



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Tesis
**Síntesis de heterociclos esteroidales
con potencial biológico**

Que para obtener el título de
Maestra en Ciencias Químicas

Presenta
Alma Griselda Fuentes Aguilar

Asesores

Dra. Socorro Meza Reyes Dr. José Luis Vega Baez

OCTUBRE 2016

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SIGLAS	6
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	13
ANTECEDENTES	17
2.1 Los esteroidales.....	17
2.2 Estrógenos.....	17
2.3 Heteroesteroides.....	20
2.4 Dímeros esteroidales.....	21
2.5 Selenoderivados.....	23
OBJETIVOS	27
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
4.1 Síntesis de derivados esteroidales.....	29
4.1.1 Obtención de heterociclos esteroidales en el anillo D.....	30
4.1.1.1 17-Cloro16-formilestra-1,3,5,(10)-16-tetraen-3 β -ol.....	30
4.1.1.2 Obtención y caracterización de heterociclos de pirimidina.....	37
4.1.2 Síntesis de dímeros esteroidales.....	42
4.1.2.1 3-[(2-Bromo)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.....	42
4.1.2.2 Formación de dímeros esteroidales.....	43
4.1.3 Síntesis de 3-[(2-isoselenocianato)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (16).....	49
4.1.3.1 3-[(2-bromo)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (8).....	49
4.1.3.2 Obtención de 3-[(2-azido)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (13).....	50
4.1.3.3 Obtención de 3-[(2-amino)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (14).....	52
4.1.3.4 Obtención de 3-[(2'-formamido)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (15).....	52
4.1.3.5 Obtención de 3-[(2-isoselenocianato)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (16).....	54
4.1.4 Síntesis de los derivados heterociclicos 20 y 21 con oxazoles en el anillo A.....	56
4.1.4.1 Obtención de 3-hidroxi-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (17).....	56
4.1.4.2 Obtención de 2-amino-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (19).....	57
4.1.4.3 Obtención de 2'-(fenilamino)-[1,3]oxazolo[4',5':2,3]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (20) y 2'-(p-bromo fenilamino)-[1,3]oxazolo[4',5':2,3]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (21).....	57

4.1.5 Síntesis de selenoureas esteroidales en el anillo A	61
4.1.5.1 Obtención de 3-metoxi-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (22).....	62
4.1.5.2 Obtención de 3-metoxi-2-aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (23).....	62
4.1.5.3 Obtención de las selenoureas esteroidales en el anillo A (24-28).....	63
4.1.5.3.1 Obtención de 3-metoxi-2-(3'-fenilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (24).....	64
4.1.5.3.2 Obtención de 3-metoxi-2-[3'-(<i>p</i> -tolil)selenoureido]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (25)	65
4.1.5.3.3 Obtención de 3-metoxi-2-[3'-(<i>p</i> -metoxifenil)selenoureido]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (26)	66
4.1.5.3.4 Obtención de 3-metoxi-2-[3'-(<i>p</i> -bromofenil)selenoureido]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (27)	67
4.1.5.3.5 Obtención de 3-metoxi-2-[3'-(<i>p</i> -clorofenil)selenoureido]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (28)	68
4.1.5.4 Obtención de 3-metoxi-2-[<i>N</i> -(2',4'-difenilimino)-1',3'-selenazetidín-3'-il]aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (29).....	70
4.1.6 Síntesis de derivados esteroidales de selenocianato y fenilselenuro (30 y 31)	72
4.1.6.1 Obtención de 3-[(2'-selenocianato)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (30).....	73
4.1.6.2 Obtención de 3-[(2'-fenilselenuro)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (31).....	74
4.1.7 Síntesis de selenoureas esteroidales (32 y 33)	75
4.1.7.1 Obtención de selenoureas (32 y 33)	76
4.1.7.1.1 Obtención de 3-[2'-(3''- <i>p</i> -tolil)selenoureido]etoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (32)	76
4.1.7.1.2 Obtención de 3-[2'-(3''- <i>p</i> -clorofenil)selenoureido]etoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (33)	77
4.1.8 Síntesis de 2',2''-diselenobis[3-etoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona] (34)	78
4.2 Pruebas biológicas.....	81
4.2.1 Actividad antioxidante	81
4.2.2 Ensayos de actividad antiproliferativa	89
DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	92
5.1 Equipos y técnicas utilizadas	92
5.2 Síntesis de los derivados esteroidales con anillo de pirimidina sobre el anillo D	94
5.2.1 Obtención de 17-cloro-16-formilestra-1,3,5,(10)-16-tetraen-3 β -ol (2)	94
5.2.2 Método general para la formación de pirimidinas esteroidales	96

5.2.2.1 Caracterización de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-d]-2'-aminopirimidina (4)	96
5.2.2.2 Caracterización de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-d]-2'-hidroxipirimidina (5)	97
5.2.2.3 Caracterización de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-d]-2'-mercaptopirimidina (6)	97
5.2.2.4 Caracterización de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-d]-2'-hidroselenopirimidina (7).....	98
5.3 Síntesis de dímeros esteroideos	99
5.3.1 Obtención de 3-[(2-bromo)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (8)	99
5.3.2 Método general para la formación de dímeros esteroideos	100
5.3.2.1 Caracterización de 2',2''-bis[estra-1,3,5(10)trien-17-on-3-etoxi]urea	100
(10)	100
5.3.2.2 Caracterización de 2',2''-bis[estra-1,3,5(10)trien-17-on-3-etoxi]guanidina (9).....	101
5.3.2.3 Caracterización de 2',2''-bis[estra-1,3,5(10)trien-17-on-3-etoxi]tiourea (11)	101
5.3.3.4 Caracterización de 2',2''-bis[estra-1,3,5(10)trien-17-on-3-etoxi]selenourea (12).....	102
5.4 Síntesis de selenocianato esteroideal (16)	103
5.4.1 Obtención de 3-[(2'-azido)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (13).....	103
5.4.2 Obtención de 3-[(2-amino)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (14).....	104
5.4.3 Preparación del anhídrido ácido acético-fórmico	105
5.4.4 Obtención de 3-[(2'-formamido)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (15)	105
5.4.5 Obtención de 3-[(2-isoselenocianato)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (16).....	106
5.5 Síntesis de selenoureas y selenoazetidina	107
5.5.1 Obtención de 3-hidroxi-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (17).....	108
5.5.2 3-metoxi-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (22).....	108
5.5.3 Obtención de 3-metoxi-2-aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (23).....	109
5.5.4 Método general para la preparación de los isoselenocianatos	110
5.5.5 Método general para la formación de selenoureas en C-2	110
5.5.5.1 Caracterización de 3-metoxi-2-(3'-fenilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (24)	111
5.5.5.2 Caracterización de 3-metoxi-2-(3'-p-tolilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (25)	112

5.5.5.3 Caracterización de 3-metoxi-2-(3'- <i>p</i> -metoxifenilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (26)	113
5.5.5.4 Caracterización de 3-metoxi-2-(3'- <i>p</i> -bromofenilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (27)	114
5.5.5.5 Caracterización de 3-metoxi-2-(3'- <i>p</i> -clorofenilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (27)	115
5.5.5.6 Síntesis de 3-metoxi-2-[<i>N</i> -(2',4'-difenilimino)-1',3'-selenazetidín-3'-il]aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (29).....	116
5.6 Síntesis de oxazoles	117
5.6.1 Método general para la formación de oxazoles	117
5.6.1.1 Caracterización de 2'-(fenilamino)estra-1,3,5(10)-trien[2,3- <i>d</i>]oxazol-17-one (20)....	117
5.6.1.2 Caracterización de 2'- <i>p</i> -bromofenilamino[1,3]oxazolo[5',4':2,3]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (21)	118
5.7 Síntesis de selenocianato y fenilselenuro esteroidales	119
5.7.1 Obtención de 3-[(2'-selenocianato)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (30)	119
5.7.2 Obtención de 3-[(2'-fenilselenuro)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (31).....	120
5.8 Síntesis de selenoureas sobre C-3	121
5.8.1 Método general para la formación de selenoureas	122
5.8.1.1 Caracterización de 3-[2'-(3''- <i>p</i> -tolil)selenoureido]etoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (32)	122
5.8.1.2 Caracterización de 3-[2'-(3''- <i>p</i> -clorofenil)selenoureidoetoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (33)	123
5.9 Síntesis de bis-selenuros	123
5.9.1 Obtención de 2',2''-diselenobis[3-etoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona] (34)	124
CONCLUSIONES	126
BIBLIOGRAFÍA	128

ABREVIATURAS Y SIGLAS

CCF	Cromatografía en capa fina
RMN ¹ H	Resonancia M agnética N uclear de protón
RMN ¹³ C	Resonancia M agnética N uclear de carbono
COSY	C orrelation S pectroscopy
DEPT	D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer
HSQC	H eteronuclear S ingle Q uantum C orrelation
HMBC	H eteronuclear M ultiple B ond C orrelation
δ	Desplazamiento químico
Hz	Hertz
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
p.eb.	Punto de ebullición
t. a.	Temperatura ambiente
m.p	Materia prima
POCl ₃	Oxicloruro de fosforo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
CH ₃ Cl	Cloroformo
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno

ABREVIATURAS Y SIGLAS

K_2CO_3	Carbonato de potasio
V-H	Reacción de Vilsmaier-Haack
AFA	Anhídrido acético-fórmico
DPPH	1,1-difenil-2-picrilhidracilo
EC ₅₀	Half Maximal Effective Concentration
μM	Micromolar
BHT	Butilhidroxitolueno
GPx	Glutación peroxidasa
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
UV	Ultravioleta
V	Velocidad
$t_{1/2}$	Tiempo medio



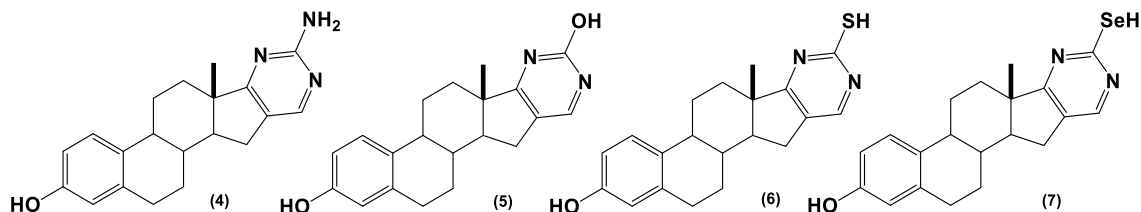
RESUMEN



RESUMEN

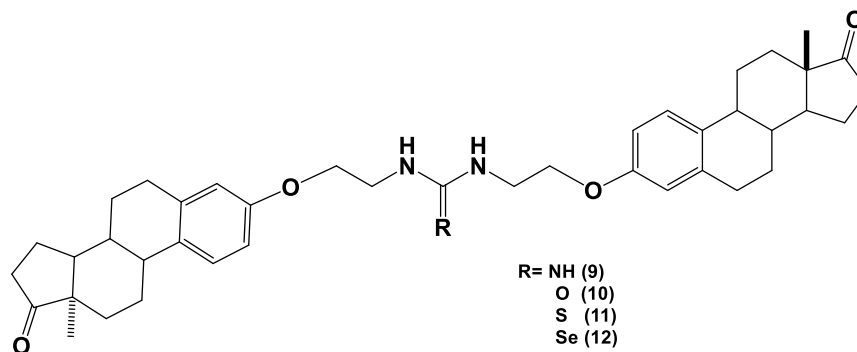
En este trabajo de tesis se realizó la síntesis de nuevos derivados esteroidales con diversos átomos como N, O, S, y Se dentro de la estructura esteroideal procedentes de estrona (1).

Dentro de estos derivados se encuentran una familia de nuevos heterociclos esteroidales fusionados sobre C-16 y C-17; la obtención de los heteroesteroides (4-7) se llevó a cabo utilizando condiciones de Vilsmeier-Haack,¹ que al reaccionar con diversos derivados binucleofílicos como; guanidina, urea, tiourea o selenourea en medio básico se obtienen las 2-amino y 2-calcógenopirimidinas.



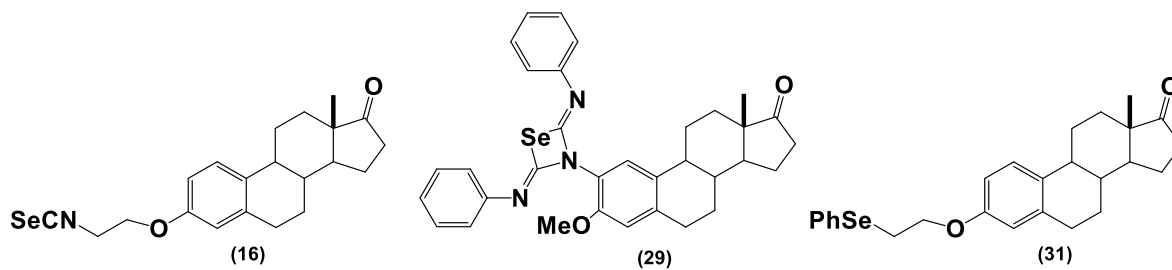
Esquema 1.

Se obtuvieron nuevos dímeros esteroidales (9-12) utilizando como *linkers* guanidina, urea, tiourea o selenourea.



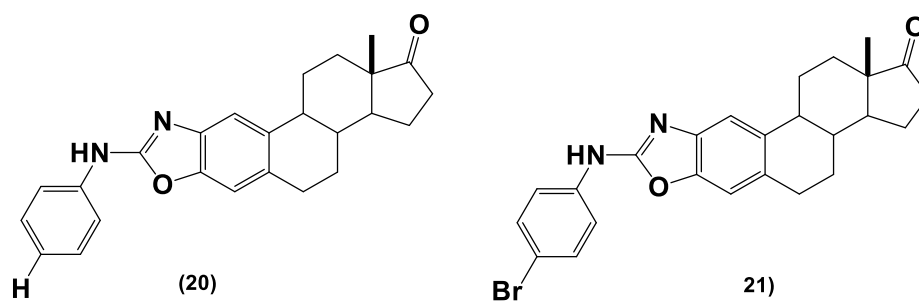
Esquema 2.

Se obtuvieron diversos derivados de selenio (16, 29 y 31).



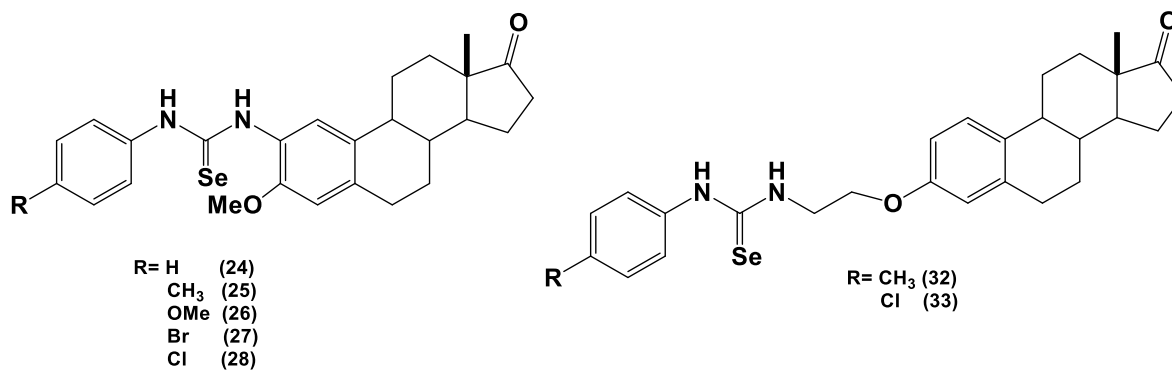
Esquema 3.

Se obtuvieron dos oxazolidinas esteroidal fusionada al anillo A de la estrona.



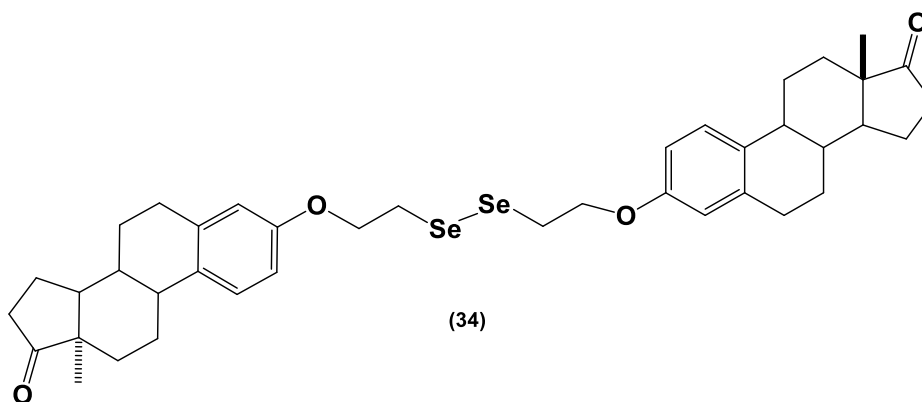
Esquema 4.

Se obtuvieron las selenoureas 24-28, 32 y 33 a partir de por acoplamiento con isoselenocianatos².



Esquema 7.

Se obtuvo un biselenuro esteroidal (34).



Esquema 8.



CAPÍTULO I



INTRODUCCIÓN

Los compuestos esteroidales son ampliamente existentes en el mundo natural y muestran una gran variedad de actividades biológicas.³ Algunos compuestos esteroidales se han utilizado como remedios tradicionales, tales como antibacterianos. Además de las sustancias de origen natural, la mayoría de los fármacos esteroides son compuestos semisintéticos. Además son una clase importante de compuestos orgánicos porque son capaces de penetrar fácilmente a través de las membranas celulares por estar vinculado a los receptores nucleares y de membrana. Entre ellos se encuentran los estrógenos (como estrona, estradiol, estriol) que son un conjunto de esteroides comunes que se encuentran en hombres y mujeres pero que desempeñan papeles importantes en varios procesos fisiológicos. Son muy conocidos por sus actividades hormonales y la contribución a la progresión del cáncer de mama dependiente de estrógenos y en particular sus análogos han adquirido un mayor interés debido a su capacidad para afectar a otros procesos biológicos sin producir los efectos secundarios negativos asociados con el tratamiento con estrógenos. El hecho de que pequeñas modificaciones de la estructura puede dar lugar a cambios extensos en la actividad biológica, ha llevado a muchos grupos de investigación al desarrollo de diversos derivados. Estos se pueden clasificar en dos categorías diferentes; la primera consiste en la modificación del propio sistema de anillo esteroidal, ya sea mediante sustitución de un átomo de carbono de la estructura del esteroide con uno o más heteroátomos, 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, el más común tiende a ser el último,⁴ por ejemplo, el aumento de la citotoxicidad frente a algunas líneas de células tumorales. El aumento de la selectividad y la minimización de los efectos secundarios son todavía la prioridad de los químicos medicinales, debido a sus propiedades biológicas diversas y amplias aplicaciones los compuestos heterocíclicos han ganado mucha atención. Estos restos existen no sólo en compuestos de origen natural, como alcaloides, vitaminas, hormonas y antibióticos, pero también en herbicidas y colorantes. La introducción de nitrógeno en sistemas heterocíclicos han prevalecido durante décadas por sus diversas aplicaciones, al igual que los tiazoles son bloques de construcción ubicuos en la química medicinal y se pueden encontrar en numerosos productos naturales.⁵ Además, las moléculas de esteroides que contienen restos heterocíclicos, ya sea anillado o acoplado al anillo A y

D, presentan diferentes tipos de actividad biológica.⁶ Varios análogos de anillo D de estrona muestran excepcionalmente alta afinidad por los receptores de estrógeno. En particular, se conocen compuestos en los que se forma un anillo E los cuales están involucrados en la inhibición de enzimas esteroideogénicas. Tales compuestos también tienen un efecto sobre la actividad deshidrogenasa de esteroides y la capacidad de inhibir la acción perjudicial de la enzima esteroide sulfatasa. Generalmente la extensión del anillo E en el esteroide han sido por modificación de la cetona del C-17 en el anillo D. La modificación química del anillo D de esteroides proporciona una manera de alterar la funcionalidad de los grupos, el tamaños y estereoquímica del anillo D, y numerosas relaciones estructura-actividad han sido establecidos por tales alteraciones sintéticos. Los esteroides que llevan heterociclos fusionados al anillo D del núcleo esteroidal han sido de interés farmacéutico.⁷ Muchos de estos heteroesteroides poseen actividades biológicas potentes, tales como antimicrobianos, antiinflamatorios, hipotensor y las actividades diuréticas.⁸ Otro tipo de familia como los dímeros de esteroides forman un grupo importante de compuestos farmacológicamente activos que son predominantemente biosintetizados por diversos organismos marinos, y también sintetizados en laboratorios. La dimerización del esqueleto del esteroide hace que algunas características únicas que son aplicables a las diferentes áreas, por ejemplo en micelares, detergentes, que se han utilizado como catalizadores para diferentes tipos de reacciones orgánicas en el que juegan un papel clave en las mejoras de tipos de unión hidrofóbica. Una serie de esteroides dímeros, por ejemplo, cefalostatinas (homodímeros) y ritterazinas (heterodímeros), se encuentran entre los más potentes agentes citotóxicos naturales. Estos compuestos presentan una actividad citotóxica extra ordinariamente fuerte, es 400 veces más activo en las pruebas *in vitro* de taxol, y por lo tanto son uno de los citostáticos más potentes en ser probados por el Instituto Nacional del Cáncer.⁹ Al mismo tiempo se ha puesto atención sobre el selenio que anteriormente se creía que era peligroso hasta que fue reconocido como un nutriente esencial de animales y seres humanos que se encuentran en algunas selenoproteínas. La capacidad para servir de manera intercambiable con la vitamina E en la prevención de las manifestaciones vasculares o musculares en animales de experimentación. La base metabólica de esta función nutricional sigue siendo poco clara, sin embargo, hasta que se descubrió que la enzima glutatión peroxidasa (GPx) contenía selenio como un componente esencial de su centro catalítico ya que los efectos beneficiosos en la salud humana dependen en gran medida de su concentración. El intervalo de concentración en el que se considera tóxico o esencial el selenio es muy estrecho. El primer informe sobre la síntesis de

un compuesto de organoselenio, seleniuro dietílico, fue en 1836, sin embargo, la química de los compuestos de organoselenio no se ha desarrollado mucho en comparación con la de compuestos orgánicos de azufre debido a la inestabilidad y la toxicidad fuerte de algunos compuestos que lo contienen. Recientemente, el estudio de síntesis de compuestos de organoselenio es cada vez más interesante debido a sus reactividades únicas y, actividades biológicas potentes y diversificadas. El interés de estos compuestos en la terapéutica ha crecido durante los últimos años y se hacen imprescindibles en el campo de la química médica.¹⁰

Tomando en cuenta lo anterior el presente trabajo de investigación está orientado a la búsqueda de nuevos esteroides que tengan actividad biológica y al mismo tiempo que contribuyan al descubrimiento de nuevos fármacos.



CAPÍTULO II



ANTECEDENTES

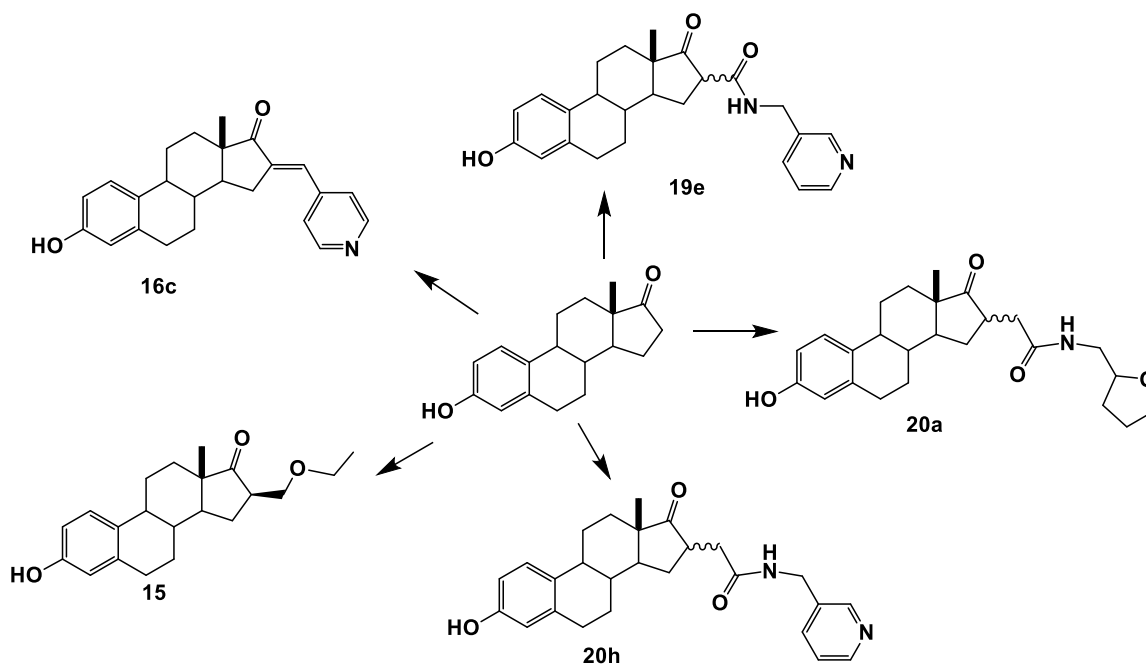
2.1 Los esteroidales

Los esteroides son una clase de compuestos policíclicos importantes que exhiben diversas actividades biológicas en los organismos vivos.¹¹ Está comprobado que un número de propiedades biológicamente importantes de los esteroides modificados son dependientes de las características estructurales del sistema de anillos del esteroide y la cadena lateral.¹²⁻¹⁴ Las modificaciones químicas son una manera de alterar los grupos funcionales, y numerosas relaciones de estructura actividad han sido establecidos por tales alteraciones sintéticas.¹⁵⁻¹⁷

2.2 Estrógenos

Los estrógenos son hormonas esteroidales con naturaleza no polar, por lo que son capaces de difundir dentro y fuera de las células atravesando la membrana celular con relativa facilidad. Debido a ello actúan a través de receptores intracelulares que son factores de transcripción activados por unión a ligando, es decir son ligando-inducibles.¹⁸

En el esquema 9 se muestran algunos inhibidores deshidrogenasas 17β -hidroxiesteroides (**15,16c, 19e, 20a** y **20h**) estas amidas mostraron datos de actividad para 17β -HSD1 sobre 17β -HSD2, donde se parecen a las enzima 17β -HSD (17β -HSD1) que catalizan la interconversión entre las formas oxidada y reducida de estrógenos en la posición 17. El tipo 1 de la enzima 17β -HSD1 cataliza la reducción de la estrona a estradiol y se expresa en las células malignas de mama.¹⁹



Esquema 9.

Un método sencillo y práctico para la síntesis de dienamidas esteroidales modificando el anillo D (Figura 1) de la dicianoalqueno esterooidal y aldehídos. Estas dienamidas podrían ser utilizadas como dienos ricos en electrones o deficientes en electrones en las reacciones de Diels-Alder con eficacia,²⁰ que ya han sido aplicadas a reacciones de cicloadición asimétrica regioselectiva.²¹ Dienamidas también son componentes clave en una serie de productos naturales biológicamente activos y unidades farmacéuticamente relevantes.²²

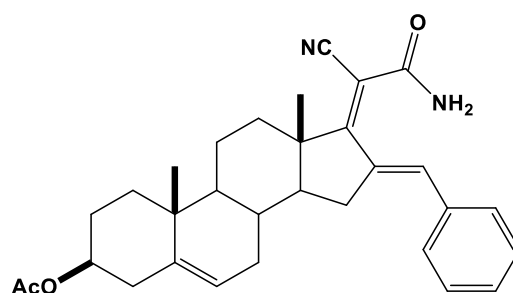


Figura 1.

Dentro de estos derivados esteroidales también se encuentran la adición de pequeños fragmentos como urea, tiurea, entre otros, un ejemplo son los esteroides sulfatasas (STS) que han recibido considerable interés como un objetivo de drogas, debido a su papel en la producción local

de andrógenos y estrógenos en los tejidos. Los cuales son inhibidores para cánceres dependientes de hormonas esteroidales como el de mama, endometrio y próstata, enfermedades de la piel dependientes de andrógenos como el acné, alopecia androgenética, y la disfunción cognitiva.²³

Los primeros inhibidores esteroideos de STS eran fosfonato, tiofosfonato,²⁴ y conjugados de sulfonato²⁵ de esteroides tales como los compuestos **1** a **3** (Figura 2) diseñado como análogos del sustrato sulfato de estrona.

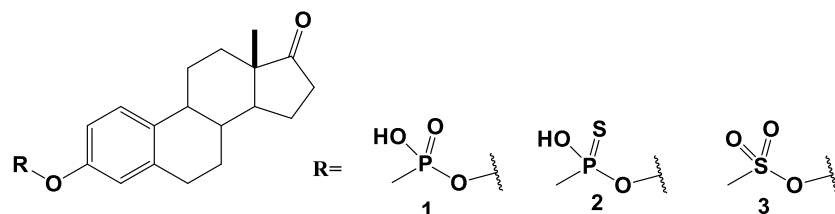
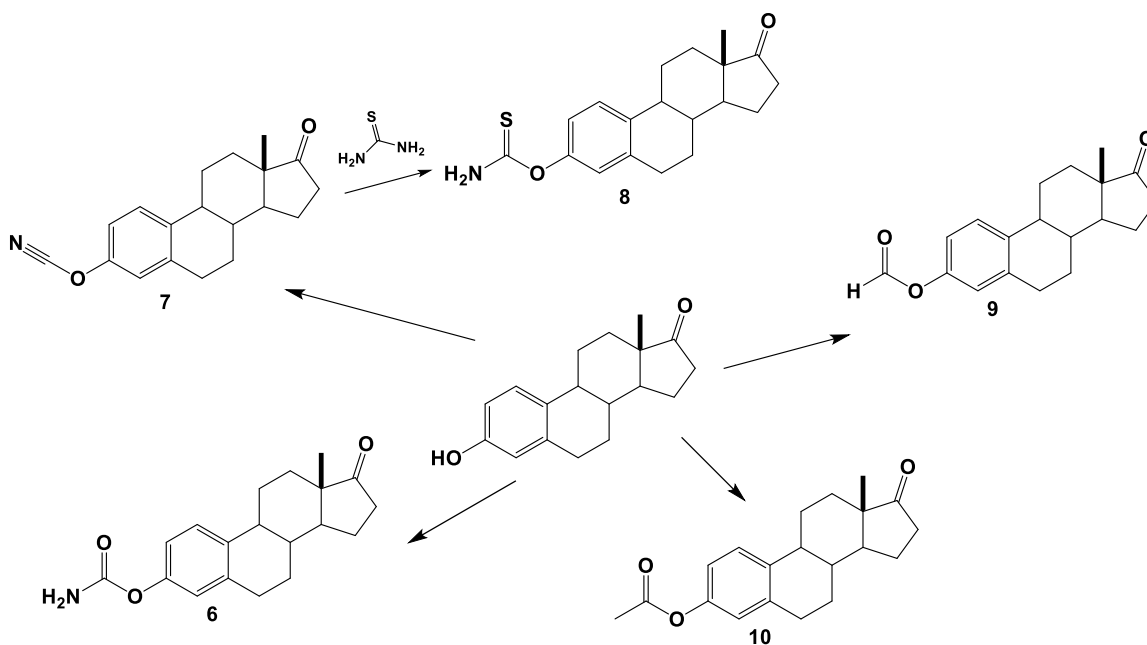


Figura 2.

Otro tipo de moléculas sintetizadas son las desarrolladas por una serie de conjugados de estrona del tipo estrona-3-O-C(O, S)-X, que se han preparado y evaluado para la inhibición de esteroide sulfatasa humana (STS). Entre ellos están derivados de carbamato (**6**), tiocarbamato (**8-7**), formiato (**9**), y acetato de (**10**) análogos de estrona, solamente **9** se encontró cianato para inhibir STS en un tiempo y manera dependiente de la concentración (Esquema 10).²⁶



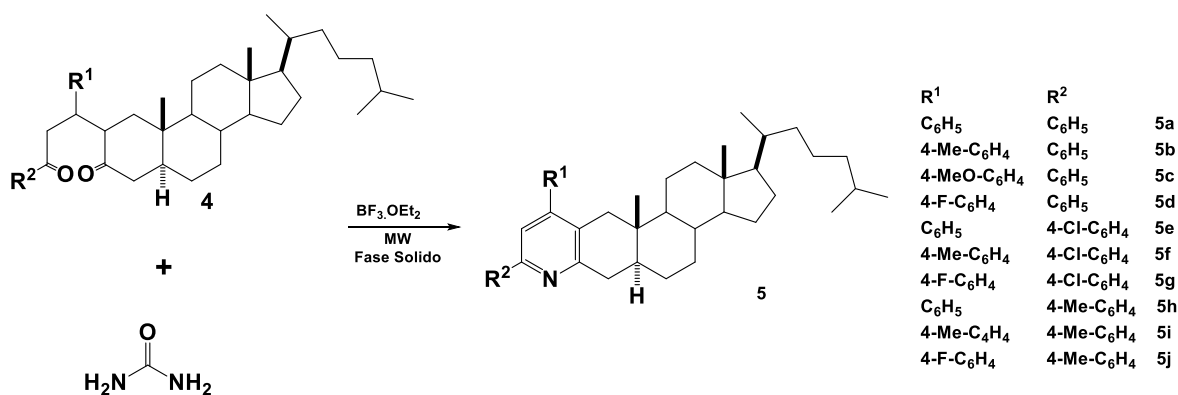
Esquema 10.

2.3 Heteroesteroides

Existen muchas moléculas cíclicas en las que otro elemento distinto del carbono forma parte del anillo, tales moléculas se denominan heterociclos que generalmente son ciclos que contienen nitrógeno, oxígeno y azufre entre otros.²⁷ La introducción de un heteroátomo, heterociclo o sustitución de uno o más átomos en la estructura de los esteroides a menudo resulta en alteraciones de sus propiedades biológicas, por ejemplo, el aumento de la citotoxicidad contra algunas líneas celulares de tumor. El aumento de la selectividad y la minimización de los efectos secundarios son todavía la prioridad de los químicos medicinales.²⁸

Los esteroides que llevan heterociclos fusionados al A o anillo D del esqueleto esteroide siguen atrayendo mucho interés farmacéutico ya que muchos de estos heteroesteroides poseen actividades biológicas.²⁹⁻³³ Debido a la notable importancia desde el punto de vista farmacológico y sintético, se están realizando grandes esfuerzos para acoplar esteroides con anillos pirazol, isoxazol, piridina, pirano, pirrol o pirimidina utilizando diversas estrategias sintéticas.³⁴⁻³⁶

La preparación de heterociclos esteroideos novedosos que contienen 4,6-diarilpiridina sustituido fusionado a las 2,3-posiciones del núcleo esteroideal. Los derivados de piridina (5a-j) se obtienen por reacción en fase sólida con urea en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador bajo irradiación con microondas (Esquema 11).³⁷



Esquema 11.

Se sabe que la fusión de un anillo heterocíclico con el esqueleto esteroideal altera la actividad de la molécula, por lo que se han desarrollado métodos para la obtención de nuevos derivados 2,4-disustituido benzo[b][1,4]tiazepina para tratar problemas anticonvulsivos, antimicrobiana, antifúngica.

Uno de ellos es por medio de la reacción de aldehídos esteroidales con 2-aminotiofenoles en DMF, catalizadas con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Figura 3).³⁸

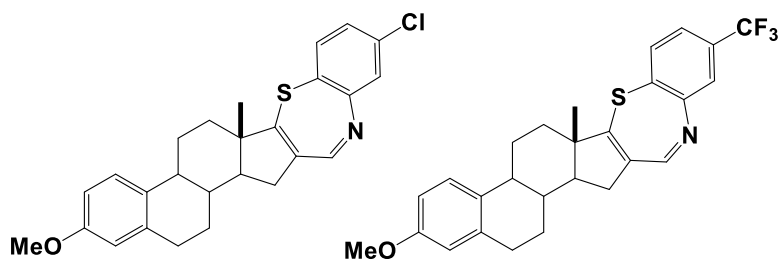


Figura 3.

2.4 Dímeros esteroidales

Un dímero es una especie química que consiste en dos subunidades estructuralmente similares denominadas monómeros unidas por enlaces que pueden ser fuertes o débiles. La clasificación de los dímeros de esteroides es muy extensa. En primer lugar, se pueden clasificar ampliamente en dímeros acíclicos (también conocidos como dímeros lineales) y dímeros cíclicos. Los dímeros acíclicos que implican conexiones entre los anillos A, B, C, D o a través grupos espaciadores directos. En los dímeros cíclicos de esteroides, puede ser directo o por medio de espaciadores, conduce a la formación de nuevos sistemas de anillos o estructuras macrocíclicas, por ejemplo, ciclocolatos o colafanos.³⁹

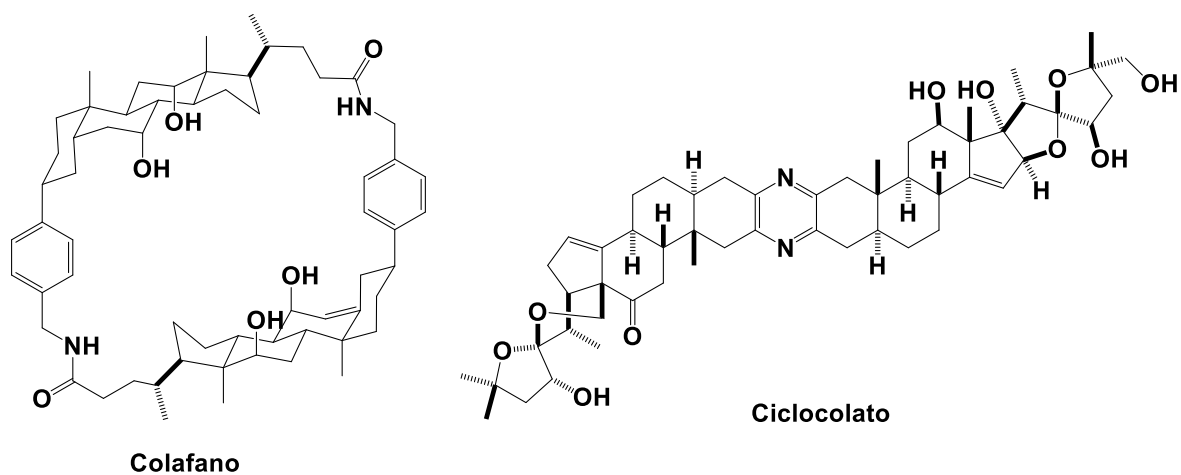


Figura 4.

Los dímeros esteroidales también pueden clasificarse como dímeros simétricos⁴⁰ y asimétricos;⁴¹ cuando un dímero se compone de dos unidades monoméricas de esteroides idénticos, se denomina un dímero simétrico (**2e**), y cuando dos unidades de esteroides monoméricas diferentes están involucrados o dos unidades de esteroides monoméricas idénticas se unen de una manera que no hay simetría en el dímero resultante, la dímero se conoce como un dímero asimétrico (**32**) Figura 5.⁴²⁻⁴³

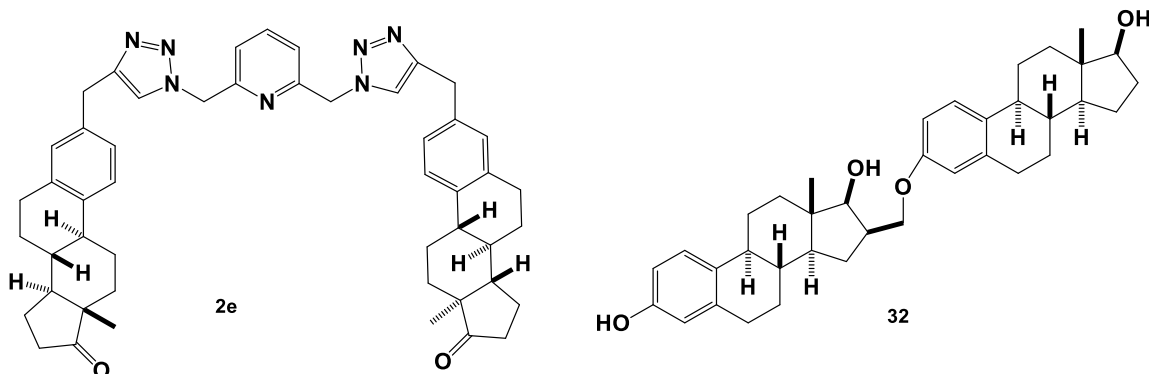


Figura 5.

Los enfoques sintéticos reportados hasta el momento, han dado lugar a la preparación de dímeros esteroides cíclicos y acíclicos, por la conexión entre dos esqueletos esteroidales a través de los anillos A-A, B-B, C-C, D-D o A-D. Los restos esteroidales podrían estar directamente vinculadas,⁴⁴ unido a través de grupos espaciadores y por la conexión a través de las cadenas laterales de esteroides.⁴⁵⁻⁴⁷ Estos derivados diméricos son un grupo especial de compuestos que han recibido recientemente atención significativa. Hay pruebas de que la dimerización de esqueleto esteroideal ofrece algunas características únicas que son aplicables en diferentes áreas, especialmente en la farmacología. Entre ellos, productos naturales tales como riterazinas y cefalostatinas (Figura 6) son esteroides diméricos clásicos con potente citotoxicidad.⁴⁸⁻⁴⁹

Debido al descubrimiento a mediados del siglo XX de las proteínas que contienen selenio (por ejemplo, glutatión peroxidasa, GPx), que ha demostrado actuar como defensas naturales contra el estrés oxidativo provocado por oxígeno y nitrógeno especies reactivas (ROS, RNS), cambió la concepción de selenio, que comenzó a ser considerado como un micronutriente esencial; hasta ahora, se han reportado más de 30 selenoproteínas, y los estudios epidemiológicos revelaron que el selenio se somete a las funciones biológicas esenciales en los seres vivos, como el mantenimiento del estado redox, o la producción de la hormona tiroidea. También se ha demostrado que bajas concentraciones de selenio en la dieta también puede conducir al desarrollo de una serie de enfermedades. Por lo que sea convertido en un reto la obtención de moléculas que contengan selenio debido a la importancia que tienen en diferentes áreas como catalizadores, intermedios sintéticos para la obtención de moléculas con actividad biológica.⁵²

Se han reportado diversas moléculas de tipo éster, azúcares, fenoles entre otros más, por ejemplo selenoureas, y selenazoles derivados de azúcar (Figura 8), la preparación de selenoureas (de azúcar protegidas y sin proteger son acopladas con derivados isoselenocianatos de fenilo en un rendimiento de 70-80%. La síntesis de un glucopiranos-2-il-selenazol (**47**) a partir de *O*-protegido 2-amino-2-desoxi-D-glucosa se preparó en cuatro etapas con un rendimiento de 79%.²

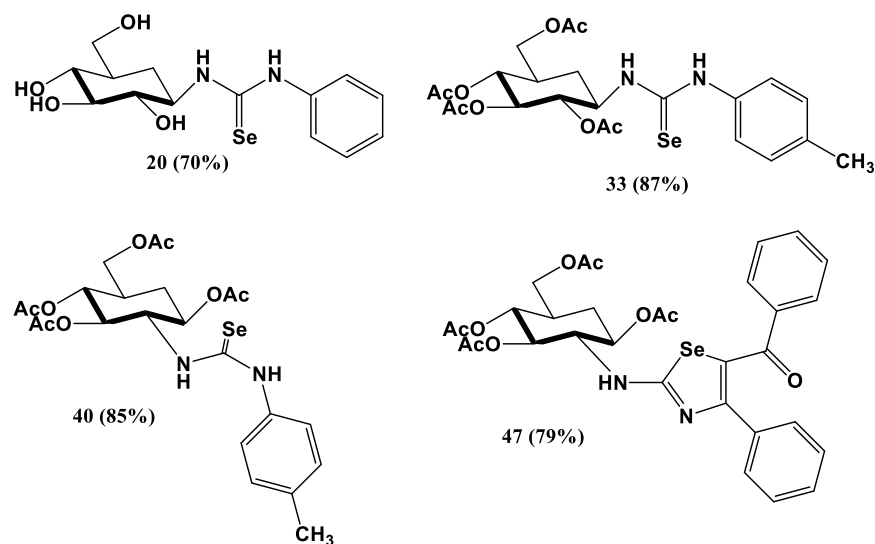


Figura 8.

Existen pocos reportes sobre derivados esteroidales que tengan selenio en su estructura por lo que el esfuerzo por sintetizarlos se vuelve cada vez más un reto, debido a que los esteroides representan una clase importante de productos naturales por su alta capacidad de penetrar en las células, que se unen a receptores nucleares y de membrana, al introducir el selenio se pueden obtener moléculas con efecto biológico contra diversas enfermedades. Una aplicación para la síntesis de selenoderivados esteroidales se desarrolló un método eficiente para la preparación de esteroides diversamente sustituidos en C-11 a partir de ácido cólico, a través de una epoxidación estereoselectiva y la apertura del epóxido como los pasos clave, debido a que al introducir un nuevo anillo y una nueva función en la posición C-11 del esqueleto esteroideal la cual es una posición clave desde un punto de vista biológico (Figura 9).⁵³

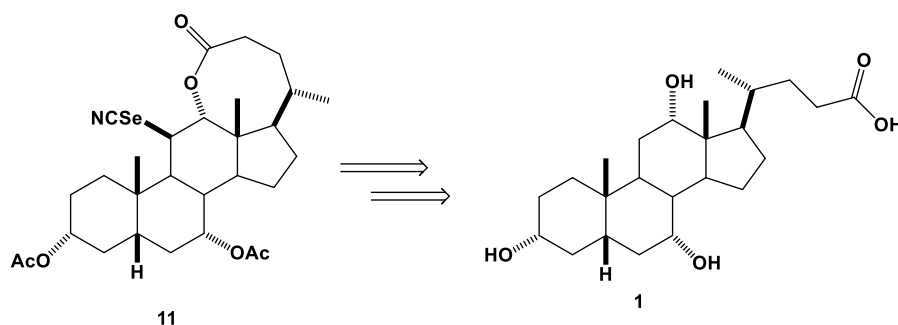


Figura 9.

La preparación estereoselectiva de la selenourea con *N*-fenilo (Figura 10) en C-3 se logró en un rendimiento de 85%. Además de que dicha selenourea es un derivado esteroideal hasta ahora desconocido, que resultó ser un eliminador de ROS (reactive oxygen species) potente, en particular contra los radicales libres ($EC_{50} = 29,47 \pm 2,33$ mM, método DPPH), y como imitador de la glutatión peroxidasa en la eliminación de H_2O_2 ($t_{1/2} = 4,8$ min, relación molar 1%).⁵⁴

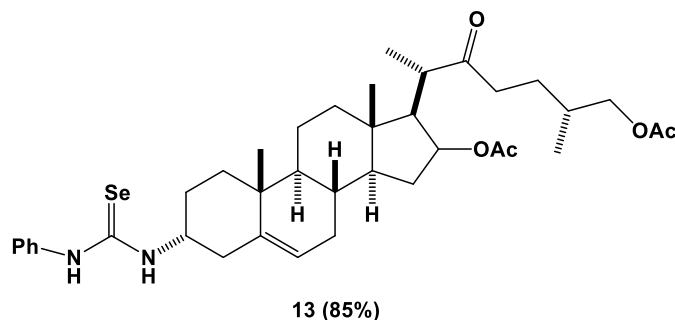


Figura 10.



CAPÍTULO III



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar diversos derivados esteroidales fusionados a heterociclos o con heteroátomos sobre alguna posición del núcleo esteroidal.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Utilizar la estrona para llevar a cabo la reacción de Vilsmeier-Haack sobre el grupo carbonilo obteniendo derivados con un sistema carbonílico α,β -insaturado clorado en posición β para la formación de los intermediarios en la obtención de los heteroesteroides.
- Los derivados obtenidos de dicha reacción serán tratados con diferentes derivados binucleófilicos para la formación de heterociclos en el núcleo esteroidal.
- Sintetizar distintos derivados que contengan en su estructura esteroidal heteroátomos como O, N, S o Se.
- Caracterizar los nuevos productos obtenidos mediante métodos físicos y espectroscópicos.
- Realizar distintas pruebas de antioxidación y actividad antiproliferativas en contra de distintas líneas celulares cancerosas de los derivados selenados.



