

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

84509

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 02.01.73 (P. 160136)

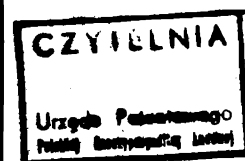
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.09.74

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1977

MKP C07c 169/22

Int. Cl². C07J 1/00



Twórcy wynalazku: Edward Klauze, Janusz Kochman, Antoni Walczak,
Andrzej Zaskórski, Zygmunt Zborucki

Uprawniony z patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”,
Jelenia Góra (Polska)

Sposób otrzymywania estrów testosteronu

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estrów testosteronu o ogólnym wzorze 4, gdzie n oznacza ilość atomów węgla od 2 do 10, a m oznacza ilość atomów wodoru od 5 do 25, przy czym tworzą one łącznie łańcuch prosty, rozgałęziony lub zawierający układ cykliczny jak rodnik fenylowy.

Estry testosteronu mają szerokie zastosowanie w terapii hormonalnej jako preparaty androgenne o przedłużonym działaniu na skutek utrudnionej hydrolizy w ustroju.

Dotychczas estry testosteronu otrzymywane były głównie z testosteronu, przez estryfikację wolnej grupy hydroksylowej przy węglu C₁₇ przez działanie bezwodników lub chlorków odpowiednich kwasów organicznych. Tym sposobem przez działanie chlorków kwasowych na testosteron rozpuszczony w pirydynie otrzymano kilkadziesiąt różnych estrów testosteronu (D. Gould i współpracownicy J. Am. Chem. Soc. 79, 4472 (1950)).

Według polskiego opisu patentowego 72 537 estryfikację przeprowadzać można również bezwodnikami kwasowymi „in situ”, wytwarzanymi bezpośrednio w mieszaninie acylującej z odpowiedniego kwasu i benzeno-sulfochlorku w obecności bezwodnych zasad heterocyklicznych na przykład pirydyny. Otrzymywanie estrów testosteronu poprzez estryfikację testosteronu stwarza konieczność prowadzenia syntezy poprzez fazę tego alkoholu steroidowego, co przedłuża przebieg procesu technologicznego i zmniejsza sumaryczną wydajność.

Stwierdzono, że wymienione estry testosteronu można otrzymać z ominięciem fazy testosteronu przez estryfikację 3-octanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu o wzorze 1 do dwuestru o wzorze 2, w którym grupa hydroksylowa przy węglu C₁₇ jest zacylowana pożądaną resztą kwasową, identyczną z założoną dla końcowego estru testosteronu, selektywne zmydlenie grupy 3 β -acetoksy dwuestru o wzorze 2 do monoestru o wzorze 3, utlenienia powstałej grupy hydroksylowej przy węglu C₃ do grupy ketonowej, z równoczesnym przesunięciem podwójnego wiązania z położenia Δ^5 do Δ^4 , w warunkach reakcji Oppenauera, przy czym wszystkie dwuestry o wzorze 2 i monoestry o wzorze 3 opisane w przykładach są nowe, nieopisane w literaturze chemicznej. Przebieg powyższych reakcji ilustruje schemat.

W sposobie według wynalazku estryfikację wolnej grupy hydroksylowej 3-octanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu przeprowadza się przy pomocy chlorków lub bezwodników odpowiednich kwasów organicznych albo nieopisaną dotychczas na tym związku metodę bezpośredniej estryfikacji kwasem organicznym w obecności

arylosulfochlorku na przykład benzenosulfochlorku w bezwodnej zasadzie heterocyklicznej, mieszającej się z wodą na przykład pirydynie. W tym ostatnim przypadku stosuje się w zasadzie na 1 mol alkoholu steroidowego 2 mole kwasu oraz 1 mol arylosulfochlorku, ale dla przyspieszenia reakcji pożądane jest stosowanie nadmiarów stechiometrycznych kwasu i arylosulfochlorku.

Bardzo istotne jest używanie niewielkiego nadmiaru kwasu organicznego w stosunku do powyższej proporcji arylosulfochlorku, gdyż w przeciwnym przypadku przeważnie pozostaje pewna ilość nieprzereagowanego arylosulfochlorku, który w warunkach reakcji tworzy niepożądany 3-octan 17-benzenosulfonian 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu zanieczyszczający produkt. Również ogrzanie mieszaniny estryfikacyjnej do temperatury 60–100°C przed wprowadzeniem alkoholu steroidowego wpływa korzystnie na ilościowe przereagowanie sulfochlorku z kwasem organicznym i zapobiega tworzeniu się zanieczyszczeń.

W tak przygotowanej mieszaninie estryfikacyjnej tworzy się „in situ” bezwodnik użytego kwasu organicznego, który bierze udział w estryfikacji wprowadzanego następnie 3-octanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu. Samą estryfikację przeprowadza się w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, a w niektórych przypadkach nawet we wrzeniu w zależności od aktywności bezwodnika kwasowego, przez kilka lub kilkanaście godzin, aż do zaniku wyjściowego alkoholu steroidowego, sprawdzanego chromatograficznie. Po zakończeniu reakcji mieszaninę wlewa się do zimnej wody, lub rozcieńczonego kwasu mineralnego, przy czym wytrąca się dwuester, przeważnie w postaci krystalicznego osadu, który odsącza się, przemywa wodą i suszy. Niekiedy konieczna jest ekstrakcja powstałego estru przy pomocy rozpuszczalników organicznych i zagęszczenie ekstraktu przez destylację.

W większości przypadków surowe estry bez oczyszczania można stosować do następnej fazy syntezy, można je jednak krystalizować z rozpuszczalników organicznych na przykład alkoholi. Selektywne zmydlenie dwuestrów o wzorze 2 do 17-monoestrów o wzorze 3 przeprowadza się rozcieńczonym alkoholowym roztworem wodorotlenku alkalicznego, najlepiej wodorotlenkiem potasu lub rozcieńczonymi kwasami mineralnymi w rozpuszczalnikach organicznych na przykład acetonie. Hydroliza alkaliczna daje lepsze rezultaty, gdyż grupa 3 β -acetoksy już w niskiej temperaturze, nawet poniżej 0°C, ulega zmydleniu pod wpływem metanolowego wodorotlenku potasu, stosowanego w stężeniu poniżej 1%.

W zależności od trwałości wiązania estru utworzonego z grupy hydroksylowej przy węglu C₁₇ należy dobrać stężenie wodorotlenku alkalicznego, temperaturę i czas reakcji, aby uzyskać ilościowe zmydlenie grupy 3 β -acetoksy, ale bez naruszenia wiązania estrowego przy węglu C₁₇. Przebieg reakcji kontroluje się przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej, nanosząc na płytki pokryte silikażelem produkt reakcji i wzorce wyjściowego dwuestru, pożądanego 17-monoestru oraz 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu, który nie powinien tworzyć się w czasie zmydiania. Ze względu na małą rozpuszczalność dwuestrów w alkoholach ułatwieniem prowadzenia procesu jest stosowanie dodatków rozpuszczalników, mieszających się z alkoholami, w których dwuestry rozpuszczają się bardzo dobrze na przykład chlorowcoalkanów jak chlorek metylenu lub dwuchloroetan względnie węglowodorów aromatycznych jak benzen lub toluen.

Możliwe jest również prowadzenie zmydiania dwuestrów bezpośrednio w ekstraktach w powyższych rozpuszczalnikach organicznych uzyskanych po ługowaniu produktów estryfikacji 3-octanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu, bez ich wyodrębniania w postaci krystalicznej.

Wyodrębnianie produktów reakcji zmydiania przeprowadza się poprzez neutralizację roztworu poreakcyjnego na przykład przy pomocy kwasu octowego i oddestylowanie rozpuszczalników na przykład z parą wodną. Po odpędzeniu rozpuszczalników pozostaje faza wodna z osadem 17-monoestru, który odsącza się, przemywa wodą i suszy. W większości przypadków surowe estry można używać do następnej fazy bez dalszego oczyszczania. W wypadkach konieczności można je oczyszczać przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych na przykład alkoholi.

Jeśli do hydrolizy stosuje się dodatek węglowodorów aromatycznych dla zwiększenia rozpuszczalności sterydu to możliwy jest również inny sposób przeróbki, polegający na odmyciu alkoholu i nadmiaru wodorotlenku potasu przy pomocy wody i przeniesieniu ekstraktu benzenowego lub toluenowego 17-monoestru bezpośrednio do następnej fazy, w której stosuje się roztwory w węglowodorach aromatycznych.

Ostatnią fazę utleniania grupy hydroksylowej przy węglu C₃ do ketonowej z równoczesnym przesunięciem podwójnego wiązania z położenia Δ^5 do Δ^4 , przeprowadza się w sposób ogólnie znany w warunkach reakcji Oppenauera przez ogrzewanie bezwodnych roztworów benzenowych lub toluenowych 17-monoestrów o wzorze 3 z ketonami na przykład cykloheksanonem w obecności alkoholanów glinu. Możliwe jest również w tym stadium syntezy stosowanie roztworów benzenowych lub toluenowych uzyskanych po selektywnym zmydianiu dwuestrów o wzorze 2, bez wyodrębniania 17-monoestrów w postaci krystalicznej.

Dalsza przeróbka i wyodrębnianie produktów końcowych to znaczy estrów testosteronu odbywa się

w sposób ogólnie znany przez zakwaszenie roztworu poreakcyjnego, oddestylowanie rozpuszczalników z parą wodną i odsączenie surowego produktu. Otrzymane estry testosteronu poddaje się oczyszczeniu w znany sposób przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych, na przykład alkoholi lub estrów.

Estry testosteronu otrzymane sposobem według wynalazku można również przeprowadzić w znany sposób w wolny testosteron przez hydrolizę alkaliczną w roztworach alkoholowych, prowadzoną w podwyższonej temperaturze na przykład przez ogrzewanie do wrzenia metanolowego roztworu wodorotlenku potasu. W ten sposób można otrzymać testosteron nowym schematem poprzez nieopisane dotychczas estry mieszane $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu.

Sposób według wynalazku cechują: krótka 3 etapowa synteza prostota wykonania poszczególnych operacji, wysokie wydajności fazowe i ogólna wydajność całej syntezy, oraz możliwość prowadzenia poszczególnych faz bez wyodrębniania półproduktów. Sposób otrzymywania estrów testosteronu według wynalazku wyjaśniają bardziej szczegółowo niżej podane przykłady.

Przykład I. 3-octan 17-izomaślan $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu.

33,2 g (0,1 mola) 3-octanu $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu rozpuszcza się w 100 ml bezwodnej pirydyny i w ciągu 15 minut wkrapla w temperaturze pokojowej 21,3 g (0,2 mola) chlorku kwasu izomaślowego. Po kilku godzinach mieszania cały alkohol steroidowy ulega estryfikacji i mieszaninę wlewa się do wody z lodem, odsącza krystaliczny produkt i przemycza wodą.

Otrzymuje się 38,2 g białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia $133-136^{\circ}\text{C}$, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia $136-137,5^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67,5^{\circ}$ (CHCl_3 c = 1).

Przykład II. 3-octan 17-izomaślan $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu.

W 60 ml pirydyny rozpuszcza się w 13,5 ml kwasu izomaślowego i dodaje 8,0 ml benzenosulfochlorku. Mieszaninę ogrzewa się w 70°C przez 30 minut, oziębia do 30°C i dodaje 10,0 g 3-octanu $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu i pozostawia w temperaturze $25-30^{\circ}\text{C}$ przez kilkanaście godzin, aż cały alkohol steroidowy ulegnie estryfikacji. Po przeróbce jak w przykładzie I otrzymuje się 12,0 g białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia $133-134,5^{\circ}\text{C}$, który po krystalizacji posiada identyczne stałe fizyczne jak podano w przykładzie I.

Przykład III. 3-octan 17-trójmetylooctan $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu.

6,65 g (0,02 mola) 3-octanu $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu rozpuszcza się w 20 ml pirydyny i dodaje 11,2 g (0,06 mola) bezwodnika trójmetylooctowego. Roztwór ogrzewa się do wrzenia przez kilka godzin, aż cały alkohol steroidowy ulegnie estryfikacji. Po przeróbce jak w przykładzie I otrzymuje się 8,0 g białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia $161-163,5^{\circ}\text{C}$, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia $162-163,5^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60^{\circ}$ (CHCl_3 c = 1).

Przykład IV. 3-octan 17-t-butylooctan $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu

6,65 g (0,02 mola) 3-octanu $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu rozpuszcza się w 20 ml pirydyny i dodaje 8,5 g (0,04 mola) bezwodnika t-butylooctowego. Roztwór ogrzewa się do wrzenia przez kilka godzin, aż cały alkohol steroidowy ulegnie estryfikacji. Po przeróbce jak w przykładzie I otrzymuje się biały, krystaliczny proszek o temperaturze topnienia $149-151^{\circ}\text{C}$, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia $153,5-155^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52^{\circ}$ (CHCl_3 c = 1).

Przykład V. 3-octan 17-izokapronian $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu.

W 40 ml pirydyny rozpuszcza się 7,5 g (0,065 mola) kwasu izokapronowego i dodaje 5,3 g (0,03 mola) benzenosulfochlorku. Mieszaninę ogrzewa się przez 30 minut w 70°C , po czym wprowadza do niej 6,65 g (0,02 mola) 3-octanu $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu i ogrzewa dalej przez kilka godzin w temperaturze $70-80^{\circ}\text{C}$, aż cały alkohol steroidowy ulegnie estryfikacji. Po przeróbce jak w przykładzie I otrzymuje się 8,3 g białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia $87-88,5^{\circ}\text{C}$, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia $90-90,5^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60^{\circ}$ (CHCl_3 c = 1).

Przykład VI. 3-octan 17-kaprynian $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu.

W 40 ml pirydyny rozpuszcza się 12,9 g (0,075 mola) kwasu kaprynowego i dodaje 6,1 g (0,035 mola) benzenosulfochlorku. Mieszaninę ogrzewa się przez 30 minut w 70°C , po czym wprowadza do niej 6,65 g (0,02 mola) 3-octanu $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu i ogrzewa dalej przez kilka godzin do wrzenia, aż cały alkohol steroidowy ulegnie estryfikacji. Mieszaninę poreakcyjną oziębia się do temperatury pokojowej i wlewa do wody z lodem. Dwueter wytrąca się w postaci oleju, który ekstrahuje się benzenem. Roztwór benzenowy przemycza się wodą, rozcieńczonym kwasem solnym i znów wodą do reakcji obojętnej. Przemity roztwór benzenowy zagęszcza się do sucha i pozostałość krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 7,9 g białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia $64-66^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50^{\circ}$ (CHCl_3 c = 1).

Przykład VII. 3-octan 17-fenylpropionian $3\beta,17\beta$ -dwuhydroksy-5-androstenu.

W 20 ml pirydyny rozpuszcza się 7,5 g (0,05 mola) kwasu fenylpropionowego i dodaje się 4,0 g (0,023

mola) benzenosulfochlorku. Mieszaninę ogrzewa się 30 minut w 70°C, oziębia do 30°C i wprowadza 3,32 g (0,01 mola) 3-octanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu. Po kilkudziesięciu minutach reakcji w temperaturze 30°C cały alkohol steroidowy ulega estryfikacji i roztwór poreakcyjny przerabia się jak w przykładzie I. Otrzymuje się 5,0 g białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 112–115°C, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia 117–119,5°C [α]_D²⁰ = –47° (CHCl₃ c = 1).

Przykład VIII. 17-izomaślan 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu.

Do roztworu 1,0 g 3-octanu 17-izomaślanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu w 8 ml dwuchloroetanu, oziębionego do temperatury 0°C dodaje się 12 ml metanolu, zawierającego 0,8 g wodorotlenku potasu, oziębionego również do 0°C. Po kilkunastu godzinach hydrolizy prowadzonej w temperaturze około 0°C, cały dwueter ulega hydrolizie do 17-monoestru. Produkt reakcji wyodrębnia się przez neutralizację roztworu kwasem octowym, zadanie wodą i oddestylowanie rozpuszczalników z parą wodną. Po oziębieniu pozostałości podestylacyjnej odsąca się wytrącony produkt, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 0,87 g białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 156–159°C, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia 165,5–166°C, [α]_D²⁰ = –65° (CHCl₃ c = 0,8).

Przykład IX. 17-izomaślan 3 β ,11 β -dwuhydroksy-5-androstenu.

1,0 g 3-octanu 17-izomaślanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu rozpuszcza się w 20 ml acetonu i dodaje 1,0 ml stężonego kwasu siarkowego. Roztwór ogrzewa się do wrzenia przez kilka godzin, aż cały dwueter ulegnie hydrolizie do 17-monoestru. Ciemnobrązowy roztwór odbarwia się węglem aktywnym, sączy, zateża i wlewa do wody. Odsąca się surowy produkt, przemywa wodą i suszy do stałej wagi. Otrzymuje się 0,8 g żółtego proszku, który po kilku krystalizacjach z metanolu posiada temperaturę topnienia 165–166°C.

Przykład X. 17-trójmetylooctan 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu.

Hydrolizę przeprowadza się podobnie jak podano w przykładzie VIII. Z 1,0 g 3-octanu 17-trójmetylooctanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu otrzymuje się 0,9 g białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 167–171°C, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia 172,5–174,5°C, [α]_D²⁰ = –60° (CHCl₃ c = 1).

Przykład XI. 17-t-butylooctan 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu.

Hydrolizę przeprowadza się podobnie jak podano w przykładzie VIII. Z 1,0 g 3-octanu 17-t-butylooctanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu otrzymuje się 0,84 g białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 156–158°C, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia 159–160°C, [α]_D²⁰ = –52° (CHCl₃ c = 1).

Przykład XII. 17-izokapronian 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu.

Hydrolizę przeprowadza się podobnie jak w przykładzie VIII. Z 1,0 g 3-octanu 17-izokapronianu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu otrzymuje się 0,88 g białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 101–106°C, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia 114–116,5°C, [α]_D²⁰ = –57° (CHCl₃ c = 1).

Przykład XIII. 17-kaprynian 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu.

Hydrolizę przeprowadza się podobnie jak podano w przykładzie VIII. Z 1,0 g 3-octanu 17-kaprynianu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu otrzymuje się 0,9 g białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 82,5–84,5°C, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia 87–90°C, [α]_D²⁰ = –52° (CHCl₃ c = 1).

Przykład XIV. 17-kaprynian 3- β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu.

Estryfikację 6,65 g (0,02 mola) 3-octanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu przeprowadza się według przepisu podanego w przykładzie VI. Dwueter wytrącony w postaci oleju ekstrahuje się przy pomocy 80 ml dwuchloroetanu. Ekstrakt przemywa się do reakcji obojętnej, oziębia do 0°C i zadaje oziębionym metanolem roztworem wodorotlenku potasu w proporcjach podanych w przykładzie VIII. Po hydrolizie i przeróbce przeprowadzonej w sposób analogiczny jak w przykładzie VIII otrzymuje się 7,8 g produktu o stałych fizycznych podanych w przykładzie XIII.

Przykład XV. 17-fenylpropionian 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu.

Hydrolizę przeprowadza się podobnie jak podano w przykładzie VIII. Z 1,0 g 3-octanu 17-fenylpropionianu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu otrzymuje się 0,81 g białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 118–120°C, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia 131,5–133°C, [α]_D²⁰ = –36° (CHCl₃ c = 1).

Przykład XVI. Izomaślan testosteronu.

16,2 g (0,045 mola) 17-izomaślanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu rozpuszcza się w 350 ml toluenu i dodaje 70 ml cykloheksanonu. Roztwór osusza się przez azeotropowe oddestylowanie wody, wkrapla do lekko

wrzącego roztworu 5,0 g izopropylanu glinu w 50 ml bezwodnego toluenu i ogrzewa dalej do wrzenia przez 30 minut. Roztwór poreakcyjny oziębia się do temperatury pokojowej i miesza z 40 ml 5% kwasu solnego. Roztwór toluenowy przemywa się do reakcji obojętnej i oddestylowuje rozpuszczalniki z parą wodną. Po oziębieniu wodnej pozostałości odsącza się produkt reakcji, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 16,1 g surowego produktu, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia 131–133°C.

Przykład XVII. Trójmetrylooctan testosteronu.

Reakcję i przeróbkę przeprowadza się analogicznie jak podano w przykładzie XVI. Z 16,8 g (0,045 mola) 17-trójmetrylooctanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu otrzymuje się 16,6 g surowego produktu, który po krystalizacji posiada temperaturę topnienia 156–158°C.

Przykład XVIII. t-Butylooctan testosteronu.

Reakcję i przeróbkę przeprowadza się analogicznie jak podano w przykładzie XVI. Z 17,4 g (0,045 mola) 17-t-butylooctanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu otrzymuje się 17,0 g surowego produktu, który po krystalizacji z metanolu posiada temperaturę topnienia 134–136°C.

Przykład XIX. Izokapronian testosteronu.

Reakcję i przeróbkę przeprowadza się analogicznie jak podano w przykładzie XVI. Z 17,5 g (0,045 mola) 17-izokapronianu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu otrzymuje się 17,0 g surowego produktu, który po krystalizacji posiada temperaturę topnienia 80–82°C.

Przykład XX. Kaprynian testosteronu.

Reakcję i przeróbkę przeprowadza się analogicznie jak podano w przykładzie XVI. Z 20,0 g (0,045 mola) 17-kaprynianu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu otrzymuje się 19,5 g surowego produktu, który po krystalizacji posiada temperaturę topnienia 53–55°C.

Przykład XXI. Kaprynian testosteronu.

