

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

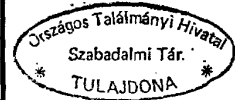
A bejelentés napja: (22) 83. 09. 02.

(21) 3061/83

A közzététel napja: (41) (42) 1985. 07. 29.

Megjelent: (45) 1988. 04. 29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 C 103/19



Feltaláló(k): (72)

LUGOSI György, vegyészmérnök, 45%, Göd, HIMA Istvánné, 25%,
BAKONYI Mária, 15%, SZŐKE Sándor, 15%, vegyészmérnökök,
Budapest

Szabadalmaz: (73)

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára
Rt., Budapest

(54)

ELJÁRÁS 6-DEMETIL-6-DEZOXI-6-METILÉN-5-OXITETRACIKLIN ÉS 11A-KLÓR-SZÁRMAZÉKÁNAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás 6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetra-
ciklin és 11a-klór-származéká-
nak előállítására 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-
6,12-hemiketál dehidratálásával, oly módon, hogy
11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketált
vagy savsót klórszulfonsav és hangyasav reagálta-
tásával képezett dehidratáló eleggyel kezeljük és a
keletkező 11a-klór-6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-
oxitetra-
ciklin savsót kinyerjük és/vagy redukáló
szerekkel reagáltatva dehalogénizzuk.

Találmányunk tárgya eljárás 6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin és 11a-klór származékának előállítására, mely szerint 11a-klór-5-tetraciklin-6,12-hemiketált vagy savsót hangyasav és klórszulfonsav reagáltatásával nyert dehidratáló eleggyel kezeljük és a keletkező 11a-klór-6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin savsót kinyerjük vagy redukáló szerekkel reagáltatva dehalogénezük.

11a-klór-6-metilén-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin értékes közbenső termék tetraciklin vázas antibiotikumok előállításában, a 6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin sósavas sója ismert antibiotikum, nemzetközi neve Metacyclin. Ezeknek a vegyületeknek általánosan használt előállítási módszere szerint 11a-halo-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketáltból dehidratálással a 11a-halo-6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklint állítják elő, melyet általában savsóként különítenek el, majd dehalogénezéssel nyerik a 6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklint, melyet bázisként, vagy savsói formájában nyernek ki. Az eljárás kulcslépése a dehidratálási reakció, melynek végrehajtására az irodalom több módszert ismertet. Legelterjedtebben vízmentes hidrogénfluoridot használnak vízelvonószerként, mert kiváló termeléssel és minőséggel eredményezi a dehidratált terméket. Ez a módszer megismerhető például a 2 984 686 és 3 200 149 számú amerikai egyesült államokbeli, az 1 283 834 és 21 31 944 számú német szövetségi köztársaságbeli, a 995 032 számú angliai és a 150 507 számú magyar szabadalmi leírásokból. A módszer előnyei mellett súlyos hátrányt jelent a hidrogénfluorid erős mérgező, maró hatása, továbbá fémekre, üvegre és zománcos felületekre is kifejtett korrózió hatása. 19,5 °C-on forró folyadék, tehát szobahőfokon gyorsan gáz halmazállapotúvá válik, a levegő nedvességével ködszerű, maró keverék keletkezik, sőt a levegővel robbanó elegyet képez. Súlyos marásos sérüléseket okoz a szemben, a bőrfelületen, nyálkahártyákon, tüdőben, rendkívül erős fájdalomérzéssel. MAK-értéke mindössze 0,5 mg/m³, gyakorlatilag a cianhidrogén szintjén van. Veszélyessége miatt igen szigorú biztonságtechnikai előírások szabályozzák szállítását, tárolását és felhasználását, ezáltal jelentősen növekszenek a beruházási költségek.

Mindezek miatt a hidrogénfluorid alkalmazását igyekeznek elkerülni. Egyéb dehidratáló savakat, vagy savszármazékokat például 90–95%-os kénsavat, 80–85%-os foszforsavat, 60–70%-os perklórsavat, tionilkloridot, klórszulfonsavat, alkoholos sósavat, szerves sav és alkilszulfonsav elegyét használnak a 150 507, a 168 392, a 175 213 számú magyar, az 1 283 834, a 20 37 292, a 21 31 944, a 25 33 741 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmak.

Ezek az eljárások általánosságban úgy jellemezhetők, hogy nem érik el a hidrogénfluoridos eljárás hozamát és a termék minősége is gyengébb. Ezért sokszor a leírások kitermelési adatokat nem adnak meg.

Részletesebb ismertetést és elemzést kíván a 168 392 és a 175 213 számú magyar szabadalom. A 168 392 számú szabadalmi leírás a dehidratálást

klórszulfonsavval vagy kénsavval végzi nitrovegyületek jelenlétében. A közölt kitermelési adatok nyers minőségű termékben 90% körül mozognak. A nyers termékek nem kellő tisztaságát bizonyítja, hogy 11a-klór-metaciklin-tozilátként 80%-os a kitermelés és ennek olvadáspontja is erősen elhúzódozó (180–220 °C). Hátránya az eljárásnak a nitrált oldószeres használata is, melyek egészségügyi és biztonságtechnikai szempontból is veszélyesek. Körülmenyessé teszik a termékek kinyerését is, mivel a nitrált oldószeres reakcióelegyből éteres kicsapást kell alkalmazni. Ezáltal újabb biztonságtechnikai és gazdaságossági problémák adódnak és külön feladatot jelent a keletkező nitrált oldószer-éter-sav keverék oldatok feldolgozása.

A 175 213 számú magyar szabadalmi leírás lenyegében hasonló nehézségeket mutat. Tionilklorid használata esetén a feldolgozás éteres kicsapást igényel, a 11a-klór-metaciklin-tozilát termelések 65–81% között mozognak. További hátrányként a reakcióban sósav mellett kéndioxid gáz is keletkezik melléktermékként. A kénsavas dehidratálás kitermelése pedig csupán 58%. Ezeknek az eljárásoknak hátránya az is, hogy a keletkezett termékekben általában kis mennyiségben olyan idegen szennyező anyagok jelentkeznek, melyek a hidrogénfluoridos módszer termékeiben nem lépnek fel, tisztításuk ezért nehezekebb, költségesebb. Összefoglalóan tehát megállapítható, hogy a sokféle eljárás egyike sem tudott egyenértékű versenytársa lenni a hidrogénfluoridos eljárásnak.

Azt találtuk, hogy hangyasav és klórszulfonsav reagáltatásával 0 °C alatt sósav kilépés mellett olyan, feltehetően a hangyasav és kénsav vegyes anhidridjét tartalmazó dehidratáló elegy képződik, mely kiválóan alkalmas a 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál dehidratálására és kitűnő termeléssel és minőségben eredményezi a dehidratált termékeket. A reakció levezetése egyszerű, a termékek kinyerésére a módszereket többféleképpen megválaszthatjuk.

A hangyasav és klórszulfonsav reakcióját 0 és 20 °C között hajtjuk végre. Magasabb hőfokon bomlás indul meg, alacsonyabb hőfok alkalmazása szükségtelen.

A dehidratálási reakciót célszerűen 30 °C és –20 °C között hajtjuk végre. Alacsonyabb hőmérséklet alkalmazása nem mutat előnyt, magasabb hőfokon bomlás lép fel, a termékek színeződnek.

Előnyös tulajdonsága a hangyasavnak, hogy feleslegben alkalmazva kitűnő közeget jelent a reakció számára, oldószerként is szerepel.

A reakcióban hígítószerként indifferens oldószerket, célszerűen klórozott oldószerket is alkalmazhatunk.

A dehidratáló elegy előállítását akár a 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál beadagolása előtt, akár annak jelenlétében végezhetjük.

A dehalogénezésre az irodalomból többféle módszer ismerhető meg. Példaként említjük a 2 984 686, a 3 200 149 számú amerikai egyesült államokbeli, a 995 032 számú angol, a 169 605 számú magyar és a 820 475 számú belga szabadalmi leírások által közölt módszereket: Zn-poros redukció, katalitikus hidrogénezés, vagy vegyszeres redukció,

például nátriumhidroszulfittal vagy trifenilfoszfinnel.

Azt találtuk, hogy a dehidratálási reakcióban olyan reakcióelegyet nyerünk, mely közbenső termékek elkülönítése nélkül is alkalmas a dehalogénezési reakció levezetésére és ezt követően a dehalogénezett termék kellő tisztaságban való kinyerésére.

Eljárásunk további részletei a példákban találhatók.

1. példa

100 ml hangyasav és 100 ml diklórmetán elegyét -10°C -ra hűtjük, majd belecsepegtetünk 27 ml klórszulfonsavat. Sósavfejlődés észlelhető. Ezután keverés és hűtés mellett beleszórunk kb. 10–15 perc alatt 54,8 g (0,1 mól) 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál. $3\text{H}_2\text{O}$ -t. Oldat keletkezik, melyet 1 órán át -10°C -on keverünk, majd 8 órán át szobahőfokon. A reakcióelegy két fázisra különül. Elválasztás után az alsó olajos fázist 3×80 ml diklórmetánnal kikeverjük és elválasztjuk. Az alsó olajos fázist 500 ml izopropanolban oldjuk és hozzáadunk 75 g p-toluol-szulfonsavat és 30 percig forraljuk. Rövidesen kristálykiválás indul meg. Lehűtve 2 órán át kristályosítjuk 0°C -on, majd a kristálykását lenuccsoljuk, 2×50 ml acetonnal mosuk, szárítjuk. Termelés 61 g 11a-klór-6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin tozilat.

Kitermelés 94%.

Op.: $188-189^{\circ}\text{C}$ (b).

Cl%: 5,40% (elm.: 5,46).

$\text{H}_2\text{O} < 1\%$

IR spektrum:

jellemző sáv jelenik meg 1780^{-1} -en, mely bizonyítja a $\text{C}-\text{C}$ szerkezet kialakulását, a dehidratá-



lás megtörténtét.

2. példa

54,8 g (0,1 mól) 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál. $3\text{H}_2\text{O}$ -t feloldunk 100 ml diklórmetán és 100 ml hangyasav elegyében. Keverés és hűtés közben -10°C -on kb. 10 perc alatt hozzácsepegtetjük 30 ml klórszulfonsav 100 ml diklórmetánnal készített oldatát, majd 1 órán át -10°C -on, majd 8 órán át szobahőfokon keverjük. A reakcióelegy két fázisra különül. Elválasztás után az alsó olajos fázist 3×80 ml diklórmetánnal kikeverjük és elválasztjuk. Az olajos fázist 500 ml izopropanolban oldjuk és hozzáadunk 75 g p-toluol-szulfonsavat és 30 percig forraljuk. Rövidesen kristálykiválás indul meg. Lehűtve 2 órán át kristályosítjuk 0°C -on, majd a kristálykását lenuccsoljuk, 2×50 ml acetonnal mosuk, szárítjuk. Termelés 61,6 g 11a-klór-6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin tozilat. Kitermelés 95%.

3. példa

80 ml diklórmetán és 7,2 ml (0,19 mól) hangyasav elegyét -10°C -ra hűtjük le és hozzácsepegtetünk 12,7 ml (0,19 mól) klórszulfonsavat, majd ebbe az oldatba -10°C -on beszórunk 22 g (0,04 mól) 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál. $3\text{H}_2\text{O}$ -t. Nehezen keverhető ragacsos heterogén reakcióelegyet kapunk. 1 órán át 0°C -on, majd 24 órán át szobahőfokon keverjük. Ezután a folyékony részt leöntjük, a ragacsos masszát felvesszük 200 ml izopropanolban, hozzáadunk 30 g p-toluol-szulfonsavat és 30 percig forraljuk, majd lehűtve kristályosítjuk. Termelés 22 g 11a-klór-6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin tozilat. Kitermelés 85%.

