

· 当代化学译丛 ·

酶促不对称 有机合成

[西] Vicente Gotor

[西] Ignacio Alfonso

[西] Eduardo García-Urdiales

陈沛然

著

译



华东理工大学出版社

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

• 酶与有机合成 •

酶促不对称 有机合成

John E. McMurry, Editor

Professor, University of California

San Diego, California

1998

1

2



John E. McMurry

当代化学译丛

酶促不对称有机合成

Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes

[西] Vicente Gotor

[西] Ignacio Alfonso 著

[西] Eduardo García-Urdiales

陈沛然 译



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

酶促不对称有机合成/(西)戈托尔,(西)阿方索,(西)加西亚乌迪亚莱斯著;陈沛然译.

—上海:华东理工大学出版社,2009.10

(当代化学译丛)

书名原文:Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes

ISBN 978-7-5628-2631-6

I. 酶... II. ①戈... ②阿... ③加... ④陈... III. 酶-催化-有机合成 IV. Q550.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 162024 号

Originally published in the English language by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstrasse 12, D-69469 Weinheim, Federal Republic of Germany, under the title "Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes". Copyright 2008 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

本书为 Wiley 公司授权的独家简体中文译本,翻印必究。

著作权合同登记号:图字 09-2009-243 号。

当代化学译丛

酶促不对称有机合成

原 著 / [西] Vicente Gotor [西] Ignacio Alfonso [西] Eduardo García-Urdiales

译 者 / 陈沛然

策划编辑 / 周永斌

责任编辑 / 陈新征

责任校对 / 张 波

封面设计 / 陆丽君

出版发行 / 华东理工大学出版社

地 址:上海市梅陇路 130 号(200237)

电 话:(021)64250306(营销部)

传 真:(021)64252707

网 址:press.ecust.edu.cn

印 刷 / 常熟华顺印刷有限公司

开 本 / 710mm×1000 mm 1/16

印 张 / 19.5

字 数 / 443 千字

版 次 / 2009 年 10 月第 1 版

印 次 / 2009 年 10 月第 1 次

印 数 / 1—3000 册

书 号 / ISBN 978-7-5628-2631-6/O·214

定 价 / 69.00 元

(本书如有印装质量问题,请到出版社营销部调换。)

中文版序

对于从事不对称合成的有机化学家而言,最重要的莫过于手头有一批高效能高选择性的手性催化剂。而酶这一类生物来源的手性催化剂所具有的高选择性、高反应速度与温和的反应条件的特性,常常会使某些有机反应得到意想不到的好结果。译者在研究工作中对此有深切的体会。事实上,酶在有机合成的学术研究和工业(例如制药工业)生产中成功应用的例子已不鲜见。它能使合成路线大为简化,也能提供高产率和高 ee 值。特别是20世纪80年代以来,在有机溶剂中或在水-有机二相体系中进行酶催化的有机反应,更为酶进入不对称有机合成打开了一扇大门。

然而,不少有机化学家还不习惯或不知道如何将酶应用到他们的反应中。为解决这一问题,译者翻译了本书。本书分成两部分。第一部分共三章,分别介绍了酶的催化原理、提高酶选择性的手段以及寻找新酶的方法。第二部分共七章,按反应类型分别介绍相关酶的应用。本书篇幅不大但内容丰富,很适合有机化学家参阅。

通过对本书的学习,你会发现,大自然通过千万年的演化和选择,为我们准备了一大批生物催化剂——酶,它们正等待着我们的召唤。这正是我向大家推荐这本书的用意所在。

林国强

译者的话

手性是自然界的本质属性之一。合成手性物质的基本方法包括化学合成与生物合成。随着 21 世纪的科学与生产的不断进步,对环境友好型的可持续发展的工艺有了更加迫切的需求。生物催化反应具有的高效、高选择性、反应条件温和、低污染等特性,符合当今绿色化学的发展要求和方向。

2008 年,由 Vicente Gotor, Ignacio Alfonso, Eduardo García-Urdiales 主编的“*Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*”一书由 Wiley-VCH 出版公司出版。此书讨论了大多数现有的可用来解决当前合成问题的生物催化方法,对生物催化方法运用于不对称合成所取得的最新成果作了系统的阐述,因而在合成化学、精细化工以及制药领域有着很高的参考价值。为了使该著作能在国内从事相关研究的科学家中得到更好的推广,华东理工大学出版社荣国斌教授向林国强院士推荐此书并请他组织翻译工作。林院士将这一任务交给了译者。译者虽曾经在酶促不对称合成中做过一些工作,但相对于整个研究领域而言,毕竟只是沧海一粟,因此对译者而言,本书的翻译同时也是一个学习的过程。在这里,衷心感谢林院士和荣教授,因为他们的鼓励和指导,译者才能完成这一工作。

感谢林院士在百忙之中为本书作序,使得中译本大为增色。

最后,还要感谢陈耀全老师在翻译和校对工作中给予的大力帮助。

由于译者的水平有限,翻译中恐难免有纰漏之处,恳请专家和读者不吝指正。

陈沛然

prchen@dhu.edu.cn

2009 年 3 月于东华大学

原著前言

随着对手性的对映纯有机分子需求的日益增长,与此相适应的新技术和新合成方法得到了极大的发展。此外,21 世纪的科学和技术在开发环境友好性和可持续发展的工艺方面应该有更强的意愿和义务。酶催化工艺能够比较成功地在理论上和实践上解决这两方面的问题。这就是在学术研究中以及在工业生产中越来越多地使用生物转化的原因。分子生物学和生物化学新近的发展扩展了生物转化在制药工业、食品工业以及化妆品工业中的广泛的,甚至是极大规模的实际应用。酶在极其温和的反应条件下工作,具有极高的效率和选择性。这些事实为这个已经是树大根深、枝繁叶茂的,但借助于新技术和新方法学仍在不断发展的研究领域构筑了基础。为此,我们认为有必要将各种用来合成对映体富集的,最好是对映体纯的有机化合物的不同的生物催化方法搜集起来,编撰成书。

本书讨论了现有的可用来解决现实合成问题的大多数生物催化方法,因此对于合成化学、精细化工以及制药领域特别有用。本书各章的介绍都力求作到全面而清晰,以便使它成为有志于进入这一迷人而又有用的研究领域的本科生和博士生乐于使用的信息来源。我们相信,本书既可以是学习参考书又可以是解决实际问题的案头参考书。

本书分为两部分:第一部分是方法学,第二部分是合成应用。第一部分包括三章,集中讨论改进已有的生物转化的立体化学效果的不同方法。第一章叙述通过改变反应介质来改进生物催化剂的立体化学效果的各种策略。第二章叙述通过定向进化技术产生新催化剂来改善酶催化的选择性。第三章叙述用来发现具有更优良性质的酶的各种方法。第二部分所占篇幅比较大,是按照酶催化或概念上特别的途径进行的反应类型来组织的。因此,第四章介绍动态动力学拆分,这是一个克服经典拆分的 50% 最高理论产率的好方法。第五章讨论另外两个概念上有趣而且实用的方法,即去消旋化反应和对映汇聚过程。第六章介绍酶在羧酸衍生物、醇和环氧化合物的转酯化反应以及水解反应中的最新应用,这些是酶在有机合成中应用最广的反应。在第七章,我们试图汇集酶在胺的拆分和酰胺合成中的最新进展。第八章和第九章分别叙述能得到感兴趣的、对映富集的手性化合物的还原反应和氧化反应。此外,还特别介绍了反应过程所需要的辅因子再生的各种方法。本书的最后一章讨论了用酶来形成 C—C 键的方法。

我们要感谢本书各章的作者,他们一致认可编写一本具有这些特色的书的重要性。他们一开始就清楚地理解了本课题的基本原理,以从各方面而言都十分出色的写作作出各自的贡献。我们衷心感谢他们热情的奉献。我们要说,和这样一群来自世界各地的优秀科学家合作实在是莫大的荣幸。

