	57
1	62,0	65,8	65,9	65,8	66,2	61,4
2	67,4	66,1	65,9	65,9	65,7	69,2
3	158,2	158,2	158,3	158,2	158,8	156,2
4	114,9	115,0	115,0	115,0	115,6	114,7
5	128,5	128,8	128,8	128,8	129,4	128,5
6	133,7	134,4	134,4	134,3	134,9	134,0
7	140,6	141,1	141,0	141,1	141,5	140,5
8	126,5	127,9	126,9	126,8	127,4	126,5
9	127,8	128,3	128,3	128,2	128,8	128,0
10	126,5	126,9	126,8	126,7	127,3	126,5
1'	98,8					
2'	30,5					
3'	19,3					
4'	25,4					
5'	65,7					
OMe		54,3				
OCH ₂ CH ₃			14,2			
OCH ₂ CH ₃			63,8			
SCH ₂ CH ₃					15,7	
SCH ₂ CH ₃					26,0	
OCH ₂ CHMe ₂				18,8		
OCH ₂ CHMe ₂				28,0		
OCH ₂ CHMe ₂				73,6		
C=O		155,9	155,3	155,5	171,5	

En base a los datos de RMN- ^{13}C se pudo determinar sin ambigüedad las estructuras de los productos obtenidos por reacción de Wittig con el aldehído LXIV. Si se analizan los espectros 40 a 43, que son los productos derivados de la reacción de Wittig entre el aldehído LXIV y $(\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_3)^+\text{Br}^-$, se observa que en todos los casos el C-11, (que es el metilo terminal), resuena a 12,7 ppm, el C-9 a 130 ppm y el C-10 a 123,6 ppm con excepción del carbono del alcohol que resuena a 123,9 ppm. Teniendo en cuenta estos valores, se deduce que la serie de compuestos obtenida corresponde al isómero 9Z, ya que, si se observa en la tabla # 7 los valores para los alquenos descriptos, el isómero 9E mostraría el C-11 a un $\delta > 17$ ppm. Los valores de desplazamiento químico de los carbonos olefínicos están dentro de los esperados, ya que en el caso de los δ *trans*, estos aparecen a valores ligeramente mayores. Para confirmar estas estructuras se consideró también el valor de los desplazamientos químicos de los metilenos vecinos al doble enlace terminal que resuenan a 25,3-25,4 ppm, valor esperado para Z alquenos de cadena larga, (en el caso de E alquenos el valor debería ser mayor de 32 ppm).

Si se comparan los espectros de la serie G (espectros # 37, 38 y 39), se observa que el metileno del etilo sobre el doble enlace resuena a 20,5 ppm, valor que sugiere una estereoquímica *cis*. Si fuese *trans* este valor debería ser mayor de 25 ppm. Los valores de C-9 (128,5 ppm) y de C-10 (131,5 ppm) están de acuerdo con la presencia del isómero 9Z (ver tabla # 9). Esto se confirma con el desplazamiento químico de C-8 (25,6-25,7 ppm), que si fuese *trans* debería observarse a valores superiores de 32 ppm.

En el caso de la serie de compuestos E (espectros # 28-31), se observa que la señal del metilo sobre el doble enlace terminal, es decir, el metilo en C-10 resuena a 24,7 ppm. Si este metilo fuese *cis* respecto de la cadena principal, debería aparecer a valores mucho más bajos de 18 ppm. Se observa un gran efecto β sobre el C-11 de aproximadamente 11 ppm y un efecto $\beta\pi$ sobre el C-9 con un valor promedio de 7 ppm. Nuevamente se confirma que se obtuvo el isómero 9Z por el desplazamiento promedio en

que se observa el C-8 (26,5 ppm). Si se estuviese en presencia del isómero 9E este valor se encontraría por encima de 36 ppm. Por lo tanto, en este caso se puede afirmar que el compuesto obtenido es el 9Z.

Si se observa la tabla # 3, estos valores justifican plenamente las asignaciones dadas para los análogos de hormonas juveniles sintéticos para la serie de compuestos A, C y F, ya que el metilo terminal *trans* a la cadena principal está desplazado casi 8 ppm hacia campos más bajos con respecto al metilo en C-10 (*cis* a la cadena principal).

Con el objeto de evaluar el efecto del sustituyente en el valor del desplazamiento químico se realizaron los espectros diferencia entre los compuestos en los cuales se efectuó la sustitución y los no sustituidos. Se analizaron el efecto de sustitución de un grupo hidroxilo por un grupo acetoxilo o por un grupo formilo, el efecto de sustitución de un hidrógeno por un grupo alquilo, etc.

Efecto de la acetilación

- a) Espectro # 2 - Espectro # 1
Compuesto XXIII - Compuesto LX
- b) Espectro # 29 - Espectro # 28
Compuesto LXIV - Compuesto LXV
- c) Espectro # 38 - Espectro # 39
Compuesto LXXV - Compuesto LXXVI
- d) Espectro # 40 - Espectro # 41
Compuesto LXX - Compuesto LXXI

Efecto de formilación en C-2.

- e) Espectro # 2 - Espectro # 7
Compuesto XXIII - Compuesto XXXIX

- f) Espectro # 29 - Espectro # 30
Compuesto LXVI - Compuesto LXVII
- g) Espectro # 38 - Espectro # 37
Compuesto LXXV - Compuesto LXXVII
- h) Espectro # 40 - Espectro # 43
Compuesto LXX - Compuesto # LXXIV

Efecto del grupo alquilo sobre el carbono oxigenado.

- i) Espectro # 2 - Espectro # 32
Compuesto XXIII - Compuesto LXXX
- j) Espectro # 5 - Espectro # 33
Compuesto XXVIII - Compuesto LXXXII
- k) Espectro # 6 - Espectro # 34
Compuesto XXVI - Compuesto LXXXIII
- l) Espectro # 7 - Espectro # 35
Compuesto XXXIX - Compuesto LXXXIV
- m) Espectro # 44 - Espectro 34
Compuesto LXXXVII - Compuesto LXXXIII
- n) Espectro # 45 - Espectro # 35
Compuesto LXXXVIII - Compuesto LXXXIV

Efecto de epoxidación en el doble enlace terminal

- o) Espectro # 5 - Espectro # 13
Compuesto XXVIII - Compuesto XL
- p) Espectro # 6 - Espectro # 14
Compuesto # 6 - Espectro # 14

- q) Espectro # 7 - Espectro # 15
Compuesto XXXIX - Compuesto XLI
- r) Espectro # 8 - Espectro # 16
Compuesto XXVII - Compuesto XXXIII
- s) Espectro # 11 - Espectro # 17
Compuesto XXX - Compuesto XXXVI
- t) Espectro # 12 - Espectro # 18
Compuesto XXXI - Compuesto XXXVII
- u) Espectro # 9 - Espectro # 19
Compuesto XXVIII - Compuesto XXXIV
- v) Espectro # 10 - Espectro # 20
Compuesto XXIX - Compuesto XXXV
- w) Espectro # 21 - Espectro # 25
Compuesto XLII - Compuesto XLVII
- x) Espectro # 23 - Espectro # 26
Compuesto XLIV - Compuesto XLVIII
- y) Espectro # 24 - Espectro # 27
Compuesto XLV - Compuesto XLVI

Efecto de formulación en derivados aromáticos

- a') Espectro # 54 - Espectro # 47
Compuesto IV - Compuesto VIII
- b') Espectro # 57 - Espectro # 53
Compuesto V - Compuesto IX

Efecto de sustitución en el doble enlace terminal

- c') Espectro # 2 - Espectro # 40
Compuesto XXIII - Compuesto LXX

- d') Espectro # 6 - Espectro # 42
Compuesto XXVI - Compuesto LXXIII
- e') Espectro # 7 - Espectro # 43
Compuesto XXXIX - Compuesto LXXIV
- f') Espectro # 38 - Espectro # 40
Compuesto LXXV - Compuesto LXX
- g') Espectro # 37 - Espectro # 43
Compuesto LXXVII - Compuesto LXXIV
- h') Espectro # 29 - Espectro # 40
Compuesto LXVI - Compuesto LXX
- i') Espectro # 30 - Espectro # 42
Compuesto LXVII - Compuesto LXXIII

El efecto de los grupos acetilo e hidroxilo es similar en lo que se refiere al sentido de desplazamiento hacia campos bajos, si bien las magnitudes son ligeramente diferentes debido al conocido efecto de desplazamiento por acetilación, que produce desprotección sobre posiciones α y γ y protección sobre posición β (142).

Se puede observar claramente en los espectros diferencia el efecto de acetilación sobre el hidroxilo, ya que en el carbono α se produce una desprotección de 3 ppm en promedio, mientras que en los carbonos β las señales se desplazan hacia campos altos (3,4 ppm para el caso del metilo y 3,2 ppm para el caso del metileno β). En todos los casos, contrariamente a lo descrito, hay una ligera protección en C- γ de aproximadamente 0,5 ppm.

En el caso de la formilación, es decir, tener en C- α un grupo carbonato en lugar de un hidroxilo, se observa como era previsible, una mayor desprotección por efecto inductivo en C- α (espectros diferencia e-h) de 6,8 ppm de promedio y una protección en C- β de valores similares que para la acetilación. Se observan valores similares

de protección en C- γ de aproximadamente 0,5 ppm.

El efecto α y β por alquilación se observa claramente cuando se sustituye un hidrógeno de C-1 en compuestos que posean la estructura F. En el caso de sustitución por un metilo se observa un efecto α mayor de 7 ppm y un efecto β también de valores comparables. En la mayoría de los casos se observa una pequeña protección en C- γ de 0,2 ppm. Mucho mayor es el efecto α cuando se reemplaza en F un hidrógeno de C-1 por un grupo etilo, llegando a valores de 12 ppm. El efecto β es algo menor (5 ppm) y el γ presenta los mismos valores que para el caso del metilo (espectros diferencia i-n).

Es muy interesante el efecto de sustituyentes en alquenos; se vió anteriormente, que en el caso en que sea posible isomería en el doble enlace terminal se trata del isómero Z. Si se observan los espectros diferencia c'-e' se destaca la influencia de la sustitución de un metilo en moléculas de estructura H, el efecto γ es el esperado (aproximadamente 7 ppm) y un efecto protector $\beta\pi$ de alrededor de 6 ppm. También es interesante el efecto β sobre el Me C-10 que lo desproteje casi 5 ppm. En el caso de comparar f' y g' se ve la influencia de un metilo en C-10, el efecto en C-11 es de 7,8 ppm y el efecto β que afecta al doble enlace en C-10 es mayor de 7,5 ppm, mientras se observa una leve protección $\gamma\pi$ de 1,5 ppm. Tomando como base nuevamente la estructura H, el cambio de un hidrógeno en C-10 y un hidrógeno en C-11 por sendos metilos produce produce en C-10 un desplazamiento promedio de 13 ppm hacia campos bajos producido por el metilo en C-10 (efecto α) y el metilo nuevo en C-11 (efecto β) y un desplazamiento hacia campos altos en C-9 debido a un efecto $\beta\pi$ de 7 ppm debido al metilo en C-10. Es interesante destacar el desplazamiento de casi 20 ppm hacia campos bajos en C-11 debida, por un lado, al efecto α del C-12 y, por otro, al efecto β del metilo en C-10. El efecto desprotector mayor se debe al Me C-10, ya que si se comparan los valores de desplazamiento entre las estructuras G y E, el C-11

Tabla # 12.

Carbono	a	b	c	d	e	f	g	h
1	3,4	3,4	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
2	-3,2	-2,9	-2,8	-4,3	-6,9	-6,7	-6,8	-6,9
3	3,2	3,2	3,2	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
4	0,5	0,5	0,4	-0,1	0,6	0,6	0,5	0,0
5	0,8	0,6	0,5	0,6	0,9	0,8	0,7	0,4
6	-0,4	0,6	0,0	-0,4	-0,4	-0,2	-0,3	-0,4
7	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
8	0,0	0,0	-0,1	-0,1	0,1	0,1	0,0	0,0
9	0,1	1,2	0,0	0,0	0,2	1,3	0,0	0,0
10	-0,1	0,0	0,0	0,3	0,1	0,1	0,0	0,3
11	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
12		-0,1	0,0		-	0,0	0,0	
Me C-6	0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,2	0,0	0,0	0,1
Me C-10	-0,1	0,0			0,1	0,0	0,0	

Tabla # 13.

Carbono	i	j	k	l	m	n
1						
2	5,2	7,2	7,3	7,0		
3	6,5	7,1	7,2	7,2	11,9	12,0
4	0,2	-0,2	-0,2	-0,2	4,7	4,9
5	0,3	0,2	0,4	0,3	-0,3	-0,2
6	-0,2	-0,5	-0,5	-0,6	0,4	0,4
7.	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,6	-0,6
8	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0
9	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
10	-0,1	-0,3	-0,1	-0,3	0,1	0,1
11	0,0	-0,1	0,0	-0,2	-0,1	0,0
12.					0,0	0,0
Me C-6	0,1	-0,1	0,0	-0,2	-	-
Me C-7					0,0	0,0
Me C-10	0,0	-0,1	0,0	-0,2		
Me C-11					0,0	0,0

Tabla # 13b.

Carbono	o	p	q	r	s	t	u	v
1	0,0	0,3	0,1	0,1	-0,1	0,1	1,2	1,1
2	0,0	0,5	0,1	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3
3	0,1	0,2	0,1	0,1	0,0	-1,2	1,5	0,0
4	0,0	0,2	0,1	0,0	0,1	0,2	0,2	0,0
5	-0,7	-0,5	-0,5	-0,7	-0,5	-0,1	0,7	-0,6
6	0,8	0,9	0,9	0,9	0,8	1,2	0,8	0,6
7	3,4	3,5	3,4	3,4	3,4	4,4	3,2	3,3
8	-0,7	-0,8	-0,7	-0,7	-0,7	-0,2	-0,8	-0,9
9	60,2	60,5	60,3	60,1	60,1	60,9	60,5	60,1
10	72,9	73,5	72,8	72,9	72,8	73,4	73,2	73,3
11	0,8	1,1	0,8	0,4	0,8	1,5	0,8	0,9
Me C-6	0,0	0,2	0,0	0,0	-0,1	0,6	-0,1	0,0
Me C-10	-1,2	-0,9	-1,3	-1,1	-1,1	-0,4	-1,1	-1,0

Tabla # 14.

carbono	w	x	y	a'	b'
1	0,1	0,3	-0,1	-4,8	-4,4
2	0,0	-0,6	0,1	3,8	3,1
3	0,1	1,0	0,0	0,3	-2,0
4	0,3	0,3	0,2	0,0	-0,3
5	0,0	0,0	-0,2	0,0	-0,5
6	-0,7	-0,7	-0,7	-0,1	-0,4
7	0,8	1,0	0,8	-0,2	-0,6
8	3,2	3,3	3,2	0,0	-1,4
9	-0,8	0,0	-0,8	0,0	-0,3
10	60,2	60,4	60,5	0,0	-0,4
11	72,8	72,8	72,9		
12	0,8	0,9	0,9		
Me C-3	-0,1	0,1	-1,3		
Me C-7	-0,1	0,1	-0,1		
Me C-11	-1,1	-1,2	-1,2		

Tabla # 14b.

Carbono	c'	d'	e'	f'	g'	h'	i'	j'
1	0,0	0,0	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,0	-0,1
2	-0,3	0,0	-0,3	0,1	0,0	0,0	0,1	-0,2
3	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
4	0,6	0,1	0,0	0,6	0,1	0,6	0,1	0,0
5	0,3	-0,1	-0,2	0,3	0,0	0,2	-0,1	-0,2
6	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,3	0,3	0,1
7	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,4	0,3
8	1,3	1,2	1,2	0,3	0,3	1,2	1,1	1,1
9	-5,8	-5,9	-6,0	-1,5	-1,5	-6,3	-7,4	-7,6
10	7,0	7,4	7,2	7,6	7,9	12,7	13,2	12,9
11						19,5	19,6	19,6
Me C-6	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,1	-0,1	-0,1	0,0
Me C-10	4,8	4,9	4,7	7,8	7,8			

se observa en el primer caso a 20,5 ppm de promedio, mientras que para E el valor es de 32,2 ppm, o sea que el efecto β de este metilo es de casi 12 ppm. También se observa un efecto de protección $\beta\pi$ de 6 ppm en C-9.

La asignación de los espectros de los epóxidos se realizó utilizando la secuencia APT y se observó que, contrariamente a lo esperado, los desplazamientos del carbono cuaternario aparecen a campos más altos que el carbono terciario. El efecto de epoxidación no debería afectar sustancialmente los valores de desplazamiento químico fuera del doble enlace que lo generó. Se observa en todos los casos un efecto protector de 60 ppm en C-9 y de 73 ppm en C-10. Los valores en el resto de la molécula, prácticamente no se alteran salvo en el C-7 en el que se observa un efecto protector γ de 3,4 ppm (natural de carbono γ a grupos atractores de electrones) y en los metilos sobre el epóxido (se protege el *trans* a la cadena principal en 1 ppm y se desprotege el *cis* en 1 ppm también).

En el caso de la formilación de los alcoholes aromáticos se observa, como era de esperarse, una desprotección en C- α mayor de 4 ppm y una protección en C- β mayor de 3 ppm sin modificarse de manera notable los desplazamientos en los anillos.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayos sobre huevos de insectos.

Los ensayos biológicos sobre huevos de insectos se realizaron tomándolos de colonias de laboratorio de *Rhodnius prolixus* y *Triatoma infestans* mantenidas en el INDIECH. El rango de dosis empleada de análogos de hormona juvenil variaba entre 0,5 y 15 μg de producto en 0,1 ml de acetona. Cada dosis de análogo de hormona juvenil se ensayó en grupos de treinta huevos, los cuales se mantuvieron a 30°C y 55-70 % h.r.

El efecto de análogos de hormona juvenil en huevos de Triatominae se midió por su capacidad para impedir la eclosión de los mismos. Se calculó el porcentaje de la inhibición de la eclosión de los huevos después de seis semanas del suministro del análogo de hormona juvenil. Los huevos control se trataron con 0,3 μl de acetona. En los ensayos de control no todos los huevos eclosionaron; por lo tanto se debieron hacer correcciones para solucionar este inconveniente. Los porcentajes de inhibición corregidos se graficaron versus la dosis de análogo de hormona juvenil y se calcularon las ID-50 (dosis que inhibe la eclosión del 50 % de los huevos para los análogos de hormona juvenil probados). Los huevos fueron tratados antes de cumplir las 24 horas de haber sido puestos, ya que el tratamiento posterior hacía a estos resistentes a la acción de las hormonas (143).

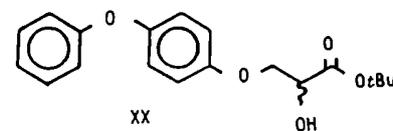
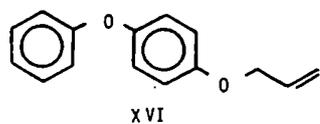
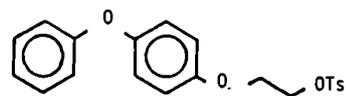
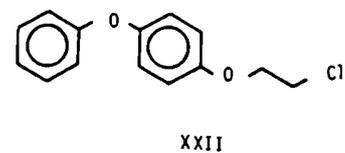
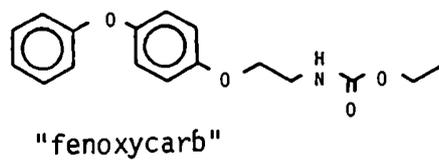
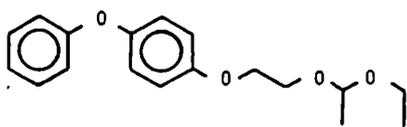
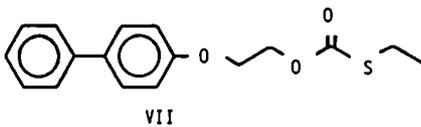
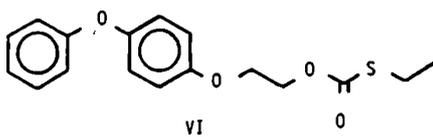
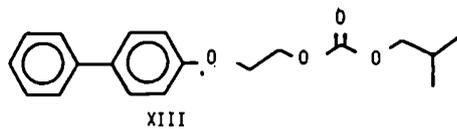
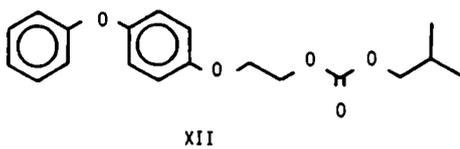
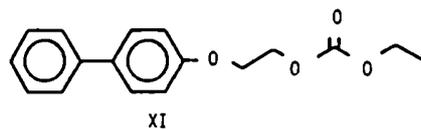
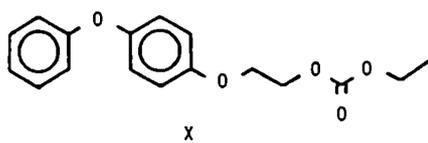
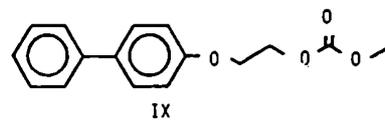
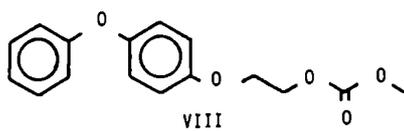
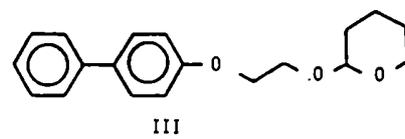
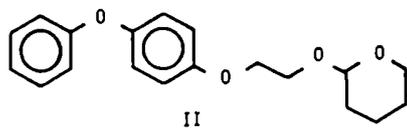
Ensayos sobre parásitos.

