



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103387511 A

(43) 申请公布日 2013. 11. 13

(21) 申请号 201310131604. 5

(22) 申请日 2013. 04. 16

(66) 本国优先权数据

201210140559. 5 2012. 05. 08 CN

(71) 申请人 成都睿智化学研究有限公司

地址 610041 四川省成都市高新区科园南路
88 号天府生命科技园 B3 研发大楼三楼

(72) 发明人 陈元伟 李英富 谈平忠

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 钟华 王卫彬

(51) Int. Cl.

C07C 237/26(2006. 01)

C07C 231/12(2006. 01)

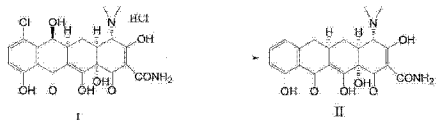
权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

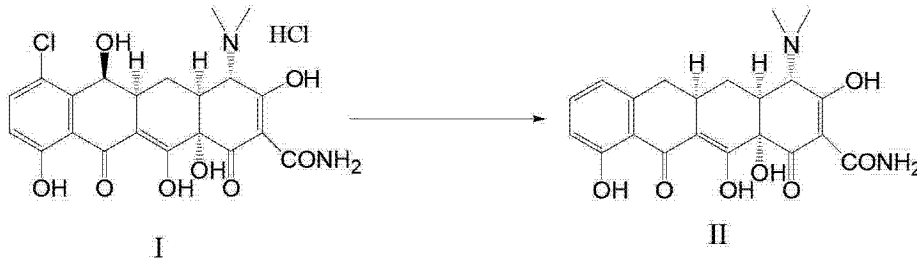
一种山环素的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种山环素的制备方法,其包括下列步骤:醇和酸的混合溶剂中,氢气环境下,在催化剂的作用下,将化合物 I 进行反应,得到化合物 II 即可;所述的醇为 C₁~C₆的醇;所述的酸为硫酸,氢溴酸,甲磺酸,对甲苯磺酸,高氯酸和重量百分比为 85% 磷酸中的一种或多种。本发明的制备方法收率高,反应副产物少,纯度高,工艺过程简捷,后处理简单,溶剂和催化剂能够回收,环保压力小,成本低廉,适合于工业化生产。



1. 一种山环素的制备方法,其特征在于包括下列步骤:醇和酸的混合溶剂中,氢气环境下,在催化剂的作用下,将化合物 I 进行反应,得到化合物 II 即可;所述的醇为 $C_1 \sim C_6$ 的醇;所述的酸为硫酸,氢溴酸,甲磺酸,对甲苯磺酸,高氯酸和重量百分比为 85% 磷酸中的一种或多种;



2. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述的 $C_1 \sim C_6$ 的醇为甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或多种;所述的醇的用量为 10ml/g 酸 \sim 50ml/g 酸;所述的混合溶剂中,醇为 5ml/g 式 I 化合物 \sim 25ml/g 式 I 化合物。

3. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述的催化剂为铈碳催化剂;所述的铈碳催化剂为铈的质量分数为 5% \sim 10% 的铈碳催化剂。

4. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述的制备方法的工艺参数如下:加氢温度: $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$,加氢压力: $0.01\text{MPa} \sim 6\text{MPa}$,加氢反应时间:3 \sim 36 小时。

5. 如权利要求 4 所述的制备方法,其特征在于:所述的制备方法的工艺参数如下:加氢温度: $10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$,加氢压力: $1.5\text{MPa} \sim 2\text{MPa}$,加氢反应时间:20 \sim 24 小时。

6. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述的制备方法包含后处理步骤,所述的后处理步骤包含下列步骤:将反应液用大孔吸附树脂进行分离纯化,即可。

7. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于:所述的大孔吸附树脂型号为 XAD 系列树脂。

8. 如权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于:所述的 XAD 系列树脂为 XAD1600、XAD1800 或 XAD2000。

9. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于:所述的经大孔吸附树脂进行分离纯化后还包括冷冻结晶。

10. 如权利要求 9 所述的制备方法,其特征在于:所述的冷冻结晶时, pH 值为 7.5 \sim 8.0。

11. 如权利要求 9 所述的制备方法,其特征在于:所述的冷冻结晶的冷冻温度为 $-20^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$;所述的冷冻结晶的时间为 8 \sim 10 小时。

12. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述的制备方法包含下列步骤:

将 1 份去甲基金霉素,加入到 5 \sim 20 份醇类溶剂中,加入 1 \sim 10 份酸类;搅拌,在室温下溶解后,加入 0.01 \sim 0.05 份的 5% \sim 10% 铈碳催化剂,真空吸入到高压釜;氮气置换三次后,按照权利要求 4 或 5 的加氢工艺参数加氢;HPLC 监测反应终点;反应到终点后,泄氢气压力,氮气置换三次;放料,过滤,0.5 \sim 1 份醇类溶剂洗涤滤饼,回收滤饼铈碳催化剂;滤液减压浓缩,浓缩温度不超过 30°C ;浓缩液溶解在 10 \sim 20 份去离子水中,2 \sim 20 小时流经盛有 30 \sim 50 份 XAD 系列大孔吸附树脂的分离柱,然后用 10 \sim 30 份去离子水洗树脂柱;10 \sim 30 份甲醇洗脱,收集甲醇液;浓缩甲醇,加入 2 \sim 5 份异丙醇,氨水调解 pH7.5 \sim 8;冷

冻, -20°C 下结晶 8 ~ 10 小时, 过滤, $-20^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 异丙醇洗涤滤饼, 减压烘干, 即可; 份数为质量份数。

一种山环素的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种山环素的制备方法。

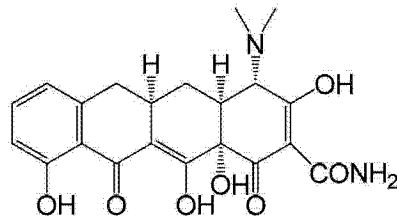
背景技术

[0002] 山环素(Sancycline), 又称去甲去氧四环素。山环素是合成米诺环素的重要中间体。

[0003] 英文化学名:(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-(Dimethylamino)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-octahydro-3, 10, 12, 12a-tetrahydroxy-1, 11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide。

[0004] 结构式:

[0005]



[0006] 山环素

[0007] 1、文献(J. Am. Chem. Soc., 1965, 87(4), 933-934)报道了用高压加氢还原去甲基金霉素,可得到山环素,没有报道收率。

[0008] 2、美国专利 US3019260 以去甲基金霉素为原料,用乙醇硫酸体系作溶剂,5%Pd/C 催化加氢,直接得到山环素,20-30%的收率。该技术缺点是收率低,成本高。

[0009] 3、美国专利 US2999111 以去甲基金霉素为原料,用甲醇作溶剂,5%Pd/C 催化加氢,直接得到山环素,能够达到 30%的收率。该技术缺点是收率低,产物纯度差。

[0010] 4、美国专利 US3160661 以去甲基四环素为原料,用 DMF- 氢溴酸作溶剂,5%Pd/C 催化加氢,产物为山环素,收率:80%。该技术缺点是原料不易得到,成本高。

[0011] 5、文献(中国医药工业杂志,2008,325-327)报道了用先碱性条件下,用 5%Pd/C 高压催化加氢还原去甲基金霉素,得到去甲基四环素后再酸性条件下,用 5%Pd/C 高压催化加氢还原得到山环素,两步收率 54%。该技术缺点是收率低,分两步,操作繁琐。

[0012] 6、DE2232900 以去甲基金霉素为原料,用甲酸作溶剂,5%Rh/C 催化加氢,直接得到山环素,能够达到 70%的收率。该技术缺点是收率低,后处理提纯困难。

