



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**SINTESIS DE HORMONAS
JUVENILES**

BENJAMIN RUIZ LOYOLA

QUIMICO

318

1975



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.

CLAS. Tesis

ADQ. 1975

FECHA

PROC. M-1 3000/ 3000A 301



QUIM. Q.

JURADO ASIGNADO
ORIGINALMENTE
SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE: Mtro. Helio Flores Ramírez
VOCAL: Mtro. Angel Guzmán Sanchez
SECRETARIO: Mtro. Guillermo James Molina
1er. SUPLENTE: Mtra. Elvira Santos de Flores
2o. SUPLENTE: Mtro. Jorge A. Haro Castellanos

Sitio donde se desarrolló el tema: Facultad de Química, U.N.A.M.

Nombre completo y firma del sustentante: Benjamín Ruiz Loyola.

Nombre completo y firma del asesor: Guillermo James Molina.

A MI MADRE, CON TODO MI AMOR

A RAFAEL, ROSITA, JOSE LUIS, CHABELO, CHELA Y DIANA

A LA MEMORIA DE MI PADRE, SR. JORGE RUIZ ALMANZA

A MI PADRE CELESTIAL

A MIS AMIGOS

A MIS MAESTROS

A MI ESCUELA

A MI QUERIDA UNIVERSIDAD

Al Dr. Helio Flores, al maestro Guillermo James,
al maestro Jorge Haro y a la Dra. Cira Piña, por
su apoyo, su confianza, su impulso y sus sabios
consejos

AL DOCTOR CARLOS LATABAN MORALES

Y

A LA LICENCIADA CARMEN OTERO GAMA

En forma especial a Enrique Montaña, Catita, Beto
Castilla, Fidel Martínez y a la familia Reyes Esquer,
por su inapreciable y desinteresada ayuda.

A todos, sinceramente, mi eterna gratitud.

Y bien, has llegado, como florece una planta
que por mucho tiempo se ha cuidado,
como surge feroz el grito del guerrero
que en la lucha salvaje ha triunfado.

Has llegado despues de mucho tiempo,
después de tanto tiempo, has llegado;
como llega implacable la negra oscuridad
nocturna después del día, has llegado.

Has llegado para satisfacción de muchos,
para consuelo de otros, para servir
de escarnio a algunos cuantos, pero,
por fin, aquí estas ya, has llegado.

Algunos te felicitarán con alegría,
otros, solamente dirán: ¡ Que porquería "
pero, a fin de cuentas, todos te esperaban,
asi que, finalmente, para todos, has llegado.

Has llegado como el sol que anuncia un nuevo día,
como el aire que engalana el campo en primavera,
como el viento helado nos indica que es invierno,
como el suave color de la mariposa al salir de su capullo.

A base de tiempo, de trabajo, de sudor, de cansancio,
de agonía; de risas y problemas, de llantos y cadenas;
de esfuerzos vanos y de esperas provechosas,
aquí estas ya, a la vista de todos, para recibir criticas,
golpes y uno que otro aplauso, para aceptar analisis,
rechazo o aceptación, sea como sea, el momento
tan largamente esperado aquí está ya, porque,

al fin de esta jornada, has llegado.

B E N

I N D I C E

INTRODUCCION

GENERALIDADES

PROCESOS SINTETICOS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

El objetivo principal de la presente tesis es hacer una revisión de los principales métodos de síntesis que se han reportado para obtener hormonas juveniles y sus análogos.

La situación mundial actual nos obliga a tomar conciencia de nuestro papel social. Ante el desmesurado ritmo de crecimiento de la población, debemos proteger al máximo nuestras cosechas para asegurar alimento a la mayor parte de la humanidad, y dada la paulatina destrucción de los sistemas ecológicos, nuestra obligación es intentar restablecerlos, estudiar y desarrollar nuevas tecnologías para no seguir atentando contra nuestra propia supervivencia.

Colocados ante estos problemas, los agricultores piden, para dar mejor protección a sus cosechas, insecticidas cada vez mas poderosos y activos, - las organizaciones sanitarias de los diferentes países exigen un control mas y mas riguroso de los productos usados, para prevenir la contaminación.

En este aspecto, la importancia de las hormonas juveniles estriba en que pueden ser utilizadas como insecticidas, por las características biológicas - que mas adelante se describen, y con la ventaja de ser biodegradables, por lo cual no contribuyen a la contaminación ambiental.

Esta tesis consta de dos partes principales:

La primera parte corresponde a generalidades, ahí veremos lo que es -- una hormona juvenil, en donde se encuentra, cómo actúa, algunos de sus análogos, y sus posibles usos.

En la segunda parte, correspondiente a procesos sintéticos, revisamos - los principales métodos de síntesis para hormonas juveniles y sustancias -- análogas.

Desde luego, en la primera parte no hacemos una lista extensa de todos los análogos existentes, y en la segunda parte se descartan las síntesis repetitivas o las de poco interes químico.

GENERALIDADES

Dado que el presente trabajo está ligado estrechamente con un interesante fenómeno que sucede en los insectos, la metamorfosis, vamos primero a describirla, y a revisar lo que sucede durante la misma.

De acuerdo con Aristóteles (1), la vida embrionaria de los insectos continúa a través de todos los estados, hasta la formación del insecto perfecto, es decir, hasta que se tiene al insecto adulto. William Harvey, el descubridor de la circulación de la sangre, decía (1) que el huevo del insecto tiene tan poca yema, que el embrión es obligado a emerger antes de completar su crecimiento; entonces sufre un proceso más o menos prolongado, que se llama estado larvario, durante el cual acumula cantidades de alimento, como si fuera más yema, antes de pasar del estado de huevo a formar la crisalida, para completar su crecimiento embrionario, y después pasar al estado adulto.

El proceso sí es un poco similar a lo dicho por Harvey; ciertas partes del cuerpo crecen enormemente, como las alas, consumiendo reservas de alguna parte del cuerpo, así como los órganos en crecimiento de un embrión consumen la yema. Pero esto no es más que una analogía, ya que no prueba que la larva o la pupa sean un embrión.

Siguiendo con Harvey, su concepción de la metamorfosis involucra un elemento milagroso: bajo la acción de una influencia misteriosa, la substancia de la larva es reconstruída para dar una forma totalmente nueva. El naturalista alemán Jan Swammerdam, en su libro " Historia Insectorum Generalis " publicado en 1669, se opone rotundamente a esta misteriosa concepción de la metamorfosis. De sus observaciones realizadas, él concluyó que todas las estructuras iban por un proceso de crecimiento continuo hasta llegar a una estructura final; que no había nada de milagroso como lo afirmaba Harvey, ya que todo estaba preformado de alguna manera, y se encontraba en algún estado de subdesarrollo que no se podía detectar desde las primeras etapas de crecimiento.

Con el avance de las ideas sobre genética y evolución, y con los resultados de los experimentos realizados, se puede tener una idea mucho más clara y cierta de lo que es en realidad la metamorfosis, este hermoso proceso biológico mediante el cual, por ejemplo, un feo gusano es convertido en una bella mariposa.

Los insectos superiores, como los coleópteros (escarabajos), lepidópteros (mariposas), himenópteros (abejas), y dípteros (moscas), ofrecen los más fuertes ejemplos de metamorfosis que se han encontrado. Se ha demostrado que los huevos de éstos insectos no son notablemente deficientes en yema, esto es, que William Harvey estaba equivocado en cuanto a su concepto de la metamorfosis, aunque se puede argumentar, desde luego, que estos insectos por alguna razón desconocida emergen del huevo en un estado anticipado de desarro

llo embrionario.

Veamos las siguientes figuras: En la figura 1, tenemos los huevos de una mosca casera; en la figura 2, tenemos una larva bastante crecida. La piel de esta larva se endurece y oscurece para formar la crisálida que va a contener la pupa, como se ve en la figura 3, y de la crisálida emerge el insecto adulto, totalmente diferente a la larva y a la pupa, como se ve en la figura 4. Hemos visto así, al insecto en sus formas larval, pupal y adulta, cada una de las cuales es controlada por un juego apropiado de genes, e involucra una adaptación a la vida en un medio ambiente especial.

Debido a su exoesqueleto rígido, los insectos pueden crecer solamente si se despojan periódicamente de ese esqueleto externo, lo cual ocurre durante el proceso conocido con el nombre de muda. Este proceso se lleva a cabo repetidas veces durante el período de desarrollo larvario, y en la muda final dicho esqueleto forma la crisálida o pupa de donde va a emerger el organismo adulto (27).

Uno de los primeros insectos en que se experimentó, fue el *Hyalophora Cecropia*. Si se suprime periódicamente el encéfalo de este insecto, no tiene lugar la formación de la ninfa, y esto no puede ser interpretado como consecuencia del choque producido por la intervención quirúrgica, ya que si se introduce el tejido encefálico extirpado en cualquier otra parte del cuerpo, se forma la ninfa normalmente. Este experimento sugiere que el tejido encefálico secreta una hormona necesaria para promover la formación de la ninfa. Se ha demostrado que esta hormona no efectúa una promoción directa de la ninfa, sino que actúa estimulando un par de glándulas situadas en el tórax, que reciben el nombre de glándulas protóricas, que van a liberar una segunda hormona, llamada Ecdisona, que va a promover directamente las mudas y la formación de la ninfa.

Si a un gusano de seda joven se le extirpan un par de glándulas pequeñas que se encuentran detrás del encéfalo, que reciben el nombre de Corpus Allatum (Corpora Allata, Cuerpo Alado), el gusano en la próxima muda va a transformarse en ninfa, y va a dar lugar al insecto adulto. Esto señala la posibilidad de que el corpus allatum produzca una tercera hormona que actúe a manera de freno en la metamorfosis (3, 4). Mediante un experimento, esta hipótesis puede ser verificada, si en el cuerpo de una larva completamente madura se introduce el corpus allatum de una larva joven, en cuyo caso no ocurre la metamorfosis, sino que la muda conduce simplemente a la producción de una larva mayor de lo normal (27).

Así, se ha demostrado que la metamorfosis es controlada por la hormona que secreta el corpus allatum, comúnmente llamada hormona juvenil (1). Se sabe también que se necesita una gran cantidad de secreción hormonal para producir la forma larval, una pequeña cantidad para la formación de la pupa, y se requiere una detención absoluta de secreción hormonal para la aparición de la forma adulta.

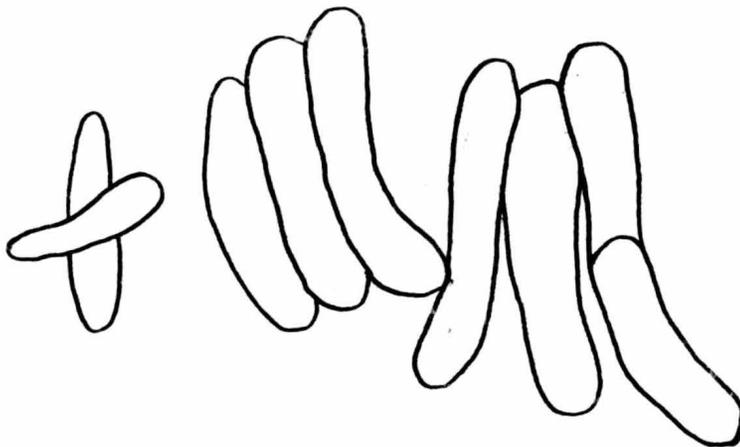


FIGURA 1.



FIGURA 2.

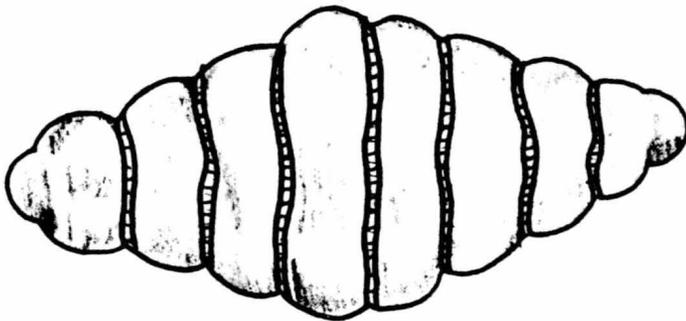
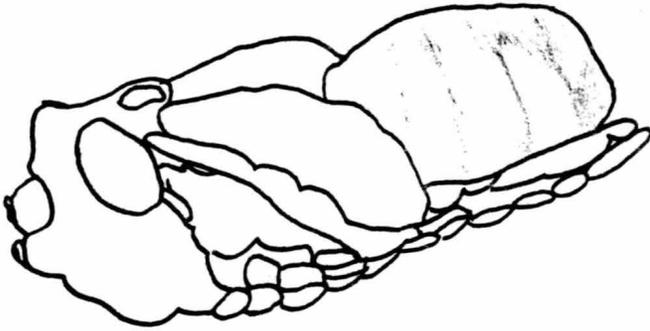


FIGURA 3.

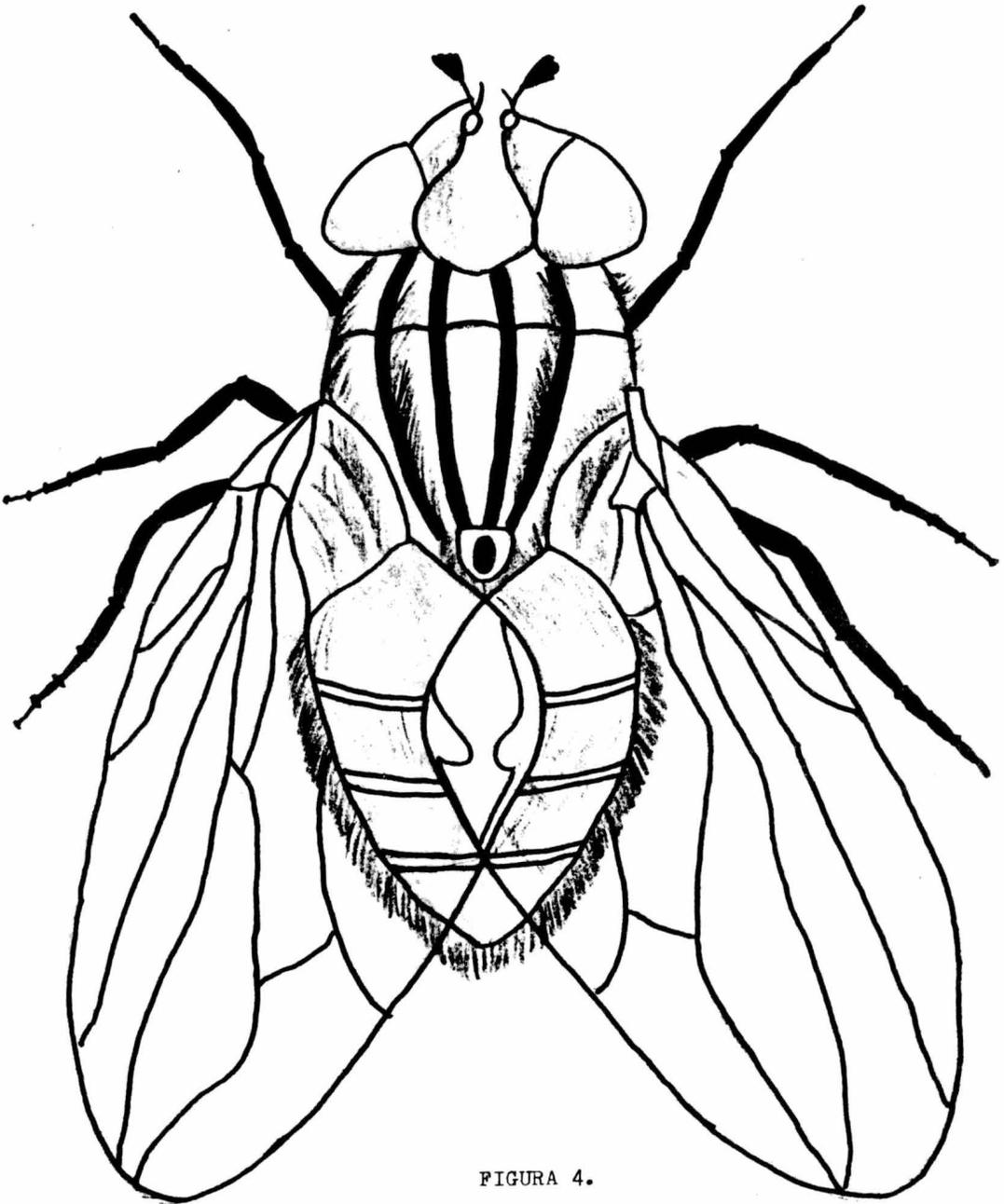


FIGURA 4.

Veamos ahora la figura 5. En la figura 5a tenemos un insecto normal antes de llegar al estado adulto, es decir, una larva madura; en la figura 5b tenemos al insecto en el estado adulto, y en la figura 5c tenemos una larva gigante, sin alas, como producto de la implantación del corpus allatum de una larva joven en una larva madura (1). En --contraste, si a una larva joven le es removido el corpus allatum, se induce a una metamorfosis precoz, que va a dar como resultado un adulto enano (1), o formas intermedias larval-pupal, larval-adulta, o pupal-adulta, también llamadas formas adultoides (26).

En el estado adulto de algunos insectos, el corpus allatum comienza nuevamente a secretar hormona juvenil, la cual va a ser necesaria para el desarrollo completo de los órganos reproductores, lo cual posteriormente se va a notar en la yema de los huevos (1), en el desarrollo ovárico de las hembras, y en la regulación de las funciones secundarias de las glándulas sexuales de ambos sexos (26).

En el insecto *Cecropia*, la hormona se acumula por alguna razón -- desconocida en el abdomen del macho, lo que ha hecho posible la preparación de extractos activos de la hormona, que reproducen en un insecto todos los efectos previamente obtenidos por la implantación del corpus allatum. Tenemos así un ejemplo claro de una sustancia química, relativamente simple, que determina el que las enzimas responsables del desarrollo de los caracteres larvarios sean activas o no, y, a su vez, estas enzimas activas van a activar los diferentes tipos de genes que deben entrar en juego. Cuando la hormona juvenil está presente en cantidades apreciables, el sistema genético de la larva es activo; cuando esa cantidad hormonal se reduce, se desarrolla el sistema genético pupal, y cuando la hormona está ausente, entonces se activa el sistema genético del adulto (1). O sea que, el desarrollo de las estructuras -- características de la larva, pupa y adulto, necesitan de la acción sucesiva de diferentes conjuntos de genes dentro de las células del insecto; esto nos lleva a recordar que los cromosomas gigantes de ciertas moscas poseen regiones dilatadas o anillos que se presentan en diferentes sitios de los cromosomas mientras tiene lugar el proceso de desarrollo; cada vez que una larva se prepara para mudar, ocurre una serie definida de dilataciones de los cromosomas; cuando ha terminado una muda, comienza la serie normal de dilataciones para una nueva muda, si la cantidad de hormona juvenil es alta; si esta cantidad se reduce, las regiones dilatadas de los cromosomas cambian de sitio y se promueve el cambio de larva a ninfa, y cuando hay ausencia total de hormona, la región cromosomal dilatada es otra, y se llega al estado adulto del insecto (27).

Cuando el insecto ha alcanzado el estado adulto, siguen existiendo mudas de cualquier manera, y una regresión es posible en la metamorfosis; naturalmente, nadie ha tenido éxito en promover una regresión -- completa para pasar al insecto de su forma adulta a su forma larval, pero si se aplica hormona juvenil a un área restringida del abdomen de un insecto llamado *Rhodnius Prolixus*, adulto, esa área conservará una cutícula con características larvarias, o parcialmente larvarias en la siguiente muda, como lo demostró V. B. Wigglesworth (1). Se han reportado efectos similares en experimentos con otros insectos, lo cual demuestra que en algunas de las células el sistema enzimático responsable

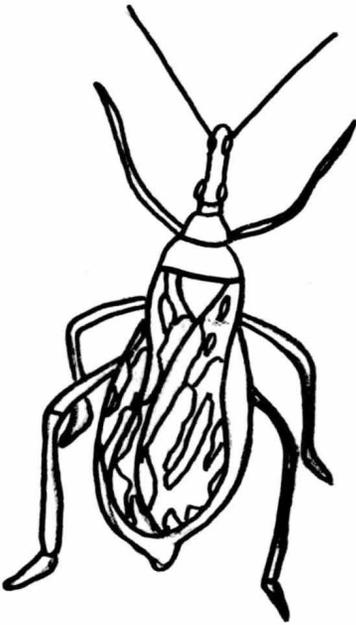


FIGURA 5b.

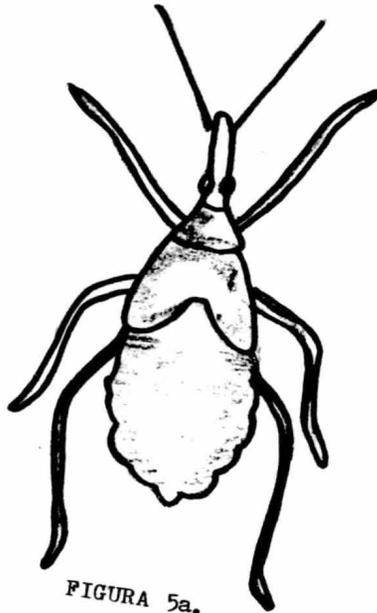


FIGURA 5a.

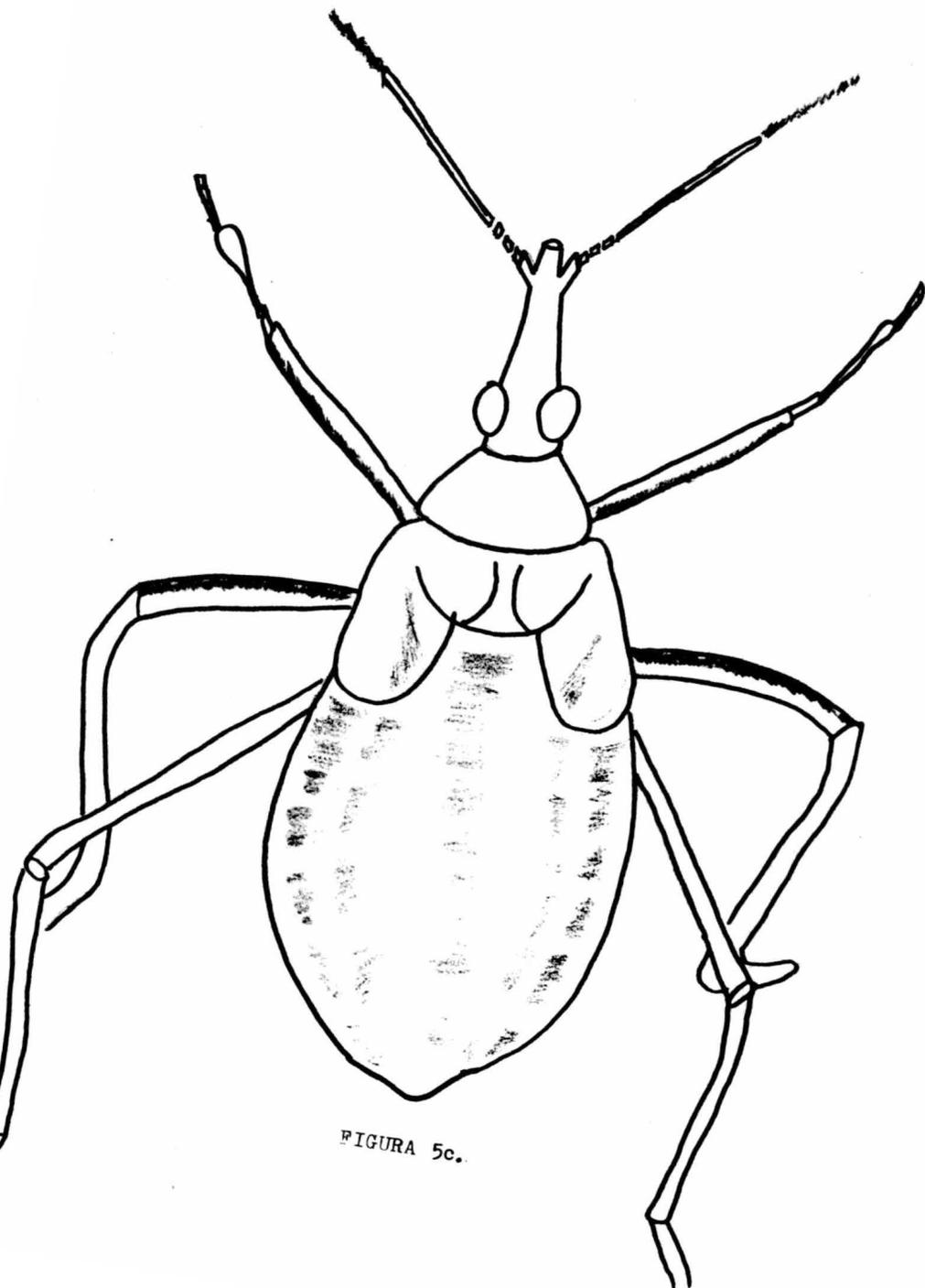


FIGURA 5c.

de las características larvarias aún se encuentra presente y es susceptible de ser reactivado cuando el insecto ha llegado al estado adulto. El uso de la formación local de cutícula pupal o larval en insectos adultos, es una reacción que se ha constituido en prueba para verificar la actividad biológica como hormona juvenil de diferentes substancias, utilizando como sujeto al insecto *Tenebrio Molitor* (2).

Los primeros intentos para preparar extractos activos de hormona juvenil fallaron, principalmente debido a que inicialmente no se tenía un bioensayo sensitivo que fuera prácticamente aplicable, y además se utilizaba siempre el *corpus allatum* como fuente principal y material de partida, y este contiene muy poca hormona juvenil. Estas dificultades persistieron hasta que C. M. Williams encontró una fuente llena de hormona juvenil, y con mayor cantidad que el *corpus allatum*, en la región posterior de las polillas *Cecropia* machos, y se encontró también con un ensayo sensible para demostrar la actividad que tenían los extractos preparados (5). Los intentos para aislar y concentrar la hormona juvenil continuaron hasta que se logró una extracción exitosa (5, 6). Varias veces ha sido mencionada la preparación de extractos altamente concentrados (5, 6), pero no se ha publicado un método de extracción con datos cuantitativos. Se dice que la hormona juvenil aumenta grandemente su sensibilidad cuando las impurezas han sido bien removidas del seno del extracto durante la purificación.

Aún y cuando no se había podido determinar la estructura de la hormona juvenil, se había demostrado que algunos compuestos poseen la misma acción. Por ejemplo, partiendo del hecho de haber encontrado que en las materias fecales del *Tenebrio Molitor* había hormona juvenil (7), se preparó un extracto de esas materias y se detectó farnesol (I) y farnesal (II), (8), compuestos que se ha demostrado que tienen una actividad definida de hormona juvenil.

En 1967, Röller y sus colaboradores reportaron la identificación de la estructura de la hormona juvenil obtenida del insecto *Cecropia*. Mediante diferentes técnicas analíticas, que incluyeron estudios de espectrometría de masas, y de RMN, ellos demostraron que la estructura de la hormona juvenil extraída del abdomen del *Cecropia* adulto macho, corresponde al éster metílico del ácido 10-epoxi-7-etil-3,11-dimetil-2,6-tridecadienóico. Esta brillante elucidación estructural dejó establecida la configuración estereoquímica de las dobles ligaduras, que en ambos casos es trans, pero no se dijo nada acerca de la estereoquímica del anillo oxirano (9).

Wigglesworth indica que existe un tamaño molecular crítico para que una substancia tenga actividad de hormona juvenil (10), respecto a lo cual Schneiderman y sus colaboradores indican que la longitud óptima en la cadena básica de análogos de hormona juvenil es de 11 a 13 átomos de carbono (28), correspondientes a una cadena de 3 unidades de isopreno. En análogos aromáticos, el tamaño óptimo es de 2 unidades de isopreno mas el anillo de benceno, que nuevamente corresponde

a 3 unidades de isopreno. Las medidas de modelos de compuestos similares sugieren que el tamaño óptimo de la molécula de una -- hormona juvenil está entre 15 y 20 Angströms (26). Exceptuando a los ésteres de dodecilo y otros compuestos (28, 29), todas las demas substancias con actividad de hormona juvenil contienen cadenas ramificadas (26).

En compuestos sesquiterpenoides acíclicos, la presencia de -- una doble ligadura 2,3 conjugada con un grupo carbonilo es esencial para la actividad en la mayoría de las especies de insectos -- (30, 31, 32). La ausencia de las dobles ligaduras en 6,7 y 10,11 no tiene efecto en la actividad para los insectos Pyrrhocoridos, pero decrece la actividad para los insectos Pentatomidos, mientras -- que hay un incremento considerable para la actividad en el Tenebriobrio (30). Estos compuestos más saturados también tienen una -- mayor actividad en los insectos Galleria (31), Schistocerca (33), y el Rhodnius (34). Resumiendo, mientras unas especies son mas sensibles a los compuestos más insaturados, otras lo son a los compuestos saturados, y hay especies que reaccionan igual frente a ambos tipos de compuestos.

Parece que hay una regla por la cual los compuestos mas flexibles, sin la doble ligadura 6,7 presentan un espectro mas amplio de actividad (31). Las substancias más activas contienen uno de los -- grupos funcionales siguientes: alcohol, aldehido, carboxilo, éter, -- éster, amina o amida (26). La mayoría de las hormonas juveniles naturales y sinteticas son los ésteres metílico o etílico de ácidos -- terpenoides en los cuales el grupo funcional alcoxicarbonilo está -- conjugado con una insaturación (30, 35, 36, 37). En los compuestos -- relacionados con el farnesol o el ácido farnesénico, los isómeros geométricos trans-trans son más activos que los correspondientes -- isómeros cis-cis (30, 34, 37, 38). Entre los análogos sintéticos de la hormona del Cecropia, la configuración más activa parece ser la -- 2,3 trans, 6,7 trans, 10,11 cis (13, 34, 35, 36, 39, 40, 41).

La mayoría de las substancias activas se caracterizan por su naturaleza pronunciadamente lipofílica. Este es un fenómeno de especial importancia para la acción tópica, cuando el compuesto tiene que penetrar una fina capa lipóide de la epicutícula del insecto. De cualquier manera, se ha visto tanto en ensayos de aplicación tópica como de inyección, que la actividad decrece con el incremento del número de grupos polares, como hidroxilos, nitrilos y aminas (30, 34, 37, 42). Mientras menos polaridad exista en la molécula, puede haber mejor asociación con los lípidos de las membranas celulares, para su penetración al interior de la célula (10).

C. M. Williams, L. Moorhead y J. Pulis, hicieron una observación tan interesante como importante en el estudio de las fuentes de obtención de hormonas juveniles. Iniciaron su trabajo tomando ratas de un día de nacidas, y después de anestesiarlas las colocaron -- en una mezcla 3:1 de éter etílico-etanol a temperatura ambiente; -- después de lavar con agua y evaporar el solvente, obtuvieron un --

aceite dorado que les dió prueba positiva de actividad de hormona juvenil. Esto les dió la idea de que, de una u otra forma los mamíferos podían tener en algunos de sus órganos hormona juvenil, o substancias -- análogas. Algún tiempo despues, se enteraron de que en algunos establecimientos de Santa Mónica, California, y de Cleveland, Ohio, podían encontrar preparaciones de organos disecados y pulverizados de bovinos; tomaron porciones de 50 granos de estas preparaciones y obtuvieron extractos de ellas a temperatura ambiente con éter etílico. Estos extractos fueron lavados varias veces con agua y, despues de evaporar el solvente, el extracto aceitoso fue sometido a pruebas para determinar su actividad como hormona juvenil, obteniendose resultados positivos con extractos de timo, placenta, ovario, cuerpo lúteo, corteza adrenal y médula de hueso. Los extractos fueron cromatografiados en columnas de alúmina con las mismas técnicas utilizadas para fraccionar hormonas juveniles en extractos de insectos; las fracciones individuales obtenidas se disolvieron en un pequeño volumen de aceite de cacahuete, y se probaron por inyección sobre pupa de un insecto llamado *Polyphemus*, siendo los extractos más activos los de timo y corteza adrenal. Despues de esta purificación, aún los extractos que habian dado prueba negativa, como los de hígado, riñón, bazo y testiculo, dieron resultados positivos. Estos resultados fueron confirmados por la preparación de fracciones -- más activas partiendo de timo e hígado de ternera frescos, filete de res y placenta humana fresca, y de pituitarias congeladas de carnero, obteniendose resultados positivos, asi como tambien con extractos de crema pesada y productos de crema. Demostraron asi que tambien se puede obtener hormona juvenil a partir de algunos órganos de mamíferos, pero sin determinar si esta hormona juega algún papel en la fisiología de los mismos, o si su presencia es debida a alguna curiosidad biológica (11).

Schneiderman y Gilbert reportaron un bioensayo que permite detectar pequeñas cantidades de hormona juvenil, basado en la extrema sensibilidad para regenerar la epidermis en presencia de hormona juvenil, -- de la pupa del insecto *Anthereae Polyphemus*, y reportaron tambien haber encontrado hormona juvenil en la región ocular de los crustáceos (18). El bioensayo de Schneiderman y Gilbert fué usado por Williams, Moorhead y Pulis en sus pruebas de extractos de órganos de animales mamíferos.

En Praga, durante 10 años de cultivar un insecto llamado *Pyrrhocoris Apterus*, nunca se tuvo ningún problema con el cultivo y la reproducción de éste. A fin de ampliar los estudios, 1500 huevos del insecto fueron -- trasladados a Boston, a los Laboratorios Biológicos de la Universidad de Harvard, y sucedió algo inesperado. Los insectos en lugar de sufrir la metamorfosis y alcanzar la madurez despues de la quinta muda, que es el proceso normal, todos sin excepción pasaron a una sexta muda, o a -- formar adultoides, conservando muchos de sus caracteres larvarios, -- inclusive, algunos continuaron creciendo y llegaron a una séptima muda. Todos los insectos sin excepción murieron sin completar la metamorfosis o sin llegar a la madurez sexual. Se llevó a cabo una especie de auditoría comparativa sobre las condiciones de los laboratorios de Harvard y de Praga, y se encontraron 15 diferencias de las cuales 14 fueron eliminadas por un estudio sistemático. Evidentemente lo sucedido se debía a -- una fuente de hormona juvenil no controlada, dadas las características --

del fenómeno.

Se encontró que la fuente de hormona juvenil en Harvard estaba en unas toallas de papel marca Scott, que se tenían en los lugares donde estaban los insectos, y por lo tanto estos habían estado expuestos a su acción. Cuando estas toallas se reemplazaron por hojas de papel filtro marca Whatman's, el fenómeno desapareció y las siguientes generaciones de insectos se desarrollaron normalmente.

Inicialmente se pensaba que el efecto de las toallas era debido a algún reactivo añadido durante su manufactura, pero de otras 20 clases de toallas y pañuelos de papel, 18 presentaron el mismo efecto en el *Pyrrhocris*, e inclusive partes de periódicos y revistas lo presentaron (*New York Times*, *Wall Street Journal*, *Boston Globe*, *Science*, *Scientific American*). El *London Times*, el *Nature*, y artículos de papel de manufactura europea o japonesa, no lo presentaron. Se prepararon extractos de las toallas de papel Scott, se les sometió a ensayos biológicos sobre larvas de 5 mudas del *Pyrrhocris*, viéndose su actividad 5 días después, al provocar una sexta muda, o al inducir formas adultoides. Como todos los materiales previamente identificados con actividad de hormona juvenil, el principio activo de las toallas era insoluble en agua, soluble en metanol, acetona, éter y éter de petróleo. Este principio activo es estable al calor (100° C.) y se destruye por saponificación vigorosa. Este material llamado en esos momentos factor de papel, se deriva de ciertas especies de pulpas de árbol, particularmente del conocido por *Abies Balsamea*, y tiene una gran actividad en el *Pyrrhocris*, pero no muestra efectos detectables en el gusano de seda (12).

Aproximadamente un año después fue reportada la identificación de la estructura del factor de papel extraído del *Abies Balsamea*, por Bowers y sus colaboradores, quedando establecido que la estructura corresponde al éster metílico del ácido todomatúico, que es llamado *juvabiona* (IV) (43). Tiempo después, Cerny y colaboradores identificaron la *dehidrojuvabiona* (V) como otro compuesto activo extraído del *Abies Balsamea* (44).

Se ha reportado que el *farnesol*, (I), *farnesal* (II) y *nerolidol* (VII) presentan actividad (13); White y Lamb reportan la actividad del éster metílico del ácido dihidro dicloro farnesénico (XIVa) en insectos adultos *Cabbage Aphids* (14). Rogers y Manville lograron aislar e identificar una substancia activa de un árbol de la familia de las coníferas, especie *Pseudotsuga Menziesii*, variedad *Glauca*, substancia que resulta ser el ácido 4-(1', 5'-dimetil-3'-oxohexil)-ciclohexan-1-carboxílico (VI) (45).

Nihmura (15) ha llevado a cabo estudios con hormonas juveniles -- sintéticas; Schwarz, Sonnet, y Wakabayashi, publicaron sus experiencias con una serie de compuestos, reportando la estructura probada y su actividad, expresando esta como el peso mínimo de substancia que causa una retención detectable de las características juveniles cuando se aplica tópicamente a una pupa de *Tenebrio Molitor*, en un microlitro de acetona; los compuestos más activos fueron el (III), utilizando 0.03 microgramos, y el (VIII), utilizando 0.001 microgramos (17).

Meyer y sus colaboradores identificaron la estructura de una segunda hormona juvenil del *Cecropia*, la cual corresponde a la del éster metílico del ácido 11-etil-3,7-dimetil-10,11-epoxi-2,6-dodecadienóico --- (X) (16); recientemente esta misma sustancia fue aislada por Judy y sus colaboradores (19) del insecto *Manduca Sexta*, junto con el compuesto (IX), que es el éster metílico del ácido 3,7,11-trimetil-10,11-epoxi-2,6-dodecadienóico.

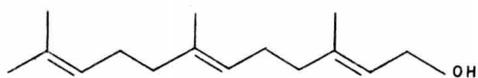
Se han llevado a cabo estudios con series de compuestos; Bowers -- (46), por ejemplo, con ésteres terpenoides aromáticos, siendo los más activos los compuestos XI, XII y XIII. Slama, Romanuk y Sorm (47) trabajaron con algunos derivados del ácido farnesénico, y los más activos fueron los compuestos XIV; Sorm, Suchy y Slama lo hicieron con algunos derivados del ácido p-(1,5-dimetil-hexil) benzoico, siendo los más activos los compuestos XV, XVI, XVII, XVIII, y XIX (48).

Se han llevado a cabo experimentos para encontrar un uso práctico a las hormonas juveniles y parece ser que su mejor utilización se encuentra en el campo de los insecticidas, por las características que poseen y que ya hemos descrito.

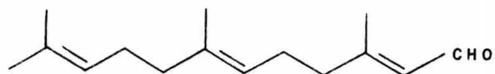
Carroll M. Williams y su colaborador Andrew Spielman llevaron a cabo un trabajo con una sustancia sintética de un alto grado de actividad, que es el producto de hacer reaccionar una solución etanólica de ácido farnesóico con cloruro de hidrógeno (XIV, R es hidrógeno). -- Con este material se previene la aparición de mosquitos adultos adicionando una parte a 100,000 partes de agua. El cuarto estado larval es el más sensible a esta sustancia, ya que en este el 40% de los insectos murieron después de ser expuestos durante un día a una parte de hormona en dos millones de partes de agua. Este material también impide la incubación de los huevos del mosquito, que en este experimento fue el *Aedes Aegypti*, el transmisor de la fiebre amarilla (20).

Se han hecho bastantes estudios para utilizar la hormona juvenil -- como insecticida, su acción es comparable con la de los antibióticos -- sobre las bacterias: no matan al espécimen inmediatamente, pero causan el desarrollo de anomalías que resultan letales, previniendo además la reproducción. Estas sustancias generalmente son no tóxicas a todas las especies de insectos y a los animales superiores, son biodegradables y la mayoría son selectivas. Por todo esto, no contribuirían a la contaminación ambiental, siendo así una ayuda efectiva para combatir plagas, y un auxiliar en la lucha para restablecer, en cierta medida, el equilibrio ecológico, tan alterado en los últimos tiempos - (21, 22, 23, 24, 25, 26).

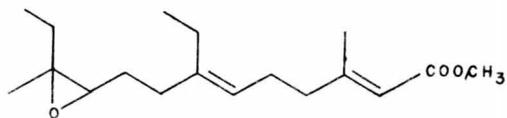
RESUMEN DE FORMULAS



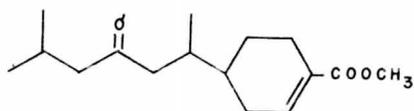
I



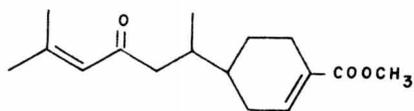
II



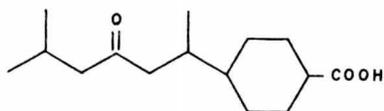
III



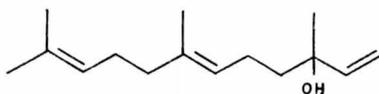
IV



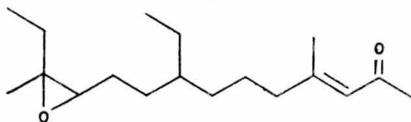
V



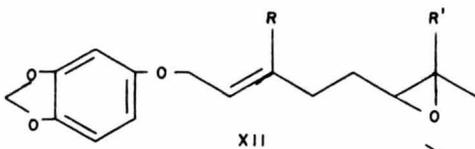
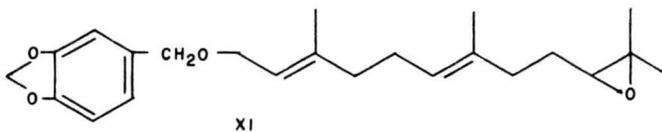
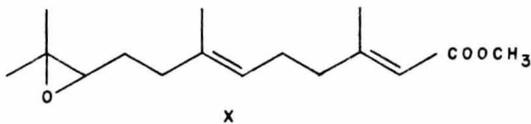
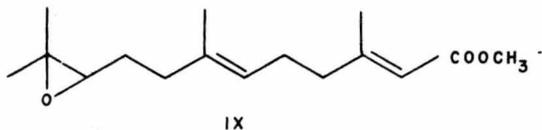
VI



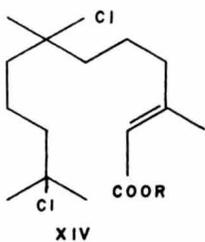
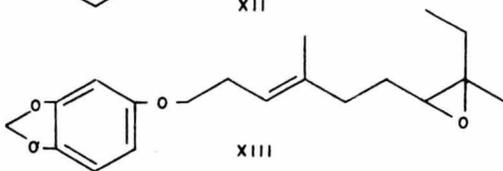
VII



VIII

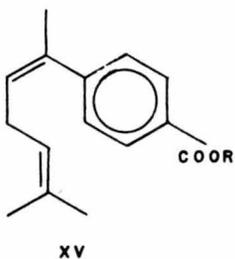


- a) $R=R'=CH_3$
- b) $R=CH_3; R'=C_2H_5$
- c) $R=R'=C_2H_5$

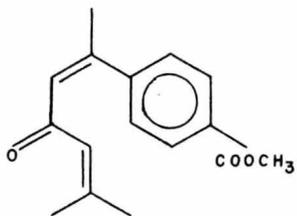


- a) $R=CH_3$
- b) $R=C_2H_5$
- c) $R=C_3H_7$
- d) $R=C_4H_9$

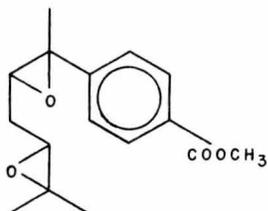
- e) $R=C_4H_9$ (Ter)
- f) $R=CH_2C_6H_5$
- g) $R=CH_2C_6H_4Br$



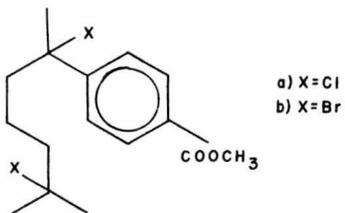
- a) $R=CH_3$
- b) $R=CH_2C_6H_5$



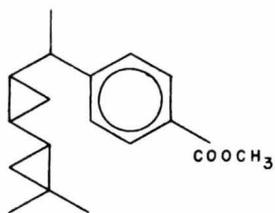
XVI



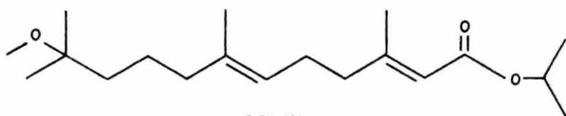
XVII



XVIII



XIX



CCLXI

PROCESOS SINTETICOS

La primera síntesis de un producto con actividad biológica de hormona juvenil, fue llevada a cabo por los investigadores que elucidaron la estructura de la primera hormona del *Cecropia* (III); dicha síntesis es precisamente de esta hormona y fue reportada en 1967. Desde entonces, han ido aumentando las investigaciones en el campo de las síntesis, viéndose un notable incremento en el año de 1972. El mayor volumen de trabajos de esta índole se refieren a hormonas de insectos, especialmente las del *Hyalophora Cecropia*; después están los referentes a hormonas naturales de origen vegetal, y finalmente los relativos a análogos sintéticos.

De acuerdo a este volumen de trabajos reportados en las tres clases establecidas, es el orden que seguiremos en esta revisión, cronológicamente.

La primera síntesis llevada a cabo (49), obliga a hacer una separación de estereoisómeros y a determinar el isomerismo cis-trans de los productos separados, antes de la introducción de una nueva doble ligadura. En el esquema 1 podemos ver la ruta de la síntesis que a continuación vamos a describir.

La 2 butanona (XX) se somete a una condensación de Wittig con la sal de sodio del trimetilfosfonoacetato, para obtener el 3-metil-2-pentenoato de metilo (XXI) en 17% de isómero cis; este se convierte al alcohol correspondiente con hidruro doble de litio y aluminio, y con tribromuro de fósforo se pasa al 1-bromo-3-metil-2-penteno (XXII), el cual se hace reaccionar con la sal de magnesio del 3-oxo-pentenoato de etilo (XXIII), y posterior saponificación y descarboxilación producen la 7-metil-6-nonen-3-ona (XXIV). Sobre este producto se realiza otra condensación de Wittig (con la misma sal de sodio del trimetilfosfonoacetato), y se obtiene la mezcla de isómeros cis-cis y trans-cis del 3-etil-7-metil-2,6-nonadienoato de metilo (XXV). Se separa el isómero trans-cis, y se repiten los pasos realizados con el compuesto (XXI), y se obtiene el 1-bromo-7-metil-3-etil-2,6-nonadieno (XXVI). Este se hace reaccionar con la sal del aceto acetato de metilo (XXVII) y se obtiene la 6-etil-10-metil-5,9-dodecadien-2-ona (XXVIII), sobre la cual se efectúa otra condensación de Wittig como las anteriores, obteniéndose la mezcla de cis-trans-cis y trans-trans-cis 7-etil-3,11-dimetil-2,6,10-tridecatienoato de metilo (XXIX), el cual se trata con ácido m-cloro perbenzoico, dándonos 10% del 6,7 epóxido, y 40% del 10,11 epóxido (III), mezcla esta última de los isómeros d-l. Dado que las condensaciones de Wittig y la epoxidación no son estereoselectivas, el rendimiento final no es todo lo bueno que se pudiera esperar.

