

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233418

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 01 02 83
(21) (PV 637-83)

(51) Int. Cl.³

C 07 J 9/00//
A 61 K 31/575

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 08 86

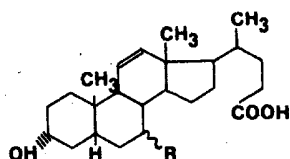
(75)
Autor vynálezu

SMRŽ RUDOLF ing. CSc., ŠTROF JIŘÍ, ZELENKA ANTONÍN RNDr.,
SCHWARZ VLADIMÍR RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby steroidních 11,12-nenasycených sloučenin

Vynález se týká způsobu přípravy steroidních 11,12-nenasycených sloučenin, významných meziproduktů pro výrobu farmaceutických účinných látek, jako je např. kyselina chenodesoxycholová nebo ursodesoxycholová. Nově navržený postup výroby spočívá v jednostupňové dehydrataci příslušných 12-alfa-hydroxysloučenin chloridy anorganických kyselin, např. tionylchloridem, oxychloridem fosforečným, chloridem fosforitým v inertním rozpouštědle za katalytického působení kvartérních amoniových solí.

Vynález se týká způsobu výroby steroidních, v poloze 11,12-nenasycených sloučenin obecného vzorce I,



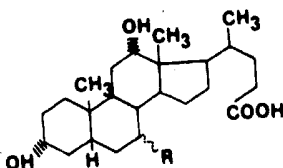
(I),

ve kterém R značí H nebo OH.

Uvedené látky představují velmi hodnotné meziprodukty sloužící k přípravě farmakodynamicky účinných substancí, zejména kyseliny chenodesoxycholové nebo jejího isomeru, kyseliny ursodesoxycholové. Obě kyseliny jsou účinnými složkami celé řady preparátů používaných v klinické praxi při léčbě žlučnickových onemocnění.

Pro terapeutické účely lze získávat kyselinu chenodesoxycholovou přímo izolací z přírodních zdrojů, např. drůbeží žluče. Avšak pro její velmi nízký obsah a obtížnou izolaci je tento způsob pro větší průmyslová měřítka nevhodný, a proto se přikročilo u obou kyselin k jejich výrobě parciální syntézou ze snadno dostupné kyseliny cholové

Stěžejním reakčním stupněm syntézy je odštěpení axiální 12-alfa-hydroxylové skupiny ze steroidní molekuly obecného vzorce II.



(II),

ve kterém

R má stejný význam jako ve vzorci I a interferující funkční skupiny jsou chráněny vhodnou substitucí.

Přímá jednostupňová dehydratace komplexů pyridinu a chloridy anorganických kyselin, jako je tionylchlorid, oxychlorid fosforečný, chlorid fosforitý apod., je možná pouze v případě, kdy hydroxylová skupina nesousedí s kvartérním uhlíkovým atomem. V opačném případě může velmi snadno docházet k nežádoucím přesmykům na skeletu steroidní sloučeniny.

Proto aplikace přímých dehydratací 12-alfa-hydroxylové skupiny u steroidních sloučenin je zcela výjimečná. Je popsán málo úspěšný pokus o tuto reakci oxychloridem fosforečným a pyridinem (F. Nakada: Steroids (2), 45, 1963). Výtěžky 11,12-nenasycené sloučeniny jsou neuspokojivé a izolace produktu je značně ztížena přítomností velkého množství balastních látek. Efektivnější postupy přípravy spočívají ve dvoustupňové syntéze zahrnující:

a) přípravu alkyl- nebo arylsulfonyloxyesterů z příslušných 12-alfa-hydroxylových sloučenin a

b) následnou eliminaci alkyl- nebo arylsulfonové kyseliny (US pat. č. 3 891 681; US pat. č. 3 833 260; C. H. Chen: Synthesis (2), 125, 1976).

C. H. Chen aplikoval úspěšně tento postup, při přípravě kyseliny chenodesoxycholové. Dosažené výsledky dávaly dobrý předpoklad k jeho průmyslovému využití. Eliminační reakce je prováděna octenem draselným v hexametylfosfortriamidu (HMPA). Pro úspěšnou aplikaci této metody je rozhodující právě použití HMPA, který plní funkci solvatačního činidla a zároveň rozpouštědla. Širšímu uplatnění tohoto postupu v průmyslovém měřítku brání skutečnost, že HMPA je značně drahá chemikálie a navíc se pokládá za potenciální karcergen, takže práce s touto látkou v provozním měřítku je z hygienických důvodů prakticky vyloučena.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby steroidních 11,12-nenasycených sloučenin podle vynálezu, vyznačující se tím, že odštěpení axiální 12-alfa-hydroxylové skupiny v sousedství s kvartérním uhlíkovým atomem se provádí v jediné operaci, dehydratací, účinkem chloridů anorganických kyselin, např. tionylchloridu, fosforoxychloridu, chloridu fosforitého, za katalytického působení kvartérních amoniových solí v prostředí inertního rozpouštědla. Provedení dehydratace lze principiálně uskutečnit dvěma postupy:

a) reakce probíhá v heterogenním systému tvořeném pevnou fází příslušné hydroxysloučeniny a kapalnou fází inertního rozpouštědla, ve kterém se hydroxysloučenina prakticky nerozpustí,

b) reakce probíhá za podmínek homogenní katalyzované reakce v roztoku organického rozpouštědla.

Postup podle a) je modifikací katalyzované reakce s mezifázovým přenosem iontů aplikované na systém pevná fáze - kapalina. U obou způsobů provedení je shodně využíváno jako katalyzátorů kvartérních amoniových solí obecného vzorce III.



ve kterém R_1 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, R_2 alkyl s 1 až 16 atomy uhlíku, R_3 etyl, butyl, fenyl nebo karboxypentadecyl, přičemž atom dusíku může být součástí pyridinového jádra, X je atom chloru, bromu nebo jodu.

Jde vesměs o látky, které jsou typické pro použití v reakcích s mezifázovým přenosem iontů. Provedení dehydratační reakce za podmínek katalytické reakce představuje podstatné zjednodušení syntézy oproti stávajícím postupům. Především je nutno zdůraznit, že se jedná o jednostupňovou syntézu s možnostmi její průmyslové aplikace. Další výhody navrženého způsobu je možno zahrnout do těchto bodů:

1. Reakce je katalyzována kvartérními amoniovými solemi, které jsou používány v množství 0,1 až 5,0 % hmot. na násadu výchozí hydroxysloučeniny. Katalyzátory jsou látky velmi levné, komerčně dostupné, málo toxické a v praxi běžně používané jako bakteriální a fungicidní prostředky.

2. Optimální reakční doba je 2 až 4 hodiny. Zpracování reakční směsi u obou způsobů provedení reakce je velmi snadné. Spočívá v odstranění zbytků chloridů anorganických kyselin a katalyzátorů promytím vodou, resp. slabým alkalickým roztokem, oddestilování části rozpouštědla a krystalizací produktu. V případě, že se krystalizace provádí z jiného rozpouštědla, je nutno provést oddestilování původního rozpouštědla.

3. Navržený postup přípravy je výhodný pro technologické aplikace a umožňuje vypracování bezodpadní technologie s vysokým stupněm regenerace organických rozpouštědel. Nemá nepříznivé ekologické vlivy. Snižuje se pracnost a energetická náročnost a zvyšuje se hygiena práce.

4. Výtěžky reakce jsou vysoké a produkt lze bez dalších čistících operací použít do dalšího reakčního stupně.

Postup podle vynálezu se neomezuje pouze na meziprodukty přípravy kyseliny chenodesoxycholové, resp. ursodesoxycholové, ale platí obecně i pro jiné steroidní sloučeniny s 12-alfa-hydroxyskupinou, pokud jsou interferující substituenty chráněny vhodnou substitucí.

Následující příklady uvedený vynález pouze ilustrují, nikoliv omezují.

P ř í k l a d 1

Do 2 000 ml baňky opatřené účinným míchadlem, zpětným chladičem, přikápnací nálevkou, teploměrem a tubusem pro přívod inertního plynu se předloží 50,7 g metylesteru 3-alfa,7-alfa-diacetoxy-12-alfa-hydroxy-5-beta-cholanové kyseliny, a 600 ml tetrachlormetanu. Za míchání se reakční směs vyhřeje na vnitřní teplotu 75 °C za současného uvádění inertního plynu. Zpětný chladič se v této fázi nahradí sestupným a oddestiluje se 50 ml směsi vody a tetrachlormetanu. Zchladí se na teplotu 65 °C, sestupný chladič se nahradí zpětným a v jedné dávce se přidá 7,8 ml tionylchloridu.

Míchá se 5 minut a poté se začne připouštět roztok 0,5 g dodecylbenzyltrimetylamoniumchloridu ve 100 ml tetrachlormetanu. Přidávání katalyzátoru je rovnoměrné v průběhu 2 až 2,5 h. Po této době je reakce prakticky ukončena. Pokračuje se v míchání ještě 0,5 h. V průběhu další 0,5 h se reakční směs ochladí na 20 °C a postupně se promyje 100 ml roztoku NaHCO₃ o koncentraci 5 % hmot. a 100 ml destilované vody.

Reakční směs se podrobí destilaci nejprve za atm. tlaku, přičemž se regeneruje 80 až 85 % obj. do reakce použitého CCl₄. Dokonalé oddestilování rozpouštědla se provede za sníženého tlaku (15 až 20 kPa) při teplotě kolem 50 °C. K olejovitému odparku se přidá 200 ml metanolu, zahřeje na 60 °C. Přidají se 2 g aktivního uhlí, které se ze tepla zfiltruje. Filtrát se vychladí na 5 °C a za občasného zamíchání se ponechá krystalovat 4 až 5 hodin.

Vykrytalovaná látka se odsaje a promyje vychlazeným metanolem. Dokonale odsátý produkt se suší do teploty 40 °C. Získá se 24,45 g bílé krystalické látky, teplota tání 138 až 141 °C. Matečné louhy po odsátí I. podílu se zahustí na jednu třetinu původního objemu a znovu se opakuje výše popsaná krystalizace. Získají se 4 g přímo použitelného produktu. Celkový výtěžek je 28,45 g metylesteru kyseliny 3-alfa,7-alfa-diacetoxy-5-beta-chol-11-enové.

P ř í k l a d 2

Do 250 ml tříhrdlé baňky se předloží 100 ml n-hexanu a 10,12 g (0,02 molu) metylesteru 3-alfa,7-alfa-diacetoxy-12-alfa-hydroxy-5-beta-cholanové kyseliny a suspenze se vychladí na teplotu 12 až 15 °C a jedné dávce se přidá 2,8 g (0,023 molu) tionylchloridu. Za míchání se vyhřeje na teplotu 64 až 68 °C. Po dosažení této teploty se za intenzivního míchání k suspenzi začne přikápnat roztok 0,1 g bezvodého n-alkyl(C₁₂-C₁₄) benzyltrimetylamoniumchloridu v roztoku hexanu a toluenu (9:1). Rychlost přikápnání roztoku "katalyzátoru" se volí tak, aby bylo rovnoměrné v průběhu 4 h. Ihned po první dávce dochází k zahájení reakce, která je charakterizována silným vývojem chlorovodíku. V průběhu reakce přechází látka do roztoku a po ukončení dávkování vytvoří homogenní světlý roztok. Reakční směs se vychladí

na teplotu 20 až 25 °C a postupně promyje 50 ml destilované vody. Organická fáze se krátce vysuší přepuštěním přes kolonu CaCl_2 . Organické rozpouštědlo se oddestiluje, ke konci v mírném vakuu a provede se krystalizace destilačního zbytku s 25 ml metanolu.

Po izolaci I. podílu produktu se z matečných louhů po jejich zahuštění na jednu třetinu původního objemu vyzoluje II. podíl. Celkový výtěžek činí 4,8 g bílé krystalické látky, metylesteru kyseliny 3-alfa,7-alfa-diacetoxy-5-beta-chol-11-enové, teplota tání 129 až 132 °C.

Příklad 3

Postup jako v příkladu 1, jako katalyzátor se využívá tetrabutylemoniumjodid v množství 0,8 g. Výtěžek metylesteru kyseliny 3-alfa-7-alfa-diacetoxy-5-beta-chol-11-enové je 26,0 g, teplota tání 137 až 141 °C.

Příklad 4

Postup jako v příkladu 1, jako katalyzátor se použije metyl($\text{C}_8\text{--C}_{10}$)-trialkylemoniumchlorid v množství 0,9 g. Výtěžek metylesteru kyseliny 3-alfa-7-alfa-diacetoxy-5-beta-chol-11-enové je 28,0 g, teplota tání 136 až 142 °C.

Příklad 5

Postup jako v příkladu 1, jako chlorid anorganické kyseliny se použije chlorid fosforitý v množství 15,1 g. Výtěžek metylesteru kyseliny 3-alfa,7-alfa-diacetoxy-5-beta-chol-11-enové je 24,0 g, teplota tání 135 až 140 °C.

Příklad 6

Postup byl proveden podle příkladu 1, ale jako výchozí látky bylo použito 44,9 g metylesteru kyseliny 3-alfa-acetoxy-12-alfa-hydroxy-5-beta-cholenové a jako katalyzátoru 0,6 g n-alkyl/ $\text{C}_{12}\text{--C}_{14}$ /benzyltrimetylamoniumchloridu. Bylo získáno 27,0 g metylesteru kyseliny 3-alfa-acetoxy-5-chol-11-enové, teplota tání 115 až 118 °C.

Příklad 7

Postup jako v příkladu 1, jako chlorid anorganické kyseliny se použije chlorid fosforečný v množství 26 g. Výtěžek metylesteru kyseliny 3-alfa,7-alfa-diacetoxy-5-beta-chol-11-enové je 16 g, teplota tání 135 až 140 °C.

Příklad 8

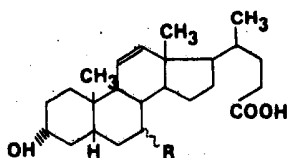
Postup jako v příkladu 1, jako katalyzátoru se využívá cetyltrimetylpýridiniumbromidu v množství 0,8 g. Výtěžek metylesteru 3-alfa,7-alfa-diacetoxy-5-beta-chol-11-enové kyseliny je 17 g, teplota tání 136 až 140 °C.

Příklad 9

Postup jako v příkladu 1, jako katalyzátoru se využívá /N-(alfa-karboxypentadecyl)-trimetylamonium/bromidu v množství 1,0 g. Výtěžek metylesteru kyseliny 3-alfa,7-alfa-diacetoxy-5-beta-chol-11-enové je 16,0 g, teplota tání 135 až 140 °C.

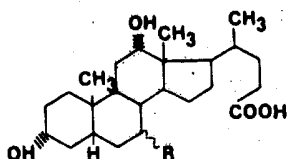
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby steroidních 11,12-nenasycených sloučenin obecného vzorce I,



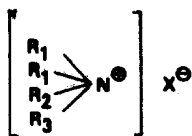
(I),

ve kterém R značí H nebo OH, dehydratací příslušných 12-alfa-hydroxysloučenin obecného vzorce II.



(II),

ve kterém R má stejný význam jako ve vzorci I, v přítomnosti anorganického chloridu síry nebo fosforu, vyznačující se tím, že se dehydratace provádí v prostředí netečného organického rozpouštědla, za přítomnosti kvartérní amoniové soli obecného vzorce III



(III),

ve kterém R_1 značí alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, R_2 alkyl s 1 až 16 atomy uhlíku, R_3 etyl, butyl, benzyl nebo karboxypentadecyl a X atom chloru, bromu nebo jodu, přičemž atom dusíku může být součástí pyridinového jádra, jako katalyzátoru při teplotě 50 až 110 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako netečného organického rozpouštědla používá alifatických, aromatických nebo chlorovaných uhlovodíků nebo jejich směsí.

3. Způsob podle bodů 1 až 2, vyznačující se tím, že se dehydratace provádí v přítomnosti 0,1 až 5,0 % hmot. kvartérní amoniové soli obecného vzorce III, vztaženo na množství výchozí 12-alfa-hydroxysloučeniny vzorce II.