

36  
2 ej.



# Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales  
"ZARAGOZA"



## "SINTESIS DE ESTERES DEL ESTRADIOL CON ACIDOS GRASOS DE CADENA LARGA"

### T E S I S

Que para obtener el título de:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a :

Rodrigo Miranda Zamora



México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1989



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

1. Introducción.....	1
2. Parte teórica.....	2
2.1 Antecedentes históricos.....	2
2.2 Aspectos biológicos.....	6
2.2.a Hormonas.....	6
2.2.b Ciclo menstrual.....	9
2.2.c Usos farmacéuticos.....	11
2.3 Aspectos químicos.....	14
3. Planteamiento del problema.....	17
4. Objetivos.....	19
5. Hipótesis.....	21
6. Parte experimental.....	22
7. Resultados.....	27
8. Discusión.....	33
9. Conclusiones.....	38
10. Comentarios.....	39
11. Anexos.....	40
12. Bibliografía.....	41

## 1. INTRODUCCION

El  $17\beta$ -estradiol es una de las hormonas principales que regulan el ciclo menstrual de la mujer. Modificando las concentraciones de esta hormona podemos hacer que su acción biológica sea más prolongada, por ejemplo para ser utilizada como anovulatorio.

Se sabe que la esterificación del  $17\beta$ -estradiol prolonga la duración de su acción; comercialmente sólo se dispone de ésteres de estradiol con ácidos carboxílicos de cadena corta, como: propionato, valerato y benzoato.

Ya se ha reportado que el  $17\beta$ -estradiol circula en el plasma sanguíneo no sólo unido a las globulinas transportadoras de hormonas sexuales ó a la albumina, sino también en forma esterificada, con ácidos grasos de cadena larga (1). Las concentraciones de estos ésteres naturales son pequeñas y su papel fisiológico no se conoce.

Estos ésteres, también se han encontrado en tumores de cáncer de mama humano y de rata (2), y tampoco se conoce la función fisiológica de estos compuestos.

Con base en esta información el objetivo de este trabajo es sintetizar ésteres de  $17\beta$ -estradiol con ácidos grasos de cadena larga (palmitico, oleico y estearico), tanto en el OH del C-3 y del C-17, así como en ambas posiciones a la vez (C-3:C-17); y sobre todo comprobar y determinar sus estructuras, y por ende su grado de pureza, usando técnicas espectroscópicas como IR y R.M.N.

## 2. PARTE TEORICA

### 2.1 Antecedentes historicos.

Desde tiempo atrás se ha sabido que la extirpación de los ovarios produce atrofia uterina y pérdida de las funciones sexuales. En 1900, Kraver, al descubrir que los trasplantes de ovario evitaban los síntomas de la gonadectomía, reconoció la índole hormonal del control ovárico en el aparato reproductor femenino. Esta observación fue ampliada por Halbant (1900) al demostrar que si se trasplantan glándulas sexuales a animales inmaduros gonadectomizados se asegura el desarrollo de los órganos sexuales y la función sexual. En 1923, Allen y Doisy idearon un método sencillo de bioensayo cualitativo, basado en los cambios morfológicos que se observan en el frotis vaginal de la rata en el ciclo estral. Loewe (1925) informó por primera vez que hay una hormona sexual en la sangre de diversas especies y poco después Frank y colaboradores (1925) detectaron un principio sexual activo en la sangre de cerdas en la fase estral. De importancia aún mayor fué el descubrimiento de Loewe y Lange (1926) de que hay una hormona sexual femenina en la orina de la mujer menstruante y observaron que la concentración de tal hormona varía según la fase del ciclo menstrual. También se supo que durante el embarazo se excretan por la orina grandes cantidades de estrógenos (Zondek, 1928). Este descubrimiento ayudó a los químicos a aislar una sustancia activa en forma cristalina (Butenandt, 1929; Doisy y col 1929, 1939). En pocos años se formuló la estructura química de la hormona estradiol.

Los resultados de las primeras investigaciones indicaron que los ovarios secretan dos sustancias (estradiol y progesterona).

Beard (1897) había postulado que el cuerpo lúteo cumplía una función necesaria durante la gestación (mantener el embarazo) Fraenkel (1903) encontró pruebas que apoyaban tal concepto al demostrar que la destrucción de los cuerpos lúteos en las conejas gravidas causaba aborto. Corner y Allen (1929) corroboraron la función hormonal del cuerpo lúteo al extirpar los cuerpos lúteos en la coneja grávida e impedir el aborto si se inyectaban extractos lúteales.

En los años de 1934 hasta 1939, Dodds y colaboradores sintetizaron los primeros estrógenos artificiales entre ellos estilbestrol. Estos estrógenos han sido hasta la fecha estudiados y utilizados.

La historia merece mencionar los estudios de Pincus y su grupo, que han aclarado el metabolismo intermedio de los estrógenos; los de Diczfalusy, que ha hecho infinidad de aportaciones sobre su formación en el feto, durante la gestación.

En 1938 Miescher, Scholz y Tschopp mostraron que el efecto de la estrona sobre el peso del útero de la rata ovariectomizada puede incrementarse por la esterificación de la hormona, con ácidos grasos de cadena larga ó corta (3). Miescher y col. (1938), mostraron que la duración del efecto y la actividad de diversos diésteres de 17 $\alpha$ -estradiol eran mejores que las del el 3 $\beta$ -benzoato de estradiol (4). También los mismos investigadores probaron monoésteres de estradiol en C-17 y C-3, de ácidos de cadena larga o corta; encontrando que los 17-monoésteres presentaban mejor efecto que los 3-monoésteres del 17 $\alpha$ -estradiol (5).

En 1977, Hochberg y col., encontraron ésteres de compuestos esteroideales en los tejidos de bovino, llamando a esta nueva

clase de compuestos derivados lipoidales de esteroides(2). Estos son de hecho menos polares que los esteroides en forma libre. además producen el esteroide patrón por ruptura hidrolítica. Estos esteroides no polares fueron encontrados primeramente en corteza adrenal de bovino como derivados naturales de  $\Delta^5$ -3- $\beta$ -hidroxiesteroides, pregnenolona, dehidroisoandrosterona y 17 $\alpha$ -hidroxipregnenolona. Más recientemente, Mellon-Nussbaum y Hochberg, mostraron que la pregnenolona y la dehidroisoandrosterona pueden servir como sustratos en la síntesis de nuevos derivados lipoidales por la corteza adrenal (2). Hampel y col. han hecho una observación similar, concerniente a la síntesis de un derivado no polar con actividad corticosteroide (2). Ellos reportaron que las glándulas mamarias de rata metabolizan la corticosterona a un derivado 21-acetilado, el cual es convertido de nuevo a corticosterona libre por hidrólisis alcalina.

En 1981 Schatz, F. y Hochberg, R., demuestran que fueron sintetizados derivados lipoidales de estradiol, cuando se incubó estradiol y estrona en tejido tumoral de cáncer de mama humano y cáncer de mama de rata (2).

En 1982 Hochberg y col. reportaron, el aislamiento e identificación de derivados lipoidales de estradiol sintetizados en úteros de bovino. Haciendo notar que los derivados lipoidales de estradiol (LEz), son una familia de ésteres de ácidos grasos con estradiol y que los ácidos grasos son principalmente poliinsaturados con predominancia del araquidonato  $(CH_2(CH_2)_4(CH=CHCH_2)_4CH_2CH_2CO_2H)$ , y además, esterificados principalmente en C-17 (6).

En 1983 Janocko, L. y Hochberg, R.B. presentan evidencias de

que los ésteres de estradiol con ácidos grasos de cadena larga circulan normalmente en la sangre humana (1) usando técnicas inmuno-químicas y cromatográficas, detectaron derivados lipoidales de estradiol (LE2) al tratar extractos etéreos no polares de sangre de mujer en medio alcalino, produciéndose más estradiol libre detectable por inmunoensayo que en los extractos no hidrolizados.

Es deseable continuar los estudios con estos derivados lipoidales de estradiol, para dar una mejor explicación e interpretación de su papel fisiológico, bioquímico y molecular.



## 2.2 Aspectos biológicos.

### 2.2.a Hormonas

Las funciones del cuerpo están reguladas por dos sistemas principales: 1) nervioso y 2) hormonal. Ambos sistemas están relacionados constituyendo lo que se ha denominado sistema neuroendocrino, el cual controla las funciones metabólicas en las células del organismo humano. Rige el transporte de sustancias a través de las membranas celulares u otros aspectos del metabolismo de las células, como secreción y crecimiento. Algunos efectos hormonales se producen en pocos segundos otros requieren de horas ó días para iniciarse y su duración es variable para las distintas hormonas.

El concepto clásico de una hormona señala que es una sustancia química secretada por una glándula y que llega a la sangre, es transportada a tejidos blanco donde tiene su efecto fisiológico y se produce sobre las células de los tejidos u órganos. Este concepto clásico ha cambiado porque existen hormonas locales o autocoides y hormonas que ejercen sus acción a distancia. Un ejemplo de las primeras son los prostanoïdes (PG, Tx, LT, Lx). Las hormonas de efectos a distancia son secretadas por glándulas endocrinas específicas, transportadas por la sangre, provocando acciones fisiológicas en tejidos distantes que habitualmente tienen receptores específicos para dichas hormonas. Algunas de estas afectan casi todas las células del cuerpo como: las hormonas del crecimiento y las hormonas tiroideas; otras afectan tejidos específicos o tejidos "blanco" por ejemplo: la adrenocorticotropina y las hormonas ováricas.

Cada glándula secreta su propia hormona, pero una vez logrado el efecto fisiológico de la misma, directo o indirecto, llega

información a la glándula que produce disminución a la secreción. Por otra parte, si la glándula secreta muy poca hormona sus efectos fisiológicos, disminuyen, y no hay retroalimentación, con lo cual la glándula continúa secretando cantidades adicionales de hormona.

Químicamente hay tres tipos de hormonas: peptídica, derivados de aminoácidos, y hormonas lipídicas.

Los esteroides pertenecen al tercer grupo y son secretados por tejidos provenientes de la zona mesenquimatosa del embrión, incluyendo la corteza suprarrenal, así como el ovario y los testículos.

La mayor parte de hormonas circulan en la sangre o están en los tejidos en cantidades extraordinariamente pequeñas, de  $10^{-6}$  a  $10^{-12}$  M.

La función de las diversas hormonas en los tejidos blancos, se puede efectuar a través de modificar las reacciones químicas dentro de la células para sustancias específicas, o activar el mecanismo de transcripción de genes específico.

Hay dos mecanismos generales importantes gracias a los cuales funcionan las hormonas: 1) activación del sistema del AMP cíclico de las células, que a su vez, desencadena las funciones celulares específicas o bien, 2) activación de los genes de las células provocando la formación de proteínas intracelulares que inician funciones celulares específicas.

Muchas hormonas ejercen sus efectos sobre la células a través de la formación inicial de la sustancia monofosfato 3,5 de adenosina (AMP cíclico). Cuando se ha utilizado el AMP cíclico da lugar a los efectos hormonales en la célula. Constituye, pues un mediador hormonal intracelular. También llamado muchas veces

segundo mensajero. El primer mensajero es la hormona misma.

Un segundo mecanismo importante por el cual actúan las hormonas esteroideas, secretadas por corteza suprarrenal, ovarios y testículos es provocando la síntesis de proteínas enzimáticas que a su vez, activan otras funciones de la células.

## 2.2.b Ciclo menstrual.

El ciclo menstrual de la mujer puede dividirse en dos fases principales. En la primera o fase folicular, se madura y libera un ovulo y en la segunda o fase de progesteración, se prepara el endometrio para la nidación en el caso de que hubiera fecundación, permitiendo el embarazo.

La función reproductora comienza con la maduración de ovulos en los ovarios en la pubertad. Habitualmente un solo huevo es expulsado del folículo ovárico hacia la cavidad abdominal a mitad del ciclo sexual menstrual. Este huevo pasa a las trompas de Falopio y si es fecundado por un espermatozoide, pasa al utero. Generalmente esto ocurre a nivel de las trompas y ya fecundado se anida en 5-6 días más en el endometrio uterino, donde se desarrolla, formando el feto, la placenta y las membranas fetales.

El sistema hormonal femenino, incluye tres diferentes niveles hormonales. El primero constituido por la hormona liberadora de gonadotropina (Gnrh); el segundo constituido por las gonadotropinas hipofisarias: hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH), que se secretan en respuesta al Gnrh. El tercero constituido por las hormonas ováricas: estrógenos y progesterona, secretadas por los ovarios en respuesta a las gonadotrópicas.

Las diversas hormonas no se secretan en cantidades constantes y uniformes, sino con ritmos muy diferentes según las etapas del ciclo menstrual. Durante los años con capacidad reproductora en la hembra las variaciones se caracterizan por cambios mensuales rítmicos en la intensidad de la secreción de las hormonas femeninas, y los correspondientes cambios de los órganos

sexuales. Esta conducta rítmica se llama el ciclo sexual femenino (ciclo menstrual). Dura en promedio 28 días, pero puede ser de 20 a 45 días.

El ciclo sexual femenino depende completamente de las hormonas gonadotrópicas secretadas por la adenohipofisis, son dos hormonas diferentes, que se sabe son esenciales para la plena función de los ovarios. Los efectos importantes de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteinizante ocurre en los ovarios en la mujer y en los testículos en el hombre.

En cada mes del ciclo sexual femenino hay un aumento periódico de FSH y LH. Estas variaciones cíclicas, a su vez, provocan cambios cíclicos de las hormonas ováricas. Ambas, FSH y LH, estimulan las células ováricas, combinándose con receptores muy específicos de la membrana celular que, a su vez, activan la adenilato ciclasa. Esto causa aumento de AMP cíclico en la células ováricas específicas.

La primera etapa del crecimiento folicular es el agrandamiento del propio huevo. Esto va seguido del desarrollo de capas adicionales de células de la granulosa. Las células de la teca se originan en el estroma del ovario, y pronto adoptan las características epitelioideas, su masa total se llama teca interna. Son principalmente estas células las destinadas a secretar la mayor parte de las hormonas femeninas, estrógenos y progesterona. Rodeando la teca interna hay una capsula de tejido conectivo denominado teca externa.

## 2.2.c Usos farmacológicos.

Se ha observado que los estrógenos en dosis terapéuticas o en cantidades mayores producen alteraciones en la composición de los lípidos circulantes.

En algunas especies de mamíferos, principalmente en cepas seleccionadas de ratones, la administración de estrógenos es seguida de ciertos tumores. Se han producido también tumores testiculares, linfoides y osteogénicos en diversos animales. Hasta 1971 no se había señalado ninguna acción carcinogénica de los estrógenos en la especie humana. Desde entonces se han publicado varios estudios clínicos de tumores que pueden guardar relación con los estrógenos. En los primeros estudios (Greenwald y col. 1971; Herbolt y col. 1971, 1972) se observó un aumento de frecuencia de adenocarcinoma cervical en la descendencia femenina de mujeres que habían tomado dietilestilbestrol y otros estrógenos sintéticos durante el primer trimestre del embarazo. En otros estudios se observó aumento de frecuencia de carcinoma mamario, pacientes que habían tomado estrógenos (Black y Lois, 1972). En un informe posterior (Baum y col., 1973), se observaron hepatomas benignos en algunas mujeres jóvenes que habían estado tomando anticonceptivos combinado por vía bucal (?).

Los estrógenos que se usan en terapéutica son, en general, fácilmente absorbibles por la piel y las mucosas. El ritmo de la eliminación urinaria de estrógenos es muy similar; tanto si se administran por vía bucal como intravenosa, lo cual sugiere que la absorción de los estrógenos desde el tubo digestivo es rápida y completa.

Los estrógenos naturales y sus ésteres, en dosis terapéuticas, son probablemente metabolizados en el organismo en

forma parecida a como se maneja las hormonas endogenas. La inactivación ocurre principalmente en el hígado. Los estrógenos naturales circulan en la sangre junto con proteínas, incluyendo la globulina fijadora de hormonas sexuales y una proporción de estrógenos se halla en forma de conjugados y, por lo tanto, plenamente ionizados en los líquidos corporales, en consecuencia, su penetración en las células es limitada, y la eliminación renal es favorecida, aunque es posible poca resorción tubular. Los estrógenos endógenos aparecen en la orina en forma de glucuronidos y sulfatos de estradiol, estrona y estriol.

Hay en el comercio varios estrógenos no esteroides activos por vía bucal, los más populares han sido preparados de dietilestilbestrol. Los estrógenos que más se usan son: estradiol, etinilestradiol, estrógenos conjugados, estrógenos esterificados, clorotriasseno que no se usa mucho. Hay diversos preparados tópicos en forma de cremas y supositorios, que ya se emplean poco.

En general, la terapéutica por vía bucal es la mejor, la acción comienza rápidamente y el tratamiento puede terminarse a voluntad. Es poco recomendable el tratamiento parenteral. Los ésteres de larga acción, inyectables, pueden ser útiles para el tratamiento de largo curso con grandes dosis, en la terapéutica de sustitución en la menopausia.

Los usos terapéuticos de los estrógenos esteroidales más frecuentes son: como anticonceptivos por vía bucal, menopausia (pérdida de la función endocrina de los ovarios), vaginitis senil o atrófica, dismenorrea, hemorragia uterina funcional, desarrollo insuficiente de ovario, acné, hirsutismo, prevención de ataques cardíacos, osteoporosis, enfermedades neoplásicas y supresión de

la lactancia después del parto.



### 2.3 Aspectos químicos.

Los esteroides son derivados del hidrocarburo tetracíclico saturado ciclopentanoperhidrofenantreno (gonano Fig. 1). De fuentes naturales se han aislado muchos esteroides diferentes cada uno de los cuales poseen una función o actividad característica. Los esteroides difieren en el número y en la posición de sus dobles enlaces, en el tipo, la localización y número de sus grupos funcionales, sustituyentes, en la configuración ( $\alpha$  o  $\beta$ ) de los enlaces entre sus grupos sustituyentes y en el núcleo, y en la configuración que adoptan los anillos entre sí, ya que el hidrocarburo originario posee seis centros de asimetría.