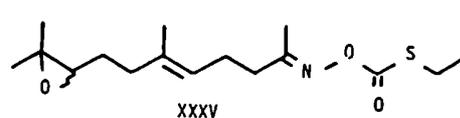
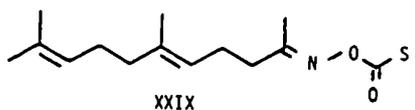
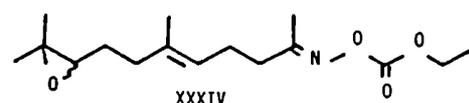
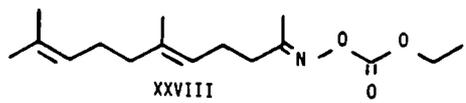
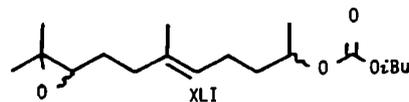
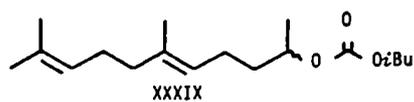
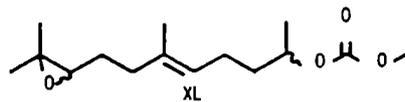
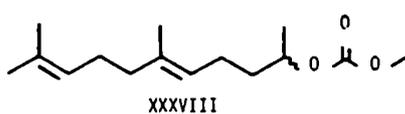
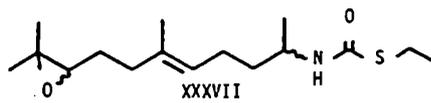
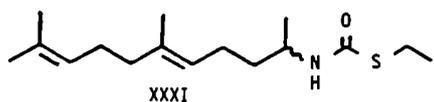
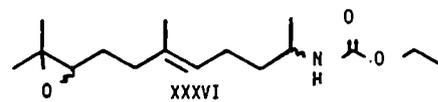
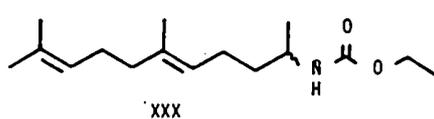
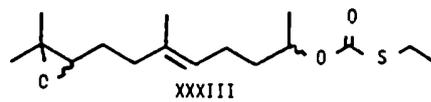
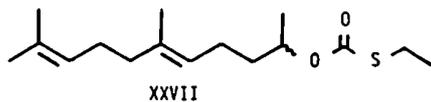
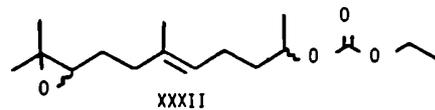
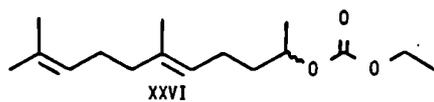
Trypanosoma cruzi (epimastigotes, cepa tulahuen, Tul-2 stock) (144) se desarrollaron en un medio de cultivo conteniendo infusión de cerebro (Difco) (33 g/l) tryptosa (Difco) (3 g/l), NaHPO_4 (4 g/l), KCl (0,4 g/l) y glucosa (0,3 g/l). El pH fue 7,4 y después de esterilizar se agregó penicilina (200 UI/ml), estreptomina (200 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y haemina (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) como una solución en NaOH 0,1 N. Luego se agregó suero de cabra fetal (FCS) (GEN, SA) 10 % (v/v) inactivada por calor (30 minutos a 56°C). Los cultivos se llevaron a cabo a 25°C en tubos cilíndricos de 50 ml con tapa a rosca conteniendo 30 ml del medio. Los cultivos experimentales, conteniendo 5 ml

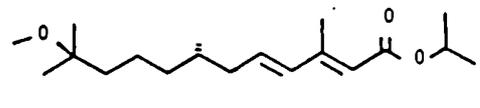
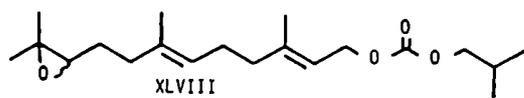
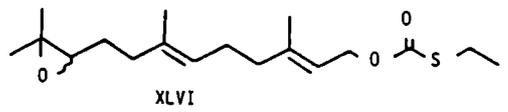
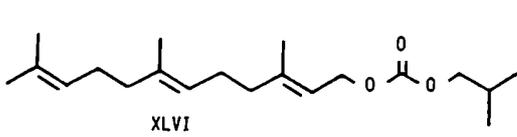
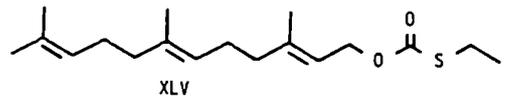
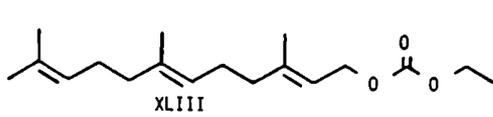
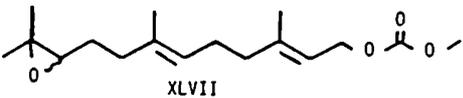
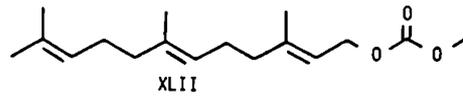
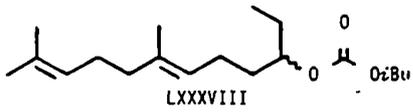
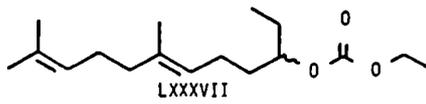
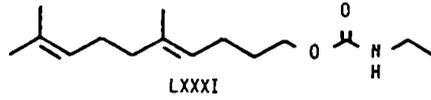
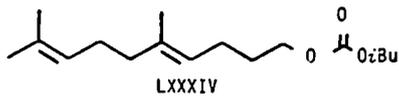
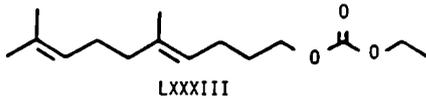
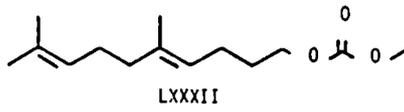
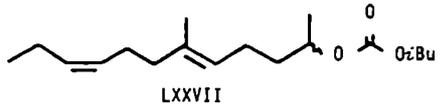
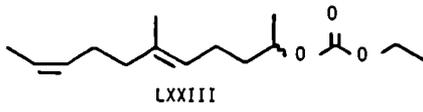
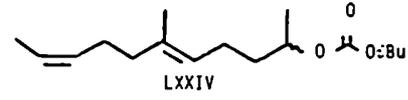
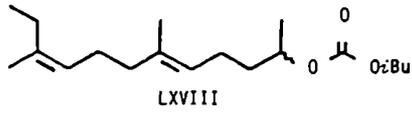
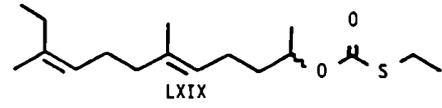
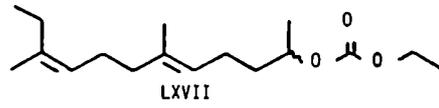
de medio para experimentos comunes o 1 ml para estudio de precursores radiactivos, se llevaron a cabo en tubos descartables de poliestireno (100 x 17 mm). Los cultivos se iniciaron con inoculaciones de cultivos exponencialmente divididos en el mismo medio. Las muestras se tomaron a tiempos diferentes (2, 4, 6 y 10 días después de la inoculación de análogos de hormonas juveniles) de acuerdo a las distintas curvas de crecimiento de *T. cruzi* en el medio de cultivo utilizado. Las células se contaron en una cámara de Neubauer (tres repeticiones, contadas dos veces).

Estudios del precursor radiactivo.

La síntesis de DNA se evaluó determinando la incorporación de la [metil-³H]-timidina (87,2 Ci/mmol) en el material insoluble en ácido tricloroacético con una concentración final de 0,5 µCi/ml. Luego del período de incubación se agregó timidina no radiactiva (200 µg/ml). Los tubos se centrifugaron a 1500 g durante 10 minutos y los parásitos se lavaron con solución de sal balanceada de Hank (145). El residuo de centrifugación se resuspendió en 10 % de ácido tricloroacético (1 ml) y se sonificó durante 30 segundos. El material insoluble se filtró a través de una membrana Millipore (0,45 µm de tamaño de poro) en un equipo de filtración Millipore. Después de la filtración, los filtrados se lavaron con agua destilada (2x5 ml). Los filtrados se dejaron secar y se colocaron en viales de centelleo con solución centelladora (3 ml). Después de 24 horas a 4°C se midió la radiactividad de las muestras.







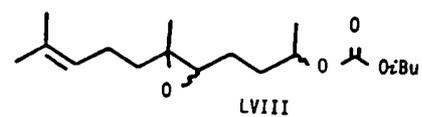
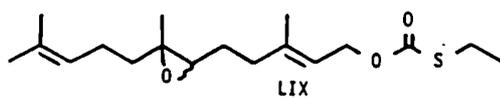
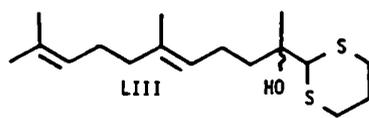
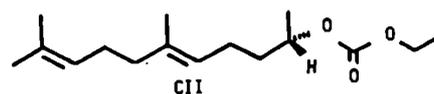
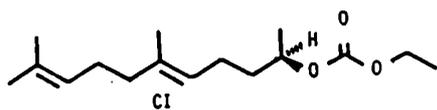
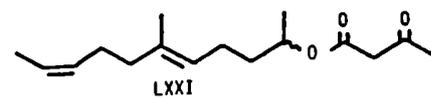
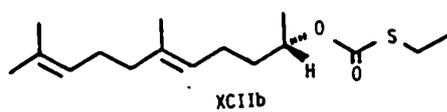
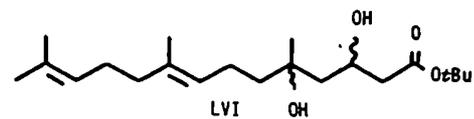
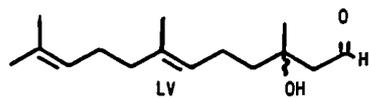
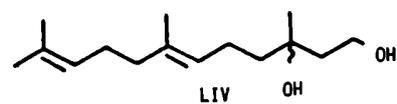
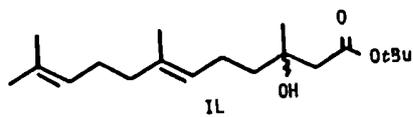


Tabla # 15 Actividad biológica de análogos de hormona juvenil en huevos de *Rhodnius prolixus* y *Triatoma infestans*.

Compuesto	Dosis de AHJ que inhibe la eclosión de los huevos.	
	<i>Rhodnius prolixus</i>	<i>Triatoma infestans</i>
	ID-50 (μg)	ID-50 (μg)
JH III	3,40	4,20
XXVI	7,00	11,00
XXVII	0,75	2,00
XXVIII	6,50	10,00
XXIX	13,00	>15,00
XXX	11,00	>15,00
XXXI	>30,00	>30,00
XXXII	8,50	15,00
XXXIII	1,25	2,50
XXXIV	>30,00	>30,00
XXXV	>15,00	>15,00
XXXVI	>15,00	>15,00
XXXVII	>30,00	>30,00

Tabla # 16 Actividad biológica de análogos de hormona juvenil en huevos de *Triatoma infestans*.

Compuesto	Dosis de AHJ que inhibe la eclosión de los huevos	
	<i>Triatoma infestans</i>	
	ID-50 (µg).	
XXVII	6,0	± 1,5
XCIII	9,8	± 1,5
II	13,5	± 2,2
III	>15,0	
VI	9,0	± 2,5
VII	>15,0	
VIII	>15,0	
IX	>15,0	
X	>15,0	
XI	>15,0	
XII	8,8	± 1,9
XIII	>15,0	
XIV	5,8	± 2,0
LXVIII	6,0	± 2,0
fenoxicarb	4,2	± 0,5
XXII	>15,0	
LIII	>15,0	
LIV	>15,0	
LVI	>15,0	
IL	>15,0	
LVII	>15,0	
LVIII	>15,0	
LIX	>15,0	

Tabla # 17 Influencia de AHJ en la inhibición de crecimiento e inhibición de incorporación de timidina para *Trypanosoma cruzi*.

Compuesto	Concentración $\mu\text{mol/l}$	Inhibición de crecimiento %.	Inhibición de incorpo- ración de timidina %.
JH III	25	7,7 \pm 3,9	3,0 \pm 2,5
	100	33,5 \pm 9,1	41,0 \pm 12,3
XXVII	25	20,8 \pm 2,3	35,5 \pm 2,4
	100	93,2 \pm 7,9	94,2 \pm 8,5
XXVIII	25	16,7 \pm 2,3	22,9 \pm 6,9
	100	36,7 \pm 5,8	48,9 \pm 5,9
XXIX	25	58,4 \pm 8,4	73,2 \pm 11,1
	100	89,9 \pm 12,4	98,7 \pm 9,4
fenoxicarb	25	31,6 \pm 7,9	68,8 \pm 13,9
	100	96,5 \pm 8,7	94,1 \pm 8,6
II	25	58,6 \pm 9,5	68,0 \pm 4,6
	100	97,2 \pm 8,5	90,8 \pm 11,2
X	25	16,5 \pm 3,8	8,5 \pm 3,3
	100	54,7 \pm 7,8	74,3 \pm 12,8
VI	25	66,4 \pm 7,9	77,5 \pm 9,8
	100	94,5 \pm 10,1	97,3 \pm 8,8
XII	25	51,5 \pm 7,9	67,5 \pm 11,8
	100	96,5 \pm 10,7	96,8 \pm 6,9
III	25	42,7 \pm 7,9	73,0 \pm 10,3
	100	92,6 \pm 11,0	95,5 \pm 8,9
IX	25	1,9 \pm 9,8	2,3 \pm 1,3
	100	10,6 \pm 6,9	5,9 \pm 3,4
XIII	25	26,0 \pm 12,4	69,5 \pm 9,8
	100	50,0 \pm 9,8	71,0 \pm 11,8

De la tabla # 15 resulta evidente que los compuestos sintéticos poseen un amplio rango de actividad para la inhibición de la eclosión de los huevos triatómicos tratados. La mayoría de esta serie de compuestos presenta baja actividad de hormona juvenil, mientras que los compuestos XXVI, XXVIII y XXXII son medianamente activos y los compuestos XXVII y XXXIII se pueden considerar como altamente activos. En realidad, estos compuestos resultaron más activos que la hormona natural HJ III. Considerando los carbonatos XXVI y XXXII y los tiolcarbonatos XXVII y XXXIII, todos ellos presentan una longitud de cadena semejante y una forma molecular muy semejante, por lo que la diferencia de actividad tan marcada se atribuye a la presencia del átomo de azufre en los tiolcarbonatos. Probablemente sea la diferencia de polaridad de los compuestos azufrados que son ligeramente menos polares que sus análogos no azufrados y pueden penetrar mejor la corteza del huevo lo que hace esta notable diferencia en la actividad biológica. Esta actividad se pierde completamente cuando un átomo de nitrógeno está presente en la molécula reemplazando al átomo de oxígeno del compuesto XXVII para dar el compuesto XXXI. Por comparación entre estos dos compuestos se observa que la actividad del tiolcarbonato XXVII es muy alta, mientras que la actividad del tiolcarbamato XXXI es muy baja. Es probable que en este último caso, la presencia del enlace C-N modifique de tal manera la forma general de la molécula haciéndole perder su actividad biológica. Un hecho realmente inesperado es que prácticamente no hay variación de la actividad biológica cuando se introduce una función epóxido en el doble enlace terminal, incluso estos compuestos resultaron ser ligeramente menos activos que los correspondientes no epoxidados si comparamos los compuestos XXVII con XXXIII y XXVI con XXXII.

Se analizaron, por otro lado, algunos compuestos con función epóxido en el doble enlace central, o sea, 5,6-epóxidos en el caso de derivados de la geranilacetona y 6,7-epóxidos para derivados del farnesol. Estos compuestos se obtuvieron como subproductos en la epoxidación de los análogos correspondientes y se observó que

presentaban muy baja actividad (ver tabla #16). Esto implica que el doble enlace central *trans* en la molécula es fundamental para tener actividad biológica de hormona juvenil. Los epóxidos ensayados fueron los compuestos LVII, LVIII y LIX. Si se compara el compuesto LVII con el XXXIII, es decir, un epóxido central con uno terminal se observa que mientras el segundo es altamente activo, el primero pierde totalmente su actividad. Incluso si se compara el compuesto LVII con el tiolcarbonato no epoxidado XXVII, se observa claramente que la epoxidación en el doble enlace central anula la actividad. Probablemente la presencia del epóxido provoque una distorsión tal en la molécula que hace disminuir casi por completo su actividad.

Teniendo en cuenta los resultados experimentales de la tabla #15, es decir, que los grupos carbonato y tiolcarbonato eran mucho más activos biológicamente que el resto de los grupos ensayados, y teniendo en cuenta la actividad biológica del fenoxicarb en huevos triatómicos, se ensayó la actividad biológica de numerosos compuestos con estructura similar al fenoxicarb pero reemplazando al átomo de nitrógeno por un átomo de oxígeno y teniendo de esta manera grupos carbonato o tiolcarbonato como función polar que tan buen resultado habían dado como análogos de HJ III. También se ensayaron p-fenilfenoxi derivados para estudiar la influencia del átomo de oxígeno en la actividad biológica. Los resultados de la actividad biológica de estos compuestos análogos de hormonas juveniles con estructuras no isoprénicas se presentan en la tabla #16, en este caso se ensayaron en huevos de *Triatoma infestans*. Los resultados no fueron los esperados, ya que se pensó que en estructuras isoprénicas similares el grupo carbonato era superior en actividad biológica al carbamato, también lo sería en otro tipo de estructuras, como el caso del fenoxicarb que posee como extremo no polar el grupo 4-fenoxifenoxi-etilo. Ninguno de los compuestos ensayados presentó un valor comparable al fenoxicarb (utilizado como sustancia con-

trol). La notable similitud estructural entre fenoxicarb y el compuesto X, el cual tiene un átomo de oxígeno en lugar de un átomo de nitrógeno y la diferencia en sus respectivas actividades biológicas muestra el rol que tiene el átomo de nitrógeno en este caso. Se obtuvo un mejor resultado, aunque una actividad mucho menor que fenoxicarb, cuando el análogo sintético tenía un átomo de azufre en su molécula, que es el caso del compuesto VI. También es buena la actividad del compuesto XII, que posee en lugar del grupo tiolcarbonato OCOSEt, un grupo carbonato de *iso*-butilo; probablemente la actividad biológica sea comparable por una polaridad semejante entre ambos compuestos, ya que el hecho de poseer el compuesto XII un grupo alquilo más voluminoso, compensa de esta manera la mayor polaridad del oxígeno sobre el azufre.

La actividad de los compuestos III, VII, IX, XI y XIII, en los cuales el grupo *p*-fenoxifenoxi se reemplazó por un grupo *p*-fenilfenoxi, fue mucho menor que el compuesto de control, sin duda este resultado se atribuye a la diferente forma molecular del compuesto. Por lo tanto, se deduce de estos resultados que el átomo de oxígeno que une ambos grupos fenilos es esencial para mantener su actividad biológica.

El derivado tetrahidropiranyl éter del 4-fenoxifenol (compuesto II) presentó una actividad moderada de hormona juvenil, esta actividad se incrementa notablemente por el empleo de etil vinil éter como grupo protector del alcohol IV, es decir, el compuesto XIV, en el cual se ha eliminado el C-3'. Probablemente, la mayor movilidad de este compuesto, o sea, menor rigidez al no poseer una estructura totalmente cíclica hace que pueda alcanzar la conformación adecuada para su acción como hormona juvenil, hecho que confirma la idea de que la forma de la molécula juega un factor preponderante en la actividad biológica de estos compuestos.

En este mismo lote de huevos se probó la actividad biológica del tiolcarbonato XXVII. En este caso, el tiolcarbonato XXVII también mostró elevada actividad y para ver la influencia de la configuración absoluta en C-2 se ensayó la actividad del

isómero 2(S) (compuesto XCIb) y pudo observarse que no es esta la configuración adecuada, ya que la mezcla racémica presenta una actividad biológica casi dos veces superior a la del compuesto XCIb; de aquí se deduce que la configuración apropiada para el tiolcarbonato es la 2(R).

Los derivados obtenidos elongando la cadena isoprénica no tuvieron una buena respuesta en los ensayos, siendo su actividad biológica muy baja (ver tabla # 16), tal es el caso del compuesto LVII y de los intermediarios para arriivar a su síntesis (compuestos LIII, LIV, LVI y IL).

Como se mencionó anteriormente, los insectos que habían sido tratados con hormonas juveniles o análogos de las mismas, o sea, insectos juvenilizados, presentaban baja tendencia a infectarse con *Trypanosoma cruzi*. Esto llevó a pensar que los análogos de hormona juvenil podrían inhibir el desarrollo de este protozoo. Se ensayó entonces el efecto de los análogos de hormonas juveniles en la inhibición de crecimiento *in vitro* del *Trypanosoma cruzi*. Los resultados presentados en la tabla # 17 indican que los compuestos azufrados inhibían notablemente el desarrollo de las células. De todas formas, son muy interesantes los valores encontrados para los restantes derivados aromáticos, para el caso de fenoxicarb y más aún para los compuestos II y XII son tan elevados que superan notablemente los valores de actividad biológica que presenta la hormona natural HJ III. Los valores que se observan para la inhibición de incorporación de timidina indican que se inhibe la síntesis de DNA y por lo tanto se retrasa la división celular. El compuesto más activo de esta serie fue el compuesto VI, que mostró una elevada actividad en la inhibición del desarrollo de *T. cruzi*.

De los valores de la tabla # 17 y de los encontrados previamente (ver tablas # 15 y 16) se puede deducir que los análogos de hormonas juveniles, dentro de un

rango de concentraciones, inhibe el crecimiento y la incorporación de timidina para *T. cruzi*, *Leishmania mexicana* y linfocitos periféricos de sangre humana.

Aunque los efectos de los análogos de hormonas juveniles no son específicos, es interesante destacar que aquellos compuestos que poseyeron actividad biológica como hormona juvenil también poseían actividad biológica como inhibidores del crecimiento de *T. cruzi*, marcando de esta manera una relación hipotética entre ambas acciones.

Por otro lado, los resultados presentados en la tabla # 17 deberían completar las ventajas que traería el uso de análogos de hormonas juveniles durante actividades de seguimiento en el control de la enfermedad de Chagas. En este caso, el uso de análogos de hormonas juveniles inhibe la eclosión de los huevos ó, en el último estadio de la ninfa, inhibe la metamorfosis. Además, los insectos juvenilizados (insectos que fueron tratados con hormonas juveniles ó análogos de las mismas) fueron siete veces menos susceptibles a infectarse naturalmente con *T. cruzi* que los insectos normales; este efecto podría estar conectado a la inhibición *in vitro* descrita.

Tabla # 18 Influencia de AHJ en la inhibición de crecimiento e inhibición de incorporación de timidina para *Trypanosoma cruzi*.

Compuesto	Concentración µmol/l	Inhibición de crecimiento %	Inhibición de incorpo- ración de timidina %.
XVI	50	80,8 ± 9,3	60,9 ± 5,9
	100	95,4 ± 3,0	83,9 ± 6,7
XX	50	67,2 ± 4,3	70,6 ± 7,6
	100	98,8 ± 1,3	93,5 ± 6,0
II	50	57,0 ± 7,2	40,8 ± 9,5
	100	90,6 ± 3,4	86,2 ± 3,8

XXXVIII	50	51,0 \pm 4,8	75,6 \pm 6,5
	100	95,7 \pm 0,9	91,6 \pm 3,9
XXXIX	50	70,8 \pm 5,1	73,3 \pm 6,4
	100	89,6 \pm 7,6	95,8 \pm 3,9
XLI	50	33,4 \pm 5,9	50,8 \pm 9,2
	100	68,0 \pm 6,5	70,0 \pm 2,6
XLV	50	69,3 \pm 7,4	57,9 \pm 3,1
	100	94,2 \pm 3,8	72,6 \pm 7,6
XLVI	50	90,7 \pm 1,9	80,7 \pm 2,6
	100	99,0 \pm 1,0	95,6 \pm 2,9
XLVII	50	44,8 \pm 6,4	25,7 \pm 10,8
	100	62,8 \pm 5,2	46,3 \pm 2,9
LXVIII	50	56,6 \pm 3,8	62,8 \pm 0,3
	100	68,0 \pm 2,7	70,8 \pm 2,0
LXIX	50	50,7 \pm 5,4	65,3 \pm 2,6
	100	79,4 \pm 6,1	75,2 \pm 1,7
methoprene	50	60,0 \pm 5,8	70,5 \pm 9,8
	100	92,5 \pm 7,2	86,5 \pm 3,4
LXXIV	50	42,6 \pm 5,4	70,1 \pm 8,6
	100	75,4 \pm 7,2	89,6 \pm 3,3
LXXXII	50	41,3 \pm 3,9	66,3 \pm 8,5
	100	56,0 \pm 6,4	95,3 \pm 7,4
LXXXIV	17		50,6 \pm 5,4
	50	57,3 \pm 7,5	88,4 \pm 3,6
	100	94,0 \pm 3,8	100,0 \pm 6,0

En la tabla # 18 se presentan los resultados obtenidos para otro conjunto de análogos de hormonas juveniles de insectos en su efecto inhibitorio para el crecimiento de *T. cruzi* e inhibición de incorporación de timidina. Se utilizaron como sustancias control el methoprene (ver figura # 4 y el compuesto II, el cual había tenido elevada actividad en los ensayos anteriores (ver tabla # 17). Se puede ver que los valores encontrados son ampliamente satisfactorios, sobre todo para los compuestos azufrados derivados del farnesol. El 10,11-epoxi derivado del tiolcarbonato de farnesilo (compuesto XLVI) tuvo una actividad biológica elevadísima para la inhibición de crecimiento de *t. cruzi*. El análogo sin epoxidar presentó a su vez una actividad muy alta, aunque menor que el compuesto XLVI. También es muy elevada la actividad del β -hidroxi-éster aromático (compuesto XX) y el de su precursor sintético (4-fenoxifenoxi alil éter) (compuesto XVI) en los que se observa una actividad biológica mayor que la del methoprene.

Si se observa detenidamente las tablas # 15 y 18, es evidente que el grupo tiolcarbonato juega un papel muy importante en la actividad biológica de estos compuestos, puesto que los que lo poseen presentan una actividad biológica notable, tanto como análogos de hormona juvenil como inhibidores de crecimiento de *T. cruzi*.

Si se comparan los valores de las respectivas actividades biológicas para los carbonatos de metilo e *iso*-butilo derivados del alcohol XXIII (compuestos XXXVIII y XXXIX) con los carbonatos de metilo e *iso*-butilo derivados del alcohol LXXX (compuestos LXXXII y LXXXIV) se observa que los primeros presentan una actividad mayor que los correspondientes compuestos desmetilados, esto indica que el metilo de C-1 derivado de la geranilacetona tiene bastante influencia en su actividad biológica y que su ausencia (reemplazar el metilo por un hidrógeno) va en detrimento de la misma.

El resto de los compuestos ensayados presentan valores aceptables pero no superan la actividad de la sustancia control (methoprene); de todas maneras esto no implica que su actividad biológica sobre el parásito sea baja. Hubo muchas expectativas con los análogos de la HJ II, es decir, los compuestos LXVIII y LXIX, los cuales presentaron una buena actividad pero inferior a la esperada, ya que no pudo superar la actividad de los correspondientes análogos de la HJ III que presentaban los mismos grupos polares que los anteriores (compuestos XXXIX y XXVII).

Nuevamente, teniendo en cuenta los valores de la tabla #18, uno de los análogos ensayados es un compuesto al que se le ha reemplazado el metilo C-11 del compuesto XXXIX por un hidrógeno (compuesto LXXIV); si se comparan las actividades biológicas respectivas de estos compuestos se observa que el carbonato desmetilado LXXIV presenta una actividad inferior en casi un 50 % respecto del compuesto XXXIX. Se concluye que el metilo de C-11 derivado de la geranilacetona también es necesario para mantener alta la actividad biológica de estos análogos.

Tabla # 19 Influencia de AHJ en la inhibición de crecimiento e inhibición de incorporación de timidina para *Trypanosoma cruzi*.

Compuesto	Concentración μmol/l	Inhibición de crecimiento %.	Inhibición de incorpo- ración de timidina %.
XLIII	50		
	100	10,0	60,0
XLIV	50		70,0
	100	45,6	87,4
XL	50	25,0	52,7
	100	27,0	61,0
XXI	50	27,4	8,0
	100	44,0	25,0

LXXXIII	50	29,6	65,2
	100	54,0	88,1
LXXXVII	50	39,4	70,8
	100	81,3	99,3
LXXXVIII	50	29,3	76,4
	100	93,0	97,2
LXXVII	50	23,8	80,05
	100		90,05
LXXIII	50		70,0
	100	54,3	87,4
LXXXI	50		74,6
	100	94,8	94,3
LXXI	50		43,8
	100	75,0	81,3

La tabla # 19 presenta los ensayos preliminares de otro conjunto de análogos de hormonas juveniles en su actividad biológica para *T. cruzi*, resultados que no son definitivos pero que indican una tendencia en su actividad y, por lo tanto se pueden sacar numerosas conclusiones en torno a la relación entre estructura química y actividad biológica.

