



89 FEB 1954
PATENTE DE INVENCION
=====

Case Nº R-54792

350,345

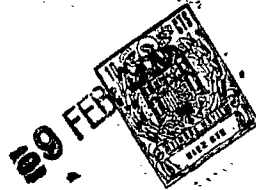
Memoria Descriptiva
sobre:

"Procedimiento para producir α -6-deoxitetraciclinas"

Solicitante: CHAS. PFIZER & CO., INC.,
entidad norteamericana, residente en
235 East 42nd Street, New York City,
Estado de New York, EE. UU. de A.

Resumen de la memoria

Al obtener α - y β -6 de óxitetraci-
clinas por hidrogenación catalítica de 6-de-oxi-6-
demetil-6-metilentetraciclinas y sus derivados
5. lla-cloro o las sales de estos compuestos, se ob-



-2-

tiene una elevada relación de α -isómero a β -isómero en el producto de reacción, cuando se debilita el catalizador de hidrogenación de metal noble.

5. Referencia a una solicitud relacionada

Esta solicitud es una continuación parcial de la solicitud pendiente nº de serie 615.317 fechada en 13 de febrero de 1.967.

Campo de este invento

10. Este invento se refiere a un procedimiento nuevo y perfeccionado para la obtención de α -6 deoxitetraciclinas. Más especialmente, el proceso de este invento se basa en el descubrimiento de sistemas catalizadores que inesperadamente dan como resultado la producción de una relación elevada de α -6-deoxitetraciclina a α -6-deoxitetraciclina producto, después de hidrogenar catalíticamente una 6-deoxi-6-demetil-6-metilentetraciclinas.
- 15.

20. La patente norteamericana nº 3.200.149 describe y reivindica, inter alia, un nuevo grupo de compuestos de tetraciclina denominados en general α -6-deoxitetraciclinas. La designación "6-epi" y " α " se usan intercambiablemente en este caso para referirse a orientaciones espaciales idénticas del 6-metil sustituyente. La patente norteamericana nº 3.165.531, utiliza la designación "6-epi" en el mismo sentido que se utiliza en la patente norteamericana 3.200.149 y usa apropiadamente "6-deoxitetraciclinas" al referirse a los isómeros conocidos de la técnica anterior.
- 25.
30. Los últimos compuestos se han designado ya, precisa-



mente, en la Literatura Científica como β -6-deoxitetraciclina y esta memoria usa la terminología " α " y " β " en el mismo contexto.

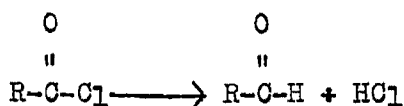
- El procedimiento de la patente norteamericana nº 3.200.149, para producir α -6-deoxitetraciclina, implica la hidrogenación catalítica de metal noble de una 6-deoxi-6-demetil-6-metilentetraciclina para producir una mezcla que contenga las correspondientes α -6-deoxitetraciclina y β -6-deoxitetraciclina. Esta mezcla de reacción se separa a continuación para obtener el α -isómero deseado. En las condiciones de trabajo preferidas, este proceso puede en general producir hasta una mezcla 1:1 de α - a β -isómero. En vista del hecho de que los α -isómeros, especialmente α -6-deoxi-5-oxitetraciclina, son de un orden de actividad superior a los β -isómeros correspondientes, una mejora elevada en la relación α - a β -isómero, sin reducción apreciable en la producción de la mezcla de isómeros, es de importancia capital.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Resumen del invento

- Este invento se basa en el descubrimiento de que es posible obtener una mejora apreciable en la relación α - a β - isómero, así como un rendimiento superior de la mezcla de isómero, si el catalizador de metal noble empleado se empobrece, antes de la hidrogenación con una cantidad apropiada de un veneno o debilitador elegido entre sulfuro de quinolina, monóxido de carbono, tiourea, tetrametil-tiourea, 7,8-benzoquinolina-azufre, 1,3-di-n-butil-2-
- 25.
- 30.



- tiourea, N,N-di-terc. butil-2-tiourea, xantato de potasio etilo, 1-fenil-3-di-(2-hidroxietyl)-2-tiourea, 1-fenil-3-(2-hidroxietyl)-2-tiourea, 1-fenil-2-tiourea, 1-etyl-1-(1-naftil)-2-tiourea, 1-p-hidroxi-fenil-2-tiourea, ácido beta-isotioureddo-propiónico;
5. 2-imidazolidinationa, isoquinolina-azufre, quinaidina-azufre, 4-metilquinolina-azufre, 1,3-dietil-2-tiourea, N,N-dietil-2-tiourea, disulfuro de carbono, 2-mercaptopiridina y L-cistina. La quinolina-azufre mencionada
10. también como quinolina-S se reconocerá por los peritos en la materia como debilitador de catalizador a menudo usado en las reacciones de Rosenmund que implican la hidrogenación catalítica de un cloruro de ácido para producir el aldehido correspondiente. En la
15. reducción Rosenmund, el propósito de la quinolina-azufre, es inactivar el catalizador en el grado necesario para obtener la reacción siguiente:



- Sim producción simultánea de R-CH₂-OH. Así, el agente debilitador o empobrecedor no inhibe seriamente
20. la reducción deseada del cloruro de ácido elevada-mente reactivo pero impide efectivamente la hidrogenación del aldehido producto deseado al alcohol correspondiente.

- Aunque los peritos en la materia podrían
25. predecir que la quinolina-azufre tendría la capacidad de controlar el grado de hidrogenación de un com-



- puesto tal como la 11 α -cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina, por ser el sustituyente 11 α -cloro más susceptible a la hidrogenación que el sustituyente 6-metileno, se obtiene un resultado completamente distinto, de acuerdo con el proceso de este invento, o sea, la reacción continúa a través de la reducción de un doble enlace, después de lo cual la relación de α - a β - isómero se comprueba que es evidentemente más elevado que la relación normal obtenida sin catalizador empobrecido. Además, se suprimen las reacciones secundarias y la degradación, con un aumento en la producción total de la mezcla de isómero. Análogamente, se ha encontrado que no todos los venenos de catalizador de metal noble proporciona, el resultado deseado. Las soluciones de sales metálicas, trialkilfosfitos y etileno, por ejemplo, no son útiles en este invento. De los venenos útiles, se prefieren: quinolina-azufre, monóxido de carbono, 1-fenil-3-(2-hidroxietyl)-2-tiourea, 7,8-benzoquinolina-azufre y tiourea.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Descripción detallada del invento

- Como antes se indicó la quinolina-azufre es un agente debilitador o empobrecedor bien conocido. Un método típico de preparación de la misma, se incluye en el ejemplo 1 siguiente, que, adicionalmente aclara la preparación de una variación fraccionada de la misma. La quinaldina-azufre, la 7,8-benzoquinolina-azufre, la 4-metilquinolina-azufre y la isoquinolina-azufre, se preparan de modo análogo a la quinolina-azufre. Los venenos o empobrecedores restan-
- 25.
- 30.

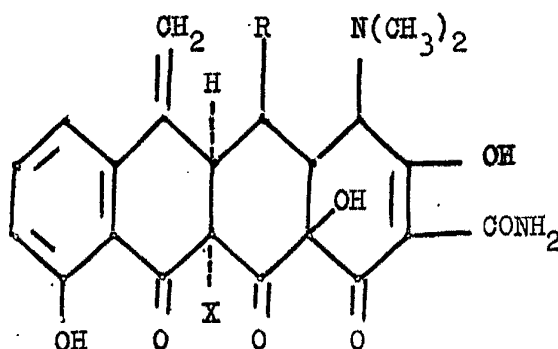


6 - -7-

tes, son también compuestos orgánicos conocidos disponibles o que se preparan fácilmente por métodos conocidos.

5. El catalizador de metal noble, empobrecido, de este invento, para obtener los resultados óptimos, ha de calibrarse cuidadosamente en las condiciones de funcionamiento del proceso de hidrogenación. Aunque la cantidad de catalizador de metal noble empleada puede corresponder a la utilizada en la técnica anterior según el procedimiento de la patente norteamericana nº 3.200.149 y, por tanto, no es verdaderamente taxativa, la relación óptima de veneno o empobrecido a catalizador ha de determinarse para conseguir la relación más elevada de α - a β -isómero con un aumento simultáneo en la producción de mezcla isómera.
10. El procedimiento para determinar relaciones aproximadas de veneno a catalizador, a fin de fomentar una relación mejorada de la relación de α - a β - isómero, se describe a continuación después de una descripción
15. de las otras condiciones del proceso, y se aclara por completo mediante ejemplos.
- 20.

25. De acuerdo con el procedimiento de este invento, los compuestos de tetraciclina empleados como materiales de partida, se eligen del grupo constituido por



sales de adición de los mismos y complejos de sales metálicas polivalentes de aquellos, en la que R se elige del grupo constituido por hidrógeno e hidroxilo, y X se elige del grupo constituido por hidrógeno y cloro.

5.

El material tetraciclina de partida, elegido, se disuelve o suspende en un medio disolvente de reacción, inerte, en presencia de una cantidad catalítica de catalizador de metal noble empobrecido, y se pone en contacto con hidrógeno a una temperatura y una presión adecuadas, hasta que se presente la reducción del grupo 6-metileno. A continuación los α - β - isómeros pueden recuperarse por procedimientos convencionales e implican la eliminación catalítica y la recuperación del medio disolvente. Esta mezcla puede someterse a continuación al procedimiento cromatográfico o a otros, para separarla en los componentes isómeros. Un método típico de separación se incluye en los ejemplos siguientes.

10.

15.

La expresión "medio disolvente inerte para la reacción" se refiere a cualquier medio que sea un disolvente o agente de suspensión adecuado para la

20.



- tetraciclina en reacción, sea estable en las condiciones de hidrogenación y no obstaculice la efectividad del catalizador o actúe con el antibiótico. Son generalmente adecuados los disolventes orgánicos polares, que incluyen los enumerados en la patente norteamericana nº 3.200.149. Como ocurre en el procedimiento de la patente, no son deseables los medios básicos dado que tienden a fomentar la descomposición, y a reducir la producción de producto deseado.
- 5.
10. Se consiguen resultados excelentes en una variedad, muy amplia de medios de reacción que incluyen metanol, acetona, metiletilcetona, dioxano, formamida, alquil- y dialquilformamida de 1 á 4 átomos de carbono en cada grupo alquilo, N-metilacetamina, N,N-dimetilacetamida, N-metil, N-acetilformamida, N,N-dietilacetoacetamida, pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona,
15. metil 1-metil-2-pirrolidona-4-carboxilato, etilenglicol, propilen glicol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, acetonitrilo, tetrametilúrea, tetrahidrofurano y
20. gamma butirrolactona. Es evidente que pueden emplearse también mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferidos para la reacción incluyen N-metilformamida, N-metilacetamida, metil 1-metil-2-pirrolidona-4-carboxilato, y tetrametilúrea, y se prefieren especialmente la acetona, la N,N-dimetilacetamida,
25. la N,N-dimetilformamida y la N-metil-2-pirrolidona. Adicionalmente dichos disolventes proporcionan a menudo mejores resultados cuando contienen de 20 a 80% en volumen de agua.
30. Las virtudes especiales de los disolventes



anteriores incluyen las siguientes:

5. 1 - Los catalizadores de metal noble incluso antes de empobrecerse, permanecen relativamente estables en estos medios, mientras que es conveniente introducir el veneno o empobrecedor pronto cuando se emplea un disolvente tal como el metanol, para evitar la posibilidad de la degradación del catalizador.
10. 2 - Es bien sabido, en la técnica de la catalisis, que lotes distintos del mismo catalizador presentan resultados variables en la función a que se destinan. Los medios enumerados, sin embargo, se ha comprobado que proporcionan rendimientos de productos consistentemente elevados, incluso con las llamadas partidas de catalizador inferior.
15. 3 - La solubilidad mejorada, proporcionada por muchos de estos medios permite a menudo el empleo de concentraciones de sustrato especialmente elevadas, hasta un 30% en peso, y superiores.
20. 4 - Estos medios proporcionan resultados óptimos a relaciones en peso relativamente reducidas de catalizador a sustrato, a menudo a relaciones de 1:2 aproximadamente e inferiores.
25. 5 - Con estos medios se consigue rendimientos especialmente elevados de α -isómero.
30. Como en otras hidrogenaciones de antibióticos de tetraciclina, la temperatura no es una condición especialmente crítica mientras sea suficientemente elevada para fomentar las proporciones adecuadas de reacción y no se eleva tanto que de origen a



-11-

la formación de subproductos indeseados. En general, se prefiere las temperaturas de 0 a 60°C aproximadamente. Dentro de estos límites se prefiere de modo especial una temperatura de 20 a 40°C aproximadamente.

5.

Los catalizadores de metal noble empleados en este invento, incluyen platino, paladio, rodio y rutenio bien del tipo soportado o bien del no soportado, así como los compuestos catalíticos conocidos

10.

de los mismos tales como óxidos, cloruros, etc. Constituyen ejemplos de soportes catalíticos adecuados, el carbón, la sílice, la alúmina y el sulfato bórico. Los ejemplos de catalizadores preferidos, son

15.

5% de paladio sobre carbón, 5% de paladio sobre sulfato bórico, 5% de paladio sobre alúmina, 5% de paladio sobre carbonato bórico, 5% de rodio sobre carbón y 5% de rodio sobre alúmina. La expresión

20.

"cantidad catalítica" se utiliza en esta memoria de modo bien conocido por los peritos en la materia de las hidrogenaciones conocidas de tetraciclina, y las cantidades clásicas se indican en los ejemplos que

25.