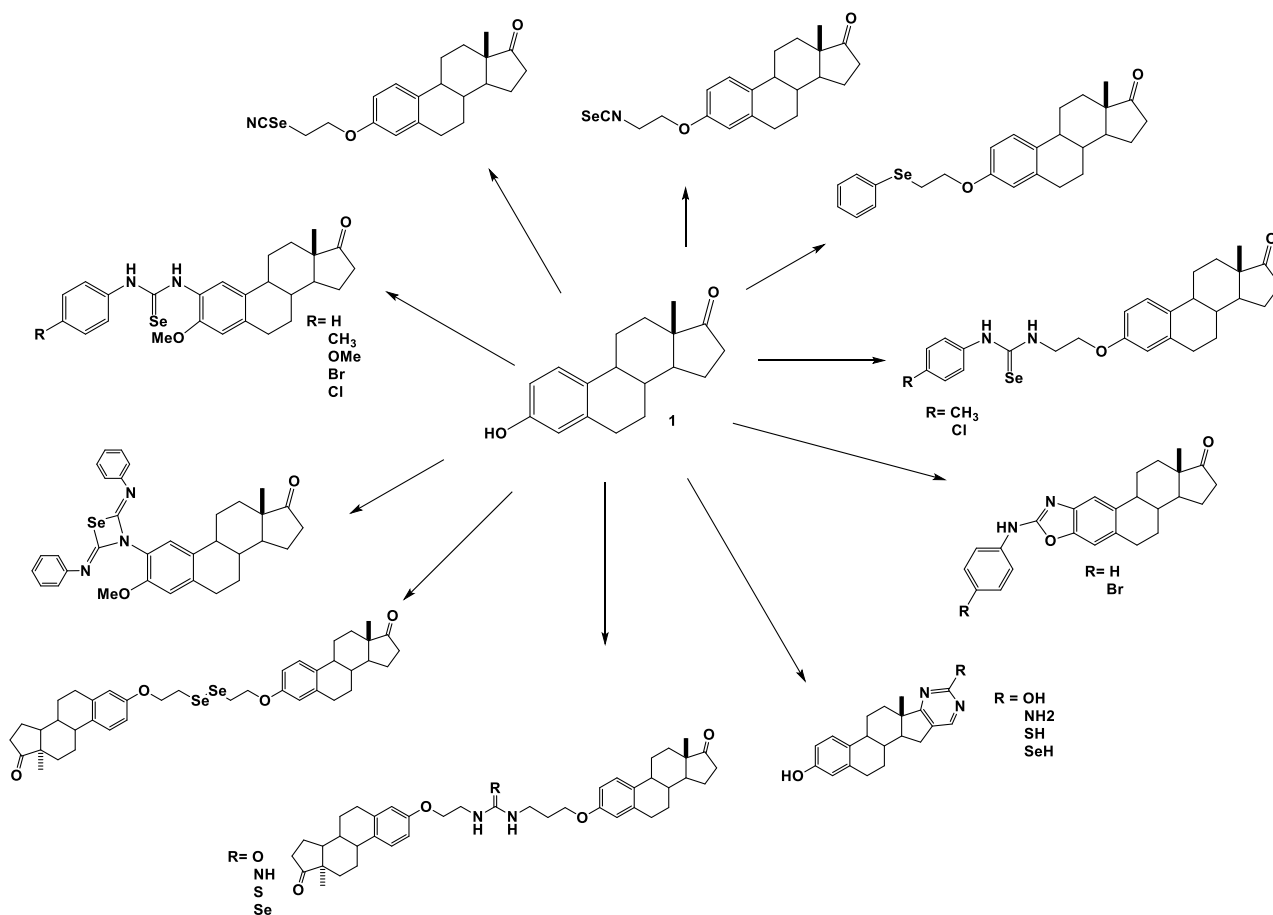
CAPÍTULO IV



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Síntesis de derivados esteroidales

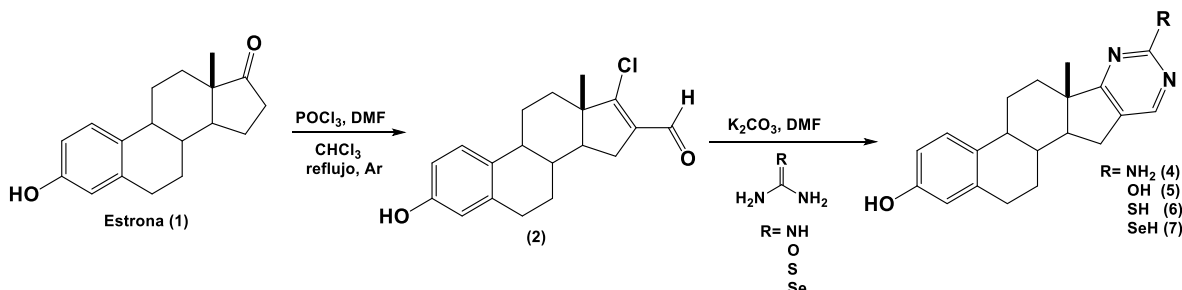
Para obtener los nuevos derivados esteroidales con heterociclos (O, N S, Se), en una posición o fusionados en el anillo A – D del núcleo esteroidal utilizando como materia prima la estrona (1) como se muestra en el esquema 11.



Esquema 11.

4.1.1 Obtención de heterocilos esteroidales en el anillo D

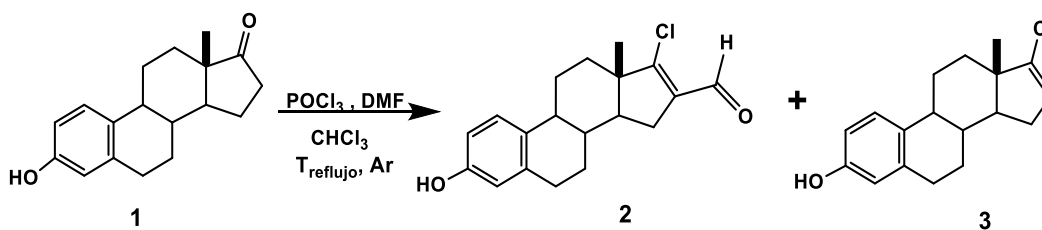
La síntesis de la familia de heterocilos esteroidales en el anillo D se realizó de acuerdo a la siguiente metodología (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de la familia de heterocilos esteroidales en el anillo D 4-7.

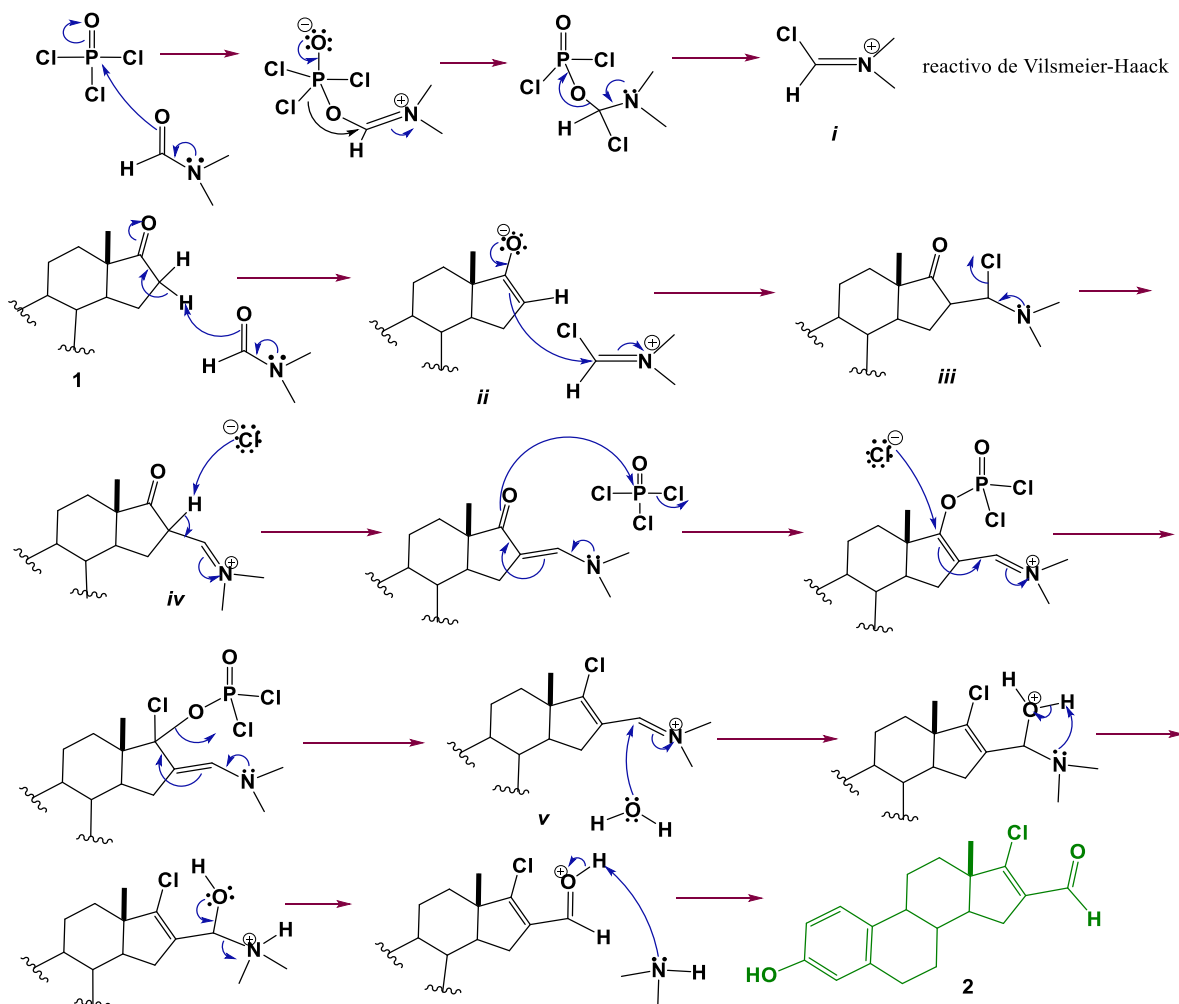
4.1.1.1 17-Cloro16-formilestrona-1,3,5,(10)-16-tetraen-3 β -ol

Se inicia con la formación de los intermediarios que serán útiles para la formación de los heterocilos. La estrona es sometida en las condiciones la reacción de Vilsmeier-Haack por medio de las condiciones de POCl_3 / DMF que fueron reportadas en 1998 por Vincent C. O. Njar¹ tal como se muestra en el esquema 13.



Esquema 13. Productos obtenidos de la reacción de V-H.

En dicha reacción, la formación de los compuestos **2** y **3** son favorecidos en un rendimiento de 30% y 23% respectivamente manteniendo la reacción durante 5 h, a pesar de que se dejó reaccionar durante el tiempo indicado en la técnica reportada se observó que no se consumió en su totalidad la materia prima, por lo que fue necesario adicionarse un exceso de POCl_3 y de DMF. 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. El mecanismo que se propone para la formación del compuesto **2** se presenta en el esquema 14.

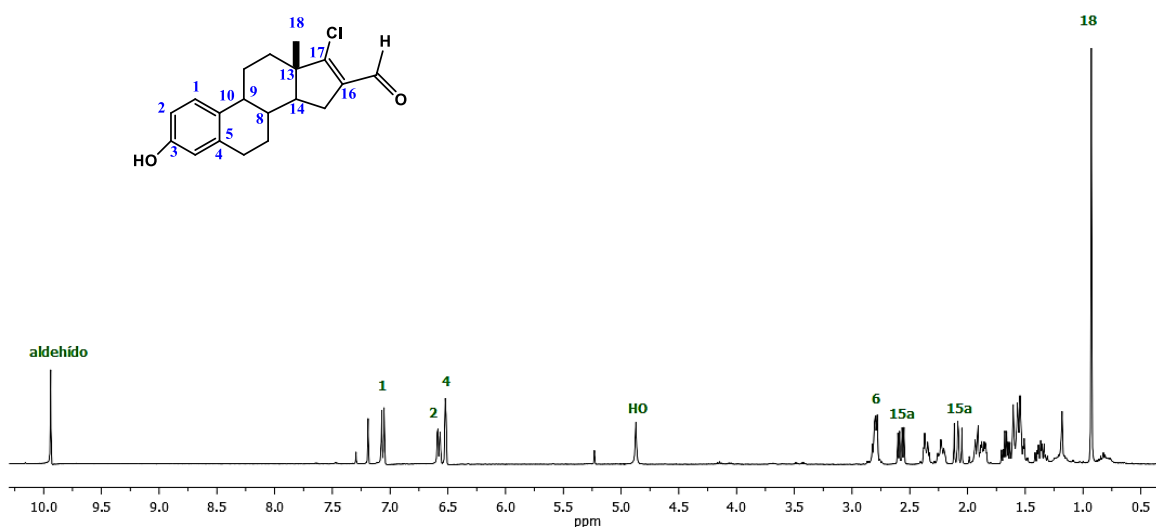


Esquema 14. Mecanismo propuesto para la formación del grupo aldehído en C-16.

El mecanismo que se propone para la formación del compuesto **2** inicia con la formación del agente formilante conocido como reactivo de Vilsmeier-Haack (*i*), el cual se forma cuando la N,N -dimetilformamida reacciona con el oxiclورو de fósforo, donde el par electrónico sin compartir del nitrógeno entra para formar un doble enlace desplazando el par electrónico quedando el oxígeno cargado negativamente, el cual atacara al fósforo para formar un intermediario donde otro oxígeno se carga negativamente. El par electrónico del oxígeno retorna hacia el fósforo desplazando al cloro el cual ataca al carbono desplazando el par electrónico al nitrógeno y estabilizando la carga del átomo de N . Posteriormente el par electrónico del nitrógeno nuevamente entra hacia el carbono para formar el doble enlace y eliminar el ion PO_2Cl_2^- y así formar la sal de halometilenimino que es el agente formilante (*i*), el cual se forma *in situ*. La molécula de DMF actúa como base extrayendo del protón del carbono α al carbonilo del esteroide para la formación del ion enolato *ii*, el par electrónico del oxígeno retorna desplazando el par electrónico del doble enlace que atacara al carbono del

reactivo de V-H desplazando así el par electrónico al nitrógeno y estabilizando la carga y formando un intermediario *iii*, dicho intermediario el par electrónico sin compartir del nitrógeno entra para formar un doble enlace eliminando al cloro y formando el ion iminio *iv*. El ion cloruro extrae el protón del carbono α al carbonilo para desplazar el par electrónico al nitrógeno, al retornar dicho par electrónico sin compartir del nitrógeno vuelve a desplazar el par electrónico del doble enlace que se formó para que el par electrónico del oxígeno ataque a una molécula de oxiclورو de fosforo eliminando un cloro. Este halógeno ataca al carbono del doble enlace hasta la eliminación del ion PO_2Cl_2^- y obtener las sales de halometilenimino *v*. Posteriormente el par electrónico del oxígeno de una molécula de agua que se obtiene del tratamiento de la sal de halometilenimina, ataca al carbono del ion imino para desplazar el par electrónico al nitrógeno, el par electrónico sin compartir del nitrógeno ataca a uno de los protones del oxígeno para estabilizar la carga de dicho átomo, uno de los pares electrónicos del oxígeno entra para eliminar a la amina, para que después el par electrónico sin compartir de la amina extrae el protón del oxígeno estabilizando la carga de dicho átomo y así formar el compuesto **2**.

Posteriormente los productos fueron caracterizados, en el espectro de RMN de ^1H del compuesto **2** y **3** muestran una clara diferencia con respecto a la materia prima, ya que en el compuesto **2** se observa una nueva señal en 9.94 ppm del H de aldehído que en el compuesto **3** no existe, pero dicho compuesto se diferencia del compuesto **2** y de la materia prima por la presencia de la señal de 5.58 ppm que se asignó al protón vinílico de C-16, al igual de un pequeño desplazamiento de la señal del protón de grupo OH, que en el compuesto **2** se muestra claramente como una señal simple bien definida en 4.87 ppm mientras que en el compuesto **3** se observa como una señal ancha en 4.78 ppm. Las demás señales no muestran un cambio significativo en el desplazamiento con respecto a la materia prima (Figura 11).



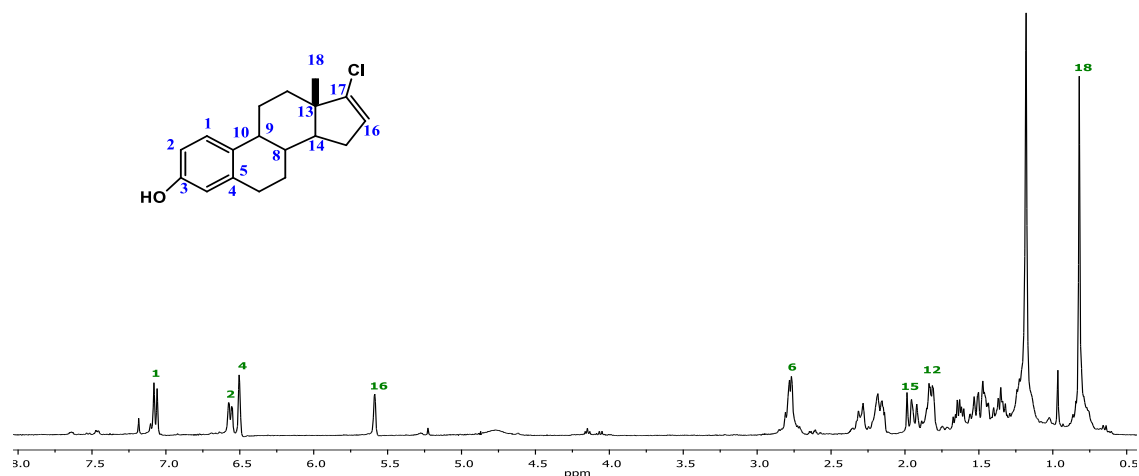
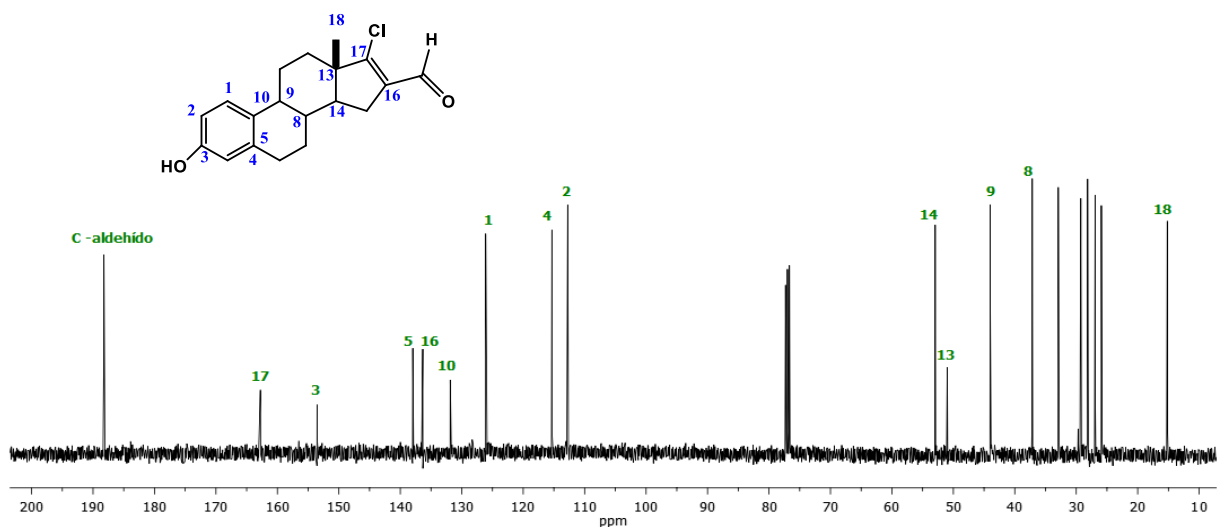


Figura 11. Espectros de RMN de ^1H de los compuesto **2** y **3** respectivamente.

El espectro de ^{13}C se muestra grandes diferencias entre el compuesto **2** y **3** con respecto a la materia prima, donde en el primer compuesto **2** se observa la aparición de una nueva señal en 188.25 ppm que pertenece al C de aldehído y una señal en 136.35 ppm del C-16 y 162.8 ppm para C-17 que son los carbonos vinílicos del sistema carbonílico α,β -insaturado, a diferencia del compuesto **3** que no existe sistema carbonílico α,β -insaturado, pero si se observan los desplazamientos de los carbono pertenecientes al doble enlace C=C C-16 y C-17 en 124.5 ppm y 144.7 ppm respectivamente. Las nuevas señales que se observaron en ambos productos no se muestran en la materia prima. Otra diferencia en dichos compuestos es que existieron pequeños desplazamientos de C-3, debido a que en el compuesto **2** el C-17 se presenta en 153.55 ppm a diferencia del compuesto **3** en 153.31 ppm, los demás carbonos no muestra ningún cambio significativo con respecto a la materia prima (Figura 12).



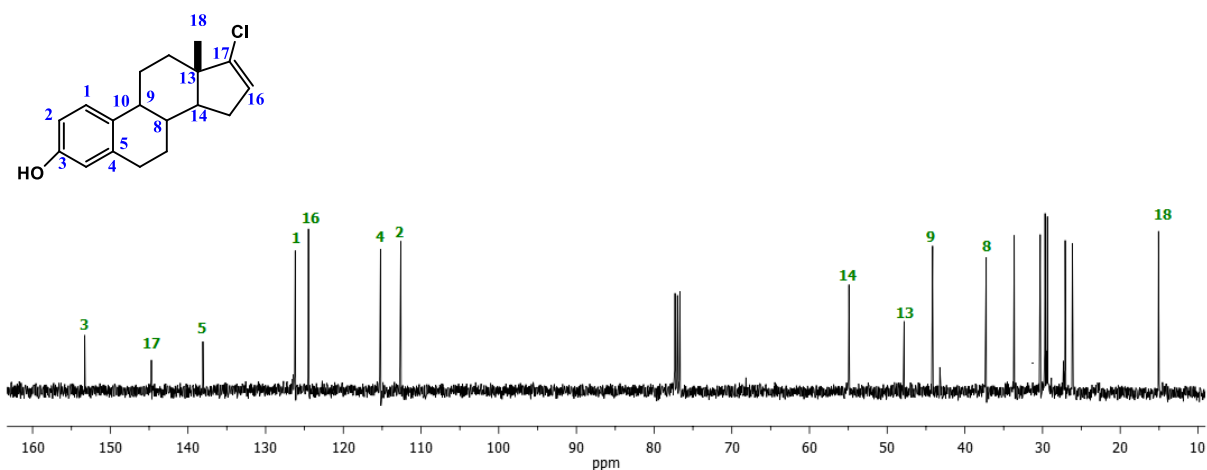
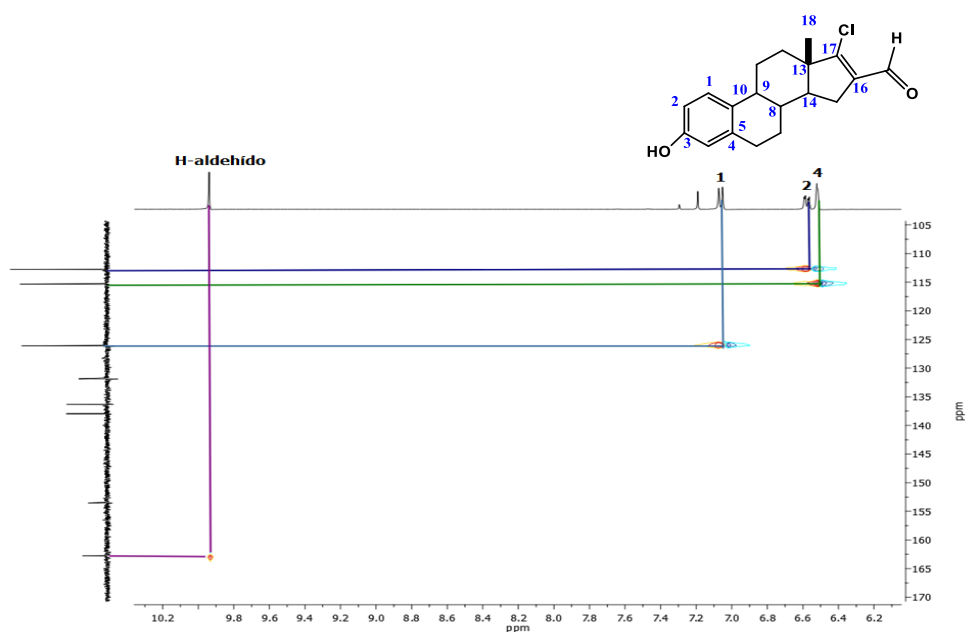


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 2 y 3.

Una señal muy importante para determinar que se obtuvo el compuesto 2 fue la señal que se presenta en el experimento HSQC, del carbono que aparece en 188.25 ppm señal perteneciente a un carbono de aldehído que nos correlaciona claramente con su protón en 9.94 ppm; donde en el HSQC del compuesto 3 no existe tal correlación al no tener presente el grupo del aldehído en el esteroide. Otra comparación de dichos compuestos es la correlación entre el C-16 con su protón; debido a que en el compuesto 3 existe tal la correlación a diferencia del compuesto 2, que por ser un carbono sin hidrógenos no hay dicha correlación; ya que el experimento de HSQC es la correlación de un protón con su carbono. Se identificaron perfectamente las señales de los protones 1, 2 y 4 del compuesto 2 así como las del compuesto 3 (Figura 13).



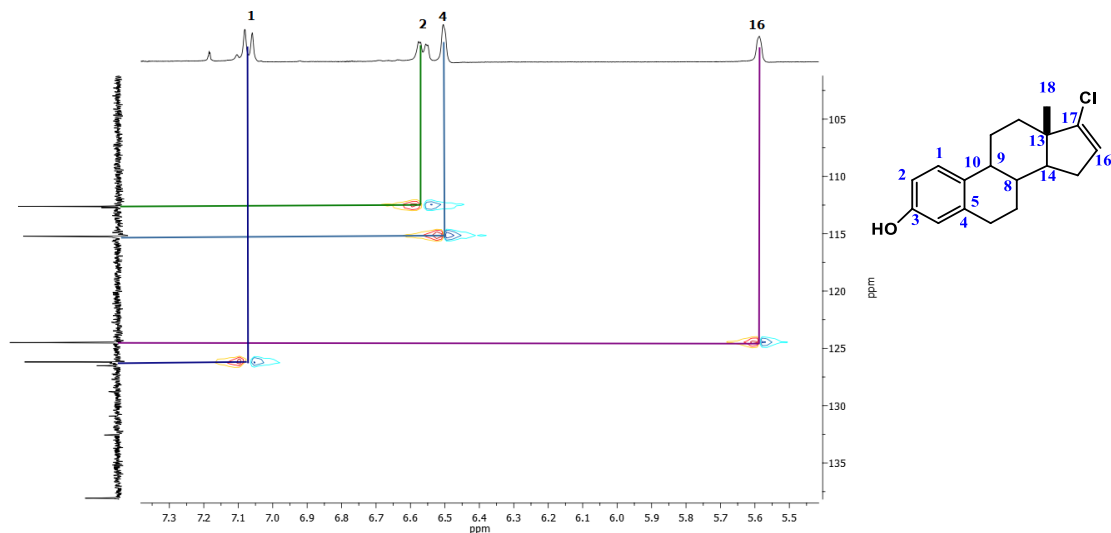
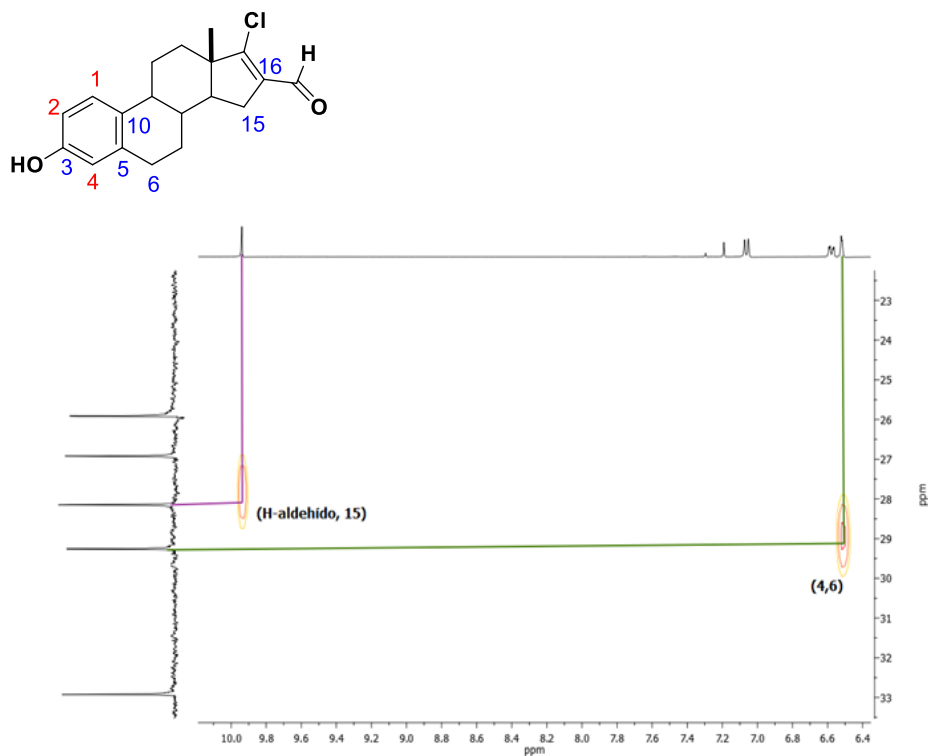


Figura 13. Espectro parcial de HSQC de los compuestos 2 y 3.

La identificación de otros carbonos se realizó por el experimento de HMBC. Por ejemplo del compuesto 2 los carbonos 15 y 16 se realizaron por medio del hidrógeno del aldehído que previamente se había identificado por medio de HSQC, la asignación de los carbonos 3, 5, 6 y 10 se realizaron por medio de los protones 1, 2 y 4 al mismo tiempo que la corroboración de sus carbonos de dichos protones (Figura 14).



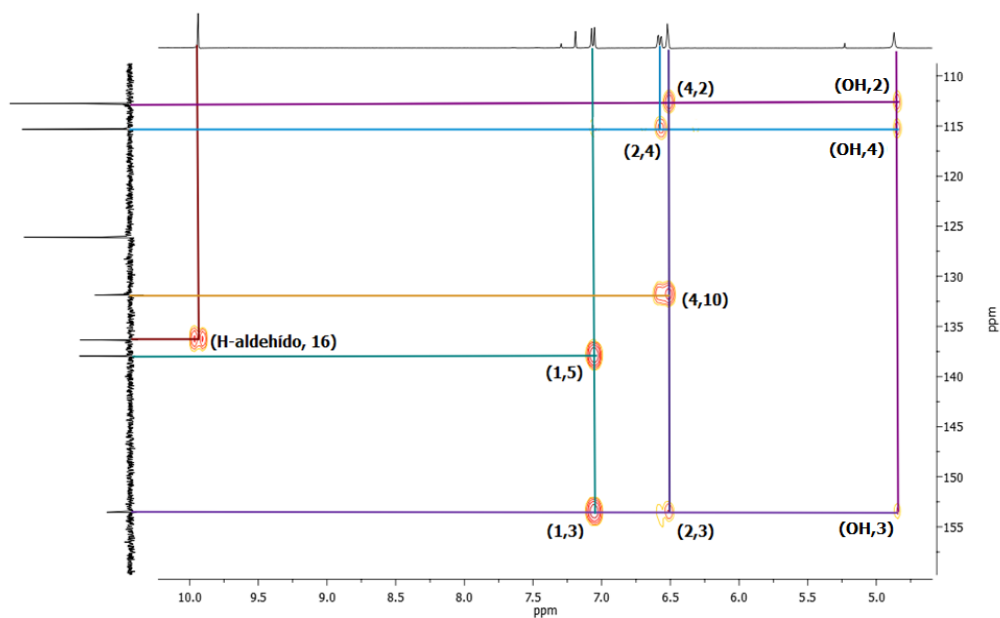
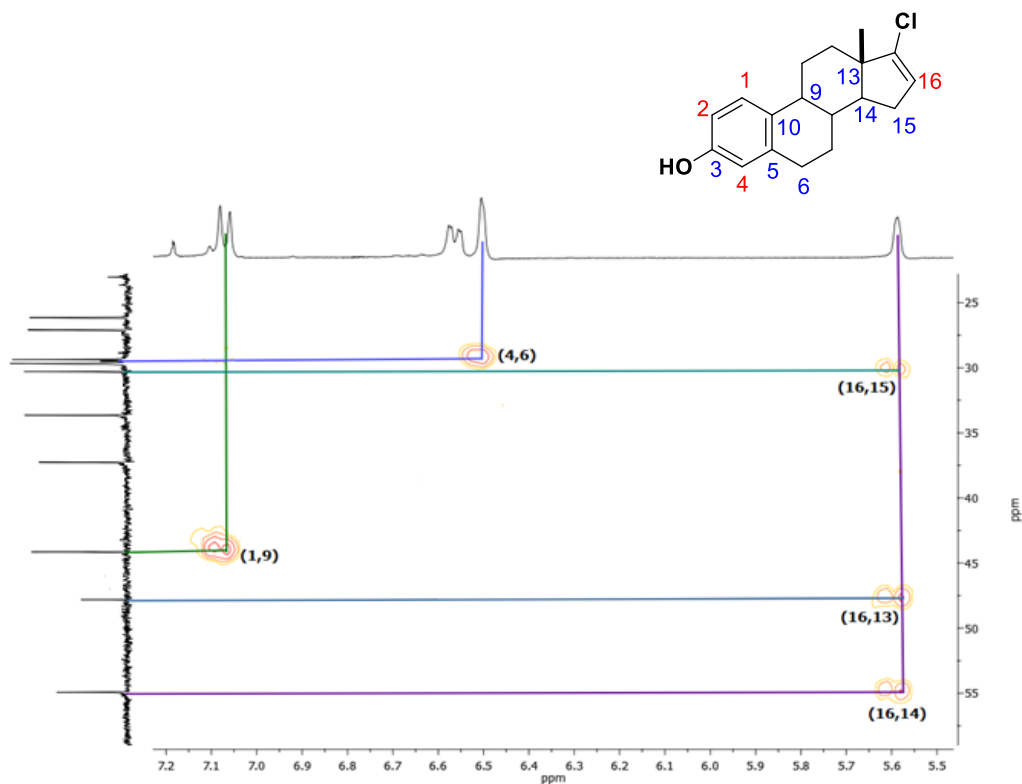


Figura 14. Espectro parcial de HMBC del compuesto 2.

Del compuesto 3, la identificación por medio del HBMC de los carbonos 3, 5, 6, 9, 13, 14 y 15 se realizaron con ayuda de los protones 1, 2, 4 y 16 previamente identificados, también se puede comprobar la asignación de las señales de los carbonos de los protones mencionados (Figura 15).



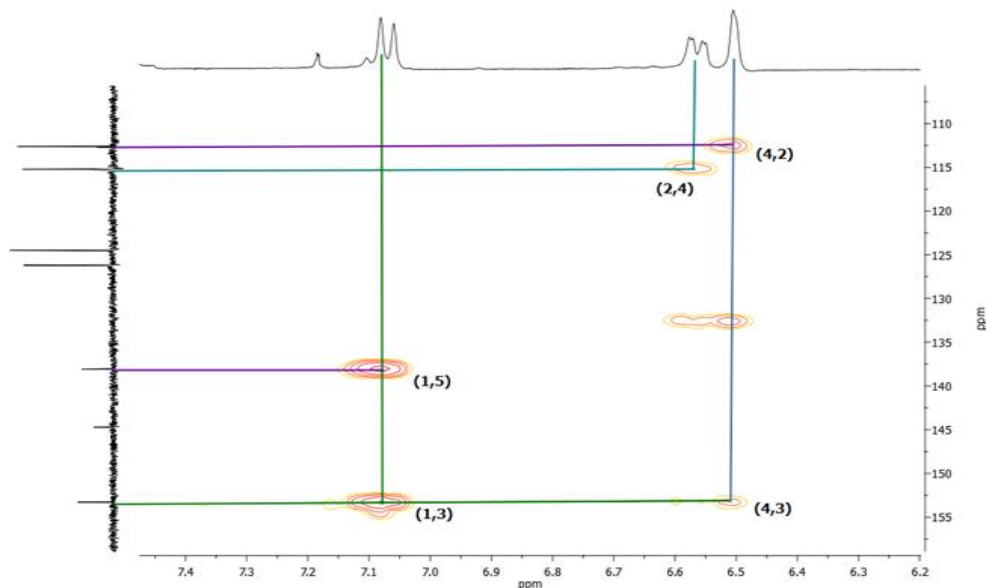
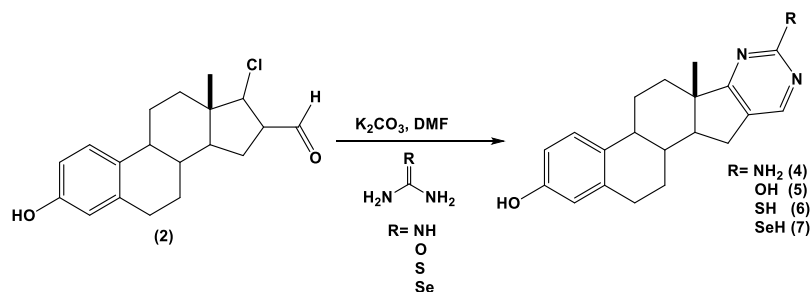


Figura 15. Espectro parcial de HMBC del compuesto 3.

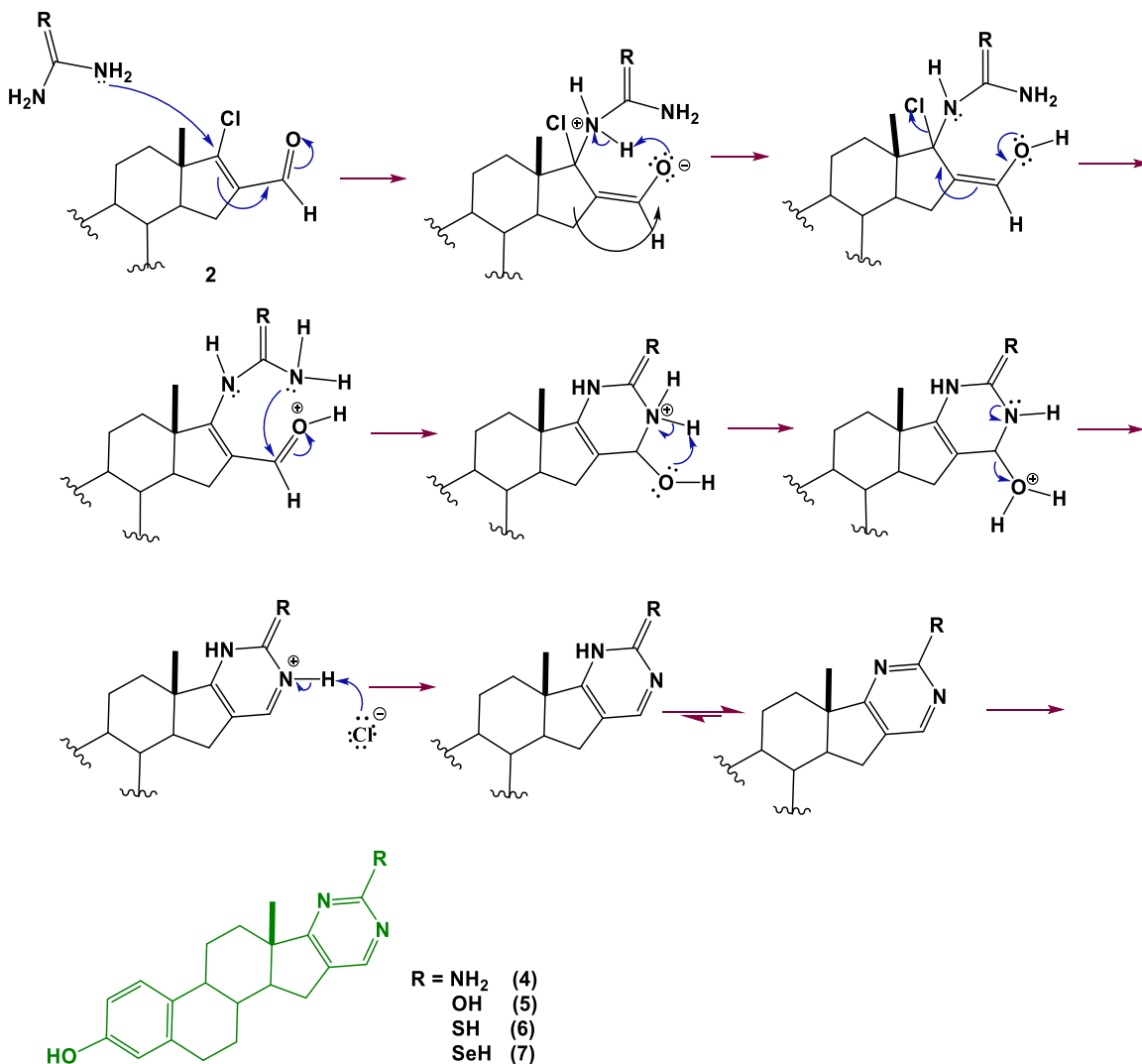
4.1.1.2 Obtención y caracterización de heterociclos de pirimidina



Esquema 15. Síntesis de los heterociclos de pirimidina en el anillo D.

Para obtener los diversos heterociclo de pirimidina sustituidos con heteroátomos de N, O, S y Se en el anillo D del derivado estrona **2** como se muestra en el esquema 15, se utilizaron diversos derivados binucleofílicos como; guanidina, urea, tiourea o selenourea, los cuales son los lleven a cabo el ataque nucleofílico sobre el grupo carbonílico del aldehído. En esta reacción el cambio de color fue muy notorio cuando reacciono pasó de café a negro, donde el tiempo de reacción fue corto comparado con otros heterociclos reportados en la literatura,⁷⁰ debido a que el consumo de toda la materia prima se llevó a cabo completamente en un tiempo de 2 h. El compuesto fue purificado en un sistema 8:2 (Hex/AcOEt) para quitar impurezas e incrementándolo después un sistema 6:4

(AcOEt/Hex), lo que facilitó su purificación debido a la diferencia de polaridad. El mecanismo propuesto para la formación de los heterociclos se representa en el esquema 16.



Esquema 16. Mecanismo probable de formación del heterociclo en el anillo D.

La formación del heterociclo comienza con el ataque del par electrónico no compartido de uno de los nitrógenos de los derivados binucleofílicos, atacando al carbono 17 y desplazando el par electrónico del doble enlace hacia el grupo carbonilo, al mismo tiempo que desplaza el par electrónico hacia el oxígeno del carbonilo. En dicho intermediario uno de los pares electrónicos del oxígeno atrae al protón unido al nitrógeno para estabilizar la carga y formar un alcohol, posteriormente el par del oxígeno entra para formar un doble enlace desplazando el par electrónico del doble enlace carbono-carbono y consecutivamente favorece la eliminación del cloro. El par

electrónico sin compartir del otro nitrógeno ataca al carbono del carbonilo desplazando el par electrónico hacía el oxígeno estabilizando su carga, para que después nuevamente el par electrónico del oxígeno extraiga el protón del nitrógeno estabilizando su carga y formando el ion hidronio, nuevamente el par electrónico sin compartir del nitrógeno que se unió al carbono del que era carbonilo, entra para formar un nuevo doble enlace eliminando agua que se formó. El ion cloruro formado extrae el protón para estabilizar la carga del nitrógeno, después ocurre una tautomerización ceto-imina y así formar los compuestos 4-7.

En el espectro de RMN de ^1H se muestra una nueva señal en 8.0.1 ppm que se asignó al protón de un doble enlace de 4' del heterociclo y la desaparición de la señal del aldehído que se veía en 9.94 ppm en la materia prima. Todas las demás señales permanecen sin ningún cambio relevante, debido a que los espectros de los 4 compuestos son muy similares. (Figura 16).

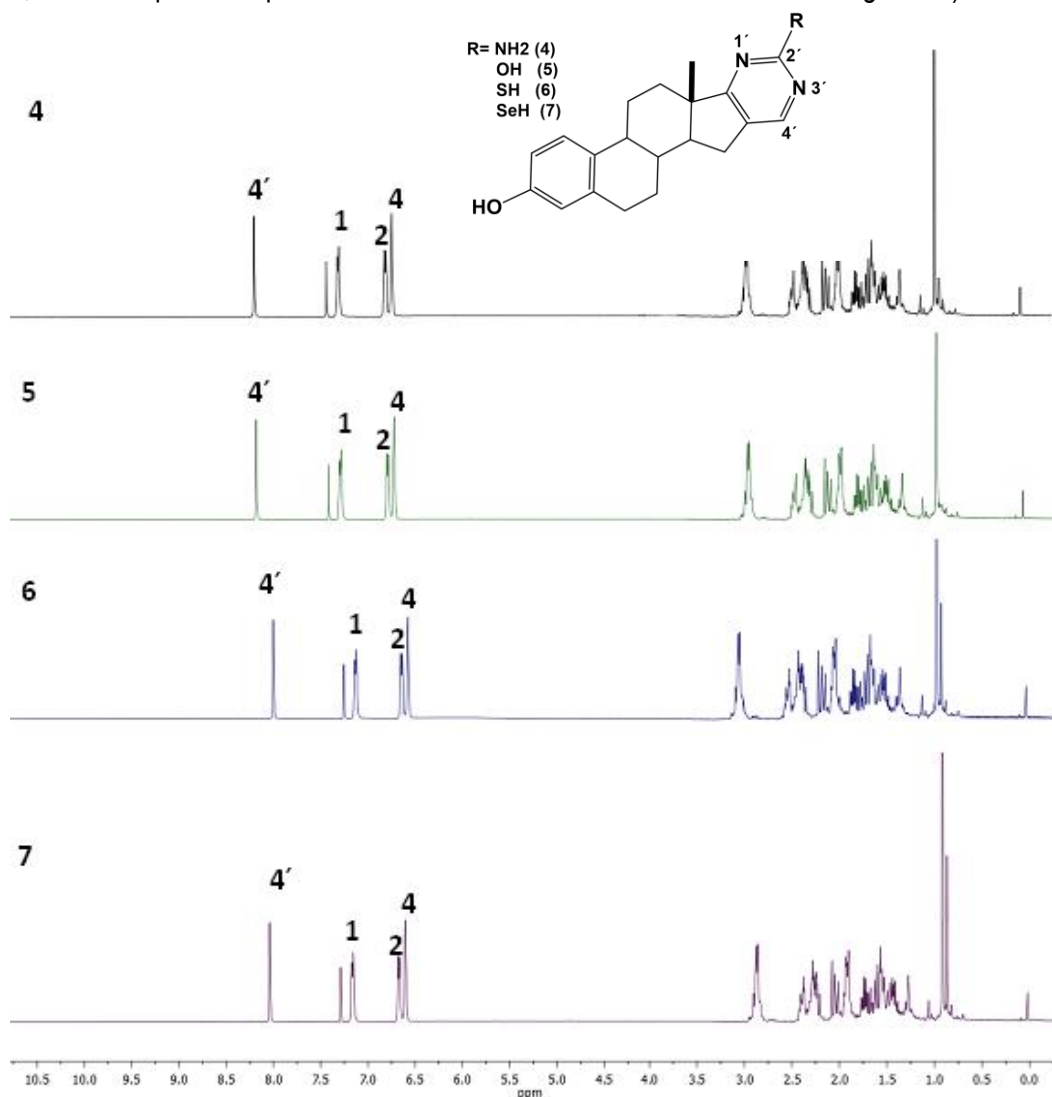


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H de los compuestos 4-7.

