

Warszawa, 20 kwietnia 1938 r.

URZĄD PATENTOWY



C07c 169/00

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 26224.

Kl. 12 o, 25.

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

**Sposób wytwarzania wielordzeniowych podstawionych nienasyconych
ketonów pierścieniowych ze steryn i kwasów żółciowych.**

Patent dodatkowy do patentu nr 22676.

Zgłoszono 29 lutego 1936 r.

Udzielono 23 lutego 1938 r.

Pierwszeństwo: 19 marca 1935 r. (Szwajcaria).

Najdłuższy czas trwania patentu do 17 stycznia 1951 r.

W patencie nr 22 676 opisano sposób wytwarzania wielordzeniowych podstawionych ketonów pierścieniowych ze steryn i kwasów żółciowych względnie z ich pochodnych i produktów rozpadu, który polega na tym, że pochodne nasyconych steryn i kwasów żółciowych, w których grupy wodorotlenowe znajdujące się w rdzeniu zostały podstawione w celu zabezpieczenia ich od bezpośredniego utlenienia, traktuje się środkami utleniającymi, ewentualnie obecny jeszcze materiał wyjściowy usuwa się przez krystalizację, a ketony pierście-

niowe, zawarte w obojętnych nietlotnych produktach utlenienia, ewentualnie po uprzedniej destylacji, oddziela się za pomocą odczynników na ketony i z tych pochodnych ketonowych regeneruje się wolne ketony, po czym ewentualnie obecne grupy zestrowane lub zeteryzowane przetwarza się z powrotem w grupy wodorotlenowe.

Wykryto niespodzianie, że można otrzymać również nienasycone wielordzeniowe podstawione ketony pierścieniowe, jeśli nienasycone w rdzeniu steryny albo kwasy żółciowe względnie ich pochodne i produk-

ty rozpadu, w których rdzeniowe wiązania podwójne zostały zabezpieczone przed utlenieniem przez przyłączenie chlorowca względnie chlorowcowodoru i w których rdzeniowe grupy wodorotlenowe zostały zabezpieczone przed utlenieniem przez podstawienie, np. przez wytworzenie estru lub eteru, podda się procesowi według patentu nr 22 676, a na otrzymane po utlenieniu wielordzeniowe ketony pierścieniowe, zawierające chlorowiec, podziela się w dowolnym stadium oczyszczania środkami, odciągającymi chlorowiec względnie chlorowcowodór, jak np. pyłkiem cynkowym i kwasem octowym albo jodkami potasowców, albo też z drugiej strony zasadami trzeciorzędowymi, jak np. pirydyną, dwumetyloaniliną lub solami kwasów organicznych, jak np. octanami potasowców.

W procesie według niniejszego wynalazku, jako środki utleniające, należy stosować takie środki, których używa się zwykle do bezpośredniego odszczepiania łańcuchów bocznych, a więc np. kwasu chromowego, nadmanganianu i t. d.

Odpowiednimi materiałami wyjściowymi są pochodne cholesteryny, sitosteryny, stygmasteryny, cyncholu, nienasyconych kwasów żółciowych i t. d., jak również odpowiednich allo- i epi - związków, jak np. epi - allo - cholesteryny. Jako materiały wyjściowe do tego procesu mogą służyć również takie pochodne nienasyconych podstawionych w rdzeniu steryn albo kwasów żółciowych, których długi łańcuch boczny został już częściowo rozłożony. Takie związki powstają, np. jako produkty uboczne, w sposobie niniejszym. Poza tym można również stosować mieszaniny rozmaitych nienasyconych w rdzeniu steryn albo kwasów żółciowych, o ile tylko wykazują one jednakową budowę rdzenia.

Do zabezpieczania grupy wodorotlenowej steryn przed działaniem stosowanego środka utleniającego stosuje się np. ich estry z kwasami jednokarbonowymi (octo-

wym, propionowym, benzoesowym, karbaminowym i t. d.), dwukarbonowymi (bursztynowym, ftalowym i t. d.), kwasami chlorowco - wodorowymi i t. d. Korzystna jest również eteryfikacja grupy wodorotlenowej.

Jako odczynniki na ketony, służące do wydzielania nienasyconych ketonów pierścieniowych, odpowiednie są np. semikarbazyd, tiosemikarbazyd, hydroksylamina, amino - guanidyna, obojętne lub zasadowo podstawione acylohydrazydy, jak np. chlorowodorki acetylo - hydrazydów trój - alkylu - amonowych, fenylu - hydrazyna, dwufenylu - hydrazyna, nitro - fenylu - hydrazyny i t. d.

