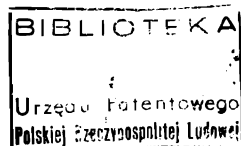


COFe 169/00



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 47345

Kl. 12 o, 25/02
Kl. internat. C 07 c

Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa“*)

Jelenia Góra, Polska

Sposób odbudowy bocznego łańcucha steroli, nie posiadających w tym łańcuchu wiązań podwójnych

Patent dodatkowy do patentu nr 42162

Patent trwa od dnia 17 lutego 1962 r.

W opisie patentowym nr 42162 podano sposób prowadzenia reakcji odbudowy steroli takich, jak cholesterol lub β -sitosterol na octan androstenolonu, stanowiący zasadniczy półprodukt do syntezy hormonów sterydowych, zwłaszcza hormonów płciowych. Według tego patentu proces odbudowy prowadzi się w dwóch stadiach — utleniania i odbromowania, przy czym w pierwszym stadium octan dwubromosteroli rozpuszcza się w chlorku etylenu nie zawierającym kwasu octowego i roztwór traktuje mieszaniną chromową zawierającą równoważną w stosunku do CrO_3 ilość kwasu siarkowego i kwas octowy i w celu zapobieżenia zbyt daleko posuniętej odbudowie stosuje się niewielką temperaturę oraz dodatek soli glaubeńskiej zmniejszającej aktyw-

ność kwasu siarkowego, zaś drugie stadium — odbromowania prowadzi się w znany sposób.

Obecnie stwierdzono, że sposób ten można dalej ulepszyć, zmniejszając równocześnie zużycie rozpuszczalników oraz pracochłonność tego procesu i zwiększając bezpieczeństwo pracy.

Okazało się, że można prowadzić proces odbudowy stosując dwukrotnie większe stężenie substratu reakcji — octanu dwubromo-cholesterolu lub octanu dwubromo-sitosterolu — bez obawy, że nastąpi wytrącenie bezwodnika chromowego z mieszaniny aceto-chromowej w stadium utleniania, jeżeli w stadium tym zmieni się kolejność dozowania składników tej mieszaniny a mianowicie do roztworu octanu dwubromku steroli w chlorku etylenu doda uwodniony siarczan sodowy oraz wodny roztwór bezwodnika chromowego a następnie wkropi roztwór kwasu siarkowego w kwasie octowym, zaś stadium odbromowania przeprowadzi przed usu-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr Przemysław Lenkowski i mgr Mieczysław Medoń.

nięciem chlorku etylenu z mieszaniny po utlenianiu, zawierającej również kwas octowy.

Wykonanie procesu odbromowania zaraz po reakcji utleniania jest korzystne z tego względu, że 5,6-dwubromki sterydowe są nietrwałe i z tego powodu oddestylowywanie chlorku etylenu z zawierającego je roztworu musiało się odbywać dotychczas z wielkimi ostrożnościami (destylacja pod zmniejszonym ciśnieniem w możliwie niskiej temperaturze). Związane z tym były również znaczne straty rozpuszczalnika.

Dzięki sposobowi według wynalazku umożliwione ponadto zostało zupełne wyeliminowanie benzenu z procesu technologicznego i zastąpienie go chlorkiem etylenu, co zmniejsza wybitnie zagrożenie pożarowe oddziały produkcyjnego.

Do utworzenia mieszaniny acetochromowej stosuje się kwas octowy w ilości 5—15-krotnej w stosunku do użytego sterolu oraz równoważną w stosunku do CrO_3 ilość kwasu siarkowego.

Przykład. 45,8 kg octanu dwubromocholesterylu lub równoważną ilość octanu dwubromo- β -sitosterylu rozpuszcza się w 120 l chlorku etylenu i dodaje 55,2 kg drobnokrystalicznej soli glauberskiej ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$). Wlewa się następnie wodny roztwór 84 kg bezwodnika chromowego w 95 l wody. Po ochłodzeniu mieszaniny do około 0°C dozuje się roztwór 67 l stężonego kwasu siarkowego w 180 l kwasu octowego lodowatego.

Dozowanie roztworu kwasu siarkowego trwa 8—12 godzin, przy czym temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się w granicach od minus 5 do minus 10°C przez przepływ solanki w płaszczu reaktora. Następnie przerywa się chłodzenie, wskutek czego przy ciągłym mieszaniu temperatura wzrasta (ciepło reakcji) w ciągu 4—8 godzin do $15\text{--}18^\circ\text{C}$. Po dalszych 6 godzinach mieszania w tej temperaturze zatrzymuje się mieszadło i po 6 godzinach rozwarstwiania się cieczy, ściąga się roztwór organiczny z nad osadu soli nieorganicznych. Osad soli rozpuszcza się w wodzie o temperaturze $25\text{--}30^\circ\text{C}$ i poddaje ekstrakcji chlorkiem etylenu w celu wylugowania z niego reszty związków sterydowych. Ekstrakty te dołącza się do ściągniętego z nad osadu roztworu poreakcyjnego. Do roztworu tego dodaje się powoli i chłodząc 30 l alkoholu etylowego lub metanolu, a następnie 12 kg węgla sodowego. W celu odbromowania zawartych w roztworze 5,6-dwubromków sterydowych dozuje się do niego w ciągu 2 godzin 36 kg pyłu cynkowego i miesza przez 4 godziny. Następnie odsąca się osad cynku i soli

nieorganicznych i w celu oddzielenia powstałych po utlenieniu produktów sterydowych zawierających grupy karboksylowe, miesza roztwór dwuchloroetanowy z roztworem wodnym wodorotlenku sodowego (22 kg NaOH w 300 l wody).

Dolną warstwę organiczną oddziela się, a roztwór wodny poddaje ekstrakcji za pomocą chlorku etylenu (3×60 l).

Po osuszeniu roztworu dwuchloroetanowego odparowuje się rozpuszczalnik pod zwykłym ciśnieniem i z pozostałej frakcji ketonowych produktów odbudowy cholesterolu wytrąca się w zwykły sposób semikarbazony octanu androstenolonu. Otrzymuje się 3,3 kg semikarbazonu, który dalej zostaje przerobiony na octan androstenolonu.

Wyizolowaną podczas przeróbki produktów utlenienia sterolu frakcją tak zwanych kwasów cholenowych przerabia się w znany sposób na ester metylowy kwasu 3-hydroksyetyocholenowego, uzyskując go z wydajnością około 1% w przeliczeniu na sterol.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób odbudowy bocznego łańcucha steroli nie posiadających w tym łańcuchu wiązań podwójnych według patentu nr 42162, obejmujący stadium utleniania i odbromowania, znamienny tym, że w stadium utleniania do roztworu octanu dwubromosteroli w chlorku etylenu dodaje się uwodniony siarczan sodowy oraz wodny roztwór bezwodnika chromowego a następnie wkrapla roztwór kwasu siarkowego w kwasie octowym, po czym po zakończeniu tego procesu otrzymany produkt poddaje się odbromowaniu przed usunięciem chlorku etylenu z mieszaniny zawierającej również kwas octowy.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do mieszaniny acetochromowej stosuje się kwas octowy w ilości 5—15-krotnej w stosunku do wagi użytego sterolu.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do roztworu octanu dwubromo-sterolu w chlorku etylenu, zawierającego wodny roztwór bezwodnika chromowego, dozuje się roztwór, równoważnej w stosunku do CrO_3 ilości kwasu siarkowego w kwasie octowym.

Jeleniogórskie

Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy