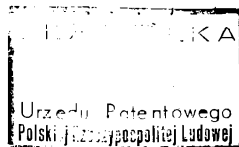


Warszawa, 3 czerwca 1939 r.

URZĄD PATENTOWY



C 07c, 169/00

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIIS PATENTOWY

Nr 28236.

Kl. 12 o, 25.

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

Sposób wytwarzania Δ^5 - nienasyconych 3 - epi - oksywiązków szeregu cyklopentanohydrofenantrenowego.

Zgłoszono 18 października 1937 r.

Udzielono 24 marca 1939 r.

Pierwszeństwo: 2 listopada 1936 r. (Szwajcaria).

Nienasycone 3 - epi - oksywiązki szeregu cyklopentanohydrofenantrenowego z wyjątkiem epi - cholesteryny nie były dotychczas jeszcze opisywane. Epi - cholesteryna została wytworzona przez Markera i jego współpracowników (Journ. Am. Chem. Soc. 58,481 i 1948) przez działanie chlorku cholesterylowego na magnez i rozkład wytworzonego związku magnezo - organicznego za pomocą tlenu. Powstaje przy tym mieszanina cholesteryny i epi - cholesteryny, którą można rozdzielić albo za pomocą digitoniny albo też za pomocą cząstkowej krystalizacji octanów, a następnie benzoesanów. Ponieważ octan epi - chole-

steryny podczas bromowania przechodzi, odszczepiając kwas octowy, w czterobromocholestan (porównać Marker i współpracownicy, jak wyżej), więc można było przewidywać, że z niego przez utleniający rozkład łańcucha bocznego nie uda się wytworzyć Δ^5 - 3 - epi - oksyandrostenonu - (17), dotychczas jeszcze nieznanego związku szeregu męskich hormonów płciowych.

Obecnie wykryto, że zupełnie łatwo udaje się otrzymywać Δ^5 - nienasycone 3 - epi - oksywiązki szeregu cyklopentanohydrofenantrenowego, jeśli grupę ketonową Δ^5 - nienasyconych 3 - ketozwią-

ków tego szeregu redukuje się, z zachowaniem podwójnego wiązania, w środowisku obojętnym do grupy karbinolowej i ewentualnie rozdziela się otrzymaną mieszaninę stereoizomerycznych alkoholi.

Częściową redukcję można np. uskutecznić na drodze katalitycznej za pomocą wodoru w obecności metali szlachetnych lub nieszlachetnych albo tlenków metali, jak platyny, tlenku platyny, niklu, kobaltu, albo mieszaniny metali z podłożem i bez podłoża w obojętnych rozpuszczalnikach, albo też za pomocą ortęci glinowej. W celu oddzielenia każdorazowo otrzymanego epi - związku od jego izomerów stosuje się np. digitoninę albo też przeprowadza się cząstkową krystalizację odpowiednich pochodnych.

Jak wiadomo Δ^5 - nienasycone 3 - ketozwiązki szeregu cyklopentanohydrofenantrenowego bardzo łatwo izomeryzują się na Δ^4 - nienasycone ketony. Jest rzeczą nieoczekiwaną, iż w warunkach niniejszego sposobu nie zachodzi ani to przekształcenie, ani też nie powstają związki szeregu kopro. Prócz tego wiadomo, że w celu wytwarzania nasyconych epi - oksywiązków szeregu cyklopentanohydrofenantrenowego z odpowiednich ketonów należy redukcję przeprowadzać w środowisku kwaśnym, natomiast według wynalazku niniejszego Δ^5 - nienasycone oksywiązki powstają już w wyniku redukcji w środowisku obojętnym.

Tak np. z Δ^5 - cholestenonu (porównać Butenandt i Schmidt - Thomé, Ber. 69, 882) otrzymuje się sposobem niniejszym epi - cholesterynę, zmieszaną mniej lub więcej z cholesteryną. Z mieszaniny tej można łatwo otrzymać czystą epi - cholesterynę po oddzieleniu cholesteryny np. za pomocą digitoniny. Z Δ^5 - androstendionu - (3,17) otrzymuje się w taki sam sposób Δ^5 - 3 - epi - oksyandrostenon - 17 albo epi - dehydroandrosteron. Jeśli jako produkty wyjściowe będzie się stosowało np. estry

Δ^5 - testosteronu, to powstają odpowiednie 17 - jedno - estry Δ^5 - 3 - epi - oksy - 17 - oksyandrostenu, które zwykłymi metodami można zmydlić na Δ^5 - 3 - epi - oksy - 17 - oksyandrosten. Ten sam diol można również otrzymać bezpośrednio z Δ^5 - androstendionu, jeśli redukcję przeprowadzi się aż do pochłonięcia 2 moli wodoru. Jeśli do redukcji będzie się stosować Δ^5 - 17 - alkylotestosterony, to otrzymuje się odpowiednie pochodne Δ^5 - 17 - alkyl - 3 - epi - oksy - 17 - oksyandrostenu.

Przykład I. 1 część wagową Δ^5 - cholestenonu rozpuszcza się w 10 częściach wagowych cykloheksanu i po dodaniu 1 części wagowej aktywnego katalizatora niklowego wstrząsa się z wodorem bez stosowania nadciśnienia, w temperaturze pokojowej. Po pochłonięciu 1 mola wodoru roztwór przesącza się i odparowuje. Powstały produkt redukcji w roztworze alkoholowym zadaje się digitoniną, po czym alkohol odparowuje się w próżni i pozostałość wyciąga eterem. Składnik rozpuszczalny w eterze przekrystalizowuje się kilkakrotnie z alkoholu, przy czym otrzymuje się epi - cholesterynę o punkcie topnienia 141°C (poprawiony). Octan, wytworzony w zwykły sposób, topnieje w temperaturze 85°C .

Przykład II. 1 część wagową Δ^5 - androstendionu rozpuszcza się w 10 częściach wagowych 95% - owego alkoholu etylowego i uwodornia, jak w przykładzie I, z dodatkiem 1 części wagowej aktywnego katalizatora niklowego. Po pochłonięciu 1 mola wodoru przerywa się uwodornianie, mieszaninę reakcyjną przesącza się, dodaje alkoholowego roztworu digitoniny i odparowuje alkohol w próżni. Pozostałość wyciąga się eterem. Składnik rozpuszczalny w eterze przekrystalizowuje się z eteru albo z estru octowego, przy czym otrzymuje się Δ^5 - 3 - epi - oksy - androstenon - 17, topniejący w temperaturze 218°C (poprawiony). Octan tego związku, przygotowany w zwy-

kły sposób, topnieje w temperaturze 173,5 — 174,5°C (poprawiony).

Przykład III. 1 część wagową propionianu Δ^5 - testosteronu rozpuszcza się w 60 częściach wagowych 95% -owego alkoholu etylowego i z dodatkiem 1 części wagowej aktywnego katalizatora niklowego wstrząsa się z wodorem w temperaturze pokojowej. Po pochłonięciu 1 mola wodoru roztwór przesącza się i odparowuje. Powstały produkt redukcji zadaje się w roztworze alkoholowym digitoniną, odparowuje alkohol i wyciąga pozostałość eterem, po czym roztwór eterowy przesącza się i odparowuje. Pozostałość zmydla się roztworem wodorotlenku sodowego w alkoholu metylowym i otrzymuje w ten sposób Δ^5 - 3 - epi - oksy - 17 - oksyandrosten o punkcie topnienia 207 — 208°C. Tworzy on dwuocian o punkcie topnienia 155 — 155,5°C.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania Δ^5 - nienasyconych 3 - epi - oksyzwiązków szeregu cyklopentanohydrofenantrenowego, znamieny tym, że grupę ketonową Δ^5 - nienasyconych 3 - ketozwiązków tego szeregu redukuje się, z zachowaniem podwójnego wiązania, w środowisku obojętnym do grupy karbinolowej, np. na drodze katalitycznej, i ewentualnie rozdziela otrzymaną mieszaninę stereoizomerycznych alkoholi, np. za pomocą krystalizacji frakcjonowanej lub za pomocą digitoniny.

Gesellschaft
für Chemische Industrie
in Basel.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.