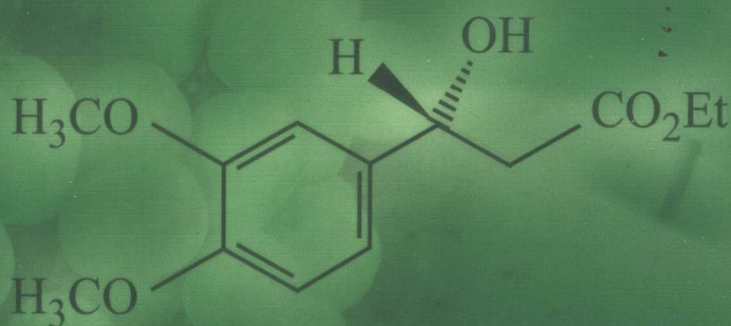


BIOCATALYSTS FOR FINE CHEMICALS SYNTHESIS

精细化学品合成的 生物催化

S. M. Roberts 主编

谭天伟 主译



化学工业出版社

生物催化剂在有机合成中的应用越来越广泛。本书从生物催化剂的化学选择性、区域选择性及对映体选择性研究出发,详细介绍了各种催化剂的反应过程,包括具体操作步骤、反应条件,并列出了相关的参考文献。内容丰富、实用,可操作性强,在国外影响较大。

本书是生物技术产业、制药行业和化工等领域工程技术人员、产品研发人员极具参考价值的工具书。

图书在版编目 (CIP) 数据

精细化学品合成的生物催化/[英] 罗伯茨 (Roberts, S. M.) 主编;
谭天伟译. —北京: 化学工业出版社, 2007. 7
书名原文: Biocatalysts for Fine Chemicals Synthesis
ISBN 978-7-122-00212-9

I. 精… II. ①罗…②谭… III. 精细化工-化工产品-
合成-生物-催化 IV. TQ062

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 075159 号

Biocatalysts for Fine Chemicals Synthesis/editor-in-chief, S. M. Roberts; associated editors, G. Casy... [et al.].

ISBN 0-471-97901-5

Copyright © 1999 by John Wiley & Sons Ltd. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Ltd.

本书中文简体字版由 John Wiley & Sons Ltd. 授权化学工业出版社独家出版发行。
未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分, 违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2004-1417

责任编辑: 梁虹 李晓红

装帧设计: 潘峰

责任校对: 郑捷

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印刷: 大厂聚鑫印刷有限责任公司

装订: 三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 26½ 字数 677 千字 2007 年 9 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010 64518888 (传真: 010 64519686) 售后服务: 010 64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 68.00 元

版权所有 违者必究

原著编写人员

- I. Alfonso, C. Astorga, F. Rebolledo, and V. Gotor, Departamento de Química Organica e Inorganica, Universidad de Oviedo, 33071, Oviedo, Spain.
- J. V. Allen and J. M. J. Williams, Department of Chemistry, Loughborough University of Technology, Loughborough, Liecester LE11 3TU, UK.
- A. Baker, N. B. Bashir, J. Beechert*, J. A. Blackie, A. L. Boyes, I. Brackenridge, G. Casy, M. A. Cohen, I. C. Cotterill, P. E. Coughlin, P. B. Cox, C. L. Davey, N. Floyd, E. J. Hutchinson, E. L. A. Macfarlane, R. MacKeith, N. M. Maguire, R. McCague, V. Merlo, F. Munyemana, J. S. Parratt, S. J. Phythian, G. Read, F. J. Reece, P. F. Richardson, K. A. Shoberu, M. Smith, A. G. Sutherland, J. Tang, A. J. Thorpe, N. J. Turner, M. C. Webberley, A. J. Willetts* and J. O. Williams, Departments of Chemistry and Biology1*, University of Exeter, Exeter, UK.
- P. A. Bentley, S. Bergeron, M. W. Cappi, T. C. Nugent, R. Pulido, S. M. Roberts, and L. E. Wu, Department of Chemistry, University of Liverpool, Liverpool L693BX, UK.
- J. -L. Boucher, S. Vadon and D. Mansuy, Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Associé au CNRS, Université René Descartes, 45 rue des Saints Pères, 75270 Paris Cedex 06, France.
- S. Brand, J. Milton and C. M. Rayner, School of Chemistry, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, UK.
- J. Brussee, P. Zandbergen, J. van der Linden and A. Van der Gen, Department of Chemistry, Gorlaeus Laboratories, leiden university, P. O. Box 9502, 2300 RA Leiden, The Netherlands.
- K. Burgess and L. D. Jennings, Chemistry Department, Rice University, Box 1892, Houston, Texas 77251, USA.
- S. Chamorro, R. González-Muñiz and S. Conde, Instituto de Química Medica (C. S. I. C.), Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain.
- C. S. Chen, D. M. Gou and Y. C. Liu, Department of Pharmacognosy and Environmental Health Sciences, College of Pharmacy, University of Rhode Island, Kingston, Rhode Island 02881, USA.
- R. Chênevert, G. Courchesne, M. Dickman, R. Gagnon and M. -P. Morin, Département de Chimie, Faculté des Sciences et de Génie, Université Laval Québec, Canada G1 K 7P4.
- J. M. Chong and E. K. Mar, Department of Chemisty, University of Waterloo, Waterloo, Ontario, Canada N2L 3G1.
- S. Colonna, N. Gaggero, L. Casella, G. Carrea and P. Pasta, Dipartimento di Chimica Organica e Industriale, Centro CNR, Università di Milano, Via Golgi 19, Milano, Italy.
- S. Colonna, N. Gaggero, and M. Leone, Centro CNR e Dipartimento di Chimica Organica e Industriale, Università, Via Golgi 19, I-20133 Milano, Italy.
- J. Eberling, R. Braun, D. Kowalczyk, M. Schultz and H. Kunz, Institut für Organische

