

Eo7e 169/26

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 32553

Kl. 12 o, 25/05
2506

Schering A. G., Berlin

Sposób wytwarzania związków o działaniu kortyny względnie ich produktów pośrednich

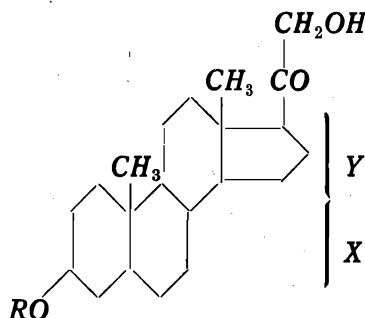
Zgłoszono 3 czerwca 1938

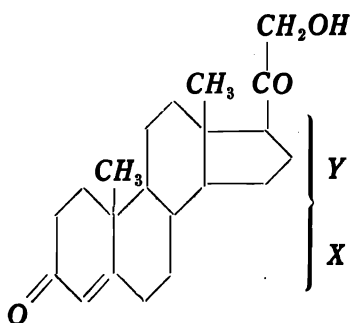
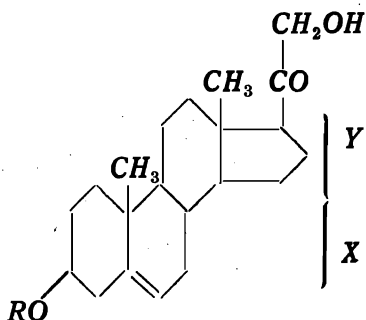
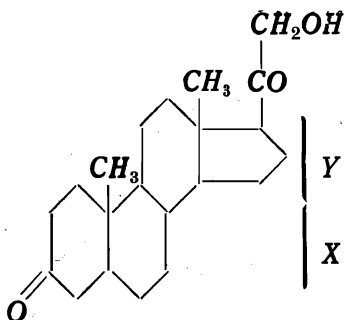
Udzielono 22 stycznia 1944

Pierwszeństwo: 14 czerwca 1937 dla zastrz. 1—6 (Niemcy)

Przedmiotem wynalazku niniejszego jest sposób wytwarzania związków o działaniu kortyny względnie produktów pośrednich, służących do wytwarzania tych związków. Związki wytwarzane według wynalazku niniejszego należą do szeregu pregnanowego, przy czym rdzeń cyklopentanowy posiada łańcuch boczny z ugrupowaniem $\text{—CO—CH}_2\text{OH}$, które może istnieć również w formie enolowej o wzorze C(OR)=CH. OR , przy czym litera R oznacza reszty kwasowe albo węglowodorowe, jak np. grupy alkyłowe, aryłowe itd.; mniej lub bardziej uwodorniony szkielet fenantrenowy zawiera, jako podstawniki, dwie grupy metylowe, jedną wodorotlenową, albo jeden atom tlenu przy atomie wę-

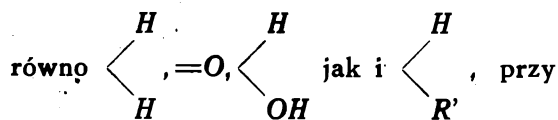
gla 3 pierścienia A i ewentualnie inne jeszcze grupy wodorotlenowe względnie podstawione grupy wodorotlenowe albo podstawniki tlenowe. Jako przykłady związków według wynalazku niniejszego mogą służyć związki o wzorach następujących:





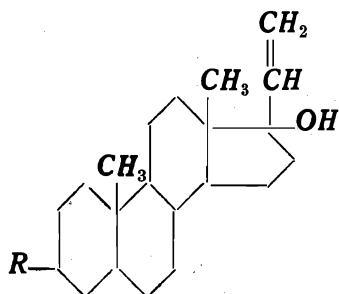
W tych wzorach litera *R* oznacza wodór względnie grupę acylową, np. acetylową, propionylową, albo resztę węglowodorową, jak np. metylową lub etylową, alkylową albo aryłową, np. fenylową, litera zaś *X* względnie *Y* oznacza wodór, tlen, grupę wodorotlenową albo podstawioną grupę wodorotlenową względnie taką grupę, jaką przez zmydlenie można przeprowadzić w grupę wodorotlenową, przy czym podstawniki te mogą się znajdować przy dowolnym atomie węgla szkieletu pierście-

niowego. A zatem litery *X*, *Y* oznaczają za-



czym *R'* oznacza grupę, którą przez hydrolizę można przeprowadzić w grupę wodorotlenową.

Wytwarzanie tego rodzaju związków uskutecznia się w ten sposób, że na nasycone albo nienasycone w szkielecie pierścieniowym związki szeregu pregnanowego z nienasyconym łańcuchem bocznym przy 17-ym atomie węgla o budowie następującej



przy czym litera *R* oznacza $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ & \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$ względnie ugrupowanie dające się przeprowadzić

w przytoczone powyżej ugrupowanie $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ & \\ \diagup \\ R' \end{matrix}$,

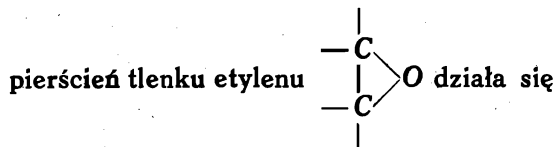
w którym *R'* oznacza z kolei resztę estrową albo eterową, albo też litera *R* oznacza atom tlenu, działa się środkami przyłączającymi tlen, zwłaszcza kwasem nadbenzoesowym C_6H_5COOOH albo nadftalowy

wym $C_6H_4 \begin{matrix} COOH \\ \diagdown \\ & \\ \diagup \\ COOH \end{matrix}$. W razie obecności

w szkielecie pierścieniowym innego wiązania podwójnego, do którego przyłączanie

tleniu albo grup wodorotlenowych nie jest pożądane, zaleca się zabezpieczyć to podwójne wiązanie w pierścieniu w zwykły sposób, np. przez przyłączenie chlorowca lub chlorowcowodoru.

Na tak otrzymane związki, zawierające

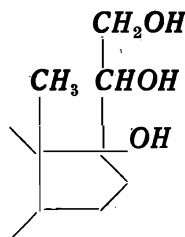


środkami hydrolizującymi. Można jednak również jako materiały wyjściowe stosować od razu związki winylowe i bezpośrednio przeprowadzać je w związki typu glikolowego działając na nie np. nadtlenkiem wodoru, kwasem nadoctowym CH_3COOOH w postaci roztworu w lodowatym kwasie octowym albo podobnymi środkami, jak np. czterotlenkiem osmu, odpowiednimi do przyłączania dwóch grup OH do podwójnego wiązania łączącego dwa atomy węgla. Przy użyciu czterotlenku osmu wytworzony ester cyklopentanowielohydrofenantrenowinyloosmowy rozkłada się w znany sposób przez potraktowanie środkami redukującymi, np. siarczynem sodu, i w ten sposób otrzymuje się odpowiedni alkohol wielowartościowy, bogatszy o 2 grupy wodorotlenowe.

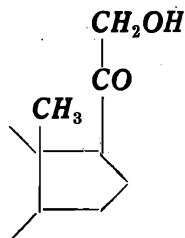
Również i w tym przypadku należy w razie obecności w szkielecie pierścieniowym innego wiązania podwójnego, do którego niepożądane jest przyłączanie grup wodorotlenowych, zabezpieczyć je w zwykły wyżej opisany sposób. Jeżeli jednakże w położeniu 3 znajduje się grupa ketonowa, a jako środek przyłączający tlen stosuje się czterotlenek osmu, to zabezpieczanie wiązania podwójnego, łączącego ze sobą dwa węgle znajdujące się w położeniu 4—5, jest zbyt ciężkie, ponieważ tutaj przyłączanie grup wodorotlenowych zachodzi jedynie w łańcuchu bocznym, jak np. przy użyciu 17-winyloandrostenol-17-onu-3. Moż-

na również przyłączać np. kwas podchloraawy i zastępować chlorowiec grupą wodorotlenową.

