



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE UNA NUEVA  
VOMEROPHERINA. SÍNTESIS DEL  
10-Hidroxi-estra-4,16-dien-3-ona.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICO**

PRESENTA

**Everardo Tapia Mendoza**



MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** GUSTAVO ALBERTO GARCÍA DE LA MORA

**VOCAL:** ANA ADELA SÁNCHEZ MENDOZA

**SECRETARIO:** HÉCTOR GARCÍA ORTEGA

**1er. SUPLENTE:** JUAN GÓMEZ DUEÑAS

**2º SUPLENTE:** YVONNE MARÍA ANTONIETA GRILLASCA RANGEL

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

**ASESOR DEL TEMA:** DR. GUSTAVO ALBERTO GARCÍA DE LA MORA

**SUPERVISOR TÉCNICO:** Q. YVONNE MARÍA ANTONIETA GRILLASCA RANGEL

**SUSTENTANTE:** EVERARDO TAPIA MENDOZA

## DEDICATORIAS

*ESTA TESIS VA DEDICADA CON TODA MI ADMIRACIÓN, CARIÑO Y RESPETO A LOS SERES QUE SIEMPRE HAN ESTADO CONMIGO, QUE HAN SABIDO CUANDO PREMIARME Y CUANDO LLAMARME LA ATENCIÓN, HASTA FORMAR TODO UN HOMBRE DE BIEN Y QUÉ SÉ QUE ESTE TRIUNFO TAMBIÉN LO ES PARA ELLOS.*

### *MIS PADRES Y MI HERMANA*

*TAMBIÉN ESTE PEQUEÑO LADRILLO DE TODA UNA VIDA PROFESIONAL QUE ESTÁ POR VENIR , QUIERO DEDICÁRSELO A DOS PERSONAS MUY IMPORTANTES Y QUE CADA UNA ME APOYÓ A SUS POSIBILIDADES CON CONSEJOS, CON EXPERIENCIA, CARIÑO, ETC.*

*MI TIA OLY Y, LA PROFA. SILVIA  
BELLO*

*"Estudia las frases que parecen ciertas y ponlas en duda."  
Riesman, David*

*"La ciencia que sirve para hacernos orgullosos y que degenera en pedantería no vale mas  
que para deshonrarnos."  
San Francisco de Sales*

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis padres: **Marisela Mendoza López** y **José Guadalupe Tapia Aguilar**, los mejores papás. Gracias por todos sus sacrificios, sus noches de desvelos, las lágrimas que han compartido conmigo, así como las risas y éxitos que también hemos compartido.

Para mi hermana **Cinthia Lizzete Tapia**, este sólo es una pequeña muestra de que sí se puede, de que si yo camino tu debes volar. También gracias por todo tu apoyo.

Es importante mencionar, a mi tía **Olivier Mendoza** por todo lo que ha hecho por mí, sus consejos así como todo el apoyo que me ha dado, principalmente en los momentos más difíciles. (Por algo es mi tía favorita y la que más quiero jajaja). Finalmente para terminar con la familia a mis abuelos (q.e.p.d) y abuelas **Francisca López** y **Elena Aguilar**, que a pesar de no estar muy cerca de mí, sé que me quieren y siempre van a desear mi felicidad y bienestar.

A mi alma mater la Universidad Nacional Autónoma de México, **UNAM**, **Facultad de Química**, por darme la oportunidad, confiar en mí y brindarme la mejor educación que tenemos en América Latina; espero un día poder retribuírselo a la sociedad.

Al **Dr. Gustavo Alberto García de la Mora** por permitirme ser parte de su grupo de tesis, brindarme siempre las asesorías necesarias y haber aclarado siempre todas mis dudas por más mínimas que fueran. Además de lo académico, gracias por brindarme su amistad y abrirme varias veces las puertas de su casa.

A las maestras que más que ser una persona de autoridad, se convirtieron en mis amigas: La **Q. Yvonne Grillasca Rangel**, **Q. Alejandrina Acosta Huerta** y **Q. Irene Audelo**. Gracias a cada una, porque formaron en mí una mejor persona, un mejor profesionalista. Gracias maestra Yvonne por su asesoramiento técnico para la realización de este mi primer gran logro. Y no sólo eso, gracias por dejarme entrar a su casa y permitir integrarme a este grupo de trabajo.

Para la maestra **Alejandrina** independientemente de los espectros obtenidos, muchas gracias, por todas aquellas tardes en las que platicábamos y siempre me dejaba más tranquilo. Gracias por la paciencia tenida y los tiempos de espera. Siempre la recordaré.

A la **Q. Alejandrina Acosta Huerta** y **Q. Irene Audelo** por la realización de los espectros de RMN-H<sup>1</sup> y RMN-C<sup>13</sup>, a la **Q. Maricela Gutiérrez Franco** por la elaboración de los espectros de IR, así como a la **Q. Georgina Duarte Lisci** y **QFB. Margarita Guzmán Villanueva** por la obtención de los espectros de masas.

A mi jurado principal, **M. en C. Ana Adela** y **Dr. Héctor García** por la paciencia que me tuvieron en las correcciones, así como en el enriquecimiento de este trabajo y la experiencia brindada en vistas de la mejora de este mi pequeño gran logro.

Al grupo de trabajo del laboratorio 205-206: Omar, Nora, Jorge, Daniel, Shakiro (Juan), Aldo y Erich. Gracias por los momentos libres y de esparcimiento.

Quiero agradecer particularmente a **M. en C. Aldo Arellano**, **M. en C. Berenice Ovalle** y a **Laura Xóchitl** (mamá de Karla) por su amistad sincera que me han brindado, gracias por esos viernes con “La tía” por cierto que enfadoso es ese sobrino, pero así se le quiere. No cambien, y pues me van tener que seguir soportando un tiempo más en la facultad que se le va a hacer.

También a la **M. en C. Nora Erika Rojas** merece mención aparte, gracias por todas aquellas pláticas compartidas, tus consejos así como tus alegrías.

A mis amigos de Licenciatura (**Janet, Jorge y Cinthia**), por todo: sus pláticas, los enojos que compartimos, así como los momentos de esparcimiento y a pesar de todo seguimos teniendo una bonita amistad, que aunque no nos veamos frecuentemente los llevo en mi corazón.

Al **M en C. Jacinto Eduardo** por permitirme y tenerme la confianza de formar parte de su aprendizaje académico, aprendí mucho y lo aplicaré en cuanto me sea posible. Gracias por tu amistad desinteresada y tus sabios consejos.

A **Chrysler**, principalmente el área de ingeniería de materiales, por darme la oportunidad de mi primer trabajo, especialmente a la **Ing. Gabriela Tinoco** y al **Ing. Carlos Millán**, que no sólo son una excelente cabeza líder, si no unos excelentes compañeros y amigos, que saben cuando premiar y cuando llamar la atención. Siempre estaré agradecido por haberme brindado la oportunidad de crecer profesionalmente y aprender de tan grandiosas personas como ustedes. Gracias por todos esos momentos alegres que compartimos.

También merecen mención aparte, **Roger Aymes y Luis David Arias (Me las ...)** gracias por todo muchachos, sus consejos, sus pláticas filosóficas, sus pleitos; de todo eso y más aprendí.

Al **Ing. Martín Garduño** por la paciencia y todo el conocimiento que en mi depósito, espero no haberlo defraudado.

Los amigos más allegados(cómo se me vinieron a la mente): Baruch Bautista, Jean Carlo (Pimpón), Anilú, Lupita, América, Marco y César (cómo poder olvidarlos).

Finalmente a TODOS aquellos profesores que en mi cultivaron una semilla, y que me enseñaron el camino y ahora está en mi poder despegar.

“No existen las coincidencias, sólo lo inevitable”

*CLAMP*

# ÍNDICE GENERAL

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>16</b>
1. GENERALIDADES.....	17
2. EL ÓRGANO VOMERONASAL Y LAS VOMEROPHERINAS .....	18
3. MATERIA PRIMA .....	21
4. GENERALIDADES DE LAS REACCIONES EFECTUADAS. ....	24
4.a Reducción de Birch.....	24
4.b. Éteres. ....	26
4.b.i. Características generales.....	26
4.b.ii. Síntesis.....	26
4.b.iii. Reacciones generales de éteres. Ruptura .....	28
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>32</b>
1. PROPUESTA DE TRABAJO.....	33
2. REACCIÓN DE METILACIÓN .....	35
3. REACCIÓN DE REDUCCIÓN DE BIRCH DEL ESTRATETRAENOL METIL ÉTER.....	37
4. HIDRÓLISIS DEL ÉTER DE ENOL 3 .....	38
5. REACCIÓN DE MONOEPOXIDACIÓN .....	39
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>45</b>
<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>47</b>
A) SÍNTESIS DEL ESTRATETRAENOL METIL ÉTER.....	49
B) REDUCCIÓN DE 2 MEDIANTE REACCIÓN DE BIRCH PARA DAR EL COMPUESTO 3.....	50
C) OBTENCIÓN DE LA CETONA $\beta$ -INSATURADA.....	51
D) SÍNTESIS DE LA 10-HIDROXI-ESTRA-4,16-DIEN-3-ONA.....	52
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>54</b>



# ÍNDICE DE FIGURAS, ESQUEMAS Y TABLAS

## i) FIGURAS Y GRÁFICOS

<b>FIGURA 1.</b> MARIPOSA. ESPECIE <i>SATURNIA PYRI</i> .....	13
<b>GRÁFICO 1.</b> GRÁFICOS CORRESPONDIENTES A LAS HORMONAS SEXUALES EN EL CICLO MENSTRUAL. HORMONA FOLICULAR O FOLÍCULOESTIMULANTE (FSH) Y HORMONA LUTEINIZANTE (LH). .....	14
<b>FIGURA 2.</b> PRIMERAS FEROMONAS ENCONTRADAS CON EFECTOS FISIOLÓGICOS O DE COMPORTAMIENTO EN HUMANOS. (A) 4,16-ANDROSTANDIEN-3-ONA. (B) ESTRA-1,3,5(10),16-TETRAEN-3-.....	15
<b>FIGURA 3.</b> NUMERACIÓN DE ESQUELETOS ESTEROIDEOS .....	17
<b>FIGURA 4.</b> COLESTEROL. ESTRUCTURA QUÍMICA .....	17
<b>FIGURA 5.</b> PREDNISONA. SE USA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS E INFLAMATORIAS (COMO ASMA, ALERGIAS EPIDERMALAS POR CONTACTO CON HIEDRA VENENOSA, LUPUS). .....	18
<b>FIGURA 6.</b> ORGANIZACIÓN DE LOS RECEPTORES DEL OLFATO HUMANO. ....	19
<b>FIGURA 7.</b> (A) ESTRADIOL. (B) ESTRONA. (C) ESTRIOL.....	22
<b>FIGURA 8.</b> CROMATOPLACA DEL ESQUEMA 19, A LAS 2 HORAS DE TRASCURRIDA LA REACCIÓN. SISTEMA ELUYENTES. HEXANO: ACETATO DE ETILO (70:30). ....	41

## ii) ESQUEMAS

<b>ESQUEMA 1.</b> MOLÉCULA CORRESPONDIENTE AL ESTRATETRAENOL .....	21
<b>ESQUEMA 3.</b> REACCIÓN GENERAL DE LA REDUCCIÓN DE BIRCH .....	24
<b>ESQUEMA 4.</b> MECANISMO DE REACCIÓN. REDUCCIÓN DE BIRCH.....	25
<b>ESQUEMA 5.</b> REGIOSELECTIVIDAD DE LA REACCIÓN DE BIRCH. (1) ELECTRODONADORES (2) ELECTROATRACTORES.....	26
<b>ESQUEMA 6.</b> SÍNTESIS DE UN ÉTER MEDIANTE SALICILALDEHÍDO CON ÁCIDO MONO CLORO ACÉTICO EN MEDIO BÁSICO.....	27
<b>ESQUEMA 7.</b> SÍNTESIS DE UN ÉTER MEDIANTE LA ALCOXIMERCURACIÓN DE UN ALQUENO. ....	27
<b>ESQUEMA 8.</b> EPOXIDACIÓN DEL ENLACE DOBLE CON PEROXIÁCIDOS .....	28
<b>ESQUEMA 9.</b> MECANISMO DE REACCIÓN PARA LA EPOXIDACIÓN DE OLEFINAS .....	28
<b>ESQUEMA 10.</b> MECANISMO DE REACCIÓN PARA LA RUPTURA DE ÉTERES LINEALES .....	29
<b>ESQUEMA 11.</b> ESQUEMA GENERAL DE LA RUPTURA DE ÉTERES CÍCLICOS (EPÓXIDOS).....	30
<b>ESQUEMA 12.</b> MECANISMO DE REACCIÓN PARA LA RUPTURA DE EPÓXIDOS EN MEDIO BÁSICO. ....	30
<b>ESQUEMA 13.</b> REGIOSELECTIVIDAD EN LA APERTURA DE EPÓXIDOS NO SIMÉTRICOS. ....	31
<b>ESQUEMA 14.</b> VOMEROPHERINA. 10-HIDROXI-ESTRA-4,16-DIEN-3-ONA .....	33
<b>ESQUEMA 15.</b> RUTA PROPUESTA PARA LA OBTENCIÓN DE LA VOMEROPHERINA (6); 10-HIDROXI-ESTRA-4,16-DIEN-3-ONA.....	34
<b>ESQUEMA 16.</b> REACCIÓN DE METILACIÓN. ....	35
<b>ESQUEMA 17.</b> ESQUEMA DE LA REACCIÓN DE REDUCCIÓN DE BIRCH. ....	37
<b>ESQUEMA 18.</b> REACCIÓN DE HIDRÓLISIS, CATALIZADA EN MEDIO ÁCIDO. ....	38
<b>ESQUEMA 19.</b> REACCIÓN DE MONOEPOXIDACIÓN. ....	39
<b>ESQUEMA 20.</b> MEZCLA EPIMÉRICA DE LA MONOEPOXIDACIÓN.....	42
<b>ESQUEMA 21.</b> MEZCLA EPIMÉRICA. ....	43
<b>ESQUEMA 22.</b> PANORAMA GENERAL DE MONOEPOXIDACIÓN Y APERTURA DEL MISMO PARA LA OBTENCIÓN DE LA VOMEROPHERINA 6.....	44
<b>ESQUEMA 23.</b> ESTRATETRAENOL METIL ÉTER.....	49
<b>ESQUEMA 24.</b> ESTRA-2,5,6-TRIEN-3-METIL-ÉTER. ....	50

<b>ESQUEMA 25.</b> ESTRA-5,16-DIEN-3-ONA .....	51
<b>ESQUEMA 26.</b> 10-HIDROXI-ESTRA-4,16-DIEN-3-ONA .....	52

iii) TABLAS

<b>TABLA 1.</b> POTENCIALES DE REDUCCIÓN EN AMONÍACO (-50°C) .....	24
<b>TABLA 2.</b> RESULTADOS EXPERIMENTALES EN LA METILACIÓN DEL ESTRATETRAENOL .....	36
<b>TABLA 3.</b> RESULTADOS EXPERIMENTALES EN LA REDUCCIÓN DE BIRCH.....	37
<b>TABLA 4.</b> RESULTADOS EXPERIMENTALES EN LA HIDRÓLISIS DEL ÉTER DE ENOL 5. ....	38
<b>TABLA 5.</b> RESULTADOS EXPERIMENTALES EN LA REACCIÓN DE EPOXIDACIÓN. ....	40

## ABREVIATURAS

<u>Abreviatura</u>	<u>Significado</u>
% m/m	Por ciento en peso masa/masa
$(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$	Sulfato de dimetilo
AcOEt	Acetato de etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AE	Androgénicos esteroidales
AMCPB	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
ARN	Ácido ribonucleico
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
$\text{CDCl}_3$	Cloroformo deuterado
EM	Espectrometría de masas
EO	Epitelio olfativo
FSH	Hormona folicular o foliculoestimulante
FT-IR	Infrarrojo por transformada de Fourier
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
LH	Hormona luteinizante
MHz	Mega Hertz
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	Sulfato de sodio anhidro
$\text{NaHCO}_3$	Bicarbonato de sodio
$\text{NaHSO}_3$	Metabisulfito de sodio
OVN	Órgano vomeronasal
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	Partes por millón
R.A.	Reactivo Analítico
RMN- $\text{C}^{13}$	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN- $\text{H}^1$	Resonancia magnética nuclear de protón
SPM	Síndrome pre-menstrual
TMS	Tetrametilsilano
u.m.a	Unidades de masa atómica
VMPS	Vomeropherinas

# **INTRODUCCIÓN**

El ser humano, debido a su ritmo de vida, ha sufrido de trastornos relacionados con el estado anímico que son provocados por factores de estrés y se manifiestan en diversas formas como los son: Ansiedad, falta de apetito o sueño, así como una disminución en el apetito sexual y desequilibrios hormonales.

