

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 29422.

Kl. 12 o, 25.

Schering-Kahlbaum A. G., Berlin.

Cofc 163/40

Sposób wytwarzania hydroksyketonów o wzorze $C_{19}H_{30}O_2$.

Zgłoszono 28 września 1935 r.

Udzielono 4 grudnia 1940 r.

Pierwszeństwo: 29 września 1934 r. (Niemcy).

Wynalazek niniejszy stanowi dalsze rozwinięcie sposobu według patentu nr 29 421 i dotyczy wytwarzania cennych pod względem leczniczym produktów odbudowy steroli, a zwłaszcza tych produktów odbudowy, które w cząsteczce swej zawierają jeszcze rdzeń cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowy steroli.

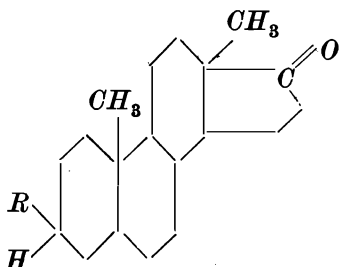
Przedmiotem patentu nr 29 421 jest sposób traktowania steroli nienasyconych, t. j. steroli, które mają co najmniej jedno podwójne wiązanie w swym rdzeniu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowym, środkami utleniającymi, przy czym powstają obojętne nienasycone ketony wielocyklowe, które w cząsteczce swej zawierają jeszcze rdzeń cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowy steroli.

Sposób według wynalazku niniejszego obejmuje traktowanie steroli nasyconych, t. j. steroli nie posiadających podwójnego wiązania w swym rdzeniu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowym, środkami utleniającymi, przy czym powstają obojętne nasycone ketony wielocyklowe, zawierające jeszcze w swej cząsteczce rdzeń cyklo - pentano - wielo - hydro - fenantrenowy steroli.

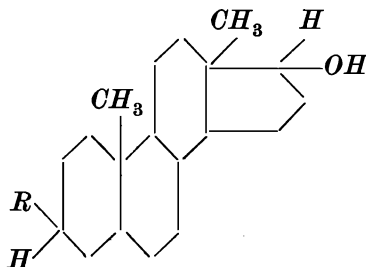
Ponadto wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wydzielania z mieszaniny reakcyjnej obojętnych nasyconych ketonów wielocyklowych, wytworzonych podczas utleniania tych nasyconych steroli, oraz wyodrębniania indywidualnych związków z obojętnych nasyconych ketonów wielocyklowych, wytworzonych przez utlenie-

nie tych nasyconych steroli i wydzielonych z mieszaniny utleniającej.

Tak więc np. z obojętnych produktów utlenienia mieszaniny reakcyjnej można otrzymać androstanolon albo jego pochodne o wzorze ogólnym $C_{19}H_{29}OR$ i strukturowym:



w którym litera R oznacza OH albo grupę, która podczas hydrolizy ulega przemianie w grupę wodorotlenową, i ten hydroksyketon można dalej przez uwodornienie przeprowadzić w dwualkohol - androstandiol o wzorze ogólnym $C_{19}H_{31}OR$ i strukturowym:



(litera R oznacza jak wyżej).

Jako materiały wyjściowe do wykonywania wynalazku niniejszego stosuje się sterole nasycone, nie zawierające podwójnego wiązania w swym rdzeniu cyklopentano - wielohydrofenantrenowym, jak np.: koprosterol, dwuhydro - cholesterol w ich różnych odmianach izomerycznych oraz produkty uwodornienia, pochodzące od innych steroli, jak od fitosterolu, stygmasterolu, sitosterolu, cyncholu lub po-

dobnych, jeżeli nie zawierają one podwójnego wiązania w swym rdzeniu cyklo - pentano - fenantrenowym.

Zgodnie z wynalazkiem niniejszym odbudowę tych steroli uskutecznia się za pomocą środków utleniających, zdolnych do rozszczepiania wiązań $C - C$, jak np.: trójtlenku chromu, nadmanganianów lub związków podobnych, przy czym wynalazek niniejszy opiera się na fakcie, że podczas procesu utleniania długi łańcuch boczny cząsteczki sterolu zostaje odszczepiony. Ten proces utleniania przeprowadza się w odpowiednich rozpuszczalnikach. Zaleca się przy tym zabezpieczyć od utlenienia grupę wodorotlenową, zawartą w rdzeniu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowym steroli. Osiąga się to przekształcając grupę wodorotlenową w grupę, która za pomocą hydrolizy lub przez zmydlenie może być zregenerowana na grupę wodorotlenową, np. taką jak: grupa O - acylowa, O - alkylowa, O - arylowa, chlorowiec.

Obojętną frakcję mieszaniny poddawanej utlenianiu oddziela się od kwaśnych produktów reakcji za pomocą odpowiedniej obróbki takiej, jak traktowanie czynnikiem zasadowym, tworzącym dające się usunąć sole.

