



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) DD (11) 219 021 A3

3(51) C 07 C 103/19

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP C 07 C / 242 736 5	(22)	24.08.82	(45)	20.02.85
(71)	VEB JENAPHARM, 6900 Jena, Otto-Schott-Straße 13, DD				
(72)	Krüger, Wolfgang, Dr. Dipl.-Chem.; Krüger, Gisela, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 11a-Chlor-5-hydroxy-tetracyclin-6,12-hemiketal				

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des 11a-Chlor-5-hydroxytetracyclin-6,12-hemiketals durch Chlorieren von 5-Hydroxytetracyclin. Ziel der Erfindung ist ein Verfahren in technologisch einfach auszuführender Arbeitsweise und unter Verwendung eines kostengünstigeren Chlorierungsmittels als N-Chlorsuccinimid. Es wurden gefunden, daß die Alkalisalze von N-Monochlor-arylsulfonamiden exzellente Chlorierungsmittel zur Chlorierung des 5-Hydroxy-tetracyclins in der 11a-Stellung unter Bildung des 6,12-Hemiketals in der Enolform sind.

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 11a-Chlor-5-hydroxy-tetracyclin-6,12-hemiketal durch Chlorierung von Oxytetracyclin in einem wassermischbaren Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -40°C bis $+5^{\circ}\text{C}$ und Isolierung des Reaktionsproduktes durch Ausfällung mit Salzsäure, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Chlorierungsmittel ein Alkalisalz eines N-Monochlorarylsulfonamids verwendet wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das N-Monochlorarylsulfoamid-alkalisalz in einer Menge von 1 bis 1,6 Mol, vorzugsweise 1,2 bis 1,3 Mol je Mol Oxytetracyclin eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als N-Monochlorarylsulfonamid-alkalisalz das N-Monochlor-p-toluolsulfonamid-natrium verwendet wird.
4. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion bei einem pH-Wert von 5 bis 6,5, vorzugsweise 5,5 bis 6 durchgeführt wird.

Verfahren zur Herstellung von 11a-Chlor-5-hydroxy-tetracyclin-6,12-hemiketal

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des 11a-Chlor-5-hydroxy-tetracyclin-6,12-hemiketals durch Chlorieren von 5-Hydroxy-tetracyclin. Das so gewonnene 11a-Chlor-5-hydroxy-tetracyclin-6,12-hemiketal kann in bekannter Weise zum 6-Methylen-6-dimethyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin, einem wertvollen Antibiotikum umgesetzt werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Für die Herstellung des 11a-Chlor-5-hydroxy-tetracyclin-6,12-hemiketals wurden bereits mehrere Verfahren vorgeschlagen (U.S.P. 2984686, DE-OS 2 164840, DD-AP 113527). Bei allen vorgeschlagenen Verfahren wird 5-Hydroxy-tetracyclin in einem reaktionsinerten mit Wasser mischbaren Lösungsmittel chloriert, wobei folgende Chlorierungsmittel verwendbar sein sollen: Chlor, N-Chlor-niedrigalkansäureamide, Chlordicarbonsäureimide, N-Niedrigalkanoylaniide, Chlordimethylhydantoin, Pyridin-perchlorid-hydrochlorid und niedrigere Alkylhypochlorite. Nach dem Verfahren des U.S.P. 2984686, Chlorierung des 5-Hydroxytetracyclins als Base bei Temperaturen von 0 bis 50°C , wurden nur relativ niedrige Ausbeuten ($\sim 40\%$ d. Th.) erhalten, da ein Teil des Chlorierungsproduktes in der wenig stabilen Ketoform anfällt. Beim Verfahren der DE-OS 2 164840 erzielt man durch Abpuffern der Reaktionsmischung mit Triethylamin auf einen pH-Wert von 3 bis 5, vorzugsweise 4 bis 4,5 bei der zwischen -15 und -4°C durchgeführten Chlorierung bessere Ausbeuten durch spontane Kristallisation der stabilen Enolform. Das Verfahren der DD-AP 113527 chloriert dagegen bei noch tieferer Temperatur (-40°C) und stärkerer Pufferung des Reaktionsgemisches mit Triethylamin auf pH = 6,5 bis 7,7, besonders 7,3 bis 7,5 und fällt das Reaktionsprodukt aus der Reaktionsmischung als Salz der Enolform mit Mineralsäure in $\sim 78\%$ d. Th. Ausbeute.

Allen bisherigen Verfahren gemeinsam ist außer der Verwendung von wassermischbaren Lösungsmitteln die in den Patentansprüchen bevorzugte und in den Beispielen ausschließlich beschriebene Verwendung von N-Chlorsuccinimid als Chlorierungsmittel, obwohl diese Substanz von allen als brauchbar angegebenen Chlorierungsmitteln bei weitem nicht das kostengünstigste ist.

Die anderen in den bekannten Verfahrensvorschlägen genannten Chlorierungsmittel können zwar statt N-Chlorsuccinimid zur Chlorierung verwendet werden, ergeben aber grundsätzlich niedrigere Ausbeuten als N-Chlorsuccinimid. Für spezielle Chlorierungen wurden auch schon N-Chlor- und N,N-Dichlor-arylsulfonsäureamide eingesetzt (s. Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage BdV/3 S. 808 ff. u. BdIX S. 645).

Diese für die Chlorierung des 5-Hydroxy-tetracyclins bisher offenbar noch nicht verwendeten Verbindungen lassen sich ebenso wie N-Chlorsuccinimid einsetzen, bieten diesem gegenüber jedoch keine Vorteile.

Bei den beiden mit zufriedenstellender Ausbeute verlaufenden Verfahren der DE-OS 2 164840 und des DD-AP 113527 ist außerdem die genaue Einhaltung eines engen, offenbar vom Verfahren abhängigen pH-Bereiches erforderlich.

Die Messung von pH-Werten bereitet jedoch erfahrungsgemäß in nicht oder nur gering wasserhaltigen Lösungen, noch dazu bei Temperaturen unter -5°C , in der betrieblichen Praxis erhebliche Schwierigkeiten.

Ziel der Erfindung

Ziel der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 11a-Chlor-5-hydroxy-tetracyclin-6,12-hemiketal in technologisch einfach auszuführender Arbeitsweise und unter Verwendung eines kostengünstigeren Chlorierungsmittels als N-Chlorsuccinimid. Das Produkt soll dabei in mindestens gleicher Ausbeute wie nach den besten der bekannten Verfahren in Form des Enols erhalten werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es bestand danach die Aufgabe, ein neues kostengünstigeres Chlorierungsmittel zu finden, das ohne die Schwierigkeiten der Einstellung eines pH-Bereiches die Chlorierung des 5-Hydroxy-tetracyclins in hoher Ausbeute zum gewünschten 11a-Chlor-5-hydroxy-tetracyclin-6,12-hemiketal erlaubt.

Die Aufgabe konnte nun überraschenderweise dadurch gelöst werden, daß gefunden wurde, daß die Alkalisalze von N-Monochlor-arylsulfonamiden exzellente Chlorierungsmittel zur Chlorierung des 5-Hydroxy-tetracyclins in der 11a-Stellung unter Bildung des 6,12-Hemiketals in der Enolform sind, obwohl diese Verbindungen bisher neben ihrer kommerziellen Verwendung als Desinfektionsmittel zwar als Oxydationsmittel jedoch nicht als Chlorierungsmittel benutzt wurden.

(Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie BdIX S. 644) Überraschend war auch, daß das gewünschte Chlorierungsprodukt in hoher Qualität und vorzüglicher Ausbeute gebildet wurde, ohne einen der bisher als optimal erkannten pH-Bereiche (4 bis 4,5 bzw. 7,3 bis 7,5) vorher oder während der Reaktion einzustellen.

Beispielsweise erhält man bei Einsatz von N-Chlorsulfonamidalkalisalzen unter den im DD-AP 113527 genannten Bedingungen das 11a-Chlor-6,12-hemiketal nur in Ausbeuten um 60% mit erheblichen Anteilen an unerwünschter Ketoform.

Bei den erfindungsgemäß als optimal erkannten Bedingungen werden 5% mehr Ausbeute gegenüber dem DD-AP 113527 erzielt.

Unerwartet war diese glatte Reaktion auch deshalb, weil die an sich stark polaren Salze bei den angewandten Temperaturen in nur gering wasserhaltigen organischen Lösungen schwer löslich sind.

Ein besonders günstiger Vertreter der genannten Verbindungsklasse ist das N-Chlor-p-toluolsulfonamidnatrium, (Handelsbezeichnung Chloramin T). Die Reaktion verläuft damit unter sehr milden Bedingungen in sehr kurzer Reaktionszeit nur schwach exotherm und nahezu quantitativ zu einer Lösung des 11a-Chlor-5-hydroxytetracyclin-6,12-hemiketals. Der Vorteil der Verwendung der N-Chlor-arylsulfonsäureamidsalze in dieser Reaktion äußerte sich auch darin, daß lediglich ein einmaliges Abkühlen der Lösung bzw. Suspension des 5-Hydroxytetracyclins in z. B. wasserhaltigem Aceton auf $-10 \dots -40^\circ\text{C}$ erforderlich ist und bei der Zugabe des Chlorierungsmittels nicht weiter gekühlt werden mußte. Dabei stieg die Temperatur dann auf $-15 \dots +5^\circ\text{C}$ an. Interessant waren die Ergebnisse der pH-Messung im Reaktionsgemisch. Bei Verwendung der für die Erzielung guter Ausbeuten erforderlichen Menge an N-Monochlor-p-toluolsulfonamidnatrium, von 1,1 bis 1,3 Mol pro Mol 5-Hydroxytetracyclin ergab sich ein pH-Wert von 5,1 bis 6,3. Bei der bevorzugten Menge an Chlorierungsmittel von 1,2 Mol stellt sich ein pH-Wert von 5,8 ein, ein Wert, der bei den bekannten Verfahren nicht zum Ziel führt. Überraschend war, daß gute Ausbeuten und Produktqualitäten erzielt wurden, obwohl der sich bei dem erfindungsgemäßen Verfahren sich einstellende pH-Wert (5,1 bis 6,3) in keinem der bisher als optimal gefundenen pH-Bereiche liegt (pH = 3 bis 5 in der DE-OS 2 164 840 und pH = 6,5 bis 7,7 im DD-AP 113 527).

Ein entscheidender Fortschritt gegenüber dem Stand der Technik besteht auch darin, daß keine Messung des pH-Wertes notwendig ist. Die pH-Messung bei Temperaturen unter -10°C stellt ein noch nicht befriedigend gelöstes Meßproblem dar. Die Isolierung des Produktes kann auf übliche Art und Weise erfolgen, z. B. durch Fällung mit Salzsäure als Hydrochlorid, wobei nicht wasserfrei gearbeitet werden muß. Dabei fällt ein Teil des aus dem Chloramin T stammenden Natriums als Natriumchlorid aus und verbessert entscheidend die Filtrierbarkeit des Produktes. Bei der Weiterverarbeitung, z. B. durch die bekannte Dehydratisierung mit Fluorwasserstoff zum 11a-Chlor-metacyclin stört das Natriumchlorid nicht, es werden Ausbeuten an 11a-Chlor-metacyclin von $\geq 95\%$ d. Th. erhalten.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

6,25 kg (12,5 Mol) 5-Hydroxytetracyclin-hydrochlorid werden in einer Mischung aus 5,5 l Wasser und 30 l Aceton gelöst bzw. suspendiert und die Mischung auf -30 bis -40°C abgekühlt. Man gibt schnell (in 1 bis 2 Min.) 4,25 kg (15 Mol) Chloramin T hinzu und läßt 5 bis 6 Min. nachrühren. Unter Temperaturanstieg auf $-15 \dots -10^\circ\text{C}$ entsteht eine fast klare gelbe Lösung. Durch Zugabe einer Mischung aus 87,5 l Aceton und 2,25 l konz. Salzsäure, vorgekühlt auf 0 bis $+5^\circ\text{C}$ wird das Reaktionsprodukt ausgefällt. Man rührt 1 Stunde bei 18 bis 20°C und 1,5 Stunden bei -5 bis -10°C nach, filtriert, wäscht mit Aceton nach und trocknet.

Es werden 6,9 kg 11a-Chlor-5-hydroxytetracyclin-6,12-hemiketal-hydrochlorid-dihydrat erhalten mit einem NaCl-Gehalt von ca. 14% entsprechend 5,93 kg reinem Produkt (83% d. Th.). F: 212 bis 216 (Z), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -22,5^\circ$ (c = 1, Methanol mit 1% HCl) bezogen auf NaCl- und wasserfreie Substanz. Das Produkt weist keine IR-Bande oberhalb 1666 cm^{-1} auf, was die Abwesenheit der unerwünschten Ketoform zeigt.

Beispiel 2

Um den Einfluß verschiedener Mengen des Chlorierungsmittels zu zeigen wird Beispiel 1 mit unterschiedlichen Mengen Chloramin T wiederholt. Man erhält folgende Ergebnisse:

Mol Chloramin T/Mol OTC	Ausbeute Hemiketal
1	40 %
1,4	70 %
1,6	54 %

Beispiel 3

Beispiel 1 wird wiederholt, aber statt Oxytetracyclin-Hydrochlorid wird Oxytetracyclin-dihydrat zusammen mit der stöchiometrischen Menge Salzsäure eingesetzt. Es werden 63,6% d. Th. an 11a-Chlor-Oxytetracyclin-hemiketal erhalten.