

技术进展

促进活性细胞催化前手性羰基不对称还原研究进展

杨忠华¹, 曾嵘², 伍林¹, 姚善泾³, 王光辉¹

(1. 武汉科技大学化学工程与技术学院, 湖北 武汉 430081; 2. 湖北大学化学与化工学院, 湖北 武汉 430062; 3. 浙江大学化学工程与生物工程学系, 浙江 杭州 310027)

摘要:利用活性微生物细胞催化羰基不对称还原成为手性醇合成的重要方法。虽然当前已经筛选出许多立体选择性很高的微生物和反应过程,但这类反应能实际应用的还很少,主要是因为产业化方面的研究不够。本文从此出发,结合作者近年来的研究工作对当前活性微生物细胞催化羰基不对称还原相关工程方面的研究进行了详细的介绍和论述。分析了利用活性细胞催化时空产率低的原因,对国内外研究者针对这些原因为了提高时空产率所进行的各种研究和提出的方法分别进行了归纳和分析。

关键词:生物催化; 不对称还原; 不对称合成; 羰基还原; 手性醇; 前手性酮

中图分类号: TQ420.63

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2006)11-0016-05

Recent development advances in improving asymmetric reduction of prochiral ketone with active cell

YANG Zhong-hua¹, ZENG Rong², WU Lin¹, YAO Shan-jing³, WANG Guang-hui¹

(1. College of Chemical Engineering and Technology, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China;
2. Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Hubei University, Wuhan 430062, China;
3. Department of Chemical and Biochemical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: The synthesis of chiral compounds has become a hot field in organic synthesis. Biotransformation with active cell is probably one of the most promising techniques in asymmetric synthesis. Although many reactions and microorganisms with outstanding stereoselectivity were reported, just very few were applied actually, the low space-time productivity was the determinant reason. Herein the causes of low space-time productivity of these reactions were analyzed in detail. Also, the advances in asymmetric reduction of prochiral ketone with active cell were reviewed in this paper. And recent developments in methods to improve the space-time productivity were discussed in detail in classified as continuous reaction, reaction with additive, reaction in nonaqueous phase and reaction accompanied with separation.

Key words: biocatalysis; asymmetric reduction; asymmetric synthesis; carbonyl reduction; chiral alcohol; prochiral ketone

20世纪60年代在欧洲由外消旋沙利度胺(thalidomide)产生的悲剧促使了人们对手性药物药理作用的深入研究^[1]。研究表明,许多对映异构体药物通常具有不同的生物活性和药理作用,有时甚至完全相反,因此单一对映体药物在疾病的防治中具有重要意义^[2],各国医药主管部门对具有手性的药物的生产、销售和使用也有严格的规定^[3]。手性药物和其他一些手性化学产品的合成通常是先合成其关键手性砌块,再利用此砌块构建出所需产品。

在这些手性中间体中,手性醇由于其手性中心接有一个活泼的官能团(-OH),因此该类物质是许多重要手性医药和其他手性产品合成的关键手性砌块。生物催化以其温和的反应条件和较高的光学选择性,在手性中间体的合成中占有很重要的地位^[4-5]。活性微生物细胞可以催化前手性羰基的不对称还原,使氧化还原酶催化的不对称还原和辅酶再生在胞内耦合,是一个很有价值和应用前景的方法^[6]。

对于利用活性细胞不对称还原合成手性醇的反

收稿日期: 2006-07-21

基金项目: 高等学校博士点专项科研基金项目(20050335131); 武汉科技大学科学研究基金项目(2005XY15)

作者简介: 杨忠华(1976-), 男, 博士, 讲师, 主要研究方向为生物催化, yangzju@163.com。

应类型及反应立体选择性的方法,在笔者课题组以前的文章^[7-8]和其他作者也进行了详细综述^[9]。在利用活性微生物细胞催化不对称合成时,常存在反应的时空产率低和在某些情况下反应的立体选择性不高的问题^[10]。当前还未见有关这方面的详细归纳和分析,在此笔者将结合自己近几年的研究工作和国内外在这方面的研究动态,对此进行相应的介绍和分析。

