

文章编号: 1001-3555(2008)05-0473-08

手性化合物的动态动力学拆分研究进展

杜志强¹, 王安明¹, 王 华¹, 周 成¹, 杨 明¹, 张 俊¹, 祝社民², 沈树宝^{1*}

(1. 南京工业大学 制药与生命科学学院, 江苏 南京 210009;

2. 南京工业大学 材料科学与工程学院, 江苏 南京 210009)

关键词: 动态动力学拆分; 手性; 消旋; 过渡金属

中图分类号: O643. 32 文献标识码: A

获得光学纯手性化合物已成为精细化学品和制药行业的重要目标, 外消旋体的拆分是合成光学纯手性化合物最主要的途径之一^[1], 其中动力学拆分是常用的方法. 然而经典的动力学拆分方法的缺点是最大理论产率仅为 50%. 为了提高产率, 经典的动力学拆分方法需要一个底物的消旋化过程, 理论产率可以达到 100%. 经典的动力学拆分与底物消旋相结合的方法即为动态动力学拆分方法. 动态动力学拆分技术自出现以来, 研究人员将此技术应用于各种手性物质的拆分^[2-5], 取得了很大的进步, 我们将介绍近几年动态动力学拆分中底物消旋方法的研究及工业应用, 并阐述了消旋与拆分耦合的现状, 对该课题的研究以及发展方向进行探讨和展望.

1 消旋方法

理论上讲, 动态动力学拆分方法(DKR)可以把所有的底物都转换成某种单一的异构体并且产率达到 100%, 其中核心过程是底物的原位消旋^[6]. 目前底物消旋的方法主要有化学法、酶法消旋.

1.1 化学法消旋

化学法消旋是利用过渡金属络合物或者手性助剂对未反应的底物异构体进行消旋的一种方法^[7]. 其中酶/过渡金属配合物结合的反应被广泛的应用于动态动力学拆分中, 并且取得了较好的成绩. 该系统适应的底物范围广, 它能拆分各种醇、二醇、胺及烯丙基酯等. 其中应用较多的过渡金属主要有钌^[8]、钯^[9]等.

1.1.1 钌催化的消旋反应 目前, 钌催化的动态动力学拆分已经广泛应用于酮类的加氢反应当中. Bäckvall 等人^[10]首先应用脂肪酶-钌复合物催化拆分仲醇, 他们利用 4-氯苯基乙酸乙酯为酰基供体, 通过研究他们发现在非极性溶液中结果最好, 最后得到产物的光学纯度 > 99%, 产率为 50%. 随后 Kim^[11]等人应用钌-脂肪酶复合体催化拆分了烯丙基醇, 他们采用了两种商业化的钌复合物(ρ -异丙基苯)-钌(II)复合物 3 和它的氢化类似物 4, ρ -氯苯酸盐作为酰基供体, 获得的单一对映体的产率为 80% 以上, 对映体过量值(ee)为 99%.

钌催化的消旋大多数都是在无氧无水条件下进行的, Namdu Kim 等人^[12]设计了一类新型的催化剂(图 1), 其可以在空气中稳定存在, 他们通过对(S)-苯基乙醇消旋研究发现催化剂的最佳配基是氯化物, 最佳的溶剂是甲苯, 在空气中产物的产率达到 99%, 对映体过量值(ee)达到 99%. 并且在纯氧条件下产物的对映体过量值(ee)都可以达到 67%. 他们还对复合体催化剂(4)做了批次实验, 前 2 次的产率和对映体过量值(ee)都是 99%, 第三次产率为 95%, 对映体过量值(ee)为 99%. 可见此钌催化剂复合体催化的高效性和可重复性.

1.1.2 钯催化的消旋反应 Reetz 等^[13]首次利用过渡金属钯-酶结合的动态动力学拆分方法制备光学活性胺, 以钯/碳作外消旋催化剂, 用 Novozym-435 作对映选择性的酰基化生物催化剂, 乙酸乙酯作酰化剂, 1-苯基乙胺被转化成(R)-N-(1-苯基乙基)乙酰胺, 收率 64%, 对映体过量值(ee) 99%.

收稿日期: 2007-08-23; 修回日期: 2007-11-11.

基金项目: 十一五国家 863 项目(No. 2006AA027211), 国家自然科学基金(20376034), 江苏省自然科学基金(BK2006181).

作者简介: 杜志强, 男, 生于 1983 年, 硕士生.

* 通讯联系人, 教授, 博导. Tel: 025-83587349; E-mail: zsbshen@hotmail.com.

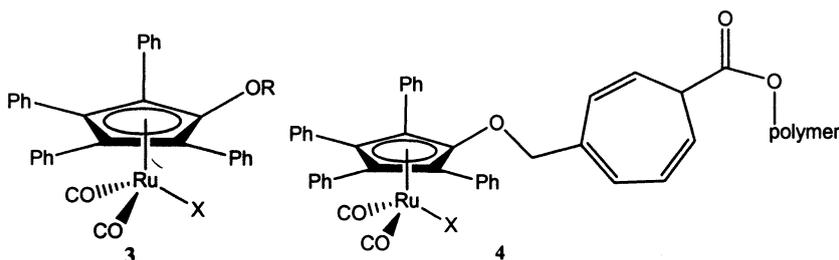


图1 钌复合催化剂3和4

Fig. 1 Ruthenium complexes catalyst 3 and 4

由于外消旋经过一个很慢的钯(0)促进的胺-亚胺平衡步骤,反应进行了8d,且有副产物苯乙酮生成,N-(1-苯基乙基)-N-(1-苯亚乙基)胺和N,N-二(1-苯乙基)胺生成。

Choi等^[14]用Pd/Novozym-435结合的动态动力学过程对上述方法进行了改进,他们用酮肟作为底物,在通入氢气的情况下以乙酸乙酯作为酰化剂,加入异丙基乙胺抑制上述副产物的生成,一系列酮肟在60℃反应5d被转化成相应的光学活性乙酰胺,收率70%~89%,对映体过量值(ee)94%~98%。

随后Williams课题组^[15]对钯与酶复合催化拆分作了研究,他们应用Pd(II)分别与荧光假单胞菌属脂肪酶和乙酰胆碱酯酶复合来催化苯基-环己烯基-乙酰肟,最后他们研究发现脂肪酶与钯复合催化的结果最好,产率达到81%,对映体过量值达到96%。

值得一提的是,最近Kim等人^[16]采用了一种全新的钯催化剂拆分伯胺,他们第一次使用了钯纳米催化剂Pd/AlO(OH)来催化消旋苯基乙胺(图2),最后得到对映体过量值(ee)>99%。同时他们以商业化的钯催化剂Pd/Al₂O₃作为对照,结果发现

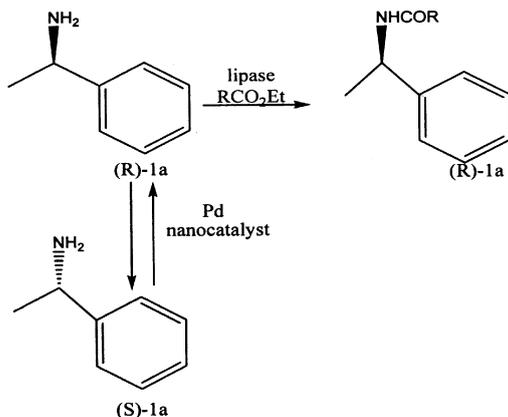


图2 1-苯基乙胺的动态动力学拆分

Fig. 2 Dynamic Kinetic Resolution of 1-Phenylethylamine

Pd/AlO(OH)催化的消旋过程比商业化的Pd/Al₂O₃快许多,在12h之后对映体过量值减少到29%,而24h之后就接近零(<2%)。并且由于反应速率的加快使反应中的副产物大大减少到18%。

1.1.3 碱催化的消旋反应 碱催化手性化合物对映体的消旋已经有很多应用,碱催化消旋作用主要方式是通过酮和烯醇结构互相转换完成。Xie Yuchun等人^[17]研究了DMSO-水两相体系混合物碱催化布洛芬的消旋(图3)。他们分别讨论了DMSO对

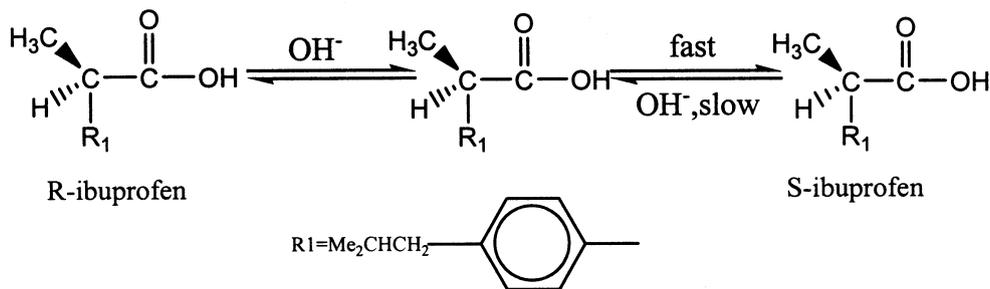


图3 碱催化的布洛芬对映体消旋反应

Fig. 3 Racemization of ibuprofen enantiomers by base catalyzed

布洛芬对映体稳定性的影响和NaOH含量以及底物浓度对消旋速度的影响。通过研究发现,DMSO浓度越高对映体稳定性越好;NaOH含量与消旋速度呈线性相关,含量越大消旋速度越快;此外,底物

浓度对速度无直接影响。碱催化消旋已经很广泛的应用于D型氨基酸的制备,王家荣等人^[18]研究了L-酪氨酸的消旋,比较了在碱性水溶液和纯乙酸溶剂中,L-酪氨酸消旋效率以及影响因素,结果表明

在乙酸酐的作用下, 消旋温度 80 ~ 90 °C, 乙酸酐和 L-酪氨酸的摩尔比为 2: 1, 溶剂醋酸的用量为 5 mL/g (L-酪氨酸), 在此条件下经 4 h 即可实现 L-酪氨酸 100% 的消旋, 产品收率 90%.

1.2 酶法消旋

消旋酶被归为异构酶 (EC 5.1.X.Y) 类, 它包含很多常见的酶: 例如扁桃酸盐酯消旋酶和多种氨基酸消旋酶等等. 相比于金属酶法而言, 消旋酶催化反应有很多优点, 反应条件温和、合成潜力巨大、可以催化一些化学方法不可能实现的反应等等^[19]. 最近有很多文章报道了消旋酶以及在动态动力学拆分中的应用^[20-24]. 目前发现的消旋酶主要可以分为两类: 催化 α -羟基羰基衍生物的消旋酶、催化 α -氨基酸衍生物的消旋酶.

1.2.1 催化 α -羟基羰基衍生物的消旋酶 自然界中, α -羟基羰基复合物的消旋酶的数量很少, 最常见的就是扁桃酸盐消旋酶, 而乳酸盐消旋酶数量很少. Strauss 等人利用乙烯基醋酸盐作为酰基供体, 假单胞菌脂肪酶和扁桃酸盐消旋酶共同来催化合成

(S)-乙酰基-扁桃酸盐^[25]. 首先脂肪酶拆分达到 50% 的时终止反应, 用超滤的方法将酶滤出, 将过量的酰基供体用蒸馏的方法除去. 然后将未反应的 R-扁桃酸盐在缓冲液中用固定化的扁桃酸盐消旋酶来进行消旋, 最后得到产物的产率为 80%, 单一产物的对映体过量值 (ee) > 98%.

1.2.2 α -氨基酸衍生物的消旋酶 虽然自然界中 α -氨基酸的生物合成具有高度的立体特异性, 主要是 L 型, 但是最近 D 型的类似物在生物资源中被发现-这些资源大多是具有高利用价值的自然产物. 除了通过镜像的从头合成代谢途径, D 型氨基酸异构体可以通过生物催化消旋和拆分来获得, 也就是通过消旋酶催化的动态动力学反应来获得目标产物. α -氨基酸衍生物的消旋酶主要有谷氨酸酯消旋酶、氨基酸消旋酶、精氨酸消旋酶等等.

谷氨酸酯消旋酶的底物范围很小, 主要用于 D 型谷氨酸酯的制备, 谷氨酸酯外消旋体中的 L 型异构体可以被谷氨酸酯消旋酶氧化成为 D 型 (图 4), 其中分子氧作为氧化剂. 这样 D 型的谷氨酸酯很容

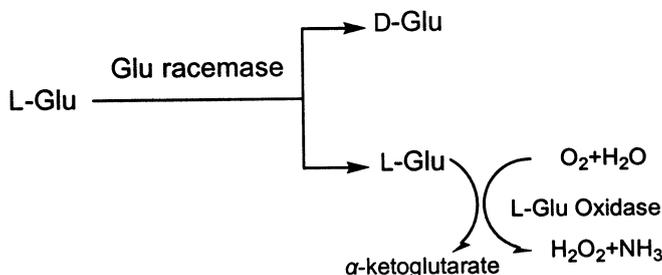


图 4 利用谷氨酸消旋酶来生产 D-谷氨酸的过程

Fig. 4 Production of D-glutamic acid involving glutamate racemase

易分离出来^[26, 27].

色氨酸是人体的必需氨基酸, K. Soda 等人^[28]采用了两步法来生产 L-色氨酸, 反应中利用了色氨酸合成酶和氨基酸消旋酶, 以外消旋氨基酸和吲哚作为原材料 (图 5), D 型氨基酸可以很好的分离出来, 最后他们还在 200L 反应器中试验大肠杆菌全

酸合成酶和氨基酸消旋酶, 以外消旋氨基酸和吲哚作为原材料 (图 5), D 型氨基酸可以很好的分离出来, 最后他们还在 200L 反应器中试验大肠杆菌全

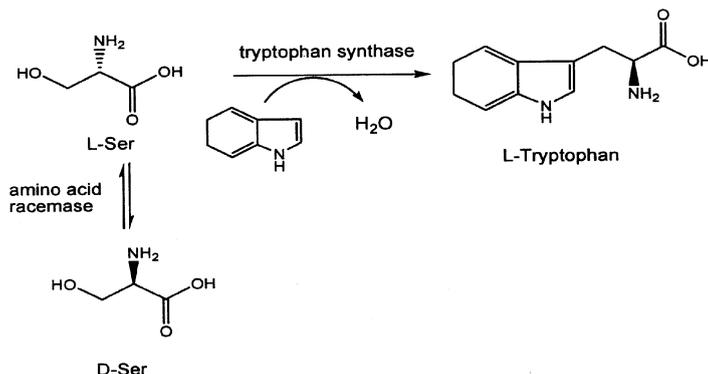


图 5 利用氨基酸消旋酶合成 L-色氨酸的动态动力学拆分过程

Fig. 5 Synthesis of L-tryptophan in a dynamic kinetic resolution process using amino acid racemase

细胞催化, 得到一个比较好的结果, 产量为 110 g/L.

2 消旋与拆分反应的耦合

为了解决动力学拆分的最大理论产率问题, 人们需要在经典的动力学拆分方法中增加一个未反应的对映体的循环过程. 主要的方法有分离、对映体的消旋、重复拆分. 但是分离只是简单的将未反应的对映体分离, 没有充分利用底物, 只能缩短反应时间, 最大的理论产率仍然没有改变; 再如重复拆分, 由于酶只能将一种特定的对映体反应, 而不能与另一构象的对映体反应, 重复拆分只是使产率更加接近最大产率, 并不能改变最大产率为 50% 的缺陷. 相比于前两者, 对映体的消旋反应很好的解决了这个问题(图 6), 消旋化过程主要是利用过渡金属或手性助剂、消旋酶等对未反应的底物进行消

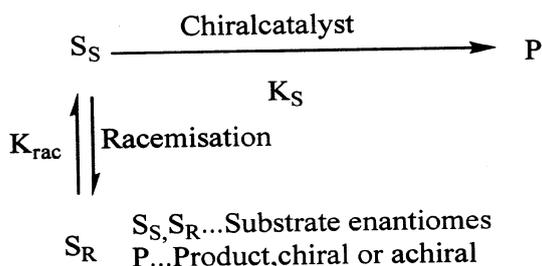


图 6 去消旋化过程中的底物消旋

Fig. 6 Substrate-racemisation in deracemisation

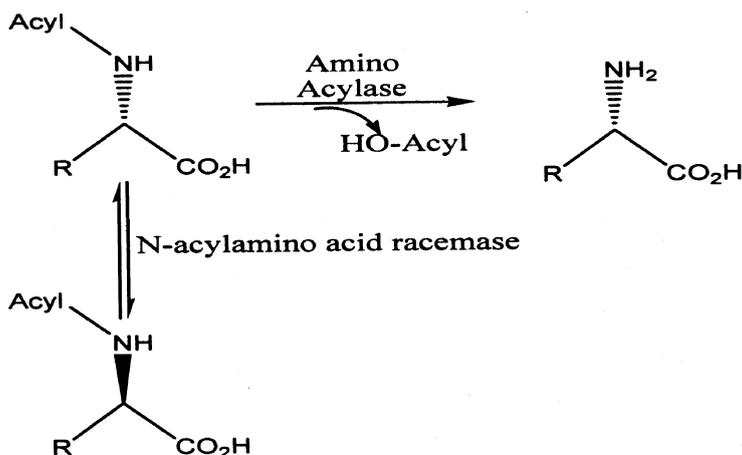


图 7 利用双酶系统对 N-乙酰氨基酸的动态动力学拆分过程

Fig. 7 Dynamic kinetic resolution of N-acetylamino acid using a two-enzyme system

酸, 最后得到的产物是 L-氨基酸和未参加反应的 N-乙酰-D-氨基酸. 然后通过结晶进行分离, 最后没有反应的 N-乙酰-D-氨基酸在 N-乙酰氨基酸消旋酶的作用下消旋, 形成 N-乙酰-L-氨基酸.

旋, 再通过酶进行拆分, 理论产率可以达到 100%.

Bäckvall 等人^[1]认为消旋与拆分的耦合应该符合 4 个基本条件(1)拆分的对映体选择性很强;(2)消旋反应过程的速率必须很快;(3)过渡金属或者消旋酶不能与产物反应;(4)拆分与消旋过程必须能在相同的反应条件下兼容.

不同种类的催化剂催化底物时, 反应过程中消旋与拆分的耦合方式大不相同, 过渡金属催化的消旋反应往往是在拆分反应之前或者与拆分反应同时进行. 比较有代表性的是 Kim 拆分伯胺的反应, 反应的第一步是将底物进行消旋, 条件是纳米钌催化剂在甲苯中于 70 °C 下反应 24 h, 最后产物经 HPLC 检测, R-构型的伯胺的对映体过量值 (ee) 达到 98%. 将第一步得到的产物进行预处理后加入固定化酶后进行拆分, 再此实验中第一步和第二步的反应条件相同, 所以可以在第一步的时候加入固定化的脂肪酶, 但是在实验过程中要考虑纳米钌催化剂是否会对酶的拆分产生影响, 最后得到目的产物对映体过量值 (ee) > 99%.

但是消旋酶催化的过程通常是先拆分然后通过消旋酶进行消旋得到单一对映体的产物, Degussa 公司^[29]目前 N-乙酰氨基酸生产线就是采用了双酶法来生产单一对映体的 N-乙酰氨基酸(图 7). 首先利用 L-氨基酸酰基转移酶来催化 N-乙酰-DL-氨基

3 动态动力学拆分手性化合物制备

3.1 手性醇的拆分

单一手性的仲醇是一种非常重要的中间体, 可用于制备单一手性药物、农用品等, 而且具有高光

学纯度的某些仲醇还是制备高质量液晶不可缺少的原料. 制备单一手性仲醇的比较常用的方法是采用酶或化学催化剂来催化动力学拆分.

Williams 等人^[30]首先报道了应用多种过渡金属作为消旋剂, 与荧光假单胞菌脂肪酶复合催化拆分仲醇. 他们在拆分 1-苯基乙醇时利用 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 作为消旋剂, 乙烯基醋酸酯作为酰基供体, 最后获得产物 (*R*)- α -甲基醋酸酯的对映体过量值

(ee) 为 76%, 产率为 80%. 结果不是很理想, 但是证实了过渡金属与酶动态拆分仲醇的可行性. 之后, Bäckvall 等人^[31]又对这一方法进行了重要的改进, 利用二聚体钌复合物与固定化、热稳定的脂肪酶在 90 °C 复合催化拆分仲醇, 并使用 *p*-氯苯酯作为酰基供体解决了外消旋剂与酰基供体不兼容的问题, 最后转化率高达 100%, 单一产物的产率为 92%, 对映体过量值 (ee) 为 99.5% (图 8).

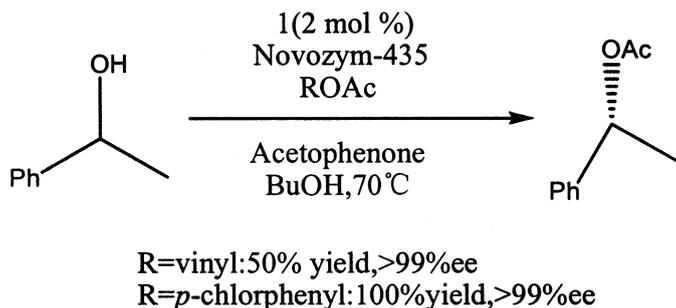


图 8 脂肪酶-钌复合催化系统对 1-苯基乙醇的动态动力学拆分

Fig. 8 The DKR of 1-phenylethanol by a lipase-ruthenium system

Kim 和 Park 等人^[32]最近的研究扩大了反应产物的规模, *S*-构型和 *R*-构型的产物都可以用动态动力学的方法获得. 他们对溶剂、酰基供体、酶的处理方法进行了研究, 结果表明在 THF 溶剂中最好,

采用了枯草芽胞杆菌蛋白酶作为酰基化试剂, 丁酸三氟乙酯作为酰基供体, 而氨基环戊二烯钌复合物作为消旋剂. Kim 和 Park 等人还对获得两种不同构型的拆分方法进行比较 (图 9), 结果获得的单一对

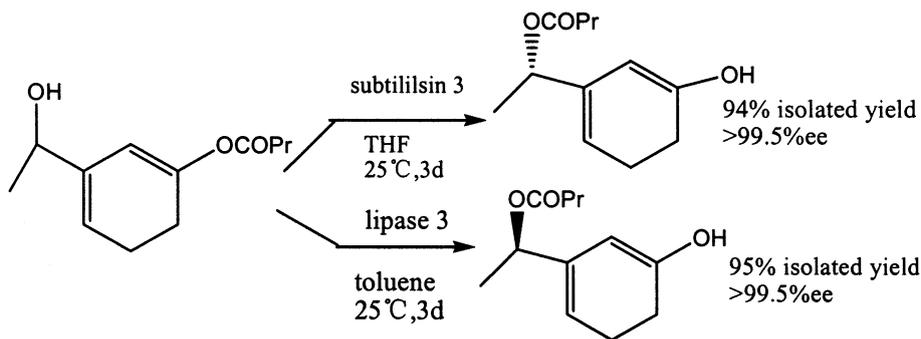


图 9 *m*-异羧基苯-1-乙醇的动态动力学拆分

Fig. 9 Dynamic Kinetic Resolution of *m*-Butanoyloxyphenyl-1-ethanol

映体在产率和对映体过量值方面都比较接近.

3.2 手性胺的拆分

Reetz 等^[14]首次利用过渡金属钯-酶结合的动态动力学拆分方法制备光学活性胺. 此后 Bäckvall 等人^[33]报道了利用钌复合物催化胺的消旋, 在甲苯中 110 °C 下催化消旋未反应的对映体. Sharfuddin 等人^[34]利用脂肪酶拆分酰基亚胺, 他们采用异丙

烯基醋酸酯作为酰基试剂, 以正己烷作为溶剂, 60 ~ 70 °C 下反应, 最后通过对很多物质拆分研究得到的对映体过量值 (ee) 均大约为 99%. 最近 Bäckvall 等人^[35]又对伯胺的拆分进行了研究. 他们利用自己设计的钌复合物 5c 和 CALB 共同作用拆分伯胺, 以甲苯作为溶剂, 加入适量 Na_2CO_3 , 以酰基酸作为酰基供体 (图 10), 最后得到的最好产率

为 95%，对映体过量值(ee)为 99%。

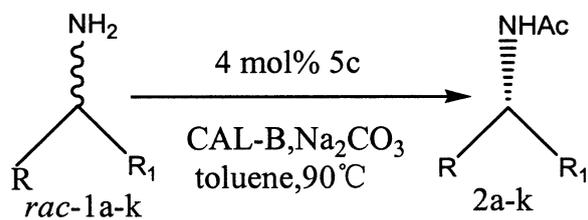


图 10 伯胺的动态动力学拆分

Fig. 10 Dynamic Kinetic Resolution of Primary Amines

3.3 氰醇的拆分

光学活性氰醇以及由它转变而成的 α -羟基酸, α -羟基酯, α -羟基酮和 β -羟基胺等一系列光学活性异构体都是重要的农药和医药中间体。

熊健等人^[36]研究了有机相中脂肪酶催化苯乙氰醇的转酯化反应,拆分苯乙氰醇考察了酶、溶剂、溶剂水含量、外加苯甲醛和苯甲酸以及底物浓度等因素对反应的影响,反应 20 h 以后底物转化率为 50%,对映体过量值(ee)大于 99%。Kordik 等人^[37]研究了 β -氰醇的拆分,应用 CAL-B 作为生物催化剂,钌复合物作为消旋剂,对氯乙酸酯作为酰基供体,取得了良好的结果。

3.4 萘普生酯的拆分

萘普生是一种非甾类消炎、镇痛、解热药,对关节炎等结缔组织疾病有独特的疗效。其药理活性与分子的手性密切相关,*S*-对映体的药理活性是*R*-对映体的 28 倍。而其化学合成产物为*R*-和*S*-对映体的混合物,所以其拆分研究受到极大的重视^[38]。

目前已有很多人研究了萘普生的拆分,徐毅^[39]等人选择了一种便于底物-产物分离的微水-有机两相体系,将圆柱状假丝酵母脂肪酶(CCL)固定于硅藻土上,合成了一种能提高酶催化反应速度的萘普生氯乙酯。反应 24 h 转化率即可达到 35%,反应速度远大于萘普生甲酯,并初步探讨了水量对酶催化反应的影响,发现当水在载体表面形成单层分布时,酶催化反应速度最快。鞠培培^[40]等人研究了拟低共熔体系中脂肪酶水解拆分萘普生酯,利用圆柱状假丝酵母脂肪酶(CCL)在拟低共熔体系中拆分萘普生甲酯制备高效药性的*S*-型萘普生药物,拆分效率高达 45.8%,比有机相酶促反应提高了一倍以上。然而大多数局限于萘普生酯的动力学拆分,辛

嘉英等人^[41]的研究实现了萘普生酯的动态动力学拆分,他们设计了一种膜反应器,巧妙地将碱催化萘普生酯的原位消旋过程与脂肪酶的拆分过程结合,形成一个动态的拆分过程,反应 360 h,转化率达到 60%时,对映体过量值(ee)仍保持在 96%左右。

4 结 语

近十年来,动态动力学拆分方法在反应效率和应用范围取得了很大的进步,酶与过渡态金属,或者酶与消旋酶催化的拆分在生产单一对映体中的作用越来越重要。但是,这两种动态动力学拆分方法也有很多不足之处。

4.1 过渡金属催化的消旋与酶拆分的反应条件一般具有很大差异,较难实现反应的同时进行。一般来说,温度升高,消旋化速度加快,但酶在高温下容易变性,反应条件很难统一。这要求研究和改进酶的热稳定性,开发更多种类的嗜热酶。目前提高酶的热稳定性的方法主要有固定化方法、基因工程、蛋白质工程以及极端微生物的筛选。

4.2 酶与过渡金属催化消旋反应的底物适应性很低,只能催化一种或者一类物质,并且回收率很低。现在主要目标是开发一些新的酶催化系统,来扩大酶催化底物的广泛性,利用蛋白质工程技术,对现有的酶进行适当的改造,扩大酶的底物适应范围,同时还要利用各种技术提高酶的稳定性(例如酶的固定化),使其能多批次使用,争取扩大其适应范围和回收率。

4.3 消旋酶应用的主要瓶颈是酶的来源很少,并且产量很低。消旋酶主要来源与一些特殊的微生物和植物的种子,但产量很低,目前应该利用微生物筛选技术或基因工程技术对现有的微生物或者酶进行改造,获得酶的高产菌株。并对现有的分离提取技术进行改进,获得更高产量的酶。

4.4 目前,在拆分与消旋的耦合过程方面的研究还比较少,主要是简单的按照反应条件的不同而进行耦合,由于酶和金属催化剂或者酶与酶之间可能会相互影响,进而影响拆分和消旋的效率,所以建议在拆分或者消旋的过程中采用膜将两个反应体系分离,这样既可以节省时间又不互相产生影响,大大缩短了反应时间。若在消旋和拆分的过程中与产物的分离进行耦合,这样可以加快反应的速度,节省时间,提高效率。

动态动力学拆分已经成为制备光学纯物质最重要的工业生产方法之一。消旋酶催化的消旋反应较于过渡金属有很多优点, 随着生物工程、酶工程、蛋白质工程等技术的发展, 会有越来越多的消旋酶被发现和改进^[42], 这将成为以后动态动力学拆分主要发展方向之一。相信在不久的将来, 动态动力学拆分将会广泛的应用在制药、农业和精细化学品行业中。

参考文献:

- [1] Belen M M, Bäckvall J E. *Current Opinion in Chemical Biology*[J], 2007, **11**: 226 ~ 232
- [2] Kim M J, Ahn Y, Jaiwook P. *Current Opinion in Biotechnology* [J], 2002, **13**: 578 ~ 587
- [3] Moharem T E, Williams J M J. *Current Opinion in Chemical Biology* [J], 1999, **3**: 11 ~ 15
- [4] Ward R S. *Tetrahedron: Asymmetry* [J], 2005, **6**: 1 475 ~ 1 490
- [5] Andraos John. *J. Phys. Chem. A.* [J], 2003, **107**: 2 374 ~ 2 387
- [6] Pellissier Helene. *Tetrahedron* [J], 2003, **59**: 8 291 ~ 8 327
- [7] Pamies O, Bäckvall J E. *Trends in Biotechnology* [J], 2004, **22**: 130 ~ 135
- [8] Riermeier Thomas H. *Tetrahedron Lett.* [J], 2005, **46**: 3 403 ~ 3 406
- [9] Choi Y K, Jong S H, Jung J Y, et al. *Org. Chem.* [J], 1999, **64**: 8 423 ~ 8 424
- [10] Persson B A, Bäckvall J E. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1999, **121**: 1 645 ~ 1 650
- [11] Lee D, Huh Eun A. *Org. Lett.* [J], 2000, **2**: 2 377 ~ 2 379
- [12] Kim N, Ko S B. *Org. Lett.* [J], 2005, **7**: 4 523 ~ 4 526
- [13] Reetz M T, Schimossek K. *Chim.* [J], 1996, **50**: 668 ~ 669
- [14] Choi Y K, Kim M J, Ahn Y Kim M. *Org. Lett.* [J], 2001, **3**: 4 099 ~ 4 103
- [15] Kim M J. *Current Opinion in Biotechnology*[J], 2002, **13**: 578 ~ 587
- [16] Kim M J, Kim W H, Han K. *Org. Lett.* [J], 2007, **9**: 1 157 ~ 1 159
- [17] Xie Y C, Liu H Z, Chen J Y. *Inter. J. Pharm.* [J], 2000, **196**: 21 ~ 26
- [18] Liu Yi(刘毅), Wu Xiao-yan(吴晓燕), Jiao Qing-cai(焦庆才). *Chem.* (化学通报) [J], 2005, **12**: 935 ~ 938
- [19] Turner N J. *Current Opinion in Chemical Biology* [J], 2004, **8**: 114 ~ 119
- [20] Gadler P, Glueck S M, Kroutil W. *Biochem. Soc. Transactions*[J], 2006, **34**: (part 2) 296 ~ 300
- [21] Geoffrey C F, Stamper A A, Morollo D R. *Biochem.* [J], 1998, **37**: 10 438 ~ 10 445
- [22] Silvia M, Wolfgang K, Kurt F, et al. *Chem. Comm.* [J], 2005, 1 904 ~ 1 905
- [23] Choi W J, Lee K Y, Kang S H, et al. *Separation and Purification Technology*[J], 2007, **53**: 178 ~ 182
- [24] Chadha A, Baskar B. *Tetrahedron: Asymmetry* [J], 2002, **13**: 1 461 ~ 1 464
- [25] Strauss U T, Faber K. *Tetrahedron: Asymmetry* [J], 1999, **10**: 4 079 ~ 4 081
- [26] Yagasaki M, Ozaki A. *J. Mol. Catal. B: Enzyme*[J], 1998, **4**: 1 ~ 11
- [27] Oikawa T, Watanabe M, Makiura H, et al. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* [J], 1999, **63**: 2 168 ~ 2 173
- [28] Bae H S, Hong S P, Lee S G, et al. *J. Mol. Catal. B: Enzyme*[J], 2002, **17**: 223 ~ 233
- [29] May O, Verseck S, Bommarius A. *Org. Process Res. Dev.* [J], 2002, **6**: 452 ~ 457
- [30] Dinh P M, Howarth J A, Williams J M J, et al. *Tetrahedron Lett.* [J], 1996, **37**: 7 623 ~ 7 626
- [31] Persson B A, Larsson AL E, Bäckvall J E, et al. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1999, **121**: 1 645 ~ 1 650
- [32] Kim M J, Chung Y, Choi Y K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2003, **125**: 11 494 ~ 11 495
- [33] Pàmies O, Hermanns N, Bäckvall J E. *Tetrahedron Lett.* [J], 2002, **43**: 4 699 ~ 4 702
- [34] Sharfuddin M, Atsushi N, Yuko I, et al. *Tetrahedron: Asymmetry*[J], 2003, **14**: 1 581 ~ 1 585
- [35] Paetzold J, Bäckvall J E. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2005, **127**: 17 620 ~ 17 621
- [36] Xiong Jian(熊健), Ji Zheng(季峥), Wu Jian-ping(吴坚平), et al. *Chin. J. Biopro. Engin.* (生物加工过程) [J], 2005, **33**: 33 ~ 37
- [37] Kordik C P, Reitz A B. *J. Med. Chem.* [J], 1999, **42**: 181 ~ 187
- [38] Cui Yu-min(崔玉敏), Wei Dong-zhi(魏东芝), Zhou Wen-yu(周文瑜), et al. *J. East Chin. Univer. Sci. Technol.* (华东理工大学学报) [J], 2001, **27**: 121 ~ 123
- [39] Xu Yi(徐毅), Li Shu-ben(李树本), Xin Jia-ying(辛嘉英), et al. *J. Mol. Catal. (China)* (分子催化) [J], 1999, **13**: 292 ~ 296

- [40] Ju Pei-pei(鞠培培), Huang Ke-wen(黄克文), Shen Shu-bao(沈树宝), *et al.* *J. Chem. Indus. Engin. (China)*(化工学报) [J], 2003, **7**: 1 025 ~1 028
- [41] Xin Jia-ying(辛嘉英), Li Shu-ben(李树本), Xu Yi(徐毅), *et al.* *J. Mol. Catal. (China)*(分子催化) [J], 2001, **1**: 42 ~46
- [42] Yan Xiang-hui(严祥辉), Xue Ping(薛屏), Lu Guan-zhong(卢冠忠). *J. Mol. Catal. (China)*(分子催化)[J], 2006, **20**(5):473 ~481

《分子催化》简介

《分子催化》是由中国科学院兰州化学物理研究所主办、中国科学院主管、科学出版社出版的向国内外公开发行的学术性刊物。主要报道有关分子催化方面最新进展与研究成果。辟有学术论文、研究简报、研究快报及综述等栏目。内容侧重于配位催化、酶催化、光助催化、催化过程中的立体化学问题、催化反应机理与动力学、催化剂表面态的研究及量子化学在催化学科中的应用等。工业催化过程中的均相催化剂、固载化学的均相催化剂、固载化的酶催化剂等活化、失活和再生；用于新催化过程的催化剂的优选与表征等方面的内容，本刊亦有报道。读者对象主要是科研单位及工矿企业中从事催化工作的科技人员、研究生、高等院校化学系和化工系的师生。

《分子催化》已被美国化学文摘(CA)、俄罗斯化学文摘、中国科学引文数据库、中国化学文献数据库、中国学术期刊文摘、中国化工文摘等国内外文献数据库收录。《分子催化》现为《中文核心期刊要目总览》的中国核心期刊和中国科技核心期刊。曾荣获中科院和甘肃省科委“优秀期刊三等奖”和“优秀科技期刊”奖。

《分子催化》为双月刊，每逢双月末出版，大16开本，约16万字，每册定价18.00元。中国标准刊号：ISSN 1001-3555/CN 62-1039/O6。

欢迎订阅，欢迎来稿。