

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 5)

IZDAN 1 JUNA 1938.

PATENTNI SPIS BR. 14054

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za spravljanje novih enol derivata, koji sadrže sterin-jezgro.

Prijava od 18 maja 1937.

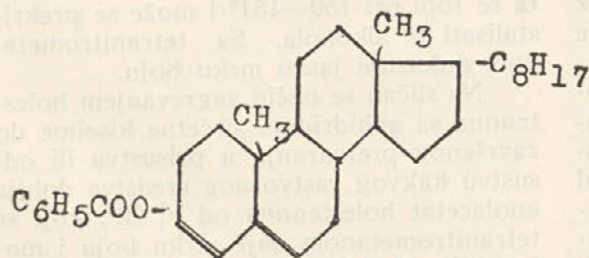
Važi od 1 decembra 1937.

Naznačeno pravo prvenstva od 18 maja 1936. (Švajcarska).

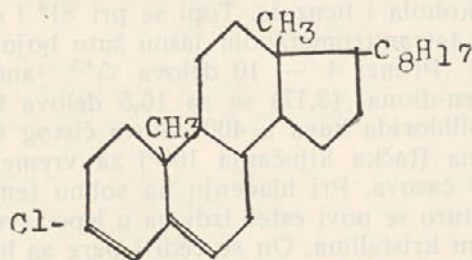
Nadeno je, da se na iznenađujući način može doći do novih enol-derivata, koji sadrže sterin-jezgro, ako se na 3-keto-jedinjenja, koja sadrže sterin-jezgro puste da djeluju sredstva za acilisanje u prisustvu ili odsustvu sredstava, koja vezuju kiseline.

Kao sredstva za acilisanje dolaze n. pr. u obzir organski ili neorganski halogenidi ili inhidridi kiseline. Kod upotrebe

organskih halogenida kiseline mogu postajati organski esteri enola i/ili njihovi halogenidi. Prvi postaju prvenstveno pri radu u otvorenom sudu, pri čemu obrazovani halogenovodonik može odlaziti, a drugi pretežno u zatvorenom sudu. Tako n. pr. uticanjem benzoilhlorida na $\Delta^{4,5}$ -holestenon-(3) dobija se ili ester benzoekiseline enola po formuli I ili njegov hlorid po formuli II.



I.



II.

Novi enol-derivati su namenjeni za terapijsku primenu ili kao međuprodukti služe za dobijanje terapijski djelujućih jedinjenja.

Primer 1. 10 delova $\Delta^{4,5}$ -holestenon-(3) se sa 8 delova benzoilhlorida kuva u 50 delova čistog benzina (tačka ključanja 100°) za vreme od 40 časova. Po, što je moguće dalekosežnijem, izdvajanju destilacijom benzina i benzoilhlorida u vakuumu se reakcioni produkt zagreva sa $1/2$ n-natrijeve lužine na vodenom kupatilu, a po tome se razblažuje sa vodom i prima u

eteru. Eterni rastvor se pere natrijevom lužinom i vodom i suši se preko natriumsulfata. Enolbenzoat holestenona kristaljuje delom pri isparavanju rastvornog sredstva; meša se sa malo acetona u kašu, cedi se i na cedilu se naknadno ispira hladnim acetonom, dok ovaj ne odilazi bezbojan. Tako može da se dobije 9,1 delova bezbojnog estera od F. 116—117°. Iz osnovne lužine se može dobiti još jedna dalja količina. Sa tetranitrometanom boji se enolester intenzivno crveno.

Reakcija može biti preduzeta i u od-

sutnosti kakvog rastvornog sredstva, n.pr. zagrevanjem holestenona sa benzoilhloridom na 160—170°. Dalje se može za vezivanje postajuće hlorovodonične kiseline dodati n.pr. kakva tercierna baza kao piridin i t. sl.

Na sličan se način dobija i izomeri benzoa-kiseli enol-ester iz $\Delta^{1,2}$ -holestenona (3).

Primer 2. — 10 delova holestenona se u bomba-cevi zagreva na 100° sa 50 delova benzoilhlorida za vreme od 22 časa. Po odestilisanju suvišnog benzoil-hlorida u vakuumu se uljani produkt sa $\frac{1}{2}$ n-lužine zagreva 30 minuta na vodenom kupatilu; po tome se razređuje sa vodom i prima u eteru. Eterni rastvor se muti sa lužinom i vodom i suši se preko natriumsulfata. Uljani reakcioni produkt kristalizuje na dodatak malo acetona; dobija se 9 delova hlorida enola. U čistom stanju se ovaj topi pri 61,5—62,5°. Novi hlorig je pokazivao intenzivno žuto-mrku boju sa tetranitrometanom.

Primer 3. — 2 dela holestenona se u bomba-cevi sa 10 delova acetilhlorida zagreva na 100° za vreme od 16 časova. Po izlivanju sadržine cevi u vodu se reakcioni produkt prima u eteru, eterni rastvor se pere lužinom i vodom i suši preko natriumsulfata. Isparavanjem rastvornog sredstva dobiveno ulje ne daje nikakav semikarbacon i kristalizuje po dugom stajanju. Postali jednostavni-nezasićeni hlorig može biti prekristalisan iz acetona, kakve mešavine alkohola i heksana ili iz alkohola i benzola. Topi se pri 81° i daje sa tetranitrometanom jasnu žutu boju.

Primer 4. — 10 delova $\Delta^{4,5}$ -androsten-diona (3,17) se sa 16,5 delova benzoilhlorida kuva u 400 delova čistog benzina (tačka ključanja 100°) za vreme od 40 časova. Pri hladenju na sobnu temperaturu se novi ester izdvaja u lepo izvedenim kristalima. On se cedi i pere sa hladnim benzinom. Jedinjenje sinteriše pri 168° i topi se uz raspadanje između 176 i 180°. Fine bezbojne iglice daju sa tetranitrometanom jasnu žuto-mrku boju.

Dobit enolestera iznosi oko 70%. Analiza pokazuje, da postoji monoester u 3-položaju enolisanog androstendiona.

Primer 5. — Prema u primeru 1 opisanom načinu rada se iz 20 delova holestenona i 16 delova benzoilhlorida dobija 21,5 delova enolbenzoata holestanona od F. 127—128° (iz acetona).

Primer 6. — 0,2 dela $\Delta^{4,5}$ -androsten-dion- (3,17) se sa 7 delova acetanhidrida i 0,2 dela sveže stopljenog kalcium-acetata zagreva za vreme od 45 časova od ključanja. Sadržina suda se izliva u vodu

i reakcioni produkt se prima u eteru. Rastvor se pere razblaženim rastvorom natriumkarbonata, alkalnom lužinom i vodom i suši se preko natriumsulfata. Po isparavanju rastvornog sredstva zaostaje delimično kristalizujuća mešavina, koja se uz dodatak malo metanola daje cediti. Po tome se produkt rastvara u metanolu i udaljuju se najpre taloženi mažuci se sastojci. Po koncentrisanju rastvora se pri dužem hladenju na -10°C izdvajaju lepe iglice enol-monoacetata $\Delta^{4,5}$ -androsten-diona-(3,17), koje se iz metanola mogu prekristalisati, pri 127—129° topiti i sa tetranitrometanom daju žuto-mrku boju.

Primer 7. — 0,256 delova testosteronbenzoata se zagreva do ključanja u 12,5 delova benzina i 2,3 dela benzoilhlorida za vreme od približno 44 časova. Po odsisavanju benzina i benzoilhlorida kristalizuje enolbenzoat testosteron-17-benzoata i može rastrljavanjem sa acetonom biti dobiven čist (F. 183—184° uz raspadanje).

Primer 8. — 0,1 dela testosterona se sa 3,5 delova acetanhidrata i 0,2 dela sveže stopljenog kaliumacetata zagreva do ključanja za vreme od približno 24 časa. Reakcioni produkt se izliva u vodu i prima u eteru. Po pranju eternog rastvora razblaženim rastvorom natriumkarbonata, razblaženom alkalijevom lužinom i vodom se suši sa natriumsulfatom, rastvorno se sredstvo isparava, dobiveni se reakcioni produkt meša sa acetonom i cedi. Tako dobiveni enolacetat testosteron-17-acetata se topi pri 150—151° i može se prekristalisati iz alkohola. Sa tetranitrometanom pokazuje jasnu mrku boju.

Na sličan se način zagrevanjem holestenona sa anhidridom sirćetne kiseline do završenog pretvaranja u prisustvu ili odsustvu kakvog rastvornog sredstva dobija enolacetat holestenona od F. 78°, koji sa tetranitrometanom daje mrku boju i može biti prekristalisan iz acetona-alkohola.

Umesto anhidrida sirćetne kiseline može se upotrebiti i kakav halogenid sirćetne kiseline, kao n.pr. acetilhlorig ili acetilbromid. Ali kao sredstva za acilisanje mogu biti upotrebljeni i keteni kao n.pr. sam keten.

Primer 9. — 0,2 dela testosteronpropionata i 0,4 delova bezvodnog natriumacetata se zagreva do ključanja u 7 delova anhidrida sirćetne kiseline za vreme od 41 časa. Po u gornjim primerima opisanom pripremanju dobija se 3-enolacetat testosteron-17-propionata od F. 140—141°, koji sa tetranitrometanom pokazuje mrku boju.

Na sličan se način polazeći od testosteronacetata dobija 3-enolpropionat tes-

tosteron-17-acetata.

Primer 10. — 0,1 dela testosterona (ili testosteron-17-propionata) se sa 4 dela anhidrida propion-kiseline i 0,2 dela natriumpropionata kuva za vreme od približno 5 časova na povratnom toku. Po u primeru 8 opisanom pripremanju (spravljanju) dobija se kod 125—127° topeći se 3-enolpropionat testosteron-17-propionata, koji sa tetranitrometanom daje mrku boju i sa testosteron-17-propionatom sniženje tačke topljenja.

Na sličan način uspeva se takode da se sprave normalni ili mešani diestri testosterona sa drugim kiselinama kao n.p.r. n-i izo-buterna kiselina, valerian-kiseline ili palmitin-kiseline.

Odgovarajući enolesteri se daju dobijati n.p.r. i polazeći od androstandiona-(3,17) androstanola-(17)-on-(3), $\Delta^{1,2}$ -androstendion, $\Delta^{1,2}$ -holestenon, $\Delta^{1,2}$ -androstenol-(17)-on-(3) odnosno njihovih derivata.

Primer 11. — 0,1 delova progesterona se sa 3,5 delova acetanhidrida i 0,2 dela bezvodnog natriumacetata zagreva do ključanja za vreme od 40 časova. Po u gornjim primerima opisanom spravljanju dobija se 3-enolacetat progesterona od F.

135—136,5° koji sa tetranitrometanom pokazuje mrku boju.

Primer 12. — 0,1 delova progesterona se sa 5 delova anhidrida propion-kiseline i 0,2 dela bezvodnog natriumpropionata kuva za vreme od 5 časova na povratnom toku. Dobiveni 3-enol-propionat progesterona se prekrystalisava iz metanola i topi se pri 134—136°. Sa tetranitrometanom daje jaku mrku boju i sa progesteronom sniženje tačke topljenja.

Na sličan način mogu biti spravljeni i drugi enolesteri progesterona kao n.p.r. butirati, valerianati, stearat ili benzoat.

Na sličan način mogu i jedinjenja reda hormona bubrežnjaka govečeta, kao n.p.r. sam hormon govečeta, 21-oksiprogesteron i njegovi esteri, biti prevedena u njihove acetate, propionate, acetat-propionate, i t. sl.

Patentni zahtev:

Postupak za spravljanje novih enol-derivata koji sadrže sterin-jezgro, naznačen time, što se na 3-keto-jedinjenja, koja sadrže sterin-jezgro puštaju da utiču sredstva za acilisanje u prisustvu ili odsustvu sredstava, koja vezuju kiseline.

Princip postupka je poznat po ovom poznatim postupcima, te je po tome ustanovljeno, da se kovalentna p-oksibenzilmetilketona sa natrijevim formijatom i metilaminom tretom u prisustvu npr. u kiseline i odgovarajućem pri tome nastalog formil-jedinjenja sa razređenim kiselinama može dobiti p-(p-metoksifenil)-izopropilmetilamina u najboljem slučaju sa iskoriscenjem od 10%. Ako se umesto metilaminohloridrata i natrijevog formijata upotrebljava metilaminformijat, onda se iskoriscenje od p-(p-metoksifenil)-izopropilmetilamina povećava do 53%. Razlučivanjem na taj način dobivenog p-(p-metoksifenil)-izopropilmetilamina, pomoću zagrevanja sa jakim kiselinama, može se dobiti p-(p-oksifenil)-izopropilmetilamin sa iskoriscenjem od 36% odnosno 42%.

Sada je pronađeno, da se može p-(p-oksifenil)-izopropilmetilamin spravljati na bitno jednostavniji način i sa znatno boljim iskoriscenjem, što se postiže od p-oksibenzilmetilketona i ovog kondenzuje sa

...u ovom slučaju nova razloženi metoksigrupa produkt kondenzacije i redukcije, sa jakim kiselinama.

Prema jednom drugom obliku izvođenja postupka, kondenzuju se polazni ketoni umesto metilamina sa amonijakom i istovremeno ili priključno tome redukcija, posle čega se reakcioni produkt na posebi poznat način metilira na svetu i čija se metoksigrupa razlaže. Zadaća dva od ovih procesa mogu biti proizvoljno zamjenjeni u ovom redu.

Prema prvom načinu može se dobiti p-(p-oksifenil)-izopropilmetilamin sa iskoriscenjem iznad 50%. Osim toga dozvoljava postupak prema prvom načinu dobijavanje npr. u kiseline, koja ispoli svog korodirajućeg dejstva na skoro sve težišne materije, prethodno neželjenu reakcionu komponentu.

Primer 1.
80 g p-oksibenzilmetilketona
40 g aktiviranog sitno-sečenog aluminijuma
400 cm³ alkohola
40 cm³ 50%-nog vodenog rastvora metilamina

Mješavina se meša na kuvajućem se vodenom kupatilu 7 časova. Po filtrisanju alkohol se oddestilira i ostatak se razdvaja

