

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



**Estudio comparativo de la reacción
de degradación de sapogeninas esteroidales**

María del Pilar Buenfil Huerta
Químico

1979



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS 1979
M.C. 45
LONA _____
CORR. _____
S. _____



JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dra. Elvira Santos de Flores

VOCAL: Dra. Gloria Pérez de Guzmán.

SECRETARIO: Dr. Helio Flores Ramírez.

1er. SUPLENTE: Quím. Yolanda Caballero Arroyo.

2o. SUPLENTE: Dr. Carlos Rius Alonso.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Departamento de Química Orgánica, División de Estudios -
Superiores, Facultad de Química, Universidad Nacional Autó
noma de México.

SUSTENTANTE:

María del Pilar Buenfil Huerta

M. del Pilar Buenfil H.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Elvira Santos de Flores.

Elvira S.

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

A MIS AMIGOS

CON GRAN ADMIRACION Y AFECTO A LA DRA. ELVIRA SANTOS
DE FLORES, AGRADECIENDOLE SU DIRECCION Y VALIOSAS -
INDICACIONES EN LA REALIZACION DEL PRESENTE TRABAJO.

I N D I C E

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1 La Diosgenina en el Mercado Actual.	3
2.2 La Sarsasapogenina como Nueva Fuente Esteroidal.	9
III. DISCUSION Y RESULTADOS.	14
1. Acetilación.	19
2. Pseudomerización.	20
2.1 Pseudomerización con $AlCl_3$.	22
2.2 Pseudomerización con ácido p-Toluen sulfónico.	25
2.3 Pseudomerización con BF_3 .	26
2.4 Pseudomerización con BBr_3 .	28
2.5 Pseudomerización con $TiCl_4$.	30
3. Oxidación.	33
4. Eliminación de la Cadena Lateral.	34
IV. PARTE EXPERIMENTAL.	36
4.1 Extracción de Sarsasapogenina.	39
4.2 Acetato de Sarsasapogenina.	40
4.3 Acetato de Pseudosarsasapogenina con $AlCl_3$.	41
4.4 Acetato de Pseudosarsasapogenina con p-Toluen sulfonato de piridonio.	43

4.5	Acetato de Pseudosarsasapogenina con BF_3 .	44
4.6	Acetato de Pseudosarsasapogenina con BBr_3 .	45
4.7	Acetato de Pseudosarsasapogenina con TiCl_4 .	46
4.8	Acetato de 3β -hidroxipregn-16-en-20-ona a partir de Pseudosarsasapogenina.	48
V.	CONCLUSIONES.	50
VI.	BIBLIOGRAFIA.	53

I. INTRODUCCION

I INTRODUCCION

Durante mucho tiempo han sido de gran importancia los estudios con respecto a hormonas esteroidales, pues han contribuido al desarrollo de nuevas reacciones y compuestos; es así como desde los años cuarenta, estos trabajos se han presentado en forma abundante, sobre todo en busca de productos que presenten actividad farmacológica,

Inicialmente las hormonas esteroidales eran obtenidas de fuentes naturales y por métodos poco convenientes, hasta que se encontro que ciertas plantas^{1,2,3} contenían **sustancias**, que sometidas a procesos degradativos permitian obtenerlas con mejores rendimientos; tal es el caso de las sapogeninas.

El presente trabajo se ocupa del estudio comparativo de los diferentes métodos para la degradación de sapogeninas esteroidales, considerando que la bibliografía,^{4,16} presenta hasta el momento aspectos contradictorios; así como el uso alternativo de una sapogenina (sarsasapogenina), como fuente esteroideal a nivel industrial.

La parte que nos ocupa principalmente es el estudio de diferentes ácidos de Lewis usados con anterioridad; además de introducir el $TiCl_4$, como otro ácido factible de ser empleado también en la fase de pseudomerización en estas degradaciones.

El proceso degradativo parte de la sarsasapogenina y termina con el acetato de 3β -hidroxipregn-16-en-20-ona, ha-

biéndose antes obtenido la materia prima de la fuente natural.

SARSASAPOGENINA PROCESO DEGRADATIVO ACETATO DE 3 β -HIDROXI-
PREGN-16-EN-20-ONA.

II. ANTECEDENTES

II ANTECEDENTES

2.1. LA DIOSGENINA EN EL MERCADO ACTUAL.

Los recursos naturales con que cuenta nuestro país son de una gran variedad y tal su complejidad que solo parte de dichos recursos son conocidos y de estos muy pocos son explotados.

Las hormonas esteroidales presentan un campo muy amplio en cuanto a la posibilidad de ser obtenidas de diferentes fuentes naturales; y es México uno de los países que tiene, por su situación geográfica, una gran variedad de plantas que tienen estas sustancias, como es el caso de las fuentes productoras de sapogeninas.

Entre las sapogeninas más estudiadas y empleadas industrialmente tenemos: diosgenina, hecogenina, estigmasterol, sitosterol, solasadina, sarsasapogenina y colesterol.

La diosgenina y sarsasapogenina son los productos esteroidales más abundantes, que se encuentran como recurso natural en nuestro país.

México había obtenido una importante participación dentro del mercado internacional de esteroides, con productos que se manufacturaron a partir de diosgenina, pero últimamente esa ventaja ha presentado serios deterioros¹⁷, originando que nuevas fuentes, puedan ser una solución favorable.

Para ilustrar la intervención de la diosgenina mexicana en el mercado internacional, se presenta un breve estudio económico.

El barbasco es un tipo de plantas que crece en el sures-tes del país a alturas que oscilan entre 0 y 1500 m. sobre el nivel del mar, aunque su explotación se ha hecho principal-mente a los 800 m. sobre el nivel del mar hacia alturas meno-res.

El habitat natural del barbasco en México se encuentra en los estados de Puebla, Veracruz, Oaxaca, Guerrero, Tabasco y Chiapas.

Se han clasificado más de 60 especies y subespecies en nuestro país, sin embargo, solamente tres se han encontrado que son fuentes industriales adecuadas por su contenido y --baja proporción de sapogeninas no deseables y de materiales no esteroidales que dificultan el proceso, tal como ceras, resinas, etc. Esas especies son: *Dioscorea floribunda*, *Dioscorea speculiflora* y *Dioscorea composita*.

Se conoce que el rendimiento de tubérculo fresco a harina de barbasco es en base seca 22% para *D. composita* y 33% para *D. floribunda*. La concentración promedio de diosgenina es de 3.5 - 5% para *D. composita* y de 4 - 5% para la *D. floribunda*.

México ha sido durante más de treinta años el principal productor de esta materia. Las estadísticas señalan que la cantidad de barbasco seco que se ha procesado en los diez úl-

timos años es en promedio de diez mil toneladas anuales, tan solo en México esto equivale a cincuenta mil toneladas de -- planta fresca y si se considera como peso promedio de cada camote de dos kilogramos, esto significa que se han tenido que arrancar alrededor de veinticinco millones de plantas cada año. El barbasco es hasta ahora, un recurso que no se ha renovado en forma sistemática, sino en forma natural, aunque se están haciendo estudios al respecto.

Las hormonas esteroidales que son objeto de comercio -- mundial, tienen su origen en diversas materias primas (estigmasterol, sitoesterol, colesterol, hecogenina, etc.). En -- México el material básico es la diosgenina a partir de la cual, mediante complicados procesos químicos, se elaboran las sustancias esteroidales que se utilizan en medicina.

Existen en el mundo otras fuentes, diferentes del barbasco para producir esteroides. Por esta razón el producto esteroide de origen mexicano tiene que competir vigorosamente contra los costos de otros productos para lograr éxito comercial en el mercado internacional.

Dada la prohibición virtual de la exportación mexicana de la diosgenina y el primer producto que se deriva de esta, nunca se ha observado competencia comercial en estos productos tan poco elaborados, más bien la competencia se hace sentir en los pasos siguientes, en algunas ocasiones a nivel de productos intermedios y otros a nivel de productos terminados.

En el análisis económico que sigue se mostrará el punto de enfrentamiento comercial donde se presenta la competencia

con productos esteroidales que no tienen origen en el barbasco mexicano.

La industria químico-farmacéutica presenta una alta actividad que le permite encontrar nuevas sustancias con actividades terapéuticas diferentes, mejores y más selectivas. Por lo anterior el estudio económico solo será posible para productos que son del dominio público, ya que los productos nuevos se mantienen con una difusión limitada en cuanto a proceso y posibilidades de competencia comercial.

Para el análisis económico se trataran diferentes grupos de esteroides, clasificados según su acción farmacológica. En algunos casos dentro de cada grupo se mencionarán subgrupos, esta vez clasificados por su semejanza química, lo que a su vez implica rutas de fabricación similares o paralelas.

De ésta manera resulta la siguiente clasificación:

Corticoides.

Progestágenos.

Andrógenos y Anabólicos.

Estrógenos.

Diuréticos.

Corticoides. En términos cuantitativos, ésta familia de productos, representó aproximadamente en 1976 el 63% del consumo mundial de hormonas esteroides.

La participación de los productos mexicanos fué importante, hasta que en 1975 se suspendió la producción de hidro-

cortisona, prednisona y sus productos derivados, a partir de diosgenina mexicana. Así es como México presentó aproximadamente para 1976, una participación de apenas un 25% en éste mercado.

Progestágenos. Se pueden considerar tres grupos según su estructura química y son:

- 1). Derivados 19 nor.
- 2). Derivados de la hidroxiprosgesterona.
- 3). Progesterona y derivados.

1). Con respecto a 19 nor progestágenos, en 1976, ésta familia representó un 8% del consumo mundial de hormonas esteroidales.

En 1976 se estima que México surtió el 5% de éste mercado, cuando en 1963 su participación en éste campo, era de 100% mundial. La baja tan notoria se debe a la introducción de métodos sintéticos totales a nivel industrial.

2). Los progestágenos derivados de la hidroxiprogesteronona representaron en 1976 el 3% del consumo mundial de esteroides. Nuestro país surtió para ese mismo año el 42% en el mercado. La competencia en este campo, para la diosgenina, es el estigmasterol de fabricación norteamericana.

3). La progesterona y sus derivados representaron para esa misma fecha, el 3% del consumo mundial de hormonas esteroidales. Se calcula que para ese mismo período, la diosgenina mexicana participo con un 65% de éste mercado,

compitiendo favorablemente con el estigmasterol.

Andrógenos y Anabólicos. Equivalen al 5% del consumo mundial de esteroides en 1976. Y la participación de diosgenina mexicana es de 80% para éste tipo de sustancias.

Estrógenos. En términos generales ocuparon un 6% del mercado mundial de hormonas esteroidales, con una contribución de un 15% de diosgenina mexicana en 1976; ésto se debe al auge que en este tipo de productos tomó la síntesis total a bajo costo.

Diuréticos. Aproximadamente en 1976 el 12% de la producción mundial de hormonas esteroidales estuvo destinada a la elaboración de diuréticos, con una participación de 15% de productos mexicanos, siendo que en 1974 había surtido el 90% en éste mercado. Esto se debe al desarrollo de tecnología óptima en la producción de éste tipo de esteroides, a partir de sitosterol.

Es importante observar en el análisis anterior, el decremento de la participación mexicana en el consumo mundial de productos esteroidales, ya sea por el desarrollo tecnológico, por los recursos de otras fuentes naturales, o bien, por la creación de síntesis totales. Acompaña a la situación actual del barbasco mexicano, el costo elevado que éste ha adquirido en los últimos tiempos.

Es por ello que el presente trabajo esta encaminado al estudio, desde el punto de vista químico, del empleo de la sarsasapogenina como una nueva fuente, probablemente más económica, de saponinas en México, que permita integrarla a pro-

cesos industriales. Aunque definitivamente su costo determinaría el que se incorpore o no, ya que competiría para los mismos productos terminados.

2.2. LA SARSASAPOGENINA COMO NUEVA FUENTE ESTEROIDAL.

La explotación de los recursos naturales son un factor importante en el desarrollo de cualquier país; es así, como México puede beneficiar a grupos heterogéneos, mediante la utilización de los recursos naturales con que cuenta en sus diferentes latitudes.

Cada día es más imperiosa la necesidad de hacer productivos todos los terrenos que tengan la posibilidad de ser explotados, como es el caso de las zonas áridas, que comprenden un 40% de la superficie nacional, por lo que se considera deseable su explotación racional.

Datos recopilados indican que en las zonas desérticas del país, con extensión de 800 000 Km², viven aproximadamente 8 000 000 de personas que representan un 13% de la población total.

Las zonas áridas son ricas en plantas que contienen sapogeninas como es el caso de las yucas y agaves.

Por los antecedentes presentados, una fuente importante de hormonas esteroideas que se encuentra actualmente en forma potencial, son las que contienen las yucas y agaves, las cuales en algunos casos, contienen cantidades notables

de sapogeninas. Se han clasificado 26 variedades de yuccas y agaves que contienen sapogeninas³.

En el caso particular de la Yucca Filífera, conocida comúnmente como palma china, contiene la sarsasapogenina -- como única sapogenina, con la característica de aislarse -- fácilmente, además de contener otros productos factibles de industrialización.

El clima en que se dá la Yucca filífera es de tipo árido y queda comprendida en los estados de Coahuila, San Luis Potosí, Sonora, Chihuahua y Baja California.

La forma de aprovechar éste recurso natural ha tenido diferentes enfoques, todos centrados en el fruto conocido -- con el nombre de dátil, del cual se puede aprovechar la pulpa y la semilla, siendo en ésta donde se encuentran porcentajes elevados de aceite y sarsasapogenina.

Del dátil de la palma china se pueden separar^{1 8}:

Semilla	30.56%
Carnaza o pulpa.....	62.50%
Fibra	6.94%

La semilla se compone de^{1 8}:

Sarsasapogenina.....	7	- 10%
Aceite.....	18	- 27%
Proteínas.....	10	- 11.5%
Cenizas.....	1.96	- 1.98%
Fibras y Carbohidratos.....	49	- 52%

El aceite que se obtiene de la semilla tiene la siguiente composición¹⁸:

Acido palmítico.....	11.8%
Acido estéarico.....	1.4%
Acido oleíco.....	20.3%
Acido linoléico.....	52.4%
Otros ácidos grasos.....	14.1%

Y los siguientes índices:

Índice de acidez.....	0.24% ácido oleíco.
Índice de saponificación.....	191.9% mg KOH/g.
Índice de Yodo.....	135.39% mg I ₂ .

El esteroide que contiene la semilla, es la parte de mayor interés industrial, debido al elevado porcentaje en que se encuentra, a su costo y porque su estructura permite seguir en gran parte las mismas rutas degradativas que en la diosgenina.

De la semilla, una vez extraído el aceite y el esteroide, queda una pasta que puede destinarse para alimento animal, como aquella de las semillas oleaginosas, ya que su contenido protéico se encuentra alrededor de un 27%.

Las estructuras de diosgenina y sarsasapogenina son:
(figura I)

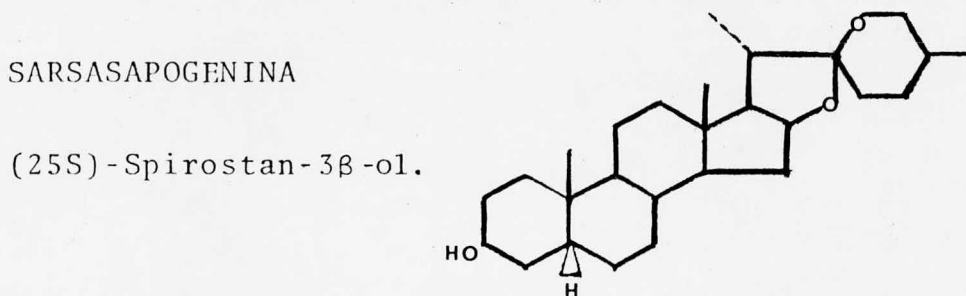
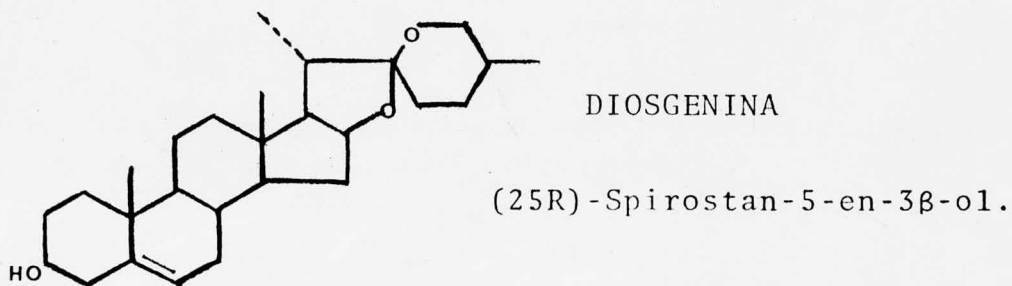


FIGURA 1

Cabe señalar que se obtiene un rendimiento anual de 50 a 200 Kg. por hectárea, del fruto de la palma china, sin afectar la planta.

Se han efectuado estudios recientes¹⁸ sobre la industrialización de la carnaza del fruto de la palma china, que permite un aprovechamiento integral de este fruto. A este respecto se ha visto la posibilidad de formar varias industrias tales como dulces regionales, que pueden ser de tipo camote, mermelada, ates, cristalizados, etc., lo que da un punto de partida para la transformación de la carnaza en productos elaborados; seguido de productos fermentados como son: biomasa, alcohol y vinagre entre otros.

El aceite extraído se puede considerar otro producto de comercialización, ya que su composición es muy parecida a la de aceite de cártamo, que le permite ser de tipo comestible.

Se puede considerar, por lo expuesto anteriormente que el dátil de la palma china es un recurso natural que puede ser explotado en forma integral, resolviendo de esta manera la situación actual que ocupa México en el mercado internacional de hormonas esteroidales, así como también favoreciendo la creación de diversas industrias en zonas necesitadas.

