

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 MARTA 1937

PATENTNI SPIS BR. 13010

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za spravljanje više jezgrenih supstituisanih nezasićenih prstenastih ketona iz sterina i galnih kiselina.

Dopunski patent uz osnovni patent broj 11789.

Prijava od 19 marta 1936.

Važi od 1 juna 1936.

Traženo pravo prvenstva od 19 marta 1935 (Švajcarska).

Najduže vreme trajanja do 30 novembra 1949.

U osnovnom patentu je opisan postupak za spravljanje više jezgrenih substituisanih prstenastih ketona iz sterina i galnih kiselina, odnosno njihovih derivata i produkata degradovanja, koji se odlikuje time, što se takvi derivati zasićenih sterina i galnih kiselina, čije su u jezgru nalazeće se hidroksilne grupe supstitucijom sačuvane od direktnog oksidisanja, tretiranja oksidacionim sredstvima, a eventualno još postojeći ishodni materijal se uklanja kristalizovanjem, a iz neutralnih neisparljivih oksidacionih produkata se u njima sadržani prstenasti ketoni, u datom slučaju po prethodnom destilisanju, izdvajaju pomoću betonskih reagenasa i iz ovih betonskih derivata se regenerišu slobodni ketoni i u datom slučaju postojeće esterske grupe ili t. sl. se ponovo prevode u hidroksilne grupe.

Dok se po postupku osnovnog patenta dobijaju zasićeni prstenasti ketoni, na iznenađujući je način nadeno, da se može dospeti i do nezasićenih višejezgrenih supstituisanih prstenastih ketona, ako se u jezgru nezasićeni sterini ili galne kiseline, odnosno njihovi derivati i produkti degradovanja, čije su jezgrene dvostruke veze dodavanjem halogena odnosno halogenog vodonika i njihovih jezgrenih hidroksilnih grupa supstituisanjem, n. pr. obrazovanjem estera ili etera, sačuvane od oksidacionog dejstva, izlažu postupku osnovnog patenta i ako se pušta da na po oksi-

disanju dobivene, sa sadržinom halogene višejezgrene prstenaste ketone i proizvoljnom stupnju čišćenja deluju srdstva, koja izdvajaju halogen odnosno halogeni vodonik, kao n. pr. cinkov prah i sirćetna kiselina ili alkalni jodidi s jedne strane, ili tercijerne baze kao piridin ili dimetilanilin ili soli organskih kiselina kao alkalni acetati s druge strane.

Kao oksidaciona sredstva treba da se kod ovog postupka upotrebe takva, kao što su uobičajena za neposredno cepanje od bočnih lanaca, tako n. pr. hromna kiselina, permanganat i t. sl.

Podesno ishodne materije su derivati holesterina, sitosterina, stigmasterina, cinhola, nezasićenih galnih kiselina i t. d., kao i odgovarajućih alo-jedinjenja i epi-jedinjenja kao i epi-alo-holesterina. Kao ishodne materije za ovaj postupak mogu služiti i takvi derivati u jezgru nezasićenih supstituisanih sterina ili galnih kiselina, čiji je dugi bočni lanac već delimično degradovan. Takve veze postaju, n. pr. kao sporedni produkti pri ovom postupku. Dalje se mogu upotrebiti i mešavine različitih u jezgru nezasićenih sterina ili galnih kiselina, ako se samo podudaraju u strukturi njihovog jezgra.

Za zaštitu hidroksilne grupe sterina protiv primenjenih oksidacionih sredstava upotrebljuje se n. pr. njihov ester sa monokarbonkiselinama (sirćetna kiselina, propionkiselina, benzoekiselina, karbaminkise-

bližno 40 časova uz mešanje pri 45° dotiče rastvor od 90 delova hromtrioksida u 51 deo vode i 220 delova sirćetne kiseline. Po tome se ostavlja mešavina da stoji još 20 časova pri 45° i radi se tada na način opisan u primeru 1. Tako se isto dobija tamo opisani dehidroandrosteron.