El carbonato de *iso*-butilo derivado del alcohol LXXXVI (que proviene de reemplazar el grupo metilo de C-2 en el alcohol XXIII por un grupo etilo) no presenta una actividad biológica superior al correspondiente carbonato derivado del alcohol XXIII (compuesto XXXIX). De las tablas # 18 y # 19 se deduce que para una concentración de 50 μ M, el homólogo superior (compuesto LXXXVIII) presenta una actividad biológica casi tres veces inferior que para el compuesto XXXIX; el compuesto LXXXVII tiene valores de actividad mucho menores que el

carbonato de metilo derivado del alcohol XXIII. Por lo tanto, la adición de un átomo de carbono en la cadena principal, pasando la función polar (carbonato) a ocupar la posición 3, redundó en una disminución de su actividad biológica.

El N-etil carbonato derivado del alcohol LXXX (compuesto LXXXI) presentó una actividad biológica elevada, comparada al carbonato de *iso*-butilo del mismo esqueleto carbonado (compuesto LXXXIV).

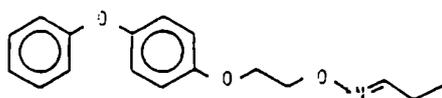
Es muy interesante el análisis de los derivados del farnesol como los carbonatos de etilo e *iso*-butilo (compuestos XLIII y XLIV). Ninguno de ellos presentó una actividad muy alta, aunque si moderada, tal vez por ser sus longitudes de cadena más largas que para los análogos ensayados, pues posee en la cadena principal dos átomos de carbono adicionales. Por este motivo resulta difícil de explicar la extraordinaria actividad de los derivados S-etil-carbonato del farnesol (compuesto XLV) y su derivado 10,11-epóxido (compuesto XLVI), es indudable que el átomo de azufre juega un papel muy importante en su actividad biológica, ya que no se modifica sustancialmente la forma de la molécula.

De la actividad biológica del compuesto LXXVII (ver tabla # 19) se confirma la importancia del metilo en C-11, ya que si se lo compara con su homólogo metilado, es decir, el compuesto LXVIII, se observa en este último una actividad casi dos veces superior respecto del primero.

En la tabla # 19 se confirma además que la actividad biológica no se incrementa cambiando el estado de oxidación de la molécula (epoxidación). Así con el metil carbonato XXXVIII, se determinó el doble de actividad que con su derivado epoxidado XL y ocurre lo propio en la comparación de los *iso*-butil carbonatos XXXIX y XLI; el análogo no epoxidado presentó una actividad sensiblemente superior al epoxi derivado (ver tabla # 18).

Puesto que hay una cantidad enorme de análogos de hormonas juveniles de insectos descriptas con varios tipos de uniones y de grupos, estos compuestos parecen ser un tipo de insecticidas cuya actividad biológica no se puede atribuir a alguna estructura determinada, sino a las características de la molécula completa. Nakayama (76) describió que la forma global de la molécula, en especial, su longitud de cadena, juega un papel muy importante en su actividad biológica, y que la molécula se debe unir a un sitio receptor desde una punta hasta la otra.

Tosi y col. (146) sugirieron que el ajuste o encaje de una molécula a un sitio receptor estaría asociado con la estabilidad conformacional de la misma. Este hecho llevó a Ohsumi y col. (147) a calcular la conformación preferida para dos compuestos que tuviesen elevada actividad de hormona juvenil sobre una determinada especie, en este caso, sobre larvas de *Culex pipiens*, los mosquitos ordinarios. Las sustancias en cuestión fueron el fenoxicarb y el propil-1-(4-fenoxifenoxi-etoxiimino) (148, 75) (ver figura # 60. Se utilizó el método de orbitales moleculares MNDO (149) para calcular la conformación de mínima energía. Estos compuestos tenían distinta forma molecular en sus conformaciones estables, hecho que sugiere que los compuestos deberían cambiar sus conformaciones para tener formas moleculares similares si ellos se unen a un mismo sitio receptor. Aunque el derivado de la oxima presenta sólo una conformación favorecida mientras que el fenoxycarb tiene dos, una de éstas es similar a la única preferida para el iminoderivado, por lo que se la denominó conformación bioactiva.



Propil-1-(4-fenoxifenoxi-etoxiimino).

Figura # 60.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión (PF) se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

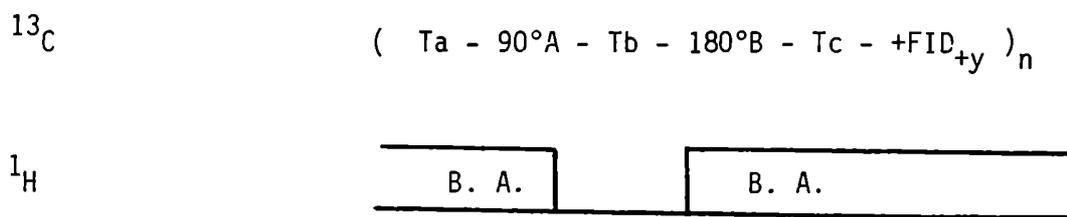
Las mediciones de poder rotatorio se realizaron utilizando una fuente a 254 nm en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 141, en microceldas de de 1 dm. de longitud a temperatura ambiente.

Los espectros de absorción en el infrarrojo se realizaron con un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 710-B en película o en dispersión de la muestra en Nujol.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C se realizaron a 100,1 y 25,2 MHz, respectivamente, en un espectrómetro Varian XL-100-15 operado por pulsos y transformada de Fourier, acoplado a una computadora Varian 620/L-100 y unidad de discos magnéticos Sykes 7000. Los espectros fueron registrados en soluciones de solventes deuterados los que se indican en cada caso. Los desplazamientos químicos se expresan en todos los casos en la escala delta, en partes por millón respecto de la resonancia del tetrametilsilano, utilizado como referencia interna (0,00 ppm.). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz. Las señales se indican en cada caso como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), doble doblete (dd), doble doble triplete (ddt), multiplete (m) o banda ancha (ba). Los espectros de RMN- ^1H se determinaron en tubos de 5 mm de diámetro, aplicando pulsos de 90° con un tiempo de repetición de 4,7 s (tiempo de adquisición de 2,66 s y un tiempo de espera de 2,0 s sobre un ancho espectral de 1500 Hz.

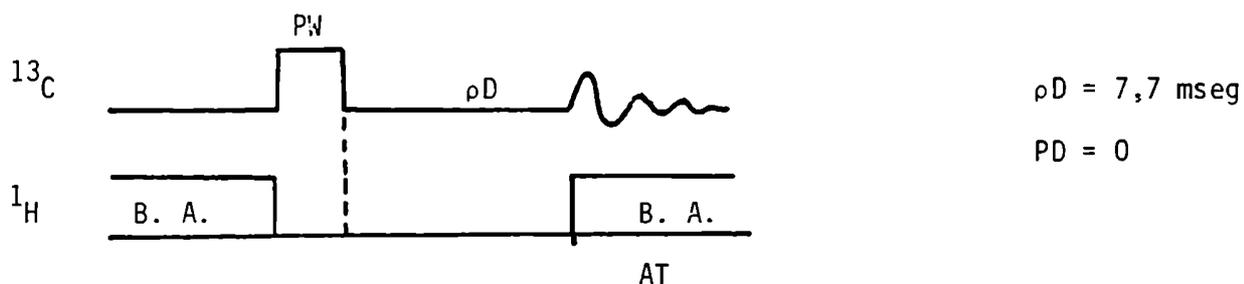
Los espectros de RMN- ^{13}C totalmente desacoplado de ^1H se obtuvieron por irradiación de los núcleos de ^1H a una frecuencia central correspondiente a 4 ppm., modulada por un barrido de onda cuadrada.

Los espectros de RMN- ^{13}C realizado por la técnica de ecos de spin con desacople alternado (APT) se obtuvo realizando la siguiente secuencia de pulsos :



A	B	FID _{+y}
+x	+y	+
-x	-y	
+x	-y	+
-x	+y	

La secuencia SPDD ("single pulse delay decoupling") se realizó de la siguiente manera :



donde $PW = 45^\circ$ (ángulo del pulso)

AT = tiempo de adquisición

PD = tiempo de espera luego de la adquisición y un nuevo pulso.

ρD = tiempo en que se encuentra apagado el desacoplador.

Los espectros de masa por introducción directa se realizaron a 70 eV en un espectrómetro de masa Varian-MAT CH7-A, comandado por una computadora Varian-MAT Data System 166, con unidades de salida TRC Tektronix 4010 e impresora Tektronix 4631. Los análisis por CG-EM se realizaron por acoplamiento de dicho espectrómetro de masa a un cromatógrafo gas-líquido Varian 1440 utilizando una columna de vidrio (1,8 m x 2 mm) rellena con fase OV-17 (3 %) y utilizando helio como gas portador.

Los espectros de absorción en el UV se realizaron utilizando un sistema CLAR-UV formado por un cromatógrafo líquido Hewlett-Packard modelo 1084 B y un detector UV de longitud de onda variable modelo 79875 A.

Las mediciones de radioactividad se llevaron a cabo en un espectrómetro de centelleo líquido Packard Tri Carb 3003 y en un contador de centelleo LKB (1216 Rack Beta II). Las muestras se disolvieron en una mezcla de agua destilada (1 ml) y una solución centelladora (14 ml) conteniendo naftaleno (100 g), 2,5-difeniloxazol (PPO, 7 g) y 1,4-bis-2-(4-metil-5-feniloxazolil)benceno (dimetil-POPOP, 0,3 g) por litro de dioxano.

Las cromatografías analíticas en capa delgada se realizaron sobre sílica gel como fase fija (Kieselgel 60 F254, Merck). La detección se llevó a cabo ya sea por inmersión en una solución de ácido sulfúrico 10 % en etanol y posterior calentamiento a 100°C o por exposición a vapores de yodo.

Las cromatografías en capa preparativa se realizaron utilizando como fase fija sílica gel Kieselgel 60 en placas de 20 x 40 cm y 2 mm de espesor y observándolas luego de desarrolladas a la luz ultravioleta (254 nm).

Las cromatografías Flash se realizaron de acuerdo al método descrito en literatura (150) utilizando sílica gel como fase fija (Kieselgel 60, malla 230-400, Merck) y aplicando una sobrepresión de nitrógeno gaseoso para acelerar el paso del solvente.

Las cromatografías líquidas de alta resolución se realizaron en un equipo Meritics modelo 750 utilizando un detector de índice de refracción modelo 771 y un

detector UV de longitud de onda variable modelo 787 e inyector modelo 730 y en un equipo Hewlett-Packard modelo 1084-B provisto de detector UV de longitud de onda variable modelo 79875 A e inyector automático modelo 79841 A y sistema automático de muestreo 79842 A. Las columnas utilizadas fueron Whatman Partisil 10 Magnum 9 (500 x 10 mm) de 10 μm de tamaño de partícula; LiChrosorb SiO_2 -100 (500 x 10 mm) del mismo tamaño de partícula; Beckmann Ultrasphere ODS-2 (250 x 10 mm) y 5 μm de tamaño de partícula; Alltech RSil C-18 HL (500 x 10 mm) y 10 μm de tamaño de partícula y Whatman Partisil n9 ODS-2 (500 x 10 mm) de 10 μm . Los solventes para CLAR fueron bidestilados y filtrados por filtros de teflón de 0,45 μm de tamaño de poro. El agua para CLAR se filtró a través de filtros de celulosa de 0,45 μm .

Todos los solventes fueron purificados por destilación. Los extractos de solventes orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados a presión reducida, a temperaturas menores de 45°C. Las mezclas de solventes están expresadas en relaciones de volúmenes (v/v).

Los solventes anhidros se prepararon de la siguiente manera (151) : el diclorometano se secó por calentamiento a reflujo sobre pentóxido de fósforo, se destiló y guardó sobre tamices moleculares de 4 Å. El éter etílico se pasó a través de una columna de alúmina básica y se calentó a reflujo sobre sodio/benzofenona y finalmente se destiló. El tetrahydrofurano Aldrich, envasado bajo nitrógeno, se utilizó directamente. El DMSO se destiló a presión reducida sobre hidruro de calcio. La piridina Aldrich, envasada bajo nitrógeno, se utilizó directamente. El etanol y el metanol se refluajaron 4 horas sobre torneaduras de magnesio y se destilaron y guardaron sobre tamices moleculares de 3 Å. El benceno se calentó a reflujo sobre sodio/benzofenona y se destiló. El HMPA se destiló a presión reducida sobre hidruro de calcio y se almacenó bajo nitrógeno sobre tamices moleculares de 4 Å. La trietilamina se secó sobre NaOH, destiló, se calentó a reflujo sobre un 2 % de fenilisociana-

to, se destiló y se guardó sobre KOH. El acetato de terbutilo se secó sobre K_2CO_3 . En todos los casos los tamices moleculares se activaron en mufla a $250^\circ C$ durante 12 horas.

Preparación de hidruro de litio y aluminio en THF.

A 100 ml de THF se agregaron 5 g de LAH y la mezcla se agitó vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró empleando una ligera presión de nitrógeno a través de un lecho de Celite (aproximadamente 4-5 cm) en un embudo con fondo de vidrio sinterizado. El filtrado se guardó en una botella provista de septum. Para determinar la concentración de la solución obtenida, se extrajo una alícuota conocida, se inyectó en una mezcla de glicerina-agua-THF (1:1:1) y se midió el volumen de hidrógeno desprendido en una bureta para gases. La concentración fue 0,5 M.

Preparación de p-fenoxifenol. (I)

540 mg de Mg se flamearon en un balón de dos bocas bajo atmósfera de N_2 . Se agregaron 4 ml de THF (anh.), 1 ml de p-bromo difeniléter y un cristal de yodo. Se calentó a reflujo hasta que la ebullición fue espontánea. Se agregaron 2,1 ml más de p-bromo difeniléter disueltos en 12 ml de THF y se mantuvo el calentamiento durante 45 min.

En otro balón se colocaron 5,9 ml de borato de tri-n-butilo (84) y 12 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a $-23^\circ C$ con baño de Cl_4C /hielo seco y se agregó la solución oscura del Grignard en 15 min. Se agitó 15 min. más y se agregó rápidamente 1,7 ml de ácido acético glacial. Inmediatamente se agregó gota a gota 2,3 ml de H_2O_2 30 % en 2 ml de H_2O fría. Se dejó que alcance temperatura ambiente y se extrajo con solución saturada de sulfato ferroso amónico hasta no más color rojo. Se agregaron luego 50 ml de Cl_2CH_2 y se lavó con agua (3x50 ml). Se secó y

evaporó el solvente. R = 95 %. Rf = 0,26 (hexano-AcOEt 4:1).

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3350

E.M. (m/z,%) = 186(M^+ ,100), 158(81), 157(87), 131(58),129(60).

RMN- ^{13}C (C_6D_6) δ = 116,6(C-6), 117,2(C-2), 121,3(C-3), 122,4(C-8), 129,7(C-7), 150,0(C-4), 152,8(C-1), 158,9(C-5).

Preparación de 2-(4-fenoxifenoxi)-etil-tetrahidropiranyl-éter (II).

A una solución de KOH (4 mmol) en DMSO (5 ml) se agregó 4-fenoxifenol (1 mmol). Luego de 5 min. se agregó el tetrahidropiranyl derivado de la etilénclorhidrina (86) (2 mmol), la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volcó sobre agua (50 ml) y se extrajo con Cl_2CH_2 (3x30 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de ClNa y se secó. La evaporación del solvente condujo a un residuo que se purificó por columna cromatográfica de sílica gel dando el compuesto II con 71 % de rendimiento. (El rendimiento de esta reacción es cuantitativo si se usa el tetrahidropiranyl derivado de la etilénbromhidrina).

Rf = 0,67 (hexano-AcOEt 4:1).

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1580. 1470, 1200, 1000.

E.M. (m/z,%) = 314(M^+ ,78), 230(65), 186(72), 185(72), 85(82), 77(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,40-1,90(m, 6H, H-2', H-3' e H-4'), 3,60-4,20 (m, 6H, H-1, H-2 e H-5'), 4,68 (t, J=4Hz, 1H, H-1'), 6,80--4,40 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 10 (página 112).

Preparación de 2-(4-fenilfenoxi)-etil-tetrahidropiranyl-éter (III).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto II pero usando 4-fenilfenol se obtuvo el compuesto III con 96 % de rendimiento. PF = 174-175°C. (EtOH).

I.R. (Nujol) (cm^{-1}) = 1470, 1440, 1330, 1230, 1100, 1060, 960.

E.M. (m/z,%) = 298(M^+ ,75), 214(14), 170(100), 85(74).

RMN- ^1H (C_6D_6) δ = 1,42-2,05 (m, 6H, H-2', H-3' e H-4'), 3,39-4,25 (m, 6H, H-1, H-2 e H-5'), 4,72 (t, J=4Hz, 1H, H-1'), 6,89-7,60 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 11 (pag. 113).

Preparación de 2-(4-fenoxifenoxi)-etanol (IV).

El compuesto II (1 mmol) en 10 ml de MeOH se trató con PPTs (152) 1,0 M en Cl_2CH_2 (1 ml) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El MeOH se evaporó y se tomó el residuo con Cl_2CH_2 (30 ml). La solución se lavó con solución saturada de ClNa y se secó. La evaporación del solvente dejó un residuo que se purificó por columna cromatográfica (sílica gel, hexano-AcOEt 9:1) dando el compuesto IV con 95 % de rendimiento. PF = 65-66°C (EtOH- H_2O).

I.R. (Nujol) (cm^{-1}) = 3060, 1570, 1470, 1220.

E.M. (m/z,%) = 230(M^+ ,100), 186(67), 109(53), 84(91), 77(89), 45(13).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 4,05-4,20 (m, 4H, H-1 e H-2), 6,82-7,40 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 10. (pag. 112).

Preparación de 2-(4-fenilfenoxi)-etanol (V).

El compuesto III se trató de la manera indicada para la preparación de IV. En este caso se obtuvo el compuesto V se obtuvo con 89 % de rendimiento. PF = 137-138 °C (EtOH).

I.R. (Nujol) (cm^{-1}) = 3350, 1440, 1240.

E.M. (m/z,%) = 214(M^+ ,100), 170(89), 169(65), 153(62), 45(55).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 4,05-4,15 (m, 4H, H-1 e H-2), 6,95-7,59 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C = ver tabla # 11 (pag. 113).

Preparación de los derivados carbonatos y tiolcarbonatos. Procedimiento general

El alcohol IV ó V (0,5 mmol) se disolvió en piridina (3 ml) y se trató gota a gota con cloroformiato de metilo, etilo o isobutilo o con clorotiolformiato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de la adición de Cl₂CH₂ (30 ml) la solución se lavó con solución al 10 % de HCl (3x15 ml), con solución saturada de NaHCO₃ (2x15 ml) y con H₂O (2x15 ml) y se secó. El residuo obtenido por evaporación del solvente se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, el solvente está indicado en cada caso).

Preparación de S-etil-2-(4-fenoxifenoxi)-etil-tiolcarbonato (VI) a partir de IV.

Luego de elución con hexano-AcOEt (95:5) se obtuvo un aceite con un rendimiento de 80 %.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 2950, 1710, 1490, 1210, 1130.

E.M. (m/z,%) = 318(M⁺,37), 186(14), 185(69), 133(61), 105(100), 89(51).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,33 (t, J=7Hz, 3H, SCH₂CH₃), 3,90 (c, J=7Hz, 2H, SCH₂CH₃), 4,10-4,26 (m, 2H, H-2), 4,50-4,62 (m, 2H, H-1), 6,88-7,40 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C = ver tabla # 10 (pag. 112).

Preparación de S-etil-2-(4-fenilfenoxi)-etil-tiolcarbonato (VII) a partir de V

Se eluyó con hexano-AcOEt (9:1) y se obtuvo un sólido blanco con 86 % de rendimiento. PF = 76-77°C (EtOH).

I.R. (Nujol) (cm⁻¹) = 1730, 1440, 1220.

E.M. (m/z,%) = 302(M⁺,68), 170(64), 169(70), 152(100), 105(87), 89(83).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,32 (t, J=7Hz, 3H, SCH₂CH₃), 2,89 (c, J=7Hz, 2H, SCH₂CH₃), 4,16-4,32 (m, 2H, H-2), 4,52-4,66 (m, 2H, H-1), 6,94-7,60 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C = ver tabla # 11. (pag. 113).

Preparación de metil-2-(4-fenoxifenoxi)-etil-carbonato (VIII) a partir de IV.

Después de elución con hexano-AcOEt (85:15) se obtuvo un sólido blanco con 80 % de rendimiento. PF = 114-116°C (EtOH).

I.R. (Nujol) (cm⁻¹) = 1740, 1460, 1180.

E.M. (m/z,%) = 288(M⁺,59), 213(28), 186(55), 185(72), 103(100), 59(76).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 3,82 (s, 3H, OMe), 4,17 (t, J=5Hz, 2H, H-2), 4,50 (t, J=5Hz, 2H, H-1), 6,86-7,40 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C = ver tabla # 10. (pag. 112).

Preparación de metil-2-(4-fenilfenoxi)-etil-carbonato (IX) a partir de V.

Después de elución con hexano-AcOEt (9:1) se obtuvo el compuesto IX con 64 % de rendimiento. PF = 110-111°C (EtOH).

I.R. (Nujol) (cm⁻¹) = 1740, 1440, 1200.

E.M. (m/z,%) = 272 (M⁺,54), 197(80), 170(67), 169(58), 153(69), 103(56), 59(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 3,83 (s, 3H, OMe), 4,18-4,34 (m, 2H, H-2), 4,44-4,60 (m, 2H, H-1), 6,92-7,60 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C = ver tabla # 11. (pag. 113).

Preparación de etil-2-(4-fenoxifenoxi)-etil-carbonato (X) a partir de IV:

Después de eluir con hexano-AcOEt se obtuvo el compuesto X como un aceite con 99 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 2950, 1740, 1470, 1240, 1200, 1100.

E.M. (m/z,%) = 302(M⁺,81), 213(9), 186(91), 185(13), 117(85), 89(100)

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,33 (t, J=7Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4,18 (t, J=5Hz, 2H, H-2), 4,24 (c, J=7Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,50 (t, J=5Hz, 2H, H-1), 6,80-7,40 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C = ver tabla # 10 (pag. 112).

Preparación de etil-2-(4-fenilfenoxi)-etil-carbonato (XI) a partir de V.

Después de eluir con hexano-AcOEt (7:3) se obtuvo el compuesto XI con 98 % de rendimiento como un sólido blanco. PF = 159-161°C (EtOH).

I.R. (Nujol) (cm⁻¹) = 1730, 1440, 1220.

E.M. (m/z,%) = 286(M⁺,89), 197(69), 170(92), 169(83), 152(100), 117(83), 89(58).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,32 (t, J=7Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4,16-4,20 (m, 2H, H-2), 4,23 (c, J=7Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,43-4,52 (m, 2H, H-1), 6,91-7,61 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C = ver tabla # 11 (pag. 113).

Preparación de isobutil-2-(4-fenoxifenoxi)-etil-carbonato (XII) a partir de IV.

Después de eluir con hexano-AcOEt (9:1) se obtuvo el compuesto XII con 90 % de rendimiento como un aceite.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 2950, 1740, 1440, 1350, 1220.

E.M. (m/z,%) = 330(M⁺,86), 213(11), 186(80), 145(74), 89(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 0,96 (d, J=6Hz, 6H, CHMe₂), 1,99 (m, 1H, CHMe₂), 3,95 (d, J=6Hz, 2H, CH₂CH), 4,16 (t, J=5Hz, 2H, H-2), 4,48 (t, J=5Hz, 2H, H-1), 6,80-7,40 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C = ver tabla # 10 (pag. 112)

Preparación de isobutil-2-(4-fenilfenoxi)-etil-carbonato (XIII) a partir de V.

Después de eluir con hexano-AcOEt (9:1) se obtuvo el compuesto XIII como un só-

lido blanco con 91 % de rendimiento. PF = 171-172°C (EtOH).

I.R. (Nujol) (film) = 1740, 1445, 1350, 1210.

E.M. (m/z,%) = 314(M⁺,100), 197(58), 170(89), 169(63), 153(71), 145(81).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 0,95 (d, J=7Hz, 6H, CHMe₂), 1,99 (m, 1H, CHMe₂), 3,95 (d, J=7Hz, 2H, CH₂CH), 4,14-4,29 (m, 2H, H-2), 4,40-4,54 (m, 2H, H-1), 6,90-7,60 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C = ver tabla # 11 (pag. 113).

Preparación de 2-(4-fenoxifenoxi)-etil-(1-(etoxi)-1-etil-éter (XIV) a partir de IV.

El compuesto XIV se obtuvo por tratamiento de IV (1 mmol) en Cl₂CH₂ (10 ml) con etil viniléter (5 mmol) (destilado previamente sobre hidruro de calcio), utilizando como catalizador PPTs. Se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. Se extrajo con agua (3x15 ml) y se secó la fase orgánica. Se evaporó el solvente y se obtuvo el compuesto XIV como un líquido en forma cuantitativa.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 2950, 1570, 1460, 1200.

