

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 NOVEMBRA 1938.

PATENTNI SPIS BR. 14415

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za spravljanje parcijalno esterovanih jedinjenja reda dihidroestrina sa slobodnim fenolnim hidroksilom.

Prijava od 2 novembra 1937.

Važi od 1 maja 1938.

Naznačeno pravo prvenstva od 6 februara 1937 (Švajcarska).

Pronađeno je da se može na iznenađan način doći do parcijalno esterovanih jedinjenja reda dihidro-estrina sa slobodnim fenolnim hidroksilom, kada se potpuno esterovana jedinjenja reda dihidro-estrina na pažljiv pošteđan način tretiraju sredstvima sa hidrolitičkim dejstvom. Pri tome se odvajaju samo takvi radikali kiselina, koji su vezani uz fenolne hidroksil-grupe.

Kao sredstva sa hidrolitičkim dejstvom mogu da posluže koliko ona alkalne, toliko i ona kisele prirode. Podesna alkalna sredstva su n. pr. alkalni hidroksidi, alkalni karbonati, zemno-alkalni hidroksidi, magnezijum-oksidi i t. d. Kao sredstva sa kiselom reakcijom mogu poslužiti n. pr. halogen-vodonične kiseline, sumporna kiselina, fosforna kiselina i t. d.

Shodna je upotreba podesnih rastvarača naročito alkohola kao metilalkohola, etilalkohola, izopropilalkohola ali i acetona, dioksana i sličnog eventualno u prisustvu vode.

Ovde se podrazumevaju pod jedinjenjima reda dihidro-estrina n. pr. estradiol, dihidro-ekvilenin i estriol.

Tako se n. pr. polazeći od diestera estradiola dolazi do jedinstvenih estradiol-17-monoestera. Na isti način se od estriol-triestera dolazi do estriol-16, 17-diestera. Dok parcijalna saponifikacija diestera androstandiola dovodi do mešavina, koje se često teško mogu razdvojiti dotle se odigrava reakcija prema ovom postupku na iznenađan način skroz jedinstveno pa se

dobijaju parcijalno esterovana jedinjenja reda dihidroestrina sa slobodnim fenolnim hidroksilom skoro u kvantitativnom randmanu. Ovo važi čak i onda kada su hidroksilne grupe polaznih materija sve supstituisane podjednakim acilnim radikalom. Ali se mogu sa podjednakim uspehom parcijalno rastavljati i mešovito esterovana jedinjenja reda dihidro-estrina.

Jedinjenja spravljena prema ovom postupku su za terapijsku upotrebu.

Primer 1.

Pomeša se 1 deo estradiol-3, 17-dipropionata ($F=104-150^{\circ}$, spravljenog n. pr. uticanjem anhidrida propionske kiseline na estradiol u rastvoru piridina) sa 50 delova rastvora od 1% kaliumkarbonata u 90% nom metilalkoholu pa se meša neko vreme pri sobnoj temperaturi. Pri tome se polako rastvori estradiol-3, 17-dipropinat. Potom se doda kiselina pa se taloži sa 200 delova vode. Dobijeni kristalizat se procedi pa se uzastopce ispere vodom, razrednim rastvorom sode pa opet vodom. Dobijeni estradiol-17-monopropionat koji je već vrlo čist može se još rastvoriti u metilalkoholnoj vodi pa izdvojiti. Tačka topljenja $F=199-200^{\circ}$.

Potrebno vreme reakcije zavisi od temperature i od koncentracije.

Primer 2.

Rastvor od 1 dela estradiol-3, 17-dipropionata u 350 delova metilalkohola pomeša se sa 0,15 dela kalium-hidroksida pa se

ostavi da stoji duže vreme na sobnoj temperaturi. Posle izvršenog mešanja se kiselinom i zgušnjavanju u vakuumu razredi se sa 300 delova vode. Ovako dobijeni kristalinski talog preraduje se dalje po primeru 1 pa se opet dobija estradiol-17-monopropionat sa $F=199-200^{\circ}$.

Primer 3.

1 deo estradiol-3, 17-di-n-butirata ($F=64-65^{\circ}$; spravljen n. pr. uticanjem anhidrida-n-buterne kiseline na rastvor estradiola u piridinu) pomeša se sa 50 delova rastvora od 0,5% natriumkarbonata u 95%-nom metilalkoholu, pa se pri sobnoj temperaturi neko vreme meša. Posle mešanja sa kiselinom, taloženja vodom i daljeg prečišćavanja dobija se estradiol-17-monon-butirat u finim kristalnim iglicama. Može se prekrystalizovati iz alkoholne vode pa ima tačku topljenja pri $166-167^{\circ}$.

Na sličan način dobija se n. pr. i estradiol-17-mono-izo-butirat sa $F=183-183,5^{\circ}$.

Primer 4.

1 deo estradiol-3, 17-n-divalerianat (tačka ključanja pri vakuumu od 0,01 mm na $220-230^{\circ}$ kupke, spravljen n. pr. uticanjem anhidrida n-valerijanske kiseline na rastvor estradiola u piridinu) pomeša se sa 50 delova rastvora od 0,5% kaliumkarbonata u 95%-nom metilalkoholu pa se neko vreme meša pri 20° . Pri tome se uljani n-divalerianat polako rastvori. Potom se neutralizuje pa se taloži sa oko 200 delova vode. Sitno kristalizirani reaktivni proizvod se sakupi pa se uzastopce ispere vodom, razredjenim rastvorom sode i opet vodom. Dalje čišćenje može se izvesti kristalizacijom u metilalkoholnoj vodi. Dobijeni estradiol-17-mono-n-valerianat ima tačku topljenja pri $144-145^{\circ}$ C.

Primer 5.

1 deo estradiol-3, 17-dikaprinata (ulje: tačka ključanja pri 0,001 mm, $260-265^{\circ}$ kupke; spravljen n. pr. uticanjem kaprinil-hlorida na estradiol u prisustvu piridina) meša se neko vreme pri temperaturi sobe sa 60 delova 0,5%-og rastvora kaliumkarbonata u 95%-nom metilalkoholu. Potom se neutrališe razr. hlorovodoničnom kiselinom, pa se taloži vodom i na uobičajni način preradi. Dobija se estradiol-17-monokaprinat u sitnim kristalnim listićima, koji se mogu prekrystalisati u metilalkoholnoj vodi. $F=112-112,5^{\circ}$.

Umesto kaliumkarbonata može se upotrebiti i bariumhidroksid, magnezium-oksidi i slično.

Primer 6.

Pomeša se 1 deo estradiola-3, 17-dipropionata ($F=104-105^{\circ}$; spravljen n. pr. uticanjem anhidrida pripionske kiseline na estradiol u rastvoru piridina) sa 100 delova neke 0,5% absol. alkoholne hlorovodonične kiseline pa se neko vreme meša na temperaturi sobe. Pri tome se polako rastvori estradiol-3-17-dipropionat. Zatim se neutrališe rastvorom sode pa se reaktivni proizvod laganim dodavanjem 300 delova vode taloži u sitne kristalne iglice. Dobijeni kristalizat se uzastopce ispere vodom, malo razredjenim rastvorom sode i vodom. Dalje čišćenje može se prekrystalizovati u metalnoj vodi. Dobijeni estradiol-17-monopropionat ima tačku topljenja pri $199-250^{\circ}$.

Primer 7.

1 deo estradiola-3, 17-di-n-butirat ($F=64-65^{\circ}$; spravljen n. pr. uticanjem anhidrida-n-buterne kiseline na rastvor estradiola u piridinu) pomeša se sa 75 delova neke 2%-ne abs. alkoholne hlorovodonične kiseline pa se neko vreme meša pri 20° pri čemu polako nastaje rastvor. Zatim se neutrališe, taloži vodom i prečisti kao što je opisano u primeru 1. Dobija se estradiol-17-mono-n-butirat u sitnim kristalnim iglicama, može se rastvoriti i kristalisati u alkoholnoj vodi pa ima tačku topljenja pri $166-167^{\circ}$.

Na potpuno analogan način dobijaju se i drugi 17-mono-estri n. pr. kapronat, stearat, palmitat, zatim i odgovarajući esteri ugljene kiseline tipa estradiola kao n. pr. estradiol-17-mono-etilkarbonat sa $F=171-172^{\circ}$ odn. 16, 17-diesteri tipa estradiola. Pri tome može da bude preimućstvo da se uzmu kao polazne materije mešani esteri, čiji je fenolni hidroksil substituisan vanredno lako izdvojljivim radikalima kiseline kao n. pr. acetil-radikalom ili formil radikalom. Ovo važi naročito za spravljanje jedinjenja reda dihidroestrina, koja su supstituisana u položaju 17 aromatičnim radikalima kao n. pr. estradiol-17-monobenzoat i slično.

Primer 8.

Rastvor od 1 dela estradiol-3, 17-dipropionata u 160 delova etilalkohola mučka se u prisustvu redukovanog oksida platine, koji sadrži uvek alkalijske ili adsorptivno bilo i hemijski vezane. Posle filtriranja i isparenja alkohola u vakuumu zaostaje ulje, koje se brzo kristališe i koje se može prekrystalizovati u metalnoj vodi. Ovako dobijeni estradiol-17-monopropionat sačinjava sjajne kristalne listiće sa $F=199-200^{\circ}$.

