



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200465

(11) (B2)

/22/ Přihlášeno 06 02 74
/21/ /PV 826-74/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 08 06 73 /368060/
Spojené státy americké

(51) Int. Cl.³
C 07 C 50/22
(C 07 C 50/22, 49/82)

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 11 82

(72) Autor vynálezu

BRENNAN THOMAS MOTT, NIAN TIC a FAUBL HERMANN, MYSTIC /Sp. st. a./

(73) Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK /Sp. st. a./

(54) Způsob přípravy 6-deoxytetracyklinu

1

Vynález se týká nového způsobu přípravy 6-deoxytetracyklinu hydrogenací exocyklické metylenové skupiny 6-metylentetracyklinu. Zejména se týká hydrogenace 6-metylentetracyklinu, jeho 11a-halogenderivátu nebo soli kterékoli z výše uvedených sloučenin s kyselinami tak, že se sloučenina uvede ve styk s vodíkem a komplexní sloučeninou rhodia s ligandy, které tvoří donor-akceptorové vazby, jako jsou terciární fosfiny, v rozpouštědle, ve kterém je komplex rozpustný.

Reakce 6-demetyl-6-deoxy-6-metylentetracyklinů, 11a-halogen-6-demetyl-6-deoxy-6-metylentetracyklinů, jejich solí s kyselinami a komplexů s polyvalentními solemi kovů s vodíkem v přítomnosti heterogenních katalyzátorů vzácných kovů za vzniku odpovídajících epimerních alfa- a beta-6-deoxytetracyklinů je popsána v U. S. patentu 3 200 149. Použití otrávených katalyzátorů vzácných kovů tak, aby se dosáhla stejná reakce, ale aby se zvýšil poměr alfa- k beta-6-deoxytetracyklinu je popsáno v U. S. patentu 3 444 198. U. S. patent 2 984 686 popisuje použití katalytické redukce vodíkem a katalyzátorem vzácného kovu pouze pro 11a-dehalogenaci 11a-halogen-6-demetyl-6-deoxy-6-metylentetracyklinů. Navíc je redukce 11a-halogen-6-demetyl-6-deoxy-6-metylentetracyklinů, jejich solí a komplexů v přítomnosti katalyzátorů vzácných kovů a hydrazinu jako zdroje vodíku, popsána v německém patentu č. 2 131 944. Britský patent č. 1 296 340 popisuje použití Raney niklu a Raney kobaltu jako katalyzátorů pro tuto redukci.

Komplexy halogenidů rhodia obsahující terciární fosfin nebo arsiny, jejich příprava a použití jako homogenních hydrogenačních katalyzátorů je popsána v U. S. patentu číslo 3 639 439.

Rozpustné komplexy kovů platinové skupiny, zejména rhodia obsahující atom halogenu a terciárního fosfinu, arsinu, stibinu nebo aminu, jejich příprava a použití jako hydrogenačního katalyzátoru je také popsána v britských patentech č. 1 138 600, 1 219 763, 1 121 642 a 1 121 643 a americkém patentu č. 3 489 786 a 3 549 780. Tyto katalyzátory poskytují lepší

podmínky pro hydrogenaci nenasycených organických sloučenin, zejména olefinů, ve srovnání s používanými heterogenními katalyzátory.

Německý DOS 2 308 227 popisuje přípravu alfa-6-deoxytetracyklinů homogenní katalytickou hydrogenací za použití tris(trifenylfosfin)chlorrhodia, jakožto katalyzátoru. Katalyzátor se může předem připravit nebo se může připravit přímo v reakčním prostředí rozpuštěním chloridu rhoditého v reakčním prostředí v přítomnosti jednoho až tří molárních ekvivalentů trifenylfosfinu.

Americký patent 3 692 864 popisuje hydrogenaci nenasycených organických molekul použitím homogenních komplexů kovů skupiny železa (nikl, kobalt, železo) s terciárními fosfiny. Typickým popsáním komplexem je chlor tris(trifenylfosfin)kobalt.

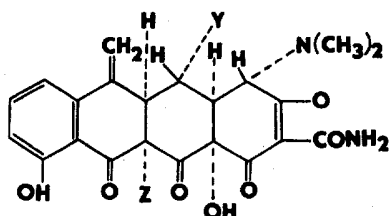
Celá řada publikací uvádí homogenní katalýzu jako výhodnou při hydrogenacích, včetně polohových, selektivních a asymetrických redukcí. Knowles et al., Chem. Commun., str. 1 445 (1968), Horner et al., Angew. Chem. Int. Ed., 7, 942 (1968) a belgický patent 766 960 uvádějí použití komplexů jednovazného rhodia s opticky aktivními terciárními fosfinovými ligandy jako homogenními katalyzátory, přičemž probíhá asymetrická katalytická hydrogenace. Nedávné publikace uvádějí přehledy z této oblasti: Harmon et al., Chem. Rev. 73, 21 až 52 (1973); Knowles et al., Chem. Commun., str. 10 (1972); Grubbs et al., J. Am. Chem. Soc., 93, 3 062 (1971); Kagan et al., J. Am. Chem. Soc., 94, 6 429 (1972) a "Homogeneous Catalysis, Industrial Applications and Implications", vol. 70, Advances in Chemistry Series, publikované American Chemical Society, Washington, D. C. (1968); "Aspects of Homogeneous Catalysis" Vol. I, str. 5 až 75 (1970), vydané R. Ugo a publikované Carlo Manfredi, Milan, Italy; a Vol'Pin et al., Russian Chemical Reviews, 38, 273 až 289 (1969).

Homogenní katalytická hydrogenace exocyklických metylenových skupin za použití tris(trifenylfosfin)chlorrhodia jako katalyzátoru je popsána u metylencyklohexanů (Augustine et al., Ann. N. Y. Sci. 158, 482 až 491 (1969), u coronopilinu (Ruesch et al., Tetrahedron 25, 807 až 811, 1969) a u meziprojektu při stereoselektivní totální syntéze seychellenu (Piers et al., Chem. Commun. 1 069 až 1 070, 1969).

Reakce 6-metylentetracyklinů nebo jejich solí s kyselinami s vodíkem v přítomnosti rozpustných koordinačních komplexů rhodia s donorakceptor ligandami jako katalyzátory probíhá, jak bylo nyní nalezeno, velmi hladce, přičemž dojde k hydrogenaci exocyklické metylenové skupiny.

