

## 特拉万星合成工艺研究

熊 伦<sup>1,2</sup>, 管栋梁<sup>2,3</sup>, 李 剑<sup>1\*</sup>, 黄 蔚<sup>2,3\*\*</sup>(<sup>1</sup>华东理工大学药学院, 上海 200237; <sup>2</sup>中国科学院上海药物研究所药物化学研究室, 上海 201203;<sup>3</sup>中国科学院大学, 北京 100049)

**摘 要** 对特拉万星工艺路线进行了研究, 以癸醇为原料, 经甲磺酰化、乙醇胺亲核取代、Fmoc 保护和 Parikh-Doering 氧化得到 *N*-(9-苄基-9-甲氧羰基)癸基氨基乙醛(**5**)。盐酸万古霉素与 **5** 通过还原胺化反应、脱 Fmoc 保护、曼尼希反应制备得到特拉万星。本研究对还原胺化和曼尼希反应这两步关键反应进行了详细的研究, 优化了反应条件。以万古霉素为起始原料, 该路线总收率为 46%。

**关键词** 万古霉素; 特拉万星; 合成工艺

**中图分类号** R914.5      **文献标志码** A      **文章编号** 1000-5048(2017)02-0172-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170207

**引用本文** 熊伦, 管栋梁, 李剑, 等. 特拉万星合成工艺研究[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(2):172-177.

**Cite this article as:** XIONG Lun, GUAN Dongliang, LI Jian, et al. Synthetic process of telavancin[J]. J China Pharm Univ, 2017, 48(2):172-177.

## Synthetic process of telavancin

XIONG Lun<sup>1,2</sup>, GUAN Dongliang<sup>2,3</sup>, LI Jian<sup>1\*</sup>, HUANG Wei<sup>2,3\*\*</sup>

<sup>1</sup> College of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237; <sup>2</sup> Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203; <sup>3</sup> University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

**Abstract** New process reported the synthesis of telavancin using decyl alcohol as the starting material. After methanesulfonylation, nucleophilic substitution with ethanolamine, Fmoc protection, and Parikh-Doering oxidation, the intermediate *N*-(9-fluorenyl-9-methoxycarbonyl) decylaminoethyl acetaldehyde (**5**) was obtained. Vancomycin hydrochloride and intermediate **5** were then subject to reductive amination reaction, Fmoc deprotection, and Mannich reaction to give the telavancin product. The process have been deeply studied on the two key reactions of reductive amination and Mannich reaction, and the reaction conditions have been optimized. The overall yield is 46% based on starting material vancomycin.

**Key words** vancomycin; telavancin; synthetic process

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372238, No. 21572244)

特拉万星(telavancin)盐酸盐,  $N^3$ -{2-*N*-癸基氨基乙基-29-[(*N*-磷酰基甲基)氨基]}万古霉素盐酸盐, 是美国施万(Theravance)公司和日本安斯泰来(Astellas Pharma Inc.)制药集团共同研发的一种新型脂糖肽抗生素, 于 2009 年由美国 FDA 批准上市, 用于治疗由革兰阳性菌引起的成人复杂性

皮肤感染和皮肤结构感染(cSSSI)<sup>[1]</sup>。2013 年, FDA 批准特拉万星新适应证, 用于金黄色葡萄球菌引起的医院获得性及呼吸机相关的细菌性肺炎(HABP/VABP)的治疗<sup>[2]</sup>。2015 年, Theravance 公司已经启动了 III 期临床研究, 治疗成人患有甲氧西林敏感(MSSA)或耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

(MRSA)菌血症。

特拉万星是脂糖肽类万古霉素衍生物,其结构特征在于万古糖胺氨部分连接疏水性的癸基氨基乙基侧链,在7位氨基酸芳环的对位连接亲水性的膦酸氨基。疏水性基团有利于增加细胞膜的相互作用以及增加对肠球菌的抗菌活力,亲水性基团则促进体内组织代谢和清除,减少肾毒性,改善了药物在体内的药代动力学特征<sup>[3-4]</sup>。

特拉万星工艺研究主要包括两部分:脂肪侧链*N*-(9-苄基-9-甲氧羰基)癸基氨基乙醛(**5**)的合成和万古霉素衍生化涉及的还原胺化与曼尼希反应。目前有很多专利和文献报道*N*-(9-苄基-9-甲氧羰基)癸基氨基乙醛(**5**)的合成。

原研专利<sup>[5-6]</sup>以癸醛、乙醇胺为原料,形成Schiff碱后经氢化还原得到2-(*N*癸基氨基)乙醇,再用氯甲酸-9苄基酯(Fmoc-Cl)保护亚氨基后,经Swern氧化反应制得中键中间体(**5**)。该反应采用Swern氧化需要草酰氯,并且反应需要在-70℃进行,温度变化很容易产生副产物二甲基硫醚( $\text{Me}_2\text{S}$ ),不适用于工业化生产。

梁玉华等<sup>[7]</sup>以癸醛、胺基乙醛缩二甲醇为原料反应生成席夫碱,再加氰基硼氢化钠还原制得*N*-癸基氨基乙醛缩二甲醇,经Fmoc-Cl保护亚氨基、酸水解得到中间体(**5**)。

马帅等<sup>[8]</sup>则以正癸胺、乙二醛二甲基缩醛为原料经席夫碱的还原氢化制备中间体*N*-癸基氨基乙醛缩二甲醇,该路线以癸胺代替癸醛为原料,成本上也并没有优势。

万古霉素与中间体*N*-(9-苄基-9-甲氧羰基)癸基氨基乙醛的还原胺化反应、Fmoc脱保护以及曼尼希反应,目前专利和文献中对其工艺细节探索较少,针对反应条件与工艺参数的优化没有详细的报道。而万古霉素是整个工艺中成本最高的原料,对万古霉素参与的合成步骤进行工艺优化是特拉万星合成中的关键。

本研究参考相关文献<sup>[5-9]</sup>,选择癸醇作为起始原料,经甲磺酰化后,与乙醇胺反应高收率制备癸基氨基乙醇。再经过Fmoc-Cl保护亚氨基得到化合物**4**,化合物**4**在-5℃下与三氧化硫吡啶反应30 min即能大部分氧化为醛,几乎不产生副产物,得到的粗品**5**直接与万古霉素盐酸盐发生还原胺化反应,再脱Fmoc得到中间体**7**。中间体**7**与氨

甲基膦酸进行曼尼希反应得到特拉万星。合成线路如路线图1所示。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

核磁共振(NMR,Brucker AMX-400型核磁共振仪和Mercury-600MHz核磁共振仪),四甲基硅烷(TMS)为内标,溶剂为 $\text{CDCl}_3$ 和 $\text{DMSO}-d_6$ ;LC3000高效液相色谱系统和LC3000制备型高效液相色谱系统(北京创新通恒科技有限公司),Agilent 6230系列液质联用TOF(美国安捷伦科技有限公司)。

癸醇、甲磺酰氯、乙醇胺、氰基硼氢化钠(国药集团化学试剂有限公司),Fmoc-Cl、DIPEA(萨恩化学技术有限公司);万古霉素(上海蓝季科技发展有限公司);氨甲基膦酸(西格玛奥德里奇贸易有限公司)。乙腈为色谱纯,其他试剂均为市售分析纯。

### 1.2 实验方法

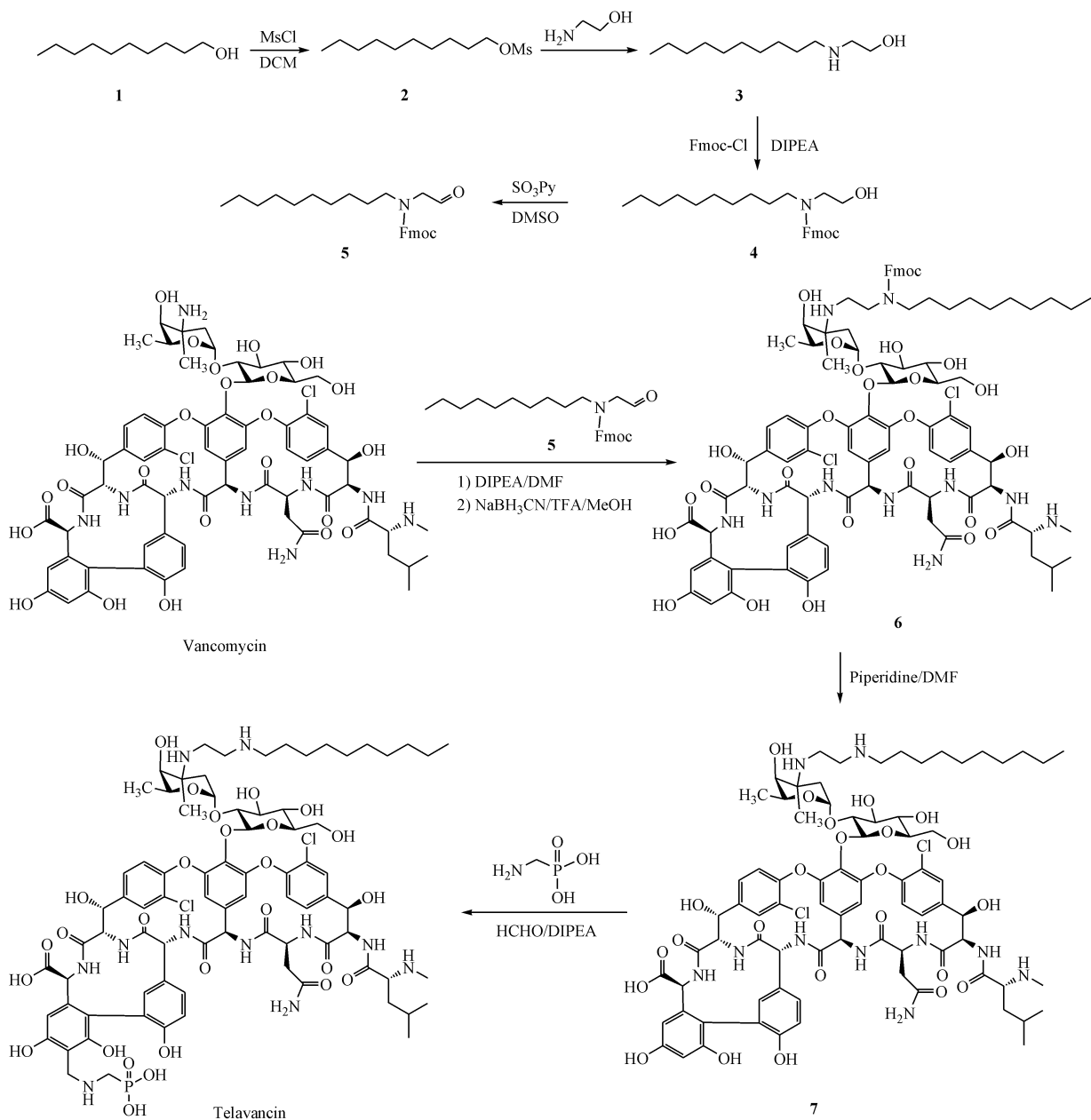
1.2.1 *N*-正癸基氨基乙醇(**3**)的合成 癸醇(9.5 mL,50 mmol)和甲磺酰氯(5.4 mL,70 mmol)溶于二氯甲烷(25 mL),混合物在0℃下搅拌5 min,然后加入吡啶(5 mL),升至室温后搅拌12 h。残余物浓缩除溶剂后溶于己烷(100 mL),水洗(100 mL),收集有机层,硫酸钠干燥。过滤,浓缩得到无色油状粗品**2**,直接进行下一步反应。

粗品**2**溶于乙醇30 mL,在室温下15 min内滴加2-氨基乙醇(60 mL,1 mol),加毕,升温至90℃搅拌5 h。加入二氯甲烷(100 mL)和水(100 mL),分液,收集有机层,硫酸钠干燥。过滤,浓缩得到无色透明状液体**3**(9.88 g,98.33%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :3.69~3.61(m,2H),2.79(dt, $J$ =5.3,2.3 Hz,2H),2.63(t, $J$ =7.2 Hz,2H),1.49(q, $J$ =7.2 Hz,2H),1.30(d, $J$ =8.9 Hz,14H),0.90(t, $J$ =6.7 Hz,3H);ESI-MS  $m/z$ :202.3[M]<sup>+</sup>。

1.2.2 *N*-(9-苄基甲氧羰基)-*N*-正癸基氨基乙醇(**4**)的合成 癸基氨基乙醇**3**(4.15 g,20.6 mmol)和DIPEA(3.6 mL)溶于二氯甲烷30 mL,在0℃下加入Fmoc-Cl(4.7 g,18.6 mmol)的二氯甲烷溶液(10 mL),混合物在0℃下搅拌1 h,TLC显示反应完全。饱和碳酸氢钠水溶液洗涤(500 mL),0.1 mol/L HCl洗(200 mL),收集有机层,硫酸钠