- Chimie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Becher Weg 18-22, D-55099 Mainz, Germany.
- K. Faber, H. Hönig, A. Kleewein, P. Seuffer-Wasserthal, H. Stecher and H. K. Weber, Institute of Organic Chemistry, Graz University of Technology, Stremayrgasse 16, A-8010 Graz, Austria.
- K. Faber, M. Mischitz and A. Kleewein, Institute of Organic Chemistry, Graz University of Technology, Stremayrgasse 16, A-8010 Graz, Austria.
- G. Fantin, M. Fogagnolo, P.-P. Giovannini, A. Medici and R. Pedrini, Dipartimento di Chimica, Università di Ferrara, Via L. Borsari 46, I-44100 Ferrara, Italy.
- W.-D. Fessner, J. Aguilar, J. Badia, M. Dreyer, A. Schneider, G. E. Schulz and G. Sinerius, Institut für Organische Chemie und Biochemie, Albert-Ludwigs Universität, Freiburg, Germany.
- P. Fischer, Institut für Organische Chemie und Isotopenforschung, Universität Stuttgart, 7000 Stuttgart 80, Germany.
- M. C. R. Franssen, Department of Organic Chemistry, Wageningen Agricultural University, Dreijenplein 8, 6703 HB Wageningen, The Netherlands.
- G. Fráter, W. Günther and U. Müller, Givaudan Research Company, Duebendorf, Switzerland.
- R. Furstoss, A. Archelas, S. Pedragosa-Moreau and X. M. Zhang, Groupe de Chimie Organique et Bioorganique, URA CNRS 1320, Faculté des Sciences de Luminy, case 90!, 163 av. de Luminy 13288 Marseille Cedex 9, France.
- H. J. Gais and K. L. Lukas, Institut für Organische Chemie und Biochemie, Albert Ludwigs Universität, Freiburg, Germany.
- L.F. García-Alles, F. Morís and V. Gotor, Departamento de Química Organometálica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo, E-33071 Oviedo, Spain.
- F. Gardini and R. Lanciotti, Dipartimento di Protezione e Valorizzazione Agroalimentare (DPVA), Sezione Chimica e Tecnologia deli Alimenti, Università di Bologna, Via S. Giacomo 7, I-40136 Bologna, Italy.
- O. Ghisatba and K. Lanmen, Pharmaceuticals Division, Core Drug Discover Technologies, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel, Switzerland.
- S. E. Godtfredsen, K. Adelhorst, F. Björkling, H. Frykman and O. Kirk, Novo-Nordisk a/s, Novo Alle, 2880 Bagsvaerd, Denmark.
- V. Gotor, C. Astorga and F. Rebolledo, Departamento de Química Organometálica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo, E-33071 Oviedo, Spain.
- H. Griengl, B. I. Glänzer and K. Faber, Institute of Organic Chemistry, Graz University of Technology, Graz, Austria.
- J. Grimaud, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 34-053 Montpellier, France.
- D. E. Hibbs and M. B. Hursthouse, School of Chemistry and Applied Chemistry, University of Wales, Cardiff, PO Box 912, Cardiff CF1 3TB, UK.
- M. Hirama, M. Shimizu, and M. Iwashita, Suntory Institute for Bioorganic Research, Osaka, Japan.

- H. L. Holland, F. M. Brown, B. G. Larsen, T. S. Manoharan and F. Schweizer, Department of Chemistry, Brock University, St. Catharines, Ontario, Canada
- H. L. Holland, S. Dore, W. Xu and F. M. Brown, Department of Chemistry, Brock University, St. Catharines, Ontario, Canada, L2S 3A1.
- K. Hult*, H. Frykman, T. Norin and N. Öhmer*, Department of Organic Chemistry and Department of Biochemistry and Biotechnology*, Royal Institute of Technology, S-100 44 Stockholm, Sweden.
- T. Itoh, Y. Takagi, T. Murakami, Y. Hiyama and H. Tsukube, Department of Chemistry, Faculty of Education and Department of Chemistry, Faculty of Science, Okayama University, Okayama 700, Japan.
- J. B. Jones, R. A. H. F. Hui, I. J. Jakovac and L. K. P. Lam, Department of Chemistry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.
- M. F. Jones, Chemical development, Glaxo Research and Development Ltd, Gunnels Wood Road, Stevenage, Herts, SG1 2NY, UK.
- L. T. Kanerva and O. Sundholm, Department of Chemistry, University of Turku, SF-20500 Turku, Finland.
- S.-K. Kang, J.-H. Jeon, T. Yamaguchi, J.-S. Kim and B.-S. Ko, Department of Chemistry, Sung Kyun Kwan University, Natural Science Campus, Suwon 440746, Korea.
- R. J. Kazlauskas and G. Caron, Department of Chemistry, McGill University, 801 Sherbrooke Street West, Montreal, H3A 2K6, Canada.
- R. J. Kazlauskas, L. A. Cuccia, A. V. Rappoport and A. N. E. Weissfloch, Department of Chemistry, McGill University, Montreal, Canada.
- N. Khalaf, C. P. Govardhan, J. J. Lalonde, R. A. Persichetti, Y.-F. Wang, and A. L. Margolin, Altus Biologics Inc., 40 Allston Street, Cambridge, Massachusetts 02139-4211, USA.
- T. Kimura, V. P. Vassilev and T. Kajimoto, Frontier Research Program, The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN), 2-1 Hirosawa, Wako-shi, Saitama, 351-01, Japan.
- I. Lantos, J. R. Flisak and W. Mendelson, Synthetic Chemistry Department, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Post Office Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939, USA.
- (the late) T. V. Lee, G. Casy and H. Lovell, School of Chemistry, University of Bristol, Cantocks Close, Bristol BS8 1TS, UK.
- B. A. Lefker, W. A. Hada and P. J. McGarry, Pfizer Central Research, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA.
- H. Luna, K. Prasad and O. Repic, Chemical Research & Development, Sandoz Research Institute, 59 Route 10, East Hanover, NJ 07936, USA.
- R. McCague, J. S. Parratt and S. J. C. Taylor, Chiroscience Ltd, Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 4WE, UK.
- T. Miyazawa, S. Kunta, S. Ueji*, T. Yamada and S. Kuwata, Department of Chemistry, Faculty of Science, Konan University, Higashinada-ku, Kobe 658, Japan, and Department of Chemistry*, College of General Education, Kobe University, Nada-ku, Kobe

657, Japan.

