

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 27 novembre 1985.

③0 Priorité : PT, 28 décembre 1984, n° 79 774.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 27 du 4 juillet 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : HOVIONE INTER LTD. —
CH.

⑦2 Inventeur(s) : Joao Emerico Villax et Philip Ronald Page.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Bonnet-Thirion, G. Foldés.

⑤4 Catalyseur homogène de rhodium pour hydrogénation stéréospécifique et son application.

⑤7 Le catalyseur est le bis(triphénylphosphine)hydrazino-méthoxyrhodium I. Il est préparé par réaction de chloro-tris-(triphénylphosphine)rhodium I avec de l'hydrate d'hydrazine normalement présent en excès stoechiométrique par rapport au rhodium, de préférence 3 moles d'hydrazine par mole de rhodium. Le milieu réactionnel est du méthanol dégazé et la réaction est conduite entre 0° et 100 °C sous atmosphère inerte de préférence azote. La réaction peut être suivie par l'évolution de couleur du mélange réactionnel qui passe du pourpre au jaune orangé. La réaction achevée, le catalyseur est séparé par une méthode classique.

Le catalyseur est particulièrement utile dans l'hydrogénation du groupe méthylène exocyclique des 6-déméthyl-6-désoxy-6-méthylène-tétracyclines pour préparer les α -6-désoxy-tétracyclines.

La présente invention se réfère à un composé, le bis-(triphénylphosphine)hydrazinométhoxyrhodium (I), qui est un catalyseur homogène de rhodium pour l'hydrogénation, particulièrement utile dans l'hydrogénation du groupe méthylène
5 exocyclique des 6-déméthyl-6-désoxy-6-méthylène-tétracyclines pour préparer les α-6-désoxy-tétracyclines.

Le dit "catalyseur de Wilkinson", c'est-à-dire le complexe de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (I) est un catalyseur homogène de rhodium pour l'hydrogénation et il a
10 été décrit pour la première fois par T. F. Young, J.A. Osborn, F.H. Jardine et G. Wilkinson dans Chem. Comm., p. 131 (1965), tandis que le chlorobis(triphénylphosphine)rhodium (I) a été décrit par M.A. Bennett and P.A. Longstaff, Chem. & Ind., p. 846 (1965).

15 Le brevet américain N° 3 463 830 (déposé en 1966) décrit la préparation de catalyseurs de palladium et de platine à la valence zéro, par réduction de ces métaux du degré d'oxydation. II en utilisant un agent réducteur, l'hydrazine. L'hydrazine n'a qu'une fonction d'agent réducteur, n'étant pas
20 incorporée dans le catalyseur ainsi préparé. D'après la description suivante, le composé de la présente invention diffère de ceux du brevet américain N° 3 463 830 en ce que l'hydrazine est incorporée dans le complexe de rhodium sous la forme de ligand, et d'une façon surprenante le rhodium n'est
25 pas réduit au degré d'oxydation zéro.

Le brevet américain N° 3 956 177 (déposé en 1971) décrit des compositions utiles comme catalyseurs pour hydroformylation, préparés par la mise en contact d'un halogénure d'organorhodium avec une hydrazine et un adjuvant contenant du
30 phosphore, en formant un mélange intime de ces composés. On déclare dans la spécification que ces catalyseurs ne sont pas des composés formés par les éléments constituant le mélange, et ils n'y sont pas décrits comme étant utiles pour l'hydrogénation des doubles liaisons de carbone/carbone, mais
35 comme catalyseurs pour des réactions d'hydroformylation.

Le brevet américain N° 4 001 321 (déposé en 1974) décrit la préparation d'un catalyseur homogène pour l'hydrogénation, c'est-à-dire le dicarboxylato(triphénylphosphine)rhodium (II)

ou dicarboxylate(triphénylphosphine substituée)rhodium (II) pour effectuer l'hydrogénation stéréo-sélective de la méthacycline.

Le brevet américain N° 3 962 131 (déposé en 1975) décrit un catalyseur homogène pour l'hydrogénation, qui est obtenu par chauffage au reflux de trichlorure de rhodium avec de l'acétate de sodium dans le méthanol, et en faisant réagir le mélange réactionnel obtenu avec de la triphénylphosphine. Ce catalyseur, dont la formule est inconnue mais est différente de celles indiquées dans le brevet américain N° 4 001 321, est efficace dans l'hydrogénation du groupe méthylène exocyclique de la méthacycline, en fournissant l' α -6-désoxyoxytétracycline.

