

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD MOTOLINIA

BETAINAS EN DIFERENTES ESTEROIDES



TESIS

QUIMICA

QUE PRESENTA
PARA SU EXAMEN PROFESIONAL DE
QUIMICO FARMACEUTICO-BIOLOGO
ESTHER GUTIERREZ ALCAZAR

MEXICO, D. F.

— 1951 —



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A la memoria de mi Madre

A mi padre con todo
cariño y agradecimiento.

A mis Hermanos.

A mis Maestros.

Agradezco al

DR. G. ROSENKRANZ y a los laboratorios Syntex, las facilidades proporcionadas para la realización de este trabajo.

AL DR. PATAKI por la dirección del trabajo.

A LA UNIVERSIDAD MOTOLINIA.

A MIS COMPAÑERAS

SUMARIO

CAPITULO I.—	INTRODUCCION
CAPITULO II.—	DISCUSION
CAPITULO III.—	PARTE EXPERIMENTAL
CAPITULO IV.—	CONCLUSIONES
CAPITULO V.—	BIBLIOGRAFIA

I.—INTRODUCCION

Reciben el nombre de Betainas todas aquellas sustancias alifáticas, isocíclicas, o heterocíclicas que contienen en su molécula un grupo de amonio cuaternario y un radical de carácter ácido (un grupo carboxilo, sulfónico, fosfórico etc.) Por lo tanto pueden considerarse a las Betainas como producidas por una alquilación agotante del nitrógeno de los aminoácidos de diferentes tipos.

La Betaina más sencilla que se conoce es la trimetil glicina o Betaina por antonomasia. Deriva su nombre de la remolacha (*Beta Vulgaris*) donde se le encontró en el año de 1869 por Scheibler, al estudiar las melazas de la especie usada en Europa para extraer la sacarosa.

En la actualidad el término Betaina no se aplica solamente a la trimetil glicina, sino que es el nombre genérico de todo un grupo de sustancias, ya se trate de Betainas de aminoácidos alifáticos, o aromáticos etc.

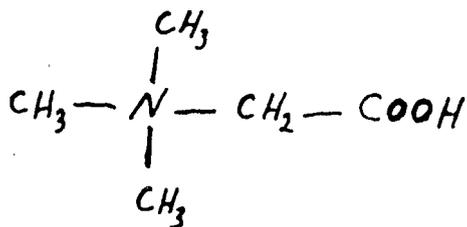
Se ha observado que las plantas están dotadas de una capacidad especial que les permiten metilar determinados aminoácidos procedentes de la degradación de los prótidos para transformarlos en las correspondientes Betainas, según que el átomo de nitrógeno del aminoácido pertenezca a un grupo de amina primaria o secundaria, así la Betaina formada habrá adquirido tres, o dos grupos metilo respectivamente. Esta facultad para metilar el nitrógeno de los aminoácidos, se encuentra muy extendida en las plantas, mientras que en los animales es rara; de ahí la gran abundancia de Betainas en el reino vegetal. Así por ejemplo su presencia se ha demostrado en las siguientes plantas:

Aceite de trigo, malta (cebada germinada): La Betaina de la tiolhistidina, denominada ergotioneína, se encuentra en el cornezuelo de centeno; la de la histidina (muy parecida a la ergotioneína), ha sido encontrada en algunas plantas y recibe el nombre de hercinina; la del triptofano, conocida con el nombre de hipa-

forina por encontrarse en la semilla de *Erythrina Hypaforus*, es característica de todas las especies del género *Erythrina* (colorín mexicano, ceibo argentino, bucaré de Puerto Rico etc.); la Betaína de la prolina denominada estaquidrina se encuentra en las plantas de los géneros *Stachys* y *betonica*; en cuanto a la oxiproline se conocen dos formas ópticamente activas de su Betaína llamadas betonicina y turicina que acompañan a la estaquidrina.

En el reino animal se ha demostrado la presencia de las Betaínas en la orina humana y en la de algunos animales, también en los riñones de res y en los extractos acuosos de la carne de diversos crustáceos y moluscos. La Betaína de la ornitina se designa como mioquinina y ha sido encontrada en el músculo humano.

