



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **169342**

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 F 15/00, B 01 J 31/18, 31/24,
C 07 C 237/26

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	881313	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	24.03.88	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	24.03.88	(30) Prioritet	25.03.87, PT, 76061
(41) Alm. tilgj.	26.09.88		
(44) Utlegningsdag	02.03.92		
(62)			

(71/73) Søker/Innehaver Plurichemie Anstalt, FL-9490 Vaduz, LI
(72) Oppfinner(e) William Heggie, Barreiro, PT
Philip Ronald Page, Sintra, PT
Ivan Villax, Lisboa, PT
Indira Ghatak, Southgate, England, GB
Michael Barry Hursthouse, Chelmsford, Essex, England, GB
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte ved fremstilling av en hydrogeneringskatalysator, samt anvendelse derav.

(56) **Anførte publikasjoner** Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 854972, USA (US) patent nr. 3849491, 4500458, 4550096, 4597904, Chemical Abstracts, vol. 102 (1985), 184881s, Ivan Villax og Philip Page, Actas do 9. Simposio Iberoamericano de Catalise, I Volume, pp 446-452, Lisboa 1984.

(57) **Sammendrag**

Komplekser fremstilt ved å reagere rodiumtrinitrat med et egnet hydrazin og et egnet tertiært fosfin, mere spesielt forbindelsene di(μ -hydrazin- $N^1:N^2$)-bis[bis-(trifenylfosfin)rodium(I)]dinitrat og μ -3-karbopen-tazan- $N^1,N^4:N^2,N^5$ -bis[bis(trifenylfosfin)rodium(I)]-dinitrat som er homogene hydrogeneringskatalysatorer og deres anvendelse ved hydrogeneringen av den eksocykliske metylengruppe av syreaddisjonssalter av 6-demetyl-6-deoksy-6-metylen-5-hydroksytetracyklin (metacyklin) for å danne α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin (doksycyklin).

Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelsen μ -3-karbo-pentazan- $N^1, N^4: N^2, N^5$ -bis[bis(trifenylfosfin)rhodium(I)]-dinitrat, som er en homogen hydrogeneringskatalysator, fremgangsmåte ved dens fremstilling og fremgangsmåte ved stereoselektiv hydrogenering av den eksocykliske metylen-gruppe i syreaddisjonssaltene av 6-demetyl-6-deoksy-6-metylen-5-hydroksytetracyklin (metacyklin) for å fremstille α -6-deoksy-5-hydroksy-tetracyklin (doksycyklin).

10 Doksycyklin er et vidspektret antibakterielt middel, med vidtrekkende anvendelse ved behandlingen av forskjellige infeksjoner i mennesker og i dyr. Hydrogeneringen av den eksocykliske metylengruppe i metacyklin kan gi to epimere. α -6-Epimeren er doksycyklin, mens β -6-epimeren, kalt 6-epi-doksycyklin, ikke har noen anvendelse i klinisk behandling. 15 Det er derfor viktig at hydrogeneringen ikke danner biprodukter som β -6-epimeren. Den britiske Pharmacopoeia 1980 satte faktisk en grense for innholdet av 6-epi-doksycyklin i doksycyklin på 2%.

20 Fra teknikkens stand ble doksycyklin først beskrevet i 1960 i US-patent nr. 3.200.149. Siden den gang er mange metoder blitt beskrevet for fremstillingen, i alle disse har modifiseringen av det katalytiske system blitt beskrevet som 25 å danne forbedrede utbytter eller et renere produkt. Innen feltet heterogen katalyse har US patent nr. 3.444.198, 3.849.491, 3.954.862 og 4.597.904 og omtalen i Chemical Abstracts 86, 89476 f (1977) av ungarsk patent nr. 12042 alle tatt for seg forbedrede metoder for fremstilling av 30 doksycyklin og dets analoger.