1 时空产率低的原因

已有多种活性微生物细胞成功地用于催化多种前手性羰基不对称还原合成相应的手性醇,但只有为数很少的几种反应已能应用于实际合成过程^[11-12]。这些合成过程的产业化程度主要由以下几方面因素决定:①生产率;②产物浓度;③收率;④生物催化剂的消耗量。在这些因素中生产率是最主要的因素,起决定性的作用。对于生物催化要达到工业应用的水平,过程的时空产率一般应大于 $1\text{ g}/(\text{L}\cdot\text{h})$;而对于氨基酸和其他一些生物反应过程,其时空产率可达 $130\text{ g}/(\text{L}\cdot\text{h})$ ^[5]。目前所报道的活性细胞催化前手性羰基不对称还原过程,其时空产率都较低,主要原因是利用活性细胞催化时底物的浓度很低以及催化剂的活性不是很高,这是利用活性细胞催化羰基不对称还原的共同不足^[9]。

笔者通过分析近期本实验室的研究结果和文献报道可知,主要是以下几方面的原因限制了活性细胞催化过程中底物浓度的提高:第一,过程中待反应

的有机物通常都不是所使用微生物的天然底物,较高的底物浓度对用来催化反应的活性细胞具有毒性^[13];第二,待转化的底物通常为疏水性化合物,在水相体系中的溶解度比较低^[14];第三,底物和产物对反应具有抑制作用^[15]。

2 促进过程时空产率的方法

2.1 连续反应过程

由于反应过程中底物和产物对细胞活性和催化活性具有一定的抑制,鉴于连续发酵可以消除底物或产物对细胞的抑制,研究人员对连续过程用于活性细胞催化的不对称还原也进行了相应的研究。Hasegawa等^[16]在浅层固定床中利用固定化的汉逊酵母细胞(*Hansenula capsulata*)连续催化苯乙酮不对称还原,反应的转化率达到92%,连续反应220 h仍保持较高的催化活性。Wendhausen等^[17]利用石棉纤维固定的面包酵母细胞连续催化还原固定床中的苯甲酰甲酸乙酯和乙酰乙酸乙酯,苯甲酰甲酸乙酯的时空产率为 $2.9 \times 10^{-2}\text{ g}/(\text{L}\cdot\text{h})$,收率为50%,对映体过量值(e.e.值)为90%,而对于乙酰乙酸乙酯可以连续反应8天,收率和e.e.值分别为65%和95%。Chin-Joe等^[18]在生物反应器中利用悬浮面包酵母细胞连续还原乙酰乙酸乙酯,在180 h的连续操作过程中,底物转化率可达88%~92%,e.e.值可达98%,其体积产率为 $0.64\text{ g}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 。从上面的研究结果可以看出,连续反应过程有利于保持催化活性长时间稳定,同时也易于过程的放大。但整个

(上接第15页)

石油、天然气资源方面的优势更加突出,中海油的石油、天然气资源增长较快。在获得高额回报的同时,三大上市公司抓住历史机遇,清理了不良资产,处理了呆、坏账,降低了资产负债率,为今后的发展储备了潜能。

各项业务的投资回报情况是:油气业务,高风险、高回报,高投入、高产出;油品销售业务,低风险、高回报,低投入、高产出;炼油和化工业务,低风险、低回报,高投入、低产出。但是,“十五”期间的投入也存在不足,一是随着勘探难度不断加大和主力老油田相继进入“双高”开发阶段,后备资源接替不足的矛盾日益突出,公司的成长性受到制约;二是与国际先进水平相比,炼油装置规模、技术经济指标等还存在一定差距,产品质量升级和环保压力增大;三是化工高附加价值产品少,通用产品多;四是公司整体业绩对油价的波动敏感程度高,对市场的变化依赖

性强,需要继续提高盈利能力、竞争力和抗市场风险能力。

“十一五”期间,国际油价将继续处于一个较高的水平,中国的油品和化学品市场仍将继续保持较高的增长水平,扩大资源、拓展市场、降本增效、严谨投资仍是不变的发展战略,但在具体内容上应有所调整,油气业务宜抓紧国内新区勘探开发和积极实施“走出去”的战略,进一步实现战略接替和降低成本;销售板块宜继续加大销售网络建设,做大油品贸易,提高国内市场份额,积极开拓海外销售;炼油和化工业务要认真分析周边市场供需关系,把握投资节奏,严谨投入。“十一五”期间,中国石化工业要继续依靠改革,依靠科技创新,并通过大量的投入,进一步调整产业结构,发展核心业务,节能降耗,降本减费,不断提高国际竞争能力,为建设国际化公司而努力。■

过程的时空产率不高,这主要是因为进料中底物浓度较低。

2.2 添加辅助溶剂

在利用活性微生物细胞不对称还原前手性羰基合成手性醇过程中,常添加有机溶剂作为细胞内部分氧化还原酶的抑制剂,或利用有机溶剂对细胞进行预处理,以提高反应的立体选择性^[19-21],笔者^[8]和其他学者^[9]对此进行了详细的介绍。为了增加疏水性化合物在水相中的溶解性,常加入一些有机溶剂作为助溶剂以增大其溶解度,进而促进反应的时空产率。Cui 等^[22]在水相体系中利用面包酵母细胞催化 γ -氯- β -二酮不对称还原合成手性 γ -氯- β -羟基酮时发现,加入非极性有机溶剂如 2-甲基戊烷、正辛烷等,可显著提高水相中反应底物的浓度,进而促进反应的时空产率。Amidjojo 等^[23]在水相中利用乳酸杆菌(*Lactobacillus kefir*)还原 4-氯乙酰乙酸乙酯时发现,添加异丙醇时,产率和立体选择性均有显著的提高,这主要是因为异丙醇一方面作为辅酶再生辅助底物减少了副反应,另一方面对底物的溶解也起到了促进作用。同样 Chin-Joe 等^[24]在利用面包酵母细胞还原乙酰乙酸乙酯时也发现,添加乙醇可以显著促进反应底物的溶解度和产率。这一方

法使用非常方便,但并不是对所有的反应均有效。

2.3 非水相反应体系

非水相反应体系在使用脂肪酶等水解酶催化的拆分反应过程中已得到许多成功应用。由于活性细胞所需催化的反应底物常为疏水性化合物,在水相中的溶解度不高,为了解决其溶解性问题,国内外研究者对非水相体系中的活性细胞催化前手性羰基的反应过程进行了大量研究。同时,在非水相体系中进行该类反应还具有可以降低其他副反应和提高反应立体选择性的优点。当前报道中所使用的非水相体系主要有有机溶剂反应体系和气相反应体系。

2.3.1 有机溶剂反应体系

对于活性微生物细胞在有机溶剂体系中催化羰基不对称还原已进行了不少研究。研究表明,适合于活性细胞催化的有机溶剂体系常为非极性溶剂,其 $\log P_{\text{oct}}$ (P_{oct} 为分子在水-正辛醇体系中的分配系数)应大于 3。表 1 给出了当前有代表性的一些研究结果。从表 1 可以发现,当前研究的微生物主要集中在面包酵母,底物也主要集中在 β -羰基酯类。结果表明,在有机溶剂体系中反应,可以获得理想的反应立体选择性。

表 1 活性微生物细胞在有机溶剂体系中催化前手性羰基的不对称还原

序号	底物	有机物	反应介质	转化率/%	e. e. 值/%	参考文献
1	1-羰基烷基磷酸二乙酯	<i>Rhodotorula rubra</i>	己烷	48	50	[25]
		<i>Cladosporium sp.</i>		52	99	
		<i>Verticillium sp.</i>		57	99	
		面包酵母		85	99	
2	2-己酮	面包酵母	己烷	初速度 = 23.3 $\mu\text{mol}/(\text{h}\cdot\text{g})$	99	[26]
3	3-羰基丁酸乙酯	面包酵母	己烷	82	—	[27]
4	4-苯基-3-羰基丁酸乙酯	面包酵母	石油醚	42	—	[28]
	5-苯基-3-羰基戊酸乙酯			100	—	
	3-羰基丁酸乙酯			100	—	
5	3-羰基丁酸乙酯	面包酵母	汽油	45 ~ 100	98	[29]
6	3-羰基丁酸乙酯	面包酵母	异辛烷	100	90	[30]
7	3-羰基丁酸烷基酯	酵母	轻质石油	57 ~ 96	94 ~ 99	[31]
8	3-羰基丁酸乙酯	面包酵母	全氟辛烷	25	95	[32]
	2-羰基环戊酸乙酯			28	99(98de)	
	苯甲酸乙酯			66	94	

当前还需进一步扩大研究寻找适合于生物催化的有机溶剂体系,考察除面包酵母外其他微生物在有机溶剂体系中的活性及反应特性,以及有机溶剂对细胞活性、催化活性与立体选择性影响的具体机理。从文献报道可以看出,在有机溶剂体系中进行

该类反应,反应的转化率不高,这主要是因为微生物细胞内辅酶在有机溶剂体系中的再生较在水相中困难,同时细胞存在一定程度的失活^[26]。有效提高辅酶的再生效率和细胞的活性,是有机体系中反应需解决的一大问题。

2.3.2 气相反应体系

为了扩大生物催化非水相体系的介质类型, Maugard 等^[33]以氮气为载体,在干态面包酵母填充的固定床中,以己醛还原为己醇为模型反应,以乙醇为辅酶再生的辅助底物,研究了活性微生物在气/固床中进行催化的可能性和反应特性。研究表明,在 20 h 的操作时间内,活性微生物的催化活性没有显著的下降,反应转化率可达 32%,表明活性微生物可与普通的化学催化剂一样进行气/固相固定床连续操作。由于固定床操作的气/固催化反应具有操作简单、易于放大和过程连续性强等优点,为生物催化过程的放大和产业化提供了一个有价值的选择。但这类过程只适合于反应底物易气化或易挥发的底物类型,同时要使反应获得更高的活性,需提高辅酶的再生效率。

2.4 反应与分离耦合过程

活性微生物细胞催化过程中,较高的反应底物和产物浓度对细胞活性、催化活性和立体选择性常具有抑制作用,这可通过利用反应与分离耦合过程来降低和消除,以提高过程的效率。反应与分离耦合的活性细胞羰基不对称还原示意图如图 1 所示,其方法主要是通过缓释底物和实时从反应体系中分离产物,使细胞周围环境中的底物和产物浓度处于较低的水平,以消除由于高浓度底物和产物带来的不利影响。这方面最常用的是使用水-有机溶剂两相反应体系和在反应体系中加入惰性吸附树脂,以缓释底物和原位分离产物。除此之外,膜反应器^[34]和其他产物实时移除方法(如结晶法)都有过报道。在这些反应过程中,活性细胞常处于水相中,这一方面可以使细胞活性保持在较高的水平,另一方面也可以更方便和有效地促使胞内辅酶的再生,有利于催化的进行。因而这类方法在活性细胞催化的不对称合成中具有重要的发展前景,其中有些过程已用于实际生产中^[14]。

