

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

UNIVERSIDAD MOTOLINIA

FACULTAD DE QUIMICA

- 16β Metil-19-Nor- Testosterona.

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

MARIA DOLORES GARCIA PACHECO

México, D. F.

1958



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.

96



T e s i s

A mis adorados padres.

A mis hermanas.

A mi tía.

A! Dr. Enrique Batros

Al Dr. Fred H. Kinel, por la acertada dirección
de este trabajo

A mis maestros.

Hago patente mi agradecimiento a los labora-
torios Syntox, S. A., y en especial al Dr.
Rosenkranz, por las facilidades que se me
concedieron para la realización de este
trabajo.

SUMARIO:

- 1.- Introducción
- 2.- Discusión
- 3.- Experimental
- 4.- Conclusiones
- 5.- Bibliografía

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

En los últimos años se ha desarrollado una gran serie de compuestos hormonales, los cuales por modificaciones a la estructura básica esteroidal, han demostrado tener actividades biológicas superiores en algunos casos a las de los compuestos naturales. Así por ejemplo, fué encontrado que la supresión del grupo metilo angular en C-19 tiene un efecto marcado en la actividad biológica de las hormonas esteroidales.

El primer compuesto de este grupo, la 19-nor-testosterona fué preparada por Birch¹, en 1950. Este compuesto se preparó por reducción con sodio y alcohol en amoniaco líquido, del anillo fenólico de un éter de la estrona, dando el derivado dihidro benceno; la descomposición del éter enol con un ácido mineral dió el compuesto 19-nor- Δ^4 -3-ceto.

Siguiendo este primer trabajo han sido sintetizados un gran número de 19-nor-compuestos de las series del androstano y del pregnano y su actividad biológica ha sido determinada. Se ha notado que en los 19-nor homólogos de las hormonas corticales, la ausencia del grupo metilo angular no aumenta la actividad biológica en un grado apreciable; por ejemplo se encontró que la 19-nor-hidrocortisona y la 19-nor-cortisona cuando se administraban por vía oral tenían la mitad de la actividad del compuesto original, mientras que la 19-nor-desoxicorticosterona² era solo dos veces más activa que la desoxicorticosterona en actividad mineralocorticoide.

Por otro lado fué interesante la observación de que la

ausencia del grupo metilo angular en C-19 en la progesterona³ aumentó notablemente la actividad biológica de este compuesto. Pruebas biológicas⁴ en conejos indicaron que el 19-nor compuesto tiene de 4 a 8 veces la actividad de la progesterona.

Aproximadamente al mismo tiempo se demostró^{5a,b} que la 19-nor-17 α -etilil-testosterona, por vía oral es una de las más potentes hormonas progestacionales que se conocen actualmente.

Pincus y colaboradores⁶, estudiaron la actividad biológica de unos 17 α -alil derivados de la 19-nor-testosterona y reportaron que compuestos como la 17 α -metil-19-nor-testosterona y la 17 α -etil-19-nor-testosterona mostraron una mayor actividad anabólica y androgénica al ser comparados con los compuestos de la serie normal del androstano.

En trabajos anteriores⁷, se reportó que la introducción de un substituyente 16-metilo, en la serie del androstano disminuye marcadamente la actividad androgénica de este compuesto; también se observó que la introducción del grupo 16-metil en la serie del estrano⁸ disminuyó notablemente la actividad de estos compuestos.

Por lo anteriormente expuesto y considerando la influencia de la substitución en 16, se pensó en la preparación de algunos esteroides alquil substituidos, en especial la introducción del grupo 16-metil en los derivados 19-nor-androstan y la influencia de esos cambios a la actividad biológica. Al mismo tiempo se repitió una parte del trabajo anteriormente reportado⁸, en vista de unas discrepancias apa-

rentes en las propiedades físicas de algunos de los compuestos.

Recientemente se ha que los derivados 16a y 16p-metil de las hormonas corticales, muestran una actividad anti-inflamatoria más alta que los derivados no substituidos^{a,b,c}.

D I S C U S I O N

La adición de un grupo 16-metilo en la molécula esteroidea ha sido lograda por dos rutas diferentes. Una comprende la adición del reactivo metílico de Grignard sobre la doble ligadura de una 20-cetona- α,β no saturada; así preparó Wettstein¹⁰, algunos homólogos 16-alkil substituidos de la Δ^5 -pregnen- 3β -ol-20-ona; la oxidación del 3β -alcohol, usando las condiciones reportadas por Oppenauer, dió la 16-metil-progesterona, pero sus datos biológicos no fueron descritos.

