

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 MAJA 1937.

PATENTNI SPIS BR. 13222

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za spravljanje oksiketona odnosno njihovih estera.

Dopunski patent uz osnovni patent broj 13217.

Prijava od 10 jula 1936.

Važi od 1 oktobra 1936.

Naznačeno pravo prvenstva od 5 oktobra 1935 (Švajcarska).

Najduže vreme trajanja do 30 septembra 1951.

U osnovnom patentu Br. 13217. je opisan jedan postupak za spravljanje novih oksiketona zasićenog ili nezasićenog androstan-reda odnosno njihovih estera, koji se sastoji u tome, što se di-ester diola tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola parcijalno saponifikuje, postala slobodna karbinol-grupa u 3-položaju u datom slučaju uz privremenu zaštitu postojećih dvo- gubih jedinjenja - oksidiše u keto-grupu i dobiveni ketoester se u datom slučaju saponifikuje. Sad je nađeno, da se kod ovog postupka naročito korisno polazi od mešanih di-estera od diola tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola, naročito od takvih estera, u kojima je hidroksilna grupa u 3-položaju esterovana ostatkom kiseline, koji se može saponifikovati srazmerno lako a u 17-položaju se može saponifikovati srazmerno teško.

Podesno se upotrebljavaju n. pr. takvi mešani esteri, koji u 3-položaju sadrže niži ostatak masne kiseline kao ostatak sirćetne kiseline ili ostatak mravlje kiseline, a u 17-položaju ostatak kakve više masne kiseline kao valerian-kiseline, karbamin-kiseline, benzo-e-kiseline, toluol-kiseline, heksahidrobenzo-e-kiseline ili i halogenovodoničnih kiselina.

Pomenuti mešani di-estri se dobijaju, ako se na 3-monoester od diola, tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola puštaju da deluju takva sredstva za acilisanje, koja sadrže drugi ostatak kiseline no što je

onaj, koji već postoji u molekulu.

Parcijalno saponifikovanje se daje n. pr. sprovesti u metilalkoholu ili etilalkoholu, ali i u višim alkoholima, u dioksanu, acetonu i t. sl. Kod upotrebe alkohola se većinom vrši preestoravanje pored stvarnog saponifikovanja, tako, da se često troši znatno manje no što je sračunata količina lužine. Stoga postupak nije vezan na sračunatu količinu lužine, već se može upotrebiti i više ili manje. Time kao i koncentrisanošću lužine i temperaturom se daje povoljno uticati na reakciono vreme.

Tako se dospeva n. pr. benzoilisanjem $\Delta^{5,6}$ -androsten-3, 17-diol-3-acetata do $\Delta^{5,6}$ -androsten-3, 17-diol - 3-acetat-17-benzoata i iz ovog po ovom postupku do $\Delta^{4,5}$ -androsten-3-on-17-ol-benzoata i u datom slučaju odatle saponifikovanjem do $\Delta^{4,5}$ -androsten-3-on-17-ol.

Primer 1. — 2,31 gr $\Delta^{5,6}$ -3-trans-17-trans-andro - stendiol-3-acetat-17-benzoata od F. 178-180° se meša sa 500 cm³ metilalkohola. Sve se pri sobnoj temperaturi meša duže vreme (približno 50 časova) i postupno se pušta da dokapljuje metilalkoholni rastvor od 0,3 gr. kalium-hidroksida. Po neutralisanju se jako koncentriše u vakuumu, sirovi produkt se obara vodom, prima u eteru i zatim se isparava etar. Zaostatak se kristalizuje iz heksana i dobija se tako $\Delta^{5,6}$ -3-trans-17-trans-androstendiol-17-benzoat u vidu divnih igala od F. 222-223°.

Ovaj se monoestar prima u 50 cm³ ledene sirćetne kiseline i dodaje se uz hlađenje u kapljicama sračunata količina rastvora broma i ledene sirćetne kiseline. Najzad se 0,5 gr. hromtrioksida rastvara u 15 cm³ 90%-ne sirćetne kiseline, dodaje se u hladnoći i celina se preko noći ostavlja da stoji pri sobnoj temperaturi, pri čemu se oksidacioni produkt delimično iskristalisava. Zatim se uliva u vodu, usisavanjem se izdvaja oboreni produkt i pere se sa mnogo vode. Dobiveni bromirani keton se tretira do oduzimanja broma u ledenoj sirćetnoj kiselini sa cinkovim prahom uz intenzivno trešenje na ključalom vodenom kupatilu. Zatim se vrši usisavanje, naknadno se ispira i rastvor se obara vodom. Izvlači se sa eterom, muti se eterni rastvor sa razblaženim rastvorom natriumkarbonata i vode i izlaže se isparavanju. Ali oduzimanje broma može da se izvodi i n. pr. pomoću zagrevanja kakvog suvog benzolnog rastvora bromiranog ketona sa kakvim alkoholnim rastvorom natriumjodida. U ovom slučaju se rastvor po tome ispira pomoću vodenog natriumsulfit rastvora i vode i izlaže se isparavanju.

Iz sirovog produkta, dobivenog po jednom od ovih načina daje se n. pr. prekristalisavanjem iz heksana i/ili sublimisanja u visokom vakuumu ili i preko teško rastvorljivog semikarbacona dobiti $\Delta^{4,5}$ -androsten-trans-ol-(17)-on-(3)-benzoat od F. 198-200°. Ovaj se može saponifikovanjem sa alkoholnom lužinom prevesti u slobodni oksiketon. $\Delta^{4,5}$ -androsten-trans-ol-(17)-on-(3) od F. 155°.

Na sličan se način dobija pomoću parcijalnog saponifikovanja od $\Delta^{5,6}$ -3-trans-17-cis-androstendiol-3-acetat-17-acetat-17-benzoat od F. 133-134°, oksidacija dobivenog $\Delta^{5,6}$ -3-trans-17-cis-androstendiol-17-benzocata od F. 150-151° i naknadnim saponifikovanjem $\Delta^{4,5}$ -androsten-cis-ol-(17)-on-(3)-benzoata od F. 135-136° $\Delta^{4,5}$ -andosten-cis-ol-(17)-on-(3).

Za oksidisanje androstendiol-17-benzoata može se u mesto hromne kiseline n. pr. upotrebiti i bakroksid.

Primer 2. — U 1 litar na 30° prethodno zagrejanog etilalkohola se unosi 5,0 gr. $\Delta^{5,6}$ — androsten-3,17-diol-3-acetat-17-benzoata od F. 178-180°, zatim se unosi 1 mol etilalkoholne kalijeve lužine (koja sadrži 0,64 gr. kalium-hidroksida) i sve se intenzivno meša 4 časa dugo pri istoj temperaturi. Rastvor se neutrališe (upotrebljena količina alkalija približno 10%) i u vakuumu se jako koncentriše, sirovi produkt se muti sa vodom i eterom, eterni rastvor se izdvaja i izlaže isparavanju. Za-

ostatak se prekristalisava iz izo-propiletera, pri čemu se dobija $\Delta^{5,6}$ -androsten-3,17-diol-17-benzoat u obliku divnih igala od F. 222-223°.

Oksidisanje ovog monoestera se izvodi pomoću hromne kiseline slično kao što je opisano u primeru 1, po hromiranju u ledenoj sirćetnoj kiselini. Dobiveni bromirani keton se radi oduzimanja broma prima u benzolu, ovaj se rastvor brižljivo suši i po dodavanju rastvora natriumjodida u apsolutnom alkoholu se kuva 3 časa na povratnom toku. Reakciona mešavina se uliva u 2%-ni rastvor natriumsulfit, razdvajaju se slojevi, muti se benzolni rastvor dalje sa rastvorom natriumsulfit a rastvorom bikarbonata i izlaže se isparavanju. Ali oduzimanje broma može da se izvodi i na pr. pomoću cinka u ledenoj sirćetnoj kiselini ili u kakvoj mešavini benzola i alkohola. U ovim slučajevima se po tome vrši usisavanje, filtrat se meša sa vodom i eterom, po razdvajanju slojeva se gornji sloj ispira razblaženim rastvorom natriumkarbonata i vodom i izlaže isparavanju. Tako dobiveni sirovi $\Delta^{4,5}$ -androsten-3-on-17-ol-benzoat se daje čistiti tačno kao u primeru 1.

Upotrebom etilalkoholne u odnosu prema metilalkoholnoj kalijevoj lužini se reakciono vreme u gornjem primeru znatno skraćuje. Korisno se pokazuju i propilalkoholi, butilalkoholi ili amilalkoholi.

Primer 3. — 2,75 gr. cis-androstandiol-3-acetat-17-benzoata [F. 198-199° (iz alkohola), izvedenog iz 3-cis-17-trans-androstandiol-3-acetata sa benzoilhloridom u piridinrastvoru] se suspendira u 350 cm³ metilalkohola i sa rastvorom od 0,35 gr. kaliumhidroksida se u 17 cm³ metilalkohola za vreme od 20-30 časova zagreva na približno 50°, pri čemu nastupa skoro potpuno rastvaranje. Po hlađenju na — 10° se usisavanjem izdvaja od nesaponifikovanog ishodnog materijala, filtrat se meša sa vodom i pri tome izdvajani talog se odvaja. Ovaj se prima u eteru, eterni rastvor se izlaže isparavanju i zaostatak se kuva sa benzinom (tačka ključanja 70-80°) Pri hlađenju iskristališući cis-androstandiol-17-benzoat pokazuje po utrljavanju sa metilalkoholom F. 202-203°, koji pri daljem prekristalisavanju iz benzina ostaje konstantan. 250 mg. ovog jedinjenja se rastvara u 10 cm³ ledene sirćetne kiseline i sa rastvorom od 63 mg. hromtrioksida se ostavlja da stoji preko noći u 6,3 cm³ ledene sirćetne kiseline; zatim se rastvor razblažuje vodom i oboreni reakcioni produkt se izdvaja filtriranjem i prima se u eteru. Eterni rastvor se ispira vodom i zatim se izlaže isparavanju, pri

čemu se iskristalisava androstan-3-on-17-trans-ol-benzoat. Po prekrystalisavanju iz benzina pokazuje F. 203—204°. Saponifikovanjem sa alkoholnom kalijevom lužinom se dobija androstan-3-on-17-ol od F. 182°.

