



Síntesis de Jasmonoides para el Manejo Integrado de Plagas

Trabajo presentado por Q.F. Florencia Parpal para aspirar al título de
Doctora en Química.

Directora: Dra. Viviana Heguaburu
Co-Director: Dr. Enrique Pandolfi

Tribunal:

Dra. Ana Bellomo

Dra. Daniela Gamenara

Dr. Andrés González

Laboratorio de Química Agrícola, Departamento de Química del Litoral,
CENUR Litoral Norte, Udelar- Laboratorio de Síntesis Orgánica,
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Udelar.
Diciembre 2021

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de tesis fue de la mano con muchos desafíos, propios del arrancar de cero en un lugar nuevo. Y cuando me refiero a nuevo, lo hago de forma literal. Un departamento nuevo, un laboratorio que apenas se gestaba, una ciudad muy distinta a Montevideo. Lejos de la linealidad que conocía y el confort de lo bien establecido al que estaba acostumbrada hasta el momento, el camino fue sinuoso. Arrancó en el Litoral, continuó por un tiempo en la capital y volvió a donde había comenzado. Es por esto que me voy a tomar este espacio de libre expresión para poder agradecer a quienes formaron parte de este largo trayecto. Es por eso que los agradecimientos se han ido acumulando a lo largo de semejante ruta transitada, y no hablo de la ruta 3, sino la de la academia y la universidad asentándose en el interior.

El primer agradecimiento es a mi familia, en particular a mis padres. A Nacho y Alicia que me dieron para adelante en este camino de la ciencia, aunque implicara alejarme 380 km. Sin saber mucho de que se trataba esto de la investigación en nuestro país, pero siempre confiando en que mi instinto me iba a llevar a buen puerto. A Guille, compañero de todas las horas, que me bancó durante estos años de trabajo de tesis. Fue testigo de todas mis crisis, me sostuvo todas las veces que quise salir corriendo, y que me enseñó mucho en este mundo de lo académico. Es gran responsable del establecimiento y crecimiento del DQL, lo cual también se agradece mucho. Y más allá de la ciencia, gracias por compartir el día a día y lo más importante de mi mundo, Felipe y Manuela.

A Felipe y a Manuela, que llegaron a mitad de camino de esta tesis para poner todo patas para arriba, reacomodar todas mis prioridades, inspirarme y agotarme de igual manera. A ellos les dedico este trabajo muy especialmente y les pido disculpas ya que en sus cortos 4 años ya han escuchado más veces la palabra química, doctorado, tesis, paper, laboratorio y afines, que cualquier otro niño sanducero. A mis hermanas de la vida. A Caro y Nadia que han acompañado en la cercanía y en la distancia todos mis pasos. A Cristina por los ánimos y a Paddy que me ha alentado en cada paso de la escritura, que se ha tomado el trabajo de leer cosas con paladio y estaño. Gracias por el cariño.

A mis tutores, Viviana y Enrique. A Vivi por ser en parte responsable de mi llegada a Paysandú...todavía no me queda claro si agradecer esto o no (es broma). Por estos largos años de trabajo compartido, ambas nuevas en estos roles, con el desafío de arrancar un laboratorio desde sus comienzos, muy distinto del que había sido nuestra casa tanto tiempo en Facultad de Química.

A Quique por embarcarse de nuevo a tutorearme, por tercera vez en mi carrera académica, gracias por estos años de formación. Gracias a ambos por compartir muchos momentos más allá de lo académico y ser parte no solo de este posgrado, sino de todo mi camino por la academia.

Como ya adelanté, mi trabajo con los jasmonoides comenzó en un laboratorio nuevo que invitaba a que uno se hiciera dueño de su pedacito, que pedía de nuestro esfuerzo para tomar forma, que tenía instrumentos en cajas, que casi no disponía de reactivos ni disolventes. ¡Un laboratorio en el medio del campo! Acá generé muchos agradecimientos, comenzando por el CENUR Litoral Norte, en especial a la EEMAC y al CUP por abrirnos sus puertas. Un enorme gracias a los compañeros y amigos que fueron llegando de a uno al Departamento de Química del Litoral (Cuando llegué éramos solo 6, ahora somos muchísimos más).

A Lucía que además de compartir aquellos primeros tiempos, hemos colaborado en proyectos de extensión, etc., y hemos disfrutado de espacios en familia y amistad. A Gastón, Liber, Nico, Juan, Silvina, primeros en darme la bienvenida. A Maca con quien he compartido horas de cursos y laboratorio, que con mucho entusiasmo viene participando en la construcción del DQL y siempre ha estado para darme una mano. A Kathy que fue parte de este proyecto y más recientemente a Ana Paula, quien también se sumó al equipo de trabajo. Gracias por siempre estar, colaborar y formar parte del equipo de los jasmonoides. A Hugo y Vale por compartir laboratorio. A Ceci y Gualberto con quien también compartimos espacios de laboratorio y más. A Lu B. y sus papás vecinos durante muchos años.

A López que es el más dispuesto, pierna y mejor cargador de gases criogénicos de RMN del condado, además de ser un gran hacedor de café del polo.

A Magui y Lía con quien compartimos amistad, oficinas y horas de estrés y satisfacción por el jardín Lanita, que bien valieron la pena porque tenemos un grupo de enanos maravilloso que se adoran. A los compañeros de “pestis”, a Naty que siempre está dispuesta a dar una mano en lo que sea, Flor, Agus, Fiamma, Sofi, Noel, Silvina, y seguro me olvido de alguien porque son muchos.

Al grupo de Química Demás Paysandú, con quienes hemos compartido mucho más que horas de extensión y con los que he aprendido muchas cosas nuevas. Gracias Maca y Lu P. por ser mentoras de esta banda. A Lu B. por ser un poco mamá gallina y los pollos: Hugo, Noel, Juan Diego, Vale, Ana Paula, Agustina y a todos quienes pasaron por este lindo proyecto.

Gracias a Paulita, que siempre nos tiene los laboratorios en orden y los disolventes destilados y con quien siempre tenemos unas lindas charlas matutinas.

Gracias a Inés por meterle onda a la oficina. Gracias a Caro por compartir su trabajo con tantas ganas y tanta eficiencia, gracias por ponerte al hombro gran parte de la organización de la carrera. Gracias a los compañeros biológicos, a Mauricio que siempre te mantiene al tanto de las noticias, a Ileana, Guzmán, Zoraima y Lía de nuevo por compartir mates cuando se podía, charlas, oficina y muchos espacios más. Muchos de ustedes nos han hecho la vida más fácil en este lugar. A Pequera que para mí es parte del grupete, aunque sea de otro palo de biología.

Hubo una pausa de un poco más de un año del laboratorio litoraleño, el cual era un emprendimiento por demás tentador, pero que en sus comienzos era poco compatible con los informes de avance de la ANII, Pedeciba, etc... porque ciertamente los tiempos para montar laboratorios nuevos y carreras de química en el interior, entre otras tareas, roban un poco de tiempo a la investigación. Es por eso que, tras un poco de frustración, volví a continuar mi trabajo de posgrado en mi querido LSO, en Facultad de Química.

Y ahí tengo que dar gracias a todos los que siempre, a pesar de los años en Paysandú siguen con la mejor onda, siempre dispuestos a dar una mano en lo que se precise. Los que estuvieron desde que era una estudiante de grado que dio sus primeros pasos en la investigación y docencia. Gracias a Gustavo, gran responsable de que el LSO exista y todos quienes pasamos por ahí lo recordemos con cariño y nostalgia. A Daniela, Marga, Vale, David, Vicui, Nacho, con algunos he vuelto a compartir curso este año y fue una alegría enorme.

A Mari y Gonza que además de compartir mil horas de laboratorio hemos compartido muchísimo más, desde que estudiábamos farmacia y a quienes quiero mucho. A Bruno que es genio y dos por tres nos visita por el Litoral. A Peixoto, Nía, la Viro, Pipo, Agus, por los años compartidos de trabajo y más. A Mariela a quien le rompo por el curso de 103 todos los años y que tanto supe romper en los años de trabajo en el LSO por THF seco entre otros (extraño que Mariela seque los disolventes). A Maitia, que, si bien no compartimos tanto tiempo durante el transcurso de mi tesis, porque siempre estaba haciendo algún postdoc por el mundo, fue mi mentora en columnas, y modestia aparte, ¡ahora me salen muy bien!

A los compañeros de farmacia que también formaron parte de mi tiempo en Montevideo y con quienes siempre compartimos congresos. A Guillo Valdomir y Naty que son de esos grandes valores que conocí por la cátedra. A Gloria y Laura con

quienes tuve el placer de trabajar cuando empezaba en mis primeros pasos en la investigación. A Graciela, Danilo, Ceci, Vero, Chiara, Stella, Carlitos y Jaime con quienes compartimos un tiempo y tengo recuerdos muy lindos de todos.

A la gente de Ecología Química, Carmen y Andrés con quien hemos compartido congresos y nos han hecho parte de su comunidad. A MLU, Paula y Belén con la que compartí tremendo viaje por Colombia.

A los amigos de inorgánica con los que compartí mis años en POUQ, Mario, Livia, Nico, Julio y a Lore especialmente con la que hemos compartido muchos momentos lindos más, como las cervezas que tomábamos los viernes de tarde en el comedor de FQ. A Gabi y Laura de PEDECIBA que siempre han estado para resolver nuestras dudas. A Horacio por los RMN previos a que soltaran de la aduana a los que hoy tenemos en Paysandú.

Y a mis amigos de FQ con quienes compartimos laboratorios, cursos y todavía compartimos mucho más: Nadia, Migui, Gabriel, Lu, Cyn. Mari, Gonza y Mario.

Finalmente quisiera agradecer también a quienes hicieron posible mi formación con su apoyo económico y/o institucional: Facultad de Química, al CENUR Litoral Norte, sede Paysandú y UdelaR. ANII (Agencia Nacional de Investigación e Innovación) por las becas. PEDECIBA (Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas) por formar parte de su programa de estudiantes de posgrado. CSIC (Comisión Sectorial de Investigación Científica) por los proyectos. LCII, UFPR, AUGM y FAGro por pasantías y colaboraciones. A Horacio por los experimentos con insectos y campo.

INDICES

Índice General	i
Índice general.....	ii
Índice de figuras.....	vii
Índice de esquemas.....	x
Índice de tablas.....	xiv
Lista de abreviaturas.....	xvi
Moleculario.....	xx
Capítulo I- Introducción	1
I.1. Bibliografía.....	3
Capítulo II- Antecedentes	5
II.1. De los jasmonoides.....	6
II.2. Del ácido jasmónico.....	8
II.2.1. De la biosíntesis del ácido jasmónico.....	8
II.3. Del Manejo Integrado de Plagas.....	11
II.4. De las defensas en plantas.....	12
II.5. De los jasmonoides en el Manejo Integrado de Plagas.....	13
II.6. De otras estructuras relacionadas a jasmonoides.....	17
II.7. De la síntesis de jasmonoides.....	19
II.8. De la síntesis de enonas funcionalizadas.....	30
II.9. De la química del paladio.....	31
II.9.1. De la reacción de Stille.....	30
II.9.2. De los complejos π -alilpaladio.....	32
II.9.3. De la estereo y regioquímica de la alilación mediada por paladio.....	34

II.9.4. De las reacciones de transmetalación con organometálicos: acoplamiento cruzado con compuestos organometálicos del grupo principal.....	36
II.9.4.1 De la formación de compuestos metálicos alílicos	37
II.10. Bibliografía.....	38
Capítulo III- Objetivos.....	46
III.1. Objetivos generales.....	47
III.2. Objetivos específicos.....	48
Capítulo IV- Metodología de trabajo.....	49
IV.1. Bibliografía.....	53
Capítulo V- Resultados y Discusión.....	54
V.I. Aproximación a la síntesis de ácido jasmónico y derivados.....	55
V.I.1 Inserción de la cadena lateral alquénlica.....	55
V.I.2. Condiciones de iodación de enona.....	56
V.I.3. Estudio de las condiciones de halogenación de alcoholes precursores de cadenas alquénlicas de jasmonoides.....	57
V.I.4. Estudio de las condiciones de síntesis de estannanos precursores de cadenas alquénlicas de jasmonoides.....	60
V.I.5. Estudio de las condiciones de acople C-C mediado por Pd para la síntesis de precursores de jasmonoides mediante la metodología propuesta...62	
V.I.6. Estudio de las condiciones para la inserción de la cadena carboxílica...66	
V.II. Síntesis de análogo simplificado del ácido jasmónico.....	69
V.III. Resumen de los principales resultados de la ruta sintética planteada en primera instancia.....	76
V.IV. Estudio de las condiciones para la síntesis de precursores de jasmonoides mediante reacciones de acople de π -alilpaladio.....	77

V.IV.1 Estudio de las condiciones de acople de cadenas alquénicas derivadas de <i>cis</i> -2-penten-1-ol.....	79
V.IV.2. Estudio del alcance de la metodología propuesta.....	91
V.V. Resumen de los principales resultados de la nueva ruta sintética planteada.....	96
V.VI. Síntesis de jasmona y análogos.....	97
V.VI.1 Síntesis de jasmona mediante la química de los α -sulfonil carbaniones.....	97
V.VI.2 Síntesis de jasmona mediante la química de π -alilpaladio.....	99
V.VI.2.i Condiciones de iodación de 3-metil-2-ciclopentenona.....	100
V.VI.2ii. Síntesis de Jasmona y análogos. Estudio de las condiciones de acople entre el estannano 53 y distintos acetatos alquénicos. Alcance del método.....	102
V.VI.3. Síntesis de dihidrojasmona por hidrogenación de jasmona.....	110
V.VI.4. Isomerización de jasmona.....	111
V.VI.5. Resumen de los principales resultados de la síntesis de jasmona y análogos.....	114
V.V. Ensayos biológicos de laboratorio y de campo.....	116
V.V.1. Ensayos de laboratorio.....	116
V.V.1.1. Observación del desarrollo de lagartas de <i>Pseudaletia sequax</i> luego de la aplicación de jasmonato de metilo en la alimentación de las mismas.....	117
V.V.1.2. Observación del desarrollo de <i>Anticarsia gemmatalis</i> y <i>Chrysodeixis includens</i> luego de la introducción de jasmonato de metilo en su alimentación artificial.....	118
V.V.1.3. Test de preferencia en <i>Anticarsia gemmatalis</i> . Elección entre material vegetal tratado con 28 y solución blanco.....	119

V.V.2. Ensayos de campo.....	121
V.V.1. Aplicación de jasmonato de metilo en cultivos de soja y alfalfa- observación y cuantificación de atracción de parasitoides y predadores de insectos plaga.....	121
V.VII. Bibliografía.....	129
Capítulo VI- Conclusiones y perspectivas.....	133
VI.1. Obtención estructuras de tipo jasmonato y precursores mediante acople mediado por Pd de tipo Stille.....	134
VI.2. Obtención de jasmonoides mediante de reacciones de π -alilpaladio.....	135
VI.3. Obtención de jasmona y análogos estructurales.....	135
VI.4. Perspectivas.....	136
VI.6. Bibliografía.....	136
Capítulo VII- Parte Experimental.....	138
VII.1. Materiales y métodos.....	139
VII.2. Síntesis de catalizadores de Paladio.....	140
VII.3. Síntesis y caracterización de compuestos.....	141
VII.3.1. Síntesis de cadenas alquénílicas precursoras de jasmonoides.....	143
VII.3.2. Síntesis de estannanos a partir de los halogenuros correspondientes.....	144
VII.3.2.1. Procedimiento general para la síntesis de alil- estannanos.....	144
VII.3.3. Síntesis de precursores jasmonoides.....	146
VII.3.4. Inserción de cadenas laterales carboxílicas mediante ataque tipo Michael.....	148
VII.3.5. Procedimiento general para la síntesis de acetatos alílicos.....	153

VII.3.6. Procedimiento general para la síntesis de alquenilenonas a partir de 2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona.....	155
VII.3.7. Procedimiento general para la síntesis de jasmona y análogos a partir de 3-metil-2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona.....	163
VII.3.8. Hidrogenaciones.....	166
VII.3.9. Isomerización de jasmona.....	167
VII.3.10. Experimento de ^1H RMN: isomerización $\eta^3 - \eta^1$	167
VII.4. Ensayos biológicos de laboratorio y de campo.....	168
VII.4.1. Ensayos de Laboratorio.....	168
VII.4.1.1. Observación del desarrollo de lagartas de <i>Pseudaletia sequax</i> tras de la aplicación de JMe en la alimentación de las mismas.....	168
VII.4.1.2. Observación del desarrollo de <i>Anticarsia gemmatalis</i> luego de la introducción de JMe en su alimentación artificial.....	170
VII.4.1.3. Test de preferencia de <i>Anticarsia gemmatalis</i> entre material vegetal tratado con análogo 28 y blanco.....	172
VII.4.2. Ensayos de campo.....	173
VII.4.2.1. Aplicación de JMe en cultivos de soja y alfalfa para observar y cuantificar atracción de parasitoides y predadores de insectos plaga.....	173
VII.4.3. Bibliografía.....	179
Anexo I- Espectros seleccionados.....	184
Precusores clave, jasmonoides y análogos sintetizados.....	185
Anexo II- Artículos derivados del trabajo de tesis.....	200

Índice de figuras

Figura II.1: Estructura de jasmonoides representativos.....	6
Figura II.2: Estructura química de los cuatro estereoisómeros del AJ.....	9
Figura II.3: Biosíntesis del ácido jasmónico y jasmonato de metilo.....	10
Figura II.4: Piretrinas naturales.....	17
Figura II.5: Síntesis de aletrina, primer insecticida sintético derivado de piretrinas..	18
Figura II.6: Jasmonoides precursores de piretrinas con potencial insecticida.....	18
Figura II.7: Posible biosíntesis de jasmona y precursores de piretroides a partir del ácido jasmónico.....	19
Figura II.8: Ciclo catalítico de la reacción de Stille.....	31
Figura II.9: a) formación de especie η^3 o especie de π -alilpaladio y b) especie de π -alilpaladio atacada por un nucleófilo (reacción tipo Tsuji-Trost).....	33
Figura II.10 a). Generación del intermediario de π -alilpaladio y su reacción con a) reactivo nucleófilo o b) reactivo electrófilo.....	34
Figura II.11: Isomerización de complejos de π -alilpaladio.....	35
Figura II.12: Estereoquímica de alilación mediada por Pd.....	36
Figura II.13: Acoplamiento cruzado de alilos con compuestos organometálicos.....	37
Figura II.14: Obtención de compuestos metálicos alílicos a partir de compuestos homodimetálicos.....	37
Figura III.1: Estructura de ácido jasmónico y jasmonoides representativos.....	47
Figura IV.1: Análisis retrosintético de ácido jasmónico.....	50
Figura V.1: espectro de ^1H RMN del compuesto 28	71
Figura V.2: espectro de ^{13}C RMN del compuesto 28	72
Figura V.3: espectro bidimensional de HSQC con ampliación en la región de los protones alifáticos del compuesto 28	73

Figura V.4: espectro de ^1H RMN del compuesto 26 y ampliación de las señales correspondientes a los protones base de las cadenas laterales.....	74
Figura V.5: Modelo molecular (Avogadro), ángulo diedro 163.8°	75
Figura V.6: Espectro de ^1H RMN de la mezcla de isómeros <i>Z</i> y <i>E</i> de 22 (a), y espectros 1D-TOCSY obtenidos por spin-locking selectivo de las señales a 2.90 and 2.85 ppm (b y c, respectivamente).....	87
Figura V.7: a) Espectros de 32 tratado con $\text{Pd}(\text{dba})_2$ y LiCl en DMF- d_7 . b) Espectro ^1H RMN TOCSY de señal que presenta cambio significativo a lo largo del tiempo del experimento.....	91
Figura V.8: Espectros de ^1H RMN de los compuestos 56 y 57 donde se observa la isomerización en ambos casos.....	105
Figura V.9. Espectro de ^1H RMN de la mezcla de isómeros <i>Z</i> y <i>E</i> de 49 (a), y espectros 1D-TOCSY obtenidos por spin-locking selectivo de las señales a 2.93 y 2.87 ppm (b y c, respectivamente).....	108
Figura V.10. Espectro de ^1H RMN de la mezcla de isómeros <i>Z</i> y <i>E</i> de 54 (a), y espectros 1D-TOCSY obtenidos por spin-locking selectivo de las señales a 2.93 y 2.86 ppm (b y c, respectivamente).....	109
Figura V.11: Espectros de RMN indicando la relación <i>E/Z</i> de 49 en base a la integración del protón C6 antes y después de la isomerización.....	113
Figura V.12: Insectos plaga utilizados en los ensayos de laboratorio: a) <i>Pseudaletia sequax</i> (ejemplar adulto y larva respectivamente), b) <i>Chrysodeixis includens</i> (larva y ejemplar adulto respectivamente), c) <i>Anticarsia gemmatalis</i> (larva y ejemplar adulto respectivamente).....	116
Figura V.13: Experimento en <i>P. sequax</i> alimentada con plantas tratadas con jasmonato de metilo. a) Sistema utilizado para el tratamiento del material vegetal	

con jasmonato de metilo. b) Experimento con dos grupos de lagartas, unas alimentadas con material tratado y el otro con blanco.....	117
Figura V.14: Pesos de lagartas de <i>Pseudaletia sequax</i> alimentadas con material vegetal tratado con jasmonato de metilo vs. material vegetal tratado con solución blanco.....	118
Figura V.15: Pesos de lagartas de <i>Anticarsia gemmatalis</i> alimentadas con dieta artificial/ jasmonato de metilo vs. dieta artificial blanco.....	119
Figura V.16: Test de preferencia de <i>A. gemmatalis</i> en soja tratada con análogo 28.....	120
Figura V.17: Parcelas de soja tratadas con jasmonato de metilo cuyo follaje fue atacado por plagas y presencia de hierbas ajenas al cultivo.....	122
Figura V.18: Sistemas biológicos a analizar áfido- parasitoide. a) y b) se corresponden con las especies a controlar (áfidos). c) Imagen ilustrativa de las avispas parasitoides controladoras de áfidos. d) áfido una vez atacado por la avispa controladora (momia).....	123
Figura V.19: a) Imagen de una de las parcelas de alfalfa tratadas con jasmonato de metilo. b) Asperjado de solución de jasmonato de metilo. c) trampas pegajosas extraídas.....	124
Figura V.20: Promedios de los áfidos hallados en los tallos de las parcelas tratadas con solución blanco y en parcelas tratadas con solución de jasmonato de metilo...	125
Figura V.21: Promedio de conteo de parasitoides en trampas a los 4, 7, 12, 17 y 24 días del asperjado de jasmonato de metilo.....	126
Figura V.22: conteo de predadores tras aplicación de jasmonato de metilo.....	127

Índice de esquemas

Esquema II.1: Primera síntesis de jasmonato de metilo por Demole y Stoll.....	20
Esquema II.2: Síntesis de Büchi y Egger partiendo de 1,3-ciclohexanodiona.....	21
Esquema II.3: Síntesis asimétrica de jasmonato de metilo de Inomata.....	22
Esquema II.4: Síntesis asimétrica de Posner de jasmonato de metilo.....	22
Esquema II.5: Síntesis asimétrica de Helmchen de (+)-7- <i>iso</i> -jasmonato de metilo.....	23
Esquema II.6: Síntesis estéreo y enantioselectiva de Fehr y colaboradores del (+)-epijasmonato de metilo.....	24
Esquema II.7: Síntesis de jasmonato de metilo de Chapuis y colaboradores basada en una reacción de Diels-Alder con cloropreno.....	25
Esquema II.8: Síntesis industrial de Tsuji y colaboradores para la obtención de (<i>Z</i>)-2-(pent-2-enil)-2-ciclopenten-1-ona basada en una deshidrogenación descarboxilativa catalizada por paladio.....	26
Esquema II.9: Ejemplos de síntesis de <i>cis</i> -jasmona a partir de furanos como precursores de compuestos 1,4- dicarbonílicos (síntesis de Büshi-Wüest y Hunsdiecker respectivamente).....	27
Esquema II.10: Síntesis de dihidrojasmona de Ho-Wong y Thiele respectivamente.....	29
Esquema II.11: Síntesis de <i>cis</i> -jasmona a partir de ácido levulínico de Bakuzis y colaboradores.....	30
Esquema II.12: Inserción de cadenas laterales alquílicas e hidroxialquílicas mediante la química de α -sulfonilcarbaniones.....	30
Esquema IV.1: Síntesis de ácido jasmónico y jasmonato de metilo.....	51
Esquema IV.2: Metodología de inserción de la cadena lateral alquenílica mediante complejos de π -alilpaladio.....	51

Esquema IV.3: Síntesis de <i>cis</i> -jasmona mediante la química de los α -sulfonilcarbaniones.....	52
Esquema IV.4: Síntesis de <i>cis</i> -jasmona mediante la química de π -alilpaladio.....	53
Esquema V.1: Pasos claves para la inserción de la cadena alquénica para la obtención de jasmonoides mediante acople C-C mediado por Pd de tipo Stille.....	55
Esquema V.2: Mecanismo de iodación de 2-ciclopenten-1-ona.....	56
Esquema V.3: Mecanismo de obtención de (<i>Z</i>)-1-bromo-2-penteno (4) a partir del alcohol 3 , con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina.....	58
Esquema V.4: Inserción de la cadena lateral carboxílica para la obtención de jasmonoides.....	66
Esquema V.5: Ruta sintética para la obtención de análogo del ácido jasmónico simplificado a nivel de la cadena lateral alquénica.....	70
Esquema V.6: Resumen de los principales productos obtenidos mediante la ruta sintética inicial.....	76
Esquema V.7: Metodología alternativa para la obtención de jasmonatos y acople π -alilpaladio para inserción de cadena alquénica, destacando las variaciones con respecto a la ruta original.....	78
Esquema V.8: Síntesis del estannano 29 a partir de la iodoenona 2 y hexabutildiestannano.....	79
Esquema V.9: Mecanismo por el cual se obtienen 22 y 31	83
Esquema V.10: Reacción propuesta por Del Valle y colaboradores para la obtención de productos de acople catalizado por Pd aplicado a nuestro modelo para la obtención de precursores de ácido jasmónico y derivados.....	84
Esquema V.11: Acetilación del alcohol 3	84
Esquema V.12: Mecanismo propuesto para acople C-C mediado por Pd (0).....	88

Esquema V.13: Resultados estereoquímicos posibles en el mecanismo propuesto para el acoplamiento C-C mediado por Pd.....	89
Esquema V.14: Principales resultados de la nueva ruta planteada.....	96
Esquema V.15: Ruta propuesta para la síntesis de <i>cis</i> -jasmona 49 y análogos.....	98
Esquema V.16: Ruta alternativa para la obtención de jasmona, alilretrona y cinerona.....	100
Esquema V.17: Síntesis del estannano 53	101
Esquema V.18: Síntesis de jasmona 49 mediante química de π -alilpaladio.....	102
Esquema V.19: Posible mecanismo de isomerización de 56 y 57	106
Esquema V.20: Síntesis de alilretrona mediante las condiciones clásicas de Stille..	110
Esquema V.21: Síntesis de dihidrojasmona y dihidrocinerona mediante hidrogenación de jasmona y cinerona respectivamente.....	111
Esquema V.22: Isomerización jasmona con ácido <i>p</i> -toluensulfínico.....	112
Esquema V.23: Síntesis de jasmona y derivados mediante la química de π -alilpaladio.....	115
Esquema VI.1: Principales estructuras obtenidas mediante acople C-C mediado por paladio de tipo Stille para inserción de cadena lateral alquenólica e inserción de cadena lateral carboxílica mediante adición de Michael.....	135
Esquema VI.2: Estructuras precursoras de jasmonoides obtenidas mediante la química de π -alilpaladio.....	136
Esquema VI.3: Jasmona y análogos de la serie.....	137

Índice de tablas

Tabla V.1: Condiciones de α -halogenación de 2-ciclopenten-1-ona (1).....	56
Tabla V.2: Halogenación de <i>cis</i> -2-penten-1-ol.....	57
Tabla V.3: Halogenación de alcoholes precursores de cadenas alquénlicas.....	60
Tabla V.4: Formación de estannanos a partir de diferentes halogenuros.....	61
Tabla V.5: Acople C-C mediado por Pd para la obtención de 20	63
Tabla V.6: Acople C-C mediado para la obtención de precursores jasmonoides.....	65
Tabla V.7: Estudio de la inserción de la cadena carboxílica mediante reacción de tipo Michael con malonato de dimetilo.....	67
Tabla V.8: Estudio de la hidrólisis y descarboxilación de la cadena lateral carboxílica.....	68
Tabla V.9: Estudio de condiciones de acople para la obtención de 20	79
Tabla V.10: Estudio de condiciones de acople para la obtención de 22	81
Tabla V.11: Estudio de condiciones de acople entre el estannano 29 y el acetato 32 para la obtención de 22	85
Tabla V.12: Acetilación de alcoholes alquénlicos.....	92
Tabla V.13: Inserción de la cadena lateral alquénlica utilizando complejos π -alilpaladio.....	93
Tabla V.14: Estudio de la inserción de la cadena carboxílica sobre precursores de tipo jasmonoide.....	95
Tabla V.15: Estudio de la inserción de <i>p</i> -TsONa sobre enonas sustituidas en posición α	98
Tabla V.16: Condiciones de α -halogenación de 3-metil-2-ciclopenten-1-ona (51).....	100
Tabla V.17: Estudio de condiciones de acople entre el estannano 53 y distintos acetatos.....	103

Tabla V.18: Resultados obtenidos por cromatografía gaseosa al inicio de la reacción.....	114
Tabla V.19: Resultados obtenidos por cromatografía gaseosa luego de 4 días de reacción.....	114
Tabla VII.1. Pesos de lagartas prepupa de <i>Pseudaletia sequax</i> alimentadas con material tratado con JMe y solución blanco respectivamente.....	170
Tabla VII.2. Tratamiento estadístico para pesos prepupa de <i>Pseudaletia sequax</i> alimentadas con material tratado con JMe y solución blanco.....	170-171
Tabla VII.3. Pesos de pupas de <i>Anticarsia gemmatalis</i> alimentadas con dieta artificial adicionada con JMe y dieta blanco respectivamente.....	172
Tabla VII.4. Estadística de los pesos de pupas de <i>Anticarsia gemmatalis</i> alimentadas con dieta artificial adicionada con JMe y dieta blanco.....	172-173
Tabla VII.5. Ensayo de preferencia de <i>Anticarsia gemmatalis</i> alimentada con soja tratada con 28 vs. soja tratada con solución blanco.....	174
Tabla VII.6. Conteo de pulgones en tallos luego de la aplicación de solución de JMe.....	175-176
Tabla VII.7. Promedio de pulgones presentes en cada parcela (ninfas + adultos) en 20 tallos al azar.....	176-177
Tabla VII.8. Conteo de parasitoides en trampas luego de la aplicación de solución de JMe.....	179
Tabla VII.9. Promedio de <i>Aphidius sp.</i> (<i>A. Ervi/A. colemani</i> - parasitoides) capturados en trampas.....	179
Tabla VII.10. Conteo de parasitoides en trampas luego de la aplicación de solución de JMe.....	179
Tabla VII.11. Promedio de predadores capturados en trampas.....	179

Listado de abreviaturas

(*n*-SnBu₃)₂) Hexabutildiestannano

°C Grados Celsius

¹³C RMN Resonancia magnética nuclear de carbono 13.

¹H RMN Resonancia magnética nuclear de protón

A. colemani *Aphidius Colemani*

A. ervi *Aphidius ervi*

A. gemmatalis *Anticarsia gemmatalis*

A. kondoi *Acyrtosiphon kondoi*

Ac₂O Anhídrido acético

AcOEt Acetato de etilo

AcOH Ácido acético

AJ Ácido jasmónico

BF₃·Et₂O Trifluoruro de boro eterato

Bu₃SnCl Cloruro de tributilestaño

c Cuarteto

C. sanguínea *Cycloneda sanguínea*

Cat. Catalizador

CBr₄ Tetrabromuro de carbono

C-C Carbono-carbono

cc. Concentrado

CH₂Cl₂ Diclorometano

cm centímetros

Conv. Conversión

COSY Correlation Spectroscopy

CuI Ioduro de cobre

d Doblete
DA Dieta artificial
da Doblete ancho
dd Doblete de dobletes
ddd Doblete de dobletes de dobletes
dddd Doblete de doblete de doblete de dobletes
ddq Doblete de dobletes de cuartetos
DDT Diclorodifeniltricloroetano
ddt Doblete de dobletes de tripletes
ddtq Doblete de doblete de triplete de cuartetos
desc. Descomposición
Disolv. Disolvente
DMAP 4-Dimetilaminopiridina
DMF *N,N*-dimetilformamida
DMF-d₇ *N,N*-dimetilformamida deuterada
dq Doblete de cuartetos
dq Doblete de cuartetos
dqq Doblete de cuarteto de cuartetos
dt Doblete de tripletes
dt Doblete de triplete de tripletes
E. connexa Eriopis connexa
EEMAC Estación experimental Mario A. Cassinoni
Eq. Equivalente
Et₂O Dietil éter
Et₃N Trietilamina
FDA Food and Drug Administration

FID Detector de ionización por llama

FT-IR Espectroscopia infraroja por transformada de Fourier

g Gramo

GC Cromatografía gaseosa

GC-MS Cromatografía gaseosa acoplado a espectrometría de masas

h Hora/s

H. armígera Helicoverpa armígera

H. axyridis Harmonia axyridis

HBr Ácido bromhídrico

HCl Ácido clorhídrico

Hex Hexanos

HMBC Heteronuclear multiple bond correlation

HPLC Cromatografía líquida de alta resolución

HRMS Espectrometría de masas de alta resolución

HSQC Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy

Hz Hertz

IR Infrarrojo

J Constante de acoplamiento

JMe Jasmonato de metilo

K₂CO₃ Carbonato de potasio

KOH Hidróxido de potasio

LiCl Cloruro de litio

m Multiplete

MAPK Proteína-quinasa activada por mitógenos

MeCN Acetonitrilo

MeOH Metanol

MeONa Metóxido de sodio
mg Miligramos
MHz Megahertz
min. Minutos
MIP Manejo Integrado de Plagas
mL Mililitros
mmol Milimol
MP Material de Partida
MS Espectrometría de masas
ms Milisegundos
N Normal
NaH Hidruro de sodio
NaI Ioduro de sodio
NBS N-Bromosuccinimida
NR No reacciona
OMS Organización Mundial de la Salud
p Quinteto
P. sequax Pseudaletia sequax
PBr₃ Tribromuro de fósforo
Pd(dba)₂ paladio(0) bis(dibencilidenacetona)
Pd(OAc)₂ Acetato de Paladio (II)
Pd(PPh₃)₄ tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
PF Punto de Fusión
Ph Fenilo
PPh₃ Trifenilfosfina
ppm Partes por millón

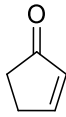
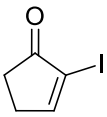
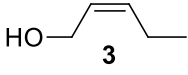
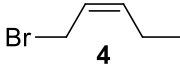
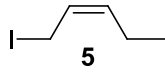
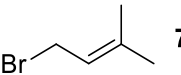
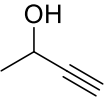
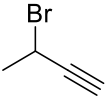
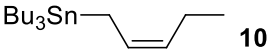
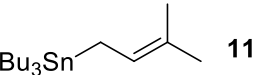
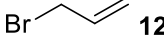
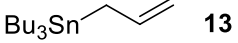
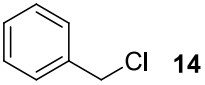
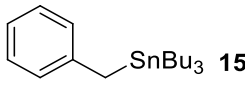
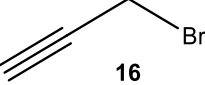
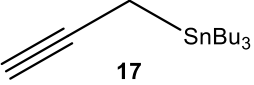
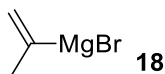
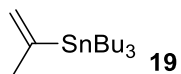
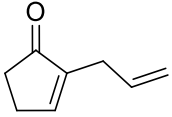
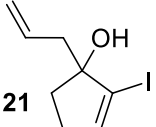
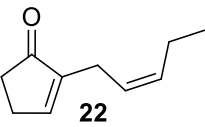
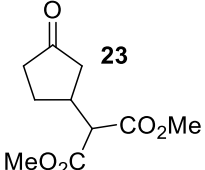
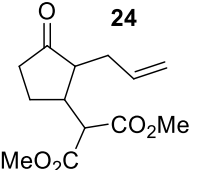
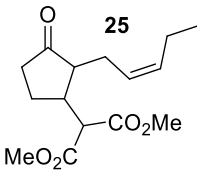
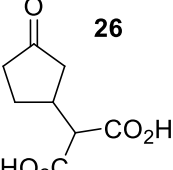
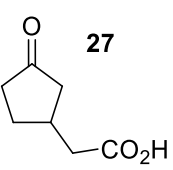
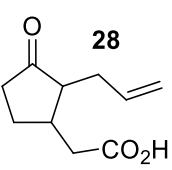
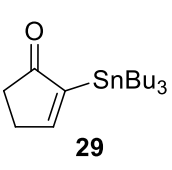
Prec. Precursor
p-TsOH Ácido *p*-toluenosulfónico
p-TsONa *p*-Toluensulfinato de sodio
Py Piridina
q Cuarteto
qt Cuarteto de tripletes
R Rendimiento
Recup. MP Recuperación de material de partida
Rend. Rendimiento
RMN Resonancia magnética nuclear
ROS Especies reactivas de oxígeno
s Singulete
sa Singulete ancho
SN₂ Sustitución nucleofílica bimolecular
SnBu₃Cl Cloruro de tributilestaño
t Triplete
tt Triplete de tripletes
T. podisi *Telenomus podisi*
T. trifolii *Theriaphis trifolii*
TA Temperatura ambiente
td Triplete de dobles
Temp. Temperatura
THF Tetrahidrofurano
TLC Cromatografía en capa fina
tq Triplete de cuartetos
UFPR Universidad Federal de Paraná

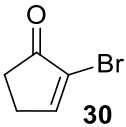
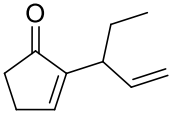
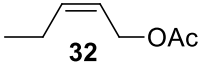
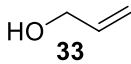
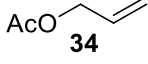
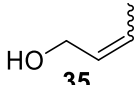
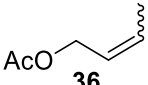
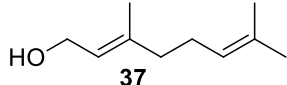
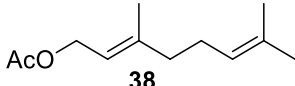
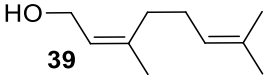
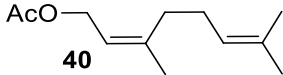
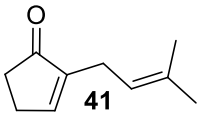
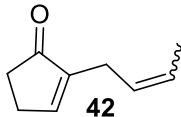
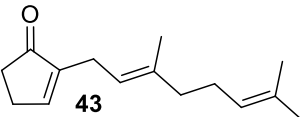
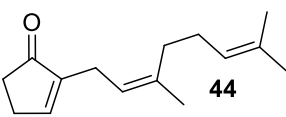
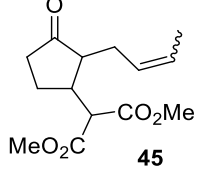
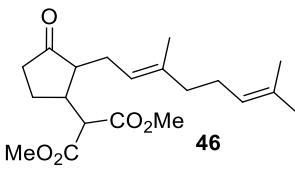
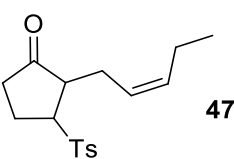
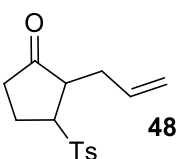
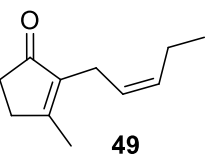
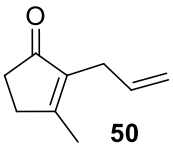
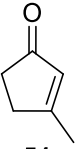
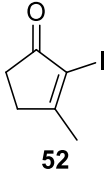
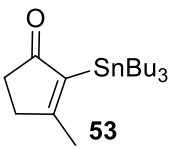
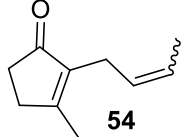
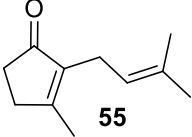
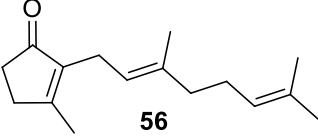
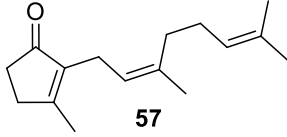
UV ultravioleta

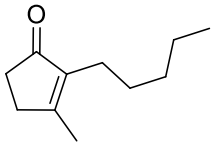
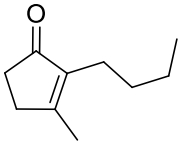
VOCs Compuestos Orgánicos Volátiles

δ Desplazamiento químico

Moleculario

 1	 2	 3	 4
 5	 7	 8	 9
 10	 11	 12	 13
 14	 15	 16	 17
 18	 19	 20	 21
 22	 23	 24	 25
 26	 27	 28	 29

 30	 31	 32	 33
 34	 35	 36	 37
 38	 39	 40	 41
 42	 43	 44	 45
 46	 47	 48	 49
 50	 51	 52	 53
 54	 55	 56	 57

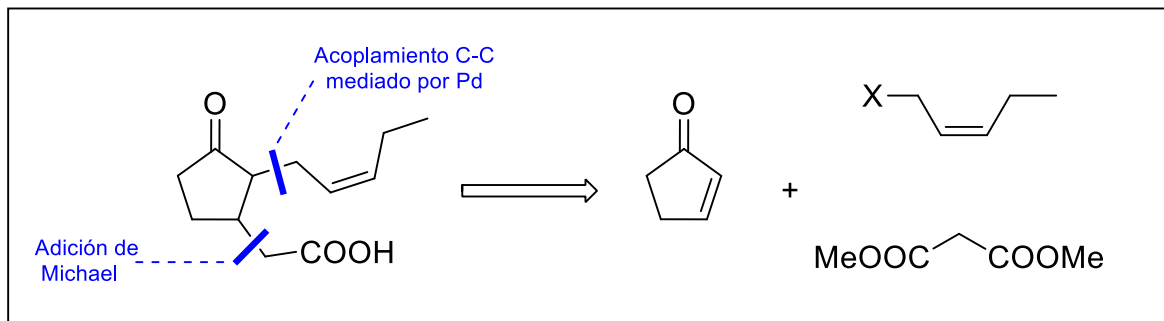
 58	 59		
---	---	--	--

Capítulo I

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha buscado mitigar los efectos del uso de pesticidas. En este sentido ha cobrado gran importancia el Manejo Integrado de Plagas, donde el control biológico tiene un rol destacado. La mayoría de las investigaciones tendientes a la generación de cultivos resistentes a plagas involucra tecnologías de modificación genética, las cuales son controversiales e incluso han sido prohibidas en algunos países. Es por esto que alternativas ecológicas para el manejo integrado de plagas se vuelve prioritario. El ácido jasmónico (AJ) es una fitohormona que se encuentra en plantas superiores y está involucrado en importantes roles fisiológicos como la regulación del crecimiento. Recientemente se ha descubierto que el ácido jasmónico, así como el jasmonato de metilo (JMe), además de estar involucrados en los mencionados roles fisiológicos del desarrollo de las plantas y en sus respuestas al estrés biótico y abiótico, tienen el potencial de inducir resistencia a plagas.¹ Es por este motivo que en los últimos años muchas investigaciones se han centrado en la aplicación de estos jasmonoides para el estudio de sus efectos protectores de cultivos.²⁻⁸ Además de estos compuestos mencionados, otros compuestos relacionados de la familia de los jasmonoides, como la jasmona, dihidrojasmona, etc., han cobrado interés por su función defensiva, teniendo, algunos de ellos, además, función insecticida o deterrente. Esta familia de moléculas han despertado el interés no solo a nivel de la agricultura, sino que hay antecedentes de su utilización en el campo de la medicina clínica, cosmética, etc.⁹

Durante el transcurso de esta tesis se propone desarrollar una biblioteca de jasmonoides, a través de una estrategia eficiente y versátil, para la obtención de los productos naturales (jasmona, cinerona, etc.) además de una variedad de análogos estructurales sintéticos. Para ello, se desarrollarán metodologías de inserción de cadenas laterales sobre núcleos de tipo ciclopentenona. El diseño de estrategias para la inserción de cadenas alquenílicas será a través de acoplamientos de tipo carbono-carbono catalizadas por paladio, así como estrategias de inserción de cadenas carboxílicas a través de adiciones tipo 1,4 de Michael (**esquema I.1**).



Esquema I.1: Análisis retrosintético de ácido jasmónico.

A partir de la obtención de estos compuestos, se plantea la hipótesis de su aplicabilidad en el Manejo Integrado de Plagas. Para ello se estudiará la actividad biológica de algunos de los compuestos sintetizados a través de ensayos de laboratorio, de manera de determinar si estos jasmonoides son capaces de activar defensas en plantas.

I.1. Bibliografía

1. Karban, R.; Baldwin, I. T., *Induced responses to herbivory*. The University of Chicago Press: 1997.
2. Scott, I. M.; Thaler, J. S.; Scott, J. G., Response of a generalist herbivore *Trichoplusia ni* to jasmonate-mediated induced defense in tomato. *J. Chem. Ecol.* **2010**, *36*, 490–499.
3. El-Wakeil, N. E.; Volkmarb, C.; Sallamb, A. A., Jasmonic acid induces resistance to economically important insect pests in winter wheat. *Pest. Manag. Sci.* **2010**, *66*, 549–554.
4. Mandal, M. K.; Pandey, D.; Purwar, S.; Singh, U. S.; Kumar, A., Influence of jasmonic acid as potential activator of induced resistance against Karnal bunt in developing spikes of wheat. *J. Biosci.* **2006**, *31* (5), 607-616.
5. Rodrigues Vieira, C.; Blassioli Moraes, M. C.; Borges, M.; Ryoiti Sujii, E.; Laumann, R. A., *cis*-Jasmone indirect action on egg parasitoids (Hymenoptera: Scelionidae) and its application in biological control of soybean stink bugs (Hemiptera: Pentatomidae). *Biol. Control.* **2013**, *64*, 75-82.
6. Accamando, A. K.; Cronin, J. T., Costs and benefits of jasmonic acid induced responses in soybean. *Environ. Entomol.* **2012**, *41* (3), 551-561.

7. Senthil-Nathan, S.; Kalaivani, K.; Choi, M.-Y.; Paik, C.-H., Effects of jasmonic acid-induced resistance in rice on the plant brownhopper, *Nilaparvata lugens* Stål (Homoptera: Delphacidae). *Pestic. Biochem. Physiol.* **2009**, *95*, 77-84.
8. Paprocka, M.; Gliszczynska, A.; Dancewicz, K.; Gabryś, B., Novel hydroxy- and epoxy-*cis*-jasmane and dihydrojasmane derivatives affect the foraging activity of the peach potato Aphid *Myzus persicae* (Sulzer) (Homoptera: Aphididae). *Molecules.* **2018**, *23* (2362), 1-16.
9. Pirbalouti, A. G.; Sajjadi, S. E.; Parang, K., A review (research and patents) on jasmonic acid and its derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2014**, *347*, 229–239.

Capítulo II

ANTECEDENTES

II.1. De los jasmonoides

El ácido jasmónico (AJ) es una fitohormona natural reguladora del crecimiento que se encuentra en plantas superiores y es el compuesto más representativo de la familia de los jasmonoides (**figura II.1**). Se ha demostrado que tanto el AJ como su éster metílico, el jasmonato de metilo (JMe) están involucrados en varios roles fisiológicos en el desarrollo de las plantas y en sus respuestas al estrés biótico y abiótico.^{1,2} El éster metílico del ácido jasmónico ha sido estudiado con mayor detalle ya que se trata de un compuesto volátil y está presente en el aceite esencial de jazmín.³ Además de estos jasmonatos, definidos así por un residuo carboxílico, dentro de los compuestos característicos de la familia de los jasmonoides también podemos mencionar a la jasmona, dihidrojasmona, isojasmona (cuyas cadenas laterales en posición β a la cetona son alquílicas), etc. Dichas moléculas han despertado el interés no solo a nivel de la agricultura por las propiedades mencionadas anteriormente, sino que hay antecedentes de su utilización en el campo de la medicina clínica, cosmética, etc.⁴

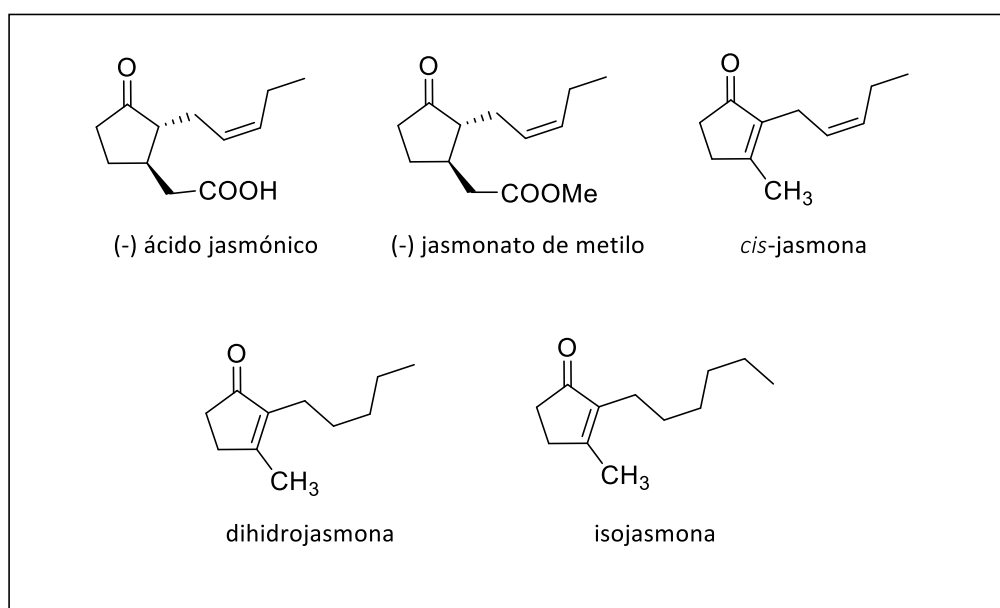


Figura II.1: Estructura de jasmonoides representativos.

En química medicinal existe un interés creciente en el uso de moléculas pequeñas, incluidas fitohormonas como el AJ. Jasmonatos como el AJ y su éster metílico volátil (JMe), son compuestos con un núcleo ciclopentanona, derivados de lípidos, que se encuentran ubicuamente en plantas. A su vez son exclusivos del reino vegetal, no se

reporta su existencia en el reino animal.⁵⁻⁹ Además de las mencionadas propiedades frente al estrés biótico y abiótico en plantas se han encontrado otras actividades biológicas asociadas al AJ y a sus derivados. Existen reportes sobre actividad anticancerígena, presentando la capacidad de causar muerte celular y supresión de la proliferación celular al mismo tiempo.¹⁰⁻¹² Estudios sugieren que podrían aumentar la supervivencia de animales y humanos portadores de linfoma, e inducir la muerte en líneas celulares de leucemia humana, pulmón, colon, próstata, neuroblastoma, mama y melanoma, así como en células leucémicas de pacientes con leucemia linfocítica crónica. En general, se han propuesto tres posibles mecanismos de acción para explicar la actividad anticancerígena de los jasmonoides. Estos incluyen el mecanismo bioenergético, que implica el agotamiento severo de ATP a través de la perturbación mitocondrial, la inducción de la re-diferenciación a través de la proteína-quinasa activada por mitógenos (MAPK), e inducción de apoptosis a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y elevación de las proteínas proapoptóticas Bcl-2.¹¹

Se reportan actividades antidepresivas relacionadas con la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica del JMe, pudiendo acceder al cerebro y ejerciendo efectos conductuales.¹³ El mecanismo de dichos efectos podría implicar la facilitación de la neurotransmisión de serotoninérgicos y noradrenérgicos.

También se reportan actividades antiinflamatorias. Estudios sobre el potencial antiinflamatorio del JMe derivado del alga roja *Gracilaria verrucosa* mostraron que su efecto era comparable o más eficaz que compuestos similares a las prostaglandinas. Se han reportado actividades antiparasitarias sobre parásitos humanos, *Plasmodium falciparum* y *Schistosoma mansoni*.¹⁴ Otro estudio indicó que JMe indujo una disminución del número de *Trichomonas vaginalis* vivas.¹⁵ También se reportan actividades antimicrobianas de AJ producido por *Botryosphaeria rhodina*, un hongo patógeno vegetal, demostrándose que el extracto crudo conteniendo AJ tenía un alto potencial antimicrobiano contra *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, pero sin efecto sobre *Staphylococcus aureus*.¹⁶ Los resultados de otro estudio indicaron que el crecimiento de *Candida albicans* y *Aspergillus niger* fueron inhibidos por JMe.

Existen numerosas patentes sobre el uso de jasmonoides en medicina,⁴ en la industria cosmética tanto para la producción de perfumes, así como por sus propiedades anti-envejecimiento,¹⁷ la industria alimentaria, y principalmente en la

industria agroalimentaria. Todos estos potenciales usos hacen que la síntesis de estos compuestos sea de gran relevancia.

II.2. Del ácido jasmónico

El AJ es una fitohormona natural presente en plantas. En experimentos con AJ marcado se determinó su distribución y acción en tejidos vegetales. A partir de estos resultados se determinó su ruta metabólica de biosíntesis, así como su rol en el desarrollo de la planta y sus respuestas a señales del ambiente.¹⁸ El ácido jasmónico puede influenciar en varios aspectos el crecimiento y desarrollo de la planta. Sumado a esto, el ácido jasmónico ha sido propuesto como un regulador clave de la respuesta de la planta hacia patógenos e insectos herbívoros. La evidencia de que plantas lastimadas inducen la acumulación de ácido jasmónico, es un indicio de su rol en la defensa de la planta. La habilidad de las plantas para defenderse activamente con mecanismos inducibles y constitutivos ha sido extensamente demostrada en varios sistemas.¹ La resistencia de la planta hospedera, componente importante en el Manejo Integrado de Plagas,² puede ser provocado por desencadenantes bióticos (patógenos) o abióticos (compuestos químicos). La resistencia inducida es considerada una estrategia potencial para el control de plagas en plantas. Comprender las respuestas inducidas de las plantas es crítico para interpretar las interacciones ecológicas entre plantas y enemigos. Se ha demostrado en varias ocasiones y para diferentes sistemas, que el ácido jasmónico regula la expresión sistémica de defensas químicas.¹⁹

II.2.1. De la biosíntesis del ácido jasmónico

La estructura química básica de los jasmonoides implica un anillo de ciclopentanona sustituido por una cadena alquenílica en posición alfa al carbonilo. En beta la sustitución corresponde a una función ácida o derivado de ácido para el caso de los jasmonatos y una cadena alquílica en el caso de otros jasmonoides como la jasmona (sustituida por un metilo). Debido a los centros quirales en dichas posiciones alfa y beta, se conocen dos diastereoisómeros y sus formas enantioméricas. Tanto en plantas como en hongos dos de ellos son biológicamente activos, el (-)AJ y (+)-7-iso-AJ ó (+)-epi-AJ son los sintetizados naturalmente (**Figura II.2**).²⁰

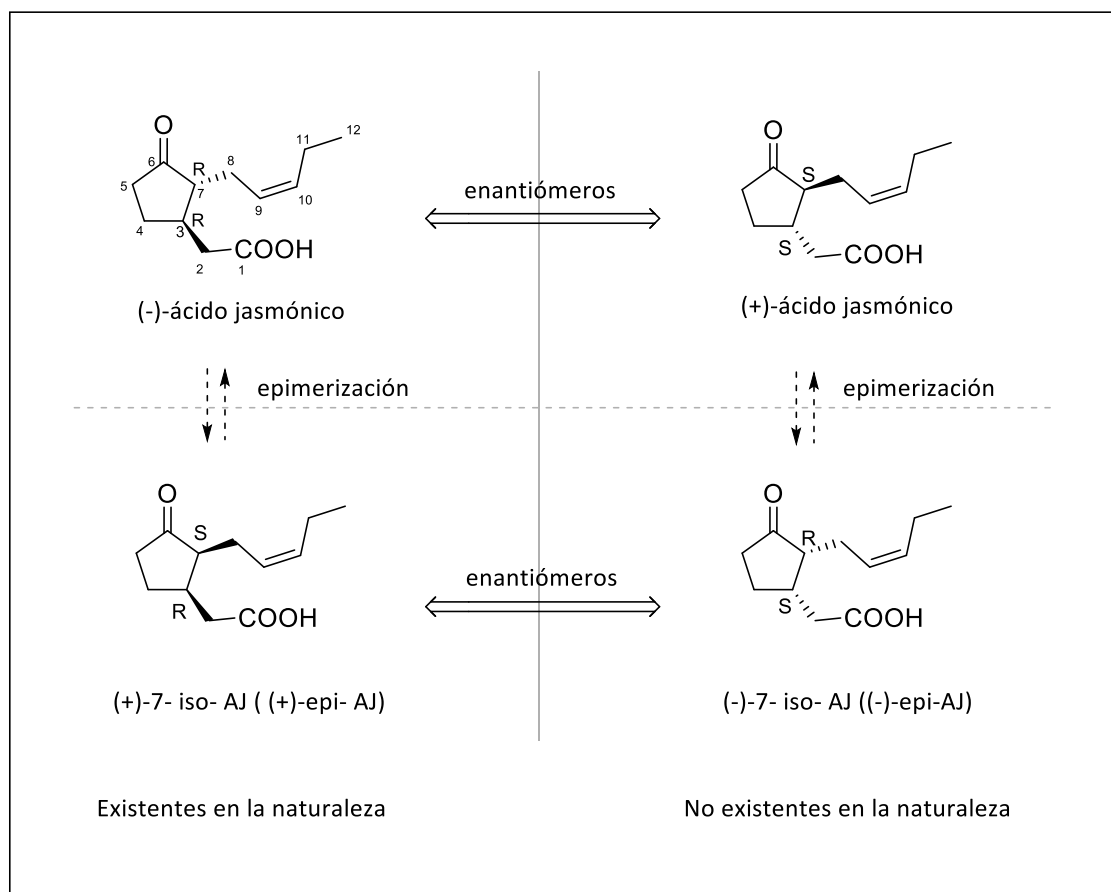


Figura II.2: Estructura química de los cuatro estereoisómeros del AJ.

El ácido jasmónico y sus derivados pertenecen a la familia de las oxilipinas o ácidos grasos oxigenados, biosintetizados a partir del ácido linolénico que reside en las membranas de los cloroplastos.

El ácido jasmónico es sintetizado en los peroxisomas y se libera en el citoplasma para su posterior modificación. La biosíntesis de ácido jasmónico comienza con la conversión de ácido linolénico por una lipooxigenasa en ácido 13-hidroperoxilinolénico, seguido de una deshidratación mediada por una hidroperóxido deshidratasa, para dar el ácido 12,13-epoxilinolénico. Posteriormente se da la ciclación catalizada por una aleno óxido ciclasa dando como resultado un derivado de la ciclopentanona, el ácido 12-oxo-fitodienónico el cual es reducido y luego sufre tres oxidaciones para formar ácido jasmónico. Por formación de éster y epimerización se genera jasmonato de metilo (**Figura II.3**).^{21, 22}

En plantas sanas el AJ endógeno se mantiene en cantidades bajas, mientras que se acumula en cantidades considerables cuando la planta es dañada o atacada por herbívoros.

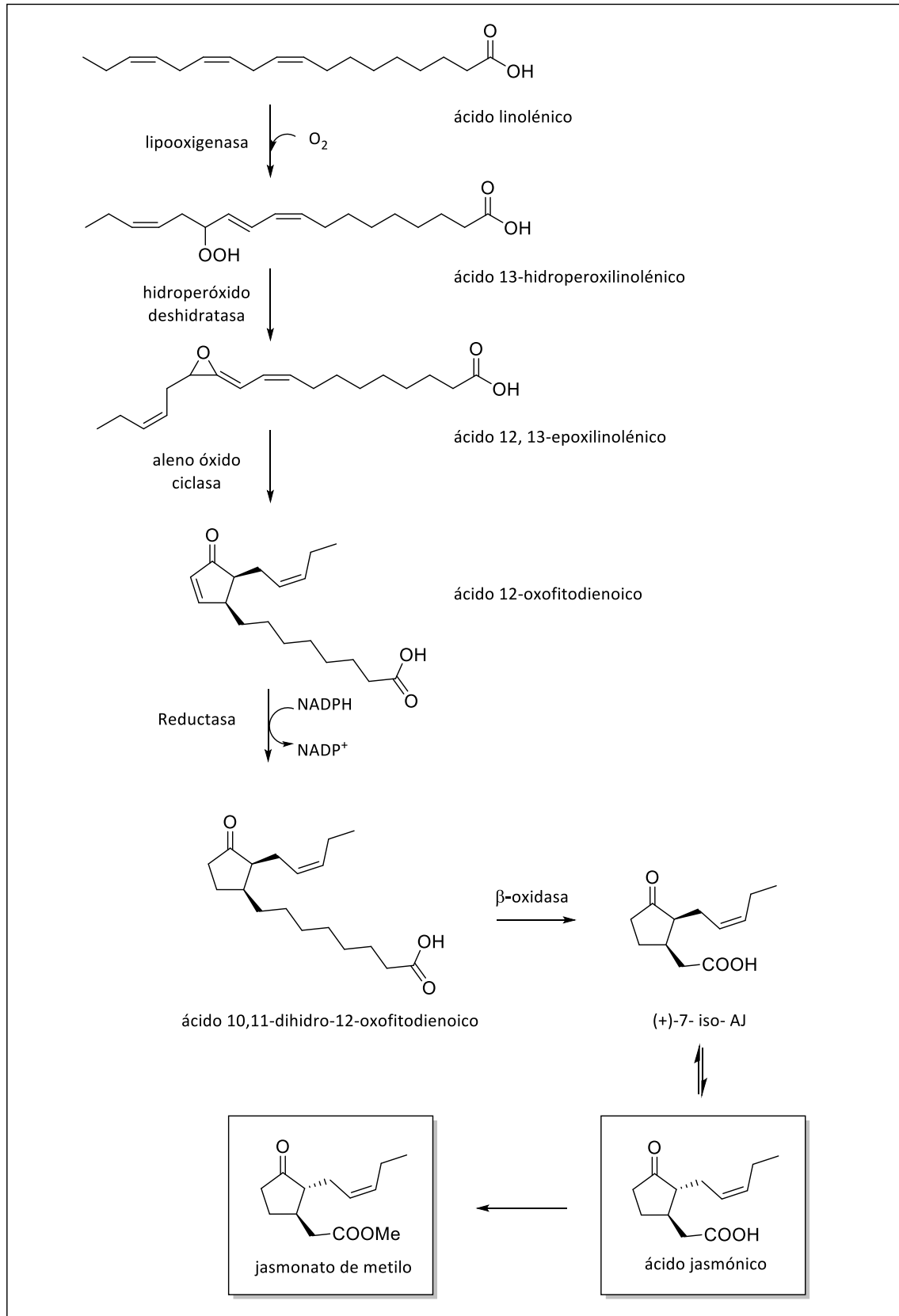


Figura II.3: Biosíntesis del ácido jasmónico y jasmonato de metilo.

II.3. Del Manejo Integrado de Plagas

En la década de 1940, con la introducción de plaguicidas sintéticos, todo el escenario de la gestión de plagas cambió. Hasta la década del 60 la utilización de estas sustancias insecticidas no fue objeto de control lo que puso en evidencia su impacto ambiental. Los primeros insecticidas sintéticos introducidos fueron los organoclorados, siendo el más representativo el DDT (diclorodifeniltricloroetano) descubierto por el químico suizo Paul Müller en 1939. Los organoclorados son compuestos persistentes en el medio ambiente, lo que implica contaminación de suelos y aguas. Son compuestos lipofílicos bioacumulables, es decir que se absorben y acumulan en tejidos animales afectando la cadena trófica. La insostenibilidad del uso indiscriminado de los plaguicidas era evidente a finales de la década de 1950. En esta época se comenzó a observar la resistencia de plagas a los insecticidas. Hubo resurgimiento de insectos que ya habían sido controlados, así como el pasaje de plagas minoritarias a mayoritarias, debido al exterminio de insectos benéficos. Por este motivo se debía aumentar las dosis o cambiar de producto de tratamiento.

Si bien los organoclorados fueron prohibidos, en las siguientes décadas la principal herramienta para el control de insectos plaga continuó siendo la aplicación de insecticidas sintéticos. Tras dicha prohibición se dio lugar a otros compuestos de menor impacto ambiental como los organofosforados, los carbamatos, las piretrinas y sus derivados sintéticos, los piretroides. Igualmente, estos compuestos presentan una toxicidad variada e inespecífica, afectando al ser humano de forma directa o indirecta, así como a otras especies benéficas que no son blancos del tratamiento como los enemigos naturales de las plagas a combatir.

Es por todos estos motivos que en la actualidad se está tendiendo a la utilización de herramientas más amigables con el medio ambiente. De esta necesidad surge el concepto de Manejo Integrado de Plagas (MIP).^{2, 23} El mismo data de comienzos de la década del 70, entendiéndose al MIP como el conjunto de acciones tomadas para evitar, atenuar o retrasar el impacto de las plagas en los cultivos. Implica la lucha contra los organismos plaga utilizando un conjunto de métodos que satisfacen exigencias económicas, ecológicas y toxicológicas, reservando la prioridad a la utilización deliberada de elementos naturales de control y respetando umbrales de tolerancia. Esos umbrales definen el nivel de población de los enemigos de los cultivos que un agricultor puede tolerar sin gran riesgo para su cosecha, o sin que el gasto en medios de lucha sobrepase la ganancia de ésta. Es necesario, entonces, privilegiar los medios ecológicos como lo son el uso de semioquímicos (en ecología

química, una o varias sustancias químicas emitidas por un organismo que pueden afectar la fisiología y el comportamiento de otros individuos) y el control biológico.

II.4. De las defensas en plantas

La mitad de las especies de insectos que habitan el planeta (casi un millón) se alimentan de plantas. Hace más de 350 millones de años plantas y herbívoros coexisten. Este hecho ha conllevado a una coevolución de los insectos que ha permitido, por ejemplo, que estos puedan localizar sus plantas hospederas para alimentarse y oviponer mediante uso de señales físicas o químicas de las propias plantas. Los insectos pueden ser generalistas, es decir que se alimentan de muchas especies de plantas, o pueden ser especialistas, atacando sólo una o unas pocas especies de plantas dentro la misma familia. En consecuencia, las plantas también han evolucionado sistemas de defensa específicos para resistir insectos herbívoros. Presentan barreras físicas, como espinas, tricomas y cutículas, así como metabolitos primarios y secundarios que constituyen defensas químicas constitutivas directas, y son de crucial importancia en interacciones planta-herbívoro.^{24, 25}

Los metabolitos secundarios son una potente arma química contra los herbívoros, incluyendo alcaloides, terpenos, glucosinolatos, glucósidos cianogénicos e inhibidores de proteinasa, los cuales actúan como toxinas, repelentes o antidigestivos.²⁴ Las plantas también presentan otro tipo de defensas, las indirectas, como pueden ser los volátiles de hojas verdes, compuestos orgánicos volátiles (VOCs) y nectarios extraflorales que atraen a los enemigos naturales (predadores, parasitoides, etc.) de los herbívoros. Es de particular relevancia la liberación de VOCs por plantas atacadas por herbívoros ya que este mecanismo es una potencial herramienta en el Manejo Integrado de Plagas. Se ha demostrado en ensayos de laboratorio y de campo que estos VOCs son atractivos para los depredadores de artrópodos y parasitoides de los mismos. La respuesta a los VOCs puede ser muy específica como en el caso de las avispas que parasitan insectos o sus huevos, las cuales utilizan esta especificidad para localizar hospederos o incluso los estadios particulares de sus hospederos.²⁶ Sin embargo, los depredadores generalistas también se ven atraídos por componentes individuales del conjunto de VOCs, que se emiten comúnmente después del ataque de un conjunto diverso de especies de herbívoros.²⁷ Además de atraer a los enemigos naturales de los herbívoros, la liberación de VOCs puede funcionar como una defensa directa al repeler a los herbívoros que ovipositan.²⁸ El momento en el que se despliegan también define a

estas defensas. Las defensas constitutivas son físicas y/o químicas y las plantas las tienen independientemente de la presencia de herbívoros; a diferencia de las defensas inducidas que aparecen sólo después de que las plantas son atacadas por herbívoros. Visto que la biosíntesis de compuestos defensivos demanda energía y nutrientes, es lógico que las plantas utilicen sistemas regulatorios para equilibrar el crecimiento con defensa. Las defensas inducidas constan de un componente de percepción, que desencadena una cascada reguladora que media la biosíntesis de metabolitos que funcionan como defensas. En muchas especies de plantas se han encontrado mecanismos de reconocimiento de patógenos altamente complejos, y se ha estudiado cómo las mismas perciben las señales derivadas de los herbívoros. Se conocen algunos de los elementos regulatorios que modulan las respuestas inducidas a la herbivoría en plantas; estos incluyen flujos de iones Ca^{2+} a nivel de membrana, proteína-quinasa activada por mitógenos (MAPK), ácido jasmónico (AJ), etileno, y especies reactivas de oxígeno (ROS).²⁵

II.5. De los jasmonoides en el Manejo Integrado de Plagas

Varios estudios hacen referencia a la resistencia inducida de plantas tratadas con ácido jasmónico, jasmonato de metilo u otros jasmonoides.^{24, 27, 29} Dicha resistencia se expresa de diferentes formas, tanto en la inducción de respuestas defensivas directas (constitutivas) así como la activación de mecanismos de defensas indirectas. Se ha reportado que uno de los mecanismos defensivos que se ve alterado con la aplicación exógena de ácido jasmónico, es el aumento de la densidad de tricomas (defensas morfológicas).³⁰ Los tricomas son la característica estructural más importante implicada en las defensas de las plantas contra insectos plaga. Dentro de los estudios referentes en este tema se puede mencionar como la aplicación de ácido jasmónico afecta la oviposición de la lagarta bolillera *Helicoverpa armígera* (plaga de cultivos de soja, maíz, maní, algodón).^{30, 31} Además el ácido jasmónico juega un rol fundamental en la defensa de la planta contra herbivoría, por inducción de metabolitos secundarios que provocan una reducción en el crecimiento de larvas y provoca deterrencia en adultos evitando la oviposición.³⁰ En otro estudio, la aplicación exógena de jasmonato de metilo en hojas de planta de algodón demostró disminuir la actividad de enzimas detoxificantes en pupas de *H. armígera* (acetilcolinesterasa, carboxiesterasa, glutatión S-transferasa), así como la inhibición del crecimiento y desarrollo de la plaga.³² También se ha encontrado que insectos que se alimentan del floema son capaces de inhibir las rutas inducidas por el AJ

endógeno por lo que la aplicación externa puede retrasar el desarrollo de dichas plagas.^{33, 34} Un estudio realizado sobre un cultivo de células de melón sugiere que agregando ácido jasmónico al mismo se activa una cascada de señales intracelulares que resulta en la acumulación de metabolitos secundarios y finalmente induce la resistencia del melón. La adición de la fitohormona dispara los sistemas de detoxificación de las células frente al estrés oxidativo y esto se traduce en resistencia inducida del melón.³⁵ Estudios de la aplicación foliar de ácido jasmónico en plantas de tomate resultaron en un 60% menos de daño causado por herbivoría en la hojas, sin detrimento del rendimiento de la planta. Las defensas inducidas por jasmonoides en tomate son tanto a nivel constitutivo³⁶ (aumento de síntesis de moléculas defensivas), como de forma indirecta, mediante el aumento de parasitismo de los herbívoros.^{37, 38} Este es otro ejemplo de resistencia inducida en cultivos agrícolas que demuestran que la aplicación exógena de jasmonoides puede ser una valiosa herramienta en el control natural de cultivos. También se ha encontrado evidencia que en plantas de trigo la aplicación de ácido jasmónico aumenta la resistencia de dichas plantas a las plagas,³⁹ así como a algunas infecciones fúngicas.⁴⁰

Uruguay ha experimentado en los últimos años una importante transformación en su sistema productivo agrícola. El modo de producción intensivo y el monocultivo han resultado en el uso y abuso de pesticidas. La introducción de soja transgénica resistente a herbicidas (*Bt*) y el uso extensivo de siembra directa, han resultado en un importante crecimiento del área sembrada de este cultivo, el cual representa aproximadamente 916.800 hectáreas en la actualidad.⁴¹ El aumento en la superficie plantada de soja, transformándose en el principal cultivo de verano, ha propiciado la expansión de plagas resultando en un aumento muy pronunciado en el uso de agroquímicos. Aunque el uso de insecticidas es eficiente a corto plazo, genera problemas de resistencia y contaminación. Es de prever que el uso excesivo de agroquímicos que requiere el cultivo de la soja se presente a mediano plazo como una limitante para su sostenibilidad,⁴² por lo que la generación de estrategias alternativas o complementarias de manejo de plagas se vuelve prioritaria. Es por esto que el uso de fitohormonas actuando en interacciones planta-herbívoro vislumbra una futura tecnología basada en estos principios para el MIP en nuestro país.⁴²⁻⁴⁴ El empleo de métodos de control de insectos específicos para plagas de soja para disminuir el número de aplicaciones de pesticidas se presenta como una opción viable, que permitiría avanzar en una estrategia de manejo sustentable de plagas de soja y otras leguminosas.^{29, 45-47}

Los estudios existentes sobre interacciones tritróficas en cultivos de soja indican que los volátiles de esta planta son la estrategia de comunicación principalmente utilizada por los parasitoides para la localización de hábitats con huevos de chinche. Luego de un ataque por herbívoro o activación química, las plantas liberan una mezcla de compuestos orgánicos volátiles (VOCs) que es cualitativa y cuantitativamente diferente a la mezcla emitida por las plantas no dañadas. Esta mezcla alterada de VOCs resulta atractiva a enemigos naturales de herbívoros. Para el caso de la soja (*Glycine max*), al ser dañada por la chinche *Piezodorus guildinii* (principal plaga de soja en nuestro país),^{44, 48} emite una mezcla de VOCs que atrae al parasitoide de huevos de chinche *Telenomus podisi* hacia la planta. Los cambios en el perfil de VOCs emitidos por la soja pueden ser alterados por activantes naturales de tipo jasmonoide, permitiendo la atracción de *T. podisi*.^{49, 50} Los jasmonoides activan las defensas químicas en la soja, de igual manera que cuando la planta es dañada por la chinche. Los componentes mayoritarios inducidos por jasmonoides corresponden a canfeno, mirceno, (*E*)-ocimeno, salicilato de metilo y (*E,E*)-4,8,12-trimetiltrideca-1,3,7,11-tetraeno. El hallazgo de que estos jasmonoides inducen mecanismos de defensa en soja similares a los inducidos por daño foliar causados por su plaga más común, la chinche, permite vislumbrar una herramienta promisoriosa para el control de esta plaga a través de la manipulación de enemigos naturales benéficos. Hoy en día la única medida de control utilizada ampliamente para la chinche es el uso de insecticidas, por lo que la búsqueda de alternativas al manejo de esta plaga, tales como el control biológico o el uso de semioquímicos resulta relevante con el fin de preservar el medio ambiente y la economía.

Otra de las plagas más importantes de soja en nuestro país es la lagarta defoliadora *Anticarsia gemmatalis*. Las larvas recién emergidas raspan superficialmente las hojas, por lo que el daño que generan en este estadio no es significativo. Recién a partir del quinto estadio se alimentan con gran voracidad, siendo en los dos últimos estadios capaces de consumir hasta más del 80% de lo que ingieren en todo el ciclo.⁵¹ Se reportan daños en cultivos de soja de hasta un 75% por estos insectos. Se han detectado larvas en sus últimos estadios en nuestro país. Las mismas se han encontrado en cultivos forrajeros de alfalfa, lotus, trébol blanco y trébol rojo respectivamente. Durante la estación de verano, las larvas de *A. gemmatalis* podrían llegar a consumir, por día, una cantidad de forraje equivalente a lo que consume una vaca lechera en producción.^{52, 53}

Como se mencionó anteriormente los jasmonoides son potentes señales que activan las defensas de las plantas en un patrón similar a la respuesta por herbivoría, induciendo compuestos potencialmente defensivos. Se ha observado que la aplicación de jasmonoides exógenos aumenta el parasitismo de herbívoros (o de sus huevos) comprometiendo la abundancia y reproducción de estos insectos fitopatógenos. Al ser aplicados de manera exógena, inducen una cascada de señales relacionadas con la defensa llevando a la acumulación de compuestos antinutritivos, inhibidores de proteínasa antidiestivos, alcaloides neurotóxicos y producción de compuestos orgánicos volátiles (VOCs). También se demostró su capacidad de inducir compuestos volátiles,⁵⁴⁻⁵⁶ que aumentan el parasitismo y reducen la abundancia de herbívoros^{24, 37}. Si bien cada vez hay más reportes en el uso de jasmonoides para mejorar los cultivos en variados aspectos, la aplicación práctica de estos mensajeros como agentes controladores de plagas en campo no ha sido demostrada todavía. Las plantas pueden ser tratadas con inductores naturales para desencadenar resistencia a herbívoros y para utilizar estos inductores en la agricultura debemos conocer sus efectos en el rendimiento de la planta. Inductores de tipo jasmonoides pueden ser herramientas valiosas para el manejo de plagas, especialmente cuando hay alta densidad de herbívoros que puedan disminuir el rendimiento. El uso de estos desencadenantes químicos elude el problema del daño inicial por herbivoría, funcionando como una herramienta práctica para la inducción de respuesta sin daño inicial que puede ser aplicado a un gran número de plantas a través de tecnologías de spray convencionales.²⁴ Para utilizar esta respuesta inducida como una herramienta de manejo de plagas efectiva, se deben evaluar a nivel de campo. Así mismo, el tratamiento de semillas con ácido jasmónico es una nueva y promisoría tecnología para el manejo de plagas.

II.6. De otras estructuras relacionadas a jasmonoides

Existen compuestos estructuralmente relacionados con los jasmonoides, así como jasmonoides propiamente dichos (cinerona, dihidrojasmona, etc.) utilizados en mezclas con propiedades insecticidas. Un ejemplo son los piretroides, derivados sintéticos de las piretrinas naturales. Las propiedades insecticidas del piretro se descubrieron en Asia alrededor de los años 1800, mediante la utilización de cabezas de flores finamente molidas de dos especies de crisantemos: *Chrysanthemum coccineum* y *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Estas preparaciones se conocían con el nombre “polvo de insecto”, tratándose del piretro cuyos componentes activos son las piretrinas, usadas como insecticidas para controlar con éxito plagas domésticas. Sin embargo, los intentos de usar piretro en la agricultura no tuvieron éxito, ya que el producto natural era demasiado caro para su uso a gran escala y perdía rápidamente su efectividad en el campo.⁵⁷ Las piretrinas cobraron particular interés después de la exitosa publicación del libro de Rachel Carson, Primavera Silenciosa, debido a su baja toxicidad para los humanos: "La respuesta definitiva es usar productos químicos menos tóxicos, de modo que el peligro derivado de su uso indebido se reduce considerablemente. Estos productos químicos ya existen: piretrinas, rotenona, ryania y otros derivados de sustancias vegetales. Recientemente se han desarrollado sustitutos sintéticos de las piretrinas, y algunos los países están dispuestos a aumentar la producción del producto natural según lo requiera el mercado".⁵⁸ El piretro natural consiste en una mezcla de piretrina I y II, cinerina I y II y jasmolina I y II (**figura II.4**).

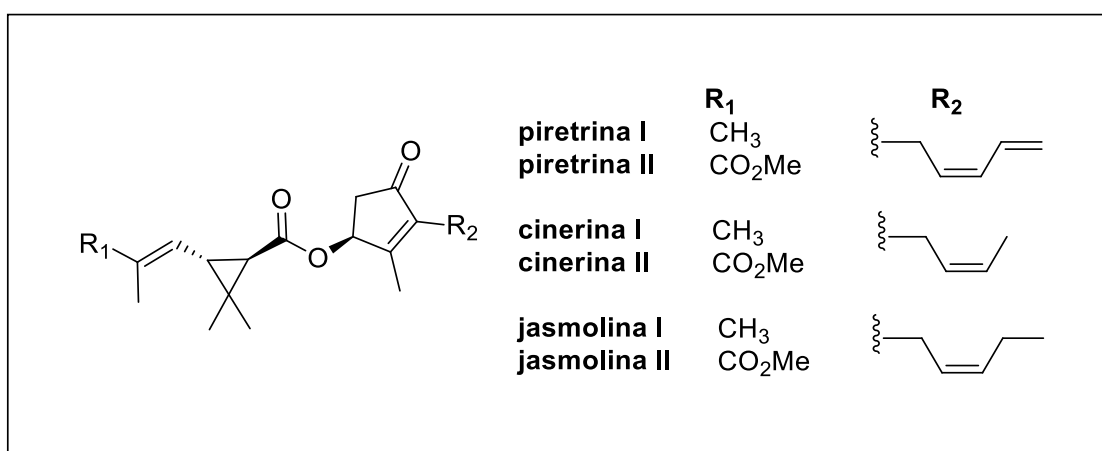


Figura II.4: Piretrinas naturales.

La aletrina (cadena lateral alílica) fue el primer derivado sintético de las piretrinas desarrollado por el grupo de LaForge en 1948^{59, 60} y resultó tan buena insecticida como la piretrina y la cinerina. Fue preparada por esterificación del ácido crisantémico con aletrolona (**figura II.5**).⁵⁷

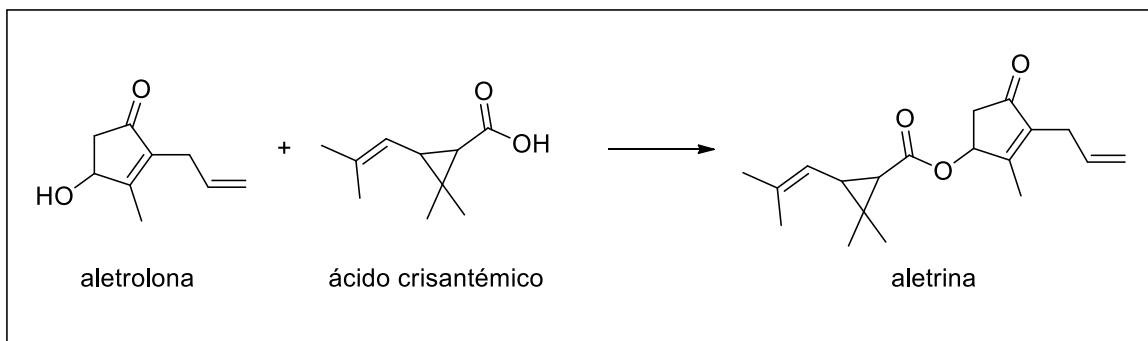


Figura II.5: Síntesis de aletrina, primer insecticida sintético derivado de piretrinas.

Staudinger y Ružička⁶¹ prepararon varios piretroides por hidrólisis de piretrina I para acceder a insecticidas que podrían ser incluso más eficaces y accesibles. Varias estructuras simplificadas, que carecen de la cadena lateral del ácido crisantémico llamaron la atención por su potencial actividad insecticida.^{62, 63} Estos autores estudiaron los compuestos cinerona,⁶² alilretrona⁶⁴ y derivados (**figura II.6**) como precursores de estos insecticidas.

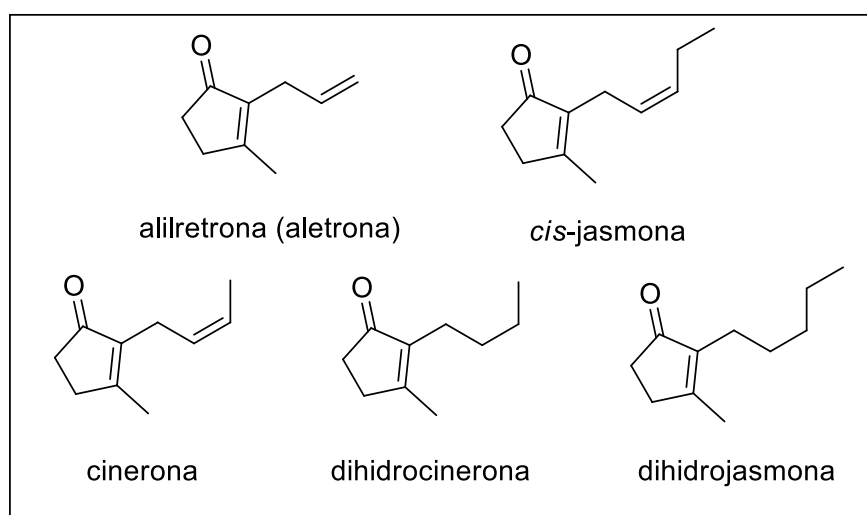


Figura II.6: Jasmonoides precursores de piretrinas con potencial insecticida.

La bibliografía sugiere que el ácido jasmónico es el precursor de jasmona por deshidrogenación, migración del doble enlace y descarboxilación como un ácido β -ceto-vinílico (**figura II.7**).⁶⁵ De la misma manera las hidroxicetonas precursoras de piretrinas pueden verse como productos de metabolismo de jasmona a jasmolona mediante 4-hidroxilación, junto con la modificación de la cadena lateral (la cual puede darse mediante procesos microbiológicos, por ejemplo).

Existen otros usos reportados para jasmonoides, mezclas de *cis*-jasmona, dihidrojasmona, jasmonato de metilo y dihidrojasmonato de metilo fueron utilizadas como componentes de repelentes de ácaros y/o acaricida.⁶⁶

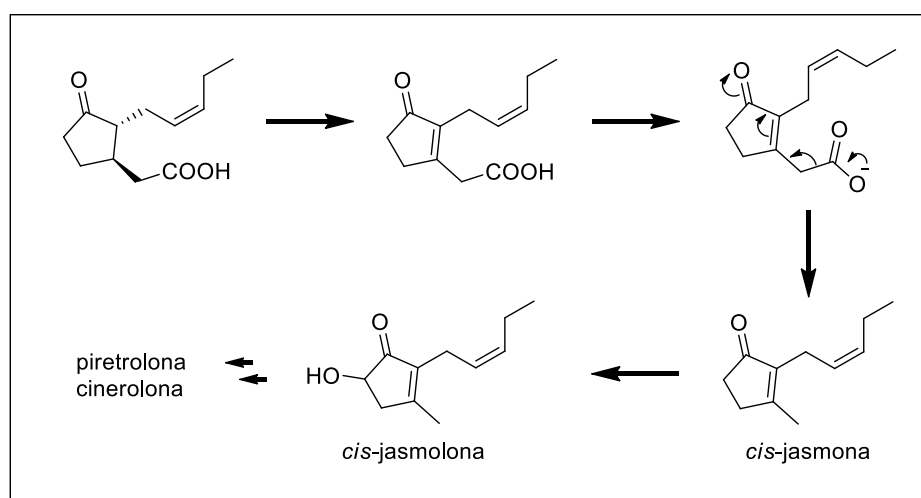
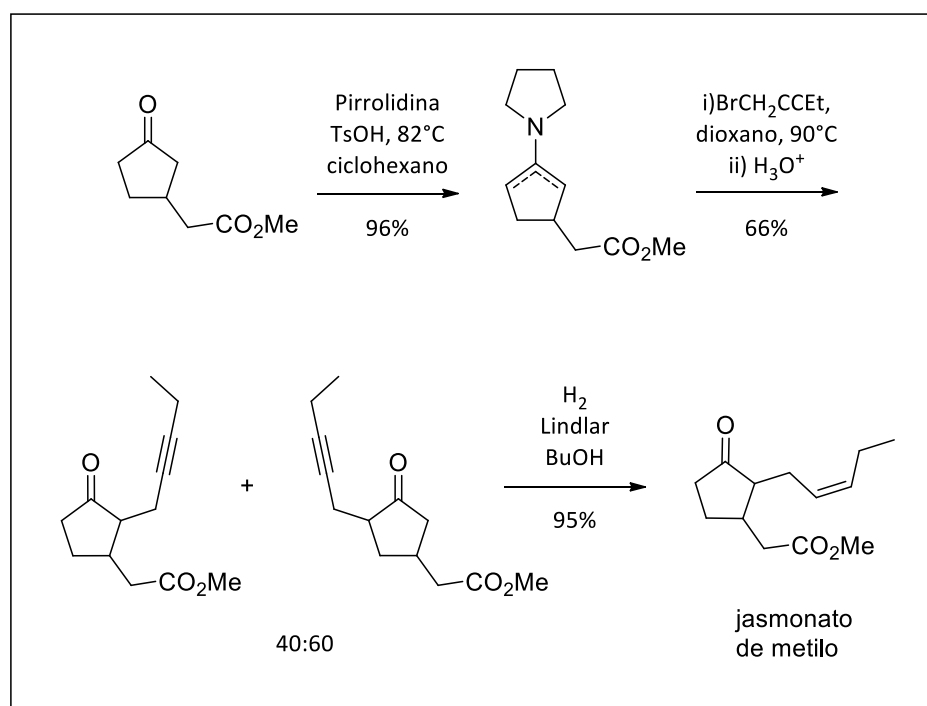


Figura II.7: Posible biosíntesis de jasmona y precursores de piretroides a partir del ácido jasmónico.

II.7. De la síntesis de jasmonoides

Las fitohormonas son de difícil extracción de fuentes naturales debido a que se encuentran en concentraciones muy pequeñas en el material vegetal. El precio actual del (\pm)-ácido jasmónico es de USD 160 los 100 mg,⁶⁷ mientras que la mezcla racémica de jasmonato de metilo cuesta unos USD 47 los 5 mL,⁶⁸ por lo que deben procurarse alternativas a la importación de los mismos para realizar ensayos de laboratorio y de campo. El jasmonato de metilo se identificó por primera vez a partir de un extracto de *Jasminum grandiflorum* L, especie que crece alrededor del Mar Mediterráneo. Con una tonelada de flores y mediante una extracción con etanol y posterior evaporación, se obtuvieron 2,3 kg de un extracto natural de jazmín, más caro que el oro, que se utilizó en prácticamente todos los perfumes a principios del siglo XX. Su composición ha sido estudiada desde 1925, pero fue en la década de los

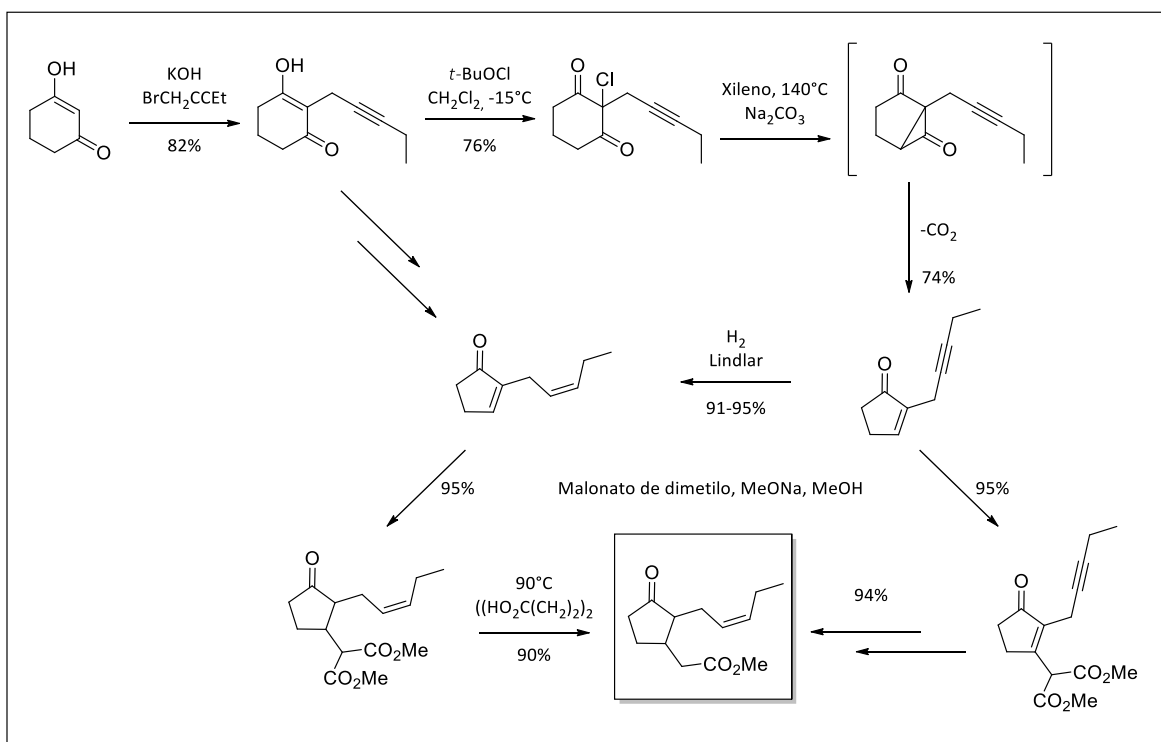
60, cuando Demole, quien realizaba su tesis doctoral en París, descubrió el principio activo. Éste representaba menos del 0,8% de la mezcla total del extracto, cuya estructura fue elucidada sobre la base de análisis IR, UV y MS.³ La estereoquímica (*Z*) fue confirmada mediante una síntesis independiente no regioselectiva y degradación química (**esquema II.1**).⁶⁹ Dicha síntesis comienza con un cetoéster (2-(3-oxociclopentacetato de metilo)), obtenido a partir del de ácido mucónico (ácido dicarboxílico), o por una adición de Michael del malonato de metilo a la ciclopent-2-en-1-ona. Luego se genera la enamina intermedia haciendo reaccionar el cetoéster con pirrolidina, la cual reacciona con 1-bromopent-2-ino para dar dos alquinos (mezcla de regiosómeros 2:3). Se hidrogena posteriormente el regiosómero de menor proporción para dar el (*Z*)-jasmonato de metilo.



Esquema II.1: Primera síntesis de jasmonato de metilo por Demole y Stoll.

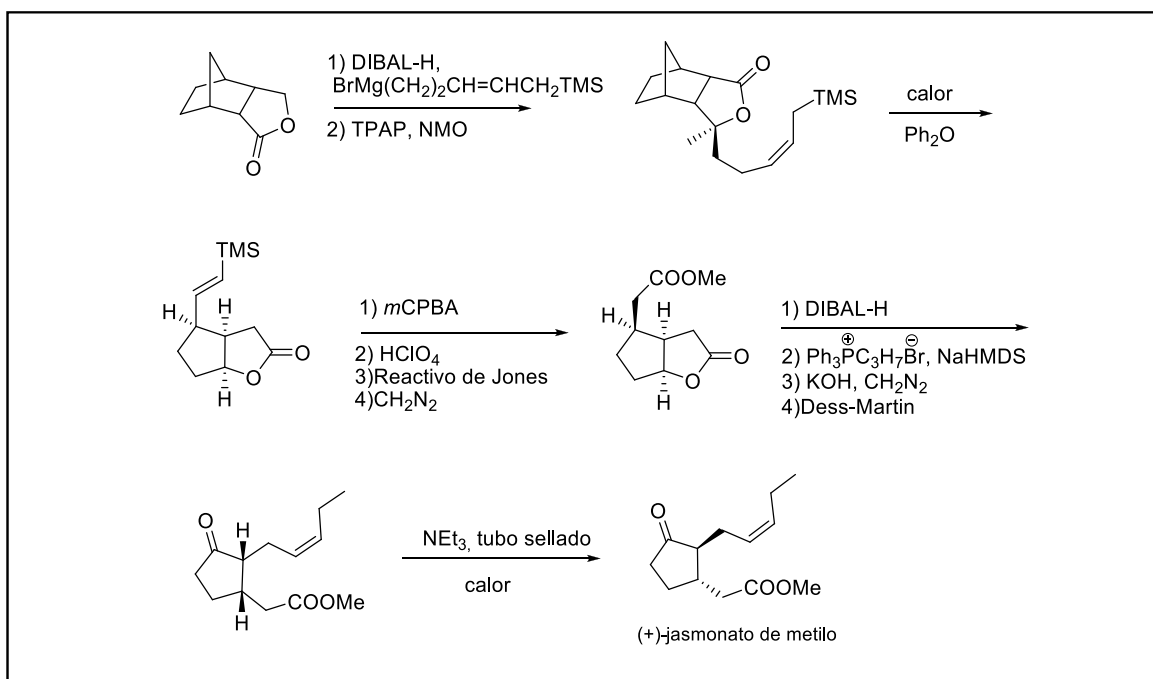
La mayoría de las síntesis reportadas son racémicas y/o implican una cantidad considerable de pasos. Se puede mencionar la síntesis de Büchi y Egger del año 1971 (**esquema II.2**), a partir de dihidroresorcinol en siete pasos y un 30% de rendimiento global.⁷⁰ A partir de la 1,3-ciclohexanodiona (dihidroresorcinol) se da la alquilación secuencial insertando la cadena alquílica y luego se da paso a la halogenación de la posición activada. El tratamiento en condiciones básicas y el calentamiento

posterior permite la liberación de dióxido de carbono para dar 2-(pent-2-inil)ciclopent-2-en-1-ona. En esta etapa, varias opciones son posibles, incluida la adición de tipo Michael 1,4- de malonato de dimetilo, seguida de descarbometoxilación y posterior hidrogenación parcial, o viceversa. Alternativamente la secuencia se puede invertir realizando primero la hidrogenación parcial, seguida de la adición de Michael y la descarbometoxilación final, dando lugar a la producción de jasmonato de metilo.



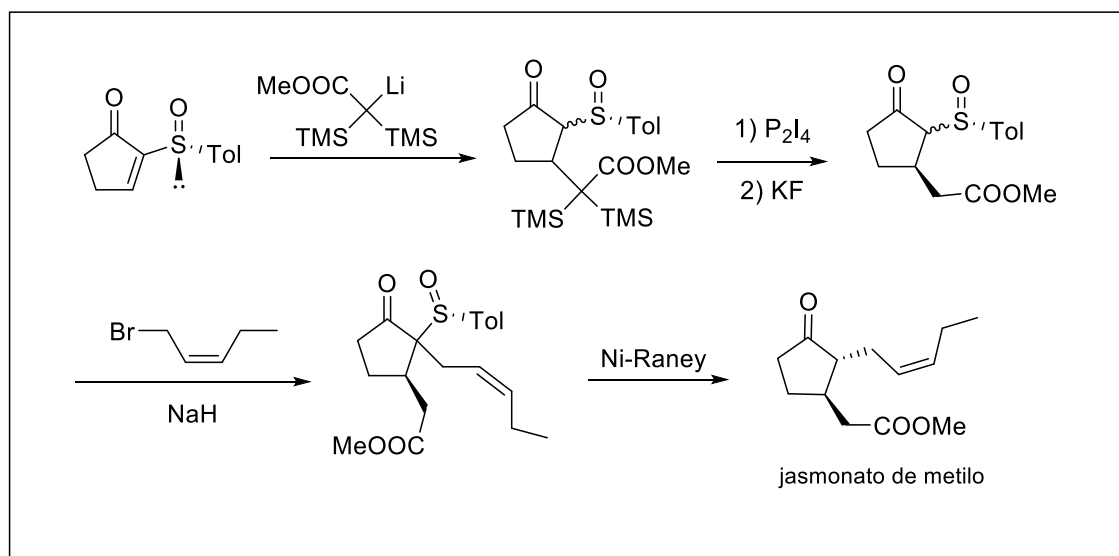
Esquema II.2: Síntesis de Büchi y Egger partiendo de 1,3-ciclohexanodiona.

Existen algunos ejemplos de síntesis asimétricas de jasmonato de metilo. Estos ejemplos utilizan materias primas quirales de alto costo y se detallan a continuación. Suzuki y colaboradores⁷¹ (**esquema II.3**) prepararon (+)-jasmonato de metilo a partir de una lactona tricíclica quiral utilizando como paso clave una reacción en tándem de tipo retro-Diels-Alder-eno activada por el sustituyente trimetilsilano. La principal dificultad de esta síntesis es su gran número de pasos el cual incide en el rendimiento global del producto.



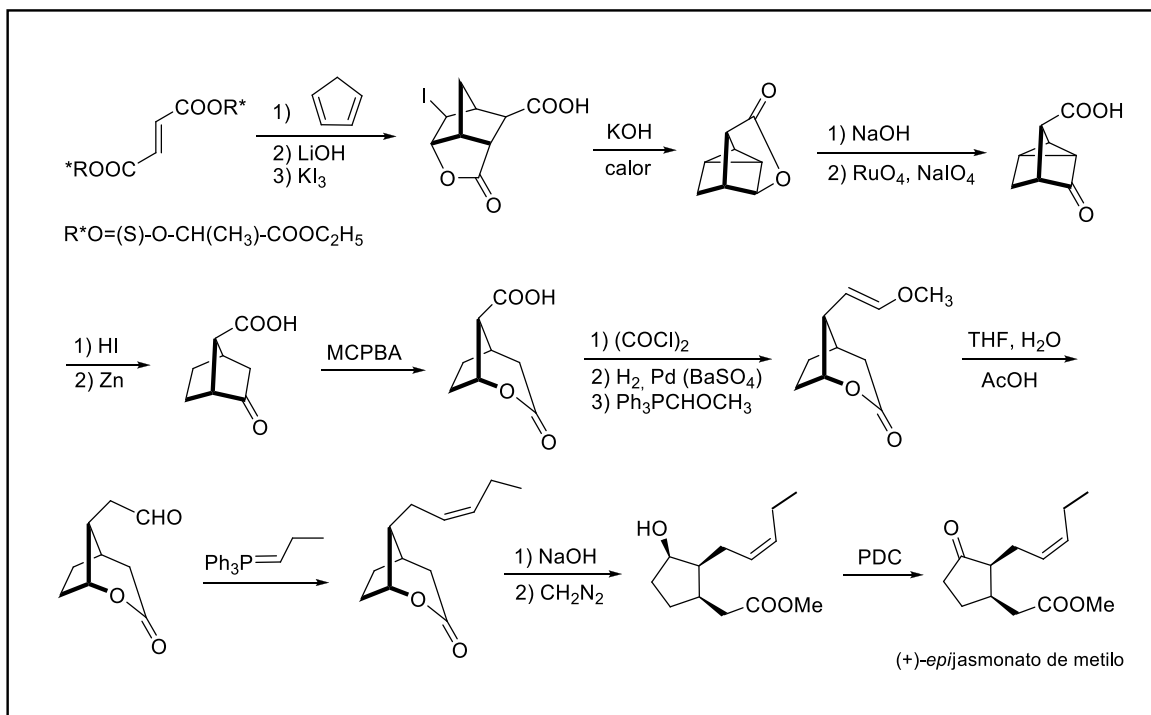
Esquema II.3: Síntesis asimétrica de jasmonato de metilo de Suzuki.

Posner y colaboradores⁷² (**esquema II.4**) sintetizaron (-)-jasmonato de metilo con un exceso enantiomérico de 98% y un 45% de rendimiento, utilizando como material de partida un sulfóxido quiral.



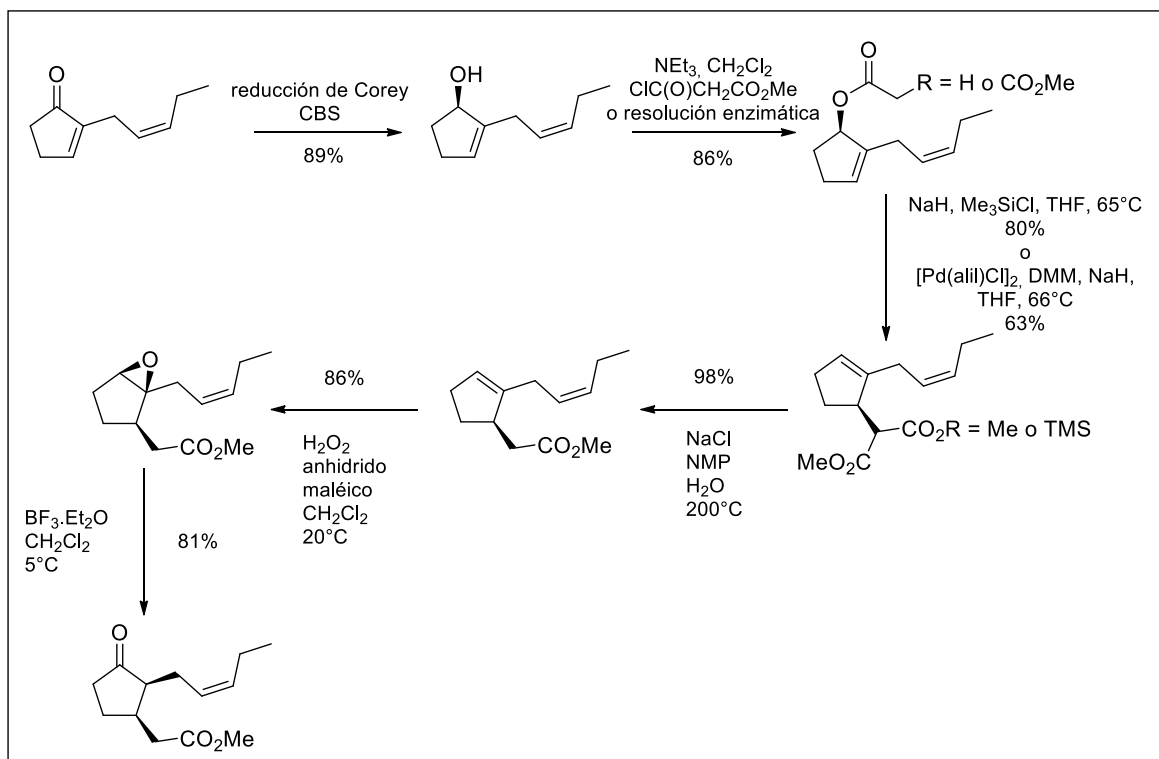
Esquema II.4: Síntesis asimétrica de Posner de jasmonato de metilo.

Helmchen y colaboradores⁷³ (**esquema II.5**) prepararon (+)-7-*iso*-jasmonato de metilo ((+)-epijasmonato de metilo) a partir de un diéster quiral, utilizando como pasos claves una reacción de Diels-Alder asimétrica y una eliminación de tipo 1,3 descarboxilativa. Esta ruta es poco eficiente debido al número de pasos que implica.



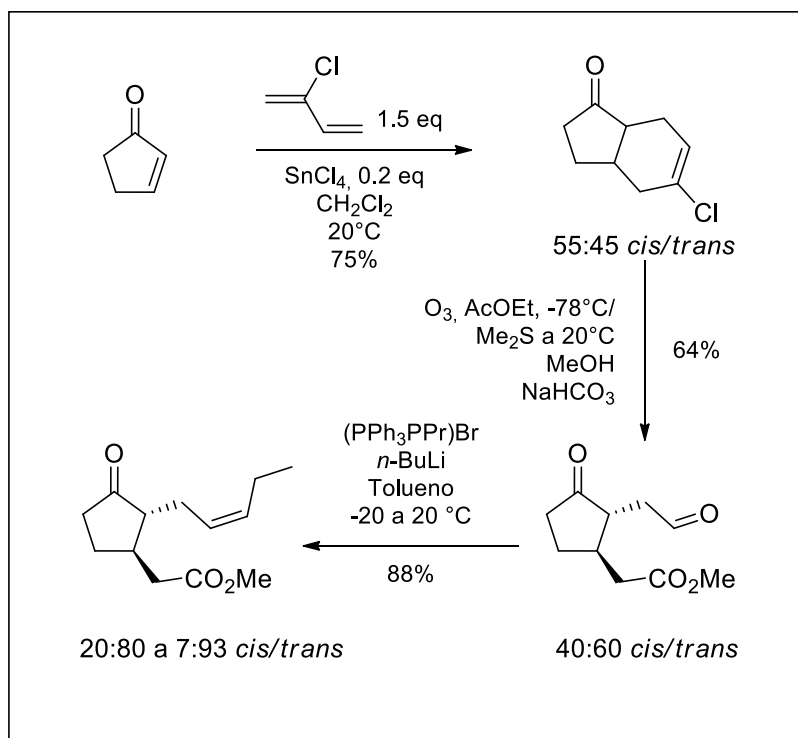
Esquema II.5: Síntesis asimétrica de Helmchen de (+)-7-*iso*-jasmonato de metilo.

Fehr y colaboradores propusieron un enfoque industrial estéreo y enantio-selectivo, basado en el reactivo (*Z*)-2-(pent-2-enil)ciclopent-2-enona, que se redujo de acuerdo con la metodología CBS de Corey al alcohol alílico correspondiente (**esquema II.6**).⁷⁴ La descarboxilación respectiva permite la generación de la cadena lateral de acetato de metilo, útil para dirigir estereoselectivamente la posterior epoxidación. La última migración suprafacial del átomo de H, durante el reordenamiento epóxido, instala la configuración *cis* deseada de ambas cadenas laterales para dar el (+)-epijasmonato de metilo con 80% de rendimiento aislado y 97% de exceso enantiomérico.



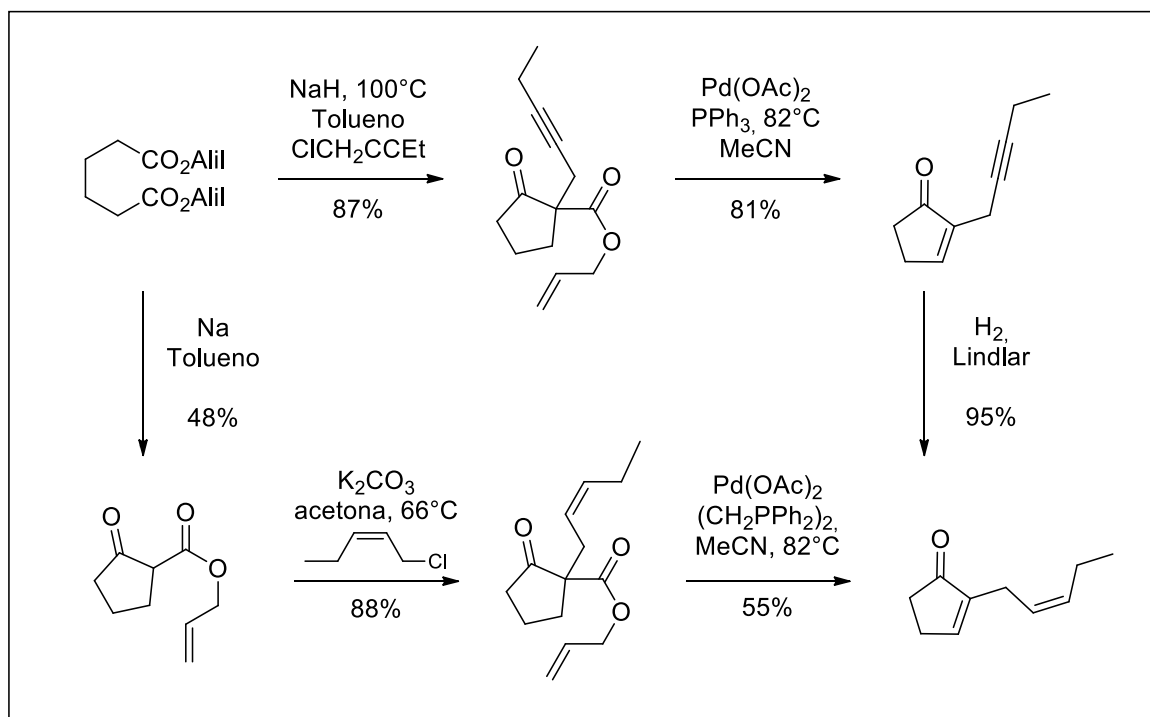
Esquema II.6: Síntesis estéreo y enantioselectiva de Fehr y colaboradores del (+)-epijasmonato de metilo.

Chapuis y colaboradores reportaron el enfoque más corto hasta ahora para la síntesis del JMe (**esquema II.7**).⁷⁵ Partiendo de 2-ciclopentenona disponible comercialmente, se realiza una reacción Diels-Alder con cloropreno (rendimiento del 75%), un reactivo utilizado en la industria del plástico. El cicloaducto obtenido no es propenso a la isomerización tanto durante la cicloadición como durante su aislamiento, aunque se observa cierta epimerización. Este cicloaducto se somete luego a una ozonólisis con metanólisis durante work-up, generando así directamente las cadenas laterales tanto de acetato de metilo y como de aldehído deseadas. En el último paso se homóloga la cadena lateral mediante una reacción de Wittig. La relación inicial *cis/trans* va cambiando a lo largo de la secuencia sintética de 55:45 a 20:80, y finalmente se equilibra termodinámicamente a 7:93 en condiciones básicas.



Esquema II.7: Síntesis de jasmonato de metilo de Chapuis y colaboradores basada en una reacción de Diels-Alder con cloropreno.

En 1987 Kataoka y colaboradores, junto a Nippon Zeon, publicaron la síntesis del precursor clave (*Z*)-2-(pent-2-enil)ciclopent-2-enona, que implica la condensación intramolecular de Dieckmann del adipato de dialilo concomitantemente a la alquilación de la posición activada (**esquema II.8**).⁷⁶ El paso clave de la síntesis se basa en una deshidrogenación descarboxilativa intramolecular de un éster alílico, catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, que genera eficientemente la 2-(pent-2-enil)ciclopent-2-enona, a la cual se le realiza la hidrogenación parcial.

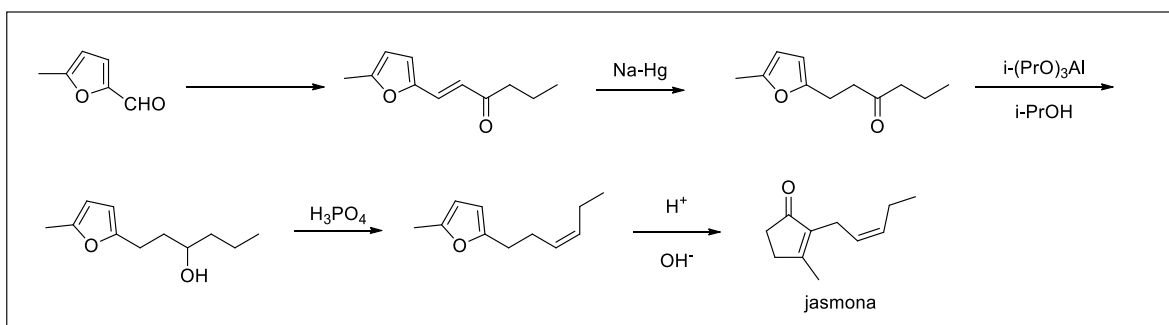
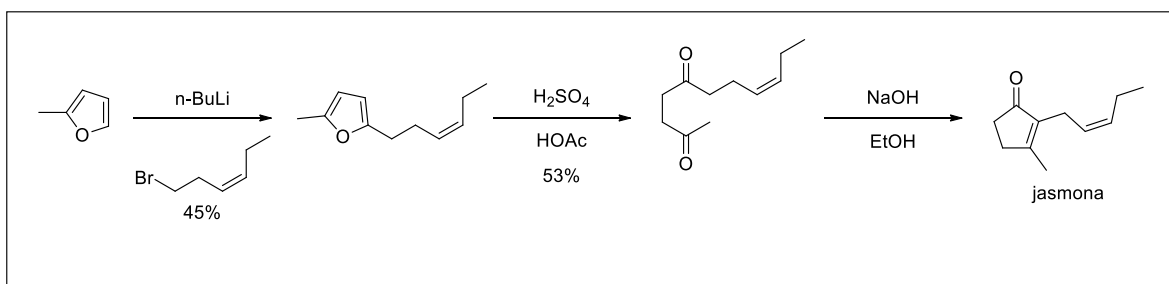


Esquema II.8: Síntesis industrial de Kataoka y colaboradores para la obtención de (Z)-2-(pent-2-enil)-2-ciclopenten-1-ona basada en una deshidrogenación descarboxilativa catalizada por paladio.

Varias rutas más, tanto a escala de laboratorio como a nivel industrial, han sido reportadas en revisiones que recogen las síntesis propuestas para estos compuestos.^{77, 78}

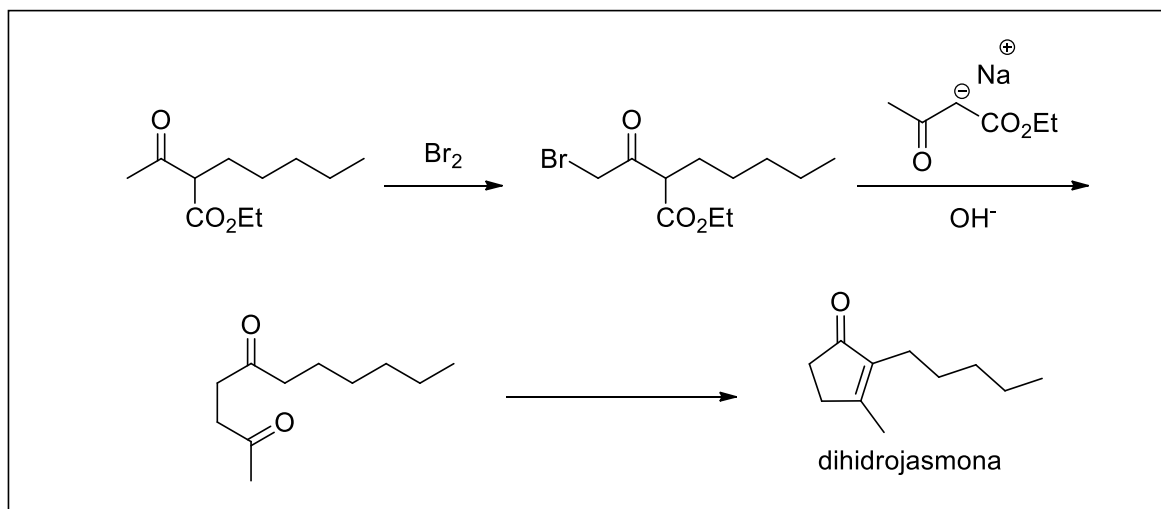
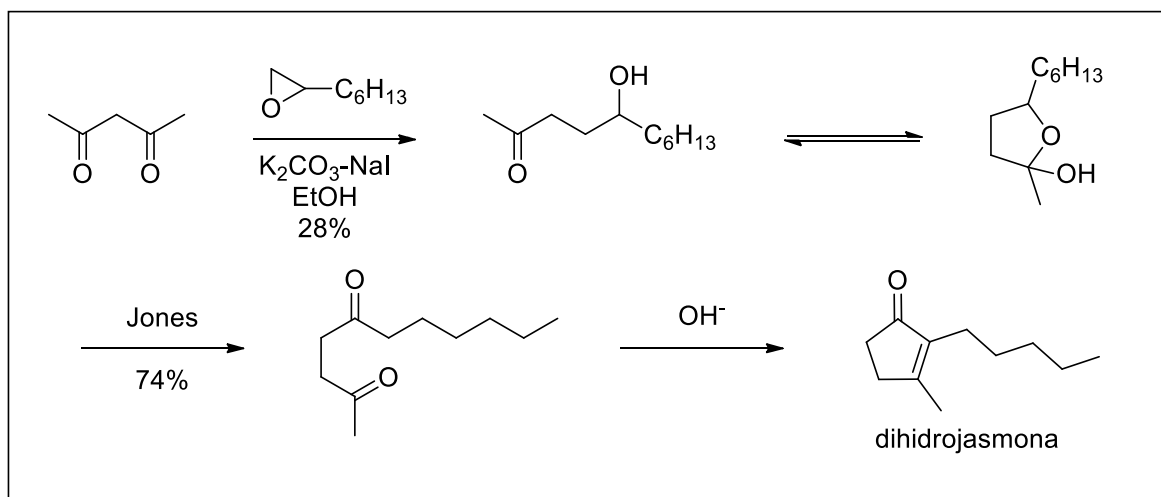
Otros jasmonoides como *cis*-jasmona, un constituyente del género *Jasminum*, y dihidrojasmona, que está presente en aceites esenciales de algunas frutas, son importantes ingredientes para la industria de perfumes. Estos compuestos llaman la atención desde hace varias décadas por su valor económico y más recientemente por su interés en su rol defensivo en plantas.^{45, 49, 79}

Se reportan variadas síntesis para jasmona y derivados.^{70, 79-86} Son numerosas las aproximaciones a partir de furanos como precursores de compuestos 1,4-dicarbonílicos.⁷⁹ Las estrategias implican la inserción de las cadenas laterales correspondientes en las posiciones 2 y 5 para luego generar las 1,4-dicetonas se pueden mediante tratamiento con ácido (**Esquema II.9**).



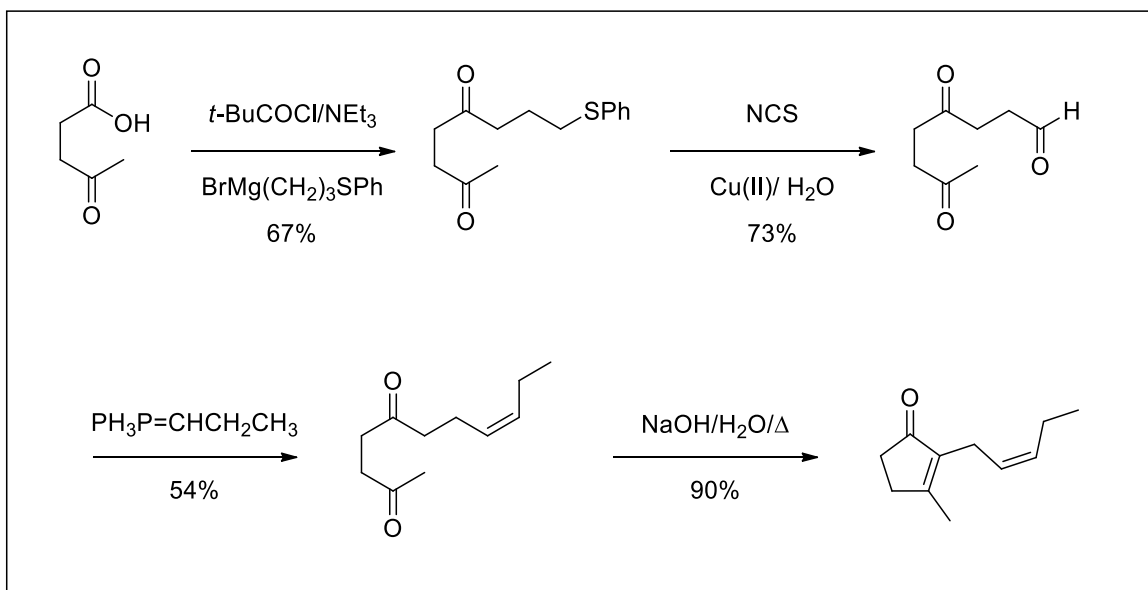
Esquema II.9: Ejemplos de síntesis de *cis*-jasmona a partir de furanos como precursores de compuestos 1,4- dicarbonílicos (síntesis de Büshi-Wüest y Hunsdiecker respectivamente).

Otra serie de síntesis reportadas incluyen ensamblaje de carbonilos para generar compuesta de tipo dicetonas como son los ejemplos del **esquema II.10**, obteniendo dihidrojasmona en ambos casos.⁷⁹



Esquema II.10: Síntesis de dihidrojasmona de Ho-Wong y Thiele respectivamente.

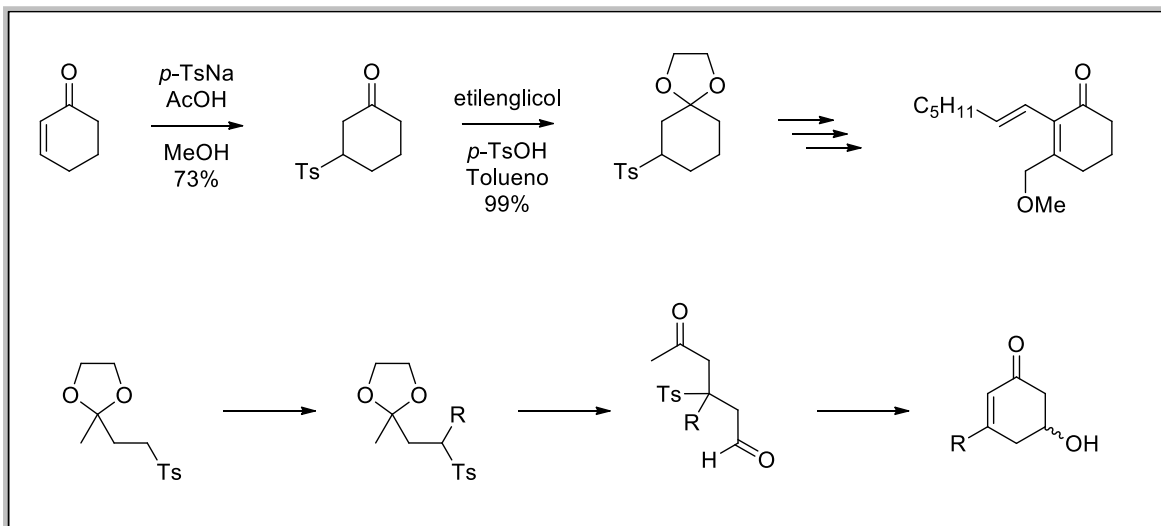
Bakuzis y colaboradores reportan una síntesis a partir de γ -cetoaldehídos como se muestra en el **esquema II.11**, partiendo de ácido levulínico. La propuesta es transformar a este último en un sulfuro que se oxida con *N*-clorosuccinimida y se hidroliza al dicetoaldehído. Una reacción de Wittig quimioselectiva, seguida de ciclación catalizada por una base da como producto jasmona.



Esquema II.11: Síntesis de *cis*-jasmona a partir de ácido levulínico de Bakuzis y colaboradores.

II.8. De la síntesis de enonas funcionalizadas

Nuestro grupo de investigación posee vasta experiencia en síntesis orgánica, particularmente en funcionalización de compuestos de tipo enonas y ha desarrollado varias metodologías de inserción de cadenas laterales que son de utilidad para la preparación de jasmonoides. En el último tiempo se ha incursionado en el uso de estrategias de acoplamiento carbono-carbono mediado por paladio, logrando introducir motivos estructurales sobre núcleos de tipo enona de manera exitosa.⁸⁷⁻⁹¹ Se ha estudiado este tipo de reacciones sobre varios derivados de ciclohexenona mediante acople con estannanos alílicos en presencia de catalizador de paladio, así como se desarrollaron metodologías factibles para la inserción de cadenas laterales en esqueletos de este tipo. Se ha estudiado la inserción de cadenas laterales alquílicas e hidroxialquílicas mediante la química de α -sulfonilcarbaniones (**esquema II.12**).



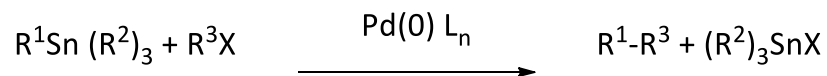
Esquema II.12: Inserción de cadenas laterales alquílicas e hidroxialquílicas mediante la química de α -sulfonilcarbaniones.

II.9. De la química del paladio

II.9.1. De la reacción de Stille

El acoplamiento cruzado de electrófilos orgánicos con organoestannanos, catalizado por paladio, se conoce como la reacción de Stille. El nombre de la misma es en honor al profesor J. K. Stille, cuyo primer trabajo sobre el desarrollo de esta reacción se publicó en el año 1978. Como antecedentes, en 1977, Kosugi, Shimisu, Migita y sus respectivos grupos, realizaron los primeros reportes de formación de enlaces carbono-carbono catalizados por metales de transición a partir de compuestos orgánicos de estaño.^{92, 93}

La reacción de Stille se define esquemáticamente de la siguiente manera:



Donde R^1 es por lo general un grupo insaturado (vinílico, arílico, alquénico, alílico, etc.) o menos comúnmente un resto alquílico; y R^2 es el ligando que no se transfiere en la reacción y es generalmente un grupo butilo o metilo. Los compuestos R^3X que participan en el acople suelen ser haluros (en general bromuros y ioduros mayoritariamente) y sulfonatos (triflatos generalmente).

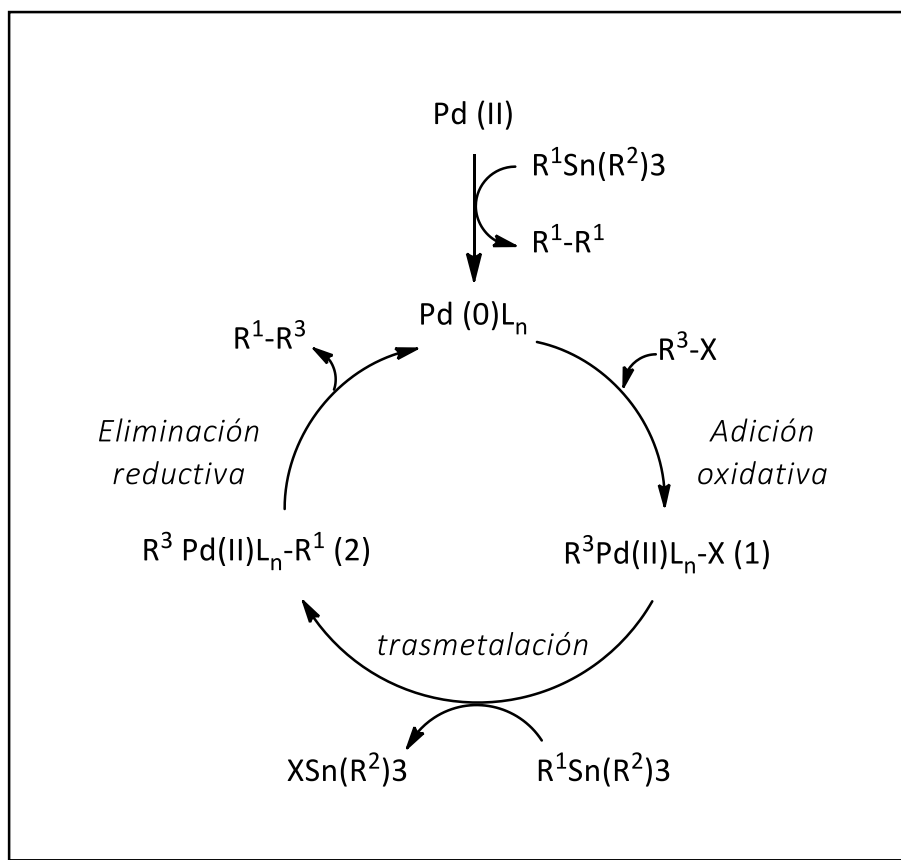


Figura II.8: Ciclo catalítico de la reacción de Stille.

Como se muestra en la **figura II.8**, cuando el catalizador se introduce como Pd (II) es reducido rápidamente por el estannano a un complejo de Pd (0) y esta especie resultante entra al ciclo, o el catalizador puede ser introducido directamente como una especie de Pd(0). El primer paso del ciclo corresponde a la adición oxidativa, proceso bastante general para complejos de metales de transición de baja valencia. Al menos con los halogenuros de alqueno, la adición oxidativa es un proceso reversible y en general se mantiene la geometría de la olefina.

Los compuestos organometálicos pueden tener uno o varios enlaces metal-carbono, y a su vez, uno o más átomos metálicos. En estos compuestos, los ligandos pueden unirse al metal a través de diferentes números de átomos de carbono. Este concepto se denomina hapticidad, y se denota con la letra griega eta (η) y un superíndice numérico indicando el número de átomos de carbono que interactúan directamente con el centro metálico.^{94, 95} En el caso de sistemas alílicos, la adición oxidativa, inicialmente se presenta con una inversión completa de la configuración,

a través de los complejos η^3 , sin embargo, estudios posteriores sugieren que la situación que se presenta es más compleja.

Específicamente se demostró que, en ausencia de un ligando fuertemente coordinante, la estequiometría depende del disolvente, los no polares favorecen la retención de la configuración, mientras que los polares permiten la inversión. Más aún, los ligandos olefínicos promueven la adición oxidativa *syn*, mientras que las fosfinas favorecen la *anti*.⁹³

II.9.2. De los complejos π -alilpaladio

Entre todos los metales de transición, el paladio se considera el elemento más versátil en síntesis orgánica. Una de las aplicaciones más útiles del paladio es consecuencia de la posibilidad de formación de una especie η^3 o especie de π -alil paladio. Se forman a partir de varios sustratos orgánicos que contienen al menos un doble enlace (**figura II.9 a**). La reacción requiere un grupo saliente alílico en forma de un éster alílico o éter, así como un anillo de ciclopropano deficiente en electrones. Además, las especies de π -alil paladio pueden ser sustituidas fácilmente por una serie de nucleófilos de carbono y heteroátomos (reacción tipo Tsuji-Trost) (**figura II.9 b**). Estudios han demostrado que las especies de π -alilpaladio también se pueden generar a partir de eninos y sustratos propargílicos. Por lo tanto, la química de π -alilpaladio ha sido reconocida como una herramienta poderosa en la síntesis orgánica.⁹⁶

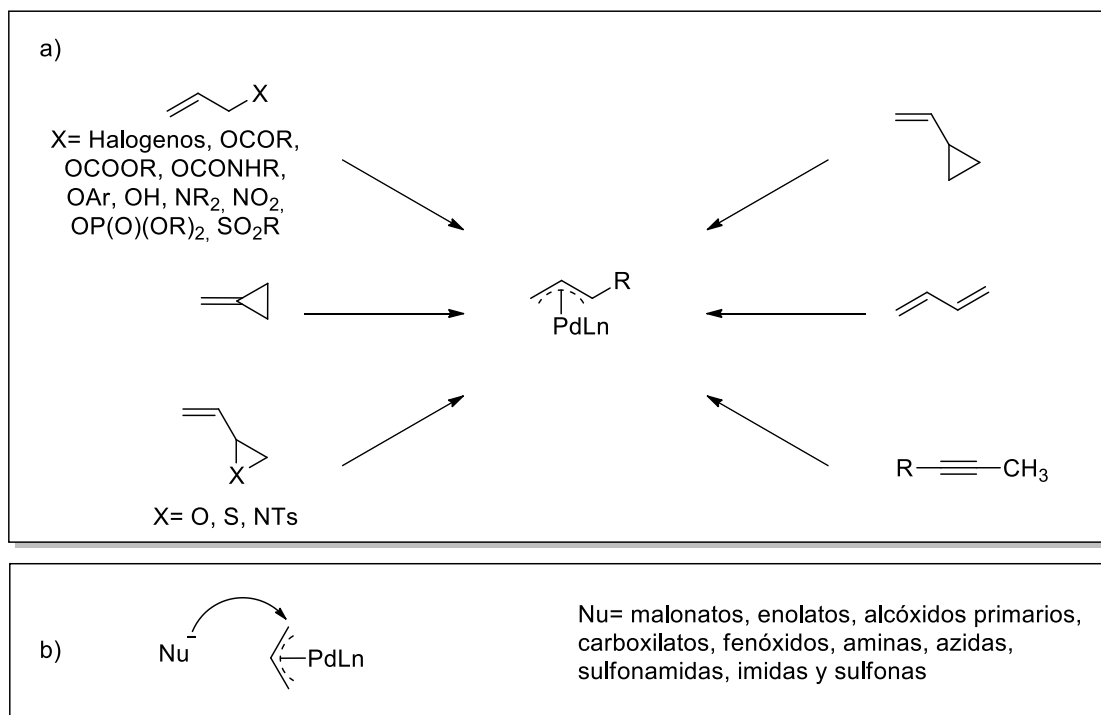


Figura II.9: a) formación de especie η^3 o especie de π -alilpaladio y b) especie de π -alilpaladio atacada por un nucleófilo (reacción tipo Tsuji-Trost).

Estas transformaciones catalizadas por complejos π -alilpaladio representan una de las áreas más importantes de catálisis homogénea. Una característica sintéticamente atractiva de este tipo de química es la posibilidad de controlar la quimio, regio y estereoselectividad de la reacción de formación de enlace carbono-carbono entre el reactivo empleado y el resto alilo del complejo. Como se mencionó anteriormente el ciclo catalítico se puede dividir en dos partes principales. La primera parte es la generación del intermedio π -alilpaladio, en el que el paladio se encuentra en estado de oxidación +2. Esto se puede lograr mediante el uso de fuentes de paladio apropiadas y precursores alílicos funcionalizados. En la mayoría de las reacciones también se emplean los denominados "ligandos espectadores". Estos ligandos no participan directamente en la transformación del resto alilo, sin embargo, tienen un papel decisivo en la determinación de la reactividad del intermedio π -alilpaladio. La segunda parte de la reacción es el acoplamiento del resto alilo con un reactivo apropiado. Las condiciones más comúnmente utilizadas son las que el resto alilo tiene un carácter electrofílico y, por lo tanto, reacciona con nucleófilos (**esquema II.10 a**)). El ataque nucleófilo también conduce a la reducción del paladio (II) a paladio (0), lo que requiere un paso de oxidación posterior para mantener el ciclo

catalítico. Las posibilidades de ampliar el alcance sintético de la química de π -alilpaladio a reactivos electrófilos, como aldehídos, iminas y aceptores de Michael, han sido objeto de un gran interés en la química orgánica sintética. La clave está en generar un intermedio π -alilpaladio con un resto alilo nucleofílico (**figura II.10 b**). El ataque electrofílico sobre las especies de π -alilpaladio no cambia el estado de oxidación del paladio, por lo que este proceso conduce a la especie electrofílica de alilo y paladio (II). Aparentemente, las características mecánicas del ataque nucleofilo sobre los complejos alil-paladio (**figura II.10 a**) y el ataque electrofílico sobre especies análogas son fundamentalmente diferentes. Ejemplos de estas especies de π -alilpaladio nucleofílicas son los complejos de bis(alil)paladio.⁹⁷

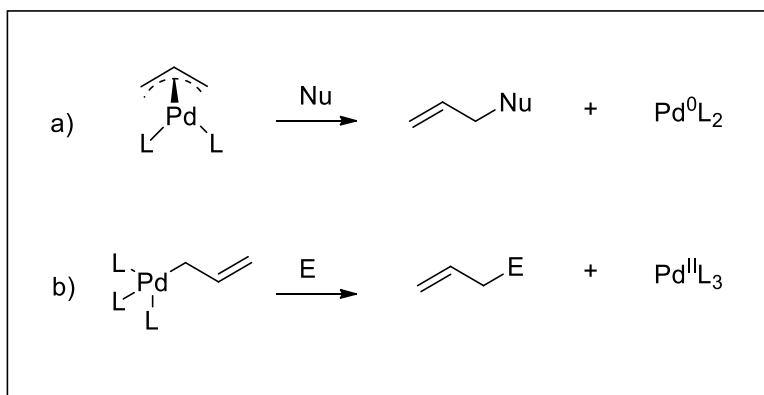


Figura II.10 a) Generación del intermediario de π -alilpaladio y su reacción con **a)** reactivo nucleófilo o **b)** reactivo electrofílico.

II.9.3. De la estereo y regioquímica de la alilación mediada por paladio

La alquilación alílica mediada por paladio procede a través de complejos de π -alilpaladio. La configuración de los productos obtenidos depende en gran medida de la configuración de estos intermedios.⁹⁸ Así, la adición oxidativa de paladio (0) a acetatos y carbonatos de alilo de configuración (*E*) conduce a complejos de alilo de configuración *syn* (**figura II.11**) al reaccionar con nucleófilos para obtener los correspondientes productos de sustitución *E*. Los complejos correspondientes *anti* son generados por el ataque del paladio sobre sustratos *Z*. La posterior reacción con nucleófilos debería resultar en una configuración de productos *Z*, siempre que no ocurra isomerización σ - π - σ . Esta isomerización provoca una rápida interconversión de los complejos de π -alilo, normalmente con preferencia por el complejo *syn*. Las excepciones solo se pueden observar si las interacciones estéricas, ya sea entre los sustituyentes en el sustrato alílico o entre el resto alilo y los ligandos en el paladio,

desestabiliza el complejo *syn*. Como resultado, el complejo *anti* se enriquece y las reacciones con nucleófilos dan lugar a una mayor cantidad de producto de sustitución *Z*. Sin embargo, la conversión selectiva de sustratos de (*Z*)-alilo con retención de la geometría de la olefina sigue siendo un problema sin resolver.^{99, 100}

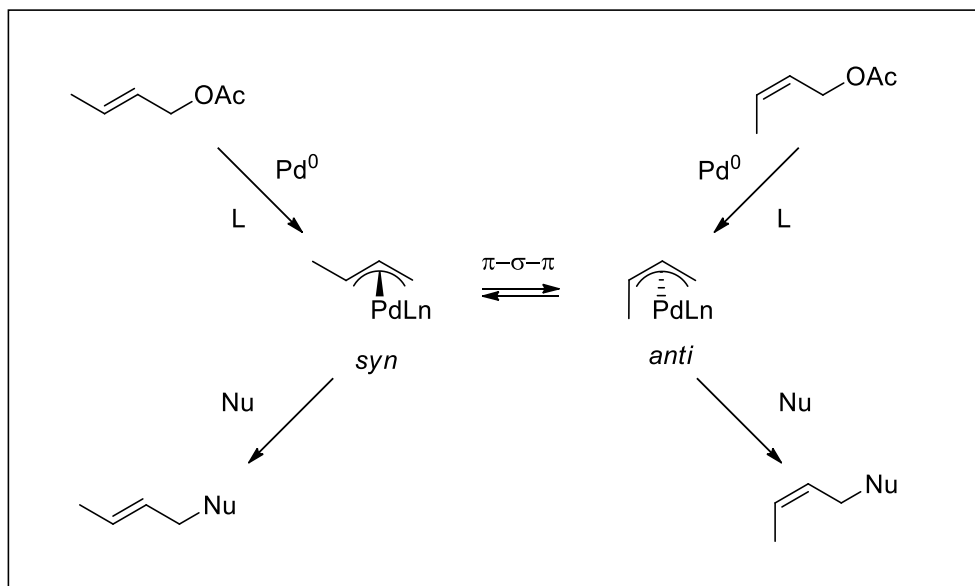


Figura II.11: Isomerización de complejos de π-alilpaladio.

La estereoquímica de la alilación de nucleófilos catalizada por Pd ha sido estudiada extensamente. En un primer paso se da la formación del complejo de π-alilpaladio (**b**) (figura II.12) por ataque de Pd(0) al compuesto alílico (**a**) (figura II.12). Dicho paso procede con inversión de la configuración (ataque *anti*). La reacción posterior de (**b**) con un nucleófilo puede dar origen a diferentes estereoquímicas, dependiendo de la naturaleza de los dichos nucleófilos. Los nucleófilos "blandos" derivados de ácidos conjugados con pKa <25, atacan a (**b**) desde la parte posterior del átomo de Pd para dar (**c**). Estos nucleófilos "blandos", derivados de ácidos conjugados con pKa <25, están estabilizados. Un ejemplo de los mismos son los compuestos de metileno activados (1,3-dicarbonilo). Esto ocurre con inversión de la estereoquímica, por lo tanto, se observa una retención global. Por otro lado, los nucleófilos "duros" (pKa > 25), típicamente compuestos organometálicos, principalmente de metales como Mg, Zn, B, Sn y otros, generan (**d**) (figura II.12) por transmetalación, y por posterior eliminación reductiva se obtiene el producto (**e**) (figura II.12). Tanto la transmetalación como la eliminación reductiva procede con retención y, por lo tanto, se observa una inversión general con este tipo de nucleófilos.¹⁰¹

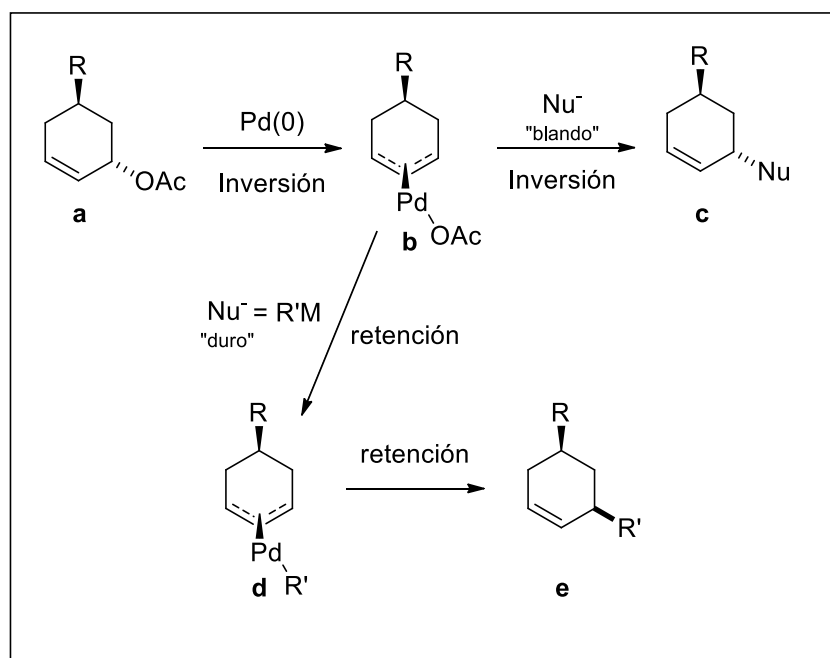


Figura II.12: Estereoquímica de alilación mediada por Pd.

Sin embargo, se han observado experimentalmente excepciones dependiendo de los ligandos y disolventes utilizados. La alilación catalizada por Pd de nucleófilos con sistemas π -alilo sustituidos generalmente ocurre en el término alílico menos sustituido con alta regioselectividad. Hay ejemplos donde la isomerización geométrica de los intermedios de π -alilpalaadio es lenta cuando se utilizan ligandos voluminosos.¹⁰¹

II.9.4. De las reacciones de transmetalación con organometálicos: acoplamiento cruzado con compuestos organometálicos del grupo principal

Los compuestos alílicos experimentan un acoplamiento cruzado suave catalizado por Pd con los compuestos organometálicos del grupo principal. La sustitución ocurre principalmente en los extremos alílicos menos sustituidos y la reacción general se puede observar en la **figura II.13**.¹⁰¹ Cuando la misma se da sobre el carbono más sustituido se obtiene el producto ramificado minoritario.

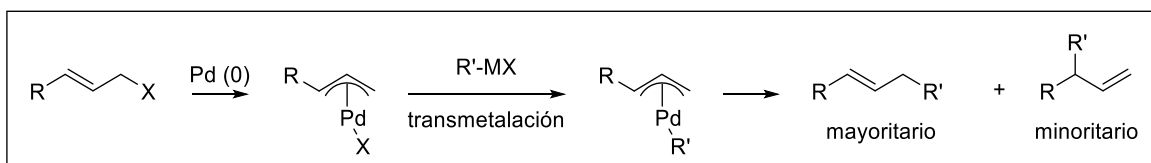


Figura II.13: Acoplamiento cruzado de alilos con compuestos organometálicos.

II.9.4.1 De la formación de compuestos metálicos alílicos

Un método sintético bien establecido para la obtención de compuestos metálicos alílicos es la reacción catalizada por Pd de compuestos alílicos con compuestos homodimetálicos como $\text{R}_2\text{B}-\text{BR}_2$, $\text{R}_3\text{Si}-\text{SiR}_3$ y $\text{R}_3\text{Sn}-\text{SnR}_3$, como se muestra en el siguiente **esquema II.14**, análogo a lo que ocurre en el **esquema II.13** con la transmetalación general. También se utilizan heterodimetales de compuestos boro, aluminio, estaño y silicio. Son de nuestro interés los estannanos alílicos, siendo los primeros reportes de los grupos de Trost y Herndon, quienes reportaron la conversión exitosa de acetatos alílicos en estannanos alílicos por medio de intermedios de π -alilpaladio.^{101, 102} En este caso también se obtienen, como en general con organometálicos, dos regioquímicas posibles. La mayoritaria por sustitución sobre la posición alílica primaria y la ramificada, minoritaria, por sustitución sobre el carbono alílico secundario.

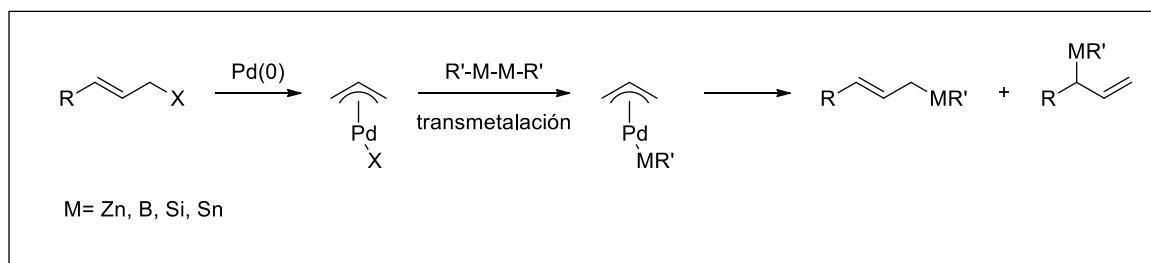


Figura II.14: Obtención de compuestos metálicos alílicos a partir de compuestos homodimetálicos.

II.10. Bibliografía

1. Karban, R.; Baldwin, I. T., *Induced responses to herbivory*. The University of Chicago Press: 1997.
2. Kogan, M., Integrated Pest Management: Historical perspectives and contemporary developments. *Annu. Rev. Entomol.* **1998**, *43*, 243-270.
3. Demole, E.; Lederer, E.; Mercier, D., Isolement et détermination de la structure du jasmonate de méthyle, constituant odorant caractéristique de l'essence de jasmin. *Helv. Chim. Acta.* **1962**, *45* (2), 675-685.
4. Pirbalouti, A. G.; Sajjadi, S. E.; Parang, K., A review (research and patents) on jasmonic acid and its derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2014**, *347*, 229–239.
5. Meyer, A.; Miersch, O.; Bittner, C.; Dathe, W.; Sembdner, G., Occurrence of the plant growth regulator jasmonic acid in plants. *J. Plant Growth Regul.* **1984**, *3*, 1-8.
6. Mueller, M. J., Enzymes involved in jasmonic acid biosynthesis. *Physiol. Plant.* **1997**, *100*, 653-663.
7. Howe, G. A.; Jander, G., Plant immunity to insect herbivores. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2008**, *59*, 41–66.
8. Koo, A. J. K.; Howe, G. A., The wound hormone jasmonate. *Phytochemistry.* **2009**, *70*, 1571–1580.
9. Pauw, B.; Memelink, J., Jasmonate-responsive gene expression. *J. Plant Growth Regul.* **2005**, *23*, 200-210.
10. Flescher, E., Jasmonates in cancer therapy. *Cancer Lett.* **2007**, *245*, 1-10.
11. Flescher, E., Jasmonates—a new family of anti-cancer agents. *Anti-Cancer Drugs* **2005**, *16* (9), 911-916.
12. Cohen, S.; Flescher, E., Methyl jasmonate: A plant stress hormone as an anti-cancer drug. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1600–1609.
13. Umukoro, S.; Akinyinka, A. O.; Aladeokin, A. C., Antidepressant activity of methyl jasmonate, a plant stress hormone in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* **2001**, *98*, 8-11.
14. Gold, D.; Pankova-Kholmyansky, I.; Fingrut, O.; Flescher, E., The antiparasitic actions of plant jasmonates. *J. Parasitol.* **2003**, *89*, 1242–1244.
15. Vilela, R.; Menna-Barreto, R. F. S.; Benchimol, M., Methyl jasmonate induces cell death and loss of hydrogenosomal membrane potential in *Trichomonas vaginalis*. *Parasitol. Int.* **2010**, *59*, 387–393.

16. Greene, S. L.; Huang, Y.; Huang, L.; Weart, I. F.; Yang, S. P.; Malik, S. Antimicrobial compositions comprising a jasmonic acid compound as active agent. 2011.
17. Michelet, J. F.; Olive, C.; Rieux, E.; Fagot, D.; Simonetti, L.; Galey, J. B.; Dalko-Csiba, M.; Bernard, B. A.; Pereira, R., The anti-ageing potential of a new jasmonic acid derivative (LR2412): *in vitro* evaluation using reconstructed epidermis episkin. *Experimental Dermatology* **2012**, *21*, 390-400.
18. Creelman, R. A.; Mullet, J. E., Jasmonic acid distribution and action in plants: Regulation during development and response to biotic and abiotic stress. *PNAS USA*. **1995**, *92*, 4114-4119.
19. Campos, M. L.; Kang, J.-H.; Howe, G. A., Jasmonate-triggered plant immunity. *J. Chem. Ecol.* **2014**, *40*, 657–675.
20. Yehua, H.; Zhigui, Z.; Hongliang, W.; Honggang, N.; Rong, L.; Yu, B.; Huwei, L., Simultaneous determination of jasmonic acid epimers as phytohormones by chiral liquid chromatography–quadrupole time-of-flight mass spectrometry and their epimerization study. *J. Chromatogr. A*. **2012**, *1235*, 125-131.
21. Sembdner, G.; Parthier, B., The biochemistry and the physiological and molecular actions of jasmonates *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1993**, *44*, 569-589.
22. Wasternack, C.; Hause, B., Jasmonates: biosynthesis, perception, signal transduction and action in plant stress response, growth and development. An update to the 2007 review in *Annals of Botany*. *Ann. Bot.* **2013**, *111*, 1021-1058.
23. Peshin, R.; Dhawan, A. K., *Integrated Pest Management: innovation-development process*. Springer, Dordrecht: 2009; Vol. 1.
24. Kessler, A.; Baldwin, I. T., Plant responses to insect herbivory: the emerging molecular analysis. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2002**, *53*, 299-328.
25. Wu, J.; Baldwin, I. T., New insights into plant responses to the attack from insect herbivores. *Annu. Rev. Genet.* **2010**, *44*, 1-24.
26. Turlings, T. C. J.; Benrey, B., Effects of plant metabolites on the behavior and development of parasitic wasps. *Ecoscience*. **1998**, *5* (3), 321-333.
27. Kessler, A.; Baldwin, I. T., Defensive function of herbivore-induced plant volatile emissions in nature. *Science*. **2001**, *291*, 2141-2144.
28. De Moraes, C. M.; Mescher, M. C.; Tumlinson, J. H., Caterpillar-induced nocturnal plant volatiles repel conspecific females. *Nature*. **2001**, *410*, 577-580.

-
29. Borges, M.; Moraes, M. C. B.; Laumann, R. A.; Pareja, M.; Silva, C. C.; Michereff, M. F. F.; Paula, D. P., Chemical ecology studies in soybean crop in Brazil and their application to pest management. *InTech* **2011**, 31-66.
 30. War, A. R.; Hussain, B.; Sharma, H. C., Induced resistance in groundnut by jasmonic acid and salicylic acid through alteration of trichome density and oviposition by *Helicoverpa armigera* (Hubner) (Lepidoptera: Noctuidae). *AoB Plants*. **2013**, 5, plt 053.
 31. Sarwar, N.; Khan, R. A.; Yousaf, S.; Zahid, H. M.; Jamil, F. F., Induction of resistance in cotton (*Gossypium hirsutum*) against *Helicoverpa armigera* and *Earias vitella* by environmentally safe chemicals. *Pak. J. Bot.* **2008**, 40 (5), 1956-1970.
 32. Yang, S.; Wu, H.; Xie, J.; Rantala, M. J., Depressed performance and detoxification enzyme activities of *Helicoverpa armigera* fed with conventional cotton foliage subjected to methyl jasmonate exposure. *Entomol. Exp. Appl.* **2013**, 147, 186–195.
 33. Zhang, P.; Zhu, X.; Huang, F.; Liu, Y.; Zhang, J.; Lu, Y.; Ruan, Y., Suppression of jasmonic acid-dependent defense in cotton plant by the mealybug *phenacoccus solenopsis*. *PLoS ONE*. **2011**, 6 (7), e22378.
 34. Senthil-Nathan, S.; Kalaivani, K.; Choi, M.-Y.; Paik, C.-H., Effects of jasmonic acid-induced resistance in rice on the plant brownhopper, *Nilaparvata lugens* Stål (Homoptera: Delphacidae). *Pestic. Biochem. Physiol.* **2009**, 95, 77-84.
 35. Nafie, E.; Hathout, T.; Mokadem, A. S. A., Jasmonic acid elicits oxidative defense and detoxification systems in *Cucumis melo* L. cells. *Braz. J. Plant Physiol.* **2011**, 23 (2), 161-174.
 36. Thaler, J. S., Induced resistance in agricultural crops: effects of jasmonic acid on herbivory and yield in tomato plants. *Environ. Entomol.* **1999**, 28 (1), 30-37.
 37. Thaler, J. S., Jasmonate-inducible plant defences cause increased parasitism of herbivores. *Nature*. **1999**, 399, 686-687.
 38. Scott, I. M.; Thaler, J. S.; Scott, J. G., Response of a generalist herbivore *Trichoplusia ni* to jasmonate-mediated induced defense in tomato. *J. Chem. Ecol.* **2010**, 36, 490–499.
 39. El-Wakeil, N. E.; Volkmarb, C.; Sallamb, A. A., Jasmonic acid induces resistance to economically important insect pests in winter wheat. *Pest. Manag. Sci.* **2010**, 66, 549–554.

