

N^o 153
2EJ.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

"OXIDACION DE OPPENAUER DE
DIOSGENINA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

Araceli de los Santos Gutiérrez



MEXICO, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

INDICE

	Pág.
I.- INTRODUCCION	1
II.- PARTE TEORICA	2
III.- PARTE EXPERIMENTAL	18
IV.- ESPECTROSCOPIA	33
V.- DISCUSION Y RESULTADOS	63
VI.- CONCLUSIONES	62
VI.- BIBLIOGRAFIA	63

CAPITULO I

INTRODUCCION

En la actualidad hay diversas reacciones de oxidación que se pueden aplicar a sapogeninas esteroidales saturadas e insaturadas por lo que el objetivo de este trabajo fué el preparar Δ^4 -diosgen - 3 - on por el método más adecuado en cuanto a rendimiento y facilidad de obtención del producto, para lo cual se pensó primero en la reacción de Jones (1) que había funcionado satisfactoriamente con emilagenina y hecogenina (2), pero al hacerle con diosgenina los resultados no fueron satisfactorios.

Por lo que decidimos realizar una reacción de oxidación de Oppenauer (3) para la oxidación de diosgenina.

Se tomó al colesterol como sustancia de referencia, como lo indica el artículo (4), para adquirir experiencia en el manejo de esta reacción y posteriormente se realizó con diosgenina.

El presente trabajo, estudia las condiciones de esta reacción aplicada a diosgenina y analiza los resultados obtenidos.

Con este trabajo y otro que está en proceso (2) se pretende encontrar un método general de oxidación que se pueda aplicar a diversas sapogeninas esteroidales saturadas e insaturadas y que den un rendimiento razonable.

Los cetonos resultantes de dicha oxidación serán sometidos a varias pruebas farmacológicas, pretendiendo encontrar diversos posibles fármacos. Dicha investigación se realizará posteriormente.

CAPITULO II

PARTE TEORICA

SAPONINAS ESTEROIDES

Las saponinas esteroideas son un grupo muy importante de sustancias que se encuentran en la naturaleza en forma de glucósidos como saponinas esteroideas. La mayoría de las saponinas se encuentran como mezclas. Debido a su alto peso molecular es difícil caracterizarlas, por eso las mezclas crudas son sometidas a hidrólisis, ésta puede ser de dos tipos: a) hidrólisis ácida y b) hidrólisis enzimática, dando como resultado uno o varios azúcares y una saponina (aglucón) que es, en nuestro caso, la parte de mayor interés.

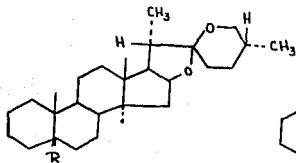
El término saponina se aplica a dos grupos de glucósidos que forman soluciones acuosas coloidales, que tienen la propiedad de ser detergentes, y son venenos eficaces para animales de sangre fría (peces y ranas).

Uno de estos grupos contienen un aglucón triterpenoide con treinta átomos de carbono en su molécula. Se encuentran en plantas Dicotiledóneas como: Rosáceas, Cucurbitáceas, Araliáceas, Cariofiláceas y Primuláceas. Se usan en la industria para la fabricación de champús.

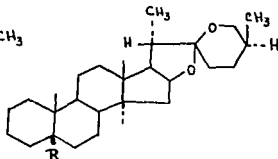
El otro tipo es aquel que posee un aglucón de tipo esteroide, tiene el mismo esqueleto carbonado que el colesterol (C_{27}), se encuentra en Monocotiledóneas como: Liliáceas, Amarilidáceas y Dioscoreáceas. Se sabe que de las dos clases principales de saponinas esteroideas son aquellas que pertenecen a la serie iso, poseen la estructura del tipo I (25 O espirosteno) y aquellas de la serie neo, poseen la estructura del tipo II (25 L espirosteno).

Más de treinta saponinas esteroideas que se han aislado de fuentes naturales, prácticamente todas poseen un grupo oxhi-

drilo en el carbono tres, y algunas tienen funciones de oxígeno y/o dobles enlaces en varias posiciones de la molécula. Además pueden presentar grupos oxhidrilo ó cetonas en otras posiciones.



iso

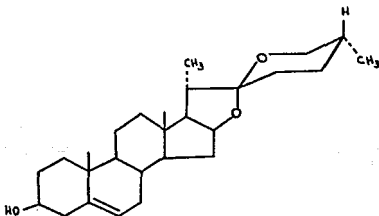


neo

La importancia fundamental de los saponinas esteroides está en su fácil obtención de fuentes naturales y en la facilidad con que los anillos que contienen oxígeno pueden degradarse a las hormonas esteroides sexuales y adrenales. Por esta razón se han efectuado un número considerable de trabajos sobre la degradación de las saponinas esteroides e esteroides simples.

Un ejemplo de estas saponinas es la diosgenina que fué aislada por primera vez en Japón (6) de *Dioscorea Tokoro* por Tsukenoto en 1936. Más tarde, Marker (7) en 1940 la obtuvo de *Dioscorea villosa* y le asignó la siguiente fórmula $C_{27}H_{42}O_3$, tiene un grupo OH (oxhidrilo) en el carbono tres y un doble enlace en los carbonos 5 y 6 correspondientes a la estructura del colesterol.

La diosgenina se obtiene a partir de plantas monocotiledóneas del género *Dioscorea* llamadas barbacos, ñames ó cabeza de negro. Hay 650 especies de dioscóreas.



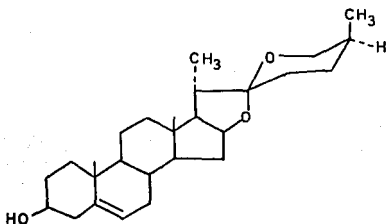
DIOSGENINA

Marker dedicó sus esfuerzos a la búsqueda de plantas americanas que dieran buenos rendimientos de diosgenina encontrando que en plantas como *Dioscorea mexicana* (que es de la misma familia de *Dioscorea tokoro*) esta sapogenina se encuentra en proporción de 1 - 3 % en base seca, por lo que la obtención de hormonas esteroidales a bajos precios es un hecho. Posteriormente se vió que *Dioscorea composita* (Barbaco) dá mejores rendimientos siendo actualmente ésta la principal fuente de materia prima.

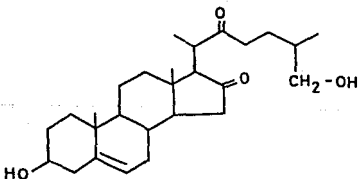
Así, de esta forma Marker encontró diosgenina en 43 plantas mexicanas.

La diosgenina no se encuentre libre en la planta, si no que está en forma de glucósidos. Desde 1938 se conocen algunos de los precursores de la diosgenina en plantas como *Trillium erectum* - (raíz de Berth) (8), *Solanum litosum* (9), *Dioscorea floribunda*

da (10), *Dioscorea nipponica* (11) etc; pero es hasta reciente - mente (12), que se empezó el estudio de estas precursoras. Además se ha comprobado que la diosgenina se encuentra acompañada de Yamogenina y Criptogenina principalmente.



YAMOGENINA



CRIPTOGENINA

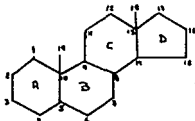
ESTEROIDE

Es un compuesto derivado del ciclo pentano-perhidrofenantreno con otros sustituyentes y otras modificaciones. Las saponinas esteroides difieren de los esteroides en que presentan una cadena lateral espirocetónica.

Una característica de este grupo es que son alcoholes secundarios con átomos de carbono de C₂₇ - C₂₉ de plantas y animales así como la existencia de sólidos cristalinos con puntos de fusión de 100 - 200 °C (13).

A estas sustancias se les dió el nombre genérico de esteroles que proviene del griego (stereos = sólido + ol) colesterol, que es un esteroles monosaturado de fórmula C₂₇H₄₅OH con un punto de fusión de 149 °C.

Estos esteroides se encuentran en la fracción insaponificable de los aceites de plantas y animales. Se caracterizan estructuralmente por la presencia de un sistema cíclico de fenantreno saturado, que lleva un anillo pentagonal en la posición 1,2; por consiguiente se trata de derivados oxidrilados del perhidro-1,2-ciclo pentano-fenantreno.



1,2 -Ciclo pentano-perhidrofenantreno.

El colesterol es uno de los esteroides más abundantes, que se deposita en las paredes de las arterias y es el constituyente principal de los cálculos biliares, es un alcohol conocido como esterol y éste a su vez pertenece al grupo de los esteroides.

Aunque este compuesto se aisló desde 1770, los últimos detalles estereoquímicos de su estructura no se conocieron sino hasta 1955. Dos químicos alemanes, Adolf Windaus y Heinrich Wieland, fueron los primeros en desarrollar la estructura del colesterol; por éste trabajo recibieron el premio Nobel en 1928.

Parte de la dificultad en asignar una estructura absoluta del colesterol puede observarse ya que el colesterol contiene - ocho centros quirales. Esto significa que hay 2^8 ó 256 posibles formas estereoisoméricas de la estructura básica y sólo una es el colesterol. (14).

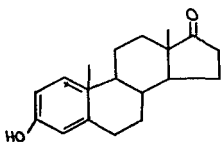
El colesterol es muy abundante en el organismo, encontrándose que por 61 Kg de peso hay alrededor de 240 gramos (13).

Se sabe que el colesterol sirve como intermediario en la biosíntesis de las hormonas esteroides y de los ácidos biliares, pero hay mucho más colesterol en el cuerpo que el necesario para estas funciones.

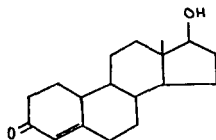
Se cree que los altos niveles de colesterol en la sangre intervienen en el desarrollo de arterioesclerosis (endurecimiento de las arterias) y en los ataques cardíacos que ocurren cuando las placas que contienen colesterol bloquean las arterias del corazón.

Los esteroides incluyen hormonas sexuales y adrenocorticales (la cortisona es una de ellas), glucósidos cardíacos y ácidos biliares.

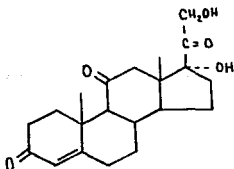
Debido a su importancia biológica y sin lugar a duda, por la complejidad fascinante de su química el estudio de los esteroides fué, y lo sigue siendo, una de las áreas más activas de la investigación en química orgánica (15).



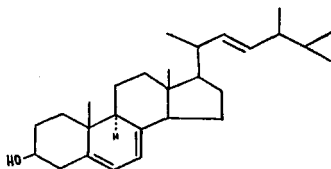
ESTRONA



TETOSTERONA



CORTISONA



ERGOSTEROL

Todos los esteroides presentan las reacciones que se esperan en moléculas que contienen dobles enlaces, grupos oxhidrilos, - grupos ceto etc. Aunque con frecuencia, la estereoquímica de las reacciones de los esteroides es bastante compleja, en muchos casos está afectada por los impedimentos estéricos que se presentan en la molécula por la presencia de los grupos metilos angulares.

Así pues, muchos reactivos reaccionan más por el lado relativamente libre. Esto es cierto sobre todo cuando la reacción se lleva a cabo en un grupo funcional muy cercano a un grupo metilo angular y cuando el reactivo que ataca es voluminoso.

OXIDACION SELECTIVA DE HIDROXIESTEROIDES

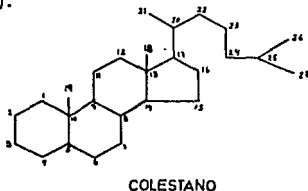
En los hidroxisteroides la molécula de colestano tiene grupos hidroxilo sustituidos en cualquiera de los 25 átomos de carbono, exceptuando al C₁₀ y C₁₃. Cada uno de los grupos hidroxilo está de tal manera sustituido en los átomos de carbono que se presentan mínimos impedimentos estéricos y están electrónicamente separados con relación a otros grupos. Cada grupo hidroxilo secundario puede asumir en el colestano una de dos configuraciones α , β con relación al esqueleto formado por los átomos de carbono y H ó S en la cadena lateral; existe por lo tanto la posibilidad de 36 isómeros monohidroxlados, siete de estos serían terciarios y no oxidables, 31 isómeros restantes con un grupo hidroxilo se pueden oxidar selectivamente. Para hacer esto se requiere un agente oxidante selectivo y un conocimiento de la importancia relativa de los efectos estéricos, electrónico y vecindad del grupo.

En muchos casos este criterio no se puede aplicar porque los agentes oxidantes no son suficientemente selectivos para reaccionar con grupos hidroxilos similares a diferente vecindad para poder producir un producto monooxidado con un rendimiento aceptable.

En el caso del colestano en donde hay más de 900 posibles combinaciones de hidroxisteroides oxidables, probablemente - menos de la tercera parte de estos díoles pueden selectivamente monooxidarse .

El problema es aún más complejo con la introducción en la molécula esteroideal de otros grupos funcionales que pueden afeg

tar el curso de la oxidación por interacción con los oxidantes o por la formación de intermediarios. Obviamente es importante saber los requerimientos y características químicas del oxidante y del sustrato esteroideal antes de intentar una oxidación selectiva (16).



OXIDACION DE OPPENAUER

La reacción de Oppenauer (3,17) es la oxidación de un hidroxilo con un catalizador de aluminio en el cuál hay un intercambio de hidrogenos y un carbonilo como receptor. Para la oxidación de los alcoholes esteroideales generalmente se usan solventes inertes, los más comunmente usados son el benceno ó tolueno, con un gran exceso de carbonilos aceptores de hidrogeno que pueden ser acetona ó ciclohexanona, como se esperaría la reacción es más rápida y un poco menos selectiva en solventes con puntos de ebullición elevados.

Debido a su disponibilidad, bajo costo, facilidad y purificación por destilación el isopropóxido de aluminio es el más usado para catalizar la reacción, aunque el terbutóxido y el

óxido de aluminio son frecuentemente usados con resultados satisfactorios.

La oxidación de Oppenauer ha encontrado grandes aplicaciones en la química de los esteroides siendo el método más conveniente de convertir Δ^5 - 3 hidroxisteroides directamente a Δ^4 - ceto - 3 - ones.

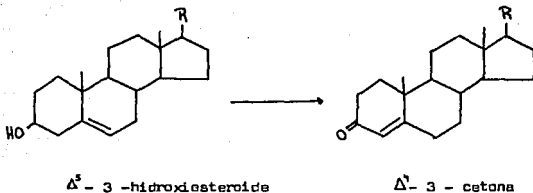
A diferencia de cromo VI y los oxidantes halógenos, los agentes de Oppenauer demuestran una preferencia definitiva por los grupos hidroxilos secundarios. Grupos hidroxilo alílicos - expuestos son oxidados muy fácilmente, normalmente a temperatura ambiente a diferencia de los productos hidroxil-alílicos que se encuentran más rodeados o con más efecto estérico, son menos reactivos y frecuentemente deshidratados bajo las condiciones más extenuantes pero poder llevar a cabo el proceso de la reacción.

Los alcoholes primarios son también resistentes a la oxidación de Oppenauer y bajo condiciones forzadas llevan la producción de aldehídos.

Reacciones no deseadas son frecuentemente encontradas en la oxidación, debido a las características del ácido de Lewis que se presenta en la catálisis.

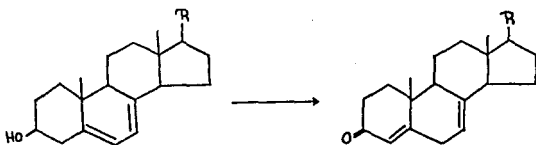
El equilibrio y la isomerización de dobles enlaces son reacciones secundarias que pueden ocurrir después de que la cetona se ha formado.

Oppenauer (18) efectuó la oxidación directamente con un Δ^5 - 3 - hidroxisteroide, usando terbutóxido de aluminio, acetona y benceno.

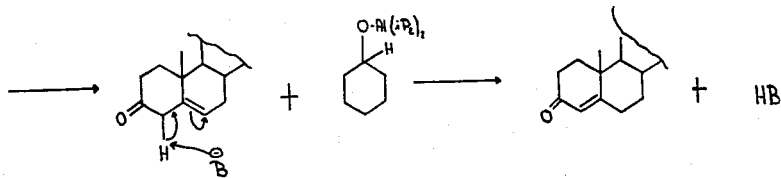
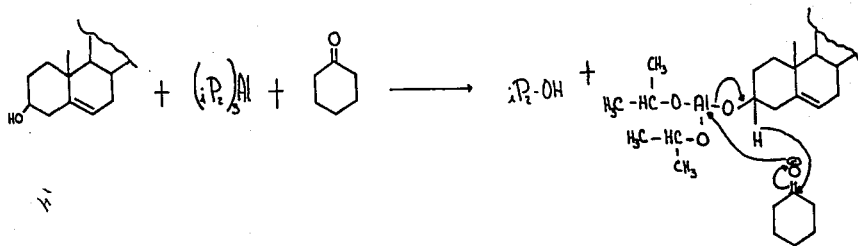


La oxidación fué muy usada para la migración del doble enlace de β y γ hacia la posición α y β como se observa en el ejemplo de arriba. Este migración del doble enlace da como resultado una cetona $\alpha\beta$ - insaturada con características de absorción en la región de ultravioleta del espectro, lo cuál puede ser usado en las pruebas de homogeneidad de fitoesteroleas(19,20).

En la oxidación de los alcoholes esteroidales que contienen dos dobles enlaces conjugados, solamente emigra al enlace β , γ .



REACCION DE OPPENAUER



IMPORTANCIA DE LA DIOSGENINA COMO INTERMEDIARIO EN LA
PREPARACION DE MEDICAMENTOS

INTERMEDIARIOS

- a) Diosgenina
- b) Acetato - 16 - Dehidropregnenolona
- c) Preg - 4 - eno - 16 α , 17 α , 21 - triol - 3, 20 - diona
- d) Pregnenolona
- e) Acetato - 16 α , 17 α - Epoxipregnenolona
- f) Acetato - 17 α - Hidroxipregnenolona - 3.
- g) 17 α - Acetoxiprogesterona
- h) 16 - Dehidroprogesterona
- i) Acetato Dehidroisandrosterona

SUSTANCIAS ACTIVAS

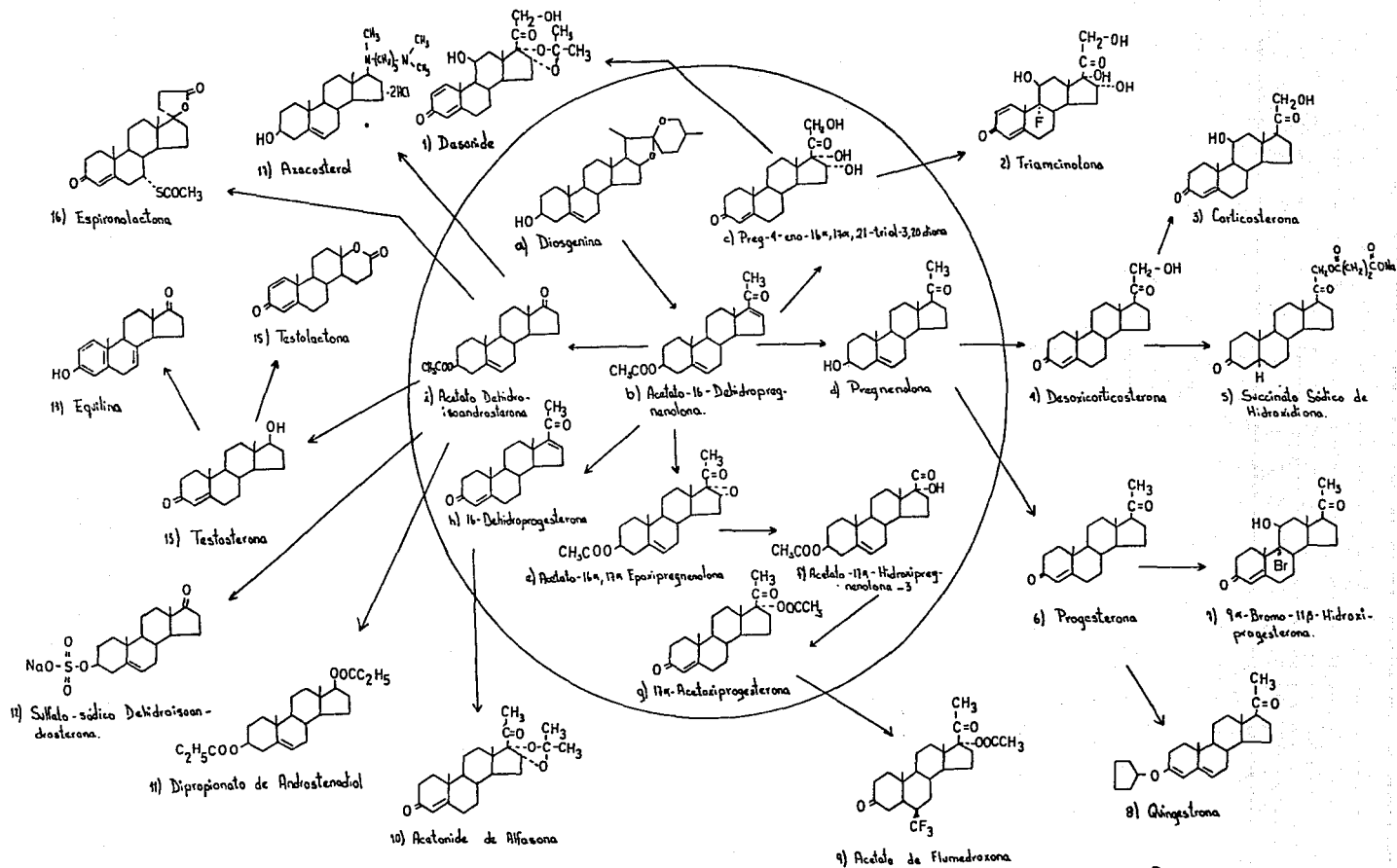
- 1) Desonida
- 2) Triamcinolona
- 3) Corticosterona
- 4) Desoxicorticosterona
- 5) Succinato Sódico de Hidroxidiona
- 6) Progesterona
- 7) 9 α - Bromo - 11 β - Hidroxiprogesterona
- 8) Quingesterona
- 9) Acetato de Flumedroxona
- 10) Acetonide de Mifasona
- 11) Dipropionato de Androstenodiol

- 12) Sulfato Sódico de la Dehidroisoandrosterona
- 13) Testosterona
- 14) Equilina
- 15) Testolactona
- 16) Espironolactona
- 17) Azocosterol

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

CLASIFICACION	NUMERO DE ESTEROIDE
Corticoides	1, 2, 3, 4.
Anestésicos	5
Progestogenos	6, 7, 8.
Antimigraño	9
Antiinflamatorio	10
Androgenos	11, 13.
Estimulante	12
Estrogeno	14
Anticancerigenos	15
Diurético	16
Anticonceptivo	17

Importancia de la Diosgenina como intermediario para la producción de medicamentos.



CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo se corrieron en un espectrofo -
tómetro Perkin - Elmer 599 - B y FTIR - 16600. Los espectros de
masas se corrieron en un espectrómetro Hewlett Packard modelo
5700 - A con introducción directa, por ionización química con
isobutanol. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato
Fischer.

PREPARACION DE Δ^4 -DIOSGEN - 3 - ONA, REACCION DE JONES.

REACCION N° 1) En un matraz de dos bocas de 250 ml se colo -
có 1 gramo de diosgenina, se le agregó 50 ml de acetona y 5 ml
de cloroformo, una vez disuelta se controló la temperatura con
baño de hielo (5 - 10 °C) y agitación, se agregó 0,8 ml del reag
tivo de Jones; éste contenía 0.686 gramos de óxido crómico (CrO_3)
disueltos en dos ml de agua, a esta solución se le agregó 0.58 ml
de ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4); la edición del reactiv
se hizo durante 10 minutos y se agitó 5 minutos más. Durante el
tiempo de reacción se controló, por cromatografía en capa fina
con placas de sílica gel 60 - F254 con un espesor de 0.25 mm de
marca Merck, la muestra se tomó cada 2 minutos, para verificar
si la oxidación se había llevado acabo. Después de 15 minutos se
agregaron 20 ml de agua destilada al matraz de dos bocas, for
mándose un precipitado verde. La mezcla se pasó a un embudo de
separación de 250 ml y se separó la fase orgánica de la acuosa.

La fase acuosa se extrajo con tres porciones de cloroformo
de 10 ml cada una. Los extractos se juntaron y se lavaron tres
veces con 10 ml de agua destilada, se le agregó sulfato de sodio
anhidro y se filtró para ser destilado en el rotavapor con -

vecho. Al quedar concentrada la muestra se formó un residuo chicloso de color verde claro con tonalidad amarilla, el cual se trató de cristalizar con 2 ml de metanol caliente pero el residuo no se disolvió por lo que se le realizó un cromatograma en capa fina utilizando las mismas placas que se mencionan arriba.

El medio eluyente fué : Cloroformo : Metanol : Acetato de etilo (CHCl_3 : MeOH : AcOEt) en la siguiente proporción correspondiente a cada uno (9 : 1 : 1), la muestra se disolvió en cloroformo y el revelador usado fué el ácido sulfúrico 5% y lámpara de luz ultravioleta de onda corta y larga. No se pudo determinar su R_f debido a la gran mancha que presentó. Se le realizó un espectro de infrarrojo y en él se observa la estructura que se obtuvo, el espectro corresponde al D_1 y se encuentra en el capítulo de espectroscopía.

Como la reacción no salió por las condiciones de reacción usadas , se variaron las cantidades de los reactivos para ver si con estas condiciones se lograba obtener la sapogenina esteroideal oxidada ya que el objetivo era éste.

En el cuadro A se muestran todas las reacciones efectuadas en donde se reúnen las condiciones usadas en cada reacción.

REACCION DE OPPENAUER.

Se realizaron 6 reacciones de oxidación, de las cuales 3 fueron de colesterol y 3 de diosgenina. En ellas se utilizaron los mismos reactivos pero diferentes condiciones de reacción.

PREPARACION DE Δ^4 -COLESTEN - 3 - ONA.

REACCION N° 1) En un matraz de dos bocas de 250 ml se colocó 1 gramo de colesterol previamente secado por 24 horas a 100 °C con vacío; se le agregó 7.5 ml de ciclohexanona y 10 ml de tolueno, todo esto se calentó en una canasta a 145 - 150 °C, y se le colocó un agitador magnético, se hizo en condiciones anhidras.

Por separado se preparó el reactivo de isopropóxido de aluminio $(CH_3)_2CHO \text{ }_3Al$ (Aldrich). Se pesó cuidadosamente 0.8 g y se disolvieron en 5 ml de tolueno seco, ya hecha la solución se adicionó al matraz de reacción donde la adición se dificultó un poco ya que no se disolvió todo el isopropóxido de aluminio.

Después de haber agregado la solución ésta se tornó de color amarillo oscuro. A los 10 minutos se tornó de color amarillo claro, la reacción se dejó a reflujo por 8 horas, protegiéndola el condensador con un tubo que contenía piedras derieritas para protegerlo de la humedad.

Al finalizar el tiempo de reacción, se enfrió la mezcla y se le agregó 2 ml de agua destilada y 5 ml de ácido sulfúrico al 10 %, se agitó suavemente para pasarlo a un embudo de separación de 250 ml, después se le agregaron 15 ml más de agua destilada, se agitó suavemente y se dejó reposar para separar las dos fases.

La fase acuosa se extrajo con tres porciones de cloroformo

de 15 ml cada una. La fase orgánica se guardó para tratarla posteriormente. Originalmente de acuerdo a la literatura (3) la extracción se realizó con tolueno pero debido a la toxicidad de éste se prefirió utilizar cloroformo ya que los resultados son muy satisfactorios.

Durante la extracción se formó una emulsión debido al isopropóxido que no reaccionó, se filtró y el residuo se lavó perfectamente con cloroformo. Al polvo seco se le realizó una prueba de combustión observando que no se quemaba por lo que se trataba de una sal inorgánica confirmando que era isopropóxido de aluminio.

Los extractos se juntaron y se lavaron con 10 ml de agua destilada y una segunda vez con 10 ml de ácido sulfúrico al 10 %.

Los extractos orgánicos se destilaron, y al tener la muestra concentrada se formó un residuo aceitoso al cual se le realizó una cristalización con 5 ml de metanol caliente con agitación y enfriamiento lento durante una hora, así como lo indica la literatura (4). Se realizó un espectro de infrarrojo del aceite y se observó en él que la oxidación se llevó a cabo. Por lo tanto se agregaron pequeñas porciones de cloroformo y grandes volúmenes de metanol para abatir la saturación del aceite. (4). Se agregó 4.5 ml de metanol caliente y 0.7 ml de cloroformo frío, se enfrió lentamente y posteriormente se guardó en el refrigerador por dos días. Los cristales formados son agujas largas de color amarillo por lo tanto se les realizó 3 purificaciones utilizando el mismo medio mencionado.

El rendimiento fué de 0.6744 gramos, el punto de fusión de 78 - 80 °C, la cromatografía en capa fina normal en una placa de

10 cm de largo y placas bidimensional de 10 cm de ancho por 10 cm de largo, se realizaron en placas de sílice gel 60 - F254 con un espesor de 0.25 mm, de marca Merck, se utilizó como revelador - ácido sulfúrico 5 N y lámpara de luz ultravioleta de onda corta y larga, el medio eluyente usado fue cloroformo : metanol : acetato de etilo (CHCl_3 : MeOH : AcOEt) con la siguiente proporción correspondiente (9 : 1 : 1).

REACCION N° 2) Se repitió exactamente igual a la reacción N° 1, con el control correspondiente del producto obtenido, para ver si se mejoraba el rendimiento. El rendimiento obtenido, fue de 0,7177 gramos de Δ^4 - colestén - 3 - one de la misma pureza.

REACCION N° 3) PREPARACION DE Δ^4 - DIOSGEN - 3 - ONA.

Esta reacción se hizo con las mismas condiciones que las dos anteriores.

En un matraz de dos bocas de 250 ml, se adicionó 1 gramo de diosgenina cristalizada, previamente secada por 24 horas a 120 °C con vacío. Se adicionó al matraz 7.5 ml de ciclohexanona y 10 ml de tolueno previamente destilado. Se calentó en una canasta a la temperatura de 145 - 150 °C, agitando con un agitador magnético.

Por separado se preparó el reactivo de isopropóxido de aluminio $(CH_3)_2CHO_3 Al$, se pesó 0.8 gramos que se disolvieron en 5 ml de tolueno seco. Esta operación se hizo lo más rápido posible ya que el isopropóxido de aluminio se descompone con la humedad del ambiente. Se adicionó el reactivo recién preparado al matraz, al terminar de agregar la solución, el color de la reacción era amarillo oscuro, a los 10 minutos la solución cambió de tono adquiriendo el color amarillo claro. La reacción se dejó a reflujo por 8 horas, por lo que la salida del condensador se protegió con un tubo que contenía piedras de drieritas para evitar que entrara la humedad al sistema.

Al finalizar el tiempo de reacción se enfrió el matraz que contenía la mezcla, y se le agregó 2 ml de agua destilada, más 5 ml de ácido sulfúrico al 10 %. Se agitó suavemente y se pasó a un embudo de separación de 250 ml, se agregaron 15 ml más de agua destilada, se agitó y se dejó reposar para separar las fases. La fase acuosa se extrajo con 3 porciones de cloroformo de 10 ml cada una.

Los extractos se juntaron y se lavaron con 10 ml de agua

destilada y una segunda vez con 10 ml de ácido sulfúrico al 10 % los extractos orgánicos se destilaron y al tener la muestra concentrada se formó un residuo aceitoso de color amarillo al cual se cristalizó con 5 ml de metanol caliente y 0.5 ml de cloroformo, este par de disolventes se utilizó nuevamente para abatir la saturación del aceite.

La muestra se guardó por tres días en el refrigerador. Los cristales formados son unas agujas pequeñas y finas de color ligeramente amarillo; se separaron de las aguas madres y se lavaron con 5 ml de metanol helado. Se realizaron dos purificaciones más para obtener finalmente los cristales puros, con un punto de fusión de 185-186 °C, obteniendo 0.7700 gramos de rendimiento. Se realizaron cromatografías en capa fina normal y bidimensional utilizando placas y revelador como lo indica la reacción N° 1.

Debido al rendimiento obtenido y al tiempo de reacción que es muy larga, se decidió realizar otra reacción de Oppenauer (13) la cual utiliza los mismos reactivos pero cambia el tiempo de reacción y la destilación por arastre de vapor de la mezcla de ciclohexanona, tolueno y agua. Nuevamente la oxidación se realizó primero con colesterol y posteriormente con diosgenina.

REACCION N° 4) PREPARACION DE Δ^4 -COLESTEN - 3 - ONA.

Un matraz de 3 bocas de 500 ml se equipó con agitador, un embudo, termómetro y una trampa de Stark con un condensador de reflujo. Las entradas tanto del embudo como del condensador se protegieron con un tubo de vidrio que contenía piedras de drieritas. Se adicionó al matraz 100 ml de tolueno libres de azufre

se calentó a 105 °C para destilar 10 ml de tolueno con la ayuda de la trampa de Stark. Una vez que se acabó de destilar se agregaron 5 gramos de colesterol previamente secado por 24 horas a -100 °C con vacío, se disolvieron en 25 ml de ciclohexanona recién destilada, para asegurar que el sistema estaba totalmente seco.

Por separado se preparó el reactivo de isopropóxido de aluminio de la siguiente forma: en un matraz de dos bocas de 250 ml se colocó en una boca la trampa de Stark con el reflujo y en la otra un embudo de adición que contenía el isopropóxido de aluminio. Al matraz se agregaron 60 ml de tolueno de los cuáles se destilaron 40 ml de tolueno esto es para quitarle la posible agua que tiene. Posteriormente se agregaron 1.4 gramos de isopropóxido de aluminio que se encontraban en el embudo de adición, se disolvió y se destilaron 20 ml más de tolueno. De esta forma en el matraz quedó una solución de 20 ml a la cuál se enfrió y la solución se succionó con el embudo de adición al que anteriormente se le puso vacío.

Al tener la solución preparada se agregó al matraz de reacción en donde la adición se realizó en 40 minutos debido a que se dificultó la adición pues la solución de isopropóxido de aluminio tenía pequeñas partículas sólidas por lo que se agregó en 10 minutos más de lo indicado.

Durante el tiempo de adición la velocidad con que se destiló fué mayor con respecto a la velocidad de adición, hasta que finalmente se colocaron 30 ml de tolueno. Después se colectaron otros 15 ml de tolueno y en este momento la mezcla de la reacción se tornó de color rojo - naranja obscuro.

Se enfrió el matraz y se agregaron 25 ml de una solución saturada de tarttrato de sodio y potasio. Por separado se preparó un sistema de arresate de vapor para destilar 300 ml de una mezcla de tolueno, ciclohexanona y agua. Una vez que se acabó de destilar se enfrió el matraz y se agregaron 15 ml de cloroformo para disolver una masa de color café que se encontraba pegada alrededor del matraz. Se filtró la solución para quitarle el iag próximo de aluminio que no se disolvió. La mezcla se vació a un embudo de separación de 250 ml y se procedió a extraer, pero se formó una emulsión. Para romper la emulsión se agregó una solución de tarttrato de sodio - potasio, sal y calentamiento dejándole reposar un día para que se separarán las fases. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 10 ml de cloroformo cada una, realizándolo con movimientos suaves para no formar una emulsión nuevamente.

Los extractos se juntaron y se lavaron con dos porciones de 10 ml cada una de agua destilada, se verificó el pH del agua y de la fase orgánica dando el mismo valor. Se agregó sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó la fase orgánica en el rotavapor con presión reducida, hasta que finalmente se obtuvo un residuo aceitoso de color ámbar el cuál se trató de cristalizar con 7.5 ml de metanol caliente. Cuando la temperatura estaba - aproximadamente a 40 °C se sembró un cristal de colestionona, de la que anteriormente ya se tenía de las otras reacciones, una vez hecho esto se cubrió con una toalla para que su enfriamiento fuera más lento, posteriormente el matraz se colocó en el refrigerador por una noche.

Los cristales se formaron sobre el aceite, por lo que se

decidió utilizar pequeñas cantidades de cloroformo para realizar nuevamente la cristalización. Los cristales obtenidos estaban bastante impuros por lo que se realizaron 3 purificaciones utilizando las mismas condiciones mencionadas anteriormente. Los cristales se lavaron con 4 ml de metanol helado para quitarle las impurezas; se secaron en la estufa a 60 °C por 4 horas y se determinó el punto de fusión que fue de 79 - 80 °C y 4.3 gramos de rendimiento.

Se realizó una cromatografía en capa fina y bidimensional con las mismas condiciones mencionadas en la reacción N° 1 obteniéndose el mismo Rf = 0. 727 .

REACCION N° 5) PREPARACION DE Δ^4 - DIOSGEN - 3 - ONA.

En un matraz de 3 bocas de 500 ml, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición, termómetro y una trampa de Stark con un condensador de reflujo y estando las entradas del embudo y del condensador protegidas con un tubo que contenía piedras de drierites secas, se le adicionaron 200 ml de tolueno libre de agua, se calentó a 105 °C, para destilar 20 ml de tolueno. Se agregaron 10 gramos de diosgenina previamente secada en la estufa a 120 °C por 24 horas con vacío y parcialmente disuelta en ciclohexanona que se destiló antes de hacer la reacción. Después de agregar esta mezcla se destilaron 2.5 ml más de tolueno para asegurar que el sistema estaba totalmente seco.

Una hora antes de la reacción se preparó el reactivo de isopropóxido de aluminio de la siguiente forma: en un matraz de dos bocas de 250 ml se colocó la trampa de Stark con el reflujo y la

trampa para el agua, y en la otra boca se colocó el embudo de adición que contenía el isopropóxido de aluminio. Al matraz se le agregaron 80 ml de tolueno libre de azufre y piedras de ebullición se calentó a 105 °C y se destilaron 20 ml de tolueno para asegurar que no había agua. Se agregaron 2.8 gramos de isopropóxido de aluminio que se encontraban en el embudo de adición; se disolvió y se destilaron 20 ml más de tolueno. De esta forma en el matraz - quedó una solución de 40 ml la cual se enfrió y la solución se - succionó con el embudo de adición al que anteriormente se le puso vacío y un pequeño algodón en la punta del embudo para que sirviera como filtro.

Al tener la solución preparada se agregó al matraz de reacción en donde la adición se realizó en 30 minutos. Durante este tiempo la velocidad con que se destiló fue mayor a la de adición hasta que se completaron 60 ml de tolueno. Después de agregar - toda la solución se destilaron 30 ml más de tolueno; durante este momento el color de la reacción se tornó rojo - naranja oscuro; se dejó enfriar el matraz y una vez que estuvo frío se agregaron 50 ml de una solución saturada de tertrato de sodio y potasio.

Se colocó un sistema de arrastre de vapor para destilar 600 ml de una mezcla de tolueno, ciclohexanona y agua. Una vez que se acabó de destilar se enfrió el matraz y se agregaron 15 ml de cloroformo para disolver una masa de color amarilla que se formó alrededor del matraz. La solución se vació a un embudo de separación de 250 ml para extraer la muestra. Al realizar la extracción se formó una pequeña emulsión que se logró romper con la adición de sal y reposo de un día, separándose las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con tres porciones de 10 ml de

cloroformo cada una; se juntaron los extractos orgánicos y se la veron con dos porciones de 10 ml de agua destilada verificando - que el pH fuera el mismo en la solución orgánica y en el agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. Posteriormente se destiló en el rotavapor con presión reducida; al concentrar la - muestra se formó un precipitado ligeramente amarillo fácil de - cristalizar sin formarse el aceite, como sucede con la colestang na.

Se realizaron dos purificaciones con 14 ml de metanol caliente y 2 ml de cloroformo frío. Este último disolvente se usa porque la diosgenona no es muy soluble en metanol. Los cristales - obtenidos se lavaron con 4 ml de metanol helado. Por cromatografía en capa fina se pudo ver que los cristales no estaban puros ya que había diosgenina que no había reaccionado, por lo que se tomó la decisión de realizar una cromatografía en columna para separarlas.

Se partió de 9 gramos de muestra; se utilizó una columna de 80 cm de altura y 2.7 cm de ancho, usando sílica gel con tamaño de partícula de 0.063 - 0.200 mm (70 - 230 mesh ASTM) marca - Merck, tomando la relación de que por cada gramo de muestra se utilizan 25 gramos de sílica gel, de esta forma se utilizó 225 gramos de sílica; el medio usado fue : cloroformo : metanol : acetato de etilo con la siguiente proporción correspondiente - (9.6 : 0.2 : 0.2). Se colectaron 20 fracciones de 30 ml cada una, observándose en una placa de cromatografía en capa fina que las manchas se separaron perfectamente. Se usó placas de sílica gel 60 F - 254 con un espesor de 0.25 mm marca Merck, como revg

lector al ácido sulfúrico 5 N y luz ultravioleta de onda corta y larga.

El rendimiento de la Δ^4 -diosgen - 3 - ona fué de 6.7678 gramos con un punto de fusión de 185 - 186 °C. De Δ^5 -diosgen - 3 - ona se obtuvo muy poca cantidad de la cuál solo se utilizó para correr un espectro de infrarrojo, no se determinó su punto de fusión. De diosgenina sin reaccionar se obtuvieron 1.8980 gramos con punto de fusión de 203 - 205 °C.

Antes de que se realizara la siguiente reacción se verificó que los cálculos fueran mol a mol para que no hubiera diosgenina sin reaccionar, así como también se tomó en cuenta la presión atmosférica de México para que el tiempo de la reacción sea el suficiente y la reacción se lleva a cabo totalmente.

REACCION N° 6) PREPARACION DE Δ^4 - DIOSGEN - 3 - ONA.

En un matraz de 3 bocas de 1000 ml, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición, termómetro, una trampa de Stark con un condensador de reflujo y en la entrada del embudo como del condensador protegidos con tubos que contienen piedras secas de drierite, se adicionarán 370 ml de tolueno libre de azufre; se calentó a 105 °C y se destilaron 36,5 ml de tolueno.

Se agregaron 20 gramos de diosgenina previamente seca en la estufa a 120 °C por 24 horas con vacío, cisuelta parcialmente en 92 ml de ciclohexanona ya que no es muy soluble en este disolvente. Una vez que se disolvió, se destilaron 9 ml más de tolueno para asegurar que el sistema estaba totalmente seco, manteniendo la temperatura a 105 °C.

Una hora antes de la reacción se preparó el reactivo de iodo propóxido de aluminio de la siguiente forma : en un matraz de dos bocas de 250 ml se colocó la trampa de Stark con el reflujo y la trampa para el agua y en la otra boca se colocó el embudo de adición que contenía el isopropóxido de aluminio. Al matraz se le agregaron 120 ml de tolueno libres de azufre y piedras de ebullición; se calentó a 105 °C y se destilaron 20 ml de tolueno para quitarle la posible agua que tuviera. Al terminar de destilar se agregaron 5.7 gramos de isopropóxido de aluminio con un exceso de 0.5 gramos. Una vez que se disolvió, se destilaron 20 ml más de tolueno, hasta que finalmente se obtuvo una solución de 80 ml. Se enfrió el matraz que contenía la solución y se succionó con el embudo de adición al que anteriormente se le puso vacío y un pequeño algodón en la punta del embudo para que sirviera como un filtro.

Al tener la solución preparada se agregó al matraz de reacción en donde la adición se realizó en 50 minutos y durante este tiempo la velocidad con que se destiló fué mayor que la velocidad de adición hasta que se completaron 110 ml de tolueno. Después de agregar toda la solución se volvió a destilar 56 ml más de tolueno. En estos momentos la solución cambió de color: se tornó color rojo - naranja oscuro, se dejó enfriar el matraz y una vez frío se agregaron 100 ml de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio.

Se colocó un sistema de arrastre de vapor para destilar - 1200 ml de una mezcla de ciclohexanona, tolueno y agua. Una vez que se acabó de destilar se enfrió el matraz y se agregaron 25 ml de cloroformo que ayudó a que se disolviera una masa amarilla -

CAPITULO IV

ESPECTROSCOPIA

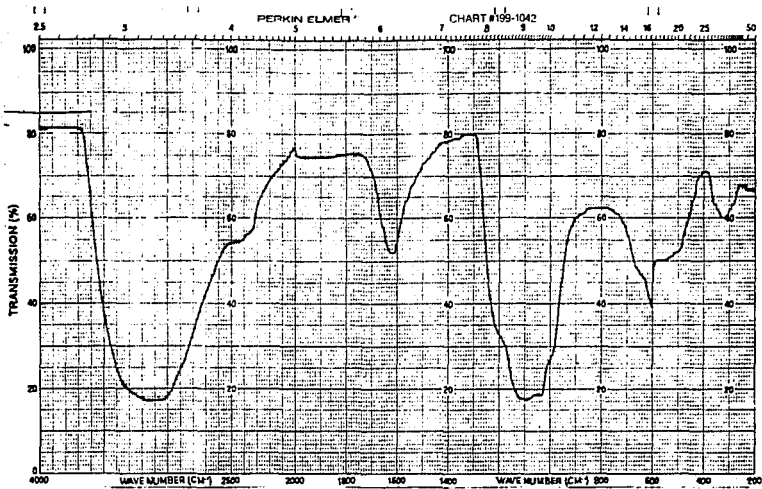
formada alrededor del matraz; se vació a un embudo de separación de 1000 ml se movió suavemente pero se formó una pequeña emulsión que se rompió con agitación. Se separó la fase acuosa y la orgánica. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de cloroformo de 19 ml cada una; después se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con dos porciones de agua de 19 ml cada una. Se verificó que el pH fuera el mismo en el agua y en la fase orgánica; se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró la muestra.

Al tener la muestra concentrada se formó un precipitado ligeramente amarillo que cristaliza fácilmente con 25 ml de metanol caliente y 4 ml de cloroformo frío. Los cristales formados eran ligeramente amarillos por lo que se realizaron dos purificaciones usando la misma cantidad de disolventes que se mencionaron anteriormente. Los cristales se secaron en la estufa a 80 °C por 4 horas, su punto de fusión fue de 185 - 186 °C, obteniendo 19.102 gramos de rendimiento. Se realizó una cromatografía en capa fina normal y bidimensional utilizando las mismas condiciones que en la reacción N° 1. El Rf de la diosgenona fue de 0.727, y de la diosperina de 0.532, en todas las reacciones donde se obtuvo diosgenona Δ^4 -diosgen - 3 - one) éste fue el Rf obtenido.

Los espectros de todas las reacciones se encuentran en el capítulo de espectroscopía, cada uno con su correspondiente número de reacción.

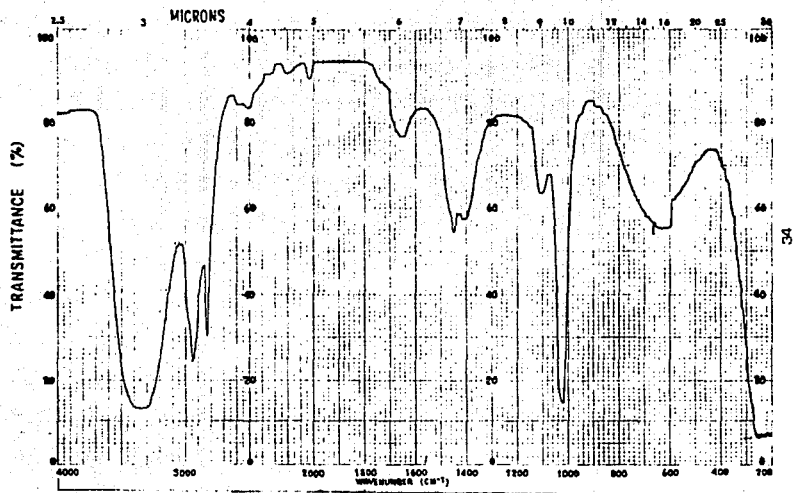
ESPECTRO

D₁



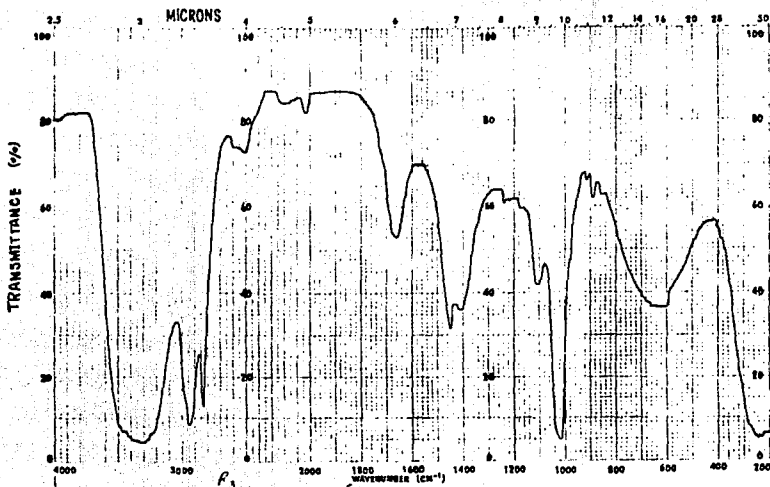
ESPECTRO

D₂



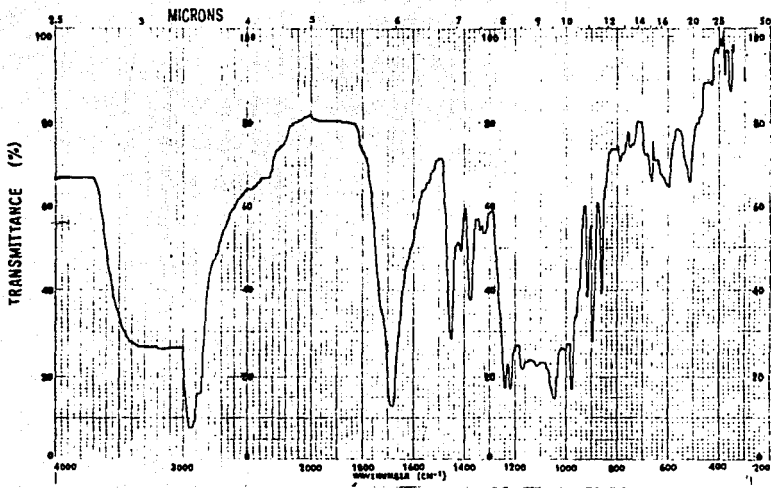
ESPECTRO

D₃

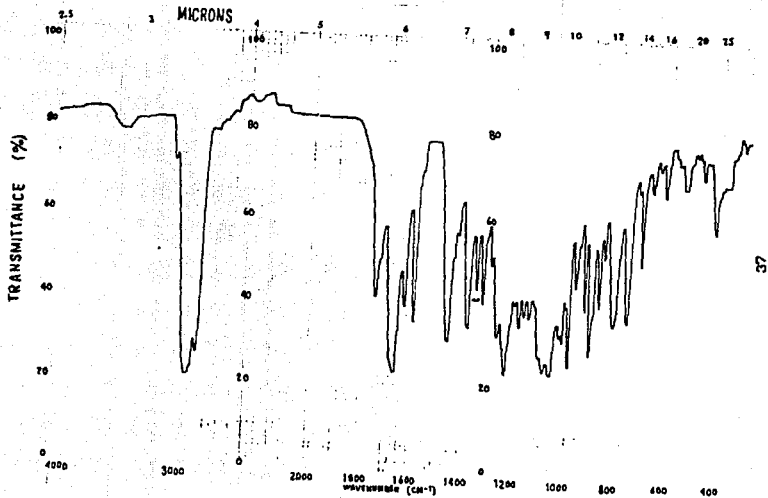


ESPECTRO

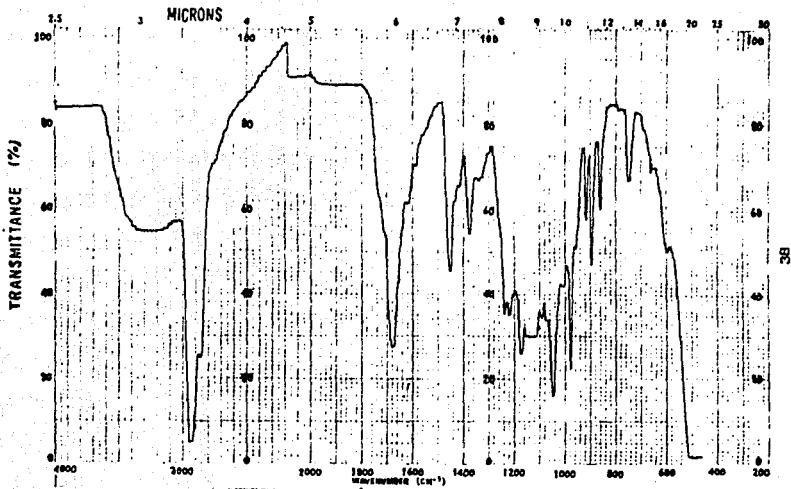
D₄



ESPECTRO D₅

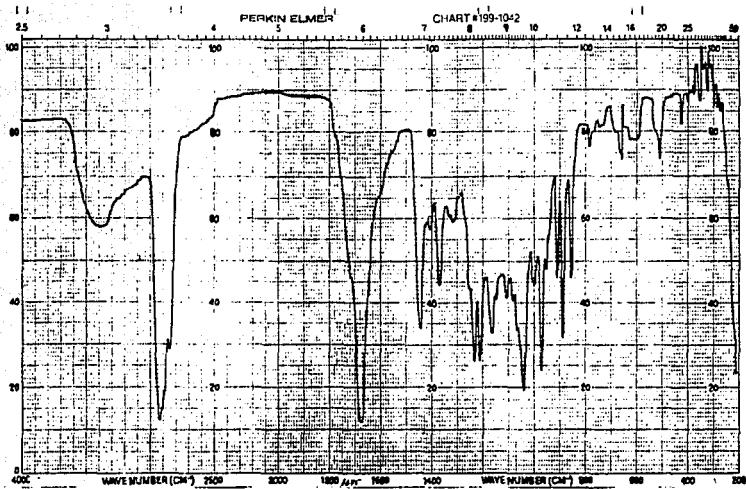


ESPECTRO D₆

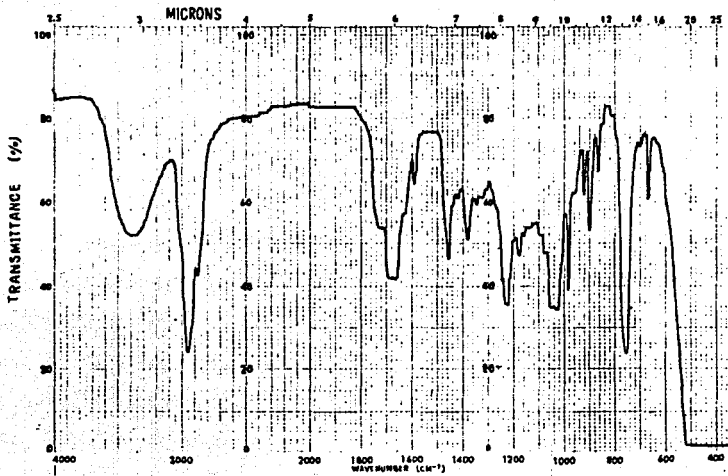


ESPECTRO

D₇

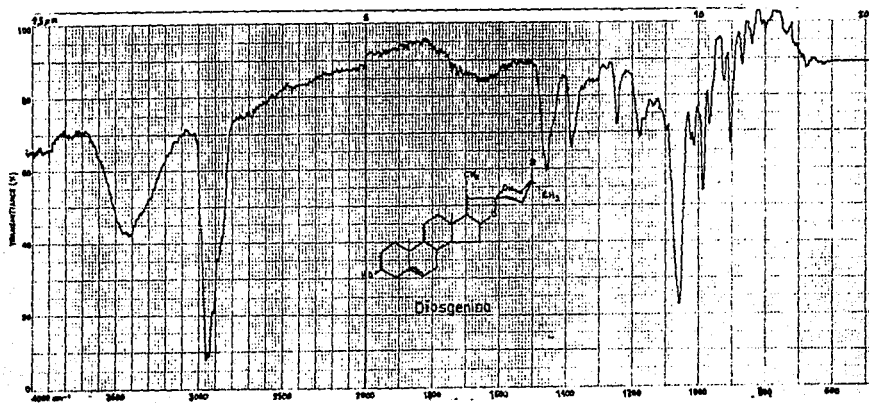


ESPECTRO D_B



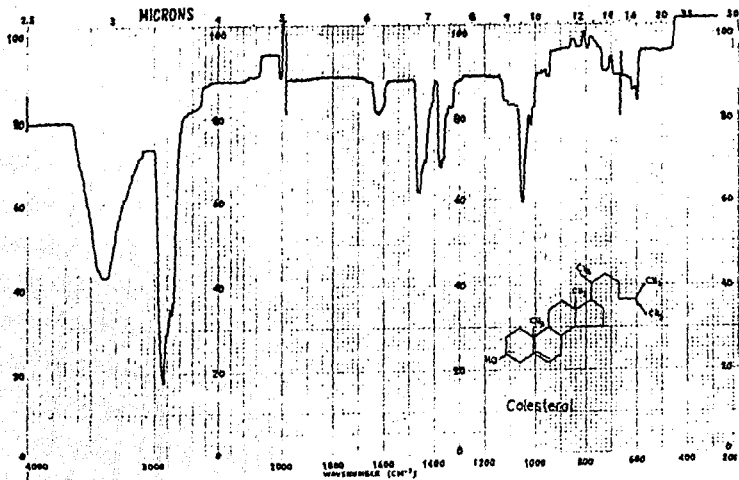
ESPECTRO

D₀

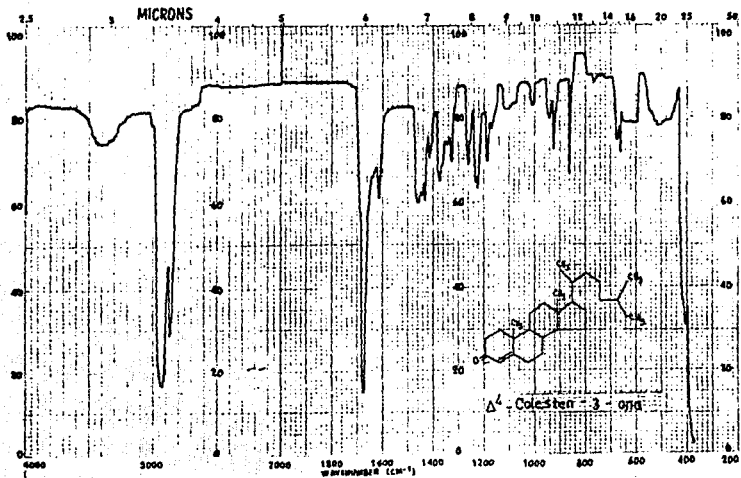


ESPECTRO

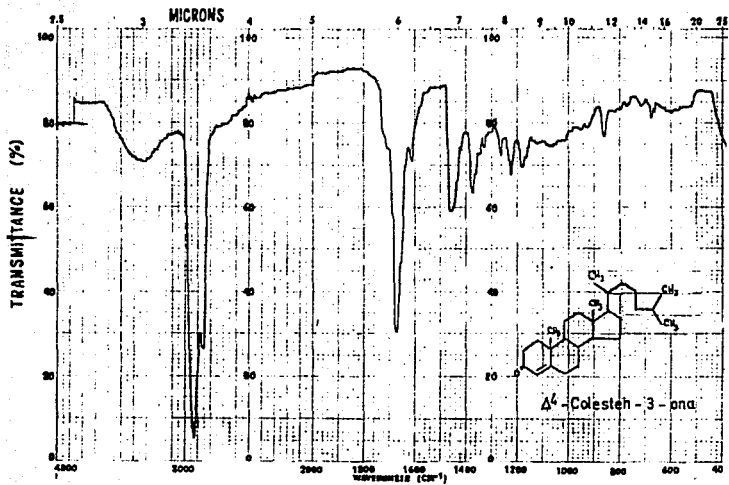
C₀



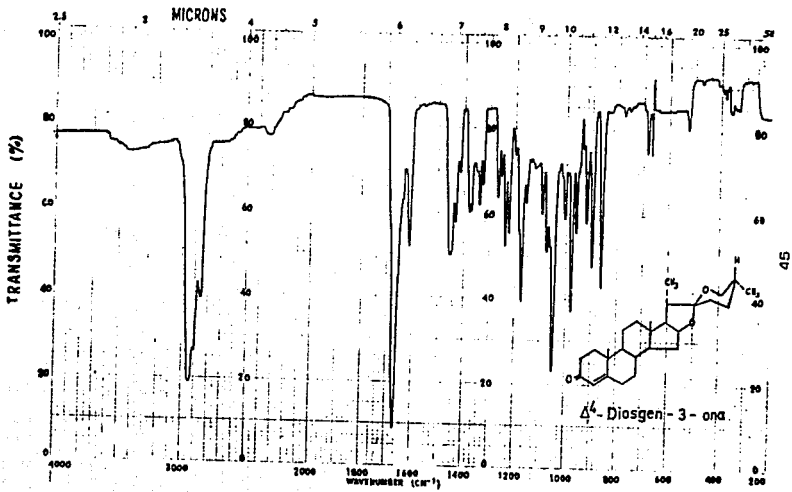
ESPECTRO R_1



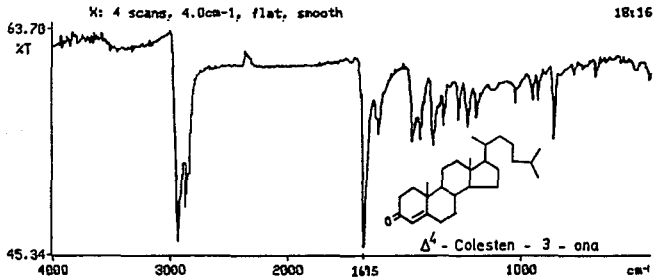
ESPECTRO R₂



ESPECTRO R₃

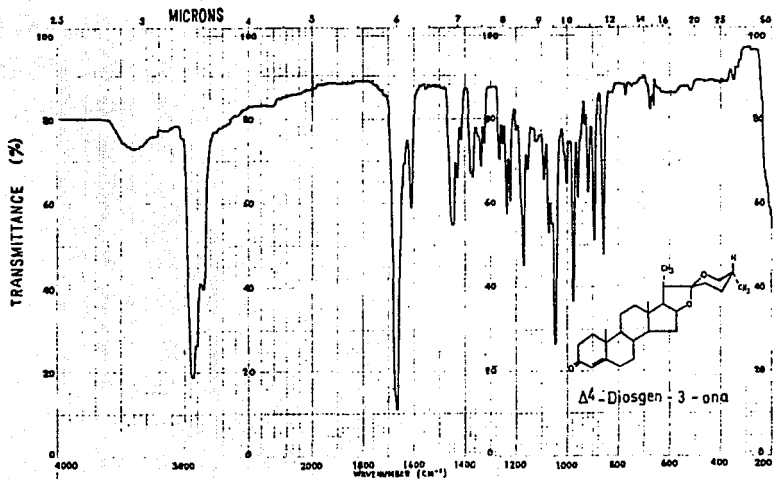


ESPECTRO R₄

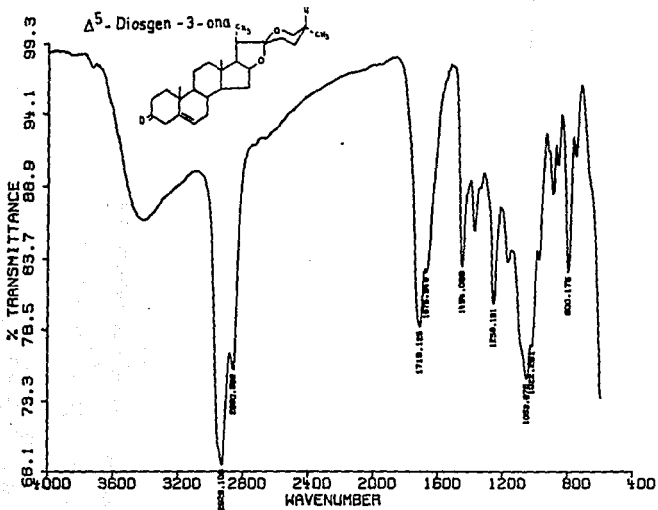


PEAK X	4000.0	450.0							
PEAK X	4000.0	450.0							
threshold	1.00%; band								
cm-1	%	cm-1	%	cm-1	%	cm-1	%	cm-1	%
3984.8	61.90	3788.9	62.34	3328.5	61.75	2934.8	47.10		
2864.6	49.91	1675.4	45.89	1608.5	55.92	1466.2	54.75		
1432.5	55.29	1374.4	55.03	1330.9	56.50	1268.6	57.18		
1227.3	56.39	1190.4	57.44	951.3	58.75	930.6	58.74		
864.1	55.59	662.6	59.61						

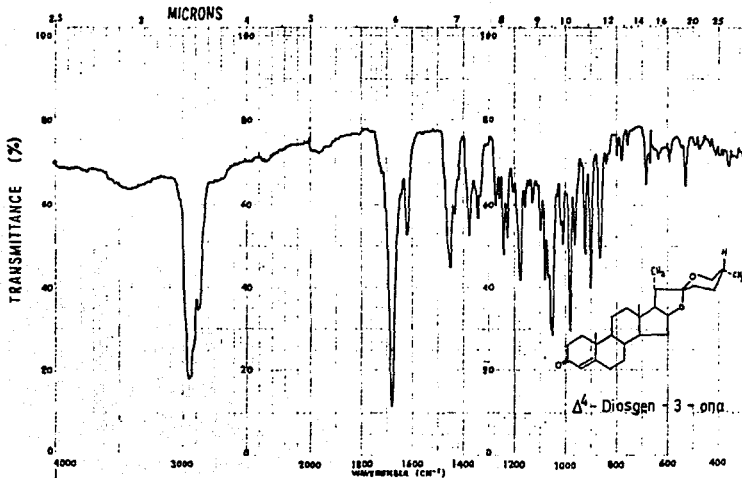
ESPECTRO R₅



ESPECTRO R_5'



ESPECTRO R₆



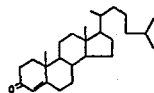
Scan 202 (8.863 min) of RIVERA1.0

ESPECTRO

M4

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

SCALED



Δ^4 - Colesten - 3 - ona.

PM = 384 g/mol

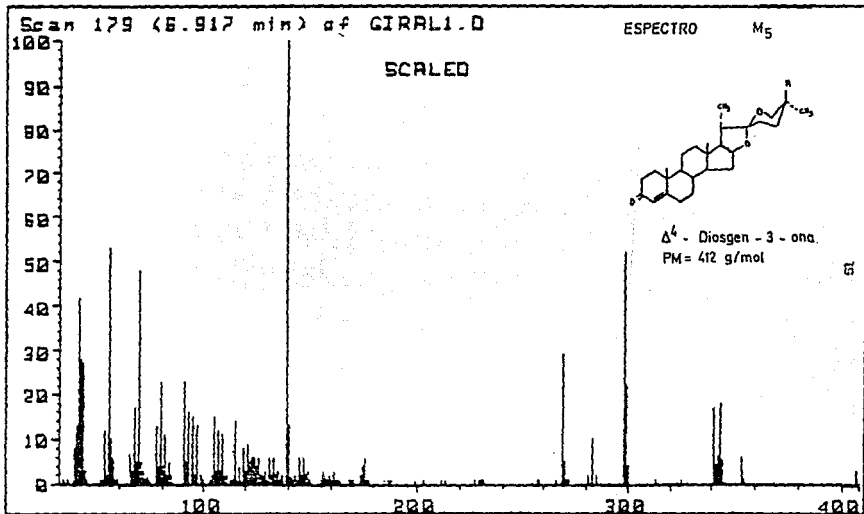
50

100

200

300

400



Scan 201 (8.915 min) of GIRAL7.D

ESPECTRO

M6

100

SCALED

90

80

70

60

50

40

30

20

10

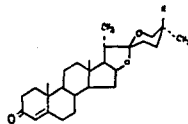
0

100

200

300

400



Δ^4 -Diosgen - 3 - ona.

PM = 412 g/mol

52

CAPITULO V

DISCUSION Y RESULTADOS

Todas las reacciones efectuadas se controlaron por espectroscopia de infrarrojo comparando el espectro de la materia prima inicial con el producto obtenido.

REACCION DE JONES.

Se efectuaron ocho reacciones partiendo de 1 gramo de diosgenina de punto de fusión de 205 - 206 °C (espectro D₀).

En la reacción N° 1 el producto obtenido fué un residuo chicloso que no se pudo cristalizar y cuyo espectro D₁ mostró una banda ancha en 3100 cm^{-1} en el cuál se fusionaron las bandas de C - H alifático y de O - H. En este espectro no se encuentran - bandas de grupo carbonilo por lo cuál se deduce que la muestra - pudo haberse transformado en su parte de espirastano.

En la reacción N° 2 también se obtuvo un residuo chicloso que no se pudo cristalizar, y al obtener su espectro de infrarrojo D₂, observamos que la banda en 3355 cm^{-1} muestra que el es pirostano se abrió en las condiciones de reacción. En el espectro se observa una banda de C = O (grupo carbonilo) en 1650 cm^{-1} lo que muestra que sí se oxidó parte de la molécula y corresponde a la Δ^4 - diosgen - 3 - ono.

La reacción N° 3 se realizó igual que la reacción N° 1 excepto que el volumen de cloroformo varía, y como resultado obtuimos un aceite amarillo que no se pudo cristalizar. El espectro D₃ muestra una banda intensa de O - H en 3340 cm^{-1} indicando que el aspirastano se abrió en esta muestra. En 1660 cm^{-1} hay una - banda de C = O (grupo carbonilo) lo que indica que la oxidación se llevo a cabo correspondiendo también a la cetona α , β insaturada.

En la reacción N° 4 se aumentó el volumen del reactivo de Jones (1.3 ml) y se dejaron las mismas condiciones que en la reacción N° 3 ya que en esta reacción se vio que se ocurrió la oxidación, pero lo que se observa en el espectro D₄ es que la banda de O - H en 3200 cm^{-1} se fusiona con la banda C - H alifático indicando otra vez que se abrió el espirosteno. Se observa en 1690 cm^{-1} una banda intensa correspondiente al grupo carbonilo C = O - indicando que la reacción de oxidación se llevó a cabo mejor que en los casos anteriores pero aún existe una banda ancha en 3200 cm^{-1} indicando que hubo descomposición del anillo de espirosteno.

La reacción N° 5 se aumentó el volumen del reactivo de Jones (1.4 ml) y se dejaron las mismas condiciones que en la reacción N° 4 . En el espectro D₅ se observa que la banda de O - H en 3450 cm^{-1} es muy pequeña indicando que la oxidación se había llevado a cabo, en la banda del grupo carbonilo C = O hay una banda en 1655 cm^{-1} y otra en 1740 cm^{-1} observando que hay una mezcla de las dos cetonas es decir la primera corresponde a la Δ^4 -diosgen - 3 - ona y la segunda a la Δ^5 -diosgen - 3 - ona. Como resultado de esta oxidación se obtuvo un aceite amarillo que no se pudo cristalizar.

En la reacción N° 6 se disminuyó el volumen de reactivo de Jones (1.0 ml) y se aumentó el volumen de cloroformo (5 ml), observando que una banda intensa y ancha aparece en 3250 cm^{-1} correspondiente a O - H fusionándose con la banda C - H alifático indicando apertura del anillo del espirosteno. En 1675 cm^{-1} hay una banda intensa de C = O correspondiente a la formación de la

Δ^4 -diosgen - 3 ona. El producto de reacción fué un residuo chicloso de color verde que no se pudo cristalizar.

En la reacción N° 7 se disminuyó el volumen del reactivo de Jones (0.9 ml) y se dejaron las mismas condiciones que en la reacción N° 6 cuyo espectro es el D₇ en el se ve una banda intensa en 1675 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo C = O, indicando que se trataba de la cetona Δ^4 -diosgen - 3 - ona. La banda de O - H en 3380 cm^{-1} indica que la reacción no fué completa además no hubo fusión de las bandas. Se obtuvo un residuo chicloso de color amarillo verdoso al cuál no se pudo cristalizar con los disolventes que se probaron y estos fuerón metanol , acetato de etilo, acetona y cloroformo así como también se probó mezcla de disolventes sin obtener resultados.

En la reacción N° 8 se decidió disminuir el volumen de reactivo de Jones (0.8 ml), esto fué porqué en la reacción N° 6 con estas mismas condiciones hubo una fusión de las bandas de O - H con los C - H alifáticos y al disminuir en la reacción N° 7 las bandas de C = O estaban mejor definidas y había disminuido la banda de O - H por lo que se decidió utilizar menos cantidad de reactivo. Se obtuvo una banda de O - H más grande que en la reacción N° 7 indicando que parte de la diosgenina no se había oxidado. Además se obtiene una banda doble de carbonilo C = O en 1660 cm^{-1} y 1690 cm^{-1} y una tercera banda pequeña en 1710 cm^{-1} también de C = O. El resultado de esta reacción fué un residuo chicloso de color amarillo que no se pudo cristalizar.

CUADRO A

SUSTANCIAS	NUMERO DE REACCION							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Diosgenina (g)	1	1	1	1	1	1	1	1
Acetona (ml)	50	50	50	50	50	50	50	50
Cloroformo (ml)	5	5	3	3	3	5	5	5
Reactivo de Jones (ml)	1.2	1.1	1.2	1.3	1.4	1.0	0.9	0.8
Tiempo de Adición del Reactivo de Jones (min)	10	10	10	10	10	10	10	10
Tiempo de Agitación (min)	5	5	5	5	5	5	5	5
Temperatura (°C)	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10
N° de Espectro	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈
Resultados	Residuo chiclosa	Residuo chiclosa	Aceite amarillo	Aceite amarillo	Aceite amarillo	Residuo chiclosa	Residuo chiclosa	Residuo chiclosa

REACCION DE OPPENAUER

Se efectuaron tres primeras reacciones con las mismas condiciones de reacción, las dos primeras se realizaron con colesterol y la tercera con diosgenina.

En la reacción N° 1 partimos de 1 gramo de colesterol con - punto de fusión de 146 - 148 °C (espectro Co). El producto - obtenido fué la Δ^4 - diosgen - 3 - ona cuyo espectro es el R₁ en él se observa una banda en 1675 cm^{-1} correspondiente al enlace de C = O (grupo carbonilo) confirmandose la obtención de la cetona α, β insaturada. Hay una pequeña banda de O - H en 3398 cm^{-1} que puede ser el colesterol que no reaccionó ó también puede ser la humedad al secar el espectro en pastilla de bromuro de potasio - (KBr). Para cristalizar el aceite fué un poco difícil, debido a que los cristales se formaban sobre el aceite por lo que se utilizó un par de disolventes para la cristalización, estos fueron metanol y cloroformo . El rendimiento fué de 67.80 %, él - cuál esta bajo con respecto al teórico; el producto se le con - firmó su punto de fusión siendo éste de 78 - 80 °C.

La reacción N° 2 es repetición de la anterior y se hizo con el objeto de obtener mejor rendimiento. Este fué de 72.07 % con un punto de fusión de 78 - 79 °C. El espectro es el R₂ el cuál - muestra una banda en 1675 cm^{-1} correspondiente al enlace C = O - (grupo carbonilo).

La banda de O - H se ve muy pequeña por lo que indica que casi todo el colesterol se oxidó para obtener la Δ^4 - colesten - 3 - ona, los cristales son agujas largas de color ligeramente - anarillo.

La reacción N° 3 se realizó con 1 gramo de diosgenina con un punto de fusión de 205 - 206 °C cuyo espectro corresponde al D₀.

En el espectro R₃ se obtuvo una banda en 1665 cm⁻¹ que corresponde al enlace C = O (grupo carbonilo), indicando que se trataba de la Δ⁴-diosgen - 3 - ona y comprobando que la oxidación se había llevado a cabo. Al realizar la cristalización se tuvieron los mismos problemas que en la reacción N° 1, debido a la formación del aceite sobre los cristales. El rendimiento fue de 77.37 % con un punto de fusión de 185 - 186 °C, los cristales son agujas pequeñas y finas de color blanco, su Rf es de 0.72.

Las reacciones 4, 5 y 6 se realizaron con diferentes condiciones de reacción con respecto a las tres primeras.

La reacción N° 4 se realizó con 5 gramos de colesterol con un punto de fusión y un espectro igual al de la reacción N° 1, nuevamente se pravo primero con colesterol ya que es la sustancia de referencia (9), para que posteriormente se realizara con diosgenina, y de esta manera comparar los resultados obtenidos.

En el espectro R₄ se encontró una banda intensa en 1675 cm⁻¹ que corresponde al enlace C = O (grupo carbonilo), indicando que se trataba de la Δ⁴-colesten - 3 - ona. Al realizar la cristalización solamente en esta reacción se formó un aceite ya que en la reacción 5 y 6 no paso esto. El rendimiento fue de 86.52 % ésta fue mayor con respecto a la reacción N° 2 de 72.07 %. El punto de fusión del producto es de 79 - 80 °C, los cristales son agujas largas de color ligeramente amarillos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La reacción nº 5 se hizo con 10 gramos de Diosgenina, cuyo espectro es el R₅ en el se observó una banda intensa en 1665 cm⁻¹ correspondiente al enlace C = O (grupo carbonilo) comprobándose la obtención de la cetona Δ⁴- diosgen - 3 - ona. Al realizar la cristalización se tuvo facilidad ya que en estas condiciones de reacción el producto obtenido después de concentrar los extractos es un sólido de color amarillo, en lugar de un aceite que como - en los casos anteriores se había formado. Al verificar si la oxidación se había realizado totalmente por cromatografía en capa fina, se observó que había diosgenina sin reaccionar, encontrándose que por cromatografía en columna con sílica gel la mezcla se podía separar perfectamente. Al realizar la columna se partió de 2 gramos secos de mezcla, el primer compuesto en salir fue el Δ⁵- diosgen - 3 - ona comprobándose por su espectro de infrarrojo en él se observa una banda en 1719 cm⁻¹ muy intensa, correspondiente al enlace C = O (grupo carbonilo) y al doble enlace de la cetona β , γ insaturada, la cantidad fue tan poca que solo se pudo realizar esta prueba, su espectro corresponde al - R₅⁺ y su R_f es de 0.74.

La segunda sustancia en salir fue la Δ⁴- diosgen - 3 - ona su espectro corresponde al R₅ en el se observa una banda muy intensa en 1665 cm⁻¹ correspondiente a la cetona α , β insaturada, el rendimiento fue de 68.01 % los cristales son agujas pequeñas y finas de color blanco, su punto de fusión es de 185 - 185 °C su R_f es de 0.72.

La última sustancia en salir fue la diosgenina que no había reaccionado, los cristales son agujas finas de color blanco, su punto de fusión es de 204 - 205 °C su R_f es de 0.53, el rendi-

miento que se tuvo fué de 19.01 % y sumandole con la diosgenona (Δ^4 - diosgen - 3 - ona) de un total de 87.08 % perdiendose en la columna y en la manipulación del equipo el 3.42 % sumando así al 90.5 % inicial del que se partió al realizar la separación de la mezcla.

La reacción N° 6 fué corregida en base a la anterior, es decir el tiempo de reacción fué de 50 minutos en lugar de 30 minutos, y los cálculos se verificaron para que fueran mol a mol.

Se realizó la oxidación con 20 gramos de diosgenina su espectro de infrarrojo corresponde al R_6 en él se observa una banda intensa en 1680 cm^{-1} indicando que se trataba del enlace C = O (grupo carbonilo) comprobandose así la obtención de la cetona α, β insaturada (Δ^4 - diosgen - 3 - ona). En la cristalización no se tuvo problemas ya que como en el caso anterior se formó un sólido amarillo fácilmente de cristalizar. El rendimiento obtenido es de 95.98 % fué mayor con respecto al que se obtuvo en la reacción N° 5 de 68.01 %. Los cristales son agujas pequeñas y finas de color blanco, su punto de fusión es de 185 - 186 °C, su Rf es de 0.72.

Los resultados obtenidos de las reacciones 4, 5 y 6 se confirmaron por espectrometría de masas, encontrandose el peso molecular esperado. Los espectros son M_4 , M_5 y M_6 .

REF	N° REACC	MATERIA PRIMA	CANTIDAD (g)	PRODUCTO OBTENIDO	RDMTO TEORICO (g)	RDMTO PRACTICO (g)	RDMTO %	PTO FUSION (°C)	Rf
4	1	Colesterol	1	Δ^4 -Coosten-3-ona	0.99	0.67	67.80	78 - 80	0.72
4	2	Colesterol	1	Δ^4 -Coosten-3-ona	0.99	0.71	72.07	78 - 80	0.72
4	3	Diosgenina	1	Δ^4 -Diosgen - 3 - ona	0.99	0.77	77.37	185-186	0.72
23	4	Colesterol	5	Δ^4 -Coosten-3-ona	4.97	4.30	86.52	79 - 80	0.72
23	5	Diosgenina	10	Δ^4 -Diosgen - 3 - ona	9.95	6.76	68.01	185-186	0.72
				Δ^5 -Diosgen - 3 - ona	—	—	—	—	0.74
				Diosgenina	—	1.89	18.98	203 - 205	0.53
23	6	Diosgenina	20	Δ^4 -Diosgen - 3 - ona	19.90	19.10	95.98	185 - 186	0.72

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

La reacción de Jones con las características que se utilizaron no funciona para obtener la cetona α , β insaturada, - porque las condiciones de reacción son muy drásticas dado que la estructura de la diosgenina sufre apertura obteniendo como resultado un residuo chicloso ó aceite amarillo que no se pudo cristalizar. En algunas de las reacciones si ocurrió oxidación verificandose en su espectro correspondiente, pero aun así sin obtener algún producto.

Por lo tanto el ácido usado en la reacción de Jones debe de ser más débil o proteger el doble enlace de la estructura de la diosgenina.

La reacción de Oppenauer es una reacción selectiva para - obtener cetonas α , β insaturadas, que al aplicarla a la saponina esteroidal dió muy buenos resultados.

De las dos referencias de reacciones que se realizaron la ref. (3) de mejores resultados , siendo estos más altos que los que se reportan en la literatura (4).

Las condiciones optimas para la oxidación de la diosgenina son las siguientes:

Se debe considerar la presión atmosférica del lugar donde se va a realizar la reacción, en México se encontró que el tiempo óptimo de reacción es de 50 minutos de acuerdo a la presión atmosférica.

Los calculos deben ser mol a mol.

Todas las manipulaciones al realizar la reacción deben hacerse en condiciones anhidras.

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bowden, Heilbron, Jones and Weedon, Investigacion Researches on Acetylenic Compounds. Part I, p. 39 - 45, 1946.
- 2.- Maldonado Escobar Ana Maria, Tesis en Proceso 1991. Facultad de Quimica. U. N. A. M.
- 3.- R. V. Oppenauer, Rev. Trav. Chim, 56, 137 (1937).
- 4.- E. C. Horning, Organic Syntheses, 3, 207 - 209 (1955).
- 5.- Ma del Carmen Lara Hidalgo, Sepogeninas Esteroides, Tesis Profesional 1969, Facultad De Quimica. U. N. A. M.
- 6.- Tsukamoto, T and Y. Veno, J. Pharm. Soc. (Jap) 56, 135 (1936) Fujii, K. and K. Matsuoka, J. Pharm. Soc. (Jap) 56, 408 (1936).
- 7.- Marker, R. E. J. Am. Chem. Soc. 62, 2543 (1940). *ibid*, 2525 (1940).
- 8.- Grove, D. C., G. L. Jenkins and M. P. Thomson. J. Am. Pharm. Assoc. 27, 457 (1938)
- 9.- Bite, P. and M. M. Ghabana, Acta Chem. Acad. Sci. Hung. 62 (3), 263 (1969).
- 10.- Hoyer, G. A., W. Bucrow and D. Winkler, Phytochemistry, 14, 539 (1975).
- 11.- Tsukamoto, T., T. Kawasaki and T. Yamauchi, Chem. Pharm. Bull. 4, 35 (1956).
- 12.- Jung Cook Helgi; Contribución al Estudio de los Glucósidos de Dioscorea composita. Tesis. Facultad Quimica. 1975 . U. N. A. M.

- 13.- Louis F. Fieser and Mary Fieser. " Steroids ". Reinhold Publishing Corporation, New York, Chapman Hall, LTD, London, pág. 15 - 21.
- 14.- T. S. G. Solomons, Química Orgánica. Ed. Limusa. 1979
pág 942 - 950.
- 15.- Morrison y Boyd. Química Orgánica. Ed. Fondo Educativo Interamericano, Segunda Edición en Español. pág. 482.
- 16.- Gary H. Reemsson and Glen E. Arth, " Steroid Reactions " Holden - Day, Inc., San Francisco, 1963, pág. 222- 235.
- 17.- C. Djeressi, " Organic Reactions " Vol VI, John Wiley and Sons Inc; New York, 1951, pág 207 - 272.
- 18.- Oppenauer, U. S. Pat. 2,384,335 (1945) C. A., 40, 178 (1946).
- 19.- Jones, Wilkinson, and Kerlogue, J. Chem. Soc., 71, 26 (1949).
- 20.- Hailbron, Jones, Roberts, and Wilkinson, J. Chem. Soc., 1941, pág. 344.
- 21.- Barton and Jones, J. Chem. Soc., 1943, 599.
- 22.- Koch - Light Laboratories Lts; Colnbrook SL3 0BZ, Bucks England, 1974.
- 23.- Jerome F. Eastham and Roy Taranishi " Organic Syntheses " Vol IV, 192 - 194, (1963).
- 24.- Serini, Köster, and Strassberger, U. S. pat. 2,379,832

C. A., 39, 5053 (1945). The Corresponding Fr. pat.
822,551 was granted in 1938.

25.- Adkins and Franklin, J. Am. Chem. Soc., 63, 2381 (1941).

26.- J. R. Dyer. Applications of Absorption Spectroscopy of
Organic Compounds, pág. 34. Prentice - Hall, Englewood
Cliffs, N. J., 1965.

27.- K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, pág 25.
Holden - Day. San Francisco, 1964.