

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.5.05

# 通过泰乐内酯羟基的选择性氧化改进 泰地罗新合成工艺

于荣,赵伯龙,郭佳,曾淑云

(宁夏泰益欣生物科技有限公司,银川 750205)

[收稿日期] 2020-08-19 [文献标识码]A [文章编号]1002-1280(2021)05-0037-07[中图分类号]S859.79

**[摘要]** 泰地罗新是一种新型泰乐菌素类抗生素,其特征是将泰乐菌素内酯 C20,23 的取代基用哌啶取代。本研究为解决 C23 羟基氨化反应难度较高的问题,通过 TEMBO 选择性氧化,将泰乐内酯 23 位羟基氧化为羰基。再与哌啶进行 Wallach 反应,以合成泰地罗新。该路线规避了 C23 羟基碘化过程成本高、反应得率低的问题,反应平均总摩尔收率 90.11%,终产物含量 971 mg/g。

**[关键词]** TEMPO;伯羟基;Wallach 反应;泰地罗新

## Improve the Synthesis of Tildipirosin by Selective Oxidation on Hydroxyl Tylosin's Lactone

YU Rong, ZHAO Bo-long, GUO Jia, ZENG Shu-yun

(Ningxia Taiyixin Biotechnology Co., Ltd, Yinchuan 750205, China)

**Abstract:** Tildipirosin is one new tylosin antibiotic, which is characterized in that the substituent of tylosin lactone c20,23 is replaced by piperidine. In order to solve the difficult problem of C23 hydroxyl ammoniation, tyrolactone 23 hydroxyl group was oxidized to carbonyl group by Tembo selective oxidation. Then, it reacted with piperidine to synthesize tildipirosin. This route avoids the problems of high cost and low yield in C23 hydroxyl iodization process. The average total molar yield is 90.11%, and the content of final product is 971 mg/g.

**Key words:** TEMPO; primary hydroxyl; Wallach reaction; Tildipirosin

泰地罗新(图 1)是一种新型泰乐菌素衍生类广谱抗菌药,对一些革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌均具有抗菌活性<sup>[1-3]</sup>。目前有报道的合成泰地罗新的主要方法,均为对泰乐菌素(图 2)的水解产物 C20,23 上的取代基进行修饰,得到 20,23-哌啶基-5-O-碳酶氨糖-泰勒内酯<sup>[4-6]</sup>,即泰

地罗新。其中 C-20 羟基的修饰为合成泰地罗新反应中最关键的步骤。但目前有文献报道的方法,大部分是对 C-20 羟基进行碘代后,与哌啶进行亲核取代。

采用这种路线合成泰地罗新主要面临两个难点问题:碘化剂价格昂贵,碘化反应合成效率低,都

会造成泰地罗新产品的成本居高不下。无论是采用碘、碘盐还是 NIS 之类的有机碘化物作为碘代剂,成本都是工业化过程中绕不开的难题。由于泰地罗新是用于规模化家畜养殖过程中的呼吸道疾病的预防与治疗,预期使用规模极大。如果药品价格过高,将直接影响产品的市场前景。因此,需要一种新的合成路线,取代碘化物的使用,降低泰地罗新的合成成本。

也有报道采用硼氢化钠还原 C-23 位羰基为羟基<sup>[7]</sup>,同时将两个羟基进行卤代。但羟基卤代过程如使用三苯基膦法<sup>[8]</sup>,生成的三苯氧磷难以分离,且污染环境。之后使用对甲苯磺酰氯进行卤代<sup>[9]</sup>,生成的对甲苯磺酸酯与卤代物极性相似,难以判断反应得率也很难分离产物。

