

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES

11	NUMERO	19	A1
21	444.143		
22	FECHA DE PRESENTACION		
	8-1-1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.060
2 35369
CASE 5582

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	544.839		28-1-75		E.U.A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			B01J		

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN CATALIZADOR"	

71	SOLICITANTE (S)
PETZOR INC.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, E.U.A.	

72	INVENTOR (ES)
Hermann Faubl y Annette Mc Bride Belton	

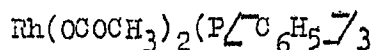
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE MELABURU MARQUEZ	

BAD ORIGINAL

La patente norteamericana Número 3.200.149, da a conocer la producción de derivados de alfa-6-deoxitetraciclina mediante un procedimiento que involucra la hidrogenación de ciertas 6-deoxi-6-demetil-6-metilen tetraciclinas en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador de metal noble, tal como por ejemplo rodio o paladio. Este procedimiento coproduce las beta-6-deoxitetraciclinas, así como las alfa-6-deoxitetraciclinas. Uno de los objetos principales de la presente invención era obtener un catalizador substituyo que pudiera producir una relación más elevada de alfa-isómero con respecto a beta-isómero.

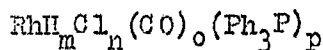
Se ha descubierto recientemente que el complejo de diaceto(trifenilfosfina)rodio(II) de la fórmula



tal y como se describe por Stephenson y otros, J. Chem. Soc. 3632-40 (1965) es un estereoespecífico en la hidrogenación de 6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina hasta el grado en que la relación de los alfa-isómeros con respecto a los beta-isómeros de la 6-deoxi-5-oxitetraciclina es mayor de 9:1. El catalizador de la presente invención que es de estructura desconocida es estereoespecífico hasta aproximadamente el mismo grado, pero no es de la misma estructura que el catalizador an

5
1
teriormente mencionado de Stephenson y otros. Esto puede demostrarse, observando por ejemplo, que mientras que el contenido de carbono del catalizador de la presente invención es de aproximadamente 67,77 por ciento, el contenido de carbono de Stephenson y otros, es sólo de 54,6 por ciento y mediante la ausencia de absorción de COOCH_3 en los Espectros de Resonancia Magnética Nuclear e Infrarrojo.

10
Hay un número de otros catalizadores de hidrogenación conocidos en el ramo anterior, que son de la fórmula general



15
en donde m, n, o y p varían de 0 a 3. Se han preparado una variedad de estos catalizadores y ya sea sobre la base de color, el punto de fusión, el espectro infrarrojo o de los porcentajes de carbono e hidrógeno y cloro, se ha encontrado que éstos no son los catalizadores de la presente invención.

20
25
La presente invención está basada en el descubrimiento que la 6-deoxi-6-demetil-6-metilentetraciclina puede hidrogenarse catalíticamente, en presencia de un catalizador específico para obtener una estereoselectividad que favorezca la producción del alfa-isómero con respecto al beta-isómero mediante un factor de por

lo menos 9:1. El catalizador de la presente invención se produce mediante el procedimiento de hacer reaccionar un mol de tricloruro de rodio y 2 moles de acetato de sodio en metanol, a una temperatura de aproximadamente 50°C., hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, haciendo luego reaccionar la mezcla de reacción resultante con 2 moles de trifenilfosfina a una temperatura de aproximadamente 50°C., hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción y recuperando el material insoluble resultante. La presencia de metanol en la preparación del catalizador anteriormente citado es esencial. Por ejemplo, la reposición de metanol por etanol en el procedimiento anteriormente citado deja de producir el catalizador deseado.

El catalizador de la presente invención se produce haciendo reaccionar 1 mol de cloruro de rodio y 2 moles de acetato de sodio a una temperatura de aproximadamente 50°C., hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción y luego, haciendo reaccionar la mezcla de reacción resultante con 2 moles de trifenilfosfina a una temperatura de aproximadamente 50°C., hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción citada. De preferencia, el cloruro de rodio está en la forma del trihidrato del tricloruro de rodio. Además, la mezcla de reacción de preferencia contiene de apro-

ximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento de agua, basándose en el peso del metanol.

5 El catalizador de la presente invención puede recuperarse rápidamente mediante una variedad de técnicas, puesto que se precipita de la mezcla de reacción. La filtración es un medio conveniente y puede ser seguido por una operación de lavar el material recuperado con metanol.

