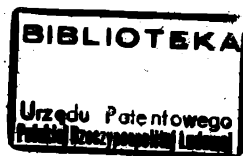


Cofc 167/38



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44576

Kl. 12 o, 25/04

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wydzielania androstenolonu z produktów utleniania octanu dwubromocholesterolu

Patent trwa od dnia 21 grudnia 1959 r.

Przejsie z cholesterolu otrzymywanego w skali przemysłowej z tkanek zwierzęcych do grupy androgenów stanowiących ważne hormony polega na utlenieniu łańcucha alifatycznego. Utlenianie to prowadzone bezwodnikiem kwasu chromowego wymaga zabezpieczenia grupy hydroksylowej przez acetylowanie oraz podwójnego wiązania przez bromowanie. Wobec tego utlenianiu poddaje się dwubromoacetylocholesterol. Przez wyekstrahowanie z masy reakcyjnej substancji organicznej organicznym rozpuszczalnikiem oraz związanie zawartych w niej kwasów przy pomocy alkaliów otrzymuje się frakcję neutralną, która poddaje się odbromowaniu. Otrzymany projekt reakcji jest mieszaniną różnych związków, zawierającą octan androstenolonu. Dalsze zadanie polega na przeróbce tej frakcji w celu otrzymania z niej androstenolonu, który sam przez się jest fizjo-

logicznie czynny i służy do wytwarzania innych związków pokrewnych, a zwłaszcza testosteronu. W celu wyodrębnienia octanu androstenolonu zawartego w tej mieszaninie działa się na nią znanymi odczynnikami, aby keton przeprowadzić w hydrazon, semikarbazon lub tiosemikarbazon, które to produkty można z mieszaniny wykrystalizować. Wszystkie znane sposoby dają bardzo małą wydajność czystego androstenolonu i są trudne do przeprowadzenia, co powoduje, że w całym łańcuchu reakcji od cholesterolu do androgenów, ogniwem szczególnie trudnym związanym z dużymi stratami jest wyosabnianie androstenolonu lub jego octanu z mieszaniny związków.

Wynalazek polega na wyosabnianiu z odbromowanej frakcji neutralnej produktów utleniania octanu bromocholesterolu, androstenolonu lub jego octanu w postaci oksymów. Przy odpowiednim doborze rozpuszczalników można uzyskać z dużą wydajnością krystaliczny oksym androstenolonu lub jego octanu. Dalsza przeróbka oksymu na

*) Właściciel patentu oświadczył, iż twórcą wynalazku jest mgr Jerzy Wicha.

keton jest znana. Ponadto okazało się, że w reakcjach, w których produktem jest androstenolon, można androstenolon zastąpić oksymem np. w redukcji do androstendiolu można wyjść z oksymu androstenolonu. Sposób wyosabniania androstenolonu przez wytrącanie oksymów androstenolonu, bądź jego octanu nie jest znany, a nawet istnieje w literaturze wzmianka (E. B. Herzberg, Journ. Organ. Chem. 3, 542, 1948), że właściwości oksymów tak się mało różnią od właściwości samych ketonów, iż oksymy nie są przydatne do wydzielania androstenolonu.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że wbrew temu mniemaniu można wykorzystać oksymy jako produkty pośrednie w procesie wydzielania androstenolonu, gdyż wskutek ich niewielkiej rozpuszczalności w rozpuszczalnikach, które stosuje się w sposobie według wynalazku, uzyskuje się doskonałą krystalizację oksymów.

Sposób według wynalazku polega na działaniu hydroksylaminą lub jej solą na odbromowaną frakcję neutralną produktów utleniania dwubromocholesterolu, stosując jako środowisko reakcji rozpuszczalnik, z którego utworzony oksym wydziela się w postaci krystalicznej. Zależnie od doboru rozpuszczalnika i kolejności postępowania można w sposób według wynalazku wyodrębnić z mieszaniny oksym octanu androstenolonu, a ten po wyodrębnieniu zmydlać do oksymu androstenolonu lub można od razu otrzymywać oksym androstenolonu. W celu wydzielania oksymu octanu androstenolonu stosuje się jako rozpuszczalnik stanowiący środowisko reakcji mieszaninę pirydyny z etanolem w stosunku 4:1. Z tego środowiska krystalizuje oksym octanu androstenolonu z dużą wydajnością w miarę powstawania. W celu wydzielania oksymu androstenolonu stosuje się jako rozpuszczalnik metanol. Do roztworu dodaje się wodorotlenku potasowego również w roztworze metanolem w celu zmydlenia octanu. Przy tym obojętna jest kolejność przeprowadzania reakcji. Można wodorotlenek potasowy dodawać przed dodaniem hydroksylaminy i przeprowadzać zmydlenie octanu przed utworzeniem oksymu, albo można wodorotlenek potasowy dodawać po dodaniu hydroksylaminy i zmydlać octan już utworzonego oksymu. W jednym i w drugim przypadku otrzymuje się osad krystaliczny octanu androstenolonu w miarę powstawania tego związku, który jest bardzo mało rozpuszczalny w metanolu. Przy tym nie ma obawy wytrącenia niezmydlonego oksymu octanu androstenolonu, gdyż ten jest w metanolu doskonale rozpuszczalny.

Trzy przykłady ilustrują sposób według wynalazku, wykonany w odmianach różniących się kolejnością postępowania i doбором rozpuszczalnika.

Przykład I. Do roztworu 1 g odbromowanej frakcji neutralnej produktu utlenienia octanu dwubromocholesterolu w 5 ml mieszaniny pirydyny z etanolem w stosunku objętościowym 4:1 dodano 0,5 g chlorowodoru hydroksylaminy. Po rozpuszczeniu hydroksylaminy mieszaninę reakcyjną pozostawiono do krystalizacji. Następnego dnia odsączono krystaliczny osad. Otrzymano oksym octanu androstenolonu w ilości 0,4 g po wysuszeniu w próżni. Temperatura topnienia wynosiła 142—148°C.

Otrzymany produkt rozpuszczono w 3 ml wrzącego metanolu i dodano 0,1 g wodorotlenku potasowego. Po około 10 minutach wrzenia wydzielił się gęsty osad. Osad ten odsączono, przemyto małą ilością metanolu i wysuszono w próżni. Otrzymano w ten sposób 0,31 g oksymu androstenolonu, o temperaturze topnienia 191—193°C.

Przykład II. Do roztworu 5 g frakcji jak wyżej w 10 ml metanolu dodano octan hydroksylaminy otrzymany przez roztrącenie 2,5 g trójwodnego octanu sodowego z 1,25 g chlorowodoru hydroksylaminy i rozpuszczony w 12 ml metanolu. Mieszaninę ogrzano do wrzenia utrzymywano w tej temperaturze przez godzinę oraz przesączono na gorąco. Do wrzącego, klarownego roztworu dodawano porcjami 2 g wodorotlenku potasowego rozpuszczonego w 12 ml mieszaniny metanolu z wodą w stosunku objętościowym 10:2. Wydzielony osad przesączono po ostygnięciu, przemyto metanolem, benzenem i ponownie metanolem oraz metanolem rozcieńczonym równą objętością wody, a następnie wysuszono w próżni. Otrzymano w ten sposób 2,1 g oksymu androstenolonu, o temperaturze topnienia 192—193°C.

Przykład III. Do roztworu 5 g frakcji jak wyżej, w 10 ml metanolu dodano w temperaturze wrzenia roztwór 2 g wodorotlenku potasowego w 12 ml mieszaniny metanolu z wodą w stosunku objętościowym 10:2. Prowadzono zmydlenie w ciągu 45 minut, przesączono na gorąco i wdroplono roztwór 1,25 g chlorowodoru hydroksylaminy w 12 ml metanolu oraz ogrzewano do wydzielania gęstego krystalicznego osadu. Po ochłodzeniu mieszaniny osad odsączono, przemyto i wysuszono jak wyżej. Otrzymano 2,5 g oksymu androstenolonu, o temperaturze 192—193°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wydzielania androstenolonu z produktów utleniania dwubromocholesterolu, znamienny tym, że na frakcję neutralną odbromowaną działa się solą hydroksylaminy i z mieszaniny reakcyjnej wydziela się androstenolon w postaci oksymu octanu androstenolonu lub oksymu androstenolonu, stosując jako środowisko reakcji rozpuszczalnik organiczny, z którego dany oksym krystalizuje.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w celu wydzielenia androstenolonu w postaci oksymu androstenolonu jako rozpuszczalnik stosuje się mieszaninę pirydyny z etanolem.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w celu wydzielenia androstenolonu w postaci oksymu androstenolonu jako rozpuszczalnik stosuje się metanol przeprowadzając zmydlenie wodorotlenkiem sodowym lub potasowym w tym samym środowisku przed lub po dodaniu soli hydroksylaminy.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: mgr inż. Witold Hennel,
rzecznik patentowy