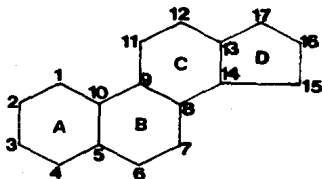


Fig.1

Los estrógenos naturales son todos derivados del hidrocarburo estrano. Todos ellos tienen 18 átomos de carbono, en consecuencia se llama C-18 esteroides a los estrógenos. Todos los estrógenos son derivados fenólicos de hidrocarburos aromáticos, pues en contraste con todos los otros esteroides naturales, el anillo A es aromático y además difieren de los andrógenos en que carecen del grupo metilo en C<sub>10</sub> (Fig. 2)

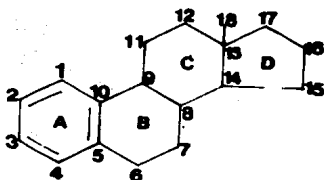


Fig.2

Hay otro grupo de estrógenos, llamados drogas estrogénicas, las cuales difieren de los estrógenos naturales en que la molécula o los grupos funcionales de los anillos han sufrido alguna modificación, sin embargo pueden actuar biológicamente como los estrógenos naturales. En sí los que más se usan comercialmente son los ésteres de estradiol, como benzoato, enantato, valerato, etc.; ya sea solos o en combinación con otros compuestos biológicos.

Los ésteres son derivados funcionales de los ácidos carboxílicos, donde el grupo  $-OH$  ha sido sustituido por un grupo  $-OR'$ . El método más directo y rápido para la formación de ésteres es a partir de cloruros de ácidos con alcoholes.

En los ésteres el ataque ocurre en el grupo carbonílico deficiente de electrones y tiene como resultado el reemplazo del grupo  $OR$  por  $-OH$ ,  $OR''$  o  $NH_2$ . Un éster es hidrolizado al ácido correspondiente y a un alcohol o fenol cuando se calienta con ácido o base acuosa. Una base promueve la hidrólisis de los

ésteres porque proporciona el reactivo fuertemente nucleofílico OH. Esta reacción es esencialmente irreversible puesto que un anión carboxilato estabilizado por resonancia muestra poca tendencia a reaccionar con un alcohol.

El borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) es un agente reductor que convierte los cloruros de ácidos, aldehidos y cetonas a alcoholes, no reduce dobles enlaces carbono-carbono, ni aún los conjugados con grupos carbonílicos.

La determinación estructural de sustancias desconocidas, obtenidas en reacciones químicas, para su comprobación final es a base de pruebas espectroscópicas, como son: infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN), de masas y ultravioleta (UV).

El espectro de RMN, IR y UV de un compuesto es un gráfico que indica cuanta radiación electromagnética se absorbe (o transmite) en cada frecuencia, y puede ser altamente característico de la estructura de dicha sustancia.

El espectro de infrarrojo nos ayuda a conocer la estructura de un compuesto nuevo porque nos indica qué grupos funcionales se encuentran en la molécula. Un grupo de átomos da origen a bandas características.

Un gráfico de las frecuencias de los picos de absorción contra los picos de intensidad constituyen un espectro de RMN. El número de señales de un espectro de RMN nos indica la cantidad de tipos de hidrógenos que contiene una molécula; así, la posición de las señales nos ayudan a identificar el tipo de protones: si son aromáticos, alifáticos, primarios, secundarios o terciarios; si son bencílicos, vinílicos, acetilénicos, o bien si son adyacentes a halógenos u otros átomos o grupos.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las hormonas como el estradiol han sido estudiadas ampliamente y se han utilizado en preparaciones farmacológicas, en terapia sustitutiva ó como anticonceptivos.

Los efectos estrogénicos del estradiol se pueden hacer de acción prolongada cuando se esterifican con compuestos como ácidos grasos. Los derivados que han sido utilizados comercialmente son los  $3\beta$  derivados de benzoato y valerato ó  $17\beta$  derivados de propionato y enantato.

Por otro lado en la literatura aparece en 1982 reportes acerca de derivados lipoidales de estrógenos (2), que se encuentran por primera vez en corteza adrenal de bovino, en forma natural. Se identifican estos como ésteres de estradiol y ácidos grasos (1,8). También hay reportes de que son producidos estos derivados lipoidales por tejidos tumorales de glándula mamaria (6,9,10).

También existen reportes de hace 5 décadas en que se sintetizaron y probaron como estrógenos de larga acción, derivados de  $17\alpha$ -estradiol y ácidos grasos de cadena larga.

El interés del trabajo que constituye esta tesis está en :

1.- Sintetizar con el  $17\beta$ -estradiol, compuestos que sean fisiológicamente importantes, los monoésteres en C-3 y C-17 o diésteres, utilizando ácidos grasos de cadena larga: palmítico, oleico y estearico.

2.- Determinar y comprobar su estructura así como la pureza de los preparados correspondientes.

3.- Proveer el grupo de compuestos para realizar con ellos una prueba de cernimiento, valorando la acción estrogénica de

larga duración en ratas ovariectomizadas.

4.- Contribuir al conocimiento del papel fisiológico de estos compuestos en el órgano sexual, ó en tejidos tumorales sensibles a hormonas ó que sean productoras de compuestos lipoidales de este tipo.

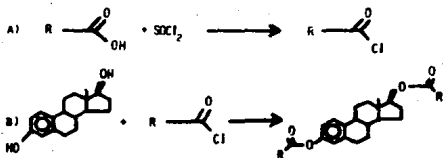
#### 4. OBJETIVOS

1) Sintetizar 3 diésteres de estradiol (C-3:C-17) con ácidos grasos de cadena larga (palmitico, oleico y esteárico); a partir del 17 $\beta$ -estradiol y el cloruro de ácido correspondiente; determinar y comprobar sus estructuras por medio de espectros de IR y RMN (Fig. 3).

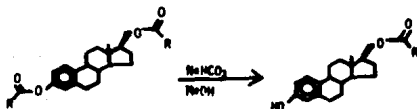
2) Sintetizar 3 monoésteres de estradiol en posición C-17 a partir de la hidrólisis de los diésteres correspondientes; determinar y comprobar sus estructuras por medio de espectros de IR y RMN (Fig. 3).

3) Sintetizar 3 monoésteres de estradiol en posición C-3 a partir de la reducción de los ésteres de estrona previamente formados, con los ácidos grasos correspondientes (palmitico, oleico y esteárico); determinar y comprobar sus estructuras por medio de espectros de IR y RMN (Fig. 3).

1) Síntesis del diéster de estradiol.

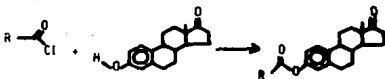


2) Hidrólisis del diéster de estradiol para la formación del monoéster en C-17.



3) Síntesis del monoéster de estradiol en C-3.

A) Esterificación de la estrona.



B) Reducción del grupo carbonilo en C-17 del monoéster de la estrona.



R:  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-$  (Ac. palmítico)

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-$  (Ac. oleico)

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-$  (Ac. esteárico)

Fig. 3

## 5. HIPOTESIS DE TRABAJO

Las reacciones de esterificación directa es a partir de un cloruro de ácido y un alcohol; la hidrólisis de esteres es favorecida cuando se realiza en un medio basico y la reduccion de cetonas se realiza con borohidruro de sodio a bajas temperaturas; por lo que, los compuestos obtenidos de las reacciones deben presentar las bandas y señales características en los espectros de IR y RMN para los tres tipos de esteres que se pueden formar con el  $17\beta$ -estradiol: diéster, monoéster en C-17 y monoéster en C-3.



## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### Reactivos:

Estradiol-17 $\beta$  (1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol)

Estrona (1,3,5,10)-estratrien-3-ol-17-ona)

Acido palmítico (ácido hexadecanoico 16:0)

Acido estearico (ácido octadecanoico 18:0)

Acido oleico (ácido cis-9-octadecenoico 18:1,9)

Cloruro de tionilo

Bicarbonato de sodio

Borohidruro de sodio

Sulfato de sodio anhidro

Acido acético

Piridina

Silicagel G-60 (0.063-0.200 mm)

### Equipo:

Aparato para punto de fusión Fisher-Johns.

599B Infrared Spectrophotometer con un graficador Perkin Elmer.

EM390 NMR Spectrophotometer Varian.

Unicam SP 1800 Ultraviolet Spectrophotometer.

#### Método para la formación de los cloruros de ácidos

En un matraz bola de 100 ml se colocó 1 g del ácido graso correspondiente (palmitico, oleico o estearico), se disolvió en 50 ml de benceno anhidro y se puso en reflujo, usando una trampa de Starck, por 30 min para secar el ácido graso. Enseguida se agregaron 5 ml de  $\text{SOCl}_2$  y se dejó en reflujo 24 horas (11). Una vez transcurrido el tiempo se paró la reacción; el exceso de  $\text{SOCl}_2$  se evaporó bajo presión reducida, se lavó con tres porciones de benceno (50 ml c/una), para quitar el exceso de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido se purificó por destilación al vacío.

#### Método para la formación de los diésteres de estradiol

Se disolvieron 200 mg de  $17\beta$ -estradiol en 10 ml de piridina anhidra y se adicionaron al matraz que contenía el cloruro de ácido, se adicionaron otros 10 ml de piridina y se dejó en agitación por 20 horas a temperatura ambiente (6,11). Después la piridina se evaporó bajo presión reducida, enseguida se lavó con benceno 3 veces (50 ml c/vez) para quitar el exceso de piridina. Posteriormente se agregaron 100 ml de hexano y se filtró para quitar un precipitado blanco que se formó (clorhidrato de piridina). El filtrado se evaporó y el producto resultante se purificó usando una columna de silicagel (50 g por c/100 mg de producto).

La forma de eluir la columna fue la siguiente: El producto se disolvió en una mínima cantidad de hexano y se colocó en lo alto

de la columna poco a poco, enseguida se empezó a eluir con 50 ml de hexano y después con benceno/hexano 1:1. Se tomaron fracciones cada 10 min, por medio de CCF se vió en que fracciones es donde salió el producto; las placas se eluyeron en benceno/hexano 1:1 tres veces y se revelaron con  $H_2SO_4$  al 10% y calor. Una vez purificado el producto se tomaron muestras y se mandaron a correr sus espectros de IR, RMN y UV, y se determinó su punto de fusión (tabla 4). Los rendimientos de las reacciones, se muestran en la tabla 5.

Método para la formación de los monoésteres de estradiol  
en posición C-17

Se colocaron 200 mg del diéster correspondiente en un matraz bola de 250 ml, se disolvieron en una mínima cantidad de benceno, enseguida se adicionaron 100 ml de metanol. Se pesaron 100 mg de  $NaHCO_3$  y se agregaron al matraz, se conectó un refrigerante y se puso a reflujo (6,11). La reacción se siguió por CCF, eluyendo las placas en benceno y revelando con  $H_2SO_4$  al 10% y calor. CCF nos mostró que la reacción es completa al margen de una hora. Se paró la reacción, se adicionaron 100 ml de agua y se extrajo con dos porciones de 100 ml y una más de 50 ml de éter. El extracto se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el filtrado. El producto se purificó en una columna de silicagel (50 g por c/100 mg de producto).

La forma de eluir la columna fue la siguiente: El producto se disolvió en una mínima cantidad de benceno, se colocó poco a poco en lo alto de la columna; se empezó a eluir con 50 ml de hexano,

después con 100 ml de benceno/hexano 1:1, enseguida con 100 ml de benceno 3:1 y por último con benceno al 100%. Se tomaron fracciones c/10 min; la presencia del producto se determinó por CCF, las placas se eluyeron con benceno una vez y se revelaron con  $H_2SO_4$  al 10% y calor. Una vez purificado el producto se mandaron a correr sus espectro de IR, RMN y UV, y se determinó sus punto de fusión (tabla 4). Los rendimientos de las reacciones, se muestran en la tabla 5.

#### Método para la formación de los monoésteres de estradiol en posición C-3

Se disolvieron 200 mg de estrona en piridina anhidra y se adicionaron al matraz que contenía el cloruro de ácido correspondiente, se adicionaron otros 10 ml de piridina y se dejó en agitación por 20 horas a temperatura ambiente (6,11). Después se evaporó la piridina y se lavó con benceno 3 veces (50ml c/una); enseguida se agregaron 100 ml de hexano y se filtró para quitarle un precipitado blanco que se formó (clorhidrato de piridina). El filtrado se evaporó y el producto obtenido se purificó en una columna de silicagel. La forma de eluir la columna fue de la misma manera como se eluyeron los monoésteres de estradiol en C-17.

Una vez que se obtuvo el éster de estrona puro se colocó en un matraz bola de 250 ml y se disolvió en una mínima cantidad de benceno anhidro, se agregaron 100 ml de metanol destilado y se colocó el matraz en un baño de hielo (4°C). En seguida se pesaron 20 mg de  $NaBH_4$ , y se adicionaron al matraz con agitación (6,11).

La reacción se siguió por CCF, eluyendo las placas en benceno/acetato de etilo 6:1 y revelando con  $H_2SO_4$  al 10% y calor. La CCF mostró que la reducción fue completa en 5 min; para eliminar el  $NaBH_4$  restante, se adicionaron 10 ml de ácido acético. En seguida se agregaron 100 ml de agua y se extrajo con 2 porciones de 100 ml y una más de 50 ml de éter. El extracto se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro se filtró, se evaporó y se purificó en una columna de silicagel (50 g por c/100 mg de producto). La forma de elución de la columna fue de la misma forma, en que se hizo para los monoésteres en C-17. Una vez que purificó el producto se tomaron muestras y se mandaron a correr sus espectros de IR, RMN y UV, y se determinó su punto de fusión (tabla 4). Los rendimientos de las reacciones, se muestran en la tabla 5.

Los disolventes que se utilizaron se purificaron de la siguiente manera:

El benceno se puso en reflujo usando la trampa de Starck por dos horas para quitar el exceso de agua que tuviese; enseguida se destiló en condiciones anhidras. El benceno que se uso para las reacciones de reducción (benceno anhidro) se seco con sodio metálico.

El hexano se puso en reflujo por dos horas con sodio metálico, para eliminar las impurezas y agua que tuviese; enseguida se destiló en condiciones anhidras.

El metanol y acetato de etilo que se utilizó se destiló en condiciones anhidras.

El cloruro de tionilo se destiló antes de cada reacción, para la formación de los cloruros de ácido.

El ácido oleico se destiló a presión reducida para

purificarlo.

El borohidruro de sodio se dejó en un horno de vacío a  $80^{\circ}\text{C}$  toda una noche antes de realizar las reducciones.

Todos los compuestos antes de mandar a correr sus espectros se dejaron en el horno de vacío a  $70^{\circ}\text{C}$  toda una noche.

## 7. RESULTADOS

En las siguientes tablas se muestran las señales que presentan los diferentes compuestos respecto a los espectros de RMN, IR y UV.

Tabla 1: diésteres de estradiol.

Espectros: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.

Tabla 2: monoésteres de estradiol en C-17.

Espectros: 1, 2, 9, 10, 11, 12, 13, 14.

Tabla 3: Monoésteres de estradiol en C-3

Espectros: 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20.

TABLA 1

DIESTERES DE ESTRADIOL

METODO ESPECTROSCOPICO.	DIPALMITATO DE ESTRADIOL	DIOLEATO DE ESTRADIOL	DIESTEARATO DE ESTRADIOL	17 $\beta$ -ESTRADIOL
R.M.N. C ppm)	<p>en CDCl<sub>3</sub></p> <p>0.95 Ctt, 6H, 2 Me)</p> <p>1.35 Cm, 59H, 28 CH<sub>2</sub>; 1 Me</p> <p>C-18 H)</p> <p>4.86 Ct, 1H, C-17 H)</p> <p>7.0-7.2 Cm, 2H, C-2 y C-4 H)</p> <p>7.55 Cd, 1H, C-1 H)</p>	<p>en CDCl<sub>3</sub></p> <p>0.95 Ctt, 6H, 2 Me)</p> <p>1.33 Cm, 59H, 28 CH<sub>2</sub>; 1 Me, C-18 H)</p> <p>4.85 Ct, 1H, C-17 H)</p> <p>5.5.0 Cm, 4H, cadena vinilica)</p> <p>6.06-7.2 Cm, 2H, C-2 y C-4 H)</p> <p>7.25 Cd, 1H, C-1 H)</p>	<p>en CDCl<sub>3</sub></p> <p>0.83 Ctt, 6H, 2 Me)</p> <p>1.25 Cm, 67H, 32 CH<sub>2</sub>; 1 Me</p> <p>C-18 H)</p> <p>4.86 Ct, 1H, C-17 H)</p> <p>6.7-6.86 Cm, C-2 y C-4 H)</p> <p>7.25 Cd, 1H, C-1 H)</p>	<p>en CDCl<sub>3</sub>/DMSO</p> <p>0.8 Cs, 3H, 1 Me, C-18 H)</p> <p>3.75 Ct, 1H, C-17 H)</p> <p>4.19 Cd, 1H, OH)</p> <p>6.77-6.97 Cm, 2H, C-2 y C-4 H)</p> <p>7.3 Cd, 1H, C-1 H)</p>
IR Ccm <sup>-1</sup> )	<p>Pastilla KBr</p> <p>2900, 2840</p> <p>1760, 1730</p> <p>1490, 1460</p> <p>1390, 1170</p> <p>1090, 710</p>	<p>Película</p> <p>2915, 2840</p> <p>1755, 1730</p> <p>1490, 1450</p> <p>1130</p>	<p>Pastilla KBr</p> <p>2900, 2840</p> <p>1760, 1730</p> <p>1490, 1460</p> <p>1375, 1170</p> <p>710</p>	<p>Pastilla KBr</p> <p>3455, 3250</p> <p>2997, 2990</p> <p>1250, 1050</p> <p>740</p>
UV CA max en nm)	<p>en CHCl<sub>3</sub></p> <p>275, 269</p>	<p>en CHCl<sub>3</sub></p> <p>275, 269</p>	<p>en CHCl<sub>3</sub></p> <p>275, 269</p>	<p>en CHCl<sub>3</sub></p> <p>285, 280</p>

Para R.M.N.: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete.

