

# KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 JULA 1937.

## PATENTNI SPIS BR. 13396

Schering-Kahlbaum A. G., Berlin, Nemačka.

Postupak za proizvodjenje iz sterina nezasićenih neutralnih oksidacionih produkata, koji sadrže karbonil.

Prijava od 24 septembra 1935.

Važi od 1 marta 1936.

Naznačeno pravo prvenstva od 29 septembra 1934 (Nemačka).

Ovaj se pronalazak odnosi na vrednosne produkte degradacije sterina a posebno na izradu neutralnih nezasićenih policikličnih ketona iz sterina, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu sadrže najmanje dvostruku vezu.

Jedan predmet ovog pronalaska sastoji se u iznalaženju postupka pomoću kojeg se nezasićeni sterini, t.j. sterini, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu imaju najmanje dvostruku vezu, tako oksidišu da se proizvode neutralni nezasićeni policiklični ketoni, koji još uvek sadrže ciklopentano-polihidrofenantrenov kompleks sterina.

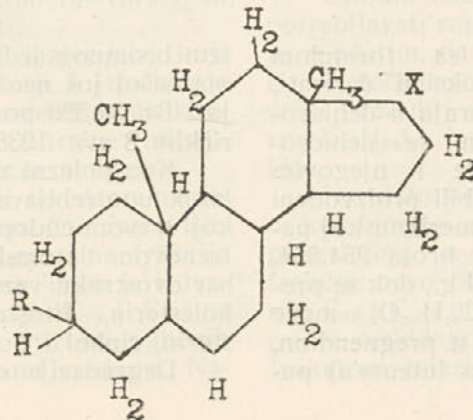
Drugi predmet ovog pronalaska sastoji se u iznalaženju postupka, pomoću kojeg, se neutralni nezasićeni policiklični ketoni, proizvedeni oksidacijom pomenutih nezasićenih sterina, izdvajaju iz smeše u kojoj je vršena reakcija.

Sem toga predmet pronalaska sastoji se i u iznalaženju postupka, pomoću kojeg se iz neutralnih nezasićenih policikličnih ketona, proizvedenih oksidacijom pomenutih nezasićenih sterina i izdvojenih iz smeše u kojoj je vršena reakcija, dobijaju posebna jedinjenja.

Još jedan predmet pronalaska sastoji se u pretvaranju dobivenih nezasićenih hidrosiketona hidrogenizacijom u vrednosna jedinjenja, pri čemu se zasićuje dvostruka veza u prstenastom sistemu ili se ketonska grupa redukuje na sekundarnu alkoholnu grupu ili se istoremeno postižava i jedno i drugo.

Razni drugi predmeti i prednosti ovog pronalaska ispoljiće se u toku daljeg opisa.

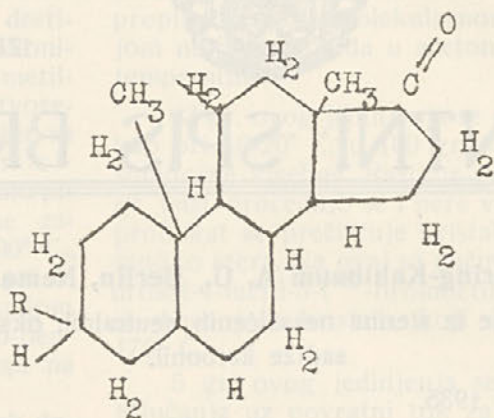
Korisni produkti degradacije, koji se dobijaju prema ovom pronalasku sadrže u glavnom supstance, koje posebno odgovaraju strukturnoj formuli:





u kojoj R označava OH ili grupu, koja se hidrolizom pretvara u hidroksilnu grupu kao što su O-acil, O-alkil, O-aril ili halogen, a X označava bilo  $>C=O$  ili grupu  $>C<\begin{matrix} H \\ CO.CH_3 \end{matrix}$  i prema tome predstavlja jedi-

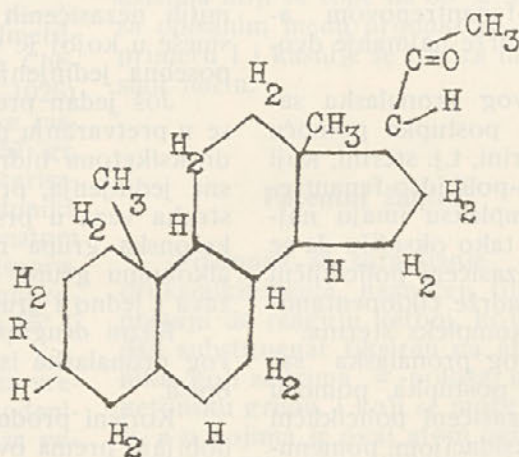
njenja serija  $C_{19}$  i  $C_{21}$ . Tako, naprimer, iz neutralnih produkata oksidacije smeše u kojoj je vršena reakcija mogu biti izdvojeni dehidro-androsteron ili njegovi derivati sa opštom formulom  $C_{19}H_{27}OR$  i strukturnom formulom:



R = OH, O-acil, O-alkil,  
O-aril ili halogen.

i pregnenolon ili njegovi derivati, sa opštom formulom  $C_{21}H_{31}OR$  i strukturnom

formulom:



R kao i malo pre.

Dehidro-androsteron sa formulom  $C_{19}H_{28}O_2$  ili njegovi hidroksilni derivati, koji se hidrolizom pretvaraju u dehidro-androsteron, identični su sa dehidro-androsteronom iste formule i njegovim derivatima, koji su ranije bili proizvođeni prema još ne objavljenoj američkoj patentnoj prijavi Serijskog broja 754.854, podnetoj 26 novembra 1934 g., dok se pregnenolon sa formulom  $C_{21}H_{32}O_2$  može lako pretvoriti naprimer u pregnendion, hormon žutog tela (corpus luteum'a) pu-

tem bromnog jedinjenja oksidacijom prema našoj još neobjavljenoj patentnoj prijavi Br. 34.599 podnetoj u Sjed. Drž. američkim 3 avg. 1935 god.

Kao polazni materijali za ovaj pronalazak upotrebljavaju se nezasićeni sterini, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu sadrže bar dvostruku vezu, kao što su, naprimer, holesterin, fitosterin, stigmasterin, sito-sterin, cinhol i t. sl.

Degradacija ovih sterina izvršuje se



prema ovom pronalasku pomoću oksidujućih agensa, koji su u stanju da raskinu veze  $C-C$ , kao što su, naprimer hromni trioksid, permanganati ili t. sl., pri čemu je ovaj pronalazak zasnovan na činjenici, da se uzdužni lanac (lanac dužih strana) molekula sterina razbija procesom oksidacije. Ova oksidaciona procedura obavlja se u pogodnim rastvaračima na niskim temperaturama, što će reći najradije ispod  $70^{\circ} C$ . Pri ovome je za preporuku da se od oksidacije zaštiti dvostruka veza a najbolje i hidroksilna grupa, koja postoji u ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu sterina.

Međuvremena zaštita dvostruke veze može se izvesti dodavanjem halogena, naprimer hlora ili broma ili dodavanjem halogen hidrida, naprimer hlorovodonične kiseline. Posle oksidacije halogen dodat dvostrukoj vezi uklanja se pomoću sredstava, koja su u stanju da u molekulu ponovo uspostave dvostruku vezu, kao što su cink u prahu, amalgam natriuma, metalni cink ili t. s. dok se halogen hidrid rascepljuje obradom alkalnim agensima, kao što su kalium hidrosid, piridin, alkalni acetat i t. sl. Hidroksilna grupa sterina može biti zaštićena od oksidacije, ako se to želi, esterifikacijom, eterifikacijom ili pretvaranjem u halogensku grupu, t.j. pretvaranjem u grupu, koja se hidrolizom ili saponifikacijom može ponovo pretvoriti u hidroksilnu.

U cilju odvajanja neutralnih produkata oksidacije od kiselih produkata oksidacije smeša, u kojoj je vršena reakcija, obrađuje se naprimer alkalnim agensom u pogodnoj sredini, koja preuzima soli kiselih sastojaka oksidacione smeše, obrazovane pomenutom obradom, ali ne i neutralne frakcije. Može se i tako postupati da se oksidaciona smeša rastvori ili izvuče (ekstrahira) pogodnim rastvaračem, posle čega se rastvor obrađuje ili izvlači pogodnim agensom, koji sa kiselim sastojcima oksidacione smeše može da obrazuje soli, pri čemu su ove soli ili njihovi rastvori nerastvorljivi u pomenutom rastvaraču ili se sa njim ne daju mešati.

