



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUÍMICA

“SÍNTESIS DE RETROLONAS MODIFICADAS”

T E S I S

Que para obtener el título de:

Q U Í M I C O

P r e s e n t a :

RAFAEL AYALA MAGDALENO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL

I.	INTRODUCCION	1
II.	ANTECEDENTES	3
	1. Piretrinas	3
	a) Historia	3
	b) Generalidades	5
	2. Retrolonas	6
	a) Clasificación	8
	b) Nomenclatura	8
	c) Síntesis	8
III.	DISCUSION Y RESULTADOS	19
IV.	PARTE EXPERIMENTAL	42
V.	CONCLUSIONES	70
VI.	BIBLIOGRAFIA	71

I. INTRODUCCION

INTRODUCCION

Las fuertes propiedades insecticidas de las plantas -- del género *Pyrethrum* despertaron el interés de los científicos de varias disciplinas desde el siglo anterior, y hasta 1949 se pudieron elucidar completamente las estructuras de los compuestos responsables de la actividad insecticida.

Las piretrinas, nombre con que fueron designados los compuestos activos, son ésteres del ácido crisantémico y alcoholes con estructuras químicas muy similares entre ellos conteniendo todos un anillo de ciclopentenona. La síntesis total de estas sustancias ha sido objeto de estudio de varios grupos de investigación, tanto de carácter académico como industrial, y a la fecha varios métodos de síntesis han sido descritos.

Una de las limitaciones de estos compuestos es la poca duración de la actividad insecticida debido a reacciones foto-oxidativas, cuando son expuestos a la luz solar. Esto ha ocasionado que la mayor parte de los estudios de estas sustancias se hayan encaminado hacia la síntesis de compuestos modificados tanto en su parte ácida como en su parte alcohólica. A la fecha son pocos los piretroides sintetizados con gran actividad insecticida, y debido a su alto valor comercial, todavía se están realizando grandes esfuerzos en este campo, puesto que hasta 1973 solo unos cuantos compuestos fotoestables habían sido obtenidos.

En la presente tesis se describe un método bastante corto para la síntesis de retrolonas modificadas - la parte

alcohólica de las piretrinas • a partir de compuestos comerciales, con la posibilidad de introducir una gran variedad de substituyentes que pudieran incrementar las propiedades insecticidas.

II. ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

1.- Piretrinas.

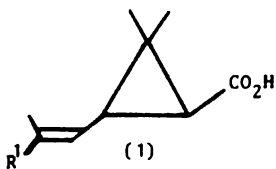
a) Historia.

Las propiedades insecticidas que tienen las flores de las plantas del género *Pyrethrum*^{1,2} se conocen desde el siglo XIII, pero fue hasta el primer cuarto del siglo XX cuando se empezó una investigación detallada de la constitución química y de sus principios activos.

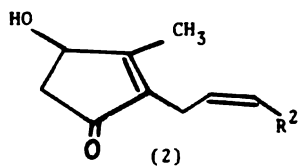
Las piretrinas son ésteres formados por cualquiera de los ácidos carboxílicos 1a-b (ácidos crisantémicos) y los alcoholes 2a-c (retrolonas) pudiéndose obtener por tanto, seis ésteres 3a-f, conocidos como: Piretrina I 3a, Piretrina II 3b; Jasmolina I 3c, Jasmolina II 3d; Cinerina I 3e y Cinerina II 3f. (Figura 1).

Standinger y Ruzicka^{1,4} fueron los pioneros de la Química de las piretrinas y aislaron en 1916 los principios tóxicos de las flores y propusieron unas estructuras, de las cuales, sólo la de los ácidos eran correctas, como se demostró posteriormente y fue hasta 1948 que Green y LaForge^{2,5} determinaron las estructuras de los alcoholes 2a-c.

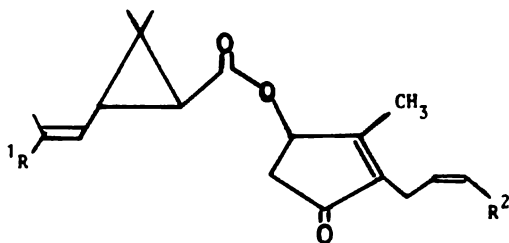
Posteriormente se sintetizaron los alcoholes cíclicos^{6,7} que proponían Standinger y Ruzicka, los compararon con los extraídos de las flores de las plantas del género *Pyrethrum*, encontrando que eran diferentes sus



- a) $R^1 = \text{Me}$
 b) $R^1 = -\text{CO}_2\text{Me}$



- a) $R^2 = -\text{CH}=\text{CH}_2$
 b) $R^2 = -\text{CH}_2-\text{CH}_3$
 c) $R^2 = -\text{CH}_3$



- a) $R^1 = \text{Me}$ $R^2 = \text{CH}=\text{CH}_2$
 b) $R^1 = -\text{CO}_2\text{Me}$ $R^2 = -\text{CH}=\text{CH}_2$
 c) $R^1 = \text{Me}$ $R^2 = -\text{CH}_2-\text{CH}_3$
 d) $R^1 = -\text{CO}_2\text{Me}$ $R^2 = -\text{CH}_2-\text{CH}_3$
 e) $R^1 = \text{Me}$ $R^2 = \text{Me}$
 f) $R^1 = -\text{CO}_2\text{Me}$ $R^2 = \text{Me}$

FIGURA 1

propiedades. Experimentos realizados por Standinger y Haller^{10,11} realizados simultáneamente a los ya mencionados, determinaron las toxicidades de cada una de las piretrinas encontrándose que la Piretrina II es 80% tan tóxica como la Piretrina I, y lo mismo sucedía con las Cinerinas y las Jasmolinas, pero con la diferencia de que las Cinerinas eran más estables en el medio ambiente que los otros dos tipos de ésteres.

b) Generalidades.

Habiéndose establecido las estructuras y las propiedades de las piretrinas, la química de estos compuestos se ha desarrollado enormemente en la actualidad,² ya que compiten y han desplazado a los otros tipos de insecticidas existentes actualmente como son: Los carbamatos, los organofosfatos, y los organoclorados. Todo esto es debido a sus características, como se puede apreciar en la Tabla A, en donde se presentan algunas de sus propiedades comparadas con las de las piretrinas.

TABLA A

<u>INSECTICIDA</u>	<u>POLARIDAD^a</u>	<u>SOLUBILIDAD^b</u>	<u>ACCION SISTEMICA</u>
Carbamatos	-1.0 a 3.0	>40	+ -
Organofosfatos	1.0 a 5.5	>1	+ -
Organoclorados	5.5 a 7.5	<1	-
Piretrinas	4.0 a 9.0	<1	-

a) log. P; P= Coeficiente de partición de Octanol-Agua.

b) Solubilidad en agua en ppm.

Como se puede apreciar en la tabla anterior, los compuestos organofosforados y los carbamatos son polares y solubles en agua a diferencia de las piretrinas y organoclorados. La solubilidad en agua no es conveniente porque se eliminan fácilmente con la lluvia. Además los carbamatos y los organofosforados tienen acción sistémica positiva. La diferencia entre los organoclorados y las piretrinas es sutil desde el punto de vista de la Tabla A, sin embargo en la Tabla B se puede apreciar la gran diferencia en toxicidad de las piretrinas hacia los mamíferos (aproximadamente 10 veces menos tóxicas) y la toxicidad de las piretrinas hacia los insectos es 6 veces mayor, lo que hace una actividad de por lo menos 50 veces más (4500/90).

TABLA B

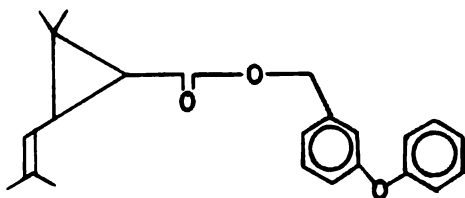
<u>CLASES</u>	<u>RATAS</u>	<u>INSECTOS</u>	<u>PROPORCION</u>
Carbamatos	54 mg/Kg	2.80 mg/Kg	16
Organofosforados	67 mg/Kg	2.00 mg/Kg	33
Organoclorados	230 mg/Kg	2.60 mg/Kg	91
Piretrinas	2000 mg/Kg	0.45 mg/Kg	4500

2.- Retrolonas.

Como se mencionó anteriormente, la actividad de las piretrinas depende de los dos componentes del éster ya que por sí solos, los ácidos crisantémicos y las retrolonas, no son activos. Aunque se ha trabajado en modificaciones de la parte ácida con el objeto de obtener mayor actividad se

han hecho pocas variaciones en la estructura primaria, debido a que estructuras con grandes diferencias eliminan la actividad.

Las modificaciones en la parte alcohólica de las piretrinas si han resultado en grandes incrementos de actividad, inclusive algunas piretrinas modificadas con gran actividad no se parecen en nada a las naturales, como por ejemplo la llamada Fenetrina 4 (Figura 2).



(4)

FIGURA 2

Debido a esto se han hecho grandes esfuerzos por tratar de sintetizar la parte alcohólica de las piretrinas (retrolo nas, 2a, 2b y 2c). Por tanto se dará una breve descripción de las síntesis de ellas informadas en la literatura.

b) Nomenclatura.

Se nombran tomando en cuenta la cetona como grupo funcional principal y después numerando las posiciones de los demás substituyentes del anillo de la siguiente manera:

2a) Piretrolona.

4-Hidróxi-3-Metil-2-(2,4-Pentadienil)-ciclopent-2-en-1-ona.

2b) Jasmololona.

4-Hidroxi-3-Metil-2-(2-Penten)-ciclopent-2-en-1-ona.

2c) Cinerolona.

4-Hidróxi-2-(2-Buten)-3-Metil-ciclopent-2-en-1-ona.

c) Síntesis.

Una vez ya establecidas las estructuras de los componentes alcohólicos de las piretrinas naturales, en primer término la piretrolona y cinerolona y posteriormente jasmololona, por Green, LaForge y Gersdorff⁵ en 1948, se empezaron a proponer métodos sintéticos para los diferentes tipos de retrolonas.

El primer método de síntesis informado en la literatura por LaForge y colaboradores,^{20,21} que a la vez constituye el proceso más corto para la síntesis de retrolonas, consiste en la reacción de condensación aldólica entre β -cetoésteres y metilglioxal (Figura 3).

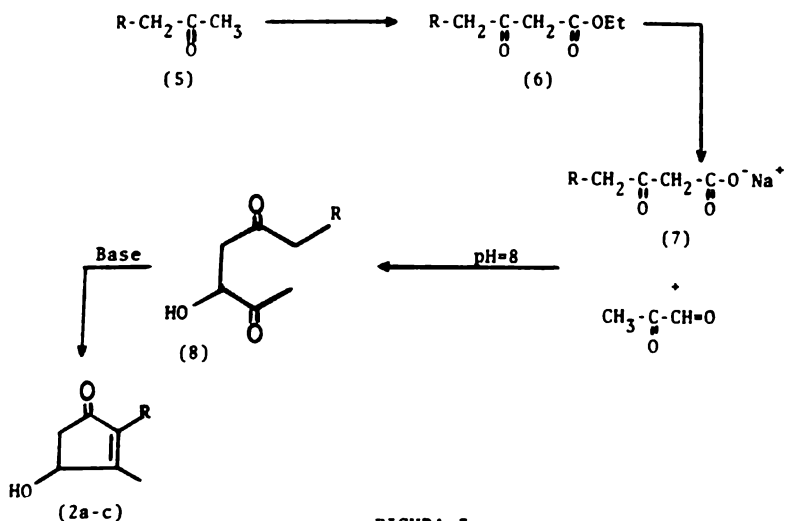


FIGURA 3

De esta forma se prepararon todas las retrolonas naturales además de algunas modificadas.

Una mejora a esta síntesis fue informada veinte años después²² y consiste en el paso directo de la metilcetona 5 con los sustituyentes apropiados a los β-cetoácidos 7 usando carbonato de metil-magnesio (CMM) como agente carboxilante. (Figura 4).

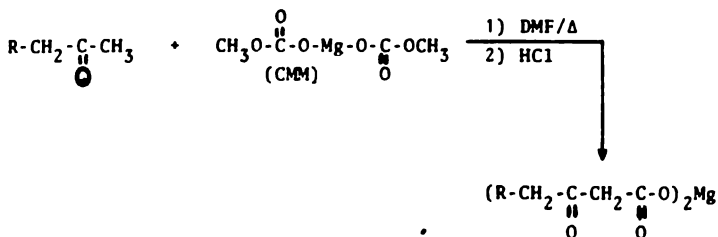


FIGURA 4

Es importante hacer notar que las hidróxidicetonas 8 no sufren deshidratación a las correspondientes endionas 9 y 10 ó si dicha deshidratación ocurre ésta es reversible en las condiciones de la reacción las cuales se han probado son críticas²² (pH=8 Buffer o NaOH 0.1N) para obtener un rendimiento aceptable. Además se ha probado²² que la endiona trans 9 no sufre la condensación a los compuestos cíclicos 11 (Figura 5) y -- quizá esta sea la razón de que en el mayor de los casos el rendimiento es de 65% en el último paso.

Con posterioridad a este método de síntesis se han informado una gran variedad de síntesis de retrolonas; sin embargo todas ellas son a través de un número mayor de pasos. Algunas de las más importantes se ilustran a continuación

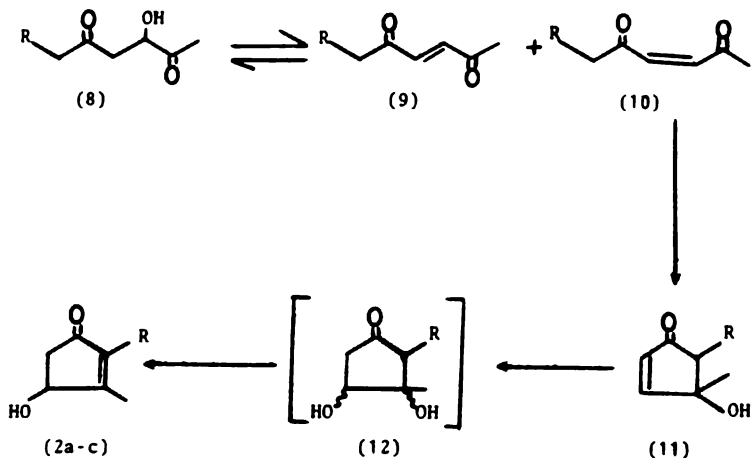


FIGURA 5

Crombie y colaboradores²³ encontraron que la retrolona 13 reacciona en pocos minutos con N-Bromosuccinimida en Tetracloruro de Carbono caliente, este permite introducir una funcionalidad que será transformada al alcohol (Figura 6).

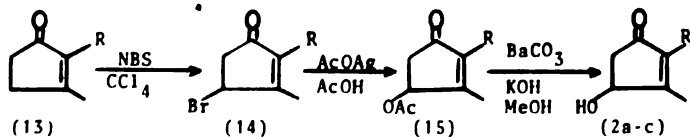


FIGURA 6

En 1968 LeMahieux, Calson y Kierstead²⁴ prepararon una síntesis de Cinerolona 2c vfa la retrona 13. (Figura 7).

Como se puede observar la síntesis es larga además de que se tiene mezcla de los compuestos 2c y 21.

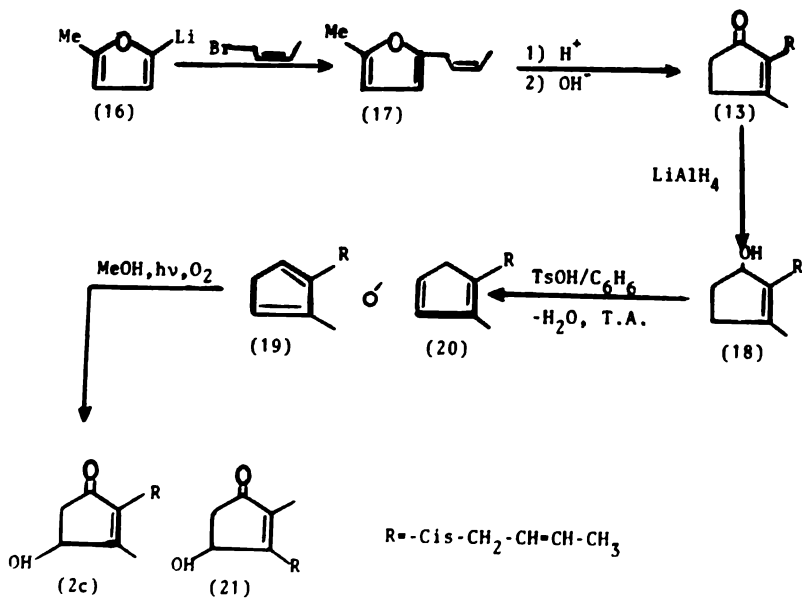


FIGURA 7

En 1971 Büchi, Minster y Young^{25,26} describen una nueva síntesis de retrorlonas con rendimiento total de 36% para la alletrolona 30. (Figura 8).

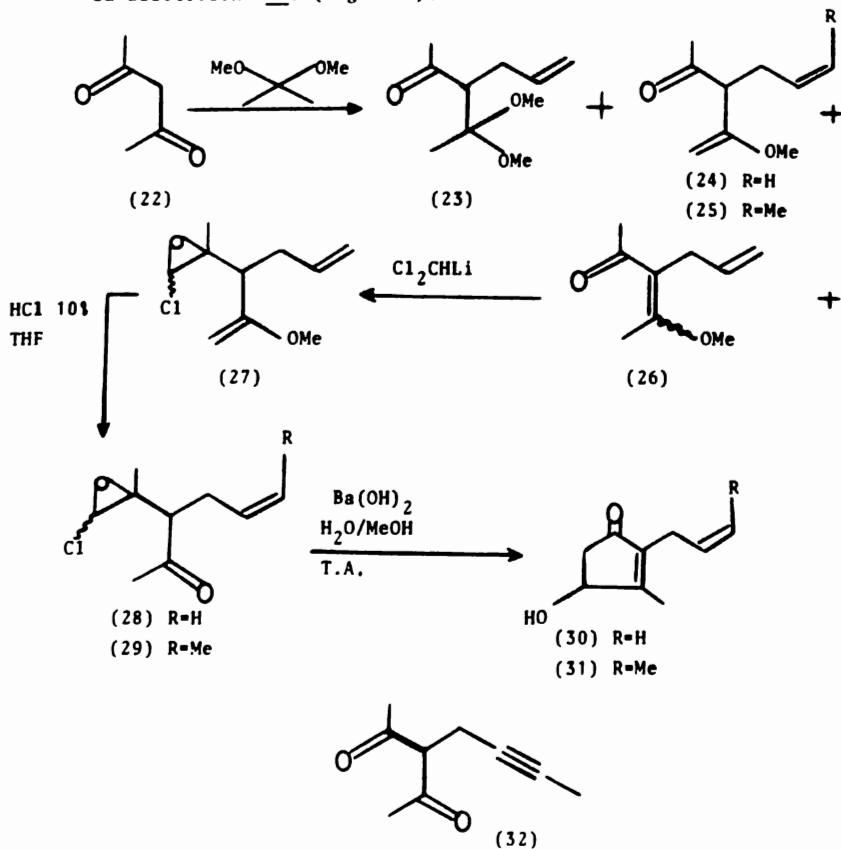


FIGURA 8

El problema principal de esta síntesis es la mezcla que se obtiene de los éteres vinílicos 24 y 26, e incluso se obtiene en mayor proporción el isómero no deseado 26 y por lo tanto es necesario la separación por cromatografía.

De una manera similar la Cinerolona fué obtenida a partir de 32.

En 1973 Noessner y Ellison²⁵ haciendo estudios de síntesis de cis-jasmona a partir de los bisditianos, extendieron esta aproximación para las 4-hidroxíciclopentenonas (Figura 9).

La reacción del anión del 2-pentil-1,3-ditiano 33 con el dietilacetol del 2-cloroacetaldehído dió el aducto 34 en 69% de rendimiento. La hidrólisis produjo el aldehído 35 el cual por reacción con el anión del 2-metil-1,3-ditiano 36 condujo al alcohol 37 en 68% de rendimiento. La hidrólisis de 37 catalizada con el ion mercurio dió la hidroxidiona 38 la cual fue ciclizada con el álcali para obtener 39 en 44% de rendimiento a partir de 36.

Vandewalle y Madeleyn²⁵ prepararon una retrolona a partir de trioxociclopentanos. (Figura 10). Prepararon a partir de 40 el trietoxiderivado 41 por tratamiento con ortoformiato de trietilo (78% de rendimiento). La materia prima 40 fue obtenida por condensación de 2-butanona con oxalato de etilo.

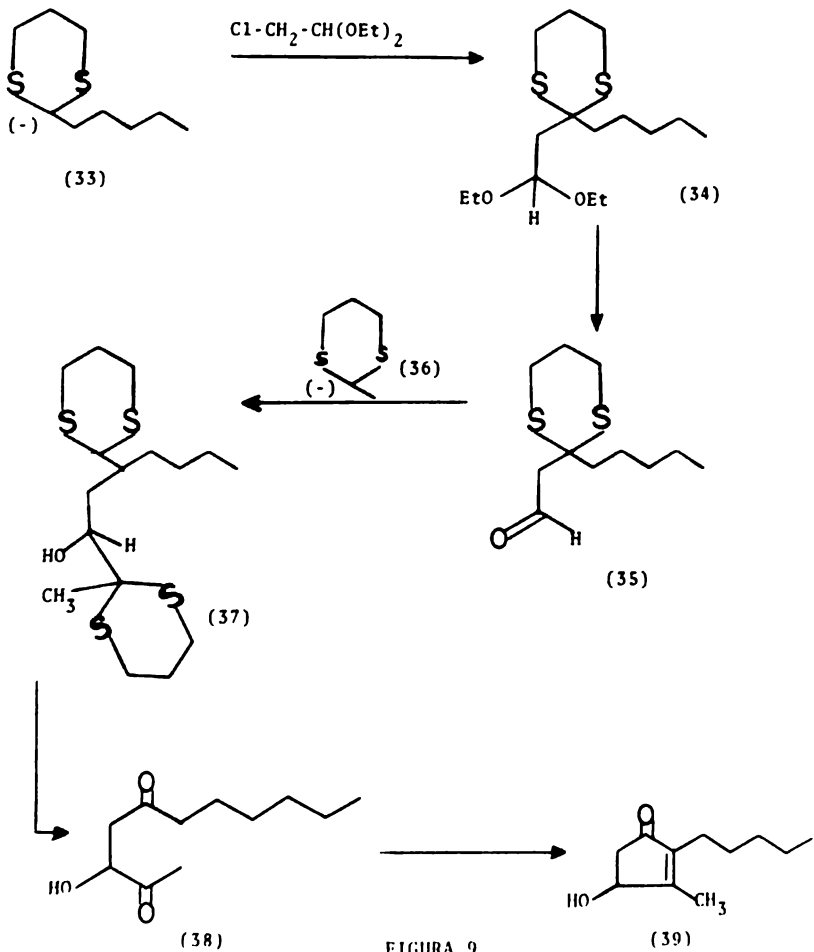


FIGURA 9

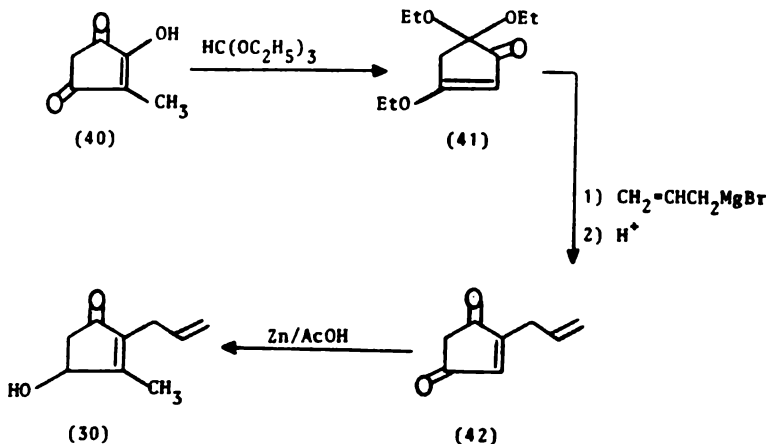


FIGURA 10

La reacción de 41 con bromuro de alilmagnesio dió la diona 42 con 87% de rendimiento. La reducción de la cetona para dar la retrolona fue efectuada con Zn/AcOH a -10°C , obteniéndose de una manera quimoselectiva el producto dando un rendimiento de 97%.

En 1974 Schlessinger²⁷ haciendo uso del aceptor de Michael 44 desarrollado por 81, propuso por una ruta bastante corta una serie de retrolonas modificadas (Figura 11) en buenos rendimientos.

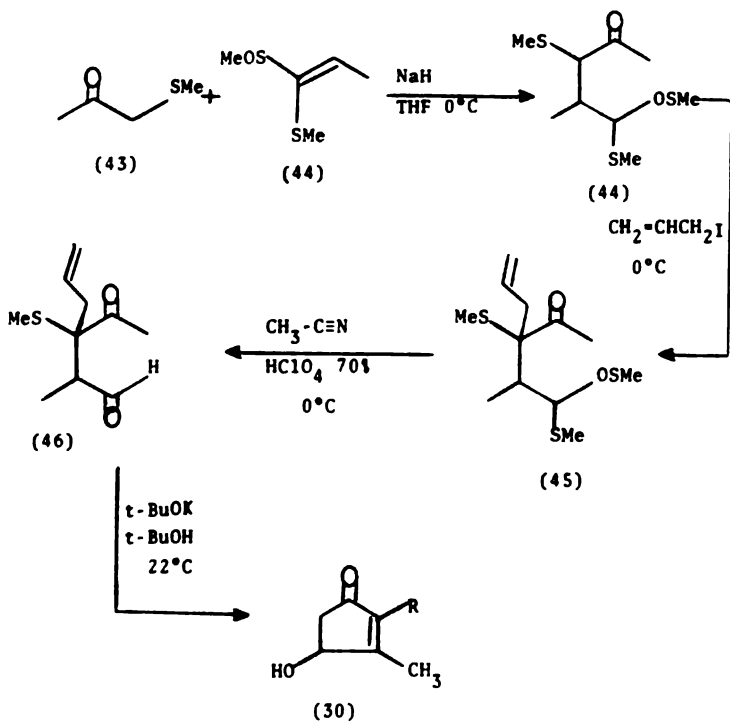


FIGURA 11

Finalmente en 1976 Matsumura²⁴ y colaboradores, prepararon varias retrolonas a partir de metilfuran haciendo uso de un proceso electrolítico obteniendo en buenos rendimientos el cetal cíclico 49 que se transforma en el compuesto 50 el cual solamente teniendo la geometría cis es susceptible de condensarse al cetal 51 recuperando todo el isómero trans

que se forma (Figura 12).

