



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

236 229

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 07 10 83  
(21) PV 7386-83

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 J 9/00

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 01 02 88

(75)  
Autor vynálezu

SCHWARZ VLADIMÍR RNDr.CSc.,  
PIHERA PAVEL,  
HALÁSKOVÁ JARMILA prom.chem.CSc., PRAHA

(54)

Způsob výroby methylesteru kyseliny  $3\alpha$ ,  $12\alpha$  -  
-diacetoxy- $7\alpha$  -hydroxy- $5\beta$  -chloranové

Způsob výroby methylesteru kyseliny  $3\alpha$ ,  $12\alpha$  -diacetoxy- $7\alpha$  -hydroxy- $5\beta$  -cholanové selektivní acelací methylesteru kyseliny cholové acetanhydridem v inter-ním organickém rozpouštědle typu toluenu, za přítomnosti base typu bezvodého octanu draselného nebo uhličitanu vápenatého a za teploty varu reakční směsi. Uvedená sloučenina má použití jako meziprodukt syntézy steroidních sloučenin, při přípravě radioizotopy značených látek, při studiu metabolismu žlučových kyselin atd.

Vynález se týká způsobu výroby methylesteru kyseliny  $3\alpha$ , - $12\alpha$ -diacetoxy- $7\alpha$ -hydroxy- $5\beta$ -cholanové. Titulní látka má využití jako meziprodukt syntézy steroidních sloučenin, při přípravě radioisotopy značených látek, při studiu metabolismu žlučových kyselin atd.

Selektivní acetylace methylesteru kyseliny cholové je relativně složitou záležitostí. Obvyklá acetylace acetanhydridem a pyridinem při teplotě místnosti vede ke směsi  $3\alpha$ -mono-,  $3\alpha,7\alpha$ -di- a  $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -triacetátu; za zvýšené teploty vzniká triacetát jako hlavní produkt /Plattner a Heusser: *Helv. Chim. Acta* 27, 748, 1944/. Je známa příprava methylesteru kyseliny  $3\alpha,7\alpha$ -diacetoxy- $12\alpha$ -hydroxy- $5\beta$ -cholanové, klíčového meziproduktu výroby důležitých léčiv kyseliny chenodesoxycholové a ursodesoxycholové, acetanhydridem a pyridinem v bezvodém benzenu, která poskytuje uspokojivé výtěžky /Fieser: *J. Am. Chem. Soc.* 71, 3935, 1949; Fieser a Rajagopalan: *J. Am. Chem. Soc.* 72, 5530, 1950/. Naproti tomu příprava analogického  $3\alpha,12\alpha$ -diacetátu vyžaduje několikastupňový reakční sled: selektivní oxidaci kyseliny cholové N-bromsukcinimidem v poloze 7, methyloací karboxylové skupiny, acetylací za vzniku methylesteru kyseliny  $3\alpha,12\alpha$ -diacetoxy-7-oxo- $5\beta$ -cholanové a převedení 7-oxoskupiny na  $7\alpha$ -hydroxylovou skupinu redukcí hydridem sodnoboritým nebo katalytickou hydrogenací /Samuelsson: *J. Biol. Chem.* 235, 361, 1960; Parmentier a Eyssens: *Steroids* 26, 721, 1975; Tserng a Klein: *Steroids* 33, 167, 1979; Goto a spol.: *Chem. Pharm. Bull.* 27, 1402, 1979; Goto a spol.: *Chem. Pharm. Bull.* 28, 3389, 1980/.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby methylesteru kyseliny  $3\alpha,12\alpha$ -diacetoxy- $7\alpha$ -hydroxy- $5\beta$ -cholanové, vyzna-

