

Warszawa, 10 września 1938 r.

URZĄD PATENTOWY



C 07c 169/20

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 26842.

Kl. 12 o, 25.

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

Sposób wytwarzania oksyketonów szeregu androstanu względnie ich estrów.

Zgłoszono 17 czerwca 1936 r.

Udzielono 25 czerwca 1938 r.

Pierwszeństwo: 18 czerwca 1935 r. dla zastrz. 1; 23 lipca 1935 r. dla zastrz. 2 i 12;
2 sierpnia 1935 r. dla zastrz. 3, 4 i 11; 5 października 1935 r. dla zastrz. 5 i 6;
12 grudnia 1935 r. dla zastrz. 7 — 10 (Szwajcaria).

Nieznane są jeszcze izomery podstawowych oksyketonów nasyconego lub nienasyconego szeregu androstanu, których grupy wodorotlenowe i ketonowe w porównaniu ze związkami szeregu androsteronu są względem siebie przedstawione.

Wykryto, że można otrzymać te oksyketony względnie ich estry, jeśli dwuestry diolów typu nasyconych lub nienasyconych androstandiolów - (3,17) częściowo się zmydli, a wytworzoną wolną grupę karbinolową (w położeniu 3) utleni się do grupy ke-

tonowej, ewentualnie zabezpieczając przejściowo istniejące wiązania podwójne, i otrzymane ketoestry ewentualnie oczyści się oraz je zmydli. Szczególnie korzystnie jest stosować przy tym, jako materiały wyjściowe, mieszane dwuestry diolów typu nasyconych lub nienasyconych androstandiolów, zwłaszcza zaś takie estry, w których grupa wodorotlenowa jest w położeniu 3 zestryfikowana resztą kwasową, zmydlającą się stosunkowo łatwo, a w położeniu 17 — resztą kwasową, zmydlającą się sto-

sunkowo trudno. Można jednakże stosować, jako materiały wyjściowe, również wolne diole, częściowo je estryfikować i powstałe przy tym diole, jednokrotnie zestryfikowane w położeniu 17, najlepiej po uprzednim oczyszczeniu, utleniać w wyżej opisany sposób.

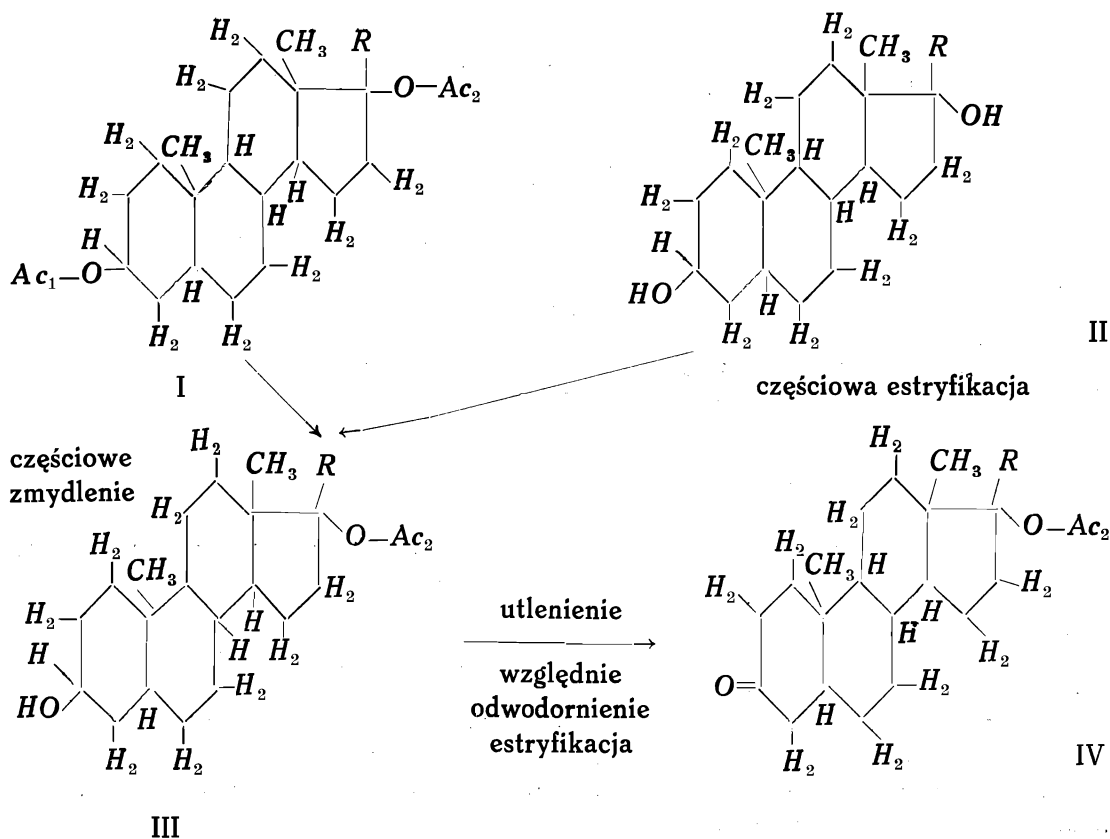
Te same oksyketony otrzymuje się również, jeśli wolne diole, ewentualnie przy przejściowym zabezpieczeniu istniejących wiązań podwójnych, bezpośrednio częściowo utleni się i od produktu reakcji oddzieli związku utlenione w położeniu 3.