III. DISCUSION Y RESULTADOS

III DISCUSION Y RESULTADOS

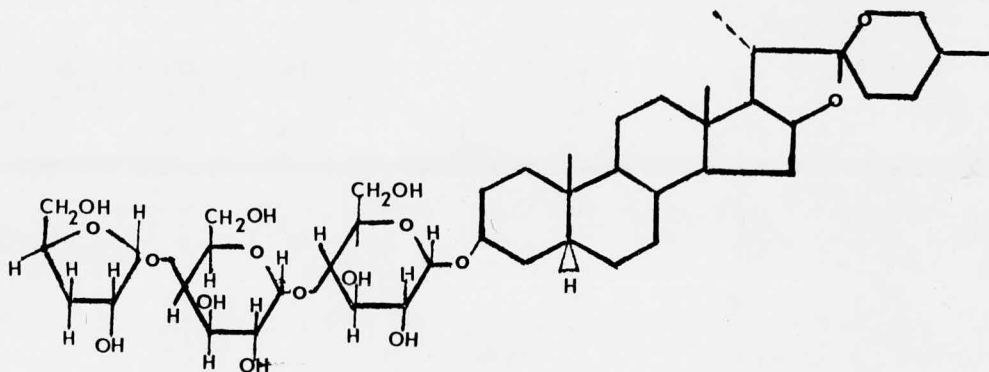
La transformación de las saposogeninas en pregnenolona, parten del acetato correspondiente, para efectuar la pseudo-merización del sistema spirostano en un furostano y finalmente una oxidación seguida de una hidrólisis que permite obtener el pregnano (ver figura 3).

Considerando que el producto esteroideal se encuentra en la planta en forma de glucósido o saponina, se puede someter a un tratamiento previo para obtener la aglicona.

En el glucosido de la sarsasapogenina la cadena de azúcares se encuentra en la posición tres, en el anillo A y - - puede eliminarse mediante una hidrólisis ácida.

En el caso de la *Yucca filífera* se reporta la presencia de dos glucósidos²⁰, que por hidrólisis dan solamente sarsasapogenina; los azúcares obtenidos son glucosa, galactosa y una 3-desoxipentosa (figura 2).

En el caso de la *Yucca filífera* la sarsasapogenina se puede extraer por dos caminos; uno utiliza la extracción del aceite usando hexano, seguida de una hidrólisis ácida del residuo; una vez realizada ésta, se obtiene la sarsasapogenina mediante extracciones del residuo con hexano. El otro método también tiene como primer paso el eliminar el aceite con extracciones de hexano, para a continuación extraer con etanol la saponina, que posteriormente sometida a hidrólisis ácida produce la sarsasapogenina.



GLUCOSIDO DE LA SARSASAPOGENINA

FIGURA 2

Ambos métodos permiten obtener sarsasapogenina de buena calidad pero con rendimientos diferentes. El primer método reporta rendimientos más altos, ya que en el caso de extraer la saponina con etanol se tienen pérdidas hasta de un 50%, dada la poca solubilidad que presenta el glucósido, en ese medio.

El tratamiento general de éste trabajo fué el siguiente:

La semilla molida se sometió a extracciones con hexano,

hasta eliminar el total del aceite, que en peso representó un 25%.

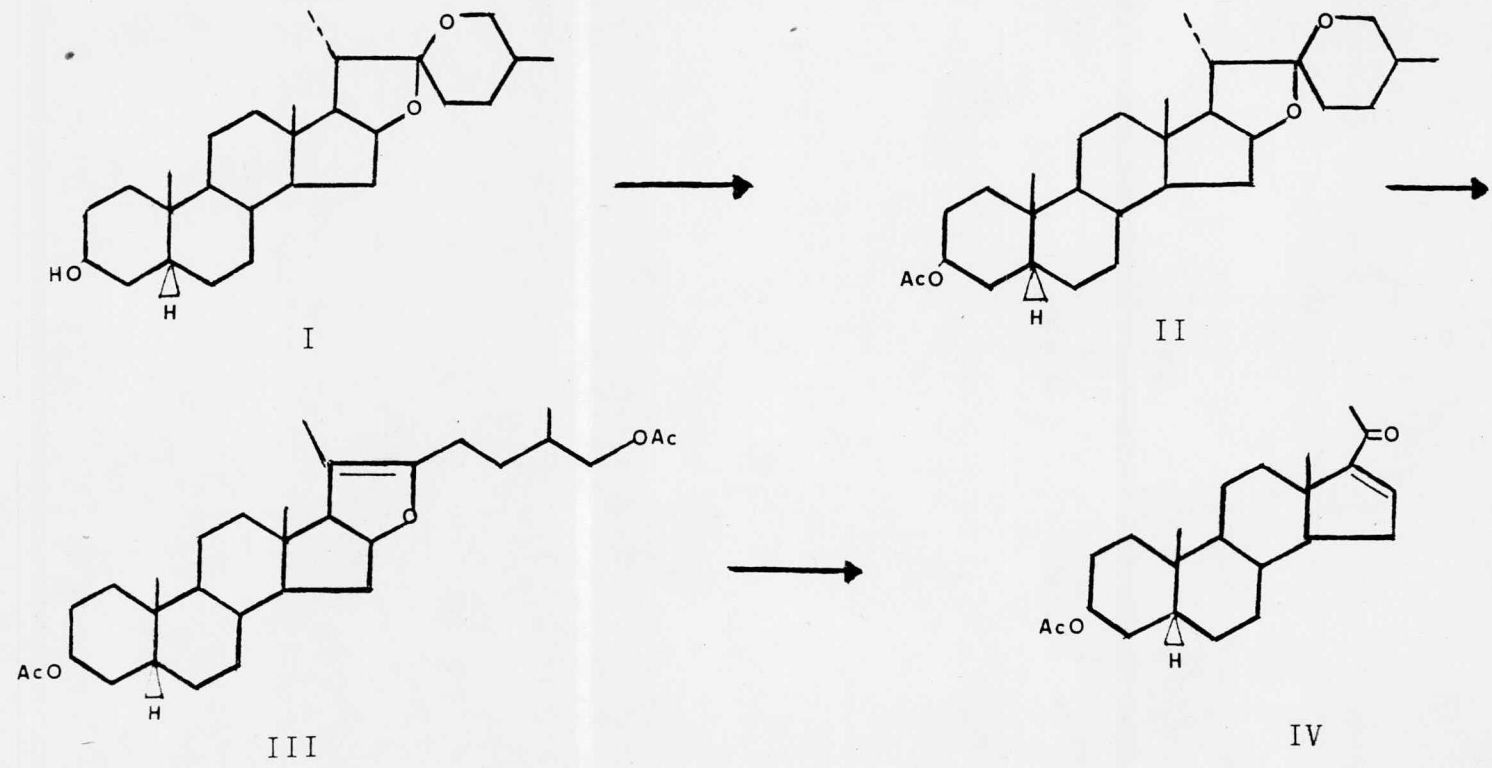
Cuando a la semilla se le eliminó el aceite, se sometió a una hidrólisis empleando ácido clorhídrico al 10%, -- calentando a reflujo durante tres horas, después se filtró y neutralizó; una vez seca se procedió a extraer la sarsasapogenina con hexano, obteniéndose un rendimiento de 9%. Las constantes físicas y datos espectroscópicos reportados para esta sustancia^{23,19} corresponden con el producto extraído. ≡

La eficiencia alcanzada al eliminar el aceite, repercute directamente en la cantidad y calidad de la sarsasapogenina de tal manera que es importante hacer ésta extracción en forma exhaustiva. Se pudo observar una mejor extracción cuando se empleo hexano nuevo cada vez, es decir, no recuperado, ya que de alguna manera se ven afectadas sus propiedades cuando se emplea en más ocasiones.

De esta manera se obtuvo la sarsasapogenina que se -- utilizó para estudiar el proceso de degradación, que se -- muestra en la figura 3.

En la revisión bibliográfica efectuada previamente al desarrollo de este trabajo, se pudieron observar grandes diferencias en el comportamiento de las distintas sapogeninas sometidas a dicho proceso, variando los tiempos de reacción, rendimientos e inclusive los productos formados, sin encontrarse un estudio que explique tales hechos.

Siendo la diosgenina la sapogenina más estudiada, es



I. SARSASAPOGENINA.

II. ACETATO DE SARSASAPOGENINA.

III. ACETATO DE PSEUDOSARSASAPOGENINA.

IV. ACETATO DE 3β-HIDROXI-PREGN-16-EN-20-ONA.

FIGURA 3

conveniente señalar algunas diferencias estructurales con la sarsasapogenina:

1. La diosgenina tiene una doble ligadura en los carbonos 5-6 en tanto que la sarsasapogenina no presenta dicha insaturación.

2. En la diosgenina OH- β de la posición tres es ecuatorial; mientras que para la sarsasapogenina la fusión cis, da lugar a que el OH- β de la misma posición, sea axial.

3. Otra diferencia a considerar es la estereoquímica que presenta el C-25 en ambas sapogeninas, siendo de configuración R para la diosgenina, mientras que la sarsasapogenina presenta una configuración S.

Estas diferencias estructurales afectan al proceso de degradación de la siguiente manera:

a) En la sarsasapogenina la carencia del doble enlace y la presencia de una fusión cis en los anillos A-B, hacen que el OH- β del carbono tres sea axial y no ecuatorial como en la diosgenina. Esta diferencia hará que las velocidades de acetilación (primer paso en la degradación), sean distintas en ambos casos, más lenta para el OH-axial.

b) La diferencia en la estereoquímica de C-25 es importante en la velocidad a la cual ocurre la pseudomerización, haciendo que los compuestos C-25S reaccionen más rápidamente que los C-25R. Existen antecedentes en los que se indican que la *zsmilagenina*, que difiere únicamente de la --

sarsasapogenina en la estereoquímica de C-25 reacciona más lentamente (21 horas) que la sarsasapogenina (4 horas).

Cuando se construyen los modelos moleculares de saposageninas con ambas estereoquímicas, no resulta tan evidente una diferencia estérica del oxígeno del spirostano en el anillo de seis miembros, e incluso da la impresión de que el compuesto C-25R estuviera menos impedido, así que no es muy fácil explicar los hechos experimentales.

En los pasos posteriores de la degradación, o sea -- oxidación y eliminación, las diferencias estructurales no deben influir.

Para una descripción más clara se presentarán los resultados experimentales obtenidos para cada una de las cuatro etapas del proceso de degradación en forma aislada como se indican a continuación:

1. Acetilación.
2. Transformación de acetato de sarsasapogenina en acetato de pseudosarsasapogenina (pseudomerización)
3. Oxidación.
4. Eliminación de la cadena lateral.

1. ACETILACION

La acetilación se efectuó en forma cuantitativa cuando la sarsasapogenina se calentó a reflujo con anhídrido acético y piridina, durante tres horas.

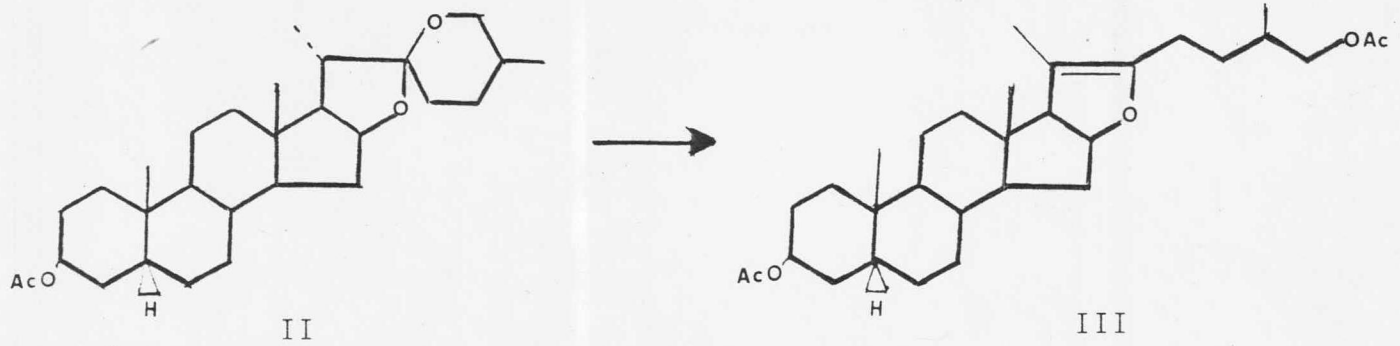
2. PSEUSOMERIZACION

Para la ruptura del anillo F, que transforma el sistema spirostano en furostano, existen numerosas referencias bibliográficas; algunas mencionan el método reportado por Marker³, y un gran número de trabajos en los que se utiliza la acción catalítica de ácidos de Lewis para efectuar la apertura del anillo mencionado (figura 4).

El presente estudio comparativo es fundamentalmente sobre este paso y se efectuó utilizando diversos ácidos de Lewis como catalizador y variando en cada caso las condiciones de reacción, con el objeto de observar como se modifica el rendimiento y buscando establecer las condiciones óptimas para cada reacción.

R. E. Marker en 1939, realizaba investigaciones sobre la estructura de las sapogeninas, cuando descubrió la manera de degradarlas a través de una pseudomerización. Logró la pseudomerización por un tratamiento con anhídrido acético a una temperatura de 200°C durante 10 horas y reportó rendimientos de un 50 - 70% para el proceso en total, es decir, hasta el acetato de 3β-hidroxipregn-16-en-20-ona⁴. En trabajos posteriores el mismo Marker (1940) reportó rendimientos que varían de 38 - 61% para la misma transformación, dependiendo de la sapogenina tratada, sin modificar en ningún caso las condiciones empleadas⁵.

En 1975 R. T. Saucedo reportó, empleando la técnica de los trabajos originales de R. E. Marker, rendimientos al-



PSEUDOMERIZACION

FIGURA 4

rededor de 25% de acetato de 3β -hidroxipregn-16-en-20-ona²², partiendo de sarsasapogenina.

Siendo el método de R. E. Marker el que se propusó en primera instancia como ruta en la degradación de sapogeninas se puede observar primero que se ha usado por un gran número de autores durante muchos años y segundo que se presentan diferencias notables en cuanto al rendimiento reportado por diferentes autores.

Actualmente en la industria se utiliza aun el método de Marker, aunque con ligeras modificaciones (trazas de ácido acético).

No fué posible probar el método de Marker en el laboratorio, dado que no se cuenta con los aparatos adecuados para su realización.

A continuación se describirán algunos métodos en los que se efectúa la pseudomerización usando condiciones diferentes a las de Marker.

2.1. PSEUDOMERIZACION CON $AlCl_3$

D. H. Gould⁶, reportó un estudio comparativo utilizando algunos ácidos de Lewis, entre los que está el $AlCl_3$, reportando rendimientos para el proceso total, o sea, de acetato de 3β -hidroxipregn-16-en-20-ona que van desde 0% hasta un 37.3%, dependiendo de la cantidad de catalizador y del tiempo empleado.

R. T. Saucedo²², informó sobre el uso de este mismo catalizador y bajo las condiciones óptimas de Gould, rendimientos "poco reproducibles", empleando en este caso sarsasapogenina en vez de diosgenina.

Utilizando el AlCl_3 como catalizador y anhídrido acético como medio y queriendo definir la verdadera eficiencia que presenta esta transformación, se procedió a la reproducción de la técnica descrita⁶, en la que se emplea el AlCl_3 en relación molar 1:1 con respecto al acetato de sarsasapogenina, y además, posteriormente se hicieron experimentos en los que se varió la proporción de catalizador a 2 y 3 moles.

En todos los casos después de terminada la pseudomerización, se procedió a oxidar y eliminar la cadena lateral, haciendo la determinación del rendimiento sobre el acetato de 3β -hidroxipregn-16-en-20-ona.

No se pudo hacer la determinación cuantitativa en la pseudomerización por la dificultad de obtener una muestra 100% pura y estable que nos permitiera la cuantificación por cromatografía de gases, ya que por otros métodos (cromatografía en capa fina o en columna), se favorece la descomposición del producto. Se siguió en todos los casos el progreso de la reacción por cromatografía de gases y cromatografía en capa fina, procediendo al siguiente paso, cuando la señal para acetato de pseudosarsasapogenina en el cromatograma ya no se incrementaba, a pesar de aumentar el tiempo de reacción.

Cuando se utilizó el AlCl_3 , con respecto al acetato de sarsasapogenina en relación molar 1:1, se observó que la - - reacción inicialmente se desplazaba hacia el acetato de pseudosarsasapogenina y a medida que el tiempo de reacción transcurrió se llegó a un equilibrio a pesar de prolongar el tiempo no se incrementó el rendimiento del producto pseudomerizado, por lo que a continuación se investigó si un incremento en la cantidad de catalizador favorecía la formación del producto (acetato pseudosarsasapogenina).

Los datos obtenidos se muestran en la Tabla I y se - - puede observar que se obtuvo un rendimiento similar para la relación molar de esteroide catalizador 1:1 y 1:2; además de no presentarse formación de subproductos recuperandose la materia prima que no reaccionó en ambos casos; sin embargo cuando se triplicó la cantidad de catalizador (1:3), se disminuyó el rendimiento y se observó la formación de subproductos de alta polaridad.

TABLA I

AlCl_3	1 mol	2 moles	3 moles
Acetato de 3β -hidroxi-pregn-16-en-20-ona	56.35%	51.28%	47.18%

Los resultados reportados en cada caso son el promedio de una serie de experimentos realizados en las mismas condiciones.

De estos resultados se deduce que el uso del AlCl_3 no presenta dificultad en cuanto a la reproducción de los rendimientos obtenidos si se emplean en cada caso las mismas condiciones, lo cual esta en contra de lo reportado anteriormente²².

El hecho de que al finalizar la reacción de pseudomerización, se tenga material recuperado, tanto en el primer caso como en el segundo, permite considerar la posibilidad de mejorar el rendimiento mediante cambios convenientes (serán estudiados posteriormente).

2.2 PSEUDOMERIZACION CON p-TOLUEN SULFONATO DE PIRIDONIO

R.T. Saucedo²² por vez primera utiliza el p-toluen sulfonato de piridonio como ácido de Lewis y reporta haber obtenido rendimientos hasta de un 50% de acetato de 3 β -hidroxipregn-16-en-20-ona, usando 0.3 moles de catalizador.

En el laboratorio se procedió primero a utilizar las condiciones de Saucedo (0.3 moles de catalizador) y con sorpresa se observó que el rendimiento fué de 70% para el acetato de 3 β -hidroxipregn-16-en-20-ona.

Tratando de ver si era posible superar este rendimiento, se utilizó una mayor cantidad de catalizador (1 mol), observandose resultados inferiores (43.7%).

Ya no se probó un mayor incremento en el catalizador, dado que en el primer aumento bajo el rendimiento considera blemente.

Dado el buen resultado obtenido, es recomendable estudiar con más detalle el uso de este catalizador y si no se hizo es por el tiempo que este requiere.

TABLA II

p-Toluen sulfonato de piridonio	1 mol	0.3 moles
Acetato de 3 β -hidroxipregn-16- en-20-ona	43.7 %	70%

Cuando la primera relación (1 mol) fué usada, se hizo un experimento adicional para estudiar además la influencia que tiene incrementar la cantidad de piridina (a dos moles) viendose que dicho aumento favorece el rendimiento del producto pseudomerizado (50%). En todos los casos se vió la formación de subproductos polares, sin detectar acetato de sarsasapogenina recuperado.

