

Jesús Romo Armería

ORIGEN Y DESARROLLO  
DE LA INVESTIGACIÓN  
ESTEROIDAL EN MÉXICO.  
LAS SAPOGENINAS  
ESTEROIDALES

DISCURSO DE INGRESO

PRESENTACIÓ  
Guillermo Haro



1943 70 2013  
ANIVERSARIO

ORIGEN Y DESARROLLO DE LA  
INVESTIGACIÓN ESTEROIDAL EN MÉXICO

---



Jesús Romo Armería

ORIGEN Y DESARROLLO  
DE LA INVESTIGACIÓN  
ESTEROIDAL EN MÉXICO.  
LAS SAPOGENINAS  
ESTEROIDALES  
(21 DE AGOSTO DE 1972)

PRESENTACIÓN  
Guillermo Haro



Coordinación editorial: Rosa Campos de la Rosa

Primera edición: 2013

D. R. © 2013. EL COLEGIO NACIONAL

Luis González Obregón núm. 23

Centro Histórico, C. P. 06020, México, D. F.

Teléfonos: 5789.4330 • 5702.1878 Fax: 5702.1779

Impreso y hecho en México

Printed and made in Mexico

Correo electrónico: [contacto@colegionacional.org.mx](mailto:contacto@colegionacional.org.mx)

[colnal@mx.inter.net](mailto:colnal@mx.inter.net)

Página: <http://www.colegionacional.org.mx>

PRESENTACION  
POR EL SEÑOR GUILLERMO HARO



Jesús Romo Armería, nuestro nuevo colega en El Colegio Nacional, nació en Aguascalientes el 9 de octubre de 1922. Hizo sus estudios de Químico Farmacéutico Biólogo y obtuvo su primer grado profesional en 1945. En 1949 logró su doctorado en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Jesús Romo Armería es otro de los pocos ejemplos por seguir. Investigador nato, ha dedicado toda su vida a trabajar exclusivamente en aquello que ama. No ha habido desviaciones, ni pérdida de tiempo, ni intereses superfluos que lo aparten de su tarea fundamental. Como profesor ha guiado y motivado a centenares de jóvenes, y como investigador se ha destacado por sus importantes contribuciones en el campo de la química orgánica. Hasta la fecha, ha publicado aproximadamente 120 trabajos de investigación original, y muchos de ellos han sido editados en publicaciones y revistas científicas de trascendencia internacional.



En la actualidad, el Dr. Romo Armería es, además de Investigador de Tiempo Completo de la más alta categoría en la Universidad Nacional de México, el Director del Instituto de Química en esa institución.

El mérito de sus trabajos científicos se puede valorar por el impacto de ellos no sólo en la comunidad científica mexicana, sino también en amplios círculos académicos e industriales en el extranjero. Tanto en México como en América Latina, en los Estados Unidos de Norteamérica y en Europa, ha participado en numerosas reuniones científicas presentando los resultados de sus investigaciones.

A los 51 años de edad, el Dr. Romo Armería es ya un químico mexicano reconocido internacionalmente. Con su presencia en El Colegio Nacional enriquecemos, de modo substancial, el aporte de nuestra institución a la enseñanza y divulgación de una rama de las ciencias tan importante en nuestro país y en el mundo.

Bienvenido a nuestro Colegio, Dr. Romo Armería, en donde “La Libertad por el Saber” es no sólo nuestro lema sino nuestra actividad fundamental.

ORIGEN Y DESARROLLO  
DE LA INVESTIGACIÓN ESTEROIDAL EN MÉXICO.  
LAS SAPOGENINAS ESTEROIDALES



La industria de los esteroides en México se inició debido a un acontecimiento científico relacionado con la investigación básica sobre la estructura de las sapogeninas esteroideas. Particularmente fue decisivo el descubrimiento llevado a cabo por Marker sobre la forma en que se encuentran distribuidos en las sapogeninas esteroideas los átomos de carbono que en el colesterol constituyen su cadena lateral.

Antes de continuar adelante sobre este tema, conviene definir qué es un esteroide y qué relación existe entre una sapogenina y el colesterol.