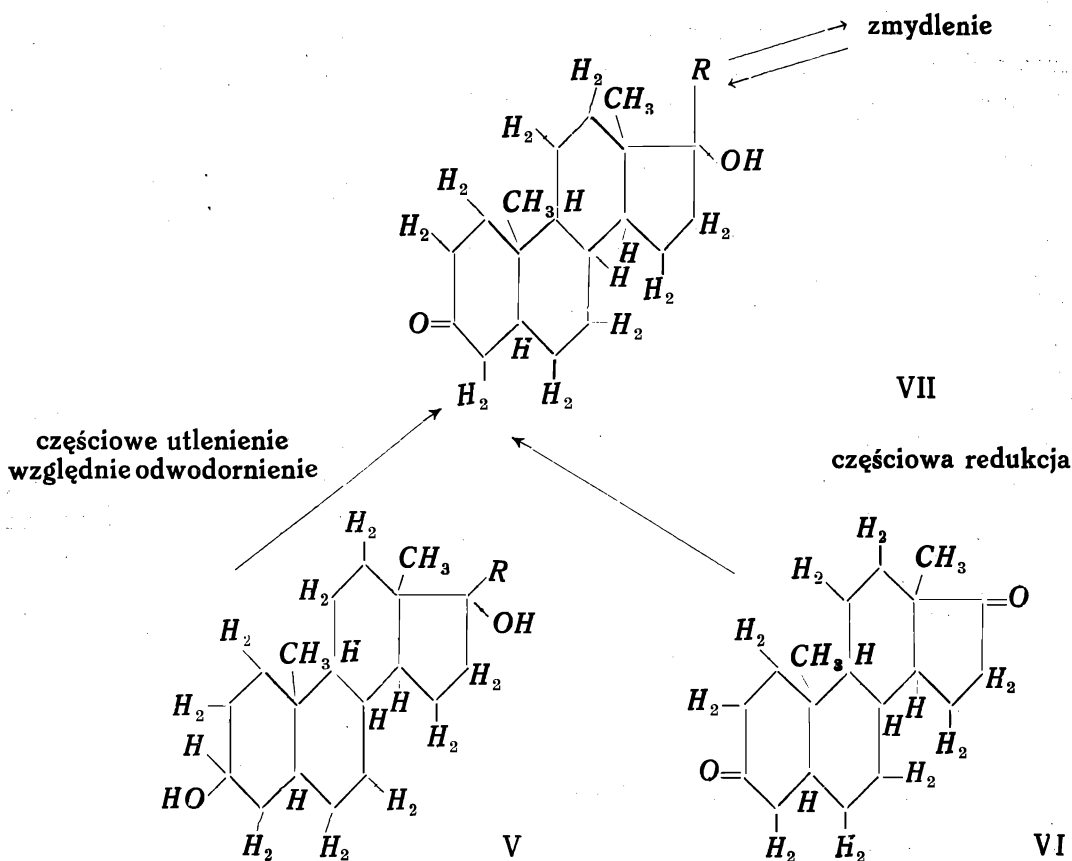
Wreszcie można również otrzymywać te

nowe oksyketony poddając częściowej redukcji dwuketony typu androstandionu - - (3,17) i oddzielając od produktów redukcji związki 3 - keto - 17 - oksy.

Zamiast przez utlenienie udaje się również grupę karbinolową w położeniu 3 przeprowadzić w grupę ketonową za pomocą środków odwodorniających.

Różne sposoby postępowania wyjaśniono za pomocą następujących wzorów, przy czym litery Ac_1 i Ac_2 oznaczają jednakowe lub różne reszty acylowe, litera zaś R oznacza wodór albo jednowartościową resztę węglowodorową:





Jako odpowiednie środki utleniające do przeprowadzania reakcji według wzoru III w postać według wzoru IV albo reakcji według wzoru V w postać według wzoru VII można stosować np. związki chromu sześciowartościowego, jak np. roztwór kwasu chromowego w lodowatym kwasie octowym, następnie tlenek miedzi i związki podobne. Podczas utleniania nienasyconych dioli względnie ich estrów na oksyketony względnie ich estry korzystnie jest zabezpieczać podwójne wiązanie między atomami węgla od działania środka utleniającego, np. przez przyłączanie chlorowca albo chlorowcowodoru, a po skończonym utlenieniu chlorowiec usuwa się np. przez traktowanie w lodowatym kwasie octowym albo w benzenie cynkiem, katalitycznie pobu-

dzonym wodorem albo jodkami alkyłowymi, chlorowco-wodór zaś usuwa się za pomocą środków zasadowych, np. amin trzeciorzędowych. Przeprowadzenie wolnych dioli w związki 3 - keto - 17 - oksy przez utlenienie grupy 3 - karbinolowej uskutecznia się korzystnie zwłaszcza wówczas, gdy pierścieniowy atom węgla w położeniu 17 jest połączony z resztą węglowodorową.

W razie gdy podczas częściowego zmydlenia zastosuje się, jako materiały wyjściowe, dwuestry mieszane, to jest najlepiej, gdy zastosuje się np. takie, które w położeniu 3 zawierają resztę niższego kwasu tłuszczowego, jak np. resztę kwasu octowego albo mrówkowego, w położeniu zaś 17 resztę wyższego kwasu tłuszczowego, jak walerianowego, karbaminowego, ben-

zoesowego, resztę izomerycznych kwasów toluylowych, resztę kwasu sześćiohydro - benzoowego albo także resztę kwasów chlorowco - wodorowych.

Wymienione dwuistry mieszane otrzymuje się działając na 3 - jedno - istry diolów typu nasyconych lub nienasyconych androstandiolów środkami acylującymi, które zawierają resztę kwasową inną niż reszta kwasowa obecna już w cząsteczce.

Częściowe zmydlenie można wykonać np. w alkoholu metylowym albo etylowym, a także w wyższych alkoholach, w dwuoksanie, acetonie i podobnym rozpuszczalniku. Przy użyciu alkoholi następuje przeważnie przeestryfikowanie obok właściwego zmydlenia, tak iż często zużyta zostaje ilość łągu znacznie mniejsza od ilości wyliczonej teoretycznie. Wskutek tego też niekoniecznie trzeba stosować wyliczoną ilość łągu, lecz można również stosować ilość tę w przybliżeniu. Na skutek tego, jak również przez zmianę stężenia łągu w mieszaninie reakcyjnej i zmianę temperatury tejże można w sposób korzystny zmieniać czas trwania reakcji.

