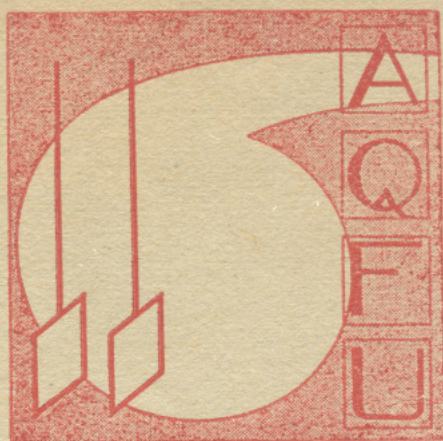


TOMO 47



NUMERO 1

4

*Winged*

1945

# ANALES

DE LA  
ASOCIACION  
DE  
QUIMICA Y FARMACIA  
DEL  
URUGUAY

REVISTA CIENTIFICA

DIRECCION:  
AVDA. AGRACIADA 1464 (Piso 14)  
MONTEVIDEO  
URUGUAY



# Preparación de la testosterona y su aplicación en el tratamiento del cáncer genital femenino

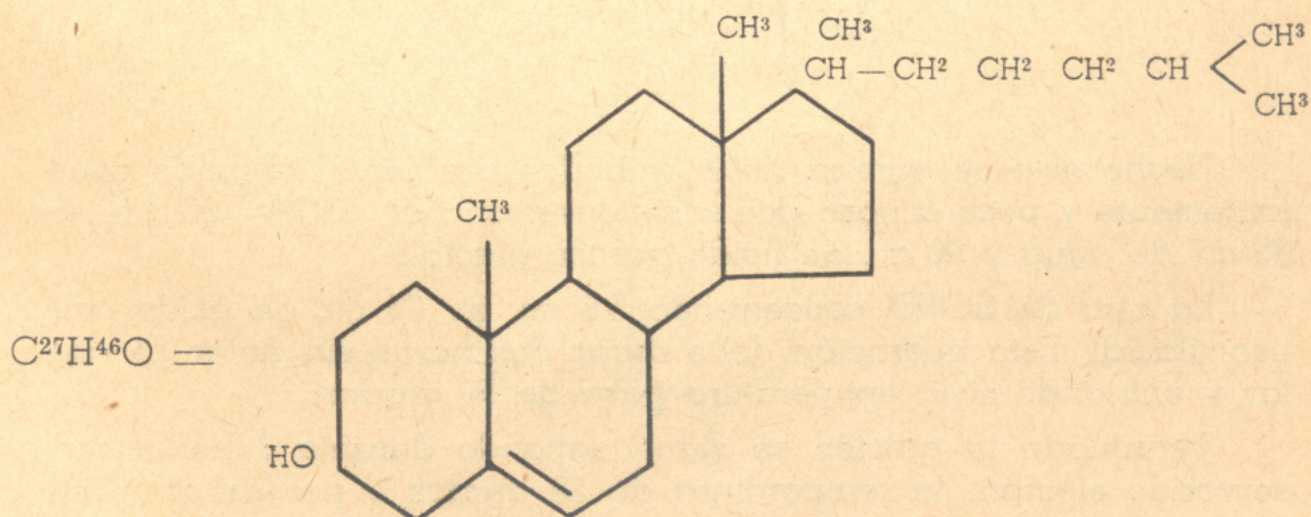
por el Quím. Farm.

JULIO V. CHIFFLET

Este trabajo en lo que se refiere a la química de la testosterona no tiene nada de original, se trata sólo de la reproducción de experiencias o procedimientos llamados sintéticos de **Ruzicka**, aunque en realidad se trata de un procedimiento de degradación de la coleslerina y oxidación del núcleo resultante y fué realizado bajo la influencia de ideas preconcebidas: la experimentación sintética y la de su aplicación a la terapéutica del cáncer genital femenino.

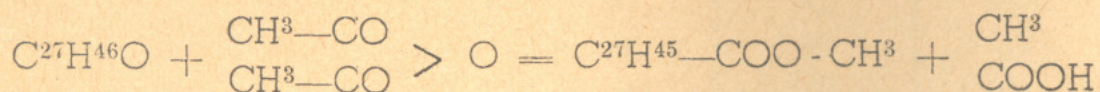
Esta idea surgió de la aplicación de la foliculina al tratamiento del cáncer de próstata y de la aplicación de la propia testosterona en las mastalgias, así como también de las observaciones del Dr. Botella sobre modificaciones producidas por ésta en la mucosa vaginal. La síntesis de la testosterona fué realizada en el Instituto de Radiología dirigido por el Dr. Carlos Butler, quien amablemente puso a mi disposición todo lo necesario en el laboratorio de investigaciones donde trabajo como asistente honorario de la Facultad de Medicina.

Para ello partí de la coleslerina.





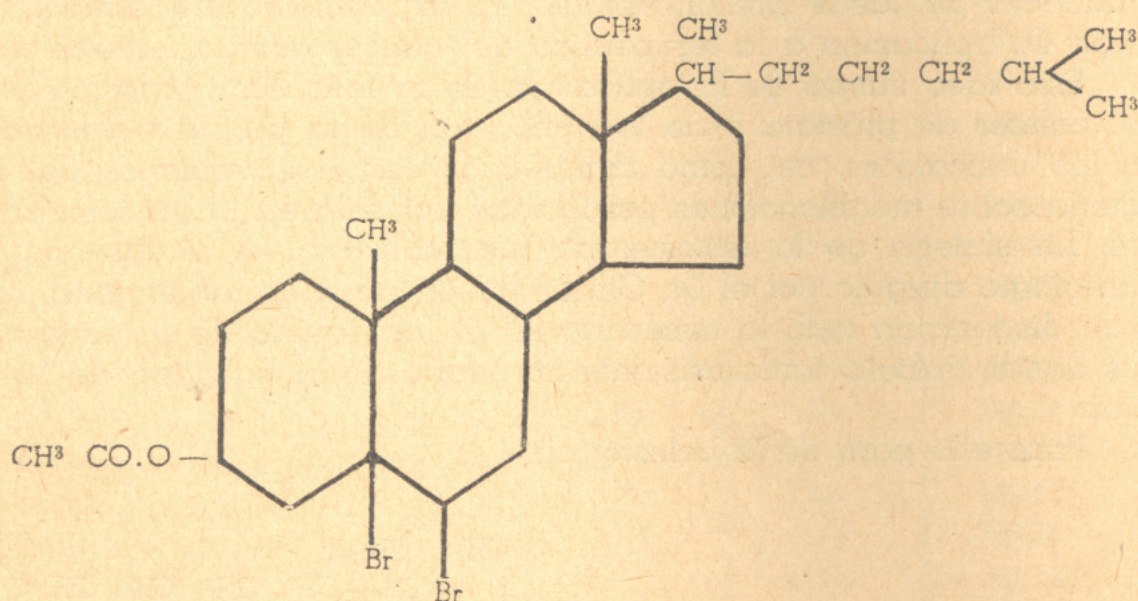
que transformé en acetato de coles-terina tratando 100 grs de coles-terina por 200 cc. de anhídrido acético e hirviendo a reflujo durante una hora. Se deja enfriar y se solidifica el acetato de coles-terina.



se filtra al vacío en un Buchner y lava con alcohol para separar todo el anhídrido acético restante.

Este acetato de coles-terina se transformó en dehidroisoandroste-rona. Para ello tomé 13 grs. de acetato de coles-terina, los disolví en 750 cc. de ácido acético glacial. Coloqué el matraz en baño maría y a una temperatura de 50 grados evitando que ésta suba, enfriando en caso necesario el matraz.

Agitado mecánicamente si es posible, se va agregando poco a poco una solución de 1,5 cc. de Bromo en 25 cc. de ácido acético. Todo el bromo debe desaparecer al caer y la solución debe ser in-olora o ligeramente amarilla. Esta operación lleva más o menos una hora de tiempo y tiene por objeto bloquear la doble ctadura en 5-6 al formar el compuesto bibromado correspondiente.



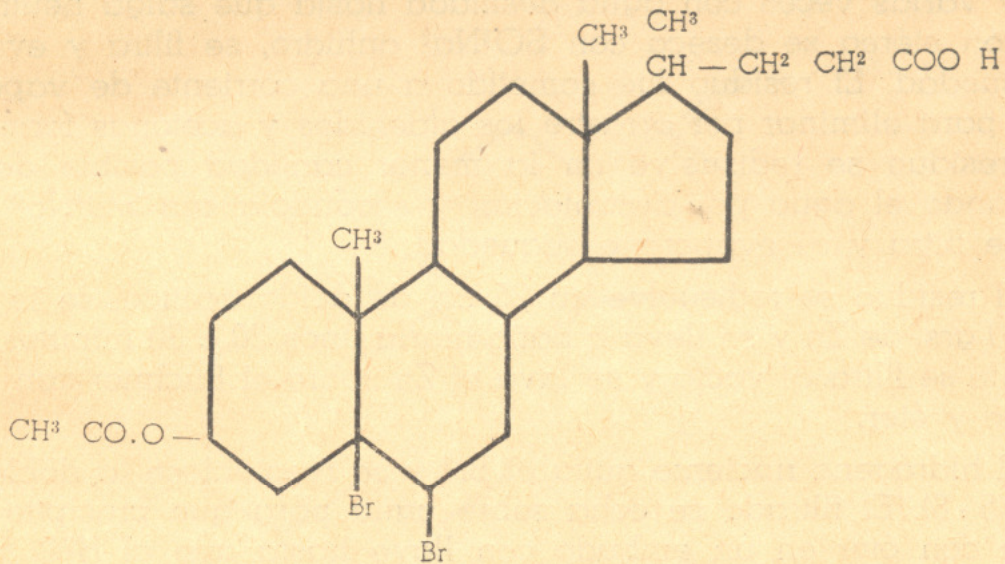
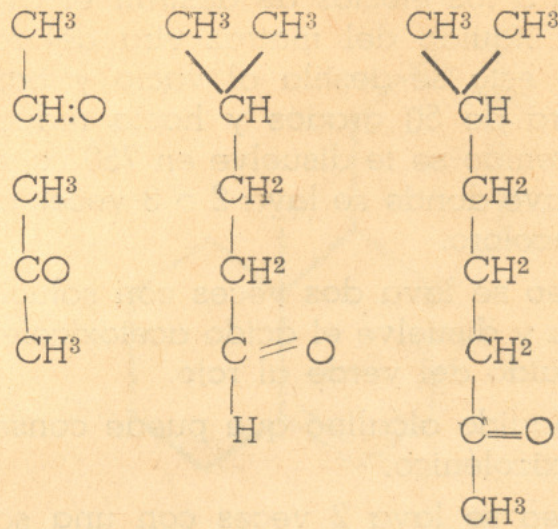
Hecho esto se agrega de 2 embudos con llave agitando cons-tantemente y poco a poco dos soluciones: una de  $CrO^3$ — 30 grs. en 35 cc. de agua y 90 cc. de ácido acético glacial.

La otra de  $SO^4H^2$  concentrado 5,6 cc. en 75 cc. de ácido acé-tico glacial. Esta operación debe durar dos horas sin dejar de agi-tar y enfriando si la temperatura pasa de 50 grados.

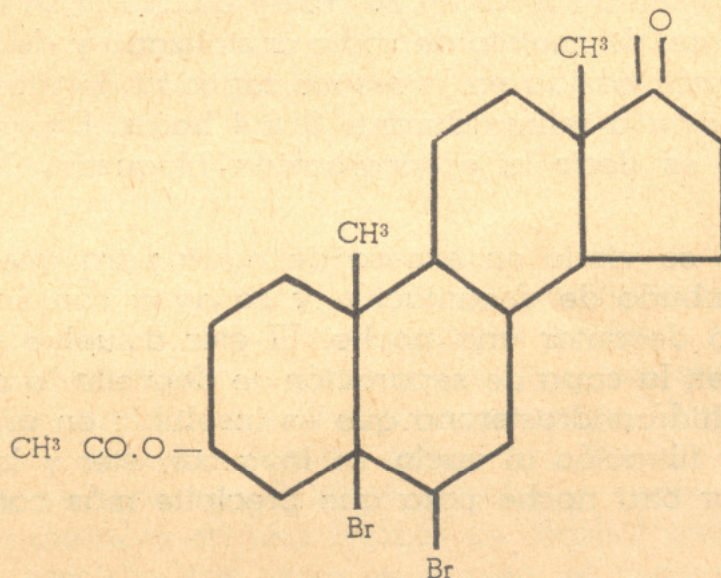
Terminada la adición se sigue agitando durante 3 horas con-servando siempre la temperatura de 50 grados o por debajo. Esto tiene por objeto separar la cadena lateral



que origina aldehidos, acetonas y productos de su oxidación y de gradación, entre ellos tenemos:



Acido acetoxicolénico bromado.



Acetato de dehidro androsterona bibromada.



Al cabo de este tiempo se agrega de una sola vez una solución de 10 grs. de acetato de potasio en 100 cc. de ácido acético y 100 cc. de alcohol metílico a los efectos de destruir el  $\text{CrO}_3$  en exceso, observándose que el líquido del matraz vira del rojo amarillento al verde. Después de esto se destila al vacío y baño maría sin que pase la temperatura de 50 grados y hasta reducirlo a 100 cc. Al residuo pastoso obtenido se le disuelve en 750 cc. de  $\text{H}_2\text{O}$  y se lleva a un embudo de llave donde se lava 2 o 3 veces con 600 cc. de éter hasta que salga incoloro.

El líquido etéreo se lava dos veces con soluciones de  $\text{NaOH}$  al 5%, que transforma y disuelve el ácido acetoxicolénico en sal de  $\text{Na}$  y hace virar el líquido del verde al rojo.

Se separa el líquido alcalino que puede conservarse para obtener el ácido acetoxicolénico.

El líquido etéreo se lava 2 veces con una solución de  $\text{HCl}$  al 3% y varias veces con agua destilada hasta que salga neutra. La solución etérea se deseca con  $\text{SO}_4\text{Na}^2$  anhidro, se filtra y evapora a sequedad. El residuo fué sometido a una corriente de vapor de agua para eliminar por arrastre los aldehidos y acetonas formadas. Este residuo se redisuelve en la menor cantidad posible de éter separando el agua por decantación y secándola con  $\text{SO}_4\text{Na}^2$  anhidro, se filtra y se evapora a sequedad.

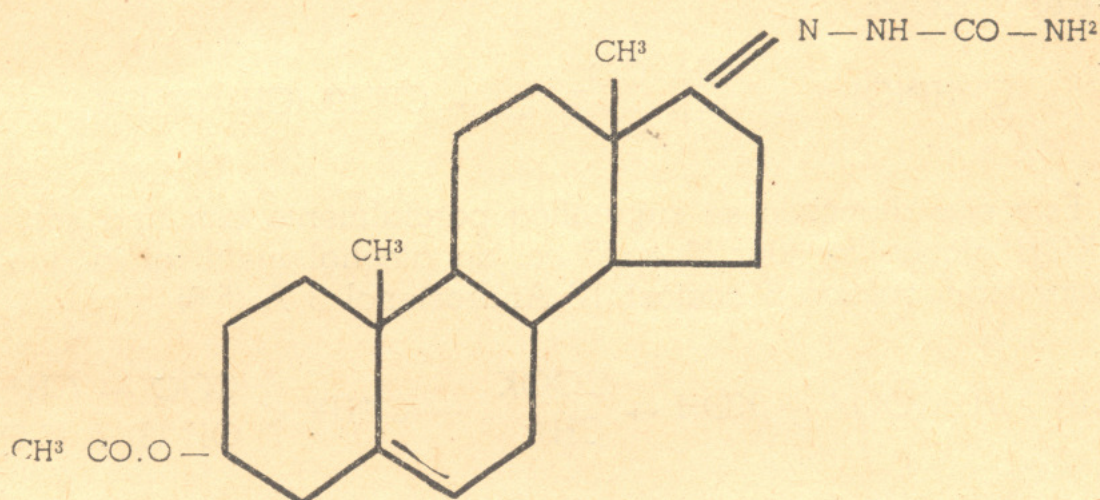
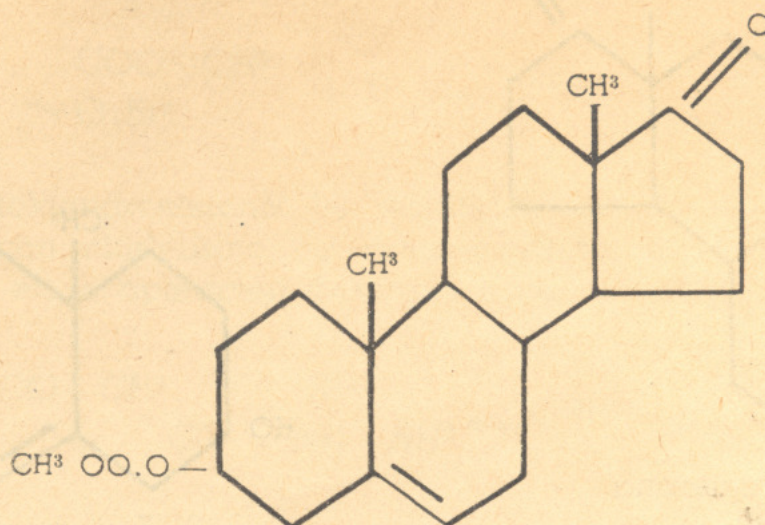
El residuo se redisuelve en 25 cc. de ácido acético, se le agregan 10 grs. de  $\text{Zn}$  y se lleva a baño maría unos 20 o 30 minutos. Aún caliente se filtra al vacío y se lava el  $\text{Zn}$  sobre el Buchner con ácido acético y éter.

El hidrógeno nascente quita el  $\text{Br}^2$  y se reestablece la doble atadura (5-6). El filtrado se echa sobre agua para que precipite y se extrae con éter en un embudo con llave hasta que el  $\text{H}_2\text{O}$  quede transparente. La solución etérea se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca con  $\text{SO}_4\text{Na}^2$  anhidro evaporando luego a sequedad.

Este residuo se disuelve en 20 cc. de alcohol y se le agrega una solución de 2 grs. de acetato de sodio cristalizado y de 2 grs. de clorhidrato de semicarbazida en la menor cantidad de alcohol, llevando luego a ebullición a reflujo durante 3 ó 4 horas. Esto dará origen a la carbazona, es decir la semicarbazida bloqueará la función cetónica.

Todo esto se vierte en exceso de agua para que precipite, se lleva a un embudo de decantación y se agita con su volumen de éter dejándolo decantar una noche. El éter disuelve el acetato de colesteroína y en la capa de separación se deposita la carbazona del acetato de dehidroandrosterona que es insoluble en ambos líquidos. Se recoge por filtración al vacío, se lava con éter y los líquidos se dejan decantar otra noche para que precipite más carbazona.

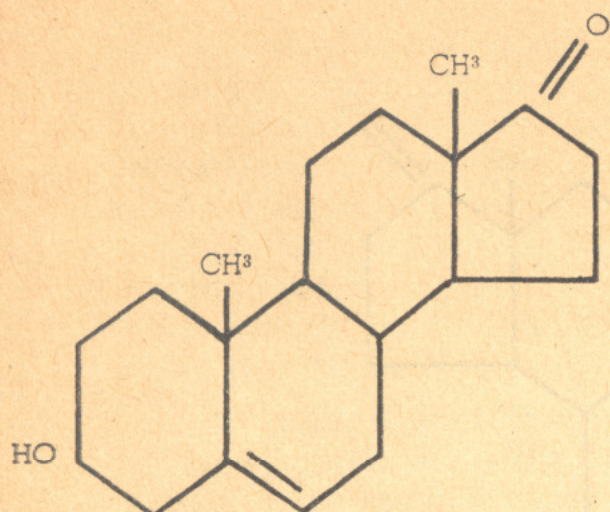




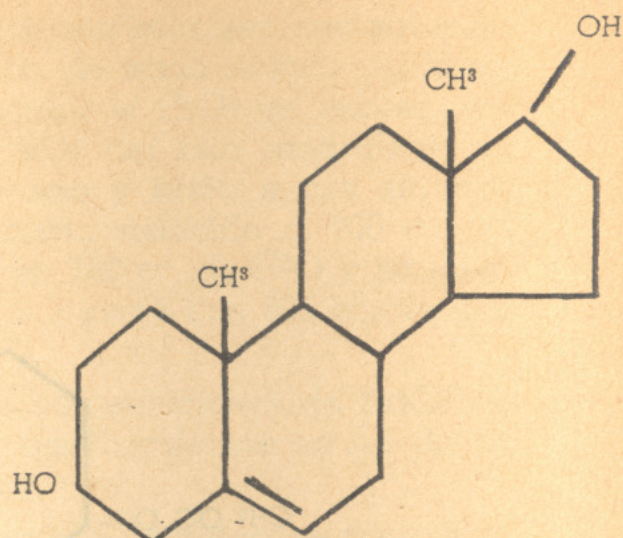
Esta semicarbazona se transforma en dehidroandrosterona saponificándola con una solución de  $\text{SO}^4\text{H}^2$  25 cc., agua 11 cc., alcohol 90 cc. Para ello por cada gramo de semicarbazona se le agrega 50 cc. de esta solución y se hierve a reflujo durante una hora. Luego se filtra y se agrega agua hasta que precipite más o menos (4 volúmenes), se deja en un refrigerador y luego por filtración se separa la dehidroandrosterona.

Esta dehidroandrosterona se transforma en androstendiol o en androstendiona. A un gramo de dehidroandrosterona se disuelve en 250 cc de alcohol propílico normal, se hierve a reflujo agregándole Na en trocitos hasta que que no se disuelva; entonces se vierte el contenido del matraz en HCl diluído, para que la mezcla adquiera reacción ácida. Obtenido ésto se extrae con éter, se lava con agua varias veces, se seca con  $\text{SO}^4\text{Na}^2$  anhidro y evapora a sequedad. El residuo se disuelve en una mezcla de alcohol metílico y acetona de donde se precipita con agua en exceso, el androstendiol



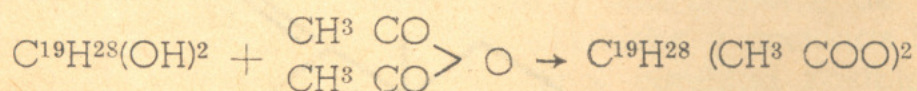


dehidro androsterona  
A (5-6)



3-17 androstendiol A (5-6)

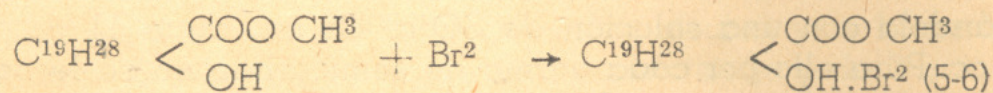
El androstendiol se transforma en testosterona. Para ello 1 gr. de androstendiol se trata por 5 cc. de anhídrido acético, con el que da un éter diacético.



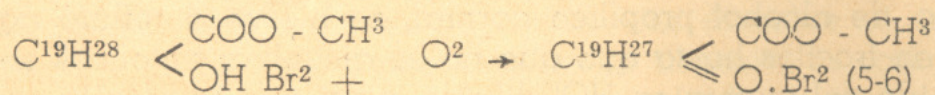
Este éter diacético se saponifica parcialmente con una solución de KOH alcohólica (0gr.20 en 5 cc. de alcohol metílico) lo que da un éter monoacético o acetoxi 17 Androstenol 3 A (5-6).



Luego se broma el acetato de androstenol para bloquear la doble atadura (0gr.55 de Br<sup>2</sup> en 10 cc. de ácido acético).



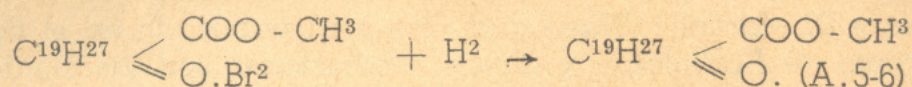
Este compuesto bibromado se oxida por el anhídrido crómico (CrO<sup>3</sup> 1 gr. 15 en 50 cc. de ácido acético) y 3,5 cc. de solución de SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> utilizada en la oxidación anterior, de donde resulta la di-bromo acetoxiandrosterona (3)



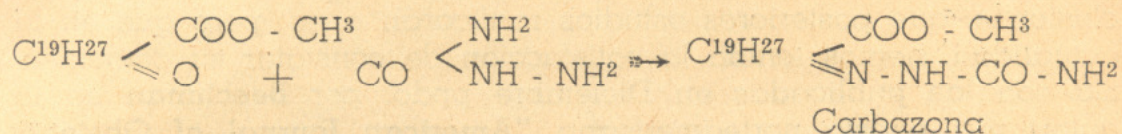
produciéndose además el corrimiento de la doble atadura al (4-5). Obtenido esto se hidrogena para separar el bromo y restaurar la



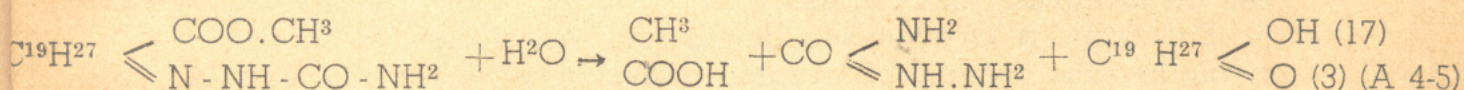
doble atadura en posición (4-5), para ello se trata con Zn y ácido acético a baño maría hirviendo



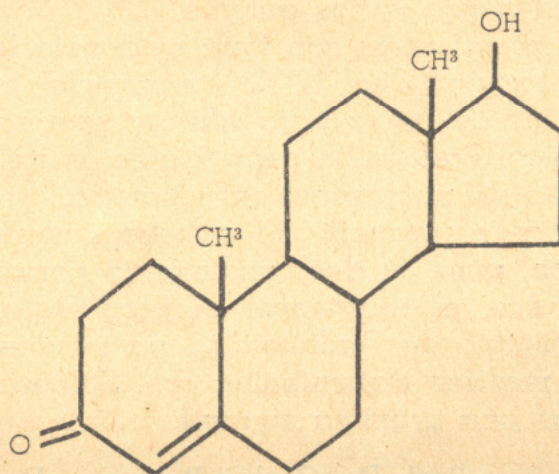
La acetoxiandrosterona (3) resultante se transforma en semicarbazona con clorhidrato de semicarbazida siguiendo la misma técnica que en la operación descripta anteriormente.



Esta carbazona se hidroliza o saponifica con la solución de ácido sulfúrico utilizada anteriormente, quedando en libertad la testosterona. (SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> 25 cc., H<sup>2</sup>O 11 cc., alcohol 90 cc.).



(3 ceto 17 hidroxí 10 metil estraeno) o testosterona cuya fórmula desarrollada es



• La testosterona obtenida fué controlada inyectando un pollo de 1 mes durante 5 días, con 0,2 cc. por día de una solución de 1 por mil, al cabo de los cuales el pollo se transformó en gallo que cacarea y pisa las gallinas, se desarrolló la cresta, la cola y aumentó de tamaño. Además su punto de fusión era de 154 grados 2, sabemos que se le adjudica 153 grados 8 a la muy pura.



Esta testosterona en solución oleosa fué utilizada en dosis de  $\frac{1}{2}$  a 5 miligramos diarios en el tratamiento de lesiones uterinas y mastalgias, trabajo que fué realizado en colaboración con los Dres. C. Butler y D. Martínez Olascoaga, que será publicado en el Boletín del Instituto de Radiología y cuyas conclusiones son las siguientes:

### ACCION DE LA TESTOSTERONA SOBRE EL CANCER GENITAL FEMENINO. — CONCLUSIONES

Las observaciones precedentes permiten formular algunas conclusiones, que posteriores estudios ratificarán o no, pero que en la actualidad, hemos tenido la satisfacción de constatar su coincidencia con las publicadas en Diciembre ppdo. por **Beechman** en la autorizada revista norteamericana "**American Journal of Obstetric and Gynecology**".

Se ha observado casi constantemente una mejora notable y rápida del estado general con aumento de glóbulos rojos de la sangre. Con marcada frecuencia se ha comprobado la desaparición o atenuación de los dolores, haciéndose innecesario a veces el empleo de sedantes o narcóticos.

En cuanto a la evolución de los tumores, si bien es cierto que en algún caso pareció observarse regresión y mayor movilización del órgano afectado, nada podemos asegurar al respecto y nos inclinamos más bien a aceptar por el momento que la testosterona no ejerce acción en este sentido.

Hemos comprobado igualmente la notable acción ejercida por esta hormona sobre las mastalgias, lo que confirma opiniones emitidas con anterioridad por varios autores.

En un caso comprobamos con toda evidencia la regresión completa de una infiltración (Obs. N<sup>o</sup> 2) parametrial, pero no tenemos suficientes elementos de juicio para afirmar que se tratase de una linfangitis neoplásica. Preferimos pensar ante la rapidez de la curación que se trataba de un proceso inflamatorio.

Queremos dejar constancia de nuestro agradecimiento a los Laboratorios Galien, pues su desprendimiento permitió continuar los tratamientos iniciados, al terminarse el producto preparado en el Laboratorio del Instituto de Radiología, con su donación de testosterona, así como realizar tratamientos con Stilbestrol, sobre cuyos resultados haremos una próxima comunicación.

**Prof. Dr. Carlos Butler — Dr. Diego Martínez Olascoaga — Quím. Farm. Julio V. Chifflet.**