10 Aún cuando la identidad estructural del catalizador de la presente invención, no se ha determinado debido a que no pudieron obtenerse tamaños de cristal apropiados para la determinación estructural mediante análisis de rayos X, hay innumerable información de propiedades obtenibles. El catalizador tiene un contenido de átomo de carbono de aproximadamente 67,77 por
15 ciento en peso, un contenido de hidrógeno de aproximadamente 4,89 por ciento en peso y un contenido de cloro de aproximadamente 4,02 por ciento en peso. Además, funde con descomposición a temperatura de 135° a 140°.
20 Es de color rojo pardusco y soluble en benceno, tetrahidrofurano y cloroformo. El espectro infrarrojo del mismo que se llevó a cabo en un disco de KBr a una concentración de 1 por ciento en peso, exhibe bandas pronunciadas características a 2,90, 3,25, 5,05, 6,25, 6,72,
25 6,94, 7,61, 7,80, 8,45, 8,62, 8,90, 9,15, 9,73, 10,00,

10,85, 11,75, 13,49, 13,85 y 14,80 micrones. Además, no hay señal de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono hibridizado sp^3 en un estudio de resonancia magnética nuclear. Tiene un envoltorio de protones aromáticos de 6,6 a 8,0 partes por millón con prominencias a 7,0 y 7,4 ppm que se observan en el espectro de resonancia magnética nuclear, cuando se prueba a 60 Mc. en deuterocloroformo como el solvente contra tetrametilsilano como la norma de referencia. Exhibe un escalón a de 350 a 375 milimicrones en su curva de espectro ultravioleta efectuada en metanol como el solvente, usando una celda de 2 centímetros con máximos de absorción ocurriendo a 258, 265, 272 y 360 milimicrones. Los valores de $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ son de 10.354, 1.082,8, 1.040,4 y 20,46 respectivamente, a una concentración de 0,001 por ciento. Con cromatografía de capa delgada, demuestra (a) una mancha colorosa con un R_f de 0,4 y una mancha de color amarillo con una R_f de 0,8, cuando una solución de cloroformo del mismo se somete a cromatografía ascendente sobre una placa de gel de sílice que se desarrolla con acetato de etilo y cloroformo en una relación en volumen de 1:2 y se rocía con ácido yodoplatínico; (b) demuestra con el sistema de (a), excepto en lo que se refiere al uso de una rociadura de fenilcarbazida, un vestigio de una mancha de color púrpura, con un R_f de 0,2, una man

cha de color blanco con un R_f de 0,4 y una mancha de color púrpura con un R_f de 0,8, y (c) demuestra con el sistema de (a), excepto en lo que se refiere al uso con benceno como el solvente de revelado, una mancha de color pardo, con un R_f de 0,6.

5

Los materiales de partida apropiados para el procedimiento de hidrogenación de la presente invención, incluyen 6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina, las sales de adición de ácido de la misma, y los complejos de sal de metal polivalente de la misma. La preparación de estos materiales de partida, se da a conocer completamente y se ilustra en la patente norteamericana Número 3.200.149. Por lo general, el método de la preparación involucra el tratamiento de un 11a-halo-6,12-hemicetal de oxitetraciclina con un ácido fuerte del tipo de deshidratación tal como ácido sulfúrico, trifluoacético, polifosfórico, perclórico, fluoruro de hidrógeno y semejantes. Las condiciones óptimas pueden determinarse rápidamente mediante experimentos de rutina. Por lo general, el 11a-halocetal seleccionado se añade simplemente al ácido seleccionado y se deja reaccionar apropiadamente, a temperatura dentro de la escala de 0° a 50°C., y durante un periodo de tiempo hasta de varias horas. Después de que se completa la reacción, el producto se recupera de manera apropiada, v.gr., en

10

15

20

25

el caso de los ácidos volátiles mediante la evaporación de los mismos, para obtener el producto residual y, en otros casos, mediante procedimientos normales, tales como con agitación con un no solvente, v.gr., éter de dietilo, para precipitar un producto de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-metilen-5-oxitetraciclina. La obtención del compuesto de 11a-deshalo correspondiente deseado puede lograrse ya sea mediante reducción química o catalítica, usando los procedimientos bien conocidos para aquellas personas expertas en el ramo y que se ejemplifican en el Ejemplo IV de la patente Norteamericana Número 3.200.149. Se observará en este ejemplo que los grupos 11a-flúor, se remueven mediante reducción química, empleando polvo de zinc y un ácido clorhídrico diluido, mientras que los grupos 11a-cloro pueden removerse ya sea mediante reducción química o catalítica. Los materiales de partida de 6-metileno de la presente invención, pueden convertirse en sales de adición de ácido o complejos de sal de metal polivalente, mediante procedimientos normales antes de la hidrogenación tal y como se da a conocer mediante la patente Norteamericana Número 3.200.149.

