

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 JANUARA 1937

PATENTNI SPIS BR. 12772

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za spravljanje stereoizomernih alkohola, odnosno njihovih derivata.

Prijava od 26 oktobra 1935.

Važi od 1 marta 1936.

Traženo pravo prvenstva od 31 oktobra 1934 (Švajcarska).

Nadeno je da se hidrisanjem oksiketona etio - alo - holan - reda odnosno njihovih derivata svagda mogu dobiti dva stereoizomerna alkohola. Poslednji se tako izvode iz osnovnih ketona, da se kod hidrisanja ketonske grupe odgovarajuća hidroksilna grupa u jednom slučaju nalazi na jednoj strani prstenskog sistema a u drugom slučaju na njegovoj suprotnoj strani.

Uvek prema izboru reakcionih uslova, naročito kiselim ili neutralnim odnosno alkalnim podešavanjem medija u kojem se redukuje, dobija se samo jedan od oba moguća stereoizomerna alkohola ili i mešavina oba oblika.

Kao ishodni produkti mogu poslužiti n. pr. gore pomenuti oksiketoni kao i njihovi derivati n. pr. njihovi esteri, eteri ili t. sl. Upotreba oksiketona vodi ka stereocizomernim diolima. Redukcija se podesno izvodi aktivisanim vodonikom, tako, n. pr. hidrisanjem sa vodonikom u prisustvu katalizatora platinske grupe, nikla, kobalta, katalizatorskih mešavina i t. sl. ili i sa obrazujućim se vodonikom, n. pr. natrijumom u alkoholima. Kao rastvarajuće sredstvo za hidrisanje mogu se upotrebiti sirćetna kiselina, alkoholi kao metilalkohol ili etilalkohol, eter i t. d.,

Što se tiče stereoizomerije dobivenih diola odnosno njihovih derivata, apsolutna tvrđenja se o tome za sada ne mogu činiti u odnosu na sternu konstituciju celog prstenskog skeleta. Ali se u glavnom

dobija, da se pri katalitičnom hidrisanju u kiselom mediju u prisustvu katalizatora platinske grupe skoro isključivo obrazuje samo jedan izomer, dok u neutralnom ili alkalnom rastvoru, kao i kod ne katalitičnog hidrisanja može postati i drugi izomer u većinom znatnoj količini.

Produkti po ovom postupku su po svom dejstvu kvalitativnom jednaki sa, njima osnovnim, ketonima, ali se pokazuju kao znatno jači. Tako n. pr. diol od F. 223° koji se može dobiti prema primeru 1 izvodi uvećanje površine petlove kreste za 20% već u tri puta manjoj dozi no za njegovo spravljanje upotrebljeni oksiketoni. Isto važi i za prema primeru 6 spravljeni diolmonoacetat u odnosu prema acetatu ishodnih oksiketona.

Primer 1-16, 7 mg androsterona [3-epioksi-etio-allo-holanon (17)] (spravljenog oksidisanjem epi-dihidro-holesterina) katalički se hidrira u 1 cm³ čiste sirćetne kiseline u prisustvu 50 mg koncentrisane sumporne kiseline i 7 mg oksida platine. Po prijemu jednog gram-molekula vodonika se meša sa eterom i po filtriranju katalizatora ispira se lužinom i vodom. Eter se ispari i zaostatak se radi saponifikovanja postojećeg acetilisanog produkta kuva sa 0,4 n-alkoholnom lužinom. Po tome se alkohol izganja u vakuumu i zaostatak se meša sa eterom i vodom. U eteru nalazeći se produkt (16,6 mg) pokazuje već sirovu tačku topljenja od 220—222° (korr.). Prekristalizovanje iz sirćetnog estera pove-

čava je na 223° (korr.). Analiza odgovara na diol $C_{19}H_{32}O_2$.

Za spravljanje dioldiacetata se 110 mg diola sa 2 cm³ suvog piridina i 2 cm³ acetanhidrida zagreva za kratko vreme dok sve ne bude rastvoreno. Zatim se još neko vreme ostavlja da stoji pri sobnoj temperaturi, isparava se u vakuumu do isušivanja i kristalizovani zaostatak se ispira metilalkoholom. Tačka topljenja dobivenog dioldiacetata nalazi se pri 162—163° (korr.). Ona se ne menja pri prekrystalisavanju iz alkohola.

Primer 2. — 44mg. androsterona hidriše se u 1,5 cm³ 95%-nog alkohola i 16,4 mg. oksida platine u prisustvu 10 mg. koncentrisane sumporne kiseline. Rad se izvodi prema primeru 1, kao i tamo dobija se prekrystalisavanjem diol od F. 223° (korr.).

Primer 3. — 17,5 mg. androsterona se hidriše u 1,5 cm³ 95%-nog alkohola i 7 mg. oksida platine. Po filtriranju i ispiranju katalizatora se rastvorno sredstvo ispari i zaostatak se prekrystalisava iz sirćetnog estera. Tačka topljenja dobivene diolmešavine se nalazi pri 205—208° (korr.) i po još jednom prekrystalisavanju pri 213—215° (korr.). Analiza obe frakcije odgovara formuli $C_{19}H_{32}O_2$. Daljim čišćenjem, naročito ponavljanjem frakcionisanim kristalizovanjem i sublimisanjem uspeva rastavljanje obrazovanih diola u primeru 1 opisani diol od F. 223° i u drugi, koji se, prekrystalisan iz sirćetnog estera topi na približno 205°.

Primer 4. — 28,7 mg. androsterona se hidriše u rastvoru od 50 mg. natriuma u 1,5 cm³ 95%-nog alkohola sa 11,2 mg. oksida platine. Radi prerade se muti sa eterom i vodom. Po isparavanju etera zaostatak se prekrystalisava iz sirćetnog estera. Tako dobivena diol-mešavina po formuli $C_{19}H_{32}O_2$ topi se pri 211—213° (korr.).

I ovde se kao u primeru 3, rastavljanje daje izvoditi u više ili niže topljivi diol.

Primer 5. — 13,7 mg. epi-oksi-etioholanon (17) spravljenog oksidisanjem epi-koprosterina hidriše se u 1,5 cm³ 95%-nog alkohola sa 3 mg. oksida platine. Po prijemu 1 gram-molekula vodonika prekida se hidrisanje. Sada se katalizator filtrira, ispira se, ispari se rastvorno sredstvo i kristalizuje se zaostatak iz sirćetnog estera. Dobiveni diol po formuli $C_{19}H_{32}O_2$ topi se pri 233—234° (korr.).

Primer 6. — 72 mg. androsteronacetata (spravljenog oksidisanjem epi-dihidroholesterinacetata) muti se u 3,5 cm

alkohola uz dodatak 1 kaplje koncentrisane sumporne kiseline kao i oksida platine u prisustvu vodonika. Po prijemu 1 gram-molekula vodonika rastavlja se od katalizatora, meša se sa vodom i eterom i deo etera se suši. Prekrystalisavanjem zaostatka etera iz metanola dobija se diolmonoacetat po formuli $C_{21}H_{34}O_3$ u lepim ljuspama od F. 183—183,5°.

Odgovarajući diol-monobenzoat od F. 215—220° može biti dobiven na sličan način, polazeći od benzoata oksiketona $C_{19}H_{30}O_2$ od F. 178—178,5°. Prekrystalisavanjem, na pr. iz alkohola, daje se tačka topljenja diol-monobenzoata povećati do na 226—228° C.

Primer 7. — 50 mg. androsterona rastvoreno u 2 cm³ alkohola, muti se pod pritiskom u prisustvu na pločice iz ilovače taloženog nikl-katalizatora pri 40° sa vodonikom. Po prijemu sračunate količine vodonika filtrira se od katalizatora, izgoni se alkohol i dobivena diol-mešavina se čisti prema primeru 3.

Primer 8. — Redukuje se 50 mg. androsterona u 10 cm³ ključalog metilalkohola uz dodavanje 0,5 mg. natriuma. Reakciona mešavina se dodatkom vode i etera preraduje i u eteru rastvorljiva supstanca sa alkoholnim semikrbacid-acetat-rastvorom ostavlja se da stoji, da bi se uklonile eventualno postojeće male količine oksiketona. Po isparavanju rastvora izvlači se sa eterom u hladnom stanju, izgoni se eter i zaostatak se čisti prekrystalisavanjem iz sirćetnog estera i sublimisanjem u visokom vakuumu (pri približno 0,01 mm i 130°). Na ovaj se može iz postale diol-mešavine dobiti čisto diol, koji se topi pri 223°.

Primer 9. — Rastvor 1 gr. amalgamsanog aluminijuma, rastvoren u 100 cm³ bezvodnog izopropilalkohola, meša se sa 0,1 gr. androsterona i destiliše se u toku od 5 časova postupno 90 cm³ rastvornog sredstva. Reakcioni produkt se prima u eteru i ponavljano se ispira vodom. Po isparavanju rastvornog sredstva dobija se kristalizirajuća mešavina oba stereoizomerna diola, koja se topi pri približno 200—210° i kao takva može naći praktične primere. Frakcionisanim kristalizovanjem, na pr. iz sirćetnog estera, kao i frakcionisanim sublimisanjem u visokom vakuumu mogu se obe komponente obogatiti odnosno dobiti u čistom obliku.

Primer 10. — 900 mg. estera monobernstajna — kiseline androsterona (F. 185° korr.), izvedeno iz oksiketona zagrevanjem sa anhidridom bernstajna-kiseline)

redukuje se u 40 cm³ dioksana, uz dodatak 4,5 cm vode i 120 mg. koncentrisane sumporne kiseline sa oksidom platine (500 mg.) i vodonikom. Reakcioni produkt se prima u eteru i rastvor etera se ispira vodom i suši. Pri koncentrisanju rastvora etera kristalizuje hidrisani ester. Po pre-kristalisavanju iz etera produkt se konstantno topi pri 207—208°.

