

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA

INCORPORADA A LA U. N. A. M.

FACULTAD DE QUIMICA BERZELIUS

[3-2-c] PIRAZOL DERIVADOS DE LA
17 α METIL-DIHDROTESTOSTERONA

TESIS PARA OPTAR POR
EL TITULO DE
QUIMICO

ALEJANDRO REYNAUD CORTES

7 6 7



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.

A mi padre, en respeto a su inolvidable memoria.

A mi madre, con todo mi cariño y gratitud.

A mis hermanos.

*A los directivos de los Laboratorios Syntex,
S. A., por haberme facilitado los medios para la
realización de este trabajo.*

Al Dr. Max Wendt, con mi agradecimiento.

*Al maestro Enrique Batres, por su valiosa
ayuda.*

A don Luis M. Vereá, Director de la Facultad de Química Berzelius.

Al maestro José Luis Vázquez, por su eficaz y desinteresada ayuda al efectuar este trabajo.

CONTENIDO:

- I. Introducción
- II. Parte Experimental
- III. Discusión
- IV. Conclusiones
- V. Resumen
- VI. Bibliografía

I. INTRODUCCION

La investigación de técnicas que hagan posible la producción de drogas que resulten del descubrimiento y revelado de nuevos esteroides activos, que no se encuentren en la naturaleza y que mediante la investigación hagan posible a la medicina resolver algunos de sus problemas actuales, es la tendencia universal, pues como es sabido, la terapéutica de las hormonas esteroidales es relativamente nueva.

Así pues la obtención de compuestos derivados de las hormonas existentes en la naturaleza, es el objeto de la actual investigación.

En 1935 Ernst Laqueur ⁽¹⁾ (1880-1947) aisló la testosterona (I) del tejido testicular en pequeñas cantidades; cerca de 10 mg. de hormona pura a partir de 100 kg. de tejido testicular de novillo.

Se hizo el ensayo de la actividad androgénica de Loewe y Moore basado en la actividad de la substancia hormonal de estimular el crecimiento de las vesículas seminales de roedores castrados. Laqueur reconoció primero la marcada diferencia que había cuando roedores machos eran tratados con cantidades de extracto urinario y de extracto testicular de potencia equivalente en (C. U.) "capon units", (cantidad de substancia que cuando es administrada a cada 3 castrados en dos días consecutivos produce en el curso del 3º y 4º día un incremento de 20% en el área de la cresta de un pollo medida por un medidor de sombras). El peso promedio de las vesículas seminales de los controles de animales que recibieron extractos urinarios y aquellos que recibieron extracto testicular fueron en un radio de 1:14:67. El material de los testículos es cerca de 5 veces más activo por C. U. promoviendo el crecimiento de vesículas seminales, que la androsterona (II).

La actividad de la testosterona por C. U. es de casi 7 veces mayor que la androsterona en los ensayos con ratas y 10 veces mayor que la androsterona promoviendo el crecimiento de la cresta de los pollos.

Mientras Laqueur perseguía sus últimos ensayos de su sensacional descubrimiento de aislar la hormona activa a la que él llamó testosterona, otros investigadores pensaron en descubrir en la serie de androstano una substancia de gran poder en los testículos de las ratas.

Sólo unos meses después que Laqueur anunció el aislamiento de la testosterona, Butenandt y Ruzicka^(2, 3), efectuaban la preparación sintética de un producto con estructura (Δ^4 -androstén-17 β -ol-3-ona). (I).

La preparación sintética de la testosterona (Δ^4 -androstén-17 β -ol-3-ona) fue hecha por Butenandt en septiembre de 1935⁽⁴⁾ y poco después por Ruzicka a partir de Δ^5 -androsténolona (III) reduciendo con sodio y alcohol propílico a androstendiol (IV). Este fue transformado por acetilación a diacetato que por hidrólisis parcial se obtenía el 17-monoacetato⁽⁵⁾; una aparente improvisación reportada sin rendimiento tiene la ventaja de que el benzoato en 17 es más resistente a la saponificación que el acetato. A partir de la 3-acetoxi- Δ^5 -androstén-17-ona (V) por hidrogenación con níquel Raney se obtenía el 17 β -ol derivado (VI) que por benzilación con cloruro de benzoilo se tenía entonces el 3-acetato-17-benzoato (VII) que por hidrólisis parcial en metanol con una mol de alcalí queda el 3 β -ol-17-benzoato (VIII), que era tratado con bromo para proteger la doble ligadura (IX) el grupo oxhidrilo en 3 β es oxidado a 3-ona con anhídrido crómico y debromado con yoduro de sodio (X) el cual era convertido a testosterona por saponificación y rearreglo con alcohol y potasa. La oxidación por bromación y debromación fue substituida por Oppenauer⁽⁶⁾ partiendo del 17-acetato, con terbutilato de aluminio y acetona en benceno.

Además de este método hay otros varios como el microbiológico de Mamoli^(7, 8, 9) a partir de androsténolona (III), los pasos de la oxidación y reducción son como siguen aunque en la actualidad se efectúan en una sola operación: oxidación a androstendiona (XI), hecho en presencia de un buffer de fosfato, con oxígeno por dos días de agitación y la parte sólida conteniendo

la diona es extraída con alcohol y el extracto concentrado es agregado lentamente a una levadura en medio azucarado. Este método tiene un rendimiento de 81%.

