

Warszawa, 25 stycznia 1936 r.

URZĄD PATENTOWY



6076 169/14²

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 22472.

Kl. 12 p, 17/10.

Schering-Kahlbaum A. G.
(Berlin, Niemcy).

Sposób wytwarzania cennych pod względem leczniczym alkoholi z hormonów gruczołów rozrodczych, ich pochodnych i fizjologicznie podobnie działających substancji syntetycznych.

Zgłoszono 20 października 1934 r.

Udzielono 26 listopada 1935 r.

Pierwszeństwo: 21 października 1933 r. dla zastrz. 1; 25 maja 1934 r. dla zastrz. 2 (Niemcy).

Wiadomo, że hormon pęcherzykowy o wzorze $C_{18}H_{22}O_2$ i hormon męskiego gruczołu rozrodczego wykazują właściwości ketonu. Również i znane dotychczas substancje syntetyczne o charakterze hormonu gruczołu rozrodczego, np. 1-keto-1,2,3,4-czterohydrofenantren (porówn. Cook, Dodds i Hewett, Nature 131, 1933, str. 56), zawierają w cząsteczce grupę karbonylową.

Wykryto, że udaje się przekształcić grupę ketonową, zawartą w hormonie pęcherzykowym o wzorze $C_{18}H_{22}O_2$, w sposób znany zapomocą związków metaloorganicznych, np. według metody Grignard'a

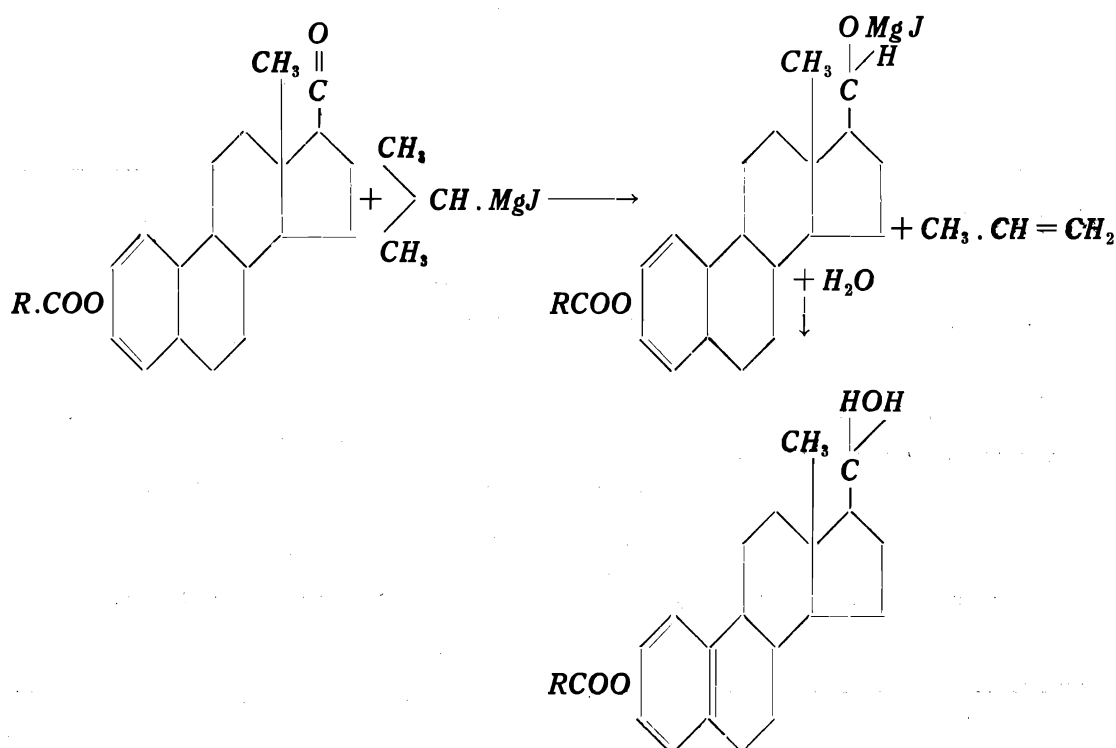
zapomocą jodku alkylomagnezowego i po rozszczepieniu produktu reakcji wodą i kwasem otrzymać związki, w których grupa ketonowa, obecna w hormonie gruczołu rozrodczego, jest przeprowadzona w grupę alkoholową.

