(19) *HU*

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

196143

B

Nemzetközi osztályjelzet:
(51) NSZO$_4$

B 01 J 31/24
B 01 J 23/46
C 07 C 103/19

A bejelentés napja: (22) 83.06.15. (21) 2127/83.

A bejelentés elsőbbsége: (33) PT:
(32) 82.12.30
(31) (76.061)

A közzététel napja: (41)(42) 1985.03.28.

Megjelent: (45) 1989. 05. 09.

Feltaláló(k): (72)

Villax Ivan, Lisszabon, dr. Page Philip Ronald, vegyész Parede, PT

Szabadalmas: (71)

Pluricheмie Anstalt, Vaduz, LI

(54) **Eljárás új ródiumtartalmú katalizátorok előállítására és alkalmazására**

(57)KIVONAT

Az eljárás új stabil, homogén ródiumtartalmú hidrogénező katalizátorok előállítására vonatkozik, amelynek során ródium-triklorid-trihidrátot vagy ródium-trifenil-foszfin-komplexet 1 mól ródiumra számítva legfeljebb 20 mól trifenil-foszfin jelenlétében vagy enélkül, és ródium-triklorid-trihidrát esetében trifenil-foszfin feleslegének, előnyösen 1 mól ródiumra számítva 1–2,5 mól trifenil-foszfin-feleslegnek a jelenlétében, 1 mól ródiumra számítva 1–100 mól R_1'-HN-NH_2 általános képletű hidrazinnal – ahol R_1' hidrogénatomot vagy fenil- vagy benzol-szulfonil-csoportot képvisel – reagáltatnak a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben, 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, 5 óráig terjedő reakcióidővel és kívánt esetben a reakciótermékként kapott katalizátort elkülönítik. A találmány kiterjed az így előállított katalizátoroknak az ismert eljárásokhoz képest erősen csökkentett mennyiségben való alkalmazására 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklinek sztereoszelektív hidrogénezésére, illetőleg 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklinok egyidejű dehalogénezésére és sztereoszelektív hidrogénezésére α-6-dezoxi-tetraciklinek nagy hozammal és nagy tisztaságban történő előállítása céljából.

A találmány tárgya eljárás új, stabil, homogén ródium-katalizátorok előállítására, valamint e katalizátorok alkalmazására egy új, javított eljárásban, α-6-dezoxitetraciklinek előállítására 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklinekből. Közelebbről megjelölve, az új katalizátorokat a 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin és 11a-halogén analógjai 6-metiléncsoportjának sztereospecifikus hidrogénezésére alkalmazzuk, amikoris termékként α-6-dezoxi-5-hidroxi-tetraciklint (dexiciklin, α-6-dezoxi-oxitetraciklin) kapunk, amely p-toluolszulfonátja alakjában közvetlenül elkülöníthető a reakcióelegyből, közel sztöchiometrikus termelési hányaddal.

A találmány további jellemvonása, hogy az a fém, mégpedig ródium alakjában kifejezett katalizátor-mennyiség, amely az exociklikus metiléncsoport hidrogénezésének véghezviteléhez szükséges, jóval kisebb, mint az eddig ismert eljárásokban, így a találmány szerinti eljárás igen gazdaságos.

Homogén katalizátorok már régóta ismeretesek a katalizátorok egy általános csoportjaként, ilyenek voltak már a jelen évszázad korai évei óta alkalmazott oldható fémsó-katalizátorok is. A d-oszlopbeli átmeneti fémek szerves donor-ligandokkal történő alkalmazása (vö.: például: Wilkinson és munkatársai, Journal of the Chemical Society, 1966, 1711–1732) utat nyitott a nagy mértékben specifikus katalitikus hatású katalizátorok alkalmazása felé.

A jelen találmány célja az volt, hogy olyan katalizátorokat találjunk a fentebb említett exociklikus 6-metiléncsoport hidrogénezésére, amely lehetővé teszi minimális katalizátor-mennyiségek alkalmazását és ugyanakkor nagy termelési hányaddal és nagyfokú optikai tisztaságban szolgáltatja a baktériumellenes szerekként jól ismert α-6-dezoxi-tetraciklineket.

A szakirodalom már széles körben foglalkozott ezzel a hidrogénezési reakcióval, így itt csupán a fontosabb ilyen célú eljárásokról szóló közleményeket tekintjük át. Valamennyi ilyen ismert eljárásban a leglényegesebb problémát a β-6-epimerek egyidejű keletkezése képezi. Ezeknek a klinikai felhasználásra alkalmatlan epimereknek a jelentése miatt széles körű tisztítási műveletek alkalmazása szükséges ahhoz, hogy tiszta termékhez jussanak.

1972 előtt csupán heterogén katalizátorokat alkalmaztak ehhez a hidrogénezési reakcióhoz, ezek azonban nem voltak sztereospecifikusak és csak 8% és 74% közötti termelési hányadokat szolgáltattak. Ilymódon először az 1960-ban bejelentett 3.200.149. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalom leírása ismerteti a 6-dezoxi-5-hidroxi-tetraciklin α-epimerjének tiszta állapotban történő elkülönítését és írja le a termék tulajdonságait. E szabadalmi leírás szerint 5%-os ródiumos aktívszén-katalizátort alkalmaztak és így 24 tömeg%-os termelési hányaddal kapták a kívánt termékeket, amely azonban ugyanilyen mennyiségű β-6-dezoxi-5-hidroxi-tetraciklinnel volt szennyezve. A kívánt α-epimert ellenáramú megosztással különítették el és tisztították.

A 3.444.198. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint az α-epimerek a β-epimerhez viszonyított mennyiségi aránya növelhető az 5%-os ródiumos aktívszén-katalizátornak valamilyen katalizátor-méreg, például kinolin-kén jelenlétében történő alkalmazása útján. Azonban a termelési hányad így is alacsony volt, és továbbra is fennállott a termék alapos tisztításának szükségessége.

Az 1.360.006. sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás szerint hidrazin és palládiumos aktívszén keverékének alkalmazása növeli a katalizátor specifikusságát a kívánt α-epimer irányában, ebben az esetben azonban a fő szennyezés 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin volt, ha a 11a-klór-származék közbenső termékből kiindulva folytatták le az eljárást.

Az ilyen irányú törekvések további példájaként a 2.136.621. sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás említhető, amely Raney-nikkel katalizátor alkalmazását ismerteti.

Ezenkívül még számos különböző szabadalmi leírás jelent meg, így például a 3.397.231., 3.795.707. és 4.061.676. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások, amelyek mind csupán új tisztítási módszereket írtak le. Ezek az eljárások gyakran hosszadalmasak és bonyolultak és világosan bizonyítják az ismert eljárásokkal kapott termékek gyenge minőségét.

Homogén katalizátor alkalmazását először a 4.207.258. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (olaszországi elsőbbsége 1972) ismerteti, e leírás szerint a 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklinek hidrogénezését ródium tercier foszfin, arzin vagy sztibin ligandokkal képezett komplexének jelenlétében folytatják le. A leírás példái nagyobb termelési hányadokról és jobb sztereospecifikusságról számolnak be, bár a β-epimer mennyiségi aránya még mindig 5% körül volt. Emellett a katalizátor szükséges mennyisége 1 rész kiindulási tetraciklinre számítva 0,22 rész volt, ami 0,024 rész fémródiumnak felel meg.

A 3.962.331. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (olaszországi elsőbbsége 1973) ezt az eljárást kiterjeszti a 11a-halogén-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklinek egyidejű dehalogénezésére és az exociklikus metiléncsoport hidrogénezésére. A termékben azonban itt is 5% körüli mennyiségben keletkezett β-epimer. 11a-Klór-6-dezoxi-6-metil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin-p-toluolszulfonát kiindulási tetraciklinként való alkalmazása esetén ennek 1 résznyi mennyiségére számítva körülbelül 0,003 rész ródiumot használtak fel a katalizátorban.

A 2.216.168. sz. francia szabadalmi leírás (amerikai egyesült államokbeli elsőbbsége 1973) ugyanennek a katalizátornak az alkalmazását ismerteti, az egyik jellegzetes példában kapott reakcióelegy nagynyomású folyadék-kromatográfiai elemzése azt mutatta, hogy az α-epimernek a β-epimerhez viszonyított mennyiségi aránya 92:8. Ebben a példában a szükséges mennyiségű katalizátor 0,13 rész ródiumot tartalmazott 1 rész hidrogénezendő 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklinre számítva.

Az 1973-ban bejelentett 3.954.862. amerikai egyesült államokbeli szabadalom leírása a 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklin fémródium, egy tercier foszfin és promotorként valamely erős sav vagy ón(II)-klorid jelenlétében történő hidrogénezését ismerteti. Így ebben az eljárásban a 4.207.258. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti katalizátort magában a reakcióelegyben állítják elő fémródiumból és valamely erős savból vagy ón(II)-kloridból kiindulva, az ekvivalens ródium-klorid helyett. A leírás jellegzetes példái szerint a nemkívánatos

β-epimer 1% és 5% közötti mennyiségi arányban képződött a termékben. Általában 0,1–0,01 rész ródiumot használtak fel 1 rész 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklinre számítva. 0,019 rész ródium felhasználása esetén még 45% kiindulási anyagot tartalmazó terméket kaptak, és még ha további 0,019 rész ródiumot adtak hozzá és tovább folytatták a hidrogénezést, akkor is 15% kiindulási anyag maradt a termékben.

Az 1974-ben bejelentett 3.907.890. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalom leírása kobalt-oktakarbonil, trifenil-foszfin és sósav alkalmazását ismerteti. Az az eljárás tulajdonképpen nem hidrogénezés, mert hidrogént önmagában nem adnak a reakcióelegyhez, a reakciótermék 17% és körülbelül 0,5% között változó mennyiségben tartalmazott β-epimert. A sztöchiometrikus termelési hányad 54% és 72% között változott. Összességében látható, hogy ez az eljárás számottevő ingadozásokat mutat mind a termelési hányad, mint a termék tisztasága szempontjából.

A 4.001.321. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint ródium(II)-dikarboxiláto(trifenil-foszfin)-t vagy ródium(II)-dikarboxiláto-(helyettesített trifenil-foszfin)-t használnak katalizátorként, 1 rész 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklinre számítva 0,01 rész mennyiségben. A kapott termék itt is szennyezve volt 2–3% β-epimerrel.

Végül az 1975-ben bejelentett 3.962.131. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalom leírása szerint egy olyan ismeretlen összetételű katalizátort használtak, amelyet egy mól ródium-triklorid két mól nátrium acetáttal, majd végül trifenil-foszfinnal való reagáltatása útján állítottak elő.

Itt sajnos nem határozták meg a kapott katalizátor ródiumtartalmát, a számítás azonban – ha feltételezzük, hogy a katalizátor az előállításhoz felhasznált ródium teljes mennyiségét tartalmazta – azt mutatja, hogy egy rész 6 dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklinre körülbelül 0,003 rész ródium volt szükséges. Ugyancsak sajnálatos, hogy a leírás nem közli a termék kromatográfiai elemzését, így nem állapítható meg, hogy az mennyi β-epimert tartalmazott.

A technika fentiekben ismertetett állása alapján könnyen belátható, hogy továbbra is fennáll a szükséglet olyan katalizátor iránt, amely teljesíti a következő feltételeket:

1. 0,001 résznél kevesebb katalizátor felhasználása 1 rész hidrogénezendő tetraciklinre,

2. jó hozammal szolgáltatja a hidrogénezett terméket,

3. nem képezi vagy csak elhanyagolható mértékben képezi a nem kívánatos β-epimert.

A találmány a fenti követelményeket kielégítő katalizátorok előállítására irányul.

A jelen találmány szerinti katalizátorok nemcsak a tetraciklinek területén nyújtanak nagy előnyöket, hanem más olyan területeken is, ahol sztereospecifikus homogén katalizátorok alkalmazására van szükség.

A találmány szerinti új katalizátorok szerkezeti elemzése sajnos nem volt lehetséges, mert bár ezek a katalizátorok legtöbbnyire kristályosak, kristályaik túlságosan kicsinyek ahhoz, hogy a röntgen-krisztallográfiai vizsgálatnak lehessen őket alávetni. Más analitikai módszerekkel azonban vizsgálni lehetett őket, így kétséget kizáró módon megállapítottuk, hogy új termékekkel állunk szemben. Az kétségkívül megállapítható volt, hogy a találmány szerinti katalizátorokban a ródium-atomhoz minden esetben hidrazincsoport kapcsolódik. Ez a tény mutatja, hogy új, az irodalomban eddig le nem írt termékekkel állunk szemben. Ezek feltétlenül különböznek a 24.03.714. sz. NSZK-beli közrebocsátási iratban leírt katalizátoroktól, amelyekben a ródium-atomhoz egy tercier foszfincsoport kapcsolódik. Hasonlóképpen különböznek a 4.001.321. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett katalizátoroktól is, amelyek csak trifenil-foszfin vagy helyettesített trifenil-foszfin ligandumokat tartalmaznak. Így a találmány szerinti katalizátorok hidrazin-ligandumokat tartalmazó új termékek.

Ezek a katalizátorok különböző utakon állíthatók elő. Eljárhatunk olymódon is, hogy egy ródium-komplexet reagáltatunk egy hidrazin-származékkal, vagy olymódon is, hogy ródium-trikorid trihidrátot reagáltatunk egy hidrazin-származékkal vagy ennek sójával, trifenil-foszfin jelenlétében.

Az előbbi esetben a ródium-komplexben a ródium trifenil-foszfinnal van komplex-kötésben.

Az e komplexekkel reagáltatandó hidrazin-származék általános szerkezeti képlete $R'_1HN\text{-}NH_2$, e képletben R'_1 fenil- vagy benzolszulfonil-csoportot vagy hidrogénatomot képvisel.

Előnyös hidrazin-származékként elsősorban maga a $H_2N\text{-}NH_2$ képletű hidrazin jön tekintetbe, előnyösen hidrát alakjában.

A hidrazint, illetőleg hidrazin-származékot a jelenlevő ródium mól-számához viszonyítva általában feleslegben alkalmazzuk, ezen a feleslegen az ekvimolárist kissé meghaladó mennyiségtől százszoros molárisig menő mennyiség értendő. Előnyösen 1 mól ródiumra számítva 3 mól hidrazint alkalmazunk, bár 50-szeres moláris feleslegel is ugyanolyan jól használható katalizátort kapunk.

A katalizátor előállítása trifenil-foszfin jelenlétében történhet. Ennek a foszfin-vegyületnek a reakcióelegyhez adása a 3.463.830. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból meríthető tanításon alapul, mely szerint a palládium vagy platina tercier foszfinokkal képezett komplexeit hidrazin és feleslegben levő tercier foszfin jelenlétében redukálják az 0-vegyértékű palládium- illetőleg platina-(tercier foszfin)-komplexekké. Ugyanez a szabadalmi leírás azt is megállapítja, hogy ha a tercier foszfin feleslegét elhagyják, a reakcióelegyből, akkor ez koordinatíven telítetlen 0-vegyértékű palládium- és platina-(tercier foszfin)-komplexek képződéséhez vezet. Így tehát a jelen találmány kiterjed az új katalizátoroknak akár hozzáadott foszfin jelenlétében, akár enélkül történő előállítására, a tercier foszfin hozzáadott mennyisége a reakcióelegyben 20 mólig terjedhet, egy mól jelenlévő ródiumra számítva. Ez a mennyiség előnyösen 3–15 mól/mól lehet.

A reakcióelegy valamely rövidszénláncú alkohol (beleértve a glikolokat és ciklikus étereket is) lehet. A reakcióközegként előnyösen alkalmazható oldószerek példáiként metanol, etanol, propanol, propán-2-ol, butanol, 2-metil-propán-2-ol, etán-1,2-diol és tetrahidrofurán említhető, különösen előnyösként a metanol, etanol, propán-2-ol és butanol emelhetők ki.

A reakciót 0 °C és 100 °C közötti, előnyösen a szobahőmérséklet és 90 °C közötti hőmérsékleten folytathatjuk le. Általában szobahőmérsékleten folytatjuk le a reakciót, bár – amint ez várható is volt – magasabb hőmérsékleten a reakció gyorsabban halad előre. A reakció előrehaladását vizuálisan is követhetjük azáltal, hogy a reakcióelegy a reakció megindulásakor bíborszínű és a jelen találmány szerinti katalizátor színe a sárgától a narancssznen át a barnáig terjedhet. Igy a reakcióhoz szükséges idő, amely függ a hőmérséklettől, könnyen megítélhető. Általában néhány perc és két óra között van a reakcióidő. A katalizátor fent leírt módon történő előállítása során előnyös inert gázlégkörben, például nitrogén-gázlégkörben dolgozni.

Amikor a reakció teljesen befejezettnek tekinthető, a katalizátort a jól ismert szokásos módszerekkel különíthetjük el a reakcióelegyből. Általában úgy járunk el, hogy a reakcióelegyhez valamely vízzel elegyedő szerves oldószert adunk, amelyben a katalizátor nem oldódik és amellyel a katalizátor nem reagál, majd a kívánt katalizátort leszűrjük és ugyanazzal a szerves oldószerrel mossuk. Szerves oldószerként előnyösen diizopropil-étert alkalmazunk. Egyes esetekben előfordulhat, hogy a találmány szerinti katalizátor nem oldódik az előállítási reakcióelegyben, ilyenkor a kapott katalizátort egyszerű szűrés és mosás útján különíthetjük el. Mosás után a katalizátort szobahőmérsékleten szárítjuk meg.

A találmány szerinti katalizátor-előállítási eljárás egy további találmányi szintű vonása, hogy a katalizátor előállítható és felhasználható a reakcióelegyből való tényleges elkülönítés nélkül is. Ebben az esetben a ródium trifenil-foszfinnal képezett komplexét valamely alkalmas oldószerben elegyítjük a hidrazinnal, adott esetben trifenil-foszfin jelenlétében, az elegyet a szükséges hőmérsékleten addig keverjük, míg az elegy színváltozása nem mutatja a reakció teljes befejeződését. Ezután hozzáadjuk a 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklint vagy annak 11a-halogén-analógját, a szükséghez képest további adag oldószerrel és trifenil-foszfinnal együtt. Ezt az elegyet a szokásos módon hidrogénezzük, hogy megkapjuk a kívánt hidrogénezett tetraciklin-származékot.

A katalizátor második előállítási módszere szerint a ródium-triklorid-trihidrátból, valamely hidrazinból vagy ennek egy sójából és trifenil-foszfinból indulunk ki, valamely alkalmas oldószer-elegyben. A hidrazin-vegyület általános képlete $R'_1HN\text{-}NH_2$, ahol R'_1 jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel, hidrazin-vegyületként előnyösen magát a $H_2N\text{-}NH_2$ képletű hidrazint alkalmazzuk, de ugyanúgy alkalmazható fenil-hidrazin vagy benzolszulfonil-hidrazin, valamint ezek sói is. Különösen előnyösek a hidrazin-hidrát és a hidrazin-dihidroklorid.

A hidrazint általában feleslegben alkalmazzuk, a reakcióelegyben jelenlevő ródium mennyiségére számítva, a felesleg mértéke jellemzően, de nem kizárólagosan 1 mól ródiumra számítva körülbelül 10 mól lehet.

Reakcióközegként víz és valamely a reakció szempontjából közömbös oldószer elegyét alkalmazzuk. Ebben a vonatkozásban „a reakció szempontjából közömbös" alatt azt értjük, hogy az oldószer nem lép kémiai reakcióba az előállított katalizátorral. Ez azt is jelenti, hogy nem következik be egy koordinatív kötésű ligand szubsztituciója, ami – mint a szakmabeliek előtt jól ismeretes – rendkívül könnyen bekövetkezhet az ilyen típusú molekuláknál. A szerves oldószer tehát rövidszénláncú dialkil-keton, például aceton vagy bután-2-on, rövidszénláncú alkohol (beleértve a glikolokat is), mint metanol, etanol, propanol, propán-2-ol, butanol, 2-metil-propán-2-ol vagy etán-1,2-diol, éter, mint tetrahidrofurán vagy dioxán, szerves nitril, mint acetonitril, vagy pedig rövidszénláncú dialkil-amid, például dimetil-formamid lehet. Különösen előnyösen alkalmazható szerves oldószerként az aceton.

A reakciót 0 °C és a reakcióközeg forráspontja közötti hőmérsékleten, legelőnyösebben 50 °C és 80 °C között folytatjuk le. 0 °C alatt a reakció túlságosan lassan megy végbe ahhoz, hogy gyakorlatilag alkalmazható legyen. A reakcióidő általában körülbelül 1 és 5 óra között lehet, rendszerint azonban 3 óra körül van. Nem feltétlenül szükséges, de előnyös a reakciót közömbös gázlégkörben, például nitrogén-gázlégkörben lefolytatni.

A találmány szerinti eljárással a fenti módon előállított katalizátor rendszerint oldhatatlan az előállítási reakcióközegben és így a szokásos egyszerű módszerekkel, például szűréssel különíthető el a reakcióelegyből. Előfordulhat azonban, hogy a találmány szerint előállított katalizátor oldódik a reakcióelegyben, ilyenkor előnyös valamely vízzel elegyedő, de a katalizátort nem oldó oldószert adni a reakcióelegyhez. Ennek az oldószernek nem szabad reakcióba lépnie a katalizátorral, előnyösen például diizopropil-étert alkalmazhatunk erre a célra. Leszűrés után a katalizátort rendszerint egy olyan szerves oldószerrel mossuk, amely nem oldja a katalizátort, ez az oldószer előnyösen dietil-éter lehet. E mosás után a katalizátort szobahőmérsékleten szárítjuk.

A találmány szerinti eljárás egy másik változata szerint úgy is előállíthatjuk a katalizátort, hogy ródium-triklorid-trihidrátot trifenil-foszfin hozzáadása nélkül reagáltatunk valamely hidrazinvegyülettel. A hidrazin-vegyületet, amely előnyösen maga a hidrazin lehet, hidrát alakjában, feleslegben alkalmazzuk, ez a felesleg általában 10 mól nagyságrendű lehet, a jelenlevő ródium 1 móljára számítva. A reakcióközeg az előzőkben ismertetett előállítási módszerhez hasonlóan itt is víz és valamely szerves oldószer elegye, a szerves oldószer az előzőekben leírt módszerhez hasonlóan valamely rövidszénláncú dialkil-keton, rövidszénláncú alkohol, valamely éter, szerves nitril vagy rövidszénláncú alkohol, valamely éter, szerves nitril vagy rövidszénláncú dialkil-amid lehet. Különösen aceton alkalmazható előnyösen.

A reakcióhőmérséklet e módszer esetében is legelőnyösebben 50 °C és 80 °C között lehet, a reakcióidő körülbelül 1 és 5 óra között, előnyösen 3 óra körül van. A reakciótermékként kapott új vegyületek elkülönítése az előzőkben leírthoz hasonlóan történhet, szűrés útján, ha a vegyület nem oldódik a reakcióközegben, vagy pedig valamely a katalizátort nem oldó szerves oldószernek a reakcióelegyhez való hozzáadása, majd ezt követő szűrés útján. Nyilvánvaló, hogy ez utóbbi esetben olyan oldószert kell alkalmazni, amely semmilyen módon nem reagál a termékkel, előnyösen diizopropil-étert alkalma-

zunk erre a célra.

Az alábbiakban látni fogjuk, hogy az így előállított vegyületeknek trifenil-foszfin jelenlétére van szükségük ahhoz, hogy katalizátorként hassanak a hidrogénezési reakcióban.

A fenti előállítási módszerek bármelyike esetében a katalizátor elkülönítése után az anyalúgban esetleg visszamaradó ródium természetesen könnyen visszanyerhető, gyakorlatilag veszteség nélkül, a szokásos módszerekkel, az így visszanyert ródium újból felhasználható a találmány szerinti eljárásban.

Amint korábban már említettük, az új katalizátorok kémiai szerkezetét röntgen-krisztallográfiával nem vizsgáltuk, mert nem álltak rendelkezésre eléggé nagy méretű kristályok. Más módszerekkel azonban elemeztük e katalizátorokat.

A találmány szerinti eljárással előállított katalizátorok és a korábban ismert eljárásokkal előállított hasonló termékek közötti lényeges eltérést infravörös spektrometriával lehetett kimutatni. A Wilkinson-féle katalizátor, amely trisz-(trifenil-foszfin)-klór-ródium(I), infravörös színképe a következő helyeken mutat csúcsokat:

5,80 (s), 6,00 (s), 6,76 (m), 7,00 (m), 7,65 (m), 8,45 (m), 8,65 (m), 8,94 (m), 9,20 (m), 9,73 (ms), 10,20 (s), 13,50 (l, b), 14,40 (l, b) mikron, ahol s, m és l jelentése: kis, közepes, illetőleg nagy, b jelentése: széles (csúcs).

A találmány szerinti eljárással előállított katalizátorok széles, közepes nagyságú csúcsot mutatnak 6,3 mikron körül. A színképek összehasonlítása azt mutatja, hogy ez a csúcs a Wilkinson-féle katalizátor színképében nem fordul elő.

A katalizátorok elemi analízise nagyfokú eltérést mutat, amint ez várható is volt. Így a nitrogéntartalom a vizsgált katalizátorok minőségétől függően 2%-tól 6% felettiig változott, a katalizátorok többségénél 4% volt. Ezeket az elemzéseket rendkívül gondosan kellett végezni, mert egyes katalizátorok érzékenyek oxigénnel szemben, amit a katalizátor barnára színeződése is mutat. A katalizátorok ródiumtartalma általában 10% és 18% között, legtöbbnyire 14% körül volt.

A kapott különböző eredményekből azt a következtetést vontuk le, hogy klórtartalmú kiindulási vegyületből történő előállítás esetén a katalizátorok általános képlete a következő módon írható fel:

$$(PPh_3)_x(R'_1\ HN\text{-}NH_2)_yRH_zCl_z$$

ahol R'_1 jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel, Ph jelentése fenilcsoport, z atom ródiumnak mindegyik molekulában való jelenléte dimer és trimer vegyületek képződésének lehetőségére mutat.

Minthogy azonban a fenti feltételezett általános képletet még nem tudtuk röntgen-krisztallográfiával igazolni, elvileg lehetséges, hogy ez a képlet még kiigazításra fog szorulni. Ezért hangsúlyozni kell, hogy a jelen találmány az itt leírt katalizátor-előállítási eljárásra és az azzal kapott termékekre, valamint e katalizátoroknak az itt ugyancsak leírt felhasználási módjaira irányul, nem pedig valamely meghatározott kémiai szerkezetre vagy kémiai nomenklatúrára.

A jelen találmány a fentiek értelmében kiterjed (II) általános képletű α-6-dezoxi-tetraciklineknek az (I) általános képletű vegyületek – e képletekben R_a hidrogénatomot vagy hidroxilcsoportot, R_b hidrogén- vagy klóratomot képvisel – valamely a reakció szempontjából közömbös oldószerben, a fentiekben leírt módon előállított (tercier foszfin)-hidrazino-klór-ródium komplex katalizátor jelenlétében lefolytatott hidrogénezése útján történő előállítására is.

A találmány szerinti eljárással előállított katalizátor alkalmazásával történő hidrogénezés során a nyomásnak nincs döntő jelentősége, dolgozhatunk légköri vagy ennél nagyobb nyomáson, az előnyös nyomás-tartomány 390 kPa és 980 kPa között van. A hidrogénezést előnyösen körülbelül 60 °C és 90 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le, ennél alacsonyabb hőmérsékleten a reakció túlságosan lassan megy végbe, 100 °C feletti hőmérsékleten pedig bomlás következik be.

A reakcióidő az alkalmazott katalizátor mennyiségétől és a hidrogénezés körülményeitől függ. Az elegendő reakcióidő körülbelül 3–10 óra, de kielégítő eredményeket és nagy hozamokat kaphatunk akár 16 órai hidrogénezéssel is.

A hidrogénezendő kiindulási vegyületet valamely savaddíciós sója, például a hidroklorid vagy p-toluolszulfonát alakjában alkalmazzuk, alkalmazhatunk más savaddíciós sókat is kiindulási anyagként, feltéve, hogy a sóképző sav nem mérgezi a katalizátort.

A 6-metilén-5-oxi-tetraciklin (metaciklin, MOZ) kiindulási vegyület bármely ismert eljárással, például a 3.849.491. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állítható elő, de nem szabad olyan szennyezéseket tartalmaznia, amelyek a katalizátort mérgezhetik.

A hidrogénezést akkor szakítjuk meg, amikor a hidrogénfogyasztás sebessége erősen lecsökken. A reakcióelegy a hidrogénezés befejeztével csaknem kizárólag α-epimert tartalmaz, reagálatlan kiindulási vegyület nincs vagy csak nyomokban van a reakcióelegyben, a melléktermékek és bomlási termékek mennyisége elhanyagolható és a képződött β-epimer mennyisége 1%-nál kevesebb, rendszerint 0,1% körül van.

Megfigyeltük, hogy csekély mennyiségű, 1 mól szubsztrátumra számítva 0,01–0,06 mól trifenil-foszfinnak a hidrogénezés megkezdése előtti hozzáadása növeli a hidrogénezés reakciósebességét, megkönnyíti a reakció teljessé válását és mintegy 100%-ig növeli a termelési hányadot. A hozzáadott trifenil-foszfin mennyisége döntő jelentőségű, a fent megadottat meghaladó mennyiség csökkenti a termelési hányadot. A hozzáadandó trifenil-foszfin optimális mennyisége a katalizátor valamely adott gyártási adagjára vonatkozólag néhány kísérlettel könnyen megállapítható.

Az így kapott reakcióelegy tisztasága olyan, hogy a doxiciklin közvetlenül kikristályosítható a reakcióelegyből p-toluolszulfonsav feleslegben való hozzáadása útján, feltéve, hogy a reakcióközegben alkalmazott oldószer nem oldja a doxiciklin p-toluolszulfonát-sóját, e szempontból metanol alkalmazható előnyösen oldószerként. Az ilymódon kapott termék tisztasága szárazanyagra számítva meghaladja a 99%-ot.

A doxiciklin-p-toluolszulfonát azután a szokásos módszerekkel alakítható át hidroklorid-hemietanolát-hemihidráttá közel sztöchiometrikus termelési hányaddal.

A találmány szerinti eljárás további fontos előnye, hogy a teljes hidrogénezés eléréséhez szükséges ródium-mennyiség lényegesen kevesebb, mint az eddig ismert eljárásokban felhasznált ródiumé.

Az alábbi I. táblázatban összehasonlítjuk a találmány szerinti eljárással előállított katalizátorral történő hidrogénezéshez felhasznált katalizátor-mennyiséget, a hidrogénezés hozamát és a termék hozamát a különböző ismert eljárásokat ismertető szabadalmi leírások legjobb példáiban közölt eredményekkel.

E táblázat adatai azt mutatják, hogy a találmány szerinti eljárás nemcsak hozam és a termék tisztasága szempontjából múlja felül az eddig ismert eljárásokat, hanem az egy adott mennyiségű 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-oxitetraciklin hidrogénezéséhez szükséges ródium-mennyiség is négyszerestől ezerszeresig terjedő mértékben kisebb, mint az ismert eljárások esetében. Minthogy a ródium rendkívül költséges nemes fém, a szükséges ródium-mennyiség íly nagymérvű csökkenése igen fontos és előre nem látott előny, amely a közel sztöchiometrikus hozammal együtt jelentős mértékben csökkenti a gyártási költségeket.

Különösen kiemelendő, hogy a jelen találmány igen számottevő előnyt biztosít a 24.03.714. sz. NSZK-beli közrebocsátási iratban leírt eljárással szemben. Amint ez az I. táblázatból látható, a német leírás szerint a tiszta doxiciklin legjobb sztöchiometrikus hozama 86,0% volt, amihez 1 kg metaciklin-hidrokloridra számítva 21.252 mg ródium volt szükséges. Ezzel szemben a jelen találmány szerinti eljárás esetében a tiszta doxiciklin legjobb sztöchiometrikus hozama 99%, és ehhez 1 kg metaciklin-hidrokloridra számítva mindössze 621 mg ródiumra van szükség. A felhasznált ródium-mennyiségek összehasonlítása is mutatja a találmány szerinti eljárás előnyeit. Így a 24.03.714. sz. NSZK-beli közrebocsátási irat 9. példája szerint a tiszta doxiciklin sztöchiometrikus hozama 61,5% 1 kg metaciklin-hidrokloridra számítva 556 mg ródium felhasználásával. A találmány szerinti eljárással 1 kg metaciklin-hidrokloridra számított 345 mg ródium felhasználásával 89,6% sztöchiometrikus hozammal kapjuk a tiszta doxiciklint. Így tehát a találmány szerinti katalizátorok nemcsak lényegesen nagyobb hozammal szolgáltatják a kívánt doxiciklint, amely kevésbé van szennyezve a nemkívánatos 6β-epimerrel, hanem lényegesen kisebb mennyiségű ródium felhasználásával nyújtják az említett jobb eredményeket.

A találmány szerinti új trifenil-foszfin-hidrazin-ródium katalizátorok lényeges előnyöket biztosítanak a 4.001.321. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett dikarboxiláto-ródium katalizátorokkal szemben is. Az idézett amerikai leírás legjobb eredményt mutató példája szerint 1 kg metaciklin-hidrokloridra számítva 9369 mg ródiumra van szükség, és így csupán 88,4% sztöchiometrikus hozammal kapják a tiszta doxiciklint. A jelen találmány legjobb példája szerint a fenti ródium-mennyiség egytizedénél kevesebb ródiumot használunk fel, és emellett 12%-kal nagyobb hozammal kapjuk a tiszta doxiciklint.

Így tehát a találmány igen jelentős műszaki előnyöket biztosít mind a 24.03.714. sz. NSZK-beli közrebocsátási irat szerinti, mind a 4.001.321. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti eljáráshoz képest, mind a szükséges ródium-mennyiség, mind az elért termék-hozamok tekintetében.

I. Táblázat

A szabadalom száma	Példa száma	1 kg 6-metilén-oxitocin-HCl-re felhasznált ródium, mg	Az elkülönített termék sztöchiometrikus hozama %	A termék összetétele –6 %	–6 %	Kiindulási vegyület, %	Az elkülönített termék tisztasága %
US–PS 4 207 258	2	19540	75,0	n.m.	n.m.	n.m.	99,3(2)
DE–OS 24 03 714	3	21252	90,6	95,0$^{\phi}$	0,7$^{\phi}$	n.m.	95,0
	5	2125	89,2	n.m.	0,6	0	n.m.
	9	556	68,2	78,4	0,8	5,2	78,4
US–PS 3 954 862	3	1962	80,0	81,0*	1,6*	n.m.	n.m.
	8	19459	n.e.	82,0*	2,0*	16,0	n.e.
	8	2. 19459	n.e.	95,0	2,0	0(1)	n.e.
US–PS 4 001 321	1	9369	95,0	93,0	2,0–3,0*	n.m.	93,0
US–PS 3 962 131	2	Kevesebb,mint 3332,4(3)	98,8	n.m.	n.m.	n.m.	99,7(2)
US–PS 3 907 890	5	0(4)	75,2	98,0	2,0	0	98,0
Jelen találmány	2	344,5	90,0	99,5	0,45	nyomok	99,5
	8B	620,6	99,1	99,89	0	0	99,89

Megjegyzések a táblázathoz:
x) a reakcióelegyben mért érték,
ϕ) a reakcióelegy elemzése alapján meghatározott adat
n.m. = nem lett meghatározva,
n.e. = nem volt elkülönítve,
(1) = és 3% ismeretlen anyag,
(2) = U.V. módszerrel meghatározva,
(3) = a ródiumtartalom nem lett meghatározva, a lehetséges határértékeket az 1. példa alapján számítottuk,
(4) = nem ródiumot, hanem kobalt-karbonilt alkalmaztak,
(5) = az első és második frakció egyesítéséből.

Azt találtuk továbbá, hogy a jelen találmány alkalmazható a 11a-halogén-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklinek α-6-dezoxi-tetraciklinekké való átalakítására is, amikoris egy reakcióban megy végbe a dehalogénezés a 11a-szénatomon és egyidejűleg a 6-metilén-csoport redukálása. A hozamok ebben az esetben is igen magasak és a termék tisztasága is kitűnő, a kapott eredmények itt is jelentős haladást mutatnak a korábban ismert eljárásokhoz képest.

Az eljárás e változatában különösen kitűnő kiindulási anyag a klórmetaciklin.

A reakció kivitelezésére valamely 11a-halogén-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklint, előnyösen 11-klór-dezoxi-6-demetil-6-metilén-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot metanolban szuszpendálunk egy rozsdamentes acélból készült szokásos kisnyomású hidrogénezőkészülékben, majd egy trifenil-foszfin-hidrazino-klór-ródium katalizátort és egy további adag trifenil-foszfint adunk hozzá keverés közben és ezt az elegyet hidrogénezzük körülbelül 60 °C és 90 °C közötti hőmérsékleten, 390 kPa és 980 kPa közötti nyomáson a hidrogénfelvétel hirtelen nagyfokú csökkenéséig. A reakcióelegyet lehűtjük 45 °C körüli hőmérsékletre és feleslegben levő p-toluolszulfonsavat adunk hozzá. Ezután az elegyet keverés közben lassan tovább hűtjük úgy, hogy 2–3 óra alatt elérje a 0 °C hőmérsékletet, majd még egy óra hosszat keverjük, azután a kivált terméket leszűrjük és metanollal, majd acetonnal mossuk. Az így kapott α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonát tisztasága meghaladja a 99%-ot, β-epimert cirkuláris papírkromatográfiával kimutatható mennyiségben nem tartalmaz.

A reakcióelegyhez a hidrogénezés előtt hozzáadott további trifenil-foszfin adag nem lehet több, mint 1 mól/mól szubsztrátum, különben a termék hozama erősen csökken.

A II. táblázatban a jelen találmány szerinti eljárás eredményeit a 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin α-6-dezoxi-oxitetraciklinné való átalakítására eddig ismert eljárások eredményeivel hasonlítjuk össze.

Így látható az adatokból, hogy a 24.03.714. sz. NSZK-beli közrebocsátási irat legjobb eredményű példája szerint 1 kg 11a-klór-metaciklinre számítva 2159 mg ródium felhasználására van szükség, és így tiszta termékre számítva 71,7% sztöchiometrikus hozamot érnek el. A jelen találmány legjobb példája szerint a fenti mennyiség egyötödénél kevesebb ródiumot használunk fel, mimellett így is 90,3% sztöchiometrikus hozammal kapjuk a tiszta doxiciklint. A találmány szerinti trifenil-foszfin-hidrazin-ródium katalizátorok tehát ebben az esetben is meglepő és jelentékeny előnyöket biztosítanak az eddig ismert eljárásokkal, így különösen a 24.03.714. sz. NSZK-beli közrebocsátási irat szerinti eljárással szemben.

A bemutatott eredmények tehát világosan mutatják azokat a váratlan és jelentős előnyöket, amelyek az új trifenil-foszfin-hidrazino-klór-ródium-komplexek hidrogénező katalizátorként való alkalmazásával nemcsak a termék hozama és tisztasága, hanem a teljes hidrogénezés eléréséhez szükséges ródium mennyisége szempontjából is az eddig ismert eljárásokhoz viszonyítva elérhetők.

II. Táblázat

A szabadalom száma	Példa száma	1 kg 11-a-Klór-MOT bázisra felhasznált ródium, mg	Az elkülönített termék sztöchiometrikus hozama	A termék összetétele –6 %	–6 %	Kiindulási vegyület, %	Az elkülönített termék tisztasága, %
US–PS 3 962 331	1	4889	70,1	95,0☆	5,0☆	Gyenge nyomok☆	98,9
DE–OS 24 03 714	7	21752	78,8	n.m.	1,5–2☆	n.m.	89,0
	14	2159	81,2	n.m.	n.m.	n.m.	88,29
US–PS 3 954 862	17	2140	86,7	59,9	1,33	0,8	59,9
Jelen találmány	3A	346,1	84,2	99,8	0	0	99,8
	21	378,4	90,7	99,6	0,3	0	99,6
	24	224,6	85,9	99,65	0	nyomok	99,65

☆A reakcióelegyben meghatározott érték

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kiviteli módjait – az új tercier foszfin-hidrazino-klór-ródium-komplex katalizátorok előállítását és azok α-6-dezoxi-tetraciklineknek a 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklinek hidrogénezése útján történő előállítására való alkalmazását – közelebbről az alábbi példák szemléltetik, megjegyzendő azonban, hogy a találmány köre semmilyen szempontból sincsen e konkrét példák tartalmára korlátozva.

1. példa

A) A katalizátor előállítása

0,48 ml (9,88 mmól) hidrazin-hidráthoz 60 ml 95%-os etanolban hozzáadunk 3,00 g (3,24 mmól) trisz-(trifenil-foszfin)-klór-ródium(I)-et, majd az elegyet nitrogén-gázlégkörben 25 percig forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, miközben az elegy színe bíborvörösről narancssziníre változik. A reakcióelegy lehűtése közben szilárd termék kristályosodik ki, ezt leszűrjük, diizopropil-éterrel mossuk és megszárítjuk, ílymódon 1,40 g szilárd terméket kapunk. E termék további mennyiségeit kapjuk, ha a fenti kristályosítási anyalúghoz diizopropil-étert adunk és az elegyet alacsony hőmérsékleten betöményítjük.

A termék infravörös színképe széles csúcsot mutat 6,30 mikronnál, az elem-analízis azt mutatja, hogy a termék 16,95% ródiumot és 4,25% nitrogént tartalmaz.

B) Hidrogénezés

Egy rozsdamentes acélból készült hidrogénező készülékben 7,38 g (15,51 mmól) 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidrodi-tetraciklin-hidroklorid (MOT. .HCl), 0,1 g (0,38 mmól) trifenil-foszfin és 40 ml metanol elegyéhez mágneses keverővel történő keverés közben hozzáadunk a fenti A) szakasz szerint készített 25 mg katalizátort 20 ml metanolban. A készülék légterét nitrogénnel átöblítjük, majd hidrogént vezetünk a készülékbe 785 kPa nyomással és az elegyet 89 °C hőmérsékletre melegítjük. 5,5 óra múlva a hidrogénfelvétel lecsökken, további 1 óra múlva a reakcióelegyet lehűtjük, ezután a reakcióelegyet egy G4 üvegszűrőn leszűrjük, majd a szűrlethez keverés közben 3,30 g (19,16 mmól) p-toluolszulfonsavat adunk. A kivált α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot szűréssel elkülönítjük, acetonnal mossuk és megszárítjuk. Ilymódon 9,65 g terméket kapunk, amelynek analitikai adatai a következők: nedvesség (Karl Fischer módszere szerint): 3,13%, hozam: 98,4%, tisztaság (vízmentes anyagra számítva): 99,8%. Sem β-epimer, sem reagálatlan kiindulási vegyület nem volt kimutatható cirkuláris papírkromatográfiával (265 mm-es „Schleicher 8 Schüll" 2045B sz. papíron, ref. sz. 381.804, stacioner fázis: 100 ml 0,1 mólos citromsavoldat és 40 ml 0,2 mólos dinátrium-foszfát-oldat (vízmentes anyagra számítva) elegyéből álló, 3,5 pH-értékű pufferoldat, mobil fázis: nitro-metán, kloroform és piridin 20:10:3 arányú elegye).

2. példa

Az 1. példa B) szakasza szerint dolgozunk azzal az eltéréssel, hogy 25 mg helyett 15 mg katalizátort adunk a hidrogénezendő elegyhez. Ilymódon 8,57 g α-6-dezoxi-oxitetraciklint kapunk, hozam: 90%. A termék 0,45%-os β-epimert és nyomokban kiindulási vegyületet is tartalmaz.

3. példa

A) egy 10,0 g (15,41 mmól) 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin-p-toluolszulfonátot és 4,00 g (15,25 mmól) trifenil-foszfint 40 ml metanolt tartalmazó, rozsdamentes acél hidrogénező készülékbe beadagolunk 15 mg, az 1. példa A) szakasza szerint előállított katalizátort 20 ml metanolban. A készüléket nitrogénnel átöblítjük, majd hidrogént vezetünk bele 902 kPa nyomásig, 88 °C hőmérsékleten. 9,5 óra múlva a reakcióelegyet lehűtjük és leszűrjük, a szűrlethez 3,30 g (19,16 mmól) p-toluolszulfonsavat adunk és az elegyet 2 óra hosszat keverjük. A kivált kristályokat szűréssel elkülönítjük és mossuk. Ilymódon 8,0 g α-6-dezoxi-oxitetraciklint kapunk, ami 84,2%-os hozamnak felel meg. Sem β-epimer, sem reagálatlan kiindulási vegyület nem volt cirkuláris papírkromatográfiával kimutatható a termékben.

B) A fenti A) szakasz szerinti eljárást megismételjük azzal az eltéréssel, hogy 15 mg helyett 10 mg ugyanolyan katalizátort adagolunk a hidrogénezendő elegyhez. Ilymódon 7,82 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, ami 82,3%-os hozamot jelent.

4. példa

A) A katalizátor előállítása

Az 1. példa A) szakasza szerint dolgozunk azzal az eltéréssel, hogy a reakcióelegyet 90 percig keverjük 28 °C hőmérsékleten. A narancssziníi első frakció hozama: 1,63 g. Az anyalúg vákuumban, alacsony hőmérsékleten történő betöményítése útján további 1,22 g terméket kapunk. A termék infravörös színképe széles csúcsot mutatott 6,3 mikronnál.

B) Hidrogénezés

Az 1. példa B) szakasza szerint dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy katalizátorként a jelen példa A) szakasza szerint készített reakcióelegy 0,50 ml-jét alkalmazzuk. Ilymódon 8,82 g α-6-dezoxi-oxitetraciklint kapunk, ami 92,8%-os hozamot képvisel. A termékben cirkuláris papírkromatográfiával sem β-epimer, sem reagálatlan kiindulási vegyület nem mutatható ki.

A fenti termék kikristályosítása során visszamaradt anyalúgot egyenlő térfogatú vízzel hígítjuk és 4,0 g (18,33 mmól) szulfoszalicilsavat adunk hozzá. Így további 0,83 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-szulfoszalicilátot kapunk, amely körülbelül 10% β-epimert tartalmaz.

5. példa

A) A katalizátor előállítása

A 4. példa A) szakasza szerint dolgozunk, de oldószerként metanolt alkalmazunk és a reakciót 20 percig folytatjuk. A leszűrt szilárd termék színe világosbarna, az első frakció súly 1,40 g. Az anyalúghoz diizopropil-étert adunk és betöményítjük, így két további frakciót kapunk összesen 1,59 g mennyiségben. A termék infravörös színképe széles csúcsot mutat 6,30 mikronnál. Az elemi analízis szerint az első frak-

ció 15,53% ródiumot és 2,52% nitrogént tartalmaz.

B) Hidrogénezés

A fenti eljárás során kapott reakcióelegy 0,5 ml-jét alkalmaztuk katalizátorként a 3. példa A) szakasza szrint lefolytatott hidrogénezési eljárásban. Ilymódon 8,27 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, ami 87,1%-os hozamnak felel meg. A termék fajlagos forgatóképessége 1% sósavat tartalmazó metanolban: −77,5°.

6. példa

A) A katalizátor előállítása

A 4. példa A) szakasza szerint dolgozunk, de oldószerként propán-2-olt alkalmazunk. A reakcióelegyet 45 percig keverjük a narancsszínű termék leszűrése előtt. Az első frakció hozama 64 tömeg/tömeg%, az anyalúgból diizopropil-éter hozzáadása, betöményítése és szűrés útján még további 30 tömeg/tömeg% terméket kapunk. A termék infravörös színképe széles csúcsot mutat 6,30 mikronnál.

B) Hidrogénezés

A hidrogénezést az 1. példa B) szakasza szerint folytatjuk le 25 mg fenti módon kapott katalizátor alkalmazásával. 8,83 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, amelynek jellemző adatai: nedvesség (Karl Fischer módszere szerint): 0,11%, hozam: 92,82%, tisztaság: 99,9% (a két utóbbi adat vízmentes termékre vonatkozik).

7. példa

Egy rozsdamentes acélból készült hidrogénező készülékben 7,38 g (15,41 mmól) 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin-hidroklorid és 40 ml metanol elegyéhez 25 mg 6. példa A) szakasza szerint előállított katalizátort adunk 20 ml metanolban. A hidrogénezést az 1. példa B) szakaszában leírt módon folytatjuk le. Ilymódon 8,17 g α-6-dezoxi-oxi-tetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, amelynek jellemző adatai: nedvesség (Karl Fischer módszere szerint): 2,18%, hozam: 84,1%, tisztaság: 99,2% (a két utóbbi adat vízmentes anyagra van számítva).

8. példa

A) A katalizátor előállítása

A 4. példa A) szakaszában leírt módon dolgozunk, de oldószerként n-butanolt alkalmazunk, 20 perc reakcióidővel. Ilymódon 1,43 g narancsszínű terméket kapunk, a második frakciót a szokásos módon nyerjük ki. Az elemi analízis szerint a termék ródiumtartalma: 18,32%, a nitrogéntartalom: 6,21%.

B) Hidrogénezés

Egy rozsdamentes acélból készült hidrogénező készülékbe, amely 7,38 g (15,41 mmól) 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin-hidrokloridot és 0,25 g (0,95 mmól) trifenil-foszfint tartalmaz 40 ml metanolban, beadagolunk 25 mg fenti módon előállított katalizátort 20 ml metanolban. A hidrogénezést és a termék elkülönítését az 1. példa B) szakaszában leírt módon végezzük. Ilymódon 9,95 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, a következő jellemző értékekkel: szárítási veszteség: 5,32%, hozam: 99,14%, tisztaság: 99,89% (a két utóbbi adat vízmentes anyagra van számítva). A termékben cirkuláris papírkromatográfiával sem β-epimer, sem reagálatlan kiindulási anyag nem volt kimutatható.

9. példa

1,00 g (1,08 mmól) trisz-(trifenil-foszfin)-klór-ródium(I) és 2,50 ml (51,4 mmól) hidrazin-hidrát elegyét 40 ml n-butanolban 25 percig melegítjük 90 °C hőmérsékleten. A lehűlt reakcióelegyhez diizopropil-étert adunk és a kivált sárga színű szilárd terméket elkülönítjük, hozam: 0,25 g. További diizopropil-éter hozzáadása útján a termék további frakcióit különíthetjük el.

10. példa

1,00 g (1,08 mmól) trisz-(trifenil-foszfin)-klór-ródium(I) és 0,16 ml (3,29 mmól) hidrazin-hidrát elegyét 20 ml etanolban 20 percig forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. Az elegy színe eközben vörösről sárgára változik. Ezen a ponton 3,00 g (11,44 mmól) trifenil-foszfint adunk a reakcióelegyhez és a visszafolyató hűtő alatti forralást további 20 percig folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd a kapott barna színű szilárd terméket szűréssel elkülönítjük. A termék infravörös színképe széles sávot mutat 6,30 mikronnál.

11. példa

A) A katalizátor előállítása

0,32 ml (3,25 mmól) fenil-hidrazin és 1,00 g (1,08 mmól) trisz-(trifenil-foszfin)-klór-ródium(II) elegyét 20 ml acetonitrilben 25 percig melegítjük 65 °C hőmérsékleten nitrogén-gázlégkörben. Az oldatot azután lehűtjük, diizopropil-éterrel hígítjuk és a kivált drappszínű szilárd terméket szűréssel elkülönítjük. Hozam: 25%, az anyalúg további terméket tartalmaz. A termék infravörös színképe ebben az esetben is széles csúcsot mutat 6,30 mikronnál.

B) Hidrogénezés

Az 1. példa B) szakasza szerint dolgozunk, a fenti A) szakasz szerint előállított 25 mg katalizátor alkalmazásával. Ilymódon 8,33 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluol-szulfonátot kapunk, ami 87,6%-os hozamnak felel meg. A termékben cirkuláris papírkromatográfiai vizsgálattal sem reagálatlan kiindulási vegyület, sem β-epimer nem mutatható ki.

12. példa

A) A katalizátor előállítása

1,00 g (3,80 mmól) ródium-trikloridot 5,00 ml vízben 70 °C hőmérsékleten történő 1 órai melegítéssel oldunk. Az oldathoz nitrogén-gázlégkörben 20 perc alatt hozzáadjuk 1,95 g (7,43 mmól) trifenil-foszfin 25,0 ml acetonnal készített oldatát. Az elegyet további 10 percig keverjük, majd 1,90 ml (39,09 mmól) hidrazin-hidrátot adunk hozzá, az elegyet 3 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd 45 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. A kivált kristályos szilárd terméket szűréssel elkülönítjük, kevés acetonnal és végül dietil-éterrel

mossuk, így 1,05 g narancsszínű szilárd terméket kapunk. A termék infravörös színképe széles csúcsot mutat 6,30 mikronnál, az elemi analízis szerint a termék 12,43% ródiumot és 2,61% hidrogént tartalmaz.

B) Hidrogénezés

Egy rozsdamentes acélból készült hidrogénező készülékbe, amely 5,00 g (10,44 mmól) 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklint tartalmaz 27 ml metanolban, beadagolunk 17 mg fenti módon előállított katalizátort, 13,5 ml metanolban. Az elegyet 6,5 óra hosszat hidrogénezzük 88 °C hőmérsékleten, 785 kPa és 902 kPa közötti nyomáson. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük, a szűrlethez 2,23 g (12,95 mmól) p-toluol-szulfonsavat adunk és 2 óra hosszat keverjük az elegyet. A kapott kristályos terméket szűréssel elkülönítjük, acetonnal mossuk és megszárítjuk. 5,4 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, ami 83,9%-os hozamnak felel meg. A cirkuláris papírkromatográfiai vizsgálat szerint a termék β-epimert csak gyenge nyomokban tartalmaz. Az anyalúgot ezután egyenlő térfogatú vízzel hígítjuk és 4,0 g (18,33 mmól) szulfoszalicilsavat adunk hozzá. Így további 0,47 g doxiciklin-szulfoszalicilátot kapunk, amely körülbelül 8% β-epimert és 2% körüli bomlásterméket tartalmaz.

13. példa

A 12. példa B) szakasza szerint dolgozunk, de azzal az eltéréssel, hogy a reakcióelegyhez a hidrogénezés előtt 68 mg (0,26 mmól) trifenil-foszfint adunk. Ilymódon 5,36 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, ami 83,3%-os hozamot képez. A termék β-epimert csak nyomokban tartalmaz. A szulfoszalicilát alakjában kapott másodlagos termék súlya 0,7 g, β-epimer-tartalma körülbelül 4%.

14. példa

0,50 g (1,90 mmól) ródium-triklorid-trihidrátot 2,5 ml vízben oldunk 70 °C-on történő egyórás melegítés útján. Ezután nitrogén-gázlégkörben 20 perc alatt hozzáadjuk 0,73 g (2,78 mmól) trifenil-foszfin 12,5 ml acetonnal készített oldatát. Az elegyet 10 percig keverjük, majd 0,95 ml (19,55 mmól) hidrazin-hidrátot adunk hozzá. Ezt az elegyet 3 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd 45 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. A kivált sárga színű terméket szűréssel elkülönítjük és kevés acetonnal, majd dietil-éterrel mossuk. Hozam: 58%.

15. példa

A) A katalizátor előállítása

0,5 g (1,90 mmól) ródium-triklorid-trihidrátot 2,5 ml vízben 1 óra hosszat melegítünk 70 °C hőmérsékleten, majd részletekben hozzáadjuk 0,8962 ml (18,44 mmól) hidrazin-hidrát 9,24 ml acetonnal készített oldatát és az elegyet 3 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. Ezután lehűtjük a reakcióelegyet és a kivált kristályos terméket szűréssel elkülönítjük.

B) Hidrogénezés

Az 1. példa B) szakaszában leírt módon dolgozunk, 25 mg fenti módon kapott katalizátor alkalmazásával. 7,96 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, ami 83,8%-os hozamnak felel meg. A termék 1,5% β-epimert tartalmaz. Az anyalúgot egyenlő térfogatú vízzel hígítjuk és 4,0 g (18,33 mmól) szulfoszalicilsavat adunk hozzá. Így további 1,55 g doxiciklin-szulfoszalicilátot kapunk, amely körülbelül 93% α-epimert és 7% β-epimert tartalmaz.

16. példa

A 15. példa B) szakaszában leírt eljárást követjük azzal az eltéréssel, hogy trifenil-foszfint nem adunk a hidrogénezési reakcióelegyhez. Ilymódon az elegy nem fogyaszt hidrogént és a kiindulási 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin változatlanul marad.

17. példa

A) A katalizátor előállítása

A 12. példa A) szakaszában leírt módon dolgozunk, de hidrazin-hidrát helyett 3,85 ml (39,1 mmól) fenil-hidrazint alkalmazunk. 2,10 g sárgás-narancsszínű terméket kapunk, amelynek infravörös színképe széles csúcsot mutat 6,30 mikronnál.

B) Hidrogénezés

Az 1. példa B) szakaszában leírt módon dolgozunk, 25 mg fenti módon előállított katalizátorral. Így 8,50 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, ami 89,4%-os hozamnak felel meg.

18. példa

A) A katalizátor előállítása

0,50 g (1,90 mmól) ródium-triklorid-trihidrátot 2,5 ml vízben oldunk 70 °C hőmérsékleten történő 1 órai melegítéssel, majd 0,98 g (3,74 mmól) trifenil-foszfin 12,5 ml bután-2-onnal készített oldatát adjuk hozzá 20 perc alatt. Az elegyet 10 percig keverjük nitrogén-gázlégkörben. Ezután 3,37 g (19,57 mmól) benzolszulfonil-hidrazint adunk hozzá, az elegyet 67 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat, majd 45 °C-on 1 óra hosszat nitrogén-gázlégkörben keverjük. Lehűlés után a reakcióelegyet leszűrjük, 0,93 g narancsszínű terméket kapunk, amelynek infravörös színképe széles csúcsot mutat 6,30 mikronnál.

B) Hidrogénezés

Az 1. példa B) szakaszában leírt módon dolgozunk, 25 mg fenti módon előállított katalizátorral. 8,75 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-szulfonátot kapunk, ami 90%-os hozamot képvisel. A termékben cirkuláris papírkromatográfiával sem β-epimert, sem reagálatlan kiindulási vegyületet nem lehet kimutatni.

C) Hidrogénezés

Egy rozsdamentes acélból készült hidrogénező készülékbe, amely 10,0 g (15,41 mmól) 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-5-hidroxi-tetraciklin-p-toluolszulfonátot és 4,00 g (15,25 mmól) trifenil-foszfint tartalmaz 40 ml metanolban, 25 meg fenti módon előállított katalizátort adunk 20 ml metanolban. A készüléket nitrogénnel átöblítjük, majd hidrogénnel töltjük fel 883 kPa nyomásig 88 °C hőmérsékleten. 6,5 óra múlva a hidrogénező készüléket lehűtjük és a reakcióelegyet leszűrjük. A szűrlethez 3,3 g (19,16

mmól) p-toluolszulfonsavat adunk és 2 óra hosszat keverjük, acetonnal mossuk és megszárítjuk. Ilymódon 8,27 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, ami 87,0%-os hozamnak felel meg. A termékben cirkuláris papírkromatográfiával sem β-epimer, sem reagálatlan kiindulási vegyület nem mutatható ki.

19. példa

0,50 g (1,90 mmól) ródium-triklorid-trihidrátot 2,5 ml vízben oldunk 70 °C-on történő egyórás melegítéssel. Ezután nitrogén-gázlégkörben 20 perc alatt hozzáadjuk 0,975 g (3,72 mmól) trifenil-foszfin és 2,05 g (19,53 mmól) hidrazin-dihidroklorid 12,5 ml acetonnal készített oldatát. Az elegyet 10 percig keverjük, majd 3 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. Lehűlés közben krémszínű termék kristályosodik ki a reakcióelegyből. A kristályokat szűréssel elkülönítjük, kevés acetonnal, majd dietil-éterrel mossuk, ílymódon 1,05 g katalizátort kapunk. IR: széles sáv, 6,3 mikronnál.

20. példa

0,50 g (1,90 mmól) ródium-triklorid-trihidrátot 2,5 ml vízben oldunk 70 °C-on történő egyórás melegítés útján. Ezután nitrogén-gázlégkörben 20 perc alatt hozzáadjuk 0,975 g (3,72 mmól) trifenil-foszfin 12,5 ml metanollal készített oldatát. Az elegyet 10 percig keverjük, majd 0,95 ml (19,55 mmól) hidrazin-hidrátot és az elegyet 3 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. Lehűlés közben kikristályosodik a szilárd termék, ezt szűréssel elkülönítjük, kevés metanollal, majd dietil-éterrel mossuk és megszárítjuk. Ilymódon 0,57 g narancsszínű szilárd terméket kapunk.

21. példa

A) A katalizátor előállítása

8 μl (0,16 mmól) hidrazin-hidrátot hozzáadunk 50 mg (0,05 mmól) trisz-(trifenil-foszfin)-klór-ródium(I) 10 ml metanollal készített szuszpenziójához, majd az elegyet szobahőmérsékleten néhány percig keverjük, míg a reakcióelegy színváltozása be nem következik.

B) Hidrogénezés

A fenti módon elkészített katalizátort a reakcióelegyből való elkülönítés nélkül hozzáadjuk 20,0 g (30,81 mmól) 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin-p-toluolszulfonát, 8,00 g (30,50 mmól) trifenil-foszfin és 105 ml metanol elegyéhez. Ezt az elegyet azután 87 °C és 88,5 °C közötti hőmérsékleten, 785 kPa nyomáson 6 óra hosszat hidrogénezzük. A hidrogénezés befejeztével 45 °C körüli hőmérsékletre hűtjük le a reakcióelegyet és keverés közben 6,7 g (38,91 mmól) p-toluolszulfonsavat adunk hozzá. Az elegyet további 2 óra hosszat keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük. A kivált terméket szűréssel elkülönítjük, kétszer 5,5 ml metanollal, majd kétszer 5,5 ml acetonnal mossuk és megszárítjuk. Ilymódon 17,23 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, ami 90,7%-os hozamnak felel meg. A termék 0,3% β-epimert tartalmaz, reagálatlan kiindulási vegyület nagynyomású folyadékkromatográfiával nem mutatható ki (oszlop: μBondapak-„Waters" CN – hiv.sz. PN 84042 S/N, oldószer: 80% tetrahidrofurán és 20% oly elegy, amely 0,001 mólos etiléndiamin-tetraecetsav-oldatban 80% vizet és 20% ecetsavat tartalmaz, áramlási sebesség 2,5 ml/perc, detekció: UV. 268 nm, 1,0 AUFS, beállítás: 5 mm/perc).

22. példa

A) A katalizátor előállítása

0,5 g (0,54 mmól) trisz-(trifenil-foszfin)-klór-ródium(I)-hez propán-2-olban 0,08 ml (1,65 mmól) jodrazin-hidrátot adunk, és az elegyet 25 percig forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és leszűrjük. Az így kapott katalizátor 14,1% ródiumot tartalmaz.

B) Hidrogénezés

A 18. példa C) szakasza szerint dolgozunk, 25 mg fenti módon kapott katalizátor alkalmazásával. Így 8,02 mg α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot, ami 84,4%-os hozamot képvisel, kapunk. A termékben cirkuláris papírkromatográfiával sem β-epimer, sem reagálatlan kiindulási vegyület nem mutatható ki.

23. példa

A) A katalizátor előállítása

0,5 g (1,90 mmól) ródium-triklorid-trihidrátot 2,5 ml vízben 1 óra hosszat melegítünk 70 °C hőmérsékleten, nitrogén-gázlégkörben. Ezután 0,975 g (3,72 mmól) trifenil-foszfint adunk hozzá 12,5 ml bután-2-onban, majd 0,95 ml (19,55 mmól) hidrazin-hidrátot adunk az elegyhez. Az elegyet 3 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd 45 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Lehűlés után a kivált kristályos terméket szűréssel elkülönítjük, mossuk és megszárítjuk.

B) Hidrogénezés

A 18. példa C) szakasza szerint dolgozunk 25 mg fenti módon kapott katalizátor alkalmazásával. Így 8,04 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, ami 84,6%-os hozamnak felel meg. A termékben cirkuláris papírkromatográfiával sem β-epimer, sem reagálatlan kiindulási vegyület nem mutatható ki.

24. példa

A) A katalizátor előállítása

15 mg trisz-(trifenil-foszfin)-klór-ródium(I)-hez (ródiumtartalom: 11,0%) 20 ml metanolban keverés közben hozzáadjuk egy 0,394 ml/100 ml koncentrációjú metanolos hidrazin-hidrát-oldat 0,6 ml-jét. Az elegyet néhány percig, a színváltozás bekövetkeztéig tovább keverjük.

B) Hidrogénezés

Egy rozsdamentes acélból készült hidrogénező készülékbe, amely 40 ml metanolban 10,0 g (15,41 mmól) 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin-p-toluolszulfonátot és 4,00 g (15,25 mmól) trifenil-foszfint tartalmaz, katalizátorként hozzáadjuk a fenti módon kapott reakcióelegyet. A készüléket átöblítjük nitrogén-gázárammal, majd 902 kPa nyomáson, 88 °C hőmérsékleten 9 óra hosszat hidrogénezzük. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és

leszűrjük. A szűrlethez 3,3 g (19,16 mmól) p-toluolszulfonsavat adunk, az elegyet 2 óra hosszat keverjük, majd a kivált terméket szűréssel elkülönítjük. Ilymódon 8,16 g α-6-dezoxi-oxitetraciklin-p-toluolszulfonátot kapunk, ami 85,9%-os hozamot képvisel. A termékben cirkuláris papírkromatográfiával β-epimer egyáltalán nem, reagálatlan kiindulási vegyület pedig csak nyomokban mutatható ki.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás stabil ródiumtartalmú homogén hidrogénező katalizátor előállítására, azzal jellemezve, hogy ródium-triklorid-trihidrátot vagy ródium-trifenil-foszfin-komplexet a ródium móljára számítva legfeljebb 20 mól trifenil-foszfin jelenlétében, vagy adott esetben trifenil-foszfin nélkül, és ródium-triklorid-trihidrát esetében trifenil-foszfin feleslegének, előnyösen a ródium móljára számítva 1–2,5 mól trifenil-foszfin feleslegnek a jelenlétében, a ródium móljára számítva 1–100 mól R_1'-HN-NH_2 általános képletű hidrazinnal – ahol R_1' jelentése hidrogénatom vagy fenil- vagy benzol-szulfonil-csoport – vagy ennek sójával reagáltatunk, a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben, 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, legfeljebb 5 óra hosszat, és kívánt esetben a reakciótermékként kapott katalizátort elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ródium trifenil-foszfin-komplexét reagáltatjuk valamely R_1'-HN-NH_2 általnos képletű hidrazinnal – ahol R_1' a fent megadott jelentésű – vagy annak sójával, és a katalizátort valamely a reakcióközeggel elegyedő, de a katalizátort nem oldó oldószernek a hozzáadása és a levált katalizátor kiszűrése útján különítjük el a reakcióelegyből.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrazinnal trisz-(trifenil-foszfin)-klór-ródium(I)-komplexet reagáltatunk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R_1' helyén hidrogénatomot tartalmazó R_1'-HN-NH_2 általános képletű hidrazint alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrazint monohidrát-alakban alkalmazzuk.

6. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ródium móljára számítva 3 mól hidrazint alkalmazunk.

7. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ródium móljára számítva 3–15 mól trifenil-foszfint alkalmazunk.

8. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként 1–4 szénatomos alkoholt vagy gyűrűs étert alkalmazunk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1–4 szénatomos alkoholként metanolt, etanolt, propanolt, propan-2-olt, butanolt vagy 2-metil-propan-2-olt, illetőleg gyűrűs éterként tetrahidrofuránt alkalmazunk.

10. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, 5 perc és 2 óra közötti reakcióidő alatt folytatjuk le.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy ródium-triklorid-trihidrátot trifenil-foszfin jelenlétében, a reakció szempontjából közömbös szerves oldószer és víz elegyében, 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, 1–5 óra hosszat reagáltatunk R_1'-NH-NH_2 általános képletű hidrazinnal – ahol R_1' jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal – vagy valamely a reakcióeleggyel elegyedő, de a katalizátort nem oldó oldószer hozzáadása és ezt követő szűrés útján különítjük el a reakcióelegyből.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ródium móljára számítva 10 mól hidrazint alkalmazunk.

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként valamely di-(1–4 szénatomos)-alkil-keton, 1–4 szénatomos alkoholt, étert, szerves nitrilt vagy di-(1–4 szénatomos)-alkil-amidot alkalmazunk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy ketonként acetont vagy bután-2-ont, alkoholként metanolt, etanolt, propanolt vagy butanolt, éterként tetrahidrofuránt vagy dioxánt, szerves nitrilként acetonitrilt, illetőleg dialkil-amidként dimetil-formidot alkalmazunk.

15. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 2,5–3,5 óra alatt folytatjuk le.

16. Homogén hidrogénezési eljárás a (II) általános képletű α-6-dezoxi-tetraciklinek – ahol R_a jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport – előállítására egy, az (I) általános képletnek – ahol R_a a fenti jelentésű, R_b jelentése hidrogén- vagy klóratom – megfelelő 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklin valamely savaddíciós sójából, a hidrogénezendő szubsztrátum 1 móljára számítva 0,01–0,06 mól trifenil-foszfin jelenlétében vagy adott esetben trifenil-foszfin nélkül, illetőleg 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklinből vagy ennek sójából, a hidrogénezendő szubsztrátum 1 móljára számítva legfeljebb 1 mól trifenil-foszfin jelenlétében, 60 °C és 90 °C közötti hőmérsékleten és 392–981 kPa nyomáson lefolytatott katalitikus hidrogénezés útján, azzal jellemezve, hogy katalizátorként az 1. igénypont szerint előállított stabil, ródiumtartalmú homogén hidrogénező katalizátort alkalmazunk, a hidrogénezendő szubsztrátum 1 tömegrészére számítva 0,0007 tömegrésznél kevesebb ródiumtartalomnak megfelelő katalizátor-mennyiség felhasználásával.

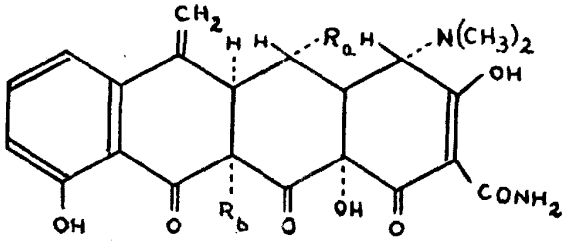
17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hidrogénezendő szubsztrátumként a 6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin savaddíciós sóját alkalmazzuk.

18. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hidrogénezendő szubsztrátumként 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklint vagy ennek valamely sóját alkalmazzuk.

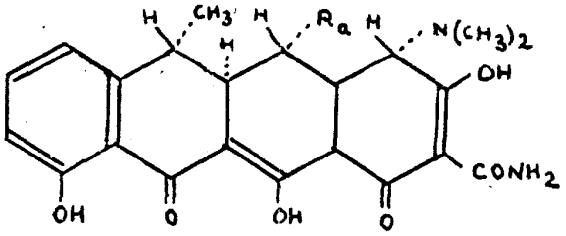
1 db rajz

12

196.143
Nemzetközi osztályozás: B 01 J 31/24
B 01 J 23/46, C 07 C 103/19



(I)



(II)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX