
UNIVERSIDAD DE NUEVO LEON
Fac. de Ciencias Químicas



"OBTENCION DE DERIVADOS DEL ANDROSTANO
POR DEGRADACION DE LA DIOSGENINA".

Tesis:

QUE PARA SU EXAMEN PROFESIONAL
DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA LA PASANTE.

Artemisa Martinez Serrano

QD325
M3
C.1

T

QD325

M3

c.1



1080076947

UNIVERSIDAD DE NUEVO LEON
Fac. de Ciencias Químicas



"OBTENCION DE DERIVADOS DEL ANDROSTANO
POR DEGRADACION DE LA DIOSGENINA".

Tesis:

QUE PARA SU EXAMEN PROFESIONAL
DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA LA PASANTE.

Artemisa Martinez Serrano

T
97325
M3



ESTE TRABAJO SE LLEVO A CABO EN LOS LABORATORIOS

DE QUIMICA ORGANICA DEL I. T. E. S. M.

BAJO LA DIRECCION DEL Q.B.M.

Sc. Xorge A. Domínguez.

I N T R O D U C C I O N

SAPONINAS Y SAPOGENINAS.-

Las saponinas son un grupo de glucósidos vegetales que tienen la propiedad de formar espuma estable con el agua; hemolizan la sangre en diluciones muy grandes y son tóxicas para los animales inferiores. (1)

Por hidrólisis dan carbohidratos y una aglucona, la que puede tener núcleo de esteroide o triterpeno. (2)

Se encuentran principalmente en las raíces de las Liláceas, Amarilidáceas y Dioscoráceas (3). En México se encuentran en gran cantidad (hasta 5%) en las raíces de las Dioscoráceas como el "barbasco" y "cabeza de negro", que crecen en el Estado de Veracruz y al Noroeste de Oaxaca. (4)

Actualmente son de gran importancia económica por ser una fuente abundante de materia prima en la síntesis de hormonas sexuales testosterona, progesterona, estrona y adrenocorticales desoxicorticosterona, cortisona y compuesto F. (5)

Se han logrado identificar más de 25 sapogeninas de las que la diosgenina y la hecogenina constituyen la fuente para la síntesis industrial de estas hormonas. (6)

La extracción de las saponinas se hace con alcohol en caliente, se desagra el extracto con benceno y se extrae nuevamente con n-butanol. El extracto se acidula para hidrolizarlo. Por hidrólisis ácida o enzimática dan azúcares y sapogeninas. Las sapogeninas se extraen con benceno y se purifican por cristalización. (7)

MARKER (8), reportó 3 métodos diferentes de extracción de las saponinas. En 1953 Monroe y colaboradores (7), hicieron un estudio de los métodos de extracción indicando las condiciones óptimas para la separación de las saponinas.

El objeto de este trabajo fué el estudio de la degradación de la diosgenina con catalizadores del tipo de los ácidos de Lewis (9) y conversión del acetato de pregnadienolona a derivados del androstano (5). Ver Gráfico I.

Gould, Staedle y Hershberg (10) emplearon el cloruro de aluminio anhidro para efectuar la conversión a pseudodiosgenina a presión atmosférica, ya que en el método antiguo se tiene que calentar en autoclave a 200° C por 10 horas (11).