40. Mandal, M. K.; Pandey, D.; Purwar, S.; Singh, U. S.; Kumar, A., Influence of jasmonic acid as potential activator of induced resistance against Karnal bunt in developing spikes of wheat. *J. Biosci.* **2006**, *31* (5), 607-616.
41. M.G.A.P; D.I.E.A, *Anuario Estadístico Agropecuario*. **2020**.
42. Castiglioni, E., El desafío de una agricultura sustentable dependiente del uso de agroquímicos. *Cangüé* **2005**, *27*, 9-14.
43. Castiglioni, E.; Ribeiro, A.; Alzugaray, R.; Silva, H.; Ávila, I.; Loíacono, M., Prospección de parasitoides de huevos de *Piezodorus guildinii* (Westwood) (Hemiptera: Pentatomidae) en el litoral oeste de Uruguay. *Agrociencia* **2010**, *14* (2), 22-25.
44. Castiglioni, E.; Giani, G.; Binnewies, C.; Bentancur, O., Susceptibilidad de la chinche *Piezodorus guildinii* Westwood (Hemiptera: Pentatomidae) al insecticida Endosulfán. *Agrociencia* **2008**, *8* (1), 31-34.
45. Vieira, C. R.; Moraes, M. C. B.; Borges, M.; Sujii, E. R.; Laumann, R. A., *cis*-Jasmone indirect action on egg parasitoids (Hymenoptera: Scelionidae) and its application in biological control of soybean stink bugs (Hemiptera: Pentatomidae). *Biol. Control.* **2013**, *64*, 75-82.
46. Dicke, M.; van Loon, J. J. A.; Soler, R., Chemical complexity of volatiles from plants induced by multiple attack. *Nat. Chem. Biol* **2009**, *5* (5), 317-324.
47. Worrall, D.; Holroyd, G. H.; Moore, J. P.; Glowacz, M.; Croft, P.; Taylor, J. E.; Paul, N. D.; Roberts, M. R., Treating seeds with activators of plant defence generates long-lasting priming of resistance to pests and pathogens. *New Phytol.* **2012**, *193*, 770-778.
48. Castiglioni, E., La soja avanza en el paisaje y la chinche avanza sobre la soja. *Cangüé* **2004**, *26*, 1-6.
49. Moraes, M. C. B.; Laumann, R. A.; Pareja, M.; Sereno, F. T. P. S.; Michereff, M. F. F.; Birkett, M. A.; Pickett, J. A.; Borges, M., Attraction of the stink bug egg parasitoid *Telenomus podisi* to defence signals from soybean activated by treatment with *cis*-jasmone. *Entomol. Exp. Appl.* **2009**, *131*, 178-188.
50. Moraes, M. C. B.; Laumann, R. A.; Sujii, E. R.; Pires, C.; Borges, M., Induced volatiles in soybean and pigeon pea plants artificially infested with the neotropical brown stink bug, *Euschistus heros*, and their effect on the egg parasitoid, *Telenomus podisi*. *Entomol. Exp. Appl.* **2005**, *115*, 227-237.

-
51. Zerbino, M. S., Plagas en soja. 2002 ed.; INIA: <http://www.ainfo.inia.uy/digital/bitstream/item/9151/1/INIA-SAD.2002.-no.297-p.31-41-Zerbino.pdf>, 2002; pp 31-41.
52. Armand Ugón Rostán, M.; Osoreo Sosa, S. Evaluación de residualidad de los insecticidas clorantraniliprole y bifentrin, para el control de *Anticarsia gemmatilis* en el cultivo de soja. UdelaR, https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/20624/1/TTS_ArmandUg%C3%B3nRost%C3%A1nMarco.pdf, 2017.
53. Gómez López, V. A.; Ramírez de López, M. B.; Arias Ruíz Díaz, O. R.; Gaona Mena, E. F.; Ocampos, O.; Flores, C. E.; Olmedo, C.; Escobeiro, S., Aspectos biológicos de plagas claves del cultivo de la soja en paraguay. 2015 ed.; FCA-UNA/INBIO: http://www.agr.una.py/descargas/aspectos_biologicos.pdf, 2015.
54. Rodriguez-Saona, C.; Crafts-Brandner, S. J.; Paré, P. W.; Henneberry, T. J., Exogenous methyl jasmonate induces volatile emissions in cotton plants. *J. Chem. Ecol.* **2001**, *27* (4), 679-695.
55. Thaler, J. S.; Stout, M. J.; Karban, R.; Duffey, S. S., Jasmonate-mediated induced plant resistance affects a community of herbivores. *Ecol. Entomol.* **2001**, *26*, 312-324.
56. Paré, P. W.; Tumlinson, J. H., Plant volatiles as a defense against insect herbivores. *Plant Physiol.* **1999**, *121*, 325–331.
57. Roth, K.; Vaupel, E., Von insekten, chrysanthenen and menschen. *Chemie in unserer Zeit.* **2017**, *51* (3), 162-184.
58. Carson, R., *Silent spring*. Boston, 1962.
59. Schechter, M. S.; Green, N.; LaForge, F. B., Constituents of pyrethrum flowers. XXIII. Cinerolone and the synthesis of related cyclopentenolones. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (9), 3165–3173.
60. LaForge, F. B.; Green, N.; Schechter, M. S., Allethrin. Synthesis of four isomers of *cis*-allethrin. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 455-456.
61. Staudinger, H.; Ruzicka, L., Insektentotende stoffe I. Über isolierung und konstitution des wirksamen teiles des dalmatinischen insektenpulvers. *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7* (1), 177-201.
62. Crombie, L.; Harper, S. H., Synthesis of cinerone, cinerolone and of cinerin-I. *Nature.* **1949**, *164*, 534-535.
63. Crombie, L.; Edgar, A. J. B.; Harper, S. H.; Lowe, M. W.; Thompson, D., Experiments on the synthesis of the pyrethrins. Part V. Synthesis of side-chain

isomers and analogues of cinerone, cinerolone, and cinerin-I. *J. Chem. Soc.* **1950**, 703, 3552-3563.

64. Liu, Z.-J.; Rong, G.-B., Novel syntheses of jasmone and allylrethron. *Synth. Commun.* **1986**, 16 (8).

65. Koch, T.; Bandemer, K.; Boland, W., Biosynthesis of *cis*-jasmone: a pathway for the inactivation and the disposal of the plant stress hormone jasmonic acid to the gas phase? *Helv. Chim. Acta.* **1997**, 80, 838-850.

66. Nagatsuka, M.; Ishida, H.; Kubota, H.; Hirayama, R. Mite repellent and/or miticide composition. US 6,914,077 B2, 2005.

67.

<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/j2500?lang=en®ion=UY>. (Octubre 2021).

68.

https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/392707?lang=en®ion=UY&cm_sp=Insite--caContent_prodMerch_gruCrossEntropy--prodMerch10-2. (Octubre 2021).

69. Demole, E.; Stoll, M., Syntheses du D,L-jasmonate de méthyle (*cis*-pentene-2'-yl-2-oxo-3-cyclopentylacetate de méthyle) et de deux isomères. *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 692-703.

70. Büchi, G.; Egger, B., A new synthesis of cyclopentenones. methyl jasmonate and jasmone. *J. Org. Chem.* **1971**, 36 (14), 2021-2023.

71. Suzuki, K.; Inomata, K.; Endo, Y., Enantiocontrolled synthesis of jasmonates via tandem retro-Diels-Alder-ene reaction activated by a silyl substituent. *Org. Lett.* **2004**, 6 (3), 409-411.

72. Posner, G. H.; Asirvatham, E., A short, asymmetric synthesis of natural (-)-methyl jasmonate. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (14), 2589-2591.

73. Helmchen, G.; Goeke, A.; Lauer, G.; Urmann, M.; Fries, J., Building blocks for the synthesis of enantiomerically pure jasmonoids: Synthesis of (+)-methyl epijasmonate. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29 (9), 1024-1025.

74. Fehr, C.; Galindo, J., A new variant of the Claisen rearrangement from malonate-derived allylic trimethylsilyl ketene acetals: efficient, highly enantio- and diastereoselective syntheses of (+)-methyl dihydroepijasmonate and (+)-methyl epijasmonate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (3), 569-573.

75. Chapuis, C.; Cantatore, C.; de Saint Laumer, J.-Y., An expeditious synthesis of methyl jasmonate. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89 (6), 1258-1264.

76. Kataoka, H.; Yamada, T.; Goto, K.; Tsuji, J. US Patent 4575570A, 1986.
77. Chapuis, C., The jubilee of methyl jasmonate and *Hedione*. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1479-1511.
78. Chapuis, C.; Skuy, D.; Richard, C.-A., Syntheses of methyl jasmonate and analogues. *Chimia*. **2019**, *73*, 194–204
79. Ho, T. L., Synthesis of jasmonoids, a review. *Synth. Commun.* **1974**, *4* (5), 265-287.
80. Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F., Synthesis of 2-alkylcyclopentenones. Jasmone, dihydrojasmone, and a prostaglandin precursor. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (14), 2362-2365.
81. Berkowit, W. F., A new synthesis of *cis*-jasmone. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (2), 341-342.
82. Bulat, J. A.; Liu, H., A practical synthesis of *cis*-jasmone from levulinic acid. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3869-3871.
83. Clemente-Tejeda, D.; Bermejo, F. A., Oxidation of alkenes with non-heme iron complexes: suitability as an organic synthetic method. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 9381-9386.
84. Liotta, D.; Barnum, C. S.; Saindane, M., Synthetic applications of 2-phenylselenenyl enones. 2. Synthesis of dihydrojasmone and *cis*-jasmone. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (21), 4301-4304.
85. Ma, X.; Dewez, D. F.; Du, L.; Luo, Y.; Markó, I. E.; Lam, K., Synthesis of diketones, ketoesters, and tetraketones by electrochemical oxidative decarboxylation of malonic acid derivatives: application to the synthesis of *cis*-jasmone. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (19), 12044-12055.
86. Ho, T. L.; Shyu, K. F., Tandem thermal reactions for the synthesis of jasmonoids. *J. Chin. Chem. Soc.* **1998**, *45*, 319-321.
87. Heguaburu, V. Tesis de Doctorado. Universidad de la República, 2010.
88. Heguaburu, V.; Schapiro, V.; Pandolfi, E., Synthesis of an epoxyquinol analog: efficient methodology for the insertion of side chains into cyclohexenone cores. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6921–6923.
89. Labora, M.; Heguaburu, V.; Pandolfi, E.; Schapiro, V., Asymmetric synthesis of a model compound for the cyclohexenone core of ambuic acid. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *49*, 6787-6790.
90. Heguaburu, V.; Mandolesi Sá, M.; Schapiro, V.; Pandolfi, E., Stille reaction over *cis*-halocyclohexadienediol derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6787–6790.

91. Parpal, F. Tesina de Licenciatura en Química. UdelaR, 2012.
92. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442 – 4489.
93. Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J., *The Stille Reaction*. John Wiley & Sons, Inc.: 1997; Vol. 50.
94. Hill, A.; Abel, E. W.; Davies, A. G.; Phillips, D.; Woollins, J. D., *Organotransition metal chemistry*. The Royal Society of Chemistry: 2002.
95. Housecroft, C. E.; Sharpe, A., *Química inorgánica*. Pearson Prentice Hall: Madrid, España, 2005.
96. Patil, N. T.; Yamamoto, Y., Palladium catalyzed cascade reactions involving π -allyl palladium chemistry. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *19*, 91–113.
97. Szabó, K. J., Palladium-catalyzed electrophilic allylation reactions via bis(allyl)palladium complexes and related intermediates. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5268 – 5275.
98. Consiglio, G.; Waymouths, R. M., Enantioselective homogeneous catalysis involving transition-metal-allyl intermediates. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257-276.
99. Kazmaier, U.; Zumpe, F. L., Palladium-catalyzed allylic alkylations without isomerization- dream or reality? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (4), 802-804.
100. Kawatsura, M.; Uozumi, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T., Palladium-catalyzed asymmetric reduction of racemic allylic esters with formic acid: Effects of phosphine ligands on isomerization of π -allylpalladium intermediates and enantioselectivity. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 2247-2257.
101. Tsuji, J., Pd(0)-catalyzed reactions of allylic compounds via π -allylpalladium complexes. In *Palladium Reagents and Catalysts—New Perspectives for the 21st Century* John Wiley & Sons, L., Ed. 2004.
102. Marshall, J. A., Synthesis and reactions of allylic, allenic, vinylic, and arylmetal reagents from halides and esters via transient organopalladium intermediates. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163–3185.

Capítulo III

OBJETIVOS

En el presente trabajo se desarrolla una metodología sintética sistemática para la obtención de estructuras de tipo jasmonoide con potencial actividad biológica. La investigación se basa en la reproducción de las estructuras del ácido jasmónico y jasmonoides más representativos (jasmonato de metilo, jasmona, etc.)

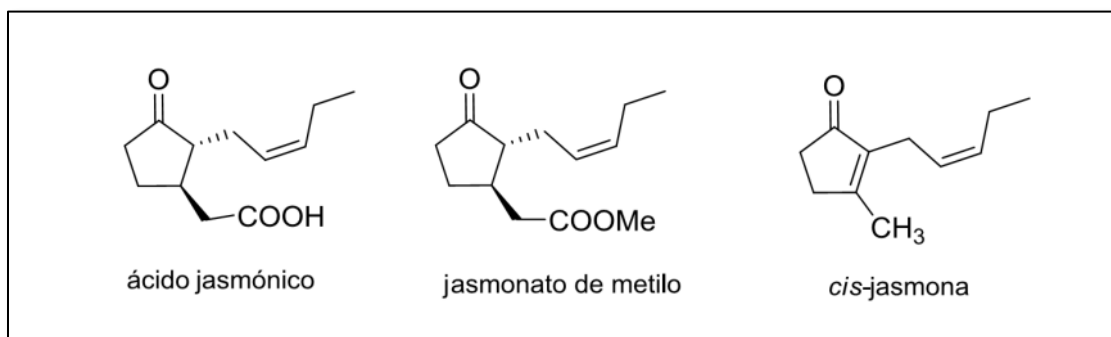


Figura III.1: Estructura de ácido jasmónico y jasmonoides representativos.

La biblioteca de compuestos a obtener mediante las rutas sintéticas planteadas, tiene como fin, su posterior la evaluación biológica en laboratorio y en campo. Estos jasmonoides son potenciales herramientas para el control de plagas con alta incidencia económica en el sector agrícola, posibilitando la futura implementación de programas de Manejo Integrado de Plagas.

III.1. Objetivos generales

El objetivo de este proyecto es la síntesis de jasmonoides (ácido jasmónico, jasmonato de metilo, *cis*-jasmona y análogos) para su posterior evaluación biológica. Para la síntesis de una biblioteca de jasmonoides se plantea una metodología de funcionalización de núcleos de tipo ciclopentenona, versátil y en pocos pasos para permitir la diversidad de motivos estructurales.

A partir de esta biblioteca de compuestos, se plantea estudiar sus propiedades protectoras de plantas, en colaboración con grupos de Facultad de Química, Facultad de Agronomía y el Laboratorio de Control Integrado de Insectos de la UFPR, Curitiba, Brasil.

III.2. Objetivos específicos

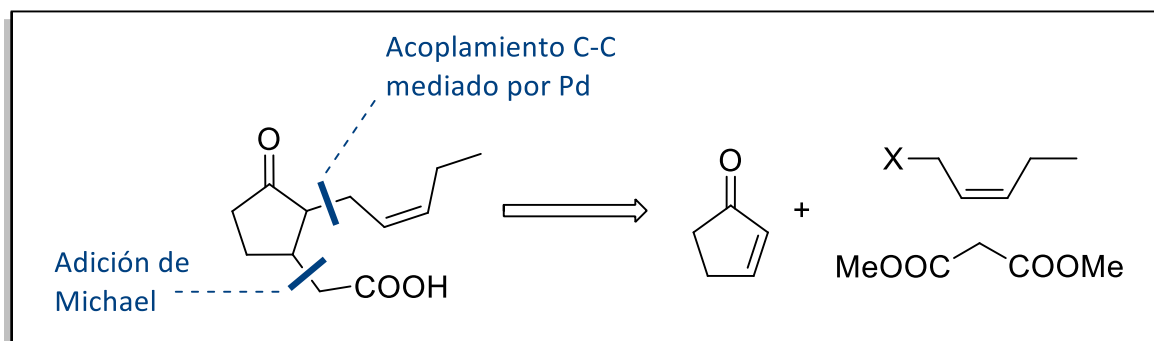
- Síntesis de precursores de jasmonatos por inserción de cadena alquenílica sobre núcleo de ciclopentenona.
- Síntesis de jasmonatos por inserción de cadena carboxílica sobre núcleo de ciclopentenona funcionalizado.
- Síntesis de ácido jasmónico y jasmonato de metilo.
- Síntesis de una biblioteca de análogos estructurales de ácido jasmónico.
- Síntesis de *cis*-jasmona.
- Síntesis de una biblioteca de análogos estructurales de *cis*-jasmona.
- Evaluación biológica a través de ensayos de laboratorio y de campo de los jasmonoides sintetizados.

Como objetivos específicos nos planteamos en primer lugar la síntesis de ácido jasmónico, jasmonato de metilo y análogos esperando como resultado disponer de un método de síntesis eficiente para la obtención de varios jasmonoides para su posterior evaluación. Por otro lado, nos planteamos sintetizar *cis*-jasmona y análogos también esperando como resultado disponer de un método de síntesis eficiente para la obtención de varias estructuras para su posterior evaluación. Por último, nos planteamos como objetivos la evaluación biológica de los jasmonoides sintetizados.

Capítulo IV

METODOLOGÍA

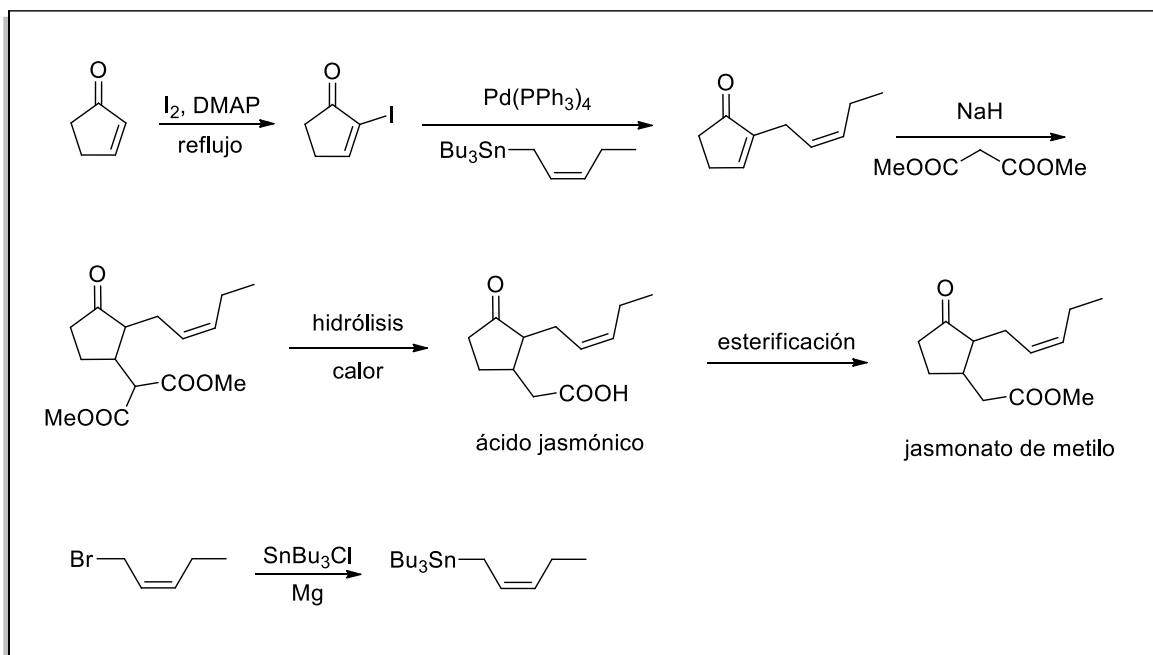
En el **esquema IV.1** se muestra el análisis retrosintético para la obtención del ácido jasmónico, jasmonato de metilo y análogos. Se plantea la realización de desconexiones a nivel de las cadenas laterales del núcleo de ciclopentanona.



Esquema IV.1: Análisis retrosintético de ácido jasmónico.

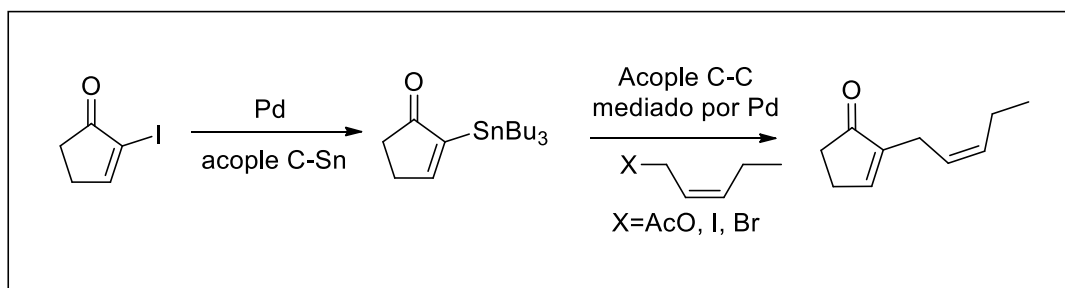
La instalación de la cadena alquénica puede lograrse a través de un acoplamiento C-C mediado por paladio en la posición α del esqueleto de ciclopentenona con el correspondiente halogenuro alílico. La cadena carboxílica se planea insertar a través de un ataque 1,4 de tipo Michael de malonato de dimetilo sobre un esqueleto de ciclopentenona.

La primera metodología a emplear para la síntesis de ácido jasmónico (**esquema IV.2**) utiliza ciclopentenona como material de partida. Una reacción de adición eliminación en presencia de iodo y 4-dimetilaminopiridina permite la α -halogenación del esqueleto de ciclopentenona. Un acoplamiento C-C mediado por paladio de tipo Stille permite la inserción de la cadena alquénica sobre la iodoenona sintetizada anteriormente. El estannano correspondiente se prepara a partir de (*Z*)-1-iodo-2-penteno por transmetalación con cloruro de tributilestaño y magnesio metálico. Para la inserción de la cadena carboxílica se utilizará una adición de Michael con malonato de dietilo en medio básico dando un ataque nucleofílico de tipo 1,4. Una posterior descarboxilación permitirá la preparación de ácido jasmónico, el cual por esterificación permitirá la obtención de jasmonato de metilo.



Esquema IV.2: Síntesis de ácido jasmónico y jasmonato de metilo.

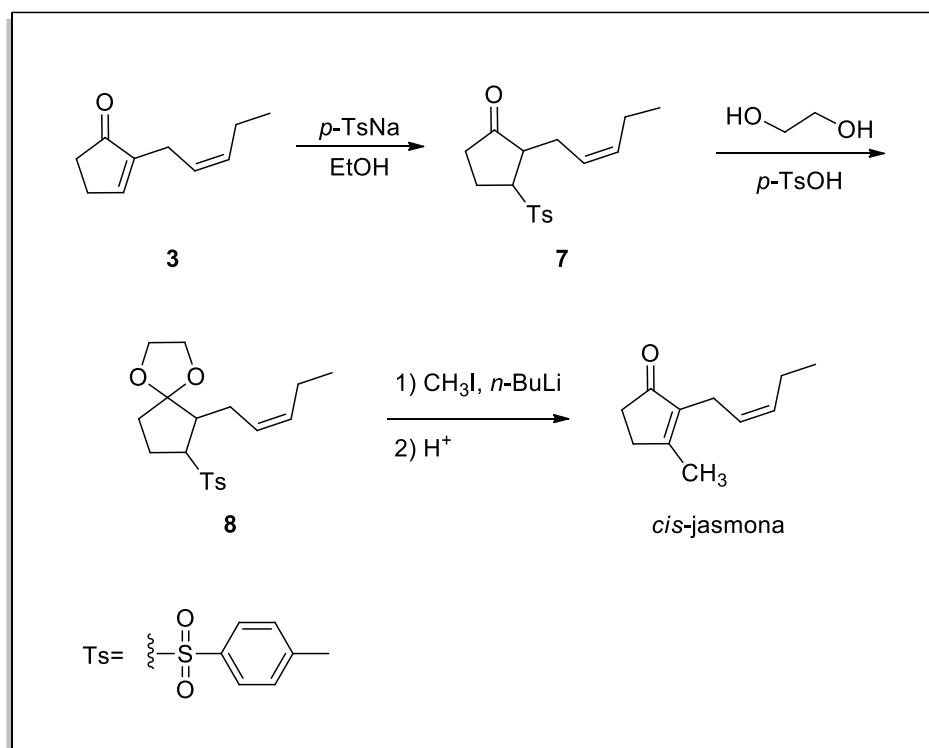
La segunda metodología que se plantea para la síntesis de ácido jasmónico difiere de la primera en el acoplamiento C-C mediado por paladio. En este caso se utiliza la química de π -alilpaladio^{1, 2} (**esquema IV.3**) para la inserción de la cadena lateral alquénica sobre la iodoenona mencionada previamente. La inserción de la cadena carboxílica es análoga a la planteada en la primera ruta.



Esquema IV.3: Metodología de inserción de la cadena lateral alquénica mediante complejos de π -alilpaladio.

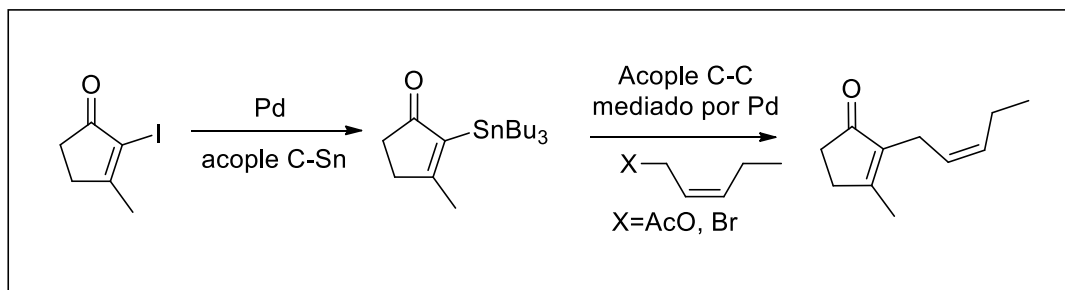
En cuanto a la preparación de *cis*-jasmona y sus análogos, se plantea una metodología similar a la primera ruta planteada para el ácido jasmónico (**esquema IV.4**). A partir de precursores sintetizados mediante acople C-C mediado por Pd se estudia la inserción de la cadena en posición beta a la cetona a través de la química

de los α -sulfonilcarbaniones.³⁻⁵ La adición de Michael de *p*-toluensulfinato de sodio sobre el núcleo enona, seguido de protección, permite en un medio básico generar un carbanión capaz de dar un ataque nucleofílico sobre electrófilos como yoduro de metilo permitiendo la inserción de la cadena metílica, para el caso de la *cis*-jasmona. Por posterior acidificación del medio es posible la desprotección y remoción de la sulfona por eliminación, regenerando el doble enlace para dar *cis*-jasmona.



Esquema IV.4: Síntesis de *cis*-jasmona mediante la química de los α -sulfonilcarbaniones.

La segunda posibilidad que se plantea para la síntesis de jasmona y análogos es la de realizar el acople C-C mediado por Pd de la cadena lateral alquénica sobre la iodoenona metilada en posición β al carbonilo, ya que esta se encuentra disponible comercialmente (**esquema IV.5**).



Esquema IV.5: Síntesis de *cis*-jasmona mediante la química de π -alilpaladio.

El trabajo en conjunto con el Departamento de Protección Vegetal de facultad de Agronomía (EEMAC) permitirá la evaluación de los compuestos tipo jasmonoides. Una vez generada la biblioteca de estos compuestos, probaremos actividad biológica de los mismos con el fin de desarrollar tecnologías para un futuro método de control de plagas de soja sustentable disminuyendo a su vez el uso de pesticidas. A través de este trabajo se pretende desarrollar una tecnología basada en señales químicas para el control de plagas de cultivos de relevancia económica para el país, de modo de racionalizar el uso de insecticidas en estos cultivos. Se pretende estudiar los posibles efectos directos e indirectos de los jasmonoides sintetizados sobre plagas de cultivos de importancia para el sector agrícola del país (soja, alfalfa, colza, trigo, etc.) tanto en laboratorio como en campo.

V.1. Bibliografía

1. Del Valle, L.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S., Palladium-catalyzed coupling of allylic acetates with aryl- and vinylstannanes. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019-3023.
2. Tsuji, J., Pd(0)-catalyzed reactions of allylic compounds via π -allylpalladium complexes. In *Palladium Reagents and Catalysts—New Perspectives for the 21st Century* John Wiley & Sons, L., Ed. 2004.
3. Haguaburu, V.; Schapiro, V.; Pandolfi, E., Synthesis of an epoxyquinol analog: efficient methodology for the insertion of side chains into cyclohexenone cores. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6921–6923.
4. Pandolfi, E.; Comas, H., Synthesis of 3-alkyl-5-hydroxycyclohex-2-enones via aldolic addition/sulfinate elimination tandem reactions. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4631–4633.
5. Parpal, F. Tesina de Licenciatura en Química. UdelaR, 2012.

Capítulo V

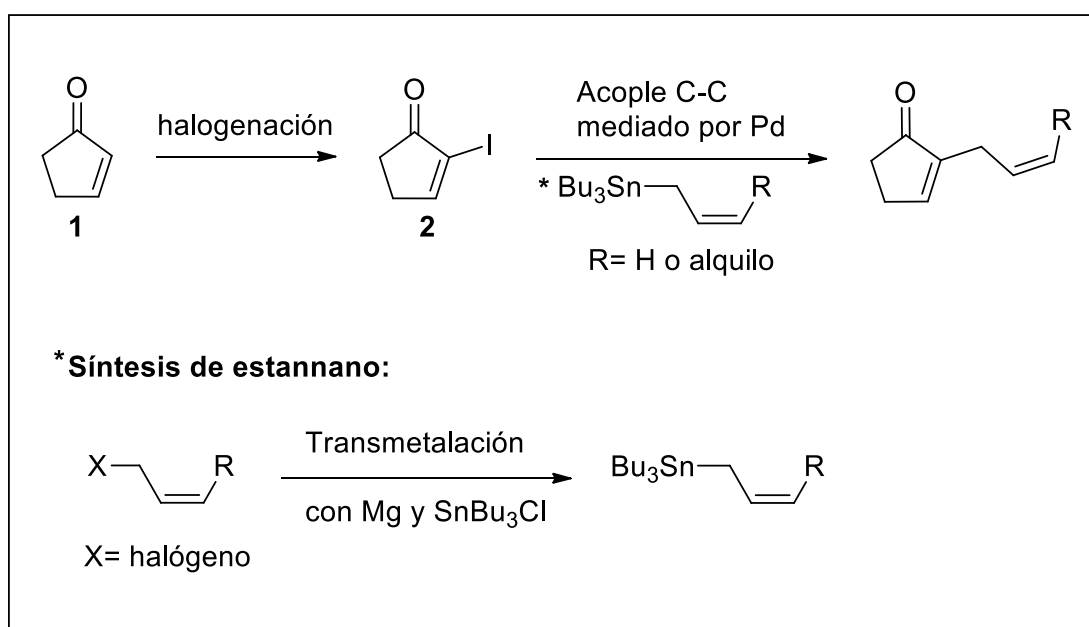
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V.I. Aproximación a la síntesis de ácido jasmónico y derivados

Se realizó un estudio de cada paso de reacción involucrado en la ruta sintética diseñada para la obtención de ácido jasmónico y derivados, según la primera metodología propuesta presentada en el capítulo anterior.

V.I.1 Inserción de la cadena lateral alquénica

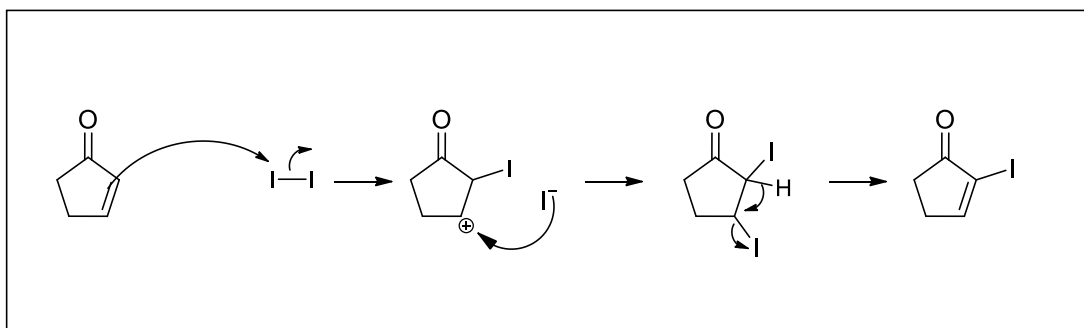
En esta sección se discutirán los resultados obtenidos para la metodología propuesta, siendo el paso clave en esta primera etapa la instalación de la cadena lateral alquénica. Realizando variaciones estructurales sobre ellas, es posible obtener diferentes precursores de jasmonoides. El acoplamiento carbono-carbono de tipo Stille con el que se propone instalar la mencionada cadena lateral, como se muestra en el **esquema V.1**, presenta una serie de pasos previos para la obtención de los sustratos a acoplar. Los mismos implican, por un lado, la halogenación de ciclopentenona (**1**) y por otro lado la síntesis de los estannanos. Para estos últimos se requiere, en varios casos, sintetizar los halogenuros que darán origen a los mismos.



Esquema V.1: Pasos claves para la inserción de la cadena alquénica para la obtención de jasmonoides mediante acople C-C mediado por Pd de tipo Stille.

V.1.2. Condiciones de iodación de enona

El primer paso de la ruta sintética planteada es la síntesis de 2-iodo-2-ciclopenten-1-ona (**2**) (**esquema V.1**). Como se mencionó anteriormente, para su obtención, se partió de 2-ciclopenten-1-ona (**1**), y mediante una reacción de adición-eliminación en presencia de yodo y base, transcurrió la α -halogenación. El mecanismo implica un primer paso en el cual se da una adición de yodo al doble enlace, seguido de eliminación del yodo en posición β (**esquema V.2**).



Esquema V.2: Mecanismo de iodación de 2-ciclopenten-1-ona.

En esta primera etapa se ensayaron dos condiciones de reacción diferentes que se detallan en la **tabla V.1**.

Tabla V.1: Condiciones de α -halogenación de 2-ciclopenten-1-ona (1)					
Entrada	Base	Disolvente	Temperatura	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	DMAP	CH ₂ Cl ₂	reflujo	24	60
2	DMAP/K ₂ CO ₃	THF: H ₂ O (1:1)	T.A.	1	76

Los mejores resultados se obtuvieron con las condiciones de la entrada 2¹ de la **tabla V.1**, que además de presentar mejoras en el rendimiento, aceleraron los tiempos de reacción. Las condiciones de la entrada 1² implicaron un reflujo durante 24 horas, mientras que en las condiciones de la entrada 2 la reacción se dio en una hora a T.A. A su vez el aislamiento y purificación del producto fue considerablemente más

sencilla que la ensayada en la entrada 1, utilizando en ambas la misma relación molar de iodo. La disminución del tiempo de reacción y el aumento del rendimiento pudieron deberse a que el iodo se disuelve completamente en la mezcla polar de agua y tetrahidrofurano, mientras que en diclorometano (entrada 1), la disolución del iodo no se completa, por lo que su disponibilidad en el medio es menor.

V.I.3. Estudio de las condiciones de halogenación de alcoholes precursores de cadenas alquénicas de jasmonoides

Para llevar a cabo la síntesis del ácido jasmónico y jasmonato de metilo se debieron estudiar las condiciones de reacción de halogenación de *cis*-2-penten-1-ol (**3**) (tabla V.2), previo a la inserción de la cadena alquénica sobre el núcleo de ciclopentenona. El motivo es que los halogenuros derivados de dicho alcohol no son comercializados por nuestros principales proveedores de reactivos y los mismos son precursores claves en la síntesis posterior del estannano (necesario para el acople C-C mediado por paladio). Los resultados del estudio de las condiciones de halogenación de *cis*-2-penten-1-ol se muestran a continuación.

Tabla V.2: Halogenación de <i>cis</i> -2-penten-1-ol		
Entrada	Reactivos y condiciones	Resultado (% rendimiento)
1	PBr ₃ , Py, Et ₂ O, -40°C	Descomposición
2	PBr ₃ , Et ₂ O, 0°C	4 (43)
3	(CH ₃) ₂ S, NBS	Descomposición
4	BF ₃ .Et ₂ O, NaI, MeCN, 0°C	Descomposición
5	CBr ₄ , PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C	4 (92)
6	I ₂ , PPh ₃ , Imidazol, CH ₂ Cl ₂ , 0°C	5 (45)

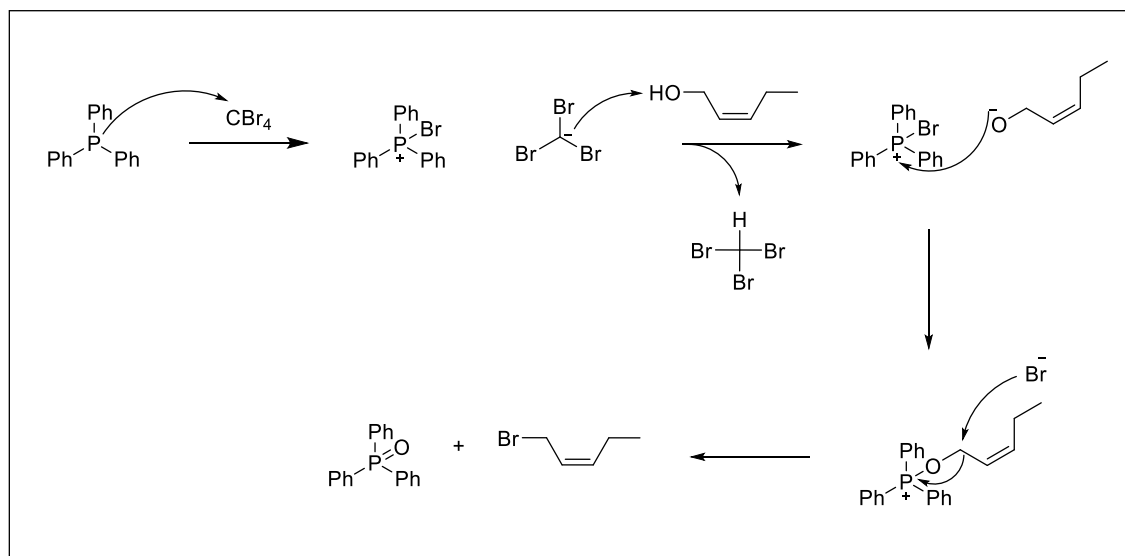
En las entradas 1 y 2 se muestran las condiciones clásicas de halogenación de alcoholes usando tribromuro de fósforo. En el primer caso, se usó piridina a -40°C, el

material de partida se descompuso. En la segunda entrada se muestra la halogenación sin piridina y utilizando tribromuro de fósforo redistilado, obteniéndose el producto **4** con un 43% de rendimiento.³ Es probable que al ser redistilado no contenga trazas de ácido bromhídrico, por lo que no es necesaria la piridina para neutralizar el medio.

En la entrada 3 de la tabla se ensayó la bromación con *N*-bromosuccinimida y sulfuro de dimetilo.⁴ En este caso no se obtuvo el producto esperado, sino que se dio la descomposición del material de partida.

En la entrada 4 se intentó generar el halogenuro correspondiente **5** con ioduro de sodio y trifloruro de boro eterato en acetonitrilo.⁵ El resultado fue la descomposición del material de partida, no consiguiendo **5** mediante estas condiciones.

Se logró bromar el alcohol **3** con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en diclorometano seco a 0°C (entrada 5).^{6,7} Se obtuvo **4** con un 92% de rendimiento. En un principio, debido a que no fue posible separarlo del bromoformo que se genera en estas condiciones. Si bien el rendimiento fue considerablemente mayor que el obtenido con tribromuro de fósforo (entrada 2), esta reacción presentó la desventaja de que se obtuvo el producto **4** junto con otro producto no deseado de difícil separación por métodos cromatográficos convencionales. El bromoformo es producto del carbanión que se forma a partir del tetrabromuro de carbono que reacciona con trifenilfosfina y es responsable de tomar el protón del alcohol (**esquema V.3**).⁷

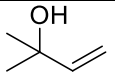
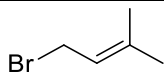
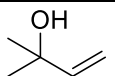
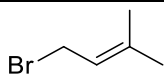
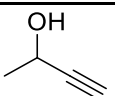
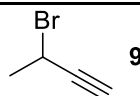


Esquema V.3: Mecanismo de obtención de (*Z*)-1-bromo-2-penteno (**4**) a partir del alcohol **3**, con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina.

Luego de purificar el crudo de reacción por columna, utilizando sílica flash como fase estacionaria y mezcla de hexano/acetato de etilo como fase móvil, se detectó el producto **4** junto con bromoformo mediante espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN). Este subproducto fue capaz de interferir en la posterior formación del estannano, por lo que la purificación de **4** derivó en un estudio de nuevas condiciones de separación. Se ensayaron sílica flash regular y activada como fases estacionarias, así como diferentes mezclas de fases móviles (hexanos/acetato de etilo, hexano/éter, diclorometano/éter). Finalmente, se hallaron condiciones cromatográficas que permitieron separar al producto **4** de bromoformo. Las mismas implicaron sílica flash como fase estacionaria y diclorometano como fase móvil, presentando igualmente el inconveniente de que la separación conllevó mucho tiempo, un gasto considerable de disolvente y un detrimento en el porcentaje de rendimiento del bromuro **4**.

Posteriormente se ensayó la iodación de **3** con iodo, trifenílfosfina e imidazol en diclorometano a baja temperatura, obteniéndose **5** con rendimientos moderados (45%, entrada 6). Si bien el rendimiento, en este caso fue moderado, estas condiciones de reacción no presentaron las dificultades en la purificación del compuesto **4**.

De forma paralela se estudiaron condiciones para la obtención de otros halogenuros precursores de cadenas laterales alquenílicas de potenciales nuevos jasmonoides. Se ensayaron condiciones de síntesis de los halogenuros a partir de otros alcoholes (alquenil y alquinil) distintos a *cis*-2-penten-1-ol. Varios de ellos fueron la base para la obtención de estannanos con el fin de acoplarlos con la iodoenona **2**. El estudio se observa en la **tabla V.3**.

Tabla V.3: Halogenación de alcoholes precursores de cadenas alquénicas					
Entrada	Material de partida	Reactivos	Disolvente y temperatura (°C)	Producto esperado	Resultado (% rendimiento)
1	 6	CBr ₄ , PPh ₃	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	 7	7 (46)
2	 6	HBr (48%)	T.A.	 7	7 (48)
3	 8	HBr (48%)	T.A.	 9	Descomposición

Con las condiciones de la entrada 1 se obtuvo el bromuro **7** a partir del alcohol terciario **6**. En este caso nuevamente se dio la formación del bromoformo (ver entrada 5, **tabla V.2**) como producto secundario, el cual es difícil de separar por cromatografía e interfiere en la formación del estannano. Es por esto que se realizó la bromación de **6** con ácido bromhídrico 48% (entrada 2, **tabla V.3**). No se utilizó ácido bromhídrico para halogenar otros alcoholes alílicos (como **3**), ya que existe una competencia entre la bromación del alcohol y la adición al doble enlace, lo que disminuiría el rendimiento esperado para la reacción. Se ha observado que al tratar el alcohol **6** en presencia de ácido bromhídrico se obtiene el producto **7** mediante un mecanismo que implica la formación de un carbocatión alílico. El alcohol se hidrata, generando agua como buen grupo saliente, y posteriormente se genera un carbocatión terciario conjugado con el doble enlace. Al estar conjugado, la posición primaria es atacada por el bromuro, obteniéndose de esta manera **7**. Este producto se obtuvo con un 48% de rendimiento, de manera sencilla y sin utilizar tetrabromuro de carbono con los riesgos que su uso conlleva.

En la entrada 3 se intentó obtener un bromuro alquínico en las condiciones de la entrada 2 a partir de 3-butin-2-ol **8** pero se observó descomposición del material de partida no obteniéndose el producto **9** esperado.

V.1.4. Estudio de las condiciones de síntesis de estannanos precursores de cadenas alquénicas de jasmonoides

A medida que se obtienen los halogenuros, se comienzan a estudiar las condiciones para la formación de los estannanos para realizar el posterior acople de tipo Stille con la iodoenona **2** como se propone en la ruta de síntesis. También se estudia la formación de otros estannanos a partir de bromuros y reactivos de Grignard

comerciales, con el fin de observar diferencias en cuanto a tiempos y rendimientos con respecto a los halogenuros sintetizados en el laboratorio. Los resultados del estudio se observan en la **tabla V.4**.

Tabla V.4: Formación de estannanos a partir de diferentes halogenuros					
Entrada	Material de partida	Reactivos y condiciones	Tiempo (hs)	Producto esperado	Resultado (% rendimiento)
1	4	Mg, THF, Bu ₃ SnCl	24	Bu ₃ Sn- 10	Trazas de 10
2	4	Li, THF, Bu ₃ SnCl	24	Bu ₃ Sn- 10	Descomposición
3	5	Mg, THF, Bu ₃ SnCl	24	Bu ₃ Sn- 10	10 (10)
4	7	Mg, THF, Bu ₃ SnCl	24	Bu ₃ Sn- 11	11 (22)
5	12	Mg, THF, Bu ₃ SnCl	24	Bu ₃ Sn- 13	13 (80)
6	14	Mg, THF, Bu ₃ SnCl	24	15	15 (73)
7	16	Mg, THF, Bu ₃ SnCl	24	17	Descomposición
8	18	THF, Bu ₃ SnCl	24	19	19 (30)

En las primeras 4 entradas se muestran las condiciones utilizadas con los halogenuros sintetizados en el laboratorio a partir de los alcoholes correspondientes. En una primera instancia se intentó generar el estannano a partir de **4** mediante la transmetalación con cloruro de tributilestaño y magnesio metálico en THF, obteniéndose sólo trazas de **10** (entrada 1). Luego se intentó transmetalalar utilizando litio metálico en lugar de magnesio (entrada 2),⁸ descomponiéndose el material de partida en este caso. Es posible que dichos resultados estén asociados a la presencia de trazas de bromoformo. Se logró obtener **10** a partir del compuesto iodado **5** con un 10% de rendimiento (entrada 3). A partir de **7** se obtuvo **11**, también con un bajo rendimiento del 22% (entrada 4). Las mismas condiciones utilizando

bromuro de alilo comercial **12** arrojaron los mejores resultados, con un rendimiento del 80% del compuesto **13** (entrada 5). En la entrada 6, se obtuvo el compuesto **15** a partir de cloruro de bencilo comercial **14** con un 73% de rendimiento. Estos resultados sugieren que, a partir de reactivos comerciales se obtienen mejores rendimientos que a partir de las materias primas obtenidas en el laboratorio. Esto puede deberse a que las materias primas comerciales, muchas veces se sintetizan por métodos de patentes industriales, y a escala de toneladas, difícilmente reproducibles en nuestros laboratorios. Se ha detectado que algunas de nuestras materias primas contenían trazas de bromoformo que interfieren en la transmetalación. Con las mismas condiciones no se obtuvo **17** a partir del bromuro **16** (entrada 7), observándose descomposición del material de partida. Si bien el alquino de partida también es de origen comercial, la estabilidad de estos compuestos es menor que el de los alquenos alílicos. Es probable que la descomposición observada provenga de la propia estabilidad del alquino y su estado de pureza. Por último, se ensayaron las condiciones de transmetalación a partir de un reactivo de Grignard comercial, partiendo de una solución 0,5M de bromuro de isopropenilmagnesio **18** obteniéndose **19** con un 30% de rendimiento (entrada 8). Es probable que el bajo rendimiento obtenido para **19** partiendo del reactivo de Grignard también esté afectado por la estabilidad del material de partida, ya que dichos compuestos son mucho más sensibles a las condiciones atmosféricas que los halogenuros correspondientes y su almacenamiento requiere de mayores precauciones.

V.1.5. Estudio de las condiciones de acople C-C mediado por Pd para la síntesis de precursores de jasmonoides mediante la metodología propuesta

Para el estudio del acople carbono-carbono se comenzó utilizando un modelo simplificado a nivel de la cadena lateral alquenílica para ajustar condiciones de reacción. La inserción de la cadena alílica se realiza a partir del bromuro de alilo **12** disponible comercialmente, o a partir del estannano **13** obtenido por síntesis en el laboratorio en buenos rendimientos (ver entrada 5, **tabla V.4**). Dicho estudio se presenta a continuación en la **tabla V.5**.

Tabla V.5: Acople C-C mediado por Pd para la obtención de 20

X= Br **12**
X= SnBu₃ **13**

condiciones

Entrada	Catalizador de Pd	Precursor de cadena lateral	Aditivos	Disolvente	Temperatura (°C)	Resultado (% rendimiento)
1	Pd(PPh ₃) ₄	13	-	THF	reflujo	20 (50)
2	PdCl ₂ (PhCN) ₂	13	-	DMF	60	MP
3	PdCl ₂ (PhCN) ₂	13	CuI, PPh ₃	DMF*	100	Descomposición
4	Pd ₂ (dba) ₃	13	PPh ₃	DMF	60	MP
5	Pd(PPh ₃) ₄	12 /In	LiCl	DMF	100	 21 (67)

*seco y desgasificado

Se ensayaron distintos catalizadores de Pd, siendo las condiciones clásicas de Stille con catalizadores de Pd (0) las que arrojaron mejores resultados. Se logró acoplar la iodoenona **2** con el estannano **13**, como se muestra en la primera entrada de la **tabla V.5** con un 50% de rendimiento.

Utilizando otras condiciones con otros catalizadores de Pd, como el cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II)/CuI⁹ o tris(dibencilidenacetona)paladio(0),¹⁰ se recuperó el material de partida o se descompuso el mismo (entradas 2 a 4 de **tabla V.5** respectivamente).

En vista de las dificultades que se observaron en la síntesis de los estannanos alquenílicos buscamos condiciones que nos independicen de los mismos. Es por esto

que se ensayaron las condiciones de la entrada 5, mediante la formación de un reactivo de bromuro de alilo/indio.^{11, 12} En la bibliografía se reporta que, en presencia del catalizador de paladio sobre sustratos halogenados como el ioduro de alilo, similar al utilizado (bromuro de alilo), se obtiene el producto de inserción 1,4 de la cadena alílica a la cetona. Sin embargo, obtuvimos el producto **21**, que proviene de la inserción 1,2.

En la **tabla V.6** se muestran los resultados para las condiciones de acople ensayadas partiendo de diferentes precursores de cadenas alquénicas en busca de precursores del ácido jasmónico, jasmonato de metilo y jasmona, así como análogos con modificaciones moleculares a este nivel.

Tabla V.6: Acople C-C mediado para la obtención de precursores jasmonoides					
Entrada	Precursor de cadena lateral	Catalizador de Pd	Aditivos	Condiciones	Resultado (% rendimiento)
1	10	Pd(PPh ₃) ₄	-	THF, reflujo	22 (6)
2	4	Pd(PPh ₃) ₄	LiCl, In	DMF, 100 °C	MP
3	11	Pd(PPh ₃) ₄	-	THF, reflujo	MP
4	11	Pd(PPh ₃) ₄	CuI	DMF, 100 °C	Descomposición
5	15	Pd(PPh ₃) ₄	-	THF, reflujo	MP
6	19	Pd(PPh ₃) ₄	-	THF, reflujo	MP

En primer lugar, se intentó insertar la cadena derivada del *cis*-2-penten-1-ol **3** mediante el estannano **10** para obtener el compuesto **22**, el cual se logró obtener en un rendimiento del 6% mediante las condiciones clásicas de Stille (entrada 1 **tabla V.6**). Para ello se utilizó el estannano **10** obtenido anteriormente (**tabla V.4**, entrada 3) sin purificar. En la entrada 2 se observa que se recuperó el material de partida utilizando la técnica del halogenuro/indio^{11, 12} utilizada previamente (**tabla V.5**, entrada 5).

En la entrada 3 se ensayaron las condiciones clásicas de Stille para acoplar el estannano **11** con **2** pero no hubo reacción. Por esta razón se pasaron a estudiar las

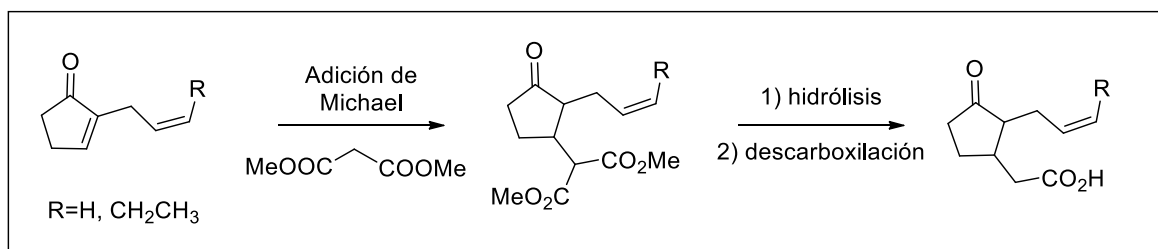
condiciones de la entrada 4 cambiando el disolvente por *N,N*-dimetilformamida y agregando ioduro de cobre al 10% como aditivo,^{10, 13} pero en este caso hubo descomposición del material de partida.

En las entradas 5 y 6 se ensayaron las condiciones clásicas de Stille para acoplar los estannanos **15** y **19** sintetizados previamente en el laboratorio, pero en ninguno de los dos casos se obtuvo el producto esperado, recuperándose el material de partida para ambas reacciones.

Extrañamente no se logró volver a obtener **22** tras repetir las condiciones de la entrada 1. En vista de dicho resultado, y de que tampoco se logró sintetizar **22** independizándonos del estannano (entrada 2) se decidió hacer un estudio para identificar las variables que podrían estar afectando dichas reacciones. Se sintetizaron nuevamente tanto precursores como catalizadores de paladio con disolventes secos, recién destilados y siempre bajo atmósfera inerte. En estas condiciones se volvieron a repetir las reacciones de acople con disolventes secos y desgasificados, pero se recuperó material de partida en todos los casos.

V.1.6. Estudio de las condiciones para la inserción de la cadena carboxílica

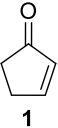
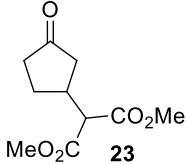
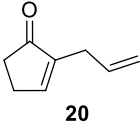
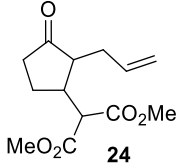
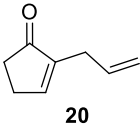
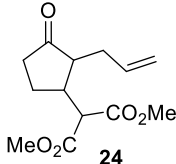
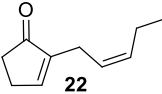
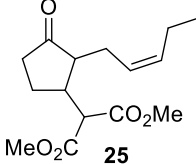
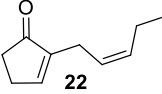
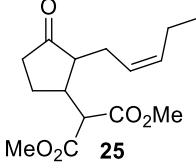
A medida que se obtuvieron productos de los acoples se comenzaron a estudiar las condiciones que resultaban más favorables para la inserción de la cadena carboxílica. Para ello se propuso realizar una adición de tipo Michael 1,4 con malonato de dimetilo sobre los derivados de ciclopentenona obtenidos. Posteriormente, el producto sustituido con un diéster en posición beta a la cetona se sometió a hidrólisis y descarboxilación para dar productos de tipo jasmonatos, análogos al ácido jasmónico (**esquema V.4**).



Esquema V.4: inserción de la cadena lateral carboxílica para la obtención de jasmonoides.

Los datos de las condiciones ensayadas sobre las estructuras de ciclopentenona sustituidas y sin sustituir en posición α , se recogen a continuación en la **tabla V.7**.

Tabla V.7: Estudio de la inserción de la cadena carboxílica mediante reacción de tipo Michael con malonato de dimetilo

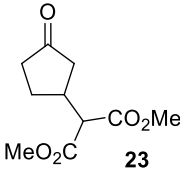
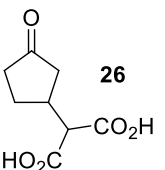
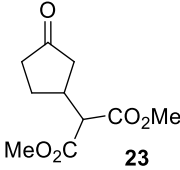
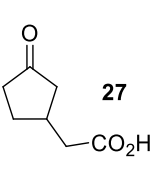
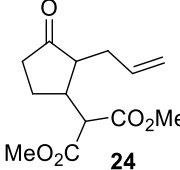
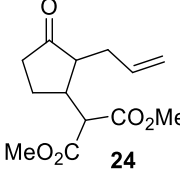
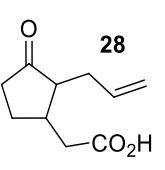
Entrada	Sustrato	Base	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado esperado	% de rendimiento
1		NaH (1 eq.)	DMF	0°C a TA	24		45
2		NaH (1 eq.)	DMF	0°C a TA	24		43
3		NaH (1.5 eq.)	DMF	0°C a TA	48		51
4		NaH (1.5 eq.)	DMF	0°C a TA	24		MP
5		MeONa (0.6 eq.)	MeOH	TA	24		trazas de producto no determinado

Se utilizó como modelo 2-ciclopenten-1-ona comercial (**1**) para ensayar las condiciones de la entrada 1 para la inserción de la cadena carboxílica.¹⁴ El producto de adición **23** se obtuvo con un 45 % de rendimiento, utilizando hidruro de sodio como base en dimetilformamida.

Cuando se ensayan estas condiciones sobre el sustrato **20** se obtiene el producto **24**, también en rendimientos moderados, como se observa en las entradas 2 y 3 de la **tabla V.7**. En la tercera entrada se observa que el rendimiento de la reacción mejora levemente al aumentar la cantidad de hidruro de sodio y el tiempo de reacción (en este último caso, el agregado de base se realiza en dos tandas separadas por 24 horas).

Dichas condiciones se ensayaron sobre el precursor **22** utilizando hidruro de sodio como base, recuperándose material de partida (entrada 4). En la entrada 5 se utiliza metóxido de sodio en metanol como base para formar el enolato a partir del malonato de dimetilo.¹⁴ Se realiza el work-up de la reacción a las 24 horas, cuando se comienzan a detectar productos de descomposición. Se aísla un producto mediante purificación cromatográfica en columna en un muy bajo rendimiento para estas condiciones (5 %) y no se ha logrado elucidar por RMN. El producto **25** fue obtenido según Büchi¹⁵ y colaboradores utilizando sodio metálico como base en metanol, sin embargo nosotros no logramos obtenerlo con las condiciones más suaves utilizadas sobre **20** para dar **24**.

Posteriormente, en base a algunos de los resultados del estudio de la inserción de la cadena carboxílica, se comenzaron a ensayar condiciones para la hidrólisis y descarboxilación de la misma (ver **esquema V.4**).¹⁵⁻¹⁷ Los resultados se resumen en la **tabla V.8**.

Tabla V.8: Estudio de la hidrólisis y descarboxilación de la cadena lateral carboxílica						
Entrada	Sustrato	Reactivo	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado	% rendimiento
1		HCl 6N	reflujo	6		75
2		HCl 6N	reflujo	24		83
3		HCl 6N	reflujo	18	Descomposición	
4		1) KOH 10% 2) HCl 6N	reflujo	12 / 13		44

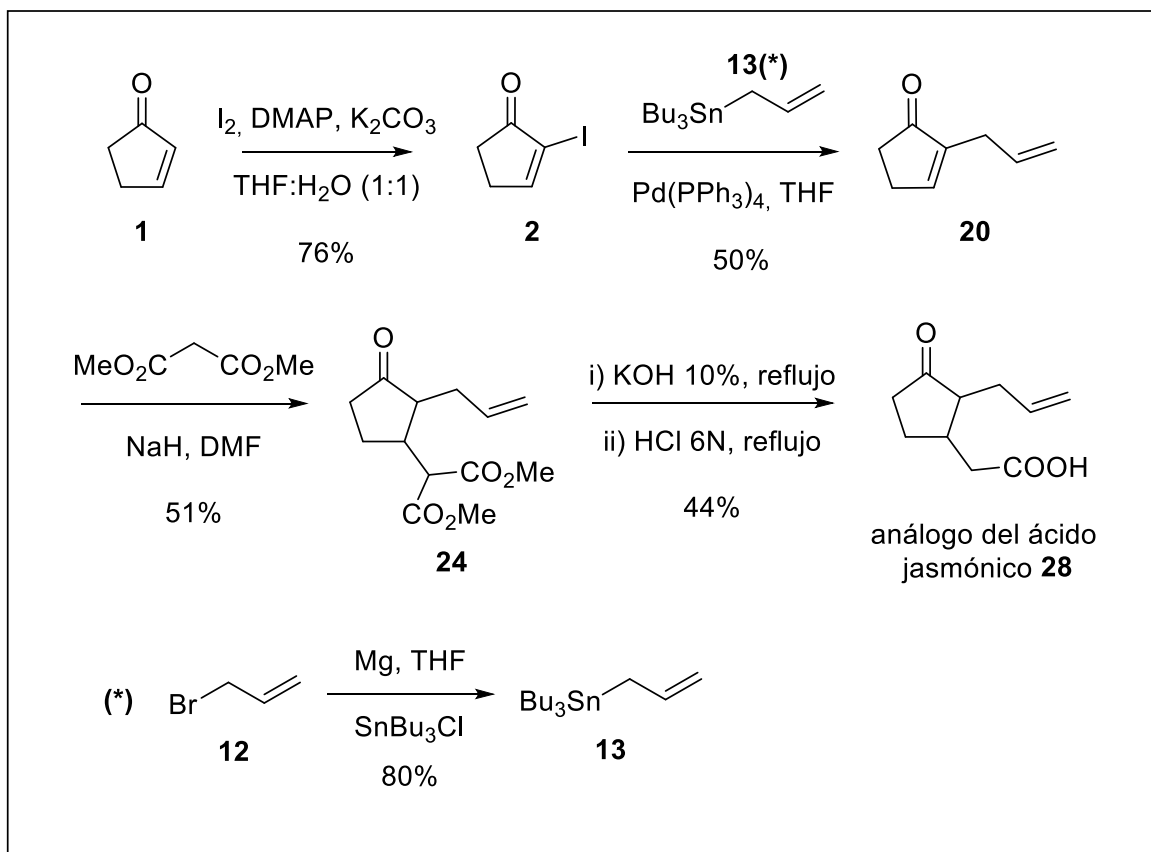
La primera aproximación a la hidrólisis se realizó sobre el sustrato **23** utilizando ácido clorhídrico 6N a reflujo por 6 horas (entrada 1, **tabla V.8**). En este caso se confirmó que el producto obtenido fue el diácido esperado **26** en un 75% de rendimiento. Cuando se repitieron estas condiciones, aumentando el tiempo de reacción a 24 horas (entrada 2), se observó que además de la hidrólisis, se dio la posterior descarboxilación. Se constató mediante un seguimiento por RMN que se obtuvo el producto **27** y se culminó la reacción cuando no se observó más material de partida por cromatografía en capa fina. El producto con la cadena lateral ácida fue obtenido con buen rendimiento del 83%. Cuando estas condiciones se ensayaron sobre el sustrato **24** se dio la descomposición del reactivo. Por este motivo se hizo una hidrólisis básica (a reflujo en hidróxido de potasio acuoso al 10%) previamente a la acidificación del medio para la descarboxilación sobre **24** (entrada 4). En este caso no se aisló el diácido, sino que se continuó la reacción en tándem para evitar pérdidas, obteniéndose luego del tratamiento con ácido clorhídrico 6N y calor (reflujo por 13 horas) el producto **28** con un rendimiento moderado del 44%.

V.II. Síntesis de análogo simplificado del ácido jasmónico

Mediante la ruta propuesta inicialmente, utilizando las mejores condiciones que se lograron para cada paso, se logró sintetizar el primer análogo del ácido jasmónico (**28**). Se trata de un análogo simplificado a nivel de la cadena lateral alquenílica, partiendo del bromuro de alilo y la ciclopentenona para la obtención del precursor jasmonoide. Sobre este precursor se instaló la cadena carboxílica como se planteó en la ruta original.

La ruta sintética (**esquema V.5**) implicó el uso de 2-ciclopenten-1-ona (**1**) como material de partida. Se realizó una reacción de adición-eliminación de iodo en presencia de 4-dimetilaminopiridina permitiendo la α -halogenación del esqueleto de ciclopentenona, generando el compuesto **2** con un 76% de rendimiento mediante esta técnica.¹ El acoplamiento C-C mediado por paladio de tipo Stille permitió la inserción de la cadena alquenílica sobre la iodoenona preparada. El estannano **13** correspondiente se preparó a partir de bromuro de alilo por transmetalación con cloruro de tributilestaño y magnesio metálico (tabla V.4., entrada 5), el cual fue utilizado para el acoplamiento, generando el compuesto **20** (**tabla V.5**, entrada 1). Para la inserción de la cadena carboxílica se utilizó una adición de Michael con malonato de dimetilo en medio básico para realizar el ataque nucleofílico de tipo 1,4 generando el compuesto **24** con un rendimiento del 51% (tabla V.7, entrada 3). Una

posterior hidrólisis básica seguida de descarboxilación en medio ácido y calor permitió la preparación del análogo correspondiente (**28**), obteniendo la cadena lateral carboxílica presente en los jasmonatos con un rendimiento moderado del 44% (**tabla V.8**, entrada 4) y un rendimiento global del 8.4%.



Esquema V.5: Ruta sintética para la obtención de análogo del ácido jasmónico simplificado a nivel de la cadena lateral alquénica.

Para determinar la estructura del análogo **28** se utilizó espectroscopía de RMN, entre otras técnicas como IR y MS para confirmar la misma. Además de la elucidación estructural, la espectroscopía de resonancia magnética nuclear permitió determinar la regioquímica del ataque de Michael que da origen al producto **24** (**esquema V.5**). En la **figura V.1** se muestra el espectro de 1H RMN del análogo simplificado **28** en donde se detectaron las señales identificadas como e, f y f' correspondientes a la cadena alílica (5.72 y 5.09 ppm respectivamente) y se asignaron las demás señales de la molécula.

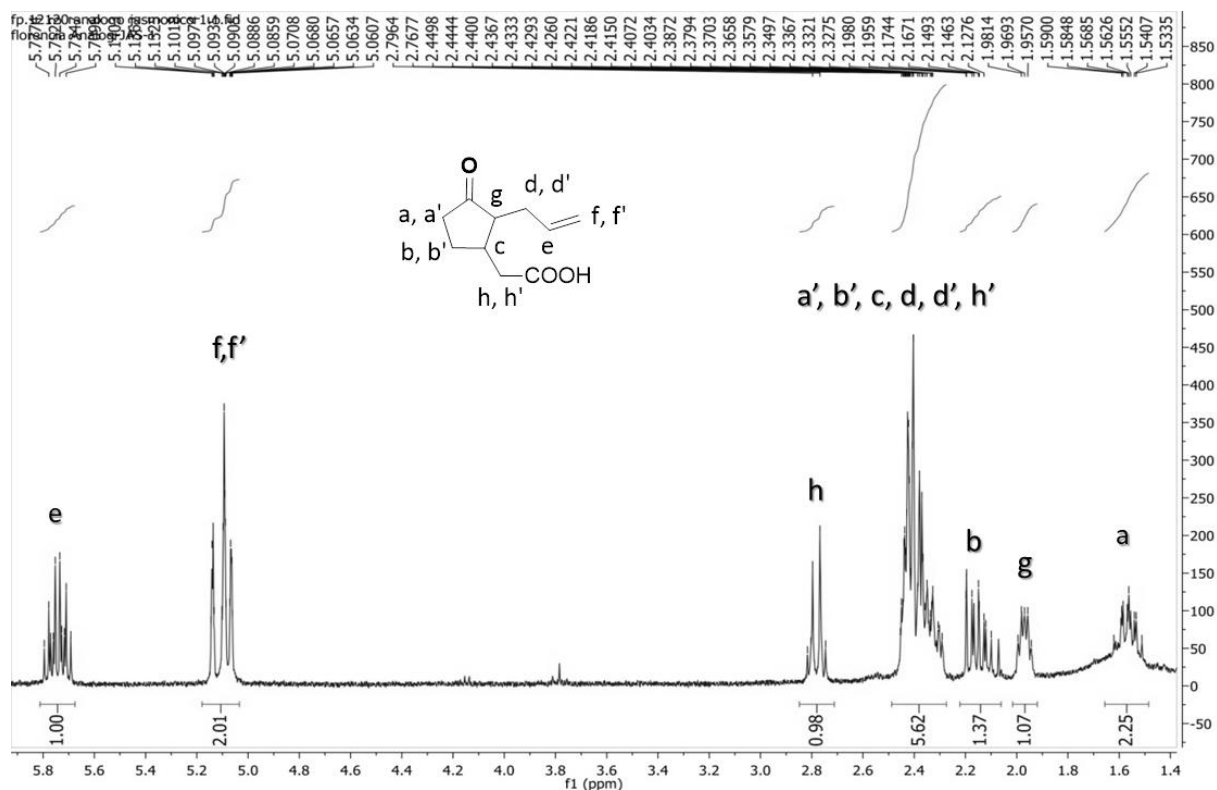


Figura V.1: espectro de ^1H RMN del compuesto **28**.

En la **figura V.2** se muestra el espectro de ^{13}C RMN, donde se puede observar la señal correspondiente al ácido carboxílico en 177.8 ppm confirmando la estructura del compuesto. Las señales que corresponden a los carbonos que soportan los protones alílicos se encuentran a 134.9 y 117.6 (e y f respectivamente).

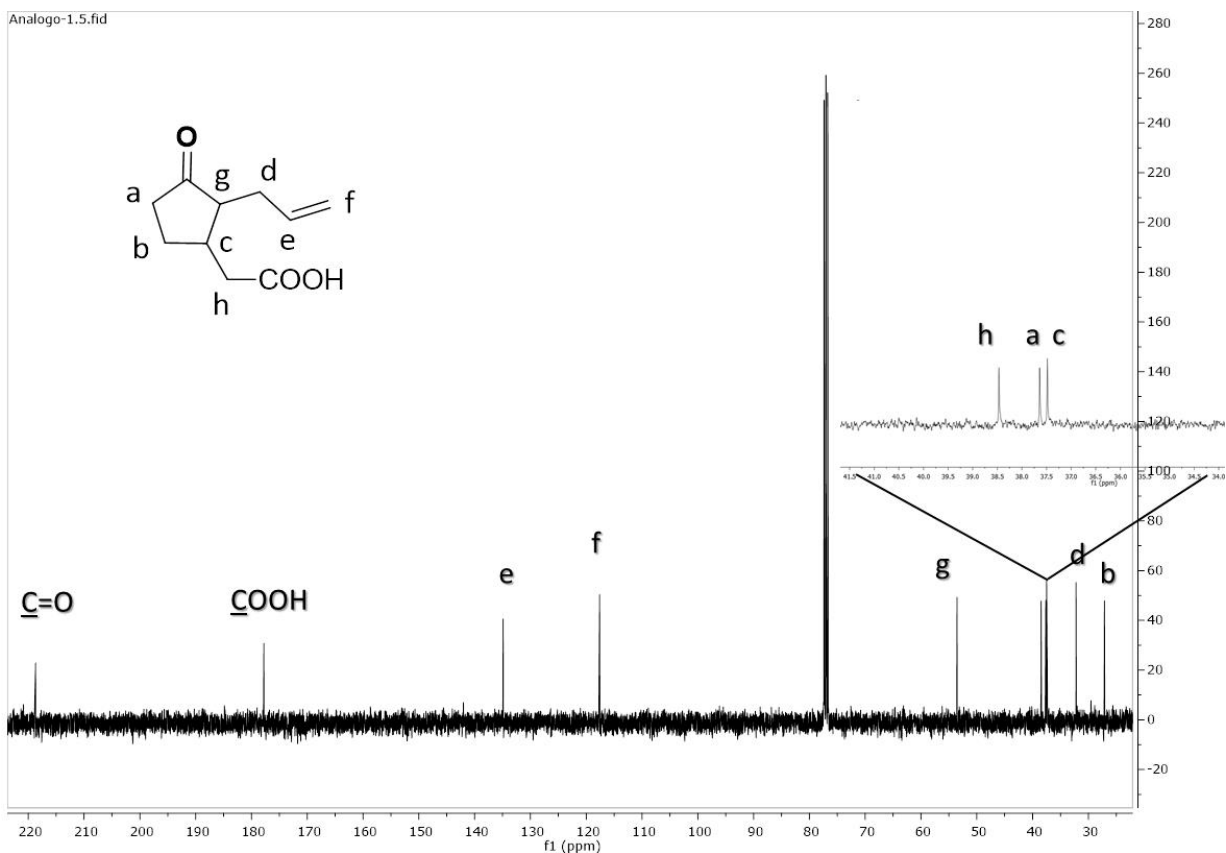


Figura V.2: espectro de ^{13}C RMN del compuesto **28**.

En la **figura V.3** se muestra parte del espectro bidimensional de HSQC del compuesto **28**, haciendo hincapié en las correlaciones de los carbonos y protones alifáticos para la asignación de todas estas señales que se encuentran en la misma región del espectro.

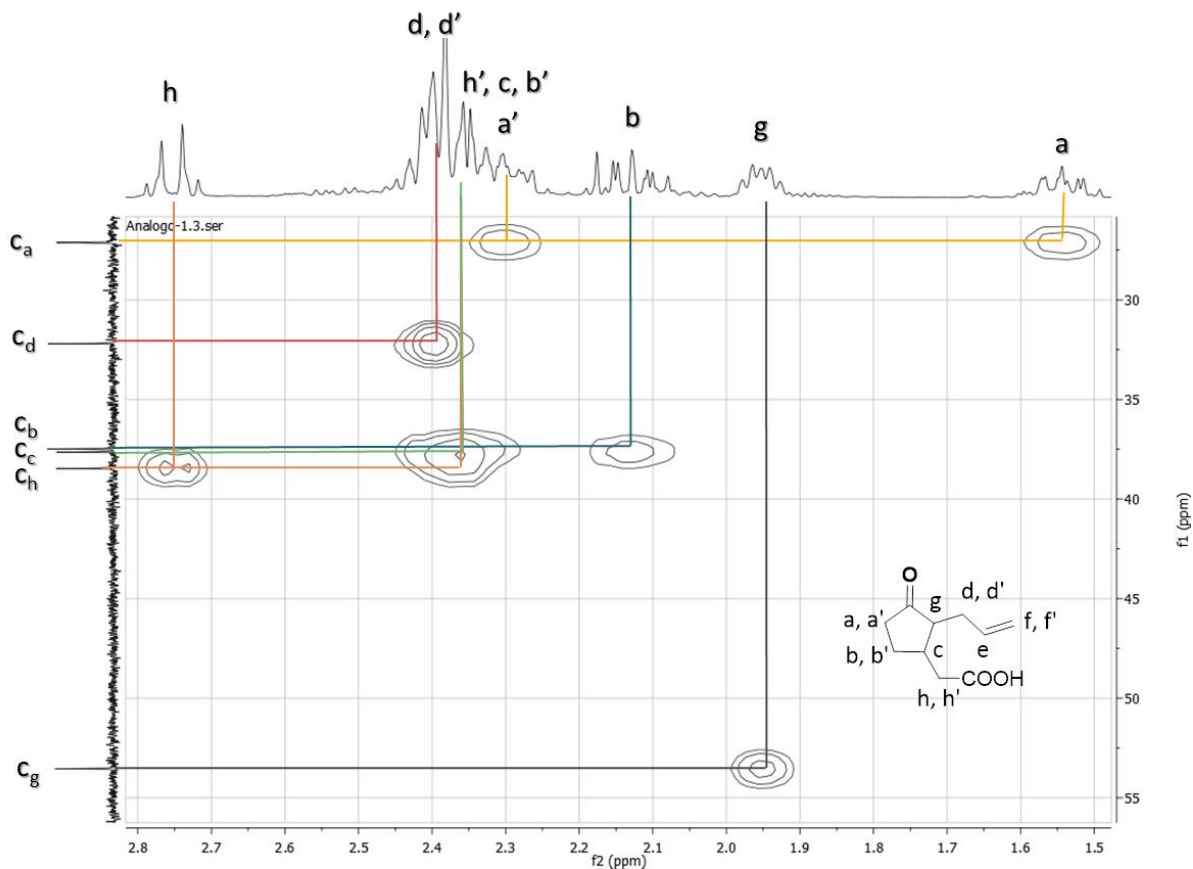


Figura V.3: espectro bidimensional de HSQC con ampliación en la región de los protones alifáticos del compuesto **28**.

Para determinar la estereoselectividad del ataque de tipo Michael en la posición β de la enona, se determinó la estereoquímica relativa del compuesto **24** (producto del ataque del malonato de dimetilo a la enona **20**) a través de espectroscopía de RMN. Para esto se analizó es espectro ^1H RMN de **24** ya que en este se pudieron observar con claridad las señales de los protones identificados como Hc (protón base de la cadena lateral carboxílica) y Hg correspondiente al protón base de la cadena lateral alquénica, pudiéndose determinar la constante de acoplamiento (J) entre ambos de 10.3 Hz (**figura V.4**), mientras que en el producto final **28** las J de dichas señales no se pudieron determinar claramente.

Con este dato, se utilizó un modelo para explicar la estereoquímica relativa observada en la molécula tras la inserción de la cadena carboxílica, como se muestra en la **figura V.5**. Utilizando la ecuación de Karplus, la cual describe la correlación entre constantes de acoplamiento y ángulos de torsión diedros en espectroscopía

de resonancia magnética nuclear, pudimos calcular el ángulo diedro aproximado entre los protones denominados Hc y Hg.

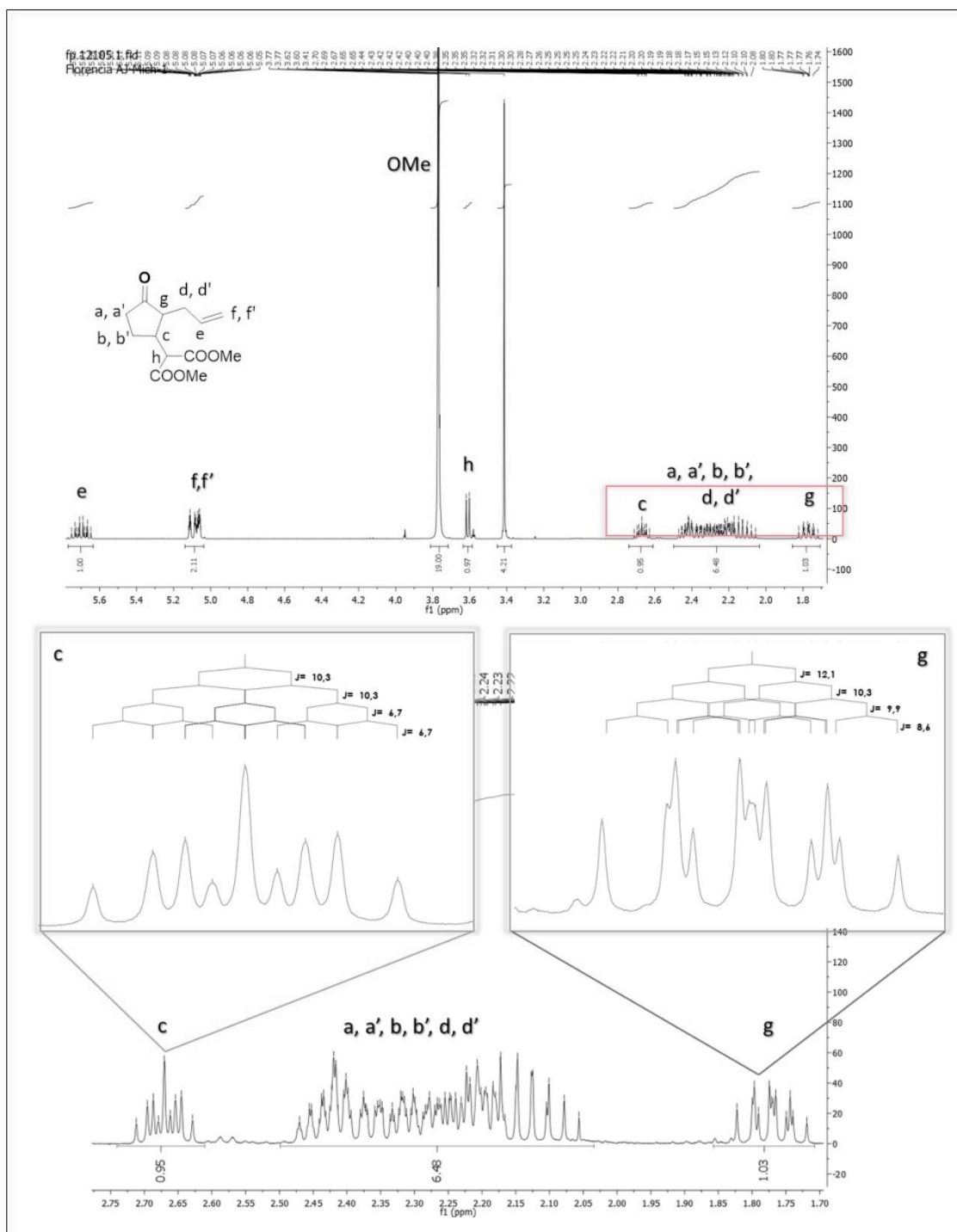


Figura V.4: espectro de ^1H RMN del compuesto **24** y ampliación de las señales correspondientes a los protones base de las cadenas laterales.

En base a dicho cálculo teórico, una J de 10,3 Hz se corresponde con un ángulo diedro 164° por lo que los hidrógenos Hc y Hg, y por lo tanto también las cadenas alquénica y carboxílica, se encontrarían *anti* entre sí.

Mediante este análisis estructural demostramos que el producto de dicho ataque de tipo Michael se obtiene con las cadenas laterales *anti* una respecto a la otra, ya que la inserción de la cadena derivada del malonato se da por la cara opuesta a la cadena alquénica previamente instalada, quedando demostrada nuestra hipótesis inicial sobre la estereoquímica relativa del compuesto.

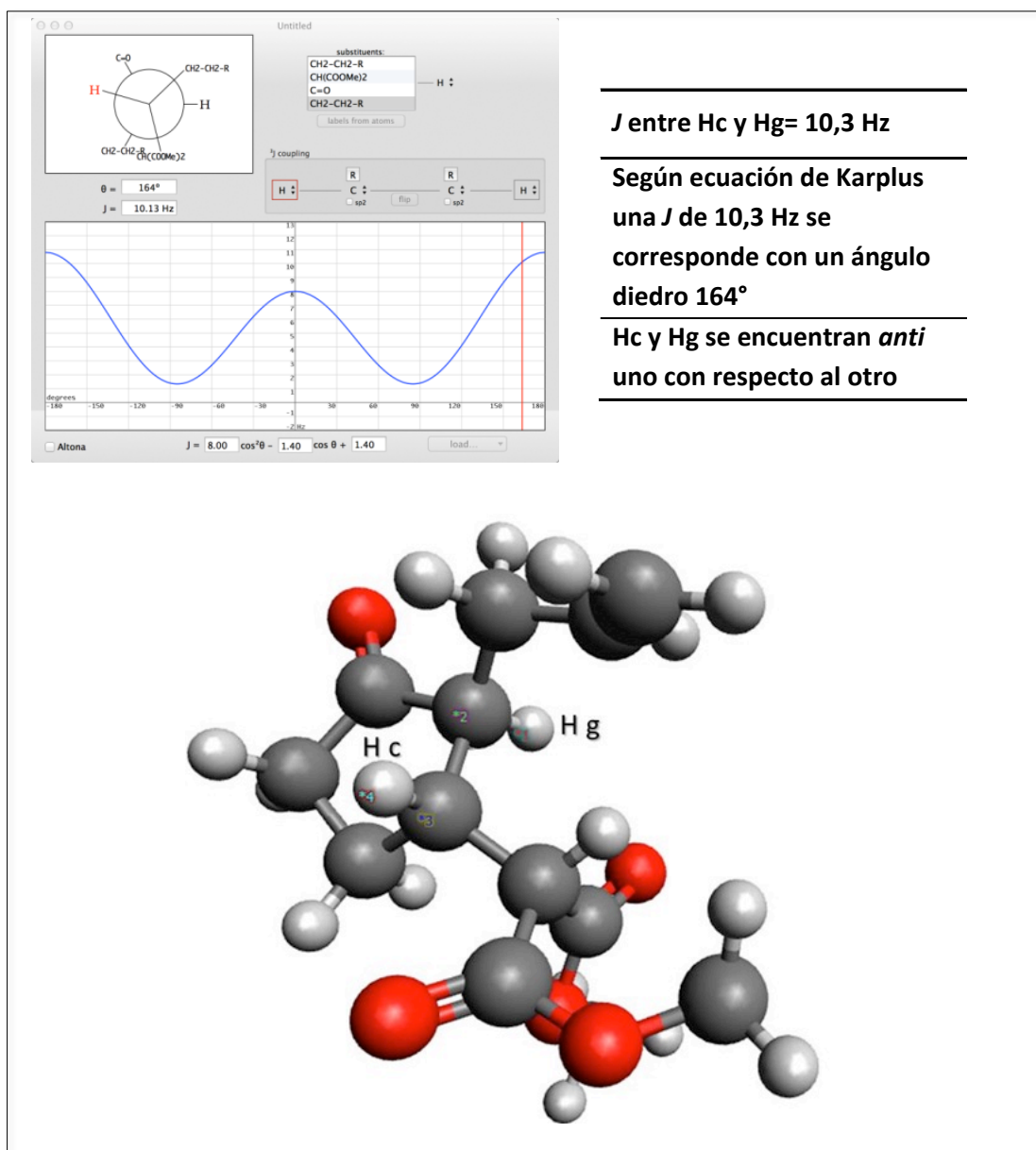
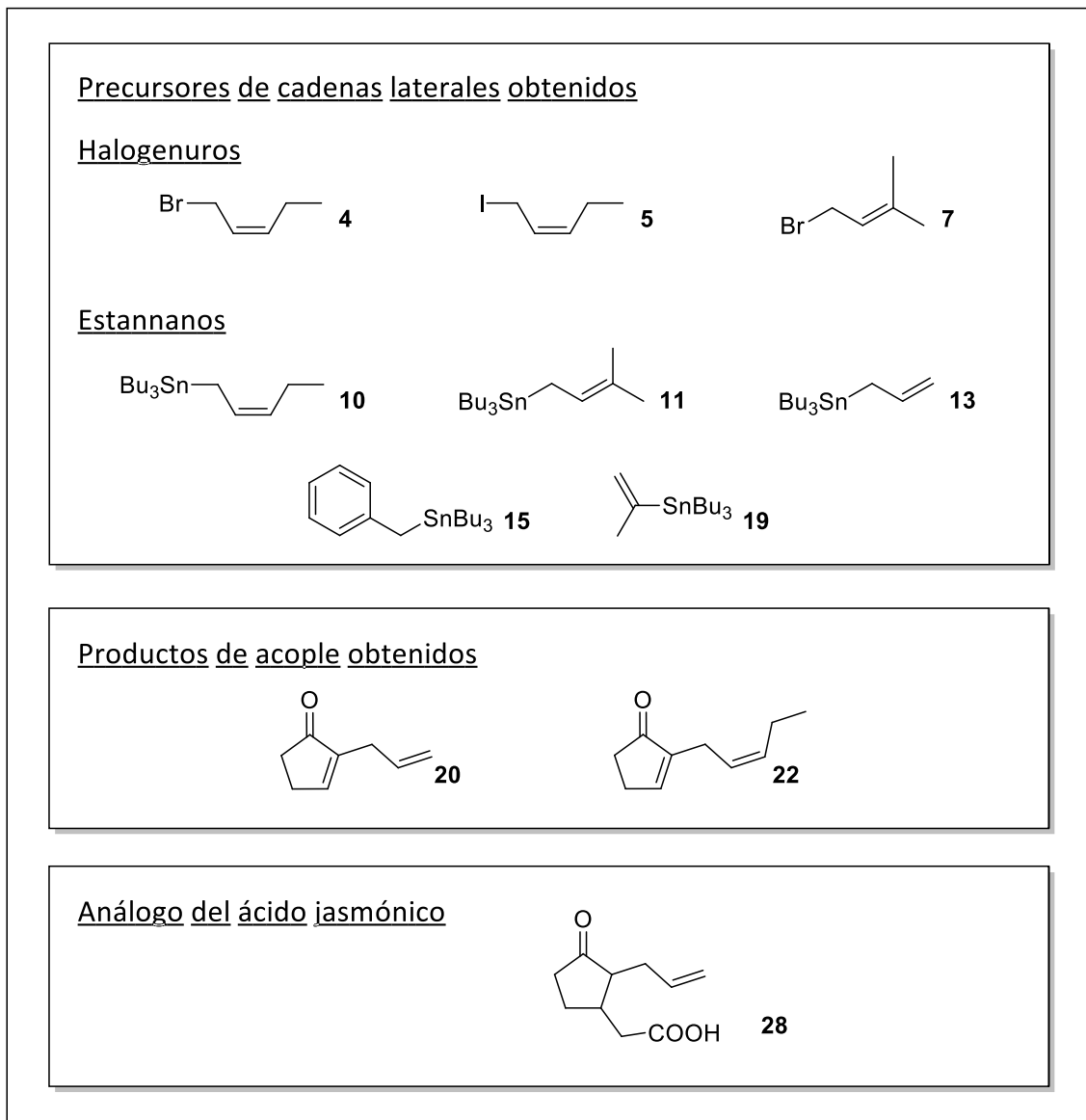


Figura V.5: Modelo molecular (Avogadro), ángulo diedro 163.8°

V.III. Resumen de los principales resultados de la ruta sintética planteada en primera instancia

Mediante la ruta sintética que se propuso en el plan de trabajo se logró, además del análogo simplificado **28**, obtener varios precursores de cadenas laterales alquénicas (**4**, **5**, **7**, **10**, **11**, **13**, **15**, **19**), así como dos productos de acople (**20**, **22**) mediante las condiciones clásicas de Stille, las cuales se resumen en el **esquema V.6**.



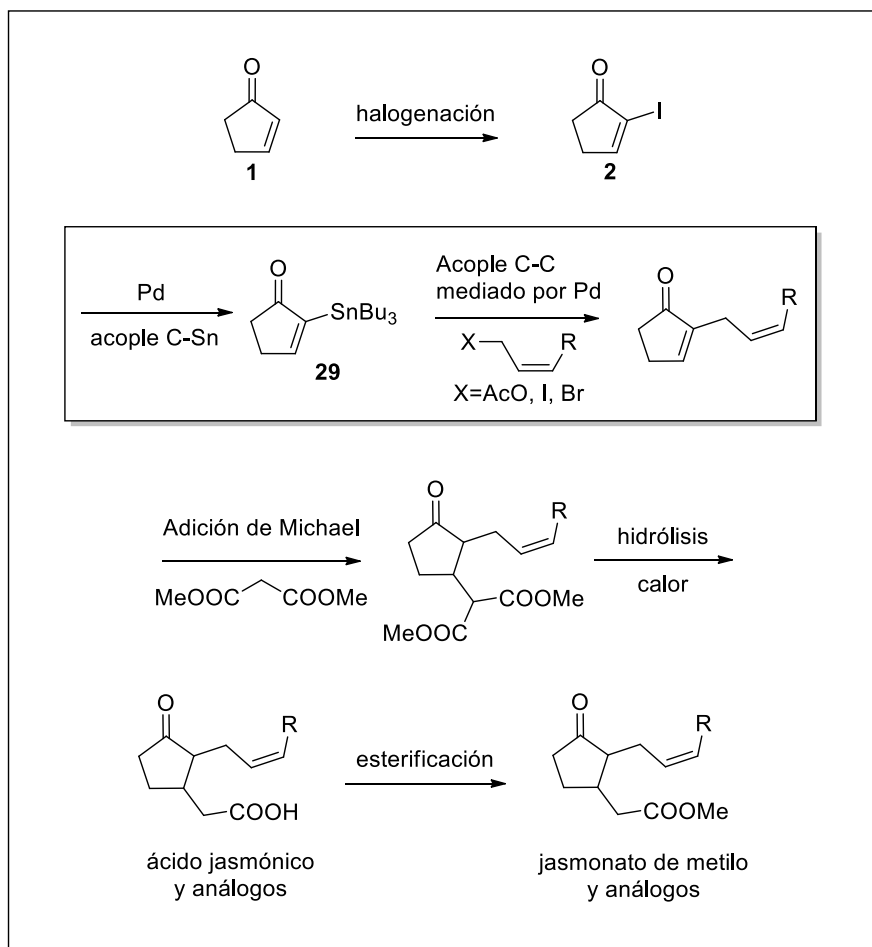
Esquema V.6: Resumen de los principales productos obtenidos mediante la ruta sintética inicial.

Como principales dificultades podemos mencionar el bajo rendimiento con el que se obtuvieron la mayoría de los estannanos, siendo esta reacción muy dependiente de la alta pureza de los materiales de partida. A su vez, la reacción que más inconvenientes presentó fue la del acople C-C mediado por Pd, para la cual se ensayaron múltiples condiciones previamente reportadas que en nuestro sistema no funcionaron. Se variaron los catalizadores de paladio, los aditivos que se requerían en algunos casos, los disolventes y la temperatura, pudiéndose obtener solamente el producto **20** en rendimientos moderados y el **22** en muy bajos rendimientos. Se destaca la obtención del compuesto **28**, análogo simplificado del ácido jasmónico a través de la ruta planteada. Sin embargo, frente a las dificultades mencionadas nos vimos motivados a la planificación de una nueva estrategia que permitiera tener la versatilidad que se planteaba en un principio, sin abandonar la química que veníamos utilizando. Es por esto que se comenzó el estudio de las condiciones del acople C-C mediada por complejos de π -alilpaladio.

V.IV. Estudio de las condiciones para la síntesis de precursores de jasmonoides mediante reacciones de acople de π -alilpaladio

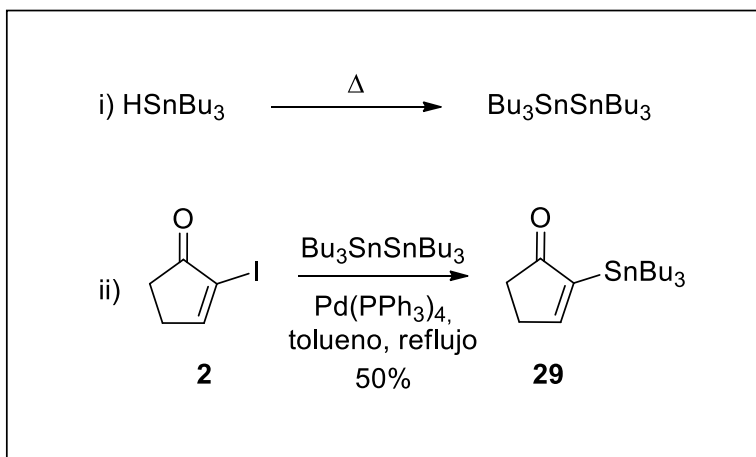
En base a los resultados obtenidos hasta el momento para el acople, y frente a las dificultades que se presentaron para la obtención de los compuestos de interés, se planteó una alternativa sintética para la obtención de jasmonoides basada en complejos de π -alilpaladio.¹⁸

La estrategia alternativa que se propuso (**esquema V.7**) comparte la mayoría de los pasos que se presentaron anteriormente en la ruta original, cambiando el paso de la inserción de la cadena lateral alquenílica. Esta nueva estrategia de acople implicó la preparación previa del estannano **29** a partir de la iodoenona **2** sintetizada a partir de la ciclopentenona comercial (**tabla V.1**), y un acople C-C de tipo π -alilpaladio con acetatos o halogenuros de alqueno para la obtención de precursores jasmonoides.



Esquema V.7: Metodología alternativa para la obtención de jasmonatos y acople π -alilpaladio para inserción de cadena alquénica, destacando las variaciones con respecto a la ruta original.

El compuesto **29** se obtuvo a través de un acople mediado por un compuesto organometálico, el dímero hexabutildiestannano (**esquema V.8**), en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en tolueno seco a reflujo.¹⁹ A su vez dicho dímero ($n\text{-SnBu}_3$)^{20, 21} se obtuvo por calentamiento de hidruro de tributilestaño bajo atmósfera inerte a 200° C durante 3 a 4 horas.



Esquema V.8: i) Síntesis de hexabutildiastannano a partir de hidruro de tributilestaño. ii) Síntesis del estannano **29** a partir de la iodoenona **2** y hexabutildiastannano.

V.IV.1 Estudio de las condiciones de acople de cadenas alquénicas derivadas de *cis*-2-penten-1-ol

Los primeros acoples que se ensayaron aplicando estas nuevas condiciones, se dieron entre el estannano **29**, preparado según Asaba y colaboradores²² (esquema V.8), y bromuro de alilo comercial **12** para obtener **20**²³ (tabla V.9).

Tabla V.9: Estudio de condiciones de acople para la obtención de 20

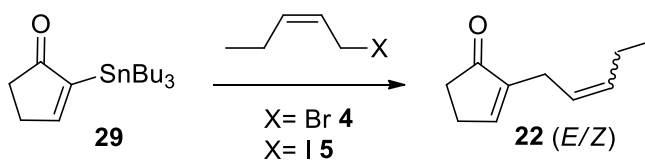
Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado (% rendimiento)
1	reflujo	8	20 (37)
2	reflujo	16	20 (8)

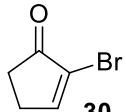
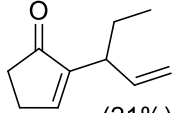
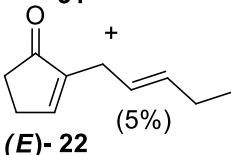
En ambas entradas de la **tabla V.9** se estudiaron las condiciones clásicas de Stille que se ensayaron con anterioridad, pero esta vez con el estannano como sustituyente de la enona y el halogenuro sobre la cadena alquénica. En la primera entrada, el acople

entre **29** y **12**, dio el producto esperado **20** con un 37% de rendimiento en 8 horas. En la entrada 2 se repitió el experimento aumentando el tiempo al doble. Sin embargo, este aumento favoreció la descomposición del reactivo en vez de mejorar el rendimiento del producto **20**, el cual se obtuvo en un 8%.

Por otra parte, se realizó el acoplamiento entre **29** y los halogenuros 1-bromo-2-penteno **4** y 1-iodo-2-penteno **5** para obtener 2-(2-pentenil)-2-ciclopenten-1-ona **22**. La información se recoge en la **tabla V.10**.

Tabla V.10: Estudio de condiciones de acople para la obtención de 22



Entrada	Catalizador de Pd	Disolvente	Precursor de cadena lateral	Aditivo	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado (% rendimiento)
1	Pd(PPh ₃) ₄	tolueno	4	-	reflujo		 30 (6)
2	Pd(PPh ₃) ₄	THF	4	-	reflujo	24	Recuperación de MP
3	Pd(dba) ₂	DMF	4	LiCl	T.A. a 60	24	Recuperación de MP
4	Pd(PPh ₃) ₄	THF	5	-	reflujo	22	 31 (21%) +  (E)-22 (5%)

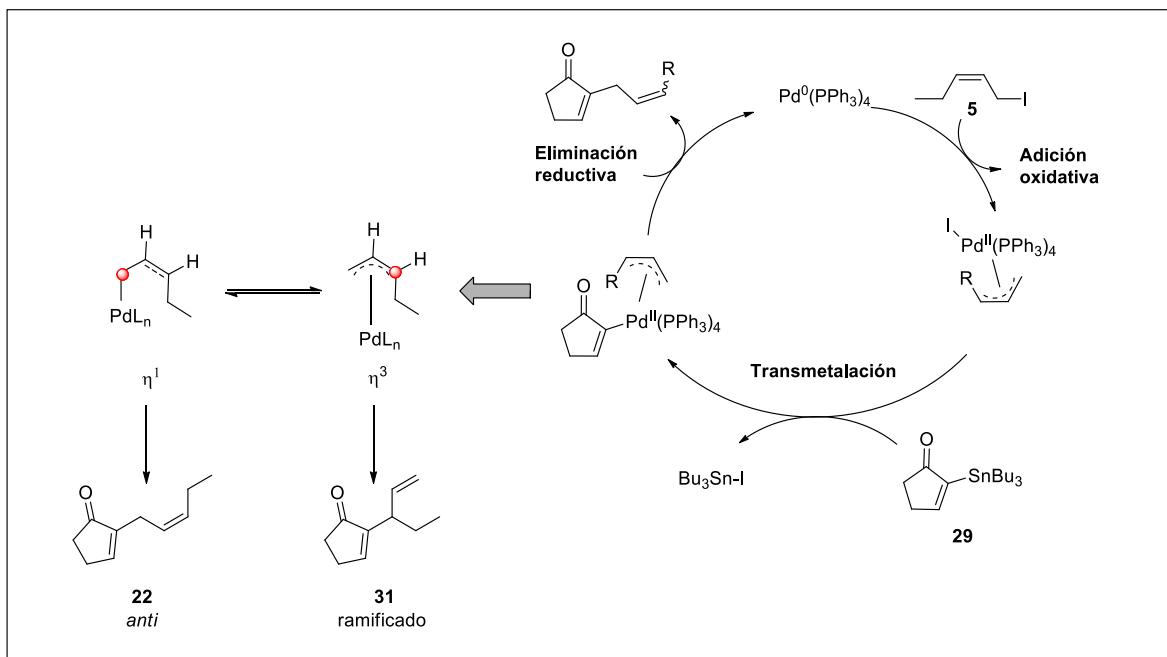
En la entrada 1 de la **tabla V.10** se aplicaron las condiciones clásicas de Stille para el acople entre **29** y **4**. Se obtuvo la enona bromada **30** en muy bajo rendimiento (6%) en lugar del producto esperado.

En la entrada 2, se ensayaron nuevamente estas condiciones cambiando el disolvente. Se utilizó tetrahidrofurano para disminuir la temperatura del sistema intentando desfavorecer el intercambio del estaño por el halógeno y evitar otras

reacciones secundarias. Sin embargo, no hubo reacción en estas condiciones, recuperándose el material de partida.

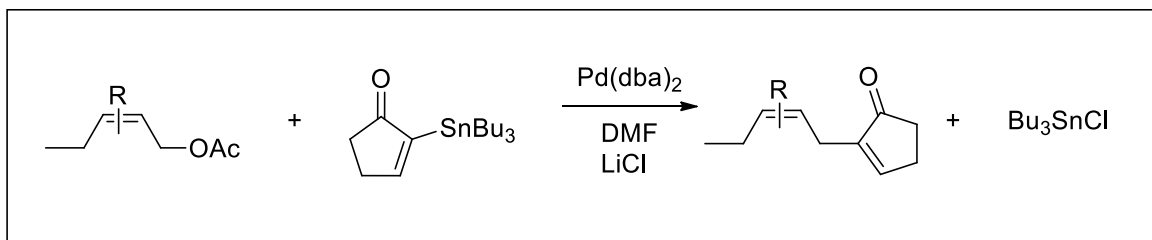
Cuando se ensayaron las condiciones de la entrada 3, las cuales implican la formación de complejos de π -alilpaladio, utilizando paladio(0) bis(dibencilidenacetona) como catalizador y cloruro de litio como aditivo en *N,N*-dimetilformamida, no hubo reacción con el bromuro **4**, recuperando el material de partida.

En la entrada número 4 se volvieron a ensayar las condiciones clásicas de Stille con tetrahidrofurano como disolvente, pero esta vez partiendo del 1-iodo-2-penteno **5**. En estas condiciones el producto de acoplamiento principalmente obtenido fue el ramificado **31** con un rendimiento del 21% y **22** con un rendimiento de sólo el 5%. El mecanismo plausible para la obtención de estos productos se muestra en el **esquema V.9**. El paso de eliminación reductiva es determinante de la velocidad de reacción y es en este paso que puede darse la interconversión de complejos η^1 y η^3 . Es entonces que se puede dar el ataque del nucleófilo a una u otra posición de la cadena alquénica como se ve en el esquema. Con estos resultados pasamos a realizar el acople C-C de acetato de (*Z*)-2-pentenilo (**32**) para insertar la cadena lateral al estannano **29**, intentando minimizar la formación del compuesto ramificado **31**.



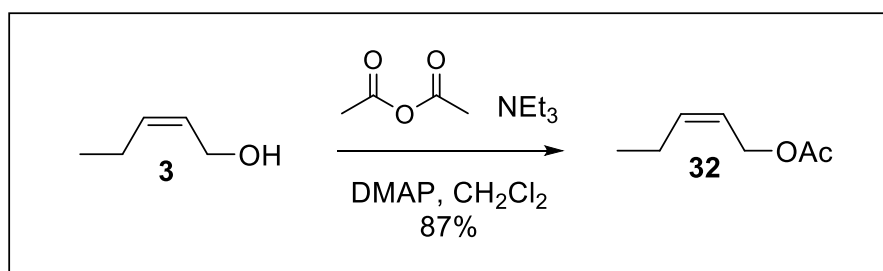
Esquema V.9: Posible mecanismo por el cual se obtienen **22** y **31**.

Según Del Valle y colaboradores,²⁴ la reacción de acetatos de alilo con estannanos arílicos y vinílicos, catalizada por paladio, da productos de acoplamiento cruzado en buenos rendimientos (**esquema V.10**). Dichos acetatos alílicos, fácilmente disponibles a partir de alcoholes alílicos, generalmente no son reactivos en las condiciones de Stille clásicas, con la excepción del acetato alilo y el acetato de cinamilo. Los autores observan inversión de la estereoquímica en el centro del acetato, con retención de la geometría de la olefina del grupo alilo y con acoplamiento exclusivo en la posición primaria. También se observa la retención de la geometría de la olefina en los reactivos vinílicos de estaño. Por lo que basados en esta investigación procedimos a ensayar las condiciones que se sugieren en dicho trabajo sobre nuestros sustratos, para obtener precursores jasmonoides de cadenas laterales alquénicas. De esta manera, se ensayaron condiciones de acoplamiento basados en lo expuesto por Del Valle *et al.*²⁴ para obtener **22** (**esquema V.10**).



Esquema V.10: Reacción propuesta por Del Valle y colaboradores²⁴ para la obtención de productos de acople catalizado por Pd aplicado a nuestro modelo para la obtención de precursores de ácido jasmónico y derivados.

Para realizar este estudio se prepararon los derivados acetilados. Se realizó la acetilación del alcohol **3** con anhídrido acético, trietilamina y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano,²⁵ para dar el acetato de (*Z*)-2-pentenilo **32** (**esquema V.11**). El mismo se obtuvo en un 87% de rendimiento.



Esquema V.11: Acetilación de (*Z*)-2-penten-1-ol **3**.

En la **tabla V.11** se muestra el estudio de variables de tiempo, temperatura y disolventes para el acoplamiento mencionado (**esquema V.10**) para la obtención de **22** mediante la química de π -alilpaladio.

Tabla V.11: Estudio de condiciones de acople entre el estannano **29 y el acetato **32** para la obtención de **22****

The reaction scheme shows stannane **29** (a cyclopentadienone with a SnBu_3 group) reacting with acetate **32** (an alkene with an OAc group) to form product **22** (E/Z), which is a cyclopentadienone with a $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ side chain.

Entrada	Catalizador de Pd	Disolvente	Aditivos	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	% Rendimiento de 22
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	THF	-	reflujo	24	Recuperación de MP
2	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	DMF	-	T.A.	24	Recuperación de MP
3	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	DMF	LiCl	0 a T.A	48	29 (E/Z- 9:1) ^a
4	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	DMF ^b	LiCl	0 a T.A	24	89 (E/Z- 9:1) ^a
5	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	DMF ^b	LiCl	-38 a 15	144	MP
6	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	DMF ^b	LiCl/ PPh_3	0 a 90	72	Descomposición

^a La distribución E/Z fue estimada a partir de espectros de ^1H RMN

^b El disolvente fue desgasificado y la concentración de los reactivos se llevó al doble

Nuevamente, las condiciones de acoplamiento estándar de Stille utilizando tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) como catalizador no tuvieron éxito, recuperándose el material de partida (**Tabla V.11**, entrada 1). Tampoco hubo reacción cuando el catalizador de Pd se cambió a $\text{Pd}(\text{dba})_2$ y se usó DMF como disolvente (entrada 2). Sin embargo, el uso de LiCl como aditivo condujo a una mezcla de isómeros E/Z del producto de acoplamiento **22** con un rendimiento del 29% (entrada 3). La reacción generó principalmente el isómero E y proporcionó sólo el 10% del isómero Z esperado. Este resultado fue contrario a lo observado en el trabajo de Del Valle y colaboradores, en el cual en estas condiciones, se retiene la geometría de la olefina.²⁴ Los rendimientos del producto se lograron mejorar significativamente, llegando al 89% de rendimiento de **22** al duplicar la concentración de reactivos y usar disolventes desgasificados (entrada 4). En este caso la relación de isómeros E/Z- 9:1

se mantuvo. Se intentó llevar a cabo el acople a temperaturas más bajas para aumentar la cantidad del isómero *Z* deseado (entrada 5), pero no se detectó producto incluso después de 6 días en estas condiciones. También se estudió el uso de trifenilfosfina¹⁰ como ligando que podría alterar la relación de isómeros *E/Z* (entrada 6). Se comenzó la reacción a 0°C y estas condiciones de reacción no condujeron a la formación de producto por lo que se dejó alcanzar temperatura ambiente. Al no registrarse reacción a TA, la mezcla se calentó gradualmente hasta 90 °C, provocando la descomposición del material de partida.

Aunque no fue posible separar la mezcla de estereoisómeros de **22** mediante métodos cromatográficos convencionales, pudimos caracterizarlos individualmente usando técnicas 1D TOCSY RMN.²⁶ La **figura V.6.** parte a) muestra un espectro de ¹H RMN de la mezcla de estereoisómeros de **22**. En virtud de la estructura del sistema de espines presente en esta molécula, se realizó un bloqueo selectivo de espín en las señales correspondientes a los protones en la posición C6 (a 2.90 y 2.85 ppm) generando espectros de ¹H para los isómeros *Z* (**figura V.6.**, b) y *E* (**figura V.6.**, c) respectivamente. Estos experimentos de RMN se llevaron a cabo con la finalidad de obtener los acoplamientos ²²J_{HH} de los isómeros *Z* y *E*, ya que no se especifica en reportes anteriores de síntesis.²⁷⁻³¹ De hecho solo se han reportado datos de IR para asignar la estereoquímica de doble enlace para este sistema en el pasado.^{17,32} Llama la atención que sean prácticamente nulos los reportes de asignaciones estereoquímicas en estos compuestos, siendo que en la naturaleza la cadena lateral alquénica del ácido jasmónico sintetizado en plantas posee isomería *cis*.

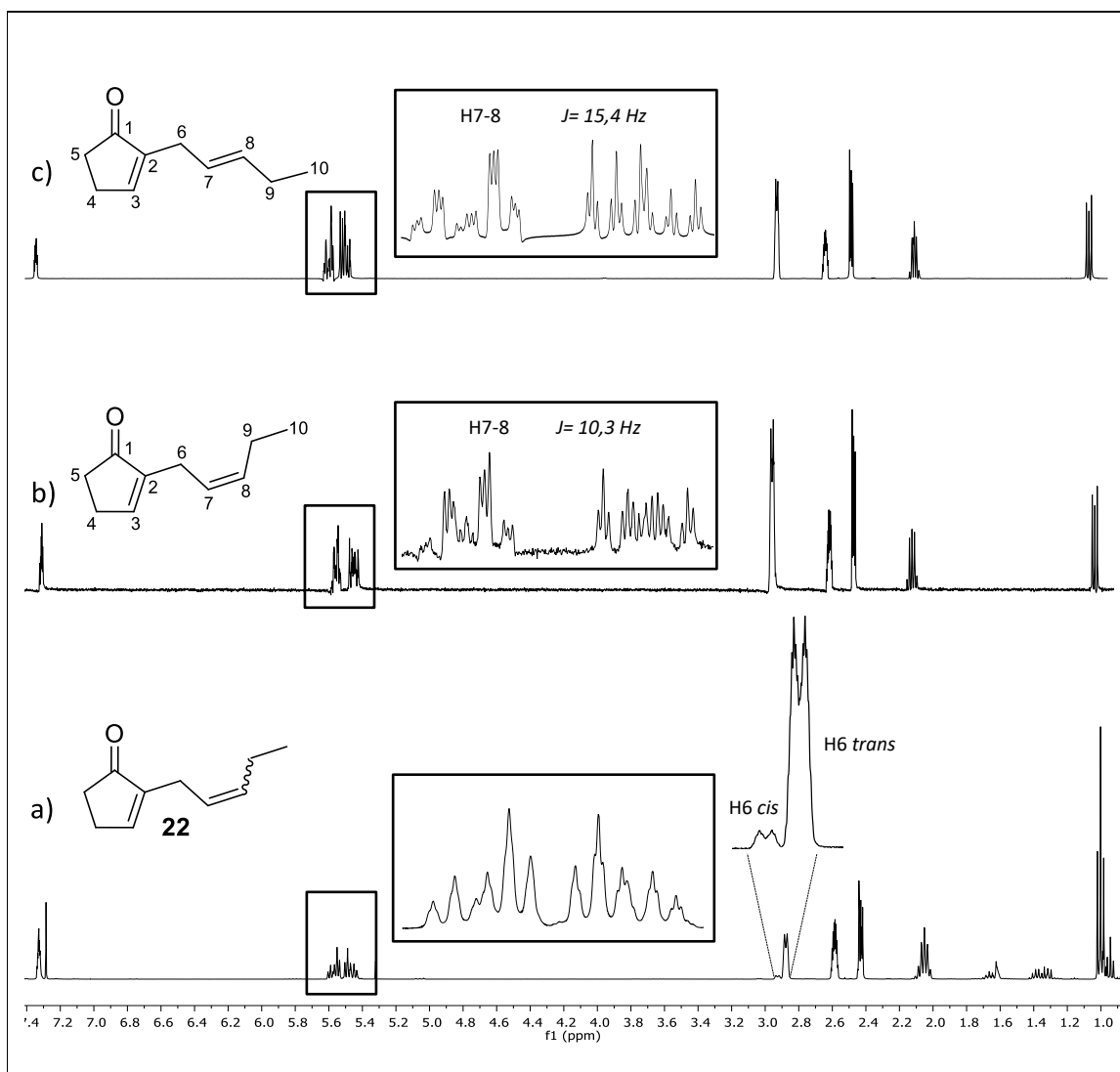
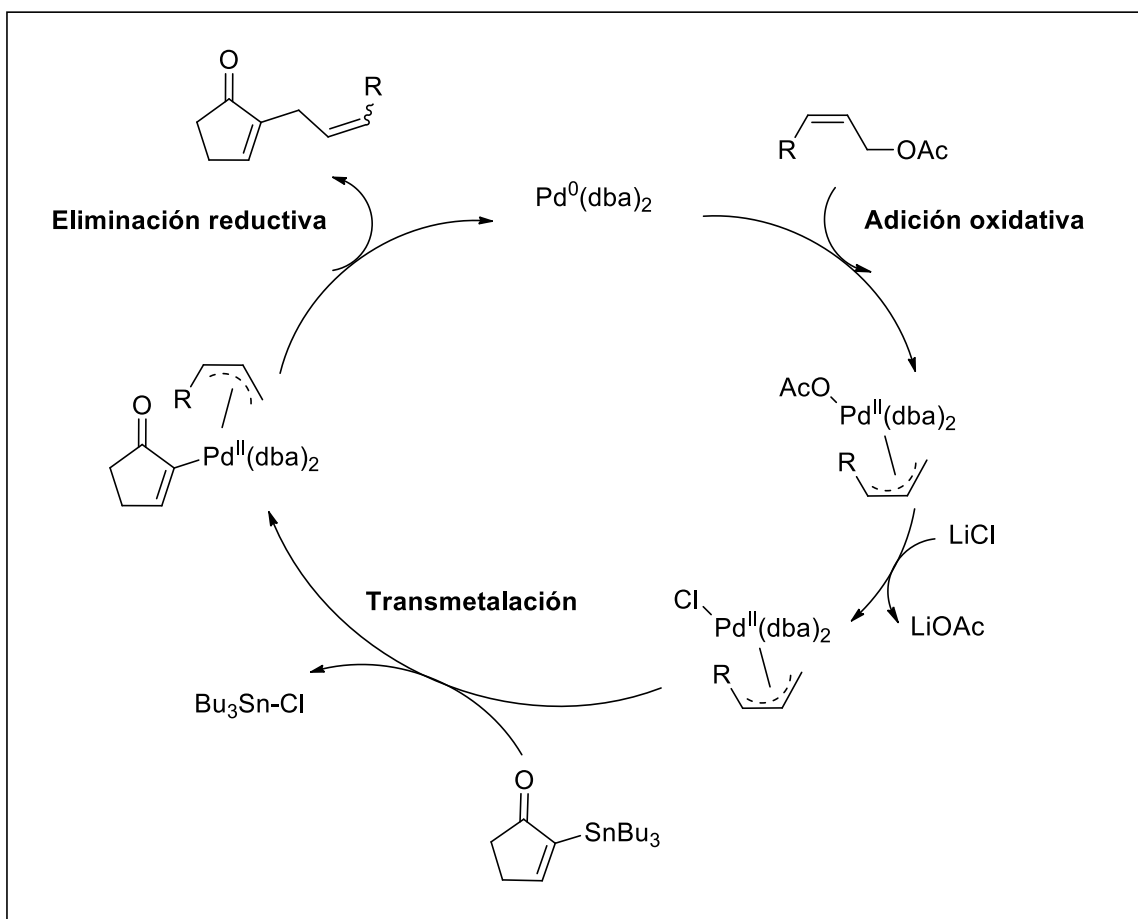


Figura V.6: Espectro de ^1H RMN de la mezcla de isómeros *Z* y *E* de **22** (a), y espectros 1D-TOCSY obtenidos por spin-locking selectivo de las señales a 2.90 and 2.85 ppm (b y c, respectivamente).

Para explicar los resultados obtenidos de estudios de acople discutiremos el mecanismo de las reacciones involucradas. En el **esquema V.12** se muestra un mecanismo para la reacción de acoplamiento catalizada por paladio consistente con los datos experimentales típicos de reacciones que involucran sustratos alílicos y transmetalación del estaño. En el primer paso se da la adición oxidativa del acetato de alilo al paladio (0) produciendo un acetato de η^3 -alilpaladio.^{33, 34} Un ligando como el alilo puede unirse al centro metálico por un átomo de carbono (hapticidad 1, η^1) o por tres átomos de carbono (hapticidad 3, η^3). Se produce un intercambio de acetato por cloruro (por adición del LiCl) que facilita la transmetalación de estaño al

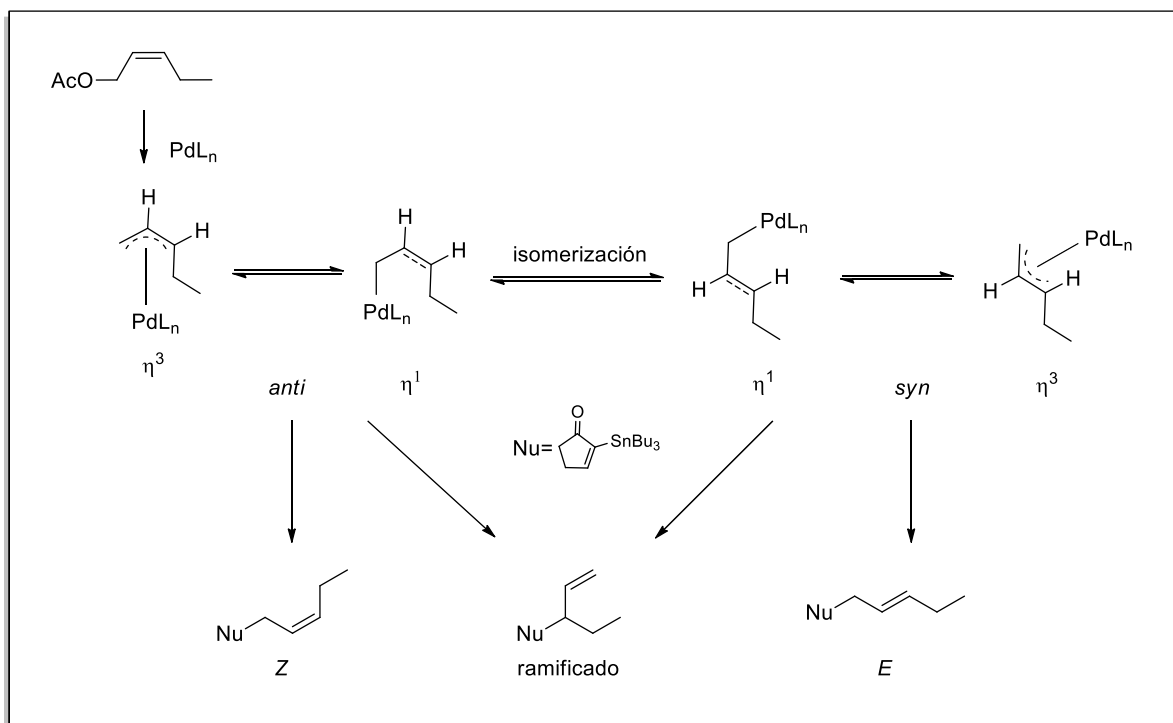
paladio, y la eliminación reductiva produce el producto de acoplamiento, regenerando el complejo de paladio (0). Es en el paso de eliminación reductiva que se daría la retención, lo cual en nuestro caso no se observa. Esto tiene que ver con el papel de los intermedios de η^3 -alilpaladio que se forman (**esquema V.13**). No siempre se observa retención de la geometría en estos sistemas ya que los complejos de π -alilpaladio experimentan fácil isomerización *syn-anti*,³⁵ lo que lleva a la pérdida de la estereoquímica del fragmento alilo.



Esquema V.12: Mecanismo propuesto para acople C-C mediado por Pd (0).

Como se describió anteriormente (ver **tabla V.10**), el acople con un electrófilo alílico como el 1-iodo-2-penteno **5** puede conducir a dos intermediarios de paladio isoméricos (*syn* y *anti*) que pueden producir tres productos isoméricos (*Z*, *E* y ramificado, **esquema V.12**). En este caso se obtuvo el isómero ramificado como producto principal cuando se utilizaron las condiciones clásicas acoplamiento cruzado de Stille con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ como catalizador. Por otro lado, a diferencia de lo

sugerido en la literatura, el isómero *E* se obtuvo en una proporción más alta en condiciones de acoplamiento cruzado mediante complejos de π -alilpaladio. Estos resultados contrastan con los reportados originalmente para estas condiciones de acoplamiento por el grupo de Del Valle.²⁴ En el trabajo citado se observó retención de la geometría de la olefina en el grupo alilo así como acoplamiento exclusivo en la posición primaria. También se informó retención de la geometría cuando se usa acetato de nerilo y geranilo como sustratos alílicos y nucleófilos blandos.^{36, 37} Sin embargo, al usar nucleófilos duros, se informa que el producto *E* se forma preferentemente, independientemente del sustrato usado (*Z*, *E* o ramificado). De hecho, hasta ahora solo se han informado unos pocos ejemplos de la transferencia de la geometría *cis* de la olefina desde el sustrato al producto en condiciones catalizadas por paladio.³⁸ El resultado estereoquímico de nuestra reacción puede explicarse por una rápida interconversión del complejo-*anti* formado originalmente al complejo-*syn*.^{39, 40}



Esquema V.13: Resultados estereoquímicos posibles en el mecanismo propuesto para el acoplamiento C-C mediado por Pd.

El paso determinante de la velocidad en el acoplamiento de electrófilos alílicos es la eliminación reductiva, ya que el acoplamiento carbono-carbono es más lento para el

alilo que para el acoplamiento arilo o vinilo, en los que la transmetalación o la adición oxidativa son pasos determinantes de la velocidad.⁴¹ Para superar este problema, es fundamental favorecer el paso de eliminación reductiva antes de que se produzca la isomerización. Esto mantendría la estereoquímica de la olefina, mejorando así el valor sintético de esta metodología.

La isomerización de η^3 - η^1 , seguida de la rotación del enlace C-C, puede desplazar el equilibrio del isómero *anti* al *syn* como se mencionaba anteriormente. En un intento de evidenciar la formación del complejo paladio η^1 - alilo, realizamos un experimento de RMN para evaluar la formación de diferentes especies de paladio. Para ello el acetato de (*Z*)-2-pentenilo **32** se trató con Pd(dba)₂ al 5% y 3 equivalentes de LiCl en DMF-d₇, y los espectros de ¹H-NMR se registraron cada 15 minutos. Además de las señales correspondientes al acetato de (*Z*)-2-pentenilo (**32**) de partida, y otras que pueden provenir de impurezas de los reactivos, se detectan señales que varían significativamente a lo largo del tiempo. Estas resonancias a 4.05 y 5.26 ppm podrían corresponder a especies intermedias de Pd. En la **figura V.7 a)** se muestran los espectros en intervalos de tiempo de 15 minutos, donde se destacan dichas señales. Para poder llegar a caracterizar este complejo que se correspondería con el de hapticidad 1 (complejo paladio η^1 - alilo), se llevaron a cabo experimentos TOCSY 1D con enganche de campo selectivo a estas señales (4.05 y 5.26 ppm). Los espectros obtenidos (**figura V.7b**) mostraron desplazamientos consistentes con un complejo paladio η^1 - alilo. Las mismas se encuentran a 5.50, 5.26, 4.05, 1.97 y 0.86 ppm y corresponderían a los protones H3, H2, H1, H4 y H5 del η^1 - alil (**figura V.7**). El patrón de acoplamiento de la señal olefínica a 5.26 ppm (dtt, $J \sim 11$, ~ 7.1 , ~ 1.7 Hz) indicaría una estereoquímica del doble enlace, en este caso *cis*. La existencia de esta especie sugiere que pasando por la especie de hapticidad 1, la cual se podría interconvertir y como consecuencia, isomerizar. En el espectro de TOCSY 1D se observó también una señal a 4.56 ppm la cual no se corresponde con el complejo paladio η^1 - alilo. Dicha señal corresponde el protón H1 del reactivo no coordinado con el Pd y puede originarse por la polarización residual de este protón, luego del equilibrio de formación del complejo.

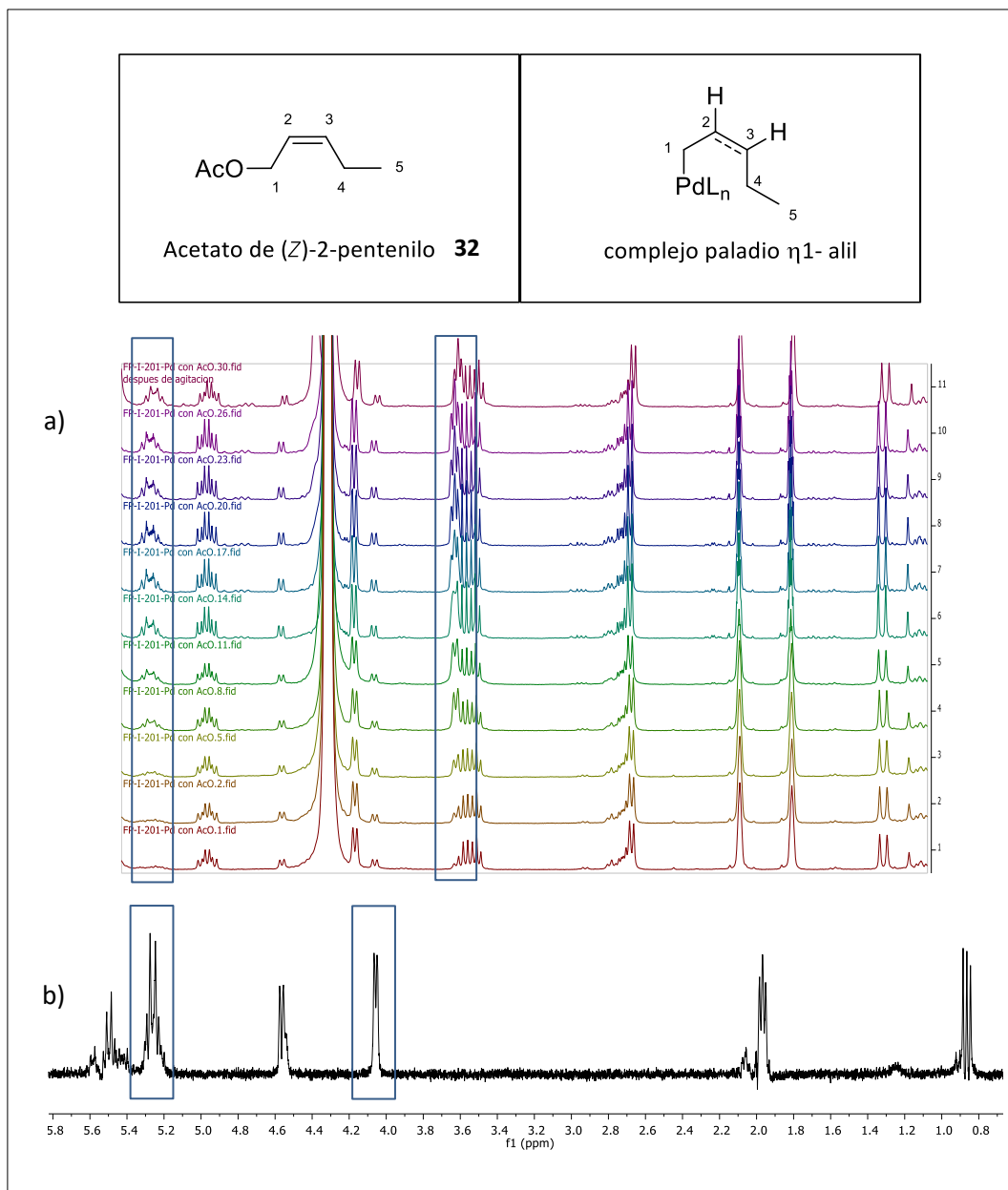


Figura V.7: a) Espectros de **32** tratado con Pd(dba)₂ y LiCl en DMF-d₇. b) Espectro ¹H RMN TOCSY de señal que presenta cambio significativo a lo largo del tiempo del experimento.

V.IV.2. Estudio del alcance de la metodología propuesta

Una vez elegidas las mejores condiciones de acoplamiento mediante la química de π-alilpaladio, procedimos a estudiar el alcance de la metodología para la obtención de una biblioteca de precursores de jasmonoides.

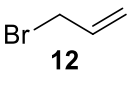
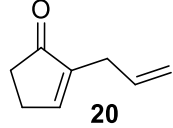
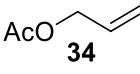
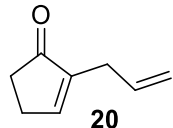
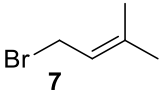
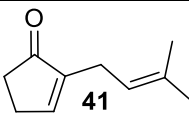
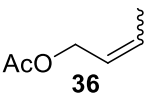
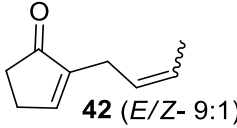
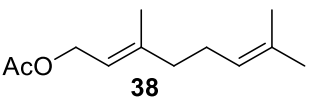
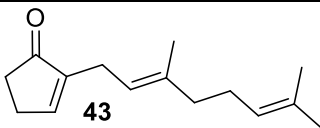
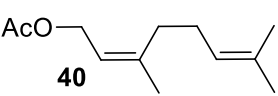
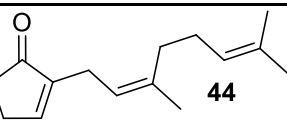
El paso previo a realizar los diferentes acoplos, fue la síntesis de acetatos a partir de alcoholes correspondientes, mediante la técnica antes mencionada (ver **esquema**

V.11).²⁵ Los productos acetilados obtenidos, como se muestra en la tabla **V.12**, presentaron rendimientos de moderados a muy buenos.

Tabla V.12: Acetilación de alcoholes alquénlicos			
Entrada	Alcohol	Acetato	% Rendimiento
1	33	34	76
2	35 (<i>E/Z</i> - 9:1)	36 (<i>E/Z</i> - 9:1)	41
3	37	38	89
4	39	40	92

En la entrada 1 se obtuvo el acetato de alilo (**34**) a partir de alcohol alílico (**33**) comercial con 76% de rendimiento. En la entrada 2 se logró acetilar el alcohol crotilico (**35**) el cual se comercializa como una mezcla de isómeros *E/Z* en relación (9:1). En este caso se obtuvo el acetato de crotilo (**36**) en la misma proporción *E/Z* (9:1) con un 41% de rendimiento. En las entradas 3 y 4 se ensayó la acetilación de geraniol (**37**) y nerol (**39**) respectivamente. Ambos alcoholes difirieron en la geometría de la olefina en posición alílica siendo **37** *E* y **39** *Z*. Se obtuvieron los acetatos correspondientes **38** y **40** con muy buenos rendimientos. Estos acetatos, junto a otros halogenuros de alquénilo, se acoplaron al estannano **29** en las condiciones de reacción utilizadas para el acetato de (*Z*)-2-pentenilo **32** donde se obtuvieron los mejores rendimientos para el producto acoplado (ver entrada 4, **tabla V.11**). Los resultados de estos experimentos se resumen en la **tabla V.13**.

Tabla V.13: Inserción de la cadena lateral alquénica utilizando complejos π -alilpaladio

Entrada	Precursor de cadena lateral	Resultado	% Rendimiento
1	 12	 20	20
2	 34	 20	58
3	 7	 41	51
4	 36	 42 (E/Z- 9:1)	41
5	 38	 43	45
6	 40	 44	11

En la primera entrada de la tabla estudiamos el uso del bromuro de alilo en lugar del acetato en la reacción de acoplamiento, dado que dicho halogenuro está disponible comercialmente. Se obtuvo el producto **20**, con 20% de rendimiento después de 48 horas de reacción. Este rendimiento fue considerablemente menor al alcanzado en condiciones clásicas de Stille, mediante las cuales **20** se obtuvo con 50% de rendimiento (ver **tabla V.5**, entrada 1). Cuando se utilizó acetato de alilo (**34**) para el acople, se obtuvo **20** con un rendimiento del 58% (entrada 2), presentando esta vez un leve aumento en el rendimiento con respecto a las condiciones clásicas de Stille. En la entrada 3 se obtuvo el producto de acople **41** a partir de bromuro de isoprenilo **7** con 51% de rendimiento. En la entrada 4, el acoplamiento entre el estannano **29**

con el acetato **36** (mezcla *E/Z*), dio **42** como una mezcla de productos *E/Z*- 9:1, con un rendimiento de 41%. A diferencia de lo observado para el compuesto **22** (**tabla V.11**), en este caso se mantuvo la relación de configuración *E/Z* del material de partida.

En las entradas 5 y 6 se utilizaron acetato de geranilo (**38**) y de nerilo (**40**) respectivamente para dar los productos de acoplamiento esperados, **43** y **44** con rendimientos de 45 y 11%. Para estos compuestos no se observó isomerización, coincidiendo en este caso con lo reportado por Del Valle y colaboradores.²⁴

Sobre algunos de los sustratos obtenidos se ensayaron las condiciones para la inserción de la cadena lateral carboxílica como se muestra en el **esquema V.4** (pág. 12). Los resultados se observan en la **tabla V. 14**.

Tabla V.14: Estudio de la inserción de la cadena carboxílica sobre precursores de tipo jasmonoide

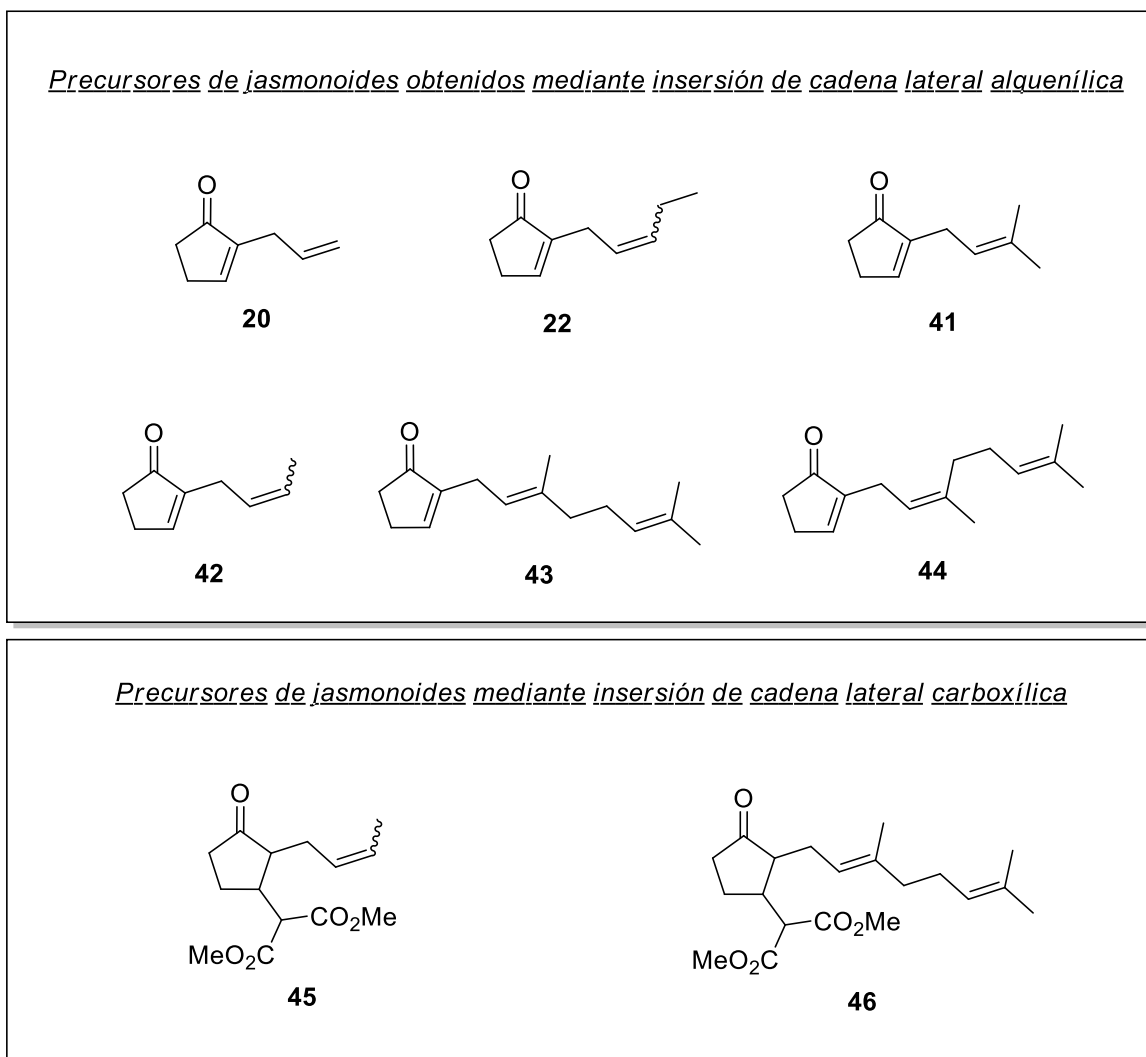
Entrada	Sustrato	Equivalentes de base	tiempo (h)	Resultado (% rendimiento)
1	 22	1	24	No hay reacción
2	 22	2	43	Descomposición
3	 42	1	48	 45 (25)
4	 43	1	48	 46 (55)

En la primera entrada se ensayaron las condiciones utilizadas anteriormente sobre **22** para insertar el residuo malónico, pero no hubo reacción. En la entrada 2 se utilizaron 2 equivalentes de base y se dio la descomposición del reactivo.

En la entrada 3 se partió del precursor **42** utilizando un equivalente de hidruro de sodio como base, obteniendo el producto **45** con un 25% de rendimiento. En la entrada 4 se utilizó el precursor **43** como material de partida. Con las condiciones mencionadas en la tabla, se obtuvo el producto de inserción de malonato **46** con un rendimiento del 55%. Cuando este producto se sometió a las condiciones de hidrólisis básica con KOH al 10%, seguido de descarboxilación con HCl 6M y calor (condiciones de la entrada 4 de la **tabla V.8.** -pág. 13) se detectó descomposición, sin llegar a obtener el análogo correspondiente del ácido jasmónico.

V.V. Resumen de los principales resultados de la nueva ruta sintética planteada

Con el cambio de ruta se lograron obtener varios precursores de jasmonoides. La inserción de la cadena lateral alquénica a través de reacciones que involucran complejos de π -alilpaladio permitió generar una biblioteca de compuestos con rendimientos moderados. Los mismos se presentan en el **esquema V.14**.



Esquema V.14: Principales resultados de la nueva ruta planteada.

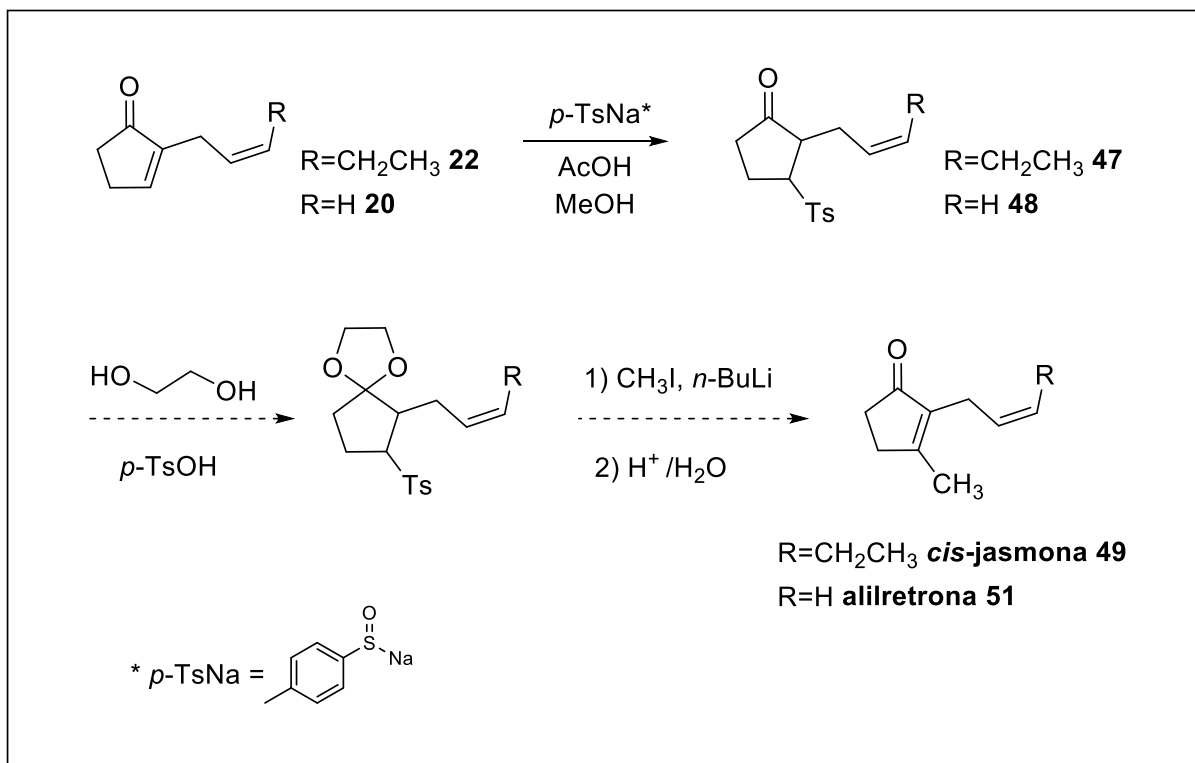
Sobre algunos de estos compuestos se ensayó la inserción de la cadena lateral carboxílica mediante un ataque de tipo Michael con malonato de dimetilo. Teníamos el antecedente de que la metodología propuesta había funcionado sobre **20** generando el compuesto **26** y posteriormente el análogo simplificado del ácido jasmónico **28** (ver **esquema V.5**). Cuando se ensayaron estas condiciones sobre el

precursor **22** no se obtuvo el producto esperado **25**. Sin embargo, se logró obtener el producto esperado **45** a partir del análogo **42**. Sobre **43** se insertó el malonato de dimetilo generando el producto **46**, pero no se logró el siguiente paso de hidrólisis y descarboxilación para la obtención de la cadena ácida. Frente a estas dificultades consideramos seguir adelante con la síntesis de otro tipo de jasmonoides.

V.VI. Síntesis de jasmona y análogos

V.VI.1 Síntesis de jasmona mediante la química de los α -sulfonil carbaniones

En cuanto a la preparación de *cis*-jasmona (**49**), se propuso una ruta sintética que fuera común a las metodologías planteadas anteriormente para la preparación del precursor jasmonoide con la cadena lateral alquénica. Una vez obtenido dicho precursor **22**, se estudió la inserción de la cadena metílica a través de la química de los α -sulfonilcarbaniones⁴²⁻⁴⁴ para la obtención de la jasmona. La adición de Michael sobre el núcleo enona del *p*-toluensulfinato de sodio en un medio básico, permite generar un carbanión. Este es capaz de dar un ataque nucleofílico sobre ioduro de metilo, insertando de esta manera la cadena metílica. En un siguiente paso se acidifica el medio haciendo posible la remoción de la sulfona por eliminación, regenerando el doble enlace para dar *cis*-jasmona (**esquema V.15**).



Esquema V.15: Ruta propuesta para la síntesis de *cis*-jasmona (**49**) y análogos.

Tabla V.15: Estudio de la inserción de *p*-TsONa sobre enonas sustituidas en posición α

Entrada	sustrato	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado (% rend.)
1	22	T.A.	120	47 (19)
2	20	T.A.	48	Recuperación de MP

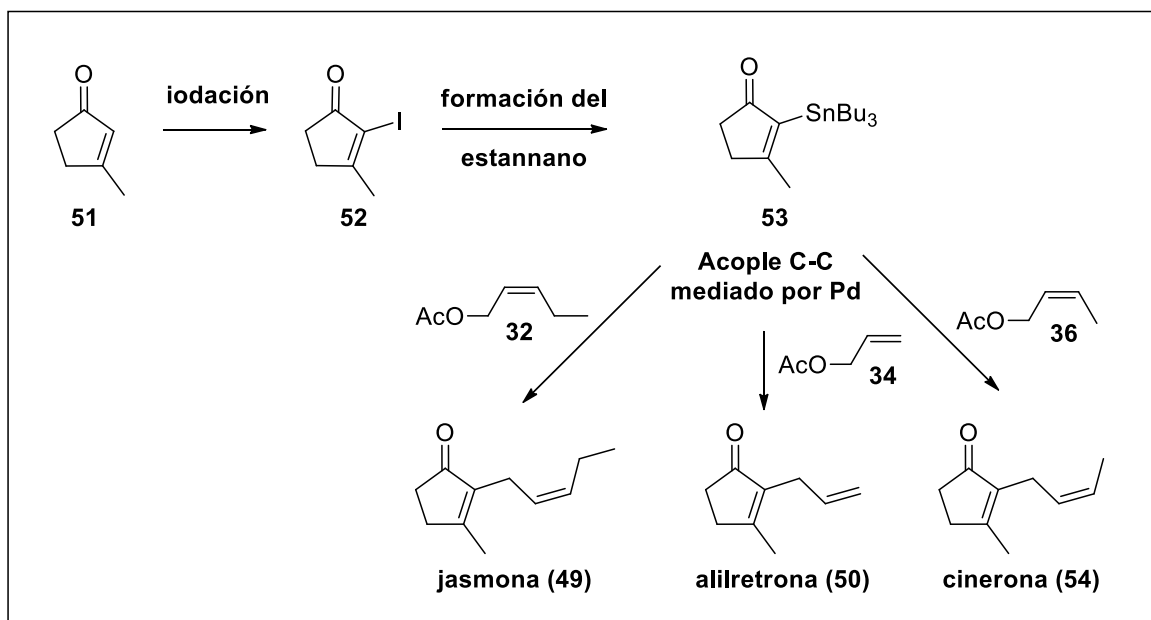
Como se muestra en la **tabla V.15**, se ensayó la reacción de adición de Michael de *p*-toluensulfonato de sodio, partiendo de la enona **22**, en medio ácido (pH 4-5) y metanol (entrada 1). A las 6 horas se observó formación de producto por lo que se

adicionaron más equivalentes de *p*-toluensulfonato de sodio y ácido acético controlando el pH. La reacción avanzó muy lentamente y se decidió dejar hasta 5 días con agitación ya que no se observaron compuestos de descomposición por cromatografía en capa fina. Transcurrido este tiempo y sin observar nuevos cambios se procedió a separar el producto por columna cromatográfica, obteniéndose **47** con un 19% y recuperación de material de partida sin reaccionar. El ensayo se repitió partiendo de la enona **20**. Se dejó reaccionar 12 horas y no se constató aparición de producto, por lo que se agregó 1 equivalente más de *p*-toluensulfonato de sodio disuelto en metanol. Luego de 48 horas continuó sin reaccionar por lo que se recuperó el material de partida, sin obtener el producto esperado **48**. Estas reacciones se repitieron sin obtener mejores rendimientos.

Si bien resulta muy interesante desde el punto de vista sintético aplicar las condiciones propuestas para la obtención de jasmona y análogos (**esquema V.15**), en vista de los resultados obtenidos hasta el momento se decidió cambiar de ruta. En vista de que la química de π -alilpaladio fue exitosa para el acople de cadenas alquénicas sobre el núcleo ciclopentenona, se decidió utilizar esta estrategia sintética con la finalidad de obtener una biblioteca de compuestos de tipo jasmona y análogos partiendo de la una ciclopentenona metilada en posición 3.

V.VI.2 Síntesis de jasmona mediante la química de π -alilpaladio

Se propuso la ruta del **esquema V.16** en la cual se estudian las condiciones que se utilizaron anteriormente para el acople de las cadenas alquénicas de los precursores de jasmonatos. En la nueva propuesta se parte de 3-metil-2-ciclopenten-1-ona comercial (**51**) para obtener compuestos de tipo jasmona. Mediante una reacción de adición-eliminación en presencia de yodo y base, ocurrió la α -halogenación sobre el esqueleto de ciclopentenona sustituido para dar la enona iodada **52**. Posteriormente se sintetizó el estannano **53** por transmetalación con el dímero hexabutildiestannano en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en tolueno a reflujo. Como último paso se dio el acople entre **53** y el acetato correspondiente (**32** para el caso de la jasmona) obteniéndose el producto en solo tres pasos de reacción, sin modificar el doble enlace de la enona (posición 2-3) presente en este tipo de jasmonoides. La versatilidad que ofrece esta ruta permitió sintetizar varios compuestos de interés como cinerona, alilretrona y otros análogos de jasmona, todos estos con el metilo en posición β a la cetona.

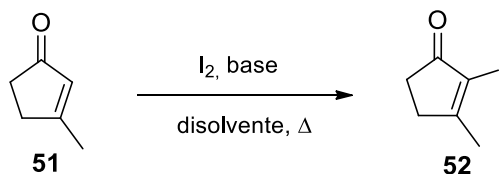


Esquema V.16: Ruta alternativa para la obtención de jasmona, alilretrona y cinerona.

V.VI.2.i Condiciones de iodación de 3-metil-2-ciclopentenona

En esta primera etapa se ensayaron las dos condiciones de iodación que sobre la enona **1** habían dado el producto esperado **2**. Sin embargo, no fueron reproducibles sobre 3-metil-2-ciclopenten-1-ona (**51**), por lo que se ensayaron otras condiciones. Estos resultados se resumen en la **tabla V.16**.

Tabla V.16: Condiciones de α -halogenación de 3-metil-2-ciclopenten-1-ona (**51**)

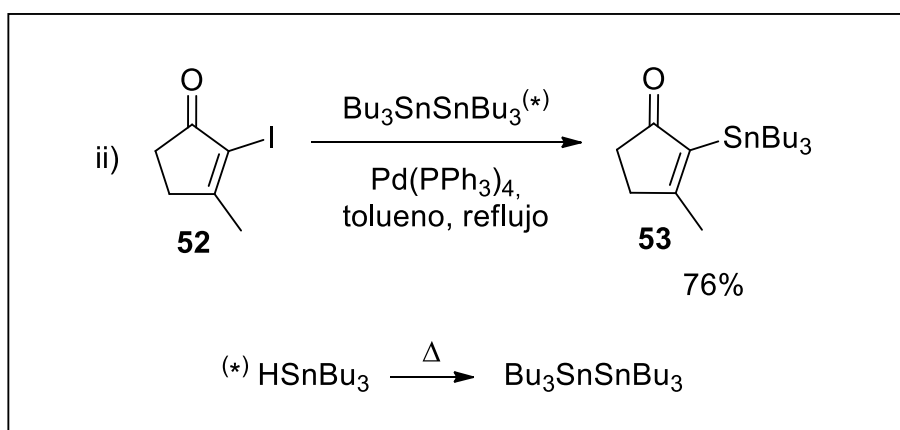


Entrada	Base	Disolvente	Temperatura	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	DMAP	CH ₂ Cl ₂	reflujo	24	21
2	DMAP	CH ₂ Cl ₂	reflujo	48	21
3	DMAP/K ₂ CO ₃	THF/H ₂ O (1:1)	T.A.	24	8
4	DMAP/K ₂ CO ₃	THF/H ₂ O (1:1)	40°C	24	8
5	Py	CH ₂ Cl ₂ /Py (1:1)	T.A.	24	77

Cuando se emplearon las condiciones de la entrada 1,² el rendimiento alcanzado no superó el 21%, aunque se aumentó el tiempo de reacción de 24 a 48 horas (entrada 2). Con las condiciones de la entrada 3,¹ aunque exitosas sobre la iodoenona **1**, cuando se ensayaron sobre **51** se obtuvo el producto iodado **52** con 8% de rendimiento. Se incrementó la temperatura a 40°C con el fin de aumentar la energía que podía requerir la reacción ya que ahora la enona presentaba el sustituyente metilo, pero no hubo mejoras en el rendimiento (entrada 4). La presencia del metilo en posición 3 no permitió obtener la iodoenona con las técnicas utilizadas para su análogo sin metilar en rendimientos satisfactorios, teniendo que utilizarse una técnica nueva para la enona sustituida con el metilo en β a la cetona.

Se estudiaron entonces las condiciones de la entrada 5, utilizando a la piridina como base y co-disolvente (diclorometano/piridina en relación 1:1).⁴⁵ En este caso se ensayó el uso de diclorometano, en lugar de tetracloruro de carbono utilizado en la referencia, siendo el primero menos tóxico. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, obteniéndose el producto de interés **52** en 24 horas con 77% de rendimiento.

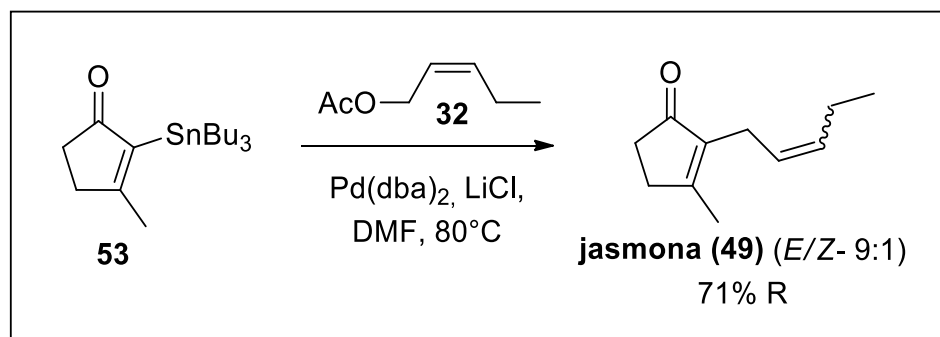
Luego se preparó el estannano **53** con hexabutildiestannano (obtenido por calentamiento de hidruro de tributilestaño)¹⁹ y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en tolueno a reflujo²² durante 48 horas. Se obtuvo el producto esperado **53** en un 76% de rendimiento como se muestra en el **esquema V.17**. Para la obtención del estannano obtuvimos un rendimiento mayor al de su análogo sin sustituir en posición 3 (**29**, ver **esquema V.8**), e incluso mayor a lo reportado en bibliografía. La reacción se llevó a cabo a alta temperatura, lo que podría favorecer la transmetalación en este caso.



Esquema V.17: Síntesis del estannano **53**.

V.VI.2ii. Síntesis de Jasmona y análogos. Estudio de las condiciones de acople entre el estannano 53 y distintos acetatos alquénlicos. Alcance del método

El siguiente paso en la ruta es el acople del estannano **53** con el acetato **32** para obtener jasmona (**49**).



Esquema V.18: Síntesis de jasmona **49** mediante química de π -alilpaladio.

Para esto se emplearon las condiciones de acople a través de complejos de π -alilpaladio, utilizando paladio(0) bis(dibencilidenacetona) como catalizador y cloruro de litio como aditivo, en dimetilformamida.²⁴ El resultado fue análogo al obtenido anteriormente para el precursor **22** (ver **tabla V.11**),¹⁸ dando lugar al producto de acople esperado pero con isomerización de la cadena lateral alquénlica. La jasmona (**49**) se obtuvo como una mezcla de isómeros *E/Z* en relación 9:1, con un 71% de rendimiento. Estas reacciones no transcurrieron a temperatura ambiente, a diferencia del caso de las enonas no sustituidas en posición 3 (ver **tabla V.13**, pág. 40). Para las estructuras que presentan el metilo en posición β a la cetona se requirió mayor energía para el acoplamiento de la cadena alquénlica. Se llevaron a cabo estas reacciones entre 60 y 80 °C.

Se estudió el alcance de esta reacción (**tabla V.17**) acoplando distintos acetatos o halogenuros alquénlicos para dar otros jasmonoides de estructura tipo jasmona. Los tiempos de reacción variaron entre 24 a 72 horas, dependiendo de la reacción con cada cadena.

Tabla V.17: Estudio de condiciones de acople entre el estannano **53** y distintos acetatos

Entrada	Precursor de cadena lateral	Tiempo (h)	Producto de acople	% Rendimiento
1		48	 49 (<i>E/Z</i> -9:1) ^a	71
2		24	 54 (<i>E/Z</i> -9:1) ^a	50
3		72	 50	17
4		48	 50	58
5		48	 55	Descomposición
6		48	 56 (<i>E/Z</i> -7:3) ^a	55
7		24	 57 (<i>E/Z</i> -3:7) ^a	42

^a La distribución *E/Z* fue estimada a partir de espectros de ¹H RMN.

En la entrada 1 se muestran las condiciones mencionadas en el **esquema V.17** mediante las cuales se obtuvo **49**, mayoritariamente como el producto *E* (relación *E/Z*-9:1), siendo calculada dicha relación en base a los espectros de RMN del compuesto (ver más adelante, **figura V.10**). En la entrada 2 se obtuvo, mediante el

acople de **53** con el acetato **36** (*E/Z*- 9:1), la mezcla de isómeros de cinerona (**54**) en la misma relación (*E/Z*- 9:1). Dicha relación también fue determinada por RMN (ver más adelante, **figura V.11**) y el rendimiento obtenido alcanzó el 50%.

En la entrada 3 se obtuvo alilretrona (**50**) con un rendimiento de 17% cuando el acople se hizo con bromuro de alilo. En la entrada 4 se observó que el rendimiento aumentó hasta 58% cuando se partió del acetato de alilo (**34**). El mismo comportamiento fue observado en el caso sin metilo (con **29**), donde los acetatos se comportan mejor que los bromuros para este tipo de acoplamiento.¹⁸

En la entrada 5 se intentó obtener el producto **55** a partir del bromuro **7** sin éxito tras varios intentos, presentándose descomposición sin recuperación del material de partida en todos los casos.

En las entradas 6 y 7 se obtuvieron los jasmonoides derivados del acetato de geranilo (**38**) y del acetato de nerilo (**40**) respectivamente. A diferencia de lo reportado en el artículo de Del Valle *et. al.*²⁴ y también contrario al resultado que obtuvimos anteriormente¹⁸ con el acople para los análogos **43** y **44** (ver **tabla V.14**), en este caso se observó isomerización tanto en **56** como en **57**. Por un lado, el compuesto **56** (que se obtiene con un rendimiento moderado del 55%) se isomerizó en una proporción *E/Z*- 7:3, mientras que el para el caso de **57** (el cual se obtiene en un 42% de rendimiento) también se isomerizó, siendo esta vez la relación *E/Z*- 3:7.

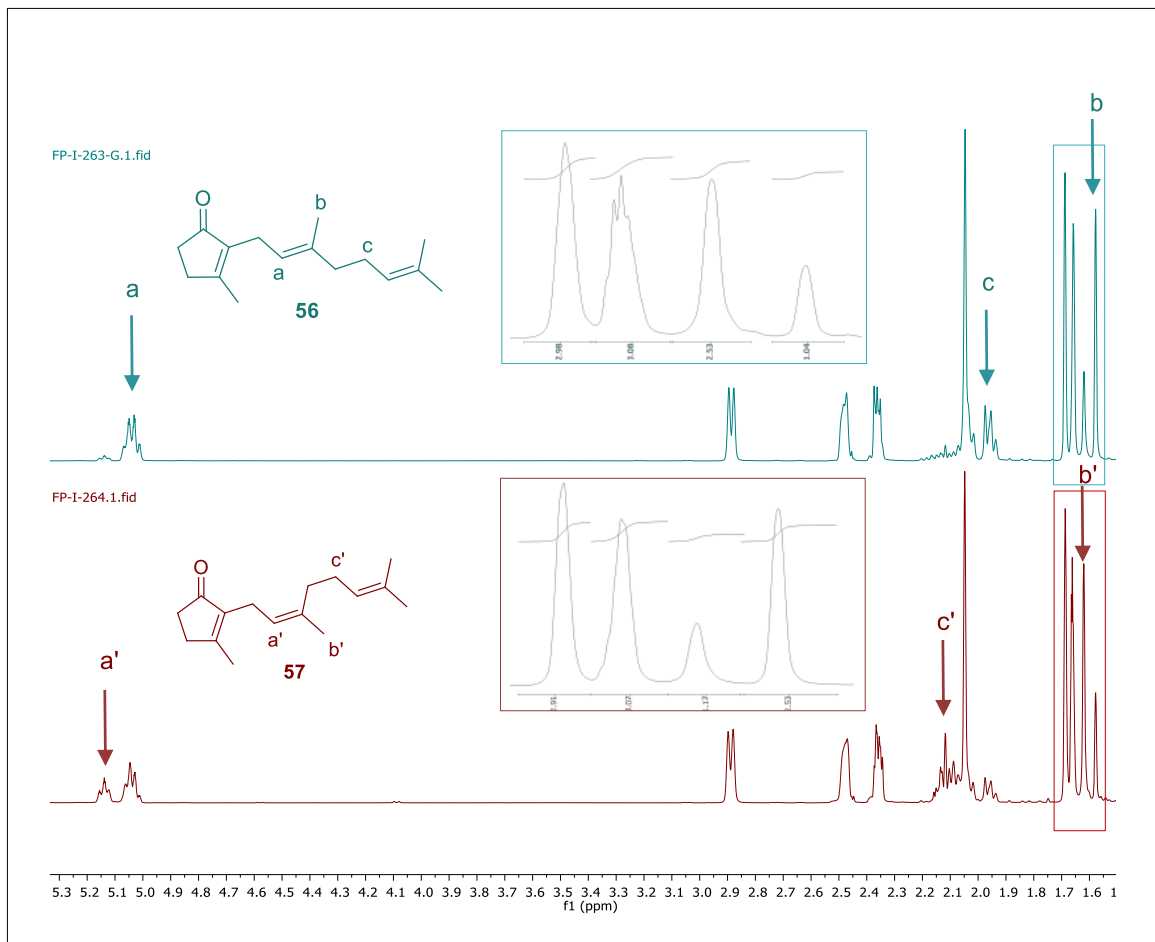


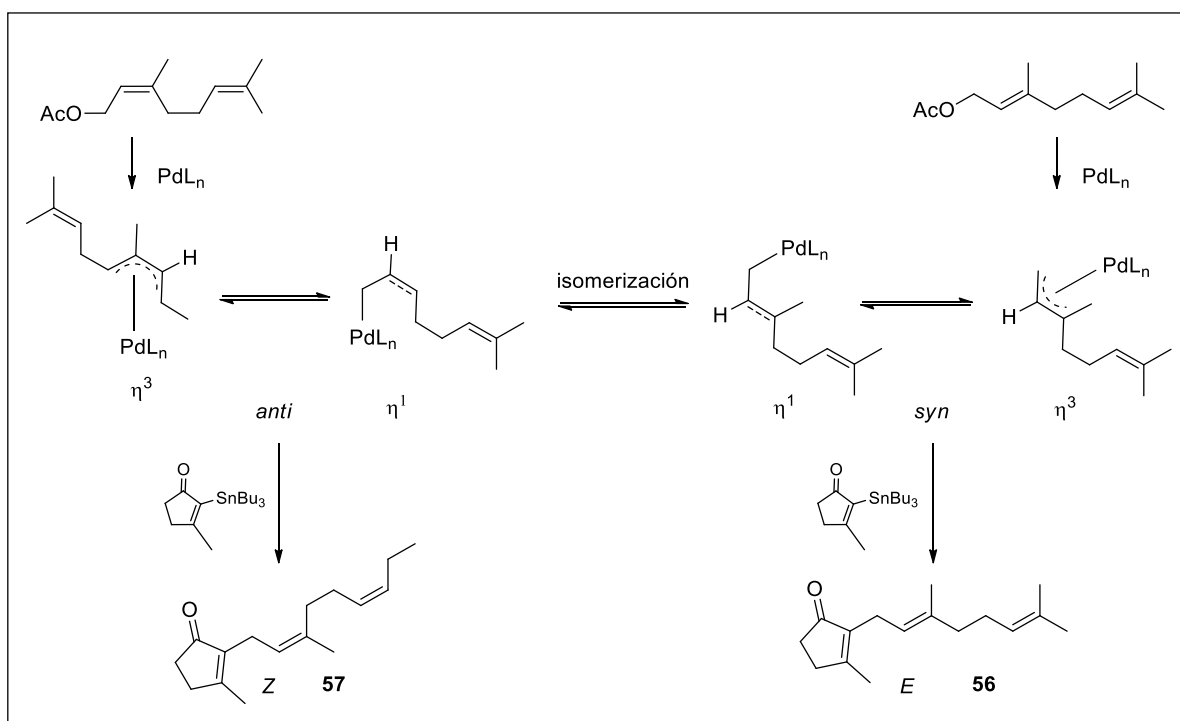
Figura V.8: Espectros de ^1H RMN de los compuestos **56** y **57** donde se observa la isomerización en ambos casos.

La única diferencia estructural entre los compuestos **43** y **56** (productos *E*), y **44** y **57** (productos *Z*) es la presencia del metilo en posición β al carbonilo de la cetona. Que se dé la isomerización solo para los compuestos que tienen el sustituyente metilo puede deberse a las interacciones que se dan con este sustituyente al momento de la transmetalación.

Como se observa en la **figura V.8** en los espectros de **56** y **57** se pudieron detectar respectivamente señales del otro isómero. En el primer caso las señales correspondientes al isómero *E*, que era el esperado, representaron solo el 70% del mismo, siendo el restante 30% proveniente del isómero *Z*. Para el caso del espectro de **57**, considerando que se partió de **38** como un isómero puro, se esperaba solo el isómero *Z*. Sin embargo, el mismo representó un 70%, mientras que se pudieron observar señales correspondientes al isómero *E* en un 30%. Las flechas en la figura

mencionada indican las señales correspondientes a los compuestos mayoritarios (*E* en caso de **56** y *Z* en caso de **57**). Se amplía la zona de los metilos de la cadena alquénica donde es visible la relación de isómeros.

Otra opción factible que podría explicar la relación estereoquímica observada, es la mayor temperatura a la que se lleva el acople de los derivados metilados en posición 3 de la enona. Este aumento en la energía del sistema podría favorecer el paso de isomerización (**esquema V.19**).



Esquema V.19: Posible mecanismo de isomerización de **56** y **57**.

Como se menciona anteriormente, para el caso de jasmona (**49**), ésta se obtuvo como mezcla de isómeros, de manera similar a la síntesis del análogo **22**. A su vez, el factor temperatura pudo afectar la distribución de productos, como se discutió para el caso de **56** y **57**. Al igual que se hizo para el caso del compuesto **22**, como no fue posible separar esta mezcla de estereoisómeros de **49** mediante métodos cromatográficos convencionales, los isómeros *E* y *Z* fueron caracterizados individualmente usando técnicas 1D TOCSY RMN.²⁶ Como se mencionó previamente, la estructura del sistema de espines presente en estos jasmonoides permite realizar un spin-locking en las señales correspondientes a los protones en la posición C6 (a 2.93 y 2.87 ppm) generando espectros de ^1H para los isómeros *Z* (**figura V.9, b**) y *E*

(figura V.9, c) respectivamente. Este estudio es de importancia para elucidar de manera inequívoca cada estereoisómero. La mayoría de los reportes de síntesis de jasmona en la literatura consultada,^{15, 46-52} carecen de información sobre los acoplamientos vecinales correspondientes a las señales alquénlicas en los espectros de ¹H RMN. Mediante los mismos podemos asegurar que se corresponden con cada isómero *E* o *Z* dependiendo del valor de *J*.

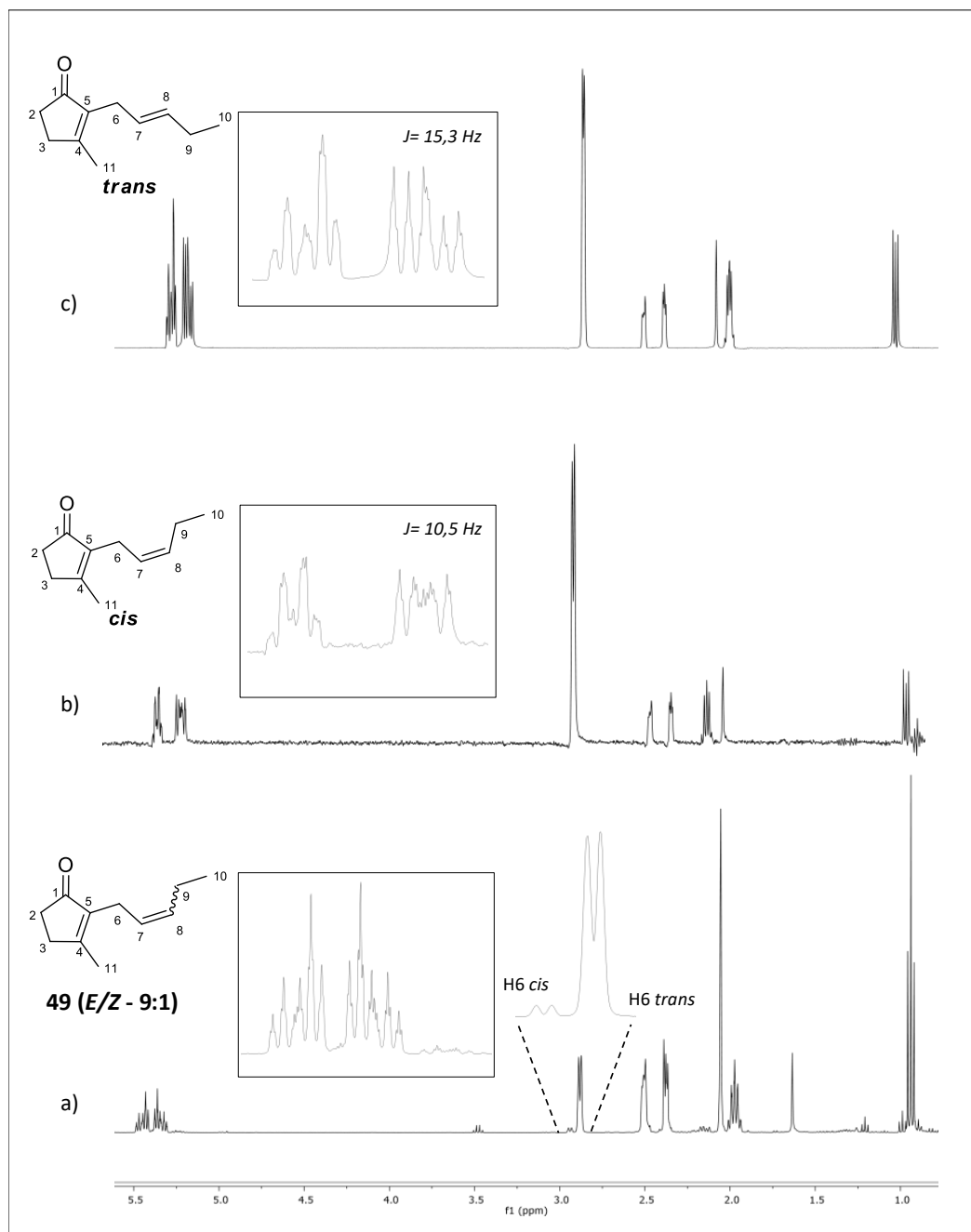


Figura V.9. Espectro de ^1H RMN de la mezcla de isómeros *Z* y *E* de **49** (a), y espectros 1D-TOCSY obtenidos por spin-locking selectivo de las señales a 2.93 y 2.87 ppm (b y c, respectivamente).

Este mismo estudio fue realizado para el análogo de jasmona, cinerona (**54**), para el cual también se obtuvo mezcla de isómeros, en este caso, por partir de un acetato (**36**) que ya se presentaba como una mezcla de sus estereoisómeros. Se pudo determinar la constante de acoplamiento para el caso del isómero *cis* que se

corresponde con un valor de 10.4 Hz. Para el caso de **54** *trans* no se determinó constante de acoplamiento debido a que los protones olefínicos dieron origen a un sistema complejo de segundo orden, por lo que no fue posible medirla en el espectro.

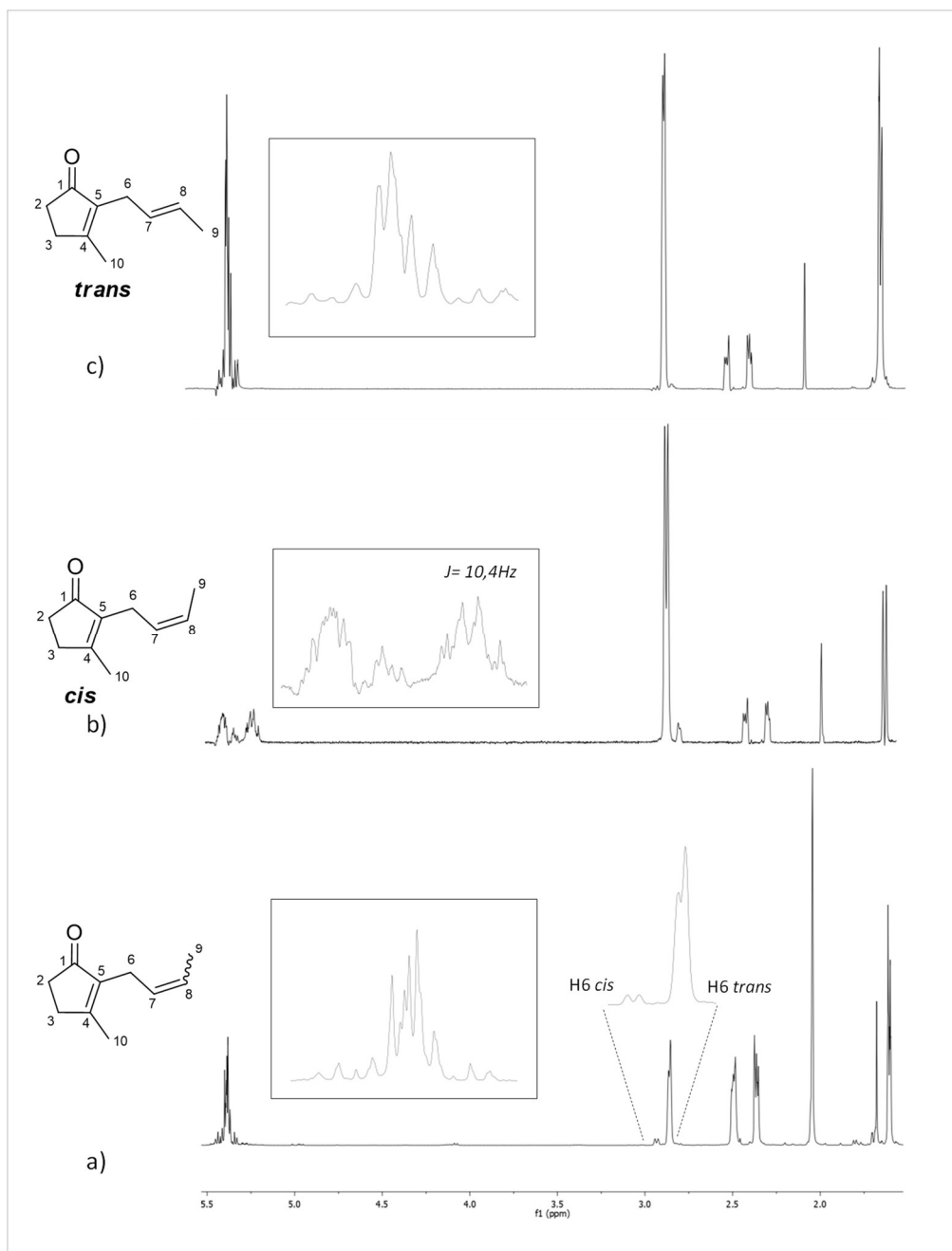
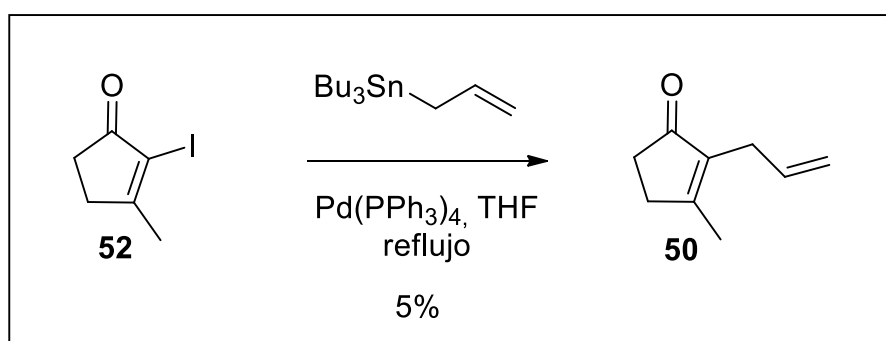


Figura V.10. Espectro de ^1H RMN de la mezcla de isómeros *Z* y *E* de **54** (a), y espectros 1D-TOCSY obtenidos por spin-locking selectivo de las señales a 2.93 y 2.86 ppm (b y c, respectivamente).

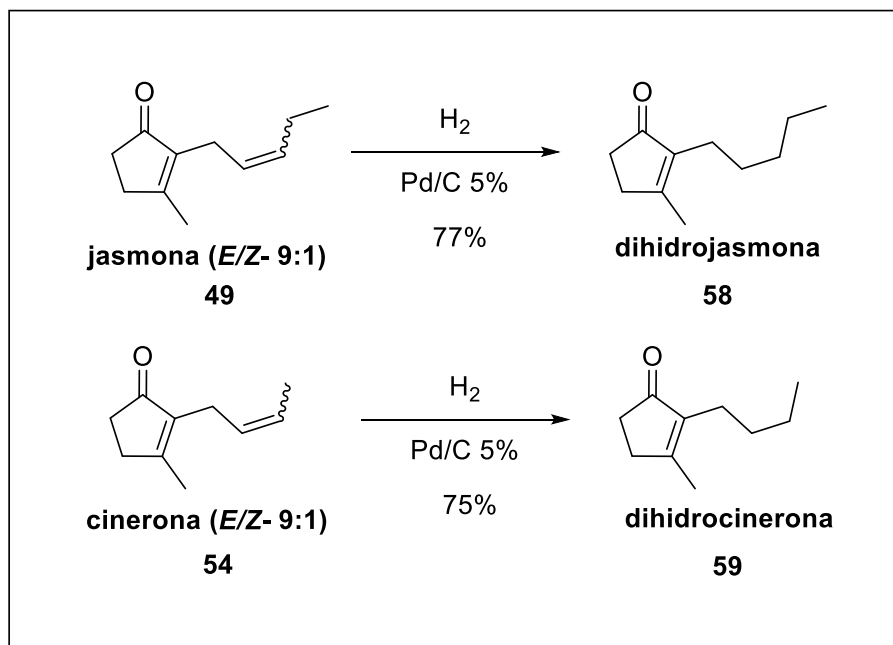
Una vez obtenidos una serie de compuestos análogos a la jasmona se decidió sintetizar el modelo simplificado con la cadena alílica, alilretrona (**50**), utilizando la primera estrategia propuesta para la síntesis de jasmonoides (ver **esquema V.1**). Para ello se emplearon las condiciones clásicas de Stille como se muestra en el **esquema V.20**. En este caso se recuperó material de partida mayoritariamente, logrando aislar solo un 5% de **50** mediante esta metodología. Se optó por no seguir por dicha ruta para la síntesis de otros análogos, dadas las dificultades que presentaba el acoplamiento de estannanos alquénílicos con la enona **2**, y siendo que con la enona **52** tampoco se obtuvieron buenos resultados.



Esquema V.20: Síntesis de alilretrona mediante las condiciones clásicas de Stille.

V.VI.3. Síntesis de dihidrojasmona por hidrogenación de jasmona

En busca de aumentar el número de jasmonoides de nuestra biblioteca se ensayó la hidrogenación sobre la jasmona obtenida **49** (mezcla de isómeros *E/Z*- 9:1) para la obtención de dihidrojasmona (**58**) como se muestra en el **esquema V.21**. Se utilizaron condiciones clásicas de hidrogenación utilizando paladio sobre carbono (al 5%) e hidrógeno gas a presión atmosférica.⁵³ Dichas condiciones se eligieron ya que se buscó hidrogenar la cadena lateral alquénílica sin involucrar el doble enlace del ciclo. Siendo muy escasas las referencias disponibles para la hidrogenación de la jasmona para obtener dihidrojasmona como se propone en este trabajo.⁵⁴ La reacción transcurrió a presión y temperatura normales entre 48 y 72 horas. Una vez cumplido ese tiempo, y luego de la filtración y posterior purificación, se obtuvo **58**. Por RMN se confirmó que se obtuvo el producto esperado con un porcentaje de conversión del 82%, el cual corresponde a un 77% de rendimiento de acuerdo con la masa recuperada tras la purificación. No se observaron señales correspondientes a la hidrogenación del doble enlace del anillo.



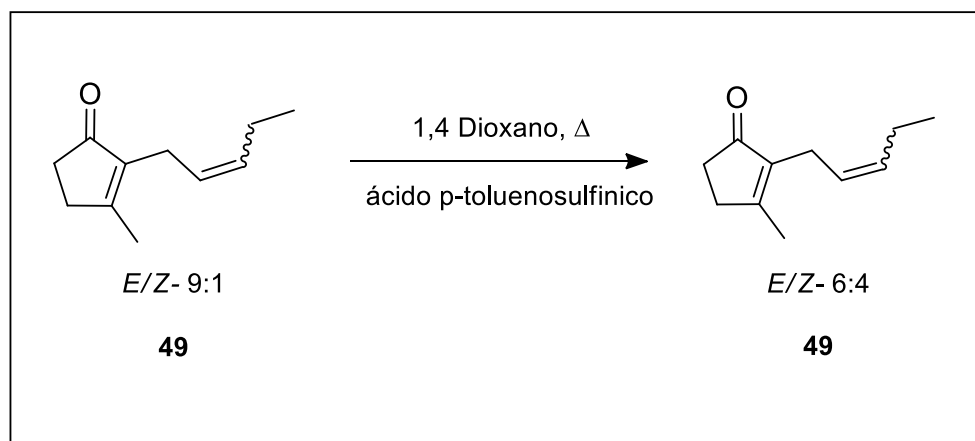
Esquema V.21: Síntesis de dihidrojasmona y dihidrocinerona mediante hidrogenación de jasmona y cinerona respectivamente.

A su vez se replicó esta técnica sobre cinerona (**54**) obteniendo dihidrocinerona **58**. El porcentaje de conversión se calculó en base al espectro de ¹HRMN, se obtuvo **59** con 75% de rendimiento.

V.VI.4. Isomerización de jasmona

Debido a que los compuestos de origen natural, reportados como biológicamente activos, son los que presentan el doble enlace de la cadena alquénica con la configuración *cis*, estudiamos una estrategia para la isomerización de **49** (esquema V.22). En una primera aproximación para mejorar la relación *E/Z*, las condiciones para la reacción de isomerización⁵⁵ fueron: temperatura de 120 °C en dioxano seco utilizando ácido *p*-toluensulfínico como catalizador durante 4 días. Este catalizador fue elegido en base a lo reportado en bibliografía, la que sugiere que éste tiene la ventaja de ser rápido y eficiente para lograr la isomerización *cis-trans*. Esta hipótesis sostiene que los radicales intermediarios en la desproporción o dismutación del ácido sulfínico (reacción en la que dos radicales de la misma especie reaccionan entre sí para dar dos unidades radicales de diferentes especies) son responsables de la isomerización de olefinas. Los ácidos forman sulfinil sulfonas, que se escinden térmicamente a los radicales sulfinilo y sulfonilo: La recombinación y otras

reacciones también pueden generar el radical ariltiilo. Todos estos radicales son candidatos para la especie responsable de la isomerización.⁵⁶



Esquema V.22: Isomerización jasmona con ácido *p*-toluenosulfínico.

Para cuantificar la proporción *E/Z* de la jasmona se realizaron análisis de espectrometría de resonancia magnética nuclear, así como también estudios por cromatografía de gases con columna quiral MEGA-DEX-DET. Para observar dicha relación se tomó como referencia la señal en ^1H RMN a 2.87 y 2.93 ppm (**figura V.9**) correspondientes a los protones identificados como C6 de la cadena lateral alquénica indicados en dicha figura. Fueron estas las señales elegidas ya que son las que se separan más claramente en el espectro de ^1H RMN. Al comienzo de la reacción al analizar el espectro ^1H RMN se obtuvo una integración de 0.14 para el caso de *cis* jasmona y 2.00 para la *trans* jasmona, generando una relación *E/Z* de 9:1 (**figura V.11**). Los tiempos de retención y áreas obtenidas por cromatografía gaseosa se presentan en la **tabla V.18**.

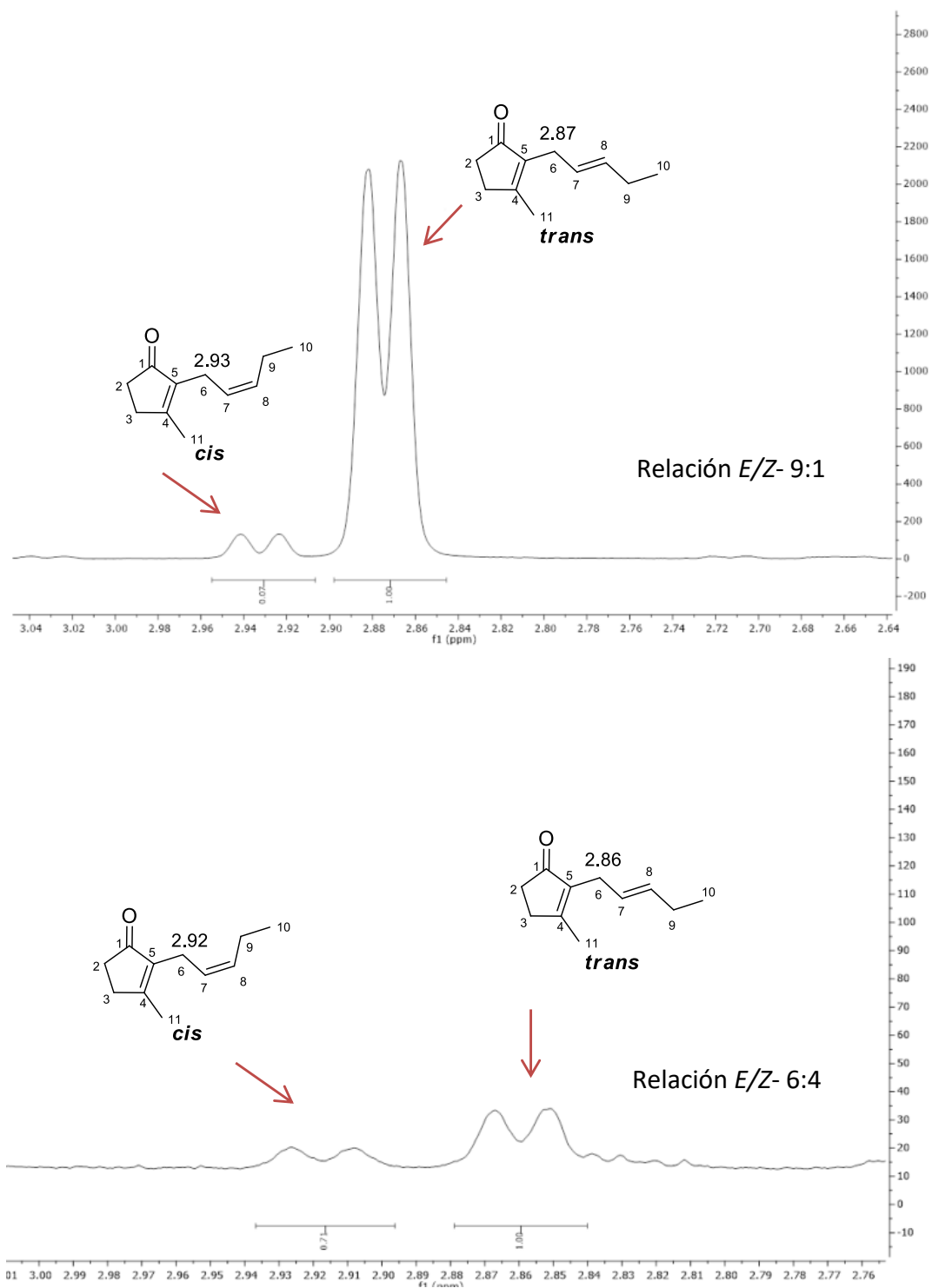


Figura V.11: Espectros de RMN indicando la relación *E/Z* de **49** en base a la integración del protón C6 antes y después de la isomerización.

Tabla V.18: Resultados obtenidos por cromatografía gaseosa al inicio de la reacción

	$t_{r\ cis}$	área cis	$t_{r\ trans}$	área $trans$	E/Z
Inicio	7.572	8000	7.307	87656	(9:1)

Pasado los cuatro días de reacción se observa en 1H RMN una integración de 1.54 para la *cis* jasmona y 2.00 para la *trans* jasmona, obteniéndose una relación E/Z de (6:4) (**figura V.11**). En la **tabla V.19** se presentan los resultados obtenidos por cromatografía de gases.

Tabla V.19. Resultados obtenidos por cromatografía gaseosa luego de 4 días de reacción

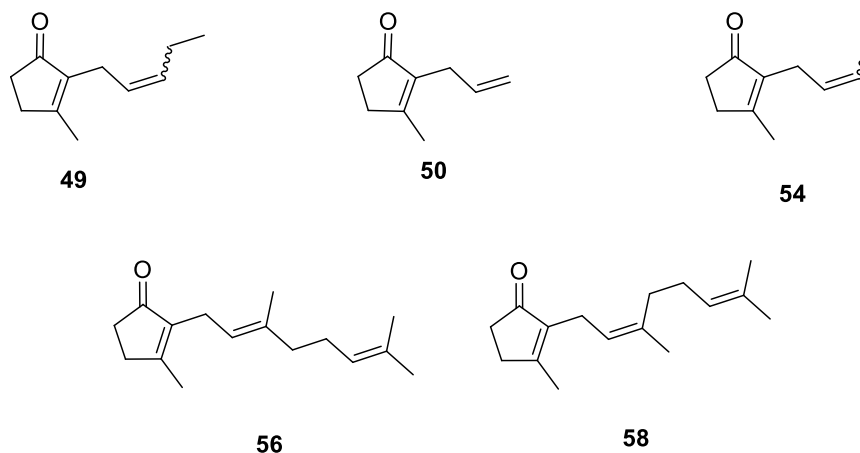
	$t_{r\ cis}$	área cis	$t_{r\ trans}$	área $trans$	E/Z
Día 4	7.567	21961	7.297	39967	(6:4)

Mediante este ensayo no se logra isomerizar el compuesto *E* a *Z*, sin embargo, se modifica la relación E/Z aumentando la proporción del isómero de interés (*Z*). Se prevé en un futuro continuar ensayando otras rutas para la isomerización de estos compuestos con la finalidad de mejorar la relación de isómeros y estudiar si dicha proporción afecta en los ensayos de laboratorio y campo.

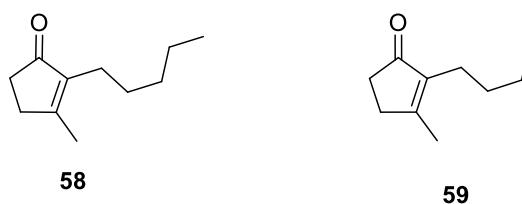
V.VI.5. Resumen de los principales resultados de la síntesis de jasmona y análogos

Se logró sintetizar jasmona (**49**) y cinerona (**54**) (en ambos casos se obtuvo mezcla de isómeros E/Z), mediante la inserción de la cadena lateral alquenílica sobre 3-metil-2-ciclopentenona (**51**), a través de reacciones que involucran complejos de π -alilpaladio. Bajo estas condiciones se obtuvieron, el compuesto con propiedades insecticidas, alilretrona (**50**) y análogos derivados de cadenas laterales de geranilo y nerilo (**esquema V.23**). A partir de jasmona y cinerona, mediante hidrogenación del doble enlace de la cadena lateral alquenílica se obtuvieron, el producto natural dihidrojasmona (**58**), así como dihidrocinerona (**59**).

Jasmona, cinerona, alilretrona y análogos obtenidos mediante inserción de cadena lateral alquénica



Dihidrojasmona y dihidrocinerona obtenidas por hidrogenación



Esquema V.23: Síntesis de jasmona y derivados mediante la química de π -alilpaladio.

Estos compuestos se suman a los anteriormente obtenidos generando una biblioteca de jasmonoides como potenciales herramientas para el manejo integrado de plagas locales.

V.V. Ensayos biológicos de laboratorio y de campo

Durante el desarrollo de la tesis de posgrado se realizaron ensayos preliminares de laboratorio y de campo, de forma paralela a la síntesis de los compuestos.

V.V.1. Ensayos de laboratorio

Durante una pasantía en el Laboratorio de Control Integrado de Insectos (LCII) de la Universidad Federal de Paraná, Brasil, se realizaron ensayos preliminares en sus laboratorios. Se estudió la posible inducción de defensas en plantas por aplicación de jasmonatos y su efecto en el desarrollo de herbívoros plaga de las mismas. Se trabajó con tres especies, *Pseudaletia sequax* (Lepidoptera: Noctuidae), *Chrysodeixis includens* (Lepidoptera: Noctuidae) y *Anticarsia gemmatalis* (Lepidoptera: Noctuidae), siendo la primera de incidencia en la región sur en cultivos de invierno (plaga de trigo) y la segunda y tercera principalmente plagas de soja (cultivo de verano).



Figura V.12: Insectos plaga utilizados en los ensayos de laboratorio: a) *P. sequax* (ejemplar adulto y larva respectivamente), b) *C. includens* (larva y ejemplar adulto respectivamente), c) *A. gemmatalis* (larva y ejemplar adulto respectivamente).

V.V.1.1. Observación del desarrollo de lagartas de *Pseudaletia sequax* luego de la aplicación de jasmonato de metilo en la alimentación de las mismas

Uno de los experimentos planteados fue la observación de los efectos en el desarrollo de *Pseudaletia sequax* (desde tercer instar hasta pre-pupa) alimentada con capim kikuyo o kikuyo grass (*Pennisetum clandestinum* (Poaceae)) tratado con jasmonato de metilo (comercial, Sigma Aldrich). Para ello se trató parte del material vegetal con solución de jasmonato de metilo 1 mM en agua destilada y Tween 20 al 10%. Otra parte del material vegetal recolectado fue tratado con agua y Tween 20 al 10% como blanco.⁵⁷ Se alimentó a un grupo de lagartas con el material tratado con jasmonato de metilo y a otro grupo control con el blanco. El experimento se montó como se observa en la **figura V.13** y se prolongó durante 30 días, cambiando el material vegetal para alimentar a las lagartas cada 48 horas.

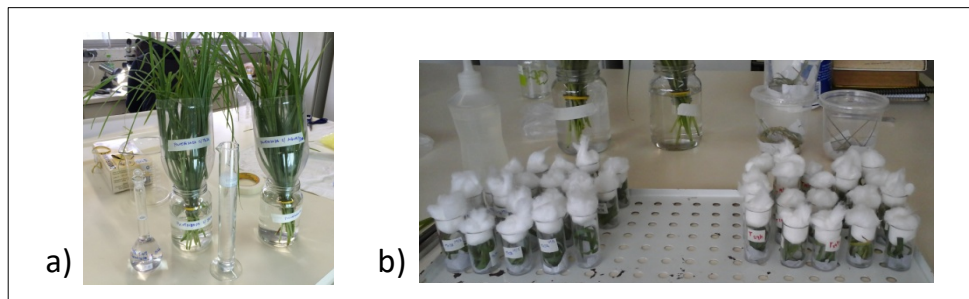


Figura V.13: Experimento en *P. sequax* alimentada con plantas tratadas con jasmonato de metilo. a) Sistema utilizado para el tratamiento del material vegetal con jasmonato de metilo. b) Experimento con dos grupos de lagartas, unas alimentadas con material tratado y el otro con blanco.

Transcurridos los 30 días se pesaron las lagartas de ambos grupos. Se encontraron diferencias significativas entre el peso de las lagartas en estadio de pre-pupa alimentadas con material vegetal tratado con solución de jasmonato de metilo en comparación con las alimentadas con las plantas tratadas con la solución blanco. Como se muestra en el gráfico de la **figura V.14** para la población de distribución normal, p fue menor a 0.05 al aplicar test de Student mediante el programa Statistica, por lo que se confirma la hipótesis de que los grupos tienen un peso significativamente diferente. Esto se traduce en que el peso de las lagartas es menor al ser alimentadas con plantas tratadas con jasmonato de metilo. Este hecho podría explicarse mediante la hipótesis de que el material vegetal desplegó algún mecanismo de defensa inducido que pudo haber generado deterrencia o

disminución de la calidad nutricional, haciéndolo menos atractivo para el herbívoro. Este mecanismo estaría siendo potenciado por la aplicación exógena del compuesto y no solo cuando es generado biosintéticamente en la planta.

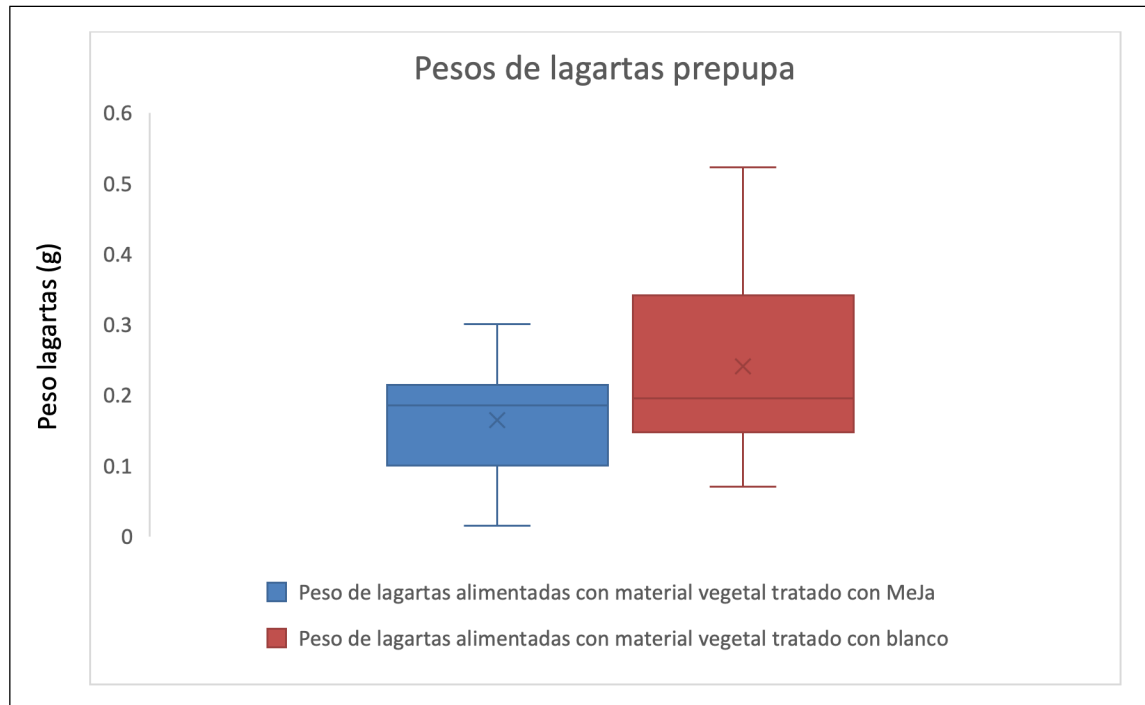


Figura V.14: Pesos de lagartas de *Pseudaletia sequax* alimentadas con material vegetal tratado con jasmonato de metilo vs. material vegetal tratado con solución blanco.

V.V.1.2. Observación del desarrollo de *Anticarsia gemmatalis* y *Chrysodeixis includens* luego de la introducción de jasmonato de metilo en su alimentación artificial

El segundo experimento realizado fue el de la observación de los efectos en el desarrollo de *Chrysodeixis includens* y *Anticarsia gemmatalis* (plagas de soja), luego de la aplicación directa de jasmonato de metilo (comercial, Sigma Aldrich) en la dieta artificial (DA). Este experimento se realiza con la intención de descartar un efecto directo por la ingesta de jasmonato de metilo en la dieta de las lagartas. En este experimento no se observaron diferencias significativas en el peso de pupas de *A. gemmatalis* (gráfico de la **figura V.15**). Para la población de distribución normal, p fue mayor a 0.05 (aplicando test de Student), por lo que se rechaza la hipótesis de que los grupos tienen un peso significativamente diferente. Este resultado puede dar

la pauta que la ingesta directa del jasmonato de metilo no tendría efecto deterrente, antinutritivo o estaría interviniendo en el desarrollo de los insectos en la concentración utilizada. Para *C. includens* no se pudo realizar el test estadístico ya que varias de las lagartas murieron durante el experimento, no siendo suficiente el número de pupas para dicho tratamiento. No se pudo asociar la muerte de las lagartas a la ingesta de jasmonato de metilo ya que también murieron las alimentadas con blanco.

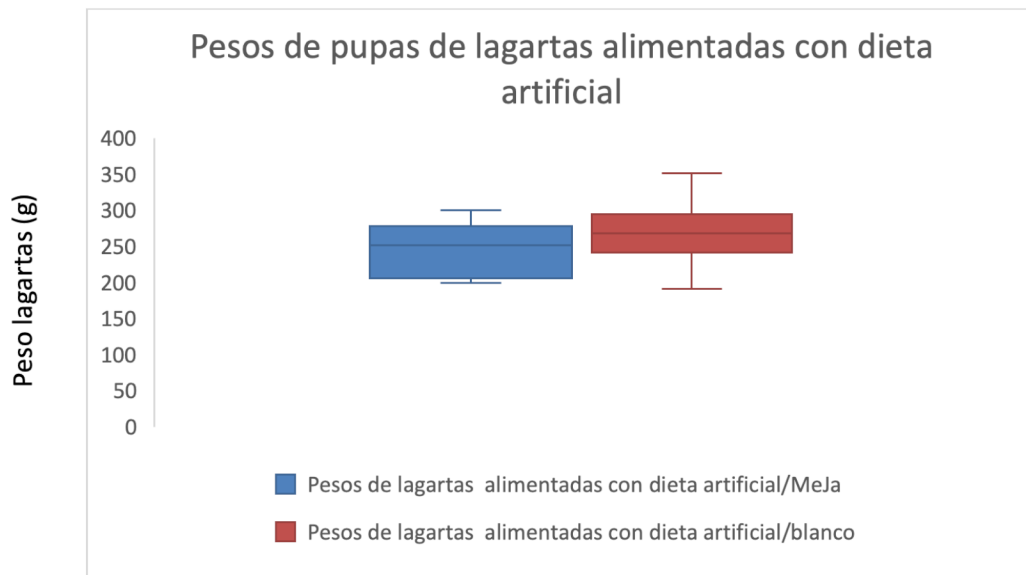


Figura V.15: Pesos de lagartas de *Anticarsia gemmatalis* alimentadas con dieta artificial/ jasmonato de metilo vs. dieta artificial blanco.

De los resultados de los dos primeros experimentos (secciones **V.V.1.1** y **V.V.1.2**) se puede inferir preliminarmente, que la aplicación de jasmonato a la dieta natural se traduce en un menor peso y tamaño de las lagartas (para el caso de *P. sequax*) mientras que la ingestión directa del jasmonato en una dieta artificial no afecta significativamente el peso de lagartas y pupas (para el caso de *A. gemmatalis*).

V.V.1.3. Test de preferencia en *Anticarsia gemmatalis*. Elección entre material vegetal tratado con 28 y solución blanco

El tercer ensayo que se realizó durante la pasantía en el laboratorio de Control Integrado de insectos de la UFPR (Brasil), fue un test de preferencia de *Anticarsia gemmatalis* alimentada con soja tratada con solución 1mM de análogo **28** y soja tratada con solución blanco.^{58, 59} Para ello se pulverizaron plantas de soja de 3

semanas de edad con una solución acuosa 1mM del análogo sintetizado en nuestro laboratorio **28**. Por otro lado, se pulverizaron otro grupo de plantas de soja de 3 semanas con una solución blanco de 10% de tween 20. Transcurridas 48 horas se cortaron 20 discos de 1,1 cm de diámetro a partir de hojas de plantas tratadas con **28** y 20 discos a partir de hojas tratadas con solución blanco. En 20 placas de Petri divididas en 2 secciones iguales se colocaron, un disco de soja tratado con el análogo y uno con solución blanco en cada sección de la placa, como se muestra en la **figura V.16**. Se colocó una lagarta de *Anticarsia gemmatalis* de 9 días por placa de Petri y se le permitió alimentarse por 24 horas.

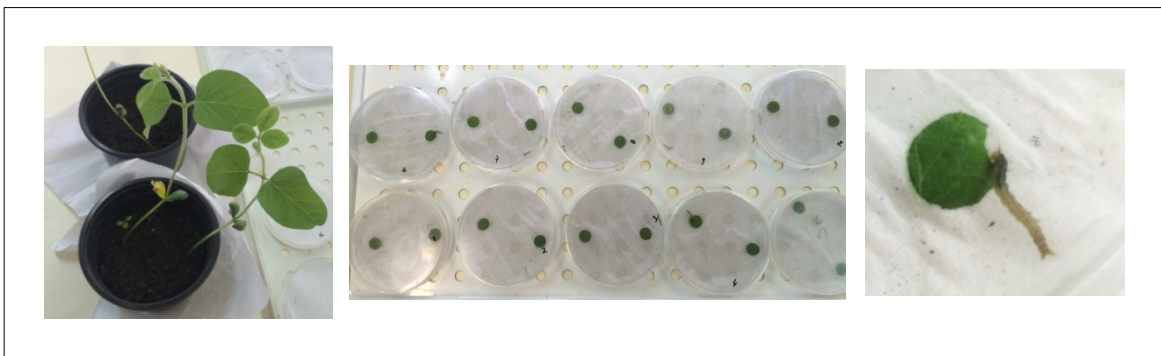


Figura V.16: Test de preferencia de *A. gemmatalis* en soja tratada con análogo **28**.

Transcurrido este tiempo se observó, de forma preliminar, que menos de la mitad de las lagartas habían ingerido ambos discos. En el grupo restante, las lagartas prefirieron alimentarse de la hoja sin tratar frente a la tratada con el jasmonoide. Si bien estos resultados fueron cualitativos y no fueron concluyentes, los mismos fueron promisorios. Estos ensayos no se pudieron continuar por las dificultades que surgieron con el cultivo de soja en invernadero, por lo que no se contó con suficiente material vegetal para repeticiones en el tiempo que duró la pasantía.

V.V.2. Ensayos de campo

V.V.1. Aplicación de jasmonato de metilo en cultivos de soja y alfalfa- observación y cuantificación de atracción de parasitoides y predadores de insectos plaga

El primer ensayo de campo fue llevado a cabo en conjunto con el Departamento de Protección Vegetal de la EEMAC, Facultad de Agronomía, con la colaboración del Ing. Agr. Horacio Silva. La finalidad del mismo fue la de constatar la atracción de parasitoides del sistema chinche-soja tratado con jasmonoides. En una primera instancia se decidió realizar aplicaciones de jasmonato de metilo (comercial, Sigma Aldrich) para una puesta a punto de este tipo de ensayos en los cultivos disponibles de la Estación Experimental.

Para ello se planteó la aplicación del compuesto mencionado en cultivos de soja a principios del otoño (primeros días de abril). Se trataron 8 parcelas, las cuales fueron divididas de 1 metro cuadrado cada una, con una separación de 1.5 metros entre ellas. 4 de las parcelas fueron tratadas con solución 1.5 mM de jasmonato de metilo y 0.1% de Tween 20 en agua destilada y las restantes 4 parcelas fueron tratadas con agua destilada y 0.1% de tween 20 como blanco. Para ello se pulverizó por parcela el mismo volumen de solución, con asperjador manual, sobre el follaje de soja.

En cada una de las parcelas mencionadas se colgaron, sobre soportes plásticos suspendidos sobre el follaje, trampas con pegamento con la finalidad de analizar las especies adheridas a las mismas. Posteriormente al diseño del experimento se nos presentaron dificultades que hicieron que no pudiéramos recabar información concluyente del mismo. Entre ellas, nos encontrábamos sobre el final de la zafra de soja por lo que el cultivo no se encontraba en buenas condiciones (**figura V.17**). Éste presentaba malezas asociadas y se encontraba bastante dañado por plagas. Se sumaron condiciones climáticas desfavorables (lluvia principalmente) por lo que la aplicación del jasmonato de metilo se diluyó. Por estos motivos no se obtuvieron resultados significativos.



Figura V.17: Parcelas de soja tratadas con jasmonato de metilo cuyo follaje fue atacado por plagas y presencia de hierbas ajenas al cultivo.

Por lo planteado anteriormente surge la posibilidad de cambiar el foco hacia un nuevo sistema de estudio: cultivos de alfalfa. Se decide optar este cultivo por su disponibilidad y su importancia desde el punto de vista económico. A su vez, es un cultivo que presenta independencia de las zafras a diferencia del cultivo de soja, el cual es exclusivo de verano. La alfalfa suele ser un hábitat de *P. guildinii* a comienzos del verano, previo a la siembra de soja, por lo que se comparten especies predatoras con el primer cultivo ensayado.

En el caso de cultivos de alfalfa se presenta una nueva interacción ecológica interesante: áfido- parasitoide (**figura V.18**), también presente en cultivo de alto impacto económico: trigo (cultivo de invierno). A su vez, esta última conexión es de interés, ya que existen ensayos reportados de uso de jasmonoides en cultivos de trigo.⁶⁰ El papel de los áfidos en los sistemas agrícola-pastoriles puede ser considerado en un doble aspecto: por un lado son importantes por sus daños directos y la trasmisión de virus. Los parasitoides de estas especies son un grupo de avispas endoparasitarias dentro de las que se encuentran *Aphidius colemani* y *Aphidius ervi*.

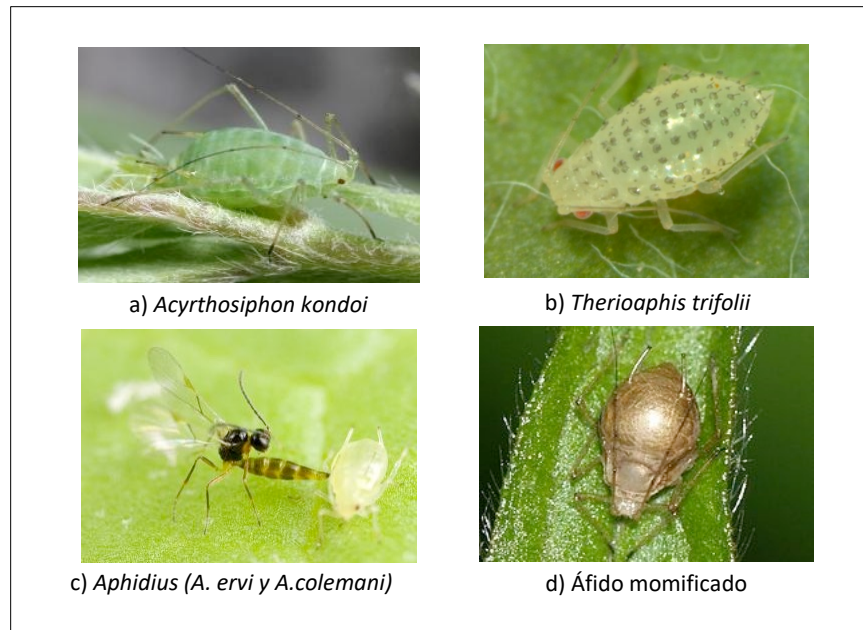


Figura V.18: Sistemas biológicos a analizar áfido- parasitoide. a) y b) se corresponden con las especies a controlar (áfidos). c) Imagen ilustrativa de las avispas parasitoides controladoras de áfidos. d) áfido una vez atacado por la avispa controladora (momia).

El diseño del experimento es análogo al planteado para las parcelas de soja. Se seccionan 8 parcelas de 1 metro cuadrado separadas 1.5 metros entre ellas. 4 se tratan con solución 1.5 mM de jasmonato de metilo y 0.1% de Tween 20 en agua destilada y las restantes 4 con agua destilada y 0.1 % de Tween 20 como blanco.

En cada parcela se realizaron disparos con un pulverizador manual (aproximadamente a 20 mL de solución por parcela), a 45° con la superficie del suelo y 50 cm de altura aproximadamente, intentando que se distribuyera lo más uniformemente posible entre las plantas.

En cada parcela se colgó sobre soportes plásticos suspendidos sobre el follaje 1 trampa con pegamento (**figura V.19**).

A los 4, 7, 12 y 24 días luego de la aplicación se evaluaron en 20 tallos al azar, en cada parcela, el número de pulgones discriminados en adultos y ninfas por especie. En cada parcela se colgó sobre soportes plásticos suspendidos sobre el follaje 1 trampa amarilla con pegamento. Luego de instaladas se retiraron a los 4, 7, 12, 17 y 24 días y se contabilizaron los parasitoides y predadores capturados por especie.

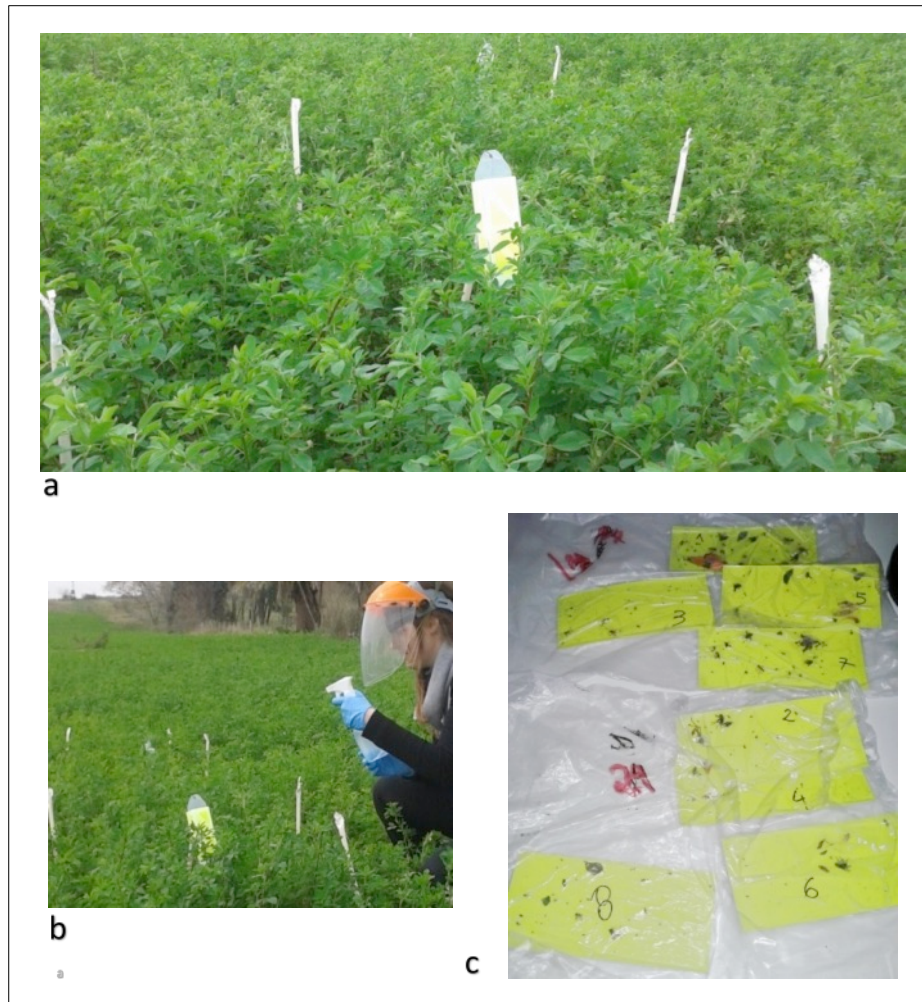


Figura V.19: a) Imagen de una de las parcelas de alfalfa tratadas con jasmonato de metilo. b) Asperjado de solución de jasmonato de metilo. c) trampas pegajosas extraídas.

Al momento de la instalación del ensayo y en los días posteriores los pulgones presentes en los tallos correspondieron a las especies *Acyrtosiphon kondoi* y *Therioaphis trifolii*. En el gráfico de la **figura V.20** se observan los promedios de los áfidos hallados en los tallos de las parcelas tratadas con solución blanco y en parcelas tratadas con solución de jasmonato de metilo.

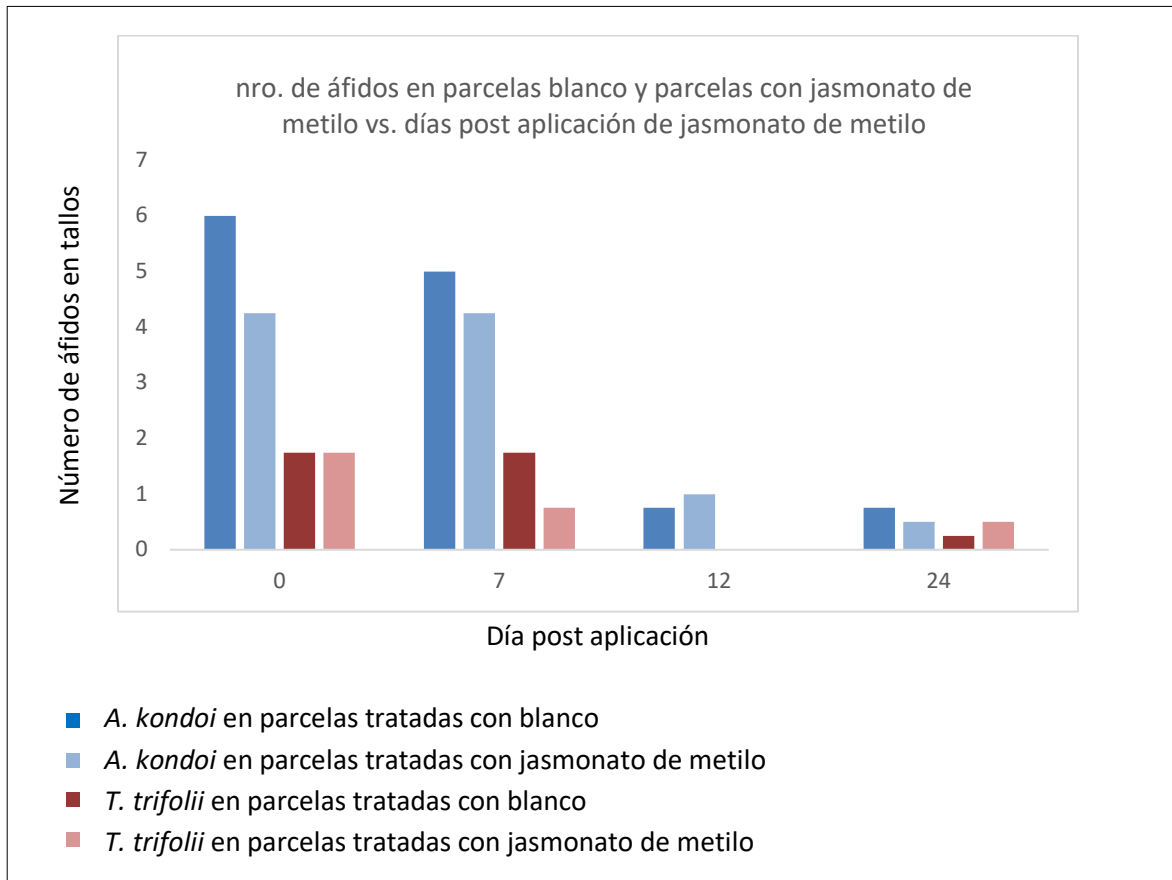


Figura V.20: Promedios de los áfidos hallados en los tallos de las parcelas tratadas con solución blanco y en parcelas tratadas con solución de jasmonato de metilo.

Se observó de forma preliminar que, para ambas especies, el promedio de áfidos fue mayor en plantas sin tratamiento con el jasmonato frente al promedio en plantas tratadas con jasmonato de metilo.

En las trampas amarillas se capturaron parasitoides y predadores de áfidos. Los parasitoides pertenecieron al género *Aphidius*, por la forma de captura no fue posible determinar la especie a la que correspondían, por lo que no se discriminaron en el conteo. Se asumió que correspondían a las especies *A. ervi* y *A. colemani*, siendo las mismas las más frecuentes en el sistema agropastoril del litoral. Como se observa en el gráfico (**figura V.21**) se capturaron un número mayor de parasitoides de áfidos en los cultivos que habían sido tratados con jasmonato de metilo, siendo el mayor número 7 días transcurrida la aplicación.

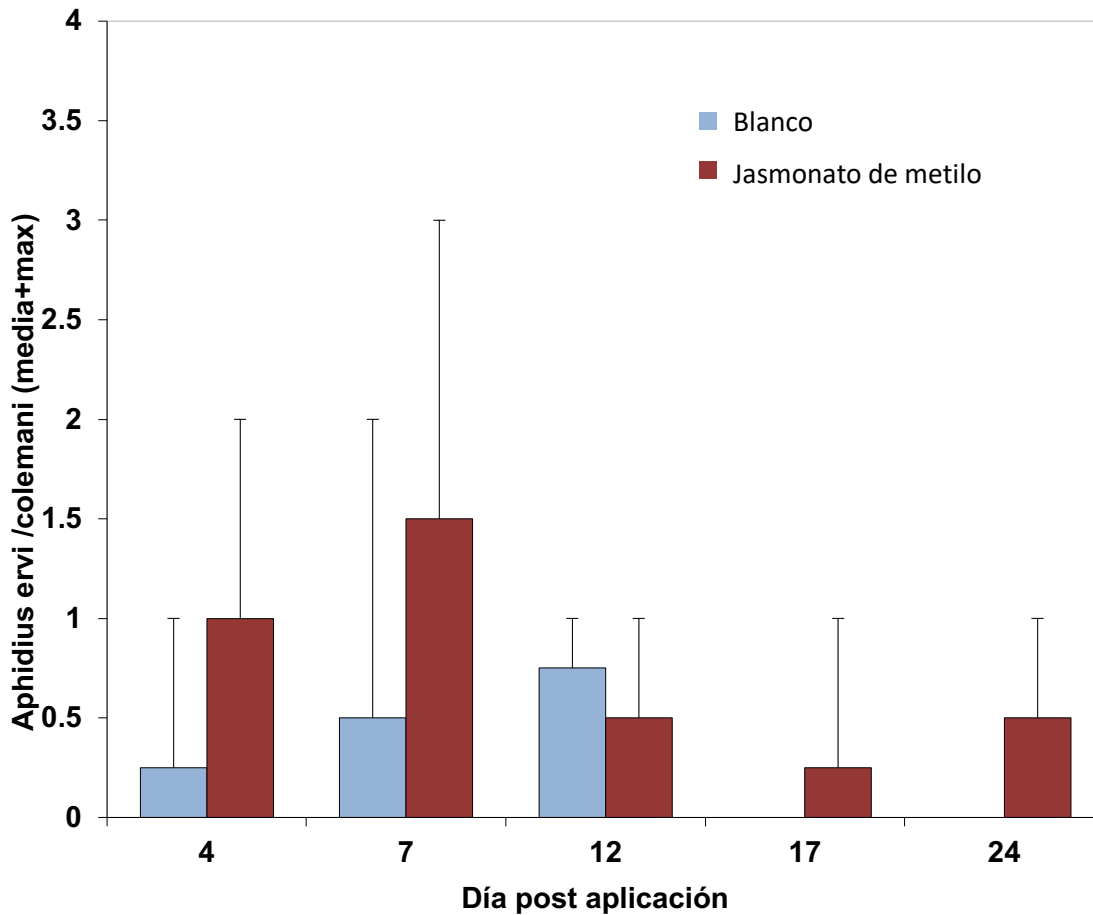


Figura V.21: Promedio de conteo de parasitoides en trampas a los 4, 7, 12, 17 y 24 días del asperjado de jasmonato de metilo.

En cuanto a los predadores hallados corresponden a las especies *E. connexa*, *H. axyridis* y *C. sanguínea*. En este caso no se observa una tendencia clara como en el caso de parasitoides (gráfico de **figura V.22**) por lo que no se puede inferir que el número de los mismos esté asociado con la aplicación del jasmonato de metilo.

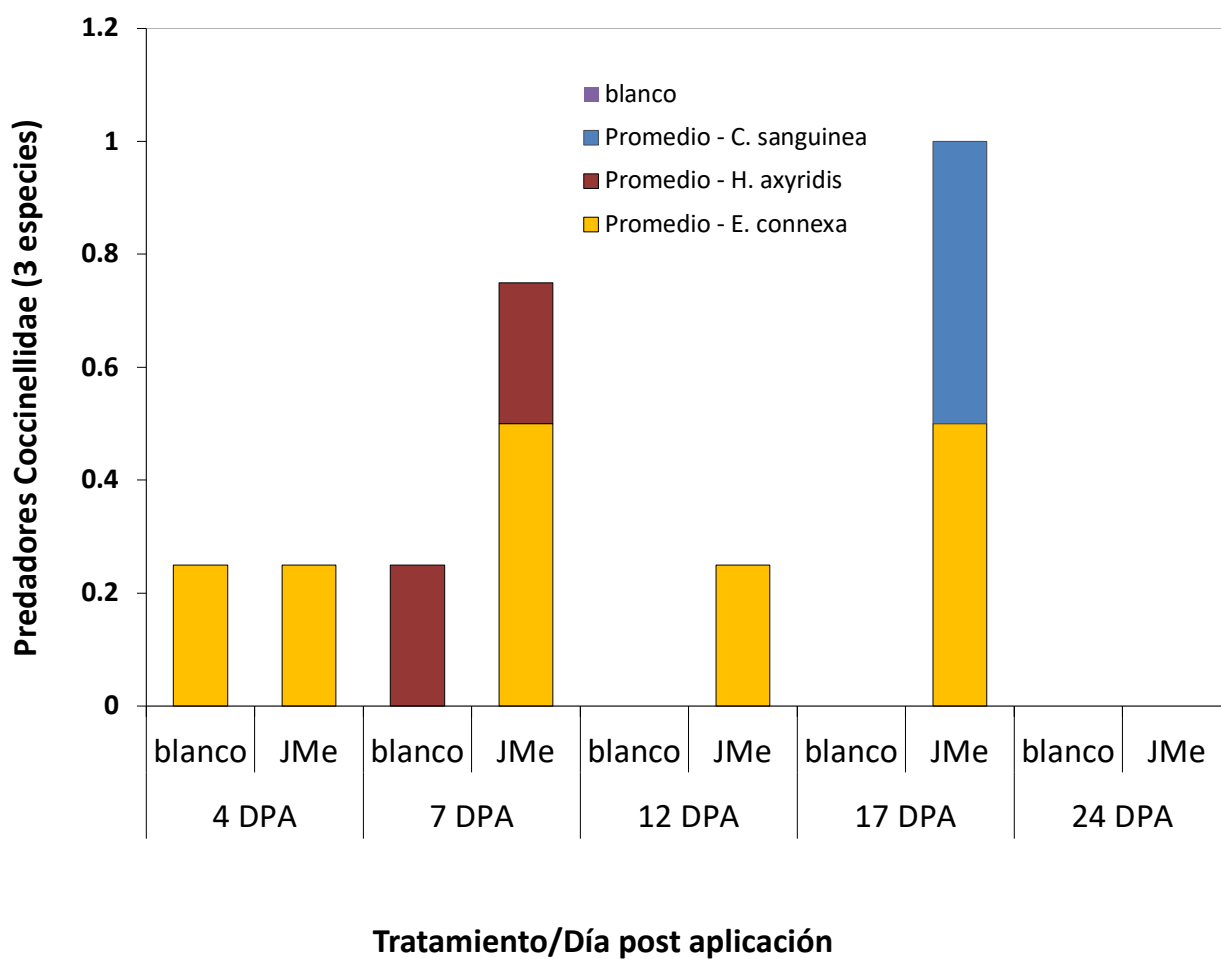


Figura V.22: conteo de predadores tras aplicación de jasmonato de metilo.

V.VII. Bibliografía

1. Krafft, M.; Cran, J. W., A convenient protocol for the α -iodination of α,β -unsaturated carbonyl compounds with I_2 in an aqueous medium. *Synlett*. **2005**, *8*, 1263–1266.
2. Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M., Enantioselective total synthesis of (-)-strychnine using the catalytic asymmetric michael reaction and tandem cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546-14547.
3. Peng, B.; Geerdink, D.; Maulide, N., Electrophilic rearrangements of chiral amides: A traceless asymmetric α -allylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (40), 14968-14971.
4. Corey, E. J.; Kim, C. U.; Takeda, M., A method for selective conversion of allylic and benzylic alcohols to halides under neutral conditions. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *42*, 4339-4342.
5. Kurashina, Y.; Miura, A.; Enomoto, M.; Kuwahara, S., Stereoselective synthesis of malyngic acid and fulgidic acid. *Tetrahedron*. **2011**, *67* (9), 1649-1653.
6. Wada, A.; Wang, F.; Suhara, Y.; Yamano, Y.; Okitsu, T.; Nakagawa, K.; Okano, T., Efficient synthesis and biological evaluation of demethyl geranylgeranoic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *18*, 5795–5806.
7. Appel, R., Tertiary phosphane/tetrachloromethane, a versatile reagent for chlorination, dehydration, and P-N linkage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14* (12), 801-811.
8. Tamborski, C.; Ford, F. E.; Soloski, E. J., Preparation and reactions of trialkyltinlithium. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (1), 237-239.
9. Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W., Modified Stille coupling utilizing α -iodoenones. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (7), 919-922.
10. Akkerman, F. A.; Kickbusch, R.; Lentz, D., Synthesis of fluorinated dienes by palladium-catalyzed coupling reactions. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 719-731.
11. Lee, P. H.; Sung, S.; Lee, K., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of in situ generated allylindium reagents with aryl halides. *Org. Lett.* **2001**, *3* (20), 3201-3204.
12. Lee, K.; Lee, J.; Lee, P. H., Highly efficient allyl cross-coupling reactions of allylindiums with organic electrophiles *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8265-8268.

13. Liebeskind, L. S.; Wang, J., Synthesis of substituted cyclobutenediones by the palladium catalyzed cross-coupling of halocyclobutenediones with organostannanes. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (30), 4293-4296.
14. Yamada, T.; Watanabe, K. Preparation of 2-oxocyclopentanecarboxylates and 2-oxocyclopentylacetates as fragrant substances. JP 09183754. **1997**.
15. Büchi, G.; Egger, B., A new synthesis of cyclopentenones. Methyl jasmonate and jasmone. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (14), 2021-2023.
16. Dubs, P.; Stüssi, R., Synthesis of three jasmin constituents via a central intermediate. *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61* (3), 990-997.
17. Sato, T.; Kawara, T.; Sakata, K.; Fujisawa, T., Jasmonoid synthesis from *sci*-4-heptenoic acid. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 505-508.
18. Parpal, F.; Pandolfi, E.; Heguaburu, V., (π -allyl)palladium coupling of 2-(tributylstannyl)cyclopent-2-enone for the synthesis of jasmonoid analogs. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1965–1968.
19. Bishop, L. M.; Barbarow, J. E.; Bergman, R. G.; Trauner, D., Catalysis of 6π electrocyclizations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8100–8103.
20. Mitchell, T. N., Encyclopedia of reagents for organic synthesis. In *Hexabutylstannane* [Online] John Wiley & Sons, L., Ed. John Wiley & Sons, Ltd: 2012.
21. Khan, A.; Gossage, R. A.; Foucher, D. A., A convenient route to distannanes, oligostannanes, and polystannanes. *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 1046–1052.
22. Asaba, T.; Katoh, Y.; Urabe, D.; Inoue, M., Total synthesis of crotophorbolone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14457–14461.
23. Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J., *The Stille Reaction*. John Wiley & Sons, Inc.: 1997; Vol. 50.
24. Del Valle, L.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S., Palladium-catalyzed coupling of allylic acetates with aryl- and vinylstannanes. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019-3023.
25. Ashfeld, B. L.; Miller, K. A.; Smith, A. J.; Tran, K.; Martin, S. F., Features and applications of $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ -catalyzed alkylations of unsymmetrical allylic substrates. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9018-9031.
26. Kessler, H.; Oschkinat, H.; Griesinger, C.; Bermel, W., Transformation of homonuclear two-dimensional NMR techniques into one-dimensional techniques using gaussian pulses. *J. Magn. Reson.* **1986**, *70*, 106- 133.
27. Kataoka, H.; Yamada, T.; Goto, K.; Tsuji, J., An efficient synthetic method of methyl (\pm)- jasmonate. *Tetrahedron.* **1987**, *43* (18), 4107-4112.