Izdvajanje početnog materijala, koji nije uzeo učesća u reakciji i izlučivanje korisnih neutralnih nezasićenih policikličnih ketona iz izdvojene neutralne frakcije može biti izvršeno na razne načine.

Izlučivanje može biti izvedeno naprimer iskorišćavanjem različite rastvorljivosti raznih produkata neutralne frakcije ili taloženja (precipitacije). Tako je izdvajanje hidroksiketona serija  $C_{19}$  i  $C_{21}$  na osnovu različite rastvorljivosti njihovih estera pokazalo svoju punu vrednost. Na-

primer u slučaju benzoata dešava se da je benzoat hidroksiketona dehidro-androsterona, sa formulom  $C_{19}H_{28}O_2$  teško rastvorljivo jedinjenje, dok je benzoat hidroksiketona pregnenolona sa formulom  $C_{21}H_{32}O_2$  relativno više rastvorljiv.

Dalji postupak odvajanja neutralnih jedinjenja serija  $C_{19}$  od jedinjenja serija  $C_{21}$  sastoji se u tome, što se ona izlažu destilisanju ili sublimisanju u visokoj razrednosti (vakuum). Pri ovome nisko molekularna jedinjenja serija  $C_{19}$  prelaze prva.

Ketoni, proizvedeni postupkom, za koji se ovde traži zaštita mogu biti odvojeni i izlučeni iz oksidacione smeše kombiniranjem sa jedinjenjima, koja su u stanju da obrazuju supstance različite rastvorljivosti. Tako se, naprimer, iskorišćuje osobina rastvorljivosti ketonskih derivata, dobivenih obaranjem neutralnog dela ketonskim reagensima, naprimer semikarbazidom, tiosemikarbazidom, fenilhidrazidom tome slično. Ketoni serija  $C_{19}$  obrazuju sa ketonskim reagensima obično teže rastvorljiva jedinjenja nego ketoni serija  $C_{21}$ .

Jedan način postupanja sastoji se u tome, što se sva jedinjenja, koja sadrže karbonil, obaraju iz neutralnog dela pa se posle toga izlučena ketonska jedinjenja frakciono destilišu. Ovakim postupkom može se na najjednostavniji način dobiti najteže rastvorljivi deo u relativno čistom obliku. Najlakše rastvorljivi deo međutim obično još sačinjava smešu raznih produkata oksidacije, koji sadrže karbonil, i može se dalje očistiti na pogodan način, naprimer uzastopnim obaranjem (taloženjem) sa dodavanjem vode ili sl.

Drugi način postupanja sastoji se u tome, što se najteže rastvorljivo ketonsko jedinjenje taloži frakcionim taloženjem sa ketonskim reagensima; ovo jedinjenje, koje pripada serijama  $C_{21}$ , odvaja se od ostalog rastvora od kojeg se na pogodne načine odvajaju i lakše rastvorljiva ketonska jedinjenja.

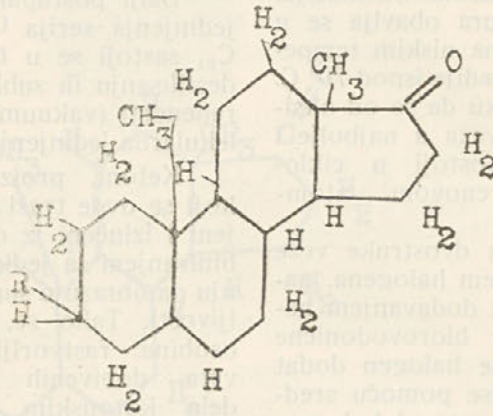
Opisani načini odvajanja mogu se u potrebljavati sami za sebe kao takvi; bolje je, međutim, da se oni kombinuju na pogodan način pa da se ovim putem kao završni produkti dobiju i dehidro-androsteron  $C_{19}H_{28}O_2$  i pregnenolon u čistom obliku.

Naročito koristan postupak sastoji se u kombinaciji prvo opisanog načina sa poslednjim; u ovu svrhu se iz neutralne frakcije prvo talože hidroksilni ketoni serija  $C_{19}$  i  $C_{21}$  pomoću ketonskih reagensa, ovi se raskidaju i zatim se dobiveni hidroksiketoni esterišu naprimer benzoil hlorigo



na u vrednosne produkte hidrogenizacije izvodi se izlaganjem ovih jedinjenja ili njihovih derivata dejstvu agensa, koji su u stanju da hidrogenišu dvostruku vezu u cikličnom sistemu ili da redukuju ketonsku

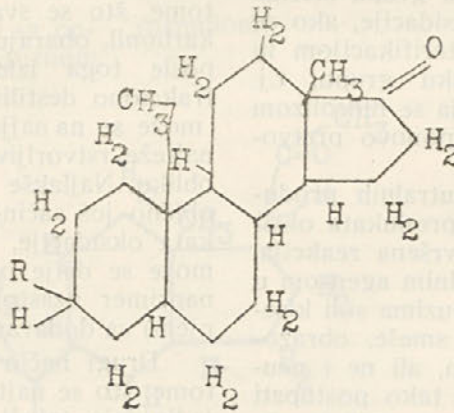
grupu u sekundarnu alkoholnu grupu, ili pak da i jedno i drugo izvrše jednovremeno. Tako, naprimera, iz dehidroandrostetrona sa opštom formulom  $C_{19}H_{27}OR$  i strukturnom formulom



R=OH, O-acil, O-alkil, O-aril ili halogen.

dodatkom jednog molekula vodonika prema uslovima reakcije, dobija se androsta-

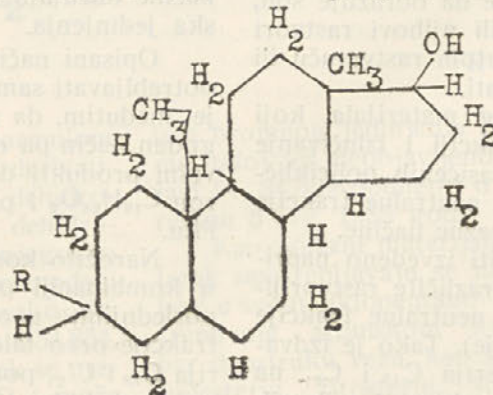
nolon sa opštom formulom  $C_{19}H_{29}OR$  i strukturnom formulom



R kao i gore.

ili androstendiol sa istom opštom formu-

lom  $C_{19}H_{29}OR$  i strukturnom formulom



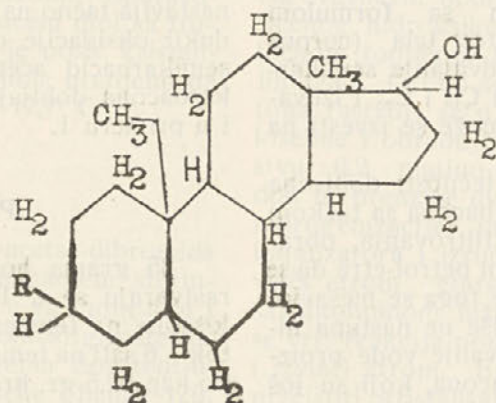
R kao i gore.



dom. Posle toga se frakcionim kristalisanjem odvajaju esteri.

Pretvaranje nezasićenih hidroksiketodok se dodatkom dveju molekula vodo-

nika obrazuje androstandiol sa opštom formulom  $C_{19}H_{31}OR$  i strukturnom formulom



R kao i gore.

Sledeći primeri imaju da ilustruju pronalazak, ne ograničujući ga, međutim, samo na njih.

#### Primer 1.

Rastvoru 100 gr. stigmasterin-acetata u 2000  $sm^3$  ugljen-tetrahlorida dodaje se u toku 1/2 sata rastvor 35,2 gr. broma u 1000  $sm^3$  ugljen-tetrahlorida uz mešanje i hlađenje do 15—10°. Posle toga se glavna masa rastvarača isparava pod smanjenim pritiskom, tako da ostane oko 550  $sm^3$  ugljen-tetrahlorida. Ovaj rastvor acetostigmasterin-dibromida meša se sa 3500  $sm^3$  ledene sirćetne kiseline i zagreva do oko 45° C. Ovoj se smeši postepeno dodaje uz mešanje rastvor 207 gr. anhidrida hromne kiseline u 135  $sm^3$  vode i 750  $sm^3$  ledene sirćetne kiseline. Mešanje se nastavlja u toku 30 časova na temperaturi 45° C. Radi razaranja suviška hromne kiseline dodaje se oko 180  $sm^3$  metil-alkohola. Posle toga se ugljen-tetrahlorid potpuno isparava pod smanjenim pritiskom a ledena sirćetna kiselina samo jednim delom, tako da oko 1750  $sm^3$  ledene sirćetne kiseline ostaje. Ostatak se hladi ledenom vodom i uz mešanje mu se dodaje 180 gr. cinka u prahu. Zatim se mešanje nastavlja daljih 8 sati pri sobnoj temperaturi pa se sve izruči u 10 litara vode. Ovako proizvedeni talog pokupi se etrom, cinkova prašina se odfiltrira a etarski rastvor se ispira vodom u cilju uklanjanja sirćetne kiseline. Zatim se etarski rastvor mućka sa 400  $sm^3$  2n-natrium hidroksida u cilju uklanjanja kiselih produkata oksidacije.