E.M. (m/z,%) = 302(M⁺,97), 257(24), 230(68), 213(35), 186(89), 117(21), 73(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,22 (t, J=7Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,36 (d, J=5Hz, 3H, CHCH₃), 3,44-4,17 (m, 6H, OCH₂CH₃, H-1 e H-2), 4,82 (c, J=5Hz, 1H, CHCH₃), 6,80-7,39 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C (C₆D₆) δ = 15,5(C-3'), 20,0(C-2'), 60,6(C-1), 63,2(C-4'), 68,1(C-2), 99,7(C-1'), 115,8(C-8), 117,8(C-4), 121,1(C-5), 122,5(C-10), 129,8(C-9), 150,5(C-6), 155,6(C-3), 159,0(C-7).

2-(4-Fenoxifenoxi)-acetaldehído (XV).

Método A

Se suspendieron 5 mmol de PCC en 10 ml de Cl₂CH₂ (anh.). Se agregó 1 mmol de alcohol IV directamente y se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó luego éter (anh.) (10 ml) y el líquido sobrenadante se decantó. El residuo insoluble se lavó va-

rias veces con éter (3x10 ml) y se pasaron las fases orgánicas combinadas a través de una columna de alúmina básica. Luego se evaporó el solvente. No se obtuvo el producto deseado ni se recuperó el producto de partida.

Método B

A una suspensión de 5 mmol de PDC en 10 ml de Cl_2CH_2 (anh.) se agregó 1 mmol del alcohol IV disuelto en 5 ml de Cl_2CH_2 (anh.). Se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. No se observó reacción.

Método C

A una solución de Cl_2CH_2 (5 ml) y cloruro de oxalilo (0,1 ml, 1,1 mmol) bajo atmósfera de N_2 se agregó DMSO (0,17 ml, 2,2 mmol) disuelto en 5 ml de Cl_2CH_2 (anh.) a -70°C . Se agitó durante 2 min. y se agregó 1 mmol del alcohol IV disuelto en 5 ml de Cl_2CH_2 (anh.) gota a gota y agitando. Se agitó 15 min. más. Se agregó TEA (0,7 ml, 5 mmol), se agitó 5 min. más y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó H_2O (50 ml). La fase acuosa se reextrajo con Cl_2CH_2 (50 ml). Las fases orgánicas se juntaron, se lavó varias veces con solución saturada de NaCl y se secó. Se evaporó el solvente. No se observó reacción.

Método D

Se disolvió 1 mmol del epóxido XVII (ver preparación en pag. 154) en 10 ml de $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (30:11) y se trató ácido periódico (10 mmol). No se obtuvo el compuesto deseado.

Método E

Se disolvió el diol XVIII (ver preparación en pag. 155) en 10 ml de $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (15:6) y se trató con 5 mmol de metaperiodato de sodio. Se dejó la mezcla agitando durante 3 horas. No se observó reacción.

Método F

Se intentó síntesis de Williamson de p-fenoxifenol con el dietilacetal del α -cloroacetaldehído de acuerdo a la técnica general. No se obtuvo el compuesto deseado.

Método G

1 g del compuesto XVI (ver preparación en pag 154) se disolvió en 175 ml de dioxano y la solución se trató con OsO_4 (20 mg) con agitación a temperatura ambiente. Luego

de unos minutos la solución se puso negra y se agregó agua (25 ml) y metaperiodato de sodio (500 mg). Se continuó agitando durante 30 min. y se agregó en pequeñas porciones 4,5 g de metaperiodato de sodio. Se agitó durante 2 horas más. Se formó un precipitado blanco de NaIO_3 . Se agregaron 150 ml de hexano y se filtró a través de alúmina (Woelm, neutra, grado III). Se purificó finalmente por columna cromatográfica (sílica gel H) utilizando como solvente hexano-AcOEt (7:3). Se obtuvieron 870 mg del compuesto XV.

I.R. (Nujol) (cm^{-1}) = 1730, 1200, 1120.

E.M. (m/z,%) = 228(M^+ ,100), 189(77), 185(48),135(40), 109(74), 77(41).

RMN- ^1H (C_6D_6) δ = 3,74 (d, $J=1,2\text{Hz}$, 2H, H-2), 6,44-7,26 (m, 9H. protones aromáticos), 9,25 (t, $J=1,2\text{Hz}$, H-1).

RMN- ^{13}C (C_6D_6) δ = 73,0(C-2), 116,0(C-8), 118,1(C-4), 121,1(C-5), 122,7(C-10), 129,9(C-9), 151,0(C-6), 155,0(C-3), 158,8(C-7), 197,7(C-1).

4-Fenoxifenil alil éter (XVI):

Se utilizó la técnica descrita para la preparación del compuesto II, utilizando en este caso bromuro de alilo. Después de purificación por columna de sílica gel eluyendo con hexano-AcOEt (9:1) se obtuvo el compuesto XVI como un aceite. R = 93 %.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3050, 2950, 1580, 1470, 1200, 1000, 900, 800.

E.M. (m/z,%) = 226(M^+ ,26), 185(51), 129(28), 77(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 4,50 (dt, $J_{23}=5,2\text{Hz}$, $J_{31}=1,5\text{Hz}$, 2H, H-3), 5,36 (m, 2H, H-1), 6,04 (ddt, $J_{23}=5,2\text{Hz}$, $J_{12^{cis}}=10,2\text{Hz}$, $J_{12^{trans}}=17,3\text{Hz}$, 1H, H-2), 6,67-7,39 (m, 9H. protones aromáticos).

RMN- ^{13}C (C_6D_6) δ = 69,0(C-3), 115,6(C-9), 117,2(C-1), 117,5(C-5), 120,5(C-6) 133,2(C-2), 150,1(C-7), 156,6(C-4), 158,2(C-8).

4-Fenoxifenil-(2,3-epoxi-propil)-éter (XVII).

Se disolvió 1 mmol del compuesto XVI en 10 ml de Cl_2CH_2 . A esta solución se agregó

gota a gota y agitando mCPBA (2 mmol) disueltos en 10 ml de Cl_2CH_2 . Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 6 horas. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (3x30 ml) y luego con H_2O (2x30 ml). Se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. Luego de purificación por columna cromatográfica (sílica gel, solvente hexano-AcOEt (85:15)) se obtuvo el epóxido XVII como un líquido con 61 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1580, 1470, 1200, 1100.

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 2,75 (dd, $J_{gem}=5\text{Hz}$, $J_{1A-2}=3\text{Hz}$, 1H, H-1A), 2,89 (dd, $J_{gem}=5\text{Hz}$, $J_{1B-2}=5\text{Hz}$, 1H, H-1B), 3,26-3,44 (m, 1H, H-2), 3,94 (dd, $J_{AB}=11\text{Hz}$, $J_{3A-2}=6\text{Hz}$, 1H, H-3A), 4,22 (dd, $J_{AB}=11\text{Hz}$, $J_{3B-2}=5\text{Hz}$, 1H, H-3B), 6,82-7,42 (m, 9H, H aromáticos).

4-Fenoxifenil-(2,3-dihidroxi-propil)-éter (XVIII).

Se disolvieron 200 mg del compuesto XVII en 32 ml de THF- H_2O (13:3) y se trató con 10 μl de HClO_4 70 %. Se dejó agitando 24 horas. Se agregó Cl_2CH_2 (50 ml) y se lavó la fase orgánica con solución saturada de NaHCO_3 (3x30 ml) y con solución saturada de NaCl (2x30 ml). Se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. Luego de purificación por columna cromatográfica (sílica gel) eluyendo con tolueno-AcOEt (3:2) se obtuvieron 170 mg del diol XVIII puro.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3450, 2950, 1580, 1470, 1200, 1000.

E.M. (m/z,%) = 260(M^+ ,31), 186(60), 113(39), 95(49), 85(89), 71(98), 57(100)

RMN- ^1H ($\text{C}_6\text{D}_6\text{-CD}_3\text{OD}$) δ = 3,68-4,20 (m, 5H, H-1, H-2 e H-3), 6,72-7,40 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN- ^{13}C ($\text{C}_6\text{D}_6\text{-CD}_3\text{OD}$) δ = 63,8(C-1), 70,0(C-3), 70,9(C-2), 116,0(C-9), 117,9(C-5), 121,0(C-6), 122,6(C-11), 129,8(C-10), 150,8(C-7), 155,4(C-4), 158,9(C-8).

4-Fenoxifenil-(2,3-diacetoxi-propil)-éter (XIX).

Se acetiló el diol XVIII utilizando Ac_2O /piridina de acuerdo a la técnica utilizada para la obtención del acetato LX. En este caso el rendimiento fue casi cuantitativo.

E.M. (m/z,%) = 344(M^+ ,2), 197(11), 169(17), 155(23), 141(21), 127(33), 113(47),

99(56), 85(91), 71(99), 57(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 2,10 (s, 3H, CH₃CO, C-1), 2,12 (s, 3H, CH₃CO, C-2), 4,11 (m, 2H, H-1), 4,39 (m, 2H, H-3), 5,39 (m, 1H, H-2), 6,76-7,40 (m, 9H, protones aromáticos).

2-Hidroxi-4-(4-fenoxifenoxi)-butanoato de terbutilo (XX).

A 10 ml de THF (anh.) bajo atmósfera de N₂ se agregaron 0,70 ml de DIPA y 6,0 ml de n-BuLi (0,84 M en hexano) a -78°C. Se agitó 30 min. a esta temperatura. Se agregó luego AcOtBu (0,68 ml) y se agitó otros 30 min. a -78°C. Se agregó luego el aldehído XV (300 mg) disuelto en 5 ml de THF. Se agitó 2 horas más a -78°C. Se agregó luego solución saturada de ClNH₄ (30 ml) y se dejó que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó y evaporó. Se purificó por columna cromatográfica (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (4:1). Se obtuvieron 375 mg de un aceite. R= 83 %.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 3600, 2950, 1710, 1590, 1470, 1360, 1200, 1130.

E.M. (m/z,%) = 344(M⁺,29), 271(18), 186(100), 103(62).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,48 (s, 9H, CMe₃), 2,59 (m, 2H, H-2), 3,25 (d, J=5Hz, 1H, -OH), 3,96 (m, 2H, H-4), 4,35 (m, 1H, H-3), 6,80-7,40 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN-¹³C (C₆D₆) δ = 28,1(CMe₃), 39,7(C-2), 67,2(C-4), 71,9(C-3), 80,8(CMe₃), 116,0(C-10), 117,9(C-6), 121,1(C-7), 122,6(C-12), 129,9(C-11), 150,8(C-8), 155,2 (C-5), 158,9(C-9), 171,4(C-1).

2-(4-Fenoxifenoxi)-etil-tosilato (XXI).

A 850 mg del alcohol IV disuelto en 5 ml de piridina se agregaron 2 g de cloruro de p-toluenosulfonilo (recientemente recristalizado de hexano y filtrado previamente por el mismo solvente en caliente para eliminar el ácido p-toluensulfónico). Se dejó agitando la mezcla de reacción toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó H₂O (10 ml) y se dejó agitando 30 min. más. Se agregó Cl₂CH₂ (30 ml) y se extrajo con HCl (1:10) (2x25 ml). Luego se lavó la fase orgánica con H₂O hasta neutralidad, se secó y evaporó

el solvente. Se obtuvieron 1,208 g del compuesto XXI.

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 2,43 (s, 3H, ArCH_3), 4,03-4,19 (m, 2H, H-2), 4,28-4,43 (m, 2H, H-1), 6,62-7,40 (m, 9H, protones aromáticos de grupos fenoxi), 7,35 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H, H-3'), 7,82 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H, H-2').

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 21,6(ArCH_3), 65,9(C-1), 68,0(C-2), 115,5(C-8), 117,5(C-4), 120,4(C-5), 122,4(C-10), 127,8(C-2'), 129,5(C-3'), 129,8(C-9), 132,6(C-4'), 144,8(C-4'), 150,5(C-6), 154,8(C-3).

Cloruro de 2-(4-fenoxifenoxi)-etilo (XXII).

Se disolvieron 650 mg de Ph_3P en 10 ml de Cl_4C y 10 ml de MeCN. Se dejó agitando 10 min. Se agregaron 200 mg del compuesto IV disuelto en 5 ml de Cl_4C -MeCN (1:1). Se dejó agitando 3 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente y se tomó el residuo con Cl_2CH_2 y se filtró a través de una columna seca de sílica Davison. Se obtuvieron 205 mg del cloruro XXII.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1470, 1200, 1000, 880

E.M. (m/z, %) = 250(M^+ , 65), 248(80), 185(100), 77(61).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 3,81 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H, H-1), 4,22 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H, H-2), 6,80-7,40 (m, 9H, protones aromáticos).

RMN- ^{13}C (C_6D_6) δ = 41,9(C-1), 68,3(C-2), 115,9(C-8), 117,8(C-4), 120,9(C-5), 122,5(C-10), 129,7(C-9), 150,1(C-6), 154,6(C-3), 158,7(C-7).

6,10-Dimetil-undeca-5E,9-áien-2-ol (XXIII).

Se agregó geranilacetona (5 ml) disuelta en 5 ml de THF (anh.) a una suspensión de LAH (1 g) en THF (20 ml) bajo atmósfera de N_2 . Se agitó 3 horas a temperatura ambiente. El exceso de reactivo se destruyó por adición de AcOEt. Se evaporó la fase orgánica. El residuo se tomó con Cl_2CH_2 (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de tartrato de sodio y potasio (3x50 ml), se secó y se evaporó el sol-

vente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel Davison) utilizando como solvente de elución Cl_2CH_2 -AcOEt. Se obtuvo el alcohol XXIII como un aceite con 95 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3370, 1440, 1370, 1120, 800

E.M. (m/z,%) = 196(M^+ ,2), 153(72), 135(53), 123(48), 109(68), 69(100).

RMN- ^1H = ver tabla # 20. (pag. 198).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 3 (pag. 105).

Preparación de geranilacetona oxima (XXIV).

5,0 de geranilacetona y 0,5 g de clorhidrato de hidroxilamina se disolvieron en una mezcla de 5 ml de EtOH (anh.) y 0,5 ml de piridina (anh.). Se calentó a reflujo durante 30 min. Se evaporó el etanol y se agregó Cl_2CH_2 (50 ml). La solución se lavó con HCl (1:10) (3x30 ml), solución saturada de NaHCO_3 (2x30 ml) y H_2O (2x30 ml) y se secó. Luego de evaporar el solvente se obtuvo la oxima XXIV con 90 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3250, 1660, 1360, 930.

E.M. (m/z,%) = 209(M^+ ,82), 192(82), 166(82), 141(100), 123(73), 73(90).

RMN- ^1H = ver tabla # 20 (pag. 198).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 3 (pag. 105).

6,10-Dimetil-undeca-5E,9-dien-2-amina (XXV).

1,0 g de la oxima XXIV disuelta en 10 ml de THF (anh.) se agregó gota a gota y agitando a una solución de LAH 0,5 M en THF (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató de manera similar que la indicada en la obtención del compuesto XXIII. La amina XXV se obtuvo como un aceite con 90 % de rendimiento.

I.R (film) (cm^{-1}) = 3300, 1650, 1210, 800.

E.M. (m/z,%) = 195(M^+ ,1), 126(11), 122(12), 109(14), 93(87), 69(100).

RMN-¹H = ver tabla # 20 (pag. 198).

RMN-¹³C = ver tabla # 3 (pag. 105).

(6,10-Dimetil-undeca-5E,9-dien-2-il)-etil-carbonato (XXVI).

Siguiendo el procedimiento general para la obtención de carbonatos se obtuvo el compuesto XXVI, a partir del alcohol XXIII, como un líquido con 97 % de rendimiento

I.R. (film) (cm⁻¹) = 1730, 1430, 1240, 950

E.M. (m/z,%) = 268(M⁺,2), 193(5), 125(86), 109(91), 83(100), 69(90).

RMN-¹H = ver tabla # 20 (pag. 198).

RMN-¹³C = ver tabla # 3 (pag. 105).

*Preparación de S-etil-(6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2-il)-tiolcarbonato
(compuesto XXVII).*

De acuerdo al procedimiento general, se trató el alcohol XXIII con clorotioformiato de etilo. El producto XXVII se purificó por CLAR utilizando una columna Alltech RSil C-18 HL de 10 µm de tamaño de partícula (500 x 10 mm) y utilizando MeOH (abs) como solvente (6,00 ml/min.). R=73 %.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 1730, 1430, 1240, 950

E.M. (m/z,%) = 284(M⁺,5), 251(5), 194(71), 178(88), 133(77), 69(100).

RMN-¹H = ver tabla # 20 (pag. 198).

RMN-¹³C = ver tabla # 3 (pag. 105).

*Preparación de 6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2-etoxicarboniloxiimino
(compuesto XXVIII).*

El compuesto XXIV se trató con cloroformiato de etilo de acuerdo al procedimiento general. Luego de purificación por columna cromatográfica (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (9:1) se aisló el compuesto XXVIII como un aceite con 81 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 1770, 1440, 1300, 1220, 810

E.M. (m/z,%) = 281(M^+ ,5), 212(70), 192(65), 123(75), 73(68), 69(100).

RMN- ^1H = ver tabla # 20. (pag. 198).

RMN- ^{13}C ver tabla # 4 (pag. 106).

6,10-Dimetil-undeca-5E,9-dien-2-(etilico-carboniloxiimino)

(compuesto XXIX).

La oxima XXIV se trató con clorotioformiato de etilo/piridina. Luego del tratamiento habitual, el producto se purificó por CLAR (columna Altex Ultrasphere ODS 5 μm 250 x 10 mm, solvente MeOH- H_2O 4:1, 3,00 ml/min). Se obtuvo el compuesto XXIX como un aceite con 75 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 1710, 1640, 1430, 1360, 840.

E.M. (m/z,%) = 297(M^+ ,3), 228(82), 192(77), 123(81), 89(100), 69(68).

RMN- ^1H = ver tabla # 20 (pag. 198).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 4 (pag. 106).

N-(6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2-il)-etil-carbamato (XXX).

La amina XXV (300 mg) se disolvió en 10 ml de piridina y se trató con 2 ml de cloroformiato de etilo. La mezcla de reacción se trató en la forma usual. El producto se purificó por CLAR (columna Alltech RSil C-18 HL 10 μm 500 x 10 mm, solvente MeOH- H_2O (95:5) a 6,00ml/min). Se obtuvo el carbamato XXX como un líquido con 70 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3350, 1700, 1510, 1230, 1080

E.M. (m/z,%) = 267(M^+ ,71), 224(77), 178(79), 163(68), 122(90), 69(100)

RMN- ^1H = ver tabla # 21 (pag. 199).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 4 (pag. 106).

N-(6,10-dimetil-5E,9-dien-2il)-etil-tiolcarbamato (XXXI).

La amina XXV (300 mg) disuelta en 10 ml de piridina, se trató con clorotiofor-
miato de etilo (200 mg). La mezcla de reacción se trató de la manera habitual. El
producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-
Cl₂CH₂ (1:1) y luego por CLAR (columna RSil C-18 HL 10 µm, solvente MeOH-H₂O (95:5)
a 6,00 ml/min.). El tiolcarbamato XXXI se obtuvo como un aceite con 63 % de rendi-
miento.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 3350, 1710, 1680, 1440, 1180.

E.M. (m/z,%) = 283(M⁺,9), 240(84), 221(69), 178(77), 104(95), 69(100).

RMN-¹H = ver tabla # 21 (pag. 199).

RMN-¹³C = ver tabla # 4 (pag. 106).

*Procedimiento general para monoepoxidación de compuestos terpenoides de cadena
lineal*

El sustrato (1 mmol) se disolvió en Cl₂CH₂. La solución se enfrió a 0°C y una
solución de mCPBA (73 % de pureza) (1,1 mmol) en Cl₂CH₂ se agregó gota a gota median-
te una ampolla compensadora y agitando durante 30 min. La mezcla de reacción se agi-
tó a 0°C durante 4 horas. Se dejó que se alcance la temperatura ambiente y se lavó
con solución saturada de NaHCO₃ y luego con H₂O y se secó. La evaporación del sol-
vente condujo a la mezcla de los monoepóxidos que fueron separados por CLAR utili-
zando una columna de alta resolución Beckmann Altex Ultrasphere ODS-2 de 5 µm de
tamaño de partícula y 250 x 10 mm, utilizando MeOH-H₂O como solvente a un flujo de
3,00 ml/min.

(6,10-Dimetil-9,10-epoxi-undeca-5E-en-2-il)-etil-carbonato (XXXII).

73 mg del compuesto XXVI se trataron con 73 mg de mCPBA. Se observó una relación de monoepóxidos (9,10-epóxido/5,6-epóxido) por CLAR de (4:1). El compuesto XXXII se obtuvo como un líquido con 53 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 1710, 1440, 1370, 1140.

E.M. (m/z,%) = 284(M^+ ,2), 193(67), 143(67), 123(57), 111(100), 69(69).

RMN- ^1H = ver tabla # 21 (pag. 199).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 4 (pag. 106).

Preparación de S-etil-(6,10-dimetil-9,10-epoxi-undeca-5E-en-2-il)-tiolcarbonato (compuesto XXXIII).

139 mg del compuesto XXVII disueltos en 10 ml de Cl_2CH_2 se trataron con 134 mg de mCPBA. Luego del tratamiento habitual se observó una relación de monoepóxidos de (4:1). Se obtuvo el compuesto XXXIII como un líquido con 50 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 1710, 1440, 1370, 1140.

E.M. (m/z,%) = 300(M^+ ,2), 194(75), 151(72), 133(67), 111(91), 69(100).

RMN- ^1H = ver tabla # 21 (pag. 199).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 4 (pag. 106).

Preparación de 6,10-dimetil-9,10-epoxi-undeca-5E-en-2-etoxicarboniloximino (compuesto XXXIV).

100 mg del compuesto XXVIII disueltos en 10 ml de Cl_2CH_2 se trataron con 92,5 mg de mCPBA. Luego del tratamiento usual se observó una relación de mnoepóxidos de (4:1) obteniéndose el compuesto XXXIV como un aceite con 50 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 1750, 1430, 1360, 1200.

E.M. (m/z,%) = 197(M^+ ,2), 208(11), 166(80), 123(76), 59(100).

RMN- ^1H = ver tabla # 21. (pag. 199).

RMN-¹³C = ver tabla # 5 (pag. 107).

Preparación de N-(8,10-dimetil-9,10-epoxi-undeca-5E-en-2-(etiltio-carboniloximino) (compuesto XXXV).

150 mg del compuesto XXIX disueltos en 10 ml de Cl₂CH₂ se trataron con 130 mg de mCPBA. Luego del tratamiento usual se encontró una relación de monoepóxidos de (4:1) obteniéndose el compuesto XXXV con 53 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 1730, 1435, 1370, 1120.

E.M. (m/z,%) = 313(M⁺,2), 224(8), 208(8), 136(69), 123(66), 71(100).

RMN-¹H = ver tabla # 21 (pag. 199).

RMN-¹³C = ver tabla # 5 (pag. 107).

Preparación de N-(8,10-dimetil-9,10-epoxi-undeca-5E-en-2-il)-etil-carbamato (compuesto XXXVI).

133 mg del compuesto XXX disueltos en 10 ml de Cl₂CH₂ se trataron con 130 mg de mCPBA. Luego del tratamiento habitual se obtuvo una relación de monoepóxidos de (4:1). El compuesto XXXVI se aisló como un aceite con 51 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 3370, 1700, 1440, 1230.

E.M. (m/z,%) = 283(M⁺,4), 222(75), 176(61), 163(85), 88(100)

RMN-¹H = ver tabla # 21 (pag. 199).

RMN-¹³C = ver tabla # 5 (pag. 107).

Preparación de N-(8,10-dimetil-9,10-epoxi-undeca-5E-en-2-il)-etil-tiobarbamato (compuesto XXXVII).

133 mg del compuesto XXXI disueltos en 10 ml de Cl₂CH₂ se trataron con 122 mg de mCPBA. Después de tratamiento habitual se encontró una relación de monoepóxidos de (9:1). Se obtuvo el compuesto XXXVII como un aceite con 47 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3350, 1720, 1420, 1180.

E.M. (m/z,%) = 299(M^+ ,4), 237(50), 176(77), 147(68), 104(89), 71(100).

RMN- ^1H = ver tabla # 22 (pag. 200).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 5 (pag. 107).

*Preparación de (8,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2-il)-metil-carbonato
(compuesto XXXVIII).*

196 mg del alcohol XXIII se trataron en la forma usual con cloroformiato de metilo/piridina. Después de purificación por columna cromatográfica (sílica gel) usando como solvente hexano-AcOEt (9:1) se obtuvo el compuesto XXXVIII como un líquido con 65 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1750, 1440, 1370, 1260.

E.M. (m/z,%) = 254(M^+ ,5), 211(11), 178(86), 135(92), 109(99), 69(100).

RMN- ^1H = ver tabla # 22. (pag. 200).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 3 (pag. 105).

*Preparación de (6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2-il)-isobutil-carbonato
(compuesto XXXIX).*

El alcohol XXIII (1 mmol) se trató en la forma usual con cloroformiato de isobutilo/piridina. Luego de purificación por columna cromatográfica (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (95:5) se obtuvo el compuesto XXXIX como un aceite con 92 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1360

E.M. (m/z,%) = 296(M^+ ,1), 254(2), 179(57), 178(55), 149(58), 135(95), 122(100), 68(74).

RMN- ^1H = ver tabla # 22 (pag. 200).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 3 (pag. 105).

