

Warszawa, 24 stycznia 1949 r.

URZĄD PATENTOWY



C07c 169/2

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 33490

Kl. 12 o, 25/05

N. V. Organon
(Oss, Niderlandy)

Sposób wytwarzania pochodnych pregn-4-en-3,20-dionu jednopodstawionych w położeniu 21

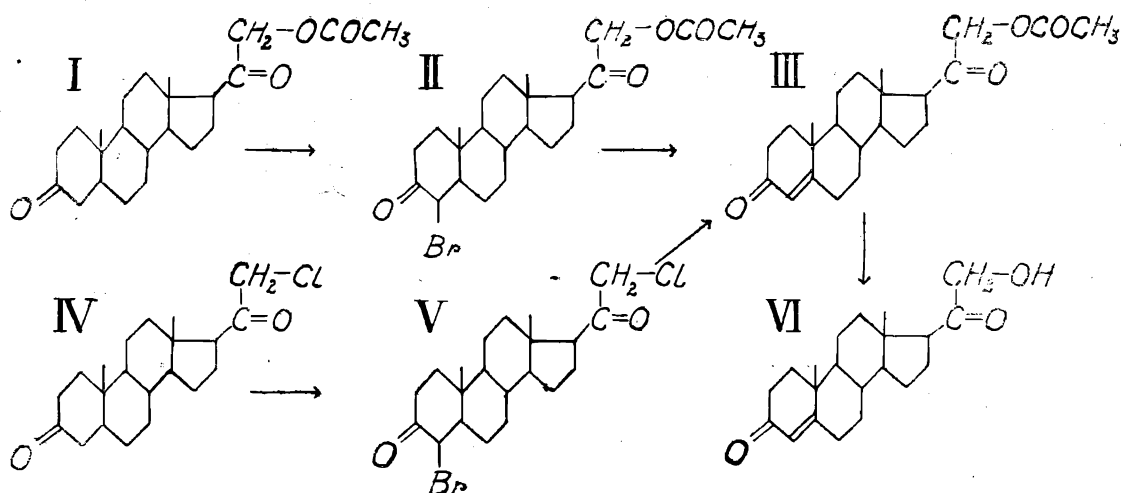
Zgłoszono 12 marca 1938 r.

Udzielono 27 lipca 1948 r.

Pierwszeństwo: 29 marca 1937 r. (Szwajcaria)

W patencie nr 33412, opisano sposób wytwarzania nasyconych i nienasyconych pochodnych pregnan-3,20-dionu, jednopodstawionych w położeniu 21 przez chlorowiec lub zestryfikowaną albo wolną grupę wodorotlenową i mogących posiadać w układzie pierścieniowym dalsze podstawniki, zwłaszcza reszty zawierające tlen. Okazało się, że nienasycone związki tej grupy z jednym podwójnym wiązaniem w położeniu 4 można otrzymać ze związków nasyconych, działając na te ostatnie chlorowcem a następnie środkami odszczepiającymi chlorowcowodór. W przypadku

gdy się chce zastosować tę reakcję do nasyconych pregnandionów z chlorowcem w położeniu 21, można jako środki odszczepiające chlorowcowodór stosować korzystnie sole kwasów organicznych albo słabych kwasów nieorganicznych, przy czym obok zachodzącego w układzie pierścieniowym odszczepiania chlorowcowodoru jednocześnie w łańcuchu bocznym chlorowiec ulega wymianie na grupę wodorotlenową albo acyloksylową. Sposób ilustrują następujące wzory dla dwóch najprostszych przypadków:



21 - acetoksy - pregnan - 3,20 - dion (I) bromuje się, przy czym brom wchodzi przede wszystkim w położenie 4. Bromowany dwuketon (II), którego nie trzeba wyosabniać w stanie czystym, daje po ogrzaniu z pirydyną albo octanem sodu 21-acetoksy - pregn - 4 - en - 3,20 - dion (III), albo przez jednoczesne lub późniejsze zmydlanie wolny oksydwuketon (VI). Jednoczesne zmydlanie można np. uzyskać, ogrzewając bromowany dwuketon (II) w roztworze alkoholowym z mrówczanem sodu, albo w roztworze wodnorośnianym z kwaśnym węglanem potasu. Z nasyconego 21 - chloro - pregnan - 3,20 - dionu (IV) otrzymuje się analogicznie bromowany dwuketon (V), który po ogrzaniu z octanem sodu w kwasie octowym lodowatym przechodzi w 21 - acetoksy - pregn - 4 - en - 3,20 - dion (III), zaś przez ogrzanie np. z mrówczanem sodu w alkoholu przechodzi bezpośrednio w wolny oksydwuketon (VI). Zupełnie analogicznie można wykonać reakcję z pochodnymi, posiadającymi w układzie pierścieniowym dalszą podstawnikę, zwłaszcza reszty zawierające tlen.

Analogiczną reakcję przekształcenia nasyconych ketonów w nienasycone prze-

prowadzono już w przypadku prostego pregnan - 3,20-dionu (Butenandt, Schmidt, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 67, 1901, 1934). Nie można było jednak przewidzieć, że reakcja ta da się zastosować do pochodnych podstawionych w położeniu 21 przez chlorowiec albo reszty tlenowe, bez zniszczenia wrażliwego łańcucha bocznego.

Otrzymywane związki posiadają właściwości lecznicze i działają podobnie do hormonu kory nadnercza.

Przykład I. 0,5 g 21-acetoksy pregnan - 3,20-dionu rozpuszcza się w 5 cm³ kwasu octowego lodowatego i zadaje stopniowo 0,225 g bromu w niewielkiej ilości lodowatego kwasu octowego. Pierwsze porcje odbarwiają się powoli, następne szybko. Po odbarwieniu dodaje się 2 g suchego octanu potasu i gotuje przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór zagęszcza się nieco w próżni, zadaje wodą, wyciąga eterem, roztwór eterowy przemycza sodą i oczyszcza, przy czym dobrze jest po destylacji w próżni oczyścić wstępnie produkt przez adsorbcję np. za pomocą tlenku glinu, co znacznie ułatwia dalsze oczyszczanie kryształów. Otrzymuje się 21 - acetoksy - pregn - 4 - en - 3,20 - dion o temperaturze topnienia poprawio-

nej 160°C. Do odszczepienia bromowodoru można także użyć pirydyny.

Przykład II. 0,5 g 21-chloro-pregnan-3,20-dionu rozpuszcza się w kwasie octowym lodowatym i stopniowo zadaje 0.258 g bromu. Po całkowitym odbarwieniu, następującym po upływie paru minut, dodaje się 2 g octanu potasu i ogrzewa przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Dalsza przeróbka odbywa się tak jak w przykładzie I, przy czym również otrzymuje się 21-acetoksy-pregn-4-en-3,20-dion. Jeżeli po bromowaniu usunąć lodowaty kwas octowy w próżni, dodać 10 cm³ alkoholu około 90% oraz 2 g mrówczanu sodu i gotować przez 12 godzin pod chłodnicą zwrotną, to analogiczna przeróbka daje 21-oksy-pregn-4-en-3,20-dion, który topi się w temperaturze około 138°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych pregn-

4-en-3,20-dionu jednopodstawionych w położeniu 21 i mogących posiadać w układzie pierścieniowym dalsze podstawniki, znamienny tym, że nasycone pochodne pregnan-3,20-dionu, które w położeniu 21 podstawione są przez chlorowiec lub resztę zawierającą tlen i które w układzie pierścieniowym mogą posiadać dalsze podstawniki, chlorowcuje się a następnie traktuje środkami odszczepiającymi chlorowcowodór, najlepiej solami kwasów organicznych albo słabych kwasów nieorganicznych, w przypadku zaś pochodnych podstawionych w położeniu 21 przez chlorowiec wyłącznie solami tych kwasów.

N. V. Organon

Zastępcy: inż. W. Römer
i mgr J. Schoeppingk
rzecznicy patentowi