- J. Oda, J. Hiratake, M. Inagaki and T. Nichioka, Institute for Chemical Research, Kyoto University, Uji, Kyoto 611, Japan.
- H. Ohta, J. Konishi, K. Ozaki, and G. Tsuchihashi, Department of Chemistry, Keio University, Yokohama, Japan.
- P. Pasta, Istituto di Chimica degli Ormoni, CNR, Via Mario Bianco 9, I-20133 Milano, Italy.
- D. H. Peterson, H. C. Murray, S. H. Eppstein, L. M. Reineke, A. Weintraub, P. D. Meister and H. M. Leigh. For information contact Prof. H. B. Holland, Department of chemistry, Brock University, St. Catherines, Ontario, Canada.
- L. W. Powell, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Clarendon Road, Worthing, West Sussex, BN14 8QH, UK
- D. W. Ribbons, Department of Biology, University of Exeter, Exeter EX4 4QD, UK.
- S. M. Roberts, Department of Chemistry, Liverpool University, Liverpool L69 7ZD, UK.
- K. Sakai, H. Suemune and Z.-F. Xie, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.
- E. Santaniello, P. Ferraboschi and P. Grisenti, Dipartimento di Chimica e Biochimica Medica, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy.
- A. Sattler and G. Haufe, Organisch-Chemisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Corrensstraße 40, D-48149 Münster, Germany.
- M. P. Schneider, D. Breitgoff and K. Laumen, FB 9-Bergische Universität, GH- Wuppertal, D-5600 Wuppertal 1, Germany.
- D. Seebach, H. Braunschweiger, J. Cercus, M. Eberle, M. Kreiger, T. Maetzke, M. Mißbach, S. Roggo, M. A. Sutter and R. H. Weber, Laboratorium für Organische Chemie, ETH, Zürich, Switzerland.
- S. Servi, C. Fuganti, P. Griselli and H. E. Högberg, Dipartimento di Chimica, Politecnico di Milano, Milano, Italy.
- G. M. Shull and D. A. Kita, Biochemical Research Division, Pfizer, Brooklyn, New York, USA.
- J. T. Sime and N. H. Nicholson, Biotransformations Unit, SmithKline Beecham, Brockham Park, Leatherhead, UK.
- T. J. Simpson, M. P. Dillon, M. A. Hayes and J. B. Sweeney, School of Chemistry, Cantocks Close, University of Bristol, Bristol BS8 1TS, UK.
- A. J. Smallridge, L. Y. Jayasinghe and M. A. TrewheUa, Department of Chemistry & Biology, Victoria University of Technology, P. O. Box 14428 MMC, Melbourne, Victoria 3000, Australia.
- P. Somal and C. L. Chopra, Regional Research Laboratory, Jammu-Tawi 180001, India.
- R. Storer and M. Gregson, Department of Medicinal Chemistry, Glaxo Group Research, Greenford, Middlesex, UB6 0HE, UK.
- S. Takayama, W. J. Moree, and C. -H. Wong, Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, 10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 USA.
- Ch. Tamm, T. Kuhn, A. Riesen* and M. Zehnder* , Institut für Organische Chemie der

Universität, St. Johannis-Ring 19, CH-4056, Switzerland, Institut für Anorganische Chemie der Universität*, Spitalstrasse 51, CH-4056 Basel, Switzerland.

F. Theil and F. Schick, Zentralinstitut für Organische Chemie, Berlin, Germany.

A. Tomas and B. Viosat, Laboratoire de Physique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université René Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06, France.

F. Trigalo, D. Buisson and R. Azerad, Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques associé au CNRS, Université R. Descartes, 45 rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France.

N. J. Turner and J. R. Winterman, Department of Chemistry, University of Exeter, Stocker Road, Exeter EX4 4QD, UK.

H. Veschambre, J. Bolte, A. Fanve and J.-G. Gourcy, Laboratoire de Chimie Organique Biologique, U. A. 485 du CNRS, Université Blaise Pascal, 63177 Aubière Cedex, France.

A. Wells, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Nr. Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN, UK.

G. M. Whitesides, H. K. Chenault and J. Dahmer, Department of Chemistry, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA.

C.-H. Wong, Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, 10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA.

C.-H. Wong, S.-T. Chen, K. K. C. Lui, W. J. Hennen, R. L. Pederson, H. M. Sweers and Y.-F. Wang, Department of Chemistry, Scripps Research Institute, 10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA.

Y. Yamada, A. Makita and T. Nihara, Department of Fermentation Technology, Osaka University, Osaka, Japan.

E. Zymańczyk-Duda, B. Lejczak and P. Kafarski, Institute of Organic Chemistry, Biochemistry and Biotechnology, Technical University of Wrocław, 50-370, Wrocław, Poland.

译 序

生物催化,包括酶催化和细胞催化,由于具有高效、高选择性及条件温和等优点,成为化学催化的重要补充,也是近年来发展最快的一个领域。随着资源的短缺及环保要求的提高,对生物催化的需求越来越多,而且生物催化可以帮助我们完成许多难以转化的体系。国外许多发达国家都将生物催化列为重点发展方向,不但用于精细化学品的合成,而且也逐渐用于大宗化学品的合成。

S. M. Roberts 教授主编由 JOHN WILEY & SONS 出版社出版的“精细化学品合成的生物催化剂”对生物催化在精细化学品合成中的应用进行系统的归纳,而且对具体的应用过程也进行了详细的叙述。特别是该书设计了许多生物催化的试验,从原料准备到试验过程都进行了详细的叙述,易于操作和实现。涉及的试验基本包括了生物催化的主要反应体系,如氧化还原、酯化、手性拆分等。