Alternativně se může použít jako reakční složka sůl 6-metylentetracyklinu místo 6-metylentetracyklinové báze a kyseliny. Postup podle vynálezu vykazuje několik výhod před dosud známými redukčními metodami. Například málo vzniká nebo vůbec nevzniká nežádoucí anhydrotetracyklin; celková konverze 6-metylentetracyklinu na 6-deoxytetracyklin je lepší; dosahuje se téměř kvantitativní redukce 6-metylentetracyklinového substrátu; katalyzátor poskytuje stereoselektivní redukci; to je poměr požadovaného 6alfa-epimeru k 6beta-epimeru je vyšší (vzniká méně než 1 % beta-epimeru).

Postup je použitelný pro hydrogenaci 6-deoxymetylentetracyklinů obecného vzorce II



(II)

a jejich solí s kyselinami, kde Y je atom vodíku nebo hydroxyl a kde Z je atom vodíku nebo atom chloru.

Struktury komplexů používaných při hydrogenaci nejsou s jistotou známe. Bez pochyby se celá řada komplexů zúčastní při postupu jako katalyzátory nebo jako prekursory katalyzátorů. Je tedy vhodné definovat komplexy jako halogen obsahující komplexy rhodia, které jsou odvozené od halogenidu kovu a ligandy jsou vybrané ze skupiny obsahující terciární fosfiny vzorce $PR_1R_2R_3$, kde každý ze substituentů R_1 a R_2 je vybraný ze skupiny obsahující fenyl a substituovaný fenyl, kde substituent je vybraný ze skupiny obsahující atom halogenu, alkyl, alkoxy a dialkylaminoskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a R_3 je skupina R_1 , alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku nebo benzyl.

Pod výrazem alkyl a alkoxy se zde rozumí alkyl nebo alkoxy obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku. Zejména výhodné jsou ty terciární fosfiny, kde alkyl a alkoxy, je-li přítomný, obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku.

Postupem podle vynálezu se 6-deoxymetylentetracyklin výše uvedeného vzorce nebo odpovídající 11a-chlorderivát rozpustí v inertním rozpouštědle a uvede se ve styk s vodíkem v přítomnosti halogen obsahujícího komplexu rhodia a terciárního fosfinu, při teplotě od 20 do 100 °C a tlaku atmosférického až 28 MPa a jestliže Z je atom vodíku, v přítomnosti alespoň molárního ekvivalentu kyseliny na mol 6-metylentetracyklinu tak dlouho, až proběhne požadovaná reakce, to je, jestliže Z je atom halogenu, dehalogenace 11a halogenskupiny s nebo bez hydrogenace 6-metylenové skupiny nebo jestliže Z je atom vodíku, hydrogenace metylenové skupiny. Alternativně a zejména jestliže Z je atom halogenu, použije se jako reakční komponenta sůl 6-metylentetracyklinu s kyselinou.

Při postupu podle vynálezu se může použít celá řada rozpouštědel. Rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel se vybírají tak, aby umožnily rozpustnost 6-metylentetracyklinu a katalyzátoru při teplotě, při které probíhá reakce, a získá se tak homogenní systém. Reprezentativní vhodná rozpouštědla jsou následující: etylénglykol monometyléter, etylénglykol monometyléter, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, alkoholy, jako je metanol, etanol, propanol, isopropanol a butanol a směsi těchto rozpouštědel.

Kromě těchto rozpouštěcích systémů se mohou použít směsi vody s vodou mísitelnými rozpouštědly uvedenými výše. Při použití 6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetracyklin-hydrochloridu jako substrátu je nejvhodnějším rozpouštědlem etanol-voda (9:1), neboť v této směsi je odpovídající rozpustnost substrátu a katalyzátoru, vhodná rychlost a výtěžek reakce. Dále se v případě potřeby mohou použít směsi výše uvedených rozpouštědel s rozpouštědly, ve kterých je substrát a katalyzátor špatně rozpustný. Například se může použít směs benzen-dimetylformamid. Jediným kritériem je to, aby katalyzátor a substrát byly dostatečně rozpustné v systému tak, aby mohla proběhnout reakce.

Výběr rozpouštědla je kromě rozpustnosti katalyzátoru a substrátu závislý ještě na několika faktorech. Těmito faktory je například stabilita rozpouštědla za podmínek reakce, zejména při zvýšených teplotách, a pro reakční rychlost je též důležitý výběr rozpouštědla, které pak umožňuje optimální konverzi substrátu na požadovaný produkt. Dimetylformamid se degraduje na kysličník uhelnatý a dimethylamin, který deaktivuje katalyzátor. Rychlost degradace tohoto rozpouštědla se urychluje zvýšením teploty reakce. Tak pro dosažení kompletní konverze substrátu na požadovaný produkt se musí použít teplota pod 100 °C a/nebo se musí použít větší množství katalyzátoru. Za reakčních podmínek je daleko stálější dimetylacetamid a používá se tedy jako výhodné rozpouštědlo.

Jako rozpouštědla se mohou také použít dimetylsulfoxid, aceton, acetonitril a hexametylfosfortriamid. Jejich použití však není nejvýhodnější, neboť reakční rychlost je při nich pomalejší než u výše uvedených rozpouštědel. Obecně jsou výhodnými rozpouštědly alkoholy, neboť dovolují dostatečnou rozpustnost substrátu a katalyzátoru a výtěžky požadova-

ných produktů. Stereoselektivita reakce závisí do jisté míry na rozpouštědlu. Za uvedených podmínek bylo nalezeno, že dimetylfornamid produkuje poněkud vyšší poměr alfa-epimeru k beta-epimeru, než jaký poskytuje použití alkoholů.

Vhodnost rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel pro postup podle vynálezu se stanovuje v prvním přiblížení sledováním rozpustnosti substrátu a katalyzátoru při teplotě, při níž má probíhat reakce. Jakmile se nalezne vhodná rozpustnost, provede se pokus v malém a v závislosti na čase se sleduje průběh reakce a její rychlost. Jako vhodný postup se používá chromatografie na tenké vrstvě silikagelu pufrovaného na pH 6 a za použití směsi rozpouštědel tetrahydrofuran-voda (95:5). Desky se vyvolávají amoniakem a sledují v ultrafialovém světle při 366 nm.

