



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110981769 B

(45) 授权公告日 2022.02.18

(21) 申请号 201911315678.8

(22) 申请日 2019.12.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110981769 A

(43) 申请公布日 2020.04.10

(73) 专利权人 江苏威凌生化科技有限公司
地址 223001 江苏省淮安市洪泽区淮安盐
化新材料产业园区郭桥路18号

(72) 发明人 凌青云 蒋忠良 朱靖 吴建兵

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任
公司 32218

代理人 杜静 夏平

(51) Int. Cl.

C07C 319/14 (2006.01)

C07C 323/52 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 107759502 A, 2018.03.06

US 4278674 A, 1981.07.14

CN 104892476 A, 2015.09.09

审查员 刘长娥

权利要求书2页 说明书4页

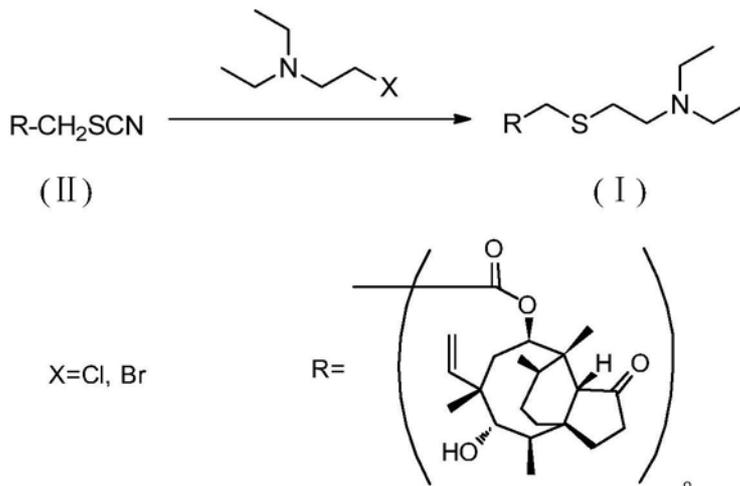
(54) 发明名称

一种制备泰秒菌素的方法

(57) 摘要

本发明公开一种一种制备泰秒菌素的方法。该方法依次包括如下步骤:以泰秒菌素硫氰基物为原料,在硫化钠条件下,与N,N-二乙基乙胺-2-卤代物进行反应,得到泰秒菌素粗品,再通过重结晶得到泰秒菌素精品。本发明提出了一套全新的反应条件,所用原料工艺成熟,市场供应充足且来源广泛,并且反应条件温和、工艺简单,降低了生产成本。

1. 一种制备泰秒菌素的方法,其特征在于,泰秒菌素硫氰基物(II)中加入丙酮和九水硫化钠,室温搅拌,混合均匀后冷却至10~15°C,加入2-氯-N,N-二乙基乙胺或2-溴-N,N-二乙基乙胺,加毕后自然升温至室温继续搅拌反应0.5~5小时,将反应混合物倒入水中,调节pH至7.8~8.2,继续搅拌25~35分钟,过滤干燥得泰秒菌素(I),反应式如下:



2. 根据权利要求1所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,泰秒菌素硫氰基物(II)与丙酮的重量比为1:(12-20)。

3. 根据权利要求1所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,九水硫化钠为15%~25%的九水硫化钠水溶液。

4. 根据权利要求1所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,泰秒菌素硫氰基物(II)与九水硫化钠水溶液的重量比为1:(3.0~3.5)。

5. 根据权利要求1所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,室温搅拌的时间为20~40分钟。

6. 根据权利要求1所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,加入2-氯-N,N-二乙基乙胺或2-溴-N,N-二乙基乙胺之前,10~15°C保持20~35分钟。

7. 根据权利要求1所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,加入的2-氯-N,N-二乙基乙胺或2-溴-N,N-二乙基乙胺为2-氯-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液或2-溴-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液。

8. 根据权利要求7所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,加入2-溴-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液。

9. 根据权利要求1所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,2-氯-N,N-二乙基乙胺或2-溴-N,N-二乙基乙胺的加入时间不超过10分钟。

10. 根据权利要求9所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,2-氯-N,N-二乙基乙胺或2-溴-N,N-二乙基乙胺的加入时间为1~8分钟。

11. 根据权利要求7所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,2-氯-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液的加入量满足:泰秒菌素硫氰基物(II)与2-氯-N,N-二乙基乙胺的重量比为1:(0.35-0.40),泰秒菌素硫氰基物(II)与2-氯-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液中丙酮的重量比为1:(1.5~2.5)。

12. 根据权利要求7所述的制备泰秒菌素的方法,其特征在于,2-溴-N,N-二乙基乙胺的

丙酮溶液的加入量满足：泰秒菌素硫氰基物(II)与2-溴-N,N-二乙基乙胺的重量比为1：(0.45-0.52)，泰秒菌素硫氰基物(II)与2-溴-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液中丙酮的重量比为1：(1.5~2.5)。

13. 根据权利要求1所述的制备泰秒菌素的方法，其特征在于，过滤干燥得泰秒菌素(I)进一步经甲苯重结晶得到精品泰秒菌素(I)。

一种制备泰秒菌素的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种兽用抗生素的制备方法,具体涉及一种制备泰秒菌素的方法。

背景技术

[0002] 泰妙菌素(Tiamulin)是一种双萜烯类畜禽专用抗生素。1951年由澳大利亚Kavangh首次提出,60年代开始广泛研究,是世界十大兽用抗生素之一。泰秒菌素作为一种抑菌性抗生素,抗菌作用机理系与细菌核糖体50s亚基结合而抑制细菌蛋白质合成。在很高浓度下对敏感菌也有杀菌作用。

[0003] 目前泰妙菌素的最后合成步骤普遍使用2-二乙胺基乙硫醇与保护的截短侧耳素作为主要原料,但是2-二乙胺基乙硫醇该化合物自身具有较大的毒性,同时也是合成化学武器氮芥气的主要原料,在国家严格管控的同时,对生产的安全性有较大的影响,这些都制约了该产品的市场规模和成本控制。

[0004] CN104892476A公开的方法虽然避免了使用二乙胺基乙硫醇,但其使用的反应原料化合物D是巯基衍生物,该化合物不仅具有难闻的气味,会造成工人的工作环境恶劣,而且该巯基化合物稳定性较差,在存放过程中有过硫化合物(R-S-S-R)产生,在后面产物的制备过程中很难精制除去而污染成品。此外,化合物D在强碱氢氧化钠条件下,加热制备产物A过程中,由于使用强碱,中间体D在碱性和加热条件下更易形成过硫化合物(R-S-S-R)而严重影响产物A的收率和品质,另外,在强碱加热条件下,中间体D和产物A分子中均存在酯基,在该反应条件下均会发生部分酯水解,从而严重影响制备产物A的收率和质量。

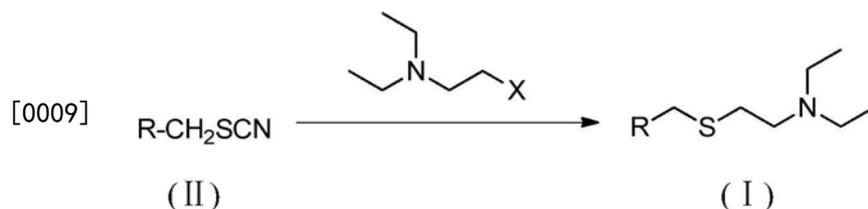
发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种工艺简单、便于操作且无损环境的兽用抗生素泰秒菌素的制备方法。