4. példa

53 g (0,1 mól) 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál. $2\text{H}_2\text{O}$ -t feloldunk 100 ml diklórmetán és 100 ml hangyasav elegyében és keverés közben -10°C -on belecsepegtetünk 10–15 perc alatt 19,8 ml klórszulfonsav és 100 ml diklórmetán oldatát. 1 órán át -10°C -on keverjük, majd szobahőfokon 8 órán át. A két fázisra különült reakcióelegyet elválasztjuk, az olajos fázist 3×80 ml diklórmetánnal kikeverjük és elválasztjuk. Az olajos fázist felvesszük 26,2 g trifenilfoszfin és 200 ml metanol oldatában és felforraljuk, majd hozzáadunk 120 ml conc. sósavat. Lehűtve kristályosítjuk, a kristálykását nuccsoljuk, acetonnal mossuk és szárítjuk.

Termelés 42 g 6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin sósavsó. Kitermelés 88%.

Vékonyrétegekromatográfiás vizsgálattal egységes, idegen szennyezés $< 1\%$.

E_{490}^1 cm: 0,035

E_{349}^1 cm: 0,310

Biológiai egységyszám: 977 E/mg.

IR spektrum standard-al azonos.

5. példa

5,3 g (0,01 mól) 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál. $2\text{H}_2\text{O}$ -t feloldunk 10 ml diklórmetán és 10 ml hangyasav elegyében és -10°C -on hozzácsepegtetjük 2 mól klórszulfonsav és 10 ml diklórmetán oldatát. 1 órán át -10°C -on, 5 órán át szobahőfokon reagáltatjuk, a két fázist elválasztjuk 2×10 ml diklórmetánnal, az olajos fázist kikeverjük, elválasztjuk. Az olajos részt vákuumban oldószermentesítjük, majd felvesszük 20 ml metanol és 10 ml cc. sósav oldatában és hozzáadunk 5,4 g szulfoszalicilsavat és 1 g Zn-port. $35-40^{\circ}\text{C}$ -on keverjük 5 órán át, majd bejégelve kristályosítjuk.

Termelés 5 g 6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin szulfoszalicilat.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás 6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin és 11a-klór-származékának savsói előállítására 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál dehidratálásával és kívánt esetben redukáló szerekkel való dehalogénezésével, *azzal jellemezve*, hogy 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketált vagy savsóit klórszulfonsav és hangyasav reagáltatásával képezett dehidratáló eleggyel kezeljük, és kívánt esetben a keletkező 11a-klór-6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxitetraciklin savsóit kinyerjük, vagy a 11a-klór-származékot ismert módon dehalogénezzük és a terméket kívánt esetben kinyerjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a klórszulfonsav és hangyasav reakcióját 0 és -20°C között hajtjuk végre.

3. Az 1. és 2. igénypontok szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a dehidratáló elegyet közvetlenül a reakcióelegyben állítjuk elő.

4. Az 1-3. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a dehidratálási reakciót -20 és $+30^{\circ}\text{C}$ között hajtjuk végre.

5. Az 1-4. igénypontok szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a hangyasavat feleslegben véve oldószerként is alkalmazzuk.

6. Az 1-5. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a dehidratálási lépést hígítószerként inaktív oldószer, célszerűen klórozott oldószer jelenlétében játszhatjuk le.

7. Az 1-6. igénypontok szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a 11a-klór-5-hidroxi-6,12-hemiketál vagy savsóiból kiinduló reakció-sort a kívánt termékig közbenső termékek elkülönítése nélkül egy folyamatban vezetjük le.

Ábra nélkül

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877699/09)
88-0645 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató