



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

NUEVA
SINTESIS DE 4,16-ANDROSTADIEN-3-ONA
UNA FEROMONA HUMANA

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
EDGAR IVAN MACIAS ALCANTARA



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

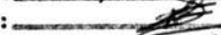
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Edgar Iván Macías Alcántara
FECHA: 18/ Octubre / 2004
FIRMA: 

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Profra. Elvira Santos Santos.

Vocal: Prof. Gustavo A. García de la Mora.

Secretario: Profra. Alejandrina Acosta Huerta.

1^{er}. Suplente: Prof. Jorge Cárdenas Pérez.

2^{do}. Suplente: Prof. Bernardo A. Frontana Uribe.

Esta tesis se realizó en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química, en el departamento de Química Orgánica, laboratorio 206.



Dr. Gustavo García de la Mora.

Asesor



Q. Yvonne Grillasca Rangel.

Supervisor Técnico



Edgar Iván Macías Alcántara.

Sustentante

AGRADECIMIENTOS

Agradezco y dedico esta tesis a los seres que me dieron la vida, mis padres, María Guadalupe Alcántara y Fausto Macías, por su amor y confianza y quienes han estado conmigo apoyándome siempre en todo.

A mis hermanos por ser como son.

A mi asesor el Dr. Gustavo García de la Mora por el apoyo y confianza que me brindó a lo largo de la realización de esta tesis además de su paciencia hacia conmigo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme todas las oportunidades de realización de esta Tesis.

A la profesora Yvonne Grillasca por sus consejos en el trabajo de mi tesis.

A la profesora Alejandrina Acosta por sus valiosos comentarios en la revisión de esta tesis además de ayudarme en la elaboración de los espectros de RMN a 300 MHz.

A la profesora Marisela Gutiérrez por la ayuda en la Espectroscopia de IR, a las profesoras Georgina Duarte y a Margarita Guzmán por las Espectrometrías de Masas, así como a la profesora Irene Audelo por la elaboración de los espectros de RMN a 90 MHz.

A Scherezada por estar y compartir conmigo parte de su vida además de su cariño, amor y comprensión. Siempre estarás conmigo en donde quiera que estés, mi amada inmortal, siempre.

A Roberto por que siempre está cuando lo necesito. Por que estos 13 años hemos hecho de nuestra amistad un laso indestructible.

A Karina por que ha sido una amiga para mí, además que siempre me han servido todos sus consejos.

A mis amigos:

Diana; Siempre has sido una amiga para mí, aunque hemos tenido diferencias sabes que puedes contar conmigo.

Brenda y Roció; Aunque últimamente hemos estado muy alejados saben que son y serán siempre mis amigas.

Alma e Iván; Se acuerdan de los viejos tiempos?, yo nunca los olvidaré, siempre estarán conmigo al igual que ustedes.

Alicia, Armando, Arturo, Ricardo, Cecilia, Idania, Arlette, Edmundo; Mis amigos químicos, mis amigos de la Facultad, son las personas que aceptaron mi amistad en esta facultad, a todos ellos les digo: Gracias

Y agradezco a todos los que de alguna u otra manera ayudaron a la realización de mi tesis.

Y por último dedico esta tesis al führer, llenaste a tu pueblo de un ideal y junto con ello los hiciste vivir en el más grande sueño en la historia de la humanidad. Todos aquellos que murieron por el mismo ideal, saben que lo volverían a hacer una y mil veces más. El führer no ha muerto sigue presente en muchos de nosotros.

Es el 30 de Abril de 1945, las 15 horas, 15 minutos de la tarde.

Las bombas y la metralleta caen sin cesar sobre Berlín,
los incendios entregan la visión de un drama alucinante.

Es el Götterdämmerung, el crepúsculo de los Dioses.

En el interior de la cancillería, Adolf Hitler llama a su Asistente-Jefe de su servicio personal, el oficial SS, Sturmmannführer, Heinz Linge, y le comunica que deberá dejar el lugar.

Entonces Linge le pregunta al Führer:

“Por quien lucharemos ahora, mi Führer”

y Adolf Hitler le responde:

Por el hombre que vendrá.

Quién vea en el Nacionalismo sólo un movimiento político, no ha entendido nada.

El nacionalismo es más que una religión,

“Es la voluntad de crear el superhombre”

Adolf Hitler

ABREVIATURAS

VNO: Órgano Vomeronasal.

EO: Epitelio olfatorio.

AD: 4-Androsten-3,17-Diona.

DMFA: Dimetilformamida

Oftm: Ortoformiato de trimetilo

APTS: Ácido p-toluensufónico.

NH₂-NH-Ts: Tosilhidrazida.

THF: Tetrahidrofurano.

Hex-Li: Hexillitio.

MeOH: Metanol.

g: Gramos.

eq: Equivalentes.

δ : Desplazamiento químico.

ppm: Partes por millón.

J: Constante de acoplamiento.

UV: Ultravioleta.

IR: Infrarrojo.

RMN¹H: Resonancia Magnética nuclear de Protón.

RMN¹³C: Resonancia Magnética nuclear de Carbono-13.

INTRODUCCIÓN

Las feromonas fueron definidas por primera vez en 1959 como sustancias químicas excretadas por animales para provocar una respuesta de comportamiento reproductivo en un receptor de la misma especie¹.

Por el año de 1999, desde una perspectiva biológica, el término feromona podía ser definido como un químico excretado por animales que promueve comportamientos que perpetúan la especie¹.

Pero ahora se sabe que las feromonas son señales químicas que viajan a través del aire, liberadas por un individuo en el ambiente y que afecta la fisiología o comportamiento de otros miembros de la misma especie².

Se han encontrado evidencias de feromonas tanto en invertebrados como en vertebrados. El que los animales respondan a señales químicas se sabe desde la antigüedad. Las hormigas, por ejemplo, acostumbran emplear feromonas para indicar el rastro que lleva hasta la comida, para provocar ataques contra enemigos, para señalar la necesidad de huir o para identificar sus larvas en la oscuridad del hormiguero. Muchos mamíferos marcan con regularidad los límites de sus territorios con orina, heces, saliva o por diferentes glándulas especializadas. De esta forma son capaces de reconocerse entre sí. Estas secreciones están compuestas por una gran variedad de sustancias químicas, las cuales sirven para identificar la especie, el sexo y aun a un individuo particular¹.

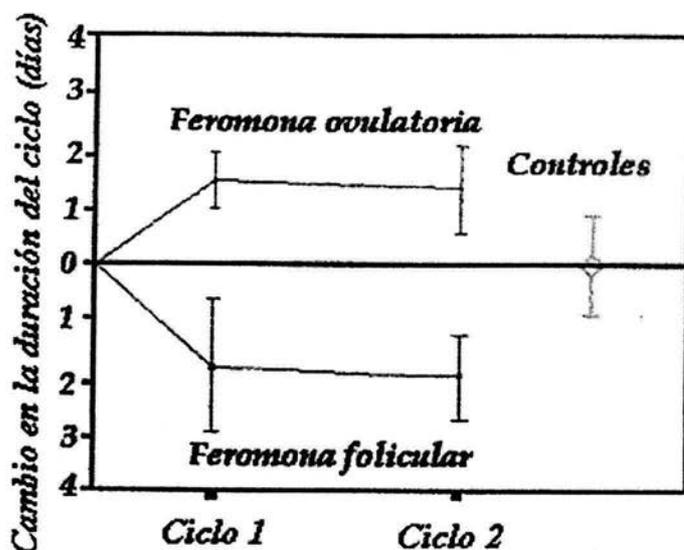
Las feromonas animales han sido utilizadas en los últimos 70 años como agentes controladores de parásitos, éstas pueden actuar como trampas para desviar a los insectos y así prevenir daños en cosechas y flores.

Las feromonas animales pueden clasificarse en sexuales, de rastro, de alarma, disuasorias, etc; siendo las feromonas sexuales las más indicadas para el seguimiento y control biológico de plagas. Las feromonas sexuales, en general, son emitidas por las hembras para atraer al macho al apareamiento¹.

Desde hace bastante tiempo se sospecha que los humanos también son capaces de intercambiar información a través de feromonas¹¹. 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 ovulación, mediante la medida de tiempo del periodo menstrual con respecto a los ciclos estudiados (figura 1). Esta sincronización podría deberse a las feromonas¹³.

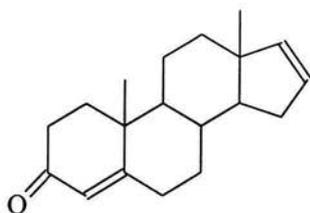
La razón para esto se debe a las feromonas identificadas como “folicular” y “ovulatoria”. La feromona folicular es liberada en la última parte del ciclo menstrual y acelera la fase preovulatoria donde la hormona luteinizante (progesterona) acorta el ciclo. En la ovulación, la feromona ovulatoria se libera desde las axilas de la mujer y causa un retardo en la liberación de progesterona por lo que el ciclo menstrual se alarga^{12,13,14}.

Figura 1. Efecto a la exposición de compuestos axilares, donados por mujeres en la fase folicular u ovulatoria de su ciclo menstrual.



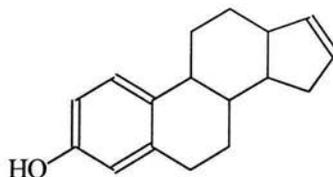
Las primeras feromonas de las cuales se han probado sus efectos fisiológicos de comportamiento son la 4,16-Androstadien-3-ona y la Oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol⁸ (Esquema 1). La primera fue identificada en la piel del hombre¹⁰ y la segunda es posible que se encuentre en la piel de las mujeres, pero aún no ha sido probado, ya que estudios para su identificación están en curso.

Esquema 1. Primeras feromonas encontradas con efectos fisiológicos o de comportamiento.



1

4,16-Androstadien-3-ona



2

Oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

En los mamíferos y el humano, no es el sentido del olfato el que capta las feromonas, sino un pequeño órgano en la nariz, ubicado cerca del tabique nasal, llamado órgano vomeronasal (VNO) que tiene la función de ser el receptor del mensaje de las feromonas y solo actúa distinguiendo las feromonas de animales de la misma especie^{4,7,9}. Consiste de 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 nasopalatino (carnívoros e insectívoros). El canal nasopalatino conecta las cavidades nasal y oral para que el estímulo pueda alcanzar el VNO a través de la boca o nariz².

El VNO fue descrito aproximadamente hace 300 años, pero su función era desconocida y en los años treinta del siglo pasado se describió en humanos como un órgano vestigial e infuncional³. A principios de los años noventa, se demostró que el VNO existe dentro de ambos lados de la nariz tanto en hombres como en mujeres. Estudios posteriores demostraron que el VNO humano es fisiológicamente distinto e independiente del sistema olfativo y es activo para determinados compuestos químicos, además de estar conectado al cerebro a través de redes neuronales e hipotálamicas^{4,5} (figura 2).

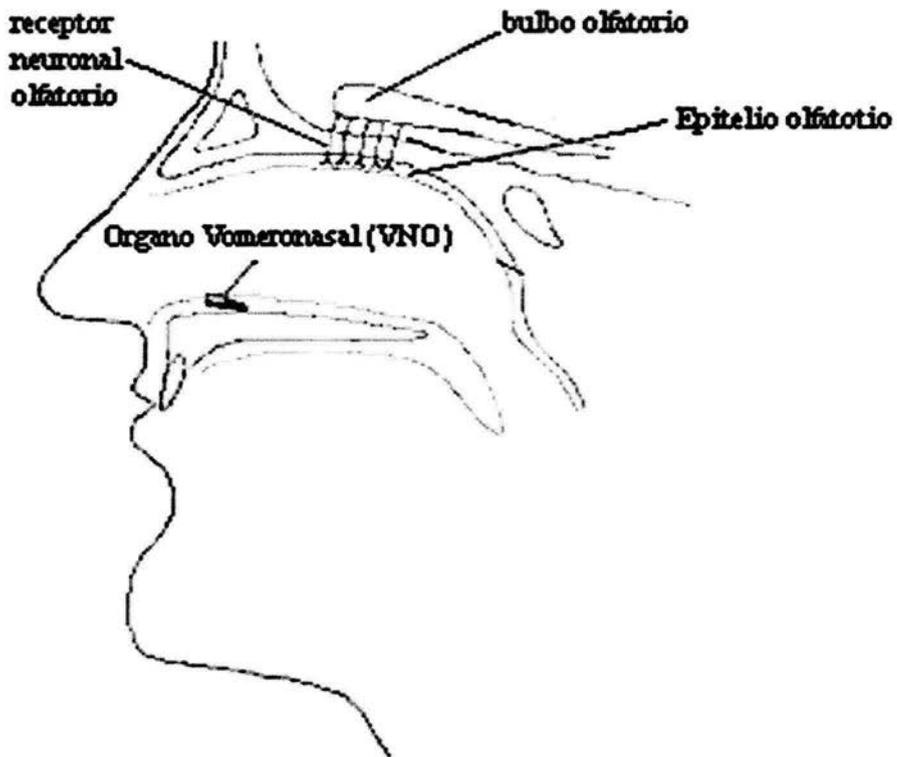
Las neuronas receptoras vomeronasales están localizadas en el epitelio sensorial, semejante al olfativo, pero recubriendo una cavidad alargada dentro de la cápsula ósea que rodea al órgano, de tal manera que un pasaje estrecho se abre en el piso de la cavidad nasal como único acceso para estímulos químicos⁵. Ahora sabemos que la función del VNO es única y exclusivamente para captar las feromonas que emiten las personas que nos rodean, provocando en nosotros diferentes emociones y comportamientos.

La localización y estructura sugieren que el órgano vomeronasal humano puede ser estimulado por compuestos con cierta volatilidad, en lugar de compuestos que pudieran estar disueltos o adheridos en el moco².

De ésta manera, la comunicación del VNO de mamíferos involucra la detección de moléculas grandes de baja volatilidad y se requiere del contacto para la estimulación. Los estudios de detección de feromonas por el VNO se han realizado en mamíferos y muy poco en humanos, pero actualmente se está empezando a desarrollar⁷.

Se sabe que las neuronas receptoras del VNO en el ratón, son muy sensibles a bajas concentraciones de compuestos propuestos como feromonas en estas especies y sólo responden a otras sustancias a altas concentraciones⁷. Este tipo de sensibilidad es también característico de las neuronas receptoras de feromonas en los insectos y humanos.

Figura 2. Órgano vomeronasal (VNO)



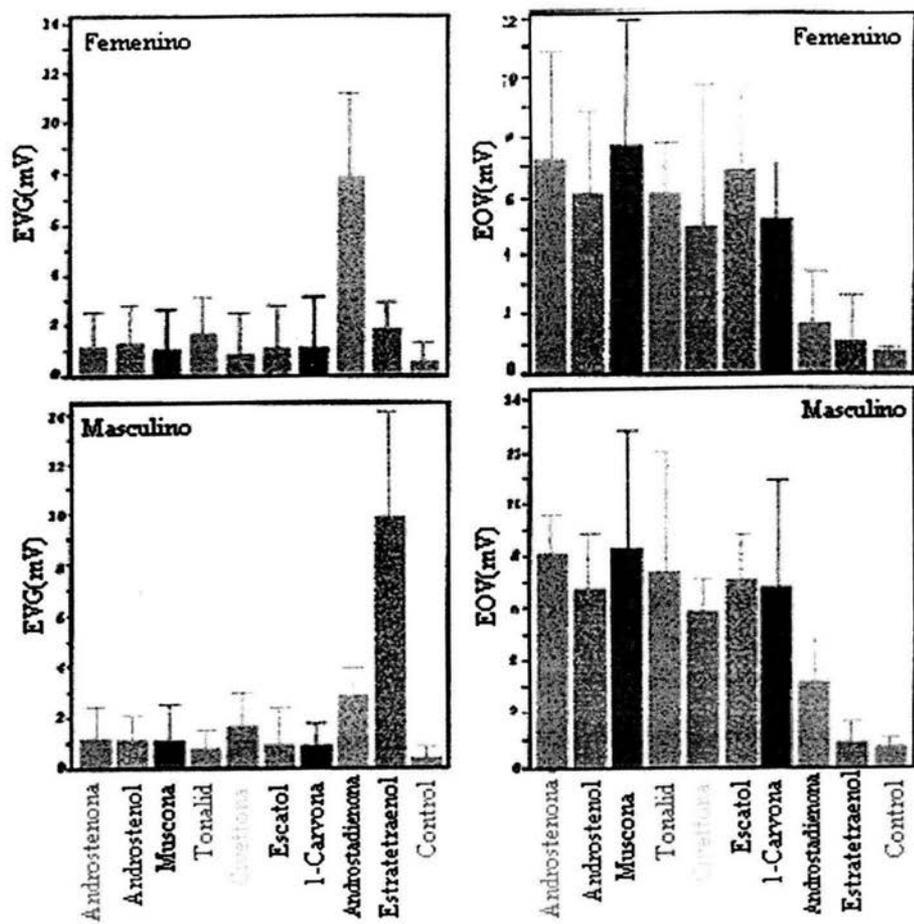
Si se realizan una comparación en la detección de sustancias en el VNO y en el epitelio olfativo (EO) de hombres como de mujeres, podemos ver que las sustancias llamadas feromonas actúan con mayor intensidad en el VNO que el EO. Los efectos de compuestos químicos aromáticos usados como fijadores de fragancias son detectados con mayor intensidad en el EO^{9,10,15}, esto se muestra en la figura 3.