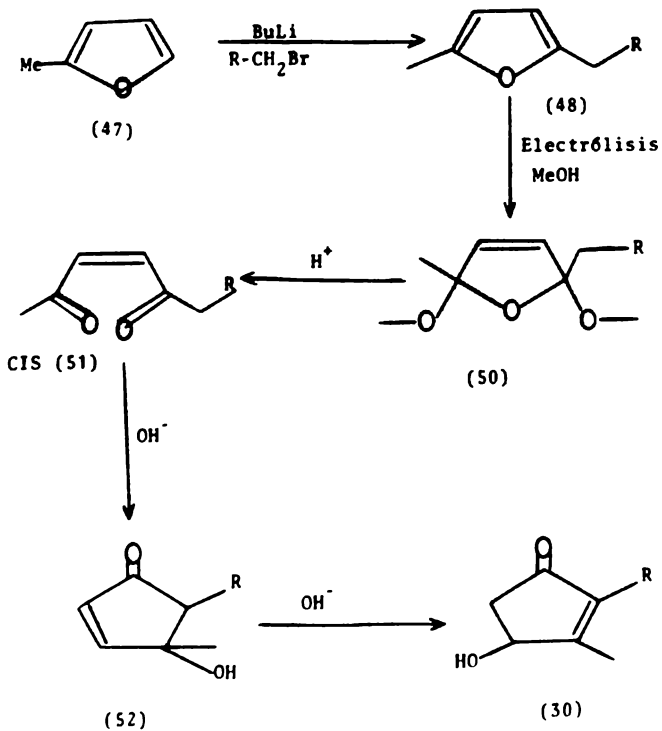
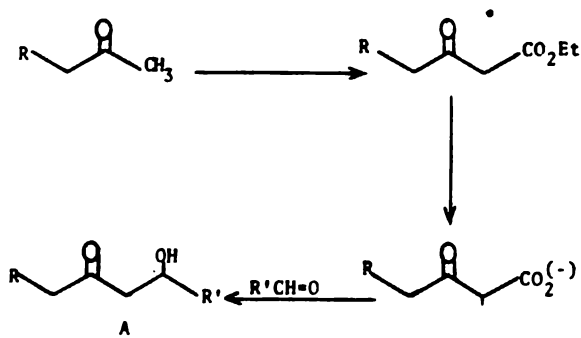


FIGURA 12

III. DISCUSION Y RESULTADOS.

METODOLOGIA DE LA SINTESIS

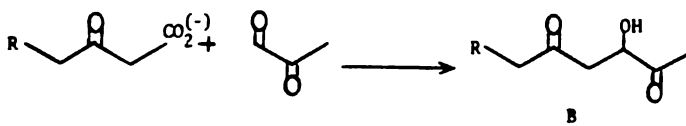
El método de obtención de retrolonas desarrolladas por Green y LaForge²¹ se basa en la activación del metilo de una metil-cetona por medio de un carboxilato, lo que permite la condensación con aldehidos, a pH controlado, y obtener los cetoles correspondientes con la descarboxilación simultánea:



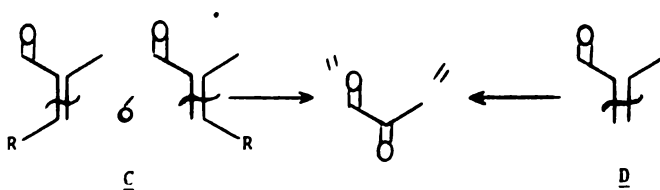
A partir de que la generación de enolatos de metil-cetonas pudo ser controlada cinéticamente,^{29,30} y por tanto las condensaciones aldólicas se pudieron realizar de una manera regioselectiva, fué factible la obtención de cetoles del tipo A sin previa activación.

Sin embargo para la obtención de retrolonas es necesario la síntesis de cetoles del tipo B los cuales se producen directamente, por condensación con metilglioxal, por el método de LaForge; sin embargo debido a que el metilglioxal es

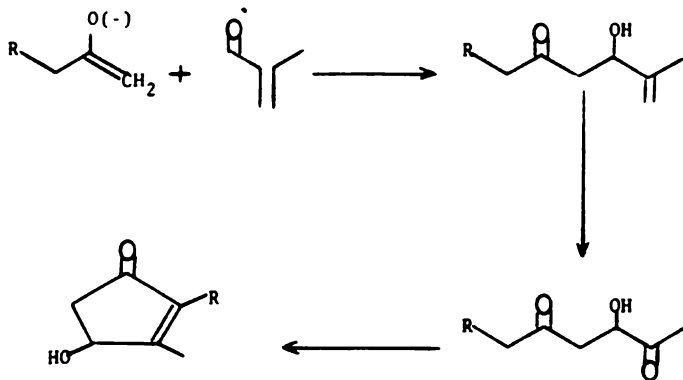
estable solamente en soluciones acuosas no se puede usar en el método de control cinético, pues este se lleva a cabo en disolventes apróticos.



Por tanto era necesario utilizar un aldehído que fuera un equivalente sintético del metilgloxal. Son varios los aldehídos que pueden substituir sintéticamente al metilgloxal y son todos aquellos de fórmula general C, los cuales después de romper la molécula por la doble ligadura producen dicho equivalente; afortunadamente el aldehído metacrílico D, que es comercial, cumple con la función buscada. Así el es-



quema sintético propuesto consiste en la siguiente serie de reacciones: Esquema I.



ESQUEMA I

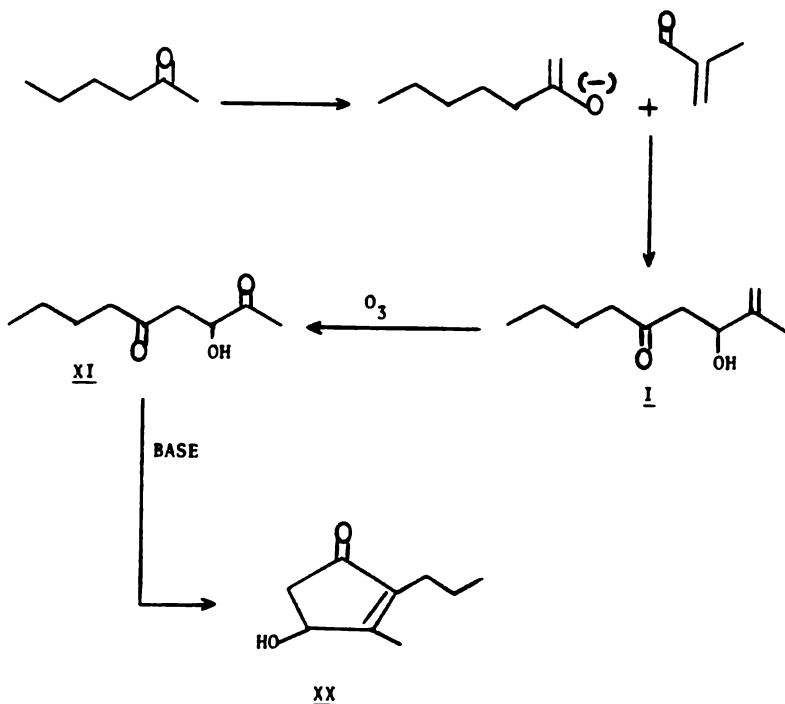
Preparación de β -Cetoles.

Con el objeto de probar el método se escogió previamente una metilcetona sencilla como la 2-hexanona. La generación del enolato cinético se llevó a cabo por el procedimiento informado³⁰ y a -68°C se agregó una solución de metacroleína en THF anhidro, se agita la reacción durante 2-3 minutos a esa temperatura y después de retirar el baño de enfriamiento se agrega rápidamente un equivalente de ácido acético en éter/agua con el objeto de neutralizar la reacción y llevarla a $\text{pH} = 7$, pues de lo contrario reacciones laterales pueden ocurrir como son la deshidratación y/o la reacción de retroaldolisación. Después de extraer la reacción con éter y evaporar el disolvente, se aisló un compuesto líquido l cuyas características espectroscópicas corresponden con el producto deseado: El espectro de infrarrojo presenta la banda intensa de carbonillo en 1710 cm^{-1} , además de la banda en 3350 cm^{-1} del hidroxilo, la banda de 900 cm^{-1} es caracterfs-

tica de metileno terminal. La resonancia magnética protónica confirma la estructura al presentar en 4.75 y 4.95 ppm las señales un poco anchas debidas al metileno terminal, el protón base del alcohol presenta un triplete $J = 6$ Hz en 4.40 ppm y el metilo vinflico aparece en 1.70 ppm como un doblete $J = 1.5$ Hz.

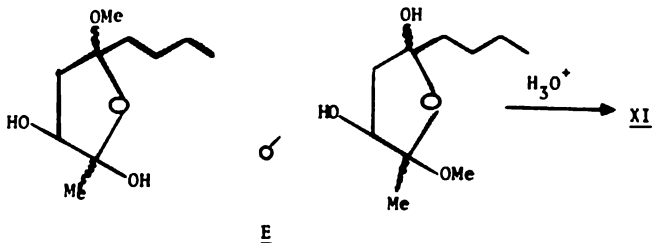
El siguiente paso de la reacción consiste en la ruptura de la doble ligadura con el objeto de obtener la dicetona XI (Esquema II). Existen varios procedimientos para la transformación de una doble ligadura a cetona, pero el más sencillo en este caso es la ozonólisis directa del cetal.

La ozonólisis se llevo a cabo pasando una corriente de ozono a una solución del cetal I en cloruro de metileno a -70°C hasta que la solución adquiriera una coloración azul indicativo de que existe un exceso de ozono en la solución; se suspende la corriente de O_3 y el ozónido formado se reduce con un exceso de sulfuro de dimetilo, la evaporación del disolvente a presión reducida dejó un aceite amarillo que muestra por cromatografía en capa delgada una gran cantidad de productos sin distinguirse alguno principal. Esto parece ser debido a la formación de peróxidos intramoleculares causados por la presencia del grupo carbonilo existente en el cetal I, así que con el objeto de evitar dichas complicaciones, se llevó a cabo la reacción de ozonólisis en presencia de un equivalente de metanol lo cual aparentemente forma hemiacetales que evitan la formación de peróxidos indeseables.¹¹ Siguiendo con el mismo procedimiento, pero con el equivalente de metanol, se obtiene una mezcla de solamente tres compuestos los que se pueden racionalizar como una mezcla de diastereoisómeros tipo cetal E.



ESQUEMA II

El tratamiento ácido acuoso de la mezcla de reacción produce la transformación de dos de los productos al compuesto más polar el cual resulta ser la dicetona buscada. Otras evidencias de los productos E son el espectro de RMN que muestra la señal simple característica de metoxilo en 3.40 ppm, y el espectro de IR no muestra ninguna banda de carbonilo.



La dicetona XI muestra en IR la banda de hidroxilo en 3400 cm^{-1} , así como la banda intensa en 1710 cm^{-1} de los grupos cetónicos y la ausencia de la banda en 900 cm^{-1} del grupo metileno terminal.

El espectro de RMN corrobora la estructura de XI al --mostrar una señal simple en 2.20 ppm característica de una metilcetona, las señales de los protones vinílicos del compuesto anterior desaparecen totalmente y el protón base del alcohol no sufrió desplazamiento notable pues se muestra en 4.40 ppm como un triplete con constante de acoplamiento de 6 Hz .

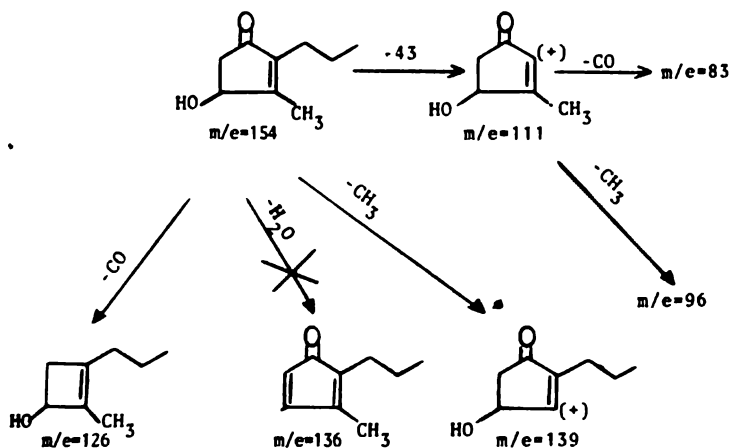
El siguiente paso del esquema sintético consiste en el tratamiento básico del cetol para producir la retrolona buscada, fueron varias las condiciones ensayadas para obtener los mejores rendimientos, entre ellos: NaOH al 5% en agua/éter; Na_2CO_3 acuoso al 1% y calentando a reflujo; sin embargo los mejores rendimientos se logran cuando la dicetona disuelta en etanol se trata con un exceso de NaOH 0.1 N a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Es conveniente agregar

una pequeña cantidad de hidroquinona²² para evitar oxidaciones tanto del producto como de los reactivos.

El crudo de la reacción de ozonólisis puede ser tratado directamente en las condiciones antes mencionadas, sin embargo la reacción toma más tiempo para completarse debido a que uno de los isómeros no reacciona a la misma velocidad y por tanto se empiezan a obtener algunos subproductos que llevan a un menor rendimiento.

La retrolona obtenida XX fue purificada por cromatografía y sus propiedades espectroscópicas afirman su estructura: El espectro de IR muestra una banda ancha en 3400 cm^{-1} correspondiente al grupo hidroxilo, 1690 cm^{-1} presenta la banda intensa del grupo cetónico. El espectro de RMN muestra en 0.81 ppm una señal triple con $J=6\text{ Hz}$ correspondiente al metilo terminal; en 2.05 ppm muestra la señal simple correspondiente al metilo vinflico y en 4.63 ppm presenta un doblete que corresponde a la base del alcohol con una constante de acoplamiento $J=7\text{ Hz}$. El espectro de UV presenta una absorción máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) característica de las ciclopentenonas a 229 nm, con extinción de 10 587.

La espectrometría de masas presenta el ion molecular m/e de 154 e inesperadamente el ion 111 que corresponde a la pérdida del n-propilo (Esquema III) dejando un ion vinflico poco común, esto se puede racionalizar por el hecho de que la pérdida de agua es impedida debido a que el producto que formaría es antiaromático²² lo cual aparentemente obliga a la fragmentación por otras partes de la molécula:



ESQUEMA III

El mismo tipo de fragmentación se observa con todas las retrolonas XX-XXIV lo cual podría ser una forma de comprobación de lo afirmado anteriormente.

En la tabla I se muestran los cetoles, dicetonas y retrolonas modificadas, con sus respectivos rendimientos, y como podrá observarse los rendimientos de las hidroxidicetonas se informan siempre como 100.0 %, esto se debe en parte a que existe un aumento de peso por la molécula de metanol que se introduce durante la reacción y aún haciendo los cálculos en base a dicho incremento, el rendimiento sobrepasa

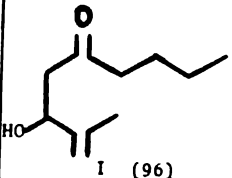
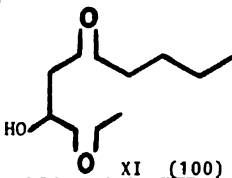
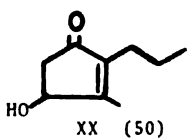
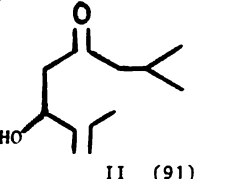
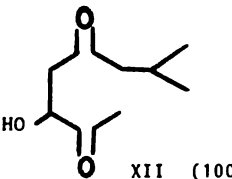
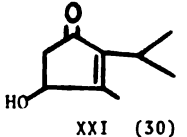
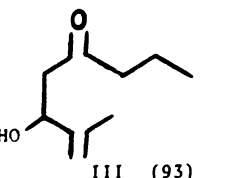
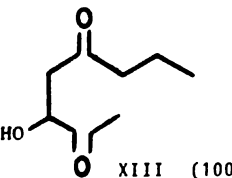
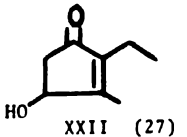
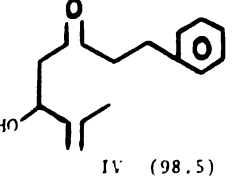
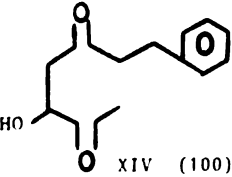
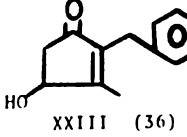
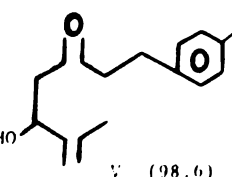
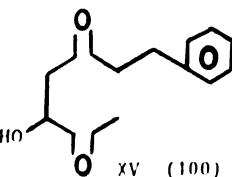
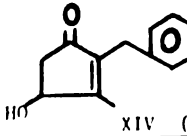
el 100.0%.