2.3 PSEUDOMERIZACION CON BF_3

J. A. Zderic¹⁵ y A. G. González¹⁶ presentan el BF_3

como un ácido de Lewis que puede ser empleado en la pseudomerización de sapogeninas esteroideas.

En ambos casos dichos investigadores utilizaron en sus experimentos sapogeninas con una configuración C-25R. Los dos reportan como productos de la pseudomerización compuestos diferentes a la estructura del acetato de pseudosapogenina además de proponer uno y otro diferentes estructuras para los productos formados (figura 5).

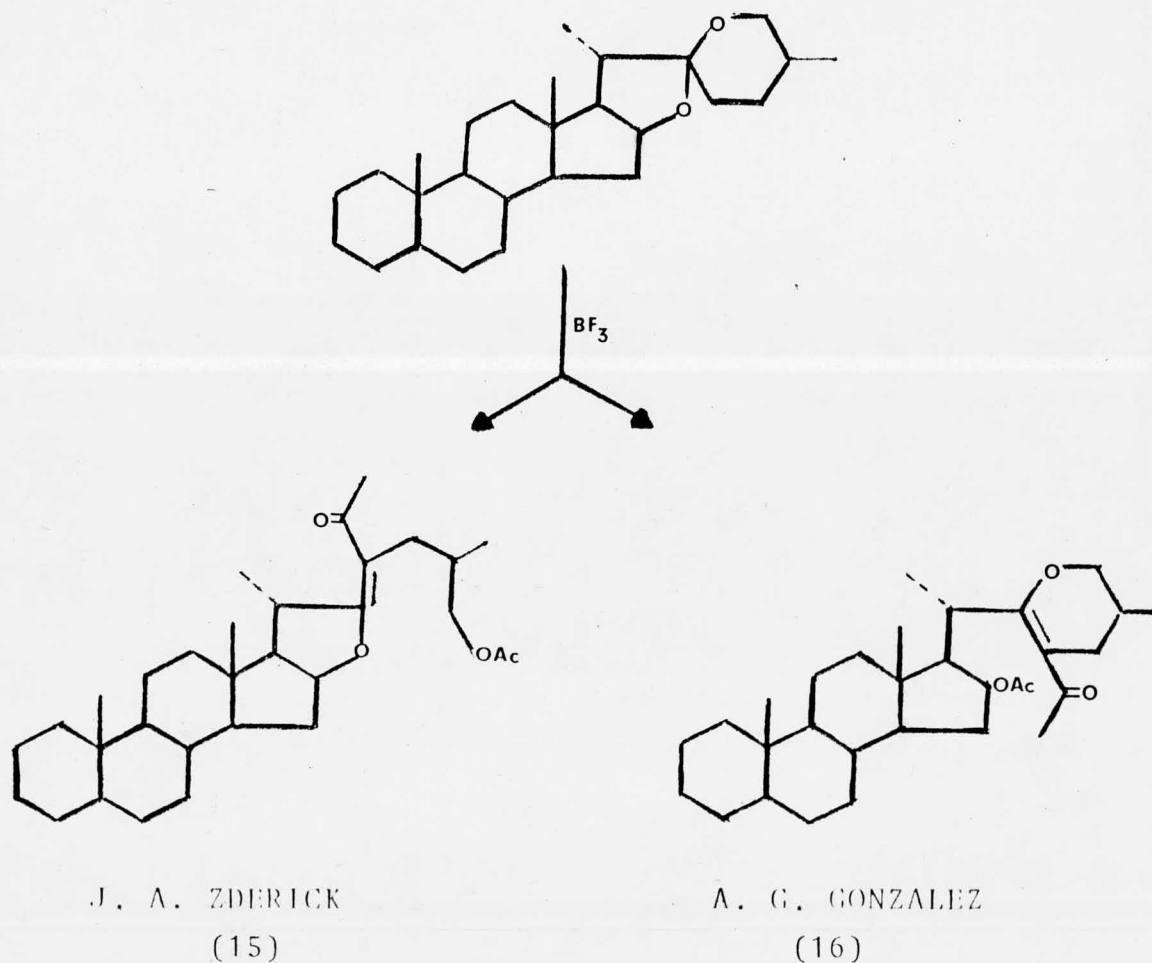


FIGURA 5

Pareció interesante investigar la forma en que se comportaría el BF_3 , cuando se le hiciera trabajar con una estructura del tipo C-25S, como la sarsasapogenina, dado que A. G. González¹⁶ hace notar que el impedimento estérico que origina la configuración C-25R, es el responsable de obtener productos diferentes a pseudosarsasapogenina.

Cuando se trabajó el BF_3 , en una relación molar 1:1 acetato de sarsasapogenina-catalizador, a temperatura ambiente, se pudo observar por cromatoplaque, que a los 15 minutos la materia prima se había transformado totalmente y que ninguno de los productos formados tenía el R_f del acetato de pseudosarsasapogenina. Además se pudo comprobar por cromatografía de gases que las condiciones requeridas para separar y detectar los productos de esta mezcla de reacción fueron diferentes a los empleados para detectar el acetato de pseudosarsasapogenina.

A pesar de estos resultados preliminares se hicieron experimentos reduciendo la cantidad de catalizador, pero en todos los casos se reprodujeron los mismos resultados.

Dado que el interés principal era probar si en este caso era factible obtener el acetato de pseudosarsasapogenina, no se procedió a la caracterización de los productos formados.

2.4. PSEUDOMERIZACION CON BBr_3

A.G. González¹⁶ reporta que el BBr_3 , es un cataliza-

dor que permite la formación de acetato de pseudosarsasapogenina como "único" producto en la degradación de sapogeninas de configuración C-25R, sin embargo no informa rendimiento, por eso se penso trabajarlo y observar su comportamiento con sapogeninas de configuración C-25S, como es el caso de la sarsasapogenina.

Como el trabajo original no reporta las condiciones de reacción, las pruebas realizadas se llevaron a cabo conservando en todos los casos la relación molar 1:1 del acetato de sarsasapogenina con respecto al BBr_3 .

Cuando se trabajó a temperatura ambiente, no hubo reacción a pesar de prologar el tiempo. Cuando la mezcla se calentó a reflujo por una hora, se pudo observar por cromatografía en capa fina, la descomposición total del producto.

Ahora bien si se mantenía el calentamiento a una temperatura de $50^{\circ}C$, se observó que después de cinco horas había formación de acetato de pseudosarsasapogenina en bajo rendimiento, un incremento en el tiempo de reacción solo favoreció la formación de subproductos (72 horas).

Se probó reducir el tiempo, aumentando la temperatura a $75^{\circ}C$, pero no se modificó el rendimiento del producto pseudomerizado. El rendimiento máximo fué de un 10-15% de acetato de 3β -hidroxipregn-16-en-20-ona, recuperandose el acetato de sarsasapogenina que no reaccionó.

Considerando que el acetato de sarsasapogenina presenta una estereoquímica del tipo C-25S y que el trabajo original

emplea una sapogenina con estereoquímica C-25R para el tratamiento con BBr_3 , se puede deducir que el tipo de configuración no influye en este caso, con la naturaleza del producto formado, obteniéndose en ambos casos el mismo producto, aunque para un tiempo prolongado se obtienen subproductos de la sarsasapogenina.

TABLA III

BBr_3	1 mol	1 mol	1 mol
Temperatura	T. A.	50°C	75°C
Acetato de 3β-hidroxipregn-16-en-20-ona	0%	10%	15%

2.5 PSEUDOMERIZACION CON $TiCl_4$

Hasta el momento no ha sido reportado el uso del $TiCl_4$ en la degradación de sapogeninas, aunque la bibliografía lo reporta^{25, 26} como un buen agente acilante, en ocasiones superior al $AlCl_3$, es por esto que se quiso probar su eficiencia en este tipo de reacción (pseudomerización).

Debido a que en las publicaciones anteriores no indican con claridad las condiciones empleadas, se consideró conveniente emplear la misma proporción de catalizador con res-

pecto al acetato de sarsasapogenina que la usada con los otros catalizadores, es decir, 1:1; inicialmente se calentó a la temperatura de ebullición del anhídrido acético, observando como resultado la total descomposición del acetato de sarsasapogenina. A continuación se trabajó la reacción empleando la misma cantidad de reactivos, pero en este caso a una temperatura entre 0 y 2°C y un tiempo de reacción de 24 horas; de esta manera la materia prima se recuperó en su totalidad; es por esto que en las pruebas siguientes se efectuaron a una temperatura de 15°C y un tiempo de reacción de 24 horas, conservando la cantidad de esteroides- catalizador igual que en el caso anterior; el resultado fué nuevamente la recuperación total de la materia prima.

Como paso siguiente se probó el comportamiento de la reacción a temperatura ambiente, conservando las demás condiciones constantes, relación del acetato de sarsasapogenina- TiCl_4 , 1:1 y tiempo de reacción de 24 horas, observándose en este caso que la reacción si se efectuaba, aunque después de 24 horas presentaba además del acetato de pseudosarsasapogenina, un buen número de subproductos.

También se probaron variaciones de la cantidad de catalizador, encontrándose que para dos, tres y cuatro moles de TiCl_4 ; los productos eran obtenidos sin modificarse.

