

4AA合成路线分析及关键酶的筛选



郑裕国 教授

浙江工业大学

2012年12月14日

汇报内容

1. 4AA概况

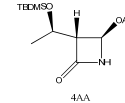
2. 合成4AA的工艺路线分析

3. 生物催化合成4AA手性源技术

1. 4AA概况

◆ 培南类药物是人类抗重症感染的最后一道防线，具有超广谱、高效能的抗菌活性。

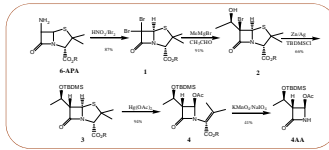
◆ 4AA作为合成培南类药物的关键中间体，其分子骨架特征是一个四元内酰胺环，共含有3个手性中心，存在8种立体异构体。



➢ 如何高选择性地建立手性中心，是合成4AA的关键所在。

2. 合成4AA的工艺路线分析

2.1 以6-APA为起始原料



◆ 6-APA经过溴代，再用格氏试剂处理，与乙胺反应得到反式 α -羟乙基取代化合物，再采用锌银试剂脱溴，连续保护脱基，肼酸汞开环，以及高锰酸钾与高碘酸钠氧化得到4AA。

2. 合成4AA的工艺路线分析

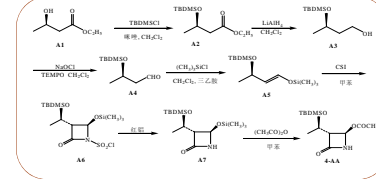
2.1 以6-APA为起始原料的路线评价

- ◆ 6-APA原料成本较高；
- ◆ 溴化反应极易停留在—溴代产物步骤，导致所需二溴代产物收率低；
- ◆ 采用锌银试剂脱溴，催化剂成本高；
- ◆ 使用到醋酸汞等重金属，环境污染严重；
- ◆ 整个路线繁琐，总收率低，约为15%。

◆ 国内外的研究中对该路线进行了一定的改进，虽然收率有了明显提高，但是原料成本高，且仍然不能避免使用醋酸汞和锌银试剂，因此，该路线不适用工业化生产。

2. 合成4AA的工艺路线分析

2.2 以(R)-3-羟基丁酸酯为起始原料



◆ 以(R)-3-羟基丁酸酯为起始原料，经醇硅醚化、肼水解除醇后再氧化成醛，肼进一步转化为烯醇硅醚，然后环化、肼化得到4-AA，共需7步反应。

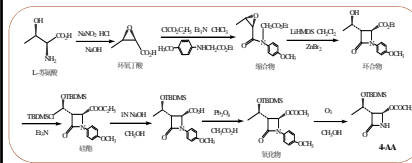
2. 合成4AA的工艺路线分析

2.2 以(R)-3-羟基丁酸酯为起始原料的路线评价

- ◆ 该路线立体选择性较好 (E/Z可达98%)；
- ◆ 该路线操作相对简单；
- ◆ 原料(R)-3-羟基丁酸酯主要由生物发酵得到，国内无生产，进口成本较高；
- ◆ 总收率较低，约为19%，因而生产成本偏高。

2. 合成4AA的工艺路线分析

2.3 以L-苏氨酸为起始原料



◆ 以L-苏氨酸为起始原料，经过亚硝酸氧化环合得到环氧丁酮，再进行肼胺化、环化、肼硅醚化、皂化、PbO₂氧化以及O₂氧化共7步反应，得到4-AA。

2. 合成4AA的工艺路线分析

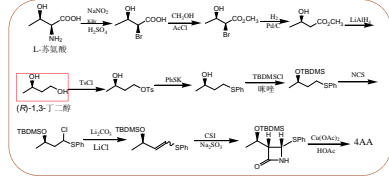
2.3 以L-苏氨酸为起始原料的路线评价

- ◆ 该路线工艺关键点：1) 环氧丁酮C3-C4的环化；2) 杂环C4上的氯化；
- ◆ 苏氨酸原料成本低；
- ◆ 反应条件温和，收率较6-APA路线高，约为25-30%；
- ◆ 中间产物(2R,3R)-2,3-环氧丁酮稳定性差；
- ◆ N-保护基及R取代基的选择对收率和选择性有很大影响。

◆ 国内外众多学者对该路线进行了一定的改进，提高了中间体环氧丁酮的稳定性，并优化了N-保护基及R取代基，收率最高可达47%。

2. 合成4AA的工艺路线分析

2.4 以L-苏氨酸为起始原料 (R-1,3-丁二醇路线)



● 苏氨酸经重氧化、磺化、甲酯化、氢解脱羧、还原得到(R)-1,3-丁二醇，再经对甲苯磺酰化、苯硫醚化、醇硅醚化、氯化、脱氯化氢、氯磺酰异氰酸酯加成、乙酰肟反应，最终得到4AA。

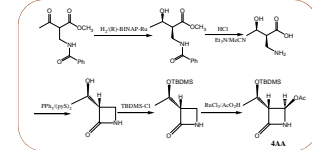
2. 合成4AA的工艺路线分析

2.4 (R)-1,3-丁二醇路线评价

- ◆ 该路线操作相对简单；
- ◆ (R)-1,3-丁二醇价格昂贵，国内尚无生产，国外控制该原料出口，而从苏氨酸到(R)-1,3-丁二醇需4步反应，且该过程减少一个碳手性结构，经济性不高；
- ◆ 从(R)-1,3-丁二醇出发到4AA，总收率约为28%；
- ◆ 该路线立体选择性较差，两种异构体比例约2.5:1，很难分离，造成原料浪费。

2. 合成4AA的工艺路线分析

2.5 以β-酮酸酯为起始原料



● 以非手性β-酮酸酯为原料，使用高选择性的手性催化剂BINAP-Ru，得到含有2个手性中心的茚满丁胺酮，再经水解、分子内成酰胺键环化、醇醚醚化以及乙酰肟化共5步反应，得到4AA。

2. 合成4AA的工艺路线分析

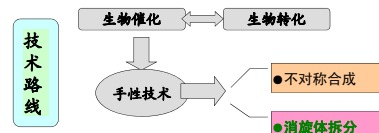
2.5 以β-酮酸酯为原料的路线评价

- ◆ 该路线较短，所用原料及相关物质无毒无公害；
- ◆ 收率较高，达50%；
- ◆ 立体选择性较好；
- ◆ 手性催化剂BINAP-Ru价格昂贵，不对称还原反应需要高温高压条件下进行。

● 该路线是一条比较理想的合成4AA路线，其中不对称还原剂的使用及反应条件的控制是关键，但稀有金属价格昂贵，有待寻求廉价催化剂以有利于工业化生产。

3. 生物催化合成4AA手性源技术

生物催化与手性技术



3. 生物催化合成4AA手性源技术

生物催化合成4AA手性源的优势

- 微生物酶源丰富，活力较高；
- 立体选择性强；
- 反应条件温和；
- 酶催化的反应范围很广；
- 环境友好。

生物酶是合成4AA关键手性源的重要工具之一！

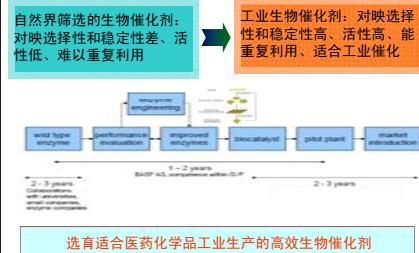
3. 生物催化合成4AA手性源技术

生物催化过程的关键技术

- 新型生物酶催化剂的发现方法学；
- 面向人工适应性改造的催化剂改良技术；

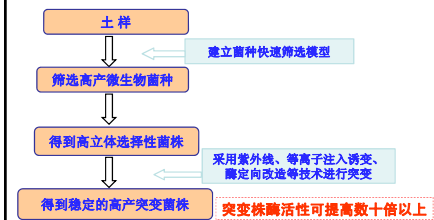


生物催化剂的筛选和工业化改良



选育适合医药化学工业生产的高效生物催化剂

菌株的筛选与改良



谢谢大家！