Los espectros de R.M.N. se corrieron a 90 MHz.



TABLA 2

## MONOESTERES DE ESTRADIOL EN C-17

METODO ESTRUC- TURAL	17-PALMITATO DE ESTRADIOL	17-OLEATO DE ESTRADIOL	17-ESTEARATO DE ESTRADIOL	17 $\beta$ -ESTRADIOL
R. M. N. (ppm)	en CDCl <sub>3</sub> 0.85 Ct, 3H, 1 Me HD 1.3 Cm, 31H, 14 CH <sub>2</sub> ; 1 Me, C-18 HD 4.7 Ct, 1H, C-17 HD 6.6-6.7 Cm, 2H, C-2 y C-4 HD 7.2 Cd, 1H, C-1 HD	en CDCl <sub>3</sub> 0.85 Ct, 3H, 1 Me HD 1.3 Cm, 31H, 14 CH <sub>2</sub> ; 1 Me, C-18 HD 4.7 Ct, 1H, C-17 HD 5.35 Cm, 2H, cadena vinilica) 6.53-6.76 Cm, 2H, C-2 y C-4 HD 7.2 Cd, 1H, C-1 HD	en CDCl <sub>3</sub> 0.85 Ct, 3H 1 Me HD 1.23 Cm, 35H, 16 CH <sub>2</sub> ; 1 Me, C-18 HD 4.62 Ct, 1H, C-17 HD 6.45-6.68 Cm, 2H, C-2 y C-4 HD 7.1 Cd, 1H, C-1 HD	en CDCl <sub>3</sub> /DMSO 0.8 Ct, 3H, 1 Me, C-18) 3.75 Ct, 1H, C-17 HD 4.19 Cd, 1H, OH) 6.77-6.97 Cm, 2H, C-2 y C-4 HD 7.3 Cd, 1H, C-1 HD
IR (cm <sup>-1</sup> )	Pastilla KBr 3440, 2910 2850, 1710 1610, 1250 1220, 1180 1000, 740	Pastilla KBr 3420, 2920 2850, 1700 1620, 1495 1260, 1250 1230, 760	Pastilla KBr 3430, 2920 2880, 1700 1290, 1250 1240, 1160 1010, 740	Pastilla KBr 3455, 3250 2997, 2990 1250, 1050 740
UV CA max en nm)	en CHCl <sub>3</sub> 286, 283	en CHCl <sub>3</sub> 284, 250	en CHCl <sub>3</sub> 289, 283	en CHCl <sub>3</sub> 286, 280

Para R. M. N.: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete.

Los espectros de R. M. N. se corrieron a 90 MHz.

TABLA 3

## MONOESTERES DE ESTRADIOL C-3

METODO ANALITICO	3-PALMITATO DE ESTRADIOL	3-OLEATO DE ESTRADIOL	3-ESTEARATO DE ESTRADIOL	17 $\beta$ -ESTRADIOL
R. M. N. (ppm)	en CDCl <sub>3</sub> 0.8 Ct, 3H, 1 Me H 1.3 Cm, 31H, 14 CH <sub>2</sub> ; 1 Me, C-18 H 3.65 Ct, 1H, C-17 H 4.2 Cd, 1H, OH 6.7-8.9 Cm, 2H, C-2 y C-4 H 7.25 Cd, 1H, C-1 H	en CDCl <sub>3</sub> 0.75 Ct, 3H, 1 Me H 1.2 Cm, 31H, 14 CH <sub>2</sub> ; 1 Me, C-18 H 3.6 Ct, 1H, C-17 H 4.1 Cd, 1H, OH 5.2 Cm, 2H, cadena vinilica 6.6-8.83 Cm, 2H, C-2 y C-4 H 7.2 Cd, 1H, C-1 H	en CDCl <sub>3</sub> 0.8 Ct, 3H, 1 Me H 1.25 Cm, 35H, 16 CH <sub>2</sub> ; 1 Me, C-18 H 3.63 Ct, 1H, C-17 H 4.15 Cd, 1H, OH 6.76.9 Cm, 2H, C-2 y C-4 H 7.23 Cd, 1H, C-1 H	en CDCl <sub>3</sub> /DMSO 0.8 Cs, 3H, 1 Me, C-18 H 3.75 Ct, 1H, C-17 H 4.19 Cd, 1H, OH 6.77-8.97 Cm, 2H, C-2 y C-4 H 7.3 Cd, 1H, C-1 H
IR (cm <sup>-1</sup> )	Pastilla KBr 3525, 2950 2975, 1780 1500, 1480 1390, 1240 1170, 1150 735	Película 3475, 2950 2900, 1780 1570, 1480 1400, 1240 1170, 1150 740	Pastilla KBr 3440, 2910 2850, 1760 1625, 1490 1465, 1380 1210, 1150 720	Pastilla KBr 3455, 3250 2997, 2990 1250, 1050 740
UV C $\lambda$ max en nm)	en CHCl <sub>3</sub> 277, 270, 246	en CHCl <sub>3</sub> 277, 270, 246	en CHCl <sub>3</sub> 277, 270, 246	en CHCl <sub>3</sub> 286, 280

Para R. M. N.: s. singulete; d. doblete; t. triplete; m. multiplete.

Los espectros de R. M. N. se corrieron a 90 MHz.

En la tabla 4 se reportan las constantes físicas (p.f.) de los diésteres y monoésteres en C-17 y C-3 del estradiol.

TABLA 4

Compuesto	P. f. (°C)
Dipalmitato de estradiol	65-67
Dioleato de estradiol	oleoso
Diestearato de estradiol	71-72
17-monopalmitato de estradiol	79-81
17-monooleato de estradiol	62-63
17-monosteato de estradiol	74-75
3-monopalmitato de estradiol	51-53
3-monooleato de estradiol	oleoso
3-monosteato de estradiol	55-57

En la tabla 5 se muestran los porcentajes de rendimiento obtenidos para los compuestos sintetizados (diésteres, monoésteres en C-17 y monoésteres en C-3).

TABLA 5

Compuesto	Porcentaje de rendimiento (%)
Dipalmitato de estradiol	58.12
Dioleato de estradiol	40.00
Diestearato de estradiol	61.51
17-monopalmitato de estradiol	89.24
17-monooleato de estradiol	85.13
17-monoestearato de estradiol	97.73
3-monopalmitato de estradiol	89.30
3-monooleato de estradiol	83.00
3-monoestearato de estradiol	87.70

## 8. DISCUSION

La síntesis química de los ésteres de estradiol con ácidos grasos de cadena larga se realizó por tres métodos diferentes: 1) Para los diésteres, en primera instancia se formó el cloruro de ácido correspondiente; haciendo reaccionar el ácido graso (palmitico, oleico o esteárico) con el cloruro de tionilo, posteriormente ya formado el cloruro de ácido, se hizo reaccionar con el estradiol. 2) Para los monoésteres en C-17, se hidrolizó el diéster de estradiol ya formado. 3) Para los monoésteres en C-3, primero se formó el éster de estrona con el cloruro de ácido correspondiente, una vez formado el éster de estrona, se redujo el grupo carbonilo en el C-17 de la estrona para obtener así el éster en el C-3 correspondiente.

En la tabla 1 se muestran las señales que presentan los diésteres de estradiol tanto en IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) como en R.M.N. (ppm); como se observa en IR el dipalmitato, el dioleato y el diestearato presentan las bandas características que presentan los grupos carbonilo de ésteres en infrarrojo (1750-1740)(12,13). En RMN la señal en forma de triplete que aparece a 54.86 para el dipalmitato, a 54.85 para el dioleato y 54.66 para el diestearato; es la señal del protón base del éster en C-17 de los diésteres, esta se recorrió a campos más bajos, comparado con el -OH en C-17 en el estradiol, lo cual indicó que si se llevó a cabo la esterificación en el C-17. Una señal en particular para el dioleato a 65.50 (multiplete), indicó que ahí existe un doble enlace el cual al momento de integrar da 4H que equivalen a los dos dobles enlaces que pertenecen a las cadenas vinílicas del

diéster. Las señales que presentan los hidrogenos del anillo aromático del estradiol, se recorrieron a campos más bajos, lo cual indica que si se llevó a efecto la esterificación en el C-3 del estradiol. Aunque en el diestearato no se noto este corrimiento, tomando en cuenta la señal que se observo en IR para los grupos carbonilos se puede estar seguro que si se llevó a cabo la esterificación en C-3.

Las bandas de absorción máximas para los tres diésteres, difieren de las bandas que presenta el estradiol a 286 y 280 nm.

En la tabla 2 se observan las señales que presentan los monoésteres de estradiol en C-17, tanto en IR ( $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) como en RMN (ppm); se observó una señal que es característica de los grupos OH en el infrarrojo (3440-3420)(12,13), y otra que aparece en la zona de las señales características de los grupos carbonilos de ésteres (1750-1740)(12,13). Esto indica que si se llevó a cabo la hidrólisis parcial del diéster. En RMN la señal que aparece a 64.7 para el monopalmitato y monooleato, y a 64.62 para el monoestearato, es la señal del protón base del éster en C-17 esto indica que el éster no sufrió ninguna hidrólisis. Para el monooleato se observó que aparece una señal a 65.35 (multiplete), en la zona donde se dan las señales de dobles enlaces (64.5-66.0)(12,13); al integrar se observó que resultaron 2H que corresponden a la cadena vinilica del éster. Las señales de los hidrógenos del anillo aromático del estradiol se recorrieron a campos más altos, en la zona donde aparecen las señales que presenta el estradiol. Esto indica que la hidrólisis si se llevó a cabo en el éster que presentaba el C-3 (anillo aromático), dando así la formación de los monoésteres en el C-17 del estradiol.

La absorciones máximas que presentaron el monopalmitato, el monooleato y el monoestearato difieren de las que presenta el estradiol (286, 280).

En la tabla 3 se muestran las señales que presentan los monoésteres en C-3 del estradiol, tanto en IR ( $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) como en R.M.N. (ppm). En IR se observó que el monopalmitato, el monooleato y el monoestearato presentan una señal que es característica de los grupos OH en infrarrojo (alcoholes secundarios 3525-3440)(12,13); y otra señal que aparece en la zona donde aparecen las señales de grupos carbonilos de ésteres (1750-1740)(12,13), indicando que si llevó a cabo la reducción del grupo carbonilo de la estrona en C-17 sin afectar el éster en C-3 de la estrona. En R.M.N. el triplete que aparece a 63.65 para el monopalmitato, a 63.6 para el monooleato y a 63.63 para el monoestearato; caen dentro de la zona donde aparecen las señales de los protones base de alcoholes (63.4-64.0 (protón base C-17))(12,13); otra señal en forma de doblete a 64.2 para el monopalmitato, a 64.1 para el monooleato y a 64.15 para el monoestearato indica la presencia del protón unido al oxígeno del grupo OH presente en el C-17; con esto se puede asegurar que si se efectuó la reducción del grupo carbonilo de la estrona. Para el monooleato aparece una señal a 65.2 (multiplete), en la zona donde se observan las señales de dobles enlaces (64.5-66.0)(12,13); al integrar resultaron 2H que corresponden a la cadena vinílica del éster. Las señales de los hidrógenos del anillo aromático, no presentaron ningún corrimiento; sin embargo, tomando en cuenta la señal del grupo carbonilo en el espectro de infrarrojo se pudo afirmar que si existe el éster en el C-3 del estradiol.

Las absorciones máximas que presentaron los tres monoésteres en C-3, difieren también de las absorciones que presenta el estradiol (286, 280).

En la tabla 4 se reportan los puntos de fusión de los diésteres y monoésteres en C-17 y C-3; se observó que todos son muy bajos y difieren bastante del punto de fusión del estradiol (173-179°C); e incluso, tanto el dioleato, como el monooleato en C-3 son líquidos oleosos.

En la tabla 5 se reportan los porcentajes de rendimiento de los compuestos sintetizados. En cuanto a los diésteres, se observó que los rendimientos no son muy altos; sin embargo favorables ya que están alrededor del 50%. Cuidando un poco más las condiciones de reacción, así como la purificación de los cloruros de ácido, podríamos obtener un porcentaje mayor de rendimiento.

Los rendimientos para los monoésteres en C-17, son altos y muy favorables lo cual indica que las condiciones de reacción fueron óptimas.

Los porcentajes de rendimiento con respecto a los ésteres de estradiol en el C-3, también fueron altos y muy favorable, esto indica también que las condiciones de reacción fueron óptimas.



## 9. CONCLUSIONES

Como conclusiones podemos decir, que nuestros objetivos si se cumplieron, y que nuestra hipótesis fué comprobada.

Obtuvimos 9 ésteres: 3 diésteres, 3 monoésteres en C-17 y 3 monoésteres en C-3.

Con lo reportado en los resultados, y lo analizado en las discusiones; podemos estar seguros de que nuestros compuestos estan puros y bien identificados.

El presente estudio muestra a la síntesis de diésteres y monoésteres del estradiol con ácidos grasos de cadena larga, como un intento para seleccionar uno de los compuestos mas apropiados, para ensayos biológicos, y además dar la herramienta para el entendimiento de las acciones fisiológicas y patológicas, y por ende para una aplicación clínica posterior.

Cabe hacer mención, que este trabajo es parte de un proyecto interdisciplinario, donde estan los ensayos biológicos, clinicos y farmacológicos; y así darle a todo el trabajo en conjunto un enfoque más general y práctico. Y posteriormente darle una aplicación más real e inmediata.

Es satisfactorio mencionar que este trabajo fue apoyado por la Organización Mundial de la Salud (Special Programme for Research in Human Reproduction (84041)), como se redactó en los agradecimientos.

## 10. COMENTARIOS

Como comentario es bueno decir que trabajar en conjunto con otras áreas afines de investigación es algo que se debería de hacer en forma más constante. Y sobre todo darle a este tipo de trabajos un enfoque más práctico y por lo tanto más real. Para una aplicación más objetiva, sobre todo en cuestiones de salud.

Podría comentarse que este trabajo no tiene un aspecto muy relevante o novedoso en cuanto al enfoque químico, sin embargo es bueno enfatizar, que tiene un enfoque muy relevante en cuanto a su aplicación o estudio para el cual están destinados estos compuestos. Como es: tratar de observar su acción como anticonceptivo, o bien su aplicación terapéutica en casos de cancer mama humano.

## 11. ANEXOS

El 17 $\beta$ -estradiol y la estrona se obtuvieron de Syntex S.A. de Méx., el cloruro de tionilo fue donado por Bayer S.A. de Méx., el ácido palmítico fue de Sigma Co. y el ácido esteárico de Baker S.A. de Méx. La piridina y el éter usado fueron de Merck, Cd. de Méx.

Los espectros de IR y de R.M.N., se corrieron en el Lab. de Espectroscopia y en el Lab. de Resonancia Magnética Nuclear, del Departamento de Química Analítica de la Div. de Est. de Posgrado de la Facultad de Química UNAM, por la Q.F.B. Graciela Chávez Beltran y la Q. Ernestina Servera F., respectivamente.

## 12. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Janocko, Laura and Hochberg, Richard B. Estradiol fatty acid esters occur naturally in human blood. *Science* 222(1983), 1334-1336.
- 2.- Schatz, Frederick and Hochberg, Richard B. Lipoidal derivatives of estradiol: The biosynthesis of nonpolar estrogen metabolite. *Endocrinology* 109-3888(1981), 697-703.
- 3.- Miescher, K.; Scholz, C. and Tschopp, E. The activation of female sex hormones I. OEstrone and its esters. The output of activity and efficiency coefficient. *Biochem. J.* 31(1937), 141-148.
- 4.- Miescher, K.; Scholz, C. and Tschopp, E. The activation of female sex hormones II.  $\alpha$ OEstradiol and its di-esters. *Biochem. J.* 32(1938), 725-732.
- 5.- Miescher, K.; Scholz, C. and Tschopp, E. The activation of female sex hormones III. Mono-esters of  $\alpha$ OEstradiol. *Biochem. J.* 32(1938), 1273-1280.
- 6.- Mellon-Nussbaum, K.; Synthia, H.; Ponticorvo, Laura; Schatz, Frederik and Hochberg, Richard B. Estradiol fatty acid esters. *The Journal of Biological Chemistry* 257-10(1982), 5678-5684.
- 7.- Goodman, Louis S. y Gilman, Alfred. Bases farmacológicas de la terapéutica. 5a. edición, Ed. Interamericana.
- 8.- Janocko, Laura; Larner, Janice and Hochberg, Richard B. The interaction of C-17 esters of estradiol with the estrogen receptor. *Endocrinology* 114-4(1984), 1180-1186.
- 9.- Abul-Hajj, Y.J. Formation of estradiol-17 $\beta$  fatty acyl 17-esters in mammary tumor. *Steroids* 40(1982), 149-156.
- 10.- Abul-Hajj, Yusuf J. and Nurieddin, Aida. Significance of lipoidal estradiol in human mammary tumors. *Steroids* 42-4(1983), 417-426.
- 11.- Vogel's. Textbook of practical organic chemistry. 4a. edición, Ed. Logman, 1978.
- 12.- Cooper, James W. Spectroscopic techniques for organic chemistry. Ed. John Wiley and Sons.
- 13.- Silverstein, Robert M. and Bassier, G. Clayton. Spectrometric identification of organic compounds. 2a. edición, Ed. LCCN.
- 14.- Catt, K.J. An ABC of endocrinology. Ed. Little Brown. 1977
- 15.- Guyton, Arthur C. Tratado de fisiología médica. 5a. edición, Ed. Interamericana.

- 16.- Mensaje Bioquímico Vol. X 1987. Dpto. de Bioquímica Fac. de Medicina UNAM.
- 17.- Morrison, Robert T. y Boyd, Robert N. Química Orgánica. 3a. edición, Ed. Fondo Educativo Interamericano.
- 18.- The Merck Index, 10a. edición.
- 19.- Vázquez-Alcantara, Marco A.; Juárez-Oropeza, Marco A.; Miranda Zamora, Rodrigo; Díaz-Zagoya, Juan C. and Garza-Flores, Josue. Synthesis and biological assessment of long-acting estradiol fatty acid esters in ovariectomized rats. J. steroid Biochem, 25-5A(1985), 599-602.

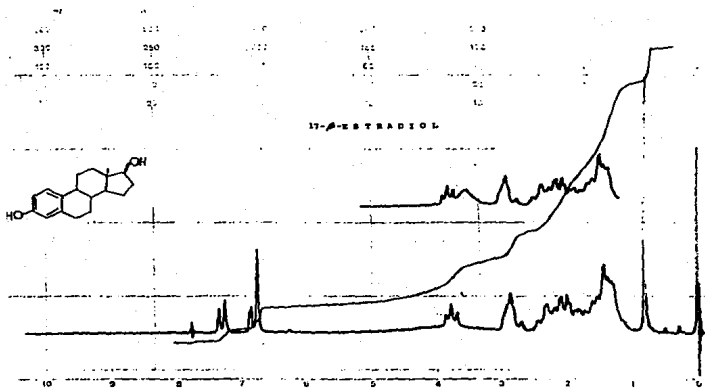
## ESPECTROS

ESPECTRO No. 1

17-ESTRADIOL

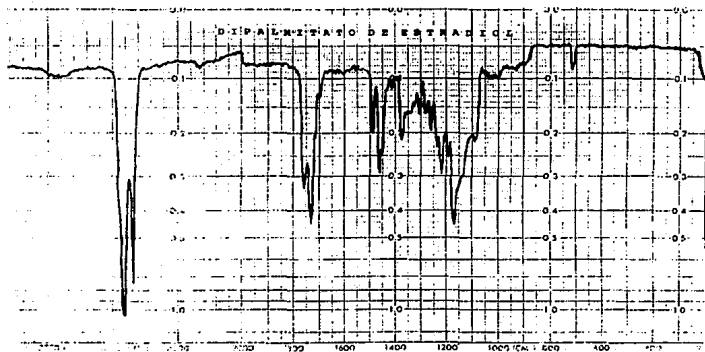


ESPECTRO No. 2

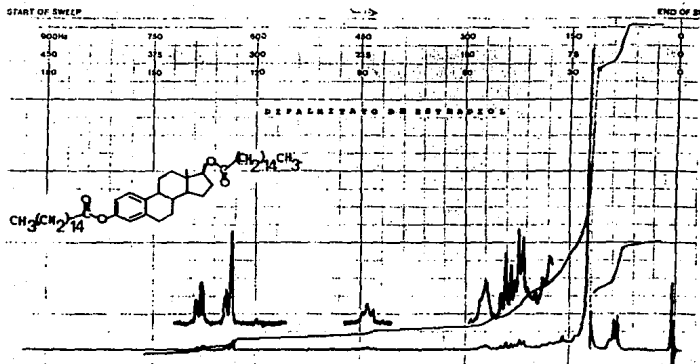




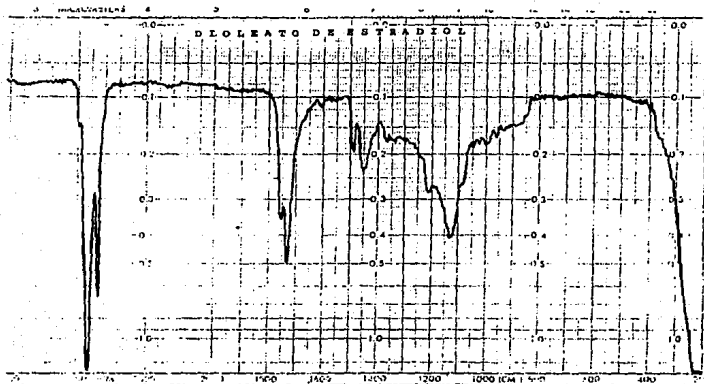
ESPECTRO No 3



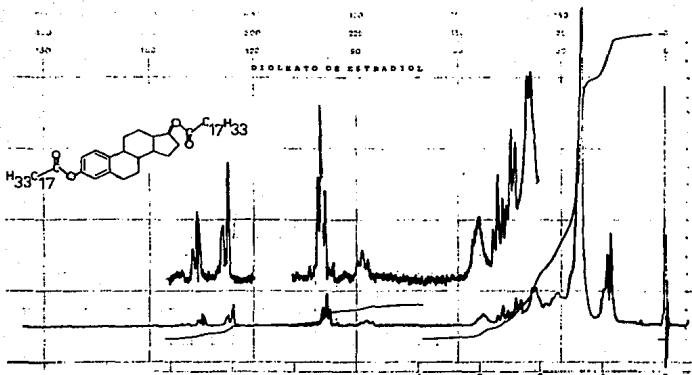
ESPECTRO No. 4



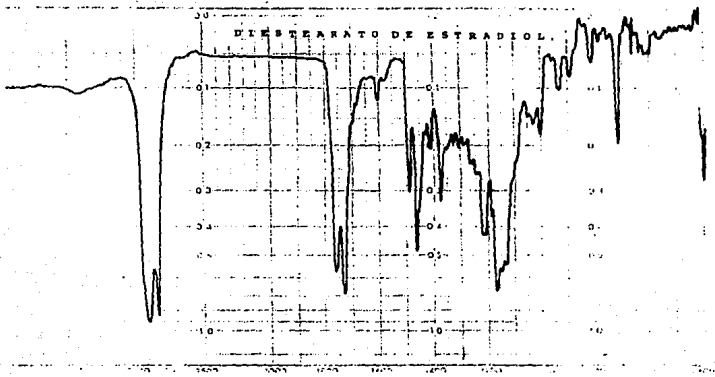
ESPECTRO No. 5



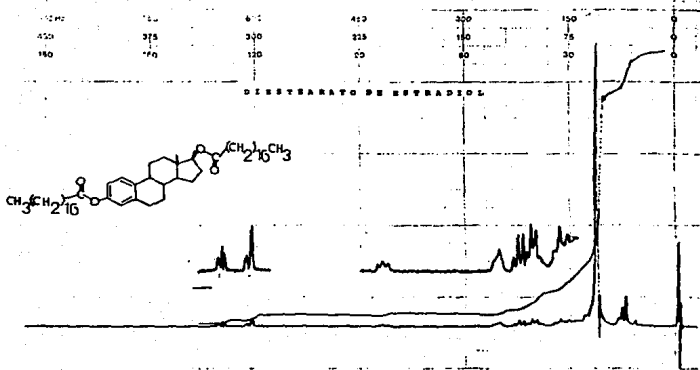
ESPECTRO No. 6



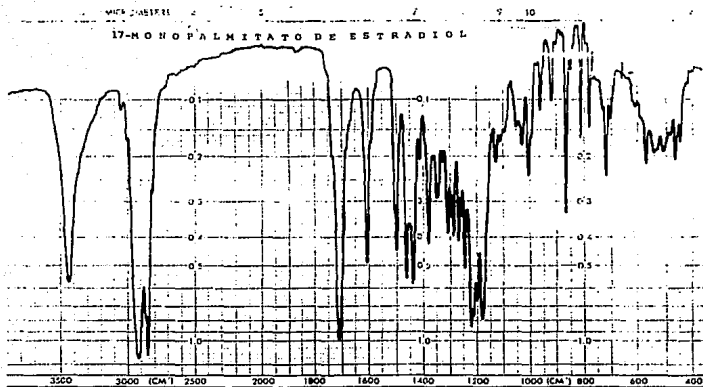
ESPECTRO No. 7



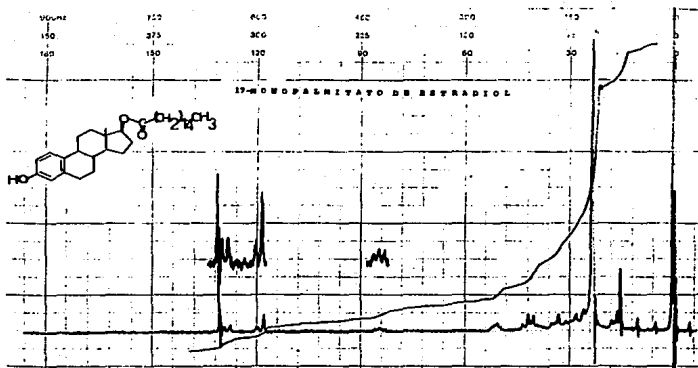
ESPECTRO No. 8



ESPECTRO No. 9

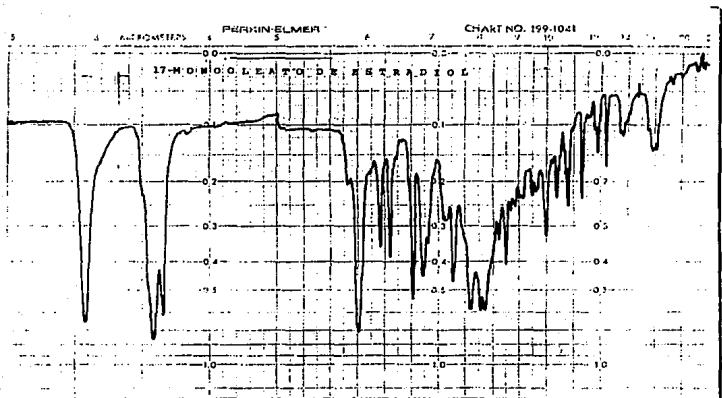


ESPECTRO No. 10

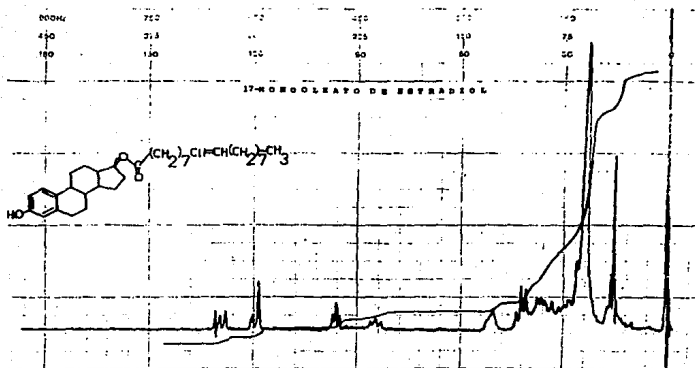




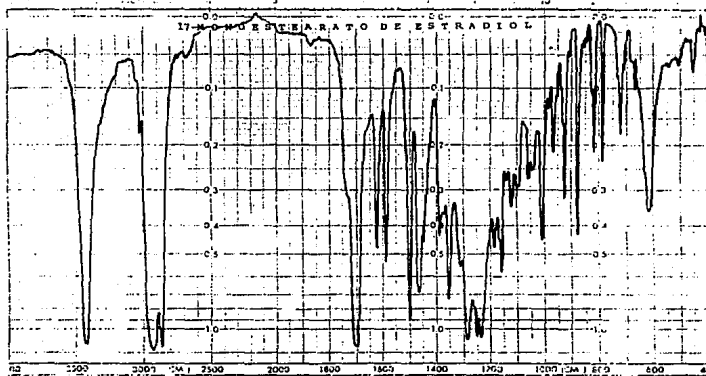
ESPECTRO No. 11



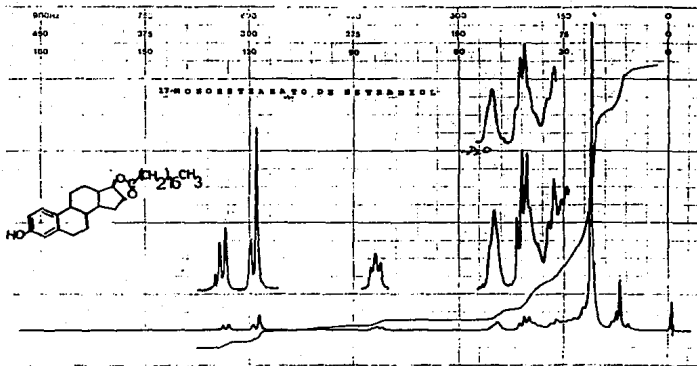
ESPECTRO No. 12



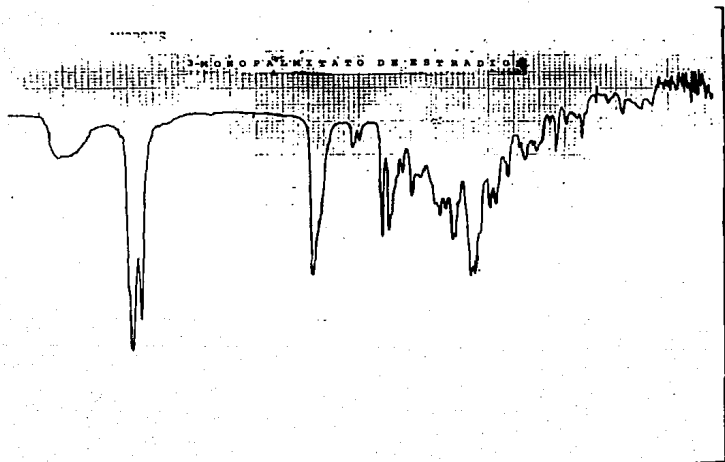
ESPECTRO No. 13



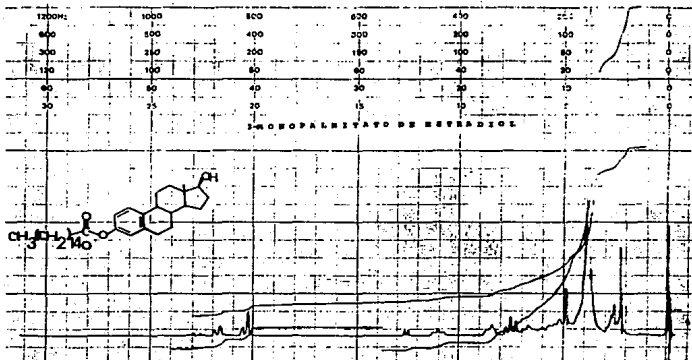
ESPECTRO No. 14



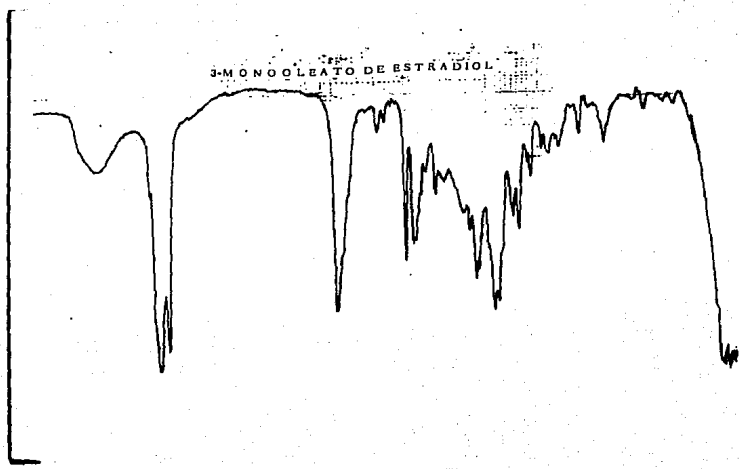
ESPECTRO No. 15



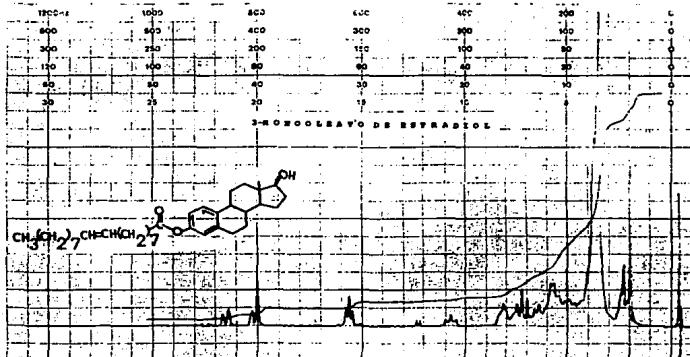
ESPECTRO No. 10



ESPECTRO No. 17

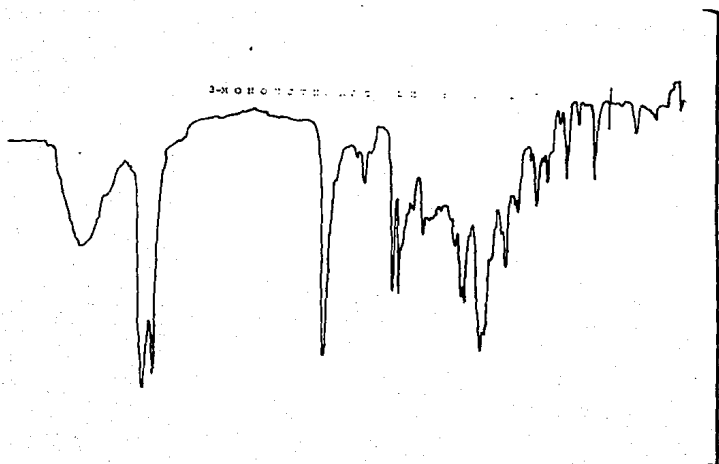


ESPECTRO No. 18





ESPECTRO No. 19



ESPECTRO No. 20

