

Fuentes naturales de hormonas esteroideas

Por el Dr. EMILIO ALEMÁN FRÍAS⁴

IMPORTANCIA ACTUAL DE LAS
SAPOGENINAS ESTEROIDES

Las sapogeninas esteroideas han adquirido extraordinario interés como materia prima para la síntesis de hormonas sexuales. Este interés surgió después de la síntesis de la testosterona a partir de las sapogeninas aisladas en la sarsaparilla (*Radix sarsaparilla* I por Russel E. Marker et. al. del State College de Pensilvania. La casa Parke Davis & Co., interesándose por el futuro fabuloso que ofrecía dicha investigación, llegó a un acuerdo con el profesor Marker para la explotación industrial de sus métodos de síntesis, dicha firma le subvencionó ampliamente sus trabajos de investigación y le costeó una extensa expedición botánica por el Sudoeste de EE.UU. y México en busca de nuevas saponinas.

El nacimiento de esta industria fitoquímica ocurrió por los años de 1940-45. actualmente esta industria ha adquirido tal solidez y desarrollo que aproximadamente el 65 de los productos hormonales producidos mundialmente tienen como materia prima las sapogeninas esteroideas y el estigmasterol (esterol obtenido del aceite de soya y cera de la caña, esta última fuente no explotada actualmente en escala industrial), el resto tiene como fuente el colesterol I de origen animal).

Para obtener una idea elocuente del papel importante que juega la producción de sapogeninas y su elaboración en productos hormonales, señalaremos que la venta de hormonas en 1958 en EE.U. llegó a la cifra de \$120 millones, ocupando el cuarto lugar en el Mercado de Productos Farmacéuticos. Los antibióticos ocuparon el primer lugar con un estimado de \$431 millones, siguiendo las vitaminas con \$250 millones y en tercer lugar las drogas tranquilizadoras con \$175 millones. Comparando los \$120 millones del año 58 con un volumen de ventas de 30 millones alcanzados en el año 51, podemos apreciar la rapidez con que adelanta esta industria. Claro está que el progreso en el futuro estará supeditado a los avances de la fisiología hormonal y de la terapéutica. Actualmente ha habido un enorme auge de esta industria al encontrarse la aplicación de las mismas como anticonceptivos orales.

SAPONINAS Y SAPOGENINAS

Las saponinas son glucósidos de origen vegetal que tienen la propiedad fundamental de producir abundante espuma, cuando se agitan sus disoluciones acuosas coloidales, comportándose análogamente como el jabón. En general, son sustancias sólidas, blancas,

laboratorio de Investigaciones Bioquímicas. Consejo Científico del MINSAP.

amargas con gran poder hemolítico y suelen ser tóxicas para los peces. Las plantas conteniendo saponinas se han utilizado desde hace mucho tiempo para lavar, en mezclas para extinguir incendios, para matar peces en los ríos y en farmacia.

Generalmente las saponinas en estado puro son muy difíciles de obtener. En cambio, si en sus extractos crudos se hace una hidrólisis para separar las moléculas azucaradas, resulta entonces más sencillo extraer puros los aglucones o geninas (sapogeninas). Por tal motivo se conocen hoy en día bastantes sapogeninas y muy pocos saponinas crudas.

Desde el punto de vista químico se pueden distinguir dos grupos de saponinas, en 1917 eran clasificadas por Kobert en ácidas y neutras, pero esta división no es conveniente. Actualmente se dividen según el esqueleto químico fundamental de sus geninas en: saponinas "triterpenoides" y "esteroides". Todas las saponinas esteroides son sustancias neutras, mientras que las "triterpenoides" pueden ser neutras o ácidas, razón por la cual la primera división no es rigurosa.