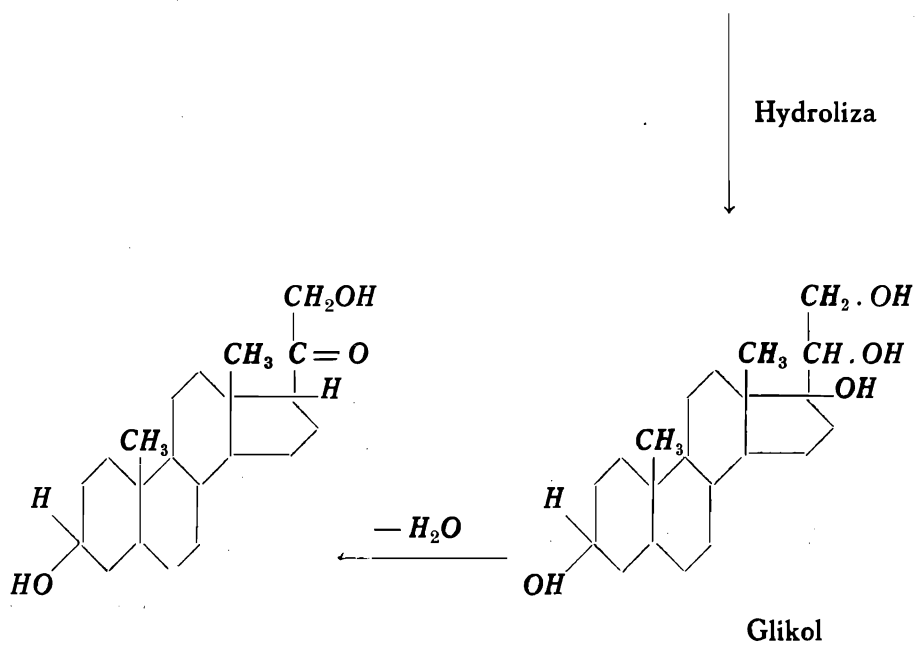
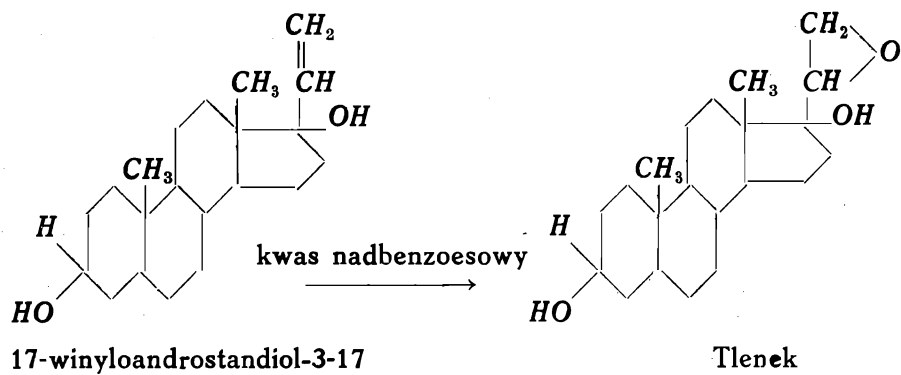
W ten sposób otrzymuje się związki zawierające trzy sąsiadujące ze sobą grupy wodorotlenowe, a więc stanowiące pochodne gliceryny

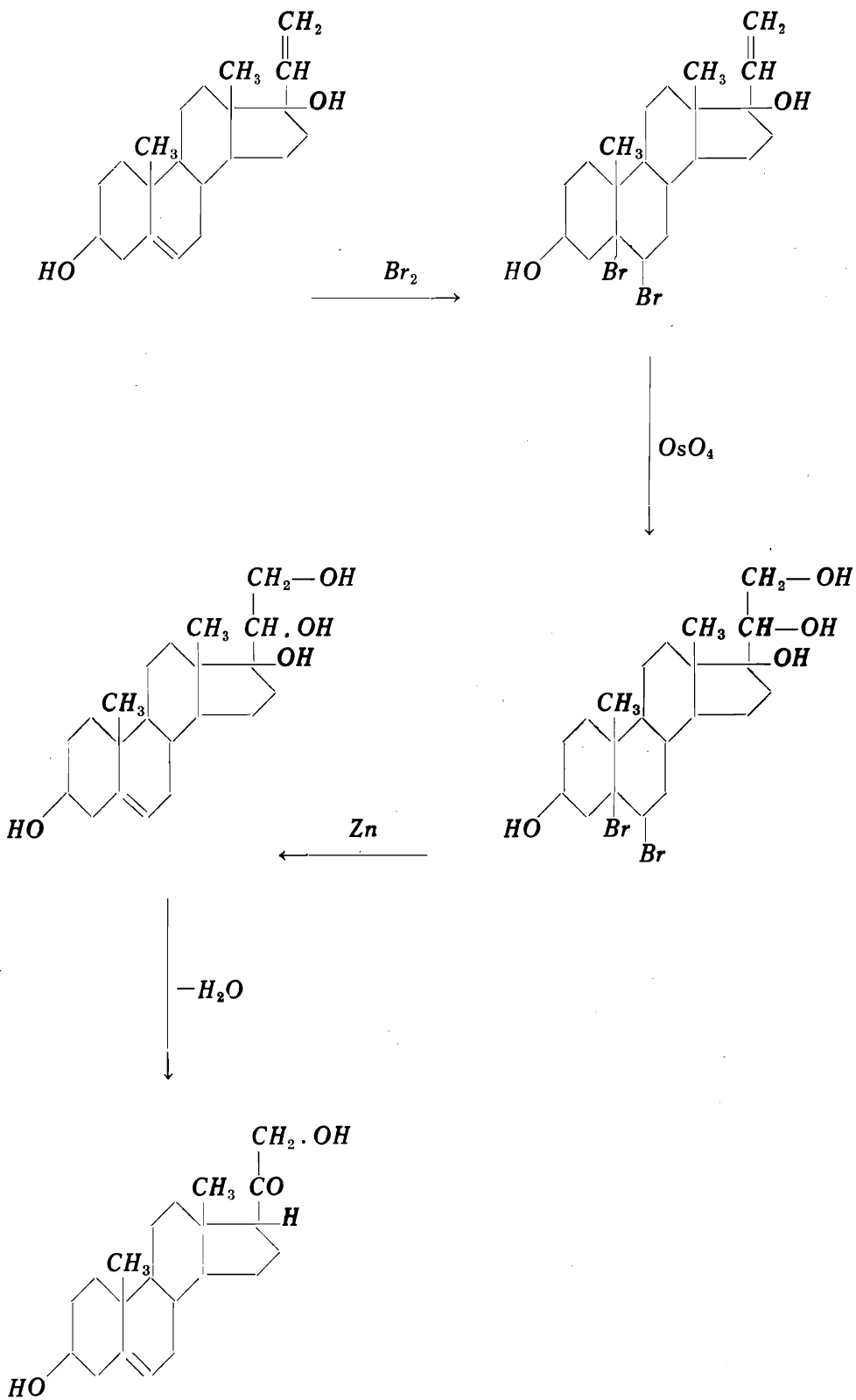


Te pochodne gliceryny można poddawać procesowi odszczepiania wody, przy czym wyzyskuje się mniej trwałe wiązanie trzeciorzędowej grupy wodorotlenowej; przez podwyższanie temperatury, np. przez ogrzewanie tych związków pod zmniejszonym ciśnieniem, albo przez dodawanie środków odszczepiających wodę, jak np. bezwodnego siarczanu miedzi, kwasów mineralnych lub kwasu mrówkowego, albo też przez stosowanie obydwu tych zabiegów powoduje się odszczepienie tylko jednej cząsteczki wody, przy czym mieszane alkohole przechodzą w ketonoalkohole o wzorze następującym:



Podany tytułem przykładu przebieg reakcji można wyjaśnić za pomocą wzorów następujących:





Wyżej podane materiały wyjściowe mogą w szkielecie pierścieniowym zawierać jeszcze ponadto grupy wodorotlenowe względnie podstawione grupy wodorotlenowe albo podstawniki tlenowe. Mogą one być pochodzenia dowolnego; np. można je otrzymywać przez częściowe uwodornianie odpowiednich potrójnie nienasyconych związków, np. działając na 17-ketoetiocholan acetylenem w obecności potasowców w postaci metalu, co jest przedmiotem patentu nr 27930. Można te związki otrzymywać jednak bezpośrednio z odpowiednich związków etiocholanowych, jeżeli np. sposobem według patentu nr 27130 wprowadzi się 17-ketoetiocholan w reakcję z nienasyconymi związkami metaloorganicznymi.

Nazwa „związki szeregu etiocholanowego” oznacza w niniejszym przypadku nasycone lub nienasycone w szkielecie pierścieniowym związki właściwego szeregu etiocholanowego, jak również tak zwanego szeregu etioallocholanowego. Na związki winylowe, które można otrzymywać według powyższych patentów, np. 17-winyloandrostandiol-3,17 w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w chloroformie, działa się nadmiarem środka utleniającego, np. kwasu nadbenzoesowego w chloroformie, po reakcji składników w ciągu dłuższego czasu przerabia się mieszaninę reakcyjną w zwykły sposób i otrzymuje się związek bogatszy o 1 atom tlenu, a mianowicie tlenek 17-winyloandrostandiolu-3,17.

