



NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 146199

(51) Int. Cl.³ C 07 C 103/19

(21) Patentsøknad nr. 751389

(22) Inngitt 17.04.75

(24) Løpedag 17.04.75

(41) Alment tilgjengelig fra 01.12.75
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 10.05.82
(30) Prioritet begjært 28.05.74, USA, nr. 473791

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin-hydroklorid.

(71)(73) Søker/Patenthaver PFIZER INC.,
235 East 42nd Street,
New York, NY,
USA.

(72) Oppfinner CHARLES JOHN VINCENT SCANIO,
Mystic, CT,
USA.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å syntetisere det antibiotiske α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin via reduksjon av 6-metylen-5-hydroksytetracyklin.

Omsetningen av 6-metylentetracykliner, 11a-halogen-6-metylentetracykliner, syreaddisjonssalter derav og flerverdige metall-salt-komplekser derav med hydrogen i nærvær av en heterogen edelmetall-katalysator for å fremstille de tilsvarende epimere α - og β -6-deoksy-tetracykliner er beskrevet i U.S. patentskrift nr. 3 200 149. Anvendelse av en forgiftet edelmetallkatalysator for å oppnå den samme omdannelse men med en økning i forholdet mellom α - og β -6-deoksy-tetracyklin er omtalt i U.S. patentskrift nr. 3.444.198. U.S. patentskrift nr. 2.984.686 beskriver anvendelse av katalytisk reduksjon ved bruk av hydrogen og en edelmetall-katalysator for å oppnå bare 11a-dehalogenering av 11a-halogen-6-metylentetracykliner. Dessuten er reduksjon av 11a-halogen-6-metylentetracykliner, salter og komplekser derav i nærvær av en edelmetall-katalysator ved anvendelse av hydraziner som hydrogen-kilde omtalt i tysk patentskrift nr. 2.131.944. Britisk patentskrift nr. 1.296.340 beskriver anvendelse av Raney-nikkel og Raney-kobolt som katalysatorer for slike reduksjoner.

Rhodiumhalogenid-komplekser som inneholder tertiære fosfin- eller arsinligander, deres fremstilling og anvendelse som homogene hydrogeneringskatalysatorer er beskrevet i U.S. patentskrift nr. 3.639.439, utgitt 1. februar 1972. Oppløselige komplekser av metaller fra platina-gruppen, spesielt av rhodium, som inneholder et halogenid og et tertiært fosfin, arsin, stibin eller amin, deres fremstilling og anvendelse som hydrogeneringskatalysatorer er også omtalt i de britiske patentskrifter nr. 1.138.601 (publisert 1. januar 1969), nr. 1.219.763 (publisert 20. januar 1971), nr. 1.121.642

(publisert 31. juli 1968) og nr. 1.121.643 (publisert 31. juli 1968), og i U.S. patentskrifter nr. 3.489 (13. januar 1970) og nr. 3.549.780 (5. august 1969). Slike katalysatorer er angitt å tilveiebringe en forbedret fremgangsmåte for hydrogenering av umettede organiske forbindelser, spesielt olefiner, sammenlignet med anvendelse av heterogene katalysatorer.

Tysk off. skrift nr. 2.308.227, publisert 30. august 1973, beskriver fremstilling av α -6-deoksy-tetracykliner ved homogen katalytisk hydrogenering ved anvendelse av tris(trifenylfosfin)klor-rhodium som katalysator. Det angis at katalysatoren kan dannes på forhånd eller fremstilles direkte i reaksjonsmediet ved å oppløse rhodiumtriklorid i mediet i nærvær av mellom en og tre mol-ekvivalenter med trifenylfosfin.

U.S. patentskrift nr. 3.692.864, utgitt 19. september 1972, omtaler hydrogenering av umettede organiske molekyler ved anvendelse av homogene metall-komplekser av jern-triad-type (nikkel, kobolt, jern) sammen med tertiære fosfiner. Et typisk eksempel på de beskrevne komplekser er klortris(trifenylfosfin)kobolt(I).