Samozřejmě není nutné, aby 6-metylentetracyklinový substrát se úplně rozpouštěl v prostředí. Je pouze nutné, aby byl tak dostatečně rozpustný v rozpouštědle, tak aby mohla proběhnout reakce a nerozpouštěný substrát slouží pak jako reservoár nebo zdroj čerstvého substrátu pro udržení koncentrace substrátu v rozpouštědle. S výhodou se však používá rozpouštědlo, ve kterém jsou substrát a katalyzátor úplně rozpustné nebo téměř úplně rozpustné.

Tlak použitého vodíku při postupu není rozhodující, může se použít tlak odpovídající tlaku nedosahujícího atmosférického tlaku až do 28 MPa. Obvykle se používá tlak od atmosférického tlaku do 14 MPa. S výhodou se používá tlak od 0,1 MPa do 5 MPa. Tlak vodíku nižší, než je atmosférický tlak, se vhodně používá tak, že se do reakční nádoby zavede kromě vodíku ještě inertní plyn, např. dusík. Dosáhne se tak snadno parciální tlak vodíku nižší, než je tlak atmosférický.

Teplota postupu není rozhodující a může se pohybovat od asi 20 °C do asi 100 °C. Výhodné teplotní rozmezí je od 40 do 85 °C a nejvýhodnější od 60 °C do asi 85 °C. Při nižších teplotách, to je pod asi 20 °C, je reakční rychlost oproti rychlosti ve výhodném teplotním rozmezí relativně pomalá. Nízké teploty jsou proto nežádoucí pro provádění postupu podle vynálezu ve větším měřítku. Při teplotách nad 100 °C probíhá deaktivace katalyzátoru, obvykle takovou rychlostí, že to má za následek neúplnou hydrogenaci substrátu, pokud se ovšem nepoužije značné množství katalyzátoru. Teplotní rozmezí reakce se proto nestanovuje jen stanovováním rychlosti reakce běžně předpokládané při vyšší teplotě, ale také stabilitou rozpouštědla a katalyzátoru a také úplností probíhající reakce.

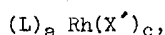
Koncentrace substrátu má malý vliv na reakci, s výjimkou hlediska reakční rychlosti, a to v rozpouštědlech, ve kterých je 6-metylentetracyklinový substrát pouze částečně rozpustný. Koncentrace nemá vliv na stereoselektivitu reakce, to je na poměru alfa- a beta-epimeru.

Koncentrace katalyzátoru také není rozhodujícím faktorem z hlediska ekonomie, obvykle se udržuje množství pohybující se od 0,01 mol. do asi 10 mol. procent hmotnostních, vztaženo na koncentraci 6-metylentetracyklinového substrátu. Použití vyššího množství (např. nad 100 mol. procent) je plně proveditelné podle postupu, ale je ekonomicky nevhodné. Nižší množství katalyzátoru se běžně nepoužívá, neboť deaktivace katalyzátoru a nedokončený průběh reakce pak způsobují vážné problémy. I když je-li podíl katalyzátoru stejný nebo větší, než je podíl substrátu, nepovažuje se reakce jako "katalytická", používá se zde tento výraz, neboť bez přítomnosti tohoto materiálu probíhá reakce pomalu nebo vůbec ne. Pouze za přítomnosti tohoto "katalyzátoru" reakce probíhá.

Signifikantním faktorem, co se týče reakční rychlosti a stereoselektivity hydrogenace, je pH reakční směsi. Bylo nalezeno, že při hydrogenaci 6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetracyklinu v alkoholickém roztoku za použití tris(trifenylfosfin)chlorrhodia (I) jako katalyzátoru v množství 1 % vztaženo na 10 % koncentraci substrátu při 75 °C a 1 at vodíku se získá 20 až 25 % beta-epimeru. Hydrochlorid 6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetra-

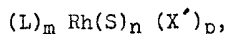
cyklinu za obdobných podmínek poskytuje méně než 2 % beta-epimeru. Obdobné výsledky byly získány, jestliže se chlorovodík, bezvodý nebo vodný (2 až 50 ekvivalentů), přidá k reakční směsi obsahující 6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetracyklin. Volná sloučenina se přitom hydrogenuje pomaleji než hydrochlorid. 6-metylentetracyklinový substrát se proto s výhodou používá jako sůl s kyselinou nebo se k roztoku báze přidává kyselina, aby reakce probíhala v kyselém prostředí. Jako kyseliny se pro tento účel používají p-toluensulfonová kyselina a minerální kyseliny (kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná), zejména kyselina chlorovodíková. Molární poměr kyseliny k 6-metylentetracyklinové reakční komponentě se používá od asi 1 do asi 5. Výhodný poměr je od asi 2 do asi 3 molů kyseliny na mol 6-metylentetracyklinové reakční komponenty, neboť při tomto poměru je optimální reakční rychlost a stereoselektivita a přitom vznikají minimální vedlejší reakce. Rovněž tak se mohou použít i jiné kyseliny, např. citrónová, vinná, malonová, fumarová a benzoová a kyseliny schopné tvořit soli s 6-metylentetracykliny popsané v amerických patentech číslo 3 200 149 a 2 984 686.

Katalyzátory používané při postupu podle vynálezu se mohou bez rozpouštědla, které má solvatující účinek, znázornit následujícím vzorcem



kde L je liganda, zejména liganda schopná tvořit vazbu donor-akceptor, popsaná dále, X' je halogenid nebo jiný anion pro udržení elektroneutality, a je celé číslo od 1 do 6, obvykle 2 až 4, c je celé číslo od 1 do 3, přičemž součet a a c je 4, jestliže Rh je přítomno v monovalentní formě a součet a a c je 6 pro ostatní oxidační stupně Rh.

Předpokládá se, že katalyzátory v roztoku mají vzorec



kde L a X' mají význam uvedený výše, S je molekula rozpouštědla, m je celé číslo od 1 do 6, n je 0 nebo celé číslo od 1 do 2, p je celé číslo od 1 do 3, přičemž součet m, n a p je 6.

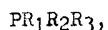
Přesná struktura komplexu nebo komplexů zúčastňujících se v hydrogenačním postupu není známa. Dosavadní znalosti předpokládají, že komplex funguje jako nosič vodíku za tvorby dihydridokomplexů. Přesný valenční stupeň kovu v komplexu není znám, neboť je pravděpodobné, že během hydrogenačního postupu kov komplexu je původně přítomen v jednom z vyšších oxidačních stupňů a redukuje se na nižší oxidační stupeň. Tak se předpokládá, že komplexy rhodia (III) se převádějí na komplexy rhodia I.

Molekuly rozpouštědla, které se mohou koordinačně vázat na centrální atom kovu, se mohou samozřejmě považovat za ligandy. Avšak je výhodné je odlisovat od ligand (L), neboť mohou nebo nemusí být přítomné v koordinačním komplexu. Jejich přítomnost v komplexu je závislá na tom, zda koordinační číslo kovu je dostatečně vyplněno přítomnými ligandami (L) a na koordinační schopnosti rozpouštědla nejen jeho samotného, ale také relativně k ligandům již přítomným v koordinační sféře kovu, to je může proběhnout vytěsnění jedné nebo více ligand (L) rozpouštědlem (S).

X' je anion nutný pro udržení elektroneutality a může být vybrán ze značného množství aniontů, přičemž není rozhodující pro vynález.

Příklady aniontů jsou anionty jako chlorid, bromid, jodid, chloristan, fluoroboritan, hydroxid a acetát. Výhodným aniontem je chlorid.

Vhodné ligandy (L) jsou fosfiny obecného vzorce



kde R_1 , R_2 a R_3 mají význam uvedený výše. Zejména cenné pro postup podle vynálezu jsou komplexy rhodia s triarylfosfiny, neboť u nich je výhodná stereoselektivita redukce a získává se vhodný poměr alfa- a beta-epimerů. Z ekonomického hlediska je výhodné použití trifenylfosfinu jako ligandy, neboť je obchodně dostupný. Výhodnými katalyzátory jsou komplexy rhodia s triarylfosfiny a zejména komplex chlor-tris(trifenylfosfin)rhodný, který je obchodně dostupný a poskytuje vysoký výtěžek požadovaného 6alfa-epimeru.

Katalyzátory se připravují známými metodami. Mnohé z nich jsou uvedeny ve výše uvedené literatuře. Katalyzátory se mohou připravit předem nebo se mohou připravit in situ. Z praktického hlediska jsou předem připravené katalyzátory výhodnější, zejména v případech, kdy katalyzátor je obchodně dostupný, např. katalyzátor chlor-tris(trifenylfosfin)rhodný.

Obecná metoda přípravy katalyzátorů používaných při postupu podle vynálezu zahrnuje reakci příslušného halogenidu kovu, zejména chloridu v běžném oxidačním stupni kovu (to je $RhCl_3$) ve vhodném rozpouštědle, jako je etanol s příslušným fosfinem. Použije se vhodný nadbytek fosfinu tak, aby došlo k redukci kovu. V případě $RhCl_3$ se používá molární poměr fosfinu k $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ od 6 do 1 a vzniká komplex rhodný. Reakce se obvykle provádí v inerte atmosféře.

Alternativní postup pro přípravu rhodných komplexů zahrnuje reakci rhodných komplexů, obsahujících neutrální ligandy, s příslušným fosfinem. Vhodné monovalentní rhodné komplexy sloužící jako reakční komponenty pro tento postup jsou rhodné komplexy s olefiny. Zejména výhodné jsou pro tento postup chlor-bis(etylén)rhodný dimer a chlor-(1,5-cyklooktadien)-rhodný dimer. Struktura vznikajících komplexů se stanovuje poměrem fosfinu k rhodným komplexům s olefiny. Molární poměr fosfinu k rhodnému komplexu s olefinem 6:1 poskytuje komplexy vzorce $L_3Rh^I Cl$, zatímco molární poměr 4:1 poskytuje komplexy vzorce $L_2Rh^I Cl$. Tento postup se běžně používá pro syntézu katalyzátorů in situ. Asi 2 až 3 ekvivalenty fosfinu se použijí na mol kovu.

V případě přípravy in situ z komplexu chlor-bis(etylén)rhodného se reakce provádí bez přítomnosti vzduchu a v rozpouštědle zbaveném plynu, například atmosféře dusíku tak, aby nedošlo k oxidaci katalyzátoru.

Jak bylo uvedeno výše, komplexy kovů jsou odvozeny od halogenidů kovů a příslušné ligandy. Anion, který je normálně asociován s komplexem tak, aby se udržela elektroneutralita, je chloridový iont, neboť chloridy kovů jsou obecně snadno dostupnější než odpovídající bromidy a jodidy. Použitím bromidů nebo jodidů jako reakčních komponent se získají samozřejmě komplexy s aniontem bromu nebo jodu.

Relativní nedostupnost bromidů nebo jodidů kovů se snadno obejde přidáním zdroje iontů bromu nebo jodu, například KBr , KJ k roztokům komplexů s chlorem. Při této reakci se s výhodou používá 0,25 % až asi 1 % hmot., vztaženo na komplex kovů, bromidu draselného nebo jodidu draselného. Nižší nebo vyšší množství nepřináší žádné výhody nebo může mít na reakci nežádoucí vliv.

Rychlost hydrogenace je ovlivněna aniontem přítomným v komplexu. V řadě sloučenin $Rh(P/fenyl)_3X$, kde X je iont halogenu, je rychlost ovlivněna v pořadí $J > Br > Cl$. Přítomnost fluoru má nežádoucí vliv na hydrogenační reakci.

Vynález také zahrnuje použití komplexních katalyzátorů, které obsahují chirální fosfin, kde chiralita může být na fosforu nebo na skupině připojené k fosforu. Tyto katalyzátory jsou často při hydrogenaci postupem podle vynálezu stereoselektivnější.

Produkty 6-deoxytetracyklinu připravené podle tohoto postupu se izolují jakýmkoli známým způsobem. Například produkty 6-deoxytetracyklinu se mohou izolovat jako amfoterní sloučeniny nebo jako soli s kyselinami, zejména srážením 6-deoxysloučeniny jakožto nerozpustné

soli s kyselinou, například v případě srážení 6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklinu jako sulfo-salicylátu. Alternativně se komplexní katalyzátor může izolovat z reakční směsi extrakcí do vhodného rozpouštědla.

Další metoda zahrnuje přidávání iontu kovu, běžně nadbytku, který tvoří chelát s 6-deoxytetracyklinem a který vytěsni u tetracyklinové sloučeniny kov katalyzátoru. Typickými kovy jsou zde vápník, baryum, hořčík, stroncium, hliník, zinek a ostatní známé kovy tvořící cheláty s tetracykliny. 6-deoxytetracyklin se může izolovat srážením, například jako komplex aminu a kovu alkalické zeminy postupem podle amerického patentu 2 873 276 nebo extrakcí.

Přítomnost většího množství, to je nad 10 molárních procent katalyzátoru v reakční směsi zapříčiňuje obtíže při izolaci, neboť dochází k oxidaci katalyzátoru.

Bylo nalezeno, že 6-deoxytetracykliny se z reakční směsi obsahující vyšší množství komplexů rhodia izolují s výhodou bez přítomnosti vzduchu.

Reakční směs se s výhodou sleduje a analyzuje se průběh reakce a výtěžek alfa- a beta-isomerů chromatografií na tenké vrstvě silikagelu, jak bylo popsáno výše. Přesnější stanovení průběhu reakce a výtěžku se dosáhne vysokotlakou kapalnou chromatografií. Ta se provádí použitím Chromatronix 3100 chromatografu. Kolona 2 m x 2,1 mm se naplní Dupont SAX, kvartérní amoniový substituovaný metakrylátový polymer potažený 1 % hmot. "Zipax".

Jako rozpouštěcí systém se použije voda obsahující 0,001 M etyléndiamintetraoctovou kyselinu a 0,005 M octan sodný upravený na pH 6,0 kyselinou octovou. Použije se průtok 0,5 ml za minutu. Přístroj má 20 nm injekční záklopkou. V tomto systému má 6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetracyklin K hodnotu 3,6; 6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin K hodnotu 3,0 a 6beta-deoxy-5-hydroxytetracyklin K hodnotu 1,8.

Odborníkům je známo, že se při postupu podle vynálezu mohou použít i katalyzátory obsahující ligandy jiné, než jaké jsou uvedeny výše. Příklady těchto ligandů jsou fosfity ($R_1R_2R_3P$, kde R_1 a R_2 mají význam uvedený výše, R_3 je R_3 nebo OR_3 , má význam uvedený výše); NO, sulfidy, sulfony, sulfoxidy, SO_2 , HSO_3^- a SO_3^{2-} .

Kromě komplexů výše uvedeného typu, jmenovitě koordinačních komplexů, které jsou alespoň částečně rozpustné v prostředí, mohou se výhody homogenní nebo heterogenní katalýzy realizovat použitím koordinačních komplexů rhodia, které mohou být nerozpustné nebo omezeně rozpustné v reakčním prostředí.

Je samozřejmé, že klasifikace koordinačních komplexů na bázi jejich rozpustnosti je čistě relativní a závisí na použitém systému rozpouštědel. Je možno jednoduchým výběrem rozpouštědla přeradit komplex z rozpustných komplexů do nerozpustných komplexů. Jinak se také vyskytují takové komplexy uvedeného typu, které mají omezenou rozpustnost v převážné části rozpouštědel a které se vyskytují v reakční směsi jako oddělená fáze. Tyto nerozpustné komplexy fungují ne dosud zcela jasným způsobem, který se však odvozuje od koordinačně vázané ligandy na kov.

Do rozsahu vynálezu spadají také koordinační komplexy s omezenou rozpustností, ve kterých koordinační komplex rhodia je vázán na nerozpustný polymer.

Zejména zajímavé jsou komplexy rhodia, které obsahují koordinačně vázaný polymer obsahující fosfinové skupiny. Polymer používaný jako nosič pro katalyzátory rhodia se získá chlormetylací styrendivinylbenzenového kopolymeru a reakcí s lithiofosfiny ($LiPR_1R_2R_3$) se atom chloru nahradí za fosfin. Styren-divinylbenzenový kopolymer může obsahovat různé množství síťování. Tyto polymery obsahující fosfin jsou popsány v pracích Grubbs a j. J. Am. Chem. Soc. 93 3062 (1971) a Capka a j. Tetrahedron Letters č. 50 4787 (1971).

Další skupinou polymerů obsahujících fosfin je polystyrenový polymer síťovaný divinylbenzenem popsáný Heitzem a j. Angew. Chem. Internat. Ed. 11 298 (1972). Tyto polymery se připravují bromací polystyren-divinylbenzenového polymeru a pak reakcí bromovaného produktu se sodnou solí příslušného fosfinu. Tyto produkty se odlišují od produktů vzniklých chlormetylací styren-divinylbenzenu v tom, že fosfinová část je připojena přímo na benzenový kruh.

Popsané metody přípravy jsou aplikovatelné na různé polymery. Fosfinový polymer se nechá reagovat s $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ nebo jinou solí v etanolu za vzniku polymeru, který váže koordinanční komplex.

Alternativně se chlormetylovaný kopolymer ekvilibruje příslušným fosfin-rhodným komplexem po několik dní za vzniku komplexu vázaného na polymer.

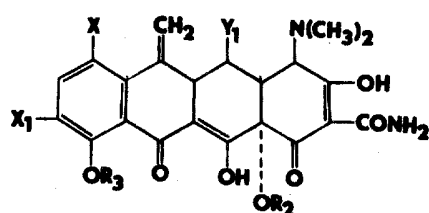
Koordinanční komplexy omezené rozpustnosti a komplexy vázané na polymer mají kromě výše uvedených výhod také tu, že se snadno oddělují z reakčního prostředí. Dále je izolace požadovaných produktů obvykle zjednodušena a velký nadbytek komplexu se může odstranit bez komplikací vznikajících při izolačním postupu.

Jako substráty při postupu podle vynálezu se též mohou použít silylétery 6-metylen-tetracyklinů. Tyto étery se připravují postupem popsáným v J. Chem. Soc. (C) 636 (1970) nebo jeho modifikací. Podle jiné modifikace postupu se trimetylsilylace 6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetracyklin hydrochloridu provádí trimethylchlorsilanem v poměru 1:5 v tetrahydrofuranu v přítomnosti triethylaminu (20 % nadbytek) nebo při teplotě pod 30°C po dobu 45 minut. Proběhne tak 0-trimetylsilylace hydroxy skupin v polohách 5, 10, 12 a 12a. Produkt jako bílá pevná látka se izoluje filtrací triethylaminhydrochloridu a odpařením rozpouštědla ve vakuu.

