

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51535

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 08.X.1964 (P 105 926)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 20.VII.1966

Kl. 12 o, 25/04

MKP C 07 c

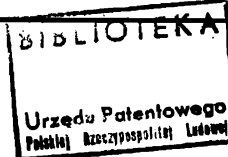
167/42

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Wiesław Lewenstein, mgr Sabina Raczkowska, mgr inż. Zdzisław Zakrzewski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób rozdzielania mieszaniny sterydów



1

Przedmiotem wynalazku jest sposób rozdzielania mieszaniny składającej się ze sterydu mającego ugrupowanie Δ^4 -3-ketonu oraz sterydu o ugrupowaniu $\Delta^{1,4}$ -3-ketonu.

Sterydy $\Delta^{1,4}$ -3-ketonowe otrzymuje się znanymi sposobami ze sterydów Δ^4 -3-ketonowych albo na drodze transformacji biologicznej, albo chemicznej reakcji dehydrogenacji. W obu przypadkach nie osiąga się całkowitego przereagowania substratu, gdyż byłoby to niekorzystne ze względu na powstawanie produktów ubocznych, lecz przerywa się proces przy pewnym z góry założonym stopniu przereagowania. Wobec tego po wydzieleniu sterydów z masy poreakcyjnej, otrzymuje się mieszaninę produktu i substratu. Oba te związki mają tak podobne właściwości, że oddzielenie jednego od drugiego jest bardzo trudne. Znanymi stosowanymi sposobami ich rozdzielania są selektywna reakcja z odczynnikami Girarda, bądź sposób polegający na wykorzystaniu zjawiska gromadzenia się produktu w roztworze stanowiącym pożywkę mikroorganizmu transformującego.

Stwierdzono, że semikarbazony ketonów stanowiących produkt wyżej wymienionej dehydrogenacji, znacznie bardziej różnią się między sobą właściwościami chemicznymi niż same ketony.

Według wynalazku wydzieloną w znany sposób z mieszaniny poreakcyjnej substancję sterydową, którą można nazwać surowym produktem, a która oprócz produktu zawiera nieprzereagowany sub-

2

strat, poddaje się reakcji z octanem semikarbazynu w celu przeprowadzenia ketonów w semikarbazony. Mieszaninę semikarbazonów poddaje się następnie hydrolizie, stosując mocne kwasy mineralne, na przykład kwas siarkowy 4,5 n w temperaturze pokojowej. Semikarbazony Δ^4 -3-ketonu ulega szybko hydrolizie w przeciwieństwie do semikarbazonu $\Delta^{1,4}$ -3-ketonu. W myśl powyższego, z mieszaniny dwóch pokrewnych ketonów powstaje stosunkowo znacznie łatwiejsza do rozdzielania mieszanina jednego z tych ketonów w stanie wolnym oraz semikarbazonu drugiego ketonu. Rozdział tych związków przeprowadza się drogą adsorpcji na kolumnie z tlenkiem glinowym. Po związaniu obu związków, eluuje się organicznymi rozpuszczalnikami najpierw wolny keton, a następnie semikarbazon drugiego ketonu. Z semikarbazonu uwalnia się $\Delta^{1,4}$ -3-keton przez transsemikarbazowanie działaniem formaliny.

Przykład. 0,43 g substancji sterydowej wydzielonej jako surowy produkt selektywnej dehydrogenacji 17 α -metylotestosteronu przeprowadzonej w pozycji 1,2 zadano alkoholowym roztworem octanu semikarbazynu w nadmiarze i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, a następnie odparowano całkowicie rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Semikarbazony rozpuszczono w mieszaninie 17,4 ml czterohydrofuranu i 20,4 ml 4,5 n kwasu siarkowego i 1/2 godziny mieszano w temperaturze pokojowej. Następnie

przy stałym mieszaniu dodano 8,7 g siarczanu amonowego i oddzielono warstwę czterohydrofuranową. Warstwę wodną ekstrahowano dwukrotnie czterohydrofuranem użytym najpierw w ilości 8,7 ml, a następnie 4,3 ml. Ekstrakty czterohydrofuranowe 5 przemywano kolejno 4,3 ml kwasu siarkowego 2 n, zawierającego dodatek siarczanu amonowego w ilości 50 g na 100 ml, a następnie 4,3 ml 8%-owego 10 roztworu kwaśnego węglanu sodowego, zawierającego dodatek 25 g siarczanu amonowego na 100 ml i suszono nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po odsączeniu oddestylowano rozpuszczalnik pod 15 zmniejszonym ciśnieniem, otrzymaną pozostałość rozpuszczono w 2 ml chloroformu i wprowadzono na kolumnę zawierającą 10 g Al_2O_3 o aktywności III. Produkty sterylne eluowano kolejno benze- 20 nem i mieszaninami benzen-chloroform w stosunkach 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3, a następnie bezwodnym alkoholem etylowym. Eluaty benzenowe i benzenowochloroformowe zawierały 17 α -metylotestosteron, natomiast eluat alkoholowy zawierał semikarbazon 1-dehydro-17 α -metylotestosteronu. Z eluatów zawierających 17 α -metylotestosteron oddestylowano 25 rozpuszczalnik otrzymując 0,032 g wolnego ketonu, co stanowi około 75% odzysku w stosunku do jego zawartości w rozdzielanej mieszaninie. Z eluatu zawierającego 1-dehydro-17 α -metylotestosteron oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, do pozostałości dodano 14,4 ml kwasu octowego 80-procentowego i 4,5 ml formaliny i mieszając utrzymywano temperaturę 65° przez 3,5 go-

dziny. Następnie mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano 22,5 ml benzenu i 90 ml wody, zneutralizowano nadmiarem węglanu sodowego i po oddzieleniu benzenu warstwę wodną ekstrahowano 5 dwukrotnie stosując 22,5 ml benzenu oraz 22,5 ml eteru etylowego. Ekstrakty połączono, przemyto 3-krotnie 22,5 ml wody, przesączono przez warstwę bezwodnego siarczanu sodowego, który przepłukano kolejno benzenem i eterem etylowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalników otrzymano 0,27 g chromatograficznie czystego 1-dehydro-17 α -metylotestosteronu, co stanowi około 70% ilości tego ketonu 10 zawartej w rozdzielanej mieszaninie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób rozdzielania mieszaniny sterydów składającej się ze sterydu mającego ugrupowanie Δ^4 -3-ketonu i sterydu o ugrupowaniu $\Delta^{1,4}$ -3-ketonu, **znamienny tym**, że mieszaninę ketonów 15 przeprowadza się w znany sposób w mieszaninę semikarbazonów, które następnie poddaje się selektywnej hydrolizie, po czym oddziela uwolniony Δ^4 -3-keton od nieprzereagowanego semikarbazonu $\Delta^{1,4}$ -3-ketonu, a następnie z tego semikarbazonu uwalnia $\Delta^{1,4}$ -3-keton przez transsemikarbazowanie.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że selektywną hydrolizę prowadzi się mocnymi kwasami mineralnymi, zwłaszcza kwasem siarko- 20 wym 4,5 n, w temperaturze pokojowej.