

Luis E. Miramontes: reflexiones a 70 años de la síntesis del principio activo del primer anticonceptivo oral

Felipe León Olivares^{1*} y Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo²

Resumen

El presente ensayo tiene por objetivo describir y analizar la síntesis de la 19-*nor*-17- α -etinilttestosterona conocida comercialmente como noretisterona o noretindrona que fue el primer anticonceptivo oral sintetizado en el mundo. La preparación de la noretindrona fue realizada en los laboratorios de investigación Syntex, en octubre de 1951, por el entonces estudiante Luis E. Miramontes (1925-2004), como parte del grupo de investigación de George Rosenkranz (1916-2019) y Carl Djerassi (1923-2015) jefes de investigación de los Laboratorios Syntex. A 70 años de dicha contribución científica se describe la perspectiva del Ing. Quím. Miramontes basado en publicaciones científicas y entrevistas que concedió en 2001 en Tacuba.

Palabras clave

Historia de la química en México, anticonceptivo oral, noretindrona, noretisterona, Luis E. Miramontes

Abstract

The aim of this paper is to describe and to analyze the origin of the 19-*nor*-17- α -ethinilttestosterone's synthesis better known as norethisterone or norethindrone. This compound is the world's first oral contraceptive synthesized. The norethindrone's synthesis was carry out in the Syntex's Research Laboratories, in October of 1951, by the bachelor student Luis E. Miramontes (1925-2004), as part of George Rosenkranz (1916-2019) and Carl Djerassi's (1923-2015) research group. At 70 years of distance of this scientific contribution, we describe the norethindrone's synthesis from Luis E. Miramontes Chemical Engineer perspective based on several interviews carried out at the Facultad de Química – Tacuba's corridors in 2001.

Keywords

History of Chemistry in Mexico, Oral contraceptive, norethindrone, norethisterone, Luis E. Miramontes

Introducción

Han transcurrido siete décadas desde que Luis E. Miramontes Cárdenas (1925-2004, Figura 1) participara en el grupo de investigación de los Laboratorios Syntex¹ con los doctores George Rosenkranz (1916-2019) y Carl Djerassi (1923-2015), quienes asumían los puestos de la dirección científica de Syntex. No fue hasta el 23 de abril de 1960 cuando se autorizó su comercialización en Estados Unidos (Galán, 2010:217). Miramontes reportó en su bitácora de laboratorio el 15 de octubre de 1951 el último paso de la síntesis de la 19-*nor*-17- α -etinilttestosterona, conocida comercialmente como noretisterona o noretindrona que resultó ser una de las sustancias activas del primer anticonceptivo oral sintetizado en el mundo.



Figura 1. El Ing. Quím. Luis E. Miramontes y el Dr. Humberto Estrada en el Instituto de Química, en su sede de Tacuba, 1950.

Fuente: Archivo personal de Luis E. Miramontes.

De la Escuela Nacional de Ciencias Químicas al Instituto de Química

A principios de la década de los años cuarenta del siglo XX la institución encargada de formar a los químicos, ingenieros químicos, químicos farmacéutico-biólogos e ingenieros químicos metalúrgicos fue la Escuela Nacional de Ciencias Química (ENCQ),²

¹Los Laboratorios de Investigación Syntex se fundaron en 1944. La dirección técnica estuvo a cargo de Russell E. Marker y de los empresarios Emeric Somlo y Federico Lehman, en la Ciudad de México. La importancia de estos laboratorios fue la obtención industrial de hormonas sintéticas a partir del barbasco (*Dioscorea composita*, *Hemsl*). De esta materia prima extrajeron la diosgenina, como el intermediario más versátil para sintetizar hormonas sintéticas (León, 2001).

²La Escuela Nacional de Ciencias Química, hoy Facultad de Química de la UNAM, se fundó en 1916, en pueblo de Tacuba de actual Ciudad de México, con el nombre de Escuela Nacional de Industrias Químicas. Su

¹Escuela Nacional Preparatoria. UNAM.

²Instituto de Química. UNAM.

