

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 32234

Kl. 12 o, 25/03

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Bazyleja

Sposób wytwarzania produktów utlenienia nasyconych lub nienasyconych steryn albo kwasów żółciowych z częściowo lub całkowicie rozszczepionym łańcuchem bocznym

Zgłoszono 30 października 1937

Udzielono 28 września 1943

Pierwszeństwo: 29 kwietnia 1937 (Szwajcaria)

Co7c 169/00

Wiadomo, że można otrzymywać nasycone względnie nienasycone wielordzeniowe podstawione ketony pierścieniowe, jeżeli nasycone lub nienasycone w rdzeniu steryny albo kwasy żółciowe względnie ich pochodne i produkty rozkładu, których obecne w rdzeniu grupy wodorotlenowe wskutek podstawienia, a ewentualnie obecne w rdzeniu wiązania podwójne wskutek przejściowego zabezpieczenia nie ulegają utlenieniu, traktuje się środkami utleniającymi, a z obojętnych nielotnych produktów utlenienia wydziela się zawarte w nich wielordzeniowe ketony pierścieniowe, i ewentualnie istniejące grupy estrowe lub

podobne przeprowadza się z powrotem w grupy wodorotlenowe.

Steryny albo kwasy żółciowe z niezaabezpieczoną grupą wodorotlenową poddawano już utlenieniu, jednakże z produktów utlenienia nie wyosabniano związków, zawierających niezmienny rdzeń sterynowy i częściowo lub całkowicie rozszczepiony łańcuch boczny.

Obecnie stwierdzono, że można otrzymywać produkty utlenienia nasyconych lub nienasyconych steryn albo kwasów żółciowych z częściowo lub całkowicie rozszczepionym łańcuchem bocznym, jeżeli na takie steryny albo kwasy żółciowe względnie ich pochodne, produkty rozkładu i produkty

przemiany, zawierające w rdzeniu wolne grupy wodorotlenowe względnie karbonylowe, ewentualnie zabezpieczone przejściowo podwójne wiązania rdzeniowe, będzie się działało środkami utleniającymi, jak np. kwasem chromowym, nadmanganianem, nadtlenkami lub czteroocetanem ołowiu, albo też jeżeli utlenienie będzie się przeprowadzało na drodze elektrolitycznej, ewentualnie w obecności tlenu albo związków przenoszących tlen, jak nadtlenku ołowiu, i jeżeli z mieszaniny utlenionej wydzieli się nielotne produkty utlenienia, wytworzone za pomocą zabiegu całkowitego albo częściowego rozszczepienia łańcucha bocznego. Takie przejściowe zabezpieczenie istniejących wiązań podwójnych w rdzeniu można np. osiągnąć przez przyłączenie do nich chlorowca względnie chlorowcowodoru. Po skończonym utlenieniu działa się następnie w celu przywrócenia podwójnych wiązań na produkty utlenienia, w dowolnym stadium oczyszczania, środkami odszczepiającymi chlorowiec względnie chlorowcowodór, jak np. pyłkiem cynkowym i kwasem octowym, pyłkiem cynkowym i metanolem, jodkami potasowców albo katalitycznie pobudzonym wodorem względnie zasadami trzeciorzędowymi, jak pirydyną, dwumetyloaniliną albo ługami potasowcowymi.

Kwasy karbonowe, wytworzone przez częściowe rozkładowe utlenienie steryn albo kwasów żółciowych i zawierające w rdzeniu grupę karbonylową, których grupa karboksylowa znajduje się w łańcuchu bocznym albo na jego miejscu, otrzymuje się z utlenionej mieszaniny, np. za pomocą materiałów o odczynie zasadowym, w postaci soli tych kwasów i oczyszcza się wydzielone kwasy np. ponownie poprzez ich sole i (albo) przez przekrystalizowanie albo też poprzez wytwarzanie estrów, amidów, pochodnych z odczynnikami na ketony lub przez cząstkową sublimację.

Obojętne nielotne związki wielokarbo-

nylowe, powstałe w wyniku częściowego albo całkowitego rozszczepienia łańcucha bocznego steryn albo kwasów żółciowych, jak np. wieloketony lub ketonoaldehydy, np. po usunięciu kwaśnych i łatwo lotnych składników, oddziela się od siebie oraz od obecnych związków jednokarbonylowych za pomocą fizycznych i chemicznych metod rozdzielania albo za pomocą tylko chemicznych sposobów rozdzielania, jak np. przez zastosowanie środków będących odczynnikami na ketony, przez ługowanie związków wielokarbonylowych stężonymi roztworami środków kwaśnych, przez np. cząstkową krystalizację lub sublimację w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem. Jako środki kwaśne stosuje się zwłaszcza mocne kwasy, jak np. kwas solny, bromowodorowy, kwasy nadchlorowcowe (kwas nadchlorowy), kwas siarkowy, kwasy alkylosiarkowe, kwas fosforowy lub kwas mrówkowy. Za pomocą tych środków udaje się oddzielić produkty wyjściowe i produkty uboczne od produktów końcowych, posiadających grupę ketonową, a prócz tego co najmniej jedną jeszcze grupę zawierającą tlen, ponieważ w wyżej wspomnianych środkach kwaśnych rozpuszczają się tylko te zawierające więcej tlenu związki. Z roztworów tych można związki powyższe odzyskiwać z powrotem w postaci czystej względnie w postaci mieszaniny zawierającej je w ilości przeważającej, mianowicie przez rozcieńczenie wodą i przez wyługowanie rozpuszczalnikami organicznymi, niemieszającymi się z wodą, jak np. eterem, eterem izopropylowym, benzenem, heksanem lub eterem naftowym. Jako odczynniki na ketony stosuje się celowo hydrazynę albo hydroksyloaminę względnie ich pochodne, jak np. semikarbazyd, tiosemikarbazyd, aminoguanidynę, fenylohydrazynę, obojętnie lub zasadowo podstawione acylohydrazydy, np. chlorowodorek trójmetyloaminoacetylohydrazidu, następnie kwaśny siarczyn itd. Oczywiście moż-

na również stosować łącznie wyżej wyszczególnione metody rozdzielania.

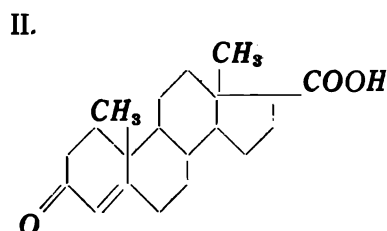
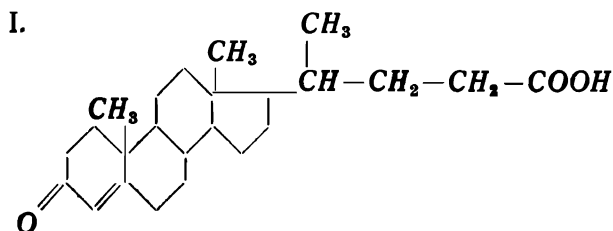
Odpowiednimi materiałami wyjściowymi, które poddaje się rozkładowi utleniającemu, są np. cholestenon, sitostenon, cynchon, stygmastadienon, cholestanon, koprostanon, cholesteryna, allocholesteryna, sitosteryna, stygmasteryna, cynchol, dwuhydrocholesteryna, koprosteryna, dwubromo- albo dwuchlorocholesteryna, dwubromo- albo dwuchlorocholestenon, chloro- albo bromocholestenon, kwasy 3-oksy- względnie 3-ketocholenowe, kwas litocholowy, dezoksycholowy albo apocholowy. Dalej można również stosować pochodne względnie produkty przemiany kwasów żółciowych, jak np. estry albo amidy, albo związki, których grupa karboksylowa jest zastąpiona grupą karbinolową. Zamiast wspomnianych 3-ketozwiązków można stosować również ich odpowiednie estry enolowe. Oczywiście, jako materiały wyjściowe, mogą również służyć mieszaniny różnych steryn względnie kwasów żółciowych, zawierające rdzeniowe grupy wodorotlenowe względnie rdzeniowe grupy karboksylowe, o ile tylko mają one jednakową budowę rdzenia; poza tym produkty rozkładu steryn i kwasów żółciowych otrzymywane np. sposobem według wynalazku niniejszego przez zaledwie częściowe rozszczepienie łańcuchów bocznych.

Jeżeli, jako materiały wyjściowe, będzie się stosowało związki nasycone, jak np. cholestanon, dwuhydrocholesterynę albo dwuhydrositosterynę, to otrzymuje się nasycone produkty procesu, jak np. androstandion, allopregnardion, norcholestan-

dion-(3,25), kwas 3-ketoallochołanowy albo kwas 3-ketoalioetiocholany.

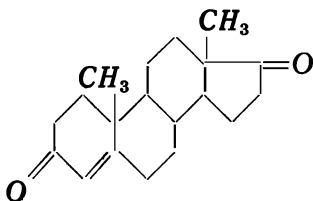
Jeżeli natomiast, jako materiały wyjściowe, będzie się stosowało związki nienasycone, jak np. cholestenon, cholesterynę albo stygmasterynę, to otrzymuje się produkty nienasycone, jak np. androstandiony, pregnandiony, norcholestendiony - (3,25), 3-ketobisnorcholeńaldehydy, kwasy 3-ketocholenowe albo kwasy 3-ketoetiocholany.

Przykład I. Do 1 części wagowej cholestenonu w 30 częściach wagowych lodowatego kwasu octowego energicznie mieszając w temperaturze 20°C dodaje się stopniowo w ciągu 4 godzin 1,4 części wagowych trójtlenku chromu rozpuszczonego w 90%-owym kwasie octowym. W tej samej temperaturze mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 24 godzin, następnie rozkłada się nadmiar kwasu chromowego za pomocą metanolu i roztwór mocno zagęszcza się w próżni. Pozostałość rozcieńcza się wodą i w ciągu godziny poddaje destylacji próżnowej z parą wodną. Następnie wyciąga się eterem aż do wyczerpania i roztwór eterowy wielokrotnie przemycza się 10%-owym kwasem siarkowym, n-ługiem sodowym i wodą. Podczas wyciągania ługiem wytrącają się trudno rozpuszczalne sole sodowe, z których przez wielokrotne zakwaszanie i wyciąganie ługiem, a także przekrystalizowywanie z kwasu octowego albo acetonu można otrzymać kwas Δ^4 -3-ketocholenowy o punkcie topnienia 186°C i o wzorze I. W jego ługach macierzystych znajdują się jeszcze mniejsze ilości kwasu Δ^4 -3-ketoetiocholany o wzorze II.



Po odparowaniu eteru z roztworu eterowego pozostałość rozciera się z alkoholem metylowym i w ten sposób odzyskuje główną ilość niezmienionego materiału wyjściowego. Następnie przesącz alkoholem odparowuje się, a pozostałość po odparowaniu rozpuszcza w eterze naftowym. Tak otrzymany roztwór kilkakrotnie wyciąga się stężonym kwasem solnym. Po oddzieleniu rozcieńcza się roztwór w kwasie dużą ilością wody i wstrząsa z eterem izopropylowym. Roztwór eterowy przemywa się, jak zwykle, suszy i całkowicie uwalnia od rozpuszczalnika. Pozostałość, zawierającą związki wielokarbonyłowe, wprowadza się bezpośrednio albo po uprzedniej destylacji w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem w alkoholowym roztworze z dodatkiem nieco octowego kwasu lodowatego.

III.



Androstendion ten, Δ^4 -etiocholendion-(3,17), podczas badania na działanie hormonu męskiego w próbie na wzrost grzebienia u kapłona okazał się bardzo aktywny natomiast Δ^4 -pregnendion-(3,20) jest identyczny z hormonem ciała żółtego.

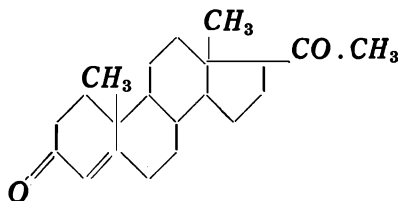
Zamiast soli zasadowo podstawionego acetylohydrazynu można z równym powodzeniem stosować inne odczynniki na ketony, jak np. octan semikarbazyny. Można jednak również zastosować inną metodę oczyszczania względnie rozdzielania, jak np. cząstkową krystalizację względnie sublimację.

Jeżeli np. będzie się utleniało w podobny sposób sitostenon, cynchon, albo stigmastadienon, to otrzymuje się te same produkty końcowe.

Opisane utlenianie można prowadzić również po dodaniu chlorowca, jak np. chlo-

tego w reakcję z solą trójmetyloaminoacetylohydrazyny. Po mocnym rozcieńczeniu wodą wyciąga się eterem, zadaje wodny roztwór kwasem mineralnym, wyciąga eterem po staniu przez pewien czas, przemywa roztwór eterowy wodą, odparowuje go i pozostałość poddaje się krystalizacji cząstkowej w obecności małej ilości węgla kostnego z heksanu albo rozcieńczonego alkoholu. Cząstkową krystalizację można stosować łącznie ewentualnie z cząstkową sublimacją pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem; udaje się w ten sposób rozdzielić dwa dwuketony: androstendion Δ^4 -etiocholendion-(3,17) o wzorze III i o punkcie topnienia 173—174°C oraz Δ^4 -pregnendion-(3,20) o wzorze IV o punkcie topnienia 129°C.

IV.



ru albo bromu, przy czym udaje się otrzymywać szczególnie korzystne wydajności.

Przykład II. 1 część wagową dwubromocholesteryny energicznie mieszając ogrzewa się do 25°C z 32 częściami wagowymi lodowatego kwasu octowego, następnie w ciągu 4 godzin stopniowo dodaje się 1,2 części wagowych trójtlenku chromu w postaci roztworu w lodowatym kwasie octowym albo w postaci stałej i miesza się w tej temperaturze jeszcze w ciągu 16 godzin. Nadmiar kwasu chromowego rozkłada się przez dodanie metanolu i mocno zagęszcza roztwór w próżni. Pozostałość rozcieńcza się wodą i poddaje w ciągu godzinny destylacji próżniowej z parą wodną. Następnie wyciąga się eterem aż do wy-czerpania i roztwór eterowy wielokrotnie przemywa się 10%-owym kwasem siarkowym, nasyconym wodnym roztworem kwaś-

nego węglanu sodowego i wodą. Po odparowaniu roztworu eterowego pozostałość w celu odszczepienia bromu rozpuszcza się w 95%-owym kwasie octowym, roztwór pozostawia się w spokoju w ciągu pewnego czasu z pyłkiem cynkowym, a następnie energicznie mieszając ogrzewa się go w ciągu 15 minut na wrzącej kąpeli wodnej. Wówczas odsącza się, roztwór w kwasie octowym rozcieńcza się dużą ilością wody, wyciąga eterem i przemywa roztwór eterowy wodą oraz n-lugiem sodowym, przy czym strącają się trudno rozpuszczalne sole sodowe opisanych w przykładzie I kwasów karbonowych, zawierających grupę karbonylową w rdzeniu, tj. sole kwasu Δ^4 -3-ketocholenowego oraz Δ^4 -3-ketoetiocholenowego. Roztwór eterowy przemywa się jeszcze dużą ilością wody, odparowuje, pozostałość rozciera się z alkoholem metylowym i przez przesączanie oddziela główną ilość cholestenonu wytworzonego z materiału wyjściowego, niezmienionego w łańcuchu bocznym. Przesącz uwalnia się w próżni od rozpuszczalnika i pozostały olej rozpuszcza się w benzenie. Z roztworu benzenowego wyciąga się następnie związki wielokarbonylowe, najlepiej stężonym roztworem środka kwaśnego. Po rozcieńczeniu tego roztworu wodą wstrząsa się z eterem, a następnie roztwór eterowy odparowuje. Pozostałość bezpośrednio albo po uprzedniej destylacji w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem wprowadza

się w reakcję z alkoholowym roztworem octanu semikarbazydu.

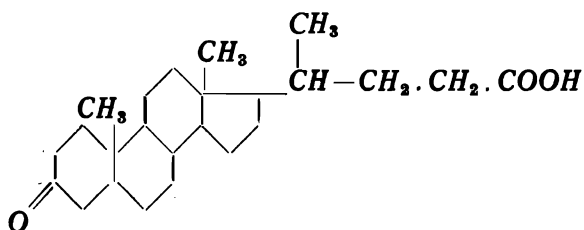
Strącony osad przerabia się dalej odpowiednio do przykładu I i otrzymuje znowu opisane w nim obydwa dwuketony.

