



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.V.1966 (P 114 730)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.X.1968

Kl. 12 o, 25/04

MKP C 07 c 164/23

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr Halina Cieślik, mgr inż. Hanna Koprowska, mgr inż. Antoni Walczak

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)

Sposób wytwarzania enantanu testosteronu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania enantanu testosteronu o zawartości kwasu enantowego poniżej 0,03%.

Według znanej metody (J. Am. Chem. Soc. 78, 4472 (1957) enantan testosteronu otrzymuje się wkraplając do pirydynowego roztworu testosteronu w temperaturze od 0 do -10°C chlorek kwasu enantowego i następnie mieszając masę reakcyjną w ciągu 12–15 godzin w temperaturze pokojowej.

Według szwajcarskiego opisu patentowego nr 310695 enantan testosteronu otrzymuje się estryfikując testosteron bezwodnikiem kwasu enantowego w gorącym roztworze pirydyny.

Według innej metody omówionej w czechosłowackim opisie patentowym nr 95825 enantan testosteronu otrzymuje się działając na testosteron kwasem enantowym w obecności kwaśnej formy wofątytu P w środowisku benzenu lub toluenu. W czasie reakcji oddestylowuje się w mieszaninie azeotropowej, wydzieloną podczas estryfikacji wodę.

Według patentu indyjskiego nr 74107 enantan testosteronu otrzymuje się z enoleteru testosteronu, otrzymywanego według znanych metod z octanu 16-dehydropregnenolonu.

Enantan testosteronu otrzymywany według metod wyżej wspomnianych wymaga dodatkowego oczyszczania. Dotychczas stosowano metodę krystalizacji z n-pentanu oraz kłopotliwą metodę chromatografii kolumnowej.

Stwierdzono, że można otrzymywać enantan te-

2

stosteronu o zawartości kwasu enantowego poniżej 0,03% bez stosowania uciążliwego oczyszczania metodą chromatografii kolumnowej, przez prowadzenie reakcji testosteronu z chlorem kwasu enantowego w środowisku benzenu z dodatkiem pirydyny wynoszącym 10% w stosunku do ilości benzenu, w temperaturze $3-15^{\circ}\text{C}$ przez pół godziny. Stosowany nadmiar chlorku enantowego przeprowadza się za pomocą metanolu w enantan metylu, który po przemyciu mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną oleistą pozostałość rozpuszcza się w n-heksanie i krystalizuje w obniżonej temperaturze.

Przykład. W 12 ml benzenu i 1,2 ml pirydyny rozpuszcza się 2,0 g testosteronu i po schłodzeniu do temperatury $+3^{\circ}\text{C}$, dodaje w ciągu 0,5 godziny 1,5 ml chlorku kwasu enantowego, rozpuszczonego w 1,5 ml benzenu. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1,5 ml metanolu i miesza w ciągu 20 minut. Mieszaninę reakcyjną przemycia się kilkakrotnie wodą, rozcieńczonym kwasem siarkowym i rozcieńczonym roztworem kwaśnego węgla sodowego. Pozostałość po osuszeniu poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w n-heksanie i krystalizuje w obniżonej temperaturze. Krystaliczny enantan testosteronu sączy się i suszy w eksykatorze próżniowym, otrzymując 2,36 g enantanu testosteronu o temperaturze topnienia $36-37^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 79^{\circ}$

oraz $E_1^1 = 410$, $\lambda_{\max} = 240$, o zawartości kwasu enantowego poniżej 0,03%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania enantanu testosteronu przez reakcję testosteronu z chlorkiem kwasu enantowego w obecności pirydyny, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku benzenu z dodat-

kiem pirydyny wynoszącym 10% w stosunku do ilości benzenu w temperaturze 3—15°C przez pół godziny, po czym nadmiar chlorku enantowego przeprowadza się za pomocą metanolu w enantan metylu, który po przemyciu mieszaniny oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i z pozostałości wykryształizowuje enantan testosteronu z niskowrzących węglowodorów alifatycznych, takich jak n-heksan.