En el espectro de ^{13}C se muestra claramente la desaparición de la señal en 188.25 ppm del carbono de aldehído y la aparición de una nueva señal aproximadamente a 153.0 ppm que pertenece al C-4' del heterociclo, además de la señal del C-2' en 162.0 ppm perteneciente al carbono de los sistemas binucleofílicos. También se muestra un cambio en las señales del C-17 y C-16, debido a que el C-17 ahora aparece en 183.0 ppm y el C-16 se desplaza a 123.0 ppm como señal de doble enlace. El resto de las señales no tienen un cambio significativo con respecto a la materia prima (Figura 17).

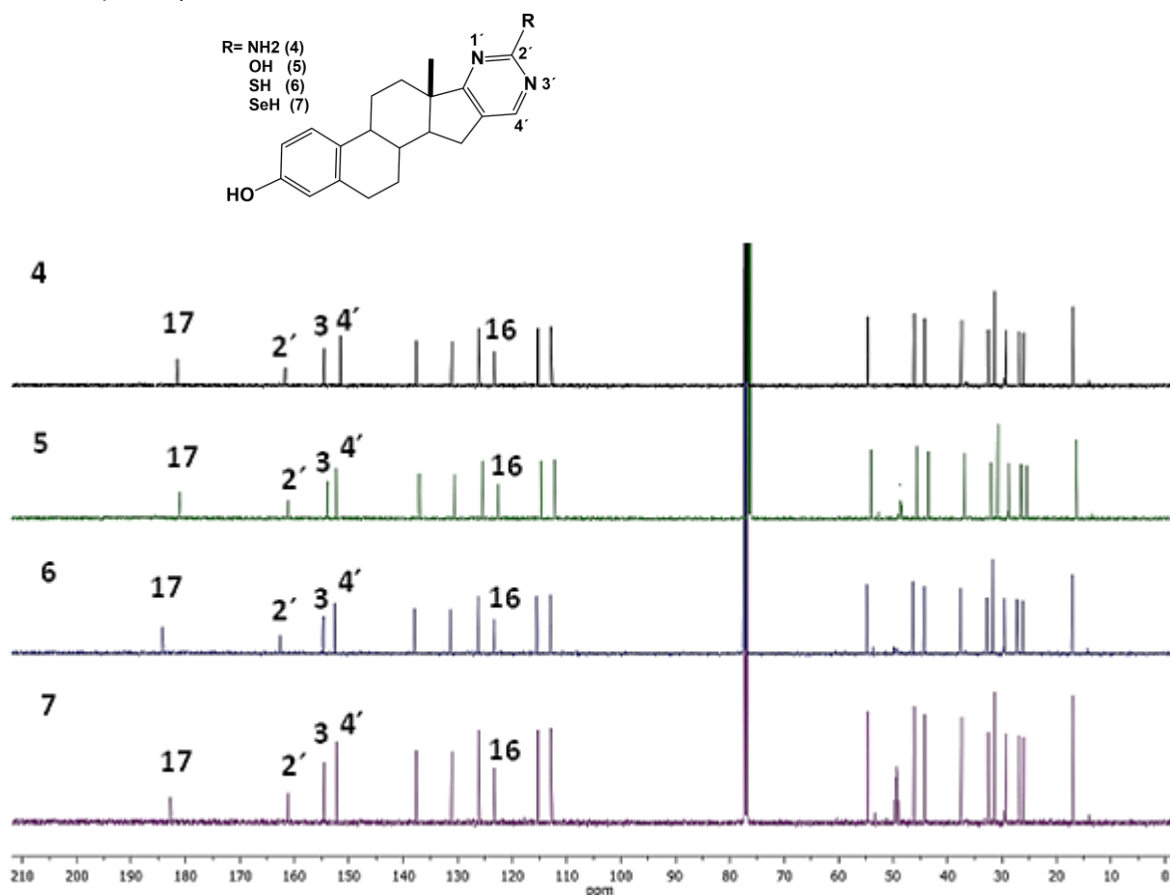
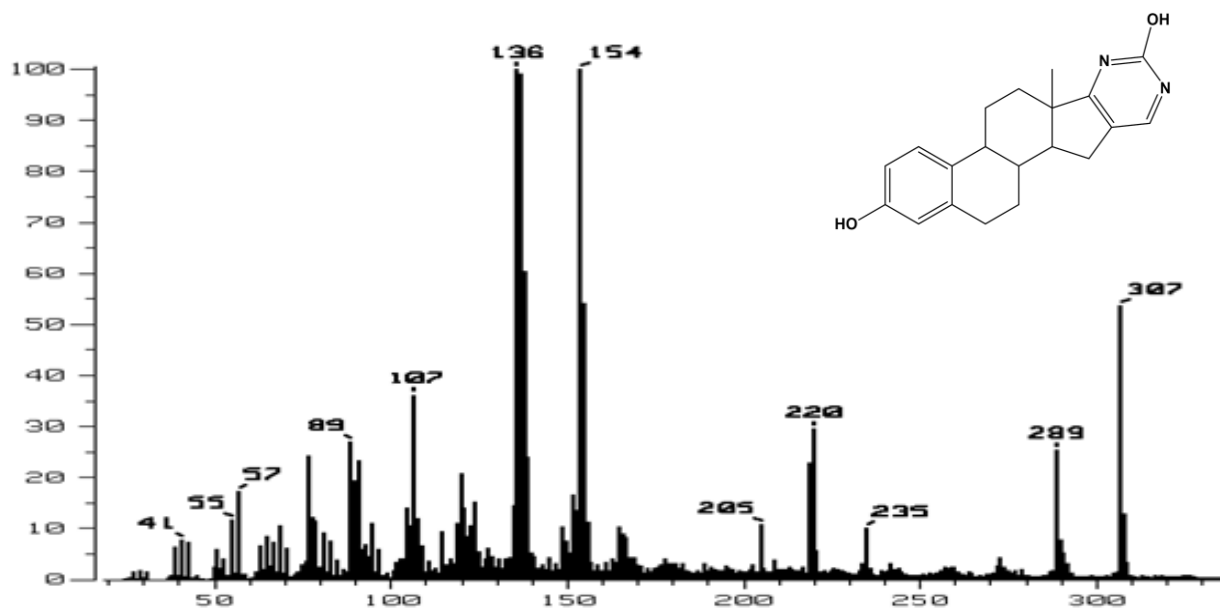


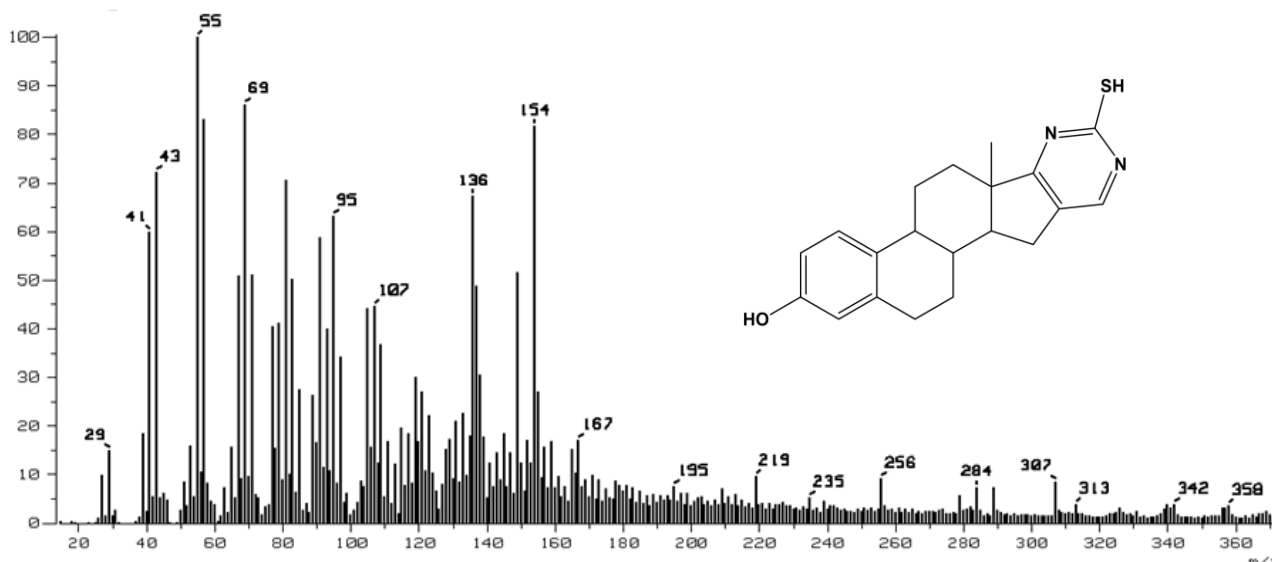
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C de los compuestos 4-7.

En el espectro de masas se muestran picos de m/z y abundancia (%) semejantes para 3 de los derivados (5-7). El derivado 4 fue reportado⁷⁰ en 2003 por Matsumoto y col., para m/z 322 (MH^+ , 1.4); 321 (M^+ , 0.8). En los productos 5-7 no se observan claramente los picos ión moleculares o su abundancia es muy pequeña (entre 0.2 – 2%) probablemente a que estos son muy inestables, pero se observan 5 picos comunes en los producto para 5 las de 154 (83), 136 (83), 107 (30), 89 (23), 57 (14); para 6 las de 154 (68), 136 (56), 107 (37), 89 (22), 57 (69); para 7 las de 154 (82), 136 (82), 107 (40), 89 (30), 57 (13) (Figura 18).

Compuesto 5.



Compuesto 6.



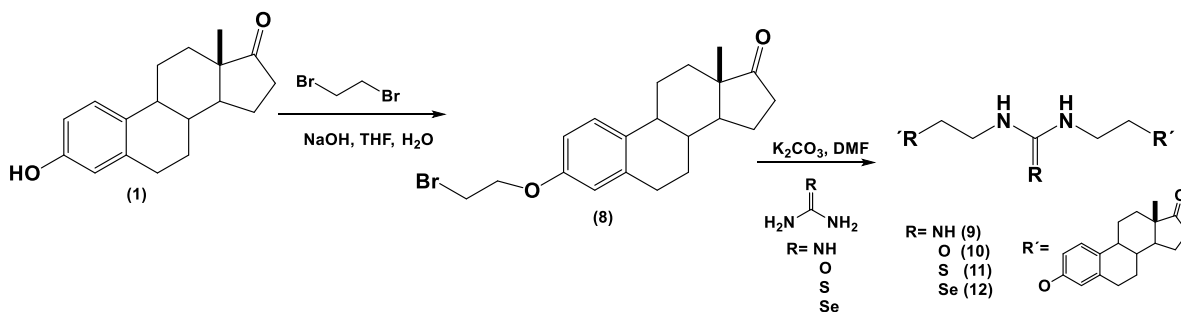
Compuesto 7.



Figura 18. Espectros de masas de 5-7.

4.1.2 Síntesis de dímeros esteroidales

Se obtuvieron nuevos dímeros esteroidales con *linkers* de urea, tiurea, guanidina y selenourea.



Esquema 17. Síntesis de los derivados diméricos 9-12.

4.1.2.1 3-[(2-Bromo)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

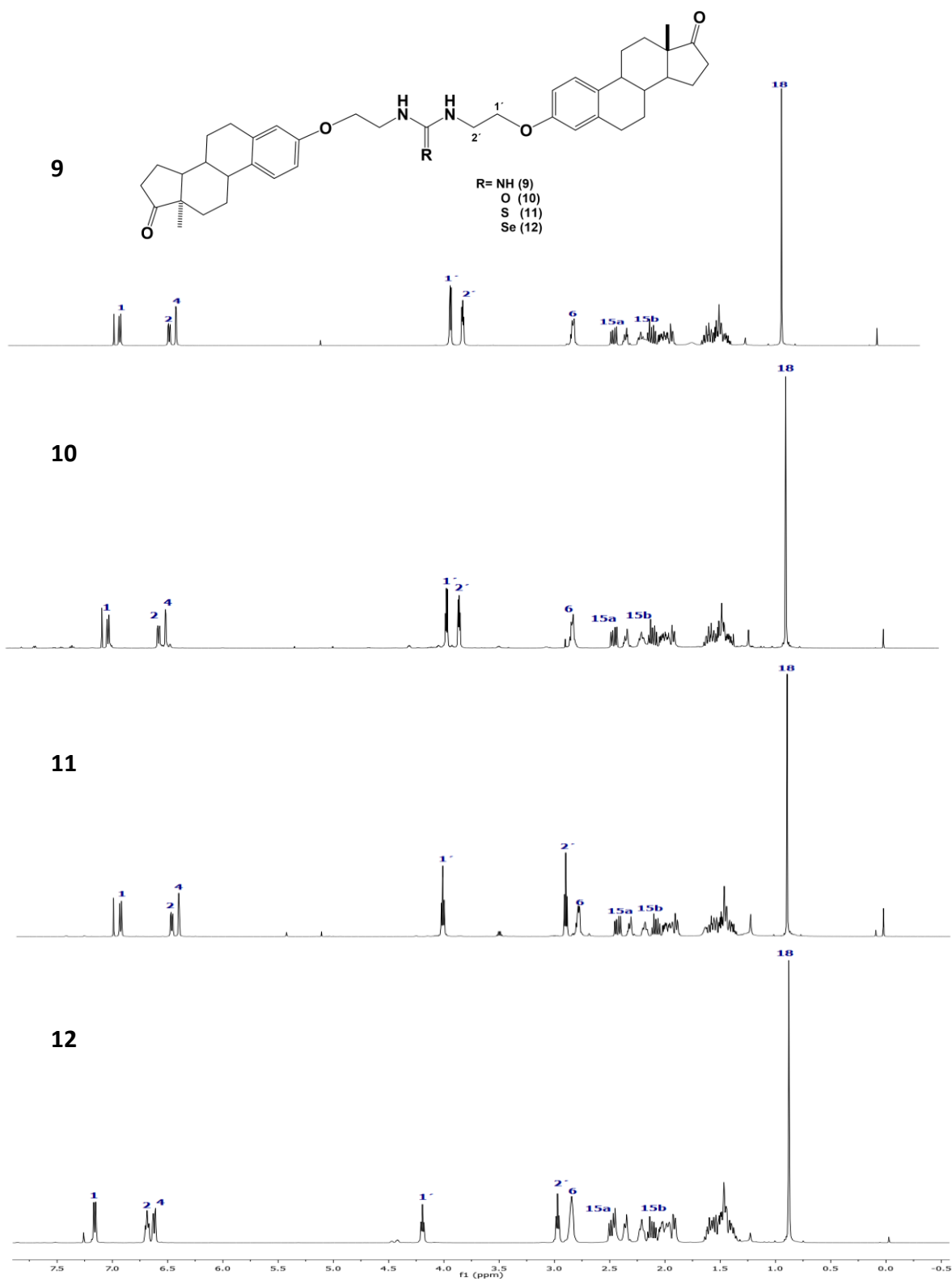
La obtención de derivado **8** se logró a través de la reacción de la estrona con el dibrometano en exceso para evitar la dimerización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 70 °C, se observó que al incrementar esta temperatura no se logra obtener el monómero **8** sino el dímero el cual es muy inestable y se

descompone. La reacción que se lleva a cabo es de tipo S_N2 en presencia de NaOH en exceso, los datos espectroscópicos fueron comparados con la literatura.⁵⁸

4.1.2.2 Formación de dímeros esteroidales

La obtención de los dímeros esteroidales a partir del compuesto **8** con diversos *linkers*, se dio por medio de desplazamiento nucleófilo por parte de derivados binucleofílicos como; la guanidina, la tiurea, la urea o la selenourea, las condiciones de reacción que se probaron fueron dos: la primera es a temperatura ambiente, como base K_2CO_3 y en CH_2Cl_2 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 temperatura de reflujo en donde el cambio fue evidente observándose que se formaba un compuesto más polar que la materia prima.

En el espectro de RMN de 1H se muestra la similitud de muchas señales como la de H-1 entre 7.20-7.16 ppm, la de H-2 entre 6.73-6.68 ppm y la de H-4 entre 6.66-6.62 ppm. El único cambio que es notorio en el espectro es la de H-2' en cual se encuentra entre 3.94-2.97 ppm, este notable cambio se atribuye al efecto inductivo de los átomos (N, O, S y Se), donde los compuestos **9** y **10** que tienen átomos más electronegativos son el N y O por lo que se ve afectado H-2' a frecuencias más altas en comparación de los compuestos **11** y **12** que contienen los átomos de S y Se que son menos electronegativos. El H-1' se encuentra con pequeños cambios con respecto a la materia prima entre 4.21-4.06 ppm (Figura 19).

Figura 19. Espectro de RMN de ^1H de los compuestos 9-12.

Dentro del espectro de RMN de ^{13}C se nota el cambio de C-2' a frecuencias más altas para los compuestos **9** y **10** en 61.5 ppm, debido a la influencia del efecto inductivo por parte de los átomos de N y O, que son átomos más electronegativos en comparación con los compuestos **11** y **12** que contienen átomos de S y Se menos electronegativos que los anteriores en 25.8 ppm y 22.8 ppm respectivamente. (Figura 20).

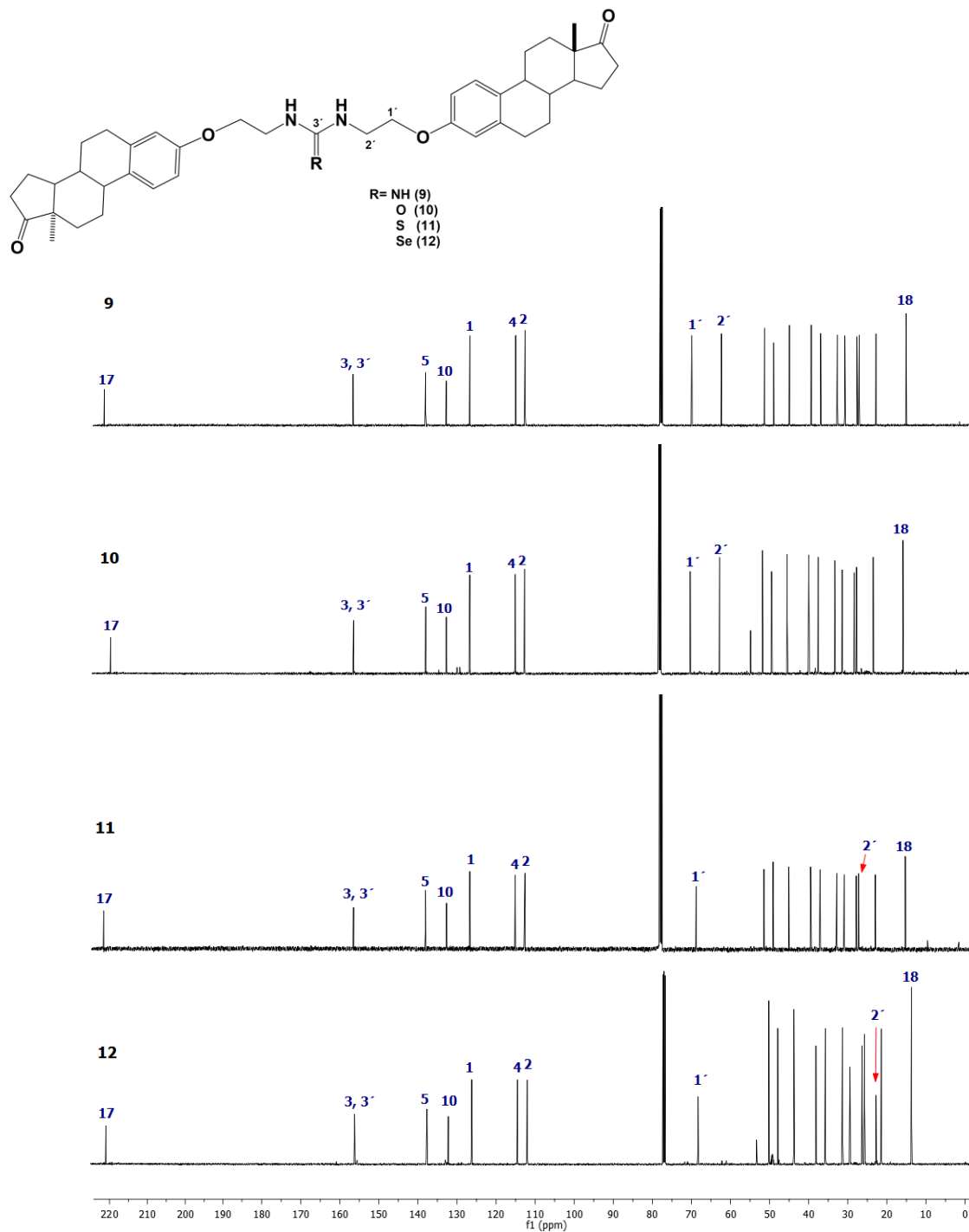


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C de los compuestos **9-12**.

En el experimento HMBC de 2D se logró ver un acoplamiento con lo que se logró identificar el C-3' que cae junto con el C-3 entre 156.2 -156.6 ppm, el resto de las señales se muestran sin un gran cambio (Figura 21).

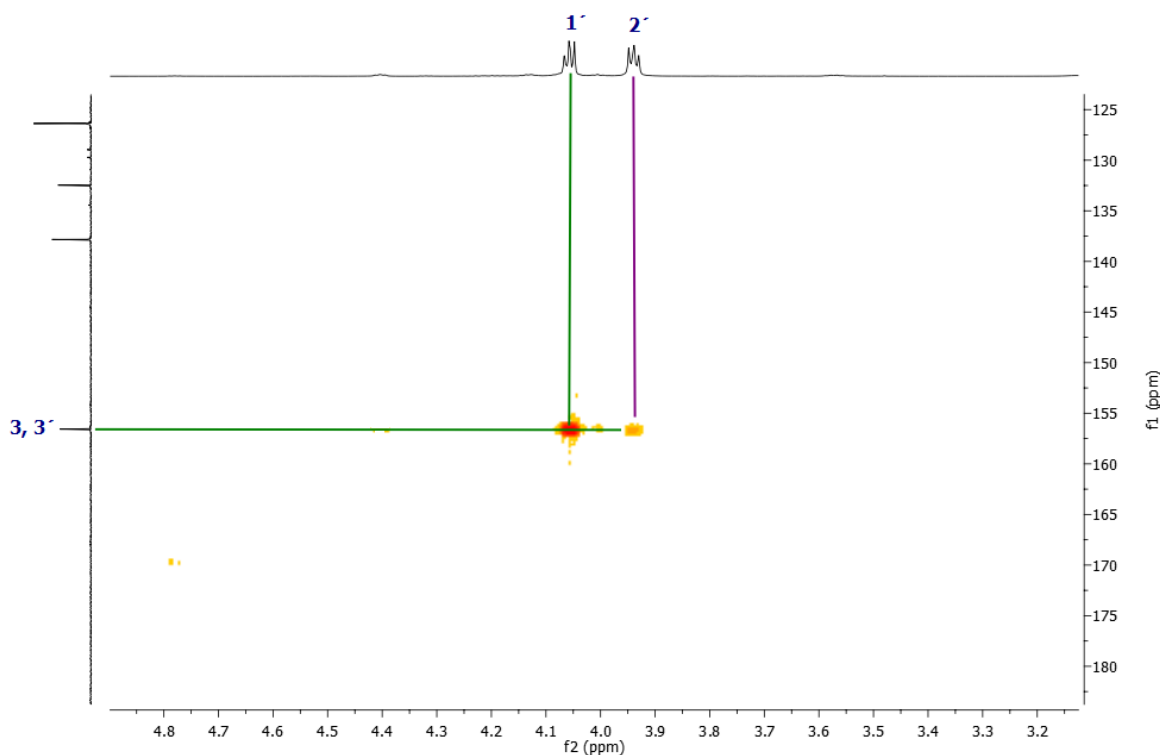
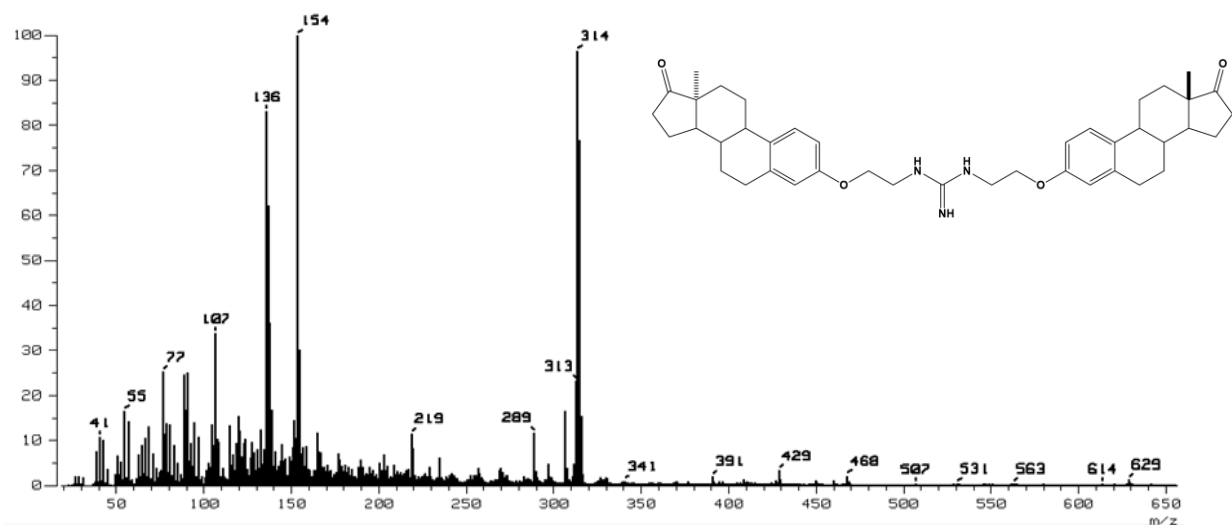


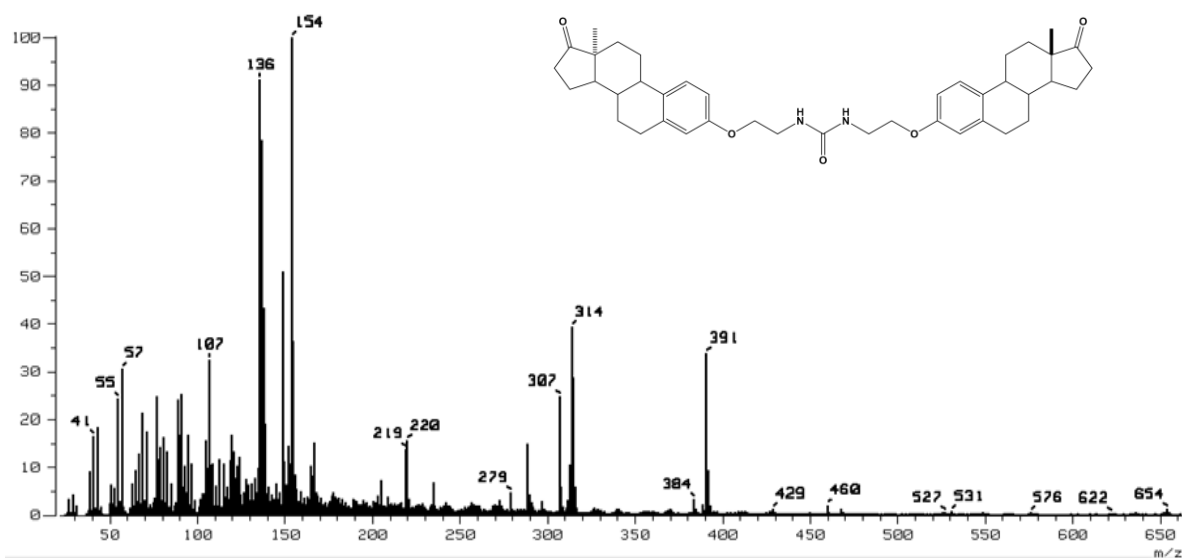
Figura 21. Espectro parcial de HMBC del compuesto **9-12**.

En el espectro de masas se muestran picos de m/z y abundancia (%) semejantes para los 4 derivados diméricos (**9-12**) en estos derivados tampoco fue posible detectar su pico ion molecular porque su abundancia es muy pequeña o no se observa probablemente a que estos son muy inestables, pero se observan 5 picos comunes para **9** las de 154 (80), 136 (67), 107 (27), 89 (20), 57 (12); para **10** las de 154 (88), 136 (72), 107 (21), 89 (19), 57 (24); para **11** las de 154 (88), 136 (86), 107 (26), 89 (20), 57 (22); para **12** las de 154 (82), 136 (72), 107 (26), 89 (21), 57 (14) (figura 22).

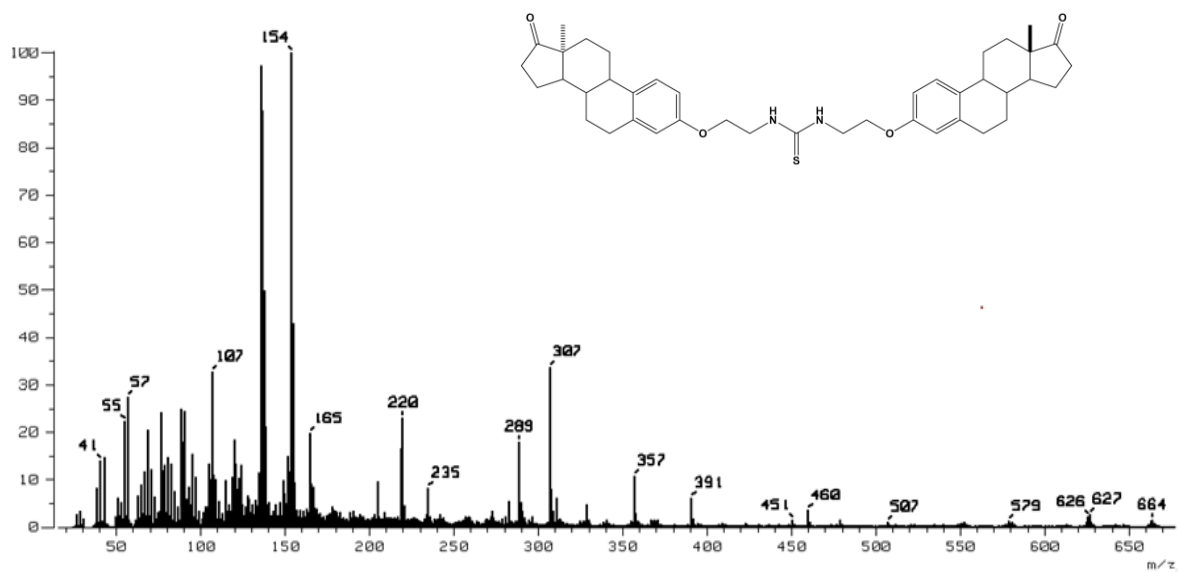
Compuesto 9.



Compuesto 10.



Compuesto 11.



Compuesto 12.

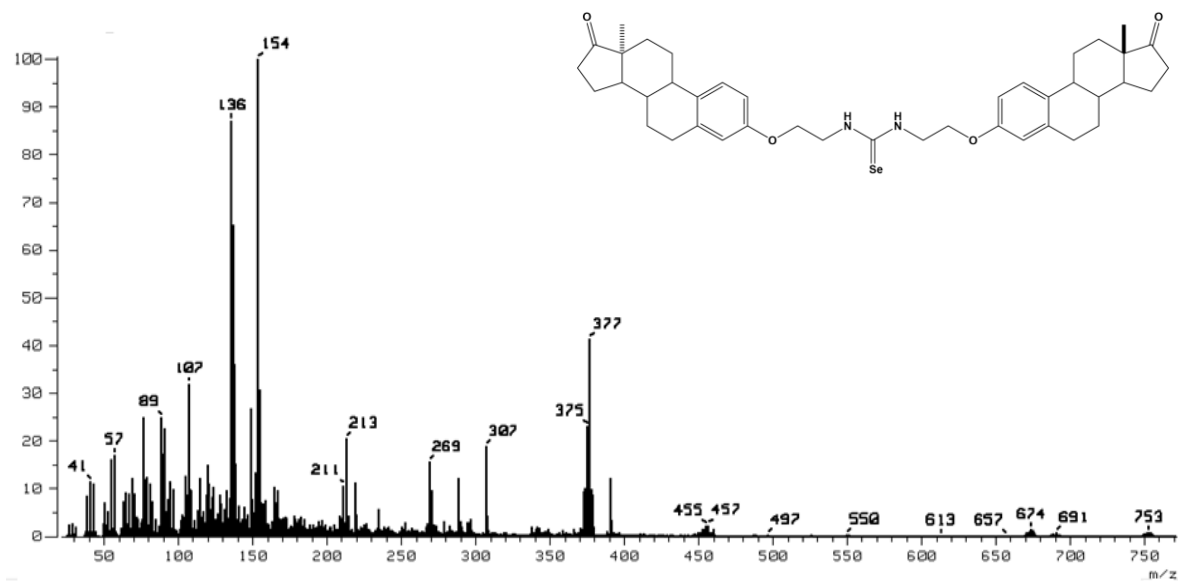
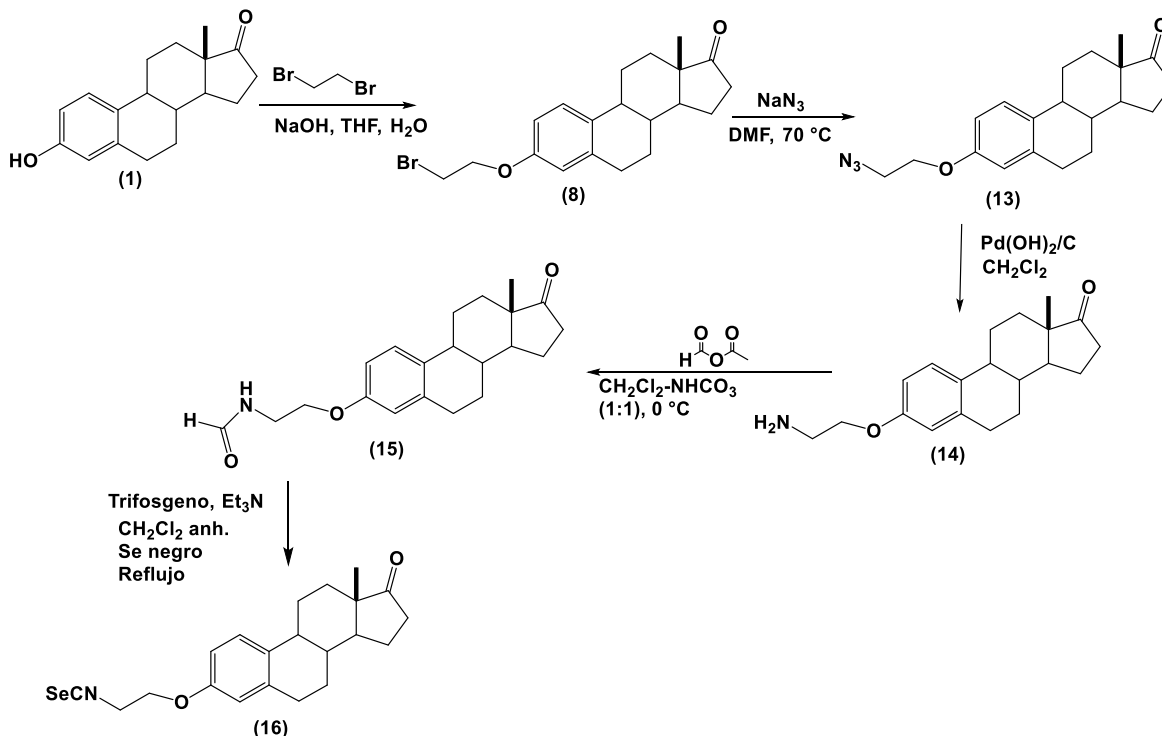


Figura 22. Espectros de masas de 9-12.

4.1.3 Síntesis de 3-[(2-isoselenocianato)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (16)

La síntesis de isoselenocianato se realizó a partir de la estrona (1), ver esquema 18.



Esquema 18. Obtención del isoselenocianato 16.

4.1.3.1 3-[(2-bromo)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (8)

La preparación del intermediario 8 se logró a través de la reacción de la estrona con el dibroetano en exceso para evitar la dimerización. La reacción que se lleva a cabo es de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ en presencia de NaOH en exceso, los datos espectroscópicos muestran la presencia de dos nuevas señales en RMN de ^1H en 4.27 ppm y 3.63 ppm con firmando la introducción de la cadena alquílica y concordando con datos en la literatura (Figura 23).⁵⁸

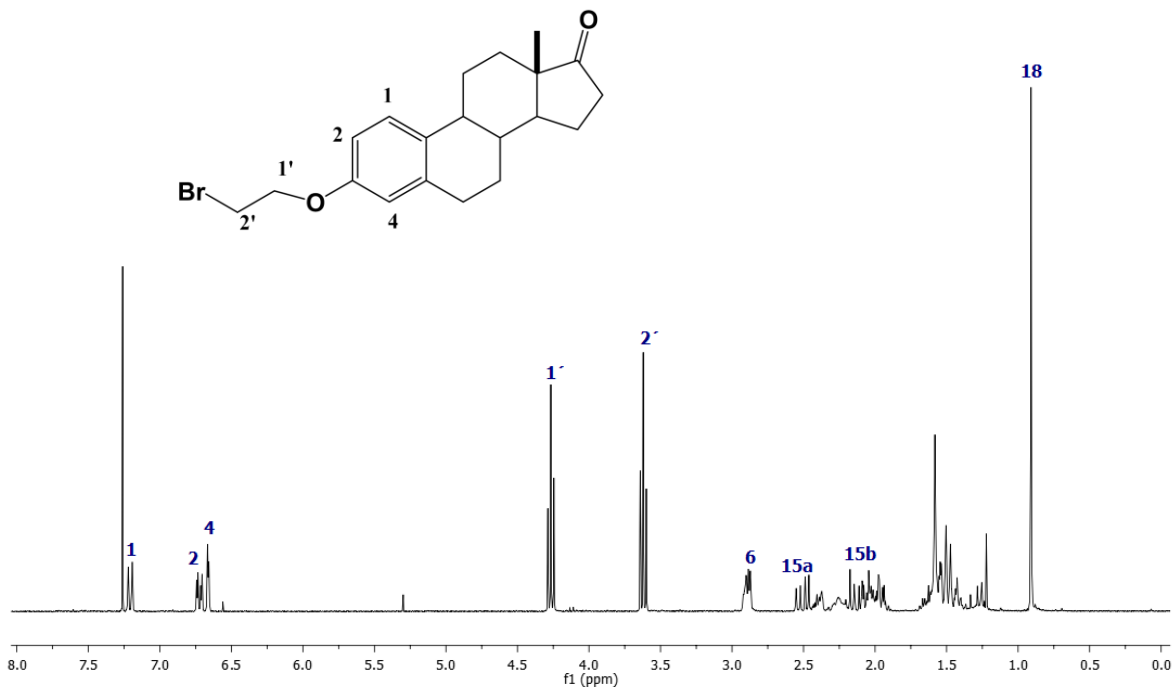


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **8**.

4.1.3.2 Obtención de 3-[(2-azido)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (**13**)

Se inició con la preparación del compuesto **8** utilizando una metodología ya reportada,⁵⁷ posteriormente es tratado con NaN₃, DMF anhidra y llevar a cabo un desplazamiento nucleofílico de bromo para la formación de la azida **13**. El desplazamiento del bromo por la azida, se llevó a cabo mediante un mecanismo S_N2 en condiciones de atmosfera inerte. El producto **13** se obtuvo en un rendimiento cuantitativo, además cabe mencionar que los productos formados tienen un R_f muy parecido y son bastante apolares.

En el espectro de RMN de ¹H se observa un cambio muy significativo, con respecto al compuesto **8**, el desplazamiento de H-1' es de 4.13 ppm con respecto al bromado que se observaba a 4.27 ppm, para el H-2' es de 3.57 ppm en el bromado 3.62 ppm, las demás señales no sufrieron cambios significativos. (Figura 24).

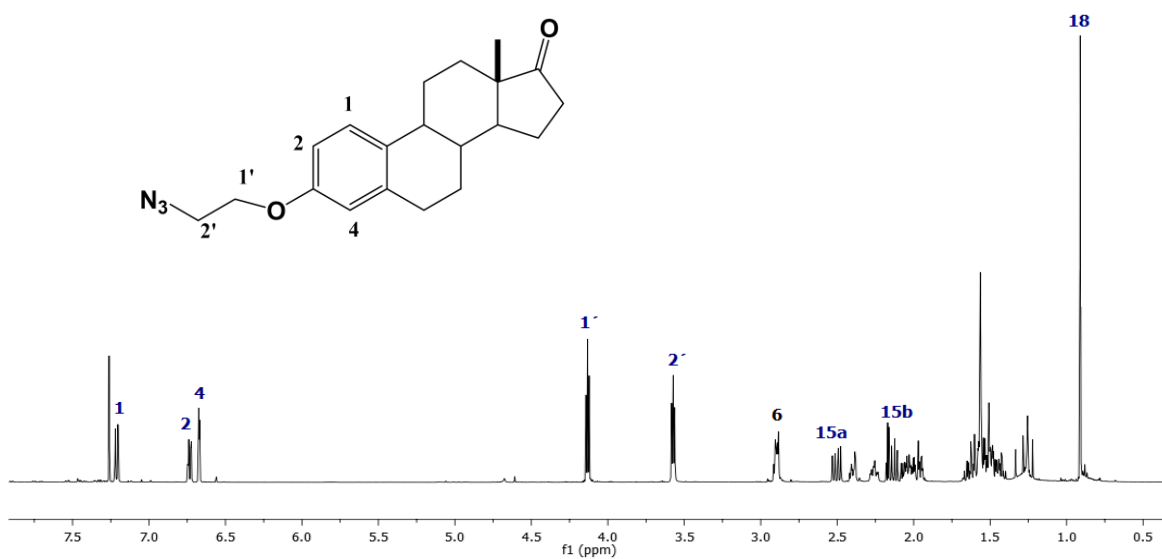


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 13.

Los desplazamientos en el espectro de RMN de ^{13}C son también muy similares a los del espectro de **8** aquellas señales que muestran un cambio son las de C-1' que se observa a 66.9 ppm anteriormente en 69.4 ppm, la que sufrió un cambio más drástico fue la de C-2' que se desplaza a frecuencias más altas 50.4 ppm respecto al bromado en 31.5 ppm (Figura 25).

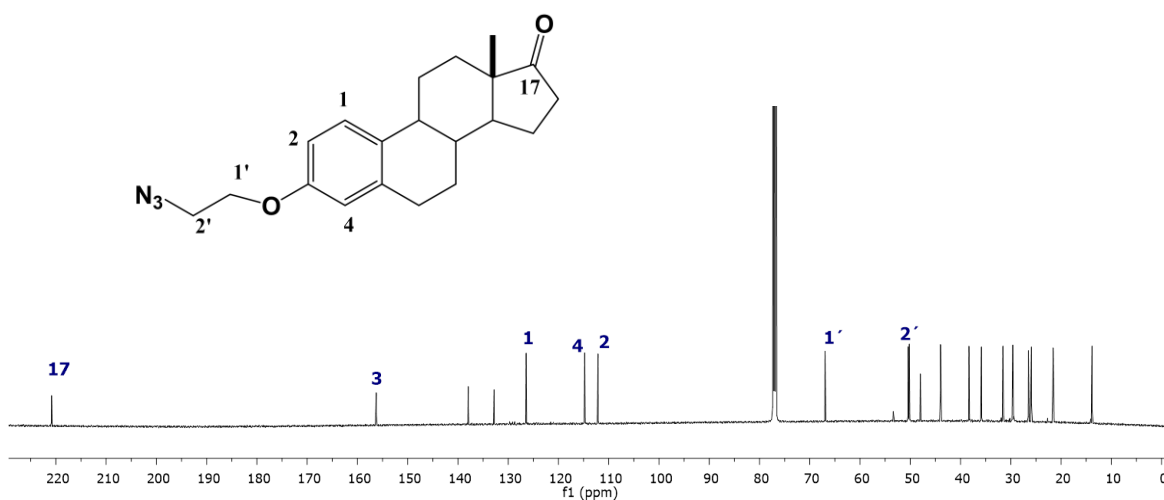
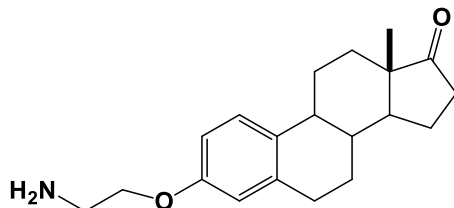


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C de compuesto 13.

4.1.3.3 Obtención de 3-[(2-amino)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (14)



La formación de la amina en C-3 se realizó mediante hidrogenación catalítica de **13** con Pd(OH)₂/C como catalizador. La reacción es rápida, pero no muy limpia. Posteriormente se trató de purificar con resina acida para poder separar la amina así eliminar las impurezas, enseguida se eluyó con una base como NH₄OH para liberar la amina de la resina, con este método se logró purificar la amina pero con bajos rendimientos. Los datos espectroscópicos fueron comparados con los reportados en la literatura.⁵⁹

4.1.3.4 Obtención de 3-[(2'-formamido)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (15)

La obtención de la formamida se realizó por dos métodos: a) se hizo reaccionar la amina **14** con formiato de etilo catalizada con AcOH a una temperatura de 60 °C durante toda la noche donde no hubo reacción. B) el otro método utilizado para la obtención del producto **15** consiste en adicionarle a la m.p una mezcla de CH₂Cl₂-NaHCO₃(aq) a 0 °C, adicionando AFA (Anhídrido acético-fórmico) y dejándola en agitación a t.a durante 3 h., en esta segunda metodología logro reaccionar debido a que el anhídrido utilizado es mucho más reactivo que el formiato de etilo, en esta etapa se logró purificar la formamida en un rendimiento relativamente bueno.

El en espectro de RMN de ¹H se ve la aparición de dos nuevas señales que indican que se obtuvo el compuesto **15**, una señal simple a 8.22 ppm asignada al protón del formilo, la otra señal del protón de amida en 6.06 ppm, se muestra otros pequeños cambios en los protones en 4.10 ppm para H-1' y 3.73 ppm de H-2' mostrándose como una señal cuádruple donde indica que se está acoplado con el protón de la amida, las demás señales no presentan cambios. (Figura 26).

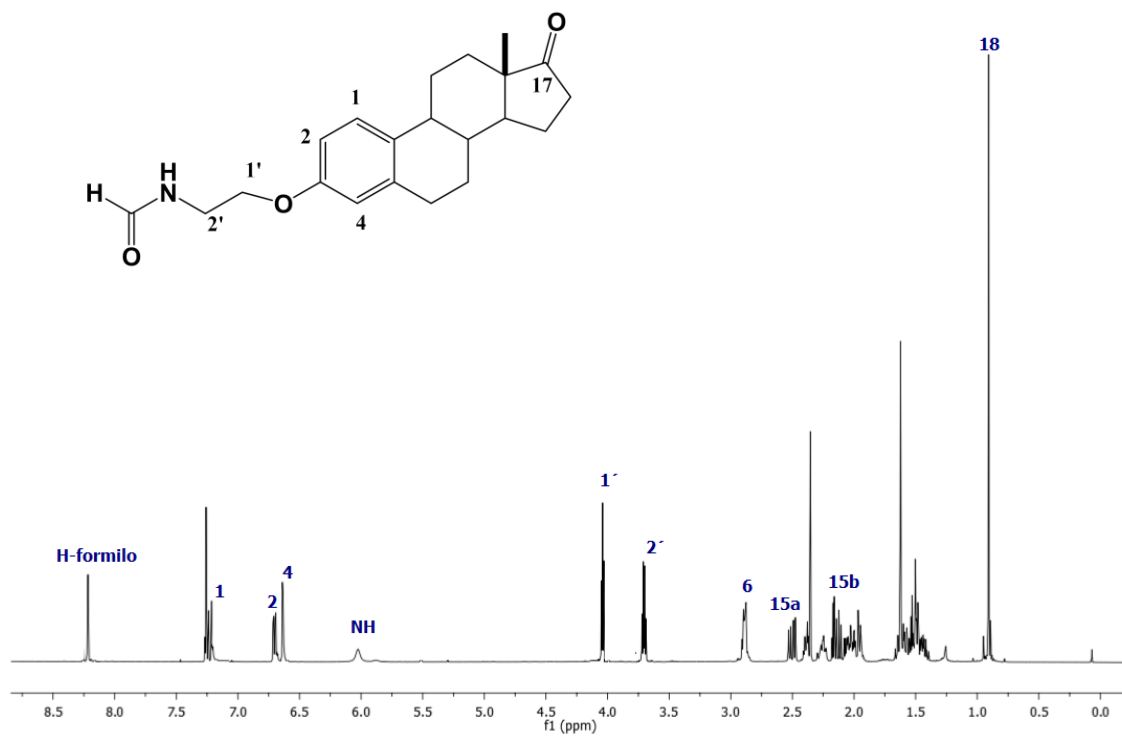


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H para la formamida 15.