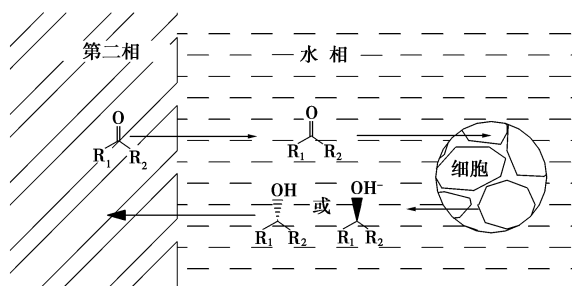


图 1 分离与反应耦合的活性细胞羰基不对称还原示意图

2.4.1 两相反应体系

为了缓释底物和原位实时移除产物,最初采用的方法就是使用水-有机溶剂两相反应体系。由于所催化的反应底物和产物常为疏水性化合物,因此大部分底物富集于有机相中,同时生成的产物也实时萃取进入有机相,这就使得水相中底物和产物的浓度较低,有利于消除对细胞活性和反应的抑制。娄文勇等^[35]研究了水-己烷体系中酵母细胞催化三甲基硅乙酮不对称还原情况,发现与单相的水或有机体系相比,水-己烷体系可以获得更好的效果。Howarth 等^[36]和 Rosche 等^[37]分别研究了在水-离子液体([bmim]PF₆)和水-十六烷体系的不对称还原情况,发现使用这些体系可以获得更好的立体选择性和转化率。

2.4.2 引入树脂反应

从两相反应体系的思路出发,借鉴于在发酵过程中利用吸附树脂原位移除产物以消除其对发酵的抑制,可利用吸附树脂促进活性细胞不对称还原羰基。对此,笔者对利用酵母细胞不对称还原前手性 β -羰基酯和含芳香基的酮进行了广泛的研究^[13,38],结果表明,使用合适的树脂可以显著促进过程的产率和立体选择性。同时其他学者对此也进行了相应的研究^[39-40]。笔者通过研究和分析文献后发现,要使过程获得成功,选择恰当的树脂是关键。选用的树脂应满足以下标准:第一,对底物和产物的吸附必须是可逆的;第二,对底物的吸附能力适中;第三,树脂中的底物向水相中释放的速率适中;第四,树脂对反应产物有较强的吸附作用,且树脂对产物的吸附速率应大于产物的生成速率,以防止产物在水相中积累。惰性大孔吸附树脂较适合于该类反应过程。由于该方法简单、易操作和易于放大,且能较好地促进反应的进行,因此具有广泛的应用前景。当前,对于引入树脂促进反应过程进行的具体机理还需深入研究,以及使反应速率与底物在树脂与水相之间的传递速率更好地耦合还需更深入的研究。

3 结语

活性微生物细胞催化前手性羰基不对称还原合成相应的手性醇,是最有应用前景的手性醇合成方法之一。20 世纪,各国学者对面包酵母和其他微生物催化各种羰基不对称催化的反应特性进行了广泛的研究,得到了大量的具有优异立体选择性和催化活性的反应,为进一步开发研究打下了很好的基础。但过去的研究大部分只局限于反应特性方面,对

工业应用方面虽然已进行了一些研究,但还有待于进一步加强,这也是这类不对称催化还原反应很少产业化的主要原因,同时也是将来研究的重点。这方面最主要的问题是在保持高立体选择性的情况下如何提高过程的时空产率,这一问题的解决将有助于提高这类过程的产业化水平。

参考文献

- [1] 戴立信,陆熙炎,朱光美. 手性技术的兴起[J]. 化学通报, 1995, 58(6): 15 - 22.
- [2] Hutt A J, Tan S C. Drug chirality and its clinical significance[J]. *Drugs*, 1996, 52(Suppl. 5): 1 - 12.
- [3] Stephen C S. Chiral drugs[J]. *Chem Eng News*, 1992, 70(39): 46 - 50.
- [4] Patel R N. Microbial/enzymatic synthesis of chiral intermediates for pharmaceuticals[J]. *Enzyme Microb Technol*, 2002, 31(6): 804 - 826.
- [5] Straathof A J J, Panke S, Schmid A. The production of fine chemicals by biotransformations[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2002, 13(6): 548 - 556.
- [6] Schmid A, Dordick J S, Hauer B, *et al.* Industrial biocatalysis today and tomorrow[J]. *Nature*, 2001, 409(6818): 258 - 268.
- [7] 曾嵘,杨忠华,姚善泾. 生物催化羰基不对称还原合成手性醇的研究及应用进展[J]. *化工进展*, 2004, 23(11): 1169 - 1173.
- [8] 杨忠华,梅乐和,姚善泾,等. 面包酵母在催化不对称合成中的应用[J]. *化学通报*, 2004, 67(6): 425 - 432.
- [9] Nakamura K, Yamanaka R, Matsuda T, *et al.* Recent developments in asymmetric reduction of ketones with biocatalysts[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14(18): 2659 - 2681.
- [10] Rozzell J D. Commercial scale biocatalysis: Myths and realities[J]. *Bioorg Med Chem*, 1999, 7(10): 2253 - 2261.
- [11] Crocq V, Masson C, Winter J, *et al.* Synthesis of trimegestone: The first industrial application of bakers' yeast mediated reduction of a ketone[J]. *Org Process Res Dev*, 1997, 1(1): 2 - 13.
- [12] Kometani T, Yoshii H, Matsuno R. Large-scale production of chiral alcohols with bakers' yeast[J]. *J Mol Catal B: Enzym*, 1996, 1(2): 45 - 52.
- [13] 杨忠华,姚善泾. 活性酵母细胞不对称催化芳香酮还原及树脂吸附对反应的促进作用[J]. *催化学报*, 2005, 26(10): 895 - 899.
- [14] Vicenzi J T, Zmijewski M J, Reinhard M R, *et al.* Large-scale stereoselective enzymatic ketone reduction with *in situ* product removal via polymeric adsorbent resins[J]. *Enzyme Microb Technol*, 1997, 20(7): 494 - 499.
- [15] Yang Zhonghua, Yao Shanqing, Guan Yixin. A complex asymmetric reduction of β -oxo ester by yeast cells accompanied with resin adsorption[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2005, 45(15): 5411 - 5416.
- [16] Hasegawa Y, Adachi S, Matsuno R. Asymmetric reduction of acetophenone by immobilized *Hansenula capsulata* cells[J]. *J Ferment Bioeng*, 1998, 85(3): 322 - 327.
- [17] Wendhausen Jr R, Moran P J S, Joekes I, *et al.* Continuous process for large-scale preparation of chiral alcohols with baker's yeast immobilized on chrysolite fibers[J]. *J Mol Catal B: Enzym*, 1988, 5(1/2/3/4): 69 - 73.
- [18] Chin-Joe I, Haberland J, Straathof A J J, *et al.* Reduction of ethyl 3-oxobutanoate using non-growing baker's yeast in a continuously operated reactor with cell retention[J]. *Enzyme Microb Technol*, 2002, 31(5): 665 - 672.
- [19] Yang Z H, Yao S J, Lin D Q. Improving the stereoselectivity of asymmetric reduction of 3-oxo ester to 3-hydroxy ester with pretreatments on bakers' yeast[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2004, 43(16): 4871 - 4875.
- [20] 杨忠华,姚善泾. 有效控制活性酵母细胞催化 β -羰基酯不对称还原反应立体选择性[J]. *催化学报*, 2004, 25(10): 805 - 808.
- [21] Filho E P S, Rodrigues A R J, Moran P J S. Effect of additives on the bioreduction of 2-chloro-1-phenyl-2-propen-1-one by baker's yeast[J]. *J Mol Catal B: Enzym*, 2001, 15(1/2/3): 23 - 28.
- [22] Cui J N, Ema T, Sakai T, Utaka M. Control of enantioselectivity in the baker's yeast asymmetric reduction of γ -chloro β -diketones to γ -chloro (*s*)- β -hydroxy ketones[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9(15): 2681 - 2692.
- [23] Amidjojo M, Weuster-Botz D. Asymmetric synthesis of the chiral synthon ethyl (*s*)-4-chloro-3-hydroxybutanoate using *Lactobacillus kefir*[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, 16(4): 899 - 901.
- [24] Chin-Joe I, Straathof A J J, Pronk J T, *et al.* Effect of high product concentration in a dual fed-batch asymmetric 3-oxo ester reduction by baker's yeast[J]. *Biocatal Biotransform*, 2002, 20(5): 337 - 345.
- [25] Brzezinska-Rodak M, Zymanczyk-Duda E, Kafarski P, *et al.* Application of fungi as biocatalysts for the reduction of diethyl 1-oxoalkylphosphonates in anhydrous hexane[J]. *Biotechnol Prog*, 2002, 18(6): 1287 - 1291.
- [26] Griffin D R, Gainer J L, Carta G. Asymmetric ketone reduction with immobilized yeast in hexane: Biocatalyst deactivation and regeneration[J]. *Biotechnol Prog*, 2001, 17(2): 304 - 310.
- [27] Medson C, Smallridge A J, Trehwella M A. Baker's yeast activity in an organic solvent system[J]. *J Mol Catal B: Enzym*, 2001, 11(4/5/6): 897 - 903.
- [28] Athanasiou N, Smallridge A J, Trehwella M A. Baker's yeast mediated reduction of β -keto esters and β -keto amides in an organic solvent system[J]. *J Mol Catal B: Enzym*, 2001, 11(4/5/6): 893 - 896.
- [29] North M. Baker's yeast reduction of β -keto esters in petrol[J]. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37(10): 1699 - 1702.
- [30] Fukui T, Kawamoto T, Tanaka A. Doubly entrapped baker's yeast survives during the long-term stereoselective reduction of ethyl 3-oxobutanoate in an organic solvent[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 1998, 49(4): 377 - 381.
- [31] Medson C, Smallridge A J, Trehwella M A. The stereoselective preparation of β -hydroxy esters using a yeast reduction in an organic solvent[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8(7): 1049 - 1054.
- [32] Yajima A, Naka K, Yabuta G. Immobilized baker's yeast reduction in fluorinated media[J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(23): 4577 - 4579.
- [33] Maugard T, Lamare S, Legoy M D. Gas phase biotransformation reaction catalyzed by baker's yeast[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2001, 73(2): 164 - 168.
- [34] Zhao Y, DeLancey G B. Transmembrane distribution of substrate and product during the bioreduction of acetophenone with resting cells of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Biotechnol Bioeng*, 1999, 64(4): 434 - 441.

分离提取异硬脂酸和混合脂肪酸;植物沥青经甲酯化、蒸馏等过程,提取植物甾醇与天然维生素 E,残渣用作燃料;二聚酸和多聚体用于研究开发聚酰胺树脂、二聚酸尼龙、高档化纤油剂、功能表面活性剂、功能高分子材料等;精制混合脂肪酸用于生产生物柴油。

2 油脚的综合利用

2.1 甘油

植物油脚在水解过程中得到质量分数为 2% ~ 4% 的甘油甜水,采用膜分离、精制等技术得到工业甘油。甘油是重要的基础化工原料,但近年来随着生物柴油的逐步推广,副产品甘油的产量过剩,使其价格下跌,寻求甘油利用的新途径是目前油脂行业普遍关注的课题。比利时索尔维(Solvey)公司最近在法国 Tavaux 新建了甘油逆向生产环氧氯丙烷的工业化装置,预计 2007 年投入工业化生产。美国 Archer 公司最近计划采用先进技术实施甘油生产丙二醇项目,这些项目使甘油的大规模开发利用受到启发。笔者所在课题组也正在从事利用甘油逆向生产环氧氯丙烷的研究工作,采用两步法工艺,首先将甘油催化氯化、分离得到二氯丙醇,然后在碱性条件下脱去一分子氯化氢,环化生成环氧氯丙烷粗品,再经提纯等过程,得到质量分数在 99% 以上的环氧氯丙烷,母液循环利用。有关该研究的实验室工作已进入后期阶段。

2.2 油酸、亚油酸

笔者所在课题组开发的路线将油酸、亚油酸用于生产高纯度二聚酸,在催化剂作用下,利用油酸、亚油酸分子间发生氢质子迁移形成共轭双键,再与一分子油酸发生 1,2 加成反应,聚合成一分子二聚酸,同时发生碳骨架的裂解、重排及异构化,得到一分子异构脂肪酸^[7]。最终得到约 60% (质量分数,下同)的二聚酸和约 5% 的多聚体,同时副产约 35%

的单体酸,其中单体酸中大约含有 30% 的异硬脂酸。

2.2.1 二聚酸

高纯度二聚酸是高性能、环保型基础化工材料,主要用于合成高档聚酰胺树脂、液体环氧固化剂、功能高分子材料等^[8-12],广泛用于汽车、电子、航天、造船、涂料、印刷、纺织等领域。如用高纯度二聚酸制备的尼龙 N-36 在 0℃ 时仍保持柔软、高牢度、耐冲击等特点;二聚酸型缩水甘油酯环氧树脂是当代电子器件走向小型化、轻、薄部件组装立体化的重要材料;二聚酸二异氰酸酯用于固体火箭燃料、飞机和导弹的涂层等。

目前,国内二聚酸的生产技术与世界先进水平相比还存在较大差距,均采用以蒙脱土为催化剂、常压催化聚合、减压蒸馏生产技术,存在催化剂催化效率低,油酸、亚油酸转化率低(一般不超过 55%),产品中单体酸、多聚体含量较高,二聚酸质量分数仅为 70% ~ 85%,产品色度深,二聚酸副产品未充分利用等缺点。笔者所在课题组与江苏永林油脂化工有限公司合作,开发了高压催化聚合和多级分子蒸馏组合技术生产高纯度二聚酸,使油酸、亚油酸聚合转化率提高 10% 以上,产品二聚酸纯度达到 98% 以上,无机离子含量 < 50 μg/g,黏度(25℃)为 6 000 ~ 7 500 mPa·s,色泽 ≤ 3[#],各项技术指标达到了国外公司同类产品的先进水平,为二聚酸延伸产品的开发及性能提高打下了坚实基础。

2.2.2 单体酸

单体酸的组成分析是植物油脚综合利用的依据。采用色谱-质谱联用(GC-MS)分析表明,其中含有十几种成分,饱和酸、不饱和酸质量分数分别占 66.36%、10.35%,直链酸、异构酸质量分数分别占 20.88%、30.02%^[13]。

异硬脂酸是一种支链甲基脂肪酸,甲基可位于主链之上的不同位置^[13],因此它是一种混合物,同时它又是一种完全饱和的产品。异硬脂酸及其衍生物

(上接第 20 页)

- [35] 娄文勇,宗敏华,范晓丹,等.水/有机溶剂双相中固定化啤酒酵母细胞催化有机硅酮不对称还原[J].生物化学与生物物理进展,2002,29(2):297-301.
- [36] Howarth J, James P, Dai J. Immobilized baker's yeast reduction of ketones in an ionic liquid, [bmim]PF₆ and water mix[J]. Tetrahedron Lett, 2001, 42(42): 7517-7519.
- [37] Rosche B, Breuer M, Hauer B, et al. Biphasic aqueous/organic biotransformation of acetaldehyde and benzaldehyde by zymomonas mobilis pyruvate decarboxylase[J]. Biotechnol Bioeng, 2004, 86(7): 788-

794.

- [38] Yang Z H, Yao S J, Guan Y X. A complex process of asymmetric synthesis of β-hydroxy ester by baker's yeast accompanied by resin adsorption[J]. Ind Eng Chem Res, 2005, 44(15): 5411-5416.
- [39] Erdélyi B, Szabó A, Birincsik L, et al. Process development of methylenedioxyphenyl- acetone chiral bioreduction[J]. J Mol Catal B: Enzym, 2004, 29(1/2/3/4/5/6): 195-199.
- [40] Nakamura K, Fujii M, Ida Y. Asymmetric reduction of ketones by geotrichum candidum in the presence of Amberlite XAD, a solid organic solvent[J]. J Chem Soc Perkin Trans 1, 2000(19): 3205-3211. ■