

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

Klasa 12 (5).

Izdan 1. avgusta 1935.

PATENTNI SPIS BR. 11789

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za spravljanje višejezgrenih prstenastih ketona iz sterina i galskih kiselina.

Prijava od 3 oktobra 1934.

Važi od 1 decembra 1934.

Traženo pravo prvenstva od 31 oktobra 1933 (Švajcarska).

Nadeno je, da zasićeni sterini ili galske kiseline odnosno njihovi derivati i produkti degradovanja, kojima se oduzimaju u jezgri nalazeće se hidrosilne grupe zamenom vodoničnog atoma, na primer obrazovanjem estera ili halogenom oksidisanja, pri tretiranju oksidacionim sredstvima kao na primer hromnom kiselinom, pored drugih produkata degradovanja na iznenadujuć način daju i višejezgrene prstenaste (sa jezgrom) ketone, koji za svoje postajanje zahvaljuju raskidu dugog bočnog lanca, koji se nalazi u ishodnim produktima.

Radi dobijanja prstenastih ketona iz oksidacione mase neutralni sastojci se izdvajaju na poznat način, uz isterivanje isparljivih sastojaka, na primer vodenom parom ili zagrevanjem u vakuumu. Po ovome se iz neisparljivih neutralnih sastojaka po uklanjanju nepromenjenog ishodnog materijala kristalizovanjem i u datom slučaju po prethodnom destilisanju, izdvajaju u njima sadržani prstenasti ketoni ketonskim reagensijama i reakcioni produkti se pretvaraju na poznat način ponovo u osnovne ketone. U priključku se postojeće esterske ili halogene grupe u datom slučaju daju prevoditi u hidrosilne grupe.

Podesna oksidaciona sredstva su na primer hromna kiselina, permanganat i t. sl. Kao ketonske reagensije mogu se upotrebiti semikarbid, hidrosilamin, fenilhidracin, difenilhidracin, mono — ili dinitrofenilhidracin, fenilhidracin — sulfonkiselina i t. d.

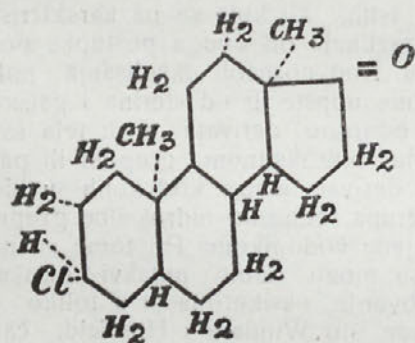
Karboksilna grupa galskih kiselina se podesno pre oksidisanja pretvara na primer u isvesnu alkoholnu grupu. Naravno da se ovom postupku mogu podvrći i takvi derivati sterina i galskih kiselina, čiji je dugi bočni lanac već delimično degradiran.

Istina su u literaturi već ponavljano opisane oksidacione reakcije kod sterina i hidrisanih sterina kao galskih kiselina i derivata istih, ali koje se na karakterističan način razlikuju od ovoga postupka po pronalasku. Kod poznatih oksidisanja polazilo se naime uopšte ili od sterina i galskih kiselina odnosno derivata ovih tela sa slobodnom hidrosilnom grupom ili pak od takvih derivata istih, kod kojih su hidrosilna grupa, odnosno hidrosilne grupe bile zamenjene vodonikom. Pri tome se naravno nisu mogli dobiti nikakvi oksiketoni. Obrazovanje oksiketona je u toliko iznenadujuće, što Windaus i Hossfeld, časopis za fiziološku hemiju, sveska 145 (1925), str. 181, istina oksidišu hlorholestan, ali izričito navode, da se dobiveni neutralni sastojak sastoji samo iz nepromenjenog ishodnog materijala.

Nova jedinjenja se nalaze blizu seksualnim hormonima. Prema primeru 3 predstavljeni oksiketon se pokazuje kao identičan sa prirodno javljajućim se čovečijim seksualnim hormonom.

Primer 1. Rastvoru od 6 delova dihidroholesterilhlorida u 250 delova ledene sirćetne kiseline pušta se da uz mešanje dotiče u toku pola časa, pri približnoj tem-

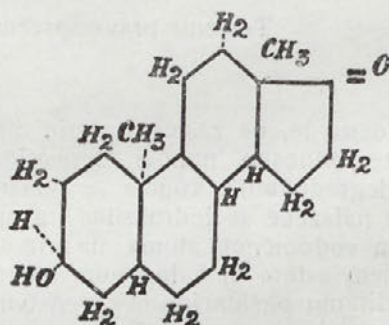
peraturi od 95—100°, rastvor od 13 delova hromtrioksida u 50 delova 80% ne sirćetne kiseline, posle čega se još 6 časova dalje zagreva. Suvišna hromna kiselina sa dodatkom metanola razara i rastvor se u vakuumu jako sužava. Zaostatak se razblažuje vodom i izvlači eterom. Mućenjem sa 10%-nom kalijevom lužinom eterskom rastvoru se oduzimaju kiseli sastojci, pri čemu se taloži teško rastvorljiva kalijumova so hlorholan kiseline. U eterskom rastvoru sadržani neutralni sastojci se po isparavanju rastvornog sredstva destilacijom vodenom parom oslobađaju od metilheptanona koji postaje pri oksidaciji. Od vode odvojeni produkti se izdvajaju u hladnom pomoću alkohola, pri čemu glavna količina nepromenjene ishodne materije ostaje nerastvorena. U alkoholu rastvoreni sastojci pretvaraju se pomoću semikarbacida ili direktno ili po prethodnom frakcionisanom destilisanju, pri čemu se frakcija koja ključa do približno 230° (1 mm) odvojeno hvata. Postali semikarbacon topi se po prekrizalivanju iz alkoholno-benzolske mešavine pri 265—266°. Zagrevanjem semikarbacona sa 20%-nom hlorvodoničnom kiselinom za kratko vreme na vodenom kupatilu biva oslobođen hlorketon. Iskristalizovani produkt se eteriše i po izgonjenju rastvornog sredstva iz metanola se prekrizaliva, pri čemu se dobija u izvrsnim kristalima od F. 128—129°. Hlorketonu pripada sledeća konstitucija:



Halogen se daje na poznat način zameniti pomoću kakve esterske ili hidroksilne grupe.

Primer 2. 84 delova dihidroholesterolinacetata, rastvorenih u ledenoj sirćetnoj kiselini, mešaju se pri 95°, uz mešanje, kap po kap sa rastvorom od 123 dela hromtrioksida u vodenj sirćetnoj kiselini (1 : 5). Po zagrevanju od više časova oksidaciona mešavina se preraduje prema primeru 1. Eterskom rastvoru oksidacionih produkata se kiseli sastojci izuzimaju pomoću lužine natrijumhidroksida, pri čemu se izdvaja teško rastvorljiva natrijumova so. Uljani neutralni produkti se zagrevanjem na 100° (12 mm)

oslobađaju od isparljivih sastojaka. Po prijemu u alkoholu kristalizuje se nepromenjeni dihidroholesterolinacetat. Zaostatak se zagreva sa kakvim alkoholnim rastvorom semikarbacida i hladno izdvojeni talog se pere eterom i vodom se iskuvava. Semikarbacon se topi po prekrizalivanju iz alkohola pri 261—262°. Ima se semikarbacon $C_{22}H_{35}O_3N_3$ ketoacetata $C_{21}H_{32}O_3$. Po zagrevanju semikarbacona sa mešavinom istih delova koncentrisane soli kiseline i ledene sirćetne kiseline ili sa kakvim koncentrisanim rastvorom oksalne kiseline i po saponifikovanju izdvojenog produkta kuvanjem sa alkoholnom lužinom vrši se prijem u eteru, zatim se pere i izgoni eter. Prekrizalivanjem iz vodenog taloga ili iz sirćetno-esternog benzina dobija se novi oksiketon $C_{19}H_{30}O_2$ u lepim kristalima od F. 174—175°, $(\alpha)_D = +87^\circ$ u metanolu. Oksiketonu pripada sledeća formula:



Acetat oksiketona se topi pri 96—97° i oksim oksiketona pri 185—186°.

Primer 3. Po metodi opisanoj u primerima 1 i 2 epidihroholesterolin-acetat se oksidiše hromnom kiselinom i reakcioni produkt se dalje preraduje. Semikarbacon ketoacetata se topi pri 273° i oksiketon pri 183°. Acetooksiketon se topi pri 164—165° a oksim oksiketona pri 214—215° (pri 218° bistar). Prelaz oksiketona u metilalkohol iznosi $(\alpha)_D = -103^\circ$ i u apsolutni etilalkohol $(\alpha)_D = +94,6^\circ$.

Primer 4 U primerima 2 i 3 može se umesto hromne kiseline upotrebiti kalijumpermanganat. Potrebna količina po težini oksidacionog sredstva iznosi jedan i po puta iznos navedene količine hromne kiseline.

Primer 5. Dihidro-sitosterinacetat se podvrgava oksidisanju opisanom u primerima 1 i 2. Iz reakcionog produkta izolisani semikarbacon acetooksiketona, topi se pri 261, i proba mešanja sa isto topivim produktom iz primera 2 ne daje nikakvu depresiju.

Primer 6. Ko prosterinacetat se prema načinu opisanom u primerima 1 i 2 oksidiše sa hromnom kiselinom i oksidacioni produkt se na tamo navedeni način dalje preraduje. Dobiveni semikarbacon acetoksi-

ketona se topi pri 245°. Kiselo i alkalno saponifikovanje poslednjeg vodi ka odgovarajućem oksiketonu od F. 151—152°.

Primer 7. Prema metodama opisanim u prethodnim primerima može i epi-koprosterin-acetat biti oksidisan. Dobiveni semikarbacon acetoksiketona topi se pri 254—255° i odatle spravljani oksiketon pri 150—151°.

Primer 8. Iz litoholkiseline-estera spravlja se po metodi Bouveault-ovoj dejstvom velikog viška natrijuma u apsolutnom alkoholnom rastvoru odgovarajući diol, koji se topi pri 179—180°. Odatle se tretiranjem pomoću anhidrida sirćetne kiseline spravlja diacetat, 15 delova ovog diacetata rastvorenih u 730 delova ledene sirćetne kiseline biva oksidisan sa 22 dela hromtrioksida u 270 delova 90% ne vodene ledene sirćetne kiseline prema postupku opisanom u primeru 1. Dobiveni semikarbacon ketoacetata se topi pri 254—255° i identičan je, kao i odatle dobiveni oksiketon, sa odgovarajućim u primeru 7 opisanim jedinjenjima iz epi-koprosterin-acetat, u pogledu tačke topljenja i tačke topljenja mešavine.

Primer 9. Prema metodi opisanoj u primeru 1 oksidiše se acetyl-litohol-kiselina ili njen ester, pri čemu se dobija isti rezultat kao i u primeru 7 i 8.

Primer 10. Neutralni oksidacioni produkti epidihidroholesterin-acetata iz primera 3 mogu po izdvajanju nepromenjenog ishodnog materijala kristalizovanjem iz alkohola biti

tretirani i drugim ketonskim reagencijama. Kuva se na primer 100 gr. neutralnog ulja nekoliko časova sa 20 gr. hidroksilamin-hlorhidrata i 40 gr. natrijumacetata u rastvoru od 1 litra 95%-nog alkohola. Iz alkoholnog rastvora se po hlađenju izdvaja teško rastvorljivi oksim acetoksiketona. Koncentrisanjem praluzine i ostavljanjem da stoji može se dobiti dalja količina ovog produkta, koja se po prekrizalizovanju iz metilalkohola topi pri približno 215° uz raspadanje. Kuvanjem ovog oksima sa alkoholnim rastvorom oksalne kiseline se odatle dobiva oksiketon od F. 183°.

Patentni zahtevi.

Postupak za spravljanje višejezgrenih substituisanih prstenastih (sa jezgrom) ketona iz zasićenih sterina i galskih kiselina odnosno njihovih derivata i produkata degradovanja, naznačen time, što se takvi derivati zasićenih sterina i galskih kiselina, čije su u jezgru nalazeće se hidroksilne grupe zamenom sačuvane od direktnog oksidisanja, tretiraju oksidacionim sredstvima, i eventualno još nalazeći se ishodni materijal se uklanja kristalizovanjem, a od neutralnih oksidacionih produkata u njemu sadržani prstenasti ketoni, u datom slučaju po prethodnom destilisanju pomoću ketonskih reagencija izdavajaju se i iz ovih ketonskih derivata se regenerišu slobodni ketoni i u datom slučaju postojeće esterske grupe ili t. sl. se ponovo prevode u hidroksilne grupe.