W odpowiedni sposób udaje się również wszystkie inne hormony gruczołu rozrodczego i syntetyczne substancje o charakterze hormonu gruczołu rozrodczego, jak również pochodne obu tych ciał, np.: etery, estry, produkty uwodornienia i utlenienia, o ile w nich jest zawarta co najmniej jedna grupa ketonowa, przeprowadzić w alkohole, w których reszta orga-

niczna, wprowadzona do cząsteczki, może się zmieniać zależnie od rodzaju zastosowanego do reakcji związku Grignard'a.

Wykryto obecnie, że przebieg reakcji przy tych sposobach można prowadzić w ten sposób, iż zależnie od rodzaju użytego do reakcji związku metaloorganicznego otrzymuje się alkohole drugorzędowe lub trzeciorzędowe. Podczas gdy przy przekształcaniu np. hormonu pęcherzykowego i jego pochodnych (eteru, estru i t. d.) za-

pomocą związków magnezoorganicznych według Grignard'a wytwarzają się wogóle karbinole trzeciorzędowe, to przy użyciu związków Grignard'a takich, jak np. jodek izopropylomagnezowy, wykazujących skłonność do tworzenia węglowodorów nienasyconych, tworzą się alkohole drugorzędowe. Reakcja przebiega wówczas według następującego schematu (porówn. Houben, tom III, str. 82)



i prowadzi w przypadku niniejszym do hormonu dwuhdropęcherzykowego o wzorze $C_{18}H_{24}O_2$ względnie jego związku jednoacylowego. W odpowiedni sposób można również zbliżone do hormonu pęcherzykowego o wzorze $C_{18}H_{22}O_2$ bardziej nienasycone hormony żeńskich gruczołów rozrodczych: ekwilinę, hipolinę i ekwilinę, jak również hormony męskich gruczołów rozrodczych w rodzaju ketonów i ich pochodne zredukować do odnośnych alkoholi drugorzędowych.

Zamiast jodku izopropylomagnezowego można również stosować do reakcji tej jodek propylomagnezowy, jodek izobutylo-magnezowy, chlorek cykloheksylomagnezowy i inne organiczne haloidki magnezowe.

Przykład I. 1 g krystalicznego hormonu pęcherzykowego o punkcie topnienia $253-256^\circ C$ rozpuszcza się w absolutnym eterze, wysuszonym nad sodem. Roztwór eterowy hormonu wkrapla się następnie do roztworu eterowego, zawierającego nadmiar jodku

metylomagnezowego, wytworzonego w sposób znany, i roztwór reakcyjny zaraz potem ogrzewa się w temperaturze wrzenia jeszcze mniej więcej $\frac{1}{2}$ godziny. Po ochłodzeniu ciecz reakcyjną zakwasza się kwasem solnym i po rozcieńczeniu wodą wstrząsa z eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu eteru produkt reakcji otrzymuje się w postaci krystalicznej.

Zamiast jodku metylomagnezowego można również stosować inne „roztwory Grignard'a”, np.: bromek etylomagnezowy, bromek fenylomagnezowy i t. d. lub haloidki organicznocynkowe lub inne haloidki metaloorganiczne. Przekształcenie można również uskutecznić bezpośrednio przy użyciu związków organiczoalkalicznych albo np. według Schorigin'a zapomocą związków rtęciowoalkylowych.

Przykład II. Do eterowego roztworu jodku metylomagnezowego, wytworzonego z 4,875 g suchych opiłek magnezowych, 12,5 cm³ jodku metylowego i 160 cm³ suchego eteru w obecności śladów jodu (ilości substancji są obrachowane pięciokrotnie większe od ilości teoretycznie niezbędnej do uskutecznienia reakcji Grignard'a z jedną cząsteczką jednobenzoesanu hormonu pęcherzykowego zapomocą trzech cząsteczek CH_3MgJ), wkrapla się stopniowo, mieszając dokładnie, roztwór 5 g benzoesaanu hormonu pęcherzykowego (o punkcie topnienia 216 — 220°C) w 150 cm³ suchego benzenu. Ciecz reakcyjną, po uskutecznieniu dodaniu roztworu benzoesaanu, ogrzewa się do wrzenia jeszcze w ciągu $1\frac{1}{2}$ godziny, poczem po ochłodzeniu rozkłada się wodą i rozcieńczonym kwasem solnym (1 : 5), ochładzając lodem, i wyciąga eterem. Roztwór eterowy przemywa się kolejno wodą, wodnym roztworem siarczanu sodowego i ponownie wodą, suszy i odparowuje.