Preparación de (3,10-dimetil-9,10-epoxi-undeca-5E-en-2-il)-metil-carbonato (compuesto XL).

1 mmol de compuesto XXXVIII disuelto en 10 ml de Cl_2CH_2 se trató con mCPBA (1,1 mmol). La mezcla de reacción se trató de la manera usual y se observó una relación de monoepóxidos de (3,5:1). Se obtuvo el compuesto XL como un líquido con 50 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1750, 1440, 1260.

E.M. (m/z,%) = 270(M^+ ,1), 195(73), 194(54), 176(77), 161(79), 153(78), 136(83), 112(90), 68(100).

RMN- ^1H = ver tabla # 22 (pag. 200),

RMN- ^{13}C = ver tabla # 4 (pag. 106).

Preparación de (3,10-dimetil-9,10-epoxi-undeca-5E-en-2-il)-isobutil-carbonato (compuesto XLI).

1 mmol del compuesto XXXIX disuelto en 10 ml de Cl_2CH_2 se trató con mCPBA (1,1 mmol). Luego de tratar la mezcla de reacción en la forma habitual, se observó una relación de monoepóxidos de (3:1) y se obtuvo el compuesto XLI como un aceite con 50 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1260.

E.M. (m/z,%) = 312(M^+ ,2), 298(5), 271(5), 211(5), 194(28), 151(27), 123(44), 108(100), 93(88).

RMN- ^1H = ver tabla # 22. (pag. 200).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 4 (pag. 106).

Preparación de (3,7,11-trimetil-dodeca-2E,6E,10-trien-1-il)-metil-carbonato (compuesto XLII).

1 ml de farnesol (isoméricamente puro) disuelto en 10 ml de piridina se trató

con cloroformiato de metilo (0,5 ml). Procediendo en la forma usual se obtuvo un residuo que se purificó por columna cromatográfica (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (9:1). Se aisló el compuesto XLII como un líquido con 70 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1740, 1440, 1360, 1250, 900.

E.M. (m/z,%) = 280(M^+ ,1), 226(2), 204(3), 161(5), 136(14), 121(12), 81(32), 93(42), 69(100).

RMN- ^1H = ver tabla # 23 (pag. 201).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 6 (pag. 108).

Preparación de (3,7,11-trimetil-dodeca-2E,6E,10-trien-1-il)-etil-carbonato (compuesto XLIII).

Utilizando la técnica general se trató 1 ml de farnesol con cloroformiato de etilo/piridina. La mezcla de reacción se trató en la forma usual. Se obtuvo el compuesto XLIII con 97 % de rendimiento como un líquido que no fue necesario purificar.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1720, 1440, 1360, 1260.

E.M. (m/z,%) = 294(M^+ ,2), 204(66), 161(60), 137(68), 135(79), 122(61), 68(100).

RMN- ^1H = ver tabla # 23 (pag. 201).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 6 (pag. 108).

Preparación de (3,7,11-trimetil-dodeca-2E,6E,10-trien-1-il)-isobutil-carbonato (compuesto XLIV).

Utilizando la técnica general se trató 1 ml de farnesol con cloroformiato de isobutilo/piridina. Una vez tratada la mezcla de reacción se obtuvo un residuo que se purificó por columna cromatográfica (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (9:1). Se obtuvo el compuesto XLIV como un líquido incoloro con 93 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1360, 1260.

E.M. (m/z,%) = 322(M⁺,5), 204(60), 161(49), 162(47), 137(97), 122(100).

RMN-¹H = ver tabla # 23 (pag. 201).

RMN-¹³C = ver tabla # 6 (pag. 108).

Preparación de S-etil-(3,7,11-trimetil-dodeca-2E,6E,10-trien-1-il)-tiolecarbonato (compuesto XLV).

Siguiendo la técnica habitual se trató 1 ml de farnesol con clorotioformiato de etilo/piridina. El residuo obtenido de la mezcla de reacción se purificó por columna cromatográfica (sílica gel) utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt (95:5). Se obtuvo el compuesto XLV como un líquido amarillo con 84 % de rendimiento.

I.R. (film) 9cm⁻¹) = 2950, 1710, 1650, 1440, 1370, 1270, 1120.

E.M. (m/z,%) = 310(M⁺,46), 204(73), 161(61), 137(56), 121(77), 107(80), 80(98) 68(95), 67(100).

RMN-¹H = ver tabla # 23 (pag. 201).

RMN-¹³C = ver tabla # 6 (pag. 108).

Preparación de S-etil-(3,7,11-trimetil-10,11-epoxi-dodeca-2E,6E-dien-1-il)-tiolecarbonato (XLVI)

Se siguió el procedimiento general para la monoepoxidación a partir del compuesto XLV. Se observó una relación entre los monoepóxidos de (3,5:1). Se obtuvo el compuesto XLVI como un líquido amarillo con 50 % de rendimiento.

I.R.(film) (cm⁻¹) = 2950, 1710, 1650, 1440, 1360.

E.M. (m/z,%) = 326(M⁺,5), 237(20), 220(40), 202(43), 177(50), 153(50), 134(100)

RMN-¹H = ver tabla # 23 (pag. 201).

RMN-¹³C = ver tabla # 6 (pag. 108).

Preparación de (3,7,11-trimetil-10,11-epoxi-dodeca-2E,6E-dien-1-il)-metilnato (XLVII).

Utilizando el procedimiento general para la monoepoxidación, en este caso a partir del compuesto XLII, se observó una relación de monoepóxidos de (4:1). El compuesto XLVII se obtuvo como un líquido incoloro con 50 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1750, 1440, 1370, 1250, 930.

E.M. (m/z,%) = 296(M^+ ,1), 220(10), 153(54), 134(98), 81(100).

RMN- ^1H = ver tabla # 23 (pag. 201).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 6 (pag. 108)

Preparación de (3,7,11-trimetil-10,11-epoxi-dodeca-2E,6E-dien-1-il)-isobutilcarbonato (XLVIII).

Utilizando la técnica general de monoepoxidación, en este caso a partir del compuesto XLIV, se observó una relación entre monoepóxidos de (3:1). El compuesto XLVIII se aisló como un líquido incoloro con 50 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1350, 1250.

RMN- ^1H = ver tabla # 23 (pag. 201).

RMN- 13 = ver tabla # 6 (pag. 108).

Preparación de 3,7,11-trimetil-3-hidroxidodeca-6E,10-dienoato de terbutilo (compuesto II).

Se disolvieron 0,7 ml de diisopropilamina en 10 ml de THF (anh.) bajo atmósfera de N_2 . Se enfrió con baño de hielo seco/acetona a -78°C . Se agregó nBuLi 1,28 M en hexano (4,17 ml) y se lo dejó agitando 30 min. a -78°C . Se agregó AcOtBu (anh.) (0,68 ml) gota a gota y se lo dejó agitando 30 min. más a -78°C . Se agregó finalmente *trans*-geranilacetona (1 g) disuelto en 10 ml de THF (anh.) y se lo dejó agitando

1,5 horas a -78°C . Se agregó MeOH (1 ml) y se acidificó con HCl (1:10) hasta $\text{pH} = 1$. Se extrajo con Cl_2CH_2 (50 ml). Se lavó con H_2O hasta $\text{pH} = 7$, se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. Se obtuvo el β -hidroxi-éster IL con rendimiento cuantitativo como un líquido incoloro.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3550, 2950, 1710, 1350, 1130.

E.M. (m/z,%) = 310 (M^+ ,1), 254(57), 237(51), 236(49), 221(51), 211(48), 194(43), 193(45), 181(43), 180(50), 176(62), 136(77), 69(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,24 (s, 3H, Me C-3), 1,48 (s, 9H, CMe_3), 1,61 (s, 6H, Me C-7 e H-12), 1,68 (s, 3H, Me C-11), 2,00 (m, 8H, H-4, H-5, H-8 e H-9), 2,31 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H, H-2A), 2,50 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H, H-2B), 3,70 (s, 1H, HO-), 5,11 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-6 e H-10).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 15,8(Me C-7), 17,5(Me C-11), 22,5(C-5), 26,5(C-9 y Me C-3), 27,9(CMe_3), 39,5(C-4), 41,7(C-8), 45,6(C-2), 70,7(C-3), 80,9(CMe_3), 123,9(C-6), 124,0(C-10), 130,7(C-11), 134,7(C-7), 172,0(C-1).

3,7,11-Trimetil-dodeca-2(E,Z),6E,10-trienoato de terbutilo (L).

400 mg del β -hidroxi-éster IL se disolvieron en 10 ml de piridina (anh.). Se llevó la solución a -15°C con baño de hielo seco/etilenglicol y se agregó gota a gota y agitando PCl_3O (1 ml). Se dejó agitando 10 horas a -15°C . Se volcó con cuidado sobre HCl (1:10) a 0°C y se extrajo con Cl_2CH_2 (3x50 ml). Se lavó la fase orgánica con H_2O hasta neutralidad, se secó y se evaporó el solvente. Por CLAR se observó una relación 2E/2Z = (3,5:1) utilizando una columna Altex Ultrasphere ODS-2 $5\ \mu\text{m}$, solvente MeOH- H_2O (9:1) y un flujo de 3,00 ml/min. Por razones prácticas la separación se realizó en una etapa posterior de la síntesis. Se aisló la mezcla de isómeros como un aceite con 97 % de rendimiento. (Por RMN- ^1H se confirmó la relación de isómeros encontrada por CLAR ya que la señal correspondiente a los protones del metilo en C-3 del isómero *cis* se observó a $\delta = 1,84$ como un doblete y una constante

de acoplamiento J menor que 1 Hz. Comparando esta señal con la intensidad del metilo en C-3 para el isómero *trans*, se observó también la misma relación de 3,5).

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1720, 1210, 1130.

E.M. (m/z,%) = 292(M^+ ,1), 236(80), 219(7), 193(68), 176(24), 137(55), 136(61), 69(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,47 (s, 9H, CMe_3), 1,60 (s, 6H, Me C-7 e H-12), 1,67 (s, 3H, Me C-11), 2,00 (m, 8H, H-4, H-5, H-8 e H-9), 2,12 (d, $J < 1\text{Hz}$, 3H, Me C-3), 5,09 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H, H-6 e H-10), 5,58 (s.a., 1H, H-2).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 15,8(Me C-7), 17,5(Me C-11), 18,3(Me C-3), 25,4(C-12), 25,8(C-5), 26,5(C-9), 28,0(CMe_3), 39,8(C-8*), 40,7(C-4*), 78,9(OCMe_3), 117,1(C-2), 122,8(C-6), 123,9(C-10), 130,8(C-11), 135,5(C-7), 157,4(C-3), 165,8(C-1).

(*) valores que se pueden intercambiar.

3,7,11-Trimetil-dodeca-2E,6E,10-trienoato de metilo (farnesoato de metilo) (LI).

300 mg del éster α,β -no saturado L se disolvieron en 10 ml de benceno. Se agregó ácido p-toluensulfónico (10 mg) (cat.). Se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (3x25 ml) y luego con H_2O (2x30 ml). Se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. No se aisló el ácido obtenido. Se agregó al residuo exceso de diazometano en éter a 0°C . Se dejó 5 min. y se eliminó el exceso de diazometano con corriente de N_2 . Se evaporó el solvente y se obtuvieron 231 mg (R = 90 %) de *cis/trans* farnesoato de metilo (L). Estos isómeros se separaron en forma completa por placa preparativa de 2 mm de espesor Merck de 20 x 40 cm usando como solvente de elución tolueno puro. Su pureza se verificó por CLAR en condiciones similares que para el compuesto L. El farnesoato de metilo se obtuvo isoméricamente puro (2E,6E) con 70 % de rendimiento (180 mg).

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1720, 1210, 1130.

U.V. (max.) = 241 nm.

E.M. (m/z,%) = 250(M^+ ,3), 235(51), 176(41), 156(56), 137(52), 136(45), 135(49), 121(56), 114(54), 107(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,60(s, 6H, Me C-7 y Me C-11), 1,68 (s, 3H, H-12), 2,00(m, 8H, H-4, H-5, H-8 e H-9), 2,17 (d, J 1Hz, Me C-3), 3,69 (s, 3H, OMe), 5,10 (t, J=6Hz, 2H, H-6 e H-10), 5,68(s.a., 1H, H-2).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 15,9(Me C-7), 17,4(Me C-11), 18,6(Me C-3), 25,4(C-12), 25,8 (C-5), 26,5(C-9), 39,0(C-8), 42,2(C-4), 49,7(OMe), 116,0(C-2), 121,4(C-6), 122,7 (C-10), 129,5(C-11), 134,2(C-7), 157,3(C-3), 164,3(C-1).

Preparación de 3,7,11-trimetil-10(R,S),11-epoxi-dodeca-2E,6E-dienoato de metilo
(±)-HJ III

120 mg de farnesoato de metilo (compuesto LI) se disolvieron en 10 ml de Cl_2CH_2 y se lo sometió a las condiciones de monoepoxidación usuales de acuerdo a la técnica general tratándolo con 105 mg de mCPBA (80 % de pureza). Luego del tratamiento habitual, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía Flash usando como solvente tolueno-AcOEt (95:5) y luego por CLAR utilizando una columna de alta resolución Altex Ultrasphere ODS-2 5 μm y como solvente MeOH- H_2O (4:1). El producto LII se obtuvo con 50 % de rendimiento. Se recuperaron 35 mg del compuesto de partida, por lo tanto el rendimiento real es del 71 %.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1720, 1210, 1130.

U.V. (max.) = 241 nm.

E.M. (m/z,%) = 266(M^+ ,5), 248(5), 235(8), 234(9), 167(47), 163(46), 153(59), 152(46), 151(43), 94(74), 81(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,26 (s, 3H, Me C-11), 1,30 (s, 3H, H-12), 1,62 (s, 3H, Me C-7), 1,70 (m, 4-H, H-8 e H-9), 2,10 (m, 4-H, H-4 e H-5), 2,17 (d, J 1Hz, 3H, Me C-3), 2,70 (t, J=6Hz, 1H, H-10), 3,69 (s, 3H, OMe), 5,14 (t, J=6Hz, 1H, H-6), 5,67 (s.a., 1H, H-2).

RMN-¹³C (Cl₃CD) δ = 16,0(Me C-7), 18,7(Me C-11), 22,1 (Me C-3), 24,9(C-5), 25,9(C-12), 27,4(C-9), 36,3(C-8), 40,8(C-4), 50,7(OMe), 58,2(C-11), 64,0(C-10), 115,2(C-2), 123,3(C-6), 135,2(C-7), 159,7(C-3), 167,0(C-1).

Preparación de 6,10-dimetil-undeca-5,9-dien-2-(1,3-ditiociclohexil)-2-ol
(compuesto LIII).

A 603 mg de 1,3-ditiociclohexano disueltos en 5 ml de THF (anh.) bajo atmósfera de N₂ y mantenido en baño de hielo seco/acetona a -78°C, se agregó nBuLi 1,28 M en hexano (3,12 ml). Se mantuvo a -78°C durante 30 min. Se dejó calentar hasta -20°C y se dejó agitando a esta temperatura 30 min. más. Se llevó nuevamente a -78°C y se agregó geranilacetona (776 mg) disuelta en 5 ml de THF. Se dejó agitando 1 hora más a -78°C. Luego se trató la mezcla de igual manera que para la obtención del compuesto IL. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash usando como solvente hexano-AcOEt (4:1). Se aisló el compuesto LIII como un líquido incoloro. (1,004 g).

I.R. (film) (cm⁻¹) = 3550, 2950, 1440, 1370, 1270, 1090.

E.M. (m/z,%) = 314(M⁺,46), 254(42), 194(82), 176(100), 121(98).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,36 (s, 3H, H-1), 1,61 (s, 3H, Me C-6*), 1,63 (s, 3H, Me C-10*) 1,69 (s, 3H, H-11), 2,00 (m, 6H, H-4, H-7 e H-8), 2,83-3,00 (m, 4H, H-3' e H-5') 4,22 (s, 1-H, H-1'), 5,15 (t, J=6Hz, 2H, H-5 e H-9)

RMN-¹³C (Cl₃CD) δ = 16,0(Me C-6), 17,6(Me C-10), 22,0(C-1), 24,7(C-4), 25,6(C-11) 25,8(C-3'), 26,6(C-8), 30,8(C-2'), 39,4(C-3), 39,6(C-7), 60,0(C-2), 74,5(C-1') 123,7(C-9), 124,1(C-5), 131,0(C-10), 135,1(C-6).

3,7,11-Trimetil-dodeca-6E,10-dien-1,3-diol (LIV).

500 mg del β -hidroxi-éster IL disueltos en 10 ml de THF se trataron con 10 ml de solución de LAH 0,5 M en THF. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Luego se trató esta mezcla de reacción de manera similar que para la obtención de la amina XXV. El diol LIV se purificó por cromatografía flash utilizando como solvente hexano-AcOEt (4:6). Se obtuvo el diol LIV como un líquido incoloro con 90 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3500, 2950, 1440, 1370, 1100, 1010.

E.M. (m/z,%) = 222(M^+ ,57), 153(56), 136(50), 135(54), 123(62), 121(50), 97(100)
81(98)

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,27 (s, 3H, Me C-3), 1,62 (s, 6H, Me C-7 y Me C-11), 1,69 (s, 3H, H-12), 3,90 (t, J=6Hz, 2H, H-1), 5,16 (t, J=5Hz, 2H, H-6 e H-10).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 15,9(Me C-7), 17,6(C-11), 22,6(C-5), 25,6(C-12), 26,4(Me C-3), 26,6(C-9), 39,6(C-8), 41,5(C-4), 42,2(C-2), 53,3(C-1), 73,4(C-3), 124,0(C-6 y C10), 131,0(C-11), 135,0(C-7).

3,7,11-Trimetil-dodeca-6E,10-dien-3-hidroxi-1-al (LV).

Se trataron 400 mg del alcohol LIV con cloruro de oxalilo/DMSO en Cl_2CH_2 de acuerdo a la técnica descrita para la obtención del compuesto XV (método C). El aldehído LV se obtuvo sin purificación con 85 % de rendimiento y se lo utilizó directamente en el próximo paso sintético.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3450, 2950, 1710, 1660, 1420, 1350, 1100.

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,30 (s, 3H, Me C-3), 1,60 (s, 6H, Me C-7 y Me C-11), 2,00 (m, 6H, H-5, H-8 e H-9), 5,11(t, J=6Hz, 2H, H-6 e H-10), 9,86 (t, J=2,0Hz, 1H H-1).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 16,0 (Me C-7), 17,7(Me C-11), 22,5(C-5), 25,6(C-12), 26,7 (C-9), 39,6(C-8), 42,4(C-4), 54,1(C-2), 71,9(C-3), 124,0(C-6), 124,2(C-10),

131,3(C-11), 135,7(C-7), 202,4(C-1).

Preparación de 5,9,13-trimetil-3,5-dihidroxi-tetradeca-8E,12-dienoato de terbutilo (compuesto LVI).

500 mg del aldehído LV se trataron con una cantidad equivalente del enolato de litio del acetato de terbutilo de acuerdo a la técnica utilizada para la obtención del compuesto IL. El residuo se purificó por columna cromatográfica (sílica gel) utilizando como solvente tolueno-AcOEt (2:3). Se obtuvieron 266 mg del β,δ -dihidroxi-éster LVI como mezcla de diastereoisómeros (1:1)(CLAR).

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3500, 2950, 1730, 1450, 1360, 1140.

E.M. (m/z,%) = 336(M^+ -18,1), 280(79), 211(51), 155(36), 136(58), 123(81), 81(90) 69(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,23 1,26 (s, 3H, Me C-5), 1,48(s, 9H, CMe_3), 1,60 (s, 6H, Me C-9 y Me C-13), 1,68 (s, 3H, H-14), 2,00 (m, 6H, H-7, H-10 e H-11), 2,40 (m, 2H, H-2), 4,38 (m,1H, H-3), 5,16 (t, J=6Hz, 2H, H-8 e H-12).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 16,0(Me C-9), 17,7(Me C-13), 22,3(C-7), 25,7(C-14), 25,8 (Me C-5), 26,7(C-11), 28,1(CMe_3), 39,6(C-10), 40,5(C-6), 43,1(C-4), 45,8(C-2), 65,9 66,1(C-3), 72,8(C-5), 81,2(OCMe_3), 124,1(C-8 y C-12), 131,2(C-13), 135,1 (C-9), 171,8(C-1).

S-Etil-(6,10-dimetil-5,6-epoxi-undeca-9-en-2-il)-tiolcarbonato (LVII).

Se aisló como producto minoritario, por CLAR, en la epoxidación del tiolcarbonato XXVII.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1710, 1440, 1360.

E.M.(m/z,%) = 300(M^+ ,1), 218(11), 194(60), 123(68), 122(64), 121(72), 111(90), 109(100), 107(90).

(6,10-Dimetil-5,6-epoxi-undeca-9-en-2-il)-isobutil-carbonato (LVIII).

Se obtuvo como producto minoritario en la monoepoxidación del carbonato XXXIX, por CLAR.

I.R (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1250.

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0.94 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 6H, CHMe_2), 1,24 (s, 3H, Me C-6), 1,30 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H, H-1), 1,60 (s, 3H, H-11), 1,67 (s, 3H, Me C-10), 2,71 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-5), 3,90 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH-}$), 4,77 (m, 1H, H-2), 5,10 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-9).

Preparación de S-etil-(3,7,11-trimetil-6,7-epoxi-dodeca-2E,10-dien-1-il)-tiol-carbonato (LIX).

Se obtuvo como producto secundario en la monoepoxidación del tiolcarbonato XLV. Se utilizó la CLAR para aislar este compuesto.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1710, 1650, 1440, 1360.

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,26 (s, 3H, Me C-7), 1,32 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, SCH_2CH_3), 1,62 (s, 3H, H-12), 1,69 (s, 3H, Me C-11), 1,74 (d, $J=1\text{Hz}$, 3H, Me C-3), 2,71 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-6), 2,87 (c, $J=7\text{Hz}$, 2H, SCH_2CH_3), 4,74 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H, H-1), 5,09 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-10), 5,42 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H, H-2).

Acetato de 6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2-ilo (LX).

Se disolvieron 1,5 g del alcohol XXIII en 5 ml de piridina y se agregó Ac_2O (4 ml). Se dejó agitando a temperatura ambiente toda la noche. Se agregó Cl_2CH_2 (30 ml) y HCl (1:10) (10 ml) y se dejó agitando 1 hora más. Luego se extrajo la fase orgánica con HCl (1:10) (3x30 ml), luego con solución saturada de NaHCO_3 (2x30 ml) y finalmente con H_2O (2x25 ml). Se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. Se obtuvo el acetato LX como un aceite con 100 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1430, 1360, 1220.

E.M. (m/z,%) = 238(M^+ ,4), 195(24), 163(19), 135(61), 123(28), 109(100), 69(99).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,22 (d, J=6Hz, 3H, H-1), 1,60 (s, 6H, Me C-6 e H-11), 1,65 (m, 2H, H-3), 1,69 (s, 3H, Me C-10), 2,00 (m, 6H, H-4, H-7 e H-8), 2,04 (s, 3H, COCH_3), 4,89 (m, 1H, H-2), 5,10 (t, J=6Hz, 2H, H-5 e H-9).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 3.

Acetato de 6,10-dimetil-9,10-epoxi-undeca-5E-en-2-ilo (LXI).

Se utilizó la técnica general de monoepoxidación de terpenoides utilizando 2,66 g del acetato LX. La mezcla de reacción se trató de la manera usual. El residuo de purificó por cromatografía flash (solvente : hexano AcOEt (9:1)). Se obtuvieron 2,030 g de mezcla de monoepóxidos y se recuperaron 400 mg del acetato LX. La relación de monoepóxidos por CLAR (9,10/5,6) fue de 2,5. No se realizó en esta etapa la separación de los mismos sino en una etapa más avanzada de la síntesis, ya que las propiedades cromatográficas de los monoepóxidos eran muy parecidas.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1360, 1240.

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,22 (d, J=6Hz, 3H, H-1), 1,27 (s, 3H, Me C10), 1,31 (s, 3H, H-11), 1,61 (s, 3H, H-6), 1,62 (m, 4H, H-3 e H-8), 2,04 (s, 3H, COCH_3), 2,07 (m, 4H, H-4 e H-7), 2,70 (t, J=6Hz, 1H, H-9), 4,89 (m, 1H, H-2), 5,16 (t, J=6Hz, 1H, H-5).

*Preparación de acetato de 6,10-dimetil-9,10-dihidroxi-undeca-5E-en-2-ilo (LXII)
y de acetato de 6,10-dimetil-5,6-dihidroxi-undeca-2-en-2-ilo (LXIII).*

1 g del epóxido LXI se disolvió en 26 ml de THF y 6 ml de H_2O y se lo trató con 100 μl de HClO_4 (70 %). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se agregó Cl_2CH_2 (100 ml) y se extrajo con solución saturada de NaHCO_3 (2x50 ml). Se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromato-

grafía flash utilizando como eluyente tolueno-AcOEt (2:1). Se obtuvieron 685 mg del 9,10-diol (compuesto LXII) y 260 mg del 5,6-diol (compuesto LXIII).

Compuesto LXII.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3450, 2950, 1710, 1360, 1240, 1050.

E.M. (m/z,%) = 254(M^+ -18,3), 213(11), 194(69), 154(71), 153(80), 135(69), 122(77), 123(71), 108(71), 99(73), 43(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,17 (s, 3H, Me C-10), 1,19 (s, 3H, H-11), 1,21 (d, J=6,3Hz, 3H, H-1), 1,60 (s, 3H, Me C-6), 2,03 (s, 3H, COCH_3), 3,35 (dd, $J_{9-8A}=9\text{Hz}$, $J_{9-8B}=2\text{Hz}$, 1H, H-9), 4,89 (m, 1H, H-2), 5,18 (t, J=6Hz, 1H, H-5).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 15,7(Me C-6), 19,8(C-1), 21,1(COCH_3), 23,1(C-11), 23,7(C-4), 26,0(Me C-10), 29,6(C-8), 35,6(C-3), 36,5(C-7), 70,4(C-2), 72,8(C-10), 77,6(C-9), 123,4(C-5), 135,3(C-6), 170,6(CO).

Compuesto LXIII.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1710, 1440, 1350, 1230, 1110, 1000.

E.M. (m/z,%) = 272(M^+ ,1), 219(9), 194(8), 135(23), 127(38), 109(100), 69 (99).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,18 (s, 3H, Me C-6), 1,24 (d, J=6Hz, 3H, H-1), 1,64 (s, 3H, H-11), 1,70 (s, 3H, Me C-10), 2,04 (s, 3H, COCH_3), 3,36 (dd, $J_{5-4A}=9\text{Hz}$ $J_{5-4B}=2\text{Hz}$, 1H, H-5), 4,96 (m, 1H, H-2), 5,15 (t, J=6Hz, 1H, H=9).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 17,4(Me C-10), 19,8(C-1), 21,1(COCH_3), 21,9(C-8), 23,0(Me C-6), 26,5 27,0(C-4), 32,9 33,2(C-7), 36,0(C-3), 70,6 71,3(C-2), 74,3(C-6), 77,5 77,9(C-5), 124,4(C-9), 131,0(C-10), 170,7(CO).

4-Metil-3-acetoxi-nona-4E-enal (LXIV).

A 300 mg del diol LXII disueltos en 30 ml de MeOH se agregó una solución de 400 mg de metaperiodato de sodio en 12 ml de agua. Se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 30 ml de agua y se extrajo con Cl_2CH_2 (3x30 ml). La fase orgánica se lavó varias veces con solución saturada de ClNa (4x40 ml). Se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. Se obtuvieron 216 mg del aldehído LXIV como un líquido incoloro.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1370, 1230.

E.M. (m/z,%) = 194(M^+ -18,1), 153(64), 152(63), 151(56), 123(100), 110(98), 108(90), 106(90).

RMN- $^1\text{H}^*$ (Cl_3CD) δ = 1,21 (d, $J=6,2\text{Hz}$, 3H, H-1), 1,60 (s, 3H, Me C-6), 2,03 (s, 3H, COCH_3), 4,87 (m, 1H, H-2), 5,14 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-5), 9,75 (t, $J=1,5\text{Hz}$, 1H, H-9).

RMN- $^{13}\text{C}^*$ (Cl_3CD) δ = 15,8(Me C-6), 19,8(C-1), 21,1(COCH_3), 23,7(C-4), 31,6(C-7), 35,6(C-3), 41,9(C-8), 70,2(C-2), 124,2(C-5), 133,5(C-6), 170,2(CO), 201,9(C-9).

* Se mantiene la numeración en forma similar al resto de los compuestos.

Acetato de 6,10-dimetil-dodeca-5E,9Z-dien-2-ilo (LXV).

1,128 g de $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)^+\text{Br}^-$ se suspendieron en 10 ml de THF (anh.) bajo atmósfera de N_2 . Se agregó n-BuLi 1,20 M en hexano (2,46 ml). Se agitó 40 min. a temperatura ambiente. Se llevó, con baño de hielo seco/acetona, a -78°C y se agregaron gota a gota y agitando 200 mg del aldehído LXIV disuelto en 5 ml de THF. Se dejó 2 horas agitando a -78°C . Se trató luego con solución saturada de ClNH_4 (50 ml) y se extrajo con Cl_2CH_2 (3x25 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (2x30 ml). Luego se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash usando como solvente hexano-AcOEt (9:1). Se obtuvo el compuesto LXV como un líquido con 40 % de rendimiento. (95 mg).

La sal de fosfonio se preparó colocando 13,1 g Ph_3P y 5,45 ml de bromuro de *sec*-butilo en un tubo cerrado. Se calentó a 120°C durante dos días. Se purificó disolviendo la sal en Cl_2CH_2 y haciéndola precipitar con AcOEt. Se repitió este procedimiento dos veces más.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1250.

E.M. (m/z,%) = 252(M^+ ,5), 192(30), 135(46), 83(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0,98 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-12), 1,21 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H, H-1), 1,59 (s, 6H, Me C-6 y Me C-10), 2,03 (s, 3H, COCH_3), 4,88 (m, 1H, H-2), 5,11 (m, 2H, H-5 e H-9).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 7 (pag. 109).

6,10-Dimetil-dodeca-5E,9Z-dien-2-ol (LXVI).

150 mg del acetato LXV se disolvieron en 5 ml de benceno y se agregaron 5 ml de solución de KOH en MeOH (1 %). Se calentó a reflujo durante 1 hora. Se agregó Cl_2CH_2 (50 ml) y se extrajo con H_2O hasta pH = 7. Se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. Se obtuvo el alcohol LXVI como un líquido incoloro con 90 % de rendimiento (112 mg).

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3350, 1440, 1360, 1100.

E.M. (m/z,%) = 210(M^+ ,10), 192(10), 153(50), 135(61), 107(95), 81(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0,98 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-12), 1,20 (s, 3H, H-1), 1,62 (s, 6H, Me C-6 y Me C-10), 3,81 (m, 1H, H-2), 5,15 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-5 e H-9).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 7 (pag. 109).

(6,10-Dimetil-dodeca-5E,9Z-dien-2-il)-etil-carbonato (LXVII).

El alcohol LXVI (1 mmol) se trató con cloroformiato de etilo/piridina de la manera habitual. Una vez tratada la mezcla de reacción, el residuo se purificó por CLAR (columna Ultrasphere ODS-2 $5\ \mu\text{m}$ y solvente MeOH- H_2O (95:5) a 3,00 ml/min.)

El carbonato LXVII se obtuvo como un líquido incoloro con 88 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1360, 1250, 1100

E.M. (m/z,%) = 282(M^+ ,5), 220(10), 205(54), 192(100), 167(70), 135(90).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0,98 (t, J=7Hz, 3H, H-12), 1,28 (d, J=6Hz, 3H, H-1), 1,31 (t, J=7Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,60 (s, 6H, Me C-6 y Me C-10), 2,02 (m, 6H, H-4, H-7 e H-8), 4,18 (c, J=7Hz2H, OCH_2CH_3), 4,75 (m, 1H, H-1), 5,10 (t, J=6Hz, 2H, H-5 e H-9).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 7 (pag. 109).

Preparación de (6,10-dimetil-dodeca-5E,9 Z-dien-2-il)-isobutil-carbonato (compuesto LXVIII).

1 mmol del alcohol LXVI se trató con cloroformiato de isobutilo/piridina. Se procesó la mezcla de reacción de la manera habitual. Finalmente se purificó por CLAR utilizando la misma columna que para el compuesto anterior y como solvente MeOH (abs.). Se obtuvo el carbonato LXVIII como un líquido con 81 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1740, 1440, 1370, 1240, 1050.

E.M. (m/z,%) = 310(M^+ ,2), 250(5), 228(10), 192(25), 163(21), 135(50), 119(50) 83(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0.96 (d, J=7Hz, 6H, CHMe_2), 1,28 (d, J=6Hz, 3H, H-1), 1,60 (s, 6H, Me C-6 y Me C-10), 3,91 (d, J=7Hz, 2H, OCH_2CH), 4,74 (m, 1H, H-2), 5,10 (t, J=6Hz, 2H, H-5 e H-9).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 7 (pag. 109).

S-Etil-(6,10-dimetil-dodeca-5E,9 Z-dien-2-il)-tiolcarbonato (LXIX).

1 mmol del alcohol LXVI se trató con clorotiolformiato de etilo/piridina. La mezcla

de reacción se procesó de la manera habitual. Finalmente se purificó por CLAR utilizando las mismas condiciones que para el compuesto anterior. R = 59 %.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 1710, 1440, 1360, 1140.

E.M. (m/z, %) = 298(M^+ , 10), 241(42), 208(20), 192(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) = 0,97 (t, J=7Hz, 3H, H-12), 1,27 (d, J=6Hz, 2H, H-1), 1,31 (t, J=7Hz, 3H, SCH_2CH_3), 1,61 (m, 2H, H-3), 1,60 (s, 6H, Me C-6 y Me C-10), 2,00 (m, 6H, H-4, H-7 e H-8), 3,85 (c, J=7Hz, 2H, SCH_2CH_3), 4,99 (m, 1H, H-2), 5,09 (t, J=6Hz, H-5 e H-9).

6-Metil-undeca-5E,9Z-dien-2-ol (LXX).

Se suspendieron 1,2 g de $(\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_3)^+\text{Br}^-$ en 10 ml de THF (anh.) bajo atmósfera de N_2 . Se agregó nBuLi 0,92 M en hexano (3,00 ml) y se lo dejó agitando 40 min. a temperatura ambiente. Luego se agregaron 212 mg del aldehído LXIV disuelto en 5ml de THF. Se dejó agitando 2 horas a temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción de la misma forma que para el compuesto LXV. Se observaron dos manchas por cromatografía en capa delgada $\text{Rf}_1 = 0,40$ y $\text{Rf}_2 = 0,23$ (hexano-AcOEt (9:1)). Se separaron por cromatografía flash utilizando la mezcla de solventes anterior. El compuesto más polar resultó ser el alcohol LXX, mientras que el compuesto menos polar no fue el acetato del alcohol esperado sino el acetoacetato de alcohol (compuesto LXXI). Se aislaron 105 mg de acetoacetato LXXI y 98 mg de alcohol LXX.

Compuesto LXX

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3500, 2950, 1430, 1350.

E.M. (m/z, %) = 182(M^+ , 2), 164(10), 149(7), 135(13), 122(9), 109(100), 81(39).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,20 (d, J=6,5Hz, 3H, H-1), 1,64 (s, 6H, Me C-6 e H-11), 1,50 (m, 2H, H-3), 2,06 (m, 6H, H-4, H-7 e H-8), 3,82 (m, 1H, H-2), 5,16 (t, J=6Hz, 1H, H-5), 5,28-5,50 (m, 2H, H-9 e H-10).

RMN-¹³C = ver tabla # 7 (pag. 109).

Compuesto LXXI

I.R. (film) (cm⁻¹) = 3450, 2950, 1730, 1440, 1350, 1230.

E.M. (m/z,%) = 266(M⁺,5), 251(2), 237(5), 224(1), 164(70), 135(23), 122(31), 109(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,25 (d, J=6,5Hz, 3H, H-1), 1,60 (s, 6H, Me C-6 e H-11), 2,28 (s, 3H, CH₂COCH₃), 3,43 (s, 2H, COCH₂CO), 4,96 (m, 1H, H-2), 5,10 (t, J=6Hz, 1H, 5,30-5,52 (m, 2H, H-9 e H-10).

RMN-¹³C = ver tabla # 7 (pag. 109).

Acetato de δ-metil-5E,9 Z-dien-2-ilo (LXXII).

10 mg del alcohol LXX se trataron con Ac₂O/piridina de acuerdo a la técnica dada para la obtención del acetato LX. R=100 %.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 2950, 1730, 1440, 1260.

E.M. (m/z,%) = 224(M⁺,5), 164(55), 149(20), 135(32), 122(10), 109(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,21 (d, J=6,5Hz, 3H, H-1), 1,59 (s, 3H, Me C-6), 1,63 (s, 3H, H-11), 2,03 (s, 3H, COCH₃), 4,88 (m, 1H, H-2), 5,10 (m, 1H, H-5), 5,30-5,50 (m, 2H, H-9 e H-10).

(δ-Metil-undeca-5E,9 Z-dien-2-il)-etil-carbonato (LXXIII).

62 mg del alcohol LXX disuelto en 3 ml de piridina se trataron con 0,5 ml de cloroformiato de etilo. La mezcla de reacción se trató en la forma habitual obteniéndose 71 mg del carbonato LXXIII como un líquido incoloro.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 2950, 1720, 1440, 1360, 1240.

E.M. (m/z,%) = 254(M⁺,1), 164(88), 135(41), 122(37), 109(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,28 (d, J=6,5Hz, 3H, H-1), 1,31 (t, J=7Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,61 (s, 6H, Me C-6 e H-11), 1,62 (m, 2H, H-3), 2,03 (m, 6H, H-4, H-7 e H-8),

4,19 (c, J=7Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,76 (m, 1H, H-2), 5,12 (t, J=6Hz, 1H, H-5),
5,30-5,52 (m, 2H, H-9 e H-10).

RMN-¹³C = ver tabla # 7 (pag. 109).

(6-Metil-undeca-5E,9Z-dien-2-il)-isobutil-carbonato (LXXIV).

70 mg del alcohol LXX se trataron con cloroformiato de isobutilo/piridina. La mezcla de reacción se trató en la forma usual. El residuo se purificó por CLAR (con una columna Ultrasphere ODS-2,5 µm, utilizando como solvente MeOH (abs.) a 3,00 ml/min.). Se obtuvieron 75 mg del carbonato LXXIV como un líquido incoloro.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 2950, 1730, 1440, 1360, 1250, 1110.

E.M. (m/z,%) = 282(M⁺,2), 164(91), 135(37), 122(56), 109(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 0,97 (d, J=7Hz, 6H, CHMe₂), 1,28 (d, J=6,5Hz, 3H, H-1), 1,60 (s, 6H, Me C-6 e H-11), 2,03 (m, 6H, H-4, H-7 e H-8), 3,92 (d, J=7Hz, 2H, OCH₂CH)
4,76 (m, 1H, H-2), 5,11 (t, J=6Hz, 1H, H-5), 5,30-5,58 (m, 2H, H-9 e H-10).

RMN-¹³C = ver tabla # 7 (pag. 109).

6-Metil-dodeca-5E,9Z-dien-2-ol (LXXV).

Se suspendieron 1,5 g de (Ph₃PCH₂CH₂CH₃)⁺Br⁻ en 10 ml de THF (anh.) bajo atmósfera de N₂. Se agregaron 3,25 ml de nBuLi 0,92 M en hexano. Se dejó agitando 40 min. a temperatura ambiente. Se agregó luego el aldehído LXIV (212 mg) en 5 ml de THF gota a gota y agitando. Se trató la mezcla de reacción de la misma forma que la descrita en la obtención del alcohol LXX. Se purificó finalmente por columna cromatográfica SiO₂ eluyendo con hexano-AcOEt (85:15). Se obtuvieron 140 mg del alcohol LXXV como un líquido incoloro y 15 mg de su acetato (compuesto LXXVI) como producto secundario.

Compuesto LXXVI.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 3500, 2950, 1440, 1360, 1120.

E.M. (m/z,%) = 196(M⁺,3), 178(9), 135(75), 109(93), 95(59), 69(81), 43(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0,96 (t, J=7Hz, 3H, H-12), 1,19 (d, J=6,5Hz, 3H, H-1), 1,50 (m, 4H, H-3 e H-11), 1,62 (s, 3H, Me C-6), 2,08 (m, 6H, H-4, H-7 e H-8), 3,82 (m, 1H, H-2), 5,16 (t, J=6Hz, 1H, H-5), 5,26-5,54 (m, 2H, H-9 e H-10).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 9 (pag. 111).

Compuesto LXXVI.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1360, 1260.

E.M. (m/z,%) = 238(M^+ ,1), 205(24), 178(53), 135(21), 109(100), 67(90).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0,96 (t, J=7Hz, 3H, H-12), 1,22 (d, J=6,5 Hz, 3H, H-1), 1,59 (s, 3H, Me C-6), 2,03 (s, 3H, COCH_3), 4,89 (m, 1H, H-2), 5,11 (t, J=6Hz, 1H, H-5), 5,26-5,48 (m, 2H, h-9 e H-10).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 9 (pag. 111).

(ϵ -Metil-dodeca-5E,9 Z-dien-2-il)-isobutil-carbonato (LXXVII)

80 mg del alcohol LXXV disueltos en 3 ml de piridina se trataron con cloroformiato de isobutilo (0,5 ml). . La mezcla de reacción se trató en la forma habitual y se purificó por CLAR empleando las mismas condiciones que las usadas para el compuesto LXXIV. Se obtuvieron 83 mg del carbonato LXXVII como un líquido incoloro.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1440, 1360, 1110.

E.M. (m/z,%) = 296(M^+ ,1), 178(100), 149(70), 149(70), 135(60), 110(94), 109(95) 67(98).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0,951 (d, J=6,8Hz, 6H, CHMe_2), 0,954 (t, J=7,4Hz, 3H, H-12) 1,28 (d, J=6,3 Hz, 3H, H-1), 3,92 (d, J=7Hz, 2H, OCH_2CH), 4,76 (m, 1H, H-2), 5,12 (t, J=6Hz, 1H, H-5), 5,24-5,54 (m, 2H, H-9 e H-10).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 9 (pag. 111).

Preparación de bromuro de geraniol (LXXVIII).

A una solución de 7,71 g de geraniol (50 mmol) en 150 ml de éter (anh.) a -78°C

bajo atmósfera de N_2 se agregaron 1,69 ml de PBr_3 (18 mmol). La solución resultante se agitó a $-78^\circ C$ durante 30 min. y se dejó a $0^\circ C$ durante 10 horas. La mezcla se volcó sobre H_2O -hielo y se extrajo con hexano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y luego con H_2O . Se secó con Na_2SO_4 (anh.) y se evaporó el solvente. R = 100 %.

RMN- 1H (Cl_3CD) δ = 1,60 (s, 3H, H-8), 1,68 (s, 3H, Me C-7), 1,72 (d, J=1,2Hz, Me C-3), 4,02 (d, J=8,3Hz, 2H, H-1), 5,10 (m, 1H, H-6), 5,54 (t, J=8,3 Hz, 1H, H-2).

5,9-Dimetil-deca-4E,8-dienoato de terbutilo (LXXIX).

Se disolvieron 0,7 ml de diisopropilamina en 15 ml de THF (anh.) bajo atmósfera de N_2 . Se enfrió a $-78^\circ C$ con baño de hielo seco/acetona y se agregó nBuLi 1,28 M en hexano (4,2 ml) y se dejó agitando 30 min. a $-78^\circ C$. Se agregó acetato de terbutilo (0,68 ml) y se agitó 30 min. más a $-78^\circ C$. Se agregó luego 1 ml de bromuro de geranilo disuelto en 0,5 ml de HMPA y se agitó 2 horas más a $-78^\circ C$. La reacción se cortó de la misma manera que la descrita para la obtención del compuesto IL.

R = 98 %.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1610, 1440, 1350, 1240, 1130.

E.M. (m/z,%) = 252(M^+ ,1), 196(59), 179(34), 153(84), 135(51), 127(53), 109(55) 81(59), 69(100).

RMN- 1H (Cl_3CD) δ = 1,44 (s, 9H, CMe_3), 1,61 (s, 6H, Me C-5 e H-10), 1,68 (s, 3H, Me C-9), 5,09 (t, J=6Hz, 2H, H-4 e H-8).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 16,0(Me C-5), 17,6(Me C-9), 23,7(C-3), 25,6(C-11), 26,6(C-7), 28,0(CMe_3), 35,7(C-2), 39,6(C-6), 79,7($OCMe_3$), 122,4(C-4), 124,0(C-8), 131,0(C-9), 136,0(C-5), 172,5(C-1).

5,9-Dimetil-deca-4E,8-dien-1-ol (LXXX).

300 mg del éster LXXIX disueltos en 10 ml de THF (anh.) se trataron con exceso de LAH. La solución se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se procesó de manera similar que la descrita para la obtención del compuesto XXIII. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (4:1). Se obtuvo el alcohol LXXX como un aceite con 95 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3500, 2950, 1440, 1350, 1120.

E.M. (m/z,%) = 182(M^+ ,11), 139(31), 123(11), 95(69), 69(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,61 (s, 6H, Me C-5 e H-10), 1,68 (s, 3H, Me C-9), 2,02 (m, 6H, H-3, H-6 e H-7), 3,64 (t, J=6,5Hz, 2H, H-1), 5,14 (t, J=6Hz, 2H, H-4 e H-8).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 8 (pag. 110).

N-Etil-(5,9-deca-4E,8-dien-1-il)-carbonato (LXXXI).

Método A

Se disolvieron 50 mg del alcohol LXXX, 65 μl de isocianato de etilo y 20 mg de DMAP en 10 ml de benceno. Se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. No se observó ningún cambio.

Método B

100 mg del alcohol LXXX y 20 mg de DMAP disueltas en 3 ml de piridina se trataron con 0,5 ml de isocianato de etilo. Se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató de la manera habitual y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución utilizando las mismas condiciones que las empleadas para el compuesto LXXIV. Se obtuvo el compuesto LXXXI como un líquido incoloro con 82 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3400, 2950, 1810, 1705, 1510, 1430, 1230.

E.M. (m/z,%) = 253(M^+ ,1), 164(31), 149(22), 109(37), 95(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,13 (t, J=7Hz, 3H, NHCH_2CH_3), 1,59 (s, 6H, Me C-5 e H-10), 1,67 (s, 3H, Me C-9), 2,01 (m, 6H, H-3, H-6 e H-7), 3,18 y 3,24 (t, J=7Hz, 2H,

NHCH₂CH₃), 4,05 (t, J=6,5Hz, 2H, H-1), 4,66 (s.a., 1H, NHO, 5,10 (t, J=6Hz, 2H, H-4 e H-8).

RMN-¹³C = ver tabla # 8 (pag. 110).

(5,9-Dimetil-deca-4E,8-dien-1-il)-metil-carbonato (LXXXII).

63 mg del alcohol LXXX disueltos en 3 ml de piridina se trataron con 0,2 ml de cloroformiato de metilo. La mezcla de reacción se trató en la forma usual y se purificó por columna (sílica gel) usando como solvente de elución hexano-AcOEt (9:1). Se obtuvieron 49 mg del carbonato LXXXII como un líquido incoloro.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 2950, 1750, 1440, 1370, 1260.

E.M. (m/z,%) = 254(M⁺,5), 211(11), 178(86), 163(43), 135(92), 109(99), 69(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,60 (s, 6H, Me C-5 e H-10), 1,69 (s, 3H, Me C-9), 2,02 (m, 6H, H-3, H-6 e H-7), 3,79 (s, 3H, OMe), 4,14 (t, J=6,5Hz, 2H, H-1), 5,11 (t, J=6Hz, 2H, H-4 e H-8).

RMN-¹³C = ver tabla # 8 (pag. 110).

(5,9-Dimetil-deca-4E,8-dien-1-il)-etil-carbonato (LXXXIII).

45 mg del alcohol LXXX disueltos en 3 ml de piridina se trataron con 1 ml de cloroformiato de etilo. Se trató la mezcla de reacción de la manera habitual y se obtuvieron 52 mg del carbonato LXXXIII como un líquido incoloro.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 2950, 1710, 1440, 1360, 1250.

E.M. (m/z,%) = 268(M⁺,1), 254(4), 210(27), 164(60), 148(51), 121(83), 95(100)

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 1,29 (t, J=7,5Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,61 (s, 6H, Me C-5 e H-10), 1,68 (s, 3H, Me C-9), 2,02 (m, 6H, H-3, H-6 e H-7), 4,12 (t, J=6,5Hz, 2H, H-1), 4,20 (c, J=7,5Hz, 2H OCH₂CH₃), 5,11 (t, J=6Hz, 2H, H-4 e H-8).

RMN-¹³C = ver tabla # 8 (pag. 110).

(5,9-Dimetil-deca-4E,8-dien-1-il)-isobutil-carbonato (LXXXIV).

45 mg del alcohol LXXX disueltos en 3 ml piridina se trataron con 1 ml de cloroformiato de isobutilo. Luego del tratamiento habitual se obtuvieron 65 mg del compuesto LXXXIV como un aceite incoloro.

I.R.(film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1450, 1360, 1240.

E.M. (m/z,%) = 282(M^+ ,2), 164(29), 149(24), 121(32), 109(24), 95(100), 69(80).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0,96 (d, J=6,5Hz, 6H, CHMe_2), 1,62 (s, 6H, Me C-5 e H-10), 1,69 (s, 3H, Me C-9), 2,05 (m, 6H, H-3, H-6 e H-7), 3,93 (d, J=6,5Hz, 2H, OCH_2CH), 4,13 (t, J=6,5Hz, 2H, H-1), 5,12 (t, J=6Hz, H-4 e H-8).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 8 (pag. 110).

5,9-Dimetil-deca-4E,8-dienal (LXXXV).

Se realizó de acuerdo a la técnica descripta para la obtención del aldehído XV. Luego de purificación por columna cromatográfica (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (4:1) se obtuvieron 384 mg del aldehído LXXXV como un líquido incoloro.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1710, 1440, 1360.

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,61 (s, 6H, Me C-5 e H-10), 1,69 (s, 3H, Me C-9), 2,02 (m, 6H, H-3, H-6 e H-7), 2,40 (m, 2H, H-2), 5,11 (t, J=6Hz, 2H, H-4 e H-8), 9,77 (t, J=1,5Hz, 1H, H-1).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 15,8 (Me C-5), 17,5 (Me C-9), 25,5 (C-10), 26,4 (C-3*), 26,5 (C-7*), 43,7 (C-2), 123,8 (C-4), 130,9 (C-9), 136,3 (C-5), 201,9 (C-1)

(*) Estas asignaciones se pueden intercambiar.