Primer 11. — 290 mg. trans-androsterona [3-oksi-etio-allo-holanom-(17)] (spravljenog oksidisanjem dihidroholesterina), redukuje se u 6 cm³ čiste sirćetne kiseline uz dodatak od 0,16 cm³ koncentrisane hlorovodonične kiseline sa oksidom platine (34 mg.) i vodonikom. Prijem vodonika iznosi 1 gram-molekul i završava se po kratkom vremenu.

Filtrira se od katalizatora, razblažuje vodom i prima redukcioni produkt u eteru. Neutralno isprani rastvor etera se isparava i zaostatak se kuva u cilju saponifikovanja sa metilalkoholnom kalijevom

lužinom. Dodatkom vrele vode dobiveni kristali se usisavaju, suše i prekrystalisavaju se iz sirćetnog estera. Odmah se dobija jedinstveni diol, koji se dobro osušen topi pri 168° (korr.).

Patentni zahtevi:

1) Postupak za spravljanje stereoizomernih alkohola, odnosno njihovih derivata, naznačen time, što se oksiketoni etio- i etio-allo-holan reda, odnosno njihovi derivati, redukuju u kiselom, neutralnom ili alkalnom rastvoru.

2) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se redukovanje izvodi pomoću vodonika u prisustvu katalizatora.

3) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se redukovanje izvodi pomoću vodonika i katalizatora platinske grupe u datom slučaju u prisustvu jakih mineralnih kiselina.

Trudimo se pravo prvenstva od 6. novembra 1941 (Švajcarska).

Trudimo se vreme trajanja od 30. novembra 1943.

Primer 12. — 290 mg. trans-androsterona [3-oksi-etio-allo-holanom-(17)] (spravljenog oksidisanjem dihidroholesterina), redukuje se u 6 cm³ čiste sirćetne kiseline uz dodatak od 0,16 cm³ koncentrisane hlorovodonične kiseline sa oksidom platine (34 mg.) i vodonikom. Prijem vodonika iznosi 1 gram-molekul i završava se po kratkom vremenu. Filtrira se od katalizatora, razblažuje vodom i prima redukcioni produkt u eteru. Neutralno isprani rastvor etera se isparava i zaostatak se kuva u cilju saponifikovanja sa metilalkoholnom kalijevom lužinom. Dodatkom vrele vode dobiveni kristali se usisavaju, suše i prekrystalisavaju se iz sirćetnog estera. Odmah se dobija jedinstveni diol, koji se dobro osušen topi pri 168° (korr.).

Primer 13. — 290 mg. trans-androsterona [3-oksi-etio-allo-holanom-(17)] (spravljenog oksidisanjem dihidroholesterina), redukuje se u 6 cm³ čiste sirćetne kiseline uz dodatak od 0,16 cm³ koncentrisane hlorovodonične kiseline sa oksidom platine (34 mg.) i vodonikom. Prijem vodonika iznosi 1 gram-molekul i završava se po kratkom vremenu. Filtrira se od katalizatora, razblažuje vodom i prima redukcioni produkt u eteru. Neutralno isprani rastvor etera se isparava i zaostatak se kuva u cilju saponifikovanja sa metilalkoholnom kalijevom lužinom. Dodatkom vrele vode dobiveni kristali se usisavaju, suše i prekrystalisavaju se iz sirćetnog estera. Odmah se dobija jedinstveni diol, koji se dobro osušen topi pri 168° (korr.).

Primer 14. — 290 mg. trans-androsterona [3-oksi-etio-allo-holanom-(17)] (spravljenog oksidisanjem dihidroholesterina), redukuje se u 6 cm³ čiste sirćetne kiseline uz dodatak od 0,16 cm³ koncentrisane hlorovodonične kiseline sa oksidom platine (34 mg.) i vodonikom. Prijem vodonika iznosi 1 gram-molekul i završava se po kratkom vremenu. Filtrira se od katalizatora, razblažuje vodom i prima redukcioni produkt u eteru. Neutralno isprani rastvor etera se isparava i zaostatak se kuva u cilju saponifikovanja sa metilalkoholnom kalijevom lužinom. Dodatkom vrele vode dobiveni kristali se usisavaju, suše i prekrystalisavaju se iz sirćetnog estera. Odmah se dobija jedinstveni diol, koji se dobro osušen topi pri 168° (korr.).

Primer 15. — 290 mg. trans-androsterona [3-oksi-etio-allo-holanom-(17)] (spravljenog oksidisanjem dihidroholesterina), redukuje se u 6 cm³ čiste sirćetne kiseline uz dodatak od 0,16 cm³ koncentrisane hlorovodonične kiseline sa oksidom platine (34 mg.) i vodonikom. Prijem vodonika iznosi 1 gram-molekul i završava se po kratkom vremenu. Filtrira se od katalizatora, razblažuje vodom i prima redukcioni produkt u eteru. Neutralno isprani rastvor etera se isparava i zaostatak se kuva u cilju saponifikovanja sa metilalkoholnom kalijevom lužinom. Dodatkom vrele vode dobiveni kristali se usisavaju, suše i prekrystalisavaju se iz sirćetnog estera. Odmah se dobija jedinstveni diol, koji se dobro osušen topi pri 168° (korr.).



