

Optimización de la reacción de Wolff-Kishner para la obtención de tigogenina a partir de hecogenina

Mayra Reyes Moreno, José Alberto Ruiz García, Ulises Jáuregui Haza, Janet Lora García y Juan Agüero Agüero.

Centro de Química Farmacéutica, Apartado 16042, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 9 de mayo del 2000. Aceptado: 28 de agosto del 2000.

Palabras clave: oximetolona, anabólico, 2-etoxietanol, reducción de Wolff-Kishner.
Key words: oxymetholone, anabolic, 2-etoxyethanol, Wolff-Kishner reduction.

RESUMEN. La existencia en Cuba del jugo de henequén como subproducto de una fuente natural, el *Agave furcroydes*, para la obtención de hecogenina, materia prima fundamental para la síntesis de esteroides, condujo al desarrollo de un procedimiento para la síntesis de oximetolona, esteroide anabólico empleado en el tratamiento de la anemia aplásica y otras enfermedades de la sangre. En la primera etapa de este procedimiento la hecogenina se convierte en tigogenina empleando la reducción de Wolff-Kishner, modificación de Huang-Minlon, con la utilización de etilenglicol como disolvente a una temperatura de 200 °C, lo que trae como consecuencia el empleo de reactores no convencionales a nivel industrial por la elevada temperatura de la reacción. El propósito de este trabajo consistió en encontrar las condiciones que permitieran optimizar la reacción de reducción de Wolff-Kishner para la conversión de hecogenina en tigogenina. En él se muestran los resultados de la optimización utilizando 2-etoxietanol como disolvente con lo que se logró disminuir la temperatura de la reacción a 136 °C y permitió el empleo de instalaciones convencionales en la industria. Para este objetivo fue empleado un diseño experimental factorial 2³ central compuesto. Se demostró que con el empleo de 0,4 mL de hidrato de hidracina, 0,625 g de hidróxido de potasio y 6,25 mL de 2-etoxietanol, para 1 g de hecogenina, la conversión en tigogenina es del 100 %. Por otra parte, aunque el etilenglicol y el 2-etoxietanol tienen niveles de toxicidad similares, este último es menos costoso, con lo que su sustitución provoca un ahorro adicional en el costo de materia prima.

ABSTRACT. The basic raw material for steroids synthesis is hecogenin, which is obtained from henequen juice, a byproduct from a natural source like *Agave furcroydes*, available in Cuba. This fact lets us develop a procedure for oxymetholone synthesis. Oxymetholone is an anabolic steroid used in the treatment of aplastic anemia and other blood diseases. The first step of oxymetholone synthesis is the obtainment of tigogenin by Wolff-Kishner reduction, Huang-Minlon modification, employing ethyleneglicol as solvent at 200 °C. Due to the high reaction temperature, non-conventional reactors have to be used in the industry in this step. The goal of this work is consequently to determine the conditions which allow the optimization of the Wolff-Kishner reduction reaction for the transformation of hecogenin to tigogenin. This paper deals with the optimization of the Wolff-Kishner reaction using 2-etoxyethanol in order to guarantee the use of conventional reactors for the process in the industry. For this purpose an experimental 2³ factorial central composed design was used. It was demonstrated that the transformation to tigogenin from hecogenin quantitatively of 100 % when 0.4 mL of hidrazine hydrate, 0.625 g of potassium hydroxy and 6.25 mL of 2-etoxyethanol, for 1 g of hecogenin was employed. On the other hand, although 2-etoxyethanol is equally toxic as ethyleneglicol, it is cheaper and it guarantees an additional savings in the cost of raw material.

INTRODUCCION

La existencia en Cuba del jugo de henequén como subproducto de una fuente natural, el *Agave furcroydes*, para la obtención de hecogenina, materia prima fundamental para la síntesis de esteroides, condujo al desarrollo de un procedimiento para la síntesis de oximetolona,¹ esteroide anabólico empleado en el tratamiento de la anemia aplásica y otras enfermedades de la sangre.

En el procedimiento mencionado anteriormente, la primera etapa de la síntesis consiste en el empleo de la reducción de Wolff-Kishner modificación de Huang Minlon² donde se utiliza hidrato de hidracina, hidróxido de potasio y, como disolvente, etilenglicol a una temperatura de 200 °C. Como consecuencia de la elevada temperatura y las condiciones de la reacción, es necesario el empleo de instalaciones especiales en la industria.

