

Warszawa, 25 marca 1936 r.

URZĄD PATENTOWY



C07C 167/00 ²

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 22676.

Kl. 12 o, 26/01.

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
(Bazylea, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania wielordzeniowych ketonów pierścieniowych ze steryn i kwasów żółciowych.

Zgłoszono 1 października 1934 r.

Udzielono 17 stycznia 1936 r.

Pierwszeństwo: 31 października 1933 r. (Szwajcaria).

Wykryto, że nasycone steryny albo kwasy żółciowe względnie ich pochodne i produkty odbudowy, których grupy wodorotlenowe, zawarte w rdzeniu, zostały zabezpieczone przed utlenieniem przez podstawienie atomu wodoru, np. grupą estrową lub chlorowcem, podczas traktowania środkami utleniającymi, np. kwasem chromowym, dają nieoczekiwanie obok innych produktów odbudowy również wielordzeniowe ketony pierścieniowe, które swoje powstawanie zawdzięczają odszczerpieniu długiego łańcucha bocznego, znajdującego się w produktach wyjściowych.

W celu wydzielenia ketonów pierście-

niowych z produktów utleniania, oddziela się w znany sposób składniki obojętne, odpędzając składniki lotne, np. z parą wodną albo przez ogrzewanie w próżni. Następnie z nielotnych składników obojętnych po usunięciu niezmiennego materiału początkowego przez krystalizację i, ewentualnie, po uprzedniej destylacji wydziela się zawarte w nich ketony pierścieniowe zapomocą odczynników na ketony i produkty reakcji przekształca się znowu w zwykły sposób na odpowiednie wodne ketony. Wreszcie istniejące grupy estrowe lub chlorowcowe można, ewentualnie, przeprowadzić w grupy wodorotlenowe.

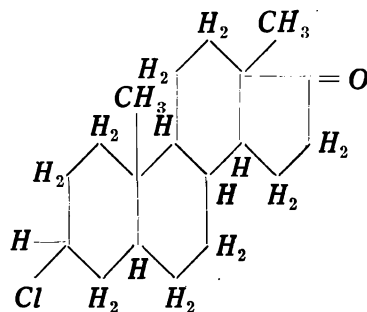
Odpowiedniem środkiem utleniającym jest np. kwas chromowy lub nadmanganian. Jako odczynniki na ketony można stosować: semikarbazyd, hydroksyloaminę, fenylohydrazynę, dwufenylohydrazynę, jedno- albo dwunitrofenylo-hydrazynę, kwas fenylohydrazynosulfonowy i t. d. Karboksylową grupę kwasów żółciowych przed utlenieniem przekształca się np. w grupę alkoholową. Oczywiście, procesowi niniejszemu można poddawać również takie pochodne steryn i kwasów żółciowych, których długi łańcuch boczny jest już częściowo zmieniony.

W literaturze opisywano już częstokroć reakcję utleniania steryn i uwodornionych steryn, jak również kwasów żółciowych i ich pochodnych; reakcje te jednakże różnią się wyraźnie od sposobu niniejszego. Przy znanych procesach utleniania stosuje się naogół, jako materiały wyjściowe, steryny i kwasy żółciowe, względnie pochodne tych ciał o wolnej grupie wodorotlenowej, albo też takie pochodne tych ciał, w których grupa wodorotlenowa względnie grupy wodorotlenowe zastąpiono wodorem. Oczywiście nie można było przytem otrzymać oksyketonów. Powstawanie oksyketonów jest tembardziej nieoczekiwane, że Windaus i Hossfeld (Zeitschr. für Physiologische Chemie tom 145 (1925) str. 181) utleniają chloro-cholestan, lecz wyraźnie podają, że otrzymany składnik obojętny stanowi wyłącznie niezmienny materiał początkowy.

Nowe te związki są zbliżone do hormonów płciowych.