*felipeleon@unam.mx

que con el tiempo se transformó en la Facultad de Química de la UNAM, cuya primera sede estuvo en Tacuba. En esta etapa, el Instituto de Química (IQ) fundado³ en 1939, también estaba en Tacuba. Entre los alumnos destacados de la ENCQ de 1940 a 1949 se cuentan: José Iriarte (1921-2004), Jesús Romo (1922-1977), Manuel Madrazo (1922-1991), Octavio Mancera (1919-2004), Luis E. Miramontes (1925-2004), José Luis Mateos (1933 -), entre otros. Era común que los profesores comentaran sobre los alumnos sobresalientes ya que el Dr. Orozco los invitaba a realizar su tesis de licenciatura en el Instituto de Química (IQ). Como se menciona arriba, uno de estos alumnos fue Luis E. Miramontes, quien acreditó la carrera de Ingeniero Químico en la ENCQ entre 1945 y 1949. Siendo pasante de la carrera, su habilidad en el trabajo experimental le permitió impartir la cátedra de *práctica química* en la Escuela de Tacuba. Finalmente, Miramontes aceptó la invitación del Dr. Orozco y le asignaron el puesto de ayudante de investigador en el IQ de mayo de 1948 a diciembre de 1949. Al mismo tiempo desarrollaba su tesis con el Dr. Alejandro Medina, misma pero abandonó el proyecto ante la posibilidad de realizar investigación científica en Syntex. En ese mismo año Syntex y el IQ de la UNAM celebraron un convenio de colaboración para desarrollar proyectos de investigación para lo cual contrataron a estudiantes para desarrollar proyectos en Syntex, empresa que posteriormente contrató a investigadores de Europa y de Estados Unidos (León, 2003).

Del Instituto de Química a Syntex

En la primavera de 1949, cuando se consolidaron los métodos y rendimientos de la producción sintética de hormonas sexuales, el objetivo era producir estrógenos, especialmente la estrona y el estradiol. Para esto Rosenkranz amplió su programa de investigación contratando a diferentes investigadores con experiencia en el campo de las hormonas esteroidales, entre ellos, al doctor Carl Djerassi quién asumió el cargo de director de las operaciones técnicas y científicas de la empresa (Djerassi, 1996: 35).

También, en esta época Syntex mantenía el asombro mundial al poseer la tecnología y generar la producción más importante para el mercado internacional de hormonas esteroidales, lo que significaba el tratamiento eficiente de varias enfermedades. Ante estas circunstancias, fue necesario ampliar la planta de investigadores por lo que Rosenkranz, a través de Carl Djerassi, se acercó al Instituto de Química de la UNAM para contratar algunos investigadores mediante un Programa de Cooperación entre Syntex y el Instituto de Química. De esta manera, ingresaron al equipo de trabajo de Syntex investigadores como Octavio Mancera, José Iriarte, José F. Herrán y algunos ayudantes de investigador como Luis E. Miramontes.

fundador fue el Dr. Juan Salvador Agraz. La institución fue fundamental para el desarrollo de la química en México, en el sentido de que la química se constituyó como una disciplina científica autónoma, independiente de la medicina y se inició la especialización de la formación de los químicos en México (León, 2014).

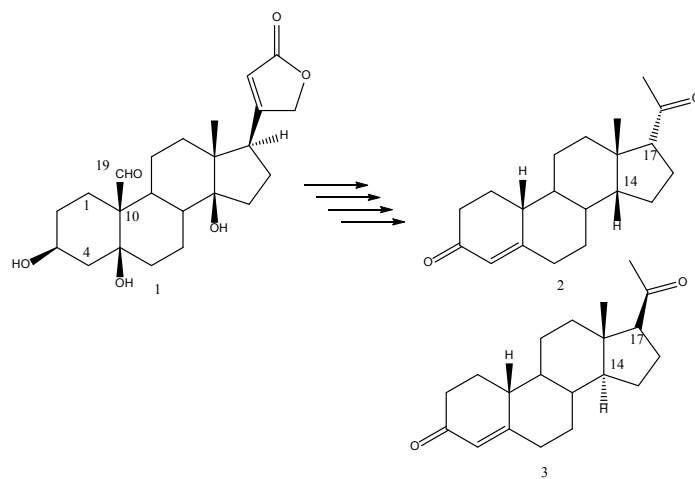
³El Instituto de Química (IQ) de la UNAM se fundó en 1939 por El Colegio de México y fue donado a la UNAM en 1943. Sus primeras instalaciones propias estuvieron dentro del espacio de la Escuela Nacional de Ciencias Químicas, en Tacuba. Sus líneas de investigación fueron la Química de productos naturales y la Síntesis orgánica. (Cuevas, 2021) El IQ formó a los pioneros de la investigación química en México (León, 2015).