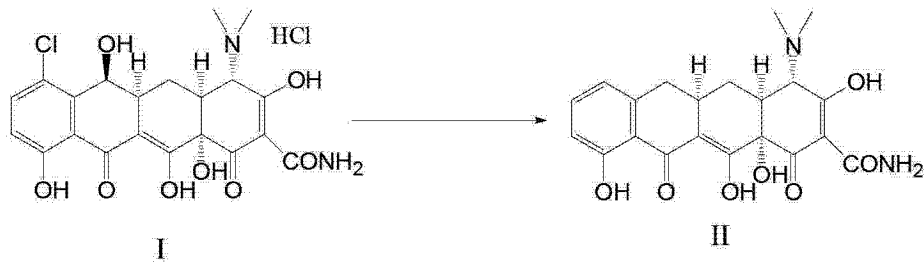
发明内容

[0013] 本发明所要解决的技术问题在于,为了避免现有制备山环素的方法中操作复杂,反应收率低,成本较高,污染环境,后处理繁琐以及不适用于工业化生产等缺陷,而提供了一种山环素的制备方法。本发明的制备方法收率高,反应副产物少,纯度高,工艺过程简捷,后处理简单,溶剂和催化剂能够回收,环保压力小,成本低廉,适合于工业化生产。

[0014] 本发明提供了一种山环素的制备方法,其包括下列步骤:醇和酸的混合溶剂中,氢

气环境下,在催化剂的作用下,将化合物 I 进行反应,得到化合物 II 即可;所述的醇为 $C_1 \sim C_6$ 的醇;所述的酸为硫酸,氢溴酸,甲磺酸,对甲苯磺酸,高氯酸和重量百分比为 85% 磷酸中的一种或多种;

[0015]



[0016] 所述的 $C_1 \sim C_6$ 的醇优选甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或多种。所述的醇的用量优选 10ml/g 酸 \sim 50ml/g 酸,更优选 20ml/g 酸 \sim 40ml/g 酸。所述的混合溶剂的用量可为不影响反应的进行即可,其中,醇优选 5ml/g 式 I 化合物 \sim 25ml/g 式 I 化合物,更优选 7ml/g 式 I 化合物 \sim 16ml/g 式 I 化合物。

[0017] 所述的催化剂可为本领域此类反应的常规催化剂,优选铈碳催化剂。所述的铈碳催化剂优选铈的质量分数为 5% \sim 10% 的铈碳催化剂。所述的催化剂的用量可为此类反应常规的催化剂的用量,优选为式 I 化合物摩尔量的 0.01 \sim 0.10 倍,更优选为式 I 化合物摩尔量的 0.01 \sim 0.05 倍。

[0018] 本发明的反应的工艺参数较佳的如下:加氢温度: $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ (优选室温 $10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$),加氢压力:0.01MPa \sim 6MPa(优选 1.5MPa \sim 2MPa),加氢反应时间:3 \sim 36 小时(优选 20 \sim 24 小时)。

[0019] 本发明中,所述的加氢温度即指反应温度。

[0020] 本发明中,所述反应的进程可采用 HPLC 进行监控,一般以原料去甲基金霉素小于 0.5% 结束加氢反应,百分数为 HPLC 面积归一法中面积百分数。

[0021] 本发明中,所述的制备方法还可包含后处理步骤。所述的后处理步骤可为本领域常规的后处理步骤,较佳地包含下列步骤:将反应液用大孔吸附树脂进行分离纯化,即可。所述的后处理步骤更佳地包含下列步骤:将反应体系泄氢气并置换入氮气,过滤,浓缩滤液后经大孔吸附树脂进行分离纯化,即可。所述的大孔吸附树脂型号较佳地为 XAD 系列树脂。所述的 XAD 系列树脂可为本领域常用的 XAD 系列树脂,优选 XAD1600、XAD1800 或 XAD2000。所述的大孔吸附树脂的分离纯化的方法和条件可根据常规的大孔吸附树脂的分离纯化的方法和条件进行选择。所述的经大孔吸附树脂进行分离纯化后还可包括结晶。后处理中,结晶条件可采用冷冻结晶,所述的冷冻结晶是指通过降低温度,而使晶体析出的过程。冷冻结晶所用的溶剂可为本领域常用的溶剂,本发明优选异丙醇和氨水的混合溶剂。冷冻结晶时,反应体系的 pH 值较佳地为 7.5 \sim 8.0。所述的冷冻结晶的冷冻温度较佳地为 $-20^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ 。所述的冷冻结晶的时间较佳地为 8 \sim 10 小时。

