

## SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS ESTEROIDALES DIMÉRICOS

Luis Antonio Méndez Delgado<sup>a</sup>, Socorro Meza Reyes<sup>b</sup>, Penélope Merino Montiel<sup>b</sup>,  
José Luis Vega Báez<sup>b</sup>, Sara Montiel Smith<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Maestría en Ciencias Químicas, BUAP. luis10mendez@gmail.com

<sup>b</sup> 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

Los esteroides son compuestos de origen natural que juegan un papel importante en los sistemas biológicos.<sup>1</sup> Como consecuencia, generalmente se espera que los dímeros esteroidales los retengan, mejoren o reduzcan las propiedades bioactivas. Varios dímeros esteroidales exhiben propiedades biológicas y farmacológicas diversas como: la propiedad contra la malaria, alta citotoxicidad, el efecto de la reducción del colesterol sérico, y la muda de los insectos. Algunas de estas propiedades podrían ser potencialmente explotables para el descubrimiento y diseño de nuevos fármacos.<sup>2</sup>

Los dímeros basados en esteroides fueron inicialmente obtenidos por fotocondensación y acoplamiento reductivo. Así, fue demostrado que dos moléculas de ácido cólico o una molécula de ácido cólico y una de colesterol podrían formar un linker éster en el sistema gastrointestinal y en el hígado de mamíferos.<sup>3</sup>

Los dímeros esteroidales fueron inicialmente aislados como subproductos sintéticos pero son también encontrados en la naturaleza, posteriormente fueron químicamente sintetizados usando linkers de tipo éster y éter. Los esteroides diméricos exhiben comportamiento micelar, como detergentes y de tipo cristal líquido y son de gran importancia farmacéuticamente. Han sido utilizados como catalizadores para ciertas reacciones orgánicas y pueden ser usados para desarrollar nuevos esteroides farmacológicamente activos.<sup>4</sup>

### Propósito

En la búsqueda de nuevos esteroides farmacológicamente activos, uno de los puntos de partida habituales podría ser la modificación de origen natural de hormonas esteroidales<sup>5</sup> y por lo tanto su influencia en la actividad biológica. Los *Bis*-esteroides obtenidos por la dimerización de los esteroides farmacológicamente activos pueden ser considerados como tal modificación.

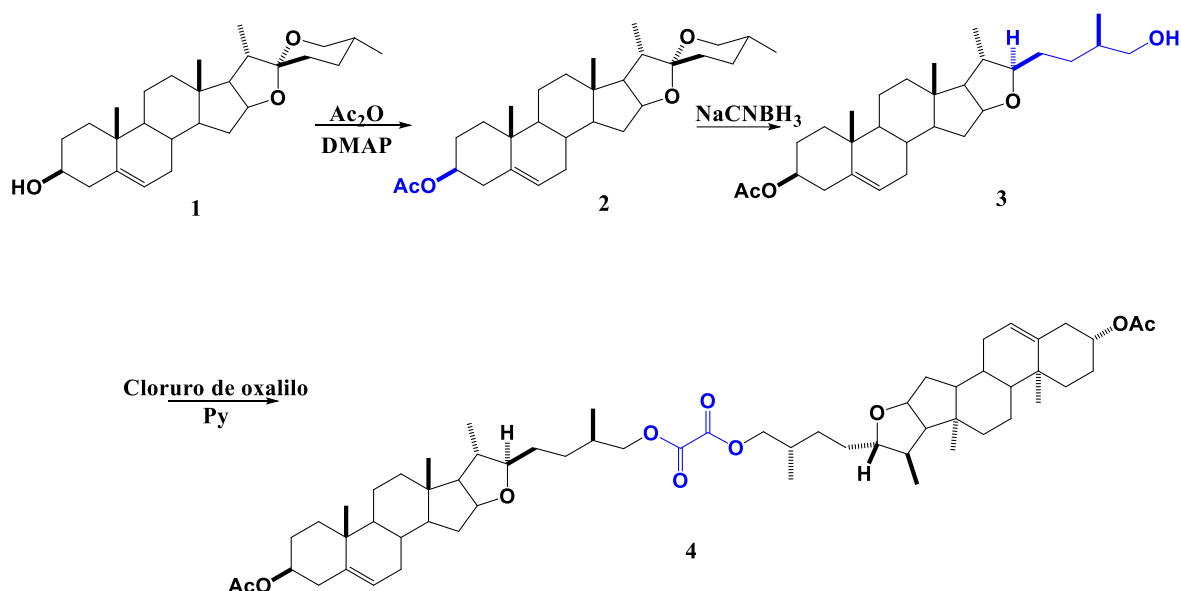
### Objetivo general

Como parte de nuestra iniciativa para sintetizar nuevos dímeros esteroidales con interés biológico, ahora se presentará la síntesis de novedosos dímeros esteroidales que contienen un enlace éster oxalato entre las posiciones C-3 así como en la cadena lateral de sapogeninas.

## METODOLOGÍA

A continuación se presenta la secuencia de reacción (esquema 1) para la obtención de derivados esteroidales diméricos a partir de la diosgenina (**1**).

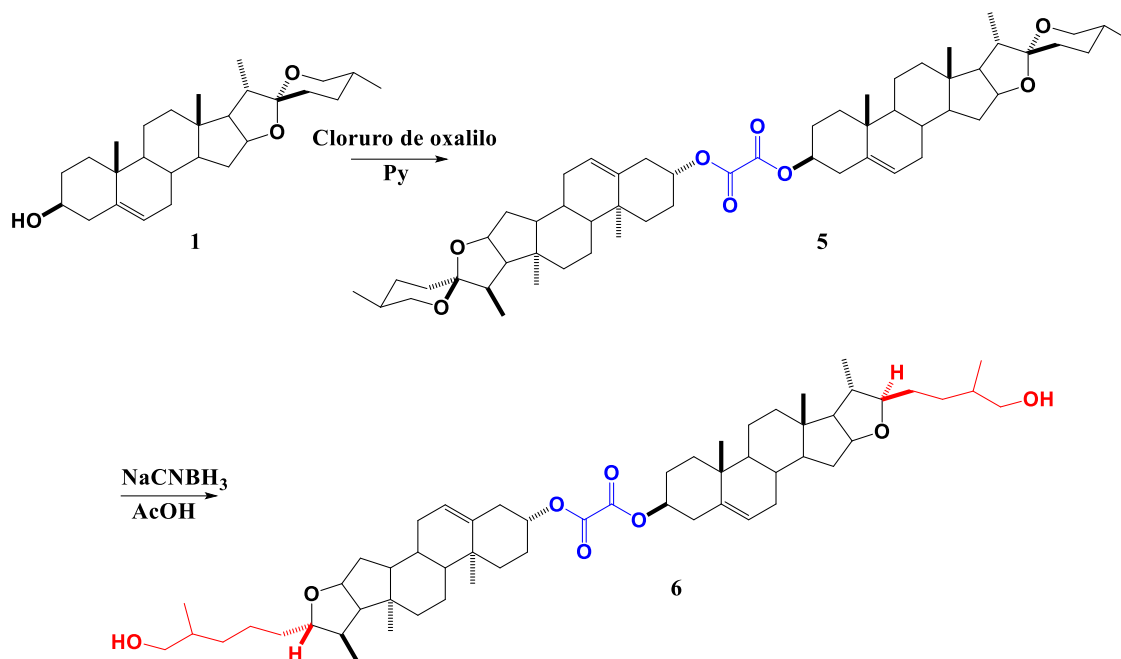
La síntesis propuesta de derivados esteroidales diméricos usando como materia de partida a la diosgenina (**1**) consiste en la acetilación del grupo hidroxilo sobre C-3 para dar el derivado **2** con la finalidad de solo formar el dímero esteroideal sobre la cadena lateral del esteroide. Posteriormente se lleva a cabo la apertura regioselectiva del anillo F usando  $\text{NaCNBH}_3$  y ácido acético obteniendo el alcohol correspondiente en C-26 (**3**), en seguida se dimeriza obteniendo el derivado dimérico **4** con un linker de tipo oxalato al final de la cadena lateral. La formación del dímero esteroideal se realizó mediante una reacción de acilación en la cual se utiliza el correspondiente derivado halogenuro de ácido (cloruro de oxalilo) y el alcohol **3** en presencia de piridina dando el producto de interés **4** con buen rendimiento.



*Esquema 1. Obtención del dímero esteroideal **4** conteniendo un linker de tipo oxalato en la cadena lateral.*

En un segundo estudio se lleva a cabo la formación de un nuevo derivado esteroideal dimérico sobre la posición C-3 del anillo A de la diosgenina iniciando con la obtención del dímero esteroideal y posterior modificación de la cadena lateral de dicha sapogenina (esquema 2).

Para la obtención del derivado **5** con un linker de tipo oxalato se repite la metodología propuesta anteriormente utilizando cloruro de oxalilo y piridina. A continuación se modifica el anillo F usando  $\text{NaCNBH}_3$  en ácido acético con lo que se obtienen los alcoholes correspondientes sobre la posición C-26 (**6**) y con lo cual se comprueba la estabilidad del derivado **5** frente a este tipo de reacción sin modificar el linker situado entre los anillos A de los monómeros correspondientes.



Esquema 2. Obtención del dímero esteroideal (6) con un linker de tipo oxalato en posición C-3 de la diosgenina.

Todos los productos obtenidos han sido caracterizados por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y experimentos en dos dimensiones, así mismo se llevará a cabo el análisis por espectrometría de masas para la corroboración del peso molecular de los dímeros obtenidos.

## CONCLUSIONES

Se cumplió el objetivo de sintetizar novedosos dímeros esteroideales tanto en la cadena lateral de la diosgenina como en la posición C-3 en el anillo A usando un espaciador de tipo oxalato.

La acetilación 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 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 esteroideales sobre tal posición. Utilizando un linker de tipo oxalato se obtuvo el compuesto simétrico 4 con buenos rendimientos (80%).

Partiendo de la diosgenina se obtuvo el dímero en posición C-3 con el mismo linker oxalato con un rendimiento del 60% el cual muestra ser estable para poder ser aislado sin embargo subproductos han sido detectados lo cuales aún no han sido identificados. Este servirá como precursor de nuevas modificaciones sobre la cadena lateral.

# 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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Joachimiak, R.; Paryzek, Z. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2004**, 49, 127-132
2. Nahar, L.; Sarker, S. D. *Steroid dimers* **2012**, primera edición, John Wiley & Sons Ltd, 379-407.
3. L. Nahar, L.; Sarker, S. D.; Turner, A. B. *Chem. Nat. Compd.* **2006**, 42, 5, 549-552.
4. Nahar, L.; Turner, A. B. *Steroids* **2003**, 68, 1157–1161.
5. Basler, S.; Brunck, A.; Jautelaf, R.; Winterfeldt, E. *Helv. Chim. Acta.* **2000**, 83, 1854-1880.