En este trabajo se muestran los resultados de la sustitución del disolvente etilenglicol por 2-etoxietanol con lo que se logra disminuir la temperatura de la reacción a 136 °C, lo que permite el empleo de instalaciones convencionales en la industria para tales propósitos. El proceso fue optimizado con un diseño factorial 2³ central compuesto.

MATERIALES Y METODOS

En la síntesis se empleó hecogenina de producción nacional (materia prima) con temperatura de fusión 264 a 266 °C y rotación específica de +3,5° (c.1 CHCl₃), hidrato de hidracina 99 % (BDH), hidróxido de potasio

(Fluka), 2-etoxietanol (cellosolve, BDH) y ácido clorhídrico 37 % (Merck).

La temperatura de fusión (t.f.) de los compuestos sintetizados se determinó en un equipo Gallenkamp (Inglaterra) por calentamiento variable y registro de temperatura. Las mediciones respectivas no fueron corregidas.

El proceso de síntesis se controló por cromatografía en capa delgada, utilizando placas pre-elaboradas de gel de sílice G Merck, con 0,1 mm de espesor. El sistema de disolvente empleado fue cloroformo-acetona (9:1). Las placas, después de corridas, fueron tratadas con una disolución acuosa de ácido sulfúrico 50 % y sometidas a calentamiento a 105 °C durante 5 min.

El contenido de tigogenina en cada una de las muestras fue determinado por cromatografía gaseosa en un cromatógrafo CG 8000, (FISONS Instruments) con las condiciones siguientes:

Columna: semicapilar o v-1; (di) 10 m, 1,5 mm x 0,53 mm.

Temperatura de inyección: 300 °C.
Temperatura del horno: 280 °C isotérmico.

Temperatura del detector: 300 °C.
Flujo del gas portador (N₂): 2 mm/min.

El procesamiento de los datos se realizó mediante el paquete de programas VG LAB-BASE DATA System.³

PARTE EXPERIMENTAL

Obtención de tigogenina a partir de hecogenina (Método general).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas provisto de agitador, condensador, termómetro y un tubo para el paso de nitrógeno, se añade la hecogenina, el hidrato de hidracina y el 2-etoxietanol. Transcurridos 10 min de agitación, se somete a reflujo durante una hora. Posteriormente, se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade el hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se calienta y simultáneamente se destila hasta que la masa reaccionante alcance los 136 °C. Entonces, el condensador se coloca en posición de reflujo y se continúa calentando por 3 h. Transcurrido este tiempo, se toma una muestra y se controla la reacción por cromatografía en capa delgada. Posteriormente, se neutraliza la masa reaccionante con ácido clorhídrico 37 % y se filtra y lava con agua. El producto se seca en horno de aire recirculado a 70 °C hasta peso constante; t.f. del producto 201 a 203 °C.

El contenido de tigogenina se analiza por cromatografía de gases. Este método fue el empleado en el diseño de experimento para su optimización.

Optimización de la síntesis de tigogenina a partir de hecogenina.

Con vistas a estudiar la influencia de la cantidad de disolvente (2-etoxietanol), de álcali (KOH) y de hidrato de hidracina (N₂H₄ · H₂O), sobre el rendimiento de la reacción de obtención de tigogenina, se realizó un diseño experimental factorial 2³ central compuesto (tabla 1) con tres réplicas en el centro del plano.⁴

Los valores máximos y mínimos seleccionados fueron establecidos de acuerdo con la experiencia obtenida en este tipo de reacciones con anterioridad.¹

RESULTADOS Y DISCUSION

Se conocen varias vías para la reducción del grupo carbonilo de un aldehído o una cetona a grupo metileno.⁵ Las más antiguas, pero aún las más empleadas, son los métodos de reducción de Clemmensen y de Wolff-Kishner modificación de Huang Minlon.^{2,6,7} Ambas reacciones son complementarias, debido a que la primera se emplea en condiciones ácidas y la segunda, en condiciones básicas.

Para evaluar la factibilidad de la sustitución del etilenglicol por el 2-etoxietanol, se realizaron inicial-

mente, tres réplicas en las condiciones del centro del plano experimental (corridas 9-11, tabla 1). El rendimiento promedio en tigogenina fue del 97,5 % al utilizar el 2-etoxietanol como disolvente, mientras que con el etilenglicol fue del 95 %. Además, la temperatura de fusión para la tigogenina en ambos casos fue la misma 201 a 203 °C, quedando demostrado, junto con los análisis por cromatografía, que el cambio de disolvente no afecta la calidad ni la naturaleza del producto final.