Por otro lado el rendimiento de la reacción de transformación a la retrolona es casi el mismo cuando se lleva a cabo con la mezcla de ozonólisis o con las dicetonas correspondientes previamente purificadas. También se puede observar que los rendimientos de esta última condensación van de bajos a regulares, lo cual no tiene una explicación sencilla, pero todos los informes de este tipo de reacción manifiestan el mismo intervalo de rendimientos; siendo lo más probable la formación de subproductos poliméricos característicos de las condensaciones aldólicas.

Es indispensable comentar que el cetol VI se comporta diferente a las condiciones de ozonólisis mencionadas anteriormente, ya que cuando se pasó la corriente de ozono hasta obtener la coloración azul se obtuvieron una serie de productos muy polares y coloridos, lo cual se puede racionalizar por el hecho de que el anillo aromático está más activado debido al metoxilo y por tanto más susceptible a reacciones con reactivos electrofílicos como el ozono.

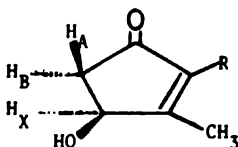
Por tanto el tratamiento del cetol VI con ozono se llevó a cabo en condiciones controladas, es decir, solo se pasó un equivalente de ozono sin esperar la coloración azul característica de saturación de ozono, de esta manera se obtuvo la dicetona con el rendimiento usual.

Otra característica interesante de las retrolonas XX-XXIV es la espectroscopía de RMN, pues debido a la estructura de los compuestos casi todos los protones son diferentes y por tanto los espectros de RMN podrán ser considerados de

TABLA I		
CETOL (REND. %)	DICETONA (REND. %)	RETROLONA (REND. %)
 <p>I (96)</p>	 <p>XI (100)</p>	 <p>XX (50)</p>
 <p>II (91)</p>	 <p>XII (100)</p>	 <p>XXI (30)</p>
 <p>III (93)</p>	 <p>XIII (100)</p>	 <p>XXII (27)</p>
 <p>IV (98.5)</p>	 <p>XIV (100)</p>	 <p>XXIII (36)</p>
 <p>V (98.6)</p>	 <p>XV (100)</p>	 <p>XIV (57)</p>

primer orden, y en particular el metileno del anillo de cinco miembros siempre se presenta como la parte AB de un sistema clásico ABX.

Los protones AB se encuentran entre 2 y 3 ppm independientemente del sustituyente R (Formula F) y el protón A (Cis al grupo OH) está desplazado a campo más bajo en todos los casos. (Tabla II).

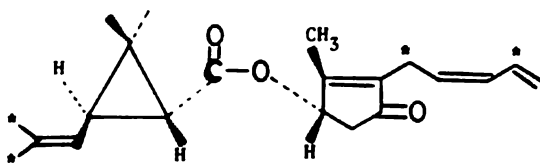


F

RETROLONAS	CH ₃ (ppm)	H _A (ppm)	H _B (ppm)	H _X (ppm)	J _{AB} (Hz)	J _{AX} (Hz)	J _{BX} (Hz)
XX	2.05	2.72	2.20	4.65	18	6	2.5
XXI	2.10	2.68	2.18	4.60	17	6	2.5
XXII	2.10	2.70	2.20	4.70	18	6	2.5
XXIII	2.07	2.70	2.18	2.65	18	6	2.5
XXIV	2.06	2.63	2.18	2.68	18	6	2.5

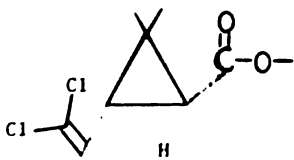
TABLA II

Una de las desventajas de las piretrinas naturales es que son fotosensibles, es decir, se destruye la actividad insecticida por acción de la luz sobre la molécula, mediante una foto-oxidación de los carbonos adyacentes a las dobles ligaduras de la molécula:

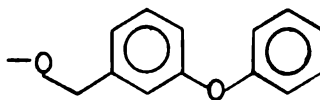


G

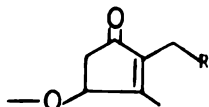
La forma más efectiva de evitar dicha desactivación en la parte ácida de la molécula, fue la sustitución de los grupos metilo por halógenos H y la sustitución de la parte alcohólica por anillos aromáticos I.



H

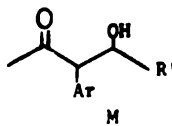
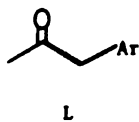
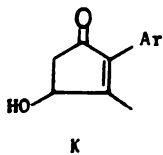


I



J

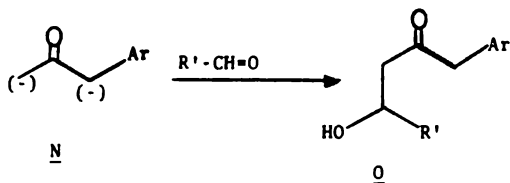
Las retrolonas modificadas mencionadas en la tabla I contienen un metileno sobre la doble ligadura que sería susceptible a foto-oxidaciones J y como es deseable en el presente trabajo obtener algunas retrolonas con actividad insecticida potente, se pensó en diseñar un método que permitiera la obtención de retrolonas con un anillo aromático directamente unido al anillo de ciclopentenona K.



Por tanto las materias primas deben ser arilcetonas L pero en este caso los protones del metileno son mucho más ácidos, por el efecto estabilizador del anillo aromático, que los protones del metilo, así que los productos de condensación aldólica aún en condiciones de generación cinética del enolato deberá producir compuestos del tipo M ó mezclas, además la generación cinética del enolato con un equivalente de base no es posible puesto que al existir otros protones de una acidez mayor o semejante equivale a tratar de obtener enolatos cinéticos en presencia de exceso de cetona lo cual no es posible^{2,9} para un buen rendimiento.

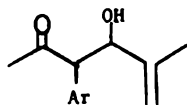
Con el objeto de evitar esta complicación se pensó en la generación de un dianión α, α' a la cetona N, de tal manera que el carbanión del metilo fuera bastante más reactivo que el del metileno y por tanto la condensación con un equi-

valente de aldehído llevara al producto deseado O.



Existen varios informes³³ respecto a la formación de dianiones de cetonas tanto activadas como no activadas, inclusive en alguno de ellos se ha usado fenilacetona como dianión,³⁴ la generación de estos dianiones depende del grado de estabilización que da la funcionalidad adyacente a la cetona y entre los métodos más comunes está el generar el monoanión con hidruro de sodio o hidruro de potasio y posteriormente agregar un equivalente de otra base más fuerte como NaNH_2 o butil-litio para generar el dianión.

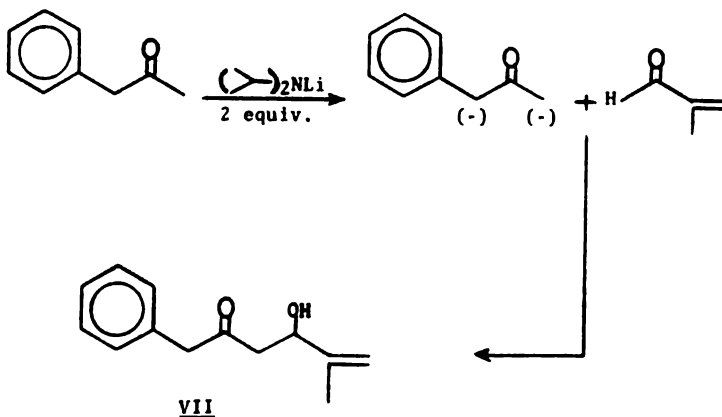
Nosotros decidimos probar la formación del dianión directamente con dos equivalentes de la sal de litio de la diisopropilamina y al anión formado agregarle el aldehído (meta crolefna). Agregar a la reacción la cantidad equivalente de ácido acético para obtener un $\text{pH}=7$, extraer en la forma usual y analizar la mezcla de productos para decidir si se obtuvo el cetol deseado O, ó producto de condensación por el metileno para dar M, así como también productos posibles de doble condensación.



M

La reacción se llevó a cabo primeramente con fenilacetona (Esquema IV) por ser la cetona más sencilla con las funcionalidades requeridas, además de que la espectroscopía es fácil de interpretar; el producto principal de la reacción VII, aislado en 90.0% de rendimiento después de purificación por cromatografía, mostró en IR las bandas características de todos los cetosoles antes obtenidos; sin embargo el espectro de RMN permitió distinguir claramente que tipo de cetol fue obtenido: la desaparición del singulete en 2.00 ppm característico de metilcetonas nos asegura que la reacción se efectuó regioespecíficamente, por otro lado la señal simple en 3.68 ppm que integra para dos protones nos confirma que los protones benéficos se encuentran en la molécula.

Adicionalmente el espectro de RMN presenta en 7.20 ppm un multiplete para los 5 protones aromáticos; en 4.85 ppm las señales de los protones vinílicos; el protón base del alcohol aparece como triplete en 4.40 ppm ($J=7$ Hz), esta señal solo se aprecia cuando se trata la muestra con D_2O y por tanto desaparece la interacción con el protón del alcohol que se encuentra en 3.16 ppm, y finalmente las señales

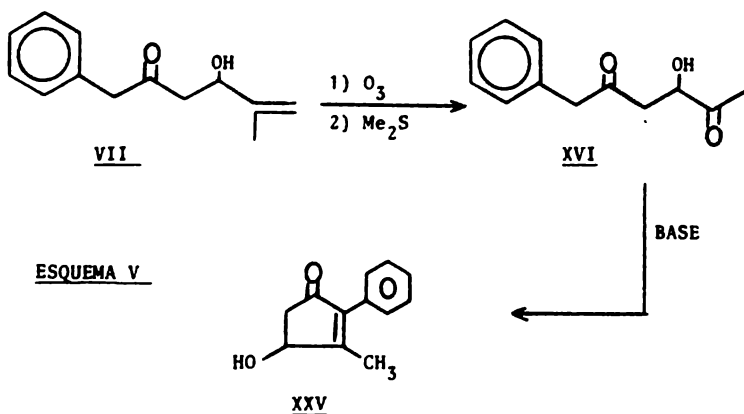


ESQUEMA IV

del metileno adyacente al alcohol y el metileno vinflico se observan en 2.60 ppm (d, J= 7 Hz) y en 1.65 ppm (singulete) respectivamente.

Los siguientes pasos en la secuencia sintética (Esquema V) se llevaron a cabo de la manera antes descrita: primeramente la ozonólisis en presencia de metanol produjo la dicetona XVI, en rendimiento cuantitativo, después de hidrolizar la mezcla de hemiacetales formados. La diferencia principal del espectro de IR de XVI con respecto al cetol antecesor es la ausencia de la banda de intensidad media en 900 cm^{-1} debida al metileno terminal. En el espectro de

RMN los cambios principales son la señal simple en 2.20 ppm de la metilcetona generada y por tanto la desaparición de las señales de los protones vinílicos del metileno terminal; las señales de los protones del resto de la molécula no sufren desplazamientos significativos (Ver parte experimental) con respecto al compuesto precursor.



La condensación aldólica intramolecular para producir la retrolona modificada XXV se llevó a cabo en etanol, usando NaOH como base y la estructura del producto fue confirmada por sus propiedades espectroscópicas. En primer lugar el espectro de UV presenta la absorción característica $\lambda_{\text{máx}}$ en 220 nm ($\epsilon = 11\ 082$); el espectro de IR muestra la banda de cetona característica de ciclopentenona en 1690 cm^{-1} , además de las bandas debidas al OH y al anillo aromático monosustituido en 3380 cm^{-1} y $690\text{-}730\text{ cm}^{-1}$ respectivamente. El es-

pectro de RMN de XXV es bastante sencillo, lo que permite la asignación completa de todos los protones de la molécula: en 7.30 ppm la señal de los 5 protones aromáticos, en 4.67 ppm el doble de doblete del protón de la base del alcohol, que es más apreciable cuando la interacción con el hidróxilo (4.06 ppm) desaparece por tratamiento con D₂O; posteriormente la parte AB del sistema ABX en 2.30 ppm y en 2.70 ppm y finalmente la señal simple en 2.14 ppm del metilo vinílico.

Establecido el método para este tipo de retrolonas se preparó la retrolona XXVI a través del cetol y la dicetona VIII y XVII respectivamente (Tabla III). Sin embargo, al intentar la preparación de las dicetonas XVIII y XIX por el procedimiento de ozonólisis, solo se obtuvieron mezclas complejas de productos, aún cuando las reacciones se realizaron con un equivalente de ozono como en el caso del compuesto VI de la serie anterior.

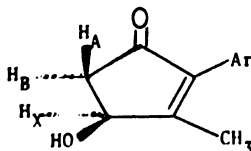
La solución obvia al problema era cambiar el método de ruptura de la doble ligadura, y entre los reactivos que pueden lograr la transformación deseada se encuentra el tetróxido de osmio, que produce compuestos dihidroxilados a partir de alquenos, y la posterior ruptura con el ion peróxido (Esquema VI). Sin embargo los cetoles IX y X tienen la función alcohólica adyacente al doble enlace, lo que llevaría por este último proceso a compuestos del tipo P que posteriormente sufrirían rupturas indiscriminadas características de trioles vicinales (Esquema VII).