Más tarde como¹¹ repitió en parte este trabajo y demostró que en estas condiciones se obtuvo el 16 α -metil derivado; también preparó el 16 β -metil homólogo tratando la misma materia prima con diazometano seguida por la pirólisis de la pirazolina formada e hidrogenación de la doble ligadura en 16,17 con Niquel Raney.

La otra ruta para la introducción del grupo 16-metilo ha sido investigada por Julian⁷ y por Neumann¹². Ambos investigadores prepararon la 16-metil-testosterona utilizando la reacción de Mannich aplicada a un derivado 17-ceto-androstano con paraformaldehido y clorhidrato de dimetil amina en solución alcohólica a elevada temperatura. El grupo dimetil-amino-metilen resultante, fue descompuesto con una mezcla de anhídrido acético y ácido acético (Julian), mientras que Neumann preparó el 16-metilen derivado por arrastre de la base de Mannich con vapor.

En el presente trabajo, se deseó introducir el grupo

16-metil en la serie del estrano y se logró esencialmente por el uso del segundo método mencionado, pero en contraste se encontró que efectuando la reacción por un período más corto, se obtenía predominantemente la formación del 16-metilen derivado, probablemente debido a la descomposición de la base de Mannich durante la reacción.

Al tratar la metoxi-estrana con una parte de paraformaldehído, dos partes de clorhidrato de dimetilamina y cinco partes de alcohol iso-amílico a reflujo por dos horas y subsiguiente eliminación del solvente por destilación al vacío se obtuvo un producto aceitoso que fue disuelto en cloroformo; por extracción de la solución clorofórmica con ácido clorhídrico acuoso al 5%, se separó una fracción neutra (solución clorofórmica sobrante) y una fracción alcalina (la capa acuosa). Por alcalinización de la solución ácida con bicarbonato de sodio, extracción con cloroformo y evaporación del solvente se obtuvo un producto no cristalino de color café con 6% de rendimiento. Una prueba analítica para identificación de nitrógeno en este material resultó positiva. Este material crudo se suspendió en agua y fue refluado por doce horas. Después de la extracción con cloroformo y evaporación del solvente se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía con 30 veces su peso de alúmina Merck. Eluyendo la columna con una mezcla hexano-benzol 60/40, se obtuvo la 16p-metilen-metoxi-estrana (I), la cual fue idéntica al compuesto separado de la fracción neutra (ver abajo). El producto se obtuvo en un 1% de rendimiento. El producto que se obtuvo al eluir la columna en benzol mostró λ_{\max} 278m μ (log ϵ 3.14); este material acei-

tosos aparentemente tenía una naturaleza fenólica a juzgar por la absorción en el espectro ultravioleta, este material no fue investigado posteriormente.

La fracción neutra, separada según la descripción hecha arriba, se obtuvo en un 90% de rendimiento; después de eliminar el cloroformo por destilación se obtuvo un semi-sólido no cristalino de color obscuro. Este material se cromatografió en la misma forma que la fracción básica. Las fracciones eluidas con hexano-benzol 60/40 dieron un producto con λ_{max} 234, 270 y 286m μ (log ϵ 4.17, 3.28 y 3.24 resp.). Por repetida cristalización de esta fracción se obtuvo el compuesto puro, los datos analíticos así como la absorción al espectro ultravioleta y en la región del infrarrojo, estuvieron de acuerdo con los valores esperados para la 16 β -metilen-metoxi-estrona (I). Las siguientes fracciones obtenidas eluyendo la columna en el mismo solvente, fueron aparentemente el derivado 16 β -metilen impuro como se juzgó por el alto punto de fusión y el bajo valor del log ϵ a 234m μ . Estas fracciones se purificaron nuevamente por cromatografía y así se obtuvo un 10% adicional de I, idéntico en constantes físicas al producto separado en el primer cromatograma. El rendimiento total del derivado 16-metilen fue de 37%. El material obtenido al eluir la columna con éter fue identificado como metoxi-estrona por no presentar depresión en el p.f. de mezcla con una muestra auténtica de metoxi-estrona. El material obtenido posteriormente no fue investigado.

Por hidrogenación catalítica de I, usando paladio sobre carbón al 5% como catalizador en metanol y a la pre-

hólica con ácido clorhídrico 3N. La transformación a la cetosa no saturada se comprobó por la absorción a 240m μ (log ϵ 4.21) y por comparación directa con 16 β -metil-19-nor-testosterona (V).

El derivado V se obtuvo directamente a partir del 1,4 dihidro derivado al refluxar una solución alcohólica del metil éter con ácido clorhídrico, en atmósfera de nitrógeno. Por separación del producto crudo y cristalización se obtuvo el material puro caracterizado por una absorción en el espectro ultravioleta a 240m μ (log ϵ 4.21) característico del grupo Δ^2 - β -ceto. Estos valores están de acuerdo con los obtenidos para la 19-nor-testosterona¹³.

Es interesante hacer notar que el uso de Dowanol como solvente en la reducción en condiciones similares, no dio resultados satisfactorios al ser juzgado por la absorción en el espectro ultravioleta λ_{\max} 278m μ (log ϵ 2.55) reducción incompleta.

La reacción de la 16 β -metil-19-nor-testosterona (V) con anhídrido acético y ácido paratoluenasulfónico a la temperatura del baño de vapor por una hora, produjo el 3-acetato-enol-17-acetato VI en 30% de rendimiento después de repetidas cristalizaciones.

Este producto mostró una absorción en la región del ultravioleta a λ_{\max} 234-235m μ (log ϵ 4.24) además de la rotación negativa característica de los acetatos enoles. Por reducción del acetato enol con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano como solvente se obtuvo un producto no cristalino, sin absorción específica en la región del ultravioleta; este aceite se cromatografió en alúmina Merck

y así se obtuvo el derivado Δ^5 -3-alcohol VII, en forma cristalina (rendimiento 47%).

La oxidación del grupo alcohólico de la 16 β -metil-19-nor-testosterona con el reactivo de Jones en solución acética a 0°C, produjo un un rendimiento de 70% la androstenediona VIII; este derivado mostró la típica banda de absorción en la región del infrarojo a 1740 cm^{-1} y a 1690 cm^{-1} , característicos de los grupos 17-cetona y 3-cetona no saturadas. La reacción del compuesto VIII con ortoformiato de etilo en presencia de piridina y catalizada con ácido para-toluensulfónico dio en alto rendimiento el éter enol IX, con una absorción a λ_{max} 240m μ (log ϵ 4.25).

Por reacción del éter enol IX con reactivo de Grignard no fue posible la introducción del grupo deseado 17 α -metil y se recuperó solamente el éter enol a juzgar por la intensidad de absorción del grupo 17-ceto a 1725 cm^{-1} del producto total.

La actividad biológica de la 16 β -metilen-metoxi-estrona y 16 β -metil-metoxi-estrona, se midió por el incremento en el peso del útero de ratas jóvenes; no encontró que era 1/200 y 1/5000 veces la de la estrona cuando se administra por vía subcutánea.

La 16 β -metil-19-nor-testosterona demostró ser activa en pruebas preliminares llevadas a cabo en ratas paralióticas en supresión gonadotrópica. En el mismo experimento dicha substancia parece tener un cociente de actividad androgénica-anabólica favorable, según se ha podido determinar por el aumento de peso en el músculo elevador del ano, próstata y vesículas seminales respectivamente.

La configuración β del grupo metilo fue asignada tomando como base las siguientes consideraciones:

La hidrogenación catalítica de la 16-metilen-17-cetona con toda probabilidad ocurre preferentemente del lado α (opuesto al grupo metilo angular C-18) para dar el isómero 16 β -metil, el cual por reducción posterior del grupo 17-ceto, tendrá con seguridad que producir predominantemente el derivado 17 β -hidroxi como ha sido postulado por Gallagher¹⁴.

El estudio de la diferencia en las rotaciones moleculares de los compuestos 16 β substituidos, mostró que la introducción de un 16 β -metilo en la molécula esteroideal produce solamente una ligera modificación en la rotación de este compuesto (Tabla I).

Examinando las diferencias de las rotaciones moleculares de los compuestos reportados en este trabajo (Tabla II) se ve que el desplazamiento negativo no es apreciable, de lo cual se infiere que, dichos compuestos tienen la configuración β .

Diferencias en rotaciones moleculares de los 16-metil androstan y pregnan derivados (en cloroformo)¹.

Compuesto	$[\alpha]_D$	MD	16 β -me	MD	Δ -MD
Δ^4 -androsten 3,17-diona	+198°	+567°	+175°	+525°	-41°
Δ^4 -andronsten 17 β -ol-3-ona	+118°	+540°	+98°	+295°	-45°

1) M. Romero, J. Lope y J. Romo, Bol. Inst. Quim. Univ. Nat. Auton. 2, 126 (1952).

