

OBTENCIÓN DE PRECURSORES DE HETEROCICLOS COMO LINKERS DE DÍMEROS ESTEROIDALES

Luis Antonio Méndez Delgado^a, Socorro Meza Reyes^b, Penélope Merino Montiel^b,
José Luis Vega Báez^b, Sara Montiel Smith^b.

^a Maestría en Ciencias Químicas, BUAP. luis10mendez@gmail.com

^b Facultad de Ciencias Químicas, BUAP. Ciudad Universitaria Av. San Claudio esq. Blvd.
14 Sur. Puebla, Pue., México, C.P. 72570. Tel/Fax: (01 222) 229-55 00 ext. 2838.

INTRODUCCIÓN

Sistemas heterocíclicos en esteroides

En la actualidad un gran número de los fármacos comerciales son de naturaleza esteroideal, la fusión con heterociclos que presentan uno o más heteroátomos en los anillos A-D del esqueleto esteroideal o en la cadena lateral les confieren diversas actividades farmacológicas.¹ Por lo que han atraído la atención de muchos grupos de investigación desarrollando metodologías innovadoras con el objetivo de generar nuevos fármacos más económicos, y menos agresivos en sus diversas aplicaciones terapéuticas.

Actualmente son muchos los heteroesteroides que poseen actividad biológica, en particular se encuentran reportes en la literatura de pirazolinas, pirazoles, isoxazoles, isoxasolininas, tiazoles, piridinas, pirimidinas, etc., fusionados o unidos a diversas estructuras esteroideas.¹

Los tetrazoles, un tipo particular de heterociclos, se conocen desde hace más de cien años. Se utilizan en productos farmacéuticos², en particular, debido al valor de la funcionalidad tetrazol como un metabolito estable sustituto de grupos ácidos carboxílicos en moléculas biológicamente activas^{3, 4}. Aparte de su uso en la química medicinal, los tetrazoles han encontrado aplicaciones en una variedad de campos incluyendo la ciencia de materiales, la química de coordinación, etc.⁵

Sistemas diméricos esteroideas

La dimerización de un esqueleto esteroideal, con o sin separadores, ofrece algunas características valiosas que pueden ser explotadas para diferentes áreas de aplicaciones, incluyendo el descubrimiento de fármacos, diseño y distribución.

En el desarrollo de moléculas farmacológicamente activas, uno de los puntos de partida importantes es la modificación de hormonas esteroideas de origen natural, así, los *Bis*-esteroides obtenidos por la dimerización de esteroides farmacológicamente activos se considera una modificación importante para mantener o potencializar sus propiedades bioactivas.⁶

Heterociclos y dímeros esteroideas

Como parte de nuestro enfoque para sintetizar nuevos productos esteroideas con interés biológico, ahora se presentará la metodología para la obtención de novedosos

dímeros esteroidales que contienen un heterociclo de tetrazol como linker en la cadena lateral de sapogeninas con la formación inicial de los precursores de la funcionalidad tetrazol.

METODOLOGÍA

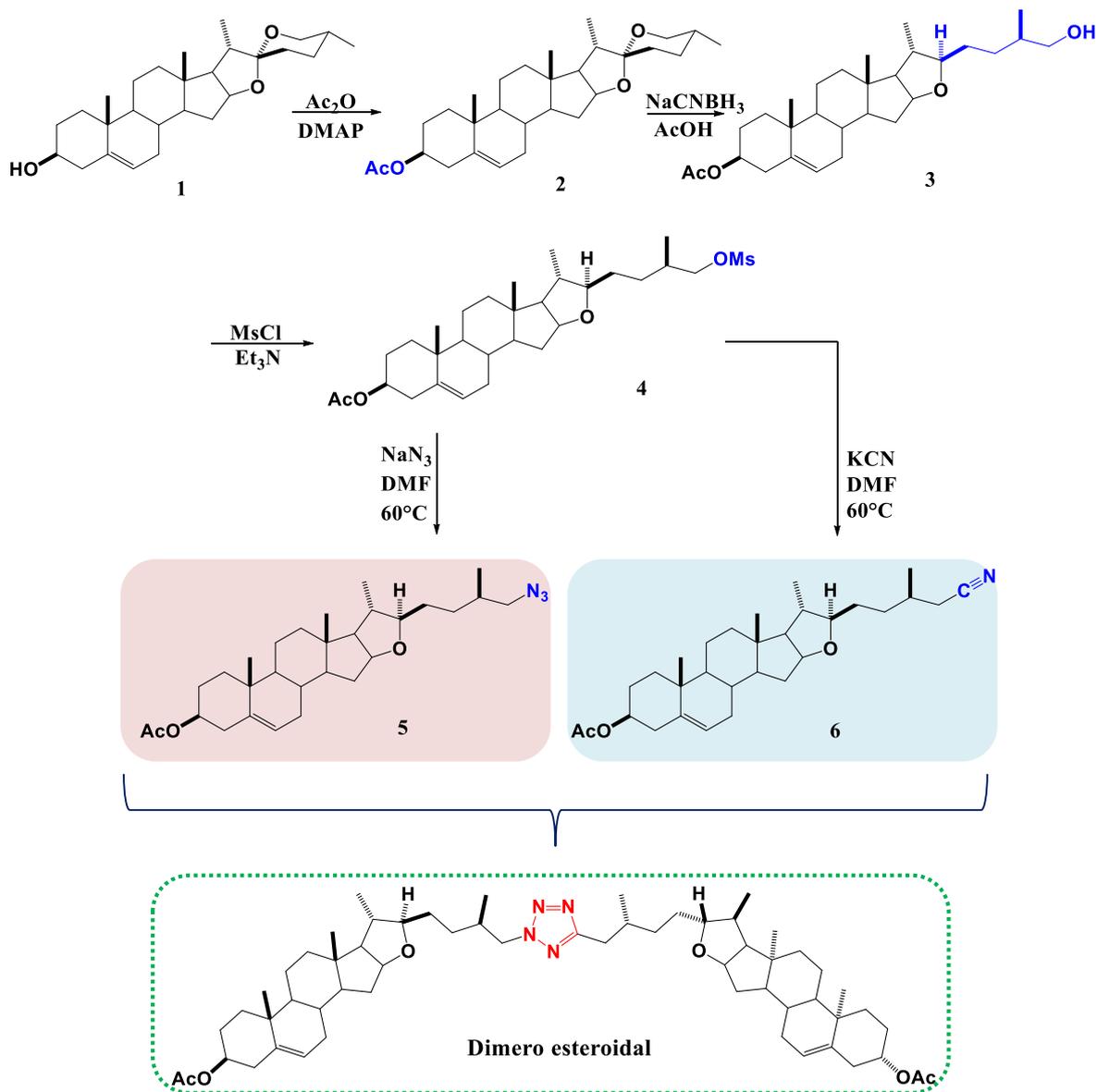
Se presenta la metodología para la obtención de precursores de heterociclos y dímeros esteroidales (esquema 1).

Para la obtención del ciclo tetrazolidínico y a su vez el dímero esteroideal en un solo paso se llevó a cabo una cicloadición entre un precursor de tipo azida (**5**) y uno de tipo nitrilo (**6**). Con base en los buenos resultados obtenidos en trabajos previos de nuestro grupo de investigación sobre la apertura regioselectiva del anillo F de las sapogeninas, para la formación de dichos compuestos se ha decidido modificar la cadena lateral de las sapogeninas bajo la metodología del esquema 1.

Usando como materia de partida a la diosgenina (**1**) inicialmente se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo en C-3 para dar el derivado acetilado **2** con la posterior apertura selectiva del anillo F obteniendo el alcohol correspondiente en C-26 (**3**).

A continuación el grupo hidroxilo de la posición C-26 se transforma en un grupo mesilo, con ello se vuelve un buen grupo saliente facilitando las reacciones de sustitución nucleofílica. Teniendo el derivado mesilado **4** se procede a la formación de los precursores azida y nitrilo.

El derivado que contiene el grupo funcional azida se obtiene de la reacción entre el derivado mesilado **4** y azida de sodio en DMF a 60°C con un rendimiento mayor al 90%. Para la obtención del precursor con la función nitrilo se hace reaccionar **4** y cianuro de potasio en DMF a una temperatura entre 60-65°C con un rendimiento mayor al 90%. Ambas reacciones proceden bajo condiciones controladas de temperatura y atmosfera inerte y tiempos de alrededor de 3 horas para la conversión total de la materia prima.



Esquema 1. Obtención de los precursores azida (5) y nitrilo (6) en la formación de heterociclos y dímeros esteroidales.

CONCLUSIONES

La protección de la diosgenina (1) no conlleva mayores problemas dando buenos resultados. La apertura selectiva del anillo F de la sapogenina para dar el derivado 26-OH (3) es una reacción que da rendimientos buenos alrededor del 70% siendo así un buen método para la obtención de dicho derivado. Este es un precursor importante para la obtención de una amplia variedad de dímeros esteroidales sobre tal posición.

El derivado mesilado 4 es un intermediario importante para la preparación de números compuestos funcionalizados sobre la posición 26 del esqueleto esteroideal. Actualmente se trabaja sobre dicha posición para la obtención de nuevos compuestos que puedan presentar actividades biológicas importantes.

XXXI Congreso Argentino de Química

25 al 28 de Octubre de 2016 Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749 – Ciudad de Buenos Aires – Argentina

The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 103 (1-2) January – December 2016 ISSN: 1852 -1207

Anales de la Asociación Química Argentina AAQAE 095 - 196

La obtención de los precursores azida (**5**) y nitrilo (**6**) bajo las condiciones citadas anteriormente se lleva a cabo en altos rendimientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. a) Hirschmann R.; Buchschacher P.; Steinberg N. G.; Fried J. H.; Ellis R.; Kent G. J.; Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1520-1527. b) Abdelhalim M. M.; Kamel E. M.; Rabie S. T.; Mohamed N. R. *Steroids* **2011**, 76, 78-84.
2. Vorona, S.; Artamonova, T.; Zevatskii, Y.; Myznikov, L. *Synthesis* **2014**, 46, 781–786.
3. Herr, R. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3379–3393.
4. Myznikov, L. V.; Hrabalek, A.; Koldobskii, G. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 1-9.
5. Cantillo, D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4465–4475.
6. Nahar, L.; Sarker, S. D. *Steroid dimers* **2012**, primera edición, John Wiley & Sons Ltd, 379-407.