

URZĄD PATENTOWY
w WARSZAWIE
OPIS PATENTOWY

120; 2505
CoFe 169/34

Nr 30607

Kl. 12 o, 25

Schering Kahlbaum A. G., Berlin

Sposób wytwarzania pregnendionów — 3,20

Patent dodatkowy do patentu nr 26 499

Zgłoszono 11 września 1935

Udzielono 11 maja 1942

Pierwszeństwo: 15 września 1934 (Niemcy)

Najdłuższy czas trwania patentu do 9 kwietnia 1953

W patencie nr 26 499 opisano sposób wytwarzania pregnendionów o wzorze $C_{21}H_{30}O_2$, polegający na tym, że pregnenol-3-ony-20 o wzorze $C_{21}H_{32}O_2$ dowolnego pochodzenia poddaje się działaniu środków utleniających, zdolnych do przeprowadzenia drugorzędowej grupy alkoholowej, zawartej w związkach tych, w grupę ketonową. Aby podwójne wiązanie między atomami węgla, znajdujące się w cząsteczce pregnenol-3-onów-20, zabezpieczyć przed działaniem środków utleniających, wprowadza się do reakcji pregnenol-3-ony-20 w postaci ich związków dwuchlorowcowych, w których podwójne wią-

zanie w pierścieniu zostało przejściowo zabezpieczone przed działaniem środka utleniającego za pomocą przyłączonego chlorowca, jak np. bromu.

Obecnie stwierdzono, że podczas utleniania pregnenol-3-onów-20 o wzorze $C_{21}H_{32}O_2$ dowolnego pochodzenia na pregnendiony-3,20 o wzorze $C_{21}H_{30}O_2$ można zabezpieczyć podwójne wiązanie między atomami węgla przez przejściowe przyłączanie chlorowcowodoru, jak np. chlorowodoru. Po skończonym utlenianiu można przyłączony chlorowcowodór z powstałych jednochlorowcodwuketonów nasyconych odszczepić z powrotem za pomocą środ-

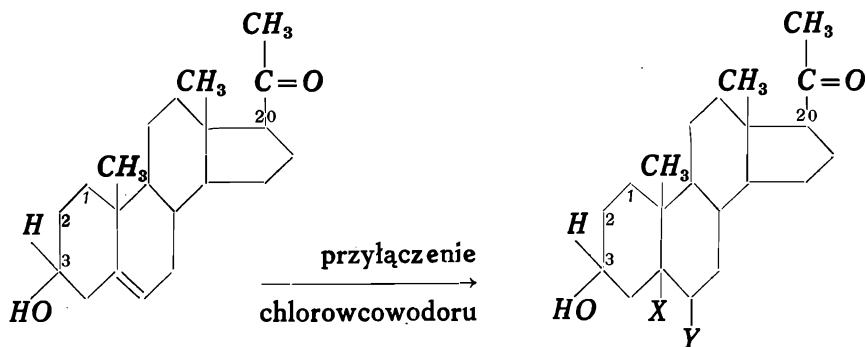
ków reagujących zasadowo, jak np. octanu potasowego lub pirydyny, otrzymując dwuketony nienasycone.

Przylączenie chlorowcowodoru do podwójnego wiązania między atomami węgla pregnenol-3-onów-20 oraz ponowne odszczepianie go może być dokonywane w znany sposób (porównać np. Houben-Weyla „Methoden der organischen Chemie”, tom 2, część 2, wydanie z roku 1922, str. 768 i następne oraz str. 744 i następne).

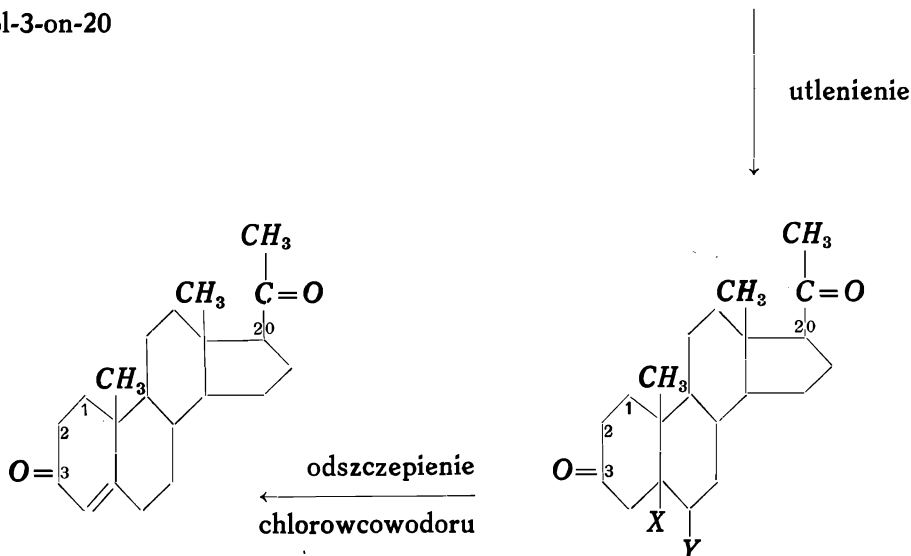
Jako środki utleniające stosuje się np. związki sześciowartościowego chromu, jak