TABLA I

Diferencias en rotaciones moleculares de los 16 metil androstan derivados (en cloroformo)¹.

Compuesto	$[\alpha]_D$	MD	16 me	MD	Δ MD
Androstan-3 β - ol-17-ona	+90°	+260°	+77°	+234°	-26°
Androstan-3, 17-diana	+119°	+327°	+112°	+338°	+9°
Δ^5 -androstan-3 β - ol-17-ona	+2°	+5.5°	+2°	+6°	$\pm 0^\circ$
Testosterona	+118°	+340°	+100°	+320°	-20°

2) M. Romero, J. Lope y J. Romo, Bol. Inst. Univ. Nat. Auton., 2, 115 (1952).

1) F. Neumann et al., J. Am. Chem. Soc., 77, 5576 (1955).

TABLA II

Diferencias en rotaciones moleculares de 16-metil-
estran derivados (en cloroformo).

Compuesto	$[\alpha]_D$	MD	16-metil	MD	Δ MD
3-metoxi-estran- ona	+171°	+406°	+150.5°	+449°	-37°
3-metoxi-estran- diol	+92°	+203°	+84°	+252°	-11°
17 α -acetato-estran- ona	+55°	+151°	+42°	+122°	-28°
17 β -acetato-estran- ona	+104°	+221°	+179°	+218°	-3°
17 α -acetato- Δ^5 -estran- ona	+137°	+174°	+130°	+250°	+8°

TABLA I

Diferencias en rotaciones moleculares de los 16 metil androstan derivados (en cloroformo)¹.

Compuesto	$[\alpha]_D$	MD	16 me	MD	Δ MD
Androstan- β -ol-17-ona	+90°	+260°	+77°	+234°	-26°
Androstan-3,17-diona	+115°	+327°	+112°	+338°	+9°
Δ^5 -androsten- β -ol-17-ona	+2°	+5.5°	+2°	+6°	$\pm 0^\circ$
Testosterona	+118°	+340°	+106°	+320°	-20°

2) M. Romero, J. Lepe y J. Romo, Bol. Inst. Univ. Nat. Auton., 2, 115 (1952).

1) F. Neumann et al., J. Am. Chem. Soc., 77, 5676 (1955).

TABLA II

Diferencias en rotaciones moleculares de 16-metil-estran derivados (en cloroformo).

Compuesto	$[\alpha]_D$	MD	16-metil	MD	Δ MD
β -metoxi-estrona	+171°	+486°	+150.5°	+449°	-37°
β -metoxi-estradiol	+92°	+263°	+84°	+252°	-11°
19-nor-testosterona	+55°	+191°	+42°	+122°	-28°
$\Delta^5(10)$ -estren-17 β -ol-3-ona	+184°	+521°	+179°	+518°	-3°
19-nor- Δ^4 -andros-ten-2,17-diona	+137°	+374°	+135°	+380°	+6°

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se tomaron en tubo capilar abierto y no fueron corregidos. La absorción en el espectro ultravioleta fue determinada en etanol al 95% en un espectrofotómetro de Beckman, modelo D.U. Los análisis infrarrojos se hicieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 21. Las rotaciones se tomaron en cloroformo a 20°C en un polarímetro de Rudolph. El metanol usado para hidrogenar fue destilado sobre hidróxido de potasio. Los solventes usados para cromatografía fueron purificados por destilación. Las muestras analíticas se secaron al alto vacío y los análisis fueron hechos por el Dr. A. Benhardt, Mülheim/Ruhr Alemania.

ETER-METILICO DE 16 β -METILAN-ESTRONA (I).

A una suspensión de 37 g. de metoxi estrona en 200 cc. de alcohol iso-amílico se le agregaron 28 g. de para-formaldehído y 70 g. de clorhidrato de dimetil amina y la mezcla se reflujo por dos horas. Al final de la reacción, el alcohol iso-amílico se eliminó por destilación al vacío. El residuo resultante, un sólido de color amarillo, se disolvió en un litro de cloroformo y la solución clorofórmica se extrajo con tres porciones de 700 cc. de ácido clorhídrico acuoso al 5%; esta porción acuosa se guardó y se trató como se indica después. La capa orgánica se lavó tres veces con 500 cc. de agua, después se secó con sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad. El producto crudo correspondiente a la fracción neutra, un semi-sólido de color oscuro, pesó 35.5 g. y se purificó mediante cromatografía con una

columna conteniendo un kilo de alúmina Merck. La columna se preparó en hexano-benzol y se empezó a eluir con una mezcla 80/20 hexano-benzol; un número de seis fracciones fueron separadas y combinadas en la tabla V.