[0022] 本发明中,所述的制备方法更佳的包含下列步骤:

[0023] 将 1 份去甲基金霉素,加入到 5 \sim 20 份醇类溶剂中,加入 1 \sim 10 份酸类。搅拌,在室温下溶解后,加入 0.01 \sim 0.05 份的 5% \sim 10% 铈碳催化剂,真空吸入到高压釜。氮气置换三次后,按照以上加氢工艺参数加氢。HPLC 监测反应终点。反应到终点后,泄氢气压

力,氮气置换三次。放料,并过滤回收铑碳,0.5-1份醇类溶剂洗涤滤饼,回收滤饼铑碳催化剂。滤液减压浓缩,回收醇类溶剂,浓缩温度不超过30℃。浓缩液溶解在10~20份去离子水中,2~20小时流经盛有30~50份XAD系列大孔吸附树脂的分离柱,然后用10~30份去离子水洗树脂柱。10~30份甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇,并回收大部分甲醇,加入2-5份异丙醇,氨水调解pH7.5~8。冷冻,-20℃下结晶8~10小时,过滤,-20℃~0℃异丙醇洗涤滤饼,减压烘干,即得到含量大于95%的山环素。收率:大于85%。其中,所述的醇类溶剂可为本领域中常用的醇类溶剂。

[0024] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0025] 本发明中,份数均指重量份数。

[0026] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0027] 本发明的积极进步效果在于:本发明的优点是产物收率高达到85%以上;反应副产物少,利于提纯;产物纯度好,山环素纯度大于95%。此外,本发明工艺过程简捷,后处理简单,溶剂和催化剂能够回收,环保压力小,成本低廉,适合产业化。

具体实施方式

[0028] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0029] 下述各实施例中所述的室温是指10℃~30℃。

[0030] 下列各实施例中所述的山环素的含量均由HPLC检测得到。

[0031] 实施例1

[0032] 20g去甲基金霉素,加入到150ml甲醇中,搅拌,冰水浴下滴加25g硫酸。加入0.5g的5%铑碳催化剂,真空吸入到500ml高压釜。氮气置换三次后,通入氢气,控制氢气压力在1.5-2.5MPa,室温加氢反应24小时,HPLC检测反应液,原料去甲基金霉素0.35%,结束加氢反应。

[0033] 泄氢气压力,氮气置换三次。放料,过滤,20ml甲醇洗涤滤饼,回收滤饼铑碳催化剂。滤液减压浓缩,浓缩温度不超过30℃。浓缩液溶解在200ml去离子水中。

[0034] 将600ml XAD1600大孔吸附树脂装柱,预处理后,用300ml去离子水洗树脂。将上述处理的溶液上柱后,然后用300ml去离子水洗树脂柱。300ml甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇至50ml,加入50ml异丙醇,氨水调解pH7.5-8。冷冻,-20℃下结晶8-10小时,过滤,冷冻的异丙醇10ml洗涤滤饼,滤饼转入减压烘箱,在35℃下烘干,得到14.2g黄色粉末。收率:86%。山环素含量:96.3%。

[0035] 实施例2

[0036] 20g去甲基金霉素,加入到200ml乙醇中,搅拌,冰水浴下滴加30g高氯酸。加入0.6g的5%铑碳催化剂,真空吸入到500ml高压釜。氮气置换三次后,通入氢气,控制氢气压力在2-2.5MPa,室温加氢反应22小时,HPLC检测反应液,原料去甲基金霉素0.3%,结束加氢反应。

[0037] 泄氢气压力,氮气置换三次。放料,过滤,20ml乙醇洗涤滤饼,回收滤饼铑碳催化

剂。滤液减压浓缩,浓缩温度不超过 30℃。浓缩液溶解在 200ml 去离子水中。

[0038] 将 700ml XAD1800 大孔吸附树脂装柱,预处理后,用 400ml 去离子水洗树脂。将上述处理的溶液上柱后,然后用 400ml 去离子水洗树脂柱。300 甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇至 50ml,加入 100ml 异丙醇,氨水调解 pH7.5-8。冷冻, -20℃ 下结晶 8-10 小时,过滤,冷冻的异丙醇 10ml 洗涤滤饼,滤饼转入减压烘箱,在 35℃ 下烘干,得到 14.8g 黄色粉末。收率 :88%。山环素含量 :97.1%。

[0039] 实施例 3

[0040] 20g 去甲基金霉素,加入到 150ml 甲醇中,加入 35g 甲磺酸,搅拌溶解。加入 0.8g 的 5% 铑碳催化剂,真空吸入到 500ml 高压釜。氮气置换三次后,通入氢气,控制氢气压力在 1.5-2.5MPa,室温加氢反应 18 小时, HPLC 检测反应液,原料去甲基金霉素 0.45%,结束加氢反应。

[0041] 泄氢气压力,氮气置换三次。放料,过滤,20ml 甲醇洗涤滤饼,回收滤饼铑碳催化剂。滤液减压浓缩,浓缩温度不超过 30℃。浓缩液溶解在 200ml 去离子水中。

[0042] 将 600ml XAD2000 大孔吸附树脂装柱,预处理后,用 400ml 去离子水洗树脂。将上述处理的溶液上柱后,然后用 400ml 去离子水洗树脂柱。300 甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇至 50ml,加入 100ml 异丙醇,氨水调解 pH7.5-8。冷冻, -20℃ 下结晶 8-10 小时,过滤,冷冻的异丙醇 10ml 洗涤滤饼,滤饼转入减压烘箱,在 35℃ 下烘干,得到 14.5g 黄色粉末。收率 :87%。山环素含量 :96.8%。

[0043] 实施例 4

[0044] 20g 去甲基金霉素,加入到 200ml 甲醇中,加入 28g 对甲苯磺酸,搅拌溶解。加入 0.5g 的 10% 铑碳催化剂,真空吸入到 500ml 高压釜。氮气置换三次后,通入氢气,控制氢气压力在 1.5-2.5MPa,室温加氢反应 15 小时, HPLC 检测反应液,原料去甲基金霉素 0.25%,结束加氢反应。

[0045] 泄氢气压力,氮气置换三次。放料,过滤,20ml 甲醇洗涤滤饼,回收滤饼铑碳催化剂。滤液减压浓缩,浓缩温度不超过 30℃。浓缩液溶解在 200ml 去离子水中。

[0046] 将 800ml XAD1600 大孔吸附树脂装柱,预处理后,用 500ml 去离子水洗树脂。将上述处理的溶液上柱后,然后用 500ml 去离子水洗树脂柱。400 甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇至 50ml,加入 100ml 异丙醇,氨水调解 pH7.5-8。冷冻, -20℃ 下结晶 8-10 小时,过滤,冷冻的异丙醇 10ml 洗涤滤饼,滤饼转入减压烘箱,在 35℃ 下烘干,得到 14.7g 黄色粉末。收率 :88%。山环素含量 :97.9%。

[0047] 实施例 5

[0048] 500g 去甲基金霉素,加入到 8L 乙醇中,加入 600g 对甲苯磺酸,搅拌溶解。加入 20g 的 10% 铑碳催化剂,真空吸入到 10L 高压釜。氮气置换三次后,通入氢气,控制氢气压力在 2-2.5MPa,室温加氢反应 22 小时, HPLC 检测反应液,原料去甲基金霉素 0.4%,结束加氢反应。

[0049] 泄氢气压力,氮气置换三次。放料,过滤,500ml 乙醇洗涤滤饼,回收滤饼铑碳催化剂。滤液减压浓缩,浓缩温度不超过 30℃。浓缩液溶解在 5L 去离子水中。

[0050] 将 15L XAD1600 大孔吸附树脂装柱,预处理后,用 10L 去离子水洗树脂。将上述处理的溶液上柱后,然后用 10L 去离子水洗树脂柱。15L 甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇至

2L, 加入 3L 异丙醇, 氨水调解 pH7.5-8。冷冻, -20°C 下结晶 8-10 小时, 过滤, 冷冻的异丙醇 300ml 洗涤滤饼, 滤饼转入减压烘箱, 在 35°C 下烘干, 得到 365g 黄色粉末。收率: 87%。山环素含量: 96.9%。