



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45029

Kl. 12 o, 25/04

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania testosteronu

Patent trwa od dnia 26 kwietnia 1960 r.

Testosteron jest hormonem płciowym męskim szeroko stosowanym w lecznictwie. Wytwarza się go według Kudawa Joyama, J. Pharm., Soc. Japan, 57.914 1957 przez działanie na androstendiol acetonem i fenylnanem glinu, lub według M. J. Uszakow, A. D. Chmajewa, Z. Obszcz. Chim. 15 działaniem na androstendiol cykloheksanonem i izopropylanem glinu. Oba powyższe sposoby pozwalają na osiągnięcie testosteronu z wydajnością nie przekraczającą 40% teoretycznej z tego powodu, że utlenianie grupy hydroksylowej do karbonylowej zachodzi nie tylko przy węglu C-3, ale również przy C-17.

Znane są również sposoby mające na celu chronienie grupy hydroksylowej przy C-17 przed utlenieniem. Na przykład wychodząc z androstendiolu acetyluje się obie grupy hydroksylowe, a następnie zmydla selektywnie octan tylko przy C-3. Ten sposób jest trudny do przepro-

wadzenia, gdyż zawsze wraz z grupą przy C-3 w pewnej części substancji obie grupy estrowe ulegają zmydleniu. Ponadto znane jest selektywne utlenianie dwuestrów mieszanych, wykorzystujące większą łatwość utleniania się grupy estrowej jednego kwasu niż drugiego. Wytworzenie takiego dwuestru, w którym inna reszta kwasowa znajduje się przy C-3, a inna przy C-17 jest dość trudne, gdyż produktem wyjściowym jest androstendiol, mający skłonność do wytworzenia już w pierwszej estryfikacji podwójnego estru o tej samej reszcie kwasowej. Osiągnięcie takiego mieszanego dwuestru bywa łatwiejsze jeżeli wychodzi się nie z androstendiolu, lecz androstenolonu, w którym najpierw przeprowadza się estryfikację jednym kwasem grupy wodorotlenowej, następnie redukuje się grupę ketonową, otrzymując drugą grupę hydroksylową, poczym przeprowadza się tę nową utworzoną grupę hydroksylową przy C-17 w ester innego kwasu. Znane jest również selektywne utlenianie dwuestru, który przy C-3 jest

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest mgr Jerzy Wicha.

mrówczanem, a przy C-17 octanem lub propionianem. Przy znanym przejściu z cholesterolu do testosteronu produktem przejściowym jest pojedynczy octan przy C-3. W związku z tym estryfikuje się drugą grupę kwasem benzoesowym, a następnie zmydla selektywnie w celu otrzymania monoestru benzoesowego przy C-17, który w dalszym ciągu poddaje się utlenianiu. Wszystkie te drogi są bardzo trudne i nie zapewniają dostatecznie wysokiej wydajności, zwłaszcza gdy chodzi o przejście z wolnego androstendiolu.

Wynalazek polega na stosowaniu jako dwuestru androstendiolu dwumrówczanu, ponieważ stwierdzono, że dwumrówczan posiada wybitnie zróżnicowaną reaktywność poszczególnych grup estrowych w warunkach łagodnego utleniania cykloheksanonem i izopropylanem glinu i przede wszystkim reaguje α-nienasycony γ-ester, to jest mrówczan przy C-3.

W tym celu androstendiol przeprowadza się najpierw w dwumrówczan, w dowolny znany sposób, a następnie na ten dwumrówczan działa się cykloheksanonem i izopropylanem glinu. W rezultacie otrzymuje się mrówczan androst-4-en-17-ol-3-on, czyli mrówczan testosteronu z wydajnością 70—80% wydajności teoretycznej, wyliczonej z androstendiolu. Mrówczan ten po zmydleniu grupy estrowej działaniem np. alkoholowego roztworu wodorotlenku sodowego daje testosteron z wydajnością prawie że teoretyczną.

Przykład. 1 g dwumrówczanu androst-5-en-3,17-diolu rozpuszczono w 30 ml suchego toluenu i 7 ml cykloheksanonu, po czym z roztworu wolno oddestylowano 5 ml rozpuszczalnika, a następnie w ciągu 2 godzin dodano 0,4 g izopropylanu glinu w 2 ml toluenu. W tym okresie oddestylowano dalsze 5 ml rozpuszczalnika. Następnie zawartość kolby utrzymywano w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin i pozostawiono do następnego dnia. Rozpuszczalnik oddestylowano z parą wodną, zlało z nad krysztalów zawiesinę wodorotlenku glinu, krysztaly odsączono i wysuszono. Otrzymano 0,75 g mrówczanu testosteronu, czyli około 73% wydajności teoretycznej. Zamydlenie do testosteronu przeprowadzono alkoholowym roztworem wodorotlenku sodowego prawie bez strat.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania testosteronu z androst-5-en-3,17-diolu przez poddawanie dwuestru androst-5-en-3,17-diolu utlenianiu cykloheksanonem i izopropylanem glinu, a następnie zmydlenie grupy estrowej przy C-17, znamienny tym, że do reakcji stosuje się dwumrówczan androst-5-en-3,17-diolu.

Instytut Farmaceutyczny
Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy