

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

50166

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24. I. 1963 (P 100 566)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 3. I. 1966

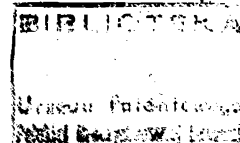
Kl. 12 o, 25/03

MKP

G 07 f

C 07 c 169/60

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Romana Jaworska, mgr inż. Zofia Bury,
mgr Henryk Salwa, prof. dr Marian Kocór

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania cholestedien-5, 7-olu-3 β

1

Cholestedien-5,7-ol-3 β stanowi prowitaminę D₃. Otrzymuje się go przez odszczepienie bromowodoru z 7-bromocholesterylu. W wyniku tej reakcji obok związku o wiązaniach nienasyconych w pozycjach 5,7 powstaje izomer mający wiązania nienasycone w pozycjach 4,6. W zależności od warunków prowadzenia reakcji jeden lub drugi izomer uzyskuje się z przewagą ilościową. Jeżeli do reakcji dehydrobromowania estrów lub eterów 7-bromocholesterylu użyte są stosowane szeroko jako środki dehydrobromujące aminy trzeciorzędowe jak dwumetyloanilina, kolidyna itd., wydajność cholestedien — 5,7-olu wynosi zaledwie 10 — 40%, natomiast w większej ilości powstaje cholestedien 4,6-ol. Znana przyczyna uprzywilejowania powstawania podwójnych wiązań w pozycjach 4,6 polega na tym, że tylko jedna z epimerycznych form 7-bromocholesterylu przechodzi po oderwaniu cząsteczki bromowodoru w związek o podwójnym wiązaniu w pozycjach 5,7. Prowadzenie reakcji tak polarnymi reagentami jak aminy trzeciorzędowe lub zasady nieorganiczne powoduje izomeryzację cząsteczki bromocholesterylu do formy epimerycznej niekorzystnej dla powstania podwójnych wiązań w pozycji 5,7. Z literatury patentowej znane jest stosowanie jako środków wiążących chlorowcowodór w tej reakcji aminokwasów albo alkilofosfitów. W reakcji estrów 7-bromocholesterylu z tymi związkami we wrzącym ksylenie lub toluenie można

2

otrzymywać estry cholestedien — 5,7-oli z wydajnością około 50%. Wadą tych sposobów jest duży koszt aminokwasów oraz toksyczność alkilofosfitów.

5 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania cholestedien — 5,7-olu-3 β z estru bromocholesterylu przez zastosowanie jako środka dehydrohalogenizującego tlenku etylenu. Sposobem tym otrzymuje się ester związku o podwójnych wiązaniach w pozycjach 5,7, jak się okazało stanowiący odmianę stereizomeryczną β z wydajnością około 53 — 55%. Ester ten przez hydrolizę przeprowadza się w cholestedienol.

Zastosowanie tlenku etylenu jako czynnika dehydrohalogenizującego pozwala na uniknięcie stosowania kosztownych aminokwasów lub manipulacji z toksycznymi alkilofosfitami. Reakcja z tlenkiem etylenu przebiega znacznie łatwiej niż np. z aminokwasami, które jako nierozpuszczalne w organicznym rozpuszczalniku mają skłonność opadania na dno i z trudem wchodzą w reakcję. Przy stosowaniu tlenku etylenu substraty są rozpuszczalne w organicznym rozpuszczalniku aromatycznym, np. zwłaszcza w ksylenie, a po oddestylowaniu rozpuszczalnika wraz z tworzącą się w reakcji bromohydryną pozostaje krystaliczny czysty związek sterydowy.

Według wynalazku ester 7-bromocholesterylu np. benzoesan, rozpuszcza się w węglowodorze 30 aromatycznym jak ksylen, toluen lub benzen.

Zwłaszcza korzystne jest stosowanie ksyleny ze względu na wyższą temperaturę wrzenia. Przez roztwór w temperaturze wrzenia przeprowadza się gazowy tlenek etylenu. Można stosować tlenek etylenu w mieszaninie z dwutlenkiem węgla. Mieszanina tlenku etylenu z dwutlenkiem węgla jest znana w zastosowaniu do różnych reakcji. Przewaga stosowania mieszaniny z dwutlenkiem węgla nad stosowaniem czystego tlenku etylenu polega na zwiększeniu bezpieczeństwa, gdyż mieszanina zawierająca co najmniej 75% CO₂ jest całkowicie nie wybuchowa. Otrzymany ester przeprowadza w znany sposób w cholestedien — 5,7-ol-3.

Przykład. 5,6 g benzoesanu 7-bromocholesterylu rozpuszczono w 75 ml suchego ksyleny. Ogrzewano roztwór do wrzenia i przepuszczano w temperaturze wrzenia w ciągu 4 godzin mieszaninę zawierającą 25% gazowego tlenku etylenu i 75% dwutlenku węgla. Następnie usunięto ksylen pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze azotu. Oleistą pozostałość przekrystalizowano z eteru etylowego uzyskując benzoesan cholestedien — 5,7-olu-3 β o temperaturze topnienia 136 — 138°, wydajność wyniosła 53,4% wydajności

teoretycznej. Otrzymany benzoesan cholestedien — 5,7-olu-3 β dodano do roztworu metanolowego wodorotlenku sodowego zawierającego 0,48 NaOH w 23 ml etanolu bezwodnego. Mieszaninę 5 cgrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 20 minut w atmosferze azotu. Następnie dodano do gorącego roztworu 11 ml H₂O. Ostudzono do temperatury pokojowej i pozostawiono w temperaturze 0°. Wytrącony osad odsączono, przemyto 10 wodą do reakcji obojętnej, wysuszono i przekrystalizowano z acetonu. Otrzymano 7-dehydrocholesterol o czystości około 90% z wydajnością 72% w stosunku do benzoesanu cholestedien-olu czyli z wydajnością 38,4% w stosunku do benzoesanu 15 7-bromocholesterylu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania cholestedien — 5,7-olu-3 β przez odszczepienie bromowodoru z 7-bromocholesterylu, **znamienny tym**, że jako środek dehydrohalogenizujący stosuje się tlenek etylenu, który przepuszcza się przez roztwór estru 7-bromocholesterylu w rozpuszczalniku aromatycznym, zwłaszcza w ksylenie w temperaturze wrzenia 25 rozpuszczalnika.