



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

***SÍNTESIS DE ALGUNOS METABOLITOS DE
VOMEROPHERINAS***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

JORGE ALBERTO CAJIGA VALERIO



MÉXICO, D.F.

2014



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 A. García de la Mora

Vocal: Ana Adela Sánchez Mendoza

Secretario: Jacinto Eduardo Mendoza Pérez

1^{er}. Suplente: Octavio Fuentes Ramírez

2^{do}. Suplente: Yvonne María Antonieta Grillasca Rangel

Este trabajo de tesis se desarrolló en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química, en el departamento de Química Orgánica, laboratorio 205-206.

Dr. Gustavo Alberto García de la Mora

Asesor

Q. Yvonne Grillasca Rangel

Supervisor técnico

Jorge Alberto Cajiga Valerio

Sustentante

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
δ :	Desplazamiento químico
AcOEt	Acetato de etilo
AMCP	Ácido <i>m</i> -clorobenzoico
AMCPB	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
BF ₃	Trifluoruro de boro
BF ₃ OEt ₂	Dietileterato de trifluoruro de boro
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
CCl ₄	Tetracloruro de carbono
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
Ce(SO ₄) ₂	Sulfato cérico
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
D ₂ O	Agua deuterada
EM	Espectroscopía de masas
EO	Epitelio olfativo
Eq	Equivalentes
FDA	Food and Drug Administration
FT-IR	Infrarrojo por transformada de Fourier
g	Gramos
Hz	Hertz
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
KMnO ₄	Permanganato de potasio
mL	Mililitro

mmol	Milimol
MnO₂	Dióxido de manganeso
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaHSO₃	Bisulfito de sodio
Na₂SO₄ (anh)	Sulfato de sodio anhidro
Na₂S₂O₅	Metabisulfito de sodio
OsO₄	Tetróxido de osmio
OVM	Órgano Vomeronasal
pg	Picogramos
pH	Potencial de hidrógeno
P.M.	Peso molecular
ppm	Partes por millón
RMN-¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN-¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
SOC	Sistema olfativo central
MTBE	Metil terbutil éter
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
VMPS	Vomeropherinas

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	12
ANTECEDENTES	14
1. GENERALIDADES	15
2. EL ÓRGANO VOMERONASAL Y LAS VOMEROPHERINAS	17
3. GENERALIDADES DE LOS DERIVADOS OBTENIDOS	19
3.1. <i>Epóxidos</i>	19
3.1.a. Características generales	19
3.1.b. Métodos de obtención	20
3.1.b.i Con peroxiácidos.....	20
3.1.b.ii. Con compuestos carbonílicos α - β insaturados	21
3.1.b.iii. A partir de halohidrinas	22
3.1.c. Reacciones generales de éteres.	23
3.1.c.i. Ruptura	23
3.2. <i>Enoles</i>	24
3.2.a. Tautomería ceto-enólica	24
3.2.a.i. Catalizada por medio ácido	25
3.2.a.ii. Catalizada por medio básico.....	25
3.3. <i>Apertura de epóxidos con ácidos de Lewis</i>	26
4. DIOLES	27
4.1. <i>Métodos de obtención de dioles</i>	28
4.1.a. Dioles vecinales cis	28
4.1.a.i. Hidroxilación de alquenos	28
4.1.a.ii. Con tetróxido de osmio	28
4.1.a.iii. Con permanganato	29
4.1.b. Dioles vecinales trans.....	29
4.1.b.i. Apertura de epóxidos catalizada por ácidos.....	29
4.2. <i>Dioles geminales</i>	30

4.3. Dioles 1-n.....	31
4.3.a. Dioles 1,3 (reacción de Prins).....	31
4.3.b. Dioles 1,4; 1,5 y mayores.....	31
4.4. Reacciones generales de los dioles.....	31
5. MATERIA PRIMA	32
PARTE EXPERIMENTAL	35
ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS	38
I. SÍNTESIS DE ISÓMEROS 4-EPOXIANDROSTA-16-EN-3-ONA	40
I.a.i. A 23°C.....	40
I.a.ii. A 75°C.....	41
I.a.iii. A 2°C.....	41
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	46
4,5-EPOXIANDROSTA-16-EN-3-ONA	47
DISCUSIÓN DE LAS ESPECTROSCOPÍAS.	47
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	50
4-HIDROXIANDROSTA-4,16-DIEN-3-ONA.....	54
DISCUSIÓN DE LAS ESPECTROSCOPÍAS	54
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	56
4B,5B,16A,17A-DIEPOXIANDROSTA-3-ONA	58
DISCUSIÓN DE LAS ESPECTROSCOPÍAS	58
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	59
16,17-DIHIDROXIANDROSTA-4-EN-3-ONA.....	61
DISCUSIÓN DE LAS ESPECTROSCOPÍAS	61
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	62
CONCLUSIONES	65
BIBLIOGRAFÍA	67

INTRODUCCIÓN

Debido al ritmo de vida actual, el ser humano está padeciendo trastornos relacionados con el estado anímico provocados por estrés. Estos trastornos se han manifestado de diversas formas, tales como: ansiedad, falta de apetito o sueño, disminución de la libido, desequilibrios hormonales, entre otros.

El tratamiento de todos estos padecimientos se ha llevado a cabo de forma sistemática mediante el suministro de ciertos fármacos, con el fin de generar la concentración deseada del principio activo en el torrente sanguíneo y así, obtener el efecto terapéutico deseado. Sin embargo, estas formas de suministro traen consigo una gran variedad de efectos secundarios y en algunos casos, debido a su alta concentración, llegan a ser nocivos después de su uso prolongado.

Actualmente existen múltiples investigaciones relacionadas con la mejora en la calidad de vida de las personas. En algunas de ellas, se encontró que ciertas moléculas llamadas *vomeropherinas*¹, producen el mismo efecto terapéutico que algunos fármacos, con la ventaja de que no presentan efectos secundarios significativos [1].

Las vomeropherinas forman parte de un grupo de sustancias químicas capaces de provocar cambios conductuales a nivel social, sexual y maternal, además de ser capaces de aliviar la depresión y disminuir el estrés. Este tipo de compuestos proviene, en su gran mayoría, de modificaciones de hormonas naturales y se busca una aplicación específica. También se ha demostrado que en algunos animales influyen en la elección de pareja, lucha de dominancia, agresividad, entre otros [2].

Las vomeropherinas actúan enviando mensajes químicos al hipotálamo por medio del OVN, a través de una red específica de nervios (**Figura 1**). En el caso de los humanos, el OVN es una estructura cónica

¹ Llamadas así por *Pherin Pharmaceuticals*, compañía dueña de algunas patentes de vomeropherinas.

bilateral localizada en las fosas nasales y es el receptor responsable del mensaje de las feromonas [3].

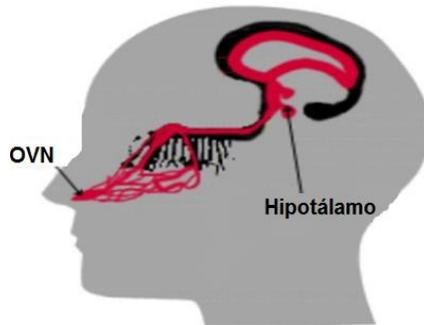


Figura 1. Interacción del OVN con el hipotálamo a través de red neuronal.

Tanto la estructura como la localización del OVN humano, sugieren que es estimulado por compuestos químicos que entran en contacto directo, en lugar de compuestos disueltos en el torrente sanguíneo o adheridos a la mucosa nasal [4].

Investigaciones recientes revelan que mujeres con menstruaciones irregulares, consiguen normalizar sus ciclos tras inhalar regularmente los "olores naturales" del hombre [5]. Uno de los principales objetivos de dichas investigaciones, es inhibir o disminuir ciertos malestares que presentan las mujeres en distintas etapas de su vida, debido a desequilibrios hormonales tales como: irritabilidad, depresión y otros síntomas del síndrome premenstrual.

Por otra parte, estudios sobre feromonas y ciclos menstruales, soportan la idea de que ciertas feromonas podrían utilizarse como tratamientos contra la infertilidad o como anticonceptivos [6].

Desde 1980, se han desarrollado diversos derivados de vomeropherinas para conocer su actividad hormonal o farmacológica. Cabe destacar, que para que cualquier compuesto pueda ser aprobado como fármaco por la *FDA*, se requiere de la realización de estudios de

farmacocinética y farmacodinamia, para así conocer los metabolitos del compuesto en cuestión y sus posibles efectos biológicos.

Las primeras vomeropherinas de las cuales se han probado sus efectos fisiológicos de comportamiento a manera de feromona, son la androstadienona y el estratetraenol (**Figura 2**). La primera fue aislada de la piel de hombres, mientras que la segunda de la piel de algunas mujeres.

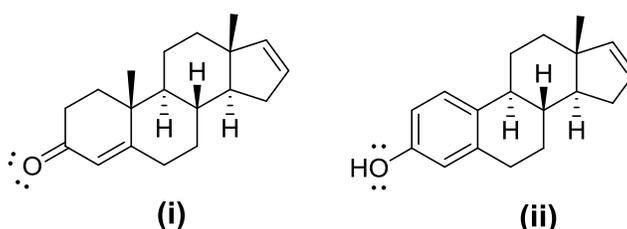


Figura 2. Primeras feromonas encontradas en humanos. **(i)** Androstadienona.
(ii) Estratetraenol.

Las feromonas son sustancias químicas secretadas naturalmente por todos los seres vivos, con el fin de provocar comportamientos específicos en otros individuos, con frecuencia de la misma especie, aunque también suelen actuar sobre otras. Son un medio de transmisión de señales, cuyas ventajas principales son: largo alcance y la evasión de obstáculos, ya que son arrastradas por corrientes de aire [7].

En el año de 1983, Günther Ohloff y colaboradores demostraron que en general, los derivados de vomeropherinas que tienen grupos funcionales derivados de oxígeno (epóxidos, alcoholes, carbonilos, etc.) son biológicamente más activos frente aquellos que únicamente están constituidos por átomo de carbono e hidrógeno; no solo en el EO, sino que también acentúan los cambios conductuales. Destacan también que mientras más reactivo sea el grupo funcional derivado de oxígeno, las vomeropherinas tienden a tener una mayor respuesta tanto en el OVN

como en el EO, aunque puede ser que no se tenga respuesta en alguno o en ninguno de ellos [8].

Recientemente, *Pherin Pharmaceuticals* ha reportado que en un cultivo de células hepáticas, el compuesto conocido como **PH94B** llega a producir varios metabolitos, entre ellos un compuesto con peso molecular de 270 unidades que se sabe corresponde a la androstadienona (**Figura 2i**) además de otros dos metabolitos, hasta ahora no identificados, con pesos moleculares de 286 y 304 unidades respectivamente.

Teniendo en cuenta todo lo anterior y con el objetivo de dar una probable respuesta a las estructuras de los dos metabolitos no identificados, se llevó a cabo la síntesis de algunos derivados de androstadienona que cumplen con estas relaciones de masa/carga.

OBJETIVOS

1. A partir de los pesos moleculares de los compuestos obtenidos en los cultivos de células hepáticas antes mencionados, proponer y sintetizar al menos dos compuestos que cumplan con los mismos, además de realizar la caracterización espectroscópica correspondiente.

Los derivados propuestos que se mencionan a continuación, están referidos al **Esquema 14**.

a) El metabolito con peso molecular de 286 unidades, creemos correspondería al compuesto identificado como **II**.

b) El metabolito con peso molecular de 304 unidades, creemos correspondería al compuesto identificado como **IV**.

Cabe mencionar que la propuesta de los derivados a sintetizar, está basada en los pesos obtenidos por *Pherin Pharmaceuticals*, tras la separación por cromatografía de líquidos de alta eficiencia acoplada a un espectrofotómetro de masas. Debido a que la cantidad obtenida de estos productos en las células hepáticas es del orden de los pg, la única forma de comprobar si las estructuras sintetizadas corresponden a las estructuras propuestas, es realizando la comparación de los tiempos de retención en el equipo mencionado.

2. Optimizar cada una de las rutas de síntesis, imaginando que pueden escalarse a nivel suficiente para realizar todas las pruebas farmacológicas necesarias.

ANTECEDENTES

1. Generalidades

Las vomeropherinas son derivados de esteroides, es decir, del ciclopentanoperhidrofenantreno o esterano (**Figura 3**). Su estructura básica está compuesta por 17 átomos de carbono fusionados en cuatro anillos, tres de los cuales son de seis miembros y uno de cinco. Dicha estructura se modifica con la adición de diversos grupos funcionales como carbonilos e hidroxilos (hidrófilos) o cadenas hidrocarbonadas (hidrófobas) [9].

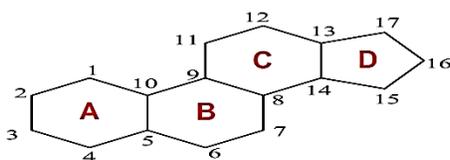


Figura 3. Numeración de esqueletos esteroideos.

Por convención, para diferenciar entre las posiciones α y β de cada uno de los diferentes sustituyentes en los anillos de los esteroides, se utiliza una configuración relativa. Por ejemplo, en el caso del *androstano*, el grupo de referencia es el metilo sobre el C-13, por lo que la configuración de cada sustituyente se asigna de la manera siguiente:

Todos los sustituyentes que se encuentren en la misma cara que el metilo ocuparán posiciones β , mientras que todos aquellos que estén en la cara opuesta ocuparán posiciones α (**Figura 4**).

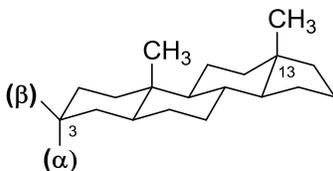


Figura 4. Posiciones α y β de los sustituyentes en el androstano.

Los esteroides cumplen funciones muy importantes, sobre todo en los mamíferos, como por ejemplo:

- Reguladores: regulan los niveles de sal y la secreción de bilis.
- Estructurales: el colesterol es un esteroide que forma parte de la estructura de las membranas celulares junto con los fosfolípidos.
- Hormonales: las hormonas esteroidales son:
 - Corticoides: glucocorticoides y mineralocorticoides. Existen múltiples fármacos con actividad corticoide, como la prednisona, que se usa en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o 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.
 - Hormonas sexuales femeninas, como lo son la progesterona, estrona y estradiol.
 - Vitamina D y derivados.

Las hormonas esteroidales se sintetizan a partir del colesterol (**Figura 5**) y son lipofílicas, lo que hace que atraviesen fácilmente la membrana plasmática.

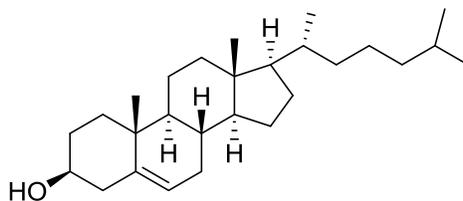


Figura 5. Estructura de la molécula de colesterol.

2. El órgano vomeronasal y las vomeropherinas

El OVN es también conocido como órgano de Jacobson y era considerado por muchos científicos como un órgano no funcional en humanos como lo es en animales, incluyendo cetáceos, murciélagos y simios [10].

Actualmente sabemos que la función del OVN humano es única y exclusivamente para la captación de las feromonas y vomeropherinas que emiten las personas que nos rodean, provocando en nosotros diferentes emociones y comportamientos.

En los humanos, las neuronas receptoras vomeronasales están localizadas en el epitelio sensorial, que es semejante al olfativo pero que recubre una cavidad alargada dentro de la cápsula ósea que rodea al órgano, de tal manera que se abre un pasaje estrecho en el piso de la cavidad nasal como único acceso para estímulos químicos a través de la boca o nariz (**Figura 6**).

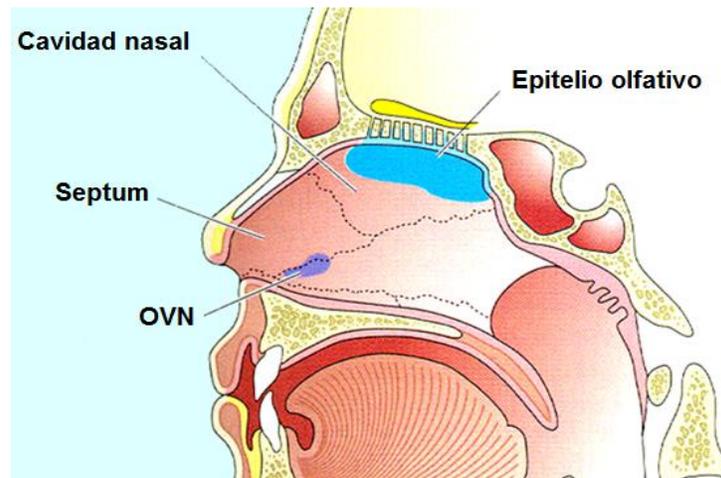


Figura 6. Localización de algunas estructuras del sistema olfativo humano.

Las feromonas y vomeropherinas suelen estar presentes en la orina, de ahí la insistente "obsesión" de los animales por olfatear orinas

y traseros ajenos. El signo con que se puede identificar a un animal tratando de "oler" con el OVN es el conocido como *reflejo de Flehmen*. Las neuronas que conforman estos sensores proyectan sus axones primero al bulbo olfativo accesorio, luego a la amígdala y al hipotálamo, núcleos importantes en la incitación de la conducta sexual. Gracias a estas conexiones es que podemos entender uno de los mecanismos a través del cual, la mayor parte de los mamíferos inician su excitación sexual y despliegan las conductas reproductoras [11].

Aunque en el presente trabajo no se discutirán las diferencias estructurales y funcionales entre el OVN humano y el de algunos otros mamíferos, se sabe que tales diferencias son significantes y que está mucho más desarrollado en los mamíferos no humanos.

Existen estudios sobre los efectos que presentan ciertas sustancias químicas utilizadas como fijadores en perfumes y algunas feromonas conocidas como atractoras sexuales sobre el EO y el OVN. En ellos, se ha demostrado que la comunicación del OVN con el hipotálamo, involucra la detección de moléculas (generalmente de baja polaridad) y que se requiere del contacto directo para dicha estimulación (**Figura 7**). Sin embargo, la mayoría de los resultados mencionados se han obtenido por pruebas realizadas en animales y no en humanos [12].

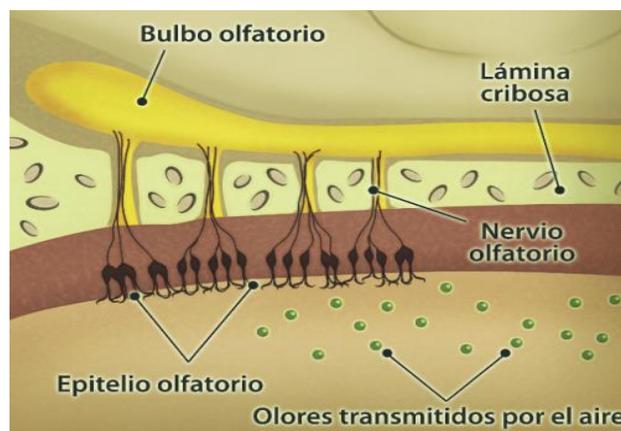


Figura 7. Interacción de partículas aromáticas con el sistema olfativo.

En el año 2004, Trinh y Storm realizaron la comparación de la detección de feromonas tanto en el OVN como en el EO de humanos, y observaron que éstas actúan con mayor intensidad en el OVN. El experimento consistió en colocar electrodos en ambas estructuras para así cuantificar las diferencias de potencial que resultan de la detección de las sustancias en el OVN y en el EO. Su conclusión fue que el OVN detecta con mayor intensidad las feromonas (androstadienona en el caso de las mujeres y estratetraenol en los hombres), mientras que el EO lo hace para los compuestos químicos aromáticos [13].

Observaciones indican que la organización de las aferencias vomeronasales sensoriales son dramáticamente diferentes a las del SOC, y que estas diferencias tienen importantes implicaciones para la lógica de los códigos olfativos en el OVN [14].

3. Generalidades de los derivados obtenidos

3.1. Epóxidos

3.1.a. Características generales

Los epóxidos son éteres cíclicos que, dependiendo del número de miembros en el anillo, se les asigna un nombre general (oxiranos, oxetanos, furanos, piranos, etc.). En el presente trabajo sólo nos centraremos en los oxiranos, epóxidos de tres miembros cuya importancia radica en su elevada reactividad, lo que los hacen excelentes precursores químicos, puesto que el producto es mucho más estable al liberarse de la gran tensión angular (aproximadamente 104.6 kJ/mol).

Los ángulos de enlace de los oxiranos tienen en promedio 60°, ángulo considerablemente menor que el tetraédrico normal del carbono

de 109.5° , o del correspondiente oxígeno en éteres de cadena abierta de 110° . Dado que los átomos de carbono y oxígeno no pueden ubicarse de tal forma que se dé el máximo traslapamiento de orbitales, los enlaces resultantes son más débiles que los de un éter no cíclico y la molécula resulta ser más reactiva (**Figura 8**).

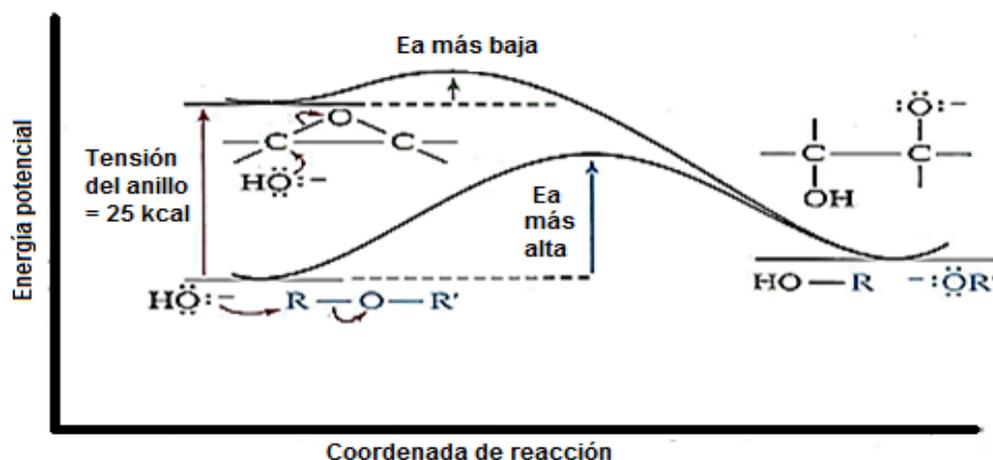


Figura 8. Diagrama de energía potencial de un oxirano vs un éter no cíclico.

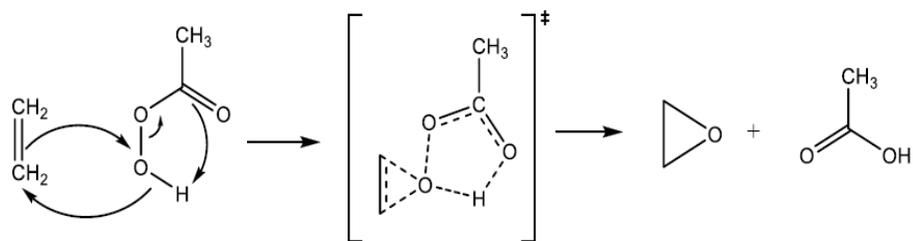
En un epóxido hay dos átomos de carbono, cada uno de los cuales puede sufrir, en principio, un ataque nucleofílico. En un epóxido simétrico ambos carbonos son equivalentes, por lo que el ataque se realiza de manera al azar; en cambio en un epóxido asimétrico, el ataque a cada uno de los carbonos dará un producto diferente.

3.1.b. Métodos de obtención

3.1.b.i Con peroxiácidos

A nivel laboratorio, los epóxidos pueden ser obtenidos tratando alquenos con peroxiácidos, siendo el más común el AMCPB. Los peroxiácidos transfieren el átomo de oxígeno más alejado al carbonilo

con estereoquímica *sin*, mediante un mecanismo concertado (**Esquema 1**).



Esquema 1. Mecanismo de epoxidación de olefinas con peroxiácidos.

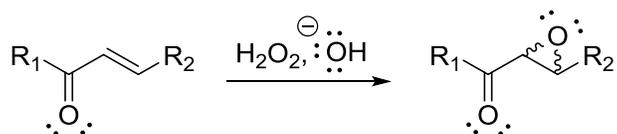
Debido a que el mecanismo es concertado, el alqueno no tiene oportunidad de rotar libremente para cambiar su geometría a *Z* o *E*, por lo que el epóxido retiene la estereoquímica del alqueno. La mayoría de los epóxidos son aislados fácilmente como productos estables si la solución no es demasiado ácida. Cualquier ácido moderadamente fuerte protona al epóxido y favorece su apertura, lo que generaría subproductos no deseados en la mezcla de reacción.

Algunas de las ventajas principales de utilizar el AMCPB en la epoxidación de dobles ligaduras son: es un ácido débil, por lo que permite el aislamiento de los epóxidos; además de que el ácido resultante precipita rápidamente en disolventes poco polares, facilitando así su separación. Sólo se requiere emplear disolventes no nucleofílicos como el CCl_4 en la mezcla de reacción, ya que el AMCPB es susceptible de ser atacado.

3.1.b.ii. Con compuestos carbonílicos α - β insaturados

Pueden obtenerse epóxidos tratando compuestos carbonílicos α - β insaturados con H_2O_2 en medios fuertemente básicos. Sólo en los casos donde se utiliza el $^{\ominus}OH$ como base, se lleva a cabo un proceso catalítico

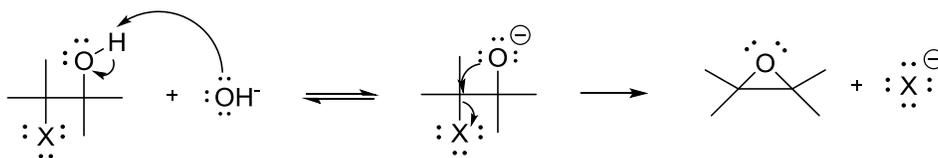
en donde se regenera dicha especie y con ello el medio de reacción (**Esquema 2**).



Esquema 2. Epoxidación de compuestos carbonílicos α - β insaturados.

3.1.b.iii. A partir de halohidrinás

Otro método de obtención de epóxidos, es a partir de halohidrinás. Cuando éstas se tratan con bases fuertes, se elimina el halogenuro (X^-), formándose la sal del catión de la base utilizada y el epóxido correspondiente (**Esquema 3**).



Esquema 3. Mecanismo de reacción de epoxidación a partir de halohidrinás.

Esta reacción tiene el inconveniente de que la cantidad agregada de base debe ser 1:1 con respecto a la halohidrina, ya que ante un exceso de base, la apertura del epóxido se favorece y se obtendría una mezcla de productos. Estas reacciones colaterales pueden evitarse o controlarse si se emplean bases voluminosas no nucleofílicas, dado que por impedimento estérico el ataque es poco probable y la apertura desfavorable.

3.1.c. Reacciones generales de éteres.

3.1.c.i. Ruptura

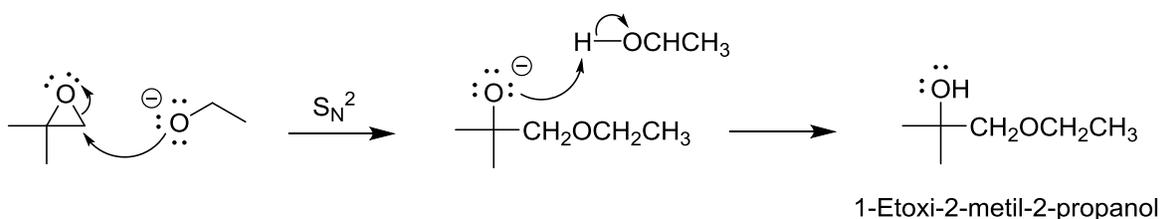
Los éteres no cíclicos sólo llevan a cabo una reacción de uso general, y esto se basa en que los ácidos fuertes rompen la estabilidad del éter.

En 1861, Alexander Butlerov observó que la ruptura de estos éteres se llevaba a cabo con HBr y HI pero no con HCl , mediante reacciones de sustitución nucleofílica. Este proceso conlleva a la ruptura selectiva del éter y a la formación de un alcohol más un halogenuro de alquilo.

La apertura de éteres cíclicos en medio ácido se lleva a cabo en condiciones mucho más suaves debido a que son más reactivos. La apertura de un epóxido catalizada por un ácido, se efectúa por el ataque *anti* de un nucleófilo sobre el epóxido protonado. Cabe mencionar que la regioquímica depende de la estructura del epóxido y con frecuencia se obtiene una mezcla de productos.

A diferencia de otros éteres, tanto las bases como los ácidos pueden abrir 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 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 que presenta el menor impedimento estérico. Un ejemplo se muestra en el **Esquema 4**.



Esquema 4. Mecanismo de reacción de apertura de epóxidos en medio básico.

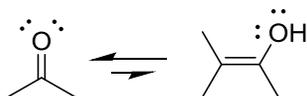
Los epóxidos simétricos dan el mismo producto, tanto en la apertura catalizada por ácidos como en la apertura catalizada por bases. Sin embargo, un epóxido asimétricamente sustituido da productos distintos si las condiciones de apertura son diferentes.

3.2. Enoles

Los enoles o alquenoles, son compuestos químicos que tienen un grupo hidroxilo (R-OH) unido a un átomo de carbono, que a su vez está unido a otro átomo de carbono mediante una doble ligadura. Estos compuestos existen en equilibrio con el derivado carbonílico correspondiente (aldehído o cetona) mediante la llamada *tautomería ceto-enólica*, la cual es el equilibrio más importante que presenta este grupo funcional y que se describe a continuación.

3.2.a. Tautomería ceto-enólica

Los enoles y los carbonilos son isómeros que se convierten el uno en el otro a través de la tautomería ceto-enólica, en donde la forma ceto es la más favorecida (**Esquema 5**).



Esquema 5. Equilibrio ceto-enólico.

Que el equilibrio se encuentre desplazado hacia la forma ceto, se debe a que el oxígeno es más electronegativo que el carbono y a que la energía de enlace es mayor en este caso. Dicha isomerización es producto de la migración de un hidrógeno y del movimiento de un par de electrones, por lo que no debe confundirse con formas resonantes.

La tautomería ceto-enólica puede ser catalizada por un medio ácido o básico. Dependiendo del medio, se formarán diferentes productos o intermediarios, aunque en ambos casos se pasa por el enol.

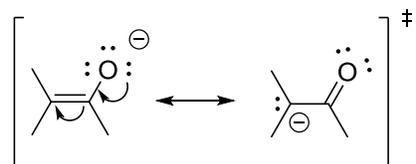
3.2.a.i. Catalizada por medio ácido

En solución ácida, la tautomería ceto-enólica se produce (si se parte del enol) por la adición de un protón al átomo de carbono adyacente al carbonilo, seguida de la pérdida del protón del hidroxilo.

3.2.a.ii. Catalizada por medio básico

Un grupo carbonilo incrementa la acidez de los hidrógenos enlazados al átomo de carbono α ($pK_a \approx 20$), porque la mayor parte de la densidad electrónica está desplazada hacia el carbonilo. En presencia de bases fuertes, las cetonas y aldehídos pierden un hidrógeno del carbono α y forman el *ión enolato*, el cual es estabilizado por resonancia con la

carga deslocalizada entre el átomo de carbono y el de oxígeno (**Esquema 6**).

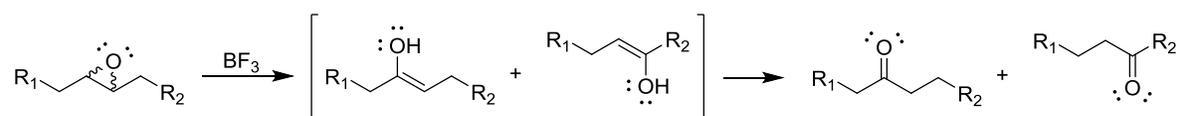


Esquema 6. Resonancia del ion enolato.

En el esquema anterior, la especie de la derecha (carbanión) es la menos estable y por lo tanto la más reactiva. Dicha especie es el intermediario más importante en las reacciones que involucran al ión enolato, es decir: las *sustituciones en α* (intercambio de un hidrógeno por un electrófilo) y las *condensaciones* (formación de enlaces C-C); ninguna de las cuales serán discutidas en este trabajo.

3.3. Apertura de epóxidos con ácidos de Lewis

Otra forma de obtener enoles es a través de la apertura de epóxidos con ácidos de Lewis. El BF_3 es el reactivo más empleado para esta reacción. La condición necesaria para que se lleve a cabo esta reacción es que alguno de los dos carbonos del epóxido tenga al menos un hidrógeno, ya que será eliminado previo a la formación de la insaturación (**Esquema 7**) [15].



Esquema 7. Apertura de epóxidos a través de la formación de enoles.

4. Dioles

Se les llama dioles a todos aquellos compuestos orgánicos que contienen *únicamente* dos grupos hidroxilo en su estructura. Son ampliamente utilizados en la formación de polímeros como poliésteres y poliuretanos. El diol más producido a nivel industrial es el *etilenglicol*, el cual es ampliamente utilizado como anticongelante, tanto para automóviles como para tuberías y en la producción de PET (tereftalato de polietileno).

Se pueden diferenciar tres tipos de dioles: geminales, vecinales y 1-n.

- **Dioles vecinales:** los grupos hidroxilo se encuentran en posiciones vecinales, es decir, en posiciones 1,2. A estos compuestos también se les llama glicoles. Ejemplo: 1,2-etanodiol o etilenglicol.
- **Dioles geminales:** ambos grupos hidroxilo se encuentran enlazados al mismo átomo de carbono, razón por la cual suelen ser muy inestables, aunque una notable excepción es el formaldehído que en agua existe en equilibrio con el metanodiol.
- **Dioles 1-n:** sus grupos hidroxilo se encuentran a tres o más carbonos de distancia, por ejemplo: 1,5-pentanodiol, resorcinol, hidroquinona, etc.

Debido a que los dioles son una familia de compuestos comunes, se han desarrollado numerosos métodos de preparación, algunos de los cuales se describen a continuación.

4.1. Métodos de obtención de dioles

4.1.a. Dioles vecinales *cis*

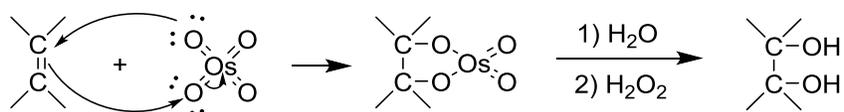
A nivel laboratorio, los dioles vecinales pueden obtenerse a partir de la oxidación de alquenos y dependiendo de la orientación deseada, se elige alguno de los siguientes reactivos:

4.1.a.i. Hidroxilación de alquenos

La hidroxilación consiste en añadir un grupo OH a cada extremo del doble enlace. Los reactivos más comunes para la obtención de dioles vecinales con estereoquímica *sin* son el OsO_4 y el $KMnO_4$.

4.1.a.ii. Con tetróxido de osmio

El OsO_4 reacciona con los alquenos en un proceso concertado y catalítico para formar un éster cíclico de *osmio VI*. Posteriormente se hidroliza y con el H_2O_2 se regenera la especie catalítica. Un ejemplo es la hidroxilación del *2,3-dimetilbut-2-eno* con OsO_4 para formar el *pinacol* (**Esquema 8**).



Esquema 8. Mecanismo de reacción de hidroxilación con OsO_4 .

Aunque los rendimientos suelen ser muy altos y el proceso puede ser catalítico, el OsO_4 no es empleado como reactivo a nivel industrial puesto que es muy caro, altamente tóxico y muy volátil.

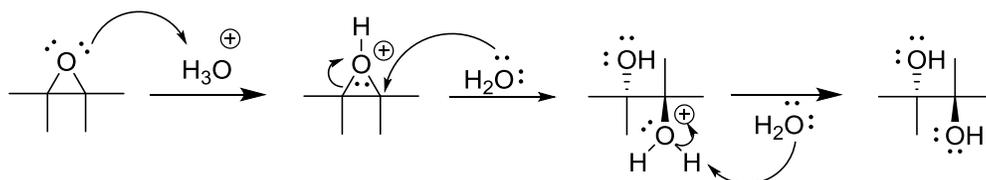
4.1.a.iii. Con permanganato

Una solución fría y diluida de $KMnO_4$, hidroxila alquenos con estereoquímica *sin*, aunque en la mayoría de los casos se obtienen rendimientos más bajos que el método anterior. Al igual que el OsO_4 , el $KMnO_4$ se adiciona al doble enlace del alqueno para formar un éster cíclico de manganeso VI. La solución básica hidroliza el éster, produciendo el glicol y MnO_2 que precipita y en algunos casos, se obtienen los derivados de la oxidación de los alcoholes (cetonas y carboxílatos).

4.1.b. Dioles vecinales *trans*

4.1.b.i. Apertura de epóxidos catalizada por ácidos

A escala industrial, la principal ruta para la obtención de dioles *trans* es la hidrólisis de epóxidos en medio ácido o básico. El mecanismo de reacción de la apertura del epóxido en medio ácido se presenta en el siguiente esquema.