Z oddzielonej frakcji obojętnej można wydzielić niezmieniony materiał wyjściowy, a cenne obojętne nasycone ketony wielocyklowe można wyosobnić rozmaitymi znanymi sposobami.

Wynosobnianie to można uskutecznić wyzyskując np. różną rozpuszczalność rozmaitych produktów frakcji obojętnej w odpowiednich rozpuszczalnikach, t. j. przez cząstkową krystalizację lub cząstkowe strącanie. Tak więc okazało się korzystne rozdzielanie hydroksy - ketonów na podstawie różnej rozpuszczalności ich estrów. Inny sposób wyosobniania wspomnianych produktów polega na poddawaniu frakcji obojętnej procesowi desty-

lacji lub sublimacji w próżni wysokiego stopnia. Ketony, wytworzone sposobem według wynalazku, można również oddzielać i wyosabniać z mieszaniny utlenionej przez łączenie ze związkami, zdolnymi do wytwarzania substancji o różnej rozpuszczalności. Tak więc wyzyskuje się różnicę rozpuszczalności pochodnych ketonów, otrzymanych po strąceniu z frakcji obojętnej za pomocą odczynników na ketony, np. za pomocą semikarbazydu, tiosemikarbazydu, fenylohydrazyny i t. d.

Te sposoby wyosobniania i rozdzielania opisano bardziej szczegółowo w wyżej wspomnianym patencie nr 29 421. Można je stosować jako takie, korzystniej jednakże jest kojarzyć je ze sobą w odpowiedni sposób.

Następujące przykłady służą do wyjaśnienia wynalazku.

Przykład I. Cholesterynę uwodornia się wodorem i czernią platynową na β -cholestanol według Willstättera i Mayera (B. 41, str. 2199), a następnie acetyluje. 50 g tak otrzymanego octanu β -cholestanolu rozpuszcza się w 1 000 g lodowatego kwasu octowego podczas ogrzewania i w ciągu 2 godzin dodaje się mieszając 100 g bezwodnika kwasu chromowego w 1 000 g kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na 5 kg lodu i strącony osad wyciąga się eterem. Następnie roztwór eterowy przemywa się, aż do uwolnienia od kwasu, rozcieńczonym roztworem sody. Pozostałość, otrzymaną po odparowaniu eteru, destyluje się z parą wodną dopóty, aż przestaną przechodzić składniki lotne. Pozostałość zadaje się semikarbazydem. Strącone semikarbazony (otrzymano 2 g; punkt topnienia substancji zanieczyszczonej około 250°C) oczyszcza się przez krystalizację z alkoholu. Z produktu, otrzymanego przez rozszczepienie tych semikarbazonów rozcieńczonym alkoholowym roztworem kwasu siarkowego, można wyosobnić hydroksy - keton o punkcie topnienia

172°C i wzorze ogólnym: $C_{19}H_{30}O_2$, z wydajnością wynoszącą około 1 g.

Przykład II. 50 g benzoesanu cholestanolu rozpuszcza się w 2 000 cm³ lodowatego kwasu octowego i utlenia za pomocą roztworu 80 g bezwodnika chromowego w kwasie octowym na kąpeli wodnej. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą i wyciąga eterem. Po rozdzieleniu pozostałości eterowej na frakcję kwaśną i obojętną, frakcję obojętną przekrystalizowuje się z alkoholu, przy czym niezmieniony materiał początkowy pozostaje nierozpuszczony i zostaje usunięty. Po dodaniu roztworu octanu semikarbazydu z alkoholowego roztworu strąca się semikarbazon benzoesanu hydroksyketonu, benzoesan zaś hydroksyketonu otrzymuje się przez ostrożne rozszczepienie produktów kondensacji. Po zmydleniu ester daje hydroksyketon o wzorze ogólnym $C_{19}H_{30}O_2$, który po przekrystalizowaniu ma punkt topnienia 172°C.

Przykład III. 50 g octanu sitostanolu o punkcie topnienia 132°C (wytwarzanie — patrz. Zeitschrift für Physiologische Chemie, tom 101, str. 231) utlenia się roztworem bezwodnika kwasu chromowego w kwasie octowym w taki sam sposób, jak opisano w przykładzie I. Otrzymuje się semikarbazon o punkcie topnienia 262°C, a z niego — hydroksyketon o punkcie topnienia 172°C, z wydajnością prawie taką samą, jak w przykładzie I.

Przykład IV. 20 g octanu ergostanolu o punkcie topnienia 145°C (wytwarzanie — patrz. Annalen tom 452, str. 45, 1927; Annalen tom 460, str. 234, 1928) utlenia się według przykładu I. Wydajność hydroksyketonu o punkcie topnienia 172°C jak w przykładzie I.

Przykład V. Octan γ -cholestanolu (wytwarzanie — patrz. Berichte tom 49, str. 1724, 1916) utlenia się według przykładu I. Po dodaniu roztworu octanu se-

mikarbazydu otrzymuje się mieszaninę semikarbazonów o nieokreślonym punkcie topnienia (około 250°C), która po hydrolizie daje mieszaninę hydroksyketonów o wzorze ogólnym $C_{19}H_{30}O_2$.

Z mieszaniny tej można w odpowiedni sposób wyodrębnić różne izomery o wzorze ogólnym $C_{19}H_{30}O_2$.

Przykład VI. 100 g benzoesu cholestanolu rozpuszcza się w 4,5 l lodowatego kwasu octowego na kąpeli wodnej i utlenia roztworem 150 g bezwodnika chromowego w 0,5 l kwasu octowego. Większą część lodowatego kwasu octowego oddestylowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym, pozostałość wylewa się do wody i wyciąga eterem. Roztwór eterowy wstrząsa się najpierw z kwasem i wodą, a następnie z zasadami i wodą. Obojętna część produktów reakcji pozostaje jeszcze w eterze. Po odparowaniu eteru frakcję obojętną (około 12 g) traktuje się eterem naftowym, przy czym nieutleniony benzoesan cholestanolu przechodzi do roztworu; pozostaje benzoesan hydroksyketonu o wzorze $C_{19}H_{30}O_2$; oczyszcza się go przez krystalizację z alkoholu i chloroformu albo benzyny. Punkt topnienia czystego benzoesu wynosi około 215°C; ze związku tego po zmydleniu otrzymuje się hydroksyketon o wzorze $C_{19}H_{30}O_2$, o punkcie topnienia 172°C, z wydajnością wynoszącą prawie 1 g.

Przykład VII. 100 g octanu cholestanolu rozpuszcza się w mieszaninie 3 l acetonu i 2 l lodowatego kwasu octowego. Do mieszaniny tej starannie mieszając dodaje się stopniowo w temperaturze 50 — 60°C 280 g sproszkowanego nadmanganianu potasowego. Miesza się w dalszym ciągu stosując ogrzewanie dopóty, aż nadmanganian zostanie zużyty. Mieszaninę traktuje się dwutlenkiem siarki w celu rozpuszczenia wytworzonego dwutlenku manganu, a następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody. Osad odsącza

się i uwalnia od kwaśnych produktów utlenienia przez traktowanie 2%-owym roztworem wodorotlenku sodowego. Część obojętną rozciera się z alkoholem metylowym, przy czym nieutleniony octan cholestanolu pozostaje nierozpuszczony (około 35 g). Po odparowaniu roztworu metanowego otrzymuje się, jako pozostałość, obojętny produkt utlenienia. Z tego produktu przez reakcję z octanem semikarbazydu w roztworze alkoholowym wytwarza się trudno rozpuszczalny semikarbazon o punkcie topnienia 262°C, z którego przez rozszczepienie otrzymuje się hydroksyketon o punkcie topnienia 172°C, z wydajnością wynoszącą około 0,2 g.

Przykład VIII. 50 g chlorku α -cholestylowego (wytwarzanie — patrz. Zeitschrift für Physiologische Chemie tom 145, str. 181) rozpuszcza się w 2 000 cm³ lodowatego kwasu octowego i mieszając utlenia działaniem roztworu 100 g bezwodnika chromowego w 500 cm³ kwasu octowego na kąpeli wodnej. Po 10-cio godzinnym ogrzewaniu większą część rozpuszczalnika oddestylowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym. Pozostałość wylewa się do wody i wyciąga eterem. Roztwór eterowy traktuje się kolejno rozcieńczonym kwasem siarkowym i rozcieńczonym roztworem wodorotlenku potasowego. Po oddzieleniu wytworzonych soli potasowych roztwór eterowy odparowuje się do sucha. Pozostałość destyluje się z parą wodną w celu usunięcia lotnych produktów utlenienia. Pozostałość po destylacji z parą wodną rozciera się z około 50 cm³ alkoholu. Około 10 g niezmienionego chlorku α -cholestylowego pozostaje nierozpuszczonych. Alkoholowy roztwór odparowuje się do sucha otrzymując jako pozostałość 6 g. Pozostałość tę ogrzewa się z 30 g benzoesu potasowego i 90 g kwasu benzoesowego do 180°C w ciągu 1½ godziny. Po ostudzeniu stałą masę wyciąga się gorącym alkoholem, miesza z

wodą i wyciąga eterem. Pozostałość, otrzymaną z roztworu eterowego, wprowadza się w reakcję w zwykły sposób z alkoholowym roztworem octanu semikarbazydu otrzymując semikarbazon benzoesu hydroksyketonu. Po rozszczepieniu i zmydleniu tego związku otrzymuje się z wydajnością wynoszącą około 0,5 g wolny hydroksyketon o wzorze ogólnym $C_{19}H_{30}O_2$ i punkcie topnienia $181^{\circ}C$.