Første gang homogen katalyse ble beskrevet var i U.S.patent nr. 4.207.258 (italiensk prioritet 1972), hvor katalysatoren var et kompleks av rhodium med tertiære fosfin-, arsin- og 35 stibinligander. US-patent nr. 3.962.331 utvidet den ovennevnte fremgangsmåte til den samtidige reduktive dehalogenering og hydrogenering av et 11a-halometacyklin. Fransk patent nr. 2.216.268 beskrev senere anvendelsen av

den samme katalysator.

Siden den tid et det også kommet andre patenter, slik som US-patentene nr. 3.907.890, 4.001.321 og 3.962.131, som alle
5 beskriver variasjoner i det katalytiske system og påviser forbedrede utbytter og stereospesifisitet.

De første homogene hydrogeneringskatalysatorer av typen tertiære fosfin-hydrazin-rhodium-komplekser ble beskrevet i
10 US-patent nr. 4.550.096. Disse ble fremstilt ved å omsette et rhodiumsalt, spesielt rhodiumtriklorid, med et tertiært fosfin og et hydrazin eller ved å omsette et rhodium-kompleks, slik som tris(trifenylfosfin)klorrhodium, med et hydrazin. Disse komplekser tillot fremstillingen av
15 doksycyklin, som inneholder mindre enn 1% av det uønskede 6-epi-doksycyklin, med høyt utbytte ved anvendelse av betraktelig mindre rhodium enn det som var kjent fra teknikken stand, skjønt tilsetning av et overskudd av tertiært fosfin beskrevet å gi de beste utbytter.

20

US-patent nr. 3.463.830 beskriver fremstillingen av null-valent platina- og palladiumkatalysatorer ved reduksjon av disse metaller fra oksydasjonstilstand II ved å benytte
25 reduksjonsmidlet hydrazin. Hydrazinets funksjon er hovedsakelig som et reduserende middel, og det innarbeides ikke i den slik fremstilte katalystor. Som det vil bli beskrevet nedenfor, adskiller forbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse seg fra forbindelsene som er beskrevet i US-patent nr. 3.463.830 ved at hydrazinet innarbeides i
30 rhodiumkomplekset som en ligand, og overraskende reduseres rhodium ikke til oksydasjonstilstanden null.

US-patent nr. 3.956.177 beskriver blandinger som er anvendelige som hydroformyleringskatalysatorer, fremstilt
35 ved å bringe et organorhodiumhalogenid i kontakt med et hydrazin og et hjelpestoff som inneholder fosfor for av dette å danne en blanding. Det er forklart i beskrivelsen at disse katalysatorer ikke er forbindelser som er dannet fra

komponentene i blandingen, og de er ikke beskrevet som anvendelige for hydrogeneringen av karbon/karbon-dobbelbindinger, men som katalysatorer for hydroformyleringsreaksjoner.

5

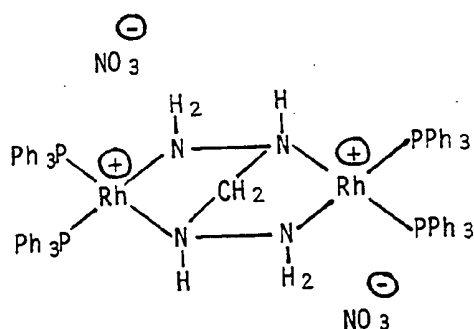
Ved å benytte rhodiumtrinitrat i stedet for rhodiumtriklorid i fremgangsmåten som er beskrevet i US-patent nr. 4.550.096 ble det overraskende funnet at det dannede kompleks var forskjellige fra kompleksene erholdt med rhodiumtriklorid.

10 Det således dannede katalytiske system omfatter et rhodiumkompleks som har en helt forskjellige formel, og som ikke er analog med seriene som inneholder klorid som den anioniske ligand.