En el siglo pasado se aisló de los cálculos biliares una sustancia cristalina que tiene una función alcohólica, por este motivo se le denominó colesterol, cuyas raíces griegas significan alcohol sólido de la bilis. Posteriormente se encontró que este producto es un constituyente abundante del tejido nervioso y que se halla presente en la célula animal.

El colesterol tiene la fórmula empírica  $C_{27}H_{46}O$ . La determinación de su estructura se debe fundamentalmente a investigadores alemanes entre los que destacan Windaus y Diels. Se encontró que el colesterol tiene la estructura representada en la fórmula I cuyo núcleo corresponde al del ciclopentano fenantreno. Posteriormente se aislaron numerosos productos naturales que también poseen este mismo sistema; todos ellos se han designado con el nombre genérico de esteroides, término derivado de la palabra colesterol. Actualmente se agrupan los esteroides en varias series, a este respecto se pueden citar los progestógenos, los andrógenos, los estrógenos, los ácidos biliares, los cardenólidos, etc.

En la naturaleza se encuentran distribuidas ampliamente muchas sustancias que se han denominado saponinas porque sus soluciones acuosas, en igual forma que las del jabón, producen espuma cuando se agitan. Las saponinas se han usado como detergentes por este motivo. En nuestro país muy diversas plantas se han usado como detergentes, se pueden citar el amole (*Chlorogalum pomeridianum*), la lechuguilla (*Agave lechuguilla*), la calabacilla loca (*Cucurbita foetidissima*), etc. Las saponinas suelen tener actividad hemolítica; a diluciones muy grandes, rompen los glóbulos rojos, poniendo

en libertad la hemoglobina. Esta propiedad fue usada para determinar la concentración de las soluciones acuosas de las saponinas. Estas sustancias son tóxicas y en algunas regiones las plantas que las contienen son usadas para pescar. Con este propósito se macera la parte apropiada de la planta y se arroja al agua. Los peces intoxicados o muertos se recogen fácilmente y son comestibles.

La hidrólisis enzimática o más efectivamente con ácidos minerales de las saponinas produce uno o varios azúcares y una sustancia que se denomina aglucona (este término significa "sin azúcar"). Estas agluconas cuando tienen una estructura esteroideal se denominan específicamente sapogeninas.

La sarsasaponina, una saponina que se encuentra en la raíz de la zarzaparrilla (*Smilax medica*) y en diferentes especies de yuca, como la *Yucca schottii*, por hidrólisis ácida produce dos moléculas de glucosa y ramnosa, formando la aglucona llamada sarsasapogenina. Las sapogeninas no poseen ya las propiedades descritas anteriormente para las saponinas y no suelen caracterizarse por poseer actividades biológicas significativas.

Los trabajos de Tschesche, Jacobs, Stoll y otros investigadores permitieron correlacionar

a las sapogeninas con el colesterol, demostrando que contienen el sistema del ciclopentano fenantreno. Se logró agrupar a varios miembros de estas series al establecer correlaciones entre ellas. Por tratamiento ácido díctrico la sarsasapogenina se puede transformar en esmilagenina, otra sapogenina que se encuentra en la zarzaparrilla.

Fieser y Jacobsen<sup>1</sup> demostraron que las sapogeninas esteroidales contienen 27 átomos de carbono como el colesterol. Sin embargo, no había podido establecerse con certeza las funciones en que están involucrados los átomos de carbono que no están incluidos en el sistema ciclopentanofenantrenico. Tschesche y Hagedorn<sup>2</sup> propusieron que estos átomos de carbono se encontraban formando dos anillos furánicos. Marker<sup>3</sup> demostró en el año de 1939 que la sarsasapogenina tiene 2 anillos heterocíclicos, uno furánico y otro piránico con un átomo de carbono común para ambos, formando un sistema espiránico. Este sistema está constituido por un grupo cetónico formando un

<sup>1</sup> L. F. Fieser y R. P. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 943 (1936).

<sup>2</sup> R. Tschesche y A. Hagedorn, *Ber.*, **68**, 1412 (1935).

<sup>3</sup> R. E. Marker y E. Rohrmann, **61**, 846 (1939).

cetal con dos grupos oxhidrilos, uno de ellos secundario, situado en el anillo ciclopentánico y otro primario, substituido en el extremo de la cadena.