El método de Rosenkranz, Kaufmann y Romo ⁽¹⁰⁾ con un rendimiento de 80% a partir de 3-benziltioenoletor (XII) que es reducido con hidruro de litio y aluminio a 17 β -ol y convertido a testosterona con carbonato de cadmio y cloruro mercúrico.

Otro método ⁽¹¹⁾ basado en que un alcohol alílico es oxidado más rápidamente que los alcoholes saturados, es a partir de androstediona (XI) que reducida con hidruro de litio y aluminio da una mezcla de 3 α -17 β (XIII) y 3 β ,17 β diol (IV) que en suspensión en cloroformo agitados a temperatura ambiente con dióxido de manganeso especial ⁽¹²⁾ preparado con sulfato de manganeso y permanganato de potasio, el rendimiento de testosterona es de 90%.

En la década siguiente al descubrimiento de la testosterona los grupos investigadores de Butenandt y Ruzicka trabajando en cooperación con Schering en Berlín y Ciba en Basel respectivamente, se sometieron a ensayar muchos análogos de la hormona. No fue encontrada substancia de mayor actividad fisiológica.

El 5 α -androstan-17 β -ol-3-ona (XIV) ⁽¹³⁾ preparado por hidrogenación de la testosterona usando paladio sobre carbón como catalizador, es casi tan activo como la testosterona en los ensayos con castrados y mucho más activo que el epimérico 17 α -ol.

La 17 α -metiltestosterona (XV) es un poco menos activa que la testosterona en los ensayos con castrados pero más activa que la hormona en los ensayos con ratas y tiene un uso considerable en terapéutica oral en donde es más activa que la hormona (testosterona).

La metiltestosterona es preparada por ejemplo ⁽¹⁴⁾ con reactivo de Grignard en exceso de 10 veces sobre androstenolona (III) produciendo la 17 α -metil- Δ^5 -androsten-3,17-diol; la oxidación y el paso de la doble ligadura de 5 a 4 se efectúa por el método de bromación y debromación ya indicado antes o por el método Oppenauer.

La gran actividad de la 17α -metiltestosterona disminuye cuando es reemplazado el grupo metilo por otros grupos alquilos mayores.

La actividad biológica de la 17α -metildihidrottestosterona (XVI) fue investigada ⁽¹⁵⁾ en 1938 por M. Iwata, S. Ugami y S. Susuki obteniendo resultados positivos en la inseminación de ratas ancianas.

Los andrógenos naturales además de su importante papel en las funciones sexuales, poseen otro tipo de actividad no menos importante que se designa como actividad anabólica. El mejor aprovechamiento del nitrógeno por formación de proteínas característica de esta actividad tiene como consecuencia un incremento notable en el peso del paciente. Ahora bien, cuando una persona necesita recuperar peso sin sufrir masculinización lo ideal sería administrar un anabólico desprovisto de actividad androgénica. Desafortunadamente tal anabólico no existe pero se busca activamente o por lo menos un esteroide con relación androgénico-anabólico favorable.

En unas publicaciones aparecidas en el Journal of the American Chemical Society de 1959 ^(16 y 17), se habla de compuestos derivados del androstano con carácter anabólico muy marcado y son el 2-metil y 2-hidroximetilen-derivados, también hacen ver a los $\Delta^5(6)$ -19-nor-esteroides como una nueva clase de agentes anabólicos y se siguen buscando por diversos caminos para encontrar el anabólico deseado.

El efecto de la actividad endocrinológica producida por la fusión de un anillo pirazólico a un núcleo esteroidal no había sido previamente investigada.

Se ha encontrado que los pirazoles esteroidales constituyen una nueva serie de considerable interés endocrinológico. Muchos de estos compuestos muestran una notable separación o cambio en el modelo de actividad hormonal, así como el incremento de la actividad oral cuando son comparados con el esteroide original.

Recientemente apareció un artículo ⁽¹⁸⁾ en el que se reporta la elaboración de un producto obtenido a partir de 17α -metildihidrottestosterona (17α -metil-5 α -androstan-17 β -ol-3-ona) con formia-

to de etilo e hidruro de sodio con agitación por ocho horas, el resultado es el 2-hidroximetilen-17 α -metildihidrotestosterona con p.f. 185-190°C; $[\alpha]_D + 22.3^\circ$; λ_{max} . 282 m μ , log ϵ 4.02.

La condensación de este compuesto con hidrazina da el 17 β -cl-17 α -metil-5 α -androstan-[3-2c]-pirazol (XVIII) con p.f. 229-242°C; λ_{max} . 223 m μ ; log ϵ 3.68; $[\alpha]_D + 35.7^\circ$.

En un análisis biológico cualitativo de este compuesto se observó que tenía actividad androgénica, anabólica y miotrópica positiva y actividad estrogénica negativa.

Muchos ensayos orales de retención de nitrógeno en ratas demostraron que este compuesto es 35 veces más potente que la metil-testosterona como agente anabólico.

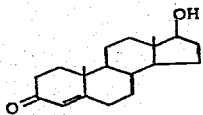
Por otra parte, el peso ganado en la próstata ventral de ratas indica que este compuesto tiene sólo 1/4 parte de actividad androgénica que la metiltestosterona.

Dicho compuesto no es progestacional ni en ratas ni en conejos aún en altas dosis.