干燥。过滤,浓缩得到无色油状粗品 **4**,加入大量石油醚室温下剧烈搅拌,析出固体,过滤得到白色固体 **4** (8 g, 91.7%)。HPLC:  $C_{18}$  柱 (5  $\mu$ m, 4.6 mm  $\times$  250 mm), 检测  $UV_{214/280\text{ nm}}$ , 洗脱条件 2% ~ 90% 乙腈 (含 0.1% TFA) 梯度洗脱 30 min,  $t_R = 4.475$  min, 纯度 98%。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.79

(d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.38 (dtd,  $J = 32.5, 7.4, 1.1$  Hz, 4H), 4.56 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.25 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.40 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.27 ~ 3.00 (m, 3H), 1.12 (s, 18H), 0.91 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 424.1  $[M]^+$ 。



Scheme 1 Synthetic route of telavancin

1.2.3 *N*-(9-苄基甲氧羰基)-*N*-正癸基氨基乙醇 (**5**) 的合成 *N*-癸基 *N*-Fmoc-氨基乙醇 **4** (1 g, 2.36 mmol), DIPEA (2 mL), 二氯甲烷 20 mL 混合, 在  $-5^\circ\text{C}$  下 (冰-丙酮浴) 搅拌 15 min, 滴加三氧

化硫吡啶 (1.88 g, 11.8 mmol) 的 DMSO 溶液 (6 mL), 加毕, 在  $-5^\circ\text{C}$  下搅拌 30 min。TLC 显示反应基本完全, 反应液倒入碎冰和饱和碳酸氢钠水溶液中 (50 mL), 分液, 有机相用 0.1 mol/L HCl 洗

(50 mL),合并,硫酸钠干燥。过滤,浓缩得到黄色油状粗品 **5** (0.9 g, 90.7%)。ESI-MS  $m/z$ : 422.4  $[M]^+$ 。

1.2.4 中间体 **6** 的合成 万古霉素 (950 mg, 640.0  $\mu\text{mol}$ ), *N*-葵基 *N*-Fmoc-氨基乙醛 **5** (540 mg, 1.28 mmol), DIPEA (0.65 mL), DMF 40 mL 混合, 室温下搅拌 1 h 后反应液变为澄清, 继续搅拌 1 h。加入乙醚 500 mL 沉淀, 过滤, 滤饼用乙醚 300 mL 洗涤过滤。滤饼直接溶于 DMF 25 mL, 室温下加入  $\text{NaCNBH}_3$  (80 mg, 1.28 mmol), 甲醇 10 mL, TFA 0.25 mL, 搅拌 60 min。反应液中加入乙醚 (500 mL) 沉淀, 过滤, 滤饼先后用乙醚 300 mL, 水 300 mL 洗涤后, 干燥。得到白色固体 **6** (800 mg, 67.5%)。HPLC:  $\text{C}_{18}$  柱 (5  $\mu\text{m}$ , 4.6 mm  $\times$  250 mm), 检测  $\text{UV}_{214/280\text{ nm}}$ , 洗脱条件 2% ~ 90% 乙腈 (含 0.1% TFA) 梯度洗脱 30 min,  $t_R = 0.97$  min, 纯度 95%。HR-ESI-MS  $m/z$ : 927.354 8  $[M + 2H]^{2+}$ 。