Utlenianie najlepiej jest wykonywać bezwodnikiem kwasu chromowego, lecz oczywiście można również stosować inne środki utleniające takie, jak inne związki chromu sześciowartościowego, np. tlenochlorek chromu (CrO_2Cl_2), dwuchromiany w roztworze kwaśnym i t. d., albo nadmanganiany potasu, wapnia lub inne związki odpowiednie i wiele innych środków, zwłaszcza takich, które są zdolne do rozszczepiania nasyconych wiązań — C — C — C —.

Ilość różnych odczynników oraz rodzaj i ilość rozpuszczalników, stosowanych przy wykonywaniu wynalazku niniejszego, można zmieniać w granicach znanych fachowcom. Na przykład zamiast lodowatego kwasu octowego, stosowanego w powyższych przykładach, można również posługiwać się czterochlorkiem węgla albo innymi rozpuszczalnikami lub mieszaninami rozpuszczalników odpornymi na działanie użytego środka utleniającego. Podczas procesu utleniania prawie zawsze korzystne jest znaczne rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej. Co się tyczy temperatury, to można ją zmieniać zgodnie z zasadami wynalazku niniejszego.

Co się tyczy rozdzielania, wyodrębniania, hydrolizy produktów kondensacji, zmydlenia i oczyszczania produktów reakcji otrzymywanych za pomocą wynalazku niniejszego, to zabiegi te można zmieniać w szerokich granicach, np. opisanych szczegółowo w patencie nr 29 421.

Postęp, osiągnięty dzięki wynalazkowi

niniejszemu, polega na tym, że terapeutycznie cenne produkty, wykazujące działanie męskich hormonów płciowych, albo związki o takich właściwościach, które to związki dotychczas nie dały się wyosabniać z moczu, narządów i t. d. w ogóle lub zaledwie w małych ilościach, można obecnie wytwarzać syntetycznie ze stosunkowo łatwych do otrzymania steroli albo pochodnych sterolowych, nie zawierających podwójnego wiązania w rdzeniu wielopierścieniowym. Tak więc np. nasycony hydroksyketon o wzorze ogólnym $C_{19}H_{30}O_2$ i punkcie topnienia $172^{\circ}C$, tak zwany transandrosteron, otrzymywany np. według przykładu I, wykazuje aktywność wynoszącą około 500 γ na jednostkę kapłonia, podczas gdy nasycony hydroksyketon o wzorze ogólnym $C_{19}H_{30}O_2$ i punkcie topnienia $181^{\circ}C$, tak zwany androsteron lub epi - androsteron, otrzymywany np. według przykładu VIII albo z mieszaniny wspomnianej w przykładzie V, wykazuje aktywność wynoszącą około 150 γ na jednostkę kapłonia.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania hydroksyketonów o wzorze $C_{19}H_{30}O_2$, znamienny tym, że sterole nie zawierające w swym układzie pierścieniowym podwójnego wiązania albo związki sterolowe, przeprowadzone z nienasyconych steroli w stan nasycenia przez uwodornienie, traktuje się środkami utleniającymi, posiadającymi zdolność rozszczepiania pojedynczego wiązania — C — C —, i z utworzonej mieszaniny utleniającej wydziela się składniki obojętne, a z nich wyosabia obojętne produkty odbudowy, zawierające grupy ketonowe.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że grupę wodorotlenową steroli zabezpiecza się przed działaniem środka utleniającego przeprowadzając ją np.

przez estryfikację, eteryfikację lub przez zastąpienie grupą chlorowcową w grupę, która przez hydrolizę może być z powrotem przeprowadzona w grupę wodorotlenową.

3. Sposób według zastrz. 1 — 2, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się związek dwuhydrocholesterynowy.

4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamieny tym, że jako środek utleniający stosuje się bezwodnik kwasu chromowego lub inny odpowiedni związek chromu sześciowartościowego.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamieny tym, że utworzone związki utlenione wyosabnia się z mieszaniny utlenia-

jącej za pomocą odczynników na ketony.

6. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamieny tym, że wyosabnianie utworzonych związków oksyketonowych uskutecznia się z zastosowaniem krystalizacji frakcyjnej.

7. Sposób według zastrz. 1 — 6, znamieny tym, że z mieszaniny utleniającej wydziela się najpierw nieprzemieniony materiał wyjściowy, a następnie z pozostałej części obojętnej wyosabnia produkty odbudowy, zawierające grupy ketonowe.

S c h e r i n g - K a h l b a u m A. G.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.