

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.²
C07C 103/19

(45) 공고일자 1980년01월30일
(11) 공고번호 특허1980-0000085

(21) 출원번호	특1975-0001108	(65) 공개번호
(22) 출원일자	1975년05월20일	(43) 공개일자
(71) 출원인	화이자 인코포레이티드 후랭크 에이 덕크워 어스 미국 뉴욕주 뉴욕시 이이스트 42 스트리트 235	
(72) 발명자	차아르즈 존 빈센트 스캐니오 미국 코네티컷주 미스틱시 월로우 스트리트 14	
(74) 대리인	차순영	

심사관 : 라기상 (책자공보 제463호)

(54) α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린염산염의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린염산염의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 6-메틸렌-5-하이드록시테트라사이클린의 환원에 의한 항생제 α -6-데옥시-5-하이드록시테트라사이클린의 합성방법에 관한 것이다. 불균일계의 귀금속 촉매존재하에서 6-메틸렌 테트라사이클린류, 11a-할로-6-메틸렌테트라사이클린류, 그의 산부가염류 및 그의 다가 금속착염을 수소와 반응시켜 해당하는 에피머 α -와 β -6-데옥시테트라사이클린류를 제조하는 방법은 이미 문헌에 공지되어 있다. 피독된 귀금속 촉매를 사용하여 소기의 전환을 달성할 수 있지만 β -6-데옥시테트라사이클린에 대한 α -6-데옥시테트라사이클린의 비가 증가한다는 사실도 공지되어 있다. 또한 수소와 귀금속 촉매를 사용한 촉매환원법은 11a-할로-6-메틸렌테트라사이클린류의 11a의 탈할로겐화에만 적용된다는 사실로 공지되어 있다. 이외에도 11a-할로-6-메틸렌테트라사이클린류, 그의 염류 및 그의 착염류를 수소원으로서 하이드라진류를 사용한 귀금속촉매 존재하에서 환원시킬 수 있다는 사실도 공지되어 있다.

그외의 문헌에 래니닉켈과 래니코발트를 촉매로 사용하여 상기 화합물을 환원시킬 수 있다고 보고되어 있다.

3급 포스포린 또는 리간드를 함유하는 로듐 할라이드착염, 그외 제법 및 균일계 수소 첨가 촉매로서의 사용법이 미국특허에 보고되어 있다. 또한 할라이드 및 3급 포스포린, 아르신, 스티빈 또는 아민을 함유하는 백금족 금속, 특히 로듐의 수용성 착염, 그들의 제법 및 수소첨가 촉매로서의 사용법이 각국 특허 문헌에 보고되어 있다.

이러한 촉매는 불균일계 촉매를 사용할 경우에 비하여 불포화 유기화합물 특히 올레핀류의 수소첨가 방법을 개량한다는 사실이 보고되어 있다. 독일 특허에는 촉매로서 트리스(트리페닐 포스핀) 클로로 로듐을 사용한 균일계 수소첨가 촉매에 의하여 α -6-데옥시테트라사이클린류를 제조할 수 있다고 기술되어 있는데, 이들 촉매는 1-3 당량의 트리페닐포스핀 존재하의 반응매체 내에 로듐 트리클로라이드를 용해함으로써 반응매체 내에서 직접 제조한다. 최근의 미국 특허에는 3가의 철족금속 즉, 니켈, 코발트, 철과 3급 포스포린류의 균일계 금속착염을 사용한 불포화 유기화합물의 수소첨가 반응이 제공되어 있다.

상기에 기술된 적형적인 착염의 예는 클로로트리스(트리페닐포스핀) 코발트(I)이다.

이외에도 균일계 촉매를 사용하여 각종 수소첨가 반응을 수행하는 방법이 각종 문헌에 기재되어 있다.

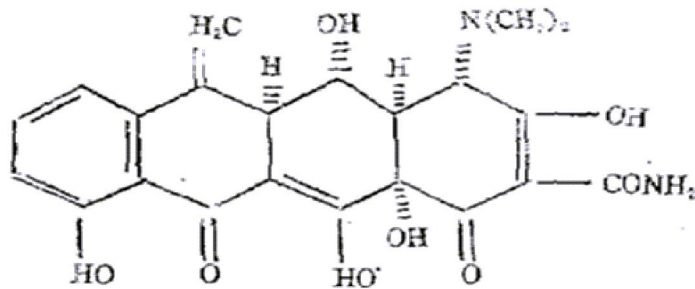
그 일에는 1가의 로듐과 광학-활성 3급 포스핀 리간드와의 착염을 균일계 촉매로 사용하여 비대칭 접촉 수소첨가 반응을 진행시킬 수 있다는 것이다. 이외에도 촉매로 트리스(트리페닐 포스핀) 클로로로듐을 사용하여 메틸렌 사이클로헥산류, 코로노필린 및 세이켈렌의 스테레오 선택 합성 중간체 내의 엑소사이클릭 메틸렌 원자단을 균일계 접촉 수소첨가 반응시킬 수 있다고 보고되어 있다.

상기의 모든 문헌은 몇몇의 환원 촉매 존재하에서 수소 가스를 사용하여 소기의 물질을 환원시키는 방법이다.

화이치트만 등은 올레핀류나 방향족 화합물을 환원할 수 있는 원자단을 코발트 하이드로카보닐 $\text{HCo}(\text{CO})_3$

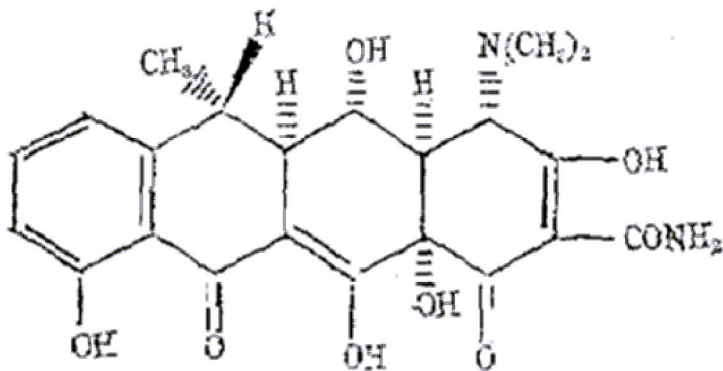
또는 $\text{HCo}(\text{CO})_4$ 라고 보고하였다. 이러한 코발트 하이드로 카보닐 원자단은 상수된 온도에서 수소가스를 사용하여 디코발트 옥타카보닐을 환원하여 만든다.

하기 일반식 (II)의 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린과 디 코발트옥타카보닐 트리페닐 포스핀 및 염산을



(II)

반응용제 중에서 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린/디코발트 옥타카보닐/트리페닐 포스핀/염산의 몰비를 1.0/1.0/0.1-0.2/1.5-2.0으로 하여 불활성 기류하에 80-115°C의 온도로 접촉반응시킴으로서 하기 일반식 (I)의 α -6-데옥시 5-하이드록시 테트라사이클린 및 그의 염산염을 용이하게 제조할



(I)

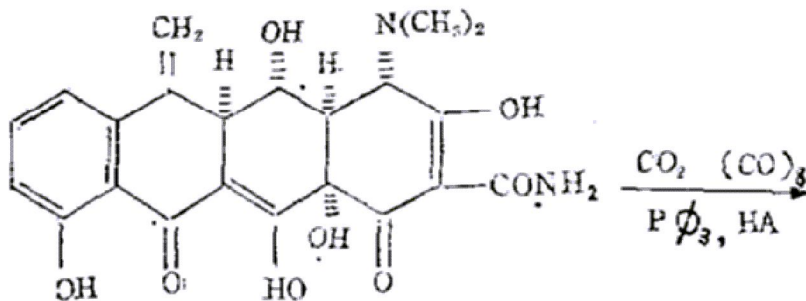
수 있다는 것이 판명되었다.

따라서 본 발명은 반응용제 중에서 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린 또는 그의 염산염을 디 코발트 옥타카보닐, 트리페닐 포스핀 및 염산의 몰비를 1.0/1.0/0.1-0.2/1.5-2로 하여 불활성 기류하에 80-115°C의 온도로 접촉 반응시켜서 됨을 특징으로 하는 α -6-데옥시-5-하이드록시테트라사이클린 염산염의 제조방법을 제공하는 것이다.

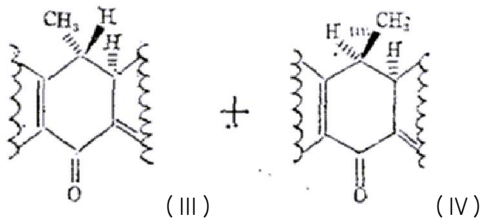
본 발명의 방법에서 전혀 예기치 못했던 사실은 반응자체나 반응생성물 내에 수소가스를 도입하지 않고 서도 6-메틸렌 테트라사이클린의 외의 2중 결합을 용이하게 환원시킬 수 있음은 물론이려니와 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 의 화합물, 염산 또는 트리페닐 포스핀에 의해 테트라사이클린분자가 파괴되거나 비가역적으로 착염화하지 않는다는 것이다.

또 한가지의 본 발명의 특징은 환원 특성이 독특하기 때문에 β -에피머에 대립되는 항생제 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린이 지배적으로 생성된다는 점이다.

전술한 환원 공정을 도식으로 설명하면 다음과 같다.



(II)



α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린 β -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린식중,

HA는 염산과 같은 무기산을 나타낸다.

반응은 반응용제 내에서 진행시킨다. 반응용제는 모든 반응물이 반응 조건하에서 용액으로 유지되는 용제가 바람직하다.

반응 종말점에 가서는 디코발트 옥타카보닐과 6-메틸렌-테트라사이클린의 무기산 부가염을 용해시킬 수 있는 용제를 사용하는 것이 좋다. 본 목적에 가장 실용적인 용제는 벤젠, 톨루엔 또는 키실렌과 같은 방향족 액체 용제와 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 또는 헥사메틸포스포라미드와 같은 고도의 극성용제의 혼합물이다. 방향족 용제는 코발트 카보닐을 용액 중에 체류시키는 역할을 하고 극성 용제는 6-메틸렌 테트라사이클린, 트리페닐포스핀 및 무기산을 용액 중에 체류시키는 역할을 한다. 본 발명의 공정에 상기 용제를 사용할 때에는 사용된 반응물이 용해되는데 필요한 최소량을 사용하는 것이 좋다. 용제량이 많으면 많을수록 반응시간이 길고 반응물이나 생성물이 분해되기가 쉽다.

본 발명의 공정에 가장 좋은 용제는 벤젠-디메틸포름아미드와 벤젠-디메틸아세트아미드이다.

전술한 바와 같이 반응 액면상의 기류는 출발물질이나 생성물에 영향을 주지 않는 불활성 기류이어야 한다. 산소, 공기 또는 이산화 탄소와 같은 기체는 소기의 생성물의 형성에 매우 유해하다. 그러므로, 질소, 알곤, 헬륨과 같은 기체가 적당하며 그중에서도 질소와 알곤이 가장 좋다.

본 발명의 환원 공정의 반응온도는 비교적 광범위하지만 대체로 80-115°C이다. 70°C 이하의 반응온도는 반응이 매우 늦고 장시간 처리할지라도 불완전한 반응이 일어난다. 또한 115°C 이상의 반응온도는 소기의 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린 생성물이 분해되기가 쉽다. 소기의 생성물이 분해되지 않게 반응을 진행시킬 수 있는 최적의 온도는 90-95°C이다.

반응시간은 반응온도, 출발물질의 고유점도, 용액매체 내의 반응물의 농도를 포함하는 반응변수에 따라 다르다.

상기에 언급한 바와 같이 모든 출발물질을 용해시키는데 필요한 최소한의 용제를 사용하면 본 발명의 공정은 90-95°C의 온도에서 4시간이면 반응이 완결된다. 본 발명의 공정의 필수조건은 무기산의 사용이다. 본 목적을 위해서 사계에 알려진 불산, 브롬산, 요도산, 황산, 아황산, 인산, 또는 질산과 같은 각종의 무기산을 사용할 수 있지만 염산을 사용하는 것이 가장 좋다. 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린 출발물질을 유리염기의 형태로 첨가하고 염산을 독립적으로 반응혼합물에 첨가할 수도 있고 필요에 따라서는 출발물질 테트라사이클린을 염산염의 형태로 첨가하고 부수적인 염산을 첨가할 수도 있다. 유리염기 형태의 테트라사이클린 출발물질은 저장성이 약하기 때문에 안정성과 구입성이 좋은 염산염을 테트라사이클린 출발물질로 사용하는 것이 좋다. 정확히 1몰 또는 동 당량의 염산을 사용한 반응조건하에서 염산염의 형태로 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린이 형성되지만 최적 수율 또는 최적 순도가 얻어지지 않는다. 그러므로, 본 목적을 위해서 1몰의 6-메틸렌테트라사이클린당 정확히 1몰 또는 동당량 이상의 산을 사용하는 것이 좋다. 고농도의 산을 사용한 본 발명의 반응조건하에서 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린 생성물은 불안정하기 때문에 테트라사이클린 1몰당 3.5당량 미만의 산을 사용하는 것이 좋으며 테트라사이클린 출발물질 1몰당 1.5-2당량의 염산을 사용하는 것이 가장 좋다.

본 발명의 공정에 사용할 수 있는 상기에 언급한 산 중에서 가장 적합한 무기산은 염산이다. 염산을 사용할 경우, 극성용제에 용해된 시판품의 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린염산염에 소기의 산농도가 도달될 때까지 염산이나 그 외의 무기산을 추가함이 편리하다는 것이 실험적으로 증명되었다.

본 발명의 생성물의 형성에 영향을 주는 또 다른 출발물질은 트리페닐포스핀이다. 그외의 포스핀류 즉, 트리알킬포스핀류, 트리사이클로알킬포스핀류 및 치환되지 않은 트리페닐포스핀류를 사용할 수도 있지만 트리페닐 포스핀류처럼 성공적으로 결합하지는 않는다. 또한 포스핀류의 사용량은 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린, 즉, 본 발명의 목적물과 β -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린 사이의 생성비율에 대대한 영향을 미친다. 6-메틸렌 테트라사이클린 1몰당 트리페닐포스핀 0.1-0.2몰의 비는 α -와 β -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린 생성물 사이에 효과적인 생성비를 제공한다. 본 목적으로, 테트라사이클린 출발물질 1몰당 트리페닐포스핀 0.1몰의 비가 최적의 효과를 초래한다.

본 발명의 공정에 사용된 디코발트 옥타카보닐의 양의 영향을 살펴보면, 6-메틸렌테트라사이클린 1몰당 2-5당량의 몰비일 경우 전체 환원반응은 물론 α -와 β -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린의 생성분배에도 동물량의 경우에 비교할 때 별다른 이점이 없다는 것이 판명되었다. 또한 1당량 내지 0.1당량의 사용은 생성물의 총량을 연속적으로 현저하게 감소시킨다. 경제적인 면에서 볼 때 출발물질인 테트라사이클린 1몰당 디코발트 옥타카보닐 1몰을 사용하는 것이 가장 좋다.

디코발트 옥타카보닐, 트리페닐포스핀, 염산 및 극성 용제를 6-메틸렌테트라사이클린이나 염산염의 추가 전에 85°C에서 약 10분간 교반 방지하는 경우 수율이 약간 저하하지만, 반응물의 혼합순서는 그리 중요한 것은 아니다.

본 발명 공정의 반응 변수를 조사하는데 있어서 환원생성물을 반응혼합물로부터 분리하거나 확인하는 데에는 많은 시간이 요하기 때문에 박층 크로마토그래피와 고압액체 크로마토그래피를 사용하여 결정하면

많은 시간이 절약된다.

반응이 완결될 무렵 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린 생성물은 염산염의 형태로 반응혼합물 내에 잔류한다. 반응혼합물로부터 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린을 분리할 때에는 혼합물을 여과하여 여과항응제를 감압하에서 증발제거한 다음 극성용제를 여과하고 설포살리실산의 포화 수용액으로 처리한 후 물을 가하여서 환원생성물의 설포살리실산염은 물론 모든 미환원된 6-메틸렌 테트라사이클린을 침전시켜 분리하는 것이 좋다. 상기의 침전물은 메탄올-물로부터 재결정하여 더욱 정제할 수도 있다.

6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린을 환원하여 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린을 제조하는데 가장 좋은 반응조건은 벤젠-디메틸 아세트아미드 또는 벤젠-디메틸포름아미드 용제 내에서 상기에 언급한 테트라사이클린, 디코발트 옥타카보닐 및 트리페닐 포스핀을 1.0/1/0.1의 몰비로 질소기류하의 90-95℃의 반응온도에서 염산과 접촉시키는 방법이다.

α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린을 위시하여 각종의 테트라사이클린류의 화학, 항생제로서의 용도 및 의약으로 어떻게 사용되고 있는가에 대하여는 이미 문헌에 공지되어 있으므로 이들 사용법에 대해서는 더 이상 언급을 하지 않겠다.

이하 본 발명의 방법을 실시예를 통하여 더욱 상술하면 다음과 같다.

[실시예 1]

질소기류하의 3구 플라스크 내에 건조한 벤젠 5ml에 트리페닐포스핀 5.5mg(0.021m몰)을 용해시킨 용액을 추가하고 여기에 고무격막을 통하여 주사기로 벤젠 10ml에 디코발트 옥타카보닐 360mg(1.05m몰)을 용해시킨 용액을 추가한다. 실온에서 30분간 교반한 다음 디메틸포름아미드 10ml에 6-메틸렌-5-하이드록시-테트라사이클린염산염 100mg(0.21m몰)을 주사기로 반응플라스크에 주입하고 이들 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 가열한다.

반응혼합물의 샘플을 취출하여 0.005N 소듐 아세테이트로 예비처리한 실리카겔 판상에서 크로마토그래피하고 0.002N 에틸렌 디아민테트라 아세틱에시드를 빙초산으로 pH를 6으로 조절한 다음 110℃에서 밤새 건조한다. 95% 테트라하이드로퓨란과 5% 물의 상승계 내에서 전도되는 크로마토그래피를 암모니아로 전개시키면 α -데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린이 366m μ 자외선 등에서 황색 반점으로 나타난다. 이 결과는 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린 대 β -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린의 비가 5대 1임을 나타낸다.

반응혼합물의 나머지를 여과하고 감압하에서 벤젠을 제거한다. 잔류하는 녹색 용액을 여과하고 여액을 먼저 10% 설포살리실산 수용액 2ml로 세척한 다음 2차로 물 6ml로 세척한다. 10분간 교반한 후에, 잔류하는 슬러리를 여과하고 고체상의 물질을 물로 세척한 다음 건조한다.

고체상의 물질을 최소량의 물에 용해시키고 조절된-표면-다공질 지지물상에 4급 암모늄 치환 메타아크릴레이트 고분자로 1% 피복한 고압액체 크로마토그래피에 올려 놓는다. 생성물을 0.005 소듐 아세테이트의 완충액으로 용출시키고, 0.002N 에틸렌 디아민 테트라 아세틱에시드를 빙초산으로 pH를 5.8로 조절한 다음 1,700lbs/sq.in의 압력으로 감압한다. 컬럼 출구에서 자외선 모니터(254m μ)로 용출물 내의 테트라사이클린을 측정한다. 자외선 측정은 바리안-A-25펜-레코더로 기록한다. 측정치는 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린과 β -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린의 수율이 35-40%이며 이것의 83%는 목적물인 α -에피머이고 17% β -에피머임을 나타내고 있다.

[실시예 2]

실시예 1과 유사한 공정에 의하여 벤젠 5ml에 디코발트 옥타카보닐 72mg(0.2m몰)을 용해시킨 용액을 벤젠 5ml에 트리페닐포스핀 5.5mg(0.02m몰)을 용해시킨 용액에 질소기류하에 추가한 다음 디메틸포름아미드 10ml에 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린염산염 100mg(0.21m몰)을 용해시킨 용액을 추가하고 이들 혼합물을 질소기류하에 체류시킨다. 상기의 반응혼합물에 황산19.6mg(0.21m몰)을 함유하는 벤젠 1ml를 추가하고 이들 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열한다. 실시예 1과 같은 방법으로 고압-액체-크로마토그래피 검정을 행한 결과 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린이 지배적으로 환원 되었다는 것을 알았다.

[실시예 3]

전술한 실시예 2에서 황산 대신에 인산, 브롬산, 요도산 및 질산을 사용할 경우 상기와 유사한 결과가 얻어진다.

[실시예 4]

알곤가스로 충전된 3-구 플라스크에 벤젠 0.5ml에 트리페닐 포스핀 35mg(0.13몰)을 용해시킨 용액과 벤젠 4.5ml에 디코발트 옥타카보닐 180mg(0.5m몰)을 용해시킨 용액을 장입하고 이들 혼합물을 실온에서 15분간 방치한다. 2.5ml의 디메틸포름아미드에 6-메틸렌-5-하이드록시-테트라사이클린염산염 250mg(0.5m몰)을 용해시킨 용액을 추가한 다음 디메틸아세트아미드와 12N 염산(3.4m몰)의 1대 1 혼합용액 0.6ml를 추가한 후 이들 반응혼합물 115℃에서 4시간 동상 가열한다.

상기 기간의 가열이 끝나면 혼합물을 냉각방치하고 여과한다. 여액을 감압 농축하여 벤젠을 제거하고 다시 여과한다.

상기 여액에 10% 설포살리실산 수용액 5.0ml를 추가한 다음 다시 물 15ml를 추가한다. 침전된 설포살리실산염을 여과하여 건조하면 목적물 445mg(수율 72%)이 얻어진다.

실시예 1과 같은 방법으로 고압-액체-크로마토그래피 검정을 행한 결과 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린이 75-80%, β -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린이 1-2%, 미반응-메틸렌-5-하이드록시

테트라사이클린이 15-20%임을 알았다. 조생성물을 메탄올-물로 재결정하고 염산을 함유하는 에탄올-물 용액에 추가하면 염산염으로 전환된다. 침전한 염산염은 소량의 물이 함유된 에탄올로 재결정하여 더욱 정제할 수 있다.

[실시예 5]

질소기류하에서 벤젠 5ml이 트리페닐 포스핀 27.5mg(0.104m몰)을 용해시킨 용액에다 벤젠 5ml에 디코발트 옥타카보닐 180ml(0.52m몰)을 용해시킨 용액, 디메틸포름아미드 5ml에 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린염산염 250mg을 용해시킨 용액 및 디메틸포름아미드 1ml에 염화수소 18mg(0.52m몰)을 용해시킨 용액을 추가하고 이들 반응혼합물을 85°C에서 3시간 동안 가열한다. 고압-액체-크로마토그래피는 테트라사이클린 출발물질이 전혀 잔류하지 않음을 나타낸다. 이 결과는 환원이 완전히 되었음을 말해 준다.

반응혼합물을 실온으로 냉각시키고 실시예 1에 기술한 공정을 재연하면 98%의 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린으로 구성된 설포살리실산염 260mg이 얻어진다.

조잡한 설포살리실산염을 염산이 함유된 에탄올-물 용액에 추가하면 염산염으로 전환된다. 메탄올-물 용액으로 재결정하면 순수한 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린염산염이 얻어진다.

[실시예 6]

트리페닐 포스핀 대신에 하기에 표시한 포스핀을 사용하여 실시예 5의 공정을 되풀이하였다.

α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린(α -독시), β -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린(β -독시)의 수율 및 출발물질 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린(메타사이클린)의 함량은 다음과 같다.

포 스 핀	α -독시 (%)	β -독시 (%)	메타사이클린 (%)
$(C_6H_5)_3P$	19	~0.3	80
(사이클로 C_6H_{11}) $_3P$	23	<1	77
$(P-CH_2OC_6H_5)_3P$	26-55	0.5-3	42-74
$(P-FC_6H_5)_3P$	38	~0.6	61

[실시예 7]

벤젠 25ml에 트리페닐포스핀 27.5mg(0.1m몰)을 용해시킨 용액, 벤젠 10ml에 디코발트 옥타카보닐 342mg(1m몰)을 용해시킨 용액 및 염화수소 54mg(1.5m몰)이 함유된 디메틸포름아미드 40ml에 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린 399mg(1m몰)을 용해시킨 용액을 출발물질로 하여 실시예 1의 공정을 되풀이하면 α -6-데옥시-5-하이드록시 사이클린 이같은 수율로 생성된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

본문에 상술한 바와 같이 반응용제 중에서, 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린/디코발트 옥타카보닐/트리페닐 포스핀/무기산의 몰비를 1.0/1.0/0.1-0.2/1.5-2.0의 비로 하여 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린 또는 그의 염산염을 불활성 기류하에 80-115°C의 온도로 디코발트 옥타카보닐, 트리페닐포스핀 및 무기산과 접촉반응시킴을 특징으로 하는 6-메틸렌-5-하이드록시 테트라사이클린 또는 그의 염산염의 환원에 의해 α -6-데옥시-5-하이드록시 테트라사이클린염산염을 제조하는 방법.