El tratamiento de todos estos padecimientos, se ha llevado a cabo de manera sistemática mediante la ingestión o inyección de diferentes fármacos, con el objetivo de generar la concentración deseada del principio activo en el torrente sanguíneo y obtener el efecto terapéutico deseado. Sin embargo, estas formas de suministro de los fármacos traen consigo una variedad de efectos secundarios y en algunos casos debido a su alta concentración, pueden llegar a ser tóxicos después de un uso prolongado.

En la actualidad existen diversas investigaciones relacionadas con la mejora en la calidad de vida de las personas. En dichos trabajos relacionados con el tema se descubrió que había compuestos denominados como vomeropherinas (*Vomeropherins* VMPS) que lograban presentar el mismo efecto terapéutico que algunos fármacos sin presentar efectos secundarios significativos.

Las vomeropherinas envían mensajes químicos al hipotálamo por medio del órganovomeronasal (OVN) utilizando una red nerviosa específica.<sup>1</sup> En el caso de los humanos, las vomeropherinas actúan sobre los receptores del órgano vomeronasal, que son estructuras cónicas bilaterales localizadas en las fosas nasales. Este tipo de compuestos, proviene en su gran mayoría de modificaciones de hormonas naturales buscando una aplicación específica.<sup>2</sup>

El órgano vomeronasal consiste en un tubo alargado con una abertura, sólo en su parte anterior, vía un pasaje estrecho hacia el piso de la cavidad nasal (roedores y algunos primates) o hacia el canal nasoplatino (carnívoros e insectívoros). Independientemente de lo anterior, este canal conecta la cavidad nasal con la oral para que el estímulo pueda alcanzar al OVN a través de la boca o nariz.<sup>3</sup>

La acción de estos compuestos se encuentra bajo estudio, pero se infiere que debido a su volatilidad, son capaces de alcanzar el órgano vomeronasal a manera de una feromona.

Las feromonas son sustancias químicas secretadas por los seres vivos con el fin de provocar comportamientos específicos en otros individuos, con frecuencia de la misma especie, pero también pueden emplearse sobre otras especies (por ejemplo, algunos árboles

atraen pájaros con sus feromonas para defenderse del ataque de insectos, y otros insectos emplean feromonas sobre sus competidores para desestabilizar su metabolismo).

Las feromonas se comportan como un medio de transmisión de señales cuyas principales ventajas son el alcance a distancia y el poder sortear obstáculos, puesto que son arrastradas por las corrientes de aire.

Muchas especies de plantas y animales utilizan diferentes aromas o mensajes químicos como medio de comunicación y casi todas envían uno o varios códigos por este medio, tanto para atraerse o rechazarse sexualmente como para otros fines. Algunas mariposas, como los machos de *Saturnia pyri*, son capaces de detectar el olor de la hembra a 20 km de distancia.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Mariposa. Especie *Saturnia pyri*.

El término feromona fue acuñado a finales de la década de los años 1950, a partir de las raíces griegas φέρω, llevar y ὁρμόνη, estímulo, hormona.

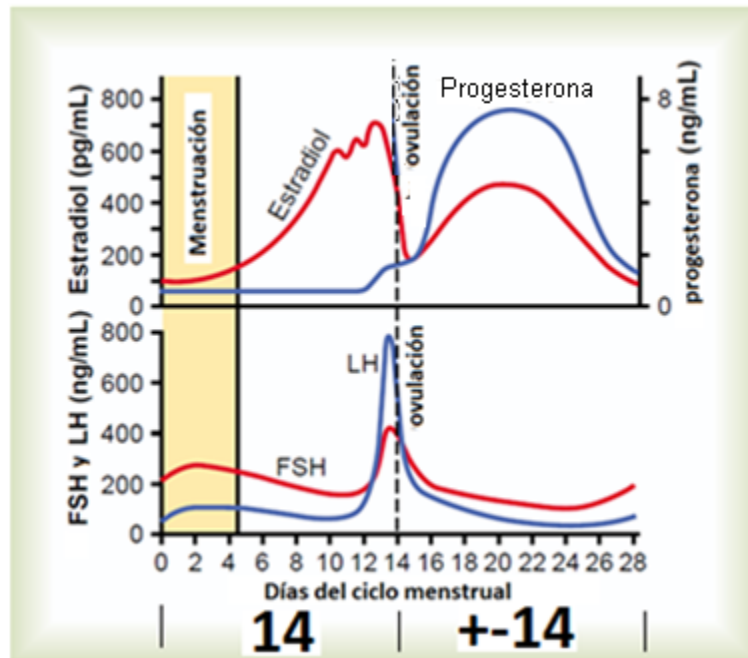
En laboratorios de investigación, ha sido demostrado que en algunas hembras de roedores, el solo hecho de oler las feromonas de un macho distinto del que las fecundó, incluso indirectamente a través de su orina o el olor de su lecho, es capaz de inducirles abortos. Esto se conoce como "efecto Bruce", por H. M. Bruce, quien lo descubrió en 1959.

Hay estudios científicos que señalan la existencia de feromonas en los humanos.<sup>5</sup> Aun así, estos estudios siguen siendo sujetos a debate por su metodología y por sus conclusiones. Actualmente no existe un consenso definitivo dentro de la comunidad científica sobre la existencia de feromonas humanas.<sup>6</sup>

Por ejemplo, es bien conocido que los ciclos hormonales de las mujeres pueden y suelen sincronizarse cuando viven juntas. Esto se comprobó con un estudio final, acerca de la sincronización de los ciclos hormonales de la ovulación, mediante la medida de tiempo

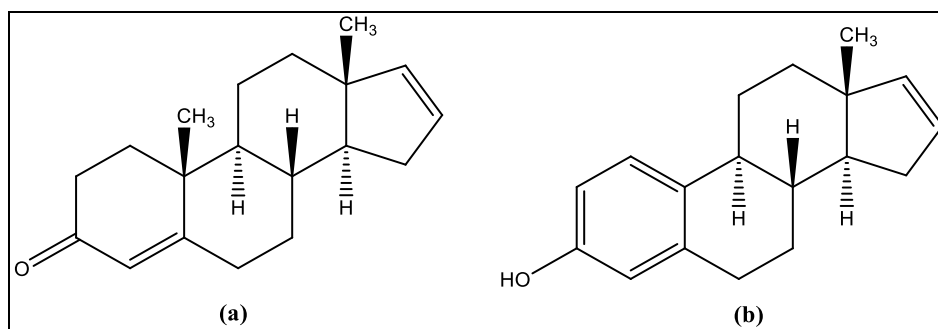
del periodo menstrual con respecto a los ciclos estudiados; esta sincronización podría explicarse con la existencia de las feromonas.<sup>7</sup>

La explicación para esto, se debe a las feromonas identificadas como folicular y ovulatoria. La feromona folicular es liberada en la última parte del ciclo menstrual y acelera la fase preovulatoria donde la hormona luteinizante (progesterona) acorta el ciclo. En la ovulación, la feromona ovulatoria se libera desde las axilas de la mujer y causa un retardo en la liberación de la progesterona por lo que el ciclo menstrual se alarga.<sup>8</sup>



**Gráfico 1.** Gráficos correspondientes a las hormonas sexuales en el ciclo menstrual. Hormona folicular o foliculoestimulante (FSH) y Hormona luteinizante (LH).

Las primeras vomeropherinas de las cuales se han probado sus efectos fisiológicos de comportamiento a modo de feromona, son la 4,16-androstandien-3-ona y el estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol (**figura 2**)<sup>9</sup>. La primera fue identificada en la piel del hombre.<sup>10</sup> Y la segunda es posible que se encuentre en la piel de las mujeres, pero aún no ha sido probado, ya que estudios para su identificación están en curso.



**Figura 2.** Primeras feromonas encontradas con efectos fisiológicos o de comportamiento en humanos. (a) 4,16-Androstadien-3-ona. (b) Estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-

En la actualidad, industrias como *PherinPharmaceuticals* han desarrollado una serie de compuestos de tipo esteroidal llamados vomeropherinas, que se encuentran bajo patente.<sup>11</sup>

Teniendo en cuenta lo anterior y con el objetivo de contribuir al estudio de la actividad de algunas vomeropherinas, se trazó una ruta sintética para obtener una vomeropherina derivada de la funcionalidad del estratetraenol, la cuál se cree que presenta actividad farmacológica con los síntomas de síndrome pre-menstrual que más adelante se citan (SPM).

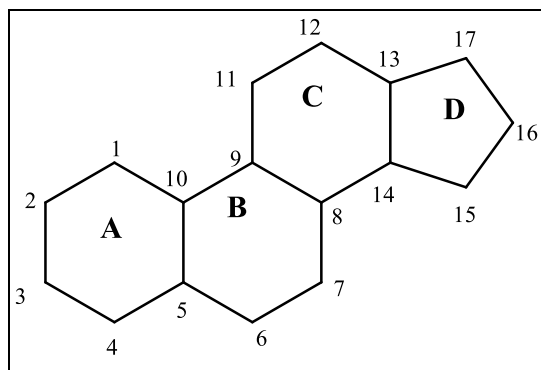


# **ANTECEDENTES**

## 1. Generalidades.

Las vomeropherinas son compuestos con estructura esteroidea. Los esteroides son derivados del núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno o esterano que se compone de carbono e hidrógeno formando cuatro anillos fusionados, tres hexagonales y uno pentagonal; posee 17 átomos de carbono.

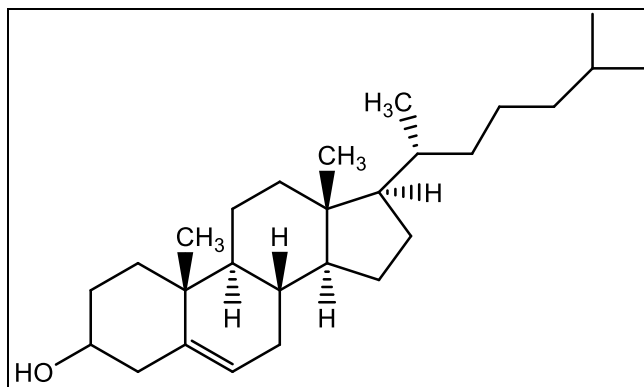
En los esteroides, esta estructura básica se modifica por adición de diversos grupos funcionales, como carbonilos e hidroxilos (hidrófilos) o cadenas hidrocarbonadas (hidrófobas).<sup>12</sup>



**Figura 3.** Numeración de esqueletos esteroideos.

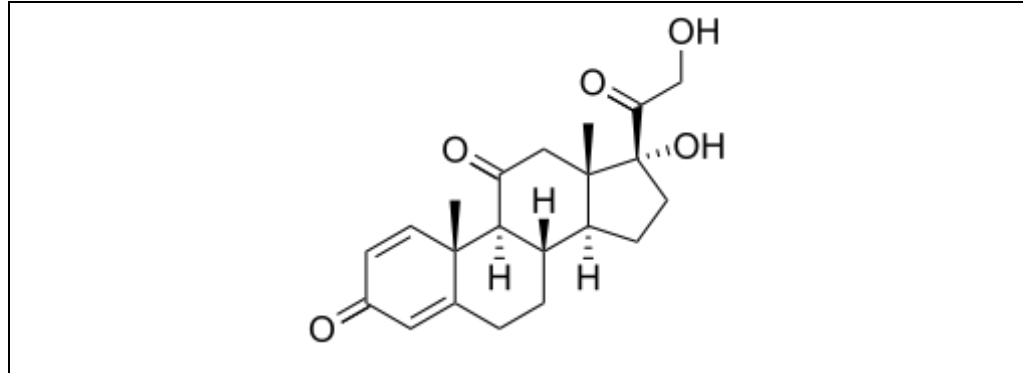
Los esteroides cumplen funciones muy importantes, sobre todo en los mamíferos, como lo es el ser humano. Por ejemplo:

- Reguladora: Algunos regulan los niveles de sal y la secreción de bilis.
- Estructural: El colesterol es un esteroide que forma parte de la estructura de las membranas de las células junto con los fosfolípidos.<sup>13</sup>



**Figura 4.** Colesterol. Estructura química

- Hormonal: Las hormonas esteroides son:
  - Corticoides: glucocorticoides y mineralocorticoides. Existen múltiples fármacos con actividad corticoide, como la prednisona.



**Figura 5.** Prednisona. Se usa en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (como asma, alergias epidermales por contacto con hiedra venenosa, lupus).

- Hormonas sexuales masculinas: son los andrógenos, como la testosterona y sus derivados, los anabolizantes androgénicos esteroidales (AE); éstos últimos llamados simplemente esteroides.
- Hormonas sexuales femeninas, como lo es la progesterona, estrona y estradiol.
- Vitamina D y sus derivados.

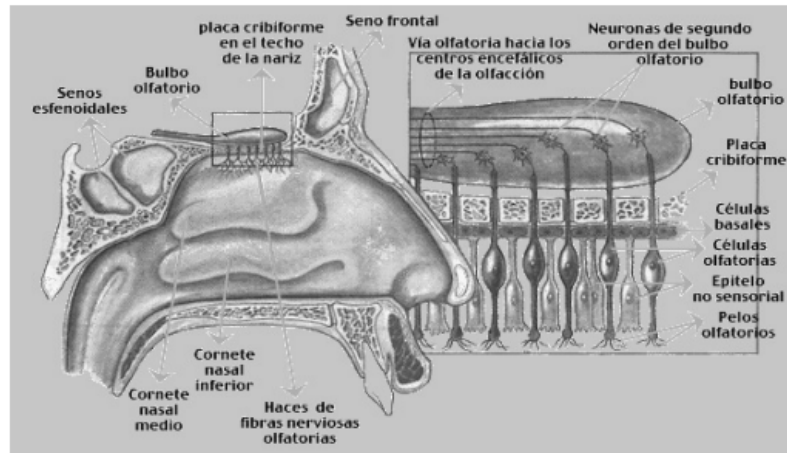
Las hormonas esteroides tienen en común que:

- Se sintetizan a partir del colesterol.
- Son hormonas lipófilas que atraviesan libremente la membrana plasmática, se unen a un receptor citoplasmático, y este complejo receptor-hormona tiene su lugar de acción en el ADN del núcleo celular, activando genes o modulando la transcripción del ADN.

## 2. El órgano vomeronasal y las vomeropherinas

El órgano vomeronasal del que se habló anteriormente, también es conocido como Órgano de Jacobson<sup>14</sup> y es considerado por algunos científicos como un órgano no funcional para

los humanos, como es en el caso de otros animales, incluyendo cetáceos, algunos murciélagos y simios. Estos científicos, también creen que en humanos adultos no existe conexión entre el órgano y el cerebro. Por otra parte, existen evidencias en las que se sugiere que el órgano vomeronasal no se atrofia y permanece funcional durante la vida de una persona.<sup>15</sup>



**Figura 6.** Organización de los receptores del olfato humano.

La localización y estructura del órgano vomeronasal humano, sugieren que puede ser estimulado por compuestos con cierta volatilidad, en lugar de compuestos que pudieran estar disueltos o adheridos a la mucosidad.<sup>16</sup>

El órgano vomeronasal humano presenta varias diferencias respecto al OVN del resto de los mamíferos. No hay una protuberancia apreciable en el septo nasal que indique su posición, sin embargo puede ser visto un ducto por medio de un endoscopio en la parte anterior de la cavidad nasal. Además, el órgano vomeronasal humano no presenta la cápsula ni los grandes vasos sanguíneos que son característicos en el resto de los mamíferos.

Además de las diferencias estructurales, el OVN humano no tiene epitelio sensorial grueso, pero sí cuenta con células que han sido descritas como neuronas receptoras bipolares. Por tanto su localización y estructura sugieren, como ya se mencionó, que el órgano vomeronasal puede ser estimulado por compuestos con cierta volatilidad, en lugar de compuestos disueltos en la mucosidad.

Existen estudios sobre los efectos que presentan ciertas sustancias químicas utilizadas como fijadores en perfumes y algunas feromonas que se conocen como atractores

de tipo sexual sobre el epitelio olfativo y el órgano vomeronasal. De ellos, se ha demostrado que la comunicación del órgano vomeronasal, involucra la detección de moléculas de baja polaridad y que se requiere del contacto para la estimulación. Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre el OVN, se han realizado en mamíferos animales y no en el ser humano.

Si se realiza una comparación en la detección de sustancias en el OVN y en el epitelio olfativo (EO), que se encuentra en el bulbo olfatorio de hombres y mujeres, podemos ver que las sustancias llamadas feromonas actúan con mayor intensidad en el OVN que en el EO.

La determinación consiste en colocar un electrodo en el órgano vomeronasal y cuantificar los cambios de voltaje que resultan en la detección de la sustancias en el OVN y en el EO. Como conclusión se obtuvo, de dicho estudio, que el órgano vomeronasal detecta con mayor intensidad las feromonas; androstadienona para las mujeres y estratetraenol para los hombres, mientras que el epitelio olfativo lo hace para los compuestos químicos aromáticos.<sup>17</sup>

Lo que se sabe gracias a estudios constatados, es que las vomeropherinas corresponden a un grupo de sustancias químicas identificadas, capaces de provocar cambios conductuales a nivel social y sexual.<sup>18</sup>

Otros estudios<sup>19</sup> revelan datos curiosos, por ejemplo, que las mujeres con menstruaciones irregulares consiguen normalizar sus ciclos si inhalan regularmente la “esencia masculina” (sudor, hormonas y olores naturales del cuerpo). Las proyecciones de dicha investigación, concluyen en que liberará a las mujeres de la irritabilidad, depresión y otros síntomas del síndrome premenstrual (SPM), así como el transtornodisfórico premenstrual.

Independientemente de este vacío de conocimientos, destacados estudios sobre las feromonas y los ciclos menstruales, han traído a nueva luz, la idea de que las feromonas podrían utilizarse para tratamientos de fertilidad o como anticonceptivos.<sup>20</sup> También para parejas que están atravesando problemas sexuales, el uso de feromonas combinadas con la terapia tradicional, podía aumentar su actividad sexual.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la importancia en la investigación de estos receptores químicos, así como la profundidad en el mecanismo de acción, han desembocado en varias investigaciones. Hoy en día, continúan estudios en las que se tratan

de sintetizar nuevos compuestos, o bien, preparar derivados de las hormonas sexuales hasta ahora conocidos y evaluar su actividad.

Por otro lado, se cree que el uso de feromonas podría mejorar los síntomas de la menopausia, como lo es el dolor de mamas con sus consecuentes efectos benéficos para la salud. Incluso, se mantiene la hipótesis de que las feromonas podrían ser un tratamiento contra el cáncer en el hombre, puesto que controla la actividad de la próstata y podría reducir el riesgo de éste.

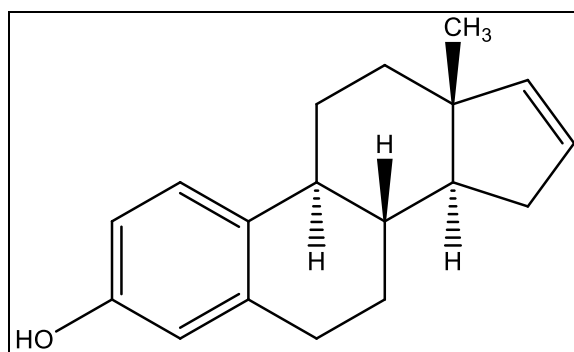
También dentro de las tantas investigaciones, se tiene la hipótesis de que las feromonas mejoran el estado de ánimo, aliviando depresión y estrés. Mientras que en los animales, éstas influyen en nuestra conducta como es la elección de pareja, luchas de dominancia, comportamientos agresivos, etc.<sup>21</sup>

Actualmente la principal aplicación de estas feromonas sexuales, se encuentra en perfumería.

Con el objetivo de contribuir al estudio de la actividad de algunas vomeropherinas, se trazó una ruta sintética para obtener una vomeropherina derivada de la funcionalidad del estratetraenol, la cuál se cree que presenta actividad a modo de feromona contra los síntomas citados con anterioridad.

### 3. Materia prima

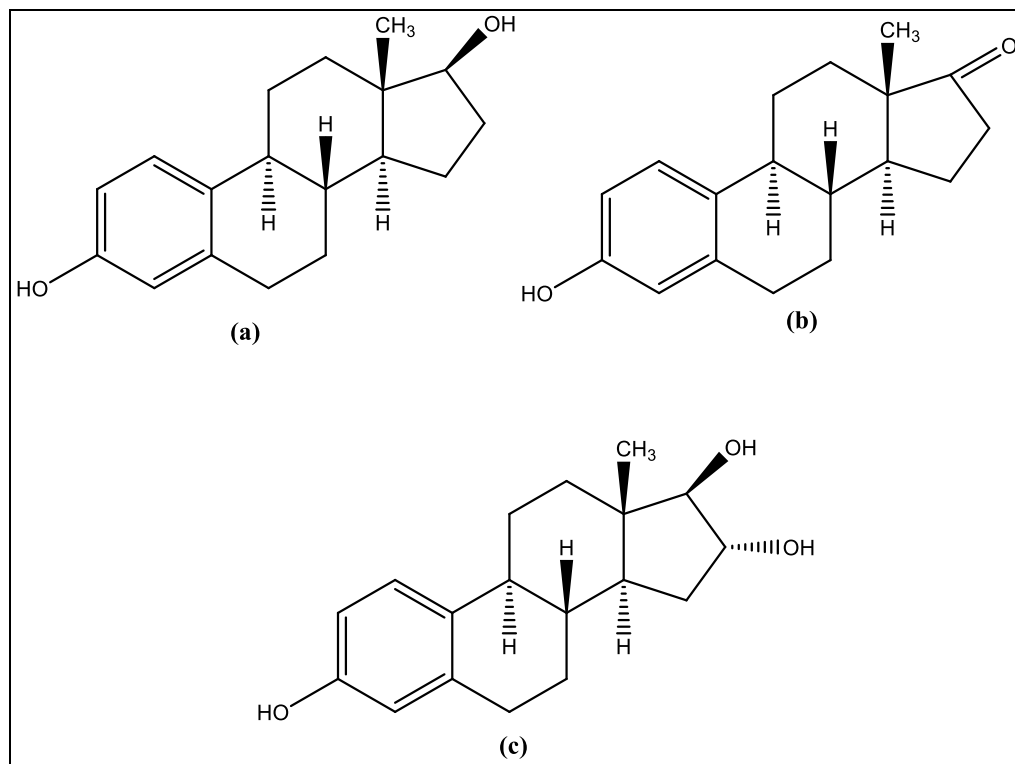
Como se ha venido mencionando el estratetraenol (**esquema 1**) fue nuestra materia de partida en la realización de este trabajo.



1

**Esquema 1.** Molécula correspondiente al estratetraenol

La molécula del estratetraenol es un derivado del estradiol, que es una hormona sexual femenina. El estradiol es alrededor de 10 veces más potente que la estrona y alrededor de 80 veces más potente que el estriol, en sus efectos estrogénicos (**figura 7**).



**Figura 7.** (a) Estradiol. (b) Estrona. (c) Estriol

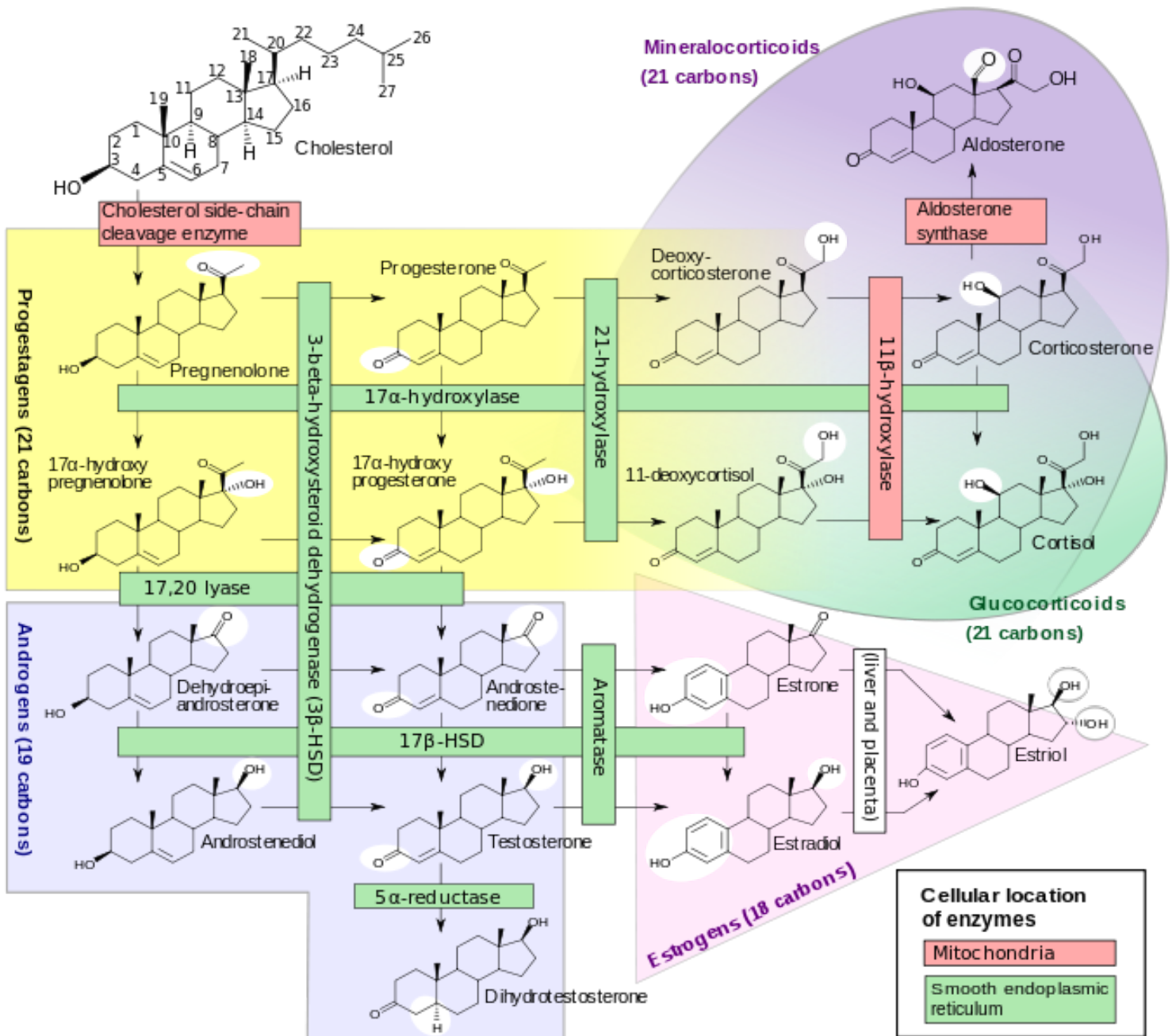
A excepción de la fase temprana folicular del ciclo menstrual, los niveles sanguíneos de estradiol son más altos que los de la estrona durante los años reproductivos de la mujer. Por lo tanto, el estradiol es el estrógeno predominante durante los años reproductivos, tanto en los niveles séricos absolutos, como también en la actividad estrogénica. Durante la menopausia, la estrona es el estrógeno predominante y durante el embarazo, el estriol es el estrógeno predominante en términos de niveles séricos.

El estradiol también está presente en los hombres, siendo producido como un metabolito activo de la testosterona por la enzima aromatasa. Los niveles de estradiol en los hombres (8-40 pg/mL) son más o menos comparables a los de una mujer posmenopáusica.