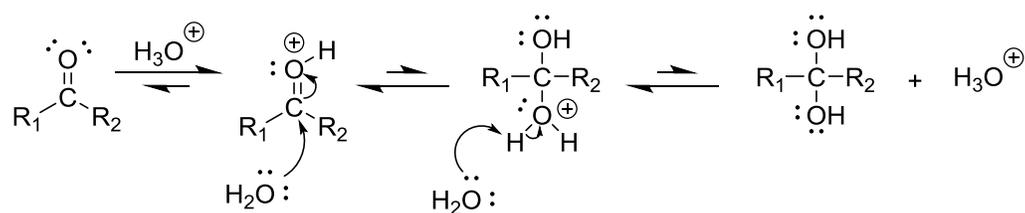
Esquema 9. Mecanismo de reacción de apertura de epóxidos en medio ácido.

Como la formación del glicol implica el ataque nucleofílico del agua por la cara opuesta al epóxido protonado, el resultado es una orientación *trans* de los grupos OH; aunque puede ser que tras la protonación del epóxido, este se abra y se forme un carbocatión en el átomo de carbono más impedido del epóxido. Como la geometría del carbocatión es plana, el agua puede atacar por cualquiera de las dos caras y por lo tanto, se puede obtener el isómero *cis*, el isómero *trans* o una mezcla de ellos.

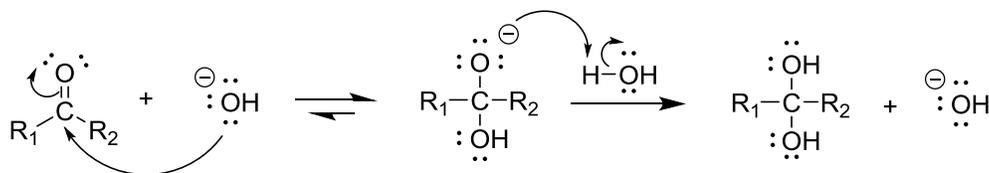
4.2. Dioles geminales

Los dioles geminales se pueden formar por hidratación de cetonas, tanto en condiciones ácidos como básicas de la manera siguiente:

En medio ácido



En medio básico

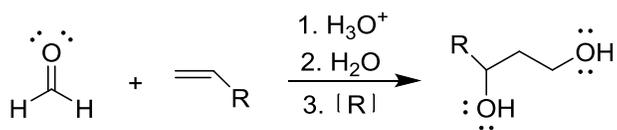


Esquema 10. Mecanismos de reacción de hidratación de cetonas en medio ácido y básico.

4.3. Dioles 1-n

4.3.a. Dioles 1,3 (reacción de Prins)

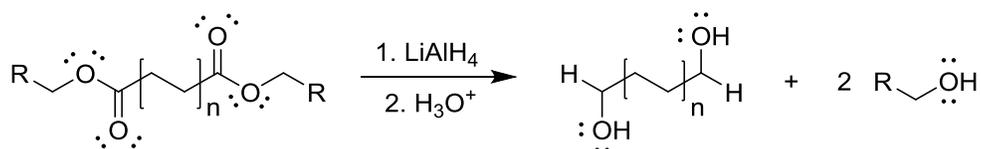
Son obtenidos a nivel industrial por la condensación de alquenos con formaldehído, seguida de la hidrogenación del carbonilo (**Esquema 11**).



Esquema 11. Reacción de Prins.

4.3.b. Dioles 1,4; 1,5 y mayores

Generalmente son sintetizados mediante la hidrogenación de los diésteres de los diácidos carboxílicos correspondientes (**Esquema 12**). Por ejemplo, el *1,4-butanodiol* y el *1,5-pentanodiol* son los precursores más importantes a nivel comercial de sus respectivos poliuretanos.

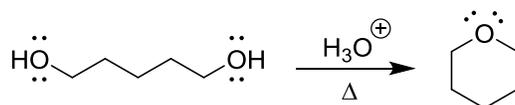


Esquema 12. Hidrogenación de diésteres para la formación de dioles.

4.4. Reacciones generales de los dioles

En medio ácido, los dioles son susceptibles de sufrir una reacción de ciclación para formar éteres cíclicos. A este proceso catalítico donde

se regenera el medio ácido se llama *ciclación de diol*. Un ejemplo es la síntesis del tetrahidropirano u oxano.



Esquema 13. Reacción de ciclación de 1-n dioles.

5. Materia prima

La molécula *4,16-Androstadien-3-ona* o androstadienona (**Figura 9**) fue la materia prima para la síntesis de los derivados de vomeropherinas en el presente trabajo. Es uno de los tantos metabolitos de la testosterona que son sintetizados mediante enzimas de forma natural en hombres.

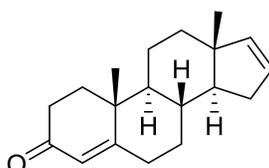


Figura 9. Androstadienona.

Este esteroide ha sido aislado principalmente de la piel, vello axilar y plasma sanguíneo de hombres. Ha sido descrita por muchos científicos y médicos como un compuesto que presenta una fuerte actividad a manera de feromona en humanos, aunque no exhibe ningún comportamiento androgénico o anabólico. A pesar de esto, se ha demostrado que afecta significativamente el humor de mujeres heterosexuales y hombres homosexuales, además de la activación de los efectos fisiológicos y el flujo sanguíneo cerebral [16].

Su uso principal es en fragancias masculinas, donde es agregada en concentraciones muy bajas, para incrementar la atracción sexual del sexo femenino preferentemente.

En el año 2012, Paavo demostró que cuando ciertos grupos de hombres inhalan pequeñas cantidades de androstadienona mientras trabajan en equipo, influye en su comportamiento, haciéndolos más cooperativos y generosos. También demostró que las decisiones tomadas por hombres expuestos a la androstadienona, tienen un mayor impacto económico tras realizar ciertas pruebas reales de administración de negocios (**Figura 10**) [17].

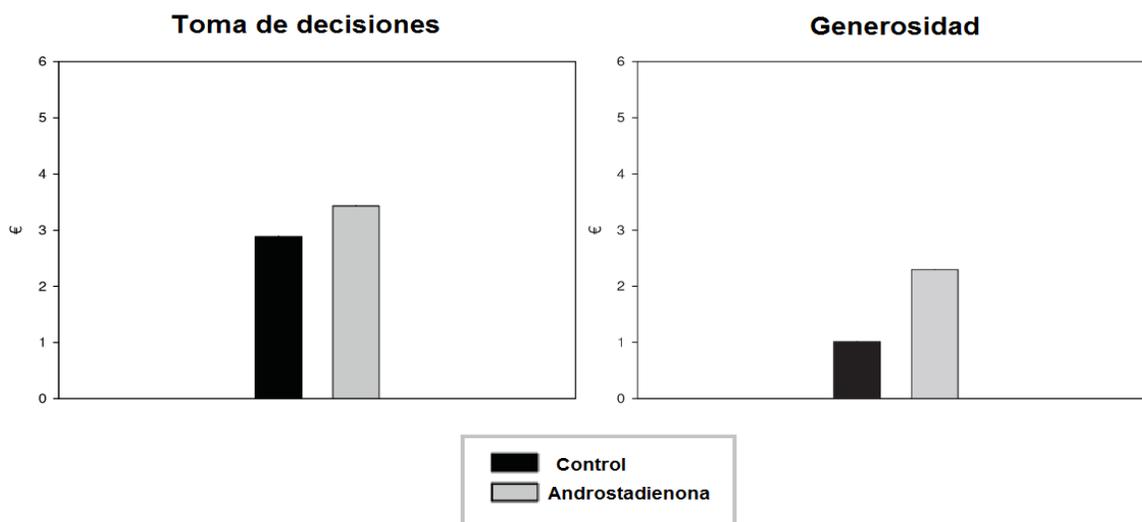


Figura 10. Impacto económico (en euros) producido en dos pruebas por hombres al estar expuestos a androstadienona.

Como parte de su tesis de licenciatura, Edgar Macías realizó la caracterización espectroscópica de la androstadienona [18]. En ella reporta los siguientes desplazamientos químicos (δ) de RMN- ^1H y ^{13}C :

RMN- ^1H δ (ppm): 0.81 (s, 3H, C-18H₃) 1.22 (s, 3H, C-19H₃), 5.70 (ddd, 1H, $J=5.4$ Hz, $J=2.7$ Hz, $J=1.5$ Hz, C-16H), 5.74 (s, 1H, C-4H), 5.85 (ddd, 1H, $J=5.7$ Hz, $J=3.0$ Hz, $J=1.2$ Hz, C-17H).

RMN-¹³C δ (ppm): 16.85 (C-18), 17.10 (C-19), 124.78 (C-4), 129.19 (C-16) 143.45 (C-17), 171.23 (C-5), 199.39 (C-3).

Dichos desplazamientos se enunciaron con el fin de compararlos con algunos de sus derivados en la sección de *Resultados y Discusión*.

PARTE EXPERIMENTAL

Notas

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Johns y no se encuentran corregidos.

Los avances de las reacciones se siguieron por c.c.f. con sílica gel 60 F₂₅₄, empleando luz ultravioleta y Ce(SO₄)₂ en medio ácido como reveladores.

Las cromatografías en columna a gravedad o "flash", se efectuaron empleando sílica gel Merck de tamaño de partícula 0.040-0.063 mm.

En las imágenes de las estructuras químicas de los compuestos obtenidos, solo se numeran los carbonos más importantes con fines de referencia y descripción de los espectros; así el número junto a la letra C, indica a que carbono nos referimos con respecto a la numeración de los carbonos en el esteroide (**Figura 3**). Esta referencia también aplica para los hidrógenos y en este caso, el número significa a que carbono está o están enlazados.

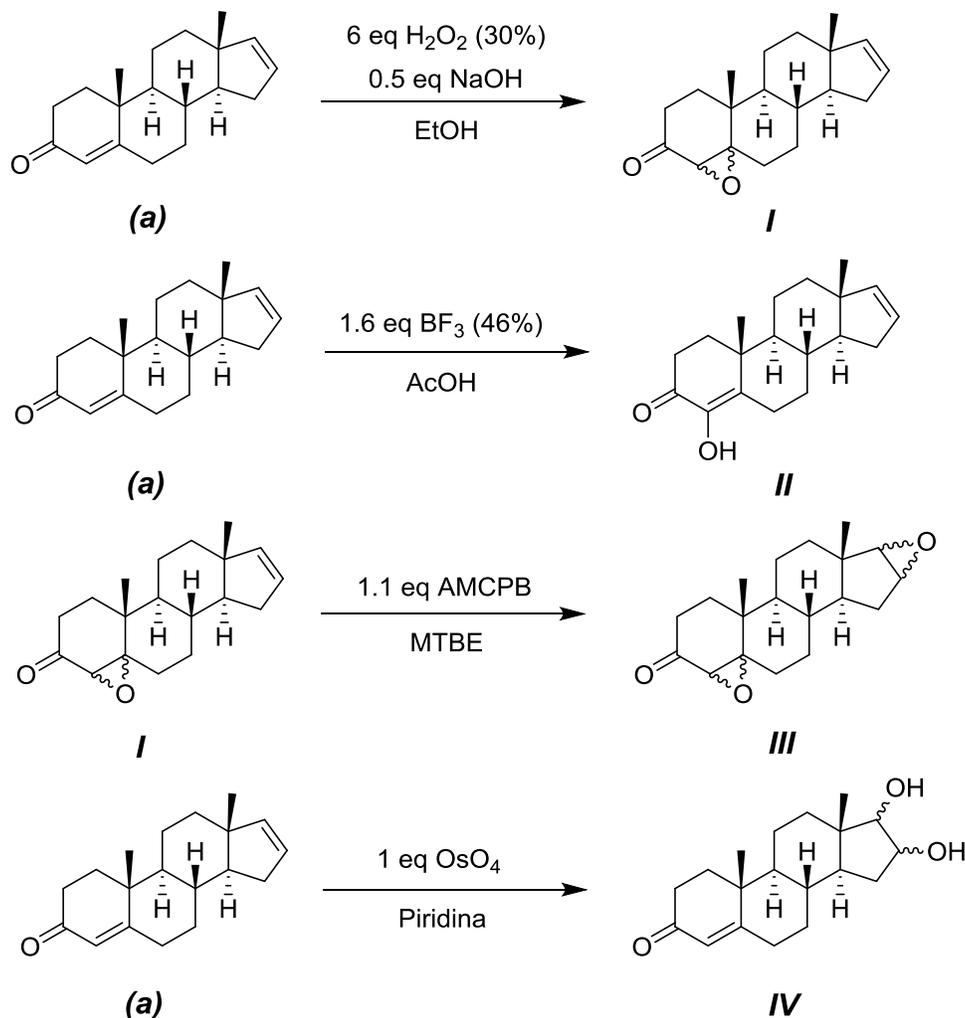
Los equipos utilizados para la caracterización de los precursores y productos por métodos espectroscópicos fueron los siguientes:

- Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum 400. En la descripción de los espectros I significa muy intensa, i intensa, m media, d débil, A muy ancha, a ancha, F muy fina y f fina.
- Los espectros de masas fueron obtenidos con un equipo Termo Electron, modelo DFS (Double Focus Sector) con un analizador másico de doble sector (magnético y eléctrico con geometría inversa), mediante la técnica de impacto electrónico (IE) e introducción directa de la muestra con la detección de iones positivos.

- Los espectros de RMN- ^1H y de ^{13}C fueron obtenidos en un equipo *Varian Unity Inova* de 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C ; utilizando CDCl_3 como disolvente, los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm referidos al TMS para ambos núcleos y las constantes de acoplamiento (J) están descritas en (Hz). Las abreviaturas asociadas a la multiplicidad de las señales son: s para singulete, d doblete, t triplete y m para multiplete.

Esquema general de síntesis

En el **Esquema 14** se muestran las rutas de síntesis de cada metabolito de vomeropherina y su nombre aparece en la **Tabla 1**.



Esquema 14. Rutas sintéticas para la obtención de los metabolitos de vomeropherinas (**I-IV**).

Algunos productos se obtuvieron a través de una secuencia de reacciones. En términos generales, los isómeros de **I** fueron purificados por cromatografía en columna. Los compuestos **II** y **IV** por extracción,

mientras que el compuesto **III** por métodos químicos y posteriormente por extracción.

Tabla 1. Metabolitos de vomeropherinas sintetizados.

No. Compuesto	Nombre	PM (g/mol)
I	4,5-Epoxiandrosta-16-en-3-ona	286.4
II	4-Hidroxiandrosta-4,16-dien-3-ona	286.4
III	4,5,16,17-Diepoxiandrosta-3-ona	302.4
IV	16,17-Dihidroxiandrosta-4-en-3-ona	304.4

I. Síntesis de isómeros 4-epoxiandrosta-16-en-3-ona

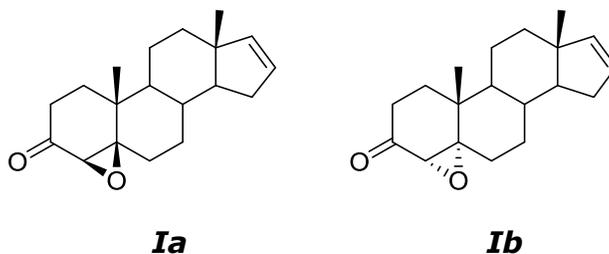


Figura 11. Isómeros (*Ia*) 4 α ,5 α -epoxiandrosta-16-en-3-ona, (*Ib*) 4 β ,5 β -epoxiandrosta-16-en-3-ona.

Con el fin de conocer si era posible modificar las proporciones de un isómero con respecto al otro (**Figura 11**), esta síntesis se llevó cabo a tres diferentes condiciones de temperatura, las cuales fueron las siguientes:

I.a.i. A 23°C

En un matraz de bola de 250 mL, se colocaron 500 mg (1.85 mmol) de androstadienona y se disolvieron en 10 mL de etanol. Por otra parte, en un matraz Erlenmeyer de 50 mL se mezclaron 0.15 mL (0.92 mmol) de NaOH 6N y 1.2 mL (11.1 mmol) de H₂O₂ aproximadamente al 30% en peso. Esta última solución se agregó gota a gota con una pipeta Pasteur al matraz de bola y una vez culminada la adición, se mantuvo en agitación por 24 h. Transcurridas las cuales, se agregaron al matraz de bola 20 mL de agua y 40 mL de AcOEt y posteriormente se añadió HCl concentrado hasta tener un pH cercano a 7.

La mezcla se trasvasó a un embudo de separación de 250 mL para separar la fase acuosa de la fase orgánica. A esta última fase se le

realizaron tres lavados con 10 mL de agua fría cada uno, separando las fases con cada lavado. A la fase orgánica se le agregó Na_2SO_4 anh para secar y posteriormente se filtró la sal con un embudo de filtración rápida. La mezcla se pasó a un matraz de bola de 100 mL, donde se evaporó el AcOEt a sequedad.

Se obtuvieron 453 mg de la mezcla de isómeros, por lo que el rendimiento de la reacción fue del 91%.

I.a.ii. A 75°C

Se pusieron a reaccionar 236 mg (0.87 mmol) de androstadienona y se disolvieron en 6 mL de etanol. Posteriormente se agregó una solución que contenía 0.6 mL de H_2O_2 (0.46 mmol) y 2 gotas de $NaOH$ 6N. Se siguió prácticamente la misma técnica anterior, con la única diferencia de que el matraz de bola de 150 mL se colocó sobre una canastilla de calentamiento conectada a un reóstato y se calentó hasta reflujo. Cuando terminó la reacción, la mezcla se dejó enfriar antes de proceder con su extracción y así determinar el rendimiento de la reacción, el cual fue del 77% y se obtuvieron 192 mg.

I.a.iii. A 2°C

En una reacción tándem, se agregaron a un matraz de bola de 150 mL, 280 mg (1.03 mmol) de androstadienona, 0.7 mL de H_2O_2 (0.48 mmol), 2 gotas de $NaOH$ 6N y 6 mL de etanol. Una vez mezclados los reactivos, se introdujo el matraz a un refrigerador y sin agitación, se dejó reaccionar durante 7 días. Después de este tiempo, una c.c.f. reveló que ya no había más materia prima, por lo que se realizó la

extracción. En esta ocasión se obtuvieron 255 mg, por lo que el rendimiento de reacción fue del 87%.

La purificación de los isómeros se realizó por cromatografía en columna a gravedad, utilizando como eluyente una mezcla 9:1 Hexano/AcOEt. El aspecto físico de ambos isómeros fue de cristales incoloros o polvo blanco y los intervalos de puntos de fusión fueron los siguientes: 76-78°C para el isómero α y 113-114°C para el isómero β . Las proporciones de los epóxidos α y β obtenidos para cada temperatura se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2. Proporción de los isómeros **I** a diferentes temperaturas².

Temperatura (°C)	% α	% β
75	1	99
23	12	88
2	13	87

² Proporciones calculadas a partir de la integración de las áreas del espectro de RMN ¹H.

II. Síntesis de 4-Hidroxiandrosta-4,16-dien-3-ona

En un matraz de bola de 150 mL se agregaron 131.2 mg (0.46 mmol) de *4β,5β-epoxiandrosta-16-en-3-ona*, 20 mL de ácido acético al 99.7%, una barra de agitación magnética y nitrógeno durante 10 minutos para purgar el sistema. Con mucho cuidado de no dejar entrar humedad al sistema, se adicionaron 0.1 mL (0.73 mmol) de BF_3OEt_2 al 46% [19].

Pasaron 3 h antes eluir la primera c.c.f. en un sistema 9:1 Hexano/AcOEt, la cual reveló una sola mancha que presentaba UV (R_f 0.58). Tras revelar la c.c.f., la reacción se volvió a poner en atmósfera inerte. Después de 10 h una nueva c.c.f. reveló que ya no había materia prima, por lo que se procedió a su extracción. Para ello se agregaron 30 mL de agua, 30 mL de AcOEt y solución de *NaOH* 6N necesaria para neutralizar el medio de reacción.

La mezcla de reacción se colocó en un embudo de separación para separar la fase acuosa de la orgánica y descartar la primera. A la fase orgánica se le realizaron tres lavados con 15 mL de agua fría cada uno. La fase orgánica se transvasó a un matraz Erlenmeyer de 250 mL y se agregó $NaSO_4$ anh para secar. Posteriormente se filtró esta sal en un embudo de filtración rápida y el líquido se colocó en un matraz de bola de 100 mL para evaporar todo el disolvente. El resultado obtenido en esta ocasión se resume en la tabla siguiente:

Tabla 3. Propiedades físicas y rendimiento de síntesis del producto **II**.

Pto. Fusión	Aspecto físico	Cantidad obtenida	Rendimiento
138-139°C	Cristales incoloros	114.8 mg	87%

III. Síntesis de 4,5,16,17-Diepoxiandrosta-3-ona

En un matraz de bola de 150 mL se disolvieron 102.5 mg (0.36 mmol) de *4 β ,5 β -epoxiandrosta-16-en-3-ona* en 8 mL de MTBE. Posteriormente se agregaron 88.7 mg (0.39 mmol) de AMCPB al 75% y se dejó en agitación.

Después de 20 minutos, una c.c.f. eluida en un sistema 1:1 Hexano/AcOEt y revelada con $Ce(SO_4)_2$, mostró que ya no había materia prima, por lo que se procedió con la purificación. Para ello se agregaron 20 mL de AcOEt y 10 mL de una solución acuosa de $Na_2S_2O_5$ al 20% y se dejó en agitación vigorosa por 25 minutos.

Posteriormente la mezcla de reacción se filtró en un embudo de Büchner, trasvasando el líquido a un embudo de separación de 100 mL para realizarle dos lavados de 7 mL cada uno con una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 5%, separando las fases con cada lavado. La fase orgánica se recibió en un matraz Erlenmeyer de 250 mL, se le agregó Na_2SO_4 anh y una vez seco el disolvente se filtró la sal con un embudo de filtración rápida. Una vez más el líquido se colocó en un matraz de bola de 100 mL y antes de evaporar todo el disolvente, se tomó una muestra para eluir una nueva c.c.f. en el mismo sistema, que reveló un solo producto (R_f 0.69).

Tabla 4. Resultados de la síntesis del producto **III**.

Pto. Fusión	Aspecto físico	Cantidad obtenida	Rendimiento
141-142°C	Cristales incoloros	99.3 mg	91%

IV. Síntesis de 16,17-Dihidroxiandrosta-4-en-3-ona

En un matraz de bola de 250 mL, se disolvieron 532 mg (1.97 mmol) de androstadienona en 20 mL de piridina y con extremo cuidado se añadieron 500 mg (1.97 mmol) de OsO_4 . La reacción fue prácticamente instantánea, a los 15 minutos se tomó una muestra para realizar una c.c.f., la cual se eluyó en un sistema 7:3 Hexano/AcOEt y se reveló tanto con $Ce(SO_4)_2$ como con la lámpara de UV. Ambas mostraron que un solo producto se había formado y que la reacción había finalizado.

Posteriormente se agregó una disolución que contenía 308 mg (2.96 mmol, 1.5 eq) de $NaHSO_3$, 25 mL de agua y 10 mL de piridina y se dejó en agitación hasta que la mezcla de reacción se tornó de color naranja. Para finalizar, se realizaron tres extracciones con 15 mL de CH_2Cl_2 cada una y se evaporó el disolvente a sequedad [20].

Tabla 5. Resultados de la síntesis del producto **IV**.

Pto. Fusión	Aspecto físico	Cantidad obtenida	Rendimiento
185-186°C	Polvo blanco	494.5 mg	83%

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4,5-epoxiandrosta-16-en-3-ona

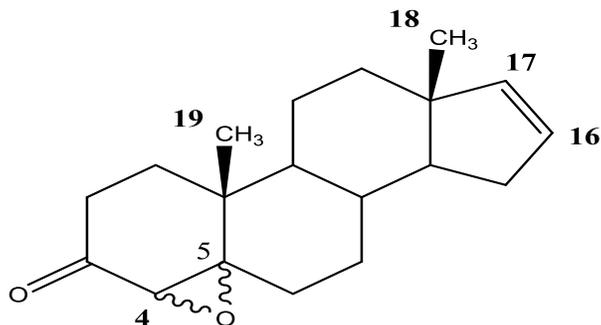


Figura 12. Numeración de los carbonos más importantes del 4,5-epoxiandrosta-16-en-3-ona.

Discusión de las espectroscopías.

➤ *4 α ,5 α -epoxiandrosta-16-en-3-ona:*

FTIR (cm^{-1}): 1584.12 (d, f, C=C), 1714.47 (I, f, C=O), 2952.31 (I, f, C_{sp}^3), 3161.30 (d, f, $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{H}$).

RMN- ^1H δ (ppm): 0.80 (s, 3H, C-18 H_3), 1.09 (s, 3H, C-19 H_3), 3.05 (s, 1H, C-4H), 5.69 (m, 1H, C-17H), 5.85 (m, 1H, C-16H).

