

URZĄD PATENTOWY



W7c 169/22

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIŚ PATENTOWY

Nr 27118.

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

Kl. 12 o, 25.

Sposób wytwarzania androstendionu.

Zgłoszono 3 października 1935 r.

Udzielono 24 sierpnia 1938 r.

Pierwszeństwo: 4 października 1934 r. dla zastrz. 1—12; 12 grudnia 1934 r. dla zastrz. 13 (Niemcy).

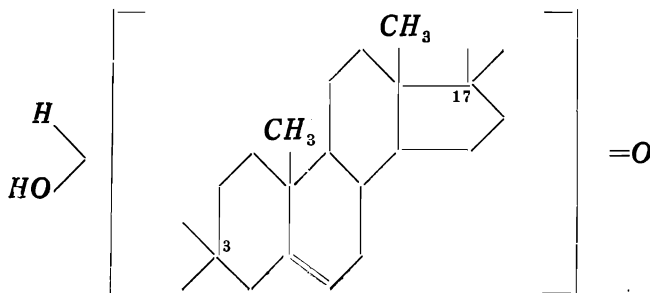
Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania nienasyconego dwuketonu szeregu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowego, zwłaszcza androstendionu.

Według wynalazku niniejszego wytwarza się dwuketon — androstendion — z odpowiednich hydroksyketonów, androstenolonów przez poddawanie tych związków

działaniu odpowiednich środków utleniających lub odwodorniających.

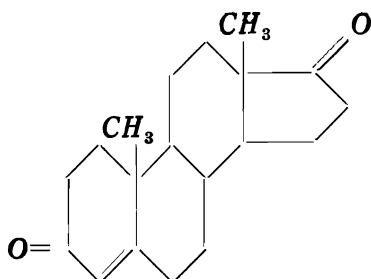
Ponadto celem wynalazku niniejszego jest przemiana hydroksyketonu, dehydro - androsteronu, we wspomniany dwuketon — androstendion.

Wspomniane materiały wyjściowe, androstenolony, odpowiadają wzorowi ogólnemu: $C_{19}H_{28}O_2$ i strukturowemu:



w którym grupa $=O$ może znajdować się przy atomie węgla 3 lub 17, grupa wodorotlenowa zaś — odpowiednio przy atomie węgla 17 lub 3. Związki te mogą być wyosabniane ze źródeł naturalnych, takich jak jądra albo mocz osobników męskich, albo też wytwarzane syntetycznie, np. przez utlenianie steroli lub metodami podobnymi. Wykazują one godną uwagi aktywność fizjologiczną w próbie na grzebiń koguci, jak również w próbie na pęcherzyk nasienny.

Androstendion, otrzymany zgodnie z wynalazkiem niniejszym, odpowiada wzorowi ogólnemu: $C_{19}H_{26}O_2$ i strukturowemu:



Ponieważ dwuketon ten wykazuje aktywność fizjologiczną znacznie większą od aktywności np. dehydroandrosteronu, t. j. androstenol - (3) - onu - (17), więc proces według wynalazku niniejszego pozwala na przekształcanie tego produktu naturalnego w bardziej aktywny związek syntetyczny.

Proces utleniania można przeprowadzać traktując androstenolony środkami utleniającymi, nie atakującymi podwójnego wiązania $C=C$, albo też można uprzednio zabezpieczyć to podwójne wiązanie, np. przez przyłączenie chlorowca lub chlorowcowodoru, następnie związek utlenić do ketonu, a potem zregenerować podwójne wiązanie w otrzymanym produkcie utlenienia.

Podane przykłady służą do wyjaśnienia wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 2 g androstenol - (3) - o-

nu - (17) rozpuszcza się w 100 cm³ lodowatego kwasu octowego. Do tego roztworu w temperaturze pokojowej mieszając dodaje się roztwór 1,1 g bromu w 30 cm³ lodowatego kwasu octowego. Natychmiast po odbarwieniu roztworu dodaje się doń stopniowo 1,0 g bezwodnika kwasu chromowego w 10 cm³ 80%-owego kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju w ciągu 1 — 2 dni. Następnie dodaje się 5 g pyłku cynkowego i mieszaninę miesza się energicznie w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej. Wytworzony roztwór przesącza się, przesącz wylewa do 1 — 2 litrów wody, zobojętnia rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego na zimno, wyciąga eterem, roztwór eterowy przemywa się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i wodą, po czym odparowuje się eter. Pozostałość przekryształizowuje się z rozcieńczonego alkoholu, octanu etylowego lub benzyny otrzymując kryształy o punkcie topnienia 169 — 170°C.