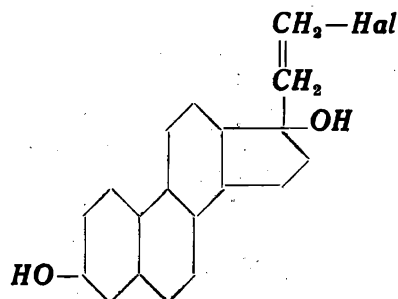
Jeżeli jako materiał wyjściowy będzie się stosowało 17-winyloandrostandiol-3,17, to z mieszaniny reakcyjnej da się wyosobnić związek bogatszy o 2 atomy tlenu, który można uważać za dwutlenek 17-winyloandrostandiolu-3,17 i w którym oprócz mostku tlenowego w łańcuchu bocznym przy 17-ym atomie węgla znajduje się jeszcze 1 mostek tlenowy w szkielecie pierścieniowym.

Jeżeli natomiast wiązanie podwójne w

pierścieniu zabezpieczy się w odpowiedni sposób, np. przez przyłączenie chlorowca, jak np. bromu albo chlorowcowodoru, to również i w tym przypadku otrzymuje się tylko jeden związek bogatszy o 1 atom tlenu, a mianowicie w przypadku przyłączenia bromu — tlenek 17-winylodwubromo-5,6-androstandiolu-3,17, który można w zwykły sposób odbromować, np. za pomocą pyłku cynkowego, przy czym powstaje związek nienasycony.

Jeżeli jako materiały wyjściowe do wytwarzania związków typu glikolowego stosuje się takie tlenki związków winylowych, jakie oprócz mostku tlenowego w łańcuchu bocznym przy 17-ym atomie węgla zawierają jeszcze jeden mostek tlenowy w szkielecie pierścieniowym, względnie takie związki winylowe, jakie oprócz wiązania podwójnego, którym połączone ze sobą są dwa atomy węgla w łańcuchu bocznym, posiadają jeszcze jedno wiązanie podwójne, łączące ze sobą dwa węgle w szkielecie pierścieniowym, to przy wykonywaniu sposobu według wynalazku można otrzymywać związki z dwiema grupami glikolowymi w cząsteczce. Na przykład grupę wodorotlenową, znajdującą się w szkielecie pierścieniowym w położeniu 3, można w ciągu procesu, np. przez utlenianie, przeprowadzać w grupę ketonową.

Można również otrzymywać związki bogatsze w tlen w ten sposób, że na związki szeregu pregnanowego z nienasyconym łańcuchem bocznym o wzorze



działa się chlorowcowodorem przyłączając go do podwójnego wiązania pomiędzy dwoma atomami węgla w łańcuchu bocznym i wytworzony chlorek w znany sposób (porównać np. Houben-Weyla „Die Methoden der Organischen Chemie” 1923, tom III, str. 37—43), np. przez zmydlanie, przeprowadza się w alkohol drugorzędowy.

Przykład I. 1,6 g 3,17-dwuoksy-17-etenyoandrostanu rozpuszcza się w 30 cm³ dwuoksanu i zadaje 1,5 g czterotlenku osmu. Po kilku godzinach wytrąca się mialki czarny osad, który po 4 dniach odsącza się. Ten odsączony ester osmu w roztworze alkoholowym ogrzewa się z siarczynem sodowym w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie osad odsącza się i wygotowuje z alkoholem. Przesącze alkoholowe zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość kilkakrotnie ługuje eterem. Wyciągi te kilkakrotnie przemywa się wodą i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób 3,17,20,21-czterooksyallopregnan. Otrzymany związek można oczyścić przez przekrystalizowanie z octanu etylu. Wykazuje on wówczas punkt topnienia 230—232°C.

Przykład II. 3,69 g 3,17-dwuoksy-17-etenyoandrostanu rozpuszcza się w chloroformie i po dodaniu 7 g jednonadkwasu ftalowego w 90 cm³ chloroformu przechowuje w ciemności w temperaturze pokojowej. Po upływie 12 godzin zużyta zostaje teoretyczna ilość, tj. 2,1 g wspomnianego nadkwasu. Następnie produkt reakcji rozpuszcza się w eterze i przemywa roztwór eterowy rozcieńczonym ługiem. Po odparowaniu eteru pozostałość przekrystalizowuje się z rozcieńczonego etanolu. Otrzymuje się z wydajnością wynoszącą 2,6 g tlenek 3,17-dwuoksy-17-etylenoandrostenowy o punkcie topnienia 182°C.

