

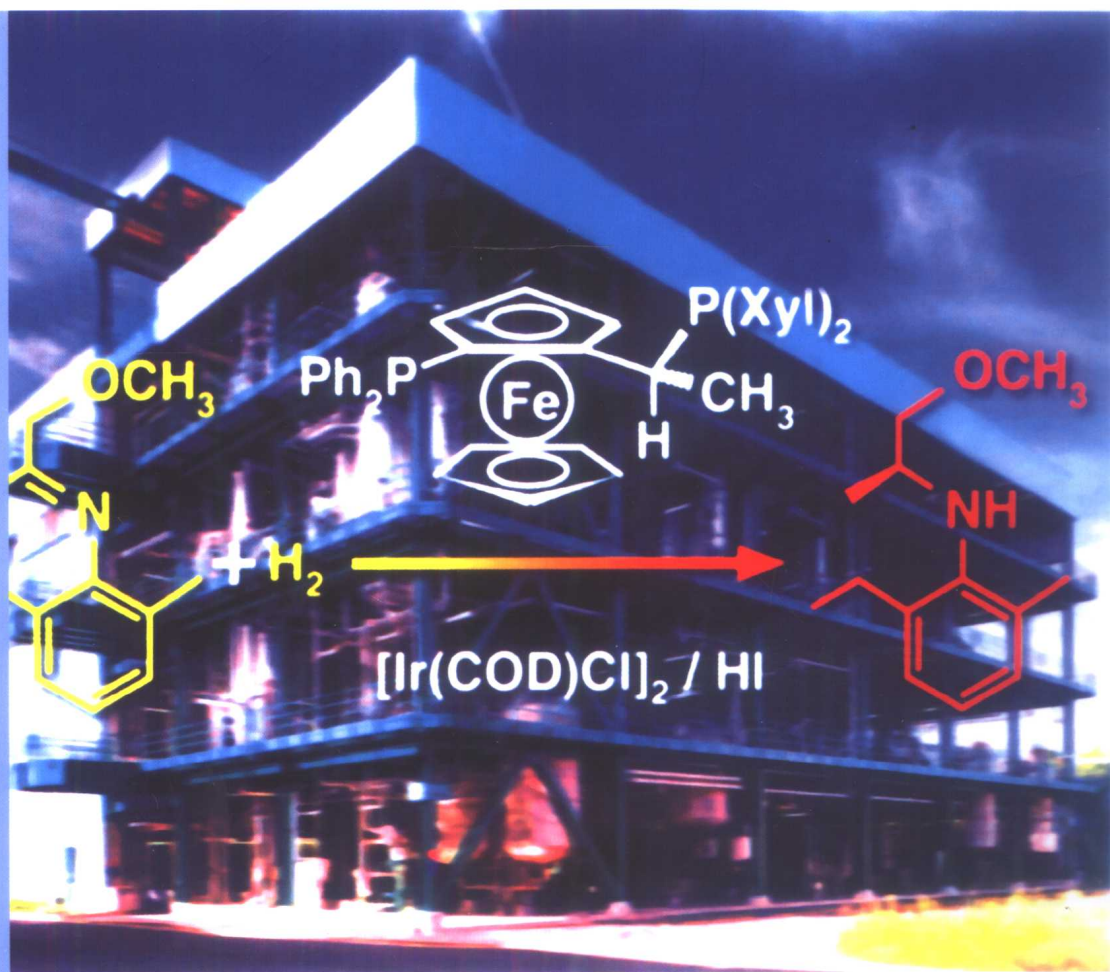
当·代·有·机·化·学·译·丛

# 工业规模的不对称催化

*A* SYMMETRIC CATALYSIS ON INDUSTRIAL SCALE

原著 H.U.Blaser [瑞士]  
E.Schmidt [瑞士]

施小新 冀亚飞 邓卫平 译  
邓卫平 校



华东理工大学出版社

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

当代有机化学译丛

# 工业规模的不对称催化

——挑战, 解决途径与方案

H. U. Blaser, E. Schmidt 编

施小新 冀亚飞 邓卫平 译

邓卫平 校

 华东理工大学出版社

本书为 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 出版公司授权的独家简体中文译本，翻印必究。

### 图书在版编目(CIP)数据

工业规模的不对称催化——挑战,解决途径与方案/(瑞士)布拉塞,等编;施小新,等译. —上海:华东理工大学出版社,2006.9

(当代有机化学译丛)

ISBN 7-5628-1877-0

I. 工... II. ①布... ②施... III. 不对称有机合成—催化 IV. ①O621.3 ②O643.32

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 033286 号

著作权合同登记号:“图字:09-2005-471号”

Translation from the English language edition:

Asymmetric Catalysis on Industrial Scale — Challenges, Approaches and Solutions

By H. U. Blaser and E. Schmidt

All Rights Reserved. Authorized translation from the English language edition published by John Wiley & Sons, Inc.

## 工业规模的不对称催化

——挑战,解决途径与方案

H. U. Blaser, E. Schmidt 编

当代有机化学译丛

施小新 冀亚飞 邓卫平 译 邓卫平 校

|    |                      |    |                 |
|----|----------------------|----|-----------------|
| 出版 | 华东理工大学出版社            | 开本 | 787×1092 1/16   |
| 社址 | 上海市梅陇路 130 号         | 印张 | 28.75 插页 2      |
| 邮编 | 200237               | 字数 | 499 千字          |
| 电话 | (021)64250306        | 版次 | 2006 年 9 月第 1 版 |
| 网址 | www.hdlgpress.com.cn | 印次 | 2006 年 9 月第 1 次 |
| 印刷 | 上海崇明裕安印刷厂            | 印数 | 1-4050 册        |

ISBN 7-5628-1877-0/O·168 定价:58.00 元

## 内 容 提 要

本书阐述了应用于工业规模的不对称有机合成反应中的化学催化和生物催化工作,按各种方法和产品安排章节。内容包括不对称氢化还原反应及其在L-多巴和异丙甲草胺、 $\alpha$ -生育酚、2-羟基-4-苯基丁酸等中的应用;众多不对称合成子的生物催化生产工艺;化学法和酶法催化生产7-氨基头孢烷酸的工艺;酶法催化生产L-氨基酸、扁桃酸等氟醇工艺;水解动力学拆分环氧氯丙烷;用于生产手性醇、氯代醇、胺、(磺酸)酯、羧基酸、环丙烷酸、硫醚等重要的药物中间体和天然氨基酸、生物素等类产品生产中的不对称转移氢化还原及氧化反应中的化学催化和生物催化等工艺的技术开发和科学研究过程。介绍了科研人员是如何使实验室的工作转变成真正有用的生产工艺的历程和经验。

本书是一本独一无二相当有特色的专论化工产品工艺开发的专著。书中反映的正反两方面相当有权威性的宝贵经验可供在化学、化工、生物、催化、药物等领域从事化工产品开发研究工作的科研人员参考使用,也是大专院校相关专业的师生学习实践经验的参考用书。

## 中文版序

从日益增长的化学化工和生物工程专业的期刊、专利和论文数就可以发现,在全世界的实验室里每天都在创造出许许多多令人鼓舞的新反应、新方法和新工艺。可是,要将这些实验室里的成果转变为真正有用的生产工艺又将是一个在某种程度上更为艰难的新的挑战过程。这里既包括原料的成本、来源和生产工艺放大的技术障碍及效率、经济效益等问题,也有在实验室里也许可以忽视但在生产实践中不能避免的环境保护和产品因生产工艺而带来的安全等新问题。一些工艺流程也会有专利或论文发表,但出于对知识产权的保密考虑,更多的成功经验是很少见诸于公开发表的媒体介质上的,这也是可以理解的。

因此,由 Blaser H-U 和 Schmidt E 主编,77 位包括 2001 年度诺贝尔化学奖获得者 Knowles W S 等在内的科学家合作编写, Wiley-VCH 公司 2004 年出版的“*Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*”一书出版后立即能在化学化工界产生极大的积极影响也是理所当然的了。这些编写者都是在欧美日各国的世界著名药物公司中的过程开发部第一线工作的科研人员,专业素养非常优秀,写来十分到位。他们结合自己在某一个项目中的实践经验教训,较为全面地阐述了如何在实验室研究成功的不对称的化学催化和生物催化反应能真正成为工业规模上有用的工艺过程。内容除涉及在工艺生产流程开发过程中必须要加以考虑的反应选择性、产物的产率和分离、成本、安全、环保、市场变化、新旧工艺的选择等多样性基本原则外,大量的篇幅则相当具体地根据不同的工艺过程和产品类别分析讨论了各种类型的化学催化和生物催化反应在几十种重要的药物中间体和有用的化学产品生产中得到应用的技术开发和科学研究过程。其中有未能如愿的结果,更多的则提供了成功的开发案例。书中提供给读者的这些实践经验对从事不对称催化反应的基础性研究或技术性开发的广大科技工作者和大专院校相关专业的师生而言,都是极其有用的。科研人员从中可以较系统地直接找到他们所需要的难得的参考材料,大专院校的师生则可以发现教材中所缺失的来自科研实践的知识和文献资料。

与发达国家相比,我国化工产品的技术开发工作还是比较落后的。本书是一本独一无二相当有特色的专论化工产品工艺开发的专著,它将给我国从事这一领域工作的有关人员提供相当宝贵的经验和启迪。相信每个读者读来是必有收获的,能了解处理具体课题的方法并提高解决实际问题的能力。

荣国斌 (ronggb@ecust.edu.cn)

2006 年 8 月于华东理工大学

# 目 录

## 引论

*Hans-Ulrich Blaser, Elke Schmidt* 1

- 1 背景和动机 1
- 2 目的和概念 1
- 3 我们(编者)对本书各专论的评价 2
- 4 本书的编排(中间体的类型——催化剂——情况) 3
  - 4.1 类型 I: 现有活性化合物的新工艺 4
  - 4.2 类型 II: 重要合成砌块的新催化剂和/或新工艺 4
  - 4.3 类型 III: 现有催化剂应用于重要合成砌块 5
  - 4.4 类型 IV: 新化学实体的工艺 6
- 5 缺少的工艺 7
- 6 一些重要信息 9
  - 6.1 转化和催化剂种类 11
  - 6.2 规模和开发阶段 12
  - 6.3 合成计划和时效 12
  - 6.4 主要技术问题 13
  - 6.5 技术和专利 13
- 7 最后的评述和结论 14
- 8 术语表 15
- 9 参考文献 17

I 现有活性化合物的新工艺 19

1 不对称氢化—Monsanto的L-多巴工艺

*William S. Knowles* 21

- 1.1 手性膦配体的发展 21
- 1.2 烷基膦的合成和性质 29
- 1.3 不对称催化的机制 31
- 1.4 结论 34
- 1.5 致谢 34
- 1.6 参考文献 35

2 其他L-多巴工艺

*Rüdiger Selke* 37

- 2.1 引言 37
- 2.2 底物的选择 40
- 2.3 催化剂 41
- 2.4 氢化反应改进 42
- 2.5 溶剂和负离子的影响 43
- 2.6 催化剂固定化 46
- 2.7 生产工艺 46
- 2.8 致谢 48
- 2.9 参考文献 48

3 异丙甲草胺的手性转变:大规模对映选择性催化工艺的发展

*Hans-Ulrich Blaser, Reinhard Hanreich, Hans-Dieter Schneider, Felix Spindler, Beat Steinacher* 51

- 3.1 引言和疑难问题的综述 51
- 3.2 路线选择 52
  - 3.2.1 烯酰胺的氢化反应 52
  - 3.2.2 (R)-甲氧基异丙醇衍生物的亲核取代反应 53
  - 3.2.3 MEA(2-甲基-6-乙基苯胺)-亚胺的氢化反应 53
  - 3.2.4 与外消旋甲氧基异丙醇的催化烷基化反应 54
  - 3.2.5 设想路线的评估与筛选 54
- 3.3 亚胺的氢化反应:实验室工艺 55
  - 3.3.1 寻找合适的金属-配体组合 55
    - 3.3.1.1 铈-双膦配合物的筛选 55
    - 3.3.1.2 铈-双膦配合物的筛选 56
    - 3.3.1.3 新种类配体的合成和筛选 56
  - 3.3.2 反应介质和条件的最优化 56

- 3.3.3 配体的微调 57
- 3.4 亚胺的氢化反应:工艺技术 57
  - 3.4.1 工艺开发的策略 58
  - 3.4.2 达到质量要求的 MEA(2-甲基-6-乙基苯胺)-亚胺的生产 58
  - 3.4.3 配体合成的放大 59
  - 3.4.4 铈-催化剂配方的细微优化 60
  - 3.4.5 反应釜技术的选择 61
  - 3.4.6 规模放大到高压釜生产 62
  - 3.4.7 后处理,催化剂从产品中分离 62
- 3.5 总结和结论 63
- 3.6 致谢 64
- 3.7 参考文献 64
- 4 对映选择性氢化:通向(*R,R,R*)- $\alpha$ -生育酚的大规模全合成  
*Thomas Netscher, Michelangelo Scalone, Rudolf Schmid* 67
  - 4.1 绪论:以维生素 E 为目标 67
  - 4.2 (*2R,4'R,8'R*)- $\alpha$ -生育酚的全合成路线 69
  - 4.3 前手性烯丙基醇的合成 71
  - 4.4 前手性烯丙基醇的不对称氢化 73
  - 4.5 双膦配体的合成 77
  - 4.6 立体化学分析步骤 79
  - 4.7 总结语 80
  - 4.8 致谢 81
  - 4.9 参考文献 81
- 5 (*R*)-2-羟基-4-苯基丁酸乙酯的四种工业合成的比较  
*Hans-Ulrich Blaser, Marco Eissen, Pierre F. Fauquex, Konrad Hungerbühler, Elke Schmidt, Gottfried Sedelmeier, Martin Studer* 85
  - 5.1 引言 85
  - 5.2 HPB 酯的合成路径 86
    - 5.2.1 路线 A:酮酸 **3** 的合成以及用固定化普通变形杆菌对酮酸 **3** 进行对映选择性还原,然后再酯化 87
    - 5.2.2 路线 B:在膜反应器中,用 D-乳酸脱氢酶对酮酸 **3** 进行对映选择性还原 88
    - 5.2.3 路线 C:酮酯 **5** 的合成和对映选择性氢化反应 89
    - 5.2.4 路线 D:二酮酯 **6** 的合成和对映选择性氢化反应,再氢解 89
  - 5.3 路线 A~D 中关于质量消耗、环境、卫生、安全方面的比较 90
    - 5.3.1 定义 90
    - 5.3.2 路线 A~D 的总物质消耗和产出 91



## 4 | 目 录

- 5.3.3 还原体系 A~D 的质量消耗 92
- 5.3.4 有问题的化学品:环境、健康和安全方面(EHS) 93
  - 5.3.4.1 安全方面 93
  - 5.3.4.2 健康/毒理 93
  - 5.3.4.3 环境 94
- 5.4 路线 A~D 的总体比较和总结 94
  - 5.4.1 还原步骤的总结 94
  - 5.4.2 所有合成的总结 95
- 5.5 参考文献 96
- 6 大规模生产不对称合成子的生物催化法  
*Nicholas M. Shaw, Karen T. Robins, Andreas Kiener* 99
  - 6.1 引言 99
  - 6.2 不对称生物催化法 100
    - 6.2.1 L-肉碱 100
    - 6.2.2 不对称还原反应:(R)-4,4,4-三氟羟基丁酸乙酯 101
  - 6.3 外消旋混合物的拆分 102
    - 6.3.1 (R)-和(S)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸 102
    - 6.3.2 (S)-2,2-二甲基环丙烷基甲酰胺 104
    - 6.3.3 CBZ-D-脯氨酸[(R)-N-CBZ-脯氨酸] 106
    - 6.3.4 (1R,4S)-1-氨基-4-羟甲基-2-环戊烯 107
  - 6.4 总结 108
  - 6.5 参考文献 108
- 7 7-氨基头孢烷酸——化学生产工艺与酶法生产工艺的比较  
*Thomas Bayer* 111
  - 7.1 引言 111
  - 7.2 7-ACA 的合成 113
    - 7.2.1 7-ACA 的化学合成路线 114
    - 7.2.2 7-ACA 的单步生物催化路线 115
    - 7.2.3 7-ACA 的两步生物催化合成 116
    - 7.2.4 两步生物催化工艺 118
      - 7.2.4.1 氧化 119
      - 7.2.4.2 脱酰化反应 120
  - 7.3 7-ACA 的化学合成工艺与两步生物催化合成工艺之间的比较 120
  - 7.4 总结 122
  - 7.5 参考文献 122

## 8 L-氨基酸的对映选择性的工业规模的生物催化生产方法

*Harald Gröger, Karlheinz Drauz* 125

### 8.1 简介 125

### 8.2 采用酶拆分法合成 L-氨基酸 127

#### 8.2.1 使用 L-氨基酰基转移酶的工艺 127

#### 8.2.2 使用 L-酰胺酶的工艺 130

#### 8.2.3 使用 L-乙内酰胺酶的工艺 131

#### 8.2.4 经过内酰胺水解的工艺 133

### 8.3 采用不对称生物催化法生产 L-氨基酸 134

#### 8.3.1 经过还原胺化的工艺 134

#### 8.3.2 经过转移胺化的工艺 135

#### 8.3.3 经过氨与 $\alpha, \beta$ -不饱和酸加成反应的生产工艺 136

### 8.4 总结 138

### 8.5 参考文献 138

## II 现有活性化合物合成中使用的新催化剂 141

### 1 对映纯氰醇的大规模生物催化合成

*Peter Poechlauer, Wolfgang Skranc, Marcel Wubbolts* 143

#### 1.1 引言 143

#### 1.2 手性氰醇作为精细化学品合成中的合成砌块 144

#### 1.3 对映纯氰醇的合成 144

##### 1.3.1 基本方法 144

###### 1.3.1.1 HCN 的来源 144

###### 1.3.1.2 氰醇的手性来源 145

##### 1.3.2 经过手性金属催化剂的合成 146

##### 1.3.3 经过环状二肽的氰醇的合成 146

##### 1.3.4 经脂肪酶催化的氰醇的合成 148

##### 1.3.5 利用羧腈裂解酶(HNLs)催化的手性氰醇的合成 148

#### 1.4 大规模氰醇化合物的生产 150

##### 1.4.1 总体考虑 150

##### 1.4.2 HNL 催化的氰醇形成的规模化放大 151

#### 1.5 氰醇生产的规模化放大的实例 153

##### 1.5.1 (S)-3-苯氧基苯甲醛氰醇(SCMB)的生产 153

##### 1.5.2 (R)-和(S)-扁桃酸衍生物的生产 154

#### 1.6 总结 154

#### 1.7 参考文献 155

## 6 | 目 录

- 2 环氧氯丙烷的 Jacobsen 水解动力学拆分的工业化研究  
*Larbi Aouni, Karl E. Hemberger, Serge Jasmin, Hocine Kabir, Jay F. Larrow, Isidore Le-Fur, Philippe Morel, Thierry Schlama* 157
  - 2.1 背景 157
  - 2.2 水解动力学拆分(HKR)的催化剂 158
    - 2.2.1 活性催化剂的制备和分离 159
    - 2.2.2 活化步骤的表征 160
      - 2.2.2.1 Co(II)和 Co(III)的物种的定量分析 161
      - 2.2.2.2 Co(II)到 Co(III)氧化反应的动力学限制 161
    - 2.2.3 对于(Salen)-Co(III)-OAc 的过程放大的一些考虑 165
  - 2.3 HKR 反应的动力学模拟 166
    - 2.3.1 目标和方法 166
    - 2.3.2 总反应图的发展 167
    - 2.3.3 动力学模拟 169
      - 2.3.3.1 动力学速率方程和假设 169
      - 2.3.3.2 间歇进料反应器的实验和动力学模型 170
      - 2.3.3.3 参数偏差研究 178
  - 2.4 HKR 工艺优化和放大 179
    - 2.4.1 工艺说明 179
    - 2.4.2 工艺优化 179
      - 2.4.2.1 HKR 步骤的优化 180
        - 2.4.2.1.1 快捷优化方法 180
        - 2.4.2.1.2 工艺中的温度控制 182
      - 2.4.2.2 拆分后的环氧氯丙烷的分离 184
        - 2.4.2.2.1 反应介质稳定化 184
        - 2.4.2.2.2 共沸干燥和环氧氯丙烷的分离 185
  - 2.5 结论 186
  - 2.6 参考文献 187
- 3 不对称转移氢化的放大研究  
*John Blacker, Juliette Martin* 189
  - 3.1 背景 189
  - 3.2 催化体系 190
    - 3.2.1 催化剂 190
    - 3.2.2 供氢剂 193
    - 3.2.3 底物 196

- 3.3 工艺 198
  - 3.3.1 温度 198
  - 3.3.2 反应物浓度 199
  - 3.3.3 反应控制 199
- 3.4 案例研究 200
  - 3.4.1 例1:(R)-1-四氢萘酚 200
  - 3.4.2 例2:(S)-4-氟苯乙醇 200
  - 3.4.3 例3:(R)-N-二苯基磷酰基-1-甲基萘甲胺 201
- 3.5 结论 202
- 3.6 致谢 202
- 3.7 参考文献 203
- 4 生物催化在通过立体专一性氧化还原反应的手性醇[比如:(R)-1,3-丁二醇]生产中的实际应用
 

