

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

105946

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 17.12.75 (P. 185665)

Pierwszeństwo: 19.12.74 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 23.10.76

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1980

Int. Cl.² C07C 103/19
//A61K 31/65

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny o wzorze 1 albo jej soli addycyjnych z kwasami.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości bakteriobójcze.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3200149 znany jest sposób wytwarzania pochodnych α -6-dezoksytetracykliny przez uwodornienie pewnych 6-dezoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklin w obecności katalizatora w postaci szlachetnego metalu, takiego jak rod lub pallad. Wadą tego procesu jest to, że w jego wyniku otrzymuje się równocześnie β -6-dezoksytetracykliny i α -6-dezoksytetracykliny.

W opisie patentowym Rep. Fed. Niemiec DOS nr 2308277 omówiono ogólnie stosowanie rozpuszczalnych związków rodu do stereoselektywnego redukowania 6-dezoksy-6-demetylo-6-metylenotetracyklin, ale w opisie tym omawia się tylko stosowanie związków jednowartościowego rodu. W publikacji Hui i in., Inorganic Chemistry, 12, 757 (1973) i Journal of the Chemical Society (London), część D, 1195 (1970) podano, że jako katalizator uwodorniania skuteczny jest również dwuocian rodu (II). Jednakże stosując ten związek jako katalizator w procesie redukcji 6-dezoksy-6-demetylo-6-metylenotetracykliny sposobem według wynalazku nie uzyskuje się korzystnego stosunku izomerów α do izomerów β w produkcji, gdyż ilość ich jest w przybliżeniu jednakowa. Istotną dla stereoselektywnej produkcji jest bowiem obecność jako liganda trójfenylofosfiny lub podstawionej trójfenylofosfiny.

Z publikacji Legrdins i in., Journal of the Chemical Society (Londyn), część D, 825 (1969) znane jest stosowane w procesach uwodorniania dwurdzeniowego katalizatora, stanowiącego kompleks z ligandami trójfenylofosfinowymi i wytwarzanego przez reakcję dwuoctanu rodu z mocnym kwasem następnie kompleksowanie trójfenylofosfiną. Próby opisane w tej publikacji prowadzono w obecności bardzo mocnego kwasu, co oczywiście stanowi poważną niedogodność.

Wynalazek umożliwia wytwarzanie 6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny o wzorze 1 albo jej soli addycyjnych z kwasami, przez uwodornianie egzocyklicznej grupy metylenowej w związku o ogólnym wzorze 2, w którym

Z oznacza grupę o wzorze 3 lub o wzorze 4, albo w soli addycyjnej tego związku z kwasem, w temperaturze 20–100°C, pod ciśnieniem 1–100 atm, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika. Prowadząc proces sposobem według wynalazku uzyskuje się izomer α związku o wzorze 1 ze znaczną przewagą nad izomerem β , a mianowicie stosunek tych izomerów w produkcie wynosi co najmniej 9 : 1.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że reakcję prowadzi się w obojętnym środowisku, w obecności katalitycznych ilości związku o ogólnym wzorze $Rh(OCOR)_2[P(C_6H_5)_3]$, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla.

Proces będący przedmiotem wynalazku prowadzi się w środowisku obojętnych rozpuszczalników, takich, które rozpuszczają produkty wyjściowe lub produkt końcowy. Przykładami takich rozpuszczalników są etery, np. eter dwuetylowy, czterowodorofuran, dioksan i 1,2-dwumetoksyetan, niższe ketony alifatyczne, np. aceton lub keton metyloewetylowy, niższe estry, np. octan etylu lub octan butylu, niższe alkohole jedno- lub wielowodorotlenowe, np. metanol, etanol, izopropanol, glikol etylenowy, propylenowy lub dwuetylenowy, niższe alkanole podstawione niższymi grupami alkoksyłowymi np. 2-metoksyetanol lub 2-(2-etoksyetoksy)-etanol, niższe kwasy alkanokarboksylowe, np. kwas octowy lub propionowy, trzeciorzędowe amidy, np. N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid lub N-metylopirolidon, albo mieszaniny tych rozpuszczalników.

Zwykle proces prowadzi się w ten sposób, że w uszczelnionym naczyniu do rozpuszczalnika zawierającego związek rodzaju i wyjściową tetracyklinę wprowadza się gazowy wodór, ewentualnie zmieszany z obojętnym gazem, np. azotem lub argonem. Proces prowadzi się pod ciśnieniem 1–100 atm, a jeżeli stosuje się wodór bez gazu obojętnego to korzystnie ciśnienie wynosi 4,6–5 atm. Reakcję uwodorniania prowadzi się zwykle w temperaturze 20–100°C, korzystnie 40–70°C. Jeżeli stosuje się podane wyżej korzystne warunki ciśnienia i temperatury, wówczas proces trwa kilka godzin, zwykle 2–10 godzin.

Przy uwodornianiu sposobem według wynalazku związków o wzorze 2, w którym Z, oznacza grupę o wzorze 3, atom chloru w pozycji 11a ulega usunięciu.

Zgodnie z wynalazkiem katalizator stosuje się zwykle w ilościach takich, w jakich jest stosowany katalizator w znanych procesach uwodorniania tetracykliny. Zwykle stosuje się 0,1–100% molowych, korzystnie 1–10% molowych w stosunku do wyjściowej tetracykliny. Produkt wyosobnia się w znany sposób np. przez wytrącanie za pomocą rozpuszczalnika, w którym produkt ten nie jest rozpuszczalny, np. heksanu lub wody, albo za pomocą substancji, które z produktem tworzą nierozpuszczalne sole. Można też surowy produkt oddzielać przez odparowanie rozpuszczalnika lub rozcieńczanie mieszaniny reakcyjnej dużym nadmiarem wody i następnie ekstrahuje rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą i odparowanie tego rozpuszczalnika.

Wytwarzanie związków wyjściowych o wzorze 2 jest znane z opisu patentowego Stanów Zjed. Ameryki nr 3200149. Sposób ten polega na tym, że 11a-chloro-6,12-hemiketal odpowiedniej tetracykliny poddaje się reakcji z kwasem o właściwościach odwadniających, takim jak kwas siarkowy, trójfluorooctowy, polifosforowy, nadchlorowy, fluorowodorowy itp. Korzystnie stosuje się kwas fluorowodorowy i najkorzystniejsze warunki procesu łatwo ustala się doświadczalnie. Zwykle odpowiedni 11a-chloroketal dodaje się wprost do kwasu i prowadzi reakcję w odpowiedniej temperaturze 0°–50°C, w czasie kilku godzin. Po zakończeniu reakcji wyosobnia się produkt w odpowiedni sposób, np. w przypadku lotnego kwasu przez jego odparowanie a w innych przypadkach znanymi sposobami, np. przez mieszanie z substancją, w której produkt jest nierozpuszczalny, np. z eterem dwuetylowym. Otrzymane związki 6-metylenowe można przeprowadzać znanymi sposobami w ich sole addycyjne z kwasami lub kompleksy w postaci soli z wielowartościowymi metalami.

Związki rodzaju o wzorze $Rh(OCOR)_2[P(C_6H_5)_3]$ są albo znane albo stanowią analogi lub homologi związków znanych i mogą być wytwarzane metodą Stephensona i in., Journal of the Chemical Society (London) 3632 (1965). Metoda ta polega na tym, że wodorotlenek rodzaju utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną np. z nadmiarem kwasu mrówkowego octowego lub propionowego i z etanolem. Otrzymany roztwór o barwie żółtej nabiera stopniowo barwy bursztynowej, a następnie zielonej. Roztwór ten chłodzi się, odsącza wydzielony osad o barwie ciemnozielonej i przekształca go z metanolu lub wody. Otrzymane produkty są trwałe w temperaturach do 240°C. Katalizator stanowiący kompleks wytwarza się przez dodawanie trójfenylofosfiny lub odpowiednio podstawionej trójfenylofosfiny do zimnego roztworu karboksylanu rodzaju w eterze dwuetylowym lub w etanolu.

Katalizator stosowany w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku wytwarza się np. w ten sposób, że 1,72 g wodorotlenku rodzaju $Rh(OH)_3 \cdot 6H_2O$, 6 ml lodowatego kwasu octowego i 15 ml etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym chłodzi i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem lotne składniki. Pozostałość, stanowiącą surowy dimer octanu rodzaju (II), oczyszcza się przez rozpuszczenie w acetonie, roztwór pozostawia się do powolnego odparowania rozpuszczalnika i odsącza wydzielony czysty produkt.

Mieszaninę 110 mg dimeru octanu rodu (II) i 100 ml metanolu chłodzi się do temperatury 17°C i mieszając dodaje roztwór 131 mg trójfenylofosfiny w 5 ml eteru, po czym miesza się dalej w ciągu 2 godzin, a następnie odsącza wydzielony osad, otrzymując 219 mg kompleksu dwuoctanu rodu (II) z trójfenylofosfiną, topniejącego w temperaturze 203–204°C.

Przykład I. Redukcja 6-metyleno-6-demetylo-6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny w obecności kompleksu dwuoctanu rodu (II) z trójfenylofosfiną.

Roztwór 2,0 g (4,18 milimola) chlorowodoru 6-metyleno-6-demetylo-6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny i 0,088 g (4,4% molowych) kompleksu dwuoctanu rodu (II) z trójfenylofosfiną w 30 ml odgazowanego metanolu wytrząsa się w zamkniętym naczyniu w atmosferze wodoru w temperaturze 60–70°C w ciągu 5,75 godziny, utrzymując w naczyniu ciśnienie wodoru 4,6–5,0 atm. Następnie roztwór przesącza się i przesącza bada metodą wysokociśnieniowej chromatografii w cieczy, stwierdzając, że produkt stanowi żadaną α -6-dezoksy-5-hydroksytetracyklinę, zanieczyszczoną 2–3% epimeru C-6 tego związku. Do przesącza dodaje się następnie 20 ml wody i 30 ml 10% wodnego roztworu kwasu sulfosalicylowego i miesza w ciągu nocy, po czym odsącza osad, otrzymując 2,62 g (95% wydajności teoretycznej) sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny. Badanie spektroskopowe w nadfiolecie wykazuje, że czystość produktu wynosi 93%.

Przykład II. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast 6-metyleno-6-demetylo-6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny równoważną ilość 6-metyleno-6-demetylo-6-dezoksy-11a-chloro-5-hydroksytetracykliny, otrzymuje się wynik praktycznie taki sam jak podany w przykładzie I.

Przykład III. Redukcja 6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny znanym sposobem, przy użyciu dwuoctanu rodu jako katalizatora. Roztwór 2,0 g (4,18 milimola) chlorowodoru 6-dezoksy-6-demetylo-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny i 46 mg (5% molowych) dwuoctanu dwuwartościowego rodu w 30 ml odgazowanego metanolu wytrząsa się w atmosferze wodoru w temperaturze 65–70°C, pod ciśnieniem wodoru 4,6–5,0 atm, po czym przesącza i przesącza bada metodą wysokociśnieniowej chromatografii w cieczy. Badanie wykazuje, że produkt zawiera α -6-dezoksy-5-hydroksytetracyklinę i β -6-dezoksy-5-hydroksytetracyklinę w stosunku około 2 : 3 oraz małą ilość nie zredukowanego produktu wyjściowego. Świadczy to o tym, że stosując jako katalizator dwuoctan rodu nie uzyskuje się głównie żadanego izomeru α .

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny o wzorze 1, albo jej addycyjnych soli z kwasami przez uwodornianie egzocyklicznej grupy metylenowej w związku o ogólnym wzorze 2, w którym Z oznacza grupę o wzorze 3 lub o wzorze 4, albo w soli addycyjnej tego związku z kwasem, w temperaturze 20–100°C, pod ciśnieniem 1–100 atm, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obojętnym środowisku, w obecności katalitycznych ilości związku o ogólnym wzorze $Rh(OCOR)_2 [P(C_6H_5)_3]$, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 40–70°C.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że katalizator o wzorze $Rh(OCOR)_2 [P(C_6H_5)_3]$ stosuje się w ilości 0,1–100% molowych w stosunku do ilości związku o wzorze 2 poddawanego uwodornianiu.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że katalizator stosuje się korzystnie w ilości 1,0–10% molowych w stosunku do ilości związku o wzorze 2 poddawanego uwodornianiu.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się pod ciśnieniem 4,6–5 atm.