Tallrike publikasjoner omtaler homogen katalyse som lovende for hydrogeneringsreaksjoner, innbefattet regiospesifikke, selektive og asymmetriske reduksjoner. Knowles et al., Chem. Commun., p. 1445 (1968), Horner et al., Angew. Chem., Int. Ed., 7, 942 (1968) og belgiske patentskrift nr. 766.960, publisert 10. november 1971, omtaler anvendelse av komplekser av enverdig rhodium sammen med optisk aktive tertiære fosfin-ligander som homogene katalysatorer for å oppnå asymmetrisk katalytisk hydrogenering. Senere publikasjoner gir en temmelig omfattende omtale av teknikkens stilling. Harmon et al., Chem. Rev., 73, 21-52 (1973), Knowles et al., Chem. Commun., s. 10 (1972), Grubbs et al., J. Am. Chem. Soc., 93, 3062 (1971), Kagan et al., J. Am. Chem. Soc., 94, 6929 (1972) og "Homogeneous Catalysis, Industrial Applications and Implications", vol. 70, Advances in Chemistry Series, publisert av American Chemical Society, Washington, D. C. (1968), "Aspects of Homogeneous Catalysis", vol. I, s. 5-75 (1970), utgitt av R. Ugo og publisert av Carlo Manfredi, Milano, Italia og Vol'Pin et al., Russian Chemical Reviews, 38, 273-289 (1969).

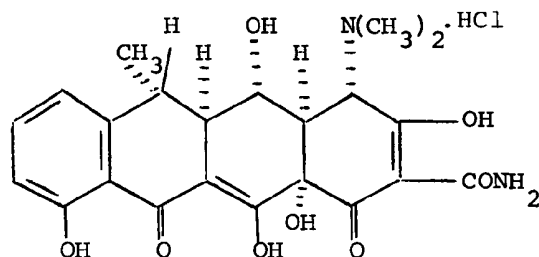
Homogen katalytisk hydrogenering av eksocykliske metylen-grupper i metylencykloheksaner (Augustine et al., Ann. N.Y. Sci., 158, 482-91 [1969]), coronopilin (Ruesch et al., Tetrahedron, 25,

807-11 [1969], og i et mellomprodukt ved den stereoselektive totalsyntese av seychellene (Piers et al., Chem. Commun. 1069-70 [1969]) ved anvendelse av tris(trifenylfosfin)klorrhodium som katalysator, er beskrevet.

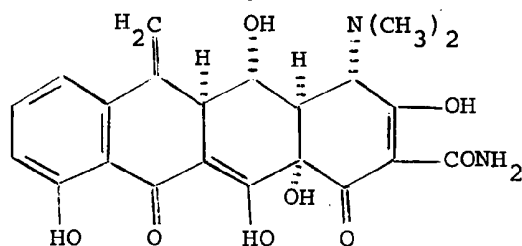
Ved all den foregående omtale av teknikkens stilling iverksettes reduksjonen av et stoff ved anvendelse av hydrogen-gass i nærvær av en reduksjonskatalysator.

Fichtwmann et al., J. Org. Chem., 33, 1281 (1968) og Taylor et al., J. Org. Chem., 37, 3913 (1972) omtaler kobolthydrokarbonyl, $\text{HCo}(\text{CO})_3$ eller $\text{HCo}(\text{CO})_4$, som stoffer som er istand til å redusere olefiner eller aromatiske substrater, idet nevnte kobolthydrokarbonyl blir dannet ved reduksjon av dikoboltoktakarbonyl ved anvendelse av hydrogen-gass ved forhøyede temperaturer.

Det er nå funnet en ny fremgangsmåte for fremstilling av α -6-deoksy-5-hydrokxy-tetracyklin-hydroklorid som har formelen



ved reduksjon av 6-metylen-5-hydroksytetracyklin med formelen



eller hydrokloridsaltet derav i nærvær av en katalysator.