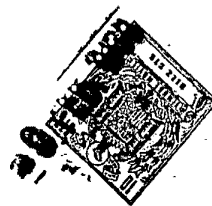
aparezcan a continuación. Los resultados mejores se logran corrientemente con 0,1 a 2 partes en peso de catalizador sobre la base de material seco, por parte de sustrato, aunque pueden emplearse con éxito relaciones superiores o inferiores. Básicamente, puede usarse un peso igual de catalizador y compuesto de tetraciclina.

30.

La presión empleada durante la hidrogenación puede variar desde inferior a la atmosférica has-



- ta 140 kg/cm², o incluso superior si se dispone de equipo adecuado. Las presiones subatmosféricas hasta 100 mm de mercurio o incluso inferiores, pueden emplearse con éxito, pero para la velocidad y conveniencia, las presiones de hidrógeno de una atmósfera o superiores se utilizan corrientemente. En general, las presiones que varían hasta alrededor de 4,9 kg/cm² son bastante adecuadas ya que fomentan la hidrogenación dentro de un tiempo razonable.
- 5.
10. La extensión de la debilitación del catalizador elegido, para obtener resultados óptimos en condiciones de reacción especificadas, puede determinarse fácilmente por sencilla experimentación como se indica en los ejemplos que figuran a continuación.
15. Si el grado de empobrecimiento es demasiado reducido, no se obtiene la mejora apreciable en la relación entre α - β -isómeros. Por el contrario, si el grado de empobrecimiento es demasiado elevado, disminuye la capacidad para reducir el doble enlace, con el efecto adverso y simultáneo de la producción de isómeros mezclados y de α -isómero recuperado. Si la tetraciclina escogida como reactivo incluye un sustituyente 11a-cloro, es conveniente, en ensayos experimentales, aumentar gradualmente la relación de empobrecedor a catalizador de metal noble, hasta alcanzar el punto en que parte del compuesto 11a-desclorado correspondiente sobreviva primero en el producto de la reacción final. Cuando esto ocurre, la relación de empobrecedor o debilitador a catalizador se reduce ligeramente para evitar la presencia de
- 20.
- 25.
- 30.



este concepto en el producto final de reacción. En este punto, existe una relación preferida u óptima de debilitador a catalizador que proporciona relaciones excelentes entre los α - β -isómeros, sin producción exagerada del producto mezclado.

5. Cuando el material elegido de partida no incluye sustituyente 11a-cloro, el medio más conveniente para determinar la relación óptima empobrecedor/catalizador, es análogo al que acaba de describirse. La relación de empobrecedor a metal noble aumenta gradualmente hasta que el compuesto de partida 6-metilentetraciclina sin reducir, aparece primero en la mezcla de reacción final. Al ocurrir esto, la relación de empobrecedor a catalizador se reduce ligeramente para resultados óptimos.

10. Los compuestos de tetraciclina a reducir pueden tener la forma anfótera o en forma de complejos de sales metálicas polivalentes, o farmacéuticamente aceptable o inaceptable al estado de sales de adición de los compuestos. Entre las sales farmacéuticamente aceptables figuran las de ácidos minerales que incluyen clorhídrico, iodhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico.

15. Están también incluidas las sales de ácidos orgánicos tales como tartárico, acético, cítrico, málico, benzoico, glicólico, glucónico, gulónico, succínico, arilsulfónico, por ejemplo p-toluenosulfónico, ácidos sulfosalicílicos, y análogos. Las sales de adición farmacéuticamente inaceptables, incluyen las de

20. ácido fluorhídrico y perclórico.

25.

30.



La α -6-deoxi-5-oxitetraclina, y la -6-deoxitetraclina, productos, pueden recuperarse como compuestos anfóteros o como sales de cualquiera de los ácidos antes descritos por métodos familiares a los peritos en la materia.

5.

La descripción anterior de este invento y los ejemplos siguientes del mismo tienen por objeto aclararlo y de ningún modo limitar su alcance, indicado en las reivindicaciones.

10.

EJEMPLO 1 -

Preparación de Quinolina-Azufre.-

15.

Durante cinco horas y a una temperatura de 220-230°C, se sometieron a reflujo 30 g de quinolina sintética, punto de ebullición (p.e.) 105-107°C a 11 mm de Hg y 5 g de azufre sublimado, y el producto resultante se enfrió en un baño de hielo. A esto se añadieron 350 cc de xileno seco destilado. Después de reposar 1/2 hora, la mezcla se filtró por gravedad. El filtrado resultante se denomina a continuación "empobrecedor N", designación abreviada para la "quinolina normal-azufre". En los casos en que el empobrecedor N depositaba una pequeña cantidad de precipitado en el reposo, se empleaba la solución clara superior,

20.

25.

Podía aislarse un material cristalino de la quinolina-azufre preparada, antes de la adición del xileno, por filtración directa o por adición de metanol seguida por filtración. Mientras este empobrecedor cristalino mejora también la relación de α - a β -isómero, los rendimientos de

30.



-15-

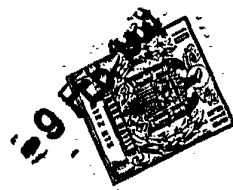
mezcla isómera son inferiores a los conseguidos con el empobrecedor N.

5. El producto quinolina-azufre antes descrito, con anterioridad a la adición de xileno, se dividió también con 100 cc de metanol y se agitó durante una noche. Esta mezcla se filtró y el sólido recuperado se lavó con metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y diluyeron a 140 cc por metanol. Esta solución se usó también como empobrecedor en algunos experimentos indicados a continuación y en este caso se llama "empobrecedor F", abreviatura para "empobrecedor fraccionado".

10.

EJEMPLOS 2 a 15 -

15. Salvo indicaciones en contrario, los ejemplos 2 a 15 se realizaron de acuerdo con el procedimiento siguiente. A 200 cc de metanol en un agitador Parr, se añadió la cantidad indicada de empobrecedor. A esto se agregaron 2 g de paladio sobre carbón vegetal, al 5% con un 50% de agua de humedad (el 50% volátil por ensayo). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se agregó 1 g de p-tolueno-sulfonato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina. Después de otros tres minutos de agitación, la mezcla se hidrogenó durante una hora a la presión de 2,8 kg/cm². Después de la hidrogenación, la mezcla de reacción se filtró y la torta de catalizador se lavó 5 veces con porciones de 50 cc de metanol. El filtrado y los lavados se combinaron, se concentraron y luego se diluyeron a 100 cc en un frasco volumétrico para ensayo.
- 20.
- 25.
- 30.



5. La obtención de α -6-deoxi-5-oxitetraciclina se determinó por ensayo cuantitativo al papel con una exactitud de alrededor de $\pm 1,4\%$. Así, cuando la tabulación siguiente se refiere a un rendimiento de α -isómero de 43%, el rendimiento real está comprendido entre 41,6 y 44,4% sobre la base del compuesto de tetraciclina cargado.

10. El rendimiento en β -isómero correspondiente se determinó por ensayo visual al papel. Cuando el porcentaje indicado de rendimiento de β -isómero es del orden de 12-18%, este método de determinación tiene una exactitud de alrededor de $\pm 15-20\%$. Así, cuando el rendimiento de β -isómero se cifra como 15%, el rendimiento real está comprendido entre 12 y 18%. A rendimientos en β -isómero menores en las tablas, por ejemplo de 4 a 7%, este método de determinación tiene una exactitud de alrededor de $\pm 30\%$. Por ejemplo cuando el rendimiento en β -isómero indicado es de 4,5%, el rendimiento real en β -isómero está comprendido entre 3 y 6%.

15. En los ejemplos 6 a 11 en los que se indica "catalizador empobrecido y luego lavado" se empleó el procedimiento siguiente: se empobreció la cantidad indicada de paladio sobre carbón vegetal al 5% con 50% de agua de humedad, con la cantidad especificada de empobrecedor y luego se lavó con porciones de 25 cc de metanol acuoso al 50%. El exceso de disolvente se eliminó del catalizador, y este, todavía húmedo, se depositó en los 200 cc de metanol del agitador Parr. El sustrato (1 g) se añadió y el

20.

25.

30.



experimento se formuló como se describe anteriormente.

Ejemplo nº	Condiciones	% rendimiento en α -isómero	% rendimiento en β -isómero	Rendimiento total $\alpha + \beta$	Relación α/β
2	Sin empobrecedor	11	19	30	0,6
3	Empobrecedor N, 0,25 cc.	44	7,3	51	6,0
4	Empobrecedor N, 0,375 cc.	46	8	54	5,8
5	Empobrecedor N, 0,45 cc.	46	7,3	53	6,3
6	Empobrecedor N, 0,38 cc; catalizador empobrecido, luego lavado	24	16	40	1,5
7	Empobrecedor N, 0,45 cc; catalizador empobrecido, luego lavado	45	4,5	50	10
8	Empobrecedor N, 0,5 cc; catalizador empobrecido, luego lavado	41	9	50	4,5
9	Empobrecedor N, 0,75 cc; catalizador empobrecido, luego lavado	Se obtuvo 6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina en el producto.			
10	Igual al ejemplo 7 pero a una atmósfera de presión	40	3,6	44	11
11	Igual al ejemplo 10 pero 1,50 g de catalizador y 0,34 cc empobrecedor N	41	6	47	6,8
12	Empobrecedor F, 2,5 cc.	43	15	58	2,9
13	Empobrecedor F, 4,00 cc.	48	13	61	3,7
14	Empobrecedor F, 4,5 cc.	48	12	60	4,0
15	1 g. de cloruro de 6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina, como sustrato, F, 4,5 cc.	37	12	49	3,0



EJEMPLOS 16 a 22 -

Los ejemplos 16 a 22 se realizaron como sigue salvo indicación en contra.

- A una solución de 4,5 cc de empobrecedor
5. N en 200 cc de metanol, se agregaron 20 g de paladio sobre carbón vegetal al 5%, (con 50% de agua de humedad). La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se filtró. El catalizador se lavó 4 veces con fracciones de 50 cc de metanol seguidas por dos lavados en 50 cc de agua. El exceso de agua se retiró
10. de la torta y el catalizador se trasladó al interior de un agitador Parr. Después de la adición de 100 cc de metanol al catalizador, se agregaron 10 g de
15. p-toluenosulfonato de 6-deoxi-6-dimetil-6-metilen-5-oxitetraciclina, y la mezcla se agitó durante 3 minutos. Esta lechada se hidrogenó a continuación durante una hora. La mezcla de reacción se filtró luego a través de "Super-cel" y la torta se lavó seis veces con fracciones de 100 cc de metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y evaporaron a una espuma amarillo-naranja. Esta espuma se disolvió en metanol, se diluyó a 50 cc en un frasco volumétrico y se obtuvo una parte alicuota de 5 cc para el análisis
20. cromatográfico. Los 45 cc restantes de solución, se trasladaron a un frasco Erlenmeyer y se agregaron
25. 13,5 g de ácido sulfosalicílico seguidos por 50 cc de agua. Después de agitarse durante la noche, la mezcla se filtró y la torta se lavó perfectamente con metanol:agua 1:1, seguido por acetona y luego
30. éter. El sulfosalicilato bruto de α -6-deoxi-5-



oxitetraciclina, se secó al aire.

5. En el caso del ejemplo 20, el debilitador (4,5 cc de empobrecedor N) se añadió a 100 cc de metanol en el agitador Parr y se agitó magnéticamente. A esta solución se agregaron 20 g de paladio sobre carbón vegetal al 5% (con 50% de agua de humedad) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Los 10 g de sustrato se añadieron a continuación y la mezcla se agitó en otros 3 minutos y luego se hidrogenó.
10. La recuperación fué igual a la anteriormente descrita. En el caso del ejemplo 21, el procedimiento fué el mismo del ejemplo 20, excepto que el catalizador se lavó con dimetilformamida antes de la introducción en el agitador Parr.
- 15.



Ejemplo nº	Condiciones	% rendi- miento en α - isómero	% rendi- miento en β - isómero	Rendi- miento total α/β	Rela- ción α/β
16	Presión 0,21 kg/cm ²	39	6	45	6,5
17	Presión 2,8 kg/cm ²	42	7,3	49	5,7
18	Igual al ejemplo 16 excepto la adición de 200 cc de metanol al catalizador	38	6	44	6,3
19	Igual al ejemplo 16 excepto el empleo de 3,6 cc de empobrecedor N y 16 g de catalizador	42	7,3	49	5,8
20	Igual al ejemplo 17 excepto la supresión del filtrado y de lavado con catalizador después del empobrecimiento	48	7,3	55	6,5
21	Igual al ejemplo 20 pero con lavado mediante catalizador con DMF antes del empobrecimiento	46	6	52	7,7
22	Igual al ejemplo 20, pero a 0,21 kg/cm ² .	46	7,3	53	6,2

EJEMPLO 23 -

- Se combinaron, en 200 cc de metanol, 2 g de paladio al 5% sobre alúmina, y 1 cc de empobrecedor N. Después de tres minutos de agitación se añadieron 2 g de p-toluenosulfonato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina y la mezcla se hidrogenó durante una hora a 2,8 kg/cm² aproximadamente. La mezcla de reacción se filtró inmediatamente con un filtro de tierra de diatomeas y la torta de catalizador se lavó con metanol. El filtrado y los lavados se mezclaron y luego se combinaron y evaporaron hasta sequedad, y el sólido seco se cristalizó como antes para proporcionar 1,815 g de
- 5.
- 10.



producto como sal de sulfosalicilato.

Este experimento se repitió, omitiendo el empobrecedor de catalizador, y se recuperaron 1,11 g de sal sulfosalicilato.

5. La cromatografía en papel, de estos filtrados y productos finales, demostró que en ausencia de empobrecedor, se obtenía una relación de $\alpha:\beta$ -isómeros de alrededor de 0,2, con descomposición extensiva; mientras que con empobrecedor, la relación $\alpha:\beta$ obtenida era de alrededor de 2, con una descomposición muy reducida. La presencia de algo de 6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraclina, en el último producto, indicó que se empleaba ligeramente más del nivel de empobrecedor óptimo.

15. EJEMPLO 24 -

Se repitieron los experimentos del ejemplo 23, sustituyendo el catalizador de paladio por catalizador de rodio sobre carbón. Una relación de

20. $\alpha:\beta$ -isómero de alrededor de 0,3, se obtuvo sin empobrecedor, y se consiguió una relación de alrededor de 2 con empobrecedor. El rendimiento de producto cristalino de la hidrogenación empobrecida, fué de 0,99 g. El producto de la operación de control no se recuperó.

25. EJEMPLO 25 -

Se repitió también el ejemplo 23; esta vez sustituyendo el catalizador por 5% de rodio sobre alúmina y reduciendo también el nivel de empobrecimiento a 0,5 cc. La relación resultante de $\alpha:\beta$ -isómero era de alrededor de 0,2 sin empobrecedor y de 1 aproxima-

30.



damente con empobrecedor. La producción de producto cristalino de la hidrogenación empobrecida, fué de 1,51 g; el producto del ensayo de control no se recuperó.

5. EJEMPLO 26 -

Se combinaron 6,25 g de paladio al 5% sin reducir sobre sulfato bórico con 1,5 cc de empobrecedor N en 50 cc de metanol, y se agregaron 5 g de p-toluenosulfonato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina. La hidrogenación como en los ejemplos anteriores proporcionó un rendimiento de 47,5% de α -6-deoxi-oxitetraciclina con una relación $\alpha:\beta$ de 5 aproximadamente. Sin empobrecedor, la relación era de 1 aproximadamente.

10. EJEMPLO 27 -

Se combinaron en 200 cc de metanol 10 g de paladio al 5% sobre carbón (con 50% de agua de humedad) y se enfriaron a -75°C en un baño de acetona/hielo seco. Luego se añadieron 5 g de cloruro de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-tetraciclina y la mezcla se retiró del baño de refrigeración y se hidrogenó a unos 2,8 kg/cm² durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación y la torta de catalizador se lavó con metanol. El filtrado combinado y los lavados, se evaporaron a un residuo sólido que se disolvió en 60 cc de metanol y se trató con 60 cc de ácido clorhídrico 1,5 N. Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, la pasta o lechada resultante se filtró y la torta se lavó con 1:1 metanol: 1,5 N

20.

25.

30.



-23-

ácido clorhídrico, y luego con acetona y éter, para obtener 2,33 g de producto en forma de cloruro. La cromatografía en papel acusó una relación de α -a β -6-deoxitetraciclina de alrededor de 1, con ligera degradación.

5.

En un experimento de repetición sin debilitador, se obtuvo una relación α : β -isómero de alrededor de 0,2, con la presencia de un producto extensivamente degradado, descubierto en la mezcla de reacción.

10.

EJEMPLO 28 -

Se combinaron 2 g de 5% de paladio sobre carbón (50%) y 0,4 cc de empobrecedor, en 50 cc de metanol y se añadió 1 g de 6-deoxi-6-demetil-6-metil-tetraciclina. Después de la hidrogenación durante una hora a temperatura ambiente y 2,8 kg/cm² de presión, la mezcla de reacción, se filtró y la torta se lavó con metanol. La cromatografía en papel acusó una relación de α - a β -6-deoxitetraciclina de 1 aproximadamente. Cuando el experimento se repitió sin empobrecedor, la relación se comprobó que era alrededor de 0,2. Los productos no se recuperaron.

15.

20.

EJEMPLO 29 -

Se amasaron 2 g de paladio al 5% sobre carbón (50%) en 100 cc de dimetilformamida (DMF) durante 15 minutos, luego se filtraron y lavaron con 100 cc de DMF nueva. El catalizador así tratado se trasladó inmediatamente a una solución de 0,225 cc de empobrecedor N en 100 cc de DMF y se agitó duran-

25.

30.



- te 15 minutos. Se agregó 1 g de p-toluenosulfonato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxite-traciclina, y la mezcla se hidrogenó durante una hora a la temperatura ambiente y a 2,8 kg/cm². La mezcla de relación se filtró y la torta se lavó con cinco fracciones de 50 cc de metanol. El filtrado y los lavados combinados se diluyeron a una concentración de alrededor de 1 mg de soluto/cc, se sometió a la cromatografía en papel y la relación de α -a β -
5. -6-deoxi-oxitetraciclina se comprobó que era de 10 aproximadamente.

Al repetir el procedimiento sin empobrecedor, la relación se comprobó que era de 0,1 y se descubrió una descomposición extensiva.

15. Luego se realizó una serie de experimentos empleando paladio empobrecido sobre carbón con otros disolventes, y los resultados fueron como siguen:

Disolvente	Relación isomérica α/β
acetonitrilo	4
ácido acético	4
etanol	3
etilenglicol monoetiléter	5

EJEMPLO 30 -

25. En un experimento a presión elevada, se combinaron 80 g de paladio al 5% sobre carbón (50% de agua de humedad) con 15,2 cc de empobrecedor N, en 400 cc de metanol. A continuación se agregaron

29 FEB. 1964



5. 40 g de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxi-tetraciclina, y la mezcla se hidrogenó a 105 kg/cm² durante 35 minutos. Se recuperó un 47% de producción de α -6-deoxi-oxitetraciclina, por los procedimientos antes descritos, con una relación $\alpha:\beta$ -isómero de alrededor de 7.

10. La hidrogenación a presión superatmosférica (225 mm) se ensayó también con éxito con catalizador empobrecido; en este caso, la reacción se realizó más lentamente pero se obtuvieron también relaciones $\alpha:\beta$ favorables.

EJEMPLO 31 -

15. A 20 g de catalizador de paladio al 5% sobre carbón vegetal, con 50% de agua de humedad, se añadieron una solución de 0,120 g de tiourea en 100 cc de metanol. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se agregaron a continuación 10 g de p-tolueno-sulfonato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina. Después de agitar 5 minutos más,

20. la mezcla se agregó a un agitador Parr y el sistema se purgó con nitrógeno. Luego se introdujo hidrógeno hasta una presión de 3,5 kg/cm². Después de una hora, la mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con 50 cc de metanol y a continuación con 75 cc de agua.

25. El filtrado y los lavados combinados, menos una muestra de ensayo, se añadieron a 100 cc de agua y 10 g de ácido sulfosalicílico. La mezcla se agitó durante una noche y se filtró, y el producto sólido se lavó con metanol y se secó. Pesaba 6,38 g y su

30. ensayo fué de 53,6% de α -más β -isómero; el conte-



-26- 19 12 1968

nido en β -isómero fué de 5,6%. El rendimiento en sulfosalicilato de α -6-deoxi-5-oxitetraciclina representó una conversión del 30,6% del sustrato.

5. Como se determinó por la cromatografía en papel, la relación α : β -isómero en la muestra filtrada era de 4:0,7. El procedimiento de ensayo, es el siguiente: una muestra diluida del filtrado se aplica a papel cromatográfico Whatman nº 4 impregnado con amortiguador Mollvaine, pH 4,2 amortiguado y secado. El cromatograma se desarrolla (con un sistema disolvente constituido por 40 partes de acetato de etilo, 25 partes de nitrometano y 2 partes de cloroformo en volumen), se seca y se detecta por exposición al vapor de amoníaco. Se comparan las intensidades de las bandas de α -isómero, β -isómero y reactivo, por las intensidades de bandas preparadas partiendo de soluciones normales sometidas a luz de 366 m μ . Dado que la sal de β -isómero es más soluble que la sal de α -isómero, una gran parte de β -isómero permanece en el filtrado y por tanto la relación α : β -isómero en el producto final es superior a la relación en el filtrado.
- 10.
- 15.
- 20.

25. El contenido de α - más β -deoxi isómero como porcentaje del producto final se determina por análisis espectrofotométrico, empleando la fórmula

$$\frac{[O.D._{349} - \frac{OD_{418}}{7.95}] \times D.F. \times 10^3}{218 \times L \times W}$$



en la que OD es la densidad óptica en ácido clorhídrico metanólico 0,01N a la longitud de onda indicada.

- 5. DF es un factor de dilución, o sea el volumen en cc a que la muestra está disuelta.
- N es la longitud de célula en cm.
- W es el peso de la mezcla en mg.

El contenido en β -isómero del producto final se determina por cromatografía en papel como antes se describió.

10.

EJEMPLO 32 -

- 15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 31, pero substituyendo 300 mg de N,N-di-terc. butil-2-tiourea en lugar de los 0,120 g de tiourea, y agitando durante 15 minutos antes y después de la introducción del sustrato, se obtuvieron 6,85 g de producto que se comprobó por ensayo que contenía 58,8% de α - más β -isómero. El contenido en β -isómero era de 7%. El rendimiento en α -isómero de 6-deoxi-5-oxitetraciclina representaba el 35,6% de conversión en sustrato. La relación de α - a β -isómero era de 7,3/1 en el producto, y de 4,6 en el filtrado.
- 20.

EJEMPLO 33 -

- 25. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 32 pero reemplazando la N,N-di-terc. butil-2-tiourea por 300 cc de 1,3-di-n-butil-2-tiourea, se obtuvieron 6,8 g de producto seco con un contenido en α - más β -isómero de 60,6%. El contenido en β -isómero era de 7%. La proporción en α -isómero del sulfosalicilato de 6-deoxi-5-oxitetraciclina, representaba
- 30.



un 36,4% de conversión del sustrato. La relación de α/β isómero era de 7,6/1 en el producto y de 3/0,5 en el filtrado.

EJEMPLO 34 -

5. Una botella agitadora Parr, que contenía 20 g de catalizador de paladio al 5% sobre carbón vegetal, con 50% de agua de humedad, y 100 cc de metanol, se elevó de presión con monóxido de carbono y se sacudió hasta que la lectura en el manómetro descendió de 4,5 a 4,05 kg. A la botella se le agregaron 10 g de p-toluenosulfonato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraclina. Esta mezcla se agitó durante 5 minutos en atmósfera de nitrógeno y luego se introdujo hidrógeno a 3,5 kg/cm². La reducción se continuó hasta observarse una caída de presión despreciable (alrededor de 90 minutos). La mezcla se filtró a continuación y la torta se lavó con 50 cc de metanol y 75 cc de agua. Al filtrado y lavado combinados se les agregaron 100 cc de agua y 10 g de ácido sulfosalicílico. La mezcla se agitó durante una noche y la sal que se depositó se separó por filtración, se lavó con metanol y se secó, proporcionando 6,19 g de producto. El ensayo espectrofotométrico demostró un contenido en α -más β -isómero de 52,9%, con un contenido en β -isómero de 7%. La conversión de sustrato a sulfosalicilato de α -6-deoxi-5-oxitetraclina fué de 28,4%. La relación de α - a β -isómero fué de 3,5/1 en el filtrado y 6,6/1 en el producto.



EJEMPLO 35 -

5. Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 31, sustituyendo la tiourea por: tetrametil-tiourea, disulfuro de carbono, xantato de potasio-etilo, 1-fenil-2-tiourea, 1-etil-1-(1-naftil)-2-tiourea, 1-p-hidroxifenil-2-tiourea, ácido β -isotio-ureidopropiónico, 2-imidazolidintiona, isoquinolina-azufre, quinaldina-azufre, 4-metilquinolina-azufre, 1,3-dietil-2-tiourea, 2-mercaptopiridina. L-cistina
10. ó N,N-dietil-2-tiourea, se obtienen elevadas proporciones de α -6-deoxi-5-oxitetraciclina.

Se obtienen resultados análogos cuando la 6-deoxi-6-demetil-6-metilentetraciclina, se reduce a α -6-deoxitetraciclina.

15. EJEMPLO 36 -

20. A 5 g de catalizador de paladio al 5% sobre carbón vegetal con 50% de agua de humedad, se les agregaron 100 cc de una mezcla disolvente preparada diluyendo 700 cc de dimetilacetamida en 1000 cc con agua. La mezcla catalizador-disolvente se agitó 1-2 minutos y se añadió 0,75 cc de quinolina-azufre normal. La mezcla se agitó durante 15 minutos, se agregaron 10 g de p-toluenosulfonato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina, y la agi-
25. tación se continuó durante otros 15 minutos. La reducción se continuó luego en un aparato Parr con hidrógeno a una presión inicial de 3,5 kg/cm², hasta que el ritmo de caída de presión alcanzó $7 \cdot 10^{-4}$ - $14 \cdot 10^{-4}$ kg/cm² por minuto. Después de la hidrogenación,
30. la mezcla de reacción se filtró, y la torta



- del filtro se lavó con 50 cc del disolvente acuoso y con 75 cc de agua. Al filtrado y a los lavados combinados, se les añadieron 10 g de ácido sulfosalicílico. La lechada resultante se agitó durante 6 horas a la temperatura ambiente, se filtró, se lavó con agua:dimetilacetamida en la relación de 2:1, y finalmente, con agua. El producto se secó a 40°C. durante 8 horas y representó una conversión del 48,2% de sustrato, a una sal de sulfosalicilato de α -6-deoxi-5-oxitetraciclina. La relación de α - a β -isómero era de 4,5:1 en el filtrado.
- 5.
- 10.

Se obtienen análogamente producciones elevadas de α -isómero cuando se sustituye metiletiletetona, en la mezcla disolvente/agua, en lugar de la dimetilacetamida.

15.

EJEMPLOS 37 a 62 :-

Quando el procedimiento del ejemplo 36 se repetía, sustituyendo los disolventes indicados por el disolvente 70/30 DMAc/H₂O se conseguían los resultados siguientes:

20.



Ejemplo	Disolvente (volumen/volumen)	-31- Porcentaje de Conversión a α -isómero	Relación de α/β -isóme- ro en el filtrado
37	80/20 DMAc/H ₂ O	41,4	>6:0,6
38	60/40 DMAc/H ₂ O	51,1	>6:0,6
39	40/60 DMAc/H ₂ O	51,0	5:0,8
40	20/80 DMAc/H ₂ O	<47,6	4:1,2
41	80/20 acetona/H ₂ O	44,9	--
42	70/30 acetona/H ₂ O	48,4	--
43	60/40 acetona/H ₂ O	45,4	--
44	40/60 acetona/H ₂ O	51,4	4:1
45	20/80 acetona/H ₂ O	42,1	3:1,5
46	10/90 acetona/H ₂ O	--	2,5:1,5
47	70/30 N-metil-2-pirrolidona/H ₂ O	59	6:0,7
48	70/30 dimetilformamida/H ₂ O	53	5:0,6
49	70/30 N-metilformamida/H ₂ O	52,5	--
50	70/30 N-butilformamida/H ₂ O	47,0	--
51	70/30 N-metil-N-acetilformamida/H ₂ O	45,3	--
52	70/30 N-metilacetamida/H ₂ O	53,4	--
53	70/30 N,N-dietilacetoacetamida/H ₂ O	43,4	--
54	70/30 formamida/H ₂ O	42,4	6:1
55	70/30 glicoletilénico/H ₂ O	<41,3	5:1,5
56	70/30 tetrahidrofurano/H ₂ O	44,8	5:0,7
57	70/30 tetrametilúrea/H ₂ O	58	5:0,7
58	70/30 acetonitrilo/H ₂ O	46,4	6:0,7
59	70/30 2-etoxietanol/H ₂ O	54	6:0,7
60	70/30 propileno glicol/H ₂ O	<41,5	5:1
61	70/30 dioxano/H ₂ O	47,5	5:1
62	70/30 metil 1-metil-2-pirrolidona- 4-carboxilato/H ₂ O	48	5:1



EJEMPLO 63 -

- Un frasco agitador Parr cargado con 20 g de un catalizador de paladio al 5% sobre carbón vegetal, con 50% de agua de humedad, y con 100 cc de un disolvente de 70/30 volumen/volumen de acetona/agua. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se agregaron 3 cc de quinolina-azufre. La mezcla empobrecida se agitó durante otros 15 minutos y se añadieron 3 cc de quinolina-azufre. La mezcla debilitada se agitó durante otros 15 minutos y se agregaron 10 g de p-toluenosulfonato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-oxitetraciclina. Al cabo de 15 minutos de agitación adicional, la botella se purgó con nitrógeno y se aplicó hidrógeno hasta 3,5 kg/cm² de presión. Cuando el hidrógeno captado se llevó a $21 \cdot 10^{-4}$ kg/cm² por minuto, la botella se purgó con nitrógeno y los ingredientes se filtraron. La torta de filtro se lavó con 50 cc de disolvente 70/30 de acetona/agua seguido por 65 cc de agua. Al filtrado y a los lavados combinados, se les añadieron 10 g de ácido sulfosalicílico. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 8 minutos, se filtró, se lavó con acetona/agua 50/50, agua y acetona. El producto seco pesó 6,61 g y su ensayo fue de 68,8% de α -isómero de sulfosalicilato de 6-deoxi-5-oxitetraciclina. El filtrado tenía una relación α/β -isómero de 4/0,5.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 64 -

- Se repitió el procedimiento del ejemplo 63 sustituyendo el disolvente acetona/agua 70/30, por
- 30.



- 100 cc de 70/30 volumen/volumen de dimetilacetamida/agua, utilizando 40 g del sustrato de p-toluenosulfonato; lavando el producto del catalizador con 1/2 volumen/volumen de dimetilacetamida/H₂O; añadiendo
5. 40 g de ácido sulfosalicílico, y lavando el sulfosalicilato con 1/2 volumen/volumen DMAc/agua de lavado. El producto seco pesaba 23,51 g y su ensayo acusó 93,6% de α -isómero de sulfosalicilato de 6-deoxi-5-oxitetraciclina, con una relación α/β -isómero de
10. 5,5/0,7 en el filtrado.

EJEMPLO 65 -

- Se repitió el procedimiento del ejemplo 63 excepto que el catalizador se agitó con el disolvente 70/30 volumen/volumen de acetona/agua, durante 90 segundos solamente antes de añadir el empobrecedor
15. quinolina-azufre. El producto seco pesaba 6,58 g y su ensayo acusó 64,2% de α -isómero de sulfosalicilato de 6-deoxi-5-oxitetraciclina con una relación α/β -isómero de 3,5/0,5 en el filtrado.

20. EJEMPLO 66 -

A 7,8-benzoquinolina-azufre.

- A un frasco de 500 cc, fondo esférico y tres bocas, se le añadieron 13,87 g de 7,8-benzoquinolina y 1,665 g de azufre. La mezcla se calentó hasta obtener una solución y luego se conservó a 230°C.
25. durante 5 horas. La mezcla se enfrió lentamente a la temperatura ambiente y se refrigeró durante tres días antes de la adición de 116,5 cc de xileno. La solución se filtró dos veces con ayuda para la filtración
30. a fin de obtener una solución clara.

9 FEB 1958



- B.- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 36, se combinaron 20 g de catalizador al 5% de paladio sobre carbón vegetal con 50% de agua de humedad con 100 cc de disolvente 70/30 volumen/volumen de acetona/agua y 4,5 cc de 7,8-benzoquinolina-azufre, empobrecedor. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes y después de la adición de 10 g de p-tolueno-sulfonato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina. La mezcla se hidrogenó en un aparato Parr, después de purgar con nitrógeno a 3,5 kg/cm², durante una hora, La mezcla se filtró a continuación y la torta se lavó con 50 cc de acetona y 75 cc de agua. Al filtrado y al lavado combinados, se les agregaron 100 cc de agua y 10 g de ácido sulfosalicílico. La mezcla se agitó durante una noche, y la sal resultante se filtró de la solución, se lavó con metanol y se secó proporcionando 6,8 g. La sal ensayada acusó 68,8% de α -isómero más β -isómero, con un contenido de 7% de este último. La producción de α -isómero de sulfosalicilato de 6-deoxi-5-oxitetraciclina, representaba el 42% de conversión del sustrato.

EJEMPLO 67 -

- Se repitió el procedimiento del ejemplo 66 sustituyendo 120 mg de tiourea por los 4,5 cc de 7,8 benzoquinolina-azufre, e hidrogenando a 3,5 kg/cm² durante 45 minutos. El producto seco pesó 6,05 g y su ensayo acusó 57,4% de α - más β -isómero; el contenido en este último era de 4%. La producción de α -isómero, representaba la conversión de 32,3% del sustrato.



EJEMPLO 68 -

- Se repitió el procedimiento del ejemplo 66 sustituyendo el 7,8 benzoquinolina-azufre por monóxido de carbono. La mezcla de catalizador y disolvente se sacudió en una botella con presión de
5. 0,7 kg/cm² mediante monóxido de carbono, hasta observarse una caída de presión de 0,35 kg/cm² en el manómetro. La botella se evacuó, y se añadieron 100 g de p-toluenosulfonato. La mezcla se sacudió durante
10. 5 minutos, se purgó con nitrógeno y se hidrogenó durante 70 minutos. El producto seco pesaba 6,45 g y por ensayo acusó un 75,3% de α - más β -isómero. La cantidad de este último fué de 4,2%. La producción de α -isómero de sulfosalicilato de 6-deoxi-5-oxitetraciclina, representaba una conversión del 45,9%
15. de sustrato.

EJEMPLO 69 -

- Se repitió el procedimiento del ejemplo 66 sustituyendo 5 g de catalizador por los 20 g 100 cc
20. de dimetilacetamida/agua 70/30, volumen/volumen por el disolvente de acetona/agua y 50 mg de 1-fenil-3-(2-hidroxietil)-tiourea, por el empobrecedor 7,8-benzoquinolina-azufre. La hidrogenación se empezó a 3,5 kg/cm² y se continuó durante alrededor de una hora.
25. El producto seco pesó 7 g y el ensayo acusó 78,8% de α - más β -isómero; el contenido en éste era de 9,7%. La producción de α -isómero sulfosalicilato de 6-deoxi-5-oxitetraciclina, representaba un 74,7% de conversión del sustrato. La relación α/β -isómero
30. en el filtrado fué de 5/0,4.



EJEMPLO 70 -

5. Se repitió el procedimiento del ejemplo 69 substituyendo 50 mg de 1-fenil-3-di(2-hidroxi-etil)-tiourea, por el empobrecedor 1-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-tiourea. El producto seco pesaba 5,65 g y su ensayo acusó 81,4% de α - más β -isómero; el contenido en este era de 1,4%. La producción de α -isómero de sulfosalicilato de 6-deoxi-5-oxitetra-ciclina, representaba 45,2% de conversión del sustrato. La relación α/β -isómero en el filtrado era de 4/0,4.

EJEMPLO 71 -

15. Se repitió el procedimiento del ejemplo 68 substituyendo el disolvente acetona/agua, por 100 cc de una mezcla 70/30 volumen/volumen de dimetilacetamida/agua y añadiendo monóxido de carbono durante 10 minutos. La hidrogenación empezó a 3,5 kg/cm² y se continuó hasta que el ritmo de caída de presión alcanzó a 7×10^{-4} kg/cm² por minuto. El producto secado pesó 4,01 g y el ensayo acusó 78,5% de α - más β -isómero; el contenido en éste era de 10%. La producción de α -isómero de sulfosalicilato de 6-deoxi-5-oxite-traciclina representaba la conversión del 27,4% de sustrato. La relación α/β -isómero era de 7,1 en el producto y de 3/1,5 en el filtrado.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio

30.

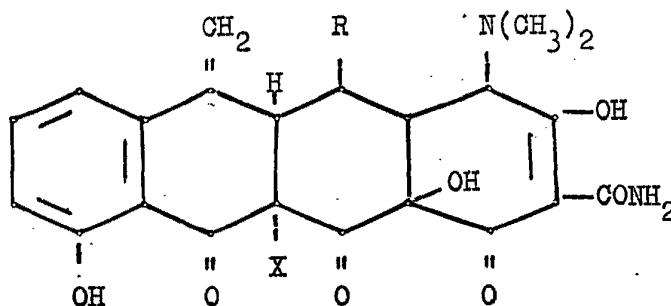
29 FEB.



-37-

5. fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Norteamérica Ser. Números 615.317 de 13 de febrero de 1.967 y de 19 de enero de 1.968 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR α -6-DEOXITETRACICLINAS"; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1ª - Procedimiento para producir α -6-deoxitetraciclinas, caracterizado porque en un medio de reacción inerte que contiene una mezcla de un compuesto de tetraciclina elegido del grupo consistente en



20. en la que R se elige del grupo consistente en hidrógeno e hidróxilo y X se elige del grupo consistente en hidrógeno y cloro, sales de adición ácida del mismo y complejos de sales metálicas polivalentes del mismo, y de una cantidad catalítica de un cata-



- lizador de metal noble empobrecido con un miembro elegido del grupo consistente en quinolina-azufre, monóxido de carbono, disulfuro de carbono, tiourea, tetrametiltiourea, 7,8-benzoquinolina-azufre, 5. 1,3-di-n-butil-2-tiourea, N,N-di-ter-butil-2-tiourea, xantato de potasio-etilo, 1-fenil-3-di-(2-hidroxi-etil)-2-tiourea, 1-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-2-tiourea, 1-fenil-2-tiourea, 1-etil-1-(1-naftil)-2-tiourea, 1-p-hidroxifenil-2-tiourea, ácido β -isotioureido-propiónico, 10. 2-imidazolidin-tiona, isoquinolina-azufre, quinaldina-azufre, 4-metilquinolina-azufre, 1,3-dietil-2-tiourea, N,N-dietil-2-tiourea, 2-mercaptopiridina y L-cistina, se introduce hidrógeno, manteniéndose en contacto con dicha mezcla de reacción a una temperatura de 15. 0-60°C, aproximadamente y a una presión de 100 mm a 140,6 kg/cm² aproximadamente, hasta que se obtenga una mezcla isómera de las correspondientes α -6-deoxitetraciclina y β -6-deoxitetraciclina, donde X es hidrógeno, proporcionando dichos empobrecedores una relación mejorada de α - a β -isómero en dicho producto.

20. 2^a - Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como agente de empobrecimiento se emplea, preferentemente, un miembro elegido del grupo consistente en quinolina-azufre, monóxido de carbono, 1-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-2-tiourea, 25. 7,8-benzoquinolina-azufre y tiourea,

30. 3^a - Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como compuesto de tetraciclina se emplea, preferentemente,



p-toluenosulfonato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina.

5. 4ª - Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque la cantidad de dicho agente de empobrecimiento presente en el citado medio de reacción corresponde a una cantidad apenas inferior de la que se requiere para producir cantidades perceptibles de 6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina.

10. 5ª - Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque como agente de empobrecimiento se emplea quinolina-azufre, como catalizador de metal noble se emplea paladio-en-carbón vegetal, manteniéndose la temperatura de hidrogenación a valores comprendidos entre 20 y 40°C, aproximadamente y manteniéndose la citada presión de hidrogenación entre una atmósfera y 4,92 kg/cm².

15. 6ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como medio de reacción inerte se emplea un disolvente orgánico elegido del grupo consistente en acetona, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, N-metilacetamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona-4-carboxilato de metilo y tetrametilurea.

20. 7ª - Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque dicho disolvente contiene de un 20 a un 80% en volumen, aproximadamente, de agua.

25. 8ª - Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque como disolvente, se em-



plea, preferentemente, un miembro del grupo consistente en acetona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona.

5. 9ª - Procedimiento para producir 6-deoxitetraciclinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de cuarenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CHAS. PRIZER & CO., INC., 29 FEB. 1968

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
Firmado por: Hernández Rula