

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 30280

Kl. 12 o, 25/05

Schering-Kahlbaum A. G., Berlin

Cofc 169/26

Sposób wytwarzania pregnendionu (3,20) względnie pregnenol-(20)-onu (3)

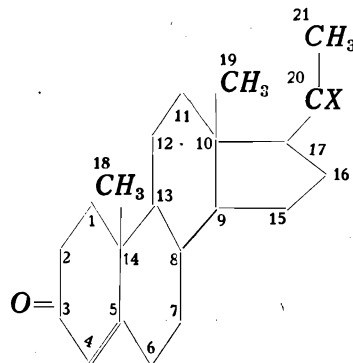
Zgłoszono 11 września 1935

Udzielono 2 stycznia 1942

Pierwszeństwo: 12 września 1934 dla zastrz. 1, 3, 5, 6; 31 października 1934 dla zastrz. 2, 4, 7 (Niemcy)

Wynalazek niniejszy dotyczy wytwarzania związków szeregu pregnenowego, zawierających grupy ketonowe i zwanych pregnenonami, a zwłaszcza dotyczy on wytwarzania takich pregnenonów, które zawierają grupę ketonową przy 3 atomie węgla w cząsteczce. Poza tym w łańcuchu bocznym związków pregnenowych przy 20 atomie węgla w cząsteczce może się znajdować również taki sam lub inny jeszcze podstawnik, zwłaszcza zaś może się w tym miejscu znajdować druga grupa ketonowa albo drugorzędowa grupa alkoholowa względnie grupa, którą za pomocą hydrolizy lub podobnego zabiegu można byłoby przekształcić w drugorzędową grupę alkoholową, jak np. drugorzędowa grupa o-acylowa lub o-alkylowa.

Związki szeregu pregnenowego, zawierające grupy ketonowe, które wytwarza się według wynalazku niniejszego, odpowiadają wzorowi $C_{21}H_{30}OX$ oraz wzorowi strukturalnemu:



w którym litera X oznacza O albo $\begin{smallmatrix} H \\ < \\ OH \end{smallmatrix}$ względnie grupę, którą za pomocą hydro-

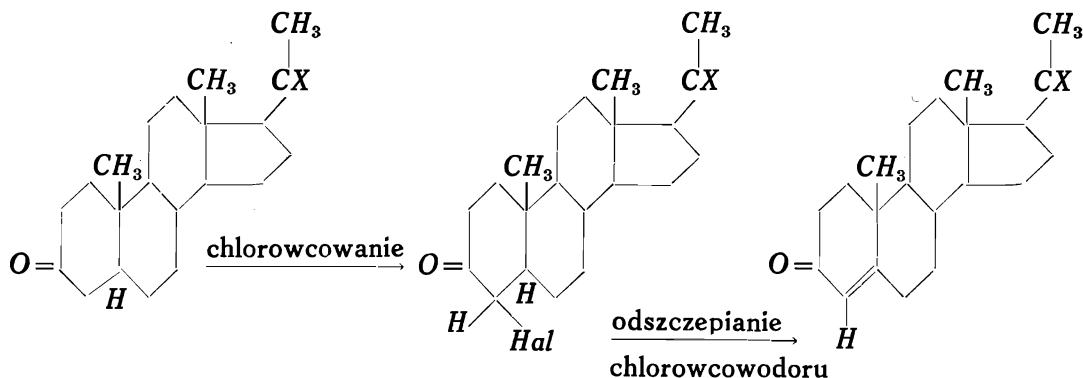
lize można przekształcić w grupę $\begin{smallmatrix} H \\ \text{<} \\ OH \end{smallmatrix}$,
jak np. grupę $\begin{smallmatrix} H \\ \text{<} \\ O\text{-acyl} \end{smallmatrix}$.

Wykryto, że takie związki szeregu pregnenowego, zawierające grupy ketonowe, można otrzymywać, jeśli na odpowiednie związki nasycone, zawierające grupy ketonowe, będzie się działało chlorowcem w ilości potrzebnej do wytworzenia związków jednochlorowcowych i od otrzymanych związków jednochlorowcowych odszczepi się chlorowcowodór.