7,11-Dimetil-dodeca-6E,10-dien-3-ol (LXXXVI).

A 75 mg de Mg bajo atmósfera de N_2 se agregaron 10 ml de éter y 0,22 ml de bromuro de etilo. Se calentó a reflujo durante 30 min.. Se dejó enfriar a temperatura

ambiente y se agregaron 100 mg del aldehído LXXXV disuelto en 5 ml de éter gota a gota y agitando. Se dejó agitando 2 horas. Se agregó luego solución saturada de ClNH_4 . La fase orgánica se lavó con H_2O (3x20 ml). Se secó y se evaporó el solvente. Se obtuvo el alcohol LXXXVI como un líquido incoloro con 83 % de rendimiento (97 mg).

I.R. (film) (cm^{-1}) = 3500, 2950, 1440, 1350, 1200, 1100.

E.M. (m/z,%) = 210(M^+ ,4), 167(33), 149(21), 123(61), 109(20), 81(91), 69(100).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0,94 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-1), 1,61 (s, 6H, Me C-7 e H-12), 1,68 (s, 3H, Me C-11), 2,02 (m, 6H, H-5, H-8 e H-9), 3,84 (m, 1H, H-3), 5,10 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-6 e H-10).

Preparación de (7,11-dimetil-dodeca-6E,10-dien-3-il)-etil-carbonato
(compuesto LXXXVII).

80 mg del alcohol LXXXVI disueltos en 3 ml de piridina se trataron con 0,5 ml de cloroformiato de etilo. Luego de tratar la mezcla de reacción en la forma usual se obtuvo el carbonato LXXXVII como un líquido incoloro con 100 % de rendimiento.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1710, 1440, 1360, 1250.

E.M. (m/z,%) = 282(M^+ ,1), 210(2), 192(20), 167(12), 149(25), 133(14), 123(88),

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 0,93 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-1), 1,32 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, OCH_2CH_3), 1,61 (s, 6H, Me C-7 e H-12), 1,68 (s, 3H, Me C-11), 2,01 (m, 6H, H-5, H-8 e H-9), 4,20 (c, $J=7\text{Hz}$, 2H, OCH_2CH_3), 4,62 (m, 1H, H-3), 5,10 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-6 e H-10).

RMN- ^{13}C = ver tabla # 9 (pag. 111).

Preparación de (7,11-dimetil-dodeca-6E,10-dien-3-il)-isobutil-carbonato
(compuesto LXXXVIII).

92 mg del alcohol LXXXVI disueltos en 3 ml de piridina se trataron con 0,5 ml de cloroformiato de isobutilo. El producto se aisló en la forma usual y se purifi-

có por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-Cl₂CH₂ (1:1). Se obtuvieron 113 mg del carbonato LXXXVIII como un líquido incoloro.

I.R. (film) (cm⁻¹) = 2950, 1730, 1440, 1360, 1260.

E.M. (m/z,%) = 310(M⁺,3), 209(5), 192(83), 149(62), 136(38), 123(100), 109(35), 81(92), 69(93).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 0,97 (d, J=6,4Hz, 6H, CHMe₂), 1,60 (s, 6H, Me C-7 e H-12), 1,69 (s, 3H, Me C-11), 2,01 (m, 6H, H-5, H-8 e H-9), 3,93 (d, J=6,4Hz, 2H, OCH₂CH), 4,66 (m, 1H, H-3), 5,12 (t, J=6Hz, 2H, H-6 e H-10).

RMN-¹³C = ver tabla # 9 (pag. 111).

Preparación de cloruro de α-metoxi-α-trifluorometil-fenilacetilo

(compuesto LXXXIX).

200 mg del ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenil acético (ácido de Mosher) se suspendieron en 3 ml de Cl₂SO. Se agregaron luego 500 mg de ClNa. Se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se siguió por RMN-¹H (0,2 ml de mezcla de reacción y 0,2 ml de C₆D₆) hasta desaparición de la señal del protón del ácido (9,52 ppm.). Este compuesto se debió almacenar bajo atmósfera de nitrógeno hasta su empleo como agente derivatizador.

[1-¹⁴C]-6,10-Dimetil-5E,9-dien-2-ol (XC).

Método A.

A 34,5 μl de IMe disuelto en 2 ml de éter (anh.) se agregaron 10 mg de Mg. Se dejó agitando 20 min. a temperatura ambiente y se agregaron 20 mg del aldehído LXXXV. La mezcla de reacción se trató de forma similar a la descripta para la obtención del compuesto LXXXVI. R = 95 %.

Esta técnica falló cuando se emplearon cantidades equimoleculares de aldehído y reactivo de Grignard.

Método B.

Se agregaron 0,92 ml de n-BuLi 1,50 M en hexano. Se llevó a -160°C con baño de aire líquido. Se hizo vacío y se rompió la ampolla de $|^{14}\text{CH}_3|\text{I}$. Se dejó calentar a temperatura ambiente y se agregaron 7,6 μl de IMe no radiactivo. Se trató la mezcla de reacción de manera similar al método A. Se obtuvieron 20 mg del alcohol XC. Se midió la radiactividad de la muestra diluida 10000 veces y se observó un valor de 8011 cpm con 62 % de eficiencia, o sea, $1,292 \cdot 10^4$ dpm. Por lo tanto en 20 mg hay $1,292 \cdot 10^8$ dpm, lo que da un porcentaje de incorporación del 6 %, (0,6 mCi/mmol).

Preparación de $|1-^{14}\text{C}|-(6,10\text{-dimetil-undeca-5E,9-dien-2-il})\text{-etil-carbonato (XCI)}$.

20 mg del alcohol XC se trataron con cloroformiato de etilo/piridina de la manera habitual. Se obtuvieron 25 mg de la hormona marcada XCI. Se diluyó el producto 20000 veces y se midió la radiactividad. Se observó un valor de 4400 cpm con 54 % de eficiencia.

6,10-Dimetil-undeca-5E,9-dien-2(S)-ol (XCII).

Se disolvió (-)- α -pineno (5 mmol) en 10 ml de una solución de 9-BBN 0,5 M en THF. Se calentó a reflujo durante 15 horas. Se dejó que la solución alcance temperatura ambiente y se tomaron 3,0 ml de esta solución. Se llevó a -78°C utilizando un baño de hielo seco/acetona y bajo atmósfera de N_2 se agregó *t*-BuLi 1,5 M en pentano (1,0 ml) Se dejó agitando 30 min. a -78°C y se agregó geranilacetona (0,4 ml) disuelta en 5 ml de THF. Se dejó agitando 3 horas a -78°C . Se trató la mezcla de reacción de manera similar que para la obtención del compuesto IL. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt (85:15). Se obtuvieron 195 mg del alcohol XCII. $|\alpha|_{\text{D}} = +4,3$ (Cl_3CH). Lit. $|\alpha|_{\text{D}} = +4,0$ (MeOH)

S-etil-(6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2(S)-il)-tiolcarbonato (XCIIb).

Se trataron 100 mg del alcohol XCII con clorotiolformiato de etilo/piridina de la misma forma descripta que para la obtención del compuesto XXVII.

$[\alpha]_D = +9,0$ (Cl_3CH).

Determinación del exceso enantiomérico del alcohol XXIII.

a) Preparación del α -bromo-propionato del alcohol XXIII.

1 mmol de α -bromopropiónico se agregó gota a gota a 1 mmol de Ph_3P disuelta en 10 ml de Cl_4C . Se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó 1 mmol del alcohol XXIII disuelto en 10 ml de piridina y se dejó agitando 16 horas. Se agregó Cl_2CH_2 (30 ml) y se lavó la fase orgánica con HCl (1:10) (3x30 ml), solución saturada de NaHCO_3 (2x30 ml) y H_2O (2x30 ml). Se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. No se obtuvo el producto deseado.

b) Preparación del canforsulfonato del alcohol XXIII.

110 mg del alcohol XXIII se disolvieron en 20 ml de Cl_2CH_2 (anh.) y 1 ml de TEA. Se trató esta mezcla con exceso de cloruro de canforsulfonilo (3 mmol) (117) utilizando como catalizador DMAP. No se observó reacción.

c) Preparación de (R)- α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetato de 6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2(R,S)-ilo (compuesto XCIII).

100 mg del cloruro del ácido LXXXIX disueltos en 2 ml de piridina se trataron con 50 mg del alcohol XXIII. Se dejó agitando 16 horas a temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción de la manera habitual y se purificó el residuo por columna cromatográfica (sílica gel) utilizando como solvente hexano-AcOEt (9:1). Se aisló el compuesto XCIII como mezcla de diastereoisómeros con 80 % de rendimiento.

La mezcla de diastereoisómeros XCIII se intentó separar por CLAR. Se probó inicialmente utilizando una columna de alta resolución Altex Ultrasphere ODS-2 de 5 μm de tamaño de partícula y una serie de solventes : utilizando metanol absoluto se observa un pico agudo con $T_r = 6,50$ min. Se decidió entonces incrementar la polaridad del solvente y de esta manera tratar de lograr la separación deseada; se probó entonces con $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (95:5) y se observó nuevamente un pico muy agudo con $T_r = 10,20$ min., es decir, sólo se logró aumentar el tiempo de retención de la mezcla. Se pensó que aumentando aún más la polaridad del solvente se podría observar alguna diferencia en el comportamiento cromatográfico del par de diasterómeros. Nuevamente con $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (9:1) sólo se consiguió aumentar el tiempo de retención sin lograr una separación neta. Se probó luego con otros solventes y mezclas de solventes : con acetonitrilo absoluto y $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (95:5) no se logró separar la mezcla y empleando $\text{Me}_2\text{CO-H}_2\text{O}$ (9:1) tampoco se consiguieron resultados satisfactorios. En todos los casos anteriores el flujo fue de 3,00 ml/min. En vista de estos resultados tan poco alentadores, se intentó la separación de la mezcla con el empleo de una fase normal, es decir, sílica gel no modificada; para ello se empleó una columna Whatman Magnum 9 Partisil 10 de 10 μm de tamaño de partícula y de 500 x 10 mm, se empleó como solvente una mezcla de tolueno-AcOEt-hexano (30:1,25:70) a un flujo de 4,00 ml/min., estas condiciones no fueron satisfactorias. Se intentó finalmente empleando como fase móvil hexano-AcOEt (95:5) a un flujo similar al empleado en las condiciones anteriores. Se observaron dos picos de áreas equivalentes que aparecían a $T_r = 9,25$ min. y $T_r = 12,34$ min., respectivamente. Cada uno de estos picos tuvo idénticas propiedades cromatográficas y espectroscópicas (ver capítulo # 1), es decir, cada uno de ellos inyectado separadamente en las mismas condiciones, condujo nuevamente a dos picos con los mismos tiempos de retención.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se volvió a emplear la columna de alta resolución Altex y con $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (4:1) a un flujo de 4,00 ml/min. se logró

un notable enriquecimiento de cada compuesto (ver capítulo # 1).

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 1730, 1430, 1350, 1250, 1150, 1100, 990, 800

E.M. (m/z,%) = 370(1), 262(28), 248(14), 189(100), 139(30), 105(86), 77(59).

RMN- ^1H (Cl_3CD) δ = 1,26 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H, H-1), 1,34 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H, H-1), 1,60 (s, 6H, Me C-6 e H-11), 1,68 (s, 3H, Me C-10), 2,01 (m, 6H, H-4, H-7 e H-8), 3,57 (t, $J<1\text{Hz}$, OMe), 4,93 (m, 3H, H-2, H-5 e H-9), 7,30-7,78 (m, 5H, protones aromáticos).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD) δ = 15,9(Me C-6), 17,6(Me C-10), 19,4 19,8(C-1), 23,6 23,8(C-4), 25,6(C-11), 26,6(C-8), 35,7(C-3), 39,6(C-7), 55,2(OMe), 73,7 73,8(C-2), 117,5(C-2'), 122,7(C-5), 124,0(C-9), 127,2(C-6'), 128,1(C-4'), 129,3(C-5'), 130,3(C-3'), 131,2(C-10), 135,9(C-6), 165,8(C-1').

d) Uso de reactivos o solventes de desplazamiento quiral. Ver capítulo # 1

Preparación del mandelato del alcohol XXIII.

En un balón al que se ha adaptado un dispositivo de Dean-Stark se disolvieron 196 mg del alcohol XXIII (1 mmol) y 304 mg de ácido L-(+)-mandélico en 30 ml de benceno. Se agregó a esta mezcla ácido p-toluensulfónico (cat.) (30 mg). Se calentó a reflujo durante 2 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se extrajo la fase orgánica con Na_2CO_3 2 N (2x30 ml). La fase acuosa se lavó con éter (3x30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. Se observaron dos manchas por c.c.d. Se purificaron estos compuestos por columna cromatográfica (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (9:1). Se obtuvieron dos compuestos, 95 mg del menos polar (compuesto XCIV) y 83 mg del más polar (compuesto XCV).

Compuesto XCIV.

E.M. (m/z,%) = 280(2), 160(41), 149(100), 113(17), 71(34)

RMN-¹H = ver capítulo # 1, figura # 46, pag. 84.

RMN-¹³C = ver capítulo # 1, figura # 48, pag. 86.

Compuesto XCV.

E.M (m/z,%) = 342(M⁺,3), 256(4), 192(15), 153(19), 123(25), 105(100), 77(45).

RMN-¹H = ver capítulo # 1, figura # 47, pag. 85.

RMN-¹³C = ver capítulo # 1, figura # 49, pag. 87.

Preparación del ácido O-acetil mandélico (compuesto XCVI).

1 g de ácido L-(+)-mandélico y 10 ml de cloruro de acetilo se calentaron a reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de acetilo se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. Se recristalizó de benceno-AcOEt (1:1). R = 55 %.

I.R (film) (cm⁻¹) = 1750, 1700.

E.M. (m/z,%) = 176(M⁺-18;60), 166(81), 149(92), 121(23), 107(94), 105(87), 90(38), 77(89), 43(100).

RMN-¹H (Cl₃CD) δ = 2,10 (s, 3H, COCH₃), 5,95 (s, 1H, CH(COAc)COOH), 7,12-7,52 (m, 5H, protones aromáticos).

RMN-¹³C (Cl₃CD) δ = 22,6(COCH₃), 74,2(C-2), 127,5(C-5), 128,6(C-4), 129,1(C-6), 133,4(C-3), 169,3(COOH), 170,3(CH₃COO-).

|α|_D = + 149° (acetona) Lit. (153) |α|_D = + 153° (acetona).

O-Acetil mandelato de 6,10-dimetil-ω-cáeca-5E,9-dien-2(R,S)-ilo (compuesto XCVII).

A una solución de 287 mg de XCVI, 300 mg del alcohol XXIII, y 17 mg de DMAP en 10 ml de Cl₂CH₂ (anh.) a 0°C se agregaron 300 mg de DCC disuelta en 8 ml de Cl₂CH₂ gota a gota y agitando. Se dejó la reacción 24 horas agitando a temperatura ambiente. Se formó un precipitado blanco de dicitclohexilurea que se filtró. La fase orgánica se trató con HCl (1:10) (2x20 ml), luego Na₂CO₃ (solución saturada) (2x10 ml) y lue-

go solución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica y evaporó el solvente. Se purificó por columna cromatográfica (sílica gel) utilizando como solvente hexano-AcOEt (85:15). Se obtuvieron 110 mg del compuesto XCVII como mezcla de diastereoisómeros y se recuperaron 200 mg del alcohol XXIII. Finalmente se separaron los diastereoisómeros por CLAR, columna Altex ODS-2 de 5 μm , solvente MeOH-H₂O (4:1) a 3ml/min.

I.R. (film) (cm^{-1}) = 2950, 2100, 1730, 1710, 1440, 1360, 1210, 1040.

E.M. (m/z,%) = 329(5), 312(2), 178(30), 135(42), 110(27), 109(100), 69(93).

RMN-¹H = ver capítulo # 1

RMN-¹³C = ver Capítulo # 1

$|\alpha|_D = + 50,2$ (mezcla de diastereoisómeros)

$|\alpha|_D = + 43,8$ (fracción # 1 CLAR) (compuesto XCVIII).

$|\alpha|_D = + 56,4$ (fracción # 2 CLAR) (compuesto XCIX).

Preparación de 6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2(R)-ol (C) y de 6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2(S)-ol (XCII).

0,067 mmol de cada diastereoisómero se disolvió en 5 ml de MeOH y se trató con 40 mg de KOH disuelta en la cantidad de H₂O necesaria para completa disolución. Se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. Se agregaron 10 ml de solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con Cl₂CH₂ (3x20 ml). Se lavó la fase orgánica con H₂O (3x20 ml), se secó y evaporó el solvente. Se obtuvieron los alcoholes quirales con rendimiento casi cuantitativo.

$|\alpha|_D = + 4,7$ (compuesto XCII) de la fracción # 1 CLAR

$|\alpha|_D = - 4,2$ (compuesto C) de la fracción # 2 CLAR.

Preparación de las hormonas quirales (6,10-dimetil-5E,9-dien-2(S)-il)-etil-carbonato (CI) y de (6,10-dimetil-5E,9-dien-2(R)-il)-etil-carbonato (CII).

Se trataron separadamente los alcoholes XCII y C con cloroformiato de etilo/pi-

ridina de la manera habitual. Se obtuvieron los correspondientes carbonatos CI y CII ópticamente puros con rendimientos similares al observado para el compuesto XXVI.

$$|\alpha|_D = + 2,3 \text{ (Cl}_3\text{CH) (compuesto CI)}$$

$$|\alpha|_D = - 2,3 \text{ (Cl}_3\text{CH) (compuesto CII).}$$

Tabla #-20. Espectros RMN-¹H de los compuestos XXIII-XXIX (Cl₃CD). Constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Protón	Compuesto						
	XXIII	XXIV	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX
1	1,19 d J=6,3	1,88 s	1,07 d J=6,5	1,28 d J=6,0	1,26 d J=6,0	1,95 s	2,00 s
2	3,81 m		2,90 m	4,76 m	4,95 m		
3	1,55 m	2,20 m	1,40 m	1,65 m	1,53 m	2,35 m	2,33 m
4	2,02 m	2,20 m	2,02 m	2,00 m	1,98 m	2,35 m	2,33 m
5	5,11 t J=6,0	5,11 t J=6,0	5,13 t J=6,0	5,10 t J=6,0	5,10 t J=6,0	5,11 t J=6,0	5,10 t J=6,0
7	2,10 m	2,01 m	2,02 m	2,00 m	1,98 m	2,02 m	2,01 m
8	2,10 m	2,01 m	2,02 m	2,00 m	1,98 m	2,02 m	2,01 m
9	5,11 t J=6,0	5,11 t J=6,0	5,13 t J=6,0	5,10 t J=6,0	5,11 t J=6,0	5,10 t J=6,0	5,12 t J=6,0
11	1,61 s	1,61 s	1,61 s	1,60 s	1,58 s	1,61 s	1,61 s
Me C-6	1,61 s	1,61 s	1,61 s	1,60 s	1,58 s	1,61 s	1,61 s
Me C-10	1,68 s	1,68 s	1,69 s	1,69 s	1,68 s	1,68 s	1,68 s
OCH ₂ CH ₃				1,32 t J=7,0		1,36 t J=7,0	
OCH ₂ CH ₃				4,19 c J=7,0		4,31 c J=7,0	
SCH ₂ CH ₃				-	1,29 t J=7,0	-	1,34 t J=7,0
SCH ₂ CH ₃					2,83 c J=7,0		2,95 c J=7,0

Tabla # 21 . Espectros RMN-¹H de los compuestos XXX-XXXVI (Cl₃CD). Constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Protón	Compuesto						
	XXX	XXI	XXXII	XXXIII	XXXIV	XXXV	XXXVI
1	1,14 d J=6,0	1,16 d J=6,0	1,27 d J=6,0	1,28 s J=6,0	1,95 s	2,01 s	1,16 d J=6,0
2	3,70 m	3,95 m	4,76 m	4,98 m			3,67 m
3	1,50 m	1,52 m	1,62 m	1,66 m	2,35 m	2,35 m	1,50 m
4	2,02 m	2,01 m	2,10 m	2,10 m	2,35 m	2,35 m	2,07 m
5	5,12 t J=6,0	5,11 t J=6,0	5,17 t J=6,0	5,18 t J=6,0	5,17 t J=6,0	5,18 t J=6,0	5,16 t J=6,0
7	2,02 m	2,01 m	2,10 m	2,10 m	2,10 m	2,10 m	2,07 m
8	2,02 m	2,01 m	1,62 m	1,66 m	1,72 m	1,60 m	1,67 m
9	5,12 t J=6,0	5,11 t J=6,0	2,71 t J=6,0	2,70 t J=6,0	2,69 t J=6,0	2,70 t J=6,0	2,73 t J=6,0
11	1,61 s	1,60 s	1,31 s	1,31 s	1,26 s	1,27 s	1,27 s
Me C-6	1,61 s	1,60 s	1,61 s	1,61 s	1,64 s	1,64 s	1,61 s
Me C-10	1,69 s	1,68 s	1,31 s	1,31 s	1,30 s	1,31 s	1,30 s
OCH ₂ CH ₃	1,24 t J=7,0		1,32 t J=7,0		1,36 t J=7,0		1,23 t J=7,0
OCH ₂ CH ₃	4,12 c J=7,0		4,19 c J=7,0		4,31 c J=7,0		4,10 c J=7,0
SCH ₂ CH ₃		1,28 t J=7,0		1,29 t J=7,0		1,34 t J=7,0	
SCH ₂ CH ₃		2,90 c J=7,0		2,86 c J=7,0		2,91 c J=7,0	

Tabla # 22. Espectros RMN-¹H de los compuestos XXXVII-XLI (Cl₃CD). Constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Protón	Compuesto				
	XXXVII	XXXVIII	XXXIX	XL	XLI
1	1,15 d J=6,0	1,27 d J=6,5	1,28 d J=6,5	1,27 d J=6,5	1,28 d J=6,5
2	3,90 m	4,76 m	4,76 m	4,76 m	4,74 m
3	1,50 m	1,65 m	1,64 m	1,67 m	1,65 m
4	2,00 m	2,02 m	2,01 m	2,07 m	2,05 m
5	5,10 t J=6,0	5,11 t J=6,0	5,10 t J=6,0	5,16 t J=6,0	5,16 t J=6,0
7	2,00 m	2,02 m	2,01 m	1,67 m	1,65 m
8	1,62 m	2,02 m	2,01 m	1,67 m	1,65 m
9	2,70 t J=6,0	5,11 t J=6,0	5,10 t J=6,0	2,70 t J=6,0	2,70 t J=6,0
11	1,26 s	1,61 s	1,60 s	1,26 s	1,26 s
Me C-6	1,60 s	1,61 s	1,60 s	1,61 s	1,61 s
Me C-10	1,30 s	1,69 s	1,68 s	1,30 s	1,31 s
SCH ₂ CH ₃	1,28 t J=7,0				
SCH ₂ CH ₃	2,90 c J=7,0				
OMe	-	3,78 s		3,78 s	
OCH ₂ CHMe ₂			0,97 d J=7,0		0,96 d J=7,0
OCH ₂ CHMe ₂			3,92 d J=7,0		3,91 d J=7,0

Tabla # 23. Espectros RMN-¹H de los compuestos XLII-XLVIII (Cl₃CD). Constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Protón	Compuesto						
	XLII	XLIII	XLIV	XLV	XLVI	XLVII	XLVIII
1	4,66 d J=7,0	4,64 d J=7,0	4,66 d J=7,0	4,74 d J=7,0	4,73 d J=7,0	4,65 d J=7,0	4,65 d J=7,0
2	5,39 t J=7,0	5,39 t J=7,0	5,40 t J=7,0	5,39 t J=7,0	5,38 t J=7,0	5,39 t J=7,0	5,39 t J=7,0
4	2,08 m	2,07 m	2,08 m	2,08 m	2,08 m	2,08 m	2,07 m
5	2,08 m	2,07 m	2,08 m	2,08 m	2,08 m	2,08 m	2,07 m
6	5,11 m	5,10 m	5,11 m	5,11 m	5,15 m	5,16 m	5,14 m
8	2,08 m	2,07 m	2,08 m	2,08 m	2,08 m	2,08 m	2,07 m
9	2,08 m	2,07 m	2,08 m	2,08 m	1,67 m	1,67 m	1,66 m
10	5,11 m	5,10 m	5,11 m	5,11 m	2,70 t J=6,0	2,70 t J=6,0	2,70 t J=6,0
12	1,60 s	1,60 s	1,60 s	1,61 s	1,27 s	1,26 s	1,26 s
Me C-3	1,72 s	1,72 d J=1,5	1,73 s	1,72 s	1,72 s	1,72 s	1,73 s
Me C-7	1,60 s	1,60 s	1,60 s	1,61 s	1,62 s	1,61 s	1,61 s
Me C-11	1,69 s	1,68 s	1,69 s	1,69 s	1,31 s	1,30 s	1,30 s
OMe	3,79 s					3,79 s	
OCH ₂ CH ₃		1,30 t J=7,0					
OCH ₂ CH ₃		4,19 J=7,0					
OCH ₂ CHMe ₂		-	0,96 d J=7,0				0,95 d J=7,0
OCH ₂ CHMe ₂			3,93 d J=7,0				3,92 d J=7,0
SCH ₂ CH ₃			-	1,32 t J=7,0	1,32 t J=7,0		-
SCH ₂ CH ₃				2,88 c J=7,0	2,88 c J=7,0		

RESUMEN

Con el propósito de obtener compuestos orgánicos que emulen la actividad biológica de las llamadas hormonas juveniles de insectos se sintetizaron sesenta y dos compuestos que mostraron elevada actividad biológica de tipo hormona juvenil tanto en ensayos con huevos de *Rhönnius prolixus* y *Triatoma infestans* y en ensayos *in vitro* con el protozoario *Trypanosoma cruzi*. La actividad de estos miméticos de hormona juvenil fue en muchos casos comparable a la hormona juvenil natural HJ III y en algunos de ellos, muy superior. Estas moléculas blanco fueron pensadas teniendo en cuenta la estructura de la hormona juvenil III |10(R),11-epoxi-3,7,11-trimetil-2,6-dodecadienoato de metilo|, que se modificó en su extremo polar. En reemplazo de un éster metílico conjugado se introdujeron otros grupos, también polares, como carbamato, tiolcarbamato, carbonato, tiolcarbonato, etc. La elección de estos grupos se basó en la elevada actividad que presentaba el fenoxycarb (producto comercial) en este tipo de ensayos, ya que este compuesto poseía un grupo carbamato en su extremo polar pero una estructura no isoprénica en su esqueleto hidrocarbonado.

La mayoría de estos compuestos se sintetizaron a partir de la geranilacetona, la cual se transformó en el alcohol correspondiente. Con este alcohol se obtuvieron los derivados carbonato de metilo, etilo e *iso*-butilo y el tiolcarbonato de etilo por tratamiento con el cloroformiato apropiado. Posteriormente, cada uno de estos compuestos fue tratado con una cantidad equivalente de ácido metacloroperoxibenzoico para obtener los 9,10-epoxi derivados.

Por otro lado, la oxima de la geranilacetona se trató separadamente con cloroformiato de etilo y clorotiolformiato de etilo y los productos obtenidos se trataron con una cantidad equivalente de mCPBA para dar así los 9,10-epoxi derivados de compuestos con agrupaciones etoxicarboniloxiimino y etiltiocarboniloxiimino.

Los derivados carbamato de esta serie se obtuvieron transformando la oxima de la geranilacetona en la amina correspondiente, la cual fue tratada en forma similar a la utilizada para el alcohol obteniéndose los carbamatos correspondientes y sus

derivados epoxidados.

En el trabajo se describe también la síntesis de (\pm) HJ III a partir de geranil-acetona. Para ello se trató este compuesto con el enolato de litio del acetato de *ter*-butilo. Luego de deshidratación e hidrólisis y tratamiento posterior con diazometano se obtuvo el éster metílico. Esta sustancia tratada con un equivalente de mCPBA condujo a la HJ III como mezcla de enantiómeros con rendimiento mejorado respecto a otros métodos publicados previamente.

También se sintetizaron algunos análogos de hormonas juveniles de insectos elongando la cadena carbonada de la geranilacetona por sucesivas condensaciones con el acetato de *ter*-butilo o por tratamiento de la geranilacetona con el 2-litio-1,3-ditiociclohexano.

En vista de la elevada actividad biológica observada para el compuesto S-etil-(6,10-dimetil-undeca-5E,9-dien-2-il)-tiolcarbonato se estudió la influencia de la configuración absoluta en C-2. Para ello se intentó la síntesis enantioselectiva utilizando como auxiliar quiral α -pineno. Al no ser reproducible este método de preparación, se prepararon los diastereoisómeros de la mezcla racémica del geranil-*iso*-propanol utilizando ácido mandélico como agente de resolución quiral. Esta mezcla se separó por cromatografía líquida de alta resolución. Los alcoholes libres se obtuvieron por hidrólisis de los respectivos mandelatos con elevada pureza óptica.

Se sintetizaron, además, numerosos compuestos con estructura no isoprenoide. Todos estos compuestos fueron preparados como derivados carbonatos, al ser éste el grupo que mejor actividad presentó en los ensayos biológicos.

Se prepararon también análogos de la hormona juvenil-II (HJ II). La síntesis se efectuó de acuerdo al siguiente esquema de reacciones : la geranilacetona se transformó en geranil *iso*-propanol. Este producto se acetiló al acetato correspondiente. Este compuesto tratado con una cantidad equivalente de mCPBA condujo al

9,10-epoxi derivado, el cual mediante tratamiento con ácido perclórico rindió el diol correspondiente. La ruptura oxidativa con metaperiodato de sodio condujo al aldehído correspondiente por ruptura del enlace C-9 C-10. Sobre este aldehído se realizaron distintas reacciones de Wittig con diferentes sales de fosfonio obtenidas por reacción entre trifenilfosfina y los bromuros de etilo, n-propilo y *sec*-butilo. En todos los casos se obtuvieron los isómeros Z en el doble enlace terminal. Las hidrólisis de los distintos acetatos condujo a los diferentes alcoholes que fueron tratados con distintos cloroformatos de alquilo para dar los distintos análogos de hormonas juveniles.

Se prepararon también una serie de análogos en los cuales se reemplazó el metilo en C-2 de la geranilacetona por un grupo etilo o un hidrógeno. Para ello se partió de geraniol que se transformó en el bromuro de geranilo. Este compuesto fue tratado con el enolato de litio del acetato de *ter*-butilo para dar el éster correspondiente. El éster fue reducido al alcohol correspondiente que fue la base para la obtención de nuevos análogos de hormonas juveniles por tratamiento con distintos cloroformatos. Finalmente la oxidación del alcohol al aldehído respectivo seguida de tratamiento con reactivos de Grignard condujo al 3-hidroxi derivado que fue un nuevo precursor sobre el cual se obtuvieron distintos análogos, también por tratamiento con distintos cloroformatos.

Se realizó también la preparación de distintos carbonatos derivados a partir del farnesol seguido de epoxidación de la misma forma que la descrita para los derivados del geranil *iso*-propanol.

Con todos estos compuestos disponibles se pudieron sacar numerosas conclusiones en torno a la relación estructura química/actividad biológica y se pudo establecer un estudio comparativo de RMN-¹³C de los distintos compuestos preparados.

Es muy importante destacar que todos los compuestos sintéticos que fueron sometidos a pruebas biológicas no se encontraban descritos en la literatura.

En este trabajo se presentan también detalles y datos de los ensayos biológicos realizados por el Dr. Angel M. Stoka en el Instituto Nacional de Diagnóstico e Investigación de la Enfermedad de Chagas "Dr. M. Fatała Chabén".

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Angel M. Stoka", with a horizontal line underneath.A stylized handwritten signature in black ink, appearing to read "Prof. M. Fatała Chabén", with a horizontal line underneath.

Parte de este trabajo dió lugar a las siguientes publicaciones :

"Synthesis and Activity of Juvenile Hormone Analogues (JHA)".

Juan B. Rodriguez, E. G. Gros y Angel M. Stoka,

Z. Naturforsch. 43b, 1038 (1988).

"Synthesis and Activity of Juvenile Hormone Analogues (JHA), Part II".

Juan B. Rodriguez, Eduardo G. Gros y Angel M. Stoka,

Z. Naturforsch. 44b, 983 (1989).

"A Convenient Method for the Preparation of (\pm) Juvenile Hormone III".

Juan B. Rodriguez y Eduardo G. Gros,

Z. Naturforsch. 45b, 93 (1990).

"Biological Activity of Synthetic Juvenile Hormone Analogues (JHA) for
Trypanosoma cruzi".

A. M. Stoka, C. Rivas, E. L. Segura, J. B. Rodriguez y E. G. Gros,

Z. Naturforsch. 45b, 96 (1990).

BIBLIOGRAFIA

- 1) A. M. Stoka en R. S. Calandra y A. F. De Nicola (ed.) *Endocrinología Molecular*, Librería El Ateneo, Buenos Aires, (1985), pag. 86.
- 2) G. Salt, *Biol. Rev.* 14, 239, (1941).
- 3) H. Hikins y T. Takemoto, *Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophilly*, Springer-Verlag, New York, (1974), pag. 185.
- 4) M. H. Briggs, *Biochim. Biophys. Acta.* 280, 241, (1972).
- 5) J. G. Lehoux y T. Sandor, *Steroids*, 16, 141, (1970).
- 6) L. R. Cleveland y W. L. Nutting, *J. Exp. Zool.* 130, 485, (1955).
- 7) D. S. Loose y D. Feldman, *J. Biol. Chem.* 257, 4925, (1982).
- 8) B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen y D. Mordecai, *Endocrinology* 105, 33, (1979).
- 9) L. M. Riddiford y J. W. Truman en M. Rockstein (ed.) : *Insect Biochemistry*, Academic Press, New York, (1978) pag. 368.
W. W. Doane en S. J. Counce y C. H. Waddington (ed.) : *Developmental Systems Insects*, Academic Press, New York, (1973) pag. 291.
F. Engelman, *The Physiology of Insect Reproducción*, Pergamon Press, New York, (1970) pag. 143.
- 10) Y. Akamatsu, P. E. Dunn, F. J. Kézdy, K. J. Kramer, J. H. Law, D. Reibstein y L. L. Sanburg, en R. H. Meints y E. Davies (ed.) *Control Mechanism in Development* Plenum Press, New York, (1975) pag. 123.
- 11) J. S. Troisi y L. M. Riddiford, *Environ. Entomol.* 3, 112, (1974).
- 12) K. Mori y H. Mori, *Tetrahedron*, 43, 4097, (1987).
- 13) K. Mori y M. Fujiwhara, *Tetrahedron*, 44, 343, (1988).
- 14) G. B. Staal, *Pontif. Acad. Sci. Ser. Varia.* 41, 354, (1976).
- 15) H. Roeller, K. H. Dahn, C. C. Sweeley y B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 6, 179, (1967).

- 16) a- A. S. Meyer, H. A. Schneidermann, E. Hanzmann y J. H. Ko, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 60, 853, (1968).
b- A. S. Meyer, H. A. Schneidermann, L. I. Gilbert y M. Boyette, *Arch. Biochem. Biophys.* 137, 190, (1970).
- 17) K. J. Judy, D. A. Schooley, L. L. Dunham, M.S. Hall, B. J. Bergot y J. B. Siddall, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 70, 1509, (1973).
- 18) B. J. Bergot, G. C. Jamieson, M. A. Ratcliff y D. A. Schooley, *Science*, 210, 336, (1980).
- 19) T. Koyama, K. Ogura, F. C. Baker, G. C. Jamieson y D. A. Schooley, *J. Am. Chem. Soc.* 109, 2853, (1987).
- 20) A. S. Meyer y E. Hanzmann, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 41, 891, (1970).
- 21) A. S. Meyer, E. Hanzmann y R. C. Murphy *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 68, 2312, (1971).
- 22) P. Loew y W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3765, (1971).
- 23) D. J. Faulkner y M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3766, (1971).
- 24) K. Nakanishi, D. A. Schooley, M. Koreeda y J. Dillon, *Chem. Comm.* 1235, (1971).
- 25) G. D. Prestwich y C. Wawrzynczyk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 82, 5290, (1985).
- 26) K. Imai, S. Marumo y K. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 5925, (1974).
- 27) D. A. Schooley en R. B. Turner (ed.) *Analytical Biochemistry of Insects*, Elsevier, Amsterdam, (1977), pag. 241.
- 28) H. Laufner, D. Borst, F. C. Baker, C. Carrasco, M. Sinkus, C. C. Reuter, L. W. Tsai y D. A. Schooley, *Science*, 253, 202, (1987).
- 29) K. Mori en R. Bogner, V. Bruckner y C. Szántay (ed.) *Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds*. Vol. 9, Akadémiai Kiadó, Budapest, (1979) pag. 9
- 30) Y. Suzuki, K. Imai, S. Marumo y T. Mitsui, *Agric. Biol. Chem.* 36, 1849, (1972).
- 31) K. Imai, S. Marumo y T. Ohtaki, *Tetrahedron Lett.* 1211, (1976).

- 32) D. A. Schooley, M. J. Bergot, W. Goodman y L. I. Gilbert, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 81, 743, (1978).
- 33) W. S. Bowers, M. J. Thompson y E. C. Uebel, *Life Sciences*, 4, 2323, (1965).
- 34) R. J. Anderson, C. A. Henrick, J. B. Sidall y R. Zurflueh, *J. Am. Chem Soc.* 94, 5379, (1972).
- 35) K. Mori, *Tetrahedron*, 45, 3233, (1989).
- 36) C. M. Williams, *Nature*, 178, 212, (1956).
- 37) P. Schmialek, *Z. Naturforsch.* 16b, 461, (1961).
- 38) P. Schmialek, *Z. Naturforsch.* 18b, 513, (1963).
- 39) W. S. Bowers y M. J. Thompson, *Science*, 142, 1469, (1963).
- 40) S. J. Kramer y J. H. Law, *Acc. Chem. Res.* 13, 297, (1980).
- 41) J. W. Patterson y M. Schwarz, *J. Insect. Physiol.* 23, 121, (1977).
- 42) C. Wawrzénczyk y A. Zabza, *Liebigs Ann. Chem.* 169, (1987) y ref. allí citadas.
- 43) H. P. Stupp y M. G. Peter, *Liebigs Ann. Chem.* 327, (1987).
- 44) C. A. Henrick en J. R. Coats (ed.) *Insecticide Mode of Action*, Academic Press, New York, (1982).
- 45) C. A. Henrick, R. J. Anderson, G. B. Staal y G. F. Ludvick, *J. Agric. Food. Chem.* 26, 542, (1978).
- 46) H. A. Patel, A. N. Singh y S. Dev, *Tetrahedron*, 40, 1873, (1984).
- 47) a- W. S. Bowers *Science*, 161, 895, (1968).
b- W. S. Bowers *Science*, 164, 323, (1969).
- 48) W. S. Bowers, *Entomologischen Gesellschaft*, 44, 115, (1971).
- 49) K. Slama y C. M. Williams, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 54, 411, (1965).
- 50) W. S. Bowers, H. M. Fales, M. J. Thompson y E. C. Uebel, *Science*, 154, 1020, (1966).
- 51) W. S. Bowers y R. Nishida, *Science*, 209, 1030, (1980).
- 52) J. H. Law, C. Yuan y C. M. Williams, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 55, 576, (1976).

- 53) M. Romanuk, K. Slama y F. Sorm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 57, 349 , (1967).
- 54) F. M. Pallos, J. J. Menn, P. E. Letchworth y J. B. Miaulis, *Nature*, 232, 486, (1971).
- 55) C. A. Henrick, G. B. Staal y J. B. Siddall, *J. Agric. Food. Chem.* 21, 354, (1973).
- 56) J. J. Bounhiol *C. R. Acad. Sci.* 205, 175, (1937).
- 57) S. Fukuda, *J. Fac. Sci.* 6, 477, (1944).
- 58) W. S. Bowers, T. Onta, J. S. Cleere y P. A. Marsella, *Science*, 193, 542, (1976).
- 59) F. Camps, J. Coll, A. Messeguer, M. A. Pericas, S. Ricarts, W. S. Bowerws y D. M. Soderlung, *Synthesis*, 725, (1980).
- 60) W. S. Bowers y J. R. Aldrich, *Experientia*, 36, 362, (1980).
- 61) W. S. Bowers y R. Martínez Pardo, *Science*, 197, 1369, (1977).
- 62) C. Chagas, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1, 159, (1909).
- 63) C. Chagas, *Proc. Inst. Med. Chicago*, 3, 220, (1921).
- 64) W. H. Hack, *An. Inst. Med. Reg. Tucumán*, 4, 125, (1955).
- 65) R. Zeledon, *Ciba Foundation Symposium*, 20, 51, (1974).
- 66) B. Honigberg, W. Balamuth, E. Bovee, J. Corliss, M. Goidice, R. Hall, R. Nudo, N. Levine, A. Loeblich, J. Weiser y D. Weinrich, *J. Protozool.* 11, 7, (1964).
- 67) R. B. Mc Ghee en D. Weinman y M. Ristre (ed.) *Infectious Blood Diseases of Men*, Academic Press, New York, (1968) pag. 307.
- 68) E. L. Durante, *Tesis*, FCE y N, Buenos Aires, (1983).
- 69) C. Hoare y G. Wallace, *Nature*, 212, 1385, (1966).
- 70) C. Brack, *Acta Trop.* 25, 289, (1968).
- 71) A. Perlowagora-Szumlewicz, W. B. Petana y M. J. Figueiredo, *Rev. Inst. Med. Trop.* 17, 97, (1975).
- 72) A. M. Stoka, *Comunicación Personal*.
- 73) M. Hatakoshi, H. Kisida, I. Fujimoto, N. Itaya e Y. Nakayama, *Appl. Ent. Zool.* 19, 523, (1984).

- 74) H. Kisida, M. Hatakoshi, N. Itaya e I. Nakayama, *Agric. Biol. Chem.* 48, 2889, (1984).
- 75) T. Ohsumi, M. Hatakoshi, H. Kisida, N. Matsuo, I. Nakayama y N. Itaya, *Agric. Biol. Chem.* 49, 3197, (1985).
- 76) A. Nakayama, H. Iwamura y T. Fujita, *J. Med. Chem.* 27, 1493, (1984).
- 77) A. M. Stoka, *Comunicación personal*.
- 78) R. F. Borch, M. D. Bernstein y H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2897, (1971).
- 79) S. Krishnamurthy y H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 47, 276, (1982).
- 80) L. F. Fieser, J. E. Herz, M. W. Klohs, M. A. Romero y T. Utne, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 3309, (1952).
- 81) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, (1985) pag. 988.
- 82) A. S. Sarma y S. Banerjee, *Indian J. Chem.* 8, 665, (1970).
- 83) T. Fujisawa, T. Sato, Y. Gotoh, M. Kawashima y T. Kawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55, 3555, (1982).
- 84) A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, Longman, London, (1972) pag. 304.
- 85) R. L. Kidwell, M. Murphy y S. D. Darling, *O. S. Coll. Vol. V* pag. 918.
- 86) P. M. Frearson, D. G. Hardy y E. S. Stern, *J. Chem. Soc.* 2103, (1960).
- 87) R. A. W. Johnstone y M. E. Rose, *Tetrahedron*, 35, 2169, (1979).
- 88) E. J. Corey y G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 399, (1979).
- 89) G. Piancatelli, A. Scettri y M. D'Auria, *Synthesis*, 245, (1982).
- 90) A. J. Mancuso, S. L. Huang y D. Swern, *J. Org. Chem.* 43, 2480, (1978).
- 91) J. P. Nagarkatti y K. R. Ashley, *Tetrahedron Lett.* 4599, (1973).
- 92) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W. A. Benjamin, New York, (1972).
- 93) A. O. Colonna y E. G. Gros, *J. Steroid. Biochem.* 4, 171, (1973).
- 94) M. W. Rathke y D. F. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3050, (1973).
- 95) E. J. Corey y D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 4, 1075, (1965).

- 96) S. Sakane, J. Fujiwara, K. Maruoka y H. Yamamoto, *Tetrahedron*, 42, 2193, (1986).
- 97) N. Patragnani y M. Yonashiro, *Synthesis*, 521, (1982).
- 98) L. A. Paquette, P. E. Wiedeman y P. C. Bulman-Page, *J. Org. Chem.* 53, 1441, (1988).
- 99) K. L. Agarwal y H. G. Korana, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3578, (1972).
- 100) P. H. Adams, *J. Label. Comp. Radiopharm.* 25, 395, (1988).
- 101) A. Maercker, *Org. Reac.* 14, 270, (1965).
- 102) U. H. M. Fagerlund y D. R. Idler, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 6473, (1957).
- 103) G. Wittig y H. Wittenberg, *Ann.* 606, 1, (1957).
- 104) K. H. Dahm, B. M. Trost y H. Roeller, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5292, (1967).
- 105) C. A. Henrick, F. Schaub y J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3574, (1972).
- 106) E. E. van Tamelen, A. Storni, E. J. Hessler y M. A. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3295, (1963).
- 107) Y. Naruse, T. Esaki y H. Yamamoto, *Tetrahedron*, 44, 4747, (1988).
- 108) P. A. Grieco, S. Gilman y M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* 41, 1845, (1976).
- 109) S. Kobayashi y T. Mukayama, *Chem. Lett.* 705, (1974).
- 110) G. Stork, P. A. Grieco y M. Gregson, *Tetrahedron Lett.* 1393, (1969).
- 111) W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga y M. S. Perlin, *J. Org. Chem.* 42, 384, (1977).
- 112) S. Krishnamurthy, F. Vogel y H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 42, 2534, (1977).
- 113) T. Oritani y K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* 37, 1923, (1973).
- 114) S. S. Oh, W. M. Butler y M. Koreeda, *J. Org. Chem.* 54, 4499, (1989).
- 115) S. C. Benson, P. Cai, M. Colon, M. A. Haiza, M. Tokles y J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* 53, 5335, (1988).
- 116) J. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 3440, (1988).
- 117) P. D. Bartlett y L. H. Knox, *O. S. Coll. Vol. V*, pag 196.
- 118) J. A. Dole, D. D. Dull y H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 34, 2543, (1969).
- 119) L. Bogorad y G. S. Marks, *Biochem. Biophys. Acta.* 41, 141, (1960).

- 120) J. H. Furhop y K. M. Smith en K. M. Smith (ed.) *Porphirins and Metalloporphirins*. Elsevier, Amsterdam, (1975) pag. 846.
- 121) J. K. Whitesell y D. Reynolds, *J. Org. Chem.* 48, 3548, (1983).
- 122) E. G. Breitholle y C. M. Stammer, *J. Org. Chem.* 39, 1311, (1974).
- 123) D. M. Grant y V. B. Cheney, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5315, (1967).
- 124) D. K. Dalling y D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 6612, (1967).
- 125) A. S. Perlin, B. Casu y H. J. Koch, *Can. J. Chem.* 48, 2599, (1970).
- 126) D. E. Dorman y J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1355, (1970).
- 127) E. Breitmaier y W. Voelter, *Carbon-13 NMR Spectroscopy 3^{ra} ed.* VCH, New York, (1987) pag. 111.
- 128) R. A. Friedel y H. L. Recovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1300, (1963).
- 129) Ref 127 pag. 116.
- 130) a- E. G. Paul y D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1701, (1963).
b- D. M. Grant y E. G. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2984, (1964).
- 131) L. P. Lindeman y J. A. Adams, *Anal. Chem.* 43, 1245, (1971).
- 132) D. E. Dorman, M. Jautelat y J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* 36, 2757, (1971).
- 133) J. W. Haan y L. J. M. van de Ven, *Org. Magn. Res.* 5, 147, (1973).
- 134) H. Brouwer y J. B. Stothers, *Can. J. Chem.* 50, 1361, (1972).
- 135) a- P. C. Lautebur *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1846, (1961).
b- G. B. Savitzky K. Namikawa, *J. Phys. Chem.* 68, 1956, (1964).
- 136) J. A. Pople y M. S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4253, (1967).
- 137) W. Kuhnz y H. Rembold, *Org. Magn. Res.* 16, 138, (1981).
- 138) M. Jautelat, J. B. Grutzner y J. D. Roberts, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 65, 288 (1970).
- 139) G. E. Maciel y J. J. Naterstad, *J. Phys. Chem.* 42, 2427, (1965).
- 140) F. J. Weigert y J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2967, (1967).

- 141) T. D. Alger, D. M. Grant y E. G. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 5397, (1966).
- 142) R. J. Adams y P Loftus, *Proton and Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Heyden & Son, Philadelphia, (1981), pag. 148.
- 143) W. S. Abbott, *J. Econ. Ent.* 18, 265, (1985).
- 144) E. L. Segura, J. C. Engel, V. J. Katzin, E. Subías, E. D. Isola, M. Esteva, E. Lammel, A. M. De Rissio y S. M. González Cappa, *Medicina*, 40(Suppl.) 256, (1980).
- 145) C. J. Jaffe, G. Grimaldi y D. McMahon-Pratt en C. M. Morel (ed.) *Genes and Antigens of Parasites*, World Health Organization, Río de Janeiro, (1984), pag. 47.
- 146) C. Tosi, L. Barino, G. Castellani y R. Scordamaglia, *J. Mol. Struct.* 87, 315 (1982).
- 147) T. Ohsumi, C. Takayama, T. Motoki, N. Itaya y T. Fujita, *J. Pesticide Sci.* 12, 109, (1987).
- 148) M. Hatakoshi, T. Ohsumi, H. Kisida, N. Itaya e I. Nakayama, *Jpn. J. Sanit. Zool.* 36, 327, (1985).
- 149) a- M. J. Dewar y W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4899, (1977).
b- M. J. Dewar y W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4907, (1977).
- 150) W. C. Still, M. Kahn y A. Mitra, *J. Org. Chem.* 43, 2923, (1978).
- 151) D. R. Burfield y R. H. Smithers, *J. Org. Chem.* 48, 2420, (1983) y referencias allí citadas.
- 152) M. Miyashita, A. Yoshikoshi y P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* 42, 3772, (1977).
- 153) E. T. Kaiser y F. W. Carson, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2922, (1964).

INDICE

Introducción	1
Objetivos	28
Capítulo 1: Reseña de procedimientos y discusión de resultados ...	31
Capítulo 2: Estudio comparativo de RMN- ¹³ C	93
Capítulo 3: Ensayos biológicos	126
Parte experimental	142
Resumen	202
Bibliografía	207