*Akinobu Matsuyama, Hiroaki Yamamoto* 205

  - 4.1 引言 206
  - 4.2 筛选从4-羟基-2-丁酮(4H2B)通过不对称还原生产光学活性1,3-丁二醇(BDO)的微生物 207
  - 4.3 筛选从外消旋物生产光学活性1,3-BDO的微生物 209
  - 4.4 以相同菌种或相同原料制备(R)-和(S)-1,3-BDO 210
  - 4.5 用 *Candida parapsilosis* IFO 1396 从外消旋体大规模制备(R)-1,3-BDO 211
  - 4.6 来自 *Candida parapsilosis* IFO 1396 的(S)-1,3-丁二醇脱氢酶的纯化和表征 213
  - 4.7 来自大肠埃舍利希氏杆菌中的 *Candida parapsilosis* IFO 1396 的仲醇脱氢酶的基因码的克隆和表达 215
  - 4.8 用重组 E. Coli 细胞表达的 CpSADH 制备(R)-4-氯-3-羟基丁酸乙酯(ECHB) 217
  - 4.9 结论和展望 218
  - 4.10 参考文献 219
- 5 通过微生物对2,3-二氯-1-丙醇、3-氯-1,2-丙二醇和相关卤代醇的拆分生产手性 C<sub>3</sub> 和 C<sub>4</sub> 单元 221
 

*Naoya Kasai, Toshio Suzuki*

  - 5.1 引言 221
  - 5.2 合成 C<sub>3</sub> 手性单元 224
    - 5.2.1 (R)-和(S)-2,3-二氯-1-丙醇(DCP) 224
      - 5.2.1.1 用于(S)-2,3-二氯-1-丙醇(DCP)和(R)-环氧氯丙烷(EP)生产中的(R)-2,

- 3-二氯-1-丙醇(DCP)同化菌 224
  - 5.2.1.2 (S)-环氧氯丙烷(EP)的生产和 DCP 同化菌的分离 224
- 5.2.2 使用固定化细胞的大规模试验 225
  - 5.2.2.1 100 L 规模的生产 225
  - 5.2.2.2 5 000 L 规模的生产 226
- 5.2.3 (R)-和(S)-3-氯-1,2-丙二醇(CPD)与(R)-和(S)-环氧丙醇(GLD)的生产 226
  - 5.2.3.1 (R)-和(S)-3-氯-1,2-丙二醇(CPD) 同化菌的筛选 226
- 5.2.4 合成 C<sub>3</sub> 手性单元的生产放大 227
  - 5.2.4.1 间歇发酵和控制 227
  - 5.2.4.2 逻辑控制系统 228
- 5.3 合成 C<sub>4</sub> 手性单元的生产 232
  - 5.3.1 利用酯降解酶生产 4-氯-3-乙酰氧基丁腈(BNOAc) 234
  - 5.3.2 利用 *Enterobacter* sp. 生产(R)-4-氯-3-羟基丁酸酯(CHB)和(S)-3-羟基- $\gamma$ -丁内酯(HL) 236
    - 5.3.2.1 具有高降解活性的 *Enterobacter* sp. 休眠细胞的培养和制备 237
    - 5.3.2.2 利用 *Enterobacter* sp. 休眠细胞生产吨规模的(R)-4-氯-3-羟基丁酸酯(CHB)和(S)-3-羟基- $\gamma$ -丁内酯(HL) 239
    - 5.3.2.3 碱对 *Enterobacter* sp. 的立体选择性的影响 240
    - 5.3.2.4 用间歇加料系统进行的(R)-4-氯-3-羟基丁酸甲酯(CHBM)和(S)-3-羟基- $\gamma$ -丁内酯(HL)的智能化生产 240
- 5.4 手性单元的纯化 241
- 5.5 外消旋化 242
- 5.6 参考文献 243

### III 现有催化剂在重要的合成砌块中的应用 245

#### 1 非天然氨基酸的合成

*David J. Ager, Acott A. Laneman* 247

- 1.1 序言 247
- 1.2 烯酰胺底物的范围 248
- 1.3 烯酰胺的制备 251
- 1.4 机理 251
- 1.5 配体合成 252
- 1.6 其他底物 254
- 1.7 总结 255

- 1.8 参考文献 255
- 2 DuPHOS-铑(I)催化剂在商业规模的不对称氢化中的应用  
*Christopher J. Cobley, Nicholas B. Johnson, Ian C. Lenon, Raymond McCague, James A. Ramsden, Antonio Zanotti-Gerosa* 257
  - 2.1 序言 257
  - 2.2  $\alpha$ -氨基酸的大规模生产 258
    - 2.2.1 *N*-Boc-(*S*)-3-氟苯丙氨酸 260
    - 2.2.2 *N*-Boc-(*S*)-3-氟苯丙氨酸的合成实验 261
      - 2.2.2.1 通过吡内酯中间体制备 *N*-乙酰基去氢-3-氟苯丙氨酸 **8** 261
      - 2.2.2.2 *N*-乙酰基-3-氟苯丙氨酸 **9** 的合成 261
      - 2.2.2.3 *N*-Boc-(*S*)-3-氟苯丙氨酸 **10** 的合成 261
  - 2.3 工业生产中的实用性和经济性方面的考虑 261
    - 2.3.1 预催化剂的生产和选择 262
    - 2.3.2 底物合成、纯度和催化剂用量 263
    - 2.3.3 催化剂的装料 265
    - 2.3.4 催化剂的除去 266
  - 2.4 结论 267
  - 2.5 参考文献 267
- 3 工艺规模上不对称氢化开发中的自由和约束  
*John F. McGarrity, Walter Brieden, Rudolf Fuchs, Hans-Peter Mettler, Beat Schmidt, Oleg Werbitzky* 271
  - 3.1 序言 271
  - 3.2 Lonza 生物素生产工艺中的不对称氢化 272
    - 3.2.1 发展历史 272
    - 3.2.2 实验室筛选实验 273
      - 3.2.2.1 配体的筛选 273
      - 3.2.2.2 底物的筛选 275
      - 3.2.2.3 参数的筛选和优化 277
    - 3.2.3 放大和生产 278
    - 3.2.4 Josiphos 配体 (*R*)-(*S*)-PPFP'Bu<sub>2</sub> 的工艺规模的制备 279
    - 3.2.5 结论 280
  - 3.3 Lonza 的右美沙芬工艺 280
    - 3.3.1 前言 280
    - 3.3.2 亚胺的氢化 281
      - 3.3.2.1 背景 281

- 3.3.2.2 筛选实验 282
- 3.3.2.3 优化阶段:经济型工艺的开发 283
- 3.3.3 放大 284
- 3.3.4 结论 285
- 3.4 4-Boc-哌嗪-2(S)-N-叔丁基碳酰胺 286
  - 3.4.1 序言 286
  - 3.4.2 初期研究 286
  - 3.4.3 放大 288
  - 3.4.4 合成策略的进一步改进 289
  - 3.4.5 结论 290
- 3.5 SB-214857(Lotrafiban)的中间体 290
  - 3.5.1 序言 290
  - 3.5.2 催化剂的初期筛选 291
  - 3.5.3 试验条件的统计学评价筛选 293
- 3.6 参考文献 295
- 4 生物催化在实验室化学品大规模不对称合成中的应用  
*Roland Wohlgemuth* 297
  - 4.1 简介 297
  - 4.2 Fluka 公司有关应用生物催化的历史 298
    - 4.2.1 外消旋混合物的拆分 298
      - 4.2.1.1 外消旋氨基酸的拆分 299
      - 4.2.1.2 外消旋醇的拆分 299
    - 4.2.2 反应物和副产物的分解反应 299
    - 4.2.3 保护基的引入和除去 299
    - 4.2.4 生物催化剂的开发和生产 300
    - 4.2.5 制备天然产物的复杂反应路线 300
    - 4.2.6 区域选择性和立体选择性合成 301
  - 4.3 生物催化剂大规模应用在实验室化学试剂合成中的原因 302
  - 4.4 生物催化的大规模应用实例 302
    - 4.4.1 矩阵法:用特定种类酶生产的产品系列 302
    - 4.4.2 (S)-2-辛醇 303
    - 4.4.3 (R)-2-辛醇 304
    - 4.4.4 经典拆分与生物催化过程的比较 304
    - 4.4.5 2-氧代双环[3.3.0]辛-6-烯-3-酮 304
    - 4.4.6 3-氧代双环[3.3.0]辛-6-烯-2-酮的制备 305
    - 4.4.7 经典步骤与生物催化的 Baeyer-Villiger 反应比较 305

4.5 讨论和展望 306

4.6 参考文献 306

#### IV 新化学实体的生产工艺 309

##### 1 手性 2-羟基酸的高效合成的发展

*Junhua Tao, Kevin McGee* 311

1.1 引言 311

1.2 结果和讨论 313

1.3 结论 317

1.4 实验部分 318

1.4.1 一般说明 318

1.4.2 3-(4-氟苯基)-2-羧基丙酸钠(6) 318

1.4.3 (R)-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙酸(1) 319

1.4.4 反应器的装配和制备 319

1.4.5 酶的装填和补充 320

1.5 致谢 320

1.6 参考文献 320

##### 2 开发制备反式环丙烷羧酸——褪黑激素激动剂中间体的文献方法的影响因素

*Ambarish K. Singh, J. Siva Prasad, Edward J. Delaney* 323

2.1 引言 323

2.2 临床前研发阶段所采用的化学方法(路线 A) 324

2.3 早期临床研究阶段所用的化学方法(路线 B) 325

2.4 开发工艺满足 II/III 期临床和将来商业化的需要(路线 C 和 D) 326

2.4.1 将 5 转化成 19 的酶法 328

2.4.2 将 5 转化成 19 的化学法 328

2.5 最佳工艺技术路线的定义(路线 D) 330

2.6 总结和结论 332

2.7 致谢 333

2.8 参考文献 333

##### 3 通过生物催化的杂 Diels-Alder 反应途径合成(S)-3-[2-甲磺酰氧基乙氧基]-4-三苯甲氧基-1-丁醇甲磺酸酯:酶拆分工艺的成功应用 335

*Jean-Claude Caille, Jim Lalonde, Yiming Yao, C. K. Govindan*

3.1 引言 335

3.2 生物催化的杂 Diels-Alder 反应策略 336

3.3 杂 Diels-Alder 反应:2-乙氧羰基-3,6-二氢-2H-吡喃,(R,S)-4 的合成 338



- 3.4 (R,S)-4 的酶催化拆分 338
  - 3.4.1 二级筛选和 E 的确定 340
  - 3.4.2 蛋白酶筛选 340
  - 3.4.3 (R,S)-4 拆分的优化 341
    - 3.4.3.1 缓冲液的 pH 和浓度 341
    - 3.4.3.2 酶负载和其他参数的优化 342
- 3.5 中试 343
- 3.6 3,6-二氢-2H-吡喃-2-甲醇,(R,S)-5 的尝试性拆分 344
- 3.7 实验部分 344
  - 3.7.1 水解酶库的筛选——(R,S)-4 的水解 344
  - 3.7.2 克级实验 345
  - 3.7.3 丁酯 345
  - 3.7.4 用气相色谱确定对映体纯度 345
  - 3.7.5 (R,S)-4 的拆分 346
  - 3.7.6 (S)-4 的还原 346
  - 3.7.7 5 的三苯甲基化 346
  - 3.7.8 (S)-2-三苯甲氧甲基-3,6-二氢-2H-吡喃 6 的还原性臭氧裂解 346
  - 3.7.9 1 的制备 347
- 3.8 总结 347
- 3.9 参考文献 347
- 4 几千克级的 XU305 的拆分,通过动态动力学酶拆分的小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂 Roxifiban 的关键中间体  
*Jaan A. Pesti, Luigi Anzalone* 349
  - 4.1 引言 349
  - 4.2 9 到 1 的动力学酶拆分的放大 351
    - 4.2.1 (R,S)-9 拆分的开发 352
    - 4.2.2 9 的外消旋化 353
      - 4.2.2.1 异噁唑啉(9)外消旋化的机理 354
  - 4.3 硫代酯 10b 的动态动力学酶拆分的工艺开发 355
    - 4.3.1 动态动力学拆分有效反应条件的确立 356
    - 4.3.2 1-丙基硫酯(10b)的制备 360
    - 4.3.3 动态动力学酶拆分化学进入工厂放大 361
  - 4.4 结论 362
  - 4.5 致谢 362
  - 4.6 参考文献 363