Związki nasycone, zawierające grupy ketonowe i stosowane jako materiał wyjściowy przy wykonywaniu wynalazku niniejszego, jak np. tak zwane pregnandiony-(3,20) albo pregnanol-(20)-ony (3)

względnie ich pochodne, w których przy 20 atomie węgla w cząsteczce zamiast drugorzędowej grupy alkoholowej znajduje się grupa, którą przekształca się za pomocą hydrolizy lub podobnego zabiegu w drugorzędową grupę alkoholową, można otrzymywać w dowolny sposób przez bezpośrednie wyodrębnianie związków tych z materiałów występujących w przyrodzie, bądź też na drodze syntetycznej przez przekształcanie innych związków.

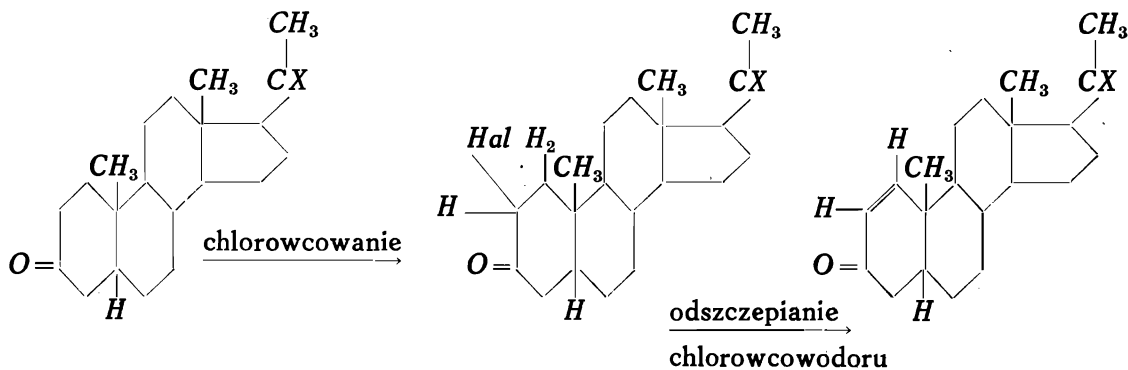
Przebieg reakcji wyjaśniają np. następujące wzory strukturalne, w których litera X oznacza O albo $\begin{smallmatrix} H \\ \text{<} \\ OH \end{smallmatrix}$ względnie grupę, którą za pomocą hydrolizy przekształca się w $\begin{smallmatrix} H \\ \text{<} \\ OH \end{smallmatrix}$, jak np. grupę $\begin{smallmatrix} H \\ \text{<} \\ O\text{-acyl} \end{smallmatrix}$



Pregnanon-(3)

Jednochlorowcopregnanon-(3)

Δ^4 -pregnenon-3



Allo-pregnanon-3

Jednochlorowco-
-allo-pregnanon-3

Δ^1 -pregnenon-(3)

Chlorowcowanie i odszczepianie chlorowcowodoru przeprowadza się w znany sposób w każdorazowo odpowiednio dobranych rozpuszczalnikach sposobami, opisanymi np. w dziele Houben-Weyla „Methoden der Organ. Chemie“, tom 3, wyd. 2, 1923, str. 789 i następne, względnie tom 2, wyd. 2, 1922, str. 744 i następne.

Związki szeregu pregnenowego, zawierające grupy ketonowe, które można wytwarzać sposobem niniejszym, są substancjami cennymi; są one albo same fizjologicznie czynne albo też dają się przerabiać na substancje fizjologicznie czynne.

Tak np. przy użyciu pregnandionu o punkcie topnienia 123°C , jako materiału wyjściowego, otrzymuje się produkt surowy, z którego po dalszym oczyszczeniu można wyodrębnić substancję krystaliczną taką samą, jak naturalny hormon ciała żółtego (corpus luteum). Ten produkt syntetyczny występuje również tak samo, jak produkt naturalny, w dwóch różnych postaciach: o punkcie topnienia 121°C i o punkcie topnienia $128,5^{\circ}\text{C}$; poza tym wykazuje on taką samą aktywność fizjologiczną, jak naturalny hormon ciała żółtego (porównać Butenandt, Westphal i Hohlweg, Zeitschrift für physiol. Chemie, tom 227, str. 84, 1934).

Przy użyciu allo-pregnandionu o punkcie topnienia $200,5^{\circ}\text{C}$, jako materiału wyjściowego, udaje się wyodrębnić pregnendion, który nie jest związkiem takim samym, jak hormon ciała żółtego, lecz jest jego izomerem. Pod względem aktywności fizjologicznej nawet w ilości 1 mg w próbie Clauberga nie wykazuje on jeszcze żadnego działania, jednakże można go stosować jako produkt pośredni do wytwarzania substancji wykazujących aktywność fizjologiczną.

Przy użyciu pregnanol-(20)-onu (3), jako materiału wyjściowego do przeprowadzania sposobu niniejszego, otrzy-

muje się pregnenol-(20)-on-(3), który przez utlenienie można przeprowadzić w pregnendion, — hormon ciała żółtego. Związek jednochlorowcowodorowy, otrzymany działaniem chlorowca, przed odszczepieniem chlorowcowodoru korzystnie jest utlenić na odpowiedni jednochlorowcopregnandion-3,20. Zamiast stosować jako materiały wyjściowe oksyketony wolne można również posługiwać się, jako materiałami wyjściowymi, ich pochodnymi; a więc np. można stosować, jako materiały wyjściowe, estry albo inne podobne związki, w których grupa wodorotlenowa w celu zabezpieczenia przed działaniem środków chlorowcujących została przejściowo przeprowadzona w grupę, dającą się przekształcać z powrotem za pomocą hydrolizy w grupę wodorotlenową (porównać np. Houben-Weyla „Methoden der Organ. Chemie“, tom 3, wyd. 2, 1923, str. 1 i następne, względnie tom 2, wyd. 2, 1922, str. 511 i następne).

Do wyjaśnienia wynalazku służą przykłady następujące.

Przykład I. Do roztworu 1 g pregnandionu-(3,20) w 50 cm^3 chloroformu energicznie mieszając dodaje się w temperaturze 0°C roztwór 0,5 g bromu w 20 cm^3 chloroformu. Chloroform odparowuje się w próżni. Pozostałość gotuje się z 10 cm^3 pirydyny (w celu odszczepienia bromowodoru) w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do rozcieńczonego kwasu siarkowego i wyciąga eterem. Roztwór eterowy przemywa się roztworem sody i wodą, poczym odparowuje się eter. Z otrzymanej pozostałości po dalszym oczyszczeniu i przekrystalizowaniu otrzymuje się pregnendion-3,20 o wzorze $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$, który pod względem aktywności fizjologicznej, jak również na zasadzie analizy i właściwości chemicznych, okazuje się takim samym produktem, jak hormon ciała

żółtego, wyosobniony z żółtych ciałek jajników. Występuje on w dwóch odmianach, z których jedna topnieje w temperaturze 121°C, a druga — 128, 5°C; obie odmiany łatwo przekształcają się jedna w drugą. Przekształcanie to uskutecznia się np. przez zastosowanie odpowiednich rozpuszczalników lub mieszanin takich rozpuszczalników. A więc, stosując bezwodny metanol otrzymuje się odmianę, która topnieje w wyższej temperaturze. Ten sam produkt otrzymuje się przeprowadzając ponownie w stan stały związek stopiony, przez ponowną zaś krystalizację z mieszanin alkoholowo-wodnych otrzymuje się zawsze mieszaniny obydwóch odmian. Produkt o niższym punkcie topnienia można otrzymywać odparowując jego roztwór w mieszaninie wodno-alkoholowej przez przepuszczanie strumienia powietrza.

Przykład II. 2,05 g pregnandionu (3,20) rozpuszcza się w 30 cm³ lodowatego kwasu octowego, do roztworu tego dodaje się 10 kropeł roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym i wkrapla w temperaturze 15—20°C, stale mieszając, 3,2 cm³ roztworu bromu w lodowatym kwasie octowym (co jest równoważne 1,05 mola bromu). Bezpośrednio po wklepieniu następuje odbarwienie bromu w roztworze. Produkt reakcji strąca się przez dodanie wody, odsącza i, w razie potrzeby, przekrystalizowuje z alkoholu, a następnie z rozcieńczonego acetonu. Produkt reakcji tworzy wówczas cienkie igły o jedwabistym połysku i o punkcie topnienia 186—187°C (z rozkładem) oraz odpowiada wzorowi $C_{21}H_{31}O_2Br$. Następnie otrzymany produkt w postaci czystej lub bezpośrednio po strąceniu wodą, ogrzewa się w około 30-krotnej ilości wagowej bezwodnej pirydyny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu około 15 godzin, poczym roztwór ten wylewa się do wody, pirydynę zobojętnia się rozcieńczonym kwasem siarkowym i wy-

ciąga eterem. Po odparowaniu eteru pozostaje nienasycony dwuketon, pregnendion-(3,20) o wzorze $C_{21}H_{30}O_2$, który po przekrystalizowaniu lub podobnym procesie oczyszczania odpowiada hormonowi ciała żółtego oraz produktowi o punkcie topnienia 121°, otrzymywanemu według przykładu I. Jego dwuoksym topnieje w temperaturze 243°C (z rozkładem).

Przykład III. 1,5 g pregnandionu — (3,20) rozpuszcza się w 100 cm³ czterochlorku węgla, a następnie oziębiając zdejmuje się 50 cm³ roztworu chloru w czterochlorku węgla, zawierającego 0,35 g chloru. Po dłuższym staniu odpędza się czterochlorek węgla w próżni i otrzymaną pozostałość ogrzewa z około 20-krotną ilością bezwodnej chinoliny w ciągu 15 godzin w temperaturze około 150—160°C. Dalszą obróbkę wykonywa się jak w przykładzie I, otrzymując tak samo pregnendion-(3,20) o właściwościach hormonu ciała żółtego.

Przykład IV. 850 mg allo-pregnandionu-(3,20) o punkcie topnienia 200,5°C rozpuszcza się w 32 cm³ lodowatego kwasu octowego, do tego roztworu dodaje się 10 kropeł roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym oraz 1,27 cm³ roztworu bromu w lodowatym kwasie octowym (zawierającego 1 mol bromu). Roztwór reakcyjny natychmiast odbarwia się w temperaturze pokojowej. Jednobromoallopregnandion-(3,20) o wzorze $C_{21}H_{31}O_2Br$ strąca się wodą; po przekrystalizowaniu z alkoholu i rozcieńczonego acetonu tworzy on igły o punkcie topnienia 199°C (z rozkładem).

150 mg tego produktu ogrzewa się w ciągu 5 godz. w temperaturze 175—185°C z 5 cm³ 21%-owego roztworu octanu potasowego w lodowatym kwasie octowym. Wytworzony produkt reakcji wylewa się do wody i wyciąga eterem. Następnie roztwór eterowy przemywa się roztworem sody i wodą, po czym obojętną część tego

wyciągu eterowego destyluje się w próżni (pod ciśnieniem 0,001 mm Hg). W temperaturze 80°C część substancji sublimuje i tworzy kryształy, które po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego alkoholu mają punkt topnienia 140°C i skręcalność optyczną w alkoholu $[\alpha]_{23}^{20} = + 68,6^\circ$.

D

Δ^1 -allopregnendion-(3,20) wykazuje absorpcję promieni pozafioletkowych o długości fali około 235 m μ charakterystyczną dla α , β — nienasyconych ketonów. Nie jest on takim samym produktem jak hormon ciała żółtego, lecz jest jego izomerem. Pomimo, że bromowanie allopregnandionu przebiega tak samo dobrze, jak pregnandionu, jednakże otrzymany jednobromoallopregnandion tym się różni od zbromowanego pregnandionu, iż bromowodór daje się odeń odszczepić zaledwie z trudnością. A zatem, chcąc użyć innego środka odcinającego chlorowiec, niż podano w powyższych przykładach, należy każdorazowo zbadać uprzednio warunki odchlorowcowania.

Przykład V. 500 mg octanu pregnanol-(20)-onu (3) rozpuszcza się w 4 cm³ lodowatego kwasu octowego i w temperaturze 20°C wkrapla się 6 kropel mieszaniny lodowatego kwasu octowego z kwasem bromowodorowym i 0,7 cm³ roztworu bromu w lodowatym kwasie octowym (zawierającego 1,05 mola bromu). Natychmiast następuje odbarwienie roztworu bromowego. Po skończonej reakcji wytworzony produkt strąca się wodą i przekrystalizowuje z alkoholu. Krystalizuje on w postaci bezbarwnych igieł o punkcie topnienia 167°C.

310 mg zbromowanego octanu pregnanol-(20)-onu-(3) ogrzewa się w ciągu 14 godzin do wrzenia z 5 cm³ pirydyny bezwodnej. Roztwór reakcyjny stęży się następnie przez odparowywanie, zubożeni rozcieńczonym kwasem siarkowym i wyciąga eterem. Po wysuszeniu roztworu etero-

wego i odparowaniu eteru otrzymuje się oleistą pozostałość, którą oczyszcza się rozpuszczając ją w małej ilości alkoholu i doprowadzając do krystalizacji przez ochłodzenie i pocieranie pałeczką szklaną o ścianki naczynia, w którym substancję tę poddaje się krystalizacji. Z krystalicznego produktu surowego otrzymuje się po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego alkoholu octan nienasyconego oksyketonu w postaci igieł o punkcie topnienia 138,5°C. Przez zmydlenie 1%-owym ługiem potasowcowym w alkoholu metylowym otrzymuje się z tego związku wolny nienasycony oksyketon, pregnanol-(20)-on-(3), o punkcie topnienia 150°C.

Przykład VI. Roztwór 0,197 g chloru w 30 cm³ chloroformu mieszając i oziębiając wprowadza się do roztworu 1 g octanu pregnanol-20-onu-3 w 50 cm³ chloroformu. Po odparowaniu chloroformu pozostałość ogrzewa się z 10 cm³ chinoliny w ciągu 3 godz. do temperatury 150—180°C. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do rozcieńczonego kwasu siarkowego i wyciąga eterem. Pozostałość, otrzymana po odparowaniu eteru, ogrzewa się z 25 cm³ 1%-owego alkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego w ciągu 2 godz. Po oziębieniu roztwór ten wylewa się do wody i wyciąga eterem. Po odparowaniu eteru pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu otrzymując w ten sposób pregnenol-(20)-on-(3) o punkcie topnienia 159°C.

Przykład VII. 7,1 g pregnanol-(20)-onu-(3) rozpuszcza się w 100 cm³ lodowatego kwasu octowego i do tego roztworu wkrapla się roztwór 1,02 mola bromu w 12,5 cm³ lodowatego kwasu octowego, tj. 4-normalny roztwór bromu. Mieszanka reakcyjna w temperaturze pokojowej odbarwia się mniej więcej po upływie 5 minut. Wytworzony produkt reakcji strąca się następnie wodą, odsącza go i przekry-

stalizowuje z alkoholu i rozcieńczonego acetonu. Zbromowany pregnanolon tworzy cienkie igły o jedwabistym połysku i o punkcie topnienia 185°C (z rozkładem).

550 mg zbromowanego pregnanol-20-onu-3 ogrzewa się do wrzenia w ciągu 12 godz. z 8 cm³ pirydyny absolutnej. Przeróbkę roztworu reakcyjnego przeprowadza się, jak podano w przykładzie V; Δ^4 -pregnenol-20-on-3 krystalizuje z czystego alkoholu w postaci dobrze ukształtowanych słupów, z rozcieńczonego zaś alkoholu — w postaci igieł. Punkt topnienia tego związku 159°C (niepoprawiony), skręcalność $[\alpha]_{20} = +89,7^\circ$ (w alkoholu absolutnym).

Rozdzielanie i wyosabnianie schlorowanych produktów pośrednich oraz nienasyconych produktów końcowych można wykonywać nie tylko w sposób opisany w przykładach, lecz także można się posługiwać innymi metodami, np. mieszaninę reakcyjną można wyciągać odpowiednimi rozpuszczalnikami i te następnie odparowywać, albo też można wytworzone związki wytrącać z ich roztworów wodą lub rozpuszczalnikami organicznymi, w których związki te są nierozpuszczalne. Ponadto można w tym samym celu również stosować nierozpuszczalne lub trudno-rozpuszczalne produkty kondensacji, jak np. produkty kondensacji z typowymi odczynnikami na ketony.