Jeśli otrzymywane tym sposobem produkty działania odczynników „ketonowych” na oksy - ketony z zestryfikowanymi grupami wodorotlenowymi zmydla się energicznie, np. przez zmydlanie na przemian środkami kwaśnymi i zasadowymi albo przez traktowanie mocnym alkoholowo - wodnym roztworem kwasu siarkowego, to otrzymuje się bezpośrednio wolne oksy - ketony. Jeśli natomiast hydrolizę wykonywa się w sposób zabezpieczający, to odszczepia się jedynie odczynnik na ketony i otrzymuje się oksy - ketony zestryfikowane. Szczególnie celowym okazuje się np. alkoholowy roztwór kwasu szczawiowego albo rozcieńczony kwas siarkowy (1 : 1) w obecności tego kwasu organicznego, którym oksy - keton został zestryfikowany, jak np. kwasu octowego w przypadku oksy - ketonów zacetylowanych. Takie estry można oczywiście otrzymywać również przez późniejsze zestryfikowanie wolnych oksy - ketonów.

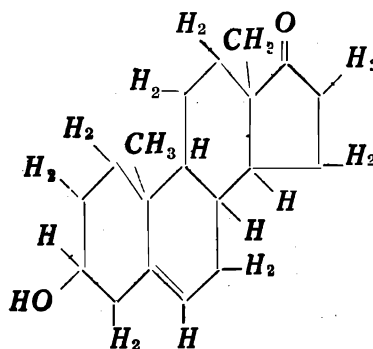
Związki otrzymane w ten sposób są zbliżone do hormonów płciowych; powinny one znaleźć zastosowanie do celów leczniczych i mogą służyć, jako produkty pośrednie, do wytwarzania innych związków o charakterze hormonów płciowych.

Przykład I. 1 część wagową octanu

dwubromo - cholesterylowego energicznie mieszając ogrzewa się do 45°C z 37 częściami wagowymi lodowatego kwasu octowego, następnie w ciągu 4 godzin wlewa się powoli roztwór 1,15 części wagowej trójtlenku chromowego w 3,5 części wagowych zawierającego wodę lodowatego kwasu octowego, przy czym już po upływie krótkiego czasu następuje całkowite rozpuszczenie, a wreszcie ogrzewa się mieszając jeszcze w ciągu 6 godzin. Nadmiar kwasu chromowego rozkłada się przez dodanie metanolu, po czym roztwór mocno zagęszcza w próżni. Pozostałość rozcieńcza się wodą i w ciągu godziny poddaje się destylacji próżniowej z parą wodną. Następnie dokładnie wyciąga się eterem i roztwór eterowy wielokrotnie przemywa się 10% - owym kwasem siarkowym, nasyconym wodnym roztworem dwuwęglanu sodowego i wodą. Po odparowaniu roztworu eterowego pozostałość ogrzewa się w celu odszczepienia bromu z pyłkiem cynkowym i lodowatym kwasem octowym w ciągu godziny, wstrząsając na wrzącej kąpieli wodnej, odsącza się i do roztworu w lodowatym kwasie octowym dodaje się około 5% wody. Podczas stania wydziela się główna ilość octanu cholesterylowego, wytworzonego z niezmienionego materiału wyjściowego przez odbromowanie. Ług macierzysty w lodowatym kwasie octowym rozcieńcza się dużą ilością wody, wyciąga eterem i roztwór eterowy przemywa wodą i normalnym ługiem sodowym, przy czym strąca się trudno rozpuszczalna sól sodowa kwasu $\Delta^{5,6}$ - 3 - acetoooksy - cholenowego. Roztwór eterowy przemywa się wodą, zagęszcza, a pozostałość, zawierającą pozostałe składniki obojętne, wprowadza się w reakcję z semikarbazydem bezpośrednio albo po uprzedniej destylacji pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem.

Wytworzony semikarbazon topnieje po przekrystalizowaniu z alkoholu metylowego w temperaturze $279 - 280^{\circ}\text{C}$ z rozkładem. Zmydlanie reszty semikarbazydowej,

jak również grupy estrowej, można uskutecznić np. przez ogrzewanie na przemian z rozcieńczonym kwasem siarkowym i ługiem albo też osiągać w jednej reakcji przez traktowanie mocnym kwasem siarkowym; np. semikarbazon ogrzewa się z mieszaniną 15-to normalnego kwasu siarkowego i alkoholu w stosunku 1 : 2 na wrzącej kąpieli wodnej, mieszaninę po zmydleniu wylewa się do wody, następnie wyciąga dokładnie eterem i roztwór eterowy wymywa się wodą, po czym odparowuje się go i pozostałość krystalizuje się z heksanu z dodatkiem niewielkiej ilości węgla zwierzęcego. W ten sposób otrzymuje się zawarty w semikarbazonie nienasycony dehydro - androsteron [$\Delta^{5,6}$ - 3 - oksy - etiochole - non - (17)] w dwóch postaciach polimorficznych. Jedna z nich krystalizuje w igłach o punkcie topnienia $140 - 141^{\circ}\text{C}$, a druga w postaci nieprawidłowych sześciokątnych blaszek o punkcie topnienia $152 - 153^{\circ}\text{C}$. Nowy ten związek posiada wzór następujący:



Dehydro - androsteron jest czynny przy próbie na wzrost grzebienia u kapłona.

Zamiast octanu dwubromo - cholesteryny można np. stosować, jako materiał wyjściowy, benzoesan dwubromo - cholesteryny. Ponadto można również zamiast semi - karbazydu stosować do wydzielania ketonu pierścieniowego np. hydroksyloaminę.

Przykład II. 67 części wagowych octanu dwubromo - stygmasteryny rozpuszcza się w 450 częściach wagowych czterochloru węgla i 1 500 częściach wagowych lodowatego kwasu octowego i w ciągu około 40 godzin mieszając w temperaturze 45°C dodaje się 90 części wagowych trójtlenku chromowego w 51 częściach wagowych wody i 220 częściach wagowych lodowatego kwasu octowego. Następnie pozostawia się mieszaninę jeszcze w ciągu 20 godzin w temperaturze 45°C, po czym przeprowadza się dalszą przeróbkę, jak opisano w przykładzie I. W ten sposób otrzymuje się również dehydro - androsteron.

Ten sam nienasycony keton pierścieniowy otrzymuje się odpowiednio przy użyciu octanu dwubromo - sito - steryny, jako materiału wyjściowego.

Przykład III. W przykładzie I i II można zamiast kwasu chromowego stosować również nadmanganian potasu. Potrzebna ilość wagowa tego środka utleniającego wynosi w przybliżeniu półtorakrotną ilość w stosunku do ilości podanej w odniesieniu do kwasu chromowego.

Przykład IV. 5 części wagowych eteru metylowego cholesteryny rozpuszcza się w 20 częściach wagowych chlorku etylenu, oziębia do 10°C i w tej temperaturze wkrapla się roztwór 2 części wagowych bromu w 5 częściach wagowych chlorku etylenu. Do tego roztworu dwubromku dodaje się 200 części wagowych lodowatego kwasu octowego, następnie — powoli — roztwór 20 części wagowych trójtlenku chromu w 50 częściach wagowych lodowatego kwasu octowego i 40 częściach wagowych wody i całą tę masę reakcyjną miesza się w ciągu 36 godzin w temperaturze 30°C. W celu rozłożenia nadmiaru kwasu chromowego dodaje się 14 części wagowych alkoholu, roztwór reakcyjny miesza się w ciągu dalszych 6 godzin, po czym odparowuje się w próżni $\frac{2}{3}$ objętości rozpuszczalnika. Następnie mieszając w ciągu 12 godzin z 6 częściami

wagowymi pyłku cynkowego odbromowuje się w temperaturze pokojowej, sączy się i odparowuje przesącz w próżni. Pozostałość zadaje się wodą i wyciąga benzenem, po czym roztwór benzenowy wstrząsa się starannie z 5% -owym ługiem i wodą i suszy. Pozostałość po odparowaniu wprowadza się w reakcję w roztworze alkoholowym z octanem semikarbazydu, a trudno rozpuszczalny semikarbazon, dający się przekrystalizować z alkoholu metylowego, oddziela się na zimno. Po zmydleniu reszty semikarbazydowej rozcieńczonym kwasem siarkowym i przekrystalizowaniu z rozcieńczonego acetonu lub rozcieńczonego alkoholu otrzymuje się bezbarwny krystaliczny $\Delta^{5,6}$ - 3 - metoksy - etio - cholenon - (17), czyli eter metylowy dehydro - androsteronu.

Przykład V. 5 części wagowych chlorku cholesterylowego rozpuszcza się w 25 częściach wagowych czterochloru węgla i 25 częściach wagowych lodowatego kwasu octowego. Do tego roztworu wprowadza się na zimno chlorowodór, aż do nasycenia, a następnie w celu usunięcia nadmiaru chlorowodoru zagęszcza się roztwór w próżni w temperaturze 40°C do $\frac{2}{3}$ jego objętości. Do pozostałości dodaje się 150 części wagowych lodowatego kwasu octowego i stopniowo roztwór 25 części wagowych trójtlenku chromowego w 75 częściach wagowych lodowatego kwasu octowego i 50 częściach wagowych wody i całą masę reakcyjną miesza się w ciągu 40 godzin w temperaturze 40°C, a po dodaniu 10 części wagowych alkoholu jeszcze w ciągu następnych 8 godzin w temperaturze pokojowej. Wówczas rozpuszczalniki odparowuje się prawie całkowicie, pozostałość wylewa się do wody i wyciąga benzenem. Roztwór benzenowy wstrząsa się z 5% -owym roztworem ługu i wodą, stęża go, zadaje roztworem 1 części wagowej wodorotlenku sodowego w 40 częściach wagowych alkoholu i ogrzewa w ciągu 3 godzin do wrzenia w celu odszczepie-

nia chlorowodoru. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do rozcieńczonego kwasu, wstrząsa z benzenem, roztwór benzenowy przemywa się wodą, suszy i odparowuje w próżni. Pozostałość wprowadza się w reakcję z alkoholowym roztworem octanu semikarbazidu, oddziela się na zimno trudno rozpuszczalny semikarbazon i przekrystalizowuje go z alkoholu etylowego, aż do osiągnięcia punktu topnienia 278 — 279°C. Przez zmydlenie reszty semikarbazydowej rozcieńczonym kwasem siarkowym otrzymuje się $\Delta^{5,6}$ - 3 - chloro - etio - cholenon - (17), który po przekrystalizowaniu z alkoholu metylowego topnieje w temperaturze 159 — 160°C. Związek ten przez ogrzewanie z solami potasowcowymi kwasów karbonowych, np. benzoesanem sodowym, można przeprowadzić w odpowiednie estry, np. w benzoesan o punkcie topnienia 254 — 255°C. Przez zmydlenie w środowisku zasadowym otrzymuje się dehydroandrosteron o punkcie topnienia 140 — 141°C względnie 152 — 153°C.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania wielordzeniowych podstawionych nienasyconych ketonów pierścieniowych ze steryn i kwasów żółciowych względnie ich pochodnych i produktów rozpadu według patentu nr 22 676, znamieny tym, że na pochodne wymienionych materiałów wyjściowych, których grupy wodorotlenowe, znajdujące się w rdzeniu, zostały zabezpieczone przed utlenieniem przez podstawienie, np. przez estryfikację lub eteryfikację, albo przez zastąpienie chlorowcem, i których rdzeniowe wiązania podwójne zostały zabezpieczone przed utlenieniem przez przyłączenie chlorowca lub chlorowcowodoru, działa się środkami utleniającymi, następnie w dowolnym stadium przeróbki odtwarza się z

powrotem wiązania podwójne i z obojętnej części produktów utleniania po odpędzeniu łatwo lotnych składników wydziela się ketony za pomocą odczynników na ketony, po czym z otrzymanych pochodnych ketonowych regeneruje się wolne ketony pierścieniowe i ewentualnie obecne grupy zestrowane lub zeteryzowane względnie chlorowcowe przekształca się w grupy wodorotlenowe.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako środek utleniający, stosuje się związek sześciowartościowego chromu, np. kwas chromowy.

3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że zabezpieczone chlorowcem lub chlorowcowodem wiązania podwójne w wytworzonych ketonach pierścieniowych odtwarza się z powrotem przez działanie środkami wiążącymi chlorowce lub chlorowcowodór.

4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako odczynniki na ketony stosuje się związki szeregu hydrazynowego.

5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako odczynniki na ketony stosuje się związki szeregu hydroksyloaminowego.

6. Sposób według zastrz. 1 do 4, znamieny tym, że jako odczynniki na ketony stosuje się semikarbazyd.

7. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że w celu otrzymania wolnych ketonów traktuje się pochodne ketonowe środkami zmydlającymi.

8. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako materiały wyjściowe stosuje się pochodne cholesteryny, sitosteryny, stygmasteryny albo cyncholu.

Gesellschaft
für Chemische Industrie
in Basel.
Zastępca: K. Czempirski,
rzecznik patentowy.