Przykład III. 0,2 g 3,17-dwuoksy-17-tlenkoetylenoandrostanu ogrzewa się z 4 cm³ wody w ciągu 20 godzin w piecu bombowym do 190—200°C. Wytworzony

produkt reakcji rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy suszy się i odparowuje większą część eteru. Podczas odparowywania wydziela się powstały czterooksyallopregnan, który się odsącza. Można go oczyścić przez krystalizację z eteru albo z mieszaniny metanolu z eterem.

Przykład IV. 1,1 g 4₁-17-etenyo-3,17-dwuoksyandrostanu rozpuszcza się w 100 cm³ czterochlorku węgla i 200 cm³ eteru. Do roztworu tego dodaje się w ciągu 60 minut 0,5687 g bromu (2 atomy) rozpuszczonego w 26 cm³ czterochlorku węgla, w temperaturze 0—5°C. Po dodaniu 1 g czterotlenku osmu pozostawia się mieszaninę reakcyjną w spokoju w ciągu 4 dni. Po upływie tego czasu powstały osad odsącza się. Otrzymuje się 2 g osadu, który ogrzewa się do wrzenia w ciągu godziny w 300 cm³ etanolu z 8 g pyłku cynkowego. Następnie mieszaninę reakcyjną odsącza się od pyłku cynkowego i gotuje przesącz, jeszcze w ciągu 2 godzin po dodaniu wodnoalkoholowego roztworu siarczyny sodowego. Po upływie tego czasu przesącza się i przesącz ługuje eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy, a pozostałość otrzymaną po odparowaniu eteru przekrystalizowuje się z octanu etylu. Otrzymany 4₁-pregnenotetrol (3, 17, 20, 21) topnieje w temperaturze 229°C.

Przykład V. 2 g 4₁-17-etenyoandrostanol-17-onu-3 rozpuszcza się w 300 cm³ eteru i zadaje 1 molem (1,63 g) czterotlenku osmu. Wkrótce strąca się oliwkowozielony ester osmu. Po dwudniowym staniu powstały osad odsącza się i wytworzony ester osmu poddaje się rozszczepianiu. Do tego celu ester ogrzewa się z 5 g siarczyny sodowego w 42 cm³ wody i 170 cm³ alkoholu w ciągu 2 godzin do wrzenia. Ług macierzysty wydzielonego siarczyny sodowoosmowego zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość kilkakrotnie ługuje się eterem. Roztwór eterowy poddaje się odparowaniu, a pozostałość stanowi

4₄-pregnentiol-17,20,21-on-3, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu topnieje w temperaturze 232°C.

Przykład VI. 80 mg 4₄-pregnentiol-17,20,21-onu-3 w 10 cm³ dwuoksanu i 4 cm³ rozwodnionego kwasu siarkowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w dużej ilości eteru i roztwór eterowy przemywa się wodą oraz roztworem dwuwęglanu. Pozostałość, otrzymaną po odparowaniu eteru, rozciera się z eterem. Nierozpuszczona pozostałość stanowi niezmienny materiał wyjściowy. Roztwór odparowuje się ponownie, a następnie rozciera się z małą ilością acetonu. Wydzielają się kryształy, które po dalszej krystalizacji z acetonu topnieją w temperaturze 138°C. Otrzymany dezoksykortikosteron wykazuje pełną aktywność w próbie dokonanej na kocie pozbawionym nadnercza.

Przykład VII. 500 mg 4₄-pregnentiol-(17,20,21)-onu-3 zadaje się 25 cm³ 90%-owego kwasu mrówkowego i ogrzewa w ciągu dwóch godzin w temperaturze kąpieli glicerynowej 120°C w strumieniu azotu. Następnie produkt reakcji rozpuszcza się w eterze i roztwór eterowy przemywa roztworem dwuwęglanu i wodą.

Po odparowaniu eteru ogrzewa się otrzymaną pozostałość w 42 cm³ metanolu w ciągu godziny z roztworem 0,5 g dwuwęglanu potasowego w 7 cm³ wody pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w eterze i roztwór eterowy przemywa wodą do odczynu obojętnego. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu eteru poddaje się destylacji pod ciśnieniem 0,00001 mm słupka rtęci w temperaturze 200°C. Jasnożółty szklisty produkt destylacji rozpuszcza się w 5 cm³ pirydyny i pozostawia przez kilkanaście godzin z 3 cm³ bezwodnika kwasu octowego. Następnie odparowuje się do sucha w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnie-

niem i pozostałość poddaje analizie chromatograficznej.

Jako środek absorpcyjny stosuje się 5 g tlenku glinowego, przygotowanego według Brockmanna. Otrzymaną substancję rozpuszcza się w mieszaninie benzenu i pentanu, użytych w stosunku 1 : 1, i poddaje absorpcji. Początkowo wymywa się środek absorbujący (tlenek glinowy) również taką samą mieszaniną rozpuszczalników, a następnie benzenem. Odparowany wyciąg benzenowy krystalizuje z mieszaniny benzenu i pentanu (użytych w stosunku 1 : 1) natychmiast po zaszczerpieniu kryształkami octanu dezoksykortikosteronu. Punkt topnienia otrzymanego octanu dezoksykortikosteronu 154—156°C. Punkt topnienia mieszaniny wytworzonego związku z octanem dezoksykortikosteronu nie ulega obniżeniu.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania związków o działaniu kortyny względnie ich produktów pośrednich, znamienny tym, że nasycone albo nienasycone w szkieletcie pierścieniowym związki pregnanowe, które między 20-ym i 21-ym atomami węgla posiadają wiązanie etylenowe, a przy 17-ym atomie węgla — grupę wodorotlenową, przeprowadza się działaniem środków przyłączających tlen i ewentualnie działaniem środków uwadniających w związki typu gliceryny, które wskutek tego przy 17-ym, 20-ym i 21-ym atomie węgla zawierają grupy wodorotlenowe, po czym od związków tych odszczepia się wodę.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się 17-winyloandrostandiol-3,17.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się 17-winylo-5,6-dwubromoandrostandiol-3,17.

4. Sposób według zastrz. 1, znamien-
nym, że jako materiał wyjściowy stosuje
się 17-winyloandrostenol-17-on-3.

5. Sposób według zastrz. 1—4, znamien-
nym, że jako środek przyłączający tlen
stosuje się nadkwasy, jak np. kwas nad-
benzoesowy albo nadftalowy.

6. Sposób według zastrz. 1—5, zna-
mienny tym, że jako środki utleniające
stosuje się nadtlenek wodoru albo inne
środki zdolne do przyłączania dwóch grup
wodorotlenowych do podwójnego wiązania
między atomami węgla, jak np. czterotle-
nek osmu.

7. Sposób według zastrz. 1 lub 3, zna-
mienny tym, że nienasycone w szkielecie
pierścieniowym związki pregnanowe, za-
wierające między 20-ym i 21-ym atomami
węgla wiązanie etylenowe, a przy 17-ym
atomie węgla — grupę wodorotlenową,
przez przyłączanie chlorowca, jak np. bro-
mu albo chlorowcowodoru do podwójnego
wiązania w pierścieniu, przeprowadza się
w odpowiednie związki zawierające chlo-
rowiec i związki te przez działanie środ-
ków przyłączających tlen przeprowadza się
w odpowiednie tlenki względnie glikole.

8. Sposób według zastrz. 1, znamienny
tym, że do zawierających podwójne wią-
zanie w łańcuchu bocznym a w szkielecie
pierścieniowym nasyconych albo nienasy-
conych związków pregnanowych, które
między 20-ym i 21-ym atomami węgla za-
wierają wiązanie etylenowe, a przy 17-ym
atomie węgla zawierają grupę wodorotle-
nową, przyłącza się chlorowcowodór i tak
wytworzony haloidek w znany sposób, np.
przez zmydlanie, przeprowadza się w od-
powiedni alkohol.

9. Sposób według zastrz. 8, znamienny
tym, że otrzymane tlenki, zawierające
chlorowiec, w znany sposób odchlorowco-
wuje się, np. przez traktowanie pyłkiem
cynkowym.

10. Sposób według zastrz. 8, znamienny
tym, że otrzymane glikole, zawierające
chlorowiec, w znany sposób odchlorowco-
wuje się, np. przez traktowanie pyłkiem
cynkowym.

Schering A. G.

Zastępca: M. Skrzypkowski

rzecznik patentowy