Dentro del espectro de RMN de ^{13}C se nota la aparición de la señal del formilo en 161.6 ppm, un ligero desplazamiento en 67.0 pm para C-1' y en 44.5 ppm de C-2' a frecuencias un poco más bajas. El resto de las señales no sufren cambio. (Figura 27).

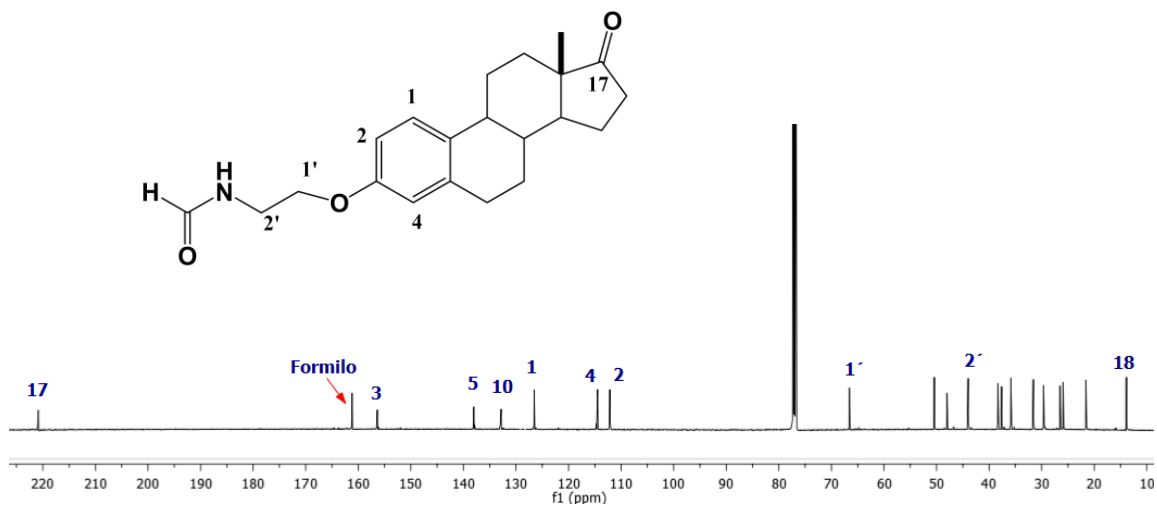


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C de la formamida 15.

4.1.3.5 Obtención de 3-[(2-isoselenocianato)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (16)

La amida **15** se hizo reaccionar con trifosgeno² como agente deshidratante y originó el correspondiente isonitrilo *in situ*; el acoplamiento de dicho isonitrilo con selenio elemental originó el isoselenocianato **16**. El compuesto es inestable, por lo que la cromatografía en columna con gel de sílice debe realizarse rápidamente para quitarle las sales que contiene y algunas otras impurezas, se obtuvo con bajos rendimientos.

Las señales del grupo amida desaparecen del espectro de RMN de ¹H confirmando que se llevó a cabo la reacción, otro cambio característico sigue siendo en los H-1' y H-2' mostrándose en 4.17 ppm y 3.95 ppm respectivamente, donde la señal del H-2' vuelve observarse como una señal triple en comparación con el espectro de **15**, el resto de las señales no sufren cambios alguno (Figura 28).

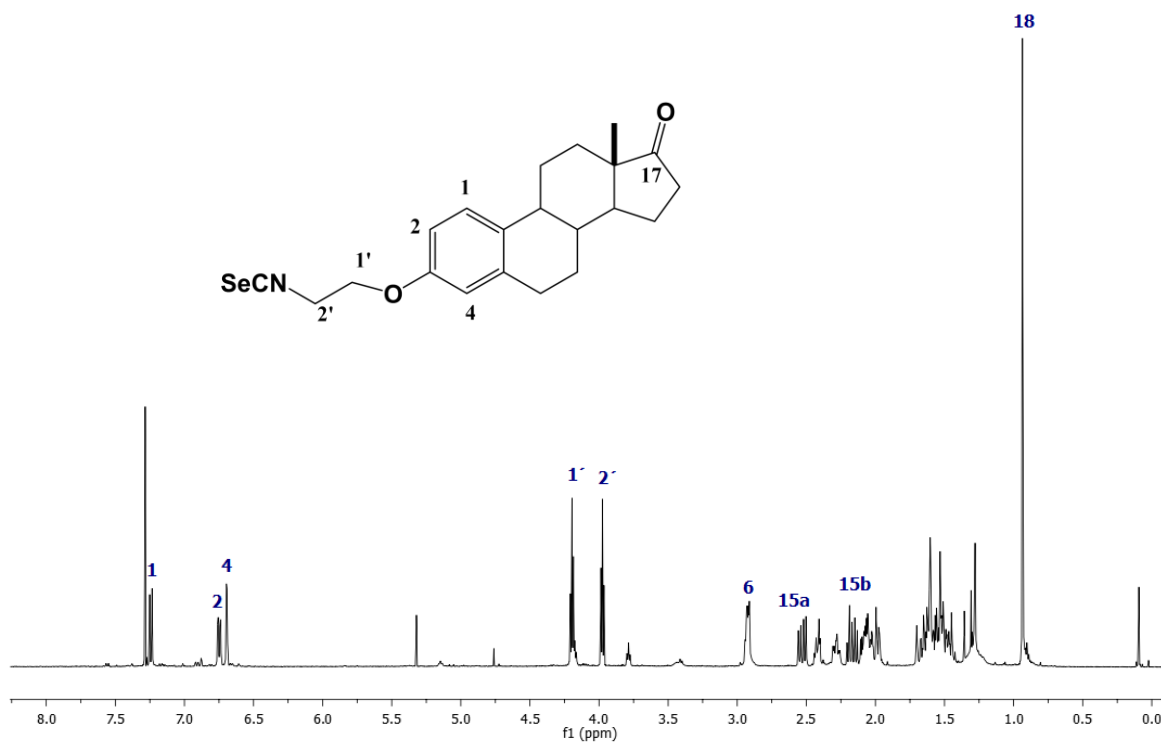


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **16**.

En RMN de ¹³C el cambio del desplazamiento del grupo C=Se a frecuencias más bajas y que además aparece junto con el C-1 indica la obtención del compuesto **16**, otro cambio en frecuencias sigue siendo en los C-1' y C-2' que aparece 65.2 ppm y 44.7 ppm respectivamente, los demás señales no se modifican (Figura 29).

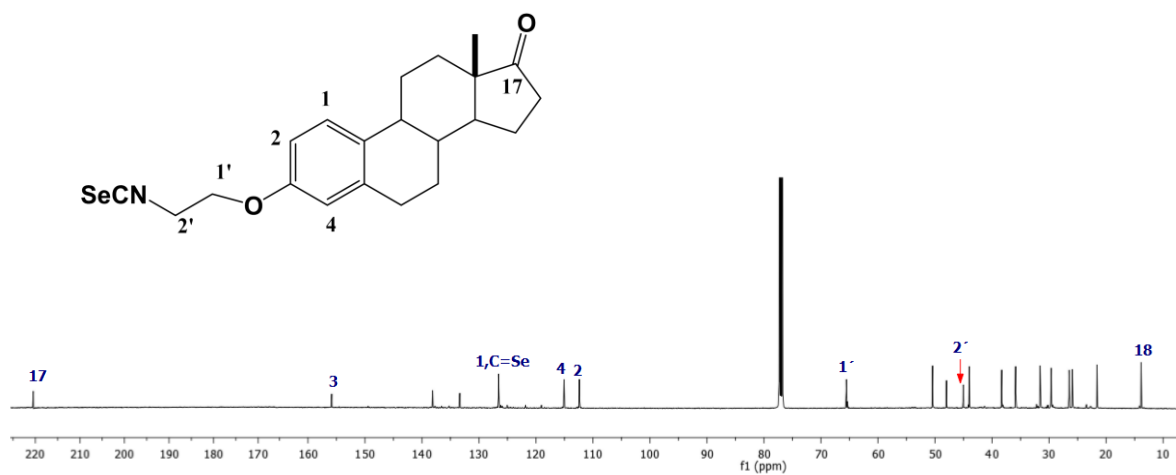


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 16.

La asignación de la señal del carbono del selenocianato se pudo realizar con apoyo del experimento HMBC donde se ve claramente el acoplamiento de H-2' con C=Se. (Figura 30).

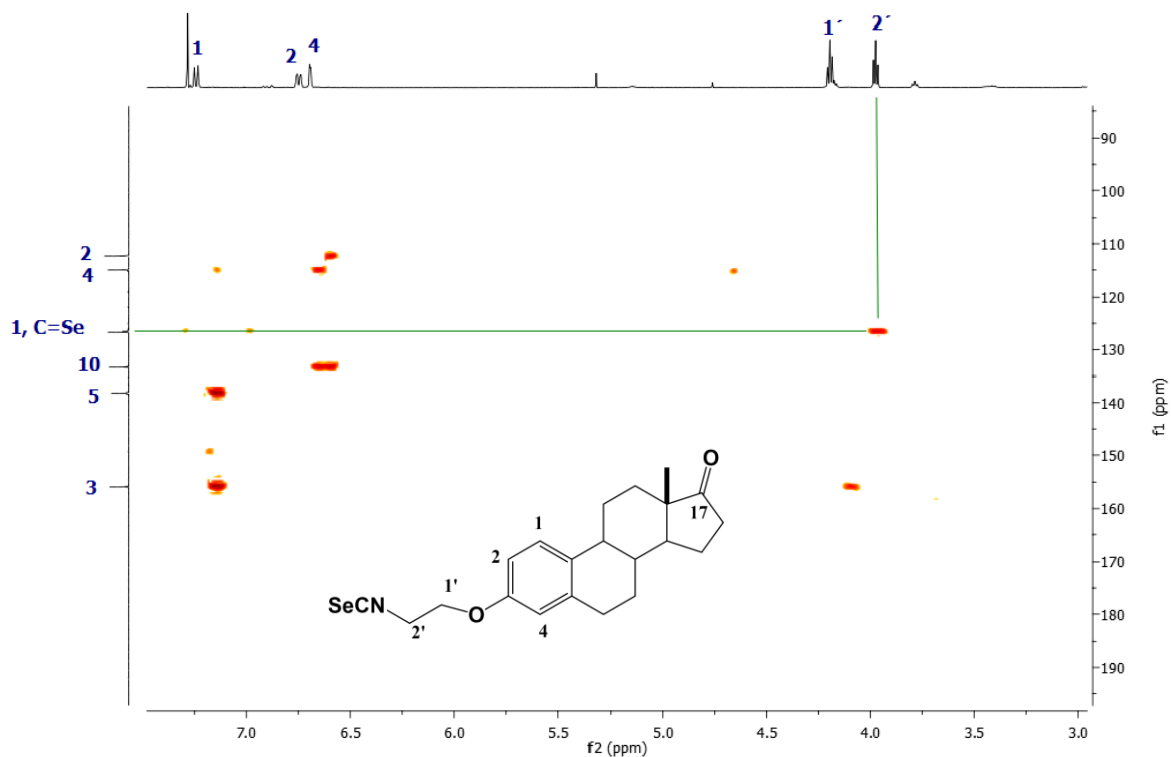
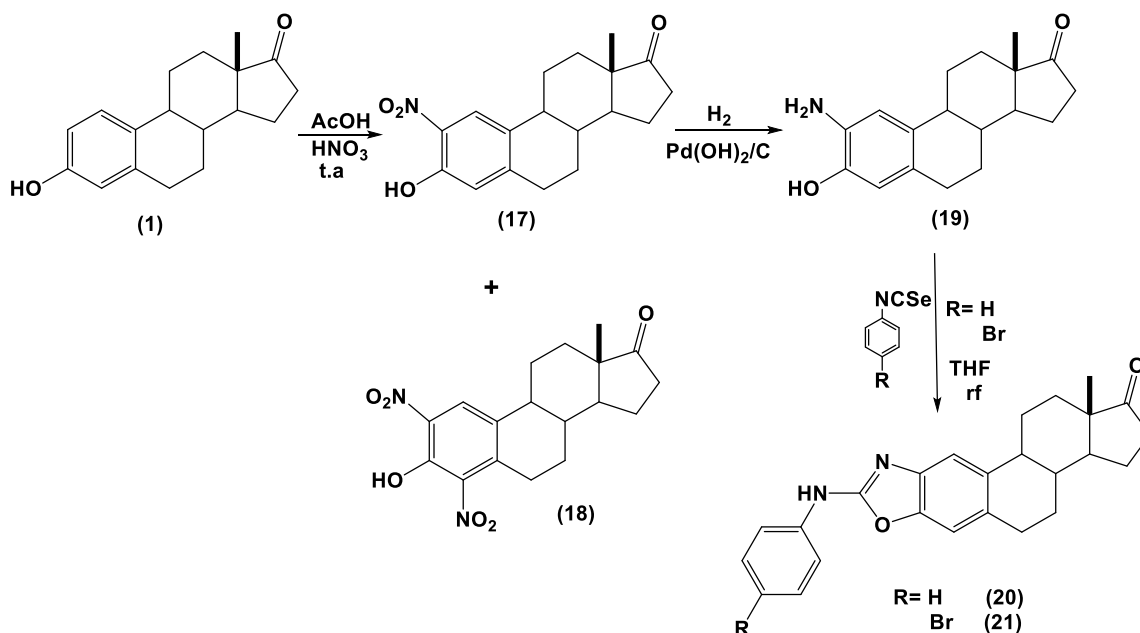


Figura 30. Espectro de HMBC de 2D del compuesto 16.

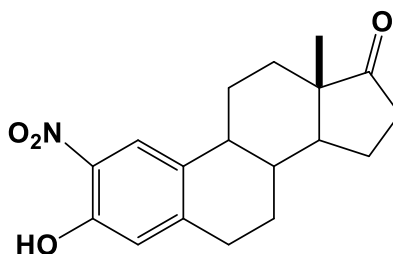
4.1.4 Síntesis de los derivados heterocíclicos 20 y 21 con oxazoles en el anillo A.

Se sintetizó los derivados 19-20 mediante la obtención del aminoalcohol 18 tal como se muestra en el esquema 19.



Esquema 19. Síntesis de heterociclos en el anillo A.

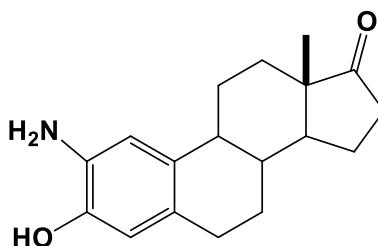
4.1.4.1 Obtención de 3-hidroxi-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (17)



Se realizó una reacción de sustitución aromática sobre el anillo A, a través de una nitración con HNO₃ y AcOH, donde se realizaron tres tipos de metodologías para obtener los mejores rendimientos de la 2-nitroestrone. a) El primero de ellos se realizó poniendo a ebullición el AcOH,

dejándolo enfriar hasta los 45 °C y adicionando en ese momento el HNO₃, el rendimiento fue favorecido hacia el 2,4-dinitroestrone y muy poco hacia el 2-nitroestrone. b) La segunda fue calentar el AcOH a 75 °C y adicionar a esa temperatura el HNO₃ agitándolo después a t.a, el rendimiento fue favorecido exclusivamente al 2,4-dinitroestrone. Se analizó las dos metodologías utilizadas anteriormente pensando en que si se mantienen a una temperatura baja se obtienen muy poco del 2-nitroestrone y si se calienta a una temperatura más alta da la 2,4-dinitroestrone, por lo que se decidió poner la reacción a temperatura ambiente como tercera técnica en la que el rendimiento fue mejorado en un 40% con respecto al 2,4-dinitroestrone. Los datos espectroscópicos fueron comparados con la literatura.⁵⁶

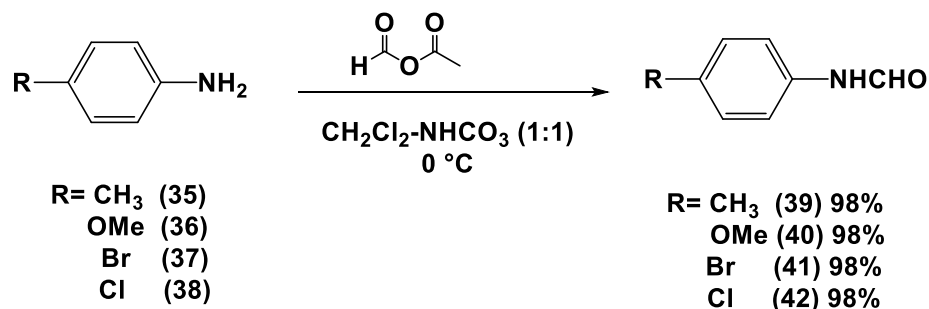
4.1.4.2 Obtención de 2-amino-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (19)



La formación de la amina en C-2 se realizó mediante hidrogenación catalítica con Pd(OH)₂/C como catalizador. La reacción es bastante limpia, por lo que no es necesario purificar el compuesto **19** por cromatografía en columna obteniéndolo en excelentes rendimientos. Los datos espectroscópicos fueron comparados con la literatura.⁵⁷

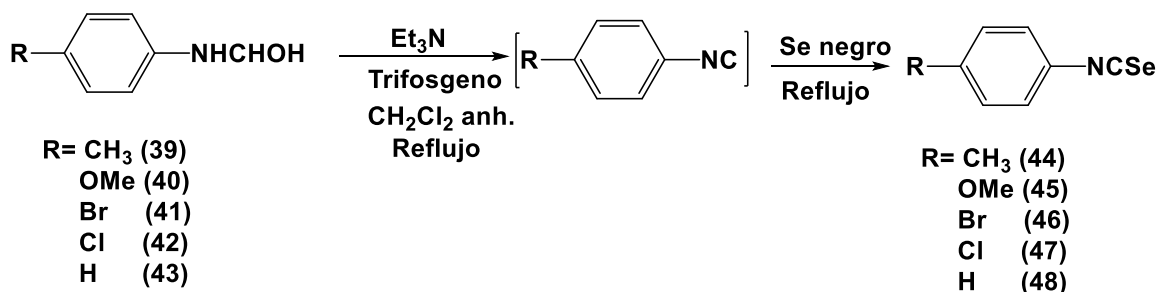
4.1.4.3 Obtención de 2'-(fenilamino)-[1,3]oxazolo[4',5':2,3]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (20) y 2'-(p-bromo fenilamino)-[1,3]oxazolo[4',5':2,3]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (21)

Para llevar a cabo la formación de los oxazoles esteroidales se prepararon primero las formamidas **39-42** con excelentes rendimientos a través de la reacción de las aminas aromáticas comerciales *p*-toluidina, *p*-anisidina, *p*-bromoanilina y *p*-cloroanilina con anhídrido acético-fórmico previamente preparado por calentamiento de una mezcla de Ac₂O y ácido fórmico (Esquema 20).



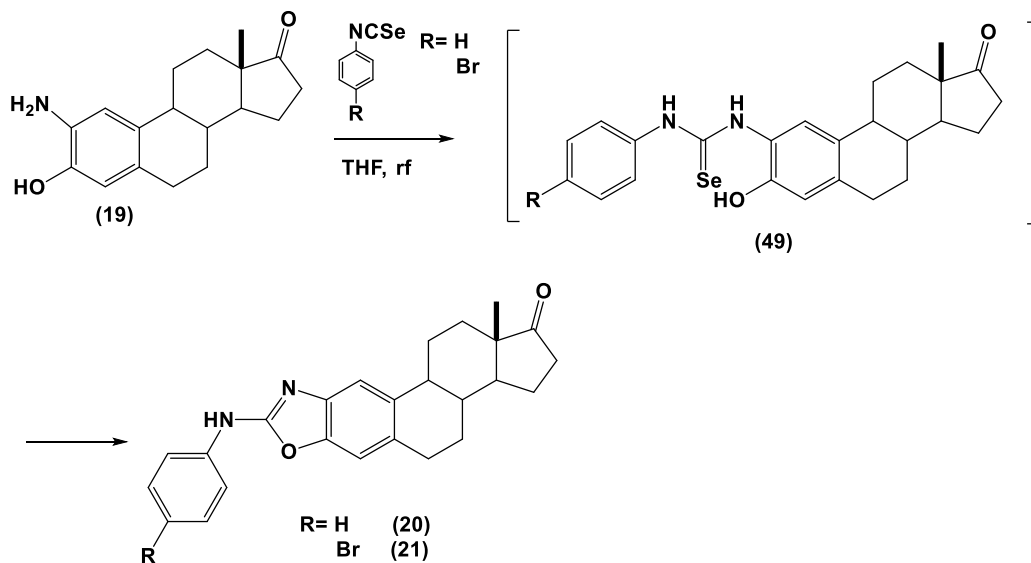
Esquema 20. Síntesis de formamidas 39-42.

Las formamidas **39-42** y **43**, esta última disponible comercialmente, fueron transformadas en los correspondientes isonitrilos (Esquema 21). Se empleó el método reportado por López-López², donde se utiliza trifosgeno como sustituto seguro y de más de fácil manejo que el fosgeno. Al igual que en el caso de la formamida esteroidal, el tratamiento con trifosgeno y adición posterior de selenio elemental condujo a los isoselenocianatos **44-48**, que fueron purificados mediante cromatografía en columna.



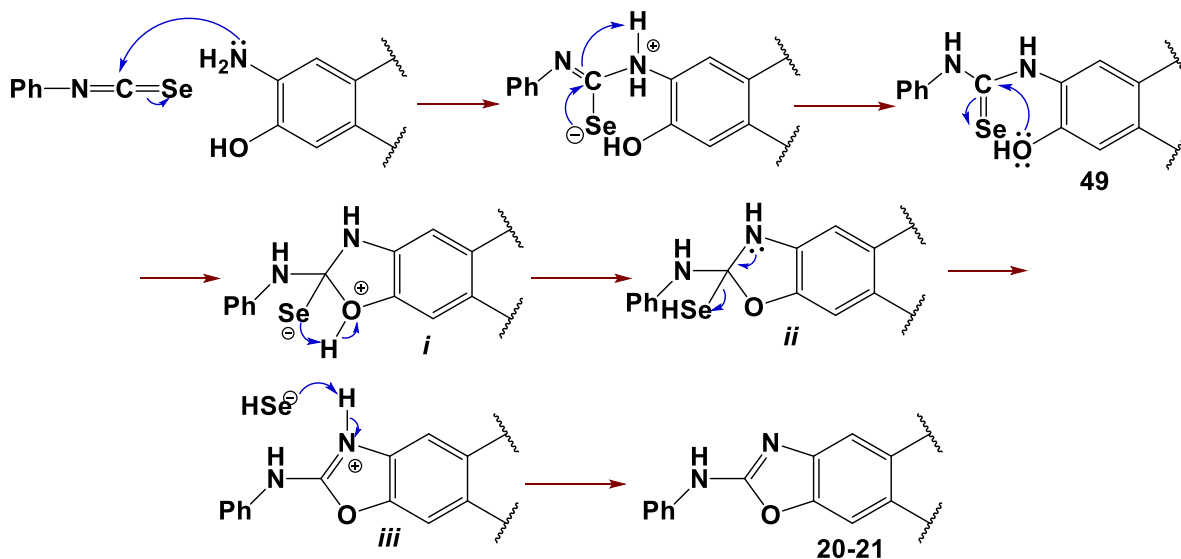
Esquema 21. Obtención de los isoselenocianatos 44-48.

Una vez obtenido los correspondientes isoselenocianatos de partida, se acoplaron por una reacción de adición nucleofílica, en donde se esperaba obtener la selenourea **49**; pero en realidad esta fue inestable llevándose una reacción de eliminación espontánea de selenuro de hidrógeno (H₂Se) y una ciclación intramolecular del hidroxilo fenólico para dar **20** y **21**, cabe destacar que la obtención de estos compuestos no era lo que se pretendía obtener, estos compuestos se encuentran ya reportados es a través de otra metodología⁶¹ (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis de los heterociclos de oxazoles 20-21.

Se puede explicar con un probable mecanismo de reacción la formación de los productos **20** y **21**, ver esquema 23, en donde se puede visualizar que una vez formada la selenourea **49** el oxígeno del hidroxilo del anillo aromático de la estrona ataca al carbono de la selenourea desplazando el par hacia el selenio *i*, el cual extrae el hidrógeno del alcohol para estabilizar las cargas *ii*, después el par electrónico no compartido del nitrógeno entra hacia el carbono para desplazar el selenuro *iii*, y posterior extracción del hidrógeno de la amina para estabilizar la carga y así formar los heterociclos de oxazoles **20** y **21**.



Esquema 23. Mecanismo de reacción probable para la obtención de los oxazoles esteroidales.

En los espectros de RMN de los compuestos **20** y **21** se pueden observar pequeñas variaciones de las señales de H-4 y H-1, siendo para el producto **20** en 7.43 ppm y 7.07 ppm, en el compuesto **21** en 7.44 ppm y 7.07 ppm respectivamente, la señal de NH en 8.13 ppm (**20**) y 3.86 ppm (**21**), se muestran como las reportadas en la literatura (Figura 31).⁶¹

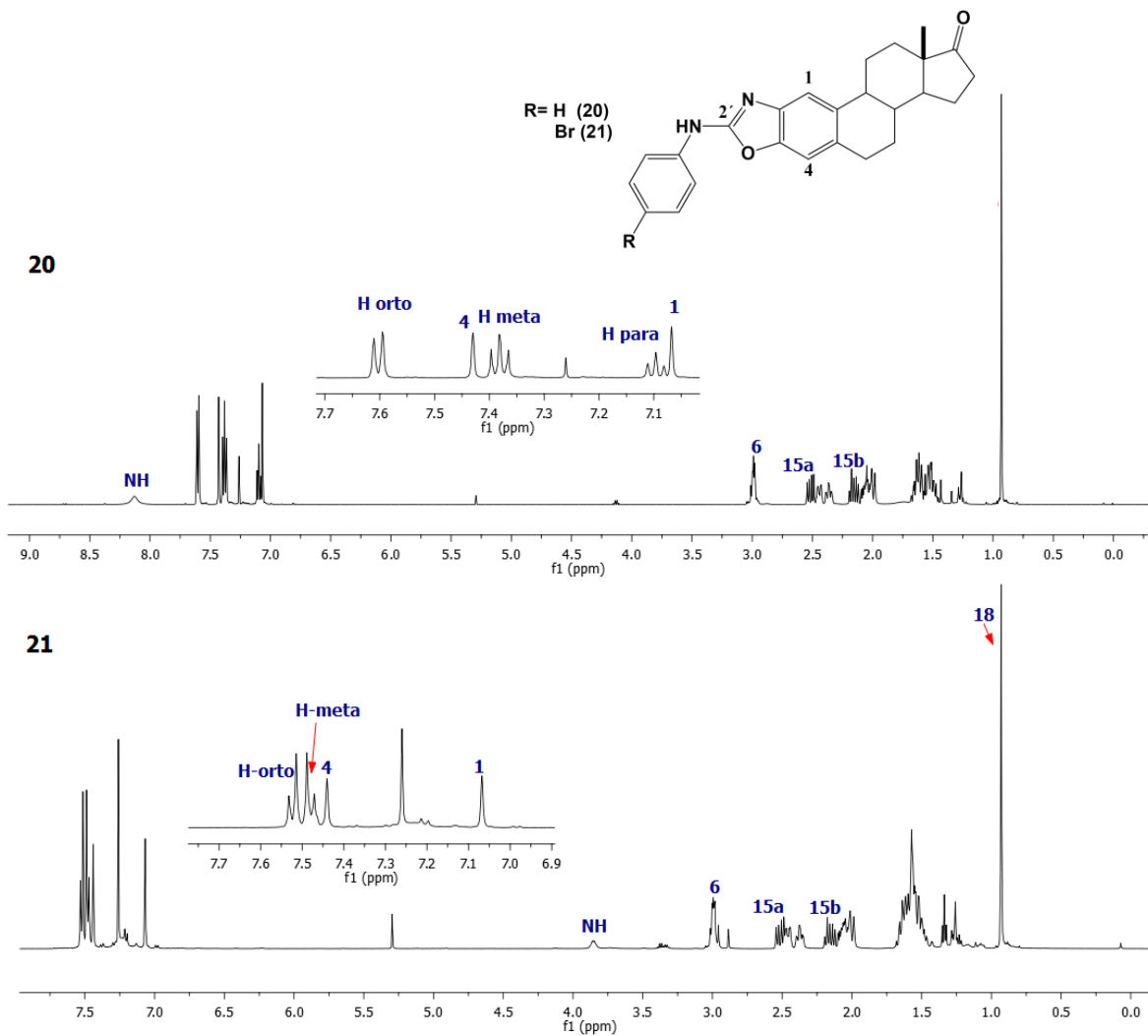


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H de los heterocicos de oxazolinas **20-21**.

En el espectro de RMN de ¹³C de los derivados de oxazolinas se observan para el compuesto **20** en 158.1 ppm para C-2', 146.3 ppm para C-3, 136.1 ppm para C-2, 113.6 ppm para C-4 y 108.7 ppm para C-1, en el compuesto **21** en 157.2 ppm para C-2', 146.3 ppm para C-3, 136.3 ppm para C-2, 114.1 ppm para C-4 y 108.8 ppm para C-1 donde se compararon con la literatura y se comprobó que eran los compuestos obtenidos (Figura 32).⁶¹

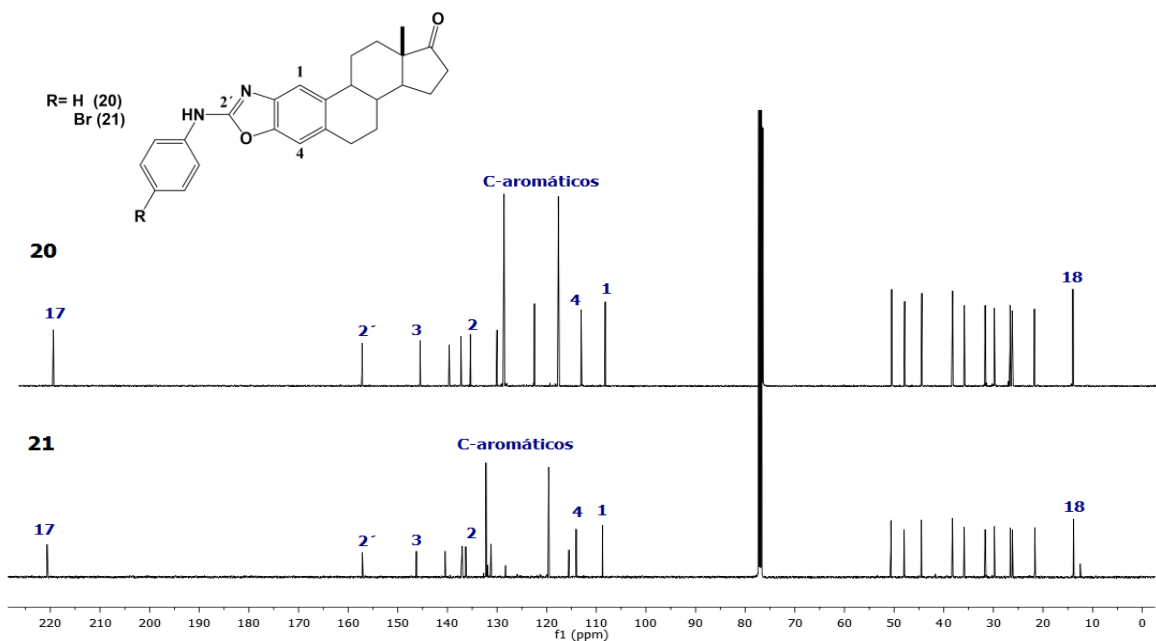
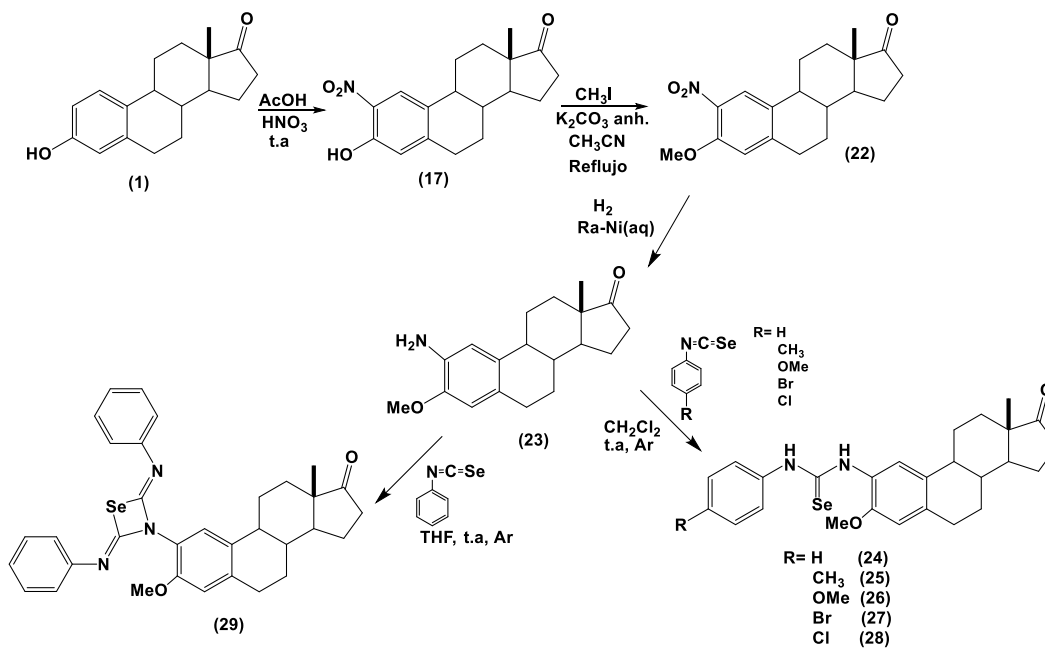


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C de los heterocicos de oxazoles 20-21.

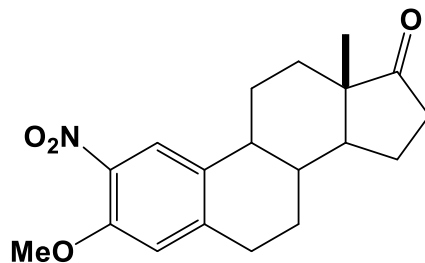
4.1.5 Síntesis de selenoureas esteroidales en el anillo A

Se sintetizaron una familia de selenoureas **24-28** a partir del derivado **23** tal como se muestra en el esquema 24, además se aisló una novedosa azetidina **29**.



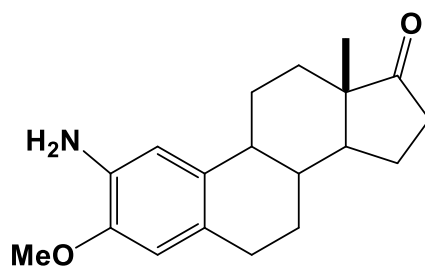
Esquema 24. Obtención de las selenoureas esteroidales **24-28** y azetidina **29**.

4.1.5.1 Obtención de 3-metoxi-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (22)



La obtención del compuesto **22** se llevó a cabo formando previamente el nitroderivado **17** de la estrona en AcOH y HNO₃ descrito anteriormente.⁵⁷ Al observar que sin proteger la 2-nitroestrone, en el medio de reacción era inestable y tiende a ciclar, entonces se decidió proteger el hidroxilo de la estrona para evitar dicha reacción y así obtener las selenoureas deseadas. Se decidió protegerlo primero con TBDMSCl para después desproteger la selenourea, pero no se llevó a cabo dicha desprotección ni encontrar las condiciones adecuadas para realizarla, otro grupo que se utilizó para proteger fue con Ac₂O, el inconveniente que tiene este grupo es que cuando se llevó a cabo la hidrogenación el grupo acetilo se llevó a cabo una migración hacia la amina. Por lo que se probó ahora como grupo protector el CH₃I y no probar otros grupos protectores ya que las condiciones requeridas para la desprotección de otro grupo protector la selenourea que se obtuviera no iba soportar probablemente las condiciones de desprotección. La formación del derivado **22** reportado ya en la bibliografía⁵⁷ se llevó a cabo utilizando como solvente CH₃CN, en un medio básico K₃CO₃ y CH₃I a reflujo, la eliminación del poco exceso de CH₃I se realiza adicionándole una solución de NaOH a 1M dejándola en agitación y posteriormente la fase orgánica es lavado con salmuera y H₂O para eliminar por completo el CH₃I. Los datos espectroscópicos fueron comparados con los reportados en la bibliografía.⁵⁷

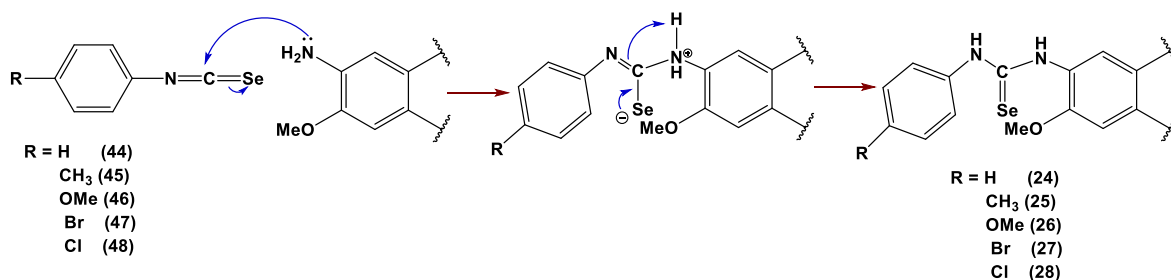
4.1.5.2 Obtención de 3-metoxi-2-aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (23)



La obtención de la amina en C-2 se realizó a partir del derivado nitrado **22**, que fue reducido mediante hidrogenación catalítica utilizando Ni Raney como catalizador, lo que permitió llevar a cabo la reacción en un tiempo mucho más corto que con el Pd(OH)₂/C. La reacción es muy limpia, por lo que no es necesario purificar por cromatografía en columna obteniéndolo en excelentes rendimientos. Los datos espectroscópicos fueron comparados con la literatura.⁵⁷

4.1.5.3 Obtención de las selenoureas esteroidales en el anillo A (24-28)

La síntesis de los isoselenocianatos **44-48** que son utilizados como intermediarios para la formación de las selenoureas **24-28**, fueron descritos anteriormente siguiendo el método descrito por López-López.² Una vez formado dichos intermediarios se hace reaccionar con la estrona **1** llevándose a cabo sin necesidad de ningún tipo de catalizador. Los tiempos de reacción fueron variados entre 7-14 horas, esto se puede explicar por la deficiencia de electrones del carbono del grupo C=Se que varía dependiendo del sustituyente en *para* que tiene el anillo aromático. Así las selenoureas **25** y **26** que contienen grupos donadores de electrones en el anillo aromático la deficiencia de electrones del carbono del isoselenocianato disminuye por lo que el tiempo de reacción es mucho mayor, por el contrario las selenoureas **27** y **28** que contienen grupos electroattractores incrementan la deficiencia de electrones del carbono del isoselenocianato disminuyendo el tiempo de reacción y para la selenourea **24** el tiempo reacción se encuentra intermedio. El ruta sintética para obtener estas selenoureas se realizó con dos tipos de disolventes, el primero fue THF donde se mostró una mayor descomposición y la formación de un nuevo producto más apolar que la materia prima que será descrito posteriormente para el caso del isoselenocianato de fenilo, el segundo disolvente utilizado es el CH₂Cl₂ en el cual fueron un poco más estables dichas selenoureas ya que mostraron menor descomposición y siendo más polares que la materia prima. El mecanismo de formación de **24-28** (Esquema 25) consiste en el ataque nucleofílico por parte de la amina sobre el carbono del isoselenocianato con desplazamiento de en lace del selenio; el retorno del par de electrones hacia el carbono del doble enlace C=N con desplazamiento del enlace pi y una posterior desprotonación del grupo amino condujo a la formación de las selenoureas deseadas.



Esquema 25. Mecanismo de reacción para la formación de las selenoureas **24-28**.

La reacción y purificación de los compuestos **24-28** se llevaron a cabo en la oscuridad debido a que los derivados de selenio son fotosensibles y se descomponen para formar selenio rojo elemental.

4.1.5.3.1 Obtención de 3-metoxi-2-(3'-fenilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (**24**)

En el espectro de RMN de ^1H muestra varios cambios significativos con respecto a la materia prima. La aparición de protones aromáticos en 7.37 ppm cayendo junto con el H-1, y las nuevas señales pertenecientes al grupo de NH en 8.20 ppm y 8.09 ppm, la asignación de los NH no se pudo realizar debido a que en el experimento de 2D HMBC no se observó correlación de los hidrógenos con el carbono *ipso* del grupo fenilo y del anillo aromático de la estrona a pesar de estar cercanos (Figura 33).

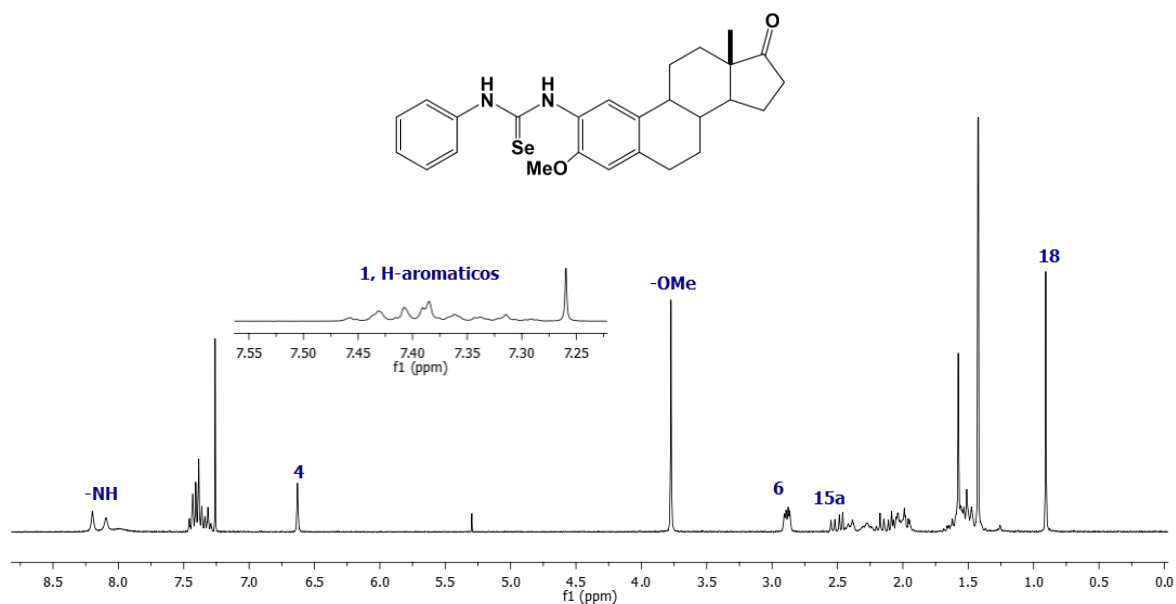


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H para el producto **24**.

Dentro del espectro de RMN de ^{13}C se observa varios cambios con respecto al compuesto **23**, una de ellas es la aparición de la señal de carbono del grupo C=Se en 177.2 ppm, además de las señales entre 135.9 ppm y 125.3 ppm que corroboran la adición del fenilo, otra señal que cambio fue la de C-2 hacia frecuencias un poco más altas en 124.2 ppm, además de las variaciones de los carbonos C-10 y C-1, con un cambio aproximado para C-10 de 8 ppm y para el C-1 de 3 ppm (Figura 34).

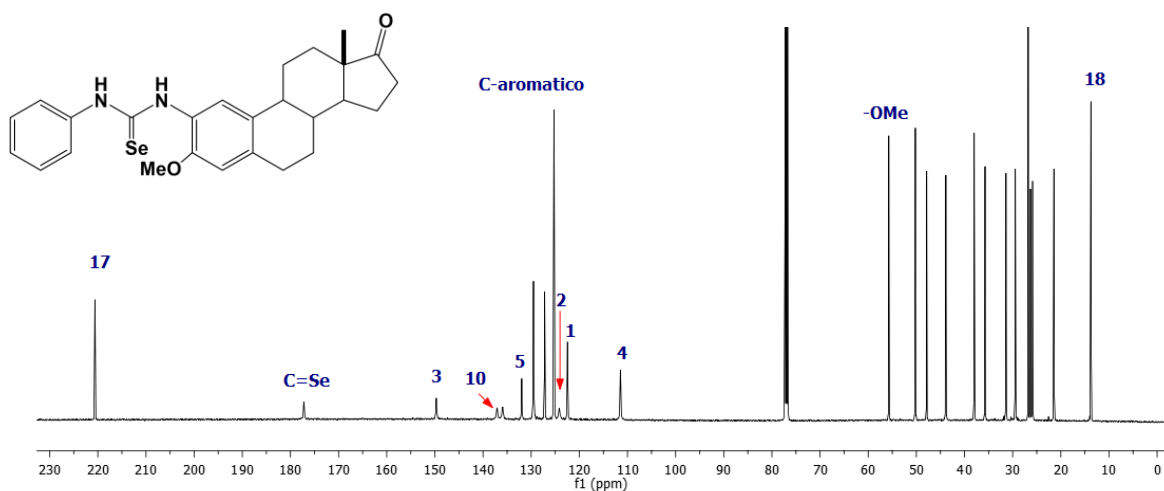


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C del producto **24**.

4.1.5.3.2 Obtención de 3-metoxi-2-[3'-(*p*-tolil)selenourea]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (**25**)

En el espectro de RMN de ^1H los cambios son semejantes a los del compuesto **24**. La aparición de protones aromáticos en 7.22 ppm cayendo junto con el H-1, la señal del metilo del toliilo en 2.29 ppm, las nuevas señales pertenecientes al grupo de NH en 8.18 ppm y 8.12 ppm, la asignación de los NH no se pudo realizar debido a que en el experimento de 2D HMBC no se observó correlación con los carbonos *ipso* (Figura 35).