Por supuesto que se puede llevar a cabo la protección del cetol Q que permitiría la transformación sin mayores

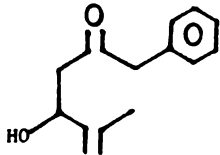
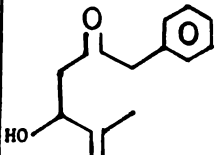
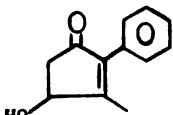
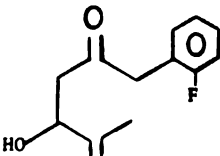
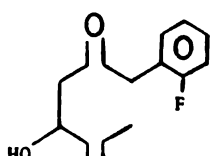
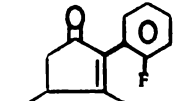
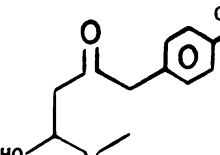
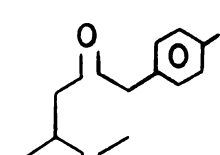
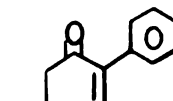
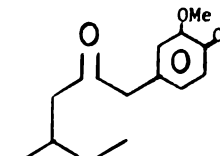
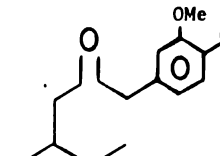
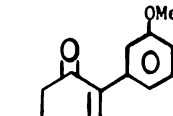
complicaciones, pero este proceso complica un poco el esqueto planeado así como la extensión del método. Por tanto se decidió hacer la reacción y la mezcla obtenida se sometió a la condensación intramolecular.

Las reacciones de hidroxilación y ruptura se realizaron simultáneamente por el método de Lemieux-Johnson¹⁵ que consiste en usar cantidades catalíticas de OsO_4 (0.02 equiv) y 2.0 equivalentes de peryodato de sodio lo cual facilita el trabajo de la reacción, además de que ahorra cantidad de OsO_4 (Compuesto sumamente tóxico y caro). La mezcla de reacción cruda (Ver parte experimental) se trató directamente con hidróxido de sodio en etanol y se obtuvieron las retrolonas deseadas en rendimientos modestos (Tabla III). Estudios para la obtención de esas retrolonas a través de cetoles protegidos se encuentran en proceso.

La descripción de los siempre interesantes sistemas ABX en RMN de las retrolonas XXV-XXVIII se presenta en la Tabla IV. (Formula R).



R

TABLA III		
CETOL (REND. %)	DICETONA (REND. %)	RETROLONA (REND. %)
 <p>VII (90)</p>	 <p>XVI (100)</p>	 <p>XXV (48)</p>
 <p>VIII (90)</p>	 <p>XVII (100)</p>	 <p>XXVI (30)</p>
 <p>IX (93)</p>	 <p>XVII^b</p>	 <p>XXVII (15)^c</p>
 <p>X (63)^a</p>	 <p>XIX^b</p>	 <p>XXVIII (17)^c</p>

a) En base a la cetona recuperada; b) No aislado; c) Rendimiento total a partir del cetol.

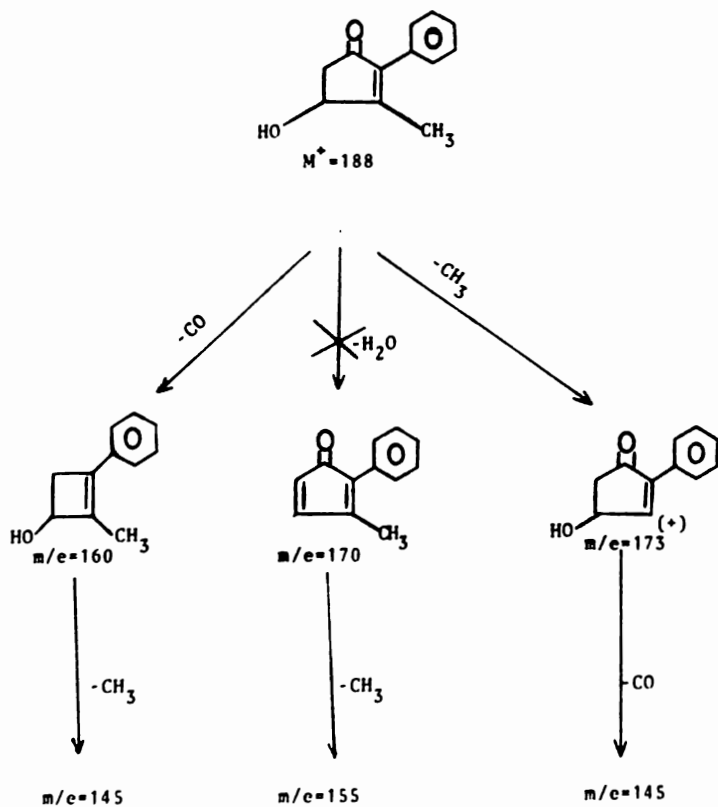
TABLA IV

RETROLONA	CH ₃ (ppm)	H _A (ppm)	H _B (ppm)	H _X (ppm)	J _{AB} (Hz)	J _{AX} (Hz)	J _{BX} (Hz)
XXV	2.14	2.70	2.30	4.65	18	6	2.5
XXVI	2.10	2.86	2.32	4.75	18	6	2.5
XXVII	2.13	2.83	2.30	4.70	18	6	2.5
XXVIII	2.15	2.86	2.33	4.76	18	6	2.5

Es interesante comentar que el patrón de fragmentación de la espectroscopía de masas cambia bastante en las retrolonas con anillo aromático directamente unido al anillo de hidróxiciclopenteno.

En estos casos el ión molecular es mucho más abundante (Ver parte experimental) y el fragmento M/e= 111 desaparece casi completamente, siendo los fragmentos principales la pérdida del metilo vinílico y del carbonilo (-CO). La eliminación de una molécula de agua sigue siendo insignificante por las razones antes expuestas. El patrón de fragmentación típico se ejemplifica con el compuesto XXV (Esquema VIII).

Finalmente con la síntesis de las retrolonas modificadas, queda establecido un método sencillo de obtención de estos compuestos, lo que permitirá: la obtención de piretrinas modificadas mediante la esterificación con el ácido crisantémico y la determinación de su acción insecticida.



ESQUEMA VIII

IV) **PARTE EXPERIMENTAL**

PARTE EXPERIMENTAL

NOTAS:

- 1.- Cuando se señala que se realizó la purificación por cromatografía, es debido a que el producto crudo de la reacción muestra subproductos. La purificación fue por cromatografía en placa fina (cpf) .
- 2.- Todos los espectros de IR fueron corridos en un Espectrómetro Perkin-Elmer 599B, en película para aceites, a menos que se indique lo contrario. En IR, i significa intensa; d, débil; m, media.
- 3.- Todos los espectros de RMN fueron corridos en un Espectrómetro Varian EM-390 de 90 MHz, utilizando Clorofor₂ Deuterado (CDCl₃) como disolvente, a menos que se indique lo contrario. En RMN, s significa singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; etc.
- 4.- Todos los espectros de UV fueron corridos en un Espectrómetro Perkin-Elmer Hitachi 200, utilizando Metanol como disolvente, a menos que se indique lo contrario.
- 5.- Todos los espectros de Masas fueron corridos en un Espectrómetro Hewlett Packard 5985B.

TECNICA GENERAL DE LA
REACCION DE ALDOLIZACION

En un matraz de 100 ml de tres bocas, con embudo de adición, corriente de Nitrógeno y tapón de hule, se adicionan n-Buli (mediante uso de jeringa) (1 equiv) y Tetrahidrofurano anhidro (destilado de CaH_2 y LiAlH_4) se enfría la solución a 0°C (Hielo/Agua) y con agitación, se gotea lentamente mediante el embudo de adición (tres minutos aproximadamente) la Diisopropilamina (1 equiv).

El diisopropilamido de litio así formado, se enfría a -78°C (Hielo seco/Acetona) y se le añade la cetona correspondiente (1 equiv), diluida en THF, gota a gota (por espacio de tres minutos). En seguida se agrega el aldehído (1 equiv) diluido en THF, también gota a gota. Se retira el baño de Hielo seco/Acetona y sobre la mezcla de reacción, se agrega rápidamente ácido acético (1 equiv) en Agua/Eter. La mezcla se diluye con éter y se lava con solución diluida de Cloruro de Sodio hasta obtener un pH neutro.

Se seca con Sulfato de Sodio anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida.

TECNICA GENERAL DE LA
REACCION DE OZONOLISIS

A un frasco de burbujeo de 250 ml conteniendo el cetol en cloruro de metileno, se adiciona un equivalente de metanol y se enfría la solución a -68°C (Hielo seco/Acetona). Se pasa una corriente de ozono (O_3) hasta que la solución adquiera una coloración azul. Se suspende la corriente de ozono, se retira el baño de hielo seco/acetona, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se adiciona un exceso de sulfuro de metilo ($(\text{CH}_3)_2\text{S}$).

Se evapora el cloruro de metileno de la mezcla de reacción y el producto se disuelve en una solución de HCl en THF/agua (4:1), la reacción se sigue por placa. La mezcla se diluye con éter y se lava en solución de bicarbonato de sodio, hasta neutralizar, después con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida.

TECNICA GENERAL DE LA
REACCION DE CICLIZACION

En un matraz de 250 ml se pone la hidróxicetona disuelta en etanol con solución de sosa 0.1 N e hidroquinona (100 mg) con agitación a temperatura ambiente y bajo corriente de Nitrógeno y con trampa para humedad, durante tres horas, la reacción se sigue por placa. La mezcla fue acidulada con ácido clorhídrico concentrado y extraída con éter (5 x 50). Los extractos de éter fueron lavados con solución de bicarbonato de sodio, hasta obtener un pH neutro, después con agua. Se seca con sulfato de sodio anhidro, y se evapora el disolvente a presión reducida.

3-Hidróxi-2-metil-non-1-en-5-ona (I).

3.0 g (30.0 mmol) de 2-hexanona en 5 ml de THF se agregaron a la sal de litio de la diisopropilamina (33.0 mmol) enseguida se adicionaron 2.10 g (30.0 mmol) de metacrolefna disuelta en 2 ml de THF. La reacción se neutralizó adicionando rápidamente 4.05 g (67.5 mmol) de ácido acético en agua/éter. Se extrajo con éter. (96.0% de rendimiento) aceite amarillo (I).

IR: 3450 cm^{-1} i, (ν OH); 3040 cm^{-1} d, (ν C=C-H); 2960, 2940, 2875 cm^{-1} (δ CH_2 , CH_3); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1450, 1405 cm^{-1} m, (δ CH_2); 1375 cm^{-1} i, (δ CH_3); 900 cm^{-1} i, (δ C=C-H).

RMN: 0.98 ppm (t, J=6 Hz, 3H, CH_3 - CH_2 -); 1.25-1.60 ppm (m, 4H, CH_3 - CH_2 - CH_2 -); 1.75 ppm (d, J=2 Hz, 3H, CH_3 -C-C-); 2.50 ppm (m, 4H, - CH_2 -CO- CH_2 -); 3.30 ppm (s ancho, 1H, -CH-OH); 4.43 ppm (t, J=6 Hz, 1H, -CH-OH); 4.90 ppm (c, J=10 Hz, -2H, C= CH_2).

3-Hidróxi-2,7-dimetil-oct-1-en-5-ona (II).

3.0 g (30.0 mmol) de metilisobutilcetona en 3 ml de THF se agregaron a la sal de litio de la diisopropilamina (33.0 mmol) Posteriormente se adicionaron 2.10 g (30.0 mmol) de metacro-

lefna. La reacción se neutralizó agregando rápidamente -- 4.05 g (67.50 mmol) de ácido acético en agua/éter. Se extrajo con éter. (90.66% de rendimiento) aceite amarillo (II).

IR: 3490 cm^{-1} i, (ν OH); 3090 cm^{-1} m, (ν C=C-H); 2960, 2890 cm^{-1} (ν CH, CH_2 , CH_3); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1660 cm^{-1} d, (ν C=C); 900 cm^{-1} i, (δ C=C-H).

RMN: 0.90 ppm (d, J=6 Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-}$); 1.70 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=CH}_2$); 1.80-2.20 ppm (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-}$); 2.25-2.65 ppm (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2-$); 3.10 ppm (d, J=4 Hz, 1H $-\text{CH-OH}$); 4.45 ppm (m, 1H, $-\text{CH-OH}$); 4.85 ppm (m, 2H, C=CH_2).

3-Hidróxi-2-metil-oct-1-en-5-ona (III).

3.0 g (34.8 mmol) de 2-pentanona en 3 ml de THF se agregaron a la sal de litio de la diisopropilamina (38.3 mmol). A esto se adicionó 2.44 g (34.8 mmol) de metacrolefna disuelta en 2 ml de THF anhidro. La reacción se neutralizó agregando rápidamente 4.72 g (78.68 mmol) de ácido acético en agua/éter. Se extrajo con éter (93.0% de rendimiento) aceite amarillo (III).

IR: 3440 cm^{-1} i, (ν OH); 3080 cm^{-1} d, (ν C=C-H); 2960, 2930, 2880 cm^{-1} (ν CH); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1450, 1405 cm^{-1} m, (δ CH_2); 1370 cm^{-1} i, (δ CH_3); 900 cm^{-1} (δ C=C-H).

RMN: 0.88 ppm (t, J=7 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 1.60 ppm (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 1.70 ppm (s, 1H, $\text{CH}_3\text{-C=C-}$); 2.30-2.65 ppm (m, 4H, $\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}$); 3.45 ppm (d, J=3 Hz, 1H, -CH-OH); 4.45 ppm (t, J=6 Hz, 1H, -CH-OH); 4.89 ppm (d, J=15 Hz, 2H, C=CH_2).

7-Fenil-3-hidróxi-2-metil-hept-1-en-5-ona (IV).

3.0 g (20.2 mmol) de bencilcetona disueltos en 6 ml de THF anhidro se agregaron a la sal de litio de la diisopropilamina (22.3 mmol). A esta mezcla se adicionaron 1.43 g (20.2 mmol) de metacrolefna disueltos en 2 ml de THF. La reacción se neutralizó agregando rápidamente 2.83 g (46.5 mmol) de ácido acético en agua/éter. La reacción se extrajo con éter en la forma usual descrita anteriormente. (98.5% de rendimiento) aceite amarillo (IV).

IR: 3440 cm^{-1} i, (ν OH); $3060\text{-}3040\text{ cm}^{-1}$ d, (ν C=C-H); 3020 cm^{-1} d, (ν C-H de aromáticos); 2920 cm^{-1} m, (ν C-H saturado); 1710 cm^{-1} l, (ν C=O); 1650 cm^{-1} d, (ν C=C); 1500, 1450, 1400 cm^{-1} (δ CH_2); 1370 cm^{-1} i, (δ CH_3); 900 cm^{-1} i, (δ C-C-H fuera del plano); $750\text{-}665\text{ cm}^{-1}$ i, (δ aromáticos monosustituidos).

