

特利霉素前体化合物的新型合成工艺

曹志凌^{1,2}, 姚国伟³, 刘玮炜^{1,2}, 孟涛³ (1.淮海工学院化学工程学院, 江苏 连云港 222005; 2.江苏省海洋资源开发研究院, 江苏 连云港 222005; 3.北京理工大学生命学院, 北京 100081)

摘要: 目的 研究特利霉素前体化合物的新合成工艺。方法 以 3-羟基-6-*O*-甲基红霉素为原料, 经乙酰化, 氧化, 脱脞, 10,11-脱水、12-*O*-咪唑酰基化反应得到特利霉素前体化合物 2'-*O*-乙酰基-3-酮基-10,11-脱水-12-*O*-咪唑酰基-6-*O*-甲基红霉素。结果 目标物收率为 60.8%, 经质谱、核磁共振氢谱确证结构。结论 新工艺副反应少, 原料易得, 操作简便。
关键词: 2'-*O*-乙酰基-3-酮基-10,11-脱水-12-*O*-咪唑酰基-6-*O*-甲基红霉素; 特利霉素; 合成

中图分类号: R916.695

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)11-1107-03

Novel Synthesis Route for the Precursor of Telithromycin

CAO Zhiling^{1,2}, YAO Guowei³, LIU Weiwei^{1,2}, MENG Tao³ (1.School of Chemical Engineering, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005, China; 2.Jiangsu Marine Resources Development Research Institute, Lianyungang 222005, China; 3.School of Life Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study a new synthetic route of the precursor of telithromycin. **METHODS** 2'-*O*-acetate-3-keto-10,11-anhydro-12-*O*-acylimidazole-6-*O*-methyl-erythromycin, the precursor of telithromycin, was synthesized from 3-hydroxy-6-*O*-methyl-erythromycin by acetylation, oxidation, deoximation, followed by 10,11-dehydration and acylation with *N*-acylimidazole. **RESULTS** The total yield was up to 60.8%. The chemical structures of target compound were confirmed by ¹H-NMR and MS. **CONCLUSION** The novel synthetic route was facile and characterized by less side-effects.

KEY WORDS: 2'-*O*-acetate-3-keto-10,11-anhydro-12-*O*-acylimidazole-6-*O*-methylerythromycin; telithromycin; synthesis

特利霉素(telithromycin)是首个应用于临床的酮内酯抗生素^[1-2], 对流感嗜血菌和多重耐药的肺炎球菌的具有显著抗菌活性, 2004 年在美国上市。欧盟和美国 FDA 批准特利霉素可用于治疗包括耐药菌引起的社区获得性肺炎。2'-*O*-乙酰基-3-酮基-10,11-脱水-12-*O*-咪唑酰基-6-*O*-甲基红霉素(**1**)是合成特利霉素的重要前体化合物^[3], 也多用于特利霉素类似物的设计与合成^[4]。

1 合成路线

文献最早报道合成**1**的路线是以克拉霉素为起始物^[5], 经酸水解克拉定糖基后, 氧化 3-羟基成酮, 继续在碱性条件下, 分步进行 10,11-脱水、12-羟基咪唑酰基化得目标物。该合成法在氧化 3-羟基时易产生 9,12-缩酮化副产物, 同时 10,11-脱水步骤烦琐, 收率较低^[6]。有文献对此路线进行改进^[7-8], 以环碳酸酯化保护 11,12-位羟基, 可以避免缩酮化副

反应, 但该合成路线步骤冗长, 且环碳酸酯化反应所用三光气试剂毒性大, 操作不便。

克拉霉素 9-位酮基脞化后可以阻断缩酮化反应, 本试验利用此性质, 以克拉霉素前体 6-*O*-甲基红霉素脞脱糖衍生物(**2**)为原料, 经乙酰化保护脞羟基与 2'-羟基, 以二甲亚砜-五氧化二磷选择性氧化 3-羟基得到中间体**3**, 继续用亚硫酸氢钠脱脞得到中间体**4**, 以过量 *N,N'*-碳酰二咪唑(CDI)作碳酰化试剂和在六甲基二硅胺基钠(NaHMDS)作用下, 将中间体**4**经脱水、咪唑酰基化“一锅煮”直接得到目标产物**1**, 以**2**计总收率 60.8%。新合成路线反应选择性好, 成本低廉。控制碱性条件对“一锅煮”反应较为重要, 实验结果表明, 采用低温下缓慢滴加 NaHMDS 方式, 逐步加大体系碱浓度, 可以使各步反应充分进行, 减少副反应发生。合成路线见图 1。

基金项目: 淮海工学院人才启动基金(KQ09031)

作者简介: 曹志凌, 男, 博士, 讲师 Tel: 13775593546

E-mail: zhilingcao@yahoo.com.cn

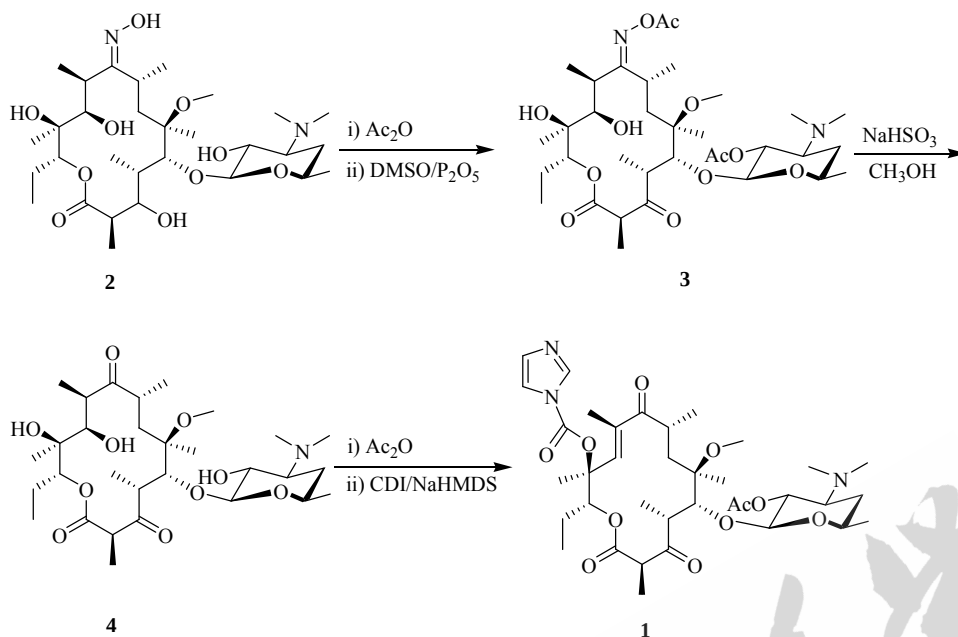


图1 特利霉素前体化合物的合成路线

Fig 1 Synthetic route of the precursor of telithromycin

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Varian mercury-plus 400 型核磁共振仪(美国 Varian 公司); Agilent SL Trap 质谱仪器(美国 Agilent 公司); XT-4A 显微熔点测定仪(温度未校正)(上海济成分析仪器公司); Shimadzu LC-10 型高效液相色谱仪(日本岛津), 紫外检测波长 230 nm, Hypersil ODS 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)。3-羟基-6-*O*-甲基红霉素衍生物(2)照文献[5]合成, *N*, *N'*-碳酰二咪唑及其余试剂均为市售分析纯。

2.2 2'-乙酰基-3-酮基-6-*O*-甲基红霉素 A 9-*O*(乙酰基)衍生物(3)

将 3-羟基-6-*O*-甲基红霉素衍生物(5 g, 8.26 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入乙酸酐(1.8 g, 17.6 mmol), 室温搅拌 3 h 后, 依次用饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 剩余物溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入二甲亚砜(2.6 g, 33.1 mmol)和五氧化二磷(4.7 g, 33.1 mmol), 室温搅拌反应 6 h(HPLC 监测反应终点), 加入 20 mL 蒸馏水, 滴加氨水调节 pH 10, 用二氯甲烷(20 mL×2)萃取, 合并有机相, 经水洗、无水硫酸钠干燥、过滤。滤液减压蒸除溶剂得 3, 白色固体, 5.0 g, 收率 87.7%, mp 238~241 °C。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz), δ: 0.86(3H, t, *J*=7.4 Hz, CH₂CH₃), 1.07(3H, d, *J*=6.9 Hz, 10-CH₃), 1.18(3H, d, *J*=7.8 Hz, 8-CH₃), 1.25(3H,

s, 12-CH₃), 1.32(3H, s, 6-CH₃), 1.20~1.32(9H, m, 2-CH₃, 4-CH₃, 5'-CH₃), 1.32~1.59[4H, m, H-7, H-14, H-4'(ax)], 1.75[1H, dd, *J*=2.6 Hz, *J*=12.8 Hz, H-4'(eq)], 1.95~2.08(1H, m, H-14), 2.03(3H, s, 2'-OCOCH₃), 2.15(3H, s, N-OCOCH₃), 2.25[6H, s, N(CH₃)₂], 2.69(3H, s, 6-O-CH₃), 2.62~2.75(2H, m, H-4, H-3'), 3.10~3.15(1H, m, H-8), 3.33(1H, s, 12-OH), 3.57~3.65(2H, m, H-10, H-5'), 3.84(1H, q, *J*=6.8 Hz, H-2), 3.90(1H, s, H-11), 4.34(1H, d, *J*=4.5 Hz, H-5), 4.41(1H, d, *J*=7.7 Hz, H-1'), 4.47(1H, s, 11-OH), 4.75(1H, dd, *J*=7.7 Hz, *J*=10.5 Hz, H-2'), 5.27(1H, dd, *J*=2.3 Hz, *J*=10.9 Hz, H-13); ESI-MS(*m/z*): 687[M+H]⁺。

2.3 3-酮基-6-*O*-甲基红霉素(4)

在 100 mL 三口瓶中加入 30 mL 甲醇, 搅拌下加入中间体 3(5.0 g, 7.29 mmol), 40 °C 搅拌 3 h, 依次加入 20 mL 水、甲酸(0.60 mL)、亚硫酸氢钠(3.0 g, 28.9 mmol), 回流 2 h, 冷却至室温, 用氨水调 pH 至 10, 析出白色固体, 抽滤, 用水洗涤, 干燥, 得 4, 白色固体, 3.9 g, 收率 91.3%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz), δ: 0.86(3H, t, *J*=7.4 Hz, CH₂CH₃), 1.11~1.17(6H, m, 8-CH₃, 10-CH₃), 1.22(3H, s, 12-CH₃), 1.25(3H, d, *J*=6.1 Hz, 5'-CH₃), 1.28~1.36(6H, m, 2-CH₃, 4-CH₃), 1.34(3H, s, 6-CH₃), 1.34~1.40[1H, m, H-4'(ax)], 1.42~1.55(1H,

m, H-14), 1.62~1.70[1H, m, H-4'(eq)], 1.70~1.81 (2H, m, H-7), 1.90~2.12(1H, m, H-14), 2.27[6H, s, N(CH₃)₂], 2.71(3H, s, 6-OCH₃), 3.27(1H, s, 12-OH), 3.48(1H, s, 2'-OH), 3.55~3.58(1H, m, H-5'), 3.86(1H, q, *J*=7.0 Hz, H-2), 3.89(1H, s, 11-OH), 3.91(1H, d, *J*=1.0 Hz, H-11), 4.32(2H, m, H-1', H-5), 5.12(1H, dd, *J*=2.3 Hz, *J*=10.9 Hz, H-13); FAB-MS(*m/z*): 588[M+H]⁺.

2.4 2'-O-乙酰基-3-酮基-10,11-脱水-12-O-咪唑酰基-6-O-甲基红霉素(1)

将中间体 4(4.5 g, 7.7 mmol)溶于 25 mL 二氯甲烷, 冰水浴冷却, 缓慢滴加乙酸酐(0.9 g, 8.9 mmol), 加毕移去冰浴, 室温下继续搅拌反应 3 h, 依次用饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物溶于 50 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入 CDI(4.97 g, 30.7 mmol), 冷却至-10 °C, 缓慢滴加 1.0 mol·L⁻¹ 的 NaHDMS 四氢呋喃溶液(10 mL, 10 mmol), 维持低温继续搅拌 2 h, 将温度缓慢升至室温继续反应 6 h, 滴加磷酸二氢钾溶液(0.5 mol·L⁻¹, 30 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、过滤。滤液减压蒸除溶剂得 1, 淡黄色固体, 4.1 g, 收率 75.9%, mp 164~167 °C(文献[7]: 165~167 °C)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 0.95(3H, t, *J*=7.6 Hz, CH₂CH₃), 1.13 (3H, d, *J*=7.4 Hz, 8-CH₃), 1.22~1.24 (6H, m, 5'-CH₃, 4-CH₃), 1.29 (3H, s, 6-CH₃), 1.37 (3H, d, *J*=6.9 Hz, 2-CH₃), 1.83 (3H, s, 10-CH₃), 1.86 (3H, s, 12-CH₃), 1.52~2.00 (6H, m, H-7, H-14, H-4'), 2.06 (3H, s, 2'-OCOCH₃),

2.26[6H, s, N(CH₃)₂], 2.60~2.72(1H, m, H-3'), 2.77(3H, s, 6-O-CH₃), 2.88~3.08(1H, m, H-4), 3.10~3.20(1H, m, H-8), 3.46~3.54(1H, m, H-5'), 3.74(1H, q, *J*=6.8 Hz, H-2), 4.12(1H, d, *J*=8.6 Hz, H-5), 4.35 (1H, d, *J*=7.5 Hz, H-1'), 4.74(1H, dd, *J*=7.8 Hz, *J*=10.1 Hz, H-2'), 5.69 (1H, dd, *J*=3.2 Hz, *J*=9.8 Hz, H-13), 6.79 (1H, s, H-11), [7.07(1H, s, H-5), 7.37(1H, s, H-4), 8.09 (1H, s, H-2)]咪唑; ESI-MS(*m/z*): 706[M+H]⁺.

REFERENCES

- [1] ZHANEL G G, WALTERS M, NOREDDIN A, et al. The ketolides-a critical review [J]. *Drugs*, 2002, 62(12): 1771-1804.
- [2] ACKERMANN G, RODLOFF A C. Drugs of the 21st century: Telithromycin (HMR 3647)-the first ketolide [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(3): 497-511.
- [3] DENIS A, AGOURIDAS C, AUGER J M, et al. Synthesis and antibacterial activity of NMR 3647 a new ketolide highly potent against erythromycin-resistant and susceptible pathogens [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(21): 3075-3080.
- [4] WU Y J, SU W G. Recent developments on ketolides and macrolides [J]. *Curr Med Chem* 2001, 8(14): 1727-1758.
- [5] AGOURIDAS C, DENIS A, AUGER J M, et al. Synthesis and antibacterial activity of ketolides (6-O-methyl-3-oxoerythromycin derivatives): A new class of antibacterials highly potent against macrolide-resistant and -susceptible respiratory pathogens [J]. *J Med Chem*, 1998, 41(21): 4080-4100.
- [6] ZHAO Y, YOU Q D. A novel bicyclic ketolide derivative [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(10): 1805-1807.
- [7] YOU Q D, WEI X, LI Z, et al. Method for preparing macrolides half-synthesized antibiotics telithromycin: CN 1800198-A [P]. 2006-07-12.
- [8] ASAKA T, KASHIMURA M, MATSUURA A, et al. Erythromycin A, 11,12-carbamate derivatives: WO 9921870 [P]. 1999-06-05.