

Warszawa, 30 września 1936 r.

URZĄD PATENTOWY



C07c, 169/14

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 23515.

Kl. 12 p, 17/10.

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

Sposób wytwarzania estrów alkoholi wielocyklicznych.

Zgłoszono 6 kwietnia 1935 r.

Udzielono 10 lipca 1936 r.

Pierwszeństwo: 7 kwietnia 1934 r. (Niemcy).

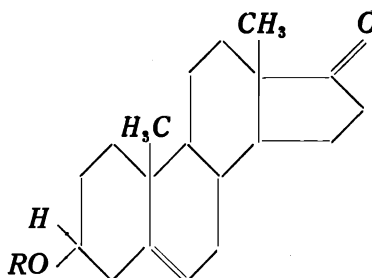
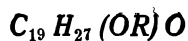
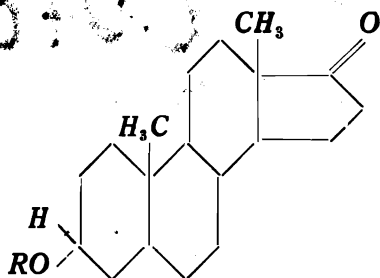
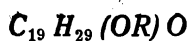
Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania estrów alkoholi wielocyklicznych, a zwłaszcza estrów szeregu cyklopentano-wielo-hydrofenantrenu, wykazujących właściwości hormonów męskich gruczołów płciowych.

Wykryto obecnie, że można otrzymać cenne estry alkoholi wielocyklicznych, jeżeli hormony gruczołów męskich $C_{19}H_{30}O_2$ względnie $C_{19}H_{28}O_2$ i związki podobne, jakie można otrzymać np. według patentów niemieckich Nr 576967, 583854 i 620999 z naturalnych materiałów wyjściowych, jak moczu i cieczy podobnych, przez utlenienie sterynu, jak np. cholesterolu-

ny, podda się w postaci ich estrów działaniu środków redukujących.

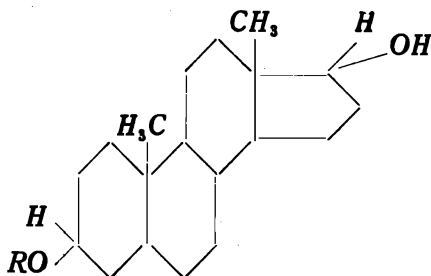
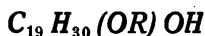
Materiałami wyjściowymi, które poddaje się wymienionemu uwodornieniu, są np. jedno-acylowane wodorotlenki hormonu pęcherzykowego albo jedno-acylowany dwu-hydro-hormon pęcherzykowy i produkty podobne, t. j. związki, mające właściwości hormonów żeńskich gruczołów płciowych, podczas gdy otrzymywane przytem produkty reakcji mają właściwości hormonów męskich gruczołów płciowych.

Wymienione materiały wyjściowe odpowiadają następującym wzorom strukturalnym



w których litera *R* oznacza grupę acylową.

Produkty redukcji, otrzymane w ten sposób, mają następujący wzór strukturalny

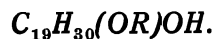


w którym litera *R* oznacza grupę acylową.

A zatem zapomocą wynalazku niniejszego grupa ketonowa, zawarta w pierścieniu cyklo-pentanonowym, zostaje przekształcona na drugorzędową grupę alkoholową, dzięki czemu otrzymuje się substancję o bardzo dużej aktywności fizjologicznej.

Redukcję uskutecznia się znanymi sposobami, stosowanymi do przekształcania grupy ketonowej na drugorzędową grupę alkoholową. W tym celu materiał wyjściowy poddaje się działaniu wodoru, zaktwowanego katalitycznie, albo wodoru in statu nascendi, czyli wodoru atomowego. Redukcję najlepiej jest uskutecznić w roztworze odpowiedniego rozpuszczalnika. Zresztą należy uważać, ażeby tylko grupa ketonowa została zredukowana na drugorzędową grupę alkoholową bez całkowitej

redukcji na produkt dezoksy. Oczywiście w przypadku estrów dehydro-androsteronu o wzorze $C_{19}H_{28}O_2$ podwójne wiązanie w 2 pierścieniu cząsteczki staje się nasyconem podczas procesu redukcji tak, iż zarówno z materiału wyjściowego, zawierającego nasycone wiązanie podwójne, jak i materiału wyjściowego o nienasyconym wiązaniu podwójnym otrzymuje się produkty o tym samym wzorze ogólnym



Oczywiście zamiast stosować związki acylowane, jako materiały wyjściowe, można postępować w taki sposób, iż niezacylowane związki poddaje się wymienionej redukcji w warunkach, w których jednocześnie może nastąpić zacylowanie.

Ponadto otrzymane produkty jednoacylowe można, w razie potrzeby, przekształcić na odpowiednie związki dwuacylowe przez zacylowanie drugorzędowej grupy alkoholowej, otrzymanej przez redukcję grupy ketonowej.

Produkty reakcji, otrzymane według wynalazku niniejszego, są substancjami o dużej wartości leczniczej. Tak więc jednooctan androstandiolu wykazuje przy próbie na grzebiu kapłoni fizjologiczną aktywność trzy- do czterokrotnie większą od aktywności jednooctanu androsteronu.

Produkty reakcji, otrzymane według wynalazku niniejszego, są substancjami cennymi, które bądź same są fizjologicznie

czynne, bądź można je przerabiać na substancje, cenne pod względem fizjologicznym. I tak np. jedno- lub dwuocetan androstandiolu wykazują działanie fizjologiczne przy próbie na grzebień koguci w przybliżeniu trzy- lub czterokrotnie mocniejsze, niż jednoocetan androsteronu; to samo dotyczy jednobenzoesanu androstandiolu w porównaniu z jednobenzoesanem androsteronu.

Następujące przykłady służą do wyjaśnienia wynalazku niniejszego, który oczywiście nie ogranicza się do tych przykładów.

Przykład I. 1 g 3-acetylo-androsteronu, otrzymanego według przykładu III patentu niemieckiego Nr 576967, rozpuszcza się w 200 cm³ etanolu, a następnie po dodaniu takiej samej ilości uprzednio zredukowanego katalizatora niklowego poddaje się w temperaturze 170°C pod ciśnieniem 80 — 100 atm działaniu wodoru w autoklawie, zaopatrzonym w mieszkadło. Gdy mniej więcej 1 cząsteczka wodoru zostanie pochłonięta, roztwór reakcyjny uwalnia się od katalizatora, poczem odparowuje się otrzymany roztwór do sucha. Jako pozostałość otrzymuje się lepłą żywicę.

Przykład II. 1 g ftalanu hormonu męskiego gruczołu płciowego, otrzymanego według przykładu I patentu niemieckiego Nr 583854, uwodornia się przez wstrząsanie z wodorem w temperaturze pokojowej w roztworze lodowatego kwasu octowego w obecności katalizatora z tlenu platyny, wytworzonego według Adams'a - Schriener'a. Mieszaninę reakcyjną uwalnia się od katalizatora, a następnie odparowuje w próżni do sucha. W ten sposób otrzymuje się odpowiedni jednoester androstandiolu.

Przykład III. 1 g jedno-benzoesanu androsteronu rozpuszcza się w 25 cm³ lodowatego kwasu octowego i, wstrząsając i mieszając, poddaje się w temperaturze pokojowej działaniu wodoru w obecności 0,5 g uprzednio zredukowanego katalizatora z tlenu platyny. Po pochłonięciu przez

mieszaninę reakcyjną około 1 cząsteczki wodoru przerywa się dopływ wodoru, odsącza katalizator, przesącz wylewa się do wody, wyciąga eterem, roztwór eterowy oddziela się od kwasu zapomocą rozcieńczonego ługu potasowcowego i wody, a po wysuszeniu oddestylowuje się eter. Pozostaje mieszanina izomerycznych jedno-benzoesanów androstandiolu, którą przekrystalizowuje się z rozcieńczonego alkoholu.

Przykład IV. 1 g jedno-propionianu dehydro-androsteronu redukuje się w taki sam sposób, jak opisano w przykładzie III, wodorem w obecności katalizatora z tlenu platyny, przyczem jako rozpuszczalnik stosuje się bezwodny kwas propionowy. Po pochłonięciu 2 cząsteczek wodoru, pracując według przykładu III, otrzymuje się mieszaninę izomerycznych jedno-propionianów androstandiolu.

Przykład V. 10 g jedno-benzoesanu dehydro-androsteronu rozpuszcza się w 250 g metylo-cyklo-heksanu i redukuje wodorem w autoklawie z mieszkadłem w temperaturze 90 — 100°C, pod ciśnieniem 20 atm, w obecności 8 g wysoce aktywnego katalizatora niklowego, otrzymywanego np. według Raney'a (Journ. Am. Chem. Soc. tom 54 str. 4116, 1932). Skoro tylko ustanie pochłanianie wodoru, studzi się roztwór i uwalnia od katalizatora przez odsączenie. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się w próżni. Pozostałość krystalizuje się z rozcieńczonego alkoholu; stanowi ona jedno-benzoesan androstandiolu.

Przykład VI. 1 g octanu hydroksy-etio-allo-cholanonu (17), to jest izomeru androsteronu, rozpuszcza się w 50 cm³ 96%-owego alkoholu i ogrzewa do 60°C. Do tego roztworu w ciągu 1 godziny, energicznie mieszając, wprowadza się nadmiar świeżo przygotowanej 3%-owej ortęci sodowej. Wkraplając do powstałej mieszaniny reakcyjnej małe ilości kwasu octowego należy baczyć, ażeby roztwór zawsze wykazywał odczyn nieco kwaśny. Po dodaniu ortęci mieszaninę reakcyjną ogrzewa

się następnie w ciągu pół godziny w temperaturze 60°C, wylewa do wody i wyciąga eterem. Po wstrząsaniu z rozcieńczonym ługiem potasowcowym wyciąg eterowy odparowuje się do sucha, otrzymując jednooctan 3,17-dwuhydroksy-etio-allo-cholanu.

Przykład VII. 1 g androsteronu rozpuszcza się w 30 cm³ lodowatego kwasu octowego i poddaje działaniu wodoru w temperaturze mniej więcej 80°C w obecności 0,5 g uprzednio zredukowanego katalizatora z tlenku platyny i 3 cm³ 48%-owego wodnego roztworu kwasu bromo-wodowego. Po pochłonięciu 1 cząsteczki wodoru dodaje się 10 cm³ bezwodnika octowego i pozostawia się mieszaninę w spokoju przez noc w celu zakończenia procesu acetylowania. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody i przerabia, jak opisano w poprzednich przykładach. Otrzymuje się dwuocetan androstandiolu.

W taki sam sposób można otrzymać z odpowiednich jedno-acylowanych androsteronów w jednym zabiegu odpowiednie związki dwuacylowe. Można również postępować w ten sposób, że dwuketony, otrzymane przez utlenienie androsteronów, t. j. androstandion i androstendion, redukuje się na odpowiednie związki dwuacylowe.

Przykład VIII. 2 g octanu androsteronu rozpuszcza się w 40 cm³ lodowatego kwasu octowego i redukuje wodorem w temperaturze pokojowej w obecności 1 g katalizatora z tlenku platyny według Adams'a-Schriner'a. Następnie kwas octowy oddestylowuje się w próżni w możliwie niskiej temperaturze. Następnie pozostałość traktuje się chlorkiem benzoylu w obecności pirydyny, przyczem otrzymuje się izomeryczną mieszaninę 3-acetylo-17-benzoylo-androstandionu.

