

Warszawa, 14 listopada 1938 r.

URZĄD PATENTOWY



C 07c 169/08

## RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

# OPIS PATENTOWY

Nr 27277.

Kl. 12 o, 25.

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

**Sposób wytwarzania częściowo zestryfikowanych związków szeregu dwuhydroestrynowego o wolnej fenolowej grupie wodorotlenowej.**

Zgłoszono 13 marca 1937 r.

Udzielono 21 września 1938 r.

Pierwszeństwo: 6 lutego 1937 r. dla zastrz. 1; 8 marca 1937 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria).

Wykryto, że można otrzymać częściowo zestryfikowane związki szeregu dwuhydro - estrynowego o wolnej fenolowej grupie wodorotlenowej, jeśli całkowicie zestryfikowane związki szeregu dwuhydroestrynowego potraktuje się w sposób łagodny środkami działającymi hydrolitycznie. Odszczepiają się przy tym tylko reszty kwasowe związane z wodorotlenowymi grupami fenolowymi i otrzymuje się w ten sposób nowe związki.

Jako środki działające hydrolitycznie nadają się zarówno środki o charakterze zasadowym, jak i kwaśnym. Nadające się środki zasadowe stanowią np. wodorotlenki potasowcowe, węglany potasowcowe,

wodorotlenki wapniowcowe, magnezja itd. Jako środki kwaśno reagujące służą np. kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, fosforowy itd.

Najkorzystniej stosuje się odpowiednie rozpuszczalniki, zwłaszcza alkohole, jak alkohol metylowy, etylowy, izopropylowy, lecz również aceton, dwuoksan i rozpuszczalniki podobne, ewentualnie w obecności wody.

Związkami szeregu dwuhydroestrynowego są np. estradiol, dwuhydro - ekwilenina i estriol.

Stosując np. jako materiał wyjściowy dwueter estradiolu otrzymuje się jednorodny 17 - jednoeter estradiolu. W taki

sam sposób z trójestru estradiolu otrzymuje się 16, 17 - dwueter estradiolu. Podczas gdy częściowe zmydlanie dwueteru androstandiolu prowadzi do otrzymywania mieszanin, dających się często tylko z trudem rozdzielić, to produkty reakcji, wytworzone według sposobu niniejszego, są całkowicie jednorodne, przy czym otrzymuje się częściowo zestryfikowane związki szeregu dwuhydroestrynowego o wolnej fenolowej grupie wodorotlenowej z wydajnością prawie ilościową. Zachodzi to nawet wówczas, gdy wszystkie grupy wodorotlenowe materiału wyjściowego są podstawione tą samą resztą acylową. Z takim samym jednak skutkiem można rozszczepiać związki szeregu dwuhydroestrynowego częściowo zestryfikowane mieszanymi grupami acylowymi.

Związki, wytwarzane według sposobu niniejszego, winny znaleźć zastosowanie w lecznictwie.

Przykład I. 1 część wagową 3,17 - dwupropionianu estradiolu (o punkcie topnienia 104 — 105°C, otrzymanego np. działaniem bezwodnika kwasu propionowego na estradiol w roztworze pirydyny) zadaje się 50 częściami wagowymi roztworu 1%-owego węglanu potasowego w 90%-owym alkoholu metylowym i miesza w ciągu pewnego czasu w temperaturze pokojowej; 3,17 - dwupropionian estradiolu rozpuszcza się przy tym powoli. Następnie roztwór reakcyjny zakwasza się i zadaje 200 częściami wagowymi wody. Otrzymany produkt krystaliczny odsącza się i przemycza kolejno wodą, rozcieńczonym roztworem sody i ponownie wodą. Już bardzo czysty 17 - jednopropionian estradiolu można przekrystalizować z mieszaniny alkoholu metylowego i wody. Topnieje on w temperaturze 199 — 200°C.

Niezbędny czas trwania reakcji dobiera się zależnie od temperatury i stosowanego rozcieńczenia.

Przykład II. Roztwór 1 części wago-

wej 3,17 - dwupropionianu estradiolu w 350 częściach wagowych alkoholu metylowego zadaje się 0,15 części wagowej wodorotlenku potasowego i w ciągu dłuższego czasu pozostawia do odstania się w temperaturze pokojowej. Po skutecznym zakwaszeniu i zagęszczeniu w próżni otrzymany roztwór rozcieńcza się 300 częściami wagowymi wody. Osad krystaliczny, otrzymany w ten sposób, przerabia się dalej według przykładu I i otrzymuje się 17 - jednopropionian estradiolu o punkcie topnienia 199 — 200°C.

Jako środki działające zasadowo - hydrolytycznie można stosować również wytworzony przez Adamsa tlenek platynowy, gdyż zawiera on stale zaadsorbowany albo też chemicznie z nim związany środek zasadowy (porównaj np. Journal of the Am. Chem. Soc., tom 45, 2174 — 2175, 1923).

Przykład III. 1 część wagową 3,17 - dwumaślanu estradiolu (o punkcie topnienia 64 — 65°C, wytworzonego np. działaniem bezwodnika kwasu masłowego na roztwór pirydyny estradiolu) zadaje się 50 częściami wagowymi roztworu 0,5%-owego węglanu potasowego w 90%-owym alkoholu metylowym i miesza w ciągu pewnego czasu w temperaturze pokojowej. Po zakwaszeniu, osadzeniu wodą i zwykłej przeróbce otrzymuje się 17 - jednomaślan estradiolu w postaci drobnych igieł. Można go przekrystalizować z mieszaniny alkoholu i wody; topnieje on w temperaturze 166 — 167°C.

Przykład IV. 1 część wagową 3,17 - n - dwuwalerianianu estradiolu (o punkcie wrzenia pod ciśnieniem 0,01 mm w temperaturze kąpieli 220 — 230°C, wytworzonego np. działaniem bezwodnika kwasu n - walerianowego na roztwór estradiolu w pirydynie) zadaje się 50 częściami wagowymi roztworu 0,5%-owego węglanu potasowego w 95%-owym alkoholu metylowym i miesza w ciągu pewnego czasu w

temperaturze 20°C. Oleisty *n* - dwuwalerianian rozpuszcza się przy tym powoli. Następnie roztwór zubożętnia się i dodaje około 200 części wagowych wody. Powstały drobno krystaliczny produkt reakcji odsącza się i przemywa kolejno wodą, rozcieńczonym roztworem sody i jeszcze raz wodą; dalsze oczyszczanie można przeprowadzić przez krystalizację z mieszaniny alkoholu metylowego i wody. Otrzymany 17 - jedno *n* - walerianian topnieje w temperaturze 144 — 145°C.

W sposób podobny uzyskuje się np. estradiol - 17 - izowateojanian, estradiol - 17 - monokapronian o punkcie topnienia 128,5° — 129°C, estradiol - 17 - monoceanautian, jak również estradiol - 17 - monokaprylan o punkcie topnienia 117,5 — 118°C.

Przykład V. 1 część wagową dwukaprynianu estradiolu (oleju o punkcie wrzenia pod ciśnieniem 0,001 mm w temperaturze kąpieli 260 — 265°C, wytworzonego np. działaniem chlorku kaprynylowego na estradiol w roztworze pirydynowym) i 60 części wagowych 0,5%-owego roztworu węglanu potasowego w 95%-owym alkoholu metylowym miesza się w ciągu pewnego czasu w temperaturze pokojowej. Następnie zubożętnia się kwasem solnym, osadza wodą i przerabia, jak zwykle. Otrzymuje się 17 - jednokaprynian estradiolu w postaci płytek, które można przekrystalizować z mieszaniny alkoholu metylowego i wody. Otrzymany związek posiada punkt topnienia 112 — 112,5°C.

Przykład VI. 1 część wagową 3,17 - dwupropionianu estradiolu (o punkcie topnienia 105°C, wytworzonego np. działaniem bezwodnika kwasu propionowego na estradiol w roztworze pirydynowym) zadaje się 100 częściami wagowymi 0,5 - *n* - kwasu solnego w alkoholu absolutnym i miesza w ciągu pewnego czasu w temperaturze pokojowej. 3,17 - dwupropionian estradiolu rozpuszcza się przy tym powoli.

Następnie roztwór zubożętnia się roztworem sody i produkt reakcji przez powolne dodawanie 300 części wagowych wody osadza się w postaci drobnych igieł. Krystaliczny osad ten przemywa się kolejno wodą, niewielką ilością rozcieńczonego roztworu sody i wodą; w celu dalszego oczyszczania można go jeszcze przekrystalizować z mieszaniny metanolu i wody. Otrzymany 17 - jedno - propionian estradiolu topnieje w temperaturze 199 — 200°C.

Przykład VII. 1 część wagową 3,17 - dwumaślanu estradiolu (o punkcie topnienia 64 — 65°C, wytworzonego np. działaniem bezwodnika kwasu masłowego na roztwór pirydynowy estradiolu) zadaje się 75 częściami wagowymi 2%-owego roztworu kwasu solnego w alkoholu absolutnym i miesza w ciągu pewnego czasu w temperaturze 20°C, przy czym powoli następuje rozpuszczanie. Następnie roztwór ten zubożętnia się, zadaje wodą i przerabia dalej, jak opisano w przykładzie I. 17 - jedno - masłan estradiolu, otrzymany w ten sposób w postaci drobnych igieł, można przekrystalizować z mieszaniny alkoholu i wody; topnieje on w temperaturze 166 — 167°C.

W zupełnie podobny sposób można otrzymać również inne 17 - jednoestry np. kapronian, stearynian, palmitynian, benzoesan, jak również odpowiednie estry kwasu węglowego typu estradiolu względnie 16, 17 - dwuester typu estradiolu. Przy tym korzystnie jest stosować jako materiał wyjściowy estry mieszane, których fenolowa grupa wodorotlenowa jest podstawiona szczególnie łatwo odszczepiającą się resztą kwasową, jak np. grupą acetylową lub resztą kwasu mrówkowego. Odnosi się to zwłaszcza do wytwarzania związków szeregu dwuhydroestrynowego, podstawionych w położeniu 17 resztą aromatyczną.

#### Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania częściowo ze-

stryfikowanych związków szeregu dwuhydroestrynowego o wolnej fenolowej grupie wodorotlenowej, znamienny tym, że całkowicie zestryfikowane związki szeregu dwuhydroestrynowego traktuje się łagodnie, najkorzystniej w obecności rozpuszczalników, jak alkoholi i substancji podobnych, środkami działającymi zasadowo, aż do odszczepienia reszty acylowej, związanej z wodorotlenową grupą fenolową.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że całkowicie zestryfikowane związki szeregu dwuhydroestryno-

wego traktuje się łagodnie, najkorzystniej w obecności rozpuszczalników, jak alkoholi i substancji podobnych, środkami działającymi kwaśno, aż do odszczepienia reszty acylowej, związanej z wodorotlenową grupą fenolową.

Gesellschaft  
für Chemische Industrie  
in Basel.

Zastępca: M. Skrzypkowski,  
rzecznik patentowy.