RMN- ^{13}C δ (ppm): 16.44 (C-19), 16.93 (C-18), 62.91 (C-4), 70.21 (C-5), 129.27 (C-16), 143.60 (C-17), 207.07 (C-3).

EMIE (m/z): M^{+1} 286.

➤ *4 β ,5 β -epoxiandrosta-16-en-3-ona:*

FT-IR (cm^{-1}): 1584.85 (d, f, C=C), 1709.29 (I, f, C=O), 2931.62 (I, f, C_{sp}^3), 3058.06 (d, f, $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{H}$).

RMN-¹H δ (ppm): 0.79 (s, 3H, C-18H₃), 1.19 (s, 3H, C-19H₃), 2.99 (s, 1H, C-4H), 5.68 (m, 1H, C-17H), 5.83 (m, 1H, C-16H).

RMN-¹³C δ (ppm): 16.91 (C-19), 18.93 (C-18), 62.57 (C-4), 70.18 (C-5), 129.15 (C-16), 143.32 (C-17), 206.66 (C-3).

EMIE (m/z): M⁺¹ 286.

El DEPT muestra todos los grupos CH, CH₂ y CH₃ esperados en ambos isómeros, es decir: 6 señales de CH, 7 señales de CH₂, 2 señales de CH₃ y 4 señales faltantes con respecto al espectro de ¹³C, que corresponden a las del C-3, C-5, C-10 y a la del C-13.

Comparando los δ de ambos epóxidos con los de la androstadienona (sección 5), observamos que tanto el hidrógeno como el carbono en la posición 4 del epóxido α , se desplazan hacia campo alto; aunque ambos isómeros lo están con respecto a la materia prima.

La asignación correcta de las señales de los espectros de RMN a sus respectivos isómeros (α o β) no fue una tarea fácil, de hecho, investigadores de renombre erraron años atrás; por ejemplo, en el año de 1977, Marx y colaboradores cometieron este error basándose principalmente en la proporción de los epóxidos a 0°C, ya que para ellos (y en general), el de mayor proporción debía ser el que presenta menor impedimento estérico al momento del ataque nucleofílico; es decir, el isómero α [21]. Seis años después, Günther sintetiza y caracteriza correctamente los epóxidos, con rendimientos del 84% para el epóxido β y del 16% para el epóxido α .

Las diferencias espectroscópicas entre ambos isómeros se describen a continuación:

1. El H-4 del epóxido α está más desplazado a campo bajo por 0.06 ppm, diferencia que parece ser insignificante pero suficiente para distinguir los isómeros (espectroscópicamente hablando).
2. Los hidrógenos del metilo en la posición 19, están 0.1 ppm más desplazados hacia campo bajo en el epóxido β .
3. El C-19 del epóxido β está 0.5 ppm más desplazado a campo bajo con respecto al epóxido α .
4. Existe una diferencia de 2 ppm entre los δ de los C-18 en el espectro de RMN- ^{13}C .

Que tanto los carbonos como los hidrógenos en la posición 19 de los epóxidos β aparezcan a mayores ppm, se debe a que al estar en la misma cara que el epóxido, interactúan con el oxígeno, les retira densidad electrónica y los desprotege.

En el año 2013, el Dr. Iglesias y colaboradores lograron obtener estructuras cristalinas de ciertos derivados de androstano muy similares a los presentados en esta sección, que contenían a los epóxidos α y β en la posición 4 [22]. Guiándonos en sus estructuras, propusimos que nuestros derivados podrían presentar la siguiente estructura tridimensional:

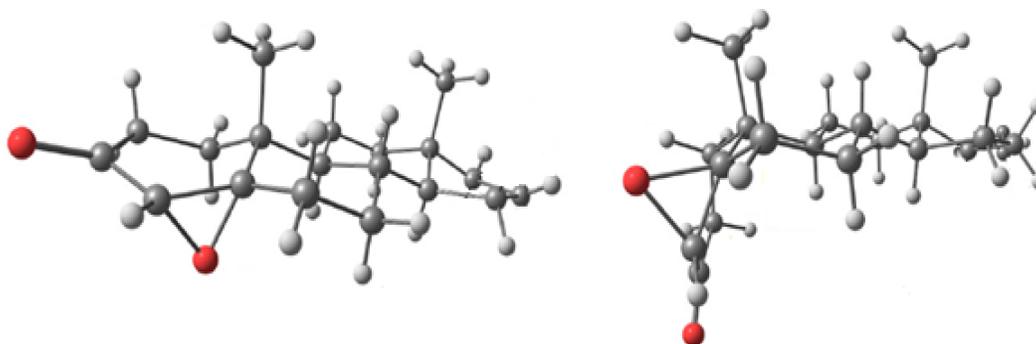


Figura 13. Estructuras 3D del epóxido α (izquierda) y epóxido β (derecha).

Discusión de resultados

Como se mencionó anteriormente, el propósito de realizar la síntesis a diferentes temperaturas, era conocer si se podían modificar o incluso invertir las proporciones de los isómeros, con el fin de eliminar la purificación tan laboriosa y costosa. La **Tabla 2** muestra que solo fue posible modificar las proporciones, aunque se encontraron las condiciones para obtener prácticamente un solo isómero, el epóxido β , a una temperatura de 75°C y con un rendimiento del 99%.

Tomando en cuenta dichas proporciones de isómeros en las tres diferentes condiciones de temperatura, podemos hacer una extrapolación y darnos una idea de las temperaturas óptimas para las cuales se obtendría un rendimiento hipotético del 100% en cada caso, utilizando la ecuación de la línea recta del ajuste lineal (**Gráfico 1**).

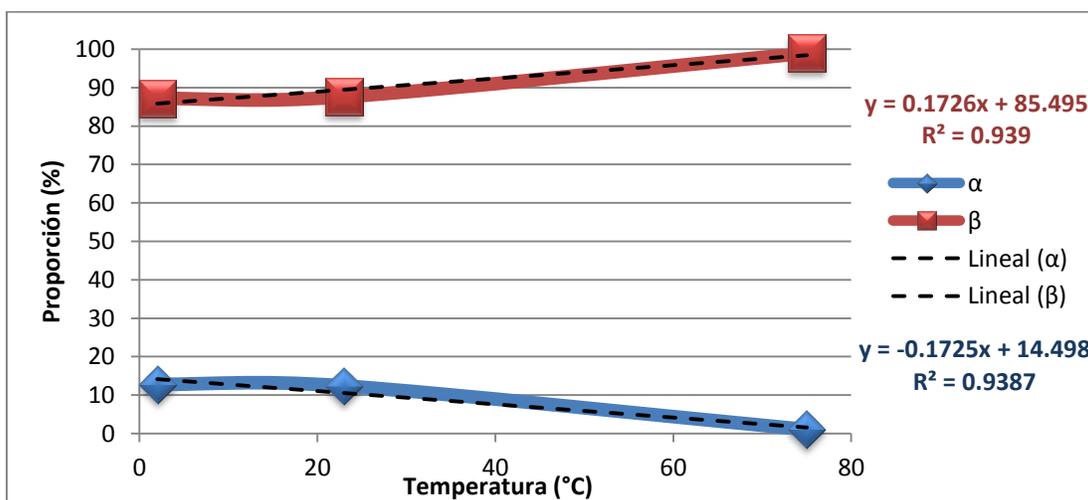


Gráfico 1. Proporción de isómeros α y β de la 4,5-epoxiandrosta-16-en-3-ona a diferentes temperaturas.

Donde "x" es la variable a conocer, de manera que despejando x de las ecuaciones correspondientes obtenemos las siguientes expresiones para cada isómero:

$$x_{\alpha} = \frac{100 - 14.498}{-0.1725}$$

$$x_{\beta} = \frac{100 - 85.495}{0.1726}$$

La interpretación y los valores resultantes para cada x son los siguientes:

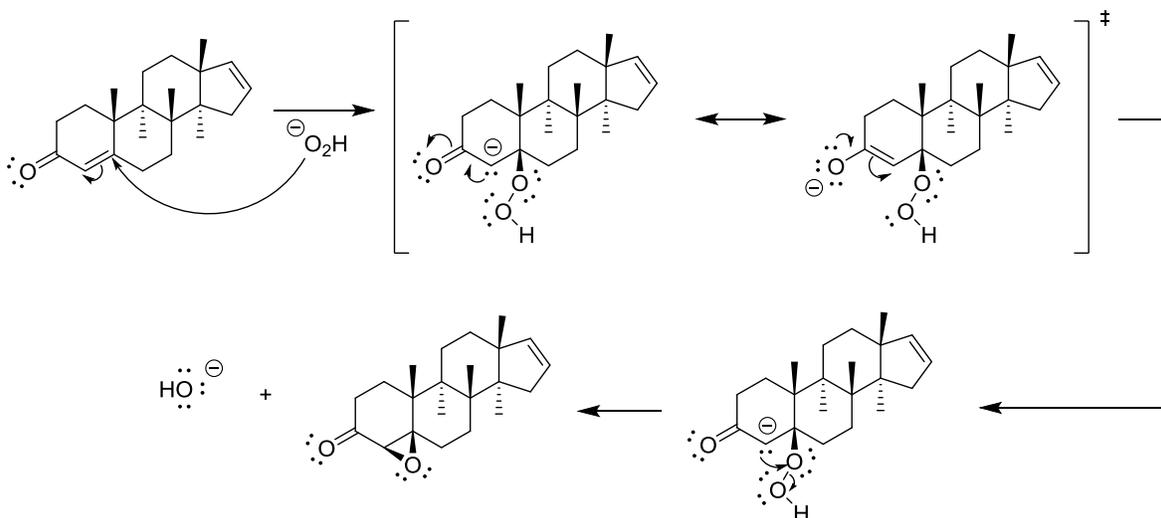
- Si el compuesto de interés es el isómero α , la temperatura óptima de síntesis es de -495.66°C .
- Si el compuesto de interés es el isómero β , la temperatura óptima de síntesis es de 84.03°C .

Hasta la fecha ha sido imposible alcanzar la temperatura correspondiente al cero absoluto, es decir, -273.15°C . Es por ello que es absurdo pensar en realizar la síntesis a una temperatura de -496°C ; por lo tanto, si el compuesto de interés es el epóxido α , se tendría que buscar otra ruta de síntesis y de optimización.

Es importante destacar que la tendencia de las proporciones de los isómeros en el intervalo de temperatura de trabajo ($2-75^{\circ}\text{C}$) parece ser lineal, aunque lo más probable es que a temperaturas más bajas se pierda esta tendencia y la proporción del epóxido α aumente rápidamente conforme disminuye la temperatura.

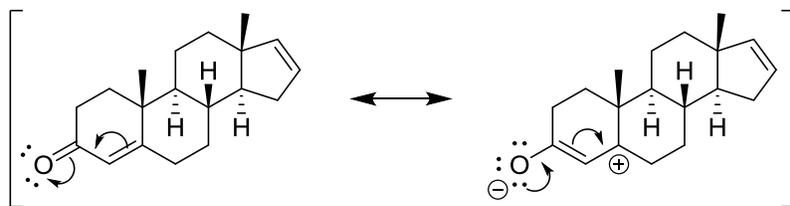
Todas las c.c.f. revelan que el epóxido α es más polar que el epóxido β , con un R_f de 0.64 y 0.72 respectivamente.

El mecanismo de reacción de la epoxidación de la doble ligadura α al carbonilo se presenta a continuación:



Esquema 15. Mecanismo de reacción de epoxidación de la androstadienona.

Se propone que el HO_2^- formado tras la desprotonación del H_2O_2 con ^-OH , ataca primero al C-5, dado que es el carbono electrofílico de la doble ligadura debido a que la densidad electrónica se encuentra desplazada hacia el C-3 por el efecto inductivo del carbonilo, además de que la resonancia que presenta este sistema está desplazada a la derecha de acuerdo al siguiente esquema:



Esquema 16. Estructuras resonantes de la androstadienona.

Para cada temperatura, las proporciones de los epóxidos α y β se obtuvieron mediante la integración directa de cada una de las señales de los hidrógenos en la posición 4 del espectro de RMN- 1H de la mezcla de isómeros tras la extracción. Esta cuantificación no se realizó de manera directa, puesto que la purificación trae consigo la pérdida de

producto, y por lo tanto se obtienen variaciones significativas en las proporciones y un menor rendimiento de reacción.