15 Ifølge oppfinnelsen dannes et nytt rhodiumkompleks. Dette nye rhodiumkompleks som er en homogen hydrogeneringskatalysator, dannes når rhodiumtrinitratdihydrat omsettes med trifenylfosfin og hydrazin, i avgasset metanol under en inert atmosfære, således at et mol rhodiumtrinitratdihydrat
20 omsettes med et overskudd av trifenylfosfin, fortrinnsvis minst $3\frac{1}{2}$ mol, og minst et mol hydrazin, for å danne et kompleks med formel I:

25

30



(I)

35

hvor Ph er fenyl.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også anvendelse av komplekset med formel I ved hydrogenering av metacyklin for å frembringe høyt utbytte av α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin, nesten i støkiometrisk mengde.

Når fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen utføres, ved å omsette under en inert atmosfære, ett mol rhodiumtrinitratdihydrat, et overskudd av trifenylfosfin, foretrukket minst 3 1/2 mol, og minst ett mol hydrazin i avgasset metanol, kan et kompleks med formelen I isoleres etter en reaksjonstid på vanligvis ca én til ca fire dager ved romtemperatur. Alternativt kan reaksjonsblandingen tilbakeløpsbehandles over natten, fulgt av nedkjøling og henstand ved romtemperatur. Hvis derimot korte reaksjonstider på ca en time ved værelsestemperatur anvendes, dannes fortrinnsvis en annen forbindelse, hvilket bør unngås.

Strukturen for forbindelsen med formel I ble klarlagt ved hjelp av røntgenkrystallografi.

Når katalysatoren fremstilles i henhold til betingelsene som er beskrevet ovenfor, er den fullt aktiv ved hydrogeneringen av metacyklin til doksycyklin. Dessuten er det ikke nødvendig å tilsette trifenylfosfin i overskudd for å sikre et høyt utbytte av den ønskete α -epimer.

Fremstillingsbetingelsene for katalysatoren ifølge foreliggende oppfinnelse er klart illustrert i eksemplene 1. Rhodiumtrinitratdihydrat og hydrazin kan omsettes i forhold beregnet ut fra deres molekylformler, men det er fordelaktig å anvende hydrazin i overskudd for å oppnå maksimalt utbytte med hensyn til det dyre rhodiumsalt.

Hydrazinet kan anvendes enten som den vannfrie base eller som monohydratet. Det er blitt bekreftet at den vannfrie base tillater kortere reaksjonstider.

Trifenylfosfinet er tilstede i overskudd, fortrinnsvis i et molforhold på 3,5 i forhold til tilstedeværende rhodium. Dette overskudd kan økes uten noen merkbar forandring i de dannede produkter.

5

For å oppnå de beste resultater ved fremstillingen av forbindelsen med formel I, blandes rhodiumtrinitratdihydrat (1 mol), trifenylfosfin (3,5 mol) og hydrazin (3 mol) i avgasset metanol under en nitrogenatmosfære. Etter røring en lengre tid, dvs. én til to dager, kan et oransje, krystallinsk faststoff med formel I isoleres ved filtrering og tørking under vakuum. Alternativt kan reaksjonsblandingen tilbakeløpsbehandles over natten, etterfulgt av nedkjøling og henstand ved romtemperatur.

15

Komplekset med formel I er stabilt i minst én måned, forutsatt at de lagres under nitrogen ved lavere temperatur. Etter denne periode iakttas svakt redusert katalytisk aktivitet noen ganger. Derfor bør dette kompleks fortrinnsvis være friskt fremstilt for å erholde de beste hydrogeneringsresultater.

20

Som allerede indikert er hydrazin-rhodiumkomplekset i henhold til foreliggende oppfinnelse en effektiv homogen stereospesifikke hydrogeneringskatalysator generelt. Foreliggende oppfinnelse er imidlertid spesielt blitt rettet på dets anvendelse ved hydrogeneringen av eksocykliske metylengrupper av 6-demetyl-6-deoksy-6-metylen-5-hydroksytetracyklin som er tilstede i hydrogeneringsreaksjonsblandingen som et syreaddisjonssalt, for å gi α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin i et nesten støkiometrisk utbytte.

25

30

Utgangsmetacyklinet kan fremstilles ifølge en hvilken som helst av de kjente fremgangsmåter, såsom beskrevet i US-patent nr. 3.849.491, men bør ikke inneholde forurensninger som kan virke som en katalysatorinhibitor.

35

Skjønt det nye kompleks vil katalysere hydrogeneringen av

metacyklinbasen, er hastigheten så lav at hydrogenerings-
tiden ikke tillater de utbytter som erholdes ved anvendelse
av et syreaddisjonssalt. Hydrogeneringshastigheten øker med
temperaturen. Temperaturer fra omgivelsestemperatur til 95°C
5 kan anvendes, men for å oppnå best utbytte og stereo-
spesifisitet er det optimale reaksjonstemperaturområde
mellom 85°C og ca. 90°C. Ved 95°C er utbyttet noe lavere
enn f.eks. ved 88°C. Under 85°C begynner det katalytiske sy-
stem å være følsomt for eventuelt nærvær av visse spor-
10 forurensninger som kan innvirke på hydrogeneringshastig-
heten.

I sammenheng med hydrogeneringen av metacyklinsyreaddi-
sjonssalter for fremstillingen av doksycyclin har forelig-
15 gende oppfinnelse mange fordeler når temperaturområdet under
hydrogeneringen er 85°C til ca. 90°C.

For det første er det ikke noen behov for ekstremt høye
hydrogentrykk. Det er blitt funnet at fra 1 kg/cm² til 10
20 kg/cm² vil sikre fullstendig omdannelse av metacyklin-
substratet innen mellom 6 til ca. 10 timer. Vanligvis utføres
hydrogeneringen ved 88-89°C ved et hydrogentrykk på 7 - 9
kg/cm² og er avsluttet etter 6 1/2 - 7 timer.

25 Omdannelsen av metacyklinsyreaddisjonssaltet til doksycyclin
ved anvendelse av katalysatoren ifølge foreliggende oppfin-
nelse gir en renhet på over 95% i reaksjonsblandingen, slik
som vist ved væskechromatografi (h.p.l.c.).

30 Dessuten oppnår man ved å benytte et vektforhold rhodium til
substrat på 0,0002 i laboratorieskalaeksperimenter total
omdannelse innen ca. 6 1/2 - 7 timer. I industriskala gir
rhodium til substrat i vektforhold 0,00015 total omdannelse
av substratet innen ca. 7 - 8 timer.

35 For å sikre effektiviteten til katalysatoren med formel I
ble krystaller med stor størrelse fremstilt, slik som
beskrevet i eksempel 1. En av krystallene som erholdes på

denne måte ble brukt som katalysator i hydrogeneringen av metacyklinhydroklorid, som beskrevet i eksempel 2. Renheten av omdannelsen av metacyklinhydroklorid til doksycyklin var 99,2% og β -epimeren ble dannet i 0,6% som det ble beregnet ved hjelp av høyt-ytende væskechromatografi.

I henhold til US-patent nr. 4.550.096 er den mest slående observasjon ifølge foreliggende oppfinnelse at når katalysatoren fremstilles, tørkes og lagres under en strengt inert atmosfære, utviser den full aktivitet uten at det er nødvendig å tilsette et overskudd av tertiært fosfin, mere spesielt trifenylylfosfin, til hydrogeneringsblandingen for å oppnå de beste utbytter.

En forklaring for dette er at katalysatorene fremstilt i henhold til prosessen i US-patent nr. 4.550.096 ble antatt å være stabile, og de utviste faktisk en meget høy katalytisk aktivitet selv når de var lagret i lengere perioder, fordi de deretter ble anvendt i nærvær av et kontrollert overskudd av et tertiært fosfin. Det er nå antatt at katalysatorene som er fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i US-patent nr. 4.550.096 oksyderer langsomt, men nærværet av det overskytende tertiære fosfin i hydrogeneringsreaksjonsblandingen tillot erstatning av den oksyderende del av det tertiære fosfin, og på denne måte å regenerere det opprinnelige katalytiske system.

Hydrogeneringen utføres med fordel ved å tilsette katalysatoren til trykkreaksjonsbeholderen som inneholder metacyklinsyreaddisjonssaltet i metanol ved 50°C under nitrogen. Deretter renses reaksjonsbeholderen igjen med nitrogen, deretter med hydrogen, og til slutt innstilles et hydrogentrykk på 8 kg/cm². Reaksjonsblandingen oppvarmes til 88°C under røring, og temperaturen holdes ved 88°C $\pm$ 2°C inntil opptakshastigheten av hydrogen avtar drastisk, hvilket inntreffer etter ca. 6 til 7 timer. På dette tidspunkt inneholder reaksjonsblandingen nesten utelukkende α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin.

Som det er kjent fra teknikken stand, økes hydrogenerings-
hastigheten for metacyklin under sure betingelser. Derfor
vil tilsetning av en syre, fortrinnsvis den samme syre som
5 er tilstede i syreaddisjonssaltet, til substratet sikre høye
utbytter og renhet. Mengden av fremmedsyre er ikke kritisk.
Den kan være mellom ett mol pr. mol rhodium tilsatt, og opp
til ca. ett mol pr. mol av substratet som skal hydrogeneres.
Hvis den fremmede syre ikke er salpetersyre, er det mulig at
10 nitrat-motjonene til forbindelsene med formel I kunne
byttes ut med den tilsatte syres anion.

Renheten av den slik erholdte reaksjonsblanding er slik at
doksycyklin kan krystalliseres direkte fra reaksjonsblan-
15 dingen ved å tilsette overskytende p-toluensulfonsyre,
etterfulgt av nedkjøling, for å gi et utbytte av doksycyk-
lin-p-toluensulfonat med en renhet over 99%.

Det nye katalytiske system kan også anvendes ved den
20 samtidige dehalogenering av 11a-klor-substituenten og
stereospesifikk hydrogenering av 6-metylengruppen i 11a-
klor-metacyklin med gode utbytter.

De følgende eksempler tjener til å illustrere foreliggende
25 oppfinnelse.

1. Fremstilling av μ -3-karbopentazan- $N^1, N^4: N^2, N^5$ -
bis[bis(trifenylfosfin)rhodium(I)]dinitrat

30 Rhodiumtrinitratdihydrat (0,36 g; 1,18 mmol) og trifenylfos-
fin (1,12 g; 4,27 mmol) ble anbragt i en tohalset rundkolbe.
Det ble rørt under vakuum i 30 minutter og deretter under en
nitrogenatmosfære i 15 minutter. Tørket, avgasset metanol
(100 ml) ble tilsatt og blandingen rørt i 15 minutter.
35 Hydrazin i metanol (10 ml av en 10,77 mg/ml oppløsning;
3,36 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble til-
bakeløpsbehandlet over natten. Den oransje oppløsning ble
filtrert og fikk henstå ved romtemperatur i 3 dager, i

løpet av hvilken tid store oransjefargete krystaller ble avleiret. Disse ble filtrert fra og tørket under vakuum.

Når reaksjonen ble gjentatt ved å benytte rhodiumtrinitrat-
5 dihydrat (0,28 g; 0,91 mmol), trifenylfosfin (0,80 g; 3,05 mmol), hydrazin i metanol (8 ml av en 10,77 mg/ml oppløsning; 2,69 mmol) i metanol (60 ml) og røring i to timer, klargjøring ved hjelp av filtrering og henstand i 5 dager, ble tilsvarende oransjefargete krystaller erholdt.

