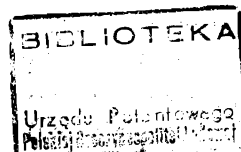


Warszawa, 10 kwietnia 1937 r.

URZĄD PATENTOWY



07c 169/34



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 24573.

Kl. 12 o, 25.

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

Sposób wytwarzania alkoholi stereoizomerycznych.

Zgłoszono 24 października 1935 r.

Udzielono 18 lutego 1937 r.

Pierwszeństwo: 31 października 1934 r. (Szwajcaria).

W patencie Nr 22 676 opisano wytwarzanie wielordzeniowych ketonów pierścieniowych ze steryn i kwasów żółciowych. Obecnie wykryto, że przez uwodornianie takich ketonów pierścieniowych można każdorazowo otrzymać dwa alkohole stereoizomeryczne. Alkohole te wywodzą się od odpowiednich ketonów w ten sposób, że grupa wodorotlenowa, powstająca podczas uwodorniania grupy ketonowej, w jednym przypadku znajduje się z jednej strony układu pierścieniowego, a w drugim przypadku — po przeciwnej stronie tego układu.

Zależnie od wyboru warunków reakcji, zwłaszcza w razie zastosowania kwaśnego,

obojętnego względnie zasadowego środowiska, w którym się redukcję przeprowadza, otrzymuje się jeden z obu możliwych alkoholi stereoizomerycznych albo mieszaniny obu postaci.

Jako produkty wyjściowe mogą służyć np. oksyketony, które można wytwarzać według wspomnianego patentu, jak również ich pochodne, np. ich estry, etery lub związki podobne. Zastosowanie oksyketonów prowadzi do dioli stereoizomerycznych. Redukcję uskutecznia się celowo za pomocą wodoru zaktywowanego, tak więc np. za pomocą wodoru w obecności katalizatorów z grupy platyny, niklu, kobaltu, mieszanin katalizatorów itd., albo też za

pomocą wodoru *in statu nascendi*, np. za pomocą sodu w alkoholach. Jako rozpuszczalniki do uwodorniania katalitycznego można stosować lodowaty kwas octowy, alkohole, jak metylowy lub etylowy, eter itd.

Co się tyczy stereoizomerii otrzymanych dioli względnie ich pochodnych, to odnośnie budowy przestrzennej całego szkieletu pierścieniowego dotychczas nie stanowczego jeszcze powiedzieć nie można. Wynika jednakże istotnie, że podczas uwodorniania katalitycznego w środowisku kwaśnym w obecności katalizatorów z grupy platyny prawie wyłącznie powstaje tylko jeden izomer, natomiast w roztworze obojętnym albo zasadowym, jak również przy uwodornianiu niekatalitycznym może powstawać równocześnie również drugi izomer przeważnie w znacznych ilościach.

Produkty wytwarzane według sposobu niniejszego pod względem jakości dorównują ketonom będącym ich podstawą; są jednakże znacznie mocniejsze. Tak więc np. diol o punkcie topnienia 223°C otrzymywany według przykładu I powoduje zwiększenie powierzchni grzebienia kapłonego o 20% już w dawce trzykrotnie mniejszej, niż dawka oksy - ketonu stosowana do wytworzenia tego diolu. To samo dotyczy również jednooctanu diolu wytwarzanego według przykładu VI w porównaniu z octanem wyjściowego oksyketonu.

Przykład I. 16,7 mg androsteronu 3 - epi - oksy - etio - allo - cholanonu (17) wytworzonego przez utlenienie epi - dwuhydro - cholesteryny uwodornia się katalitycznie w 1 cm³ lodowatego kwasu octowego w obecności 50 mg stężonego kwasu siarkowego i 7 mg tlenku platyny. Po pobraniu 1 mola wodoru załącza się mieszaninę reakcyjną eterem, a po odsączeniu katalizatora przemywa ługiem i wodą. Eter odparowuje się, a pozostałość w celu zmydlenia istniejącego zacetylowanego produktu gotuje się z 0,4 n ługiem alkoholowym.

Następnie alkohol odpędza się w próżni, a pozostałość zadaje eterem i wodą. Produkt znajdujący się w eterze (16,6 mg) wykazuje już w stanie surowym punkt topnienia 220 — 222°C (poprawiony). Przez przekrystalizowanie z octanu etylowego podwyższa się punkt topnienia produktu do 223°C (poprawiony). Zgodnie z analizą otrzymany związek jest to diol o wzorze: $C_{19}H_{32}O_2$.