Do istog nezasićenog prstenastog ketona se dospeva pri odgovarajućoj upotrebi dibrom-sitosterin-acetata kao ishodnog materijala.

Primer 3. — U primerima 1 i 2 može se umesto hromne kiseline upotrebiti i kaliumpermanganat. Potrebna količina po težini ovog oksidacionog sredstva iznosi približno 1 1/2 struki iznos one težine navedene količine hromne kiseline.

Primer 4. — Rastvara se 5 delova holesterin-metiletera u 20 delova etilenhlorida, hladi se na 10° i pušta se pri ovoj temperaturi da lagano kaplje rastvor od 2 dela broma u 5 delova etilenhlorida. Ovome se rastvoru dibromida dodaje 200 delova ledene sirćetne kiseline, zatim postupno dodaje rastvor od 20 delova homtrioksida u 50 delova ledene sirćetne kiseline i 40 delova vode, i meša se sve za vreme od 36 časova pri 30°. Za uništenje suviše hromne kiseline se dodaje 14 delova alkohola, meša se reakcioni rastvor daljih 6 časova i po tome se rastvorno sredstvo isparavanjem u vakuumu ispari za 2/3 njegove zapremine. Sad se 12-časovnim mešanjem sa 6 delova cinkovog praha oslobada broma pri sobnoj temperaturi, filtrira i filtrat se izlaže isparavanju u vakuumu. Zaostatak se meša sa vodom i izvlači sa benzolom. Benzolni rastvor se brižljivo mučka sa 5% -nom lužinom i vodom i suši se. Njegov zaostatak od isparavanja se meša sa alkoholnim rastvorom semikarbadacetata i teško rastvorljivi semikarbacon, koji se daje prekrystalizovati iz metalalkohola, izdvaja se u hladnoći. Po saponifikovanju ostatka semikarbacida sa razblaženom sumpornom kiselinom i pekristalizovanju iz razblaženoga acetona ili razblaženog alkohola dobija se bezbojni kristalizovani Δ 5,6 -3-Metoksi-etio-holenon- (17), metileter dehidroandrosterona.

Primer 5. — 5 delova holesterilhlorida se rastvara u 25 delova tetrahlorgljjenika i 25 delova ledene sirćetne kiseline. U ovaj se rastvor uvodi u hladnoći do njegove zasićenosti hlorovodonik i tada se koncentriše do uklanjanja viška hlorovodonika u vakuumu pri 40° na 2/3 njegove zapremine. Zaostatku se dodaje 150 delova ledene sirćetne kiseline i postupno rastvor od 25 delova hromtrioksida u 75 delova ledene sirćetne kiseline i 50 delova vode i sve se meša 40 časova dugo pri 40°, i po dodatku

10 delova alkohola još daljih 8 časova pri sobnoj temperaturi. Sad se rastvorna sredstva skoro potpuno isparavaju, zaostatak se sipa u vodu i izvlači se sa benzolom. Benzolni rastvor se mučka sa 5% -nom lužinom i vodom, koncentriše se, meša se sa rastvorom od 1 dela natriumhidroksida u 40 delova alkohola i zagreva do izdvajanja hlorovodonika za vreme od tri časa do klućanja. Reakciona mešavina se uliva u razblaženu kiselinu, mučka se sa benzolom, benzolni se rastvor ispira vodom, suši i u vakuumu isparava. Zaostatak se meša sa alkoholnim rastvorom semikarbadacetata, izdvaja teško rastvorljivi semikarbacon u hladnoći i prekrystalisava se iz etilalkohola do F. 278-279°. Saponifikovanjem ostatka semikarbacida sa razblaženom sumpornom kiselinom dobija se odatle Δ 5,6 -3-hlor-etioholenon- (17), koji se topi po prekrystalisavanju iz metilalkohola pri 159-160°. Ovo može u datom slučaju zagrevanjem sa alkalnim solima karbon-kiselina, n. pr. natrium-benzoat, da se prevede u odgovarajući ester, n. pr. benzoat od F. 254-255°. Alkalnim saponifikovanjem se odatle dobija dehidroandrosteron od F. 140-141° odnosno 152-153°.

Patentni zahtevi:

1.) Varijanta postupka po osnovnom patentu br. 11789 u cilju izvođenja višezgrednih supstituisanih nezasićenih prstenastih ketona iz sterina i galnih kiselina, naznačena time, što se na takve derivate pomenutih ishodnih materija, čije su u jezgru nalazeće se hidrksilne grupe supstituisanjem n. pr. esterovanjem ili etirisanjem ili zamenom halogenom i njegovim jezgrenim dvogubim vezama n. pr. taloženjem halogena ili halogenog vodonika zaštićene od oksidacionog dejstva, puštaju da dejstvuju oksidaciona sredstva, a zatim se u proizvoljnom radnom stupnju ponovo izvode dvogube veze, iz neutralnih sastojaka oksidacionih produkata po izganjanju lako isparljivih sastojaka izdvajaju ketoni pomoću ketonskih reagensija, iz dobivenih ketonskih derivata se regenerišu slobodni prstenasti ketoni i u datom slučaju postojeće esterske ili t. sl. grupe, odnosno se halogen pretvara u hidrksilne grupe

2.) Postupak po zahtvu 1, naznačen time, što se kao oksidaciono sredstvo upotrebljuje jedno jedinjenje šestovalentno hroma, kao n. pr. hromna kiselina.

3.) Postupak po zahtvu 1, naznačen time, što se halogenom ili halogenim vodonikom zaštićene dvogube veze obrazovanih prstenastih ketona ponovo uspostav-

lina, i t. d.) dikarbonkisljine (Bernstein-kisljina, phtalna kisljina i t. d.), halogene vodonične kisljine i t. d. I eterisanje hidroksilne grupe se pokazuje kao korisno.

Kao ketonski reagensi za izdvajanje nezasićenih prstenastih ketona podesni su semikarbacid, tiosemikarbacid, hidroksilamin, aminoguanidin, neutralni ili bazno supstituisani acilhidracidi, kao n. pr. soli hlorovodonične kisljine trialkilamonium-acetilhidracida fenilhidracina, difenilhidracina, nitrofenilhidracina i t. d.

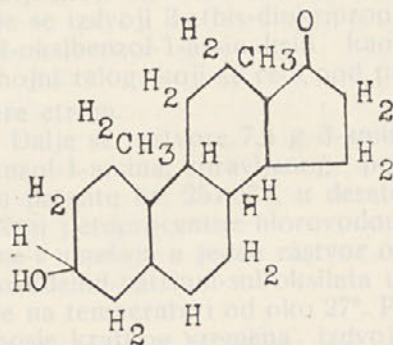
Ako se po postupku dobiveni produkti dejstva ketonskih reagnasa na oksiketone saponifikuju na energičan način sa esterovanim hidroksilnim grupama, n. pr. alternativnim saponifikovanjem sa kiselim i alkalnim sredstvima ili pomoću tretiranja sa jakim alkoholno - vodenom sumpornom kiselinom, to se dobijaju direktno slobodni oksiketoni. Ako se naprotiv hidroliza izvede na pošteđujući način, to se izdvaja samo ketonski reagens i dobijaju se esterovani oksiketoni. Kao naročito podesan se ukazuje n. pr. alkoholni rastvor oksalne kisljine ili razblažene sumporne kisljine (1 : 1) u prisustvu one organske kisljine, sa kojom je oksiketon esterovan, kao n. pr. ledena sirćetna kisljina u slučaju acetilisanih oksiketona. Takvi esteri mogu naravno biti dobiveni i pomoću naknadnog esterovanja slobodnih oksiketona.

Nova jedinjenja se nalaze blisko seksualnim hormonima; ona treba da nadu primenu za ciljeve terapije i mogu služiti i kao međuprodukti za izvođenje drugih jedinjenja karaktera seksualnih hormona.