Los precursores del 11a-halo-5-oxitetraciclina-6, 12-hemicetal anteriormente citados de los materiales de partida para el procedimiento de hidrogenación

de la presente invención, se pueden preparar de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 de la patente Norteamericana Número 3.200.149 y estos ejemplos se incorporan en la presente por referencia.

5 Los solventes ~~adecuados~~ apropiados para el procedimiento de hidrogenación de la presente invención, incluyen aquellos que sirven para disolver virtualmente los materiales de partida, pero que no interaccionan perjudicialmente, ya sea con los

10 materiales de partida o con el producto. Los ejemplos de estos solventes incluyen éteres tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, cetonas alifáticas inferiores, tales como acetona y cetona de metiletilo; ésteres de bajo peso molecular tales como acetato de etilo y acetato de butilo; alcoholes inferiores monohídricos y polihídricos, tales como metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, propilenglicol y dietilenglicol, alcanoles substituídos con al-

15 coxi inferior tales como 2-metoxietanol y 2-(2-etoxi-
20 -etoxi)etanol; ácidos alcanólicos inferiores tales como ácido acético y ácido propiónico; amidas terciarias tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos.

25 La introducción del gas de hidrógeno en el medio solvente inerte a la reacción, que contiene el

catalizador y el material de partida, por lo general se logra, llevando a cabo la reacción en un recipiente sellado bajo una atmósfera de hidrógeno o de un hidrógeno mezclado con un diluyente inerte, tal como nitrógeno o argón. La presión dentro del recipiente de reacción puede variar desde aproximadamente 1 a aproximadamente 100 atmósferas manométricas. La escala de presión preferida, cuando la atmósfera en el recipiente de reacción es casi de hidrógeno puro, es de aproximadamente .703 a aproximadamente 7,03 kilogramos por centímetro cuadrado manométrico.

La hidrogenación por lo general se lleva a cabo a temperatura de más o menos 20° a aproximadamente 100°C., y de preferencia de aproximadamente 40° a aproximadamente 70°C. Utilizando los valores preferidos de temperatura y de presión, la hidrogenación por lo general se efectúa en unas cuantas horas, v.gr., de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 10 horas.

La expresión "cantidad catalítica" tal y como se usa en la presente, será evidente para aquellas personas expertas en el ramo de las hidrogenaciones de tetraciclina. Por lo general, esta cantidad varía de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 por ciento molar, basándose en el sustrato de tetraciclina. La cantidad preferida es de aproximadamente 1 a aproximada

mente 10 por ciento molar.

El producto de reacción de la presente invención, puede aislarse del medio de reacción mediante métodos normales. Por ejemplo, el producto frecuentemente puede inducirse para que se precipite, mediante la adición de un no solvente, tal como hexano o agua, o mediante la adición de ciertos agentes que forman con el producto, sales insolubles. Alternativamente, el producto crudo puede aislarse mediante evaporación del solvente o mediante dilución de la mezcla de reacción con un gran exceso de agua, seguido por extracción del producto, en un solvente orgánico inmiscible en agua y la evaporación subsecuente del solvente inmiscible en agua.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el objeto de ilustrar la presente invención.

