



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1000671A3

NUMERO DE DEPOT : 8700710

Classif. Internat.: B01J C07C C07F

Date de délivrance : 07 Mars 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 25 Juin 1987 à 15h50
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : PLURICHEMIE ANSTALT
P.O. Box 34722, 9490 VADUZ(LIECHTENSTEIN)

représenté(e)(s) par : VOSSWINKEL Philippe, BUREAU GEVERS S.A., Rue de
Livourne 7 - 1050 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : CATALYSEURS DE RHODIUM D'HYDROGENATION, LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION.

INVENTEUR(S) : Heggie William, rua Elias Garcia 29, 6 Esq. 2830 Barreiro (PT);Page
Philip Ronald, Casa Branca de Penaferrim, Ramalhao, 2710 Sintra (PT);Villax Ivan,
Travessa do Ferreiro 8, 1200 Lisboa (PT);Ghatak Indira, Bourne avenue 1, Southgate N14
6PB (GB);Hursthouse Michael Barry, Ravensbourne Drive 79, Chelmsford Essex CM1 2SL (GB)

Priorité(s) 25.03.87 PT PTA 76061

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité
de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 07 Mars 1989
PAR DELEGATION SPECIALE :

W. J. T. S. L.
Directeur.

"Catalyseurs de rhodium d'hydrogénation,
leur préparation et leur application".

La présente invention est relative à des complexes préparés par la réaction de trinitrate de rhodium avec une hydrazine et une phosphine tertiaire appropriées, de manière plus spécifique aux composés de dinitrate de di(μ -hydrazine- $N^1:N^2$)-bis[bis(triphénylphosphine)rhodium (I)] et de dinitrate de μ -3-carbopentazane- $N^1,N^4:N^2,N^5$ -bis[bis(triphénylphosphine)rhodium (I)], qui sont des catalyseurs d'hydrogénation homogènes et à leur application dans l'hydrogénation du groupe méthylène exocyclique de sels d'addition d'acide de la 6-déméthyl-6-désoxy-6-méthylène-5-hydroxytétracycline (méthacycline) pour la préparation de l' α -6-désoxy-5-hydroxytétracycline (doxycycline).

La doxycycline est un agent anti-bactérien à large spectre, ayant une application étendue dans le traitement de nombreuses infections chez l'homme aussi bien que chez les animaux. L'hydrogénation du groupe méthylène exocyclique de la méthacycline peut produire deux épimères. L'épimère α -6 est de la doxycycline, tandis que l'épimère β -6, est dépourvu d'intérêt clinique. C'est ainsi qu'il est important que l'hydrogénation ne produise pas simultanément cet épimère β -6. En fait, la Pharmacopée Britannique de 1980 a établi une limite pour la teneur en 6-épi-doxycycline dans la doxycycline, qui est de 2 %.

Dans la technique antérieure, la doxycycline a été décrite pour la première fois en 1960 dans le brevet américain n° 3.200.149. A partir de ce moment, un grand nombre de procédés ont été décrits concernant sa préparation et tous ces procédés montraient que la modification du système catalytique permettait d'obtenir soit des rendements supérieurs soit un produit plus pur. Dans le domaine de la catalyse hétérogène, les brevets américains n° 3.444.198, 3.849.491, 3.954.862 et 4.597.904 et la publication de Chemical Abstracts 86, 89476 f (1977) du brevet hongrois n°

12.042 décrivent tous des procédés de préparation améliorés de la doxycycline et de ses analogues.

5 La première utilisation d'une catalyse homogène a été décrite dans le brevet américain n° 4.207.258 (priorité italienne de 1972), dans lequel le catalyseur était un complexe de rhodium avec des ligands de phosphine tertiaire, d'arsine et de stibine. Le brevet américain n° 3.962.331 a élargi le champ de ce procédé à, la déshalogénéation réductive et à l'hydrogénation simultanées d'une 11a-halométhacycline. Le brevet français n° 2.216.268 décrivait 10 plus tard l'utilisation du même catalyseur.

Depuis lors, d'autres brevets ont été publiés, tels que les brevets américains n° 3.907.890, 4.001.321 et 3.962.131, décrivant tous des variantes du système catalytique et revendiquant des rendements et une stéréospécificité améliorés.

15 Les premiers catalyseurs d'hydrogénation homogène du type complexes de rhodium-hydrazine-phosphine tertiaire ont été décrits dans le brevet américain n° 4.550.096. On les préparait soit en faisant réagir un sel de rhodium, d'une manière spécifique du trichlorure de rhodium, avec une phosphine tertiaire et une hydra- 20 zine, soit en faisant réagir un complexe de rhodium, tel que le tris(triphénylphosphine)chlororhodium, avec une hydrazine. Ces complexes ont permis la préparation de doxycycline contenant moins de 1 % de l' épimère β -6 indésirable, avec un rendement élevé et en utilisant une quantité de rhodium sensiblement inférieure à 25 celle décrite dans le cadre de la technique antérieure.

Le brevet américain n° 3.463.830 décrit la préparation de catalyseurs de platine et de palladium de valence zéro, par la réduction de ces métaux de l'état d'oxydation II par l'utilisation de l'agent de réduction hydrazine. La fonction de l'hydrazine 30 est simplement celle d'un agent réducteur et elle n'est pas incorporée dans le catalyseur ainsi préparé. Ainsi qu'on le décrira ci-après, les composés de la présente invention se différencient de ceux du brevet américain n° 3.463.830 par le fait que l'hydrazine est incorporée dans le complexe de rhodium sous la forme de ligand, et que d'une 35 façon surprenante le rhodium n'est pas réduit à l'état d'oxydation zéro.

Le brevet américain n° 3.956.177 décrit des compositions utilisables comme catalyseurs d'hydroformylation, préparées en mettant en contact un halogénure d'organorhodium avec une hydrazine et un adjuvant contenant du phosphore, pour former ainsi un mélange intime. Il est précisé dans la description que ces catalyseurs ne sont pas des composés formés par les composants du mélange et il n'est pas décrit qu'on puisse les utiliser pour l'hydrogénéation de doubles liaisons carbone/carbone, mais bien comme catalyseurs pour des réactions d'hydroformylation.

La demande de brevet, basée sur la demande d'addition au brevet portugais n° 74.303, décrit la préparation de plusieurs membres du groupe de complexes de triphénylphosphine-hydrazino-chlororhodium à l'état pur, ayant des formules bien définies et leur application dans la préparation de doxycycline.

Lorsque l'on utilise du trinitrate de rhodium à la place de trichlorure de rhodium dans le procédé décrit dans le brevet américain n° 4.550.096, on a constaté d'une façon surprenante que la formation des complexes était généralement différente de celle des complexes obtenus à partir de trichlorure de rhodium. Le système catalytique ainsi formé comprend des complexes de rhodium ayant différentes formules et n'est pas analogue à la série contenant du chlorure comme ligand anionique.

On a constaté, en particulier à l'échelle industrielle, que la quantité minimale efficace de catalyseur nécessaire pour hydrogéner un sel d'addition d'acide de la méthacycline dans la préparation de la doxycycline peut être réduite de moitié, par rapport à la quantité nécessaire lorsque l'on utilise du trichlorure de rhodium dans la préparation du système catalytique décrit dans le brevet américain n° 4.550.096. Ceci est un avantage extrêmement important car le prix du rhodium est très élevé.

Par conséquent, la présente invention prévoit un nouveau système catalytique de rhodium d'hydrogénation homogène ayant une stéréospécificité élevée, ainsi que des nouveaux complexes isolés de formules totalement définies.

On peut préparer le nouveau système catalytique en faisant réagir une mole de trinitrate de rhodium, sous la forme de dihydrate, avec une à deux moles, ou même un excès, d'une phosphine tertiaire appropriée, et avec une à deux moles, ou un excès, d'une hydrazine appropriée, dans un solvant approprié, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu, de préférence sous une atmosphère inerte. Le terme "approprié" s'applique aux composés qui, pendant la formation du complexe, n'entravent pas son activité catalytique.

Toutes les phosphines tertiaires ne sont pas appropriées mais une simple expérimentation montrera lesquelles peuvent être utilisées de façon satisfaisante. La triphénylphosphine et ses dérivés para-chloro et para-fluoro par exemple, donnent des complexes efficaces, tandis que d'autres dérivés de la triphénylphosphine, tels que l'ortho-méthoxy ou le para-diméthylamino donnent des complexes inefficaces. De plus, l'éthyldiphénylphosphine et la benzyldiphénylphosphine donnent des complexes catalytiquement inopérants pour la préparation de la doxycycline.

Les hydrazines appropriées sont de la formule $R_1R_2N.NR_3R_4$, dans laquelle R_1 représente un groupe phényle, benzènesulfonyle, alkyle inférieur ou hydrogène et R_2 , R_3 et R_4 représentent des groupes alkyle inférieurs ou hydrogène, à la condition que, lorsque R_1 représente un groupe phényle ou benzènesulfonyle, R_2 , R_3 et R_4 représentent de l'hydrogène. L'hydrazine préférée est l'hydrazine proprement dite et son hydrate.

Les solvants usuels sont les alcools aliphatiques contenant 1 à 4 atomes de carbone, le méthanol étant le solvant préféré.

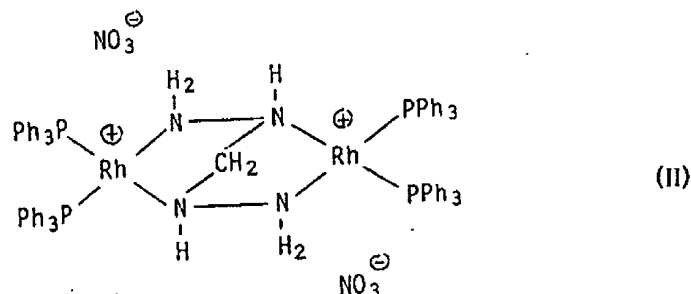
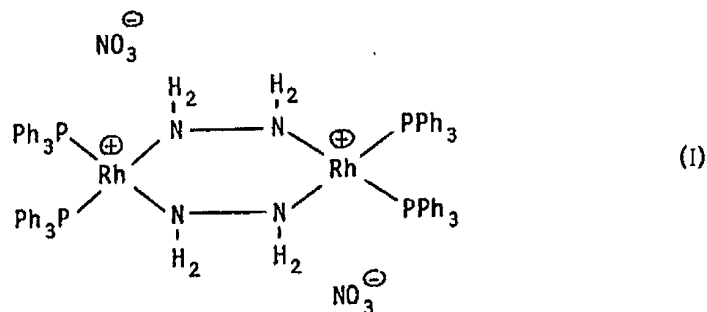
On a constaté que le catalyseur préparé "in situ" dans la proportion molaire d'une mole de dihydrate de trinitrate de rhodium, d'une mole de triphénylphosphine et d'une mole d'hydrazine n'a pas une activité satisfaisante dans l'hydrogénation du p-toluène-sulfonate de méthacycline pour préparer la doxycycline (épimère α), dans la mesure où la stéréospécificité est réduite ($7\alpha/1\beta$), tandis qu'une proportion molaire de 1/1/2 permet d'obtenir une stéréospeci-

ficité accentuée (24 α /1 β). Une proportion molaire de 1/1/3 donne une stéréospécificité encore plus élevée (45 α /1 β).

D'une manière générale, la préparation du système catalytique de la présente invention devra être réalisée en utilisant en tout au moins 3 moles de ligands, parmi lesquels la phosphine tertiaire devra représenter une à deux moles, pour chaque mole de nitrate de rhodium.

Après la réalisation d'études poussées, il a été possible d'isoler certains catalyseurs de l'invention et d'élucider leurs formules structurales.

C'est ainsi que, d'une manière particulière, l'invention prévoit un procédé de préparation de nouveaux complexes de rhodium, qui sont des catalyseurs d'hydrogénation homogène ayant des structures bien définies, comprenant la mise en réaction de dihydrate de trinitrate de rhodium avec de la triphénylphosphine et de l'hydrazine, caractérisé en ce que la réaction est réalisée dans du méthanol dégazé sous une atmosphère inerte, de manière à obtenir des complexes répondant aux formules I et II :



formules dans lesquelles Ph représente un groupe phényle, lorsqu'une mole de dihydrate de trinitrate de rhodium est mise en réaction avec un excès de triphénylphosphine, de préférence au moins trois moles et demie, et avec au moins une mole d'hydrazine, le complexe
5 de la formule I prédominant lorsque la durée de la réaction est courte et le complexe de la formule II prédominant lorsque la durée de la réaction est plus longue.

Lorsque l'on réalise le procédé du brevet américain n° 4.550.096 conformément à la présente invention, c'est-à-dire
10 en utilisant du trinitrate de rhodium, on peut obtenir un mélange de produits. Toutefois, on peut obtenir d'une manière générale des complexes individuels en réalisant le procédé sous une atmosphère inerte, en chassant complètement l'air et dans des milieux de réaction dégazés, suivi d'un séchage sous une atmosphère inerte ou sous vide.
15 Après une purification éventuelle, les complexes obtenus ont une composition uniforme et des formules bien définies, se présentant comme des nouveaux complexes, jamais décrits jusqu'à présent.

C'est ainsi que la présente invention prévoit la préparation de nouveaux catalyseurs homogènes, c'est-à-dire des
20 complexes de rhodium avec de la triphénylphosphine et de l'hydrazine à l'état pur, ayant des structures bien définies ainsi qu'une activité stéréospécifique et régiosélective élevée, que l'on peut utiliser en très petites quantités dans l'hydrogénation de la méthacycline pour donner de l' α -6-désoxy-5-hydroxytétracycline avec des rendements
25 élevés, proches du rendement stoechiométrique.

Suivant la présente invention, lorsque l'on fait réagir, sous une atmosphère inerte, une mole de dihydrate de trinitrate de rhodium, un excès de triphénylphosphine, de préférence au moins trois moles et demie, et au moins une mole d'hydrazine dans du
30 méthanol dégazé, on peut isoler un complexe de formule I après une courte période de réaction, généralement de l'ordre de 1 heure, et l'on peut isoler un complexe de la formule II, après des périodes de réaction plus longues, généralement d'un à deux jours, à la température ambiante. Ou bien, on peut faire chauffer au reflux le mélange
35 réactionnel pendant la nuit, ce chauffage étant suivi d'un refroidissement.

dissement et d'un repos à la température ambiante.

Les structures des composés des formules I et II ont été établies par cristallographie à rayons X.

5 Les catalyseurs, lorsqu'ils sont préparés sous les conditions décrites ci-dessus, se révèlent totalement actifs dans l'hydrogénation de la méthacycline en doxycycline. De plus, il n'est pas nécessaire d'ajouter un excès de triphénylphosphine pour assurer l'obtention d'un rendement élevé de l'épimère α désiré.

10 Les conditions de préparation des catalyseurs de la présente invention sont clairement illustrées dans les Exemples I et 2. On peut faire réagir le dihydrate de trinitrate de rhodium et l'hydrazine dans la proportion moléculaire correspondant à leurs formules respectives, mais il est avantageux d'utiliser un excès d'hydrazine de manière à obtenir le rendement maximal par rapport
15 au sel de rhodium coûteux.

L'hydrazine peut être utilisée sous la forme de base anhydre ou sous la forme de monohydrate. On a constaté que la base anhydre permettait des durées de réaction plus réduites.

20 La triphénylphosphine est présente en excès, de préférence dans un rapport molaire de 3,5 par rapport au rhodium présent. Cet excès peut être accru sans que l'on observe des modifications dans les produits obtenus.

Pour obtenir les meilleurs résultats dans la préparation des composés des formules I et II, on mélange du dihydrate de trinitrate de rhodium (1 mole), de la triphénylphosphine (3,5 moles)
25 et de l'hydrazine (3 moles) dans du méthanol dégazé sous une atmosphère inerte. Après agitation pendant 1 heure, on isole par filtration et on sèche sous vide un solide jaune cristallin de la formule I. Si le mélange réactionnel est agité pendant une période plus prolongée, c'est-à-dire pendant 1 à 2 jours, on pourra isoler par filtration et
30 sécher sous vide un solide orange cristallin de la formule II. Ou bien on pourra chauffer au reflux le mélange de réaction pendant la nuit, et ensuite le refroidir et le laisser au repos à la température ambiante.

