

## Síntesis de nuevos dímeros esteroidales derivados de la estrona

Alma Griselda Fuentes Aguilar<sup>a</sup>, Socorro Meza Reyes<sup>a</sup>, José Luis Vega Báez<sup>a</sup>, Sara Montiel Smith<sup>a</sup>, Penelope Merino Montiel<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas, Ciudad Universitaria Av. San Claudio esq. Blvd. 14 Sur. Puebla, Pue., México, C.P. 72570. Tel/Fax: (01 222) 229-55 00 ext. 2838. e-mail: alma-fa@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

Los esteroides son una clase de compuestos importantes que exhiben diversas actividades biológicas en los organismos vivos.<sup>1</sup> Está comprobado que un número de importantes propiedades biológicamente de los esteroides modificados son dependientes de las características estructurales del sistema de anillos del esteroide y la cadena lateral.<sup>2-4</sup> La modificación química de los anillos de los esteroides proporciona una manera de alterar la funcionalidad de los grupos, el tamaño de los anillos y numerosas relaciones estructura-actividad han sido establecidos por tales alteraciones sintéticos. Un tipo de familia como los dímeros de esteroides forma un grupo importante de compuestos farmacológicamente activos que son predominantemente biosintetizados por diversos organismos marinos o son sintetizados en laboratorios. La dimerización del esqueleto del esteroide hace que algunas características únicas que son aplicables a las diferentes áreas, por ejemplo: su comportamiento micelar, detergente o en el campo farmacéutico como agentes citotóxicos,<sup>5</sup> anti-maláricos<sup>6</sup> entre otros.

### METODOLOGÍA

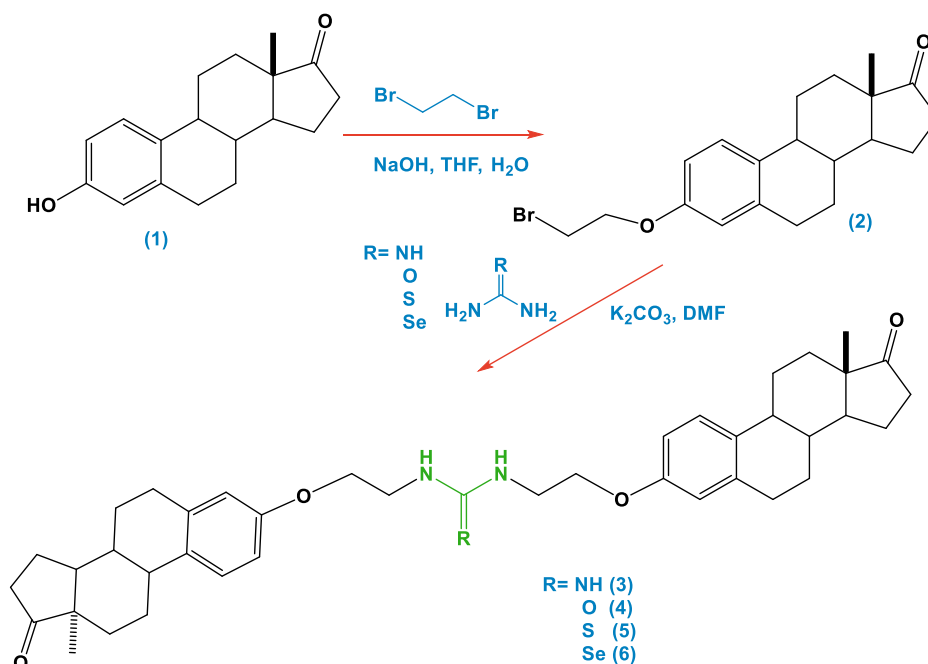
a) Se inicia con la obtención del derivado halogenado **2**, el dibromoetano se añade a una solución de estrona, NaOH, H<sub>2</sub>O en THF. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo hasta consumir toda la materia prima. Al finalizar la reacción se extrajo con AcOEt y se realizaron lavados con HCl al 10%, H<sub>2</sub>O, finalmente se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se llevó a sequedad.

b) A una disolución de 3-[(2-bromo)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona **2** en DMF anh. se añaden diversos derivados binucleofílicos como; la guanidina, la tiurea, la urea o la selenourea y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se mantiene a reflujo bajo atmosfera inerte de argón durante 4 h, a continuación se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó varias veces con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con (Hex/AcOEt) dando **3-6**.

### RESULTADOS

La obtención de derivado **2** se logró a través de la reacción de la estrona (**1**) con el dibromoetano en exceso para evitar la dimerización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 70 °C, se observó que al incrementar esta temperatura no se logra obtener el monómero **2** sino el dímero el cual es muy inestable y se descompone. La reacción que se lleva a cabo es de tipo S<sub>N</sub>2 en presencia de NaOH en exceso, los datos espectroscópicos fueron comparados con la literatura. La obtención de los dímeros esteroidales (**3-6**) a partir del compuesto **2** con diversos linkers, se dio por un desplazamiento nucleófilo nuevamente del tipo S<sub>N</sub>2 por parte de derivados binucleofílicos como; la guanidina, la tiurea, la urea o la selenourea, las condiciones de reacción que se utilizaron fueron dos: la primera es a temperatura ambiente, como base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> donde no hubo reacción alguna por lo se aumentó la temperatura hasta reflujo sin obtener cambio alguno. Se decidió

cambiar el disolvente a DMF y a se formaba un compuesto más polar que temperatura de reflujo en donde el la materia prima. cambio fue evidente observándose que



Esquema 1. Obtención de dímeros esteroidaes.

## CONCLUSIONES

1. La obtención de monómero **2** se logró al exceso del dibromoetano y controlando la temperatura evitando la dimerización.
2. Se sintetizaron nuevos dímeros esteroidales derivados de la estrona, en tiempos cortos y en buenos rendimientos.
3. Se logró la caracterización de cada compuesto mediante técnicas espectroscópicas como RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (DEPT, HSQC, HMBC) y espectrometría de masas; así como por métodos físicos como el punto de fusión.

## REFERENCIAS

- 1.- Yu B.; Shi X.-J.; Zheng Y.-F.; Fang Y.; Zhang E.; Yu D.-Q.; Liu H.-M.; Eur. *J. Med. Chem.* **2013**, 69, 323-330.

- 2.- Cabaj J.E.; Kairys D.; Benson T.R.; *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 378–88.
- 3.- Clement O.O.; Freeman C.M.; Hartmann R.W.; Handratta V.D.; Vasaitis T.S.; Brodie A.M.H.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2345–51.
- 4.- Matsuya Y.; Yamakawa Y.; Tohda C.; Teshigawara K.; Yamada M.; Nemoto H.; *Org Lett* **2009**, 11, 3970–3.
- 5.- Krstic N. M.; Matic I. Z.; Juranic Z. D.; Novakovic I. T.; Sladi D. M.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, 143, 365–375.
- 6.- López-Antón, N.; Rudy, A.; Barth, N.; Schmitz, L.M.; Pet t it , G.R.; Schulze-Osthoff, K.; Dirsch, V.M.; Vollmar, A.M., *J. Biol. Chem.*, **2006**, 281, 33078.