

Síntesis de nuevos heteroesteroides derivados de pirimidinas.

Alma Griselda Fuentes Aguilar^a, Socorro Meza Reyes^b, José Luis Vega Báez^b, Sara Montiel Smith^c, Penelope Merino Montiel^c

^{a,b,c}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

Compuestos heteroesteroidales son ampliamente existentes en el mundo natural y muestran una gran variedad de actividades biológicas.¹ Estos son una clase importante de compuestos orgánicos porque son capaces de penetrar fácilmente a través de las membranas celulares. Las pequeñas modificaciones de la estructura pueden dar lugar a cambios extensos en la actividad biológica, lo que ha llevado al desarrollo de nuevos y novedosos derivados. Estos se pueden clasificar en dos categorías diferentes; la primera consiste en la modificación del propio sistema de alguno de los anillos del esteroide, ya sea mediante sustitución de un átomo de carbono de la estructura del esteroide con un heteroátomo, o la modificación de los sistemas de anillo a través de la expansión, contracción, o características cíclicas adicionales. La segunda categoría implica la adición de uno o más grupos funcionales a la estructura del esteroide.² El más común de lo que tiende a ser el último, por lo que la introducción de algún heteroátomo, heterociclo o sustitución de uno o más átomos en la estructura del núcleo esteroidal a menudo resulta en alteraciones de sus propiedades biológicas, por ejemplo, el aumento de la citotoxicidad contra algunas líneas celulares de tumor.³⁻⁵ Debido a la notable importancia desde el punto de vista farmacológico y sintético, se realizan grandes esfuerzos para acoplar esteroides con anillos diversos heterocíclicos como pirazol, isoxazol, piridina, pirano, pirrol o pirimidina utilizando diversas estrategias sintéticas.

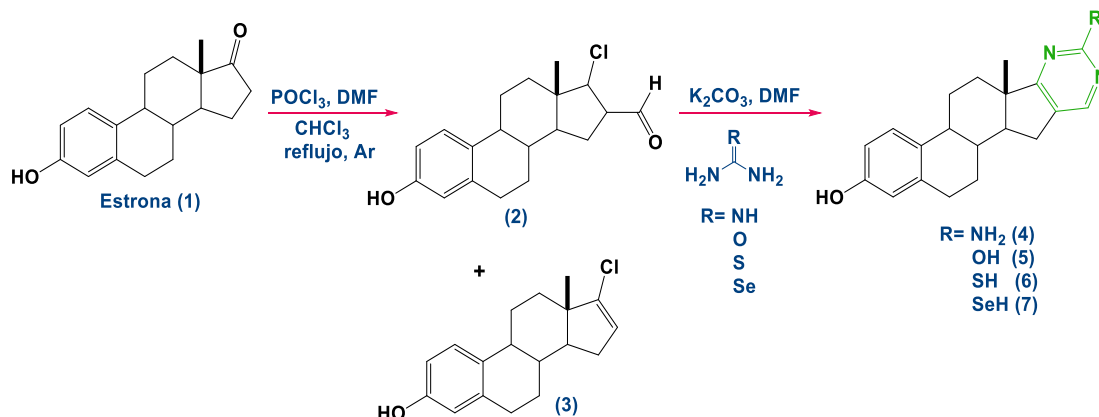
METODOLOGÍA

a) Se utilizaron condiciones de de Vilsmeier-Haack disolviendo 300 mg (1.11 mmol) de estrona (1) en 30 ml de cloroformo, a continuación se agregó gota a gota 18 ml (192.52 mmol) de POCl₃ frío, seguido de 18 ml de DMF (232.48 mmol) gota a gota debido a que la reacción es exotérmica. Una vez adicionado dichas reactivos, se dejó alcanzar la temperatura ambiente, en seguida se puso a reflujo durante 5 h. Los productos **2** y **3** se purificaron con hexano.

b) Se agregaron 300 mg (0.95 mmol, 1 eq.) del compuesto **2** junto con (2.39 mmol, 2.5 eq.) de K₂CO₃ y (2.36 mmol, 2.5 eq) de diversos derivados binucleofílicos como; guanidina, tiurea, urea o selenourea. En seguida se adiciono 5 ml de DMF anhidro, se mantuvo a reflujo dicha mezcla durante 2 h en atmosfera de argón. Se purificaron los derivados **4-7** por cromatografía en columna empleando como eluyente un sistema 8:2 (Hex/AcOEt) → 6:4 (AcOEt/Hex).

RESULTADOS

En dicha reacción, la formación de los compuestos **2** y **3** son favorecidos en un rendimiento de 30% y 23% respectivamente, pero a pesar de que se dejó reaccionar durante 5 h. no se consume en su totalidad la materia prima, por lo que se le adiciono un exceso POCl₃ y DMF para consumir toda la materia prima.



Esquema 1. Obtención los derivados pirimidinas.

Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano, debido a que dichos compuestos son poco polares con respecto a la materia prima.

En seguida se hizo reaccionar con diversos derivados binucleofílicos como; guanidina, urea, tiourea, selenourea en medio básico utilizando como base K_2CO_3 para la neutralización del HCl que se forma en el medio de reacción, se obtienen las 2-amino y 2-calcógenopirimidinas en tiempos cortos.

CONCLUSIONES

1. Se utilizó la reacción de Vilsmeier-Haack en la estrona (1), para la formación de los sistema carbonílicos α,β -insaturados clorados en posición β , para la formación de los intermediarios que serán utilizados en la formación de los heteroesteroides.

2. Los sistemas carbonílicos α,β -insaturados clorados en posición β se trataron con derivados binucleofílicos en un tiempo de reacción cortos.

3. Los productos fueron debidamente caracterizados por los métodos físicos y espectroscópicos habituales.

REFERENCIAS

- Mohareb, R. M., Abbas, N. S., Abdelaziz, M. A., *Steroids* **2014**, 86, 45–55.
- Kopel, L. C.; Ahmed, M. S.; Halawish, F. T., *Steroides* **2013**, 78, 1119-1125.
- Amr, A.E. Abdalla, M.M., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4341–52.
- Zhungietu, G.I.; Dorofeenko, G.N., *Chem. Rev.* **1967**, 36, 24–37.
- Yan, J-Z.; Li J.; Rao, G-W., *Steroids* **2007**, 72, 736–9.