La escala de las gráficas esta en milivoltios contra compuestos químicos aromáticos, estas gráficas fueron hechas colocando un electrodo en el VNO y cuantifica los cambios de voltaje que resultan de la detección de la sustancia en el VNO (EVG) y en el EO (EOG).

Como podemos observar en las gráficas, el VNO detecta con mucho más intensidad las feromonas (Androstadienona para las mujeres y Estratetraenol para los hombres) y el EO lo hace con los compuestos químicos aromáticos.

El uso de las feromonas se inició cuando en 1986 la Dra. Winnifred Cutler, fundadora del Instituto Athena, y sus colegas condujeron los primeros estudios científicos controlados para documentar la existencia de las feromonas en seres humanos. Antes de esta investigación de vanguardia, no había indicaciones concluyentes de que las feromonas fueran excretadas por seres humanos.

Figura 3. Efectos de feromonas y compuestos químicos aromáticos en el EO (gráficas de la derecha) y en el VNO humano (gráficas de la izquierda).



Lo que sabemos es que las feromonas humanas existen e influncian las relaciones entre las mujeres y los hombres. Diversos estudios han constatado que tanto hombres como mujeres emiten feromonas a la atmósfera. Estas son segregadas por el cuerpo del hombre y mujer a través del sudor, orina, entre otros flujos corporales¹².

En un reciente estudio, se ha comprobado que ciertos compuestos extraídos de las axilas de mujeres jóvenes, que están al principio de la regla o fase folicular pueden acortar el ciclo menstrual de mujeres expuestas a este supuesto bouquet de feromonas^{13,6}, este estudio tiene sus bases ya que como habíamos mencionado, se sabe que los ciclos hormonales de mujeres que viven juntas suelen sincronizarse.

Otros estudios revelan otros 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). Los que lo desarrollaron dicen que liberará a las mujeres de la irritabilidad, depresión y otros síntomas del síndrome premenstrual (SPM) así como el trastorno disfórico premenstrual^{12,13,14,16}.

Independiente de este vacío de conocimiento, destacados estudios sobre las feromonas y los ciclos menstruales han traído nueva luz sobre la idea de que las feromonas podrían utilizarse para tratamientos de fertilidad o como anticonceptivos, también para parejas que están atravesando problemas sexuales el uso de feromonas combinadas con la terapia tradicional podría aumentar su actividad sexual.

Por otro lado se cree que el uso de feromonas puede mejorar los síntomas de la menopausia, como el dolor de mamas con sus consecuentes efectos benéficos para la salud. Incluso hay hipótesis de que las feromonas podrían ser un tratamiento para el cáncer en el hombre ya que controlan la actividad de la próstata y podrían reducir el riesgo de éste.

Por otro lado, existen hipótesis de que las feromonas mejoren el estado de ánimo, aliviando la depresión y el estrés. Además algunos investigadores sostienen que las feromonas influyen en nuestra conducta como es la elección de pareja, luchas de dominancia, comportamientos agresivos, etc^{11,15}.

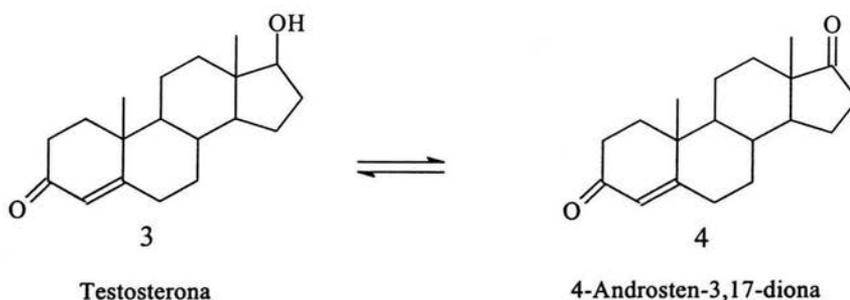
Actualmente la principal aplicación de feromonas sexuales humanas se encuentra en perfumería.

Finalmente podemos decir que en el siguiente trabajo de investigación se desarrolló una nueva ruta de síntesis para la feromona masculina, 4,16-Androstadien-3-ona, con efectos fisiológicos y de comportamiento sobre las mujeres.

PARTE TEÓRICA

En este capítulo trataremos de mostrar como se obtiene químicamente la materia prima de la cual partimos (AD), así como otros métodos de obtención de la 4,16-Androstadien-3-ona. Y por último mostraremos la parte teórica de la síntesis desarrollada en el presente trabajo.

El siguiente esquema muestra como la testosterona y la AD está en equilibrio en el organismo del hombre²².

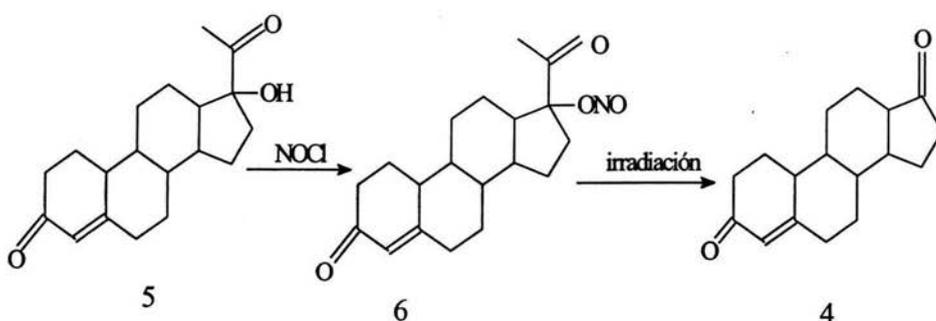


A) Obtención Química de 4-Androsten-3,17-diona.

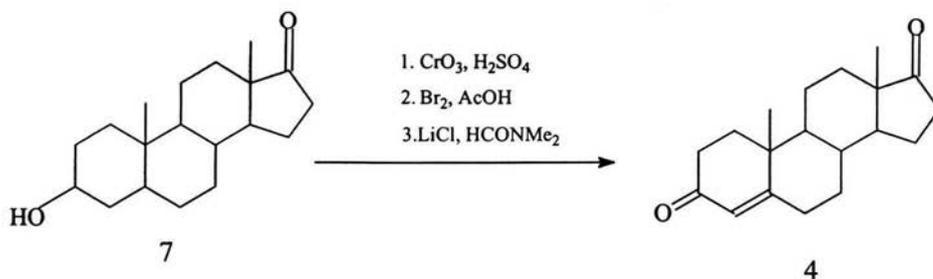
Se puede obtener a partir de una oxidación fermentativa de la Androstenolona¹⁹.



Se puede obtener a partir de la 17 α -Hidroxiprogesterona, esta se disuelve en piridina y se trata a -20°C con una solución de cloruro de nitrosilo en piridina hasta permanecer de color azul. La reacción es terminada con hielo-agua, y el nitrito resultante es filtrado y secado en una estufa al vacío. El material es disuelto en benceno e irradiado, el disolvente es removido a presión reducida. El producto final es la AD²⁰.



También se puede obtener AD a partir de androsterona mediante una oxidación del 3 α -hidroxilo y la introducción de un doble enlace en posición 4 por bromación y dehidrobromación²¹.



B) Métodos de obtención de 4,16-Androstadien-3-ona.

A continuación se presentan dos rutas sintéticas de 4,16-Androstadien-3-ona¹⁷ (Esquema 2). Estas formas de síntesis han sido realizadas mediante reacciones descritas y de uso común, además de probadas tanto a nivel laboratorio como a nivel industrial, estas se utilizan actualmente para obtener la 4,16-Androstadien-3-ona de uso comercial, depende de la materia prima disponible es como se realiza una u otra de las síntesis. No se encuentran informadas en la literatura.

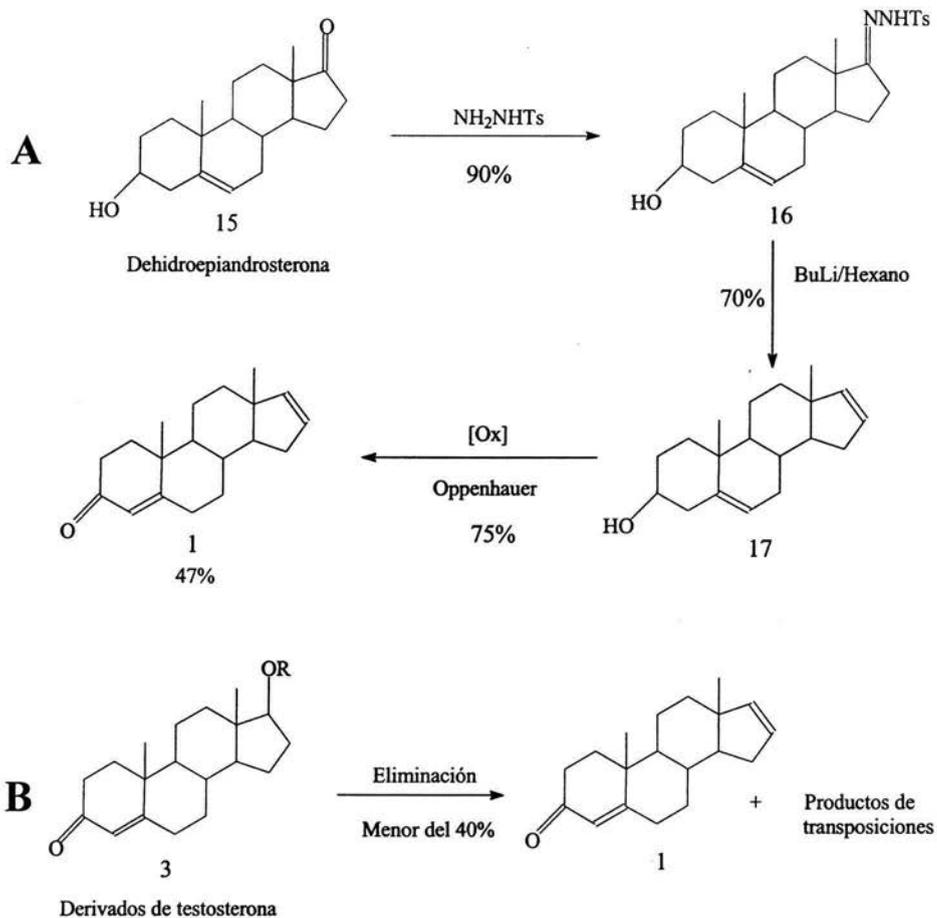
La síntesis (A) se lleva a cabo en tres pasos utilizando como materia prima la dehidroepiandrosterona. La segunda síntesis (B) es una eliminación del grupo en C17, la desventaja que presenta es que los rendimientos son muy bajos ya que se forman productos de transposición.

El la síntesis A, primeramente se forma una hidrazona haciendo reaccionar p-toluensulfonilhidrazida con el grupo carbonilo en C17, después se elimina para formar un doble enlace mediante una reacción conocida como reacción de Shapiro y por último se realiza una oxidación del grupo OH en C3 mediante la reacción de Oppenhauer para formación y conjugación del grupo carbonilo $\alpha\beta$ -insaturado. El rendimiento final es de aproximadamente el 40 %.

La síntesis B consiste en una eliminación del grupo en C17, la R puede ser hidrógeno, acetilo, o un buen grupo saliente. El rendimiento de esta reacción es de aproximadamente del 30 % y depende del grupo saliente.

Esquema 2.

Esquema de síntesis alternas para la obtención de la 4,16-Androstadien-3-ona.



Cabe aclarar que, en nuestro conocimiento, ninguna de las dos rutas sintéticas están optimizadas a nivel industrial.

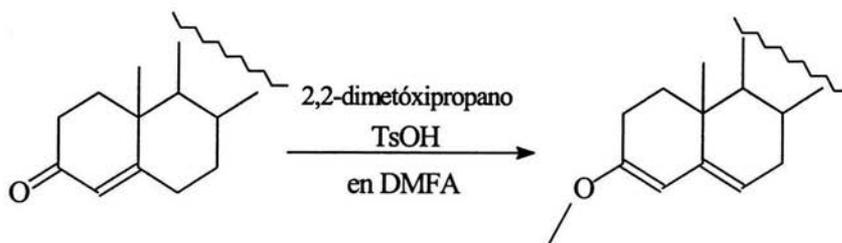
En el presente trabajo se propone una nueva ruta de síntesis para obtener mayores rendimientos.

C) Síntesis desarrollada en el presente trabajo.

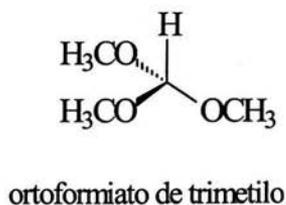
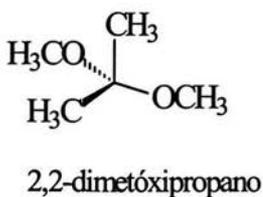
A.- Protección del grupo carbonilo en C-3, mediante la formación de un éter de dienol en catálisis ácida con ácido p-toluensulfónico.

La síntesis emplea ortoformiato de trimetilo que tiene la función, de formación del éter de dienol, con la incorporación de un metóxido a la estructura esteroidal y el desprendimiento de H₂O.

El éter de dienol también se puede formar con el uso de 2,2-dimetóxiopropano y catálisis ácida, sin embargo, los rendimientos son inferiores que con el uso de ortoformiato de trimetilo¹⁸.



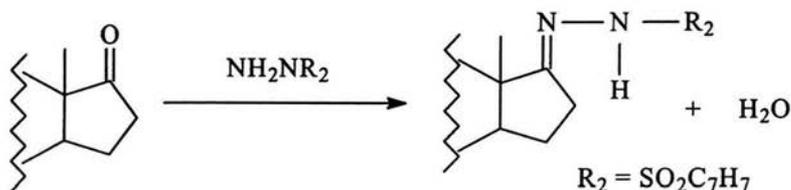
Estructuras químicas de 2,2-Dimetóxiopropano y ortoformiato de trimetilo.



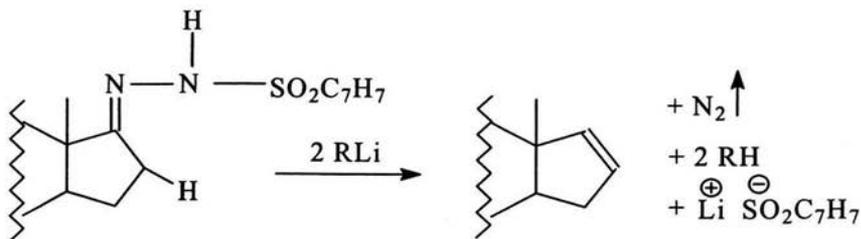
B.- Obtención de tosilhidrazona. Como es bien conocido, la reacción de un grupo carbonilo con una hidrazida da como producto principal una hidrazona y agua como subproducto.

La hidrazona formada tiene un doble enlace C = N, lo que le proporciona ciertas propiedades químicas.

En nuestro caso se hace reaccionar el grupo carbonilo en la posición 17 del éter de dienol de Androstendiona con p-toluensulfonilhidrazida para obtener la hidrazona correspondiente²³.