4-Hidroxiandrosta-4,16-dien-3-ona

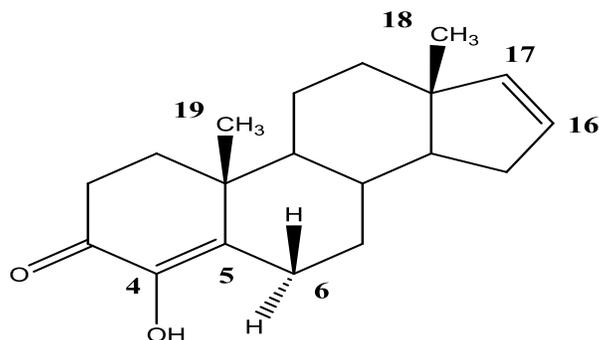


Figura 14. Numeración de los carbonos más importantes de la 4-Hidroxiandrosta-4,16-dien-3-ona.

Discusión de las espectroscopías

FTIR (cm^{-1}): 1633.55 (m, f, C=C), 1666.61 (I, f, C=O), 2906.90 (I, f, C_{sp^3}), 3057.97 (d, f, $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$), 3412.59 (I, f, OH).

RMN- ^1H δ (ppm): 0.81 (s, 3H, C-18 H_3), 1.20 (s, 3H, C-19 H_3), 3.03 (cd, 1H, $J=14.8$ Hz y $J=2.4$ Hz, C-6 H_2), 5.70 (m, 1H, C-17H), 5.83 (m, 1H, C-16H), 6.08 (s, 1H, OH) (D_2O).

RMN- ^{13}C δ (ppm): 16.92 (C-18), 16.94 (C-19), 129.34 (C-16), 140.08 (C-5), 141.14 (C-4), 143.53 (C-17), 193.55 (C-3).

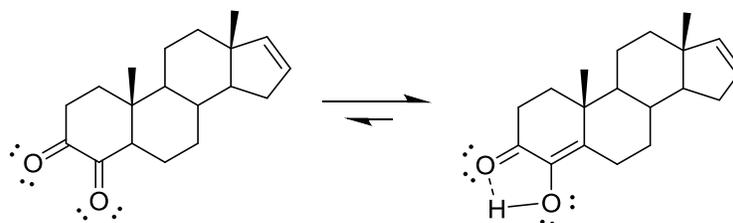
EMIE (m/z): M^{+1} 286.

En el espectro de RMN- ^1H desaparece la señal del hidrógeno del alcohol por el intercambio con agua deuterada.

En el espectro de RMN- ^{13}C se observa una sola señal de carbonilo y cuatro señales en la zona característica de dobles enlaces C-C.

En el IR se observa una banda fina debida a la vibración del enlace OH y una sola banda en la zona de carbonilos.

Todas estas evidencias nos llevaron a proponer el equilibrio siguiente (**Esquema 17**), el cual se encuentra totalmente desplazado a la derecha y que explica de manera implícita la estabilidad del enol.



Esquema 17. Equilibrio ceto-enólico de la 4-Hidroxiandrosta-4,16-dien-3-ona.

Como se mencionó anteriormente, los enoles presentan un equilibrio ceto-enólico, el cual suele favorecer la formación de la cetona y de hecho, el enol suele ser solo un intermediario de reacción. En este caso, el equilibrio se invierte y solo se obtiene el enol.

La estructura de la derecha explica por qué en el IR, la banda del OH es fina y esto es porque se presentan únicamente puentes de hidrógeno intramoleculares entre la cetona y el hidrógeno del alcohol. La facilidad con la que se realiza el intercambio protónico se debe a que el hidrógeno está deslocalizado entre la densidad electrónica que rodea a este sistema (cetona-enol), por lo que de cierta manera anda "suelto" y es desplazado fácilmente.

Con esta información, se comprueba que el compuesto obtenido presenta una sola cetona y dos dobles enlaces; el del enol y el del C-16.

En el espectro de RMN-¹H se observa también una interacción muy fuerte entre el hidrógeno del alcohol y uno de los dos hidrógenos de la

posición 6, tanto así que lo desplaza hasta 3.04 ppm, mientras que el otro aparece en 2.99 ppm.

Una vez más el DEPT confirma el número de grupos esperados en el espectro de ^{13}C , es decir: 2 señales de CH_3 , 7 señales de CH_2 , 5 señales de CH y 5 señales faltantes que corresponden a la del C-3, C-4, C-5, C-10 y a la del C-13.

Un resultado curioso que muestra el DEPT y que no podemos explicar, es una señal, aparentemente de CH_3 , tan desplazada a campo bajo (34.51 ppm).

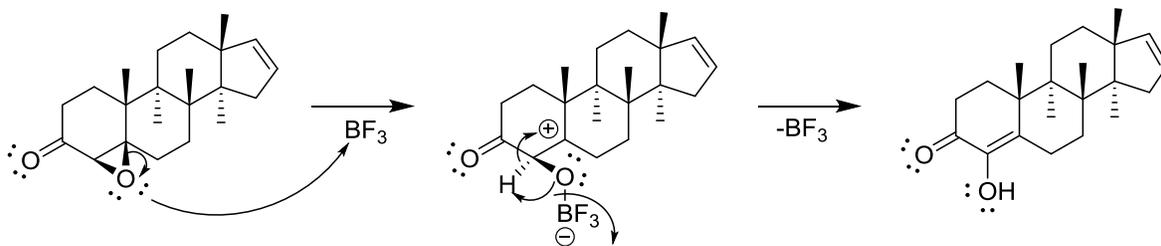
Discusión de resultados

Para los objetivos de síntesis del enol, no importaba si se partía del epóxido α o β obtenidos anteriormente, ya que tras la formación del enol se pierde la quiralidad e isomería de los epóxidos. Además de esta razón, se utilizó el epóxido β simplemente porque se contaba con una mayor cantidad.

El mecanismo de reacción propuesto, inicia con en el ataque del oxígeno del epóxido al BF_3 , seguido de la apertura del epóxido con la formación de un carbocatión en el C-5, el cual se ve favorecido por ser terciario.

Tras la formación del carbocatión, el H-4 tiene a dos especies vecinas que le retiran densidad electrónica (la cetona y el carbocatión), por lo que se vuelve muy ácido y hace que el hidrógeno se transfiera fácilmente. Estos grupos también afectan al oxígeno unido al BF_3 , además de que este último también le retira densidad electrónica al ser un ácido de Lewis muy fuerte, por lo que es eliminado fácilmente y conforme va saliendo, el par de electrones que lo mantenían unido al

oxígeno ataca al H-4, lo elimina y mete el par de electrones para así formar el enol (**Esquema 18**).



Esquema 18. Mecanismo de reacción de apertura de epóxidos con BF_3 .

En cuanto al rendimiento de la reacción, sabemos que fue menor al esperado y creemos que en gran parte se debe a que el hidróxido de sodio agregado desprotonó al alcohol, haciendo más soluble al compuesto en agua y por lo tanto, el rendimiento de la extracción en la fase orgánica disminuyó. A pesar de esto, el rendimiento obtenido no es para nada despreciable y dado que solo se obtiene un solo producto en la fase orgánica y su separación no es laboriosa, es una técnica que se podría emplear a nivel industrial, además de poder escalarse a un proceso catalítico.

4 β ,5 β ,16 α ,17 α -Diepoxiandrosta-3-ona

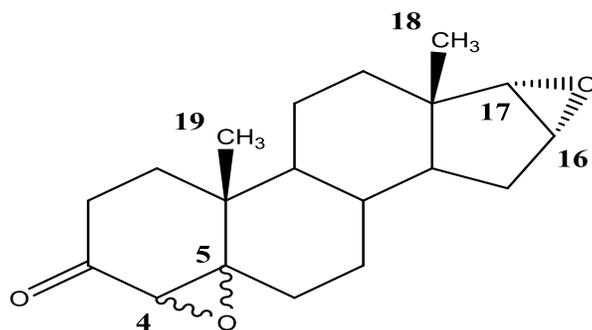


Figura 15. Numeración de los carbonos más importantes de la 4 β ,5 β ,16 α ,17 α -Diepoxiandrosta-3-ona.

Discusión de las espectroscopías

FT-IR (cm^{-1}): 1698.54 (d, f, C=C), 1709.35 (I, f, C=O), 2938.64 (I, f, $\text{C}_{\text{sp}}^3\text{H}$), 3039.20 (m, f, $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{H}$).

RMN- ^1H δ (ppm): 0.77 (s, 3H, C-18 H_3), 1.61 (s, 3H, C-19 H_3), 2.96 (s, 1H, C-4H), 3.11 (d, 1H, $J=3$ Hz, C-17H), 3.35 (d, 1H, $J=3$ Hz, C-16H).

RMN- ^{13}C δ (ppm): 15.43 (C-18), 18.87 (C-19), 53.47 (C-16), 61.76 (C-4), 62.45 (C-17), 69.92 (C-5), 206.22 (C-3).

Comparando los δ de RMN- ^1H del diepóxido con los del monoepóxido, observamos solo dos diferencias significativas: los hidrógenos del metilo en la posición 19 se desplazan 0.42 ppm a campo más bajo y la desaparición de las señales de la doble ligadura.

Los espectros de RMN- ^{13}C revelan diferencias interesantes. Por un lado tenemos los diferentes δ de los carbonos de los epóxidos en el diepóxido, siendo el C-4 el más desplazado a campo bajo, puesto que tiene al carbonilo como vecino y por el otro, el C-18 del diepóxido se

desplaza 1.5 ppm a campo más alto debido a que desaparece el efecto que siente el núcleo por efecto de la corriente eléctrica de la doble ligadura, y aunque un epóxido es también un grupo electroattractor, la magnitud de este efecto es mucho menor.

Una vez más el DEPT confirma el número de grupos esperados para esta molécula, es decir: 2 señales de CH₃, 7 señales de CH₂ y 6 señales de CH. Las 4 señales de carbonos cuaternarios que no aparecen en el DEPT corresponden a la cetona, al C-5, al C-13 y la última al C-10.

La única información relevante que presenta el IR es la banda del carbonilo y la del doble enlace. Las bandas de los epóxidos no suelen ser fácilmente distinguibles porque están en la misma zona que las vibraciones de los carbonos con hibridación sp³ (alrededor de 2800-3000 cm⁻¹).

No se pudo obtener el EMIE, dado que el equipo necesario se encontraba descompuesto.

Discusión de resultados

La ruta de síntesis se llevó a cabo en la secuencia indicada, puesto que si se realizaba al revés, es decir, primero la epoxidación de la doble ligadura nucleofílica y posteriormente la electrofílica, se podría llevar a cabo la apertura del epóxido de la posición 16 debido al medio básico que requiere la electrofílica.

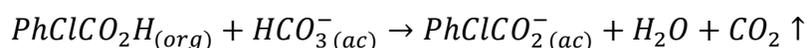
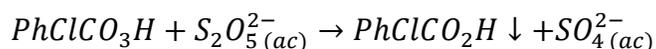
Cabe destacar que en este caso, la doble ligadura es rica en densidad electrónica y ataca al AMCPB, razón por la cual no existiría competencia de reacciones entre las dos dobles ligaduras como sí la

existiría entre el OH^- y el alqueno por el AMCPB en caso de hacer reaccionar la androstadienona en una reacción tándem.

Todo lo anterior implicaría una purificación laboriosa y bajos rendimientos, lo que incumpliría con el objetivo de optimizar las rutas de síntesis.

El hecho de que solo se forme el epóxido α se debe única y exclusivamente al gran impedimento estérico que proporciona tanto el metilo del C-18 y la relativa voluminicidad del AMCPB, efecto que hace imposible (al menos bajo estas condiciones) la formación del isómero β .

La razón de las reacciones con sales inorgánicas fue para realizar la separación química y física, tanto del exceso de reactivo como de los subproductos. Las reacciones químicas que se llevaron a cabo fueron las siguientes:



Con la primera reacción se reduce el AMCPB a AMCB, que precipita en el medio de reacción y se retira con el filtrado. Con la segunda se elimina el poco AMCB disuelto en la fase orgánica, dejando las sales resultantes en la fase acuosa y al diepóxido en la fase orgánica.

Si se desea conocer el mecanismo de reacción, ver la sección 3.1.ii.a, en especial al **Esquema 1**.

16,17-Dihidroxiandrosta-4-en-3-ona

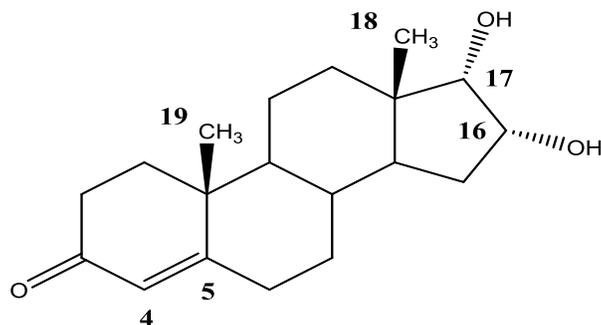


Figura 16. Numeración de los carbonos más importantes de la 16,17-Dihidroxiandrosta-4-en-3-ona.

Discusión de las espectroscopías

FTIR (cm^{-1}): 1606.30 (m, f, C=C), 1664.56 (I, f, C=O), 2934.50 (I, f, $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{H}$), 3014.05 (m, f, $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$), 3240.26 (I, a, OH).

RMN- ^1H δ (ppm): 0.97 (s, 3H, C-18 H_3), 1.18 (s, 3H, C-19 H_3), 2.63 (m, 2H) (D_2O), 3.63 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, C-17H), 4.45 (ddd, 1H, $J=8.7$ Hz, $J=5.4$ Hz, $J=2.4$ Hz, C-16H), 5.73 (d, 1H, $J=1.5$ Hz, C-4H).

RMN- ^{13}C δ (ppm): 16.85 (C-18), 17.27 (C-19), 71.14 (C-16), 78.22 (C-17), 123.60 (C-4), 171.89 (C-5), 200.02 (C-3).

EMIE (m/z): M^{+1} 304.

Con el intercambio con D_2O , fue posible apreciar la multiplicidad del H-16, la cual es un ddd perfectamente definido. Uno de estos dobletes se debe a la interacción con el H-15 β , otro a la del H-15 α y el otro a la que tiene con el H-17; siendo la primera la de mayor magnitud de J porque entre ellos existe un ángulo diedro mayor a 90° .

Comparando las señales de ambos núcleos (^1H y ^{13}C) de la androstadienona con los del diol, observamos que la única diferencia significativa es la ausencia de las señales correspondientes a la doble ligadura.

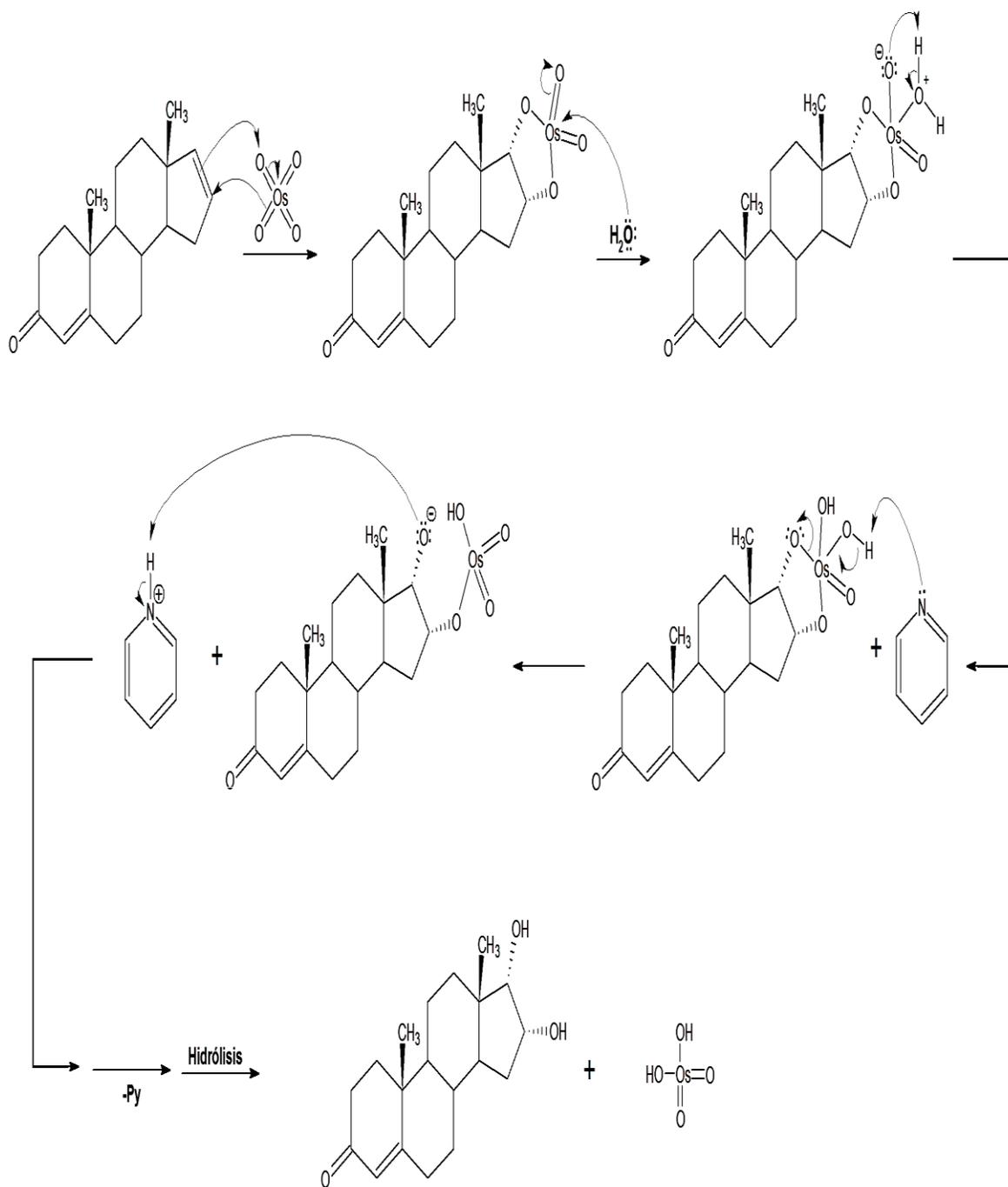
El DEPT confirma el número de grupos esperados, es decir: 2 señales de CH_3 , 7 señales de CH_2 , 6 señales de CH y 4 señales faltantes con respecto al espectro de ^{13}C que no aparecen en el DEPT. Estas cuatro señales corresponden a la del C-3, C-5, C-10 y a la del C-13.

Discusión de resultados

Una vez más cabe destacar, que esta reacción puede ser catalizada si se agrega H_2O_2 o algún otro oxidante fuerte, aunque no era la intención de este trabajo por la peligrosidad que implica trabajar con OsO_4 .

Es conocido que la hidrólisis de ésteres organometálicos de osmio *VI*, se ve favorecida en medios básicos, aunque si se utiliza piridina como disolvente, la hidrólisis se vuelve un proceso catalítico [23]. Fue por esta razón que el medio de reacción empleado fue la piridina.

El mecanismo de reacción propuesto se muestra en el esquema siguiente:



Esquema 19. Mecanismo de reacción de hidroxilación de la doble ligadura.

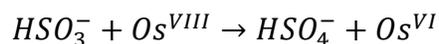
El mecanismo de reacción inicia con la adición 1,2 del OsO_4 al alqueno para formar un éster de osmio VI, el cual es de color negro y enturbia la mezcla de reacción. Posteriormente, una molécula de agua ataca al centro metálico formando una especie de alcoxilato, el cual

desprotona a la molécula de agua que va entrando y se forma un complejo diprótico de osmio VI.

En los pasos siguientes es donde creemos entra en juego la piridina y realiza la catálisis, al eliminar uno de los protones complejo diprótico, metiendo el par de electrones y formando el alcóxido en el esteroide, el cual se protona tras reaccionar con el piridinio, formando así el primer alcohol. La hidrólisis se repite una vez más para formar el segundo alcohol y con ello, el diol vecinal deseado.

Tampoco podríamos decir con certeza cuál de los dos alcoholes se forma primero, si el que está unido al C-16 o el del C-17, aunque creemos que ambos tienen la misma probabilidad (50:50) por ser un mecanismo concertado.

La razón de agregar $NaHSO_3$ al final de la reacción es para reducir el exceso de OsO_4 presente en el medio y así, poder separar las sales de Os^{VI} , las cuales no son tóxicas aunque pueden llegar a ser pirofóricas.



Como podemos observar en la **Tabla 5**, el rendimiento obtenido es muy bueno, aunque debido a la interacción por puentes de hidrógeno entre el diol y el agua, el rendimiento de extracción en la fase orgánica disminuye con cada lavado.

CONCLUSIONES

I. Los derivados sintetizados (**I-IV**) se lograron caracterizar y aislar fácilmente, además de que se obtuvieron con un rendimiento alto y con insumos relativamente baratos.

II. Se encontraron las condiciones óptimas para la obtención de un enol (**II**), el cual es un sistema conjugado en donde el protón del alcohol presenta interacciones intramoleculares con el carbonilo en posición 3.

III. Se pudieron realizar las reacciones de epoxidación en forma quimioselectiva sobre las dobles ligaduras C-4 y C-16.

IV. Se siguen estudiando las razones del porqué de la obtención del epóxido β , sobre la doble ligadura en el C-4, en mayor proporción al epóxido α .

V. Debido a la funcionalización de las dobles ligaduras, es posible obtener derivados muy diversos, con rendimientos altos y con tiempos de reacción relativamente cortos.

VI. El metilo sobre el carbono C-13 de la androstadienona, es el director de la isomería α en cuanto a los ataques electrofílicos se refiere, ya sea con un algún perácido o con OsO_4 .

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Everardo Tapia Mendoza, Tesis Profesional, "Síntesis de una nueva vomeropherina. Síntesis de 10-Hidroxi-estra-4,16-dien-3-ona", Facultad de Química, UNAM, 2013, pp12.
- [2] Weller Aaron. *Nature*. **1998**, 392, 126-127.
- [3] Monti-Block Luis, Berliner David L. Rinología. Estructura y función del sistema vomeronasal humano. Capítulo 25.
- [4] Mora, D. T., Jafek B. E., Rowley J. C. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **1991**, 39, 541-558.
- [5] McClintock M. K. *Nature*. **1999**, 401, 232-233.
- [6] González Urbina Beatriz Josefina. Tesis profesional. "Síntesis de dihidro y tetrahidroderivados de esteroides sintéticos". Facultad de Química, UNAM, 2000.
- [7] Charles J. Wysocki, George Preti (1998). Pheromonal influences. *Archives of sexual behavior* 27 (6). Pp. 627-641.
- [8] Günther Ohloff, Bruno Maurer, Beat Winter, Wolfgang Giersh. *Helvetica Chimica Acta*. **1983**. Vol 66, fasc 1, 192-217.
- [9] Devlin, T. M. 2004. Bioquímica, 4ª edición. Reverté, Barcelona.
- [10] Hagino-Yamagishi, K. *J. Zool. Sci.* 25, 1179-1189.
- [11] <http://antroporama.net/el-organo-vomeronasal-un-vestigio-de-lo-que-fuimos/>. Consultada por última vez el 2 de febrero del 2014
- [12] Everardo Tapia Mendoza, Tesis Profesional, "Síntesis de una nueva vomeropherina. Síntesis de 10-Hidroxi-estra-4,16-dien-3-ona", Facultad de Química, UNAM, 2013, pp 20.
- [13] Trinh K., Storm D. R. *Nature Neuroscience*, **2004**, 6, 519-525.

[14] <http://www.webfisio.es/fisiologia/nervioso/textos/olfato.htm>.

Descubrimiento de los receptores de olores y la organización del sistema olfatorio: Linda Buck y Richard Axel Nobel en Medicina y Fisiología 2005. Consultada por última vez el 17 de marzo del 2014.

[15] Heusler, K. Werrstein, A. *Helvetica Chimica Acta*, **1953**, 36, 398-408.

[16] Jacob S., McClintock M. *Hormones Behavior*, **2000**, 37, 57-58.

[17] Paavo Huoviala, Markus J. Rantala, *Plos one*, **2013**, vol 8, tomo 5.

[18] Macías Alcántara Edgar Iván. Tesis profesional. "Nueva síntesis de 4,16-Androstadien-3-ona, una feromona humana". Facultad de Química, UNAM, 2004.

[19] Heusler, K., Wettstein, A. *Helv. Chim. Acta* **36**, 298 (1953).

[20] J. S. Baran. *J. Org. Chem*, **1960**, 25, 257.

[21] A. F. Marx & N. C. M. E. Barendse. Ger. Offen. 2.631.915 (1977); *Chem Abstr.* 87, 23614p (1977).

[22] Labra Vázquez, Pablo; Galano, Annia; Romero Ávila, Margarita; Flores Álamo, Marcos; Iglesias Arteaga, Martín. *ARKIVOC* **2013** (iv), 107-125.

[23] Feiser, Louis. Fieser, Mary. *John wiley and Sons*, **1967**, 759-764.