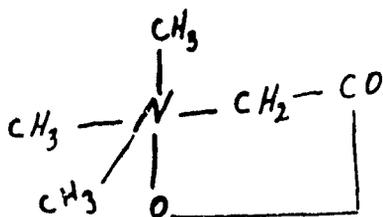
Acerea de la estructura de las Betaínas se han emitido varias hipótesis ya dijimos que la Betaína más sencilla que se conoce es la trimetil glicina. Durante mucho tiempo se creyó que la estructura de dicha sustancia era la siguiente:



(1)

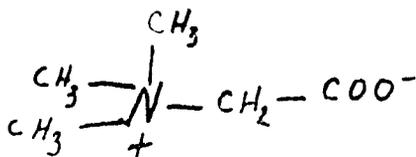
Es decir el producto que resulta de oxidar el grupo alcohólico primario de la colina hasta carboxilo.

Fué en 1902 cuando Willstatter demostró que la Betaína se puede deshidratar fácilmente sin alteración en su molécula y que esa molécula de agua que se pierde no está combinada químicamente sino es una molécula de cristalización, Entonces se atribuyó a la Betaína la estructura de una sal interna (lactona) que se representa así:



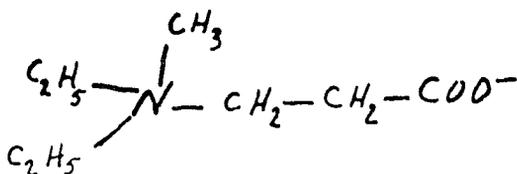
(2)

En 1925 Pfeiffer preparó Betainas de aminoácidos aromáticos en que la estructura rígida del núcleo ofrece una separación característica entre el grupo de amonio cuaternario y el radical ácido estructura que hace inadmisibles la existencia de un puente de oxígeno como el señalado en la forma (2). Pfeiffer resolvió el problema explicando la estructura de las Betainas como iones dipolares lo que los alemanes llaman Switterión (ión hermafrodita); es decir un anión y un catión que se neutralizan recíprocamente dentro de la misma molécula.



(3)

Las Betainas más frecuentes son las que tienen grupos metilos, pero existen también las que contienen otros radicales alquilo por ejemplo:



(4)



II.—DISCUSION

Las reacciones verificadas en el presente trabajo: (formación de un cloroacetato y la condensación de éste con trimetilamina para formar la Betaína), se basan en las investigaciones hechas por Girard y Sandulesco quienes buscando un método para aislar ceto-esteroides en la orina de yegua, encontraron que las sales de trimetil amonio aceto hidrazidas forman con el agrupamiento carbonilo, unas sustancias solubles en agua por el grupo fuertemente hidrófilo del radical amonio; por éste método encontraron que es posible aislar aldehidos y cetonas de algunas mezclas. Más tarde Girard encontró un método para aislar alcoholes de sus mezclas; método que se usa para aislar cuantitativamente compuestos con grupos OH en la orina de yegua. Usando como reactivo las sales de la trimetil amonio aceto hidrazida se convierten los alcoholes en los correspondientes acetatos que condensados con trimetilamina forman la sal de la Betaína. Trataron también de obtener un producto a partir del colesterol tratando el cloroacetato de colesterol con trietilamina en acetona y alcohol (en tubo cerrado a 120°C). El producto de condensación obtenido, solamente dió hue-llas del clorhidrato de la Betaína de colesterol.

La reacción con trimetilamina dió buen rendimiento, se obtuvo un producto con P. F. de 225°C que contenia cloro y nitrógeno. No se pudo hacer un análisis confirmatorio debido a que la sustancia se descomponía a temperaturas mayores, además contenía un porcentaje de impurezas difícil de eliminar.

Se hicieron análisis preparando el picrato y el cloroplatinato de ésta sustancia y se vió que los valores coincidían bien con los calculados para la Betaína del colesterol. Prepararon también la Betaína del colestanol con los mismos resultados; en forma similar se trabajo con el cloroacetato de estrofantidina y trimetilamina pero al analizarlo, no dió valores que coincidieran con los calcula-

dos. Tampoco se obtuvieron buenos resultados con el cloroacetato de la lactona del ácido . . 5.20 B 3.21 di-oxi coladiénico.