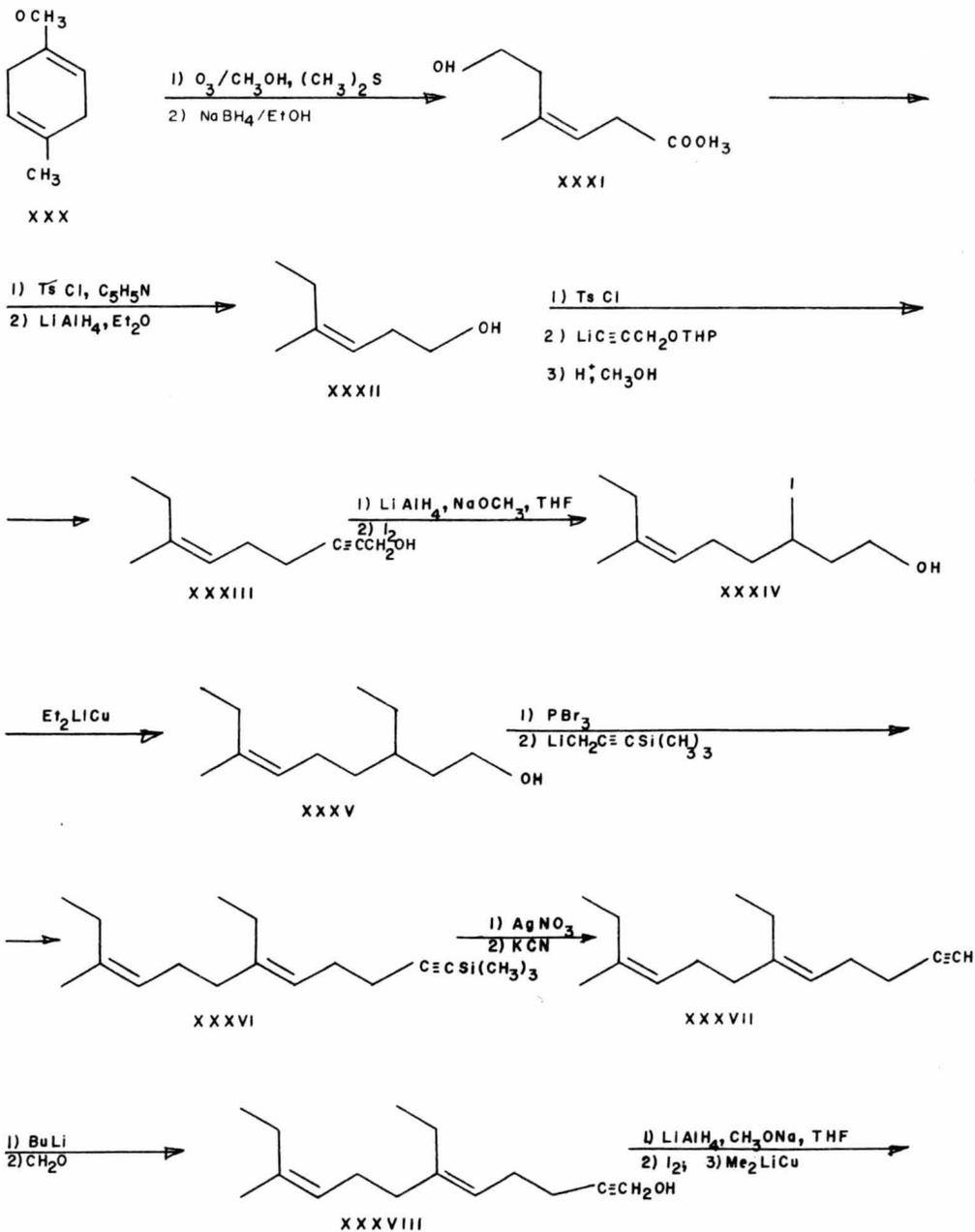
Un año después de que se reportó esta síntesis, se publicó otra (50), estereoespecífica, que a continuación describiremos (esquema 2).

El 1-metil-4-metoxi-1,4-ciclohexadieno (XXX) se obtuvo por reducción de p-metoxi tolueno con 5 átomos equivalentes de litio en una mezcla 1:1:5 de THF, alcohol teramílico y amoníaco líquido, durante una hora a -33° (los autores consideran que este procedimiento es superior al descrito por Birch, J. Chem. Soc., 593 (1946); 164 (1947)

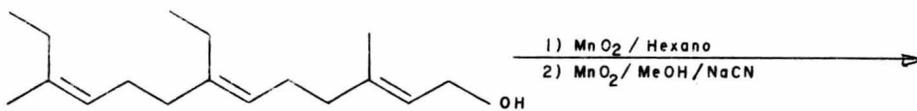
que da cantidades considerables del tetrahidro derivado). El compuesto XXX se trata con un equivalente de ozono en una mezcla 10:1 de metanol y sulfuro de metilo a -78° , seguido por tratamiento con una solución en exceso de borohidruro de sodio en etanol, a -78° durante una hora, para obtener el hidroxieéster (XXXI); este se hace reaccionar con 1.1 equivalentes de cloruro de p-toluensulfonilo en piridina, a 0° por 4 horas, obteniéndose un tosilato aceitoso que se reduce con exceso de hidruro doble de litio y aluminio en éter, a -25° durante una hora, dándonos el alcohol (XXXII), que se trata con cloruro de p-toluensulfonilo, obteniéndose el tosilato, que se hace reaccionar con el derivado litiado del éter tetrahidropiránflico del alcohol propargílico (1.75 eq.), en hexametilfosforamida a 0° durante 3 horas, para dar, después de una metanolisis ácida, el alcohol acetilénico (XXXIII), que se reduce con 2 equivalentes molares de hidruro doble de litio y aluminio en THF conteniendo 4 equivalentes molares de metóxido de sodio, a reflujo durante 45 minutos seguido por reacción con yodo en exceso a -60° , obteniéndose el alcohol (XXXIV); este se etila por reacción con 4.5 equivalentes molares de dietil cobre litio en éter a -30° por 2 horas, seguido por tratamiento con exceso de yoduro de etilo a 0° durante 18 horas para obtener 78% del alcohol (XXXV).

El alcohol (XXXV) se broma con 1.2 equivalentes molares de tribromuro de fósforo en éter a 0° ; el producto se alquila con el 3-litio derivado del 1-trimetilsililpropino, para dar el compuesto (XXXVI), que se trata sucesivamente con nitrato de plata alcoholico y cianuro de potasio, para dar el hidrocarburo acetilénico (XXXVII), que se convierte en el alcohol (XXXVIII) por tratamiento con n-butillitio en éter seguido de formaldehído seco. Este alcohol (XXXVIII) se convierte en el alcohol alílico (XXXIX), estereoespecíficamente con rendimiento del 53% (se utilizó el método de Corey et al, JACS 89, 4245 (1967) para síntesis estereoespecífica de olefinas trisustituidas), por tratamientos sucesivos con: a) hidruro doble de litio y aluminio, y metóxido de sodio en THF; b) yodo; c) dimetil cobre litio en éter, obteniéndose el ya citado alcohol (XXXIX), que fue purificado por cromatografía en capa fina, con 97% de pureza, comprobándose esto por cromatografía de gases. Para pasar del alcohol (XXXIX) al éster metílico (XL), se agitó el alcohol con exceso de dióxido de manganeso en hexano, a 0° durante 30 minutos (para formar el aldehído correspondiente), se filtró, se eliminó el hexano a presión reducida, y se adicionó exceso de metanol, 5 equivalentes de cianuro de sodio, 1.5 equivalentes de ácido acético, y dióxido de manganeso, agitando durante 12 horas a 25° , obteniéndose así el éster (XXIX), que se somete a una epoxidación selectiva (52% de rendimiento) en la posición 10,11, formando primero una bromohidrina, seguida de reacción con 1.1 equivalentes molares de isopropóxido de sodio en alcohol isopropílico, a 0° durante 30 minutos, para obtener la mezcla d-1 del producto final (III). Esta síntesis incluye algunos pasos más o menos novedosos, como son la síntesis estereoespecífica del alcohol (XXXII) a partir de un precursor bencenoide, y la conversión en un paso de alcoholes alílicos en ésteres conjugados.

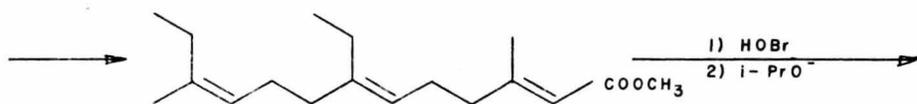
ESQUEMA 2 (I)



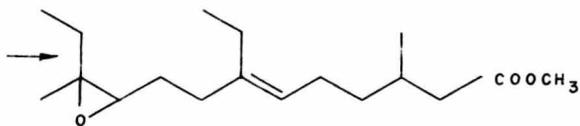
ESQUEMA 2 (2)



XXXIX



XXIX



III

Un mes después, en octubre de 1968, se publicó otra síntesis (51), que reportó mejores resultados en estereoespecificidad que la primera. La detallaremos basándonos en el esquema 3.

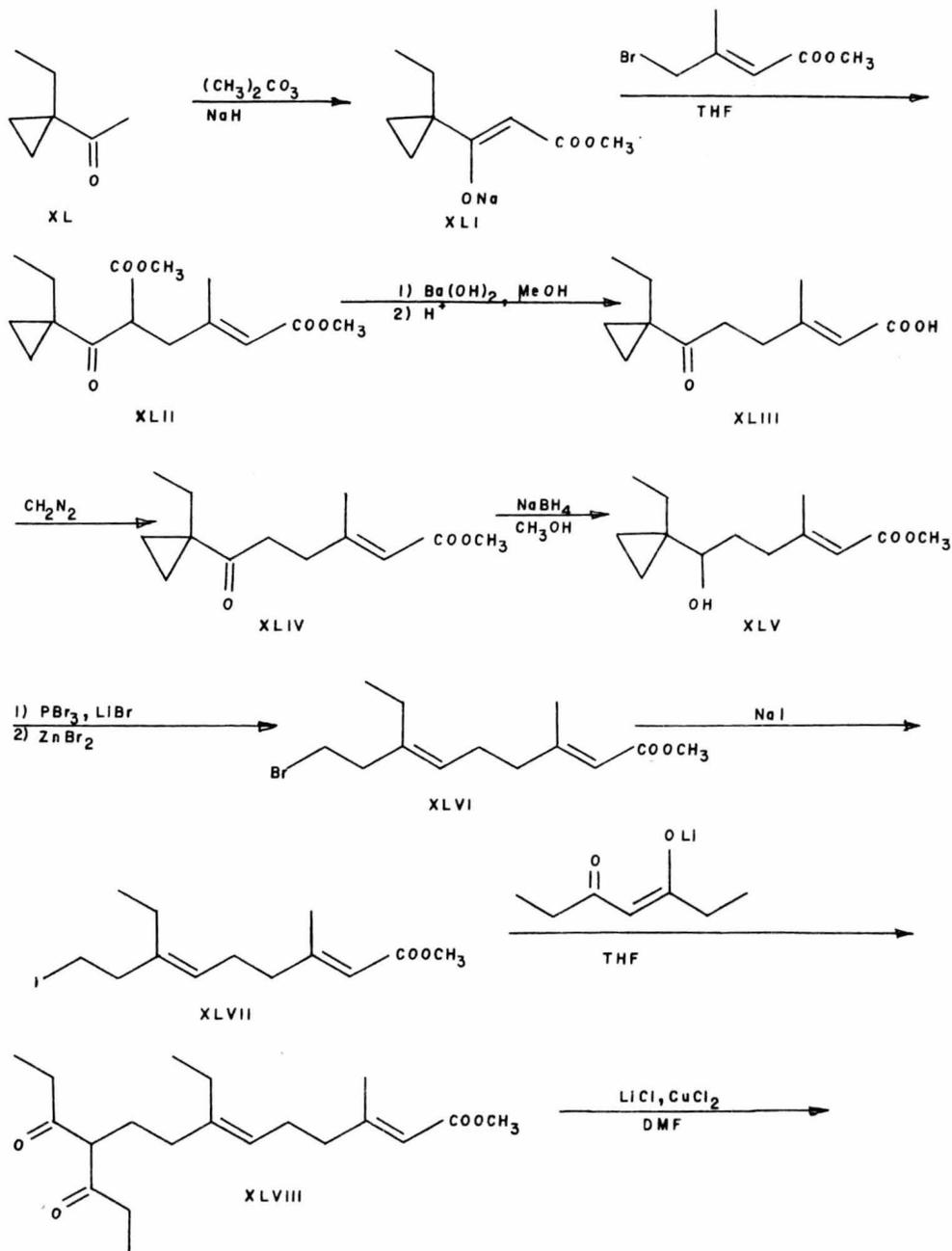
La cetona XL se trató con carbonato de metilo e hidruro de sodio, obteniéndose el derivado de sodio del 3-cetoéster XLI, — que se hizo reaccionar con 5-bromo-3-metil-2-butanoato de metilo en THF, a un intervalo de 0-23° durante 5 horas, obteniendo se el cetoéster (cetodiéster) XLII, que se trató con hidróxido de Bario en metanol acuoso, a reflujo durante 35 minutos, sufriendo hidrólisis, y cuando se acidificó sufrió descarboxilación, para dar una mezcla de la cual se separó un sólido cristalino, el cetoácido XLIII, con 65% de rendimiento. Este cetoácido se convierte al éster metílico XLIV con diazometano, y el tratamiento posterior del éster con borohidruro de sodio en metanol causa una reacción de la cual se obtiene el carbinol XLV, el que se transforma por tratamiento con tribromuro de fósforo y bromuro de litio, seguido de bromuro de zinc en éter, en el éster trans-trans bromodienico XLVI, con un rendimiento mínimo del 95%.

Este se convierte, por tratamiento con yoduro de sodio en hexametilfosforamida durante 6 horas a temperatura ambiente, — en el correspondiente yodo derivado XLVII, que, sin previa purificación, se hizo reaccionar durante 4 días con un exceso del enolato de litio de la 3,5-heptadiona en THF conteniendo 5% de hexametilfosforamida, a reflujo; la diona resultante (XLVIII) obtenida con 45% de rendimiento se cloró por el método Kosower (J. Org. Chem., 28, 630 (1963)) con cloruro cúprico y cloruro de litio en dimetilformamida para dar la clorodiona XLIX, la cual por tratamiento a 0° durante 25 minutos con hidróxido de bario en etanol, sufre deacilación para dar la clorocetona L. Esta, después de ser purificada, se trató con exceso de cloruro de metil magnesio en THF a -75° reaccionando solo el grupo cetónico para dar la clorhidrina LI, que bajo agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente con carbonato de potasio anhidro en metanol, se convirtió en el epóxido III, con un rendimiento mínimo del 93%.

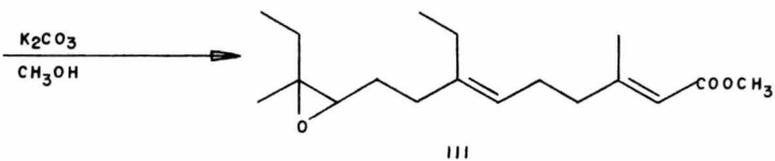
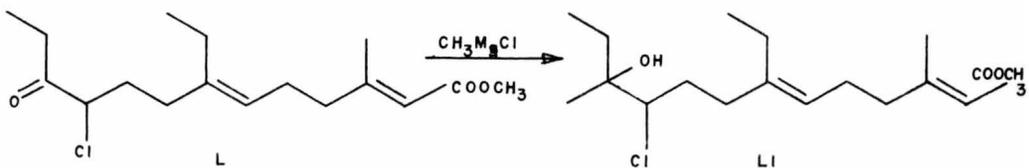
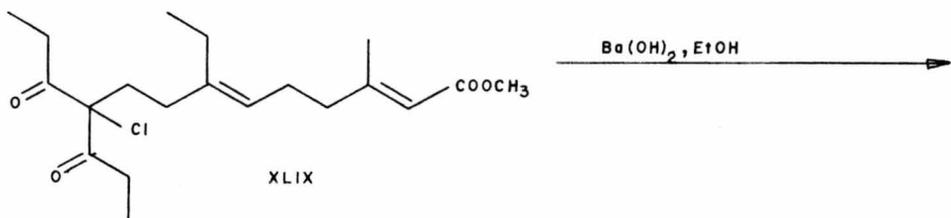
En el año de 1969 se reportó una nueva síntesis (52) que partiendo del 3-metil-1-penten-3-ol (LII), en solo siete pasos llega al producto deseado (III). La secuencia de reacciones se ve en el esquema 4.

El tratamiento del 3-metil-1-penten-3-ol (LII) con etil vinil éter y trazas de ácido fosfórico, a reflujo, da como producto el cetol LIII en 91 % de rendimiento. Este cetol se piroliza con trazas de ácido fosfórico, obteniéndose 54.5% de una mezcla cis-trans de 5-metil-4-heptanal (LIV), el cual se trata con bromuro de etil magnesio en éter, dando 88% cis y trans 7-metil-6-nonen-3-ol (LV). Este se oxida con un exceso de anhídrido crómico en acetona, dando la cetona correspondiente (XXIV) en un 95% de rendimiento. En esta cetona se lleva a cabo una condensación de Wittig con la sal LVI, usando como base hidruro de sodio en dimetil sulfóxido y posteriormente de una acidificación para obtener

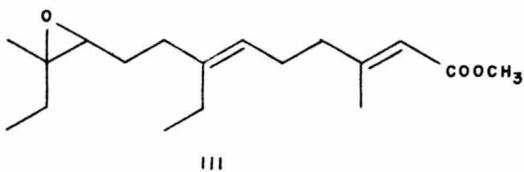
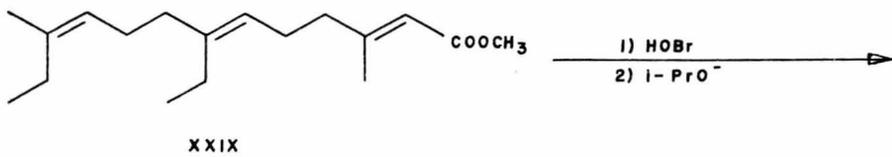
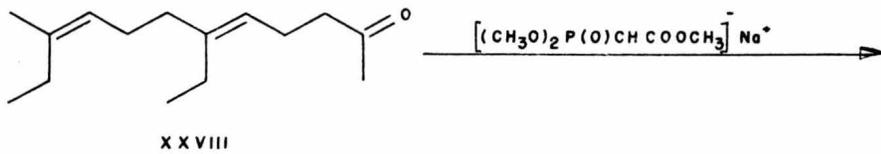
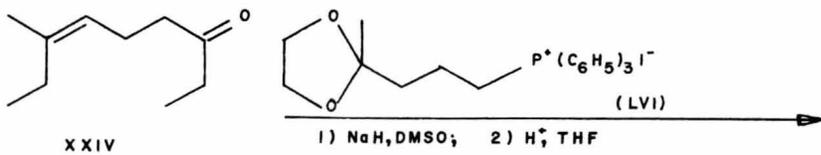
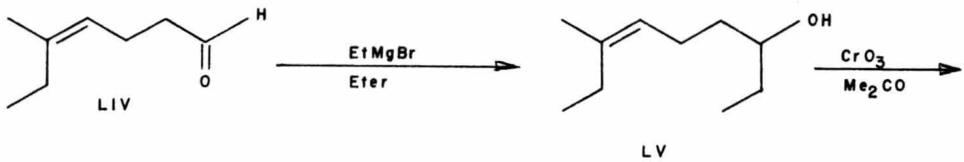
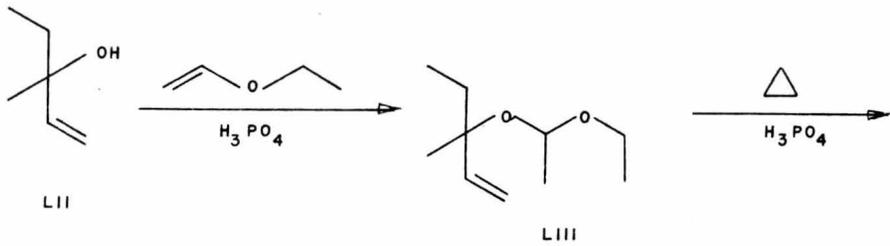
ESQUEMA 3 (I)



ESQUEMA 3 (2)



ESQUEMA 4



la cetona XXVIII en 84%, con un rendimiento de 23% del isómero --trans-cis. Esta se somete a una segunda condensación de Wittig --con la sal de sodio del trimetilfosfonoacetato, como ya se había --hecho antes (49), obteniéndose el éster XXIX, en el cual se realiza una epoxidación estereoselectiva, formando primero una bromohidrina intermedia con posterior reacción con isopropóxido de --sodio en isopropanol (50), obteniéndose la hormona juvenil III. Esta síntesis tiene un poco de mayor estereoespecificidad, se lleva a cabo en menos pasos, y con reactivos más baratos, proporcionalmente a las síntesis anteriores ya descritas.

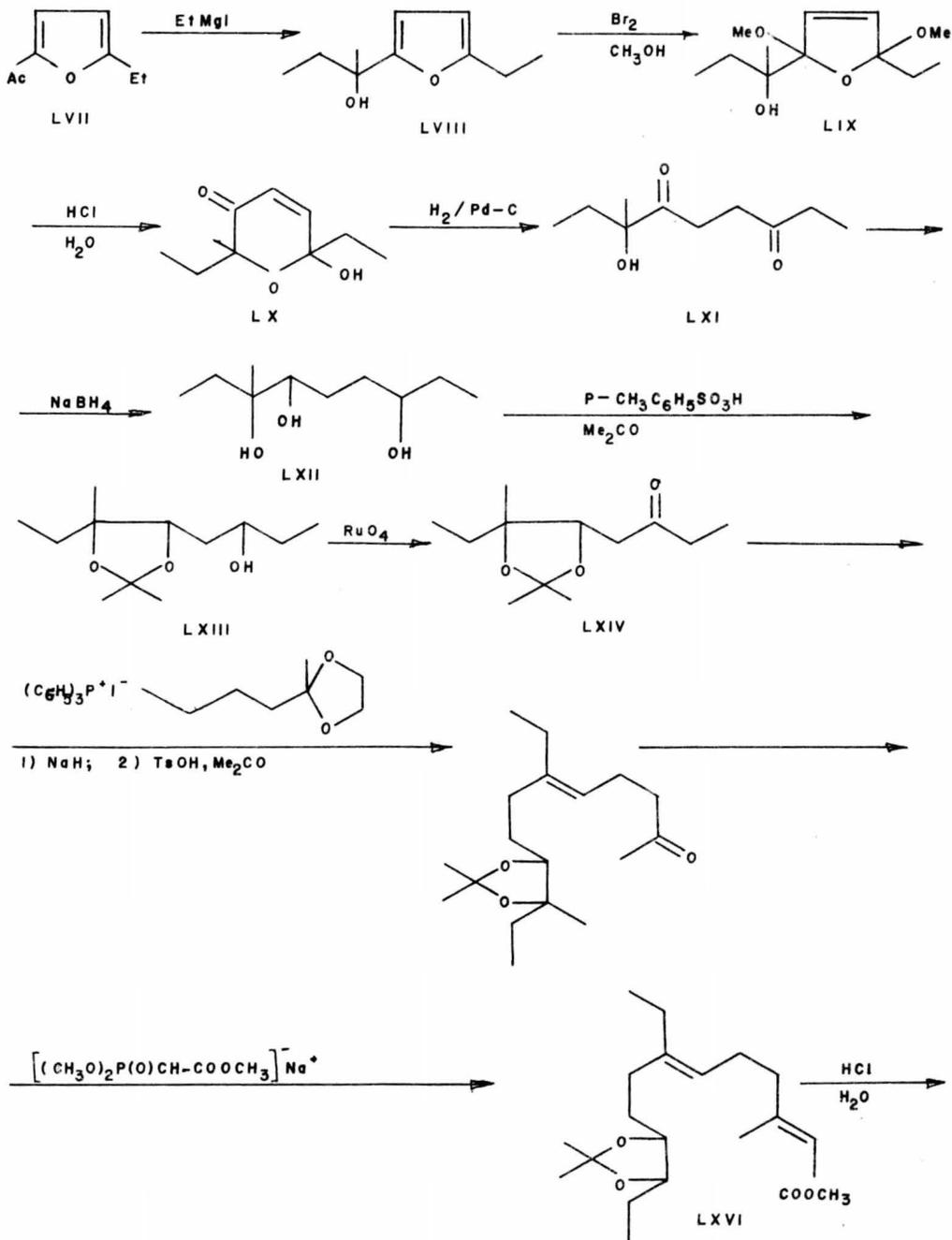
En el mismo año de 1969, se reportó otra síntesis (53) totalmente diferente a las anteriores, partiendo de un material también no utilizado hasta el momento. Veamos ahora el esquema 5.

El material de partida es el 5-acetil-2-etil-furano (LVI), sobre el cual se efectúa una reacción de Grignard con yoduro de etil-magnesio, obteniéndose el 2-etil-5-(1-hidroxi-1-metil-propil)-furano (LVIII). La bromación oxidativa de este derivado, en metanol, nos da el dimetoxi dihidro derivado (LIX), que se trata con ácido clorhídrico diluido, realizándose la conversión a la dihidropirranona (LX). La hidrogenación catalítica sobre paladio-carbono de la dihidropirranona (LX) da como resultado la obtención de la 3-hidroxi-3-metil-4,7-nonadiona (LXI), en la cual se efectúa una reducción con borohidruro de sodio, obteniéndose el triol correspondiente (LXII), que se convierte en el hidroxiacetónido (LXIII) por acción de acetona en presencia de ácido p-toluen sulfónico. La oxidación del hidroxiacetónido con tetróxido de Rutenio nos da el intermediario 6,7-isopropiliden-dioxi-7-metil-3-nonadiona (LXIV), el cual se somete a una condensación de Wittig con yoduro de (4,4 etilen dioxi) pentil trifenil fosfonio, con posterior hidrólisis del etilen-acetal con ácido p-toluen sulfónico en acetona, obteniéndose la 6-etil-9,10-isopropiliden dioxi-10-metil-5-dodecen-2-ona (LXV); sobre esta se realiza otra condensación de Wittig con la sal de sodio --del trimetil fosfonoacetato, dando el éster (LXVI); este se hidroliza con ácido clorhídrico diluido, obteniéndose el 10,11 dihidroxi éster - (LXVII), que se convierte en el monomesilato (LXVIII), el cual se trata con metóxido de sodio en metanol, formándose el 10,11 epóxido, que es el producto final (III).