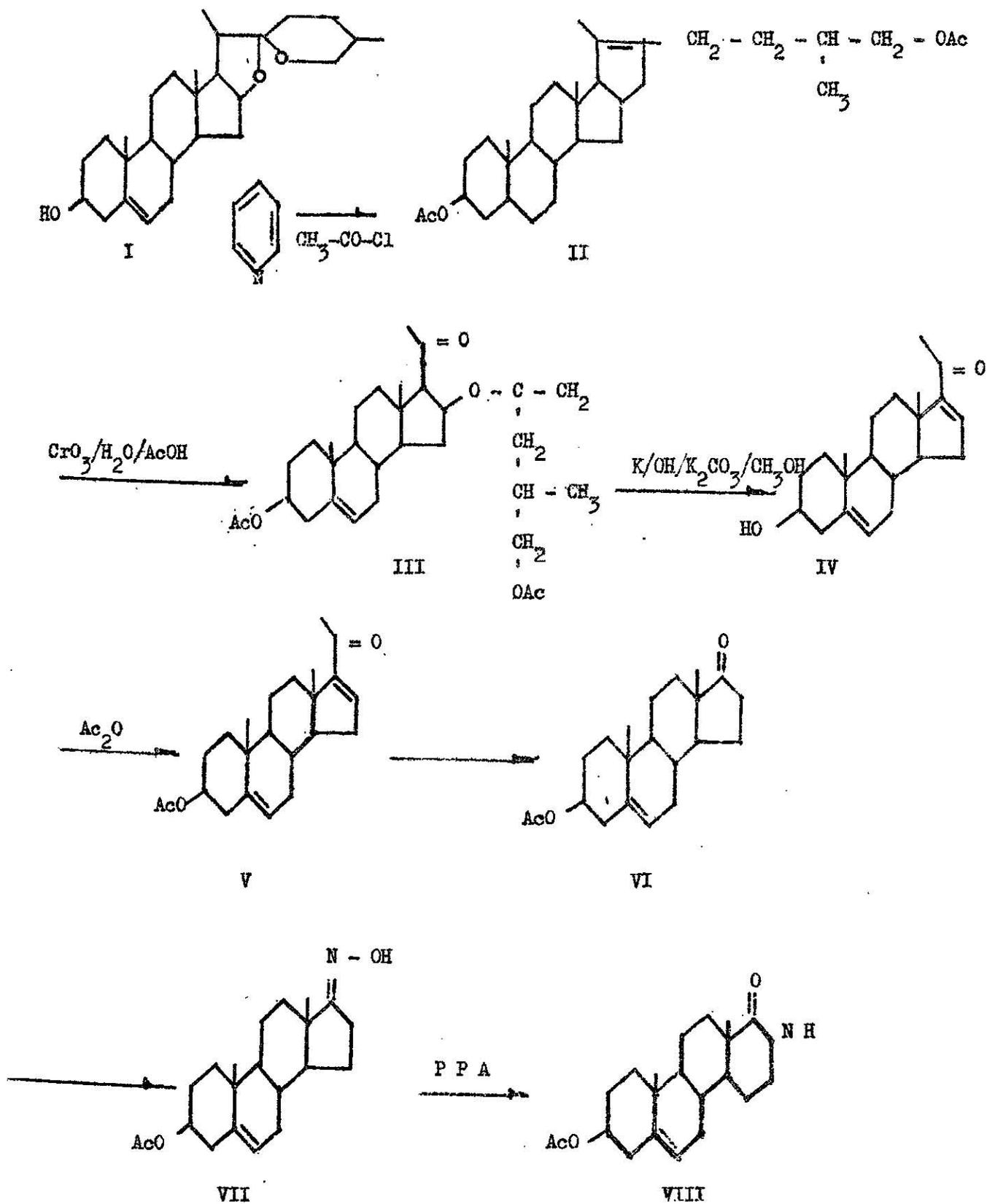
Encontrando que la conversión podía hacerse a la temperatura de ebullición del anhídrido acético en presencia de un ácido de Lewis, como el clorhidrato de piridina (9) y el cloruro de amonio (12)

La conversión de la pregnadienolona a derivados del androstano ha sido efectuada por Marker (5) y con el ácido persulfúrico, pero con bajos rendimientos; o por rearreglo de Beckmann de la oxima usando oxiclورو de fósforo o cloro de p-ace-til-amino-bencensulfonilo (13).

El acetato de pseudodiosgenina se oxidó a baja temperatura con ácido crómico en solución acética (14), (8). El ceto ester III se saponificó con carbonato de potasio en metanol y el compuesto IV se acetiló para purificarlo.

El acetato de $\Delta_{5,16}$ -pregnadien-3 β ol-ona 20 (v), se convirtió en la oxima (VI), empleando piridina y clorhidrato de hidroxilamina (13).

GRAFICO I



Degradación de la Diosgenina con Catalizadores del tipo de los ácidos de Lewis.

El rearrreglo de Beckmann (15) y la hidrólisis del producto de la reacción han sido efectuados en 1955 por Smichdt Thomé (13), usando oxicloriguro de fósforo, - posteriormente por Rosenkranz usando cloriguro de p-acetil-amino-bencensulfonilo (13).

Como el ácido sulfúrico (15) y el ácido polifosfórico (18) han sido usados como catalizadores en el rearrreglo de Beckmann, se estudió la posibilidad de efectuar con ellos la reacción.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

I.- Obtención de diacetato de pseudodiosgenina a partir de diosgenina utilizando clorhidrato de piridina como catalizador.

Método General.-

Se mezclaron 20 g. de diosgenina (I) con 100 ml. de anhídrido acético, 20 ml. de cloruro de acetilo, 3.7 g. de piridina y se calentaron a reflujo por 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen y el residuo se disolvió en 400 ml. de metanol, se hirvió con carbón activado y se filtró. El filtrado se dejó cristalizar .

Se obtuvieron 11.1 g. del sólido, que se recrystalizó en metanol y el producto obtenido (II) se secó, se pesó y se le determinó el punto de fusión.

p.f. 92-95° C. (Reportado 100-101° C.) (9)

Rendimiento = 60%

Se realizaron otros 2 experimentos variando las cantidades del anhídrido acético y del cloruro de acetilo para observar su influencia en el rendimiento.

Con 10 g. de cloruro de acetilo y 70 ml. de anhídrido acético se obtuvo una resina semisólida de color café que no se logró cristalizar.

Con 80 ml. de anhídrido acético y 15 ml. de cloruro de acetilo se obtuvieron 15.33 g. de

p.f. 92 - 96° C.

Rendimiento = 77 %

II.- Intento de preparación del acetato de pseudodiosgenina empleando el cloruro de amonio como catalizador. (12)

Una mezcla de 20 g. de diosgenina, 3.5 g. de cloruro de amonio y 100 ml. de anhídrido acético, se reflujo por 5 horas. Después se enfrió y la solución se vertió en agua formándose una masa amarilla. El producto se disolvió en metanol.

Se obtuvo un precipitado de p.f. 204 - 206° C. que por punto de fusión mixto se demostró que era acetato de diosgenina.

III.- Degradación de la diosgenina (I) hasta acetato de $\Delta^{5,16}$ pregnadien-3 β -olona-20 (V) (18).

Se mezclaron 50 g. de diosgenina (I) con 200 ml. de anhídrido acético, 37 g. de cloruro de acetilo y 9 g. de piridina. Se reflujo la mezcla por 5 horas y se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen. Se enfrió la mezcla y se añadieron 200 ml. de ácido acético.

El diacetato de pseudodiosgenina (II) se oxidó con 18 g. de CrO_3 en 25 ml. de ácido acético y 95 ml. de agua, agregándose el oxidante lentamente a la mezcla durante 40 minutos a 15° C. y el exceso de oxidante se destruyó con 50 ml. de etanol.

La mezcla se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen y el residuo se vertió en agua con hielo.

La resina precipitada (III) se separó por decantación y la solución se extrajo con 200 ml. de éter etílico. Este extracto etéreo se juntó con la resina, se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro.

Se destiló el éter quedando una resina café, ésta se saponificó con una solución de 8 g. de KOH y 20 g. de K_2CO_3 en 170 ml. de metanol al 50% y se reflujo durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo dejándose reposar 2 horas separándose una resina (VI) y formándose una suspensión coloidal.

Se flocculó la suspensión en baño maría y se filtró. Se acetiló el residuo seco con 100 ml. de anhídrido acético y se reflujo 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se dejó reposar. La resina solidificada se lavó con agua y se disolvió en 80 ml. de etanol. La solución se trató en caliente con carbón activado, se filtró y se dejó reposar una noche.

Se obtuvieron cristales de acetato de pregnadienolona (V) que se separaron por filtración lavándose con etanol frío.

Los cristales se secaron, pesaron y se les determinó el punto de fusión.

p.f. 168° C. (Reportado 170 -173° C.) (17)

p.f. de la oxima 225° C. (Reportado 228 -230° C.) (13)

Producto obtenido = 7.8 g.

Rendimiento = 85%

IV.- Oxima del acetato de Δ 5,16-pregnadien-3 β ol-ona-20.

Una mezcla de 7 g. de acetato de pregnadien-ol-ona (V), 8.4 ml. de piridina, 37.2 ml. de etanol de 95% y 2.38 g. de clorhidrato de hidroxilamina, se reflujo 30 minutos. La solución se vertió en agua con hielo.

El precipitado colectado se lavó con agua caliente; se secaron los cristales obtenidos y se les determinó el punto de fusión.

p.f. obtenido = 225° C.

p.f. reportado 226-230° C. (13)

Producto obtenido 6.5 g.

Rendimiento = 95%

V.- Rearreglo de Beckmann utilizando oxicloriguro de fósforo.

Obtención del Δ 5-androstenol-3 β -ona-17.

A 5 g. de la oxima del acetato de pregnadienolona se le agregaron 20 ml. de piridina para disolverla, en un matraz Erlenmayer de 100 ml. la solución se enfrió en baño de hielo con sal, agregándose una mezcla helada y previamente preparada de 10 ml. de oxicloriguro de fósforo en 30 ml. de piridina seca.

La mezcla se dejó 3 horas a 0° C., se formaron cristales de clorhidrato de piridina; se añadió hielo y 70 ml. de HCl concentrado.

El precipitado se recogió por filtración, se recristalizó en etanol y se le determinó el punto de fusión.

p.f. = 190° C.

El material obtenido se reflujo 2 horas con una solución de 2 g. de NaCl y 50 ml. de etanol. La mezcla se vertió en agua, se separó el precipitado y se recristalizó en etanol. El producto obtenido fue el Δ 5,androstenol-3 β ona-17.

Se obtuvieron 1.5 g.

p.f. 151-153° C. (13).

VI.- Preparación de la oxima del Δ 5-androstenol-3 β -ona-17.

Para 1.5 g. del producto obtenido se usaron 2.4 ml. de piridina, 10.6 ml. de etanol y 0.68 g. de clorhidrato de hidroxilamina. El precipitado obtenido se lavó con agua caliente y se filtró. Se secó y se le determinó el punto de fusión.

Producto obtenido = 1 g.

p.f. = 139° C.

Se repitió el experimento con 8 g. de la oxima del acetato de pregnadienolona; 32 ml. de piridina y 18 ml. de oxicloruro de fósforo, 38 ml. de piridina y 112 ml. de HCl concentrado.

Se obtuvieron 3 g. de la Δ 5,-androstenol-3 β -ona-17 de p.f. 192° C.

Con el material obtenido se preparó la oxima con 3.6 de piridina, 15 ml. de etanol y 1.5 g. de clorhidrato de hidroxilamina.

Se obtuvieron 1.5 g.

p.f. = 218° C.

VII.- Rearreglo de Beckmann con ácido sulfúrico como catalizador.

A 2 g. de la oxima del acetato de pregnadienolona (V) se le agregaron 20 ml. de ácido sulfúrico concentrado. Se calentó la mezcla con baño maría a 50° C. durante 20 minutos. Se dejó reposar una hora y la solución se vertió en hielo picado, separándose el precipitado. Se disolvió en etanol para recristalizar.

No se obtuvo precipitado por lo que se concentró y se evaporó el etanol en baño maría.

El residuo obtenido (resina café) se utilizó para preparar la cetona.

Se reflujo el material 2 horas con una solución de NaOH y alcohol etílico.

Se obtuvo un precipitado color café. Se secó y se pesó.

El producto obtenido = 1.5 g.

VIII.- Rearreglo de Beckmann con ácido polifosfórico como catalizador. Intento de obtención del Δ 5.-androsteno-3- β -ona 17.

Se mezclaron 2.5 g. de la oxima del acetato de pregnadienolona con 5 ml. de ácido polifosfórico y se calentó a 50° C. durante media hora y se dejó reposar una noche. Se formó una resina café. Se agregó agua para descomponer y se formó una solución verde que se filtró, obteniéndose un precipitado amarillo insoluble en etanol.

El precipitado obtenido se hidrolizó con NaOH y etanol; la mezcla se reflujo 2 horas, se vertió en agua y se separó el precipitado que no fué posible disolver en etanol, por lo que se ensayó su solubilidad.

Acetona	insoluble.
metanol	insoluble.
etanol frío	insoluble.
etanol caliente	insoluble.
cloroformo	soluble.
éter	soluble.
benceno	soluble.

Se disolvió el producto en éter y se hicieron varias extracciones; se dejó reposar una noche y se filtró; no se obtuvieron cristales, quedando una resina de color café.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El acetato de pseudodiosgenina (II) se preparó utilizando clorhidrato de piridina como catalizador.

Se hicieron 3 experimentos variando las cantidades del anhídrido acético y del cloruro de acetilo. Se obtuvieron rendimientos del 60 y 77% que están de acuerdo con los reportados por Dauben y J. Funken.

