

2
Warszawa, dnia 30 maja 1952 r.



CO7C 168/00

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Nr 34468

Kl. 12 o, 25/02

N. V. Philips' Gloeilampenfabrieken
(Eindhoven, Niderlandy)

Sposób wytwarzania 7-dehydrosterolu oraz jego pochodnych

Udzielono z mocą od dnia 30 grudnia 1947 r.

Pierwszeństwo: 28 stycznia 1943 r. dla zastrz. 1 i 5; 12 listopada 1943 r. dla zastrz. 2-4 i 6 (Niderlandy)

Wynalazek dotyczy sposobu syntetycznego wytwarzania 7-dehydrosteroli oraz ich pochodnych, zwłaszcza zaś syntetycznego wytwarzania 7-dehydrocholesterolu, w celu otrzymywania preparatów czynnych przeciwnowotworowo.

Wiadomo, że pochodną 7-dehydrosterolu otrzymuje się za pomocą syntezy jeśli poddaje się utlenieniu ester sterolowy do związku 7-okso, ten zaś redukuje się do związku 7-wodorotlenowego, następnie grupę wodorotlenową w położeniu 7-estryfikuje się i wreszcie przez ogrzewanie otrzymanego estru z odczepieniem kwasu użytego do estryfikacji, przeprowadza się go w 7-dehydrozwiązek.

Ten sposób postępowania jest kłopotliwy, prowadzi przez wiele związków pośrednich i w stosunku do materiału wyjściowego daje małą wydajność 7-dehydrozwiązku.

Próbowano otrzymać ten związek sposobem prostszym i z większą wydajnością. Próby te jednakże nie doprowadziły do celu. Proponowano np. wytwarzać 7-dehydrocholesterol po przez 7-aminocholesterol, któryby przez odszczepienie amoniaku przechodził w 7-dehydrozwiązek (H. J. Eckhardt, Ber. 1938, 401).

Usiłowano także otrzymywać 3,6-dwuhydroksy-7-bromocholestan przez bromowanie octanu 6-oksocholestanylu, aby z kolei ten związek przekształcić w 7-dehydrocholesterol. Bromowanie jednakże nie prowadzi dożądanego produktu (I. M. Heilbron, E. R. H. Jones i F. S. Spring, J. Chem. Soc. 1937, 801).

Obecnie stwierdzono, że w prosty sposób i z dobrą wydajnością można otrzymywać 7-dehydrosterol albo jego pochodną przez odszczepienie chlorowcowodoru z 7-chlorowcosterolu albo jego pochodnej za pomocą środków odszczepiających chlorowcowodór. 7-chlorowcosterol albo jego pochodną można wytwarzać działając na sterol albo jego pochodną związkiem chlorowcowym, zdolnym do zastąpienia wodoru związanego z atomem węgla sąsiadującym z podwójnym wiązaniem, chlorowcem. Tego rodzaju związek, a mianowicie, bromoacetoamid należący do klasy związków halogenyloaminowych został opisany w dziele Houbena „Die Methoden der organischen Chemie“ tom III, strona 1162. Odpowiednimi związkami są również,

np. dwubromyloetylouretan, ester etylowy kwasu bromyloiminowęglowego, bromyloftalimid oraz szczególnie polecany przez Zieglera i innych [Liebigs Annalen 551, 80 (1942)] do zastępowania chlorowcem wodoru związanego z atomem węgla sąsiadującym z podwójnym wiązaniem bromyloimid kwasu bursztynowego, bromyloacetylouretan itd.

W wielu przypadkach nie jest konieczne wydzielanie z mieszaniny reakcyjnej powstającego przez chlorowcowanie związku 7-chlorowcowego. Można z powodzeniem poddać naświetlaniu promieniami pozafiołkowymi taką mieszaninę po odszczepieniu chlorowcowodoru w celu wytworzenia witaminu D₃ z 7-dehydrocholesterolu wytworzonego zgodnie z wynalazkiem.

Zgodnie ze specjalną postacią wykonania wynalazku odszczepienie chlorowcowodoru z 7-chlorowcowodoru przeprowadza się bez dostępu tlenu. W przeciwieństwie do przewidywań opartych na trwałości 7-dehydrosterolu wobec tlenu w środowisku alkalicznym, okazało się że bez dostępu tlenu otrzymuje się nieoczekiwanie znacznie większą wydajność 7-dehydrosterolu albo jego pochodnej.

Odszczepianie chlorowcowodoru można przeprowadzać w atmosferze obojętnej, np. w atmosferze azotu. Również i zmydlanie, następujące ewentualnie po odszczepieniu chlorowcowodoru dobrze jest prowadzić bez dostępu tlenu, np. pod azotem.

Okazało się, że wybór środka odszczepiającego chlorowcowodór wpływa również na wydajność 7-dehydroproduktu. Jako środek odszczepiający chlorowcowodór najkorzystniej jest stosować trzeciorzędową aminę np. chinolinę, dwumetyloanilinę, kolidynę, trójetiloaminę, przy czym otrzymuje się znacznie większą wydajność niż np. przy zastosowaniu alkoholu potasowca albo też octanu sodowego rozpuszczonego w lodowatym kwasie octowym.

Również i środowisko w którym odszczepia się chlorowcowodór, wywiera wpływ na wydajność reakcji. Nie poleca się stosować żadnego rozpuszczalnika ani czterochlorku węgla ani benzenu, lecz produkt otrzymany przez chlorowcowanie sterolu albo jego pochodnej traktować wyłącznie trzeciorzędową aminą. Temperatura, w której odbywa się odszczepianie może wynosić, np. 80-140°C, przy czym utrzymuje się ją do zaniku wydzielania się chlorowcowodoru.

Stwierdzono, że wybór pochodnej sterolowej w celu chlorowcowania może mieć również duże znaczenie dla otrzymanych wyników. Okazało się np., że w razie użycia estrów, najkorzystniej jest stosować octan albo stearynian sterolu, otrzymując

szczególnie dobrą wydajność 7-dehydroproduktu w stosunku do materiału wyjściowego.

Jeżeli, jako materiał wyjściowy, stosuje się mrowczan sterolu albo dwuszczawian sterolu, to zawartość 7-dehydrosterolu w mieszaninie reakcyjnej otrzymanej po odszczepieniu chlorowcowodoru jest bardzo wysoka i może osiągać 60% wagowych. Również i wydajność 7-dehydrozwiązku obliczona w stosunku do wyjściowej pochodnej sterolowej jest bardzo korzystna. Stosowanie tych estrów jest również korzystne w celu uzyskania stężonego albo czystego produktu, np. jeżeli 7-dehydrocholesterol przeznaczony jest do przekształcenia go w witamin D₃.

Produkty chlorowcowania benzoesanu sterolu oraz stearynianu sterolu wytwarzane sposobem według wynalazku otrzymuje się w postaci krystalicznej, co stanowi ważną dogodność w uzyskiwaniu czystych substancji końcowych.

P r z y k ł a d I. 5 g octanu cholesterolu w roztworze eterowym traktuje się za pomocą 0,463 g *N*-bromyloacetoamidu, do zaniku całej ilości czynnego bromu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się chinoliny i ogrzewa się w temperaturze najwyższej 90°C, w której oddestylowuje się eter do chwili zakończenia odszczepiania się bromowodoru. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się eterem wolnym od nadtlenczków, chinolinę usuwa przez wymycie rozcieńczonym kwasem, eter oddestylowuje się a pozostałość oczyszcza przez krystalizację. Po zmydleniu otrzymanego produktu otrzymuje się 2,67 g mieszaniny steroli o zawartości 13,8% wagowych 7-dehydrosterolu, co stwierdzono spektrograficznie. Przez naświetlanie tej mieszaniny promieniami pozafiołkowymi uzyskuje się preparat wysoko czynny przeciw krzywicy.

P r z y k ł a d II. 1 milimol stearynianu cholesterolu rozpuszcza się w 10 cm³ czterochlorku węgla i gotuje z ilością *N*-bromyloamidu kwasu bursztynowego zawierającą jeden milimolowy równoważnik czynnego bromu do zniknięcia czynnego bromu. Po ostudzeniu i odszczepieniu powstałego przy tym imidu kwasu bursztynowego mieszaninę reakcyjną odparowuje się ostrożnie do sucha pod próżnią. Pozostałość następnie ogrzewa się w ciągu 5-ciu godzin pod azotem w kąpeli parowej z 5 cm³ dwumetyloaniliny. Całość wyciąga się eterem wolnym od nadtlenczków, przemycia wodą i rozcieńczonym kwasem, aby usunąć dwumetyloanilinę. Po odparowaniu eteru pod próżnią, pozostałość zmydla się alkoholowym ługiem potasowym pod azotem ogrzewając w ciągu 20 minut w kąpeli parowej. Zmydloną mieszaninę wylewa się do wody i wyciąga eterem wolnym od nadtlenczków. Roztwór eterowy przemycia się wodą i osusza siarczanem sodu. W roztworze tym oznaczono spektrograficznie za-

