

Warszawa, dnia 17 kwietnia 1951 r.

C07c 27/26



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr. 34089

Kl. 12 o, 27.

Les Laboratoires Français de Chimiothérapie

(Paryż, Francja)

Georges Sandulesco

(Paryż, Francja)

i André Girard

(Paryż, Francja)

Sposób całkowitego wyodrębniania związków zawierających grupę wodorotlenową

Zgłoszono 17 marca 1939 r.

Udzielono 7 kwietnia 1950 r.

Pierwszeństwo: 28 marca 1938 r. (Francja)

Znany jest sposób całkowitego wyodrębniania związków karbonylowych (Girard, Sandulesco, Helvetica Chimica Acta 1936 str. 1095). Polega on na wytwarzaniu połączenia związków karbonylowych z hydrazydami, zawierającymi czwartorzędową grupę amoniową, wskutek czego otrzymuje się hydrazony całkowicie rozpuszczalne w wodzie, które w ten sposób można z łatwością wyodrębnić.

Stwierdzono, że związki, zawierające grupę wodorotlenową, można wyodrębnić w sposób podobny. Związki te estryfikuje się kwasem organicznym, chlorowcowanym w położeniu α i na tak otrzymany ester działa się aminą trzeciorzędową wskutek czego powstaje ester betaino-

wy, całkowicie w wodzie rozpuszczalny. Wodny roztwór tych estrów betainowych można kilkakrotnie przemywać przez wstrząsanie z rozpuszczalnikami, nie zawierającymi grup wodorotlenowych, nie powodując w ten sposób oddzielania się związku rozpuszczalnego w wodzie.

Związki te posiadają tę cenną właściwość, że są trwałe w środowisku kwaśnym. To ich zachowanie się umożliwia oddzielenie alkoholi w obecności kwasów organicznych i zapobiega powstawaniu emulsji. Wielka zaś wrażliwość estrów betainowych na zasady pozwala na otrzymywanie z nich alkoholi na zimno w najbardziej łagodnych warunkach reakcji, a poza tym umożliwia rozdzielanie samych alkoholi.

Sposób ten nadaje się zarówno do wyodrębniania alkoholi pierwszorzędowych, drugorzędowych i trzeciorzędowych, jak i fenoli i niektórych enoli. Umożliwia on nawet również oddzielanie takich fenoli, które dzięki swej budowie są mało rozpuszczalne w zasadach. Umożliwia on np. rozdzielanie znajdujących się w moczu kłacz fenoloalkoholów i mieszaniny fenoli; należy przy tym związać uprzednio grupę fenolową przez estryfikację w warunkach nie powodujących zestryfikowania grupy alkoholowej.

Wiadomo, że nadzwyczaj cenne materiały jak, np. witaminę A, witaminę E i podobne, zawierające grupę alkoholową, można było dotychczas wyodrębniać jedynie z wielkimi trudnościami. Sposób według wynalazku pozwala na całkowite wydzielanie tych substancji, a także — łącznie ze wspomnianym sposobem rozdzielania związków karbonylowych — na szybkie rozdzielanie frakcji obojętnej z różnych wyciągów gruczołowych. Wreszcie jeszcze jedno z licznych ciekawych zastosowań polega na całkowitym wyodrębnianiu materiałów, takich, jak estradiolu albo testosteronu, które otrzymuje się przez redukcję estronu albo androstendionu. W tych przypadkach udaje się oddzielać produkt redukcji przy jednoczesnym całkowitym odzyskiwaniu niezredukowanego materiału wyjściowego.

Jako przykład stopnia czułości sposobu można podać, że dzięki niemu udaje się całkowicie wyosobnić cholesterynę, znajdującą się w roztworze w oleju w stosunku 1:1000.

Dotychczas w celu wyodrębniania związków, zawierających grupę wodorotlenową, ze złożonego środowiska estryfikowano te związki za pomocą kwasów dwuzasadowych. Wolna grupa kwasowa w wytworzonych w ten sposób estrach umożliwiała przeprowadzenie ich w sole potasowcowe, rozpuszczalne w wodzie. Pomimo iż metoda ta daje dobre wyniki z alkoholami niższymi, jest ona już bardzo niedokładna, jeśli chodzi o otrzymywanie związków o większym ciężarze cząsteczkowym. Estrы kwasowe alkoholi o dużym ciężarze cząsteczkowym w postaci soli potasowcowych posiadają fizyczne właściwości mydeł i łatwo ulegają hydrolizie.

Estrы betainowe natomiast nie wykazują już tych właściwości. Słabe emulsje, które niekiedy obserwuje się przy zastosowaniu alkoholi, zawierających w przybliżeniu 30 atomów węgla w cząsteczce, można zawsze łatwo rozbić przez dodanie małych ilości kwasu octowego.

Do otrzymywania odpowiednich estrów betainowych można stosować metody następujące:

a) kwas chlorowcowany w pozycji α , jego bezwodnik lub chlórbezwodnik poddaje się re-

akcji z alkoholem, po czym na tak otrzymany ester chlorowcowany działa się alifatyczną, alicykliczną albo heterocykliczną aminą trzeciorzędową albo też

b) skuteczniejszą wymianę estru betainowego z odpowiednim alkoholem.

Przykład I. Do 100 cm³ roztworu, zawierającego cholesterynę w oleju oliwkowym w ilości 3,85 g na litr roztworu, dodaje się 50 cm³ dwuoksanu i 20 g bezwodnika kwasu chlorooctowego. Mieszaninę ogrzewa się przez 6 godzin na kąpieli wodnej. Oziębiony produkt reakcji rozpuszcza się w eterze izopropylowym i roztwór ten wstrząsa się kilkakrotnie z roztworem kwaśnego węgla sodowego aż do całkowitego usunięcia nadmiaru bezwodnika kwasu chlorooctowego. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika produkt odwadnia się toluenem i po dodaniu małej ilości dwuoksanu wprowadza do grubościennej butli szklanej i traktuje 10 g trójmetyloaminy w roztworze dwuoksanowym. Butlę ogrzewa się w ciągu 2 godzin na kąpieli wodnej. Następnie zawartość butli rozpuszcza się w mieszaninie 250 cm³ wodnego 10% roztworu kwasu octowego i 500 cm³ eteru. Powstają dwie różne warstwy, przy czym nie wytwarza się emulsja. Warstwę wodną ściąga się, a warstwę eterową wstrząsa się znów z 50 cm³ wodnego 10% roztworu kwasu octowego. Kwaśne roztwory łączy się i wstrząsa jeden raz z małą ilością eteru. Przez potraktowanie wodnego roztworu nadmiarem rozcieńczonego ługu sodowego w obecności eteru uwalnia się cholesterynę. Roztwór eterowy odciąga się, przemywa roztworem węgla sodowego i wreszcie jeszcze raz przemywa wodą. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się około 1 g pozostałości, którą natychmiast przekrystalizowuje się i która zawiera całą ilość cholesteryny obecnej w oleju. Z cholesteryną zmieszane są jeszcze inne alkoholowe zanieczyszczenia oleju. Przez potraktowanie alkoholem oddziela się cholesterynę w stanie czystym.

Przykład II. Wyciąg 50 litrów zhydrolizowanego moczu kobiet ciężarnych traktuje się jak podano w Helv. Chim. Acta 1936 str. 1106 chlorkiem trójmetyloacetohydrazidoamonowym. Warstwę eterową, która nie zawiera składników, dających reakcję grupy ketonowej, odparowuje się do sucha, rozpuszcza w dwuoksanie i traktuje nadmiarem bezwodnika kwasu chlorooctowego. Po zestryfikowaniu mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2-ch godzin z nadmiarem pirydyny i wylewa do wody. Wodny roztwór ługuje się eterem i z roztworu eterowego po zmydleniu, wyługowaniu eterem i oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się pozostałość krystaliczną, z której po

zwykłym oczyszczaniu udaje się wyodrębnić 0,2 g pregnandiolu.

Przykład III. Przez przeróbkę sposobem według przykładu I można oddzielać z oleju, np. rycynowego, glicerydy, zawierające wolne grupy wodorotlenowe.

Przykład IV. 2,12 g pregnenolonu utlenia się metodą Oppenauera (Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, tom 56, str. 144, r. 1937) na pregnendion. Po wyosobnieniu pregnendionu ługi pokrystaliczne, zawierające nieutleniony pregnenolon, traktuje się bezwodnikiem kwasu chlorooctowego albo chlorkiem chloroacetyl. Tak otrzymany chlorooctan pregnenolonu kondensuje się z nadmiarem trójmetyloaminy. Po wylaniu do wody, wyługowaniu eterem i zmydleniu otrzymuje się z powrotem wszystkich pregnenolon, który nie wszedł w reakcję.

Przykład V. 2,86 g androstendionu poddaje się biochemicznej redukcji metodą Mamoli i Vercellone (Berichte der Deutschen Chem. Ges. tom 70, str. 471, r. 1937). Pozostałość po odparowaniu wyciągu eterowego rozpuszcza się w dwuoksanie i kondensuje z bezwodnikiem kwasu bromooctowego. Po przekształceniu tak otrzymanego estru w ester betainowy, a następnie po podzieleniu, opisanym w przykładzie I, otrzymuje się testosteron z wydajnością 60% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób całkowitego wyodrębniania związków, zawierających grupę wodorotlenową, znamienny tym, że związki te przeprowadza się w estry betainowe, które rozpuszcza się w wodzie i w ten sposób oddziela od związków, nie zawierających grup wodorotlenowych, po czym związki te uwalnia się przez zmydlenie zasadami.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związki, zawierające grupę wodorotlenową, estryfikuje się kwasem organicznym chlorowcowanym w położeniu α i tak otrzymany ester traktuje się trzeciorzędową aminą szeregu alifatycznego, alicyklicznego albo heterocyklicznego.
3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że zamiast kwasów organicznych stosuje się ich bezwodniki.
4. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że zamiast kwasów organicznych stosuje się ich chlorobezwodniki.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że odpowiedni ester betainowy związku, zawierającego grupę wodorotlenową, wytwarza się przez wymianę z innym estrem betainowym w warunkach zapewniających taką wymianę.

Les Laboratoires Français
de Chimiothérapie
Georges Sandulesco
André Girard
Zastępca: mgr J. Schoeppingk
rzecznik patentowy