Zamiast dwubromku cholesteryny można również, jako produkt wyjściowy, stosować cholesterynę, a bromowanie, utlenianie oraz odbromowywanie wykonywać w jednym zabiegu.

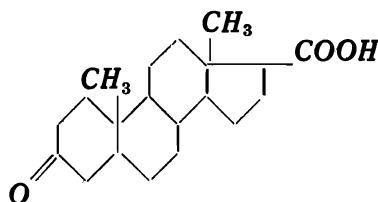
Te same produkty końcowe otrzymuje się również, jeżeli jako produkty wyjściowe będzie się stosowało np. dwubromositosterynę, dwubromostygmasterynę, dwubromek cholestenonu lub dwubromek sitostenonu. Jeżeli zamiast pyłkiem cynkowym i lodowatym kwasem octowym odbromowywanie będzie się wykonywało każdorazowo w środowisku obojętnym, jak np. za pomocą cynku i benzenu albo metanolu, to zamiast związków Δ^4 -nienasyconych otrzymuje się odpowiednie Δ^5 -nienasycone związki.

Przykład III. Dwuhydrocholesterynę utlenia się w sposób podobny do podanego w przykładzie I i otrzymuje się kwasy 3-ketoallochołanowy oraz 3-ketoalloeiochołanowy o wzorach V i VI. Następnie otrzymuje się jako produkt surowy mieszaninę semikarbazonów, z której udaje się wyosobnić androstandion [etioallochołandion-(3,17)] o wzorze VII i o punkcie topnienia 133—134°C, jak również allopregnandion-(3,20) o wzorze VIII i o punkcie topnienia 204—204,5°C.

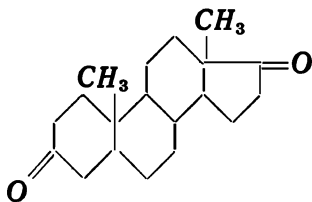
V.



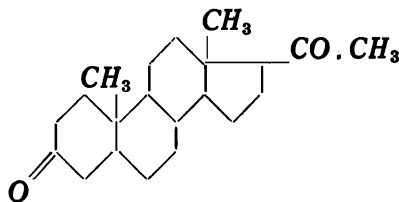
VI.



VII.



VIII.



W podobny sposób można przedsięwziąć również utlenienie cholesteryny ewentualnie z zabezpieczeniem podwójnego wiązania. Zaleca się przy tym utlenianie to przeprowadzać stopniowo, przy czym w pierwszym stadium grupa 3-karbinolowa zostaje utleniona do grupy karbonylowej.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania produktów utlenienia nasyconych albo nienasyconych steryn albo kwasów żółciowych z częściowo albo całkowicie rozszczepionym łańcuchem bocznym, znamienny tym, że na takie steryny albo kwasy żółciowe względnie ich pochodne, produkty rozkładu i przemiany, zawierające w rdzeniu wolne grupy wodorotlenowe względnie wolne grupy karbonyłowe, ewentualnie przy przejściowym zabezpieczeniu istniejących w rdzeniu wiązań podwójnych, działa się środkami utleniającymi i od mieszaniny utlenionej oddziela się nielotne produkty utlenienia, powstałe w wyniku częściowego lub całkowitego rozszczepienia łańcucha bocznego.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny

tym, że powstałe w wyniku częściowego rozszczepienia łańcucha bocznego steryn albo kwasów żółciowych kwasy karbonowe, zawierające w rdzeniu grupę karbonyłową, których grupa karboksylowa znajduje się w łańcuchu bocznym albo bezpośrednio w rdzeniu, wydziela się z utlenionej mieszaniny i poddaje oczyszczaniu.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że obojętne nielotne związki wielokarbonyłowe, powstałe w wyniku częściowego lub całkowitego rozszczepienia łańcucha bocznego steryn lub kwasów żółciowych, po usunięciu kwaśnych i łatwo lotnych składników, niezmienionych produktów wyjściowych, jak również innych produktów ubocznych zadaje się odczynnikami na ketony i z otrzymanych ketopochodnych odzyskuje po uprzednim oczyszczeniu związki wielokarbonyłowe i oczyszcza je przez frakcjonowanie.

Gesellschaft für Chemische
Industrie in Basel

Zastępca: M. Skrzypkowski
rzecznik patentowy

