

Warszawa, 25 marca 1939 r.

URZĄD PATENTOWY



C 07 c 169/00



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 27942.

Kl. 12 o, 25.

Schering-Kahlbaum A. G.
(Berlin, Niemcy).

Sposób wytwarzania nienasyconych ketonów szeregu cyklo-pentano-wielohydro-fenantrenowego z odpowiednich alkoholi drugorzędowych.

Zgłoszono 1 czerwca 1937 r.

Udzielono 23 stycznia 1939 r.

Pierwszeństwo: 2 czerwca 1936 r. (Niemcy).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania nienasyconych ketonów szeregu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowego z odpowiednich nienasyconych alkoholi drugorzędowych. W szczególności dotyczy on np. wytwarzania nienasyconych ketonów sterynowych takich, jak cholesterol albo sito - steron z cholesteryny albo sitosteryny, poza tym wytwarzania nienasyconych ketonów szeregu pregnanowego, jak np. pregnendionu z pregnendiolu albo pregnenolonu, oraz wytwarzania nienasyconych ketonów szeregu androsteronowego takich, jak androstendion albo testosteron, z dehydro - androsteronu albo androstendiolu.

Utlenianie takich nienasyconych drugorzędowych alkoholi szeregu cyklopentano - wielohydro - fenantrenowego na odpowiednie nienasycone ketony jest już znane, porównaj np. Diels i Abderhalden, Berichte 37, 3 099, Diels, Gädke, Körting, Annalen 459, 21, Windaus, Berichte 39, 518, Butenandt i Westphal, Berichte 69, str. 443, 447.

Jako środki utleniające stosuje się głównie tlenek miedzi i kwas chromowy; wydajności tych procesów są zawarte w granicach 25 — 60%. Przy użyciu kwasu chromowego zaleca się zabezpieczać podwójne wiązanie przez przyłączenie a następnie odszczepianie chlorowca lub chlorowca - wodoru. Wskutek tego proces ten

staże się o wiele bardziej zmudny, a uzyskane wydajności nie o wiele większe; wahają się one w granicach 40 — 60%.

Ketony nienasycone stanowią głównie substancje o cennych właściwościach fizjologicznych, zwłaszcza o szczególnej wartości leczniczej. Wobec tego też ulepszenie sposobu ich produkcji ma ogromne znaczenie handlowe.

Sposób według wynalazku niniejszego umożliwia produkcję tych nienasyconych ketonów szeregu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowego z odpowiednich alkoholi drugorzędowych z wydajnością, praktycznie biorąc, równą teoretycznej. Polega on na wymianie produktów, będących związkami o różnych stopniach utlenienia między alkoholami drugorzędowymi a aldehydem lub ketonem, stosowanym w celu utlenienia, w obecności alkoholów metali.

Zasada wymiany stopni utlenienia jest już znana (patrz Meerwein i Schmidt, *Annalen* 444, 221 i Ponndorf, *Zeitschr. f. angew. Chemie*, 39, 138).

Jak zaznaczają ci autorzy, w celu doprowadzenia wymiany do końca należy usuwać podczas tej reakcji jeden ze składników reakcji i istotnie zawsze usuwa się produkt utlenienia metodami fizycznymi (przez destylację) albo za pomocą wtórnej przemiany chemicznej (kondensacji estrowej aldehydu). Ten ostatnio wymieniony proces nie pozwala na odzyskiwanie produktu utlenienia. W związku z tym należy zaznaczyć, że Meerwein i Schmidt uważają opisany przez nich sposób za proces redukcji. Z drugiej strony odzyskiwanie produktu utlenienia z mieszaniny reakcyjnej przez destylację zachodzi łatwo, ponieważ punkty wrzenia aldehydów i ketonów są niższe od punktów wrzenia odpowiednich alkoholi.

Niezbędnym warunkiem jest tylko dostateczna lotność omawianych produktów. Autorzy ci nie wspominają o tym, aby zasadę wymiany stopni utlenienia można

było zastosować do wytwarzania ketonów nielotnych albo bardzo trudno lotnych, takich jak ketony szeregu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowego. Przypuszczalnie więc, jeśli ketony nie zostają usunięte z reakcji, to powinny one wejść we wtórną reakcję chemiczną podobnie jak aldehydy.

Zgodnie z wynalazkiem niniejszym wytwarzanie nienasyconych ketonów szeregu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowego z odpowiednich alkoholi drugorzędowych zachodzi bardzo łatwo, jeśli alkohole te jako alkoholany metali albo w obecności innych alkoholów metali będzie się traktowało nadmiarem ketonu albo aldehydu. Im większy jest nadmiar ketonu lub aldehydu, tym zupełniejsze będzie utlenienie.

Ketony szeregu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowego, o ile utlenienie było dobrze przeprowadzone, otrzymuje się w stanie tak czystym, że ich całkowite oczyszczenie można osiągnąć przez zwykłe przekrystalizowanie. Poza tym można również stosować chemiczne metody oczyszczania działając na produkt reakcji odczynnikami na ketony, takimi jak semikarbazyd i środki podobne, albo działając na produkt reakcji odczynnikami na grupę wodorotlenową w celu usunięcia nie utlenionego alkoholu. Alkohol ten można poddać dalszej obróbce, wskutek czego można otrzymać keton, praktycznie biorąc, z wydajnością równą teoretycznej.

Poniższe przykłady mogą służyć do wyjaśnienia wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 3,86 g cholesteryny rozpuszcza się w 100 g cyklo - heksanenu; roztwór ten zadaje się 3,4 g izopropylanu glinowego, ogrzewa w ciągu 4 godzin do 100°C, a następnie destyluje z parą wodną. Pozostałość wyciąga się eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu eteru otrzymuje się z wydajnością równą teoretycznej część ste-

rynową, która po przemyciu małą ilością metanolu wykazuje punkt topnienia 78°C. Za pomocą semikarbazynu otrzymuje się semikarbazon cholestenonu o punkcie topnienia 234°C z wydajnością wynoszącą 90%.

Przykład II. Roztwór 3,86 g cholesteryny i 1 g izo - propylanu glinowego w 60 g ksylenu ogrzewa się stopniowo do wrzenia, przy czym oddestylowuje się 0,56 g alkoholu izo - propylowego i około 25 g ksylenu. Następnie pozostały roztwór cholesterylanu glinowego traktuje się 100 g cykloheksanonu i ogrzewa w ciągu 4 godzin do 100°C. Po destylacji z parą wodną i wyciągnięciu eterem otrzymuje się, praktycznie biorąc, czysty cholestenon z wydajnością, równą teoretycznej. Związek ten można uwolnić od małych ilości niezmienionej cholesteryny przez traktowanie bezwodnikiem kwasu ftalowego w pirydynie.

Przykład III. 3,86 g cholesteryny traktuje się 3 g cholesterylanu magnezowego i 100 g cykloheksanonu w sposób podobny do opisanego w przykładzie I. Otrzymuje się cholestenon o punkcie topnienia 234°C z taką samą wydajnością jak w przykładzie I.

Przykład IV. 1,6 g pregaenol - 3 - onu - 20 w temperaturze 120°C rozpuszcza się w 50 cm³ cyklo - heksanonu i po dodaniu 1,7 g izo - propylanu glinowego powstawa w spokoju w ciągu 10 minut w tej temperaturze. Po oziębieniu całą masę destyluje się z parą wodną i pozostałość wyciąga się eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu eteru produkt utlenienia otrzymuje się z wydajnością równą teoretycznej. Wykazuje on punkt topnienia 125 — 127°C i aktywność fizjologiczną hormonu ciała żółtego (corpus luteum). (Przy próbie Clauberga 1 jednostka królicza odpowiada 0,7 mg).

Przykład V. 1,5 g dehydro - androsteronu ogrzewa się z 1,5 g izo - propylanu glinowego w 50 cm³ cyklo - heksanonu w ciągu pół godziny do 100°C. Mieszanie reakcyjną destyluje się z parą wodną. Nie-

dogen po destylacji z parą wodną traktuje się po oziębieniu rozcieńczonym kwasem siarkowym w celu rozpuszczenia zawiesiny wodorotlenku glinowego. Androstendion, wydzielony w postaci stałej, otrzymuje się po odsączeniu z wydajnością równą teoretycznej i oczyszcza przez krystalizację z rozcieńczonego acetonu.

Przykład VI. Do roztworu 1 g 17 - jedno - benzoesanu - androstendiolu w 25 g cyklo - heksanonu ogrzanego do 100°C dodaje się 0,85 g izo - propylanu glinowego, całą masę wstrząsa się w ciągu krótkiego czasu, aż do otrzymania przezroczystego roztworu, i ogrzewa dalej w ciągu 30 minut do 100°C. Po szybkim ochłodzeniu destyluje się całą masę z parą wodną dopóty, aż produkty organiczne przestaną przechodzić, po czym wyciąga się niedogen eterem, roztwór eterowy suszy się i eter odparowuje. Stałą pozostałość po odparowaniu eteru rozciera się z eterem naftowym i odsysa. Otrzymuje się 0,95 g surowego benzoesanu testosteronu, który w etanolu wykazuje skręcalność $[\alpha]_{20}^D = +140^\circ$.

W celu usunięcia małych ilości materiału wyjściowego otrzymaną substancję ogrzewa się z 1 g bezwodnika kwasu ftalowego w 10 cm³ pirydyny w ciągu 4 godzin do 80 — 90°C. Po oziębieniu całą masę wylewa się do wody, wyciąga eterem, roztwór eterowy przemywa kolejno rozcieńczonym kwasem siarkowym i rozcieńczonym ługiem sodowym, a następnie suszy i eter odparowuje. Pozostałość po odparowaniu eteru przekrystalizowuje się z metanolu, przy czym otrzymuje się 0,8 g czystego benzoesanu testosteronu o punkcie topnienia 190°C i skręcalności $[\alpha]_{20}^D = +160^\circ$.

Przykład VII. 10 g stygmasterolu rozpuszcza się w 200 g suchego acetonu, dodaje się roztwór 12 g krystalicznego izo - propylanu glinowego w 300 cm³ benzenu i gotuje mieszanie w ciągu 10 godzin pod oblodnicą zwrotną. Następnie roztwór reakcyjny wstrząsa się kilkakrotnie z roz-

cieńczonym kwasem siarkowym, przemycia wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje benzen w próżni. Słabo żółto zabarwioną pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu otrzymując stygmastadienon w postaci pięknych kryształów. Punkt topnienia produktu, otrzymanego z wydajnością wynoszącą 5 g, wynosi 107°C.

Przykład VIII. 3,86 g cholesterolu oraz 3,4 g izo - propylanu glinowego rozpuszcza się w 120 g bezwodnego aceto - fenonu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 3 godzin do 120°C i ostatecznie poddaje destylacji z parą wodną. Przeróbka odbywa się jak w przykładzie I. Po krystalizacji z acetonu otrzymuje się 3,3 g cholestenonu o punkcie topnienia 79°C.

Przykład IX. 1,0 g 17 - jedno - benzoesanu androstendiolu rozpuszcza się w 25 g bezwodnego cyklo - heksanonu i ogrzewa roztwór do 100°C. Następnie dodaje się 1,0 g stałego trzeciorzędowego butylanu glinowego, a po 30 minutach stania w tej temperaturze przerabia, jak w przykładzie VI. Otrzymuje się 0,94 g jeszcze zanieczyszczonego benzoesanu testosteronu o skręcalności $(\alpha)_{20}^D = +149^\circ$.

Przez traktowanie bezwodnikiem kwasu ftalowego można z tego produktu otrzymać 0,86 g czystego benzoesanu testosteronu o punkcie topnienia 191°C i skręcalności $(\alpha)_{20}^D = +159^\circ$.

Przykład X. 1,6 g pregnenol - 3 - onu - 20 oraz 1,7 g izo - propylanu glinowego rozpuszcza się w 29,0 g acetonu oraz 58,0 g ksylenu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 9 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do zakwaszonej wody, przy czym zabarwione produkty kondensacji acetonu przechodzą do fazy wodnej. Roztwór ksylenowy przemycia się kilkakrotnie i suszy; po odparowaniu w próżni otrzymuje się zeń 1,54 g krystalicznej pozostałości, przesiąkniętej małą ilością oleistego produktu reakcji. Przez

przekrystalizowanie z eteru można z produktu tego otrzymać 1,2 g hormonu ciała żółtego (corpus luteum) o punkcie topnienia 128°C i skręcalności $(\alpha)_{20}^D = +193,1^\circ$.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania nienasyconych ketonów szeregu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowego z odpowiednich alkoholi drugorzędowych, znamieny tym, że drugorzędowe alkohole szeregu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowego w postaci alkoholatów metali albo w obecności innych alkoholatów metali traktuje się ketonem lub aldehydem.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że keton albo aldehyd, którym działa się na alkohole drugorzędowe, wprowadza się w nadmiarze.

3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamieny tym, że produkty reakcji wyosobnia się po zakończeniu utlenienia.

4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamieny tym, że alkoholaty metali, wytworzone z alkoholi, przeznaczonych do utlenienia, otrzymuje się przez traktowanie tych alkoholi w utlenianej mieszaninie alkoholatów metali, wytworzonych z innych alkoholi.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamieny tym, że alkohole stosuje się w postaci alkoholatów glinu albo w obecności związków glinowych innych alkoholi.

6. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamieny tym, że alkohole stosuje się w postaci alkoholatów magnezu albo w obecności magnezowych związków innych alkoholi.

7. Sposób według zastrz. 1 — 6, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się pregnenolony.

8. Sposób według zastrz. 1 — 6, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się 17 - jedno - estry androstendiolu - 3 - 17.

9. Sposób według zastrz. 1 — 6, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się dehydro - androsteron.

10. Sposób według zastrz. 1 — 9, znamieny tym, że wytworzony nienasycony keton oczyszcza się przez krystalizację albo przez działanie nań odczynnikami na

ketony takimi, jak semikarbazyd, albo odczynnikami na grupę wodorotlenową w celu usunięcia nie utlenionego alkoholu.

S c h e r i n g - K a h l b a u m A. G.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.