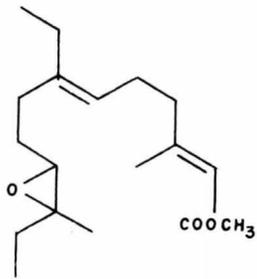
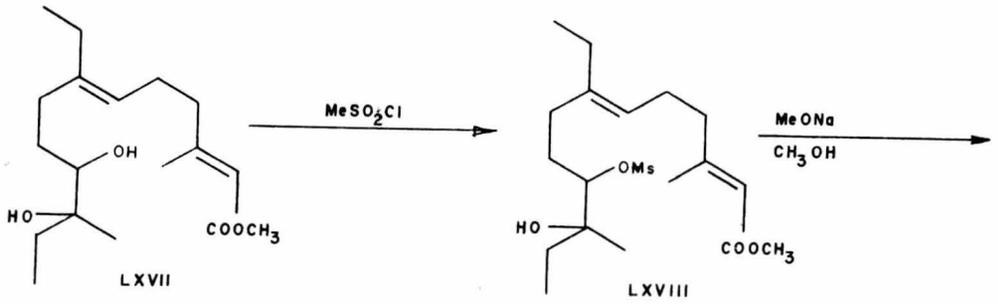
También en 1969 se publicó la primera síntesis de la segunda hormona juvenil del *Cecropia* (54); la secuencia de reacciones se ve en el esquema 6, y es muy similar a una síntesis ya descrita (51).

El derivado de sodio del -ceto éster (LXIX) se hizo reaccionar con el bromo éster (LXX), para dar el cetodiesté (LXXI), el --cual se trató con hidróxido de bario en metanol acuoso seguido de acidificación, efectuándose una descarboxilación, obteniéndose y --aislandose el cetoácido (LXXII). Este cetoácido (p.f. 96-97°) se esterificó con diazometano, dando el cetoéster (LXXIII), que se redujo con borohidruro de sodio en metanol, obteniéndose el carbinol (LXXIV) el cual sufre una bromación oxidativa con tribromuro de -fósforo y bromuro de litio, seguido por tratamiento con bromuro de zinc en éter, dando el éster bromodienico (LXXV), arreglado a la

ESQUEMA 5 (I)

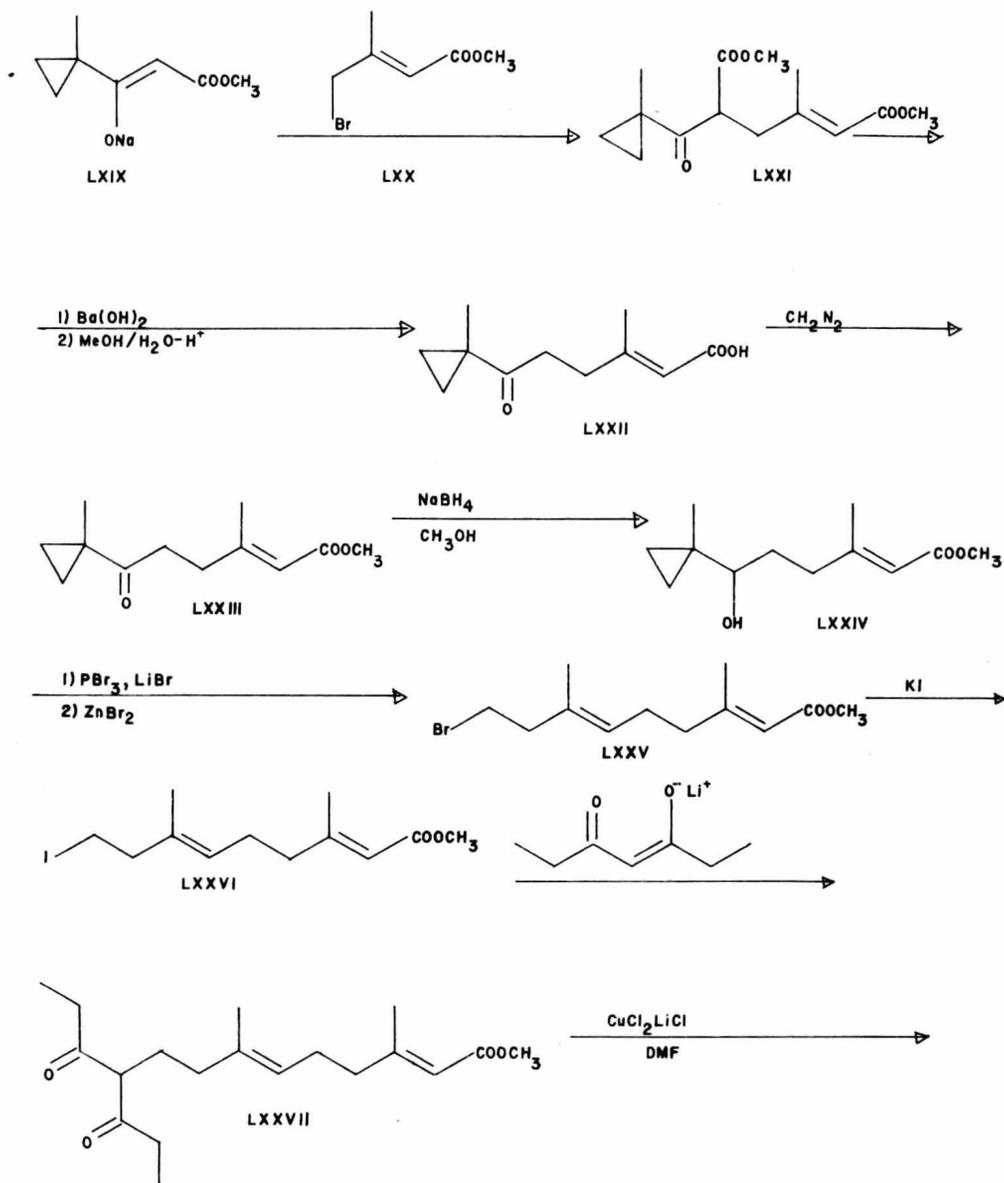


ESQUEMA 5 (2)

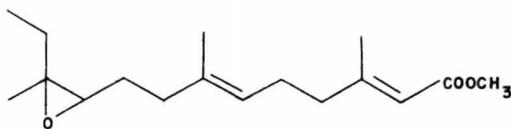
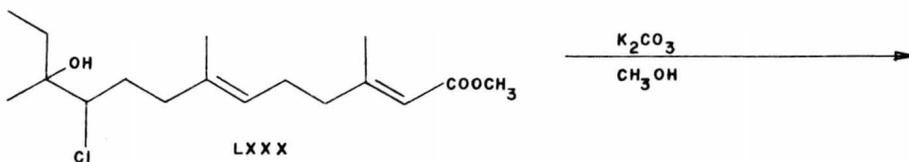
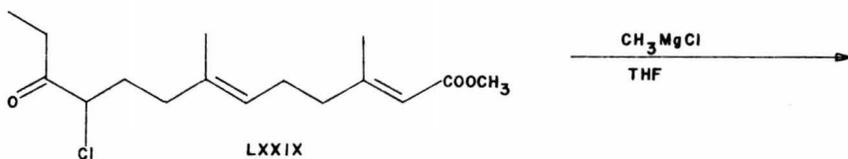
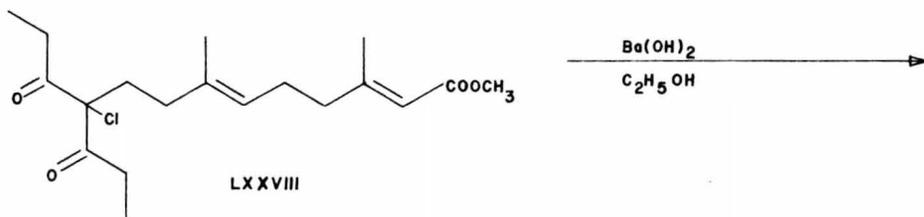


III

ESQUEMA 6 (I)



ESQUEMA 6(2)

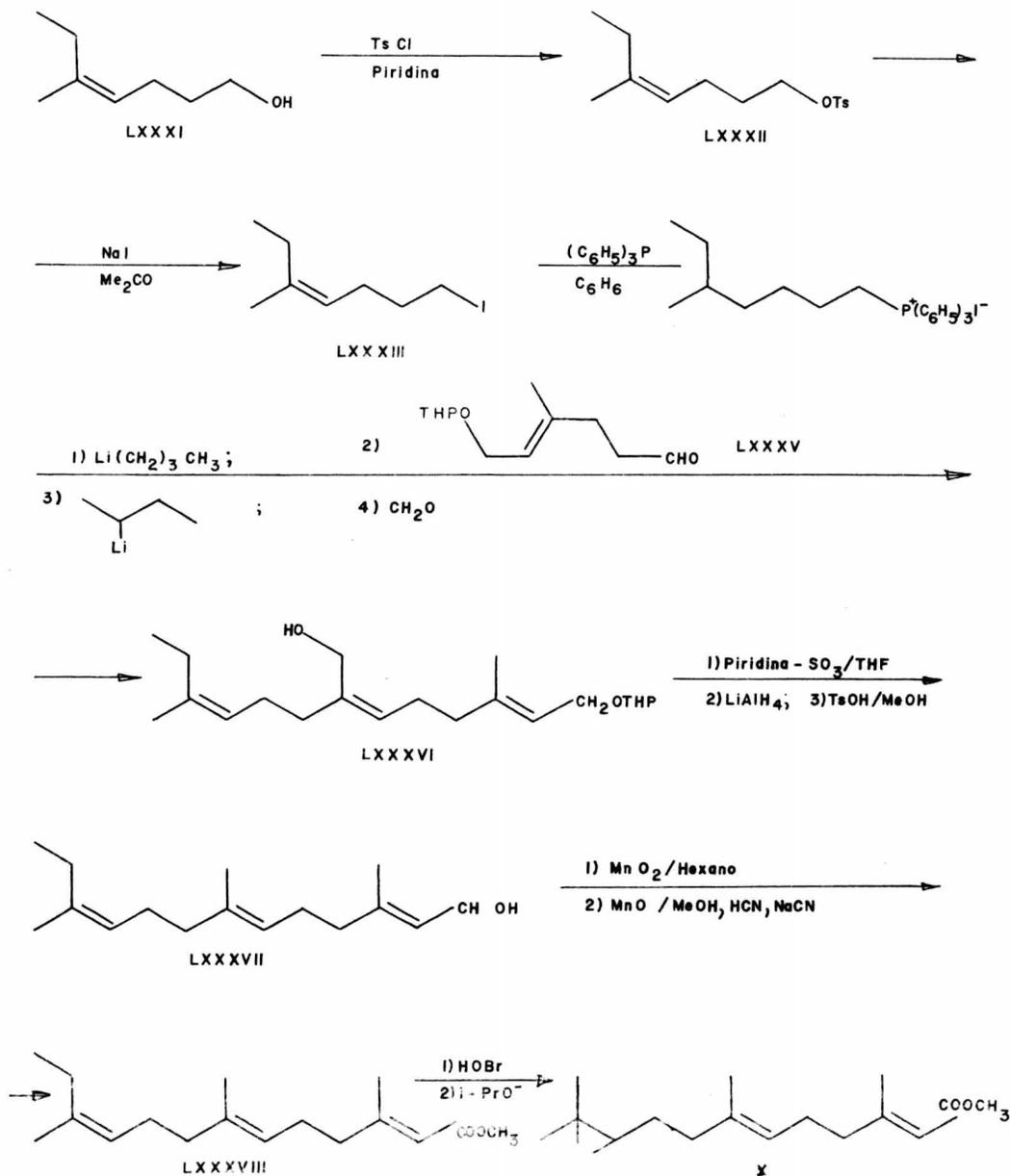


forma trans-trans en un mínimo de 95%. El bromo éster, por tratamiento con yoduro de potasio, fue convertido en el derivado yodado correspondiente (LXXVI), que fue tratado sin purificar con el enolato de litio de la 3,5 heptadiona, obteniéndose la diona (LXXVII), la cual fue clorada con cloruro de litio y cloruro cúprico en DMF, dando la clorodiona (LXXVIII) que se trató con hidróxido de bario en etanol a 0° obteniéndose la clorocetona (LXXIX). Cuando esta se trató con yoduro de metil magnesio en éter a -78° seguida por tratamiento posterior con una base, se obtuvo una mezcla de 65% cis y 35% trans epóxidos; usando cloruro o bromuro de metil magnesio en las mismas condiciones, se obtuvo un mejor rendimiento del derivado cis (80%). Pero, al cambiar el solvente, se obtuvieron mejores resultados. Finalmente se trató la cloro cetona (LXXIX) con cloruro de metil magnesio en THF a -78° durante una noche, aislandose la clorhidrina (LXXX) que fue tratada con carbonato de potasio en metanol a temperatura ambiente obteniéndose el epóxido final (X) con un buen rendimiento de 95% cis. Estudios posteriores comprobaron que el producto final contenía los siguientes contaminantes: 5% del epóxido trans, y 1.1 y 1.9 de los isómeros 2-cis-6-cis y 2-trans-6-cis respectivamente, lo que da un rendimiento final de 92% de la hormona deseada.

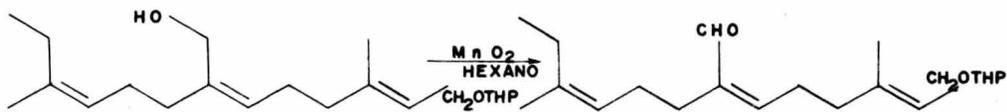
En 1970 se publicó una síntesis mucho muy interesante, por medio de la cual se obtiene un intermediario que sirve para preparar las dos hormonas juveniles del Cecropia (55). Las reacciones se ven en el esquema 7.

Se parte del 5-metil-4-hepten-1-ol (LXXXI), el cual se trata con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina a 20° durante 24 horas obteniéndose el tosilato correspondiente (LXXXII), el cual se hace reaccionar con yoduro de sodio en acetona anhidra a 25° durante 18 horas, para obtener el 5-metil-1-yodo-4-hepteno (LXXXIII) que se trata con trifenil fosfina en benceno, obteniéndose el correspondiente yoduro de fosfonio (LXXXIV), Este se hace reaccionar con un equivalente de N-butil litio a 0° durante 30 minutos en atmósfera inerte, se enfría a -78° y se hace reaccionar con el aldehído LXXXV durante 5 minutos, se calienta a -25° y se trata con 2 equivalentes de sec-butil litio en pentano por otros 5 minutos; la solución se calienta a 0°, se añaden 3 equivalentes molares de formaldehído seco en una sola adición y se agita a 25° por 30 minutos, despues de los cuales se añade agua, se extrae y se separa el óxido de trifenil fosfina, para obtener y aislar el alcohol insaturado (LXXXVI) en 50% completamente puro, sin contaminación por estereoisómeros u otras impurezas, quedando así armada, de manera bastante sencilla, la cadena básica de la hormona juvenil, en la forma correcta estereoquímicamente. La síntesis de la hormona X se completó de la siguiente manera: el alcohol insaturado LXXXVI se trató con complejo de piridina y trióxido de azufre en THF a 0° durante 9 horas, seguido de hidruri doble de litio y aluminio a 0° por 12 horas, y el grupo tetrahidropiranilo se removió con ácido p-toluen sulfónico en metanol a 25° durante una hora, obteniéndose el alcohol (LXXXVII), el cual se trata con dióxido de manganeso en hexano, seguido de dióxido de manganeso en metanol conteniendo cianuro de sodio y cianuro de hidrógeno, para darnos el éster (LXXXVIII) que se epoxida selectivamente, formando pri-

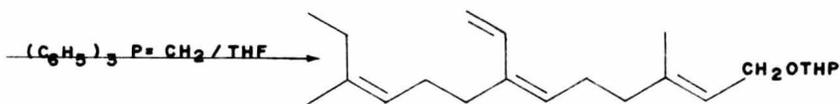
ESQUEMA 7(I)



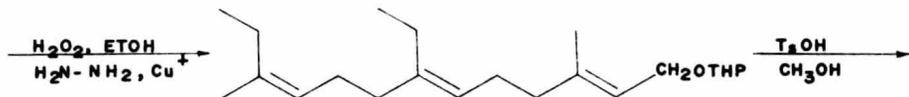
ESQUEMA 7 (2)



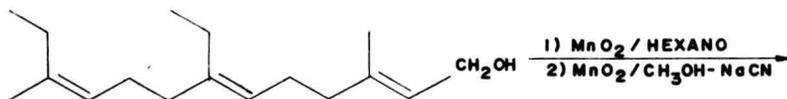
L X X X I X



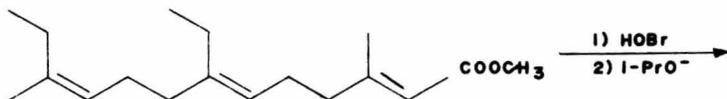
X C



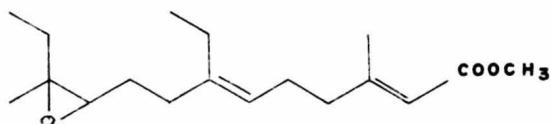
X C I



X X X I X



X X I X



mero una bromohidrina intermediaria seguida de reacción con 1.1 equivalentes molares de isopropóxido de sodio en isopropanol, para formar el producto final (X).

La conversión del intermediario (LXXXVI) en la hormona juvenil (III), se llevó a cabo en más pasos. El alcohol se oxidó con exceso de dióxido de manganeso en hexano, a 25° durante una hora, obteniéndose el aldehído (LXXXIX), que se pasa al derivado vinílico con metileno trifenil fosforano en THF, dando el compuesto (XC). La reducción de este con una solución etanólica de peróxido de hidrógeno-hidrazina, en presencia de iones cobre como catalizador, fue completamente selectiva dando 70% del trieno deseado (XCI); a continuación el grupo tetrahidropiraniolo se removió con una solución metanólica de ácido p-toluen sulfónico, obteniéndose el alcohol (XXXIX), continuando el proceso con tratamiento por dióxido de manganeso en hexano, seguido de dióxido de manganeso en metanol conteniendo cianuro de sodio, para obtener el éster (XXIX), y finalmente se forma una bromohidrina intermediaria que se trata con isopropóxido de sodio en isopropanol para obtener la hormona juvenil (III).

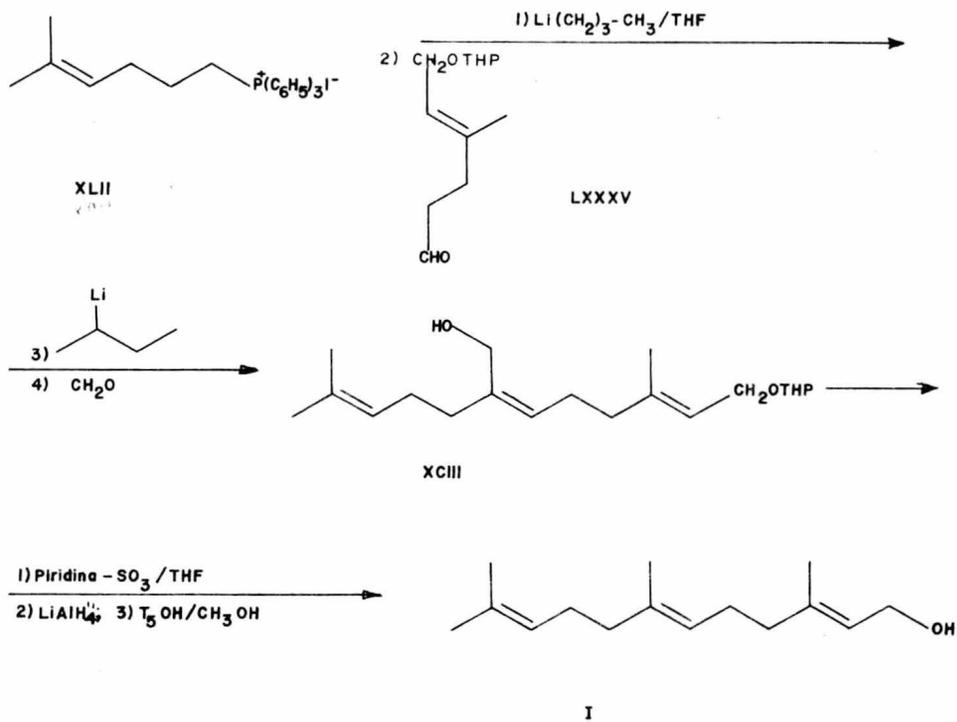
Al mismo tiempo que esta síntesis, apareció una síntesis estereoespecífica del farnesol, similar a la anterior, que se describe enseguida (56), con base en el esquema 8.

El yoduro de fosfonio (XCII), preparado a partir del 5-metil-4-hexen-4-ol con la misma secuencia seguida en la síntesis anterior, se trata con un equivalente molar de n-butil litio en THF a 0° en atmósfera inerte, se enfría a -78° y se añade el aldehído (LXXXV), manteniéndose la temperatura 5 minutos; se calienta a -25° y se trata con 2 equivalentes molares de sec-butil litio, se calienta a 0° y se trata con 3 equivalentes de formaldehído seco. Se agita la mezcla durante 30 minutos a 25°, y se aísla el producto por adición de agua, extracción y remoción del óxido de trifenil fosfina y otros subproductos obteniéndose el hidroxido derivado del farnesol (XCIII) en 46%. Este derivado se trata con complejo de piridina y trióxido de azufre en THF a 0° durante 9 horas, seguido de hidruro doble de litio y aluminio a 0° por 12 horas, siendo removido el grupo tetrahidropiraniolo con ácido p-toluen sulfónico en metanol a 25° durante una hora, obteniéndose farnesol (I), libre de impurezas isoméricas, en 75% de rendimiento.

Poco después se publicó una síntesis (57) de la primera hormona juvenil del *Cecropia* (III), que describiremos según el esquema 9.

Se tiene metóxido de sodio en atmósfera de nitrógeno, y se añade dimetil formamida. Se agita y se agrega trimetilfosfonoacetato, y la temperatura se mantiene en 35-40° durante 20 minutos, pasados los cuales se va agregando 6-metil-5-hepten-2-ona (XCIV), manteniendo la temperatura anterior, obteniéndose el compuesto (XCV) el cual se coloca en cloruro de metileno y se

ESQUEMA (8)



añade a una suspensión de ácido m-cloro perbenzóico, agitado a $-5-10^{\circ}$, para dar el monoepóxido (XCVI), que se hace reaccionar en THF con ácido perclórico al 70%. Dos horas despues se añade cloruro de sodio y se extrae con éter, obteniendo un diol intermedio que se trata con meta peryodato de sodio en agua, bajo atmósfera de nitrógeno, agitando durante 20 horas, se añade cloruro de sodio, se extrae con éter y se obtiene el aldehido (XCVII). Este se hace reaccionar con bromuro de 1-butenil-2-magnesio en THF a -50° dando el alcohol alílico (XCVIII); este se calienta con ortoacetato trimetilico a 110° con ácido acético como catalizador, produciendo el diester (XCIX), el cual se reduce selectivamente con hidruro doble de litio y aluminio en éter-THF a -78° , obteniendo el hidroxies-ter (C), que se oxida con reactivo de Collins en cloruro de metileno (complejo de anhídrido crómico-piridina), para dar el aldehido (CI). Este se somete a una condensación de Wittig con exceso de la sal -- (CII) en THF a -78° , despues se clora con N-cloro succinimida en acetona acuosa con acetato de sodio, produciendose la clorocetona -- (L). Esta se trata con exceso de cloruro de metil magnesio en THF a -78° durante 7 horas, dando la clorhidrina (LI), la cual se trata con carbonato de potasio en metanol, dando el producto final (III).

En ese mismo articulo se da otra ruta para llegar al producto -- (XCVII) (esquema 10).

El ciclo propinil carbinol (CIII) reacciona con ácido clorhídrico a 60° , para dar el cloruro (CIV), el cual se oxida con hematoporfirina fotosensibilizada en metanol, seguida de reducción directa con hexametil fosforotriamida a -25° , dando el alcohol (CV); este se -- trata con ortoacetato trietilico, dando el éster (CVI), el cual se reduce con dihidro bis (2-metoxi-etoxi) aluminato de sodio, para obtener el alcohol (CVII), y se reoxida con reactivo de Collins para dar el aldehido (CVIII).

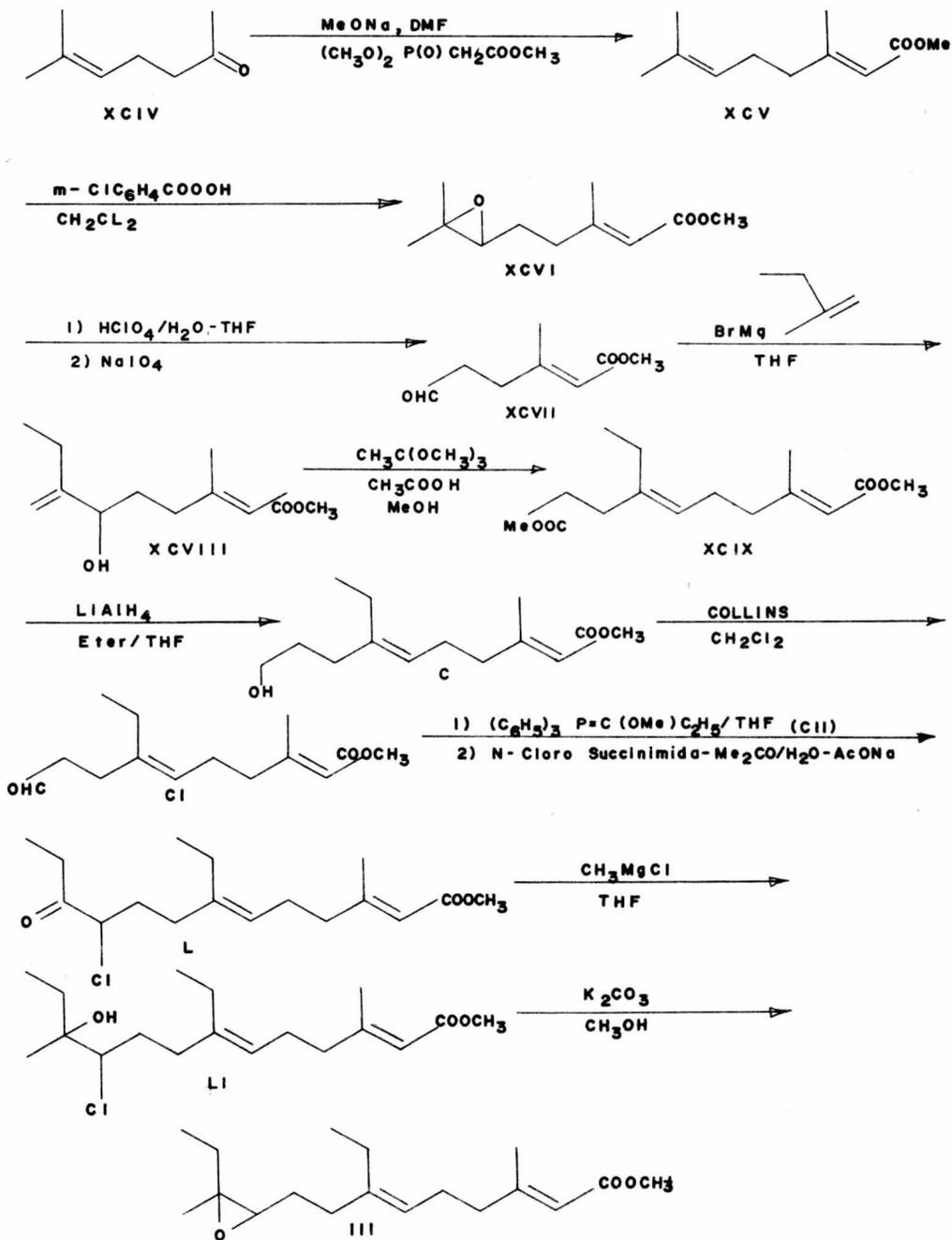
El aldehido se acetiliza con etilenglicol para obtener el compuesto (CIX), que se trata con litio en éter a -5° , seguido de yoduro cuproso y tetrametilen diamina, agregandose luego 2-butinoato de metilo para darnos el éster (CX), el cual se hidroliza con cloruro de amonio acuoso, obteniendose el aldehido (XCVII), con el cual se procede de la manera ya anteriormente descrita (esquema 9).

Junto con el artículo anterior, se publicó otro (58), de los mismos autores, en el cual se describe la síntesis de la segunda hormona juvenil del Cecropia (X); la analizaremos con base en el esquema 11.

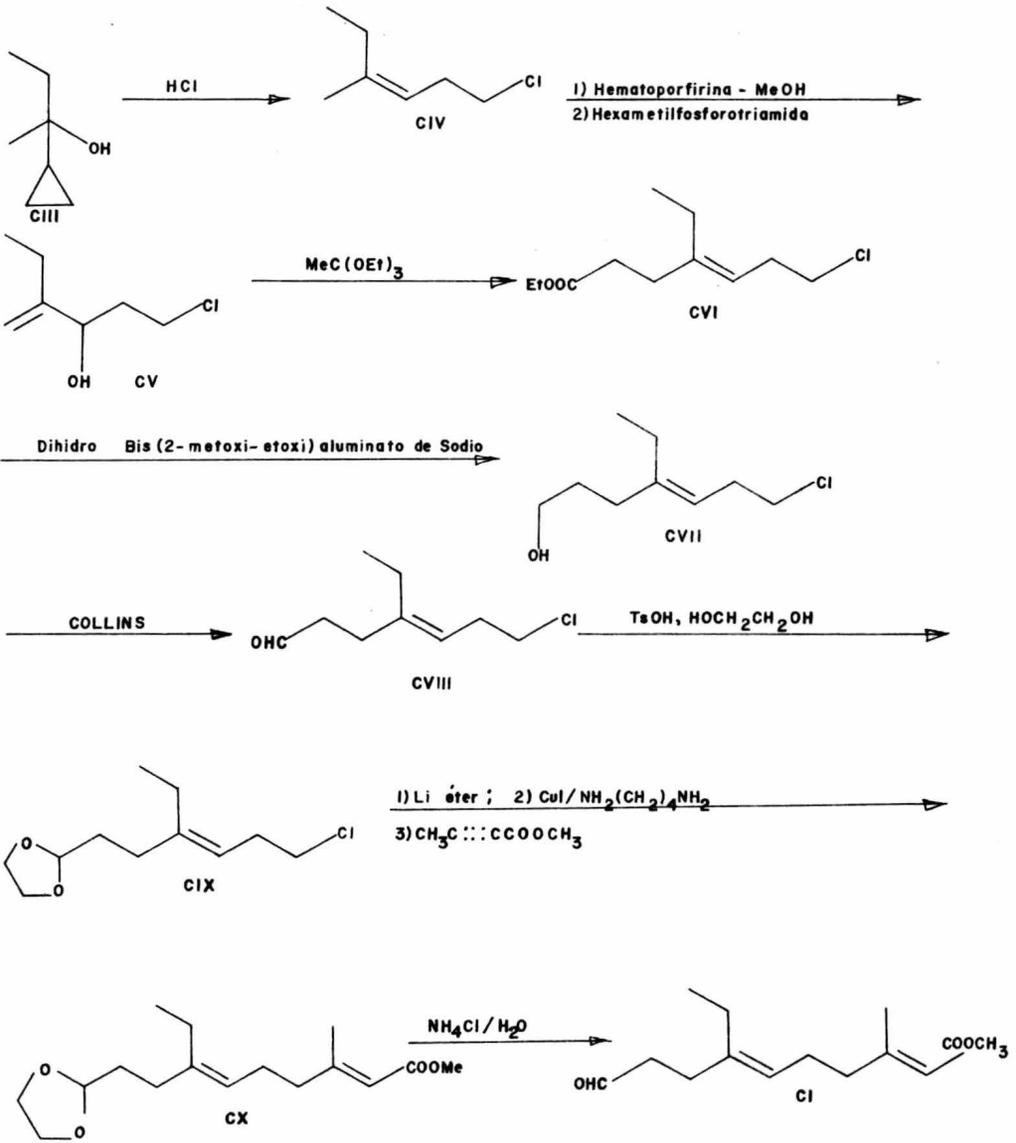
La geranilacetona (CXI), se hace reaccionar con trimetil fosfonoacetato en DMF con metóxido de sodio, obteniendose farnesoato de metilo (CXII), el cual es tratado con N-bromo succinimida en THF acuoso, dando el compuesto (CXIII), que se trata con carbonato de potasio en metanol seco, para obtener el monoepóxido (CXIV).

Este se hidrata con ácido perclórico diluido (8%), dando el diol -- (CXV), y con meta peryodato de sodio da el aldehido (CXVI) que con la sal (CXVII) produce el éter (CXVIII), el cual se clora con N-cloro succinimida en acetona acuosa, obteniendose la clorocetona (LXXIX).

ESQUEMA 9



ESQUEMA 10



Ver esquema 9

Esta se trata con cloruro de metil magnesio en THF, dando la -clorhidrina (LXXX), que se trata con carbonato de potasio en metanol, obteniendose el producto deseado (X).

En 1973 se publicó otra síntesis (59) de la hormona juvenil del Cecropia (III) que a continuación describimos con base en el esquema 12:

Se hace reaccionar el 2-hidroxi-3-metil-3-butenato de metilo (CXIX) con 3,3-dimetoxi-2-etil-1-buteno (CXX) en tolueno conteniendo un catalizador ácido, a 110°, dando como producto el cetoéster (CXXI), que se reduce con borohidruro de sodio en metanol a 0°, obteniendose 7-etil-6-hidroxi-3-metil-2,7-octadienoato de metilo (CXXII). Este se hace reaccionar con 2,2-dimetoxi-3-metilpentan-3-ol (CXXIII) en presencia de un catalizador ácido, a 110°, dando el cetol (CXXIV), que se reduce inmediatamente con borohidruro de sodio en metanol a 0°, obteniendose el diol éster (LXVII); este se trata primero con cloruro de p-toluen sulfonilo en piridina y despues con metóxido de sodio en metanol, obteniendose la hormona juvenil (III).

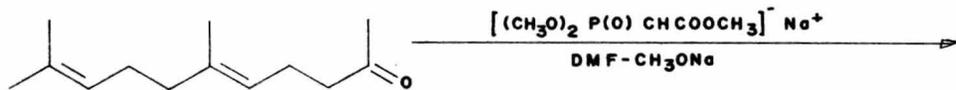
La publicación mas reciente de una síntesis de hormona juvenil del Cecropia (X), es una aparecida en 1974 (60), que a continuación se reseña teniendo como base el esquema 13.

El sulfuro fenílico (CXXV) se trata, en THF, con n-butil litio en presencia de diazabicyclo (2,2,2) octano (DABCO), y se agrega el bromuro (CXXVI), para dar el producto (CXXVII) el grupo THP protector se remueve con ácido p-toluen sulfónico en metanol, obteniendose el alcohol (CXXVIII). Este se somete a desulfurización en etilamina, agregando n-butil litio en éter, --seguido de litio finamente dividido, obteniendose el alcohol ---- (CXXIX), el cual se esterifica oxidativamente utilizando primero dióxido de manganeso en hexano, seguido de dióxido de manganeso en metanol, con cianuro de sodio y ácido acético, obteniendose el éster (LXXXVIII), el cual se epoxida selectivamente, formando primero una bromohidrina intermediaria que se trata con isopropóxido de sodio en isopropanol, dando el producto final (X).

Continuaremos ahora revisando las síntesis de hormonas juveniles de origen vegetal, por orden cronológico. Comenzaremos con la primera síntesis de juvabiona, aparecida inicialmente en 1967, y posteriormente en 1968 (61). La secuencia de reacciones se ve en el esquema 14.

El -(p-metoxifenil)-crotonato de etilo (CXXX) se hidrogena sobre níquel Raney para dar el -(p-metoxifenil)-butirato de etilo (CXXXI) que se hidroliza con hidróxido de potasio en etanol, para dar el ácido correspondiente (CXXXII), el cual se trata sucesivamente con cloruro de tionilo y dimetil amina, dando la amida (CXXXIII), que se reduce con trietoxialumino hidruro de litio dando el -(p-metoxifenil)-butiraldehido (CXXXIV). La adición de bromuro de isobutil magnesio al aldehido da como producto

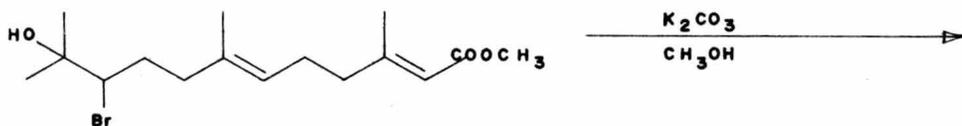
ESQUEMA II (I)



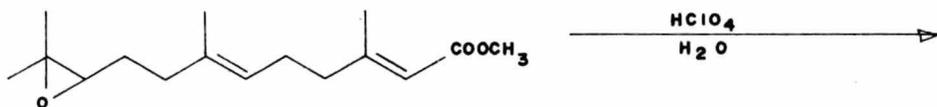
CXI



CXII



CXIII



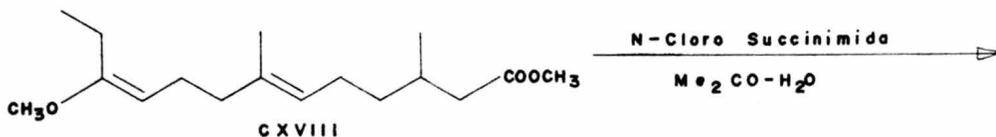
CXIV



CXV



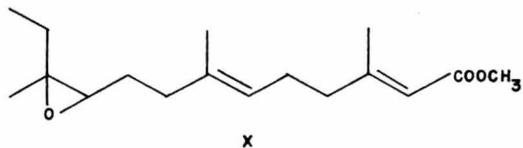
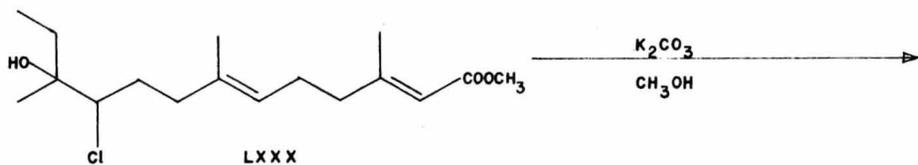
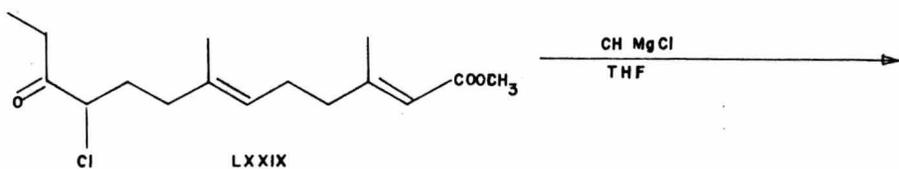
CXVI



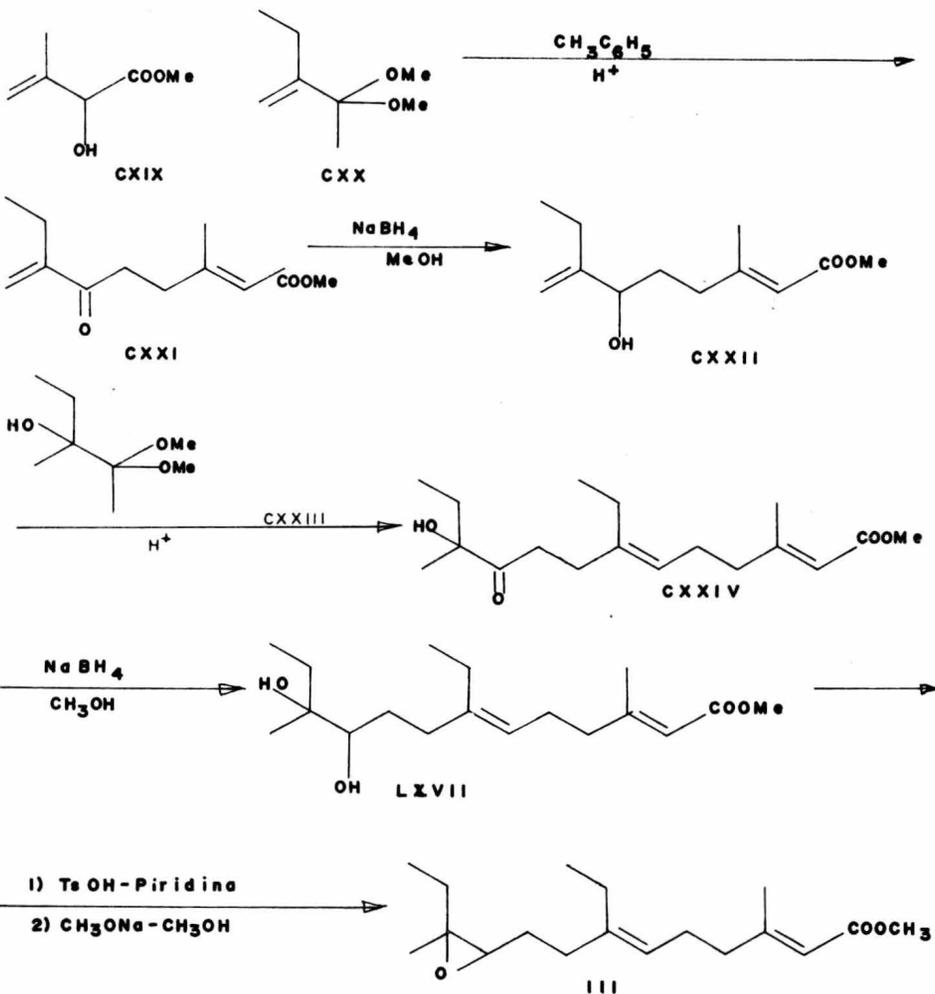
CXVII

CXVIII

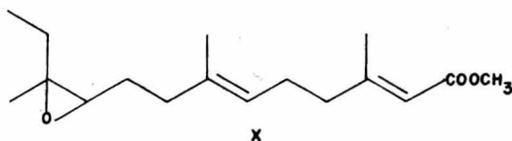
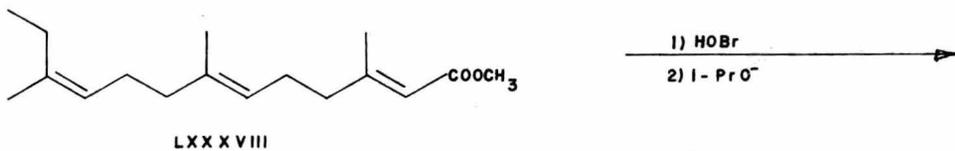
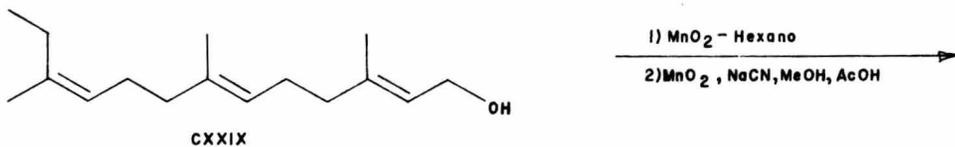
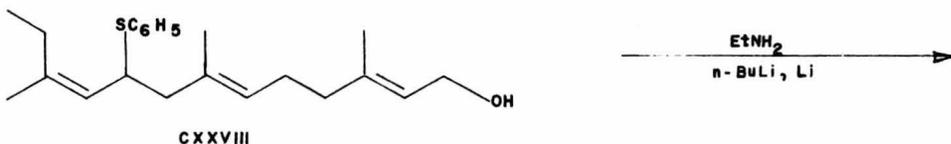
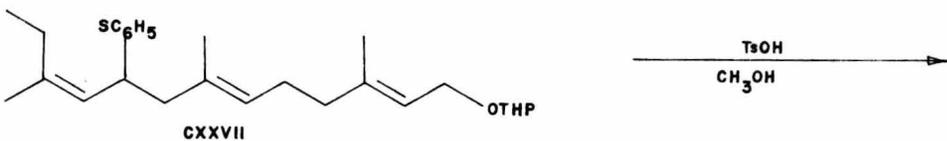
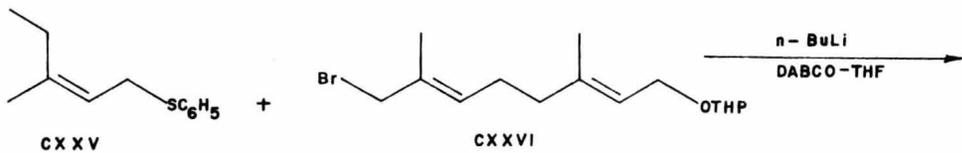
ESQUEMA II(2)



ESQUEMA 12



ESQUEMA 13



producto 2-(p-metoxifenil)-6-metilheptan-4-ol (CXXXV), y la reducción de Birch sobre este alcohol da el dieno (CXXXVI), que se trata con ácido oxálico en metanol-agua, convirtiéndose en la cetona insaturada (CXXXVII); esta enona se hidrogena sobre paladio-carbono, dando el 2-(4'-oxociclohexil)-6-metilheptan-4-ol (CXXXVIII); este se acetila con cloruro de acetilo y piridina, dando como producto el acetato (CXXXIX), al cual se adiciona ácido cianhídrico, resultando la cianhidrina (CXL), la cual se deshidrata con oxiclورو de fósforo y piridina, dando el 2-(4'-ciano-3'-ciclohexenil)-4-acetoxi-6-metil heptano (CXLI). Este se hidroliza y se retira el grupo acetilo, con hidróxido de potasio en dietilenglicol-agua, para dar el hidroxiaácido (CXLII), que se trata con reactivo de Jones (anhídrido crómico con ácido acético), dando el ácido todomatúico (CXLIII), el cual se trata con diazometano, dando la juvabiona (IV).

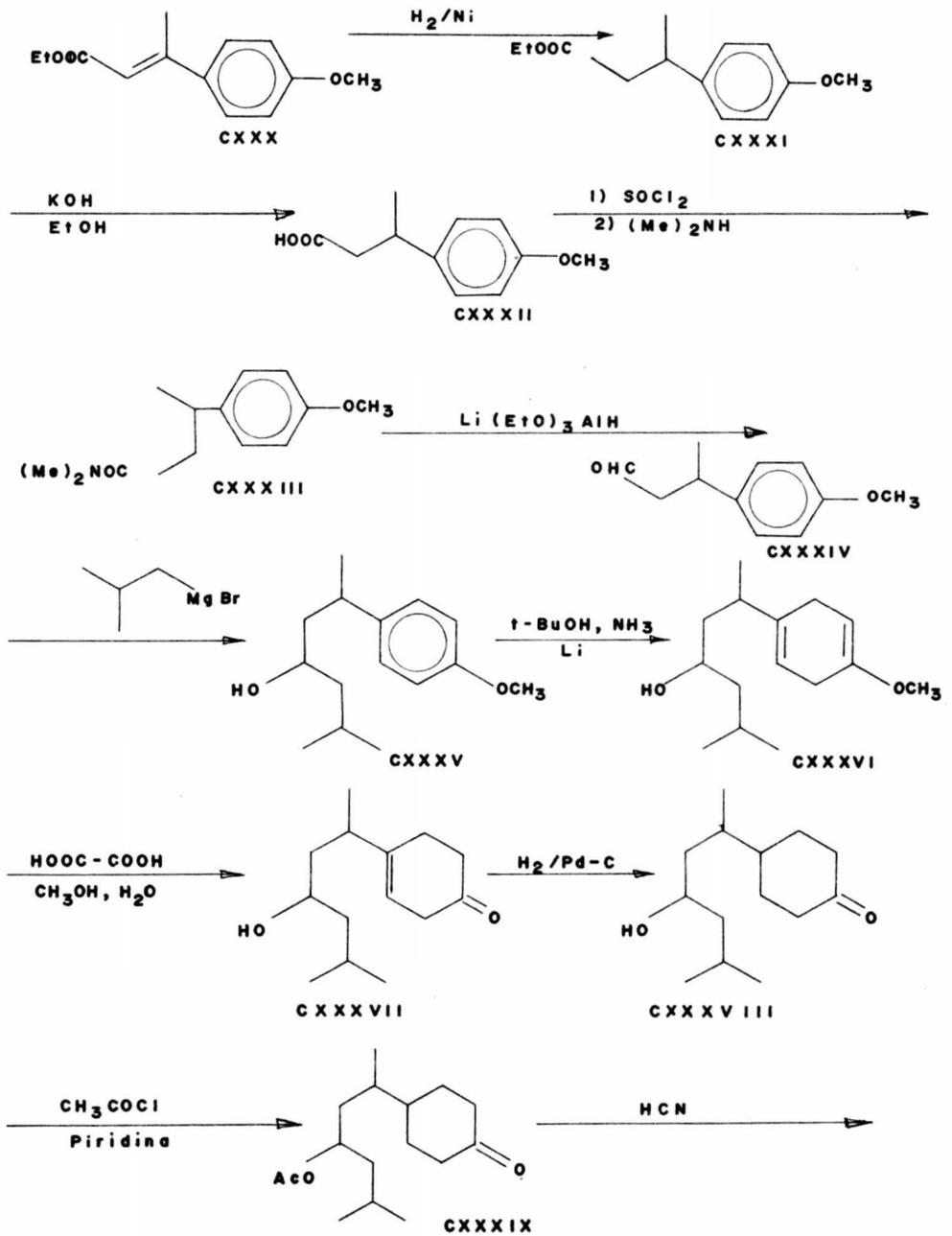
En 1970 se publicó una síntesis (62) de la dehidrojuvabiona - que describiremos a continuación, basandonos en el esquema 15.

El cloruro de -(p-metoxifenil)butirilo (CXLIV) se condensa con etoxi magnesio malonato dietílico, dando el éster (CXLV), este se hidroliza y descarboxila dando la cetona (CXLVI), que se trata con carbonato de etilo y sodamida, obteniéndose el cetoéster (CXLVII). Este se hidrogena en níquel-Raney dando el hidroxiaéster (CXLVIII) que se trata con yoduro de metil magnesio para obtener el 2-metil-6-(p-metoxifenil)-heptan-2,4-diol (CXLIX), el cual es sometido a reducción de Birch, dando el dieno (CL), que se convierte en la cetona insaturada (CLI) por tratamiento con ácido oxálico en metanol-agua. La hidrogenación de esta enona sobre paladio-carbono da la hidroxicetona (CLII), que se acetila con cloruro de acetilo en piridina, obteniéndose el diacetato (CLIII). Se adiciona ácido cianhídrico, dando la cianohidrina (CLIV), que se deshidrata con oxiclورو de fósforo y piridina, para dar el nitrilo insaturado (CLV), que es hidrolizado con remoción de los grupos acetilo, calentando con hidróxido de potasio en dietilenglicol-agua, obteniéndose el dihidroxiaácido (CLVI). Este se oxida con reactivo de Jones, dando el ácido hidroxitodomatúico (CLVII), que se disuelve en benceno y se calienta en presencia de una pequeña cantidad de ácido clorhídrico y yodo, obteniéndose el ácido dehidrotodomatúico (CLVIII), que se esterifica con diazometano, dando la dehidrojuvabiona (V).

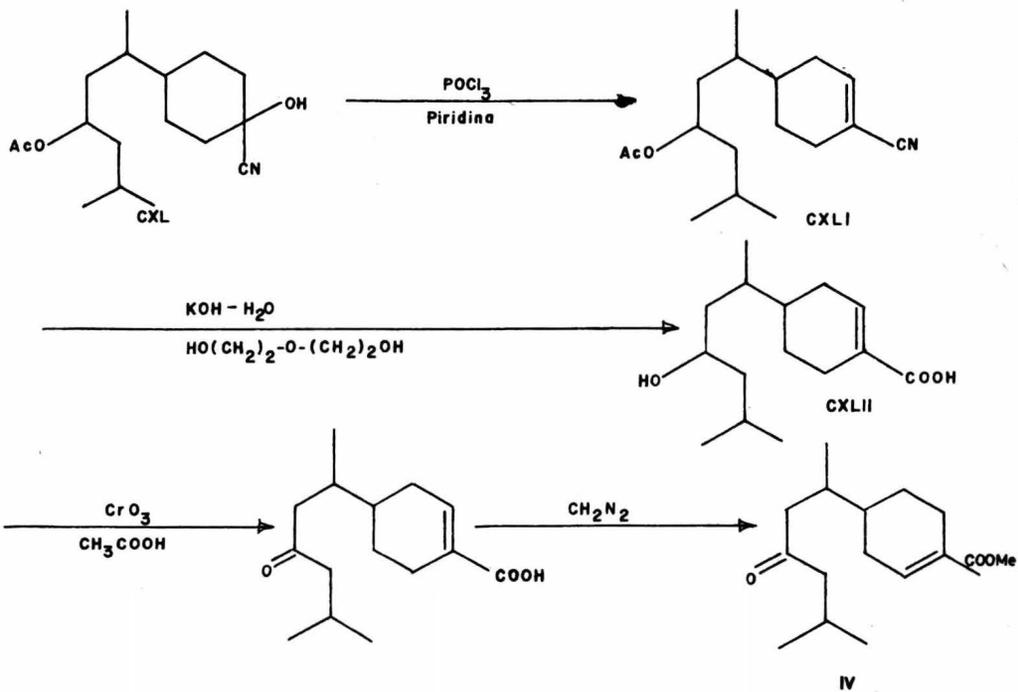
A continuación seguiremos con la revisión de las síntesis de análogos puramente sintéticos, conservando el orden cronológico.

En 1969 se publicó el primer artículo (63) que trata sobre un análogo de hormona juvenil, en este caso, de la hormona del *Cecropia*. Su interés químico es escaso, ya que la única reacción que se lleva a cabo es la formación de un epóxido; sin embargo la consignamos aquí por ser el primer informe de este tipo.

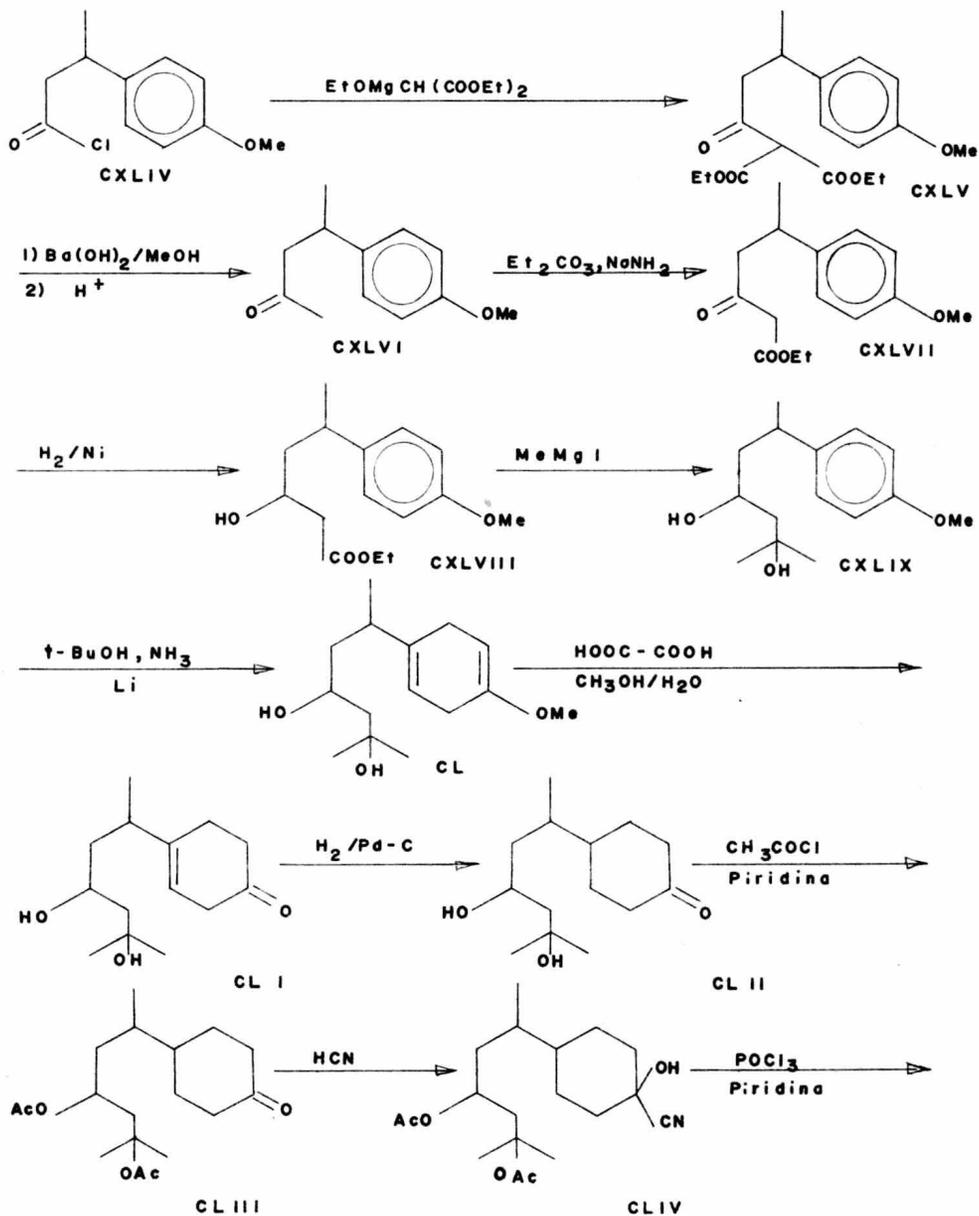
ESQUEMA 14 (1)



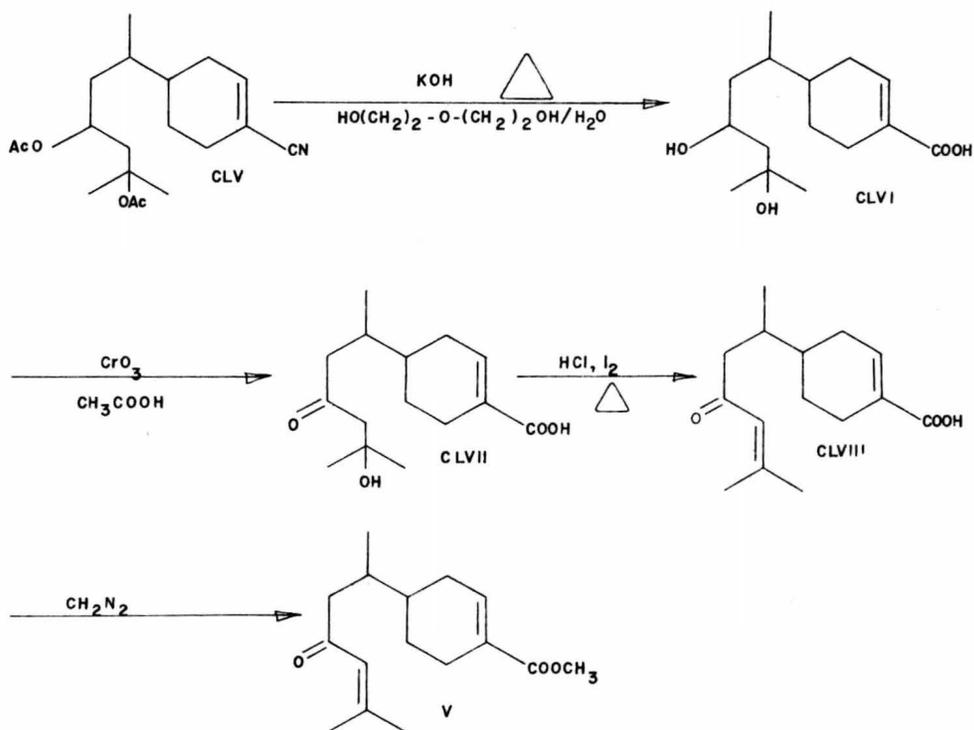
ESQUEMA 14(2)



ESQUEMA 15 (I)



ESQUEMA 15(2)



Se parte del farnesoato de metilo (CLX), y se trata con ácido m-cloro perbenzóico en cloruro de metileno para dar el producto esperado, 10,11-epoxi-farnesoato de metilo (CLXI). La reacción se ve en el esquema 16.

Al año siguiente se publicó una síntesis de derivados del -bisaboleno, con actividad similar a la de la juvabiona y la dehidrojuvabiona; en este artículo (64), algunos de los compuestos presentan actividad. Describiremos esta síntesis según se detalla en el esquema 17.

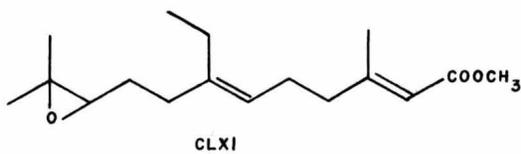
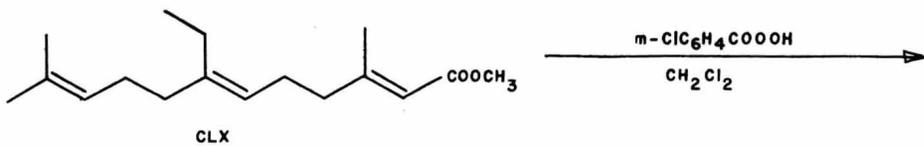
Se parte del ácido 4-hidroxyciclohexan-1-carboxílico (CLXII), el cual es acetilado para obtener el acetoxiácido (CLXIII), que se convierte, por acción de cloruro de sulfonilo, en el cloruro de ácido ---- (CLXIV). Este se trata con bromuro de 4-metil-3-pentenil magnesio, dando la cetona (CLXV), la cual se somete a hidrólisis alcalina para dar el cetol (CLXVI); este se trata con dihidropirano y ácido p-toluen sulfónico, obteniéndose el éter tetrahidropirano (CLXVII), — que se reduce con borohidruro de sodio dando el alcohol (CLXVIII) -- que se acetila con anhídrido acético en piridina, para dar el acetato -- (CLXIX), del cual se remueve el grupo THP con ácido p-toluen sulfónico, dando el acetato (CLXX). Este se somete a oxidación de Jones para obtener la acetoxi cetona (CLXXI), que se trata con ácido cianhídrico, dando la cianohidrina (CLXXII), la cual a su vez se trata -- con oxiclورو de fósforo y piridina, obteniéndose el nitrilo insaturado (CLXXIII), que por hidrólisis alcalina da el hidroxiaácido (CLXXIV). Este se somete a oxidación de Jones dando el cetoácido (CLXXV), que se esterifica con diazometano para dar el cetoéster (CLXXVI), el -- cual se convierte en el cetal (CLXXVII); este se reduce con hidruro doble de litio y aluminio, dando el alcohol (CLXXVIII), que se transforma en el cetoacetato (CLXXIX) por acetilación e hidrólisis ácida. El cetoacetato (CLXXIX) se convierte en el acetato (CLXXX) por reacción de Wittig; este sufre hidrólisis alcalina y pasa al alcohol --- (CLXXXI), que primero se trata con dióxido de manganeso para dar el aldehído (CLXXXII), y posteriormente este se trata con dióxido -- de manganeso y metanol con cianuro de sodio, obteniéndose el producto final (CLXXXIII). Este producto final, al igual que el intermediario (CLXXVI) presentan actividad biológica.

En 1971 se publicaron varias síntesis de análogos, la primera de -- las cuales (65) es de análogos de la hormona del Cecropia, cambiando los radicales alquilo terminales. Las reacciones se detallan en el esquema 18.

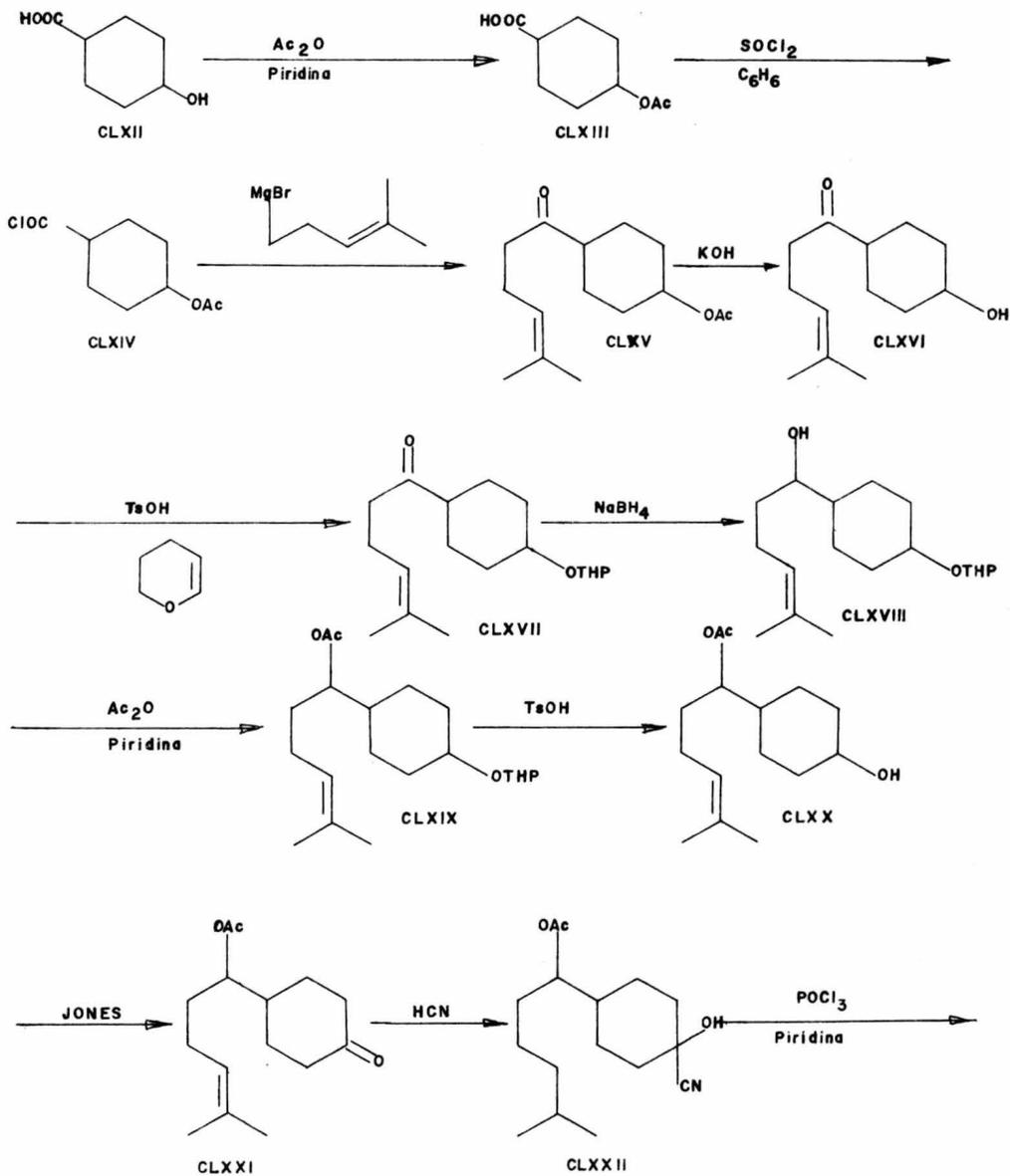
El halogenuro de alquilo (CLXXXIV) (generalmente el bromuro), se condensa con carbetoximetil-ciclopropil-cetona (CLXXXV), dando el -cetoéster (CLXXXVI), que se hidroliza y descarboxila calentando con hidróxido de bario etanólico, obteniéndose la ciclopropil cetona (CLXXXVII). Esta se trata con bromuro de etil magnesio, dando el alcohol (CLXXXVIII), que con ácido bromhídrico nos da el bromuro (CLXXXIX).

El bromuro es calentado con cianuro de sodio en dimetil sulfóxido para dar el nitrilo (CXC), el cual se trata con yoduro de metil mag-

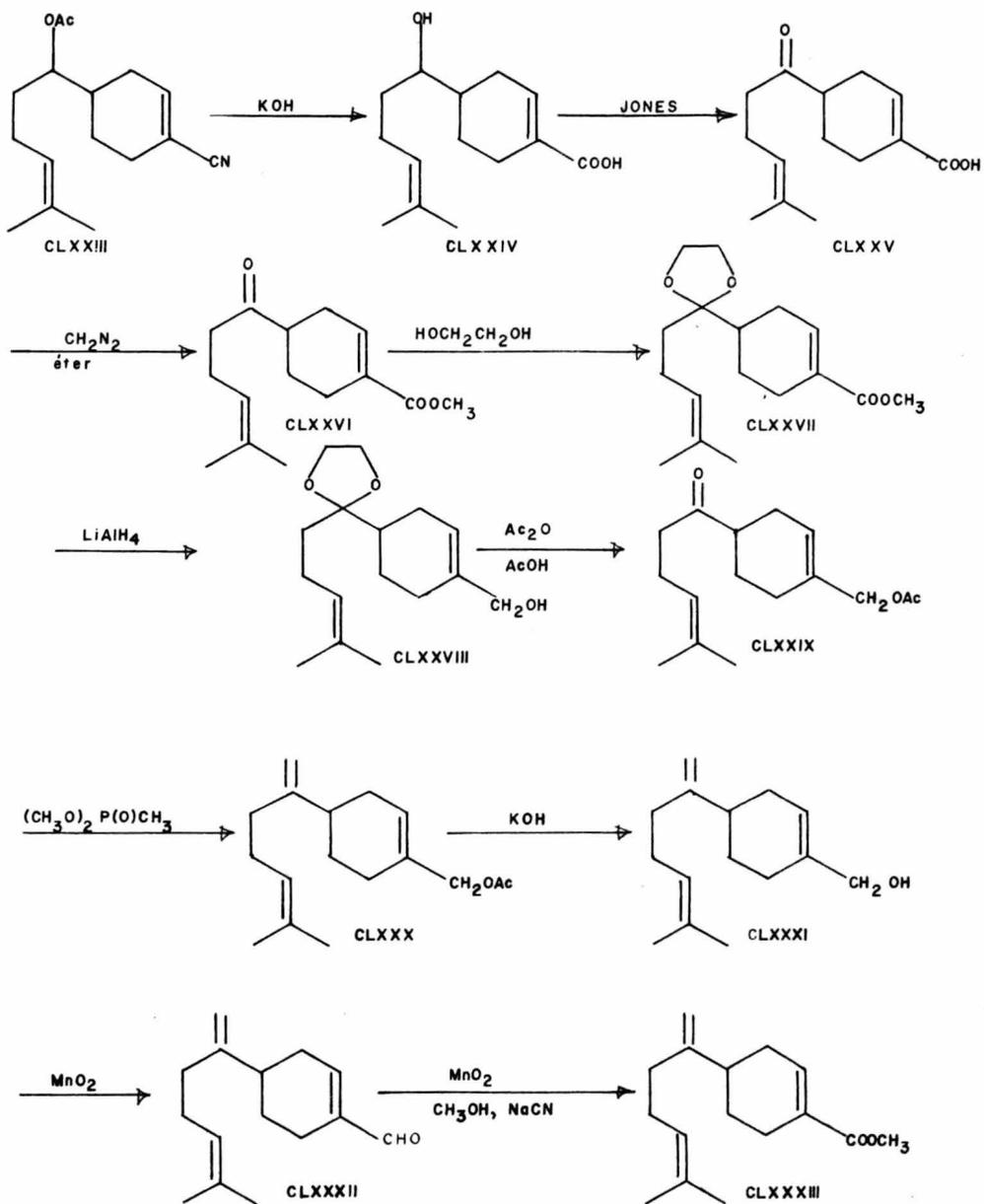
ESQUEMA 16



ESQUEMA 17(I)



ESQUEMA 17 (2)



nesio seguido por ácido clorhídrico diluido, dando la metil cetona -- (CXC I), que se condensa con dietil fosfoacetato de metilo en presencia de metóxido de sodio, obteniéndose el éster insaturado (CXC II). Este se trata con ácido m-cloro perbenzóico, dando el 10,11 epóxido (CXC III). Los dos análogos obtenidos mostraron una alta actividad -- como hormonas juveniles.

En el mismo año de 1971, se publicó la síntesis (66) que a continuación se describe con base en el esquema 19.

El farnesoato de metilo (CXC IV) se agita con isocianato de plata y yodo, dando el 10-yodo-11-isocianato del farnesoato de metilo --- (CXC V), el cual se trata con ácido yodhídrico, convirtiéndose en el yoduro de la sal de amonio correspondiente (CXC VI), que con sosa en agua produce la aziridina deseada, el 10,11-imino-farnesoato de metilo (CXC VII). Este producto fue muy inestable, y los autores no aclaran si la inestabilidad era debida a propiedades inherentes al compuesto, o bien si se debía a alguna impureza; tambien se tuvo la duda sobre la real actividad biológica de este compuesto.

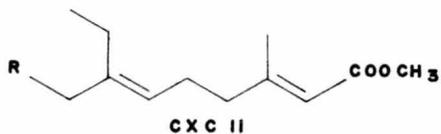
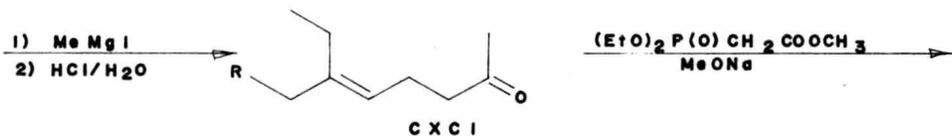
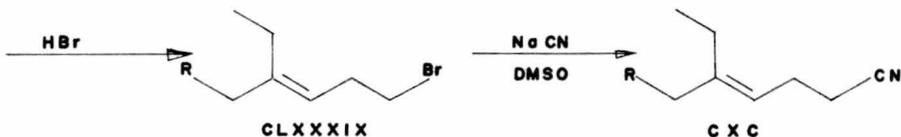
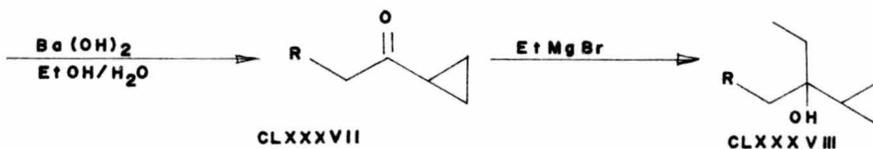
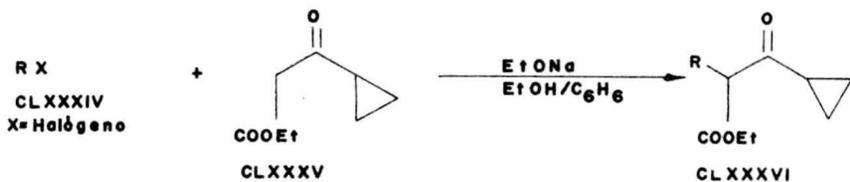
Tambien en 1971, se publicó (67) la síntesis de un dehidroderivado de la primera hormona juvenil del Cecropia (III); las reacciones se anotan en el esquema 20.