Odpowiednimi środkami acylującymi, służącymi do przemiany według wzoru II w przemianę według wzoru III i według wzoru VII we wzór IV, są np. kwasy, ich haloidki albo bezwodniki, jak kwas benzoowy, octowy, mrówkowy, chlorek benzoylu, chlorek acetylu, bezwodnik octowy i związki podobne, ewentualnie w obecności środków wiążących kwas, jak np. zasad trzeciorzędowych lub łągów potasowcowych. Zwłaszcza przy użyciu haloidków kwasowych albo bezwodników kwasowych do częściowej estryfikacji według wzoru II stosuje się korzystnie ilość środka acylującego, wystarczającą do zestryfikowania tylko jednej grupy wodorotlenowej.

Podczas częściowej redukcji związku VI przerywa się uwodornianie po pochłonięciu ilości wodoru dostatecznej do zredukowania jednej grupy karbonylowej.

W celu odwodornienia grupy karbinolowej do ketonowej stosuje się najlepiej zwykłe środki odwodorniające, jak selen albo siarkę, poza tym również takie katalizatory metalowe, które należą do grupy katalizatorów uwodorniających i odwodorniających, jak miedź, platynę, pallad, złoto, nikiel itd. albo ich mieszaniny i stopy. Często dobrze jest przy tym pracę tę przeprowadzać w obecności substancji przyłączających wodór, jak: naftalenu, chinoliny, fenoli, kwasu cynamonowego, fumarowego, cykloheksanonu, benzofenonu, chinonów, aldehydów itd., i pod zmniejszonym ciśnieniem, albo tylko w obecności wspomnianych substancji, albo tylko pod zmniejszonym ciśnieniem, albo też w obecności gazów obojętnych. Proces odwodorniania według wynalazku różni się od procesu utleniania większą prostotą, zwłaszcza zaś przy zastosowaniu materiałów wyjściowych z rdzeniem nienasyconym zbyteczne staje się przejściowe zabezpieczanie podwójnych wiązań między atomami węgla za pomocą bromu lub środków podobnych.

Powstające oksyketony udaje się łatwo wydzielić w postaci czystej przez bezpośrednią krystalizację albo przez wytworzenie odpowiednich pochodnych. Takie pochodne otrzymuje się np. przez reakcję ze zwykłymi odczynnikami na ketony, jak semikarbazydem, tio - semi - karbazydem, hydroksyloaminą, amino - guanidyną, fenylo - hydrazyną i jej produktami podstawienia, obojętnymi lub zasadowymi acylo - hydrazdami itd. W celu oczyszczania i rozdzielania korzystne jest nieraz zacylowanie, np. bezwodnikiem octowym, chlorkiem benzoylu, chlorkiem dwunitro - benzoylu itd. Przez działanie środkami hydrolizującymi można powyższe związki rozszcześcić na ich składniki. Do oddzielania związków 3 - ketonowych od ewentualnie wytworzonych, jako produkty uboczne, 3 - oksy - związków, odpowiednie są również saponiny, jak np. digitonina, zwłaszcza gdy położenie

przestrzenne grupy wodorotlenowej w położeniu 3 odpowiada położeniu tej grupy w cholesterynie.

Nazwa „diol typu nasyconych lub nie-nasyconych androstandiolów - (3,17)” obejmuje nie tylko same odpowiednie stereo - izomeryczne androstandiole, lecz także ich produkty podstawienia w rdzeniu, np. związki podstawione w położeniu 17 resztami węglowodorowymi; jak grupą alkylową, aralkylową lub arylową; również pojęcie „3 - 17 - androstendion” obejmuje także izomeryczne 3,17 - etio - cholandiony. Jako materiały wyjściowe do wykonywania sposobu niniejszego nadają się np.: androstandiole - (3,17) $\Delta^{4,5}$ albo $\Delta^{5,6}$ - androstendiole - (3,17), 17 - metylo- albo 17 - etylo - androstandiole - (3,17), 17 - metylo- albo 17 - etylo - androstendiole - (3,17), przy czym każdorazowo zarówno grupy karbinolowe 3, jak i grupy karbinolowe 17 mogą się znajdować w położeniu *cis* względnie *epi*-, jak również w położeniu *trans*. Odpowiednimi poza tym materiałami wyjściowymi szeregu dionowego są między innymi androstendion - (3,17), $\Delta^{4,5}$ - androstendion - (3,17) oraz etio - cholandion - (3,17).

Nowe te oksy - ketony, jak również ich estry, wyróżniają się dużą aktywnością względem grzebienia koguciego oraz pęczczyka nasiennego.

Przykład I. 3,76 g dwuocetanu androstandiolu - (3,17) o punkcie topnienia 127 — 128°C pozostawia się w 1000 cm³ 0,01 normalnego roztworu ługu potasowego w alkoholu metylowym w ciągu 48 godzin w spokoju w temperaturze pokojowej. 17 - acetoksy - androstanol - (3), wytworzony przez częściowe zmydlenie, wytrąca się wodą po zagęszczeniu roztworu, po czym powstały osad odsącza się, przemywa wodą i suszy w próżni ponad pięciotlenkiem fosforu. Związek ten można bez dalszego oczyszczenia stosować do wytwarzania androstanol - (17) - onu - (3). W tym celu