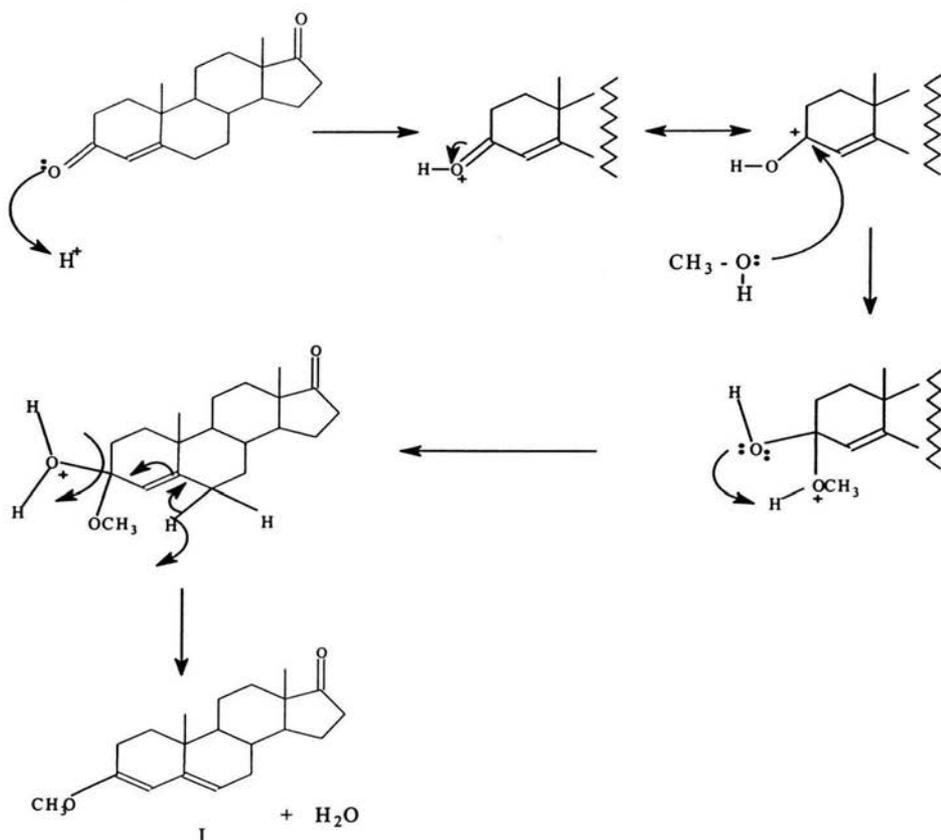


C.- Reacción de eliminación. La reacción de tosilhidrazonas con reactivos de alquil litio, es usada para la síntesis de olefinas y es conocida como reacción de Shapiro. En esta reacción 2 equivalentes de alquil litio reaccionan para obtener la olefina, los productos secundarios son el alcano proveniente del alquilo, la sal de litio del ácido p-toluensulfínico y nitrógeno en estado gaseoso¹⁷.



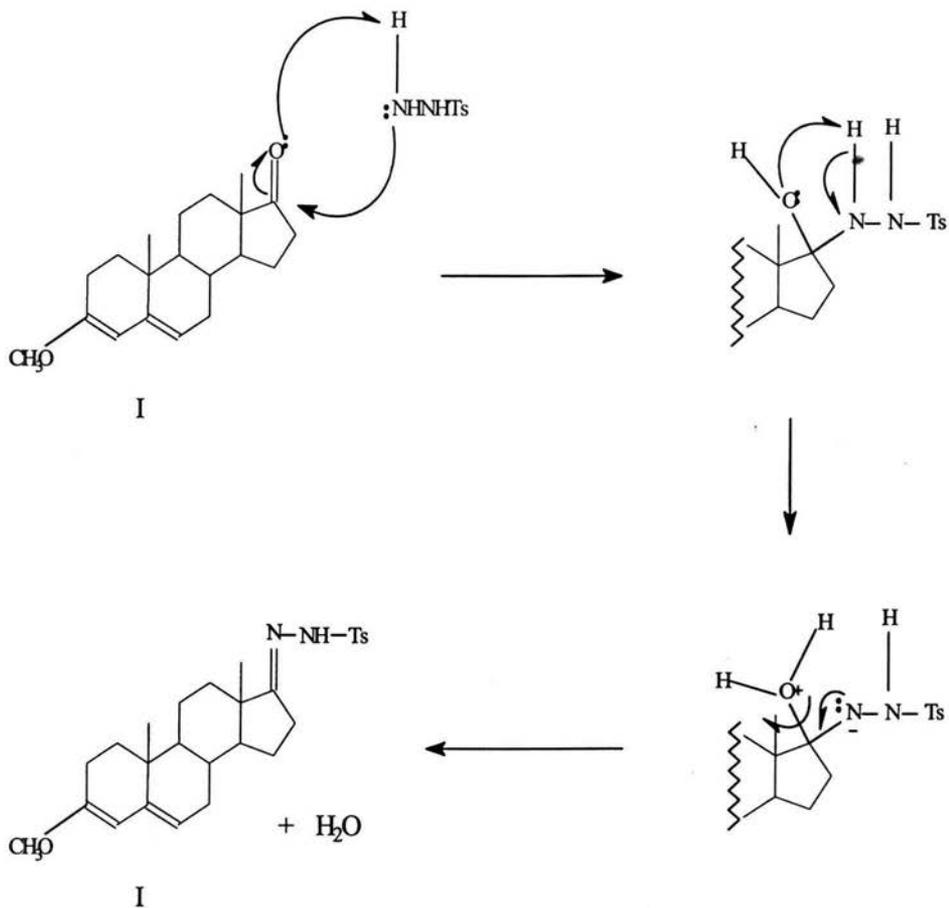
D) Mecanismos de reacción.

Mecanismo de reacción propuesto en la formación del intermediario I (éter de dienol).



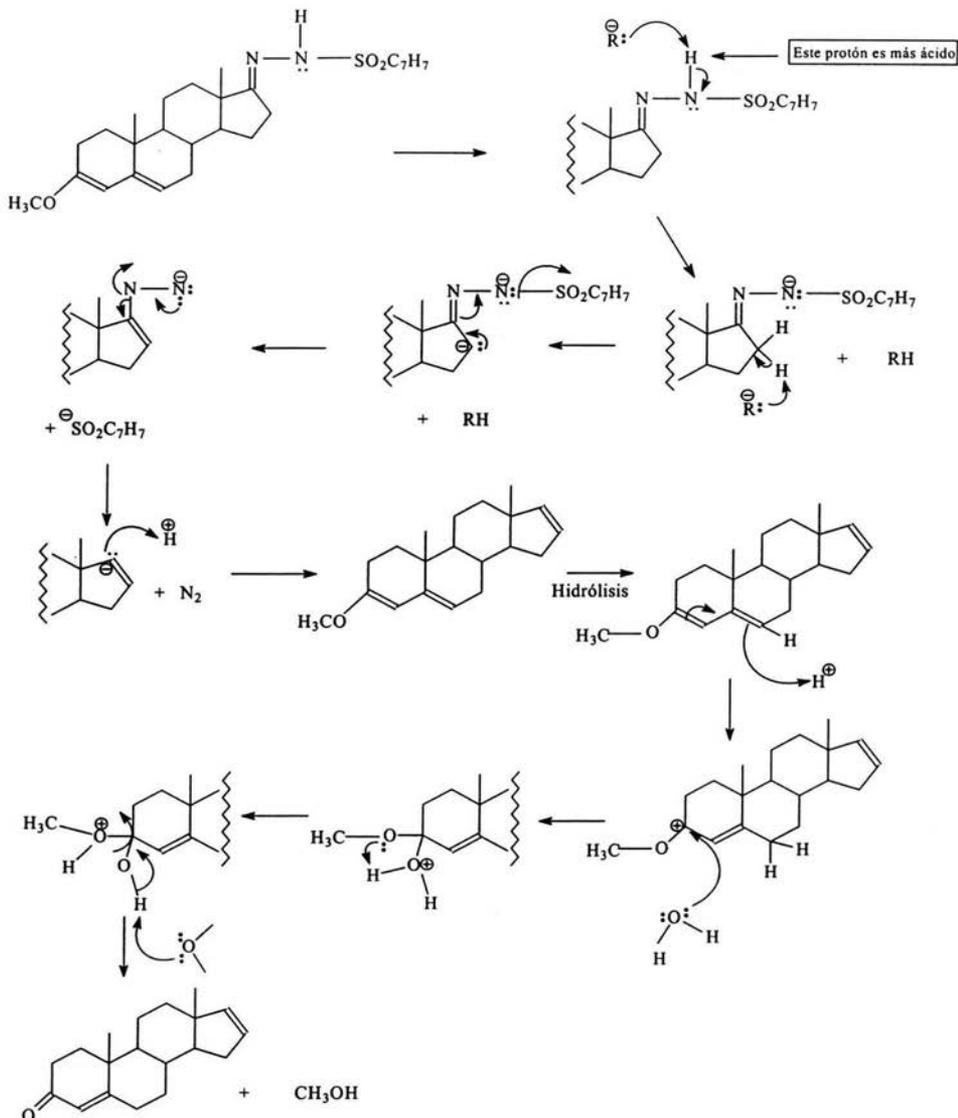
Podemos ver como primeramente se protona el grupo carbonilo para favorecer el ataque nucleofílico del metanol (que se forma en pequeñas cantidades a partir de el ortoformiato de trimetilo) con la posterior perdida de un protón para la conjugación de los dobles enlaces y el desprendimiento de agua.

Mecanismo de reacción de la formación del intermediario II (hidrazona).



Es un ataque nucleofílico de la hidrazida al carbono del grupo carbonilo y la formación de un doble enlace C=N con la pérdida de los dos protones del nitrógeno para la formación de agua.

Mecanismo de formación del doble enlace en la posición 16 y la posterior hidrólisis del éter de dienol.



En la reacción se necesitan 2 equivalentes de alquillitio y se desprende nitrógeno molecular para formar el doble enlace.

OBJETIVOS

- 1.- Sintetizar la 4,16-Androstadien-3-ona, una feromona humana a partir de 4-Androsten-3,17-diona.
- 2.- Variar las condiciones de reacción para la síntesis de la 4,16-Androstadien-3-ona.
- 3.- Obtener las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de la 4,16-Androstadien-3-ona.
- 4.- Aislar y purificar los intermediarios de síntesis, analizar e informar los resultados obtenidos.
- 5.- Llevar a cabo la caracterización los intermediarios de síntesis y producto final por métodos espectroscópicos (UV, IR, Masas, RMN¹H y RMN¹³C).

PARTE
EXPERIMENTAL

Notas

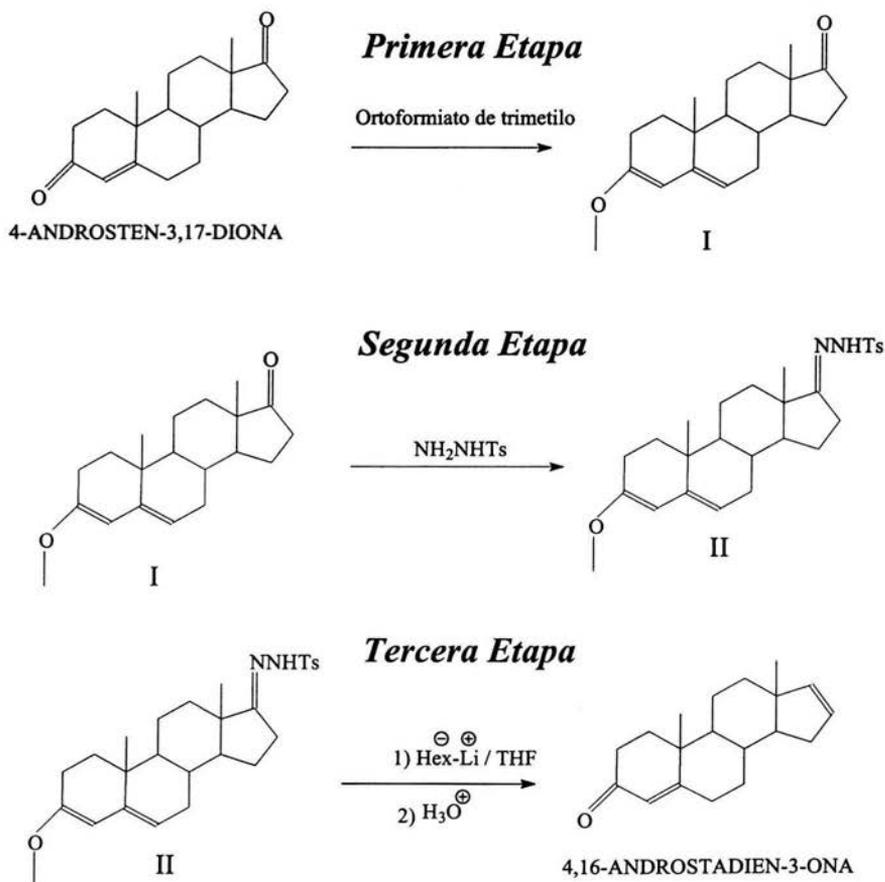
- Las purificaciones de los intermediarios de síntesis y del producto final se hicieron empleando la técnica de cromatografía en columna de tipo flash en sílice y con tamaño de partícula de 40-63 micras.
La mezcla de elución empleada fue hexano-acetato de etilo 70:30 para los intermediarios y 80:20 para el producto final.
- Los residuos orgánicos (disolventes) de las reacciones, aislamientos y purificaciones se almacenaron en frascos para su posterior incineración.
- Los análisis espectroscópicos se llevaron a cabo en la Unidad de Apoyo a la Investigación de la Facultad de Química.
- Los espectros de IR, se adquirieron usando el espectrofotómetro FTIR de Perkin Elmer, modelo 1605. Se usó KBr como soporte para las pastillas.
- Los espectros de UV, se adquirieron usando el espectrofotómetro UV-VIS de la marca Perkin Elmer, modelo $\lambda 2$. Y se hicieron diluciones hasta alcanzar la concentración ideal para una Absorbancia de entre 1 y 0.2, se usó como disolvente metanol.

- Los espectros de RMN, se obtuvieron usando un equipo Varian modelo Unity Inova de 300 MHz. Se usó como disolvente CDCl_3 y como referencia TMS.
- Los espectros de Masas, se obtuvieron usando un equipo JEOL, modelo JMS-SX102A Mass Spectrometer, con inyección directa y usando como matriz alcohol nitrobenílico.

A) Esquema general de síntesis.

A continuación se muestran el esquema general de la síntesis de la 4,16-Androstadien-3-ona. Esta se realizó a través de tres etapas, en las dos primeras se obtuvieron los intermediarios (I y II).

Los compuestos I, II y producto final fueron purificados y posteriormente caracterizados por métodos espectroscópicos.



B) Metodología de síntesis.

La obtención del producto final se llevó a cabo por una síntesis de tres etapas. En cada una de ellas se fueron variando las condiciones de reacción, empezando todas a temperatura ambiente, sistema cerrado y con la relación 1:1 equivalentes para los reactivos, excepto para la eliminación de la tosilhidrazona se ocuparon inicialmente 3 equivalentes de hex-Li, además de que se fue observando el avance de la reacción por cromatografía en placa fina. Posteriormente se fue variando la temperatura, se trabajó en una atmósfera de nitrógeno y se fue aumentando los equivalentes de uno de los reactivos. Los resultados que se presentan en este trabajo nos indican las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de 4-Androsten-3,17-diona.

1^{era} etapa: Se hace reaccionar 4-Androsten-3,17-diona con ortoformiato de trimetilo en medio ácido a temperatura ambiente con agitación magnética constante por 3 horas, al término de este tiempo, se diluye con acetato de etilo y se hacen dos extracciones con NaOH, se separa la fase orgánica de cada extracción, se juntan y se secan con Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente. El producto es un sólido ligeramente amarillo, a este sólido se le hace una cromatografía por columna, se juntan las fracciones correspondientes al producto buscado y se evapora el disolvente, posteriormente se seca al vacío. El resultado es un sólido color blanco cristalino con un punto de fusión de 150-155°C y un rendimiento de 90%.

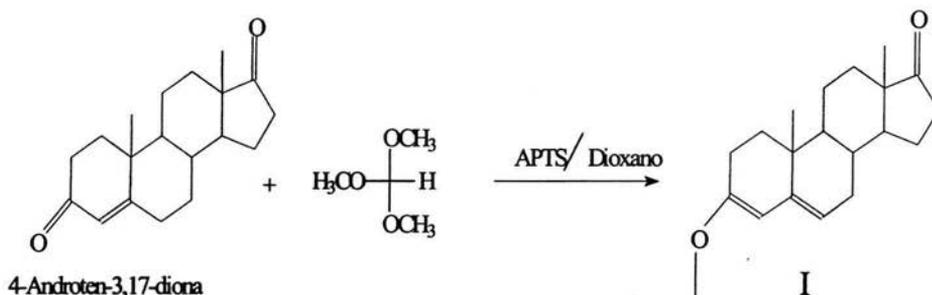
2^{da} etapa: Se hace reaccionar el éter de diénol obtenido en la etapa anterior con *p*-tosilhidrazida en metanol como disolvente y medio básico por 24 horas,

al término de éste tiempo, se evapora el metanol. Se agrega acetato de etilo, se hacen extracciones con NaOH al 5% en peso, las fases orgánicas se juntan, se secan con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El producto es un sólido amarillento, a este sólido se le realiza una cromatografía por columna. Las fracciones correspondientes al producto deseado se juntan y se evapora el disolvente, posteriormente se seca al vacío. El resultado es un sólido color blanco cristalino, el punto de fusión no puede ser determinado ya que se descompone arriba de 220°C , con un rendimiento de 92%.

3^a etapa: Se hace reaccionar la hidrazona obtenida en la etapa anterior con hexil-litio en THF anhidro como disolvente por 24 horas, al término de este tiempo, se agrega agua y acetato de etilo y se separan las fases. La fase orgánica se trata con disolución ácida a $\text{pH} = 2-3$, se separa, posteriormente se trata con solución básica a $\text{pH} = 10-11$ y se vuelve a separar, finalmente se lleva a neutralidad con agua a $\text{pH} = 7$. Se seca con Na_2SO_4 anhidro, se evapora la mezcla de acetato de etilo y THF. El producto es un aceite color café. La hidrólisis del producto se lleva a cabo disolviendo el sólido color café en THF anhidro y con agitación constante se agregan 5 gotas de HCl concentrado (19.8 M), se mantiene la agitación por 20 minutos hasta la total formación del producto conjugado, este proceso se observa al seguirlo por cromatografía en capa fina. Se evapora el THF, se agrega acetato de etilo hasta disolver el producto, se agrega agua y se separan las fases, se seca con Na_2SO_4 anhidro la fase orgánica, ésta se evapora y el producto es un sólido de color entre café y rojo, se realiza una cromatografía en columna. El producto final es un sólido color blanco cristalino con un punto de fusión de $116-118^\circ\text{C}$ y un rendimiento del 67 %.

C) Obtención de los intermediarios y el producto final.

A.- Obtención del intermediario I.

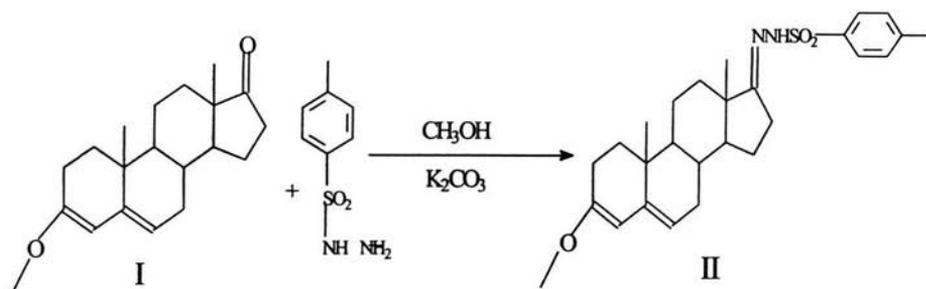


En matraz de dos bocas de 100 ml, provisto de agitación magnética y una trampa de humedad en una de las bocas, se adicionan 0.35 mmol de 4-Androsten-3,17-diona, 2 ml de solución de ácido *p*-toluensulfónico en dioxano (con concentración 10 mg/ml) y 9.15 mmol de *o*-formiato de trimetilo gota a gota. Se coloca por una de las bocas un globo con N₂ y la otra se tapa, se mantiene la agitación constante, la reacción se inicia inmediatamente, se empieza a observar cambio de coloración de transparente a ligeramente amarillo. El avance de la reacción se sigue por medio de cromatografía en placa fina (eluyente hexano-acetato de etilo 70:30). Continúa así por tres horas, tiempo donde en la placa se muestra que ya no disminuye la mancha correspondiente a la materia prima. Se detiene la reacción, primeramente agregando una solución de NaOH al 5% y agitando en un embudo de separación, posteriormente agregando aproximadamente 50 ml de acetato de etilo para extraer el producto, se repite la operación dos veces más usando agua y acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se secan con

sulfato de sodio anhidro y se evapora el acetato de etilo en el rotavapor. El producto es un sólido ligeramente amarillo. La cromatografía en capa fina nos muestra tres manchas, siendo una de ellas la materia prima. Es necesario realizar una cromatografía en columna para la separación de los productos; debido al carácter ácido de la sílica gel ésta debe realizarse muy rápido ya que el éter de dienol se hidroliza fácilmente. Se separan las fracciones correspondientes al producto, se juntan y se evapora el disolvente en el rotavapor.

Finalmente el producto que no da son unos cristales de color blanco, con un rendimiento del 90 % y con un punto de fusión de 150 °C.

B.- Obtención del intermediario II

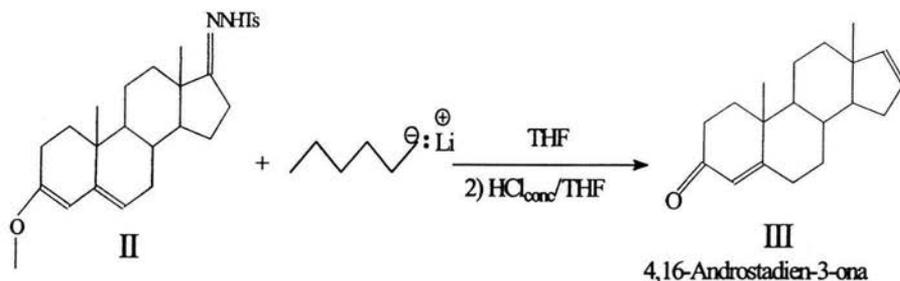


En un matraz de dos bocas de 100 ml, provisto de agitación magnética y una canastilla de calentamiento, se colocan 3.33 mmol del intermediario I (1 g), se agrega metanol hasta la disolución total, (aproximadamente 30 ml) con agitación constante se agregan 11.655 mmol de tosilhidrazida (2.17 g ó 3.5 eq) y 11.655 mmol de K₂CO₃ (1.61 g ó 3.5 eq). En la otra boca del matraz se adapta un sistema de reflujo y se coloca un globo con N₂ en la parte superior con una válvula de paso, se coloca el sistema en atmósfera de nitrógeno. Se comienza el calentamiento sin dejar de agitar hasta los 60 °C, temperatura en donde empieza el reflujo del metanol. Se va siguiendo el avance de la reacción por medio de cromatografía en placa fina, con eluyente hexano-acetato de etilo 70:30. Continúa así por 24 horas, tiempo donde en la placa muestra que ya no aparece la mancha correspondiente a la materia prima. Se detiene la reacción. Primeramente se evapora todo el metanol, posteriormente se pasa a un embudo de separación y se agrega acetato de etilo hasta disolución, se añade NaOH al 5% en dos ocasiones y se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se juntan, se secan con sulfato de sodio anhidro y se evaporan al vacío.

El producto crudo es un sólido ligeramente amarillo. Se realiza una cromatografía en columna para la purificación del producto II. La cromatografía es realizada con sílica gel con tamaño de partícula de 230 a 400 micras y eluyente de hexano-acetato de etilo 70:30. Debe de realizarse rápido ya que seguimos teniendo el éter de dienol en la molécula que es fácilmente hidrolizable. Se colectan las fracciones correspondientes al producto, se juntan y se evapora el disolvente en el rotavapor, el producto es un sólido color blanco.

El producto que se obtiene es un sólido color blanco cristalino, con un rendimiento del 92 %. El punto de fusión no se pudo determinar ya que el producto se descompone por arriba de 220 °C.

C.- Obtención de la 4,16-Androstadien-3-ona.



En un matraz de dos bocas de 100 ml, provisto de agitación magnética y un baño de hielo seco con acetona con la finalidad de tener una temperatura alrededor de 10°C, se colocan 2.13 mmol del intermediario II (1 g), se agrega THF hasta la disolución total, (aproximadamente 50 ml), se tapa una de las bocas con un septum y en la otra se coloca un globo con N₂ y se mantiene en agitación hasta alcanzar el equilibrio térmico, la disolución de torna a un color amarillo claro. Se agregan gota a gota con una jeringa 4.73 ml de hexil-litio (8.52 mmol ó 4 eq. de una solución de hexil-litio en hexano 1.8 M), al ir agregando el hexil-litio la solución toma un color rojizo y cambia a amarillo, al termino de la adición de hexil-litio la solución ya es de color rojizo. Se mantiene la temperatura alrededor de los 10 °C durante la adición de hexil-litio, al término de ésta, se retira el baño de hielo seco/acetona y después se coloca un baño de hielo-agua. Se mantiene así en agitación constante y atmósfera de nitrógeno, se va siguiendo el avance de la reacción por medio de cromatografía en placa fina, con eluyente hexano-acetato de etilo 70:30. Después de 24 horas, se observa en la placa que ya no existe la mancha correspondiente a la materia prima.

La reacción se detiene adicionando acetato de etilo y agua, se pasa la mezcla de reacción a un embudo de separación, se extrae y se separan las fases. A la fase orgánica se le agrega una solución de HCl al 5% y se extrae. Posteriormente se agrega una solución de NaOH al 5% y se vuelve a extraer, finalmente se lleva a neutralidad lavado con agua neutra. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se decanta y se evapora el disolvente. El producto es un aceite color café viscoso.

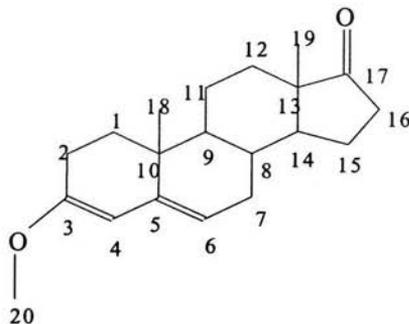
La hidrólisis consiste en disolver el producto anterior en THF anhidro y con agitación constante se agregan unas 5 gotas de HCl concentrado (19.8M) y se mantiene la agitación. Se sigue el avance de la reacción por medio de cromatografía en placa fina, empleando como eluyente hexano-acetato de etilo 70:30. La reacción se completa a los 20 minutos. Se evapora el THF y el producto contiene algunas trazas de agua, por lo que se agrega acetato de etilo y se separan las fases en un embudo de separación, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora la fase orgánica. Se obtiene un sólido de color entre café rojizo. Para purificarlo se realiza una cromatografía en columna, se colectan las fracciones donde aparece el producto, se evaporan en el rotavapor y se secan al vacío.

El producto final es un sólido cristalino, color blanco, con un punto de fusión de 116-118°C y un rendimiento del 67 %.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A) Descripción de las espectroscopias para el intermediario I

Estructura



Para el primer intermediario (éter de dienol) se obtuvieron las siguientes señales en el espectro de IR:

Los espectros se muestran en el anexo al final de la Tesis.

<i>Enlace</i>	<i>Posición (cm^{-1})</i>	<i>Intensidad</i>
C = C (conj)	En 3058 y 3030, y en 1652 y 1627	Baja, Media
C - H	Entre 2800 y 3000. Y entre 1466 y 1368	Baja
C - O	1166	Media
C = O	1734	Alta

Señales en 3058 y 3030 cm^{-1} nos muestran las vibraciones de insaturaciones, además de las dos señales en 1652 y 1627 cm^{-1} de intensidad media, correspondientes las vibraciones C-H de los dobles enlaces conjugados.

Las señales entre 2800 y 3000 cm^{-1} nos muestran las vibraciones de metilos, metilenos y metinos de la estructura esteroideal. En 1166 cm^{-1} se encuentra la vibración del enlace C-O del éter.

Se identifico el ión molecular (M^+) 300 por espectrometría de masas en la técnica FAB⁺, el cual corresponde al peso molecular esperado de 300 g/mol.

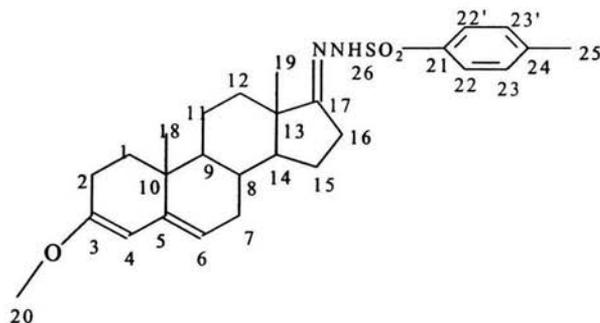
El espectro de UV nos muestra una absorbancia de 0.599 a una λ_{max} de 239.08 nm, siendo el coeficiente de extinción (ϵ) de 20444 (L/ mol.cm) a una concentración de 2.93×10^{-5} M.

En el espectro de RMN¹H se presentan dos singuletes con integración relativa de tres cada uno que corresponden a los protones en C18 ($\delta = 0.913$ ppm) y en C19 ($\delta = 0.997$ ppm). Así como distintas señales con multiplicidad no definida (δ ente 1 y 2.6 ppm) correspondientes a los protones en C1, C2, C7 a C9, C11, C12 y C14 a C16. Lo más importante por observar es el otro singulete en ($\delta = 3.576$ ppm) correspondiente a los protones del metóxilo C20. Que se encuentran a campo mas bajo debido a la unión con el oxígeno. También podemos observar los protones vinílicos en C4 ($J = 1.5$ Hz; $\delta = 5.142$ ppm) y en C6 ($\delta = 5.250$ ppm) que comprenden los dobles enlaces conjugados. En C4 se observa una constante de acoplamiento a 4 enlaces de distancia con el protón en C6. La señal del protón en C6 presenta un multiplete no definido, teóricamente debería observarse un doble de doble de doble ya que se acopla con el protón en C4 y con los dos protones en C7 los cuales no son equivalentes.

El espectro de RMN¹³C nos muestra el grupo carbonilo a campo bajo (C17; $\delta = 220,8$ ppm). También aparecen cuatro señales en la zona sp^2 , la señal a campo más bajo es la correspondiente al carbono unido al oxígeno del metoxilo (C3; $\delta = 155.3$ ppm). Los carbonos sp^2 conjugados se encuentran a campo más alto (C4; $\delta = 117.3$ ppm, C5; $\delta = 140.9$ ppm y C6; $\delta = 98.34$ ppm). Las señales correspondientes al resto de los carbonos aparecen en la zona sp^3 de campo más alto, siendo la de menor campo para el carbono C20 ($\delta = 54.2$ ppm) que es el carbono del metóxilo.

Toda ésta información la podemos corroborar en el DEPT, el cual nos muestra que existen 5 CH (C4; $\delta = 117.3$ ppm, C6; $\delta = 98.34$ ppm, C8; $\delta = 51.91$ ppm, C14; $\delta = 48.39$ ppm y C9; $\delta = 31.47$ ppm), 7 CH₂ (C7; $\delta = 35.79$ ppm, C16; $\delta = 33.68$ ppm, C2; $\delta = 31.4$ ppm, C15; $\delta = 30.67$ ppm, C1; $\delta = 25.2$ ppm, C12; $\delta = 21.78$ ppm y C11; $\delta = 20.43$ ppm) y 3 CH₃ (C20; $\delta = 54.21$ ppm, C19; $\delta = 18.9$ ppm y C18; $\delta = 13.6$ ppm).

B) Descripción de las espectroscopias para el intermediario II.



<i>Enlace</i>	<i>Posición (cm⁻¹)</i>	<i>Intensidad</i>
N - H	3190	Media
C = C (conj)	En 3030 y dos señales en 1656 y 1631	Baja, Media
C - H	Entre 2800 y 3000. Y entre 1443 y 1340	Baja
S - O	1354 y 1167	Media y Alta
C - O	1167	Media
Aromático	Entre 3050 y 3000. En 790 y 850	Baja

El espectro de IR del segundo intermediario muestra claramente la señal en 3190 cm⁻¹ debido a la vibración del enlace N-H.

Las señales del enlace S-O aparecen en 1354 y 1167 cm⁻¹ la última de intensidad alta. Es importante destacar que no son claras las señales para las vibraciones fuera del plano y de combinación de los protones en el anillo aromático, esto es debido a la fuerte resonancia que existe entre el anillo aromático y el grupo -SO₂-N=N=C.

Las señales correspondientes al éter y a los dobles enlaces conjugados aparecen en la misma posición que como se describen en el intermediario I. La señales de las vibraciones entre 2800 y 3000 cm^{-1} y 1443 y 1340 cm^{-1} son las correspondientes a metilos y metilenos de la estructura esteroideal.

Se identifico el ión molecular ($M+1$) 469 y (M^+) 468 por espectrometría de masas en la técnica FAB+, el cual corresponde al peso molecular esperado que es de 468 g/mol.

El espectro de UV nos muestra una absorbancia de 0.584 a una λ_{max} de 235.54 nm, el coeficiente de extinción (ϵ) es de 34173 (L/ mol.cm) a una concentración de 1.71×10^{-5} M.

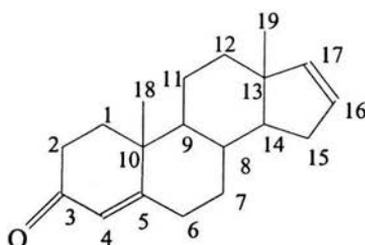
En el espectro de RMN^1H se presentan dos singuletes con integración relativa de tres cada uno que corresponden a los protones en C18 ($\delta = 0.781$ ppm) y en C19 ($\delta = 0.944$ ppm). Así como distintas señales con multiplicidad no definida (δ ente 1 y 2.6 ppm) correspondientes a los protones en C1, C2, C7 a C9, C11, C12 y C14a C16. Se mantienen el singulete con integración relativa de tres (C20; $\delta = 3.531$ ppm) que corresponde al los protones del metóxilo y las dos señales de los protones vinílicos en C4 ($J = 1.2$ Hz; $\delta = 5.095$ ppm) y en C6 ($J = 3$ Hz; $\delta = 5.17$ ppm). En C4 se observa una constante de acoplamiento a 4 enlaces de distancia con el protón en C6. El protón en C6 es una señal ancha y se alcanza a distinguir una J con uno de los protones en C7 pero no esta definida completamente. Teóricamente debería observarse un doble de doble de doble ya que se acopla con el protón en C4 a cuatro enlaces de distancia y a tres con los dos protones en C7 los cuales no son equivalentes.

Por otra parte se observa un sistema AA'BB' que comprenden a los protones del anillo aromático en sustitución *para* (C22 y C22'; J = 8.4 Hz; δ = 7.78 ppm y C23 y C23'; J = 8.4 Hz δ = 7.28 ppm). También se puede observar un singulete con integración relativa de tres (C25; δ = 2.4 ppm) correspondiente al metilo unido al anillo aromático.

El espectro de RMN¹³C nos muestra nueve señales en la zona sp², siendo la de campo más bajo del grupo C=N (C17; δ = 170.3 ppm), después se presenta la señal del carbono unido al oxígeno del metóxilo (C3; δ = 154 ppm). Los carbonos de los dobles enlaces conjugados se encuentran en (C4; δ = 116.5 ppm, C5; δ = 135.4 ppm y C6; δ = 97.5 ppm). Las señales de los carbonos del anillo aromático (C22 y C22'; δ = 128 ppm, C23 y C23'; δ = 126.6 ppm) de intensidad mayor ya que cada señal corresponde a dos carbonos. La señal de el carbono unido al azufre (C21; δ = 139.64 ppm), la del carbono en el anillo aromático unido al metilo (C24; δ = 141.9 ppm). Las señales correspondientes al resto de los carbonos aparecen en la zona sp³, siendo la de menor campo para el C20 (δ = 53.1 ppm) que es el carbono del metóxilo, las siguientes señales son parecidas en δ a las del intermediario I y solo se aumenta una señal que es debida al C25 (δ = 20.47 ppm).

Toda ésta información la podemos corroborar en el DEPT, el cual nos muestra que existen 7 CH (C22, δ = 128 ppm, C23; δ = 126.6 ppm, C4; δ = 116.5 ppm, C6; δ = 97.5 ppm, C8; δ = 52.6 ppm, C14; δ = 47.3 ppm y C9; δ = 30.2 ppm), 7 CH₂ (C7; δ = 34.1 ppm, C16; δ = 33.6 ppm, C2; δ = 30 ppm, C15; δ = 26 ppm, C1; δ = 24.1 ppm, C12; δ = 22.3 ppm y C11; δ = 20.43 ppm) y 4 CH₃ (C20; δ = 53.1 ppm, C19; δ = 17.9 ppm, C18; δ = 15.7 ppm y C25; δ = 20.4ppm).

C) Descripción de las espectroscopias para el producto final (4,16-androstadien-3-ona).



<i>Enlace</i>	<i>Posición (cm⁻¹)</i>	<i>Intensidad</i>
C = C	En 3049 y en 1618	Baja, Media
C - H	Entre 2830 y 2950, varias señales entre 1446 y 1333	Baja
C = O	1673	Alta

El espectro de IR de la 4,16-androstadien-3-ona muestra claramente la señal en 1673 cm⁻¹ debido a la vibración del enlace C = O en el C3. Además existe una señal de intensidad media en 1618 cm⁻¹ la cual corresponde a uno de los dos dobles enlaces, la otra señal del otro doble enlaces debe de aparecer muy cercana a 1640 cm⁻¹, ésta no se aprecia tal vez al traslape con la señal del carbonilo. Se observan las señales entre 2800 y 3000 cm⁻¹ correspondientes a las vibraciones de metilos, metilenos y de la estructura esteroideal.

Se identifico el ión molecular (M+1) 271 y (M⁺) 270 por espectrometría de masas en la técnica FAB+, el cual corresponde al peso molecular esperado que es de 270 g/mol..

El espectro de UV nos muestra una absorbancia de 0.6845 a una λ_{\max} de 240.69 nm, el coeficiente de extinción (ϵ) es de 116818.18 (L/ mol.cm) a una concentración de 4.07×10^{-5} M.

En el espectro de RMN¹H se presentan dos singuletes con integración relativa de tres cada uno que corresponden a los protones en C18 ($\delta = 0.815$ ppm) y en C19 ($\delta = 1.22$ ppm). Así como distintas señales con multiplicidad no definida (δ ente 1 y 2.5 ppm) correspondientes a los protones en C1, C2, C6, a C9, C11, C12, C14 y C15.

Se observan tres señales correspondientes a los tres protones en los dobles enlaces, en C4 ($\delta = 5.738$ ppm), en C16 (ddd, $J = 5.4$ Hz, $J = 2.7$ Hz y $J = 1.5$ Hz; $\delta = 5.707$ ppm) y C17 (ddd, $J = 5.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz y $J = 1.2$ Hz y $\delta = 5.853$ ppm). Aquí podemos darnos cuenta que el protón en C17 se acopla ($J = 5.7$ Hz) con el protón en C16 y con cada uno ($J = 3.0$ Hz y $J = 1.2$) de los dos protones no equivalentes en C15 dando un doble de doble de doble. Estas mismas observaciones se tienen para el protón en C16 el cual se acopla con el protón en C17 ($J = 5.4$ Hz) y con cada uno de los protones no equivalentes en C15 ($J = 2.7$ Hz y $J = 1.5$).

El espectro de RMN¹³C nos muestra el grupo carbonilo αβ-insaturado a campo bajo (C3; δ = 199.39 ppm). En la zona de carbonos sp² aparecen cuatro señales de los carbonos C5 (δ = 171.2 ppm) y C4 (δ = 143.4 ppm) que corresponden a un doble enlace en el sistema αβ-insaturado y las dos señales correspondientes a los carbonos C16 (δ = 123.8 ppm) y C17 (δ = 129.2 ppm) del otro doble enlace. Las señales correspondientes al resto de los carbonos aparecen en la zona sp³ de campo alto.

Toda ésta información la podemos corroborar en el DEPT, el cual nos muestra que existen 6 CH (C4; δ = 143.4 ppm, C16; δ = 123.8 ppm, C17; δ = 129.2 ppm, C14; δ = 55.37 ppm, C8; δ = 54.4 ppm y C9; δ = 34.1 ppm), 7 CH₂ (C15; δ = 35.5 ppm, C6; δ = 34.1 ppm, C2; δ = 33.85 ppm, C1; δ = 31.9 ppm, C7; δ = 31.8 ppm, C12; δ = 22.5 ppm y C11; δ = 20.8 ppm) y 2 CH₃ (C19; δ = 17.1 ppm y C18; δ = 16.8 ppm).

CONCLUSIONES

- Se sintetizó la 4.16-Androstadien-3-ona a partir de 4-Androsten-3,17-diona y a través de tres pasos de síntesis.
- Se obtuvieron las condiciones de reacción óptimas para cada una de las tres etapas de la síntesis total, teniendo así rendimientos de 90 %, 92 % y 67 % respectivamente.
- Se purificaron los intermediarios (I y II) y el producto final, a través de cromatografía en columna.
- Se obtuvieron las espectroscopias (IR, UV, Masas, RMN¹H y RMN¹³C) de los intermediarios (I y II) y el producto final.
- Los resultados de los análisis espectroscópicos para los intermediarios y el producto final nos muestran que los productos esperados sí se obtuvieron.
- El rendimiento final a través de las tres etapas de síntesis es de 55.35 %.
- El rendimiento final es relativamente bajo pero éste se podrá mejorar si se trabaja más en los métodos de purificación ya que es ahí donde se pierde la mayor cantidad de producto.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ma. del Carmen Sierra Vázquez, Tesis profesional, “*Feromonas*”, Facultad de Química, UNAM, 1976.
- [2] Herrera Guzmán Karina, Tesis Profesional, “*Estudio de la Composición Estereoisomérica de la Síntesis de Vomeroferinas*”, Facultad de Química, UNAM, 2003
- [3] Moran D. T., Jafek B. W., Rowley J. C., The vomeronasal (Jacobson’s) organ in man: Ultrastructure and frequency of occurrence, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **39**, 1991, 542-552.
- [4] Keverne E. B., The Vomeronasal Organ, *Science*, **286**, 1999, 716-720.
- [5] Stensaas L. J., Lavker R. M., Monti-Bloch L., Grosser B. I., Berliner D. L., Ultrastructure of the human vomeronasal organ, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **39**, 1991, 553-560.
- [6] Trotier D., et all, The Vomeronasal Cavity in Adult Human, *Chem. Senses*, **25**, 2000, 369-380.
- [7] Johnston R., Pheromones, the Vomeronasal System, and Communication, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **855**, 1998, 333-348.
1991, 561-563.
- [8] Gower D. B., Ruparella B. A., *J. Endocrinol.* **13**, 1993, 167-187.
- [9] Trinh K., Storm D. R., Vomeronasal Organ Detects Odorants in Absence of Signaling Through Main Olfactory Epithelium, *Nature Neuroscience*, **6**, 2003, 519-525.
- [10] Savic Ivanka, et all, Smelling of Odorous Sex Hormone-like Compounds Causes Sex-Differentiated Hypothalamic Activations in Humans, *Neuron*, **31**, 2001, 661-668.

- [11] Weller Aaron, Communication Through body odour, *Nature*, **392**, 1998, 126-127.
- [12] McClintock M. K., Pheromones and regulation of ovulation, *Nature*, **401**, 1999, 232-233.
- [13] McClintock M. K., Menstrual synchrony and suppression, *Nature*, **229**, 244-245.
- [14] Stern K., McClintock M., Regulation of Ovulation by Human Pheromones, *Nature*, **392**, 1998, 177-179.
- [15] Jacob S., McClintock M., Psychological State and Mood Effects of Steroidal Chemosignals in Women and Men, *Hormones Behavior*, **37**, 2000, 57-78.
- [16] Cluter W. B., et all, Human auxiliary secretions influence women's menstrual cycles: The role of donor extract from men, *Hormones Behavior*, **20**, 1998, 463-473.
- [17] Comunicación personal. Gustavo García de la Mora.
- [18] Shapiro Robert H., et all, *Tetrahedron Letters*, **22**, 1975, 1811-1818.
- [19] Fieser Louis F, and Fieser Mary, "*Reagents for Organic Syntesis*", John Wiley and Sons, Inc. Vol. I, p 269 y 1185 -1187. Vol. II, p 417-420. Vol. V, p 679-681.
- [20] Fieser Louis f, and Fieser Mary, "*Steroids*", ED. Reinhold Publishing Corporation, U.S.A., 1959, p 302.
- [21] Freid John and Edwards John A. "*Organic Reactions in Steroid Chemistry*", Volumen II, ED, Van Nostrand Reinhold Company, U.S.A., 1972.

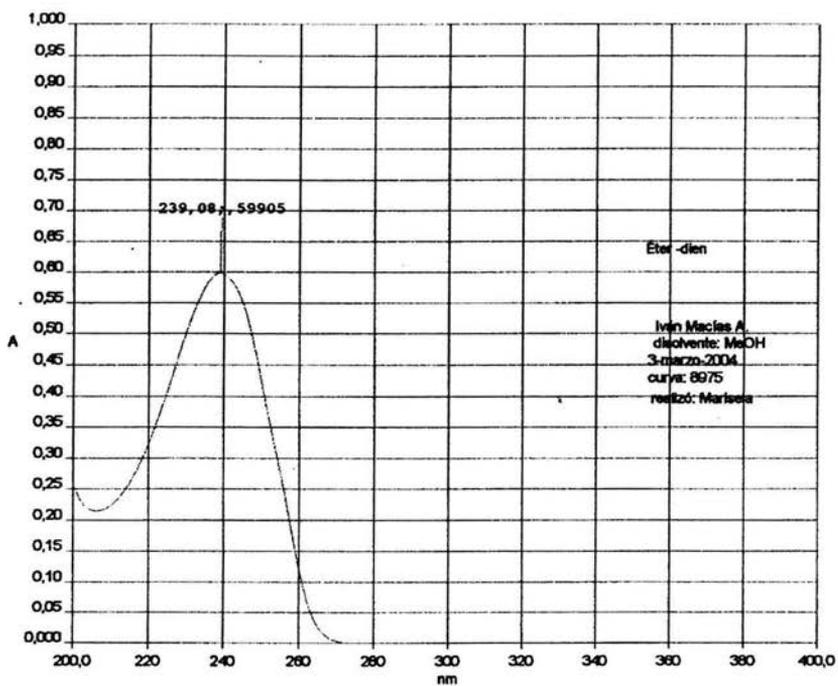
- [22] Akhrem Afanasii A. and Titov Yurii A., "*Total Steroid Synthesis*", Plenum Press, U.S.A., 1970, p 267-269.
- [23] Kilshaw D., "*Esteroides: Principios y Técnicas*", El Manual Moderno, México, D.F., 1975, p 11-16 y 24-26.
- [24] McMurry Jonh, "*Química Orgánica*", Grupo Editorial Iberoamérica, México, D. F., 1994 1278 pp.
- [25] Pretsch E., Clerc T., Seibl J., Simon W., *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*", Alambra, España, 1980, 307 pp.

