



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 58910
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 11 05 1981
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 C 103/19

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	751437
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	15.05.75
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	15.05.75
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	29.11.75
(44) Nähtävöisyys ja kuulutuksen pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.01.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	28.05.74
USA(US) 473791	

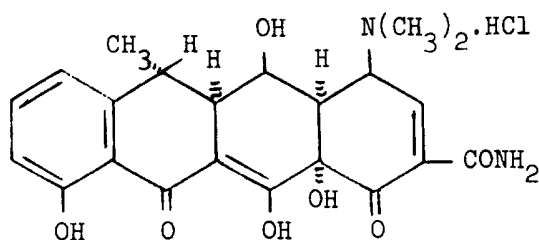
(71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, N.Y., USA(US)

(72) Charles John Vincent Scanio, Mystic, Connecticut, USA(US)

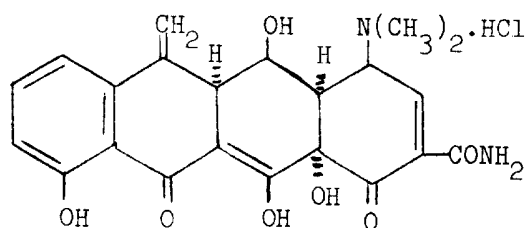
(74) Oy Kolster Ab

(54) α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliinin valmistusmenetelmä - Förfarande
för framställning av α -6-deoksi-5-hydroksitetrasyklin

Keksinnön kohteena on menetelmä seuraavan kaavan mukaisen α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliinihydrokloridin valmistamiseksi



pelkistämällä 6-metyleeni-5-hydroksitetrasykliiniä tai sen hydrokloridisuolaa,
jolla on kaava,



katalyytin läsnäollessa.

6-metyyleeni-tetrasykliinien, 11a-halogeeni-6-metyleenitetrasykliinien, niiden happoadditiosuolojen ja niiden moniarvoisten metallisuolakompleksien reaktiota vedyn kanssa heterogeenisen jalometallikatalyytin läsnäollessa vastaavien epimeeristen α - ja β -6-deoksitetrasykliinien tuottamiseksi on kuvattu US-patentissa 3 200 149. Inaktivoidun jalometallikatalyytin käyttö saman konversion saavuttamiseksi, mutta niin, että α -yhdisteen suhde β -6-deoksitetrasykliiniin kasvaa, on esitetty US-patentissa 3 444 198. US-patentti 2 984 686 kuvaa katalyyttipelkistystä käyttäen vetyä ja jalometallikatalyyttiä ainoastaan 11a-halo-6-metyleenitetrasykliinien 11a-dehalogenoitumisen aikaansaamiseksi. Lisäksi 11a-halo-6-metyleenitetrasykliinien, niiden suolojen ja kompleksien pelkistäminen jalometallikatalyytin läsnäollessa käyttäen hydratsiineja vetylähteenä on esitetty saksalaisessa patentissa 2 131 944. Brittiläisessä patentissa 1 296 340 kuvataan Raney-nikkelin ja Raney-koboltin käyttöä katalyytteinä tällaisiin pelkistyksiin.

Rodiumhalogenidi-komplekseja, jotka sisältävät tertiäärisiä fosfiini- tai arsiiniligandeja, niiden valmistusta ja käyttöä homogeenisina hydrauskatalyytteinä on kuvattu US-patentissa 3 639 439. Platinaryhmän metallien, erityisesti rodiumin liukoisia komplekseja, jotka sisältävät halogenidin ja tertiäärisen fosfiinin, arsiinin, stibiinin tai amiinin ja niiden valmistusta ja käyttöä hydrauskatalyytteinä on kuvattu myös brittiläisissä patenteissa 1 138 601, 1 219 763, 1 121 642 ja 1 121 643 ja US-patenteissa 3 489 786 ja 3 459 780. Tällaisilla katalyyteillä tyydyttämättömien orgaanisten yhdisteiden, erityisesti olefiinien hydrausprosessin esitetään paranevan verrattuna heterogeenisten katalyyttien käyttöön.

Saksalaisessa hakemusjulkaisussa 2 308 227 kuvataan α -6-deoksitetrasykliinien valmistusta homogeenisella katalyyttihydrauksella käyttäen tris(trifenyyli-fosfiini)kloorirodiumia katalyyttinä. Katalyytti voi esityksen mukaan olla ennalta valmistettu tai se voidaan valmistaa suoraan reaktioväliaineessa liuottamalla rodium-trikloridia väliaineeseen 1-3 mooliekvivalentin trifenyylifosfiinia läsnäollessa.

US-patentissa 3 692 864 esitetään tyydyttämättömien orgaanisten molekyylien hydraus käyttäen homogeenisia 3-arvoisen raudan tyyppisiä metallikomplekseja (nikkeli, koboltti, rauta) tertiääristen fosfiinien kanssa, Tyypillinen tällainen kuvattu kompleksi on klooritris(trifenyylifosfiini)koboltti(I).

Lukuisat julkaisut esittävät homogeenisen katalyyysin soveltuvan hydrausreaktioihin, joita ovat regiospesifiset, selektiiviset ja asymmetriset pelkistykset. Julkaisuissa Knowles et al., Chem. Commun. s. 1445 (1968), Horner et al., Angew. Chem. Int. Ed. 7, 942 (1968) ja belgialaisessa patentissa 766 960 on mainittu yksivalenssisen rodiumin kompleksien käyttö optisesti aktiivisten tertiääristen fosfiiniligandien kanssa homogeenisina katalyytteinä asymmetriseen katalyyttiin hydraukseen. Viimeaikaiset julkaisut edustavat melko laajaa katsausta tällä alalla: Harmon et al., Chem. Rev. 73, 21-52 (1973); Knowles et al., Chem. Commun., s. 10 (1972); Grubbs et al., J. Am. Chem. Soc. 93, 3062 (1971); Kagan et al., J. Am. Chem. Soc. 94, 6429 (1972); ja "Homogeneous Catalysis, Industrial Applications and Implications", Vol. 70, Advances in Chemistry Series, julkaissut American Chemical Society, Washington, D.C. (1968); "Aspects of Homogeneous Catalysis" Vol. 1, sivut 5-75 (1970) toimittanut R. Ugo ja julkaissut Carlo Manfredi, Milano, Italia; ja Vol'Pin et al., Russian Chemical Reviews, 38, 273-289 (1969).

Metyleenisykloheksaanin (Augustine et al., Ann. N.Y. Sci., 158, 482-91 [1969]), koronopiliinin (Ruesch et al., Tetrahedron, 25, 807-11 [1969]) sekä "Seychelleenin" stereoselektiivisessä kokonaissynteessä esiintyvän erään väliuotteen (Piers et al., Chem. Commun. 1069-70 [1969]) metyleeniryhmien homogeeninen katalyyttinen hydraus käyttäen tris(trifenyylifosfiini)kloorirodiumia katalyyttinä, on esitetty.

Kaikissa edellä esitetyissä viitteissä substraatin pelkistyminen saadaan aikaan käyttäen vetykaasua jonkun pelkistyskatalyytin läsnäollessa.