La tabla 1 muestra los resultados del diseño experimental. Este permitió demostrar que la relación molar hidrato de hidracina/hidróxido de potasio debe ser aproximadamente 1:1, lo que está de acuerdo con lo planteado para el mecanismo de la reducción de Wolff Kishner,⁸ donde una vez formada la hidrazona se libera el nitrógeno por la acción de la base y se obtiene el compuesto reducido (Fig. 1).

A partir de los resultados del diseño experimental, se procedió a la búsqueda de un modelo estadístico que describiera el proceso de forma adecuada. El modelo encontrado fue de segundo orden y la ecuación que lo describe es la siguiente:

$$\begin{aligned} \%PT = & -85,5912 + 85,6872HH + \\ & 434,552KOH - 80,266 HH \cdot KOH - \\ & 3,75646 HH \cdot C - 3,87020 KOH \cdot C \\ & - 281,264 KOH^2 \end{aligned}$$

Tabla 1. Diseño experimental y sus resultados.

No.	HH	KOH	C	PT
1	0,25	0,25	2,5	10,5
2	0,25	0,25	10	30
3	1	0,25	2,5	78,1
4	1	0,25	10	27
5	0,25	1	2,5	91,5
6	0,25	1	10	83,3
7	1	1	2,5	58
8	1	1	10	91
9	0,625	0,625	6,25	98
10	0,625	0,625	6,25	97
11	0,625	0,625	6,25	97,6
12	0,4	0,625	6,25	100
13	0,8	0,625	6,25	100
14	0,625	0,4	6,25	83,8
15	0,625	0,8	6,25	100
16	0,625	0,625	4	94,6
17	0,625	0,625	8	96

HH Cantidad de hidrato de hidracina (mL). KOH Cantidad de hidróxido de potasio (g). C Cantidad de 2-etoxietanol (mL). PT Conversión de hecogenina en tigogenina (%).

donde:
PT conversión de hecogenina en tigogenina (%).

Para evaluar la significación de los coeficientes se utilizó el criterio de Student y para el ajuste del mo-

delo, se empleó la prueba de Fisher para un 95 % de confiabilidad.⁴ El modelo ajustó con un coeficiente de correlación de 0,865; un error medio absoluto de 8,212 y un error estándar de estimación de 13,486 %. Las

condiciones óptimas, calculadas a partir del modelo manteniendo como restricción los límites del estudio de cada parámetro, resultaron: HH: 0,74 mL; KOH: 0,72 g y 2-etoxietanol (C): 7,46 mL que corresponde a las relaciones molares siguientes: 0,015:0,013:0,077. El óptimo estimado en estas condiciones fue del 100 % de conversión.

Estos resultados fueron corroborados a través del estudio de las superficies de respuestas y las curvas de isóneas (Figuras 2, 3 y 4) demostrando, en todos los casos, la existencia de la zona óptima cerca del centro del diseño aplicado. Al analizar las superficies de respuesta se observa que la zona del óptimo es estable en un amplio intervalo. Los resultados obtenidos con el diseño experimental (ensayos 12, 13 y 15, tabla 1), se encuentran dentro de la zona del óptimo. No obstante, para corroborar el óptimo calculado por el modelo, se realizaron tres réplicas en este punto. La conversión alcanzada fue de 98,94 %, encontrándose dentro del intervalo de error para el valor estimado del modelo. Teniendo en cuenta dichos resultados, se recomienda realizar la síntesis de la tigogenina en las condiciones del punto 12 (tabla 1), en las cuales se logró un 100 % de conversión del producto con un consumo menor de hidrato de hidracina, hidróxido de potasio y 2-etoxietanol, lo que implica un mayor ahorro en el proceso.

Otro elemento adicional que justifica la sustitución del etilenglicol por el 2-etoxietanol es que este último es más barato en \$3,00 USD/kg, lo que permite obtener un ahorro adicional en el costo de materias primas. Por otra parte, como la toxicidad de ambos disolventes resulta similar,⁹ la sustitución no crea un problema adicional desde el punto de vista ambiental.

CONCLUSIONES

En el proceso de obtención de tigogenina a partir de hecogenina, mediante la reducción de Wolff-Kishner, modificación de Huang Minlon, se logró disminuir la temperatura de la reacción de 200 a 136 °C al sustituir el disolvente etilenglicol por el 2-etoxietanol.