otrzymany produkt rozpuszcza się w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego i oziębiając dodaje się do niego roztwór 0,8 g trójtlenku chromowego w 25 cm³ 90% -owego kwasu octowego. Po 14-godzinny stan mieszanki reakcyjnej w temperaturze pokojowej zadaje się ją małą ilością metanolu w celu zredukowania małego nadmiaru kwasu chromowego. Otrzymany roztwór rozcieńcza się wodą, a wytrącony produkt wyciąga się eterem. Roztwór eterowy przemyna się rozcieńczonym roztworem sody i wodą oraz odparowuje. Z pozostałości wyosabnia się octan androstanol - (17) - onu - (3), najlepiej przez przeprowadzenie go w trudno rozpuszczalny semikarbazon, który można oczyścić przez przekrystalizowanie z alkoholu absolutnego. Przez jednogodzinne ogrzewanie z mieszaniną 70% -owego kwasu siarkowego i alkoholu w stosunku 1 : 2 semikarbazon zmydla się bezpośrednio na androstanol - (17) - on - (3). Przez przekrystalizowanie z heksanu albo rozcieńczonego alkoholu daje się on oczyścić. Tworzy on bezbarwne kryształy o punkcie topnienia 182°C.

Przykład II. 3,74 g dwuocetanu $\Delta^{5,6}$ - androstendiolu - (3,17) o punkcie topnienia 165 — 166°C, w którym obie grupy wodorotlenowe odpowiadają prawdopodobnie konfiguracji *trans*, pozostawia się w 1000 cm³ alkoholu metylowego, do którego dodano uprzednio 0,45 g wodorotlenku potasowego, w ciągu 40 godzin w spokoju w temperaturze pokojowej. Po zobojętnieniu roztworu zagęszcza się go bardzo pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy $\Delta^{5,6}$ - 17 - acetoksy - androstanol - (3), wytworzony przez częściowe zmydlenie, strąca się wodą, wyciąga eterem, a następnie eter odparowuje. Tak otrzymany surowy jednoester oczyszcza się usuwając trudno rozpuszczające się składniki przez przekrystalizowanie z heksanu, po czym oczyszczony ester o punkcie topnienia 146 — 148°C zalewa się 50 cm³ lodowatego kwasu octo-

węgo i oziębiając wkrapla się doń roztwór bromu w lodowatym kwasie octowym dopóty, aż od razu nastąpi odbarwienie. Wówczas również na zimno dodaje się 1,0 g trójtlenku chromu, rozpuszczonego w 30 cm³ 90%-owego kwasu octowego, i całą tę masę pozostawia się przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do 1 litra wody, odsącza wytrącony produkt i przemywa dużą ilością wody. Tak otrzymany zbromowany keton w celu odbromowania zalewa się 50 cm³ lodowatego kwasu octowego, dodaje 20 g pyłku cynkowego oraz intensywnie wstrząsając ogrzewa się w ciągu 12 minut na wrzącej kąpieli wodnej. Następnie mieszaninę reakcyjną przesącza się przez sączek szklany, przemywa małą ilością gorącego lodowatego kwasu octowego, wytworzony roztwór strąca się wodą i wyciąga eterem. Z roztworu eterowego, przemytego rozcieńczonym roztworem sody i wodą, otrzymuje się po odparowaniu pozostałość, z której po przeprowadzeniu jej np. w trudno rozpuszczalny semikarbazon można wyosobnić octan $\Delta^{4,5}$ - androstenol - (17) - onu - (3), który po przekrystalizowaniu z heksanu topnieje w temperaturze 141°C. Przez zmydlenie można go przeprowadzić w wolny keton $\Delta^{4,5}$ - androstenol - (17) - on - (3) o punkcie topnienia 155°C. Przy użyciu innych estrów, np. benzoesanów, otrzymuje się w podobny sposób odpowiedni ketoester, np. benzoesan $\Delta^{4,5}$ - androstenol - (17) - onu - (3) o punkcie topnienia 198 — 200°C, który ewentualnie można zmydlić.

Zamiast za pomocą bromu można podwójne wiązanie zabezpieczać np. za pomocą chloru.

Przykład III. 1,87 g dwuocjanu $\Delta^{5,6}$ - 3 - trans - 17 - cis androstendiolu o punkcie topnienia 168°C rozpuszcza się w 370 cm³ metanolu i zadaje roztworem 0,28 g wodorotlenku potasowego w małej ilości metanolu. Mieszaninę reakcyjną pozosta-

wia się w spokoju w ciągu 36 godzin w temperaturze 15°C, następnie dokładnie zobojętnia się rozcieńczonym kwasem solnym i zagęszcza roztwór w próżni do objętości 50 cm³. Po rozcieńczeniu wodą wyciąga się produkt reakcji eterem. Następnie roztwór eterowy suszy się i odparowuje. Pozostałość poddaje się krystalizacji cząstkowej z heksanu, przy czym otrzymuje się 17 - jedno - octan $\Delta^{5,6}$ - 3 - trans - 17 - cis androstendiolu. Rozpuszcza się go w 30 cm³ lodowatego kwasu octowego i zadaje obliczoną ilością (1 molem) bromu w lodowatym kwasie octowym. Brom natychmiast ulega odbarwieniu. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się roztwór 1 mola kwasu chromowego w 90%-owym kwasie octowym i pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie produkt reakcji wytrąca się wodą i odsącza. Odbromowuje się go przez wstrząsanie w ciągu 48-u godzin z pyłkiem cynkowym w roztworze alkoholowym, a wreszcie oczyszcza przez przekrystalizowanie z heksanu. Z otrzymanego octanu $\Delta^{4,5}$ - androsten - cis - ol - (17) - onu - (3) o punkcie topnienia 115°C otrzymuje się przez zmydlenie 2%-owym roztworem wodorotlenku potasowego w metanolu $\Delta^{4,5}$ - androsten - cis - ol - (17) - on - (3) o punkcie topnienia 220 — 221°C.