EJEMPLO 1

En un matraz equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno, se añadieron en secuencia 1 litro de metanol, 2,75 gramos (10,4 milimoles) de trihidrato de tricloruro de rodio, 30 mililitros de agua y 1,715 gramos (20,8 milimoles) de acetato de sodio. La mezcla luego se sometió a reflujo durante una hora. Basándose en la cromatogra-

fía de capa delgada separada y los estudios de espectro Infrarrojo, se determinó que cuando mucho sólo había presentes vestigios de acetato de rodio. Después del tratamiento a reflujo anteriormente citado, durante una hora, se añadieron a la mezcla de reacción 5,475 gramos (20,8 milimoles) de trifenilfosfina. Se observó una precipitación inmediata, pero el reflujo se continuó durante 3 horas más. Después del reflujo, la mezcla de reacción se enfrió y el material insoluble se filtró, se lavó con metanol y se secó para proporcionar 4,43 gramos de cristales de color rojo pardusco que tenían una temperatura de fusión de 183°C. con descomposición, que se iniciaba a temperatura de aproximadamente 148°C. Un gramo de este producto se volvió a formar en una pasta durante 5 minutos en metanol a reflujo y se recuperaron 910 miligramos mediante filtración. La cromatografía de capa delgada y espectroscopia infrarroja eran iguales que aquellas para los materiales originalmente recuperados. La temperatura de fusión del material vuelto a formar en una pulpa fue de 135°C a 140°C. con descomposición. El espectro infrarrojo de este producto no tiene absorción que corresponda a un CCOCHE_3 . Parece que no es afectado al exponerse al aire pero las soluciones de cloroformo del mismo no son estables. Puede almacenarse tal y como se acostumbra bajo una atmósfera de nitrógeno.

EJEMPLO 2

Una botella Barr se cargó con 25 miligramos del catalizador preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, 2 gramos de hidrocloruro de 6-demetil-6-deoxi-6-metil-5-oxitetraciclina y 30 mililitros de metanol desae-
reado. La botella se lavó con nitrógeno y luego con hi-
drógeno. Luego se cargó con hidrógeno hasta una pre-
sión de 3,127 kilogramos por centímetro cuadrado mano-
métrica y la mezcla de reacción se calentó a temperatu-
ra de 70°C. durante aproximadamente 3,5 horas. La mez-
cla de reacción se enfrió, se quitó de la botella y se
diluyó con 100 mililitros de metanol. Se añadieron a
la mezcla de reacción diluída, con agitación, 30 mili-
litros de una solución acuosa al 10 por ciento de áci-
do sulfosalicílico y 20 mililitros de agua. Se formó
inmediatamente un material precipitado y la agitación
se continuó durante una hora. La mezcla se refrigeró y
luego se filtró. La torta de filtro se lavó con metanol
caliente y luego se secó para obtener 2,73 gramos, un
rendimiento de 93,8 por ciento. El ensayo con rayos ul-
travioleta mostró el producto que era alfa-6-deoxi-5-
-oxitetraciclina de pureza de 99,7 por ciento.

Quando se usa el producto de reacción interme-
dia del Ejemplo 1 anterior (que se obtiene haciendo

reaccionar trihidrato de tricloruro de rodio y acetato de sodio) en el procedimiento de hidrogenación de este ejemplo, el producto obtenido contiene cantidades más o menos iguales de alfa- y beta-6-deoxi-5-oxitetraciclina.

5

Substituyendo el acetato de rodio, $Rh_2(OCOCH_3)_4$ en el procedimiento de hidrogenación anteriormente descrito mientras que se usan 46 miligramos del mismo (0,2089 milimoles), el ensayo de la mezcla de reacción muestra un rendimiento de beta-epímero que es mayor que aquel del alfa-epímero que a su vez fué mayor que la cantidad del material de partida de hidrocioruro de 6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclina sin reaccionar.

10

15

REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

7-7-76

1ª.- Un procedimiento para preparar un catalizador caracterizado por hacer reaccionar un mol de tricloruro de rodio y 2 moles de acetato de sodio en metanol a una temperatura de aproximadamente 50°C. hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, hacer luego reaccionar la mezcla de reacción resultante con dos moles de trifenilfosfina a una temperatura de aproximadamente 50°C. hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción y recuperar el material insoluble resultante.

2ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la mezcla de reacción contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento de agua basándose en el peso del metanol.

3ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el tricloruro de rodio es el trihidrato de tricloruro de rodio.

4ª.- Un procedimiento para preparar un catalizador.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

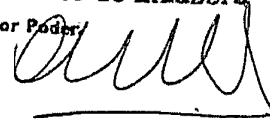
5

Madrid, 09. AGO. 1976

P.A.

Alberto de ~~Elizaga~~

Por Poder



7-7-76
MCC/JAR.

- 16 -