

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 31695

Kl. 12 o, 25/04

Schering A. G., Berlin

CoFe 169/00

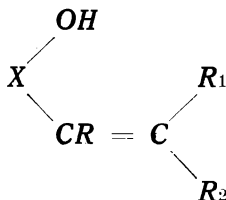
Sposób wytwarzania 17-aldehydoandrogenów

Zgłoszono 3 czerwca 1938

Udzielono 16 kwietnia 1943

Pierwszeństwo: 21 czerwca 1937 (Niemcy)

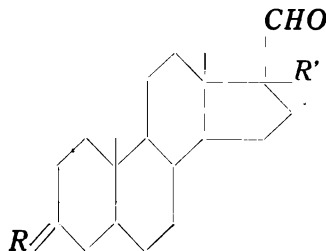
W patencie francuskim nr 831 131 opisano sposób wytwarzania oksozwiązków szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego, a zwłaszcza ketonów tego szeregu, w których grupa okso znajduje się w łańcuchu bocznym szkieletu pierścieniowego, a zwłaszcza w łańcuchu bocznym pierścienia pięciocłonowego. W tym celu jako materiały wyjściowe stosuje się związki o wzorze ogólnym



w którym litera X oznacza resztę cyklopentanowielohydrofenantrenu, litera R — wo-

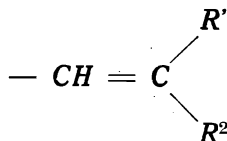
dór albo resztę węglowodorową, litery R₁ i R₂ — wodór i resztę węglowodorową albo tylko resztę węglowodorową.

Obecnie stwierdzono, że otrzymuje się związki szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego, które przy atomie węgla 17 posiadają grupę aldehydową, a więc związki o wzorze ogólnym



w którym litera R oznacza tlen albo grupę wodorotlenową względnie grupę nadającą się do przeprowadzenia jej w grupę wo-

dorotlenową, np. przez hydrolizę, łącznie z wodorem, litera zaś R' oznacza wodór albo grupę wodorotlenową, jeżeli związki szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego, posiadające przy atomie węgla 17 nienasycony łańcuch boczny o wzorze



podda się rozkładowi utleniającemu. W powyższym wzorze litery R' i R^2 oznaczają wodór i dowolną podstawioną lub niepodstawioną resztę węglowodorową albo tylko dowolną podstawioną lub niepodstawioną resztę węglowodorową, jak np. grupę alkylową, aryłową, aralkylową, albo cykloalkylową. Wiązanie podwójne znajduje się między atomami węgla 20 i 21.

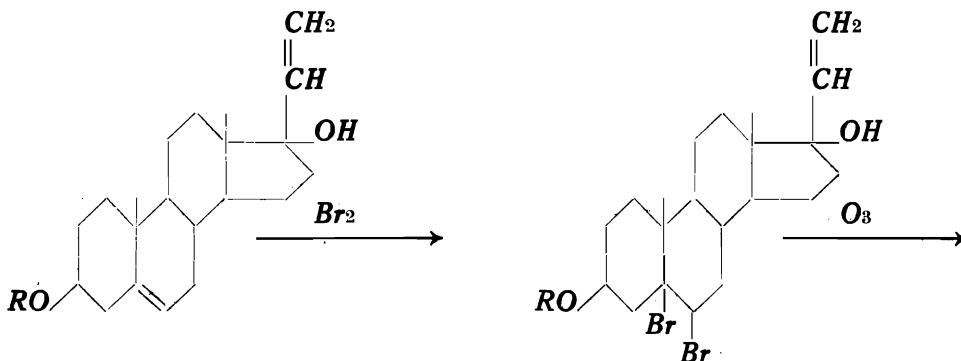
Do przeprowadzania sposobu według wynalazku niniejszego szczególnie ważne są nasycone albo nienasycone w szkieletcie pierścieniowym związki 17-winyloandrostanowe, wytwarzane np. przez częściowe uwodornianie odpowiednich związków typu alkynylowego, otrzymywanych przez działanie acetylenu w obecności potasowców na 17-ketoetiocholany (patrz patent polski nr 27 930). Takie związki nienasycone można otrzymywać również bezpośrednio z odpowiednich związków etiocholanych, wprowadzając np. sposobem według patentu nr 27 130 17-ketoetiocholany w re-

