

cefe 169/c2

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 32546

Kl. 12 o, 25/07

Chinoin gyógyszer és vegyészeti termékek gyára r. t. (Dr. Kereszty & Dr. Wolf),
Ujpest

Sposób wytwarzania pochodnych estradiolu-3,17, zacylowanych w grupie wodorotlenowej 17

Zgłoszono 5 lutego 1938

Udzielono 20 stycznia 1944

Pierwszeństwo: 17 lutego 1937 dla zastrz. 1, 2 i 5;

15 stycznia 1938 dla zastrz. 3;

29 maja 1937 dla zastrz. 4 (Węgry)

Wzmianka o wytwarzaniu pochodnych estradiolu, zacylowanych w grupie wodorotlenowej 17, znajduje się w patencie angielskim nr 428215. Według tego sposobu otrzymuje się acylowe pochodne estradiolu, jeżeli estradiol-3,17 będzie się ogrzewało z kwasem, służącym do acylowania, w obecności bromowodoru albo kwasu toluenosulfonowego. Powstają przy tym obok siebie pochodne dwuacylowe oraz produkty jedno-acylowane w grupie wodorotlenowej 17, których oddzielanie jest trudne i żmudne. Według innego sposobu (Helv. Chim. Acta 1937 str. 270) pochodne estradiolowe,

zacylowane w miejscu 17, można otrzymywać z odpowiednich dwuacylowych pochodnych przez częściowe zmydlenie.

Obecnie wykryto, że pochodne estradiolu, podstawione w grupie wodorotlenowej 17, można dogodnie wytwarzać nie otrzymując przy tym produktów dwupodstawionych, jeżeli jako materiał wyjściowy zastosuje się estradiol podstawiony w miejscu 3 grupą benzyłową albo podstawioną grupą benzyłową i wprowadzi się grupę acylową do grupy wodorotlenowej 17, a następnie grupę benzyłową albo podstawioną grupę benzyłową odszczepi się,

np. za pomocą katalitycznej redukcji. Według tego sposobu można łatwo wytwarzać pochodne estradiolu zacylowane w grupie wodorotlenowej 17.

Jako acyle odpowiednie są np. alifatyczne reszty acylowe, jak acetyl, reszty karboalkoksylowe. Podczas wprowadzania reszt acylowych kwasów wielozasadowych otrzymuje się kwaśne estry, które wyzyskując ich zdolność wytwarzania soli można przeprowadzać do wodnych roztworów. Odszczepianie grupy benzylovej względnie podstawionej grupy benzylovej można uskuteczniać nie tylko od czysto-wyosobnionej zacylowanej pochodnej benzylovej po oddzieleniu, gdyż wprowadzanie reszty acylowej i odszczepianie reszty benzylovej względnie podstawionej grupy benzylovej można wykonywać w jednym zabiegu roboczym.

Przykład I. 0,3 g 3-benzylovego eteru estradiolu ogrzewa się przez 5 godzin w temperaturze kąpieli wodnej z 2,5 g bezwodnika octowego. Po usunięciu bewodnika octowego w próżni pozostałość wyciąga się eterem. Po przemyciu aż do odczynu obojętnego eter odparowuje się. Pochodna acetylowa, przekrystalizowana z alkoholu metylowego, topi się w temperaturze 105°C. W celu usunięcia grupy benzylovej 0,35 g powyższego produktu rozpuszcza się w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego i uwodornia wodorem w temperaturze pokojowej (z palladem, jako katalizatorem). Następnie odsąca się katalizator, roztwór zagęszcza w próżni, pozostałość wyciąga eterem, eter przemywa się aż do odczynu obojętnego i odparowuje. Pozostałość, przekrystalizowana z alkoholu metylowego, daje 17-octan estradiolu czyli 17-acetylo-estradiol o punkcie topnienia 207—210°C.

Przykład II. 0,5 g 3-benzylovego eteru estradiolu rozpuszcza się w benzenie i zadaje estrem etylowym kwasu chloro-

mrówkowego w obecności pirydyny. Zacylowany produkt wyosabnia się zwykłymi metodami, a następnie w roztworze w lodowatym kwasie octowym redukuje wodorem w obecności katalizatora palladowego. Wytworzony produkt jest 17-karboetoksy-estradiolem o punkcie topnienia 170°C; $(\alpha)_D = +32^\circ$. Jest on łatwo rozpuszczalny w chloroformie, eterze, benzenie.

Przykład III. 0,2 g eteru 3-benzylovego estradiolu, 5 cm³ lodowatego kwasu octowego i 1 cm³ stężonego kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 8 godzin w zatopionej ampułce szklanej. Pozostałość po odparowaniu lodowatego kwasu octowego, rozpuszczoną w eterze, przemywa się aż do odczynu obojętnego i odparowuje roztwór eterowy. Po przekrystalizowaniu z rozwodnionego alkoholu otrzymuje się 17-octan estradiolu o punkcie topnienia 210°C.

Przykład IV. 2 g 3-benzylovego eteru estradiolu i 1 g bezwodnika bursztynowego ogrzewa się z 5 cm³ pirydyny w ciągu 8 godzin w temperaturze 100°C. Następnie masę reakcyjną rozcieńcza się eterem i roztwór eterowy wstrząsa kilkakrotnie z rozcieńczonym kwasem octowym. Następnie roztwór eterowy aż do wyczerpania wstrząsa się z rozcieńczonym amoniakiem. Roztwór amoniakalny zakwasza się i wyciąga chloroformem. Następnie roztwór chloroformowy przemywa się wodą aż do odczynu obojętnego i odparowuje. Pozostałość wynosi 2,15 g. Punkt topnienia 163°C. W celu odszczepienia grupy benzylovej od tego produktu pośredniego rozpuszcza się go w 250 cm³ lodowatego kwasu octowego i uwodornia katalitycznie wodorem w obecności palladu. Po usunięciu katalizatora roztwór w lodowatym kwasie octowym zagęszcza się i otrzymaną pozostałość przekrystalizowuje z rozwodnionego alkoholu, a później — z benzeniu. Otrzymuje się 1 g kwaśnego 17-estru bursztynowego estradiolu o punkcie topnienia 150—155°C i o liczbie kwasowej 146. Jego sole, np. sól

sodowa, nadają się do wytwarzania wodnych roztworów hormonów.

Produkty według wynalazku niniejszego są cennymi preparatami hormonowymi.

Eter 3-benzylowy estradiolu można wytwarzać przez benzylowanie estradiolu stosując znane metody benzylowania. Eter 3-benzylowy estradiolu, przekrystalizowany z metanolu, wykazuje punkt topnienia 84—85°C.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e .

1. Sposób wytwarzania pochodnych estradiolu-3,17, zacylowanych w grupie wodorotlenowej 17, znamieny tym, że do grupy wodorotlenowej 17 estradiolu, podstawionego grupą benzylową albo podstawioną grupą benzylową, wprowadza się grupę acylową znanymi metodami, a następnie odszczepia się grupę benzylową albo podstawioną grupę benzylową.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że wprowadza się reszty acylowe.

3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że wprowadza się reszty acylowe kwasów wielozasadowych.

4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że wprowadza się reszty karbo-alkoksylowe.

5. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że po skończonym acylowaniu oddziela się produkt, a następnie usuwa się grupę benzylową względnie podstawioną grupę benzylową przez uwodornianie katalityczne.

C h i n o i n g y ó g y s z e r é s v e -
g y é s z e t i t e r m é k e k g y á r a
r. t. (Dr. Kereszty & Dr. Wolf)

Zastępca: M. Skrzypkowski
rzecznik patentowy