

SÍNTESIS DE GLICÓSIDOS DE SALICILATO DE METILO

Violeta Rodríguez Romero, Marco A. Brito Arias*

RESUMEN

Se desarrolló una metodología para la síntesis de *O*-glucósidos de salicilato de metilo **3** y **4** (esquema 1) de potencial actividad como profármaco glicosídico. La síntesis inicia con la reacción de acetobromoglucosa **1** y 5-nitro salicilato de metilo **2** obteniéndose el intermediario glicosídico **3** el cual se sometió a condiciones de hidrogenación catalítica para generar el amino *O*-glucósido protegido **4**. Los intermediarios **3** y **4** fueron caracterizados por espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C .

INTRODUCCIÓN

Los fármacos se definen como especies químicas que actúan en sitios específicos normalmente conocidos como receptores y cuya interacción resultante desencadena cambios fisiológicos que se observan en forma de actividad terapéutica. A pesar de su incuestionable importancia, se ha observado que la mayoría presenta algunas limitaciones, y para ello se ha desarrollado el concepto de profármaco, el cual se caracteriza por la derivatización química del fármaco con la finalidad de mejorar una serie de propiedades tales como la biodisponibilidad, especificidad, estabilidad química, problemas de formulación, propiedades organolépticas, etc., y la posterior reconversión a la estructura original reteniendo la actividad terapéutica deseable, como resultado del metabolismo del fármaco.¹

La posibilidad de liberar fármacos unidos a glicósidos se basa en posibilidad de hidrolizar el enlace glicosídico bajo condiciones ácidas o bien por la actividad hidrolítica de bacterias presentes en la flora bacteriana intestinal.

El concepto de profármaco ha tenido una importante relevancia por su potencial para liberar moléculas de bajo peso molecular así como biomoléculas, como es el caso de proteínas y péptidos. Esta estrategia ha sido empleada en el tratamiento de alteraciones asociadas al colon² tales como la enfermedad de Chron, colitis ulcerativa, cáncer de colon y amibiasis.³ Existen varias metodologías para la preparación de profármacos de colon administrados oralmente, estas incluyen la unión covalente con un acarreador, polímeros de recubrimiento ácido resistentes y sistemas bioadhesivos, entre otros.

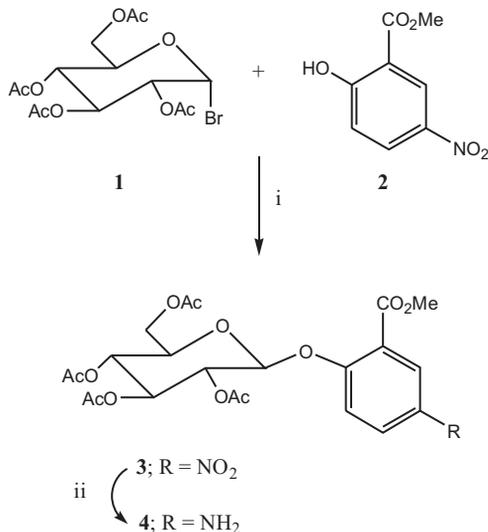
Los profármacos de naturaleza glicosídica pueden ser transformados al principio activo por hidrólisis ácida o enzimática; en este tipo de profármacos, la sustancia activa constituye el aglicón y se une a través de un enlace glicosídico a diferentes azúcares, principalmente galactosa, glucosa, arabinosa, xilosa y ácido glucurónico. Las enzimas que se encargan de hidrolizar la unión glicosídica de estos azúcares han sido identificadas en las heces humanas, por lo que su actividad en el colon es significativa liberando el fármaco, el cual se absorbe en la mucosa del colon. Debido al carácter hidrofílico de los profármacos glicosídicos, se observa que estos son pobremente absorbidos en el intestino delgado y no penetran las membranas después de su ingestión.

Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional.
Av. Acueducto s/n Col. La Laguna Ticomán C.P. 07340 México, DF.

* mbrito@ipn.mx

METODOLOGÍA

La síntesis del glicósido **4** con potencial actividad como profármaco se llevó a cabo de acuerdo a la secuencia de reacciones descrita en el esquema 1, el cual se inicia con la reacción de acetobromo glucosa **1** con 5-nitro salicilato de metilo **2** bajo condiciones descritas⁴ para generar el glicósido **3** el cual se somete a condiciones de hidrogenación catalítica para producir la amina glicosídica **4**.



i) KOH, acetona-H₂O. ii) H₂, Pd-C 10 % EtOH-AcOEt.

Esquema 1. Procedimiento para la obtención del ácido para amino salicílico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis del profármaco **4** inicia con la reacción de condensación del bromo para nitro salicilato de metilo **2** obteniendo el intermediario **3** como un sólido cristalino dando un rendimiento del 60 %. Posteriormente, se realizó una hidrogenación catalítica disolviendo **3** en paladio-C 10 % para obtener el glicósido **4** con un rendimiento del 80%. Los glicósidos **3** y **4** fueron purificados por cromatografía en columna y caracterizados por RMN de hidrógeno, observando para el O-glicósido **3** señales simples en 2,03-2,08 asignables a 12 hidrógenos de los grupos acetato de la glucopiranososa; en 3,90 se observa una señal simple para el éster metílico, en 3,94 una señal múltiple correspondiente a H-5; en 4,16-4,32 dos señales doble de doble correspondientes a H-6 y 6'; en 5,14-5,42 se observa 1 señal doble y 3 triples asignables a H-1, H-2, H-3, y H-4 respectivamente. En la región aromática se observan 2 señales dobles en 7,22 y 8,32 y una señal simple en 8,66 correspondientes al sistema trisustituido.

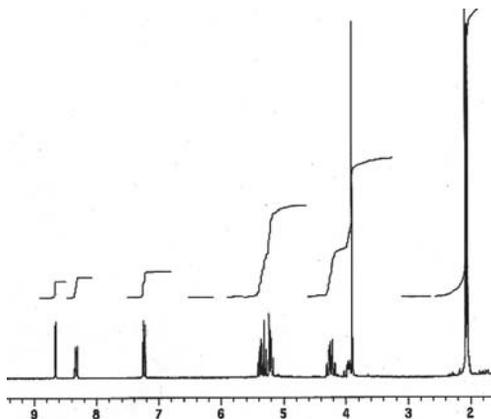


Figura 1. Espectro de ^1H RMN del *O*-glucósido 3.

Para el espectro de ^1H RMN del *O*-glucósido 4 se observa como cambio significativo el desplazamiento de las señales aromáticas hacia campo alto en 6,66 y 6,90-7,02, como resultado de la reducción del grupo nitro.

CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis y caracterización espectroscópica de los *O*-glucósidos 3 y 4 bajo las condiciones planteadas en el esquema 1 con rendimientos satisfactorios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Han H-K, and Gordon L. *Amidon AAPS PharmSci.* (2000) 2, 1
2. Friend, D.R. and Chang, G.W. *J Med Chem* (1984) 27, 261-266.
3. Chourasia MK, and Jain SK. *J Pharm Pharm Sci.* (2003) 6, 33
4. a) Brito-Arias M, *Synthesis and Characterization of Glycosides*, Ed Springer 2007, 68.
b) Brito-Arias M, Cruz-Salazar D, and Molins E *Acta Crystallographica* 2007 E63, o359.