Se demuestra que con el empleo de 0,4 mL de hidrato de hidracina, 0,625 g de hidróxido de potasio y 6,25 mL de 2-etoxietanol, para 1 g de hecogenina (punto 12, tabla 1), se logra un 100 % de conversión del producto con un consumo menor de hidrato de hidracina, hidróxido de po-

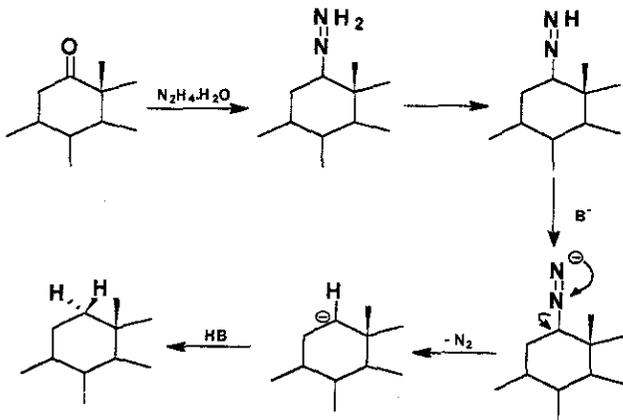


Fig. 1. Mecanismo de la Reducción de Wolff-Kishner.

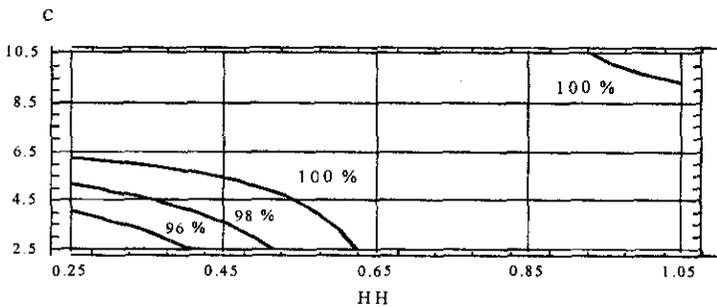


Fig. 2. Curvas de isóneas para el rendimiento en función de HH y C para KOH = 0,72 g .

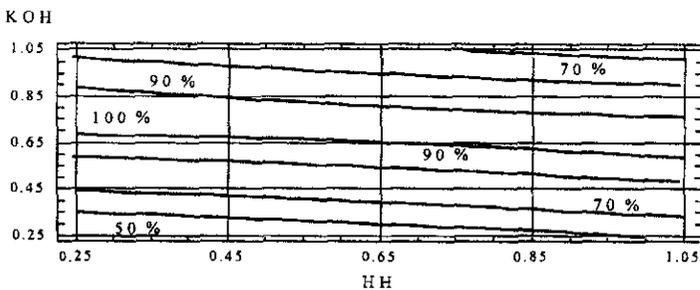


Fig. 3. Curvas de isóneas para el rendimiento en función de HH y KOH para C = 7,46 mL .

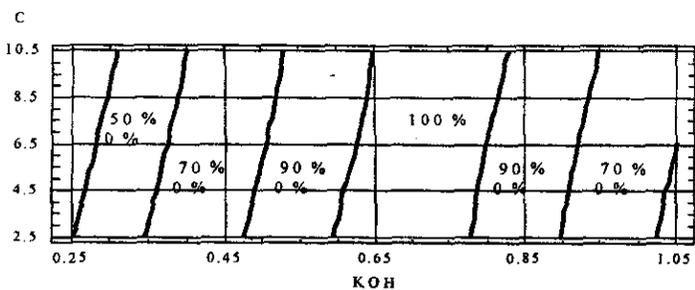


Fig. 4. Curvas de isóneas para el rendimiento en función de C y KOH para HH = 0,74 mL .

tasio y 2-etoxietanol, lo que implica un mayor ahorro en el proceso.

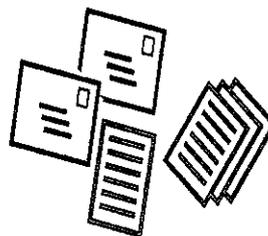
BIBLIOGRAFIA

1. Ruiz J.A, Espinosa J.M., Vélez H., Rosado A. *Revista Cubana de Farmacia*, 26, 11, 1992.
2. Huang-Minlon. *Scientia Sinica*, XV, P. 487, 1966.

3. Lab-Base R.2.13, Trio, Copyright Fisons plc, Hampden Data Services Ltd. Eclipse Comp. Solutions Suiza 1988-92.
4. Ajnazarova S.L., Kafarov V.V. *Metodi optimisatsi ekperimenta v khimicheskoy tekhnologii*, Vishaia Shkola, Moscow, 1985.
5. March J. *Advanced Organic Chemistry*. Edition IV John Wiley &

- Sons, 331, 378- 379; 1170, 1209-11, 1992.
6. Tood D. *Organic Reactions IV*, 378-472, 1948.
7. Barton D.H.R., Ives D.A.J., Thomas B.R.A. *J. Chemical Society*, 2056, 1955.
8. Szmant H.H. *Angew. Chem. Int. De. Engl.*, 7, 120, 1968.
9. Merck Index, 12th Edition, 1999.

De nuestros colaboradores



ApproxKit V. 2.0 para MatLab 5.3.010183(R11) de MathWorks Inc.

Felipe Martí-López
 Centro de Neurociencias de Cuba,
 Nacional de Investigaciones Científicas,
 Avenida 25 y Calle 158, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

ApproxKit* es un paquete matemático de programas y funciones MatLab para la aproximación numéricamente robusta de soluciones mínimo-cuadráticas multilineales discretas. ApproxKit es particularmente útil en la solución de problemas mínimo-cuadráticos multilineales discretos de escala media o grande, cuya condicionalidad resulta, como regla, numéricamente mal determinada; tales como, por ejemplo, los problemas de aproximación, inversos o de regresión multilineales discretos, tan frecuentes en la realización de complejas tareas de cálculo y procesamiento de información científico-técnica.

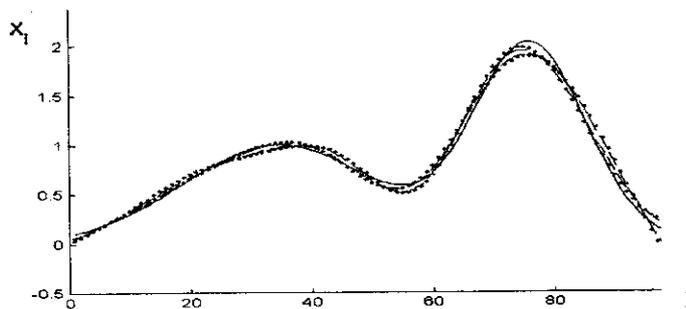
Los algoritmos de estos programas y funciones están concebidos para ser libres de condicionalidad; o sea, aplicando los resultados más recientes de las teorías de los problemas de mínimos cuadrados a dos niveles y de regularización (ver referencias). Además, puestos previamente a punto bajo MatLab 5.3.0.10183 (R11), ellos fueron instrumentados en una forma abierta no solamente para su uso inmediato, sino más bien, para que el usuario MatLab construya sus propios programas y funciones adecuados al propósito antes mencionado.

El paquete ApproxKit consiste de los 11 códigos-fuente MatLab orientados a propósito de las funciones ApproxKit y un

programa demostrativo (el archivo ApproxKitdemo.m), todos ellos editados como archivos "*.m" separados o, secuencialmente, como un único archivo "*.txt" (el archivo ApproxKit.txt) y un archivo "readme" de tipo "*.txt".

Son obligatorios los archivos "*.m" siguientes: ApproxKitdemo, Argmingcve, Argmingcvt, Asi, Aspi, BoxandWall, Compsvd, Compsvd, ltr, Menasi, Menaspi y Pitr.

Aparte de los antes mencionados archivos "*.m" propios de Approxkit, del paquete REGUTOOLS ("Regularization tools", versión 2.0 para MatLab 4.0, registrado por Per Christian Hansen y UNI*C y libremente disponibles en el sitio Web de MathWorks) son también obligatorios los dos archivos siguientes: Csdecomp y Gsvd.



Referencias Bibliográficas

- Hansen P.Ch. Regularization tools: A MatLab package for analysis and solution of discrete ill-posed problems. *Numerical Algorithms* 6, 1-35, 1994.
- Martí-López F. Global convergence properties of the splitting iterations for solving linear least squares problems. *Operating research (http://www.lcg.ufjr.br/ioperativa)*, Vol. 7, Nr.3, 133-142, 1999.
- Martí-López F. Approximating splitting pseudo-iterations. *Operating research (http://www.lcg.ufjr.br/ioperativa)*, Vol. 9, Nr. 1-3, 117-134, 2000.
- Neumaier A. Solving ill-conditioned and singular linear systems: a tutorial on regularization. *SIAM Reviews*, Vol. 40, Nr. 3, 636-666, 1998.

*ApproxKit y su manual de usuario están disponibles en el sitio WGB de The MathWorks Inc. (USA): <http://www.mathworks.com/support/ftp/linalgvs-shrml>