Estryfikację 3-octanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu przeprowadza się według przepisu podanego w przykładzie VI. Dwueter ekstrahuje się przy pomocy 120 ml toluenu, ekstrakt przemywa się do reakcji obojętnej, oziębia do 0°C i zadaje oziębionym roztworem metanolem wodorotlenku potasu w proporcjach podanych w przykładzie VIII. Po przeprowadzeniu selektywnej hydrolizy grupy 3 β -acetoksy roztwór poreakcyjnej przemywa się kilkakrotnie wodą w celu odmycia alkoholu i nadmiaru wodorotlenku potasu. Przemity roztwór toluenowy przerabia się dalej analogicznie jak podano w przykładzie XVI, stosując odpowiednie proporcje surowców. Po przeróbce otrzymuje się kaprynian testosteronu o temperaturze topnienia 52–54°C.

Przykład XXII. Fenylopropionian testosteronu.

Reakcję i przeróbkę przeprowadza się analogicznie jak podano w przykładzie XVI. Z 19,0 g (0,045 mola) 17-fenylopropionian 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu otrzymuje się 18,5 g surowego produktu, który po krystalizacji posiada temperaturę topnienia 113–114°C.

Przykład XXIII. Testosteron.

W 100 ml metanolu rozpuszcza się 3,0 g wodorotlenku potasu i dodaje 10,0 g izomaślanu testosteronu. Roztwór ogrzewa się do wrzenia przez 1–2 godzin, aż cały ester ulegnie hydrolizie. Roztwór neutralizuje się kwasem octowym, odbarwia węglem aktywnym, zagęszcza do połowy i wytrąca produkt wodą. Otrzymuje się 7,2 g krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 150–152°C.

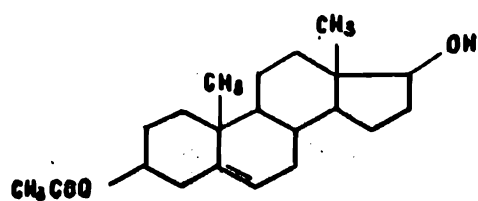
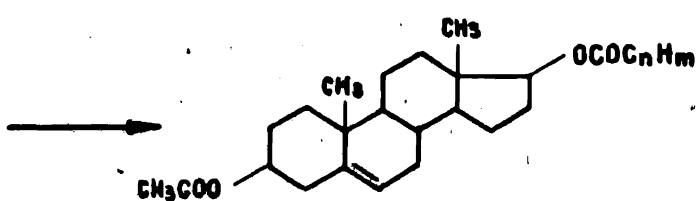
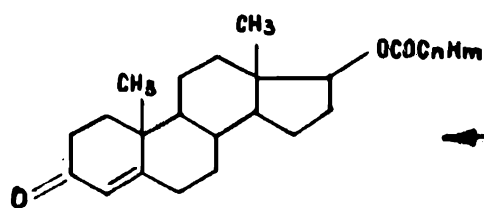
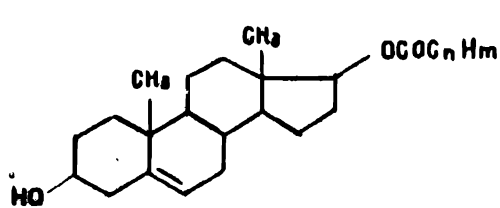
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania estrów testosteronu o ogólnym wzorze 4, gdzie n oznacza ilość atomów węgla, od 2 do 10, a m oznacza ilość atomów wodoru, od 5 do 25, przy czym tworzą one łącznie łańcuch prosty, rozgałęziony lub zawierający układ cykliczny jak rodnik fenylowy, z n a m i e n n y t y m, że alkohol steroidowy o wzorze 1 przeprowadza się w dwueter o wzorze 2, w którym grupa hydroksylowa przy węglu C₁₇ jest zacylowana pożądaną resztą kwasową, identyczną z założoną dla produktu końcowego, otrzymany dwueter poddaje się selektywnej hydrolizie estru octowego przy węglu C₃ i utworzony 17-monoester o wzorze 3 utlenia się do pożądanego estru testosteronu.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że estryfikację 3-octanu 3 β ,17 β -dwuhydroksy-5-androstenu przeprowadza się odpowiednimi bezwodnikami lub chlorkami kwasowymi, albo bezpośrednio kwasami w obecności arylosulfochlorku jak benzenosulfochlorku.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że reakcję estryfikacji przeprowadza się w zasadzie heterocyklicznej, mieszającej się z wodą, zwłaszcza w pirydynie.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że hydrolizę dwuestrów przeprowadza się rozcieńczonymi roztworami wodorotlenków alkalicznych lub kwasów mineralnych w alkoholach względnie ketonach.

**WZÓR 1****WZÓR 2****WZÓR 4****WZÓR 3**