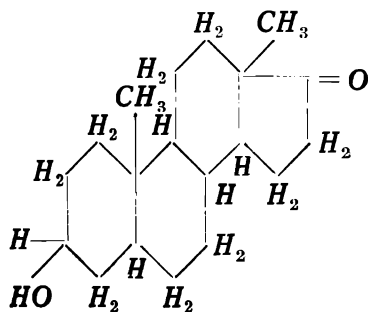
Przykład I. Do roztworu 6 części chlorku dwuhydrocholesterylowego w 250 częściach lodowatego kwasu octowego w temperaturze 95° — 100°C wkrapla się w ciągu pół godziny, mieszając, roztwór 13 części trójtlenku chromu w 50 częściach 80%-owego kwasu octowego, poczem ogrzewa się jeszcze przez 6 godzin. Nadmiar kwasu chromowego rozkłada się dodat-

kiem metanolu i roztwór mocno zagęszcza w próżni. Pozostałość rozcieńcza się wodą i wyciąga eterem. Przez wyklócanie z 10%-owym ługiem potasowym odciąga się z roztworu eterowego składniki kwaśne, przyczem wypada trudno rozpuszczalna sól potasowa kwasu chlorocholanowego. Składniki obojętne, zawarte w roztworze eterowym, po odparowaniu rozpuszczalnika uwalnia się zapomocą destylacji z parą wodną od metyloheptanonu, powstającego podczas utleniania. Produkty, oddzielone od wody, wyciąga się na zimno alkoholem, przyczem główna ilość niezmiennego materiału początkowego pozostaje nierozpuszczona. Składniki, rozpuszczone w alkoholu, poddaje się reakcji z semikarbazidem bezpośrednio albo po uprzedniej destylacji cząstkowej, przyczem osobno zbiera się frakcję, wrzącą w przybliżeniu do 230°C (1 mm). Wytworzony semikarbazon po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholowo-benzenowej topi się w temperaturze 265° — 266°C. Przez ogrzanie semikarbazonu z 20%-owym kwasem solnym w ciągu krótkiego czasu na łaźni wodnej uwalnia się chloroketon. Wykrystalizowany produkt wyciąga się eterem, a po odpędzeniu rozpuszczalnika przekrystalizowuje z metanolu, przyczem otrzymuje się go w postaci pięknych kryształów o punkcie topnienia 128° — 129°C. Chloroketon ma następującą budowę:



Chlorowiec można w znany sposób zastąpić grupą estrową albo wodorotlenową.

Przykład II. 84 części octanu dwuhydrocholesteryny, rozpuszczonego w lodowatym kwasie octowym, zadaje się kroplami, mieszając, w temperaturze 95°C roztworem 123 części trójtlenku chromu w mieszaninie wody z lodowatym kwasem octowym (1 : 5). Po wielogodzinnem ogrzewaniu produkty utleniania przerabia się według przykładu I. Z eterowego roztworu produktów utleniania odciąga się składniki kwaśne ługiem sodowym, przyczem wydziela się trudno rozpuszczalna sól sodowa. Oleiste produkty obojętne uwalnia się od składników lotnych przez ogrzewanie do 100°C (12 mm). Po zalaniu alkoholem wykryształizowuje niezmienny octan dwuhydrocholesteryny. Pozostałość ogrzewa się z alkoholowym roztworem semikarbazydu, a osad, wydzielony na zimno, przemywa się eterem i wygotowuje z wodą. Semikarbazon po przekryształizowaniu z alkoholu topi się w temperaturze 261° — 262°C. Jest to semikarbazon $C_{22}H_{35}O_3N_3$ ketoctanu $C_{21}H_{32}O_3$. Po ogrzaniu tego semikarbazonu z mieszaniną równych części stężonego kwasu solnego i octowego albo ze stężonym roztworem kwasu szczawowego i zmydleniu produktu rozszczepienia przez gotowanie z ługiem alkoholowym obrabia się eterem, przemywa i odpędza eter. Przez przekryształizowanie z rozwodnionego alkoholu albo z mieszaniny octanu etylowego z benzyną otrzymuje się nowy oksyketon $C_{19}H_{30}O_2$ w pięknych kryształach o punkcie topnienia 174° — 175°C, $(\alpha)_D = + 87^\circ$ w metanolu. Oksyketon posiada następujący wzór:



Octan tego oksyketonu topi się w temperaturze 96° — 97°C, oksym zaś — w temperaturze 185° — 186°C.

Przykład III. Sposobem, opisanym w przykładzie I i II, utlenia się octan epidwuhydrocholesteryny kwasem chromowym i produkt reakcji przerabia się dalej. Semikarbazon ketoctanu topi się w 273°C, a oksyketon w 183°C. Oksyketon acetylowany topi się w temperaturze 164° — 165°C, oksym zaś oksyketonu w temperaturze 214° — 215°C (w 218°C z wytworzeniem przezroczystej cieczy). Skręcalność oksyketonu w alkoholu metylowym wynosi $(\alpha)_D = + 103^\circ$, a w absolutnym alkoholu etylowym $(\alpha)_D = + 94,06^\circ$.

Przykład IV. W przykładach II i III można zamiast kwasu chromowego zastosować również nadmanganian potasu. Potrzebna ilość wagowa tego środka utleniającego wynosi półtorakrotną ilość kwasu chromowego.

Przykład V. Octan dwuhydrositosteryny poddaje się utlenianiu, opisanemu w przykładach I i II. Semikarbazon acetyloksyketonu, wyosobniony z produktu reakcji, topi się w temperaturze 261°C, a próbka mieszaniny z tak samo topiącym się produktem z przykładu II nie daje obniżenia.

Przykład VI. Octan koprosteryny utlenia się kwasem chromowym w sposób, opisany w przykładach I i II, a produkt utleniania przerabia się dalej również w sposób, opisany w tych przykładach. Otrzymany semikarbazon acetyloksyketonu topi się w temperaturze 245°C. Kwaśne i alkaliczne zmydlenie tego ostatniego prowadzi do odpowiedniego oksyketonu o temperaturze topnienia 151° — 152°C.

Przykład VII. Sposobami według przykładów poprzednich można również utlenić octan epi-koprosteryny. Otrzymany semikarbazon acetyloksyketonu topi się w temperaturze 254° — 255°C, a otrzyma-

ny z niego oksyketon w temperaturze 150° — 151°C.

Przykład VIII. Z estru kwasu litocholowego w znany sposób metodą Bouveault'a działaniem dużego nadmiaru sodu w roztworze alkoholu absolutnego wytwarza się odpowiedni diol, topiący się w temperaturze 179° — 180°C. Z tego związku przez traktowanie bezwodnikiem octowym otrzymuje się dwuocian. 15 części tego dwuocianu rozpuszcza się w 730 częściach lodowatego kwasu octowego i utlenia w sposób, opisany w przykładzie I, 22 częściami trójtlenku chromu w 270 częściach 90%-owego rozwodnionego lodowatego kwasu octowego. Otrzymany semikarbazon ketoocianu topi się w temperaturze 254° — 255°C i jest, jak również otrzymany z niego oksyketon, identyczny z odpowiednimi związkami, opisanymi w przykładzie VII, otrzymanymi z octanu epi-koprosteryny, jeśli idzie o punkt topnienia.

Przykład IX. Sposobem, opisanym w przykładzie I, utlenia się kwas acetylolitocholowy albo jego ester, przyczem otrzymuje się wynik taki sam, jak w przykładzie VII i VIII.

Przykład X. Obojętne produkty utlenienia octanu epi-dwuhydrocholesteryny z przykładu III można po oddzieleniu niezmienionego materiału początkowego przez krystalizację z alkoholu potraktować również innymi odczynnikami na ketony. Na przykład 100 g obojętnego oleju gotuje się przez kilka godzin z 20 g chlorowodoru hydroksyloaminy i 40 g octanu sodowego w roztworze 1 litra 95%-owego alkoholu. Z alkoholowego roztworu po ostygnięciu wydziela się trudno rozpuszczalny

oksym acetyloksyketonu. Przez stężenie ługu macierzystego i pozostawienie w spokoju można otrzymać dalszą ilość tego produktu, który, po krystalizacji z alkoholu metylowego, topi się w temperaturze około 215°C z rozkładem. Przez gotowanie tego oksymu z alkoholowym roztworem kwasu szczawiowego otrzymuje się oksyketon o punkcie topnienia 183°C.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania wielordzeniowych ketonów pierścieniowych ze steryn i kwasów żółciowych względnie ich pochodnych i produktów częściowego rozkładu, znamienny tem, że traktuje się środkami utleniającymi takie pochodne nasyconych steryn i kwasów żółciowych, których grupy wodorotlenowe, zawarte w rdzeniu, zostały zabezpieczone przez podstawienie przed bezpośrednim utlenianiem, nieprzetworzony materiał początkowy usuwa się przez krystalizację, z obojętnych produktów utlenienia wydziela się zawarte w nich ketony pierścieniowe, ewentualnie po uprzedniej destylacji, zapomocą odczynników na ketony, wreszcie z wytworzonych pochodnych ketonów regeneruje się wolne ketony, a istniejące grupy estrowe lub inne grupy podstawione usuwa się, przywracając zpowrotem grupy wodorotlenowe.

Gesellschaft
für Chemische Industrie
in Basel.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.