28. Rosini, G.; Ballini, R.; Petrini, M.; Sorrenti, P., 2-(2-Nitroethyl)-1,3-dioxolane as reagent for 3-oxopropyl anion synthon: a new route to jasmonoid and prostaglandin intermediates. *Tetrahedron*. **1984**, *40* (19), 3809-3814.
29. Ho, T. L.; Shyu, K. F., Tandem Thermal Reactions for the Synthesis of Jasmonoids. *J.Chin. Chem. Soc.* **1998**, *45*, 319.
30. Grieco, P. A., Cyclopentenones. An efficient synthesis of *cis*-jasmane. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2363-2364.
31. Liu, Z.-J.; Rong, G.-B., Novel syntheses of jasmone and allylrethron. *Synth. Commun.* **1986**, *16* (8).
32. Bahurel, Y.; Cottier, L.; Descotes, G., A new method for conversion of *cis*-vinyl spirannic ketones to the corresponding *cis*-dienones. *Synthesis*. **1974**, 118-119.
33. Hill, A.; Abel, E. W.; Davies, A. G.; Phillips, D.; Woollins, J. D., *Organotransition metal chemistry*. The Royal Society of Chemistry: 2002.
34. Housecroft, C. E.; Sharpe, A., *Química inorgánica*. Pearson Prentice Hall: Madrid, España, 2005.
35. Chapuis, C.; Skuy, D.; Richard, C.-A., Syntheses of methyl jasmonate and analogues. *Chimia*. **2019**, *73*, 194–204
36. Trost, B. M.; Verhoeven, T. R., Allylic substitutions with retention of stereochemistry. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (19), 3215-3216.
37. Aakermark, B.; Hansson, S.; Krakenberger, B.; Vitagliano, A.; Zetterberg, K., Alkylation of (π -Allyl)palladium systems. Mechanism and regiocontrol. *Organometallics*. **1984**, *3*, 679-682.
38. Krämer, K.; Kazmaier, U., Isomerization-free allylic alkylations of terminal π -allyl palladium complexes. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8950-8953.
39. Fagnou, K.; Lautens, M., Halide effects in transition metal catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 21-47.
40. Fristrup, P.; Jensen, T.; Hoppe, J.; Norrby, P. O., Deconvoluting the memory effect in Pd-catalyzed allylic alkylation: effect of leaving group and added chloride. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5352-5360.
41. Espinet, P.; Echevarren, A. M., The mechanisms of the Stille reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.
42. Heguaburu, V.; Schapiro, V.; Pandolfi, E., Synthesis of an epoxyquinol analog: Efficient methodology for the insertion of side chains into cyclohexenone cores. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 6921-6923.
43. Parpal, F. Tesina de Licenciatura en Química. UdelaR, 2012.

44. Heguaburu, V. Tesis de Doctorado. Universidad de la República, 2010.
45. Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Brautt, M. P.; Senanayake, C. B. W., Direct α -iodination of cycloalkenones. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (7), 917-918.
46. Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F., Synthesis of 2-alkylcyclopentenones. Jasmone, dihydrojasmone, and a prostaglandin precursor. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (14), 2362-2365.
47. Berkowit, W. F., A new synthesis of *cis*-jasmone. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (2), 341-342.
48. Bulat, J. A.; Liu, H., A practical synthesis of *cis*-jasmone from levulinic acid. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3869-3871.
49. Clemente-Tejeda, D.; Bermejo, F. A., Oxidation of alkenes with non-heme iron complexes: suitability as an organic synthetic method. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 9381-9386.
50. Liotta, D.; Barnum, C. S.; Saindane, M., Synthetic applications of 2-phenylselenenyl enones. 2. Synthesis of dihydrojasmone and *cis*-jasmone. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (21), 4301-4304.
51. Ma, X.; Dewez, D. F.; Du, L.; Luo, Y.; Markó, I. E.; Lam, K., Synthesis of diketones, ketoesters, and tetraketones by electrochemical oxidative decarboxylation of malonic acid derivatives: application to the synthesis of *cis*-jasmone. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (19), 12044-12055.
52. Ho, T. L., Synthesis of jasmonoids, a review. *Synth. Commun.* **1974**, *4* (5), 265-287.
53. Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K., Highly chemoselective hydrogenation method using novel finely dispersed palladium catalyst on silk-fibroin: its preparation and activity. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 2217-2231.
54. Ravasio, N.; Antenori, M.; Gargano, M., Chemoselectivity and regioselectivity in the hydrogenation of α,β -unsaturated carbonyl compounds promoted by Cu/Al₂O₃. *J. Mol. Catal.* **1992**, *74*, 267-274.
55. Liu, W.; Lu, G. H., *cis-trans* isomerization of unsaturated fatty acids in edible oils to prepare *trans* fat. *Grasas y aceites.* **2018**, *69* (3), e268-e275.
56. Gibson, T. W.; Strassburger, P., Sulfinic acid catalyzed isomerization of olefins. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (5), 791-793.
57. Yang, S.; Wu, H.; Xie, J.; Rantala, M. J., Depressed performance and detoxification enzyme activities of *Helicoverpa armigera* fed with conventional

cotton foliage subjected to methyl jasmonate exposure. *Entomol. Exp. Appl.* **2013**, *147*, 186–195.

58. Accamando, A. K.; Cronin, J. T., Costs and benefits of jasmonic acid induced responses in soybean. *Environ. Entomol.* **2012**, *41* (3), 551-561.

59. De Bortoli, S. A.; Takao Murata, A.; Placidi De Bortoli, C.; Oliveira de Magalhães, G.; Dibelli, W., Aspectos nutricionais e preferência da lagarta da soja, *Anticarsia gemmatalis* Hübner, 1818 (Lepidoptera: Noctuidae) em genótipos de soja com e sem injúria. *Comunicata Scientiae.* **2011**, *2* (3), 149-155.

60. El-Wakeil, N. E.; Volkmarb, C.; Sallamb, A. A., Jasmonic acid induces resistance to economically important insect pests in winter wheat. *Pest. Manag. Sci.* **2010**, *66*, 549–554.

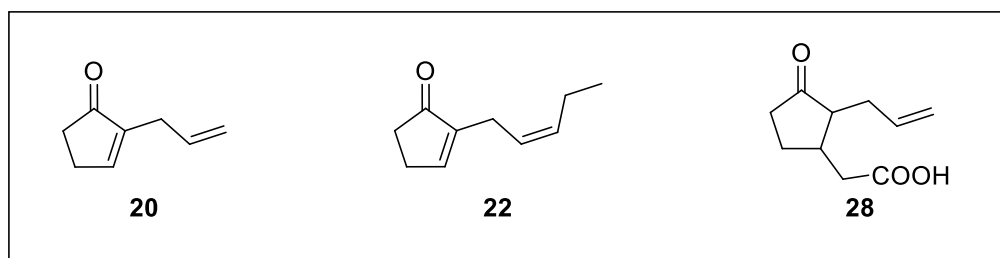
Capítulo VI

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Durante el transcurso de esta tesis, se trabajó sobre los objetivos planteados alcanzando resultados alentadores. Se logró desarrollar una metodología sintética sistemática para la obtención de estructuras de tipo jasmonoide y precursores con potencial actividad biológica. Algunos de estos compuestos pudieron ser evaluados de forma preliminar en ensayos de laboratorio y campo. La finalidad de dichos ensayos fue la de observar la capacidad de aumentar las defensas en plantas, siendo estos compuestos sintetizados potenciales herramientas para el manejo integrado de plagas.

VI.1. Obtención estructuras de tipo jasmonato y precursores mediante acople mediado por Pd de tipo Stille

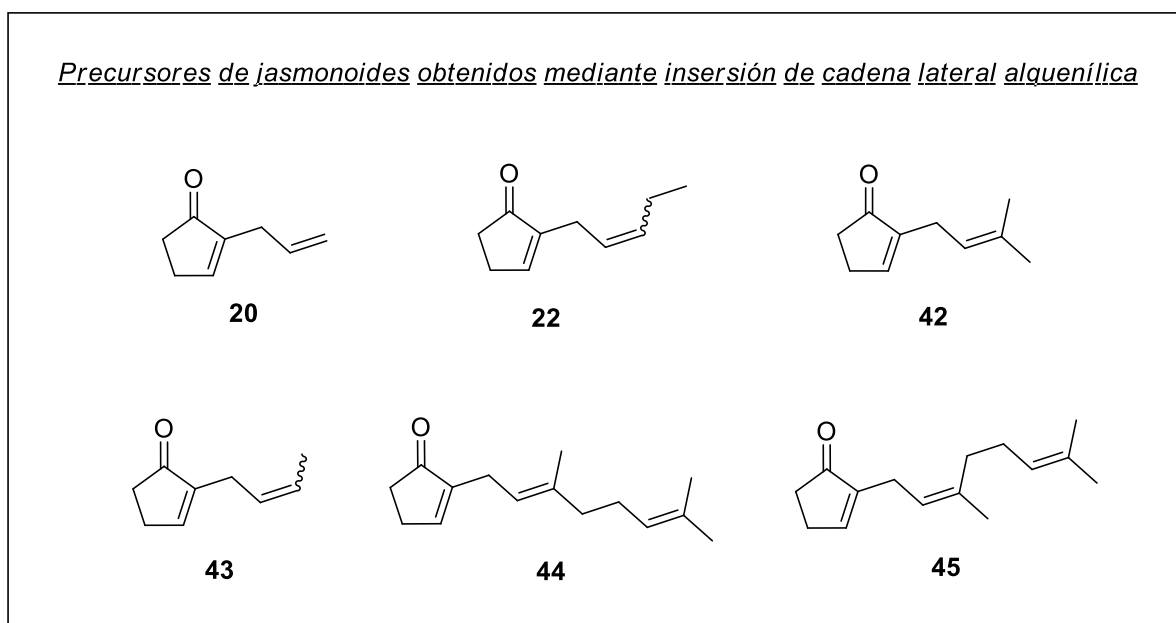
Se realizó un estudio exhaustivo para la síntesis de precursores de cadenas laterales alquénicas de las estructuras de tipo jasmonoide. El mismo implicó ensayos de halogenación de múltiples alcoholes y posterior formación de los estannanos correspondientes. A partir de estos compuestos se ensayaron acoples C-C mediados por paladio de tipo Stille con una iodoenona, lográndose obtener los precursores **20** y **22**. El compuesto **22** es un intermediario valioso en la síntesis de ácido jasmónico, ya que ha sido utilizado por Büchi,¹ para completar su síntesis y se logró sintetizar mediante la ruta propuesta. Sobre los mismos se estudió la inserción de la cadena lateral carboxílica mediante una reacción de adición de Michael de malonato de dimetilo y posterior hidrólisis y descarboxilación. Se obtuvo por esta vía el análogo simplificado **28** con un rendimiento global de 8.4%. Con dicho análogo se realizaron ensayos preliminares de laboratorio en colaboración con el Laboratorio de Control Integrado de Insectos de la UFPR (Curitiba). También se realizaron ensayos con jasmonato de metilo comercial, así como ensayos de campo en colaboración con el Laboratorio de Entomología de la EEMAC.



Esquema VI.1: Principales estructuras obtenidas mediante acople C-C mediado por paladio de tipo Stille para inserción de cadena lateral alquénica e inserción de cadena lateral carboxílica mediante adición de Michael.

VI.2. Obtención de jasmonoides mediante de reacciones de π -alilpaladio

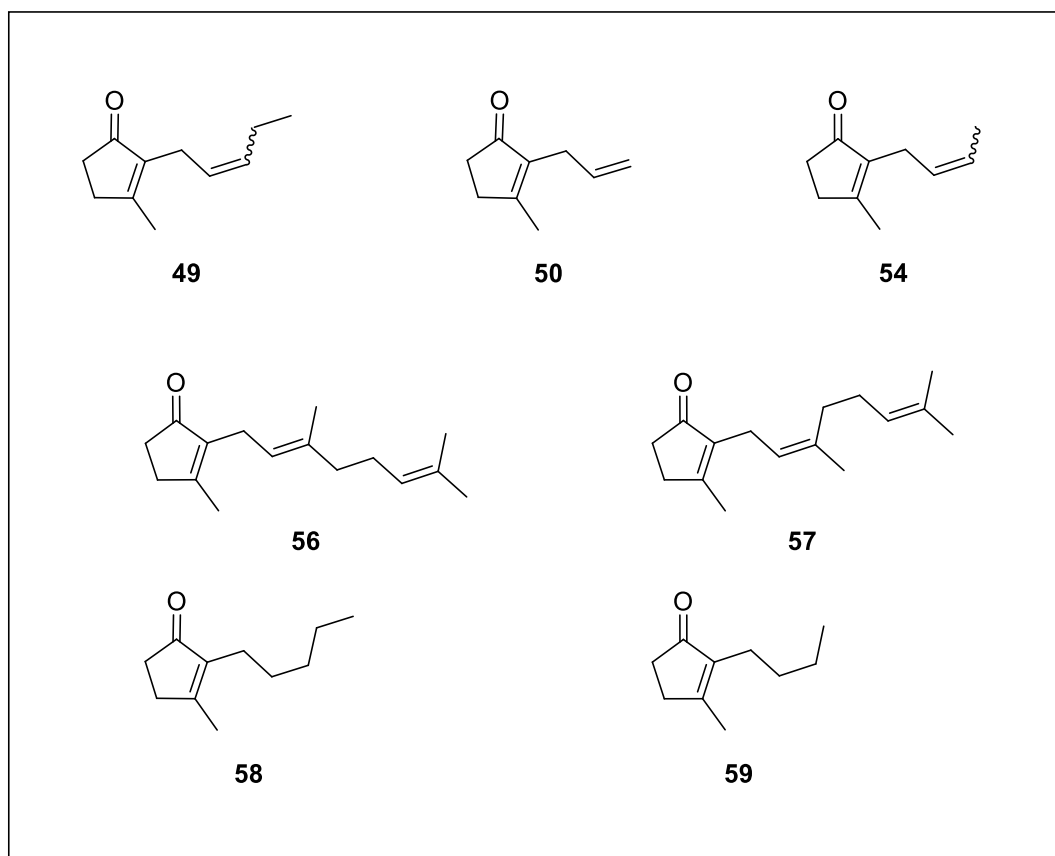
Mediante la metodología planteada se logró sintetizar una biblioteca de compuestos precursores de jasmonoides a través de la inserción de la cadena lateral alquénica utilizando la química de π -alilpaladio.²⁻⁴ Previamente se requirió la síntesis de acetatos y halogenuros precursores de cadenas alquénicas de dichos compuestos. Los mismos se acoplaron con el estannano derivado de la ciclopentenona con rendimientos de moderados a buenos. Se logró sintetizar nuevamente los intermediarios clave **20** y **22** mejorando significativamente los rendimientos con respecto a la primera ruta planteada. Sobre algunos de los mismos se ensayó la reacción de Michael con malonato de dimetilo, obteniéndose productos intermedios, pero sin lograr obtener jasmonatos de cadena ácida.



Esquema VI.2: Estructuras precursoras de jasmonoides obtenidas mediante la química de π -alilpaladio.

VI.3. Obtención de jasmona y análogos estructurales

La misma metodología presentada en **VI.2.** fue utilizada para obtener la serie de jasmona (**49**) y análogos. Partiendo de 3-metilciclopenten-1-ona se logró sintetizar una biblioteca de estos compuestos con rendimientos de moderados a buenos. Mediante hidrogenación del doble enlace de la cadena lateral alquénica se obtuvieron el producto natural dihidrojasmona (**58**) y su análogo estructural dihidrocinerona (**59**).



Esquema VI.3: Jasmona y análogos de la serie.

VI.4. Perspectivas

Con la optimización de las rutas sintéticas planteadas se pretende plantear la síntesis de nuevos posibles análogos y precursores para realizar nuevos ensayos biológicos y de campo con el fin de tener más resultados de la aplicabilidad de estos compuestos como herramientas en el control de plagas.

VI.6. Bibliografía

1. Büchi, G.; Egger, B., A new synthesis of cyclopentenones. Methyl jasmonate and jasmone. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (14), 2021-2023.
2. Parpal, F.; Pandolfi, E.; Huguaburu, V., (π -allyl)palladium coupling of 2-(tributylstannyl)cyclopent-2-enone for the synthesis of jasmonoid analogs. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1965–1968.
3. Del Valle, L.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S., Palladium-catalyzed coupling of allylic acetates with aryl- and vinylstannanes. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019-3023.

4. Parpal, F.; Paullier, A. P.; Pandolfi, E.; Heguaburu, V., Synthesis of pyrethroids and jasmonoids through palladium-catalyzed cross coupling reactions. *Manuscrito en preparación* **2021**.

Capítulo VII

PARTE EXPERIMENTAL

VII.1. Materiales y métodos

Los reactivos utilizados fueron de procedencia comercial (Sigma-Aldrich, Fluka y Acros). Todas las reacciones que requirieron atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o argón, utilizando las técnicas estándar de eliminación de aire y humedad. Los disolventes de calidad técnica fueron purificados mediante destilación fraccionada previamente a su utilización. Los disolventes anhidros THF, tolueno y éter dietílico fueron destilados sobre sodio metálico en presencia de benzofenona como indicador. El diclorometano anhidro se obtuvo por destilación sobre pentóxido de fósforo. Otros disolventes anhidros utilizados (ej. DMF) fueron secados de acuerdo a métodos convencionales descritos en la literatura.¹

El avance de reacciones y pureza de productos fueron controlados por cromatografía en capa fina con fase estacionaria sílica-gel (Kieselgel HF254) de la firma Macherey-Nagel, Merck o Fluka. Los métodos empleados para revelar las placas de TLC fueron: exposición a luz ultravioleta, exposición a vapores de yodo, inmersión y posterior quemado de la placa con revelador de *p*-anisaldehído en una solución ácida etanólica.

El equipo de ultrasonido utilizado es un baño ultrasónico MRC-ACP-150H de 6 litros, con control de tiempo y temperatura.

Para estimar relaciones *cis/trans* de los compuestos sintetizados se utilizó el cromatógrafo de gases, Shimadzu GC 2010 plus. Temperatura 200 °C, modo de inyección Split, gas carrier nitrógeno, flujo total 20.1 mL/min, flujo de la columna 1.55 mL/min. Columna: Megadex DET TBS- β -(diethyl-tert-butyl-silyl β -cyclodextrin) 25 m x 0.25 mm i.d. x 0.25 μ m. Detector FID, temperatura 220.0 °C, flujo 30.0 mL/min. Tiempo total de corrida 33,0 min, disolvente Hexano calidad HPLC.

Las purificaciones mediante cromatografía en columna se realizaron utilizando como fase estacionaria sílica-gel flash: Macherey-Nagel (tamaño 0.040-0.063 mm), Merck (grado 60, 230-240 mesh) o Fluka (grado 60, 220-240 mesh). Se acopló a la columna una bomba de aire.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de punto de fusión Electrothermal IA9100.

Para la síntesis de estannanos alílicos se utilizó un baño de ultrasonido analógico MRC ACP-120H.

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron realizados en equipos Bruker Avance DPX-400 (Facultad de Química, UdelaR), Bruker Avance III 400 (Departamento de Química del Litoral, UdelaR, Paysandú), o Bruker Avance III 500

(Departamento de Química del Litoral, UdelaR, Paysandú). Los espectros fueron realizados con CDCl_3 como disolvente salvo que se especifique lo contrario, utilizando el pico residual del disolvente como referencia interna (7.26 ppm para ^1H y 77.0 ppm para ^{13}C). Los corrimientos químicos (δ) y las constantes de acoplamiento (J) fueron reportados en partes por millón (ppm) y Hertz (Hz), respectivamente. Además de los espectros de ^1H y ^{13}C monodimensionales, se realizaron experimentos bidimensionales COSY, HSQC y HMBC.

Los espectros TOCSY-1D se adquirieron con la secuencia de pulsos provista en el espectrómetro, utilizando pulsos gaussianos para seleccionar las resonancias de interés y tiempos de mezcla de 120 ms.

Los espectros fueron procesados en el programa MestreNova 8 y 11.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro Shimadzu IRAffinity-1 FT-IR con las muestras disueltas en diclorometano o éter etílico.

Los espectros de masa de alta resolución (HRMS) fueron obtenidos en el equipo Bruker Daltonics micro Q-TOF, ionización de electrospray (ESI) modo positivo (Polo Tecnológico de Pando, Uruguay).

Los modelos moleculares para obtener los ángulos diedros se realizaron con el programa Avogadro.

VII.2. Síntesis de catalizadores de Paladio

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)- ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)²

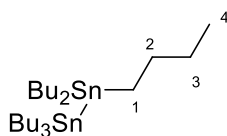
A una suspensión de cloruro de paladio (0.301 g, 1.7 mmol) en agua (2.5 mL), se adiciona cloruro de sodio (0.198 g, 3.4 mmol). La mezcla se calienta de forma lenta y controlada sobre agitador magnético, bajo agitación magnética, hasta sequedad. Se enfría el sistema, se vuelve a adicionar agua (2.5 mL) y se repite el calentamiento hasta sequedad total. Se adiciona etanol (50.0 mL) y se calienta a 60 °C. Alcanzada la temperatura se incorpora trifenilfosfina (2.670 g, 10.20 mmol). Se retira el calentamiento y se agrega hidrazina monohidrato 64-65% (0.4 mL). Luego de 2-3 minutos de agitación el sólido formado se separa por filtración mediante embudo Büchner y se lava con éter dietílico frío (2 x 10.0 mL). Se seca a presión reducida bajo atmósfera de nitrógeno y ausencia de luz. Se obtiene un sólido amarillo-verdoso ($m=1.237$ g, $R=63\%$).

Bis(dibencilidenacetona)paladio(0)- (Pd(dba)₂)³

A una suspensión de cloruro de paladio (0.145 g, 0.82 mmol) en metanol (5 mL), se adiciona cloruro de sodio (0.048 g, 0.82 mmol). Se agita sobre agitador magnético a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución resultante de Na₂[Pd₂Cl₆] se filtra con algodón y se diluye hasta 25 mL. La misma se calienta a 60 °C bajo agitación magnética. Alcanzada la temperatura se agrega dibencilidenacetona (0.6 g, 2.47 mmol) y se agita por 15 minutos. Posteriormente se incorpora acetato de sodio anhidro (1.22g, 14.9 mmol), se retira el calor y se agita por una hora más. Luego la suspensión obtenida se filtra mediante embudo Büchner y se lava con agua y acetona. Se seca a presión reducida bajo atmósfera de nitrógeno. Se obtiene un sólido marrón (m= 0.310 g, R= 66%).

Cloruro de bis(benzonitrilo)paladio (II)- (PdCl₂(PhCN)₂)⁴

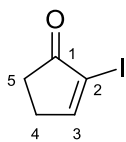
A 20 mL de benzonitrilo (0.2 mol) bajo agitación magnética se añaden 0.5 g (2.82) de cloruro de paladio (II). La mezcla de reacción se calienta a 110°C por dos horas y luego se filtra a vacío con embudo Büchner. Luego se agregan al filtrado 80 mL de hexano a temperatura ambiente y el precipitado formado se aísla por filtración a vacío por Büchner y se lava con hexanos. Se seca a presión reducida bajo atmósfera de nitrógeno. Se obtiene un sólido amarillo. (m=0.61g, R=56 %).

VII.3. Síntesis y caracterización de compuestos**Hexabutildiestannano- Bu₃SnSnBu₃^{5, 6}**

En un balón de fondo redondo de 10 mL se adicionan 3 mL de hidruro de tributilestaño bajo atmósfera de nitrógeno y agitación magnética. El sistema se calienta a 200°C durante 4 horas. Se obtiene el dímero Bu₃SnSnBu₃ como un aceite traslúcido. La reacción es cuantitativa y se detecta el producto por ¹H RMN (3.2 g, 5.56 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (tt, J= 7.3, 8.3, 12H, H2), 1.34 (tq, J= 7.3, 7.3, 12H, H3), 0.98 (t, J= 8.3, 12H, H1), 0.92 (t, J= 7.3, 18H, H4).

Síntesis de 2-iodo-2-ciclopenten-1-ona (**2**)⁷



Método A: En un balón de dos bocas de 25 mL se agrega 2-ciclopenten-1-ona (0,5 mL, 6 mmol) en diclorometano seco bajo agitación magnética y atmósfera de nitrógeno. Se adiciona yodo (2.28 g, 9 mmol) y DMAP (1.47 g, 12 mmol) sucesivamente. La reacción se calienta a reflujo hasta desaparición del material de partida (24 horas). Se evapora el disolvente y el crudo se retoma en AcOEt. Se realiza un primer lavado con ácido clorhídrico 1N, seguido de un lavado con solución saturada de tiosulfato de sodio. Por último, se realiza un lavado con brine. La capa orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna usando sílica flash como fase estacionaria y mezcla de Hexanos/AcOEt (8:2) como fase móvil. Se obtienen 0.75 g de α -iodoenona **2** como un sólido blanco con 60% de rendimiento.⁸

Método B: En un balón de una boca de 100 mL se agrega una solución de THF-agua (1:1, 40 mL) y 2-ciclopenten-1-ona (1 mL, 10.3 mmol) bajo agitación magnética. Se adiciona carbonato de potasio (1.21 g, 12.4 mmol), yodo (3.9 g, 15.5 mmol) y DMAP (0.25 g, 2.06 mmol) sucesivamente. La reacción se completa en una hora y media (realizando el seguimiento mediante cromatografía en capa fina). Luego la mezcla de reacción se diluye con AcOEt (20 mL) y se lava con una solución saturada de tiosulfato de sodio anhidro (30 mL) y ácido clorhídrico 0.1 M (30 mL) sucesivamente. La mezcla se extrae con AcOEt (3 x 20 mL) y la capa orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna usando sílica flash como fase estacionaria y mezcla de Hexanos/AcOEt (8:2) como fase móvil. Se obtienen 1.63 g de α -iodoenona **2** como un sólido blanco con 76% de rendimiento.⁹

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (dt, $J = 2.9, 0.8$, 1H, H3), 2.78 (m, 2H, H4), 2.51 (m, 2H, H5).

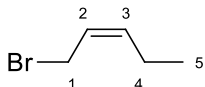
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 204.0 (C1), 169.6 (C3), 102.9 (C2), 31.3 (C4), 30.9 (C5).

PF = 73,4-75,3 °C.

VII.3.1. Síntesis de cadenas alquénicas precursoras de jasmonoides

Síntesis de halogenuros a partir de los alcoholes correspondientes

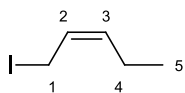
(Z)-1-bromo-2-penteno (4)¹⁰



En un balón de dos bocas de 25 mL se agrega (Z)-2-penten-1-ol (0.125 mL, 1.24 mmol) en 8 mL de diclorometano seco bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. Se adiciona tetrabromuro de carbono (0.49 g, 1.49 mmol) y se agita por 5 minutos. Se agrega gota a gota sobre la mezcla del alcohol una solución de trifenilfosfina (0.39 g, 1.49 mmol) en diclorometano (5 mL) hasta que la mezcla de reacción se torna amarilla. La reacción se completa entre 12 a 18 horas, tiempo en el que se detecta desaparición del reactivo por TLC. Se evapora el diclorometano a vacío y el crudo se purifica por cromatografía en columna de sílica flash como fase estacionaria y mezcla de Hexanos/AcOEt (8:2) como fase móvil. Se obtiene un aceite transparente con 92% de rendimiento (0,17 g).

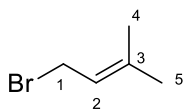
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.71 (dtt, *J* = 11.0, 8.2, 1.5, 1H, H₂), 5.62 (dtt, *J* = 11.0, 7.6, 0.6, 1H, H₃), 4.02 (dd, *J* = 8.2, 0.6, 2H, H₁), 2.18 (ddq, *J* = 7.6, 7.6, 1.5, 2H, H₄), 1.04 (t, *J* = 7.6, 3H, H₅).

(Z)-1-iodo-2-penteno (5)¹¹



En un balón de dos bocas de 50 mL se disuelve trifenilfosfina (1.4 g, 5,45 mmol) e imidazol (0.51 g, 7.45 mmol) en 15 mL de diclorometano seco a 0° C, bajo atmósfera de nitrógeno. A dicha solución se le agrega gota a gota 0.5 mL de (Z)-2-penten-1-ol (4.95 mmol) disuelto en 10 mL de diclorometano seco. A la mezcla se adiciona yodo (1.51g, 5.95 mmol). Se deja reaccionar durante una hora y media. Posteriormente se agrega solución saturada de tiosulfato de sodio anhidro (25 mL) para finalizar la reacción. Se separan las fases en bola de decantación, se seca la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se purifica por cromatografía en columna de sílica flash como fase estacionaria y mezcla de Hexanos/AcOEt (95:5) como fase móvil. Se obtiene un aceite amarillo con 45% de rendimiento (0.43 g).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.74 (m, 2H, H₂-3), 3.88 (m, 2H, H₁), 2.06 (m, 2H, H₄), 0.98 (t, *J* = 7.4, 3H, H₅).

1-bromo-3-metil-2-buteno (7)¹²

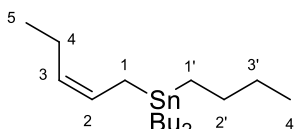
En un balón de una boca de 50 mL se agrega 2-metil-3-buten-2-ol (2 mL, 28,2 mmol). Luego se adicionan gota a gota 8mL de ácido bromhídrico al 48%. Cuando se observa la separación de fases en el balón de reacción se extrae el crudo con hexano (3 extracciones de 5 mL). Se juntan las fracciones orgánicas y se lavan con solución saturada de bicarbonato de sodio frío (15mL). Posteriormente la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. El crudo es purificado por columna de sílica flash, como fase estacionaria y mezcla de Hexanos/AcOEt (95:5) como fase móvil. Se obtiene un aceite transparente con 48% de rendimiento (2 g).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.55 (dq, *J* = 8.4, 1.5, 1.5, 1H, H₂), 4.04 (d, *J* = 8.4, 2H, H₁), 1.81 (d, *J* = 1.5, 3H, H₅), 1.76 (d, *J* = 1.5, 3H, H₄).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.3 (C₃), 120.9 (C₂), 29.9 (C₁), 25.9 (C₅), 17.7 (C₄).

VII.3.2. Síntesis de estannanos a partir de los halogenuros correspondientes**VII.3.2.1. Procedimiento general para la síntesis de alil-estannanos**

En un balón de dos bocas de 50 mL se agrega el halogenuro alílico correspondiente (1.2 equivalentes) y tetrahidrofurano seco (20.0 mL) bajo agitación magnética y atmósfera de nitrógeno. Se agrega magnesio metálico (1.2 equivalentes) y cloruro de tributilestaño (1 equivalente). El balón se coloca en el baño de ultrasonido con baño de hielo. Una vez que no se observa magnesio metálico se retira del baño de ultrasonido y se agita en agitador magnético a temperatura ambiente por 24 horas. Se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna. Los datos espectroscópicos reportados para los compuestos sintetizados bajo este procedimiento coinciden con los de literatura.

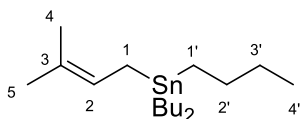
(Z)-Tributil-(2-pentenil)estannano (10)¹³

El compuesto **10** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general (VII.3.2.1) a partir del ioduro **5** sintetizado previamente. Se obtuvo como crudo de reacción un aceite viscoso traslúcido que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando sílica como fase estacionaria y hexano como

fase móvil. Se obtiene el producto **10** como un aceite transparente con 10% (80 mg) de rendimiento en base al espectro de ^1H RMN.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.56 (dt, $J = 15.1, 8.4, 1.4$, 1H, H₂), 5.27 (dt, $J = 15.1, 6.5, 1.2$, 1H, H₃), 2.00 (ddtq, $J = 7.6, 6.5, 1.4, 1.2$, 2H, H₄), 1.71 (ddt, $J = 8.4, 1.2, 1.2$, 2H, H₁), 1.51 (m, 6H, H_{2'}), 1.33 (m, 6H, H_{3'}) 0.99 (t, $J = 8.3$, 6H, H_{1'}), 0.97 (t, $J = 7.4$, 3H, H₅), 0.92 (t, $J = 7.3$, 9H, H_{4'}).

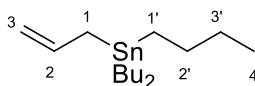
Tributil-(3-metil-2-butenil)estannano (**11**)^{14, 15}



El compuesto **11** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general (VII.3.2.1) a partir del bromuro **7** (1.5 g, 10.13 mmol) sintetizado previamente. Se obtuvo como crudo de reacción un aceite viscoso traslúcido que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando sílica como fase estacionaria y hexano como fase móvil. Se obtiene el producto **11** como un aceite transparente con 22% de rendimiento (80 mg).

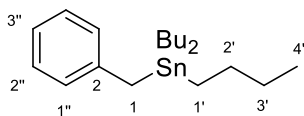
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.29 (tqq, $J = 8.9, 1.4, 1.4$, 1H, H₂), 1.67 (m, 3H, H₅), 1.64 (d, $J = 8.9$, 2H, H₁), 1.57 (m, 3H, H₄), 1.47 (tt, $J = 8.2, 7.7$, 6H, H_{2'}), 1.29 (qt, $J = 7.7, 7.4$, 6H, H_{3'}), 0.89 (t, $J = 7.4$, 9H, H_{4'}), 0.83 (t, $J = 8.2$, 6H, H_{1'}).

Aliltributilestannano (**13**)¹⁶



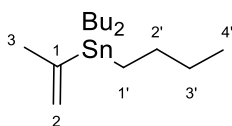
El compuesto **13** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general (VII.3.2.1) a partir del bromuro comercial **12** (1.2 g, 9.9 mmol). Se obtuvo como crudo de reacción un aceite traslúcido que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando sílica como fase estacionaria y hexano como fase móvil. Se obtiene el producto **13** como un aceite transparente con 80% de rendimiento (3.2 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.94 (ddt, $J = 17.0, 10, 8.6$, 1H, H₂), 4.78 (ddt, $J = 17, 2.3, 1.3$, 1H, H_{3_{trans}}), 4.67 (ddt, $J = 10.0, 2.3, 0.8$, 1H, H_{3_{cis}}), 1.78 (ddd, $J = 8.6, 1.3, 0.8$, 2H, H₁), 1.49 (m, 6H, H_{2'}), 1.30 (tq, $J = 7.3, 7.3$, 6H, H_{3'}), 0.89 (t, $J = 7.3$, 9H, H_{4'}), 0.87 (t, $J = 8.3$, 6H, H_{1'}).

Benciltributilestannano (15)

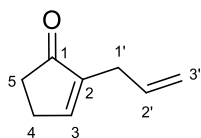
El compuesto **15** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general (VII.3.2.1) a partir del cloruro comercial **14** (0.14 g, 0.84 mmol). Se obtuvo como crudo de reacción un aceite traslúcido que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando sílica como fase estacionaria y hexano como fase móvil. Se obtiene el producto **15** como un aceite transparente con 73% de rendimiento (0.23g).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.17 (m, 2H, H_{2''}), 7.01 – 6.95 (m, 3H, H_{1''}-H_{3''}), 2.31 (s, 2H, H₁), 1.43 (m, 6H, H_{2'}), 1.28 (tq, $J = 7.3$, 6H, H_{3'}), 0.88 (t, $J = 7.3$, 9H, H_{4'}), 0.81 (t, $J = 8.1$, 6H, H_{1'}).

Tributil-(1-propen-2-il)estannano (19)

El compuesto **19** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general (VII.3.2.1) obviando el agregado de magnesio metálico por tratarse el material de partida de un compuesto de Grignard, bromuro de isopropenilmagnesio (**18**) (0.2 g, 1.38 mmol). Se obtuvo como crudo de reacción un aceite traslúcido que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando sílica como fase estacionaria y hexano como fase móvil. Se obtiene el producto **19** como un aceite transparente con 30% de rendimiento (0.23g).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.69 (dq, $J = 3.3, 1.7$, 1H, H_{2_{trans}}), 5.08 (dq, $J = 3.3, 1.5$, 1H, H_{2_{cis}}), 1.96 (dd, $J = 1.7, 1.5$, 3H, H₃), 1.5 (m, 6H, H_{2'}), 1.31 (m, 6H, H_{3'}), 0.90 (t, $J = 8.2$, 6H, H_{1'}), 0.89 (t, $J = 7.3$, 9H, H_{4'}).

VII.3.3. Síntesis de precursores jasmonoides**2-alil-2-ciclopenten-1-ona (20)¹⁷**

En un balón de dos bocas de 25 mL se agregan tetrahidrofurano y 2-iodo-2-ciclopenten-1-ona (**2**) (0.1 g, 0.48 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se adicionan aliltributilestannano (**13**) (0.32 g, 0.96 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.042 g, 0.036 mmol) sucesivamente. La reacción

se calienta a reflujo por 13 horas hasta desaparición del reactivo (monitoreado por TLC). Se evapora el disolvente y el crudo se purifica por cromatografía en columna de sílica flash. Se realiza una elución por gradiente con fase móvil mezcla de Hexanos/AcOEt de proporciones (8:2) y (7:3) respectivamente. Se obtiene el producto **20** como un aceite incoloro con un 50% de rendimiento (29 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (tt, $J = 2.8, 1.4, 1\text{H}$, H3), 5.86 (ddt, $J = 16.8, 10.1, 6.8, 1\text{H}$, H2'), 5.10 (ddt, $J = 10.1, 1.7, 1.6, 1\text{H}$, H3' *cis*), 5.09 (ddt, $J = 10.1, 1.7, 1.2, 1\text{H}$, H3' *trans*), 2.93 (m, 2H, H1'), 2.58 (dt, $J = 7.0, 2.4, 2.4, 2\text{H}$, H5), 2.42 (m, 2H, H4).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 209.3 (C1), 158.2 (C3), 144.6 (C2), 134.6 (C2'), 116.6 (C3'), 34.5 (C4), 29.3 (C1'), 26.6 (C5).

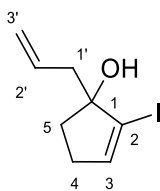
IR: ν (cm⁻¹) = 650.0, 668.4, 1559.5, 1696.5, 2342.6, 2923.3, 3629.2, 3735.3, 3853.0.

HRMS: m/z [M + H]⁺ calculada para C₈H₁₁O: 123.0804; obtenida: 123.0811.

Alternativa de síntesis de **20**

En un balón de 2 bocas de 25 mL se disuelven 130 mg (0.35mmol) de 2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**29**) en 11 mL de tolueno. A dicha solución se añaden 21 mg (0.175mmol) de bromuro de alilo (**12**) y 10mg (8.7x10⁻³mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) bajo agitación magnética y atmósfera de nitrógeno. Se calienta a reflujo por 8 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se enfría el sistema hasta TA y se filtra la solución. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el crudo por cromatografía en columna usando sílica flash como fase estacionaria y se realiza una elución por gradiente con fase móvil mezcla de Hexanos/AcOEt ((9:1), (8:2)) obteniendo el producto **20** con un 37% de rendimiento (8mg). Cuando se aumenta el tiempo de reflujo a 16 horas repitiendo el mismo procedimiento, se obtiene **20** con un 8% de rendimiento en este caso.

1-Alil-2-iodociclopent-2-en-1-ol (21)

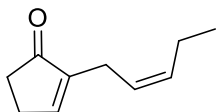


En un balón de dos bocas de 15 mL se genera una suspensión de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg, 0.035 mmol) y cloruro de litio (60 mg, 1.43 mmol) en DMF (0.5 mL) se agrega 2-iodo-2-ciclopenten-1-ona (**2**) (100 mg, 0.48mmol) a TA bajo atmósfera de nitrógeno. Luego de 15 minutos se añade el reactivo de alilindio, generado a partir de bromuro de alilo (87 mg, 0.72 mmol) e

indio metálico (55 mg, 0.48 mmol) en DMF (0.5 mL). La mezcla se agita a 100 °C durante 20 horas. La reacción se monitorea por TLC hasta que no se observa más avance en la reacción. Se evapora el disolvente y se realizan extracciones con éter (3 x 5 mL) y agua (10 mL). Las fases orgánicas se extraen con ácido clorhídrico al 5% (10 mL) y finalmente se lavan con brine. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran en evaporador rotatorio. El crudo se purifica por cromatografía en columna de sílica flash, y fase móvil Hexanos/AcOEt (7:3). No se obtiene el producto esperado **20** según bibliografía^{18, 19} y en su lugar se obtiene **21** como un aceite traslúcido con un 67% de rendimiento (80 mg).

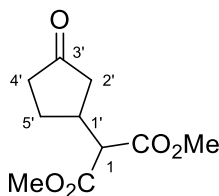
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.28 (dd, *J* = 2.8, 2.2, 1H, H3), 5.77 (dddd, *J* = 17.0, 10.1, 7.9, 6.7, 1H, H2'), 5.21 (dddd, *J* = 17.0, 2.1, 1.0, 1.0, 1H, H3'_{trans}), 5.16 (dddd, *J* = 10.1, 2.1, 1.0, 1.0, 1H, H3'_{cis}), 2.41 (dddd, *J* = 13.5, 7.6, 1.0, 1.0, 1H, H4), 2.49 (m, 1H, H5), 2.33 (dddd, *J* = 13.5, 6.7, 1.0, 1.0, 1H, H4), 2.33 – 2.19 (m, 2H, H1'), 1.95 (m, 1H, H5).

2-(Pent-2-enil)-2-ciclopenten-1-ona (**22**)²⁰⁻²²



El producto **22** se obtuvo mediante el procedimiento descrito para la obtención de **20** con un rendimiento del 6%. Posteriormente se obtiene la mezcla de isómeros *E* y *Z* de **22** mediante el procedimiento general VII.3.6 el cual se describe más adelante en esta sección. Datos experimentales de **22** se aportan en la sección correspondiente.

VII.3.4. Inserción de cadenas laterales carboxílicas mediante ataque tipo Michael 2-(3-Oxociclopentil)malonato de dimetilo (**23**)



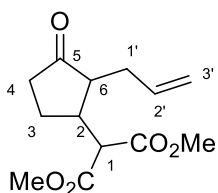
En un balón de dos bocas de 25 mL se agrega malonato de dimetilo (3.16 g, 23.9 mmol) e hidruro de sodio (55-65%) (0.29 g, 11.94 mmol) en DMF seca (11 mL) se agita a 0°C por 30 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno. Transcurrido ese tiempo se agrega 2-ciclopentenona (0.98 g, 11.94 mmol) diluida en 2 mL de DMF seca. La reacción se completa en 4 horas (se monitorea por TLC hasta desaparición del reactivo). Se agrega agua (2 mL) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrae con éter dietílico, se lava con solución saturada de sulfato de cobre, seguido de un

lavado con brine y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílica flash como fase estacionaria. Se realiza una elución por gradiente con fase móvil mezcla de Hexanos/AcOEt de proporciones (8:2) y (7:3) respectivamente. Se obtiene un aceite transparente como producto con un porcentaje de rendimiento de 45% (1.16 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.76 (s, 3H, CO_2Me), 3.73 (s, 3H, CO_2Me), 3.37 (d, $J = 9.3$, 1H, H1), 2.85 (m, 1H, H1'), 2.49 (dd, $J = 18.5, 7.6$, 1H, H2'), 2.38-2.14 (m, 3H, H5', H4'), 2.00 (dd, $J = 18.5, 10.8$, 1H, H2'), 1.69-1.60 (m, 1H, H5').

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 217.0 (C3'), 168.6 (CO_2Me), 56.2 (C1), 52.8 (CO_2Me), 42.9 (C2'), 38.3 (C4'), 36.5 (C1'), 27.6 (C5').

2-(2-alil-3-oxociclopentil)malonato de dimetilo (**24**)



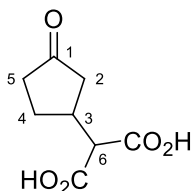
En un balón de dos bocas de 25 mL se agrega malonato de dimetilo (70 mg, 0.53 mmol) e hidruro de sodio (55-65%) (24 mg, 0.53 mmol) en DMF seca (0.5 mL) se agita de 0°C por 30 minutos. Luego se agrega 2-alil-2-ciclopenten-1-ona **20** (80 mg, 0.53 mmol) diluida en 0.5 mL de DMF seca, bajo atmósfera de nitrógeno y se deja alcanzar TA. No se detecta material de partida por cromatografía en capa fina a las 24 horas de reacción. Se agrega agua (2 mL) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrae con éter, se lava con brine y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílica flash. Se realiza una elución por gradiente con fase móvil mezcla de Hexanos/AcOEt de proporciones (9:1), (8:2) y (7:3) respectivamente. Se obtiene el producto **24** como un aceite transparente con 43 % de rendimiento (58 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo con un equivalente de hidruro de sodio durante 24 horas y luego se agregan 0,5 equivalentes más y se deja hasta las 48 horas el rendimiento obtenido es de 51%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.67 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.2$, 1H, H2'), 5.09 (ddt, $J = 17.2, 2.2, 2.0$, 1H, H3'), 5.07 (ddt, $J = 10.2, 2.2, 2.0$, 1H, H3') 3.74 (s, 6H, CO_2Me), 3.58 (d, $J = 6.6$, 1H, H1), 2.64 (dddd, $J = 10.1, 10.1, 6.6, 6.6$, 1H, H2), 2.39 (m, 1H, H4), 2.34 (m, 1H, H1'), 2.28 (m, 1H, H4), 2.20 (m, 1H, H3) 2.10 (m, 1H, H1'), 2.16 (m, 1H, H6) 1.77 (dddd, $J = 12.1, 10.2, 9.9, 8.6$, 1H, H3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 218.0 (C5), 168.6 (CO_2Me), 168.3 (CO_2Me), 134.4 (C2'), 118.0 (C3'), 53.9 (C1), 52.6 (CO_2Me), 52.5 (CO_2Me), 51.4 (C6), 39.8 (C2), 37.4 (C1'), 32.5 (C4), 24.3 (C3).

IR: ν (cm^{-1}) = 1144.8, 1436.1, 1730.2, 1734.1, 2333.0, 2342.7, 2342.7, 2360.0, 2360.0, 2845.0, 2916.5.

Ácido 2-(3-oxociclopentil)malónico (26)

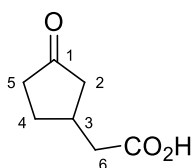


En un balón de 2 bocas de 25 mL se agregan 2-(3-oxociclopentil)malonato de dimetilo (**23**) (100mg, 0.47mmol) y 3 mL de ácido clorhídrico 6M. La solución se calienta a reflujo durante 6 horas. La reacción se monitorea por TLC hasta desaparición del reactivo. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con brine y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite transparente con 75% de rendimiento, no requiriendo purificación.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.35 (d, J = 9.1, 1H, H6), 2.86 (m, 1H, H3), 2.52 (dd, J = 18.3, 7.6, 1H, H2), 2.37 (m, 1H, H5), 2.30 (m, 1H, H4), 2.22 (m, 1H, H5), 2.09 (dd, J = 18.3, 10.5, 1H, H2) 1.72 (m, 1H, H4).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 218.7 (C1), 170.8 (C=O), 170.7 (C=O), 56.1 (C6), 43.0 (C2), 38.4 (C5), 36.4 (C3), 27.5 (C4).

Ácido 2-(3-oxociclopentil)acético (27)

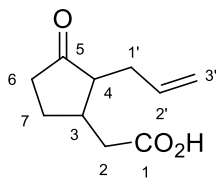


En un balón de 2 bocas de 25 mL se agregan 2-(3-oxociclopentil)malonato de dimetilo (**23**) (200mg, 0.93mmol) y 3 mL de ácido clorhídrico 6M. La solución se calienta a reflujo durante 24 horas. La reacción se monitorea por TLC y ^1H RMN hasta desaparición del material de partida. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con brine y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite transparente con 83% de rendimiento, no siendo necesaria la purificación.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.61 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.91 (dd, *J* = 18.1, 9.9, 1H), 1.61 (m, 1H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 219.0 (C1), 178.3, 44.9, 39.7, 38.7, 33.6, 29.5.

Ácido 2-(2-alil-3-oxociclopentil)acético (**28**)



En un balón de 2 bocas de 25 mL se disuelve 2-(2-alil-3-oxociclopentil)malonato de dimetilo (**24**) (100 mg, 0.39 mmol) en 2 mL de KOH 10% acuoso, y la solución resultante se calienta a reflujo por 12 horas. Posteriormente se deja enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, se diluye con agua (3 mL) y se extrae con diclorometano (5 mL). La capa acuosa se acidifica hasta pH ~1 con ácido clorhídrico 6N, y la solución resultante se calienta a reflujo por otras 13 horas. Nuevamente se deja alcanzar TA y posteriormente la solución se extrae con diclorometano (5 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora a vacío para dar el producto **28** como un aceite incoloro con 44% de rendimiento (37.5mg).

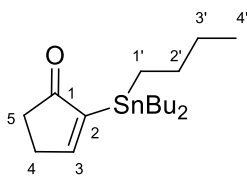
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.72 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 7.3, 1H, H2'), 5.09 (ddt, *J* = 16.8, 1.7, 1.7, 1H, H3'_{trans}), 5.05 (ddt, 10.1, 1.7, 1.2, 1H, H3'_{cis}), 2.75 (dd, *J* = 19.5, 8.0 1H, H2), 2.43- 2.25 (m, 3H, H2, H3, H6), 2.39 (m, 2H, H1'), 2.31 (m, 1H, H7), 2.13 (ddd, *J* = 18.6, 11.4, 8.5, 1H, H6), 1.96 (m, 1H, H4), 1.54 (m, 1H, H7).

¹³C RMN (100MHz, CDCl₃): δ 218.7 (C5), 177.8 (C1), 134.9 (C2'), 117.6 (C3'), 53.5 (C4), 38.5 (C2), 37.6 (C6), 37.5 (C3), 32.2 (C1'), 27.1 (C7).

IR: ν (cm⁻¹) = 668.4, 1143.8, 1559.5, 1653.1, 2313.7, 2342.7, 2360.0, 2875.0, 3634.1, 3854.0.

HRMS: m/z [M -H]⁺calculada para C₁₀H₁₃O₃: 181.0865; obtenida: 181.0450.

2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**29**)²³



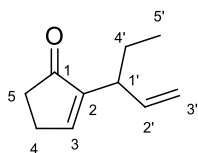
En un balón de dos bocas de 25 mL conteniendo tolueno (12 mL) se disuelve 2-iodo-2-ciclopenten-1-ona **2** (0.200 g, 0.96mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.11 g, 0.096mmol), y (*n*-SnBu₃)₂ (1.11 g,

1.91mmol) bajo agitación magnética. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 4 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna usando sílica flash como fase estacionaria y se realiza una elución por gradiente con fase móvil mezcla de Hexanos/AcOEt proporciones (9:1) y (8:2) respectivamente. Se obtiene el producto **29** como un aceite transparente con 50 % de rendimiento (0.176 g).

$^1\text{H RMN (CDCl}_3, 500 \text{ MHz)}$: δ 7.77 (t, $J = 2.5$, 1H, H3), 2.74 (dt, $J = 7.2, 2.4$, 2H, H5), 2.30 (m, 2H, H4), 1.49 (m, 6H, H2'), 1.31 (m, 6H, H3'), 1.00 (t, $J = 7.3$, 6H, H1'), 0.88 (t, $J = 7.3$, 9H, H4').

$^{13}\text{C RMN (100 MHz, CDCl}_3)$: δ 215.3 (C1), 173.4 (C3), 148.8 (C2), 33.7 (C4), 32.1 (C5), 29.1 (C2'), 27.2 (C3'), 13.7 (C4'), 9.3 (C1').

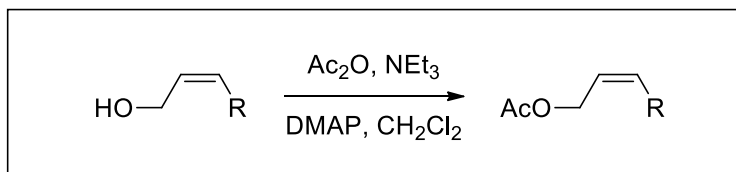
2-(1-etil-2-propenil)-2-ciclopenten-1-ona (**31**)



En un balón de fondo redondo de 2 bocas de 25 mL se disuelven 2-(tributylestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**29**) (70 mg, 0.19mmol) y de (*Z*)-1-iodo-2-penteno (**5**) (36mg, 0.19mmol) en 8 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se calienta a reflujo y se agregan 16mg (0.014mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). La reacción se monitorea por TLC hasta desaparición del reactivo y a las 22 horas de reacción se retira el calentamiento. Cuando el sistema se enfría, se filtra la solución con papel de filtro mediante embudo Büchner. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el crudo por cromatografía en columna usando sílica flash como fase estacionaria y se realiza una elución por gradiente con fase móvil mezcla de Hexanos/AcOEt de proporciones (95:5) y (9:1) respectivamente, obteniendo el producto **31** como un aceite transparente con 21% de rendimiento (6 mg) y (*E*)-**22** en un 5% (1.4 mg).

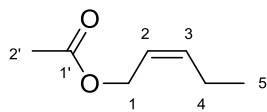
$^1\text{H RMN (400 MHz, CDCl}_3)$: δ 7.29 (ddd, $J = 2.8, 2.8, 1.0$, 1H, H3), 5.8 (ddd, $J = 17.0, 10.2, 8.1$, 1H, H2'), 5.07-5.0 (m, 2H, H3'), 3.02 (m, 1H, H1'), 2.57 (m, 2H, H5), 2.40 (m, 2H, H4), 1.63 (m, 1H, H4'), 1.51 (m, 1H, H4'), 0.86 (t, $J = 7.4$, 3H, H5').

VII.3.5. Procedimiento general para la síntesis de acetatos alílicos



En un balón de dos bocas de 25mL se agrega 1 equivalente del alcohol correspondiente en diclorometano seco (8mL) a 0°C y 6.1 eq. de trietilamina. La solución resultante se agita por 5 minutos seguido de la adición de anhídrido acético gota a gota (3 eq.) y DMAP en cantidad catalítica. La mezcla de reacción se agita a TA por 24 horas y luego se extrae con diclorometano (10 mL x 3) y agua. La capa orgánica se lava con una solución saturada de carbonato de sodio fría, 5% ácido clorhídrico, y brine respectivamente y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El crudo obtenido luego de evaporar el disolvente se purifica mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexanos/AcOEt (9:1) para obtener los productos deseados.

Acetato de (*Z*)-2-pentenilo (**32**)²⁴

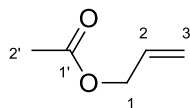


Partiendo de (*Z*)-2-penten-1-ol (**3**), mediante la técnica general VII.3.5 se obtiene el producto **32** como un aceite incoloro con 87% de rendimiento. (0.55 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.63 (dtt, *J* = 10.9, 7.4, 1.3, 1H, H3), 5.48 (dtt, *J* = 10.9, 7.0, 1.5, 1H, H2), 4.61 (dd, *J* = 7.4, 1.5, 2H, H1), 2.11 (qdd, *J* = 7.5, 7.0, 1.3, 2H, H4), 2.04 (s, 3H, H2'), 0.98 (t, *J* = 7.5, 3H, H5).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 171.2 (C1'), 137.2 (C2), 122.8 (C3), 60.5 (C1), 21.2 (C2'), 21.0 (C4), 14.2 (C5).

Acetato de alilo (**34**)²⁵

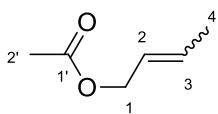


Partiendo del alcohol alílico comercial **33**, mediante la técnica general VII.3.5 se obtiene el producto **34** como un aceite incoloro con 76% de rendimiento (1.1 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.8$, 1H, H2), 5.32 (ddt, $J = 17.2, 1.4, 1.4$, 1H, H3_{trans}), 5.23 (ddt, $J = 10.4, 1.4, 1.4$, 1H, H3_{cis}), 4.57 (ddd, $J = 5.8, 1.4, 1.4$, 2H, H1), 2.08 (s, 3H, H2').

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 166.4 (C1'), 132.2 (C2), 118.2 (C3), 65.2 (C1), 20.9 (C2').

Acetato de 2-butenilo /Acetato de crotilo (**36**)²⁵

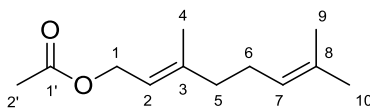


Partiendo del alcohol crotilico comercial ($E/Z - 9:1$) (**35**), mediante la técnica general VII.3.5 se obtiene el producto **36** como un aceite incoloro con 41% de rendimiento (0.73 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.80 (dq, $J = 15.0, 6.8, 1.3$, 1H, H3), 5.59 (dtq, $J = 15.0, 6.8, 1.5$, 1H, H2), 4.49 (dd, $J = 6.8, 1.3$, 2H, H1), 2.04 (s, 3H, H2'), 1.72 (dd, $J = 6.8, 1.5$, 3H, H4).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 170.9 (C1'), 131.4 (C3), 125.1 (C2), 65.2 (C1), 21.0 (C2'), 17.8 (C4).

Acetato de (E)-3,7-dimetil-2,6-octadienilo /Acetato de geranilo (**38**)²⁶

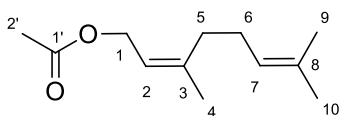


Partiendo del geraniol (**37**) comercial, mediante la técnica general VII.3.5 se obtiene el producto **38** como un aceite incoloro con 89% de rendimiento (1.0 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.34 (tq, $J = 7.2, 1.5$, 1H, H2), 5.08 (tqq, $J = 6.8, 1.5, 1.5$, 1H, H7), 4.58 (d, $J = 7.2$, 2H, H1), 2.00 - 2.15 (m, 4H, H5-H6), 2.05 (s, 3H, H2'), 1.70 (sa, 3H, H4), 1.68 (sa, 3H, H10), 1.60 (sa, 3H, H9).

^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 171.1 (C1'), 142.3 (C3), 131.8 (C8), 123.3 (C7), 118.2 (C2), 61.4 (C1), 39.5 (C5), 26.3 (C6), 25.7 (C10), 21.1 (C2'), 17.7 (C9), 16.5 (C4).

Acetato de (Z)-3,7-dimetil-2,6-octadienilo /Acetato de nerilo (**40**)²⁷

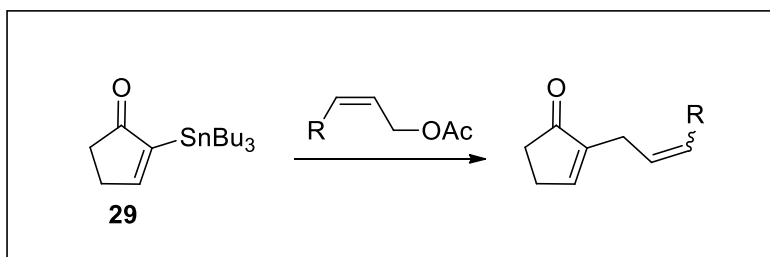


Partiendo del nerol (**39**) comercial, mediante la técnica general VII.3.5 se obtiene el producto **40** como un aceite incoloro con 92% de rendimiento (1.0 g).

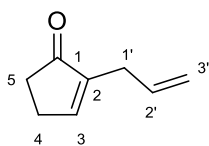
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.36 (tq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H, H2), 5.09 (tqq, $J = 6.8, 1.5, 1.5$, 1H, H7), 4.56 (d, $J = 7.2$, 2H, H1), 2.05 - 2.15 (m, 4H, H5-H6), 2.05 (s, 3H, H2'), 1.77 (s, 3H, H4), 1.68 (s, 3H, H10), 1.60 (s, 3H, H10).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 171.1 (C1'), 142.7 (C3), 132.2 (C8), 123.6 (C7), 119.1 (C2), 61.1(C1), 32.2 (C5), 26.6 (C6), 25.7 (C10), 23.5 (C4), 21.1 (C2'), 17.7 (C9).

VII.3.6. Procedimiento general para la síntesis de alquenilenonas a partir de 2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona



En un balón de dos bocas de 25 mL se agrega 1 equivalente de acetato de alqueno correspondiente en DMF seca y desgasificada, bajo agitación magnética en baño de hielo a 0°C y atmósfera inerte. Se adicionan 1.04 equivalentes de 2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**29**), 0.07 equivalentes de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) y 4.5 equivalentes de cloruro de litio. Luego se permite alcanzar TA y se continúa con agitación magnética hasta desaparición del reactivo (entre 24-48hs, se monitorea el avance de reacción mediante TLC). Posteriormente la mezcla de reacción se extrae con éter dietílico (10 mL x 3) y se lava con brine (15 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se evapora el disolvente. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílica flash y se realiza una elución por gradiente con fase móvil mezcla de Hexanos/AcOEt, de proporciones (9:1) y (8:2) respectivamente.

2-alil-2-ciclopenten-1-ona (20)¹⁷

A partir de 2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**29**) y acetato de alilo (**34**), mediante el procedimiento general VII.3.6 se obtiene el producto **20** como un aceite incoloro en un 58% de rendimiento (67 mg):

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (tt, $J = 2.8, 1.4$, 1H, H₃), 5.86 (ddt, $J = 16.8, 10.1, 6.8$, 1H, H_{2'}), 5.10 (ddt, $J = 10.1, 1.7, 1.6$, 1H, H_{3'} *trans*), 5.09 (ddt, $J = 10.1, 1.7, 1.2$, 1H, H_{3'} *cis*), 2.93 (m, 2H, H_{1'}), 2.58 (ddt, $J = 7.0, 2.4, 2.4$, 2H, H₅), 2.42 (m, 2H, H₄).

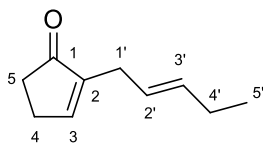
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 209.3 (C₁), 158.2 (C₃), 144.6 (C₂), 134.6 (C_{2'}), 116.6 (C_{3'}), 34.5 (C₄), 29.3 (C_{1'}), 26.6 (H₅).

IR: ν (cm⁻¹) = 650.0, 668.4, 1559.5, 1696.5, 2342.7, 2923.3, 3629.2, 3735.3, 3853.0

HRMS: m/z [M + H]⁺calculada para C₈H₁₁O: 123.0804; obtenida: 123.0811.

2-(2-pentenil)-2-ciclopenten-1-ona (22)²⁸⁻³⁰

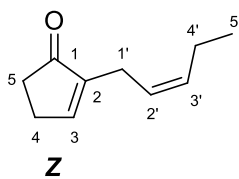
A partir de 2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**29**) y el acetato de (*Z*)-2-pentenilo (**32**) se obtiene mediante la técnica general VII.3.6, la mezcla de isómeros *Z* y *E* del producto **22** como un aceite transparente con 89% de rendimiento (36 mg).



(E): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (tt, $J = 2.8, 1.5$, 1H, H₃), 5.55 (ddt, $J = 15.4, 6.0, 1.0$, 1H, H_{2'}), 5.44 (ddt, $J = 15.4, 6.5, 1.2$, 1H, H_{3'}), 2.85 (dddtt, $J = 6.5, 2.2, 1.3, 1.0, 1.0$, 2H, H_{1'}), 2.56 (ddt, $J = 6.9, 2.5, 2.2$, 2H, H₅), 2.41 (m, 2H, H₄), 2.03 (m, 2H, H_{4'}), 0.98 (3H, t, $J = 7.5$, 3H, H_{5'}).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 209.7 (C₁), 158.1 (C₃), 145.7 (C₂), 134.6 (C_{2'}), 124.9 (C_{3'}), 34.8 (C₄), 28.2 (C_{1'}), 26.6 (C₅), 25.7 (C_{4'}), 13.9 (C_{5'}).

(Datos obtenidos por 1D-TOCSY RMN).



(Z): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (tt, $J = 2.8, 1.5$, 1H, H₃), 5.50 (ddt, $J = 10.3, 6.2, 1.3$, 1H, H_{2'}), 5.39 (ddt, $J = 10.3, 6.5, 1.2$, 1H, H_{3'}), 2.90 (m, 2H, H_{1'}), 2.55 (ddt, $J = 6.9, 2.5, 2.2$, 2H, H₅), 2.40 (m, 2H, H₄), 2.05 (m, 2H, H_{4'}), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$, 3H, H_{5'}).

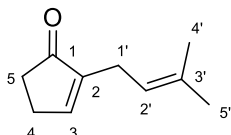
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 209.8 (C1), 158.1 (C3), 145.7 (C2), 134.6 (C2'), 124.9 (C3'), 34.8 (C4), 28.0 (C1'), 26.6 (C5), 25.7 (C4'), 13.8 (C5').

(Datos obtenidos por 1D-TOCSY RMN).

IR: ν (cm^{-1}) = 789.9, 968.31, 1197.9, 1238.4, 1338.7, 1442.8, 1632.8, 1699.4, 2961.8.

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NaO}$: 173.0937; obtenida: 173.0909.

2-(3-metilbut-2-enil)-2-ciclopenten-1-ona (**41**)



A partir de 2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**29**) y 1-bromo-3-metil-2-buteno (**7**) se obtiene mediante la técnica general VII.3.6, el producto **41** como un aceite incoloro en un 51% de rendimiento (47mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (tt, $J = 2.8, 1.5, 1\text{H}$, H3), 5.21 (tqq, $J = 7.3, 1.5, 1.5, 1\text{H}$, H2'), 2.85 (m, 2H, H1'), 2.55 (dtt, $J = 7.0, 2.4, 2.4, 2\text{H}$, H5), 2.41 (m, 2H, H4), 1.73 (m, 3H, H5'), 1.63 (m, 3H, H4').

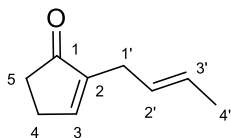
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 209.8 (C1), 157.5 (C3), 145.6 (C2), 133.8 (C3'), 120.0 (C2'), 34.7 (C4), 26.5 (C5), 25.7 (C5'), 23.7 (C1'), 17.7 (C4').

IR: ν (cm^{-1}) = 789.9, 1021.4, 1109.1, 1243.2, 1338.7, 1632.8, 1696.5, 2857.7, 2919.4.

HRMS: m/z $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$: 150.1045; obtenida: 150.1096.

2-(2-butenil)-2-ciclopenten-1-ona (**42**)³¹

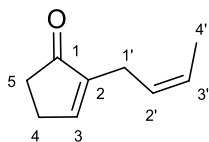
A partir de 2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**29**) y acetato de 2-butenilo (**36**) (mezcla de isómeros *E/Z*-9:1) se obtiene la mezcla *Z* y *E* de los isómeros del producto **41** mediante la técnica general VII.3.6, como un aceite incoloro en un 41% de rendimiento (8 mg).



(E): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (tt, $J = 2.8, 1.5, 1\text{H}$, H3), 5.52 (m, 1H, H2'), 5.48 (m, 1H, H3'), 2.85 (m, 2H, H1'), 2.55 (m, 2H, H5), 2.40 (m, 2H, H4), 1.67 (m, 3H, H4').

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 209.4 (C1), 157.9 (C3), 145.3 (C2), 127.1 (C3'), 128.8 (C2'), 34.4 (C4), 27.9 (C1'), 26.3 (C5), 17.7 (C4').

(Datos obtenidos por 1D-TOCSY RMN).



(Z): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (m, 1H, H3), 5.60 (ddt, $J=10.6$, 6.7, 1.4, 1H, H2'), 5.50 (m, 1H, H3'), 2.92 (m, 2H, H1'), 2.56 (m, 2H, H5), 2.42 (m, 2H, H4), 1.67 (m, 3H, H4').

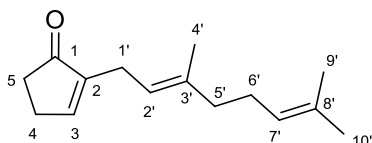
$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 209.8 (C1), 157.6 (C3), 145.3 (C2), 126.2 (C3'), 126.1 (C2'), 34.8 (C4), 28.1 (C1'), 27.9 (C5), 22.7 (C4').

(Datos obtenidos por 1D-TOCSY RMN).

IR: ν (cm^{-1}) = 668.36, 967.34, 1076.33, 1118.76, 1456.32, 1704.18, 2856.7, 2922.28, 2956.04.

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculada. para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NaO}$: 159.0780; obtenida: 159.0872.

(E)-2-(3,7-dimetil-2,6-octadienil)-2-ciclopenten-1-ona (43)



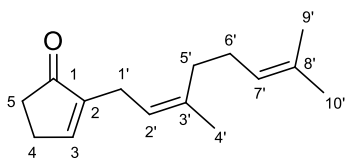
A partir de 2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**29**) y acetato de geranilo (**38**), se obtiene el producto **43** mediante la técnica general VII.3.6, como un aceite incoloro en un 45% de rendimiento (81 mg):

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26 (tt, $J = 2.8, 1.5$, 1H, H3), 5.23 (tq, $J = 7.2, 1.5$, 1H, H2'), 5.10 (tqq, $J = 6.8, 1.5, 1.5$, 1H, H7'), 2.85 (m, 2H, H1'), 2.56 (m, 2H, H5), 2.41 (m, 2H, H4), 2.08 (m, 2H, H5'), 2.03 (m, 2H, H6'), 1.69 (m, 3H, H10'), 1.62 (m, 3H, H9'), 1.60 (m, 3H, H4').

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 209.9 (C1), 157.6 (C3), 145.8 (C2), 137.6 (C3'), 131.6 (C8'), 124.4 (C7'), 120.1 (C2'), 39.8 (C6'), 34.8 (C4), 26.7 (C5'), 26.6 (C5), 25.9 (C10'), 23.7 (C1'), 17.9 (C9'), 16.1 (C4').

IR: ν (cm^{-1}) = 789.9, 1001.1, 1241.3, 1340.6, 1436.1, 1443.8, 1683.0, 1695.5, 2358.1, 2916.5.

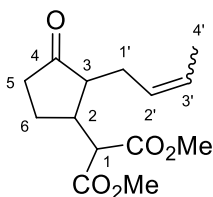
HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}$: 241.1565; obtenida: 241.1597.

(Z)-2-(3,7-dimetil-2,6-octadienil)-2-ciclopenten-1-ona (44)

A partir de 2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**29**) y acetato de nerilo **40**, se obtiene el producto **44** mediante la técnica general VII.3.6, como un aceite incoloro en un 11% de rendimiento (13 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (tt, $J = 2.8, 1.5$, 1H, H₃), 5.23 (tq, $J = 7.3, 1.4$, 1H, H_{2'}), 5.10 (tqq, $J = 6.8, 1.5, 1.5$, 1H, H_{7'}), 2.86 (da, $J = 7.3$, 2H, H_{1'}), 2.55 (m, 2H, H₅), 2.41 (m, 2H, H₄), 2.05-2.04 (m, 4H, H_{5'}-H_{6'}), 1.73 (m, 3H, H_{4'}), 1.66 (m, 3H, H_{10'}), 1.59 (m, 3H, H_{9'}).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 209.8 (C₁), 157.5 (C₃), 145.8 (C₂), 137.5 (C_{3'}), 131.7 (C_{8'}), 124.1 (C_{7'}) 120.6 (C_{2'}), 34.7 (C₄), 31.9 (C_{5'}), 26.5 (C_{6'}), 26.4 (C₅), 25.7 (C_{10'}), 23.5 (C_{1'}), 23.4 (C_{4'}), 17.6 (C_{9'}).

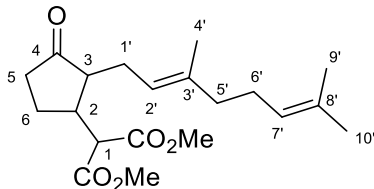
2-(2-(2-butenil)-3-oxociclopentil)malonato-de dimetilo (45)

En un balón de dos bocas de 25 mL se agrega malonato de dimetilo (35 mg, 0.22 mmol) e hidruro de sodio (55-65%) (5.3 mg, 0.22 mmol) en DMF seca (0.5 mL). La solución se agita de 0°C bajo atmósfera de nitrógeno por 30 minutos. Luego se adiciona 2-(2-butenil)-2-ciclopenten-1-ona **20** (33 mg, 0.22 mmol) diluida en 0.5 mL de DMF seca y se deja alcanzar TA. La reacción se completa en 48 horas. Se agrega agua (2 mL) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrae con éter, se lava con brine y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílica flash. Se realiza una elución por gradiente con fase móvil mezcla de Hexanos/AcOEt con proporciones de (9:1), (8:2) y (7:3) respectivamente. Se obtiene el producto **45** como un aceite transparente con 25% de rendimiento (15 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.50 (dqt, $J = 15.3, 6.5, 1.7$, 1H, H_{3'}), 5.29 (dqt, $J = 15.3, 7.0, 1.4$, 1H, H_{2'}), 3.76 (s, 6H, CO₂Me), 3.58 (d, $J = 6.7$, 1H, H₁), 2.67 (dddd, $J = 10.0, 9.9, 6.7, 6.6$, 1H, H₂), 2.36 (m, 1H, H₅), 2.35 (m, 1H, H_{1'}), 2.21 (m, 1H, H₆), 2.20 (m, 1H, H₅), 2.12 (m, 1H, H₃), 2.10 (m, 1H, H_{1'}), 1.75 (m, 1H, H₃), 1.64 (dd, $J = 6.4, 1.4$, 1H, H_{4'}).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 218.3 (C4), 168.8 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$), 128.7 (C3'), 126.4 (C2'), 54.0 (C1), 52.6 (CO_2Me), 51.8 (C3), 39.7 (C2), 37.5 (C1'), 31.2 (C5), 24.3 (C6), 18.0 (C4').

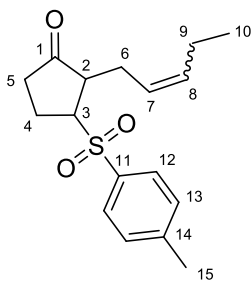
(E)-2-(2-(3,7-dimetil-2,6-octadienil)-3-oxociclopentil)malonato de dimetilo (46)



En un balón de dos bocas de 25 mL se agrega malonato de dimetilo (100 mg, 0.76 mmol) e hidruro de sodio (55-65%) (9 mg, 0.38 mmol) en DMF seca (0.5 mL) y se agita de 0°C por 30 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se adiciona 2-alil-2-ciclopenten-1-ona **20** (85 mg, 0.38 mmol) diluida en 0.5 mL de DMF seca y se deja alcanzar TA. La reacción se completa en 48 horas. Se agrega agua (2 mL) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrae con éter, se lava con brine y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílica flash. Se realiza una elución por gradiente con fase móvil mezcla de Hexanos/AcOEt de proporciones (9:1), (8:2) y (7:3) respectivamente. Se obtiene el producto **46** como un aceite transparente con 55% de rendimiento (73 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.05 (m, 1H, H7'), 5.03 (m, 1H, H2'), 3.74 (s, 6H, CO_2Me), 3.60 (d, $J = 6.3$, 1H, H1), 2.62 (dddd, $J = 10.0, 10.0, 6.5, 6.3$, 1H, H2), 2.36 (m, 1H, H1'), 2.35 (m, 1H, H5), 2.26 (m, 1H, H1'), 2.19 (m, 1H, H6), 2.15 (m, 1H, H3), 2.10 (ddd, $J = 10.0, 10.0, 1.0$, 1H, H5), 2.05 (ta, $J = 7.4$, 2H, H6'), 1.98 (ta, $J = 7.4$, 2H, H5'), 1.77 (dddd, $J = 12.4, 10.0, 10.0, 8.5$, 1H, H6), 1.66 (m, 3H, H10'), 1.60 (m, 3H, H9'), 1.59 (m, 3H, H4').

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 210.0 (C4), 169.0 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$), 138.2 (C3'), 131.6 (C7'), 124.2 (C7'), 120.1 (C2'), 53.9 (C1), 52.7 (CO_2Me), 52.0 (C3), 40.4 (C2), 39.9 (C5'), 37.7 (C5), 26.9 (C1'), 26.6 (C6'), 25.8 (C10'), 24.2 (C6), 17.8 (C4'), 16.3 (C9').

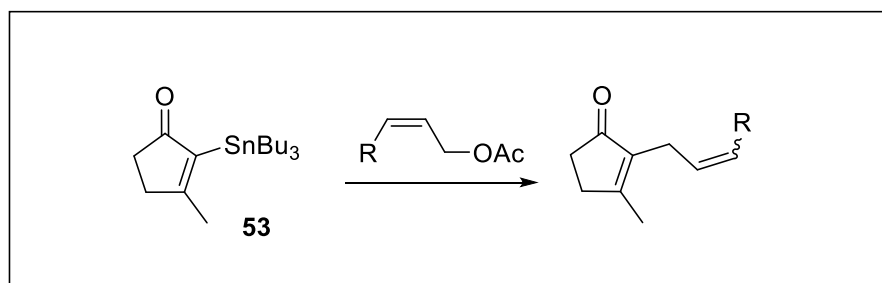
2-(-2-pentenil)-3-tosilciclopentanona (47) ³²⁻³⁴

En un balón de dos bocas de 25 mL se disuelven 50 mg (0.33mmol) de 2-(pent-2-enil)-2-ciclopenten-1-ona (**24**) en 0.5 mL de MeOH seco y atmósfera de nitrógeno. En otro balón conteniendo 118 mg de *p*-TsNa (0.66mmol) en 0.5 mL de MeOH se agrega 1 gota de AcOH glaciar. Luego de 15 minutos se añade la disolución de *p*-TsNa y AcOH al primer balón. A las 6 horas se agregan 1.5 equivalentes más de *p*-TsNa disueltos en 0.5 mL de MeOH y otra gota de AcOH. Después de 5 días de reacción, al observar que la misma no avanza se evapora el disolvente. Se extrae el crudo con agua y AcOEt y se lavan las fases orgánicas con una solución de bicarbonato de sodio seguido de un lavado con brine y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El crudo obtenido luego de evaporar el disolvente se purifica por cromatografía en columna con fase estacionaria de sílica flash y una elución por gradiente (fase móvil: mezcla de hexanos/AcOEt de proporciones (8:2), (7:3) y (6:4) respectivamente) obteniéndose el producto **47** como un aceite transparente con rendimiento de 19% (18.6mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (2H, d, *J* = 8.3, H12), 7.39 (2H, d, *J* = 8.3, H13), 5.34 (1H, dddq, *J* = 15.1, *J* = 8.1, *J* = 6.7, *J* = 1.6, H8), 4.96 (1H, dtq, *J* = 15.1, 6.4, 1.3, H7), 3.58 (1H, ddd, H3), 2.64 (1H, ddd, H2), 2.47 (3H, s, H15), 2.39 (1H, m, H4), 2.35 (1H, m, H5), 2.17 (1H, m, H5), 2.15 (1H, m, H4), 1.56 (2H, m, H6), 1.36 (2H, qd, *J* = 7.3, *J* = 6.7, H9), 0.92 (3H, t, *J* = 7.3, H10).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 215.3 (C1), 145.2 (C14), 134.6 (C11), 130.1 (C8), 130.0 (C13), 128.8 (C12), 125.4 (C7), 63.3 (C3), 48.9 (C2), 31.6 (C5), 21.7 (C15), 21.5 (C4), 26.9 (C9), 18.0 (C6), 13.6 (C10).

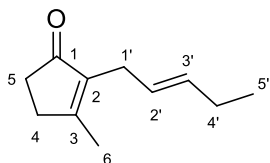
VII.3.7. Procedimiento general para la síntesis de jasmona y análogos a partir de 3-metil-2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona



En un balón de dos bocas de 25 mL se agrega 1 equivalente de acetato de alqueno correspondiente en DMF seca y desgasificada, 1.05 equivalentes de 3-metil-2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**53**), 0.05 equivalentes de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) y 3 equivalentes de cloruro de litio bajo agitación magnética. La mezcla de reacción se calienta a 80 °C hasta no detectarse material de partida (24-48hs). Luego el crudo se extrae con éter (30 mL), se lava con brine y seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna con fase estacionaria de sílica flash. Se realiza una elución por gradiente (fase móvil: mezcla de hexanos/AcOEt (9:1), (8:2) respectivamente).

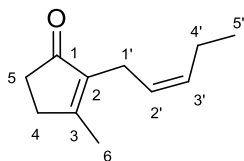
3-metil-2-(2-pentenil)-2-ciclopenten-1-ona/ jasmona (*E/Z* (9:1)) (**49**)³⁵⁻⁴¹

A partir de 3-metil-2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**53**) y acetato de (*Z*)-2-pentenilo (**32**), se obtiene el producto **49** mediante la técnica general VII.3.7, como un aceite transparente como un aceite transparente con 71% de rendimiento (73 mg).



(*E*): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.44 (dtt, *J* = 15.0, 6.0, 1.3 Hz, 1H, H2'), 5.34 (dtt, *J* = 15.0, 6.3, 1.3, 1H, H3'), 2.87 (da, *J* = 6.3, 2H, H1'), 2.50 (m, 2H, H5), 2.37 (m, 2H, H4), 2.05 (m, 3H, H6), 1.97 (qdd, *J* = 7.5, 6.0, 1.3, 2H, H4'), 0.93 (t, *J* = 7.5, 3H, H5').

(Datos obtenidos por 1D TOCSY RMN).



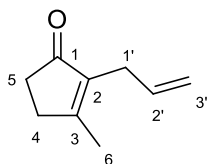
(Z): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.37 (dtt, $J = 10.5, 7.0, 1.3$ Hz, 1H, H2'), 5.23 (dtt, $J = 10.5, 7.0, 1.2$, 1H, H3'), 2.93 (dd, $J = 7.0, 1.2$, 2H, H1'), 2.47 (m, 2H, H5), 2.36 (m, 2H, H4), 2.15 (tdd, $J = 7.5, 7.0, 1.3$, 2H, H4'), 2.05 (m, 2H, H6), 0.98 (t, $J = 7.5$, 3H, H5').

(Datos obtenidos por 1D TOCSY RMN).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 209.1 (C1), 170.9 (C3), 138.9 (C2), 132.9 (C2'), 124.9 (C3'), 34.3 (C4), 31.6 (C5), 26.0 (C1'), 25.4 (C4'), 17.3 (C6), 13.7 (C5').

IR: ν (cm^{-1}) = 966.4, 1385.0, 1439.0, 1645.4, 1690.0, 2361.0, 2920.4, 2959.0.

3-metil-2-alil-2-ciclopenten-1-ona (**50**)^{15, 42}



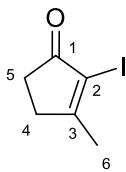
A partir de 3-metil-2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**52**) (190 mg, 0.54 mmol) y acetato de alilo (**34**) (46 mg, 0.52 mmol), se obtiene el producto **50** mediante la técnica general VII.3.7, como un aceite transparente en un 52 % de rendimiento (67 mg).

Cuando se plantea la misma técnica a partir de **52** (150 mg, 0.40 mmol) pero esta vez, acoplado el bromuro de alilo (**12**) (47 mg, 0.39 mmol), se obtiene **50** en un 58% (18 mg).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.77 (dtd, $J = 16.6, 10.2, 6.3$ Hz, 1H, H2'), 4.97 (dtd, $J = 16.6, 1.7, 1.7$, 1H, H3'_{trans}), 4.96 (dtd, $J = 10.1, 1.7, 1.7$, 1H, H3'_{cis}), 2.95 (m, 2H, H1'), 2.52 (m 2H, H5), 2.39 (m, 2H, H4), 2.06 (s, 3H, H6).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 209.0 (C1), 171.4 (C3), 138.1 (C2), 134.6 (C2'), 115.2 (C3'), 34.3 (C4), 31.7 (C5), 27.2 (C1'), 17.3 (C6).

IR: ν (cm^{-1}) = 912, 970, 995, 1076, 1179, 1290, 1348, 1385, 1408, 1439, 1603, 1645, 2913.

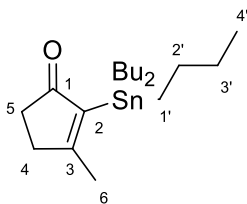
2-iodo-3-metil-2-ciclopenten-1-ona(52) ⁴³

⁶ En un balón de una boca de 50 mL se agrega 3-metil-2-ciclopentenona **51** (0.29 g, 3.0 mmol) en 12 mL de una mezcla de diclorometano/ piridina (1:1) a 0 °C, y se adiciona una solución de iodo (3.2 g, 12.7 mmol) en 12 mL de una mezcla diclorometano/piridina (1:1). Se deja que la mezcla alcance TA y se mantiene bajo agitación magnética por 24 horas. Se evapora el disolvente a vacío y la mezcla se retoma en AcOEt (50 mL). Se realizan lavados consecutivos con ácido clorhídrico 1N (2 X 20 mL), agua destilada (20 mL), solución saturada de tiosulfato de sodio anhidro (20 mL) y brine (20mL). Posteriormente la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna, con fase estacionaria de sílica flash y una elución por gradiente con mezcla de hexanos/AcOEt de proporciones (8:2) y (7:3) respectivamente. Se obtiene un sólido blanco con 77% de rendimiento (0.52 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.76 (m, 2H, H5), 2.60 (m, 2H, H4), 2.24 (s, 3H, H6).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 203.7 (C1), 179.9 (C3), 102.9 (C2), 34.5 (C5), 33.3 (C4), 22.3 (C6).

PF = 91.3-92.9 °C.

3-metil-2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (53)

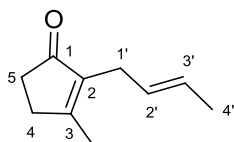
En un balón de dos bocas de 50 mL conteniendo tolueno seco (30 mL) se disuelven 300 mg de 2-iodo-3-metil-2-ciclopenten-1-ona (**52**) (1.3 mmol), 150 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.13 mmol), y 1.50 g de (*n*-SnBu₃)₂ (2.6 mmol) bajo agitación magnética y atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se filtra la mezcla de reacción y se evapora el disolvente a presión reducida y temperatura (60 °C). El crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando sílica flash como fase estacionaria y se realiza una elución por gradiente con mezclas de Hexanos/AcOEt (de proporciones (9:1) y (8:2) respectivamente). Se obtiene el producto **53** como un aceite transparente con un 76 % de rendimiento (0.38 g).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.63 (m, 2H, H5), 2.37 (m, 2H, H4), 2.13 (s, 3H, H6), 1.47 (tt, *J* = 8.2, 7.3, 6H, H2'), 1.30 (m, 6H, H3'), 1.03 (tq, *J* = 8.2, 7.3, 6H, H1'), 0.88 (t, *J* = 7.3, 9H, H4').

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 215.3 (C1), 186.2 (C3), 143.1 (C2), 36.3 (C5), 35.9 (C4), 29.3 (C2'), 27.5 (C3'), 21.4 (C6), 13.8 (C4'), 9.9 (C1').

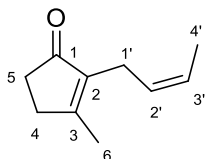
3-metil-2-(2-butenil)-2-ciclopenten-1-ona/ cinerona (*E/Z* (9:1)) (**54**)¹²

A partir de 3-metil-2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**52**) y acetato de 2-butenilo (**36**), se obtiene el producto **54** (mezcla de isómeros *E/Z* (9:1)) mediante la técnica general VII.3.7, como un aceite transparente en un 50 % de rendimiento (46 mg).



(*E*): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.45-5.33 (m, 2H, H2'-H3'), 2.86 (m, 2H, H1'), 2.50 (ddq, *J* = 5.6, 3.5, 1.2, 2H, H5), 2.36 (m, 2H, H4), 2.04 (s, 3H, H6), 1.60 (ddt, *J* = 3.5, 1.2, 1.0, 3H, H4').

(Datos obtenidos por 1D TOCSY RMN).

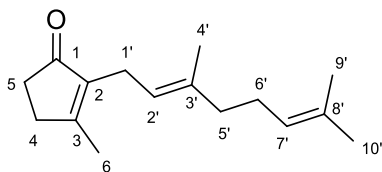


(*Z*): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.45 (m, 1H, H2'), 5.28 (dt, *J* = 10.4, 7.0, 1H, H3'), 2.93 (d, *J* = 7.0, 2H, H1'), 2.48 (m, 2H, H5), 2.38 (m, 2H, H4), 2.05 (s, 3H, H6), 1.69 (m, 3H, H4').

(Datos obtenidos por 1D TOCSY RMN).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 209.1 (C1), 170.9 (C3), 138.8 (C2), 127.1 (C2'), 125.8 (C3'), 34.3 (C4), 31.6 (C5), 26.0 (C1'), 17.8 (C4'), 17.2 (C6).

IR: ν (cm⁻¹) = 2957, 2916, 2361, 2342, 1700, 1645, 1439, 1385, 1343, 1179, 1076, 966.

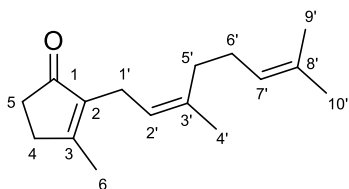
3-metil-2-(3,7-dimetil-2,6-octadienil)-2-ciclopenten-1-ona (56)

A partir de 3-metil-2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**52**) y acetato de geranilo (**38**), se obtiene el producto **56** mediante la técnica general VII.3.7, como un aceite transparente en un 55 % de rendimiento (79 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.04 (m, 2H, H2'-H7'), 2.89 (m, 2H, H1'), 2.48 (m, 2H, H5), 2.37 (m, 2H, H4), 2.05 (m, 2H, H6'), 2.05 (s, 3H, H6), 1.96 (m, 2H, H5'), 1.69 (s, 3H, H4'), 1.66 (m, 3H, C9'), 1.58 (s, 3H, H10').

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 209.2 (C1), 170.2 (C3), 139.9 (C2), 135.8 (C3'), 131.4 (C8'), 124.3 (C2'), 120.7 (C7'), 39.6 (C5'), 34.3 (C4), 31.6 (C5), 26.6 (C6'), 25.7 (C9'), 21.9 (C1'), 17.7 (C10'), 17.3 (C6), 16.1 (C4').

IR: ν (cm⁻¹) = 819.9, 1084.0, 1176.6, 1340.6, 1383.0, 1439.0, 1645.3, 1697.5, 2856.7, 2912.6, 2966.7.

(Z)-3-metil-2-(3,7-dimetil-2,6-octadienil)-2-ciclopenten-1-ona (57)

A partir de 3-metil-2-(tributilestanil)-2-ciclopenten-1-ona (**52**) y acetato de nerilo (**40**), se obtiene el producto **57** mediante la técnica general VII.3.7, como un aceite transparente en un 42 % de rendimiento (13 mg):

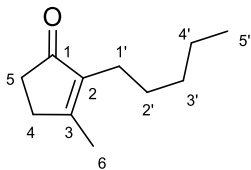
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.14 (tqq, $J = 7.0, 1.3, 1.3$, 1H, H2'), 5.05 (m, 1H, H7'), 2.89 (m, 2H, H1'), 2.48 (m, 2H, H5), 2.36 (m, 2H, H4), 2.13 (m, 2H, H5'), 2.07 (m, 2H, H6'), 2.05 (s, 3H, H6), 1.69 (s, 3H, C10'), 1.66 (dtt, $J = 2.7, 1.3, 1.3$, 3H, H4'), 1.62 (s, 3H, C9').

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 209.2 (C1), 170.0 (C3), 139.8 (C2), 136.0 (C3'), 131.6 (C8'), 124.3 (C2'), 121.3 (C7'), 39.6 (C5'), 34.2 (C4), 32.0 (C5), 26.5 (C6'), 25.7 (C10'), 23.3 (C4'), 21.8 (C1'), 17.7 (C9'), 17.3 (C6).

IR: ν (cm⁻¹) = 804.4, 1080.2, 1176.6, 1383.0, 1440.9, 1643.42, 1695.5, 2916.5, 2966.6.

VII.3.8. Hidrogenaciones

3-metil-2-pentil-2-ciclopenten-1-ona/ dihidrojasmona (58)⁴⁴

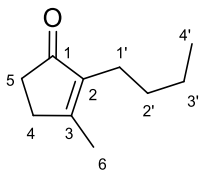


En un balón de dos bocas de 25 mL se disuelve jasmona (**49**) (120 mg, 0,73 mmol) en 1 mL de metanol seco bajo agitación magnética. Se adiciona Pd/C al 5% (23 mg, 0.22 mmol) y se procede a purgar con N₂ tres veces (realizando vacío entre cada purga para quitar el O₂ del balón de reacción). Luego se repite el procedimiento con H₂ y se deja bajo esta atmósfera a presión normal (del globo) durante 72 horas. Durante este tiempo se monitorea la hidrogenación del doble enlace por ¹H RMN. Transcurrido ese tiempo se filtra el crudo de reacción mediante una columna con celite y se eluye con éter etílico. Se evapora el disolvente. De la columna se recuperan 113 mg. Por RMN se confirma que se obtiene producto **58** con 77% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.48 (m, 2H, H5), 2.35 (m, 2H, H4), 2.16 (t, *J*= 7.6, 2H, H1'), 2.04 (s, 3H, H6), 1.36 (m, 2H, H2'), 1.30 (m, 2H, H4'), 1.25 (m, 2H, H3'), 0.87 (t, *J*= 7.0, 3H, H5').

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 209.8 (C1), 170.1 (C3), 140.9 (C2), 34.5 (C4), 32.0 (C3'), 31.7 (C5), 28.2 (C2'), 23.1 (C1'), 22.7 (C4'), 17.4 (C6), 14.2 (C5').

3-metil-2-butil-2-ciclopentenona (dihidrocinerona 59)



En un balón de dos bocas de 25 mL se disuelve cinerona (**54**) (80 mg, 0.54 mmol) en 0.5 mL de metanol seco bajo agitación magnética. Se adiciona Pd/C al 5% (11 mg, 0.17 mmol) y se procede a purgar con N₂ dos veces (realizando vacío entre cada purga para quitar el O₂ del balón de reacción). Luego se repite el procedimiento con H₂ y se deja bajo esta atmósfera a presión normal (del globo) durante 72 horas. Durante este tiempo se monitorea la hidrogenación del doble enlace por ¹H RMN. Transcurrido ese tiempo se filtra el crudo de reacción mediante una columna con celite y se eluye con una mezcla de hexanos/AcOEt (8:2). Se evapora el disolvente y se purifica por columna de sílica flash y fase móvil Hexanos/AcOEt (8:2). Se obtiene producto **59** con un 75% de rendimiento (62 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.48 (m, 2H, H5), 2.36 (m, 2H, H4), 2.17 (t, $J=7.6$, 2H, H1'), 2.05 (s, 3H, H6), 1.37 (m, 2H, H2'), 1.32 (m, 2H, C3'), 0.89 (t, $J=7.2$, 3H, H4').

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 209.6 (C1), 171.2 (C3), 140.7 (C2), 34.2 (C4), 31.4 (C5), 30.5 (C2'), 22.6 (C1' y C3'), 17.1 (C6), 14.0 (C4').

VII.3.9. Isomerización de jasmona

En un balón de dos bocas de 25 mL se agregan (0.071 mL, 0.43 mmol) de jasmona (*E/Z* - 9:1) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade 1,4-dioxano seco (5.0 mL), ácido *p*-toluenosulfínico (0.022 g, 0.13 mmol) y se lleva a reflujo por cuatro días. Durante el tiempo transcurrido se monitorea la reacción por ^1H RMN. Se termina la reacción cuando no se observa más avance en la isomerización. Se deja enfriar el sistema hasta temperatura ambiente y se diluye la solución con 25.0 mL de hidróxido de sodio (1mol/L) y se extrae con hexano. La fase orgánica se lava 3 veces con 10 mL de solución saturada de cloruro de sodio y el disolvente es removido con evaporador rotatorio bajo vacío.

VII.3.10. Experimento de ^1H RMN: isomerización $\eta^3 - \eta^1$

En un balón de dos bocas de 25 mL se disuelve 1 equivalente de acetato de (*Z*)-2-pentenilo **32** en 0.5 mL de DMF- d_7 . Se agrega 0.005 equivalentes de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ al 5% y 3 equivalentes de LiCl bajo atmósfera inerte. Se toman alícuotas y se registran espectros de ^1H -NMR cada 15 minutos. Además de las señales correspondientes al acetato de (*Z*)-2-pentenilo (**32**) de partida. Se detectan señales que varían a lo largo del tiempo: ~ 5.50 ppm, m, 1H, H3; ~ 5.26 ppm, dtt, $J \sim 11\text{Hz}$, $J \sim 7.1\text{ Hz}$, $J_1 \sim 1.7\text{Hz}$ 1H, H2; ~ 4.05 ppm, dt, $J_1 \sim 2\text{Hz}$, $J_2 \sim 6\text{Hz}$, 1H, H1; ~ 1.9 ppm, t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H, H4; ~ 0.8 ppm, t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H, H5).

VII.4. Ensayos biológicos de laboratorio y de campo

VII.4.1. Ensayos de Laboratorio

VII.4.1.1. Observación del desarrollo de lagartas de *Pseudaletia sequax* tras de la aplicación de JMe en la alimentación de las mismas⁴⁵

El alimento proporcionado a las lagartas se trata de capim quicuio o kikuyo grass (*Pennisetum clandestinum*), el cual se colecta de la mata adyacente al Laboratorio de Control de Insectos, en el sector de Ciencias Biológicas de la Universidad de Paraná (Curitiba) durante la mañana. El mismo es lavado con una solución de hipoclorito de sodio al 10%, enjuagado con agua y posterior secado con toallas de papel. El material vegetal se separa en porciones aproximadamente iguales y se coloca en una botella plástica cortada e invertida, dentro de un frasco de vidrio con agua. La mitad del capim se pulveriza con 5 mL de solución 1mM de jasmonato de metilo en agua destilada + tween 20 al 10%. El resto del material vegetal se pulveriza con 5 mL de solución blanco de agua destilada + tween 20 al 10%. Ambas muestras se colocan en la heladera a 5°C cubiertas con una bolsa plástica transparente para mantenerlas frescas y evitar que los volátiles de la planta tratada induzcan cambios en la planta no tratada.

Transcurridas 48 horas de la aplicación se da de comer con el material vegetal tratado a dos grupos de lagartas de *Pseudaletia sequax* en tercer instar (16 días). Un grupo de 20 lagartas se alimentan con capim pulverizado con JMe 1mM y otro grupo de 20 lagartas con capim pulverizado con solución blanco.

En un recipiente acrílico de 2,5 cm diámetro por 5 cm de alto con un trozo de papel absorbente (2.5 x 2.5 cm) humedecido con agua destilada en la base, se coloca una hoja entera de capim tratado, y una lagarta de 16 días (tercer instar). Se tapa con un copo de algodón. Este procedimiento se realiza para 40 lagartas. Un grupo de 20 lagartas se alimentan con capim pulverizado con JMe 1mM y otro grupo de 20 lagartas con capim pulverizado con solución blanco. Los recipientes se colocan en una bandeja metálica perforada en una cámara de cría a 22-23°C.

Se repite el procedimiento de colecta y pulverización de material vegetal y se vuelven a alimentar a las lagartas a las 48 horas nuevamente. El procedimiento se repite cada 48 horas durante 30 días.

Durante el experimento mueren 6 lagartas del grupo de las alimentadas con material vegetal tratado con jasmonato y 5 del grupo de las alimentadas con material vegetal tratado con solución blanco.

El resto de las lagartas se pesan a los 41 días de nacidas.

con JMe		sin JMe	
lagarta	Peso (g)	lagarta	Peso (g)
1	0	1	0,112
2	0,145	2	0,288
3	0,07	3	0,192
4	0,523	4	0,066
5	0	5	0
6	0,195	6	0,183
7	0,167	7	0,14
8	0,352	8	0,217
9	0,33	9	0
10	0	10	0,064
11	0	11	0,213
12	0,382	12	0
13	0,23	13	0,301
14	0,15	14	0
15	0,186	15	0,015
16	0	16	0,188
17	0,088	17	0
18	0	18	0
19	0,309	19	0,203
20	0	20	0,118

Tabla VII.1. Pesos de lagartas prepupa de *Pseudaletia sequax* alimentadas con material tratado con JMe y solución blanco respectivamente.

Los valores promedio y desviaciones estándar y resultados de t-test se informan a continuación:

T-Test	
Grupo 1: JMe	
Grupo 2: Blanco	
Variable	P Lagartas
Promedio de peso JMe (g)	0.1763
Promedio de peso Blanco (g)	0.2812
Valor-t	-2.336
df	25
p	0.02779
N validos JMe	14
N válidos Blanco	13

Desviación estándar JMe	0.8852
Desviación estándar Blanco	0.1407
F- cociente de varianzas	2.527
P- varianzas	0.1106
Levene F (1, df)	1.6803
df Levene	25
P Levene	0.2067

Tabla VII.2. Tratamiento estadístico para pesos prepupa de *Pseudaletia sequax* alimentadas con material tratado con JMe y solución blanco.

El tratamiento de datos se realizó en Excel y el programa STATISTICA.

VII.4.1.2. Observación del desarrollo de *Anticarsia gemmatalis* luego de la introducción de JMe en su alimentación artificial.

Se preparan 2 litros de dieta artificial a base de leguminosas. A un litro de la misma se le adiciona 0,33 mL de jasmonato de metilo obteniendo una concentración de 1.5 mM. El restante litro se considera blanco.

La dieta es colocada en vasos plásticos de 3 cm de base previamente esterilizados al UV por 30 minutos (se llenan los vasos hasta un centímetro). A 30 de los vasos se les agrega dieta artificial con JMe y a otros 30 vasos se les agrega dieta artificial blanco. Se coloca en cada vaso una lagarta de *Anticarsia gemmatalis* de 9 días (tercer instar) y se coloca una tapa de cartón forrada en plástico previamente esterilizada con UV por 30 minutos. Ambos grupos se colocan en una en la cámara de cría a 25 °C sobre una bandeja metálica perforada.

Se observa la evolución de las lagartas a lo largo de su ciclo. Cinco lagartas alimentadas con dieta con JMe mueren antes de alcanzar el estadio de pupa y 2 lagartas alimentadas con blanco también mueren previo al estadio de pupa.

Se pesan ambos grupos cuando alcanzan el estadio de pupa. Se calculan los promedios y desviaciones estándar de los pesos de las pupas de ambos grupos y se aplica t-test.

con JMe		sin JMe	
lagarta	Peso (g)	lagarta	Peso (g)
1	199	1	191
2	205	2	214
3	206	3	223
4	210	4	236
5	220	5	239
6	226	6	242
7	232	7	249
8	241	8	251
9	243	9	258
10	250	10	266
11	252	11	266
12	253	12	266
13	256	13	267
14	258	14	268
15	258	15	269
16	276	16	273
17	277	17	275
18	277	18	279
19	279	19	281
20	281	20	283
21	284	21	293
22	289	22	300
23	292	23	316
24	298	24	319
25	300	25	321
26	0	26	337
27	0	27	343
28	0	28	351

Tabla VII.3. Pesos de pupas de *Anticarsia gemmatalis* alimentadas con dieta artificial adicionada con JMe y dieta blanco respectivamente.

T-Test	
Grupo 1: JMe	
Grupo 2: Blanco	
Variable	P pupas
Promedio de peso JMe (g)	0,258
Promedio de peso Blanco (g)	0,273
Valor-t	-1,55

df	51
p	0,126
N válidos JMe	25
N válidos Blanco	28
Desviación estándar JMe	0,0308
Desviación estándar Blanco	0,037
F- cociente de varianzas	1,42
P- varianzas	0,385

Tabla VII.4. Estadística de los pesos de pupas de *Anticarsia gemmatalis* alimentadas con dieta artificial adicionada con JMe y dieta blanco.

El tratamiento de datos se realizó en Excel y el programa STATISTICA.

VII.4.1.3. Test de preferencia de *Anticarsia gemmatalis* entre material vegetal tratado con análogo 28 y blanco^{46, 47}

Se realiza un experimento de preferencia en lagartas de *Anticarsia gemmatalis*. Se les presenta un disco foliar de soja tratadas con solución 1mM del análogo de ácido jasmónico **28** y otro disco foliar de soja tratado con solución blanco.

Previamente se pulverizan 3 plantas de soja de 3 semanas de edad con 5 mL de una solución 1mM del análogo **28** en agua destilada y tween 20 al 10%. Por otro lado, se pulverizan 3 plantas de soja de 3 semanas con una solución blanco de agua destilada y tween 20 al 10%. El follaje de cada planta se envuelve en bolsa de nylon. Las plantas se colocan en cámara a 25°C separadas según el tratamiento recibido.

A las 48 horas de la aplicación se cortan 20 discos de 1,1 cm de diámetro a partir de hojas de plantas tratadas con análogo **28** y 20 discos a partir de hojas tratadas con solución blanco.

En 20 placas de Petri de 10 cm de diámetro se coloca papel absorbente en el fondo (del mismo diámetro de la placa) y se divide la misma en 2 secciones iguales. Se coloca un disco de soja tratado con el análogo y uno con solución blanco en cada sección de la placa de forma equidistante. Se coloca una lagarta de *Anticarsia gemmatalis* de 9 días en cada placa de Petri y se las deja alimentarse por 24 horas.

Número de lagartas (n=20)	Preferencia
12	se alimentan con ambos discos indiferentemente
6	sólo se alimentan del disco tratado con solución blanco, el disco tratado con solución de 28 (1mM) permanece entero
2	se alimentan de ambos discos, mayoritariamente del tratado con solución blanco.

Tabla VII.5. Ensayo de preferencia de *Anticarsia gemmatalis* alimentada con soja tratada con **28** vs. soja tratada con solución blanco.

VII.4.2. Ensayos de campo.

VII.4.2.1. Aplicación de JMe en cultivos de soja y alfalfa para observar y cuantificar atracción de parasitoides y predadores de insectos plaga

Del ensayo en soja no se obtienen resultados (ver **capítulo V**, sección **V.V.2**). El ensayo se instala la primera semana de abril en una pastura de alfalfa destinada a pastoreo de ovinos, libre de tratamiento con insecticidas.

Se marcan ocho parcelas de 1 metro cuadrado cada una. Cada parcela fue separada 1.5 m de la siguiente más próxima. Cuatro de las parcelas se tratan al azar con solución 1.5 mM de jasmonato de metilo + 0.1% de Tween 20 en agua destilada. En cada parcela se realizan 24 disparos con un pulverizador manual (8,5 mL/10 disparos, equivalente a 20 mL de solución/parcela). La aplicación se realiza a 45° con la superficie del suelo y a 50 cm de altura. En cada parcela se cuelga sobre soportes plásticos suspendidos sobre el follaje una trampa amarilla con pegamento (Modelo AF Demi Diamond. Pestwest) de 6 x 13,5 cm. Las restantes cuatro parcelas se tratan con agua destilada + 0.1% de tween 20 como blanco. La cantidad de solución blanco y la aplicación son análogas a las utilizadas en las parcelas tratadas con solución de jasmonato de metilo.

El día previo a la aplicación y a los 7, 12 y 24 días luego de la aplicación se evaluaron, en cada parcela, 20 tallos al azar. En los mismos se contabilizaron el número de pulgones presentes. Las trampas amarillas con pegamento fueron retiradas a los 4, 7, 12, 17 y 24 días y se contabilizaron los parasitoides y predadores capturados por

especie. Se promediaron las capturas en las trampas de parasitoides y predadores respectivamente.

Datos obtenidos para pulgones:

Trampa	Tratamiento	Día de aplicación	<i>Acyrtosiphon kondoi</i> ninfas/adultos		<i>Therioaphis trifolii</i> ninfas/adultos	
1	JMe	0	3	2	3	-
2	agua	0	5	-	2	-
3	JMe	0	3	1	-	-
4	agua	0	7	-	1	-
5	JMe	0	3	2	1	-
6	agua	0	7	-	1	-
7	JMe	0	2	1	3	-
8	agua	0	4	1	3	-
1	JMe	7	7	1	-	-
2	agua	7	5	-	3	-
3	JMe	7	3	1	-	-
4	agua	7	2	2	3	-
5	JMe	7	2	-	1	-
6	agua	7	7	-	-	-
7	JMe	7	3	-	2	-
8	agua	7	3	1	1	-
1	JMe	12	-	-	-	-
2	agua	12	-	-	-	-
3	JMe	12	2	1	-	-
4	agua	12	-	-	-	-
5	JMe	12	-	-	-	-
6	agua	12	1	2	-	-
7	JMe	12	1	-	-	-
8	agua	12	-	-	-	-
1	JMe	24	-	-	-	-
2	agua	24	1	-	1	-
3	JMe	24	1	-	1	-
4	agua	24	1	-	-	-
5	JMe	24	-	-	1	-
6	agua	24	-	1	-	-
7	JMe	24	1	-	-	-

8	agua	24	-	-	-	-
---	------	----	---	---	---	---

Tabla VII.6. Conteo de pulgones en tallos luego de la aplicación de solución de JMe.

Día post tratamiento	<i>Acyrtosiphon kondoi</i> blanco	<i>Acyrtosiphon kondoi</i> JMe	<i>Therioaphis trifolii</i> blanco	<i>Therioaphis trifolii</i> JMe
0	6	4,25	1,75	1,75
7	5	4,25	1,75	0,75
12	0,75	1	0	0
24	0,75	0,5	0,25	0,5

Tabla VII.7. Promedio de pulgones presentes en cada parcela (ninfas + adultos) en 20 tallos al azar.

Datos obtenidos para parasitoides:

Día	Trampa	Tratamiento	<i>Aphidius sp.</i>
4	1	JMe	1
4	2	agua	0
4	3	JMe	0
4	4	agua	0
4	5	JMe	1
4	6	agua	0
4	7	JMe	2
4	8	agua	1
7	1	JMe	0
7	2	agua	0
7	3	JMe	2
7	4	agua	2
7	5	JMe	3
7	6	agua	0
7	7	JMe	1
7	8	agua	0
12	1	JMe	1
12	2	agua	1
12	3	JMe	0
12	4	agua	1

12	5	JMe	0
12	6	agua	0
12	7	JMe	1
12	8	agua	1
17	1	JMe	0
17	2	agua	0
17	3	JMe	1
17	4	agua	0
17	5	JMe	0
17	6	agua	0
17	7	JMe	0
17	8	agua	0
24	1	JMe	0
24	2	agua	0
24	3	JMe	1
24	4	agua	0
24	5	JMe	0
24	6	agua	0
24	7	JMe	1
24	8	agua	0

Tabla VII.8. Conteo de parasitoides en trampas luego de la aplicación de solución de JMe.

Día post tratamiento	Capturas blanco	Capturas JMe
4	0,25	1
7	0,5	1,5
12	0,75	0,5
17	0	0,25
24	0	0,5

Tabla VII.9. Promedio de *Aphidius* sp. (*A. Ervi/A. colemani* - parasitoides) capturados en trampas.

Datos obtenidos para predadores:

Día	Trampa	<i>E. connexa</i>	<i>H. axyridis</i>	<i>C. sanguinea</i>
4	1	0	0	0
4	2	0	0	0
4	3	1	0	0
4	4	1	0	0
4	5	0	0	0
4	6	0	0	0
4	7	0	0	0
4	8	0	0	0
7	1	0	0	0
7	2	0	0	0
7	3	0	1	0
7	4	0	0	0
7	5	1	0	0
7	6	0	1	0
7	7	1	0	0
7	8	0	0	0
12	1	0	0	0
12	2	0	0	0
12	3	0	0	0
12	4	0	0	0
12	5	0	0	0
12	6	0	0	0
12	7	1	0	0
12	8	0	0	0
17	1	0	0	0
17	2	0	0	0
17	3	0	0	2
17	4	0	0	0
17	5	2	0	0
17	6	0	0	0
17	7	0	0	0
17	8	0	0	0

24	1	0	0	0
24	2	0	0	0
24	3	0	0	0
24	4	0	0	0
24	5	0	0	0
24	6	0	0	0
24	7	0	0	0
24	8	0	0	0

Tabla VII.10. Conteo de parasitoides en trampas luego de la aplicación de solución de JMe.

Día	Tratamiento	Promedio - <i>E. connexa</i>	Promedio - <i>H. axyridis</i>	Promedio - <i>C. sanguinea</i>
4	blanco	0,25	0	0
	JMe	0,25	0	0
7	blanco	0	0,25	0
	JMe	0,5	0,25	0
12	blanco	0	0	0
	JMe	0,25	0	0
17	blanco	0	0	0
	JMe	0,5	0	0,5
24	blanco	0	0	0
	JMe	0	0	0

Tabla VII.11. Promedio de predadores capturados en trampas.

El tratamiento de datos se realizó en Excel.

VII.4.3. Bibliografía

1. Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D., *Purification of laboratory chemicals*. 4ta ed.; Butterworth-Heinemann: 1996.
2. Barbiéri, R. S.; Massabni, A. C.; Bellato, C. R., Método rápido, simples e eficiente de preparação de catalisadores: tetraquis (trifenilfosfina)paládio (0) e tetraquis(trifenilfosfina)platina (0). *Química Nova*. **1991**, *14* (3), 212-215.
3. Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y., A novel palladium(0) complex; bis(dibenzylideneacetone)palladium(0). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1065-1066.
4. Szłyk, E.; Barwiołek, M., Studies of thermal decomposition of palladium(II) complexes with olefin ligands. *Thermochim. Acta*. **2009**, *495*, 85-89.
5. Khan, A.; Gossage, R. A.; Foucher, D. A., A convenient route to distannanes, oligostannanes, and polystannanes. *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 1046–1052.
6. Mitchell, T. N., Encyclopedia of reagents for organic synthesis. In *Hexabutylidistannane* [Online] John Wiley & Sons, L., Ed. John Wiley & Sons, Ltd: 2012.
7. Krafft, M. E.; J.W., C., A Convenient Protocol for the α -Iodination of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with I_2 in an Aqueous Medium. *Synlett* **2005**, *8*, 1263–1266.
8. Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M., Enantioselective total synthesis of (-)-strychnine using the catalytic asymmetric michael reaction and tandem cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546-14547.
9. Krafft, M.; Cran, J. W., A convenient protocol for the α -Iodination of α,β -unsaturated carbonyl compounds with I_2 in an aqueous medium. *Synlett*. **2005**, *8*, 1263–1266.
10. Appel, R., Tertiary phosphane/tetrachloromethane, a versatile reagent for chlorination, dehydration, and P-N linkage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14* (12), 801-811.
11. Kurashina, Y.; Miura, A.; Enomoto, M.; Kuwahara, S., Stereoselective synthesis of malyngic acid and fulgidic acid. *Tetrahedron*. **2011**, *67* (9), 1649-1653.
12. Claisen, L.; Kremers, F.; Roth, F.; Tietze, E., Abnormal transformations of derivatives of isoprene and of β , γ -dimethylbutadiene. *J. prakt. Chem.* **1922**, *105*, 65-92.

13. Suzuki, I.; Kiyokawa, K.; Yasuda, M.; Baba, A., Indium(III) halide-catalyzed UV-irradiated radical coupling of iodomethylphosphorus compounds with various organostannanes. *Org. Lett.* **2013**, *15* (7), 1728–1731.
14. Naruta, Y.; Nishigaichi, Y.; Maruyama, K., Tributyl(3-methyl-2-butenyl)tin. *Org. Syn.* **1993**, *71*, 118-123.
15. Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J., *The Stille Reaction*. John Wiley & Sons, Inc.: 1997; Vol. 50.
16. Ono, N.; Zinsmeister, K.; Kaji, A., A new preparation of aliphatic nitro compounds by S_H2' reactions of *gem*-halo nitro compounds with allyltributylstannane. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1069-1070.
17. Brickwood, A. C.; Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Ishikawa, T.; Marais, P.; Morisson, V., Synthetic approaches towards phorbols via the ultra-high-pressure mediated intramolecular Diels–Alder reaction of furans (IMDAF): effect of furan substitution. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (8), 913-922.
18. Lee, P. H.; Sung, S.; Lee, K., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of in situ generated allylindium reagents with aryl halides. *Org. Lett.* **2001**, *3* (20), 3201-3204.
19. Lee, K.; Lee, J.; Lee, P. H., Highly efficient allyl cross-coupling reactions of allylindiums with organic electrophiles *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8265-8268.
20. Kataoka, H.; Yamada, T.; Goto, K.; Tsuji, J., An efficient synthetic method of methyl (\pm)-jasmonate. *Tetrahedron.* **1987**, *43* (18), 4107-4112.
21. Rosini, G.; Ballini, R.; Petrini, M.; Sorrenti, P., 2-(2-Nitroethyl)-1,3-dioxolane as reagent for 3-oxopropyl anion synthon: a new route to jasmonoid and prostaglandin intermediates. *Tetrahedron.* **1984**, *40* (19), 3809-3814.
22. Ho, T. L.; Shyu, K. F., Tandem thermal reactions for the synthesis of jasmonoids. *J. Chin. Chem. Soc.* **1998**, *45*, 319-321.
23. Ashfeld, B. L.; Miller, K. A.; Smith, A. J.; Tran, K.; Martin, S. F., Features and applications of $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ -catalyzed alkylations of unsymmetrical allylic substrates. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9018-9031.
24. Ashfeld, B. L.; Miller, K. A.; Smith, A. J.; Tran, K.; Martin, S. F., Features and Applications of $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ -Catalyzed Alkylations of Unsymmetrical Allylic Substrates. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9018-9031.
25. Cajaraville, A.; López, S.; Varela, J. A.; Saá, C., Rh(III)-Catalyzed Tandem C–H Allylation and Oxidative Cyclization of Anilides: A New Entry to Indoles. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), 4576–4579.

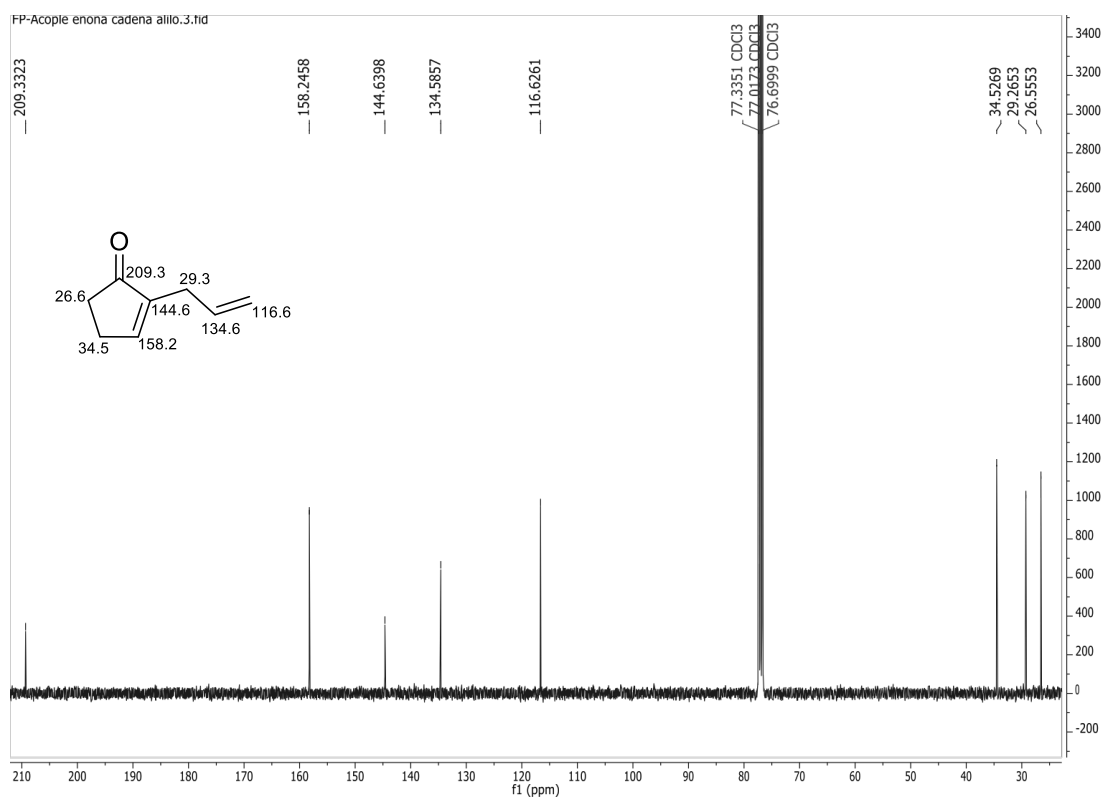
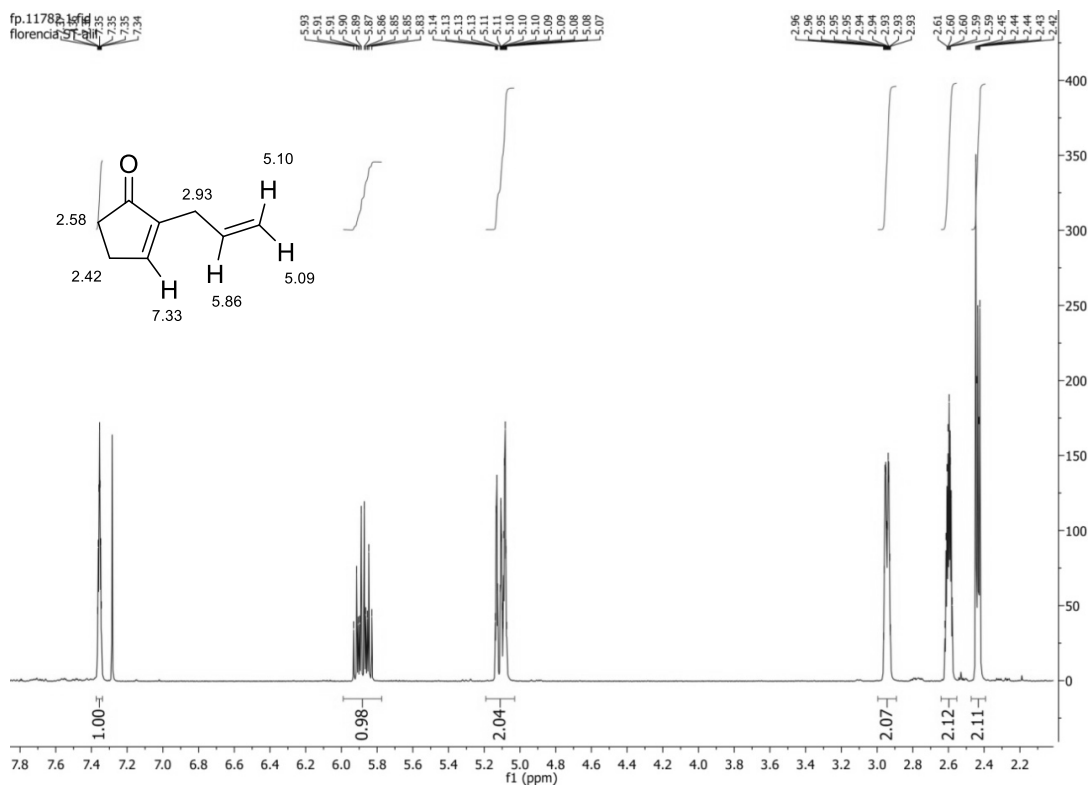
26. Nakatake, D.; Yazaki, R.; Matsushima, Y.; Ohshima, T., Transesterification Reactions Catalyzed by a Recyclable Heterogeneous Zinc/Imidazole Catalyst. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (15), 2569–2574.
27. Cao, W.; Chen, P.; Tang, Y., Total synthesis of isohericenone J via a Stille coupling reaction. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (5), 1701-1705.
28. Kataoka, H.; Yamada, T.; Goto, K.; Tsuji, J., An Efficient Synthetic Method of Methyl (\pm) - Jasmonate. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4107.
29. Rosini, G.; Ballini, R.; Petrini, M.; Sorrenti, P., 2-(2-Nitroethyl)-1,3-Dioxolane as Reagent for 3-Oxopropyl Anion Synthons: A New Route to Jasmonoid and Prostaglandin Intermediates. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3814.
30. Ho, T.-L.; Shyu, K.-F., Tandem Thermal Reactions for the Synthesis of Jasmonoids. *J. Chin. Chem. Soc.* **1998**, *45*, 319.
31. Shono, T.; Okawa, M.; Nishiguchi, I., Selective Formation of α -Acetoxy Ketones and General Synthesis of 2,3-Disubstituted 2-Cyclopentenones through the Anodic Oxidation of Enol Acetates *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (21), 6144-6147.
32. Parpal, F. Tesina de Licenciatura en Química. UdelaR, 2012.
33. Heguaburu, V. Tesis de Doctorado. Universidad de la República, 2010.
34. Heguaburu, V.; Schapiro, V.; Pandolfi, E., Synthesis of an epoxyquinol analog: efficient methodology for the insertion of side chains into cyclohexenone cores. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6921–6923.
35. Büchi, G.; Egger, B., A new synthesis of cyclopentenones. Methyl jasmonate and jasmone. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (14), 2021-2023.
36. Berkowitz, W. F., A new synthesis of *cis*-jasmone. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (2), 341-342.
37. Bulat, J. A.; Liu, H., A practical synthesis of *cis*-jasmone from levulinic acid. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3869-3871.
38. Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F., Synthesis of 2-alkylcyclopentenones. Jasmone, dihydrojasmone, and a prostaglandin precursor. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (14), 2362-2365.
39. Clemente-Tejeda, D.; Bermejo, F. A., Oxidation of alkenes with non-heme iron complexes: suitability as an organic synthetic method. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 9381-9386.
40. Liotta, D.; Barnum, C. S.; Saindane, M., Synthetic applications of 2-phenylselenenyl enones. 2. Synthesis of dihydrojasmone and *cis*-jasmone. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (21), 4301-4304.

41. Ma, X.; Dewez, D. F.; Du, L.; Luo, Y.; Markó, I. E.; Lam, K., Synthesis of diketones, ketoesters, and tetraketones by electrochemical oxidative decarboxylation of malonic acid derivatives: application to the synthesis of *cis*-jasnone. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (19), 12044-12055.
42. Adam, W.; Klug, P., A convenient stereoselective synthesis of α -tributylstannyl enones by photooxygenation of vinylstannanes and dehydration of the resulting hydroperoxides. *Synthesis.* **1994**, *6*, 557–559.
43. Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Brautt, M. P.; Senanayake, C. B. W., Direct iodination of cycloalkenones. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (7), 917-918.
44. Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K., Highly chemoselective hydrogenation method using novel finely dispersed palladium catalyst on silk-fibroin: its preparation and activity. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 2217–2231.
45. Yang, S.; Wu, H.; Xie, J.; Rantala, M. J., Depressed performance and detoxification enzyme activities of *Helicoverpa armigera* fed with conventional cotton foliage subjected to methyl jasmonate exposure. *Entomologia Exp Appl.* **2013**, *147*, 186-195.
46. Accamando, A. K.; Cronin, J. T., Costs and benefits of jasmonic acid induced responses in soybean. *Environ. Entomol.* **2012**, *41* (3), 551-561.
47. De Bortoli, S. A.; Takao Murata, A.; Placidi De Bortoli, C.; Oliveira de Magalhães, G.; Dibelli, W., Aspectos nutricionais e preferência da lagarta da soja, *Anticarsia gemmatalis* Hübner, 1818 (Lepidoptera: Noctuidae) em genótipos de soja com e sem injúria. *Comunicata Scientiae.* **2011**, *2* (3), 149-155.

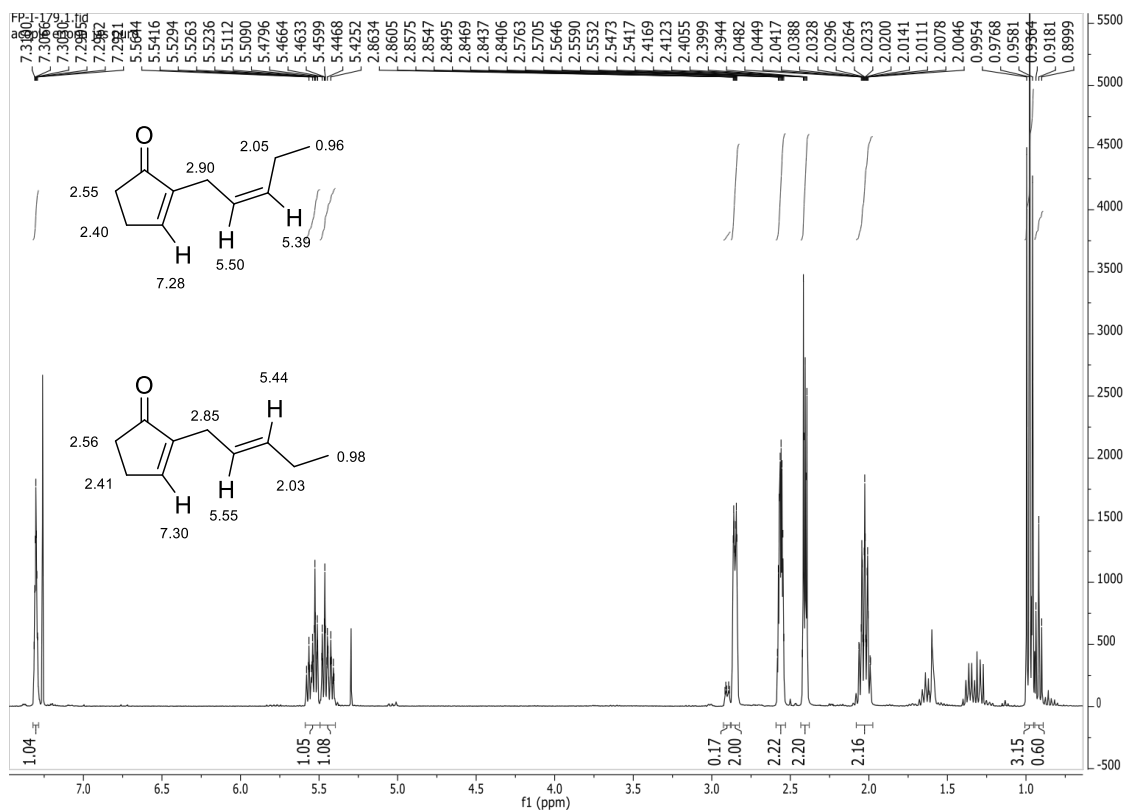
Anexo
ESPECTROS SELECCIONADOS

Precusores clave, jasmonoides y análogos sintetizados

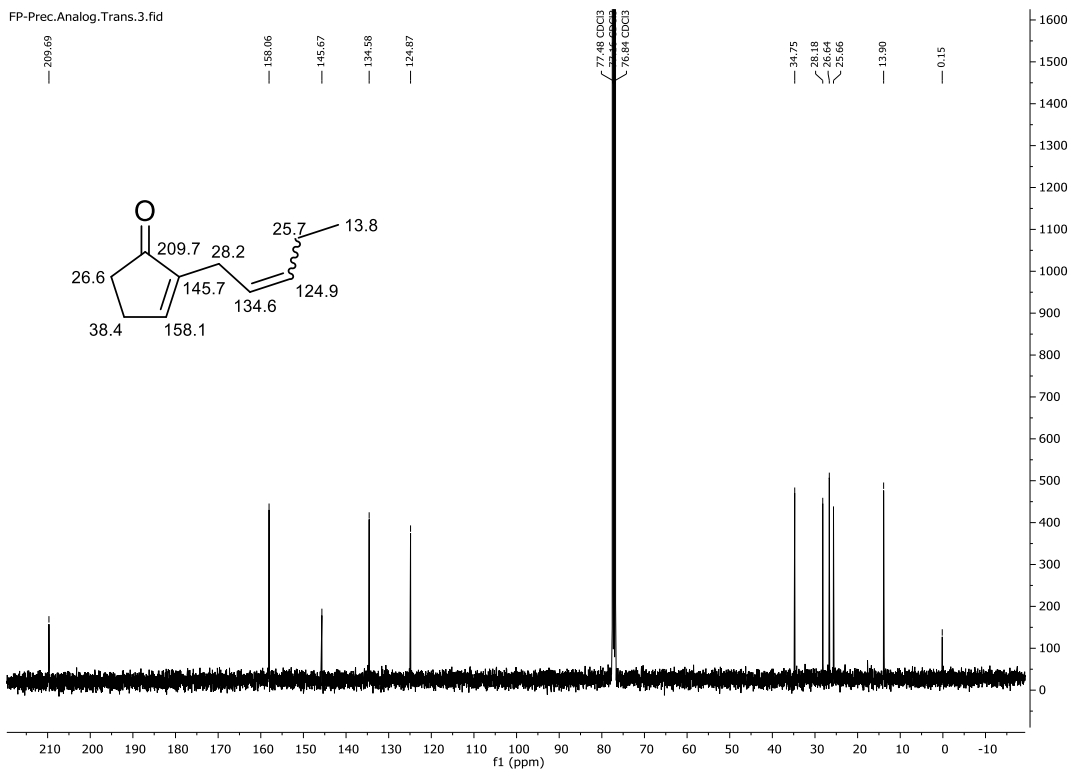
2-alil-2-ciclopenten-1-ona (20)



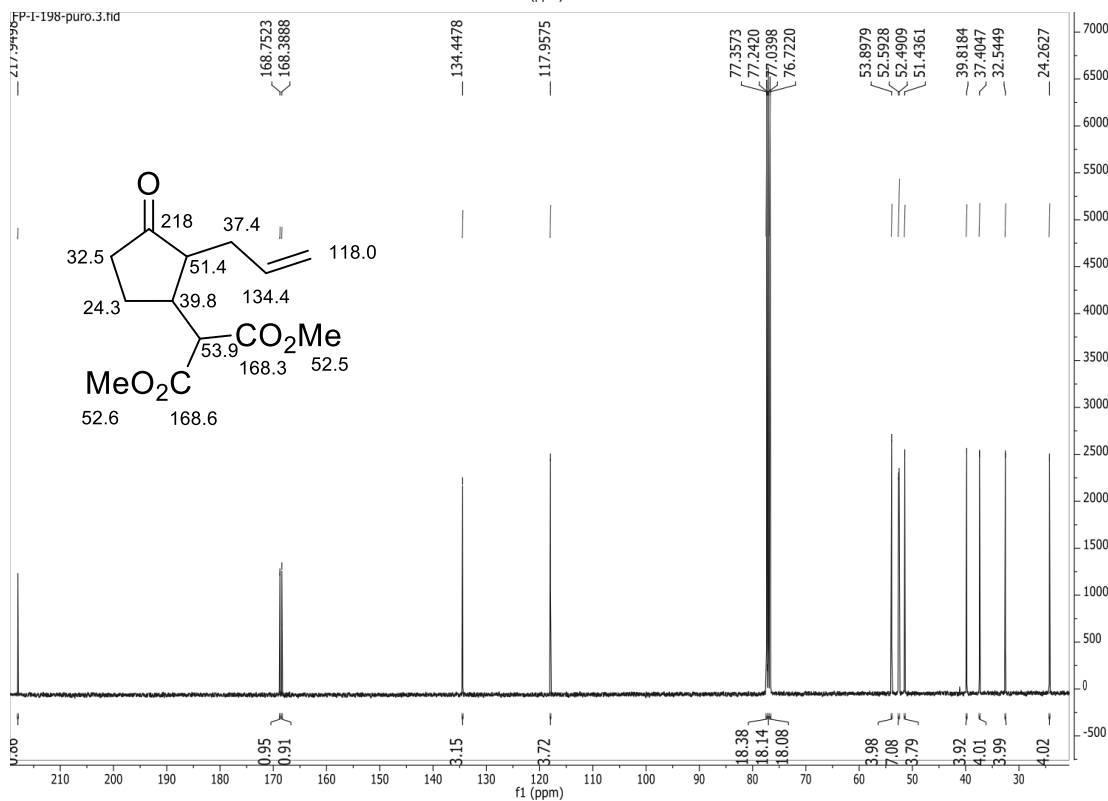
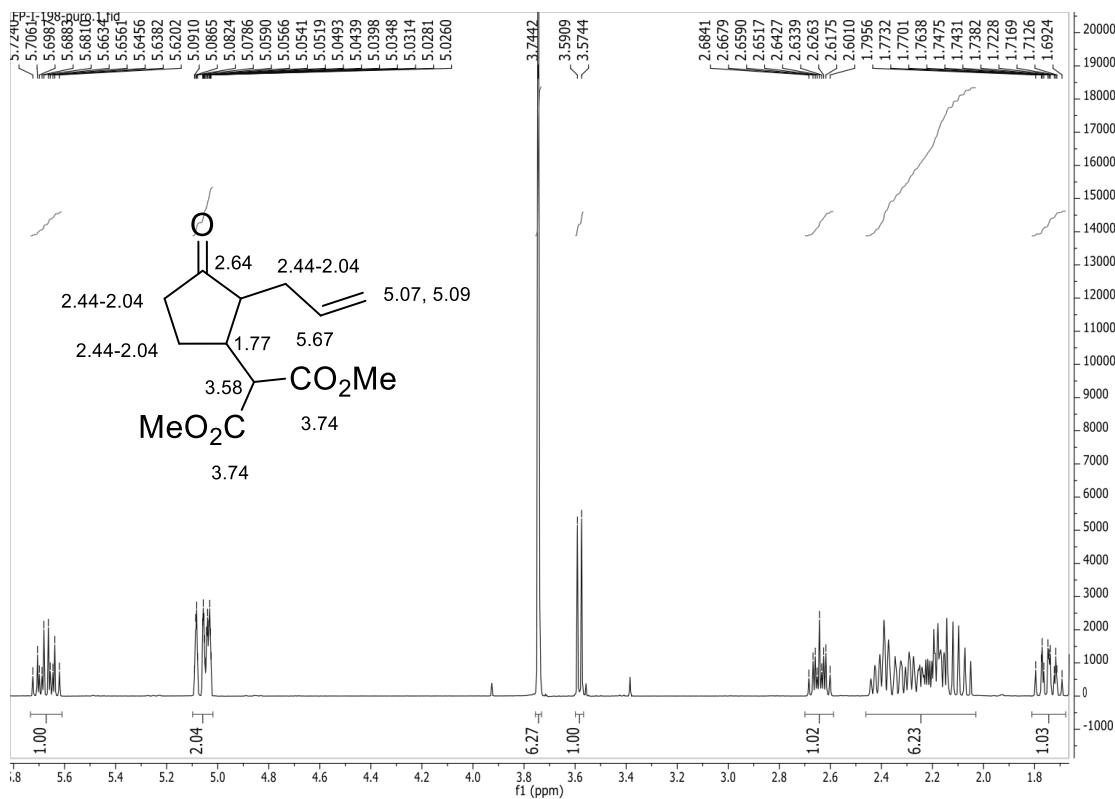
2-(pent-2-enil)-2-ciclopenten-1-ona (22)



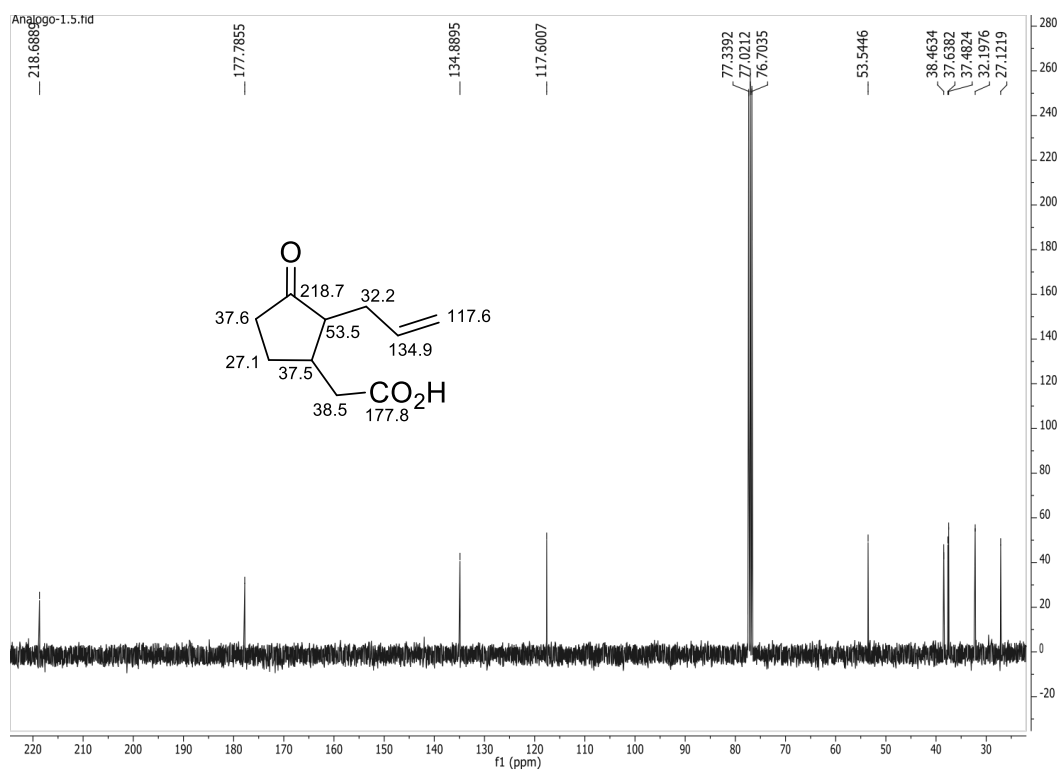
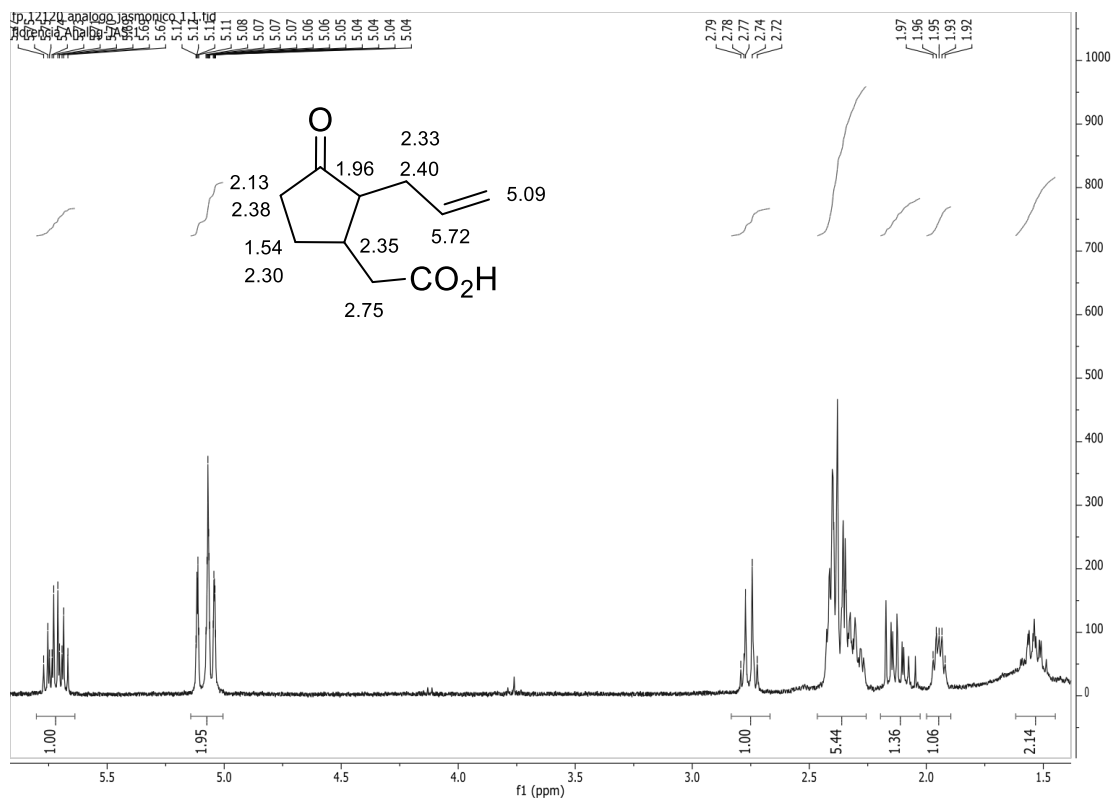
FP-Prec.Analog.Trans.3.fid



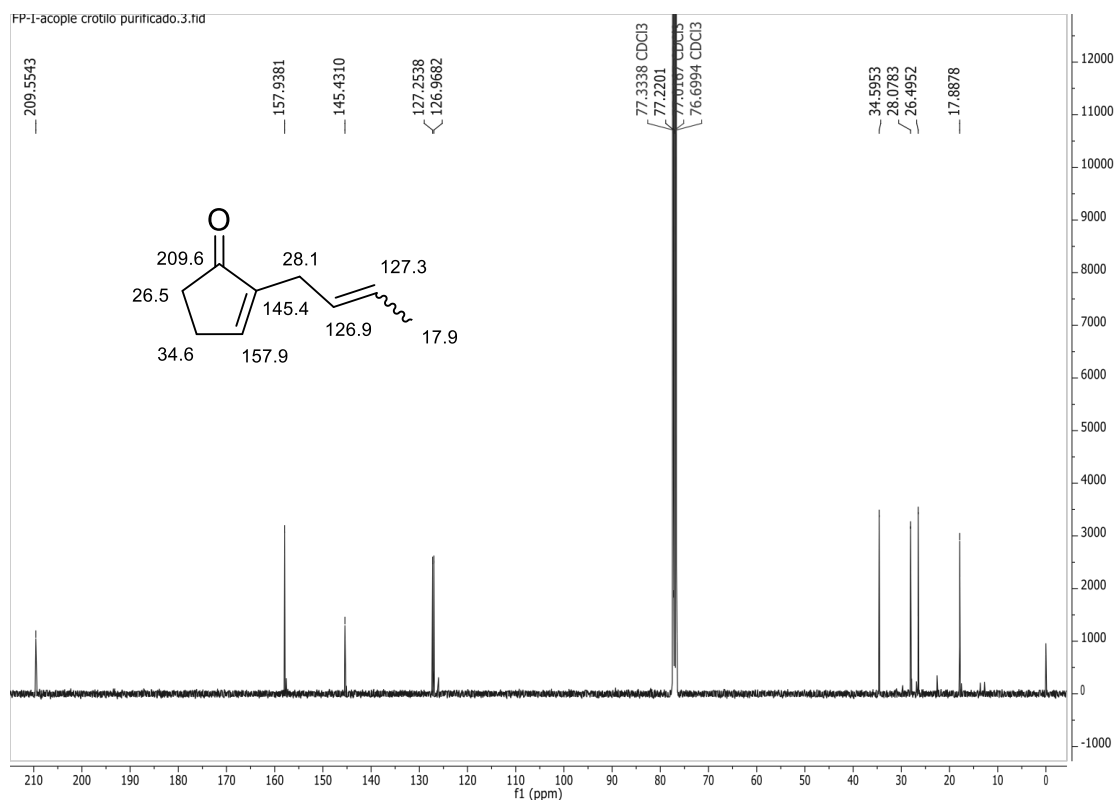
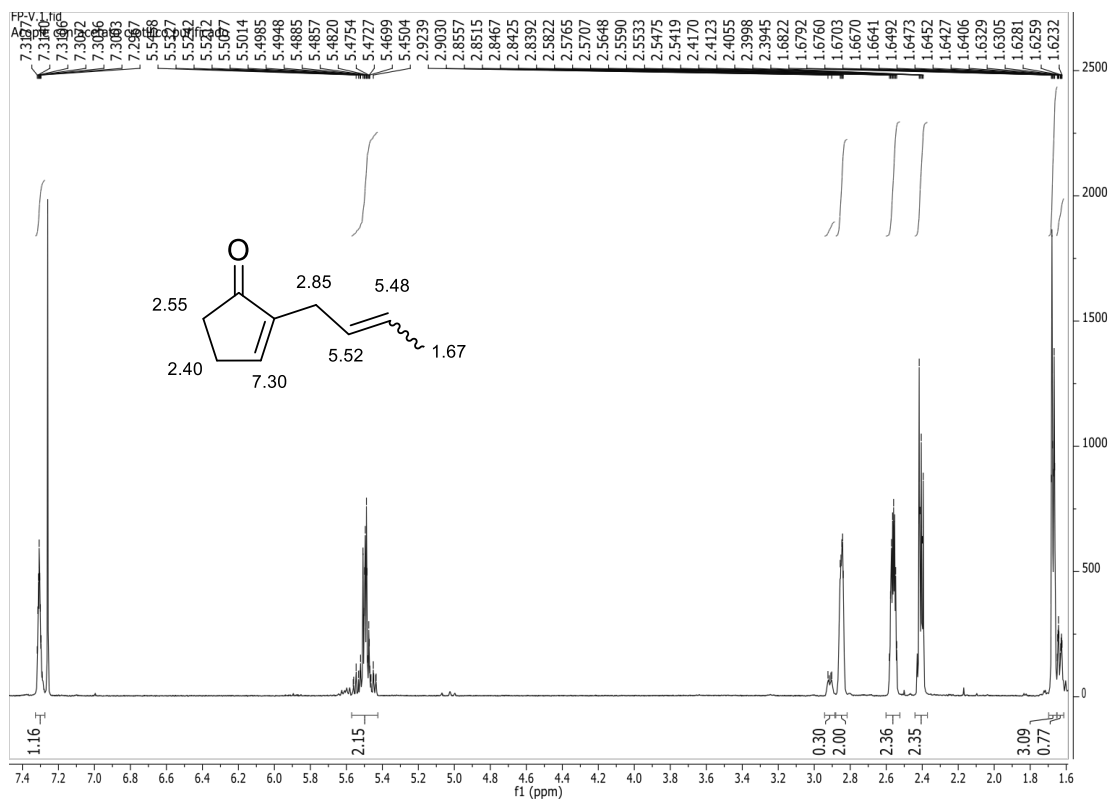
2-(2-allyl-3-oxociclopentil)malonato de dimetilo (24)



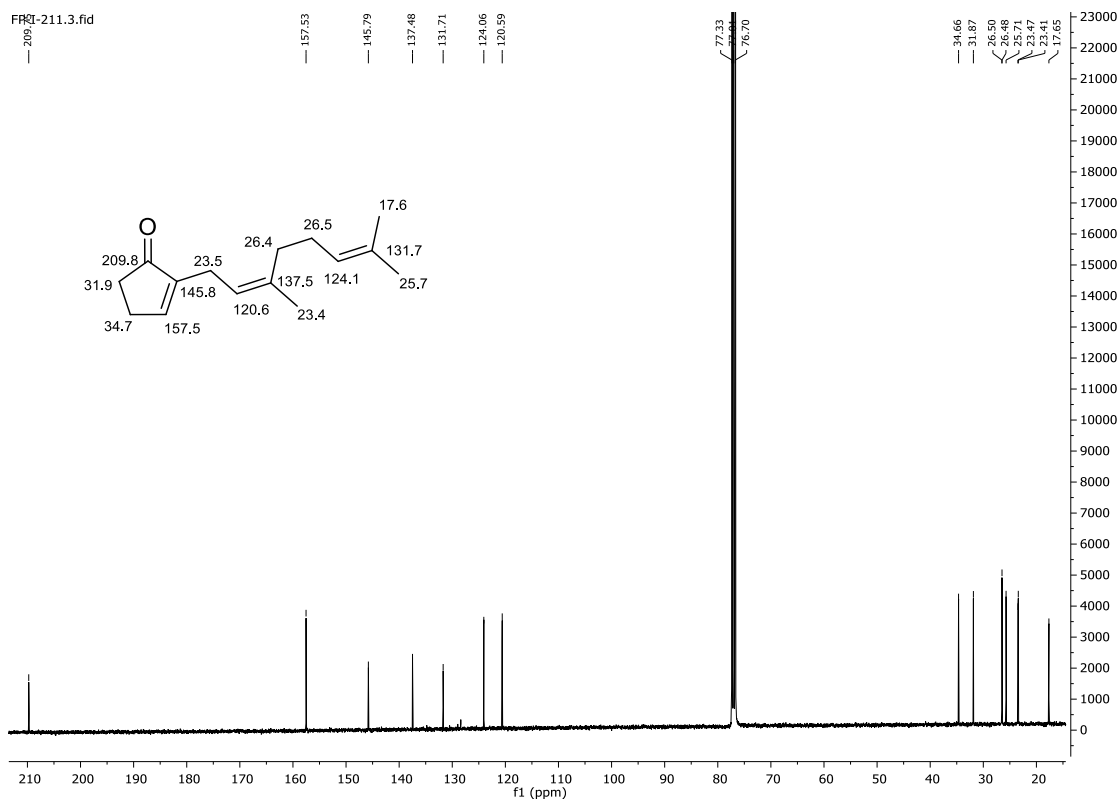
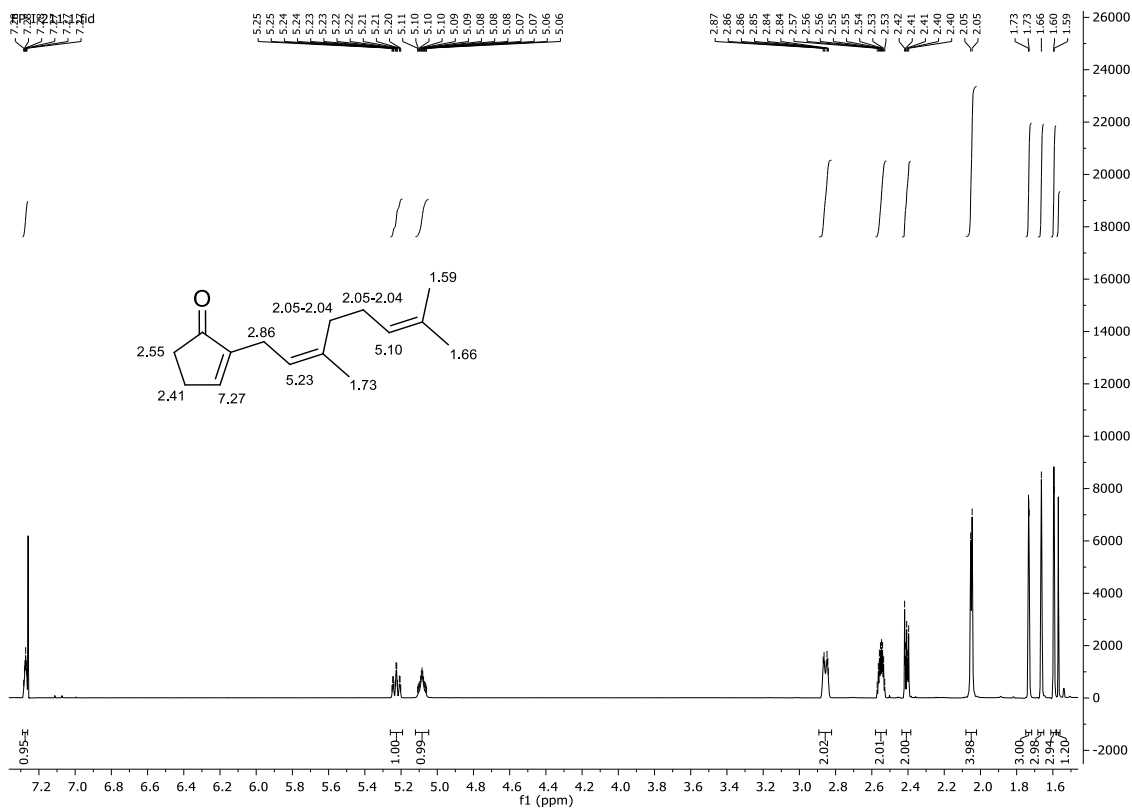
Ácido 2-(2-alil-3-oxociclopentil)acético (28)



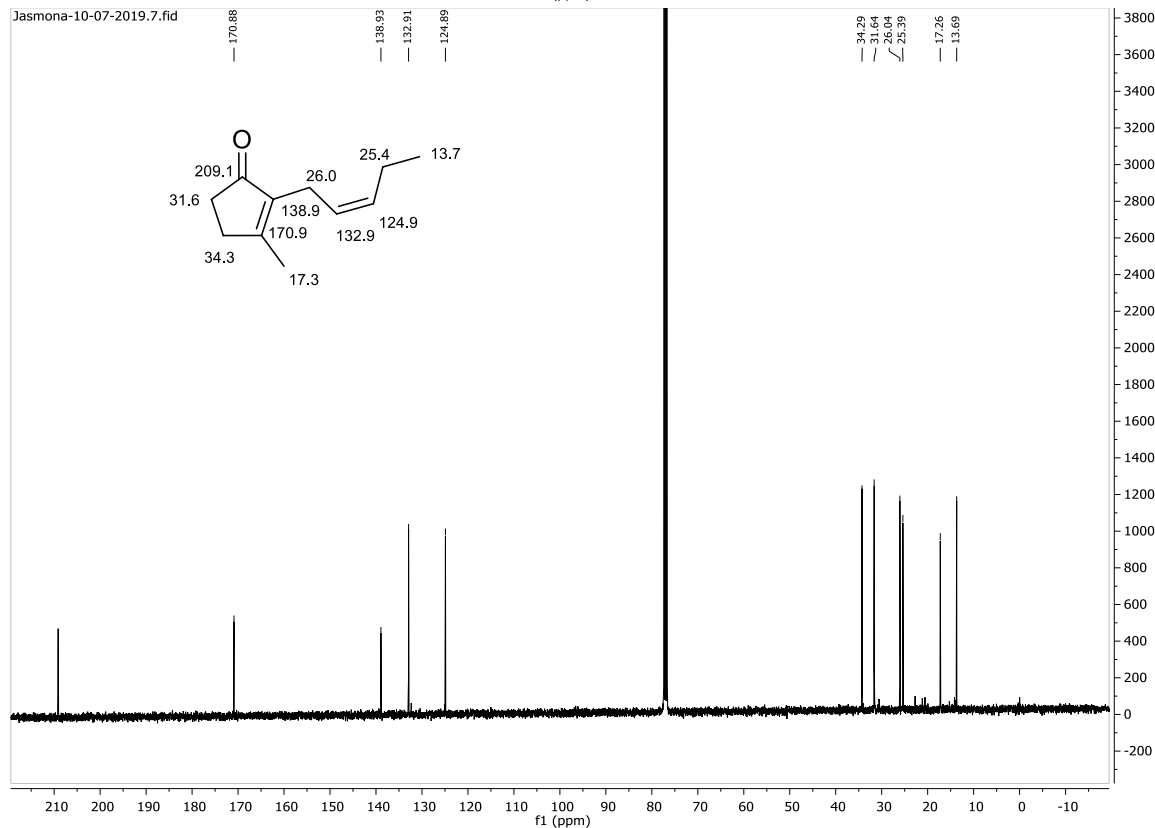
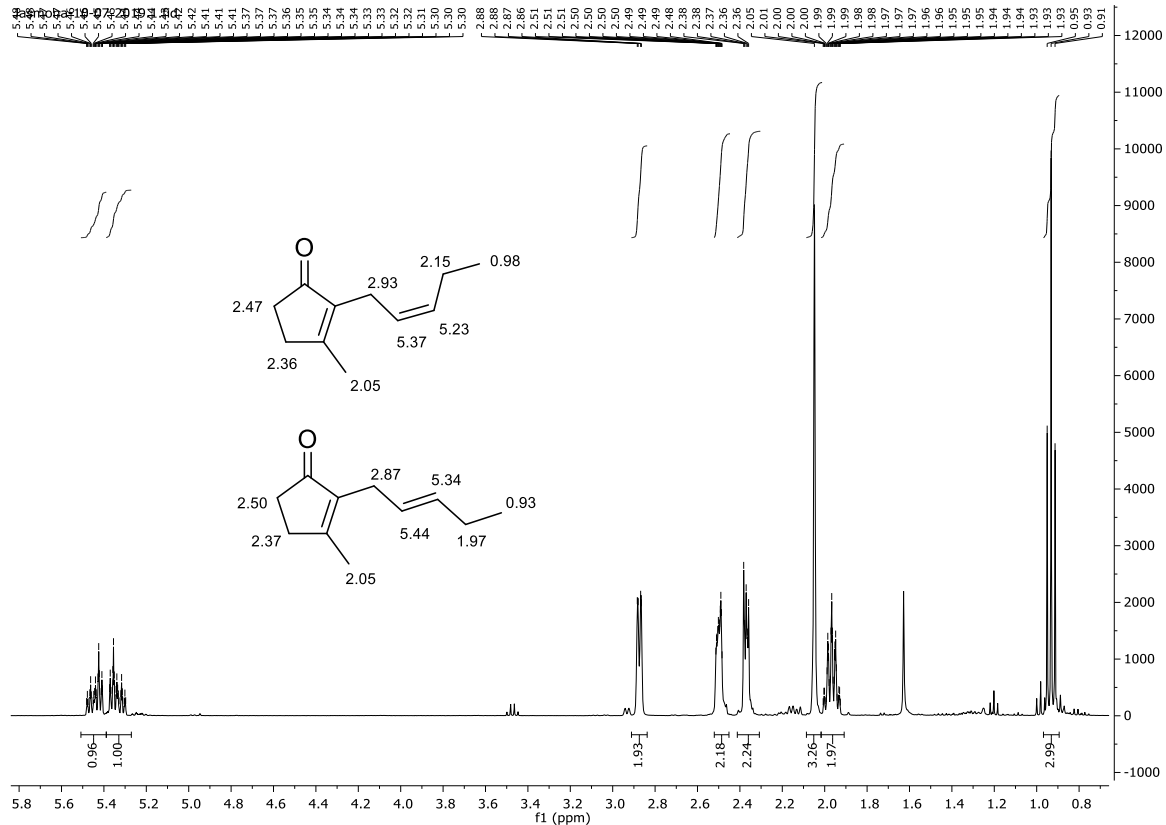
2-(2-butenil)-2-ciclopenten-1-ona (42)