Químicamente podemos expresar lo anterior de la siguiente manera:

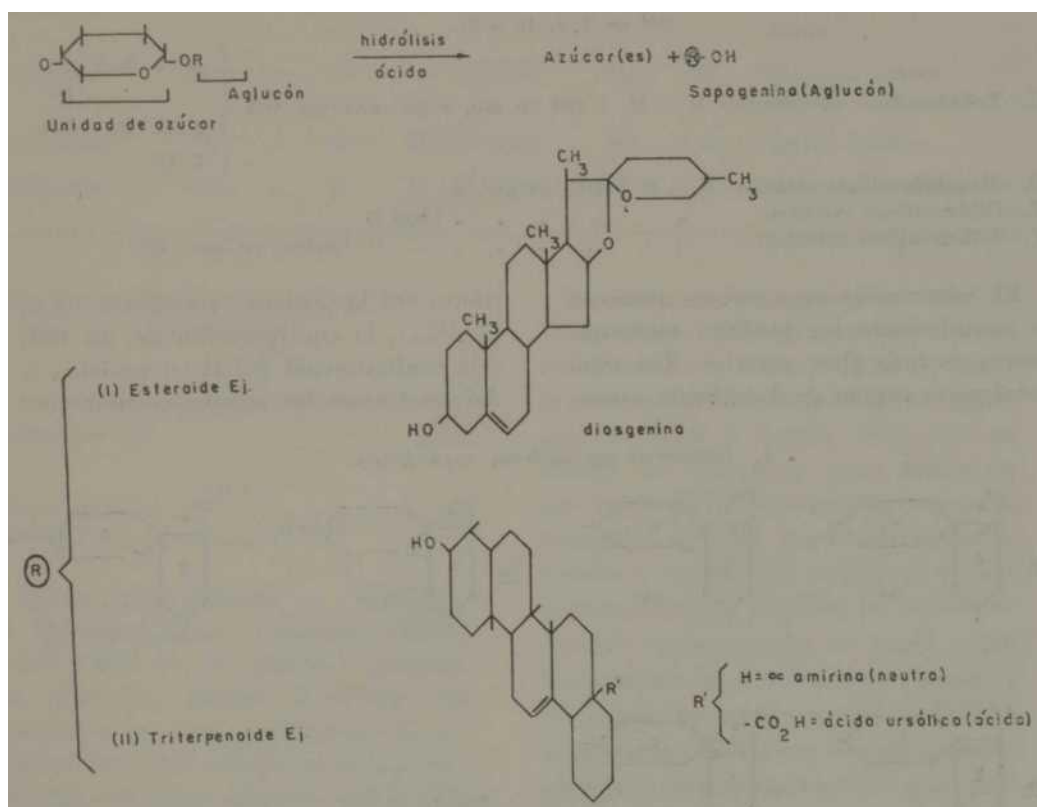


Fig. 1

Como nuestro interés son las sapogeninas esteroides, nos ocuparemos de triterpenoidea en el que puede notarse (1) núcleo cidopentanofenantreno (A, B, C, D) y el núcleo espirostano o espirano (E, F).

Todas las sapogeninas esteroides tienen como núcleo fundamental el sibilas omitiendo las siguiente:

3

Las sapogeninas esteroides pueden dividirse según el número de grupos funcionales presente en la unidad (I) en:

- A. —Monohidroxílicas no cetónicas R, = H, 1 OH en pos. 3.
 B. —Dihidroxílicas no cetónicas R, = H, 1 OH en pos. 3 el otro

H
(R, = OH
i OH en 2, 3, 12 ó 27.

- C* Trihidroxílicas no cetónicas R, - H, 1 OH en pos. 3 los otros dos OH J

2, 6, 2, 5

H
2, 12 (R, = OH)
[2, 15

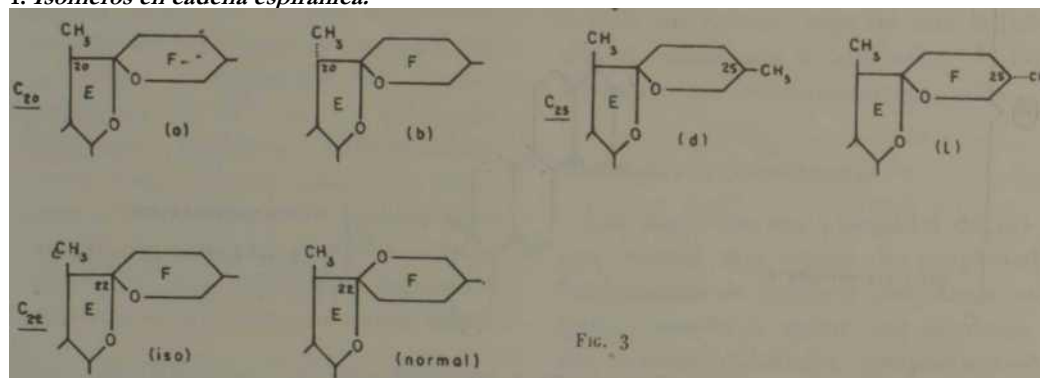
- I).—Monohidroxílicas cetónicas R, = O 1 OH en pos. 3 E. Dihidroxílicas cetónicas „
 F' Trihidroxílicas cetónicas „ „ „ „ „ M C (menos en pos. 12)».

„ „ „ Idem B

El número de sapogeninas ainnenta si consideramos los posibles esteroisómeros en cada clase anterior. Los esteroisómeros surgen de 3 carbonos asimé-

tricos en la cadena espiránica (C₀, C₂₂, C₂₅), la configuración de los OH. y la configuración del H en posición 5. Así tendremos los siguientes isómeros:

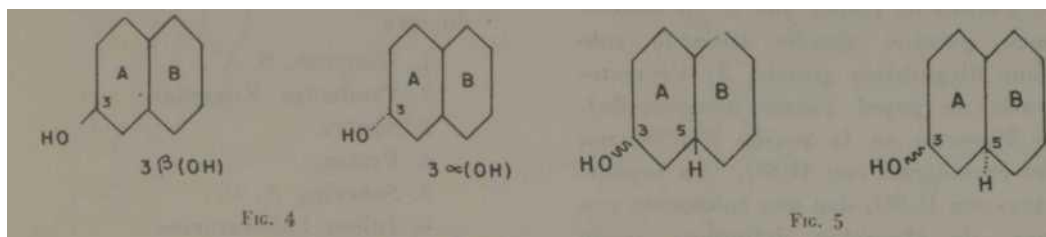
1. Isómeros en cadena espiránica.



Nota: Las sapogeninas naturales presentan todas la configuración (a) en C

2. Isómeros según la configuración del OH.

3. Isómeros según la configuración de H en carbono 5.



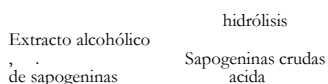
(A/B cis, serie colestano) I A/B trans, serie coprostano). En la Tabla I se incluyen algunas sapogeninas.

TABLA I

Nombre	Configuración		Posición y configuración de sustituyentes nucleares		P. F. 25 [a] D	Fuente
Sarsapogenina	A/B	C ₂₂	C ₂₅	3/3 OH	200 85	Radix sarsaparilla
Tigogenina	ris	b	L	3 β OH	205 61	Chlorogalum poracridanum
Diosgenina	trans	a	D	3/3 OH	212 123	Dioseorea tokora Marino
Hecogenina	5	a	1	3/3 OH:12CO	268 + 18	Agaves (vars.)
Botogenina	trans	a	U	3/3 OH:12CO	262	Dioscorea mexicana

OBTENCIÓN, SEPARACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE SAPOGENINAS

La obtención de sapogeninas puede resumirse así:



Existen dos métodos de hidrólisis: a) Método químico utilizándose HUSO* o C1N (Ref. 1) ; b) Métodos enzimáticos (Ref. 2). Debido al secreto que mantienen las casas productoras no podemos decir qué método es el que predomina, solamente sabemos que la compañía inglesa operando en la zona del Ruirú (África) emplea el método del H₂SO₄ (Ref. 3).

Los métodos de separación han variado desde la cristalización fraccionada del Prof. Marker (Ref. 3) hasta la separación cromatográfica por adsorción de Wall & Krider (Ref. 4) ; teniendo en cuenta la poca diferencia que exhiben las sapogeninas según su estructura química puede apreciarse lo tedioso y difícil que resulta el primer método. Existen también las separaciones por cromatografía de papel según las técnicas de los franceses Saunié y H. Lapin las cuales emplean H₂SO₄/ Ac-.O como revelador y son de una sensibilidad extraordinaria, ya que pueden separarse varias sapogeninas en muestras del orden de escasos miligramos (Ref. 5).

La identificación de las sapogeninas se verifican por los siguientes métodos:

- 1) Puntos de fusión que es un método poco preciso, siendo utilizado sólo como diagnóstico grosero.
- 2) Cromatografía de papel (antes mencionada).
- 3) Espectro en la región 200-600 μ del cromógeno con H_2SO_4 (las sapogeninas con H_2SO_4 dan una coloración con max. de absorción definidos) según Djerassi y Rosenkranz (Ref. 6).
- 4) Espectro en la región 200-320 para identificar los grupos funcionales $C=O$ y $C=C-O$, este método permite detectar la presencia de 9-11 dehydroecogenina que impurifica generalmente a la liecogenina.
- 5) Espectro infrarrojo es el más sensible de todos; los espectros en esta región están recopilados por R. N. Jones, E. Katrenelbenbogen y K. Dobriner, permitiendo comparar rápidamente los espectros obtenidos (Ref. 7).
- 6) Rotación óptica (Ref. 4).

ESTEROIDES OBTENIDOS DE LAS SAPOGENINAS

Los esteroides que se obtienen de las sapogeninas tienen los siguientes usos médicos. A) Esteroides con propiedades antiinflamatorias, son empleados en los tratamientos de artritis reumatoide, alergias de la piel, inflamaciones de los ojos, asma y en general anomalías alérgicas. B) Progestógenos utilizados para preservar, promover o prevenir el embarazo. C) Andrógenos (hormonas sexuales masculinas) con propiedades anabólicas (capacidad de retener nitrógeno) son utilizados generalmente en problemas de geriátrica, en el tratamiento de carcinomas. D) Estrógenos (hormonas femeninas) utilizados en el tratamiento de varios desórdenes menstruales, pero su mayor aplicación es en veterinaria, para engordar el ganado. Véanse algunos ejemplos en la Fig. 6, pág. 677.

CLAVE DEL ESQUEMA

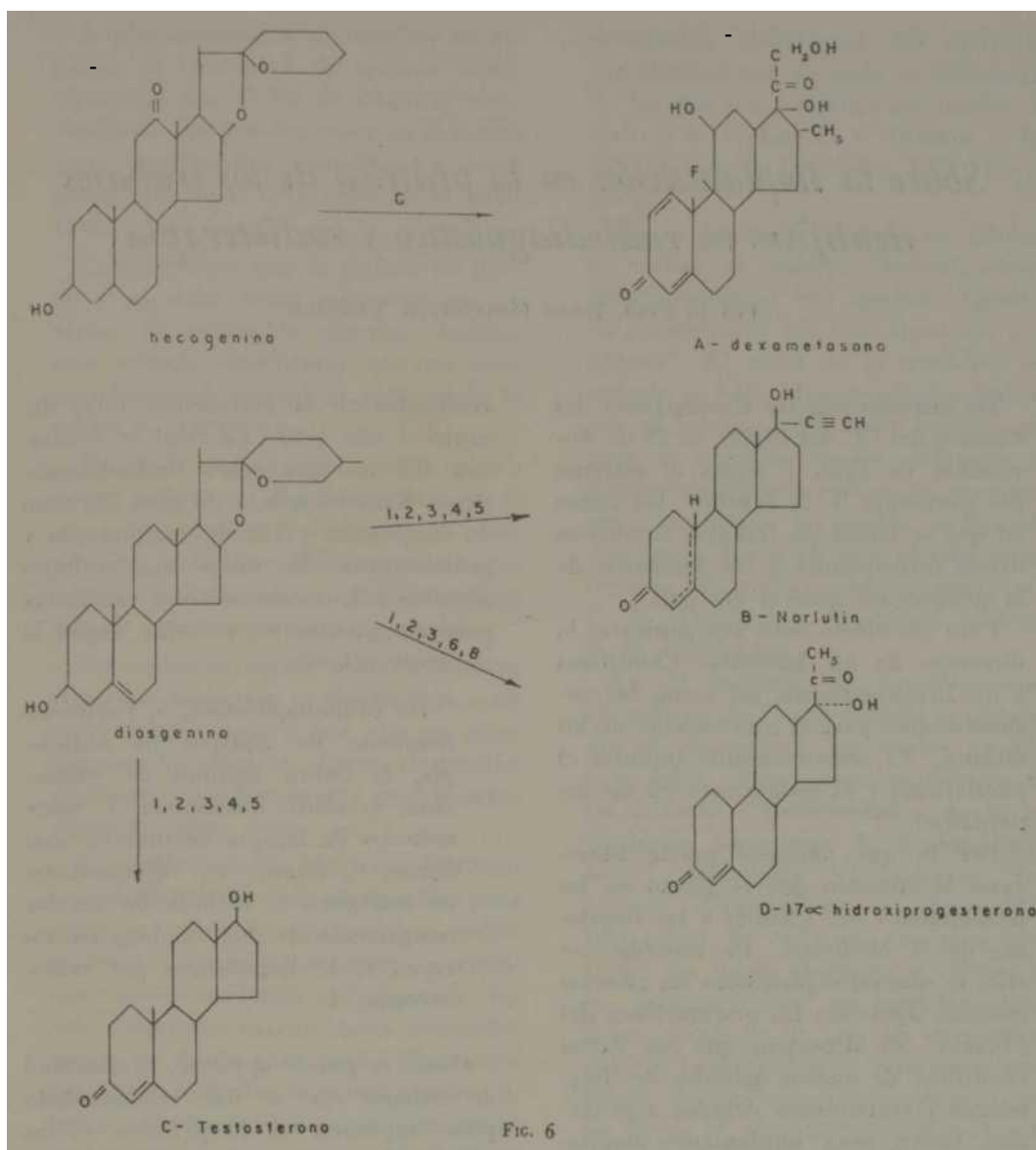
- 1) Números indican la compañía productora.
 1. Diosynth, S. A.
 2. Productos Esteroides.
 3. Syntex.
 4. Protex.
 5. Schering A. G.
 6. Julián Laboratories.
 7. Upjohn.
 8. Merck.
- 2) Letras indican.
 - A. Propiedades antiasmáticas.
 - B. Progestógeno.
 - C. Propiedades anabólicas.
 - D. Estrógeno.