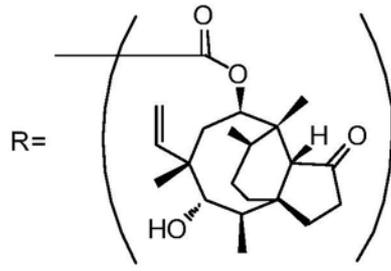
[0006] 为达上述目的,我们进行了一系列实验,提出了一条全新的合成路线。

[0007] 实现本发明的技术方案如下:

[0008] 一种制备泰秒菌素的方法,以式(I)表示的泰秒菌素按照如下反应式获得:



[0010] X=Cl, Br



[0011] 本发明所述的制备泰秒菌素的方法,以泰秒菌素硫氰基物(II)为原料,与2-氯-N,N-二乙基乙胺或2-溴-N,N-二乙基乙胺反应生成泰秒菌素(I)。

[0012] 在一种具体的实施方式中,本发明所述的制备泰秒菌素的方法,具体为泰秒菌素硫氰基物(II)中加入丙酮和九水硫化钠,室温搅拌,混合均匀后冷却至10~15℃,加入2-氯-N,N-二乙基乙胺或2-溴-N,N-二乙基乙胺,加毕后自然升温至室温继续搅拌反应0.5~5小时,将反应混合物倒入水中,调节pH至7.8~8.2,继续搅拌25~35分钟,过滤干燥得泰秒菌素(I)。

[0013] 在一种实施方式中,本发明泰秒菌素硫氰基物(II)与丙酮的重量比为1:(12-20)。

[0014] 在一种实施方式中,本发明所用的九水硫化钠为15%~25%的九水硫化钠水溶液,优选的,泰秒菌素硫氰基物(II)与九水硫化钠水溶液的重量比为1:(3.0~3.5)。

[0015] 在一种实施方式中,本发明室温搅拌的时间为20~40分钟。

[0016] 在一种实施方式中,本发明加入2-氯-N,N-二乙基乙胺或2-溴-N,N-二乙基乙胺之前,10~15℃保持20~35分钟。

[0017] 在一种实施方式中,本发明加入的2-氯-N,N-二乙基乙胺或2-溴-N,N-二乙基乙胺为2-氯-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液或2-溴-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液,优选为2-溴-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液。发明人发现,采用2-溴-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液在本发明所述的反应体系中,可以获得相对更高的收率。在一种优选的实施方式中,加入时间不超过10分钟,优选为1~8分钟。

[0018] 在一种优选的实施例中,2-氯-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液的加入量满足:泰秒菌素硫氰基物(II)与2-氯-N,N-二乙基乙胺的重量比为1:(0.35-0.40),泰秒菌素硫氰基物(II)与2-氯-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液中丙酮的重量比为1:(1.5~2.5)。

[0019] 在一种优选的实施例中,2-溴-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液的加入量满足:泰秒菌素硫氰基物(II)与2-溴-N,N-二乙基乙胺的重量比为1:(0.45-0.52),泰秒菌素硫氰基物(II)与2-溴-N,N-二乙基乙胺的丙酮溶液中丙酮的重量比为1:(1.5~2.5)。

[0020] 本发明过滤干燥得泰秒菌素(I)可进一步经甲苯重结晶得到精品泰秒菌素(I)。

[0021] 发明人还提供了一种更为具体的泰秒菌素(I)的制备方法,在反应器中加入泰秒菌素硫氰基物(II)1倍,丙酮12-20倍(重量比)和20%的九水硫化钠水溶液3.1-3.5倍(重量比),室温搅拌30分钟,混合均匀后冷却至10~15℃,保持30分钟后再加入2-氯-N,N-二乙基乙胺0.35-0.40倍(重量比)或2-溴-N,N-二乙基乙胺0.47-0.52倍(重量比)与丙酮2-2.03倍(重量比)配成的溶液,加入过程不超过10分钟,加毕后撤去冷却装置,自然升至室温后继续搅拌反应0.5-4小时,反应完毕后将反应混合物倒入大量水中,使用5N的盐酸溶液调节pH至8,继续搅拌30分钟,过滤收集析出的固体,干燥后得到白色或淡黄色固体粉末,为泰秒菌素(I)粗品,经甲苯重结晶后得到精品泰秒菌素(I)。

[0022] 本发明的有益效果：本专利通过一系列的实验总结了一套全新的反应工艺，通过一步反应直接从泰秒菌素硫氰基物制备得到泰秒菌素，从而避免了使用2-二乙胺基乙硫醇，避开了受监管的剧毒化学品的使用，提高了生产的安全性，降低了产品的管控成本。同时反应条件温和，无需加热，选择性好，便于操作和市场推广，在降低产品成本的同时也能得到质量上乘的产品，能有效的提高该产品的市场竞争力。

具体实施方式

[0023] 以下的实施例便于更好地理解本发明，但并不限定本发明。下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的试验材料，如无特殊说明，均为自常规生化试剂商店购买得到的。

[0024] 实施例1泰秒菌素(I)的制备

[0025] 在反应器中加入泰秒菌素硫氰基物(II) (41.9g, 0.1mol)，丙酮(830g)和20%的九水硫化钠水溶液(145g)，室温搅拌30分钟，混合均匀后冷却至10-15℃，保持30分钟后再加入2-溴-N,N-二乙基乙胺(21.6g, 0.12mol)与丙酮(85g)配成的溶液，加入过程不超过10分钟，加毕后撤去冷却装置，自然升至室温后继续搅拌反应4小时，反应完毕后将反应混合物倒入大量水中，使用5N的盐酸溶液调节pH至8，继续搅拌30分钟，过滤收集析出的固体，干燥后得到白色或淡黄色固体粉末，为泰秒菌素(I)粗品47.2g纯度98.5%，收率95.7%，经甲苯重结晶后得到精品泰秒菌素(I) 45.4g，纯度99.6%，收率92.1%。

[0026] 取样经HPLC检测与标准品比对符合。FAB-MS (m/z) : : 494 (M+H)。

[0027] 实施例2泰秒菌素(I)的制备

[0028] 在反应器中加入泰秒菌素硫氰基物(II) (41.9g, 0.1mol)，丙酮(505g)和20%的九水硫化钠水溶液(130g)，室温搅拌30分钟，混合均匀后冷却至10-15℃，保持30分钟后再加入2-溴-N,N-二乙基乙胺(19.8g, 0.11mol)与丙酮(85g)配成的溶液，加入过程不超过10分钟，加毕后撤去冷却装置，自然升至室温后继续搅拌反应0.5小时，反应完毕后将反应混合物倒入大量水中，使用5N的盐酸溶液调节pH至8，继续搅拌30分钟，过滤收集析出的固体，干燥后得到白色或淡黄色固体粉末，为泰秒菌素(I)粗品43.1g纯度98.1%，收率87.4%，经甲苯重结晶后得到精品泰秒菌素(I) 40.5g，纯度99.3%，收率82.2%。

[0029] 取样经HPLC检测与标准品比对符合。FAB-MS (m/z) : : 494 (M+H)。

[0030] 实施例3泰秒菌素(I)的制备

[0031] 在反应器中加入泰秒菌素硫氰基物(II) (41.9g, 0.1mol)，丙酮(650g)和20%的九水硫化钠水溶液(138g)，室温搅拌30分钟，混合均匀后冷却至10-15℃，保持30分钟后再加入2-溴-N,N-二乙基乙胺(20.7g, 0.115mol)与丙酮(85g)配成的溶液，加入过程不超过10分钟，加毕后撤去冷却装置，自然升至室温后继续搅拌反应2小时，反应完毕后将反应混合物倒入大量水中，使用5N的盐酸溶液调节pH至8，继续搅拌30分钟，过滤收集析出的固体，干燥后得到白色或淡黄色固体粉末，为泰秒菌素(I)粗品45.1g纯度98.5%，收率91.5%，经甲苯重结晶后得到精品泰秒菌素(I) 42.8g，纯度99.4%，收率86.8%。

[0032] 取样经HPLC检测与标准品比对符合。FAB-MS (m/z) : : 494 (M+H)。

[0033] 实施例4泰秒菌素(I)的制备

[0034] 在反应器中加入泰秒菌素硫氰基物(II) (41.9g, 0.1mol)，丙酮(800g)和20%的九

水硫化钠水溶液(145g),室温搅拌30分钟,混合均匀后冷却至10-15℃,保持30分钟后再加入2-氯-N,N-二乙基乙胺(16.5g,0.12mol)与丙酮(85g)配成的溶液,加入过程不超过10分钟,加毕后撤去冷却装置,自然升至室温后继续搅拌反应4小时,反应完毕后将反应混合物倒入大量水中,使用5N的盐酸溶液调节pH至8,继续搅拌30分钟,过滤收集析出的固体,干燥后得到白色或淡黄色固体粉末,为泰秒菌素(I)粗品43.2g,纯度98.1%,收率87.6%,经甲苯重结晶后得到精品泰秒菌素(I)40.9g,纯度99.1%,收率83.0%。

[0035] 取样经HPLC检测与标准品比对符合。FAB-MS (m/z) : :494 (M+H)。

[0036] 实施例5泰秒菌素(I)的制备

[0037] 在反应器中加入泰秒菌素硫氰基物(II)(41.9g,0.1mol),丙酮(510g)和20%的九水硫化钠水溶液(130g),室温搅拌30分钟,混合均匀后冷却至10-15℃,保持30分钟后再加入2-氯-N,N-二乙基乙胺(15.0g,0.11mol)与丙酮(85g)配成的溶液,加入过程不超过10分钟,加毕后撤去冷却装置,自然升至室温后继续搅拌反应0.5小时,反应完毕后将反应混合物倒入大量水中,使用5N的盐酸溶液调节pH至8,继续搅拌30分钟,过滤收集析出的固体,干燥后得到白色或淡黄色固体粉末,为泰秒菌素(I)粗品41.6g,纯度97.6%,收率84.4%,经甲苯重结晶后得到精品泰秒菌素(I)38.9g,纯度98.8%,收率78.9%。

[0038] 取样经HPLC检测与标准品比对符合。FAB-MS (m/z) : :494 (M+H)。

[0039] 实施例6泰秒菌素(I)的制备

[0040] 在反应器中加入泰秒菌素硫氰基物(II)(41.9g,0.1mol),丙酮(660g)和20%的九水硫化钠水溶液(138g),室温搅拌30分钟,混合均匀后冷却至10-15℃,保持30分钟后再加入2-氯-N,N-二乙基乙胺(15.7g,0.115mol)与丙酮(85g)配成的溶液,加入过程不超过10分钟,加毕后撤去冷却装置,自然升至室温后继续搅拌反应2小时,反应完毕后将反应混合物倒入大量水中,使用5N的盐酸溶液调节pH至8,继续搅拌30分钟,过滤收集析出的固体,干燥后得到白色或淡黄色固体粉末,为泰秒菌素(I)粗品42.1g,纯度97.9%,收率85.4%,经甲苯重结晶后得到精品泰秒菌素(I)39.8g,纯度99.2%,收率80.7%。

[0041] 取样经HPLC检测与标准品比对符合。FAB-MS (m/z) : :494 (M+H)。

[0042] 尽管发明人已经对本发明的技术方案做了较为详细的阐述和列举,应当理解,对于本领域一个熟练的技术人员来说,对上述实施例作出修改和/或变通或者采用等同的替代方案是显然的,都不能脱离本发明精神的实质,本发明中出现的术语用于对本发明技术方案的阐述和理解,并不能构成对本发明的限制。