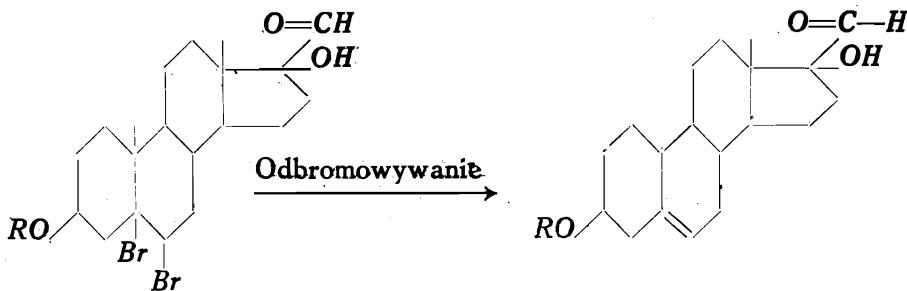
akcję z alkenyłowymi związkami metaloorganicznymi.

Szkielet pięścieniowy może być nasycony albo nienasycony i może posiadać podstawniki rozmaitego rodzaju, zwłaszcza grupy oksy- albo okso-. Związki wymienionego typu poddaje się rozkładowi utleniającemu, przy czym stosuje się ozon. Grupy wodorotlenowe, znajdujące się w układzie pierścieniowym, można zabezpieczać, np. przez acylowanie albo alkylowanie. W razie obecności podwójnych wiązań w układzie pierścieniowym, należy je zabezpieczyć przed utlenieniem, np. przez przyłączenie chlorowca albo chlorowcowodoru, przy czym celowo stosuje się do tego celu brom. Podwójne wiązanie w łańcuchu bocznym pozostaje przy tym nienaruszone, jak w stygmasterynie podczas takiej samej obróbki.

Przywracanie wiązania podwójnego w rdzeniu po skończonym utlenianiu uskutecznia się w znany sposób, np. przez traktowanie dwuhaloidek pyłkiem cynkowym w roztworze w lodowatym kwasie octowym albo — w przypadku przyłączenia chlorowcowodoru — pirydyną i innymi środkami znanymi, opisanymi np. w dziele Houben-Weyla „Die Methoden der organischen Chemie” tom III, wydanie 2/1923, str. 909 i następne względnie tom II, wydanie 2/1922, str. 744 i następne.

Do wyjaśnienia sposobu według wynalazku służą wzory następujące:





Przykład I. 2 g 3,17-dwuacetoksy-17-etyloandrosteniu rozpuszcza się w 200 cm³ czterochlorku węgla i zadaje 0,5 cm³ pirydyny. Do tego roztworu mieszając dodaje się 0,799 g bromu (1 mol) w 50 cm³ czterochlorku węgla. Po dodaniu bromu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu godziny, po czym w ciągu następnej godziny przez roztwór reakcyjny przepuszcza się ozon (z szybkością 4 litrów na godzinę przy użyciu butelki lejdeckiej). Następnie do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się 200 cm³ lodowatego kwasu octowego i usuwa ozon za pomocą azotu. Po 24 godzinach odparowuje się czterochlorek węgla pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°C i do roztworu w lodowatym kwasie octowym w temperaturze około 10 — 20°C dodaje się 5 g pyłku cynkowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się na zimno w ciągu pół godziny, a następnie w ciągu pół godziny w temperaturze 95° — 100°C, po czym odsącza się od pyłku cynkowego i wylewa do wody. Strącający się osad rozpuszcza się w benzenie, a benzen przemýwa wodą w celu usunięcia kwasu octowego.

Kwasy, wytworzone podczas ozonizacji, można z roztworu benzenowego wylugować przez wstrząsanie z wodorotlenkami potasowców. Roztwór, zawierający sole potasowe kwasów, zakwasza się rozcieńczonym kwasem siarkowym i ługuje eterem. Pozostałość po odpędzeniu eteru przekryształizowuje się z acetonu. Otrzymuje się kwas 3,17-dwuacetoksyetiocholenowy o punkcie topnienia 246°C.

Roztwór benzenowy, uwolniony od kwasów, przemywa się wodą aż do odczynu obojętnego i odparowuje. Pozostałość ogrzewa się łagodnie z roztworem octanu semikarbazydu w metanolu, przy czym osad nie wydziela się. Rozcieńcza się ją dużą ilością eteru i przemýwa roztwór eterowy ługami potasowcowymi i wodą. Pozostałość po odparowaniu eteru rozciera się z małą ilością eteru i odsącza oczyszczony w ten sposób semikarbazon aldehydu 3,17-dwuacetoksyetiocholenowego, z którego po rozszczepieniu benzaldehydem otrzymuje się wolny aldehyd.

Przykład II. 3,43 g 3-acetoksy-3,17-etyloandrosteniu rozpuszcza się w 200 cm³ chloroformu. Do roztworu tego dodaje się jedną kroplę pirydyny i następnie roztwór 1,6 g bromu (1 mol) w 50 cm³ chloroformu. Temperatura powinna wynosić około 0 — 5°C. Do tego roztworu w ciągu 4 godzin wprowadza się ozon z szybkością przepływu wynoszącą 10 litrów/godz. Następnie wprowadza się 200 cm³ lodowatego kwasu octowego i odparowuje chloroform pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze około 30°C. Do tego roztworu w lodowatym kwasie octowym wprowadza się następnie 5 g pyłku cynkowego, po czym masę reakcyjną najpierw miesza się w ciągu pół godziny w temperaturze pokojowej, a następnie w ciągu pół godziny w temperaturze 100°C. Wówczas mieszaninę reakcyjną odsącza się od pyłku cynkowego i przesącza wylewa do wody. Powstały osad rozpuszcza się w benzenie i roztwór benze-

nowy przemywa wodą, a następne składniki kwaśne ługuje się rozcieńczonym roztworem sody, po czym roztwór benzenowy przemywa się wodą aż do odczynu obojętnego i odparowuje.

3-acetoksy-17-aldehydo-androsten oczyszcza się przez kilkakrotne przekrystalizowanie z rozcieńczonego acetonu. Użytkuje go się z wydajnością wynoszącą około 20% ilości materiału wyjściowego.

Przykład III. 3,17-dwuoksy-17-aldehydoandrosten. 1 g dehydroandrosteronu zadaje się w 100 cm³ absolutnego eteru 8 g bromostyrenu, a następnie kilkoma kawałkami aktywowanego litu. Energiczną reakcję przerywa się, skoro wystąpi trwałe brunatnoczerwone zabarwienie, mieszaninę reakcyjną rozkłada się alkoholem i wodą, ługuje eterem, odparowuje wyciąg eterowy pod zmniejszonym ciśnieniem parą wodną i pozostałość traktuje w próżni parą wodną, aż do odpędzenia ostatnich resztek bromostyrenu. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie, suszy, zadaje się połową objętości heksanu i chromatografuje za pomocą 25 g tlenku glinowego. Frakcję benzenohexanową usuwa się i wypłukuje tlenek glinowy mieszaniną benzenu z alkoholem (50 : 1); z uzyskanej cieczy po odparowaniu otrzymuje się 3,17-dwuoksy-17-styryloandrosten, jako przezroczyste twarde szkło (mieszaninę izomerów).

