

Warszawa, dnia 16 lutego 1951 r.



C07C, 169/02

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 32860

Kl. 12 o, 25/07

Chinoin gyógyszer és vegyészeti termékek gyára
r. t. (Dr. Kereszty & Dr. Wolf)
(Ujpest, Węgry)

Sposób wytwarzania oestradiolo - 3 - benzyloeterów lub oestradiolu

Zgłoszono 13 stycznia 1938 r.

Udzielono 21 kwietnia 1944 r.

Pierwszeństwo: 14 stycznia 1937 r. dla zastrz. 4;

17 lutego 1937 r. dla zastrz. 2;

29 maja 1937 r. dla zastrz. 3 (Węgry)

Stwierdzono, że przez redukcję grupy ketonowej oestronu zeteryfikowanego prostą lub podstawioną grupą benzyłową, na drugorzędową grupę alkoholową można otrzymywać oestradiolo-3-benzyloetery.

Te oestradiole, zeteryfikowane w położeniu 3 grupą benzyłową prostą lub podstawioną, są cennym materiałem wyjściowym do wytwarzania silnie działających preparatów hormonalnych, np. do wytwarzania estrów oestradiolo-jednoacylowych w położeniu 17. Jeśli oestradiol zeteryfikowany benzylem lub podstawioną grupą benzyłową podda się hydrolizie lub energicznej redukcji, przy pomocy środka wywołującego uwodorniające odszczepienie grupy benzyłowej, wówczas otrzymuje się oestradiol.

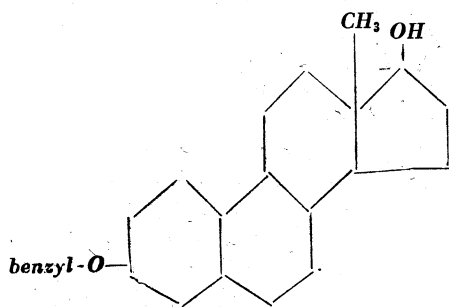
Do redukcji grupy ketonowej na drugorzędową grupę alkoholową nadają się zwłaszcza al-

koholany otrzymane z glinu i alkoholi drugorzędowych, np. izopropylan glinu. Również nadają się do tego celu wodorosiarczyny, np. wodorosiarczyny sodu. W celu odszczepienia grupy benzyłowej można stosować katalityczne uwodornianie (pallad) lub redukcję za pomocą sodu w roztworze alkoholowym. Można również redukcję grupy ketonowej i redukującą odszczepienie grupy benzyłowej przeprowadzić w jednym zabiegu przez redukcję za pomocą sodu w roztworze alkoholowym.

Przykład I. Surowy wyciąg lipidów otrzymanego z 1000 litrów moczu ogierów lub kłaczy żrebných, zawierający oestron, uwalnia się jednym ze znanych sposobów od przeważnej części składników lotnych i następnie ogrzewa się w roztworze alkoholowym, w obecności etylanu sodowego, otrzymanego z 15 g sodu, pod

chłodnicą zwrotną wraz z 90 g chlorku benzyłu. Następnie oddestylowuje się alkohol w próżni, pozostałość zalewa się wodą i wstrząsa z eterem. Roztwór eterowy odparowuje się i lotne pochodne benzylu odpędza się w próżni, pozostałość znowu miesza się z eterem i wstrząsa z 55 — 60%-owym kwasem siarkowym, przy czym zanieczyszczenia przechodzą do warstwy kwasowej. Po odpędzeniu eteru pozostałość krystalizuje się z alkoholu metylowego lub etylowego. Temperatura topnienia otrzymanego oestronobenzyluoteru wynosi 135 — 136°C. 0,5 g tego produktu rozpuszcza się w 25 cm³ alkoholu i podczas wrzenia pod chłodnicą zwrotną zadaje się porcjami 1,3 g sodu, po czym gotuje się 20 — 25 minut. Alkohol oddestylowuje się, pozostałość zadaje się wodą i wstrząsa z eterem w celu usunięcia pozostałego ewentualnie niezmienionego materiału wyjściowego. Warstwę wodną zakwasza się kwasem solnym i wyciąga eterem. Po odparowaniu eteru, pozostałość przekrystalizowuje się z benzenem, przy czym wykrystalizowuje oestradiol. Ewentualnie obecny niezmieniony oestronobenzyluoter można usunąć znanymi sposobami za pomocą odczynników na ketony. Otrzymany oestradiol topi się w temperaturze 170 — 172°C. Po przekrystalizowaniu z benzenem jego temperatura topnienia wynosi 174 — 176°C, a skręcalność właściwa (α)_D = +80°.