该书既适合从事该领域的科研人员和研究生进行参考,也适合该领域从事技术开发的企业技术人员借鉴和学习,特别适合于刚刚进入该领域的科研人员快速掌握该领域的主要进展和操作过程的主要步骤。有许多试验可以作为本科生生物转化试验的内容。对于研究生和本科生的生物催化教学也是较为系统和科学的。

在本书的翻译过程中,得到了我的许多学生帮助,如于明锐、陈必强、王凤寰、赵颖、王满、尹春华、牛卫宁、聂开立、何耀强、邓利、刘涛、王炳武、孙猛,在此我对他们的帮助表示衷心的感谢。

感谢国家 973 项目“工业生物技术的过程科学基础研究”及国家自然科学基金杰出青年基金的支持。

由于译者水平有限,加上涉及的内容和学科广泛,书中难免会有错误和不足,敬请专家和广大读者批评指正。

谭天伟
2007 年 7 月

序

几乎每个秋季，大不列颠联合王国的报纸都会发表一篇关于讯问为什么政府在第一次世界大战后期（1914—1918年）开始大量收购马栗子的文章。战争有可能是科技改变和发展最重要的驱动力。Chaim Weizmann（战后以色列的第一任总统）用三丁酸甘油酯梭菌以淀粉为原料制备了丙酮（主要用于火棉工业）和丁醇，这可能是首次用生物转化技术来制备化学工业品。从那个时候起，许多重要的有商业用途的生物转化技术发展起来。在这些生物转化技术中，有重要意义的转化过程有：用细菌来源的山梨醇脱氢酶将D-葡萄糖转化为L-葡萄糖（在合成维生素C中重要的一步且难以用传统的化学方法合成），一些高特异性的类固醇的生物转化，特别是羟基化作用和转化青霉素制得6-氨基青霉素酸。

生物转化技术——生物学系统的应用，无论是整个细胞，还是用来催化一种化合物和另一种化合物反应的酶——这对20世纪来说已没有太多意义。在一定控制程度下使用微生物是老的生物转化技术的特征。每一个步骤的核心都是一种或多种生物转化技术。这一思想在过去一百多年的基础科学学习领域中被用来相当准确地理解这些产品制造的过程，但并没有关于从早期社会起就在人类发展过程中起着重要作用的生物催化剂的应用的报道。

近些年来，生物转化和发酵的区别开始显现出来。然而，在发酵中，基质主要是为微生物的生长而消耗的，而在生物转化中，要尽量减少基质在生长中的消耗，并要求尽量增大转化：这样许多老的生物转化就可能被定义为发酵，而且生物转化是保留基质的，通常是生物催化剂在通常和自然的条件下难以遇到的环境异型物质。这正像学者J. B. S. Haldane在1926年所考虑的，他简洁地回答：“当一个小虫子能帮你办到的时候为什么还麻烦你自己去制得那些化合物呢？”

后来成为皇家学会主席的Cyril Hinshelwood先生，在1956年11月22日的“新科学家”中第一篇文章中写道：“细菌可以在短时间内引发惊人的化学反应……许多细菌在工业中十分重要，他们可以替代许多麻烦又费时的有机化学合成方法。”

假设肯定Hinshelwood早在1956年给出结论的正确性，我相信如果弄清楚为何他们全部的潜能都有可能发展，那在现在化学合成中生物转化没能得到更多的应用是有根据的。Haldane的问题可以从两个方面回答：首先，它最简单的解释就是，有机化学相对简单，而且不管怎么说，相对生物合成方法来说，大多数的工业合成都更为简单；第二，从1920年起，人们就明显地意识到在工业上使用天然催化剂不是一个简单的过程。从20世纪40年代初青霉素的发展，由发酵制得的抗生素类产品就有了显著的进步，但这也不能说是真正意义上的生物转化。当然，我认为关于Haldane的问题的答案远比上述的分析复杂得多。

首先并且也许是最基本的意义是直到最近还没有太多人注意到，在学术界和工业过程中有关于特殊生物转化和专用化学合成的巨大分别。在学校或更进一步教育中，除了Reichstein和Howarth的合成维生素C（1933年）之外，多数有机化学几乎不可能遇到生物转化。有机化学合成趋向有深入的关于经典有机方法的认识，而对可被生物反应物控制的程度几乎没有认识。关于这个假说的简单测试是检查所有化学书的关于氧化作用这一部分和寻找关于脱氢酶的参考书目。只有大多数启发性的比表面覆盖性的有更多的提供，关于酶制得的实体特性的评论更少。相反，最近生物学家关于酶学的兴趣集中到这些催化剂的结构和天然

功能上。如果任何生物催化被作为更复杂研究的一部分来被研究的话，那么要将任何刊物的评论归纳起来或是提取出来都会变得非常困难。

虽然两边都存在纯粹主义者——他们始终认为在生物和化学交叉领域工作是一种对自然科学信念上的背叛，但在硕士和博士水平之后，这些障碍被分解到更强的或更小的程度。并没有什么证据表明跨学科科学在本科阶段有更多地被学习。例如，在英国只有一门交叉学科（生物化学）。当然，在这门交叉学科中存在着危险，毕业生可能在哪一方面也做不好，在任何一个不同水平的部门里也做不好。但是，科学家们在他们职业的初级阶段越来越需要对交叉学科进行研究，如蛋白质工程，分子识别和生物转化。如果高等教育机构提供所需要的人力培训，交叉学科在学科中必定开始起更多的作用。

对大学水平来说，若为了使跨学科的科学繁荣兴旺，一个关键任务就是实践训练。学生实验的一个重要特征就是实验应该易操作，不需要太多的时间和金钱，最重要的是，一个实验要成功就应在一个合理的技能程度上展开，所以试验指南上一改列出一系列关于这一个问题。在前些日子里，我作为一个研究新型生物转化的小组组长，对实验结果为什么不能重复的调查进行回顾。在过去我一直认为这是微生物转化的一个特征，而我必须面对。不过现在，我认为这个观点在改变。因为，对生物转化机理的实践理解变得可知了。

但是化学家真的需要生物转化吗？着眼于 Haldane 的带夸张色彩问题的回答认为，有机化学家十分聪明并不要求助经典合成之外的技术。我认为这是一种危险的狭隘思想，虽然我并不是要贬低经典有机合成。我认为生物合成是一种强有力的、尚未被完全利用的工具，它应该和有机合成结合起来。我并不想复述生化转化的优点，但这些技术的确可以满足在化学工业、农业工业和药学工业需求的增加，也就是在视觉纯度和高光学异构上采用的区域和立体选择技术。要使生化转化变得和有机合成一样重要的话，这期间还有很长一段路要走。毕竟有机合成经历了 19 世纪和 20 世纪前半叶这么长的时间，发明了许多新的反应并探索了成千的单体化合物的性质。但是，当回忆一种含有上千种酶的特殊微生物而这些酶又有特定的合成潜力时，对有机学家来说就具有大量可使用的未利用的资源。

在作为采用生物转化的拥护者的这些年来，我想提出几个简单的原则，这些年也许能让科学家们更好更全面地接收这个技术。这些原则如下：

① 有机化学家把酶或整个细胞的准备认为只是另一种反应物。

② 实际有特殊性的基质中的酶可以被购买，并能够与实验室中的其他反应物放在一起。现在酯酶正处于发展和可得到的阶段。

③ 生物转化存在于重要书籍的经典有机反应中。

还有许许多多其他过程未达到接受生物转化的这个水平。无论是老师/学生或是研究者更使这本指南都将比前一代更好的被武装起来，在下世纪申请更好的利用概念和实际实验来发展、有利健康和能改善各民族生活水平的产品。

Peter B. Baker
Laboratory of the Government Chemist
London, June 1992

前 言

酶，这种天然催化剂在非天然的人工有机化合物转化中的应用决不是 20 世纪的发明：它们的应用已超过一百年，无论是作为单独的酶，还是天然未经加工的蛋白质提取物，甚至是整个细胞来使用。当然，早期的研究目标和现在的截然不同。从而，生物化学的途径和酶的作用机理是过去几十年来的主要推动力。由于对结构对映的手性媒介的需求的增长，从 1980 年起，有许多潜在的用天然催化剂来转化非天然的人工有机化合物的应用得到公认。许多早期的工作被传统生物化学中默许的教条所阻止，它们认为酶是自然界在新陈代谢规则的进化过程中的自行产物。这个狭隘的定义认为人工有机化合物不能被认为是酶作用物。非传统主义者一旦对这个学术性的问题进行攻击后，就很快表明酶作用物的容忍范围远比人们原来认识的宽得多。当然，有许多酶与它们的天然酶作用物有严格的联系。它们在新陈代谢中发挥着重要的作用，但在生化转化中却很少应用。在另一方面，有惊人数量的生化催化剂被发现具有宽广的酶作用物忍耐力，这种忍耐力是通过保持它们关于化学选择性、区域选择性及最重要的对映选择性的敏锐的催化能力来实现的。这些是生化转化的重要工具。经过过去二十年的广泛研究，酶催化剂已经在同期的有机合成中取得了重要地位，它表现在 1991 年发表的关于有机化学合成的文章中有 8% 是以生化转化为基础的，而且这个数字还在上升。现在人们已广泛接受了这一观点——生化手段并不优于通常的方法，它们不是万能物，但它们是一种强有力的合成工具，可使其他的现代有机化学合成方法更完善。

现在，虽然越来越多的价格合理的酶可以从商业途径购买到，但在每一天的实验室实际工作中，生化转化的应用还是受到了理论上的阻碍，而且工业研究者也大多在化学和生物上有不同的专攻方向。大多数化学家还没有遇到有重大意义的生化转化。直到现在，特别是在硕士或博士之后的水平中，这些阻碍才被瓦解。这被大量文献的出现所促进，像是会议学报、专述、参考手册及教科书。结果，智力水平的生化转化领域入门变得确实可行。

另一方面生物材料的操作意味着一定数量的应用规则和防范，以避免在日常实验室工作中没完没了的挫败。这本书的要点就是给生化转化提供了一个明朗的纲要，而且它对预备的有机化学家来说，与经典的有机合成有些关系。

Kurt Faber

Graz University of Technology

February 1998

参考文献

1. S. G. Neidleman, *The Archeology of Enzymology*. In: *Biocatalysis*, D. Abramowicz (ed.), Van Nostrand Reinhold, New York, 1990, pp. 1-24.
2. S. M. Roberts, N. J. Turner, A. J. Willetts, and M. K. Turner, *Introduction to Biocatalysis Using Enzymes and Micro-organisms*, Cambridge University Press, Cambridge, 1995, pp. 1-33.
3. P. Feyerabend, *Against Method*, Verso, London, 1988.
4. C. Crosby, *Chirality in Industry—an Overview*. In: *Chirality in Industry*, A. N. Collins, G. N. Sheldrake and J. Crosby (eds.), Wiley, Chichester, 1992, pp. 1-66.
5. R. Porter, and S. Clark (eds.), *Enzymes in Organic Synthesis*, Ciba Foundation Symposium, Vol.

- 111, Pitman, London, 1984.
- J. Tramper, H. C. van der Plas, and P. Linko (eds.), *Biocatalysis in Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, 1985.
- M. P. Schneider (ed.), *Enzymes as Catalysts in Organic Synthesis*, NATO ASI Series C, Vol. 178, Reidel Publ. Co., Dordrecht, 1986.
- C. Laane, J. Tramper, and M. D. Lilly (eds.), *Biocatalysis in Organic Media*, Elsevier, Amsterdam, 1987.
- J. R. Whitaker, and P. E. Sonnet (eds.), *Biocatalysis in Agricultural Biotechnology*, ACS Symposium Series, vol. 389, Am. Chem. Soc., Washington, 1989. L. G. Copping, R. Martin, J. A. Pickett, C. Bucke, and A. W. Bunch (eds.), *Opportunities in Biotransformations*, Elsevier, London, 1990.
- D. Abramowicz (ed.), *Biocatalysis*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1990.
- S. Servi (ed.), *Microbial Reagents in Organic Synthesis*, NATO ASI Series C, vol. 381, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, 1992.
- J. Tramper, M. H. Vermue, H. H. Beeftink, and U. von Stockar (eds.), *Biocatalysis in Non-Conventional Media*, Progress in Biotechnology, vol. 8, Elsevier, Amsterdam, 1992.
6. J. B. Jones, C. J. Sih, and D. Perlman (eds.), *Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry*, part I and II, Wiley, New York, 1976.
- H. G. Davies, R. H. Green, D. R. Kelly, and S. M. Roberts, *Biotransformations in Preparative Organic Chemistry*, Academic Press, London, 1989.
- J. S. Dordick (ed.), *Biocatalysts for Industry*, Plenum Press, New York, 1991.
- J. Halgas, *Biocatalysts in Organic Synthesis*, Studies in Organic Chemistry, vol. 46, Elsevier, Amsterdam, 1992.
- A. N. Collins, G. N. Sheldrake, and J. Crosby (eds.), *Chirality in Industry*, Wiley, Chichester, 1992.
- L. Poppe, and L. Novak, *Selective Biocatalysis*, Verlag Chemie, Weinheim, 1992.
- J. M. S. Cabral, D. Best, L. Boross, and J. Tramper (eds.), *Applied Biocatalysis*, Harwood, Chur, 1994.
7. K. Kieslich, *Microbial Transformations of Non-Steroid Cyclic Compounds*, Thieme, Stuttgart, 1976.
- K. Drauz, and H. Waldmann (eds.), *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 2 vol., Verlag Chemie, Weinheim, 1995.
8. K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 3rd edn., Springer, 1997.
- S. M. Roberts, N. J. Turner, A. J. Willetts, and M. K. Turner, *Introduction to Biocatalysis Using Enzymes and Microorganisms*, Cambridge University Press, Cambridge, 1995.

目 录

应用指南	1
综述	2

第 1 章 水解和酯化反应

【酯的合成及水解】	42
1.1 内消旋二酯的水解	42
1.1.1 猪肝酯酶催化水解内消旋二酯	42
1.1.2 PLE 对映体选择性水解 3-甲基戊二酸二甲酯	44
1.1.3 PLE 催化水解 7 β -羟基-3,3-二甲基-2,4-二氧杂双环[3.3.0]辛烷-1 β , 8 β -二羧酸二甲酯	47
1.1.4 PLE 催化水解功能性前手性二酯	49
1.1.5 PLE 非对称化-4,5-环氧-顺-1,2-环己烷二羧酸二甲酯	51
1.2 酯水解的动力学拆分	53
1.2.1 蛋白酶催化苄基酯水解的动力学拆分	53
1.2.2 叔醇拆分的一个新策略——脂肪酶水解混合草酸二酯	56
1.3 有机金属底物的水解和酯化	60
1.3.1 脂肪酶催化转酯化动力学拆分 α -羟基锡烷	60
1.4 内消旋二乙酸酯的水解	63
1.4.1 猪胰脂肪酶 (PLE) 对映选择性水解 2-硝基环己基-1,3-二乙酸酯	63
1.4.2 脂肪酶催化环戊烯-1,3-二乙酸酯的对映选择性水解	66
1.4.3 荧光假单胞菌脂肪酶 (PFL) 催化水解 2-甲基丙基 1,3-二乙酸酯	68
1.4.4 <i>Aspergillus</i> 黑曲霉脂肪酶催化立体选择性水解 <i>N</i> -甲酸苯甲酯基-顺式- 2,6-二乙酸哌啶甲酯	71
1.5 二级酯水解的动力学拆分	75
1.5.1 猪胰脂肪酶 (PPL) 催化动力学拆分 (±)-6-外-乙酸酯-7,7-二甲基双环 [3.2.0]庚烷-2-烯	76
1.5.2 荧光假单胞菌脂肪酶 (PFL) 催化水解 (±)-反式-2-溴环己基丁酸酯	78
1.5.3 脂蛋白脂肪酶 (LPL) 催化动力学拆分 2-乙酸酯-3-叠氮丙醛二乙缩醛	81
1.5.4 荧光假单胞菌脂肪酶 (PFL) 水解 (±)-1 β -乙酸酯-4 β -(叔丁基二甲 硅氧甲基) 环戊-2-烯的动力学拆分	83
1.5.5 胆固醇酯酶催化动力学拆分(±)-薄荷醇乙酯	85
1.5.6 固定化米黑毛霉 (<i>Mucor miehei</i>) 脂肪酶水解动力学拆分双环 [3.2.0]庚烷-2-烯-内型-7-醇	88
1.5.7 干面包酵母水解动力学拆分 1-辛炔-3-醇乙酸酯	90
1.5.8 顺序动力学拆分反式-1,2-环己二醇	92
1.5.9 脂肪酶催化水解和酰化拆分 1-苯乙醇	95

1.5.10	脂肪酶催化乙酸 1-苯乙酯的水解	96
1.5.11	脂肪酶催化 1-苯乙醇的酰化	97
1.5.12	脂肪酶催化水解(±)-1-(2-噻吩)丙醇乙酸酯	99
1.5.13	荧光假单胞菌脂肪酶拆分 α -乙酸酯硫化物	101
1.6	区域选择性水解	103
1.6.1	酶法区域选择性水解预酰化的五环糖衍生物	103
1.7	有机溶剂中酯的水解	106
1.7.1	固定化米黑毛霉(<i>Mucor miehei</i>)脂肪酶催化水解乙酸 1-辛炔-3 基酯	106
1.7.2	脂肪酶催化立体选择性水解 1-O-烷基-2-O-酰基-3-O-甲苯磺酰甘油衍生物	108
1.8	内消旋二醇的酯化	111
1.8.1	脂肪酶催化顺式-2-环戊烯-1,4-二醇的酯化	111
1.8.2	使用乙酸乙烯酯的荧光假单胞菌脂肪酶 (PFL) 催化 2-甲基-1,3-丙二醇酯化	114
1.8.3	脂肪酶催化内消旋-4,6-二-O-苯基-肌醇	116
1.9	仲醇酯化的动力学拆分	118
1.9.1	使用荧光假单胞菌脂肪酶 (PFL) 通过不可逆的转酯化反应对 (±)-1 β -(三苯基甲氧基甲基)环戊-2-烯-4 β -醇进行动力学拆分	118
1.9.2	Lipozyme [®] 催化 (±)-2-外-溴-3-内-羟基-7,7-联苯双环[3.2.0]庚-6-酮和乙酸乙烯酯转酯化反应的动力学拆分	121
1.9.3	脂肪酶催化 2-羟基-3-(1-萘氧基)丙酰腈进行不可逆的转酯化反应	125
1.9.4	脂肪酶催化不饱和醇不可逆的转酯化反应	129
1.9.5	乙醛通过可逆的形成氰醇—锅法转化再生成 (S)-2-乙酸腈	133
1.9.6	以 S-乙基硫代辛酸酯作为一种新的酰基供体脂肪酶催化仲醇的拆分	137
1.9.7	假单胞菌荧光脂肪酶催化外消旋的 9-(4-羟基-环-2-烯基)嘌呤的动力学拆分	141
1.9.8	通过不可逆的转酯化反应脂肪酶 PS 催化芳香酯的动力学拆分	145
1.9.9	脂肪酶催化 1-O-羟基-3-O-甲苯磺酰基甘油衍生物的对映体选择性酯化反应	148
1.9.10	半硫缩醛的动力学拆分	150
1.9.11	脂肪酶催化 β -氟代醇的对映体选择性酯化反应	153
1.9.12	交联酶晶体 (CLECs) 催化 (±)-反式-2-甲基环己醇的转酯化反应	157
1.10	区域选择性酯化反应	159
1.10.1	使用胰腺脂肪酶催化乙基- α -D-甘露吡喃糖苷的区域选择性乙酰化反应	159
1.10.2	荧光假单胞菌脂肪酶 (PFL) 催化甲基 16-羟基棕榈酸酯的内酯化作用	162
1.10.3	使用固定化脂肪酶进行区域选择性酯化反应	163
1.10.4	脂肪酶 PS 催化脱保护的 2'-脱氧核苷进行区域选择性反应合成 3'-碳酸酯	165
	【腈水解】	170
1.11	酶催化腈的区域选择性水解	170
1.11.1	使用腈水解酶 SP 361 对腈进行选择水解以及双腈的单水解	170
1.12	二级腈水解的动力学拆分	172
1.12.1	腈酶 SP 361 催化 2-苯基丁腈的动力学拆分	172
	【氨基化合物的水解】	178
1.13	N-酰基氨基酸的水解动力学拆分	178
1.13.1	猪肾氨酰转移酶 (PKAA) 催化 N-酰基氨基丁酸的动力学拆分	178

1.13.2 猪肾氨酰转移酶 (PKAA) 催化水解 <i>N</i> -氯乙酰氨基戊四烯酸动力学拆分	181
1.14 胺和联氨的酰化	185
1.14.1 丙烯酸甲酯的化学选择性酶的胍解作用	186
1.14.2 连续酶催化合成反式 1,2-二胺环己胺	188
1.14.3 使用戊-4-烯酰基衍生物的酶法拆分胺及氨醇	191
【糖苷的水解和制备】	197
1.15 糖苷键的形成	197
1.15.1 大肠杆菌半乳糖苷酶在糖苷键形成中的作用	197
【混杂的例子】	201
1.16 转酯化的动力学拆分	201
1.16.1 脂肪酶催化乙烯酯不可逆转酯化拆分混旋羧酸	201
1.17 水解法动力学拆分环氧化物	205
1.17.1 使用黑曲霉或白僵菌水解外消旋物制备环氧乙基苯的两种对映体的途径	205
1.18 二酯的胺解	208
1.18.1 脂肪酶催化胺解谷氨酸二酯	208
1.19 动力学拆分	211
1.19.1 脂肪酶催化动力学拆分 (±)-2-苯基-4-叔丁基咪啉-5(4 <i>H</i>)-酮	211
1.19.2 钼/脂肪酶催化动力学拆分乙酸丙烯酯	214
1.20 冠醚在酶催化反应中的调节作用	216
1.20.1 脂肪酶催化 2-氰基-1-甲基乙基乙酸酯对映选择性水解反应	216
1.21 肽保护基团的化学选择性水解	220
1.21.1 采用木瓜蛋白酶对 MEE 酯基的选择性水解及采用小麦微生物脂肪酶 WG 对 <i>O</i> -乙酰基保护基团的选择性水解	220

第 2 章 还原反应

2.1 非环化 β -酮酯的还原	226
2.1.1 面包酵母乙酰乙酸乙酯还原	226
2.1.2 面包酵母发酵还原 2-羰基己酸乙酯	228
2.1.3 面包酵母还原 β -酮羧酸盐	230
2.1.4 2-甲基乙酰乙酸乙酯的酵母还原	234
2.1.5 2-烯丙基乙酰乙酸乙酯的酵母还原	237
2.1.6 有机溶剂中乙酰乙酸乙酯的面包酵母还原	239
2.2 环状 β -酮酯的还原	241
2.2.1 面包酵母非发酵还原环状 β -酮酯	241
2.3 脂肪酮的还原	244
2.3.1 7,7-二甲基双环[3.2.0]庚酮的灰黄森田菌全细胞还原	244
2.3.2 一种无环 β -二酮面包酵母的还原反应	248
2.3.3 用 <i>Yarrowia lipolytica</i> 进行甲基酮的反-Prelog 还原	251
2.4 芳香酮的还原	254
2.4.1 灰黄森田菌全细胞催化 4-二氢色原酮的还原	254
2.5 使用游离酶的还原反应	257
2.5.1 乳酸脱氢酶催化 2-酮酸的还原	257

