

Warszawa, dnia 14 lutego 1950 r.

CO7c 169/00



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr. 33751

Kl. 12 o, 25/01

N. V. Organon

(Oss, Niderlandy)

Sposób wytwarzania związków szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego, zawierających w pierścieniu C tlen albo grupy zawierające tlen

Zgłoszono 20 kwietnia 1943 r.

Udzielono 4 lipca 1949 r.

Pierwszeństwo: 25 kwietnia 1942 r. (Szwajcaria)

Wykryto, że można otrzymywać związki szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego, posiadające w pierścieniu C tlen albo grupy zawierające tlen, jeżeli związki tego szeregu, wykazujące w rdzeniu podwójne wiązanie przy węglu 11, traktować środkami, które są zdolne, przy jednoczesnym zniesieniu tego podwójnego wiązania, do wytwarzania produktów przyłączenia, w których co najmniej jedna z wartościowości, bierzących pierwotnie udział w wiązaniu podwójnym, zostaje wysycona tlenem, i ewentualnie na powstałe produkty działa się środkami, utleniającymi albo redukującymi, lub takimi środkami, które powodują izomerizację ugrupowania tlenkowego na postać ketonową. Produkty, otrzymane w ten sposób, traktuje się następnie ewentualnie środkami zmydlającymi, estryfikującymi, utleniającymi, redukującymi, chlorowcującymi lub odszczepiającymi chlorowcowodór, stosowanymi poje-

dyńczo albo w kombinacji ze sobą i w dowolnej kolejności.

Wymienione związki nienasycone w pierścieniu C otrzymuje się między innymi z odpowiednich związków, które w położeniu 11 lub 12 zawierają wolną albo podstawioną grupę wodorotlenową, a mianowicie przez odszczepienie tego podstawnika, albo ze związków z odpowiednim podwójnym wiązaniem w pierścieniu C, lecz o dłuższym łańcuchu bocznym — przez odszczepienie tego łańcucha. Pozostałe pierścienie szkieletu są nasycone albo nienasycone. Dalej materiały wyjściowe mogą być dowolnie podstawione w jednym lub w kilku położeniach, np. w położeniu 3, 7 albo 17. Tak więc np. stosuje się kwas $\Delta^{11, 12}$ -3-oksycholeńowy, kwas $\Delta^{11, 12}$ -3-ketocholeńowy, kwas $\Delta^{11, 12}$ -3,7-dwuoksycholeńowy, kwas $\Delta^{5, 6; 11, 12}$ -3-oksycholedienowy, kwas $\Delta^{5, 6; 11, 12}$ -3-ketocholedienowy, $\Delta^{11, 12}$ -pregnen-3,20 dion, Δ^4 .

11, 12-pregnadieno-3, 20-dion, Δ 11, 12-etiochole-
leno-3, 17-dion, Δ 4, 5; 11, 12-etiocholadieno-3,
17-dion, niższe homologi wymienionych kwa-
sów, jak np. kwas Δ 11, 12-3-oksy — lub Δ 11, 12
-3-ketoetiocholenowy, -norcholenowy albo -bis-
norcholenowy. Dalej można również stosować
odpowiednie związki zestryfikowane w grupach
wodorotlenowych albo kwasowych oraz analogi-
czne związki nienasycone w położeniu 9, 11.

Materiały wyjściowe, zawierające w pierś-
cieniu C podwójne wiązanie, zgodnie z wyna-
lazkiem traktuje się środkami, które są zdolne
przy zniesieniu podwójnego wiązania do wy-
twarzania produktów przyłączenia, w których
co najmniej jedną z wartościowości, biorących
pierwotnie udział w podwójnym wiązaniu, jest
obecnie wysycona tlenem. Stosuje się więc
zwłaszcza środki utleniające, mogące przyłą-
czać do podwójnego wiązania tlen albo grupy,
zawierające tlen, np. nadtlarki, jak nadtlenek
wodoru, nadkwasy, tlenki metali, jak cztero-
tlenek osmu, albo kwasy wanadowe, ewentual-
nie w obecności chloranów, dalej nadmanga-
niany, czteroacylany ołowiu, arylojodozoacy-
lany albo kompleks chlorowcosrebrowobenzo-
esowy. Zamiast wyszczególnionych środków
utleniających można również, zwłaszcza jeśli
jako materiał wyjściowy służą związki 11, 12-
nienasycone, stosować kwasy podchlorowcowe,
ich sole, etery lub estry, albo takie związki,
które w obecności wody odszczepiają kwasy
podchlorowcowe, np. bromoacetamid albo to-
luenosulfochloroaminę.

Otrzymane chlorowcohydryny dają się działa-
niem środków odszczepiających chlorowcowo-
dór, jak środki zasadowe, zwłaszcza tlenek
glinu, przeprowadzać w tlenki. Otrzymuje się
przy tym ogólnie tlenki stereoizomeryczne
względem tlenków, otrzymywanych przez dzia-
łanie nadtlarek bezpośrednio na nienasycone
materiały wyjściowe.

Nowo wprowadzone ugrupowania tlenkowe
rozszczepia się następnie za pomocą środków
redukujących, np. ortęci, alkoholów, jak al-
kohol glinowy lub magnezowy w obecności
drugorzędowych alkoholi, metali potasow-
ych i alkoholi, katalitycznie, np. wodorem
pobudzonym za pomocą metali, na drodze elek-
trolitycznej albo biochemicznej. Ewentualnie
wprowadzone atomy chlorowca, obecne np. w
chlorowcohydrynach, dadzą się również usunąć
za pomocą odpowiednich środków redukują-
cych, np. za pomocą cynku i kwasu octowego
lodowatego. Można przy tym, jeśli to jest po-
żądane, uprzednio przeprowadzić obecne wolne

grupy wodorotlenowe w grupy ketonowe. Do
tego celu stosuje się odpowiednie znane środki
utleniające albo równorzędne z nimi środki
odwodorniające.

Ugrupowanie tlenkowe można ewentualnie
również bezpośrednio przeprowadzić w grupy
ketonowe znanymi środkami, które powodują
izomeryzację tlenku na postać ketonową, jak
np. rozcieńczonymi, rozpuszczonymi w wodzie
albo w alkoholu kwasami lub alkali, chlor-
kiem cynku, albo stężonymi kwasami, jak 80%
kwasem fosforowym.

W ten sposób otrzymano obecnie związki,
które zamiast pierwotnego wiązania podwój-
nego w pierścieniu C zawierają grupę ketono-
wą albo dwie wolne lub zestryfikowane grupy
wodorotlenowe. Te związki można następnie
jeszcze dalej przekształcać w sposób znany
przez estryfikację, zmydlanie, utlenienie lub
odwodornienie, redukcję, chlorowcowanie, od-
szczepienie kwasów albo przez kombinację
tych reakcyj w dowolnej kolejności. Można
przy tym np. częściowo zestryfikowane gli-
kole, jak jednokwasowe estry glikoli albo chlo-
rowcohydryny w sposób znany, np. przez po-
traktowanie środkami odszczepiającymi kwasy,
jak miało rozdrobionymi metalami (zwłasz-
cza cynkiem) w obojętnych rozcieńczalnikach
lub odpowiednimi środkami odszczepiającymi
chlorowcowodór, przeprowadzać bezpośrednio w
ketony.

Ich powstawanie należy przypisać przypu-
szczalnie wspomnianej zdolności pierwotnie
wytworzonych tlenków pierścieniowych do izo-
meryzowania się.

W dalszym ciągu opisu podano kilka przy-
kładów powyższej przemiany, nie ograniczają-
cych zakresu wynalazku.

Przykład I. 2 g estru metylowego kwa-
su Δ 11, 12-cholenowego (otrzymywanego w po-
staci blaszek o temperaturze topnienia 56—58° C
lub w postaci igieł o temperaturze topnienia
61° C, np. z estru metylowego kwasu 12-oksy-
cholanowego o temperaturze topnienia 119 —
121°C przez benzoilowanie i następne odszcze-
pienie kwasu benzoesowego w temperaturze
260° — 340°C) rozpuszcza się w 90 cm³ trzecio-
rzędowego alkoholu butylowego i zadaje roz-
twór 40 cm³ wody. Po tym dodaje się 1,484 g
(2 mole) bromoacetamidu i pozostawia się roz-
twór w spokoju w ciemności. Po kilku godzi-
nach roztwór przybiera barwę żółtą, a następ-
nego dnia jest mocno brunatny. Odbarwia się
go przez dodanie 4,35 cm³ n/10 roztworu tio-
siarczanu i odparowuje główną ilość alkoholu

butylowego pod zmniejszonym ciśnieniem przy temperaturze kąpieli, wynoszącej 40° C. Zawieszinę wytrząsa się trzykrotnie z eterem, roztwory eterowe przemywa się zupełnie rozcieńczonym roztworem tiosiarczanu, roztworem sodu i wodą, suszy i odparowuje. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 24 cm³ lodowatego kwasu octowego i zadaje 24 cm³ 20%-ego roztworu kwasu chromowego (480 mg CrO₃). Po staniu przez noc zielonkawobrunatny roztwór rozcieńcza się 500 cm³ wody i wytrząsa trzykrotnie z dużą ilością eteru. Roztwory eterowe przemywa się do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje, pozostałość rozpuszcza się w 20 cm³ lodowatego kwasu octowego i ogrzewa z 3 g pyłku cynkowego przez ½ godziny na wrzącej łaźni wodnej, często potrząsając naczyniem. Następnie odparowuje się do sucha w próżni, pozostałość ponownie wyciąga się eterem i wyciągi eterowe przemywa się wodą, roztworem sodu i wodą, suszy i odparowuje. Pozostający surowy produkt rozpuszcza się w eterze naftowym i chromatografuje przez 90 g tlenku glinowego (standaryzowanego według Brokmanna). Do wymywania stosuje się najpierw eter naftowy, następnie mieszaninę benzenu z eterem naftowym, przy czym najpierw otrzymuje się niezmieniony materiał wyjściowy, a z dalszych frakcji produkt krystalizujący w postaci krótkich słupków o temperaturze topnienia 88—89° C. Jest to ester metylowy kwasu 11-ketocholanowego. Skręcalność właściwa wynosi $[\alpha]_D^{19} = + 46,0^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2,024 w

acetonie). Z ostatnich frakcji, wymytych mieszaniną benzenu z eterem naftowym udaje się jeszcze odosobnić ester metylowy kwasu Δ^9 11-12-ketocholanowego, który po przekrystalizowaniu z metanolu topi się w temperaturze 88 — 90° C.

Zamiast trzeciorzędowego alkoholu można również jako rozpuszczalnik stosować np. aceton. Dodatki takie jak kwas octowy lodowaty przyspieszają reakcję, którą poza tym można przeprowadzać w fazie heterogenicznej, np. w mieszaninie wody z eterem.

Przykład II. 100 mg estru metylowego kwasu $\Delta^{11, 12}$ -cholenowego gotuje się w ciągu 15 minut z 1,55 cm³ 20%-ego metanolowego ługu potasowego z dodatkiem 0,1 cm³ wody. Następnie usuwa się metanol w próżni, roztwór zakwasza i wyciąga trzykrotnie eterem. Roztwory eterowe przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 7 cm³ trzeciorzędowego alkoholu butylowego i do roztworu wprowadza 0,13 cm³ 2 n ługu sodowego,

a następnie wkraplając n/10 ług sodowy doprowadza się odczyn do słabego zabarwienia czerwonego wobec fenolofaleiny. Po usunięciu nadmiaru alkaliów przez wprowadzanie dwutlenku węgla, dodaje się w temperaturze 0° C przygotowanego w temperaturze 0° C z 0,08 cm³ bromu, około 1 cm³ wody i nadmiaru węglanu srebrowego świeżo przesączonego roztworu kwasu podbromawego, zawierającego, jak ustalono w doświadczeniu wstępnym, około 3 moli kwasu podbromawego, i mieszaninę pozostawia się przez 20 godzin w skrzyni z lodem. Wydzielanie się bromu nie zachodzi. Po dodaniu nieco roztworu kwaśnego siarczynu sodowego zakwasza się słabo kwasem solnym, rozcieńcza dużą ilością wody i trzykrotnie wytrząsa z dużą ilością eteru. Roztwory eterowe przemywa się kwasem solnym i wodą, suszy, stęża i zadaje nadmiarem roztworu dwuazometanu. Po 5 minutach przerabia się w zwykły sposób, zadaje surowy produkt 1,5 cm³ lodowatego kwasu octowego oraz 1,5 cm³ 20%-ego roztworu kwasu chromowego i pozostawia w spokoju przez 46 godzin. Następnie produkt utlenienia odbromowuje się przez ogrzewanie w ciągu 15 minut na kąpieli wodnej z 500 mg pyłku cynkowego w 5 cm³ lodowatego kwasu octowego. Tak otrzymany produkt surowy rozpuszcza się w eterze naftowym i chromatografuje przez 3 g tlenku glinowego (standaryzowanego według Brokmanna), przy czym, jak opisano w przykładzie I, daje się wyodosobnić ester metylowy kwasu 11-ketocholanowego o temperaturze topnienia 88 — 89° C.

Przykład III. 100 mg estru metylowego kwasu $\Delta^{11, 12}$ -cholenowego rozpuszcza się w 4,5 cm³ trzeciorzędowego alkoholu butylowego i 0,5 cm³ lodowatego kwasu octowego, zadaje roztworem 151,5 mg soli sodowej p-toluenosulfochloroaminy w 2 cm³ wody i pozostawia w spokoju przez 24 godziny. Roztwór reakcyjny rozcieńcza się dużą ilością wody i trzykrotnie wyciąga eterem, roztwór eterowy przemywa się do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje. Pozostałość zostawia się przez noc w mieszaninie 1,5 cm³ lodowatego kwasu octowego z 1,5 cm³ 20%-ego roztworu kwasu chromowego i produkt utlenienia po przerobieniu uwalnia się od chloru za pomocą ogrzewania przez ¼ godziny z 500 mg pyłu cynkowego w 5 cm³ lodowatego kwasu octowego. Tak otrzymany surowy produkt podczas chromatografowania w sposób analogiczny, jak w przykładzie I, daje ester metylowy kwasu 11-ketocholanowego o temperaturze topnienia 88 — 89° C.

100 mg estru metylowego kwasu 11-ketochol-

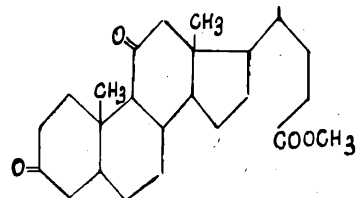
lanowego uwodornia się w 4 cm³ lodowatego kwasu octowego przy użyciu 55,4 mg tlenku platyny. Po skończonym uwodornianiu odsącza się platynę i odparowuje przesącz w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i roztwór eterowy przemywa do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje. Otrzymany produkt surowy przekrystalizowuje się najpierw z eteru naftowego, a następnie z metanolu z dodatkiem małej ilości wody. Otrzymuje się przy tym pęczki igieł, które przemywa się mieszaniną wody z metanolem 3:1. Po wysuszeniu wykazują one temperaturę topnienia 87 — 88° C. Temperatura topnienia mieszaniny z ketoestrem wynosi 60 — 70° C, a skręcalność właściwa wynosi

$$[\alpha]_D^{18} = + 49,80 \pm 20 \quad (c = 1,505 \text{ w acetonie}).$$

Jest to ester metylowy kwasu 11-oksycholowego. Zamiast tlenku platyny i lodowatego kwasu octowego można redukcję również wykonywać za pomocą niklu Raney'a w metanolu.

Przykład IV. 200 mg estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-ketocholowego o temperaturze topnienia 122 — 124° C (otrzymywanego np. według patentu polskiego nr 33750) rozpuszcza się w 12 cm³ trzyczęściowego alkoholu butylowego (albo 16 cm³ acetonu), zadaje roztworem 140 mg *N*-bromoacetamidu w 4 cm³ wody i pozostawia w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. (Miareczkowanie wykazuje zużycie 1,6 mola). Po rozcieńczeniu wodą stęży się w próżni, wytrząsa zawiesinę z eterem, roztwory eterowe przemywa roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Następnie surową pozostałość rozpuszcza się w 4 cm³ lodowatego kwasu octowego, zadaje roztworem 48 g trójtlenku chromu w 2,4 cm³ lodowatego kwasu octowego i pozostawia przez 16 godzin w temperaturze 20° C. Następnie odparowuje się w próżni, stosując temperaturę kąpieli 25 — 30° C. Pozostałość zadaje się wodą i wytrząsa z eterem. Roztwór eterowy przemywa się rozcieńczonym kwasem siarkowym, roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 4 cm³ lodowatego kwasu octowego, zadaje 150 mg pyłu cynkowego i przez 15 minut wstrząsając ogrzewa we wrzącej kąpieli wodnej. Następnie ponownie odparowuje się w próżni, pozostałość zadaje się wodą i wytrząsa z eterem. Roztwór eterowy przemyty rozcieńczonym kwasem solnym, roztworem sody i wodą, wysuszony nad siarczanem sodowym, daje po odparowaniu pozostałość, którą po rozpuszczeniu w 1 cm³ benzenu absolutnego i zadaniu 19 cm³ eteru naftowego chromato-

grafuje się metodą przeciekania przez 6 g tlenku glinowego. Frakcje, eluowane mieszaniną benzenu z eterem naftowym, a także pierwsze frakcje eluowane benzenem, dają niezmienny materiał wyjściowy o temperaturze topnienia 122° C. Dalsze frakcje eluowane benzenem dają po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru z eterem naftowym ester metylowy kwasu 3,11-dwuketocholowego o wzorze



w postaci bezbarwnych blaszek o temperaturze topnienia 82 — 84° C. Skręcalność właściwa

$$\text{wynosi } [\alpha]_D^{17} = + 61,70 \pm 20 \quad (c = 1,239$$

w acetonie). Analiza odpowiada wzorowi $C_{28}H_{38}O_4$. Z czteronitrometanem substancja ta nie daje zabarwienia żółtego.

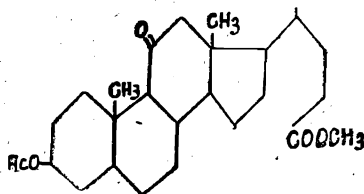
Ostatnie frakcje dające się eluować benzenem, a także mieszaniną benzenu z eterem, dają po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru z eterem naftowym ester metylowy kwasu $\Delta^9,11$ -3,12-dwuketocholowego w postaci bezbarwnych płaskich igieł o temperaturze topnienia 131—132° C. Analiza zgadza się z $C_{25}H_{36}O_4$.

Skręcalność właściwa wynosi $[\alpha]_D^{15} = 720 \pm 20$ ($c = 1,22$ w acetonie). Widmo absorbcyjne w pozafioletcie w alkoholu wykazuje maksimum przy 238 m μ ($\log \epsilon = 3,92$).

Przykład V. 1 g estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-acetoksycholowego o temperaturze topnienia 117 — 118° C (otrzymywanego np. według patentu nr 33750) rozpuszcza się w 100 cm³ acetonu, zadaje roztworem 720 mg *N*-bromoacetamidu w 20 cm³ wody i pozostawia w spokoju przez 16 godzin w temperaturze 20° C. Następnie dodaje się nieco więcej wody, usuwa aceton w próżni, pozostałość wytrząsa z eterem, roztwór eterowy przemywa roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w 5 cm³ chloroformu i 5 cm³ lodowatego kwasu octowego, zadaje 20 cm³ 20%-owego roztworu trójtlenku chromu w lodowatym kwasie octowym i pozostawia przez 16 godzin w temperaturze 20° C. Po usunięciu lodowatego kwasu octowego w próżni przy temperaturze kąpieli 30° C zadaje się pozostałość wodą, wytrząsa z eterem, roztwór eterowy przemywa rozcieńczonym kwasem siarkowym, roztworem

sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 8 cm³ lodowatego kwasu octowego, zadaje 0,7 g pyłu cynkowego i 0,5 g octanu sodowego i wstrząsając, ogrzewa się przez 15 minut na wrzącej kąpieli wodnej. Następnie odsącza się, przepłukuje eterem, przesącza odparowuje w próżni, pozostałość zadaje wodą, wytrząsa z eterem, roztwór eterowy przemywa rozcieńczonym kwasem solnym, roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Tak otrzymana krystaliczna pozostałość w stanie surowym topi się w temperaturze 90 — 130°C. W celu rozdzielenia jej na składniki chromatografuje się ją metodą przeciekania przez 30 g tlenku glinowego. Frakcje eluowane mieszaniną benzenu z eterem naftowym (1:2) dają niezmienny materiał wyjściowy o temperaturze topnienia 117 — 118°C.

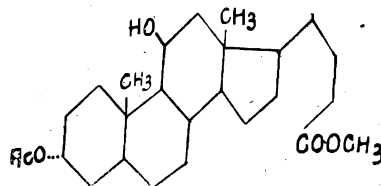
Frakcje eluowane mieszaniną benzenu z eterem naftowym (1:1), a także pierwsze frakcje eluowane absolutnym benzenem, dają ester metylowy kwasu 3-acetoksy-11-ketocholanowego o wzorze



w postaci bezbarwnych blaszek o temperaturze topnienia 132 — 133°C (z mieszaniny eteru z eterem naftowym). Skręcalność właściwa wynosi $[\alpha]_D^{17} = +67,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,557$ w acetonie).

Dalsze frakcje eluowane absolutnym benzenem a także mieszaniną benzenu z eterem dają po przekrystalizowaniu z acetonu ester metylowy kwasu $\Delta^{9,11}$ -3-acetoksy-12-ketocholanowego w postaci bezbarwnych blaszek o temperaturze topnienia 149 — 150°C. Skręcalność właściwa wynosi $[\alpha]_D^{17} = +102,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,979$ w acetonie). W widmie absorbcyjnym w świetle pozafioletowym w roztworze alkoholowym znaleziono maksimum przy 241 m μ ($\log \epsilon = 3,91$). W analogiczny sposób ze stereoizomerycznego estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-acetoksycholeńowego o temperaturze topnienia 146—149°C (porównaj patent nr 33750) można otrzymywać ester metylowy kwasu 3-acetoksy-11-ketocholanowego o temperaturze topnienia 176 — 178°C

oraz o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{17} = +56,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,0633$ w acetonie) oraz ester metylowy kwasu $\Delta^{9,11}$ -3-acetoksy-12-ketocholanowego o temperaturze topnienia 195 — 196°C. 102 mg estru metylowego kwasu 3-acetoksy-11-ketocholanowego o temperaturze topnienia 132 — 133°C rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym i uwodornia przy użyciu 74 mg tlenku platyny. Pochłanianie gazu po 6 godzinach jest praktycznie zakończone. Dla pewności wstrząsa się jeszcze przez 24 godziny. Po przesączeniu odparowuje się w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy przemywa roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i stęża do małej objętości. Podczas stania wykrystalizuje ester metylowy kwasu 3-acetoksy-11-oksycholeńowego o wzorze

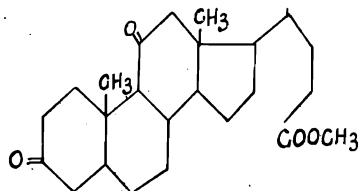


w postaci długich igieł o temperaturze topnienia 146 — 148°C. Skręcalność właściwa wynosi

$[\alpha]_D^{17} = +70,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,018$ w acetonie).

70 mg estru metylowego kwasu 3-acetoksy-11-ketocholanowego o temperaturze topnienia 132 — 133°C gotuje się przy użyciu chłodnicy zwrotnej przez pół godziny z roztworem 70 mg wodorotlenku potasowego w 4 cm³ metanolu. Następnie rozcieńcza się wodą, usuwa metanol w próżni, zadaje kwasem solnym aż do reakcji kwaśnej wobec papierka kongo i strącony kwas wyciąga się eterem. Roztwór eterowy przemyty wodą i wysuszony siarczanem sodu odparowuje się. Tak oczyszczony kwas 3-oksy-11-ketocholanowy topi się w stanie surowym w temperaturze 218—223°C. 55 mg otrzymanego z niego za pomocą dwuazometanu estru metylowego utlenia się roztworem 14 mg trójtlenku chromu w 1,5 cm³ lodowatego kwasu octowego przez 16 godzin. Po zwykłej przeróbce i po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru z eterem naftowym otrzymuje się

ester metylowy kwasu 3, 11-dwuketocholanowego o temperaturze topnienia 82—84°C i o wzorze



Ester metylowy kwasu 3, 11-dwuketocholanowego o temperaturze topnienia 82 — 84°C można również otrzymać jeżeli zamiast estrów metylowych kwasu $\Delta^{11, 12}$ -3-acetoksycholeowego o temperaturach topnienia 117 — 118°C i 146 — 149°C zastosować odpowiednie związki nieacetylowane o temperaturach topnienia 100 — 101°C i 109 — 110°C.

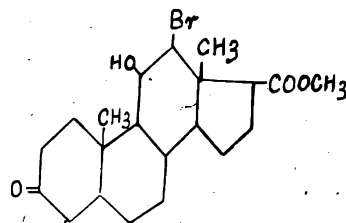
W tym przypadku wobec utleniającego działania bromoacetamidu można zamiast niego stosować również inne pochodne kwasów podchlorowcowych, które dają bezpośrednio związek 3,11-dwuketonowy.

0,5 g estru metylowego kwasu 3,11-dwuketocholanowego uwodornia się w 8 cm³ najczystszej lodowatego kwasu octowego z dodatkiem 24 mg tlenku platyny. Po 25 minutach zostaje pochłonięte 39,2 cm³ wodoru (teoretycznie na 1 mol przypada 32,3 cm³), a pochłanianie posuwa się naprzód już bardzo powoli. Uwodornianie przerywa się, następnie sący, przemycza eterem i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie chloroformu z eterem, przemycza roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje w próżni. Przez rozdzielanie tak otrzymanej mieszaniny reakcyjnej digitoniną otrzymuje się głównie ester metylowy kwasu 3-oksy-11-ketocholanowego o temperaturze topnienia 152—155°C obok odpowiedniego związku stereoizomerycznego w położeniu 3. Ester o temperaturze topnienia 152 — 153°C daje 3-octan o temperaturze topnienia 176—178°C, identyczny z opisanym poprzednio. 495 mg tego estru metylowego kwasu 3-acetoksy-11-ketocholanowego o temperaturze topnienia 176 — 177°C uwodornia się w 8 cm³ najczystszej lodowatego kwasu octowego przy użyciu 98 mg tlenku platyny. Pochłanianie wodoru zostaje prawie zakończone po 8 godzinach, po czym przez krótkie wstrząsanie z powietrzem aktywuje się, uwodornia dalej i powtarza tę obróbkę. Ogółem wstrząsa się przez 24 godziny w atmosferze wodoru. Następnie sący się, przemycza eterem i odparowuje przesącz w próżni. Pozostałość rozpuszcza

się w dużej ilości eteru, roztwór przemycza się rozcieńczonym kwasem solnym, roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i steża do małej objętości, przy czym wydzielają się kryształy, które przekrystalizowuje się z dużej ilości eteru. Otrzymuje się w ten sposób ester metylowy kwasu 3-acetoksy-11-oksycholeanolowego o temperaturze topnienia 139 —

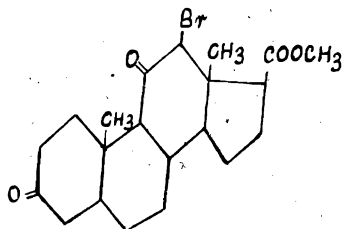
140°C i o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = +50,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c=0,992$ w acetonie), który nie jest stereoizomeryczny ze związkiem opisanym poprzednio.

Przykład VI. a) 200 mg estru metylowego kwasu $\Delta^{11, 12}$ -3-ketoetiocholeanolowego o temperaturze topnienia 137 — 139°C (otrzymanego np. według patentu nr 33750 albo przez energiczne utlenianie kwasem chromowym estru kwasu 11,12-dwubromo-3-acyloksycholeanolowego, odbromowanie, zmydlenie, wydosobnienie etio kwasu w znany sposób w postaci estru metylowego i utlenienie lub uwodornienie w położeniu 3), rozpuszcza się w 16 cm³ acetonu, zadaje roztworem 160 mg N-bromoacetamidu w 4 cm³ wody i pozostawia przez 16 godzin w temperaturze pokojowej. Po dodaniu małej ilości wody usuwa się aceton w próżni, wytrząsa pozostałość z eterem, roztwór eterowy przemycza roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość, przekrystalizowana z mieszaniny eteru z eterem naftowym, daje chlorowcohydrynę o temperaturze topnienia 190 — 192°C i o wzorze

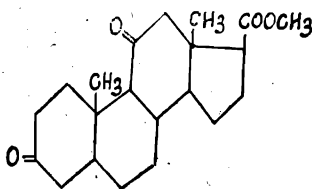


b) 55 mg kryształów o temperaturze topnienia 190 — 192°C rozpuszcza się w 2 cm³ lodowatego kwasu octowego i po zadaniu roztworem 13 mg trójtlenku chromu w 0,65 cm³ lodowatego kwasu octowego pozostawia się przez 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się w próżni w temperaturze 30°C, pozostałość zadaje się wodą, wytrząsa z eterem, roztwór eterowy przemycza rozcieńczonym kwasem siarkowym, roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość krystalizowana z mieszaniny eteru z ete-

rem naftowym daje kryształy ketobromku o temperaturze topnienia 171—178°C i wzorze



c) 15 mg ketobromku o temperaturze topnienia 171—178°C rozpuszcza się w małej ilości lodowatego kwasu octowego i ogrzewa, wstrząsając, przez 15 minut na wrzącej kąpeli wodnej z 10 mg pyłu cynkowego. Następnie odparowuje się w próżni, pozostałość zadaje się wodą i wielokrotnie wytrząsa z eterem. Roztwór eterowy przemywa się rozcieńczonym kwasem siarkowym, roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość po przekrystalizowaniu z eteru daje ester metylowy kwasu 3,11-dwuketoetiocholanowego o temperaturze topnienia 186—190°C i o wzorze

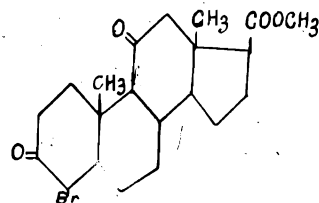


Skręcalność właściwa wynosi $[\alpha]_D^{16} = +92,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,250$ w acetonie).

Z ługów macierzystych *b* i *c* można po odbromowaniu otrzymywać jeszcze dalsze ilości tego związku obok estru metylowego kwasu $\Delta^9, 11$ -3,12-dwuketoetiocholanowego o temperaturze topnienia 176—179°C. Skręcalność właściwa ostatniego związku wynosi $[\alpha]_D^{14} = +91,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,031$ w acetonie). Roztwór alkoholowy wykazuje w widmie absorbcyjnym w świetle pozafioletowym silną absorpcję o maksimum 239,5 m μ ($\log \epsilon = 4,0$).

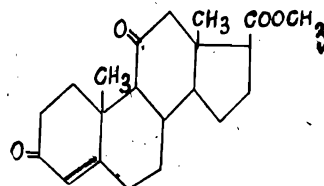
d) 34 mg estru metylowego kwasu 3,11-dwuketoetiocholanowego o temperaturze topnienia 186—190°C rozpuszcza się w 0,2 cm³ lodowatego kwasu octowego i stopniowo zadaje 0,2 cm³ roztworu bromu w lodowatym kwasie octowym, przygotowanego przez zmieszanie 0,1 cm³ bromu z 3,84 cm³ lodowatego kwasu octowego. Po odbarwieniu odparowuje się w próżni i wydzielone przy tym kryształy prze-

mywa się małą ilością eteru. Tak otrzymany produkt o wzorze



topi się w temperaturze 185—193°C.

e) Otrzymany produkt, gotuje się z pirydyną przy użyciu chłodnicy zwrotnej, następnie odparowuje w próżni, pozostałość rozpuszcza się w eterze, roztwór przemywa rozcieńczonym kwasem solnym, roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się metodą przeciekania, przy czym składniki dające się eluować benzenem, a także mieszaniną benzenu z eterem, dają po przekrystalizowaniu z eteru ester o wzorze