Przykład II. 1 g androstenolonu rozpuszcza się w 50 cm³ czterochloru węgla i do tego roztworu wkrapla się w temperaturze pokojowej roztwór 0,25 g chloru w 25 cm³ czterochloru węgla. Następnie czterochlorek węgla odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza się w 100 cm³ lodowatego kwasu octowego i utlenia przez dodanie roztworu 0,5 g bezwodnika kwasu chromowego w 10 cm³ 75%-owego kwasu octowego. Przeróbkę i odchlorowywanie produktu utlenienia wykonywa się w taki sam sposób, jak opisano w przykładzie I.

Przykład III. 2 g androstenolonu rozpuszcza się w 100 cm³ mieszaniny równych części eteru i alkoholu absolutnego. Do tego roztworu wprowadza się 40 g suchego chlorowodoru i pozostawia mieszaninę w zimnie w ciągu 1 — 2 dni. Następnie eter odparowuje się w bardzo niskiej temperaturze w próżni, strącony chlorowodorek androstenolonu odsącza się przez odessanie,

rozpuszcza w lodowatym kwasie octowym i utlenia za pomocą 0,6 g bezwodnika chromowego w lodowatym kwasie octowym. Po utlenieniu większą część kwasu octowego odparowuje się w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem utrzymując możliwie niską temperaturę. Pozostałość ogrzewa się z pirydyną do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w celu odszczepienia chlorowodoru. Następnie roztwór reakcyjny wylewa się do rozcieńczonego kwasu siarkowego, wyciąga eterem i roztwór eterowy przemawia się rozcieńczonym ługiem potasowym i wodą. Po wysuszeniu odparowuje się go do sucha, pozostałość oczyszcza się przez przekrystalizowanie i otrzymuje ten sam androstendion, jak w przykładach poprzednich.

Przykład IV. Zbromowany androstenolon, otrzymany np. sposobem opisanym w przykładzie I, rozpuszcza się w 100 cm³ benzenu. Roztwór benzenowy wstrząsa się z 40 cm³ 4%-owego roztworu nadmanganianu potasowego w obecności 40 cm³ 10%-owego kwasu siarkowego w ciągu 8 godzin na zimno. Następnie wytworzony dwutlenek manganu przeprowadza się do roztworu za pomocą dwutlenku siarki, warstwę benzenową oddziela się od warstwy wodnej i odparowuje do sucha w próżni. Produkt utlenienia odbromowuje się i wyosabnia, jak opisano w przykładzie I.

Przykład V. 1 g androstenolonu stapia się w probówce z szerokim wylotem i ogrzewa do temperatury około 280°C, mierzonej na zewnątrz naczynia reakcyjnego. Do stopionej masy kilkoma dawkami wprowadza się 5 g mialko sproszkowanego tlenku miedzi. Po dalszym ogrzewaniu w ciągu godziny masę reakcyjną studzi się i produkt reakcji wyciąga eterem, roztwór eterowy wstrząsa się z węglem zwierzęcym i odparowuje eter. Z pozostałości wyosabnia się androstendion, jak opisano w przykładach poprzednich.

Oczywiście, w wyżej podanych przy-

kładach można zastosować pewne zmiany warunków reakcji. Tak więc np. chlorowanie materiałów wyjściowych można skutecznie nie tylko w lodowatym kwasie octowym lub w czterochlorku węgla, lecz także w innych rozpuszczalnikach organicznych, zasadniczo nie atakowanych przez chlorowec, takich jak chloroform i substancje podobne.

Odszczepianie chlorowcowodoru albo chlorowca w celu przywrócenia podwójnego wiązania w układzie pierścieniowym osiąga się nie tylko za pomocą odczynników, wspomnianych w powyższych przykładach, jak np. przez traktowanie zasadami pirydynowymi lub odpowiednio pyłkiem cynkowym, lecz można w tym celu posługiwać się innymi metodami, jak traktowaniem środkami zasadowymi lub podobnymi, tj. metodami opisanymi np. przez Houbena „Die Methoden der organischen Chemie” wyd. 2, tom 2, str. 744 — 746 1922.

Utlenianie androstenolonów można osiągnąć nie tylko za pomocą bezwodnika kwasu chromowego lub nadmanganianu potasowego, lecz można w tym celu również stosować inne środki utleniające, zdolne do przekształcania grupy wodorotlenowej w ketonową, takie jak np. dwuchromiany w roztworze kwaśnym, nadmanganiany potasowców i wapniowców, tlenki metali i substancje podobne.

Oddzielanie i wyosabnianie chlorowcowanych związków pośrednich oraz nienasyconego produktu końcowego skutecznia się nie tylko w sposób opisany w przykładach, np. przez wyciąganie mieszanin reakcyjnych odpowiednimi rozpuszczalnikami i odparowywanie tych rozpuszczalników albo przez strącanie wytworzonych związków z ich roztworów za pomocą wody lub innych rozpuszczalników organicznych, w których związki te są nierozpuszczalne, podczas gdy produkty uboczne i zanieczyszczenia pozostają w roztworze, lecz

można również stosować inne sposoby, np. posługiwać się wytwarzaniem nierozpuszczalnych albo trudno rozpuszczalnych produktów kondensacji, takich jak z typowymi odczynnikami na ketony itd.

Oczyszczanie wymienionych pośrednich i końcowych produktów można skutecznie za pomocą cząstkowej, wielokrotnej krystalizacji, destylacji, sublimacji itd.

Oczywiście, ilości różnych odczynników oraz rodzaj i ilość rozpuszczalników, stosowanych do wykonywania wynalazku niniejszego, temperatury i inne warunki reakcji można zmieniać w odpowiednich granicach.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania androstendionu o wzorze ogólnym $C_{19}H_{26}O_2$, znamien-ny tym, że androstenolon o wzorze ogólnym $C_{19}H_{28}O_2$ poddaje się działaniu czynników utleniających.

2. Sposób według zastrz. 1, znamien-ny tym, że androstenolon o wzorze ogólnym $C_{19}H_{28}O_2$ poddaje się działaniu środków utleniających i wyosabnia otrzymany dwuketon.

3. Sposób według zastrz. 2, znamien-ny tym, że stosuje się środek utleniający, zdolny do przemiany grupy wodorotlenowej w grupę ketonową.

4. Sposób według zastrz. 2, znamien-ny tym, że stosuje się środek utleniający, np. tlenek miedzi, który nie atakuje podwójnego wiązania $C=C$ w cząsteczce materiału wyjściowego.

5. Sposób według zastrz. 2, znamien-ny tym, że podwójne wiązanie zabezpiecza się podczas utleniania przeciwko działaniu środka utleniającego.

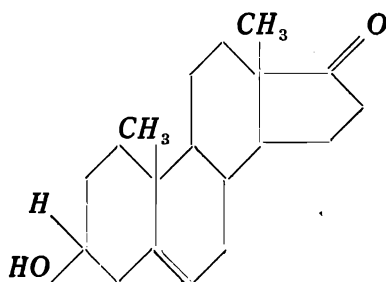
6. Sposób według zastrz. 2, znamien-ny tym, że podwójne wiązanie zabezpiecza się podczas utleniania przez tymczasowe przyłączenie chlorowca do tego wiązania podwójnego.

7. Sposób według zastrz. 2, znamien-ny tym, że podwójne wiązanie zabezpiecza się podczas utleniania przez tymczasowe przyłączenie chlorowcowodoru do tego wiązania podwójnego.

8. Sposób według zastrz. 2, znamien-ny tym, że jako środek utleniający stosuje się bezwodnik kwasu chromowego.

9. Sposób według zastrz. 2, znamien-ny tym, że jako środek utleniający stosuje się nadmanganian potasowca lub wapniowca.

10. Sposób według zastrz. 2, znamien-ny tym, że dehydroandrosteron o wzorze ogólnym $C_{19}H_{28}O_2$ i strukturalnym



poddaje się działaniu środków utleniających i wyosabnia otrzymany dwuketon.

11. Sposób według zastrz. 6, znamien-ny tym, że odszczepianie przyłączonego chlorowca skutecznia się wprowadzając związek chlorowcowy w reakcję z cynkiem.

12. Sposób według zastrz. 7, znamien-ny tym, że odszczepianie przyłączonego chlorowcowodoru skutecznia się wprowadzając chlorowcowy związek w reakcję z aminami trzeciorzędowymi.

13. Sposób według zastrz. 1 — 9 i 11 — 12, znamien-ny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się izomer dehydroandrosteronu o wzorze $C_{19}H_{28}O_2$.

Schering - Kahlbaum A. G.

Zastępca: K. Czempiński,
rzecznik patentowy.