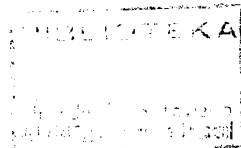


Warszawa, 30 kwietnia 1935 r.

URZĄD PATENTOWY



C07c 169/08



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 21271.

Kl. 12 p, 17/10.

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

Sposób wytwarzania produktów uwodornienia hormonu pęcherzykowego.

Zgłoszono 26 października 1933 r.

Udzielono 26 marca 1935 r.

Pierwszeństwo: 27 października 1932 r. dla zastrz. 2; 23 grudnia 1932 r. dla zastrz. 1, 3—5 (Niemcy).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania produktów uwodornienia hormonu pęcherzykowego i polega na tem, że hormon pęcherzykowy poddaje się działaniu środków, umożliwiających zredukowanie obecnej w hormonie pęcherzykowym grupy ketonowej do grupy $CH \cdot OH$. Hormon pęcherzykowy przyłącza przytem dwa atomy wodoru, przyczem pierścień benzenowy, obecny według Butenandt'a w hormonie pęcherzykowym, nie ulega uwodornieniu.

Wykryto, że związki tego rodzaju można wytworzyć, poddając np., jako materiały wyjściowe, hormony pęcherzykowe działaniu katalitycznie czynnego wodoru, przyczem należy jednak unikać obecności znacznego nadmiaru wodoru. Okazało się ponadto

również, że korzystnie jest stosować bądź bardzo rozcieńczone roztwory alkoholowe hormonu pęcherzykowego, bądź katalizatory redukujące o umiarkowanej aktywności, t. j. takie, które nie atakują pierścienia benzenowego.

Zamiast katalitycznie czynnego wodoru można stosować również wodór, aktywowany zapomocą innych środków lub w inny sposób, np. wodór atomowy lub wodór in statu nascendi, jak np. wodór, wytwarzany przez wprowadzenie metalu alkalicznego do alkoholowego roztworu hormonu pęcherzykowego lub też przez doprowadzenie do reakcji tego rodzaju roztworów z amalgramowanymi foljami glinowymi w obecności wodoru. Można również kwaśne roztwory

hormonów pęcherzykowych redukować za pomocą odpowiednich metali lub stosować jakikolwiek bądź inny sposób, zapomocą którego grupa ketonowa hormonu pęcherzykowego zostałaby zredukowana.

Produkty uwodorniania hormonów pęcherzykowych, które zawierają w swej cząsteczce drugorzędową grupę alkoholową, można również otrzymać, działając na hormony pęcherzykowe, w obecności katalizatorów uwodorniających, związkami, zawierającymi wodór i mogącymi go oddawać, przy czem związki te ulegają jednocześnie odwodornieniu. Związkami tego rodzaju są np.: uwodorniony benzen i naftalen i ich pochodne, jak np. cykloheksanol, tetralina i związki podobne lub też wyżej uwodornione hormony pęcherzykowe, zawierające uwodorniony pierścień benzenowy lub izoborneol, piperydynę i inne podobne związki.

Grupę ketonową można również przeprowadzić w drugorzędową grupę alkoholową, działając na hormony pęcherzykowe alkoholami, wskutek czego grupa CO zostaje zredukowana do grupy CH.OH, podczas gdy alkohol ulega jednocześnie utlenieniu.

Inny sposób wytwarzania tych produktów uwodornienia polega na tem, że najpierw redukuje się opisany przez Butenandt'a oksym hormonu pęcherzykowego do odpowiedniej aminy, którą następnie poddaje się w temperaturze podwyższonej działaniu azotynów. Również i przy tej reakcji otrzymuje się alkohol drugorzędowy.