wartość 7-dehydroproduktu, strąconego digitoniną. Wynosiła ona 44% wagowych. Roztwór eterowy odparowuje się pod próżnią i przekrystalizowuje. Wydajność 7-dehydroproduktu w stosunku do stearynianu cholesterolu służącego jako materiał wyjściowy wynosiła 33,6%.

Stosując kolidynę zamiast dwumetyloaniliny, wydajność 7-dehydroproduktu wynosi 36%, przy czym zawartość mieszaniny steroli dającej osad z digitoniną, wynosi 51% wagowych. Jeżeli odszczepianie bromowodoru za pomocą dwumetyloaniliny wykonuje się nie pod azotem, lecz w zwykły sposób na powietrzu, to otrzymuje się wydajność całkowitą, wynoszącą 22,7%, przy zawartości 32% wagowych 7-dehydrosterolu w mieszaninie steroli dających reakcję z digitoniną.

Przykład III. Jeżeli benzoesan cholesterolu bromuje się za pomocą *N*-dwubromyloetylouretanu nie odsączając powstałego przy tym etylouretanu i następnie z otrzymanego produktu odszczepia się bromowodór przez ogrzewanie z dwumetyloaniliną pod azotem w sposób opisany w przykładzie II, to wydajność 7-dehydrozwiązku wynosi 17,3%, przy zawartości 28% wagowych mieszaniny steroli dających reakcję z digitoniną. Jeżeli jako materiał wyjściowy stosuje się octan cholesterolu, to odpowiednie liczby wynoszą 24% oraz 34,5%.

Przykład IV. Jeżeli octan cholesterolu bromuje się za pomocą *N*-bromyloftalimidu, a następnie z otrzymanego produktu odszczepia się bromowodór przez ogrzewanie z dwumetyloaniliną pod azotem w sposób opisany w poprzednim przykładzie, to wydajność 7-dehydrozwiązku wynosi 18,9% wobec zawartości 30% wagowych mieszaniny steroli dających reakcję z digitoniną.

Przykład V. Przez bromowanie octanu cholesterolu za pomocą estru etylowego kwasu *N*-bro-

myloiminowęgłowego i następne odszczepienie bromowodoru za pomocą dwumetyloaniliny otrzymuje się 7-dehydrozwiązek którego wydajność wynosi 19% wobec zawartości 25% wagowych mieszaniny steroli zdolnych do reakcji z digitoniną.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 7-dehydrosterolu oraz jego pochodnych i produktów naświetlania tychże, znamienny tym, że sterol albo jego pochodną przeprowadza się w 7-chlorowcoesterol lub jego pochodną i z otrzymanego związku odszczepia się chlorowcowodór po czym otrzymany produkt ewentualnie naświetla się promieniami pozafioletkowymi.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję przeprowadza się bez dostępu tlenu.
3. Sposób według zastrz 1 lub 2, znamienny tym, że jako środek odszczepiający chlorowcowodór stosuje się trzeciorzędową aminę w stanie nie rozpuszczonym.
4. Sposób według zastrz. 1 lub 2, znamienny tym, że 7-chlorowcoesterol albo jego pochodną otrzymuje się przez działanie na sterol albo jego pochodną związkiem chlorowcowym, zdolnym do zastąpienia chlorowcem wodoru związanego z atomem węgla sąsiadującym z podwójnym wiązaniem.
5. Sposób według zastrz. 4, znamienny tym, że 7-chlorowcoesterol albo jego pochodną otrzymuje się przez działanie halogenyloamidu kwasowego na sterol albo jego pochodną.
6. Sposób według zastrz. 4 lub 5, znamienny tym, że stosuje się octan sterolu, stearynian sterolu, mrówczan sterolu albo dwuszczańian sterolu.

N. V. Philips' Gloeilampenfabrieken
Zastępca inż. W. Zakrzewski
rzecznik patentowy