Cuando la relación molar se llevaba 1:1 y a temperatura ambiente, por cromatografía en capa fina se pudo seguir la formación de productos conforme se aumentaba el tiempo y es de esta manera como se detectó, que con el transcurso de tiempo desaparecía la materia prima, favoreciéndose la for-

mación del acetato de pseudosarsasapogenina inicialmente, - - pero que para tiempos de reacción muy largos, se veía afecta da la cantidad de producto pseudomerizado, incrementándose los subproductos. Considerando los resultados de esta prueba se procedió a trabajar acetato de pseudosarsasapogenina puro, en presencia de $TiCl_4$, teniendo como resultado que el catalizador si afectó a este producto, haciendolo reaccionar y permitiendo de esta manera su descomposición. Es así como se prefirió no prolongar tanto el tiempo de reacción aunque se tuviera que incrementar la cantidad de catalizador.

Las condiciones más favorables fueron: 1.5 moles de $TiCl_4$ durante 12 horas y a temperatura ambiente produciendo 35% de acetato de 3 β -hidroxipregn-16-en-20-ona como máximo, una vez realizada la oxidación y eliminación.

Cuando se utilizaron estas condiciones de reacción se pudo detectar, en cromatografía de gases, la formación de un producto con un tiempo de retención muy parecido al que presenta el acetato de pseudosarsasapogenina, que con ninguno de los otros catalizadores estudiados se presentó, y la mezcla de reacción una vez oxidada solo formó el pregnano corres pondiente al acetato de 3 β -hidroxipregn-16-en-20-ona, lo que hace pensar en la existencia de otro isomero diferente a los descritos en la literatura (posteriormente se tratará de establecer su estructura.

TABLA IV

TiCl ₄	1 mol	1 mol	1 mol	1 mol
Temperatura	127°C	0+2°C	15°C	T.A.
Tiempo	24 hrs.	24 hrs.	24 hrs.	12 hrs.
Acetato de 3β-hidroxi- pregn-16-en-20-ona	0%	0%	0%	35%

3. OXIDACION

El proceso degradativo permite ser llevado en forma continua desde la acetilación hasta la oxidación y eliminación de la cadena lateral en algunos casos, como cuando se emplea el AlCl₃ y el p-toluen sulfonato de piridonio en la pseudomerización, sin embargo cuando se emplea BF₃, BBr₃ y TiCl₄, se vió la necesidad de hacer una extracción antes de proceder a la oxidación, ya que estos catalizadores de alguna manera interfieren, permitiendo la formación de subproductos aminorando de esta manera los rendimientos.

La oxidación se llevó en igual forma para todos los catalizadores usados, considerando que el proceso descrito permite un buen desarrollo en la degradación.

Cuando la sarsasapogenina se sometió al tratamiento

de acetilación y pseudomerización, la oxidación se efectuó utilizando CrO_3 disuelto en ácido acético al 80% como mezcla oxidante, cuidando de no adicionarlo bruscamente, con el fin de controlar la temperatura, a menos de 25°C , ya que de otra manera se verían afectados los productos; una vez completada la adición se conservó durante una hora en las mismas condiciones de temperatura.

4. ELIMINACION DE LA CADENA LATERAL

Una vez transcurrido el tiempo indicado en la oxidación se adicionó NaHSO_3 disuelto en agua para que al calentar a reflujo se realice la eliminación de la cadena lateral, así como también elimine el exceso de CrO_3 presente en el medio. El calentamiento se mantuvo durante 3 horas.

De esta manera se obtuvo como producto final el pregnano que es fácil de detectar por cromatografía en capa fina dada la coloración amarillo-naranja característica, que desarrolla cuando se revela con CoCl_2 .

Se pudo observar, aunque haría falta hacer más experimentos para probarlo, que a diferencia de lo que señala la literatura⁶, el proceso definitivo en la degradación es la pseudomerización y no la oxidación, pues esta resultó cuantitativa en todos los casos.

Ambos tratamientos, oxidación y eliminación de la cadena lateral se efectuaron con los procedimientos descritos,

conservando controladas las condiciones, de tal manera que en todos los casos son reproducibles los resultados obtenidos.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un instrumento Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de I.R. se determinaron en un aparato Perkin-Elmer 337, en celdas o pastilla de KBr. Las unidades de frecuencia se especifican en cm^{-1} .

Los espectros de R.M.N se determinaron en un espectrómetro analítico Varian A-60, usando como disolventes cloroformo deuterado y se uso T.M.S. como referencia interna. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ .

La cromatografía de gases fué un método también empleado en el control cualitativo y cuantitativo de todas las reacciones, empleando un aparato del tipo Perkin-Elmer 3920, con detector de flama. Las columnas que se emplearon corresponden a la siguiente descripción:

Columna de vidrio de 180 cm. de longitud por 3 mm. de diámetro, empacada con 3% de OV-17 en Gas-Chrom Q de 100/120 mallas (subministrada por Applied Science Laboratories Inc., State College, Pa., U.S.A.).

En este caso las condiciones fueron:

Columna: 300°C Inyector: 300°C Interfase: 300°C

Flujo de N₂: 30 ml./min.

Flujo de H₂: 1.5 Kg/cm²

Flujo de aire: 3.5 pulg./cm²

Columna de acero inoxidable empacada de 3% de OV-275 sobre Chromosorb W-AWDMCS de 80/100 mallas, de 180 cm. de longitud por 3 mm. de diámetro interior.

Para esta columna las condiciones empleadas fueron:

Columna: 270°C Inyector: 300°C Interfase: 300°C

Flujo de N₂: 30 ml/min.

Flujo de H₂: 1.5 Kg/cm²

Flujo de aire: 3.5 pulg./cm²

Los tiempos de retención son:

COMPUESTO	3% OV-17	3% OV-275
Sarsasapogenina	16.7 min.	---
Acetato de Sarsasapogenina	19.1 min.	4.3 min.
Acetato de pseudosarsasapogenina	38.9 min.	14.1 min.
Acetato de 3β-hidroxi pregn-16-en-20-ona	6.1 min.	5.1 min.

El registrador empleado es del tipo Perkin-Elmer modelo

123 con una velocidad de carta de 12 pulg/hr. con una escala de 1 mV.

En los cromatogramas cuantitativos se empleo como estandar interno el undecanoato de colesterol.

La cromatografía en capa fina se utilizó tanto para el control de las reacciones, como para la pureza de algunos productos. Se llevó a cabo usando como adsorbente silica gel GF 254, tipo 60 de Merck y como revelador CoCl_2 (2 g. de CoCl_2 en 100 ml. de H_2SO_4 al 10%).

Cuando la purificación se realizó en cromatografía en columna se empleo silica gel tipo 60 de Merck (70 - 230 mallas A.S.T.M.).

4.1. EXTRACCION DE SARSASAPOGENINA

En un equipo soxhlet, se montaron 180 g de semilla - finamente molida, empleando como disolvente 500 ml. de hexano. El calentamiento a reflujo se hizo en forma constante, cambiando el período de 24 horas el hexano empleado, para - hacer eficiente la extracción. Este proceso se repitió por tres ocasiones, observando que la mayor cantidad de aceite se eliminó en el primer tratamiento.

Una vez eliminado el aceite, la semilla se dejó secar a temperatura ambiente. La eficiencia del tratamiento permitió obtener 129 g. de semilla desgrasada que corresponden a 71.7% del total, así como 51 g. de aceite que representan 28.3%.

La semilla obtenida en el paso anterior, se sometió a hidrólisis empleando 500 ml. de HCl al 10%. Se le añadieron unas gotas de antiespumante, para hacer más manejable el calentamiento a reflujo que se mantuvo durante 3 horas. - - Transcurrido el tiempo indicado, se dejó enfriar para filtrarlo y el residuo sólido se lavó con NaHCO_3 a neutralidad. Posteriormente se extendió en un recipiente adecuado, para que se secase a temperatura ambiente.

El producto hidrolizado una vez seco se montó en soxhlet para extraer la sarsasapogenina con 500 ml. de hexano la extracción es muy abundante inicialmente, las siguientes extracciones contribuyeron con un bajo porcentaje del producto deseado; con tres extracciones se hizo exhaustiva la obtención

de la sarsasapogenina. Los cristales blancos de sarsasapogenina representaron 9.2%; la recristalización se hizo de acetona metanol en caliente, presentando un punto de fusión de 185-187°C mientras que el punto de fusión reportado es de 199.5°C²³.

La sarsasapogenina se purificó en columna de sílica gel empleando como eluyente hexano 80% - acetato de etilo - 20%. La purificación permitió eliminar principalmente impurezas como trazas de aceite, que no se lograron extraer en los tratamientos anteriores, el punto de fusión práctico, obtenido por ese método es de 196 - 197°C.

Los espectros de I.R. y R.M.N. presentaron los siguientes datos:

I.R. (KBr): 3420 a (OH-C); 2920 i (CH₃); 2850 i (CH₂); 1450 m (CH₂); 1370 m (CH₃); 1050 m (C-O) cm⁻¹.

R.M.N. (CDCl₃): 4.3 (HO banda ancha intercambiable con D₂O, C-3); 4.0 (m, H, C-3); sistema AB 3.9 y 3.2 (dd, 2H, J=13Hz, C-26); 1.42 (s, 3H, C-21); 0.93 (d, 6H, C-19); 0.7 (s, 3H, C-18) ppm (δ).

4.2 ACETATO DE SARSASAPOGENINA

Se calentaron a reflujo 15 g. de sarsasapogenina con 195 ml. de anhídrido acético y 12.3 ml. de piridina durante

tres horas. A continuación la mezcla de reacción se dejó enfriar para verterla sobre hielo y mantenerla en reposo durante un corto tiempo (15 minutos), para permitir la formación de cristales, los cuales fueron filtrados al vacío.

El producto crudo así obtenido se cristalizó de benceno metanol, formándose cristales blancos de punto de fusión 135-138°C, mientras que el reportado es de 144-145°C.

Una purificación mediante cromatografía en columna sobre sílica gel y elución con una mezcla de hexano 90% - acetato de etilo 10%, dió origen a un producto puro cuyo punto de fusión fué de 141 - 143°C.

Los espectros de I.R. y R.M.N. corresponden a la estructura deseada y muestran las siguientes señales:

I.R. (KBr): 2915 i (CH₃); 2850 i (CH₂); 1745 i (C=O);
1445 m (CH₂); 1375 m (CH₃); 1260 i (O=C-O);
1035 m (C-O) cm⁻¹.

R.M.N. (CDCl₃): 5.06 (m, H, C-3); 4.25 (m, H, C-16); sistema
AB 3.2 y 3.9 (dd, 2H, J=13 Hz, C-26); 2.08
(s, 3H, CH₃-C-O); 1.0 (s, 3H, C-19); 0.78
(s, 3H, C-18) ppm (δ).

4.3 ACETATO DE PSEUDOSARSASAPOGENINA CON AlCl₃

A 1.45 g. de AlCl₃ anhidro, se le añadieron 5 ml. de anhídrido acético, dejando agitar durante más o menos 3 minutos,

a esta mezcla se le adicionaron 5 g. de acetato de sarsasapogenina y 45 ml. de anhídrido acético, para que en medio anhidro y agitación constante se calentara a reflujo durante 3 -- horas.

Transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar para ser vertido sobre agua y extraído con acetato de etilo neutralizado posteriormente con una solución saturada de NaHCO_3 . El producto crudo es un sólido chicloso de color café claro muy pegajoso, que por cromatografía en capa fina presentaba dos manchas, uno que correspondía al acetato de sarsasapogenina recuperado y otra con R_f menor que corresponde al acetato de pseudosarsasapogenina.

La purificación en forma preparativa se realizó por -- cromatografía en capa fina de sílica gel, empleando como eluyente hexano 80% - acetato de etilo 20%; la extracción de la sílica se hizo con acetato de etilo.

Los datos espectroscopicos reportan los siguientes -- datos:

I.R.: 2915 i (CH_3); 2850 i (CH_2); 1745 i ($\text{C}=\text{O}$);
1445 m (CH_2); 1375 m (CH_3); 1250 i ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$);
1035 m ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3): 5.06 (m, H, C-3); 4.65 (m, H, C-16); 3.9
(d, 2H, $J=7$ Hz, C-26); 2.48 (d, H, C-17);
2.08 (s, 9H, C-3, C-21 y C-26); 1.0 (s, 3H,
C-19); 0.68 (s, 3H, C-18) ppm (δ).

El acetato de pseudosarsasapogenina se descompone muy - fácilmente cuando se deja a temperatura ambiente, bajo refrigeración la descomposición se hace mas lenta, pero no se evita.

La relaciones porcentuales reportadas a continuación corresponden al acetato de 3β-hidroxi-pregn-16-en-20-ona, se determinaron mediante cromatografía de gases.

AlCl ₃	1 mol	2 mol	3 mol
Acetato de 3β-hidroxi-pregn-16-en-20-ona	56.35%	51.28%	47.18%

4.4 ACETATO DE PSEUDOSARSASAPOGENINA CON p.- TOLUEN SULFONATO DE PIRIDONIO

Se mezclaron 1.87 g. de ácido p. toluen sulfonico y 0.88 ml. de piridina, con agitación, para después agregar 5 g. de acetato de sarsasapogenina y 40 ml. de anhídrido acético y a continuación calentar a reflujo durante 6 horas, en medio - anhidro y con agitación constante.

Terminado el tiempo de reacción se dejó enfriar para -- vertirlo en agua y proceder a la extracción con acetato de -- etilo, se lavó a neutralidad con solución saturada de NaHCO₃ y se procesó de la manera usual.

El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina de sílica gel, empleando como eluyente una mezcla de - -

hexano 80% - acetato de etilo 20%.

Los datos espectroscopicos del acetato de pseudosarsasa pogenina obtenida, corresponde a los descritos en la página 42.

Posteriormente se hicieron más experimentos siguiendo la misma técnica pero variando la relación molar del acetato de sarsasapogenina con respecto al p-toluen sulfona de piridonio, así como también, la relación de ácido p-toluen sulfónico con respecto a la piridina.

Los resultados de estas reacciones se muestran a continuación y se determinaron como acetato de 3β-hidroxi pregn-16-en-20-ona mediante cromatografía de gases y pesada directa del producto.

Acido p-toluen sulfónico	1 mol	1 mol	0.3 mol
Piridina	1 mol	2 mol	0.3 mol
Acetato de 3β-hidroxi pregn-16-en-20-ona	43.7%	50%	70%

4.5 ACETATO DE PSEUDOSARSASAPOGENINA CON BF_3

A 5 g. de acetato de sarsasapogenina se adicionaron 40 ml. de anhídrido acético, añadiéndole a esta mezcla 2.6 ml. de eterato de BF_3 al 50%; la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 15 minutos, conservando la agitación y el medio

anhidro.

La mezcla de reacción extraída con acetato de etilo no contiene acetato de pseudosarsasapogenina, lo anterior, se determinó tanto por cromatografía en capa fina como por cromatografía de gases.

Esta técnica se empleó también en otros experimentos, variando solamente la cantidad de BF_3 obteniéndose en todos los casos los mismos resultados.

4.6 ACETATO DE PSEUDOSARSASAPOGENINA CON BBr_3

Se colocaron 5 g. de acetato de sarsasapogenina en 40 ml. de anhídrido acético y se adicionaron lentamente 1.03 ml. de BBr_3 manteniendo el matraz de adición en baño de hielo hasta concluida la adición; a partir de esta operación se dejó a temperatura ambiente durante 5 horas, manteniendo la agitación y el medio anhidro.

Transcurrido el tiempo señalado se procedió a la extracción con acetato de etilo, y se trató en la forma usual.

El producto crudo de esta reacción se purificó por cromatografía en capa fina, empleando como eluyente una mezcla de hexano 80% - acetato de etilo 20%, la elución de la sílica se hizo con acetato de etilo.

Los datos espectroscópicos fueron iguales a los descri-

tos para acetato de pseudosarsasapogenina, en la página 42.

En otras pruebas realizadas bajo diferentes condiciones se conservó el mismo orden de adición, manteniendo la mezcla de reacción en baño de hielo hasta adicionar el volumen total del catalizador y posteriormente efectuar la reacción a temperatura de 50°C, 75°C y 127°C respectivamente.

Las pruebas realizadas con este catalizador dieron los siguientes resultados; el rendimiento se calculó sobre el - - acetato de 3β-hidroxi-pregn-16-en-20-ona, obtenida después de oxidar y eliminar la cadena lateral, mediante cromatografía de gases.

BBr ₃	1 mol	1 mol	1 mol	1 mol
Temperatura	T.A.	50°C	75°C	127°C
Acetato de 3β-hidroxi-pregn-16-en-20-ona	0%	10%	15%	0%

4.7 ACETATO DE PSEUDOSARSASAPOGENINA CON TiCl₄

1.2 ml. de TiCl₄ se dejaron gotaer sobre 10 ml. de anhídrido acético para formar el complejo correspondiente, agitando constantemente, una vez desaparecidos los vapores característicos del TiCl₄, se añadieron 5 g. de acetato de pseudosarsasapogenina y 40 ml. de anhídrido acético, la mezcla se conservó en medio anhidro y a temperatura ambiente durante 12 horas.

Terminada la reacción se vertió sobre agua para efectuar la extracción con acetato de etilo y tratarla con solución saturada de NaHCO_3 hasta neutralidad.

El producto crudo de la reacción se purificó por cromatografía en capa fina empleando como eluyente una mezcla de hexano 80% - acetato de etilo 20%.

Los datos espectroscópicos reportados en la página 42 de I.R. y R.M.N.. que corresponden al acetato de pseudosarsasapogenina son idénticos a los obtenidos para el producto - - aislado en este tratamiento.

Se efectuaron numerosas reacciones utilizando esta -- técnica pero variando la cantidad de TiCl_4 con respecto al - acetato de sarsasapogenina, así como el tiempo de reacción y la temperatura de reacción.

Algunos resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla, reportando los rendimientos como acetato de 3β -hidroxipregn-16-en-20-ona.

TiCl_4	1 mol	1 mol	1 mol	1.5 mol
Temperatura	0-2°C	15°C	127°C	T.A.
Tiempo	24 hrs.	24 hrs.	1 hr.	12 hrs.
Acetato de 3β -hidroxipregn-16-en-20-ona	0%	0%	0%	35%

4.8 ACETATO DE 3 β -HIDROXIPREGN-16-EN-20-ONA A PARTIR DE ACETATO DE PSEUDOSARSASAPOGENINA

Como se indic6 en la p6gina 33, el tratamiento empleado en la oxidaci6n fu6 com6n en todos los casos, con la 6nica - diferencia de una extracci6n previa a este paso, cuando se -- emplearon como catalizadores BF₃, BBr₃ y TiCl₄.

El producto crudo de la pseudomerizaci6n de 5g. de acetato de sarsasapogenina se hizo reaccionar con 1.8 g. de CrO₃ disuelto en 5 ml. de 6cido ac6tico al 80%, esta soluci6n se adicion6 lentamente controlando la temperatura a no m6s de -- 25°C (utilizando ba6o de hielo si era necesario). Una vez -- que adicion6 el total de la soluci6n se dej6 agitando durante 1 hora.

Cuando transcurri6 el tiempo indicado se le a6adieron 0.6 g. de NaHSO₃ disuelto en 3 ml. de agua y la reacci6n se mantuvo calentando a reflujo durante 3 horas, luego se dej6 enfriar para proceder a la extracci6n con acetato de etilo, neutralizando el medio con NaHCO₃.

El producto crudo de la oxidaci6n se purific6 por cromatograf6a en columna, empleando como adsorbente silica gel y como eluyente una mezcla de hexano 80% - acetato de etilo 20%, el producto purificado present6 un punto de fusi6n de 142-143°C mientras que el reportado es 144°C.

Por I.R. y R.M.N. se pudo comprobar que la estructura corresponde al producto deseado (acetato de 3 β -hidroxipregn-

16-en-20-ona) los datos son:

I.R. (KBr): 2920 i (CH_3); 2850 i (CH_2); 1745 i (O-C=O);
1670 i ($\text{C=O } \alpha \beta$ insaturado); 1595 m (C=C);
1450 m (CH_2); 1375 m (CH_3); 1255 i (O-C=O);
1025 m (C-O) cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3): 6.67 (m, H, C-16); 5.06 (m, H, C-3); 2.25 (s,
3H, C-21); 2.05 (s, 3H, C-3); 1.01 (s, 3H, C-19);
0.90 (s, 3H, C-18); ppm (δ).

La cantidad de acetato de 3β -hidroxipregn-16-en-20-ona se determinó por cromatografía de gases sobre el producto crudo de oxidación-hidrólisis-eliminación, sin purificar.

AGRADECIMIENTOS

A la Quím. Ernestina Cervera de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química de la UNAM, por haber determinado los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

A las Sritas. Q.F.B. Graciela Chavez y Q.F.B. Silvia -- Mendoza de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química de la UNAM, por haber realizado los espectros de Infrarrojo.

Al Quím. Juan Manuel Flores M., del Departamento de -- Química Orgánica de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química, UNAM., por haber efectuado los cromatogramas en gases.

V. CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

Se estudió la reacción de pseudomerización catalizada con 5 distintos ácidos de Lewis: AlCl_3 , p-toluen sulfonato de piridonio, BF_3 , BBr_3 y TiCl_4 .

1. El p-toluen sulfonato de piridonio mostró ser el catalizador más eficiente para efectuar la pseudomerización, produciendo 70% de acetato de 3 β -hidroxipregn-16-en-20-ona en la transformación (ver resumen Tabla V).

2. La pseudomerización, empleando AlCl_3 como catalizador, debe poderse optimizar mediante cambios convenientes en las condiciones de reacción, dada la cantidad de materia prima recuperada en las diversas condiciones probadas en esta tesis.

3. En el tratamiento del acetato de sarsasapogenina -- con BF_3 no se produce acetato de pseudosarsasapogenina, demostrándose que la estereoquímica en C-25 no influye en los productos obtenidos en este tipo de reacción.

El tratamiento con BF_3 no efectúa la pseudomerización ni en sapogeninas con configuración C-25R ni C-25S.

4. El BBr_3 queda limitado como ácido de Lewis en las condiciones en que fué empleado, dió muy bajos rendimientos para el acetato de 3 β -hidroxipregn-16-en-20-ona (10-15%).

5. El TiCl_4 permite la formación del acetato de pseudosarsasapogenina, aunque no con buen rendimiento (35% de -

TABLA V

CATALIZADOR	CANTIDAD	TEMPERATURA	TIEMPO	RENDIMIENTO ²	REF.
AlCl_3	1:1	127°C	3 hrs.	56.35%	
AlCl_3	1:2	"	"	51.28%	
AlCl_3	1:3	"	"	47.18%	
AlCl_3	1:1	"	"	37.3 %	(6)
AlCl_3	1:1	"	"	no repro- ducible	(22)
PTSP ³	1:1	"	6 hrs.	43.7 %	
PTSP	1:0.3	"	"	70.0 %	
PTSP	1:0.3	"	8 hrs.	50.0 %	(22)
BF_3	1:1	T.A.	15 min.	0.0 %	
BF_3	---	T.A.	1 hora	0.0 %	(16)
BBr_3	1:1	T.A.	5 hrs.	0.0 %	
BBr_3	1:1	127°C	1 hora	0.0 %	
BBr_3	1:1	50°C	4 hrs.	10.0 %	
BBr_3	1:1	75°C	5 hrs.	15.0 %	
BBr_3	---	----	-----	único	(16)
TiCl_4	1:1	127°C	3 hrs.	0.0 %	
TiCl_4	1:1	0-2°C	24 hrs.	0.0 %	
TiCl_4	1:1	15°C	"	0.0 %	
TiCl_4	1:1.5	T.A.	12 hrs.	35.0 %	

1. Relación molar de acetato de sarsasapogenina: catalizador.
2. El rendimiento reportado, corresponde al acetato de 3 β -hidroxipregn-16-en-20-ona.
3. p-Toluen sulfonato de piridonio.

acetato de 3 β -hidroxipregn-16-en-20-ona), y da origen a otro producto de pseudomerización (no reportado en la bibliografía) que oxidado da el mismo pregnano que el acetato de pseudosarsasapogenina.

6. El CrO₃ se confirma como un oxidante adecuado en este tipo de degradaciones.

7. En la reacción de pseudomerización, parece ser de -- mayor importancia el grado de acidez del catalizador empleado que el volumen molecular del mismo, como indican otros autores¹⁶ y que la estereoquímica de la sapogenina en C-25.

Sin embargo para poder probar esta suposición se deben hacer experimentos con las series completas de los derivados halogenados de B, Al, y Ti, así como diferentes sales de piridonio con sapogeninas C-25S y C-25R.

8. Por el contenido de sarsasapogenina, la eficiencia y la pureza con la que se extrae, la Yucca filífera puede sin duda ser explotada como fuente de una materia prima esteroideal a nivel industrial.

VI. BIBLIOGRAFIA

VI BIBLIOGRAFIA

1. Marker R.E. et al., J. Amer.Chem.Soc., 65, 1199 (1943).
2. Marker R. E. et al., J. Amer.Chem.Soc., 69, 2167 (1947).
3. Marker R. E. et al., J. Amer.Chem.Soc., 62, 2525 (1940).
4. Marker R. E. and Rohrmann E., J. Amer.Chem.Soc., 62, 518 (1940).
5. Marker R.E., J. Amer.Chem.Soc., 62, 3350, (1940).
6. Gould D.H., Staeudle H., Hershberg E.B., J. Amer.Chem. Soc., 74, 3685, (1952).
7. Dauben W.C. and Fonken A.V., J. Amer.Chem.Soc., 76, 4618 (1954).
8. Wall M.E. et al., J. Amer.Chem.Soc., 74, 5665, (1955).
9. Wall M.E. and Serota S., J. Amer.Chem.Soc., 79, 6481 (1957).
10. Rothman E.S. and Wall M.E., J. Amer.Chem.Soc., 78, 411 (1959).
11. Uhle F.C., J. Org.Chem., 30, 3915 (1965).
12. Smith G.A. and Williams D.H., Chem. Comm., 402 (1971).

13. González A.G. et al., Tetrahedron Lett., 31, 2681 (1974).
14. Balakrishnan P. and Bhattacharyya S.C., Ind. J. Chem., 14B, 73 (1976).
15. Zderic J.A., et al., J. Amer.Chem.Soc., 84, 102 (1962).
16. González A.G. et al., Tetrahedron Lett., 16, 1325 (1976).
17. Simposium Internacional de Esteroides. Presente y Futuro de la Industria de Esteroides. México, D.F., Febrero -- 1978.
18. González A.P., Aspectos del Aprovechamiento Integral de la Carnaza del Datil de la Palma China., Tesis Profesional; Universidad Nacional Autónoma de México, 1977.
19. Marker R.E. et al., J. Amer.Chem.Soc., 65, 1207 (1943).
20. Romo A.V. et al., Rev.Lat.Quim., 5, 240 (1974).
21. Castillo M.J., Composición Química de la Semilla de la Yucca filífera, un Nuevo Glucósido Esteroidal., Tesis - Profesional., Universidad Autónoma de Puebla. 1973.
22. Saucedo R.T., Sarsasapogenina en semilla de Yucca filífera su extracción y degradación., Tesis Profesional. Universidad Nacional de Coahuila. 1975.
23. Wall M.E. and Krider M.M., J.Biol.Chem., 198, 539 (1952).

24. González A.G, et al., Tetrahedron Lett., 49-50, 4289 (1974)
25. Cullinane N.M. et al., J. Chem.Soc., 376 (1952).
26. Cullinane N.M. J. Chem.Soc., 4106 (1952).