En este programa de cooperación, a Miramontes le asignaron el estudio de la transposición dienona fenol en la serie de naftaleno que se realizaba en el IQ y presentaba dificultades experimentales (Sandoval, et al, 1951). Al terminar el proyecto en 1950 pasó a Syntex para aplicar la técnica de reducción de Arthur J. Birch (1915-1995) a los compuestos de la serie del estrano y del pregnano. (Birch 1944, Birch 1945) Con este procedimiento sintetizó la noretisterona, un fármaco antiabortivo, mismo que le permitió ser contratado como ayudante de investigador en Syntex, empresa que inauguraba instalaciones en Molino de Bezares en la actual Ciudad de México, en las que Syntex abordó la síntesis de la cortisona (Rosenkranz, 1951:4055; Rosenkranz, 1992) y la de los compuestos 19-noresteroidales.

Antecedentes de los compuestos 19-noresteroidales

Varias piezas de información resultaron fundamentales aquí.

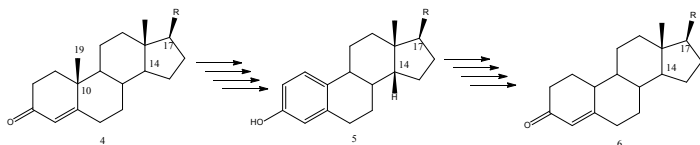
- Maximilian Ehrenstein (1899-1968), de la Universidad de Pensilvania reportó la transformación de la estrofantidina en 14-iso-17-iso-19-norprogesterona. La materia prima se aisló a partir de *Strophanthus kombé*, conocida como digital, planta que se usa como estimulante cardíaco (Ehrenstein, 1944:435). El descriptor *iso* se emplea para establecer que la estereoquímica de las posiciones 14 y 17 es opuesta a la del producto natural. Este compuesto no presenta actividad prostestacional.



Esquema 1. Transformación de estrofantidina (1) en 14-iso-17-iso-19-norprogesterona (2), progesterona (3).

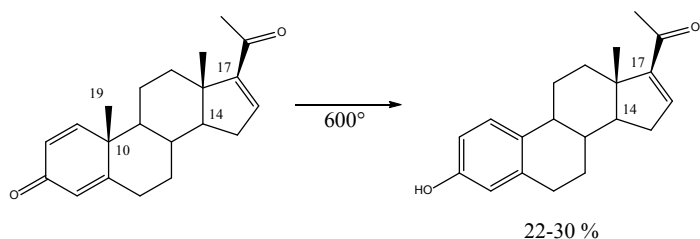
- Hans Herloff Inhoffen (1906-1992) había reportado el uso de testosterona (4, R = OH, esquema 2) para preparar hormonas estrogénicas. La testosterona se producía a escala industrial a partir de diosgenina o de colesterol por lo que era una materia prima óptima. El problema químico era muy complejo, pues había que eliminar el grupo metilo (carbono 19) unido a la posición 10 del esteroide, lo que se logró haciendo aromático al primer anillo de seis miembros del esteroide, llamado anillo A, y produciendo estradiol (5, R = OH). A continuación, había que reintegrar el sistema de cetona α,β -insaturada en ese mismo anillo, lo que se logró aplicando la metodología de Arthur J. Birch, que permite de reducción de sustratos aromáticos los cuáles al isomerizarse, permiten obtener 19-nor-testosterona (6, R = OH), (Birch, 1950:2531).

Este procedimiento se repitió en México para la progesterona (4, R = MeCO, esquema 2) que al perder el metilo formó el anillo aromático (5, R = MeCO) que a su vez al reducirla, llevó a la 19-nor-progesterona después de oxidar el alcohol que reintegrará el grupo acetilo (6, R = MeCO) el primer paso para llegar al principio progestacional fundamental de la “píldora anticonceptiva”.



Esquema 2. Eliminación del metilo de la posición 10.
Acceso a los derivados 19-nor.

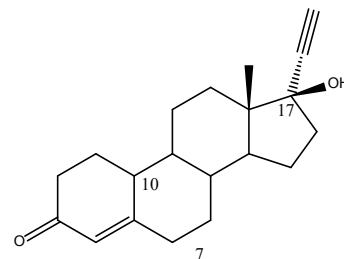
- c. Otra pieza de información la proporción nuevamente Hans H. Inhoffen quien introdujo el grupo acetileno en la posición 17 tanto del estradiol como de la testosterona. Independientemente de la actividad de estos compuestos, mostraban la peculiaridad de que podían ser administrados oralmente.
- d. También resultó fundamental la experiencia previa acumulada por Jesús Romo Armería quien estudió la transposición dienona-fenol en varios esqueletos esteroidales (Romo, 2020: 249-259), la eliminación del metilo C19 por aromatización del sustrato y los estudios de aromatización de compuestos de la serie de la progesterona. De hecho, en 1950 son Jesús Romo y colaboradores los primeros químicos que transformaron una hormona masculina en una femenina a través de la siguiente reacción.