Primer 1. — 1 deo dibrom-holesterilacetata se sa 37 delova ledene sirćetne kisljine zagreva uz snažno mešanje na 45°, zatim se u toku od 4 časa pušta da optiče rastvor od 1,15 delova hromtrioksida u 3,5 delova ledene sirćetne kisljine, koja sadrži vode, pri čemu već po kratkom vremenu nastupa potpuno rastvaranje i najzad se dalje zagreva i meša još za šest časova. Suvišna hromna kisljina se uništava dodatkom metanola i rastvor se jako koncentriše u vakuumu. Zaostatak se razblažuje vodom i izlaže se za vreme od jednog časa destilisanju u vakuumu i vodenom pari. Zatim se do iscrpnosti izvlači sa eterom i eterski rastvor se ponavljano ispira sa 10% -nom sumpornom kiselinom, zasićenim vodenim rastvorom natriumbikarbonata i vodom. Po isparavanju rastvora etera zagreva se zaostatak do izdvajanja broma sa prahom cinka i ledene sirćetne kisljine za vreme od jednog časa uz mućenje na ključajućem vodenom kupatilu, vrši se njegovo usisavanje i dodaje se ras-

tvoru ledene sirćetne kisljine približno 5% vode. Kod stajanja se izdvaja glavna količina iz nepromenjeno ostalog ishodnog materijala oduzimanjem broma obrazovanog holesterilacetata. Matična lužina sirćetne kisljine se razblažuje sa mnogo vode, eteriše se i rastvor etera se ispira vodom i n-natrijevom lužinom, pri čemu se taloži teško rastvorljiva natrijeva so Δ 5,6-3 acetoksilenkisljine. Rastvor etera se ispira još sa mnogo vode, izlaže se ispiranju i zaostatak, koji sadrži ostale neutralne delove se direktno ili po prethodnom u visokom vakuumu destilisanju meša sa semikarbacidom.

Postali semikarbacid se topi po prekrystalizovanju iz metilalkohola pri 279-280° uz raspadanje. Saponifikovanje ostatka semikarbacida kao i esterske grupe može n. pr. da se sprovede pomoću naizmeničnog zagrevanja sa razblaženom sumpornom kiselinom i alkalijem ili se može postići i u kakvoj reakciji tretiranjem jakim sumpornom kiselinom; n. pr. podesno se zagreva semikarbacid sa kakvom mešavinom od 15 n-šumporne kisljine i alkohola 1 : 2 na ključalom vodenom kupatilu, mešavina od saponifikovanja se izliva u vodu, eteriše se iscrpno i ispira se vodom eterski rastvor, tako se izlaže isparavanju i prekrystalizuje zaostatak sa malo animalnog ugljena iz heksana. Dobija se tako nezasićeni dehidroandrosteron koji čini osnovu semikarbacida [Δ 5,6 - 3 - oksijetio - hollenon- (17)] u dva polimorfna oblika. Jedan kristalizuje u iglama od F. 140 — 141° a drugi u nepravilno šestougaoim listićima od F. 152-153°. Novo jedinjenje dobija sledeću konstituciju:



dehidroandrosteron se pokazuje kao uspešan u rastezanju kreste kod kopuna.

Umesto acetata može se n. pr. početi od benzoata dibrom-holesterina. Dalje se može umesto semikarbacida upotrebiti i n. pr. hidroksilamin za izdvajanje prstenastog ketona.

Primer 2. — Rastvara se 67 delova dibrom-stigmasterinacetata u 450 delova tetrahlorgljenika i 1500 delova ledene sirćetne kisljine i pušta se da u toku od pri-

ljaju dejstvom sredstava, koja vezuju halogen, odnosno halogeni vodonik.

4.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se kao ketonski reagensi upotrebljuju jedinjenja iz reda hidracina.

5.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se kao ketonski reagensi upoljuju jedinjenja iz hidroksilamin-reda.

6.) Postupak po zahtevu 1 i 4, nazna-

čen time, što se kao ketonski reagensi upotrebljuju semikarbid.

7.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se u cilju dobijanja slobodnih ketona ketonski derivati tretiraju saponifikujućim sredstvima.

8.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se polazi od derivata holesterina, sitosterina, stigmasterina ili cinhola.