1.2.5 中间体 **7** 的合成 *N*-葵基 *N*-Fmoc-氨基乙基-万古霉素 **6** (550 mg) 与 20% 哌啶的 DMF 溶液 10 mL 混合, 室温下搅拌 30 min。加入乙醚 200 mL 沉淀, 过滤, 滤饼用乙醚 300 mL 洗涤过滤后, 干燥。得到白色固体 **7** (450 mg, 93.0%)。HPLC:  $\text{C}_{18}$  柱 (5  $\mu\text{m}$ , 4.6 mm  $\times$  250 mm), 检测  $\text{UV}_{214/280\text{ nm}}$ , 洗脱条件 2% ~ 90% 乙腈 (含 0.1% TFA) 梯度洗脱 30 min,  $t_R = 14.97$  min, 纯度 96%。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  交换)  $\delta$ : 7.79 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.19 ~ 5.16 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.65 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.91 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.52 (dt,  $J = 19.8$ , 9.2 Hz, 6H), 3.43 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.25 (t,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 3.15 ~ 3.11 (m, 2H), 3.09 ~ 3.04 (m, 1H), 3.01 ~ 2.97 (m, 1H), 2.87 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.12 (dd,  $J = 16.8$ , 7.4 Hz, 1H), 1.89 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 1.81 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 1.64 (dt,  $J = 13.1$ , 7.1 Hz, 1H), 1.59 ~ 1.56 (m, 1H), 1.50 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.30 (s,

2H), 1.22 (d,  $J = 15.2$  Hz, 16H), 1.07 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.82 (t,  $J = 6.3$  Hz, 6H); HR-ESI-MS  $m/z$ : 816.321 2  $[M + 2H]^{2+}$ 。

1.2.6 特拉万星的合成 氨甲基膦酸 (150 mg) 溶于水 5 mL, 加入 DIPEA 0.25 mL, 室温下搅拌至固体完全溶解 (约 30 ~ 60 min)。加入 37% 甲醛溶液 20  $\mu\text{L}$  和乙腈 2 mL, 室温下搅拌 15 min 后, 降至 0  $^{\circ}\text{C}$  搅拌 5 min, 迅速与 *N*-葵基氨基乙基-万古霉素 **7** (250 mg) 和 DIPEA 0.25 mL 的 80% 乙腈溶液 5 mL 混合, -10  $^{\circ}\text{C}$  下搅拌 10 h, 直到 HPLC 检测反应完全。加入 TFA 0.18 mL 调 pH 约为 7 左右, 有沉淀析出, 加水 50 mL, 过滤, 滤饼先后用水、甲醇和乙腈各 50 mL 洗涤过滤, 干燥。得到的白色固体特拉万星溶于 5% TFA 水溶液, 室温下搅拌 30 min, 冷冻干燥, 得到白色固体特拉万星三氟乙酸盐 (210 mg, 73.3%) (HPLC:  $\text{C}_{18}$  柱 (5  $\mu\text{m}$ , 4.6 mm  $\times$  250 mm), 检测  $\text{UV}_{214/280\text{ nm}}$ , 洗脱条件 2% ~ 90% 乙腈 (含 0.1% TFA) 梯度 30 min,  $t_R = 14.00$  min, 纯度 96%。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  交换)  $\delta$ : 7.83 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.45 ~ 7.43 (m, 1H), 7.31 ~ 7.28 (m, 1H), 7.19 ~ 7.17 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 ~ 6.78 (m, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.27 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.15 ~ 5.13 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.63 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.65 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.45 ~ 3.38 (m, 6H), 3.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.66 (t,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.38 ~ 2.36 (m, 1H), 2.14 ~ 2.07 (m, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.52 ~ 1.46 (m, 3H), 1.38 (s, 1H), 1.33 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 1.23 (q,  $J = 8.1$ , 7.5 Hz, 16H), 1.06 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 0.86 ~ 0.81 (m, 6H); HR-ESI-MS  $m/z$ : 877.8214  $[M + 2H]^{2+}$ , 585.550 8  $[M + 3H]^{3+}$ 。

## 2 结果讨论

### 2.1 中间体 **3** 的合成

原料选择方面, 选择的癸醇价格低廉, 容易购买。通过摸索癸醇与甲磺酰氯反应, 与乙醇胺发生

亲核取代反应。由于反应比较活泼,会产生多取代甚至成盐的副产物,通过优化癸醇与乙醇胺的比例,控制副产物的发生。反应条件优化结果见表 1,癸醇与乙醇胺的比例大于 1:10,中间体 3 的收率大于 98%。

### 2.2 中间体 4 的纯化

Fmoc-Cl 保护氨基得到中间体 4,粗品用非极性溶剂打浆洗涤纯化,采用的各种溶剂见表 2。用石油醚洗涤得到白色固体产物效果最好,经 HPLC 和核磁鉴定,纯度达 98%。

Table 1 Influence of the match of raw material on the yield of the reaction

Entry	Decyl alcohol: ethanolamine	Yield/%
1	1:2	50 <sup>a</sup>
2	1:5	89.03 <sup>b</sup>
3	1:10	98.12 <sup>b</sup>
4	1:15	98.33 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>TLC estimated; <sup>b</sup>Isolated yield

Table 2 Influence of solvent on recrystallization

Solvent	Yield/%	Purity/%
Ethyl acetate	70	95
Hexane	80	90
Dichloromethane, petroleum ether	80	90
Petroleum ether	90	98

### 2.3 氧化反应

伯醇选择性氧化得到中间体 5,采用活化 DMSO 选择性伯醇氧化为醛,活化试剂比较多,如草酰氯 (Swern 氧化),SO<sub>3</sub>Py 络合物 (Parikh-Doering 氧化),二环己基碳二亚胺 (DCC, Pfitzner-

Moffatt 氧化)等,不同的活化试剂对反应有不同的影响<sup>[10]</sup>。原研专利<sup>[5-6]</sup>采用 Swern 氧化,反应在 -70 ℃ 进行,温度升高容易产生副产物二甲基硫醚 (Me<sub>2</sub>S) 以及混合缩醛产物<sup>[11]</sup>。Pfitzner-Moffatt 氧化产生二甲基硫醚同时需要分离副产物脲<sup>[11]</sup>。因此,本研究采用 Parikh-Doering 氧化,其反应条件温和,反应速率快并且产率高,无二甲基硫醚副产物,反应结束不需要进行纯化<sup>[12]</sup>。

### 2.4 还原胺化反应

万古霉素与中间体 5 的还原胺化反应,首先尝试将万古霉素、中间体 5 和还原剂氰基硼氢化钠一同反应,并考察万古霉素与 5 的物质的量比。当中间体 5 的物质的量比为 1.5 时万古霉素原料有大量剩余,而物质的量比为 2 时万古霉素反应完全但会有显著的副产物生成 (图 1)。副产物通过质谱鉴定,主要是万古糖胺上氨基与两分子中间体 5 发生双取代得到相应叔胺 (HR-ESI-MS  $m/z$ :886.391 7 [M+2H]<sup>2+</sup>,  $t_R$  = 19.47 min)。该副反应的发生是因为反应液中氰基硼氢化钠还原 Schiff 碱得到的中间体 6,其仲胺可进一步与 5 上的醛基形成亚胺盐并被还原为叔胺。因此,该还原胺化在还原剂存在的条件下很难通过当量比来提高反应收率。对此,本研究的解决策略是,在 Schiff 碱形成时不加入还原剂,通过乙醚沉淀分离 Schiff 碱中间体,可以除去过量的中间体 5,避免副产物发生。分离的 Schiff 碱再进行还原得到产物 (图 1)。

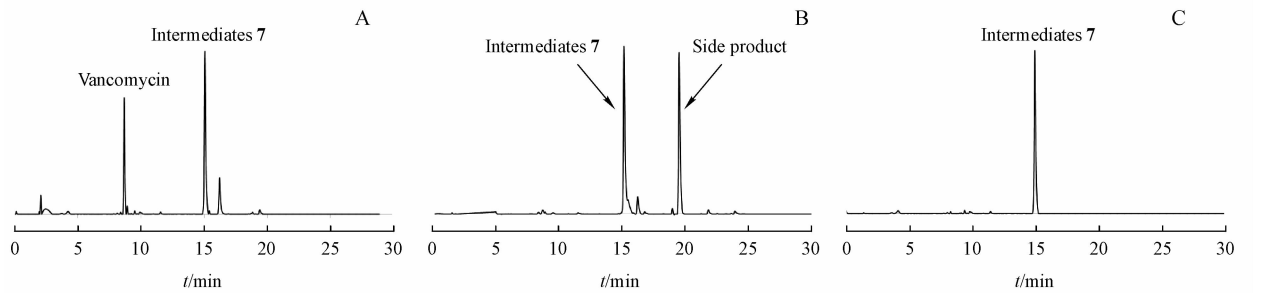


Figure 1 HPLC profiles of synthesis of telavancin of intermediate 6

A; Sodium cyanoborohydride one-pot method (vancomycin: intermediate 5 = 1:1.5); B; Sodium cyanoborohydride one-pot method (vancomycin: intermediate 5 = 1:2); C: Added sodium cyanoborohydride after separation of the Schiff base (vancomycin: intermediate 5 = 1:2)

### 2.5 曼尼希反应

曼尼希反应合成特拉万星,极容易发生副反应,副产物与产物性质接近,很难分离纯化。首先,考察了温度对反应的影响,在 35 ℃ 下,特拉万星产

物很少,大部分为副产物和未反应完的原料。在室温和 0 ℃ 条件下,副产物显著降低,同时产物比例增加。在 -10 ℃ 下,副反应基本被控制,但产物转化率也相应降低。因此,温度是控制该反应发生副

反应的关键因素,在低温条件避免副反应的前提下,进一步通过投料比和反应时间来优化产物转化率。

对副产物进行高分辨质谱分析,发现副产物质谱峰 883.824 0,  $[M + 2H]^{2+}$ ,其相对分子质量主要是和甲醛反应产生的副产物有关。因此,在保持低温并延长反应时间(12 h)条件下,通过调整氨基磷酸与甲醛、中间体 **7** 的比例进一步优化反应。研究发现,增加氨基磷酸的比例可以得到很好的产物转化率,同时适当增加甲醛的比例,也能够得到更好的结果,但过度增加甲醛会导致副产物的风险。在氨基磷酸-甲醛-中间体 **7** 为 12:3:1 的条件下,  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  反应 12 h,特拉万星产物转化率为 100%,纯化后收率为 73%。

### 3 结 论

本研究对特拉万星合成工艺进行了研究,针对中间体 *N*-(9-苄基甲氧羰基)-*N*-正癸基氨基乙醛的合成,以廉价易得的癸醇为原料,优化了投料比和后处理溶剂,取得较好的收率。针对还原胺化和曼尼希反应条件和工艺参数进行了综合考察,通过分步还原胺化控制了副反应,优化了曼尼希反应温度和投料比,提高了反应效率。以万古霉素为原料计算,该合成路线的总收率为 46%,高于文献报道的 36.3% 和 40.97%。

### 参 考 文 献

[1] Chang MH, Kish TD, Fung HB. Telavancin; a lipoglycopeptide antimicrobial for the treatment of complicated skin and skin structure infections caused by Gram-positive bacteria in adults

[J]. *Clin Ther*, 2010, **32**(13): 2160–2185.

- [2] Karlowsky JA, Nichol K, Zhanel GG. Telavancin: mechanisms of action, *in vitro* activity, and mechanisms of resistance [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, **61**(Suppl 2): S58–S68.
- [3] Hegde SS, Janc JW. Efficacy of telavancin, a lipoglycopeptide antibiotic, in experimental models of Gram-positive infection [J]. *Expert Rev Anti-Infe*, 2014, **12**(12): 1463–1475.
- [4] Higgins DL, Chang R, Deabov DV, *et al.* Telavancin, a multi-functional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, **49**(3): 1127–1134.
- [5] Lee J, Liu J. Process for preparing glycopeptide phosphonate derivatives; US, 7074890 [P]. 2004-08-25 [2016-04-04].
- [6] Leadbetter MR. Glycopeptide phosphonate derivatives; US, 8541375 [P]. 2011-12-16 [2016-04-04].
- [7] Liang YH, Feng WH. Process improvement on the synthesis of lipoglycopeptide antibiotic telavancin [J]. *Chin J Synt Chem* (合成化学), 2011, **19**(4): 550–553.
- [8] Ma S, Jia CY, Yuan H, *et al.* Synthesis of telavancin [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2013, **23**(23): 2809–2812.
- [9] Benito-Garagorri D. Process for the synthesis of telavancin, its pharmaceutically acceptable salts as well as an *N*-protected imine-derivative of telavancin; WO, 2013034676 [P]. 2011-09-09 [2016-04-04].
- [10] Li XP, Wu JP, Liang XM, *et al.* Application of DMSO as oxidant in organic syntheses [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2001, **21**(8): 549–556.
- [11] Tidwell TT. Oxidation of alcohols by activated dimethyl sulfoxide and related reactions; an update [J]. *Synthesis*, 1990(10): 857–870. DOI:10.1002/chin.199112358.
- [12] Parikh JR, Doering WE. Sulfur trioxide in the oxidation of alcohols by dimethyl sulfoxide [J]. *J Am Chem Soc*, 1967, **89**(21): 5505–5507.