Oczyszczanie wyszczególnionych produktów pośrednich i końcowych można wykonywać również za pomocą cząstkowej i wielokrotnej krystalizacji albo tylko wielokrotnej krystalizacji, destylacji i sublimacji.

Przykład VIII. 5 g jednobromopregnenol-20-onu-3 rozpuszcza się w 200 cm³ lodowatego kwasu octowego. Do tego roztworu dodaje się roztwór w lodowatym kwasie octowym takiej ilości bezwodnika

chromowego, która odpowiada 1,05 równoważników tlenu. Po staniu w ciągu 12 godz. w temperaturze pokojowej produkt reakcji strąca się wodą i przekrystalizowuje z alkoholu oraz rozcieńczonego acetonu. Otrzymuje się przy tym jednobromopregnenol-3,20 o punkcie topnienia 186—187°C (z rozkładem) w postaci drobnych igieł.

5 g otrzymanego jednobromopregnenol-3,20 ogrzewa się do wrzenia w 150 cm³ pirydyny bezwodnej w ciągu 12 godz., następnie roztwór reakcyjny strąca się wodą, po zobojętnieniu pirydyny rozcieńczonym kwasem siarkowym produkt reakcji wyciąga się eterem i przekrystalizowuje z roztworu w rozcieńczonym alkoholu. Otrzymany produkt ma postać igieł o punkcie topnienia 121°C, jest to pregnendion-3,20. Mieszanina produktu tego z hormonem ciała żółtego o punkcie topnienia 120°C nie wykazuje obniżenia punktu topnienia.

Po ogrzaniu do punktu topnienia, to jest do 121°C, igiełki przekształcają się w wyraźne słupy o punkcie topnienia 128,5°C. Punkt topnienia dwuoksymu obydwóch odmian polimorficznych wynosi około 243°C (z rozkładem). Punkt topnienia mieszaniny tego dwuoksymu z dwuoksymem hormonu ciała żółtego nie wykazuje obniżenia punktu topnienia.

Przykład IX. Jednobromopregnenol-3,20 rozpuszcza się w roztworze benzenowym i zwykłym sposobem wstrząsa się z wodnym kwaśnym roztworem nadmanganianu potasu w ilości odpowiadającej 3 atomom tlenu na 1 mol pregnendionu. Przeróbka mieszaniny reakcyjnej odbywa się w taki sam sposób, jak opisano w przykładach poprzednich.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania pregnendionu (3,20) względnie pregnenol-(20)-onu-

(3), znamienny tym, że nasycone, zawierające grupy ketonowe związki szeregu pregnanowego o wzorze $C_{21}H_{32}OX$, w którym litera X oznacza O , działa się chlorowcem w ilości potrzebnej do wytworzenia związków jednochlorowcowych i od otrzymanych związków jednochlorowcowych odszczybia się chlorowcowodór.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się nasycone, zawierające grupy ketonowe związki szeregu pregnanowego o wzorze $C_{21}H_{32}OX$, w którym litera X oznacza grupę $<\overset{H}{O}H$, względnie grupę, dającą się przekształcać za pomocą hydrolizy na tę grupę, jak np. grupę $<\overset{H}{O}$ -acyl.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się pregnandion o punkcie topnienia $123^{\circ}C$.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się allopregnanandion o punkcie topnienia $200^{\circ}C$.

5. Sposób według zastrz. 1—4, znamienny tym, że jako środek chlorowcujący stosuje się brom.

6. Sposób według zastrz. 1—5, znamienny tym, że odszczepianie chlorowcowodoru skutecznie się działając zasadami pirydynowymi.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 2, 4—6, znamienna tym, że przed odszczepieniem chlorowcowodoru od chlorowcowanych pregnanol-20-onów-3 związki te utlenia się na chlorowcowane pregnendiony-3,20.

S c h e r i n g - K a h l b a u m A. G.

Zastępca: M. Skrzykowski

rzecznik patentowy