RMN: (.70 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=CH}_2$); 2.56-3.00 ppm (m, 6H, $\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 4.46 ppm (t, J=9 Hz, 2H, -CH-OH); 4.83-4.96 ppm (m, 2H, C=CH_2); 7.20 ppm (d, J=3 Hz, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$).

4-(p-Metoxifenil)-2-butanona (V).

En un matraz de 250 ml se mezclan 10.0 g (60.98 mmol) de 4-(p-hidroxifenil)-butanona disueltos en 100 ml de acetona, 16.82 g (121.9 mmol) de carbonato de potasio y 15.36 g (121.9 mmol) de sulfato de metilo, con agitación y a reflujo durante 3 horas, siguiendo la reacción por placa. Se filtra el carbonato insoluble, se concentra la solución, se le adiciona agua y acetato de etilo, para extraer en la forma usual, se seca con sulfato de sodio anhidro, se evapora a presión reducida. (76.95% de rendimiento). Aceite cristalino (V) después de destilarlo al vacío. p.eb.=101-102°C (1.1 mm de Hg).

IR: 3100-3000 cm^{-1} m, (v C-H de aromático); 2900, 2700 cm^{-1} i, (v CH_3); 1710 cm^{-1} i, (v C=O); 1450, 1410 cm^{-1} (δ CH_2); 1370 cm^{-1} i, (δ CH_3); 820 cm^{-1} i, (δ aromáticos disustituidos).

RMN: 2.15 ppm (s, 3H, CH_3 -CO); 2.50-2.96 ppm (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4$ - CH_2 - CH_2 -CO); 3.75 ppm (s, 3H, CH_3 -O-); 6.75 ppm (d, J=9 Hz y 7.10 ppm (d, J=9 Hz), sistema A_2B_2 , 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4$ -).

3-Hidróxi-2-metil-7-(p-metoxifenil)-hept-1-en-5-ona (VI).

3.0 g (16.85 mmol) de 4-(p-metoxifenil)-2-butanona disueltos en 6 ml de THF anhidro, se adicionaron a la sal de litio de la diisopropilamina (18.54 mmol), después de 3 minutos se adicionaron 1.1797 g (16.85 mmol) de metacroléina di

suelta en 1 ml de THF. La reacción se neutraliza o adicionando rápidamente 2.36 g (38.6 mmol) de ácido acético en agua/éter. Se extrajo con éter en la forma descrita. (Rendimiento 98.55%) aceite amarillo (VI).

IR: 3450 cm^{-1} i, (ν OH); 3080 cm^{-1} , 3015 cm^{-1} m, (ν C-H de aromáticos); 2910 cm^{-1} , 2840 cm^{-1} d, (δ CH₂, CH₃); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1650 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} m, (ν C=C); 900 cm^{-1} i, (δ C=C-H); 820 cm^{-1} i, (δ aromáticos disustituidos).

RMN: 1.70 ppm (s, 3H, CH₃-C-C-); 2.50-2.80 ppm (m, 6H, -CH₂-CO-CH₂-CH₂-); 2.85 ppm (s, 1H, -CH-OH); 3.75 ppm (s, 3H, CH₃-O-); 4.45 ppm (m, 1H, -CH-OH); 4.85 ppm (m, 2H, CH₂=C-); 6.75 ppm (d, J=9 Hz) y 7.10 ppm (d, J=9 Hz), sistema A₂B₂, 4H, -C₆H₄-.

6-Fenil-3-hidróxi-2-metil-hex-1-en-5-ona (VII).

2.0 g (14.92 mmol) de fenilacetona se disuelven en 4 ml de THF anhidro, se adicionan a la sal de litio de la diisopropilamina (32.83 mmol), en seguida se adicionaron 1.05 g -- (14.92 mmol) de metacrolefna disuelta en 2 ml de THF anhidro, pasados tres minutos la reacción se neutralizó rápidamente adicionando 4.15 g (72.60 mmol) de ácido acético en agua-éter. La reacción se extrajo con éter de la forma descrita anteriormente. (90.00% de rendimiento) aceite amarillo (VII).

IR: 3440 cm^{-1} i, (ν OH); 3080-3040 cm^{-1} d, (ν C=C-H); 3020 cm^{-1} dm (ν C-H de aromáticos); 2920 cm^{-1} m, (ν C-H de saturación); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1650 cm^{-1} d, (ν C=C); 1500, 1450, 1400 cm^{-1} d, (δ CH_2); 1370 cm^{-1} d, (δ CH_3); 900 cm^{-1} i, (δ C=C-H); 740 cm^{-1} d, y 700 cm^{-1} i, (δ aromáticos monosustituidos).

RMN: 1.65 ppm (s, 3H, CH_3 -C=C-); 2.60 ppm (d, J=7 Hz, 2H, - CH_2 -CO); 3.16 ppm (señal ancha, 1H, -CH-OH); 3.68 ppm (s, 2H, C_6H_5 - CH_2 -); 4.40 ppm (t, J=7 Hz, 1H, -CH-OH); 4.85 ppm (dd, J=12 Hz, 2H, CH_2 =C-); 7.20 ppm (m, 5H, C_6H_5 -).

6-(o-Fluorofenil)-3-hidróxi-2-metil-hex-1-en-5-ona (VIII).

3.0 g (19.74 mmol) de o-Fluorofenilacetona disueltos en 5 ml de THF, se adicionaron a la sal de litio de la diisopropilamina (43.42 mmol), en seguida se adicionaron 1.38 g (19.74 mmol) de metacrolefna disuelta en 3 ml de THF. La reacción se neutralizó rápidamente adicionando 5.44 g (90.60 mmol) de ácido acético en agua/éter. La reacción se extrajo con éter en la forma descrita anteriormente. (90.00% de rendimiento) aceite amarillo (VIII).

IR: 3440 cm^{-1} m, (ν OH); 3070 cm^{-1} d, (ν C=C-H); 2990 cm^{-1} m, (ν C-H); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1650 cm^{-1} d, (ν C=C); 1490, 1455, 1400 cm^{-1} d, (δ CH_2); 1350 cm^{-1} d, (δ CH_3); 1255 cm^{-1} i, (ν C-F); 900 cm^{-1} m, (ν C=C-H); 750 cm^{-1} i,

(δ aromáticos disustituidos).

RMN: 1.68 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C-}$); 2.67 ppm (d, J=6 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CO}$); 3.13 ppm (señal ancha, 1H, $-\text{CH-OH}$); 3.71 ppm (s, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-}$); 4.43 ppm (t, J=6 Hz, 1H, $-\text{CH-OH}$); 4.87 ppm (dd, J=12 Hz, 1 Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{=C-}$); 7.08 ppm (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$).

3-Hidróxi-2-metil-6-(p-metoxifenil)-hex-1-en-5-ona (IX).

3.0 g (18.29 mmol) de p-metoxifenilacetona disueltos en 4 ml de THF anhidro, se adicionaron a la sal de litio de la diisopropilamina (40.24 mmol), en seguida se adicionaron 1.28 g (18.29 mmol) de metacrolefina disuelta en 2 ml de THF anhidro, después de 3 minutos la reacción se neutralizó agregando rápidamente 4.80 g (84.00 mmol) de ácido acético en agua/éter. La reacción se extrajo con éter de la forma descrita anteriormente. (93.0% de rendimiento) aceite amarillo (IX).

IR: 3460 cm^{-1} m, (ν OH); 3070 cm^{-1} d, (ν C=C-H); 2940 cm^{-1} m, (ν C-H); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1620 cm^{-1} m, (ν C=C); 1510 cm^{-1} i, 1460 cm^{-1} m, 1400 cm^{-1} d, (δ CH_2); 1300 cm^{-1} m, (δ CH_3); 900 cm^{-1} d, (δ C=C-H); 830 cm^{-1} m, (δ aromáticos bisustituidos).

RMN: 1.70 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C-}$); 2.60 ppm (dd, J=15 Hz 5 Hz 4H, $-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}$); 3.06 ppm (señal ancha, 1H, $-\text{CH-OH}$);

3.75 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 4.43 ppm (m, 1H, $-\text{CH-OH}$); 4.85 ppm (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=C-}$); 6.86 ppm (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$).

3-Hidroxi-2-metil-6-(3,4-dimetoxifenil)-hex-1-en-5-ona (X).

3.0 g (15.46 mmol) de 3,4-dimetoxifenilacetona disueltos en 5 ml de THF anhidro, se adicionaron a la sal de litio de la diisopropilamina (34.02 mmol), en seguida se adicionaron 1.08 g (15.46 mmol) de metacrolefina disuelta en 2 ml de THF anhidro, terminada la adición, la reacción se neutralizó agregando rápidamente 4.26 g (71.00 mmol) de ácido acético en agua/éter. La reacción se extrajo con éter de la forma descrita anteriormente. (63.0% de rendimiento) aceite amarillo (X), después de purificarlo por cromatografía en placa fina (hexano-acetato de etilo 60-40).

IR: 3500 cm^{-1} m, (ν OH); 3070 cm^{-1} d, (ν C=C-H); 2940 cm^{-1} m, (ν C-H); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1620 cm^{-1} m, (ν C=C); 1510 cm^{-1} i, 1460 cm^{-1} m, 1400 cm^{-1} d, (δ CH_2); 1260 cm^{-1} m, (δ CH_3); 900 cm^{-1} d, (δ C=C-H); 820 cm^{-1} d, y 750 cm^{-1} i, (δ aromáticos trisustituidos).

RMN: 1.66 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C-}$); 2.66 ppm (d, J=7 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CO}$); 3.30 ppm (m, 1H $-\text{CH-OH}$); 3.66 ppm (s, 2H; $-\text{C}_6\text{H}_3\text{-CH}_2-$); 3.85 ppm (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-C}_6\text{H}_3-$); 4.43 ppm (t, J=6 Hz, 1H, $-\text{CH-OH}$); 4.85 ppm (m, 2H, $\text{CH}_2\text{=C-}$); 6.76 ppm (m, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_3-$).

3-Hidróxi-nonan-2, 5-diona (XI).

3.0 g (17.65 mmol) del cetol (I) se disuelven en cloruro de metileno (100 ml) y 1 equivalente de metanol 0.57 g (17.65 mmol), la mezcla se puso bajo corriente de ozono en las condiciones mencionadas anteriormente, hasta que la solución alcanzó la coloración azul. Se retira del baño de acetona/hielo seco, se le adiciona un equivalente de sulfuro de metilo 1.09 g (17.65 mmol), se evapora el cloruro de metileno en un rotavapor, el producto se trata con HCl 2% en THF/H₂O (4:1). La reacción se extrajo de la forma mencionada anteriormente. El producto se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento de 100%. (XI).

IR: 3450 cm⁻¹ i, (ν OH); 2960, 2940, 2875 cm⁻¹ (δ CH₂, CH₃); 1710 cm⁻¹ i, (ν C=O); 1450, 1405 cm⁻¹ m, (δ CH₂); 1375 cm⁻¹ i, (δ CH₃).

RMN: 0.90 ppm (t, J=6 Hz), 3H, (CH₃-CH₂-); 1.15-1.70 ppm (m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂-); 2.22 ppm (s, 3H, CH₃-CO); 2.35-3.10 ppm (m, 4H, -CH₂-CO-CH₂-); 3.65 ppm (m, 1H -CH-OH); 4.40 ppm (m, 1H -CH-OH).

3-Hidróxi-7-metil-octan-2,5-diona. (XII).

3.0 g (17.64 mmol) del cetol (II) se disuelve en cloruro de metileno (100 ml) y un equivalente de metanol 0.57 g (17.64 mmol), la mezcla se puso bajo corriente de ozono durante 13

minutos tiempo en el que la solución tomó una coloración azul. Se retira el baño de enfriamiento y se adicionó un equivalente de sulfuro de metilo 1,09 g (17.64 mmol), se evapora el cloruro de metileno a presión reducida y el aceite obtenido se disuelve en una solución de HCl 2% en THF/H₂O (4:1) (20 ml), con agitación durante 3 horas, siguiendo la reacción por placa. La mezcla se diluye con éter, se neutraliza con solución de NaHCO₃, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro, y se evapora el solvente en un rotavapor. Se obtuvo un rendimiento de 100% como aceite amarillo. (XII).

IR: 3490 cm⁻¹ m, (ν OH); 2960-2890 cm⁻¹ m, (δ CH, CH₂, CH₃)
1710 cm⁻¹ i, (ν C=O).

RMN: 0.85 ppm, (d, J=7 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-); 1,10-1.50 ppm (m, 1H, (CH₃)₂-CH-); 2,20 ppm (s, 3H, CH₃-CO); 2,80 ppm (d, J=2 Hz y d, J=4 Hz, 4H (CH₂-C-CH₂-)); 3,75 ppm (s ancha, 1H, -CH-OH); 4,25 ppm (m, 1H -CH-OH).

3-Hidróxi-octan-2,5-diona. (XIII).

3.0 g (19.23 mmol) del cetol (III) se disuelven en cloruro de metileno (100 ml) y un equivalente de metanol 0.62 g (19.23 mmol), la mezcla se puso bajo una corriente de ozono, bajo las mismas condiciones mencionadas anteriormente, hasta alcanzar un tono azul, se retira del baño de hielo seco/ac₂etona se le adiciona 1 equivalente de sulfuro de metilo 1.19 g (19.23 mmol), se evapora el cloruro de metileno a presión

reducida, el producto se disuelve en una solución de HCl 2% THF/H₂O (4:1) (20 ml), con agitación durante 3 horas, la reacción se sigue por placa. Se diluye con éter y se sigue el procedimiento general. (100% de rendimiento). Aceite amarillo (XIII).

IR: 3440 cm⁻¹ m, (ν OH); 2960, 2930 2880 cm⁻¹ m, (ν CH); 1710 cm⁻¹ i, (ν C=O); 1450, 1405 cm⁻¹ m, (δ CH₂); 1370 cm⁻¹ d, (δ CH₃).