Dwuocjan $\Delta^{5,6}$ - 3 - trans - 17 - cis - androstendiolu otrzymuje się przez zaeetylowanie octanu $\Delta^{5,6}$ - 3 - trans - 17 - cis - androstendiolu - (3), który powstaje w wyniku uwodornienia octanu $\Delta^{5,6}$ - trans - dehydro - androsteronu obok octanu 3 - trans - 17 - trans - diolu - 3.

Przykład IV. 2,31 g 17 - benzoesano - 3 - octanu $\Delta^{5,6}$ - 3 - trans - 17 - androstendiolu o punkcie topnienia 178 — 180°C zadaje się 500 cm³ alkoholu metylowego. Całą masę miesza się w ciągu dłuższego czasu (około 50 godzin) w temperaturze pokojowej i wkrapla do niej stopniowo roztwór metanolowy 0,3 g wodorotlenku potasowego. Po zobojętnieniu mieszaninę reak-

cyjną zagęszcza się w próżni, następnie pozostałość jako produkt surowy strąca się wodą, wyściaga eterem, a następnie eter odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z heksanu otrzymując w ten sposób 17 - benzoesan $\Delta^{5,6}$ - 3 - trans - 17 - trans - androstendiolu w postaci pięknych igieł o punkcie topnienia 222 — 223°C.

Ten jednoester zalewa się 50 cm³ lodowatego kwasu octowego i oziębiając wkrapla się doń obliczoną ilość roztworu bromu w lodowatym kwasie octowym. Wreszcie dodaje się na zimno 0,5 g trójtlenku chromowego, rozpuszczonego w 15 cm³ 90% - owego kwasu octowego, i całą tę mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju przez noc w temperaturze pokojowej, przy czym produkt utlenienia częściowo się wykryształizowuje. Następnie masę reakcyjną wylewa się do wody, strącony produkt odsadza się i przemywa dużą ilością wody. Tak otrzymany zbrobowany keton w celu odbromowania traktuje się pyłkiem cynkowym w lodowatym kwasie octowym silnie wstrząsając na wrzającej kąpieli wodnej. Następnie mieszaninę reakcyjną przesącza się, pyłek cynkowy przemywa nieznaczną ilością lodowatego kwasu octowego i roztwór zalewa wodą, po czym roztwór wodny wyciąga się eterem i roztwór eterowy wstrząsa się z roztępnionym roztworem sody oraz wodą i odparowuje go. Odbromowanie można również uskutecznić, np. przez ogrzanie suchego benzenowego roztworu zbrobowanego ketonu z alkoholowym roztworem jodku sodowego. W tym przypadku roztwór przemywa się później wodnym roztworem siarczyny sodowej oraz wodą i odparowuje.

Z produktu surowego, otrzymanego za pomocą jednego z tych sposobów, np. przez przekrystalizowanie z heksanu i sublimację w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem, albo tylko za pomocą takiej sublimacji, albo także przez przeprowadzenie w trudno rozpuszczalny semikarbazon, moż-

na otrzymać benzoesan $\Delta^{4,5}$ - androsten - trans - ol - 17 - onu - 3 o punkcie topnienia 198 — 200°C. Związek ten przez zmydlenie alkoholowym roztworem wodorotlenku potasowego można przeprowadzić w wolny oksyketon $\Delta^{4,5}$ - androsten - trans - ol - 17 - on - 3 o punkcie topnienia 155°C.

W podobny sposób przez częściowe zmydlenie 3 - octano - 17 - benzoesano $\Delta^{5,6}$ - 3 - trans - 17 - cis - androstendiolu o punkcie topnienia 133 — 134°C oraz utlenienie otrzymanego 17 - benzoesano - $\Delta^{5,6}$ - 3 - trans - 17 - cis - androstendiolu o punkcie topnienia 150 — 151°C i następującą potem zmydlenie benzoesano $\Delta^{4,5}$ - androsten - cis - ol - 17 - onu - 3 o punkcie topnienia 135 — 136°C otrzymuje się $\Delta^{4,5}$ - androsten - cis - ol - 17 - on - 3 opisany w przykładzie III.

W celu utleniania 17 - benzoesanów androstendiolów można zamiast kwasu chromowego stosować również np. tlenek miedzi.

Przykład V. Do 1 litra alkoholu etylowego, ogrzanego do 30°C, wprowadza się 5 g 3 - octano - 17 - benzoesano - $\Delta^{5,6}$ - androsten - 3,17 - diolu o punkcie topnienia 178 — 180°C, następnie 1 mol roztworu etanolowego wodorotlenku potasowego (zawierającego 0,64 g wodorotlenku potasowego) i całą masę intensywnie się miesza w ciągu 4 godzin w tej samej temperaturze. Otrzymany roztwór zobojętnia się (zużyta ilość wodorotlenku potasowego wynosi około 10%), i bardzo zagęszcza w próżni. Otrzymany produkt surowy wstrząsa się z wodą i eterem, następnie roztwór eterowy oddziela się i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru izo - propylowego otrzymując 17 - benzoesano - $\Delta^{5,6}$ - androsten - 3,17 - diolu w postaci pięknych igieł o punkcie topnienia 222 — 223°C.

Utlenianie tego jednoestru uskutecznia się podobnie, jak opisano w przykładzie I, kwasem chromowym po zbrobowaniu w lodowatym kwasie octowym. Otrzymany

zbromowany keton w celu odbromowania wyciąga się benzenem, następnie roztwór ten starannie się suszy, a po dodaniu roztworu jodku sodowego w alkoholu absolutnym gotuje się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji wylewa się do 2%-owego roztworu siarczynu sodowego, oddziela powstałe warstwy, wstrząsa się następnie roztwór benzenowy z roztworem siarczynu sodowego i dwuwęglanu oraz odparowuje go. Odbromowanie można uskutecznić również np. za pomocą cynku w lodowatym kwasie octowym albo w mieszaninie benzenu z alkoholem. W danym razie mieszaninę reakcyjną przesącza się, następnie przesącz zadaje się wodą i eterem, a po rozdzieleniu obydwóch warstw warstwę górną przemywa się rozcieńczonym roztworem sody oraz wodą i odparowuje. Benzoesan $\Delta^{4,5}$ - androsten - 3 - on - olu - 17, otrzymany w ten sposób, można oczyścić dokładnie tak samo, jak w przykładzie IV.