La lactona (CXC VIII) se saponifica, se acidifica cuidadosamente y el hidroxiaácido resultante se esterifica con diazometano en éter, -- dando el hidroxieéster (XXX I). Este se hace reaccionar con cloruro de p-toluen sulfonilo y piridina a -10° durante 4 horas, y despues el -tosilato resultante se reduce con hidruro doble de litio y aluminio en éter, produciéndose el 3-metil-2-penten-1-ol (XXX II), el cual se -- trata con tribromuro de fósforo seguido de litio-1-trimetilsilil-propino, dando el derivado (CXC IX). Este es tratado primero con solución etanólica de nitrato de plata, seguido de cianuro de potasio; posteriormente con n-butil litio en éter seguido de formaldehido; despues se tra ta con hidruro doble de litio y aluminio, seguido de metóxido de sodio, despues yodo, y finalmente dimetil cobre litio, dando como producto -- el 3-etil-7-metil-2,6-nonadien-1-ol (XXX V) que se trata con dióxido de manganeso en hexano, obteniéndose el aldehido (CC), el cual se -- condensa con el fosfonato (CC I) dando el éster (CC II), que se epoxida selectivamente en la doble ligadura terminal con ácido m-cloro perbenzóico en cloruro de metileno, dando el producto final (CC III), que fue mas activo que la hormona juvenil (III) en el *Pyrrhocoris*, y menos activo en el *A. Polyphemus*.

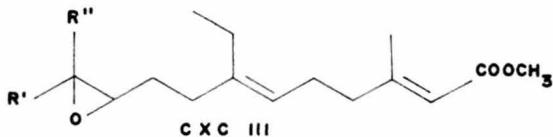
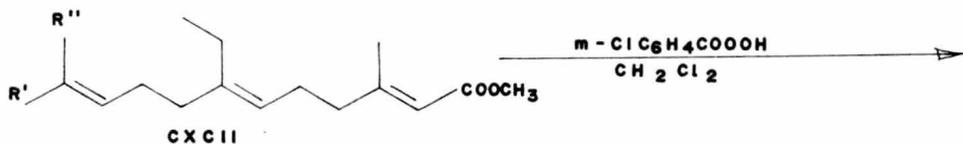
En 1972 hubo tambien varias síntesis. La primera de ellas (68), es sobre análogos de la hormona juvenil del Cecropia, sin el grupo -- metilo en el carbono 3, para ver el efecto de este en la actividad biológica. La secuencia de reacciones se encuentra en el esquema 21.

Se parte del nitrilo (CC IV), el cual se somete a hidrólisis alcalina, seguida de esterificación con diazometano, lo cual produce el -- éster (CC V); este se reduce con hidruro doble de litio y aluminio -- para obtener el alcohol (CC VI). El alcohol se oxida por el metodo - de Pfizner y Moffat, en dimetil sulfóxido conteniendo piridina y ácido

ESQUEMA 18

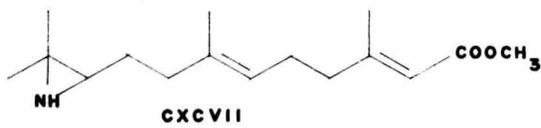
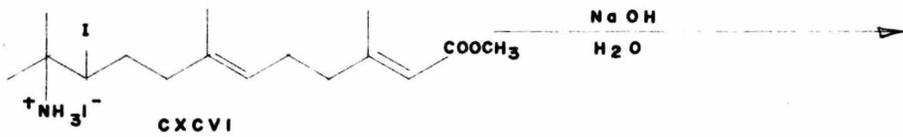
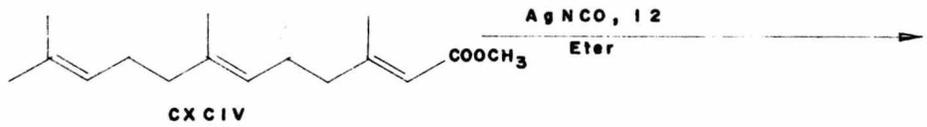


- a) R = Et₂C=CHCH₂
- b) R = Pr (Me)C=CHCH₂

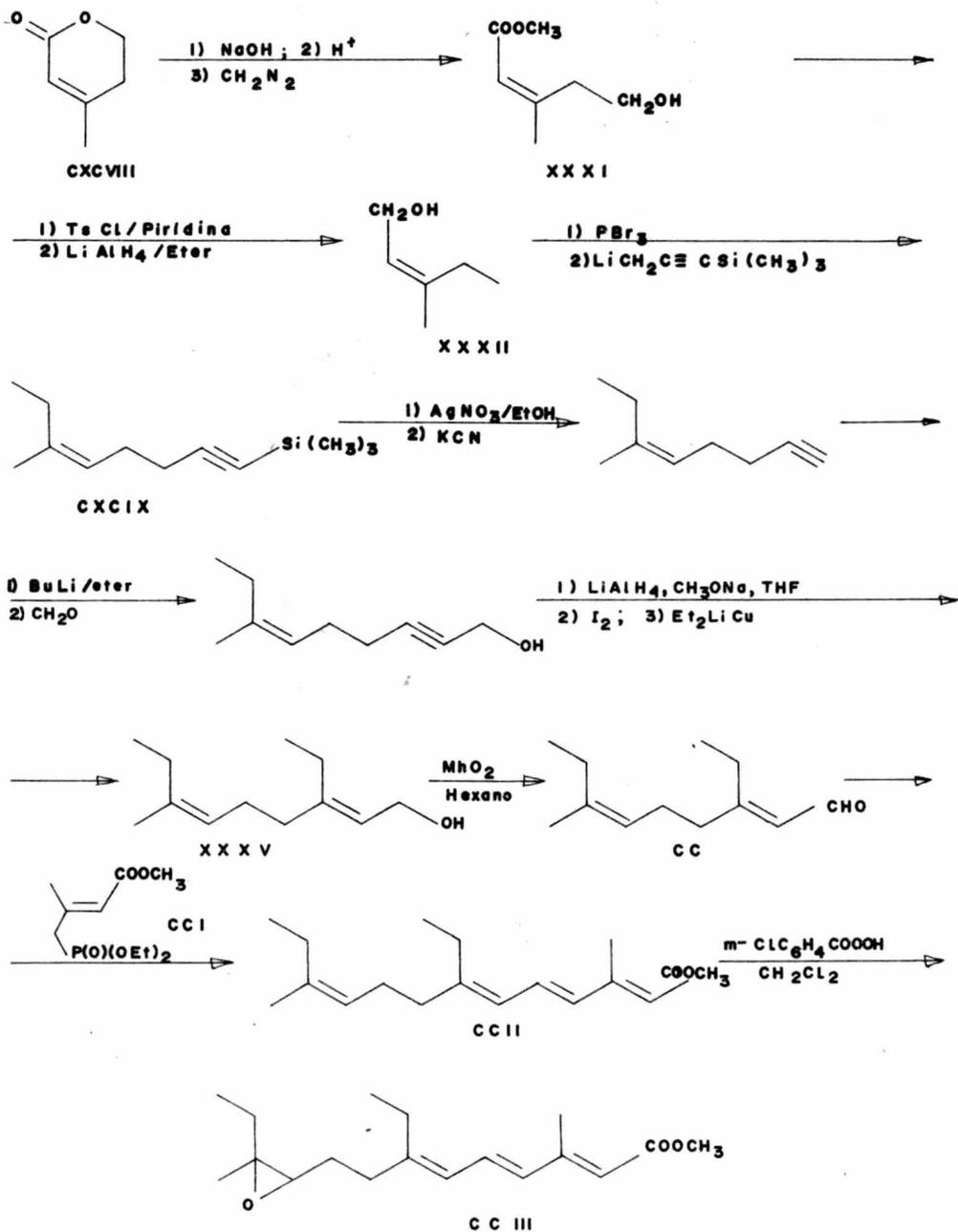


- a) R' = R'' = CH₃CH₂
- b) R' = CH₃
R'' = CH₃CH₂CH₂

ESQUEMA 19



ESQUEMA 20



trifluoroacético, con dicitclohexil carbodiimida, dando el aldehído -- (CCVII), que se trata con dietilfosfonoacetato de metilo en N,N dimetil formamida en presencia de metóxido de sodio, obteniéndose el éster (CCVIII), el cual se epoxida con ácido m-cloro perbenzóico en cloruro de metileno, obteniéndose el producto final (CCLX). Los productos obtenidos, a y b, presentan una alta actividad, inclusive mayor que la de la hormona natural (III), por lo cual, concluye el autor, la ausencia del grupo metilo en el carbono 3 aumenta la actividad biológica.

En el mismo año se reportó otra síntesis (69) de derivados de la hormona del Cecropia, cambiando ahora los substituyentes de la posición terminal, por un ciclopentano o un ciclohexano. Las reacciones se ven en el esquema 22.

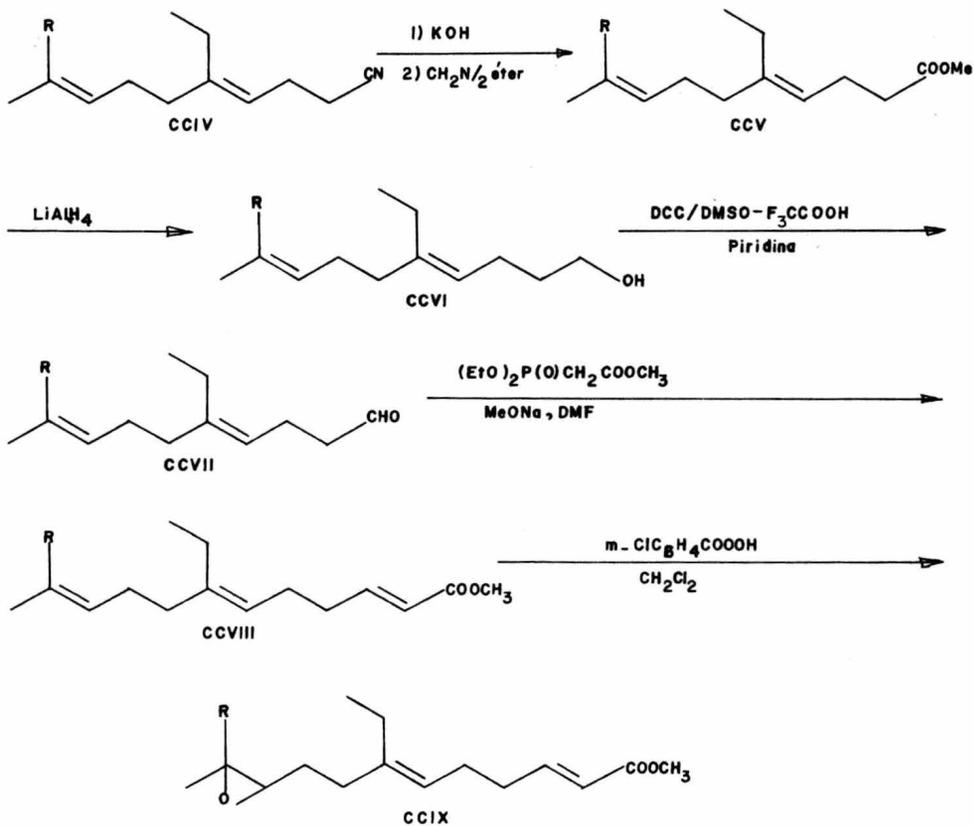
Se parte de la cetona cíclica (CCX), la cual se trata con bromuro de vinil magnesio, obteniéndose el alcohol vinílico (CCXI), que con ácido bromhídrico se convierte en el bromuro (CCXII). Este -- se usa para alquilar la carbetoximetil ciclopropil cetona (CLXXXV) obteniéndose el -cetoéster (CCXIII), que es hidrolizado y decarboxilado calentando con hidróxido de bario, dando la cetona (CCXIV) la cual se trata con bromuro de etil magnesio para obtener el alcohol (CCXV). Este alcohol se trata con ácido bromhídrico y se obtiene el bromuro (CCXVI) que con cianuro de sodio y DMSO, calentando -- da el nitrilo (CCXVII). Este con yoduro de metil magnesio produce la cetona (CCXVIII), y esta se condensa con dietilfosfonoacetato de metilo en presencia de metóxido de sodio, obteniéndose el éster --- (CCXIX), el cual con ácido m-cloro perbenzóico nos da el producto deseado (CCXX). La actividad biológica de los productos (CCXX), y (CCXIX) se probó, resultando buena en el Tenebrio, siendo los productos (CCXIX b) y (CCXX b), mas activos que la hormona natural. En el Bombyx Mori, Chilo Suppresalis, y el Galleria Mellone-la, no hubo actividad.

El japonés Kenji Mori, que con algunos colaboradores tiene una extensa serie de trabajos sobre síntesis de compuestos con actividad de hormona juvenil, publicó en Noviembre de 1972 (70) una síntesis de la segunda hormona juvenil del Cecropia (X), que describimos -- según el esquema 23.

El reactivo de Grignard (CCXXII) se preparó a partir de bromuro de 4-metil-3-hexenilo (CCXXI) y magnesio en THF. Este reactivo de Grignard se hace reaccionar con la metil ciclopropil cetona, -- dando el ciclopropil carbinol (CCXXIII), que con ácido bromhídrico da el bromuro (CCXXIV), el cual con cianuro de sodio en DMSO --- produce el nitrilo (CCXXV). Este, tratado con yoduro de metil magnesio, seguido de ácido clorhídrico diluído, da como producto la cetona (CCXXVI), que se condensa con dietilfosfonoacetato de metilo en N,N dimetil formamida, obteniéndose el éster (LXXXVIII), el cual con ácido m-cloro perbenzóico nos da el producto deseado (X).

En el mes de Diciembre de ese mismo año de 1972, Mori pu

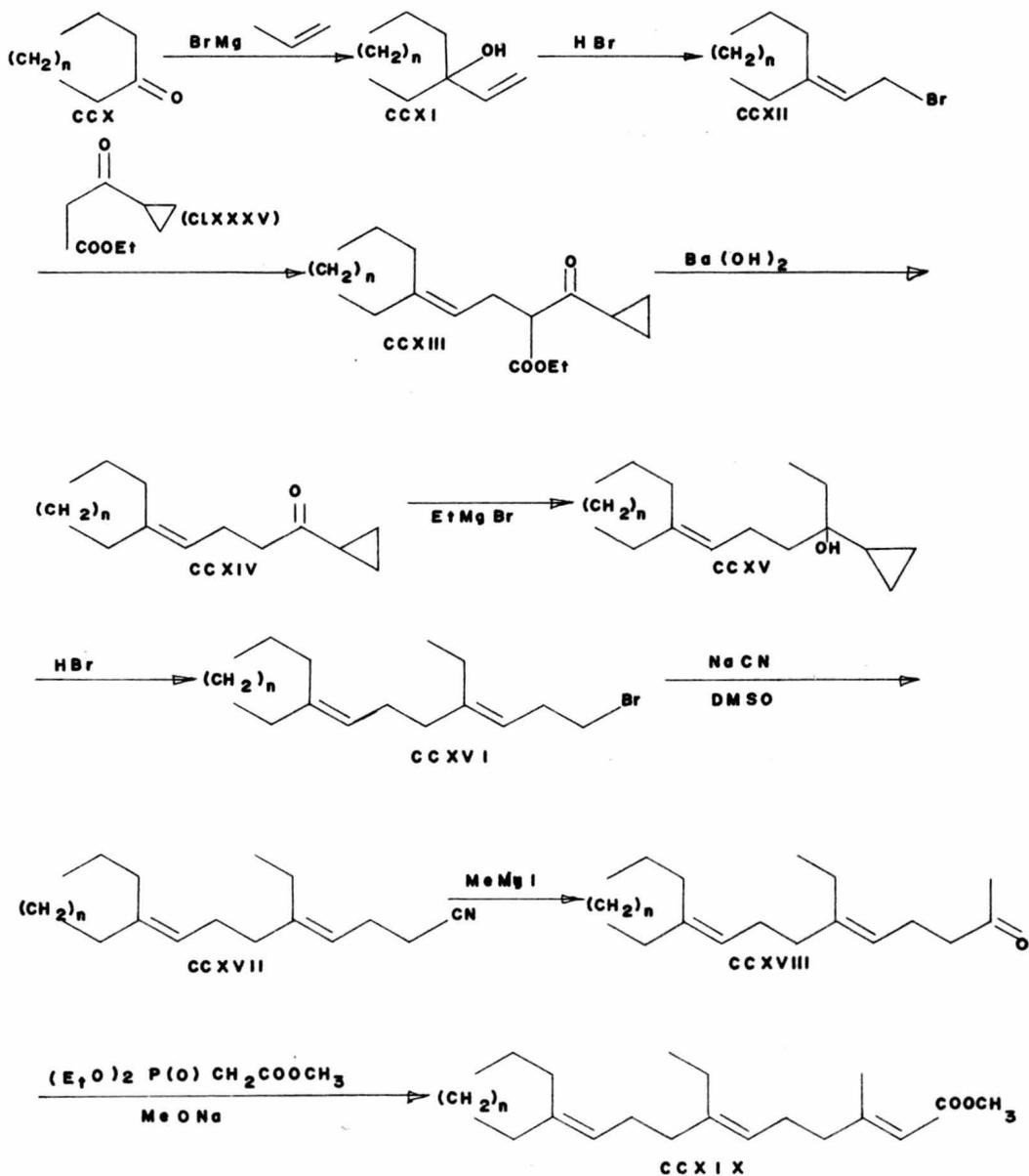
ESQUEMA 21



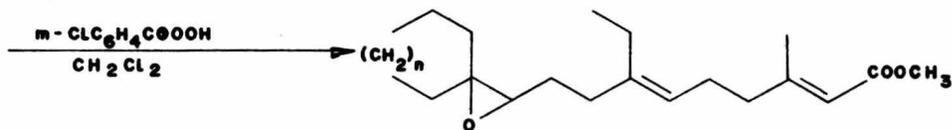
a) R = Me

b) R = Et

ESQUEMA 22(I)



ESQUEMA 22(2)

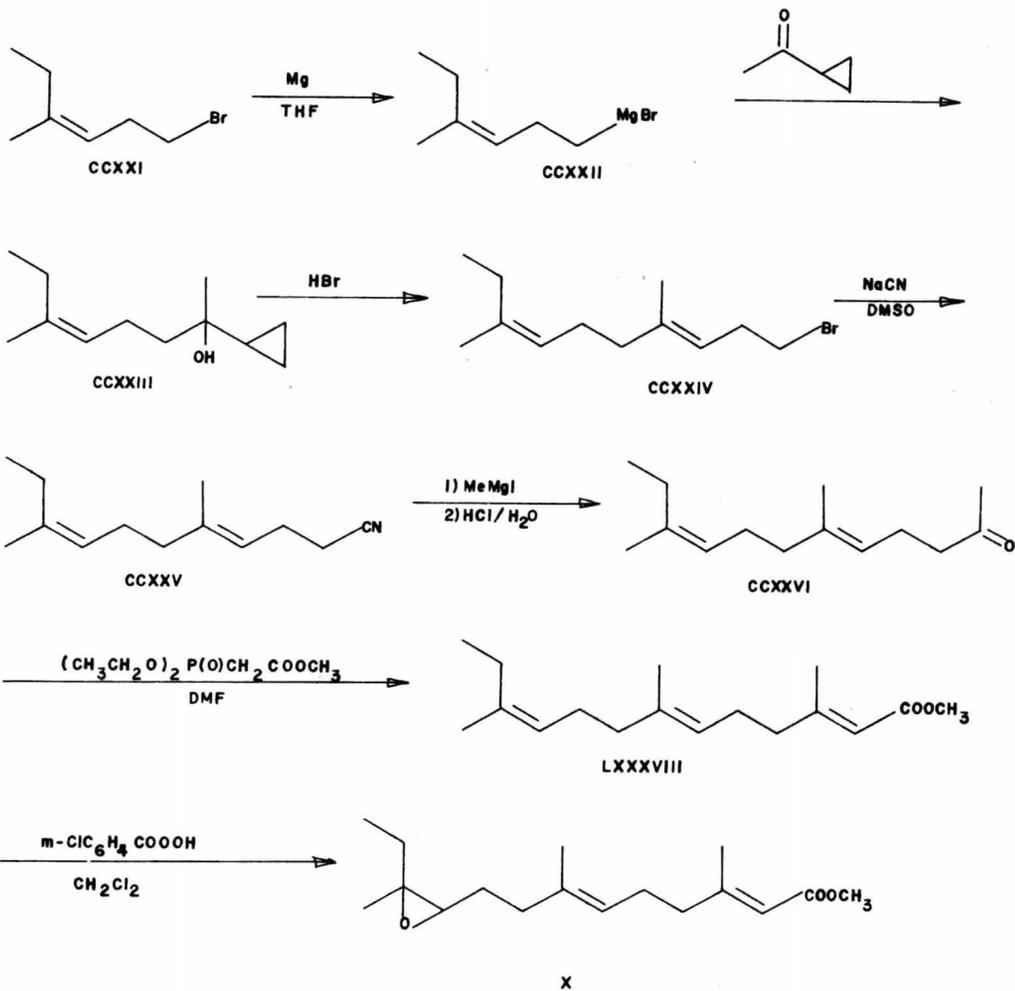


CCXX

a) $n = 1$

b) $n = 2$

ESQUEMA 23



blicó un artículo (71) sobre la conversión de farnesol en la segunda hormona del Cecropia (X), que analizaremos según el esquema 24.

Se parte de farnesol (I), el cual se acetila con anhídrido acético en piridina, dando el acetato (CCXXVII), el cual se oxida primero con dióxido de selenio en etanol, seguido de dióxido de manganeso en cloroformo, obteniéndose el aldehído (CCXXVIII), que se hace reaccionar con metileno trifenil fosforano, dando el alcohol (CCXXIX). Este se reduce con hidrazina en etanol, dando el alcohol (LXXXVII), que se trata con dióxido de manganeso en hexano, produciéndose el aldehído (CCXXX), el cual con dióxido de manganeso en metanol, en presencia de ácido cianhídrico y cianuro de sodio, da como producto el éster (LXXXVIII), que se epoxida selectivamente vía una bromohidrina intermediaria, dando el producto final (X).

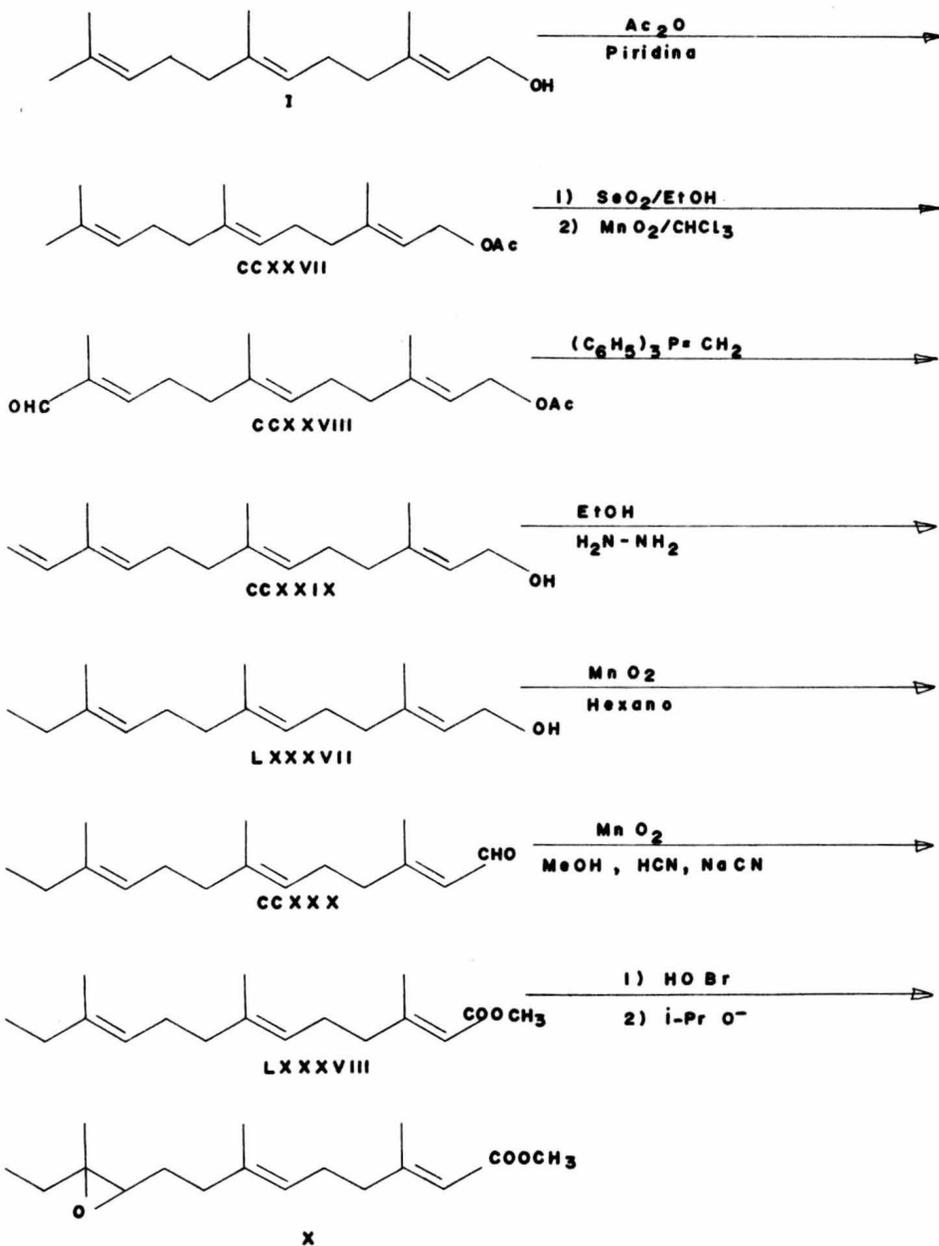
A finales de 1973, Mori y otros colaboradores reportaron la síntesis y actividad biológica de una serie nueva de análogos, donde se insertan sustituyentes diferentes en los carbonos 7 y 11 de la cadena de la hormona del Cecropia. En esta síntesis (72) se obtienen 16 nuevos análogos, que presentan diferentes grados de actividad. Las reacciones se ven en el esquema 25.

La cetona (CCXXXI) se trata con cloruro de vinil magnesio produciendo el alcohol (CCXXXII), que con ácido bromhídrico da el bromuro (CCXXXIII). Este, tratado con carbetoimetilciclopropil cetona (CLXXXV) produce el -cetoéster (CCXXXIV) el cual con hidróxido de bario es hidrolizado y decarboxilado, dando la cetona (CCXXXV), que con el haluro de alquil magnesio (CCXLII) produce el alcohol (CCXXXVI). Este se trata con ácido bromhídrico, obteniéndose el bromuro (CCXXXVII), que con cianuro de sodio da el nitrilo (CCXXXVIII), el cual tratado con yoduro de metil magnesio produce la cetona (CCXXXIX). Esta se condensa con dietilfosfonoacetato de metilo, dando el éster (CCXL), que con ácido m-cloro perbenzótico nos da el producto final (CCXLI). Todos mostraron buena actividad biológica en el Tenebrio Molitor, mientras que los compuestos a, c y d, fueron muy activos en el Bombyx Mori.

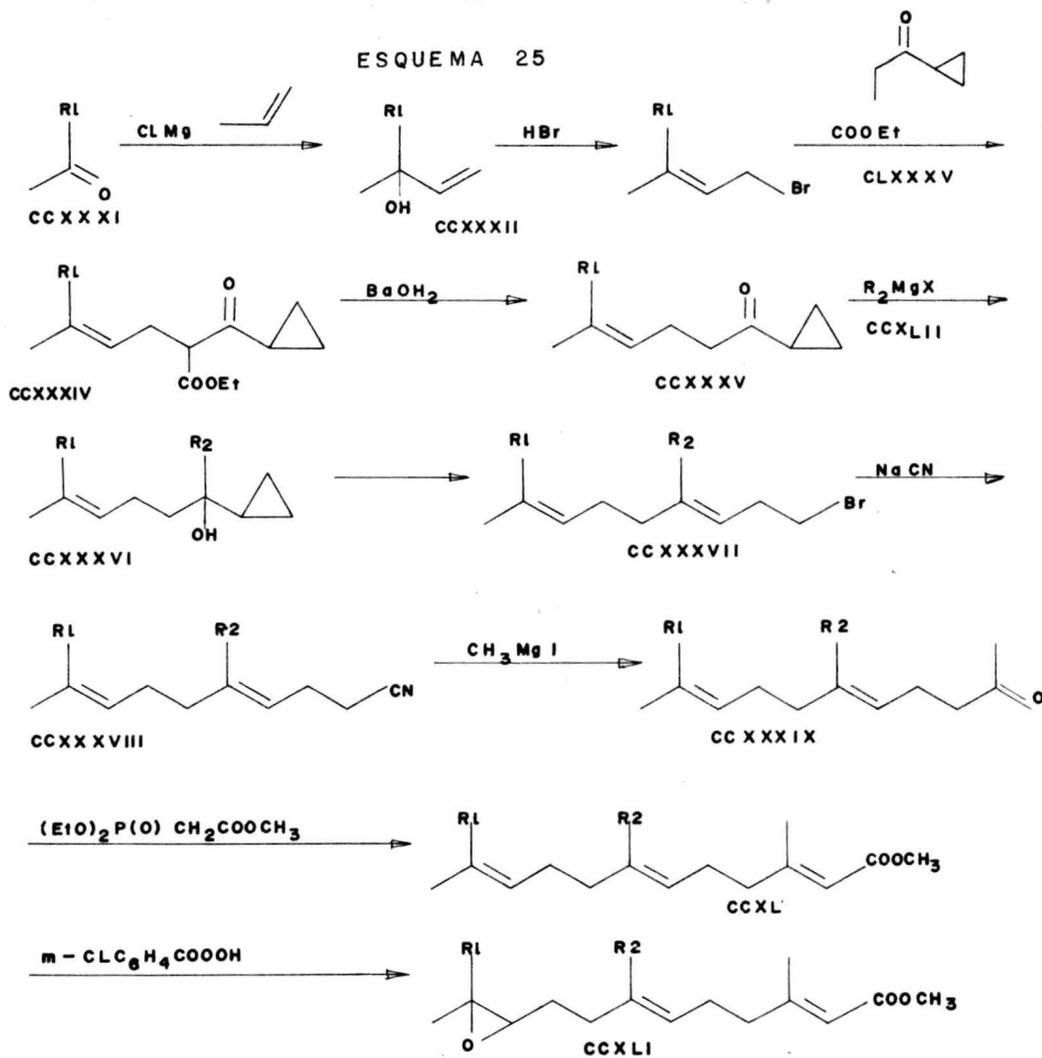
Finalmente, el último trabajo reportado es el que describe (73) una síntesis de farnesoato de metilo, y su conversión a la hormona del Cecropia (X). Las reacciones se detallan en el esquema 26.

El acetato de geranilo (CCXLIII) se trata con N-bromo succinimida para dar la bromohidrina (CCXLIV), que se trata con hidróxido de potasio en metanol, dando el 6,7-epoxigeraniol (CCXLV). Este se acetila con anhídrido acético y piridina, dando el acetato (CCXLVI), el cual con hidrato de ácido peryódico en éter-THF produce el aldehído (CCXLVII), que se condensa con dietilfosfonopropionato de metilo, en presencia de hidruro de sodio en THF, obteniéndose el éster (CCXLVIII). Este se somete a hidró-

ESQUEMA 24



ESQUEMA 25

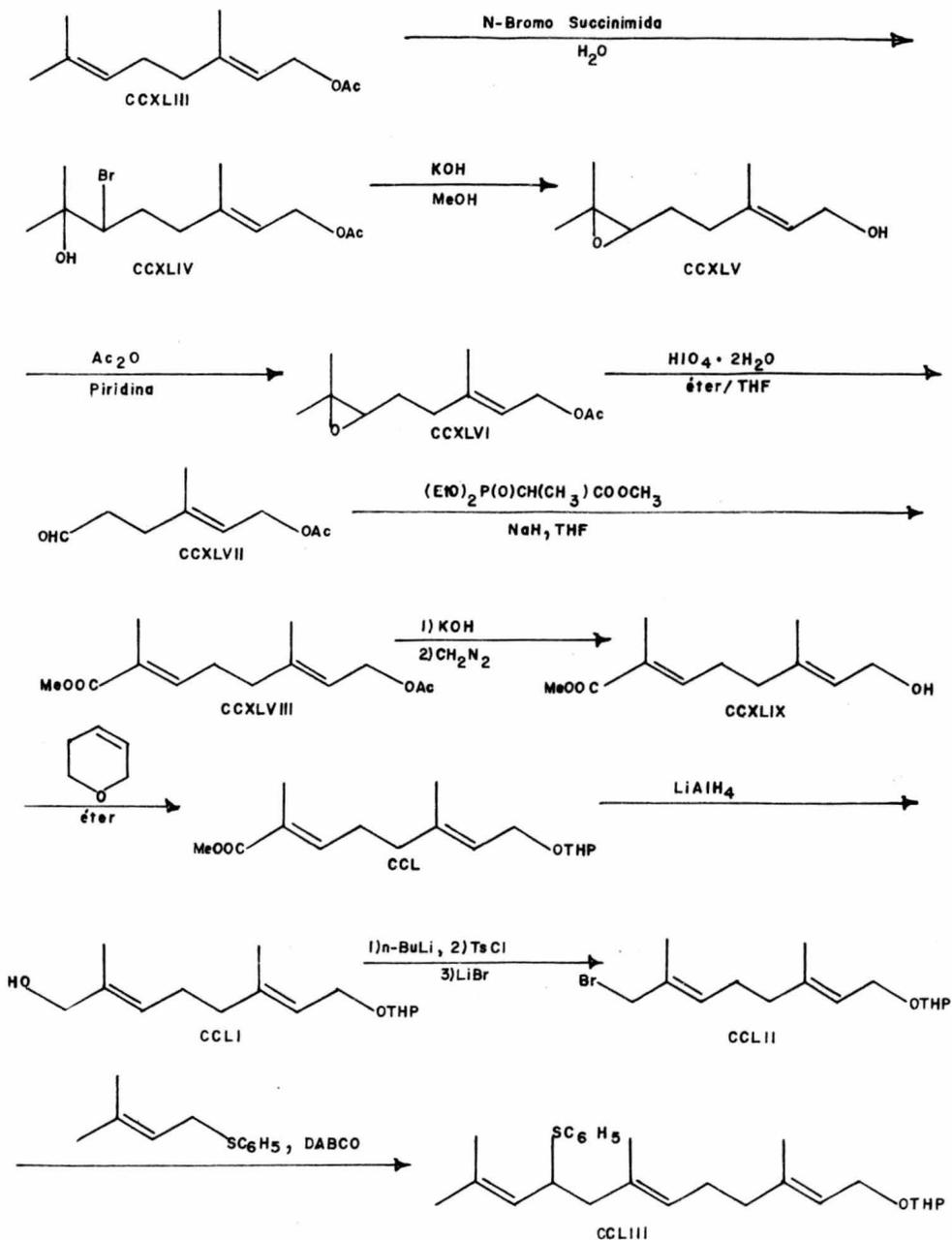


- | R1 | R2 |
|--------------------|-----------------|
| a) Pr ⁿ | Me |
| b) Pr ⁿ | Pr ⁿ |
| c) Bu ⁿ | Me |
| d) Bu ⁿ | Et |
| e) Bu ⁿ | Pr ⁿ |
| f) Am ⁿ | Me |
| g) Am ⁿ | Et |
| h) Am ⁿ | Pr ⁿ |

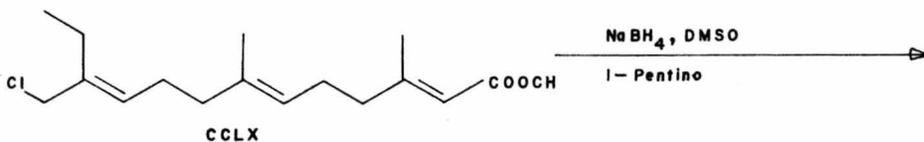
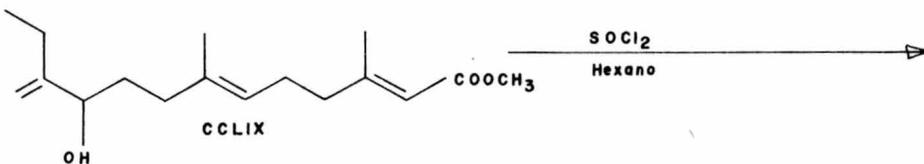
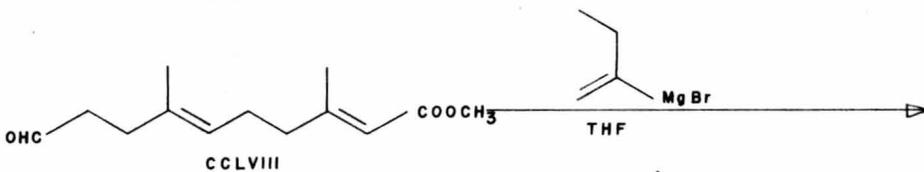
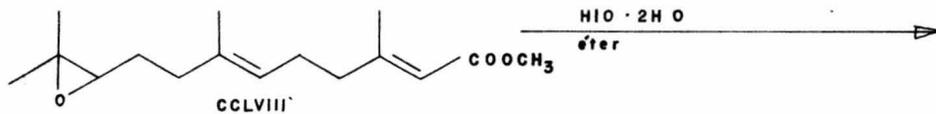
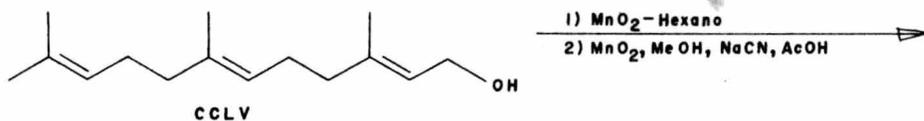
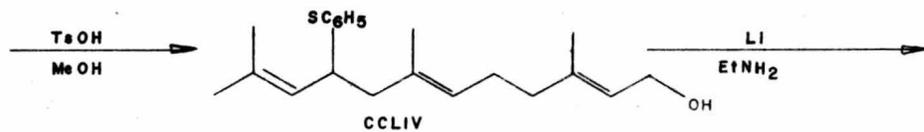
lisis alcalina seguida de esterificación con diazometano, obteniéndose el hidroxieéster (CCXLIX). Este hidroxieéster se convierte en un éter tetrahidropiraniolo (CCL) haciendolo reaccionar con dihidropirano en éter; el éter así obtenido se reduce con hidruro doble de litio y aluminio para dar el alcohol (CCLI), el cual se trata con n-butil litio seguido de cloruro de p-toluen sulfonilo y posteriormente de bromuro de litio obteniéndose el bromuro (CCLII). Este bromuro se hace reaccionar con el isoprenil fenil tioéter en presencia de diazabicyclo (2, 2, 2) octano (DABCO), dando el compuesto (CCLIII), del cual se remueve el grupo tetrahidropiraniolo con ácido p-toluen sulfónico, obteniendo el alcohol (CCLIV). Este sufre de-sulfurización tratandolo con litio y etil amina y se obtiene el alcohol (CCLV), el cual se trata con dióxido de manganeso en hexano, seguido de dióxido de manganeso en metanol, en presencia de cianuro de sodio y ácido acético, obteniéndose el farnesoato de metilo (CXCIV). Este se convirtió en la hormona juvenil (X), de la siguiente manera:

El farnesoato de metilo (CXCIV) se trata con N-bromo succinimida dando la bromohidrina (CCLVI), la cual con carbonato de potasio da el epóxido (CCLVII). Este con ácido peryódico dihidratado en éter produce el aldehido (CCLVIII), que se trata con bromuro de 1-butenil-2-magnesio, obteniéndose el alcohol (CCLIX), el cual al tratarse con cloruro de sulfonilo da el producto (CCLX). Este se reduce con borohidruro de sodio en dimetil sulfóxido, en presencia de 1-pentino, obteniéndose el éster (LXXXVIII), que se epoxida con ácido m-cloro perbenzónico, dando el producto deseado (X).

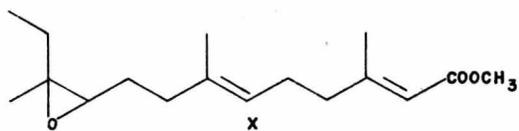
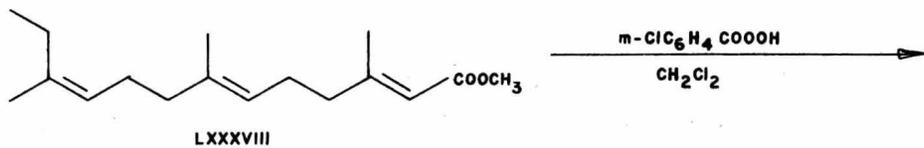
ESQUEMA 26(I)



ESQUEMA 26(2)



ESQUEMA 26(3)



C O N C L U S I O N E S

Como hemos visto, las propiedades biológicas de las hormonas juveniles les confieren una gran importancia y un gran potencial, - tanto desde el punto de vista social, como del económico. Tan es - así, que Zoecon Corporation tiene ya a la venta un análogo de hormona juvenil, que corresponde a la estructura (CCLXI) (Ver resumen de formulas, al final de la parte correspondiente a Generalidades). Este análogo, comparado con la hormona juvenil natural (III), es aproximadamente 1,360 veces más potente para el control de los mosquitos. La concentración letal para el control del -- 50% de mosquitos, de la hormona natural, es de 0.15 ppm. en agua, en tanto que la del análogo de Zoecon es de 0.00011 ppm. en agua; el costo de este varía entre 10 y 30 dólares la libra, y, por ejemplo, utilizando 1/8 de libra por acre, en California, se logró el -- control del 99% de mosquitos *Aedes Nigromaculis* (74).

El Dr. Siddall, de Zoecon, ha hecho varios experimentos que - llevan a pensar que, al menos estos mosquitos mencionados, pueden desarrollar mecanismos de defensa interna para asimilar los - análogos de hormona juvenil; esto podría ser un inconveniente en el uso de estos, pero por ser biodegradables son menos peligrosos que el DDT, por ejemplo, además de que se supone que ante una hormona natural sintética no podría elaborar dichos mecanismos de defensa, por lo cual, el futuro de las hormonas juveniles como insecticidas es tan amplio como la lucha misma contra las plagas y la contaminación ambiental.

B I B L I O G R A F I A

1. - V. B. Wigglesworth, *Scientific American*, Feb. 1959, pg. 31.
2. - P. Karlson y M. Nachtigall, *J. Insect Physiol.*, 7, 210(1961).
3. - V. B. Wigglesworth, *Quart. J. Micr. Sci.*, 79, 91(1936).
4. - J. J. Bounhiol, *Bull. Biol. France Belgique Suppl.*, 24, 1(1938).
5. - C. M. Williams, *Nature*, 178, 212(1956).
6. - Gilbert y Schneidermann, *Science*, 128, 844(1958).
7. - Karlson y Schmiialek, *Z. Naturforsch.*, 14b, 12(1959).
8. - Schmiialek, *Z. Naturforsch.*, 16b, 461(1961).
9. - Rölller, Dahm, Sweely y Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 6, 179(1967).
10. - V. B. Wigglesworth, *Nature*, 221, 190(1969).
11. - Williams, Moorhead y Pulis, *Nature*, 183, 405(1959).
12. - Slama y Williams, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 54, 411(1965).
13. - Yamamoto y Jacobson, *Nature*, 196, 908(1962).
14. - White y Lamb, *J. Insect Physiol.*, 14, 395(1968).
15. - Nihmura, Aomori, Mori y Matsui, *Agr. Biol. Chem.*, 36, 889(1972).
16. - Meyer, Schneidermann y Hanzman, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 60, 853(1968).
17. - Schwarz, Sonnet y Wakabayashi, *Science*, 167, 191(1970).
18. - Schneidermann y Gilbert, *Biol. Bull.*, 115, 530(1959).
19. - Judy et al, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 70, 1509(1973).
20. - Spielman y Williams, *Science*, 154, 1043(1966).
21. - Walker y Bowers, *J. Econ. Entomol.*, 63, 1231(1970).
22. - De Winter, *Chem. Tech.*, 26, 7(1971).
23. - Thakave, Borle y Nimbalkav, *Pesticicles*, 5, 12(1971).
24. - Maddrell, *New. Sci.*, 54, 203(1972).
25. - Bhatnagar-Thomas, *J. Econ. Entomol.*, 66, 277(1973).
26. - Slama, *Annu. Rev. Biochem.*, 40, 1079(1971).
27. - Nason, A., *Biología*, pg. 428, Ed. Limusa, 1a. Ed. 7a. Reimp. 1973.
28. - Schneidermann et al, *J. Insect Physiol.*, 11, 1641(1965).
29. - Bowers, *Science*, 161, 895(1968).
30. - Slama et al, *Biol. Bull.*, 139, 222(1970).
31. - Jarolim et al, *Life Sci.*, 8, 831(1969).
32. - Wakabayashi, Sonnet y Law, *J. Med. Chem.*, 12, 911(1969).
33. - Nemeč et al, *Life Sci.*, 9, 821(1970).
34. - Wigglesworth, *J. Insect Physiol.*, 15, 73(1969).
35. - Berkoff, *Quart. Rev.*, 23, 372(1969).
36. - Rölller y Dahm, *Rac. Progr. Horm. Res.*, 24, 651(1968).
37. - Slama et al, *Biol. Bull.*, 136, 91(1969).
38. - Williams, *Chem. Ecol.*, 1970, 103.
39. - Dahm, Rölller y Trost, *Life Sci.*, 7, 129(1968).
40. - Cizin y Drabkina, *Usp. Khim.*, 39, 1074(1970).
41. - Nakanishi y Koreeda, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 1046(1969).
42. - Suchy, Slama y Sorm, *Science*, 162, 582(1968).
43. - Bowers, Fales Thompson y Vebeř, *Science*, 154, 1020(1966).
44. - Cerny et al, *Tetrahedron Lett.*, 12, 1053(1967); *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 32, 3926(1967).
45. - Roberts y Manville, *Can. J. Chem.*, 50, 2380(1972).
46. - Bowers, *Science*, 164, 323(1969).
47. - Slama, Suchy y Sorm, *Biol. Bull.*, 134, 154(1968).
48. - Slama, Romanuk y Sorm, *Biol. Bull.*, 136, 91(1969).
49. - Dahm, Trost y Rölller, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 5292(1967).
50. - Corey, Katzenellenbogen, Gilman, Roman y Erickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5618(1968).

- 51.- Johnson, Li, Faulkner y Campbell, J. Am. Chem. Soc., 90, 6225(1968).
- 52.- Fudlay y Mackay, J. Chem. Soc., 1969, 733.
- 53.- Cavill, Lainy y Williams, Aust. J. Chem., 22, 2145(1969).
- 54.- Johnson, Campbell, Krishnakumaran y Meyer, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 62, 1005(1969).
- 55.- Corey y Yamamoto, J. Am. Chem. Soc., 92, 6636(1970).
- 56.- Corey y Yamamoto, J. Am. Chem. Soc., 92, 6637(1970).
- 57.- Henrick, Schaub y Siddall, J. Am. Chem. Soc., 94, 5374(1972).
- 58.- Anderson, Henrick, Siddall y Zurflth, J. Am. Chem. Soc., 94, 5379(1972).
- 59.- Faulkner y Petersen, J Am. Chem. Soc., 95, 553(1973).
- 60.- Mori, Ohki y Matsui, Tetrahedron, 30, 715(1974).
- 61.- Mori y Matsui, Tetrahedron Letters, 2515(1967); Tetrahedron, 24, 3127(1968).
- 62.- Mori y Matsui, Yoshimura y Saeki, Agr. Biol. Chem. 34, 1204(1970).
- 63.- Mori, Ohki, Stalla-Bourdillon, Matsui y Bowers, Agr. Biol. Chem., 33, 1792(1969).
- 64.- Mori y Matsui, Agr. Biol. Chem., 34, 115(1970).
- 65.- Mori, Mitsui, Fukami y Ohtaki, Agr. Biol. Chem., 35, 1116(1971).
- 66.- Mori, Ohki y Matsui, Agr. Biol. Chem., 35, 1139(1971).
- 67.- Corey, Katzenellenbogen, Roman y Gilman, Tetrahedron Letters, 1821(1971).
- 68.- Mori, Agr. Biol. Chem., 36, 442(1972).
- 69.- Ohki, Mori, Matsui y Sakimae, Agr. Biol. Chem., 36, 979(1972).
- 70.- Mori, Sato y Matsui, Agr. Biol. Chem., 36, 1931(1972).
- 71.- Mori, Agr. Biol. Chem., 36, 2563(1972).
- 72.- Ozawa, Mori y Matsui, Agr. Biol. Chem., 37, 2373(1973).
- 73.- Ohki, Mori y Matsui, Agr. Biol. Chem., 38, 175(1974).
- 74.- Siddall, Chem. and Eng. News, Nov. 29- 1971, pg. 33.