En el presente trabajo se siguió una técnica basada en las investigaciones anteriormente descritas. La formación del cloroacetato se hizo a partir del anhídrido cloroacético y acetato de sodio anhidro como catalizador. Es una esterificación entre el OH del esteroide y el ácido cloroacético. La reacción se verifica en ausencia de humedad pues en presencia de ésta la reacción no se efectuaría.

En todos los productos empleado, en el presente trabajo formamos primero los respectivos cloroacetatos.

En el caso del cloroacetato de dioxi-pregnenona se tenía la posibilidad de que se formara un dicloroacetato con los OH libres en las posiciones 3 y 21 pero el análisis sólo demostró la formación del mono-cloroacetato en posición (3) a pesar de que la cantidad de anhídrido cloroacético usado para esta reacción fué de 2 moles.

En el caso del acetato de Dihidro Desoxicorticosterona y el di-acetato de dioxi-pregnona, se verificó la saponificación con bicarbonato de potasio para que los productos quedaran libres y hacer de esta manera la reacción con el anhídrido cloroacético.

La reacción con la trimetilamina se hizo también en ausencia de humedad pues tanto el reactivo como el solvente (dioxano) fueron absolutos. Se observó que a los diez minutos de hacer pasar la corriente de trimetilamina se empieza a formar un precipitado blanco de la Betaína correspondiente.

En el caso de los cloroacetatos de Dihidro desoxicorticosterona y dioxi-pregnenona, la reacción con la trimetilamina dió lugar a la formación de un precipitado pero el resultado analítico no coincidió con los valores calculados de acuerdo con la fórmula y el P.M. de estos dos productos.

III.—PARTE EXPERIMENTAL.

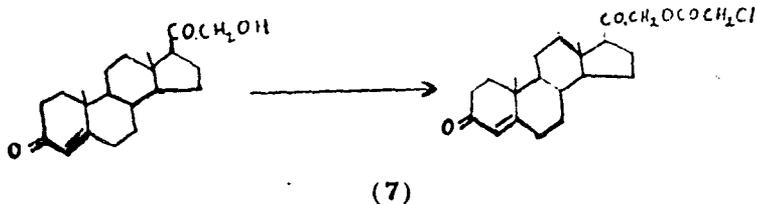
Preparación de Dioxano absoluto.

Técnica.—El dioxano se hierve a reflujo 12 hs. pasando una corriente de cualquier gas inerte (eliminación del acetaldehído). A la solución se agrega potasa caústica (250 g por cada 2 lts. de dioxano). Se deja reposar toda la noche. Se separan dos capas: la superior es de dioxano. Se destila eliminando las primeras y últimas porciones. . . P.E. 94°C.

Preparación del Cloroacetato de Desoxicorticosterona.

Técnica.—5g de Desoxicorticosterona se disuelven en 333.3 cc. de Benzol absoluto y se destilan 60 cc. Se agregan 5.2g de anhídrido cloroacético y 5 g de acetato de sodio anhidro y se refluja 3hs. a baño de vapor. Se enfria se lava con bicarbonato de sodio y agua. Se seca en sulfato de sodio anhidro se filtra y evapora a sequedad. Se cristaliza en acetona.

ECUACIONES.—



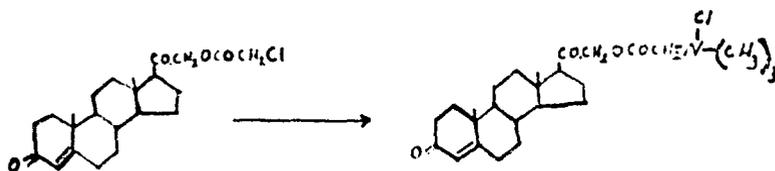
P.F. 121- 123°C

Rendimiento: 4.5 g

Preparación de la Betaina por condensación del cloroacetato de Desoxicorticosterona con trimetilamina.

Técnica.—2.9g de Cloroacetato de Desoxicorticosterona se disuelven en 81 cc. de dioxano absoluto, se calienta a 55-60°C. dejando pasar por la solución una corriente de trimetilamina durante dos horas y media. Se suspende la corriente manteniendo tres hs. más a la misma temperatura, se enfría y filtra. El precipitado se lava con dioxano absoluto y se seca. Se cristaliza en cloroformo- acetona.

ECUACIONES.—



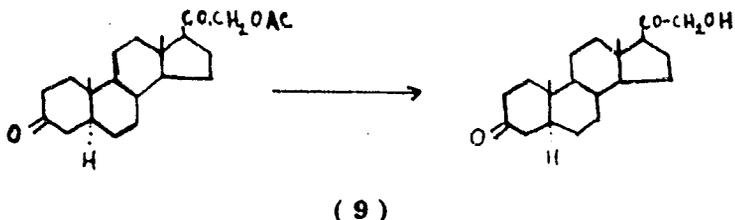
P. F. 200-205°C. (producto crudo) al cristalizar en cloroformo-Acetona: P.F. 212-214°C

Rendimiento: 2.3g

Saponificación del acetato de Dihidro Desoxicorticosterona.

Técnica.—20 g de acetato de Dihidro desoxicorticosterona se disuelven en tres litros de metanol que contienen 20 g de bicarbonato de potasio disueltos en 400 cc. de agua. Se deja reposar 24 hs. a la temperatura del cuarto, (esta solución según la técnica se tendría que diluir con solución salina y extraer con eter. Pero debido a la cantidad tan grande de metanol no se verificó de esa manera sino de la siguiente): Se neutralizó con ácido acético (25 cc. en 250 cc. de agua). Se destiló el metanol y diluyó el residuo con agua, se filtró y lavó con agua. Se cristalizó en metanol.

ECUACIONES:



Peso del producto Húmedo 29 g P. F. 150-155 (producto crudo).

Al cristalizar se obtuvo el mismo P. F.

El P. F. de la sustancia antes de saponificar era de 196-198°C Se secó el producto en estufa de vacío a una temperatura de 60-80°C. y entonces pesó 17 g.

Preparación del Cloroacetato de Dihidro Desoxicorticosterona

Técnica.—La misma que se usó para la Desoxicorticosterona.

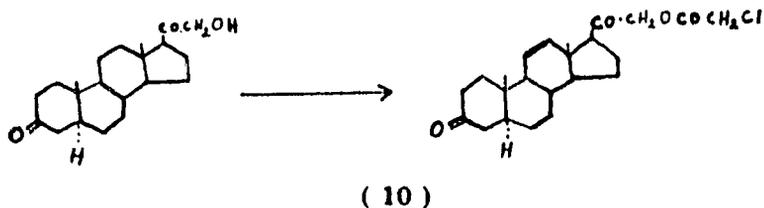
Se partió de 17 g. Obteniéndose un producto con las siguientes constantes: P.F. 138-42°C Cristalizó de acetona: P.F. 143-48°C

Rotación específica: + 101.4 acetona.

Rendimiento: 15.5g.

Los valores calculados para los % de C,H,O, y Cloro de acuerdo con el P. M. de este producto coincidieron con los valores encontrados en la determinación analítica.

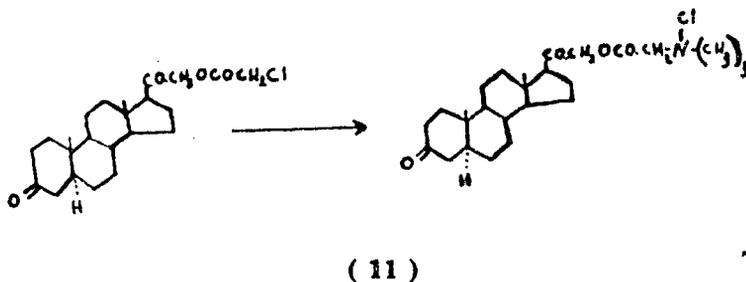
ECUACIONES.—



Preparación de la Betaína por condensación del Cloroacetato de Dihidro Desoxicorticoesterona con Trimetilamina.

Técnica.—La misma que se usó para a Desoxicoeticosterona.
Se usaron 3 g de Cloroacetato de Dihidro desoxicorticoesterona.