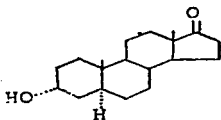
Solamente un compuesto de este tipo había sido reportado (19) colest-4-eno-[3-2c]-pirazol-5'-ácido carboxílico.

La inusual actividad observada con estos compuestos ha dejado lugar a la preparación de pirazoles esteroidales relativos a hormonas progestacionales y corticales, así como la fusión de esteroides con otros anillos heterocíclicos.

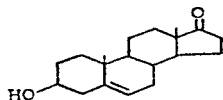
Por tal motivo el objeto de este trabajo es preparar como producto final un derivado metilado en 5' del anillo pirazol para comparar su actividad con los compuestos ya obtenidos o con el esteroide que se tomará como materia prima (17 α -metildihidrotestosterona) así como investigar la actividad biológica de los compuestos intermedios que se obtengan.



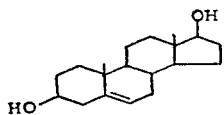
I



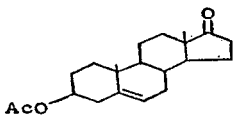
II



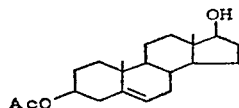
III



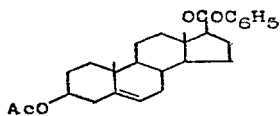
IV



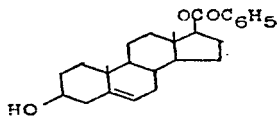
V



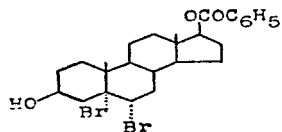
VI



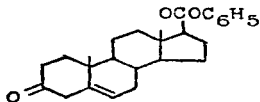
VII



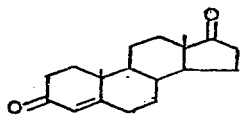
VIII



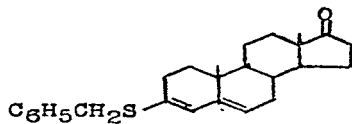
IX



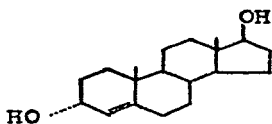
X



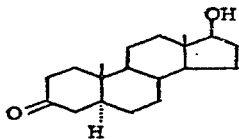
XI



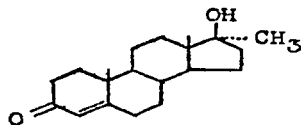
XII



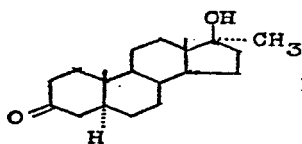
XIII



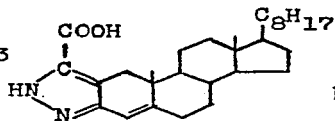
XIV



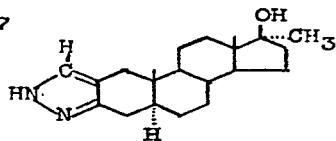
XV



XVI



XVII



XVIII

II. PARTE EXPERIMENTAL

2-ETOXIOXALATO-17 α -METIL-DIHDROTESTOSTERONA (XIX)

A 10 g. de 17 α -metil-dihidrotestosterona en 320 ml. de benzol, se agregaron 6 g. de hidruro de sodio (suspensión en aceite al 50%) y 10 ml. de oxalato de etilo y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La sal sódica que precipitó se filtró y lavó con 200 ml. de benzol y 100 ml. de hexano, se secó al vacío por 12 horas, se disolvió en agua y se extrajo con bicloruro de etileno para eliminar material sin reaccionar y la solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico Q. P. al 35% y hielo.

El precipitado coloidal se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua el extracto, se secó sobre sulfato de sodio, filtró y evaporó a sequedad al vacío. Se obtuvo un residuo sólido amorfo amarillo que pesó 9.8 g; p.f. 90-94°C; λ_{\max} . 292.4 m μ ; log ϵ 3.86; $[\alpha]_D^{25} + 63.13^\circ$ (CHCl₃).

Este producto se trató de purificar por cromatografía con 300 g. de alúmina y disuelto en benzol-hexano (10:7) obteniéndose producto al eluir con cloroformo, dando como resultado un producto sólido amorfo de constantes iguales al de antes de ser cromatografiado.

Se repitió la reacción omitiendo la extracción con bicloruro de etileno y acidificando directamente, para obtener mayor cantidad de producto; así se obtuvo un producto de menor pureza ya que las constantes de este producto son más bajas a las del producto obtenido antes y son: p.f. 82-90°C; λ_{\max} . 294.6 m μ ; log ϵ 3.66.

El producto obtenido es soluble en solución de bicarbonato de sodio y dio la coloración clásica de los enoles al disolver en etanol y agregar solución de cloruro férrico.

[3-2c]-PIRAZOL-5'-CARBETOXI-17 α -METIL-DIHDRO-TESTOSTERONA. (XX)

A una solución de 2 g. de 2-etoxioxalato-17 α -metil-dihidrotestosterona en 8 ml. de ácido acético glacial calentada al baño de vapor, se le agregó una mezcla de 0.240 ml. de hidrato de hidrazina y 4 ml. de ácido acético glacial calentada a baño de vapor y se reflujo durante 5 minutos.

Se precipitó en agua y el producto que era parcialmente aceitoso se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua el extracto dos veces, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad al vacío. Se obtuvo un producto cristalino un poco amarillo que pesó 1.9 g.

Dicho producto se cromatografió sobre 80 g. de alúmina, disolviéndolo en cloroformo en la siguiente forma:

Fracciones de 50 ml.	Solvente	%
1-6	Cloroformo-acetato de etilo	90/10
7-23	Acetato de etilo	100
24-30	Acetona	100

Las fracciones 24 a 31 se recrystalizaron primero de metanol, después de cloruro de metileno-hexano y finalmente de benzol-hexano. Se obtuvo un producto sólido blanco que pesó 0.60 g. con p.f. 155-158°C; λ_{max} . 226 m μ ; log ϵ 3.95; $[\alpha]_D^{25} + 29.1^\circ$ (CHCl₃).

Análisis calculado para C₂₄H₃₆O₃N₂: C, 71.96; H, 9.06; N, 6.99; OC₂H₅, 11.26.

Encontrado: C, 71.56; H, 9.03; N, 7.12; OC₂H₅, 16.00.

El compuesto es insoluble en solución de bicarbonato de sodio.

[3-2c]-PIRAZOL-N-METIL-17 α -METIL-DIHIDROTES-
TOSTERONA (XXVIII)

A una solución caliente de 5 g. de 2-hidroxi-metilen-17 α -metil-dihidrotestosterona (XXVII) en 20 ml. de ácido acético glacial se le agregó una mezcla caliente de 0.693 g. de metilhidrazina en 10 ml. de ácido acético y la mezcla se reflujo 5 minutos. Se agregaron 100 ml. de benzol y se destilaron. Se precipitó en agua y se extrajo la parte sólida que se separó con acetato de etilo y cloruro de metileno; el extracto se lavó con agua 2 veces, se secó sobre sulfato de sodio, filtró y evaporó a sequedad al vacío. Se obtuvo un producto cristalino que pesó 4.8 g.

Se recrystalizó 2 veces consecutivas en metanol y en esta forma se obtuvo un producto cristalino blanco con p.f. 250-253°C; λ_{max} . 231 m μ ; log ϵ 3.85; $[\alpha]_D^{25} + 35.5^\circ$ (CHCl₃).

Análisis calculado para C₂₂H₃₅ON₂: C, 77.14; H, 10.01; N, 8.18.

Encontrado: C, 76.83; H, 9.26; N, 8.70.

En una prueba biológica se observó que tenía menor actividad androgénica a la 17 α -metil-testosterona, pero mayor actividad anabólica con respecto a la misma.

[3-2c]-PIRAZOL-5'-CARBETOXI-N-METIL-17 α -METIL-
DIHIDROTESTOSTERONA. (XXV)

Una solución caliente de 5 g. de 2-etoxioxalato-17 α -metil-dihidrotestosterona en 20 ml. de ácido acético glacial se mezcló con otra solución caliente de 0.60 ml. de metil hidrazina en 10 ml. de ácido acético.

Después se vertió en agua y el precipitado se filtró, lavó y secó. Se obtuvo un producto sólido que pesó 6 g.

Para purificarlo se disolvió el producto en benzol y se cromatografió sobre 240 g. de alúmina.

Fracciones de 300 ml.	Solvente	%
1-9	Benzol	100
10-14	Eter	100

Las fracciones de 3 a 13 se recrystalizaron de acetona-cloruro de metileno y después de dos recrystalizaciones más de acetona, obtuvo un producto cristalino que pesó 1.5 g.; p.f. 206-208°C; λ_{max} . 228 $\mu\mu$; $\log \epsilon$ 4.04; $[\alpha]_D + 43.4^\circ$ (CHCl_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 72.42; H, 9.24; N, 6.76; OC_2H_5 , 10.86.

Encontrado: C, 71.92; H, 8.90; N, 6.70; OC_2H_5 , 10.75

TRATAMIENTO DE [3-2c] PIRAZOL-5'-CARBETOXI-17 α -METIL-17 α -METIL-DIHDROTESTOSTERONA CON HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO

A una mezcla calentada al reflujo de 1.5 g. de hidruro de litio y aluminio y 50 ml. de tetrahidrofurano anhidro, se le agregó poco a poco una solución de 0.75 g. de [3-2c] pirazol-5'-carbetoxi-N-metil-17 α -metil-dihidrotestosterona en 50 ml. de tetrahidrofurano y se reflujo 11 horas, se agregó solución saturada de tartrato doble de potasio y sodio, el sólido que se separó se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua dos veces, se secó sobre sulfato de sodio y evaporó a sequedad al vacío. Se obtuvo producto sólido que pesó 0.5 g.

Por recrystalización de benzol-hexano dio un sólido blanco con p.f. 182-186°C.

En el espectro infrarrojo se observó que la absorción del grupo carbetoxi era muy marcada además de tener rotación y espectro ultravioleta muy semejantes a las del producto que se tomó como materia prima.

TRATAMIENTO DE [3-2c] PIRAZOL-5'-CARBETOXI-17 α -METIL-DIHDRO-TESTOSTERONA CON HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO

A una mezcla de 5 g. de hidruro de litio y aluminio en 250 ml. de tetrahidrofurano anhidro calentada al reflujo se agregó lenta-

mente una solución de 5 g. de [3-2c] pirazol-17 α -metil-dihidrotestosterona en 250 ml. de tetrahidrofurano, se mantuvo reflujando y con agitación magnética durante 6 horas.

Se agregaron 100 ml. de solución saturada de tartrato doble de potasio y sodio y después se agregó más solución saturada de tartrato doble hasta precipitación, el sólido que se separó se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad al vacío. Se obtuvo así un producto sólido que pesó 4.8 g.

Dicho producto se recristalizó de metanol-agua y se obtuvo un sólido blanco con p.f. 158-160°C, λ_{max} . 227m μ . log ϵ 3.92.

El análisis cualitativo de nitrógeno resultó positivo.

Se volvió a recristalizar de acetato de etilo para mejorar las constantes, pero se obtuvo un producto blanco con las mismas constantes.

Análisis calculado para C₂₂H₃₄O₂N₂: C, 73.70; H, 9.56; N, 7.81.

Encontrado: C, 71.41; H, 9.06; N, 7.61.

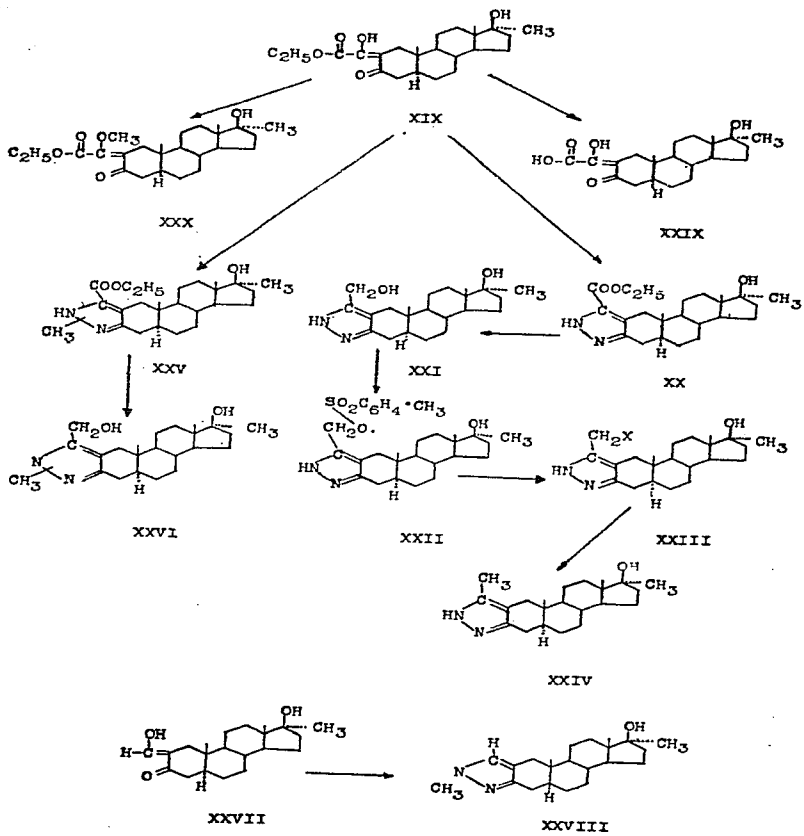
El análisis encontrado indica que los valores no corresponden al [3-2c] pirazol-5'-carbinol-17 α -metil-dihidrotestosterona y si concuerdan con [3-2c] pirazol-5'-carbatoxi-17 α -metil-dihidrotestosterona, además las constantes y el espectro infrarrojo también indican que no se llevó a cabo la reducción.

INTENTO DE REDUCCION DEL [3-2c] PIRAZOL-5'-CARBETOXI-17 α -METIL-DIHDROTESTOSTERONA (XX) A [3-2c] PIRAZOL-5'-CARBINOL DERIVADO (XXI) POR EL METODO DE "BIRCH"

A 60 ml. de amoníaco líquido se agregó poco a poco 0.5 g. de litio metálico, a esta mezcla se le agregó una solución de 0.5 g. de [3-2c] pirazol-5'-carbetoxi-17 α -metil-dihidrotestosterona en 15 ml. de tetrahidrofurano destilado sobre sodio; se mantuvo la reacción con agitación fuerte durante media hora y se agregaron 10 ml. de etanol gota a gota, se siguió agitando hasta que el amoníaco desapareció casi totalmente.

Se extrajo con acetato de etilo la mezcla formada y el extracto se lavó varias veces con agua hasta que el lavado tuvo reacción neutra, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad al vacío. Se obtuvo un producto sólido que pesó 0.5 g. con $\lambda_{\text{max.}}$ 226-8 $m\mu$; $\log \epsilon$ 3.59; $[\alpha]_D + 32.70^\circ$ (CHCl_3) las constantes son casi iguales a las del producto tomado como materia prima.

Se intentó cromatografiar en 20 g. de alúmina y disolviendo 0.5 g. de producto en 2 ml. de cloroformo, pero los resultados no fueron satisfactorios.



III. DISCUSSION

En teoría, las reacciones que se deberían efectuar para la obtención de los productos deseados para esta tesis son siete a partir de 17α -metil-dihidrotestosterona.