Este derivado esteroideo, es derivado de la funcionalidad del colesterol (**esquema 2**). Después de la división de la cadena lateral y usando la vía delta-5 o delta-4, la

androstendiona es el intermediario clave. Una fracción de la androstendiona es convertida a testosterona, que a su vez se somete a la conversión a estradiol por una enzima llamada aromatasas. En una vía alternativa, la androstendiona es aromatizada a estrona, que posteriormente es convertida a estradiol.

Finalmente, tras una deshidratación del alcohol presente en el anillo de cinco miembros, se obtiene la doble ligadura correspondiente, obteniéndose finalmente el estratetraenol, materia prima para este proyecto.



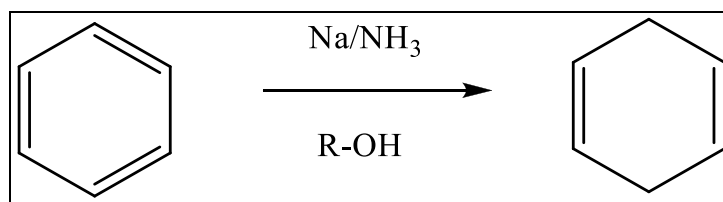
Esquema 2. Rutas sintéticas de esteroides naturales a partir de colesterol.



#### 4. Generalidades de las reacciones efectuadas.

##### 4.a Reducción de Birch<sup>22</sup>

La reducción de Birch es una reacción orgánica que fue descrita en 1944 por el químico australiano Arthur Birch (1915-1995). En principio, se convierte el anillo bencénico en 1,4-ciclohexadieno, donde dos átomos de hidrógeno se han unido en los extremos opuestos de la molécula. Es una reducción orgánica de anillos aromáticos con amoníaco líquido y sodio, litio o potasio, y en presencia de un alcohol, como etanol o *tert*-butanol.



Esquema 3. Reacción general de la reducción de Birch

En la reacción inicial descrita por Birch en 1944, se utilizó sodio y etanol.<sup>23</sup> Posteriormente, A. L. Wilds notó que se obtenían mejores rendimientos utilizando litio.<sup>24</sup>

Los metales alcalinos tienen los potenciales de reducción más altos de todos los agentes reductores disponibles en la síntesis orgánica.

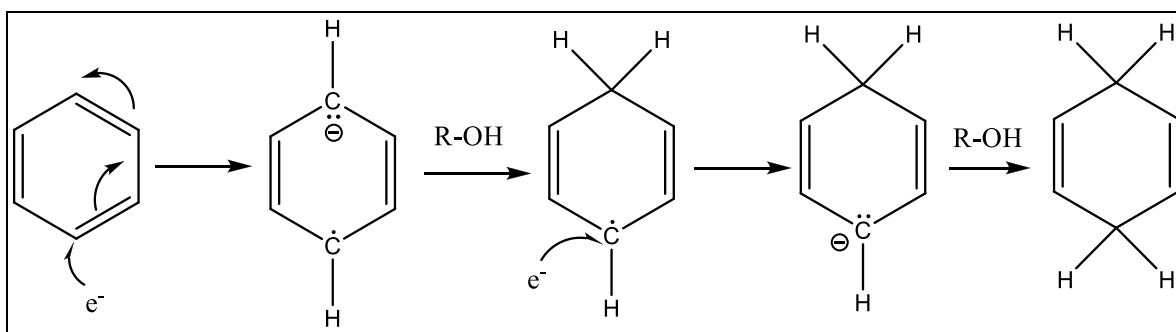
Metal	Potencial de reducción (Volts)
Li	-2.99
Na	-2.59
K	-2.73

Tabla 1. Potenciales de reducción en amoníaco (-50°C)

Krapcho y Bothner-By<sup>25</sup> encontraron que el litio y el potasio son más reactivos con respecto al sodio en la reducción de anillos aromáticos. Además de ser el más reactivo, el litio tiene la solubilidad más alta en amoníaco y es el menos sensible a impurezas. Sin embargo, en algunas ocasiones se emplea sodio en lugar de litio, dependiendo del compuesto a reducir.

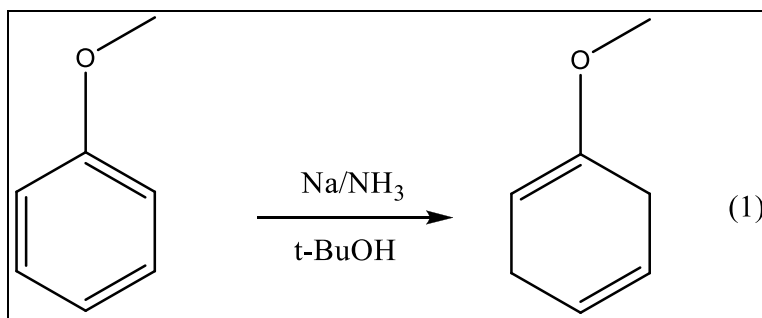
Las reducciones metal/amoniaco pueden llevarse a cabo en ausencia o en presencia de alcoholes, en el primer caso se denominan igual, mientras que en el segundo se les conoce como reducciones de Birch en honor a A. J. Birch quien las estudió y desarrolló.

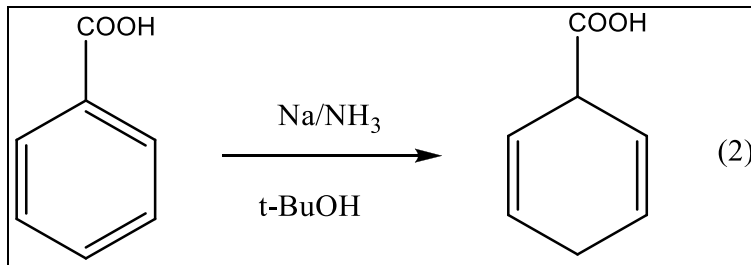
El mecanismo más conocido consiste en la formación del radical de los iones sodio que fueron solvatados por el amoniaco,  $[\text{Na}(\text{NH}_3)_x]^+ e^-$ , a esto se le asocia el color azul intenso de estas soluciones. Los electrones solvatados se adicionan al anillo aromático para formar un radical aniónico. El alcohol proporciona un protón al carbanión. Posteriormente se vuelve a adicionar otro electrón solvatado, y se produce otro carbanión que reacciona con otro protón del alcohol.



**Esquema 4.** Mecanismo de reacción. Reducción de Birch.

La regioquímica de la reacción es afectada por la naturaleza de los grupos sustituyentes, los cuales pueden estabilizar o desestabilizar el radical anión o en el caso de los grupos voluminosos, inhibir la solvatación. Los grupos electrodonadores tienden a desactivar al anillo hacia la reducción directa y producen los 2,5-dihidroderivados, mientras que los grupos electroattractores, activan al anillo hacia la reducción y resultan los 1,4-dihidroderivados.





**Esquema 5.** Regioselectividad de la reacción de Birch. (1) electrodonadores (2) electroattractores

## 4.b. Éteres.

### 4.b.i. Características generales

Un éter es una sustancia que tiene dos grupos orgánicos unidos a un átomo de oxígeno, R-O-R'. Los grupos orgánicos pueden ser alquilos, arilos o vinílicos, y el átomo de oxígeno puede estar en una cadena abierta o ser parte de un anillo.

Los éteres son relativamente estables y no reactivos en muchos aspectos, pero algunos reaccionan lentamente con el aire forman peróxidos, compuestos que contienen un enlace O-O. Los éteres son muy útiles como disolventes en el laboratorio, pero siempre deben tratarse con cuidado.

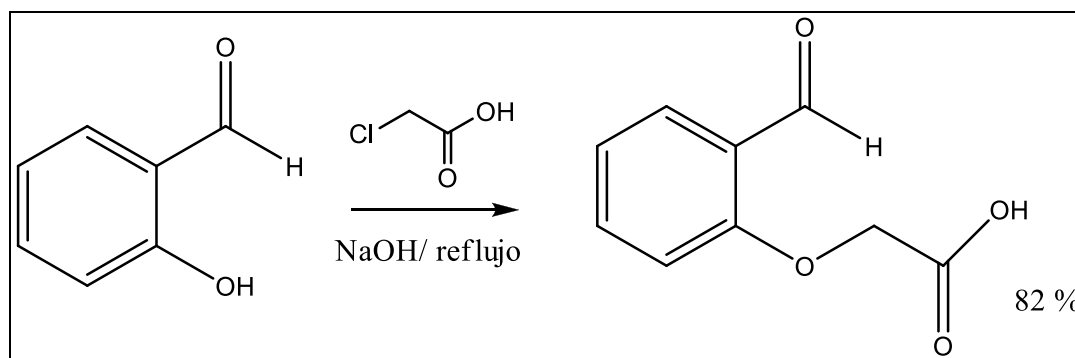
El enlace R-O-R tiene una geometría molecular muy similar a la del agua, forman un ángulo de enlace casi tetraédrico, aproximadamente  $112^\circ$ , con una hibridación  $sp^3$ .

### 4.b.ii. Síntesis

Los alcóxidos metálicos reaccionan con los halogenuros y tosilatos primarios, por una vía  $S_N2$  para producir éteres, procesos que se conocen como síntesis de éteres de Williamson, al día de hoy sigue siendo el mejor método para preparar éteres, tanto simétricos como asimétricos.

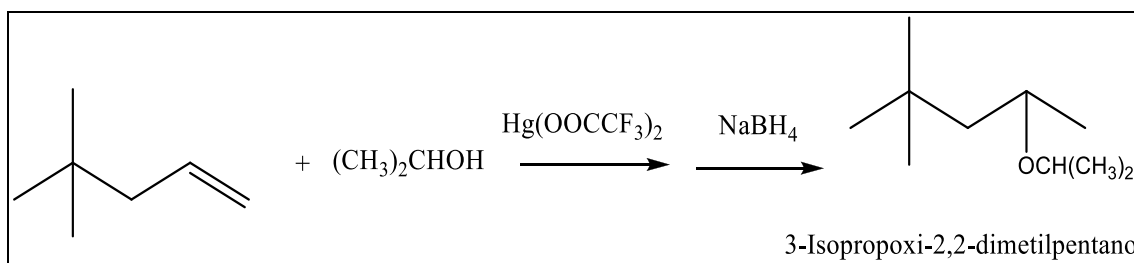
Los alcóxidos necesarios para la reacción de Williamson suelen prepararse por medio de la reacción de un alcohol con una base fuerte, como lo es el hidruro de sodio

(NaH). Se efectúa la reacción ácido-base entre el alcohol y el hidruro de sodio para generar la sal del alcohol correspondiente.



**Esquema 6.** Síntesis de un éter mediante salicilaldehído con ácidomonocloro acético en medio básico.

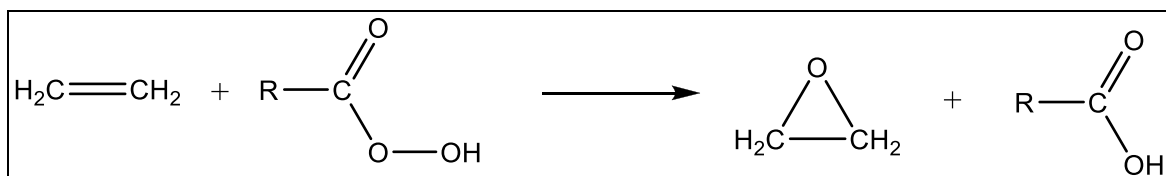
Otro método muy utilizado en la síntesis de los éteres es la alcoximercuración-desmercuración de alquenos. Los alquenos reaccionan con acetato mercúrico en presencia de agua para dar un producto de hidroximercuración. El tratamiento posterior con NaBH<sub>4</sub> reduce el enlace C-Hg y produce el alcohol. Una reacción semejante de alcoximercuración-desmercuraciónse efectúa cuando un alqueno se trata con tri-fluoro-acetato mercúrico en presencia de un alcohol y la posterior desmercuración con NaBH<sub>4</sub>; esto se puede apreciar en el **esquema 7**.



**Esquema 7.** Síntesis de un éter mediante la alcoximercuración de un alqueno.

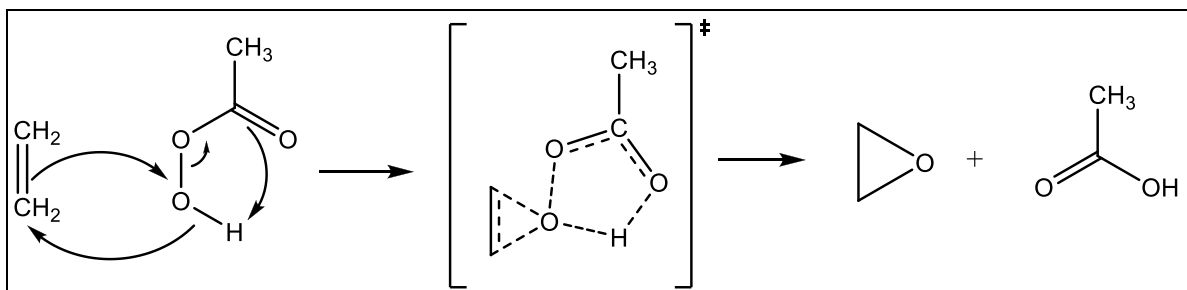
Como se mencionó con anterioridad los éteres también pueden ser cíclicos, a este tipos de éteres se les llama epóxidos u oxiranos, en el caso de ciclos de tres miembros. En el laboratorio, los epóxidos se obtienen tratando un alqueno con un perácido; siendo el más común el ácido *m*-cloroperoxibenzoico. (**esquema 8**)

Los perácidos transfieren oxígeno al alqueno con una estereoquímica *syn* (cis) por medio de un mecanismo en un solo paso sin intermediarios. El átomo de oxígeno más lejano al grupo carbonilo es el transferido.



**Esquema 8.** Epoxidación del enlace doble con peroxiácidos.

Un posible mecanismo de reacción se describe en el **esquema 9**, obteniéndose el ácido y el epóxido correspondiente.



**Esquema 9.** Mecanismo de reacción para la epoxidación de olefinas.

Otro método para la síntesis de epóxidos es el uso de halohidrinas, preparadas por la adición electrofílica de HO-X a alquenos. Cuando éstas son tratadas con bases, se elimina HX y se produce el epóxido correspondiente.

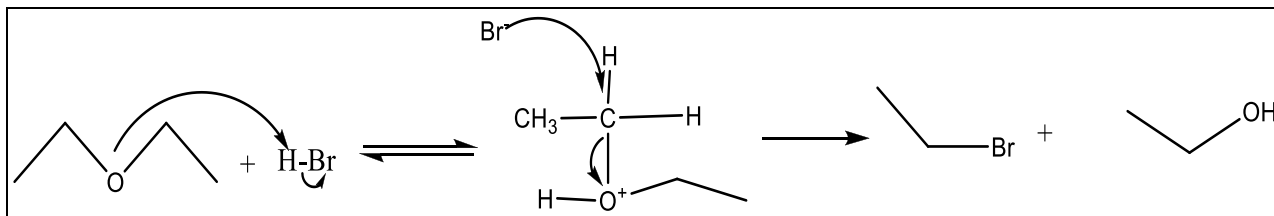
#### 4.b.iii. Reacciones generales de éteres. Ruptura.