ECUACIONES.—



Se obtuvo un producto de las siguientes constantes:

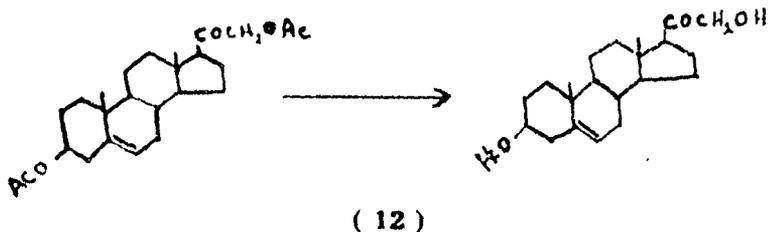
P.F. 234-36°C (producto crudo).

Se cristalizó en Cloroformo-acetona, P.F. 232-35°C (α)²⁰ + 95.04
Rendimiento: 2,8 g. D

Saponificación del Diacetato de Dioxo-Pregnenona.

Técnica.—Se usó la misma que para el acetato de Dihidro Desoxicorticoesterona; partiendo de 20 g de Diacetato de Dioxo-pregnenona con 50g de bicarbonato de potasio.

ECUACIONES.—



P.F del producto antes de saponificar: 148-50°C

Se cristalizó en cloroformo-metanol P. F. 123-28°C

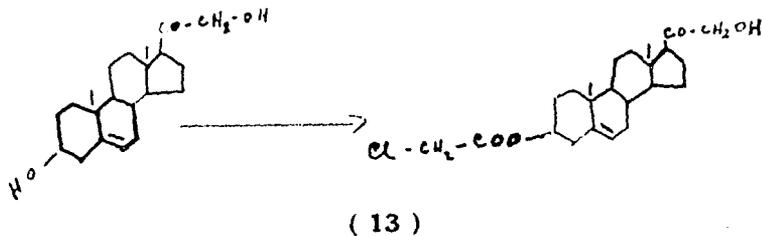
(α)_D²⁰ : 70.9 cloroformo. Rendimiento: 13 g.

Preparación del Cloroacetato de Dioxipregnenona.

En realidad el resultado sería un Dicloroacetato en las posiciones 3 y 21. Sin embargo, empleando la misma técnica, se obtuvo un producto cuyos valores encontrados en el análisis coinciden con los calculados para el mono-cloroacetato.

Se emplearon 25.5 g de anhídrido cloracético y 25 g de acetato de sodio anhidro para 13 g de Dioxi-Pregnona. Se cristalizó en cloroformo acetona.

ECUACIONES.—



P.F. 143-45°C.

(α)_D²⁰ : 75.09 cloroformo.

Rendimiento: 11 g.

Preparación de la Betaína de Dioxi- Pregnenona.

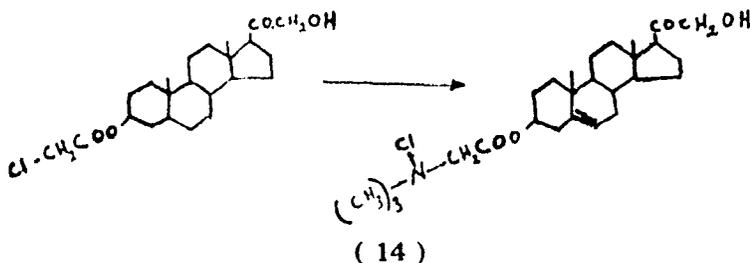
Técnica.—Se usó la misma que para las anteriores Betaínas. Se emplearon 1.5 g. de Cloroacetato de Dioxi pregnenona:

Se obtuvo un producto de las siguientes constantes:

P.F. 235-38°C. $(\alpha)_D^{20} = 82.43$ cloroformo.

Rendimiento: 1.2 g

ECUACIONES.—

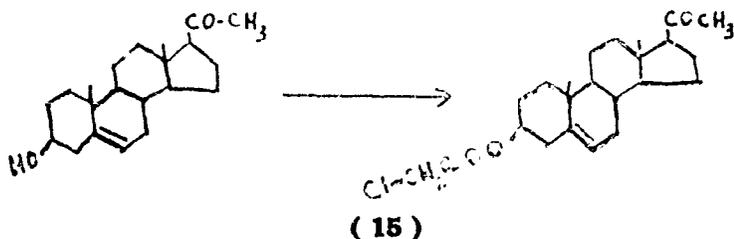


Los valores calculados para el porcentaje de C,H,O, Nitrógeno y Cloro no coincidieron con los encontrados en el análisis.

Preparación del Cloroacetato de Pregnenolona.

Técnica.—Se siguió la misma que para los cloroacetatos anteriores. Partiendo de 10 g de Pregnenolón con 10.4 de anhídrido cloroacético y 10 g de acetato de sodio anhidro. Cristalizó en alcohol P. F. 158-60°C.

ECUACIONES.—



Preparación de la Betaina de Pregnenolona.

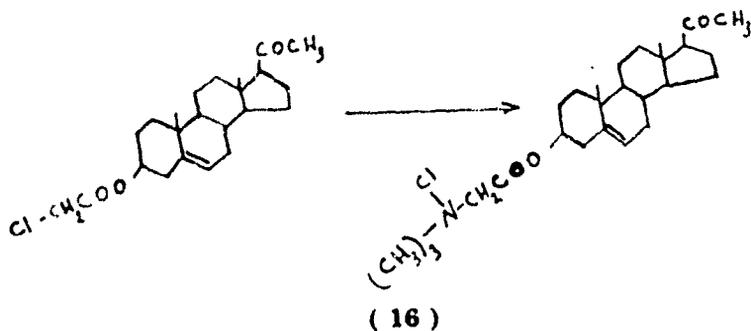
Técnica.—La misma que se usó para las Betainas anteriores.

Se partió de 1g de cloroacetato de pregnenolón.

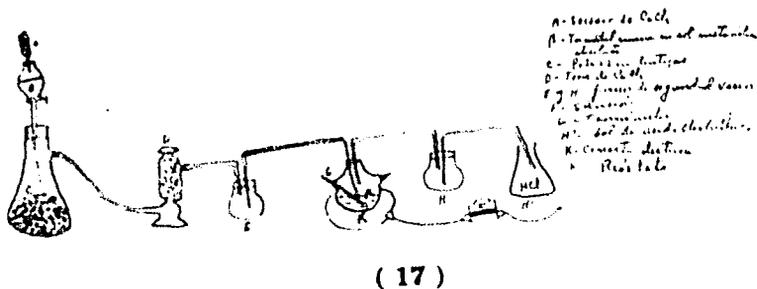
P. F. 230-31°C (producto crudo).

Cristalizó en metanol-acetato de etilo P.F. 235-37°C.

ECUACIONES.—



— Aparato —



IV.—CONCLUSIONES.

1.—Se prepararon los siguiente compuestos:

Cloroacetato de Desoxicorticosterona, Cloroacetato de Dihidro-Desoxicorticosterona, Cloroacetato de Dioxo-Pregnenona, y el Cloroacetato de la pregnenolona.

2.—Los Cloroacetatos de la Desoxicorticosterona en 21 y el de la Pregnenolona en posición 3, tratados con trimetilamina producen las Betainas correspondientes.

3.—Los Cloroacetatos de la Dihidro Desoxicorticosterona y el de la Dioxo-Pregnenona al tratarlos con Trimetilamina no dieron las correspondientes Betainas en las condiciones y técnicas empleadas.

4.—Bajo las condiciones en que se operó la Dioxo-Pregnenona no forma el Dicloroacetato en las posiciones 3 y 21. Solamente se formó en la posición 3, el Mono-cloroacetato.

V.—BIBLIOGRAFIA.

- 1.—Rojahn-Giral-Productos químicos y Farmacéuticos Tomo I, Pág. 596-98.
Atlante México, D. F. 1946.
- 2.—Fieser y Fieser Atlante, edición 1948.
- 3.—Victor Von Richter's Organic Chemistry Tomo I, Pág. 380.
- 4.—Gilman Organic Chemistry Tomo II, Pág. 1115 Segunda edición, 1947.
- 5.—Geiger. Herstellung Wasserlöslicher Ester Aus Alkoholen Mit Betainyldichlorid.
Tesis E. T. H. Zurich 1946 Pág. 20-22.