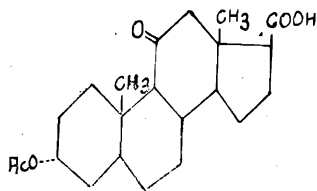
i temperaturze topnienia 174—177°C. Próba topnienia mieszaniny z estrem kwasowym przygotowanym z kortykosteronu przez utlenienie kwasem chromowym i następne zmetylowanie, wykazującym temperaturę topnienia 177—181°C, nie daje obniżenia temperatury topnienia.

f) 1,1 g estru metylowego kwasu 3,11-dwuketoetiocholanowego o temperaturze topnienia 186—190°C uwodornia się w 16 cm³ najczystsze- go lodowatego kwasu octowego przy użyciu 30 mg tlenku platyny. Pochłanianie gazu jest z początku bardzo szybkie, a po 30 minutach prawie całkowicie ustaje, po czym uwodornienie przerywa się. Odsącza się, przemywa eterem, odparowuje przesącz z próżni, przemywa roztwór rozcieńczonym kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodu i stęża do małej objętości. Podczas gotowania wykrystalizowuje ester metylowy kwasu 3-oksy-11-ketoetiocholanowego w długich blaszkach o temperaturze topnienia 170—174°C. Z ługów macierzystych otrzymuje się dalszą ilość tego estru o temperaturze topnienia 170—174°C obok odpowiedniego związku stereoisomerycznego w

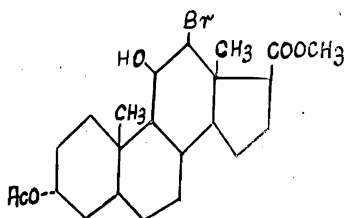
położeniu 3 o temperaturze topnienia 157 — 159° C.

Przez zacetylowanie otrzymuje się odpowiednie estry metylowe kwasu 3-acetoksy-11-ketoetiocholanowego o temperaturach topnienia 129—131° C i 148—151° C (patrz przykład VII).

Związek o temperaturze topnienia 129 — 131° C daje się zmydlić na wolny kwas 3-oksy-11-ketoetiocholanowy o temperaturze topnienia 204 — 207° C, który przez zacetylowanie daje kwas 3-acetoksy-11-ketoetiocholanowy o temperaturze topnienia 110—112° C i o wzorze



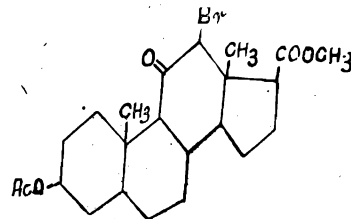
Przykład VII. a) 215 mg estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-acetoksyetiocholanowego o temperaturze topnienia 99—100° C (otrzymawanego np. przez energiczne utlenienie kwasem chromowym estru kwasu 11,12-dwubromo-3-acetoksyetiocholanowego, odbromowanie i wyodosobnienie etio kwasu w sposób znany w postaci estru metylowego) rozpuszcza się w 15 cm³ acetonu, zadaje roztworem 150 mg bromoacetamidu w 4 cm³ wody i pozostawia przez 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie rozcieńcza się wodą, odparowuje aceton w próżni i wytrząsa się pozostałość z eterem. Roztwór eterowy, przemyty roztworem sody i wodą i wysuszony nad siarczanem sodu odparowuje się. Pozostały produkt surowy przekrystalizowuje się z eteru. Jest on chlorowcohydryną o wzorze:



i topi się w temperaturze 218—222° C.

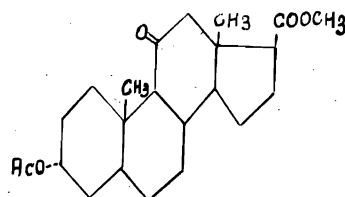
b) 110 mg tego krystalizowanego oksybromku zadaje się roztworem 40 mg trójtlenku chromu w 2 cm³ lodowatego kwasu octowego i pozostawia przez 16 godzin w temperaturze po-

kojowej. Zwykła przerobka daje krystaliczny ketobromek o wzorze



i temperaturze topnienia 184—189° C.

c) 90 mg tego ketobromku wstrząsa się z 250 mg pyłu cynkowego i 50 mg octanu sodowego w lodowatym kwasie octowym przez 15 minut na wrzącej kąpieli wodnej. Przeróbka daje ester metylowy kwasu 3-acetoksy-11-ketoetiocholanowego o wzorze



i o temperaturze topnienia 148—151° C. Skręcalność właściwa wynosi $[\alpha]_{17}^{D} = +98,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,386$ w acetonie). Przez zmydlenie 1%-wym roztworem kwasu solnego w metanolu otrzymuje się odpowiedni wolny ester metylowy kwasu 3-oksy-11-ketoetiocholanowego, który przez utlenienie trójtlenkiem chromu daje się przeprowadzić w opisany w przykładzie VI pod c ester metylowy kwasu 3,11-dwuketoetiocholanowego o temperaturze topnienia 186 — 190° C.

Z ługów macierzystych, pozostałych pod b) daje się po utlenieniu i odbromowaniu otrzymać ester metylowy kwasu $\Delta^{9,11}$ -3-acetoksy-12-ketoetiocholanowego o temperaturze topnienia 157—160° C.

Przykład VIII. 668 mg estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -cholanowego o temperaturze topnienia 59—61° C (otrzymanego np. z estru metylowego kwasu 12-oksyetiocholanowego o temperaturze topnienia 120—121° C przez zmydlenie, rozkład termiczny w próżni w temperaturze 240 — 300° C i następnie zmetylowanie) zadaje się roztworem 745 mg kwasu nadbenzoesowego w 40 cm³ chloroformu i pozostawia przez 12 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się chloroform w próżni, pozostałość rozpuszcza w eterze, roztwór eterowy przemywa roztworem sody i wodą, suszy nad

siarczanem sodu, mocno stęża i zadaje pentanem, przy czym następuje obfita krystalizacja. Po odessaniu, przemyciu pentanem i wysuszeniu otrzymuje się ester metylowy kwasu 11,12-tlenkocholanowego o temperaturze topnienia 96—97°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu topi się on w temperaturze 97—98°C. Zmydlenie metanolowym roztworem węgla potasowego prowadzi do kwasu 11,12-tlenkocholanowego o temperaturze topnienia 155—157°C.

W analogiczny sposób ester metylowy kwasu $\Delta^{11,12}$ - β -acetoksycholenowego o temperaturze topnienia 117—118°C można przeprowadzić w ester metylowy kwasu 11,12-tlenko- β -acetoksycholenowego. Jeżeli, jako materiał wyjściowy, stosuje się zestryfikowany kwas $\Delta^9,11$ - β -oksycholenowy, np. ester metylowy kwasu $\Delta^9,11$ - β -acetoksycholenowego (otrzymywany np. przez redukcję estrów metylowych kwasu $\Delta^9,11$ - β -oksyl-12-ketocholenowego o temperaturach topnienia 75—77°C i 85—88°C za pomocą hydrazyny i etylanu sodowego), to można otrzymać odpowiednie związki 9,11-tlenkowe. Wymienione związki tlenkowe dadzą się w sposób znany rozszczepiać na drodze redukcji, a następnie utleniać na ketony, albo bezpośrednio izomeryzować na ketony.

Przykład IX. 240 mg kwasu $\Delta^{11,12}$ - β -ketocholenowego, który można otrzymać np. z estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ - β -ketocholenowego o temperaturze topnienia 122—124°C przez zmydlenie 2% metanolowym ługiem potasowym, rozpuszcza się w 6 cm³ pirydyny trwałej wobec nadmanganianu potasowego i zadaje 6,50 cm³ n/10 ługu sodowego, tak iż roztwór jest tylko słabo alkaliczny wobec fenoloftaleiny. Następnie w ciągu 2 godzin dodaje się w 8 porcjach roztwór 102,2 mg (1 mol) nadmanganianu potasu w 15 cm³ wody i wreszcie pozostawia się mieszaninę reakcyjną przez 2,5 godzin w spokoju. Następnie osad odsącza się i przemywa mieszaniną wody z pirydyną, przeźroczysty przesącz, ziebiąc lodem, zakwasza się kwasem solnym, a wytrącony osad odsącza się i dokładnie przemywa wodą. Osad ten rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy jeszcze raz przemywa wodą, suszy, mocno stęża i zadaje nadmiarem roztworu dwuazometanu. Po 5 minutach przerabia się w zwykły sposób i otrzymuje produkt surowy, który rozpuszcza się w eterze naftowym i chromatografuje przez 6,3 g tlenku glinowego (standaryzowanego według Brockmanna). W ten sposób obok niezmiennego materiału wyjściowego otrzymuje się frakcje, które po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru z eterem naftowym, a następnie

z mieszaniny metanolu z wodą dają blaszki o temperaturze topnienia 105—107,5°C przy silnym spiekaniu się. Skręcalność właściwa wynosi $[\alpha]_D^{15} = +63,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,372$ w metanolu). Substancja ta jest estrem metylowym kwasu β -keto-11,12-dwuoksycholanowego.

Przykład X. 1,3 g estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -cholenowego o temperaturze topnienia 59—61°C rozpuszcza się w 50 cm³ absolutnego eteru, zadaje roztworem 1 g czterotlenku osmu w 50 cm³ absolutnego eteru i pozostawia przez 3 dni w temperaturze pokojowej. Następnie ciemny roztwór odparowuje się najpierw na kąpieli wodnej, a po tym w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie 10 cm³ benzenu i 50 cm³ alkoholu, otrzymany roztwór zadaje na gorąco roztworem 2 g wodorotlenku potasowego i 2 g krystalicznego siarczynu sodowego w 12 cm³ wody i gotuje mieszaninę przez 3 godziny pod chłodnicą zwrótną. Następnie w celu lepszego wytrącenia dodaje się jeszcze przesączonej mieszaniny 2 cm³ nasyconego wodnego roztworu soli kuchennej z 8 cm³ alkoholu i gotuje dalej przez godzinę, pozwalając oddestylować się benzenowi i zastępując go w ten sposób nasyconym alkoholowym roztworem soli kuchennej. Następnie sączy się na gorąco i przemywa wyczerpująco ciepłym alkoholem, nasyconym solą kuchenną.

Przesące alkaliczne, które powinny być zabarwione najwyżej lekko żółtawo, po dodaniu wody zakwasza się kwasem octowym do reakcji lekko kwaśnej wobec papierka lakmusowego, aby uniknąć pienienia się po czym w próżni odpędza się całkowicie alkohol. Następnie dodaje się kwasu solnego do reakcji kwaśnej wobec papierka kongo i wytrząsa z eterem. Roztwory eterowe, przemyte małą ilością wody suszy się nad siarczanem sodu i zadaje eterowym roztworem dwuazometanu aż do trwałego zabarwienia żółtego. Po 10 minutach przemywa się wodnym roztworem kwasu solnego, roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Otrzymuje się jasnobrunatną pozostałość, która po kilku godzinach krzepnie na masę krystaliczną.

W celu oczyszczenia masę rozpuszcza się w benzenie, zadaje poczwórną ilością eteru naftowego i sączy przez kolumnę z 30 g tlenku glinowego. Przesące, eluowane przy pomocy mieszaniny benzenu z eterem naftowym (1:1, a także przesące, eluowane przy pomocy benzenu absolutnego, dają po odparowaniu pozostałości, które z małej ilości absolutnego eteru z eterem naftowym krystalizują pierwsza w

postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 83 — 85°C, a druga w postaci zaostzonych grubych igieł, zebranych w pęczki o temperaturze topnienia 103 — 104°C. Jest to eter metylowy kwasu 11,12-dwuoksycholanowego, tworzący izomery krystaliczne. Skręcalność właściwa preparatu o temperaturze topnienia 83 — 85°C $[\alpha]_D^{16} = +11,30 \pm 1^\circ$ ($c = 1,86$ w metanolu). Preparat o temperaturze topnienia 103 — 104°C wykazuje skręcalność właściwą $[\alpha]_D^{15} = +12,20 \pm 1^\circ$ ($c = 1,973$ w metanolu).

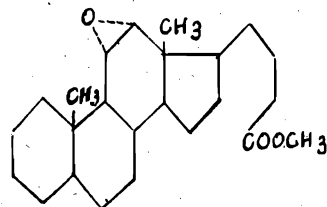
Oba preparaty nie są identyczne z przypuszczalnie stereoizomerycznym estrem metylowym kwasu 11,12-dwuoksycholanowego, który otrzymuje się z kwasu $\Delta^{11,12}$ -cholenowego przez potraktowanie nadmanganianem potasu i następne zmetylowanie, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IX.

30 mg estru metylowego kwasu 11,12-dwuoksycholanowego o temperaturze topnienia 83 — 85°C lub 103 — 104°C gotuje się przez 15 minut z roztworem 8 mg wodorotlenku potasowego w 0,5 cm³ metanolu. Następnie dodaje się trochę wody, usuwa metanol w próżni i po dodaniu kwasu solnego wytrząsa z eterem. Roztwór eterowy przemycia się wodą, suszy nad siarczanem sodu, mocno stęża i zadaje pentanem. Tak otrzymany wolny kwas 11,12-dwuoksycholanowy krystalizuje w postaci małych igieł, połączonych w zwarte grudki o temperaturze topnienia 211 — 214°C.

100 mg estru metylowego kwasu 11,12-dwuoksycholanowego o temperaturze topnienia 83 — 85°C lub 103 — 104°C gotuje się pod chłodnicą zwrotną z 0,6 cm³ bezwodnika kwasu octowego i 1 cm³ pirydyny w ciągu 8 godzin. Następnie odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy przemycia kwasem solnym, roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość po przekrystalizowaniu z metanolu daje ester metylowy kwasu 11,12-dwuaoetoksycholanowego w postaci bezbarwnych pałeczek o temperaturze topnienia 108 — 110°C. Skręcalność właściwa wynosi $[\alpha]_D^{13} = +1,50 \pm 1^\circ$ ($c = 1,94$ w acetonie).

Przykład XI. 300 mg estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -cholenowego rozpuszcza się w 60 cm³ acetonu, zadaje roztworem 222 mg bromoacetamidu (2 mole) i pozostawia w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Aceton usuwa się w próżni, pozostałość zadaje wodą

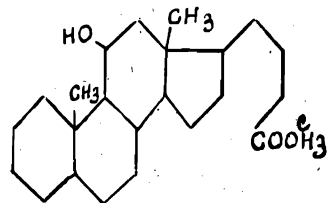
i wyciąga eterem. Roztwór eterowy przemycia się roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość przerabia się w kolumnie z tlenkiem glinu, stosowanej do chromatografii. Najpierw eluuje się dwubromek o temperaturze topnienia 101,5 — 103,5°C. Dalsze składniki, eluowane eterem naftowym i mieszaniną eteru naftowego z benzenem (3:7) dają po przekrystalizowaniu z metanolem α -tlenek o temperaturze topnienia 64,4 — 65,5°C i o wzorze:



Dalsze eluaty zawierają prawdopodobnie ester metylowy kwasu 9,11-dwubromo-12-oksycholanowego, ponieważ odbromowanie tego produktu pyłkiem cynkowym i następne utlenienie kwasem chromowym dają ester metylowy kwasu $\Delta^{9,11}$ -12-ketocholenowego.

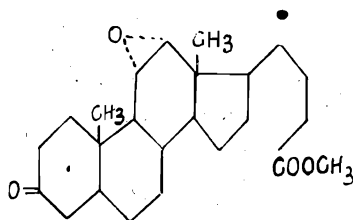
Ten sam α -tlenek można również otrzymać, jeżeli surowy produkt reakcji z bromoacetamidem traktować pyłkiem cynkowym albo innymi środkami, odszczepiającymi chlorowcowodór.

86 mg opisanego α -tlenku o temperaturze topnienia 64,5 — 65,5°C rozpuszcza się w 3 cm³ metanolu, zadaje taką ilością niklu Raney'a jaką otrzymuje się z 390 mg stopu i uwodornia w autoklawie obrotowym przez 2,5 godzin pod ciśnieniem 120 atmosfer w temperaturze 100°C. Po przesączeniu odparowuje się roztwór reakcyjny, pozostałość rozpuszcza w eterze, przemycia roztwór eterowy roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się przez tlenek glinu. Składniki, eluujące się eterem naftowym, krystalizuje się z metanolu otrzymując małą ilość estru metylowego kwasu cholanowego. Za pomocą mieszanin benzenu z eterem naftowym (1:9 do 3:7) eluuje się opisany już w przykładzie III ester metylowy kwasu 11-oksycholanowego o temperaturze topnienia 87 — 88°C. Odpowiada mu wzór:



Utleniany kwasem chromowym w lodowatym kwasie octowym daje on z wydajnością prawie ilościową ester metylowy kwasu 11-ketocholanowego o temperaturze topnienia 88° C.