ANEXO

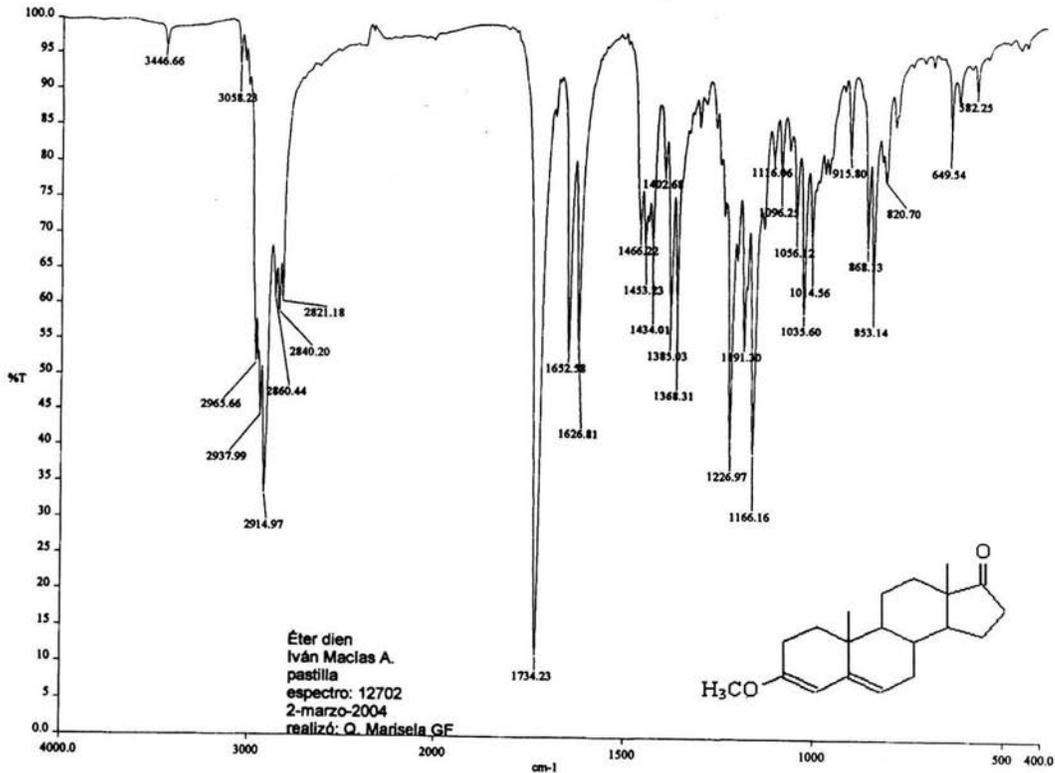
Espectro de UV del intermediario I.

Date: 3/01/80

Time: 0:46:35



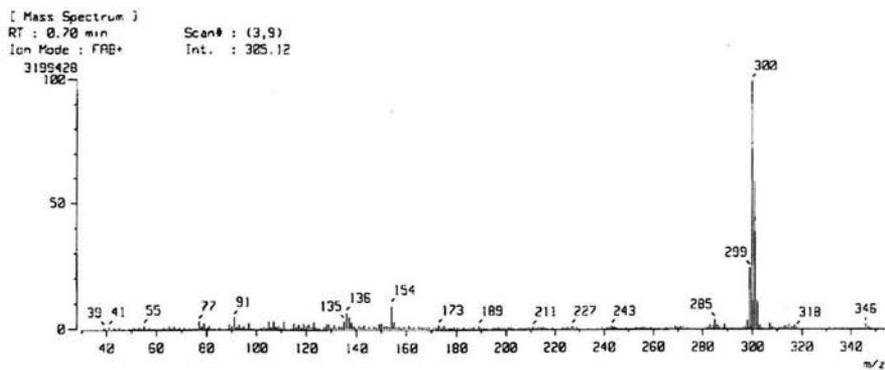
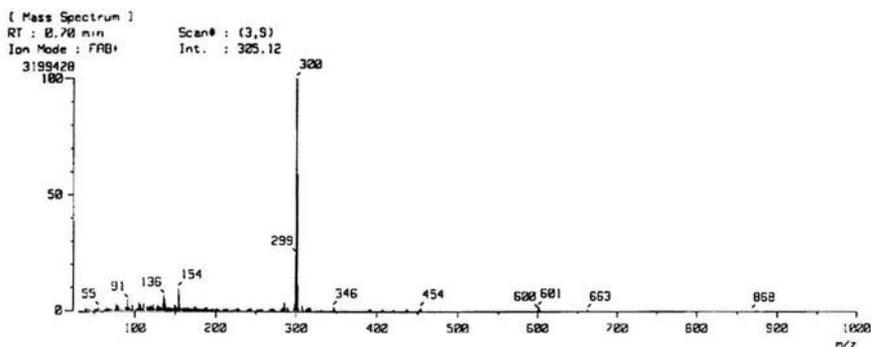
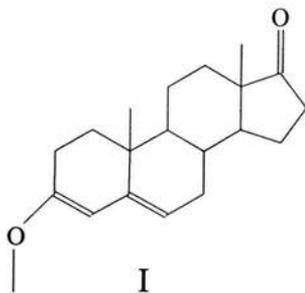
54



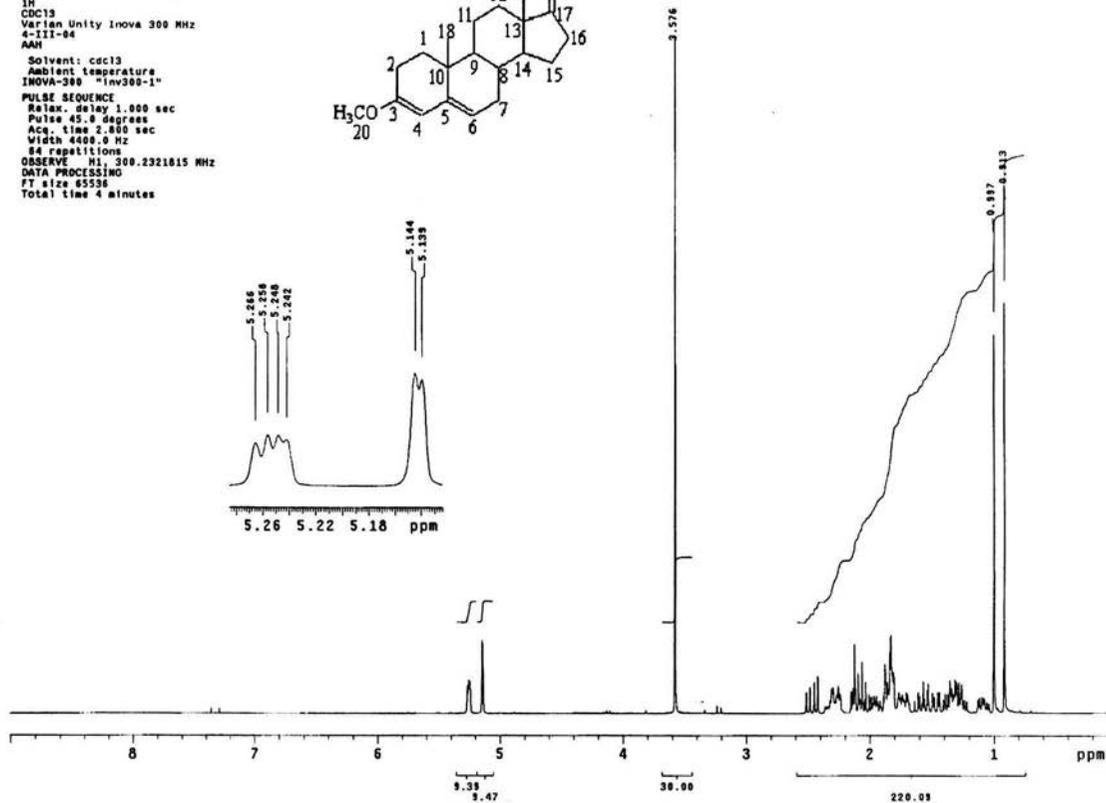
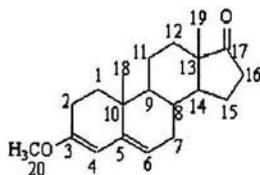
a:12702.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

Espectro de IR del intermediario I

Espectro de masas del intermediario I.

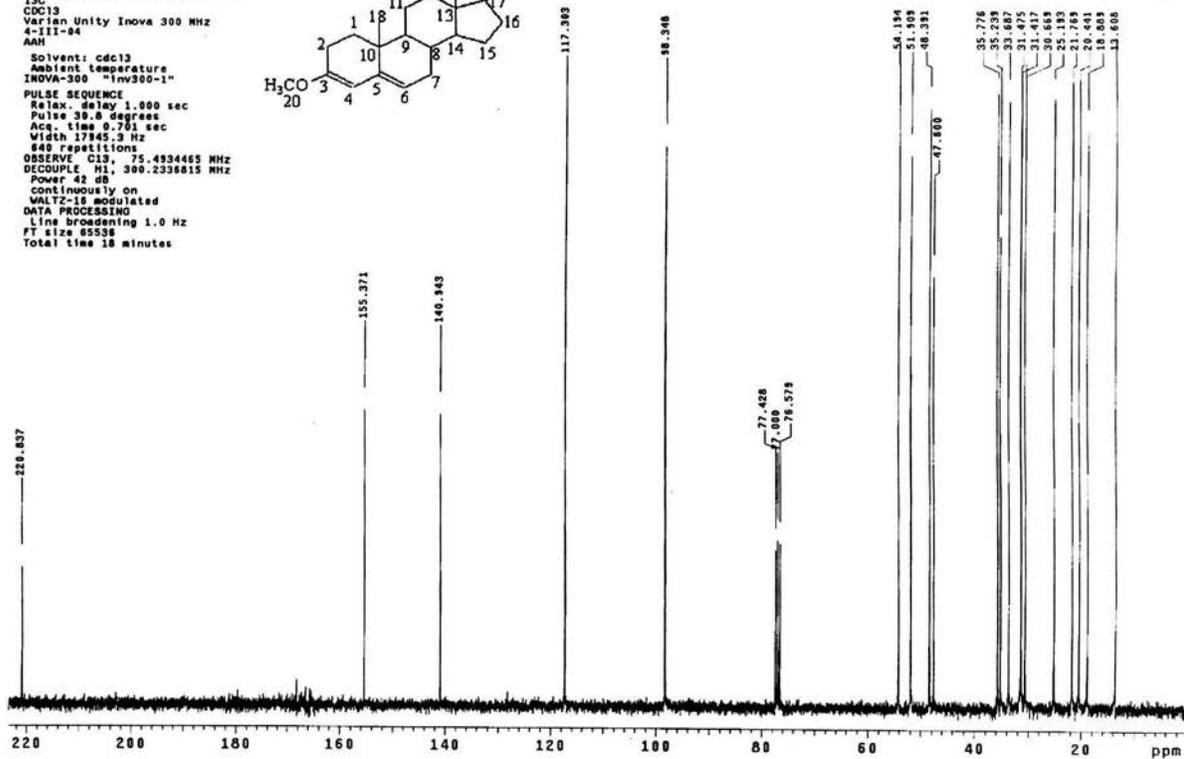
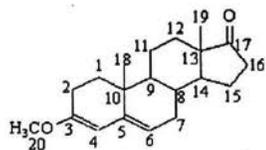


Éter de Dianol
 Dr. G. García de la Mora-Ivan M
 3H
 CDCl₃
 Varian Unity Inova 300 MHz
 4-III-04
 AMH
 Solvent: cdcl₃
 Ambient temperature
 INOVA-300 "inv300-1"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degree
 Acq. time 2.800 sec
 Width 4600.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 300.2321615 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 4 minutes



Espectro de RMNH del intermediario I

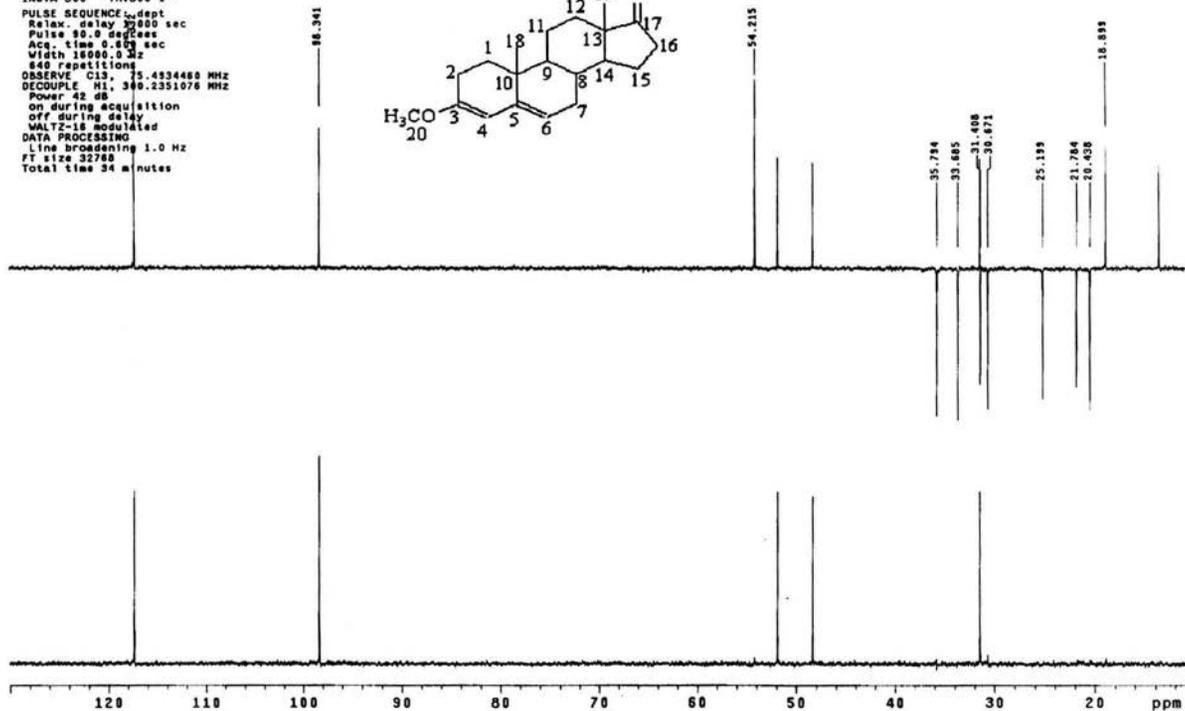
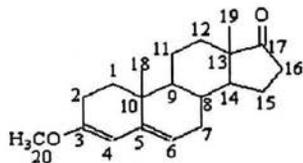
Etar de Dianol
 Dr. G. García de la Mora-Ivan M
 13C
 CDCl3
 Varian Unity Inova 300 MHz
 4-III-94
 AHH
 Solvent: cdcl3
 Ambient temperature
 INOVA-300 "Inv300-1"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 30.8 degrees
 Acq. time 0.701 sec
 Width 17845.3 Hz
 640 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4934465 MHz
 DECOUPLE H1, 300.2336615 MHz
 Power 42 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 65536
 Total time 18 minutes



Spectro de RMN13C del intermediario I

Eter de Dienol
 Dr. O. Garcia de la Mora-Ivan M
 DEPT
 CDC13
 Varian Unity Inova 300 MHz
 4-III-04
 AAM

Solvent: dmsc
 Ambient temperature
 INOVA-300 "inv300-1"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay 3000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.500 sec
 Width 16000.0 Hz
 640 repetitions
 OBSERVE Ch1: 5.493468 MHz
 DECOUPLE H1: 389.2351076 MHz
 Power 42 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 34 minutes

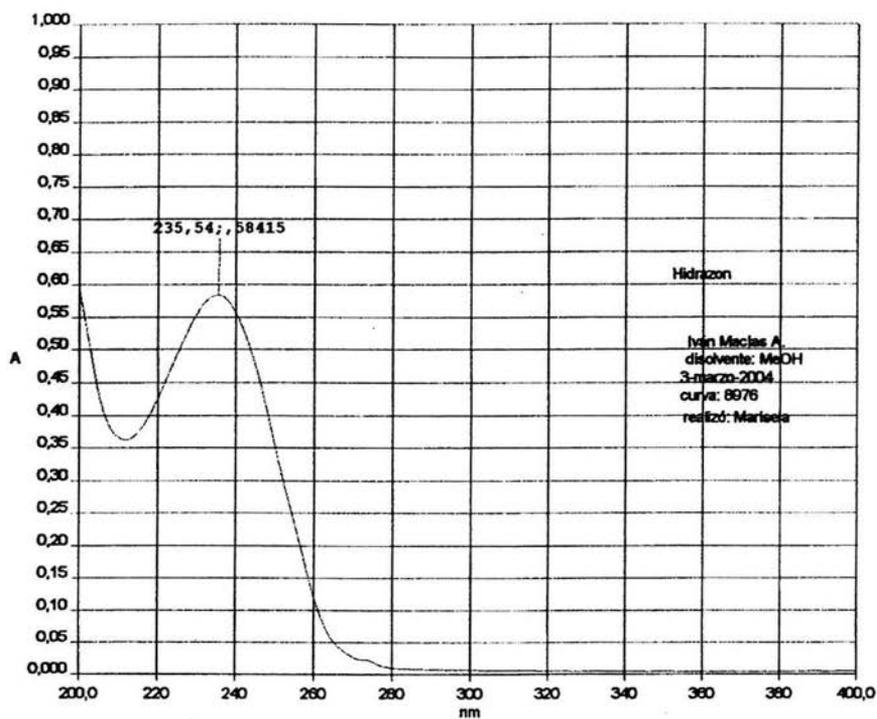


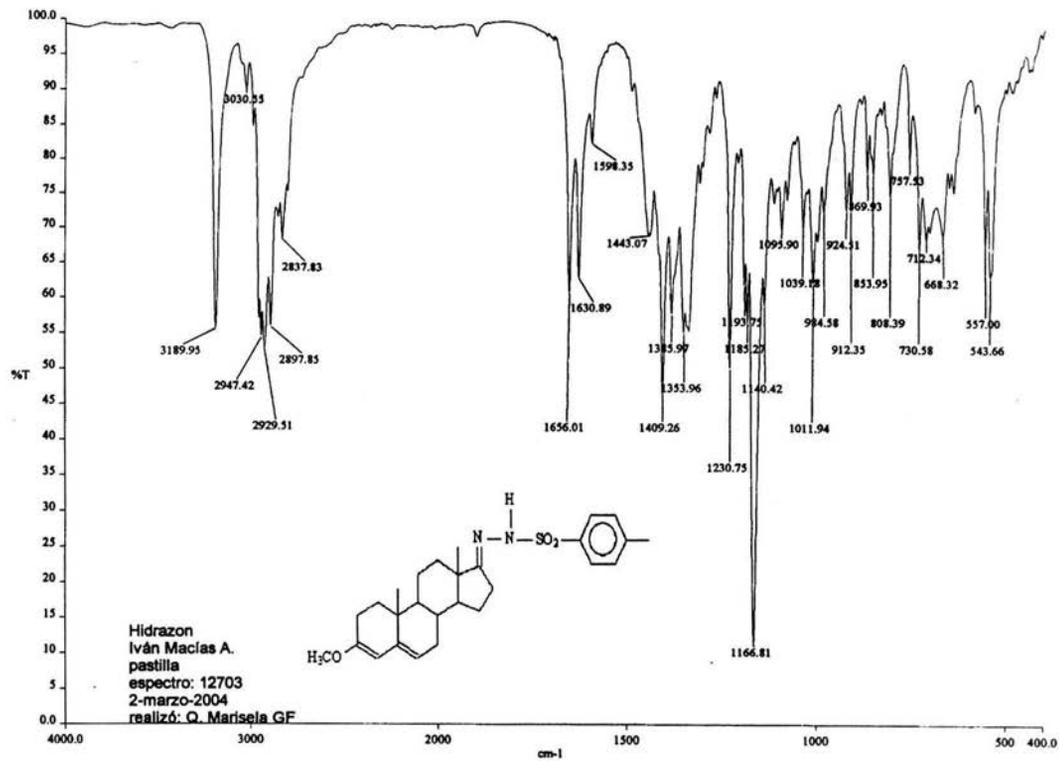
DEPT del intermediario I

Espectro de UV del intermediario II

Date: 3/01/80

Time: 0:50:43

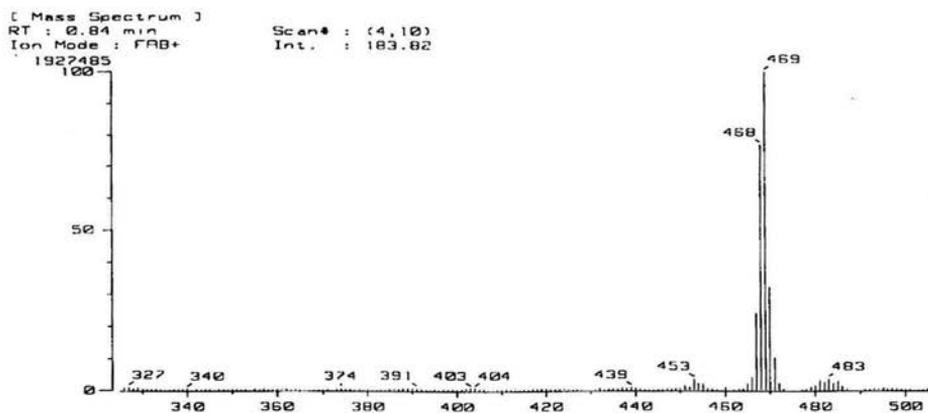
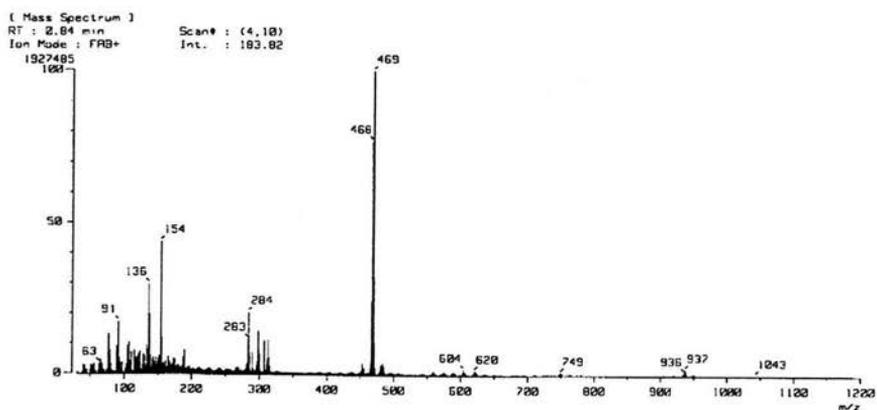
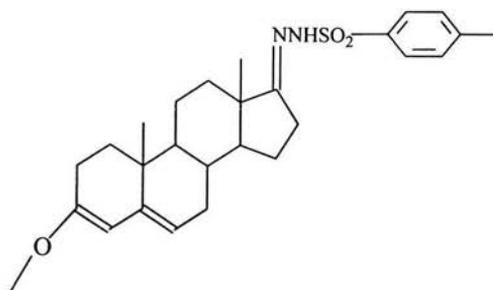


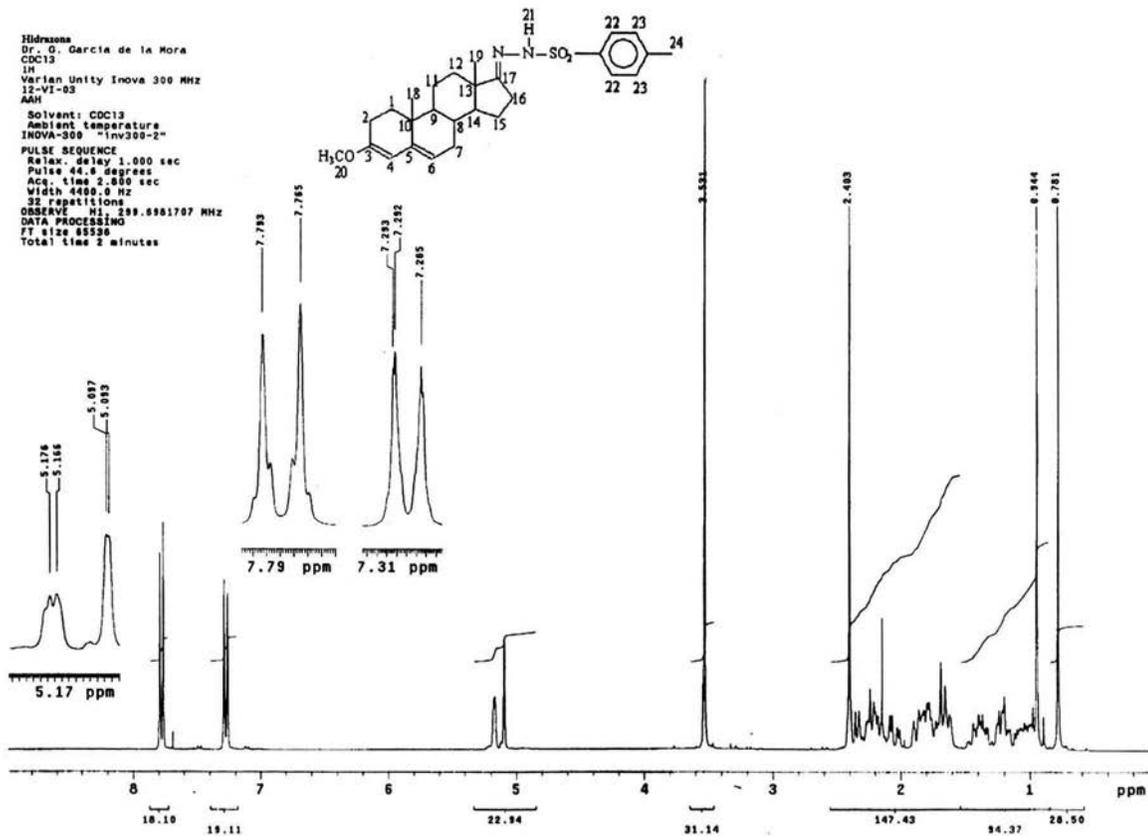


a:\12703.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

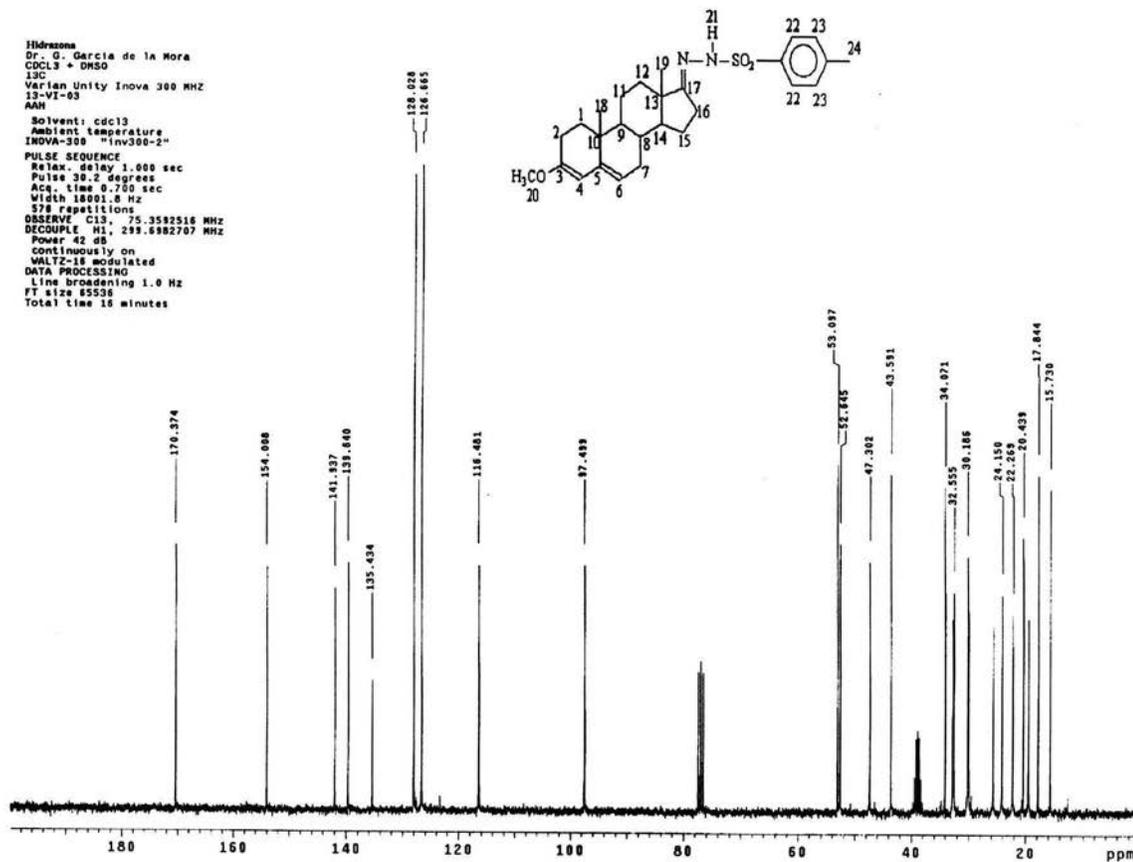
Espectro de IR del intermediario II

Espectro de masas del intermediario II



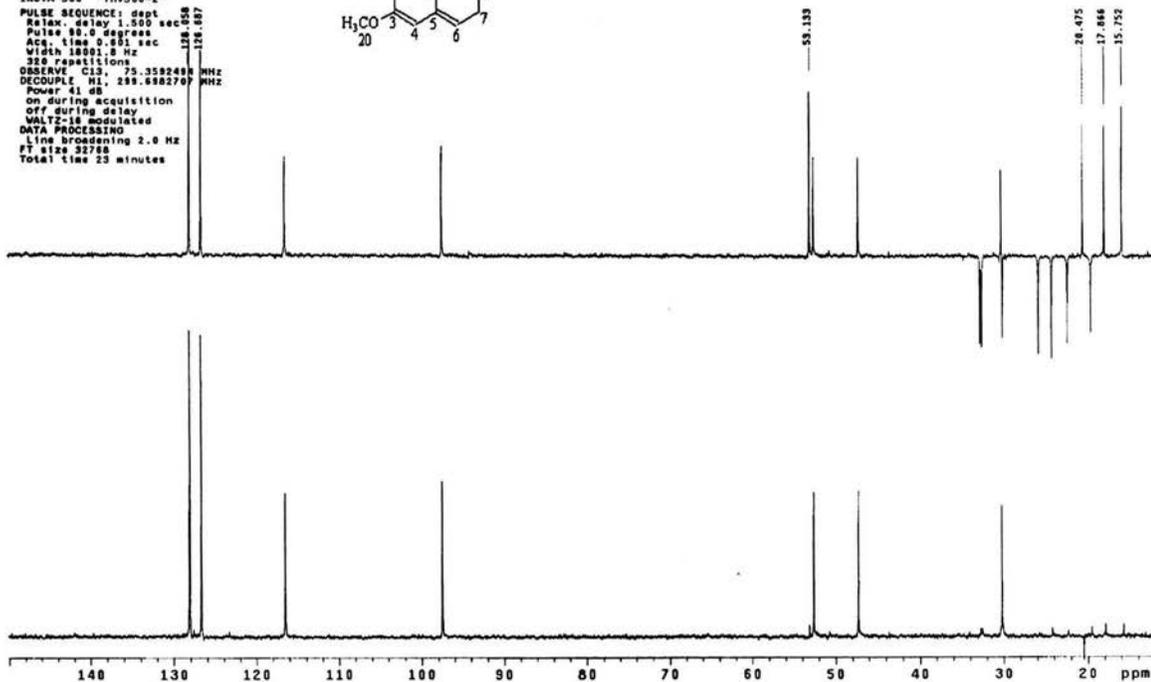
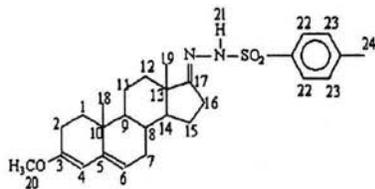


Espectro de RMNH de intermediario II



Espectro de RMN13C del intermediario II

3Idrazona
 Dr. G. Garcia de la Mora
 CDCL3 + DMSO
 DEPT
 Varian Unity Inova 300 MHz
 13-VI-03
 AMH
 Solvent: cdcl3
 Ambient temperatura
 INOVA-300 "inv300-2"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.801 sec
 Width 18001.8 Hz
 320 Repetitions
 OBSERVE C13, 75.3592488 MHz
 DECOUPLE H1, 299.682707 MHz
 Power 41 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 32788
 Total time 23 minutes

