



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.I.1966 (P 112 457)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 18.III.1968

Kl. 12 o, 25/01

MKP C 07 c

171/10

CZYTELNIA

UKD

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Romana Jaworska, mgr inż. Zofia Bury, mgr Henryk Salwa, mgr Maria Malinowska, Adam Skwarek

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania cholestadien-5,7-olu-3

1

Wynalazek dotyczy otrzymywania witaminy D₃, a w szczególności syntezy cholestadien-5,7-olu-3 β , który jest prowitaminą D₃. Cholestadien-5,7-ol-3 β otrzymuje się powszechnie stosowaną drogą przez bromowanie estrów lub eterów cholesterolu w pozycji 7, a następnie odszczepienie bromowodoru z cząsteczki 7-bromosterydu. W wyniku tej reakcji obok związku o wiązaniach nienasyconych w pozycjach 5,7 powstają izomery mające wiązania nienasycone w pozycjach 4,6 lub 6,8 (14).

W zależności od warunków prowadzenia reakcji jeden z izomerów uzyskuje przewagę ilościową. Jeżeli do reakcji dehydrobromowania estrów lub eterów 7-bromocholesterylu użyte są stosowane jako środki dehydrobromujące aminy trzeciorzędowe, jak dwumetyloanilina, kolidyna itp., wydajność cholestadien-5,7-olu wynosi zaledwie 10–40%, natomiast w większej ilości powstaje -4,6-ol.

Z literatury patentowej znane jest użycie aminokwasów oraz alkilofosfitów jako środków wiążących halogenowodor. W reakcji pochodnych 7-bromocholesterylu z tymi związkami we wrzącym ksylenie lub toluenie można otrzymać pochodne cholestadien-5,7-olu z wydajnością powyżej 50%. Wadą tych sposobów dehydrohalogenacji jest duży koszt aminokwasów, toksyczność alkilofosfitów oraz trudność ich regeneracji.

Znane jest również z opisu patentowego nr 50166 stosowanie tlenku etylenu jako środka wiążącego halogenowodor, w wyniku czego otrzymuje

2

się dobre wydajności, jednak sposób ten jest niebezpieczny w skali przemysłowej ze względu na łatwopalność i wybuchowość tego związku.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania cholestadien-5,7-olu-3 β przy zastosowaniu jako środka dehydrohalogenizującego poliamidów, które dotychczas nie były stosowane do odhalogenowodorowania Δ 5-7-bromosterydów, a w danym przypadku okazały się środkami specyficznie nadającymi się do tej reakcji.

Według wynalazku benzoesan 7-bromocholesterylu lub inne estry bądź etery 7-halogenocholesterylu rozpuszcza się w rozpuszczalniku organicznym niepolarnym, takim jak benzen, toluen lub ksylen i ogrzewa do temperatury 80–150° przy mieszaniu ze znacznym nadmiarem proszku poliamidowego, zwłaszcza z polikaprolaktamem w stanie sproszkowanym. Korzystne okazało się stosowanie jako rozpuszczalnika toluenu i prowadzenie reakcji w temperaturze wrzenia tego rozpuszczalnika. Zaletą sposobu według wynalazku jest duża prostota wykonania, mała ilość operacji i wysoka czystość produktu, a przy tym stosunkowo niski koszt środka dehydrohalogenizującego. Środek ten regeneruje się po reakcji bardzo łatwo przez wymycie rozcieńczonym wodnym roztworem alkaliu, a następnie wodą.

W przypadku, jeśli użyje się równocześnie niewielką ilość bezwodnego węglanu sodowego lub innej soli obojętnej metalu alkalicznego lub me-

talu ziem alkalicznych słabego kwasu względnie mieszaniny tych soli, ilość poliamidu można wydatnie zmniejszyć.

Przykład I. 16 g benzoesu 7-bromocholesterylu o czystości 88%, otrzymanego z 15 g benzoesu cholesterylu, rozpuszczono w 130 ml toluenu, dodano 30 g proszku poliamidowego i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przy mieszaniu przez 2,5 godziny. W ciągu tego czasu celem ochrony łatwo rozkładających się na powietrzu produktów i substratów reakcji przepuszczano przez mieszaninę strumień azotu. Następnie odsączono osad poliamidu i przemyto kilkakrotnie toluenem. Przesącz wraz z przemywkami zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia toluenu, następnie dodano 40 ml acetonu i po wymieszaniu pozostawiono na 24 godziny w lodówce w temperaturze około 0°. Wykryształowany osad odsączono, przemyto zimnym acetonem i wysuszone w eksykatorze próżniowym. Otrzymano po wysuszeniu 6 g benzoesu 7-dehydrocholesterylu o temperaturze topnienia 136—138° i $E_{1cm}^{1\%}$ przy λ_{max} 282 $m\mu$ = 240—260, co stanowiło 46,5% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do wrzącej mieszaniny 35 g proszku poliamidowego i polikaprolaktamu, 15 g węgla sodowego bezwodnego i 1 g siarczynu sodowego bezwodnego w 500 ml toluenu wkropiono w ciągu 15 minut, przy silnym mieszaniu, w atmosferze azotu toluenowy roztwór benzoesu 7-bromocholesterylu otrzymanego z 35 g benzoesu cholesterylu i zawartość naczynia reakcyjnego utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,5 godzin. Następnie mieszaninę schłodzono do temperatury 80°, odsączono poliamid wraz z solami nieorganicznymi i przemyto dwukrotnie po 100 ml toluenu, a przesącz wraz z przemywkami zagęszczono pod próżnią w cienkowirowej wyparce próżniowej do około 100 ml i pozostawiono w lodówce w temperaturze 0° w czasie około 12 godzin. Wykryształowany osad odsączono i przemyto 50 ml acetonu. Otrzymano 14,6 g benzoesu 7-dehydrocholesterylu

o czystości 84,5%, co stanowi 35,3% wydajności w stosunku do benzoesu cholesterylu. $E_{1cm}^{1\%}$ przy λ_{max} 282 $m\mu$ = 233.

Przesącz wraz z przemywkami acetonowymi wymrożono w lodówce w ciągu 48 godzin w temperaturze -5°, po czym odsączono, przemyto i wysuszone drugi rzut kryształów. Otrzymano 2,75 g benzoesu 7-dehydrocholesterylu o czystości 56,5%, co stanowi 4,45% wydajności w stosunku do benzoesu cholesterylu.

Po zagęszczeniu ługów pokrystalicznych w wyparce próżniowej do 1/4 objętości dodano do pozostałości około 25 ml acetonu i pozostawiono w lodówce w temperaturze -5° w ciągu 48 godzin, a następnie odsączono trzeci rzut kryształów w ilości około 2 g, stanowiący mieszaninę benzoesu 7-dehydrocholesterylu, benzoesu $\Delta^{4,6}$ -cholestadienu i 2,4,6-cholestatrienu. Po krystalizacji otrzymano z niego 1,15 g benzoesu 7-dehydrocholesterylu o czystości 60,6%, co stanowi 2,3% wydajności w stosunku do benzoesu cholesterylu.

Łączna wydajność otrzymanego benzoesu 7-dehydrocholesterylu wynosi 42,05%, co odpowiada wydajności około 60% w stosunku do benzoesu 7-bromocholesterylu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania cholestadien-5,7-olu-3 β przez odszczepienie halogenowodoru z podstawionych chlorowcem zwłaszcza bromem w pozycji 7 estrów lub eterów cholesterolu działaniem środków dehydrohalogenizujących, **znamienny tym**, że jako środki dehydrohalogenizujące stosuje się poliamidy, zwłaszcza sproszkowany polikaprolaktam, ewentualnie z dodatkiem bezwodnego węgla sodowego lub innej soli obojętnej metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych słabego kwasu względnie mieszaniny tych soli, przy czym reakcję prowadzi się w rozpuszczalnikach niepolarnych takich jak benzen, toluen i ksylen w temperaturze 80—150°.