Este descubrimiento, que correspondía a un problema de investigación básica y que constituía un reto para la habilidad de los científicos, trajo consecuencias formidables en el campo de la química y de la biología, muy grandes implicaciones en las cuestiones sociales y económicas y permitió el establecimiento de la industria esteroideal mexicana.

El conocimiento de las funciones que constituyen los átomos de carbono de la cadena lateral de las sapogeninas esteroidales, permitió establecer métodos adecuados para su degradación y transformación en hormonas sexuales y de la corteza suprarrenal, creando una abundancia de estos productos y dando lugar a una investigación enorme en este campo. En los esteroides se ensayaron numerosas reacciones químicas. La estereoquímica, que analiza la posición espacial de los átomos en las moléculas, avanzó muy notablemente, utilizando los esteroides como modelos para investigaciones sistemáticas. En la misma forma se desarrollaron los estudios que se relacionan con la conformación de las moléculas y los efectos del impedimento



estérico. Los esteroides fueron también modelos particularmente adecuados para estudios espectroscópicos en el ultravioleta, en el infrarrojo, en resonancia magnética nuclear y de masas. Los métodos ópticos de dispersión rotatoria y dicroísmo circular evolucionaron con rapidez, principalmente al aplicarse al estudio de los esteroides.

La preparación de hormonas esteroidales en cantidades grandes, permitió efectuar estudios biológicos en grande escala, evaluando muy eficazmente las diferentes actividades, ampliando las perspectivas de aplicación. Esta situación provocó de inmediato un desarrollo de la industria farmacéutica. El uso cada vez más generalizado de los esteroides pronto causó un impacto profundo en los problemas sociales.

Tsukamoto y Ueno<sup>4</sup> en 1936 habían aislado de una *Dioscorea* japonesa, una sapogenina a la que denominaron diosgenina (nombre derivado de *Dioscorea y sapogenina*). Esta sustancia contiene, como en el caso del colesterol, una doble ligadura en la posición 5, lo cual la hace particularmente favorable para la obtención de la progesterona y de otras hormonas sexuales.

<sup>4</sup>T. Tsukamoto y Y. Ueno, *J. Pharm. Soc. Japan*, 56, 135 (1936). (*Chem. Zentr.*, 108, I, 1428, 1937).

Marker,<sup>5,6,7</sup> usando una pequeña cantidad de diosgenina, llevó a cabo su degradación. Por calentamiento a 200° con anhídrido acético la transformó en un derivado al que llamó pseudodiosgenina, el cual, por oxidación con trióxido de cromo, usando como disolvente ácido acético, dio lugar a un ceto-éster. Éste por calentamiento se transformó en el derivado del pregnano. Finalmente una hidrogenación selectiva de la doble ligadura en la posición 16, empleando como catalizador paladio en carbón formó el acetato de pregnenolona muy fácil de transformar en progesterona.

Marker inició una exploración en grande escala con ayuda de botánicos mexicanos y americanos, buscando plantas que pudieran contener diosgenina en cantidades abundantes. Su actividad incesante lo llevó a estudiar 400 especies procedentes principalmente del sur de los Estados Unidos y de México, llegando a procesar 40000 kilos de plantas. Encontró nu-

<sup>5</sup> R. E. Marker y E. Rohrmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3592 (1939); **62**, 518 (1940).

<sup>6</sup> R. E. Marker, T. Tsukamoto y D. L. Turner, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2525 (1940).

<sup>7</sup> R. E. Marker, R. B. Wagner, P. R. Ulshafer, E. L. Wittbecker, D. P. J. Goldsmith y C. H. Ruof, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2167 (1947).

merasas sapogeninas nuevas a las cuales puso nombres que recordaban a amigos o instituciones; así la penogenina recibió ese nombre por el Pennsylvania State College, la kamogenina y la rockogenina por sus colaboradores Oliver Kamm y Dean Frank C. (Rocky) Whitmore, respectivamente. En 1944 encontró una *Dioscorea* llamada vulgarmente cabeza de negro, que era una fuente rica en diosgenina. Originalmente Marker había efectuado sus actividades en Estados Unidos, después de este hallazgo se trasladó a México, iniciando las labores que lo condujeron a la fundación de la industria mexicana de hormonas esteroidales, asociándose con una empresa farmacéutica mexicana e iniciando así la preparación de la progesterona. Obtuvo en un año varios kilogramos de esa hormona, cuyo precio era entonces de \$1'000 000 el kilo (usando la cotización actual del peso con respecto al dólar). Marker pronto se separó de sus asociados, organizando unos laboratorios que llevaron a cabo por algún tiempo interesantes investigaciones sobre nuevas sapogeninas obtenidas de plantas mexicanas, retirándose posteriormente.

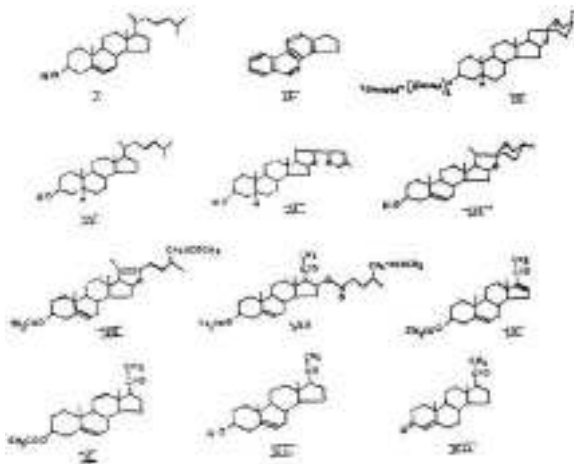
Las investigaciones botánicas efectuadas por la industria esteroideal mexicana llevaron al descubrimiento de otra *Dioscorea*, llamada vulgarmente barbasco, ampliamente distribuida

por los estados de Veracruz, Oaxaca, Tabasco y Chiapas. El barbasco es una fuente más rica en diosgenina que la cabeza de negro. La industria esteroidal logró entonces una producción muy grande de progesterona y de otras hormonas esteroidales, de tal manera que por varios años fue el principal abastecedor de estas hormonas en todo el mundo.

Para favorecer el desarrollo de la industria se tomó la acertada medida de impedir la exportación del barbasco, de la diosgenina y de los otros productos intermediarios en el proceso de síntesis de la progesterona. Instituciones extranjeras intentaron el cultivo del barbasco en otras regiones tropicales sin éxito, puesto que la parte que contiene la saponina es el rizoma y éste alcanza un tamaño grande cuando la planta se encuentra en su habitat. Este bejuco se ciñe a las ceibas, amates y otros árboles altos de la selva, buscando la luz y esta situación favorece el crecimiento del rizoma, que a menudo llega a pesar decenas de kilos. En otras regiones no llega a alcanzar un tamaño apropiado para su explotación. Esta circunstancia fue muy favorable al desarrollo de la industria esteroidal mexicana.

Por primera vez en la historia científica de México, se estableció una gran industria química que introdujo procesos y síntesis nuevos que

se registraron en las revistas más importantes del mundo y en los libros especializados. Científicos muy distinguidos como Rosenkranz, Djerrasi, Kauffman y muchos otros, desarrollaron una abundante investigación que por primera vez introdujo en forma activa el nombre de México en la literatura química mundial.





Un año antes, en 1971, el doctor Romo había obtenido el Premio Nacional de Ciencias en la rama de Ciencias Físico-Matemáticas y Naturales, que le fue entregado por el Presidente de la República, Lic. Luis Echeverría Álvarez, de cuya ceremonia son estas fotos.









## ÍNDICE



|  |    |
|--|----|
| Presentación,<br>por el señor Guillermo Haro.....  | 7  |
| Origen y desarrollo<br>de la investigación esteroideal en México.<br>Las sapogeninas esteroidales..... | 11 |



Se terminó de imprimir el 30 de agosto de 2013 en los talleres de Impresos Chávez de la Cruz, S. A. de C. V., Valdivia 31, Col. Ma. del Carmen, C. P. 03540, México, D. F. Tel. 5539 5108. En su composición se usó el tipo Garamond de 10.5:12.5, 9.5:12.5 y 8.5:10.5 puntos. La edición consta de 1000 ejemplares. Captura: María Elena Pablo Jaimes; composición de textos: Rebeca Rodríguez Jaimes y Laura Eugenia Chávez Doria.  
Editor: Hildebrando Jaimes Acuña.