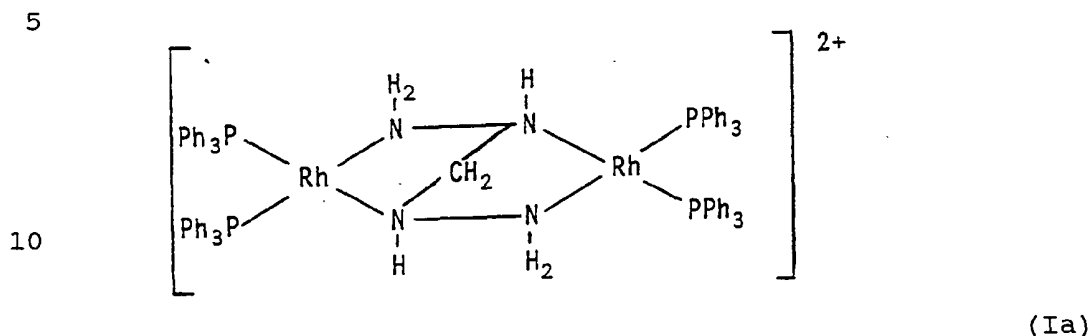
10 En enkelt krystall med gjennomsnittsdiameter på 0,4 mm ble forseglet under argon i et tynnvegget glasskapillar. Enhetcelle- og intensitetsdata ble erholdt ved å anvende et Enraf-Nonius CAD4 diffraktometer, etterfulgt av standard
15 prosedyrer. Detaljer fra de eksperimentielle trekk er som følger:

Krystalldata: $[C_{73}H_{68}N_4P_4Rh_2] \cdot [NO_3]_2 \cdot (CH_3OH)_n$, $n \approx 0.5$, $M_w = 1455,10$ (fraregnet metanolen), monoklinisk gruppe $P2_1/n$, $a = 22,269(3) \text{ \AA}$, $b = 23,311(3) \text{ \AA}$, $c = 13,838(2) \text{ \AA}$, $\beta = 100,51(2)^\circ$, $V = 7063,0 \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $D_c = 1,37 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 5,38 \text{ cm}^{-1}$.

Datasamling: Data ble innsamlet for $1,5^\circ \leq \theta \leq 23^\circ$ ved romtemperatur, 291°K og korrigert for empirisk absorpsjon.
25 9820 intensiteter ble målt, hvorav 7551 ble observert $[I > 1,5 \sigma(I)]$ og benyttet i analysene.

Strukturen ble funnet ved hjelp av tungatom-metoden og beregnet ved hjelp av minste kvadraters metode. Alle ikke-
30 hydrogenatomer ble tilpasset med anisotrope termiske parametre, og fenylgruppene ble behandlet som låste legemer. Hydrogenatomene på fenylgruppene ble lokalisert eksperimentelt, men for letthets skyld inkludert og tilpasset i ideelle posisjoner. Hydrogener på de brobyggende ligander
35 ble eksperimentelt lokalisert og fritt tilpasset med isotrope termiske parametre. Den siste R-verdien er 0,05 med 707 parametre.

Komplekset er vist å inneholde et dimert kation med to $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Rh}$ -enheter knyttet sammen ved hjelp av en 3-karbo-pentazan-enhet, slik som vist i Ia:



15 Nærværet av metylenbroen medfører en båtkonformasjon i den sentrale Rh_2N_4 -ring med broen festet til "bau og akter"-posisjonene. Nitrationene er klart separert fra kationen og ser ikke ut til å danne noen uvanlig nære kontakter. En av dem ser imidlertid ut til å oppta et hulrom med en slik

20 størrelse at noen posisjonsforstyrrelser kan oppstå, og det er også mulig at andre hulrom i strukturen kan delvis være okkupert av krystallmetanol.

I et gjentatt eksperiment ble oransjefargete krystaller med

25 meget identisk morfologi erholdt, men som viste seg å lide av mangel på krystallinitet når metanolen ble fjernet. Ved krystallografisk undersøkelse, ble disse funnet å inneholde betraktelig mer krystallmetanol, men strukturen for kationen ble funnet å være helt analog med det første kompleks.

30

2. Hydrogenering av metacyklin under anvendelse av μ -3-karbopentazan- $\text{N}^1, \text{N}^4 : \text{N}^2, \text{N}^5$ -bis[bis(trifenylfosfin)rhodium(I)]dinitrat

35 6-demetyl-6-deoksy-6-metylen-5-hydroksytetracyklinhydroklorid (10,38 g; 21,7 mmol) ble suspendert i metanol (84,5 ml) i en rustfri høytrykksreaksjonsbeholder og μ -3-karbopentazan- $\text{N}^1, \text{N}^4 : \text{N}^2, \text{N}^5$ -bis[bis(trifenylfosfin)rhodium(I)]dinitrat

(25 mg; 0,017 mmol; 0,034 mmol rhodium) ble tilsatt under en nitrogenatmosfære. Beholderen ble renset med nitrogen, deretter med hydrogen og satt under et trykk på 8 kg/cm² med hydrogen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 88°C i 6 1/2
5 time med effektiv røring. Hydrogenet strømmet deretter ut, og p-toluensulfonsyre (4,65 g; 24,2 mmol) ble tilsatt under effektiv røring. Røringen ble fortsatt i 2 timer, hvorefter det resulterende bunnfall ble filtrert, vasket med en liten mengde metanol og tørket ved 35°C.

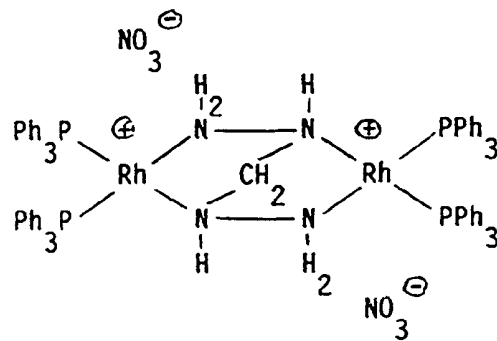
10

Utbyttet av α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin-p-toluensulfonat var 12,0 g eller 89,8% av det teoretiske. Ved hjelp av h.p.l.c. ble det vist å være 99,2 % rent og innholde bare 0,6% av β -epimeren.

15

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
 μ -3-karbopentazan- $N^1, N^4:N^2, N^5$ -bis[bis(trifenylfosfin)rhodium
 5 (I)]dinitrat med formel I:



(I)

15 hvor Ph er fenyl.

2. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsen ifølge
 krav 1, hvor et rhodiumsalt, trifenylfosfin og hydrazin
 omsettes i nærvær av avgasset metanol under en inert
 20 atmosfære, fortrinnsvis nitrogen, således at man for hvert
 mol nærværende rhodium anvender et overskudd av trifenylfos-
 fin, fortrinnsvis minst tre og et halvt mol, og minst ett
 mol hydrazin, fortrinnsvis den anhydrerte base eller
 monohydratet, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som
 25 rhodiumsalt anvendes rhodiumtrinitratdihydrat, og at
 reaksjonstiden er fra ca en til ca fire dager ved værelses-
 temperatur.

3. Fremgangsmåte ved stereoselektiv hydrogenering av et
 30 syreaddisjonssalt av 6-demetyl-6-deoksy-6-metylen-5-
 hydroksytetracyklin i nærvær av en katalysator for å
 fremstille α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin med høyt utbytte
 og renhet, k a r a k t e r i s e r t v e d at katalysa-
 toren er forbindelsen ifølge krav 1, og hydrogeneringen
 35 utføres ved en temperatur mellom 60°C og 100°C, fortrinnsvis
 85°C og 90°C, ved et trykk på 1 til 10 kg/cm², under sure
 betingelser, inntil reaksjonen er fullstendig, etterfulgt av
 isolering av den således dannede forbindelse.