1) Obtención del 2-etoxioxalato- 17α -metil-dihidrotestosterona (XIX).

2) Obtención del [3-2c]-pirazol-5'-carbetoxi- 17α -metil-dihidrotestosterona. (XX).

3) Reducción del carbetoxi, para obtener: [3-2c]-pirazol-5'-carbinol- 17α -metil-hidrotestosterona. (XXI).

4) Obtención mediante cloruro de tosilo del compuesto tosila-do en 5'. (XXII).

5) Substitución del tosila-to para obtener un compuesto halo-genado. (XXIII).

6) Reducción del compuesto halogenado para obtener el de-derivado metilado en 5'. (XXIV).

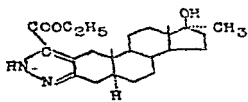
7) A partir del 2-hidroximetilen- 17α -metil-dihidrotestosterona (XXVII) con metil hidrazina para obtener: [3-2c]-pirazol-N-metil- 17α -metil-dihidrotestosterona. (XXVIII).

Estas reacciones no pudieron efectuarse todas, ya que la re-ducción del 5'-carbetoxi (XX) a 5'-carbinol (XXI) no se logró efec-tuar.

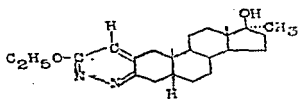
1) La homogeneización del 2-etoxioxalato- 17α -metil-dihidro-testosterona (XIX) se intentó por varios métodos: a) por cromatografía pero los resultados no eran satisfactorios ya que las cons-

tantes del producto eran las mismas antes y después de ser cromatografiado; b) se trató mediante esterificación con diazometano para obtener un producto recristalizable (XXX) ya que el 2-etoxioxalato derivado no fue posible recristalizarse, se obtuvo un sólido blanco con p.f. 185-200°C, que se recristalizó de metanol-agua y se obtuvo así un producto con p.f. 195-207°C, λ_{max} . 284-86 $m\mu$; $\log \epsilon$ 4.05; $[\alpha]_D + 82^\circ$ (CHCl_3), pero este producto al ser condensado con hidrazina produjo una mezcla de materia prima y otra sustancia sólida de p.f. 242-248°C; λ_{max} . 228 $m\mu$; $\log \epsilon$ 3.66. Lo anterior nos indicó que no se obtuvo el producto deseado (XX) pues las constantes del producto obtenido no coinciden con las previamente reportadas; c) se saponificó el etoxioxalato para obtener un producto recristalizable (XXIX) y también se trató con carbón activado al reflujo, pero no se obtuvieron los resultados deseados y por tal motivo la purificación del 2-etoxioxalato derivado no se volvió a intentar y para la obtención de mayor cantidad de producto se procuró hacerse con las mejores condiciones de reacción y tiempo más exacto para que el producto tuviera las constantes más semejantes a las del producto que se tomó como base: p.f. 90-94°C; λ_{max} . 292-4 $m\mu$; $\log \epsilon$ 3.86; $[\alpha]_D + 63.13^\circ$ (CHCl_3).

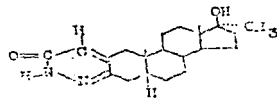
2) La formación del anillo pirazol adyacente, o sea el [3-2c]-pirazol-5'-carbetoxi-17 α -metil-dihidrotosterona (I_a) se comprobó por las constantes físicas y el espectro infrarrojo ya que en el caso de haberse formado un anillo de 6 átomos, o sea una piridazina-5'-etoxi (I_b) la fórmula $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_2$ y sus porcentajes de C, H, O, N, son idénticos para ambos casos tanto para (I_a) como para (I_b).



I_a



I_b



I_c

Las posibilidades de formarse una piridazina con 5'-etoxi-(I_b) son menores a las de formarse una 5'-piridazona (I_c) (20), y en este caso desaparece el etoxi y los porcentajes de C, e H, varían;

esta posibilidad fue descartada ya que la muestra analítica nos reportó un porcentaje de OC_2H_5 (etoxi).

En el espectro infrarrojo (ver figura de la siguiente página) tiene marcada absorción en las siguientes bandas:

- 3333 cm^{-1} que es indicada por el grupo oxhidrilo (OH).
- 2870 cm^{-1} que es indicada por el grupo carbón-hidrógeno (CH).
- 1715 cm^{-1} parece indicar el grupo de un éster unido a una doble ligadura ($\text{C} = \text{C}-\text{COOC}_2\text{H}_5$).
- 1704 cm^{-1} puede ser el grupo carbónilo del éster ($\text{C} = \text{O}$).
- 1587 cm^{-1} puede ser el grupo carbón-nitrógeno con doble ligadura, ($\text{C} = \text{N}$) o de carbón a carbón con doble ligadura ($\text{C} = \text{C}$) del anillo heterocíclico.
- 1440 cm^{-1} que parece ser de la unión del carbón 17 al grupo metilo ($\text{C}-\text{CH}_3$).

La absorción de la banda de 1715 cm^{-1} y 1704 cm^{-1} indican que tienen un éster y como la formación del éster es muy poco probable en la piridazina nos demuestra que se obtuvo un anillo de 5 átomos o sea un pirazol.

Por otra parte la absorción del espectro ultravioleta de la piridazina es λ_{max} . 246-50 $m\mu$ y 338 $m\mu$ en hexano con $\log \epsilon$ 3.85 ^(21 y 22) y la absorción del pirazol es: λ_{max} . 223 $m\mu$ y $\log \epsilon$ 3.68 según bibliografía (18).

3) La reducción del [3-2c]-pirazol-5'-carbetoxi derivado (XX) a [3-2c]-pirazol-5'-carbinol-17 α -metil-dihidrotestosterona (XXI) se intentó varias veces cambiando las proporciones de hidruro de litio y aluminio con respecto a la cantidad en peso del producto que se trataba de reducir.

Se trató con partes iguales de hidruro de litio y aluminio y de compuesto tres veces, variando solamente el tiempo de reflujo pues se hizo desde una hora al reflujo y agitación magnética hasta seis horas al reflujo y seis horas al reflujo con agitación magnética.

En proporción de dos partes en peso de hidruro de litio y aluminio por una parte de compuesto, se intentó la reducción otras

tres veces, desde una hora al reflujo con agitación magnética, seis horas al reflujo con agitación magnética, y once horas al reflujo.

Se observó que el compuesto no había sido reducido pues además de que sus constantes eran iguales (p.f. y extinción un poco más bajos) al comparar los infrarrojos del compuesto obtenido y de la materia prima se notaba que eran muy semejantes con pequeña variación debida quizá a la concentración del producto al hacer el espectro; en ambos espectros tenían la banda de absorción de 1712 cm^{-1} del grupo carbonilo del éster que no debería de existir en caso de haber reducción.

Se pensó intentar la reducción por otros métodos pero como no había posibilidades de obtener el 5'-carbinol derivado reduciendo por otros métodos⁽²³⁾ que no fueran con hidruro de litio y aluminio, pues se pueden formar otros compuestos como en el caso de la reducción con sodio metálico y alcohol isopropílico, el compuesto que se obtendría sería una pirazolina⁽²⁴⁾ o sea que la reducción se efectúa en una doble ligadura del anillo heterocíclico y no en el grupo carboxi que es el que se desea reducir.

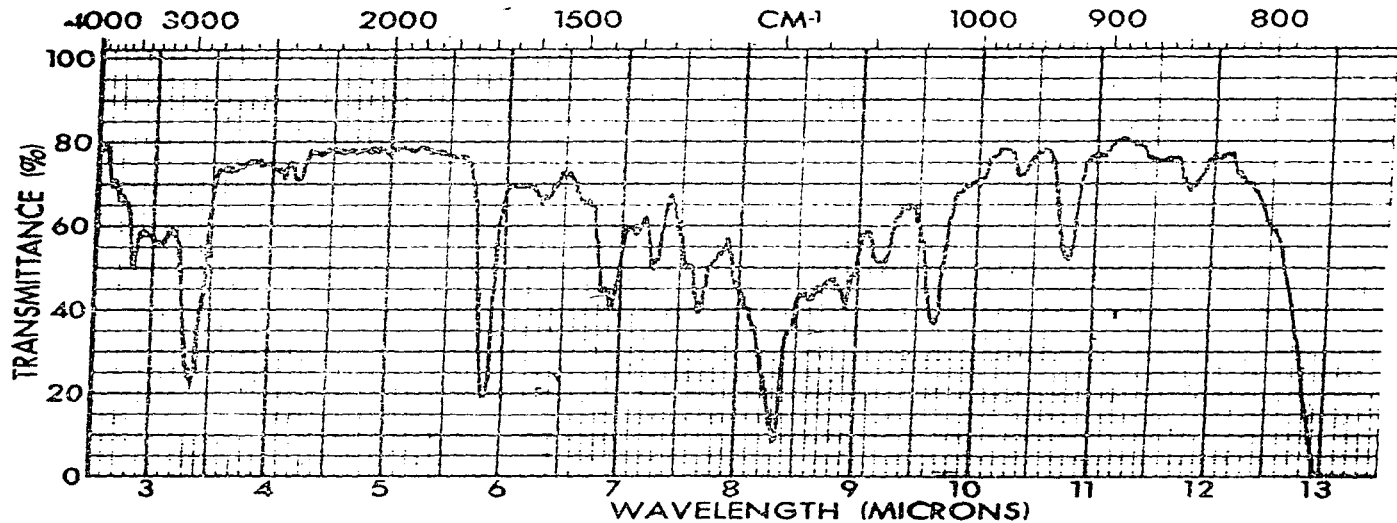
Se intentó la reducción por el método de Birch, pero tampoco se obtuvieron resultados satisfactorios.

Ahora bien, la obtención del [3-2c]-pirazol-5'-carbinol-17 α -metil-dihidrotestosterona, es fundamental ya que sin este compuesto no se puede efectuar la síntesis total y obtener el producto final deseado o sea el [3-2c]-pirazol-5'-metil-17 α -metil-dihidrotestosterona.

4) La reacción del 2-hidroximetil-17 α -metil-dihidrotestosterona (obtenido a partir del 17 α -metil-dihidrotestosterona y formiato de etilo con agitación por ocho horas en atmósfera de nitrógeno)⁽¹⁶⁾ y metil hidrazina en ácido acético se efectuó como se esperaba, pues los cálculos y el análisis son los deseados.

La actividad biológica del [3-2c]-pirazol-N-metil-17 α -metil-dihidrotestosterona es mayor anabólicamente pero menor androgénicamente que la 17 α -metil-testosterona.