Los éteres no cíclicos en general sólo llevan a cabo una reacción de uso general, y esto se basa en que los ácidos fuertes rompen la estabilidad del éter.

En 1861, Alexander Butlerov observó el primer ejemplo de una ruptura con ácidos de los éteres. Observó que la ruptura se llevaba a cabo con HBr y HI, pero no con HCl. Las rupturas con ácidos de los éteres son reacciones de sustitución nucleofílica. Los éteres de alquilo primarios y secundarios reaccionan por un mecanismo  $S_N2$ , donde el  $I^-$  o el  $Br^-$  ataca

al carbono menos impedido del éter protonado. Esto resulta en una ruptura selectiva para dar un alcohol y un halogenuro de alquilo.

Los éteres terciarios, bencílicos y alílicos se rompen por un mecanismo  $S_N1$  o  $E1$ , porque estos sustratos producen carbocationes estables como intermediarios. Con frecuencia estas reacciones son rápidas y se efectúan a temperaturas moderadas. El posible mecanismo de reacción se muestra a continuación en el **esquema 10**.

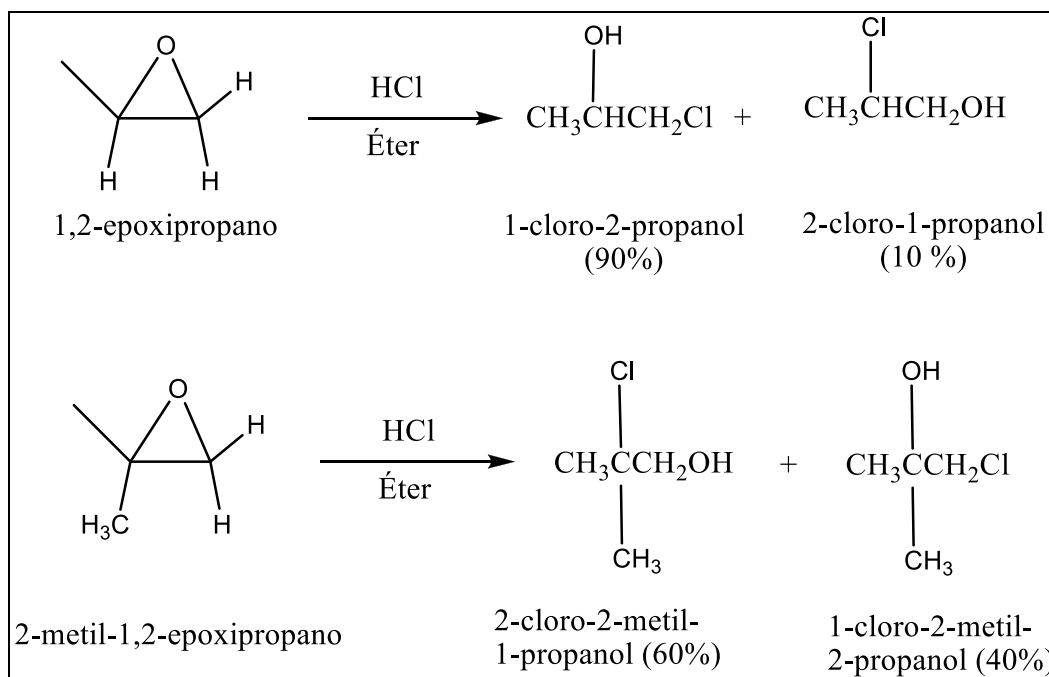


**Esquema 10.** Mecanismo de reacción para la ruptura de éteres lineales.

Para los éteres cíclicos la apertura se da al igual con ácido, la diferencia es que las condiciones son más suaves debido a la tensión del anillo. La apertura de un epóxido, catalizada por un ácido, se efectúa por el ataque anti de un nucleófilo sobre el epóxido protonado.

La regioquímica de la apertura del anillo catalizada por ácido depende de la estructura del epóxido y con frecuencia se obtiene una mezcla de productos. Cuando los carbonos del epóxido son primarios y secundarios, el ataque nucleófilo ocurre principalmente en el sitio menos sustituido, es decir  $S_N2$ . Sin embargo, cuando uno de los átomos de carbono de epóxido es terciario, el ataque nucleofílico ocurre principalmente en el sitio más sustituido, esto es  $S_N1$ .

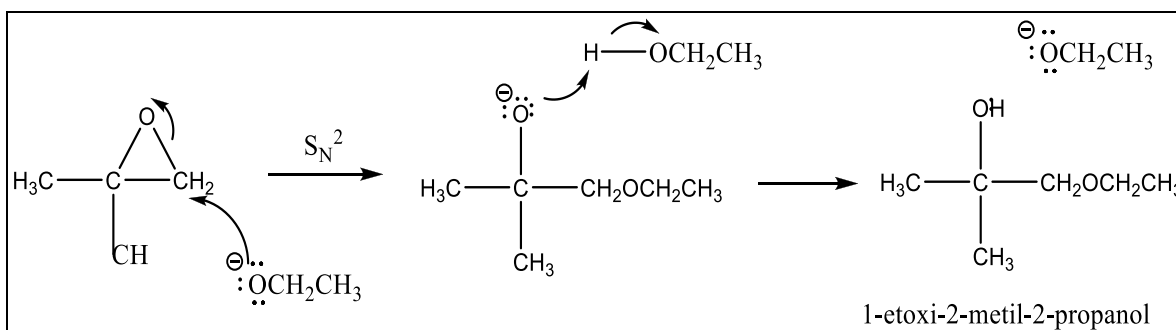
Por ejemplo, el 1,2-epoxipropano reacciona con HCl para dar como producto principal el 1-cloro-2-propanol, pero el 2-metil-1,2-epoxipropano da dos cloro-2-metil-1-propanol como productos principales. (**Ver esquema 11**)



**Esquema 11.** Esquema general de la ruptura de éteres cíclicos (epóxidos)

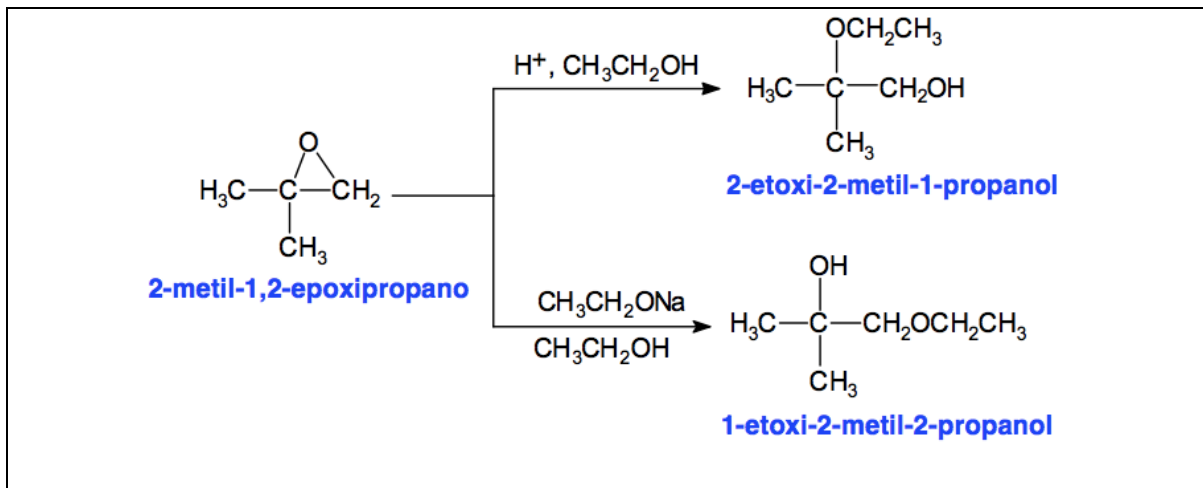
A diferencia de otros éteres, las bases y los ácidos pueden romper los epóxidos. Aunque el oxígeno de un éter es normalmente un grupo saliente pobre en una reacción  $S_N2$ , la tensión del anillo de tres miembros hace que los epóxidos reaccionen con el ion hidróxido a temperaturas elevadas.

La apertura de epóxidos catalizada por bases es una reacción  $S_N2$  típica en la cual el ataque del nucleófilo tiene lugar en el carbono del epóxido menos impedido. El mecanismo se ejemplifica a continuación.



**Esquema 12.** Mecanismo de reacción para la ruptura de epóxidos en medio básico.

Los epóxidos simétricamente sustituidos dan el mismo producto, tanto en la apertura catalizada por ácidos como en la apertura catalizada por bases. Sin embargo, un epóxido asimétricamente sustituido, da productos distintos si las condiciones de apertura son diferentes. Por ejemplo, el 2-metil-1,2-epoxipropano reacciona con etanol en medio ácido para dar el 2-etoxi-2-metil-1-propanol. Sin embargo, cuando la reacción se efectúa con etóxido sódico en etanol se obtiene el 1-etoxi-2-metil-2-propanol (**esquema 13**):



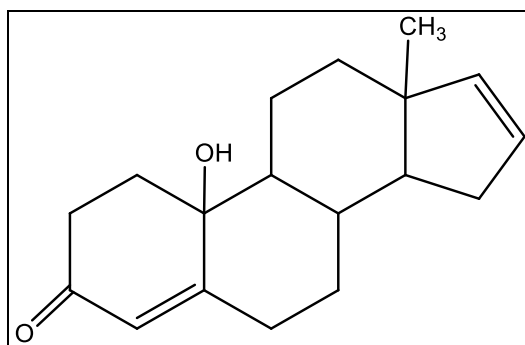
**Esquema 13.** Regioselectividad en la apertura de epóxidos no simétricos.



# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## 1. Propuesta de trabajo

Existen varias rutas sintéticas que pueden emplearse para la obtención del derivado del estratetraenol (**esquema 14**); el cual es posible que presente actividad farmacológica tipo vomeropherinas, pues derivados similares han dado respuesta en el OVN



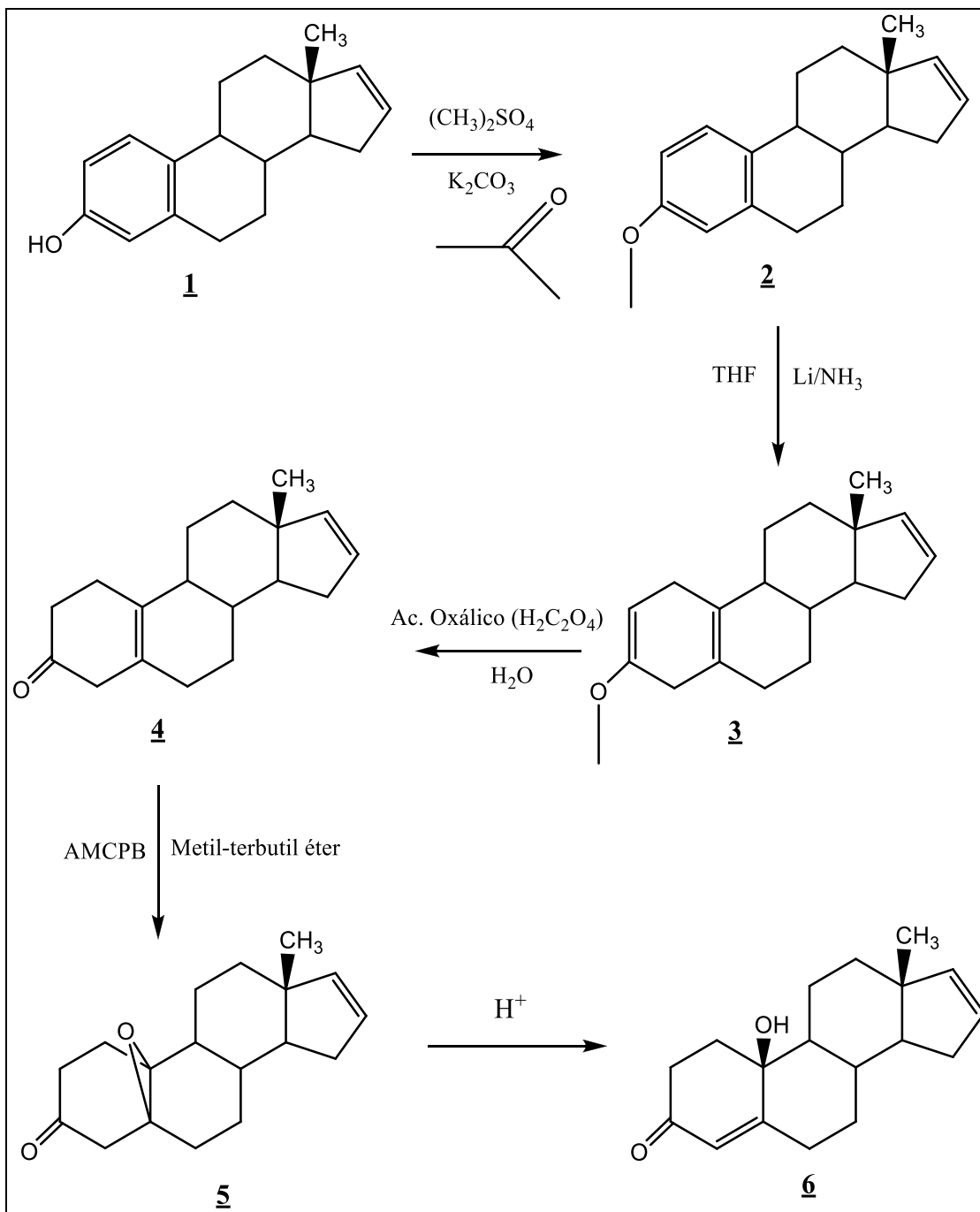
**6**

**Esquema 14.** Vomeropherina. 10-Hidroxi-estra-4,16-dien-3-ona.

Como se puede apreciar en el **esquema 15**, es preciso realizar varias transformaciones sucesivas, a la molécula del estratetraenol para llegar tal objetivo (**6**).

Para realizar la reducción del anillo aromático y obtener la cetona **4** es necesario proteger el fenol. La variante que se escogió como agente protector, fue el éter metílico usando como reactivo al sulfato de dimetilo,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ . Una vez realizada la metilación del fenol, se puede llevar a cabo la reducción del anillo aromático.

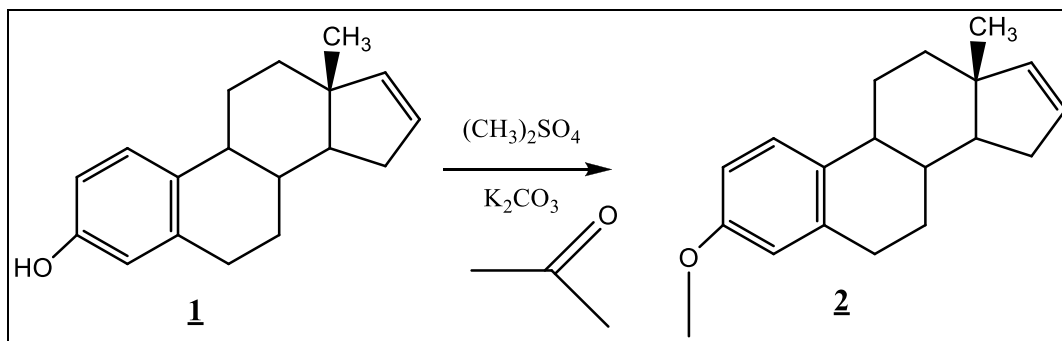
A continuación se muestra la ruta sintética trazada para la síntesis del 10-hidroxi-estra-4,16-dien-3-ona a partir del estratetraenol.



**Esquema 15.** Ruta propuesta para la obtención de la vomeropherina (**6**); 10-hidroxi-estra-4,16-dien-3-ona

Cabe mencionar que para optimizar la ruta sintética, se requirió llevar a cabo cuando menos tres veces toda la ruta sintética.

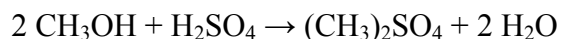
## 2. Reacción de metilación



Esquema 16. Reacción de metilación.<sup>26</sup>

El primer paso de esta ruta sintética, fue la metilación empleando sulfato de dimetilo. El sulfato de dimetilo es un compuesto químico con la fórmula (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>; es el diéster del metanol y el ácido sulfúrico; su fórmula se escribe a menudo como (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o incluso Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, donde CH<sub>3</sub> o Me es el grupo metilo. El Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se utiliza principalmente como un agente de metilación en síntesis orgánica.

El sulfato de dimetilo se puede sintetizar en el laboratorio mediante varios métodos diferentes, siendo el más utilizado la esterificación del ácido sulfúrico con metanol:



En condiciones normales, el Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> es un líquido aceitoso incoloro con un ligero olor a cebolla (aunque es importante destacar que olerlo entraña un riesgo considerable). Al igual que todos los agentes alquilantes fuertes, el Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> es altamente tóxico. Su uso como reactivo de laboratorio ha sido reemplazado en cierta medida por el triflato de metilo, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, el éster metílico del ácido trifluorometansulfónico.

Entonces, si en la actualidad el sulfato de dimetilo está siendo desplazado por el éster metílico del ácido trifluorometansulfónico, ¿Por qué se utilizó? La razón es que, la transferencia del metilo en comparación con otros agentes metilantes es más rápida, ya que se supone, se produce a través de un mecanismo de reacción S<sub>N</sub>2 generalmente, además en comparación con otros agentes metilantes, el sulfato de dimetilo es muy usado en la industria, debido a su bajo costo y alta reactividad.

A modo de resumen, en la **tabla 2** se muestran los resultados obtenidos para el número de veces que se realizó esta reacción. Es importante destacar que el producto final es un sólido, tras una recrystalización por par de disolventes, siempre presentó un color blanco de aspecto cristalino.

Reacción	Materia prima, 1 (g)	Rendimiento %	Punto de fusión (°C)
<b>1</b>	1.0000	96.40	53-55
<b>2</b>	0.9050	95.01	53-55
<b>3</b>	1.6800	95.07	54-55
<b>4</b>	1.5000	97.65	54-55

**Tabla 2.** Resultados experimentales en la metilación del estratetraenol.

Como se puede observar en la **tabla 2**, en todos los casos, la reacción procede con excelentes rendimientos.

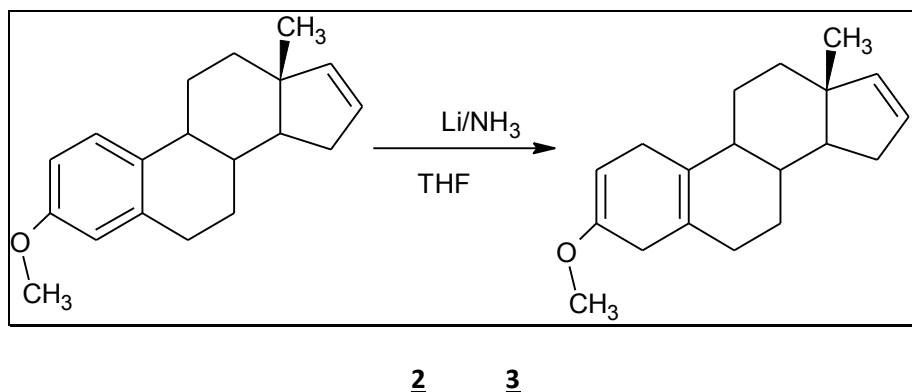
Las espectroscopias, que permitieron dilucidar que el producto obtenido fue el esperado, fueron la Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono trece (RMN- $H^1$  y RMN- $C^{13}$ ), así como la espectrometría de masas.

En la espectrometría de masas, se observó como pico asociado al ion molecular un valor de 268.36; este valor corresponde con la masa molar de la especie, que tiene un valor de 268 g/mol. Este valor corresponde al esperado, ya que la molécula sólo está sufriendo una metilación, que se notó con un cambio de 14 u.m.a.

Respecto a la Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN- $H^1$ ) aparece un singulete de alta intensidad, el cual no estaba presente en la materia prima. Este singulete se observó a un desplazamiento de 3.77 ppm integrando para tres hidrógenos. Esta señal es asociada a los hidrógenos del metilo que se acaba de introducir en la molécula para formar el éter; dado que los hidrógenos del metilo se encuentran adyacentes a un elemento muy electronegativo, como lo es el oxígeno, esta señal se desplaza a campo bajo.

En RMN- $C^{13}$  se observaron claramente 19 señales, que corresponden a los 19 carbonos que tiene la molécula **2**; la señal que corresponde al carbono del éter en la posición 3 del anillo A, se encuentra desplazado en 55.17 ppm, región donde generalmente aparecen las señales para bases de oxígeno, como lo es el éter.

### 3. Reacción de reducción de Birch del estratetraenolmetil éter



**Esquema 17.** Esquema de la reacción de reducción de Birch.<sup>27</sup>

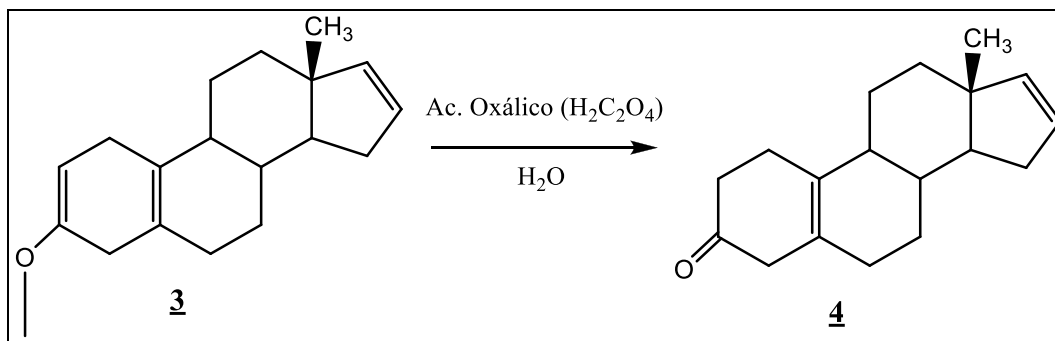
En la **tabla 3** se muestran los resultados obtenidos en la reducción de Birch. Como se puede observar, al aumentar el tiempo de reacción, el rendimiento de la misma se incrementa, sin embargo no aumenta significativamente a las 6 horas de reacción. Por lo que para futuras investigaciones relacionadas al tema, se podría fijar un tiempo de 4 horas para la reducción.

Reacción	Materia prima, 2 (g)	Rendimiento %	Tiempo de reacción
<b>1</b>	1.0551	94.02	4 horas
<b>2</b>	0.9076	98.95	6 horas
<b>3</b>	1.5000	84.91	2 horas
<b>4</b>	1.4200	92.63	4 horas

**Tabla 3.** Resultados experimentales en la reducción de Birch.

Para esta reacción no se realizó ningún tratamiento de purificación, por no ser indispensable y por ende se pasó directamente al siguiente paso de la reacción. Es decir, no se cuentan con datos espectroscópicos del producto obtenido, así que los rendimientos que se observan en la **tabla 3** son rendimientos en crudo.

#### 4. Hidrólisis del éter de enol **3**.



Esquema 18. Reacción de hidrólisis, catalizada en medio ácido.<sup>28</sup>

El paso siguiente fue la hidrólisis del éter de enol resultante y se realizó mediante el tratamiento de **3** con un ácido orgánico de fuerza moderada, el ácido oxálico, para ello se utilizó como disolvente agua. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina durante cuatro horas y se trabajó de modo habitual.

Transcurrido el tiempo de reacción, una cromatoplaqueta en hexano:acetato de etilo (95:5), mostró varios productos. Por este motivo se purificó por cromatografía en columna “flash”. Obteniéndose como rendimientos netos los valores observados en la **tabla 4**.

Una vez realizada la purificación se obtuvo un sólido de color blanco, aspecto cristalino con aroma peculiar, parecido al sudor de los hombres después de haber realizado ejercicio.

Reacción	Materia prima, <b>3</b> (g)	Rendimiento %	Punto de fusión (°C)
<b>1</b>	0.9973	41.69	85-85
<b>2</b>	0.9661	49.62	83-85
<b>3</b>	1.2822	30.00	84-85
<b>4</b>	1.1900	45.76	83-85

Tabla 4. Resultados experimentales en la hidrólisis del éter de enol **5**.

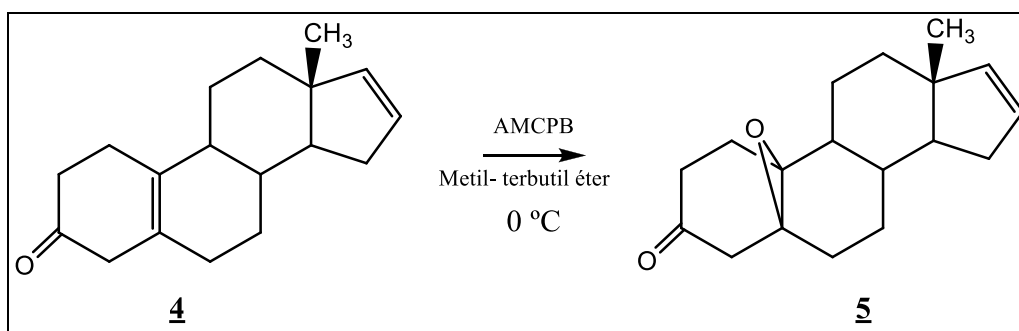
Las espectroscopias realizadas fueron determinantes en la ruta sintética, ya que al no haber purificado, ni identificado el compuesto **3**; los espectros obtenidos nos ayudaron a determinar si hasta este momento de la ruta sintética se tenía la molécula con la funcionalidad esperada.

En el espectro de Infrarrojo, la señal más característica para el compuesto **4** es la señal que se observó en un número de onda de  $1715.72\text{ cm}^{-1}$ , esta banda es asociada a la frecuencia de vibración del grupo carbonilo, el cual está presente en la posición 3 del anillo A del esqueleto esteroideal.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$ , lo más evidente es la ausencia de las señales en 6.5-8.0 ppm, esto nos ayuda a confirmar que la aromaticidad del anillo del esterano fue reducida satisfactoriamente. Además, el singulete que integraba para tres protones del metilo del éter ya no se observó, es decir, la hidrólisis del mismo se efectuó adecuadamente. Por último, se siguen manteniendo los dos dobles de dobles de doble en 5.70 y 5.80 ppm que son asignadas a la insaturación del anillo de cinco miembros y que integran cada una para un hidrógeno.

Respecto a carbono-13, se observó claramente que la señal asociada al metilo del éter, desapareció, confirmando con todo lo anterior que hasta esta parte de la ruta sintética, se tiene la molécula con la funcionalidad requerida, además de las señales correspondientes a carbonos cuaternarios del anillo A, principalmente, se nota la señal correspondiente al carbonilo en un desplazamiento de 211.4 ppm.

## 5. Reacción de monoepoxidación



Esquema 19. Reacción de monoepoxidación.<sup>29,30</sup>

Dado que la reacción de epoxidación es muy delicada y puesto que se requiere la monoepoxidación, se probaron diferentes condiciones de reacción. Cada una, de las cuatro reacciones realizadas son diferentes. En la **tabla 5** se muestran los resultados obtenidos. Como se puede observar en dicha tabla, fue en este paso de la síntesis en la que se invirtió



más tiempo. La primera vez que se llevó a cabo, se obtuvo una mezcla compleja de productos.

Reacción	Materia prima, 4 (g)	Condiciones	Rendimiento
1	0.3345	AMCPB (1.5 eq), a 25°C En CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .24 horas	Nulo
2	0.4660	AMCPB (1.5 eq), a 25°C En metil-terbutil éter. 4 horas	Nulo
3	0.1700	AMCPB (1.5 eq), a 0°C En metil-terbutil éter. 2 horas	Nulo
4	0.1110	Oxono <sup>1</sup> .AcOEt. 2 horas	Nulo
5	0.35	AMCPB (1.5 eq), a 0°C En metil-terbutil éter. 2 horas	83.11 %

**Tabla 5.** Resultados experimentales en la reacción de epoxidación.

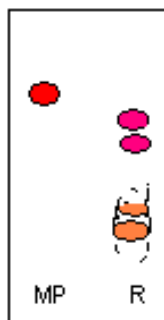
Para el experimento dos, se redujo el tiempo de reacción, además de haber cambiado el disolvente. Sin embargo, presentó el mismo número de impurezas incuantificables. Tras un análisis en RMN-C<sup>13</sup> del AMCPB, en cual se ve que está impuro, se decidió comprar uno nuevo.

Por otro lado se probó con el mismo AMCPB pero a cero grado Celsius y se observó que la reacción era más lenta, que no se tenían tantos subproductos como en las dos condiciones anteriores, sin embargo aún había impurezas presentes, dadas por la contaminación del reactivo, la reducción previa del AMCPB.

Se encontraron en la literatura varios artículos referentes a la epoxidación de olefinas, siendo el que más nos causó impacto, aquel en el que se usaba como agente oxidante el Oxono<sup>®31</sup>; en dicho artículo tratan la epoxidación de olefinas de una forma amigable con el ambiente. Se realizaron las condiciones que se citan en dicho artículo; pero no se obtuvo el compuesto esperado, se obtenían más impurezas que las esperadas para un compuesto “amigable”.

<sup>1</sup>Compuesto de monopersulfatos.

Finalmente, se realizó la última reacción con el AMCPB recién comprado al 85 % de pureza masa/masa. Se monitoreó de la misma manera que todas las reacciones anteriores y se observó lo siguiente (**figura 8**).



**Figura 8.** Cromatoplaqa del esquema 19, a las 2 horas de trascurrida la reacción. Sistema eluyentes. Hexano:Acetato de etilo (70:30).

Al observarse que la materia prima se había transformado completamente y que sólo se obtenían, cuatro productos diferentes; que son en cierta manera esperados, se decidió separarlos mediante una cromatografía en columna.

Se observó, gracias a la cromatografía en capa fina, que conforme iba ocurriendo la elución de los compuestos en la fase estacionaria e iban avanzando por la sílica gel; los productos que avanzaron más se iban transformando a los productos que fueron más retenidos, esto se comprobó al final de la técnica, tras la evaporación de la mezcla de eluyentes, se pesaron las dos fracciones recolectadas y coincidía por una diferencia muy pequeña con la cantidad de muestra introducida.

También causó curiosidad, que las dos manchas inferiores absorbieran en la región del UV, mientras que los dos superiores no, es decir, se trata de compuestos de estructura diferente y dado sus diferentes desplazamientos, también una polaridad distinta.

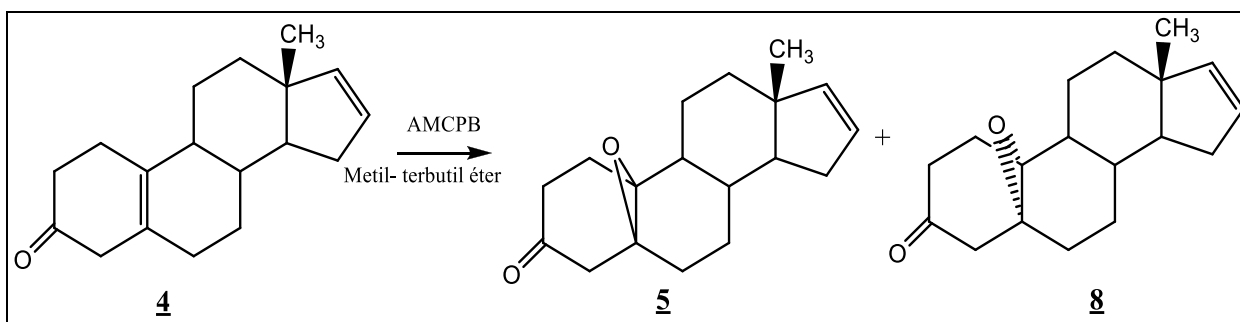
Lo anterior se pudo confirmar con las espectroscopias correspondientes. Se obtuvo en primera instancia, la espectrometría de masas para los dos únicos sustratos obtenidos en la cromatografía por columna, los que corresponden a los productos más polares, para ambos se obtuvo que la masa molar dada por el ion-molecular era el mismo, 272 g/mol. Por tanto se realizó la hipótesis de que dada la cercanía de los  $R_f$ 's y su mismo masa molecular, se trataban de isómeros.

Para la caracterización de estos compuestos, la espectroscopia en Infrarrojo nos dio una idea, sobre la transformación. Se observó que ambos compuestos presentan una banda ancha de intensidad media en  $3414.90\text{ cm}^{-1}$ , asociada al grupo funcional hidróxilo, esta banda se observa de manera muy notoria.

Por otro lado, la espectroscopia que nos permitió confirmar la hipótesis planteada, fue la Resonancia Magnética Nuclear de protón.

En la RMN- $\text{H}^1$  se observó un doblete con 5.78 ppm integrando para un protón, el cual es asociado a la doble ligadura del anillo A en la posición 4. Sin embargo, esta señal para el otro compuesto se encontraba desplazada ligeramente a campo bajo (5.83 ppm), es decir, la interacción que siente el hidrógeno vinílico con sus vecinos es diferente a la interacción del otro compuesto.

Una vez que se realizó todo este análisis, se puede decir, que dada la estructura de la molécula, el ataque con el AMCPB puede ocurrir por dos lados de la molécula, por arriba y por abajo, es decir, se puede obtener el monoepóxido  $\beta$  o el  $\alpha$  respectivamente.



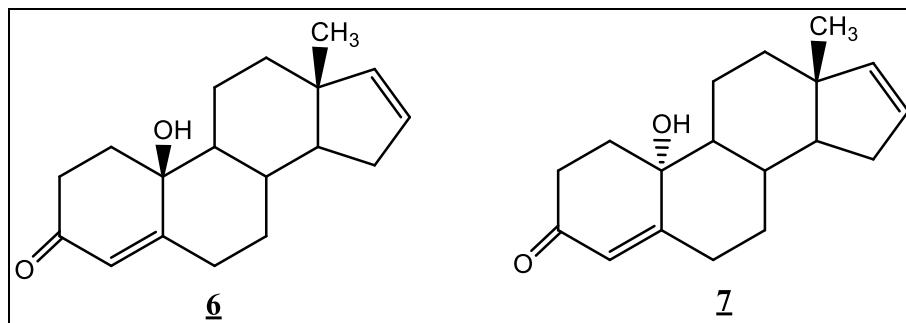
**Esquema 20.** Mezcla epimérica de la monoepoxidación.

También por la cromatografía en capa fina, podemos decir que la molécula **6** al contener el grupo hidroxilo, adquiere un carácter más polar y por tanto será más retenido por la sílica gel que los monoepóxidos en la posición  $\alpha$  ó  $\beta$ .

Es bien conocidos que la sílica gel es ligeramente ácida, los epóxidos como se mencionó en los antecedentes, se abren con mucha facilidad en medios con pH ácido, sobre todo cuando el epóxido está en una posición  $\beta$  a un grupo carbonilo. La apertura de este epóxido trae como consecuencia, la obtención de dos alcoholes que son isómeros y cuya diferencia es la orientación del alcohol en la posición 10, un OH se encuentra  $\alpha$  y el otro  $\beta$ .

Esto nos explica el por qué se observó que en la sílica gel el compuesto inicial (epóxido) se descomponía.

Cabe mencionar que el producto que se obtiene mayoritariamente es el  $\beta$ , respecto al  $\alpha$ , en una proporción 6:4 aproximadamente. El rendimiento de esta reacción, para la obtención de la vomeropherina **6** fue de 43.1 %. En el **esquema 21** se muestran las estructuras de los alcoholes isoméricos.



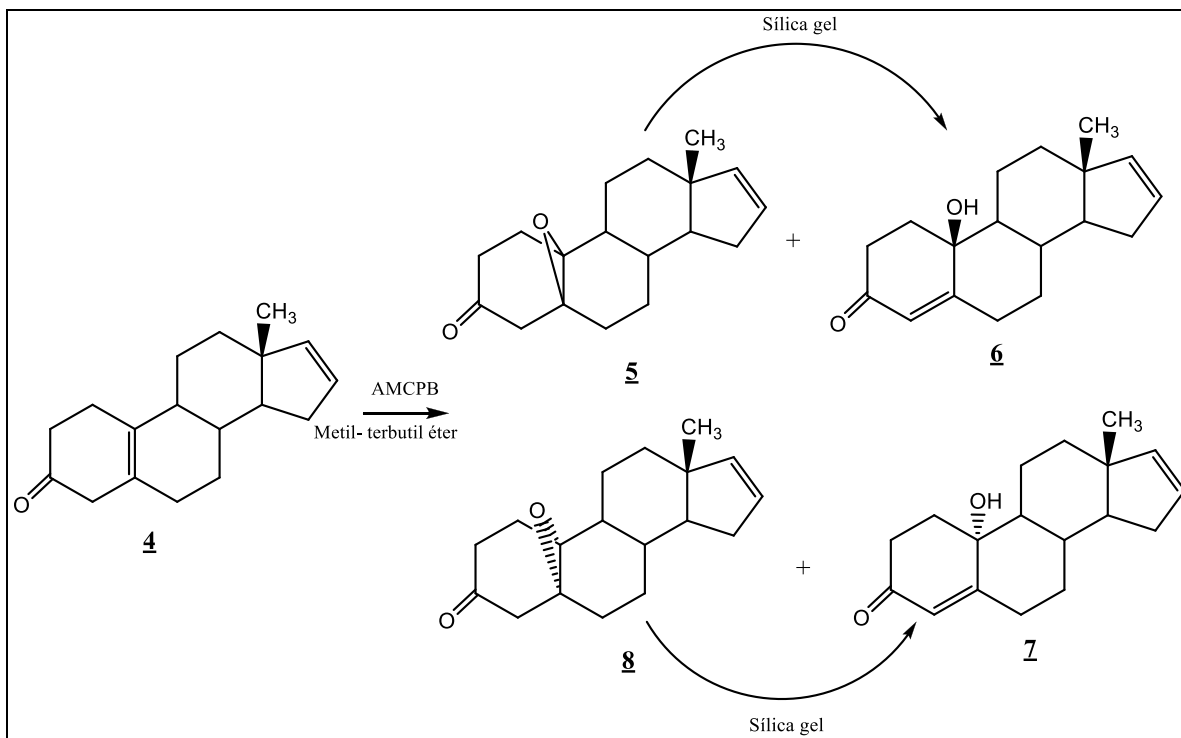
**Esquema 21.** Mezcla epimérica.

Para redondear las ideas aquí expuestas, con estas condiciones de monoepoxidación, se obtiene la vomeropherina deseada, sólo que en una mezcla de isómeros, es decir, se forma el monoepóxido por el ataque concertado del AMCPB por arriba o por debajo de la molécula e *in situ* se generan los alcoholes con la orientación respectiva.

Por lo citado anteriormente, es como podemos explicar los diferentes desplazamientos del hidrógeno vinílico del anillo A del carbono 4, es decir al tener dos moléculas con un grupo funcional (OH) en diferentes orientaciones,  $\alpha$  o  $\beta$ , el ambiente magnético es ligeramente diferente y por consiguiente el desplazamiento químico en RMN- $H^1$  para el hidrógeno es distinto para las dos moléculas.

Cabe destacar que la molécula **4** contiene otro enlace doble, en el anillo de cinco miembros, sin embargo, dada la cantidad estequiométrica que se colocó del agente oxidante (1.5 eq) reacciona principalmente con la doble ligadura más nucleofílica. Es conocido que cuando se usa un exceso de perácido se obtiene una mezcla de diepóxidos.

Finalmente el esquema global de la reacción es el que se muestra en el **esquema 22**.



**Esquema 22.** Panorama general de monoepoxidación y apertura del mismo para la obtención de la vomeropherina **6**.

## 6. Rendimiento de la ruta sintética propuesta.

Es importante mencionar, que dado que la apertura del monoepóxido se lleva a cabo *in situ* la reacción de la misma o durante el trabajo de la misma y/o purificación, la reacción que se había propuesto para realizar la apertura del epóxido ya no fue necesaria.

La ruta de síntesis es viable a diferentes escalas y aunque las reacciones no han sido optimizadas, si se parte de 1.42 gramos del estratetraenol (**1**), se obtienen 0.45 g de la vomeropherina deseada (**6**), esto incluye la manipulación y tratamiento de las reacciones. Por tanto el rendimiento neto de la ruta sintética es del 31 %.

# CONCLUSIONES

**I.** Se logró sintetizar y caracterizar la vomeropherina deseada, 10-hidroxi-estra-4,16-dien-3-ona, mediante una serie de reacciones y con un rendimiento global del 31%.

**II.** Se realizó la reducción de Birch y se encontraron las mejores condiciones de reacción para la obtención del producto deseado.

**III.** Se estableció que, dada la estereoquímica de la molécula, el ataque del ácido *meta*-cloroperbenzoico (AMCPB) el cual es concertado, puede ocurrir por ambas caras de la molécula, produciéndose de esta manera los isómeros por ataque  $\alpha$  y  $\beta$ .

**IV.** Se observó experimentalmente la inestabilidad de los epóxidos, cabeza de puente, que se encontraban en la posición  $\beta$  al carbonilo, ya que éstos eran abiertos por la acidez inherente al soporte utilizado (sílica gel).

**V.** Se determinó experimentalmente que el isómero que se obtiene en mayor proporción es el alcohol 10- $\beta$  en proporción por lo menos de 3:2 respecto al alcohol 10- $\alpha$ .

**VI.** El rendimiento neto obtenido por la ruta sintética es del 31 % aproximadamente, éste se considera aceptable, ya que no se han hecho estudios de optimización de las reacciones, sin embargo queda abierta la investigación en tres aspectos principales:

- ❖ Aislamiento y caracterización de los epóxidos  $\alpha$  y  $\beta$  en la ruta sintética planteada (**5** y **8**).
- ❖ Optimización de cada una de las reacciones aquí desarrolladas.
- ❖ Evaluación farmacológica y fisiológica de la vomeropherina obtenida, respecto a su respuesta hacia el órgano vomeronasal (OVN).

# **PARTE EXPERIMENTAL**



Los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos reportados en esta tesis son de grado Reactivo Analítico (R.A), marca Aldrich®.

El avance de las reacciones, excepto las reducciones litio-amoniaco, se siguieron por cromatografía en capa fina (c.c.f.) con sílica gel 60 F<sub>254</sub> y empleando luz ultravioleta y sulfato cérico en medio ácido, como reveladores.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fisher-Johns y no se encuentran corregidos.

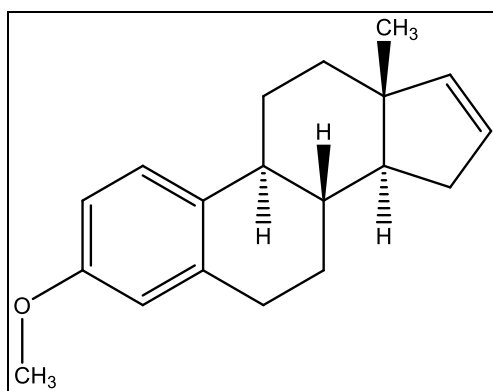
Para la cromatografía en columna se utilizó la técnica “flash” o relámpago, para ello se utilizó sílica gel de tamaño de partícula de 0.040-0.063 mm.

Los equipos utilizados para la caracterización de los precursores y productos por métodos espectroscópicos fueron:

- Los espectros de espectroscopia de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum 400.
- Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN-H<sup>1</sup>) y de Carbono (RMN-C<sup>13</sup>) fueron obtenidos en un equipo Varian Unity Inova de 300 MHz para H<sup>1</sup> y 75 MHz para C<sup>13</sup>; utilizando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente, los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm) referidos al tetrametilsilano (TMS) para RMN-H<sup>1</sup> y RMN-C<sup>13</sup>, las constantes de acoplamiento J están dados en Hertz (Hz).
- Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas Termo-electrón, modelo DFS (Double Focus Sector) con un analizador másico de doble sector (magnético y eléctrico con geometría inversa), mediante la técnica de impacto electrónica e introducción directa de la muestra.

Finalmente, en el caso de los reactivos y disolventes que necesitaron de algún tipo de purificación previa, ésta se llevó acabo de acuerdo a lo indicado en la literatura científica.

**a) Síntesis del estratetraenol metil éter.**



2

**Esquema 23.** Estratetraenol metil éter

En un matraz bola de 100 mL se puso 1.0 g (3.94 mmol) de estratetraenol (**1**) disuelto en 40 mL de acetona; se adicionó 1.0 mL de sulfato de dimetilo (10.56 mmol) en presencia de 1.0 g carbonato de potasio (7.25 mmol).

La mezcla de reacción anterior se mantuvo a reflujo y en agitación constante por un tiempo de 24 horas. Trascurrido el tiempo de reacción y previo monitoreo por c.c.f, se le adicionaron 10 mL de agua como agente precipitante.

La acetona se evapora del sistema anterior, evitando las proyecciones que pudiera originar el sólido ya precipitado, terminada la evaporación de la acetona, el sólido se filtró al vacío.

Finalmente el sólido se recrystalizó por par de disolventes, utilizando un sistema etanol/agua.

**Punto de fusión (sin corregir):** 53-55°C

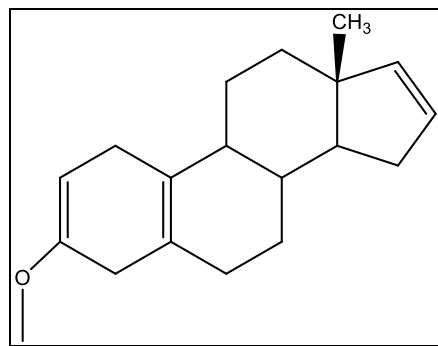
**FTIR (por reflectancia ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1450.93 (-C=C-, Ar sustituido), 1500.51(-C=C-, Ar sustituido), 1581.29 (-C=C-, Ar sustituido), 1607.92 (-C=C-, Ar sustituido), 3055.80 (C-H, Ar), 1671.62 (-C=C-, alqueno), 1216.04 (-C-O, Ar) y 1234.80 (-C-O, Ar).

**RMN- $^1\text{H}$  (ppm)** ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 0.79$  (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ),  $\delta = 3.77$  (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ), 7.19 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, Ph-H), 6.71 (dd, 1H,  $J = 8.4$  Hz, Ph-H) y 6.64 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, Ph-H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (ppm)** ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 17.1$  (- $\text{CH}_3$ ) y  $\delta = 55.2$  (- $\text{OCH}_3$ ).

**EMIE (m/z):**  $\text{M}^{+1}$ : (268) y pico base (268).

b) Reducción de 2 mediante reacción de Birch para dar el compuesto 3.



3

Esquema 24. Estra-2,5,6-trien-3-metil-éter.

En un matraz bola de 250 mL adaptado a un dedo frío con un sistema hielo seco/acetona (-20°C), previa reacción se condensaron aproximadamente 110 mL de amoníaco; se utilizó como agente desecante un trozo de sodio metálico. Inmediatamente se observó la intensa coloración azul marino perteneciente a este tipo de sistemas, dado por los electrones solvatados del amoníaco. El color azul es un indicador de ausencia de humedad.

Una vez concluida la condensación, vía una manguera y por evaporación, se traspasó el amoníaco condensado a un matraz de tres bocas de 150 mL, el cuál se encuentra sumergido en un baño de hielo seco/acetona. De las tres bocas del matraz de reacción, las dos bocas de los extremos se taparon con *septums* y la boca central se encontraba unido a un dedo frío con un baño hielo seco/acetona.

El sólido metilado de la reacción anterior (2), 1 gramo (3.7 mmol), se disolvió en 16 mL de THF seco y 9 mL de terbutanol anhidro. Esta solución orgánica se inyectó con la precaución debida por uno de los *septums* al sistema descrito con anterioridad. Finalmente se adicionó el agente reductor (0.72 g-142.86 mmol), en este caso litio. De la misma forma se observó una coloración azul marino, lo que nos indica la ausencia de humedad.

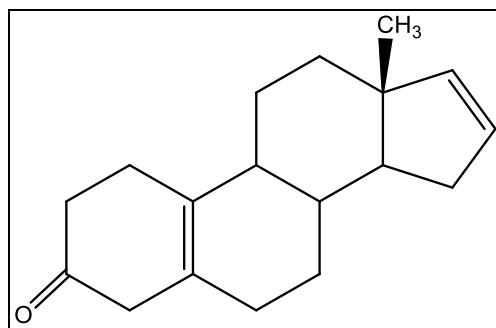
El sistema se deja sumergido en el baño hielo seco/acetona y con agitación constante durante 6 horas aproximadamente, durante este tiempo, la coloración de la reacción de litio-amoníaco debe mantenerse. Finalizado el tiempo de reacción, se añadió lentamente y gota a gota, metanol hasta decoloración de la mezcla de reacción, por último se dejó evaporar el amoníaco de la reacción durante toda la noche.

Una vez libre de amoniaco, la reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica presentó un color amarillo pálido. Se realizaron cinco extracciones sucesivas.

La fase orgánica se llevó a pH= 7 con lavados de soluciones bicarbonato de sodio, NaHCO<sub>3</sub> al 5 %m/m y cloruro de sodio NaCl al 20 % m/m. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>anh), se decantó el líquido a una bola donde se evaporó en el rotaevaporador el acetato de etilo a sequedad.

Se obtuvo como producto de la reacción, un aceite de color amarillo, para fines prácticos no se realizó una purificación más selectiva.

### c) Obtención de la cetona β-insaturada.



4

Esquema 25. Estra-5,16-dien-3-ona

En un matraz bola de 100 mL se disolvió el esteroide 3, en 90 mL de acetona. Por otro lado se pesaron 1.3 g (14.44 mmol) de ácido oxálico se adicionó al matraz con 18 mL de agua. La reacción se dejó en agitación constante y a temperatura ambiente 24 horas. Durante este tiempo la reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina (c.c.f.).

La acetona se evaporó del sistema de reacción, posteriormente se extrajo con acetato de etilo, y se realizaron lavados con salmuera y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta que se obtuvo un pH = 7. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó el líquido a un matraz bola, finalmente el acetato de etilo se evaporó en el rotaevaporador.

La reacción se purificó en columna, por el método “flash”. Se utilizó una mezcla de eluyentes hexano:acetato de etilo, en una proporción 95:5. Se obtuvo un sólido de color blanco con olor característico.

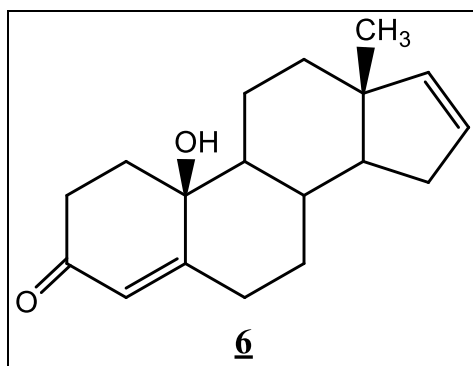
**Punto de fusión (sin corregir):** 84-85°C

**FTIR (por reflectancia ATR, cm<sup>-1</sup>):** 1715 (-C=O), 3055.80 (C-H, Ar), 1651.66 (-C=C-, alqueno).

**RMN-H<sup>1</sup> (ppm)** (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta$  = 0.78 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 5.72 (d-d-d, 1H, J= 7.2 Hz -C=C-H) y 5.89 (d-d-d, 1H, J= 7.2 Hz, -C=C-H).

**RMN-C<sup>13</sup>(ppm)** (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta$  = 17.2 (-CH<sub>3</sub>),  $\delta$  = 211.4 (-C=O),  $\delta$  = 143.9 (-CH=C-),  $\delta$  = 131.3 (-CH=C-), 129.3 (-CH=CH-), 126.2 (-CH=CH-).

**d) Síntesis del 10-Hidroxi-estra-4,16-dien-3-ona.**



**Esquema 26.** 10-hidroxi-estra-4,16-dien-3-ona

El esteroide 4 se disolvió en 4 mL de metil-terbutil éter; se utilizó como agente epoxidante el ácido *meta*-cloroperbenzoico (AMCPB), por cada mol del esteroide 4 se colocaron 1.5 equivalentes del AMCPB a cero grados Celsius.

Dado lo delicado de la reacción, ésta fue monitoreada cada veinte minutos por c.c.f. La reacción tuvo un avance significativo y constante a las dos horas. La reacción se finalizó con metabisulfito de sodio al 5 % m/v, NaHSO<sub>3</sub>. Finalmente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, lavando el producto de la reacción con soluciones de NaHSO<sub>3</sub>, salmuera y bicarbonato de sodio.

La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantó a un matraz bola donde se evaporó el acetato de etilo a sequedad. Como ya se mencionó, en la parte de resultados y discusión, las manchas de mayor polaridad observadas en la cromatoplasca fueron separadas por cromatografía en columna e identificadas por métodos espectroscópicos.

## ISÓMERO ALFA

**Punto de fusión (sin corregir):** 53-55°C

**FTIR (por reflectancia ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3414.90 (-O-H), 1715 (-C=O), 3055.80 (C-H, Ar), 1650.89 (-C=C-, alqueno).

**RMN- $^1\text{H}$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):**  $\delta = 0.78$  (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 5.724(d-d-d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, -C=C-H), 5.89 (d-d-d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, -C=C-H), 5.83 (d, 1H,  $J = 0.9$  Hz, -C=C-H) y 5.78 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, -C=C-H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):**  $\delta = 16.9$  (- $\text{CH}_3$ ),  $\delta = 199.3$  (-C=O),  $\delta = 70.4$  (-C-OH),  $\delta = 164.5$  (-CH=C-),  $\delta = 143.5$  (-CH=C-), 129.2 (-CH=CH-) y 124.7 (-CH=CH-).

**EMIE (m/z):**  $\text{M}^{+1}$ : (272) y pico base: (239)

## ISÓMERO BETA

**Punto de fusión (sin corregir):** 53-55°C

**FTIR (por reflectancia ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3414.90 (-O-H), 1715 (-C=O), 3055.80 (C-H, Ar), 1650.89 (-C=C-, alqueno).

**RMN- $^1\text{H}$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):**  $\delta = 0.78$  (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 5.72 (d-d-d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, -C=C-H), 5.89 (d-d-d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, -C=C-H), 5.82 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, -C=C-H) y 5.78 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, -C=C-H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):**  $\delta = 16.9$  (- $\text{CH}_3$ ),  $\delta = 199.3$  (-C=O),  $\delta = 70.4$  (-C-OH),  $\delta = 164.5$  (-CH=C-),  $\delta = 143.5$  (-CH=C-), 129.2 (-CH=CH-) y 124.7 (-CH=CH-).

**EMIE (m/z):**  $\text{M}^{+1}$ : (272) y pico base: (239)

# REFERENCIAS

- 
1. Johns, M. A.; Fender, H. H.; Komisaruk, B. R.; Mayer, A.D. Pheromones and reproduction in mammals. *Nature*, 1978, 272, 446.
  2. Berliner, D. I., Monti-Bloch, L., Jennings-White, C. And Díaz-Sánchez, V. J. *Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1996, 58, 259-265.
  3. Herrera Guzmán Karina, Tesis profesional, “Estudio de la composición estereoisomérica de la síntesis de vomeroferinas”, Facultad de Química, UNAM, 2003.
  4. Charles J. Wysocki, George Preti (1998). Pheromonal Influences. *Archives of Sexual Behavior* 27 (6). pp. 627-641.
  5. University of Chicago researchers establish proof of human pheromones. Universidad de Chicago. Página disponible en: <http://www-bnews.uchicago.edu/releases/98/980311.McClintock.shtml> consultada por última vez el día 11-03-2013.
  6. Anders Winman (2004). «Do perfume additives termed human pheromones warrant being termed pheromones». *Physiology & Behavior* 82 (4): pp. 697-701.
  7. Jacob S., McClintock M., Psychological State and Mood Effects of Steroidal Chemosignals in women and men, *Hormones Behavior*, 37, 2000, 57-58.
  8. McClintock M K., *Pheromones and regulation of ovulation*, *Nature*, 401, 1999. 232-233.
  9. Macías Alcántara Edgar Iván. Tesis profesional. Síntesis de 4,16-Androstandien-3-ona. Una feromona humana. UNAM. 2004.
  10. SavicIvanka, et. al, Smelling of Odorous Sex Hormone-like Compounds Causes Sex-Differentiated Hypothalamic Activations in Humans, *Neuron*, 31, 2001, 661-668
  11. D.L. Berliner, L. Mont-Blech. U.S., 6331534, 18 Dec 2001.
  12. Devlin, T. M. 2004. *Bioquímica*, 4ª edición. Reverté, Barcelona.
  13. Lehninger, A. L. 1976. *Curso breve de bioquímica*. Omega, Barcelona
  14. Monti-Block Luis, Berliner David L. Rinología. Estructura y función del sistema vomeronasal humano. Capítulo 25.
  15. BhuttaMahmood F. Sex and the nose: human pheromonal responses. *Journal of royal society of medicine* 2007; **100**: 268-74.
  16. Mora D. T., Jafek B. E., Rowley J. C. The vomeronasal (Jacobson`s) organ in man: Ultrastructure and frequency of occurrence, *J.Steroid.Biochem. Molec. Biol.* **39**, 1991, 541-558.



- 
17. Trinh K., Storm D. R., Vomeronasal Organ Detects Odorants in Absence of Signaling Through Main Olfactory Epithelium, *Nature Neuroscience*, 6, 2004, 519-525.
  18. Comunicación personal. Gustavo García de la Mora.
  19. McClintock M. K., Pheromones and regulation of ovulation, *Nature*, 401, 1999, 232-233.
  20. González Urbina Beatriz Josefina. Tesis profesional. "Síntesis dedihidro y tetrahidro derivados de esteroides sintéticos". Facultad de Química. UNAM. 2000.
  21. Weller Aaron, Communication Throuh body odour, *Nature*, 392, 1998, 126-127.
  22. Smith, H., Organic Reactions in Liquid Ammonia, Interscience Publishers, New York, 1963.
  23. Birch, A. J., *J.Chem. Soc.* 1944, 430-436; Birch, A. J., 1944, *J. Chem. Soc.*, 430; 1945, 809; 1946, 593.
  24. A. L. Wilds, A. L.; N. A. Nelson, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5360-5365.
  25. Krapcho, A. P. and Bothner-By, A.A. *J. Am. Chem. Soc.* 81, 1959, 3658.
  26. Starr, J. E; *Steroid reactions*.Djerassi, C. ed., Holden-Day Inc., San Francisco, 1963, p. 269.
  27. Smith, H., Organic Reactions in Liquid Ammonia, Interscience Publishers, New York, 1963.
  28. Fried, J. and Edwards, J.a. ED. Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1972.
  29. Wade, L. G. Jr., *Química Orgánica*, México, 2ª. Edición, Ed. Prentice Hall Hispanoamericana, S.A. de C.V., 1993.
  30. March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed, John Wiley & Sons, New York. 1992.
  31. Kashimoto N. and Kanda A. Organic Process Research and Development. 2002. Practical and Enviromentally Friendly Epoxidation of Olefins Using Oxone. 405-406.