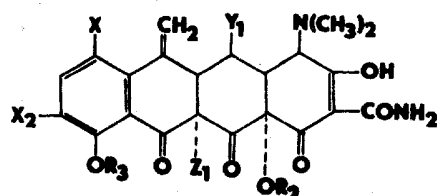
Silylové skupiny, pokud se neodstraní během reakce, se snadno odstraní z redukováných produktů působením zředěné kyseliny nebo rozpouštědlem obsahujícím hydroxylové skupiny.

Dále se enolické hydroxylové skupiny v poloze 11 nebo 12 mohou chránit esterifikací a následujícím převedením na enaminy, jak je popsáno v americkém patentu č. 3 239 499.

Kromě 6-deoxymetylentetracyklinů vzorce II, které slouží jako substráty při postupu podle vynálezu, se mohou též použít 6-metylentetracykliny vzorců II-A a II-B.



(II-A)



(II-B)

a jejich soli s kyselinami, kde Y_1 je atom vodíku nebo OR_1 , kde R_1 je atom vodíku, alkanoyl, fenoxalkanoyl, nižší alkoxyalkanoyl, mono- a dichloralkanoyl a mono- a dibromalkanoyl, kde alkanoyl obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, X je atom vodíku, atom chloru, bromu nebo jodu, X_1 je atom vodíku, aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina, X_2 je atom vodíku nebo nitroskupina a R_2 a R_3 jsou na sobě nezávisle atom vodíku, alkanoyl, fenoxalkanoyl, nižší alkoxyalkanoyl, mono- a dichloralkanoyl a mono- a dibromalkanoyl, kde alkanoylskupina obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku a Z_1 je atom vodíku, chloru nebo bromu, přičemž jestliže každá ze skupin X , X_1 , X_2 , R_2 a R_3 jsou atom vodíku a Z_1 je atom vodíku nebo chloru, Y_1 atom vodíku nebo hydroxyl.

P ř í k l a d 1

6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin
(rhodium-trifenylfosfinový komplex)

Příprava katalyzátoru

Roztok chlor-bis(etylén)rhodný dimer (0,100 g, 0,515 mM) v odplyněném benzenu (10 ml) se přenesse v dusíkové atmosféře do 100 ml tříhrdlé baňky připojené na hydrogenační aparaturu. Pak se přidá roztok trifenylfosfinu (0,300 g, 1,14 mM) v odplyněném benzenu (10 ml) a dusíková atmosféra se zamění za vodíkovou, načež se směs míchá dvacet minut při teplotě místnosti.

Redukce

Roztok 6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetracyklinu (0,400 g, 0,91 mM) v etylén-glykolmonometyléteru (10 ml) se pak přidá a směs se intenzívně míchá 18 hodin za tlaku 0,11 MPa vodíku. (Chromatografií na tenké vrstvě /silikagelové destičky pufrované na pH 6,0 fosfato-citrátovým pufrem a eluované 95 % tetrahydrofuranem s 5 % vody/ bylo prokázáno, že reakce je u konce. V tomto chromatografickém systému má 6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetracyklin $R_f = 0,31$, 6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin $R_f = 0,50$ a 6beta-deoxy-5-hydroxytetracyklin $R_f = 0,25$). Vysokotlaká kapalná chromatografie reakční směsi (systém popsáný výše) prokazuje, že poměr epimerů 6alfa : 6beta je 92:8 a surový výtěžek 6-deoxy-tetracyklinů je 85 %.

Identita produktu byla prokázána následujícím způsobem. Reakční směs se odpaří k suchu při 50 °C a tlaku 133 Pa, zbytek se znovu rozpustí ve směsi metanolu (10 ml), 1 N kyseliny chlorovodíkové (10 ml) a chloroformu (10 ml). Vodná fáze se oddělí, promyje chloroformem (10 ml) a pak nechá reagovat s vodným roztokem sulfosalicylové kyseliny (2 ml, 10%). Vyloučený gumovitý produkt se překrystaluje z vodného metanolu a získá se 0,01 g 6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin sulfosalicylátu. Získaný materiál je identický s autentickým vzorkem 6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin-sulfosalicylátu podle ultrafialového a infračerveného spektra a podle chromatografie.

P ř í k l a d 2

Postup podle příkladu 1 se opakuje a nahradí se trifenylfosfin za ekvivalentní množství difenylmetylfosfinu. Po 60hodinové reakční době je podle chromatografie na tenké vrstvě poměr epimerů 6alfa : 6beta 71:29. Surový výtěžek 6-deoxy-5-hydroxytetracyklinů 70 % (podle ultrafialového spektra) srovnáním se známou koncentrací.

Opakováním tohoto postupu, ale použitím hydrochloridu 6-metylen-5-hydroxytetracyklinu se získá surový produkt, ve kterém je alfa-epimer hlavním produktem.

P ř í k l a d 3

6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin
(rhodium-trifenylfosfinový komplex)

V inertní dusíkové atmosféře se trifenylfosfin (0,272 g, 1,04 mM) a chlor-bis(etylén)-rhodný dimer (0,100 g, 0,52 mM) přidá do 100 ml tříhrdlé kulaté baňky opatřené magnetickým míchadlem, chladičem, trojcestným kohoutem a zátkou. Baňka se uzavře a vyjme z dusíkové atmosféry. Přidá se odplyněný benzen (20 ml) a směs se míchá 10 minut. Baňka se připojí k hydrogenační aparatuře, odstraní se dusík a naplní vodíkem. Přidá se roztok 6-demetyl-6-deoxy-6-metylén-5-hydroxytetracyklin hydrochloridu (2,49 g, 5,2 mM) v odplyněném N,N-dimetylformamidu a směs se míchá a zahřívá na 75 °C v atmosféře 0,1 MPa vodíku po sedm hodin. (Podle vysokotlaké chromatografie obsahuje po 6,5 hodinách reakce 0,05 ml vzorek reakční směsi, zředěný na 5 ml metanolem a chromatografovaný postupem popsáným výše, asi 95 % 6alfa a asi 0,7 % 6beta-epimeru.

Směs se pak ochladí na teplotu místnosti a reakční směs se přenesse v dusíkové atmosféře do děličky. Přidá se chloroform (20 ml) a voda (40 ml), směs se protřepe a vodná fáze se oddělí. Pak se přidá dalších 20 ml chloroformu a organická vrstva se pak extrahuje vodou (3 x 40 ml). Vodné extrakty se spojí, extrahují se chloroformem (10 ml) a pak zahříváním v dusíkové atmosféře se odstraní stopy chloroformu. K roztoku se v atmosféře dusíku přidá vodný roztok sulfosalicylové kyseliny (50 ml 10% roztoku). Směs se míchá, ochladí na teplotu místnosti a sulfosalicylátová sůl produktu se odfiltruje a vysuší ve vakuu (3,12 g).

P ř í k l a d 4

Postup podle příkladu 3 se opakuje za použití následujících ligand vzorce $PR_1R_2R_3$ místo trifenylfosfinu:

R_1^+	R_2	R_3
4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄
3-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄
2-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄
2-CH ₃ OC ₆ H ₄	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	2-CH ₃ OC ₆ H ₄
3-CH ₃ OC ₆ H ₄	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	3-CH ₃ OC ₆ H ₄
2-CH ₃ C ₆ H ₄	2-CH ₃ C ₆ H ₄	2-CH ₃ C ₆ H ₄
3-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄
4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-Me ₂ NC ₆ H ₄
4-Et ₂ NC ₆ H ₄	4-Et ₂ NC ₆ H ₄	4-Et ₂ NC ₆ H ₄
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-Me ₂ NC ₆ H ₄
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-Me ₂ NC ₆ H ₄
4-H ₂ NC ₆ H ₅	4-H ₂ NC ₆ H ₅	C ₆ H ₅
4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄
C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	4-Me ₂ NC ₆ H ₄
C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄
4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	C ₆ H ₅

R ₁ ⁺	R ₂	R ₃
4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃
C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃
C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	C ₂ H ₅
C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅
C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₂ H ₅
C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇
C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	n-C ₄ H ₉
4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃
4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₇ H ₇
C ₆ H ₅	C ₇ H ₇	C ₂ H ₅

Poznámka: ⁺ Me = metyl; Et = etyl.

Ve všech případech je převážným produktem 6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin.

P ř í k l a d 5

6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin
(rhodium-tris(4-chlorfenyl)fosfinový komplex)

V dusíkové atmosféře se 500 ml Parrova baňka opatřená záklopkou z nerezové oceli naplní bis(etylén)rhodiumchloridem (0,05 g, 0,26 mM) a tris(4-chlorfenyl)fosfinem (0,19 g, 0,52 mM). Baňka se pak připojí k hydrogenační aparatuře a propláchne se dusíkem. K baňce se přidá etanol (20 ml) a vzniklá směs se třepe 15 minut v dusíkové atmosféře. Pak se přidá suspenze 6-demetyl-6-deoxy-6-metylén-5-hydroxytetracyklin hydrochloridu (12,45 g, 26 mM) v etanolu (70 ml), vodě (10 ml) a baňka se třikrát propláchne vodíkem. Baňka se naplní na 0,35 MPa vodíkem a zahřívá se na 75 °C po dobu 18 hodin (doba ohřevu půl hodiny). Z baňky se odebírají alikvotní podíly v intervalech 1, 2 a 4 hodiny a podle chromatografie na tenké vrstvě popsané výše se získá 30 %, 55 % a 85 % konverze reakční složky. Po 18 hodinách je podle chromatografie na tenké vrstvě a vysokotlaké kapalně chromatografie reakce u konce.

Reakční směs se ochladí, okyselí nasycením proudem plynného chlorovodíku. Po půlhodinovém míchání se pevná látka odfiltruje, promyje etanolickým chlorovodíkem a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 10,5 g, 82 % 6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin hydrochloridu ve formě hemihydráthemialkoholátu. Zahuštěním filtrátu se získá dalších 1,4 g (11 %) produktu v celkovém výtěžku 11,9 g (95 %). Analýza produktu vysokotlakou kapalnou chromatografií prokazuje přítomnost 0,6 % beta-epimeru a žádného výchozího materiálu.

P ř í k l a d 6

Opakováním postupu podle příkladu 3, ale použitím soli 6-demetyl-6-deoxy-6-metylén-5-hydroxytetracyklinu (6-MOTc) a fosfinů (PR₁R₂R₃) uvedených níže se získají směsi epimerů 6-deoxy-5-hydroxytetracyklinu, kde alfa-epimer převažuje:

6-MOTc sůl	P(R ₁ R ₂ R ₃) ₃		
	R ₁	R ₂	R ₃
HBr	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
HBr	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄
citrát	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
tosylát	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄
tosylát	2-CH ₃ C ₆ H ₄	2-CH ₃ C ₆ H ₄	2-CH ₃ C ₆ H ₄
H ₂ SO ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
tartrát	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄
malát	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-Me ₂ NC ₆ H ₄
tosylát	2-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄
tosylát	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-Me ₂ NC ₆ H ₄

Poznámka: + tosylát = p-toluensulfonát;

Me = metyl.

P ř í k l a d 7

Redukce 11a-chlor-6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetracyklinu

V dusíkové atmosféře se 11a-chlor-6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetracyklin-p-toluensulfonát (1,9545 g, 3,04 mmol) a chlor-tris(trifenylfosfin)rhodný (280,9 mg, 0,304 mmol) přidají k odplyněnému metanolu (50 ml) při teplotě místnosti v baňce připojené k hydrogenační aparatuře. Z baňky se odstraní dusík a pak naplní vodíkem na tlak 0,315 MPa. Reakční směs, suspenze, se zahřívá na 30 °C a třepe se 68 hodin. Podle vysokotlaké kapalně chromatografie je ve směsi přítomno 1,5 až 2 % beta-epimeru.

Reakční směs, roztok, se v dusíkové atmosféře vyjme z hydrogenační aparatury a přidá se 10 ml 1 M roztoku sulfosalicylové kyseliny v metanolu. Pak se přidá voda až do zákalu, roztok se míchá dvě hodiny v dusíkové atmosféře. Žlutá pevná látka se odfiltruje (1,5713 g) a promyje malým množstvím metanolu. Spojený promývací roztok a filtrát se zahustí a pevná látka se odfiltruje. Výtěžek alfa-epimeru je 89 %.

P ř í k l a d 8

Postupem podle příkladu 7, ale záměnou brom-tris-(trifenylfosfin)rhodia a jod-tris-(trifenylfosfin)rhodia místo chlorderivátu se získají stejné výsledky.

P ř í k l a d 9

6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin hydrochlorid

Následující reakční složky se umístí v hydrogenační baňce v atmosféře dusíku: 6-demetyl-6-deoxy-6-metylen-5-hydroxytetracyklin hydrochlorid (5,00 g, 10,4 mmol), chlor-tris-(trifenylfosfin)rhodný (25 mg, 0,027 mmol), bromid draselný (12,5 mg) a 50 ml odplyněné směsi etanol-voda (9:1). Z nádoby se odstraní dusík a naplní se vodík na tlak 0,45 MPa při teplotě místnosti. Reakční směs se pak zahřívá 15,5 hodin na 70 °C a pak se ochladí na teplotu místnosti. Podle vysokotlaké kapalně chromatografie, způsobem popsaným výše, směs obsahuje 2,5 % beta-epimeru a 97,5 % alfa-epimeru.

Bezvodý chlorovodík se zavádí do reakční směsi a roztok se míchá až do vyloučení sraženiny. Po tříhodinovém stání se vyloučený produkt odfiltruje a vysuší (3,65 g, 73 %).

Vysokotlakou kapalnou chromatografií bylo nalezeno, že obsahuje 81,74 % alfa-epimeru, 0,81 % beta-epimeru a 5,77 % výchozího materiálu.

Stáním se získá 551 mg produktu, který se oddělí od filtrátu. Vysokotlakou kapalnou chromatografií bylo nalezeno, že obsahuje 96,57 % alfa-epimeru, 0,52 % beta-epimeru a 1,73 % výchozího materiálu.

Opakováním tohoto postupu s jodidem draselným místo s bromidem draselným se získají stejné výsledky.

P ř í k l a d 10

Postupem podle příkladu 3 a 5 se 6-demetyl-6-deoxy-6-metyléntetracyklin hydrochlorid převede na 6alfa-deoxytetracyklin jako hlavní produkt.

P ř í k l a d 11

Opakováním postupu podle příkladu 7, ale použitím 11a-chlor-6-demetyl-6-deoxy-6-metyléntetracyklinu místo odpovídajícího 5-hydroxytetracyklinu, se získá jako hlavní produkt 6alfa-deoxytetracyklin.

P ř í k l a d 12

11a-dehalogenace

Směs chlor-tris(trifenylfosfin)rhodia (20 mg, 0,016 mmol), 11a-chlor-6-demetyl-6-deoxy-6-metylén-5-hydroxytetracyklin hydrochloridu (2,0 g, 3,9 mmol) a odplyněný metanol (30 ml) se umístí do hydrogenační nádoby a baňka se připojí na Pearovu hydrogenační třepanou aparaturu. Baňka se propláchne vodíkem a pak naplní vodíkem na tlak 0,31 MPa při teplotě místnosti. Směs se třepe a zahřívá 15 hodin na 70 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se obsah baňky vyjme a podrobí vysokotlaké kapalně chromatografii. Hlavním produktem je 6-demetyl-6-deoxy-6-metylén-5-hydroxytetracyklin. Dále jsou přítomny stopy 6alfa- a 6beta-deoxy-5-hydroxytetracyklinu, není však přítomen žádný výchozí produkt.

Obdobné výsledky se získají, jestliže se chlor-tris(tri-(4-chlorfenyl)fosfin)rhodný použije místo chlor-tris(trifenyl)fosfin-rhodia.

P ř í k l a d 13

Postup podle příkladu 9 se opakuje, použije se však vysokotlaká aparatura tak, aby bylo možno použít tlaků 12,6; 17,5 a 28 MPa. Získají se přitom stejné výsledky.

P ř í k l a d 14

Redukce 11a-chlor-6-demetyl-6-deoxy-6-metylén-5-hydroxytetracyklinu

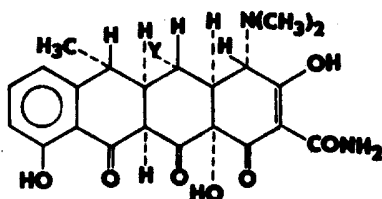
V dusíkové atmosféře se 11a-chlor-6-demetyl-6-deoxy-6-metylén-5-hydroxytetracyklin hydrochlorid (1,0 g, 1,949 mmol) a chlor-tris(trifenylfosfin)rhodný (18 mg, 0,01949 mmol), jodid draselný (10 mg) přidají k odplyněnému metanolu (18 ml) a vodě (2 ml) při teplotě místnosti v autoklávu. Z nádoby se odstraní dusík a naplní se vodík na tlak 11,9 MPa. Reakční směs se míchá a zahřívá na 70 °C po dobu 4,5 hodin, načež se ochladí. Obsah se vyjme,

a zředí metanolem (50 ml) v dusíkové atmosféře. Pak se k roztoku reakční směsi přidá v dusíkové atmosféře roztok sulfosalicylové kyseliny (20 ml 10% roztoku v metanolu) a vodě (10 ml). Směs se dokonale promíchá a pak přefiltruje. Získaná sulfosalicylová sůl se promyje studeným roztokem metanolu a vody (50 až 30 ml) a vysuší se. Získá se 1,048 g produktu.

Analýzou produktu a měřením intenzity ultrafialového absorpčního spektra při 349 mμ v 0,01 N metanolicke kyselině chlorovodíkové a srovnáním se standardem bylo nalezeno, že výtěžek 6alfa-deoxy-5-hydroxytetracyklin sulfosalicylátu je 88,29 %.

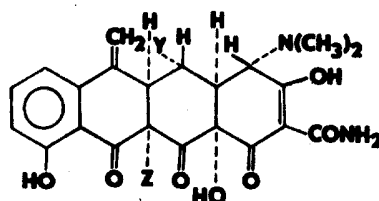
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 6-deoxytetracyklinu obecného vzorce I



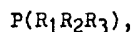
(I)

nebo jeho soli, kde Y je atom vodíku nebo hydroxyl, vyznačený tím, že se 6-deoxymetyléntetracyklin obecného vzorce II



(II)

nebo jeho sůl, kde Y má význam uvedený výše a Z je atom vodíku, chloru nebo bromu, redukuje vodíkem za tlaku atmosférického až 28 MPa v inertním rozpouštědle při teplotě od 20 do 100 °C v přítomnosti halogen obsahujícího komplexu rhodia a terciárního fosfinu vzorce



kde R_1 a R_2 jsou fenyl nebo fenyl substituovaný atomem halogenu, alkylem, alkoxyem nebo dialkylaminoskupinou obsahujících od 1 do 10 atomů uhlíku v každém z alkylů a R_3 má význam uvedený výše pro R_1 nebo R_2 nebo je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku nebo benzyl.