Esquema 3. Eliminación del metilo C19 y aromatización del anillo A en una serie de la progesterona.

La síntesis de noretindrona en Syntex, 1951

De acuerdo con lo descrito por Carl Djerassi (1996:69.), con base en la metodología química desarrollada para la preparación de la 19-norprogesterona Luis Miramontes Cárdenas, quien estudiaba la licenciatura de química en la Escuela Nacional de Ciencias Químicas y hacía su tesis en Syntex bajo la supervisión de George Rosenkranz y de Carl Djerassi, logró la síntesis del 19-nor-17- α -etinilttestosterona el 15 de octubre de 1951. (Djerassi, 1953:4440) Así se tenía la llamada noretisterona o noretindrona, ver esquema 4, nombres no sistemáticos del compuesto activo que constituiría casi la mitad de los anticonceptivos que se usarían en todo el mundo, pues el resultado de su actividad biológica mostró que el compuesto era el más activo de entre todos los esteroides que se conocían entonces.



Esquema 4. Estructura de la 19-nor-17- α -etinilttestosterona.

Miramontes, describe el proceso en su bitácora, en relación, a la última reacción: se *disuelve 1 g de éter enol de 19-nor-androstendiano en 25cc de tolueno anhidro y se agrega a una solución de 1g de potasio en 25cc de alcohol amílico terciario en atmósfera de nitrógeno, y enseguida se pasa acetileno durante la noche a temperatura ordinaria con agitación mecánica. A la mañana siguiente se vierten en 50cc de agua y se agrega ácido clorhídrico en 25cc de agua; se calienta en baño de vapor y se arrastra en vapor. La solución de potasio se logró por calentamiento en glass-cal agitando con el agitador magnético en atmósfera de nitrógeno. Después del arrastre de vapor se filtró 0.78g de cristales que se mandó para espectro y análisis de C e H. La muestra analítica F:198/200 (cristalizada en acetato de etilo). La sustancia cruda se obtuvo pasando el compuesto por alúmina con éter (Miramontes, 2001).*

Este compuesto está registrado por la patente USA 2744122 que se encuentra en el Salón Nacional de la Fama de Inventores de Akron, Ohio, Estados Unidos. El compuesto constituyó el primer anticonceptivo oral obtenido por síntesis química (Djerassi, 1954). De esta manera, la investigación química brindó métodos de anticoncepción para el control de la natalidad (León, 2003).

A la noretisterona le faltaba un largo camino por seguir que iniciaba por la formulación completa de la píldora, de la que es su componente principal, seguida de la evaluación de sus propiedades toxicológicas, el escalamiento de la síntesis a nivel industrial, su comercialización, la aceptación por parte de los consumidores, etc.

Luis E. Miramontes, por su parte, logró incorporarse como jefe de Laboratorio de Investigación de Procesos; subdirector de la División de Desarrollo; Consultor en USA y jefe de Producción en Planta Piloto hasta 1954 fecha en que se retiró de Syntex. En este año se tituló de la carrera de Ingeniero químico con la investigación *El equilibrio líquido-vapor para el Sistema tolueno-ciclohexanona*, bajo la dirección del profesor Manuel Dondé. También cedió tiempo a la dirección de tesis de alumnos de licenciatura, por ejemplo, la del actual Dr. José Luis Mateos, quien se graduó de químico, con la investigación *Nuevas síntesis parciales de compuestos aromáticos* en 1952. Su interés por continuar su formación profesional en la investigación química lo hizo ingresar a la Escuela de Graduados de la UNAM, para realizar sus estudios de doctorado en ciencias, pero la compañía Searle de México, S.A. de C.V., le ofreció la dirección de producción en donde colaboró hasta 1970⁴. De esta manera, concluyó una etapa en su trayectoria de investigador en el campo de la Química.

⁴Expediente de personal académico UNAM. AAHUNAM, 42957.