最后,还要感谢我们的家庭和同事,他们即便没有直接参与本书的编写,也为本书的问世贡献了时间和耐心。

缩略语表

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
AAO	氨基酸氧化酶	<i>de</i>	非对映体过量
ADH	醇脱氢酶	DHAP	磷酸二羟基丙酮
ANEH	黑曲霉环氧化物水解酶	DKR	动态动力学拆分
AOCMO	脂肪族开链单加氧酶	DMF	二甲基甲酰胺
BAL	苯甲醛裂解酶	DMSO	二甲基亚砷
BFD	苯甲酰甲酸脱羧酶	DNA	脱氧核糖核酸
Boc	叔丁氧羰基	DNase	脱氧核糖核酸酶
BPDO	联苯双加氧酶	DO	芳基双加氧酶
BSA	牛血清白蛋白	DOPA	多巴
BVMO	Baeyer-Villiger 单加氧酶	DXS	1-脱氧-D-木酮糖-5-磷酸合成酶
BZDO	苯甲酸双加氧酶	DYKAT	动态动力学不对称转化
CAL-A	南极假丝酵母脂肪酶 A	ECAA	4-氯乙酰乙酸乙酯
CAL-B	南极假丝酵母脂肪酶 B	<i>ee</i>	对映体过量
CAST	组合活性位点饱和试验	EH	环氧化物水解酶
Cbz	苄氧羰基	EMR	酶薄膜反应器
CDMO	环十二烷酮单加氧酶	epPCR	易错聚合酶链式反应
CDO	氯苯双加氧酶	FAD	黄素
CHBE	4-氯-3-羟基丁酸乙酯	FDH	甲酸脱氢酶
CHMO	环己酮单加氧酶	FMO	黄素单加氧酶
CMCM	组合多盒诱变	FruA	D-果糖-1,6-二磷酸醛缩酶
COBE	4-氯-3-氧代丁酸乙酯	FSA	果糖-6-磷酸醛缩酶
CPCR	近平滑假丝酵母羰基还原酶	FucA	L-墨角藻糖-1-磷酸醛缩酶
CPDMO	环十五烷酮单加氧酶	FucI	L-岩藻糖异构酶
CPMO	环戊酮单加氧酶	GAOX	半乳糖氧化酶
CRL	皱褶假丝酵母脂肪酶	GC	气相色谱
CytP450MO	细胞色素 P450 单加氧酶	GDH	葡萄糖脱氢酶

GlcI	葡萄糖异构酶	PAR	苯乙醛还原酶
GPO	磷酸甘油氧化酶	PCHMO	苯基环己酮单加氧酶
GTS	谷胱甘肽-S-转移酶	PCR	聚合酶链式反应
HAPMO	羟基丙酮单加氧酶	PDC	丙酮酸脱羧酶
HLADH	马肝醇脱氢酶	PEG	聚乙二醇
HPLC	高效液相色谱	PFE	荧光假单胞菌酯酶
HSHD	羟甾脱氢酶	PGA	青霉素 G 酰基转移酶
ISM	迭代饱和诱变	PLE	猪肝酯酶
KDN	2-酮基-3-脱氧-D-甘油-D-半乳糖壬酮酸	PPL	猪胰脂肪酶
KDO	2-酮基-3-脱氧甘露辛糖酸	PSL	假单胞菌脂肪酶
KDPG	D-2-酮基-3-脱氧-6-磷酸葡萄糖酸	RAMA	兔肌肉醛缩酶
KR	动力学拆分	RCM	关环烯烃换位反应
LBADH	短乳杆菌醇脱氢酶	<i>re</i>	区域异构过量
MAO	单胺氧化酶	RhaI	L-鼠李糖异构酶
mbEH	绿豆环氧化合物水解酶	RhuA	L-鼠李糖-1-磷酸醛缩酶
Me-7KLCA	7-酮基石胆酸甲酯	RibA	2-脱氧-D-核糖-5-磷酸醛缩酶
MML	米黑毛霉脂肪酶	scCO ₂	超临界二氧化碳
MM/QM	分子力学/量子力学	SFPR	底物进入-产物离去
MO	单加氧酶	SHMT	丝氨酸羟甲基转移酶
NAD ⁺	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	TagA	D-塔格糖-1,6-二磷酸醛缩酶
NADH	NAD ⁺ 的还原性	TBME	叔丁基甲基醚
NAD(P) ⁺	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸	TDO	甲苯双加氧酶
NAD(P)H	NAD(P) ⁺ 的还原型	TEOA	三乙醇胺
NDO	萘双加氧酶	THF	四氢呋喃
NeuA	N-乙酰神经氨酸醛缩酶	ThrA	苏氨酸醛缩酶
NeuS	N-乙酰神经氨酸合成酶	TSA	过渡态类似物
NHase	脲水合酶	VA	乙酸乙烯酯
P2O	吡喃糖氧化酶	VBPO	钒依赖型溴过氧化物酶
PAL	绿脓假单胞杆菌脂肪酶	WT	野生型
PAMO	苯基环己酮单加氧酶	YADH	酵母醇脱氢酶
		ZnTMPyP	四(4-甲基吡啶基)卟啉锌

