

Warszawa, 6 września 1938 r.

607c 169/00

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 26784.

Kl. 12 o, 25.

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

Sposób wytwarzania związków acylowych szeregu cyklo-pentano-wielohydro-fenantrenowego.

Zgłoszono 22 lutego 1936 r.

Udzielono 9 czerwca 1938 r.

Pierwszeństwo: 23 lutego 1935 r. (Niemcy).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania acylowych związków alkoholi wielopierścieniowych, a zwłaszcza acylowych związków szeregu cyklopentano - wielohydro - fenantrenowego, wykazujących charakterystyczne właściwości hormonów płciowych

Sposób według wynalazku niniejszego polega na tym, że działaniu środków acylujących poddaje się związki szeregu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowe-

go, zawierające w cząsteczce grupę $\text{C} \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{X} \end{matrix}$, w której litera X oznacza rodnik węglowodorowy.

Wymienione materiały wyjściowe można otrzymywać wprowadzając np. w reakcję związki szeregu cyklo - pentano - wielohydro - fenantrenowego, zawierające w cząsteczce grupę ketonową, ze związkami metalo - organicznymi, np. według metody

Grignarda z haloidkami alkylo - magnezowymi, po czym produkty reakcji rozkłada się środkami hydrolizującymi, np. wodą i kwasami. Tak więc związki, stanowiące hormon pęcherzykowy lub związki będące substancją hormonową zawartą w jądrach, wprowadzone w reakcję w ten sposób, dają połączenia, w których grupa CO, zawarta w powyższych substancjach, przekształ-

cona została na grupę $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{X} \end{array}$, w której li-

tera X oznacza rodnik węglowodorowy użytego związku metalo - organicznego. Proces ten opisano w patencie polskim nr 22 472.

Według wynalazku niniejszego acylowanie tych materiałów wyjściowych może być dokonywane działaniem chlorków kwasowych, bezwodników kwasowych, a także samych kwasów w obecności katalizatorów lub bez nich, jak opisano np. w „Houben - Weyl, Handbuch der organischen Arbeitsmethoden” wyd. II, tom 2, str. 481 i nast. Szczególnie odpowiednimi środkami acylującymi okazały się chlorek benzoylu i bezwodnik octowy, aczkolwiek także i inne kwasy można zastosować do tej reakcji.

Jeśli oprócz grupy $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{X} \end{array}$ w cząsteczce

materiału wyjściowego znajduje się również inna wolna grupa wodorotlenowa albo grupa uprzednio zacylowana, to można otrzymywać związki dwuacylowe odpowiednich dwualkoholi, przy czym można otrzymywać nawet mieszane związki dwuacylowe stosując środek acylujący inny, niż użyty poprzednio.

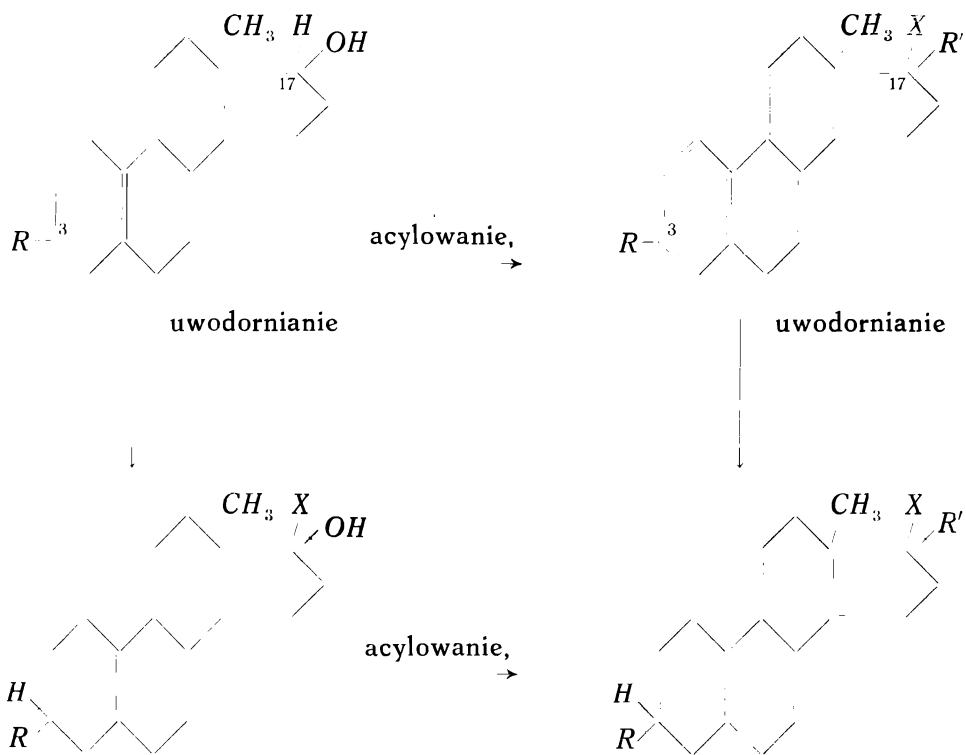
Można również stosować takie materiały wyjściowe, w których druga grupa wodorotlenowa zamiast być wolna lub zacylowana, jak wyżej, może być przekształcona w inny sposób, np. przez eteryfikację,

