



Patent dodatko-
wy do patentu: _____

Zgłoszono: 20. VI. 1963 (P 101 935)

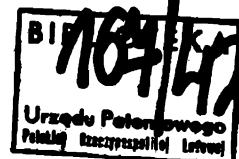
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 14. X. 1965

Kl. 12o, 25/04

MKP

UKD



Współtwórcy wynalazku: prof. dr Marian Kocór, mgr Marian Mączka

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

**Sposób oczyszczania 17(α)-metylo $\Delta^{1,4}$ -androstadien-3-onu oraz innych
3-keto- $\Delta^{1,4}$ -dienów sterydowych od związków selenu**

1

Wynalazek dotyczy sposobu oczyszczania od związków selenu produktów reakcji odwodornienia za pomocą dwutlenku selenu połączeń sterydowych, posiadających grupę ketonową przy C (3) i podwójne wiązanie w położeniu 1,4.

Sterydowe 3-keto- $\Delta^{1,4}$ -dieny uzyskały w ostatnich latach duże znaczenie praktyczne ze względu na ich właściwości farmakologiczne o charakterze nowym lub spotęgowanym w stosunku do związków pozbawionych podwójnego wiązania w położeniu 1. Do otrzymywania tych połączeń stosowane są trzy zasadnicze metody dające zadawalające wydajności, a mianowicie:

Sposób chemicznego odwodornienia za pomocą dwutlenku selenu opublikowany równocześnie przez autorów szwajcarskich (Ch. Meystre, H. Frey, W. Voser, A. Wettstein, Helv. Chim. Acta 39, 734/1956) oraz holenderskich (S. A. Szpilfogel, T. A. P. Posthumus, M. Š. de Winter i D. A. van Dorp: Rec. Trav. 75, 475/1956).

Sposób chemicznego odwodornienia za pomocą 2,6-dwuchloro-5, 6-dwucyjano - p - benzochinonu (W. Petrow: Proceedings of the Chem. Soc. 14, (1960).

Metoda mikrobiologicznego wprowadzania podwójnego wiązania w położeniu 1,2 opublikowana przez autorów szwajcarskich (E. Visher, A. Wettstein: Experientia 9, 371 (1953) oraz amerykańskich (J. Fried, R. W. Thoma, A. Klingsberg, Am. Soc. 75, 3764/1953).

2

Sposób dehydrogenacji w położeniu 1,2 za pomocą dwutlenku selenu w roztworze III-rzędowego alkoholu butylowego lub amyłowego daje doskonałe wyniki w szeregu związków pregnanu, jednakże w szeregu androstanu i cholestanu uzyskuje się wyniki znacznie gorsze (J. S. Baran: Am. Soc. 80, 1687/1958). Wydajności w tym przypadku nie przekraczają na ogół 50%, a obok właściwego produktu reakcji (Δ^1 -dehidropochodnej) w mieszaninie poreakcyjnej znajdowano zawsze duże ilości (około 35%) pochodnej selenoorganicznej o bliżej niewyjaśnionej strukturze. To ostatnie połączenie okazało się niezwykle trwałe i uzyskanie z niego Δ^1 -dehidrozwiązku było praktycznie niemożliwe. W konsekwencji wartość technologiczną tej metody w zastosowaniu do pochodnych cholestanu i androstanu była bardzo problematyczna.

Sposób według wynalazku pozwala na uniknięcie gromadzenia się w mieszaninie produktów reakcji działającej silnie toksycznie pochodnej selenowej i dzięki temu zwiększa do 70—80% praktyczną wydajność reakcji odwodornienia związków sterydowych za pomocą dwutlenku selenu w położeniu 1,2. Całkowite usunięcie selenu z produktów reakcji osiąga się przez traktowanie mieszaniny poreakcyjnej w temperaturze pokojowej wodno-alkoholowym roztworem siarczku amonowego, a następnie ogrzewanie mieszaniny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Stwierdzono, że nawet

czyste seleno- Δ^1 -dehydrozwiązki, otrzymywane z normalnie przerabianej mieszaniny produktów reakcji, dają się sposobem według wynalazku przeprowadzić z wydajnością 80–90% w wolne od selenu Δ^1 -dehidropochodne sterydowe.

W tym celu surową mieszaninę produktów dehydrogenacji, zawierającą selenohydrozwiązki sterydowe poddaje się działaniu nadmiarem siarczku amonu w roztworze wodnoalkoholowym w stosunku do substratu, w ciągu 10 godzin, a następnie ogrzewa do temperatury wrzenia w ciągu 2–3 godzin. Po odpędzeniu większej części alkoholu, do pozostałości dodaje się chlorek etylenu lub chloroform i odsąca wytrącony selen. Z ekstraktów chlorku metylenu lub chloroformu wyosobnia się uwolnione od selenu Δ^1 -dehidropochodne sterydowe.

Według wynalazku stosuje się najkorzystniej 20–30 części wagowych 20–25%-owego roztworu siarczku amonu na 1 część wagową substratu wziętego do reakcji.

Przykład I. Otrzymywanie 17 (α)-metylo- Δ^1 -dehydrotestosteronu. 50 g 17 (α)-metylotestosteronu rozpuszcza się w 335 ml odwodnionego III-rzędowego alkoholu butylowego, dodaje 10 ml bezwodnego kwasu octowego i ogrzewa do temperatury 70 °C. W temperaturze tej w czasie mieszania, w atmosferze azotu wkrapla się do roztworu w ciągu 14 godzin roztwór 33,33 g dwutlenku selenu w 667 ml III-rzędowego alkoholu butylowego. Ogrzewanie kontynuuje się jeszcze w ciągu 10 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość o konsystencji żywicy rozpuszcza się w 1500 ml alkoholu etylowego i dodaje 1500 ml roztworu siarczku amonowego, przygotowanego przez wysycenie siarkowodorem 20%-owej wody amoniakalnej. Mieszaninę pozostawia się na 10 godzin w temperaturze pokojowej, po czym 3 godziny ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie większą część alkoholu odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 500 ml chlorku etylenu. Po wymieszaniu całość przesącza się w celu usunięcia osadu selenu i rozdziela od siebie dwie warstwy. Górną warstwę zawierającą związki nieorganiczne przemywa się 3-krotnie chlorkiem etylenu (po 500 ml), zbierając oddzielnie ekstrakty. Roztwory chlorku etylenu przemywa się następnie 20%-owym roztworem siarczku amonowego (4–5 razy po 300 ml) do zaniku zabarwienia warstwy wodnej, używając każdej porcji roztworu siarczku do przemycia kolejno roztworów chlorku etylenu począwszy od najbardziej stężonego. W taki sam sposób przemywa się roztwory organiczne każdorazowo po 300 ml odczynnika najpierw 3-krotnie 2n roztworem wodorotlenku sodowego, następnie 3-krotnie 2n roztworem kwasu siarkowego i w końcu 3-krotnie 10%-owym roztworem siarczku amonowego. Przemyte ostatecznie roztwory organiczne łączy się

razem, osusza bezwodnym siarczanem magnezowym i filtruje przez tlenek glinu (50 g). Rozpuszczalnik odpędza się całkowicie pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i eteru naftowego lub octanu etylu i eteru naftowego. Ostatecznie uzyskany czysty produkt z wydajnością około 70% posiada temperaturę topnienia 168–170 °C; (α)_D²⁰ = 0°.

Przykład II. Otrzymywanie octanu Δ^1 -dehydrotestosteronu. 5 g octanu selenotestosteronu rozpuszcza się w 100 ml etanolu, dodaje 100 ml roztworu siarczku amonowego, miesza i pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu 10 godzin. Następnie roztwór ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin i odparowuje alkohol pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 100 ml chloroformu, wytrząsa i odfiltrowuje selen. Po oddzieleniu warstwy organicznej, warstwę wodną przemywa się 3-krotnie po 100 ml chloroformu. Oddzielnie zebrane wyciągi chloroformowe przemywa się kolejno jak w przykładzie I, 2n roztworem wodorotlenku sodowego, 2n roztworem kwasu siarkowego i nasyconym w temperaturze pokojowej roztworem siarczku amonowego. Połączone roztwory chloroformowe osusza się bezwodnym siarczanem magnezowym, odsąca sól i oddestylowuje rozpuszczalnik na łaźni wodnej, najpierw pod zwykłym, a w końcu pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt reakcji poddaje się krystalizacji z alkoholu lub mieszaniny acetonu i eteru naftowego. Barwne zanieczyszczenia usuwa się przez filtrację roztworu acetonowego przez warstwę tlenku glinowego (10 g) i węgla aktywnego (1 g). Po rekrystalizacji uzyskuje się octan Δ^1 -dehydrotestosteronu z wydajnością około 80%, o temperaturze topnienia 158–160 °C i (α)_D²⁰ = 28° (w chloroformie).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób oczyszczania 17 (α)-metylo- $\Delta^1,4$ -androstadien-3-onu oraz innych 3-keto- $\Delta^1,4$ -dienów sterydowych od związków selenu, **znamienny tym**, że surową mieszaninę produktów dehydrogenacji, zawierającą selenodehydrozwiązki sterydowe poddaje się odselenowaniu za pomocą nadmiaru siarczku amonowego w roztworze wodnoalkoholowym, najpierw w temperaturze pokojowej w ciągu około 10 godzin, a następnie w temperaturze wrzenia roztworu w ciągu 2–3 godzin, odpędza większą część alkoholu, dodaje chlorek etylenu lub chloroform, w celu wyekstrahowania Δ^1 -dehidropochodnych, które po odsączeniu wytrąconego selenu, wyosobnia się w znany sposób.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się najkorzystniej 20–30 części 20–25%-owego roztworu siarczku amonu na 1 część wagową substratu wziętego do reakcji.