

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 31334

Kl. 12 o, 25/04

Schering A. G., Berlin

Co7c 169/14

Sposób wytwarzania $\Delta^{4,5}$ -androstenol-17-onów-3, zawierających w położeniu 17 nienasycony łańcuch boczny, oraz ich pochodnych

Patent dodatkowy do patentu nr 27942

Zgłoszono 19 lutego 1938

Udzielono 6 stycznia 1943

Pierwszeństwo: 27 listopada 1937 dla zastrz. 1 i 3;

4 lutego 1938 dla zastrz. 2 (Niemcy)

Najdłuższy czas trwania patentu do 23 stycznia 1954

W patencie nr 27942 opisano sposób wytwarzania nienasyconych ketonów szeregu cyklopentanowielohydrofenantrenowego z odpowiednich alkoholi drugorzędowych, polegający na tym, że alkohole drugorzędowe w postaci ich alkoholów glinowych względnie magnezowych albo w obecności innych alkoholów glinowych względnie magnezowych traktuje się nadmiarem ketonu lub aldehydu.

Stwierdzono obecnie, że można otrzymywać związki bardzo cenne pod względem fizjologicznym, jeśli jako materiały wyjściowe będzie się stosowało $\Delta^{5,6}$ -andros-

tendiole - 3,17, zawierające w położeniu 17 nienasycony łańcuch boczny, a zwłaszcza 17 - etenylo- względnie 17 - etinylo- $\Delta^{5,6}$ -androstendiole — 3,17. Można również, jako materiały wyjściowe, stosować pochodne wyszczególnionych związków, w których zamiast grupy wodorotlenowej przy 17-ym stanie węgla znajduje się grupa, np. eterowa względnie estrowa, którą można przeprowadzić w grupę wodorotlenową.

Ketony albo aldehydy, potrzebne w procesie według wynalazku, stosuje się celowo w nadmiarze, przy czym zwykle utlenianie zachodzi tym łatwiej, im większy jest nad-

miar ketonu lub aldehydu; jako ketony lub aldehydy można np. stosować cykloheksanon, aceton, acetofenon, aldehyd benzoesowy.

Związki ketonowe, wytworzone zgodnie z wynalazkiem, można wyosabniać w stanie czystym z mieszaniny reakcyjnej w sposób sam przez się znany; przez cząstkową krystalizację, destylację albo sublimację, jak również za pomocą odczynników na ketony, jak np. semikarbazydu.

Przykład I. 1,8 g etynyloandrostendiolu-3,17, wytworzonego według patentu nr 27942 gotuje się z 2 g izo-propylanu glinowego i mieszaniną 100 cm³ benzenu oraz 50 cm³ suchego acetonu w ciągu 15 godzin na kąpeli glicerynowej utrzymując temperaturę kąpeli = 110°C.

Otrzymany roztwór po ostygnięciu zadaje się eterem, następnie wstrząsa się z rozcieńczonym kwasem siarkowym i przemycza wodą. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika przekrystalizowuje się z metanolu, przy czym z gorącego roztworu metanolu otrzymuje się trudniej rozpuszczalną frakcję o punkcie topnienia 140—150°C, z chłodniejszego zaś roztworu metanolu — łatwiej rozpuszczalną frakcję o punkcie topnienia 130—140°C. Obie połączone ze sobą frakcje traktuje się zimnym eterem, odsącza od roztworu składniki w eterze nierozpuszczalne i przezroczysty roztwór po dodaniu eteru naftowego zagęszcza się dopóty, aż obecny rozpuszczalny w eterze etynyloandrostenolon wykrytalizuje w igłach. Oddzielanie składników trudno rozpuszczalnych w zimnym eterze i wyżej topniejących oraz krystalizację z eteru naftowego składnika rozpuszczalnego w eterze, utworzonego z etynyloandrostenolonu, powtarza się kilkakrotnie. Ostatecznie otrzymuje się etynyloandrostenolon w postaci igieł topniejących w temperaturze 151—158°C; $(\alpha)_D = +67,6^\circ$. Semikarbazon etynyloandrostenolu, wytworzony

przez wygotowanie etynyloandrostenolonu z alkoholowym roztworem octanu semikarbazydu, strącenie wodą i przekrystalizowanie z rozcieńczonego acetonu, topnieje w temperaturze 220°—221°C.

Przykład II. Roztwór 2 g 17-etynylo- $\Delta^{5,6}$ -androstendiolu-3,17 i 3 g izopropylanu glinowego w mieszaninie 50 cm³ suchego acetonu i 100 cm³ benzenu gotuje się w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną utrzymując temperaturę kąpeli glicerynowej = 110°C. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do rozcieńczonego kwasu siarkowego i po dodaniu eteru dobrze wstrząsa. Po przemyciu wodą keton częściowo wykrytalizowany, bardzo trudno rozpuszczalny, odsącza się i przemycza eterem; otrzymuje się 0,9 g produktu surowego. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu z benzyną otrzymuje się 17-etynylo- $\Delta^{4,5}$ -androstenon-3ol-17 w postaci krótkich pryzmatów, topniejących w temperaturze 200—262°C.

Z głównego ługu macierzystego (roztworu benzenoeterowego), po całkowitym odparowaniu roztworu, wygotowaniu pozostałości z eterem i przekrystalizowaniu składnika nierozpuszczalnego z mieszaniny chloroformu z benzyną, otrzymuje się pozostałą część ketonu.

Przez przekrystalizowanie z mieszaniny chloroformowo - alkoholowej produktu utlenienia, wygotowanego z eterem, można jednocześnie otrzymać czysty pregneninolon o punkcie topnienia 264—266°C, przy czym niezmieniony materiał wyjściowy, to jest etynyloandrostendiol, pozostaje w ługu macierzystym. Przez zagęszczenie i rozcieńczenie tego ługu macierzystego można etynyloandrostendiol wydzielić w postaci krystalicznej i po wysuszeniu można go ponownie poddać wspomnianemu powyżej utlenianiu. Pregneninolon otrzymuje się z wydajnością prawie równą ilości teoretycznej.

Przykład III. 50 g 17-etenyloandrostendiolu — 3,17 i 40 g izo-propylanu glinowego gotuje się pod chłodnicą zwrotną z mieszaniną 2 l benzenu i 1 l suchego acetonu w ciągu 15 godzin na kąpieli o temperaturze $= 110^{\circ}\text{C}$. Roztwór reakcyjny wlewa się do nadmiaru rozcieńczonego kwasu siarkowego i po dodaniu znacznej ilości eteru wstrząsa dokładnie, przy czym większa część bardzo trudnorozpuszczalnej mieszaniny produktów utlenienia, zawierającej przeważnie pregneninolon, wydziela się i gromadzi w warstwie, którą się oddziela. Roztwór eterowy, bez względu na wykryty krystalizowany materiał, przemywa się wielokrotnie wodą, po czym roztwór ten wraz z substancją wykrytą odprowadza się do sucha, stosując pod koniec odparowywanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałości po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu i alkoholu, przy czym chloroform odparowuje się w znacznej ilości, otrzymuje się po odesaniu i przemyciu alkoholem 31 g czystego 17-etenylo- $\Delta^{4,5}$ -androstenon-3-olu-17 o punkcie topnienia $264\text{--}266^{\circ}\text{C}$ i o skręcalności optycznej $(\alpha)_D = +21,5^{\circ}$ (w dwuoksanie).

Przykład IV. 1,4 g alyloandrostendiolu oraz 1,4 g izopropylanu glinowego gotuje się z $11,2\text{ cm}^3$ cykloheksanonu oraz 70 cm^3 suchego toluenu w ciągu 40 minut; roztwór reakcyjny destyluje się z parą wodną, a składniki nielotne wstrząsa się z eterem. Roztwór eterowy przemywa się rozcieńczonym kwasem siarkowym, roztworem sody oraz wodą i odparowuje. Pozostałość po odparowaniu, przekrystalizowana z rozcieńczonego alkoholu absolutnego, tworzy kryształy 17-alylotestosteronu w postaci igieł o punkcie topnienia $105^{\circ}\text{--}107,5^{\circ}\text{C}$ (bez poprawki). Otrzymuje się go z wydajnością wynoszącą 80% ilości teoretycznej.

Analiza otrzymanej substancji, suszonej na powietrzu, wykazuje zawartość wody

krystalizacyjnej, wynoszącą pół mola H_2O . Substancja ta po destylacji w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem, wolna od rozpuszczalnika, zastyga na szklistą masę.

Podczas krystalizowania dobrze wysuszonej substancji z octanu etylowego otrzymuje się najpierw igły, które podczas stania pod rozpuszczalnikiem w temperaturze pokojowej przekształcają się w sześciokątne słupy o punkcie topnienia 93°C . Ta odmiana krystaliczna powstaje również podczas przekrystalizowywania otrzymanej substancji z czystego acetonu.

Oksym, otrzymany przez jednogodzinne gotowanie alylo-testosteronu z octanem hydroksyloaminy w roztworze alkoholowym, wykazuje po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i wody punkt topnienia $144^{\circ}\text{--}146^{\circ}\text{C}$. Krystalizuje się on również z wodą krystalizacyjną.

Przykład V. 5 g 17-etenyloandrostendiolu — 3,17 i $5,4\text{ g}$ izopropylanu glinowego ogrzewa się z mieszaniną 250 cm^3 toluenu i 41 cm^3 cykloheksanonu w ciągu godziny do temperatury lekkiego wrzenia. Następnie roztwór reakcyjny destyluje się z parą wodną, pozostałość rozpuszcza w eterze i roztwór eterowy przemywa rozcieńczonym kwasem siarkowym, roztworem sody i wodą. Przy odparowywaniu eteru wykrywa się krystalizację z eteru 17-etenylo-androstenol-17-on-3. Posiada on punkt topnienia 142°C oraz skręcalność optyczną $(\alpha)_D = +77,6^{\circ}$ (w dwuoksanie).

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e .

1. Sposób wytwarzania $\Delta^{4,5}$ -androstenol-17-onów-3, zawierających w położeniu 17 nienasycony łańcuch boczny, oraz ich pochodnych, według patentu nr 27942, znamienny tym, że jako materiały wyjściowe stosuje się $\Delta^{5,6}$ -androstendiole-3,17, zawierające w położeniu 17 nienasycony łańcuch boczny, względnie ich pochod-

ne, w których zamiast grupy wodorotlenowej przy 17-ym atomie węgla znajduje się grupa, np. eterowa lub estrowa, którą można przeprowadzić w grupę wodorotlenową.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiały wyjściowe stosuje się 17-etenylo $\Delta^{5,6}$ -androstendiol-3,17 względnie jego pochodne, w których grupa wodorotlenowa przy 17-ym atomie węgla została zastąpiona grupą, np. eterową lub estrową, którą można przeprowadzić w grupę wodorotlenową.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiały wyjściowe stosuje się 17-etinylo- $\Delta^{5,6}$ -androstendiol-3,17 względnie jego pochodne, w których grupa wodorotlenowa przy 17-ym atomie węgla jest zastąpiona grupą, np. eterową lub estrową, którą można przeprowadzić w grupę wodorotlenową.

S c h e r i n g A. G.
Zastępca: F. Skrzypkowski
rzecznik patentowy