



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111574392 A

(43)申请公布日 2020.08.25

(21)申请号 202010461654.X

(22)申请日 2020.05.27

(71)申请人 浙江工业大学

地址 310014 浙江省杭州市下城区潮王路
18号

(72)发明人 徐荣斌 陈委婷 刘幸海

(74)专利代理机构 杭州浙科专利事务所(普通
合伙) 33213

代理人 周红芳

(51) Int. Cl.

C07C 231/12(2006.01)

C07C 237/26(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其包括下列两步骤:首先将去甲基金霉素盐酸盐加入到纯化水中,滴加氨水,调节pH至6~8,搅拌至全溶,再加入尿素和Pd/C催化剂,在0.3~1.5Mpa氢气压力下反应,生成6-去甲基四环素;然后将得到的6-去甲基四环素加入到醇类溶剂中,滴加强酸使其溶清,在1~3MPa的氮气压力下,促使6-去甲基四环素分子中的6-位羟基与5a-位氢结合形成水并脱除生成双键,得到6-去甲基-6脱水四环素反应液,提纯后纯度高于95%。本发明工艺过程简便,所制备的6-去甲基-6-脱水四环素可作为生产中杂质定性、定量的对照品,也可为后续脱水四环素转化为脱氧四环素的研究提供大样。

1. 一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于包括下列步骤:

1) 首先,将去甲基金霉素盐酸盐加入到纯化水中,滴加氨水,调节pH至6~8,搅拌至全溶,再加入尿素和Pd/C催化剂,在0.3~1.5Mpa氢气压力、35~50℃温度下反应4~6小时,以进行脱除7-位氯的反应,生成6-去甲基四环素;

2) 将6-去甲基四环素加入到醇类溶剂中,滴加强酸,搅拌溶清,在1~3Mpa氮气压力、45~60℃温度下反应,促使6-去甲基四环素分子中的6-位羟基与5a-位氢结合形成水并脱除生成双键,得到6-去甲基-6-脱水四环素反应液;所得反应液经后处理得到6-去甲基-6-脱水四环素产品。

2. 如权利要求1所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于去甲基金霉素盐酸盐和尿素的投料质量比为1:1~3。

3. 如权利要求1所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于所述Pd/C催化剂中,Pd成分的质量分数为7~10%;去甲基金霉素盐酸盐与Pd/C催化剂的投料质量比为1:0.01~0.1,优选为1:0.02~0.1。

4. 如权利要求1所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于步骤2)中,所述醇类溶剂为体积浓度85%~95%的有机醇水溶液,有机醇为C1~C4醇,优选为甲醇、乙醇或异丙醇;去甲基金霉素盐酸盐与所述醇类溶剂的投料质量比为1 : 2~4。

5. 如权利要求1所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于步骤2)中,强酸为浓硫酸、甲烷磺酸、对甲苯磺酸或氢氟酸;所述6-去甲基四环素和强酸的投料质量比1:0.2~2,优选为1 : 0.5~2。

6. 如权利要求1所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于反应液经后处理的步骤为:将反应液降温至-5~10℃,再逐滴缓慢滴加浓硫酸调节pH到1~2,搅拌结晶1~3 h后,过滤,滤饼加入到无水低级醇中,加入DMF,用氨水调节pH至7~8,于-5~5℃下保温搅拌1~3 h,过滤、干燥,即制得纯度在95%以上的6-去甲基-6-脱水四环素产品。

7. 如权利要求6所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于6-去甲基四环素与DMF的投料质量比1:0.1~0.5。

8. 如权利要求1所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于以重量份数计,具体包括以下步骤:

1) 在软水中加入1份去甲基金霉素盐酸盐,用氨水调节pH至6~8,搅拌溶清,再加入 1~3份的尿素混合均匀,加入0.015~0.025份Pd质量分数为7~10%的Pd/C催化剂,在0.3~1.5Mpa氢气压力、35~50℃温度下反应4~6小时,生成6-去甲基四环素;

2) 然后将得到的6-去甲基四环素加入到2~4份的体积浓度85%~95%的有机醇水溶液中,控温在0~5℃下,加入0.5~2份强酸,搅拌至全溶;在1~3Mpa的氮气压力下,45~60℃下反应3~5小时,促使6-去甲基四环素分子中的6-位羟基与5a-位氢结合形成水并脱除,得到6-去甲基-6-脱水四环素反应液;

3) 将所得反应液冷却到-5~10℃,滴加0.2~1份的浓硫酸,调节反应液pH至1~2,得到6-去甲基-6-脱水四环素硫酸盐;再将6-去甲基-6-脱水四环素硫酸盐加入到3~5份的无水低级醇中,冷却到0~5℃,加入0.1~0.5份的DMF,用氨水调节pH至7~8,保温搅拌2h,过滤、干燥,得到纯度在95%以上的6-去甲基-6-脱水四环素产品。

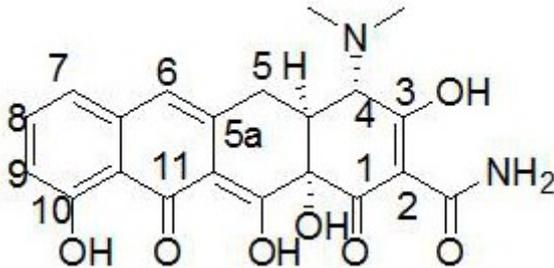
一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法。

背景技术

[0002] 6-去甲基-6-脱水四环素,是合成山环素过程中产生的主要杂质之一,其分子结构如下:



6-去甲基-6-脱水四环素属于脱水四环素(Anhydrotetracycline),毒性大,抗菌活性差。传统制备方法是在山环素粗品中进行过柱或者制备色谱提纯,操作繁琐,而且单次制备的量较少。随着中国药典、美国药典和欧洲药典中对杂质的要求越来越严格,以及对杂质毒性和转化方向的研究不断深入,对标准品杂质的需求也逐渐增加,因此制备出高纯度,高含量的大样杂质对照品显得越来越重要。

发明内容

[0003] 本发明主要解决的技术问题是提供了一种安全、工艺简单、反应专一,收率高,成本低廉的6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法。

[0004] 所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于包括下列步骤:

1) 首先,将去甲基金霉素盐酸盐加入到纯化水中,滴加氨水,调节pH至6~8,搅拌至全溶,再加入尿素和Pd/C催化剂,在0.3~1.5Mpa氢气压力、35~50℃温度下反应4~6小时,以进行脱除7-位氯的反应,生成6-去甲基四环素;

2) 将6-去甲基四环素加入到醇类溶剂中,滴加强酸,搅拌溶清,在1~3Mpa氮气压力、45~60℃温度下反应,促使6-去甲基四环素分子中的6-位羟基与5a-位氢结合形成水并脱除生成双键,得到6-去甲基-6-脱水四环素反应液;所得反应液经后处理得到6-去甲基-6-脱水四环素产品。

[0005] 所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于去甲基金霉素盐酸盐和尿素的投料质量比为1:1~3。

[0006] 所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于所述Pd/C催化剂中,Pd成分的质量分数为7~10%;去甲基金霉素盐酸盐与Pd/C催化剂的投料质量比为1:0.01~0.1,优选为1:0.02~0.1。

[0007] 所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征在于步骤2)中,所述醇类溶剂为体积浓度85%~95%的有机醇水溶液,有机醇为C1~C4醇,优选为甲醇、乙醇或异丙醇;

去甲基金霉素盐酸盐与所述醇类溶剂的投料质量比为1 : 2~4。

[0008] 所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征就在于步骤2)中,强酸为浓硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸或氢氟酸;所述6-去甲基四环素和强酸的投料质量比1:0.2~2,优选为1 : 0.5~2。

[0009] 所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征就在于反应液经后处理的步骤为:将反应液降温至-5~10℃,再逐滴缓慢滴加浓硫酸调节pH到1~2(以便6-去甲基四环素粗品以硫酸盐的形式结晶析出),搅拌结晶1~3 h后,过滤,滤饼加入到无水低级醇中,加入DMF,用氨水调节pH至7~8,于-5~5℃下保温搅拌1~3 h,即制得所述的6-去甲基-6-脱水四环素产品。

[0010] 所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征就在于6-去甲基四环素与DMF的投料质量比1:0.1~0.5。

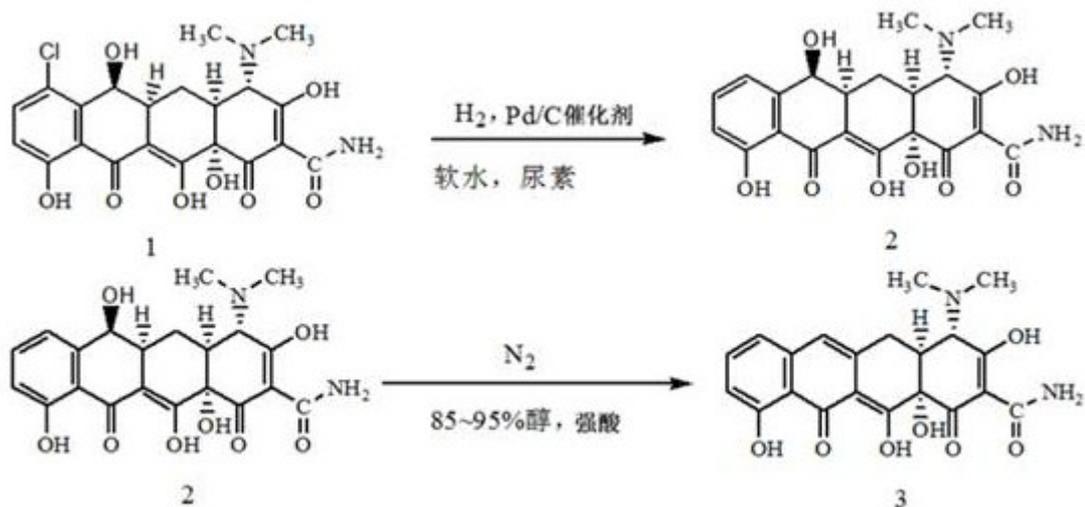
[0011] 所述的一种6-去甲基-6-脱水四环素的制备方法,其特征就在于以重量份数计,具体包括以下步骤:

1) 在软水中加入1份去甲基金霉素盐酸盐,用氨水调节pH至6~8,搅拌溶清,再加入 1~3份的尿素混合均匀,加入0.015~0.025份Pd质量分数为7~10%的Pd/C催化剂,在0.3~1.5Mpa氢气压力、35~50℃温度下反应4~6小时,生成6-去甲基四环素;

2) 然后将得到的6-去甲基四环素加入到2~4份的体积浓度85%~95%的有机醇水溶液中,控温在0~5℃下,加入0.5~2份强酸,搅拌至全溶;在1~3Mpa的氮气压力下,45~60℃下反应3~5小时,促使6-去甲基四环素分子中的6-位羟基与5a-位氢结合形成水并脱除,得到6-去甲基-6-脱水四环素反应液;将所得反应液冷却到-5~10℃,滴加0.2~1份的浓硫酸,调节反应液pH至1~2,得到6-去甲基-6-脱水四环素硫酸盐;再将6-去甲基-6-脱水四环素硫酸盐加入到3~5份的无水低级醇中,冷却到0~5℃,加入0.1~0.5份的DMF,用氨水调节pH至7~8,保温搅拌2h,过滤得到的6-去甲基-6-脱水四环素产品。

[0012] 本发明的反应进程采用HPLC进行监控,在本发明的两步法反应过程中:第一步一般是以反应液中原料去甲基金霉素含量在0.5%以下,为反应结束;第二步一般是以反应液中原料6-去甲基四环素含量在1%以下,为结束反应。

[0013] 本发明的合成路线如下:



本发明取得的有益效果如下:

1、本发明的工艺过程简便,所制备的6-去甲基-6-脱水四环素可作为山环素生产中杂质定性、定量的对照品,也可为后续脱水四环素转化为脱氧四环素的研究提供大样。

[0014] 2、本发明采用两步法,第一步制备6-去甲基四环素时,以尿素做缚酸剂,体系pH维持在6~8,减少了C环被破坏的发生,同时,尿素可与生成的6-去甲基四环素形成复盐,既提高收率又提高纯度。第二步制备6-去甲基-6-脱水四环素中,用氮气带压,促进了C6位的羟基与C5a位的氢脱去一分子水,精制时的DMF能够溶解大部分有机杂质,提高了6-去甲基-6-脱水四环素硫酸盐的纯度。

具体实施方式

[0015] 下面结合具体实施例对本发明作进一步说明,但本发明的保护范围并不限于此。

[0016] 实施例1:

将100g软水降温至25℃,加入27g去甲金霉素盐酸盐,用氨水调节pH至8.0,搅拌全溶后加入30g尿素,搅拌10分钟后将上述混合液和0.5g 10%Pd/C(折干后)投入到500ml的氢化反应釜中。先后用0.2MPa的氮气和0.2MPa的氢气分别置换3次,以排尽氢化反应釜中的空气。在1.0MPa的氢气压力下,控温在35~40℃,反应6h,中控至反应液中的原料去甲基金霉素含量为0.3%,反应结束,泄氢气,氮气置换三次。放料,降温至25℃,滴加质量浓度为36%的浓盐酸15g,搅拌15分钟待析出的物料完全溶解后,过滤Pd/C。收集滤液,滴加24g质量浓度为40%的液碱,于25℃保温析晶1h,抽滤,得6-去甲基四环素,烘干得19.6g,纯度98.5%,收率84.77%。

[0017] 19.6g 6-去甲基四环素加入到100g体积浓度为85%的甲醇水溶液中,35℃内加入10g甲烷磺酸,溶解后投到500ml的高压釜中,用0.4MPa的氮气置换3次。在2.5MPa的氮气下,控温在45~50℃,中控至反应液中原料6-去甲基四环素含量为0.8%,反应结束,泄氮气。将得到的反应液降温至0℃,加入2g DMF,用98%浓硫酸调节pH到1,保温搅拌2h,过滤得湿料滤饼38.9g。湿料滤饼加入到60g无水甲醇中,再用氨水调节pH到7.5,于5℃下保温搅拌2h,过滤得高纯度6-去甲基-6-脱水四环素,烘干得15.1g黄色粉末,纯度94.2%,收率78%。

[0018] 实施例2:

将100g软水降温至25℃,加入30g去甲金霉素盐酸盐,用氨水调节pH至7.5,搅拌全溶后加入30g尿素,搅拌10分钟后将上述混合液和0.7g 10%Pd/C(折干后)投入到500ml的氢化反应釜中。先后用0.2MPa的氮气和0.2MPa的氢气分别置换3次。在0.8MPa的氢气压力下,控温在35~40℃,反应6h,中控至反应液中的原料去甲基金霉素含量为0.6%,反应结束,泄氢气,氮气置换三次。放料,降温至15℃,滴加质量浓度为36%的浓盐酸15g,搅拌至物料完全溶解后,过滤Pd/C。收集滤液,滴加质量浓度为40%的液碱28g,15℃保温析晶1h,抽滤,得6-去甲基四环素,烘干得20g,纯度97.1%,收率79.1%。

[0019] 20g 6-去甲基四环素加入到100g体积浓度为85%的乙醇水溶液中,35℃内加入10g质量浓度为48%的氢溴酸水溶液,溶解后投到500ml的高压釜中,用0.2MPa的氮气置换3次。在2.0MPa的氮气下,控温在45~50℃,中控至反应液中原料6-去甲基四环素含量为0.6%,反应结束,泄氮气。将得到的反应液降温至0℃,用98%浓硫酸调节pH到1,保温搅拌2h,过滤得湿料滤饼42.0g。湿料滤饼加入到60g无水甲醇中,加入2.5g DMF,再用氨水调节pH到7.3,于5℃下保温搅拌2h,过滤得高纯度6-去甲基-6-脱水四环素,烘干得14.6g黄色粉末,纯度

95.6%,收率76.8%。

[0020] 实施例3:

将100g软水降温至10℃,加入30g去甲金霉素盐酸盐,用氨水调节pH至7.8,搅拌全溶后加入35g尿素,搅拌10分钟后将上述混合液和0.7g 10%Pd/C(折干后)投入到500ml的氢化反应釜中。先后用0.2MPa的氮气和0.2MPa的氢气分别置换3次。在1.0MPa的氢气压力下,控温在35~40℃,反应6h,中控至反应液中的原料去甲基金霉素含量为0.9%,反应结束,泄氢气,氮气置换三次。放料,降温至5℃,滴加质量浓度为36%的浓盐酸16g,搅拌至物料完全溶解后,过滤Pd/C。收集滤液,滴加质量浓度为40%的液碱27.6g,于5℃保温析晶1h,抽滤,得6-去甲基四环素,烘干得22.4g,纯度96.8%,收率81.2%。

[0021] 22.4g 6-去甲基四环素加入到100g体积浓度为85%的异丙醇水溶液中,35℃内加入11g 对甲苯磺酸,溶解后投到500ml的高压釜中,用0.2MPa的氮气置换3次。在3.0MPa的氮气下,控温在50~55℃,中控至反应液中原料6-去甲基四环素含量为0.87%,反应结束,泄氮气。将得到的反应液降温至-5℃,用98%浓硫酸调节pH到1,保温搅拌2h,过滤得湿料滤饼40.1g。湿料滤饼加入到60g无水甲醇中,加入3g DMF,再用氨水调节pH到7.6,-5℃下保温搅拌2h,过滤得高纯度6-去甲基-6-脱水四环素,烘干得15.1g黄色粉末,纯度94.8%,收率70.3%。

[0022] 本说明书所述的内容仅仅是对发明构思实现形式的列举,本发明的保护范围不应当被视为仅限于实施例所陈述的具体形式。