2.6	碳-碳双键的还原	264
2.6.1	发酵面包酵母催化还原 α -甲基- β -(2-咪喃基)丙烯醛	264
2.6.2	使用 <i>Geotrichum candidum</i> 还原异丙基 3-氧环戊烯羧酸酯制备异丙基(S)-3-氧环戊烷羧酸酯	268
2.7	芳香硝基化合物的还原	271
2.7.1	面包酵母还原芳香硝基化合物产生芳香胺	271
2.7.2	面包酵母对有取代基的二硝基芳烃进行位置选择性还原	275
2.7.3	面包酵母还原 2,4-二硝基苯甲醚	276
2.7.4	面包酵母对 6,8-二硝基喹啉进行位置选择性还原	278
2.8	利用固定化面包酵母的还原反应	280
2.8.1	固定化面包酵母还原乙基乙酰乙酯	280
2.9	磷酸盐的还原	284
2.9.1	面包酵母还原二乙基-2-氧代烷基磷酸盐	284
2.10	类固醇 A 环双键的还原	287
2.10.1	使用 <i>Penicillium</i> 还原 Δ^1 -3 酮类固醇生成 5 α -双氢类固醇	287

第3章 氧化反应

3.1	前手性二醇的氧化	292
3.1.1	马肝醇脱氢酶 (HLADH) 催化内消旋二醇的氧化	292
3.2	双键的氢过氧化反应	295
3.2.1	脂氧合酶催化亚油酸过氧化反应制备 (13S)-HODE	295
3.3	双键的羟基化反应	300
3.3.1	假单胞菌 <i>putida</i> 对甲苯的微生物氧化反应	300
3.3.2	香叶醇 (geraniol) 对中远距离双键的不对称二羟基化	307
3.4	硫氧化反应	310
3.4.1	氯化过氧化物酶对映选择性催化氧化甲基对甲苯基硫化物的合成	310
3.4.2	面包酵母对甲基对甲苯基硫化物的对映选择性催化氧化作用	314
3.4.3	<i>Helminthosporium</i> NRRL 4671 立体选择性氧化侧链取代苯甲基硫化物	321
3.4.4	牛血清白蛋白催化硫化物的对映选择性氧化作用	324
3.5	环氧化反应	327
3.5.1	脂肪酶催化合成过氧羧酸以及在环辛烯环氧化的应用	327
3.5.2	“合成酶”在三相体系中聚氨基酸催化查耳酮的不对称环氧化反应	329
3.5.3	非水相聚氨基酸催化烯酮环氧化反应	332
3.6	不活泼亚甲基的羟基化反应	336
3.6.1	<i>Beauveria sulfurensces</i> 催化 4-哌啶苯乙酮合成 4-(4'-羟基哌啶) 苯乙酮	336
3.7	苯甲胺酮肟的氧化	339
3.7.1	水溶液中 H_2O_2 和辣根过氧化酶催化苯甲胺酮肟的氧化	339
3.8	烯丙基醇类的微生物氧化	342
3.8.1	利用 <i>Nocardia corallina</i> 氧化戊间二烯醇类	342
3.9	甾醇非活性碳中心的羟基化	346
3.9.1	利用 <i>Curvularia lunata</i> 转化黄体酮为 11 β -羟基黄体酮和 14 α -羟基黄体酮	346
3.9.2	利用 <i>Rhizopus arrhizus</i> 、 <i>Rhizopus stolonifer</i> 和 <i>Aspergillus ochraceus</i> 转化	

黄体酮为 11 α -羟基黄体酮	349
-------------------------------	-----

第 4 章 碳碳键生成反应

4.1 醛缩酶（二磷酸果糖酶）反应：FDP 醛缩酶	354
4.1.1 兔肌醛缩酶催化 3-氯-2-羟基丙醛和 DHAP 制备 6-脱氧-6-氯-D-果糖和 6-脱氧-6-氯-L-山梨糖	354
4.2 醛缩酶（二磷酸果糖酶）反应：微生物醛缩酶	358
4.2.1 L-鼠李素胶糖-1-磷酸盐醛缩酶催化丁间醇醛和异丁醛的缩合	358
4.2.2 L-Fucose-1-磷酸盐醛缩酶催化丁间醇醛和羟基乙醛的缩合	362
4.2.3 L-苏氨酸醛缩酶在制备 β -羟基- α -氨基酸中的催化反应	365
4.3 醇酮缩合	367
4.3.1 面包酵母发酵催化由苯甲醛缩合成醇酮	367
4.4 使用转醇酮酶的缩合反应	371
4.4.1 转醇酮酶催化合成 L-赤藓酮糖	371
4.5 氰醇的制备	374
4.5.1 用杏仁粉中的醇腈酶制备具有光学活性的氰醇	374

第 5 章 研究实例

5.0 布雷非德菌素 A 的合成 (S)-6-庚炔-2-醇的生物催化合成路径的比较	380
5.0.1 乙醇脱氢酶催化 6-庚炔-2-酮的还原	386
5.0.2 脂肪酶催化 (±)-2-乙酰氧基-6-庚炔的水解	387
5.0.3 脂肪酶催化 (±)-6-庚炔-2-醇的“二次”动力学拆分	388
5.1 米黑毛霉脂肪酶和圆柱状假丝酵母脂肪酶催化缩水甘油酯对映选择性酯 交换反应的比较	390
5.1.1 米黑毛霉催化反式- β -苯基缩水甘油酸甲酯与异丁醇的对映 选择性转酯化反应	390
5.1.2 圆柱状假丝酵母脂肪酶催化反式-3-(4-甲氧苯基)缩水甘油酸甲酯与 1-辛醇 的对映选择性转酯化反应	394
5.2 商品化脂肪酶粗酶的一些性质	397
5.2.1 三丁酸甘油酯测定法	400
5.2.2 橄榄油测定法	401
5.2.3 对硝基苯基棕榈酸酯测定法	401
5.2.4 福林-酚法 (Folin-Lowry 法)	402
5.2.5 三氯乙酸沉淀	402