La spécification de la demande de brevet européen 86046 décrit un catalyseur homogène de rhodium contenant outre une phosphine tertiaire, une hydrazine comme ligand. L'incorporation de l'hydrazine dans le complexe comme ligand a le résultat inattendu d'améliorer la régio-spécificité et la stéréospécificité du catalyseur dans l'hydrogénation des groupes méthylène exocycliques, comme par exemple dans l'hydrogénation de la méthacycline pour obtenir l' α -6-désoxyoxytétracycline. Ces améliorations permettent une réduction significative de la quantité de catalyseur employée par rapport au substrat, aussi bien qu'une réduction de la pression et de la durée de la réaction.

Cependant, cette demande ne divulgue pas les formules spécifiques des catalyseurs préparés par ce procédé, ce qui, sans la réalisation d'une série d'essais expérimentaux, peut causer des difficultés quant à la décision de la quantité de catalyseur à utiliser. En plus, il a été vérifié que les procédés en soi ne permettaient pas l'obtention de catalyseurs complètement purs, c'est-à-dire les catalyseurs étaient contaminés par l'oxygène absorbé pendant leur préparation, et il n'était donc pas possible d'établir leur formule structurale exacte. La présente invention surmonte réellement ce problème, par l'utilisation d'un complexe ayant une composition uniforme et bien définie.

D'après la présente invention on obtient un composé, le

bis(triphénylphosphine)hydrazinométhoxyrhodium (I), et son utilisation dans un procédé amélioré pour l'hydrogénation stéréo-spécifique de la 6-déméthyl-6-désoxy-6-méthylène-5-hydroxytétracycline, en présence d'un catalyseur, de façon à
5 préparer l'α-6-désoxy-5-hydroxytétracycline avec un rendement et une pureté élevés, caractérisé par le fait que le catalyseur est le bis(triphénylphosphine)hydrazinométhoxyrhodium(I), éventuellement en présence de triphénylphosphine, à une pression de 1 à 10 bars et à une température comprise entre
10 20°C et 95°C, en présence d'un solvant inerte dans la réaction, tel qu'un alcool inférieur ayant 1 à 6 atomes de carbone.

Nous avons découvert que les problèmes associés au procédé de la spécification de la demande de brevet européen
15 86046 peuvent être amoindris ou surmontés par l'utilisation de solvants dégazés, réalisation de la réaction en présence d'une atmosphère inerte, tel que l'azote, et dessiccation sous une atmosphère inerte.

Par ce procédé, on obtient le composé de la présente invention, le bis(triphénylphosphine)hydrazinométhoxyrhodium (I), qui n'est presque pas contaminé par l'oxygène. Un autre avantage du composé de la présente invention en est qu'il permet de faire une détermination plus facile de la quantité minimale de rhodium qu'il est possible d'utiliser
25 par unité du substrat à hydrogéner. Compte tenu du prix élevé du rhodium, il a été jugé nécessaire de réduire la quantité efficace de catalyseur utilisé au minimum.

Le catalyseur de la présente invention a d'autres avantages non seulement dans le domaine des tétracyclines, mais
30 aussi dans d'autres domaines où il est nécessaire d'employer la catalyse homogène stéréo-spécifique.

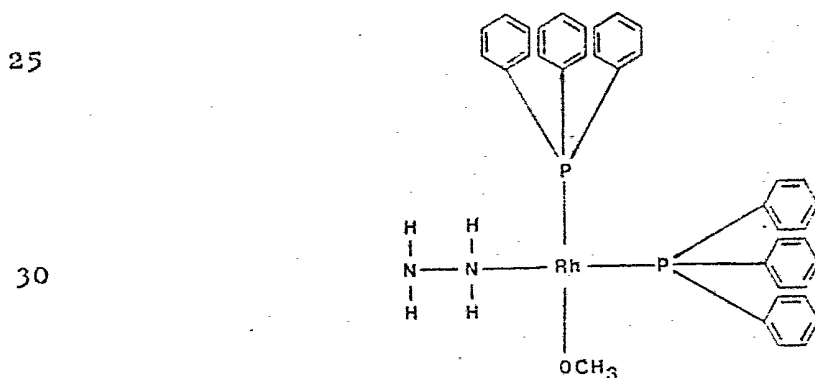
Le catalyseur de la présente invention est préparé par la réaction de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (I) avec l'hydrate d'hydrazine, qui est normalement présent en excès
35 par rapport à la quantité de moles de rhodium présents. On préfère utiliser 3 moles d'hydrazine par chaque mole du rhodium. Il est aussi possible de substituer au chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (I) le produit obtenu in situ de

la réaction du trichlorure de rhodium avec la triphénylphosphine.

Le milieu réactionnel est le méthanol dégazé, et la réaction est réalisée entre 0°C et 100°C, de préférence à la température de reflux du milieu réactionnel. La réaction se déroule sous une atmosphère inerte, de préférence l'azote, et peut être observée visuellement dans la mesure où la couleur initiale du mélange réactionnel est pourpre et celle du catalyseur de la présente invention est orange/jaune. Ainsi, on peut facilement déterminer la durée de la réaction, laquelle est dépendante de la température. En général, elle se situe entre quelques minutes et deux heures.

Lorsque la réaction est considérée achevée, le catalyseur peut être obtenu par des méthodes conventionnelles, suivies de dessiccation sous atmosphère inerte.

Bien entendu, n'importe quelle quantité de rhodium éventuellement présente dans les eaux-mères de la préparation sus-mentionnée peut être facilement récupérée, pratiquement sans perte, par des méthodes conventionnelles, et recyclée. Ainsi, par une combinaison de spectrométrie de masse, spectroscopie d'infra-rouge et résonance magnétique nucléaire, le produit de la présente invention obtenu selon l'exemple 1 a démontré avoir la structure suivante :



La présente invention concerne aussi la préparation de l' α -6-désoxy-5-hydroxytétracycline (doxycycline) par hydrogénéation de la 6-déméthyl-6-désoxy-6-méthylène-5-hydroxy-tétracycline ou d'un sel d'addition d'acide de celle-ci, dans un solvant inerte dans la réaction, en présence du composé de la présente invention, le bis(triphénylphosphine)hydrazine-

nométhoxyrhodium (I) comme catalyseur, lequel est préparé conformément à ce qui est décrit ci-avant.

L'hydrogénation peut être réalisée dans un hydrogénateur conventionnel en acier inoxydable. La température de la réaction se situe, de préférence, entre 20°C et 95°C, mais la température idéale se situe entre 60°C et 90°C. La réaction est très lente à des températures au-dessous de 20°C et au-dessus de 95°C on constate un début de dégradation tant de la substance de départ que du produit. La pression d'hydrogène utilisée dans la réaction est de préférence entre 1 bar et 10 bars.

La durée de la réaction dépend de plusieurs facteurs tels que la quantité de catalyseur employée, le type d'hydrogénateur, la température de la réaction et la pression d'hydrogène. Une durée satisfaisante est d'environ 3 à 10 heures, mais on peut également obtenir de bons résultats même après 16 heures d'hydrogénation.

La 6-déméthyl-6-désoxy-6-méthylène-5-hydroxytétracycline peut être préparée par n'importe quelle des méthodes connues, comme par exemple selon le procédé du brevet américain N° 3 849 491, mais ne doit pas contenir des impuretés qui puissent agir comme des inhibiteurs du catalyseur.

Le produit de départ est ajouté sous la forme d'un sel d'addition d'acide, tel que le chlorhydrate ou le p-toluène-sulfonate, mais d'autres sels d'addition d'acides peuvent être utilisés à condition que l'acide ne soit pas un inhibiteur du catalyseur.

L'hydrogénation doit être arrêtée lorsque la vitesse de consommation d'hydrogène diminue d'une façon marquée. A ce stade, le mélange réactionnel contient presque exclusivement de l' α -épimère. Il ne contient donc plus qu'une quantité négligeable ou même nulle de la substance de départ. La quantité de sous-produits ou des produits de dégradation est aussi négligeable, tandis que la teneur du β -épimère est typiquement inférieure à 1%, généralement 0,1% environ.

On a observé que l'addition d'une petite quantité d'une phosphine tertiaire, de préférence triphénylphosphine, au mélange réactionnel avant de commencer l'hydrogénation,

augmente la consommation d'hydrogène, facilite l'achèvement de la réaction et augmente le rendement jusqu'à 100%. L'excès de phosphine tertiaire préféré par rapport au catalyseur est de 10 moles/mole, bien qu'il puisse être augmenté jusqu'à 5 plus de 50 moles/mole sans avoir un effet nuisible sur le rendement ou la pureté du produit. La quantité optimale de la phosphine tertiaire additionnelle peut être facilement déterminée pour le catalyseur par quelques essais.

La pureté du mélange réactionnel ainsi obtenu est telle que la doxycycline peut être cristallisée directement du dit mélange réactionnel par addition d'un excès d'acide p-toluènesulfonique, à condition que le solvant dans le mélange réactionnel soit un non-solvant pour le sel p-toluènesulfonate de doxycycline ; un tel solvant est, de préférence, le méthanol.

La pureté ainsi obtenue est supérieure à 99%, calculée sur la base sèche. Le p-toluènesulfonate de doxycycline peut ensuite être transformé directement en chlorhydrate hémihéthanolate hémihydrate par des méthodes conventionnelles avec un rendement presque stœchiométrique.

Les exemples qui suivent sont donnés à titre d'illustration et ne limitent d'aucune façon la portée de la présente invention.

EXEMPLE 1

Catalyseur: On chauffe au reflux, sous une atmosphère d'azote, pendant 90 minutes, un mélange de chlorotris-(triphenylphosphine)rhodium (I) (0,48 g ; 0,52 mmoles) avec de l'hydrate d'hydrazine (76 μ l ; 1,56 mmoles) dans du méthanol séché et dégazé (20 ml). La solution jaune/orange est refroidie et fournit un solide jaune.

Le spectre d'infra-rouge de ce produit jaune démontre la présence de triphenylphosphine, et contient une bande à environ 3300 cm^{-1} attribuée à l'extension des liaisons N - H et une bande à $420\text{-}430\text{ cm}^{-1}$ attribuée à la présence du groupe méthoxy lié au métal. On n'observe aucune bande dans la région de $250\text{-}400\text{ cm}^{-1}$, laquelle pourrait être attribuée à une liaison de rhodium-chlorure (en comparaison avec la bande à 320 cm^{-1} du catalyseur de Wilkinson). Additionnellement,

l'absence de chlore dans le composé a été confirmée par le résultat négatif d'un test de micro-analyse. Le spectre de résonnance magnétique nucléaire montre un pic pointu à δ 3,4, attribué aux protons du groupe méthoxy et une région complexe à δ 7-7,5, attribuée aux protons des groupes phényle. Le spectre de masse ne montre aucun ion moléculaire, et le pic de masse la plus élevée est celui du $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2$. Ces résultats démontrent que l'identité structurale du composé est celle du bis(triphénylphosphine)hydrazinométhoxyrhodium (I).

10 EXEMPLE 2

Hydrogénation: 25 mg (36,20 μ moles) du catalyseur ainsi obtenu, dans du méthanol (20 ml), sont introduits sous agitation magnétique dans un appareil à hydrogénation en acier inoxydable contenant du chlorhydrate de 6-déméthyl-6-désoxy-15 6-méthylène-5-hydroxytétracycline (7,38 g ; 15,41 mmoles) et de la triphénylphosphine (0,1 g ; 0,38 mmoles) dans du méthanol (40 ml). Après l'avoir purgé avec de l'azote, on ajoute de l'hydrogène sous une pression de 8 bars, et on chauffe le mélange jusqu'à 89°C. Après 5 h 30 min. la consommation 20 baisse, et 1 heure plus tard, on le refroidit. Le mélange réactionnel est filtré sur un filtre G4 en verre, et ensuite on ajoute, sous agitation, de l'acide p-toluènesulfonique (3,3 g ; 17,35 mmoles). Le p-toluènesulfonate d' α -6-désoxy-tétracycline ainsi formé est filtré, lavé avec de l'acétone 25 et séché. Le produit obtenu pèse 8,90 g et a une pureté de 99,5%. On ne détecte aucun β -épimère ou substance de départ par chromatographie sur papier circulaire (Papier "Schleicher & Schüll" n° 2045 B, 265 mm, réf. N° 381 804 ; phase station- naire : 100 ml d'acide citrique 0,1M et 40 ml de phosphate 30 disodique anhydre 0,2M mélangés de façon à fournir un tampon de pH 3,5 ; phase mobile : nitrométhane:chloroforme:pyridine-20:10:3).

REVENDICATIONS

1. Le composé bis(triphénylphosphine)hydrazinométhoxy-rhodium (I).

2. Procédé amélioré pour l'hydrogénation stéréo-spécifique de la 6-déméthyl-6-désoxy-6-méthylène-5-hydroxytétracycline, en présence d'un catalyseur, de façon à préparer l'α-6-désoxy-5-hydroxytétracycline tout en fournissant des rendements et puretés élevés, caractérisé en ce que le catalyseur est le composé de la revendication 1, éventuellement en présence de triphénylphosphine, à une pression entre 1 et 10 bars et à une température comprise entre 20°C et 95°C, en présence d'un solvant inerte dans la réaction, tel qu'un alcool inférieur contenant entre 1 et 6 atomes de carbone.