Otrzymaną pozostałość zmydla się przez trzygodzinne ogrzewanie na łaźni parowej 5%-owym roztworem ługu pota-

sowego w alkoholu metylowym. Po ochłodzeniu roztwór zmydlony rozcieńcza się wodą, zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym (1 : 5), wyciąga eterem i roztwór eterowy przemywa kilkakrotnie rozcieńczonym roztworem sody (w celu usunięcia kwasu benzoesowego), poczem wyciąga najdokładniej 5%-owym roztworem ługu potasowego. Po zakwaszeniu wyciągu w ługu potasowym wydziela się hormon metylodwuhydropęcherzykowy w postaci krystalicznej i można go oddzielić przez odsączenie lub rozpuszczenie w eterze. Wydajność prawie że ilościowa. Teoretycznie produkt reakcji stanowi mieszanina dwóch izomerycznych karbinoli trzeciorzędowych, niemająca wyraźnie zaznaczonego punktu topnienia i wykazująca w stężonym kwasie siarkowym w świetle analitycznej lampy kwarcowej zabarwienie niebiesko-zielone i fluorescencję. Fizjologiczna wartość działania preparatu według próby Allen-Doisy'ego wynosi, przy wstrzyknięciu podskórnym w postaci roztworu wodnego i podzieleniu całkowitej dawki na sześć części, 3 — 4 milionów jednostek szczurzych na gram.

Przykład III. W celu wytworzenia hormonu etylodwuhydropęcherzykowego przygotowuje się eterowy roztwór jodku etylomagnezowego z 2,925 g suchych opiłek magnezowych, 9,7 cm³ jodku etylowego i 80 cm³ suchego eteru w obecności śladów jodu, t. j. w ilości pięciokrotnie większej od ilości, potrzebnej teoretycznie do uskutecznienia reakcji Grignard'a z jedną cząsteczką benzoesaanu hormonu pęcherzykowego, i roztwór ten, mieszając dokładnie, jak w przykładzie II, dodaje się do roztworu 3 g benzoesaanu hormonu pęcherzykowego (o punkcie topnienia 216 — 218°C) w 60 cm³ suchego benzenu w ciągu godziny. Ciecz reakcyjną ogrzewa się jeszcze w ciągu mniej więcej $1\frac{1}{2}$ godziny do wrzenia, poczem po ochłodzeniu rozkłada się, ochładzając wodą i rozcieńczonym

kwasek solnym (1 : 5), i rozpuszcza w eterze.

Przy dalszej przeróbce postępuje się podobnie jak w przykładzie II.

Hormon etylodwuhydropęcherzykowy, otrzymany po zmydleniu, tworzy, jak i produkt metylowy (przykład I, II), mieszaninę izomeryczną, niemającą wyraźnie zaznaczonego punktu topnienia, o wartości działania fizjologicznego większej od 2 000 000 jednostek szczurzych na gram przy wstrzyknięciu podskórnym w postaci wodnego roztworu i podzieleniu dawki całkowitej na sześć części.

Przykład IV. Roztwór eterowy jodku metylomagnezowego, przygotowany z 0,5 g suchych opilek magnezowych, 1,28 cm³ jodku metylowego, 20 cm³ suchego eteru i śladów jodu, dodaje się, w sposób opisany w przykładzie II i III, do roztworu 385 mg hormonu męskiego gruczołu rozrodczego o wzorze $C_{19}H_{30}O_2$ w 100 cm³ suchego eteru i ciecz reakcyjną ogrzewa do wrzenia jeszcze w ciągu 1½ godziny. Ilość jodku metylomagnezowego, użyta do reakcji, odpowiada mniej więcej ośmiokrotnej ilości, potrzebnej teoretycznie. Otrzymaną ciecz reakcyjną rozkłada się lodem i rozcieńczonym kwasem solnym (1 : 5) i wyciąga eterem. Roztwór eterowy przemywa się najpierw wodą, następnie wodnym roztworem siarczanu sodowego i wreszcie ponownie wodą, suszy i odparowuje. Krystaliczny produkt reakcji stanowi również, jak i otrzymane z hormonu pęcherzykowego karbinole trzeciorzędowe, mieszaninę dwóch izomerów i nie wykazuje wyraźnego (ostrego) punktu topnienia. Fizjologiczna wartość działania preparatu, przy próbie grzebienia u kapłonów, wynosi 50 γ jednostek kapłonowych.

Przykład V. 2 g benzoesanu hormonu pęcherzykowego o punkcie topnienia 215—218°C rozpuszcza się w 100 cm³ suchego benzenu i roztwór zadaje w ciągu pół godziny eterowym roztwo-

rem jodku izopropylomagnezowego, wytworzonego z 1,431 g opilek magnezowych, 100 cm³ suchego eteru, 10 g jodku izopropylowego i śladów jodu. Ciecz reakcyjną utrzymuje się jeszcze w ciągu pół godziny w temperaturze wrzenia i po ochłodzeniu rozkłada wodą i rozcieńczonym kwasem solnym. Produkt reakcji, wydzielony w sposób znany, tworzy czerwonawą gęstą żywicę o wartości fizjologicznego działania, wynoszącej 1 000 000 jednostek mysich na gram, sprawdzonej w roztworze oleju sezamowego.

Otrzymaną żywicę zmydla się przez trzygodzinne ogrzewanie na łaźni wodnej 5%-owym roztworem ługu potasowego w alkoholu metylowym, ciecz zmydloną po ochłodzeniu rozcieńcza się wodą, zakwasza kwasem solnym i wyciąga eterem. Roztwór eterowy wstrząsa się najpierw, w celu oddzielenia kwasu benzoesowego, z sodą, poczem ponownie z 5%-owym wodnym roztworem ługu potasowego. Przy zakwaszaniu połączonych wyciągów alkalicznych wydziela się jasnobrunatno zabarwiony osad krystaliczny. Preparat okazał się bardzo czynny przy próbie fizjologicznej Allen-Doisy'ego i wykazał po sześciokrotnym rozcieńczeniu w postaci wstrzykiwania roztworu wodnego działanie o wartości 12 000 000 jednostek mysich na gram.

Przez sublimację frakcyjną w próżni można z preparatu tego uzyskać biały krystalizat, którego właściwości: jak mocne niebieskozielone zabarwienie i fluorescencja w stężonym kwasie siarkowym, wartość działania fizjologicznego, wynosząca 20 000 000 — 25 000 000 jednostek mysich na gram, i liczby analityczne zgadzają się z odnośnymi właściwościami hormonu dwuhydropęcherzykowego.

Powyżej opisane produkty reakcji wykazują godne uwagi działanie fizjologiczne. Przy próbie działania, wykonanej na szczurach, hormon metylodwuhydropęcherzykowy, otrzymany według przykładu I

i II, wykazuje działanie równe mniej więcej 3 000 000 — 4 000 000 jednostek szczurzych, odpowiadających 25 000 000 — 33 000 000 jednostek międzynarodowych. Hormon etylodwuhydropecherzykowy, otrzymany według przykładu III, wykazał przy próbie w sposób podobny działanie o wartości poniżej 0,5 γ na jednostkę szczurzą, odpowiadające 2 000 000 jednostek szczurzych lub powyżej 16 000 000 jednostek międzynarodowych na gram. Obszerne badania nad produktem reakcji hormonu męskiego gruczołu rozrodczego i jodku metylomagnezowego (przykład IV) wykazują działania o wartości 50 γ na jednostkę kapłonową. Próby były dokonane metodą Schoeller'a i Gehrke'ego (Wiener Archiv für innere Medizin, tom 21, str. 329, 1931).

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania cennych pod względem leczniczym alkoholi z hormonów gruczołów rozrodczych, ich pochodnych i fizjologicznie podobnie działających substancji syntetycznych, znamienny tem, że na hormony gruczołów rozrodczych, ich pochodne i pokrewne substancje syntetyczne działa się związkami metaloorganicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że stosuje się takie związki metaloorganiczne, które wykazują zdolność do tworzenia węglowodorów nienasyconych.

Schering-Kahlbaum A. G.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.