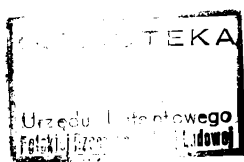


Opublikowano dnia 25 maja 1955 r.



C07c 169/14

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 37296

Kl. 12 o, 25/04

Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne
Przedsiębiorstwo Państwowe*)

Jelenia Góra, Polska

Sposób wytwarzania octanu epidehydroandrosteronu z semikarbazonu octanu epidehydroandrosteronu

Udzielno patentu z mocą od dnia 17 października 1953 r.

Opisane dotychczas w literaturze chemicznej sposoby uzyskiwania wolnych ketonów z semikarbazonów ketonowych pochodnych steroidowych polegają na użyciu do rozłożenia (hydrolyzy) semikarbazonu wodnych roztworów kwasów nieorganicznych ($H_2SO_4 \cdot HCl$) lub organicznych, np. kwasu octowego, przy czym jako rozpuszczalnik używa się dwuoksanu lub mieszaniny metanolu i eteru i reakcję przeprowadza się na gorąco. Inny sposób odsemikarbazonowania polega na zastosowaniu reakcji przesemikarbazonowania semikarbazonu octanu epidehydroandrosteronu za pomocą roztworu kwasu octowego i aldehydu benzoowego. Rozszczepienie semikarbazonu przeprowadza się w temperaturze $100^\circ C$. Po usunięciu nadmiaru aldehydu benzoowego za pomocą kwaśnego siarczynu amonu oraz oddzieleniu semikarbazonu aldehydu benzoowego, nierozpuszczalnego w chloroformie,

przeprowadza się do acetylowania produktu bezwodnikiem octowym w temperaturze około $110^\circ C$. Otrzymany techniczny octan epidehydroandrosteronu krystalizuje się z meatalonu.

Stwierdzono obecnie, że reakcję odsemikarbazowania można przeprowadzić już w temperaturze pokojowej, przy użyciu wodnego roztworu kwasu solnego lub siarkowego, jeżeli jako rozpuszczalnik zostanie zastosowany kwas octowy lub aceton. Przebieg reakcji w tej temperaturze jest dłuższy (dwie doby), ale nie powstają uboczne produkty. Reakcja nie wymaga nadzoru, ponieważ nawet mieszanie nie jest konieczne.

Stwierdzono również, że po wylaniu acetonowego roztworu po odsemikarbazonowaniu do wody zostaje wytrącony wolny keton w postaci wodoru topniejącego z rozkładem w temperaturze niższej od $100^\circ C$. Po osuszeniu tego produktu poddaje się go doacetylowaniu, przy czym stwierdzono, że doacetylowanie przebiega naj-

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcami wynalazku są mgr Przemysław Lenkowski, inż. Zygmunt Zborucki i Kazimierz Owsianik.

korzystniej w obecności pirydyny w temperaturze 35—45°C, i ustalone stężenie optymalne reagatów. Należy stosować 0,5 l pirydyny i 3 l bezwodnika octowego na 1 kg użytego semikarbazonu, uzyskując mieszaninę będącą po doacylowaniu roztworem prawie nasyconym w tej temperaturze w stosunku do powstałego octanu epidehydrosteronu.

Stwierdzono ponadto, że surowy, wytrącony wodą octan epidehydroandrosteronu można oczyścić wstępnie przez rozpuszczanie go w benzynie, przemycie roztworu benzenowego, roztworem sody i chlorku sodu, osuszenie, odbarwienie węglem aktywnym i po odparowaniu benzenu przekrystalizowanie otrzymanego produktu z metanolu.

Przykład. Do 6000 g acetonu wlewa się mieszając oziębiony roztwór 600 ml stężonego kwasu siarkowego w 600 ml wody. Wsypuje się porcjami 1000 g semikarbazonu octanu epidehydroandrosteronu i miesza, a następnie pozostawia na dwie doby w temperaturze pokojowej (około 20°C) mieszając od czasu do czasu.

Po przesączeniu wylewa się mieszaninę reakcyjną powoli do 25 l wody wodociągowej przy energicznym mieszaniu, dodając z początku około 500 ml acetonowego roztworu niewielkimi porcjami a po tym już szybciej wlewając resztę. Ciecz wraz z wytrąconą substancją miesza się następnie jedną godzinę i pozostawia na jedną godzinę do odstania się. Wytrąconą substancję odsącza się i przemywa na sączku wodą aż do zaniku jonów SO_4^{--} w przesączu. Produkt suszy się w temperaturze 50°C w suszarce próżniowej do stałej wagi. Otrzymuje się 700—720 g substancji. Otrzymany produkt po sproszkowaniu wsypuje się do mieszaniny 3000 ml bezwodnika octowego i 500 ml pirydyny o temperaturze 35—45°C.

Następnie pozostawia się mieszaninę w tej temperaturze przez 24 godzin mieszając od czasu do czasu. Roztwór wylewa się, przy energicznym mieszaniu, do 20 l wody wodociągowej, miesza w ciągu 5 godzin a następnie pozostawia do następnego dnia. Wytrącony produkt techniczny należy odsączyć i przemyć wodą destylowaną do reakcji obojętnej na lakmus.

Wilgotny produkt zadaje się 1500 ml benzenu i miesza się do zupełnego rozpuszczenia z substancji. Następnie wlewa się roztwór sody i soli kuchennej (200 g sody krystalicznej i 200 g chlorku sodu w 1000 ml wody), wytrząsa w rozdzielaczu w ciągu 15 minut, pozostawia płyn do odstania się i oddziela dolną warstwą wodną, którą następnie przemywa się dwukrotnie porcjami po 100 ml benzenu.

Roztwór benzenowy osusza się 250 g świeżo wyprażonego bezwodnego siarczanu sodu i odsącza sól. Następnie odbarwia się dwukrotnie roztwór benzenowy porcjami po 200 g węgla aktywnego, ogrzewając ciecz w ciągu 10 minut do około 50°C i sącząc po ochłodzeniu. Każdą porcję węgla na sączku przepłukuje się trzykrotnie po 100 ml benzenu. Roztwór benzenowy odparowuje się pod próżnią do sucha w zważonej uprzednio 6 l kolbie. Pozostałość powinna ważyć 730—750 g.

Rozpuszcza się ją pod chłodnicą zwrotną w 3750 ml metanolu (około 45 minut od początku wrzenia), a następnie wylewa do krystalizatora, splukując kolbę 2×40 ml gorącego metanolu. Roztwór pozostawia się do krystalizacji początkowo w temperaturze pokojowej, a potem oziębia się w lodzie do temperatury 0—5°C.

Następnego dnia odsącza się wytrącony krystaliczny octan epidehydroandrosteronu i przemywa go na sączku 3×50 ml metanolu oziębionego do 0°C.

Produkt suszy się w suszarce próżniowej w temperaturze 50°C do stałej wagi. Otrzymuje się 560—600 g octanu epidehydroandrosteronu o temperaturze topnienia 167—169°C (bez popr.) (Produkt I).

Ługi krystaliczne zagęszcza się do objętości 500 ml i pozostawia do krystalizacji. Otrzymuje się po odsączeniu i przemyciu kryształów około 80 g octanu epidehydroandrosteronu o temperaturze topnienia 163—167°C (Produkt II).

Po rozpuszczeniu go w 200 ml benzenu, przemyciu roztworem sody i chlorku sodu, odbarwieniu węglem i oddestylowaniu benzenu do sucha, przekrystalizowuje się go w 400 ml czystego metanolu, otrzymując 50—60 g substancji o temperaturze topnienia 167—169°C (bez popr.). Łącznie więc otrzymuje się około 620 g czystego octanu epidehydroandrosteronu.

Ługi metanolowe po krystalizacji produktu I oraz ługi macierzyste po rekrystalizacji produktu II odparowuje się pod próżnią do sucha w starowanej kolbie i pozostałość przeprowadza w semikarbazon według znanego sposobu. Otrzymuje się około 60—80 g semikarbazonu o temperaturze topnienia 276—278°C. Ogólna wydajność octanu epidehydroandrosteronu po uwzględnieniu regeneracji semikarbazonu wynosi więc około 66% wagowych czyli 80% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania octanu epidehydroandrosteronu z semikarbazonu octanu epidehydroandrosteronu przy użyciu wodnego roztwo-

ru kwasów w rozpuszczalnikach organicznych rozpuszczalnych w wodzie, znamienny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się kwas octowy, lub aceton i przeprowadza się reakcję odsemikarbazowania w temperaturze pokojowej.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że otrzymany produkt odsemikarbazowania doacetylowuje się w roztworze pirydyny i bezwodnika octowego stosując około 0,5 l pirydyny i 3 l bezwodnika octowego na jeden kilogram użytego semikarbazonu tak, aby uzyskać mieszaninę będącą roztworem prawie

nasyconym w temperaturze 35—45° C w stosunku do powstałego octanu epidehydroandrosteronu.

3. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że surowy octan epidehydroandrosteronu oczyszcza się przez rozpuszczenie w benzynie, przemycie roztworu benzenowego roztworem sody i chlorku sody, osuszenie, odbarwienie węglem aktywnym, i oddestylowanie benzenu.

Jeleniogórskie Zakłady
Farmaceutyczne
Przedsiębiorstwo Państwowe