

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

116857

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.04.78 (P. 205955)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 19.11.79

Opis patentowy opublikowano: 10.02.1983

CZYTELNIKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej

Int. Cl.⁸ C07C 103/19
A61K 31/65

Twórcy wynalazku: Jadwiga Wójcicka, Stefan Ledwoch, Przemysław Cichocki, Kazimierz Dzięgielewski, Wanda Górską, Janina Karasińska, Elżbieta Makaruk, Krystyna Rentowska

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „POLFA”, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania p-toluenosulfonianu 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania p-toluenosulfonianu 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny. Związek ten jest półproduktem w syntezie antybiotyków z grupy tetracykliny, a mianowicie α-6-deoksy-5-oksy-tetracykliny i 6-deoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny.

Znane metody wytwarzania 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny polegają na odwodnieniu 6,12-hemiketalu 11a-chloro-5-oksy-tetracykliny. Otrzymany produkt izoluje się następnie w postaci soli addycyjnej z kwasem, przy czym najczęściej stosuje się sól z kwasem p-toluenosulfonowym. Odwodnienie prowadzi się przy użyciu mocnych kwasów o działaniu odwadniającym, takich jak kwas fluorowodorowy, nadchlorowy, siarkowy, fosforowy itp.

Na przykład sposobem podanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej nr 3 200 149 odwodnienie prowadzi się przy użyciu ciekłego fluorowodoru, a następnie mieszaninę reakcyjną, ewentualnie po odparowaniu fluorowodoru, rozpuszcza się w wodzie lub acetonie i dodaje się kwas solny, nadchlorowy, naftalenosulfonowy lub jodowodorowy w celu wytrącenia odpowiedniej soli. Produkt tej reakcji można również wyodrębnić metodą opisaną w J. Am. Chem. Soc. 85 /1963/ 3949, polegającą na zadaniu mieszaniny po odwodnieniu roztworem kwasu p-toluenosulfonowego w mieszaninie acetonu i izopropanolu.

W opisie patentowym Wielkiej Brytanii nr 995 031

2

stwierdzono, że odwadnianie 6,12-hemiketalu 11a-chloro-5-oksy-tetracykliny można prowadzić za pomocą kwasu siarkowego, korzystnie o stężeniu 90—95%.

Z opisu zgłoszeniowego Republiki Federalnej Niemiec nr 2 533 741 znany jest sposób wytwarzania p-toluenosulfonianu 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny przez odwadnianie 6,12-hemiketalu 11a-chloro-5-oksy-tetracykliny za pomocą 90% kwasu siarkowego, a następnie wlanie mieszaniny reakcyjnej do roztworu kwasu p-toluenosulfonowego w mieszaninie acetonu z izopropanolem i krystalizację z tego roztworu.

Wadą powyższych metod jest duża zawartość zanieczyszczeń w otrzymanej soli 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny, spowodowana prowadzeniem krystalizacji bezpośrednio w mieszaninie po odwodnieniu. Zanieczyszczenia te oddziałują bardzo niekorzystnie na następny proces odchlorowania i uwodornienia.

Sposób według wynalazku polega na tym, że do mieszaniny reakcyjnej, otrzymanej przez odwodnienie 6,12-hemiketalu 11a-chloro-5-oksy-tetracykliny za pomocą kwasu siarkowego, dodaje się n-butanol i środek alkalizujący. Środek alkalizujący dodaje się do mieszaniny reakcyjnej po odwodnieniu w takiej ilości, aby jedynie część kwasu siarkowego uległa zobojętnieniu. Tak więc, mieszanina reakcyjna po dodaniu środka alkalizującego pozostaje wciąż kwaśna /wartość pH poniżej 1/.

Następuje wówczas rozdzielenie mieszaniny reakcyjnej na dwie fazy, przy czym w fazie górnej /butanolowej/ znajduje się produkt reakcji — 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracyklina w postaci siarczanu, natomiast fazę dolną stanowi roz-twór kwasu siarkowego i jego soli.

Badania wykazały, że całkowite zubożenie mieszaniny reakcyjnej jest zdecydowanie nieko-rzystne, gdyż 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracyklina w postaci wolnej zasady jest związkiem bar-dzo nietrwałym i ulega szybkiemu rozkładowi. Do-dawanie pewnej ilości środka alkalinizującego do mieszaniny reakcyjnej jest jednak mimo to nie-zbędną cechą sposobu według wynalazku, gdyż bez tej operacji przeprowadzenie ekstrakcji 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny do n-butanolu jest bardzo utrudnione. Mianowicie, ze wzglę-du na dość dobrą rozpuszczalność n-butanolu w wodzie konieczne jest wówczas użycie dużych ilo-sci tego rozpuszczalnika. Natomiast w fazie wod-nej, zawierającej rozpuszczony n-butanol, pozosta-je znaczna ilość 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny, tak że przejście produktu do fazy orga-nicznej nie jest całkowite i przebiega wolno.

Te ujemne zjawiska nie występują, jeśli eks-trakcję 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny do n-butanolu prowadzi się w obecności środka alka-lizującego. Oddzielenie fazy organicznej od fazy wodnej następuje wówczas szybko, a produkt prze-chodzi do n-butanolu prawie całkowicie. Obec-ność środka alkalinizującego ma więc ogromny wpływ na przebieg procesu ekstrakcji. Prawdopo-dobnie, przy nieco wyższej wartości pH, którą uzyskuje się przez dodanie środka alkalinizującego do silnie kwaśnej mieszaniny po odwodnieniu, współczynnik podziału między fazą organiczną i fa-zą wodną dla siarczanu 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny ulega przesunięciu na korzyść fazy organicznej. Możliwe również, że przy uzy-skiwanych wówczas wartościach pH powstają sol-waty 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny z n-butanolem.

Fazę butanolową zawierającą produkt reakcji, a mianowicie siarczan 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny /jak opisano powyżej/ oddziela się, a fazę dolną w razie potrzeby ekstrahuje po-nownie n-butanolem. Ekstrakcję tę można powta-rzać kilkakrotnie aż do całkowitego przeprowa-dzenia pochodnej tetracykliny do fazy organicznej. Do połączonych ekstraktów butanолоwych dodaje się następnie izopropanol i kwas p-toluenosulfo-nowy i prowadzi się krystalizację znanymi meto-dami. Wykrystalizowany p-toluenosulfonian 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny oddziela się, przemycia i suszy.

Reakcję odwodnienia 6,12-hemiketalu 11a-chlo-ro-5-oksy-tetracykliny prowadzi się przy użyciu kwasu siarkowego rozcieńczonego do stężenia oko-ło 90% wodą lub rozpuszczalnikiem organicznym, korzystnie n-butanolem.

Mieszaninę reakcyjną przed dodaniem środka alkalinizującego można rozcieńczyć dodatkowo wo-dą, a następnie ekstrahować butanolem tak, jak to opisano powyżej. Oddzielona faza butanolowa zawiera wówczas nieco wody, co może wpływać

ujemnie na wydajność krystalizacji. Dla zapobie-żenia temu fazę butanolową poddaje się destylacji azeotropowej aż do usunięcia wody.

Zaletą sposobu według wynalazku jest to, że dzięki ekstrakcji produktu do fazy n-butanolowej w obecności środka alkalinizującego, większość za-nieczyszczeń organicznych oraz nadmiar kwasu po-zostaje w fazie wodnej. Dzięki temu krystalizacja p-toluenosulfonianu 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny zachodzi w znacznie bardziej czystym środowisku, aniżeli według dotychczas znanych metod jego wytwarzania. Dotychczasowe znane metody wytwarzania p-toluenosulfonianu 11a-chlo-ro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny pozwalały na uzy-skanie produktu o czystości około 65%. Natomiast sposobem według wynalazku otrzymuje się p-tolu-enosulfonian 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny o czystości od 90 do 95%.

Sposób według wynalazku pozwala na uzyski-wanie krystalicznego p-toluenosulfonianu 11a-chlo-ro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny o wysokim stop-niu czystości i z wysoką wydajnością, a poza tym jest on technicznie łatwy do przeprowadzenia, mo-że więc być stosowany w skali przemysłowej.

Sposób według wynalazku jest objaśniony na-stępującymi przykładami.

Przykład I. Do roztworu 150 ml kwasu siarkowego stężonego w 50 ml butanolu dodaje się 40 g chlorowodoru hemiketalu 11a-chloro-5-oksy-tetracykliny i miesza się całość w temperaturze 15—20°C przez 3 godziny. Następnie roztwór po-reakcyjny przelewa się do mieszaniny 400 ml wo-dy i 200 ml butanolu i wkrapla się 200 ml 25% wody amoniakalnej, utrzymując temperaturę 0—5°C. Warstwę butanolową oddziela się, a warstwę wod-ną ekstrahuje się powtórnie 100 ml butanolu. Po-łączone ekstrakty butanolowe zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem celem oddestylowania wo-dy, odbarwia za pomocą 2 g węgla aktywnego i dodaje roztwór 40 g kwasu p-toluenosulfonowego w 200 ml izopropanolu. P-toluenosulfonian 11a-chloro-6-metyleno-5-oksy-tetracykliny krystalizuje podczas mieszania w temperaturze pokojowej, a następnie w temperaturze 0—5°C. Osad odsąca się, przemycia mieszaniną butanol-izopropanol /1 : 1/ i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 32 g produktu.

Przykład II. Proces prowadzi się analogic-znie do przykładu I z tym, że zamiast chlo-rowodoru 6,12-hemiketalu 11a-chloro-5-oksy-tetra-cykliny stosuje się hemiketal w formie zasadowej.

Przykład III. Do 75 ml stężonego kwasu siarkowego wkrapla się 25 ml n-butanolu w tem-peraturze około +10°C. Do tak rozcieńczonego kwasu wsypuje się porcjami 20 g hemiketalu. Roz-twór miesza się w temperaturze 20—25°C przez 2 godziny. Do mieszaniny poeakcyjnej dodaje się 50 ml n-butanolu, a następnie 100 ml 20% wody amoniakalnej. Warstwę wodną odrzuca się, a do ekstraktu butanolowego dodaje się 120 ml izo-propanolu i 0,5 g węgla aktywnego. Roztwór są-czy się, a do przesączu dodaje się 20 g kwasu p-toluenosulfonowego. Krystalizację prowadzi się w temperaturze około +5°C. Osad odsąca się, prze-mycia mieszaniną izopropanolu i n-butanolu i su-

szy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 14 g produktu.

Przykład IV. Do roztworu 60 ml stężonego kwasu siarkowego i 6 ml wody wsypuje się 20 g hemiketalu i miesza w temperaturze 18—20°C przez 1 godzinę. Do mieszaniny poreakcyjnej wlewa się 120 ml wody i 80 ml n-butanolu, a następnie wkrapla 80 ml 25% wody amoniakalnej. Warstwę butanolową oddziela się i dodaje do niej taką samą objętość izopropanolu oraz 1 g węgla aktywnego. Po odsączeniu węgla do przesączu dodaje się 20 g kwasu p-toluenosulfonowego i prowadzi się krystalizację. Po wysuszeniu otrzymuje się 12 g produktu.

Przykład V. Do mieszaniny po odwodnieniu hemiketalu, otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie IV, dodaje się 90 ml wody, 60 ml n-butanolu i 30 g węglanu sodowego. Fazę butanolową oddziela się, uzupełnia n-butanolem do objętości 150 ml, dodaje 150 ml izopropanolu i odbarwia za pomocą 1 g węgla aktywnego. Następnie proces

proceedzi się tak, jak to opisano w przykładzie IV. Otrzymuje się 11,5 g produktu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania p-toluenosulfonianu 11a-chloro-6-metyleno-5-oksytetra-cykliny przez odwadnianie 6,12-hemiketalu 11a-chloro-5-oksytetra-cykliny kwasem siarkowym i reakcję z kwasem p-toluenosulfonowym, **znamienny tym**, że do mieszaniny po odwodnieniu dodaje się n-butanol i środek alkalizujący, oddziela się fazę butanolową i dodaje się do niej izopropanol i kwas p-toluenosulfonowy.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odwadnianie prowadzi się w obecności rozpuszczalnika organicznego, korzystnie n-butanolu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że mieszaninę po odwodnieniu rozcieńcza się wodą, a z oddzielonej fazy butanolowej usuwa się pozostałości wody na drodze destylacji azeotropowej.