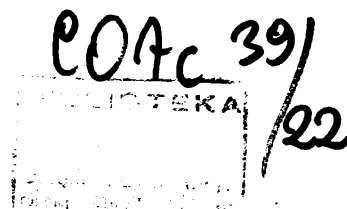


Opublikowano dnia 1 sierpnia 1958 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 41503

Kl. 12 o, 25/02

Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne
Przedsiębiorstwo Państwowe^{x/}
Jelenia-Góra, Polska

Sposób wytwarzania stilbestrolu

Patent trwa od dnia 28 listopada 1957 r.

Opisane dotychczas w literaturze światowej metody syntezy stilbestrolu wymagają stosowania trudno dostępnych surowców i licznych dość skomplikowanych operacji /np.: E.C.Dodds, L.Goldberg, W.Lawson, R.Robinson, Nature, 1938, 141, 247 - S.Kuwada, Y.Sasagawa, Chem.Zbl., 1940, II, 46 - S.Kuwada, Y.Sasagawa, M.Nisikawa, Chem.Zbl., 1941, II, 332 - A.L.Wilds, W.Biggestaff, J.Am.Chem.Soc., 1945, 68, 789 - M.S.Kharasch, Chem.Abstr., 1946, 3235, Chem.Zbl., 1947, 76, Chem.Abstr., 1949, 1916 - K.Sisido, H.Nozaaki, J.Am.Chem.Soc., 1948, 70, 776/.

W przemyśle szerokie zastosowanie znalazła metoda Dodds'a i współpracowników, bazująca na aldehydzie anyżowym, jako surowcu wyjściowym. Nowsze metody /E.Adler, G.J.Gie, H.von Euler, Chem.Zbl., 1947, 1681 - Hoffman - La Roche, Chem.Abstr. 1948, 3435 - S.Dongorozi, M.Cierja, Rev.Chim., 1955, 11, 599/ zalecają stosowanie jako surowca wyjściowego do syntezy stilbestrolu p-hydroksypropiofenonu ze względu jednak na trudności związane z otrzymaniem

^{x/} Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są
inż. Józef Wajcht, mgr Feliks Gondorowicz i inż. Albert Stachowiak

niem tego związku /H.W.Perkin, J.Chem.Soc., 1889, 55, 547 - Goldzweig, A.Kaiser, J.Prakt.Chem., 1891, 43, 86 - Cox, J.Am.Chem.Soc., 1927, 49, 1028 - Hartung, Munch, Miller, Crossley, J.Am.Chem.Soc., 1931, 53, 4149 - Auwers, Pötz, Noll, Liebigs Ann.Chem., 1938, 535, 228 - N.P. Buu Hor, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas, 1949, 68, 759 - Nakadzawa, Kusuda, J.Pharm.Soc. Japan, 1955, 75, 257/ nie znalazły one dotąd praktycznie zastosowania przemysłowego.

Sposób według wynalazku umożliwia stosowanie p-hydroksypropiofenonu w skali przemysłowej do syntezy stilbestrolu, dzięki prostej i wydajnej metodzie otrzymywania tego półproduktu. Stwierdzono, że kondensacja kwasu propionowego z fenolem przebiega z wysoką wydajnością, jeżeli jako czynnik kondensujący zastosuje się mieszaninę tlenochloru fosforu z bezwodnym chlorkiem cynkowym. Kondensację prowadzi się w temperaturze poniżej 60°C, najkorzystniej w temperaturze 55-60°C.

Dalej stwierdzono, że dzięki odpowiednio prowadzonej redukcji p-hydroksypropiofenonu można znacznie zwiększyć wydajność końcowego produktu syntezy, a więc stilbestrolu. Dotychczas p-hydroksypropiofenon redukowano przez stopniowe wprowadzanie amalgamatu sodowego do roztworu p-hydroksypropiofenonu w ługu sodowym. Według wynalazku p-hydroksypropiofenon rozpuszcza się w około 2 normalnym ługu sodowym i wprowadza jednorazowo na amalgamat sodowy, po czym całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. W wyniku redukcji powstaje 3,4-dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-3,4-diol, który według znanych sposobów syntezuje się do stilbestrolu. Dalszy proces przebiega więc następująco: 3,4 dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-3,4-diol oddziela się od rtęci, rozpuszcza w podwyższonej temperaturze, wytrąca ponownie za pomocą kwasu octowego, odsącza, przemywa i poddaje przegrupowaniu pinakolinowemu przez ogrzewanie z mieszaniną kwasu octowego, bezwodnika kwasu octowego i kwasu siarkowego. Po oddestylowaniu kwasu octowego wytrąca się przez dodanie lodu dwuocetan 4,4-dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-3-onu, który redukuje się następnie sodem i alkoholem n-butylovym. Do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się wodę i oddestylowuje mieszaninę butanolu z wodą. Z pozostałego alkalicznego roztworu wytrąca się 4,4-dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-301 przez zakwaszenie kwasem octowym. Produkt reakcji rozpuszcza się w acetonie, odsącza od octanu sodowego i traktuje stężonym kwasem solnym. Zachodzi przy tym przegrupowanie retropinakolinowe i otrzymuje się stilbestrol, który oddziela się od produktów ubocznych przy użyciu odwodnionego etanolu i krystalizuje z tegoż rozpuszczalnika otrzymując produkt o wysokiej czystości.

Według wynalazku produkty reakcji powstałe w pośrednich stadiach wytwarzania stilbestrolu nie muszą być wyodrębnione w postaci czystej. Zanieczyszczenie usuwa się ze stilbestrolu przez jego krystalizację z odwodnionego etanolu.

P r z y k ł a d. 2500 ml kwasu propionowego, 3220 g czystego fenolu, 2500 ml tlenochlorku fosforu i 4740 g bezwodnego chlorku cynkowego ogrzewa się w temperaturze 55 - 60°C, przy czym wydzielający się chlorowódz jest zaabsorbowany przez wodę. Reakcję przerywa się przez wkroplenie 3 litrów wody w temperaturze 70-80°C. Produkt reakcji wytrąca się przez wlanie mieszaniny reakcyjnej do 20 litrów wody, a następnie przez rozcieńczenie całości wodą do objętości 40 litrów. Po odsączeniu, przemyciu wodą do reakcji obojętnej, wysuszeniu i oczyszczeniu przez krystalizację z metanolu, otrzymuje się 1600 - 1720 g p-hydroksypropipfenonu o temperaturze topnienia 147 - 150°C.

1660 g p-hydroksypropiofenonu rozpuszcza się w roztworze 540 g wodorotlenku sodowego w 6680 ml wody destylowanej /roztwór 2-n-y./. Otrzymaną mieszaninę wlewa się na rozdrobniony amalgamat sodowy, przygotowany z 380 g sodu i 12070 g rtęci /i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Następnie nie przerywając mieszania, ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu 8 godzin do temperatury 60°-65°C. Zawieszinę soli sodowej 3,4-dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-3,4-diolu oddziela się od rtęci, ogrzewa do rozpuszczenia i przez zakwaszenie roztworu do pH 5,0 - 5,5 za pomocą 1910 ml kwasu octowego wytrąca się wolny 3,4-dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-3,4-diol, który odsącza się, przemycia wodą i suszy w temperaturze 80-90°C. Otrzymuje się 1440 - 1520 g 3,4-dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-3,4-diolu o temperaturze topnienia 170 - 210°C.

Do 1480 g technicznego 3,4-dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-3,4 diolu dodaje się 6800 ml kwasu octowego i 2220 ml bezwodnika kwasu octowego. Całość ogrzewa się do temperatury 118°C, po czym wkrapla się w ciągu 25 minut mieszaninę 30 ml stężonego kwasu siarkowego i 30 ml kwasu octowego. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny, oddestylowuje 6800 ml kwasu octowego, dodaje do pozostałości 13600 ml lodu i pozostawia do dnia następnego. Po tym czasie powstały osad przemycia się wodą, sączy, znowu przemycia wodą do reakcji obojętnej i suszy w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 1620 - 1660 g dwuocianu 4,4-dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-3-onu.

1640 g technicznego dwuocianu 4,4-dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-3-onu i 16400 ml alkoholu n-butyłowego ogrzewa się do temperatury wrzenia roztworu, po czym dodaje się w ciągu 8 godzin 1230 g sodu, a następnie całość ponownie ogrzewa w ciągu 2 godzin. Do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się 24500 ml wody i oddestylowuje 26000 ml butanolu z wodą. Pozostałość zadaje się 350 g węgla aktywowanego, a następnie sączy. Przesącz zakwasza się do pH 5,0 - 5,5 przez dodanie około 3240 ml kwasu octowego. Po oziębieniu oddziela się powstały 4,4-dwu-/p-oksyfenilo/-heksan-3-01, przemycia wodą i pozostawia do częściowego wysuszenia w temperaturze pokojowej.

Otrzymany surowy produkt rozpuszcza się w 7000 ml acetonu, pozostawia w spokoju na okres 1/2 godziny i odsącza wydzielający się osad.

Przesącz oziębia się do temperatury 15°C i zadaje w ciągu 3 godzin mieszając, w temperaturze $15 - 20^{\circ}\text{C}$, 10350 ml stężonego kwasu solnego. Całość pozostawia się w spokoju przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą do reakcji obojętnej i suszy w temperaturze $60 - 70^{\circ}\text{C}$. Otrzymuje się około 770 g technicznego stilbestrolu. Produkt ten oczyszcza się przez krystalizację z odwodnionego alkoholu etylowego. Otrzymuje się 420 - 660 g stilbestrolu o temperaturze topnienia $169 - 172^{\circ}\text{C}$.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania stilbestrolu przez kondensację kwasu propionowego z fenolem, redukcję otrzymanego p-hydroksypropiofenonu do 3,4-dwu-/p-oksyfenylo/-heksan-3,4-diolu, przegrupowanie pinakolinowe tego ostatniego do 4,4-dwu-/p-acetooksyfenylo/-heksan-3-onu, który redukuje się do 4,4-dwu-/p-oksyfenylo/heksan-3-olu i przegrupowuje do stilbestrolu, znamienny tym, że kondensację kwasu propionowego z fenolem przeprowadza się stosując jako czynnik kondensujący mieszaninę tlenochlorku z bezwodnym chlorkiem cynkowym, a redukcję p-hydroksypropiofenonu prowadzi się przez jednorazowe wprowadzenie roztworu p-hydroksypropiofenonu w ługu sodowym na amalgamat sodowy, po czym dalsze stadia syntezy przeprowadza się według znanych sposobów, jednak bez wyodrębnienia czystych produktów reakcji, a otrzymany ostatecznie stilbestrol oczyszcza się przez krystalizację z odwodnionego etanolu.
2. Sposób według zastrz. 1 znamienny tym, że reakcję kondensacji kwasu propionowego z fenolem prowadzi się w temperaturze poniżej 60°C , najkorzystniej w temperaturze $55 - 60^{\circ}\text{C}$.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że p-hydroksypropiofenon redukuje się w roztworze około 2-normalnego wodorotlenku sodowego.

J e l e n i o g ó r s k i e Z a k ł a d y
F a r m a c e u t y c z n e
P r z e d s i ę b i o r s t w o
P a ń s t w o w e