Miramontes y sus reflexiones sobre el anticonceptivo oral

Miramontes en sus conversaciones relató que su aportación fue el estudio de grandes contribuciones con los siguientes antecedentes adicionales a los ya relatados: L. Haberlandt (1885-1932) endocrinólogo austriaco publicó en 1920 que las mujeres embarazadas no ovulaban porque la progesterona producida por el organismo tiene funciones, anovulatorias. En 1930 se aisló la progesterona, primero se determinó su estructura y, después se sintetizó. Se utilizó en medicina para tratar desórdenes en la menstruación y para prevenir abortos pero tenía que ser inyectada.

En plena Segunda Guerra Mundial, Russell E. Marker (1902-1995) logró sintetizar la progesterona a partir de la diosgenina, compuesto que aisló de la raíz de la cabeza de negro (*Dioscorea mexicana*), una enredadera de la familia de las dioscoreas encontrada en las selvas del sureste mexicano y posteriormente, del barbasco (*Dioscorea composita*, Helms).

Con estos antecedentes logró sintetizar la noretisterona, el primer anovulatorio activo por vía oral. Se patentó en México y después en los Estados Unidos. El grupo formado por Gregory Pincus (1903-1967) farmacólogo; M. Ch. Chang endocrinólogo, ayudante de Pincus, y John Rock (1890-1984) ginecólogo, desarrollaron la formulación de la píldora y su manera de usarse con el patrocinio económico de Margaret Sanger (1879-1966) y Kateherine Dexter Mc McCormick (1875-1967).

Este desarrollo impulsó la investigación en química orgánica en el IQ de la UNAM y permitió a Miramontes ascender a la Vicepresidencia de Investigación, Desarrollo y Producción y más adelante ser Vicepresidente Ejecutivo. Para 1956 fue nombrado Presidente de Syntex Corporation. La investigación de Syntex salió de México para organizarse en Palo Alto, California, convirtiéndose en una compañía trasnacional en 1956. A Djerassi se le reconoce su fundamentación teórica y experimental. Su principal trabajo en México fue coordinar la síntesis de la noretindrona que originó la píldora anticonceptiva, así como su colaboración en la síntesis de la cortisona. Djerassi se retiró de Syntex para trasladarse como investigador a la Universidad de Wayne. Finalmente, todas las investigaciones en esteroides que posteriormente dirigieron Rosenkranz y Djerassi de 1949 a 1954 no tuvieron aplicación práctica alguna.

Finalmente, la aparición de los anovulatorios modernos presentaron una opción para la generación de la maternidad planificada. La planificación de la natalidad ha permitido generar alternativas de organización familiar permitiendo que cada pareja determine los procesos de procreación y procurar las condiciones propicias para la integración familiar, la píldora anticonceptiva puso al alcance de la población el cumplimiento de una responsabilidad mayor, la disminución de la población para preservar el entorno. Es claro que hoy día, el planeta no soporta una población enorme con un nivel de vida que deja una huella de carbono muy grande.

Con el tiempo, Roche Ltd, el gigante farmacéutico suizo, compró Syntex y lo primero que hizo fue cerrar la investigación en México, retuvo a sus investigadores más brillantes y liquidó al resto, desligándose de toda la actividad sobre la anticoncepción y vendiendo todos los derechos sobre anovulatorios a Searle Co.

En el grupo de Syntex —declaró Miramontes— con absoluta precisión, *nunca hemos dicho que somos los inventores de la píldora anticonceptiva, afirmamos que somos los inventores de la noretisterona, el primer antiovlutorio activo por vía oral obtenido por síntesis química a partir de materias primas de origen vegetal* (Miramontes, 2001).

Conclusiones

A 70 años de la síntesis del ingrediente principal del primer anticonceptivo oral y a 60 años del inicio de su comercialización (lo que puede correlacionarse con las dificultades que se tuvieron que vencer para llevar a la píldora al mercado) es importante establecer que los nuevos descubrimientos descansan en los antecedentes disponibles para su desarrollo. El trabajo en ciencia es un trabajo colectivo.

La dinámica de la industria farmacéutica es muy compleja, desde la innovación de los compuestos químicos hasta el mercado mundial. Por ejemplo, una empresa farmacéutica (iniciativa privada) basa su desarrollo tecnológico en su infraestructura de recursos humanos (científicos), la materia prima (en este caso barbasco) y la protección estatal, si falta una variable el desarrollo tecnológico se complica o finalmente no se produce. De esta manera, Syntex reunió a investigadores como Rosenkranz y Djerassi que se distinguieron por su habilidad de coordinar grupos de investigación.