čující se tím, že methylester kyseliny cholové/ $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -  
-trihydroxy- $5\beta$ -cholanové/ se převede na titulní sloučeninu  
selektivní acetylací acetanhydridem v inertním organickém roz-  
pouštědle typu toluenu za přítomnosti base typu bezvodého octa-  
nu draselného nebo uhličitanu vápenatého a za teploty varu re-  
akční směsi. Tuto pro odborníky překvapující tendenci výše uve-  
dených reakčních podmínek k selektivní acetylaci hydroxylových  
skupin v poloze  $3\alpha$  a  $12\alpha$  dokládá i plynově chromatografická  
analýza surových reakčních produktů, kdy za stejných podmínek  
poskytuje methylester kyseliny cholové 5,9 %  $3\alpha$ -monoacetátu,  
5,1 %  $3\alpha, 7\alpha$ -diacetátu a 59,3 % titulního  $3\alpha, 12\alpha$ -diacetátu,  
methylester kyseliny chenodesoxycholové /tj.  $3\alpha, 7\alpha$ -dihydroxy-  
- $5\beta$ -cholanové/ 67,4 %  $3\alpha$ -monoacetátu a 30,0 %  $3\alpha, 7\alpha$ -diace-  
tátu, methylester kyseliny desoxycholové /tj.  $3\alpha, 12\alpha$ -di-  
hydroxy- $5\beta$ -cholanové/ 29,4 %  $3\alpha$ -monoacetátu a 69,3 %  $3\alpha, 12\alpha$ -  
diacetátu. Z uvedených hodnot vyplývá, že methylester ky-  
seliny chenodesoxycholové, který neobsahuje v molekule  $12\alpha$ -  
-hydroxylovou skupinu, dává za daných podmínek jako hlavní pro-  
dukt  $3\alpha$ -monoacetát, zatím co methylester kyseliny desoxycholo-  
vé, který  $12\alpha$ -hydroxylovou skupinu obsahuje, přechází na  $3\alpha, 12\alpha$ -  
diacetát ve značném výtěžku.

Při provedení *způsobu* podle vynálezu se postupuje tak, že  
směs výchozího suchého methylesteru kyseliny cholové /1 díl  
hmot./, acetanhydridu /0,75 dílu hmot./, bezvodého octanu dra-  
selného nebo uhličitanu vápenatého /1 díl hmot./ a aromatické-  
ho uhlovodíku /8 dílů hmot./ se zahřívá k varu 3 až 4 hodiny,  
načež po zpracování reakční směsi se titulní látka izoluje  
sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Následující příklady uvedený vynález pouze ilustrují, ni-  
koliv omezují.

#### Příklad 1

Směs 4 g suchého methylesteru kyseliny cholové, 3 ml acet-  
anhydridu, 4 g čerstvě taveného octanu draselného a 32 ml to-  
luenu se zahřívá k varu 4 hodiny. Reakční směs se rozloží pří-  
davkem vody, toluenová vrstva se oddělí, promyje do neutrality

vodou a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Odparek se rozpustí v benzenu a chromatografuje na sloupci 140 g silikagelu. Elucí směsí benzenu a acetonu v objemovém poměru 98:2 a 96:4 se izoluje 2,1 g produktu, který po krystalizaci ze směsi acetonu a hexanu poskytne 1,6 g  $3\alpha,12\alpha$ -diacetátu, teplota tání 142 až 144 °C, totožného s autentickým preparátem.

#### Příklad 2

4 g suchého methylesteru kyseliny oloové se acetylují analogicky podle příkladu 1, ale místo octanu draselného se použijí 4 g uhličitanu vápenatého. Zpracování reakční směsi, chromatografie na sloupci silikagelu a krystalizace surového produktu se provádí stejně jako v příkladu 1. Získá se 1,47 g  $3\alpha,12\alpha$ -diacetátu, teplota tání 144 až 146 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

236 229

Způsob výroby methylesteru kyseliny  $3\alpha,12\alpha$ -diacetoxy-  
- $7\alpha$ -hydroxy- $5\beta$ -cholanové, vyznačující se tím, že se  
methylester kyseliny cholové podrobí selektivní acetyla-  
ci acetanhydridem v inertním organickém rozpouštědle ty-  
pu toluenu, za přítomnosti base typu bezvodého octanu  
draselného nebo uhličitanu vápenatého a za teploty varu  
reakční směsi.