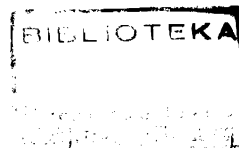


Warszawa, 15 maja 1937 r.

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 24747.

Kl. 12 o, 25.

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

Sposób wytwarzania pregnenolonów o wzorze $C_{21}H_{32}O_2$.

Zgłoszono 3 sierpnia 1935 r.

Udzielono 25 marca 1937 r.

Pierwszeństwo: 4 sierpnia 1934 r. (Niemcy).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania pregnenolonów o wzorze $C_{21}H_{32}O_2$.

Sposób według wynalazku polega na tym, że kwasy 3 - oksy - bisnor - cholenowe, najlepiej w postaci ich estrów, poddaje się przemianie za pomocą związków metaloorganicznych, najlepiej magnezo - organicznych, np. związków Grignard'a; z utworzonych przy tym karbinoli odszczepia się trzeciorzędową grupę wodorotlenową i sąsiedni trzeciorzędowy atom wodoru w postaci wody i tak otrzymane podwójnie nienasycone związki poddaje się zabezpieczając wiązanie podwójne rozszczepianiu utleniającemu, najlepiej ozonem. Zależnie od tego, czy zabezpieczenie wiązania podwój-

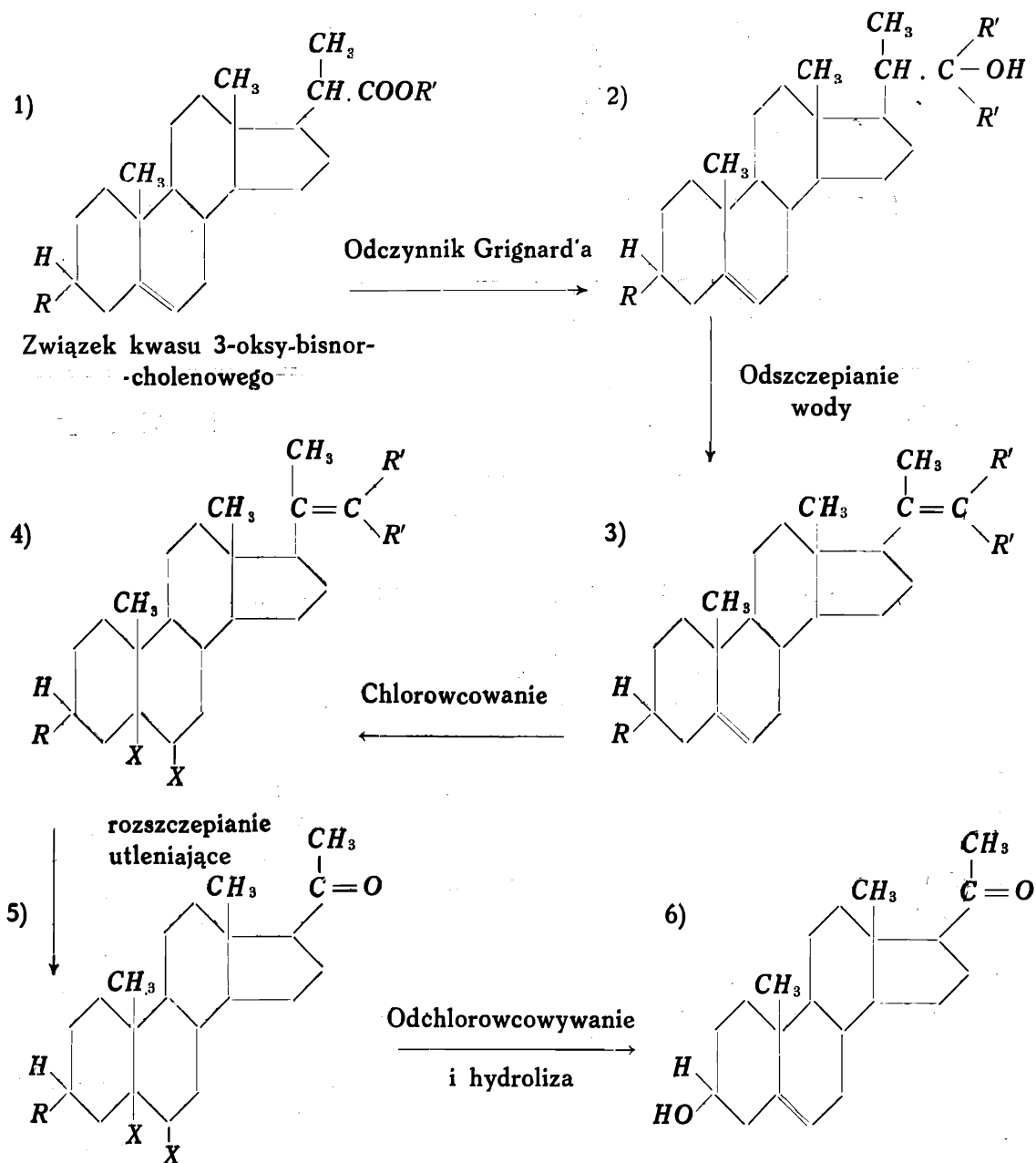
nego uskutecznilo za pomocą chlorowca, czy też chlorowcowodoru, otrzymuje się bądź dwu-, bądź jedno - chlorowcowane produkty, z których daje się otrzymywać przez odszczepienie chlorowca względnie chlorowcowodoru odnośne pregnenolony.

Przy tym sposobie wytwarzania pregnenolonów grupę hydroksylową przy 3 atomie węgla podczas rozszczepiania utleniającego związku podwójnie nienasyconego, a najlepiej również podczas traktowania estrów kwasu 3 - oksy - bisnor - cholenowego, przeprowadza się np. przez estrowanie, eterowanie lub czynność podobną w grupę, która daje się z powrotem przeprowadzić za pomocą hydrolizy w grupę hydroksylową.

Różne fazy reakcji można przedstawić

za pomocą wzorów następujących, w których litera *R* oznacza grupę *OH*-, *O*-acylową, *O*-arylową i grupy podobne, a litera

R' — grupę alkylową, arylową albo podobną, podczas gdy litery *X*, *X* oznaczają przyłączony chlorowiec lub chlorowcowodór.



Poniżej podane przykłady służą do wyjaśnienia sposobu według wynalazku niniejszego.

Przykład I. Ze stygmasteryny według Fernholza (Annalen 507, str. 128, 1933) wytwarza się kwas acetoksy - bisnor - cho-

lenowy i zmydla go przez gotowanie za pomocą 5%-owego roztworu wodorotlenku potasowego w alkoholu metylowym na wolny kwas 3 - hydroksy - bisnor - cholenowy (punkt topnienia 295°C). Z kwasu tego w wyniku reakcji z dwuazometanem w roztworze metanolowo - eterowym otrzymuje się ester metylowy o punkcie topnienia 140°C. 2,4 g estru metylowego kwasu oksy - bisnor - cholenowego w 150 cm³ eteru absolutnego dodaje się mieszając do roztworu 3,9 g magnezu w postaci wiórków lub proszku i 25,2 g bromobenzenu w 150 cm³ eteru absolutnego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, eter oddestylowuje się, a pozostałość ogrzewa się w ciągu 8 godz na kąpieli wodnej; następnie produkt reakcji zadaje się lodem, zakwasza rozcieńczonym kwasem siarkowym i dokładnie wyciąga eterem. Po oddestylowaniu eteru produkt reakcji w celu usunięcia produktów ubocznych destyluje się z parą wodną, wreszcie zawarty w nim niezmydlony ester zmydla się przez gotowanie z roztworem metanolowym wodorotlenku potasowego. Roztwór po zmydleniu zakwasza się, ponownie destyluje z parą wodną, a pozostałość wyciąga eterem i uwalnia od składnika kwasowego przez wstrząsanie z rozcieńczonym ługiem sodowym. Następnie roztwór eterowy odparowuje się i zadaje podwójną objętością lodowatego kwasu octowego, gotuje w ciągu kilku godzin pod chłodnicą zwrotną, oddestylowuje lodowaty kwas octowy, a pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Większa część produktu reakcji przechodzi w temperaturze 270 — 280°C pod ciśnieniem 0,001 mm jako żółtawy olej, który się szybko zestala. Wydajność otrzymanego związku wynosi 1,2 g; ze związku tego przez ogrzewanie z 5 g bezwodnika octowego otrzymuje się podwójnie nienasycony octan produktu, powstałego wskutek odszczepienia wody, o wzorze: $C_{22}H_{32}O(R')_2$

i o punkcie topnienia 216 — 217°C. 0,4 g tego octanu rozpuszcza się w 20 cm³ chloroformu i oziębiając lodem wkrapla 0,125 g bromu (2 atomy na cząsteczkę) w 5 cm³ chloroformu. Do tego roztworu zawierającego obecnie dwubromek octanu wprowadza się chłodząc lodem strumień zozonizowanego tlenu dostarczający w ciągu minuty 6 mg ozonu. Po usunięciu chloroformu na pozostałość w celu odbromowania jej działa się 1 g pyłku cynkowego i 20 cm³ lodowatego kwasu octowego i ogrzewa w ciągu godziny do łaźni wodnej. Następnie roztwór w lodowatym kwasie octowym przesącza się, rozcieńcza wodą i wyciąga eterem. Wyciąg eterowy przemycza się ługiem sodowym, odbarwia węglem zwierzęcym i odparowuje. W ten sposób otrzymuje się octan hydroksy-ketonu pregnenolonu o wzorze: $C_{19}H_{32}O_2$ w postaci masy oleisto-krystalicznej, która po przekrystalizowaniu z alkoholu rozcieńczonego wykazuje punkt topnienia 146 — 147°C.

Za pomocą reakcji z octanem semikarbazynu otrzymuje się semikarbazon o punkcie topnienia 263°C, a przez rozszczepienie tego związku otrzymuje się wolny oksy-keton o wzorze: $C_{21}H_{32}O_2$ i o punkcie topnienia 190°C. Wydajność tego związku wynosi mniej więcej 0,15 g. Ten sam oksy-keton otrzymuje się przez bezpośrednie zmydlenie octanu.

Przykład II. Z 35 g suchych wiórków magnezowych, 220 g bromobenzenu i 440 cm³ eteru wysuszonego nad sodem wytwarza się dodając około 10 mg jodu roztwór eterowy bromku fenylomagnezowego, przy czym ciecz reakcyjną utrzymuje się po dodaniu odczynników w stanie wrzenia jeszcze w ciągu 1½ godziny. Do roztworu tego wkrapla się 20 g estru metylowego kwasu 3 - acetoksy - bisnor - cholenowego rozpuszczonych w 450 cm³ suchego eteru. Po tym do cieczy reakcyjnej dodaje się oddestylowując jednocześnie eter 600 cm³ to-

luenu wysuszonego nad sodem i ogrzewa ją w ciągu 10 godzin na wrzącej kąpieli wodnej.

Przy poszczególnych przemianach masę reakcyjną miesza się.

W celu przeróbki produktu reakcji roztwór toluenowy wylewa się do wody lodowatej i zadaje rozcieńczonym kwasem siarkowym. Po dodaniu eteru usuwa się oddzielającą się warstwę wodną i pozostały roztwór eterowo-toluenowy odparowuje się do sucha w próżni. Po zmydleniu pozostałości przez gotowanie z 5%-owym roztworem wodorotlenku potasowego w alkoholu metylowym zmydlony roztwór zakwasza się rozcieńczonym kwasem siarkowym do odczynu kwaśnego wobec wskaźnika kongo i destyluje przez czas dłuższy z parą wodną. Otrzymany karbinol gotuje się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin w 150 cm³ lodowatego kwasu octowego. Po oddestylowaniu lodowatego kwasu octowego w próżni pozostałość acetyluje się przez ogrzewanie przez czas krótki (około 10 do 15 min) z bezwodnikiem kwasu octowego; utworzony octan wydziela się z roztworu reakcyjnego przez dodanie około 100 cm³ alkoholu i, w razie potrzeby, przekrystalizowuje z chloroformu. Otrzymuje się przy tym 16 — 18 g podwójnie nienasyconego octanu produktu, powstałego po odszczerpieniu wody, o wzorze: $C_{22}H_{32}O(R'_1)_2$, topniejącego w temperaturze 213 — 217°C.

Ten podwójnie nienasycony octan rozpuszcza się w 300 cm³ czterochlorku węgla i w celu zabezpieczenia przy utlenianiu podwójnego wiązania w pierścieniu zadaje ochładzając lodem odpowiednią ilość bromu odpowiadającą 2 atomom bromu na 1 mol podwójnie nienasyconego octanu w 120 cm³ czterochlorku węgla. Następnie czterochlorek węgla odparowuje się w próżni i pozostałość rozpuszcza w 330 cm³ chloroformu. Do tego roztworu ochładzając go z zewnątrz mieszaniną lodu i soli kuchennej wprowadza się ozon w ciągu mniej wię-

cej 7 godzin, po czym odparowuje się chloroform w próżni w temperaturze 40°C, pozostałość rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym i z produktu reakcji usuwa brom dodając porcjami pyłu cynkowego. Następnie ciecz reakcyjną rozcieńcza się wodą, zlewa z nad pyłu cynkowego, przemycywa ponownie wodą i wyciąga eterem; roztwór eterowy przemycywa się ługiem sodowym i pozostałość otrzymaną po odparowaniu eteru zmydla 5%-owym roztworem wodorotlenku potasowego w alkoholu metylowym.

Po zakwaszeniu zmydlonego roztworu i wyciągnięciu go eterem, przy zagęszczaniu przemytego i wysuszonego wyciągu część pregnenolonu otrzymuje się wprost w postaci krystalicznej, część zaś pozostałą w ługu macierzystym wydziela się jako semikarbazony zadając octanem semikarbazonydu.

Rozszczepianie pregnenolonosemikarbazonu o punkcie topnienia 238 — 240°C uskutecznia się przez 2-godzinne ogrzewanie z roztworem rozszczepiającym zawierającym w 75 cm³ etanolu 15 cm³ H₂O i 10 cm³ stężonego kwasu siarkowego. W celu wyosobnienia pregnenolonu mieszaninę reakcyjną zadaje się w sposób zwykły wodą i wyciąga eterem. Otrzymuje się około 4 — 5 g pregnenolonu o punkcie topnienia 190°C.

Pregnenolony otrzymywane sposobem niniejszym są substancjami cennymi; można je np. przerabiać na pregnendiony, posiadające właściwości hormonu ciała żółtego (Corpus luteum).

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania pregnenolonów o wzorze $C_{21}H_{32}O_2$, znamienny tym, że kwas 3 - oksy - bisnor - cholenowy, najkorzystniej w postaci jego estru, wprowadza się w reakcję ze związkami metaloorganicznymi, po czym z otrzymanych karbinoli trzeciorzędową grupę hydroksylową i sąsiedni trzeciorzędowy atom wodoru od-

szczepia się w postaci wody i tak otrzymane podwójnie nienasycone związki poddaje się rozszczepianiu utleniającemu zabezpieczając przejściowo wiązanie podwójne w pierścieniu.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako związki metaloorganiczne stosuje się związki Grignard'a.

3. Sposób według zastrz. 1 — 2, znamienny tym, że rozszczepianie utleniające uskutecznia się za pomocą ozonu.

4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamienny tym, że podwójne wiązanie w pierścieniu przejściowo zabezpiecza się za pomocą chlorowca, jak np. bromu, lub za pomocą chlorowcowodoru, jak np. chlorowodoru.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamienny tym, że grupę hydroksylową przeprowadza się przejściowo przez estrowanie, eterowanie lub czynność podobną w grupę, którą można z powrotem przeprowadzić w grupę hydroksylową.

6. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamienny tym, że wydzielanie związku pregnenolonowego z mieszaniny reakcyjnej uskutecznia się za pomocą odczynników ketonowych, jak semikarbazydów lub substancji podobnych.

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

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.