



401254

401254

Int. Cl.:	C07C
-----------	------

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	_____
CLASE	_____

PATENTE DE INVENCION
 POR VEINTE AÑOS
 EN ESPAÑA

Solicitada a favor de PLIVA Pharmaceutical and Chemical Works, compañía yugoslava, con domicilio social en ZAGREB (Yugoslavia), Ive Lole Ribara, 89,

" por

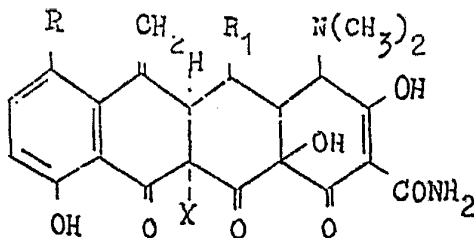
" PROCESO PARA LA PREPARACION DE 6-DIMETIL-6-DIOXI-6-METILENO TETRACICLINA "

Handwritten scribbles and marks

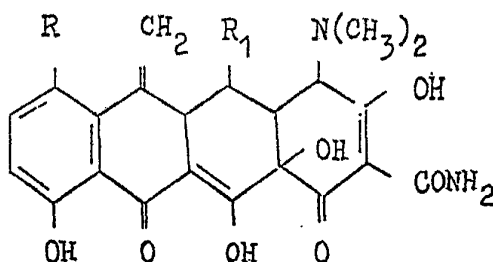
MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un proceso para preparar tetraciclina 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno por deshalogenación electroquímica de 11a-halo-derivados de tetraciclina.

Es sabido que por deshalogenación de 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-halo-tetraciclina de la fórmula siguiente



donde R representa hidrógeno ó cloro, R₁ representa hidrógeno ó hidroxilo, y X representa halógeno, por métodos catalíticos o reductivos se obtienen tetraciclinas 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno de la fórmula



en la que R representa hidrógeno ó cloro, y R₁ representa hidrógeno ó hidroxilo, que poseen propiedades antibacteriales fuertes. Como agentes reductores químicos pueden ser usados metales en ácidos, por ejemplo, cinc ó hierro en ácido hidróclórico diluido, hidrosulfitos de metales alcalis, preferiblemente hidrosulfito de sodio, mas iodido de sodio en un halogeno-aceptor solvente, como por ejemplo acetona ó metanol, preferiblemente en presencia de metal cinc. La reducción catalítica es llevada a cabo con hidrógeno en presencia de metales preciosos como catalizadores, por ejemplo, paladio, rodio, a una presión de hasta 1000 atmósferas, ó sin presión a una temperatura de entre 0°C a 100°C (Patentes de EE. UU. 3.109,007, 3.165,551, 3.250,809 y Patente Británica 995.031).



Se ha descubierto ahora que, por deshalogenación electroquímica de 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-halo-tetraciclina, se obtienen 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno tetraciclina en un rendimiento prácticamente cuantitativo.

5 No obstante, en lugar de una solución de un compuesto inicial puro, en un disolvente orgánico conveniente, como alcoholes diluidos adicionados por pequeñas cantidades de un electrolito, es decir, ácidos ó sales, pueden usarse las mezclas originales de reacción de la preparación de 6-dime

10 til-6-dioxi-6-metileno-11a-halo-tetraciclinas, obtenidas por deshidratación de los correspondientes 11a-halohemiketales por ácidos orgánicos. La deshalogenación electroquímica es llevada a cabo en una célula electrolítica sobre cátodos de metal con un ánodo de platino o de grafito. El

15 proceso electroquímico es realizado a temperatura ambiente sin un diafragma a un potencial controlado de -0.2 a -0.8 V. con respecto al electrodo Calomel Standard (dependiendo del material del cátodo), a una densidad de corriente constante correspondiente al potencial inicial del cátodo, en un periodo

20 teóricamente calculado de electrolisis. Los productos son recuperados por evaporación del disolvente orgánico a presión reducida, cristalización de la solución obtenida y, finalmente, filtración. Usando la mezcla de reacción obtenida después de la deshidratación de los correspondientes 11a

25 halo-hemiketales, el producto es recuperado por dilución de la solución electrolizada con metanol, seguida por la neutralización del exceso de ácido orgánico, es decir, con intercambiadores iónicos, por evaporación del disolvente orgánico y, finalmente, por cristalización y filtración. Que-

401254



- 4 -

da bien entendido que para la recuperación de productos pueden usarse otros métodos convencionales, como por ejemplo la precipitación de sales escasamente solubles ó complejos.

5 Como quiera que el proceso electro-químico es muy fácilmente controlable y la solución de reacción no contiene metales o sales de metal, o no contiene necesariamente los mismos, como la deshalogenación química ó catalítico-reductiva, la recuperación de los productos es sencilla y ellos son, en principio, mas puros.

10 La invención es ilustrada por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

15 Una solución de 0.5 g. de 6-dimetil-6-dioxi-metileno-11a-clorotetraciclina en una mezcla de 30 ml. de metanol, 15 ml. agua, y 0.1 ml. de ácido hidroclicórico concentrado, es transferida a una célula electrolítica. La célula consiste en un vaso picudo de 100 ml. con mercurio en el fondo, sobre el cual hay un ánodo anular de alambre de platino a una distancia de 1 cm. sobre el nivel del mercurio. El electrodo de referencia (S.C.E.) es sumergido en el mercurio para controlar el potencial del cátodo. La deshalogenación es llevada a cabo bajo agitado a un potencial controlado de --
20 -0.3 V. (v.S.V.E.). El proceso es interrumpido cuando el análisis pularográfico muestra la desaparición de la cima correspondiente al cloro en la posición 11a. El producto es recuperado por evaporación del metanol, por enfriamiento al hielo de la mezcla, y bajo agitación durante 2 horas. El precipitado sedoso es filtrado, lavado por 0.1 N HCl, y secado a presión reducida. Se han obtenido 0.46 g. (95 %) 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-tetraciclina hidroclicoruro.
25
30



Las constantes físicas de los productos finales corresponden a la literatura citada en la descripción.

Ejemplo 2

5 En una célula idéntica con el mismo contenido de solución electrolítica que en el ejemplo 1, es deshalogenado 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-clorotetraciclina a una densidad corriente constante de 0.18 A/ dm². Después del periodo teóricamente calculado, el producto es recuperado de la misma manera y con los mismos resultados que en el ejemplo anterior.

Ejemplo 3

10 La solución inicial de 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-clorotetraciclina, obtenida por deshidratación de los correspondientes 11a-cloro-6, 12-hemiketal, (0.5 g. 11a-cloro-tetraciclina-6, 12-hemiketal, son deshidratados por disolución en 5 ml. de ácido sulfúrico al 60 % bajo agitación y enfriamiento a una temperatura de 5 a 10°C durante 2 horas), es diluida con 35 ml. de metanol y 20 ml. de agua, y deshalogenada como en el ejemplo 1. Terminado el proceso, la solución de reacción es diluida con metanol hasta 250 ml. y conducida a través de una columna sobre el intercambiador iónico Amberlite A-21. La solución es evaporada hasta un volumen de alrededor de 15 ml., enfriada, y el producto cristalizado es filtrado, lavado con 0.1 N HCl, y secado a presión reducida.

15 Se obtienen 0.38 g. (80 %) de sulfato 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-tetraciclina.

Ejemplo 4

20 Como en el ejemplo 3, la solución inicial es deshalogenada por el método descrito en el ejemplo 2. El sulfato 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-tetraciclina es recuperado con

401254



- 6 -

el mismo rendimiento que en el ejemplo anterior.

Ejemplo 5

5 La deshalogenación electrolítica de 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-clorotetraciclina, es llevada a cabo como en el ejemplo 1, pero usando un cátodo de cobre y un potencial correspondiente de -0.60 V. Los resultados son idénticos a los datos del ejemplo 1.

Ejemplo 6

10 El procedimiento y los resultados son los mismos que en los ejemplos 1 y 5, solamente se hizo uso de un cátodo de plomo y de un potencial de -0.65 V.

Ejemplo 7

15 El procedimiento y los resultados son los mismos que en los ejemplos 1 y 5, solo se hizo uso de un cátodo de grafito y de un potencial de -0.80 V.

Ejemplo 8

20 La deshalogenación electrolítica de 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-bromotetraciclina es llevada a cabo siguiendo el mismo proceso y con los mismos resultados que en el ejemplo 1.

Ejemplo 9

25 La deshalogenación electrolítica de 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-bromotetraciclina es llevada a cabo siguiendo el mismo procedimiento y con los mismos resultados que en el ejemplo 2.

Ejemplo 10

30 La deshalogenación electrolítica de 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-bromotetraciclina es llevada a cabo siguiendo el mismo procedimiento y con los mismos resultados que en el ejemplo 5.



Ejemplo 11

5 Una solución de 0.5 g. de 5-hidroxi-6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-clorotetraciclina en 30 ml. de metanol, 15 ml. de agua, y 0.1 ml. de ácido hidroclicórico concentrado es deshalogenada electrolíticamente siguiendo el proceso - descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 0.443 g. (95%) de hidroclicoruro de 5-hidroxi-6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-tetraciclina.

Ejemplo 12

10 La misma solución que en el ejemplo 11 es deshalogenada electrolíticamente siguiendo el proceso descrito en el ejemplo 2, con los mismos resultados que en el ejemplo anterior.

Ejemplo 13

15 La solución inicial de 5-hidroxi-6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-clorotetraciclina, obtenida por deshidratación del correspondiente 11a-cloro-6-, 12-hemiketal (0.5 g. de 5-hidroxi-11a-clorotetraciclina-6, 12-hemiketal son deshidratados disolviendo en 4 ml. 90 % de ácido sulfúrico bajo agitación durante 2 horas) es diluida con 35 ml. de metanol y 20 ml. de agua, y deshalogenada como en el ejemplo 1. Terminado el proceso, el producto es recuperado como en el ejemplo 3. Se obtienen 0,14 g. (30 %) de sulfato de 5-hidroxi-6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-tetraciclina.

25 Ejemplo 14

Una solución de 0.5 g. 7,11a-dicloro-6-dimetil-6-dioxi-6-metileno tetraciclina en 60 ml. de una mezcla de metanol-agua (3 : 2), adicionada por 0.1 ml. de ácido hidroclicórico concentrado es deshalogenada electrolíticamente siguiendo

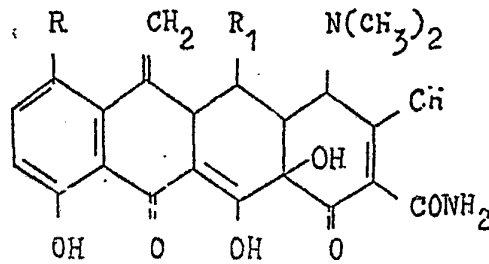


do el proceso del ejemplo 1. Terminado el proceso, el metanol es evaporado a presión reducida, y adicionando ácido perclórico concentrado se precipita perclorato de 7-cloro-6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-tetraciclina. El producto es filtrado, lavado con acetona, y secado al vacío. Se obtienen 0.49 g. (93%).

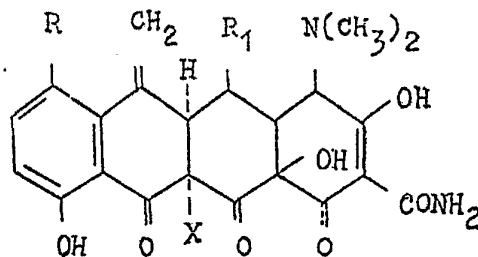
NOTA REIVINDICATORIA

En esta Patente de Invención se reivindica:

1.- Proceso para la preparación de 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-tetraciclina de fórmula.



en la que R representa hidrógeno ó cloro, R₁ representa hidrógeno ó hidroxilo, caracterizado porque -6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-halo-tetramiciclina de la fórmula



en la que R representa hidrógeno ó cloro, R₁ representa hidrógeno o hidróxilo y X representa halógeno, son deshalogenados electroquímicamente en una célula electro-lítica sin diafragma en un electrolito ácido o neutral que contiene un disol-

401254



- 2 -

5

10

15

vente orgánico adecuado, por ejemplo metanol, sobre un cátodo de metal o de grafito con un ánodo de platino o grafito, a temperatura ambiente a un potencial controlado de $-0,2$ a $-0,8$ V, con respecto al electrodo de calomelanos Standard (dependiendo del material del cátodo), ó a una densidad de corriente constante correspondiente al potencial inicial del cátodo, en un periodo calculado teóricamente de electrolisis, y entonces el producto es recuperado por evaporación del disolvente orgánico, enfriando y filtrando ó por previa neutralización del exceso de un ácido eventualmente presente y evaporación del disolvente orgánico, enfriando y filtrando, ó por cualquier otro método convencional, como por ejemplo por precipitación de sales escasamente solubles ó complejos.

2.- " PROCESO PARA LA PREPARACION DE 6-DIMETIL-6-METILENO TETRACICLINA ", de conformidad en un todo en lo esencial y fines industriales a lo descrito en la precedente memoria descriptiva.

Esta memoria consta de NUEVE hojas escritas ó mecanografiadas por una sola cara a doble espacio.

Madrid, 21 NOV 1952

Por autorización de la interesada.