El mejor rendimiento en los ensayos se obtuvo con 80 ml. de anhídrido acético, 15 ml. de cloruro de acetilo y 3.7 g. de piridina.

En uno de los experimentos se obtuvo una resina café que no se logró cristalizar. La solución se trató varias veces con carbón activado sin resultado.

Se intentó la preparación del acetato de pseudodiosgenina con cloruro de amonio como catalizador sin resultado.

Se encontró que cuando el isospirostanol reaccionaba con el clorhidrato de piridina en un disolvente no acetilante como el metanol, solamente se recuperaba el material del que se partía, lo que significa que la formación del 25 acetato es un paso necesario en la reacción de isomerización.

Gould encontró que la isomerización de un isospirostanol a furostenol podía efectuarse a presión atmosférica y a la temperatura de ebullición del anhídrido acético en presencia de un ácido de Lewis y logró obtener rendimientos de 84% con el clorhidrato de piridina como catalizador.

Se ha encontrado que el ácido polifosfórico usado como catalizador en el --
rearrreglo de Beckmann posee mayores ventajas que el ácido sulfúrico y el cloruro de
aluminio anhidro.

Se degradó la diosgenina hasta acetato de Δ 5,16-pregnadien-3/8 ol-one-20.

(17)

Se preparó la oxima del acetato de pregnadienolona, no hubo dificultad en --
el procedimiento. Se obtuvo rendimiento de 95%.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Wall M.E. "Detection and Estimation of Steroidal Sapogenins in Plant Tissue".
Anal. Chem. 24. 1337 (1952).
- 2.- Krider M.M., M.E. Wall, H.A. Wallens. "Hydrolysis of 5,22 Spirostane Glycosides
by Plant Enzymes". J. Am. Chem. Soc. 76. 2938 (1954).
- 3.- Krockmal A.S., Faur F. Luisberg. "Useful Native Plants in the Southwestern
Deserts". Econ. Bot. 8. 3-20 de (1954).
- 4.- Martínez R. "Catálogo Alfabético de Plantas que existen en México". Imprenta
de la Dirección de Estudios Biológicos. p.p. 64-81 (1923).
- 5.- Marker R.E., "The preparation of Testosterones and Related compounds from Sarsa
pogenin and Diosgenin". J. Am. Chem. Soc. 62. 2543 (1940).
- 6.- Marker R.E., "Isolation and Structure of 13 New Steroidal Sapogenins". J. Am.
Chem. Soc. 65. 1199 (1943).
- 7.- Monroe E. Wall, M.M. Krider, E.S. Rothmann and C. Roland Eddy, "Extraction,
Isolation and Identification of Steroidal Sapogenins". J. Bio. Chem. 198. 533-6
(1952).
- 8.- Marker R.E. "Steroidal Sapogenins". J. Am. Chem. Soc. 69. 2167 (1947)
- 9.- Dauben W. G. Gerhard, J. Fonken, "Isomerization of Isospirostans to Furostenols
with Pyridine Hydrochloride as the Catalyst". J. Am. Chem. Soc. 76. 4618 (1954)
- 10.- Gould D. E.H. Steudle, F.B. Heraberg, "Catalytic Isomerization of Spirostens
to Furostenols". J. Am. Chem. Soc. 74, 3685 (1952).

- 11.- Marker R. E., T. Takanoto, D.L. Turner. Sterols Diosgenin". J. Am. Chem. Soc. 62. 2525 (1940).
- 12.- Monroe E. Wall, H. F. Kenney, E.S. Rothmann. "Steroidal Sapogenins. Conversion of Steroidal Sapogenins to 16-20-Ceto-pregnanes". J. Am. Chem. Soc. 77. 5665 (1955).
- 13.- Rosenkranz G. et al. "Transformations of Sapogenins to Androgens and Estrogens Beckmann rearrangement of 14-20-Ceto-Esteroids". J. Org. Chem. 21. 520 de (1955).
- 14.- Kaufmann S.G., Rosenkranz. "Sapogenins". J. Am. Chem. Soc. 70. 3502 (1948).
- 15.- Mierdichian. "Organic Synthesis". Reinhold, N.Y., Vol. I. Page 371. (1957).
- 16.- King John A. and Freeman, H. McMillan, "The reaction of glutamic acid with acetic anhydride and pyridine". J. Am. Chem. Soc. 74. 2859 (1952).