W podobny sposób można przekształcać i inne estry androsteronów takie, jak stearan, bursztynian, salicylan, mleczan i

t. d., na odpowiednie estry androstandiolu; podobnie z estrów dehydro-androsteronu otrzymuje się podobne estry androstandiolu.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania estrów alkoholi wielocyklicznych, posiadających układ pierścieniowy cyklopentanowielohydrofenantrenu i wzór ogólny $C_{17}H_{28}(CHOR)$ ($CHOR'$), w którym litera R oznacza grupę acylową, litera zaś R' — wodór lub grupę acylową, znamienny tem, że poddaje się działaniu środków redukujących takie związki, zawierające grupy ketonowe i posiadające układ pierścieniowy cyklopentanowielohydrofenantrenu i wzór ogólny $C_{17}H_n X(CO)$, w których $n = 28$ lub 26

i litera X oznacza bądź grupę $C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$ —

lub grupę CO , bądź grupę $C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ OR \end{smallmatrix}$, przy-

czem w przypadku, gdy litera X odpowiada

grupie $C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$ lub CO , działa się jed-

nocześnie lub bezpośrednio po tem działaniu środkami redukującymi środkami acylującymi, w przypadku zaś, gdy litera X

odpowiada grupie $C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ OR \end{smallmatrix}$ —, działa się

ewentualnie bezpośrednio po procesie redukcji środkami acylującymi.

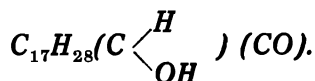
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się związek o wzorze ogólnym $C_{17}H_n X(CO)$, w którym $n = 28$.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się związek o wzorze ogólnym $C_{17}H_n X(CO)$, w którym $n = 26$.

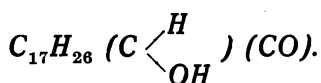
4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się związek o wzorze ogólnym

$C_{17}H_{11}X(CO)$, w którym litera X oznacza grupę $C \begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}$.

5. Sposób według zastrz. 1, 2 i 4, znamienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się androsteron o wzorze



6. Sposób według zastrz. 1, 3 i 4, znamienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się dehydro-androsteron o wzorze



7. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się związek o wzorze ogólnym $C_{17}H_{11}X(CO)$, w którym litera X oznacza grupę CO .

8. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się związek o wzorze ogólnym $C_{17}H_{11}X(CO)$, w którym litera X oznacza grupę $C \begin{smallmatrix} H \\ OR \end{smallmatrix}$.

9. Sposób według zastrz. 8, znamienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się związek o wzorze ogólnym

$C_{17}H_{11}(CHOR)(CO)$, w którym litera R oznacza resztę acetylową.

10. Sposób według zastrz. 8, znamienny tem, że jako materiał wyjściowy stosuje się związek o wzorze ogólnym $C_{17}H_{11}(CHOR)(CO)$, w którym litera R oznacza resztę benzoylową.

11. Sposób według zastrz. 1 — 10, znamienny tem, że jako środek redukujący stosuje się wodór in statu nascendi w obecności katalizatorów.

12. Sposób według zastrz. 1 — 10, znamienny tem, że jako środek redukujący stosuje się wodór in statu nascendi.

13. Sposób według zastrz. 1 — 12, znamienny tem, że jako środek acylujący stosuje się odpowiedni związek kwasu octowego.

14. Sposób według zastrz. 1 — 12, znamienny tem, że jako środek acylujący stosuje się odpowiedni związek kwasu benzoowego.

15. Sposób według zastrz. 1 — 3 i 8 — 12, znamienny tem, że stosuje się redukcję bez jednoczesnego lub następującego po niej acylowania.

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