W celu wytworzenia dwuoctanu diolu ogrzewa się 110 mg diolu w ciągu krótkiego czasu z 2 cm³ suchej pirydyny i 2 cm³ bezwodnika octowego dopóty, aż składniki się rozpuszczą. Następnie pozostawia się mieszaninę jeszcze w ciągu pewnego czasu w temperaturze pokojowej, odparowuje w próżni do sucha i otrzymaną wykryształizowaną pozostałość przemywa się alkoholem metylowym. Punkt topnienia otrzymanego dwuoctanu diolu wynosi 162 — 163°C (poprawiony) i po przekrystalizowaniu z alkoholu nie zmienia się.

Przykład II. 44 mg androsteronu uwodornia się w 1,5 cm³ 95% -owego alkoholu w obecności 16,4 mg tlenku platynowego i 10 mg stężonego kwasu siarkowego. Dalszą przeróbkę uskutecznia się jak w przykładzie I i otrzymuje się po przekrystalizowaniu diol o punkcie topnienia 223°C (poprawiony).

Przykład III. 17,5 mg androsteronu uwodornia się w 1,5 cm³ 95% -owego alkoholu w obecności 7 mg tlenku platyny. Po odsączeniu i przemyciu katalizatora rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje się z octanu etylowego. Punkt topnienia otrzymanej mieszaniny dioli wynosi 205 — 208°C (poprawiony), a po ponownym przekrystalizowaniu — 213 — 215°C (poprawiony). Analiza obu frakcyj odpowiada związkowi o wzorze: $C_{19}H_{32}O_2$. Przez dalsze oczyszczanie, zwłaszcza przez wielokrotną krystalizację cząstkową i przez sublimację, udaje się rozdzielić wytworzone diole na diol o punkcie topnienia 223°C

opisany w przykładzie I oraz na diol, który po przekrystalizowaniu z octanu etylowego topnieje w temperaturze około 205°C.

Przykład IV. 28,7 mg androsteronu uwodornia się w roztworze 50 mg sodu w 1,5 cm³ alkoholu 95%-owego w obecności 11,2 mg tlenku platyny. W celu przeróbki wstrząsa się mieszaninę reakcyjną z eterem i wodą. Po odparowaniu eteru pozostałość przekrystalizowuje się z octanu etylowego. Tak otrzymana mieszanina dioli o wzorze: $C_{19}H_{32}O_2$ topnieje w temperaturze 211 — 213°C (poprawiony).

Również i tutaj, jak w przykładzie III, można rozdzielić produkt otrzymany na dwa diole topniejący niżej i topniejący wyżej.

Przykład V. 13,7 mg 3 - epi - oksy - etio - cholanonu — (17) wytworzonego przez utlenienie epi - kopro - steryny uwodornia się w 1,5 cm³ 95%-owego alkoholu w obecności 3 mg tlenku platyny. Uwodornianie przerywa się po pobraniu 1 mola wodoru. Następnie odsąca się katalizator, przemywa się go, odparowuje rozpuszczalnik, a pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylowego. Otrzymany diol o wzorze: $C_{19}H_{32}O_2$ topnieje ostro w temperaturze 233 — 234°C (poprawiony).

Przykład VI. 72 mg octanu androsteronu (wytworzonego przez utlenienie octanu epi - dwuhydro - cholesteryny) wstrząsa się w 3,5 cm³ alkoholu z dodatkiem 1 kropli stężonego kwasu siarkowego z wodorem w obecności tlenku platyny. Po pobraniu 1 mola wodoru oddziela się katalizator, pozostałą mieszaninę zadaje się wodą i eterem i warstwę eterową suszy się. Przez przekrystalizowanie pozostałości z metanolu po odparowaniu eteru otrzymuje się jednooctan diolu o wzorze: $C_{21}H_{34}O_3$ w postaci pięknych blaszek o punkcie topnienia 183 — 183,5°C.

Odpowiedni jedno-benzoesan diolu o punkcie topnienia 215 — 220°C można otrzymać w podobny sposób wychodząc z

benzoesanu oksyketonu o wzorze: $C_{19}H_{30}O_2$ o punkcie topnienia 178 — 178,5°C. Przez przekrystalizowanie np. z alkoholu punkt topnienia jednobenzoesanu diolu można podwyższyć do 226 — 228°C.