本书编委会

Vicente Gotor

Dept. de Química Orgánica/Inorg
Universidad de Oviedo
Avenida Julián Clavería 6
33006 Oviedo
Spain

Ignacio Alfonso

Dept. de Química Orgánica/Inorg
Universidad Jaume I
Campus del Riu Sec
12071 Castellón
Spain

Eduardo García-Urdiales

EMBL Biocomputing
Meyerhofstr. 1
69117 Heidelberg
Germany

Jan-E. Bäckvall

Stockholm University SE-106
Department of Organic Chemistry
Arrhenius Laboratory
91 Stockholm
Sweden

Dario A. Bianchi

Vienna University of Technology
Institute of Applied Synthetic Chemistry
Getreidemarkt 9/163-OC
1060 Vienna
Austria

Giacomo Carrea

Istituto di Chimica del Riconoscimento
Molecolare, CNR
Via Mario Bianco 9
20131 Milano
Italy

Robert Chênevert

Université Laval
Faculté des Sciences et de Génie
Département de Chimie, CREFSIP.
Québec, G1K 7P4
Canada

Wolf-Dieter Fessner

Technische Universität Darmstadt
Institut für Chemie und Biochemie
Petersenstraße 22
64287 Darmstadt
Germany

Vicente Gotor-Fernández

Universidad de Oviedo
Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica e
Inorgánica
Julian Clavería 6
33006 Oviedo
Spain

Romas J. Kazlauskas

University of Minnesota
1479 Gortner Avenue
Saint Paul, MN 55108
USA

Tomoko Matsuda

Tokyo Institute of Technology
Department of Bioengineering
4259 Nagatsuta, Midori-ku
Yokohama 226-8501
Japan

Belén Martín-Matute

Departamento de Química Orgánica
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco
28049 Madrid
Spain

Stockholm University SE-106
Department of Organic Chemistry
Arrhenius Laboratory
91 Stockholm
Sweden

Marko D. Mihovilovic

Vienna University of Technology
Institute of Applied Synthetic Chemistry
Getreidemarkt 9/163-OC
1060 Vienna
Austria

Pierre Morin

Université Laval
Faculté des Sciences et de Génie
Département de Chimie. CREFSIP.
Québec, G1K 7P4
Canada

Kaoru Nakamura

Kyoto University
Uji
Institute for Chemical Research
Kyoto 611-0011
Japan

Nicholas Pelchat

Université Laval
Faculté des Sciences et de Génie
Département de Chimie. CREFSIP.
Québec, G1K 7P4
Canada

Manfred T. Reetz

Max-Planck-Institut für
Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1
45470 Mülheim an der Ruhr
Germany

Jean-Louis Reymond

University of Bern
Department of Chemistry &
Biochemistry
Freiestraße 3
3012 Bern
Switzerland

Sergio Riva

Istituto di Chimica del Riconoscimento
Molecolare, CNR
Via Mario Bianco 9
20131 Milano
Italy