35 Les complexes des formules I et II sont stables pendant au moins un mois environ, pour autant qu'ils soient conservés

sous une atmosphère d'azote à température réduite. Après cette période, on observe quelques fois une activité catalytique légèrement réduite. Par conséquent, la préparation de ces complexes devra de préférence être récente de façon à obtenir les meilleurs résultats d'hydrogénation. On bien, on peut les préparer juste avant l'utilisation et les ajouter ensuite au mélange réactionnel de l'hydrogénation sans isolement, tout en obtenant aussi de bons résultats.

Comme déjà indiqué, les complexes de rhodium et d'hydrazine de la présente invention sont d'une manière générale des catalyseurs d'hydrogénation homogène stéréospécifiques efficaces. Toutefois, la présente invention se réfère spécifiquement à leur application dans l'hydrogénation du groupe méthylène exocyclique de la 6-déméthyl-6-désoxy-6-méthylène-5-hydroxytétracycline présente dans le mélange réactionnel sous la forme d'un sel d'addition d'acide, de manière à obtenir l' α -6-désoxy-5-hydroxytétracycline avec un rendement presque stoechiométrique.

La méthacycline de départ peut être préparée par n'importe quel procédé connu, tel que par celui du brevet américain n° 3.849.491, mais elle ne doit pas contenir d'impuretés qui puissent agir comme des inhibiteurs du catalyseur.

Bien que ces nouveaux complexes catalysent l'hydrogénation de la méthacycline base, la vitesse est si lente que la durée d'hydrogénation ne permet pas d'obtenir les rendements atteints lorsque l'on utilise un sel d'addition d'acide.

La vitesse d'hydrogénation augmente en fonction de la température. On peut utiliser des températures allant de la température ambiante à 95°C, mais pour obtenir les meilleurs rendements et stéréospécificité, la gamme optimale des températures de réaction devra être comprise entre 85°C et environ 90°C. A 95°C, les rendements sont légèrement inférieurs à ceux obtenus par exemple à 88°C. En dessous de 85°C, le système catalytique devient sensible à la présence éventuelle de certaines impuretés à l'état de traces, qui peuvent entraver la vitesse de l'hydrogénation.

En ce qui concerne l'hydrogénation des sels d'addition d'acide de la méthacycline pour la préparation de la doxycycline,

la présente invention offre plusieurs avantages lorsque la gamme des températures au cours de l'hydrogénation va de 85°C à environ 90°C.

5 Il n'est pas nécessaire d'utiliser des pressions d'hydrogène extrêmement élevées. On a constaté que des pressions de 1 kg/cm² à 10 kg/cm² permettaient d'assurer une conversion complète du substrat de méthacycline en une période de 6 à 10 heures environ. D'une manière caractéristique, l'hydrogénation est réalisée à 88-89°C à une pression d'hydrogène de 7 à 9 kg/cm² et est achevée
10 après 6 1/2 à 7 heures.

La préparation minutieuse des catalyseurs sous des conditions strictement inertes, peut être facilitée par leur préparation dans du méthanol dégazé sous une atmosphère d'azote juste avant leur utilisation, suivie de leur addition au mélange réactionnel
15 d'hydrogénation, l'hydrogénation effective étant réalisée par la suite.

La transformation du sel d'addition d'acide de la méthacycline en doxycycline en utilisant les catalyseurs de la présente invention, donne une pureté supérieure à 95 % dans le mélange réactionnel, telle qu'analysée par chromatographie liquide à haute pression (c.l.h.p.).

20 De plus, l'utilisation d'un rapport pondéral rhodium/substrat de 0,0002 dans des expériences réalisées en laboratoire permet une conversion complète après une période de l'ordre de 6 heures 1/2 à 7 heures. A l'échelle industrielle, un rapport pondéral rhodium/substrat de 0,00015 est suffisant pour permettre la conversion complète
25 du substrat en une période d'environ 7 à 8 heures.

De façon à déterminer l'efficacité du catalyseur de la formule II, on a préparé des cristaux de grandes dimensions, comme décrit dans l'Exemple 2. Un des cristaux ainsi obtenu a été utilisé comme catalyseur dans l'hydrogénation du chlorhydrate de
30 méthacycline. La pureté de la conversion du chlorhydrate de méthacycline en doxycycline était de 99,2 % et la formation d'épimère β de 0,6 %, telle que déterminée par chromatographie liquide à haute pression.

35 L'observation la plus frappante de la présente invention par rapport au brevet américain n° 4.550.096,

est le fait que lorsque les catalyseurs sont préparés, séchés et conservés sous une atmosphère totalement inerte, ils exercent une activité totale sans qu'il soit nécessaire d'ajouter un excès de phosphine tertiaire, plus spécifiquement de triphénylphosphine, au mélange d'hydrogénation de manière à obtenir les meilleurs rendements.

Une explication de ceci est que les catalyseurs préparés suivant le procédé du brevet américain n° 4.550.096 étaient jugés stables et qu'en fait ils exerçaient une activité catalytique élevée, même lors de leur conservation pendant de longues périodes, parce qu'ils étaient utilisés ensuite en présence d'un excès contrôlé d'une phosphine tertiaire. On pense actuellement que les catalyseurs préparés suivant le procédé décrit dans le brevet américain n° 4.550.096 s'oxydent lentement, mais la présence de l'excès de phosphine tertiaire dans le mélange réactionnel permettrait la substitution de la partie de la phosphine oxydée, en régénérant ainsi le système catalytique de départ.

Tel qu'on l'a mentionné précédemment, le catalyseur est préparé et utilisé avantageusement sans devoir être isolé. Dans un récipient en verre, on ajoute avec agitation de l'hydrazine (1 à 4 moles) à du dihydrate de trinitrate de rhodium (1 mole) et à de la triphénylphosphine (3,5 moles) dans du méthanol dégazé sous une atmosphère d'azote. Au moment de l'addition de l'hydrazine, la couleur rouge initiale passe au jaune. On agite le mélange réactionnel pendant une période de temps allant de quelques minutes à 2 heures, et on le transfère ensuite dans le récipient de réaction sous pression contenant le sel d'addition d'acide de la méthacycline dans du méthanol à 50°C sous azote.

Ensuite, on purge le récipient de réaction à nouveau avec de l'azote, ensuite avec de l'hydrogène, le récipient étant finalement pressurisé à 8 kg/cm² avec de l'hydrogène. On chauffe le mélange réactionnel jusqu'à 88°C sous agitation, et on maintient la température à 88°C $\pm$ 2°C jusqu'à ce que la vitesse de consommation d'hydrogène diminue sensiblement, ce qui se produit après une période d'environ 6 à 7 heures. A ce moment, le mélange de réaction contient presque exclusivement de l' α -6-désoxy-5-hydroxytétracycline.

Ainsi que cela est bien connu dans le domaine de la technique, la vitesse de l'hydrogénation de la méthacycline augmente dans des conditions acides. Par conséquent, l'addition d'un acide, de préférence le même acide que celui présent dans le sel d'addition d'acide du substrat, permettra d'obtenir des rendements et une pureté élevés. La quantité d'acide additionnel n'est pas un facteur critique, et peut être comprise entre 1 mole par mole de rhodium présent, jusqu'à environ 1 mole par mole du substrat à hydrogéner. Lorsque l'acide additionnel n'est pas l'acide nitrique, il est possible que les contre-ions de nitrate des composés de formules I et II puissent être substitués par l'anion de l'acide ajouté.

La pureté du mélange de réaction ainsi obtenu est telle que la doxycycline peut être directement cristallisée dans le mélange de réaction par l'addition d'un excès d'acide p-toluène-sulfonique, suivie d'un refroidissement, en permettant d'obtenir ainsi du p-toluènesulfonate de doxycycline avec une pureté supérieure à 99 %.

Finalement, le nouveau système catalytique peut également être utilisé dans la déshalogénéation simultanée du substituant 11a-chloro et dans l'hydrogénation stéréospécifique du groupe 6-méthylène de la 11a-chloro-méthacycline, avec de bons rendements.

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration et ne limitent en aucun cas le cadre de la présente invention.

Exemples

25 1. Préparation de dinitrate de di-(μ -hydrazine- $N^1:N^2$)-bis[bis(triphénylphosphine)rhodium (I)]

On a placé du dihydrate de trinitrate de rhodium (0,26 g; 0,85 mmole) et de la triphénylphosphine (0,75 g; 2,86 mmoles) dans un ballon à deux cols. On a agité sous vide pendant 30 minutes. On a ajouté du méthanol séché et dégazé (50 ml) et on a agité pendant 15 minutes, de manière à obtenir une solution orange. L'addition d'hydrazine dans du méthanol (7 ml d'une solution à 12,85 mg/ml; 2,81 mmoles) a permis d'obtenir une suspension d'un jaune brillant, que l'on a agitée pendant plus de 30 minutes. Cette matière cristalline jaune a été séparée par filtration et séchée sous vide.

Un certain nombre d'essais ont été réalisés pour sélectionner des cristaux pour l'analyse par cristallographie à rayons X, mais presque tous les échantillons sélectionnés présentaient des cristaux mâclés. Finalement, on a trouvé un petit fragment provenant d'un parallélépipède allongé de plus grandes dimensions, qui était constitué par un seul cristal. On a utilisé ce fragment pour obtenir des résultats par rayons X dans un diffractomètre Enraf-Nonius CAD4, en suivant des processus standards. Les détails des résultats cristallographiques et de la détermination de la structure sont les suivants :

Résultats cristallographiques : $[C_{72}H_{68}N_4P_4Rh_2] \cdot [NO_3]_2 \cdot (CH_3OH)_2$, PM = 1507,19, monoclinique, groupe spatial C2/c avec $a = 24,431(3)\text{\AA}$, $b = 13,480(2)\text{\AA}$, $c = 22,102(3)\text{\AA}$, $\beta = 94,27(2)^\circ$, $V = 7258,8\text{\AA}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1,38\text{ g.cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 5,8\text{ cm}^{-1}$.

Récolte des résultats : Les résultats d'intensité ont été recueillis dans la gamme de $1,5^\circ \leq \theta \leq 21,0^\circ$ et on a mesuré un total de 4220 intensités, dont 3883 étaient indépendantes et 2336 ont été observées [$I > 3\sigma(I)$] et utilisées dans l'analyse.

La structure a été résolue par la méthode dite de l'atome lourd et corrigée par la méthode des moindres carrés. Les groupes phényle présents dans les phosphines ont été traités comme des corps rigides. La valeur observée de R est de 0,13, et tous les atomes ont été corrigés suivant l'approximation isotrope.

La structure contient un cation dimère centrosymétrique dans lequel deux unités de $(Ph_3P)_2Rh$ sont liées par deux molécules d'hydrazine de pontage de manière à produire un noyau central de Rh_2N_4 . En termes de symétrie, cette structure a la conformation d'une chaise. Les distances Rh-P et Rh-N sont normales.

2. Préparation de dinitrate de μ -3-carbopentazane- $N^1, N^4 : N^2, N^5$ -bis[bis(triphénylphosphine)rhodium (I)]

On a placé du dihydrate de trinitrate de rhodium (0,36 g; 1,18 mmole) et de la triphénylphosphine (1,12 g; 4,27 mmoles) dans un ballon à deux cols. On a agité sous vide pendant 30 minutes et, ensuite, sous une atmosphère d'azote pendant 15 minutes. On a ajouté du méthanol séché et dégazé (100 ml) et on a agité le

mélange pendant 15 minutes. On a ajouté de l'hydrazine dans du méthanol (10 ml d'une solution à 10,77 mg/ml; 3,36 mmoles) et on a chauffé au reflux le mélange réactionnel pendant la nuit. On a filtré la solution orange et on l'a laissée au repos à la température ambiante pendant 3 jours, période au cours de laquelle de grands cristaux oranges se sont déposés. Ces cristaux ont été séparés par filtration et séchés sous vide.

Lorsque l'on a répété la réaction en utilisant du dihydrate de trinitrate de rhodium (0,28 g; 0,91 mmole), de la triphénylphosphine (0,80 g; 3,05 mmoles) et de l'hydrazine dans du méthanol (8 ml d'une solution à 10,77 mg/ml; 2,69 mmoles) dans du méthanol (60 ml), en agitant pendant 2 heures et, ensuite, en clarifiant par filtration et en laissant au repos pendant 5 jours, on a obtenu des cristaux oranges similaires.

Un seul cristal d'un diamètre moyen de 0,4 mm a été placé dans un tube capillaire en verre et scellé sous une atmosphère d'argon. Les résultats concernant l'unité cellulaire et l'intensité ont été obtenus dans un diffractomètre Enraf-Nonius CAD4, suivant des processus standards. Les détails des caractéristiques expérimentales sont les suivants :

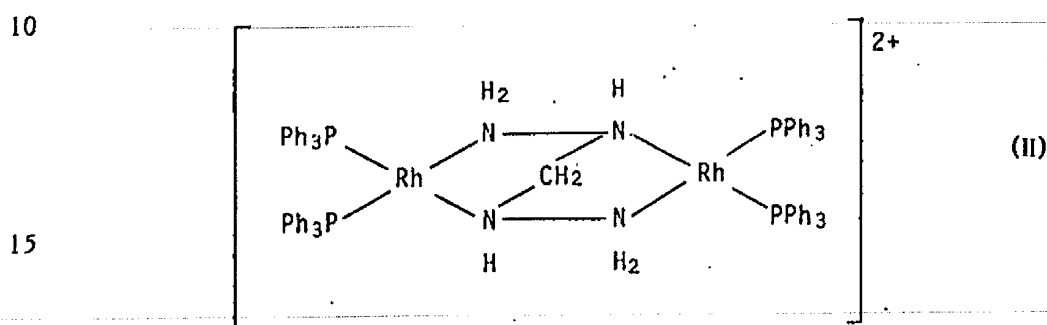
Résultats cristallographiques : $[C_{73}H_{68}N_4P_4Rh_2].[NO_3]_2.(CH_3OH)_n$, $n \approx 0,5$, PM = 1455,10 (en excluant le méthanol), monoclinique, groupe spatial P21/n, $a = 22,269(3)\text{\AA}$, $b = 23,311(3)\text{\AA}$, $c = 13,838(2)\text{\AA}$, $\beta = 100,51(2)^\circ$, $V = 7063,0\text{\AA}^3$, $Z = 2$, $D_c = 1,37\text{ g.cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 5,38\text{ cm}^{-1}$.

Récolte des résultats : La récolte de résultats a été effectuée pour $1,5^\circ$ à 23° à la température ambiante, 291°K et a été corrigée empiriquement pour l'absorption. On a mesuré 9820 intensités, dont 7551 ont été observées [$I > 1,5 \sigma(I)$] et utilisées dans l'analyse.

La structure a été résolue par la méthode de l'atome lourd et a été corrigée par la méthode des moindres carrés. Tous les atomes qui n'étaient pas de l'hydrogène ont été corrigés selon des paramètres thermiques anisotropes, les groupes phényle ayant été traités comme des corps rigides. Les atomes d'hydrogène sur

les groupes phényle ont été localisés expérimentalement, mais pour la simplification ils ont été placés et corrigés dans des positions théoriques. Les hydrogènes sur les ligands de pontage ont été localisés expérimentalement et corrigés librement selon des paramètres thermiques isotropes. La valeur finale de R est de 0,05 avec 707 paramètres.

On a montré que le complexe contenait un cation dimère auquel deux unités de $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Rh}$ étaient liées par une unité de 3-carbopentazane, comme indiqué dans II :



La présence du pont de méthylène donne au noyau central Rh_2N_4 une conformation en bateau, le pont reliant les positions "proue et poupe". Les ions nitrate sont bien séparés du cation et il ne semble pas qu'ils forment des contacts inhabituellement proches. En effet, l'un d'entre eux paraît occuper une cavité d'une dimension telle qu'un certain désordre positionnel puisse se produire, et il est également possible qu'une autre cavité dans la structure puisse être partiellement occupée par le méthanol de cristallisation.

Dans un essai de répétition, on a obtenu des cristaux oranges ayant une morphologie très similaire, mais qui apparemment présentaient une perte de cristallinité lorsqu'on les retirait du méthanol. Lors d'un examen cristallographique, on a constaté que ces cristaux contenaient beaucoup plus de méthanol de cristallisation, mais que la structure du cation était analogue à celle du premier complexe.

3. Hydrogénation de p-toluènesulfonate de méthacycline en utilisant un catalyseur non isolé

5 A une suspension de p-toluènesulfonate de méthacycline (9,50 g; 15,46 mmoles) dans du méthanol (40 ml), on a ajouté une solution de dihydrate de trinitrate de rhodium (5,76 mg; 0,02 mmole), de triphénylphosphine (70,0 mg; 0,27 mmole) et d'hydrate d'hydrazine (0,71 ml d'une solution 0,0814M d'hydrazine dans le méthanol; 0,058 mmole) dans du méthanol (20 ml). Ce mélange a été hydrogéné à une pression d'hydrogène de 8 kg/cm² pendant 6 1/2 heures à 88°C. Ensuite, on a ajouté de l'acide p-toluènesulfonique (3,3 g) pour faire précipiter le p-toluènesulfonate de doxycycline, qui pesait 8,64 g et qui avait une pureté de 98,72 % par c.l.h.p.

15 4. Hydrogénation de chlorhydrate de méthacycline en utilisant un catalyseur non isolé

A une suspension de chlorhydrate de méthacycline (7,38 g; 15,41 mmoles) dans du méthanol (40 ml), on a ajouté une solution de dihydrate de trinitrate de rhodium (5,90 mg; 0,02 mmole), de triphénylphosphine (19,1 mg; 0,07 mmole) et d'hydrate d'hydrazine (0,47 ml d'une solution 0,0814M d'hydrazine dans le méthanol; 0,038 mmole) dans du méthanol (20 ml). Ce mélange a été hydrogéné à une pression d'hydrogène de 8 kg/cm² pendant 6 1/2 heures à 89°C. Ensuite, on a ajouté de l'acide p-toluènesulfonique (3,3 g) pour faire précipiter le p-toluènesulfonate de doxycycline, qui pesait 9,08 g et qui avait une pureté de 99,54 % par c.l.h.p.

25 5. Hydrogénation de la méthacycline en utilisant du dinitrate de μ -3-carbopentazane- $N^1, N^4; N^2, N^5$ -bis[bis(triphénylphosphine)-rhodium (I)]

30 On a mis en suspension du chlorhydrate de 6-déméthyl-6-désoxy-6-méthylène-5-hydroxytétracycline (10,38 g; 21,68 mmoles) dans du méthanol (84,5 ml) dans un récipient de réaction à haute pression en acier inoxydable et on a ajouté du dinitrate de μ -3-carbopentazane- $N^1, N^4; N^2, N^5$ -bis[bis(triphénylphosphine)rhodium (I)] (25 mg; 0,017 mmole; 0,034 mmole de rhodium) sous une atmosphère d'azote. On a purgé le récipient avec de l'azote, ensuite avec

35

de l'hydrogène et on l'a pressurisé à 8 kg/cm² avec de l'hydrogène. On a chauffé le mélange de réaction jusqu'à 88°C pendant 6 1/2 heures sous une agitation énergique. On a déchargé ensuite l'hydrogène et on a ajouté de l'acide p-toluènesulfonique (4,65 g; 24,2 mmoles) sous une agitation énergique. On a poursuivi l'agitation pendant 2 heures, après quoi on a filtré le précipité résultant, on l'a lavé avec une petite quantité de méthanol et on l'a séché à 35°C.

La production de p-toluènesulfonate d' α -6-déoxy-5-hydroxytétracycline était de 12,0 g, c'est-à-dire de 89,8 % de la valeur théorique. L'analyse par c.l.h.p. a montré que le produit avait une pureté de 99,2 %.

Il doit être entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation ci-dessus et que bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir du cadre du présent brevet.

20

25

30

35

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'un système catalytique d'hydrogénation homogène contenant du rhodium, qui comprend la réaction d'un sel de rhodium, d'une hydrazine et d'une phosphine tertiaire dans un solvant sous des conditions par ailleurs inertes, caractérisé en ce que le sel de rhodium est le trinitrate de rhodium.

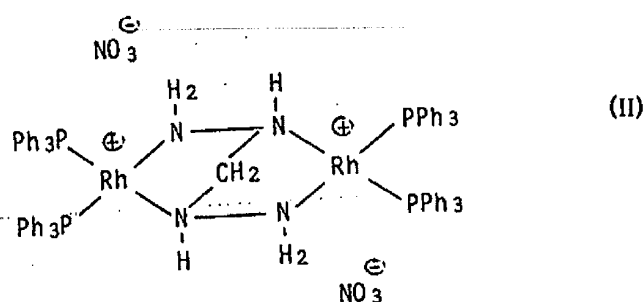
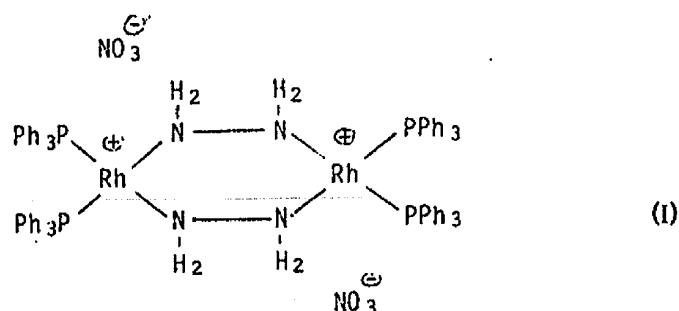
2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la phosphine tertiaire est la triphénylphosphine, l'hydrazine est l'hydrazine en tant que telle ou son hydrate et le solvant est un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la proportion molaire des réactifs calculée pour chaque mole de dihydrate de trinitrate de rhodium est de 1 à 4 moles de triphénylphosphine, et de 1 à 4 moles d'hydrazine et en ce que le solvant est du méthanol dégazé.

4. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le système catalytique est préparé séparément, sous une atmosphère inerte, en faisant réagir les réactifs à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu, et est ajouté sous une atmosphère d'azote au mélange réactionnel du substrat à hydrogéner dans un solvant approprié, tel que le méthanol.

5. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le système catalytique est préparé "in situ" dans le mélange de réaction de l'hydrogénation.

6. Procédé suivant la revendication 1, pour la préparation de nouveaux complexes de rhodium, qui sont des catalyseurs d'hydrogénation homogène ayant des structures bien définies, comprenant la réaction de dihydrate de trinitrate de rhodium, de triphénylphosphine et d'hydrazine, caractérisé en ce que l'on réalise la réaction dans du méthanol dégazé sous une atmosphère inerte, de manière à obtenir des complexes des formules I et II :



20 formules dans lesquelles Ph représente un groupe phényle, lorsque
l'on fait réagir une mole de dihydrate de trinitrate de rhodium avec
un excès de triphénylphosphine, de préférence au moins trois
moles et demie, et au moins une mole d'hydrazine, le complexe
25 de la formule I prédominant lorsque la durée de la réaction est courte
et le complexe de la formule II prédominant lorsque la durée de
la réaction est plus longue.

7. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé
en ce que l'atmosphère inerte est de l'azote.

30 8. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendi-
cations 6 et 7, caractérisé en ce que l'hydrazine est la base anhydre
ou le monohydrate.

9. Procédé d'hydrogénation stéréosélective d'un
sel d'addition d'acide de la 6-déméthyl-6-désoxy-6-méthylène-5-
hydroxytétracycline en présence d'un catalyseur pour préparer
35 l' α -6-désoxy-5-hydroxytétracycline avec un rendement et une pureté

élevés, caractérisé en ce que le catalyseur est le catalyseur préparé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8 et en ce que l'hydrogénéation est réalisée à une température comprise entre 60°C et 100°C, à une pression de 1 à 10 kg/cm² et sous des conditions acides, jusqu'à l'achèvement de la réaction, cette phase étant suivie par l'isolement du composé ainsi formé par des processus connus.

10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que l'hydrogénéation est réalisée à une température comprise entre 85°C et 90°C environ.

11. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que le catalyseur est préparé sans isolement juste avant d'être utilisé, par la réaction d'une mole de dihydrate de trinitrate de rhodium, de trois moles et demie de triphénylphosphine et d'une à quatre moles d'hydrazine.

12. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que l'on utilise trois moles d'hydrazine.

13. Le produit dinitrate de di(μ -hydrazine-N¹:N²)-bis[bis(triphénylphosphine)rhodium (I)].

14. Le produit dinitrate de μ -3-carbopentazane-N¹,N⁴:N²,N⁵-bis[bis(triphénylphosphine)rhodium (I)].



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8700710

B0 340

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
D, A	EP-A-0 086 046 (PLURICHEMIE ANSTALT) ---		
D, A	US-A-3 956 177 (LUECH) ---		
A	EP-A-0 187 436 (HOVIONE) ---		
A	FR-A-2 408 388 (UGINE KUHLMANN) ---		
A	US-A-4 277 414 (SAITO) -----		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			B 01 J C 07 C C 07 F
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
04-01-1988		LO CONTE C.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BE 8700710
B0 340

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28/01/88.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0086046	17-08-83	JP-A- 58159851	22-09-83
		JP-A- 58164559	29-09-83
		FR-A, B 2530490	27-01-84
		US-A- 4500458	19-02-85
		US-A- 4550096	29-10-85
		CA-A- 1218058	17-02-87
US-A- 3956177	11-05-76	US-A- 4195042	25-03-80
EP-A- 0187436	16-07-86	BE-A- 903700	14-03-86
		SE-A- 8505766	29-06-86
		GB-A- 2168979	02-07-86
		FR-A- 2575473	04-07-86
		DE-A- 3545395	03-07-86
		NL-A- 8503207	16-07-86
		JP-A- 61161296	21-07-86
FR-A- 2408388	08-06-79	BE-A- 871814	07-05-79
		NL-A- 7811126	14-05-79
		GB-A, B 2009750	20-06-79
		DE-A, C 2848335	13-06-79
		JP-A- 54075490	16-06-79
		LU-A- 80488	05-06-80
		US-A- 4215066	29-07-80
		CA-A- 1110643	13-10-81
		US-A- 4481375	06-11-84
US-A- 4277414	07-07-81	JP-A- 55094390	17-07-80