chlorowcowanie, lub za pomocą podobnego procesu w grupę, która podczas hydrolizy daje się przemieniać z powrotem w grupę wodorotlenową. W tym przypadku za pomocą sposobu według wynalazku niniejszego otrzymuje się związek jednoacylowy odpowiedniego materiału wyjściowego.

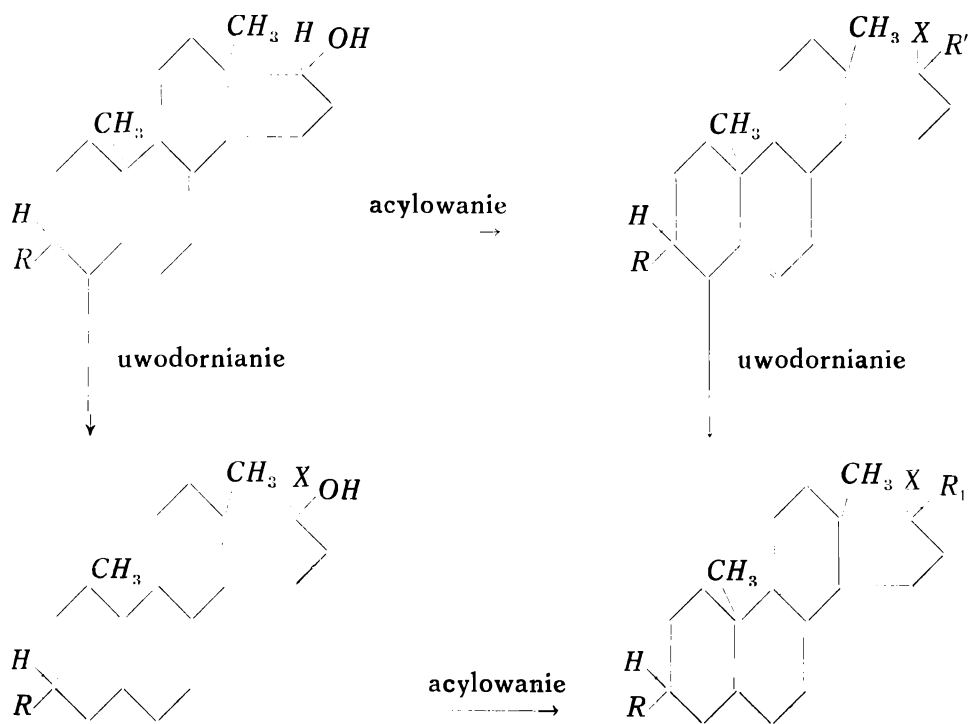
W celu wytwarzania jednoacylowych związków dwualkoholi materiał wyjściowy, posiadający dwie wolne grupy wodorotlenowe, można rozpuścić w rozpuszczalniku, w którym powstający najpierw związek jednoacylowy jest nierozpuszczalny oraz wytrąca się i dzięki temu nie ulega już dalszemu działaniu środka acylującego. Można również postępować w ten sposób, iż materiał wyjściowy acyluje się najpierw w odpowiednim rozpuszczalniku na odpowiedni związek dwuacylowy, który się następnie częściowo zmydla na produkt jednoacylowy.

Jeśli związki zacylowane, otrzymywane według wynalazku niniejszego, zawierają podwójne wiązanie między atomami węgla, to można je poddać działaniu środków uwodorniających, przy czym powstają odpowiednie nasycone lub częściowo nasycone produkty acylowania. Oczywiście acylowanie i uwodornianie można przeprowadzać w dowolnej żądanej kolejności otrzymując ostatecznie ten sam produkt końcowy. Sposób według wynalazku niniejszego wyjaśniają następujące wzory strukturalne, w których litera R oznacza grupy OH albo grupę, która za pomocą hydrolizy daje się przemienić z powrotem w grupę wodorotlenową, jak np. grupę O - acylową, O - alkylową, O - aryłową lub chlorowiec, litera X zaś — rodnik węglowodorowy, litera R' — grupę wodorotlenową lub grupę O - acylową.

a) Związki podobne do substancji stanowiącej hormon pęcherzykowy



b) Związki podobne do substancji stanowiącej hormon zawarty w jądrach



Produkty acylowania, otrzymywane według wynalazku niniejszego, są substancjami o dużej wartości leczniczej; wykazują one aktywność fizjologiczną, trwającą znacznie dłużej, niż aktywność materiału wyjściowego; w niektórych przypadkach można również zauważyć spotęgowanie tej aktywności. Szczególną wartość posiadają alkohole acylowane, pochodzące od substancji, stanowiących hormony męskich gruczołów płciowych, oraz podobnych substancji i otrzymywane przez działanie związków metalo - organicznych, w tym przypadku przede wszystkim jedno - benzoesany i octany wykazują zadziwiającą aktywność. Prócz tego produkty otrzymywane według wynalazku niniejszego mogą służyć jako materiały wyjściowe do wytwarzania innych cennych substancji.

Następujące przykłady służą do wyjaśnienia wynalazku.

Przykład I. 1 g hormonu 17 - metylo - dwuhydro - pęcherzykowego benzoyluje się w znany sposób według Schotten-Baumann. W ten sposób strąca się trudno rozpuszczalny ester jednobenzoylowy o wzorze $C_{26}H_{30}O_2$, który w wyniku izomerizacji nie wykazuje ostrego punktu topnienia.

Przykład II. 4 g 17 - metylo - androstendiolu - 3,17 rozpuszcza się w 200 cm³ pirydyny, traktuje 50 cm³ bezwodnika octowego i utrzymuje przez pewien czas w niskiej temperaturze, np. w 0°C. Następnie masę reakcyjną wylewa się do wody, przy czym strąca się związek jednoacetylowy. Odsącza się go przez odessanie, przemywa rozcieńczonym kwasem, następnie wodą i przekrystalizowuje z alkoholu rozcieńczonego. Otrzymuje się bezbarwne igły o punkcie topnienia 174 — 175°C.

Podczas gdy w przypadku androstenolonu jednostka kapłonia odpowiada 0,7 mg, to w przypadku odpowiedniego metylo - androstendiolu, a więc materiału wyjścio-

wego, użytego do wykonania sposobu według niniejszego przykładu, wynosi ona 0,23 mg, w przypadku zaś octanu 17 - metylo - androstendiolu - 3,17, otrzymanego według powyższych wskazówek — 0,12 mg. A zatem aktywność octanu 17 - metylo - androstendiolu jest w przybliżeniu większa sześciokrotnie w porównaniu z aktywnością androstenolonu.

Przez ostrożne uwodornianie otrzymanego nienasyconego związku jednoacetylowego, np. katalitycznie zaktywowanym wodorem, można związek powyższy przekształcić w odpowiedni nasycony związek jednoacetylowy.

Przykład III. 5 g substancji, otrzymanej według przykładu II, rozpuszcza się w 200 cm³ pirydyny, traktuje 20 cm³ chlorku benzoylu i utrzymuje przez pewien czas w temperaturze pokojowej. Przeróbka taka sama, jak w przykładzie II. Otrzymuje się 3 - acetylo - 17 - benzoylo - androstendiol - 3,17. Przez częściowe zmydlenie można z tego związku otrzymać ester kwasu bezoesowego androstendiolu t. j. jedno - benzoylan.

Związki nienasycone, otrzymywane według powyższego przykładu, można również przetwarzać w odpowiednie związki nasycone uwodorniając je ostrożnie, aż do nasycenia podwójnego wiązania, zawarte go w cząsteczce.

Przykład IV. 5 g 17 - metylo - androstendiolu - 3,17, topniejącego w 173 — 175,5°C, acetyluje się według przykładu II w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 3 - acetylo - 17 - metylo - androstendiol - 3,17 topniejący nieostro w temperaturze 89 — 113°C.

Podczas, gdy aktywność 17 - metylo - androstendiolu - 3,17, zastosowanego do próby na grzebień kapłoni w dawce wynoszącej 1 jednostkę kapłonia w ciągu 2 dni, zanikła po 8 — 10 dniach, to octan 17 - metylo - androstendiolu, otrzymany

według powyższego przykładu i zastosowany w sposób podobny wykazał aktywność, trwającą do 5 tygodni.

Również w próbie na pęcherzyk nasien-ny okazał się on znacznie aktywniejszy od materiału wyjściowego. W doświadczeniach na kastrowanych szczurach dawki po 0,4 mg, 0,6 mg i 3 mg 17 - metylo - androstandiolu — 3,17 podawano dziennie w ciągu 3 tygodni. Działanie na pęcherzyki nasienne było następujące:

Przy dawce 0,4 mg: pęcherzyki nasienne nieco zwiększone, słabo wypełnione.

Przy dawce 0,6 mg: pęcherzyki nasienne wyraźnie zwiększone, dobrze wypełnione.

Przy dawce 3 mg: pęcherzyki nasienne mocno zwiększone i całkowicie wypełnione.

W przypadku stosowania octanu 17 - metylo - androstandiolu - 3,17 wstrzykiwano go zwierzętom tylko dwa razy tygodniowo po 2 mg i po 3 mg. Działanie na pęcherzyki nasienne było następujące:

Po 2 tygodniach przy dawce 2 mg: pęcherzyki nasienne mocno zwiększone i dobrze wypełnione.

Po 2 tygodniach przy dawce 3 mg pęcherzyki nasienne osiągnęły pierwotną wielkość i były całkowicie wypełnione.

Tak więc oprócz możliwości wywierania żadanego działania przy mniej częstym podawaniu tego środka (2 razy tygodniowo w porównaniu z codziennym podawaniem) zauważono znacznie lepszy efekt.

Przykład V. 1 g 17 - etylo - trans - androstandiolu - 3,17 zbenzoylowano przez działanie chlorkiem benzoylu w pirydynie. Otrzymany produkt reakcji okazał się również znacznie aktywniejszy od materiału wyjściowego.

Przykład VI. Do roztworu, przygotowanego z 1 g magnezu, 7 g jodku metylowego i 50 cm³ eteru dodano roztwór 20 cm³ eteru, zawierający 3 g androstenolonu. Mieszaninę gotowano mieszając w ciągu

godziny i dodano do niej roztwór 6 g chloru benzoylowego w 20 cm³ eteru, po czym masę reakcyjną starannie mieszając ogrzewano w ciągu godziny. Następnie wylano ją do wody i wyciągnięto eterem, roztwór eterowy wysuszono i eter odparowano. Pozostałość rozpuszczono w alkoholu metylo- wym, a po odparowaniu roztworu otrzymano dwubenzoylo - 17 - metylo - androsten- diol - 3,17.

W tym przykładzie chlorek benzoylu można np. zastąpić bezwodnikiem kwasu benzooesowego.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania związków acy- lowych szeregu cyklo - pentano - wielohy- dro - fenantrenowego, znamienny tym, że związki szeregu cyklo - pentano - wielohy- dro - fenantrenowego, pochodzące od żeń- skich względnie męskich hormonów i za- wierające szkielet węglowy o 18 lub 19 a- tomach węgla w cząsteczce, a w szkielecie

tym grupę $\text{C} \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{X}$, w której litera X ozna-

cza resztę arylową lub alkylową, np. me- tylową, etylową, poddaje się działaniu środ- ków acylujących.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się związek, który zamiast grupy CO, za- wartej w substancji stanowiącej męski hor-

mon płciowy, zawiera grupę $\text{C} \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{X}$, w

której litera X oznacza rodnik etylowy.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że jako materiał wyjścio- wy stosuje się takie substancje, w których druga grupa wodorotlenowa, zawarta w cząsteczce materiału wyjściowego, jest za- stąpiona grupą, która podczas hydrolizy

może być przekształcona z powrotem na grupę wodorotlenową.

4. Sposób według zastrz. 2, znamien-ny tym, że stosuje się środek acylujący, który powoduje zacetylowanie.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, zna-mienny tym, że stosuje się środek acylują-cy, który powoduje zbenzoylowanie.

6. Sposób według zastrz. 1 — 4, zna-mienny tym, że otrzymane związki dwuacy-łowe hydrolizuje się częściowo na odpo-wiednie związki jednoacyłowe.

7. Sposób według zastrz. 5, 6, zna-mienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się związki nienasycone, które pod-daje się działaniu środków acylujących i u-wodorniających w dowolnej kolejności, przy czym powstają odpowiednie częściowo-nasycone lub nasycone produkty acylowa-nia.

Schering - Kahlbaum A. G.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.