np. bezwodnik kwasu chromowego, związki nadmanganianowe potasowców i wapniowców albo nadtlenek wodoru. Warunki reakcji, jakie należy zachować przy wykonywaniu takich procesów utleniania, są między innymi opisane w Houben-Weyla „Methoden der organischen Chemie”, część 2, tom 2, wyd. z roku 1922, str. 41 i następne.

Przebieg reakcji wyjaśniają poniżej podane następujące wzory strukturalne, w których literami X, Y oznaczono przyłączony chlorowcowodór.



Pregnenol-3-on-20



Pregndion-3,20

Następujące przykłady służą do wyjaśnienia sposobu według wynalazku.

Przykład I. 2 g pregnenol-3-onu-20 o punkcie topnienia 190°C rozpuszcza się w 50 cm³ mieszaniny alkoholowoeterowej. Do tego roztworu oziębiając wprowadza się 20 g suchego bromowodoru. Po 24 godzinach roztwór zagęszcza się przez częściowe odparowanie rozpuszczalnika, następnie odsąca się strącony bromowodorek pregnenolonu przez odessanie i rozpuszcza w 100 cm³ lodowatego kwasu octowego. Do tego roztworu oziębiając dodaje się roztwór 0,3 g bezwodnika chromowego w lodowatym kwasie octowym. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju w ciągu 2 dni, a następnie ogrzewa z 5 g octanu potasowego w ciągu 4 godz. do wrzenia, odparowuje częściowo rozpuszczalnik, a pozostałą masę wylewa do wody i wyciąga eterem. Po odparowaniu eteru i dalszym oczyszczeniu otrzymuje się pregnendion-3,20 o punkcie topnienia 128°C.

Przykład II. 2 g pregnenol-3-onu-20 rozpuszcza się w 50 cm³ mieszaniny równych części eteru i alkoholu absolutnego. Do tego roztworu wprowadza się 20 g suchego chlorowodoru i pozostawia się mieszaninę reakcyjną w zimnie w ciągu 24 godzin. Następnie odparowuje się częściowo rozpuszczalnik, odsysa się strącony chlorowodorek pregnenolonu, rozpuszcza go w lodowatym kwasie octowym i utlenia za pomocą 0,3 g bezwodnika chromowego w lodowatym kwasie octowym. Po utlenieniu większą część lodowatego kwasu octowego odparowuje się w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem utrzymując możliwie niską temperaturę. Pozostałość miesza się ze 100 cm³ alkoholu i 6 g octanu potasowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu 8 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody i wyciąga eterem. Po odparowaniu eteru otrzymuje się nienasycony dwuketon pregnendion-3,20 o punkcie topnienia 128°C.

Przykład III. 20 g suchego chlorowodoru wprowadza się do roztworu 2 g pregnenol-3-onu-20 o punkcie topnienia 190°C w 50 cm³ mieszaniny równych części eteru i alkoholu absolutnego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju w ciągu 24 godz., po czym strącony chlorowodorek pregnenol-3-onu-20 odsąca się przez odessanie i rozpuszcza w 50 cm³ benzenu. Otrzymany roztwór benzenowy wstrząsa się w ciągu 6 godz. w temperaturze pokojowej z 45 cm³ 40%-owego roztworu nadmanganianu potasu po dodaniu 20 cm³ 10%-owego kwasu siarkowego. Następnie wytworzony dwutlenek manganu przeprowadza się do roztworu za pomocą dwutlenku siarki, po czym oddziela warstwę benzenową od warstwy wodnej i odparowuje do sucha w próżni. Pozostałość ogrzewa się w ciągu 8 godz. do wrzenia z 6 g octanu potasowego i 100 cm³ alkoholu absolutnego. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody i wyciąga eterem. Otrzymany pregnendion-3,20 oczyszcza się przez przekrystalizowanie z alkoholu otrzymując produkt o punkcie topnienia 128°C.

Przykład IV. 2 g pregnenol-3-onu-20 o punkcie topnienia 190°C zadaje się 10 cm³ absolutnego eteru i 20 cm³ metanowego roztworu chlorowodoru, zawierającego 15 g chlorowodoru. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju w ciągu 48 godzin i usuwa eter przez odparowanie w próżni w temperaturze pokojowej. Następnie wytrąca się produkt reakcji wodą i suszy ponad chlorkiem wapnia.

2 g otrzymanego produktu rozpuszcza się w 200 cm³ lodowatego kwasu octowego i zadaje 0,6 g trójtlenku chromu w 15 cm³ lodowatego kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju w ciągu 2 dni, następnie zadaje wodą i wytrącony osad suszy w próżni ponad chlorkiem wapnia. Otrzymany chlorowodorek pregnendionu rozpuszcza się w 60 cm³

bezwodnej pirydyny i ogrzewa w ciągu 5 godzin w temperaturze 120—130° C. Następnie masę reakcyjną wylewa się do wody i wyciąga eterem, po czym warstwę eterową przemywa się rozcieńczonym kwasem, wodą i rozcieńczonym ługiem sodowym, a wreszcie znowu wodą. Przemyty roztwór eterowy suszy się i odparowuje. Z pozostałości wyosabnia się pregnendion -3,20 o punkcie topnienia 128° C. w zwykły sposób.

Rozdzielanie i wyosabnianie produktów pośrednich, zawierających chlorowiec, oraz nienasyconych produktów końcowych można wykonywać nie tylko w sposób opisany w przykładach, lecz można do tego celu stosować również inne metody, np. można mieszaninę reakcyjną wyciągać odpowiednimi rozpuszczalnikami i rozpuszczalniki te następnie odparowywać albo też można wytworzone związki wytrącać z ich roztworów wodą albo organicznymi rozpuszczalnikami, w których związki te są nierozpuszczalne. Ponadto można wytwarzać nierozpuszczalne albo trudno rozpuszczalne produkty kondensacji, jak np. produkty kondensacji z typowymi odczynnikami na ketony.

Oczyszczanie wymienionych produktów pośrednich i końcowych można wykonywać również za pomocą cząstkowej i wielokrotnej krystalizacji, albo tylko wielokrotnej krystalizacji, destylacji lub sublimacji.

Pregnendiony -3,20 o wzorze $C_{21}H_{30}O_2$, wytwarzane za pomocą sposobu niniejszego, są produktami cennymi; przy użyciu pregnenol-3-onu-20 o punkcie topnienia 190° C, jako materiału wyjściowego, otrzymuje się np. produkt surowy, z którego

przez oczyszczanie można wyosobnić produkt krystaliczny taki sam, jak naturalny hormon ciała żółtego (Corpus luteum). Ten syntetyczny produkt wykazuje również takie samo zachowanie się, jak produkt naturalny, mianowicie występuje on w dwóch różnych postaciach: jednej o punkcie topnienia 121° C i drugiej — 128,5° C, poza tym wykazuje on taką samą aktywność fizjologiczną jak naturalny hormon Corpus luteum (patrz: Butenandt, Westphal und Hohlweg „Zeitschrift f. physiol. Chemie” tom 227, str. 84, 1934).

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania pregnendionów -3,20 o wzorze $C_{21}H_{30}O_2$ według patentu nr. 26 499, znamienny tym, że pregnenol-3-ony-20 o wzorze $C_{21}H_{32}O_2$ przez przyłączenie chlorowcowodoru w miejscu podwójnego wiązania między atomami węgla w pierścieniu przeprowadza się w jednochlorowco-pregnanolony, które utlenia się do jednochlorowco-pregnandionów i z tak otrzymanych związków odszczepia się przyłączony chlorowcowodór.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek utleniający stosuje się trójtlenek chromu albo inny związek chromu sześciowartościowego.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że chlorowcowodór odszczepia się przez traktowanie zasadami pirydynowymi.

Schering-Kahlbaum A. G.

Zastępca: M. Skrzypkowski
rzecznik patentowy

