

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55275

Patent dodatkowy
do patentu 49416

Zgłoszono: 05.VIII.1966 (P 115 958)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.V.1968

Kl. 12 o, 25/02

MKP C 07 c 39/22

UKD

Współtwórcy wynalazku: Janina Korczak, inż. Ryszard Kaflowski, mgr
Feliks Gondorowicz, Helena Janicka, Maria
Wysocka

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)

Sposób wytwarzania dwufosforanu stilbestrolu i jego soli sodowej

1

W opisie patentowym nr 49416 podany jest sposób wytwarzania dwufosforanu stilbestrolu i jego soli sodowej przy użyciu tlenochloru fosforu w obecności bezwodnej pirydyny i czystego ksyleny w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w około 123—124°C.

Proces estryfikacji prowadzi się w ten sposób, że do mieszaniny bezwodnej pirydyny i tlenochloru fosforu oziębionej poniżej 0°C wprowadza się stopniowo małymi porcjami stilbestrol zawieszony w bezwodnym ksylenie, a następnie całość ogrzewa w ciągu jednej godziny.

Stwierdzono, że proces ten można ulepszyć eliminując wysokowrzący ksylen i zastępując go niskowrzącym benzenem.

Okazało się, że obniżenie temperatury prowadzenia reakcji z jednoczesnym przedłużeniem jej trwania do kilku godzin wpływa korzystnie na zwiększenie wydajności procesu, otrzymanie produktu lepszej jakości, a jednocześnie zwiększa bezpieczeństwo pracy przez wyeliminowanie ogrzewania łaźni otwartym ogniem.

Uzyskany techniczny dwufosforan stilbestrolu posiada dobrze wykształconą formę krystalograficzną, łatwo się odsąca, a następnie oczyszcza przez jednorazową krystalizację zamiast dotychczasowych trzech krystalizacji. Łagodniejsze warunki estryfikacji wpływają na zmniejszenie wytwarzania się innych pochodnych fosforowych

2

oraz produktów mazistych dotychczas niezidentyfikowanych.

Eliminacja produktów ubocznych pozwala na wykorzystanie bezużytecznych dotychczas ługów pokrystalicznych.

Przykład. Do mieszaniny 138 ml tlenochloru fosforu i 100 ml bezwodnej pirydyny oziębionej do temperatury poniżej 0°C dodaje się przy ciągłym mieszanii 100 g stilbestrolu zawieszonego w 280 ml osuszonego, przedestylowanego technicznego benzenu i 40 ml pirydyny. Proces przebiega w temperaturze do 15°C. Po dodaniu do mieszaniny całej ilości stilbestrolu miesza się zawartość około 1 godziny w temperaturze nieprzekraczającej plus 15°C, a następnie przenosi się kolbę z zawartością do łaźni olejowej i ogrzewa w ciągu 7—8 godzin pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 83—85°C. Po czym podłącza się chłodnicę destylacyjną i oddestylowuje mieszaninę benzenu i pirydyny, wylewa zawartość kolby na lód z wodą umieszczone w moździerzu porcelanowym i pozostawia do rozpuszczania się lodu, sączy i przemywa około 300 ml 5% kwasu solnego. Wilgotny produkt zadaje się roztworem 10% wodorotlenku sodu do ustalenia wartości pH = 7,9—8,2, sączy się od zanieczyszczeń przez papkę azbestową na filtrze Schotta D-3. Z roztworu wydziela się techniczny produkt przez zadanie 3-krotną ilością alkoholu etylowego skażonego metanolem. Osad odsąca się i przemywa alkoholem etylowym absolutnym

w ilości 1,5—2 litrów, następnie suszy się w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C. Po wysuszeniu krystalizuje się techniczny produkt za pomocą 60% roztworu alkoholu etylowego stosowanego w ilości 4-krotnej w stosunku do ilości osadu. Odsączony krystaliczny osad przemywa się niewielką ilością alkoholu absolutnego oraz suszy w temperaturze 50°C w suszarce próżniowej. Nie wykorzystane ługi pokrystaliczne pozostawia się na okres kilkunastu dni. Wytrąca się osad, który odsącza się, a następnie krystalizuje podobnie jak produkt właściwy. Uzyskaną substancję dołącza się do części zasadniczej produktu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania dwufosforanu stilbestrolu i jego soli sodowej ze stilbestrolu i tlenochlorku fosforu w obecności pirydyny w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, hydrolizę wodą, przeprowadzenie surowego dwufosforanu stilbestrolu w sól sodową i oczyszczenie przez krystalizację tej soli według patentu nr 49416, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w środowisku bezwodnego benzenu w temperaturze 83—85°C w ciągu 6—12 godzin, korzystnie 8 godzin.