

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 SEPTEMBRA 1940

PATENTNI SPIS ~~BR.~~ ŠT. 16033



Schering A. G., Berlin, Nemačka.

Postupak za prevođenje diketona ciklo pentano-polihidro-fenantrenskog reda u oksiketone.

Prijava od 5 oktobra 1938.

Važi od 1 novembra 1939.

Naznačeno pravo prvenstva od 5 oktobra 1937 (Nemačka).

Ovaj se pronalazak odnosi na postupak za prevođenje diketona ciklopentanopolihidrofena u odgovarajuće oksiketone, koji se sastoji u tome, što se diketoni koji služe kao polazni materijal prvo prevedu u monoderivate izmenom sa podesnim keton-reagensima, a dobiveni mono derivati, u kojima je jedna keto grupa izmenjena, izloži dejstvu hidrogenizujućih sredstva.

Kao polazne materije dolaze u obzir zasićeni i nezasićeni diketoni ciklopentanopolihidrofenantrenskog reda, kao na pr. androstandioni, pregnandioni, alo-pregnandioni, pregnendioni i t. d. Od naročite važnosti je ovaj postupak za dobijanje testosterona iz androstendiona, pošto je to prvi dosada poznati postupak, pomoću koga se uspeva, da se direktno iz androstendiona čisto hemijskim putem dode do testosterona.

Kao keton reagensi, podesni su uobičajeni agensi, koji mogu da prevedu ketone u derivate, iz kojih se može hidrolizom povratiti ketonska grupa, kao n. pr. semikarbad, fenilhidracin, hidroksilamin i t.sl.

Za redukciju ketonske grupe, koja je ostala slobodna, mogu se upotrebiti sva redukciona sredstva, koja ostavljaju izmenjenu ketonsku grupu u glavnom nedirnutu. Kao naročito podesna pokazala se je redukcija pomoću nascentnog vodonika, kakav se dobija dejstvom alkalnih metala, naročito natrijuma, na alkohol, ali se mogu primeniti i drugi poznati postupci.

U slučajevima kod kojih postaju prili-

kom redukcionog tretiranja dialkoholi kao sporedni proizvodi, mogu se nagradeni oksiketoni posle ponovnog spravljanja ketonske grupe iz ketonskih derivata, dobivenih pri redukciji, odvojiti od dialkohola na taj način, što se zamene specijalnim ketonskim reagensima, koji stvaraju teško rastvorljive derivate, kao na pr. sa hlорidom trimetil-amonium-acetat-hidracida.

Slеdeći primer će još bolje objasniti ovaj novi postupak.

Primer:

Rastvoru od 0,1 g androstendiona t. topljenja 169° u 50 cm^3 etanola dodata je na hladnoći 1 molu odgovarajuća količina semikarbadacetata (dobivenog iz 386 mg semikarbadhidrohloru i 285 mg natrium-acetata bez vode spravljen u malo vode). Pošto je pola časa zagrevan na blagom ključanju dodato je vrele vode dok nije počeo da muti (oko 100 cm^3) i stavljen da prenoći u ormanu za led. Izdvojilo se 1,02 g monosemikarbacona tačke raspadanja 234° ; više puta prekrizaliovan iz razblaženog i čistog alkohola gradio je ili pojedinačne družice finih kristalnih igala ili teške, pravilnim stranama ograničene loptaste kristale, koji su jako prelamali svetlost, koje su se konstantno topile na 245° u zraspadanje. Monosemikarbacon rastvara se u maloj meri u hloroformu, glacialnoj sirćetnoj kiselini, piridinu i piperidinu; na toploti rastvara se i u etil-, izopropil- i amilal-

koholu kao i u dioksanu. Vrlo se teško rastvara ili je nerastvoran u etru, benzolu, etilacetatu, butanolu, cikloheksanu, malonskom estru i metilbenzoatu.

300 mg monosemikaarbona tačke topljenja 245° bilo je rastvoreno u 75 cm³ apsolutnog izopropanola i na temperaturi ključanja dodavan je natrium za vreme od 25 minuta skoro do zasićenja. Vrela smeša izlivena je brzo, oslobođena od neupotrebljenog natriuma, kristalna masa koja je postala čvrsta rastvorena je u vodi uz hlađenje, neutralizovana je do slabo alkalne reakcije sa razblaženom sumpornom kiselinom. Reakcioni proizvod brižljivo je ekstrahovan etrom ili hloroformom i kristalizovan iz razblaženog alkohola. Prinos 245 mg tačka topljenja 160—185°. Na odgovarajući način uspela je redukcija pomoću natriuma i u etanolu.

245 mg redukcionog proizvoda t. topljenja 160—185° kuvani su pola sata u jednoj smeši od 20 cm³ alkohola i 10 cm³ 2-n vodene sumporne kiseline. Posle uobičajenog ekstrahovanja sa etrom proizvod je rastvoren u malo estra sirćetne kiseline i poprskan sa petrol-etrom, koji nisko ključa. Iskristalizovalo je 24 mg lepih bezbojnih druzi, koje su se topile posle pre-kristalizovanja iz etil-acetata, petrol-etra, etilacetatoheksana i razblaženog alkohola na 154—146°. Optičko obrtanje ovih mešovityh kristala bilo je $(\alpha)_D^{20} = +79,2^\circ$ (u alkoholu); pod pretpostavkom da se sastoje iz testosterona ($(\alpha)_D = +104^\circ$) i androstendiola ($(\alpha)_D = -55,5^\circ$) izračunava se sadržina testosterona na oko 85%. Tačka topljenja smeše ovih mešovityh kristala sa čistim testosteronom ne pokazuje nikakvu depresiju.

44 mg ovih mešovityh kristala pomešani

su u jednom cm³ alkohola sa jednim rastvorom od oko 50 mg hlorida trimetilamonium sirćetne kiseline održavano je pola sata na blagom ključanju, pošto je dodato 0,5 cm³ glacialne sirćetne kiseline. Reakcioni rastvor usut je u vodu, u kojoj je bilo rastvoreno za približno neutralizovanje sirćetne kiseline 420 Na₂CO₃. Pošto je odstranjen nekotonski deo mućkanjem sa etrom, zakiseljen je vodeni rastvor sa razblaženom sumpornom kiselinom; on se zamutio i posle stajanja od 5 časova na sobnoj temperaturi mućkan je sa etrom. Dobiven je čist testosteron, koji se topio na 153—154° pošto je prekrystalizovan iz razblaženog alkohola.

Patentni zahtevi:

1. Postupak za prevodenje diketona ciklopentanopolihidrofenantrenskog reda u odgovarajuće oksiketone, naznačen time, što se diketoni, koji služe kao polazni materijal, prvo izmenom sa podesnim ketonskim reagensima prevode u monoderivate, nagradeni monoderivati, u kojima je jedan ketonska grupa izmenjena, izlože dejstvu hidrogenizujućih sredstava i u danom slučaju nagradi iz postalog oksiketonskog derivata hidrolizom slobodni oksiketon.

2. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se kao polazni materijal upotrebljava androstendion.

3. Postupak po zahtevu 1 i 2, naznačen time, što se odvajanje nagradenih oksiketona od istovremeno postalih dialkohola vrši pomoću hlorida trimetil-amonium-acetat-hidracida.

4. Postupak po zahtevu 1—3, naznačen time, što kao redukciono sredstvo služi nascentni vodonik dobiven dejstvom alkalnih metala na alkohol.