Na naročito koristan način se dobija ovo jedinjenje takode, ako se polazi od trans-androstandiol-3-acetat-17-acetat-17-benzoata.

Primer 4. 8,88 gr. androstan-3-trans-17-trans-diol-3-acetat-17-heksahidrogenbenzoata (F. 133—134°), dobivenog katalitičkim hidrisanjem $\Delta^{5,6}$ -androsten-3-trans-17-trans-diol-3-acetat-17-benzoata u ledenoj sirćetnoj kiselini se sa 200 cm³ metilalkohola i 20 cm³ normalne metilalkoholne natrijeve lužine muti za vreme od pet časova. Igličasta ishodna materija se pri tome pretvara u peskoviti kristalni prah, koji se usisava i ispira metilalkoholom. Tako dobiveni androstan-3-trans-17-trans-diol-17-heksahidrogenbenzoat se topi pri 167—168°. (Do istog tela se može dospeti, ako se $\Delta^{5,6}$ -androsten-3-trans-17-trans-diol-17-benzoat podvrgne katalitičkom hidrisanju.)

2,01 gr. androstan-3-trans-17-trans-diol-17-heksahidrogenbenzoata se rastvara u 30 cm³ ledene sirćetne kiseline i meša se sa rastvorom od 0,50 gr. hromne kiseline u 7,5 cm³ 90%-ne sirćetne kiseline. Po stajanju preko noći pri sobnoj temperaturi se obara vodom, filtrira, pere i suši. Tako dobiveni androstan-3-on-17-trans-ol-heksahidrogenbenzoat se topi pri 165—166°. Za saponifikovanje od toga 4 gr. sa 25 cm³ metilalkohola i 25 cm³ normalne metilalkoholne natrijeve lužine kuva dva časa na povratnom toku. Androstan-3-on-17-trans-ol se obara vodom i po sušenju se prekrystalisava iz sirćetnog estera. Topi se pri 181—182°.

Na sličan se način daje katalitičkim hidrisanjem $\Delta^{5,6}$ -androsten-3-trans-17-cis-diol-3-acetat-17-benzoata izvesti androstan-3-trans-17-cis-diol-3-acetat-17-heksahidrogenbenzoat kao ulje, koje parcijalnim saponifikovanjem prelazi u androstan-3-trans-17-cis-diol-17-heksahidrogenbenzoat od F. 206—208°. Ovo daje po oksidisanju na gore opisani način androstan-3-on-17-cis-ol-heksahidrogenbenzoat od F. 136—137°. Saponifikovanjem se dobija odatle androstan-3-on-17-cis-ol od F. 179—181,5°

Patentni zahtevi:

1) Varijanta postupka po osnovnom patentu Br. 13217 za spravljanje oksiketona zasićenog ili nezasićenog androstan-reda odnosno njihovih estera parcijalnim saponifikovanjem di-estera od diola tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola, oksidisanjem — u datom slučaju uz privremenu zaštitu postojećih dvogubih jedinjenja — postale slobodne karbinol-grupe u 3-položaju prema keto-grupi i u datom slučaju saponifikovanjem dobivenih keto-estera, naznačena time, što se polazi od mešanih di-estera od diola tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola.

2) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se polazi od takvih di-estera od diola, u kojima je hidroksilna grupa u 3-položaju u sravnjenju prema onima u 17-položaju esterovana kakvim ostatkom kiseline, koji se može lakše saponifikovati.

3) Postupak po zahtevu 1 i 2, naznačen time, što se sprovodi parcijalno saponifikovanje pomoću alkalnih sredstava.

4) Postupak po zahtevu 1 do 3, naznačen time, što se parcijalno saponifikovanje izvodi u alifatičnim alkoholima, naročito u metil-, etil-, propil-, butil- ili amil-alkoholima.

Primeri:

1. 13,5 g. 3-oks-4-β-hidroksipropil-aminohidro-1-estera hromne, spravljen po primeru 1, rastvoren u 30 cm³ vode i polio se hladnom pomuću vodenog azija, čija

hidroksilna grupa se hidrolizuje na struju i oksiduje u 3-oks-4-β-hidroksipropil-aminohidro-1-estera hromne, čija se rastvor u 30 cm³ vode i polio se hladnom pomuću vodenog azija, čija

Kada se 3,47 g. 3-oks-4-β-hidroksipropil-aminohidro-1-estera hromne (u 100 g. 3-metilamino-4-oks-2-oks-1-estera hromne) sa 25 cm³ 90%-ne sirćetne kiseline i 25 cm³ normalne metilalkoholne natrijeve lužine kuva dva časa na povratnom toku. Androstan-3-on-17-trans-ol se obara vodom i po sušenju se prekrystalisava iz sirćetnog estera. Topi se pri 181—182°.

3-oks-4-β-hidroksipropil-aminohidro-1-estera hromne i 25 cm³ normalne metilalkoholne natrijeve lužine kuva dva časa na povratnom toku.

