

Warszawa, dnia 20 grudnia 1951 r.



CO7c 167/38

## RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 34307

Kl. 12 o, 25/02

N. V. Veenendaalsche Sajet-en Vijfschachtfabriek voorheen  
Wed. D. S. van Schuppen & Zoon, Dutch Limited Company  
(Veenendaal, Niderlandy)

### **Sposób wyosobniania steroli oraz ich produktów przyłączenia z substancji zawierających sterole**

Udzielono z mocą od dnia 7 stycznia 1948 r.

Pierwszeństwo: 9 stycznia 1947 r. (Niderlandy)

Wynalazek dotyczy sposobu wyosobniania steroli oraz ich produktów przyłączenia z mieszanin lub roztworów zawierających sterole.

Znany jest sposób wyosobniania steroli, np. cholesterolu, z tłuszczu wełny lub innych substancji zawierających cholesterol, w którym stadium pośrednie stanowią produkty przyłączenia z digitoniną. Ze względu jednak na wysoką cenę digitoniny, metody tej nie można stosować na skalę techniczną.

Znane są również tańsze sposoby wyosobniania steroli z substancji zawierających sterole, wykorzystujące produkty przyłączenia z solami metalicznymi lub kwasem szczawiowym.

Obecnie stwierdzono, że cholesterol i inne sterole tworzą również produkty przyłączenia z niektórymi związkami azotowymi, zwłaszcza związkami zawierającymi jedną lub kilka grup  $NH_2$  lub ich solami. Te produkty przyłączenia

nadają się bardzo dobrze do wyosobniania steroli z substancji zawierających sterole.

Sposób według wynalazku polega zatem na potraktowaniu substancji zawierającej sterol związkami, zawierającymi jedną lub kilka grup  $NH_2$ , lub ich solami i wyosobnieniu otrzymanych produktów przyłączenia. Produkty przyłączenia można następnie rozłożyć w celu uzyskania steroli.

Związki azotowe, stosowane do wytwarzania produktów przyłączenia steroli mogą być zarówno organiczne, jak i nieorganiczne. Nadają się do tego celu również związki azotowe zawierające tlen, np. mocznik, hydroksyloamina, formamid itd. lub ich sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Jako przykłady innych nadających się związków azotowych można wymienić cyjanamid, dwucyjanamid, etylenodwuaminę lub ich sole.

Specjalnie odpowiedni okazał się mocznik lub jego sole, również ze względu na jego niską cenę.

Proces można przeprowadzać zarówno w temperaturze zwykłej, jak i wyższej, np. w temperaturze 90 — 100°C. Stosowana temperatura zależy od rodzaju substancji wyjściowej zawierającej sterol i od użytego związku azotowego, a także od środowiska, w którym reakcja przebiega.

Proces według wynalazku można przeprowadzić bardzo korzystnie jeśli alkohole z tłuszczu wełny lub inną substancję zawierającą sterol ogrzewa się z mocznikiem, lub innym związkiem azotowym w ciągu pewnego czasu, a następnie otrzymany produkt przyłączenia wyosobnia z uzyskanej mieszaniny, działając na nią rozpuszczalnikiem, w którym tylko produkt przyłączenia nie rozpuszcza się lub rozpuszcza się słabo. Jako przykłady takich rozpuszczalników, nadających się bardzo dobrze do wyosobniania produktów przyłączenia cholesterolu, wymienić należy aceton, izooktan oraz eter naftowy wolny od związków aromatycznych.

Inna odmiana sposobu według wynalazku polega na działaniu związkiem azotowym, ewentualnie rozpuszczonym w odpowiednim rozpuszczalniku, w temperaturze zwykłej lub podwyższonej, na roztwór substancji wyjściowej zawierającej sterol, np. w acetonie lub izooktanie i wydzieleniu utworzonego nierozpuszczalnego produktu przyłączenia.

Wyosobniony produkt przyłączenia można rozłożyć np. wodą lub inną substancją wodną, albo przez destylację molekularną, po czym wolne steroły można poddać ewentualnie dalszemu oczyszczeniu, np. przez powtórne potraktowanie związkami azotowymi dającymi produkty przyłączenia, przez przekrystalizowanie, przez ekstrakcję lub w dowolny inny sposób.

Ilość związku azotowego, potrzebna do wytworzenia produktu przyłączenia zmienia się zależnie od wyosobnianego sterolu i od stosowanego związku azotowego. W wielu przypadkach produkt przyłączenia zawiera 1 cząsteczkę związku azotowego na 1 cząsteczkę sterolu. Stosując związki azotowe w postaci soli, tworzą się jednak często produkty przyłączenia, w których stosunek cząsteczkowy sterolu do związku azotowego wynosi 2:1.

Naogół zaleca się stosowanie małego nadmiaru związku azotowego, np. 10 — 20%, ponad ilość potrzebną teoretycznie w celu wytworzenia produktu przyłączenia.

Sposób według wynalazku posiada specjalne znaczenie przy otrzymywaniu cholesterolu z substancji zawierającej cholesterol, np. z mieszaniny alkoholi z tłuszczu wełny, uzyskanej jako niezmydlający się składnik w czasie zmydlenia tłuszczu z wełny. Można go oczywiście stosować również do otrzymywania cholesterolu z innych substancji zawierających cholesterol, jak tkanka mózgowa, żółtko itd., a także do otrzymywania innych steroli, np. sytosterolu, ergosterolu itd. z mieszanin zawierających je.

Uzyskane tym sposobem produkty przyłączenia mogą służyć bezpośrednio do celów farmaceutycznych.

Sposób według wynalazku wyjaśniają bliżej następujące przykłady, przy czym sposób nie ogranicza się do nich.

Przykład I. 500 g alkoholi z tłuszczu wełny o zawartości 28,7% cholesterolu ogrzewa się w temperaturze około 90°C w ciągu 30 minut z 13 g mocznika, mieszając silnie.

Po ochłodzeniu do temperatury 30 — 35°C, mieszaninę reakcyjną wlewa się powoli do 2500 cm<sup>3</sup> izooktanu, mieszając stale. Powstały osad produktu przyłączenia odwirowuje się i przemycza 1000 cm<sup>3</sup> izooktanu. Osad, zawierający 3,40% azotu (teoretycznie 3,37%), traktuje się następnie 250 cm<sup>3</sup> wody w temperaturze pokojowej, przy czym produkt przyłączenia ulegając rozkładowi na składniki wyjściowe pozostawia w osadzie sterol a mocznik przechodzi do roztworu. Nierozpuszczalny cholesterol wyosobnia się z roztworu. Uzyskuje się 95,3 g surowego cholesterolu o czystości 72,6%, co stanowi wydajność 47,7%.

Surowy cholesterol można oczyścić przez przekrystalizowanie z alkoholu, przy czym otrzymuje się czysty cholesterol o temperaturze topnienia 146°C.

Przykład II. Do 750 cm<sup>3</sup> około 3,5% roztworu cholesterolu w acetonie dodaje się 3,5 g mocznika, rozpuszczonego w najmniejszej ilości alkoholu. Po krótkim czasie z roztworu tego krystalizuje w temperaturze pokojowej produkt przyłączenia 1 cząsteczki cholesterolu z 1 cząsteczką mocznika, w postaci masy krystalicznej, podobnej do filcu, o temperaturze topnienia 144°C. Zawartość cholesterolu wynosi 86,4% (teoretycznie 86,5%), podczas gdy zawartość azotu wynosi 6,22% (teoretycznie 6,28%).

Stosując chlorowodorek mocznika zamiast mocznika, otrzymuje się w analogiczny sposób produkt przyłączenia 2 cząsteczek cholesterolu z 1 cząsteczką chlorowodoru mocznika, topniejący w temperaturze 136°C i tworzący również podobną do filcu masę krystaliczną. Produkt ten

zawiera 89,1% cholesterolu (teoretycznie 88,9%).

Przykład III. Do 200 cm<sup>3</sup> około 2,5% roztworu cholesterolu w acetonie dodaje się 0,8 g chlorowodoru hydroksyloaminy, rozpuszczonego w małej ilości wody. Po upływie krótkiego czasu krystalizuje w temperaturze pokojowej produkt przyłączenia chlorowodoru dwumetyloketoksymu i cholesterolu. Produkt ten, w postaci dużych igieł o temperaturze topnienia 147°C, zawiera 94,4% cholesterolu i 2,21% chlorowodoru.

Ten sam produkt przyłączenia otrzymuje się, przyrządzając najpierw chlorowodorek dwumetyloketoksymu i działając nim następnie na cholesterol.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wyosobniania steroli oraz ich produktów przyłączenia z substancyj zawierających sterole, zwłaszcza cholesterolu lub jego produktów przyłączenia z alkoholi tłuszczu wietny, znamienny tym, że materiał wyjściowy traktuje się związkami zawierającymi jedną lub więcej grup  $NH_2$  lub ich solami, otrzy-

mane tym sposobem produkty przyłączenia wydziela się, po czym ewentualnie rozkłada się je w celu otrzymania wolnych steroli.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się związki azotowe, zawierające obok grup  $NH_2$  również tlen.
3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamienny tym, że stosuje się mocznik lub jego sól.
4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamienny tym, że związek azotowy stosuje się w małym nadmiarze w stosunku do ilości teoretycznie potrzebnej.
5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamienny tym, że stosuje się rozpuszczalniki organiczne, jak aceton lub izooktan w celu wydzielenia produktów przyłączenia steroli.

N. V. Veendendaalsche Sijet-  
en Vijfschachtfabriek voor-  
heen Wed. D. S. van Schuppen  
& Zoon, Dutch Limited Com-  
pany.

Zastępca: inż. Leon Skarżeński  
rzecznik patentowy