

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 31679

12 o, 25/05

Schering - Kahlbaum A. G., Berlin

CoFe 169/34

Sposób wytwarzania pregnendionów-3,20

Patent dodatkowy do patentu nr 26 499

Zgłoszono 11 września 1935

Udzielono 16 kwietnia 1943

Pierwszeństwo: 31 października 1934 (Niemcy)

Najdłuższy czas trwania patentu do 9 kwietnia 1953

W patentach nr nr 26 499 i 30 607 opisano sposoby wytwarzania pregnendionów-3, 20, polegające na tym, że pregnenol-3-ony-20 o wzorze $C_{21}H_{32}O_2$ poddaje się działaniu środków utleniających, zdolnych do przemiany drugorzędowej grupy alkoholowej w grupę ketonową, przy czym wiązanie podwójne między atomami węgla w pregnenol-3-onach-20 można zabezpieczyć przed działaniem środków utleniających przez przyłączenie chlorowca albo przez przyłączenie chlorowcowodoru.

Pregnenolony o wzorze $C_{21}H_{32}O_2$, stosowane w procesie według wymienionych patentów nr 26 499 i nr 30 607 jako materiały wyjściowe, są oksyketonami (niena-

syconymi) szeregu pregnenowego, w których grupa wodorotlenowa znajduje się przy atomie węgla 3, grupa zaś ketonowa — przy atomie węgla 20.

Jak stwierdzono obecnie, można do przeprowadzania sposobów według wymienionych patentów stosować jako materiały wyjściowe takie oksyketony (nienasycone) szeregu pregnenowego, w których grupa wodorotlenowa znajduje się przy atomie węgla 20, grupa zaś ketonowa przy atomie węgla 3, a więc związki, które należy nazwać pregnenol-20-onami-3.

Te pregnenol-20-ony-3 o wzorze $C_{21}H_{32}O_2$ mogą być otrzymywane w dowolny sposób albo przez bezpośrednie wyosobnianie z ma-

teriałów, występujących w przyrodzie, albo też na drodze syntetycznej przez przemianę innych związków, np. przez działanie chlorowca na pregnenol-20-on-3 i odszczepianie chlorowcowodoru od wytworzonych jednochlorowcopregnenolonów według patentu nr 30 280.

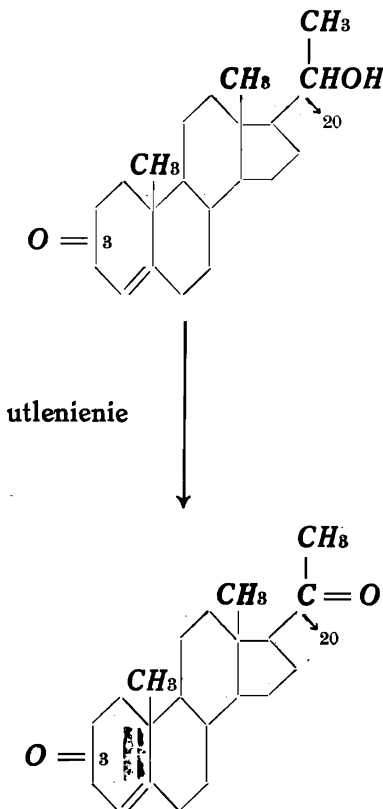
Do przeprowadzania sposobu według wynalazku niniejszego można również jak i w patentach nr 26 499 i nr 30 607 stosować, jako środki utleniające, zwłaszcza związki sześciowartościowego chromu, jak bezwodnik kwasu chromowego itd., następnie nadmanganiany potasowców i wapniowców.

Ponadto utlenianie pregnenol-20-onów-3 na pregnendiony można wykonywać rów-

nież za pomocą utleniająco działających tlenków metali, jak np. tlenku miedzi, a także za pomocą nadtlenku wodoru.

Warunki reakcji, jakie należy zachowywać przy wykonywaniu takich procesów utleniania, są między innymi opisane w Houben-Weyla „Methoden der Organischen Chemie” tom 2, wydanie 2, 1922, str. 41 i następnie (co się tyczy przyłączania i odszczepiania chlorowca względnie chlorowcowodoru porównać Houben-Weyla „Methoden der Organischen Chemie” tom 2, wyd. 2, 1922, str. 763 i następnie oraz tom 3, wyd. 2, 1923, str. 909 i następnie.

Poniżej podane wzory strukturalne służą do bliższego wyjaśnienia zasady wynalazku niniejszego.



Do wyjaśnienia sposobu według wynalazku służą przykłady następujące.

Przykład I. 2 g pregnenol-20-onu-3 rozpuszcza się w 50 cm³ mieszaniny rów-

nych części eteru i alkoholu absolutnego. Do tego roztworu wprowadza się 20 g suchego chlorowodoru i pozostawia się mieszaninę reakcyjną w niskiej temperaturze

w ciągu 24 godz. Następnie odparowuje się częściowo rozpuszczalnik, odsysa się strącony chlorowodorek pregnenolonu, rozpuszcza go w lodowatym kwasie octowym i utlenia za pomocą 0,3 g bezwodnika chromowego w lodowatym kwasie octowym. Po utlenieniu większą część lodowatego kwasu octowego odparowuje się w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem, utrzymując możliwie niską temperaturę. Pozostałość miesza się ze 100 cm³ alkoholu i 6 g octanu potasowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu 8 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody i łącuje eterem. Po odparowaniu eteru otrzymuje się nienasycony dwuketon, pregnendion-3,20.

Przykład II. 2 g pregnenol-20-onu-3 rozpuszcza się w 50 cm³ mieszaniny alkoholoeterowej. Do tego roztworu oziębiając wprowadza się 20 g suchego bromowodoru. Po 24 godz roztwór zagęszcza się przez częściowe odparowanie rozpuszczalnika, odsącza się strącony bromowodorek przez odessanie i rozpuszcza w 100 cm³ lodowatego kwasu octowego. Do tego roztworu oziębiając dodaje się roztwór 0,3 g bezwodnika chromowego w lodowatym kwasie octowym. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju w ciągu 2 dni, a następnie ogrzewa w 5 g octanu potasowego w ciągu 4 godz do wrzenia, po czym odparowuje się częściowo rozpuszczalnik, pozostałą masę wylewa do wody i łącuje eterem. Po odparowaniu eteru i dalszym oczyszczeniu otrzymuje się pregnendion-3,20.

Przykład III. Roztwór pregnenol-20-onu-3 w czystym kwasie octowym zadaje się trójtlenkiem chromu w lodowatym kwasie octowym w ilości odpowiadającej 3 atomom tlenu na 1 mol pregnenolonu, przy czym należy baczyć, aby temperatura nie przekroczyła 15° C. Następnie mieszaninę reakcyjną przechowuje się w ciągu 1 — 2 dni w chłodni, po czym rozcieńcza się wodą i rozpuszcza w eterze.

Z roztworu eterowego łącuje się składniki kwaśne przez wstrząsanie z węglanem sodowym; pozostałe składniki obojętne, stanowiące pregnendion-3,20, wykazują po przekrystalizowaniu punkt topnienia 120 — 125° C. Otrzymuje się pregnendion-3,20 z wydajnością około 20%.

Przykład IV. Oksyketon pregnenol-20-onu-3 stapia się w szerokiej próbówce w kąpeli metalowej, ogrzanej do 280 — 300° C, i zadaje pięciokrotną ilością wagową drobno sproszkowanego tlenku miedzi w 3 lub 4 porcjach. Po upływie godziny produkt reakcji wstrząsa się kilkakrotnie z bezwodnym alkoholem metylovym, powstały roztwór traktuje się na zimno węglem zwierzęcym i rozpuszczalnik odpędza. Pozostaje taka sama mieszanina dwuketonów, jaką otrzymuje się według przykładu III. Otrzymuje się pregnendion-3,20 z wydajnością około 15%.

Przykład V. 1 g pregnenol-20-onu-3 rozpuszcza się w mieszaninie 100 cm³ dwuoksanu i 5 g stężonego ługu potasowego i zarabia z mieszaniną 100 cm³ dwuoksanu i 1,1 g 30%-owego nadtlenu wodoru; następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się stopniowo za pomocą kąpeli wodnej, przy czym nadmiar nadtlenu wodoru usuwa się przez gotowanie, a roztwór reakcyjny rozcieńcza wodą i pregnendion-3,20 łącuje eterem. Otrzymuje się go z wydajnością około 10%. Do reakcji tej można stosować siarczan żelazowy jako katalizator.

Przykład VI. 200 mg pregnenol-20-onu-3 rozpuszcza się w 15 cm³ czystego lodowatego kwasu octowego i ochładzając lodem wkrapla roztwór 101,2 mg bromu = 0,032 cm³ bromu w 5 cm³ lodowatego kwasu octowego, po czym zadaje roztworem kwasu chromowego w lodowatym kwasie octowym, w ilości odpowiadającej 30,5 mg tlenu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju w temperaturze 20° C w ciągu 48 godzin, po czym wlewa do wody i wstrząsa z eterem. Roztwór

eterowy po przemyciu suszy się nadsiar-
czaniem sodowym i po dodaniu nieznacznej
ilości pyłu cynkowego odparowuje. Pozo-
stałość zadaje się 0,5 g pyłu cynkowego
i po dodaniu 10 cm³ lodowatego kwasu
octowego ogrzewa w ciągu 10 min na ką-
pieli wodnej. Roztwór rozcieńczony wodą
wstrząsa się z eterem i składniki roz-
puszczalne w eterze przekrystalizowuje się
z rozcieńczonego alkoholu. Przez zaszcze-
pianie roztworu krystalizacyjnego i ochłā-
dzanie go do -8° C ułatwia się wydzielanie
pregnendionu-3,20 o punkcie topnienia
128,5° C. Otrzymuje się go z wydajnością
73 mg.

Rozdzielanie i wyosobnianie nienasyco-
nych produktów końcowych można wyko-
nywać nie tylko tak, jak opisano w tych
przykładach, lecz także innymi sposobami,
można np. mieszaninę reakcyjną łągować
odpowiednimi rozpuszczalnikami i roz-
puszczalniki te następnie odparowywać,
albo też można wytworzone związki wytrā-
cać z ich roztworów wodą lub rozpuszczal-
nikami organicznymi, w których związki te
są nierozpuszczalne. Poza tym można
również wytwarzać nieropuszczalne albo
trudno rozpuszczalne produkty konden-
sacji, jak np. produkty z typowymi od-
czynnikami na ketony.

Oczyszczanie wymienionych produktów
można również skutecznie za pomocą
cząstkowej i wielokrotnej krystalizacji albo
tylko wielokrotnej krystalizacji, destylacji
i sublimacji.

Pregnendion-3,20 o wzorze $C_{21}H_{30}O_2$,

otrzymywane sposobem niniejszym, są
produktami cennymi; są one albo same
fizjologicznie czynne, albo też można je
przerobić na produkty czynne pod wzglę-
dem fizjologicznym. Przy użyciu, jako ma-
teriału wyjściowego, pregnenol-20-onu-3 o
punkcie topnienia 159° C otrzymuje się np.
produkt surowy, z którego przez dalsze
oczyszczanie wyosobnia się produkt krysta-
liczny, taki sam jak naturalny hormon ciāł-
ka żółtego (corpus luteum). Ten produkt
syntetyczny wykazuje takie samo zachowa-
nie się, jak produkt naturalny, mianowicie
występuje on w dwóch różnych postaciach,
jednej o punkcie topnienia 121° C i drugiej
o punkcie topnienia 128,5° C; poza tym wy-
kazuje on taką samą aktywność fizjolo-
giczną, jak naturalny hormon corpus
luteum (porównać Budenandt, Westphal
i Hohlweg, „Zeitschrift für physiol.
Chemie", tom 227, str. 84, 1934).

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania pregnendionów-
3,20 o wzorze $C_{21}H_{30}O_2$ według patentu
nr 26 499, znamienny tym, że działaniu
wspomnianych w patencie tym środków
utleniających, zdolnych do przeprowadza-
nia drugorzędowej grupy alkoholowej
w grupę ketonową, poddaje się pregnenol-
20-on-3 o wzorze $C_{21}H_{32}O_2$.

Schering-Kahlbaum A. G.

Zastępca: M. Skrzypkowski
rzecznik patentowy

