

Warszawa, 21 marca 1939 r.

URZĄD PATENTOWY



007 c 169/00

BIBLIOTEKA

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 27930.

Kl. 12 o, 25.

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

Sposób wytwarzania trzeciorzędowych alkoholi szeregu cyklo- pentano - wielohydro - fenantrenowego.

Zgłoszono 21 listopada 1936 r.

Udzielono 23 stycznia 1939 r.

Pierwszeństwo: 22 listopada 1935 r. (Francja).

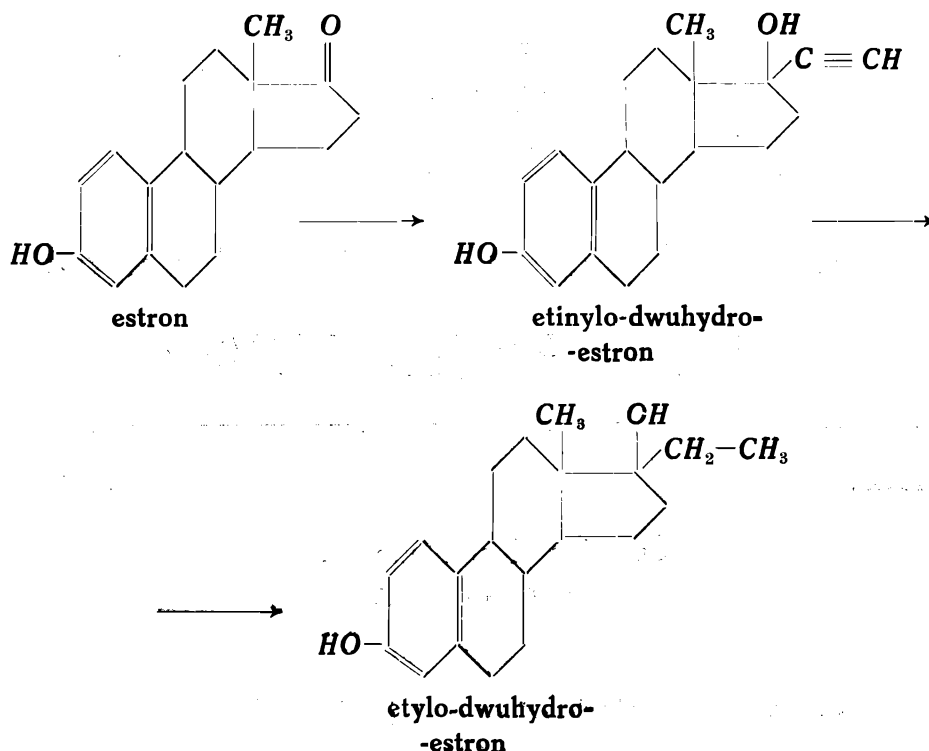
Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania trzeciorzędowych alkoholi szeregu cyklopentano - wielohydro - fenantrenowego, w których trzeciorzędowa grupa alkoholowa znajduje się w pierścieniu cyklo - pentanowym. Sposób według wynalazku polega na tym, że na nasycone albo nienasycone związki szeregu cyklopentano - wielohydro - fenantrenowego, które w pierścieniu cyklopentanowym zawierają grupę ketonową, działa się acetylenem celowo w obecności metalu potasowcowego, jak sodu, litu itd., albo związków potasowcowych, jak amidków

potasowcowych, alkoholów i substancji podobnych, a wytworzony przy tym związek etynylowy ewentualnie uwodornia się na odpowiedni związek mniej lub bardziej nasycony.

Jako materiały wyjściowe do wykonywania sposobu niniejszego stosuje się np. hormony jajnikowe, estron, ekwileninę i ekwilinę, androsteron, dehydro - androsteron oraz ich izomery i inne związki szeregu cyklopentano - wielohydro - fenantrenowego. Zamiast acetyleny można również stosować acetyleny podstawione. Otrzymuje się wówczas alkohole trzeciorzędowe z

odpowiednio dłuższym łańcuchem bocznym. Do wyjaśnienia wynalazku służą następujące wzory, odtwarzające tytułem

przykładu przemianę estronu w etylo - dwuhydro - estron.



Produkty, wytworzone zgodnie z wynalazkiem, wyróżniają się dużą aktywnością fizjologiczną, która w wielu przypadkach znacznie przewyższa aktywność fizjologiczną materiałów wyjściowych, albo też można je stosować jako produkty pośrednie do wytwarzania innych fizjologicznie cennych związków. Do wyjaśnienia niniejszego wynalazku służą przykłady następujące.

Przykład I. 1 g octanu estronu rozpuszcza się w 100 cm³ absolutnego eteru i wprowadza w reakcję z nadmiarem amidku sodowego, to jest z ilością większą niż to wypada z rachunku w stosunku do 1 mola estronu. Następnie do roztworu eterowego w ciągu kilku godzin wprowadza się acetylen dopóty, aż ustanie pochłanianie, po czym produkt reakcji roz-

kłada się wodą i otrzymaną mieszaninę reakcyjną wyciąga się eterem. Z eterowego roztworu nie zmieniony materiał wyjściowy, zawierający jeszcze grupę ketonową, wydziela się za pomocą odczynników na ketony. Pozostały octan etinylo - dwuhydro - estronu przeprowadza się następnie przez uwodornianie, np. w obecności katalizatorów platynowych lub podobnych, w odpowiedni octan etylo - dwuhydro - estronu.

Przykład II. 1 g androsteronu wprowadza się w reakcję z acetylenem w obecności amidku sodowego w taki sam sposób jak w przykładzie I. Po przeróbce analogicznej do przeróbki, podanej w przykładzie I, otrzymuje się etinylo - androstandiol.

Przykład III. Do 100 g zawiesiny ben-

zenowej amidku sodowego, zawierającej 0,7 g amidku sodowego, dodaje się roztwór 5 g octanu dehydro - androsteronu. Następnie, mieszając wprowadza się w temperaturze pokojowej acetylen dopóty, aż zostanie wywiązana ilość amoniaku, odpowiadająca ilości teoretycznej, co następuje po upływie około 42 godzin. Mieszaninę reakcyjną miesza się z wodą i zakwasza kwasem siarkowym, następnie oddziela się warstwę benzenową, przemywa wodą, przesącza i odparowuje do sucha, w próżni. Otrzymuje się 5,6 g przeważnie krystalicznej pozostałości.

Pozostałość tę w celu oczyszczenia wyciąga się 300 cm³ 0,1 normalnego alkoholowego roztworu azotanu srebrowego. Przez dodanie 400 cm³ eteru strąca się biały osad kleisty, będący solą srebrową jedno-octanu etinylo - androstendiolu. Osad ten odsącza się, przemywa eterem, następnie ponownie zawiesza w eterze i mocno wstrząsa z 4-normalnym kwasem solnym albo z roztworem cyjanku potasu. Dzięki temu sól srebrowa ulega rozkładowi z wydzielaniem chlorku srebrowego względnie z wytworzeniem roztworu kompleksowego cyjanku potasowo - srebrowego. Roztwór eterowy przesącza się, przemywa wodą i odparowuje do sucha. Otrzymuje się w ten sposób około 0,8 g nieco żółtawej krystalicznej pozostałości o nieostрым punkcie topnienia, której skład odpowiada oczekiwanemu wzorowi $C_{23}H_{32}O_3$, który odpowiada jedno - octanowi etinylo - androstendiolu.

Przykład IV. Do 30,6 g zawiesiny amidku sodowego w benzenie, zawierającej 2,7 g stałego amidku sodowego, dodaje się powoli 11,07 g octanu androstenolonu w 50 cm³ benzenu wstrząsając i jednocześnie przepuszczając oczyszczony acetylen.

Acetylen przepuszcza się jeszcze w ciągu 24 godzin, a następnie rozkłada się rozcieńczonym kwasem octowym (1 : 1). Roztwór reakcyjny wyciąga się eterem i

przemywa wyciąg eterowy 1 - normalnym roztworem wodorotlenku potasowca i wodą. Wyciąg eterowy po wysuszeniu odparowuje się. Pozostałość w roztworze alkoholowym wprowadza się w reakcję z semi - karbazydem; otrzymuje się przy tym 4,8 g semi - karbazonu octanu androstenolonu o punkcie topnienia 288°C. Ług macierzysty po strąceniu semikarbazonu zadaje się eterem, eter przemywa się wodą i suszy. Z eteru jako pozostałość otrzymuje się jedno - octan etinylo - androstendiolu, który po przekrystalizowaniu z metanolu wykazuje punkt topnienia 173°C. Wydajność wynosi 5,5 g.

Przykład V. W celu wytworzenia acetylenku jedno - sodowego rozpuszcza się 3,5 g sodu w około 200 cm³ ciekłego amoniaku chłodząc dwutlenkiem węgla (w postaci śniegu) i acetonem. Do ciemno błękitnego roztworu wprowadza się acetylen, aż do zaniku barwy błękitnej. Następnie usuwa się mieszaninę oziębiającą i mieszając dodaje się roztwór 5 g dehydro - androsteronu w 50 cm³ benzenu i 150 cm³ eteru. Miesza się jeszcze w ciągu 15 godzin, przy czym uchodzi amoniak. Po upływie tego czasu wylewa się masę reakcyjną na lód, wyciąga eterem oraz przemywa eter rozcieńczonym kwasem siarkowym i wodą. Pozostałość po odparowaniu eteru rozpuszcza się w metanolu i dodaje 3 g octanu semikarbazynu w metanolu, po czym ogrzewa się w ciągu godziny do słabego wrzenia, a następnie odsącza wydzielony semikarbazon. Semikarbazonowy ług macierzysty wylewa się do wody i wyciąga eterem, eter przemywa się sodą oraz wodą i po wysuszeniu odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymany acetylenowy związek dehydroandrosteronu topnieje w temperaturze 239°C.

Przykład VI. Do 1,65 g sodu w postaci drutu i 20 cm³ bezwodnego eteru wkrapla się w ciągu 15 minut 7,32 g fenylu - a-

acetyleny w 20 cm³ eteru. Przy słabym ogrzewaniu powstaje fenylo - acetylenek sodowy. Po upływie ½ godziny ciągle mieszając i oziębiając lodem dodaje się 7,9 g octanu androstenolonu, rozpuszczonego w 20 cm³ benzenu. Po 16 godzinnym mieszanii masę reakcyjną wylewa się na lód i wyciąga produkt reakcji eterem. Eter przeemywa się kwasem i wodą, a po wysuszeniu siarczanem magnezu odparowuje się. Pozostałość w celu usunięcia nie zmienionego fenylo - acetyleny ogrzewa się w ciągu dłuższego czasu w temperaturze 50°C i pod ciśnieniem 2 mm. Następnie rozpuszcza się masę tę w metanolu i ogrzewa z roztworem 3 g octanu semikarbazony w metanolu w ciągu godziny do słabego wrzenia, po czym wytrąca się 1,5 g semikarbazonu. Ług macierzysty, pozostały po wytrąconym semikarbazonie, wylewa się do wody i wyciąga eterem. Pozostałość po oddestylowaniu eteru krystalizuje się z mieszaniny cykloheksanu z heksanem. Otrzymany produkt wykazuje punkt topnienia 161 — 165°C i stanowi mieszaninę 3 - acetoksy - 17 - oksy - oraz 3,17 - dwu - oksy - 17 - fenylo - etynylo - androstenu. Przez zacetylowanie otrzymuje się z produktu tego czysty związek 3 - acetoksy.

W tym celu 1 g tej mieszaniny, rozpuszczony w 20 cm³ pirydyny i zadany 10 cm³ bezwodnika octowego, pozostawia się w ciągu 24 godzin w niskiej temperaturze. Następnie rozpuszcza się produkt w eterze i przeemywa eter kwasem siarkowym, ługiem i wodą. Po wysuszeniu siarczanem magnezu odparowuje się eter, a pozostałość krystalizuje się z heksanu. Otrzymuje się czysty 3 - acetoksy - 17 - oksy - 17 - fenylo - etynylo - androsten o punkcie topnienia 144°C.

Przykład VII. 10 g octanu trans - androsteronu rozpuszcza się w benzenie i wstrząsając dodaje się do benzenowej zawiesiny amidku sodowego. W ciągu 30 godzin przepuszcza się acetylen i rozkłada

następnie nadmiar amidku sodowego rozcieńczonym kwasem octowym. Następnie masę reakcyjną wyciąga się eterem, przeemywa eter rozcieńczonym kwasem siarkowym i wodą. Pozostałość po oddestylowaniu eteru przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 3 - acetoksy - 17 - oksy - 17 - etynylo - androstan o punkcie topnienia 205°C.

Przykład VIII. W około 250 cm³ ciekłego amoniaku (ziębionego lodem i acetonem) rozpuszcza się około 7,5 g potasu i do roztworu dopóty wprowadza się acetylen, aż zniknie błękitna barwa (w ciągu około 3 godzin). Następnie dodaje się powoli roztwór względnie zawiesinę 3 g estrogeny w 150 cm³ benzenu i 50 cm³ eteru. Wówczas usuwa się mieszaninę oziębiającą, pozostawia masę reakcyjną w spokoju mniej więcej w ciągu 2 godzin, po czym miesza się roztwór w ciągu nocy. Następnie zjada się roztwór reakcyjny lodem i wodą, zakwasza kwasem siarkowym do reakcji kwaśnej wobec papierka kongo i wstrząsa roztwór pięciokrotnie z eterem. Połączone wyciągi eterowe przeemywa się dwukrotnie wodą, jednokrotnie 5% - owym roztworem sody i znowu wodą dopóty, aż woda płuczna będzie miała odczyn obojętny, następnie odparowuje się eter, pozostałość rozpuszcza w małej ilości metanolu i rozcieńcza wodą. Wydzielony produkt przekrystalizowuje się z wodnego metanolu. Wydajność wynosi 2,77 g. Tak otrzymany 17 - etynylo - oestradiol 1 - 3,17 topnieje w temperaturze 142 — 144°C.

Przykład IX. 1 g izo - androsteronu traktuje się acetylenem w sposób opisany w przykładzie I i przerabia dalej, jak w tym przykładzie. Otrzymuje się przy tym 17 - etynylo - izo - androstandiol - 3,17 o punkcie topnienia 257°C.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania trzeciorzędowych alkoholi szeregu cyklo - pentano -

• wielohydro - fenantrenowego, znamien-
ny tym, że na nasycone albo nienasycone
związki szeregu cyklo - pentano - wielo-
hydro - fenantrenowego, zawierające w
pierścieniu cyklopentanowym grupę keto-
nową, działa się acetylenem względnie a-
cetylenami podstawionymi, najlepiej w
obecności metalu potasowcowego, jak sodu,
litu itd., albo związków potasowcowych,
jak amidków potasowcowych, alkoholów
itd., a wytworzony przy tym związek eti-
nyłowy ewentualnie uwodornia się na od-
powiedni związek mniej lub bardziej na-
sycony.

2. Sposób według zastrz. 1, znamien-
ny tym, że jako składniki, biorące udział w
reakcji, stosuje się estron i acetylon.

3. Sposób według zastrz. 1, znamien-
ny tym, że jako składniki, biorące udział
w reakcji, stosuje się ketony szeregu an-
drostanu, jak np. androsteron, dehydro -
- androsteron lub substancje podobne, i
acetylen.

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

Zastępca: M. Skrzykowski,

rzecznik patentowy.