RMN: 0.90 ppm (t, J=6 Hz, 3H, CH₃-CH₂-); 1.60 ppm (m, 2H CH₃-CH₂-CH₂-); 2.26 ppm (s, 3H, CH₃-C=O); 2.35-3.10 ppm (m, 4H, -CH₂-C-CH₂-); 3.90 ppm (m, 1H-CH-OH); 4.35 ppm (m, 1H, -CH-OH).

7-Fenil-3-hidróxi-heptan-2,5-diona. (XIV).

3.0 g (13.8 mmol) del cetol (IV) se disuelven en cloruro de metileno (100 ml) y un equivalente de metanol 0.44 g (13.8 mmol), la mezcla se puso bajo corriente de ozono con las mismas condiciones mencionadas anteriormente. Se adicionaron 0.85 g (13.8 mmol) de sulfuro de metilo, se evapora el disolvente a presión reducida, el producto se disuelve en solución de HCl 2% en THF/H₂O (4:1) (20 ml). La reacción se extrajo con éter de la forma mencionada anteriormente. El producto se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento de 100%. (XIV).

IR: 3440 cm^{-1} m, (ν OH); 3020 cm^{-1} d (ν C-H de aromáticos); 2920 cm^{-1} m, (ν C-H de saturación); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1500 i, 1450 m, 1400 cm^{-1} d, (δ CH_2); 1370 cm^{-1} d, (δ CH_3); 750-665 cm^{-1} i, (δ aromáticos monosustituidos).

RMN: 2.15 ppm (s, 3H, CH_3 -C=O); 2.55-3.00 ppm (m, 6H, C_6H_5 - CH_2 - CH_2 -C=O- CH_2 -); 3.60 ppm, (s ancho, 1H, -CH-OH); 4.30 ppm (dd, J=6 Hz, 1H, -CH-OH); 7.13 ppm (d, J=2 Hz, 5H, - C_6H_5).

3-Hidróxi-7-(p-metoxifenil)-heptan-2,5-diona. (XV).

3.0 g (12.1 mmol) del cetol (VI) se disuelven en CH_2Cl_2 -- (100 ml) y 1 equivalente de CH_3OH 0.39 g (12.1 mmol), la mezcla de reacción se le pasó un equivalente de ozono. Se adicionaron 0.75 g (1.0 equiv. que corresponde a 12.1 mmol) de sulfuro de metilo, se evapora el CH_2Cl_2 a presión reducida, y se disuelve el producto en HCl 2% THF/ H_2O (4:1) (20 ml), por espacio de 3 horas, siguiendo la reacción por placa. La reacción se extrae con éter en la forma ya descrita con anterioridad. Se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento de 100%. (XV).

IR: 3450 cm^{-1} i, (ν OH); 3080, 3015 cm^{-1} d, (ν C-H de aromáticos); 2910, 2840 cm^{-1} m, (δ CH_2 , CH_3); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 820 cm^{-1} i, (δ aromáticos disustituidos).

RMN (C_6D_6): 2.15 ppm (s, 3H, CH_3 -CO-); 2.50-3.00 ppm (m, 6H, $-C_6H_4-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$); 3.65 ppm (s ancho, 3H, CH_3-O-); 3.80 ppm (d pequeño, 1H, -CH-OH); 4.28 ppm (m, 1H -CH-OH); 6.75 ppm (d, J=9 Hz) y 7.10 ppm (d, J=9 Hz), sistema A_2B_2 , 4H, $-C_6H_4$).

6-Fenil-3-hidróxi-hexan-2,5-diona. (XVI).

3.0 g (14.7 mmol) del cetol (VII) se disuelven en CH_2Cl_2 (100 ml) y 1 equivalente de CH_3OH 0.47 g (14.7 mmol) a la mezcla se le pasa una corriente de O_3 hasta que la solución tome una coloración azul. Se retira la mezcla del baño de acetona/hielo seco, se adiciona un equivalente de sulfuro de metilo 0.91 g (14.7 mmol), se evapora el cloruro de metileno a presión reducida, el producto se hidrolizó con una solución de HCl 2% THF/ H_2O (4:1) (20 ml) por un espacio de 3 horas, la reacción se siguió por placa. La mezcla de reacción se diluye con éter, se neutraliza y se extrae en la forma descrita anteriormente. Se obtuvo un rendimiento de 100% del producto en forma de un aceite amarillo oscuro. (XVI).

IR: 3460 cm^{-1} m, (ν OH); 3020 cm^{-1} d, (ν C-H de aromático); 2920 cm^{-1} m, (ν C-H de saturación); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1370 cm^{-1} d, (δ CH_3); 700 y 740 cm^{-1} i, (δ aromático monosustituido).

RMN: 2.20 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO-}$); 2.86 ppm (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 3.63 ppm (s, 1H, $-\text{CH-OH}$); 3.73 ppm (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$); 4.30 ppm (m, 1H, $-\text{CH-OH}$); 7.23 ppm (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$).

6-(o-Fluorofenil)-3-hidróxi-hexan-2,5-diona. (XVII).

3.0 g (13.5 mmol) del cetol (VIII) se disolvieron en CH_2Cl_2 (100 ml) y un equivalente de metanol 0.43 g (13.5 mmol) a la mezcla se le pasa una corriente de ozono hasta que la solución tome una coloración azul. Se retira del baño de acetona/hielo seco, se adiciona un equivalente de sulfato de metilo 0.84 g (13.5 mmol), se evapora el cloruro de metileno a presión reducida, el producto se hidrolizó con una solución de HCl 2% en THF/ H_2O (4:1) (20 ml), con agitación por espacio de 3 horas, siguiendo la reacción por placa. La reacción se extrajo de la forma ya mencionada con anterioridad, diluyendo con éter y neutralizando con una solución de bicarbonato de sodio. Se obtuvo aceite amarillo como producto, con un rendimiento de 100% (XVII).

IR: 3040 cm^{-1} m, (ν OH); 2920 cm^{-1} m, (ν C-H de saturación); 1710 cm^{-1} i, (ν C=O); 1350 cm^{-1} d, (δ CH_3); 1255 cm^{-1} i, (ν C-F); 750 cm^{-1} i, (δ aromáticos disubstituidos).

RMN: 2.17 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 2.87 ppm (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CO}$); 3.68 ppm (s, 1H, $-\text{CH-OH}$); 3.71 ppm (s, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-}$); 4.29 ppm (t, $J=6$ Hz, 1H, $-\text{CH-OH}$); 7.07 ppm (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$).

3-Hidróxi-6-(p-metoxifenil)-hexan-2,5-diona. (XVIII).

2.0 g (8.54 mmol del cetol (IX) se disolvieron en dioxano (20 ml), en seguida se agregaron 0.02 equivalentes (0.1708 mmol) de OsO_4 /dioxano, la mezcla se agita a temperatura y a obscuridad durante 15 minutos, se diluye con 12 ml de H_2O , se agregan 2.0 equivalentes de NaIO_4 (3.64 g \sim 17.00 mmol) disueltos en 12 ml de H_2O agregándose lentamente durante 2 horas. La reacción se continúa agitando 15 minutos más, después de terminada la adición, la reacción se sigue por placa. Se filtra, se extrae con éter y se lava con solución de Na_2S al 10% en agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida.

Debido a que la cromatografía en placa fina no mostró sub--productos, no se comprobó por espectroscopía, y se trabajó directamente en el siguiente paso. El producto se obtuvo como aceite amarillo. (XVIII).

3-Hidróxi-6-(3,4-dimetoxifenil)-hexan-2,5-diona. (XIX).

1.0 g (3.79 mmol) de cetol (X) se disolvieron en dioxano (15 ml) en seguida se agregaron 0.02 equivalentes (0.080 mmol) de OsO_4 /dioxano, la mezcla se agita a temperatura y en la obscuridad durante 15 minutos, se diluye con 6 ml de H_2O , se agregan 2.0 equivalentes de NaIO_4 (1.62 g \sim 7.58 mmol) disueltos en 6 ml de H_2O agregándose lentamente durante 2 - horas.

La reacción se continúa agitando 15 minutos más, después de terminada la adición, la reacción se sigue por placa. Se filtra, se extrae con éter y se lava con solución de Na_2S al 10% en agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida.

Debido a que la cromatografía en placa fina no mostró sub-productos, no se comprobó por espectroscopía, y se trabajó directamente en el siguiente paso. El producto se obtuvo como aceite amarillo. (XIX).

4-Hidróxi-3-metil-2-n-propil-ciclopent-2-en-1-ona. (XX).

3.0 g (19.48 mmol) de la hidroxidicetona (XI) se disuelven en etanol (8.5 ml), solución de hidróxido de sodio 0.1 N (85 ml) y con hidroquinona (100 mg), la mezcla se puso con agitación a temperatura ambiente, bajo corriente de nitrógeno y con trampa de humedad, durante 3 horas, siguiendo la reacción por placa. La mezcla se satura con cloruro de sodio, se disuelve con éter y se extrae de la forma anteriormente descrita. El producto se obtuvo como un aceite de color amarillo con un rendimiento de 50%, después de purificación por cromatografía en capa fina, (hexano-acetato de etilo 60-40).

IR: 3400 cm^{-1} i, (ν OH); $2980, 2940, 2880\text{ cm}^{-1}$ (δ CH_2, CH_3); 1690 cm^{-1} i, (ν C=O); 1650 cm^{-1} d, (ν =C-C-); 1450 cm^{-1} m, (δ CH_2); $1385, 1305\text{ cm}^{-1}$ i, (δ CH_3).

RMN: 0.81 ppm (t, J=6 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 1.15-1.70 ppm (m, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 2.05 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C-}$); 2.20-2.85 ppm (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{-CO-}$); 3.51 ppm (s ancha, 1H, -CH-OH); 4.63 ppm (d, J=7 Hz, 1H, -CH-OH).

UV: $\lambda_{\text{máx}}=229$ nm (10587).

EM: M/e 154 (M^+ 65.8%), 140 (M^+ -14) 22.0%; 125 (M^+ -29) 30.0%; 111 (M^+ -43) 100%.

4-Hidróxi-2-Isopropil-3-metil-ciclopent-2-en-1-ona. (XXI).

3.0 g (17.4 mmol) de la hidroxidicetona (XII), se disuelve en etanol (8.5 ml) y solución de hidróxido de sodio 0.1 N (85 ml), la mezcla se pone en agitación en temperatura ambiente y bajo corriente de nitrógeno y con trampa para humedad durante 2-3, la reacción se sigue por placa. La mezcla se satura con cloruro de sodio, se diluye con éter y se extrae de la forma descrita con anterioridad. El producto se obtuvo como un aceite de color amarillo con un rendimiento de 30.0% después de purificar en cromatografía en capa fina. (hexano-acetato de etilo 60-40).

IR: 3400 cm^{-1} m, (ν OH); 2950, 2910, 2860 cm^{-1} (δ CH_2 y CH_3); 1695 cm^{-1} i, (ν C=O); 1635 cm^{-1} m, (ν C=C); 1450, 1430 m, (δ CH_2); 1380 cm^{-1} i, (δ CH_3).

RMN: 0.90-1.60 ppm (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-}$); 1.20 ppm (d, J=7 Hz 6H $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$); 2.10 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C-}$); 2.30-2.95 ppm

(m, 2H, CH₂-CO); 3.55 ppm (s ancha, 1H, -CH-OH); 4.60 ppm (m, 1H, -CH-OH).

UV: λ máx.=234 nm (7530)

EM: M/e 154(M⁺) 71.5%; 139 (M⁺ -15) 36.60%; 111(M⁺ -43) 100%.

2-Etil-4-hidroxi-3-metil-ciclopent-2-en-1-ona. (XXII).

3.0 g (19.99 mmol) de la hidroxidicetona (XIII) se disuelven en etanol (8.0 ml), solución de hidróxido de sodio 0.1 N (80 ml), y con hidroquinona (100 mg) la mezcla se puso con agitación a temperatura ambiente, bajo corriente de nitrógeno y con trampa para humedad, durante 2-3 horas, siguiendo la reacción por placa. Se diluye con éter y se extrae de la manera descrita con anterioridad. El producto se obtuvo como un aceite de color amarillo, con un rendimiento de 27.0% después de purificar en cromatografía de placa fina. (hexano-acetato de etilo 60-40).

IR: 3450 cm⁻¹ i, (ν OH); 2960, 2920, 2880 cm⁻¹ (δ CH, CH₂), 1700 cm⁻¹ i, (ν C=O); 1450 cm⁻¹ m, (δ CH₂); 1380, 1345 cm⁻¹ i, (δ CH₃).

RMN: 0.95 ppm (t, J=6 Hz, 3H, CH₃-CH₂-); 2.06 ppm (s, 3H, CH₃-C=C-); 2.10-2.30 ppm (m, 2H, CH₃-CH₂-); 2.70 ppm (sistema AB, J=18 Hz, 2H, -CH₂-CO); 4.18 ppm (m, 1H, -CH-OH); 4.65 ppm (m, 1H, -CH-OH).

UV: $\lambda_{\text{máx.}}=230 \text{ nm}$ (3561).

EM: M/e 140(M⁺) 100%; 125(M⁺ -15) 42.0%; 111(M⁺ -29) 55.7%;
97(M⁺ -43) 71%.

2-Bencil-4-hidróxi-3-metil-ciclopent-2-en-1-ona (XXIII).

3.0 g (13.64 mmol) de la hidroxidicetona (XIV), se disuelve en etanol (9.0 ml) se agrega solución de NaOH 0.1 N (90 ml), y con hidroquinona (100 mg) la mezcla se puso con agitación a temperatura ambiente, bajo corriente de nitrógeno y con trampa para humedad, durante 2-3 horas, siguiendo la reacción por placa. Se diluye con éter y se extrae de la manera descrita con anterioridad. El producto se obtuvo como un aceite de color amarillo oscuro, con un rendimiento de 36.0% después de purificarlo por cromatografía en capa fina (hexano-acetato de etilo 60-40).

IR: 3380 cm^{-1} i, (ν OH); 3070-3050 cm^{-1} d, (ν C=CH-H); 3010 cm^{-1} d, (ν C-H aromático); 2900 cm^{-1} m, (ν C-H); 1700 cm^{-1} i, (ν C=O); 1650 cm^{-1} m, (ν C-C); 1440-1400 cm^{-1} m, (δ CH₂); 1310 cm^{-1} m, (δ CH₃); 690-730 cm^{-1} i, (δ aromático sustituido).

RMN: 2.03 ppm (s, 3H, CH₃-C=C-); 2.20 ppm (dd, J=17 Hz, 2 Hz, 1H, trans -CH-CH-OH); 2.40 ppm (s ancha, 1H, -CH-OH); 2.80 ppm (dd, J=18 Hz, 6 Hz, 1H, cis-CH-CH-OH); 3.45 ppm (s, 2H, C₆H₅ -CH₂-); 4.62 ppm (m, 1H, -CH-OH); 7.15 ppm (s, 5H, C₆H₅-).

UV: $\lambda_{\text{máx.}}$ = 214 nm (10488).

EM: M/e 202(M⁺) 100%; 187(M⁺ -15) 180%; 111(M⁺ -91) 25%;
91(M⁺ -111) 80.0%.

4-Hidróxi-3-metil-2-(p-metoxibencil)-ciclopent-2-en-ona (XXIV).

2.6 g (10.4 mmol) de la hidroxidicetona (XV) se disuelven en etanol (10 ml) y solución de hidróxido de sodio 0.1 N (100 ml) y con hidroquinona (100 mg), la reacción se puso con agitación a temperatura ambiente, bajo corriente de nitrógeno y con trampa de humedad, durante 2 horas, siguiendo la reacción por placa. La reacción se extrae igual que las anteriores. El producto se obtuvo como un aceite de color amarillo, con rendimiento de 57,08%. Se purificó en cromatografía de capa fina (hexano-acetato de etilo 60-40).

IR: 3380 cm⁻¹ m, (ν OH); 3070-3050 cm⁻¹ d, (ν C=CH-H); 3010 cm⁻¹ d, (ν C-H aromático); 2900 cm⁻¹ m, (ν C-H); 1700 cm⁻¹ i, (ν C=O); 1650 cm⁻¹ m, (ν C-C); 1440-1400 cm⁻¹ d, (δ CH₂); 1310 cm⁻¹ i, (δ CH₃); 820 cm⁻¹; (δ aromáticos disubstituidos).

RMN: (C₆D₆): 1.80 ppm (s, 3H, CH₃-C=C-); 1.90-2.60 ppm (m, 2H, -CH₂-CO); 2.96 ppm (m, 1H, -CH-OH); 3.20 ppm (s, 2H, -C₆H₄-CH₂-); 3.30 ppm (d, J=2 Hz, 3H, CH₃-O); 4.60 ppm (m, 1H, -CH-OH); 6.75 ppm (d, J=9 Hz) y 7.1 ppm (d, J=9 Hz) sistema A₂B₂, 4H, -C₆H₄-).

UV: λ máx.=226 nm (19024).

EM: M/e 232 (M^+) 100%; 201($M^+ - 31$) 15%; 121($M^+ - 111$) 70.7%

2-Fenil-4-hidróxi-3-metil-ciclopent-2-en-1-ona. (XXV).

3.2 g (15.54 mmol) de la hidroxidicetona (XVI) se disuelven en etanol (9.0 ml), solución NaOH 0.1N (90 ml), hidroquinona (100 mg), con agitación a temperatura ambiente, bajo corriente de nitrógeno y con trampa para humedad durante 2 horas, siguiendo la reacción por placa. La reacción se extrajo de la misma forma que las anteriores. El producto se obtuvo como un sólido cristalino, con un rendimiento de 48.0%. Después de purificar el producto en la cromatografía de capa fina (hexano-acetato de etilo 60-40). Pf=94-96°C.

IR: 3380 cm^{-1} m, (ν OH); 3070-3050 cm^{-1} d, (ν C=C-H); 3010 cm^{-1} d, (ν C-H de aromáticos); 2900 cm^{-1} m, (ν C-H); 1690 cm^{-1} i, (ν C=O); 1640 cm^{-1} m, (ν C=C); 1440-1400 cm^{-1} d, (δ CH₂); 1310 cm^{-1} d, (δ CH₃); 690 y 730 cm^{-1} i, (δ aromáticos sustituidos).

RMN: 2.14 ppm (s, 3H, CH₃-C=C-); 2.50 ppm (sistema AB, J=18 Hz, 2H, -CH₂-CO); 4.06 ppm (s ancho, 1H, -CH-OH); 4.67 ppm (m, 1H, -CH-OH); 7.32 ppm (m, 5H, -C₆H₅).

UV: λ máx.=220 nm (11082).

EM: M/e 188(M^+) 77.9%; 173 ($M^+ - 15$) 76.3%; 160($M^+ - 18$) 21%; 145($M^+ - 43$) 45%.

2-(o-Fluorofenil)-4-hidróxi-3-metil-ciclopent-2-en-1-ona. (XXVI).

3.0 g (13.39 mmol) de la hidroxidicetona (XVII) se disuelven en etanol (10 ml), solución de NaOH 0.1 N (100 ml), hidroquinona (100 mg), con agitación a temperatura ambiente, bajo corriente de N₂, y con trampa para humedad, durante 2,5 horas, siguiendo la reacción por placa. La reacción se extrajo de la misma forma que las anteriores. El producto se obtuvo como un sólido cristalino con un rendimiento de 30.0%, después de purificar en cromatografía en capa fina (hexano-acetato de etilo 60-40). Pf= 80-83°C.

IR: 3400 cm⁻¹ m, (ν OH); 3070 cm⁻¹ d, (ν C=C-H); 2910 cm⁻¹ m, (ν C-H); 1710 cm⁻¹ i, (ν C=O); 1640 cm⁻¹ m, (ν C=C); 1350 cm⁻¹ d, (δ CH₃); 1255 cm⁻¹ i, (ν C-F); 750 cm⁻¹ i, (δ aromáticos disustituidos).

RMN: (C₆D₆): 2.00 ppm (d, J=6 Hz, 3H, CH₃ -C=C-); 2.67 ppm (sistema AB, J=18 Hz, 2H, CH₂-CO); 3.54 ppm (s, ancho, 1H, -CH-OH); 4.76 ppm (m, 1H, -CH-OH); 7.13 ppm (m, 4H, -C₆H₄-).

UV: λ máx.=216 nm (11686).

EM: M/e 206(M⁺) 75%; 191(M⁺ -15) 79,5%; 178(M⁺ -28) 15%.

4-Hidróxi-3-metil-2-(p-metoxifenil)-ciclopent-2-en-1-ona. (XXVII).

2.0 (7.52 mmol) de la hidroxidicetona (XVIII) se disuelven en etanol (7.0 ml) y se agrega un exceso de NaOH 0.1 N (70 ml), hidroquinona (100 mg), con agitación a temperatura ambiente bajo corriente de N₂ y con trampa para humedad, durante 3 ho_

ras. La reacción se extrajo con éter. El producto se obtuvo como sólido cristalino (15\% de rendimiento) después de purificar por cromatografía en capa fina (hexano-acetato de etilo 60-40). Pf=111-113°C.

IR: 3380 cm^{-1} m, (ν OH); 3070-3050 cm^{-1} d, (ν C=C-H); 3010 cm^{-1} d, (ν C-H de aromáticos); 2900 cm^{-1} m, (ν C-H); 1700 cm^{-1} i, (ν C=O); 1650 cm^{-1} m, (ν C-C); 1440-1400 cm^{-1} d, (δ CH₂); 1310 cm^{-1} i, (δ CH₃); 750 cm^{-1} i, (δ aromáticos disustituidos).

RMN: 2.13 ppm (s, 3H, CH₃-C=C-); 2.56 ppm (sistema AB, J=18 Hz, 2H, -CH₂-CO); 3.40 ppm (señal ancha, 1H, -CH-OH); 3.76 ppm (s, 3H, CH₃-O-); 4.70 ppm (m, 1H, -CH-OH); 6.90 ppm (d, J=9 Hz) y 7.20 ppm (d, J=9 Hz) sistema A₂B₂, 4H, C₆H₄-).

UV: $\lambda_{\text{máx.}}$ =207 nm (14418).

EM: M/e 218(M⁺) 100%; 203(M⁺ -15) 89.9%; 175(M⁺ -43) 25.0%; 173(M⁺ -145) 12%.

4-Hidróxi-3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-ciclopent-2-en-1-ona. (XXVIII).

1.0 (3.80 mmol) de la hidroxidicetona (XIX) se disolvió en etanol (3 ml) y se agregan un exceso de NaOH 0.1 N (30 ml), hidroquinona (100 mg), la mezcla se pone con agitación a temperatura ambiente, bajo corriente de N₂ y con trampa para humedad durante 3 horas. La reacción se extrajo con

éter de la forma anteriormente descrita. El producto obtenido resultó como un semisólido (17.0% de rendimiento), después de purificar por cromatografía en capa fina (hexano-acetato de etilo 50-50).

IR: 3400 cm^{-1} m, (ν OH); $3070\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$ d, (ν C=C-H); 3010 cm^{-1} d, (ν C-H de aromáticos); 2900 cm^{-1} m, (ν C-H); 1700 cm^{-1} i, (ν C=O); 1650 cm^{-1} m, (ν C=C); $1440\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ d, (δ CH₂); 1310 cm^{-1} i, (δ CH₃); 780 cm^{-1} i, (δ aromáticos trisubstituidos).

RMN: 220 ppm (s, 3H, CH₃-C=C); 2.36 ppm (dd, J=18 Hz, 2.5 Hz, 1H, -CH-CO); 2.60 ppm (señal ancha, 1H, -CH-OH); 2.90 ppm (dd, J=18 Hz, 6 Hz; 1H, -CH-CO); 3.90 ppm (s, 6H, (CH₃-O)₂-C₆H₃-); 4.76 ppm (m, 1H, -CH-OH); 6.86 ppm (s, 3H, -C₆H₃-).

UV: λ máx. = 207 nm (26 404).

EM: M/e 248 (M⁺) 100%; 233(M⁺ -15) 54.6%; 189(M⁺ -59) 9.2%.

V) CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES

- 1.- Se desarrolló un método para la obtención de retrolo--
nas modificadas en solo 3 pasos y con buen rendimiento
total.
- 2.- El método permite la obtención de retrolonas con gran
variedad de substituyentes, alquílicos y arfílicos.
- 3.- Se prueba que es posible formar dianiones de metilben-
cilcetonas con dos equivalentes de diisopropilamiduro
de litio.
- 4.- Se estableció la regioespecificidad de dianiones de me-
tilbencilcetonas hacia la condensación aldólica.
- 5.- Se prepararon 9 cetoes: I, II, III, IV, VI-X no in--
formados en la literatura.
- 6.- Se prepararon 7 dicetonas: XII, XIV-XIX no informadas
en la literatura.
- 7.- Se prepararon 7 retrolonas: XXI, XXIII-XXVIII, no in-
formadas en la literatura.

VI) **BIBLIOGRAFIA.**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gnadinger C.B. and Corl. C.S., J. Am. Chem. Soc., 51, 3054 (1929).
- 2.- Elliott M., "Synthetic Pyrethroids", A.C.S. Symposium Series, AM. Chem. Soc., Washington, D.C. (1977).
- 3.- Baer E. and Nest T.F., J. Chem. Soc., 93 (1949).
- 4.- Gillam A.F. and West T.F., J. Am. Soc., 49 (1944).
- 5.- LaForge F.B., Green N. and Gersdorff W.A., J. Am. Chem. Soc., 70, 3707 (1948).
- 6.- LaForge F.B. and Haller H.L., J. Am.Chem.Soc., 57, 1893 (1935).
- 7.- LaForge F.B. and Haller H.L., J. Am. Chem. Soc., 58, 1061, (1936).
- 8.- Harper S.H., J.Am.Soc., 892 (1946).
- 9.- Haller H.L. and LaForge F.B., J, Org.Chem., 1, 38, (1936).
- 10.- LaForge F.B. and Haller H.L., J.Am.Chem.Soc., 58, 1777, (1936).
- 11.- West T.F., J,Chem.Soc., 412 (1945).

- 12.- Haller H.L. and LaForge F.B., J. Am. Chem. Soc., 59, 1678 (1937).
- 13.- West T.F., J. Chem. Soc., 463 (1946).
- 14.- West T.F., J. Chem. Soc., 642 (1944).
- 15.- LaForge F.B. and Soloway S.B., J. Am. Chem. Soc., 69, 186 (1947).
- 16.- Soloway S.B. and LaForge F.B., J. Am. Chem. Soc., 69, 979 (1947).
- 17.- LaForge F.B. and Soloway S.B., J. Am. Chem. Soc., 69, 2932 (1947).
- 18.- Gnadinger C.B. and Corl C.S., J. Am. Chem. Soc., 52, 3300 (1930).
- 19.- Gnadinger C.B. and Corl C.S., J. Am. Chem. Soc., 55, 1218 (1933).
- 20.- Schechter M.S., Green N. and LaForge F.B., J. Am. Chem. Soc., 71, 1517 (1949).
- 21.- Schechter M.S., Green N. and LaForge F.B., J. Am. Chem. Soc., 71, 3165 (1949).
- 22.- Crombie E., Hamesley P. and Pattenden G., J. Chem. Soc., (C) 1016 (1969).
- 23.- Crombie L., Elliott and Harper S.H., J. Chem. Soc., 974 (1950).

- 24.- LeMahieu R.A., Carson M., and Kierstead W., J. Org. Chem., 33, 3660 (1968).
- 25.- Elliso R.A., Synthesis, 397 (1973).
- 26.- Büchi G., Minster D. and Young J. C.F., J. Am. Chem. Soc., 93, 4319 (1971).
- 27.- Romanet R.F. and Schlessinger R.H., J. Am. Chem. Soc., 96, 3701 (1974).
- 28.- Shono T., Matsumura Y. and Hamaguchi H., Chemistry Letters, 1249-52 (1976).
- 29.- Stork G., Kraus G.A., and Garcia de la Mora G.A., J. Org. Chem., 39, 3459 (1974).
- 30.- Grillasca Y., Tesis de Licenciatura: "Condensaciones Aldólicas por generación regioespecifica de enolatos". Fac. de Quím., U.N.A.M. (1978).
- 31.- Stotter P.L. and Eppner J.B., Tetrahedron Letter, 2417 (1973).
- 32.- Brown R.D., J. Chem. Soc., 2670 (1951).
- 33.- Hubbard J. S. and Harris T.M., J. Am. Chem. Soc., 102, 110 (1980).
- 34.- Bays P., Jr., J. Org. Chem., 43, 38 (1978).
- 35.- Pappo R., Allen D. S., Jr. Lemieux R. U. and Johnson W.S., J. Org. Chem., 21 478 (1956).