Wyrażenie „hormon pęcherzykowy”, stosowane dalej w opisie i w zastrzeżeniach patentowych, obejmuje wszystkie związki, które wywołują takie samo działanie fizjologiczne, jak i hormon pęcherzykowy o wzorze $C_{18}H_{22}O_2$. Inne hormony pęcherzykowe, jak substancje, towarzyszące w surowym oleju hormonowym hormonowi pęcherzykowemu o wzorze $C_{18}H_{22}O_2$, które od niego różnią się mniejszą zawartością wodoru, można również stosować jako materiał wyjściowy. Tego rodzaju związkami są np. pro-

dukty o wzorach: $C_{18}H_{20}O_2$ i $C_{18}H_{18}O_2$ (opisane przez Girard'a i jego współpracowników w Comptes Rendus, 1931, str. 912 i 1022). Różnią się one od hormonu pęcherzykowego obecnością w swej cząsteczce jednego lub dwóch wiązań podwójnych. Jeśli produkty te poddaje się działaniu wodoru w sposób wyżej opisany, to otrzymuje się początkowo związki nasycone, podczas gdy pierścień benzenowy pozostaje niezaatakowany, poczem grupa ketonowa zostaje zredukowana do drugorzędowej grupy alkoholowej, przy czem otrzymuje się takie same produkty uwodornienia, jak i przy uwodornianiu hormonu pęcherzykowego o wzorze $C_{18}H_{22}O_2$. Surowe oleje hormonowe, otrzymywane z łożysk lub z rozmaitego rodzaju moczu, jak np. z moczu zwierząt ciężarnych, zwłaszcza klaczy, lub preparaty hormonowe, otrzymywane z materiału roślinnego lub zapomocą syntezy, mogą być również poddane opisanemu powyżej uwodornieniu.

Wyrażenie „uwodornione produkty hormonu pęcherzykowego”, stosowane dalej w opisie i w zastrzeżeniach patentowych, obejmuje wszystkie związki, które otrzymuje się przez uwodornienie hormonu pęcherzykowego i w których pierścień benzenowy tegoż pozostaje niezaatakowany, podczas gdy grupa ketonowa zostaje przeprowadzona w drugorzędową grupę alkoholową. Związki te różnią się od materiału wyjściowego tem, że pomimo nieobecności grupy ketonowej wykazują silniejsze fizjologiczne działanie, niż materiał wyjściowy.

W ten sposób staje się możliwem np. przeprowadzenie bardzo kosztownego materiału wyjściowego, jak surowych olejów hormonowych i podobnych produktów, w sposób tani i prosty w produkty lecznicze o bardzo silnem działaniu fizjologicznem. Podczas gdy np. normalny hormon pęcherzykowy wykazuje wartość, równą około 4,5 — 5 milionom jednostek mysich na gram, w próbie Allen-Doisy'ego, to dwuhydrohormon pęcherzykowy, otrzymany według wynalazku

niniejszego, jest około sześciu razy czynniejszy, t. j. posiada wartość równą około 30 milionom jednostek mysich na gram (badany w wodnej zawieszynie w tych samych warunkach, jak i hormon pęcherzykowy).

Poza tem zaletę wynalazku niniejszego stanowi to, że nieprzyjemny zapach materiałów wyjściowych, dzięki uwodornieniu znika prawie całkowicie.

Przykład I. 1 g hormonu pęcherzykowego o wzorze $C_{18}H_{22}O_2$ rozpuszcza się w 300 cm³ alkoholu i zadaje 0,5 g katalizatora niklowego, otrzymanego z węglanu niklowego w sposób zwykły przez ostrożne redukowanie wodorem, i redukuje wodorem w ciągu 2 godzin pod ciśnieniem około 20 atm w temperaturze 120°C. Ochłodzony roztwór odsącza się od katalizatora i produkt redukcji wydziela przez wymywanie wodą. Z surowego osadu otrzymuje się go w stanie czystym przez wielokrotne przekrystalizowanie z alkoholu. Tworzy on piękne kryształki o połysku masy perłowej, topniejące w 168 — 170°C. Analiza tego związku wykazuje wzór $C_{18}H_{24}O_2$. W stężonym kwasie siarkowym związek ten rozpuszcza się podobnie, jak i materiał wyjściowy, dając roztwór o barwie żółtej, która, zwłaszcza w promieniach analitycznej lampy kwarcowej, fluoreszuje jasno-niebiesko.

Jednocześnie z tym produktem tworzy się ponadto inny produkt o punkcie topnienia 198 — 202°C, izomeryczny z pierwszym.

Przykład II. 1 g krystalicznego surowego hormonu pęcherzykowego rozpuszcza się w 300 g cykloheksanolu i po dodaniu 1 g zredukowanego uprzednio katalizatora niklowego redukuje wodorem pod ciśnieniem 40 atm w temperaturze 140°C. Po skończonem pochłanianiu wodoru roztwór reakcyjny, uwolniony od katalizatora, odparowuje się w próżni i pozostałość w roztworze eterowym wstrząsa dokładnie z wodnym ługiem potasowym. Po zakwaszeniu wyciągu alkalicznego wydziela się biały krystaliczny osad, który topnieje w temperaturze mniej wię-

cej 190 — 196°C i w próbie Allen-Doisy'ego na myszach kastrowanych wykazuje skuteczność, równą 25 000 000 jednostek mysich na gram.

Przykład III. Ogrzewa się roztwór 1 g hormonu pęcherzykowego o punkcie topnienia 240°C (jest to surowe ciało krystaliczne, otrzymywane bezpośrednio z surowego brunatnego oleju hormonowego) w mniej więcej 100-krotnej ilości alkoholu amyłowego do słabego wrzenia i wprowadza następnie 1 g drobno pokrajanego sodu metalicznego. Roztwór, zabarwiony początkowo na kolor żółtawy, odbarwia się podczas tej reakcji. Pod koniec reakcji ciecz reakcyjna, po ochłodzeniu, krzepnie na olej z wydzielonymi kryształkami. Następnie do masy tej dodaje się wody, zakwasza i odpędza alkohol amyłowy z parą wodną. Pozostałość stanowi żywicę, którą rozpuszcza się w eterze. Roztwór eterowy wstrząsa się z ługiem sodowym i otrzymuje po odparowaniu eteru brunatną masę żywicową. Z roztworu alkalicznego osadza się zapomocą kwasu żywicowaty produkt, który stopniowo się zestala. Przez sublimację w próżni i przekrystalizowanie udaje się z produktu tego wydzielić substancję o punkcie topnienia 167 — 170°C, która z kwasem siarkowym daje roztwór, zabarwiony na kolor żółto-zielony. Badany analityczną lampą kwarcową roztwór ten wykazuje charakterystyczną niebieską fluorescencję dwuhydrohormonu pęcherzykowego.

Przykład IV. 1 g hormonu pęcherzykowego rozpuszcza się 200 cm³ roztworu estru octowego, nasyconego wodą, i wstrząsa z amalgamowaną folią glinową. Po ukończonej reakcji odparowuje się roztwór estru octowego i pozostałość oczyszcza, jak w przykładzie I. Otrzymuje się taki sam hormon pęcherzykowy, jak według przykładu III.

Przykład V. 1 g hormonu pęcherzykowego rozpuszcza się w 100 cm³ lodowatego kwasu octowego i zadaje bardzo małą ilo-

ścią chlorku palladowego, poczem wprowadza w ciągu 2 godzin, małemi porcjami, pył cynkowy, w ilości prawie 20-krotnie większej od obrachowanej, i gotuje aż do rozpuszczenia się większej części pyłu cynkowego. Wówczas mieszaninę reakcyjną przesącza się, otrzymany przesącz zadaje wodą, a powstały żywcowaty produkt reakcji rozpuszcza w alkoholu. Po dodaniu do roztworu alkoholowego równej ilości roztworu chlorowodoru semikarbazidu w alkoholu i odpowiedniej ilości octanu potasowego, pozostawia się go do odstania się w ciągu 48 godzin, poczem odsącza się wydzielony trudnorozpuszczalny semikarbazon hormonu pęcherzykowego. Z ługu macierzystego zapomocą wody wytrąca się oczyszczony produkt reakcji i oczyszcza go dalej przez krystalizację.

Przykład VI. Według danych Girard'a i jego współpracowników (Comptes Rendus 1931, 912, 1022), ekwilinę, o wzorze $C_{18}H_{20}O_2$, dającą się otrzymać przez przekrystalizowanie większej ilości surowego hormonu pęcherzykowego, rozpuszcza się w 100-krotnej ilości alkoholu i dodaje taką samą ilość katalizatora niklowego, poczem poddaje działaniu wodoru w autoklawie w temperaturze $100^{\circ}C$. Po skończonej reakcji odsącza się katalizator i przesącz rozcieńcza wodą. Wytwarza się osad, z którego po przekrystalizowaniu otrzymuje się w przeważającej ilości dwuhydrohormon pęcherzykowy o wzorze $C_{18}H_{24}O_2$ i o punkcie topnienia $167 - 170^{\circ}C$. Związek ten pod względem swych właściwości jest identyczny z preparatem, otrzymanym w przykładzie III.

Przykład VII. Preparat surowy, otrzymany z moczu żrebných kłaczy przez odparowanie moczu i wyługowanie go alkoholem lub acetonem, o wartości mniej więcej 60 — 80,000 jednostek mysich na gram, rozpuszcza się w alkoholu i zadaje mniej więcej 10% wagowemi katalizatora niklowego (wytworzonego z mieszaniny siarczanów: niklo-

wego i miedziowego przez wytrącenie sodą i redukcję w temperaturze $300 - 350^{\circ}C$). Następnie do mieszaniny tej w autoklawie, w temperaturze $100 - 120^{\circ}C$, doprowadza się wodór dopóty, aż szybkość pochłaniania wodoru zmniejszy się widocznie. Wówczas po ochłodzeniu się masy reakcyjnej odsącza się katalizator i z otrzymanego przesączu odparowuje alkohol. Otrzymuje się na wagę prawie tyleż oleju brunatnego, ile było materiału wyjściowego; skuteczność oleju tego jest 5-krotnie większa od skuteczności oleju wyjściowego.

Przykład VIII. Surowy preparat hormonowy, otrzymany z łożyska przez wyługowanie rozpuszczalnikami organicznymi, np. alkoholem lub eterem, o wartości 30,000 jednostek mysich na gram, rozpuszcza się w alkoholu amyłowym i zapomocą sodu metalicznego redukuje w temperaturze wrzenia. Po wprowadzeniu sodu w ilości, równej połowie wagi materiału wyjściowego, reakcja dobiega końca, poczem wprowadza się parę wodną i odpędza w ten sposób alkohol amyłowy. Następnie pozostałość zakwasza się i wyciąga eterem, w celu uwolnienia preparatu hormonowego od wody i soli. Wyciąg eterowy odparowuje się, poczem otrzymuje się brunatny olej o zapachu znacznie lepszym od zapachu materiału wyjściowego i o 3-krotnie silniejszym działaniu fizjologicznym od produktu wyjściowego, przyczem ilość otrzymanego produktu praktycznie nie uległa zmianie.

W taki sam sposób można np. przerobić preparat tokokininowy, otrzymywany z pozostałości makuchów ziarn palmowych, w drodze zwykłej, przez wyługowanie. Również i w tym przypadku otrzymuje się 3 — 4-krotne zwiększenie się aktywności preparatu przy tej samej praktycznie ilości wagowej materiału wyjściowego.

Przykład IX. 0,5 g oksymu hormonu pęcherzykowego, opisanego przez Butenandt'a, rozpuszcza się w alkoholu i ogrzewa do wrzenia. Następnie do wrzące-

go roztworu wprowadza się stopniowo 1 g drobno pokrajanego sodu metalicznego i po całkowitem rozpuszczeniu się sodu rozcieńcza wodą, a przez odparowanie w próżni usuwa z roztworu alkohol. Nie wydzielając wytworzonej aminy, mieszaninę reakcyjną zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym, zadaje wodnym roztworem 0,25 g azotynu potasowego i gotuje. Produkt reakcji w postaci kwaśnego roztworu wstrząsa się z eterem i otrzymuje, po odparowaniu eteru, jako pozostałość, brunatno zabarwioną masę oleistą. Po przekrystalizowaniu otrzymuje się opisany już dwuhydrohormon o wzorze $C_{18}H_{24}O_2$, o punkcie topnienia w 168 — 170°C i o typowej fluorescencji roztworu kwasu siarkowego przy naświetlaniu światłem ultrafioletowym.