Wolfgang Streit

University of Bern
Department of Chemistry &
Biochemistry
Freiestraße 3
3012 Bern
Switzerland

Nicholas J. Turner

The University of Edinburgh
Department of Chemistry
King's Buildings
West Mains Road
Edinburgh EH9 3JJ
United Kingdom

目 录

第一部分 方法学

第 1 章 介质工程	2
1.1 前言	2
1.2 通过介质工程调节酶的对映选择性	4
1.2.1 通过添加水可混溶的有机共溶剂提高选择性	4
1.2.2 在具有低水活度的有机介质中的选择性提高	6
1.2.2.1 有机溶剂体系	6
1.2.2.2 酶在有机溶剂中的性质	6
1.2.2.3 介质工程	8
1.2.3 基本原理	10
1.2.4 酶选择性的调控:新的研究趋势	12
1.2.4.1 离子液体	12
1.2.4.2 添加剂	13
1.3 结论与展望	14
参考文献	14
第 2 章 定向进化作为人工改造对映选择性酶的手段	18
2.1 前言	18
2.2 诱变的分子生物学方法	20
2.3 对映选择性的高通量筛选方法	23
2.4 通过定向进化提高酶对映选择性的举例	23
2.4.1 绿脓假单胞杆菌脂肪酶(PAL)	23
2.4.2 其它脂肪酶	31
2.4.3 酯酶	32
2.4.4 乙内酰胺酶	32
2.4.5 胰水解酶	33
2.4.6 环氧化物水解酶	34
2.4.7 磷酸三酯酶	38
2.4.8 转氨酶	38

2.4.9 醛缩酶	39
2.4.10 作为 Baeyer-Villiger 酶和磺化氧化反应催化剂的环己酮和 环戊酮单加氧酶	41
2.4.11 单胺氧化酶	46
2.4.12 细胞色素 P450 酶	47
2.4.13 其它酶	47
2.5 结论与展望	47
参考文献	48
第 3 章 寻找新酶	56
3.1 前言	56
3.2 基于机理的酶设计	57
3.2.1 催化性抗体	57
3.2.2 以酶和蛋白质为基础的新催化剂的合理设计	59
3.2.3 合成的酶模型	61
3.3 偏基因组学	63
3.3.1 偏基因组派生的 DNA 文库的构建	63
3.3.1.1 环境的选择	63
3.3.1.2 克隆策略	63
3.3.1.3 筛选和检测技术	64
3.3.1.4 需要说明的主要问题	65
3.3.2 未培养的微生物基因组作为新基因的来源	65
3.3.2.1 多糖降解/修饰酶	65
3.3.2.2 脂解的生物催化剂	67
3.3.2.3 维生素的生物合成	68
3.3.2.4 腈水解酶、腈水合酶和酰胺酶	68
3.3.2.5 氧化还原酶/脱氢酶	68
3.3.2.6 蛋白酶	69
3.3.2.7 甘油水合酶	69
3.3.2.8 抗生素和药物	69
3.4 结论与展望	69
参考文献	70
第二部分 合成应用	
第 4 章 动态动力学拆分	76
4.1 前言	76

4.1.1 对映纯化合物的合成	76
4.1.2 动力学拆分和动态动力学拆分	76
4.1.3 有机化学中的酶	78
4.2 金属催化的消旋化	78
4.2.1 乙酸烯丙酯和烯丙醇的动态动力学拆分	79
4.2.2 仲醇的动态动力学拆分	80
4.2.3 胺的动态动力学拆分	85
4.3 碱催化的消旋化	85
4.3.1 硫酯的动态动力学拆分	85
4.3.2 活化酯的动态动力学拆分	86
4.3.3 噁唑酮的动态动力学拆分	86
4.3.4 乙内酰脲的动态动力学拆分	87
4.3.5 偶姻的动态动力学拆分	87
4.4 酸催化的消旋化	88
4.5 通过底物的连续可逆的生成-断裂的消旋化	88
4.5.1 氰醇的动态动力学拆分	89
4.5.2 半硫缩醛的动态动力学拆分	90
4.6 醛催化的消旋化	90
4.7 酶催化的消旋化	92
4.8 通过 S_N2 取代的消旋化	92
4.9 其它消旋化方法	93
4.9.1 5-羟基-2-(5H)-呋喃酮的动态动力学拆分	93
4.9.2 半缩醛胺的动态动力学拆分	93
4.9.3 8-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉的动态动力学拆分	94
4.10 结论与展望	95
参考文献	95
第5章 去消旋化和对映汇聚过程	99
5.1 前言	99
5.2 去消旋化过程	100
5.2.1 循环氧化-还原反应体系	100
5.2.2 使用单一微生物的仲醇的微生物去消旋化作用	105
5.2.3 使用两种酶/微生物体系的仲醇去消旋化作用	107
5.2.4 环氧化合物	109
5.2.5 羧酸	109
5.3 对映汇聚过程	110

5.3.1 环氧化合物水解	110
5.3.2 硫酸酯酶	111
5.4 结论与展望	112
参考文献	113
第6章 羧酸衍生物、醇和环氧化合物的转酯化反应和水解	115
6.1 前言和范围	115
6.1.1 范围	115
6.1.2 反应条件	115
6.1.3 动力学拆分、动态动力学拆分和去对称化	116
6.1.4 对映汇聚转化反应	118
6.2 羧酸衍生物的对映选择性生物转化	118
6.2.1 酯的水解	118
6.2.2 酯的醇解	121
6.2.3 羧酸的酯化反应	122
6.2.4 内酯	123
6.2.5 酸酐	124
6.2.6 腈的水解	125
6.2.7 酰胺、内酰胺和乙内酰脲的水解	127
6.3 醇的对映选择性酶促转化	130
6.4 环氧化合物的水解	138
6.5 结论与展望	142
参考文献	143
第7章 羧酸衍生物的胺解和氨解	150
7.1 前言	150
7.2 酶催化胺解和氨解反应的机理	151
7.3 羧酸的胺解和氨解	151
7.4 酯的胺解和氨解	154
7.4.1 非手性酰胺的制备	154
7.4.2 酯的拆分	156
7.4.3 胺、二胺和氨基醇的拆分	158
7.4.4 二酯的去对称化	163
7.5 仲胺的动力学拆分	163
7.6 β -氨基酸衍生物的合成	164
7.7 结论与展望	166
参考文献	167

第 8 章 酶催化的还原反应	170
8.1 前言	170
8.2 用于辅酶再生的氢源	170
8.2.1 醇作为还原反应的氢源	170
8.2.2 糖作为还原反应的氢源	171
8.2.3 甲酸作为还原反应的氢源	171
8.2.4 分子氢作为还原反应的氢源	172
8.2.5 光能作为还原反应的氢源	173
8.2.6 电能作为还原反应的氢源	174
8.3 立体化学控制的方法学	175
8.3.1 微生物的筛选	176
8.3.2 用遗传学方法修饰生物催化剂	177
8.3.2.1 被修饰的酵母	177
8.3.2.2 超表达	179
8.3.2.3 羧基还原酶和辅因子再生酶的基因共表达	180
8.3.2.4 生物催化剂的修饰:定向进化	181
8.3.3 底物的修饰	181
8.3.4 反应条件的调节	183
8.3.4.1 细胞的丙酮处理	183
8.3.4.2 选择性抑制剂	184
8.3.4.3 反应温度	184
8.4 介质工程	185
8.4.1 有机溶剂	185
8.4.1.1 可溶解的有机溶剂	185
8.4.1.2 水-有机二相反应	185
8.4.2 疏水型树脂 XAD 的使用	187
8.4.3 超临界二氧化碳	188
8.4.4 离子液体	191
8.5 合成应用	191
8.5.1 醛的还原	191
8.5.2 酮的还原	192
8.5.3 动态动力学拆分和去消旋化	196
8.5.3.1 动态动力学拆分	196
8.5.3.2 通过氧化和还原的去消旋化	198
8.6 结论与展望	199