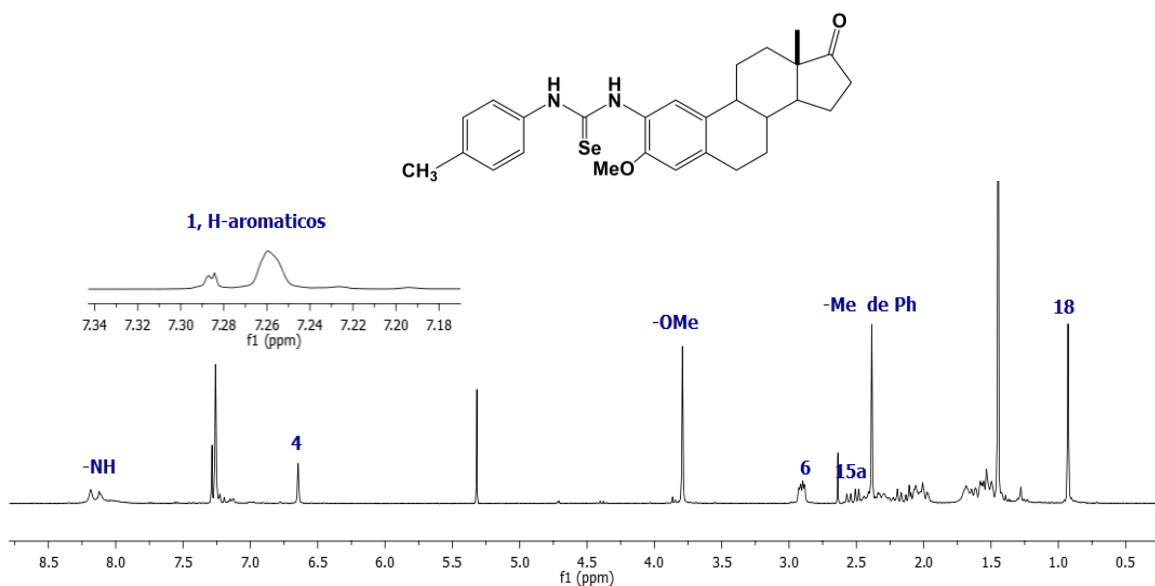


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H del producto **25**.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa algunos cambios como la aparición de la señal de carbono del grupo C=Se en 177.2 ppm, las señales entre 135.9 ppm y 125.5 ppm para los carbonos aromáticos, además de la señal del metilo del toliolo en 21.3 ppm, otra señal que mostró cambio fue el C-2 hacia frecuencias un poco más altas en 124.3 ppm (Figura 36).

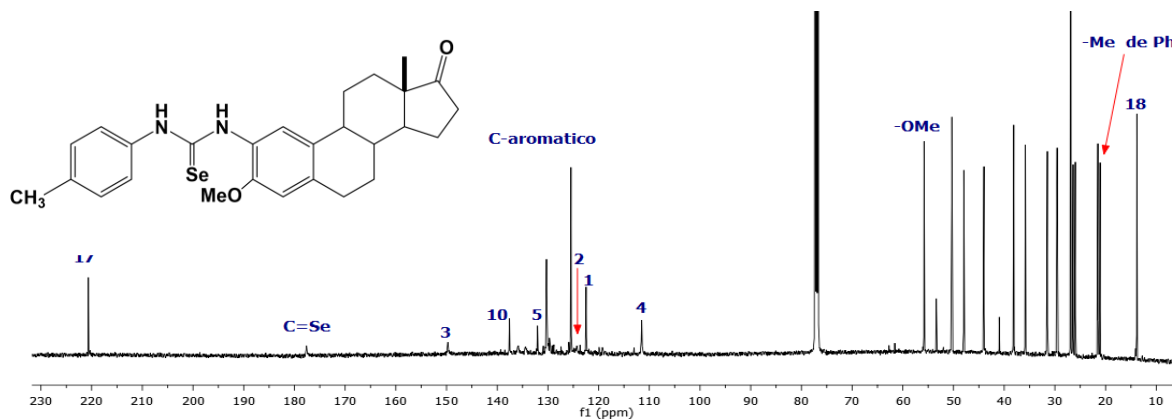


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C del producto 25.

4.1.5.3.3 Obtención de 3-metoxi-2-[3'-(*p*-metoxifenil)selenoureido]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (26)

En el espectro de RMN de ^1H los cambios mostrados son la aparición de las señales para los protones aromáticos *orto* con respecto a la selenourea en 7.28 ppm cayendo junto con el H-1, los otros protones aromáticos *meta* como una señal doble en 6.93 ppm. La señal de -OMe del anillo aromático se mostró en 3.76 ppm, las señales pertenecientes al grupo de NH en 8.36 ppm y 8.19 ppm, la asignación de los NH nuevamente no se pudo asignar por los experimento de 2D HMBC (Figura 37).

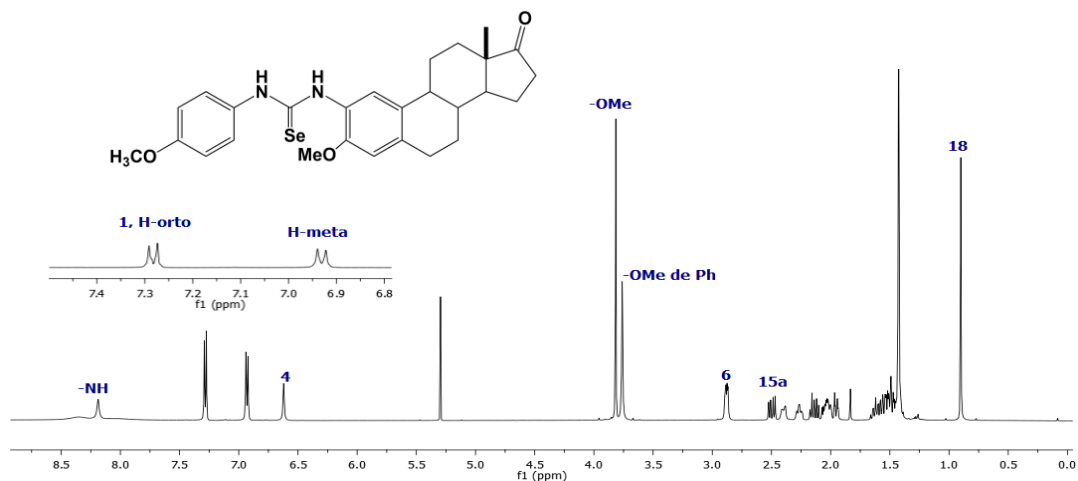


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H del producto 26.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa la aparición de la señal del carbono del grupo $\text{C}=\text{Se}$ en 177.6 ppm, también se muestran las señales entre 149.7 ppm y 114.7 ppm y la señal en 55.4 ppm de $-\text{OMe}$ del anillo aromático, otra señal que cambió fue a de C-2 hacia frecuencias un poco más altas en 124.3 ppm (Figura 38).

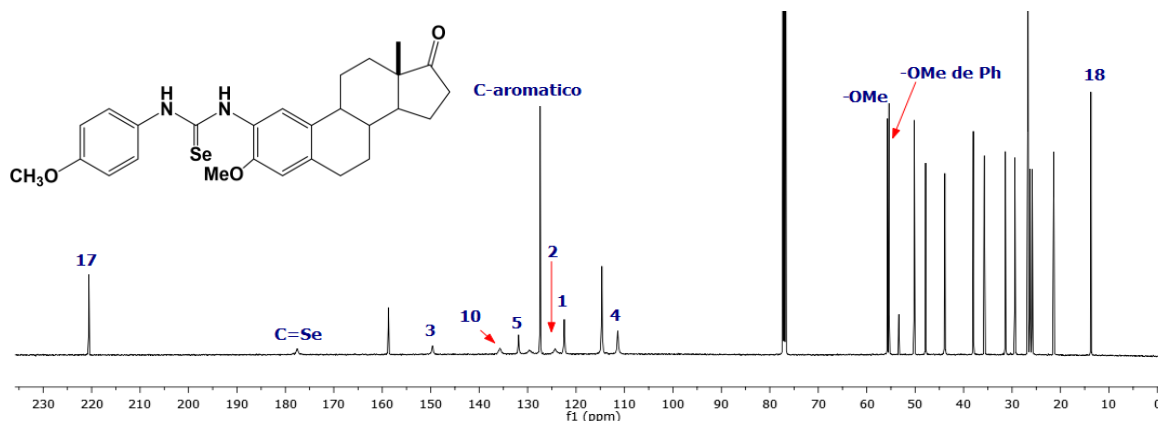


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C del producto 26.

4.1.5.3.4 Obtención de 3-metoxi-2-[3'-(*p*-bromofenil)selenoureido]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (27)

Las señales que se muestran en el espectro de RMN de ^1H son la aparición de las señales para los protones aromáticos *meta* con respecto a la selenourea en 7.51 ppm, los otros protones aromáticos *orto* en 7.28 ppm.

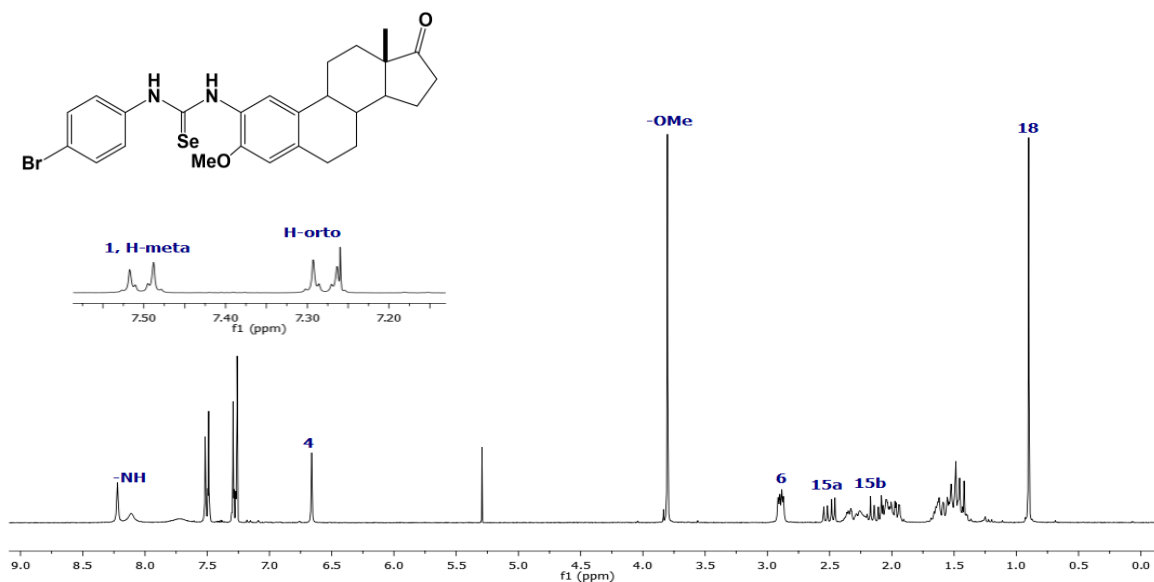


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H del producto 27.

La señal en 8.22 ppm del C-1 aparece a frecuencias altas en comparación con las otras selenoureasas, las señales pertenecientes al grupo de NH en 8.36 ppm y 8.19 ppm, la asignación de los NH nuevamente no se pudo asignar por los experimento de 2D HMBC (Figura 39).

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa la aparición de la señal de carbono del grupo C=Se en 177.6 ppm, también se muestran las señales entre 132.3 ppm y 123.4 ppm de carbonos aromáticos, otra señal que cambio fue a de C-2 hacia frecuencias un poco más altas en 124.3 ppm (Figura 40).

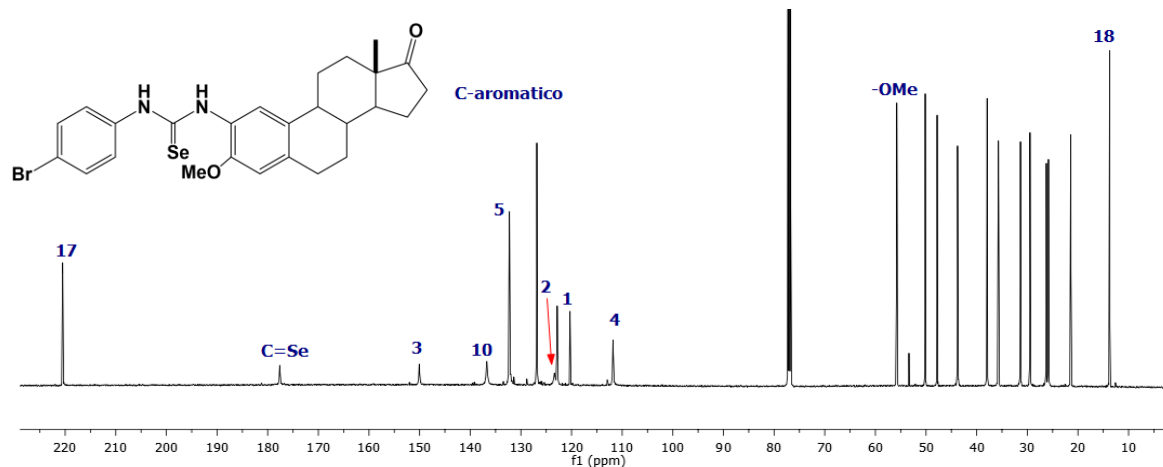


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C del producto 27.

4.1.5.3.5 Obtención de 3-metoxi-2-[3'-(*p*-clorofenil)selenoureido]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (28)

Las señales que se muestran en el espectro de RMN de ^1H son la aparición de las señales para los protones aromáticos *meta* con respecto a la selenourea en 7.51 ppm, los otros protones aromáticos *orto* como una señal doble en 7.28 ppm. La señal en 8.22 ppm del C-1 aparece a frecuencias altas en comparación con las otras selenoureasas, las señales pertenecientes al grupo de NH en 8.36 ppm y 8.19 ppm, la asignación de los NH nuevamente no se pudo asignar por los experimento de 2D HMBC (Figura 41).

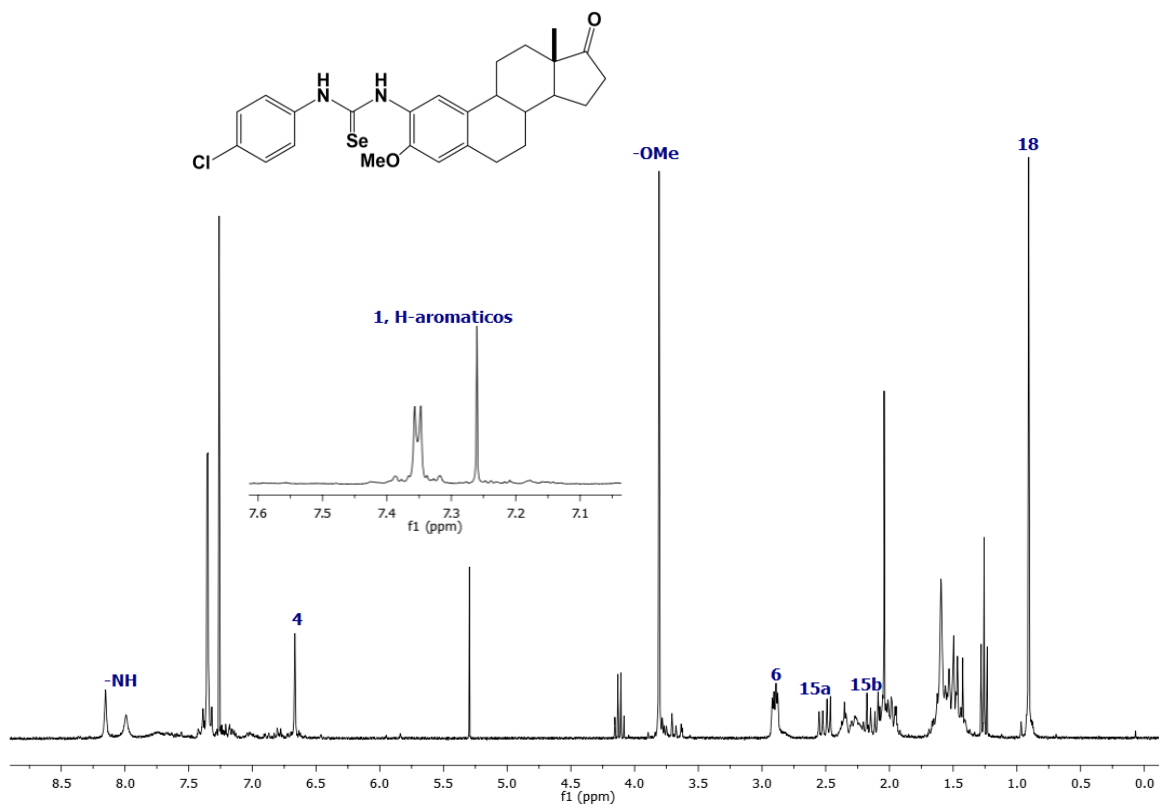


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H del producto **28**.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa la aparición de la señal de carbono del grupo C=Se en 177.6 ppm, también se muestran las señales entre 132.4 ppm y 126.6 ppm de carbonos aromáticos, otra señal que cambió fue a de C-2 hacia frecuencias un poco más altas en 123.4 ppm (Figura 42).

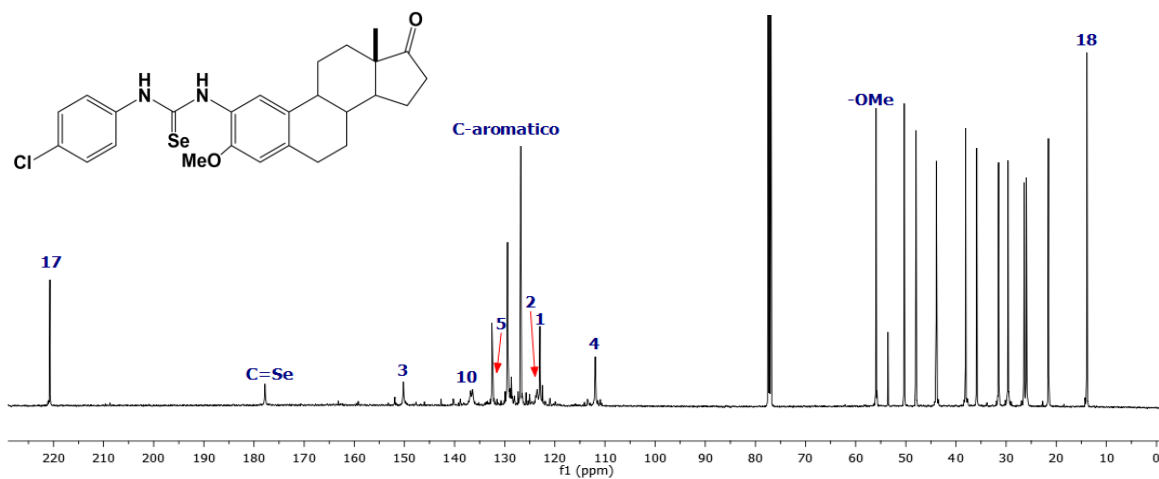
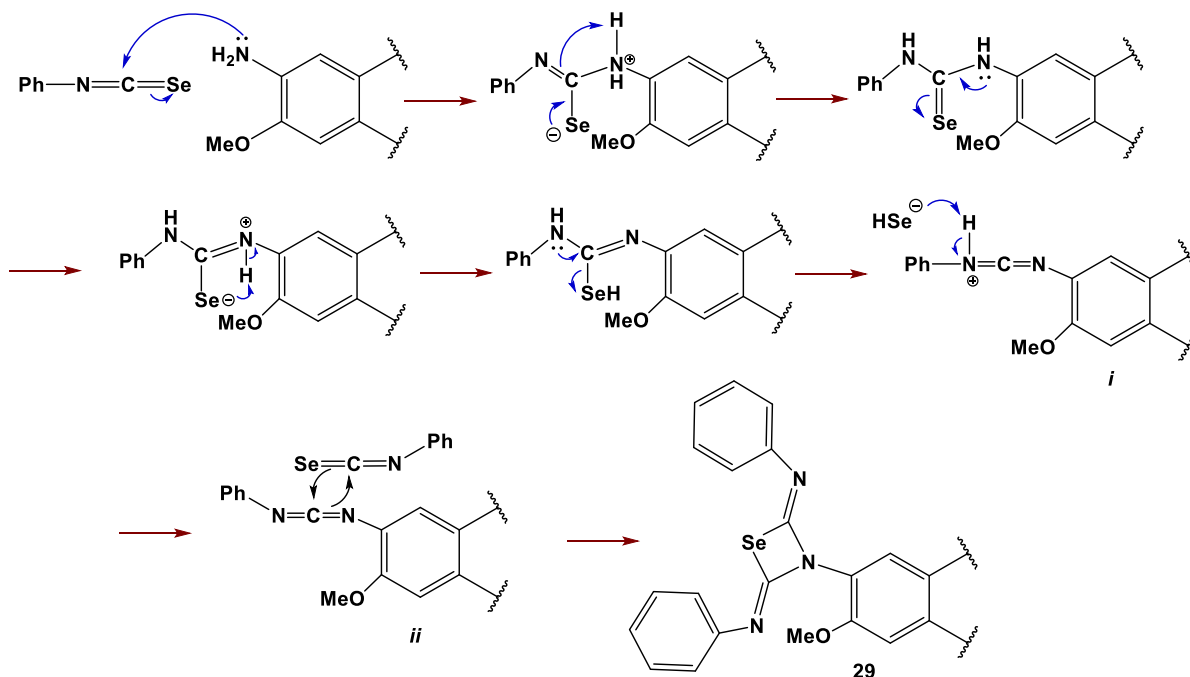


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C del producto **28**.

4.1.5.4 Obtención de 3-metoxi-2-[N-(2',4'-difenilimino)-1',3'-selenazetidín-3'-il]aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (29)

La obtención del compuesto **29** se realizó cuando se obtuvieron las selenoureas descritas anteriormente, como se mencionó anteriormente al utilizar THF se observó una descomposición espontánea de dichas selenoureas hacia un producto de mayor Rf, previsiblemente la formación de este compuesto implica la pérdida de H₂Se, posiblemente por interacción con THF al solvatar más a las moléculas que el CH₂Cl₂, seguido de cicloadición de la carbodiimida intermedia con una segunda molécula del isoselenocianato que se encuentra en exceso. Para el caso del isoselenocianato de fenilo se consiguió aislar la 2,4-diiminoselenoazetidina (12%), cabe destacar que existe pocos reportes de este tipo de compuesto por medio de isoselenocianatos y menos en derivados esteroidales.⁶²

Se podría explicar un mecanismo probable de formación por medio (ver esquema 26), donde se cree que existe la previa formación de la selenourea la que se descompone para formar selenio rojo elemental formando así la carbodiimida intermedia *i*, la cual reacciona en una cicloadición [2+2] *ii*, para dar un compuesto donde ambos grupos iminos son de configuración Z por el impedimento estérico con el etoxi del C-3 y el resto del esteroide.



Esquema 26. Mecanismo probable para obtención del compuesto **29**.

En el espectro de RMN de ^1H se puede observar señales de hidrógenos aromáticos integrando para 4H en 7.31 ppm asignada para los hidrógenos *meta* respecto al grupo imino, 2H en 7.14 ppm para hidrógenos *para* y 4H en 7.06 ppm para hidrógenos *orto*, considerando que no existe un solo anillo aromático dentro de la estructura si no dos, al mismo tiempo que no existe presencia de señales de NH como en el caso de las selenoureas. La señal de H-1 se ve afectada observándose hacia campos más altos en 7.44 ppm (Figura 43).

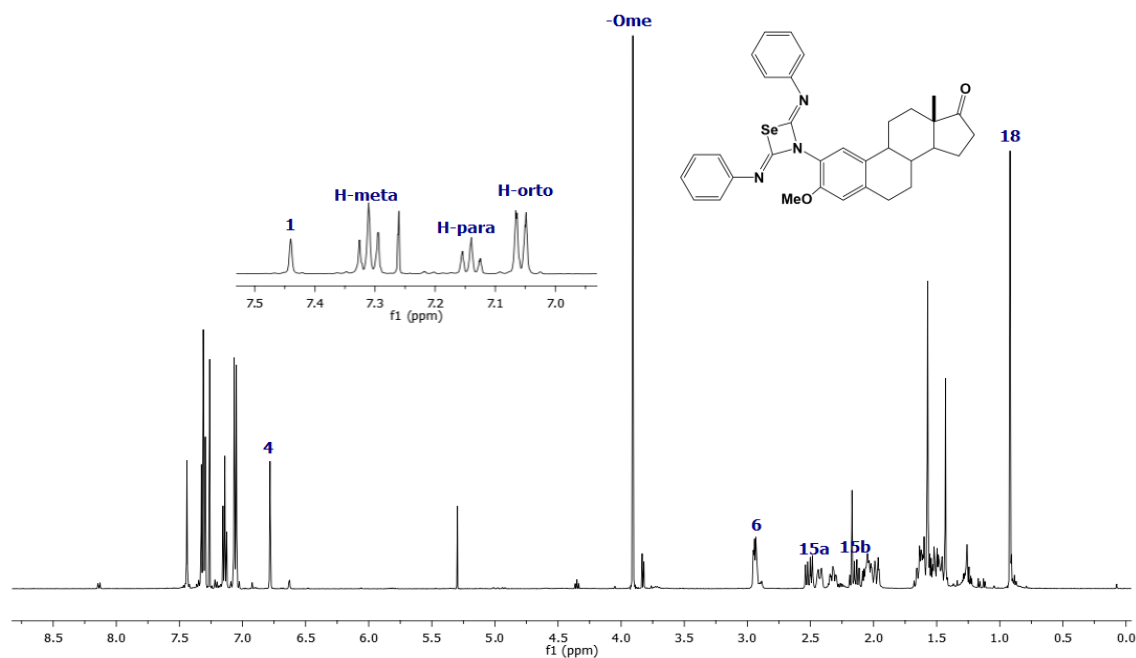


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H para el producto **29**.

Para el espectro de RMN de ^{13}C aparece una señal en 139.9 ppm para el carbono del grupo $-\text{Se}-\text{C}=\text{N}-$ en frecuencias más bajas en comparación con las selenoureas. Además de las nuevas señales de carbonos aromáticos entre 147.6 ppm y 121.0 ppm que corrobora la presencia del grupo fenilo en la estructura. Los cambios de desplazamiento dentro de la estructura de la estrona los más evidentes son los del C-2 hacia 122.2 ppm y los carbonos adyacentes a este de C-1 en 126.3 ppm y una pequeña variación de aproximadamente 2 ppm para el C-3 en 153.3 ppm (Figura 44).

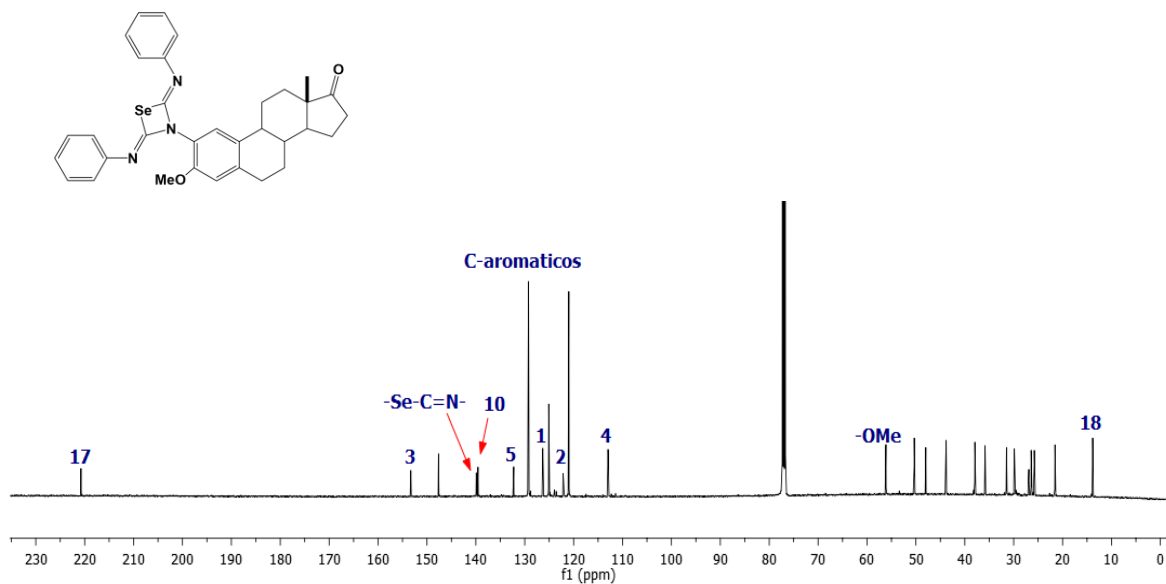
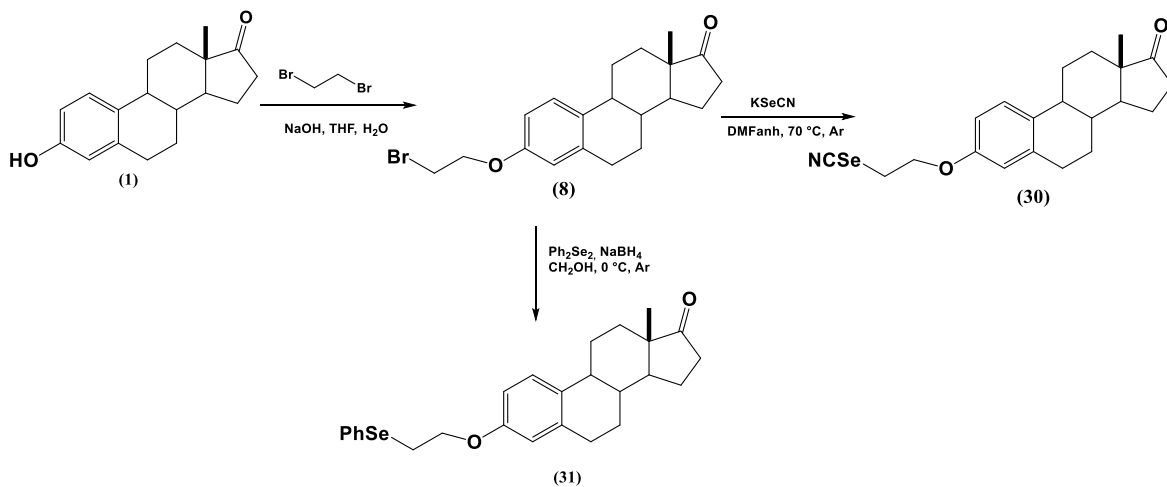


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C para el producto 29.

4.1.6 Síntesis de derivados esteroidales de selenocianato y fenilselenuro (30 y 31)

Se sintetizaron dos nuevos derivados esteroidales que contienen en C-3 una cadena con selenocianato y fenilselenuro, estos se obtuvieron del derivado 8 que fue generado de la estrona (1) tal como se muestra en el esquema 27.



Esquema 27. Síntesis derivados selenados 30 y 31.

4.1.6.1 Obtención de 3-[(2'-selenocianato)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (30)

El derivado esteroidal selenocianato **30** se obtuvo por desplazamiento nucleófilo a través de una reacción de tipo S_N2 del bromo en **8** con $KSeCN$ en DMF a $70\text{ }^\circ\text{C}$, el producto se obtuvo con ligeras impurezas por lo que se purificó por cromatografía en columna obteniendo un rendimiento de un 93%. En el espectro de ^1H se observa ligeras variaciones en el H-2' mostrándose en frecuencias más bajas en 3.35 ppm en comparación con el compuesto **8**, el resto de señales no sufren cambio alguno (Figura 45).

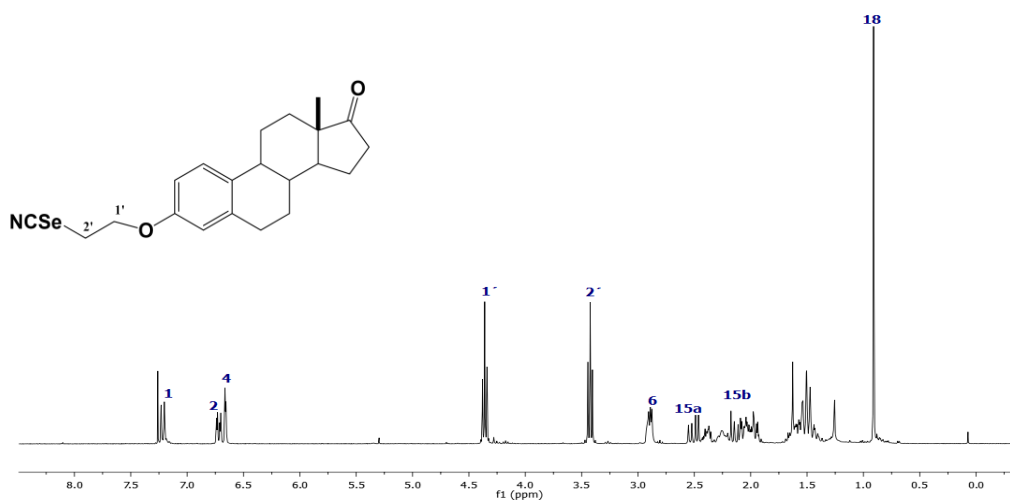


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **30**.

La señal del C-2' se encuentra en 43.4 ppm a frecuencias más altas en RMN de ^{13}C , la presencia de la nueva señal en 100.7 ppm nos indica que obtuvo el compuesto deseado que asignado a $\text{N}=\text{C}=\text{Se}$ el resto de señales se mantienen sin cambio (Figura 46).

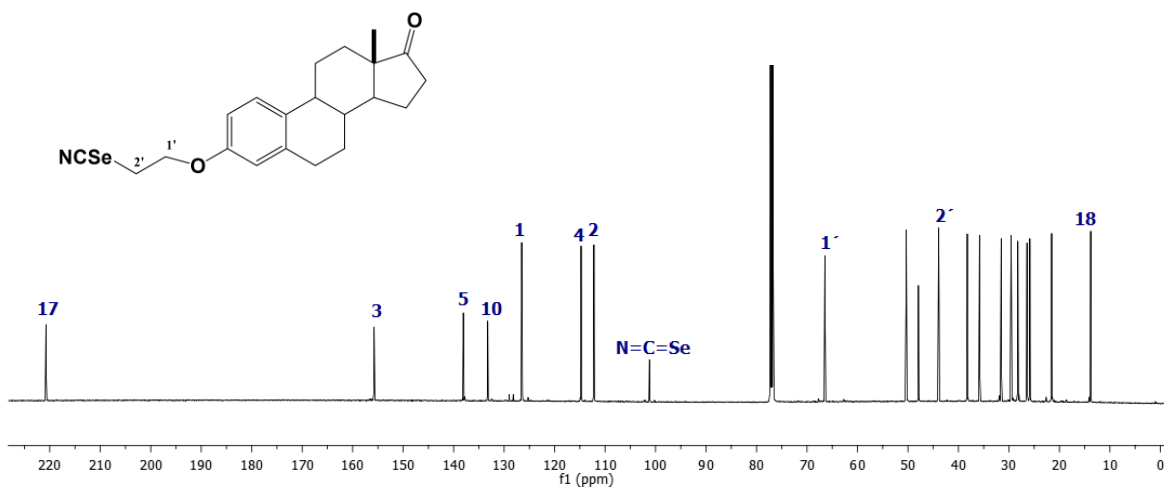


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **30**.

4.1.6.2 Obtención de 3-[(2'-fenilselenuro)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (31)

El fenilselenuro **31**, se obtuvo a través de la reducción del diselenuro de fenilo con NaBH_4 y desplazamiento nucleófilo del fenilselenuro resultante sobre el derivado **8**. Cabe destacar que los equivalentes que se consideraron necesarios para llevar a cabo la reducción del diselenuro de fenilo no lograron reducir el carbonilo de cetona, esto se atribuye a que primero lleva acabo la reducción del diselenuro formando el ion SePh , después de un tiempo se adiciona el esteroide. La reacción se realiza en condiciones inertes durante toda la reacción, debido a que si se encuentra presentes moléculas de O_2 en el medio de reacción el ion SePh formado, se vuelve inestable y regresa a la molécula de partida.

En el espectro de RMN de ^1H el cambio más evidente es la aparición de señales de hidrógenos aromáticos entre 7.55 ppm y 7.27 ppm confirmando que se obtuvo la molécula que contiene el fenilselenuro en la cadena de C-3, otra señal que sufrió un ligero cambio fue la de H-2' en 3.21 ppm, el resto de las señales no variación (Figura 47).

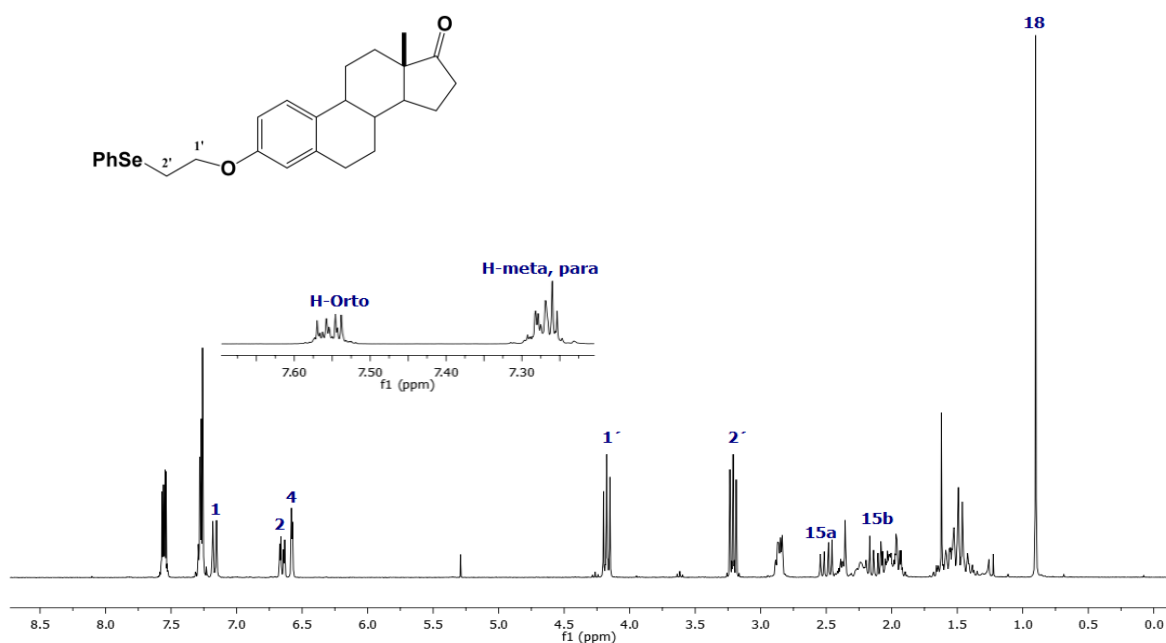


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H para el producto **31**.

Para el espectro de RMN de ^{13}C se muestra la nueva señales del anillo aromático que se adiciono al esteroide, estas se observan hacia 132.6 ppm y 126.0 ppm, la señal de C-2' en 43.6 ppm en frecuencias altas comparado con la materia de prima, las demás señales no sufren cambio alguno (Figura 48).

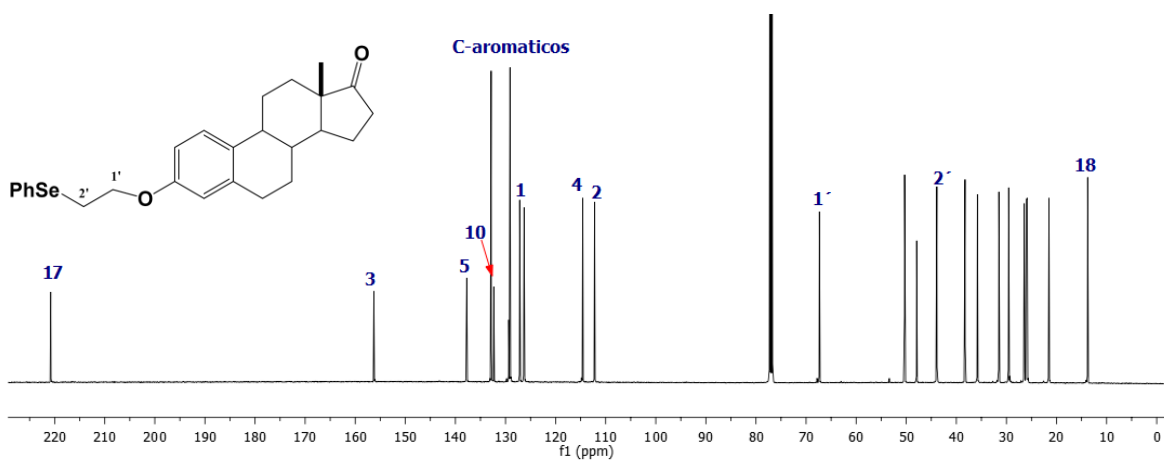
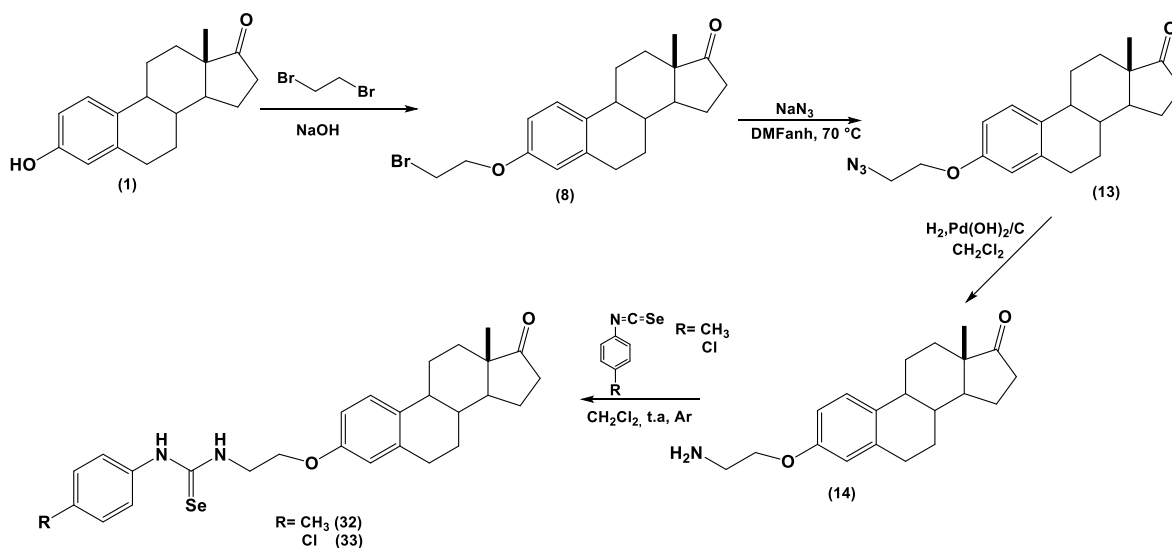


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C para el producto 31.

4.1.7 Síntesis de selenoureas esteroidales (32 y 33)

A partir de la estrona (1), seguido de la formación de derivado bromado 8 y posterior tratamiento con azida de sodio en DMF anhidro se formó la correspondiente azida esteroidal 13, que al ser reducida en condiciones de reducción catalítica se obtuvo la amina correspondiente 14. Esta amina fue un intermediario útil para la obtención de las selenoureas 32-33 (como se ve en el esquema 28).



Esquema 28. Ruta sintética para la obtención de las selenoureas 32 y 33.

4.1.7.1 Obtención de selenoureas (32 y 33)

Para la obtención de las selenoureas **32** y **33** se utilizó el intermediario halogenado **8**, que fue tratado con NaN_3 y se llevó a cabo un desplazamiento nucleofílico sobre el bromo, seguido por la reducción del grupo azido mediante hidrogenación catalítica.

La obtención de estas dos selenoureas se realizó utilizando la misma metodología que la utilizada en la síntesis de los productos **24-28** se utilizó disolvente THF, observándose que no son estables debido a que muestran descomposición en poco tiempo, al cambiar el disolvente por CH_2Cl_2 dichas selenoureas son más estables, no muestran descomposición alguna y reaccionan en tiempos cortos, cabe mencionar que la obtención de los compuestos se probaron con los mismos disolventes por que se realizaron conjuntamente.

4.1.7.1.1 Obtención de 3-[2'-(3''-*p*-tolil)selenourea]etoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (**32**)

En el espectro de RMN de ^1H se observa las señales características de la selenourea como son los NH que se muestran como señales simples y anchas las cuales se observan en 8.04 ppm y 6.74 ppm, en el espectro de 2D del HMBC no se logró ver ninguna correlación para poder distinguir a los hidrógenos de los grupos NH. Otras señales son las del anillo aromático en 7.21 ppm que corrobora la adición a la estructura, al igual que la señal de 2.37 ppm del metilo del toliilo. Los H-1' y H-2' sufrieron un cambio drástico apareciendo en 4.14 ppm como una sola señal (Figura 49).

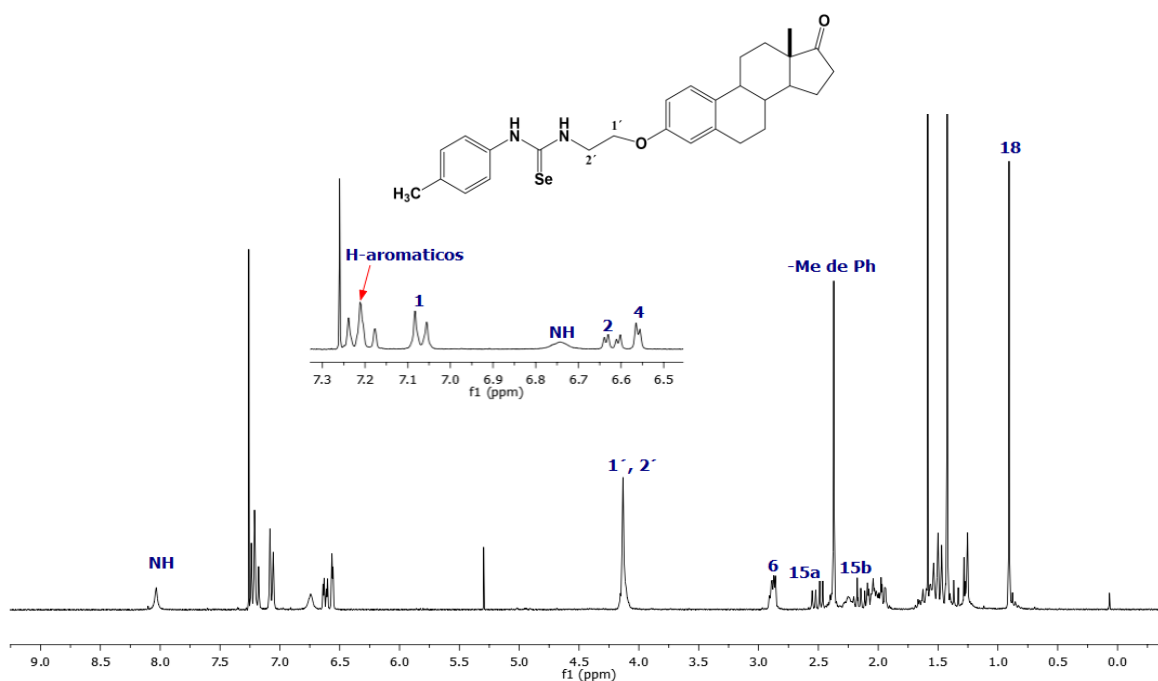


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **32**.

En el espectro de RMN de ^{13}C los cambios observados son las señales de los carbonos de anillo aromático que se adiciono entre 137.9 ppm y 125.0 ppm, la señal de 178.9 ppm del grupo C=Se de la selenourea formada. Las señales de los C-1' y C-2' sufren una variación de 5 ppm, donde el C-2' se observa a frecuencias más altas que la materia prima (Figura 50).

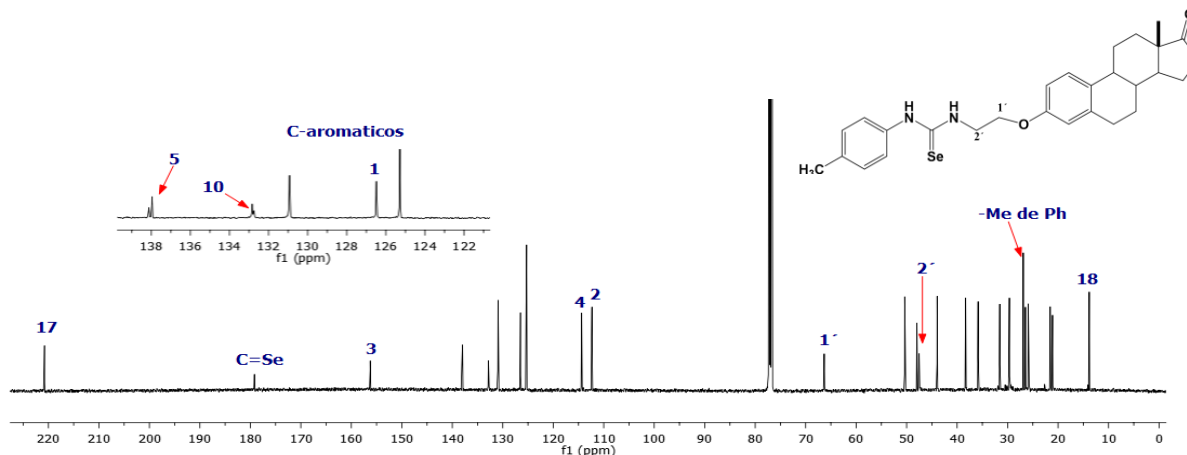


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto 32.

4.1.7.1.2 Obtención de 3-[2'-(3''-*p*-clorofenil)selenourea]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (33)

En el espectro de RMN de ^1H al igual que el compuesto anterior se observa las señales de los NH que se muestran en 8.02 ppm y 6.75 ppm, en el espectro de 2D HMBC no se logró ver ninguna correlación para poder distinguir a los hidrógenos de los grupos NH. Los H-1' y H-2' sufrieron un cambio drástico apareciendo en 4.14 ppm como una sola señal (Figura 51).

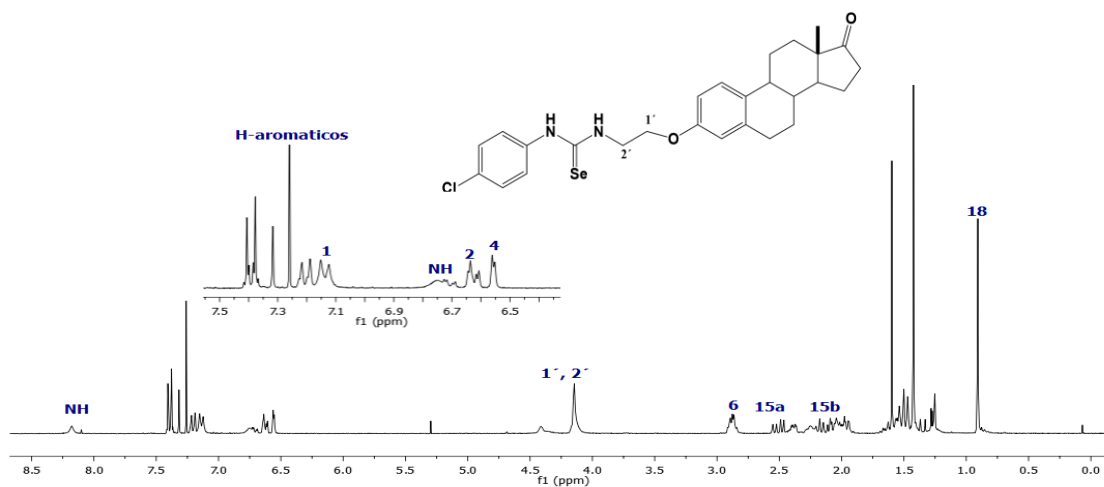


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H del producto 33.

En el espectro de RMN de ^{13}C las señales que se observaron son de los carbonos de anillo aromático entre 133.0 ppm y 126.5 ppm, la nueva señal de 179.4 ppm del grupo C=Se de la selenourea formada. Las señales de los C-1' y C-2' sufren un cambio en su desplazamiento observándose en 66.1 ppm y 47.6 ppm respectivamente (Figura 52).

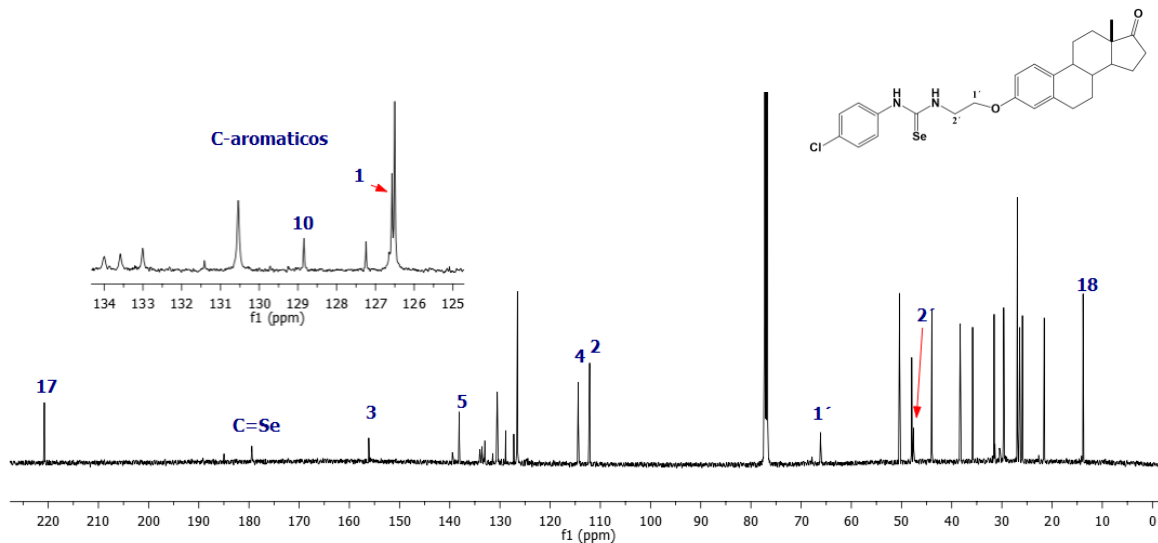
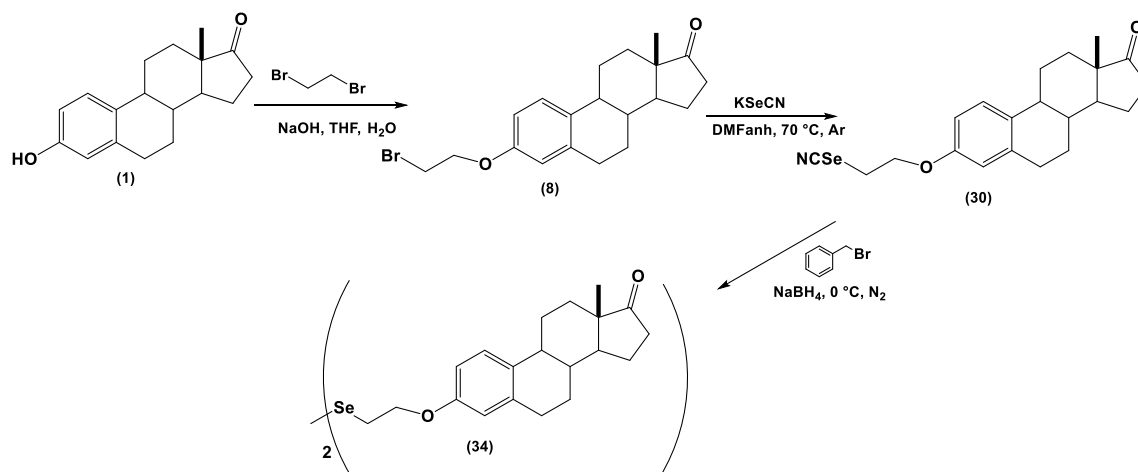


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C del producto 34.

4.1.8 Síntesis de 2',2''-diselenobis[3-etoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona] (34)

Se obtuvo un diselenuro esteroidal a partir del derivado 30 tal como se muestra en el esquema 29.



Esquema 29. Síntesis del derivado 34.

La síntesis del derivado **34** se llevó a cabo a través del derivado **30** previamente obtenido por KSeCN ya descrito anteriormente. La formación del compuesto **34** tuvo lugar de manera de producto secundario, cuando se trató el selenocianato **30** con NaBH₄ en presencia de bromuro de bencilo. La reacción se lleva en condiciones inertes para evitar la dimerización del alquilselenuro, por lo que previsiblemente la existencia de pequeñas cantidades de O₂ en el medio de reacción permitió la oxidación rápida del alquilselenuro intermedio para dar el derivado **34**. En el espectro de ¹H se observa que las señales no tienen grandes cambios en comparación con la materia de partida, solo las integraciones que integran lo doble (Figura 53).

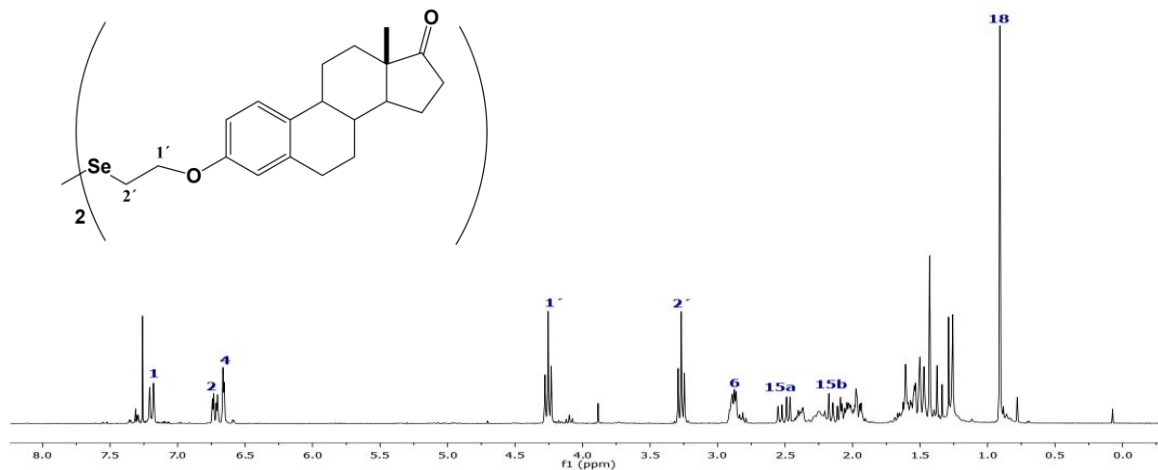


Figura 53. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **34**.

La señal que se aprecia en 100.7 ppm muestra que desapareció indicando que ya se encuentra el grupo Se=C=N dentro de la estructura esteroide y al no aparecer señales de carbonos de un anillo aromático comprueba la existencia del diselenuro **34**, el resto de señales no sufren cambio alguno (Figura 54).

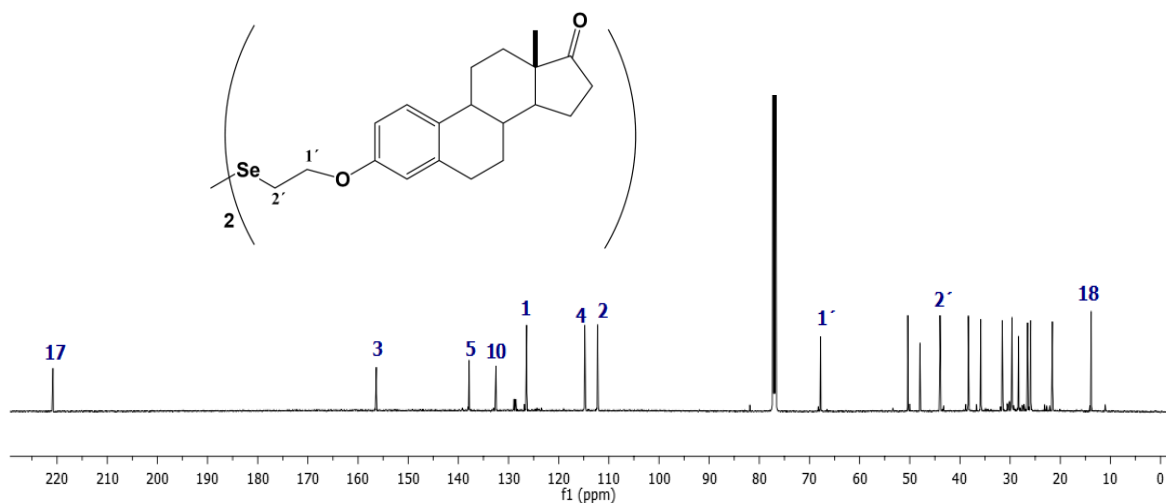


Figura 54. Espectro de RMN de ¹³C para el diselenuro **34**.

La espectrometría de masas nos permitió verificar la formación de diselenuro mediante la técnica FAB de alta resolución en el que podemos observar la masa calculado para $C_{40}H_{50}O_4Se_2$ $[M+Na]^+$: 777.1932, encontrado: 777.1910 (Figura 55).

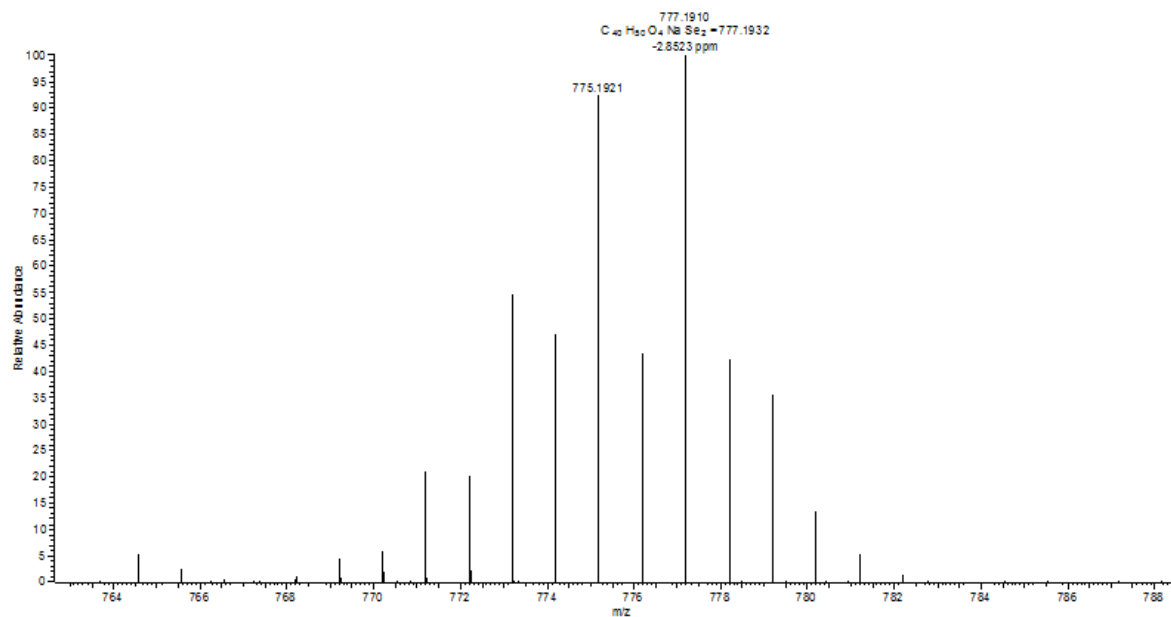


Figura 55. Espectro de masas para el diselenuro 34.

4.2 Pruebas biológicas

4.2.1 Actividad antioxidante

Dentro de la literatura^{63,64} se encuentran diversos derivados de selenio que han mostrado una actividad antioxidante relevante, los compuestos sintetizados que contienen selenio (**16-34**) fueron evaluados en pruebas de antioxidación: capacidad de captación de radicales libres, captación de H_2O_2 , de los compuestos estudiados solo mostraron actividad importante los derivados de selenoureas (**24-28**, **32-33**). Las pruebas de antioxidación fueron realizadas en el Dpto. Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de Sevilla, España.

➤ **Ensayo de capacidad de captación de radicales libres (DPPH):**

La evaluación de la actividad antirradicalaria de la selenoureas (**24-28**, **32-33**).se midió utilizando el compuesto comercial 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (Figura 56), un radical libre estable que ha sido utilizado para estudiar la actividad antirradicalaria de diversos antioxidantes.⁶⁵

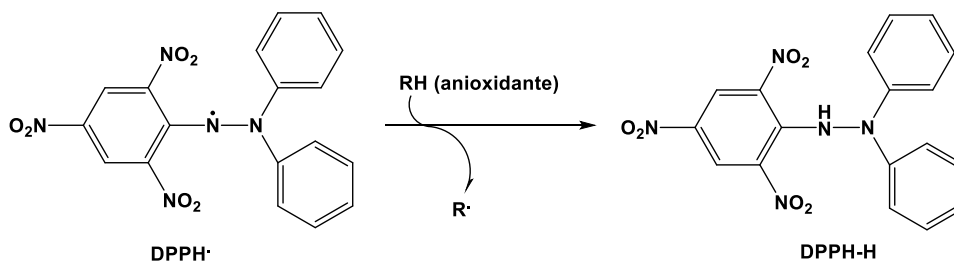


Figura 56. Reducción del radical DPPH[•] a DPPH-H.

Este ensayo estudia la disminución de la absorbancia a concentraciones crecientes del antioxidante en disolución el DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidracilo, radical libre) el cual presenta un color púrpura intenso, con una fuerte absorción a 515 nm, la cual disminuye progresivamente en presencia de un agente antioxidante según va destruyéndose el radical libre, dando lugar a su forma no radical DPPH-H una hidracina que en disolución presenta un color amarillo. El objeto de este ensayo es determinar los valores de EC_{50} (Half Maximal Effective Concentration), la concentración del antioxidante necesaria para reducir la concentración de DPPH hasta el 50% de su valor original. Para ello se representa gráficamente el DPPH remanente frente a la concentración de antioxidante, y se calcula por interpolación el valor de EC_{50} . Por lo tanto, a menor valor de EC_{50} , mayor actividad

antirradicalaria del compuesto ensayado. En la figura 57 se presenta algunas de las gráficas de los tres ensayos realizados para las selenoureas 24-28.

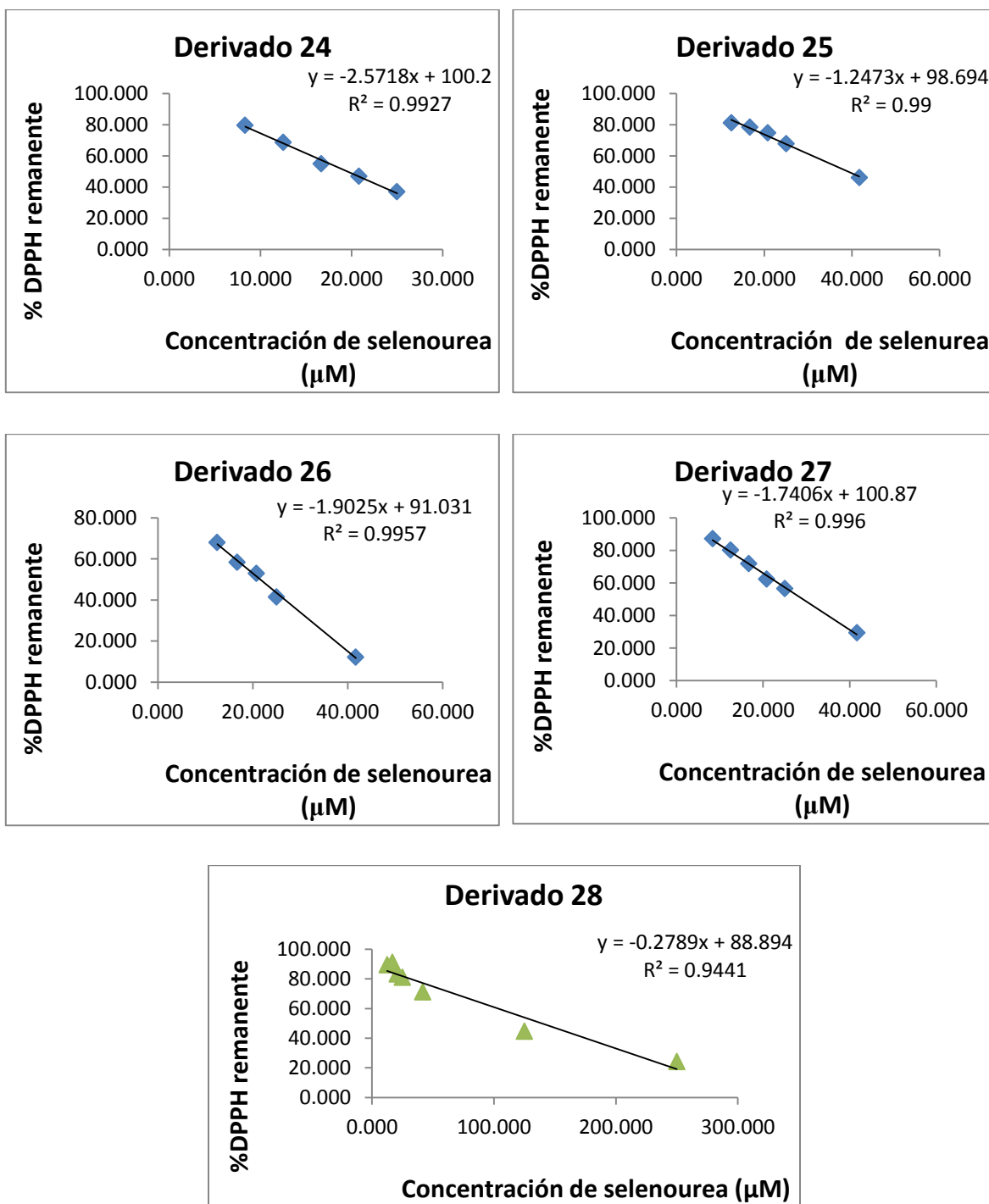
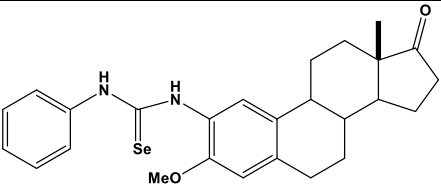
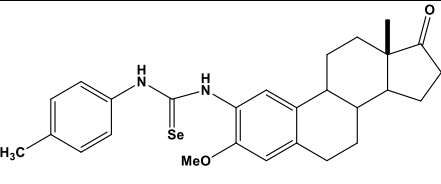
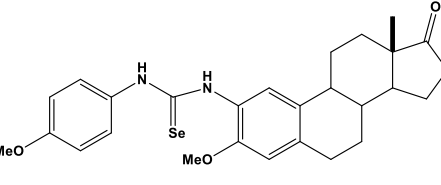
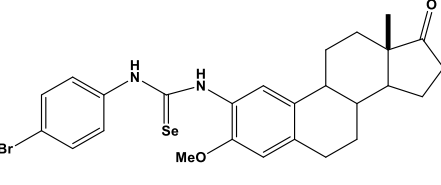
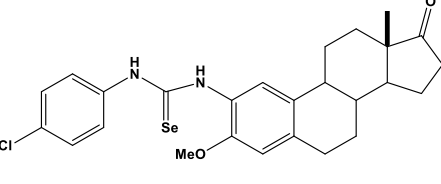


Figura 57. Representación del % DPPH remanente frente a la concentración de las selenoureas 24-28 utilizadas (μM).

A partir de la gráfica de regresión lineal se interpoló el valor de EC_{50} , en la siguiente tabla 1 se muestra los valores obtenidos, donde se muestra que el derivado **28** no es muy bueno como antioxidante, por lo que el orden de inhibición es el siguiente: **28**<**25**<**27**<**26**<**24**, donde el derivado **24** es el mejor antioxidante de esta familia sobre el anillo A.

Tabla 1. Valores de EC_{50} de los derivados de selenureas en el anillo A.

Compuesto	%Eliminación de DPPH a 250 μ M
 <p style="text-align: center;">24</p>	<p style="text-align: center;">97%</p> <p style="text-align: center;">($EC_{50}=20.5\pm 2.5 \mu$M)</p>
 <p style="text-align: center;">25</p>	<p style="text-align: center;">96%</p> <p style="text-align: center;">($EC_{50}=39.7\pm 1.4 \mu$M)</p>
 <p style="text-align: center;">26</p>	<p style="text-align: center;">98%</p> <p style="text-align: center;">($EC_{50}=21.7\pm 0.9 \mu$M)</p>
 <p style="text-align: center;">27</p>	<p style="text-align: center;">97%</p> <p style="text-align: center;">($EC_{50}=29.4\pm 1.0 \mu$M)</p>
 <p style="text-align: center;">28</p>	<p style="text-align: center;">78%</p> <p style="text-align: center;">($EC_{50}=144.1\pm 13.6 \mu$M)</p>

Otras dos selenoureas estudiadas son las alquilselenoureas **32-33**, en la figura 58 se muestran las gráficas para la interpolación del EC_{50} .

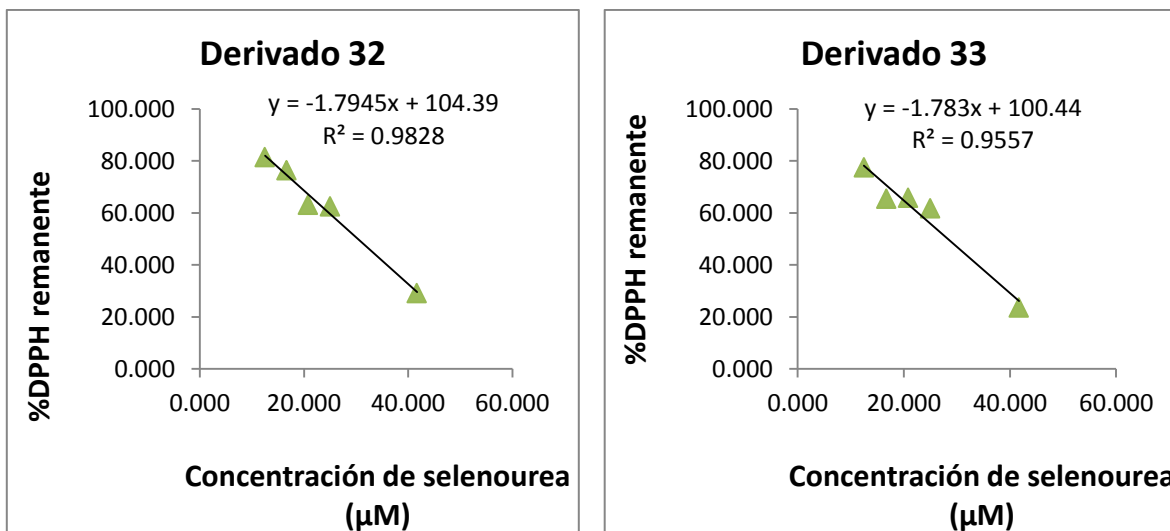
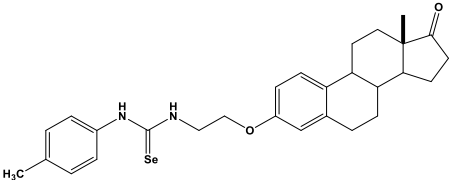
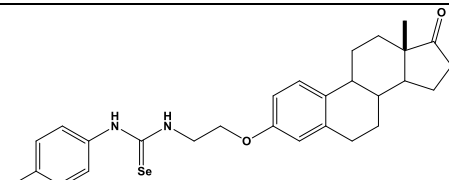


Figura 58. Representación del % DPPH remanente frente a la concentración de las selenoureas **32-33** utilizadas (μM).

En la tabla 2 se muestran los valores obtenidos de la gráfica de regresión lineal que se interpoló el valor de EC_{50} , donde se muestra que el derivado **32** no es muy bueno como antioxidante en comparación con el derivado **33**.

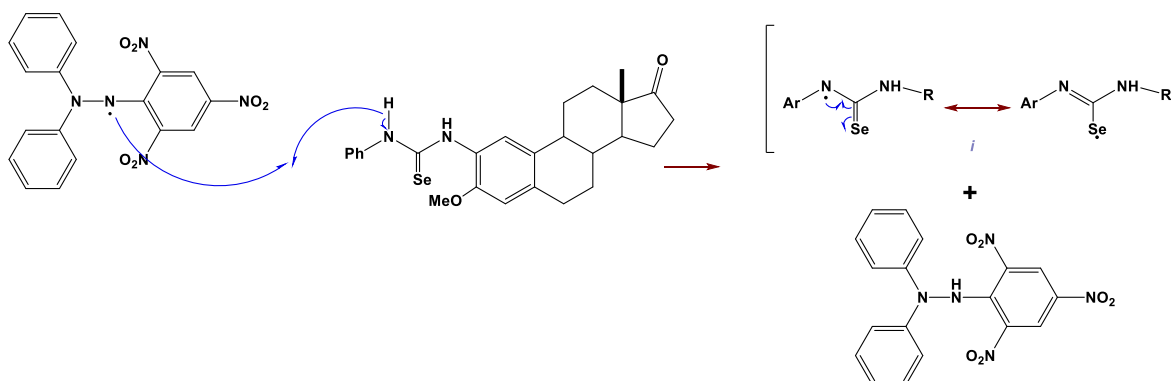
Tabla 2. Valores de EC_{50} de las selenoureas alquílicas.

Compuesto	%Eliminación de DPPH a 250 μM
 <p>32</p>	<p>94%</p> <p>($\text{EC}_{50} = 29.0 \pm 3.4 \mu\text{M}$)</p>
 <p>33</p>	<p>95%</p> <p>($\text{EC}_{50} = 22.0 \pm 1.7 \mu\text{M}$)</p>

Se puede decir que todos los compuestos analizados mejoran enormemente la actividad antirradicalaria, pero de las dos familias de selenoureas evaluadas el derivado **24** mostró un $\text{EC}_{50} = 20.5 \pm 2.5 \mu\text{M}$, una actividad similar o incluso mejor que los antioxidantes conocidos tales como

ácido ascórbico ($13 \pm 3 \mu\text{M}$), trolox ($14 \pm 5 \mu\text{M}$) o BHT ($70 \pm 9 \mu\text{M}$).⁶⁵ Tampoco se han representado los demás derivados **16**, **29**, **30**, **31** y **34**, ya que a la máxima concentración ensayada ($250 \mu\text{M}$) no mostraban actividad antirradicalaria ($\text{EC}_{50} > 250 \mu\text{M}$), solo el derivado 31 mostro el 51 % que es exactamente la mitad de la actividad antirradcalaria pero no es un buen valor.

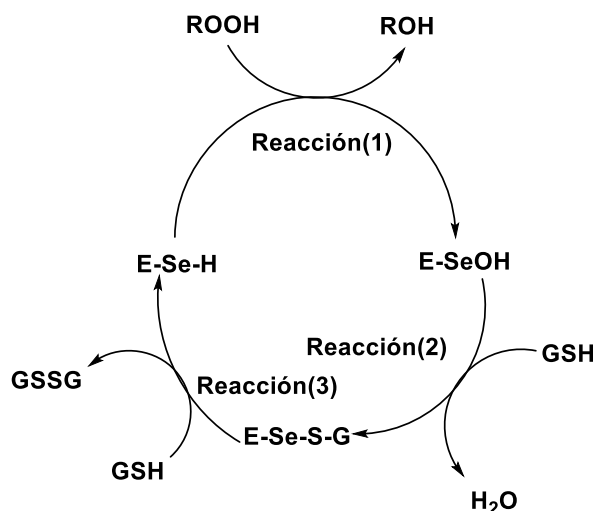
El mecanismo propuesto por Merino-Montiel⁶⁵ que justifica la actividad antirradicalaria de este tipo de derivados se presenta en el esquema 30, en donde se muestra la donación de un hidrógeno del grupo -NH de la selenourea al DPPH^{*} dando como resultado el radical libre *i* estabilizado por resonancia hacia el grupo selenoxo, o bien, hacia el grupo fenilo.



Esquema 30. Mecanismo de captación de radicales libres de los derivados de selenoureas.

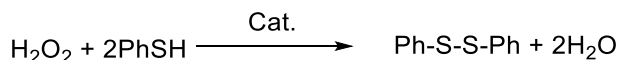
➤ **Ensayo de actividad mimética de la enzima glutatión peroxidasa (GPx):**

La glutatión peroxidasa (GPx) es una selenoenzima natural que forma parte del sistema de defensa antioxidante. En el centro activo de la enzima existe un fragmento de selenocisteína que participa en un proceso redox mediante el cual se eliminan peróxidos (H_2O_2 y peróxidos orgánicos), ejemplos de *Especies Reactivas de Oxígeno* (ROS) frecuentes en el organismo; para ello la GPx emplea el grupo tiol del tripéptido glutatión como cofactor. El mecanismo propuesto para la acción de la GPx es un ciclo catalítico (Esquema 31), donde el glutatión se oxida hasta el correspondiente disulfuro, y el ROOH se reduce hasta ROH , regenerándose la proteína.⁶⁶



Esquema 31. Mecanismo propuesto para la acción de la GPx.

Para cuantificar la actividad mimética de GPx de los derivados esteroidales preparados se ha empleado el modelo de Iwaoka y Tomoda,⁶⁷ donde se emplea un peróxido (H₂O₂ ó hidropéroxido de cumeno), PhSH como cofactor, en lugar del glutatión natural, y el compuesto que actúa como mimético de la enzima (1% molar con respecto al PhSH). La reacción que globalmente tiene lugar es la oxidación del PhSH al correspondiente disulfuro mediada por el peróxido, y catalizada por el mimético de la GPx:



Esta reacción se sigue mediante espectrofotometría de UV ($\lambda = 305$ nm, máximo de absorción del disulfuro de difenilo), registrándose la absorbancia frente al tiempo, estos resultados se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Valores obtenidos de la actividad mimética de GPx de los derivados de selenio.

Compuesto	H ₂ O ₂		Hidropéroxido de cumeno	
	V (μM/min)	t _{1/2} (min)	V (μM/min)	t _{1/2} (min)
Control	10.4±2.1	240.4	5.1±1.0	406
26	305.3±2.2	8.2	108.8±0.7	22.1
25	311.5±7.8	8.0	95.3±2.4	23.3
27	120.2±3.1	20.8	65.4±1.0	30.0
28	110.9±3.4	22.5	64.2±1.5	32.4
24	164.2±3.6	15.2	78.5±6.9	28.8
32	100.5±3.3	24.9	53.4±1.5	41.4
33	42.0±1.8	59.5	22.6±1.4	86.3
29	No mimético			

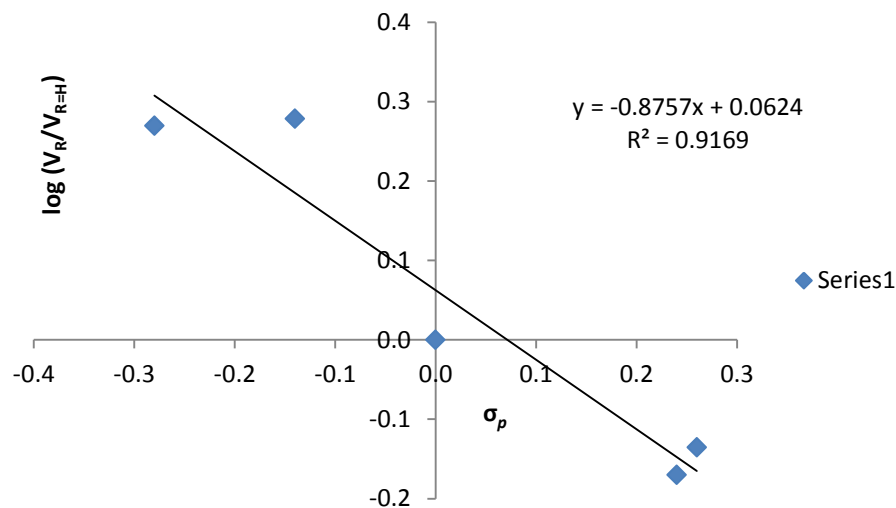
31	No mimético		
34	No mimético	1.7±0.4	374.6
30	No mimético	2.2±0.4	335.9

Condiciones de reacción: [PhSH] = 5.0 mM; [H₂O₂] = 20.8 mM; [Antioxidant] = 50 μM

Estos resultados sugieren que las selenoureas, especialmente aquellas situadas en C-2 se comportan como excelentes miméticos de la GPx, con velocidades muy superiores a las de la reacción sin catalizar, y al diselenuro de difenilo, un antioxidante organoselénico clásico, y un mimético de la GPx.

También se observa que la velocidad de reacción de las selenoureas se ve fuertemente influenciada por los sustituyentes sobre el anillo aromático. Con objeto de dilucidar el mecanismo de las selenoureas en C-2 como miméticos de la GPx, se utilizan los parámetros de Hammett, representándose el logaritmo de las velocidades relativas con respecto al fenilo sin sustituir (R=H) frente al parámetro de Hammett del sustituyente en posición para. Usando tanto H₂O₂ como hidroperóxido de cumilo como agentes oxidantes, en la figura 59 se observa una relación lineal, con pendiente negativa; esto refleja que en la etapa determinante del proceso de catálisis se genera una carga positiva.

Para el H₂O₂:



Para el hidroperóxido de cumeno:

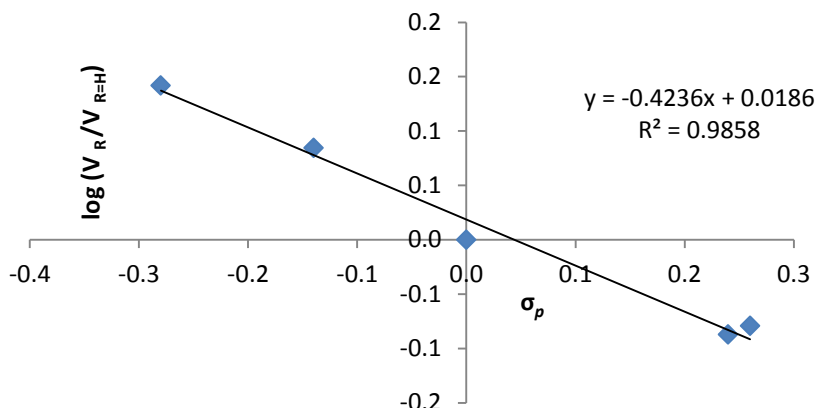
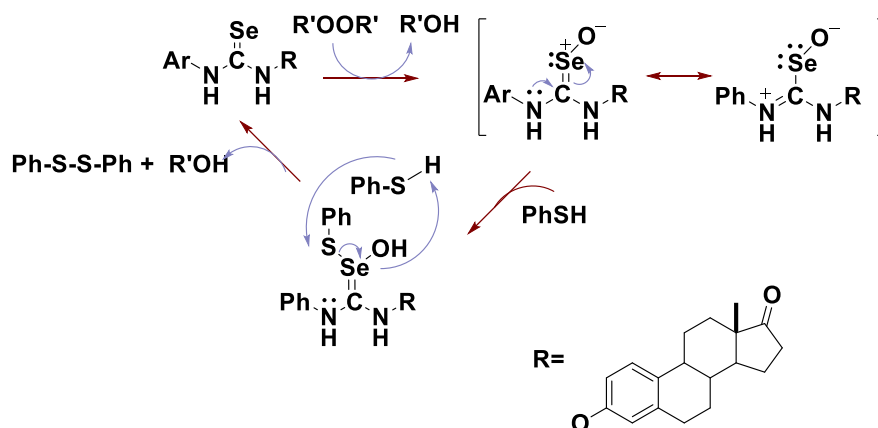


Figura 59. Representación de logaritmo de las velocidades relativas con respecto al fenilo sin sustituir.

Estos resultados apoyan un mecanismo propuesto por Merino-Montiel (Esquema 32),⁶⁵ donde en primer lugar se produce la oxidación del grupo selenoureido por el peróxido, originando una especie tipo selenóxido, donde existe una carga positiva repartida entre los átomos de nitrógeno y selenio. Posteriormente esta especie reacciona con el cofactor, dando lugar a un aducto de tipo selenil-sulfuro, que reacciona con una segunda molécula de cofactor, lo cual permite la regeneración del catalizador, que comienza de nuevo el ciclo catalítico, y obteniéndose como subproducto disulfuro de difenilo. El peróxido se reduce hasta agua, en el caso de H_2O_2 , o hasta el alcohol correspondiente, en el caso de peróxidos orgánicos.



Esquema 32. Mecanismo de los derivados de selenoureas como imitador de la GPx.

4.2.2 Ensayos de actividad antiproliferativa.

Las pruebas de actividad antiproliferativa *in vitro* fueron realizadas en el grupo del Dr. José M. Padrón, del Instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González (Universidad de la Laguna, Tenerife). En la tabla 4 se muestran los resultados obtenidos para los derivados de selenio **16-34** y dos heterociclos de oxazoles **20** y **21**. Los valores se expresan como GI₅₀, definido como la concentración del compuesto necesaria para inhibir el 50% del crecimiento. Menores valores de GI₅₀ implican una mayor capacidad antiproliferativa del compuesto estudiado.⁶⁸ Los fármacos antitumorales 5-fluorouracilo y cisplatino se utilizaron como referencia para conocer la potencia de nuestros compuestos.

Tabla 4. Resultados de las pruebas antiproliferativas (GI₅₀ en μM) de los derivados 16-34.

Compuestos	Línea celular					
	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
16	37 ± 3.8	38 ± 9.2	34 ± 4.1	29 ± 0.7	44 ± 10	31 ± 0.1
20	2.8 ± 0.7	12 ± 2.3	6.4 ± 2.7	4.5 ± 1.7	4.0 ± 1.7	0.2 ± 0.1
21	3.1 ± 1.2	7.6 ± 0.8	3.6 ± 0.2	4.2 ± 0.4	4.1 ± 0.8	2.4 ± 1.1
24	2.2 ± 0.2	2.5 ± 0.3	4.1 ± 0.4	2.1 ± 0.4	3.9 ± 0.6	3.6 ± 0.4
25	2.4 ± 0.4	2.4 ± 0.1	2.9 ± 0.6	2.1 ± 0.3	3.0 ± 0.7	2.8 ± 0.7
26	2.7 ± 0.2	2.3 ± 0.4	3.3 ± 0.5	2.3 ± 0.5	3.2 ± 0.9	3.3 ± 0.9
27	2.0 ± 0.4	2.2 ± 0.1	3.8 ± 0.6	2.0 ± 0.5	2.8 ± 0.5	3.3 ± 0.1
28	2.5 ± 0.2	2.3 ± 0.2	3.5 ± 0.6	2.0 ± 0.3	3.5 ± 0.6	3.4 ± 0.6
30	4.1 ± 0.6	22 ± 3.4	4.5 ± 0.9	15 ± 0.03	19 ± 1.7	22 ± 1.3
31	24 ± 1.7	94 ± 10	>100	80 ± 34	39 ± 1.9	10 ± 0.6
32	6.0 ± 1.1	>100	93 ± 13	61 ± 16	7.9 ± 1.4	7.3 ± 0.1
33	4.4 ± 1.4	50 ± 6.8	30 ± 3.4	31 ± 6.9	76 ± 23	64 ± 15
34	>100	>100	>100	>100	96	83
29	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5-Fluorouracilo	----	5.5 ± 2.3	15 ± 4.7	4.3 ± 1.6	47 ± 18	49 ± 6.7
Cisplatino	----	1.9 ± 0.2	2.0 ± 0.3	3.4 ± 0.7	15 ± 2.3	26 ± 5.6

En la figura 60 se muestra una comparación de la actividad antiproliferativa de los compuestos activos en las diferentes líneas celulares de tumores sólidos humanos ensayadas. Los compuestos que no se incluyen en esta tabla presentan una GI₅₀ mayor de 100 μM. La comparación de resultados permite realizar un análisis de relación estructura-actividad con importantes conclusiones.

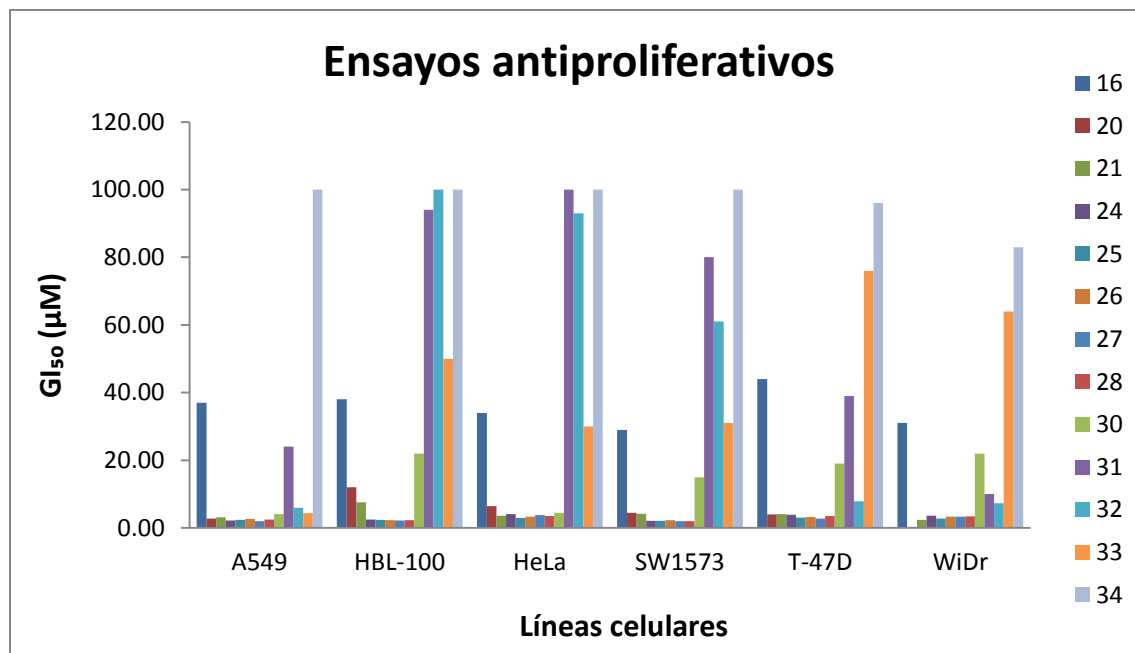


Figura 60. Resultados del ensayo de actividad antiproliferativa.

Para analizar la relación estructura-actividad, dividimos los compuestos en tres grupos atendiendo a la posición del átomo de selenio en relación con el esqueleto esteroide y a dos heterociclos de oxazoles **20** y **21**. El primero de ellos lo conforman las selenoureas **24-28**. Las selenoureas dentro del anillo aromático del C-2 presentan la misma capacidad antiproliferativa en todas las líneas celulares, con valores de GI_{50} en el rango 2.0-4.1 μM , donde se puede ver que el derivado **27** muestra mejor actividad antiproliferativa para 3 líneas celulares excepto las de HeLa y WiDr valores entre $2.0 \pm 0.4 \mu\text{M}$ y $2.8 \pm 0.5 \mu\text{M}$, donde en estas dos líneas celulares la que muestra mejor actividad es el derivado **25** con valores de $2.9 \pm 0.6 \mu\text{M}$ y $2.8 \pm 0.7 \mu\text{M}$ respectivamente, se puede concluir que la diferencia de sustituyentes entre electroattractores y electrodonador se ve favorecido para derivamos que contengan en el anillo aromático sustituyentes electrodonadores. El segundo grupo está compuesto por los derivados **16, 30-34** alquilados en C-3. Tiene valores de $4.1 \pm 0.6 \mu\text{M}$ para A549, $4.5 \pm 0.9 \mu\text{M}$ para HeLa, los demás compuestos tienen valores superiores a este entre 15.0-22.0 μM . El tercer grupo lo heterociclos de oxazoles que muestra valores que van de 0.2-12 μM , dando mejor resultado el derivado **21** que contienen un sustituyente electroatractivo para en el anillo aromático. Se puede concluir de los derivados **16-34**, que muestran mejor actividad antiproliferativa aquellos que se encuentran directamente unidos al esqueleto esteroide de aquellos que están unidos por una cadena alquílica.



CAPÍTULO V



DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1 Equipos y técnicas utilizadas

Puntos de fusión

Los puntos de fusión fueron determinados por la técnica de capilar abierto en un equipo MELT-TEMP, utilizando la escala de grados Celsius y no fueron corregidos.

Cromatografía

Para la cromatografía analítica en capa fina (CCF) se utilizaron placas comerciales de gel de sílice grado 60 de 0.2 mm de espesor que, contiene indicador de fluorescencia (F_{254}) y como fase móvil sistemas de elución acetato de etilo-hexano o cloruro de metileno-hexano. Como revelador se utilizó indicador de fluorescencia, una lámpara de luz ultravioleta de onda corta (254 nm, lámpara UV-G-54) y el revelado por calcinación de las placas, con ácido sulfúrico al 5%.

Para la cromatografía en columna, se empleó gel de sílice 60 (230-400 mallas) Merck de acuerdo a la técnica de cromatografía tipo flash⁶⁹ utilizando un sistema de eluyente de acetato de etilo – hexano en diversas proporciones.

Resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética, fueron obtenidos con un equipo VARIAN- MERCURY multinuclear a 300 MHz para espectros de ^1H y 75 MHz para los espectros de ^{13}C , 400 MHz para espectros de ^1H y 100 MHz para los espectros de ^{13}C y un equipo de Bruker Avance III 500 MHz para espectros de ^1H y 125 MHz para los espectros de ^{13}C , se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ), las constantes de acoplamiento se expresan en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales de los diferentes espectros de ^1H está referida como: “s” para una señal simple; “d” para una señal doble “t” para una señal triple; “dd” para una señal doble de doble; “ddd” para una señal doble de doble de doble; “dc” para una señal doble de cuartetos, “b” para una señal ancha y “m” para una señal múltiple.

Masas

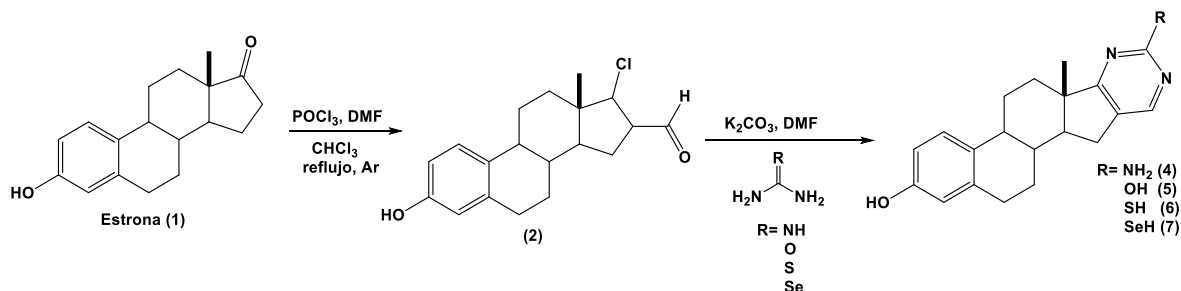
Los espectros de masas se realizaron en un espectrofotómetro Hewlett Packard 5989^a, acoplado a un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5990 serie II a 70 eV, por impacto electrónico y las fragmentaciones están referidas como *m/z*.

Disolventes y materias primas

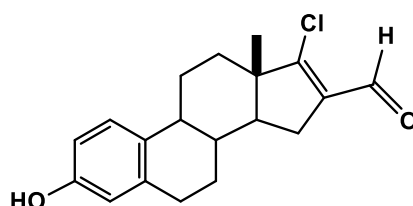
Las materias primas no fueron necesarias realizar una purificación previa. Los reactivos utilizados fueron grado analítico y no requirieron purificación. Los disolventes utilizados fueron purificados por las técnicas ya reportadas en la literatura.⁵⁵

5.2 Síntesis de los derivados esteroidales con anillo de pirimidina sobre el anillo D

Se presenta la ruta de síntesis que se llevará a cabo para la formación del anillo de pirimidina fusionado sobre el anillo D.



5.2.1 Obtención de 17-cloro-16-formilestrona-1,3,5,(10)-16-tetraen-3β-ol (2)



Se inicia con la síntesis del derivado clorado utilizando condiciones de Vilsmeier-Haack, en un matraz de 50 mL se disolvieron 300 mg (1.11 mmol) de estrona (1) en 30 mL de cloroformo, a continuación se agregó 18 mL (192.52 mmol) de POCl_3 frío gota a gota, seguido de 18 mL de DMF (232.48 mmol) gota a gota debido a que la reacción es exotérmica. Una vez adicionado dichos reactivos, se dejó alcanzar la temperatura ambiente, en seguida se puso a reflujo durante 5 h. donde fue monitoreada en CCF. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para quitar el CHCl_3 en exceso, se le coloca hielo hasta que la mezcla de reacción deje de producir gases, posteriormente se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL), en seguida se lavó sucesivamente con una solución saturada de NaCl (3 x 25 mL), y finalmente se secó con MgSO_4 y se concentró a sequedad en el rotavapor obteniéndose un aceite de color ámbar. Se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente hexano aislándose dos productos.

Del primer compuesto identificado fue el 17-cloro-16-formilestra-1,3,5,(10)-16-tetraen-3 β -ol (**2**) se obtuvieron 63.85 mg como un sólido amorfo, blanco y un rendimiento experimental del 30%. Se presentan a continuación los datos físicos y espectroscópicos.

Punto de fusión: 217 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.94 (s, H-aldehído), 7.19 (d, $J_{1,2}$ = 4.4 Hz, 1H, H-1), 7.06 (dd, $J_{2,4}$ = 2.8 Hz, $J_{2,1}$ = 2.4 Hz, 1H, H-2), 6.54 (d, $J_{4,2}$ = 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.87 (s, 1H, H de OH), 2.80 (m, 2H, H-6), 2.58 (dd, J_{15a-14} = 6.4 Hz, J_{gem} = 14.8 Hz, 2H, H-15), 2.08 (dd, J_{15b-14} = 11.6 Hz, J_{gem} = 14.8 Hz, 2H, H-15), 2.35 (m, 2H, H-11), 2.2 (m, 1H, H-9), 1.92 (m, 2H, H-12), 1.87 (m, 2H, H-7), 1.67 (m, 1H, H-14), 1.59 (m, 8H, H-8), 0.93 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 188.2 (C-aldehído), 162.8 (C-17), 153.5 (C-3), 138.0 (C-5), 136.3 (C-16), 131.8 (C-10), 126.1 (C-1), 115.3 (C-4), 112.8 (C-2), 52.9 (C-14), 50.9 (C-13), 44.0 (C-9), 37.2 (C-8), 32.9 (C-12), 29.3 (C-6), 28.1 (C-15), 26.9 (C-7), 25.9 (C-11), 15.2 (C-18).

El segundo producto aislado fue el 17-cloroestra-1,3,5,(10)-16-tetraen-3 β -ol (**3**) se obtuvieron 56.85 mg como un sólido amorfo, blanco. Rendimiento experimental: 23%. Se presentan a continuación los datos físicos y espectroscópicos.

Punto de fusión: 157 °C.

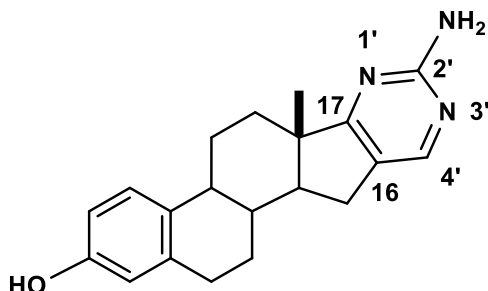
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.07 (d, $J_{1,2}$ = 4.8 Hz, 1H, H-1), 6.56 (dd, $J_{2,4}$ = 2 HZ, $J_{4,2}$ = 2 Hz, 1H, H-2), 6.50 (s, 1H, H-4), 5.58 (s, 2H, H-16), 2.78 (m, 2H, H-6), 2.18 (m, 1H, H-9), 1.95 (m, 2H, H-15), 1.84 (m, 2H, H-12), 1.63 (ddd, J_{14-8} = 6.4 Hz, J_{14-15a} = 6.4 Hz, J_{14-15b} = 6.4 Hz, 1H, H-14), 1.53 (m, 1H, H-8), 1.16 (m, 2H, H-11), 1.34 (m, 2H, H-7), 0.82 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 153.3 (C-3), 144.7 (C-17), 138.1 (C-5), 126.2 (C-1), 124.5 (C-16), 115.2 (C-4), 112.6 (C-2), 54.9 (C-14), 47.8 (C-13), 44.2 (C-9), 37.2 (C-8), 33.7 (C-12), 30.3 (C-15), 29.7 (C-10), 29.4 (C-6), 27.1 (C-7), 26.2 (C-11), 15.1 (C-18).

5.2.2 Método general para la formación de pirimidinas esteroidales

En un matraz de doble boca de 50 mL se agregaron 300 mg (0.95 mmol, 1 eq.) del compuesto **2** junto con (2.39 mmol, 2.5 eq.) de K_2CO_3 y (2.36 mmol, 2.5 eq) de diversos derivados binucleofílicos como; guanidina, tiurea, urea o selenourea. En seguida adicióno 5 mL de DMF anhidro, se puso a reflujo dicha mezcla durante 2 h en una atmosfera de argón. Después, se añadieron 9 mL de agua y 20 mL de CH_2Cl_2 , la mezcla se dejó en agitación magnética toda la noche. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL), la fase orgánica se lavó con agua (3 x 25 mL), salmuera (3 x 25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite color naranja. Dicha mezcla se purifico por cromatografía en columna empleando como eluyente un sistema 8:2 (Hex/AcOEt) \rightarrow 6:4 (AcOEt/Hex).

5.2.2.1 Caracterización de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-d]-2'-aminopirimidina (**4**)

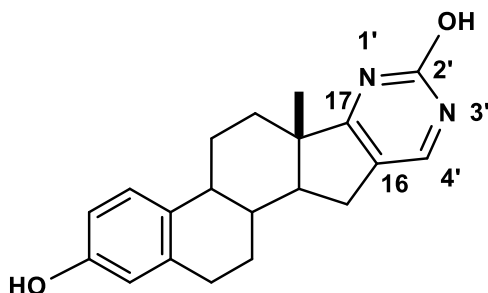


Rendimiento experimental 153.6 mg, 51%; p.f. 284–286 °C; $[\alpha]_D^{25} = +99$ ($c = 0.2$, EtOH).⁷⁰

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.01 (s, 1H, H-4'), 7.10 (d, $J_{1,2} = 10.0$ Hz, 1H, H-1), 6.63 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 6.57 (d, $J_{4,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-4), 2.85 (m, 2H, H-6), 2.37 (m, 2H, H-11), 2.28 (m, 1H, H-9), 2.22 (dd, $J_{15a-14} = 3.0$ Hz, $J_{gem} = 8.0$ Hz, 2H, H-15), 2.03 (dd, $J_{15b-14} = 11.0$ Hz, $J_{gem} = 8.0$ Hz, 2H, H-15), 1.93 (m, 2H, H-12), 1.70 (m, 1H, H-14), 1.60 (m, 1H, H-8), 1.41 (m, 2H, H-7), 0.95 (s, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 183.4 (C-17), 161.7 (C-2'), 154.5 (C-3), 152.4 (C-4'), 137.7 (C-5), 131.8 (C-10), 126.1 (C-1), 123.2 (C-16), 115.3 (C-4), 112.8 (C-2), 54.6 (C-14), 46.1 (C-13), 44.1 (C-9), 37.4 (C-8), 32.5 (C-12), 31.4 (C-15), 29.3 (C-6), 27.0 (C-7), 26.0 (C-11), 16.9 (C-18).

5.2.2.2 Caracterización de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-d]-2'-hidroxipirimidina (5)



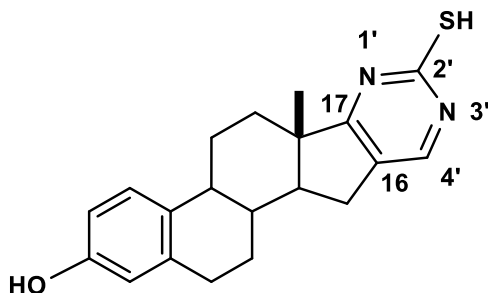
Rendimiento experimental 95.6 mg, 30%; p.f. 270-273 °C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H, H-4'), 7.16 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 6.66 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 6.56 (d, $J_{4,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-4), 2.86 (m, 2H, H-6), 2.38 (m, 2H, H-11), 2.26 (m, 1H, H-9), 2.23 (dd, $J_{15a-14} = 3.0$ Hz, $J_{gem} = 8.0$ Hz, 2H, H-15), 2.04 (dd, $J_{15b-14} = 11.0$ Hz, $J_{gem} = 8.0$ Hz, 2H, H-15), 1.95 (m, 2H, H-12), 1.71 (m, 1H, H-14), 1.61 (m, 1H, H-8), 1.42 (m, 2H, H-7), 0.75 (s, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 182.7 (C-17), 160.1 (C-2'), 154.6 (C-3), 152.9 (C-4'), 137.8 (C-5), 131.9 (C-10), 126.2 (C-1), 123.3 (C-16), 115.5 (C-4), 112.8 (C-2), 54.8 (C-14), 46.3 (C-13), 44.3 (C-9), 37.6 (C-8), 32.6 (C-12), 31.5 (C-15), 29.2 (C-6), 27.5 (C-7), 26.6 (C-11), 18.3 (C-18).

Masas m/z (%): 154 (83), 136 (83), 107 (30), 89 (23), 57 (14).

5.2.2.3 Caracterización de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-d]-2'-mercaptopirimidina (6)



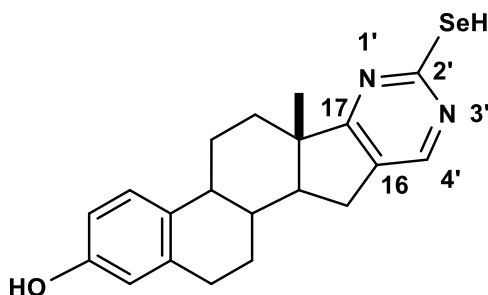
Rendimiento experimental 60.1 mg, 20%.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (s, 1H, H-4'), 7.17 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 6.67 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 6.56 (d, $J_{4,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-4), 2.86 (m, 2H, H-6), 2.38 (m, 2H, H-11), 2.27 (m, 1H, H-9), 2.25 (dd, $J_{15a-14} = 3.0$ Hz, $J_{gem} = 8.0$ Hz, 2H, H-15), 2.05 (dd, $J_{15b-14} = 11.0$ Hz, $J_{gem} = 8.0$ Hz, 2H, H-15), 1.94 (m, 2H, H-12), 1.72 (m, 1H, H-14), 1.64 (m, 1H, H-8), 1.43 (m, 2H, H-7), 0.86 (s, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 182.9 (C-17), 162.0 (C-2'), 154.5 (C-3), 153.1 (C-4'), 137.6 (C-5), 131.7 (C-10), 126.3 (C-1), 123.5 (C-16), 115.7 (C-4), 112.6 (C-2), 54.6 (C-14), 46.6 (C-13), 44.5 (C-9), 37.4 (C-8), 32.5 (C-12), 31.3 (C-15), 29.3 (C-6), 27.3 (C-7), 26.7 (C-11), 18.5 (C-18).

Masas m/z (%): 154 (68), 136 (56), 107 (37), 89 (22), 57 (69).

5.2.2.4 Caracterización de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-d]-2'-hidroselenopirimidina (7)



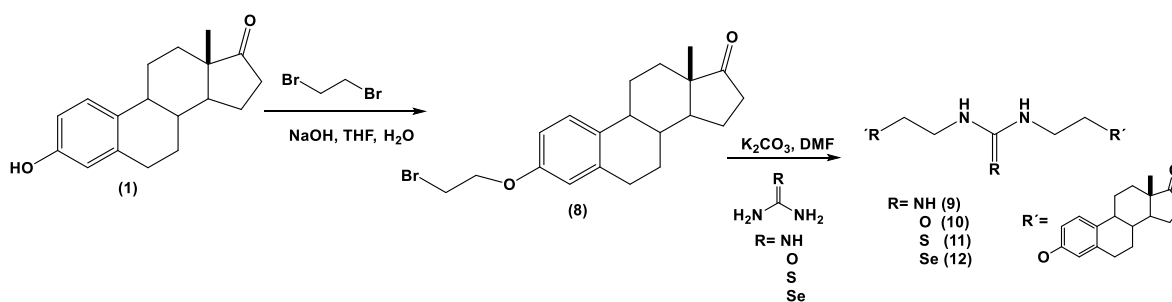
Rendimiento experimental 70.1 mg; 25%; $[\alpha]_D^{20} = +22$ ($c = 6.04$, CH_2Cl_2).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (s, 1H, H-4'), 7.12 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 6.62 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 6.53 (d, $J_{4,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-4), 2.82 (m, 2H, H-6), 2.36 (m, 2H, H-11), 2.25 (m, 1H, H-9), 2.21 (dd, $J_{15a-14} = 3.0$ Hz, $J_{gem} = 8.0$ Hz, 2H, H-15), 2.01 (dd, $J_{15b-14} = 11.0$ Hz, $J_{gem} = 8.0$ Hz, 2H, H-15), 1.92 (m, 2H, H-12), 1.69 (m, 1H, H-14), 1.65 (m, 1H, H-8), 1.42 (m, 2H, H-7), 0.75 (s, 3H, H-18).

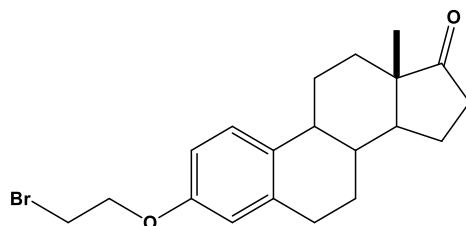
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 183.0(C-17), 162.7 (C-2'), 154.7 (C-3), 153.7 (C-4'), 138.1 (C-5), 132.4 (C-10), 126.4 (C-1), 123.7 (C-16), 115.2 (C-4), 112.7 (C-2), 54.6 (C-14), 46.6 (C-13), 44.2 (C-9), 37.3 (C-8), 32.3 (C-12), 31.1 (C-15), 29.2 (C-6), 27.1 (C-7), 26.6 (C-11), 18.4 (C-18).

Masas m/z (%): 154 (82), 136 (82), 107 (40), 89 (30), 57 (13).

5.3 Síntesis de dímeros esteroidales



5.3.1 Obtención de 3-[(2-bromo)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (8)



Se inicia con la obtención del derivado halogenado, el dibromoetano (0.06 mL, 0.74 mmol, 2 eq.) se añade a una solución de estrona (100 g, 0.37 mmol, 1 eq.), NaOH (29.58 mg, 0.74 mmol, 2eq.), H₂O (0.5 mL) en THF (10 mL). La mezcla resultante se puso a refluxo hasta consumir toda la materia

prima al finalizar la reacción se extrajo con AcOEt, se realizaron lavados con HCl al 10%, H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se llevó a sequedad.

Rendimiento experimental 162.2 mg; cuantitativo.

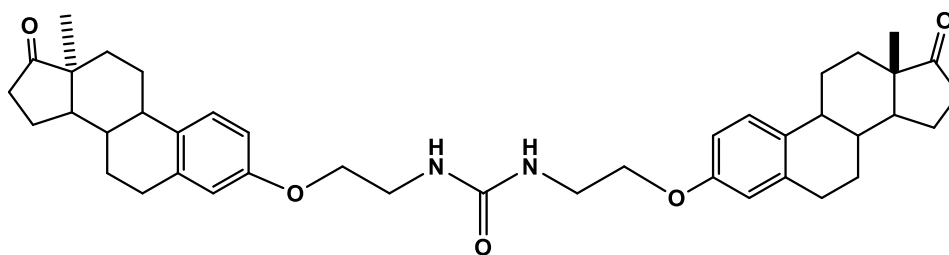
Los datos físicos y espectroscópicos fueron comparados con los reportados en la literatura.⁵⁸

5.3.2 Método general para la formación de dímeros esteroidales

A una disolución de 3-[(2-bromo)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (0.26 mmol, 1 eq.) en DMF anh. se añade (0.13 mmol, 0.5 eq.) de diversos derivados binucleofílicos como; la guanidina, la tiurea, la urea o la selenourea y K₂CO₃ (0.13 mmol, 0.5 eq.). La mezcla resultante se pone a reflujo bajo atmosfera inerte de argón durante 4 h, a continuación se añadió CH₂Cl₂ (20 mL), H₂O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (15 mL x 3), la fase orgánica se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a sequedad, el residuo resultante se purifico mediante cromatografía en columna 9:1 (Hex/AcOEt).

5.3.2.1 Caracterización de 2',2''-bis[estra-1,3,5(10)trien-17-on-3-etoxi]urea

(10)



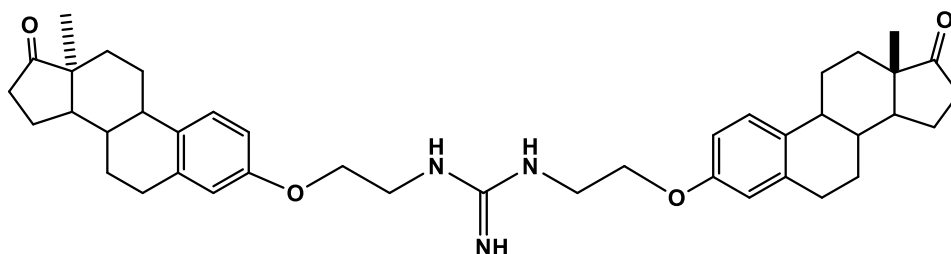
Rendimiento experimental 44.2; 51 %; $[\alpha]_D^{20} = +91$ ($c = 3.72$, CH₂Cl₂)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (d, $J_{1,2} = 10.0$ Hz, 2H, H-1), 6.73 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 5.0$ Hz, 2H, H-2), 6.66 (d, $J_{4,2} = 5.0$ Hz, 2H, H-4), 4.06 (c, 4H, H-1'), 3.94 (c, 4H, H-2'), 2.86 (m, 4H, H-6), 2.50 (dd, $J_{15a-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 2H, H-15), 2.39 (m, 2H, H-8), 2.25 (m, 2H, H-9), 2.13 (dd, $J_{15b-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 2H, H-15), 2.06 (m, 2H, H-14), 2.00 (m, 4H, H-11), 1.95 (m, 4H, H-12), 1.60 (m, 4H, H-7), 1.47 (m, 4H, H-16), 0.90 (s, 6H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 221.3 (C-17), 156.6 (CO, C-3), 137.8 (C-5), 132.5 (C-10), 126.4 (C-1), 114.6 (C-4), 112.1 (C-2), 69.1 (C-1'), 61.5 (C-2'), 50.3 (C-16), 47.9 (C-13), 43.9 (C-9), 38.3 (C-7), 35.8 (C-15), 31.5 (C-12), 29.6 (C-6), 26.5 (C-11), 25.9 (C-8), 21.5 (C-14), 13.8 (C-18).

Masas m/z (%): 154 (88), 136 (72), 107 (21), 89 (19), 57 (24).

5.3.2.2 Caracterización de 2',2''-bis[estra-1,3,5(10)trien-17-on-3-etoxi]guanidina (9)



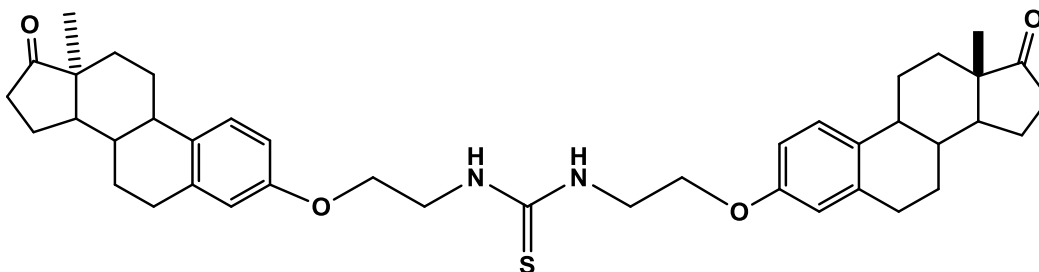
Rendimiento experimental 31.4, 36 %; p.f. 114-116 °C; $[\alpha]_D^{20} = +131$ ($c = 1.06$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (d, $J_{1,2} = 10.0$ Hz, 2H, H-1), 6.73 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 5.0$ Hz, 2H, H-2), 6.66 (d, $J_{4,2} = 5.0$ Hz, 2H, H-4), 4.06 (c, 4H, H-1'), 3.94 (c, 4H, H-2'), 2.89 (m, 4H, H-6), 2.50 (dd, $J_{15a-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 2H, H-15), 2.39 (m, 2H, H-8), 2.25 (m, 2H, H-9), 2.13 (dd, $J_{15b-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 2H, H-15), 2.06 (m, 2H, H-14), 2.00 (m, 4H, H-11), 1.95 (m, 4H, H-12), 1.60 (m, 4H, H-7), 1.47 (m, 4H, H-16), 0.90 (s, 6H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 221.3 (C-17), 156.6 (CNH, C-3), 137.8 (C-5), 132.5 (C-10), 126.4 (C-1), 114.6 (C-4), 112.1 (C-2), 69.1 (C-1'), 61.5 (C-2'), 50.3 (C-16), 47.9 (C-13), 43.9 (C-9), 38.3 (C-7), 35.8 (C-15), 31.5 (C-12), 29.6 (C-6), 26.5 (C-11), 25.9 (C-8), 21.5 (C-14), 13.8 (C-18).

Masas m/z (%): 154 (80), 136 (67), 107 (27), 89 (20), 57 (12).

5.3.2.3 Caracterización de 2',2''-bis[estra-1,3,5(10)trien-17-on-3-etoxi]tiourea (11)



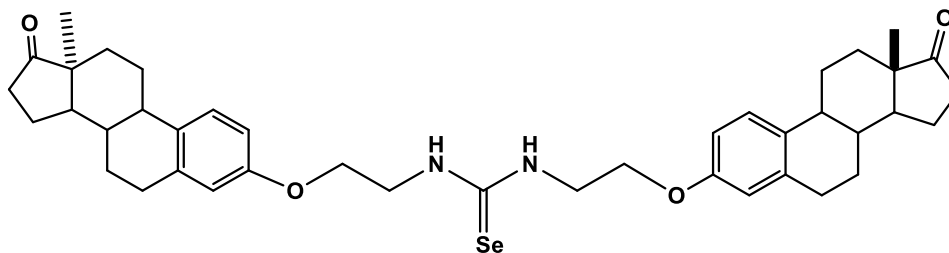
Rendimiento experimental 30 mg, 34 %; p.f. 89-91 °C; $[\alpha]_D^{20} = +88$ ($c = 1.98$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 2H, H-1), 6.71 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 10.0$ Hz, 2H, H-2), 6.64 (d, $J_{4,2} = 5$ Hz, 2H, H-4), 4.15 (c, 4H, H-1'), 2.99 (c, 4H, H-2'), 2.87 (m, 4H, H-6), 2.50 (dd, $J_{15a-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 2H, H-15), 2.39 (m, 2H, H-8), 2.25 (m, 2H, H-9), 2.13 (dd, $J_{15b-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 2H, H-15), 2.06 (m, 2H, H-14), 2.00 (m, 4H, H-11), 1.95 (m, 4H, H-12), 1.60 (m, 4H, H-7), 1.47 (m, 4H, H-16), 0.91 (s, 6H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 221.0 (C-17), 156.4 (CS, C-3), 137.8 (C-5), 132.4 (C-10), 126.4 (C-1), 114.6 (C-4), 112.1 (C-2), 67.9 (C-1'), 50.3 (C-16), 47.9 (C-13), 43.9 (C-9), 38.3 (C-7), 35.8 (C-15), 31.7 (C-12), 31.5 (C-6), 29.6 (C-11), 26.5 (C-8), 25.8 (C-2'), 21.5 (C-14), 13.8 (C-18).

Masas m/z (%): 154 (88), 136 (86), 107 (26), 89 (20), 57 (22).

5.3.3.4 Caracterización de 2',2''-bis[estra-1,3,5(10)trien-17-on-3-etoxi]selenourea (12)



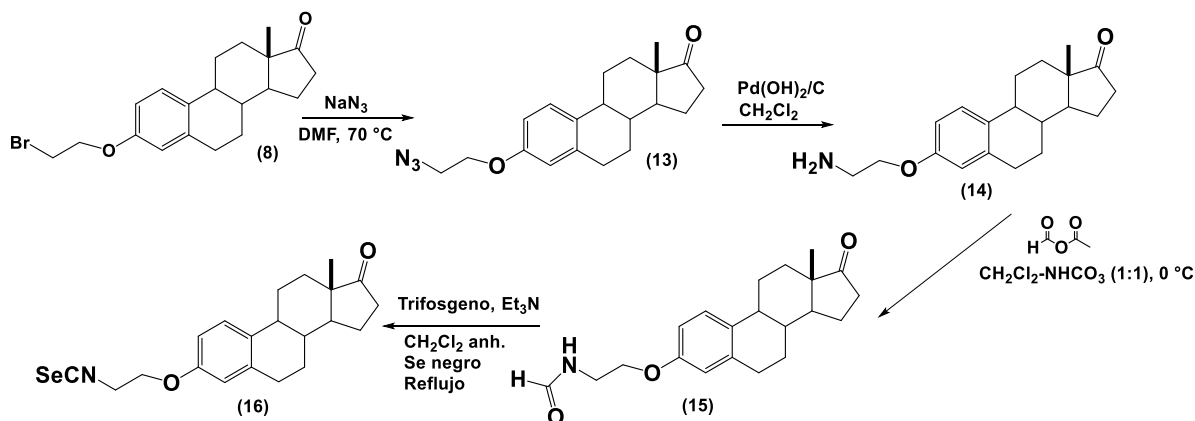
Rendimiento experimental 63.9, 67 %; p.f. 128-130 °C; $[\alpha]_D^{20} = +175$ ($c = 1.57$, CH_2Cl_2).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.16 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 2H, H-1), 6.68 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 10.0$ Hz, 2H, H-2), 6.62 (d, $J_{4,2} = 5$ Hz, 2H, H-4), 4.21 (c, 4H, H-1'), 2.97 (c, 4H, H-2'), 2.85 (m, 4H, H-6), 2.48 (dd, $J_{15a-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 2H, H-15), 2.36 (m, 2H, H-8), 2.21 (m, 2H, H-9), 2.11 (dd, $J_{15b-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 2H, H-15), 2.04 (m, 2H, H-14), 1.98 (m, 4H, H-11), 1.91 (m, 4H, H-12), 1.58 (m, 4H, H-7), 1.47 (m, 4H, H-16), 0.88 (s, 6H, H-18).

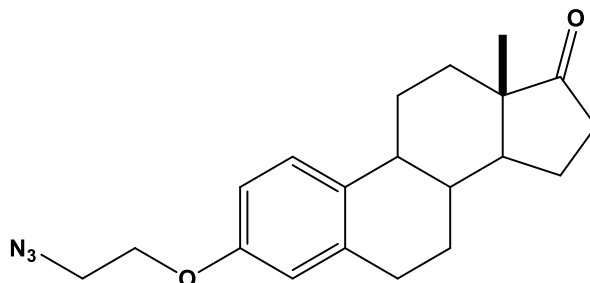
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 221.0 (C-17), 156.2 (CSe, C-3), 137.7 (C-5), 132.2 (C-10), 126.2 (C-1), 114.5 (C-4), 112.0 (C-2), 68.3 (C-1'), 50.2 (C-16), 47.9 (C-13), 43.8 (C-9), 38.1 (C-7), 35.7 (C-15), 31.4 (C-12), 29.5 (C-6), 26.4 (C-11), 25.7 (C-8), 22.8 (C-2'), 21.4 (C-14), 13.7 (C-18).

Masas m/z (%): 154 (82), 136 (72), 107 (26), 89 (21), 57 (14).

5.4 Síntesis de selenocianato esteroidal (16)



5.4.1 Obtención de 3-[(2'-azido)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (13)



A una disolución de 3-(2-bromoetoxi)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (**8**) (99.7 mg, 0.26 mmol, 1 eq.) en DMF anh. (5 mL), se añade NaN₃ (48.35 mg, 0.79 mmol, 3 eq.) la mezcla resultante se agita durante 2 h a 70 °C bajo atmosfera inerte. Transcurrido ese tiempo se concentra a sequedad y el sólido resultante se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL), se lava con salmuera y H₂O. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad.

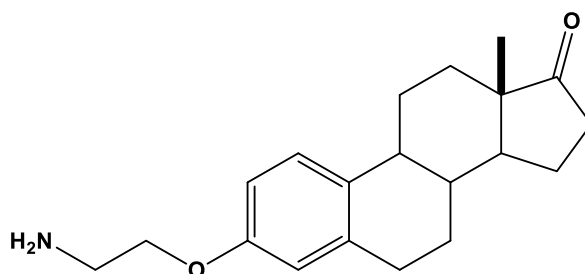
Rendimiento: 109.6 mg; cuantitativo; $[\alpha]_D^{27} = +71$ ($c = 1.32$, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.21 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 6.74 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 6.68 (d, $J_{4,2} = 5$ Hz, 1H, H-4), 4.13 (t, 2H, H-1'), 3.57 (t, 2H, H-2'), 2.92 (m, 2H, H-6), 2.53 (dd, $J_{15a-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.42 (m, 1H, H-8), 2.28 (m, 1H, H-9), 2.16 (dd, $J_{15b-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.11 (m, 1H, H-14), 2.03 (m, 2H, H-11), 1.97 (m, 2H, H-12), 1.66 (m, 2H, H-7), 1.38 (m, 2H, H-16), 0.94 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 221.1 (C-17), 156.5 (C-3), 138.2 (C-5), 133.1 (C-10), 126.7 (C-1), 115.1 (C-4), 112.4 (C-2), 66.9 (C-1'), 50.4 (C-2'), 50.2 (C-16), 48.3 (C-13), 44.2 (C-9), 38.6 (C-7), 36.1 (C-15), 31.8 (C-12), 29.9 (C-6), 26.8 (C-11), 26.2 (C-8), 21.8 (C-14), 14.1 (C-18).

Masas: calculado para C₂₀ H₂₅ O₂ N₃ [M+Na]⁺: 362.1839, encontrado: 362.1834.

5.4.2 Obtención de 3-[(2-amino)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (**14**)



A una solución de 3-[(2-azido)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (125.70 mg) en CH₂Cl₂ (10 mL), se añadió Pd(OH)₂/C (90.70 mg). La suspensión resultante se agito a temperatura ambiente bajo una

atmosfera de hidrogeno durante toda la noche. Después se elimina el catalizador por filtración con celita y se evapora el filtrado.

Rendimiento: 119.1 mg; cuantitativo.

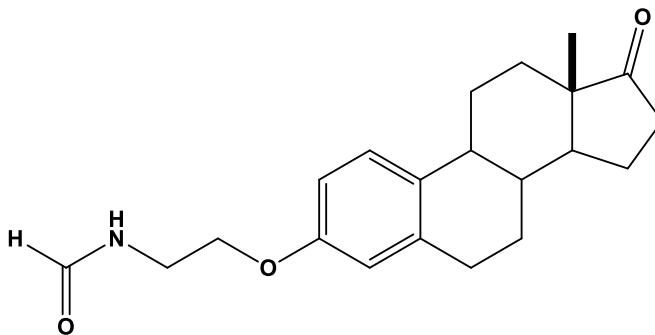
Los datos físicos y espectroscópicos fueron comparados con los reportados en la literatura.⁵⁹

5.4.3 Preparación del anhídrido ácido acético-fórmico

Una disolución de Ac_2O (10 mL, 0.11 mol) y ácido fórmico (4 mL, 0.11 mol) se calienta a 45 °C durante 1 h, formándose una mezcla que contiene el anhídrido mixto como producto mayoritario. El crudo de reacción se usa directamente sin ninguna purificación adicional.

Los datos físicos y espectroscópicos fueron comparados con los reportados en la literatura.⁶⁰

5.4.4 Obtención de 3-[(2'-formamido)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (15)



A una disolución de 3-[(2-amino)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (30 mg, 0.096 mmol) en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 - $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ saturado (20 mL), con agitación vigorosa y enfriada a 0 °C, se adiciona AFA (0.1 mL). La agitación se mantiene a t. a. durante 3 h y transcurrido ese tiempo se separan la fase acuosa que se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se

concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (100:1 CH₂Cl₂/MeOH)

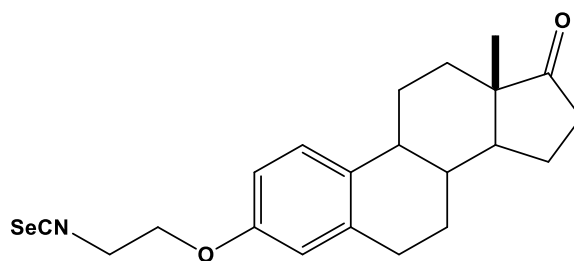
Rendimiento experimental 17.1 mg; 52 %; $[\alpha]_D^{27} = +70$ ($c = 0.83$, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.22 (s, 1H, H-formilo), 7.23 (d, $J_{1,2} = 10.0$ Hz, 1H, H-1), 6.72 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 6.65 (d, $J_{4,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-4), 6.06 (s, 1H, H-NH), 4.10 (t, 2H, H-1'), 3.73 (c, 2H, H-2'), 2.91 (m, 2H, H-6), 2.53 (dd, $J_{15a-14} = 5.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.42 (m, 1H, H-8), 2.28 (m, 1H, H-9), 2.16 (dd, $J_{15b-14} = 5.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.11 (m, 1H, H-14), 2.03 (m, 2H, H-11), 1.97 (m, 2H, H-12), 1.66 (m, 2H, H-7), 1.38 (m, 2H, H-16), 0.94 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 221.3 (C-17), 161.6 (CHO), 156.8 (C-3), 138.5 (C-5), 133.3 (C-10), 127.0 (C-1), 115.1 (C-4), 112.6 (C-2), 67.0 (C-1'), 50.9 (C-16), 48.5 (C-13), 44.5 (C-2'), 38.8 (C-9), 38.1 (C-7), 36.4 (C-15), 32.1 (C-12), 30.1 (C-6), 27.1 (C-11), 26.4 (C-8), 22.1 (C-14), 14.3 (C-18).

Masas: calculado para C₂₁ H₂₇ O₃ N [M+Na]⁺: 364.1883, encontrado: 364.1870.

5.4.5 Obtención de 3-[(2-isoselenocianato)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (16)



Una disolución de trifosgeno (119 mg) en CH₂Cl₂ anh. (10 mL) se añade lentamente durante 1 h sobre una disolución a reflujo de la 3-[(2-formamida)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (102.8 mg) y Et₃N (0.46 mL) en CH₂Cl₂ anh. (10 mL) y bajo atmosfera de Ar. Finalizada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h y 30 min, se añade Se negro (118 mg) y se calienta a reflujo en la oscuridad durante toda la noche. A continuación, se filtra sobre un lecho de celita, se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano → 7:3 Hex/AcOEt).

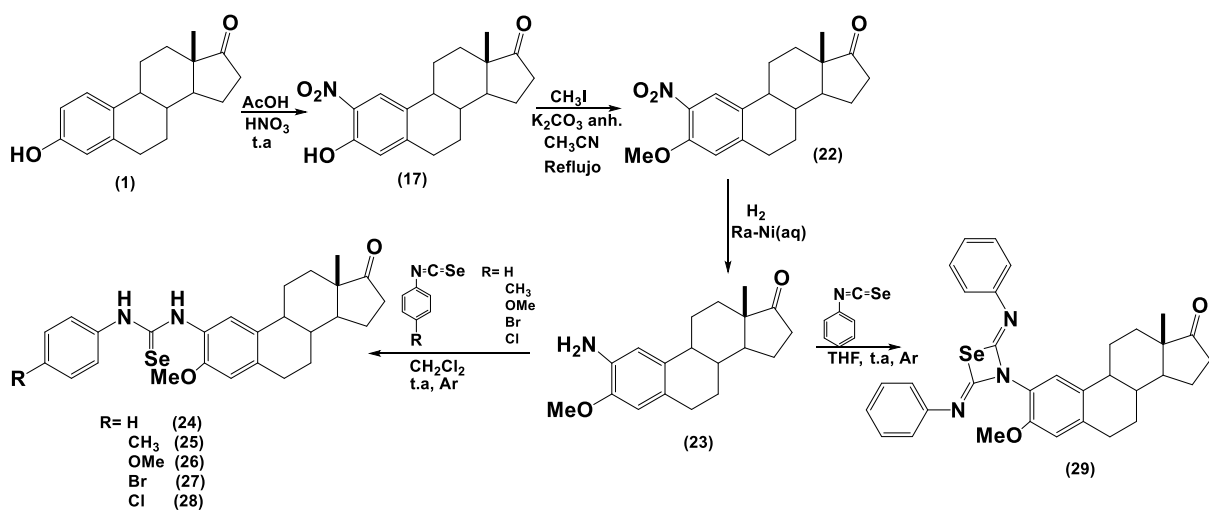
Rendimiento: 20.3 mg; 17 %; $[\alpha]_D^{24} = +50$ ($c = 1.17$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.22 (d, $J_{1,2} = 10.0$ Hz, 1H, H-1), 6.73 (dd, $J_{2,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,1} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 6.67 (d, $J_{4,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-4), 4.17 (t, 2H, H-1'), 3.95 (t, 2H, H-2'), 2.91 (m, 2H, H-6), 2.51 (dd, $J_{15a-14} = 5.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.42 (m, 1H, H-8), 2.28 (m, 1H, H-9), 2.16 (dd, $J_{15b-14} = 5.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.11 (m, 1H, H-14), 2.03 (m, 2H, H-11), 1.97 (m, 2H, H-12), 1.66 (m, 2H, H-7), 1.38 (m, 2H, H-16), 0.94 (s, 3H, H-18).

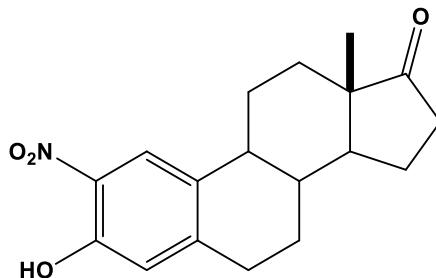
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 221.3 (C-17), 155.5 (C-3), 137.8 (C-5), 133.0 (C-10), 126.2 (C-3'), 126.2 (C-1), 114.7 (C-4), 112.0 (C-2), 65.2 (C-1'), 50.1 (C-16), 47.7 (C-13), 44.7 (C-2'), 43.7 (C-9), 38.0 (C-7), 35.6 (C-15), 31.3 (C-12), 29.3 (C-6), 26.2 (C-11), 25.6 (C-8), 21.3 (C-14), 13.6 (C-18).

Masas: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 404.1123, encontrado: 404.1117.

5.5 Síntesis de selenoureas y selenoazetidina



5.5.1 Obtención de 3-hidroxi-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (17)

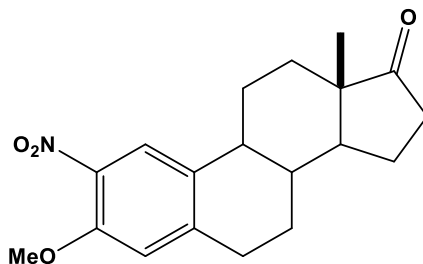


A una disolución de estrona (100 mg, 0.37 mmol, 1 eq.) en AcOH (10 mL) se añade lentamente HNO₃ (0.03 m) en frío, finalizada la adición de deja agitar a t. a. durante 10 min. Transcurrido ese tiempo se adiciona 10 mL de NaHCO_{3(aq)} saturado y 10 mL de AcOEt se deja agitar durante 20 min. Se extrae con AcOEt (2x10 mL), la fase orgánica se lava con NaHCO_{3(aq)} saturado, H₂O y se lleva a sequedad. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad, el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (9:1 Hex/AcOEt) se aislaron dos productos que se identificaron como 3-hidroxi-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (17) y 3-hidroxi-2,4-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

Rendimiento experimental 50 mg; 40 % de 2-nitroestrone y 76 mg; 60 % de 2,4-dinitroestrone

Los datos espectroscópicos fueron comparados con los reportados en la literatura.⁵⁶

5.5.2 3-metoxi-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (22)

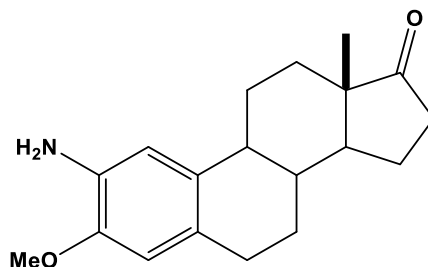


Una solución de 2-nitroestróna (316.3 mg, 1.003 mmol, 1eq.) en CH₃CN se adiciona CH₃I (0.3 mL, 4.51 mmol, 4.5 eq.) y K₂CO₃ anh. (970.27 mg, 7.02 mmol, 7 eq.). La mezcla se coloca a reflujo durante 5 h. Transcurrido ese tiempo la mezcla se enfría a 0 °C, se añade NaHCO_{3(aq)} saturado, NaOH 1.0 M y AcOEt (10 mL). Posteriormente se separan las fases y la fase acuosa se extrae con AcOEt (2x10 mL), la fase orgánica se lava con salmuera, H₂O, se seca con MgSO₄ y se lleva a sequedad.

Rendimiento experimental 308.2 mg; 93 %.

Los datos espectroscópicos fueron comparados con los reportados en la literatura.⁵⁷

5.5.3 Obtención de 3-metoxi-2-aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (23)

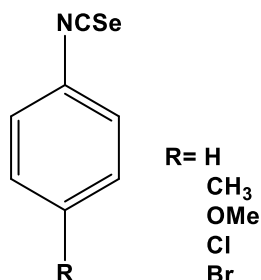


Una solución de 3-metoxi-2-nitroestróna (584 mg, 1.59 mmol) se disuelve en EtOH con un poco de CH₂Cl₂ para disolver toda la materia prima en seguida se adiciona Ra-Ni(aq) 1 mL y se coloca en una atmósfera de H₂ durante 30 min. Se filtra sobre celita y se lleva a sequedad.

Rendimiento experimental 529.8 mg; cuantitativo.

Los datos espectroscópicos fueron comparados con los reportados en la literatura.⁵⁷

5.5.4 Método general para la preparación de los isoselenocianatos



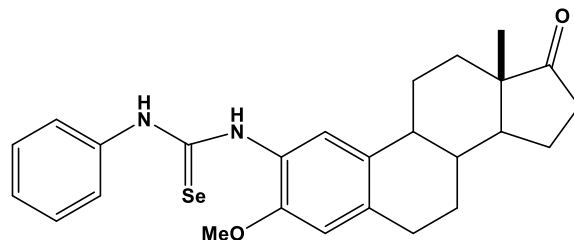
Una disolución de trifosgeno (1.18 mmol, 1.6 eq.) en CH₂Cl₂ anh. (10 mL). Se añade lentamente durante 1 h, sobre una disolución a reflujo en diferentes amidas (2.22 mmol, 1 eq.) y Et₃N (9.54 mmol, 4.3 eq.) en CH₂Cl₂ anh (10 mL) con tamiz molecular de 4 Å y bajo atmosfera de argón. Finalizada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 h, se añade Se negro (4.44 mmol, 2 eq.) y se calienta a reflujo en oscuridad durante 7 h. A continuación, se filtra sobre un lecho de celita, se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente Hexano.²

Rendimiento experimental 1.75 mg; 88%

5.5.5 Método general para la formación de selenoureas en C-2

Una disolución de 3-metoxi-4-aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (0.334 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le adiciono isoselenocianato (1.002 mmol, 3 eq.), la mezcla resultante se mantuvo a t. a. bajo atmosfera inerte y oscuridad durante 7-14 h . Una vez transcurrido ese tiempo se lleva a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (6:4 Hex/CH₂Cl₂).

5.5.5.1 Caracterización de 3-metoxi-2-(3'-fenilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (24)



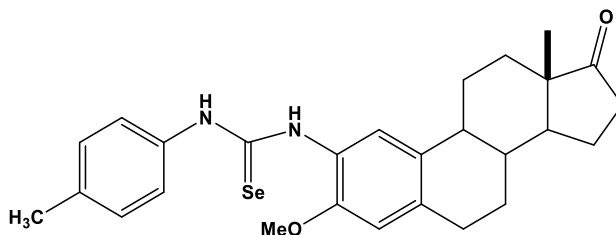
Rendimiento experimental 132.9 mg, 83 %; $[\alpha]_D^{27} = +74$ ($c = 1.02$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.20 (s, 1H, H-NH), 8.09 (s, 1H, H-NH), 7.37 (m, 6H, H-1, H-Ar), 6.63 (s, 1H, H-4), 3.77 (s, 3H, H-OCH₃), 2.88 (m, 2H, H-6), 2.51 (dd, $J_{15a-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.41 (m, 1H, H-8), 2.24 (m, 1H, H-9), 2.13 (dd, $J_{15b-14} = 6.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.05 (m, 1H, H-14), 1.99 (m, 2H, H-11), 1.96 (m, 2H, H-12), 1.66 (m, 2H, H-7), 1.51 (m, 2H, H-16), 0.91 (s, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 220.6 (C-17), 177.2 (CSe), 149.7 (C-3), 137.1 (C-10), 135.9 (C-*ipso*), 131.9 (C-5), 129.5 (C-*orto*), 127.2 (C-*para*), 125.3 (C-*meta*), 124.2 (C-2), 122.6 (C-1), 111.5 (C-4), 55.7 (C-OCH₃), 50.2 (C-16), 47.9 (C-13), 43.9 (C-9), 38.0 (C-7), 35.7 (C-15), 31.4 (C-12), 29.5 (C-6), 26.3 (C-10'), 26.3 (C-11), 25.9 (C-8), 21.4 (C-14), 13.7 (C-18).