Przykład VII. 50 mg androsteronu rozpuszczonych w 2 cm³ alkoholu wstrząsa się pod ciśnieniem w temperaturze 40°C z wodorem w obecności katalizatora niklowego strąconego na proszku otrzymanym z talerza glinianego. Po pobraniu obliczonej ilości wodoru odsąca się katalizator, odpędza alkohol i otrzymaną mieszaninę dioli oczyszcza się według przykładu III.

Przykład VIII. 50 mg androsteronu redukuje się w roztworze 10 cm³ wrzącego alkoholu metylowego przez dodanie 0,5 g sodu. Mieszaninę reakcyjną przerabia się przez dodanie wody i eteru, a substancję rozpuszczalną w eterze pozostawia się z alkoholowym roztworem octanu semikarbazydu, aby usunąć ewentualnie obecną małą ilość oksyketonu. Po odparowaniu roztworu wyciąga się produkt reakcji eterem na zimno, po czym odpędza się eter i oczyszcza pozostałość przez przekrystalizowanie z octanu etylowego i sublimację w próżni (pod ciśnieniem około 0,01 mm i w temperaturze 130°C). W ten sposób z otrzymanej mieszaniny dioli można w stanie czystym otrzymać diol topniejący w 223°C.

Przykład IX. Roztwór 1 g ortęci glinowej w 100 cm³ bezwodnego alkoholu izopropylowego zadaje się 0,1 g androsteronu i w ciągu 5 godzin oddestylowuje się stopniowo 90 cm³ rozpuszczalnika. Produkt reakcji wyciąga się eterem i ponownie przemywa wodą. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się krystaliczną mieszaninę obu dioli stereoizomerycznych, która topnieje w temperaturze 200 — 210°C; może ona znaleźć zastosowanie bezpośrednio. Za pomocą krystalizacji cząstkowej, np. z octanu etylowego, jak również za pomocą sublimacji cząstkowej w próżni można do-

kładnie rozdzielić oba składniki względnie otrzymać je w postaci czystej.

Przykład X. 900 mg estru androsteronu jednobursztynowego o punkcie topnienia 185°C (poprawiony) wytworzonego z oksyketonu przez ogrzewanie z bezwodnikiem bursztynowym redukuje się w 40 cm^3 dwuoksanu z dodatkiem $4,5\text{ cm}^3$ wody i 120 mg stężonego kwasu siarkowego za pomocą wodoru w obecności tlenku platyny (500 mg). Produkt reakcji wyciąga się eterem i roztwór eterowy przemywa wodą i suszy. Podczas stężania roztworu eterowego wykrystalizowuje ester uwodorniony. Po przekrystalizowaniu z eteru produkt topnieje w temperaturze stałej $207 - 208^{\circ}\text{C}$.

Przykład XI. 290 mg trans - androsteronu 3 - oksy - etio - allo - cholanonu (17) wytworzonego przez utlenianie dwuhydrocholesteryny redukuje się w roztworze 6 cm^3 lodowatego kwasu octowego z dodatkiem $0,16\text{ cm}^3$ stężonego kwasu solnego za pomocą wodoru w obecności tlenku platyny (34 mg). Ilość pobranego wodoru wynosi 1 mol i reakcja kończy się po upływie krótkiego czasu.

Wówczas katalizator odsącza się, rozcieńcza mieszaninę reakcyjną wodą i wyciąga eterem produkt reakcji. Roztwór eterowy przemyty do odczynu obojętnego odparowuje się, a pozostałość w celu zmydlenia gotuje się z roztworem ługu potasowe-

go w alkoholu metylowym. Kryształy otrzymane przez dodanie gorącej wody odsącza się, suszy i przekrystalizowuje z octanu etylowego. Otrzymuje się od razu jednorodny diol, który po dobrym wysuszeniu topnieje w 168°C (poprawiony).

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania alkoholi stereocizomerycznych, znamienny tym, że wielordzeniowe ketony pierścieniowe względnie ich pochodne, które można otrzymywać według patentu Nr 22 676 ze steryn i kwasów żółciowych, redukuje się w roztworze kwaśnym, obojętnym lub zasadowym.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że redukcję przeprowadza się za pomocą wodoru w obecności katalizatorów.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że redukcję przeprowadza się za pomocą wodoru w obecności katalizatorów z grupy platyny, ewentualnie w obecności mocnych kwasów mineralnych.

Gesellschaft
für Chemische Industrie
in Basel.

Zastępca: M. Skrzykowski,
rzecznik patentowy.