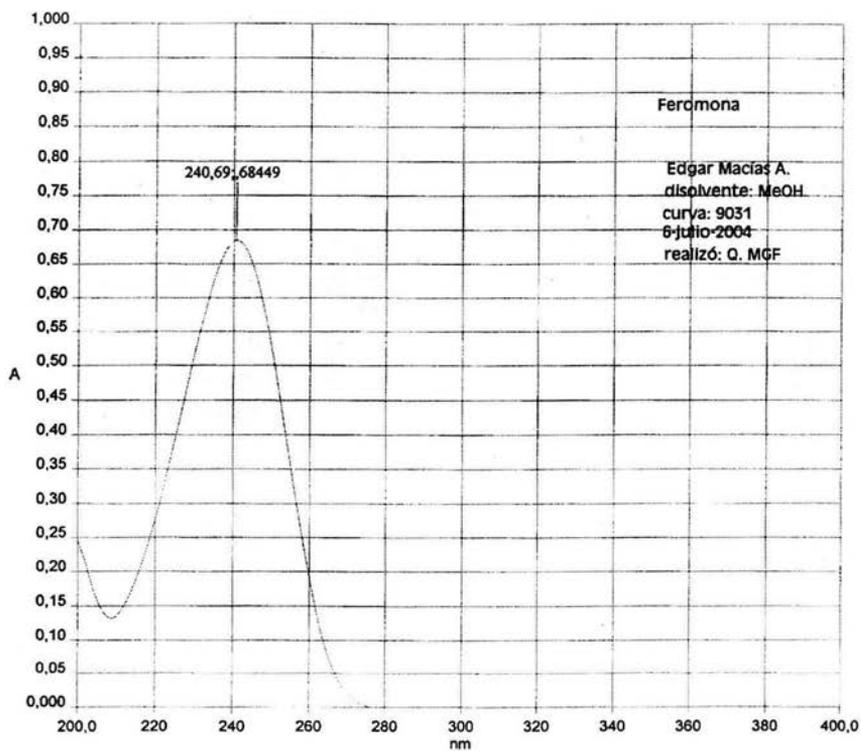


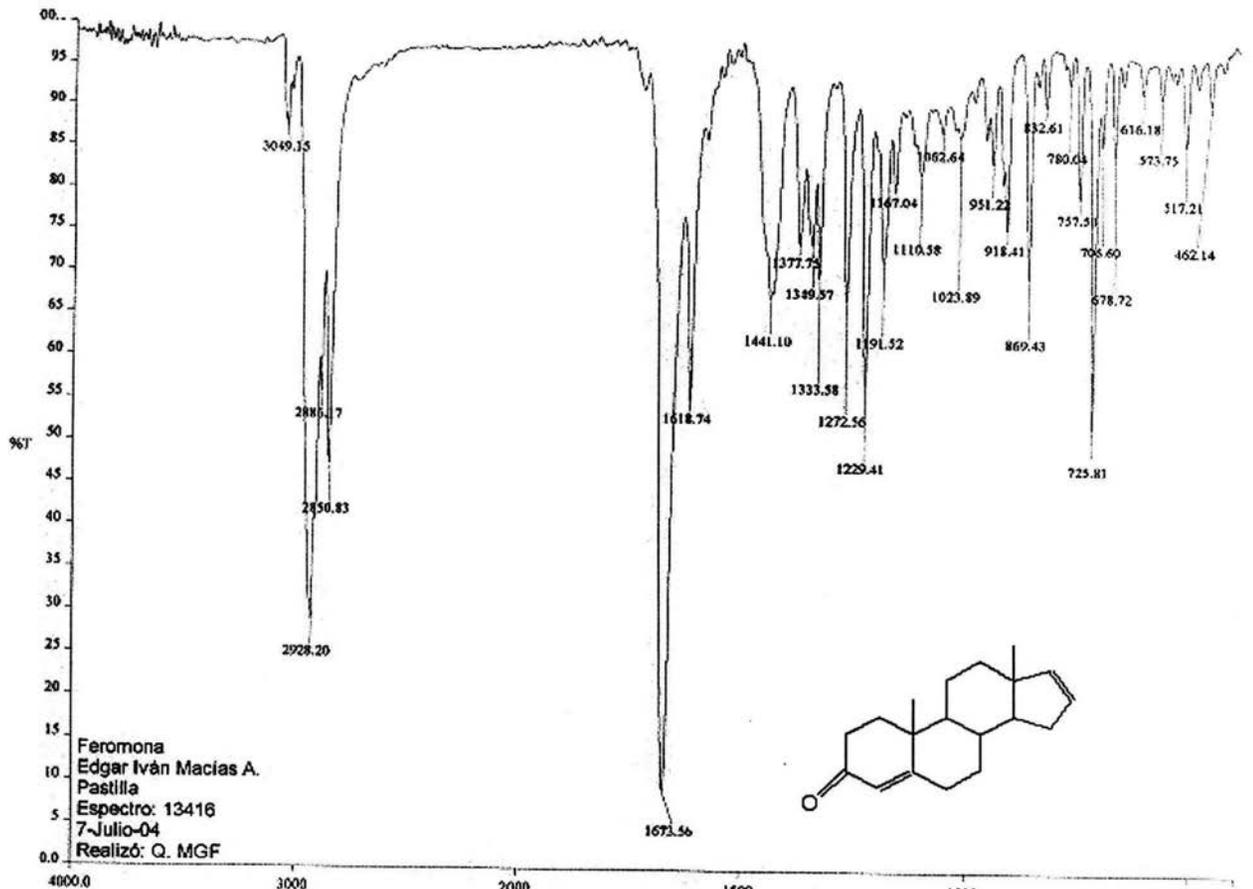
DEPT del intermediario II

Espectro de UV del producto final (4,16-Androstadien-3-ona).

Date: 3/01/80

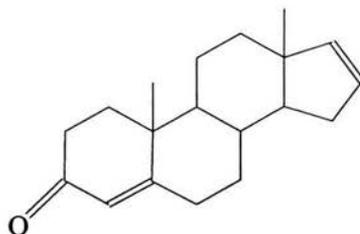
Time: 11:02:39





Espectro de IR del producto final (4,16-Androstadien-3-ona)

Espectro de Masas del producto final (4,16-Androstadien-3-ona).



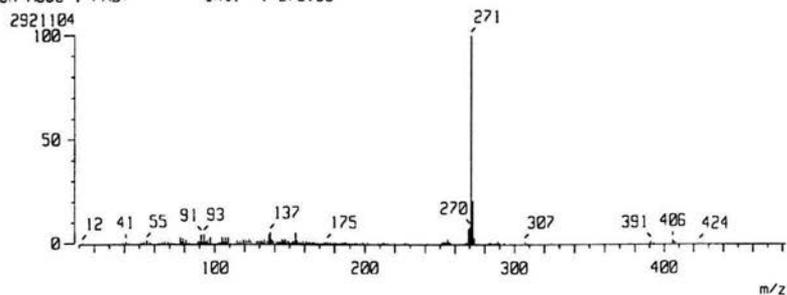
[Mass Spectrum]

RT : 1.24 min

Scan# : (9,12)

Ion Mode : FAB+

Int. : 278.58



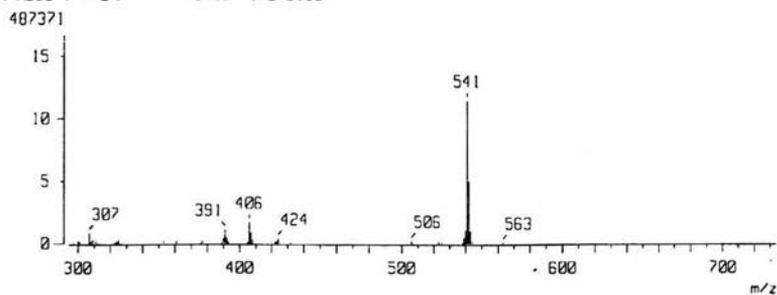
[Mass Spectrum]

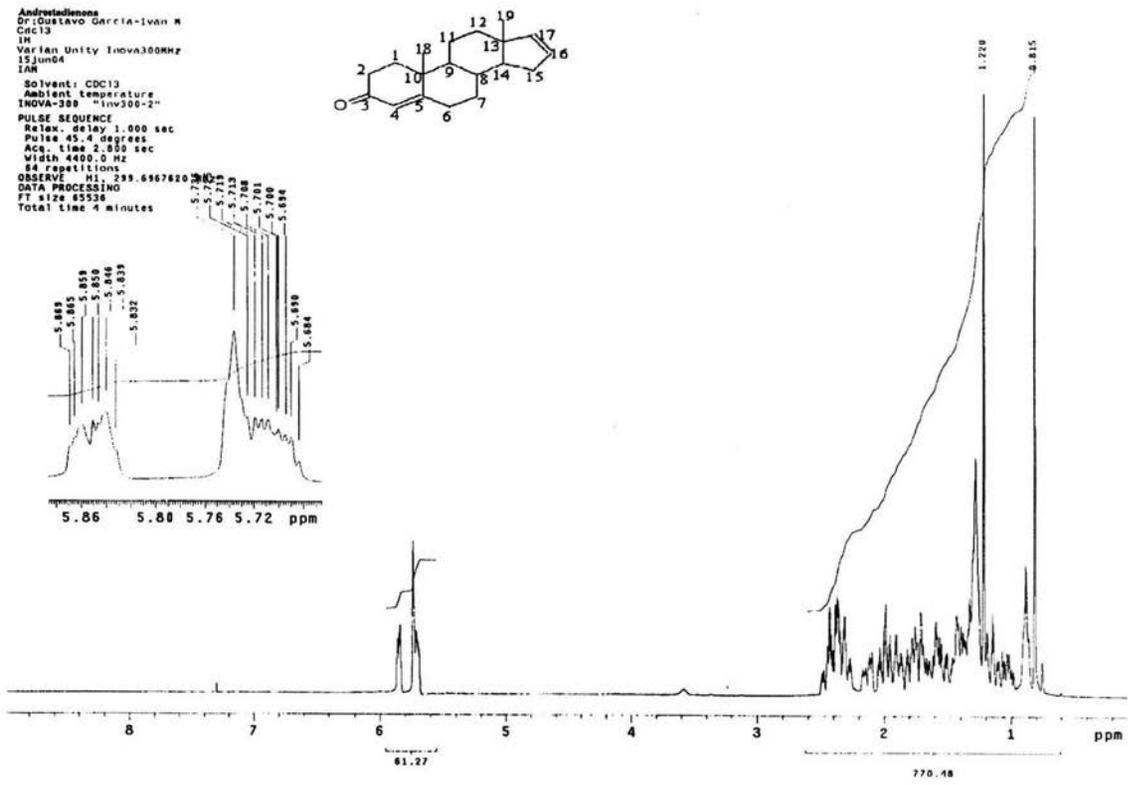
RT : 1.24 min

Scan# : (9,12)

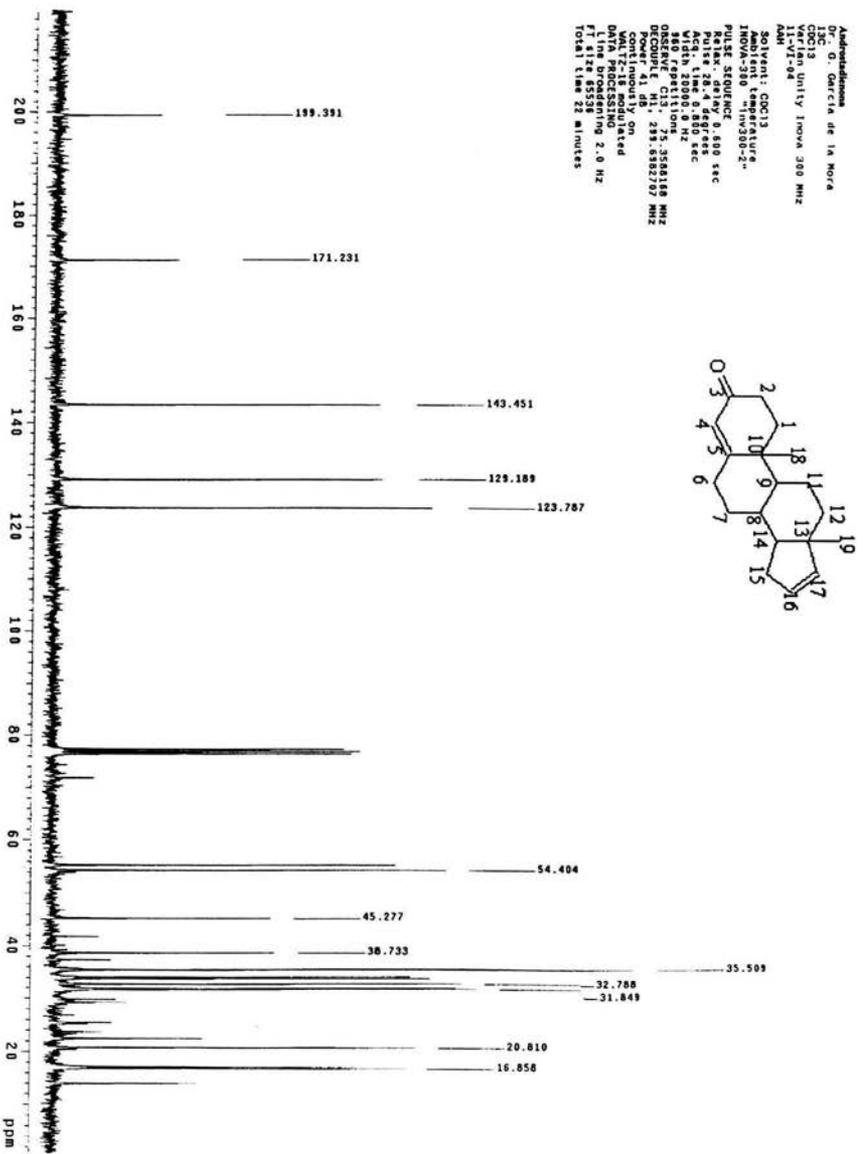
Ion Mode : FAB+

Int. : 278.58

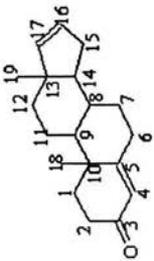




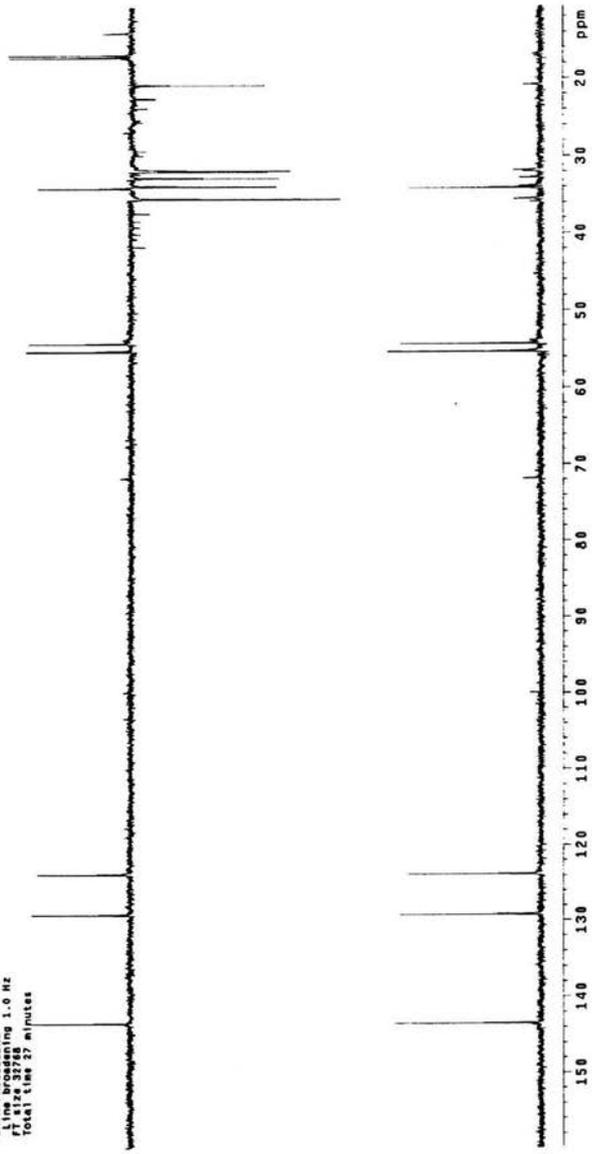
Espectro de RMNH del producto final (4,16-Androstadien-3-ona)



Androstadienes
 DEPT: Garcia de la Hoya
 CQC13
 11-VI-04
 AM



Acq. name: cdc13
 Acq. date: 11-01-04
 INOVA-380 -INV380-2-
 PULSE SEQUENCE: dgdL
 Pulse: 80.0 degrees sec
 Acq. time: 0.58 sec
 SIZ: 7 repetitions
 DESERVE: C13, 215.3588164 MHz
 Power: 41 dB
 or during acquisition
 MALTZ-18 Modulated
 Delta time processing: 1.0 Hz
 FT size: 32768
 Total time: 27 minutes



DEPT del producto final (4,16-Androstadien-3-ona)