Reaksjonen blir utført i et reaksjonsoppløsningsmiddel. Det er foretrukket at nevnte oppløsningsmiddel er av en slik natur at alle reaktantene blir holdt oppløst under reaksjonsforholdene ved fremgangsmåten. Mot slutten av denne foretrekkes det å anvende et oppløsningsmiddel for oppløsning av dikoboltoktakarbylet og mineralsyre-addisjonssaltet av 6-metylentetracyklingen. Det mest praktiske oppløsningsmiddel for dette formål er en blanding av et flytende aromatisk oppløsningsmiddel, så som benzen, toluen eller xylen, og et aprotisk, sterkt polart oppløsningsmiddel, så som dimetylformamid, dimetylacetamid eller heksametylfosforamid. De aromatiske oppløsningsmidler tjener som utmerkede oppløsningsmidler for å holde koboltkarbylet i oppløsning, og polare, aprotiske oppløsningsmidler tjener en lignende rolle for 6-metylentetracyklingen, trifenyfosfinet og mineralsyren. Ved anvendelse av disse oppløsningsmidler for foreliggende fremgangsmåte foretrekkes det at det bare anvendes en minimal mengde av nevnte oppløsningsmidler som akkurat er tilstrekkelig til å oppløse de anvendte reaktanter. Anvendelse av forholdsvis større mengder med oppløsningsmidler vil, som en fagmann lett vil forstå, føre til lengre reaksjonstider og gi anledning til spalting av enten reaktanter eller de dannede produkter.

De foretrukne oppløsningsmidler for fremgangsmåten i henhold til foreliggende oppfinnelse, er benzen-dimetylformamid og benzen-dimetylacetamid.

Som tidligere nevnt bør atmosfæren over reaksjonsoverflaten være av inert natur, og ikke i merkbar utstrekning omsettes med verken utgangsmaterialer eller produkter. Slike gasser som oksygen, luft eller karbondioksyd har en merkbar skadelig virkning på en gunstig dannelse av de ønskede produkter. Følgelig utgjøres atmosfæren passende av slike gasser som nitrogen, argon eller helium, med nitrogen og argon som foretrukket.

Selv om det temperaturområde for reaksjonen hvorved denne reduksjon kan utføres, er relativt bredt, idet der er fra 80-115°C, har overskridelse av disse grenser en skadelig virkning på resultatet av nevnte reaksjon. Reaksjonstemperaturer under 70°C fører til svært sakte reduksjon og ofte til en ufullstendig omsetning, endog etter forlengede reaksjonstider, mens reaksjonstemperaturer på over 115°C forårsaker omfattende spalting av det ønskede α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin-produkt. Den foretrukne reaksjonstemperatur hvorved det oppnås en fullgod dannelse av det ønskede produkt uten

omfattende spalting av nevnte produkt, er fra omkring 90-95°C.

Som en fagmann i industrien lett vil forstå, er reaksjonstiden avhengig av en rekke reaksjonsvariable, innbefattet reaksjonstemperatur, indre reaktivitet i utgangsmaterialene og konsentrasjon av reaktantene i oppløsningsmiddel-mediet. Ved velberget anvendelse av bare tilstrekkelig med oppløsningsmiddel til å oppløse alle utgangsreagenser, så som tidligere omtalt, og ved å benytte et temperaturområde på 90-95°C, er reaksjonsprosessen i henhold til foreliggende oppfinnelse fullført på omkring 4 timer.

Et nødvendig trekk ved foreliggende fremgangsmåte er anvendelse av en mineralsyre. For dette formål synes saltsyre å gi optimale resultater, selv om, det som en fagmann i industrien lett kan forstå, også kan anvendes andre mineralsyrer, så som hydrofluorsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, svovelsyrling, fosforsyre eller salpetersyre. 6-metylen-5-hydroksytetracyklin-utgangsmaterialet kan tilsettes som fri base og saltsyren kan settes separat til reaksjonsblandingen, eller alternativt kan utgangstetracyklinet tilsettes som saltsyre-addisjonssalt og ytterligere saltsyre kan om nødvendig tilsettes. På grunn av den dårlige lagringsevne til utgangs-tetracyklinet som fri base og stabiliteten og tilgjengeligheten til hydrokloridsaltet, foretrekkes sistnevnte som utgangstetracyklin.

Under reaksjonsforhold hvor det bare blir anvendt ett mol eller en ekvivalent med saltsyre, blir det ønskede α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin dannet som hydroklorid-salt, men ikke i optimalt utbytte eller renhet. Det er derfor foretrukket å anvende mer enn molære eller ekvivalente mengder med syre i forhold til 6-metylen-tetracyklin, og for å oppnå dette kan man følgelig sette ytterligere syre til reaksjonsblandingen. Siden α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin-produktet ikke er stabilt under reaksjonsforholdene ved foreliggende fremgangsmåte i nærvær av for høy syrekonsentrasjon, anvendes ikke mer enn 3,5 ekvivalenter syre pr. mol tetracyklin, og det er videre foretrukket at den mengde med saltsyre som anvendes, er på 1,5-2 ekvivalenter pr. mol av tetracyklinutgangsmateriale.

Av de forannevnte mineralsyrer som kan anvendes ved foreliggende fremgangsmåte, er saltsyre den foretrukne mineralsyre. Erfaringsmessig er det ofte bekvemt, når saltsyre blir anvendt, å sette saltsyren eller en annen mineralsyre til en oppløsning av det kommersielt tilgjengelige 6-metylen-5-hydroksytetracyklin-hydroklorid,

oppløst i et polart, aprotisk oppløsningsmiddel inntil den ønskede mengde med syre er tilsatt.

Et annet av utgangsreagensene som dyptgående innvirker på produktbildningen i henhold til foreliggende fremgangsmåte, er trifenyldisfosfin. Det har blitt anvendt andre fosfiner, innbefattet trialkyl-, tricykloalkyl- og substituerte trifenyldisfosfiner, men uten den suksess som følger med trifenyldisfosfin. Videre har den mengde av dette reagens som anvendes, en markert innvirkning på forholdet mellom α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin, som er det foretrukne produkt ved foreliggende fremgangsmåte, og β -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin. Et forhold på 0,1-0,2 ekvivalenter med trifenyldisfosfin pr. mol 6-metyltetracyklin er anvendbart for å tilveiebringe et fordelaktig forhold mellom α - og β -6-deoksy-5-hydroksytetracyklinproduktene, og et foretrukket forhold er 0,1 ekvivalenter trifenyldisfosfin pr. mol tetracyklin-utgangsmateriale.

Med hensyn til mengden av dikoboltoktakarbonyl som anvendes ved foreliggende fremgangsmåte, har det blitt funnet at anvendelse av så mye som 2 til 5 ekvivalenter pr. mol 6-metyltetracyklin ikke gir noen fordeler fremfor anvendelse av en ekvivalent med hensyn til den totale reduksjon og til fordelingen av α - og β -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin i produktet. Anvendelse av fra mindre enn en ekvivalent til så lite som 0,1 ekvivalenter forårsaker en kontinuerlig markert reduksjon i den totale mengde produkt som dannes. Av økonomiske årsaker er det foretrukket at det anvendes en ekvivalent dikoboltoktakarbonyl pr. mol utgangs-tetracyklin.

Rekkefølgen ved sammenblandingen av reaktantene ved foreliggende fremgangsmåte er ikke kritisk, selv om det oppnås et svakt høyere reduksjonsutbytte ved anvendelse av en fremgangsmåte hvor reaktantene dikoboltoktakarbonyl, trifenyldisfosfin og saltsyre og det aprotiske, polare oppløsningsmiddel blir rørt ved 85°C i tilnærmet 10 minutter før tilsetningen av 6-metyltetracyklinet eller hydrokloridsaltet.

Ved undersøkelse av området for de reaksjonsvariable ifølge foreliggende fremgangsmåte, er det ytterst tidskrevende å gjøre forsøk med reaksjonsblandingen ved isolering og identifisering av reduksjonsproduktene, og følgelig blir det ofte anvendt tilssparende prøver så som tynnsjiktskromatografi og høytrykk-væske-kromatografi.

