



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 11.05.74 (P. 171128)

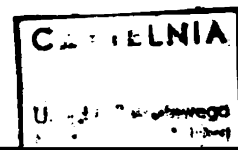
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1978

MKP C07c 103/19

Int. Cl.² C07C 103/19



Twórcy wynalazku: Jadwiga Belżecka, Henryk Szlázak

Uprawniony z patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksyte- tracykliny

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

Znany jest sposób otrzymywania α -6-dezoksy-tetracykliny (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr. 3200149) przez redukcję wodorem 11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metylenotetracykliny przy zastosowaniu katalizatora 5% palladu na węglu.

W wyniku prowadzonej redukcji otrzymuje się, co stwierdzono doświadczalnie, mieszaninę składającą się z około 90% 6-dezoksy-6-demetylo-6-metylenotetracykliny i 10% mieszaniny α -6-dezoksy- i β -6-dezoksy-tetracykliny.

Wydzielenie z powyższej mieszaniny α -6-dezoksy-tetracykliny wymaga skomplikowanych zabiegów.

Inny znany sposób (opis patentowy RFN nr 1668583) polega na redukcji paratoluenosulfonianu 11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny wodorem, w obecności katalizatora 5% Pd/C. Przy czym przed redukcją, katalizator Pd/C poddaje się działaniu substancji obniżającej działanie katalizatora, jak na przykład normalna chinolina (chinolina + siarka). Doświadczalnie stwierdzono, że sposobem tym otrzymuje się mieszaninę, składającą się głównie z 6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny (około 80%) i około 20% α i β -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

Redukcja podwójnego wiązania przy C₆ w 11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny prowadzi do równoczesnego powsta-

2

wania epimerów α i β , które znajdują się w surowej masie poredukcyjnej, oprócz barwnych produktów rozkładu, które powstają w czasie redukcji.

5 W związku z tym metody oczyszczania surowej α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny są przedmiotem oddzielnych patentów. Znana jest metoda (opis patentowy polski nr 71666) oczyszczania surowego produktu po redukcji 5-sulfosalicylanu- α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny przez dwustopniową rekrytalizację z gorącego metanolowego roztworu kwasu solnego, a następnie ponowne wytrącenie oczyszczonego sulfosalicylanu przez dodanie wodnego roztworu kwasu 5-sulfosalicylowego, rozpuszczenie oczyszczonego związku z etanolem roztworze kwasu solnego i wytrącenie chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny przez dodatek wodnego roztworu kwasu solnego lub wody. Kry-

15 talizację prowadzi się w obniżonej temperaturze. Doświadczalnie stwierdzono, że podczas schładzania roztworu po dodaniu kwasu solnego wytrąca się obok chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny wyjściowy produkt 5-sulfosalicylan- α -6-dezoksy-5-hydroksytetracyklina.

25 Otrzymany produkt podczas sączenia rozkłada się. Zabarwienie produktu poreakcyjnego jest ciemno brunatne.

Sposób według wynalazku umożliwia prowadzenie redukcji 11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny w kierunku o-

trzymywania α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny z wydajnością do 95%.

Istota wynalazku polega na zastosowaniu do redukcji wodorem, jako katalizatora tlenku palladu osadzonego na węglu. W tym przypadku następuje równoczesna redukcja katalizatora, oraz 11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny. Zastosowanie do redukcji tlenku palladu warunkuje przebieg reakcji w kierunku uwodornienia wymienionego związku do α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Otrzymany w wyniku reakcji surowy 5-sulfosalicylan-6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny przeprowadza się w prosty sposób w chlorowodorek α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny, bez konieczności oczyszczania poprzez dwukrotne przeprowadzanie go w sulfosalicylan.

Sposobem według wynalazku chlorowodorek α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny otrzymuje się na drodze redukcji wodorem p-toluenosulfonianu-11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny w obecności 1–10% katalizatora PdO/C, najkorzystniej 2–2,5% PdO/C, w temperaturze 0–50°C, najkorzystniej w temperaturze 25°C, pod ciśnieniem 2–10 atmosfer, najkorzystniej pod ciśnieniem 3–4 atmosfery.

Otrzymany produkt po redukcji rozpuszcza się w mieszaninie metanol, aceton, kwas solny, ogrzewa do wrzenia i podgrzewa. Wytrącony osad jest mieszaniną chlorowodoru- α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny i 5-sulfosalicylanu- α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Osad ten rozpuszcza się w etanolem w roztworze kwasu solnego, podgrzewa do wrzenia, dodaje stężonego kwasu solnego, lub wodę i w temperaturze wrzenia odsąca czysty chlorowodorek α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Zawartość czystej substancji 98%.

Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje jedynie ślady obecności izomeru.

Przykład I. Do zawiesiny 50 g katalizatora 5% PdO/C (o zawartości wody około 50%) w mieszaninie acetonu i wody (7:3) w ilości 500 ml dodaje się 8,4 ml normalnej chinoliny (chinolina + siarka), a następnie wsypuje się 50 g p-toluenosulfonianu 11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny. W autoklawie 3 litrowym z mieszaniną, prowadzi się uwodornienie w temperaturze 25°C pod ciśnieniem 4 atmosfer około 3 godziny (brak spadku ciśnienia na manometrze).

Katalizator odsąca się, przemywa go 240 ml mieszaniny aceton + woda (7:3), a następnie wodą destylowaną w ilości 240 ml. Do klarownego przesączu wsypuje się podczas mieszania 50 g kwasu 5-sulfosalicylowego i pozostawia do krystalizacji na 12 godzin w temperaturze 0°C. Wydzielone kryształy 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny odsąca się, przemywa 80 ml acetonu i suszy do stałej wagi na powietrzu. Otrzymuje się 43,9 g produktu surowego co stanowi 86,2% wydajności. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje α -6-dezoksy-5-hydroksytetracyklinę w ilości 90%, oraz śladowe ilości izomeru. 35 g produktu surowego wsypuje się do 400 ml mieszaniny metanolu i acetonu (1:1). Mieszaninę ogrzewa się do

55°C i powoli wkrapla się 70 ml stężonego kwasu solnego.

Powstały roztwór ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tej temperaturze przez 1,5 godziny, następnie wsypuje się 3 g węgla aktywnego H-ekstra i miesza jeszcze w temperaturze wrzenia przez pół godziny. Gorący roztwór odsąca się od węgla, węgiel przemywa 10 ml acetonu i klarowny przesącz podgrzewa się do połowy objętości. W temperaturze 45°C dodaje się 35 ml stężonego kwasu solnego i miesza w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Osad odsąca się, przemywa 20 ml etanolu i suszy do stałej wagi. Otrzymuje się 28 g produktu o zabarwieniu jasno-szarym (mieszanina: α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny i 5-sulfosalicylan α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny).

28 g produktu rozpuszcza się w 80 ml etanolowego roztworu chlorowodoru (18–20%). Do klarownego roztworu w temperaturze wrzenia wlewa się 8 ml wody destylowanej. Roztwór utrzymuje się we wrzeniu podczas intensywnego mieszania. Po około 15 minutach zaczynają wypadać kryształy chlorowodoru. Miesza się jeszcze we wrzeniu przez 30 minut i na gorąco odsąca się osad chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Osad przemywa się 20 ml etanolu i suszy w temperaturze pokojowej na powietrzu do stałej wagi. Otrzymuje się 11,5 g chlorowodoru.

Do przesączu wraz z przemywkami alkoholowymi wlewa się roztwór kwasu 5-sulfosalicylowego (10 g kwasu w 100 ml wody). Miesza się w temperaturze pokojowej przez 2 godziny i następnie odsąca się wytrącony 5-sulfosalicylan α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Osad przemywa się 3 ml alkoholu etylowego i suszy do stałej wagi na powietrzu. Otrzymuje się 9 g produktu, który przeprowadza się ponownie w chlorowodorek według podanej metody. Otrzymuje się 3 g chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Z ługów pokrystalicznych można uzyskać według powyższej metody jeszcze 0,5 g czystego chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

Ogółem otrzymuje się 15 g czystego chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

Przykład II. Do zawiesiny 100 g katalizatora 2% PdO/C o zawartości wody około 50%, w mieszaninie acetonu i wody (7:3) w ilości 500 ml dodaje się 8,4 ml normalnej chinoliny (chinolina + siarka), a następnie wsypuje się 50 g 11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny. W autoklawie 3-litrowym z mieszaniną prowadzi się uwodornienie w temperaturze 25°C pod ciśnieniem 4 atmosfery około 3 godzin (brak spadku ciśnienia na manometrze). Katalizator odsąca się, przemywa go 240 ml mieszaniny aceton + woda (7:3), a następnie wodą destylowaną w ilości 240 ml.

Do klarownego przesączu wsypuje się podczas mieszania 50 g kwasu 5-sulfosalicylowego i pozostawia do krystalizacji na 12 godzin w temperaturze 0°C. Wydzielone kryształy 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny odsąca się, przemywa 80 ml acetonu i suszy do stałej wagi na powietrzu. Otrzymuje się 48,5 g 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Wydajność 95%.

35 g surowego produktu wsypuje się do 400 ml mieszaniny metanolu i acetonu (1:1). Mieszaninę ogrzewa się do 55°C i powoli wkrapla się 70 ml stężonego kwasu solnego. Powstały roztwór ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tej temperaturze przez 1,5 godziny, następnie wsypuje się 3 g węgla aktywnego H-ekstra i miesza jeszcze w temperaturze wrzenia przez pół godziny. Gorący roztwór odsącza się od węgla, węgiel przemywa 10 ml acetonu i klarowny przesącz podgęszcza do połowy objętości. W temperaturze 45°C dodaje się 35 ml stężonego kwasu solnego i miesza w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Osad odsącza się, przemywa 20 ml etanolu i suszy do stałej wagi. Otrzymuje się 28 g produktu o zabarwieniu jasno szarym. Jest to mieszanina α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny i 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

28 g powyższego produktu rozpuszcza się w 140 ml etanolowego roztworu HCl (18–20%). Do klarownego roztworu w temperaturze wrzenia wlewa się 55 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór utrzymuje się we wrzeniu podczas intensywnego mieszania. Po około 15 minutach zaczynają wypadać kryształy chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny, które odsącza się w temperaturze wrzenia. Osad przemywa się 20 ml metanolu i suszy w temperaturze pokojowej na powietrzu do stałej wagi. Otrzymuje się 10 g chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

Do przesączu wraz z przemywkami alkoholowymi wlewa się roztwór kwasu 5-sulfosalicylowego (10 g kwasu w 100 ml wody).

Miesza się w temperaturze pokojowej przez 2 godziny i następnie odsącza się wytrącony 5-sulfosalicylan α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Osad przemywa się 3 ml alkoholu etylowego i suszy do stałej wagi na powietrzu. Otrzymuje się 12 g 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny który przeprowadza się w chlorowodorek postępując jak opisano wyżej otrzymuje się 6 g chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Z ługów można jeszcze wydzielić resztki pozostałej α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Łącznie uzyskuje się 18,5 g chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Wydajność produktu końcowego w stosunku do surowego 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny wynosi 75%.

Przykład III. Do zawiesiny 100 g katalizatora 5% PdO/C o zawartości wilgoci około 50%, w mieszaninie acetonu i wody (7:3) w ilości 500 ml dodaje się 8,4 ml normalnej chinoliny (chinolina + siarka) a następnie wsypuje się 50 g p-toluenosulfonianu-11-a-chloro-6-dezoksy-6-de-

metyle-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny. Uwodornienie prowadzi się jak podano w przykładzie I. Otrzymuje się 35,7 g 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Wydajność 70%. Sulfosalicylan przeprowadza się w chlorowodorek jak podano w przykładzie I lub II.

Przykład IV. Do zawiesiny 50 g katalizatora 5% PdO/C, o zawartości wody około 50% w mieszaninie acetonu i wody (7:3) w ilości 500 ml wsypuje się 50 g p-toluenosulfonianu-11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny. Uwodornienie prowadzi się jak podano w przykładzie I. Otrzymuje się 26,5 g 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Wydajność 52%. Sulfosalicylan przeprowadza się w chlorowodorek jak podano w przykładzie I lub II.

Przykład V. Do zawiesiny 50 g katalizatora 5% PdO/C o zawartości wody około 50% w mieszaninie acetonu i wody (7:3) w ilości 500 ml dodaje się 4,2 ml normalnej chinoliny (chinolina + siarka), a następnie wsypuje się 50 g p-toluenosulfonianu 11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny. Uwodornienie prowadzi się jak podano w przykładzie I. Otrzymuje się 38,5 g produktu 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Wydajność 75%. Sulfosalicylan przeprowadza się w chlorowodorek jak podano w przykładzie I lub II.

Przykład VI. Do zawiesiny 100 g katalizatora 2% PdO/C o zawartości wody około 50% w mieszaninie acetonu i wody (7:3) w ilości 500 ml wsypuje się 50 g p-toluenosulfonianu 11-a-chloro-6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny. Uwodornienie prowadzi się jak podano w przykładzie I. Otrzymuje się 30,6 g 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Wydajność 60%. Sulfosalicylan przeprowadza się w chlorowodorek jak podano w przykładzie I lub II.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny w obecności niezredukowanego palladu osadzonego na węglu i zawierającego 50% wody, w środowisku wodno-acetonowym, **znamienny tym**, że otrzymany produkt reakcji zawierający 95% α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny w postaci 5-sulfosalicylanu, przeprowadza się w mieszaninę 5-sulfosalicylanu- i chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny, którą rozpuszcza się w etanolowym roztworze kwasu solnego, utrzymuje we wrzesciu 15–30 minut i w temperaturze wrzenia, odsącza czysty chlorowodorek α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.