

Warszawa, 30 kwietnia 1935 r.

URZĄD PATENTOWY



COTC 169/12

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 21272.

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

Kl. 12 p, 17/10.

Sposób wytwarzania pochodnych acylowych dwuhydro-hormonu pęcherzykowego.

Zgłoszono 19 grudnia 1933 r.

Udzielono 26 marca 1935 r.

Pierwszeństwo: 23 grudnia 1932 r. (Niemcy).

Według patentu Nr 21271 przez częściowe uwodornianie hormonu pęcherzykowego $C_{18}H_{22}O_2$ i nienasyconych hormonów $C_{18}H_{20}O_2$ i $C_{18}H_{18}O_2$, można otrzymać dwuhydro-hormony, z których według wynalazku niniejszego można przez acylowanie otrzymać produkty bardzo cenne pod względem leczniczym. Zależnie od użytych metod pracy otrzymuje się jedno- lub dwuacylowe związki. Przeprowadzając reakcję w roztworach, w których tworząca się początkowo pochodna jednoacylowa jest trudnorozpuszczalna, można proces acylowania po wprowadzeniu jednej grupy acylowej przeprowadzić. Otrzymuje się na tej drodze produkty jednoacylowane, w których fenolowa grupa hydroksylowa jest acylowana, natomiast alkoholowa grupa hydroksylowa jest jeszcze wolna. Prowadząc acylowanie w takich roz-

puszczalnikach, które utrzymują w roztworze oba produkty acylowania, można acylować obie grupy hydroksylowe.

Takie same pochodne acylowe można również uzyskać, poddając pochodne acylowe hormonu pęcherzykowego o wzorze $C_{18}H_{22}O_2$ działaniu środków redukujących względnie redukcji katalitycznej. Ponadto wykryto, że proces acylowania i redukcję hormonu pęcherzykowego można połączyć, prowadząc redukcję w środowisku acylującym.

Przykład I. 0,5 g dwuhydro-hormonu pęcherzykowego rozpuszcza się w nadmiarze ługu sodowego i zadaje, bardzo małymi porcjami, wstrząsając bardzo dokładnie lub mieszając, chlorkiem benzoylowym w ilości podwójnej w stosunku do ilości obrachowanej.

W miarę postępującego benzoylowania wydziela się jednobenzoylo-dwuhydro-hormon pęcherzykowy o wzorze $C_{25}H_{28}O_3$. Po odsączeniu można otrzymany produkt oczyścić przez przekrystalizowanie i wówczas otrzymuje się go w postaci pięknych białych, błyszczących kryształów o punkcie topnienia 187,5 — 190°C.

Przykład II. 0,5 g dwuhydro-hormonu pęcherzykowego rozpuszcza się w 20 g czystszej pirydyny i zadaje pięciokrotną, w stosunku do ilości obrachowanej, ilością chlorku benzoylowego. Po dłuższym staniu w temperaturze pokojowej, przez wstrząsanie w sposób zwykły z rozcieńczonym kwasem solnym i przez przekrystalizowanie wydzielonej masy krystalicznej z rozcieńczonego alkoholu otrzymuje się czysty dwubenzoylo-dwuhydro-hormon pęcherzykowy o wzorze $C_{32}H_{32}O_4$ i punkcie topnienia 168 — 170°C.

Przykład III. 0,5 g dwuhydro-hormonu pęcherzykowego rozpuszcza się w 10 cm³ bezwodnika kwasu octowego, zadaje 1 g bezwodnego octanu sodowego i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po dwugodzinnem ogrzewaniu mieszaninę reakcyjną wstrząsa się z wodą i wydzielony produkt reakcji przekrystalizowuje z rozcieńczonego kwasu octowego. Otrzymuje się go w postaci pięknych, białych kryształów. Stosując, jako materiał wyjściowy, do opisanej powyżej reakcji jednobenzoylo-dwuhydro-hormon pęcherzykowy, opisany w przykładzie I, otrzymuje się, jako produkt reakcji, pięknie wykryształizowany benzoylo-acetylo-dwuhydro-hormon pęcherzykowy o wzorze $C_{27}H_{30}O_4$.

Przykład IV. 1 g benzoylo-hormonu pęcherzykowego rozpuszcza się w alkoholu i zadaje 1 g katalizatora niklochromowego, otrzymanego według Atkins'a i Connor'a (Chem. Soc. 32, 1091). Redukcję przeprowadza się w autoklawie w temperaturze około 120°C. Po ukończonej reakcji roztwór, uwolniony od katalizatora, doprowadza się przez zagęszczanie do krystalizacji. Otrzymuje się, jako produkt reakcji, jednobenzoy-

lo-dwuhydro-hormon pęcherzykowy o wzorze $C_{25}H_{28}O_3$, który topnieje w temperaturze 189,5°C. Fizjologiczne działanie tego preparatu, rozpuszczonego w oleju, stosowanego do wstrzykiwań, wyraża się zawartością 15 milionów jednostek mysich na 1 gram.

Przykład V. 1 g hormonu pęcherzykowego o punkcie topnienia 253°C rozpuszcza się w bezwodniku kwasu octowego, dodając 1 g odwodnionego octanu sodowego. Otrzymany roztwór redukuje się przez gotowanie z 3 g pyłu cynkowego i po ukończonej reakcji mieszaninę reakcyjną dodaje do wody, przyczem nadmiar bezwodnika kwasu octowego rozkłada się. Otrzymuje się, jako produkt reakcji, produkt żywicowaty, który oczyszcza się przez przekrystalizowanie z rozcieńczonego alkoholu, przyczem otrzymuje się dwuocetan dwuhydro-hormonu pęcherzykowego.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania pochodnych acylowych dwuhydro-hormonu pęcherzykowego, znamienny tem, że hormon pęcherzykowy poddaje się w dowolnej kolejności acylowaniu i redukcji, przyczem redukcję prowadzi się tak, aby grupa ketonowa hormonu została zredukowana tylko do drugorzędowej grupy alkoholowej.

2. Sposób wytwarzania pochodnych acylowych dwuhydro-hormonu pęcherzykowego według zastrz. 1, znamienny tem, że dwuhydro-hormon pęcherzykowy względnie jego jednoacylową pochodną poddaje się działaniu środków acylujących.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że bądź pochodną acylową hormonu pęcherzykowego poddaje się redukcji, bądź hormon pęcherzykowy poddaje się acylowaniu łącznie z redukcją.

Schering-Kahlbaum A. G.

Zastępca: M. Skrzykowski,
rzecznik patentowy.