

Warszawa, 26 sierpnia 1937 r.

URZĄD PATENTOWY



CO7 c 169/20

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 25131.

Kl. 12 o, 25.

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
(Bazyleja, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania nienasyconych alkoholi względnie ich pochodnych.

Patent dodatkowy do patentu Nr 24573.

Zgłoszono 16 czerwca 1936 r.

Udzielono 17 czerwca 1937 r.

Pierwszeństwo: 18 czerwca 1935 r. dla zastrz. 1—4; 4 września 1935 r. dla zastrz. 5—9 (Szwajcaria).

Najdłuższy czas trwania patentu do 18 lutego 1952 r.

W patencie nr 24573 opisano sposób wytwarzania alkoholi nasyconych typu androstandiolu przez uwodornianie odpowiednich oksyketonów względnie ich pochodnych w roztworze kwaśnym, obojętnym albo zasadowym.

Obecnie wykryto, że w podobny sposób można wytwarzać odpowiednie alkohole nienasycone względnie ich pochodne, jeśli związki typu dehydro-androsteronu względnie jego pochodne, podstawione w grupie wodorotlenowej, redukuje się w roztworze obojętnym względnie zasadowym.

Jako środki redukujące stosuje się po-

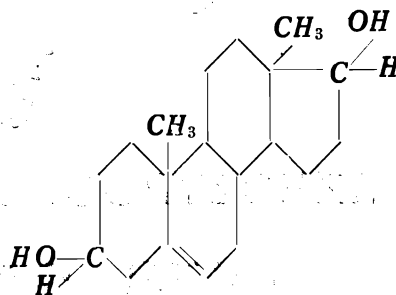
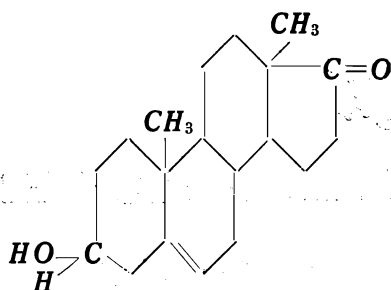
tasowce w obecności alkoholi, alkoholany glinowe (izopropylan glinowy lub benzytan glinowy), związki organo-metaliczne, jak magnezo-chlorowco-alkyle, albo katalitycznie zaktywowany wodór. W ostatnio wymienionym przypadku stosuje się celowo szlachetne lub nieszlachetne katalizatory metaliczne, jak np. nikiel, kobalt albo tlenek platyny, a jako rozpuszczalniki — alkohole alifatyczne, zwłaszcza niższe.

Okazało się nieoczekiwanie, że według sposobu niniejszego we wspomnianych wyżej związkach, jako produktach wyjściowych, podwójne wiązanie między węglami

zostaje nienaruszone, a jedynie istniejąca grupa ketonowa ulega uwodornieniu na grupę karbinolową.

Tak więc np. stosując, jako produkt wyjściowy, Δ - 5,6 - trans - dehydro - an-

drosteron [Δ - 5,6 - 3 - oksy - etio - chole-
non - (17)] o wzorze I, otrzymuje się
 Δ - 5,6 - trans - androstendiol - (3,17) o
wzorze II:



Zamiast wolnych oksy - ketonów można również stosować, jako produkty wyjściowe, ich pochodne np. ich estry albo etery.

Produkty wytworzone według wynalazku niniejszego winny znaleźć zastosowanie lecznicze albo mogą służyć jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu związków leczniczych. Wykazują one aktywność zarówno przy próbie na męski, jak i na żeński hormon płciowy.

Przykład I. Do wrzącego roztworu 1 części wagowej Δ - 5,6 - trans - dehydro - androsteronu w 15 częściach wagowych metanolu wprowadza się w kilku dawkach 1,2 części wagowych sodu. Po skończonym uwodornianiu wytrąca się produkt redukcji wodą, odsącza, przemywa wodą i suszy ponad pięciotlenkiem fosforu. Mieszaninę obu możliwych stereo - izomerycznych dioli, otrzymaną w ten sposób, można oczyścić przez cząstkową krystalizację z octanu etylowego i alkoholu rozcieńczonego. Otrzymane diole można znanymi metodami zestryfikować, np. za pomocą bezwodnika octowego.

Przykład II. Do słabo wrzącego roztworu 14 części wagowych trans - dehydro - androsteronu w 40 częściach wagowych normalnego alkoholu propylowego

mieszając wprowadza się 23 części wagowych sodu. Po skończonej reakcji masę reakcyjną oziębia się, zobojętnia ostrożnie kwasem solnym, zagęszcza w próżni i strąca wodą wytworzony diol. Następnie produkt reakcji odsącza się, przemywa go wodą i przekrystalizowuje z metanolu albo octanu etylowego. Otrzymuje się jednorodny Δ - 5,6 - trans - androsten - 3,17 - diol o punkcie topnienia 182 — 183°C.

Zamiast normalnego alkoholu propylowego można również stosować inne alkohole, jak np. etylowy albo izo - propylowy.

Przykład III. 2 części wagowe Δ - 5,6 - trans - dehydro - androsteronu rozpuszcza się w 150 częściach wagowych alkoholu i z dodatkiem 7,5 części wagowych katalizatora niklowego, umieszczonego na podłożu, wstrząsa się z wodorem pod nadciśnieniem 2,5 metra słupa wody. Po kilku godzinach pochłonięta zostaje ilość wodoru, odpowiadająca 1 molowi. Odsącza się katalizator i odparowuje większą część alkoholu. Z pozostałości wykryształizowuje czysty Δ - 5,6 - androsten - 3,17 - diol o punkcie topnienia 183,5 — 184,5°C. Z ługu macierzystego można otrzymać jeszcze pozostałe ilości diolu.