TABLA V

Fracción	Solvente	Mezcla	Rendimiento	P.f.	λ_{max}	log ϵ
1-8	Hexano	80/20	-----	---	----	----
9-13	hexano benzol	60/40	8.09 g. 27.5 %	115-118°	224 278 286	4.17 3.28 3.24
14-16	hexano benzol	60/40	2.79 g. 8 %	133-147°	224 278 286	4.05 3.30 3.24
17-22	hexano benzol	60/40	2.42 g. 7 %	154-159°	222 278 286	4.00 3.32 3.27
23-26	Eter	100	9 g. 25 %	154-157°	278 286	2.55 2.78
27-29	Acetato de etilo	100	1.47 g. 4 %	aceite	220 278	2.27 2.91

Las fracciones fueron de un litro, el primer producto que se obtuvo se eluyó con la mezcla hexano-benzol 60/40, separandose en tres fracciones según su punto de fusión. La fracción de 9 a 13 dió un rendimiento de 8.09 g. (27%) de 16-metilen-metoxi-estrone (I) que mostró un p.f. 115-118°; λ_{max} 224, 278 y 286m μ (log ϵ 4.17, 3.28 y 3.24 resp.).

La fracción 14-16 dió 2.79 g. (8%) de un producto cristalino con p.f. 133-147°; λ_{max} 224, 278 y 286m μ (log ϵ 4.05 3.30 y 3.24). La tercera fracción de 17-22 peso 2.42 g. (7%) y mostró λ_{max} 222, 278 y 286m μ (log ϵ 4.00, 3.32 y 3.27 resp.).

Las fracciones 14 a 22 se recromatografiaron por haber demostrado el análisis de sus propiedades físicas que la sustancia era impura; la cromatografía se hizo como anteriormente se ha descrito y se obtuvieron 1.17 g. de I con p.f. 106-113°; λ_{\max} 224, 278 y 286m μ ; (log ϵ 4.18, 3.31 y 3.26 resp.).

La fracción 23 a 26 se cristalizó de éter y dio un peso de 7.2 g. de metoxi estrona recuperada con p.f. 152-157°. No mostró depresión en el p.f. al mezclarla con una muestra auténtica de metoxi-estrona; la autenticidad se demostró también por comparación de los espectros infrarrojos de los dos compuestos.

La 16 β -metileno-metoxi-estrona obtenida de los dos cromatogramas se cristalizó de acetona y dio la muestra analítica con p.f. 121-123°; $[\alpha]_D^{+129.4^\circ}$; λ_{\max} 222-6, 278 y 286m μ (log ϵ 4.18, 3.28 y 3.23 resp.).

Análisis:

Calculado para C ₂₀ H ₂₄ O ₂ :	C, 81.04; H, 8.61; O, 10.80.
Encontrado	C, 80.91; H, 8.48; O, 10.51.

La solución de ácido clorhídrico acuoso obtenida como se describió anteriormente, se neutralizó con bicarbonato de sodio y la solución alcalina se extrajo tres veces con un litro de cloroformo cada vez; la capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente; el aceite residual dio 3.35 g. con λ_{\max} 278 y 286m μ (log ϵ 3.41 y 3.49). Este producto fue disuelto en 40 cc. de metanol y la solución se vertió en 200 cc. de agua; el metanol fue destilado y la suspensión fue arras-

trada con vapor durante doce horas. Después la solución se enfrió, se extrajo con cloroformo, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó obteniéndose 2.3 g. de un aceite que se cromatografió con 70 g. de alúmina Merck; la columna se eluyó con una mezcla hexano-benzol 60/40 y así se obtuvieron 370 mg. de 16 β -metilen-metoxi-estrona con p.f. 114-117°; λ_{\max} 224, 273 y 286m μ (log ϵ 4.16, 3.28 y 3.22 resp.). El resto del material obtenido en la columna con acetona (720 mg.) fue un aceite que mostró λ_{\max} 278m μ (log ϵ 3.14). No se hicieron investigaciones posteriores con este producto.

16 β -METIL-3-METOXI-ESTRONA (II).

Se prehidrogenaron 5.5 g. de paladio sobre carbón al 5% en 100 cc. de metanol; a esta suspensión se le agregó una solución de 7.9 g. de 16-metilen-metoxi-estrona en 780 cc. de metanol y se continuó la hidrogenación por tres horas, al final de las cuales se habían consumido 830 cc. de hidrógeno. El catalizador se lavó con acetona y el filtrado se llevó a sequedad y así se obtuvo la 16-metilen-metoxi-estrona (II) cruda que mostró p.f. 77-80°; λ_{\max} 273 y 286m μ (log ϵ 3.30 y 3.25 resp.). La muestra analítica se cristalizó de metanol con unas gotas de agua p.f. 90-92°; λ_{\max} 278 y 286m μ (log ϵ 3.30 y 3.25).