Por otro lado, la actividad del [3-2c]-pirazol-5'-carboxi-17 α -metil-dihidrotestosterona es menor tanto anabólica como androgénicamente que la 17 α -metil-testosterona.



Espectro infrarrojo en cloroformo del compuesto: [3-2c]-pirazol-5'-carboxi-17_a-metil-dihidrotestosterona.

IV. CONCLUSIONES

1) La reacción del oxalato de etilo con la 17α -metil-dihidrotestosterona y con hidruro de sodio da el 2-etoxioxalato- 17α -metil-dihidrotestosterona que no fue posible purificar ni por cromatografía, ni por esterificación con diazometano para obtener un compuesto recristalizable, ni por hidrólisis para el mismo objeto ya que en los dos últimos casos sí se purificaba, pero al condensar con hidrazina no se obtenía el compuesto deseado.

2) La formación del [3-2c]-pirazol-5'-carbetoxi- 17α -metil-dihidrotestosterona obtenido a partir del 2-etoxioxalato- 17α -metil-dihidrotestosterona al reflujo con hidrazina, se comprobó por las constantes ya conocidas del pirazol en la literatura, pues si se hubiera formado una piridazina o una piridazona corresponderían otras constantes muy distintas a las del pirazol y que también son conocidas.

3) La reducción del [3-2c]-pirazol-5'-carbetoxi- 17α -metil-dihidrotestosterona a 5'-carbinol, no fue posible efectuarla con hidruro de litio y aluminio, ni por la reducción de Birch y no se intentó por otro método ya que se obtendrían otros compuestos que no servirían para la elaboración del producto final.

4) La obtención del [3-2c]-pirazol-N-metil- 17α -metil-dihidrotestosterona a partir del 2-hidroximetilen- 17α -metil-dihidrotestosterona con metil hidrazina, dio el producto deseado que se purificó por recristalizaciones.

V. RESUMEN

1) Se separaron los siguientes compuestos a partir de la 17α -metil-dihidrotestosterona para la investigación de su actividad biológica.

- a) 2-etoxioxalato- 17α -metil-dihidrotestosterona.
- b) [3-2c]-pirazol-5'-carbetoxi- 17α -metil-dihidrotestosterona.
- c) [3-2c]-pirazol-N-metil-5'-carbetoxi- 17α -metil-dihidrotestosterona.

2) Se obtuvo el compuesto N-metil-[3-2c]-pirazol- 17α -metil-dihidrotestosterona a partir del 2-hidroximetil- 17α -metil-dihidrotestosterona, para la investigación de su actividad biológica.

VI. BIBLIOGRAFIA

- (1) K. DAVID, E. DINGEMANSE, J. FRIEND and E. LAQUEUR, *Z. Physiol.* **223**, 281 (1935).
- (2) FIESER and FIESER, *Steroids*, pág. 513.
- (3) FIESER and FIESER, *Organic Chemistry*, 3rd. Edition, pág. 973.
- (4) A. BUTENANDT and G. HANISCH, *Z. Physiol.* **237**, 89 (1935).
- (5) L. RUZICKA, *J. A. C. S.* **57**, 2011 (1935).
- (6) R. V. OPPENAUER, *Rec. Trav.* **56**, 137 (1937).
- (7) L. MAMOLI and A. VERCELLONE, *Chem. Ber.* **71**, 1686 (1938).
- (8) L. MAMOLI and A. VERCELLONE, *Chem. Ber.* **70**, 470 (1937).
- (9) L. MAMOLI, *Chem. Ber.* **71**, 2278 (1938).
- (10) G. ROSENKRANZ, ST. KAUFMANN and G. ROMO, *J. A. C. S.* **71**, 3689 (1949).
- (11) F. SONDHEIMER, C. AMENDALLA and G. ROSENKRANZ, *J. A. C. S.* **75**, 5930 (1953).
- (12) O. MANCERA, G. ROSENKRANZ and SONDHEIMER, *J. A. C. S.* **81**, 2189 (1959).
- (13) A. BUTENDANT, K. SHERMING and G. HANISCH, *Chem. Ber.* **68**, 2097 (1935).
- (14) L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG and H. R. ROSEMBERG, *Helv.* **18**, 1487 (1935).
- (15) *CH. ABSTRACTS* **33**, 7869 (1939).
- (16) H. RINGOLD, E. BATRES, O. HALPERN and E. NECOECHEA, *J. A. C. S.* **81**, 427 (1959).
- (17) J. IRIARTE, C. DJERASSI and H. RINGOLD, *J. A. C. S.* **81**, 436 (1959).
- (18) R. O. CLINTON, A. J. MANSON, F. W. STONNER, A. L. BEYLER G. O. FOTTS, *J. A. C. S.* **81**, 1513 (1959).
- (19) L. RUZICKA and P. A. PLATTNER, *Helv.* **21**, 1717 (1938).
- (20) ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds Vol. 6* pág. 105.
- (21) ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds Vol. 6* pág. 101.
- (22) R. CASTELMAN, E. and F. V. WISELOGLE, *J.A.C.S.* **67**, 61 (1945).
- (23) FIESER and FIESER, *Organic Chemistry*, 3rd. Edition, pág. 117.
- (24) ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds. Vol. 5* pág. 104.