Przykład XII. 500 mg estru metylowego kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-ketocholanowego o temperaturze topnienia 120° — 122° C rozpuszcza się w 40 cm³ acetonu, zadaje roztworem 350 mg bromoacetamidu (2 mole) w 10 cm³ wody i pozostawia przez 16 godzin w temperaturze pokojowej. Po dodaniu wody usuwa się aceton w próżni i wyciąga pozostałość eterem. Roztwór eterowy przemywa się rozcieńczonym roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się przez 20 g tlenku glinowego. Frakcje eluowane benzenem, a także mieszaniną benzenu z eterem (50:1), dają ester metylowy kwasu 3-keto-11,12-dwubromocholanowego w postaci bezbarwnych igieł (z mieszaniny eteru z eterem naftowym) o temperaturze topnienia 136 — 138° C. Z estru tego można przez odbromowanie odzyskać z powrotem materiał wyjściowy. Dalsze frakcje, eluowane mieszaninami benzenu z eterem o wzrastającej zawartości eteru, a także czystym eterem dają po przekrystalizowaniu z eteru naftowego ester metylowy kwasu 11,12- α -tlenko-3-ketocholanowego o temperaturze topnienia 122 — 124° C i o wzorze:

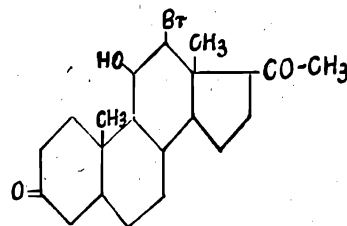


Dalsze składniki, eluowane mieszaniną eteru z metanolem (9:1) dają po utlenianiu kwasem chromowym i odbromowaniu pyłkiem cynkowym ester metylowy kwasu $\Delta^9,11$ -3,12-dwuketocholanowego.

Z opisanego tlenku otrzymuje się przez uwoornienie produkt redukcji, który po acetylowaniu bezwodnikiem octowym i pirydyną w temperaturze pokojowej daje obok estru metylowego kwasu 3-acetoksy-11-oksycholanowego o temperaturze topnienia 146 — 148° C, opisanego w przykładzie V, jeszcze ester o temperaturze topnienia 141 — 142° C stereoizomeryczny w położeniu 3. Jego skręcalność właściwa wynosi $(\alpha)_D^{20} = +50^\circ$ (w acetonie).

Przykład XIII. a) 650 mg $\Delta^{11,12}$ -pregnano-3, 20-dionu o temperaturze topnienia

131 — 133° C (jaki można otrzymać np. z pregnano-12-olo-3, 20-dionu o temperaturze topnienia 182 — 184° C przez zbenzoylowanie i następne odszczepienie kwasu benzoowego) rozpuszcza się w 100 cm³ acetonu, zadaje 0,3 g N-bromoacetamidu i 40 cm³ wody i pozostawia przez 15 godzin w temperaturze 20° C. Początkowo bezbarwny roztwór barwi się po kilku godzinach żółto, lecz po 15 godzinach jest znowu bezbarwny. Po dodaniu małej ilości wody usuwa się aceton w próżni, przy czym główna ilość materiału organicznego osadza się na ścianie kolby w postaci żywicowatej masy. Wodę zlewa się i przemywa żywicę jeszcze dwa razy małą ilością świeżej wody. Odlane wody przemywania wytrząsa się dwa razy z dużą ilością eteru, a żywicę osobno zadaje się małą ilością eteru absolutnego, przy czym duża ilość kryształów pozostaje nierozpuszczona. Odsysa się je, dobrze przemywa eterem i suszy w próżni. Są to przeważnie trójkątne bezbarwne płytki, topniejące w temperaturze około 238 — 245° C z rozkładem. Związek ten jest chlorowcohydryną o wzorze:



b) 420 mg tej krystalicznej chlorowcohydryny zawiesza się w 25 cm³ chloroformu możliwie wolnego od alkoholu, zadaje 10 cm³ najczystszego lodowatego kwasu octowego, a następnie 5 cm³ 2%-ego roztworu trójtlenku chromu w lodowatym kwasie octowym (100 mg CrO₃) i pozostawia w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Następnie usuwa się chloroform możliwie dokładnie w próżni stosując temperaturę kąpieli 20° C. Pozostałość zadaje się 10 cm³ lodowatego kwasu octowego i 2,5 cm³ 2%-ego roztworu kwasu chromowego i znowu pozostawia w temperaturze 20° C. Gdy po 3 godzinach nie udaje się wykryć obecności wolnego kwasu chromowego dodaje się ponownie 2,5 cm³ 2%-ego roztworu tego kwasu, powtarzając ten zabieg dopóty, aż po 3-godzinny stan u da się wyraźnie stwierdzić obecność kwasu chromowego. Łącznie potrzeba około 21 cm³ 2%-ego roztworu (420 mg CrO₃). Zwykła przeróbka daje 12-bromopregnano-3,11,20-trion w postaci bezbarwnych blaszek o temperaturze topnienia 176 — 184° C.

c) 240 mg tego ketobromku rozpuszcza się w 10 cm³ lodowatego kwasu octowego zadaje 400 mg pyłu cynkowego i poruszając naczynie ogrzewa się przez 15 minut do temperatury 80°C. Przez odsączenie, stężenie roztworu w próżni, zadanie wodą i wyciągnięcie eterem otrzymuje się pregnano-3, 11,20-trion w postaci igieł połączonych w grudki o temperaturze topnienia 154 — 156°C.

Ługi macierzyste ze stadium reakcyjnego a) utlenia się podobnie jak pod b) i produkt utleniania odbromowuje się razem z ługami macierzystymi ze stadium b. W ten sposób udaje się obok dalszej ilości pregnano-3,11,20-trionu otrzymać między innymi nieco $\Delta^9,11$ -pregneno-3,12,20-trionu o temperaturze topnienia 184 — 186°C.

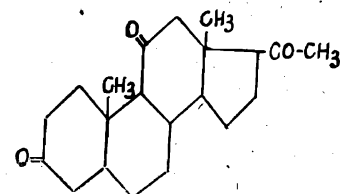
d) 66 mg pregnano-3,11,20-trionu rozpuszcza się w 2 cm³ najczystszej lodowatego kwasu octowego, zadaje małą kroplą 30%-ego roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym, a następnie kołyszając, zadaje się roztworem 31,4 mg bromu w 1 cm³ lodowatego kwasu octowego, przy czym brom zostaje prawie natychmiast zużyty. Po odbarwieniu odparowuje się do sucha przy temperaturze kąpieli 20°C, pozostałość zadaje małą ilością eteru i jeszcze raz dobrze suszy w próżni. Po ponownym rozpuszczeniu w eterze absolutnym wydzielają się wkrótce igły, połączone w grudki, które po przemyciu eterem topnieją w temperaturze 158 — 160°C. Jest to 4-bromopregnano-3,11,20-trion.

e) 127 mg tego bromku gotuje się w 2 cm³ absolutnej pirydyny przez 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu w próżni rozpuszcza się pozostałość w eterze, roztwór przemycia rozcieńczonym kwasem solnym, roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Następnie w kolbie do destylacji cząsteczkowej wykonywa się destylację w wysokiej próżni, stosując temperaturę kąpieli 170°C. Destylat krystalizuje z eteru. Otrzymane ziarenka w celu dalszego oczyszczania chromatografuje się przez małą kolumnę z 1 g tlenku glinowego. Pierwsze frakcje eluowane mieszaniną benzenu z eterem naftowym (1:4) dają jeszcze kryształy nieczyste.

Dalsze frakcje eluowane mieszaniną benzenu z eterem naftowym, a także absolutnym benzenem dają po przekrystalizowaniu z eteru bezbarwne pałeczki o temperaturze topnienia

173 — 175°C i skręcalności właściwej $(\alpha)_D^{18}$

$= + 243.5^\circ \pm 6^\circ$; $(\alpha)_{5461}^{18} = + 283^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,382$ w acetonie). Przygotowany z kortykosteronu 11-ketoprogesteron (Helv. Chim. Acta tom 23 str. 684 (1940) o wzorze:



wykazuje w tych samych warunkach tę samą temperaturę topnienia oraz tę samą skręcalność właściwą. Próba topnienia mieszaniny nie daje obniżenia temperatury topnienia.

Przykład XIV. Materiał wyjściowy stosowany w tym przykładzie można wytwarzać sposobem opisanym w patencie nr 33750 albo też jak niżej:

Ester metylowy kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-oksyetiocholenowego zmydla się, acetyluje, przeprowadza za pomocą chlorku tionylu w chlorek kwasowy i ten ostatni wprowadza w reakcję z nadmiarem eterowego roztworu dwuazometanu. Surowy zacetylowany dwuazoketon zmydla się ługiem sodowym w temperaturze pokojowej i przeprowadza otrzymany oksydwuazoketon przez ogrzewanie z lodowatym kwasem octowym w $\Delta^{11,12}$ -21-acetoksypregneno-3-olo-20-on. Ten związek przez gotowanie z benzenem, acetonem i fenolanem glinowym albo przez stanie z obliczoną w przybliżeniu ilością kwasu chromowego w lodowatym kwasie octowym przeprowadza się w $\Delta^{11,12}$ -21-acetoksypregneno-3,20-dion, który można oczyścić przez chromatografowanie lub przez przekrystalizowanie z eteru. Do następującej reakcji można jednak również stosować produkty, topniejące nieostro.

1 część $\Delta^{11,12}$ -21-acetoksypregneno-3,20-dionu rozpuszcza się w 25 częściach acetonu, zadaje roztworem 0,75 części N-bromoacetamidu w 6 częściach wody i pozostawia przez 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się jeszcze około 6 części wody, usuwa aceton w próżni, a pozostałość wytrząsa kilkakrotnie z eterem. Roztwór eterowy, przemity roztworem sody, suszy się i odparowuje. Kryształiczną pozostałość rozpuszcza się w 18 częściach najczystszej lodowatego kwasu octowego zadaje 18 częściami 2%-ego roztworu trójtlenku chromu i pozostawia przez 16 godzin w temperaturze 18°C. Następnie dodaje się jeszcze raz 2 części 2%-ego roztworu trójtlenku chro-

mowego, powtarzając ten zabieg dopóty, aż po 5 godzinnym staniu w próbce roztworu reakcyjnego uda się stwierdzić jeszcze nieco kwasu chromowego. Następnie stęży się w próżni do małej objętości, stosując temperaturę kąpeli 30°C, zadaje wodą i wytrząsa z eterem. Roztwór eterowy zadaje się 0,6 części pyłu cynkowego i 0,5 części bezwodnego octanu sodowego. Poruszając naczyniem mocno się stęży, zadaje 3 częściami lodowatego kwasu octowego i ogrzewa całość przez 15 minut na wrzącej kąpeli wodnej. Następnie sączy się, przemywa eterem, przesącza stęży w próżni, pozostałość zadaje wodą i wytrząsa z dużą ilością eteru. Roztwór eterowy, przemyty rozcieńczonym kwasem solnym, roztworem sody i wodą i wysuszony nad siarczanem sodu daje 0,9 — 1 części produktu surowego, który oczyszcza się za pomocą chromatografowania.

Składniki dające się eluować absolutnym benzenem krystalizują z mieszaniny eteru z eterem naftowym w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 152 — 154°C. Produkt wykazuje skręcalność właściwą $(\alpha)_D^{25} = +107^{\circ}$ (aceton), odpowiada wzorowi $C_{23}H_{32}O_5$ i redukuje szybko alkaliczny roztwór srebrnodwuaminowy w temperaturze pokojowej. Jest to 21-acetoksypregnano-3,11,20-trion.

Ten sam związek można również wytworzyć z $\Delta^{11,12}$ -21-acetoksypregnano-3-olo-20-onu (otrzymanego z kwasu $\Delta^{11,12}$ -3-acetoksytiocholenowego poprzez chlorek kwasowy i dwuazoketon) przez wprowadzenie tego związku bezpośrednio w reakcję z 3 molami bromoacetamidu, utlenienie i odbromowanie. Najprościej, jest tutaj stosować bezpośrednio mieszaninę związków izomerycznych w położeniu 3, otrzymywaną z produktu, powstającego podczas redukcji estru 3-ketokwasu.

Przez zmieszanie 10 części bromu z 384 częściami lodowatego kwasu octowego przygotowuje się normalny roztwór bromu. 9,6 części produktu o temperaturze topnienia 152 — 154°C rozpuszcza się w 50 częściach lodowatego kwasu octowego i najpierw zadaje się 2 kroplami powyższego roztworu bromu. Po kilku minutach następuje nagłe odbarwienie, po czym oziębiając i poruszając naczyniem dodaje się powoli jeszcze 48 części roztworu bromu, który odbarwia się prawie natychmiast. Po odparowaniu w próżni przy temperaturze kąpeli 25°C następuje krystalizacja. Bezbarwne kryształy przemyte eterem topią się w temperaturze 180 — 185°C. Związek ten jest octanem 4-bromopregnano-3,11,20-triono-21-olu.

Ten bromek gotuje się ze 100 częściami bezwodnej pirydyny przez 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu w próżni rozpuszcza się pozostałość w dużej ilości eteru, roztwór eterowy przemywa małą ilością rozcieńczonego kwasu solnego, roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie, przepuszczając przez słup tlenku glinowego, przy czym pierwsze frakcje eluowane benzenem dają kryształy topiące się w niskiej temperaturze i nieostro. Dalsze frakcje eluowane benzenem, a także mieszaniną benzenu z eterem, dają po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem bezbarwne igły o temperaturze topnienia 175 — 178°C i o skręcalności właściwej

$$(\alpha)_D^{25} = +211^{\circ} \pm 3^{\circ} \quad (c = 0,676 \text{ w acetonie}).$$

Związek ten jest octanem $\Delta^4,5$ -pregnano-3,11,20-triono-21-olu (octan dehydrokortykosteronu). Próbką najczystszej naturalnej octanu dehydrokortykosteronu topi się w tych samych warunkach w temperaturze 177 — 179°C, z produktem syntetycznym nie wykazuje obniżenia temperatury topnienia i wykazuje tę samą skręcalność właściwą.

Przez zmydlenie metanolem roztworem kwasu solnego albo wodnometanolem roztworem dwuwęglanu potasowego otrzymuje się wolny dehydrokortykosteron o temperaturze topnienia 174 — 180°C. Związek ten można następnie w znany sposób przeprowadzić w dowolne estry, np. propionian, palmitynian, benzoosan, bursztynian, maślan, fosforany albo węglany.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związków szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego, zawierających w pierścieniu C tlen albo grupy zawierające tlen, znamienny tym, że związki tego szeregu wykazujące w rdzeniu podwójne wiązanie przy atomie węgla 11, traktuje się środkami, które są zdolne przy zniesieniu tego podwójnego wiązania do wytwarzania produktów przyłączenia, w których co najmniej jedna z wartościowości, biorących pierwotnie udział w wiązaniu podwójnym, zostaje wysycona tlenem, po czym na powstałe produkty działa się ewentualnie środkami utleniającymi albo redukującymi lub takimi środkami, które powodują izomeryzację ugrupowania tlenkowego na postać ketonową.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiały wyjściowe stosuje się

związki szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego, które w położeniu 11, 12 zawierają podwójne wiązanie.

- 3 Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że jako środki zdolne do zniesienia podwójnego wiązania z wytworzeniem produktów przyłączenia, w których co najmniej jedna z wartościowości, biorących pierwotnie udział w wiązaniu podwójnym, zostaje wysyconą tlenem, stosuje się kwasy podchlorowcowe, ich sole, etery lub estry albo takie mate-

riały, które w obecności wody odszczepiają kwas podchlorowcowy.

4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamienny tym, że otrzymane produkty traktuje się następnie środkami zmydlającymi, estyfikującymi, chlorowcującymi albo odszczepiającymi kwasy, użytymi pojedynczo albo w kombinacji i w dowolnej kolejności.

N. V. Organon

Zastępcy: Inż. W. Römer i Mgr J. Schoeppingk
rzecznicy patentowi