

198872



198872

MEMORIA DESCRIPTIVA

PATENTE DE INVENCION.

PAIS : ESPAÑA.

DURACION : 20 AÑOS.

OBJETO : "UN PROCEDIMIENTO PARA AISLAR COLESTERINA".

=====

A nombre de : ORGANON LABORATORIES LIMITED.

Domiciliada en : LONDRES, Lancaster Place.

Nacionalidad : INGLESA.

198872

20



El presente invento se refiere a un procedimiento nuevo y mejorado para el aislamiento de coles-
terina (que es un material importante para la fabricación de hormonas sexuales) a partir de los componentes no saponificables de la grasa de la
5 lana, conocidos como alcoholes céreos de la lana.

El objeto principal del invento es el de crear un procedimiento para la separación de coles-
terina de los alcoholes céreos de la lana por el cual, en comparación con los procedimientos conocidos, puede obtenerse un rendimiento todavía ma-
10 yor de coles-terina en un estado de alta pureza. Otra ventaja es el aislamiento de iso-coles-terina en cantidades sustancia-
les y de gran pureza.

De acuerdo con el presente invento, un procedimiento para la separación de coles-terina a partir de los alcoholes céreos
15 de la lana, comprende separar iso-coles-terina sustancialmente libre de coles-terina por cristalización de la iso-coles-terina desde una mezcla de benceno o sus homólogos inferiores y meta-
nol, y purificar luego la coles-terina de las impurezas céreas por cristalización selectiva desde un simple ácido graso tal
20 como el acético o disolución selectiva de la impureza por un ácido graso simple, en cualquier caso en condiciones de tempe-
ratura cuidadosamente reguladas..

Al llevar a la práctica el presente invento, los alcoholes céreos se funden a unos 60° C. y se disuelven en 2 1/2 volúme-
25 nes de una mezcla de benceno (o sus homólogos inferiores, tales como el tolueno o el xilol) y metanol y se dejan enfriar, momen-
to en que la iso-coles-terina se separa en finas agujas.

198872



existir presumiblemente en la forma de una solución sobresaturada. Por tanto al enfriar gradualmente la masa de coles-
60 terina, cristaliza, siendo preferiblemente facilitada esta acción por
siembra, quedando virtualmente terminada la cristalización a
30-31° C., por debajo de cuya temperatura es depositada la im-
pureza. Esta última temperatura variará ligeramente de tanda a
65 tanda. De hecho, la cristalización comienza a unos 50° C. de
modo que puede usarse una temperatura final más alta si puede
ser tolerado un rendimiento menor de la coles-
terina deseada. Análogamente, en el proceso de disolución selectiva, al elevar
la temperatura a unos 5 a 31° C., el residuo céreo se disuelve
70 mientras que la coles-
terina deseada queda virtualmente inafec-
tada: de hecho, la temperatura podría ser elevada a tanto como
45° C. si puede tolerarse un rendimiento menor. Puede decirse
sin embargo, que un rendimiento comercialmente ventajoso se ob-
tiene si la temperatura oscila dentro de la gama de 30 a 35° C.
aplicándose ello tanto para la cristalización selectiva de la
75 coles-
terina deseada como para la disolución selectiva de la im-
pureza. Este rendimiento es mayor que el posible por cualesquie-
ra otros procedimientos conocidos y la coles-
terina es de alto
estado de pureza. Este procedimiento tiene también la ventaja
de que las mezclas de reacción ocupan un volumen de poco más de
80 un tercio que el de los procedimientos anteriores, permitiendo
así el tratamiento de tandas mayores.

Los ejemplos siguientes servirán para explicar con más de-
talle el invento.

EJEMPLO I.- 200 kilos de alcoholes céreos de la lana se mezclan
85 con 500 litros de una mezcla de 60% de benceno y 40% de metanol
(v/v), se llevan a ebullición (57° C.) y se someten a reflujo
hasta que la cera se haya disuelto. La mezcla se enfría a 50° C.

198872



con agitación y se "siembra" con iso-colesterina dejándola
reposar y enfriar durante los dos días siguientes a una tem-
90 peratura de 30 a 31°. Por el hecho de sembrar con iso-colesterina
y enfriar durante dos días, se forman cristales mayores, lo
cual simplifica en gran medida la filtración. Al tercer día,
la mezcla se filtra al vacío y se recogen los cristales. Si la
filtración se efectúa a una temperatura de más de 30° C., la
95 filtración es rápida, ya que las impurezas ceras no se han se-
parado de la solución. Sin embargo, si la temperatura excede
de 35° C., se pierde coleslerina. El filtrado se destila a
presión atmosférica hasta que la temperatura llega a unos 110°
C.; la cantidad de disolvente recogido en el receptor debe ser
100 de unos 450 a 500 litros; el mismo se devuelve para el nuevo
tratamiento del material de partida. Se recogen dos tandas de
material sólido del alambique y los vestigios finales del disol-
vente se separan en el vacío. El rendimiento de producto bruto
es de 360 kilos de las dos tandas.

105 La purificación del citado producto bruto se efectúa luego
por cristalización selectiva o disolución selectiva y los deta-
lles que siguen se dan como método preferido para tal purifica-
ción ulterior, basada en el método de cristalización selectiva
en condiciones de temperatura cuidadosamente reguladas.

110 En este tratamiento ulterior 360 litros de ácido acético
glacial se mezclan con los 360 kilos de producto bruto y la tem-
peratura se ajusta a unos 60° C. agitándose la mezcla para for-
mar una solución homogénea. La temperatura se reduce a 50° C.
y se añaden siembras de coleslerina. La mezcla se deja enfriar
115 con agitación ocasional, hasta 32° C. durante dos días. Mante-
niendo la temperatura a 32° C., las masas cristalinas se frag-
mentan y el material sólido se separa por filtración a una tem-

198872 20



peratura mantenida a unos 32-35° C., para impedir la separación de cera. La coles-
120 se lava con 150 litros de ácido acético a 32° C. y se seca en el vacío. Rendimiento en esta fase: 60 a 80 kilos.

Si se desea, la purificación ulterior puede efectuarse por recristalización desde alcohol desnaturalizado industrial. Los mencionados 60 a 80 kilos del producto sólido se someten a
125 reflujo con 240 litros de alcohol desnaturalizado industrial durante media hora y luego se deja enfriar y cristalizar durante la noche. La coles-
135 terina cristalizada se filtra y lava con alcohol industrial; rendimiento final: 60 a 70 kilos; p.f, 148-149° C. Rotación específica en cloroformo: - 39°.

130 EJEMPLO II.- Un kilo de alcoholes céreos de la lana se disolvió en 2 y 1/2 litros de una mezcla de metanol y benceno que contenía 40% de metanol, realizándose la disolución a ebullición. Después de enfriar durante la noche a 20° C., la iso-coles-
135 terina (72 gr.) se separó por filtración y se lavó con 100 c.c. de la mezcla metanol-benceno. El filtrado se destiló a sequedad y el residuo se disolvió en un litro de ácido propiónico. Luego se dejó que la solución se enfriara lentamente, con agi-
140 tación ocasional, a 30° C. durante 4-5 horas. La coles-
145 terina que cristalizó se separó por filtración y se lavó con un poco de ácido propionico, luego con agua y se secó.

Rendimiento: 185 gr.; p.f. 146-47° C.

EJEMPLO III.- Un kilo de alcoholes céreos de la lana se trató como en el ejemplo II para separar la iso-coles-
145 terina, se disolvió en un litro de ácido propionico y se dejó enfriar a la temperatura ambiente durante la noche. La masa sólida se calentó luego lentamente con agitación a 32° C., disolviéndose entonces la cera dejando sin disolver la coles-
145 terina cristalizada.

198872 20



La colessterina se separó por filtración, se lavó con ácido propionico caliente, luego con agua y se secó.

150 Rendimiento: 180 gr.; p.f. 146,5-147,5° C.

EJEMPLO IV.- 500 gr. de alcoholes céreos de la lana se disolvieron en un litro de la mezcla de metanol y benceno que contenía 80% de metanol. La solución se enfrió lentamente a 30° C. se mantuvo a esta temperatura durante dos horas y luego la iso-colessterina cristalizada se separó por filtración y se lavó con 100 c.c. de la misma mezcla de metanol y benceno a 30° C. El rendimiento de iso-colesterol fué de 57 gr. El filtrado, al enfriar a 15° C. deposita un material céreo que puede separarse por filtración si se desea esta cera, pero la filtración es difícil. El filtrado que contiene la cera se destiló a sequedad y el residuo se disolvió en 500 c.c. de ácido acético glacial y se enfrió lentamente a 30° C.; después de haber sido mantenida esta temperatura durante dos horas, los cristales de colessterina se separaron por filtración, se lavaron con un poco de ácido acético glacial a 30°C., luego con agua y se secaron.

155
160
165

Rendimiento: 98 gr.; p.f. 147-148° C.

EJEMPLO V.- Un kilo de alcoholes céreos de la lana, se disolvió en 2 1/2 litros de una mezcla hirviente de benceno-metanol que contiene 40% de metanol. La solución se enfrió lentamente a 20°C. y se mantuvo a 20°C. durante otras 12 horas. La iso-colessterina (60 gr.) se separó luego por filtración y el filtrado se destiló a sequedad y el residuo se disolvió en un litro de ácido acético glacial, se sembró con colessterina y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, con agitación ocasional. Después de 24 horas, la masa se calentó suavemente a 32°C. con agitación hasta que todo el material céreo se hubo disuelto y los cristales no disueltos de colessterina se separaron por filtración, se lavaron

170
175

19887220 JUL



con un poco de ácido acético glacial a 32°C. y luego con agua. Después de secar, el rendimiento fué de 191 gr., p.f. 147-148,5°C.
180 C. La recristalización desde alcohol desnaturalizado industrial dió 183 gr., p.f. 149-149,5°C.

EJEMPLO VI.- 500 gr. de alcoholes céreos de la lana se disolvieron en una mezcla hirviente de 550 c.c. de tolueno y 450 c.c. de metanol. Después de dejar enfriar a 20°C. durante la noche
185 la iso-colesterina (39 gr.) se separó por filtración y se secó. El filtrado se destiló a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en 500 c.c. de ácido acético glacial. La solución se dejó enfriar lentamente a 30°C., se mantuvo esta temperatura durante 2-3 horas y la coles-
190 terina cristalizada se separó por filtración, se lavó con ácido acético caliente, luego con agua y se secó.

Rendimiento: 96 gr.; p.f. 147-148°C.

EJEMPLO VII.- 500 gr. de alcoholes céreos de la lana se disolvieron en una mezcla hirviente de 500 c.c. de xilol y 500 c.c.
195 de metanol. Después de dejar enfriar a 20°C. durante la noche la iso-colesterina (41,5 gr.) se separó por filtración y el filtrado se destiló a sequedad. El residuo se disolvió en 500 c.c. de ácido acético glacial y la coles-
200 terina se aisló como en el ejemplo VI.

Rendimiento: 93 gr.; p.f. 145,5°C-147,5°C.

Como se ha indicado antes, el invento no se limita específicamente a las gamas de temperatura mencionadas para la cristalización desde ácido acético o propiónico o a la disolución selectiva en el mismo reactivo, aunque a mayores temperaturas, el
205 rendimiento es algo menor.

El ejemplo siguiente ilustra los rendimientos obtenidos.

198872 20 J



210 EJEMPLO.- Cuatro tandas de cera de la lana, consistente cada una en 300 gr., se libertaron de iso-colesterina y se trataron en forma idéntica, en cuanto a la cristalización desde ácido acético, que en el ejemplo I. Las cuatro tandas se cristalizaron a 32, 35, 40 y 45° C. respectivamente.

| | TEMPERATURA DE FILTRACION | RENDIMIENTO, GRAMOS | % |
|-----|---------------------------|---------------------|------|
| | 32° C. | 57,7 | 17,3 |
| | 35 | 41,9 | 12,6 |
| 215 | 40 | 38 | 11,4 |
| | 45 | 26,9 | 8,1 |

N O T A.-
=====

220 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por veinte años, son los siguientes:

225 1^a.- Un procedimiento para separar colessterina de alcoholes céreos de la lana, caracterizado porque la isocolessterina se separa primero por cristalización desde una solución del producto bruto en una mezcla de benceno o sus homólogos inferiores y metanol, y luego la colessterina se separa de las impurezas céreas por cristalización selectiva desde un ácido graso simple, tal como el acético, o por disolución selectiva de la impureza por medio de un ácido graso simple tal como el ácido acético, en cualquier caso en condiciones de temperatura cuidadosamente regulada.

230 2^a.- Un procedimiento para separar colessterina de alcoholes céreos de la lana, caracterizado por disolver los alcoholes en una mezcla de metanol y benceno, tolueno y xilol, cristalizar la isocolessterina desde dicha mezcla, evaporar el disolvente, disolver el residuo sólido en ácido acético o propiónico y cristalizar selectivamente colessterina desde el mismo a una temperatura 235 del orden de 30 a 35° C.



3^o.— Un procedimiento para separar colesteroína de alcoholes
céreos de la lana, caracterizado por disolver los alcoholes en
una mezcla de metanol y benceno, tolueno y xilol, cristalizar
240 isocolesterina desde dicha mezcla, evaporar el disolvente y di-
solver selectivamente impurezas céreas por tratamiento con ácido
acético o propiónico a una temperatura de unos 30 a 35° C. para
efectuar la purificación de la colesteroína.

4^o.— Un procedimiento para separar colesteroína de alcoholes
245 céreos de la lana, caracterizado por disolver el producto bruto
en una mezcla de 20 a 60% de benceno, tolueno o xilol y 80 a 40%
de metanol, enfriar la solución a unos 20 a 30° C. para efectuar
la cristalización de iso-colesteroína, separar esta última, evapo-
rar el disolvente del filtrado y separar colesteroína de impure-
250 zas céreas en el residuo sólido por cristalización selectiva des-
de ácido acético a una temperatura entre 30 y 35° C. o por solu-
ción selectiva de la impureza por ácido acético a una temperatura
de unos 30 a 35° C.

5^o.— Un procedimiento, según se reivindica en cualquiera de
255 los puntos anteriores, en el cual la cristalización de la iso-
colesteroína es facilitada por siembra y por enfriamiento gradual
de modo que se asegure la producción de cristales relativamente
grande.

6^o.— "UN PROCEDIMIENTO PARA AISLAR COLESTERINA", todo tal
260 y conforme se describe en la presente memoria, la cual consta de
261 líneas.

Madrid, 20 de julio de 1.951

ORGANON LABORATORIES LIMITED