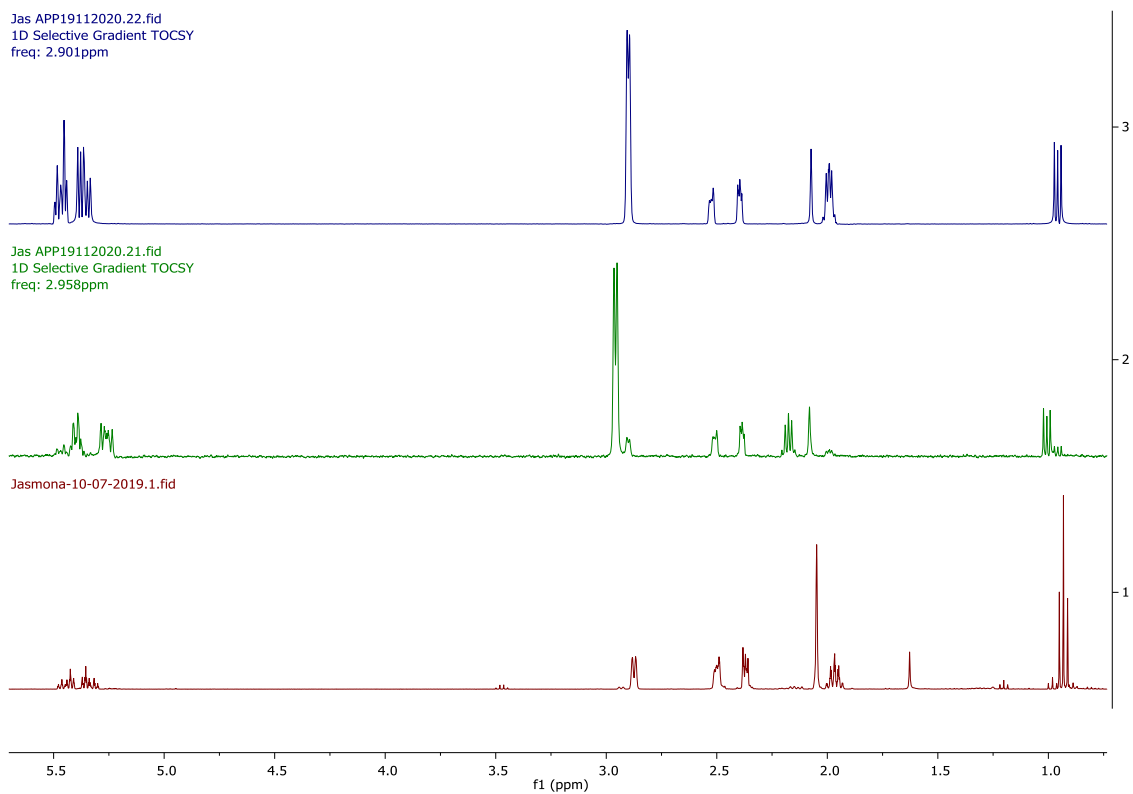


(Z)-2-(3,7-dimetil-2,6-octadienil)-2-ciclopenten-1-ona (44)



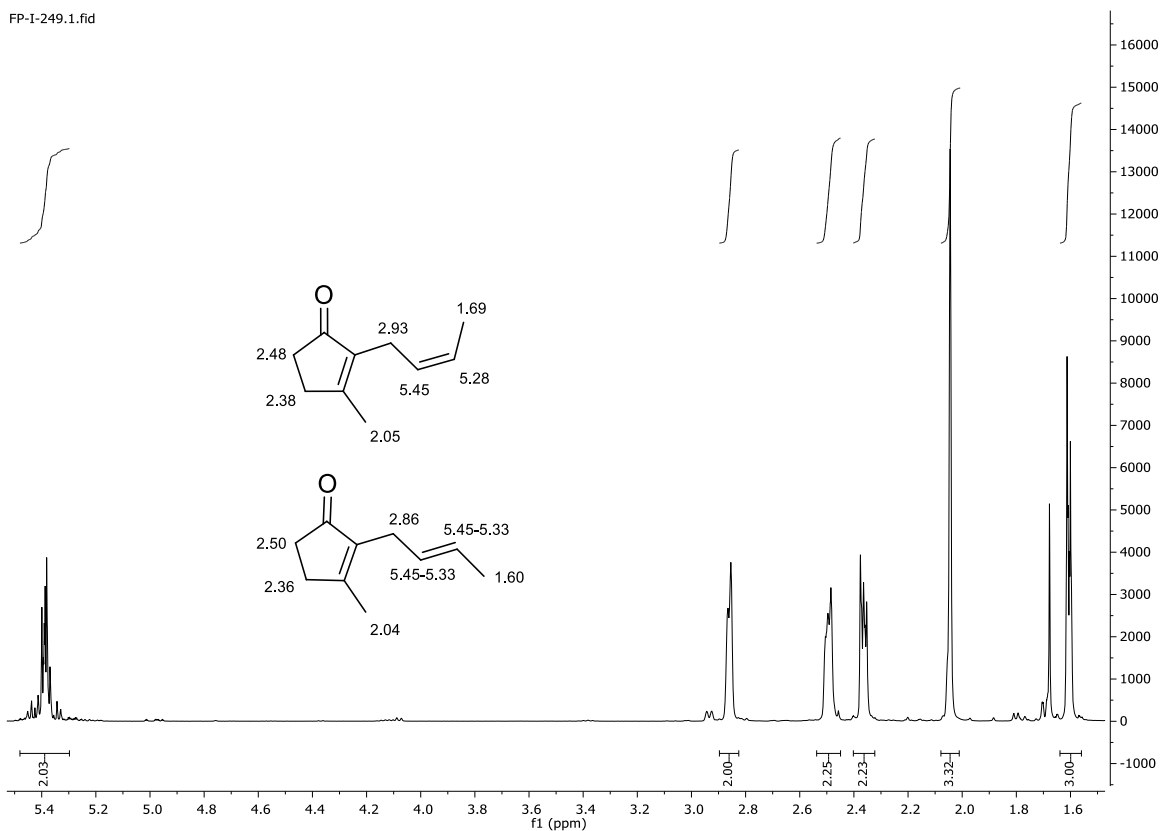
3-metil-2-(2-pentenil)-2-ciclopenten-1-ona/ jasmona (E/Z (9:1)) (49)



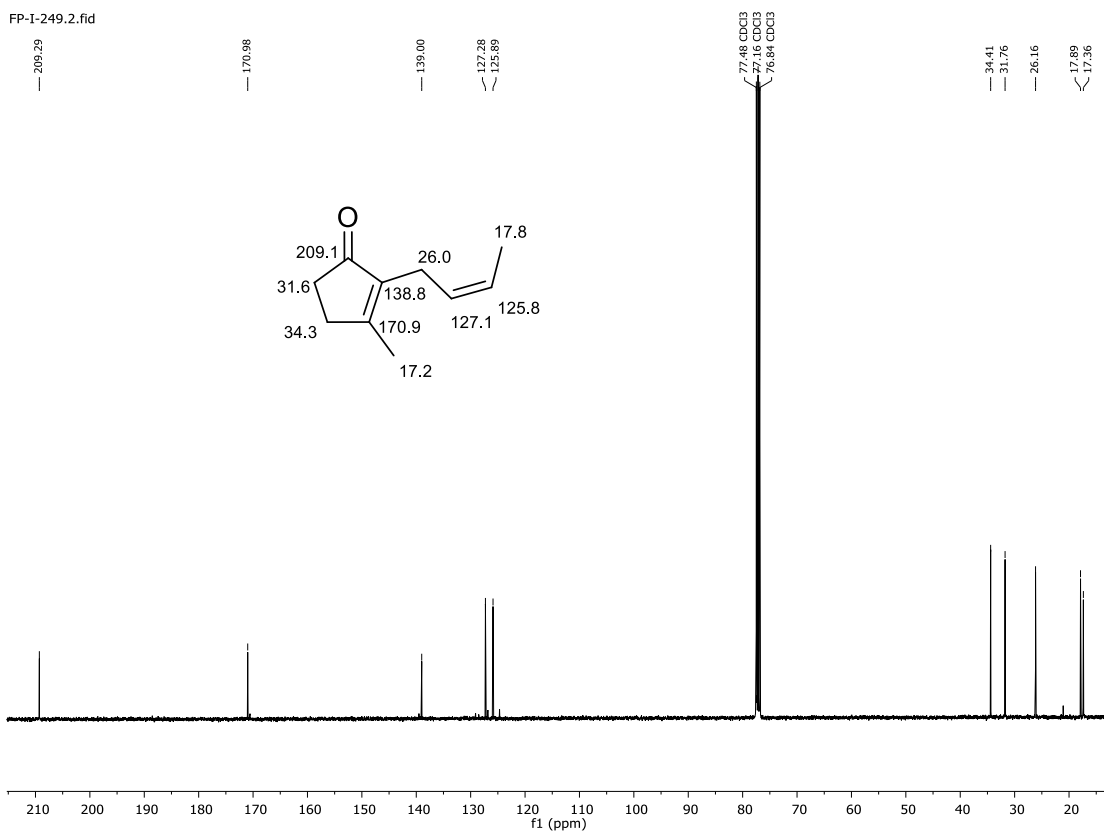


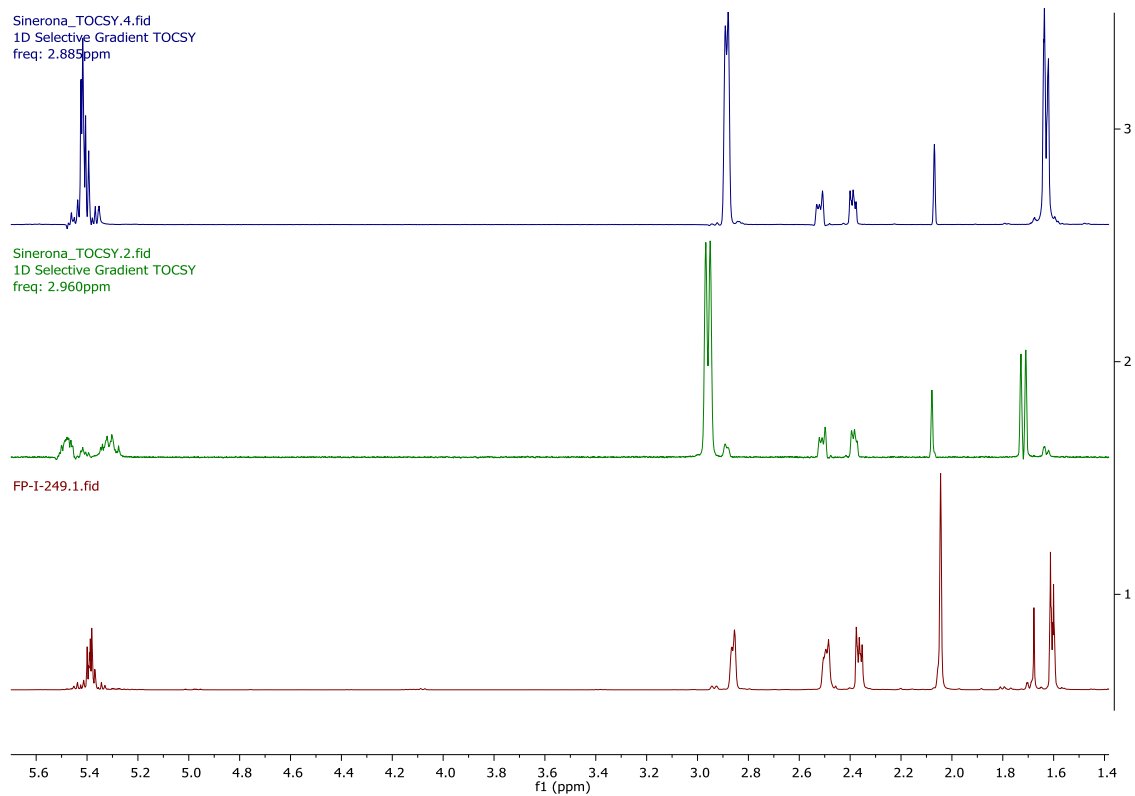
3-metil-2-(2-butenil)-2-ciclopenten-1-ona/ cinerona (*E/Z* (9:1)) (54)

FP-I-249.1.fid



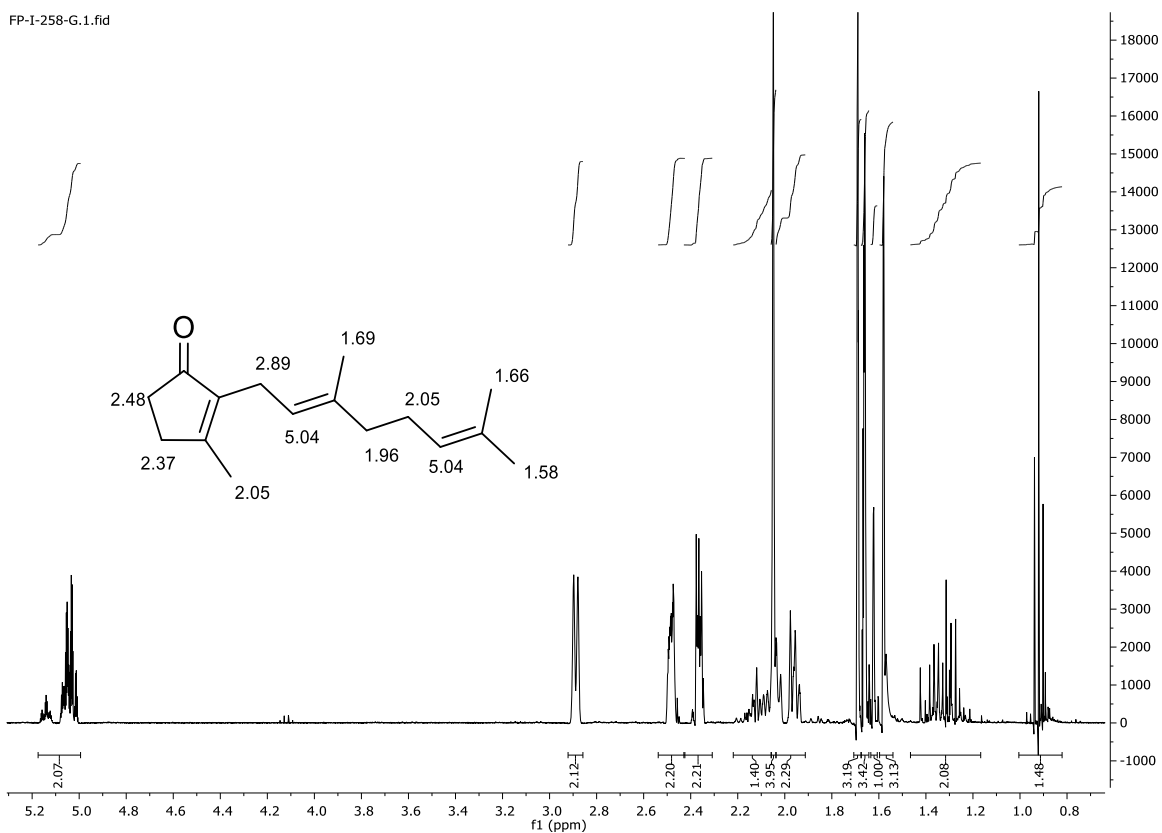
FP-I-249.2.fid



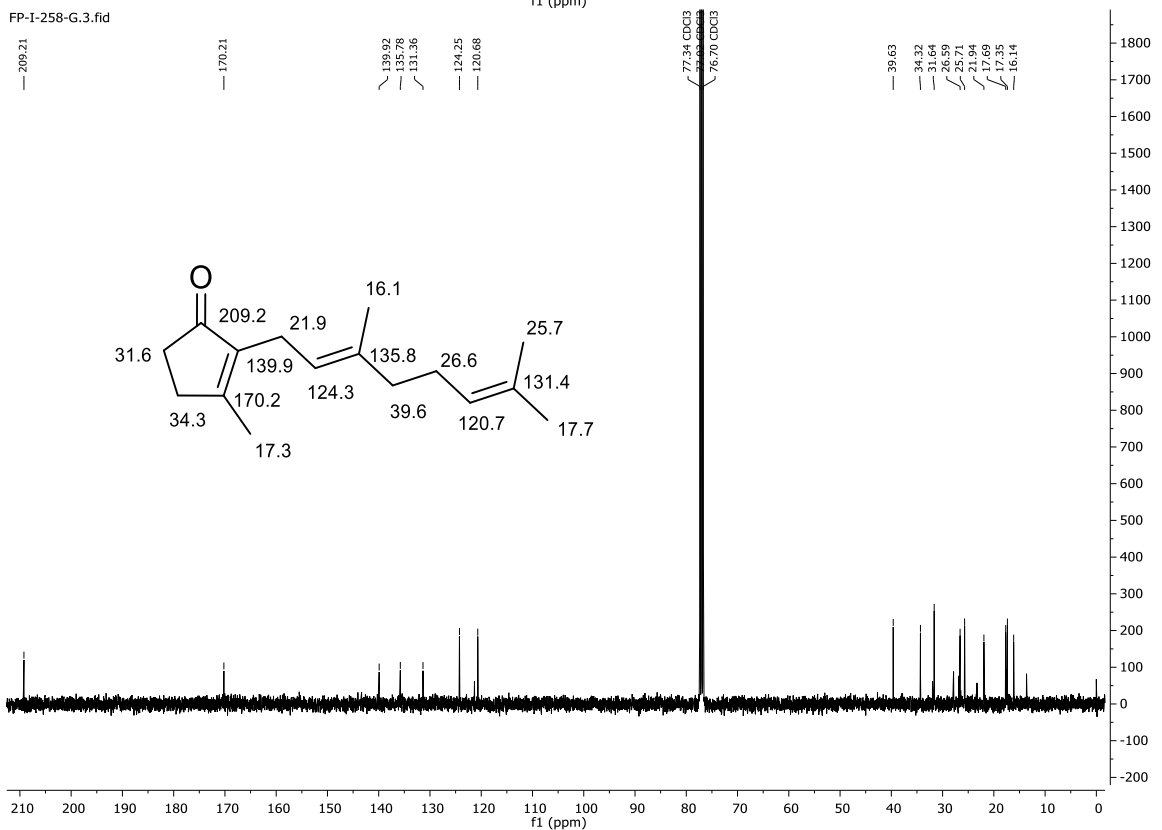


3-metil-2-(3,7-dimetil-2,6-octadienil)-2-ciclopenten-1-ona (56)

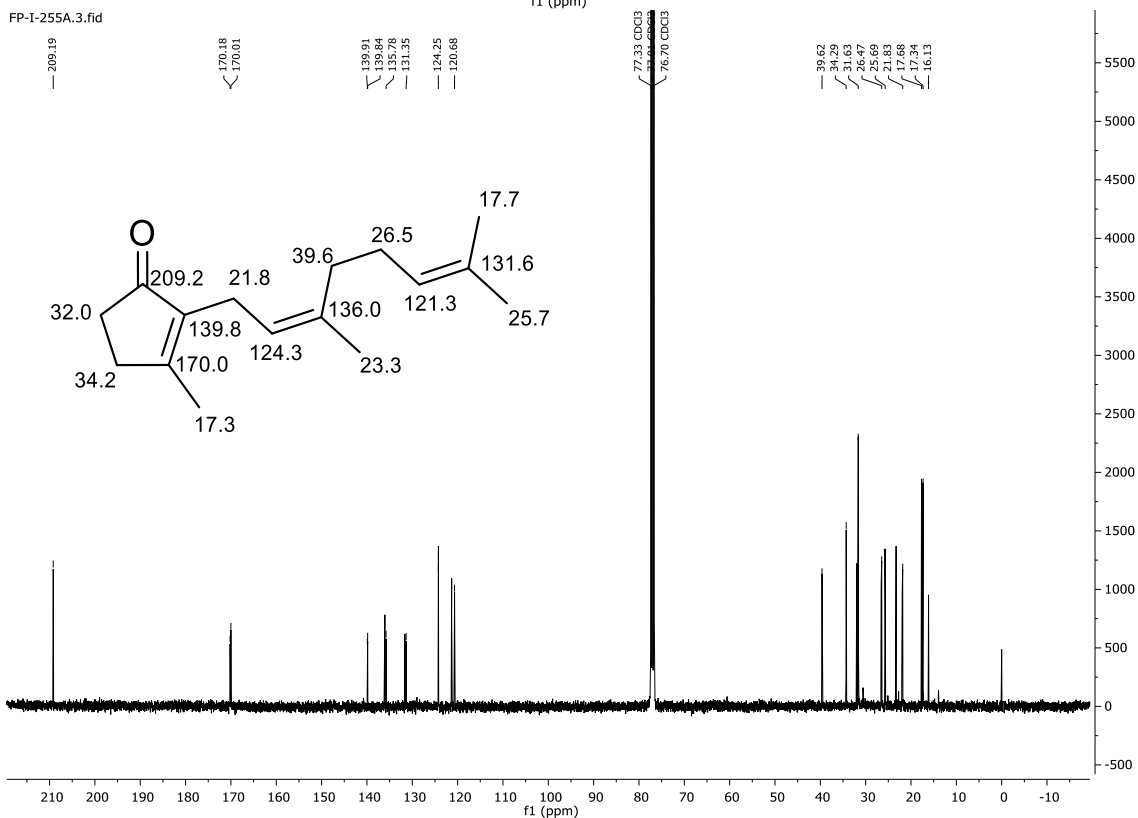
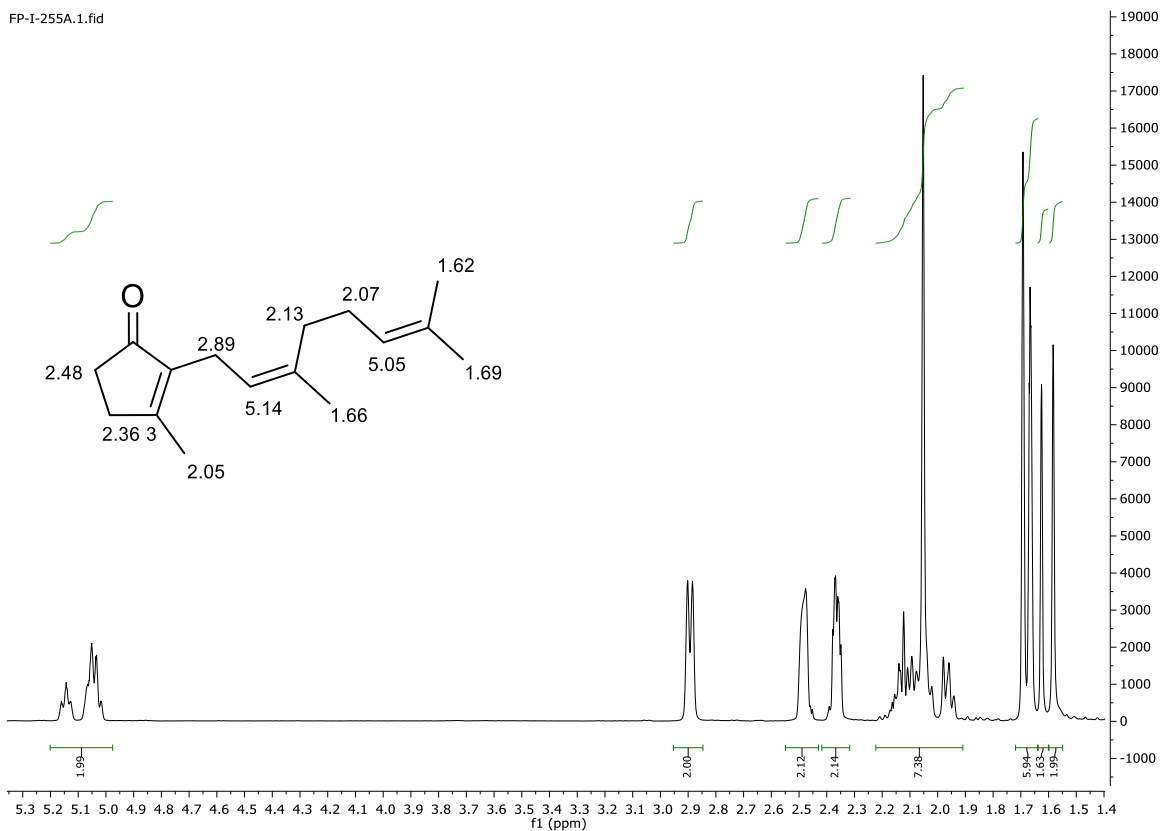
FP-I-258-G.1.fid



FP-I-258-G.3.fid



3-metil- (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)ciclopenten-2-ona (57)



Anexo II

**ARTÍCULOS DERIVADOS DEL TRABAJO
DE TESIS**



(π -Allyl)palladium coupling of 2-(tributylstannyl)cyclopent-2-enone for the synthesis of jasmonoid analogs



Florencia Parpal^a, Enrique Pandolfi^b, Viviana Heguaburu^{a,*}

^a Departamento de Química del Litoral, Centro Universitario Regional Litoral Norte, Universidad de la República, Ruta 3 Km 363, Paysandú 60000, Uruguay

^b Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Avenida General Flores 2124, Montevideo 11800, Uruguay

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 March 2017

Revised 29 March 2017

Accepted 4 April 2017

Available online 8 April 2017

Keywords:

C–C coupling

Jasmonoids

(π -Allyl)palladium

Stille reaction

syn-anti isomerization

ABSTRACT

The coupling of 2-(tributylstannyl)cyclopent-2-enone with several (π -allyl)palladium complexes derived from allylic electrophiles was investigated as the key step in the synthesis of jasmonoids. These compounds have an important role in plant development, triggering direct and indirect responses when harmed to induce pest resistance. Palladium-catalyzed coupling conditions to obtain a jasmonoid library are described. The retention of geometry of the olefin in the allyl group is not always observed due to *syn-anti* isomerization of the (π -allyl)palladium complex. The methodology was employed for the synthesis of a simplified jasmonic acid analog.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Jasmonoids, including jasmonic acid and its volatile methyl ester, are lipid-derived cyclopentanone compounds exclusive to the plant kingdom.¹ Jasmonic acid and its derivatives (Fig. 1) have a key role in plant development and also regulate their response to biotic and abiotic stress. There is evidence that jasmonoids have the potential to induce pest resistance.^{2,3} Indeed, these compounds are produced by plants when harmed, triggering direct and indirect responses.⁴ An example of the later is the release of volatile compound mixtures that attract natural predators of the harming pests.⁵ For that reason, they can therefore be employed as tools in the design of integrated pest management strategies. These compounds have a wide range of applications, including uses in agriculture, medicine, and cosmetic.⁶ Several groups have synthesized jasmonic acid analogs in search of biological activity⁷ or improvement of some properties like its scent.^{8–10}

Several synthetic procedures have been described for the preparation of jasmonoids.^{11–13} Negishi's group synthesized methyl jasmonate using a conjugate addition to cyclopentenone followed by silylation-lithiation, with one equivalent of a γ -monosubstituted (*Z*)-allyl acetate in the presence of palladium catalyst Pd(PPh₃)₄.¹⁴ Zarbin used oxazoline cyanocuprates reacting with enones and nitroalkenes, in which a nucleophilic addition allows the addition of a carboxymethyl anion onto Michael acceptors in order to yield methyl jasmonate.¹⁵ Tsuji's group reported the

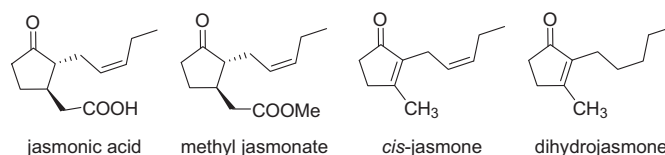


Fig. 1. Structure of jasmonic acid and related compounds.

synthesis of methyl jasmonate through the palladium-catalyzed decarboxylation-dehydrogenation of allyl- β -ketocarboxylates.¹⁶

We therefore devised a versatile and straightforward synthetic methodology that is based on our previous work.¹⁷ The route employs a variant of the Stille cross-coupling reaction¹⁸ to attach the alkenyl side chain to a cyclopentenone, a step that follows a palladium mediated carbon-carbon coupling (Scheme 1).¹⁹ This transformation leads to **1**, a key synthon in the synthesis of jasmonoids.^{14–16} The carboxylic chain can be inserted through a Michael 1,4-addition of dimethyl malonate on the cyclopentenone core.

We initially applied this methodology to the preparation of a precursor suitable for the synthesis of the jasmonic acid and methyl jasmonate synthesis. C–C coupling between stannane **1**, prepared according to Asaba and coworkers,²⁰ and 1-iodopent-2-ene to obtain 2-(pent-2-en-1-yl)cyclopent-2-enone **3** was first attempted using classical Stille conditions.²¹ This route afforded mainly branched coupling product 2-(pent-1-en-3-yl)cyclopent-2-enone in 21% yield, and **3** in only 5% yield.

* Corresponding author.

E-mail address: vheguab@fq.edu.uy (V. Heguaburu).

We therefore carried out the alkenylation using (*Z*)-pent-2-en-1-ol acetate (**2**) to couple the side chain to stannane **1**.¹⁸ As shown in Table 1, a number of coupling conditions were investigated.

Standard Stille coupling conditions were unsuccessful (Table 1, entry 1). The same was observed when the Pd catalyst was switched to Pd(dba)₂ and DMF was used as solvent (Table 1, entry 2). However, the use of LiCl as additive led to a mixture of *E/Z* isomers of coupling product **3** in 29% yield (Table 1, entry 3). The reaction led mainly to the *E* isomer of **3** and afforded only 10% of the desired *Z* isomer (*vide infra*). Product yields were improved to 89% (*E/Z* = 9:1) by doubling the concentration of reactants and using degassed solvents (Table 1, entry 4). Lower temperatures were attempted to increase the amount of the desired *Z* isomer (Table 1, entry 5), but no product was detected even after 6 days under these conditions. The use of PPh₃ as a ligand that could alter the *E/Z* isomer ratio was also studied (Table 1, entry 6). At 0 °C, these reaction conditions did not lead to product formation, so the mixture was heated gradually to 90 °C causing the decomposition of the starting material.

Although it was not possible to separate the stereoisomers mixture of **3**, we were able to fully characterize them individually using 1D-TOCSY NMR techniques.²² The Fig. 2a shows the mixture of **3** stereoisomers. By virtue of the structure of the spin system present in **3**, selective spin-locking to the signals corresponding to protons on position C6 at 2.90 and 2.85 ppm yielded ¹H spectra for the *Z* (Fig. 2, b) and *E* (Fig. 2, c) isomers, respectively. These NMR experiments were carried out in order to obtain the ³J_{HH} couplings of the *Z* and *E* isomers, as it was not specified in previous reports.^{16,23–26} Indeed, only IR data have been used to assign the double bond stereochemistry for this system in the past.^{27,28}

As described earlier, coupling with allylic electrophile 2-pentenyl iodide can lead to two isomeric palladium (η^3 -allyl) intermediates (*syn* and *anti*), which can yield three isomeric products (*Z*, *E*, and branched, Scheme 2). In our hands, the branched product was obtained as the major product when classical Stille cross-coupling conditions were used. Surprisingly, *E* isomer was obtained in a

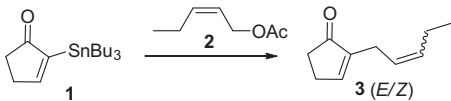
higher ratio in π -allyl palladium cross-coupling conditions. These obtained results are in contrast with those originally reported for these coupling conditions by Stille's group,¹⁸ in which retention of the geometry of the olefin in the allyl group was observed as well as exclusive coupling at the primary position. Retention of geometry was also reported when using neryl and geranyl acetate as allylic substrates and soft nucleophiles.^{29,30} However, by using hard nucleophiles the *E* product is reported to be formed preferentially, independently of the substrate used (*Z*, *E* or branched). Indeed, only a few examples of the transfer of the *cis*-olefin geometry from the substrate into the product under palladium catalyzed conditions have been reported so far.³¹ The stereochemical outcome of the reaction can be explained by a fast interconversion of the originally formed *anti*-complex to the *syn*-complex.^{19,32}

The rate-determining step in the coupling of allylic electrophiles is the reductive elimination, since the carbon-carbon coupling is slower for allyl than for aryl or vinyl coupling, in which transmetalation or the oxidative addition are rate determining steps.³³ To overcome this issue, it is crucial to favor the reductive elimination step before isomerization occurs. This would maintain the stereochemical integrity of the olefin, thus enhancing the synthetic value of this methodology.

The role of (π -allyl)palladium complexes is still not unveiled. η^3 – η^1 isomerization, followed by C–C bond rotation can displace the equilibrium from *anti* to *syn* isomer. Therefore, we performed an NMR experiment to assess the palladium complex species formation. Acetate **2** was treated with Pd(dba)₂ 5% and 3 equivalents of LiCl in DMF-d₇, and ¹H NMR spectra were recorded every 15 min. We were able to detect signaling evidence of η^1 -allyl palladium complex by TOCSY experiments (see Sup. information). Although further experiments should be performed in order to affirm the η^1 -allyl species presence in the catalytic cycle.

Following the optimization of Pd-mediated C–C coupling conditions, we studied the scope of the method with the aim of applying it to the preparation of jasmonoids bearing variable side chains. Therefore, a number of alkenyl acetates and bromides were

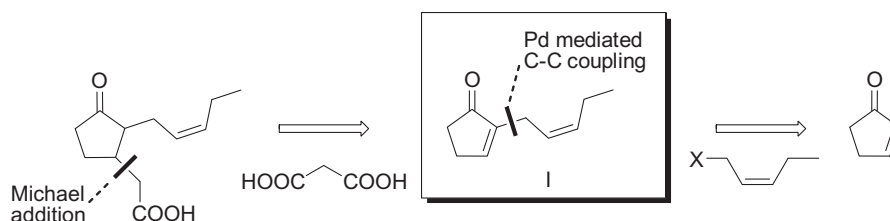
Table 1
Survey of Pd-mediated C–C coupling conditions between **1** and **2**.



Entry	Catalyst	Solvent	Additives	T (°C)	Time (h)	% Yield of 3
1	Pd(PPh ₃) ₄	THF	–	Reflux	24	No reaction
2	Pd(dba) ₂	DMF	–	RT	24	No reaction
3	Pd(dba) ₂	DMF	LiCl	0 to RT	48	29 (<i>E/Z</i> = 9:1) ^a
4 ^b	Pd(dba) ₂	DMF	LiCl	0 to RT	24	89 (<i>E/Z</i> = 9:1) ^a
5 ^b	Pd(dba) ₂	DMF	LiCl	–38 to 15	144	No reaction
6 ^b	Pd(dba) ₂	DMF	LiCl/PPh ₃	0 to 90	72	Decomposition

^a *E/Z* distribution were estimated from the ¹H NMR spectra.

^b Solvent was degassed and the reagent concentration was doubled.



Scheme 1. Retrosynthetic analysis for the preparation of jasmonic acid.

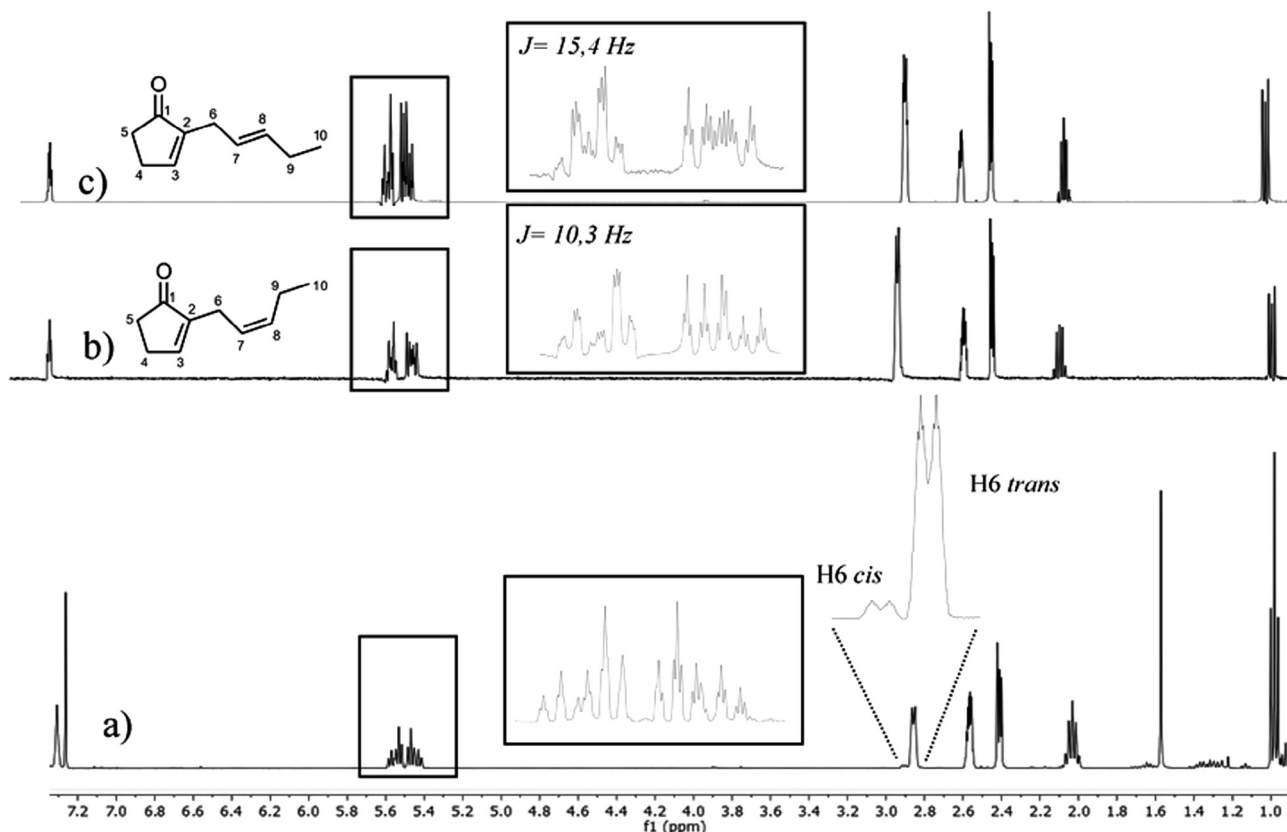
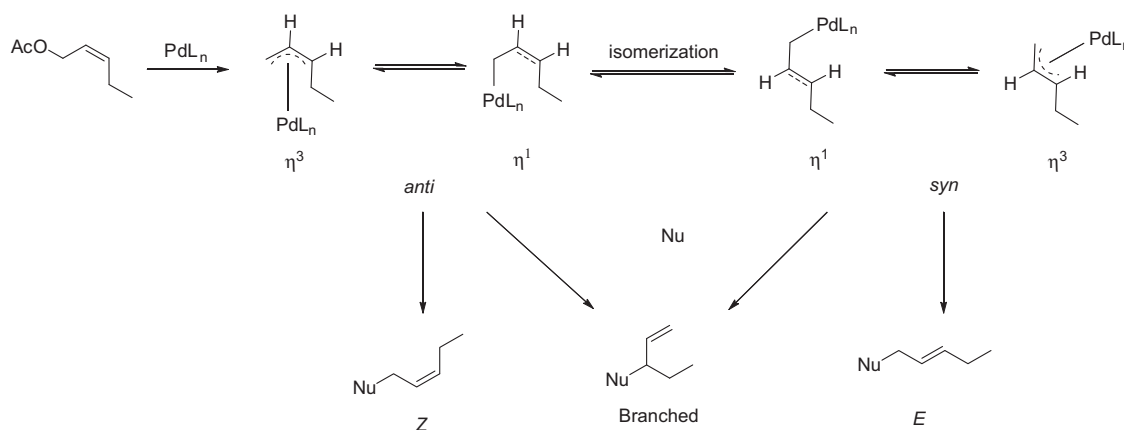


Fig. 2. ^1H NMR spectrum of the mixture of *Z* and *E* isomers of **3** (a), and 1D-TOCSY spectra obtained by selective spin-locking of the resonances at 2.90 and 2.85 ppm (b and c, respectively).



Scheme 2. Different stereochemical outcome in the proposed mechanism for the Pd-mediated C–C coupling.


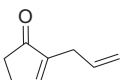
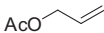
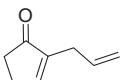
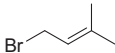
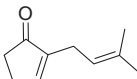
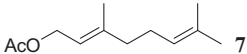
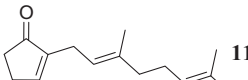
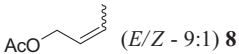
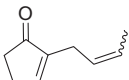
coupled to stannane **1**, with the optimized reaction conditions used for (*Z*)-pent-2-en-1-ol acetate, in terms of concentration and degassed solvent. For these particular cases, reaction times were longer because unreacted starting material was detected after 24 h. These experiments are summarized in Table 2.

Since they are more readily available, we first investigated the use of bromides instead of acetates in the coupling reaction. While reaction of allyl bromide with stannane **1** led to the expected product, yields of only 20% were observed after 48 h. On the other hand, **9** was obtained in 58% yield when allyl acetate was used. Moderate yields were also obtained with isoprenyl bromide and geranyl acetate (compounds **6** and **7**, respectively), obtaining the expected coupling products **10** and **11** (51 and 45% yield, respec-

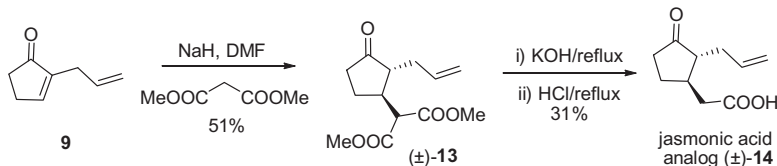
tively). For compound **11**, retention of the *E* configuration of acetate **7** is observed. In entry 5, the coupling between the stannane **1** with a *E/Z* mixture of acetates **8**, obtained from the acetylation of a commercial *E/Z* mixture of crotyl alcohol, gives **12** as a mixture of *E/Z* products in moderate yields. In contrast to what was observed for compound **3** (table 1), the *E/Z* configuration ratio of the starting material is retained in this case.

To showcase the synthetic potential of the proposed methodology, a simplified jasmonic acid analog **14** was synthesized starting from **9** (Scheme 3). The carboxylic acid side chain was incorporated through a Michael addition of dimethylmalonate to the α,β -unsaturated ketone in basic medium to afford **13**. The vicinal coupling constant between protons α and β to the ketone is 10.3 Hz in the

Table 2
Coupling of stannane **1** with different side chain precursors.^a

Entry	Side chain precursor		Coupling product	% Yield
1	 4	4	 9	20
2	 5	5	 9	58
3	 6	6	 10	51
4	 7	7	 11	45
5	 8	8	 12	41 (E/Z - 9:1)

^a Conditions: DMF, Pd(dba)₂ (5%)/ LiCl (3 equiv.), 0 °C to RT, 48 h.



Scheme 3. Synthesis of a simplified analog of jasmonic acid.

resulting adduct, indicating an antiperiplanar arrangement of the cyclopentenone substituents (see [Sup. information](#)). Hydrolysis and decarboxylation of this intermediate afforded the desired product.

To summarize, a novel route to jasmonoids through coupling of (π -allyl)palladium complexes with cyclopentenones derived stannanes was presented. Precursors of several jasmonoids were obtained, indicating that this methodology can be versatile enough to generate a significant number of analogs. This methodology was employed for the synthesis of a simplified jasmonic acid analog with the carboxylic side chain inserted. In addition, the *E* and *Z* isomers of compound **3** were fully characterized by NMR for the first time. We are currently working on the preparation of jasmonoids derived from these precursors, and our results will be presented in due course.

Acknowledgments

Financial support from the Agencia Nacional de Investigación e Innovación (awards POS_NAC_2012_1_8985 and POS_NAC_2014_1_102372), the Comisión Sectorial de Investigación Científica (award INI 34/2015), and the Programa para el Desarrollo de las Ciencias Básicas is gratefully acknowledged.

A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.04.018>.

References

1. Cheong JJ, Choi YD. *Trends Genet.* 2003;19:409–413.

- Wasternack C, Hause B. *Ann Bot.* 2013;111:1021–1058.
- Campos ML, Kang J-H, Howe GA. *J Chem Ecol.* 2014;40:657–675.
- Creelman RA, Mullet JA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:4114–4119.
- Borges M, Moraes MCB, Laumann RA, et al. In: Ng TB, ed. *Soybean – Biochemistry, chemistry and physiology*. InTech; 2011:31–66.
- Pirbalouti AG, Sajjadi SE, Parang K. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2014;347:229–239.
- Nakamura Y, Paetz C, Brandt W, et al. *J Chem Ecol.* 2014;40:687–699.
- Pawelczyk A, Zaprutko L. *Eur J Med Chem.* 2006;41:586–591.
- Nowicki J. *Molecules.* 2000;5:1201–1209.
- Ellison RA. *Synthesis.* 1973;7:397–412.
- Ho TL. *Synth Commun.* 1974;4:265–287.
- Chapuis C. *Helv Chim Acta.* 2012;95:1479–1511.
- Zuguang L, Gang J, Dan W, Youhao H. *Chin J Org Chem.* 2013;33:2310–2327.
- Luo FT, Negishi E. *Tetrahedron Lett.* 1985;26:2177–2180.
- Dos Santos AA, Clososki GC, Simonelli F, de Oliveira ARM, Marques FdA, Zarbin PHG. *J Braz Chem Soc.* 2001;12:673–679.
- Kataoka H, Yamada T, Goto K, Tsuji J. *Tetrahedron.* 1987;43:4107–4114.
- Heguaburu V, Schapiro V, Pandolfi E. *Tetrahedron Lett.* 2010;51:6921–6923.
- Del Valle L, Stille JK, Hegedus LS. *J Org Chem.* 1990;55:3019–3023.
- Fagnou K, Lautens M. *Angew Chem Int Ed.* 2002;41:21–47.
- Asaba T, Katoh Y, Urabe D, Inoue M. *Angew Chem Int Ed.* 2015;54:14457–14461.
- Farina V, Krishnamurthy V, Scott WJ. *The Stille Reaction*, vol. 50. John Wiley & Sons, Inc.; 1997.
- Kessler H, Oschkinat H, Griesinger C, Bermel W. *J Magn Reson.* 1986;70:106–133.
- Rosini G, Ballini R, Petrini M, Sorrenti P. *Tetrahedron.* 1984;40:3809–3814.
- Ho TL, Shyu KF. *J Chin Chem Soc.* 1998;45:319–321.
- Grieco PA. *J Org Chem.* 1972;37:2363–2364.
- Liu ZJ, Rong G-B. *Synth Commun.* 1986;16:871–875.
- Bahurel Y, Cottier L, Descotes G. *Synthesis.* 1974;118–119.
- Sato T, Kawara T, Sakata K, Fujisawa T. *Bull Chem Soc Jpn.* 1981;54:505–508.
- Trost BM, Verhoeven TR. *J Org Chem.* 1976;41:3215–3216.
- Aakermark B, Hansson S, Krakenberger B, Vitagliano A, Zetterberg K. *Organometallics.* 1984;3:679–682.
- Krämer K, Kazmaier U. *J Org Chem.* 2006;71:8950–8953.
- Fristrup P, Jensen T, Hoppe J, Norrby PO. *Chem Eur J.* 2006;12:5352–5360.
- Espinat P, Echevarren AM. *Angew Chem Int Ed.* 2004;43:4704–4734.

Synthesis of Pyrethroids and Jasmonoids through Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions

Florencia Parpal^a

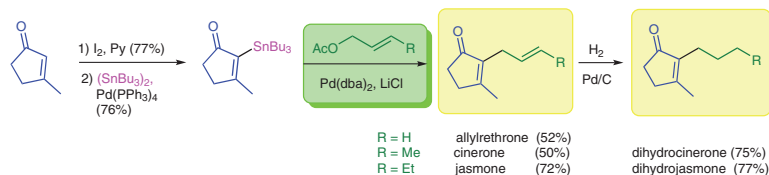
Ana Paula Paullier^a

Enrique Pandolfi^b

Viviana Heguaburu^{*a}

^a Departamento de Química del Litoral, Centro Universitario Regional Litoral Norte, Universidad de la República, Ruta 3 km 363, Paysandú 60000, Uruguay
vheguab@fq.edu.uy

^b Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, General Flores 2124, Montevideo 11800, Uruguay



Received: 02.11.2021

Accepted after revision: 11.01.2022

Published online:

DOI: 10.1055/a-1736-1749; Art ID: ss-2021-c0662-op

Abstract The synthesis of jasmonone and related jasmonoids and pyrethroids is described. These compounds play a defensive role in plants and share a common cyclopentenone core with variations in the side chains. Jasmonone, cinerone, allylrethronone, and derivatives were synthesized through π -allyl palladium cross-coupling of stannane derivatives. With selective hydrogenation, dihydrojasmonone, and dihydrocinerone were also synthesized.

Key words allylrethronone, cinerone, cross-coupling, dihydrojasmonone, jasmonone

Pyrethroids, synthetic derivatives of the natural pyrethrins, are a long-known class of insecticides.¹ Their low toxicity to humans was revisited after being directly cited in Rachel Carson's best-seller *Silent Spring*: "The ultimate answer is to use less-toxic chemicals so that the public hazard from their misuse is greatly reduced. Such chemicals already exist: the pyrethrins, rotenone, ryania, and others derived from plant substances. Synthetic substitutes for the pyrethrins have recently been developed, and some of the producing countries stand ready to increase the output of the natural product as the market may require."² Natural pyrethrum consists of a mixture of pyrethrins I and II, cinerins I and II, and jasmolins I and II (Figure 1).³

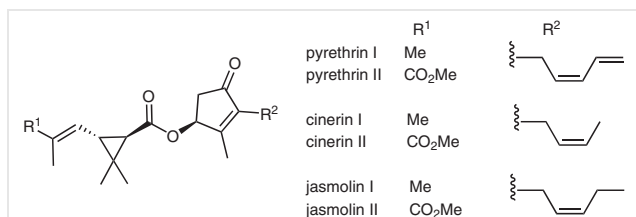


Figure 1 Natural pyrethrins

Allethrin was the first synthetic derivative of the pyrethrins, prepared by esterification of chrysanthemic acid with allethrolone.¹ Staudinger and Ružička prepared several pyrethroids by hydrolysis of pyrethrin I, to gain access to insecticides that might be even more effective. Several simplified structures lacking the chrysanthemic acid side chain, such as allylrethronone and cinerone (Figure 2), gained attention not only for their potential insecticidal activity⁴ but also for their role in plant signaling and defense.⁵ In particular, jasmonone, the key volatile constituent found in jasmine flowers, acts as an activator of induced defense mechanisms during insect attack.⁶ *cis*-Jasmonone is biosynthesized from jasmonic acid in several plants and is released to attract pollinators and parasitoids in response to herbivore damage.⁷

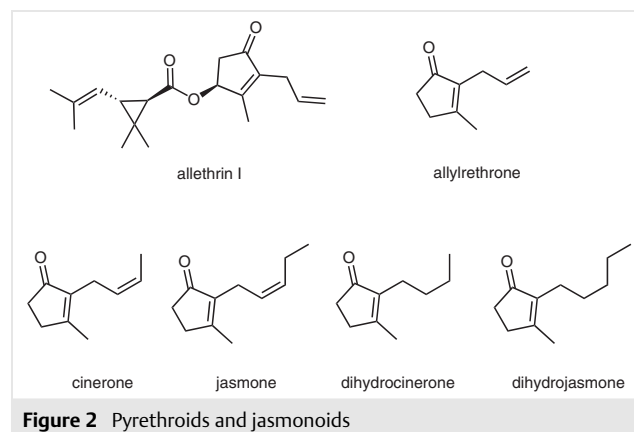


Figure 2 Pyrethroids and jasmonoids

Several groups have synthesized *cis*-jasmonone and related compounds. Kato et al. prepared jasmonone and dihydrojasmonone by α -alkylation and decarboxylation of a cyclopentenone derived from methyl acetoacetate.⁸ The synthesis by Tsuji and co-workers used a Michael addition with cuprates

to install side chains in these compounds.⁹ In another approach, 2-(2-pentenyl)-2-cyclopentenone was synthesized through a Dieckmann condensation of diallyl adipate followed by alkylation of an activated position.¹⁰ Trost and Pinkerton developed a three-component coupling protocol to form cyclopentenols,¹¹ which upon rearrangement deliver 2,3-disubstituted cyclopentenones such as jasmone. Oshima's group performed a simple synthesis of *cis*-jasmone from (*Z*)-4-oxodec-7-enal;¹² base-catalyzed cyclization produced 2-(2-pentenyl)-2-cyclopentenone. By a similar sequence, 7-octene-1,4-dione was converted into 2-(2-propenyl)-2-cyclopentenone, which was then transformed into allylrethronone.

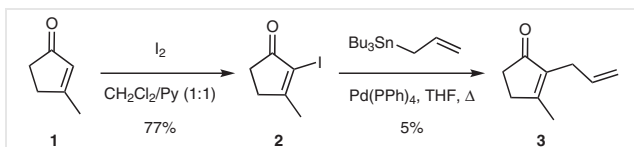
We recently developed a concise strategy for the synthesis of simplified jasmonoid derivatives.¹³ This methodology employs a variant of the palladium-mediated Stille cross-coupling reaction⁹ to attach an alkenyl side chain to a cyclopentenone core (Scheme 1).



Scheme 1 (π -Allyl)palladium cross-coupling of 2-(tributylstannyl)cyclopent-2-enone

Although standard Stille coupling conditions afford branched products, the use of allylic acetates with bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) and lithium chloride as an additive in dimethylformamide generates linear products in moderate to good yields. However, retention of the olefin geometry in the allyl group is not always observed because of *syn-anti* isomerization of the (π -allyl)palladium complex.¹⁴

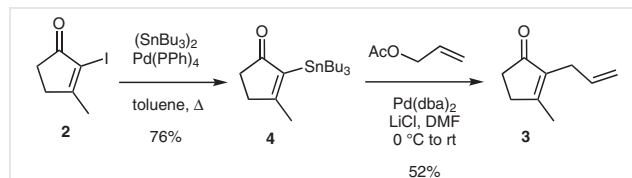
With this background, we envisioned the synthesis of several pyrethroids and jasmonoids. Allylrethronone was synthesized by a classic Stille strategy, from 3-methylcyclopent-2-enone (Scheme 2). α -Iodination of starting material **1** afforded compound **2** in 77% yield.¹⁵ Although the outcome was poor (5%), the palladium-catalyzed cross-coupling reaction between **2** and allyltributylstannane allowed the synthesis of allylrethronone (**3**).^{14,16}



Scheme 2 Allylrethronone synthesis by the classic Stille approach

The palladium-catalyzed cross-coupling strategy with allylic acetates was also employed for the synthesis of allylrethronone and related compounds (Scheme 3). Iodoenone **2** was converted into **4** with bis(tributyltin) in 76% yield.¹⁷

Subsequent cross-coupling of this stannane with allylacetate in the presence of palladium(0) afforded allylrethronone (**3**) in moderate yield (52%).



Scheme 3 (π -Allyl)palladium cross-coupling for the synthesis of allylrethronone

This methodology was extended to other allylic acetates to synthesize related compounds. The results are summarized in Table 1.

The use of crotyl acetate (entry 2) afforded cinerone (**5**) in 50% yield, with the olefin geometry ratio (mainly *E*) of the starting material maintained. The synthesis of jasmone (**6**) was achieved in 72% yield by using *cis*-2-pentenyl acetate (entry 3). In this case, isomerization occurred to deliver a 9:1 ratio in favor of the *E* isomer.¹⁴ Geranyl acetate (entry 4) and neryl acetate (entry 5) were also coupled with **4** for the synthesis of analogues **7** and **8** in 55 and 42% yield, respectively. Albeit to a lesser extent, isomerization was also observed in these cases.

Coupling through (π -allyl)palladium complexes relies on palladium(0) bis(dibenzylideneacetone) as the catalyst and lithium chloride as an additive in dimethylformamide. The results are analogous to those obtained previously,¹³ giving rise to the expected coupling products with isomerization of the alkenyl side chain. For enones lacking substituents in the β -position relative to the ketone, the reactions occur at room temperature. However, structures that bear a methyl group at this position require high energy for coupling (60 or 80 °C). We observed isomerization in both **7** and **8**, in contrast with previous reports.^{13,14} Compound **7** (obtained with a moderate yield of 55%) was isomerized in a 7:3 *E/Z* ratio, whereas for the case of **8** (obtained in 42% yield), isomerization also occurred, delivering a 3:7 *E/Z* ratio. The presence of the methyl group in the β -position relative to the ketone carbonyl group could explain the differences observed. The isomerizations occurring in both cases may be favored by interactions with this substituent during transmetalation.

Although it was impossible to separate the *Z* and *E* stereoisomers from the isomeric mixture of the synthesized jasmone (**6**), we were able to fully characterize them individually by using 1D TOCSY NMR techniques.¹⁸ Indeed, selective spin-locking of the signals at 2.94 and 2.88 ppm, which correspond to the C6 proton in the *Z* and *E* olefins, respectively, yielded ¹H spectra for the two stereoisomers of compound **6** (Figures 3b and 3c). These NMR experiments were carried out in order to obtain the ³J_{HH} couplings of the *Z* and *E* isomers.

Table 1 (π -Allyl)palladium Cross-Coupling for the Synthesis of Pyrethroids and Jasmonoids

Entry	Side-chain precursor	Coupling products ^a	Yield
1			52%
2	 9:1 (<i>E/Z</i>)	 	50%
3		 	72%
4		 	55%
5		 	42%

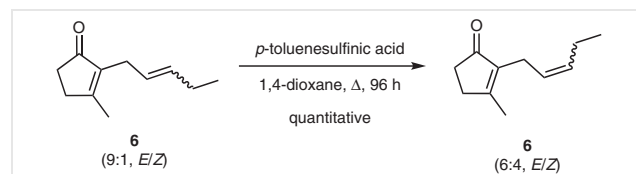
^a Reaction conditions: **4** (1 equiv), allylic acetate (1 equiv), Pd(dba)₂ (0.04 equiv), LiCl (2 equiv), DMF (1 mL), 80 °C.

The same study was performed for the cinerone (**5**) mixture. The coupling constant in the case of the *Z* isomer of **5** corresponded to a value of 10.4 Hz. The coupling constant of the *E* isomer of **5** could not be determined because the olefinic protons gave rise to a complex second-order system.

Isomerization of a 9:1 *E/Z* mixture of **6** with *p*-toluenesulfonic acid in 1,4-dioxane at 120 °C¹⁹ led to a 6:4 mixture enriched in the *Z* isomer after four days (Scheme 4). This ratio was estimated from the ¹H NMR spectra and by using a GC-FID instrument equipped with a chiral column.

In order to increase the number of jasmonoid derivatives synthesized, hydrogenation was performed on the 9:1 *E/Z* isomeric mixture of **6** to synthesize dihydrojasmonone (**9**, Scheme 5). Classic hydrogenation conditions were tested

with 5% palladium on carbon and hydrogen gas at atmospheric pressure. These conditions allow selective hydrogenation of the alkenyl side chain without compromising the conjugated olefin present in the ring.²⁰ The reaction took place at normal pressure and temperature over a 48–72 hour period, yielding **9** in 77% yield after purification.

**Scheme 4** Isomerization of jasmone to enrich the *Z* isomer

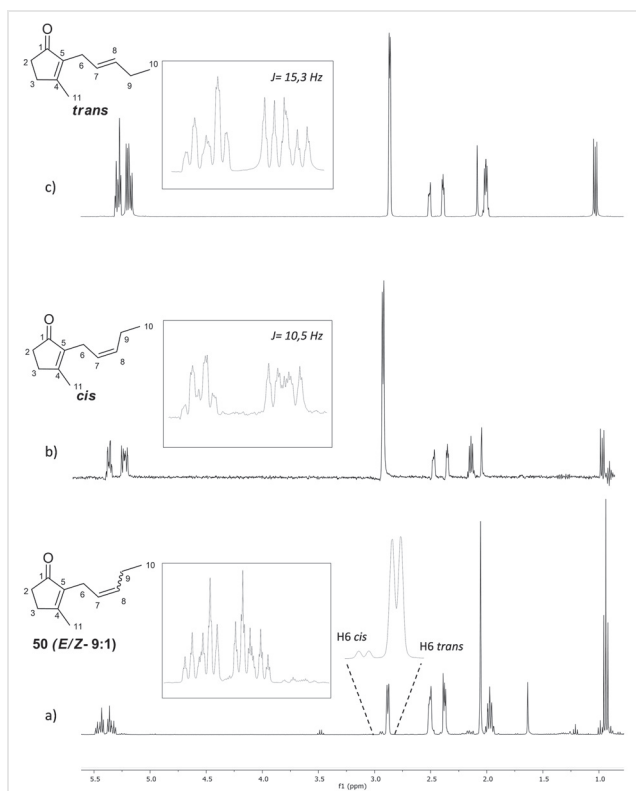
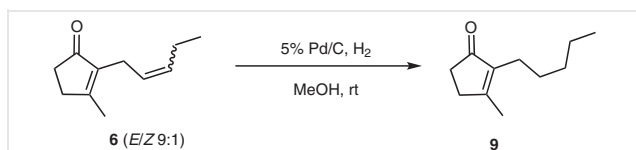
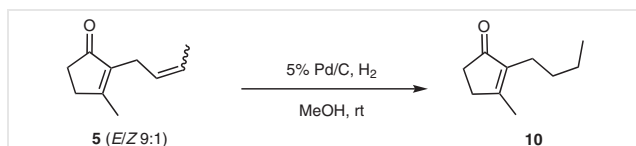


Figure 3 ^1H NMR spectrum of a mixture of *Z* and *E* isomers of jasmone (a) and 1D-TOCSY spectra obtained by selective spin-locking of the resonances at 2.93 and 2.87 ppm (b and c, respectively)



Scheme 5 Hydrogenation of jasmone for the synthesis of dihydrojasmone

Similarly, the above methodology was applied to the previously obtained 9:1 *E/Z* cinerone mixture (**5**), affording dihydrocinerone **10** in 75% yield (Scheme 6).



Scheme 6 Hydrogenation of cinerone for the synthesis of dihydrocinerone

In conclusion, it was possible to synthesize cinerone (**5**) and jasmone (**6**), in both cases as a mixture of *E/Z* isomers, by adding the alkenyl side chain to 3-methyl-2-cyclopentenone through reactions that involving (π -allyl)palladium

complexes. Under the same conditions, allylrethronone (**3**), a compound with insecticidal properties, and analogues derived from geranyl and neryl side chains (**7** and **8**) were obtained. Furthermore, the natural products dihydrojasmone and dihydrocinerone were obtained from jasmone and cinerone by hydrogenation of the double bond of the alkenyl side chain.

All reactions were performed under a nitrogen atmosphere in oven-dried glassware unless otherwise specified. Solvents were analytical reagent grade and were dried prior to use. Analytical TLC was performed on silica gel 60F-254 plates and visualized with UV light (254 nm) and/or developed with *p*-anisaldehyde in acidic ethanolic solution (*p*-anisaldehyde/ $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{EtOH}$ 1:4:95). Flash column chromatography was performed by using 230–400 mesh silica gel 60. NMR spectra were recorded in CDCl_3 at room temperature on a Bruker AVANCE III 400 NMR spectrometer operating at ^1H and ^{13}C frequencies of 400.13 and 100.62 MHz, respectively, by using the residual solvent peak as an internal reference (7.26 ppm for ^1H and 77.0 ppm for ^{13}C). Chemical shifts (δ) and coupling constants (*J*) are reported in ppm and Hz, respectively. IR spectra were obtained on a Shimadzu IR Affinity-1 FT-IR spectrophotometer. **how were samples prepared (neat, KBr, mull, AT, all different, specify with data below)** 1D-TOCSY experiments were performed by using Gaussian shaped pulses to select the resonances of interest and a 120 ms mixing time.¹⁸ Gas chromatography was performed on a Shimadzu GC 2010 Plus instrument with a split injector and flame ionization detector, with nitrogen as the carrier gas. Compounds were separated on a Megadex DET TBS- β -(diethyl-*tert*-butyl-silyl β -cyclodextrin) 25 m \times 0.25 mm i.d. \times 0.25 μm column at a flowrate of 1.55 mL/min; temperature 220.0 $^\circ\text{C}$; flow 30.0 mL min^{-1} ; HPLC-grade hexane. 2-Iodo-3-methyl-2-cyclopentenone (**2**) [CAS Reg. No. 128455-37-8] and 2-tributylstannyl-3-methyl-2-cyclopentenone (**4**) [CAS Reg. No. 156666-07-8] were prepared according to previously published procedures.^{15,17} Allyl acetate [CAS Reg. No. 591-87-7], crotyl acetate [CAS Reg. No. 7204-29-7], (*Z*)-2-pentenyl acetate [CAS Reg. No. 42125-10-0], geranyl acetate [CAS Reg. No. 105-87-3], and neryl acetate [CAS Reg. No. 141-12-8] were prepared from their alcohol precursors according to typical acetate formation protocols.¹³

Synthesis of Alkenylenones: General Procedure

2-(Tributylstannyl)-3-methyl-2-cyclopentenone (1 equiv), bis(dibenzylidene acetone)palladium(0) (0.04 equiv), and LiCl (2 equiv) were added to a solution of alkenyl acetate (1 equiv) in dry and degassed DMF (1 mL). The reaction mixture was heated at 60 $^\circ\text{C}$ for 48 h. The reaction mixture was then extracted with Et_2O (30 mL) and distilled water (10 mL). The organic layer was washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After evaporation of the solvent, the afforded crude residue was subjected to flash chromatography purification by using a hexanes/ethyl acetate gradient (8:2–7:3) for the eluant to give the desired product.

3-Methyl-2-(2-propenyl)-2-cyclopentenone (**3**)

[CAS Reg. No. 3569-36-6]

Pale-yellow oil in 52% yield (0.48 g, 3.18 mmol).

^1H NMR: δ = 5.77 (ddt, *J* = 16.6, 10.2, 6.3 Hz, 1 H, CH), 4.97 (ddt, *J* = 16.6, 1.7, 1.7 Hz, 1 H, CH_{trans}), 4.96 (ddt, *J* = 10.1, 1.7, 1.7 Hz, 1 H, CH_{cis}), 2.95 (m, 2 H, CH_2), 2.52 (m, 2 H, CH_2), 2.39 (m, 2 H, CH_2), 2.06 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C NMR: $\delta = 209.2, 171.6, 138.2, 134.8, 115.3, 34.4, 31.8, 27.3, 17.4$.

2-(2-Butenyl)-3-methyl-2-cyclopentenone (5)

[CAS Reg. No. 17190-71-5]

Pale-yellow oil in 50% yield (0.46 g, 3.06 mmol).

E isomer: ^1H NMR: $\delta = 5.45\text{--}5.33$ (m, 2 H, CH), 2.86 (m, 2 H, CH₂), 2.50 (ddq, $J = 5.6, 3.5, 1.2$ Hz, 2 H, CH₂), 2.36 (m, 2 H, CH₂), 2.04 (s, 3 H, CH₃), 1.60 (ddt, $J = 3.5, 1.2, 1.0$ Hz, 3 H, CH₃).

Z isomer: ^1H NMR: $\delta = 5.45$ (m, 1 H, CH), 5.28 (dt, $J = 10.4, 7.0$ Hz, 1 H, CH), 2.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H, CH₂), 2.48 (m, 2 H, CH₂), 2.38 (m, 2 H, CH₂), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 1.69 (m, 3 H, CH₃).

^{13}C NMR: $\delta = 209.3, 170.9, 139.0, 127.3, 125.9, 34.4, 31.8, 26.2, 17.9, 17.4$.

3-Methyl-2-(2-pentenyl)-2-cyclopentenone (6)

[CAS Reg. No. 488-10-8]

Pale-yellow oil in 72% yield (0.73 g, 4.44 mmol).

E isomer: ^1H NMR: $\delta = 5.44$ (dtt, $J = 15.0, 6.0, 1.3$ Hz, 1 H, CH), 5.34 (dtt, $J = 15.0, 6.3, 1.3$ Hz, 1 H, CH), 2.87 (da, $J = 6.3$ Hz, 2 H, CH₂), 2.50 (m, 2 H, CH₂), 2.37 (m, 2 H, CH₂), 2.05 (m, 3 H, CH₃), 1.97 (qdd, $J = 7.5, 6.0, 1.3$ Hz, 2 H, CH₂), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH₃).

Z isomer: ^1H NMR: $\delta = 5.37$ (dtt, $J = 10.5, 7.0, 1.3$ Hz, 1 H, CH), 5.23 (dtt, $J = 10.5, 7.0, 1.2$ Hz, 1 H, CH), 2.93 (dd, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 2 H, CH₂), 2.47 (m, 2 H, CH₂), 2.36 (m, 2 H, CH₂), 2.15 (tdd, $J = 7.5, 7.0, 1.3$ Hz, 2 H, CH₂), 2.05 (m, 2 H, CH₃), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH₃).

^{13}C NMR: $\delta = 209.1, 170.9, 138.9, 132.9, 124.9, 34.2, 31.7, 26.1, 25.5, 17.3, 13.7$.

(2E)-3-Methyl-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2-cyclopentenone (7)

Colorless oil in 55% yield (0.79 g, 3.40 mmol).

^1H NMR: $\delta = 5.04$ (m, 2 H, CH), 2.89 (m, 2 H, CH₂), 2.48 (m, 2 H, CH₂), 2.37 (m, 2 H, CH₂), 2.05 (m, 2 H, CH₂), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 1.96 (m, 2 H, CH₂), 1.69 (s, 3 H, CH₃), 1.66 (m, 3 H, CH₃), 1.58 (s, 3 H, CH₃).

^{13}C NMR: $\delta = 209.3, 170.3, 140.0, 135.9, 131.5, 124.4, 120.8, 39.8, 34.5, 31.8, 26.7, 25.8, 22.1, 17.8, 17.5, 16.3$.

IR: $\nu = 819.9, 1084.0, 1176.6, 1340.6, 1383.0, 1439.0, 1645.3, 1697.5, 2856.7, 2912.6, 2966.7$ cm⁻¹.

(2Z)-3-Methyl-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2-cyclopentenone (8)

Colorless oil in 42% yield (0.013 g, 0.056 mmol).

^1H NMR: $\delta = 5.14$ (tq, $J = 7.0, 1.3, 1.3$ Hz, 1 H, CH), 5.05 (m, 1 H, CH), 2.89 (m, 2 H, CH₂), 2.48 (m, 2 H, CH₂), 2.36 (m, 2 H, CH₂), 2.13 (m, 2 H, CH₂), 2.07 (m, 2 H, CH₂), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 1.69 (s, 3 H, CH₃), 1.66 (dtt, $J = 2.7, 1.3, 1.3$ Hz, 3 H, CH₃), 1.62 (s, 3 H, CH₃).

^{13}C NMR: $\delta = 209.2, 170.0, 139.8, 136.0, 131.6, 124.3, 121.3, 39.6, 34.2, 32.0, 26.5, 25.7, 23.3, 21.8, 17.7, 17.3$.

IR: $\nu = 804.4, 1080.2, 1176.6, 1383.0, 1440.9, 1643.42, 1695.5, 2916.5, 2966.6$ cm⁻¹.

Isomerization of Jasmone

A round-bottomed flask containing dry 1,4-dioxane (5 mL) was charged with jasmone (**6**; 9:1 *E/Z*) (0.071 g, 0.43 mmol) and *p*-toluenesulfinic acid (0.022 g, 0.13 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 48 to 72 h. It was allowed to cool to room

temperature, and the reaction mixture was then extracted with 1 M NaOH (25 mL) and hexane (20 mL). The organic layer was washed three times with saturated sodium chloride solution (10 mL) and subsequently dried over Na₂SO₄. Finally, the solvent was removed with a rotary evaporator under vacuum.

Synthesis of Dihydrojasmone (9)

[CAS Reg. No. 1128-08-1]

After two vacuum/N₂/H₂ purges to remove air from the reaction vessel, a mixture of jasmone (**6**) (1.00 mmol) and 5% Pd/C (10 wt% of jasmone) in methanol (1.00 mL) was vigorously stirred at room temperature under hydrogen at ambient pressure.

Colorless oil in 77% yield (0.113 g, 0.68 mmol).

^1H NMR: $\delta = 2.48$ (m, 2 H, CH₂), 2.35 (m, 2 H, HCH₂), 2.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, CH₂), 2.04 (s, 3 H, H₆, CH₃), 1.36 (m, 2 H, CH₂), 1.30 (m, 2 H, CH₂), 1.25 (m, 2 H, CH₂), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃).

^{13}C NMR: $\delta = 209.8, 170.1, 140.9, 34.5, 32.0, 31.7, 28.2, 23.1, 22.7, 17.4, 14.2$.

Dihydrocinerone (10)

[CAS Reg. No. 14211-72-4]

Colorless oil in 75% yield (0.062 g, 0.41 mmol).

^1H NMR: $\delta = 2.48$ (m, 2 H, CH₂), 2.36 (m, 2 H, CH₂), 2.17 (t, $J = 7.6, 2$ H, CH₂), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 1.37 (m, 2 H, CH₂), 1.32 (m, 2 H, CH₂), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃).

^{13}C NMR: $\delta = 209.6, 171.2, 140.7, 34.2, 31.4, 30.5, 22.6, 17.1, 14.0$.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding Information

Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (Grant No. PEDECIBA-PNUD/URU/06/004), Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII; Grant Nos. POS_NAC_2012_1_8985 and POS_NAC_2014_1_10237), and Comisión Sectorial de Investigación Científica.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/a-1736-1749>.

References

- (1) (a) Roth, K.; Vaupel, E. *Chem. Unserer Zeit* **2017**, *51*, 162. (b) Staudinger, H.; Ružička, L. *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 177.
- (2) Carson, R. *Silent Spring*; Fawcett Crest: New York, **1964**.
- (3) Crombie, L.; Elliott, M. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1961**, *19*, 120.
- (4) Crombie, L.; Edgar, A. J. B.; Harper, S. H.; Lowe, M. W.; Thompson, D. J. *Chem. Soc.* **1950**, 3552.
- (5) Pickett, J. A.; Birkett, M. A.; Bruce, T. J.; Chamberlain, R. G.; Matthes, M. C.; Napier, J. A.; Smart, L. E.; Woodcock, C. M. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 22.
- (6) (a) Ružička, L.; Pfeiffer, M. *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 1208. (b) Birkett, M. A.; Campbell, C. A. M.; Chamberlain, K.; Guerrieri, E.; Hick, A. J.; Martin, J. L.; Matthes, M.; Napier, J. A.; Pettersson,

- J.; Pickett, J. A.; Poppy, G. M.; Pow, E. M.; Pye, B. J.; Smart, L. E.; Wadhams, G. H.; Wadhams, L. J.; Woodcock, C. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 9329.
- (7) Dąbrowska, P.; Boland, W. *ChemBioChem* **2007**, *8*, 2281.
- (8) Kato, T.; Kimura, H.; Masuko, T.; Shimosuka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 349.
- (9) Takahashi, T.; Hori, K.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1981**, 1189.
- (10) Kataoka, H.; Yamada, T.; Goto, K.; Tsuji, J. US Patent 4575570A, **1986**.
- (11) Trost, B. M.; Pinkerton, A. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7714.
- (12) Oshima, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4446.
- (13) Parpal, F.; Pandolfi, E.; Heguaburu, V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1965.
- (14) Del Valle, L.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019.
- (15) (a) Djuardi, E.; Bovonsombar, P.; McNelis, E. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2497. (b) Shipe, W. D.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2063.
- (16) Lamandè-Langle, S.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Duchene, A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2368.
- (17) Asaba, T.; Katoh, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14457.
- (18) Kessler, H.; Oschkinat, H.; Griesinger, C.; Bermel, W. *J. Magn. Reson.* **1986**, *70*, 106.
- (19) Liu, W.; Lu, G. H. *Grasas Aceites* **2018**, *69*, 268.
- (20) Ravasio, N.; Antenori, M.; Gargano, M.; Rossi, M. *J. Mol. Catal.* **1992**, *74*, 267.