Análisis:

Calculado para C ₂₀ H ₂₆ O ₂ :	C, 80.49; H, 8.78; O, 10.73.
Encontrado	C, 80.44; H, 8.30; O, 11.34.

16 β -METIL-3-METOXI-ESTRADIOL (III).

Una solución de 7.1 g. de II en 200 cc. de metanol se

mezcló con 3.5 g. de hidruro de sodio y boro en 10 cc. de agua y se reflujó dos horas; se enfrió la solución y se le agregaron 30 cc. de ácido acético, se vertió en agua fría y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo dio 6.59 g. de III, con p.f. 104-110°; la muestra analítica se preparó por cristalización de metanol con unas gotas de agua p.f. 117-120°; $[\alpha]_D^{25} +84.04^\circ$; λ_{\max} 278 y 286m μ (log ϵ 3.77 y 3.23 resp.).

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{28}O_2$: C, 79.95; H, 9.39.

Encontrado C, 79.57; H, 9.36.

3-ESTOXI-16-METIL- $\Delta^{2,5(10)}$ -ESTRADIEN-17 β -OL (IV).

En un matraz de tres bocas de dos litros equipado con agitador mecánico y embudo de separación y conteniendo 750 cc. de amoniaco líquido se agregó una solución de 3 g. de 16 β -metil-estradiol en 225 cc. de tetrahidrofurano en un lapso de 15 minutos; con agitación vigorosa se le agregó a esta mezcla 6 g. de litio en porciones pequeñas y se continuó la agitación por una hora agregando amoniaco para mantener el volumen constante. Después se agregaron 100 cc. de etanol para destruir el exceso de litio y se continuó agitando hasta la total evaporación del amoniaco, se le agregaron 100 cc. de agua y se vertió en cinco litros de agua helada y el precipitado formado se separó por filtración y se secó al baño de vapor. El producto crudo peso 2.65 g. (88%); p.f. 117-124°; λ_{\max} 278m μ (log ϵ 1.75). La

muestra analítica de 16 β -metil-19-nor-testosterona en
crystalización de metanol con varias gotas de agua y dióxido de
nitrógeno p.f. 192-193°; $[\alpha]_D^{20} +122.64$; $\lambda_{max} 240m\mu$ (log ϵ 4.97).

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{28}O_2$ 1/3 H₂O: C, 77.97; H, 9.97

Encontrado: C, 77.91; H, 9.99

16 β -METIL- Δ^4 -19-NOR-ANDROSTEN-17 β -OL-3-ONA (V).

2.65 g. de 1,4-dihidro-16 β -metil-testosterona IV disueltos
en 140 cc. de metanol se mezclaron con 90 cc. de ácido clor-
hídrico 3N. La mezcla se refirió por veinte minutos en at-
mósfera de nitrógeno; se vertió la solución en agua con
hielo y el precipitado formado se separó por filtración y
se secó al vacío obteniéndose 2.15 g. de 16 β -metil-19-nor-
testosterona V con p.f. 192-193°; $\lambda_{max} 240m\mu$ (log ϵ 4.97).

La muestra analítica se preparó por cristalización de ace-
tona p.f. 216-218°; $[\alpha]_D^{20} +2.48$; $\lambda_{max} 240m\mu$ (log ϵ 4.91).

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{28}O_2$: C, 79.13; H, 9.76; O, 11.10

Encontrado: C, 78.76; H, 9.79; O, 11.35

Al disolver 50 mg. de 16 β -metil-19-nor-testosterona en
10 cc. de potasa alcohólica al 1%, calentando un minuto al
baño de vapor y vertiendo la mezcla en agua se obtuvo un
precipitado que se recolectó por filtración; del producto,
mostró p.f. 203-208°; $[\alpha]_D^{20} +47.5$; el p.f. en mezcla con el
producto inicial no sufrió depresión.

3,17-DIACETATO-16 β -METIL- $\Delta^3,5$ -19-NOR-ANDROSTADIEN-3-17-DIOL (VI).

A una solución de 1 g. de 16 β -metil-19-nor-testosterona
en 10 cc. de anhídrido acético se le agregó 0.1 g. de

ácido paratoluensulfónico. La solución se calentó una hora en el baño de vapor y después se vertió en agua; la suspensión se agitó para hidrolizar el exceso de anhídrido acético y el producto precipitado se separó por filtración y se secó al baño de vapor. Así se obtuvieron 400 mg. del acetato enol VI, el cual se cristalizó de éter y dio 240 mg. con p.f. 132-137°. Una cantidad adicional del acetato enol se obtuvo al cristalizar las aguas madres, que dieron un peso de 90 mg. p.f. 141-148°; siendo el rendimiento total de 30%. La muestra analítica cristalizada de éter mostró p.f. 161-163°; $[\alpha]_D -104.6^\circ$; λ_{max} 234-6 μ (log e 4.24).

Análisis

Calculado para $C_{23}H_{32}O_4$:	C, 74.16; H, 8.63; O, 17.21.
Encontrado	C, 74.00; H, 8.64; O, 17.40.

16 β -METIL- Δ^5 -19-NOR-ANDROSTERI-3,17-DIOL (VII).

En 20 cc. de tetrahidrofurano se disolvieron 230 mg. del acetato enol y se agregó un equivalente en peso de hidruro de litio y aluminio. La mezcla se reflujoó durante una hora, se dejó a temperatura ambiente por dos días y se vertió la solución en acetona anhidra para destruir el exceso de hidruro. La acetona se evaporó y se obtuvieron 120 mg. de un producto aceitoso que se purificó por cromatografía con 30 veces su peso de alúmina Merck, eluyendo la columna en benzol-éter 80/20. Se obtuvieron 90 mg. de 16 β -metil- Δ^5 -19-nor-androstendiol VII con p.f. 160-165°; la muestra analítica cristalizada de éter mostró p.f. 164-166°; $[\alpha]_D +20.37^\circ$ no mostró absorción en el ultravioleta.

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{30}O_2 \cdot 1/3 H_2O$:	C, 76.98; H, 10.20; O, 12.82.
Encontrado	C, 76.99; H, 10.47; O, 12.12.

16 β -METIL- Δ^4 -19-NOR-ANDROSTEN-3,17-DIONA (VIII).

Una solución de 500 mg. de 16 β -metil-19-nor-testosterona V en 50 cc. de acetona se enfrió a 0°C y con agitación se le agregaron 0.6 cc. de reactivo de Jones (ácido crómico en solución 0.8N en ácido sulfúrico acuoso). Cuando la solución tomó un color permanente se agitó por dos minutos más y se vertió en 200 cc. de una mezcla agua-éter (1:1). La capa acuosa se extrajo con 60 cc. de más éter, se secó con sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó al baño de vapor. El producto obtenido dio un peso de 750 mg. de 16 β -metil-androstendiona VIII que se cristalizó de éter-hexano, dando un producto cristalino que pesó 270 mg. con p.f. 105-106°. La muestra analítica se preparó cristalizándola de éter p.f. 117-119°; $[\alpha]_D +132.9^\circ$; λ_{max} 240m μ (log ϵ 4.21).

Analisis

Calculado para C ₁₉ H ₂₆ O ₂ :	C, 79.68; H, 9.15; O, 11.17.
Encontrado	C, 79.75; H, 9.20; O, 11.32.

16 β -METIL-19-NOR-ANDROSTANDIEN-17-ONA-3-ETIL-ETER (IX).

A una mezcla de 2 cc. de dioxano anhidro, 0.3 cc. de ortoformiato de etilo y 15 mg. de ácido paratoluensulfónico se le agregaron 300 mg. de 16 β -metil-19-nor-androstendiona VIII; la mezcla se dejó 40 minutos a temperatura ambiente y se le agregaron 0.4 cc. de piridina. Se vertió en agua fría y el precipitado formado se filtró y secó al vacío. Se obtuvieron así 280 mg. del éter enol IX con λ_{max} 240-2m μ (log ϵ 4.16). La muestra analítica se preparó cristalizando de éter p.f. 113-115°; λ_{max} 240-2m μ (log ϵ 4.25); $[\alpha]_D -24.6^\circ$.

Analisis

Calculado para $C_{21}H_{30}O_2$: C, 76.92; H, 10.07
Encontrado C, 77.00; H, 9.35.

16 β -METIL-19-NOR-ANDROSTAN-3-ONA-17 β -OL (X).

En un matraz de 250 cc. equipado con agitador magnético y conteniendo 125 cc. de amoniaco líquido se le agregaron 500 mg. de 16 β -metil-19-nor-testosterona disueltos en 20 cc. de Dewanol. Con agitación se agregaron 500 mg. de calcio metálico y se continuó agitando por seis horas más, manteniendo constante el volumen de amoniaco. Cuando se evaporó el amoniaco se vertió en agua, la capa acuosa se extrajo con éter, la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El producto resultante (450 mg) se cromatografió con 13.5 g. de alúmina Merck eluyendo la columna en benzol se obtuvo un producto cristalino que pesó 80 mg. Este producto se identificó como X por la absorción en la región del infrarrojo.

Analisis

Calculado para $C_{19}H_{30}O_2$ 1/2 H_2O : C, 76.98; H, 10.97
Encontrado C, 77.41; H, 10.71.

16 β -METIL- $\Delta^5(10)$ -ANDROSTAN-17 β -OL-3-ONA (XI).

A 1 g. de IV se agregaron 0.65 g. de ácido oxálico disueltos en 7.5 cc. de agua. La solución se agitó por 40 minutos a 25°C, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con éter; la capa orgánica se lavó con 200 cc. de agua y se secó con sulfato de sodio anhidro

y se evaporó a sequedad. El producto crudo pesó 800 mg. por cristalización, se obtuvieron 240 mg. de 16 β -metil-19-nor-androstan-17 β -ol-3-ona con p.f. 132-137°; la muestra analítica se cristalizó de éter p.f. 154-156°; $[\alpha]_D +179.5^\circ$; no mostró absorción en el ultravioleta.

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{28}O_2$:	C, 79.12; H, 9.78; O, 11.10
Encontrado	C, 78.63; H, 9.95; O, 11.62.

CONCLUSIONES

1.- Por condensación de Mannich de 3-metoxi estrona se obtuvo el 16-metileno derivado, que se redujo catalíticamente para producir el 3-metil éter de 16-metil estrona. La reducción del grupo 17-ceto al alcohol correspondiente seguida por reducción del anillo fenólico con litio en el seno de amoniaco líquido anhidro, produjo finalmente 19-nor-testosterona. Este compuesto se convirtió en varios 19-nor-androstan derivados.

2.- Al grupo 16-metilo se le asignó la configuración β , basándose en diferencias de las rotaciones moleculares por analogía con trabajos anteriores.

3.- Las pruebas biológicas efectuadas demostraron que la introducción del grupo metilo en 16 disminuye considerablemente la actividad estrogénica, por otra parte, en la serie del androstano el grupo 16-metilo favorece la relación androgénica/anabólica de estos compuestos.

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

- 1).- A. J. Birch, J. Chem. Soc., 367, 1950.
- 2).- A. Sandoval, L. Miramontes, G. Rosenkranz, C. Djerassi y F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., 75, 4117 (1953).
- 3).- L. Miramontes, G. Rosenkranz, C. Djerassi, ibid 4440.
- 4).- W. W. Tullner y R. Hertz, J. Clin. Endocrin, and Metab. 12, 916 (1954).
- 5).- a) R. Hertz, W. W. Tullner y E. Raffelf., Endocrinology 54, 228 (1954).
b) R. B. Greenblatt, J. Clin. Endo. y Metab., 16, 869 (1956).
- 6).- G. Pincus, M. C. Chang, M. X. Zarrow, E. S. E. Hafez y Anne Merrill., Endocrinology 59, 695 (1956).
- 7).- P. L. Julian, E. Meyer y H. C. Printy, J. Am. Chem. Soc., 70, 3872 (1948).
- 8).- E. Salinas, Síntesis de 16-metilen y metilo derivados de Estrona. Tesis profesional.
- 9).- a) G. E. Arth, D. B. R. Johnston, J. Fried, W. W. Spooncer, D. R. Hoff y L. H. Sarett., J. Am. Chem. Soc., 80, 5160 (1958).
b) E. P. Oliveto et al., ibid 4428.
c) D. Taub et al., ibid 4435.
- 10).- A. Wettstein, Helv. Chim. Acta., 27, 1803 (1944).
- 11).- M. Romero, J. Romo y J. Lepu., Bol. Inst. Quim. Univ. Nal. Auton. Méx. IV, 2 (1952).
- 12).- F. Neumann, G. Mancera, G. Rosenkranz y F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., 77, 5676 (1955).
- 13).- L. Dorfmann, Ultraviolet Absorption of Steroids, Chemical Reviews 53, 113 (1953).
- 14).- T. F. Gallagher and H. H. Kritchevsky, J. Am. Chem. Soc., 72, 882 (1950).