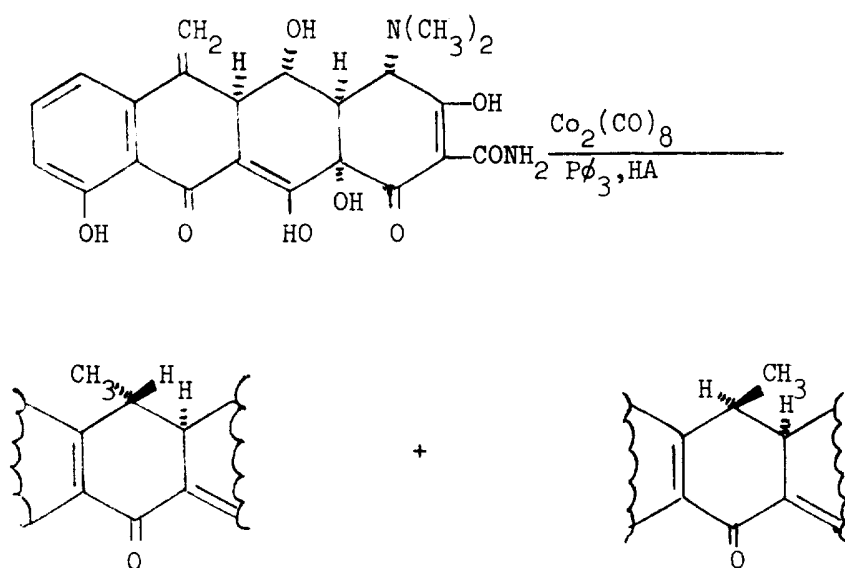
Fichteman et al., J. Org. Chem. 33, 1281 (1968) ja Taylor et al., J. Org. Chem. 37, 3913 (1972) esittävät kobolttihydrokarbonyyliin, $\text{HCo}(\text{CO})_3$ tai $\text{HCo}(\text{CO})_4$, käytön olefiinien tai aromaattisten substraattien pelkistyksessä, jolloin kobolttihydrokarbonyyli muodostetaan pelkistämällä dikobolttioktakarbonyyliä vetykaasua käyttäen korotetuissa lämpötiloissa.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että 6-metyleeni-5-hydroksitetrasykliini tai sen hydrokloridisuola saatetaan kosketukseen dikobolttioktakarbonyyliin, trifenyylifosfiinin ja mineraalihapon kanssa moolisuhteessa 6-metyleeni-5-hydroksitetrasykliini/dikoboltti-oktakarbonyyli/trifenyylifosfiini/mineraalihappo ollessa 1,0/1,0/0,1-0,2/1,5-3,5, aromaattisen liuottimen ja aproottisen, erittäin polaarisen liuottimen seoksessa inertissä atmosfäärissä 70-115°C:n reaktiolämpötilassa.

Täysin odottamatonta tämän keksinnön mukaisessa prosessissa 6-metyleenitetrasykliinin eksosyklinen kaksoissidos pelkistyy helposti käyttämättä vetykaasua itse reaktiossa tai muodostettaessa reaktioon osallistuvia aineita, myöskään tetrasykliinimolekyyli ei hajoa tai kompleksoidu palautumattomasti reagoivien aineiden, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$:n, kloorivetyhapon ja/tai trifenyylifosfiinin vaikutuksesta.

Yhtä odottamaton havainto, joka tekee tämän prosessin kaupallisesti mielenkiintoiseksi, on pelkistyksen erittäin spesifinen luonne, minkä tuloksena muodostuu miltei yksinomaan antibioottia α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliini eikä vastaavaa β -epimeeriä.

Edellä mainittua pelkistysreaktiota kuvataan seuraavalla kaaviolla:



α -6-deoksi-5-hydroksi-tetrasykliini

β -6-deoksi-5-hydroksi-tetrasykliini

jossa HA edustaa mineraalihappoa, kloorivetyhappoa.

Reaktio suoritetaan liuottimessa. On edullista, että liuotin on luonteeltaan sellainen, että kaikki reagoivat aineet pysyvät liuoksessa reaktion aikana. Tämän mukaan on edullista käyttää liuotinta dikoboltti-oktakarbonyylin ja 6-metyleenitetrasykliinin mineraalihappoadditiosuolan liuottamiseksi. Erittäin käyttökelpoinen liuotin tähän tarkoitukseen on nestemäisen aromaattisen liuottimen, kuten bentseenin, tolueenin tai ksyleenin ja aproottisen, erittäin polaarisen liuottimen, kuten dimetyyliformamidin, dimetyyliasetamidin tai heksametyylifosforiamidin seos. Aromaattiset liuottimet liuottavat erinomaisesti kobolttikarbonyylin, ja polaariset, aproottiset liuottimet liuottavat 6-metyleenitetrasykliinin, trifenyylifosfiinin ja mineraalihapon. Käytettäessä näitä liuottimia tähän prosessiin on edul-

lista, että niitä käytetään vain hyvin pieni määrä, joka juuri pystyy liuottamaan reagoivat aineet. Suhteellisesti suurempien liuotinmäärien käyttö johtaa, kuten alaan perehtynyt helposti havaitsee, pitempiin reaktioaikoihin ja aiheuttaa joko reagoivien aineiden tai muodostuneiden tuotteiden hajoamisen.

Edullisia liuotinseoksia tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä ovat bentseenidimetyyliformamidi ja bentseenidimetyyliasetamidi.

Kuten edellä mainittiin, tulisi atmosfäärin reaktiopinnan yläpuolella olla luonteeltaan inertti, eikä se saisi reagoida havaittavassa määrässä lähtöaineiden eikä tuotteiden kanssa. Happi, ilma ja hiilidioksidi vaikuttavat haitallisesti haluttujen tuotteiden muodostumiseen. Typpi, argon ja helium antavat sopivat atmosfäärit, typen ja argonin ollessa edullisia.

Vaikka reaktiolämpötila-alue, jossa tämä pelkistysprosessi voidaan suorittaa, on suhteellisen laaja, $70-115^{\circ}\text{C}$, on näiden rajojen ylittämisellä vahingollinen vaikutus reaktion tulokseen. Alle 70°C :n reaktiolämpötila johtaa hyvin hitaaseen pelkistymiseen ja usein epätäydelliseen reaktioon, jopa pitkilläkin reaktioajoilla, kun taas yli 115°C :n reaktiolämpötilat aiheuttavat halutun α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliini-tuotteen voimakkaan hajoamisen. Edullinen reaktiolämpötila, joka tekee mahdolliseksi halutun tuotteen riittävän muodostumisen ilman mainittavaa tuotteen hajoamista, on välillä n. $90-95^{\circ}\text{C}$.

Kuten alaan perehtynyt helposti voi havaita, reaktioajat riippuvat reaktiolämpötilasta, lähtöaineidenluontaisesta reaktiivisuudesta ja reagoivien aineiden väkevyydestä liuotinväliaineessa. Käyttämällä tarkoituksenmukaisesti liuotinmäärää, joka juuri ja juuri riittää liuottamaan kaikki reagoivat lähtöaineet, kuten edellä mainittiin, ja käyttämällä lämpötila-aluetta $90-95^{\circ}\text{C}$ on tämän keksinnön reaktioprosessi edennyt täydellisesti loppuun n. 4 tunnissa.

Tärkeä seikka tässä menetelmässä on mineraalihapon käyttö. Tähän tarkoitukseen näyttää kloorivetyhappo antavan optimitulokset, vaikkakin, kuten alaan perehtynyt helposti huomaa, myös muita mineraalihappoja, kuten fluorivetyhappoa, bromivetyhappoa, jodivetyhappoa, rikkihappoa, rikkihapoketta, fosforihappoa tai typpihappoa voidaan käyttää. 6-metyleni-5-hydroksitetrasykliini-lähtöainetta voidaan lisätä vapaana emäksenä ja kloorivetyhappo lisätä erikseen reaktioseokseen, tai vaihtoehtoisesti tetrasykliini voidaan lisätä kloorivetyhappoaditiosuolana ja kloorivetyhappoa lisätään tarvittaessa. Lähtöaineena käytettävä tetrasykliini säilyy huonosti vapaana emäksenä, kun taas hydrokloridisuola on pysyvä ja helposti saatavissa, minkä vuoksi jälkimmäinen on edullinen lähtöaine.

Käytettäessä ainoastaan yhtä moolia tai yhtä ekvivalenttia kloorivetyhappoa muodostuu haluttu α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliini hydrokloridisuolanaan, mutta

saanto ja puhtaus ei ole paras mahdollinen. Sen tähden on edullista käyttää suurempia kuin yhden moolin tai ekvivalentin määriä happoa yhtä moolia kohti 6-metyleenitetrasykliiniä, joten reaktioseokseen voidaan lisätä ylimääräistä happoa. Koska

α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliinituote ei ole pysyvä tämän prosessin reaktioolosuhteissa liian suuren happopitoisuuden läsnäollessa, on toivottavaa, että happoa ei käytetä enempää kuin 3,5 ekvivalenttia yhtä moolia kohti tetrasykliiniä, ja edelleen on edullista, että käytetyn kloorivetyhapon määrä on 1,5-2 ekvivalenttia yhtä moolia kohti tetrasykliinilähtöainetta.

Edellä mainituista tässä menetelmässä käytettävistä mineraalihapoista edullinen on kloorivetyhappo. Kloorivetyhappoa käytettäessä on usein edullista kokeilemalla lisätä kloorivetyhappoa tai jotain muuta mineraalihappoa kaupallisesti saatavaan 6-metyleen-5-hydroksitetrasykliini-hydrokloridiin, joka on liuotettu polaariseen, aproottiseen liuottimeen, kunnes haluttu happo/lähtöaine-suhde saavutetaan.

Toinen reagoivista lähtöaineista, joka suuresti vaikuttaa valmistettavan tuotteen muodostumiseen, on trifenyylifosfiini. Muita fosfiineja, joita ovat trialkyyli-, trisykloalkyyli- ja substituoitunut trifenyylifosfiinit, on käytetty, mutta ei yhtä menestyksellisesti kuin trifenyylifosfiinia. Lisäksi tämän reaktioaineen määrällä on merkittävä vaikutus α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliinin, tämän menetelmän mukaisen edullisen tuotteen, ja β -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliinin väliseen suhteeseen. Suhde väliltä 0,1-0,2 ekvivalenttia trifenyylifosfiinia yhtä moolia kohti 6-metyleenitetrasykliiniä antaa edullisen suhteen α - ja β -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliinituotteiden välille, edullisen suhteen ollessa 0,1 ekvivalenttia trifenyylifosfiinia yhtä moolia kohti tetrasykliinilähtöainetta.

Mitä tässä menetelmässä käytetyn dikobolttioktakarbonyylin määrään tulee, on havaittu, että käyttämällä tätä niinkin paljon kuin 2-5 ekvivalenttia yhtä moolia kohti 6-metyleenitetrasykliiniä ei saavuteta mitään etua verrattuna yhden ekvivalentin käyttöön, mitä kokonaispelkistymiseen sekä myös muodostuvien α - ja β -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliinin suhteeseen tulee. Alle yhden ekvivalentin käyttäminen 0,1 ekvivalenttiin saakka aiheuttaa jatkuvaa huomattavaa vähenemistä muodostuneiden tuotteiden kokonaismäärässä. Taloudellisista syistä on edullista, että käytetään yksi ekvivalentti dikobolttioktakarbonyyliä yhtä moolia kohti tetrasykliinilähtöainetta.

Reagoivien aineiden lisäämisjärjestys ei ole ratkaiseva, vaikkakin saadaan jonkin verran paremmat pelkistysaannot käyttämällä menettelyä, jossa reagoivia aineita, dikobolttioktakarbonyyliä, trifenyylifosfiinia, kloorivetyhappoa ja aproottista, polaarista liuotinta sekoitetaan mekaanisesti 85°C:ssa n. 10 minuutin ajan ennen 6-metyleenitetrasykliinin tai tämän hydrokloridisuolan lisäämistä.

Tutkittaessa tämän prosessin reaktiomuuttujien käyttöalueita on erittäin hidasta analysoida reaktioseos eristämällä ja tunnistamalla pelkistystuotteet, joten tavallisesti käytetään nopeita määrittäyksiä, kuten ohutlevykromatografiaa ja korkeapainenestekromatografiaa.

Reaktion edettyä loppuun on α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliinituote reaktioseoksessa kloorivetyhappoadditiosuolana. α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliini eristetään reaktioseoksesta edullisesti siten, että seos suodatetaan ja aromaattinen liuotin poistetaan alennetussa paineessa. Jäljelle jäänyt polaarinen liuotin suodatetaan sitten, ja sitä käsitellään sulfosalisyylihapon kyllästetyllä vesiliuoksella. Vesilisäys tämän jälkeen saostaa pelkistystuotteiden sulfosalisyylihapposuolat sekä myös mahdollisen pelkistymättömän 6-metyleenitetrasykliinin. Jatkopuhdistaminen suoritetaan uudelleen kiteyttämällä metanoli/vesi-seoksesta.

Edulliset reaktio-olosuhteet 6-metyleen-5-hydroksitetrasykliinin pelkistämiseksi α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliiniksi käsittävät edellä mainitun tetrasykliinin, dikobolttioktakarbonyylin ja trifenyylifosfiinin saattamisen moolisuhteessa 1,0/1,0/0,1 kosketukseen kloorivetyhapon kanssa bentseeni/dimetyyliasetamidi- tai bentseeni/dimetyyliformamidi-liuotineseoksessa inertissä tyypitai argonatmosfäärissä 90-95°C:n lämpötilassa.

Tetrasykliinien kemia ja niiden käyttö antibiootteina hoidettaessa erilaisia mikrobien aiheuttamia tartuntoja on hyvin tunnettu ja laajasti käsitelty lääketieteellisessä kirjallisuudessa. Näiden aineiden taustaa ja käyttöä terapeuttisena aineena, α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliini mukaan luettuna, on kuvannut R. K. Blackwood, Encyclopedia of Chemical Technology, 20, 1-33 (1969).

α -isomeerin toteaminen ja tämän määrän mittaaminen on sentähden ainoa vaatimus prosessin tehokkuuden varmistamiseksi.

Seuraava esimerkki on annettu keksinnön kuvaamiseksi.

Lisätään 342 mg (1 mmoolia) dikobolttioktakarbonyyliä 10 ml:ssa bentseeniä 27,5 mg:aan (0,1 mmoolia) trifenyylifosfiinia 25 ml:ssa bentseeniä typpi-atmosfäärissä, mitä seuraa 399 mg (1 mmoolia) 6-metyleen-5-hydroksitetrasykliiniä 40 ml:ssa dimetyyliformamidia, joka sisältää 54 mg (1,5 mmoolia) kloorivetyä pitäen seosta typpi-atmosfäärissä. Seosta kuumennetaan 70°C:ssa 16 tuntia.

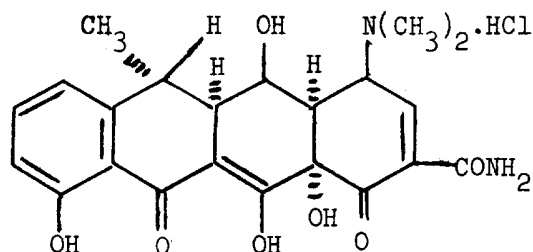
Reaktioseos suodatetaan, ja bentseeni poistetaan alennetussa paineessa. Saatu vihreä liuos suodatetaan ja suodosta käsitellään ensin 2 ml:lla 10-% sulfosalisyylihapon vesiliuosta ja sen jälkeen 6 ml:lla vettä. Syntynyt liete suodatetaan 10 minuutin sekoittamisen jälkeen ja kiintoaineet pestään vedellä ja kuivataan.

Kiinteät aineet liuotetaan pienimpään mahdolliseen vesimäärään ja pannaun korkeapainenestekromatografi-pylvääseen, joka on täytetty kvaternäärisellä ammoniummetakrylaattipolymeerillä, jolla on päällystetty 1 %:sti kontrolloitupinta-huokoisuus-kannin (US-patentit 3 485 658 ja 3 505 785). Tuote eluoidaan

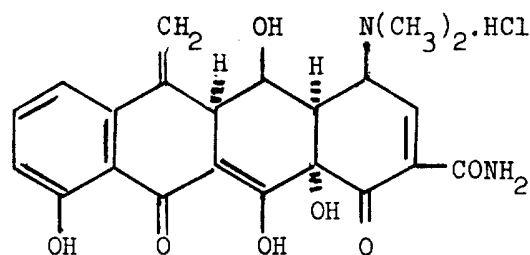
puskurilla, joka on 0,005-normaalinen natriumasetaatin suhteen ja 0,002-normaalinen etyleenidiamiinitetraetikkahapon suhteen ja jonka pH on säädetty 5,8:aan etikkahapolla, 11 700 kPa:n paineessa. UV-spektrometrin monitori (254 mμ) kolonnin poistoaukossa mittaa tetrasykliinin eluaatissa. Tämä rekisteröidään Varian A-25 piirturilla. Mittaukset osoittavat, että tuote on α-deoksi-5-hydroksitetrasykliiniä, saanto on noin 35-40 %.

Patenttivaatimus:

Menetelmä seuraavan kaavan mukaisen α -6-deoksi-5-hydroksitetrasykliini-hydrokloridin valmistamiseksi



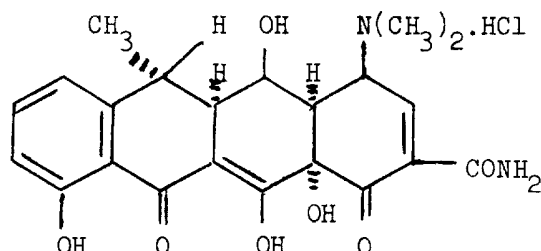
pelkistämällä 6-metyleeni-5-hydroksitetrasykliiniä tai sen hydrokloridisuolaa, jolla on kaava



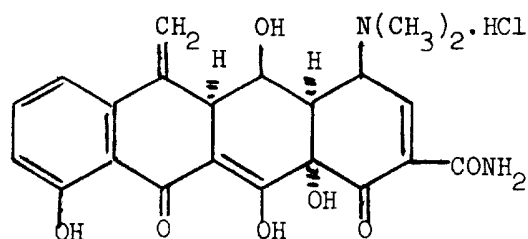
katalyytin läsnäollessa, t u n n e t t u siitä, että 6-metyleeni-5-hydroksitetrasykliini tai sen hydrokloridisuola saatetaan kosketukseen dikobolttioktakarbonyyliin, trifenyylifosfiinin ja mineraalihapon kanssa moolisuhteen 6-metyleeni-5-hydroksitetrasykliini/dikoboltti-oktakarbonyyli/trifenyylifosfiini/mineraalihappo ollessa 1,0/1,0/0,1-0,2/1,5-3,5, aromaattisen liuottimen ja aproottisen, erittäin polaarisen liuottimen seoksessa inertissä atmosfäärissä 70-115°C:n reaktiolämpötilassa.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av α -6-deoxi-5-hydroxitetracyklinhydroklorid med formeln



genom reduktion av 6-metylen-5-hydroxitetracyklin eller hydrokloridsaltet därav med formeln



i närvaro av en katalysator, k ä n n e t e c k n a t därav, att 6-metylen-5-hydroxitetracyklin eller hydrokloridsaltet bringas i kontakt med dikobolt-okta-karbonyl, trifenylfosfin och mineralsyra i en molproportion 6-metylen-5-hydroxitetracyklin/dikobolt-oktakarbonyl/trifenylfosfin/mineralsyra av 1,0/1,0/0,1-0,2/1,5-3,5, i närvaro av en blandning av ett aromatiskt lösningsmedel och ett aprotiskt, högst polärt lösningsmedel under en inert atmosfär vid en reaktionstemperatur av 70-115°C.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 501 515 (C 07 f 15/06),
3 998 887 (C 07 F 9/50).