



0079 169/14

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 38752

Kl. 12 o, 25/04

Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne
Przedsiębiorstwo Państwowe *)
Jelenia Góra, Polska

Sposób wytwarzania octanu testosteronu

Patent trwa od dnia 15 stycznia 1955 r.

Stosowane dotychczas metody syntezy estrów testosteronu ulegały wielokrotnie modyfikacjom, zanim opracowano sposoby prostsze i bardziej wydajne. W przemyśle stosowana była przez długi czas tak zwana metoda estrów mieszanych (Ruzicka, A. Wettstein: *Helv. Chim. Acta*, 1936, 19, 1141), a znacznie mniejsze znaczenie miała początkowo metoda Seriniego i Köstera (A. Serini, H. Köster: *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1938, 71, 1766). Zastosowanie wodorku litowo-glinowego jako doskonałego odczynnika redukcyjnego spowodowało znaczne postępy w syntezach hormonów i przyczyniło się również do ulepszenia metody Seriniego i Köstera, jej rozpowszechnienia i powstania metod pochodnych.

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcami wynalazku są mgr Edmund Kwiatkowski, mgr Przemysław Lenkowski, mgr Wojciech Łukasiewicz, mgr Mieczysław Medoń, Kazimierz Owsianik i mgr Zygmunt Zborucki.

Opisany poniżej sposób wytwarzania octanu testosteronu według wynalazku ulepsza dotychczasowe metody wytwarzania tej substancji zwłaszcza przez znaczne uproszczenie operacji i aparatury oraz dzięki osiąganiu wysokich wydajności w poszczególnych etapach syntezy przez zastosowanie regeneracji androstendionu i prowadzenie ostatnich trzech faz procesu bez wyodrębnienia produktów tych faz w stanie czystym.

Produktem wyjściowym w sposobie według wynalazku jest octan dehydroepiandrosteronu, który po alkalicznej hydrolizie poddaje się reakcji utleniania, otrzymując Δ^4 -androsten-3,17-dion.

Następnie, przez ogrzewanie „dionu” z ortomrówczanem etylu otrzymuje się etylowy eter enolu androstendionu (przy węglu 3 — grupa eterowa), przy czym prawie ilościowo regeneruje się androstendion z powstałych produktów

ubocznych znajdujących się w ługach pokrystalicznych. Dalej prowadzi się proces bez wyodrębniania produktów.

Eter enolu androstendionu poddaje się redukcji za pomocą wodorku litowo-glinowego, przeprowadzając reakcję w mieszaninie eteru etylowego i benzenu. Powstaje etylowy eter enolu testosteronu, który następnie estryfikuje się bezwodnikiem octowym w pirydynie. Po wytrąceniu produktu reakcji wodą otrzymuje się etylowy eter enolu octanu testosteronu, który bez osuszania należy ogrzać w zakwaszonym acetonie. Następuje przy tym rozpad ugrupowania enol-eterowego i tworzy się octan testosteronu.

Schemat syntezy podano na str. 4.

Przykład. 1000 g octanu dehydroepiandrosteronu, o temperaturze topnienia 169—172°C, ogrzewa się pół godziny do wrzenia w roztworze 320 g wodorotlenku potasowego w 8 litrach metanolu, w atmosferze azotu. Następnie wlewa się do mieszaniny reakcyjnej 24 litry wody zawierającej 200 ml kwasu octowego. Po ochłodzeniu odsąca się i suszy wytrącony dehydroepiandrosteron (850 g).

850 g dehydroepiandrosteronu rozpuszcza się w mieszaninie 25 litrów toluenu i 6,5 litra cykloheksanonu. Po azeotropowym osuszeniu reagentów dodaje się roztwór 340 g izopropylanu glinowego w 1,2 litra toluenu. Po częściowym ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej dodaje się 10 litrów wody i oddestylowuje rozpuszczalniki organiczne z parą wodną. Wydzielony techniczny androstendion odsąca się, suszy w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem i za pomocą ekstrakcji związków organicznych benzenem oddziela domieszkę tlenku glinowego. Po krystalizacji z metanolem otrzymuje się 720 g androstendionu o temperaturze topnienia 169 — 172°C. Otrzymany androstendion rozpuszcza się w 2,7 l benzenu, oddestylowuje 1,5 l rozpuszczalnika w celu usunięcia wilgoci i dodaje 440 ml ortomrówczanu etylu oraz roztwór 3,9 g chlorowodoru w 550 ml absolutnego etanolu. Całość ogrzewa się przez 2 godziny do słabego wrzenia, zobojętnia chlorowódor dodatkami pirydyny, oddestylowuje rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje się 1800 ml metanolu. Wytrącone kryształy odsąca się, przemycza metanolem i suszy na powietrzu. Alkoholowe ługi macierzyste zakwasza się kwasem solnym i rozcieńcza wodą, a zregenerowany w ten sposób androstendion poddaje się ponownie tej samej reakcji z ortomrówczanem etylu.

Otrzymuje się 660 g etylowego eteru enolu androstendionu o temperaturze topnienia 150 — 152°C.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w 750 ml benzenu i dodaje 7 l absolutnego eteru etylowego.

Roztwór ten wkrapla się do zawiesiny 130 g wodorku litowo-glinowego w 10 litrach absolutnego eteru etylowego poczem ogrzewa się w ciągu 1½ godziny do wrzenia, wkrapla 460 ml octanu etylu, 1 litr nasyconego roztworu siarczynu sodowego i wysypuje 800 g bezwodnego siarczynu sodowego. Następnie odsąca się sole nieorganiczne, a roztwór eterowy zagęszcza do sucha.

Powstały techniczny etylowy eter enolu testosteronu zadaje się 5,2 l pirydyny i 3,7 l bezwodnika octowego. Całość pozostawia się w atmosferze azotu do następnego dnia w temperaturze pokojowej. Dodaje się wówczas 10 kg drobno pośluczonego lodu i 10 litrów wody. Po stopieniu się lodu etylowy eter enolu testosteronu zostaje odsączony.

Wilgotny produkt rozpuszcza się w 5,4 l acetonu i dodaje 120 ml stężonego kwasu solnego. Po ogrzaniu do wrzenia ochładza się roztwór i dodaje 2 kg lodu oraz 8 l wody destylowanej. Wytrącony produkt odsąca się, przemycza wodą destylowaną i suszy w temperaturze 50°C w suszarce próżniowej do stałej wagi. Otrzymuje się 640 g octanu testosteronu o temperaturze topnienia 135 — 136°C.

Zastrzeżenia patentowe

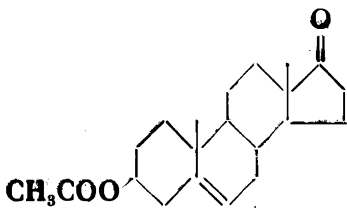
1. Sposób wytwarzania octanu testosteronu przez utlenianie dehydroepiandrosteronu, przeprowadzanie otrzymanego Δ^4 -androstenu-3,17-dionu w etylowy eter enolu androstendionu i redukcję tego ostatniego do etylowego eteru enolu testosteronu, który przeprowadza się w octan testosteronu, znamienny tym, że etylowy eter enolu testosteronu najpierw estryfikuje się, otrzymując etylowy eter enolu octanu testosteronu, a następnie dopiero powoduje rozpad ugrupowania enol-eterowego w otrzymanym związku z wytworzeniem octanu testosteronu, przy czym poszczególne reakcje poczynawszy od reakcji redukcji etylowego eteru enolu androstendionu, prowadzi się bez wyodrębnienia czystych produktów reakcji pośrednich.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że dehydroepiandrosteron poddaje się utlenieniu cykloheksanonem w obecności izopropylanu glinowego w toluenie.
3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamienny tym, że redukcję etylowego eteru enolu androsten-

dionu przeprowadza się za pomocą zawiesiny wodoroku litowo-glinowego w mieszaninie eteru i benzenu.

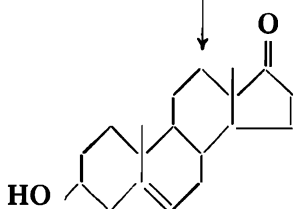
Jeleniogórskie Zakłady
Farmaceutyczne
Przedsiębiorstwo Państwowe

SCHEMAT SYNTEZY



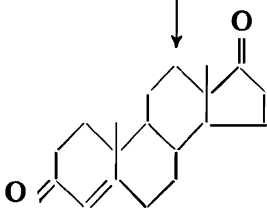
3-octan dehydroepiandrosteronu

KOH
+ metanol



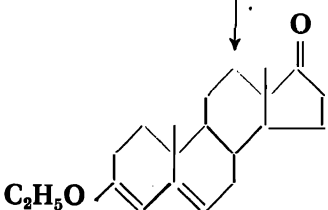
dehydroepiandrosteron

cykloheksanon
toluen, izopropylan glinowy



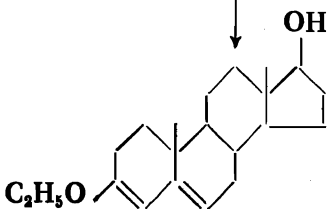
Δ^4 -androsten-3,17-dion

ortomrówczan
etylu



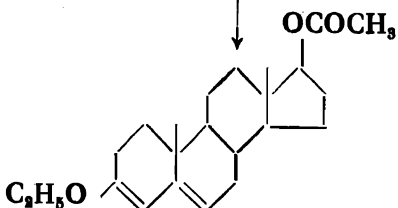
etylowy eter enolu androstendionu

wodorek
litowo-glinowy

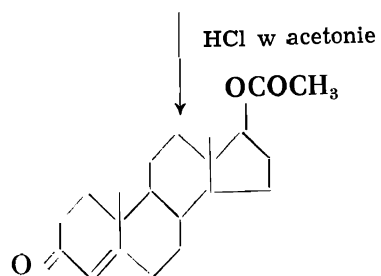


etylowy eter enolu testosteronu

bezwodnik kwasu octowego
+ pirydyna



etylowy eter enolu octanu testosteronu



octan testosteronu