Zatim se etarski rastvor suši bezvodnim magnezium sulfatom i isparava. Ostatak se rastvara u 270  $sm^3$  metil alkohola, koji ključa. Posle hlađenja iskristalizuje se nepromenjeni stigmasterin-acetat (8,5 gr.). Matična metil-alkoholna tečnost isparava se do oko 50  $sm^3$ , dodaje se metil-alkoholni rastvor semikarbacid acetata, koji se sastoji iz 10 gr. semikarbacid hidrohlorida, 10 gr. natrium acetata i 50  $sm^3$  metil-alkohola, pa se sve zavreva u toku jednog sata na vodenom kupatilu u povratnom hladnjaku. Posle stajanja u toku 12 sati na sobnoj temperaturi sve se proceduje (filtrira) i dobija se 8,5 gr. semikarbacona sa tačkom topljenja oko 267° C. Ponovnom kristalizacijom iz hloroforma dobija se oko 5 gr. čistog semikarbacona sa tačkom topljenja 280° C. Dvočasovnim zagrevanjem sa 200  $sm^3$  vodno alkoholnog rastvora sumporne kiseline u zapreminskom sastavu: 75% alkohola, 15% vode, 10% koncentrisane sumporne kiseline, dobija se skoro teoriska količina dehidro-androsterona sa formulom  $C_{19}H_{28}$  i tačkom topljenja od 148—150° C.

Matični rastvor iz kojeg je kristalizacijom iz hloroforma dobiven semikarbaccon isparava se delimično i još dok je vreo meša se metanolom. Na ovaj se način dobija oko 2 gr. semikarbacona sa tačkom topljenja 255—259° C. koji se rascepljuje na isti način kao i malo pre. Ovako dobiveni produkt je viskozozan i pri obradi etrom kristališe se. Kristalisanjem iz etra dobija se nova količina dehidro-androsterona. Etarska matična tečnost isparava se do sušenja a ostatak se nekoliko puta ponovno kristališe iz acetona, dok se ne po-



stigne tačka topljenja od 190° C. Ova supstanca sa tačkom topljenja 190° C. i formulom  $C_{21}H_{30}O_2$  pokazuje se pri analizi i određivanju tačke topljenja smeše kao pregnenolon i može se oksidacijom pretvoriti u pregnendion sa formulom  $C_{21}H_{30}O_2$  — hormon žutog tela (corpus luteum-a). Medusobno odvajanje semikarbacona i jedinjenja serija  $C_{16}$  i  $C_{21}$  i izdvajanje raznih jedinjenja može se izvesti na sledeći način:

Alkoholna matična tečnost, dobivena posle staloženog semikarbacona sa tačkom topljenja oko 267° C. i filtriranja, obrađuje se tolikom količinom petrol-etra da se obrazuju dva sloja. Posle toga se mešavini dodaje toliko vode da više ne nastupa nikakvo odvajanje. Dodavanje vode proizvodi taloženje semikarbacona, koji su još u rastvoru, dok svi polazni sterinski materijali i dr. primese, koje se mogu zadesiti, ostaju rastvoreni u petrol-etru. Matična tečnost, koja pliva odozgo dekantira se od taloga, ovaj se poslednji ponovo rastvara u tačno potrebnoj količini alkohola i ponavlja se malo čas opisano taloženje petrol etrom i vodom. Ovako dobivena semikarbaconska smeša suši se i rastrlja sa etrom. Na ovaj način lakše rastvorljivi semikarbaconi, kao i druge još prisutne primese, prelaze u etar i uklanjaju se zajedno sa njim. Zaostali očišćeni semikarbacon rascepljuje se na uobičajeni način i izlaže uzastopnoj saponifikaciji. Tako se dobija čvrsta masa, koja se posle rastvaranja u piridinu benzoilise na uobičajeni način. Dobiveno benzoilno jedinjenje kuva se sa alkoholom, pri čemu svaki postojeći dehidro-androsteron benzoat ostaje nerastvoren i izdvaja se iz tečnosti procedivanjem. Alkoholni filtrat obrađuje se na vruće vodom sve dotle, dokle god ima odvajanja ulja. Posle dodavanja životinjskog uglja i kuvanja sve se proceduje u vreloom stanju. Zatim se hlađenjem izdvaja pregnenolon benzoat u finim iglicama. Saponifikacijom sa 5% metilalkoholnom kaustičnom kaliumovom lužinom dobija se odavde slobodan pregnenolon, koji se prečišćuje ponovnom kristalizacijom iz razblaženog alkohola. Tada je tačka topljenja čistog produkta 190° C.

### Primer 2

Rastvor dibromida u ugljen-tetrahidridu i ledenoj sirćetnoj kiselini, pripremljen od 100 gr. stigmasterin-acetata prema primeru 1, obrađuje se rastvorom 380 gr. kalcium permanganata u 50 gr. vode i 950 gr. ledene sirćetne kiseline na

način, koji odgovara postupku u primeru 1. Posle odvajanja filtriranjem staloženog manganovog dioksida filtrat se kao i u primeru 1 oslobada od ugljen-tetrahlorida, obrađuje cinkovim prahom i postupak se nastavlja tačno na isti način. Neutralni produkti oksidacije dovode se u reakciju sa semikarbaconom acetatom. Cepanjem semikarbacona dobijaju se isti oksiketoni kao i u primeru 1.

### Primer 3

35 grama holesterin-acetat-dibromida rastvaraju se u 1750  $sm^3$  ledene sirćetne kiseline na temperaturi 45° C. Zatim se u toku 6 sati na temperaturi 45° C. dodaje kap po kap 52,5 gr. hromne kiseline rastvorene u 35—50  $sm^3$  vode i 200  $sm^3$  ledene sirćetne kiseline. Rastvor se najzad ostavlja da stoji 12 sati na sobnoj temperaturi. Svišak hromne kiseline poništava se metilalkoholom a ledena sirćetna kiselina isparava se na 45° C. u razređenom prostoru. Ostatak se obrađuje razblaženom sumpornom kiselinom i posle dodavanja vode izvlači se do kraja etrom. Etarski rastvor razdvaja se ekstrakcijom sa 1n-kaustičnom sodom u kiseli i neutralni sastojak.

Posle sušenja i isparavanja etarskog sloja dobijamo 15 gr. neutralnog sastojka, kiseli sastojak dostiže 12,8 gr. Neutralni sastojak obrađuje se u ledenoj sirćetnoj kiselini dvostrukom težinom cinkovog praha na 45° C. a zatim se greje u toku daljih 1 i po sati na 100° C. Posle filtriranja (procedivanja) produkt se obrađuje vodom, izvlači etrom i etar se ispira sa 2n-kaustičnom sodom radi uklanjanja svih još prisutnih kiselih sastojaka. Etarski ostatak rastrlja se sa 50  $sm^3$  alkohola i zagreva do tačke rastvaranja. Posle hlađenja do 0° C. odvaja se filtriranjem iskristalizovani holesterin-acetat. Isparena zaostala matična tečnost (6,5 gr.) obrađuje se sa 6 gr. semikarbacon acetata i nešto se zagreva. Dobija se oko 1 gr. semikarbacona, koji se može ponovo iskristalizovati iz hloroform metil alkohola. Tačka topljenja 280° C. sa raspadanjem. Semikarbacon se rascepljuje vodom oksalnom kiselinom ili mineralnom kiselinom a produkt rascepljenja saponificira alkoholnom lužinom. Na ovaj se način dobija nezasićeni hidroksiketon sa formulom  $C_{19}H_{28}O_2$  i tačkom topljenja 148° C.

0,5 grama nezasićenog hidroksiketona rastvori se u 75  $sm^3$  vrelog alkohola i redukuje postepenim dodavanjem oko 3 gr. metalnog natriuma. Kada se natrium rastvori, rastvor se izruči u vodu i izvuče



etrom. Etarski ostatak oslobada se nepromenjenog prvobitnog materijala zagrevanjem sa alkoholnim rastvorom semikarbacid acetata. Filtratu semikarbaconu dodaje se voda i sve se izvlači etrom. Isparavanjem etra dobija se nezasićeni diol sa formulom  $C_{10}H_{20}O_2$ , za koji je posle kristalisanja iz razblaženog alkohola utvrđeno da ima tačku topljenja oko  $173^{\circ}C$ .

#### Primer 4

300 grama sitosterin-acetat-dibromida dobivenog naprimer bromiranjem sterinskih acetata, koji postoje u sojinom ulju i odvajanjem od tetrabromostigmasterinacetata, koji ga prati, prema Bonstedt-u, Zeitschrift für physiologische Chemie 176, str. 269 (1928), rastvore se u  $8000\text{ sm}^3$  ledene sirćetne kiseline i  $200\text{ sm}^3$  ugljentetrahlorida na oko  $40^{\circ}C$ . i na ovoj temperaturi obrađuje se uz mešanje u toku 5 sati rastvorom 450 gr. hromne kiseline u  $277\text{ sm}^3$  vode i  $1350\text{ sm}^3$  ledene sirćetne kiseline. Posle približno 24-ro časovnog trajanja oksidacije neiskorišćena hromna kiselina razara se sa 200 gr. metanola a ledena sirćetna kiselina odvaja se sa 200 gr. metanola a ledena sirćetna kiselina odvaja se destilisanjem u razredenom prostoru pri oko  $40^{\circ}C$ . Ostatak se obrađuje vodom i 700 gr. sumporne kiseline i višekratno se izvlači etrom. Kiseli sastojci uklanjaju se iz etarskog rastvora 10%-nom kaustičnom kalijevom lužinom a rastvor se suši magnezium sulfatom i iz njega se pri temperaturi od  $30^{\circ}C$ . izgoni etar.

Ostatak etarnog rastvora se u  $750\text{ sm}^3$  ledene sirćetne kiseline, rastvor se obrađuje sa 200 gr. cinkovog praha ostavi se da stoji preko noći, pa se zatim zagreva u toku  $2\frac{1}{2}$  sata do  $100^{\circ}C$ . uz jako mešanje. Posle hladenja ostatak se filtrira odisavanjem, dobro ispira ledenom sirćetnom kiselinom i filtrat se izručuje u 4—5 lit. vode. Masa, koja se pri ovom odvoji, pokupi se etrom pa se etarski rastvor promućka sa kaustičnom lužinom i osuši. Ostatak, koji ostane posle isparavanja etra rasturlja se sa  $200\text{ sm}^3$  alkohola. Pri ovome nepromenjeni početni materijali ostaju nerastvoreni i odvajaju se filtriranjem. Filtrat se obrađuje rastvorom semikarbacidacetata (iz 20 gr. semikarbacid-hidrohlorida i 20 gr. kalium-acetata) i zagreva 1 sat do ključanja. Kristalna masa, koja se izdvoji posle 24-ro časovnog stajanja, filtrir se sa odisavanjem i dobro ispira uzastopno alkoholom, petrol-etrom i vodom.

Količina sirove supstance: 8 gr. sa tačkom raspadanja oko  $250^{\circ}C$ . Posle po-

njakom. Zatim se sve izručuje u vodu, izvlači etrom, etarski rastvor se suši magnezium sulfatom, etar se odparava a ostatak kristališe iz razblaženog alkohola ili etra. Na ovaj način dobija se oko 3,5 gr. nezasićenog hidroksiketona sastava  $C_{19}H_{32}O_2$  tačkom topljenja  $144-145^{\circ}$ , u obliku malih igala. 1 gram nezasićenog hidroksiketona rastvori se u  $50\text{ sm}^3$  ledene sirćetne kiseline i obrađuje se vodonikom u prisustvu 0,2 platino-oksidnog katalizatora, dok ne preuzme dva mola vodonika. Posle hidrogenizacije rastvor se odfiltrira od katalizatora i izruči u vodu. Smeša se izvlači etrom etarski ostatak saponificira sa alkoholnom lužinom. Tečnost u kojoj se vrši reakcija ponovo se izručuje u vodu i izvlači etrom. Etarski ostatak može se prečistiti kristalisanjem iz razblaženog alkohola, etil acetata ili sličnih rastvarača. Tačka topljenja ovako dobivenog androstandiola sa opštom formulom  $C_{19}H_{32}O_2$  iznosi približno  $162^{\circ}C$ .

#### Primer 5

180 gr. metoksiholesterina (holesterin-metil-etra) rastvore se u  $300\text{ sm}^3$  ugljentetrahlorida i rastvor se pomeša sa 72 gr. broma rastvorena u  $500\text{ sm}^3$  ugljen-tetrahlorida, uz mešanje u toku 2-3 časa na temperaturi  $5^{\circ}C$ . Zatim se doda 6,7 lit. ledene sirćetne kiseline i temperatura se povisi do  $40-45^{\circ}C$ . Ovako dobivenom rastvoru dodaje se u toku 22 sata uz mešanje 378 gr. hromne kiseline rastvorene u 1,3 litra ledene sirćetne kiseline i 0,2 lit. vode. Posle  $2\frac{1}{2}$  sata veći deo hromne kiseline biće iskorišćen. Kada se, zatim, destilacijom odvoje 5 litara ledene sirćetne kiseline ostali rastvor, u kojem se vrši reakcija, izruči se u 15 litara vode, ostavi da prestonoć i zatim se filtrira. Talogu se dodaje 6 litara vode i 7 litara etra, pa se smeša dobro izmućka Sloj etra, koji pliva odozgo, pokupi se i izmućka sa 1 litrom 2n-rastvora kalium-hidroksida radi uklanjanja kiselih produkata oksidacije. Kada se sav etar ispari, ostanu 100 gr. ostatka. Ovaj se ostatak pokupi pomoću 1,6 lit. ledene sirćetne kiseline i obradom sa 160 gr. cinkovog praha na  $100^{\circ}C$ . u toku 1 sata njemu se oduzme brom. Produkti reakcije izručuju se u vodu i izvlače etrom. Alkoholni rastvor ostatka, dobiven po isparavanju etra, obrađuje se alkoholnim rastvorom semikarbacid-acetata, usled čega se obori oko 18 gr. neočišćenog semikarbaconu. Matična tečnost dobivena posle odvajanja semikarbaconu filtriranjem, izvlači se petroleum - etrom; obradom ostatka,



nerastvorljivog u petroleumetu, vodom dobija se novih 20 grama semikarbacon od kojih 5 gr. nisu rastvorljivi u etru. Semikarbacon, koji se teško rastvara u petroleum-etu, etru i alkoholu, može se iskristalizovati iz hloroform metanola (1 : 1) i topi se zatim na 244°. Rascepljivanjem semikarbacon dobija se metilni etar nezasićenog oksiketona sastava  $C_{19}H_{28}O_2$

### Primer 6

130 gr. holesterin-benzoat-dibromida rastvore se u 4,5 lit. ledene sirćetne kiseline i 400  $sm^3$  ugljen-tetrahlorida. Ovom se rastvoru dodaje u toku 40 sati kap po kap rastvor 180 gr. hromne kiseline u 150  $sm^3$  vode i 1 lit. sirćetne kiseline, održavajući temperaturu neprestano oko 45—50° C. Dalji postupak je istovetan sa opisanim u 3 primeru. Ceo debromirani neutralni produkt obrađuje se ponovo petroleum-etrom, pri čemu nepromenjeni holesterinbenzoat prelazi u rastvor, dok benzoat oksiketona  $C_{19}H_{28}O_2$  ostaje nerastvoren. Ovaj se poslednji kristališe iz alkohola i hloroforma i saponificira u toku 3 sata 5%-nim rastvorom metilalkoholne kaustične potaše. Kristalizacijom sa etrom dobijaju se bezbojne igle, koje se tope na temperaturi 148° C.

Iz matičnog rastvora iz kojeg je izdvojen i iz onog iz kojeg je prečišćen benzoat oksiketona  $C_{19}H_{28}O_2$  može se upotrebom semikarbacon prema opisu u primeru 1 dobiti semikarbacon pregnenolon-benzoata.

### Primer 7

100 gr. holesterin-acetata rastvore se u 800  $sm^3$  apsolutnog etra i rastvoru se doda 500  $sm^3$  ledene sirćetne kiseline. Zatim se u rastvor 2 dana uvodi suvi hlorovodonični gas. Posle hladenja u ledu filtriranjem se odvaja talog, koji se ispere hladnim metanolom. Dobivena količina sastoji se iz oko 75 gr. holesterin-acetat-hidrohlorida sa tačkom topljenja 146° C. Iz matičnog rastvora može se dobiti još 35 gr. manje čistog holesterin-acetat-hidrohlorida, koji se može očistiti kristalizovanjem iz hloroform-metanola.

50 gr. holesterin-acetat-hidrohlorida pomeša se sa 200  $sm^3$  ugljen-tetrahlorida i 1,5 lit. ledene sirćetne kiseline. Zatim se u ovu smešu u toku 2 dana na temperaturi 35—45° C. ukapljuje rastvor od 75 gr. hromnog trioksida u 40  $sm^3$  vode i 280  $sm^3$

ledene sirćetne kiseline. Temperatura se održava dok veći deo hromnog trioksida ne bude iskorišćen. Ostatak oksidišućeg agensa biva uklonjen dodavanjem metanola. Ugljen-tetrahlorid bude u razredenom prostoru isparen a dobivena tečnost izruči se u vodu. Oboreni talog odvoji se filtriranjem i rastvori u etru. Etarski rastvor se pomoću 1n-rastvora kalium-hidroksida razloži na njegove kisele i neutralne sastojke. Neutralni deo, koji sadrži oko 20 gr. organske supstance, kuva se sa 10 gr. kaustične potaše u 300  $sm^3$  metil-alkohola u toku 4½ sata. Zatim se zakiseli sa 2 x n sumporne kiseline i izvuče etrom. Ostatak posle isparenja etra obrađuje se sa 5 gr. semikarbacon-acetata u 50  $sm^3$  alkohola i zagreva na vodenom kupatilu u toku 1 sata. Kad postoji 12 sati sakupljeni talog se pažljivo ispire vodom, alkoholom, etrom i najzad petroleum-etrom. Dobija se oko 0,6—1 gr. semikarbacon iz kojeg se pogodnim rascepljivanjem dobija nezasićeni oksiketon sa formulom  $C_{19}H_{28}O_2$ . Jedan gram nezasićenog oksiketona rastvori se u 30  $sm^3$  ledene sirćetne kiseline i obrađuje se vodonikom na sobnoj temperaturi a u prisustvu 0,3 gr. platinskog crnila, dok ne bude preuzet jedan mol vodonika. Posle filtriranja radi odvajanja katalizatora, rastvor se izručuje u vodu a produkt redukovanja se hvata etrom. Zatim se etarski rastvor ispira razblaženom alkoholnom lužinom i vodom. Tada se etar ispari i ostatak iskristališe iz razblaženog alkohola. Ovom hidrogenizacijom dobija se zasićeni oksiketon sa opštom formulom  $C_{19}H_{28}O_2$ , trans-androsteron sa tačkom topljenja 170° C.

Na isti način može se hidrogenizirati acetat nezasićenog oksiketona  $C_{19}H_{28}O_2$ , pri čemu se dobija acetat trans-androsterona sa tačkom topljenja od 117—118° C. Saponifikacijom sa 5% metil-alkoholnom kaustičnom potašnom lužinom dobija se trans-androsteron sa tačkom topljenja 170° C.

### Primer 8

Holesterin-acetat-hidrohlorid oksidiše se u smeši ledene sirćetne kiseline i ugljen-tetrahlorida pomoću hromne kiseline na isti način kao što je opisano u primeru 7; etarski rastvor, koji se tada dobija, razdvaja se n-kaustičnom sodom u kiselj i neutralni sastojak. Ovaj se poslednji obrađuje sad u vrelom stanju cinkovim prahom i ledenom sirćetnom kiselinom kao u primeru 7, ali se kuva u piridinskom rastvoru u cilju rascepljivanja hlorovodonične kise-



line. Zatim se piridinski rastvor izručuje u razblaženu sumpornu kiselinu, izdvojeni acetat se hvata etrom i kao u primeru 7 preraduje se u nezasićeni hidroksiketon sa opštom formulom  $C_{19}H_{28}O_2$ . 1,5 gr. nezasićenog oksiketona rastvora se u  $45 \text{ cm}^3$  alkohola i obraduje se vodonikom na temperaturi  $40-50^\circ \text{ C}$ . u prisustvu 0,5 gr. platino-oksidge katalizatora, dok se ne preuzme 1 mol vodonika. Po odvajanju katalizatora filtrovanjem produkt redukovanja obara se vodom i hvata etrom. Etarski ostatak se iskristališe iz razblaženog alkohola. Dobija se isti nezasićeni diol sa opštom formulom  $C_{19}H_{30}O_2$  i tačkom topljenja  $173^\circ \text{ C}$ . kao u primeru 3. Tačka topljenja smeše ne ispoljava snižavanje. Diol prisajedinjuje teorijsku količinu broma, koliko je potrebno za jednu etilensku grupu.

### Primer 8a

100 gr. sitosterin-acetat-dibromida, dobivenih prema primeru 4 mešaju se pažljivo sa 3 litra ledene sirćetne kiseline na sobnoj temperaturi, pri čemu neće doći do potpunog rastvaranja. Posle toga se uz mešanje dodaje rastvor 100 gr. anhidrida hromne kiseline u  $50 \text{ cm}^3$  vode i 1 lit. ledene sirćetne kiseline, pa se mešanje nastavlja još 2 sata, usled čega će se polazni materijal potpuno rastvoriti. Rastvor se ostavi da stoji 12 časova na sobnoj temperaturi i dobiće zelenu boju. Tada se izručuje u ledenu vodu, talog se rastvori u etru, etarska tečnost se izmučka sa vodom i ispari u razredenom prostoru dok se ne osuši. Ostatak se rastvori u 1 lit. ledene sirćetne kiseline, ovome se rastvoru doda 100 gr. cinkovog praha i mešavina se zagreva 1 sat do ključanja. Posle odfitrovanja cinkovog praha sitosterinacetat, koji nije stupio u reakciju, iskristališe se hlađenjem i odfiltruje odsisavanjem. Filtrat se u razredenom prostoru isparava do sušenja, ostatak se rastvori u alkoholu i pomeša sa alkoholnim rastvorom semikarbacid acetata. Semikarbacon se staloži, odfiltruje i ispere vodom, petroleum-etrom i etrom. Njegova tačka raspadanja leži oko  $276^\circ \text{ C}$ . Cepanjem ovog produkta dobija se dehidroandrosteron sa tačkom topljenja  $148^\circ \text{ C}$ .

### Primer 9

50 gr. holesterilhlorida rastvora se u 400 gr. ugljen-tetrahlorida pa se uz hlađenje doda rastvoru 20 gr. broma u 200

gr. ugljen-tetrahlorida. Dobiveni rastvor se ispere rastvorom natrium karbonata i vodom dok ne postane neutralan i isparava u razredenom prostoru dok ne ostane oko 200 gr. Ostatak se meša sa 3 kilograma ledene sirćetne kiseline i ovoj smeši se pri  $40^\circ \text{ C}$ . uz mešanje dodaje u toku jednog sata rastvor 120 gr. anhidrida hromne kiseline u 60 gr. vode i 300 gr. ledene sirćetne kiseline. Mešanje se nastavlja još 20-30 sati pri  $40^\circ \text{ C}$ . sve dok ne utroži veći deo oksidišućeg agensa. Ostatak hromne kiseline razara se dodatkom  $50 \text{ cm}^3$  metanola. Zatim se mešavina isparava u razredenom prostoru do polovine prvobitne zapremine da bi se uklonio zaostali ugljen tetrahlid. Ostatak se hladi do  $5-10^\circ \text{ C}$ . i njemu se doda 40 gr. cinkovog praha; pri ovome nastupa samo neznatno povećanje temperature. Smeša sa cinkom meša se 24 sata. Rastvor se filtrovanjem odvoji od nerastvorenog cinka i izruči u veliku količinu vode. Talog se pokupi etrom; zatim se etarski rastvor isprere uzastopce razblaženom sumpornom kiselinom, rastvorom natrium hidroksida i vodom i ispari do sušenja. Ostatak se zagreva u vodenom kupatilu 1 sat sa alkoholnim rastvorom semikarbacid acetata; posle hlađenja semikarbacon se odfiltruje i očisti rastvaranjem i taloženjem iz hloroform-alkohola. Čisti semikarbacon se topi na  $275^\circ \text{ C}$ . Zagrevanjem sa razblaženom alkoholnom sumpornom kiselinom dobija se nezasićeni lorketon sa tačkom topljenja  $157^\circ$ . Radi pretvaranja u odgovarajući nezasićeni hidroksiketon ovo se hlorno jedinjenje zagreva 6 do 8 sati do temperature  $180-200^\circ \text{ C}$ . u bomba-cevi u alkoholnom ili sirćetno kiselom rastvoru sa kaliumacetatom. Posle hlađenja masa se ispere iz bomba-cevi vodom pa se vodeni rastvor izvuče etrom. Iz etra se isparavanjem rastvarača dobija smeša jedinjenja, iz koje se frakcionim kristalisanjem iz metanola može odvojiti acetat nezasićenog hidroksiketona sa opštom formulom  $C_{19}H_{28}O_2$ . Saponifikacijom se proizvede nezasićeni hidroksiketon sa opštom formulom  $C_{19}H_{28}O_2$ .

Oni, koji su upućeni u gore opisanim primerima da izvrše razne izmene i varijacije. Tako, mesto jedinjenja, u kojima je hidroksilna grupa slobodna ili zamenjena O-acetilnom ili O-benzoilnom grupom, metoksilnom grupom ili hlorom, kao u gornjim primerima, kao početni materijal za izvođenje raznih stupnjeva mogu se uzeti supstance, u kojima je hidroksilna grupa zamenjena naprimer O-sukcinilnom, O-ftalilnom ili kojom bilo drugom O-acilnom grupom, etoksilnom grupom ili ko-



jom bilo drugom aroksilnom ili alkoksilnom grupom ili drugim zamenama, koje mogu biti pretvorene u hidroksilnu grupu. Pretvaranje estera ili etera u odgovarajuća hidroksilna jedinjenja izvodi se poznatim postupcima saponifikacije ili hidrolize, dok se pretvaranje halogene zamene u hidroksilnu grupu, mesto obrade prema primeru 9, može izvesti dovodenjem halogenskog jedinjenja u reakciju sa solima drugih organskih karboksilnih ili sulfonskih kiselina, kao što su acetat srebra, benzoat kaliuma ili t. sl. Pri ovome se dobijaju esteri, koji pri saponifikaciji daju odgovarajuća hidroksilna jedinjenja.

Oksidisanje se najradije vrši pomoću anhidrida hromne kiseline, ali, razume se, mogu biti upotrebljeni i drugi oksidišući agensi, kao što su druga jedinjenja šesto-valentnog hroma, naprimer oksihlorid, bihromati u kiselom rastvoru ili t. sl. ili kaliumov, kalciumov ili dr. pogodni permanganati i mnogi drugi, a naročito takvi agensi, koji su u stanju da rasepe zasićene -C-C veze.

Količina raznih agensa, kao i tip i količina rastvornog sredstva, koja se upotrebljavaju pri izvodenju ovog pronalaska, mogu se menjati u granicama, poznatim u stručnim krugovima. Naprimer, mesto ledeno sirćetne kiseline ili ugljen-tetrahlorida, upotrebljenih u gornjim primerima, mogu se uzeti takode i drugi rastvarači ili rastvarajuće smeše, koji ne bivaju napadnuti oksidišućim agensom, koji se upotrebljava.

Uopšte izgleda da znatno razblaživanje smeše u kojoj se vrši reakcija povoljno utiče na postupak oksidisanja. Što se tiče temperature i ona se može menjati prema načelima ovog pronalaska; ipak nije za preporuku da se temperatura navedena u gornjim primerima suviše podiže, pošto se, naprimer, u toku oksidisanja lako mogu javiti nepoželjne uzgredne reakcije.

Dvostruka veza u policikličnom prstenastom sistemu može se uspostaviti ne samo obradom dihalogenskih jedinjenja u episu i primerima, navedenim agensima, nego se mogu primeniti takode i drugi pogodni postupci, kao što su obrada natriumjodidom u acetonu prema Finkenstein-u, pažljiva obrada vodonikom u prisustvu katalizatora, kao što su platina ili nikl, i bazičnih agensa, pri čemu ne nastupa hidrogenizacija dvostruke veze ili tome slično, kao što je, naprimer, opisano u Houben-u, *Methoden der organischen Chemie*, sveska 2, str. 301—304 (1923).

Kao ketonski reagensi za odvajanje i

izlučivanje neutralnih jedinjenja, koja sadrže karbonil, mogu se pored semikarbocida, tiosemikarbocida, fenilhidracina, upotrebiti takode i druge supstance, koje su u stanju da se kondenzuju sa ketonskom grupom jedinjenja, koja sadrže karbonil, kao što su, naprimer, hidroksilamin, produkti zamene fenilhidracina, kao što su p-nitrofenil, hidracin, p-bromofenilhidracin, difenilhidracin i sl., benzhidracidi, kvarteni amonium acetohidracidi, kao što su trimetil-aceto-hidracid-amonium-hlorid, aceto-hidracid-piridinium-hlorid i t. sl. i druga stručnim krugovima poznata jedinjenja. Rastavljanje jedinjenja dobivenih reakcijama sa ketonskim reagensima, kao na primer rasepljivanje semikarbocina i sl. može biti izvršeno na uobičajeni način. Da bi se izbegla saponifikacija ili hidroliza onih produkata kondenzacije, u kojima je hidroksilna grupa zamenjena na gore opisani način, rastavljanje se izvršuje blagim sredstvima, kao što je obrada kiselim reagensima u prisustvu malih količina vode, a takode vrlo rado i u prisustvu pogodnog sredstva za rastvaranje.

Hidrogenizacija dobivenih produkata oksidacije, može se vršiti pomoću vodonika u prisustvu katalizatora od plemenitih metala, kao što je platina i njeni oksidi, ili nikal ili koji drugi poznati katalizator, kao što je, naprimer, Raney-ev katalizator. Može se, šta više, upotrebiti vodonik u nascentnom stanju, kao što se dobija na primer dejstvom kiseline na metale i sl. ili dejstvom alkalnog metala na alkohole. Redukovanje se takode može izvršiti i zagrevanjem jedinjenja, koje treba redukovati, sa supstancama, koje su u stanju da odaju vodonik, kao što su, naprimer, alkoholi u prisustvu alkoholata, ili dovodenjem jedinjenja, koja treba redukovati, u reakciju sa takvim alkil-metalnim haloidima, koji su u stanju da obrazuju olefine, kao što je, naprimer, izopropil magnezium jodid i sl.

Produkti dobiveni u raznim stupnjevima reakcije mogu se odvojiti od početnih materijala, koji nisu uzeli učešća u reakciji, kao i od izomera i sporednih produkata, koji su se mogli obrazovati i dalje očistiti frakcionim ili ponovnim kristalisanjem ili i jednim i drugim, destilisanjem, sublimisanjem li kojim bilo drugim načinom. Pored produkata kondenzacije sa različitim rastvorljivošću, koji se obrazuju pomoću gorepomenutih kotenskih reagensa, mogu se proizvoditi i druga složena ili kondenzaciona jedinjenja sa različitim rastvorljivošću, koja se posle odvajanja, zasnovanog na njihovim osobinama različite rastvorljivosti, zatim razlažu.



Napredak postignut ovim pronalaskom nalazi se u tome, što se pomoću njege sintetično proizvode fiziološki vrednosni produkti, koji ispoljavaju dejstvo seksualnih hormona ili se mogu lako pretvoriti u jedinjenja sa takvim osobinama, dok su dosada ovaki produkti, ako je to uopšte bilo moguće, izdvajani u malim količinama iz prirodnih izvora, kao što su urina, organi i t. sl. Tako, naprimer, nezasićeni hidroksiketoni sa opštom formulom  $C_{19}H_{28}O_2$ , koji se dobijaju prema gornjim primerima, ispoljavaju dejstvo muških polnih hormona i imaju aktivnost oko 500—600  $\gamma$ /K. J. isto vredi i za zasićene hidroksiketone sa opštom formulom  $C_{19}H_{30}O_2$ , koji se dobijaju prema primeru 7. Esteri, kao što su, naprimer, acetati ili benzoati, koji takođe imaju aktivnost od 500 mg/K.J., razlikuju se od odgovarajućih slobodnih alkohola po tome što je njihova aktivnost raspodeljena na relativno duži period vremena.

Po sebi se razume da u saglasnosti sa ovde i u patentnim zahtevima iznetim načelima stručnjaci mogu vršiti razne izmene i promene u okonostima reakcije i t. sl.

#### Patentni zahtevi:

1. Postupak za proizvodnje neutralnih produkata degradacije, koji imaju ciklopentano-polihidro-fenantrenov atomski kompleks, naznačen time, što se sterini, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu sadrže najmanje dvostruku vezu, obrađuju oksidišućim agensima i što se neutralni deo dobivenih produkata oksidacije odvajaju.

2. Postupak za proizvodnje neutralnih produkata degradacije, koji imaju ciklopentano-polihidro-fenantrenov atomski kompleks, naznačen time, što se sterini, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu sadrže najmanje dvostruku vezu, obrađuju oksidišućim agensima, što se neutralni delovi dobivenih produkata oksidacije odvajaju i što se iz njih izdvajaju nezasićeni policiklični ketoni obrazovani oksidacijom.

