

# KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 MAJA 1937.

## PATENTNI SPIS BR. 13220

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za spravljanje novih oksiketona.

Dopunski patent uz osnovni patent broj 13217.

Prijava od 10 jula 1936.

Važi od 1 oktobra 1936

Naznačeno pravo prvenstva od 23 jula 1935 (Švajcarska)

Najduže vreme trajanja do 30 septembra 1951.

U osnovnom patentu Br. 13217. opisan je postupak za spravljanje novih oksiketona odnosno njihovih estera, koji se sastoji u tome, da se di-ester diola tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola- (3, 17) delimično saponifikuje, postala slobodna karbinol-grupa (u 3-položaju)- u datom slučaju uz privremenu zaštitu postojećih dvogubih jedinjenja - oksidiše (u keto-grupu i dobiveni ketoestri se u datom slučaju čiste i saponifikuju.

Sad je nadeno, da se može doći do istih oksiketona, ako se slobodni dioli tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola, u datom slučaju uz privremenu zaštitu postojećih dvostrukih jedinjenja, direktno delimično po postupku osnovnog patenta oksidišu i odvajaju iz reakcionog produkta koji u 3-položaju odvajaju oksidisana jedinjenja.

Prevodenje slobodnih diola u 3-keto-17-oksi-jedinjenja oksidisanjem 3-karbinol-grupe teče naročito tada korisno, kad je prstenasti ugljeni atom u 17-položaju vezan sa kakvim ostatkom ugljovodnika.

Lako uspeva, da se postali oksiketoni ili direktnim kristalizovanjem ili pripremanjem podesnih derivata izdvoje u čistom obliku. Takvi se derivati dobijaju n. pr. pretvaranjem običnim ketonskim reagenacijama, kao semikarbacidom, tiosemikarbacidom, hidrosilaminom, aminoguanidinom, fenilhidracinom i njegovim substitu-

cionim produktima, neutralnim ili baznim acilhidracidima i t. d., Za čišćenje i rastavljanje se često pokazuje kao korisno i acilisanje n. pr. pomoću acetanhidrida, benzoilhlorida, dinitrobenzoilhlorida i t. sl. Dejstvom hidrolitički dejstvujućih sredstava se gornja jedinjenja daju rastaviti u svoje komponente. Za rastavljanje 3-keto-jedinjenja od u datom slučaju kao sporedni produkti postalih 3-oksijedinjenja pokazuju se kao podesni i saponini kao n. pr. digitonin, naročito ako se sterični položaj hidroksilne grupe u 3-položaju podudara sa položajem holesterina.

Pod diolima tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola- (3,17) treba razumeti ne samo dotične same stereoizomerne androstandiole, već i njihove jezgrene substitucione produkte, n. pr. u 17-položaju ostacima ugljovodnika kao alkilom, aralkilom ili arilom substituisana jedinjenja. Sledeći dioli su podesni za ovaj postupak n. pr. kao početne materije: androstandioli -(3,17),  $\Delta^{4,5}$  — ili  $\Delta^{5,6}$  androstandioli - (3,17), 17-metil-ili 17-etilandrostandioli- (3,17), pri čemu se svagda kako 3- tako i 17-karbinol-grupe mogu nalaziti u cis- odnosno u epi- kao i u trans-položaju.

Novi oksiketoni kao i njihovi esteri se odlikuju velikom aktivnošću na petlovu krestu i na semeni mehur.

Primer 1. — 3,06 gr 17-metil-androstandiola- (3,17) od F. 185° se rastvara u

50 cm<sup>3</sup> ledene sirćetne kiseline i pri sobnoj temperaturi se u kapljicama meša sa rastvorom od 0,8 gr. hromtrioksida u 50 cm<sup>3</sup> ledene sirćetne kiseline. Hromna kiselina se prilično brzo troši. Ostavlja se da stoji još tri časa pri sobnoj temperaturi, tada se izliva u vodu, reakcioni produkt se prima u eteru, eterni rastvor se pere razblaženom natrijevom lužinom i vodom i suši se preko bezvodnog natrijsulfata. Iz veoma koncentrisanog eternog rastvora se kristalizuje postali 17-metil-androstanol-(17)-on-(3). Prekristalisavanjem iz razblaženog alkohola se čisti i zatim topi pri 192°. Semikarbacon, koji se dobija na uobičajeni način se topi po prekristalizavanju iz apsolutnog alkohola pri 235° uz raspadanje.

Na sličan se način dobija 17-etil-androstanol-(17)-on-(3) od F. 137° iz 17-etil-androstandiol-(3,17) od F. 205°, kao i androstanol-(17)-on-(3) od F. 182° iz 3-trans-ili-cis-17-trans-androstandiola.

Primer 2. — 3,04 gr.  $\Delta^{5,6}$  — 17-metil-androstandiol-(3,17) od F. 202-204° se rastvara u 50 cm<sup>3</sup> ledene sirćetne kiseline i meša se sa rastvorom od 1,6 gr. broma u 10 cm<sup>3</sup> ledene sirćetne kiseline. Po tome se pušta da rastvor od 0,8 gr. hromtrioksida dotiče u kapljicama u 50 cm<sup>3</sup> ledene sirćetne kiseline. Po viščasovnom stajanju pri

sobnoj temperaturi se izliva u vodu, izdvojeni dibromid se uklanja usisavanjem, pere se i pretvara se u rastvor ledene sirćetne kiseline sa 3 gr. cinkovog praha. Filtrirani rastvor se izliva u vodu i izdvojeni  $\Delta^{4,5}$  17-metil-androstanol-(17)-on-(3) se prima u eteru. Oprani i isušeni rastvor se isparava i zaostatak iz razblaženog alkohola se prekristalisava do konstantne tačke topljenja od 161-162°.

Umesto ledene sirćetne kiseline može kod oduzimanja broma kao rastvoreno sredstvo biti n. pr. upotrebljen i benzol.

Na sličan se način daje, polazeći od  $\Delta^{5,6}$  -androstandiol-(3,17) od F. 182-183° dobiti  $\Delta^{4,5}$  -androstanol-(17)-on-(3) od F. 155°.

### Patentni zahtev:

Varijanta postupka po osnovnom patentu Br. 13217 za spravljanje novih oksiketona zasićenog ili nezasićenog androstan - reda, naznačena time, što se dioli tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola-(3,17), u datom slučaju uz privremenu zaštitu postojećih dvostrukih jedinjenja, direktno parcijalno po postupku po osnovnom patentu oksidišu i iz reakcionog produkta se odvajaju u 3-položaju oksidisana jedinjenja.

Pod diolima tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola-(3,17) treba razumeti ne samo dočimne same stereoisomernog androstandiola, već i njihove jezgrena substitucione proizvode, n. pr. u 17-položaju ostalima ugljovodoničkim kao aldimi, n. pr. kalcijom ili drugim supstituisanim jedinjenjima. Štetači dioli su podetni za ovaj postupak se pr. kao podetni materije; androstandiol-(3,17)  $\Delta^{5,6}$  — ili  $\Delta^{4,5}$  — androstandiol-(3,17), 17-metil-ili 17-etil-androstandiol-(3,17), pri čemu se svagda ka-ko 3-tako i 17-karbiniol-grupe mogu na-iziti u cis-odnosu u cilj-kao i u trans-položaju.

Novi oksiketon kao i njihovi esteri se odlikuju velikom aktivnošću na belovu kretu i na semeu mehur.

Primer 1. — 2,06 gr 17-metil-androstandiola-(3,17) od F. 182° se rastvara u

50 cm<sup>3</sup> ledene sirćetne kiseline i meša se sa rastvorom od 1,6 gr. broma u 10 cm<sup>3</sup> ledene sirćetne kiseline. Po tome se pušta da rastvor od 0,8 gr. hromtrioksida dotiče u kapljicama u 50 cm<sup>3</sup> ledene sirćetne kiseline. Po viščasovnom stajanju pri sobnoj temperaturi se izliva u vodu, izdvojeni dibromid se uklanja usisavanjem, pere se i pretvara se u rastvor ledene sirćetne kiseline sa 3 gr. cinkovog praha. Filtrirani rastvor se izliva u vodu i izdvojeni  $\Delta^{4,5}$  17-metil-androstanol-(17)-on-(3) se prima u eteru. Oprani i isušeni rastvor se isparava i zaostatak iz razblaženog alkohola se prekristalisava do konstantne tačke topljenja od 161-162°.

Umesto ledene sirćetne kiseline može kod oduzimanja broma kao rastvoreno sredstvo biti n. pr. upotrebljen i benzol.

Na sličan se način daje, polazeći od  $\Delta^{5,6}$  -androstandiol-(3,17) od F. 182-183° dobiti  $\Delta^{4,5}$  -androstanol-(17)-on-(3) od F. 155°.

Patentni zahtev:

Varijanta postupka po osnovnom patentu Br. 13217 za spravljanje novih oksiketona zasićenog ili nezasićenog androstan - reda, naznačena time, što se dioli tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola-(3,17), u datom slučaju uz privremenu zaštitu postojećih dvostrukih jedinjenja, direktno parcijalno po postupku po osnovnom patentu oksidišu i iz reakcionog produkta se odvajaju u 3-položaju oksidisana jedinjenja.

Pod diolima tipa zasićenih ili nezasićenih androstandiola-(3,17) treba razumeti ne samo dočimne same stereoisomernog androstandiola, već i njihove jezgrena substitucione proizvode, n. pr. u 17-položaju ostalima ugljovodoničkim kao aldimi, n. pr. kalcijom ili drugim supstituisanim jedinjenjima. Štetači dioli su podetni za ovaj postupak se pr. kao podetni materije; androstandiol-(3,17)  $\Delta^{5,6}$  — ili  $\Delta^{4,5}$  — androstandiol-(3,17), 17-metil-ili 17-etil-androstandiol-(3,17), pri čemu se svagda ka-ko 3-tako i 17-karbiniol-grupe mogu na-iziti u cis-odnosu u cilj-kao i u trans-položaju.

Novi oksiketon kao i njihovi esteri se odlikuju velikom aktivnošću na belovu kretu i na semeu mehur.

Primer 1. — 2,06 gr 17-metil-androstandiola-(3,17) od F. 182° se rastvara u