

Warszawa, dnia 14 lutego 1950 r.



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 33750

Kl. 12 o, 25/01

N. V. Organon
(Oss, Niderlandy)

Cofe 169/00

Sposób wytwarzania związków szeregu cyklopentanowielohydro- fenantrenowego

Zgłoszono 7 marca 1942 r.

Udzielono 4 lipca 1949 r.

Pierwszeństwo: 28 stycznia 1942 r. (Szwajcaria)

Wykryto, że można otrzymać związki szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego podstawione co najmniej w pierścieniu A i nienasycone w pierścieniu C, jeśli nasycone lub nienasycone związki tego szeregu, podstawione w pierścieniu A i posiadające w pierścieniu C w położeniu 12 jako podstawnik wolną lub podstawioną grupę wodorotlenową albo aminową, potraktować środkami odszczepiającymi te podstawniki z utworzeniem wiązania podwójnego.

Materiały wyjściowe mogą być nasycone lub nienasycone w pierścieniu, a ponadto mogą mieć dowolną budowę sterynową. Ewentualnie posiadają one w położeniu 17 łańcuch boczny i również z zewnątrz pierścienia A, np. w położeniach 6, 7 lub 17, oraz w łańcuchu bocznym, np. w położeniu 20 lub 21, jeszcze podstawniki, jak wolne lub podstawione grupy karbonylowe, wodorotlenowe, karboksylowe lub aminowe. I tak np. stosuje się nasycone lub nienasycone androstano -3, 12, 17-triole, androstano - 3, 12-diolo-

17-ony, androstano-3,17-diono-12-ole, androstano-3,7,12,17 - tetrole, androstano - 3,7,17, - triono-12-ole i związki podobne, które w położeniu 17, ewentualnie obok wolnej lub zestryfikowanej grupy wodorotlenowej posiadają resztę cyjanową lub nasyconą albo nienasyconą, ewentualnie podstawioną resztę węglowodorową, np. alkyl, alkenyl lub alkinył, jak metyl, etyl, dwuaryloizopropyl, dwuaryloizobutyl, dwuaryloizoamyl, winyl, etinyl, ponadto nasycone lub nienasycone pregnano-3, 12-diolo-20-ony, pregnano - 3,20-diono-12-ole, pregnano-3,12,21-triolo-20-ony, pregnano-3, 20-diono-12, 21-diole, pregnano-3,7,20-triolo-12, 21-diole, kwasy 3,12-dwuoksy-, 3,7,12-trójoksy-, 3-keto-12-oksy- lub 3,7-dwuketo-12-oksychołanowe, - norchołanowe, - bisnorchołanowe lub -etiochołanowe, odpowiednio podstawione steroidosapogeniny, guaniny albo syntetyczne laktony w rodzaju działających na serce steroidoaglukonów. Zamiast wspomnianych związków stosuje się również odpowiednie pochodne podstawione częściowo lub całkowicie

w grupach wodorotlenowych i (lub) kwasowych; a więc grupy wodorotlenowe mogą być zestryfikowane kwasami karbonowymi, jak kwas octowy, propionowy lub benzoowy, przez kwasy sulfonowe, chlorowcowodorowe lub ksantogenowe, grupy karbonowe zaś przez dowolne alkohole lub fenole, albo mogą być w inny sposób dowolnie podstawione. Zamiast materiałów wyjściowych o wolnej lub podstawionej grupie wodorotlenowej w położeniu 12 można stosować materiały wyjściowe o wolnej lub podstawionej grupie dwualkylaminowej, trójkalkylamoniowej lub pirydyniowej w tym samym położeniu. Wreszcie zamiast wspomnianych związków można również stosować dowolne stereoisomery tychże.

Odszczepienie znajdujących się w położeniu 12 podstawników z wytwarzaniem wiązania podwójnego uskutecznia się za pomocą środków znanych dla tych reakcji. Np. wolna grupa wodorotlenowa daje się odszczepiać pod działaniem kwasów mineralnych, najkorzystniej w lodowatym kwasie octowym, lecz również i w roztworze alkoholowym, dwuoksanowym lub podobnym pod działaniem tlenochlorku fosforowego, dwusiarczianów, kwasu mrówkowego, szczawiowego, bezwodników kwasowych, jak bezwodnik octowy lub pięciotlenek fosforowy, albo pod działaniem katalizatorów, jak sole jodowe lub sole kwasów karbonowych. Zestryfikowana grupa wodorotlenowa odszczepia się najkorzystniej za pomocą wodorotlenków potasowcowych lub wapniowcowych, węglanów, soli kwasów karbonowych, zasad organicznych, jak pirydyna, dwumetyloanilina itd. Zamiast lub w połączeniu ze wspomnianymi środkami można stosować również podwyższoną temperaturę lub zmniejszone ciśnienie. Ewentualnie pracę prowadzi się również w obecności gazów obojętnych. Zamiast odszczepiać chlorowcowodor bezpośrednio z estru kwasu chlorowcowodorowego, można chlorowcem również zastąpić w sposób znany czwartorzędową resztą amoniową i odszczepić tę ostatnią. Wychodząc z wolnych lub podstawionych grup aminowych wybiera się najkorzystniej drogę poprzez czwartorzędowe związki aminowe.

Stosując jako materiał wyjściowy wolne lub podstawione związki wielooksy-, np. związki 3,12-dwuoksy-, można z jednej strony uskutecznić częściowe odszczepienie w pierścieniu C, np. przez ogrzewanie wieloestrów, zwłaszcza mieszanych lub tylko częściowo zestryfikowanych wielooksyzwiązków, z drugiej strony można wszystkie drugorzędowe grupy wodorotlenowe w pierścieniach z wyjątkiem ewentualnie znajdujących się w położeniu 12 wolnej lub podstawionej grupy wodorotlenowej, przeprowadzić w grupy ketonowe i po usunięciu podstawnika w położeniu 12 te grupy ketonowe przeprowadzić z powrotem w

grupy wodorotlenowe. Ewentualnie otrzymane mieszaniny dają się rozdzielić przy stosowaniu metod znanych, jako to krystalizacji frakcyjnej, sublimacji, rozwarstwienia, przeprowadzenia w pochodne, chromatografii, przy czym każdą z tych metod rozdzielania można stosować samą lub w połączeniu z innymi.

Produkty otrzymane według sposobu niniejszego wykazują w pierścieniu C szkieletu cyklopentanowielohydrofenantrenowego nowe wiązanie podwójne, którego położenia nie można ściśle ustalić. I tak, stosując jako materiał wyjściowy 12-akcyloksy-progesteron, otrzymuje się przeważnie $\Delta^{4,5;11,12}$ -pregnadieno-3,20-dion.

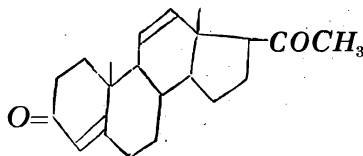
Jak wykazały nowe badania, ten związek okazał się nieidentyczny ze związkiem otrzymywanym z 11-oksyprogesteronu przez odszczepienie wody (patrz *Helvetica Chimica Acta* 24, strona 351/1941/). Wobec tego podwójne wiązanie w tym ostatnim związku nie znajduje się z pewnością w położeniu 11, 12.

Gdy produkty otrzymane przez usunięcie podstawnika w położeniu 12 zawierają w pierścieniu wolne lub podstawione drugorzędowe grupy wodorotlenowe, to można je zaraz po tym lub ewentualnie po uprzedniej hydrolizie przeprowadzić w grupy ketonowe z jednej strony za pomocą środków utleniających lub odwodorniających, np. za pomocą kwasu chromowego w lodowatym kwasie octowym lub nadmanganianu, z drugiej strony za pomocą metali, tlenków metali, alkoholów lub fenolanów metali w obecności związków karbonylowych (acetonu, cykloheksanu i środków podobnych). Obecne w pierścieniu wiązania podwójne ochrania się przy tym ewentualnie przez przejściowe przyłączenie chlorowca lub chlorowcowodoru. Gdy jednak produkty odszczepienia zawierają w pierścieniu grupy ketonowe, to można je zaraz po tym przeprowadzić za pomocą środków redukujących w drugorzędowe grupy karbinolowe, np. za pomocą wodoru katalitycznie wzbudzonego, np. niklem, za pomocą alkoholów lub fenolanów glinowych lub za pomocą metalu potasowcowego w obecności alkoholów. Nowe grupy karbinolowe można następnie w znany sposób zestryfikować.

Nowe produkty, otrzymane sposobem niniejszym, są cennymi pod względem leczniczym produktami lub też dają się w nie przeprowadzić.

Przykład I. 1 część $\Delta^{4,5}$ -12-acetoksypregneno-3,20-dionu (12-acetoksyprogesteronu o temperaturze topnienia 183°C) lub $\Delta^{4,5}$ -12-benzoksypregneno-3,20-dionu (12-benzoksyprogesteronu o temperaturze topnienia 164°C) ogrzewa się w atmosferze azotu lub w próżni przy ciśnieniu 12 mm słupa rtęci w ciągu 1-2 godzin

do temperatury 300-340°C. Po ustaniu pienienia się przedestylowuje się w wysokiej próżni i destylat rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy przemycia się do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje. Pozostałość daje po chromatografii przez słup utworzony z 15 części tlenku glinowego związek o temperaturze topnienia 175-177°C, który prawdopodobnie posiada budowę $\Delta^4, 5; 11, 12$ -pregnadieno-3, 20-dionu o wzorze



Zamiast 12-acyloksyprogesteronu można zastosować również odpowiednią pochodną z dodatkową grupą 21-acyloksy lub też niepodstawiony lub zestryfikowany kwasem chlorowcowodorowym związek 12-oksy. W tym ostatnim przypadku haloidek poddaje się reakcji np. z pirydyną i odszczepia utworzoną sól pirydyniową termicznie. W celu odszczepienia wolnej lub zestryfikowanej grupy wodorotlenowej można stosować również kwaśne środki, np. mieszaninę lodowatego kwasu octowego i stężonego kwasu solnego, albo też wolną grupę wodorotlenową przeprowadza się w ester kwasu ksantogenowego i ten rozszczepla termicznie.

Skoro zamiast 12-acyloksyprogesteronu zastosować jako materiał wyjściowy 12-oksypregnandion lub jego estry, otrzymuje się przy odszczepianiu wody $\Delta^{11,12}$ -pregneno-3,20-dion, który po uwodornieniu przy pomocy platyny w lodowatym kwasie octowym i następującym po tym utlenieniu kwasem chromowym daje pregnano-3,20-dion, dający się przeprowadzić w sposób znany w progesteron.

Przykład II. 1 część kwasu 3-oksy-12-acetoksyetiocholanowego o temperaturze topnienia 260°C rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym i po zadaniu roztworem 0,3 części trójtlenku chromowego w kwasie octowym lodowatym pozostawia w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie zagęszcza się w próżni i zadaje wodą. Wydzielony i przemyty wodą kwas 3-keto-12-acetoksyetiocholanowy ogrzewa się stopniowo w strumieniu azotu w próżni częściowej do temperatury 350°C, przy czym materiał destyluje prawie bez reszty. Destylat rozkłada się przy pomocy ługu na składnik obojętny i składnik rozpuszczalny w alkaliach. Ten ostatni przeprowadza się za pomocą dwu-

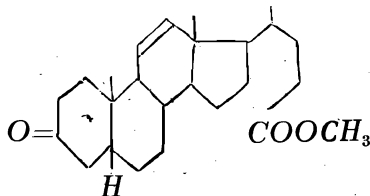
azometanu w ester metylowy. Ester ten oczyszcza się chromatograficznie poprzez tlenek glinowy. Po wyciągnięciu mieszaninę benzenu i eteru nadtowego otrzymuje się ester metylowy kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-ketoetiocholanowego o temperaturze topnienia 123-124°C i o wzorze sumarycznym $C_{21}H_{30}O_3$. Przez redukcję np. izopropylanem glinowym i alkoholem izopropylowym można zeń otrzymać dwa stereoisomery estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-oksyetiocholanowego, a przez następne zmydlenie odpowiednie kwasy wolne. Takie same kwasy otrzymuje się również, gdy zmydlenie przeprowadzić przed redukcją.

Do tych samych produktów dochodzi się, skoro ester metylowy kwasu 3-keto-12-benzoksyetiocholanowego poddać rozkładowi termicznemu. Ten materiał wyjściowy występuje w dwóch postaciach o temperaturach topnienia 148-150°C i 197-200°C. Otrzymuje się go np. z dwuocanu estru metylowego kwasu 3-epioksy-12-oksyetiocholanowego o temperaturze topnienia 152-154°C przez częściowe zmydlenie 1% roztworem kwasu solnego w alkoholu metylowym w temperaturze 20°C na odpowiedni 12-jednoocan o temperaturze topnienia 143-144°C, utlenienie roztworem kwasu chromowego w kwasie octowym w temperaturze 20°C na ester metylowy kwasu 3-keto-12-acetoksyetiocholanowego o temperaturze topnienia 95-96°C, zmydlenie i zestryfikowanie dwuazometanem na ester metylowy kwasu 3-keto-12-oksyetiocholanowego o temperaturze topnienia 147-149°C i następujące potem benzoylowanie.

Również 12-acyloksyetiocholano-3,17-dion, np. 12-acetoksyetiocholano-3,17-dion [dający się otrzymać np. przez utlenienie kwasem chromowym 3,12-dwuacetoksypregneno-20-onu na 3,12-dwuacetoksyetiocholano-17-on o temperaturze topnienia 162-162,5°C, częściowe zmydlenie grup estrowych i następujące po tym łagodne utlenianie lub odwodornienie] można przeprowadzić w sposób podobny w odpowiedni $\Delta^{11,12}$ -etiocholano-3, 17-dion. Do tego samego produktu dochodzi się również, stosując jako materiał wyjściowy dwueter lub mieszaniny dwueter 3,12-dwuoksyetiocholano-17-onu o temperaturze topnienia 168 - 170°C, np. wspomniany dwuocan o temperaturze topnienia 162-162,5°C, przez odszczepienie znajdującej się w położeniu 12 zestryfikowanej grupy wodorotlenowej, zmydlenie znajdującej się w położeniu 3 zestryfikowanej grupy wodorotlenowej i następujące po tym przeprowadzenie w odpowiedni 3-ketozwiązek.

Przykład III. 1 część estru metylowego kwasu 3-keto-12-benzoksyetiocholanowego [otrzymanego np. z estru metylowego kwasu dwuacetylodezoksyetiocholanowego o temperaturze topnienia

117° C przez częściowe zmydlenie 1% roztworem metyloalkoholowym kwasu solnego w temperaturze pokojowej na ester metylowy kwasu 3-oksy-12-acetoksycholanowego, utlenienie trójtlenkiem chromu na ester metylowy kwasu 3-keto-12-acetoksycholanowego o temperaturze topnienia 119-120° C, energiczne zmydlenie alkaliczne na kwas 3-keto-12-oksycholanowy, zestryfikowanie metyloalkoholowym roztworem kwasu solnego na odpowiedni ester metylowy kwasu o temperaturze topnienia 144-145° C i następujące potem benzoylowanie] ogrzewa się w próżni przy ciśnieniu 12 mm słupa rtęci w ciągu ½ godziny do temperatury 260° C. Następnie predestylowuje się w ciągu godziny w temperaturze 340-350° C i destylat rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy przemywa się do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje, a pozostałość chromatografuje poprzez słup utworzony z 15 części tlenku glinowego. W ten sposób otrzymuje się związek o budowie estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-ketocholanowego, któremu odpowiada wzór

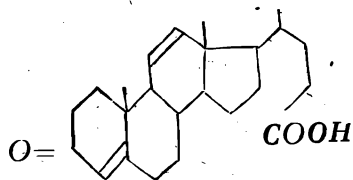


Związek ten po przekrystalizowaniu z metanolu topi się w temperaturze 123-124° C. Przez redukcję, np. izopropylanem glinu i alkoholem izopropylowym, można z niego otrzymać dwa stereoizomeryczne estry metylowe kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-oksycholanowego o temperaturze topnienia 100-101° C i 109-110° C i po następującym po tym zestryfikowaniu, np. acetylowaniu, odpowiednie estry, np. octany o temperaturze topnienia 116-117° C i 144-146° C lub po następującym po tym zmydleniu odpowiednie kwasy wolne o temperaturach topnienia 165-166° C i 75-76° C.

Zamiast estru metylowego kwasu 3-keto-12-benzoksycholanowego można również stosować jako materiał wyjściowy inne estry kwasu 3-keto-12-oksycholanowego lub same wolne kwasy. W tym ostatnim przypadku otrzymuje się jako produkt odszczepienia wody kwas $\Delta^{11,12}$ -3-ketocholanowy, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i eteru naftowego topi się w temperaturze 136-150° C i który w celu całkowitego oczyszczenia można przeprowadzić za pomocą

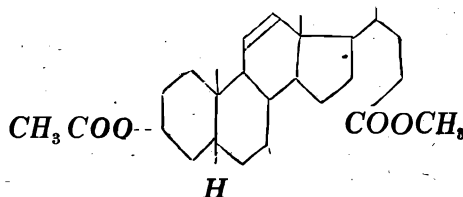
dwuazometanu w opisany powyżej ester metylowy o temperaturze topnienia 123-124° C.

Przykład IV. 1 część kwasu $\Delta^{4,5}$ -3-keto-12-oksycholanowego (otrzymanego np. z estru metylowego kwasu dwuacetylodezoksycholanowego o temperaturze topnienia 117° C przez przeprowadzenie, jak podano w przykładzie III, w ester metylowy kwasu 3-keto-12-oksycholanowego o temperaturze topnienia 144-145° C, następnie bromowanie, gotowanie produktu reakcji z pirydyną i następujące po tym zmydlenie) poddaje się jak opisano w przykładzie III rozszczepianiu termicznemu. W ten sposób otrzymuje się związek, który prawdopodobnie stanowi kwas $\Delta^{4,5;11,12}$ -3-ketocholadienowy o wzorze



Po przekrystalizowaniu z eteru ma on postać bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 184-194° C. W celu całkowitego oczyszczenia można go przeprowadzić za pomocą dwuazometanu w ester metylowy, który po przekrystalizowaniu z metanolu topi się w temperaturze 112-115° C.

Przykład V. 1 część estru metylowego kwasu 3-acetoksy-12-benzoksycholanowego o temperaturze topnienia 114-115° C, (otrzymanego np. z estru metylowego kwasu dezoksycholanowego przez częściowe zestryfikowanie bezwodnikiem kwasu octowego na ester metylowy kwasu 3-acetoksy-12-oksycholanowego o temperaturze topnienia 124-125° C i następujące potem benzoylowanie) poddaje się, jak opisano w przykładzie III, rozszczepianiu termicznemu. W ten sposób otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 117-118° C i o prawdopodobnej budowie estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -acetoksycholanowego o wzorze



Stosując jako materiał wyjściowy zamiast pochodnej kwasu cholanowego odpowiednią pochodną kwasu nor- lub bisnorcholanowego otrzymuje się w sposób podobny niższe homologi opisanego produktu reakcji. Podstawnik w położeniu 12 daje się, rozumie się, odszczepić zamiast z kwaśnego produktu odbudowy kwasu dwuoksycholanowego również i z obojętnego produktu odbudowy, np. z trzeciorzędowego alkoholu dwuarylowego lub z odpowiedniego dwuaryloetyleny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związków szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego podstawionych co najmniej w pierścieniu A i nienasyconych w pierścieniu C, znamienny tym, że nasycone lub nienasycone związki tego szeregu, podstawione w pierścieniu A i posiadające w pierścieniu C w położeniu 12 jako podstawnik wolną lub podstawioną grupę wodorotlenową albo aminową, traktuje się środkami odszczepiającymi te podstawniki z utworzeniem wiązania podwójnego.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na otrzymane produkty w celu przeprowadzenia obecnych w pierścieniu wolnych lub podstawionych drugorzędowych grup wodorotlenowych w grupy ketonowe działa się środkami utleniającymi w razie potrzeby po środkach hydrolizujących.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na otrzymane produkty, w celu przeprowadzenia obecnych w pierścieniu grup ketonowych w drugorzędowe grupy wodorotlenowe, działa się środkami redukującymi i ewentualnie estryfikującymi.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że przy stosowaniu jako materiału wyjściowego wielooksyzwiązków wolnych lub częściowo albo całkowicie podstawionych odszczepia się tylko znajdującą się w położeniu 12 wolną lub podstawioną grupę wodorotlenową.

N. V. Organon

Zastępcy: Inż. W. Römer & Mgr J. Schoepplingk
rzecznicy patentowi