Masas: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 483.1545, encontrado: 483.1529.

5.5.5.2 Caracterización de 3-metoxi-2-(3'-*p*-tolilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (25)



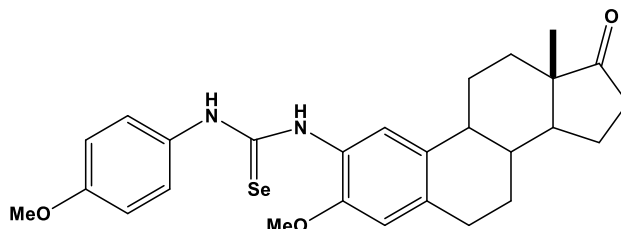
Rendimiento experimental 110.3 mg, 67 %; $[\alpha]_D^{28} = +72$ ($c = 1.01$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (s, 1H, H-NH), 8.12 (s, 1H, H-NH), 7.22 (m, 5H, H-1, H-Ar), 6.65 (s, 1H, H-4), 3.79 (s, 3H, H-OCH₃), 2.91 (m, 2H, H-6), 2.53 (dd, $J_{15a-14} = 15.0$ Hz, $J_{gem} = 30.0$ Hz, 1H, H-15), 2.29 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.25 (m, 1H, H-8), 2.19 (m, 1H, H-9), 2.15 (dd, $J_{15b-14} = 15.0$ Hz, $J_{gem} = 30.0$ Hz, 1H, H-15), 2.07 (m, 1H, H-14), 2.01 (m, 2H, H-11), 1.97 (m, 2H, H-12), 1.66 (m, 2H, H-7), 1.52 (m, 2H, H-16), 0.93 (s, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 220.6 (C-17), 177.2 (CSe), 149.7 (C-3), 137.1 (C-10), 135.9 (C-*para*), 134.4 (C-*ipso*), 132.1 (C-5), 130.3 (C-*orto*), 125.5 (C-*meta*), 124.3 (C-2), 122.3 (C-1), 111.5 (C-4), 55.8 (C-OCH₃), 50.3 (C-16), 47.9 (C-13), 43.9 (C-9), 38.1 (C-7), 35.8 (C-15), 31.5 (C-12), 29.6 (C-6), 26.5 (C-11), 26.0 (C-8), 21.5 (C-14), 21.3 (Ar-CH₃), 13.8 (C-18).

Masas: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 497.1702, encontrado: 497.1693.

5.5.5.3 Caracterización de 3-metoxi-2-(3'-*p*-metoxifenilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (26)



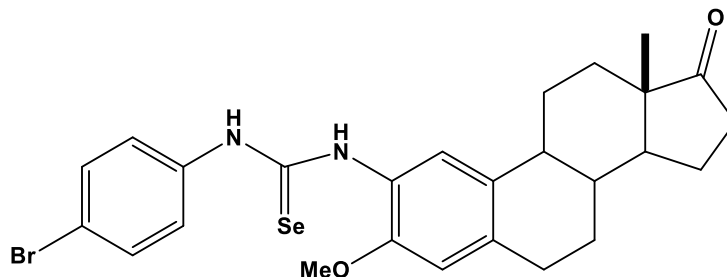
Rendimiento experimental 120.2 mg, 70 %; $[\alpha]_D^{28} = +92$ ($c = 1.04$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (s, 1H, H-NH), 8.19 (s, 1H, H-NH), 7.28 (m, 3H, H-1, H-orto), 6.93 (m, 2H, H-meta), 6.62 (s, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, H-OCH₃), 3.76 (s, 3H, Ar-OMe), 2.88 (m, 2H, H-6), 2.49 (dd, $J_{15a-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.39 (m, 1H, H-8), 2.26 (m, 1H, H-9), 2.13 (dd, $J_{15b-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.05 (m, 1H, H-14), 2.02 (m, 2H, H-11), 1.95 (m, 2H, H-12), 1.62 (m, 2H, H-7), 1.52 (m, 2H, H-16), 0.90 (s, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 220.6 (C-17), 177.6 (CSe), 158.7 (C-para), 149.7 (C-3), 135.7 (C-10), 131.9 (C-5), 129.5 (C-*ipso*), 127.4 (C-orto), 124.3 (C-2), 122.4 (C-1), 114.7 (C-meta), 111.4 (C-4), 55.7 (C-OCH₃), 55.4 (C-10'), 50.2 (C-16), 47.8 (C-13), 43.9 (C-9), 38.0 (C-7), 35.7 (C-15), 31.4 (C-12), 29.4 (C-6), 26.3 (C-11), 25.9 (C-8), 21.4 (C-14), 13.7 (C-18).

Masas: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 513.1651, encontrado: 513.1634.

5.5.5.4 Caracterización de 3-metoxi-2-(3'-*p*-bromofenilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (27)



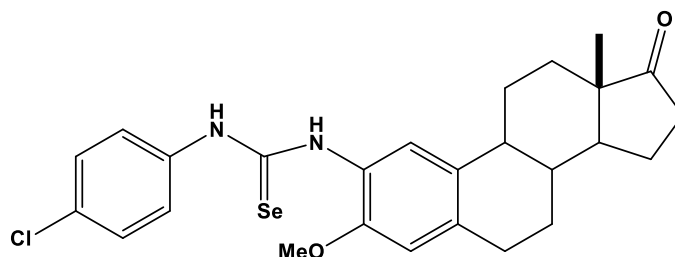
Rendimiento experimental 148 mg, 79 %; $[\alpha]_D^{28} = +91$ ($c = 1.03$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (s, 1H, H-NH), 8.11 (s, 1H, H-NH), 7.51 (m, 3H, H-1, H-*meta*), 7.28 (d, 2H, H-*orto*), 6.66 (s, 1H, H-4), 3.80 (s, 3H, H-OCH₃), 2.89 (m, 2H, H-6), 2.50 (dd, $J_{15a-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.35 (m, 1H, H-8), 2.25 (m, 1H, H-9), 2.13 (dd, $J_{15b-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.06 (m, 1H, H-14), 2.02 (m, 2H, H-11), 1.96 (m, 2H, H-12), 1.65 (m, 2H, H-7), 1.54 (m, 2H, H-16), 0.90 (s, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 220.6 (C-17), 177.6 (CSe), 150.1 (C-3), 136.7 (C-10, C-*ipso*), 132.3 (C-5, C-*meta*), 126.9 (C-*orto*), 123.4 (C-2), 122.8 (C-*para*), 120.3 (C-1), 111.8 (C-4), 55.8 (C-OCH₃), 50.1 (C-16), 47.8 (C-13), 43.8 (C-9), 37.9 (C-7), 35.7 (C-15), 31.3 (C-12), 29.5 (C-6), 26.2 (C-11), 25.8 (C-8), 21.4 (C-14), 13.7 (C-18).

Masas: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2\text{BrSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 561.0650, encontrado: 561.0627.

5.5.5.5 Caracterización de 3-metoxi-2-(3'-*p*-clorofenilselenoureido)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (27)



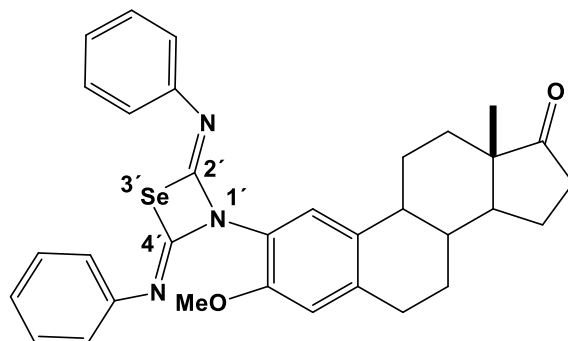
Rendimiento experimental 100.5 mg, 58 %; $[\alpha]_D^{29} = +79$ ($c = 1.01$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (s, 1H, H-NH), 8.00 (s, 1H, H-NH), 7.50-7.15 (m, 5H, H-1, H-Ar), 6.67 (s, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, H-OCH₃), 2.90 (m, 2H, H-6), 2.51 (dd, $J_{15a-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.35 (m, 1H, H-8), 2.29 (m, 1H, H-9), 2.13 (dd, $J_{15b-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.04 (m, 1H, H-14), 2.02 (m, 2H, H-11), 1.97 (m, 2H, H-12), 1.64 (m, 2H, H-7), 1.50 (m, 2H, H-16), 0.91 (s, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 220.5 (C-17), 177.6 (CSe), 150.0 (C-3), 136.6 (C-10), 136.2 (C-*ipso*), 132.4 (C-*meta*), 132.2 (C-5), 129.2 (C-*para*), 126.6 (C-*orto*), 123.4 (C-2), 122.8 (C-1), 111.8 (C-4), 55.7 (C-OCH₃), 50.1 (C-16), 47.8 (C-13), 43.7 (C-9), 37.9 (C-7), 35.7 (C-15), 31.3 (C-12), 29.4 (C-6), 26.2 (C-11), 25.8 (C-8), 21.4 (C-14), 13.7 (C-18).

Masas: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2\text{ClSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 517.1156, encontrado: 517.1139.

5.5.5.6 Síntesis de 3-metoxi-2-[N-(2',4'-difenilimino)-1',3'-selenazetidín-3'-il]aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (29)



Una disolución de 3-metoxi-4-aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (50.5 mg, 0.169 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) se le adiciono isoselenocianato (92.57 mg, 0.506 mmol, 3 eq.), la mezcla resultante se mantuvo a t. a. bajo atmosfera inerte y oscuridad durante 14 h. Una vez transcurrido ese tiempo se lleva a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (3:7 Hex/CH₂Cl₂).

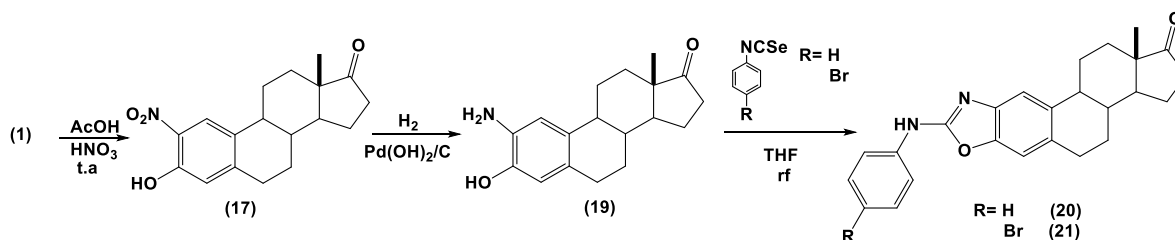
Rendimiento experimental 11.7 mg, 12 %; $[\alpha]_D^{24} = +95$ ($c = 0.73$, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.44 (s, 1H, H-1), 7.31 (m, 4H, H-*meta*), 7.14 (t, 2H, H-*para*), 7.06 (m, 4H, H-*orto*), 6.78 (s, 1H, H-4), 3.91 (s, 3H, H-OCH₃), 2.94 (m, 2H, H-6), 2.51 (dd, $J_{15a-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 15.0$ Hz, 1H, H-15), 2.43 (m, 1H, H-8), 2.32 (m, 1H, H-9), 2.14 (dd, $J_{15b-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 15.0$ Hz, 1H, H-15), 2.07 (m, 1H, H-14), 2.04 (m, 2H, H-11), 1.98 (m, 2H, H-12), 1.64 (m, 2H, H-7), 1.55 (m, 2H, H-16), 0.92 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 220.8 (C-17), 153.3 (C-3), 147.6 (C-*ipso*), 139.9 (C-2', C-4'), 139.6 (C-10), 132.3 (C-5), 129.2 (C-*meta*), 126.3 (C-1), 125.1 (C-*para*), 122.2 (C-2), 121.0 (C-*orto*), 113.0 (C-4), 56.1 (C-OCH₃), 50.3 (C-16), 47.9 (C-13), 43.8 (C-9), 38.0 (C-7), 35.9 (C-15), 31.5 (C-12), 29.9 (C-6), 26.4 (C-11), 25.8 (C-8), 21.6 (C-14), 13.8 (C-18).

Masas: calculado para C₃₃H₃₄O₂N₃Se [M+H]⁺: 584.1811, encontrado: 584.178

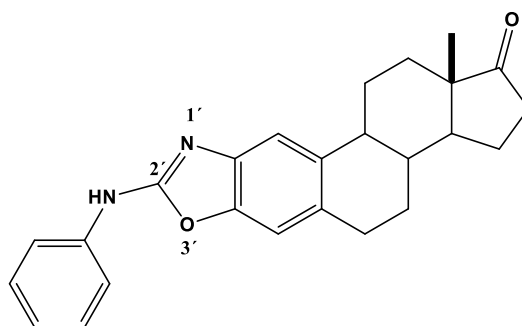
5.6 Síntesis de oxazoles



5.6.1 Método general para la formación de oxazoles

Una disolución de 3-hidroxi-2-aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (0.1766 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) se le adiciono isoselenocianato (0.883 mmol, 5 eq.), la mezcla resultante se puso a reflujo durante 24 h y 30 min. Una vez transcurrido ese tiempo se lleva a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano \rightarrow 9:1 Hex/AcOEt).

5.6.1.1 Caracterización de 2'-(fenilamino)estra-1,3,5(10)-trien[2,3-d]oxazol-17-one (20)



Rendimiento experimental 36.4 mg; 53 %; $[\alpha]_D^{25} = +126$ ($c = 1.01$, CH_2Cl_2).

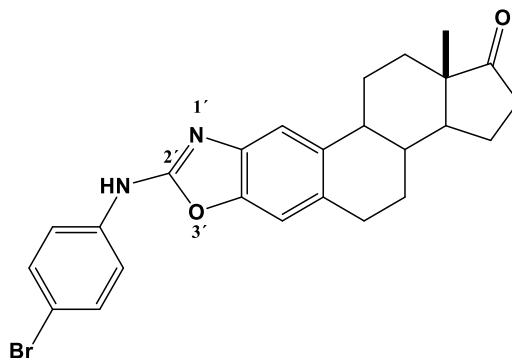
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (s, 1H, H-NH), 7.60 (m, 2H, H-orto), 7.43 (s, 1H, H-4), 7.38 (t, 2H, H-meta), 7.09 (t, $J_{m,p} = 7.4$ Hz, 1H, H-para), 7.07 (s, 1H, H-1), 2.99 (m, 2H, H-6), 2.52 (dd, $J_{15a-14} = 5.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.45 (m, 1H, H-8), 2.36 (m, 1H, H-9), 2.15 (dd, $J_{15b-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} =$

20.0 Hz, 1H, H-15), 2.10 (m, 1H, H-14), 2.02 (m, 2H, H-11), 1.98 (m, 2H, H-12), 1.63 (m, 2H, H-7), 1.45 (m, 2H, H-16), 0.93 (s, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 220.8 (C-17), 158.1 (C-2'), 146.3 (C-3), 140.4 (C-*ipso*), 138.1 (C-10), 136.1 (C-2), 130.7 (C-5), 129.3 (C-*meta*), 123.1 (C-*para*), 118.3 (C-*orto*), 113.6 (C-4), 108.7 (C-1), 50.6 (C-16), 47.9 (C-13), 44.5 (C-9), 38.2 (C-7), 35.9 (C-15), 31.6 (C-12), 29.7 (C-6), 26.6 (C-11), 26.2 (C-8), 21.6 (C-14), 13.8 (C-18).

Masas: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 387.2067, encontrado: 387.2058.

5.6.1.2 Caracterización de 2'-*p*-bromofenilamino[1,3]oxazolo[5',4':2,3]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (21)



Rendimiento experimental 80.2 mg, 98 %; $[\alpha]_D^{25} = +89$ ($c = 1.06$, CH_2Cl_2).

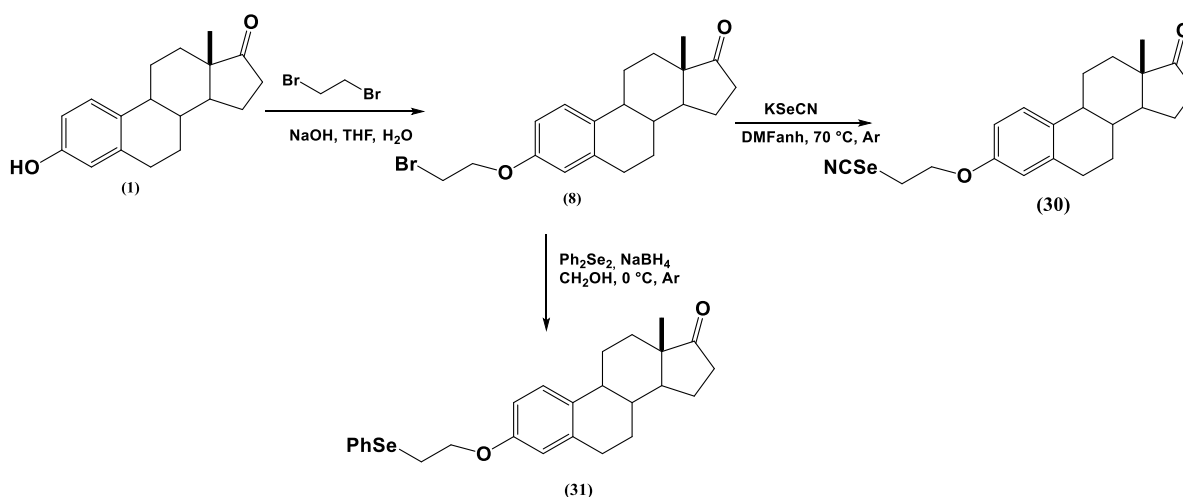
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (m, 2H, H-*orto*), 7.48 (m, 2H, H-*meta*), 7.44 (s, 1H, H-4), 7.07 (s, 1H, H-1), 3.86 (s, 1H, H-NH), 3.00 (m, 2H, H-6), 2.52 (dd, $J_{15a-14} = 5.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.45 (m, 1H, H-8), 2.36 (m, 1H, H-9), 2.15 (dd, $J_{15b-14} = 10.0$ Hz, $J_{gem} = 20.0$ Hz, 1H, H-15), 2.10 (m, 1H, H-14), 2.02 (m, 2H, H-11), 1.98 (m, 2H, H-12), 1.63 (m, 2H, H-7), 1.45 (m, 2H, H-16), 0.93 (s, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 220.7 (C-17), 157.2 (C-2'), 146.3 (C-3), 140.4 (C-*ipso*), 137.0 (C-10), 136.3 (C-2), 132.2 (C-*meta*), 131.2 (C-5), 119.6 (C-*orto*), 115.5 (C-*para*), 114.1 (C-4), 108.8 (C-1),

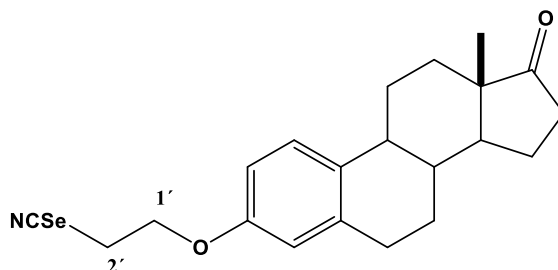
50.6 (C-16), 47.9 (C-13), 44.5 (C-9), 38.2 (C-7), 35.9 (C-15), 31.6 (C-12), 29.7 (C-6), 26.6 (C-11), 26.2 (C-8), 21.6 (C-14), 13.8 (C-18).

Masas: calculado para $C_{25}H_{26}O_2N_2$ $[M+H]^+$: 465.1172, encontrado: 465.1163.

5.7 Síntesis de selenocianato y fenilselenuro esteroidales



5.7.1 Obtención de 3-[(2'-selenocianato)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (30)



Al compuesto 3-(2-bromoetoxi)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (50 mg, 0.133 mmol, 1 eq.) se le coloca KSeCN (57mg, 0.398 mmol, 3 eq.) bajo atmosfera inerte y oscuridad se le adiciona DMF (5 mL) , la mezcla resultante se mantuvo a 70 °C durante 7 h. Una vez transcurrido ese tiempo se lleva a sequedad, el sólido resultante se disuelve en CH_2Cl_2 posteriormente se hacen lavados con salmuera

y H₂O. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno → 6:4 Tolueno/CH₂Cl₂).

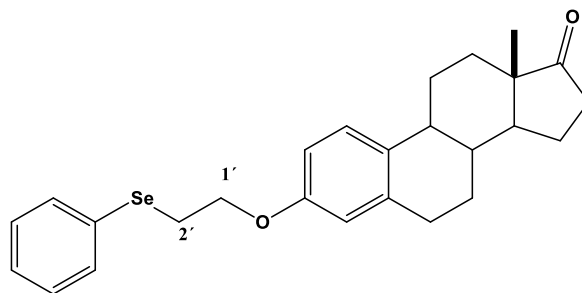
Rendimiento: experimental 49.7 mg, 93; $[\alpha]_D^{25} = +62$ ($c = 1.12$, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.15 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 6.65 (dd, $J_{2,4} = 3.0$ Hz, $J_{2,1} = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 6.59 (d, $J_{4,2} = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.29 (t, 2H, H-1'), 3.35 (t, 2H, H-2'), 2.82 (m, 2H, H-6), 2.44 (dd, $J_{15a-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.32 (m, 1H, H-8), 2.20 (m, 1H, H-9), 2.06 (dd, $J_{15b-14} = 5.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 1.97 (m, 1H, H-14), 1.90 (m, 2H, H-11), 1.86 (m, 2H, H-12), 1.58 (m, 2H, H-7), 1.35 (m, 2H, H-16), 0.84 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 220.2 (C-17), 155.2 (C-3), 137.5 (C-5), 132.7 (C-10), 127.1 (C-1), 114.2 (C-4), 111.7 (C-2), 100.7 (SeCN), 66.0 (C-1'), 49.8 (C-16), 47.4 (C-13), 43.4 (C-2'), 37.7 (C-9), 35.2 (C-7), 31.0 (C-15), 29.0 (C-12), 27.7 (C-6), 25.9 (C-11), 25.3 (C-8), 21.0 (C-14), 13.3 (C-18).

Masas: calculado para C₂₁H₂₅O₂N₂Se [M+Na]⁺: 426.0943, encontrado: 426.0935.

5.7.2 Obtención de 3-[(2'-fenilselenuro)etoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (31)



A una disolución de diselenuro de fenilo (310.20 mg, 0.994 mmol, 7.5 eq.) en metanol (5 mL) se añade lentamente y a 0 °C NaBH₄ (70.17 mg, 1.86 mmol, 14 eq.) la mezcla resultante se agita durante 1 h a 0 °C bajo atmosfera inerte. Posteriormente se añade una disolución de 3-(2-bromoetoxi)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (50 mg, 0.1325 mmol, 1 eq.) en metanol (4 mL). La mezcla de reacción se mantiene bajo atmosfera inerte y en agitación a t. a. durante 4 h. Transcurrido ese tiempo se concentra a sequedad y el sólido resultante se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL) y se lava con

HCl 1 M (2x5 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se lleva a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno → 9:1 CH₂Cl₂/Tolueno).

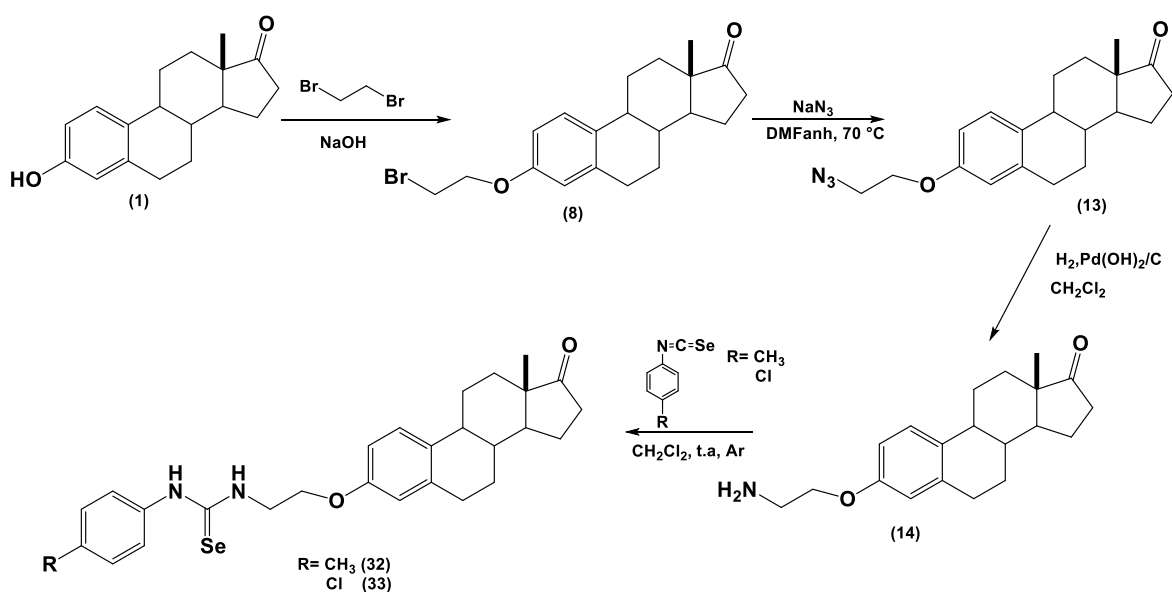
Rendimiento experimental 55.3 mg, 92%; $[\alpha]_D^{29} = +223$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.55 (m, 2H, H-orto), 7.27 (m, 2H, H-meta, H-para), 7.17 (d, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 6.65 (dd, $J_{2,4} = 3.0$ Hz, $J_{2,1} = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 6.58 (d, $J_{4,2} = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.17 (t, 2H, H-1'), 3.21 (t, 2H, H-2'), 2.86 (m, 2H, H-6), 2.50 (dd, $J_{15a-14} = 6.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.39 (m, 1H, H-8), 2.25 (m, 1H, H-9), 2.12 (dd, $J_{15b-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.03 (m, 1H, H-14), 1.97 (m, 2H, H-11), 1.91 (m, 2H, H-12), 1.62 (m, 2H, H-7), 1.42 (m, 2H, H-16), 0.90 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 220.5 (C-17), 156.0 (C-3), 137.5 (C-5), 132.6 (C-orto), 132.0 (C-10), 129.1 (C-ipso), 128.9 (C-meta), 126.9 (C-1), 126.0 (C-para), 114.3 (C-4), 111.9 (C-2), 67.0 (C-1'), 50.1 (C-16), 47.7 (C-13), 43.6 (C-2'), 38.0 (C-9), 35.5 (C-7), 31.2 (C-15), 29.3 (C-12), 26.2 (C-6), 25.8 (C-11), 25.6 (C-8), 21.3 (C-14), 13.8 (C-18).

Masas: calculado para C₂₆H₃₀O₂N₂Se [M+Na]⁺: 477.1303, encontrado: 477.1297.

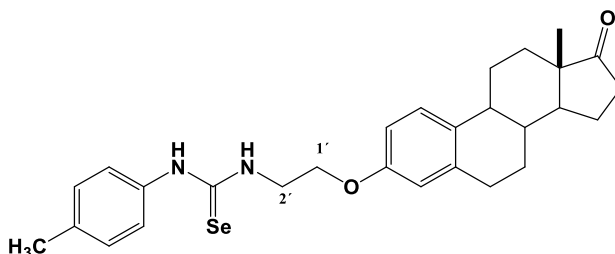
5.8 Síntesis de selenoureas sobre C-3



5.8.1 Método general para la formación de selenoureas

Una disolución de 3-(2-aminoetoxi)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (0.192 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le adiciono isoselenocianato (0.577 mmol, 3 eq.), la mezcla resultante se mantuvo a t. a. bajo atmosfera inerte y oscuridad durante 4 h. Una vez transcurrido ese tiempo se lleva a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (8:2 Hex/AcOEt).

5.8.1.1 Caracterización de 3-[2'-(3''-*p*-tolil)selenoureido]etoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (32)



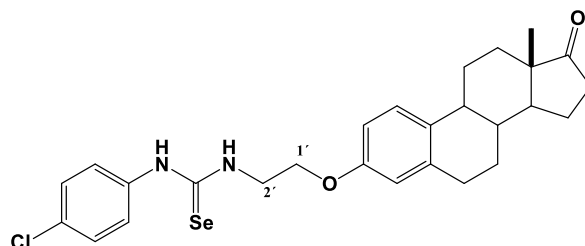
Rendimiento experimental 29.6 mg, 30 %; $[\alpha]_D^{26} = +51$ ($c = 0.94$, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (s, 1H, H-NH), 7.21 (m, 4H, H-Ar), 7.07 (d, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 6.74 (s, 1H, H-NH), 6.62 (dd, $J_{2,4} = 3.0$ Hz, $J_{2,1} = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 6.55 (d, $J_{4,2} = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.14 (m, 4H, H-1', H-2'), 2.88 (m, 2H, H-6), 2.51 (dd, $J_{15a-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.37 (s, 3H, H-CH₃), 2.25 (m, 1H, H-8), 2.20 (m, 1H, H-9), 2.13 (dd, $J_{15b-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.02 (m, 1H, H-14), 1.98 (m, 2H, H-11), 1.93 (m, 2H, H-12), 1.60 (m, 2H, H-7), 1.41 (m, 2H, H-16), 0.91 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃) δ : 220.5 (C-17), 178.9 (CSe), 156.0 (C-3), 137.9 (C-*ipso*), 137.7 (C-5), 132.6 (C-10), 132.5 (C-*para*), 130.7 (C-*meta*), 126.2 (C-1), 125.0 (C-*orto*), 114.1 (C-4), 112.1 (C-2), 66.1 (C-1'), 50.1 (C-16), 47.9 (C-13), 47.5 (C-2'), 43.9 (C-9), 38.3 (C-7), 35.8 (C-15), 31.5 (C-12), 29.6 (C-6), 26.9 (C-CH₃), 26.5 (C-11), 25.9 (C-8), 21.5 (C-14), 13.8 (C-18).

Masas: calculado para C₂₈H₃₄O₂N₂Se [M+Na]⁺: 533.1678, encontrado: 533.1662.

5.8.1.2 Caracterización de 3-[2'-(3''-*p*-clorofenil)selenoureidoetoxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (33)



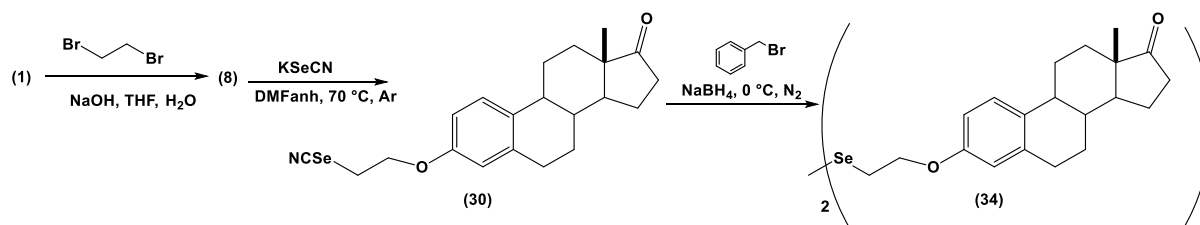
Rendimiento experimental 30.3 mg, 30 %; $[\alpha]_D^{26} = +49$ ($c = 0.81$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.2 (s, 1H, H-NH), 7.39 (m, 2H, H-orto), 7.21 (m, 2H, H-*meta*), 7.14 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 6.75 (s, 1H, H-NH), 6.63 (dd, $J_{2,4} = 3.0$ Hz, $J_{2,1} = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 6.55 (d, $J_{4,2} = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.15 (m, 4H, H-1', H-2'), 2.88 (m, 2H, H-6), 2.51 (dd, $J_{15a-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.39 (m, 1H, H-8), 2.23 (m, 1H, H-9), 2.13 (dd, $J_{15b-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 1H, H-15), 2.02 (m, 1H, H-14), 1.98 (m, 2H, H-11), 1.93 (m, 2H, H-12), 1.60 (m, 2H, H-7), 1.41 (m, 2H, H-16), 0.91 (s, 3H, H-18).

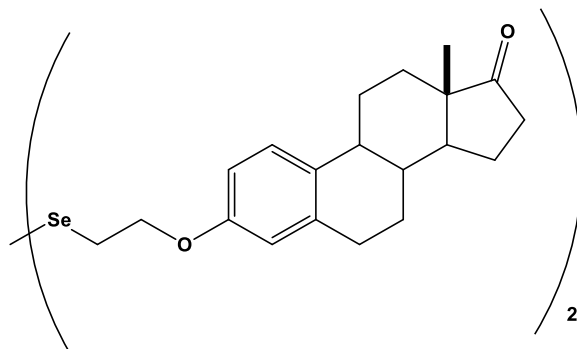
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 221.0 (C-17), 179.4 (CSe), 156.1 (C-3), 138.1 (C-5), 133.0 (C-*ipso*), 130.5 (C-*meta*), 128.9 (C-10), 127.2 (C-*para*), 126.6 (C-1), 126.5 (C-*orto*), 114.4 (C-4), 112.1 (C-2), 66.1 (C-1'), 50.4 (C-16), 47.9 (C-13), 47.6 (C-2'), 43.9 (C-9), 38.3 (C-7), 35.8 (C-15), 31.6 (C-12), 29.6 (C-6), 26.5 (C-11), 25.9 (C-8), 21.5 (C-14), 13.8 (C-18).

Masas: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_2\text{ClSe}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 553.1131, encontrado: 553.1114.

5.9 Síntesis de bis-selenuros



5.9.1 Obtención de 2',2''-diselenobis[3-etoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona] (34)



A una disolución de selenocianato (49.9 mg, 0.1240 mmol, 1 eq.) y de bromuro de bencilo (0.06 mL, 0.496 mmol, 4 eq.) enfriada a 0 °C, se añaden lentamente NaBH₄ (5.160 mg, 0.1364 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agita a 0 °C bajo atmósfera inerte de Ar y en la oscuridad durante 4 h y 30 min. a continuación, se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en AcOEt (10 mL) y se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (15 mL x 3). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x5 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a sequedad, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna 9:1 (Hex/AcOEt).

Rendimiento experimental 29.8 mg, 63 %; $[\alpha]_D^{26} = +71$ ($c = 0.96$, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.19 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 2H, H-1), 6.72 (dd, $J_{2,4} = 3.0$ Hz, $J_{2,1} = 3.0$ Hz, 2H, H-2), 6.66 (d, $J_{4,2} = 3.0$ Hz, 2H, H-4), 4.25 (t, 4H, H-1'), 3.27 (t, 4H, H-2'), 2.89 (m, 4H, H-6), 2.51 (dd, $J_{15a-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 2H, H-15), 2.40 (m, 2H, H-8), 2.24 (m, 2H, H-9), 2.13 (dd, $J_{15b-14} = 9.0$ Hz, $J_{gem} = 18.0$ Hz, 2H, H-15), 2.05 (m, 2H, H-14), 1.98 (m, 4H, H-11), 1.93 (m, 4H, H-12), 1.61 (m, 4H, H-7), 1.40 (m, 4H, H-16), 0.91 (s, 6H, H-18).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 220.8 (C-17), 156.4 (C-3), 137.9 (C-5), 132.5 (C-10), 126.4 (C-1), 114.8 (C-4), 111.3 (C-2), 67.8 (C-1'), 50.4 (C-16), 47.9 (C-13), 43.9 (C-2'), 38.3 (C-9), 35.8 (C-7), 31.6 (C-15), 29.6 (C-12), 28.3 (C-6), 26.5 (C-11), 25.9 (C-8), 21.6 (C-14), 13.8 (C-18).

Masas: calculado para C₄₀H₅₀O₄Se₂ [M+Na]⁺: 777.1932, encontrado: 777.1910.



CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

Se utilizó la reacción de Vilsmeier-Haack en la transformación de la estrona, para la formación de los sistema carbonílicos α,β -insaturados clorados en posición β , dichos derivados se utilizaron como intermediarios en la síntesis de heterociclos fusionados al núcleo esteroideal con derivados binucleófilicos en un tiempo de reacción cortos y rendimientos entre 20-50%.

Se sintetizaron nuevos dímeros esteroidales derivados de la estrona, en tiempos cortos y en buenos rendimientos.

Se logró la obtención de nuevo derivados esteroidales con enlaces tipo selenoureico dentro del anillo A del esqueleto esteroideal y en la cadena alquílica en el C-3.

Se obtuvo los derivados de oxazoles por medio de la eliminación de H_2Se , al mismo tiempo la obtención de una nueva azetida obtenida por una cicloadición de [2+2].

La caracterización de cada compuesto se llevó a cabo debidamente utilizando técnicas espectroscópicas como RMN de 1H , ^{13}C (DEPT, HSQC, HMBC) y espectrometría de masas; así como por métodos físicos como el punto de fusión.

Los productos obtenidos se sometieron a pruebas biológicas. Los derivados **16-34** fueron evaluados como agentes antioxidantes, donde las selenoureas mostrando una capacidad importante para captar radicales libres, donde el derivado **24** mostró ser mejor obteniendo un valor de $EC_{50} = 20.5 \pm 2.5 \mu M$; además dichas selenoureas mostraron ser buenas imitadores de la enzima glutatión peroxidasa.

La actividad de los derivados sintetizados como agentes antiproliferativos frente a la líneas celulares se evaluaron midiendo los valores de IC_{50} . Las selenoureas obtenidas en el C-2 fueron nuevamente los compuesto que mostró una mayor actividad antiproliferativa obteniendo un valores de IC_{50} entre 2.0 - 4.1 μM .



BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

- [1] Njar V. C. O.; Kato, K.; Nnane I. P.; Grigoryev D. N.; Long B. J.; Brodie A. M. H.; *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 902-912.
- [2] López Ó.; Maza S.; Ulgar V.; Maya I.; Fernández-Bolaños J. G.; *Tetrahedron* **2009**, 65, 2556–2566.
- [3] Mohareb R. M.; Abbas N. S.; Abdelaziz M. A.; *Steroids* **2014**, 86, 45–55.
- [4] Kopel L. C.; Ahmed M. S.; Halaweish F. T.; *Steroids* **2013**, 78, 1119-1125.
- [5] Zhang B. L.; Zhang E.; Pang L. P.; Song L. X.; Li Y. F.; Yu B.; Liu H. M.; *Steroids* **2013**, 78, 1200–1208
- [6] D'yakonov V. A.; Tuktarova R. A.; Islamov I. I.; Khalilov L. M.; Dzhemilev U. M.; *Steroids* **2013**, 78, 1298–1303.
- [7] Mohareb R. M.; Al-Omran F.; Azzam R. A.; *Steroids* **2014**, 84, 46–56.
- [8] Shekarrao K.; Kaishap P. P.; Gogoi S.; Gogoi S.; Boruah R. C.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5251–5255.
- [9] Krstic N. M.; Matic I. Z.; Juranic Z. D.; Novakovic I. T.; Sladi D. M.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, 143, 365–375.
- [10] Ninomiya M.; Garud D. R.; Koketsu M.; *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2968–2990.
- [11] 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
- [12] Cabaj J.E.; Kairys D.; Benson T.R.; *Org Process Res DeV.* **2007**, 11, 378–388.
- [13] Clement O.O.; Freeman C.M.; Hartmann R.W.; Handratta V.D.; Vasaitis T.S.; Brodie A.M.H.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2345–2351.

BIBLIOGRAFÍA

- [14] Matsuya Y.; Yamakawa Y.; Tohda C.; Teshigawara K.; Yamada M.; Nemoto H.; *Org. Lett.* **2009**, 11, 3970–3973.
- [15] Boonananwong S.; Kongkathip B.; Kongkathip N.; *Steroids* **2008**, 73, 1123–1127.
- [16] Levina I.S.; Pokrovskaya E.V.; Kulikova L.E.; Kamernitzky A.V.; Kachala V.V.; Smirnov A.N.; *Steroids* **2008**, 73, 815–827.
- [17] Romano D.; Ferrario V.; Mora D.; Lenna R.; Molinari F.; *Steroids* **2008**, 73, 112–115.
- [18] Locia Espinoza J.; Hernández Aguilar M. E.; Aranda Abreu G. E.; Rojas Durán F.; Manzo Denes J.; Coria Ávila G. A.; Yerena Aguilar C. E.; Soto Cid A. H.; *Revista eNeurobiología*, **2013**, 8, 1-23.
- [19] Allan G. M.; Lawrence H. R.; Cornet J.; Bubert C.; Fischer D. S.; Vicker N.; Smith A.; Tutill H. J.; Purohit A.; Day J. M.; Mahon M. F.; Reed M. J.; Potter B. V. L.; *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1325-1345.
- [20] McAlonan H.; Murphy J.P.; Nieuwenhuyzen M.; Reynolds K.; Sarma P.K.S.; Stevenson P.J.; *J. Chem. Soc.* **2002**, 1, 69–79.
- [21] Huang Y.; Iwama T.; Rawal V.H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7843–7844.
- [22] Yu B.; Zhang E.; Sun X.-N.; Ren J.-L.; Fang Y.; Zhang B.-L.; Yu D.-Q.; Liu H.-M.; *Steroids* **2013**, 78, 494–499.
- [23] Pasqualini J. R.; Gelly C.; Nguyen B. L.; Vella C. J.; *Steroid Biochem.* **1989**, 34, 155-157.
- [24] Howarth N. M.; Cooper G.; Purohit, A.; Duncan L.; Reed M. J.; Potter B. V. L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 313-315.
- [25] Li P.-K.; Pillai R.; Dibbelt L.; *Steroids* **1995**, 60, 299-306.
- [26] Schreiner E. P.; Billich A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4999–5002.
- [27] Weininger S. J.; Stermitz F. R.; “Química Orgánica Avanzada”; Reverté, España, **1998**, 1017.
- [28] Duh C.-Y.; Lo I.W.; Wang S.-K.; Dai C.-F.; *Steroids* **2007**, 72, 573–579.
- [29] Ackerman J.H.; Potts G.O.; Beyler A.L.; Clinton R.O.; *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 238–240.

BIBLIOGRAFÍA

- [30] Hirschmann R.; Buchschacher P.; Steinberg N.G.; Fried J.H.; Ellis R.; Kent G.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1520–1527.
- [31] Abdelhalim M.M.; El-Saidi M.M.T.; Rabie S.T.; Elmegeeda G.A.; *Steroids* **2007**, 72, 459–465.
- [32] Abdelhalim M.M.; Kamel E.M.; Rabie S.T.; Mohamed N.R.; *Steroids* **2011**, 76, 78–84.
- [33] Fischer D.S.; Allan G.M.; Bubert C.; Vicker N.; Smith A.; Tutill H.J.; *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5749–5770.
- [34] Amr A.E.; Abdalla M.M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4341–4352.
- [35] Zhungietu G.I.; Dorofeenko G.N.; *Chem. Rev.* **1967**, 36, 24–37.
- [36] Yan J-Z.; Li J.; Rao G-W.; *Steroids* **2007**, 72, 736–739.
- [37] Dutta M.; Saikia P.; Gogoi S.; Boruah R. C.; *Steroids* **2013**, 78, 387–395.
- [38] Kaishap P. P.; Shekarrao K.; Saikia P.; Gogoi S.; Boruah R. C.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1927–1930.
- [39] Nahar L.; Sarker S. D.; “Steroids Dimers”; John Wiley & Sons, Ltd **2012**.
- [40] Jurasek M.; Dzubák P.; Sedlak D.; Dvorakova H.; Hajduch M.; Bartunek P.; Drasar P.; *Steroids* **2013**, 78, 356–361.
- [41] Fournier D.; Poirier D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 693–696.
- [42] Li Y.; Dias J.R.; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 283–304.
- [43] Carrilho R.M.B.; Pereira M.M.; Moreno M.J.S.M.; Takács A.; Kollár L.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2763–2765.
- [44] Templeton J.F.; Majgier-Baranowska H.; Marat K.; *Steroids* **2000**, 65, 219–223.
- [45] Meijide F.; Trillo J.V.; Frutos S.; Galantini L.; Pavel N.V.; Soto V.H.; Jover A.; Tato J.V.; *Steroids* **2013**, 78, 247–254.
- [46] Bastien D.; Leblanc V.; Asselin É.; Bérubé G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2078–2081.

BIBLIOGRAFÍA

- [47] Sierra M.A.; Torres M.R.; Torre M.C.; Álvaro E.; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4213–4219.
- [48] Moser B.R.; *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 487-491.
- [49] Kou Y.; Cheun Y.; Koag M.C.; Lee S.; *Steroids* **2013**, 78, 304-311.
- [50] Valverde L. F.; Cedillo F. D.; Tolosa L.; Maldonado G.; Reyes G. C.; *J. Mex. Chem. Soc.* **2006**, 50, 42-45.
- [51] Tsopelas F.; Tsantili- Kakoulidou A.; Ochsenkühn-Petropoulou M.; *Microchem. J.* **2013**, 110, 711–718.
- [52] López Ó.; Merino-Montiel P.; Fernández-Bolaños J. G.; “Synthesis of Organoselenium Derivatives of Biological Relevance”; The Royal Society of Chemistry **2015**.
- [53] Ibrahim-Ouali M.; Romero E.; Hamze K.; *Steroids* **2012**, 77, 1092–1100.
- [54] Romero-Hernández L. L.; Merino-Montiel P.; Montiel-Smith S.; Meza-Reyes S.; Vega-Baez J. L.; Abasolo I.; Schwartz S. Jr.; López Ó.; Fernández-Bolaños J. G.; *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 99, 67-81.
- [55] Perrin D. P.; Armarego W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3a. Edición, Pergamon Press, Oxford, 1985.
- [56] Bose A.; Sanjoto W. P.; Villarreal S.; Aguilar H.; Banik B. K.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3945–3947.
- [57] Enginar H.; Unak P.; Lambrecht F. Y.; Biber F. Z.; Medine E.; Cetinkaya B.; *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2005**, 264, 535–539.
- [58] Kvasnica M.; Rarova L.; Oklestkova J.; Budesinsky M.; Kohout L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 6969–6978.
- [59] Ehrenstorfer-Schäfers E. M.; Steiner N.; Altman J.; Beck W.; *J. Chem. Sci.*, **1990**, 818-827.
- [60] Strazzolini P.; Giumanini A. G.; Cauci S.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 1081–1118.
- [61] Ibrahim E.-S. A.; Omar A.-M. M. E.; Habib N. S.; Aboulwafa O. M.; *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, 19, 761-768.
- [62] Sommen G. L.; Linden A.; Heimgartner H.; *Helvetica Chimica Acta* **2005**, 88, 766-773.

BIBLIOGRAFÍA

- [63] Luo Z.; Liang L.; Sheng J.; Pang Y.; Li J.; Huang L.; Li X.; *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1355–1361.
- [64] Borges R.; Andrade F. C. D.; Schwab R. S.; Sousa F. S. S.; Neto de Souza M.; Savegnago L.; Schneider P. H.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3501–3504.
- [65] Merino-Montiel P.; Maza S.; Martos S.; López Ó.; Maya I.; Fernández-Bolaños J. G.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **2013**, *48*, 582–592.
- [66] Prabhakar R.; Vreven T.; Morokuma K.; Musaev D. G.; *Biochemistry* **2005**, *44*, 11864.
- [67] Iwaoka M.; Tomoda S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2557.
- [68] Calcaterra V.; López Ó.; Fernández-Bolaños J. G.; Plata G. B.; Padrón J. M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 63-72.
- [69] Moreira, V. M. A.; Salvador, J. A. R.; Beja, A. M.; Paixao, J. A. *Steroids* **2011**, *76*, 582–587.
- [70] Matsumoto T.; Watanabe M.; Mataka S.; Thiemann T.; *Steroids* **2003**, *68*, 751–757.