3. Postupak za proizvodnje neutralnih produkata degradacije, koji imaju ciklopentano-polihidro-fenantrenov atomski kompleks, naznačen time, što se sterini, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu sadrže najmanje dvostruku vezu, obrađuju oksidišućim agensima, što se neutralni delovi dobivenih produkata oksidacije odvajaju, što se iz njih izdvajaju nezasićeni policiklični ketoni, obrazovani oksidacijom i što

se ovi nezasićeni ketoni izlažu dejstvu hidrogenišućih agensa.

4. Postupak za proizvodnje neutralnih produkata degradacije, koji imaju ciklopentano-polihidro-fenantrenov atomski kompleks, naznačen time, što se sterini, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu sadrže najmanje dvostruku vezu, obrađuju oksidišućim agensima, pri čemu dvostruka veza pomenutih sterina u međuvremenu bude zaštićena od oksidacije i što se neutralni delovi dobivenih produkata odvajaju.

5. Postupak prema zahtevu 4, naznačen time, što se međuvremena zaštita od oksidacije dvostruke veze u sterinima vrši dodavanjem halogena.

6. Postupak prema zahtevu 4, naznačen time, što se međuvremena zaštita od oksidacije dvostruke veze u sterinima vrši dodavanjem broma.

7. Postupak prema zahtevu 4, naznačen time, što se međuvremena zaštita od oksidacije dvostruke veze u sterinima vrši dodavanjem hlorovodonične kiseline.

8. Postupak prema zahtevu 1, naznačen time, što se hidroksilna grupa pomenutih sterina zaštićuje od oksidacije pretvaranjem u grupu, koja se hidrolizom može ponovo pretvoriti u hidroksilnu grupu.

9. Postupak prema zahtevu 4, naznačen time, što se hidroksilna grupa pomenutih sterina zaštićuje od oksidacije pretvaranjem u grupu, koja se hidrolizom može ponovo pretvoriti u hidroksilnu grupu.

10. Postupak prema zahtevu 4, naznačen time, što se hidroksilna grupa pomenutih sterina zaštićuje od oksidacije esterifikacijom.

11. Postupak prema zahtevu 4, naznačen time, što se hidroksilna grupa pomenutih sterina zaštićuje od oksidacije eterifikacijom.

12. Postupak prema zahtevu 4, naznačen time, što se hidroksilna grupa pomenutih sterina zaštićuje od oksidacije pretvaranjem u halogenu grupu.

13. Postupak za proizvodnje neutralnih produkata degradacije, koji imaju ciklopentano-polihidro-fenantrenov atomski kompleks, naznačen time, što se sterini, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu sadrže bar dvostruku vezu, obrađuju anhidridom hromne kiseline, pri čemu se dvostruka veza ili hidroksilna grupa pomenutih sterina, ili i jedno i drugo, zaštićuje od oksida-



cije, i što se neutralni delovi dobivenih produkata oksidacije odvajaju.

14. Postupak prema zahtevu 13, naznačen time, što se temperatura smeše u kojoj se vrši oksidacija održava ispod 70° C.

15. Postupak prema zahtevu 1, naznačen time, što se kao polazni materijal uzima jedinjenje, koje pripada grupi jedinjenja, koja se sastoji iz stigmasterina i stigmasterinskih jedinjenja u kojima je dvostruka veza ili hidroksilna grupa, ili i jedno i drugo, zaštićena od oksidacije.

16. Postupak prema zahtevu 1, naznačen time, što se kao polazni materijal uzima jedinjenje, koje pripada grupi jedinjenja, koja se sastoji iz sitosterina i sitosterinskih jedinjenja u kojima je dvostruka veza ili hidroksilna grupa ili i jedno i drugo zaštićena od oksidacije.

17. Postupak prema zahtevu 1, naznačen time, što se kao polazni materijal uzima jedinjenje, koje pripada grupi jedinjenja, koja se sastoji iz holesterina i holesterinskih jedinjenja u kojima je dvostruka veza ili hidroksilna grupa ili i jedno i drugo zaštićena od oksidacije.

18. Postupak za proizvodnje neutralnih produkata degradacije, koji imaju ciklopentano-polihidro-fenantrenov atomski kompleks, naznačen time, što se sterini, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu sadrže najmanje dvostruku vezu, obrađuju oksidujućim agensima, pri čemu se dvostruka veza ili hidroksilna grupa ovih sterina, ili i jedno i drugo, zaštićuje od oksidacije, što se neutralni delovi dobivenih produkata

ta oksidacije odvajaju i što se iz njih izdvajaju nezasićeni policiklični ketoni obrazovani oksidacijom.

19. Postupak prema zahtevu 18, naznačen time, što se postupak izdvajanja izvršuje frakcionom kristalizacijom.

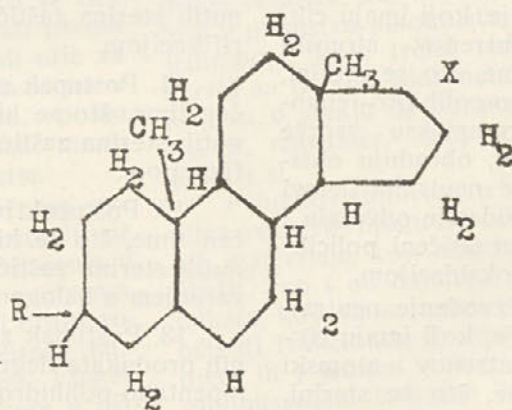
20. Postupak prema zahtevu 18, naznačen time, što se postupak izdvajanja izvršuje pomoću frakcione destilacije.

21. Postupak prema zahtevu 18, naznačen time, što se postupak izdvajanja izvršuje pomoću ketonskih reagensa.

22. Postupak prema zahtevu 18, naznačen time, što se postupak izdvajanja izvršuje kondenzovanjem pomenutih ketona sa ketonskim reagensima, odvajanjem obrazovanih produkata kondenzacije od neutralnih delova, koji nisu uzeli učešća u reakciji, ponovnom kristalizacijom odvojenih produkata kondenzacije i regeneracijom slobodnih ketona iz ovako dobivenih frakcija obradom hidrolizirajućim agensima.

23. Postupak prema zahtevu 18, naznačen time, što se postupak izdvajanja izvodi kondenzovanjem pomenutih ketona sa ketonskim reagensima, odvajanjem obrazovanih produkata kondenzacije od neutralnih delova, koji nisu uzeli učešća u reakciji, regeneracijom slobodnih ketona iz produkata kondenzacije pomoću obrade hidrolizirajućim agensima, i međusobnim razdvajanjem ovako dobivenih ketona ponovnom kristalizacijom.

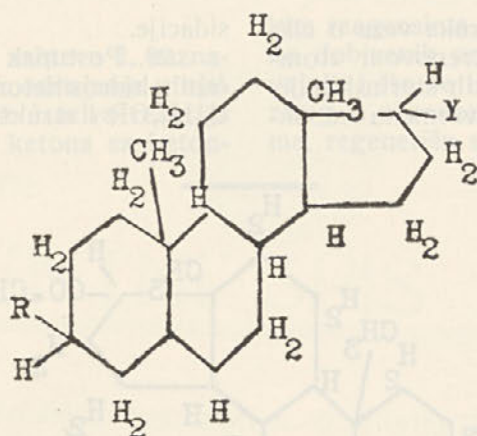
24. Postupak za proizvodnje nezasićenih hidroksiketona sa opštom formulom  $C_{18}H_{27}RX$  i strukturnom formulom:



gde R predstavlja bilo hidroksilnu grupu, bilo grupu, koja se hidrolizom ponovo pretvara u hidroksilnu grupu, a X predstavlja bilo  $> C =$  bilo  $> C < \begin{matrix} H \\ CO.CH_2 \end{matrix}$ , na-

značen time, što se stearinska jedinjenja sa opštom formulom  $C_{19}H_{28}RY$  i strukturnom formulom:

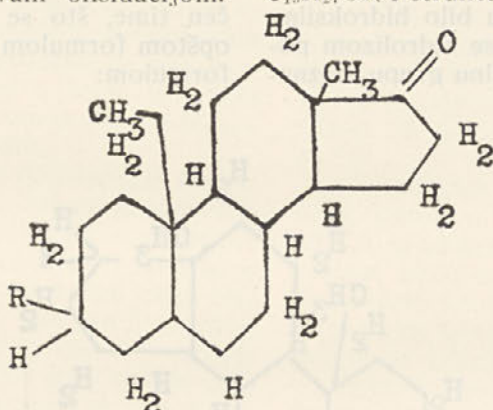




gde R predstavlja bilo hidroksilnu grupu, bilo grupu, koja se hidrolizom ponovo pretvara u hidroksilnu grupu, a Y predstavlja alifatični bočni lanac, obrađuju oksidišućim agensima, što se neutralni delovi dobivenih produkata oksidacije odvajaju i što se iz njih izdvajaju nezasićeni policiklični ketoni obrazovani oksidacijom.