Przykład X. Równocząsteczkowe ilości cykloheksanolu i hormonu pęcherzykowego ogrzewa się do temperatury 200°C, mieszając energicznie, w autoklawie w obecności mniej więcej 5% wagowych katalizatora uwodorniającego. Początek reakcji zaznacza się nagłym wzrostem ciśnienia. Po pewnym czasie następuje spadek ciśnienia. Po kilku godzinach reakcję przerywa się, produkty reakcji oddziela od katalizatora, a utworzony cykloheksanon oraz cykloheksanol, który nie uczestniczył w reakcji, usuwa się zapomocą destylacji w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w alkoholu, a hormon pęcherzykowy, który nie wziął udziału w reakcji, osadza się jako semikarbazon i z pozostałego roztworu alkoholowego uzyskuje produkt uwodorniania przez odparowanie alkoholu.

Zamiast cykloheksanolu można stosować inne związki, np. cztero-hydronaftalen lub nawet wyżej uwodornione hormony pęcherzykowe, zawierające np. uwodorniony pierścień benzenowy.

Ponieważ przekształcanie się hormonów pęcherzykowych w ich produkty uwodorniania przebiega nie zawsze ilościowo, a re-

akcję przeprowadza się często w ten sposób, iż część hormonu pozostaje niezaatakowana, aby przeto zapobiec zbytniemu uwodornieniu produktów i otrzymaniu związków, w których również i pierścień benzenowy zostałby uwodorniony, należy zazwyczaj oczyszczać surowe produkty reakcji. Bardzo prosty sposób, który z korzyścią można stosować w tym przypadku, polega na tem, że surowe produkty uwodornienia zadaje się związkami ketonowymi, t. j. związkami, które dają w niezmiennym hormonie nierozpuszczalne lub usuwalne w inny sposób produkty reakcji. Tego rodzaju sposób stanowi np. sposób, opisany w przykładzie V, polegający na wytwarzaniu semikarbazonu nieuwodornionego hormonu pęcherzykowego, który wykrywalizowuje się z roztworu reakcyjnego, podczas gdy produkty uwodorniania pozostają w roztworze, z którego można je wydzielić. Można również, oczywiście, stosować inne odczynniki ketonowe.

Wynalazek niniejszy nie ogranicza się do przykładów podanych. Można wprowadzać do sposobu niniejszego dowolne zmiany w granicach jednak wynalazku niniejszego.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania produktów uwodorniania hormonu pęcherzykowego, znamieny tem, że hormon pęcherzykowy poddaje się redukcji zapomocą sposobów, stosowanych zwykle przy redukcji grup ketonowych do drugorzędowych grup alkoholowych, bez atakowania pierścienia benzenowego hormonu pęcherzykowego.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tem, że na hormon pęcherzykowy działa się wodorem w obecności katalizatorów słabo czynnych lub nienadających się do uwodorniania pierścienia benzenowego aż do przeprowadzenia grupy ketonowej w drugorzędową grupę alkoholową.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, zna-

mienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się nienasycone pochodne hormonu pęcherzykowego o wzorach: $C_{18}H_{20}O_2$ i $C_{18}H_{18}O_2$.

4. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się surowe preparaty hormonu pęcherzykowego.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 1 i 2, znamienna tem, że redukuje się oksym hormonu pęcherzykowego i na utworzoną aminę działa azotynami.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1 i 2, znamienna tem, że na hormon pęcherzykowy działa się w obecności katalizatorów uwodorniających związkami, zawierającymi wodór i mogącymi go oddawać, przy czem związki te służą za źródło wodoru i podczas uwodorniania same odwodorniają się względnie utleniają.

Schering-Kahlbaum A. G.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.