W razie zastosowania etanolowego roztworu wodorotlenku potasowego zamiast roztworu metanolowego czas reakcji w przykładzie powyższym znacznie się skraca. Odpowiednimi okazały się również alkohole propylowe, butylowe albo amylowe.

Przykład VI. 2,1 g androstandiolu - (3,17) o punkcie topnienia 223°C ogrzewa się w ciągu 8 godzin na kąpieli wodnej w 100 cm^3 90%-owego kwasu octowego, a następnie pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej. Produkt reakcji wytrąca się wodą, następnie odsącza się go i suszy w próżni ponad pięciotlenkiem fosforu. W razie potraktowania benzyną (o punkcie wrzenia $70 - 80^{\circ}\text{C}$) otrzymuje się składnik mniej lub bardziej rozpuszczalny. Składnik mniej rozpuszczalny jest niezmiennym diolem. Ze składnika bardziej rozpuszczalnego otrzymuje się przez przekryształizowanie z rozcieńczonego alkoholu 17 - jednooctan - androstandiolu - (3,17) o punkcie topnienia 192°C . Ester ten utlenia

się sposobem, opisanym w przykładzie I, i ewentualnie przez zmydlenie otrzymuje się androstanol - 17 - on - 3 o punkcie topnienia 182°C .

Przykład VII. 2,9 g $\Delta^{5,6}$ - androstandiolu - (3,17) o punkcie topnienia $182 - 183^{\circ}\text{C}$ wprowadza się w reakcję z 0,8 g chlorku acetylu w pirydynie. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody, wytrącający się surowy produkt, po zobojętnieniu pirydyny kwasem, wyciąga się eterem, a następnie przemyty roztwór eterowy odparowuje się. Po krystalizacji cząstkowej z heksanu otrzymuje się czysty $\Delta^{5,6}$ - 17 - acetoksy - androstenol - 3 o punkcie topnienia $146 - 148^{\circ}\text{C}$. Tak otrzymany jednoester po zbromowaniu przeprowadza się przez utlenienie kwasem chromowym w lodowatym kwasie octowym i przez następne odbromowanie pyłkiem cynkowym w lodowatym kwasie octowym, tak samo jak w przykładzie II, w ketoester - 3 - octan $\Delta^{4,5}$ - androstenol - 17 - onu - 3 o punkcie topnienia 141°C . Związek ten można przez zmydlenie przeprowadzić ewentualnie w $\Delta^{4,5}$ - androstenol - 17 - on - 3 o punkcie topnienia 155°C .

W taki sam sposób można w razie częściowego zbenzoylowania zamiast zacetylowania otrzymać z $\Delta^{5,6}$ - androstandiolu - (3,17) poprzez 17 - jednobenzoesan $\Delta^{5,6}$ - androstandiolu - (3,17) o punkcie topnienia $222 - 223^{\circ}\text{C}$ - benzoesan $\Delta^{4,5}$ - androstenol - 17 - onu - 3 o punkcie topnienia $198 - 200^{\circ}\text{C}$, a z niego — ewentualnie przez zmydlenie — odpowiedni $\Delta^{4,5}$ - androstenol - 17 - on - 3, taki sam jak wyżej opisany, o punkcie topnienia 155°C .

Przykład VIII. 2 g 17 - benzoesano - $\Delta^{5,6}$ - androsten - 3,17 - diolu o punkcie topnienia $222 - 223^{\circ}\text{C}$, otrzymanego według przykładów IV, V i VII jako produkt pośredni, ogrzewa się z 2 g proszku miedzanego w próżni do temperatury 225°C dopóty, aż ustanie wydzielanie się gazu. Następnie stop wyciąga się 20 cm^3 alkoholu,

odsąca, przemywa, przesącz wylewa się do 200 cm³ wody i wyciąga eterem. Roztwór eterowy przemywa się roztworem sody oraz wodą i odparowuje się go. Z pozostałości, np. przez przekrystalizowanie z eteru izo - propylowego i sublimację w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem albo tylko za pomocą takiej sublimacji, albo przez przeprowadzenie w trudno rozpuszczający się semikarbazon udaje się oddzielić benzoesan $\Delta^{4,5}$ - androstenol - 17 - onu - 3 o punkcie topnienia 198 — 200°C. Związek ten przez zmydlenie alkoholowym roztworem wodorotlenku potasowca można przeprowadzić w wolny oksyketon $\Delta^{4,5}$ - androstenol - 17 - on - 3 o punkcie topnienia 155°C.

Zamiast 17 - jednobenzoesanu można również stosować, jako produkt wyjściowy, $\Delta^{5,6}$ - androsten - 3,17 - diol i otrzymywać w ten sposób bezpośrednio wolny $\Delta^{4,5}$ - androstenol - 17 - on - 3.

Zamiast miedzi można do odwodorniania stosować również inne katalizatory metaliczne, jak pallad, platynę, srebro itd.

Przykład IX. 2 g 17 - octanu androstan - 3,17 - diolu o punkcie topnienia 192°C, otrzymywanego według przykładu I i VI jako produkt pośredni, i 2 g kwasu cynamonowego rozpuszcza się w 100 cm³ lodowatego kwasu octowego i wstrząsa na ciepło z katalizatorem palladowym. Po skończonej reakcji mieszaninę reakcyjną odsąca się od katalizatora, przesącz wylewa się do 800 cm³ wody i wyciąga eterem.

Roztwór eterowy przemywa się następnie wodą, suszy go i odparowuje w próżni. Pozostałość zmydla się na ciepło 2% - owym roztworem alkoholowym wodorotlenku potasowcowego, po czym mieszaninę, otrzymaną po zmydleniu, wylewa się do wody i wyciąga eterem. Roztwór eterowy przemywa się kilkakrotnie roztworem sody, następnie wodą i odparowuje w próżni. Z pozostałości otrzymuje się przez przekrystalizowanie i sublimację w próżni pod

bardzo zmniejszonym ciśnieniem, albo tylko za pomocą takiej sublimacji, albo też przez przeprowadzenie w trudno rozpuszczalne pochodne, jak np. semikarbazon, dwunitro - fenyl - hydrazon i związki podobne, — androstanol - 17 - on - 3 o punkcie topnienia 182°C.

Zamiast mieszaniny 17 - octanu androstandiolu i kwasu cynamonowego można np. stosować również 17 - cynamonian androstan - 3,17 - diolu, w którym grupa wodorotlenowa, przeznaczona do odwodorniania, i substancja przyłączająca wodór (akceptor wodoru) są połączone w tej samej cząsteczce.

Przykład X. 3,06 g 17 - metylo - androstandiolu - 3,17 o punkcie topnienia 185°C rozpuszcza się w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego i w temperaturze pokojowej wkrapla roztwór 0,8 g trójtlenku chromu w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego. Kwas chromowy zostaje zużyty dość szybko. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, następnie wylewa się ją do wody, wyciąga produkt reakcji eterem, roztwór eterowy przemywa się rozcieńczonym ługiem sodowym oraz wodą i suszy ponad bezwodnym siarczanem sodowym. Z mocno zagęszczonego roztworu eterowego wykryształizowuje się powstały 17 - metylo - androstanol - 17 - on - 3. Oczyszcza się go przez przekrystalizowanie z alkoholu rozcieńczonego otrzymując produkt o punkcie topnienia 192°C. Jego semikarbazon, otrzymany w zwykły sposób, topnieje po przekrystalizowaniu z alkoholu absolutnego w temperaturze 235°C z rozkładem.

W podobny sposób otrzymuje się 17 - etylo - androstanol - 17 - on - 3 o punkcie topnienia 137°C z 17 - etylo - androstan - diolu - 3,17 o punkcie topnienia 205°C, a także androstanol - 17 - on - 3 o punkcie topnienia 182°C z 3 - trans - albo cis - 17 - trans - androstandiolów.

Przykład XI. 3,04 g $\Delta^{5,6}$ metylo - an-

drostendiolu - (3,17) o punkcie topnienia 202 — 204°C rozpuszcza się w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego i miesza z roztworem 1,6 g bromu w 10 cm³ lodowatego kwasu octowego. Następnie wkrapla się do tej mieszaniny roztwór 0,8 g trójtlenku chromu w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego. Po kilkogodzinnym staniu w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody, odsącza strącony dwubromek, przemywa go i traktuje 3 g pyłku cynkowego w lodowatym kwasie octowym. Przesączony roztwór wylewa się do wody i wyciąga eterem strącony $\Delta^{4,5}$ - 17 - metylo - androstenol - 17 - on - 3. Przemyty i wysuszony roztwór eterowy odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z rozcieńczonego alkoholu, aż do otrzymania stałego punktu topnienia 161 — 162°C.

Zamiast lodowatego kwasu octowego można podczas bromowania stosować jako rozpuszczalnik np. także benzen.

Podobnie z $\Delta^{5,6}$ - androstandiolu - (3,17) o punkcie topnienia 182 — 183°C można otrzymać $\Delta^{4,5}$ - androstenol - 17 - on - 3 o punkcie topnienia 155°C.

Przykład XII. 2,88 g androstandionu - 3,17 o punkcie topnienia 134°C rozpuszcza się w 30 cm³ alkoholu metylowego i do tego roztworu w temperaturze wrzenia wprowadza się stopniowo potrzebną ilość sodu. Po skończonej redukcji produkt reakcji strąca się przez wylanie do wody, odsącza, przemywa dużą ilością wody i następnie suszy produkt reakcji ponad pięciotlenkiem fosforu. Produkt ten jest mieszaniną izomerycznych androstanolonów. Za pomocą digitoniny i poprzez semikarbazony można z produktu tego wydzielić androstanol - 17 - on - 3, a przez przekrystalizowanie z heksanu lub rozcieńczonego alkoholu można ten związek oczyścić.

Przykład XIII. 2,86 g $\Delta^{4,5}$ - androstandionu - (3,17) o punkcie topnienia 173 — 174°C rozpuszcza się w alkoholu i uwodornia za pomocą katalizatora niklowego. Po

pochłonięciu ilości wodoru, odpowiadającej 1 molowi, przerywa się uwodornianie, odsącza katalizator od roztworu reakcyjnego i roztwór wylewa do 400 cm³ wody. Następnie masę tę wyciąga się eterem, przemywa roztwór eterowy wodą i odparowuje go w próżni. W celu zestryfikowania pozostałość, otrzymaną po odparowaniu eteru ogrzewa się w ciągu krótkiego czasu z kilkoma centymetrami sześciennymi bezwodnika octowego, który następnie odparowuje się, a pozostałość poddaje się krystalizacji cząstkowej z rozcieńczonego acetonu. Otrzymuje się w ten sposób octan $\Delta^{4,5}$ - androstenol - 17 - on - 3 o punkcie topnienia 141°C. Podczas zmydlania powstaje odpowiedni wolny oksyketon — $\Delta^{4,5}$ - androstenol - 17 - on - 3 — o punkcie topnienia 155°C.