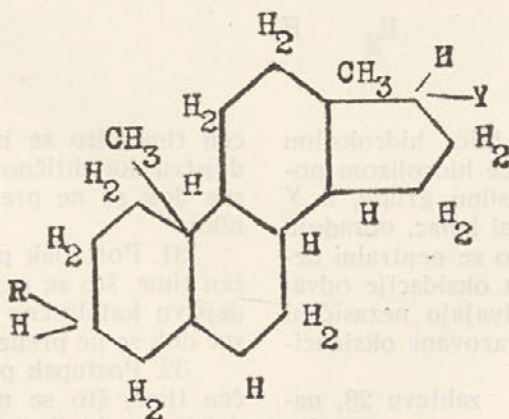
25. Postupak prema zahtevu 24, naznačen time, što se dvostruka veza u ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu ovih sterinskih jedinjenja u međuvremenu zaštiti od oksidacije.

26. Postupak za proizvođenje nezasićenih hidroksiketona sa opštom formulom  $C_{19}H_{27}OR$  i strukturnom formulom:



u kojima R predstavlja bilo hidroksilnu grupu, bilo grupu, koja se hidrolizom ponovo pretvara u hidroksilnu grupu, nazna-

čen time, što se sterinska jedinjenja sa opštom formulom  $C_{19}H_{29}RY$  i strukturnom formulom:



u kojima R predstavlja bilo hidroksilnu grupu, bilo grupu, koja se hidrolizom ponovo pretvara u hidroksilnu grupu, a Y predstavlja alifatični bočni lanac, obrađuju oksidišućim agensima, što se neutralni de-

lovi dobivenih produkata oksidacije odvajaju i što se iz njih izdvajaju nezasićeni policiklični ketoni obrazovani oksidacijom.

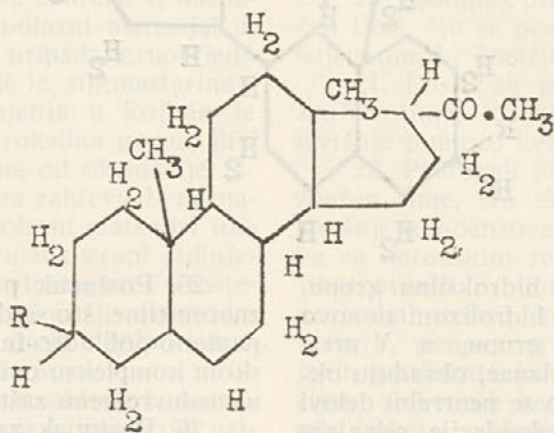
27. Postupak prema zahtevu 26, na-



značen time, što se dvostruka veza u ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu pomenutih sterinskih jedinjenja zaštićuje u međuvremenu od oksidacije.

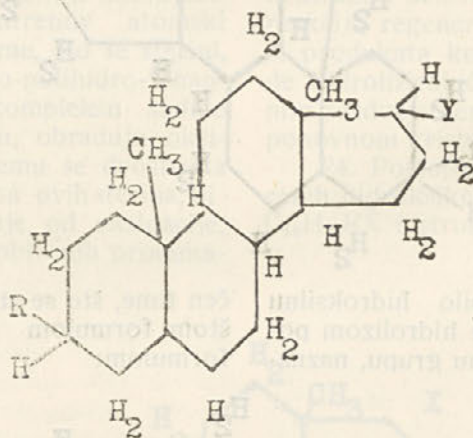
sidacije.

28. Postupak za proizvodnje nezasićenih hidrosiketona sa poštom formulom  $C_{27}H_{31}OR$  i strukturnom formulom:



u kojima R predstavlja bilo hidroksilnu grupu, bilo grupu, koja se hidrolizom ponovo pretvara u hidroksilnu grupu, nazna-

čen time, što se sterinska jedinjenja sa opštom formulom  $C_{19}H_{29}RY$  i strukturnom formulom:



u kojima R predstavlja bilo hidroksilnu grupu, bilo grupu, koja se hidrolizom ponovo pretvara u hidroksilnu grupu, a Y predstavlja bočni alifatični lanac, obrađuju oksidujućim agensima, što se neutralni delovi dobivenih produkata oksidacije odvajaju i što se iz njih izdvajaju nezasićeni policiklični ketoni obrazovani oksidacijom.

čen time, što se nezasićeni ketoni izlažu dejstvu katalitično aktiviranog vodonika sve dok se ne preuzme jedan mol vodonika.

31. Postupak prema zahtevu 3, naznačen time, što se nezasićeni ketoni izlažu dejstvu katalitično aktiviranog vodonika sve dok se ne preuzmu dva mola vodonika.

32. Postupak prema zahtevu 3, naznačen time, što se nezasićeni ketoni izlažu dejstvu vodonika u nascentnom stanju.

29. Postupak prema zahtevu 28, naznačen time, što se dvostruka veza u ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atomskom kompleksu pomenutih sterinskih jedinjenja u međuvremenu zaštićuje od oksidacije.

33. Postupak prema zahtevu 2, naznačen time, što se u njemu, pre odvajanja nezasićenih policikličnih ketona, obrazovanih oksidacijom, početni materijal, koji nije uzeo učešća u reakciji, odvoji od ne-

30. Postupak prema zahtevu 3, nazna-



utralnih delova.

34. Postupak prema zahtevu 2, naznačen time, što se postupak odvajanja u njemu sastoji u tome što se izaziva reakcija nezasićenih policikličnih ketona sa keton-

kim reagensima, što se razne frakcije ovako dobivenih produkata kondenzacije odvajaju i što se iz ovih produkata kondenzacije, obradom hidrolizirajućim agensima, regenerišu slobodni ketoni.

IZDAN 1. JULA 1937.

PATENTNI SPIS BR. 13397

Schering-Kahlbaum A. G., Berlin, Nemačka.

Postupak za dobijanje zasićenih hidroksiketona degradacijom sterina.

Prijava od 25. septembra 1935.

Vali od 1. aprila 1936.

Nemačka pravo prvotnosti od 29. septembra 1934 (Nemačka).

Ova prijava jednim delom predstavlja nastavak patenta br. 13396 i odnosi se na izradu terapijski vrednosnih produkata degradacije sterina i posebno na one proizvode degradacije, koji u svom molekulu još sadrže ciklopentano-polihidro-fenantrenov atonski kompleks.

Postupak opisao u prethodnom patentu br. 13396 sastoji se u obradi nezasićenih sterina, t. j. sterina, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atonskom kompleksu sadrže bar dvastruko veći oksidacioni agensima, pri čemu se proizvode nezasićeni policiklični ketoni, koji u svom molekulu još uvek sadrže ciklopentano-polihidro-fenantrenov atonski kompleks.

Postupak prema ovom pronalasku sastoji se u tome, da se zasićeni sterini, t. j. sterini, koji u svom ciklopentano-polihidro-fenantrenovom atonskom kompleksu nemaju dovoljno veće oksidacione sposobnosti, pri čemu se proizvode nezasićeni policiklični ketoni, koji u svom molekulu još uvek sadrže ciklopentano-polihidro-fenantrenov atonski

kompleks.

Drugi predmet ovog pronalaska jeste različitije načine na koji se neutralni zasićeni policiklični ketoni, proizvedeni oksidacijom pomenutih zasićenih sterina, odvajaju od one, u kojoj je obavljena reakcija.

Prvi predmet ovog pronalaska jeste različitije načine na koji se iz neutralnih zasićenih policikličnih ketona, proizvedenih oksidacijom pomenutih zasićenih sterina, odvajaju od one, u kojoj je obavljena oksidacija, dobijaju nezasićeni ketoni.

Sljedeći predmet ovog pronalaska sadržava pretvaranje dobivenih zasićenih hidroksiketona hidrogenacijom u tercijusna jedinjenja, pri čemu se ketonska grupa redukuje na sekundarnu alkoholnu grupu.

Razni drugi predmeti i prednosti pronalaska opisuju se u toku daljeg opisa.

Vrednosni produkti degradacije, koji se mogu dobiti prema ovom pronalasku, sadre u glavnom supstancu, koje najviše odgovaraju strukturalnoj formuli:





