

CO 8 C 162/38



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47562

Kl. 12 o, 25/03
Kl. internat. C 07 c

Riedel-de Haën Aktiengesellschaft*)

Seelze k/Hanoweru, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wyodrębniania kwasu hyodezoksycholowego z surowych mieszanin kwasów żółciowych

Patent trwa od dnia 23 maja 1961 r.

Pierwszeństwo: 27 maja 1960 r. dla zastrz. 2, 4, 6

1 lipca 1960 r. dla zastrz. 1, 3, 7 (Niemiecka Republika Federalna)

Wynalazek dotyczy sposobu wyodrębniania kwasu hyodezoksycholowego z surowych mieszanin kwasów żółciowych. Jako surowe mieszaniny wchodzi, przy tym szczególnie w rachubę surowe produkty otrzymywane przez zmydlanie żółci świńskiej. Sposób może być również stosowany do innych surowych mieszanin kwasów żółciowych, zawierających kwas hyodezoksycholowy.

Dotychczas otrzymywano kwas hyodezoksycholowy przez zmydlenie żółci świńskiej, doprowadzenie wartości pH mieszaniny do 8, dodawanie organicznego rozpuszczalnika takiego, jak octan etylu i w końcu obniżenie wartości pH do 5. Z warstwy octanu etylu udaje się

wtedy wyodrębnić kwas hyodezoksycholowy, który zawiera znaczne ilości zanieczyszczeń. Otrzymany kwas w celu oczyszczenia musi być poddany starannej krystalizacji, która przebiega ze stratami. W tych znanych metodach trzeba poza tym utrzymywać bardzo ściśle zarówno temperaturę jak i wartość pH. Oprócz tego ten znany sposób ma tę wadę, że przy stosowaniu octanu etylu jako rozpuszczalnika organicznego daje się on przeprowadzać z wydajnością 2% wagowych substratów w stosunku do użytej żółci świńskiej. Ponieważ octan etylu jest stosunkowo łatwo rozpuszczalny w wodzie, a z drugiej strony ulega hydrolizie, odzyskiwanie rozpuszczalnika jest utrudnione.

Znane jest również wytrącanie kwasem ze zmydlonej żółci świńskiej surowych kwasów żółciowych, odwadnianie ich za pomocą benz-

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Dr Horst Liebig.

zenu i przeprowadzanie w ester metanolowy w roztworze kwasu solnego. Z roztworu benzenowego daje się następnie wyodrębnić związek addycyjny estru kwasu hyodezoksycholowego i benzenu. Sposób ten daje jedynie 1–1,2% wagowych kwasu hyodezoksycholowego w przeliczeniu na żółć świńską. Zamiast benzenu może być również stosowany czterochlorek węgla lub toluen. Niska wydajność, do której prowadzi znana metoda, może zależeć od tego, że stosunek rozpuszczalności stosowanych tam adduktów nie jest korzystny.

Stwierdzono, że możliwe jest wyodrębnienie kwasu hyodezoksycholowego w dobrej wydajności z surowej mieszaniny kwasów żółciowych, a szczególnie ze zmydlonej żółci świńskiej, przez poddanie estryfikacji surowej mieszaniny kwasów żółciowych, powstałą przy tym mieszaninę estrów rozpuszcza się w eterze alkilowym o 4–8 atomach C i dodaje do roztworu aromatycznej aminy o wzorze podanym na rysunku, w którym X_1 , X_2 i X_3 oznaczają wodór i (lub) resztę alkilową, a X_1 i X_2 razem mogą oznaczać przyłączony liniowo pierścień benzenowy. Wytrącający się przy tym związek addycyjny estru kwasu hyodezoksycholowego z aminą (lub) resztą alkilową, a X_1 i X_2 razem mogą oznaczać przyłączony liniowo pierścień benzenowy. Wytrącający się przy tym związek addycyjny estru kwasu hyodezoksycholowego z aminą jest tego rodzaju, że przy rozkładzie adduktu, na przykład przez zmydlanie alkaliem i destylację z parą wodną wydziela się bezpośrednio czysty kwas hyodezoksycholowy. Wydajności są dobre i dają przy użyciu żółci świńskiej 2,4% wagowych kwasu hyodezoksycholowego. W szczególności stosunki rozpuszczalności adduktów estru kwasu hyodezoksycholowego z β -naftyloaminą są bardzo sprzyjające. Prócz tego jest korzystne, że przy rozkładaniu tych adduktów, na przykład przez ogrzewanie do wrzenia z wodnym roztworem ługu sodowego, otrzymuje się przy nieznacznym oziębieniu roztworu β -naftyloaminę w stanie krystalicznym, tak że przez odsączenie można ją wydzielić i ponownie stosować.

Jako aminy aromatyczne do utworzenia adduktów wchodzi w rachubę szczególnie anilina i β -naftyloamina. Mogą być jednak również stosowane alkiłowane aniliny, jak na przykład toluidyna, ksylidyna i odpowiednie etylowe i propylowe homologi oraz 3-alkilo- β -naftyloamina.

Jako eter alkilowy do rozpuszczania mieszaniny estrów nadaje się szczególnie eter dwuizopropylowy. Prócz tego znajduje zastosowanie, eter dwu-n-propylowy, eter dwuetylowy, eter dwu-n-butyłowy, eter dwuizobutyłowy, trzeciorzędowy eter dwuetylowy, dalej odpowiednie mieszane etery alifatyczne o różnych łańcuchach alifatycznych. Możliwe jest również rozcieńczanie eteru alkilowego rozpuszczalnikiem organicznym, który nie miesza się z eterem alkilowym. Jako tego rodzaju rozpuszczalnik organiczny wchodzi w pierwszym rzędzie w rachubę benzen, a prócz tego na przykład ksylen i toluen.

Okazuje się również korzystne takie dobieranie mieszaniny estrów przez dodatek amin aromatycznych, że całkowity ciężar ogólny mieszaniny estrów i rozpuszczalnika wynosi 10–15% wagowych licząc na wprowadzoną żółć świńską lub 1,5 do dwukrotnego ciężaru suchej pozostałości po zmydleniu żółci świńskiej.

Do zmydlania surowych kwasów żółciowych stosuje się alkohole aromatyczne, jak na przykład alkohol etylowy, alkohol propylowy, izopropylowy a szczególnie alkohol metylowy.

Przy zastosowaniu sposobu według wynalazku, wychodząc z żółci świńskiej, zmydla się ją znanymi metodami i następnie roztwór produktu mydlenia odparowuje się, a otrzymaną pozostałość poddaje estryfikacji. Możliwe jest również wytrącenie z roztworu zmydlonego produktu kwasów żółciowych z szeregiem ciał towarzyszących przez dodanie kwasu, oddzielnie fazy wodnej i poddanie pozostałości bezpośredniej estryfikacji.

Przykład I. 2 litry = 2,1 kg żółci świńskiej grzewa się w autoklawie z 250 g 34–35%-owego ługu sodowego w ciągu 5 godzin w temperaturze 135–136°C. Następnie do oziębionego, w zasadzie przezroczystego roztworu dodaje się 340 ml 38%-owego kwasu solnego. Wytrącone powstałe surowe kwasy wraz z substancjami towarzyszącymi wydziela się z roztworu i przemywa powierzchniuowo wodą.

Następnie dodaje się 1,15 litra metanolu, po czym 37,5 g stężonego kwasu siarkowego. Po pozostawieniu na noc dodaje się, mieszając 100 g bezwodnego węglanu potasowego. Wytrącone sole odsąca się i przemywa ponownie 250 ml metanolu. Przesączony roztwór estrów odparowuje się następnie do 430 g. Do pozostałości w kolbie dodaje się 400 ml wody i 400 ml eteru dwuizopropylowego i dobrze miesza. Następnie oddziela się fazę wodną, warstwę eterową przemywa rozcieńczonym roztworem

sody, a następnie wodą. Warstwę eterową suszy się siarczanem sodowym, po czym odparowuje do 278 g. Po dodaniu 20 g aniliny roztwór pozostawia się do krystalizacji. Po dwudniowym staniu odsąca się krystaliczną papkę i przemywa 150 ml eteru dwuizopropylowego zawierającego 2% aniliny.

Pozostałość na filtrze ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1/2 godziny z 190 ml eteru dwuizopropylowego, zawierającego 2% aniliny. Po oziębieniu odsąca się ponownie i dodatkowo przemywa 150 ml eteru dwuizopropylowego, zawierającego anilinę.

Po wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się 64,6 g adduktu kwasu hyodezoksycholowego z aniliną, temperatura topnienia (130) 133—133,5°C.

Do tego adduktu dodaje się 11 g ługu sodowego i 200 ml wody i przepuszcza się przez roztwór parę wodną, aż cała anilina przedestyluje. Następnie wkrapla się do roztworu 290 ml gorącego 1N HCl. Wytrącony kwas hyodezoksycholowy odsąca się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 60—70°C.

Wydajność: 50,13 g kwasu hyodezoksycholowego, temperatura topnienia 197—198°C, licząc na 1 kg wprowadzonej żółci świńskiej = 2,38% wagowych; licząc na 1 liter żółci świńskiej = 2,5 %.

Zamiast opisanego w przykładzie I wytrącania surowych kwasów oraz ciał towarzyszących przez dodatek kwasu, można również odparować alkaliczny zmydlony roztwór, pozostałość przesiać i suszyć w temperaturze 115°C w ciągu 4 godzin. Otrzymaną sól w ilości około 344 g wprowadza się następnie do mieszaniny 1,2 g metanolu i 179 g stężonego kwasu solnego. Po pozostawieniu na noc dodaje się mieszając 41 g bezwodnego węglanu sodowego i następnie przerabia dalej w sposób wyżej podany.

Przykład II. 2 litry = 2,1 kg żółci świńskiej ogrzewa się z 250 g 34—35%-owego ługu sodowego w autoklawie w ciągu 5 godzin w temperaturze 135—136°C. Do ochłodzonego, zasadniczo przezroczystego roztworu dodaje się 340 ml 38%-owego kwasu solnego. Wytrącone powstałe surowe kwasy wraz z ciałami towarzyszącymi wydziela się z roztworu i przemywa powierzchniowo wodą. Następnie dodaje się 1,15 litra metanolu i jeszcze 37,5 g stężonego kwasu siarkowego. Po pozostawieniu na noc dodaje się mieszając 100 g bezwodnego węglanu sodowego. Wytrącone sole odsąca się i przemywa 250 ml metanolu. Przesączony suro-

wy roztwór estrów odparowuje się następnie do 440 g. Do pozostałości w kolbie dodaje się 400 ml wody i 400 ml eteru dwuizopropylowego i dobrze miesza. Następnie oddziela się fazę wodną, warstwę eterową przemywa rozcieńczonym roztworem sody, a potem wodą. Warstwę eterową zagęszcza się do 270 g. Następnie dodaje się 30 g β-naftyloaminy i 50 ml estru dwuizopropylowego. Po 5 godzinach stania powstałą krystaliczną papkę odsąca się, przy czym oleisty składnik, o ile to jest możliwe, odciąga się. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia w ciągu pół godziny z 210 ml eteru dwuizopropylowego. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej ponownie przesąca się i pozostałość przemywa 120 ml eteru dwuizopropylowego. Po wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się 71,8 g adduktu estru metylowego kwasu hyodezoksycholowego i β-naftyloaminy, temperatura topnienia 136—137,5°C. Rozpuszczalność adduktu w temperaturze 23°C:

w eterze dwuizopropylowym	0,39 g/100 ml roztworu
w eterze dwuetylowym	0,82 g/100 ml roztworu.

Przykład III. Żółć świńską zmydla się alkalicznie, jak w przykładzie II w celu rozłożenia wszystkich połączeń estrowych kwasów żółciowych. Następnie przez dodanie kwasu wytrąca się surowe kwasy żółciowe, które w roztworze metanolem przekształca się w estry metylowe. Metanol oddestylowuje się w znacznej mierze. Otrzymuje się pozostałość, zawierającą jeszcze około 40% metanolu. 203 g tej pozostałości, która odpowiada około 1000 kg wprowadzonej do procesu żółci świńskiej, rozpuszcza się w benzenie. Roztwór benzenowy przemywa się wodą, po czym alkalizuje do wartości pH 8,5—9, a następnie zobojętnia. Dodaje się do roztworu benzenowego 14,3 kg β-naftyloaminy (technicznej), 302 kg benzenu oddestylowuje się i bezpośrednio po tym dodaje 38 kg estru dwuizopropylowego. Po ochłodzeniu krystalizuje addukt estru metylowego kwasu hyodezoksycholowego z β-naftyloaminą. Po oczyszczeniu i wysuszeniu jak w przykładzie II otrzymuje się 33,0 kg adduktu.

33,0 kg adduktu ogrzewa się mieszając w ciągu 3 godzin z 190 kg wody i 8,9 kg wodorotlenku potasowego. Następnie rozcieńcza się 145 kg wody. Po pozostawieniu na noc odsąca się wykrystalizowaną β-naftyloaminę. Po oczyszczeniu β-naftyloaminy otrzymuje się z powrotem 7,5 kg β-naftyloaminy, która może być ponownie użyta.

W celu wytrącenia kwasu hyodezoksycholowego dodaje się 130 kg kwasu 5%-owego solnego do otrzymanej przez wyżej opisane rozszczepienie i hydrolizę soli sodowej kwasu hyodezoksycholowego. Urzy ogrzaniu do temperatury około 75°C kwas hyodezoksycholowy koaguluje się i może być wyosobniony. Po przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 23,6 kwasu hyodezoksycholowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wyodrębniania kwasu hyodezoksycholowego z surowych mieszanin kwasów żółciowych, znamieny tym, że surową mieszaninę kwasów żółciowych poddaje się estryfikacji, otrzymaną przy tym mieszaninę estrów rozpuszcza się w eterze alkilowym o 4—8 atomach węgla i dodaje się do roztworu aminy aromatycznej o wzorze podanym na rysunku, w którym X_1 , X_2 i X_3 oznaczają wodór i(lub) resztę alkilową a X_1 i X_2 razem mogą oznaczać przyłączony liniowo pierścień benzenowy, wytrącający się przy tym addukt estru kwasu hyodezoksycholowego z aminą rozkłada się i ester kwasu hyodezoksycholowego zmydla się.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako aminę aromatyczną stosuje się anilinę.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako aminę aromatyczną stosuje się β -nafityloaminę.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że w celu rozpuszczenia mieszaniny estrów stosuje się jako eter alkilowy eter dwuizopropylowy.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że eter alkilowy w celu rozpuszczenia mieszaniny estrów, rozcieńcza się mieszającym się z estrem alkilowym rozpuszczalnikiem organicznym, jak benzen.
6. Sposób według zastrz. 1—5, znamieny tym, że roztwór mieszaniny estrów w eterze przedstawia się tak przez dodatek amin aromatycznych, że ciężar ogólny mieszaniny estrów i rozpuszczalnika wynosi 10—15% wagowych wprowadzonej żółci świńskiej lub 1,5 lub dwukrotny ciężar suchej pozostałości zmydlonej żółci świńskiej.
7. Sposób według zastrz. 1—6, znamieny tym, że zawarte w surowej mieszaninie kwasów żółciowych kwasy żółciowe przeprowadza się w estry metylowe.

Riedel-de Haën
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

