

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42162

Kl. 12 o, 25/02

Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne*)
Przedsiębiorstwo Państwowe

Jelenia Góra, Polska

Sposób odbudowy bocznego łańcucha steroli nie posiadających w tym łańcuchu wiązań podwójnych

Patent trwa od dnia 28 listopada 1957 r.

Wynalazek dotyczy sposobu odbudowy bocznego łańcucha steroli nie posiadających w tym łańcuchu wiązań podwójnych.

Reakcja oksydatywnej odbudowy steroli nie posiadających wiązań podwójnych w łańcuchu bocznym, np. cholesterolu lub β -sitosterolu, jest w przemyśle farmaceutycznym jednym z podstawowych źródeł uzyskiwania półproduktów do syntez hormonów sterydowych.

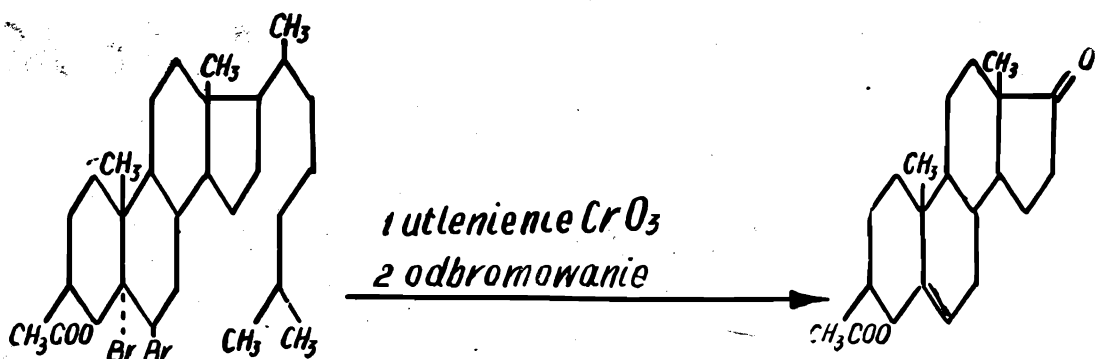
Większość wykorzystywanych w przemyśle metod wywodzi się z prac Ruzicki i współpracowników (Helv. Chim. Acta 18,986,1935; 20,1291, 1937). Według tych metod roztwór dwubromku octanu cholesterylu lub β -sitosterylu w rozpuszczalniku organicznym, odpornym na czynniki utleniające, np. w chlorku etylenu i w kwasie

octowym, zostaje poddany działaniu mieszaniny acetochromowej ($\text{CrO}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}_2\text{SO}_4$).

Podawany przez różnych autorów zakres temperatur stosowanych przy tej reakcji wynosi od $+15^\circ\text{C}$ do $+65^\circ\text{C}$. Podawane są również rozmaite zakresy stężeń oraz czasy prowadzenia reakcji. Wydajności głównego produktu, dehydroepiandrosteronu, według opublikowanych dotychczas danych wahają się w granicach od około 1% do 8% semikarbazonu octanu dehydroepiandrosteronu w przeliczeniu na produkt wyjściowy (FIAT Final Report Nr. 996: „The Manufacture of Synthetic Hormones in Germany”; L. Booth: Chem. Products, 14,206,1951; Nazarov, Bergelson: Chimija Steroidnych Hormonow str. 122, wyd. Akad. Nauk ZSRR, Moskwa 1955 r.).

Proces odbudowy przebiega według poniższego schematu:

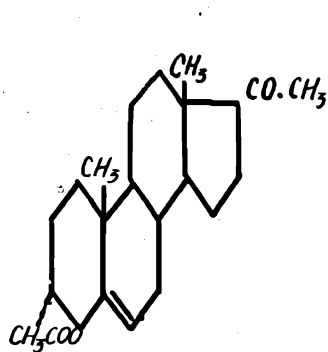
*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są mgr Przemysław Lenkowski i mgr Mieczysław Medoń.



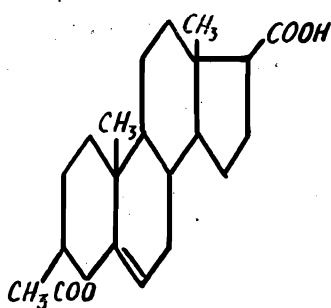
*dwubromek octanu chole-
steryl*

*octan dehydroepiandro-
steronu.*

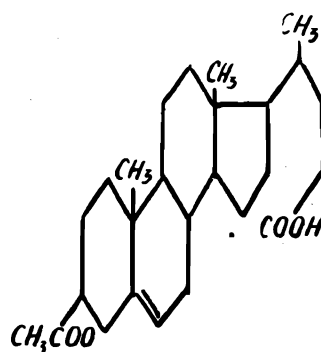
Jako produkty uboczne powstają przy tym między innymi:



octan pregnenolonu



*kwas 3-acetoksy-
etiocholenowy*



*kwas 3-acetoksy-
cholenowy.*

Uzyskiwanie większej wydajności dehydroepiandrosteronu lub któregoś z innych produktów odbudowy, nadających się do dalszej przeróbki na hormony sterydowe, ograniczone jest przyczynami uwarunkowanymi samą budową cząsteczki sterolu. Czynniki utleniające mogą bowiem atakować cząsteczkę w różnych miejscach, zarówno w pierścieniach, jak i w łańcuchu bocznym. W rezultacie otrzymuje się mieszaninę wielu produktów (wyodrębniono i zidentyfikowano ich dotychczas około 20), w której przeważają związki o charakterze kwasów karbonykowych i wykorzystać praktycznie można jedynie niewielki procent substancji wyjściowej. Najbardziej cenne do celów preparatywnych produkty degradacji steroli, takie jak dehydroepiandro-

steron lub pregnenolon, podatne są na dalszą oksydacyjną odbudowę w stopniu nie wiele mniejszym, niż sama substancja wyjściowa.

Przy stosowaniu znanych metod odbudowy steroli dużą trudność stanowi dobranie warunków prowadzenia procesu technologicznego tak, aby przebiegał on możliwie w jednorodnym środowisku, a jednocześnie proces utleniania nie powodował nadmiernej degradacji steroli połączonej z rozerwaniem pierścieni. Niejednorodność środowiska reakcji spowodowana jest koniecznością użycia jako rozpuszczalników lub reagentów nie mieszających się ze sobą cieczy, np. chlorku etylenu (lub czterochlorku węgla) do przygotowania roztworu octanu dwubromku sterolu oraz wody, kwasu siarkowego i kwasu oc-

towego do przygotowania roztworu kwasu chromowego. Dobór rozpuszczalników jest ograniczony ze względu na rozpuszczalność substratów reakcji oraz ze względu na silnie utleniające środowisko reakcji, w którym większość substancji organicznych ulega utlenieniu lub nawet spalaniu. Dodatek kwasu octowego do mieszaniny chromowej ma na celu zwiększenie rozpuszczalności CrO_3 w tej mieszaninie.

Jednocześnie kwas octowy zapobiega rozdzielaniu się warstw cieczy podczas reakcji, stanowiąc rozpuszczalnik pośredni. Nadmierna ilość kwasu octowego dodana do roztworu dwubromku octanu sterolu w chlorku etylenu może jednakże spowodować wytrącenie się dwubromku na skutek zmniejszenia jego rozpuszczalności i przez to obniżyć wydajność procesu. Podobnie nadmierna ilość chlorku etylenu i nieodpowiednie tempo dozowania mieszaniny chromowej powodują wytrącenie się bezwodnika chromowego, co daje efekt równie niekorzystny.

W celu zapobieżenia zbyt daleko posuniętej odbudowie stosuje się umiarkowaną temperaturę oraz dodatek soli glauberskiej, zmniejszającej aktywność kwasu siarkowego.

Sposób według wynalazku polega na tym, że dwubromek octanu sterolu rozpuszcza się w chlorku etylenu, a otrzymany roztwór traktuje się mieszaniną acetochromową, zawierającą całą ilość kwasu octowego, przy czym w początkowym okresie dodawania mieszaniny acetochromowej utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 5°C – 10°C , stopniowo ją obniżając do temperatury poniżej 0°C . Korzystnie w czasie głównej fazy utleniania jest utrzymywać temperaturę w granicach od -5° do -10°C .

Na 1 część wagową chlorku etylenu użytą do przygotowania roztworu octanu dwubromku sterolu stosuje się 1,5–2,0 części wagowych kwasu octowego, za pomocą którego rozcieńcza się mieszaninę chromową. W stosunku do wagi użytego sterolu bierze się 10–15-krotną ilość kwasu octowego. Pierwszą połowę mieszaniny chromowej wkrapla się do roztworu substratu w chlorku etylenu stosunkowo szybko, drugą połowę natomiast, gdy stężenie kwasu chromowego staje się coraz większe, wkrapla się znacznie wolniej.

Ponieważ temperaturę podczas procesu utleniania obniża się równolegle do wzrastającego stężenia kwasu chromowego w mieszaninie reakcyjnej, a ilości rozpuszczalników są tak dobrane, że reagujące ze sobą substancje utrzymują się w stanie roztworu stanowiącego jednorodne środowisko reakcji — uzyskuje się naj-

korzystniejsze warunki degradacji steroli, przy czym wydajność procesu wzrasta do około 11%, wydajności teoretycznej, przy jednoczesnym zwiększeniu wydajności produktów pobocznych przydatnych do syntezy hormonów sterydowych.

Przykład. 22,9 kg octanu dwubromoholesterylu lub octanu dwubromositosterylu (ilość odpowiadająca 15 kg sterolu), rozpuszcza się w 120 l chlorku etylenu w temperaturze pokojowej. Do roztworu tego wsypuje się 27,6 kg drobnokrystalicznej soli glauberskiej ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) i wlewa się cienkim strumieniem przy energicznym mieszaniu, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach $+10^{\circ}\text{C}$ do $+5^{\circ}\text{C}$, połowę ilości mieszaniny utleniającej przygotowanej z 39 kg CrO_3 , 48 l H_2O , 180 l kwasu octowego i 33 l stężonego H_2SO_4 . Dozowanie tej ilości mieszaniny trwa 1–1,5 godziny. Dodając w ciągu następnych 3–4 godzin pozostałą część mieszaniny utleniającej, ochładza się zawartość reaktora do temperatury minus 5°C do minus 10°C , a następnie zatrzymuje się obieg solanki w płaszczu reaktora i przy ciągłym mieszaniu temperatura wzrasta na skutek wydzielanego ciepła reakcji w ciągu 4–6 godzin do 15°C – 18°C . Po dalszych 6–8 godzinach mieszania w tej temperaturze zatrzymuje się mieszadło i po 6 godzinach rozwarstwiania się cieczy, ściaga się roztwór organiczny znad osadu soli nieorganicznych. Osad soli rozpuszcza się w wodzie o temperaturze 25°C – 30°C i poddaje ekstrakcji chlorkiem etylenu, w celu wyługowania z niego reszty związków sterydowych. Ekstrakty dołącza się do ściągniętego znad osadu roztworu poreakcyjnego. Dalej przerabia się produkty reakcji w znany sposób, otrzymując ostatecznie 1650 g semikarbazonu octanu dehydroepiandrosteronu. Stanowi to 11% wydajności teoretycznej w stosunku do użytego sterolu. Wyizolowaną podczas przeróbki produktów utleniania sterolu frakcję tak zwanych kwasów cholenowych, przerabia się w znany sposób na ester metylowy kwasu 3-hydroksyetiochenowego, uzyskując go z wydajnością około 1% w przeliczeniu na sterol.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób odbudowy bocznego łańcucha steroli, nie posiadających w tym łańcuchu wiązań podwójnych, za pomocą mieszaniny chromowej zawierającej równoważną w stosunku do CrO_3 ilość kwasu siarkowego w obecności kwasu octowego, znamieny tym, że dwubromek octanu steroli rozpuszcza się w

- chlorku etylenu nie zawierającym kwasu octowego, a otrzymany roztwór traktuje się mieszaniną acetochromową zawierającą całą ilość kwasu octowego, przy czym w początkowym okresie dodawania mieszaniny acetochromowej utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 5°C — 10°C , obniżając ją stopniowo w czasie głównej fazy utleniania do temperatury poniżej 0°C , korzystnie utrzymując ją w granicach od -5°C do -10°C .
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do mieszaniny acetochromowej bierze się kwas octowy w ilości 10—15-krotnej w stosunku do wagi użytego sterolu.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że do otrzymywania roztworu steroli w chlorku etylenu, tego ostatniego bierze się 1 część wagową na każde 1,5—2,0 części wagowe kwasu octowego dodawanego do mieszaniny chromowej.

Jeleniogórskie Zakłady
Farmaceutyczne
Przedsiębiorstwo Państwowe

Zastępca: mgr inż. Aleksander Samujło
rzecznik patentowy