Przykład IV. 1,38 części wagowych Δ - 5,6 - trans - dehydro - androsteronu rozpu-

szcza się w 100 częściach alkoholu i uwodornia w takich samych warunkach jak w przykładzie III. Po pochłonięciu ilości wodoru, odpowiadającej 1 molowi, uwodornianie ustaje. Po odparowaniu alkoholowego roztworu pozostaje 3 - octano - Δ - 5,6 - androsteno - 3,17 - diol. Po przekrystalizowaniu z heksanu otrzymuje się go w postaci błyszczących igiełek o punkcie topnienia 147 — 148°C.

Przykład V. 100 części wagowych tlenku platyny poddaje się redukcji wstępnej w alkoholu absolutnym przez wstrząsanie z wodorem. Po dodaniu 174 części wagowych trans - dehydro - androsteronu wstrząsa się dopóty, aż zostaje pochłonięty 1 mol wodoru. Po dalszej przeróbce otrzymuje się diol nienasycony o punkcie topnienia 183,5 — 184,5°C.

Przykład VI. 576 mg Δ - 5,6 - trans - dehydro - androsteronu o punkcie topnienia 148°C rozpuszcza się w eterze absolutnym i wkrapla do roztworu Grignarda, wytworzonego z 0,39 g magnezu i 2,24 g jodku etylowego. Masę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 8 godzin na kąpieli wodnej, pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje się do roztworu eterowego lodowatej wody oraz kwasu solnego i wstrząsa. Roztwór eterowy przemywa się następnie dwusiarczynem, sodą oraz wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość zalewa się alkoholem metylowym i ogrzewa przez czas krótki z alkoholowym roztworem octanu semikarbazynu. Po 24 godzinach powstały osad odsącza się, przy czym, jeśli roztwór był dostatecznie stężony, osad składa się z mieszaniny 17 - etylo - trans - androstendiolu - (3,17) o punkcie topnienia 199 — 200°C oraz z semikarbazonu trans - dehydro - androsteronu; z tej mieszaniny przez traktowanie eterem można wydzielić drugi składnik dzięki jego trudnej rozpuszczalności. Jeśli natomiast roztwór był zbyt rozcieńczony, to strąca się jedynie semikarbazon. Wtedy alkoholowy

roztwór nieco się zagęszcza i wymraża 17 - etylo - trans - androstendiol (3,17). Ługi macierzyste zawierają oprócz 17 - etylo - trans - androstendiolu (3,17) w każdym razie 3 - trans - androstendiol wytworzony przez redukcję. W celu otrzymania go ługi macierzyste wylewa się do wody, wyciąga eterem i przemywa roztwór eterowy, następnie suszy go i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny octanu etylowego z heksanem albo sublimuje w temperaturze 140°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg. W ten sposób otrzymuje się mieszaninę izomerycznych 17 - cis i 3 - trans - androstendiolów, topniejącą w temperaturze 173 — 173,5°C.

Przykład VII. 576 mg Δ - 5,6 - trans - dehydro - androsteronu o punkcie topnienia 148°C rozpuszcza się w 50 cm³ eteru absolutnego i wkrapla do roztworu Grignarda, wytworzonego z 0,39 g magnezu i 2,6 g normalnego jodku propylowego. Masę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 8 godzin na kąpieli wodnej, pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje się do roztworu eterowego lodowatej wody oraz kwasu solnego i wstrząsa. Roztwór eterowy przemywa się następnie dwusiarczynem, sodą oraz wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość wyciąga się alkoholem metylowym i gotuje w ciągu krótkiego czasu z alkoholowym roztworem octanu semikarbazynu. Po 24 godzinnym staniu odsącza się wydzielony semikarbazon trans - dehydro - androsteronu, a ług macierzysty wylewa się do wody. Następnie produkt reakcji wyciąga się eterem, przemywa roztwór eterowy, suszy go i eter odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny octanu etylowego z heksanem otrzymując mieszaninę izomerycznych 17 - cis- i trans-3-trans-androstendiolów opisaną w przykładzie VI.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania nienasyconych

alkoholi względnie ich pochodnych według patentu nr 24 573, znamienno tym, że na związki typu dehydro - androsteronu względnie jego pochodne działa się środkami redukującymi w środowisku obojętnym albo zasadowym.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że jako środki redukujące stosuje się metale potasowcowe w obecności alkoholi.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że jako środki redukujące stosuje się alkoholany glinu.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że jako środki redukujące stosuje się związki organo - metaliczne, jak haloidki - magnezo - alkylowe.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienno

tym, że jako środek redukujący stosuje się katalitycznie zaktywowany wodór.

6. Sposób według zastrz. 1 i 5, znamienno tym, że jako środek redukujący stosuje się wodór w obecności katalizatorów z metali nieszlachetnych, np. niklu lub kobaltu.

7. Sposób według zastrz. 1 i 5, znamienno tym, że jako środek redukujący stosuje się wodór w obecności katalizatora z metalu szlachetnego, np. tlenku platyny.

Gesellschaft
für Chemische Industrie
in Basel.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.