

Warszawa, 22 stycznia 1938 r.

URZĄD PATENTOWY



BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Rzeczypospolitej Polskiej

G07c 3/14

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

G07c 169/00

Nr 25729.

Kl. 12 o, 25.

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

Sposób wytwarzania produktów redukcji męskich hormonów płciowych oraz podobnie zbudowanych związków szeregu cyklopentano-wielohydro-fenantrenowego.

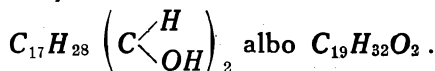
Zgłoszono 23 lutego 1935 r.

Udzielono 9 listopada 1937 r.

Pierwszeństwo: 24 lutego 1934 r. dla zastrz. 1, 3, 4, 7, 8; 31 października 1934 r.
dla zastrz. 2, 5, 6 i 9 (Niemcy).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania produktów redukcji męskich hormonów płciowych oraz podobnie zbudowanych związków szeregu cyklopentano-wielohydro - fenantrenowego, według którego jako materiał wyjściowy stosuje się cyklopentano - dwumetylo - tetradekahydro- względnie dodekahydro - fenantreny o wzorze ogólnym: $C_{17}H_n(X)CO$, w którym litera n oznacza liczbę 26 lub 28, litera X zaś oznacza grupę $C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$ albo grupę CO , w celu wytwarzania produktów redukcji o wzorze ogólnym: $C_{17}H_{28} \left(C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix} \right)_2$.

Sposób według wynalazku niniejszego polega na tym, że wymienione materiały wyjściowe, zawierające co najmniej jedną grupę ketonową w cząsteczce, poddaje się działaniu takich środków redukujących, np. wodoru in statu nascendi, które przekształcają grupy ketonowe na drugorzędowe grupy alkoholowe, dzięki czemu oksyketony albo dwuketony, użyte jako materiały wyjściowe, zostają zredukowane na nasycone dwualkohole o wzorze:



Jako materiał wyjściowy można stosować nie tylko krystaliczny męski hormon

płciowy—androsteron—o wzorze: $C_{17}H_{28}$
 $\left(C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}\right)CO$ albo nienasycony męski hormon
płciowy — dehydroandrosteron — o wzo-
rze: $C_{17}H_{26}$ $\left(C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ HO \end{smallmatrix}\right)CO$, lecz także inne cy-
klopentano - dwumetylo - wielohydrofe-
nantreny, jak np. izomery męskiego hor-
monu płciowego — androsteronu, np. tak
zwany trans - androsteron, które to izo-
mery są również keto - cyklo - pentano -
dwumetylo - tetradeka - hydro - fenantrola-
mi o wzorze ogólnym $C_{17}H_{28}$ $\left(C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}\right)CO$.

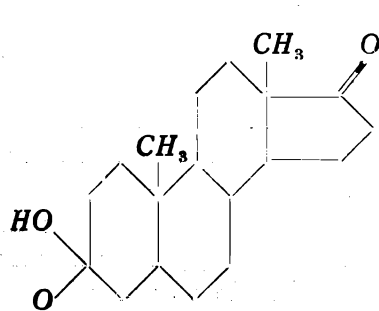
Można również, jako materiał wyjścio-
wy, stosować związki o wzorze ogólnym
 $C_{17}H_n(CO)_2$, w którym litera n oznacza
liczbę 26 lub 28, np. androstendion albo
androstandion. Związki te, należące rów-
nież do cyklo - pentano - dwumetylo - wie-
lohydro - fenantrenów, można otrzymywać
np. przez utlenianie na odpowiednie dwu-
ketony oksy - ketonów o wzorze ogólnym
 $C_{17}H_n\left(C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}\right)CO$, w którym litera n ozna-
cza liczbę 26 lub 28, jak opisano w paten-
cie nr 25 608. Wszystkie substancje wyj-
ściowe można otrzymywać w sposób do-
wolny, np. przez wyosobnienie z materiału
zwierzęcego lub roślinnego, albo też można
wytwarzać je na drodze syntetycznej.

Redukcję wykonywa się korzystnie w
ten sposób, że produkt, przeznaczony do
zredukowania, rozpuszcza się w odpowied-
nim rozpuszczalniku, jak np. alkoholu, po
czym materiał wyjściowy redukuje się np.
przez dodawanie sodu, a więc za pomocą
wodoru in statu nascendi.

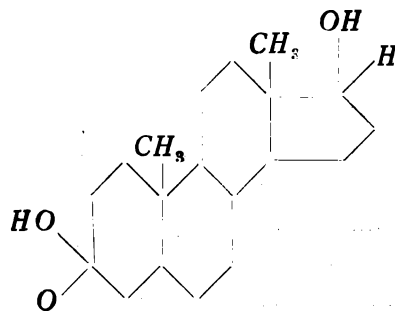
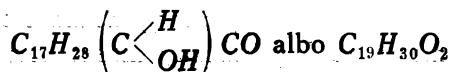
Można również postępować w ten spo-
sób, że roztwór materiału wyjściowego
wprowadza się w reakcję z zamałgamowa-
ną folią glinową w obecności wody albo też
na materiał wyjściowy działa się katali-
tycznie zaktywowanym wodorem w odpo-
wiednich warunkach, np. pod zwiększonym
ciśnieniem, przy czym należy dbać o to,
ażeby jedynie grupa ketonowa uległa re-
dukcji na drugorzędową grupę alkoholo-
wą, natomiast nie powinna następować re-
dukcja całkowita na produkt dezokso.

Podczas redukcji dwuketonów należy
pamiętać, że mogą powstawać różne od-
miany izomeryczne oraz że otrzymana ilość
związku danej odmiany zależy od sposobu
redukcji. Zgodnie z regułą Auwersa i Skity
podczas redukcji w środowisku obojętnym
albo zasadowym powstają głównie odmiany
trans-, natomiast w środowisku kwaśnym
otrzymuje się odmiany cis-.

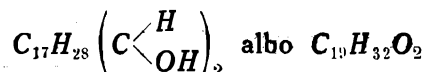
Sposób według wynalazku niniejszego
wyjaśniono za pomocą wzorów następują-
cych:

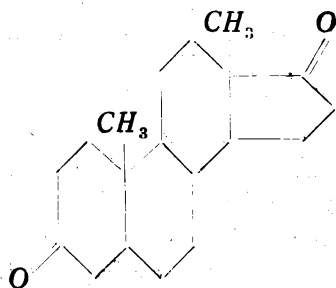


androsteron

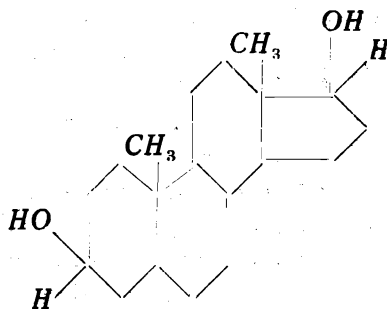
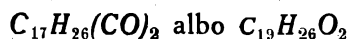


androstadiol

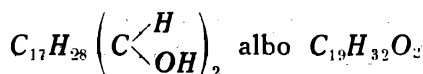




androstendion



androstandiol



Następujące przykłady służą do wyjaśnienia wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 1 g męskiego hormonu płciowego w postaci krystalicznej o wzorze $C_{19}H_{30}O_2$ (i o punkcie topnienia $178^\circ C$) rozpuszcza się w 250 cm^3 alkoholu. Do powstałego roztworu małymi dawkami dodaje się 0,5 g sodu metalicznego. Po rozpuszczeniu metalu roztwór gotuje się w ciągu pół godziny, po czym wylewa się go do 10-krotnej objętości wody, a następnie ten wodny roztwór wyciąga się eterem. Eterowy roztwór przemywa się, aż do uwolnienia od substancji zasadowych, suszy i odparowuje. Pozostałość stanowi produkt oleisty, zmieszany z kryształami, z którego po oczyszczeniu otrzymuje się krystaliczny związek bezbarwny o wzorze $C_{19}H_{32}O_2$.

Przykład II. 1 g surowego męskiego hormonu płciowego w postaci krystalicznej rozpuszcza się w 200 cm^3 cyklo-heksanolu, a po dodaniu 1 g uprzednio zredukowanego katalizatora niklowego poddaje się działaniu wodoru w temperaturze $150^\circ C$ pod ciśnieniem 35 atm. Po skończonym pochłanianiu wodoru roztwór reakcyjny uwalnia się od katalizatora, odparowuje w próżni, a pozostałość wyciąga eterem. Po odparowaniu eteru otrzymuje się biały produkt krystaliczny o wzorze $C_{19}H_{32}O_2$, który w

porównaniu z materiałem wyjściowym wykazuje co najmniej pięciokrotnie większą aktywność.

Przykład III. 2 g dwuketonu — androstandionu — o wzorze $C_{17}H_{28}(CO)_2$, otrzymanego np. przez utlenienie męskiego hormonu płciowego — androsteronu, uwodornia się w roztworze lodowatego kwasu octowego z dodatkiem bromo - wodoru, w obecności platyny, jako katalizatora. Powstały roztwór odsącza się od katalizatora, wylewa do wody i wyciąga eterem. Po przemyciu roztworu eterowego wodą i roztworem sody oraz odparowaniu wyosabnia się produkt uwodornienia o wzorze $C_{19}H_{32}O_2$, który można oczyścić przez przekrystalizowanie. Czysty produkt wykazuje działanie fizjologiczne kilkakrotnie większe niż działanie materiału początkowego.

Przykład IV. Dwuketon nienasycony o wzorze $C_{17}H_{26}(CO)_2$ daje w sposób, opisany w przykładzie I, w wyniku uwodornienia również produkt uwodornienia o wzorze $C_{19}H_{32}O_2$.

Postęp, osiągnięty dzięki wynalazkowi niniejszemu, polega na tym, że się otrzymuje cenne dwualkohole, które wykazują bardziej wzmożoną aktywność fizjologiczną, niż oksyketony względnie dwuketony, użyte jako materiał wyjściowy, albo które można przeprowadzić w substancje o

szczególnej aktywności fizjologicznej. Podczas gdy np. męski hormon płciowy o wzorze $C_{19}H_{30}O_2$ i o punkcie topnienia $178^{\circ}C$ wykazuje aktywność wynoszącą około 150 γ na jednostkę króliczą, to produkt, jaki można z niego otrzymać przez redukcję, jest już czynny przy 15 γ na jednostkę króliczą. Tak więc dzięki niniejszemu sposobowi przemiany grupy ketonowej na drugorzędową grupę alkoholową osiąga się wielokrotne spotęgowanie aktywności hormonu płciowego w porównaniu z aktywnością pierwotną. Podobne wyniki osiąga się za pomocą wspomnianej w przykładach III i IV redukcji dwuketonów o wzorze ogólnym $C_{17}H_n(CO)_2$, w którym litera n oznacza liczbę 26 lub 28, na dwualkohole o wzorze ogólnym $C_{17}H_{28}\left(C\begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}\right)_2$.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania produktów redukcji męskich hormonów płciowych oraz podobnie zbudowanych związków szeregu cyklopentano - wielohydro - fenantrenowego, znamienny tym, że oksy - ketony szeregu cyklo - pentano - dwumetylo - wielohydro - fenantrenowego o wzorze ogólnym $C_{17}H_n\left(C\begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}\right)CO$, w którym litera n oznacza liczbę 26 lub 28, poddaje się działaniu takich środków redukujących, które są zdolne do przekształcania grup ketonowych na drugorzędowe grupy alkoholowe tak, iż powstają związki o wzorze $C_{17}H_{28}\left(C\begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}\right)_2$.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że dwuketony szeregu cyklo - pentano - dwumetylo - wielohydro - fenantrenowego o wzorze ogólnym $C_{17}H_n(CO)_2$, w którym litera n oznacza liczbę 26 albo 28, poddaje się działaniu takich środków redukujących, które są zdolne do przeprowa-

dzenia grup ketonowych w drugorzędowe grupy alkoholowe tak, iż powstają związki o wzorze $C_{17}H_{28}\left(C\begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}\right)_2$.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się dehydro - androsteron, keto - cyklo - pentano - dwumetylo - wielohydro - fenantrol o wzorze ogólnym $C_{17}H_{26}\left(C\begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}\right)CO$.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się androsteron, keto - cyklo - pentano - dwumetylo - wielohydro - fenantrol o wzorze ogólnym $C_{17}H_{28}\left(C\begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}\right)CO$.

5. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się androstendion, keto - cyklo - pentano - dwumetylo - wielohydro - fenantren o wzorze ogólnym $C_{17}H_{26}(CO)_2$.

6. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się androstandion, keto - cyklo - pentano - wielohydro - fenantren o wzorze ogólnym $C_{17}H_{28}(CO)_2$.

7. Sposób według zastrz. 1 — 6, znamienny tym, że jako środek redukujący stosuje się wodór w obecności odpowiedniego katalizatora.

8. Sposób według zastrz. 1 — 6, znamienny tym, że jako środek redukujący stosuje się wodór in statu nascendi.

9. Sposób według zastrz. 1 — 7, znamienny tym, że prowadząc redukcję w roztworze zasadowym, obojętnym względnie kwaśnym powoduje się selektywne wytwarzanie różnych odmian izomerycznych produktów redukcji.

Schering - Kahlbaum A. G.

Zastępca: K. Czempiński,
rzecznik patentowy.