Przykład XIV. 8,88 g 17 - sześciohydrobenzoesanu - 3 - octanu androstan - 3 - trans - 17 - trans - diolu (o punkcie topnienia 133 — 134°C, otrzymanego przez katalityczne uwodornienie $\Delta^{5,6}$ - 17 - benzoesanu - 3 - octanu androsten - 3 - trans - 17 - trans - diolu w lodowatym kwasie octowym) wstrząsa się w ciągu 5 godz. z 200 cm³ alkoholu metylowego i 20 cm³ normalnego roztworu wodorotlenku sodowego w alkoholu metylowym. Materiał wyjściowy, mający postać igieł, przekształca się przy tym w proszek krystaliczny, który się odsącza i przemywa alkoholem metylowym. Tak otrzymany 17 - sześciohydro - benzoesan androstan - 3 - trans - 17 - trans - diolu topnieje w temperaturze 167 — 168°C. (Ten sam związek można również otrzymać poddając katalitycznemu uwodornianiu 17 - benzoesan $\Delta^{5,6}$ - androsten - 3 - trans - 17 - trans - diolu).

2,01 g 17 - sześciohydro - benzoesanu androstan - 3 - trans - 17 - trans - diolu rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym i zadaje roztworem 0,50 g kwasu chromowego w 7,5 cm³ 90% - owego kwasu octowego. Po staniu przez noc w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną zadaje

się wodą, powstały osad odsacza, przemycwa i suszy. Tak otrzymany sześciohydrobenzoestan androstan - 3 - on - 17 - trans - olu topnieje w temperaturze 165 — 166°C. W celu zmydlenia gotuje się 4 g tego związku w 25 cm³ alkoholu metylowego i 25 cm³ normalnego roztworu wodorotlenku sodowego w alkoholu metylowym w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Androstan - 3 - on - 17 - trans - ol wytrąca się wodą, a po wysuszeniu przekrystalizowuje się z lodowatego kwasu octowego. Związek ten topnieje w temperaturze 181 — 182°C.

W taki sam sposób przez katalityczne uwodornianie 17 - benzoesano - 3 - octanu $\Delta^{5,6}$ - androsten - 3 - trans - 17 - cis - diolu można wytwarzać 17 - sześciohydro - benzoesano - 3 - octan androstan - 3 - trans - 17 - cis - diolu w postaci oleju, który przez częściowe zmydlenie przechodzi w 17 - sześciohydro - benzoestan androstan - 3 - trans - 17 - cis - diolu o punkcie topnienia 206 — 208°C. Związek ten po utlenieniu w wyżej opisany sposób daje sześciohydrobenzoestan androstan - 3 - on - 17 - cis - olu o punkcie topnienia 136 — 137°C. Przez zmydlenie otrzymuje się z niego androstan - 3 - on - 17 - cis - ol o punkcie topnienia 179 — 181,5°C.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania oksyketonów szeregu androstanu względnie ich estrów, znamienny tym, że dwuestry diolów typu nasyconych albo nienasyconych androstandiolów (3,17) częściowo się zmydla, wytworzoną wolną grupę karbinolową w położeniu 3 utlenia się do grupy ketonowej, ewentualnie przejściowo zabezpieczając istniejące wiązania podwójne, i otrzymane ketoestry ewentualnie się oczyszcza i zmydla.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że diole typu nasyconych lub nienasyconych androstandiolów (3,17), ewentualnie przejściowo zabezpieczając istnie-

jące podwójne wiązania, bezpośrednio częściowo utlenia się, a od produktu reakcji oddziela się związki utlenione w położeniu 3.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że diole typu nasyconych lub nienasyconych androstandiolów - (3,17) częściowo się estryfikuje, powstałe przy tym jednoestryfikowane w położeniu 17 diole ewentualnie oddziela się i utlenia w sposób opisany w zastrz. 1.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że dwuketony typu androstandionów - (3,17) poddaje się częściowej redukcji i od produktu redukcji oddziela się związki 3 - keto - 17 - oksy.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako produkty wyjściowe stosuje się mieszane dwuestry diolów typu nasyconych lub nienasyconych androstandiolów.

6. Sposób według zastrz. 1 i 5, znamienny tym, że jako produkty wyjściowe stosuje się takie dwuestry diolów, w których grupa wodorotlenowa w położeniu 3 w porównaniu z grupą wodorotlenową w położeniu 17 jest zestryfikowana resztą kwasową, łatwiej ulegającą zmydleniu.

7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w celu przeprowadzenia grupy karbinolowej w położeniu 3 w grupę ketonową zamiast środków utleniających stosuje się środki odwodorniające.

8. Sposób według zastrz. 1 i 7, znamienny tym, że odwodornianie uskutecznia się za pomocą selenu albo siarki.

9. Sposób według zastrz. 1 i 7, znamienny tym, że odwodornianie uskutecznia się za pomocą katalizatorów metalicznych z grupy katalizatorów służących do uwodorniania i odwodorniania.

10. Sposób według zastrz. 1, 7 i 8, znamienny tym, że odwodornianie uskutecznia się w obecności substancji przyłączających wodór.

11. Sposób według zastrz. 1 — 10,

znamienny tym, że otrzymane oksyketony w celu oczyszczenia i rozdzielania wprowadza się w reakcję ze środkami acylującymi i ewentualnie z otrzymanych związków wydziela z powrotem przez ich rozszczenie wolne oksyketony.

12. Sposób według zastrz. 1 — 11, znamienny tym, że otrzymane oksyketony względnie ich estry w celu oczyszczania i

rozdzielania wprowadza się w reakcję z odczynnikami na ketony, a z otrzymanych związków wydziela z powrotem przez ich rozszczenie wolne oksyketony.

Gesellschaft für Chemische
Industrie in Basel.

Zastępca: M. Skrzypkowski.

rzecznik patentowy.