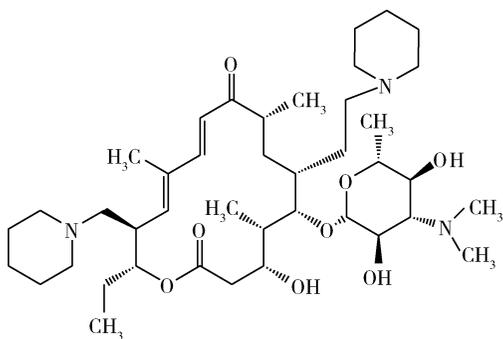


图 1 泰地罗新

Fig 1 Tildipirosin

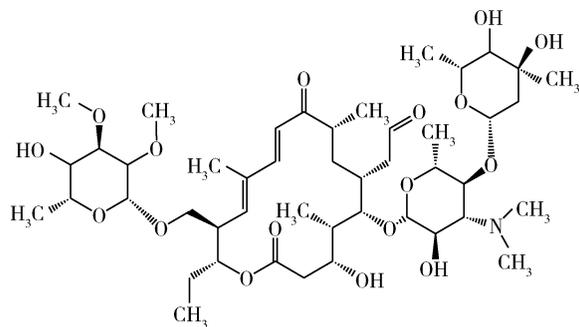


图 2 泰乐菌素

Fig 2 Tylosin

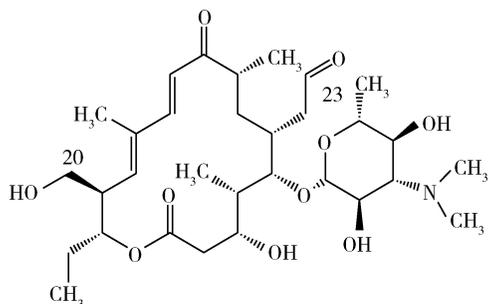


图 3 20-羟基-23-羰基-5-O-碳酶氨糖泰乐内酯

Fig 3 5-O-Mycarose tylosin

研究同样以修饰 C-20 羟基入手,采用 TEMPO 选择性氧化法<sup>[10]</sup>,利用 C-20 羟基是泰乐内酯上唯一伯羟基进行选择性氧化,将 C-20 羟基氧化为羰基,再与哌啶反应,合成泰地罗新。

## 1 材料与设备

表 1 与表 2 的内容为本研究所使用的主要原料与设备仪器。

表 1 所用主要试剂列表

Tab 1 List the main reagents used

试剂名称	批号	厂家/产地	级别
泰乐菌素碱	201904013	宁夏泰瑞	94%
20181202	天津凯通	分析纯	
甲酸	20190109	上海国药	分析纯
2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物	20181108	SASOL	分析纯
KBr	20190115	上海国药	分析纯
42% HBr	20190801	上海国药	分析纯
NaClO	20190104	上海紫一	分析纯
NaHCO <sub>3</sub>	20180903	上海国药	分析纯
二氯甲烷	20190102	天津凯通	分析纯
甲苯	20190114	天津凯通	分析纯
醋酸丁酯	20190107	天津凯通	分析纯

表 2 所用主要仪器设备列表

Tab 2 The main equipment list

设备名称	型号	厂家
集热式恒温磁力搅拌器	DF101 - S	天津华鑫仪器有限公司
多功能浆式搅拌器	HJ - 5	江苏新坛金城国盛试验仪器厂
电子称	TE - 621 - L	赛多利斯科学仪器
旋转蒸发器	Hei - VAP /G6	德国海道夫
暗箱式自动紫外分析仪	ZF - 2C	上海安亭仪器厂
旋片式真空泵	T215	美国圣特斯
精密增力电动搅拌器	JJ1.100 W	浦东光学物理仪器有限公司
LC 高效液相色谱仪	LC - 20A	日本岛津株式会社
* 玻璃仪器		天津天玻
高分辨飞行时间质谱	micrOTOF III	Bruker
核磁共振波谱仪	AVANCE III HD	Bruker

## 2 实验方法

实验为避免 C - 23 位羰基对 TEMPO 氧化的影响,先将其进行氨基取代,然后对取代物进行水解,使 C - 20 羟基暴露,再进行 TEMPO 氧化,得到 C - 20 羰基化的泰乐内酯,再第二次使用氨基取代,得到泰地罗新。

2.1 C - 23 的 Wallach 加成反应 取 18.32 g (0.02 mol) 泰乐菌素碱,溶于 200 ml 甲苯中。氮气保护下升温至 45 °C,加入 1.89 g (0.022 mol) 哌啶,混合均匀后,升温至 70 °C。缓慢滴加 1.11 g (0.024 mol) 甲酸,滴加完毕后保温反应 120 min,降温至室温,得到 23 - 哌啶基 - 泰乐菌素碱的甲苯溶液(图 4)。

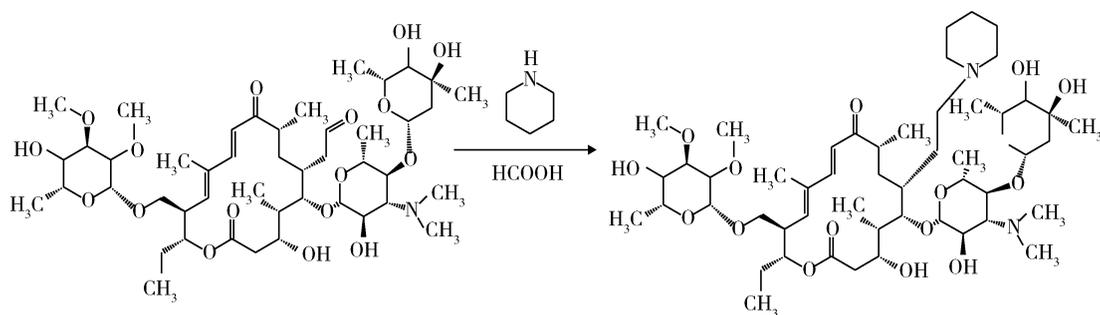


图 4 23 - 哌啶基 - 泰乐菌素的合成

Fig 4 Preparation of 23 - piperidin - tylosin

2.2 5 - d - 脱氧 - 阿洛糖的水解 向 23 - 哌啶基 - 泰乐菌素碱的甲苯溶液内加入 250 mL 纯化水,使用 42% 的氢溴酸将水相 pH 调整至 3 ~ 4 之间,常温下搅拌萃取 30 min,分去有机相。继续滴加 42% 氢溴酸,将 pH 调整至 0.5,缓慢升温至 57 °C,

保温反应 5 h。反应结束后降至室温,加入 200 mL 二氯甲烷,用 20% 的 NaOH 溶液将 pH 调节至 8.5,常温下萃取 30 分钟,分去水相,得到 20 - 羟基 - 23 - 哌啶基 - 5 - O - 碳酶氨糖 - 泰乐内酯二氯甲烷溶液(图 5)。

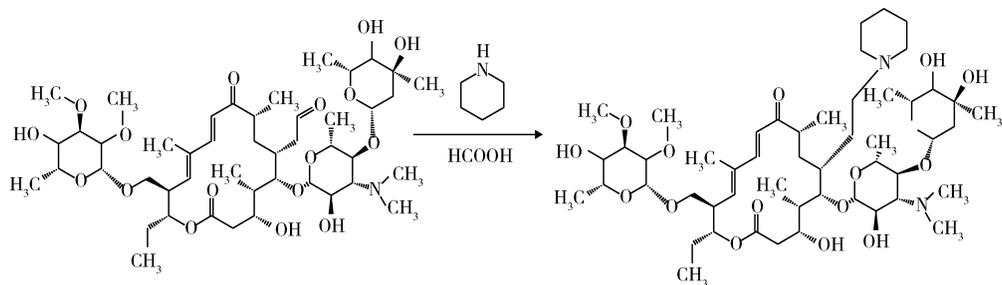


图 5 20-羟基-23-哌啶基-5-O-碳酶氨糖-泰乐内酯的合成

Fig 5 Preparation of 5-O-Mycarose tylosin

2.3 TEMPO 选择性氧化 在 500 mL 单口烧瓶中加入 KBr 20 g,再投入 10 g 的 NaClO,加入 100 mL 纯化水,搅拌至全部溶解,用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 将溶液 pH 调节至 8.0,得到 NaClO/KBr 的缓冲溶液。将 20-羟基-23-哌啶基-5-O-碳酶氨糖-泰乐内酯二氯甲烷溶液在氮气保护下降温至 0 ℃,加入 3.460 g

(0.024 mol) 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物,保温 0 ℃ 并保持氮气保护下,充分搅拌至溶液为均匀的暗红色。缓慢滴加 NaClO/KBr 的缓冲溶液,直至溶液由暗红变为明亮的橙黄色。此时 C-20 为羟基被选择性氧化为羰基,得到 20-羰基-23-哌啶基-5-O-碳酶氨糖-泰乐内酯二氯甲烷溶液(图 6)。

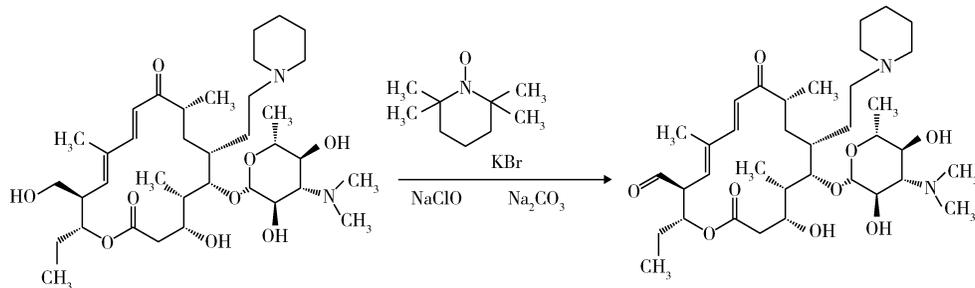


图 6 20-羰基-23-哌啶基-5-O-碳酶氨糖-泰乐内酯的合成

Fig 6 Preparation of 20-carbonyl-5-O-Mycarose tylosin

2.4 C-20 羰基取代 20-羰基-23-哌啶基-5-O-碳酶氨糖-泰乐内酯二氯甲烷溶液氮气保护下升温至 30 ℃,加入 1.89 g (0.022 mol) 哌啶,混合均匀后,升温至 400 ℃。缓慢滴加 1.11 g (0.024 mol) 甲酸,滴加完毕后保温反应 240 min。

降温至室温,加入 100 mL 纯化水,用 24% 的氢溴酸调整 pH 至 4.0,萃取 30 min,分去有机相。再加入 100 mL 醋酸丁酯,用 20% 的 NaOH 调节 pH 至 8.0,萃取 30 min,分去水相,将有机相蒸干,得到泰地罗新(图 7)。

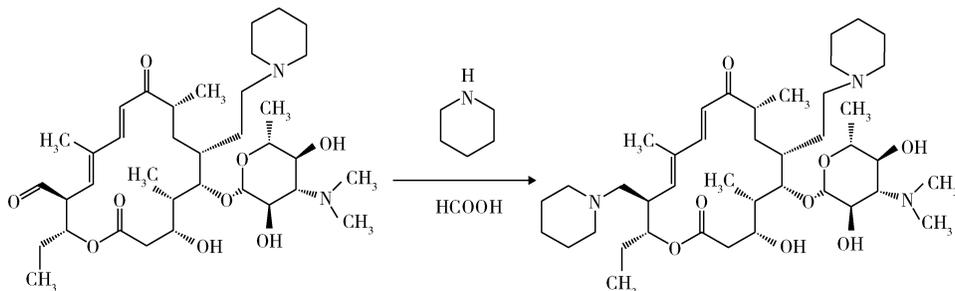


图 7 泰地罗新的合成

Fig 7 Preparation of tildipirosin

### 3 结果与分析

研究的关键在于对 C-20 的选择性氧化,因此需要对本步骤的产物,即关键中间体 20-羰基基-23-哌啶基-5-O-碳酶氨糖-泰乐内酯进行结构确认。同时通过液相色谱法,确定终产物泰地罗新的收率。

3.1 鉴别 为确认实验结果,研究对关键中间体 20-羰基-23-哌啶基-5-O-碳酶氨糖-泰乐内酯进行结构确认,分别以液质联用与核磁共振确认了关键中间体结构,验证反应可行性,结果如表 3、表 4 所示。

表 3 液质联用分子量分布数据

Tab 3 Liquid lc/molecular weight distribution data

项目	数值	分布/%	原子占比/%
Exact Mass	664.43	-	
Mol. Wt	664.87	-	C,65.03;
m/e 1	664.43	100.0	H,9.10;
m/e 2	665.43	40.6	N,4.21;
m/e 3	666.44	9.1	O,21.66;
m/e 4	667.44	1.1	

结果:符合目标物质  $C_{36}H_{60}N_2O_9$ ;

Instrument:micrOTOF-Q III	Set Capillary:4500C	Set Nebulizer:0.5Bar
Scan Begin:300 m/z	Set End Plate Offset:-500V	Set Dry Heater:200 °C
Scan End:3000 m/z	Set Collision Cell RF:300.0	Set Dry Gas:4.0l/min

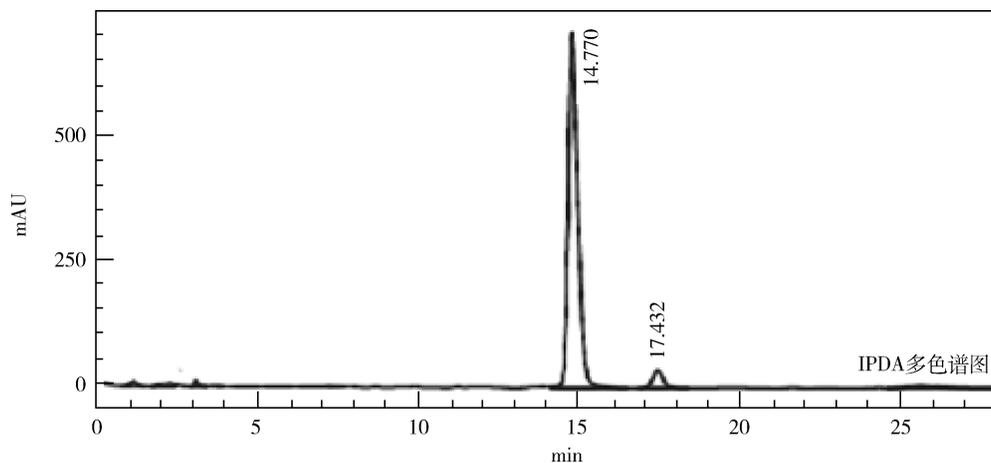
表 4 核磁共振结果

Tab 4 Nuclear magnetic resonance (NMR) results

项目	结果
H-NMR	$^1H$ NMR (400 MHz, $CH_2Cl_2$ ) $\delta$ 6.26 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 7H), 2.26 (s, 6H), 2.13 (d, J = 61.0 Hz, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.54 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 1.44 - 1.42 (m, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 1H), 0.89 (d, J = 4.0 Hz, 6H).
C-NMR	$^{13}C$ NMR (100 MHz, $CH_2Cl_2$ ) $\delta$ 203.80 (s), 197.75 (s), 173.05 (s), 145.79 (s), 141.11 (s), 129.57 (s), 120.73 (s), 100.53 (s), 84.90 (s), 78.92 (s), 72.07 - 71.72 (m), 69.80 (s), 66.53 (s), 56.67 (s), 54.55 (d, J = 8.8 Hz), 41.92 (s), 41.65 - 41.31 (m), 40.33 (s), 30.62 (d, J = 14.6 Hz), 24.65 (d, J = 18.3 Hz), 23.41 (s), 17.92 (s), 16.70 (s), 14.77 (s), 10.20 (d, J = 9.5 Hz).

3.2 反应得率 研究使用外标法测定了终产物泰地罗新的含量(图 8),采用 280 nm 吸收波长,流动相采用乙腈:甲醇:0.05 mol/L 磷酸二氢钾 = 3:3:4 的混合溶液,固定相采用 C18 3.5  $\mu m$  色谱柱进行检测。标准品标称含量 992 mg/g。

经检测,样品在 14.770 min 出峰,与标准品出峰时间一致,峰面积 96.4%,外标法计算样品含量为 971 mg/g,以此数据核算产物收率,反应总摩尔收率为 90.11%。



1 PDA 多色谱图 1/280 nm 4 nm

图 8 泰地罗新 HPLC 图谱

Fig 8 HPLC figure of tildipirosin

#### 4 讨论与结论

作为新一代十六元大环内酯类抗生素产品,泰地罗新的产业化生产越来越受到业内的关注。传统的合成路线受到原料成本高、反应条件苛刻等客观因素的影响,导致产品成本始终居高不下,使这一原本用于大规模养殖业的高效抗生素难以向市场大规模推广。

实验结果表明,采用 TEMPO 氧化路线得到的产物分子量、碳氢谱分析结果与 20-羰基-23-哌啶基-5-O-碳酶氨糖-泰乐内酯完全相符,证明氧化法合成 20-羰基基-23-哌啶基-5-O-碳酶氨糖-泰乐内酯的合成路线是可行有效的。新路线不使用昂贵的碘化剂,也规避了碘化反应苛刻的反应条件带来的副反应影响,降低了整体反应成本。

通过对新氧化得到的 C23 位羰基与哌啶进行 Wallach 反应,得到泰地罗新与标准品出峰时间一致,峰面积 96.4%,外标法计算样品含量为 971 mg/g,以此数据核算产物收率,反应总摩尔收率为 90.11%。进一步证明了本研究所设计合成路线的可行性。

研究有效利用了 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物在多羟基化合物的位阻效应,在进行 C23 羟基氧化反应时不影响其他碳位的羟基,已达到选择性反

应的目的。区别于传统的碘代工艺路线,反应条件温和,成本低廉,更适宜工业化生产。

#### 参考文献:

- [1] 李伟岭, 杨芳, 于振梅, 等. 泰地罗新研究进展 [J]. 中国兽药杂志. 2012(10). 页码?  
Li W L, Yang F, Yu Z M, et al. Research progress of tildipirosin [J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug* 2012(10).
- [2] 金有豫. 大环内酯类抗生素 [J]. 首都医药. 2004(08).  
Jin Y Y. Macrolide antibiotics [J]. *Capital Medicine*. 2004 (08)
- [3] 李立晶. 新型大环内酯类衍生物的设计、合成及抗菌活性研究 [D]. 华南理工大学, 2018.  
Li L J. Design, Synthesis, and Antibacterial Activity of A New Class of Derivatives of Macrolide Antibiotics [D]. South China University of Technology, 2018.
- [4] 任勇. 一种利用泰乐菌素碱生产泰地罗新的方法 [P]. 中国发明专利. CN201510135381.  
Ren Y. A method of producing tildipirosin with tylosin [P]. Patent of China. CN201510135381.
- [5] 中国兽医药品监察所. 一种泰地罗新的合成方法 [P]. 中国发明专利. CN201510016390.  
China Institute of Veterinary Drug Control. A synthetic method of tildipirosin. [P]. Patent of China. CN201510016390.
- [6] Blatter F, Brenner M, Brink M, et al. Macrolide synthesis process: WO, 2008012343 [P]. 2008-01-31.
- [7] 上海皓元化学科技有限公司. 一种泰地罗新的制备方法及其

中间体化合物 [P]. 中国发明专利. CN201510069612.

Shanghai Haoyuan Chemical Technology Co., Ltd. A preparation method and intermediate compound of tadirosin. [P]. Patent of China. CN201510069612.

- [8] 山东久隆恒信药业有限公司. 一种泰地罗新中间体的合成方法 [P]. 中国发明专利. CN, 201810960316. 3.

Shandong Jiulong Hengxin Pharmaceutical Co., Ltd. Synthesis of a new intermediate of tedero. 1 [P]. Patent of China. CN, 201810960316. 3.

- [9] 陈清平. 一种泰地罗新的制备方法 [P]. 中国发明专利.

CN201610994671. 3.

Chen Q P. A method for the preparation of tedirosin. [P]. Patent of China. CN201610994671. 3.

- [10] 苗成霞. TEMPO 催化醇的氧化反应. [D]. 南开大学. 2010(05).

Miao C X. Tempo catalyzed oxidation of alcohols. [D]. Nankai University. 2010(05).

(编辑:陈希)