Przykład II. 1 g oestronobenzyluoteru, otrzymanego sposobem według przykładu I, rozpuszczonego w 150 cm³ alkoholu zadaje się 10 g wodorosiarczyny sodowej, 150 cm³ wody 13,5 cm³ 50%-owego ługu sodowego i 0,4 g tlenku żelaza, gotuje 6 godzin, następnie przesącza się, oddestylowuje alkohol, wodną pozostałość wstrząsa z benzenem, warstwę benzenową przemyma wodą i odparowuje benzen. Pozostałość za pomocą odpowiedniego odczynnika na ketony, np. estru etylowego kwasu hydrazooctowego, zwykłą metodą uwalnia się od ewentualnie obecnego niezmienionego oestronobenzyluoteru. Po przekrystalizowaniu z alkoholu metylowego otrzymuje się oestradiolo-3-benzyluoter



o temperaturze topnienia 82 — 84°C. Odszczerpienie grupy benzylowej można uskutecznić w sposób następujący: 0,3 g oestradiolo-3-benzyluoteru ogrzewa się w zatopionej ampulce szklanej z 7,5 cm³ alkoholu i 1,5 cm³ stężonego kwasu solnego w ciągu 8 godzin na wrzącej łaźni wodnej, następnie rozcieńczą wodą i wstrząsa z eterem. Warstwę eterową następnie dokładnie wyciąga się rozcieńczonym ługiem sodowym, wodną warstwę alkaliczną zadaje kwasem solnym i wstrząsa z eterem. Po odparowaniu z roztworu eterowego otrzymuje się 3,17-oestradiol o temperaturze topnienia 173 — 175°C.

W celu odszczerpienia grupy benzylowej można jednak również zastosować odszczerpienie redukujące. Na przykład rozpuszcza się 0,3 g oestradiolo-3-benzyluoteru w lodowatym, kwasie octowym i stosując pallad jako katalizator uwodornia się wodorem w zwykłej temperaturze. Po odsączeniu palladu i odparowaniu lodowatego kwasu octowego w próżni pozostałość zadaje się eterem i wstrząsa kilkakrotnie z ługiem sodowym. Roztwór w ługu sodowym następnie zakwasza się i kilkakrotnie wyciąga eterem. Po odparowaniu roztworu eterowego pozostaje 3,17-oestradiol.

Przykład III. 1 g oestronobenzyluoteru, rozpuszczonego w 25 cm³ alkoholu izopropylowego, ogrzewa się z roztworem izopropylanu glinu (otrzymanym z 1 g glinu z dodatkiem nieznacznej ilości sublimatu i 15 cm³ absolutnego alkoholu izopropylowego) pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin w temperaturze 80 — 85°C. Następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się rozcieńczonym kwasem solnym i wstrząsa z benzenem. Pozostałość po odparowaniu roztworu benzenowego przekrystalizowuje się z alkoholem metylowego. Otrzymuje się około 0,7 g oestradiolo-3-benzyluoteru.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania oestradiolo-3-benzyluoterów lub oestradiolu, znamienny tym, że oestron zeteryfikowany prostą lub podstawioną grupą benzylową, poddaje się działaniu środków redukujących, zdolnych do zredukowania grupy ketonowej na drugorzędową grupę alkoholową.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek redukujący stosuje się wodorosiarczyn, np. wodorosiarczyn sodowy.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek redukujący stosuje się alkoholan glinu otrzymany z alkoholu drugorzędowego, np. izopropylan glinu.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek redukujący stosuje się roztwory alkoholowe metali potasowcowych, np. sodu.
5. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamienny tym, że oestronobenzylloeter lub oestron zeteryfikowany podstawioną grupą benzyłową redukuje się wodorosiarczynem, np. wodorosiarczynem sodowym, albo alkoholanem glinu otrzymanym z alkoholu drugorzędowego, np. izopro-

pylanem glinu, i od otrzymanego oestrodiołobenzylloeteru odszczepia grupę benzyłową za pomocą środków hydrolizujących lub przez energiczne uwodornianie.

Chinoín gyógyyszerés vegyészet
termékek gyára r.t. (Dr. Kerészty

& Dr. Wolf,

Zastępca: inż. W. Zakrzewski
rzecznik patentowy