Syntex es un ejemplo de cómo vincular la industria y la educación superior, pues es en la primera en donde radican los problemas tecno-científicos reales. Mientras no haya industria en el país, la investigación universitaria cubrirá aspectos básicos que no impactan el mercado y no se podrá avanzar a la etapa de desarrollo tecnológico.

Finalmente, se debe reconocer que nuestras instituciones educativas, como la Escuela Nacional de Ciencias Químicas, actual Facultad de Química, y el Instituto de Química de la UNAM, han generado profesionales de alto nivel cuyo talento debe aprovecharse para detonar empresas asociadas a la Química en tanto que el Estado mexicano debe identificar y fomentar la investigación científica de calidad.

Bibliografía

- Archivo Histórico de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Expediente académico Luis E. Miramontes Cárdenas: 42957
- Birch, A. (1944) 117. Reduction by dissolving metals. Part I. J. Chem. Soc. 430-436.
- Birch, A. (1945) 212. Reduction by dissolving metals. Part II. J. Chem. Soc. 809-813.
- Birch, A. (1950). *Hydroaromatic steroid hormones. Part I, 10-Nortestosterone*. J. Chem. Soc., 367-368.
- Cuevas González Bravo, G. E. (2021) *Antonio Madinaveitia y Tabuyo en México. La fundación del Instituto de Química*. Anales de Química, 117, 45-52.

- Djerassi, C., Miramontes, L., Rosenkranz, G. (1953). *19-Norprogesterone. A potent progestational hormone*, *Journal of the American Chemical Society*, (75), 4044-4042.
- Djerassi, C.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G. Sonheimer, F. (1954). *Synthesis of 19-Nor-17- α -ethynyltestosterone and 19-nor-17- α -methyltestosterone*, *Journal of the American Chemical Society*, 76: 4092-4094.
- Djerassi, C. (1996). *La píldora, los chimpancés pigmeos y el caballo de Degás*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Ehrenstein, M. (1944). *Investigation on steroid. VIII. Lower homologs of hormones of the pregnane series: 10-nor-11-desoxycorticosterone acetate and 10-norprogesterone*. *Journal of Organic Chemistry*, 9, 435-456.
- Galán, G. (2010). *50 años de la píldora anticonceptiva*. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 75 (4) 217-220.
- Herloff-Inhoffen, H, Logeman, W y Hohlweg. (1938). *Untersuchungen in der sexualhormo-Reihe*. *Chemische Berichte* 71, 1024-1032.
- León, F. (2001). *El origen de Syntex, una enseñanza histórica en el contexto de ciencia, tecnología y sociedad*. *Revista de la Sociedad Química de México*, 45(2), 93-96.
- León, F. (2003). *Luis E. Miramontes Cárdenas y la investigación aplicada de los compuestos 19 -nor-esteroides*. *Educación química*. 14 (1), 47-51.
- León, F. (2006). *Pioneros de la investigación científica del Instituto de Química de la UNAM*. *Educación Química*, 17(3), 335-342.
- León, F. (2014). *Génesis de la formación de químicos en México*. En Ramos, María de la Paz y Felipe León (coord.), *Aportes recientes a la historia de la Química en México*. México: CEIICH/IQ, UNAM.
- León, F. (2015). *La Escuela de Graduados de la UNAM y su Programa de doctorado en Química*. En Garritz, A y Mateos, J. Luis. *50 años de Investigación y Posgrado en la Facultad de Química de la UNAM*. México: Facultad de Química-UNAM.
- Miramontes, L. (2001). *Entrevista*. Facultad de Química-Tacuba.
- Romo, J. (2020). *Obras*. El Colegio Nacional. 2020, 249-259.
- Rosenkranz, G, Pataki, J, Djerassi, C. (1951). *Steroids. XXV. Synthesis of cortisone*, *Journal of the American Chemical Society*, 73, 4055-4056.
- Rosenkranz, G. (1992). *From Ruzicka's terpens in Zurich to Mexican steroid via Cuba*. *Steroids*, 57, 409.
- Sandoval, A, Miramontes, L, Rosenkranz, G, Djerassi, C. (1951). *The dienone-Phenol Rearrangement*. *Journal American Chemical Society*, (73), 3, 990-99.

CONGRESO INTERNACIONAL
de la Sociedad Química de México **2022**
"Una Química: Muchas Voces"
Del 29 de agosto al 2 de septiembre de 2022
Modalidad Híbrida
PRÓXIMAMENTE

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

Logo of the Chemical Society of Mexico (SQM) is visible in the top right corner of the banner.