W celu otrzymania 17-aldehydo-3,17-dwuoksyandrostenu rozpuszcza się go w najczystszej octanie etylu (20 cm³), zadaje się jedną cząsteczką bromu (484 mg rozpuszczone w około 5 cm³ octanu etylu) i po odbarwieniu traktuje się w ciągu 4 godzin ozonem w temperaturze 0°C. Następnie odpędza się nadmiar ozonu dwutlenkiem węgla, rozkłada ozonid pyłkiem cynkowym i odbromowuje za pomocą świeżej ilości pyłku cynkowego oraz małej ilości alkoholu podczas ogrzewania. Mieszaninę reakcyjną odsąca się, odparowuje, rozpuszcza w eterze, oddziera się kwasy za pomocą roztworu

sody, a przemyty, wysuszony i odparowany wyciąg eterowy przekrystalizowuje się z acetonu. Otrzymuje się mieszaninę Δ^4 -3,17-aldehydoandrostanu zanieczyszczoną nieznaczną ilością związku utlenionego na keton przy atomie węgla 3, z wydajnością wynoszącą 300 mg żółtawych okruszyn; uzyskany preparat wykazuje wyraźną reakcję aldehydową z kwasem fuksynosiarkawym.

Przykład IV. 200 cm³ dwuocetanu-17-winylo-3-trans-17-dwuoksyandrostanu rozpuszcza się w 20 cm³ najczystszej octanu etylowego i w ciągu 30 minut traktuje się czteroprocentowym ozonem, oziębiając acetonem i zestalonym dwutlenkiem węgla. Otrzymany roztwór ozonku dodaje się do 200 mg katalizatora utworzonego z węgla palladu i wapnia, uwodornionego wstępnie w małej ilości octanu etylowego, i wstrząsa w temperaturze 0°C z wodorem dopóty, aż wodór przestanie być pochłaniany. Uwodorniony roztwór odsąca się od katalizatora i przez wstrząsanie z rozcieńczonym roztworem sody i wodą odciąga się składniki kwaśne, po czym odparowuje się rozpuszczalnik w próżni. Oleistą pozostałość zadaje się bardzo małą ilości eteru i wstawia do lodówki, w której wkrótce następuje krystalizacja oleju. Otrzymane kryształy przemywa się mieszaniną eteru oraz pentanu i kilkakrotnie przekrystalizowuje z tego rozpuszczalnika. Otrzymuje się 3,17-dwuacetoksy-17-aldehydoandrostan w postaci płatków, które topnieją w temperaturze 152 — 156°C i na zimno redukują amoniakalny roztwór azotanu srebrnego.

Tak otrzymany produkt ze względu na jednorodność został utleniony przy 3-im atomie węgla całkowicie na grupę ketonową za pomocą izopropylanu glinowego, ponieważ ta reakcja już została częściowo rozpoczęta dzięki ozonizacji. Otrzymuje się 3-okso-17-oksy-17-aldehydoandrosten.

Zamiast ozonu, stosowanego w powyższych przykładach, można również stoso-

wać inne środki utleniające, zdolne do odbudowy związków z podwójnymi wiązaniami przez przyłączanie tlenu, jak np. kwas chromowy, czterooctany, jak czteroctan ołowiu albo manganu, lub nadmanganiany, zwłaszcza wapniowy i potasowy.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania 17-aldehydoandrostanów, znamieny tym, że nasycone lub nienasycone w szkieletcie pierścieniowym związki szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego, zawierające przy atomie węgla 17 nienasycony łańcuch boczny, w których wiązanie podwójne znajduje się między atomami węgla 20 i 21, poddaje się rozkładowi utleniającemu.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako środek utleniający stosuje się ozon.

3. Sposób według zastrz. 1 — 2, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się związki 17-winyloandrostanowe, np. 17-winylo-3,17-dwuacetoksyandrostan.

4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamieny tym, że grupy wodorotlenowe, znajdujące się w substancjach wyjściowych, przeprowadza się przez acylowanie albo alkylowanie w odpowiednie grupy O-acylowe albo O-alkylowe.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamieny tym, że wiązania podwójne, znajdujące się w szkieletcie pierścieniowym, zabezpiecza się przejściowo podczas utleniania przez przyłączanie chlorowca lub chlorowcowodoru, które można z powrotem odszczepiać regenerując wiązania podwójne.

Schering A. G.
Zastępca: M. Skrzypkowski
rzecznik patentowy