PERSPECTIVAS EN CUBA

Actualmente en los Laboratorios de Investigaciones Bioquímicas del Consejo Científico del Ministerio de Salud Pública, situados en el Hospital Comandante Fajardo, se están estudiando las diversas fuentes naturales para estas hormonas esteroides. La intensificación de este estudio habrá de arrojar resultados de gran importancia económica para Cuba y creemos que en general, después de las potencialidades y perspectivas que ofrece la suroquímica en Cuba, no menos importante es el estudio sistemático de la flora cubana con fines de obtener productos farmacéuticos valiosos y en estos momentos la\$ diferentes instituciones científicas, especialmente el nuevo centro científico en creación, que es el *Centro Nacional de Investigaciones Científicas* están brindándoles gran apoyo a estas investigaciones.

Es obvio que el auge de esta ciencia dependerá de la calidad de los futuros químicos con que contará Cuba, por lo que es necesario, paralelamente, toda una política para la formación de los mismos y además dependerá de la or-

ganización efectiva que realicen los cooperación entre todos los investigadiringentes del sector científico encaminadores del país interesados por estas nadas a lograr una unión sólida y de ramas.



BIBLIOGRAFIA

1. —F. Giral, Ciencia 4'251-58-43.
2. —Chemical News, Jan. 31'1959.
3. —C. W.: Shoppee Chemistry of Sterols.

REFERENCIAS

1. —R. K. Callow: Spensley, Cornforth CA 48'84976'54 Brit. 702,072, Jan. 6, 1954.
2. —W. Krider et. al.: J. A. C. S. 74'3201'52, ibid 5191, ibid 4013-6.

3. —P. C.: Spensley Chemist y Druggist. 158' 84-6'52.
4. —R. Marker et. al.: J. A. C. S. 62'2523-5'40.
5. —W. Krider y Rothman: J. Biol. Chem. 198'53343'57.
6. —C. Sannié y H.: Lapin. Compt. Rend. 233' 1670-72'51.
7. —Ringold, Rosekranz: Djerassi. J. Org. Chem. 17'747'53.
8. —Jones, Katzenellenbogen: Dobriner J. A. C. 75'158-66'53.