Ved slutten av omsetningen foreligger α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklinproduktet i reaksjonsblandingen som saltsyre-addisjonssaltet. Med hensyn til isolering av α -6-deoksy-5-hydroksy-

tetracyklinet fra reaksjonsblandingen, foretrekkes det at blandingen blir filtrert og det aromatiske oppløsningsmiddel fjernet under redusert trykk. Det gjenværende polare oppløsningsmiddel blir så filtrert og behandlet med en mettet vandig oppløsning av sulfosalicylsyre. Den etterfølgende tilsetning av vann utfeller sulfosalicylsyresaltene av reduksjonsproduktene og også ethvert ureduert 6-metylentetracyklin. Ytterligere rensing blir utført ved omkrySTALLISERING fra metanol-vann.

Ved de foretrukne reaksjonsforhold for reduksjonen av 6-metylen-5-hydroksytetracyklin til α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin, blir ovennevnte tetracyklin, dikoboltoktakarbonyl og trifenyfosfin med et mol-forhold på 1,0/1,0/0,1 brakt i kontakt med salt-syre i et oppløsningsmiddel av benzen-dimetylacetamid eller benzen-dimetylformamid i en inert atmosfære av nitrogen eller argon ved en reaksjonstemperatur på 90-95°C.

Kjemien til tetracykliner og deres anvendelse som anti-biotiske stoffer ved blanding av forskjellige mikrobielle infeksjoner er vel kjent og dokumentert i utstrakt grad i medisinsk litteratur. Mye av bakgrunnen for disse midler, innbefattet α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin, og hvorledes de blir anvendt som terapeutiske midler, er omtalt av R.K. Blackwood, Encyclopedia of Chemical Technology, 20, 1-33, (1969). Målinger med hensyn til nærvær av α -isomeren og den mengde som er tilstede er derfor det eneste nødvendige for å bevise effekten ved fremgangsmåten.

De følgende eksempler er gitt for å belyse oppfinnelsen, og det er mulig med mange variasjoner av disse innen ånden og omfanget av oppfinnelsen.

EKSEMPEL 1

Til 5,5 mg (0,021 mmol) trifenyfosfin i 5 ml tørr benzen som befinner seg i en lukket tre-hals-kolbe under en nitrogenatmosfære, blir det via en sprøyte gjennom et gummi-diafragma som dekker en hals-åpning, satt 360 mg (1,05 mmol) dikoboltoktakarbonyl i 10 ml av samme oppløsningsmiddel. Etter røring i 30 minutter ved romtemperatur blir det sprøytet 100 mg (0,21 mmol) 6-metylen-5-hydroksytetracyklin-hydroklorid i 10 ml dimetylformamid inn i reaksjonskolben, og den resulterende oppløsning ble oppvarmet til 70°C i 18 timer.

En prøve av reaksjonsblandingen blir fjernet og kromato-

grafert på en silikagel-plate som på forhånd har blitt behandlet med en sprøytevæske av 0,005 n natriumacetat og 0,002 n etylendiamintetraeddiksyre justert til en pH-verdi på 6 med eddiksyre og deretter tørket ved 110°C natten over. Kromatograferingen blir utført i et oppstigende system av 95% tetrahydrofuran og blir utviklet med ammoniakk. α -deoksy-5-hydroksytetracyklin viser seg som en gul flekk under en 366 m μ ultrafiolett lampe. Resultatene viser et forhold mellom α -6-deoksy- og β -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin på 5 til 1.

Resten av reaksjonsblandingen blir filtrert og benzenen blir fjernet under redusert trykk. Den gjenværende grønne oppløsning blir filtrert og filtratet blir behandlet først med 2 ml av en 10%'s vandig oppløsning av sulfosalicylsyre og så med 6 ml vann. Den resulterende oppslemming blir etter røring i 10 minutter, filtrert og de faste stoffer blir vasket med vann og tørket.

De faste stoffer blir oppløst i en minimal mengde vann og blir anbrakt på en høytrykks-væske-kromatograferingskolonne pakket med en kvartær ammonium-substituert metakrylatpolymer belagt 1% på en porøsitet-bærer med regulert overflate (U.S. patentskrifter nr. 3.485.658 og nr. 3.505.785). Produktet blir eluert med en buffer av 0,005 n natriumacetat og 0,002 n etylendiamintetraeddiksyre justert til en pH-verdi på 5,8 med eddiksyre, under et trykk på 119 kg/cm². Et ultrafiolett observeringsapparat (254 m μ) ved kolonneutgangen måler tetracyklinet i eluatet. Ultrafiolett måling blir på sin side opptegnet med en Varian A-25 stift-måler. Målinger viser at utbyttet av α -6-deoksy- og β -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin er 35-40% hvorav 83% er den ønskede α -epimer og 17% er β -epimeren.

EKSEMPEL 2

Ved en lignende fremgangsmåte som i eksempel 1 blir 72 mg (0,21 mmol) dikoboltoktakarbonyl i 5 ml benzen satt til 5,5 mg (0,021 mmol) trifenylfosfin i 5 ml benzen under en nitrogenatmosfære, fulgt av 100 mg (0,21 mmol) 6-metylen-5-hydroksytetracyklin-hydroklorid i 10 ml dimetylformamid, og blandingen blir holdt under en nitrogen-atmosfære. Til den resulterende reaksjonsblanding blir det satt 1 ml benzen inneholdende 19,6 mg (0,21 mmol) svovelsyre, og blandingen blir oppvarmet til 70°C i 16 timer. Forsøk med høytrykk-væske-kromatografering av reaksjonsblandingen, utført som i eksempel 1, viser at reduksjonen tilveiebringer α -6-

146199

10

deoksy-5-hydroksytetracyklin.

EKSEMPEL 3

Vesentlig lignende resultater blir oppnådd når fosforsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre og salpetersyre blir anvendt i stedet for svovelsyre ved fremgangsmåten i eksempel 2.

EKSEMPEL 4

Til en tre-hals-kolbe fylt med argon-gass blir det satt 35 mg (0,13 mmol) trifenylfosfin i 0,5 ml benzen og 180 mg (0,52 mmol) dikoboltoktakarbonyl i 4,5 ml benzen, og den resulterende oppløsning blir hensatt til omrøring ved romtemperatur i 15 minutter. En oppløsning av 250 mg (0,52 mmol) 6-metylen-5-hydroksytetracyklin-hydroklorid i 2,5 ml dimetylacetamid blir tilsatt, fulgt av 0,6 ml av en 1 : 1 (vol./vol.) oppløsning av dimetylacetamid- 12 n saltsyre (3,4 mmol), og reaksjonsblandingen blir oppvarmet til 115°C i 4 timer.

Etter oppvarmingsperioden blir blandingen hensatt til avkjøling og blir filtrert. Filtratet blir inndampet under redusert trykk for å fjerne benzenen, og blir igjen filtrert. En oppløsning av 5,0 ml av en 10%'s vandig sulfosalicylsyre blir satt til filtratet, fulgt av 15 ml vann. Det utfelte sulfosalicylsyresalt blir filtrert og tørket, 445 mg (72% utbytte). Forsøk med høytrykk-væske-kromatografering på en prøve av saltene, i samsvar med eksempel 1, viser at produktet består av 75-80% α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin, 1-2% β -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin og 15-20% ureduert 6-metylen-5-hydroksytetracyklin.

Det ubearbeidede produkt blir omkrystallisert fra metanolvann og blir omdannet til hydroklorid-saltet ved tilsetning av en etanolvann-oppløsning inneholdende saltsyre. Det utfelte hydrokloridsalt blir ytterligere rensset med omkrystallisering fra etanol inneholdende en minimal mengde vann.

EKSEMPEL 5

Til 27,5 mg (0,104 mmol) trifenylfosfin i 5 ml benzen under en nitrogenatmosfære blir det satt 180 mg (0,52 mmol) dikoboltoktakarbonyl i 5 ml av det samme oppløsningsmiddel, 250 mg 6-metylen-5-hydroksytetracyklin -hydroklorid i 5 ml dimetylform-

amid og 18 mg (0,52 mmol) hydrogenklorid i 1 ml dimetylformamid, og den resulterende reaksjonsblanding blir oppvarmet ved 85°C i 3 timer. Høytrykk-væske-kromatografering viser at det ikke er noe gjenværende tetracyklin-utgangsmateriale og at reduksjonen er fullstendig.

Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur og blir opparbeidet som beskrevet i eksempel 1. Sulfosalicylsyre-saltene, 260 mg, består av 98% α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin. De ubearbeidede sulfosalicylsyresalter blir omdannet til hydrokloridsalter ved tilsetning av nevnte salter til etanol-vann inneholdende saltsyre. Ytterligere omkrystallisering fra metanol-vann tilveiebringer rent α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin-hydroklorid.

EKSEMPEL 6

Fremgangsmåten fra eksempel 5 blir gjentatt med unntak av at de angitte fosfiner blir anvendt i stedet for trifenyfosfin. Utbytende er av α -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin (α -doksy), β -6-deoksy-5-hydroksytetracyklin (β -doksy) og utgangsmaterialet 6-metylen-5-hydroksytetracyklin (metacyklin).

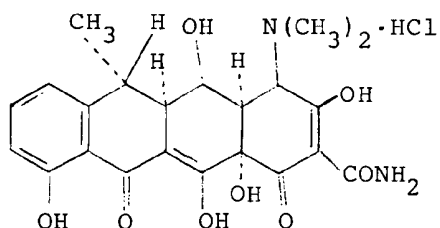
<u>Fosfin</u>	<u>% α-doksy</u>	<u>% β-doksy</u>	<u>% metacyklin</u>
$(C_6H_5)_3P$	19	~ 0,3	80
$(cykloC_6H_{11})_3P$	23	< 1	77
$(p-CH_3OC_6H_4)_3P$	26-55	0,5-3	42-74
$(p-FC_6H_4)_3P$	38	~ 0,6	61

EKSEMPEL 7

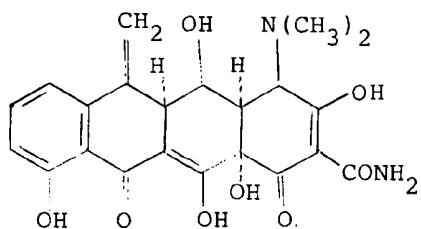
Ved å gå ut fra 27,5 mg (0,1 mmol) trifenyfosfin i 25 ml benzen, 342 mg (1 mmol) dikoboltoktakarbonyl i 10 ml benzen og 399 mg (1 mmol) 6-metylen-5-hydroksytetracyklin i 40 ml dimetylformamid inneholdende 54 mg (1,5 mmol) hydrogenklorid, blir fremgangsmåten fra eksempel 1 gjentatt for å gi α -deoksy-5-hydroksytetracyklin med sammenlignbare utbytter.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av α -6-deoksy-5-hydroksy-tetracyklin-hydroklorid med formelen



ved reduksjon av 6-metylen-5-hydroksy-tetracyklin med formelen



eller hydrokloridsaltet derav i nærvær av en katalysator, k a r a k t e r i s e r t v e d at 6-metylen-5-hydroksy-tetracyklin eller hydrokloridsaltet blir bragt i kontakt med dikoboltoktakarbonyl, trifenylfosfin og mineralsyre med et molforhold 6-metylen-5-hydroksytetracyklin/dikoboltoktakarbonyl/trifenylfosfin/mineralsyre på 1,0/1,0/0,1-0,2/1,5-3,5 i et oppløsningsmiddel for reaktantene og under en inert atmosfære ved reaksjonstemperatur på 80-115°C.

2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som mineralsyre anvendes saltsyre.

3. Fremgangsmåte i henhold til hvilke som helst av kravene 1 og 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes et forhold på 1,0/1,0/0,1-0,2/1,5-2.

4. Fremgangsmåte i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjonstemperaturen holdes mellom 90 og 95°C.

5. Fremgangsmåte i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 4, karakterisert ved at det anvendes et molforhold på 1,0/1,0/0,1/1,5.

6. Fremgangsmåte i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 5, karakterisert ved at det som oppløsningsmiddel anvendes benzen-dimetylformamid eller benzen-dimetylacetamid.