

<< -内酰胺类抗生素的合成>>

图书基本信息

书名：<< -内酰胺类抗生素的合成>>

13位ISBN编号：9787502776251

10位ISBN编号：7502776257

出版时间：2010-1

出版时间：海洋出版社

作者：（荷）布鲁金克 主编，王荣耕，方长明 译

页数：271

版权说明：本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问：<http://www.tushu007.com>

## 前言

这本书是DSM公司与荷兰的六个学术机构精诚合作的结果。在政府的资助下，由企业、学术界参与，一只多学科、训练有素的专家队伍开展了关于生物催化用于工业化（特别是青霉素类和头孢类抗生素）的应用范围与限制的研究。这些研究为如何在传统的（计量有机）合成和传统的发酵过程中引入现代的生物催化和生物合成，提供了一个很好的范例，而后者是在对新陈代谢路径和酶行为的充分了解的基础上进行的。多综合学科研究法的要求包括处理技术的一体化和反应器设计也做了清晰地演示。

这只队伍的研究成果，被总结于本书并且发表在100多篇学术文章及一些专利和专利申请书中，它代表着DSM抗生素商业发展的内容和技术发展的方针。该项合作对参与研究的学术团体现在和将来的研究课题都产生了很大影响。我们期待着将来更有成果的合作。

<< -内酰胺类抗生素的合成>>

内容概要

本书中介绍了一个来自“群项目”的成果。

该项目起始于三家公司，分别是DSM、Gist—brocades和他们的合作企业Chemferm，还有来自四所荷兰大学的六个学术组织。

在这个项目进行过程中，由于DSM与Gist—brocades的合并，涉及的公司减少为一个。

该项目得到荷兰政府经济部的资助。

本书描述了一个真实的综合多种学科的成就，它涵盖了包括处理技术(大规模的工程化)和蛋白质工程化(摩尔级的工程化)等的技术问题。

## &lt;&lt; -内酰胺类抗生素的合成&gt;&gt;

## 书籍目录

第1章 半合成抗生素的工业化合成 §1 半合成抗生素的早期概况(1950—1970) 1.1 半合成抗生素的发展 1.2 6—APA、7—ACA和7—ADCA的发现 1.3 前工业化工艺 §2 第一代工业化工艺 2.1 产量最大的产品 2.2 氨苄青霉素工艺的生命周期 2.3 苯甘氨酸产品链的发展 2.4 阿莫西林的工业化工艺 2.5 对羟基苯甘氨酸的发展 2.6 头孢菌素工艺 2.7 市场与工艺的发展 §3 第二代工业化工艺 3.1 生物催化作用介绍 3.2 与6—APA和7—ADCA的酶催化链接 3.3 针对(工艺)整合的最初工作 §4 第三代工艺 4.1 市场前景 4.2 工艺前瞻 §5 参考文献 5.1 书籍类 5.2 综述类第2章 头孢菌素类抗生素化学的分子精度 §1 引言 §2 头孢菌素类抗生素络合物的包合型络合作用 2.1 与B—萘酚的络合 2.2 包合结构中的诱导适配现象 2.3 通过分子模型预测包合物的构成 2.4 萘类衍生物络合剂的效率 2.5 酶法合成头孢拉定中用于包合作用的绿色络合剂 2.6 利用包合作用诱导不对称转化的头孢菌素合成 §3 氨基酸侧链的合成 3.1 相关文献 3.2 对羟基苯甘氨酸(HPG)Mannich缩合的区域化学 3.3 从对—苯醌合成对—羟基甘氨酸 §4 头孢菌素B—内酰胺核的修饰 4.1 从7—氨基头孢烷酸(7—ACA)合成3—羟基头孢 4.2 从3—羧基头孢合成3—氯头孢 4.3 3—乙酰头孢菌素的Wittig反应 4.4 结束语 §5 参考文献第3章 B—内酰胺类抗生素合成中的生物催化剂和生物催化 §1 引言 §2 侧链供体处理技术的发展 2.1 现有路线 2.2 通过脂肪酶催化氨解苯甘氨酸酯的动态动力学水解 2.3 酶水解消旋的苯氨基乙腈 2.4 侧链供体的替代物：热力学链接 §3 侧链的活性降解、链接和循环使用 3.1 一氨基酸的无盐酯化 3.2 PGA和PGM混合链接到6—APA 3.3 利用D—苯氨基乙腈两步一锅法合成头孢羟氨苄 §4 开发优质催化剂用于B—内酰胺类抗生素的合成 4.1 引言 4.2 在有机溶剂中合成 B—内酰胺类抗生素 4.3 在水溶液中，利用青霉素水解酶的交联聚合物作为有效的链接催化剂 4.4 利用交联的多枝聚合物青霉素酰化酶有效地合成B—内酰胺类抗生素 4.5 固定在交联的对苯二甲胺上的固定化青霉素酰化酶：如游离酶活性一样的异相催化 4.6 利用助剂增加S/H比值 4.7 青霉素酰化酶活性位点的减弱 4.8 失活的青霉素酰化酶的LC—MS §5 青霉素酰化酶催化的合成与氨基分解 5.1 青霉素酰化酶合成二肽：一种化学酶法获得光学纯二酮哌嗪类化合物的路线 5.2 在水相—有机相中，青霉素酰化酶催化氨解反应 §6 结论与展望 §7 致谢 §8 参考文献第4章 青霉素制备过程中的处理技术与一体化处理技术 §1 引言 1.1 半合成青霉素的合成 1.2 酶催化生产阿莫西林 1.3 由青霉素G生产阿莫西林的捷径 1.4 本章梗概 §2 抗生素相行为综述 2.1 校正模型 2.2 混合溶剂的溶解性 2.3 混合溶剂的分离 2.4 相关的不同萃取系统 2.5 一般的极性扫描 2.6 注释 §3 热力学控制的阿莫西林合成过程 3.1 背景 3.2 热力学控制的悬浮—悬浮过程的可行性 3.3 共溶剂的添加 §4 动力学控制的APA与HPGM酶链接 4.1 动力学控制的悬浮—悬浮反应 4.2 模拟 §5 由青霉素G合成阿莫西林的捷径 5.1 萃取酶催化青霉素G的水解 5.2 萃取催化的模型 5.3 实验转化率和模型预测 5.4 将青霉素G的萃取水解与动力学控制合成阿莫西林相结合的工艺 5.5 在无水有机溶剂中进行一锅法捷径 5.6 注释 §6 多功能生物反应器 6.1 分离反应器的模型 6.2 与萃取水解反应相似的结果 6.3 案例研究：青霉素G的水解 6.4 分步萃取合成反应器 §7 简单的和多组分的SSA的结晶 7.1 模型 7.2 批量放大实验 7.3 结晶：形态学与动力学 7.4 批处理结晶过程的模拟 7.5 注释 §8 结论 §9 致谢 §10 参考文献第5章 生物催化生产半合成头孢类抗生素：处理技术与一体化 §1 背景 §2 决定性思路 §3 生物催化反应 3.1 利用固定化酶对己二酰基—7—ADCA进行水解 3.2 利用固定化酶合成头孢氨苄 §4 生物催化剂自身：形式 4.1 细胞还是酶 4.2 游离的还是固定化的 4.3 游离的或固定化的生物催化剂：己二酰—7—ADCA的水解 4.4 游离的或固定化的：头孢氨苄的合成 4.5 扩散限制 §5 生物催化和它的环境：反应介质 5.1 液体/液体 5.2 固相/固相 5.3 热力学模型 §6 生物催化反应器 6.1 标准的还是新式的 6.2 非等温生物反应器 6.3 批量生产还是连续生产 6.4 批量或连续：己二酰—7—ADCA的水解 §7 处理过程的一体化 7.1 头孢氨苄的合成与副产品的原位除去 7.2 己二酰—7—ADCA的水解与头孢氨苄的合成的结合 7.3 反应和产品移去的结合 7.4 己二酰—7—ADCA的水解和下游处理 7.5 过程概念 §8 未来展望 §9 致谢 §10 参考文献第6章 用于半合成抗生素酶的工程化 §1 引言 §2 青霉素酰化酶 §3 大肠杆菌青霉素酰化酶 3.1 青霉素酰化酶的底物特异性、专一性 3.2 3—D结构 §4 大肠杆菌酰化酶在半合成 B—内酰胺类抗生素合成中的应用 4.1 青霉素酰化酶中酶与底物的相互作用 4.2 动力学问题 4.3 蛋白质工程 §5 展望 5.1 现有生物催化剂的优化 5.2 新的青霉素酰化酶 5.3 仅一氨基酸酯的水解酶 5.4 乙酰转移酶 5.5 发酵生产

## &lt;&lt; -内酰胺类抗生素的合成&gt;&gt;

半合成青霉素和头孢类抗生素 §6 致谢 §7 参考文献第7章 青霉素G发酵过程中新陈代谢的模型化  
§1 引言 1.1 “细胞工厂”的概念 1.2 现有精细化学品生产与“细胞工厂”对比 1.3 产黄青霉菌细胞工厂 1.4 细胞工厂, 机会的问题和一个“有目的直接应用” 1.5 新陈代谢过程的关键问题 §2 青霉素G生物合成新陈代谢瓶颈的可能位置 §3 产黄青霉菌成长和青霉素G生产的化学计量模型的发展  
§3.1 互补反应路径 §3.2 细胞溶质NDAPH的再生 §3.3 半胱氨酸的生物合成 §3.4 细胞内部的分室 §3.5 溶剂通过细胞膜的传递 §3.6 细胞内部的转运— §4 在产黄青霉菌的高产菌株生长和青霉素生产的能量学 4.1 最大产率的估计 4.2 新陈代谢系统中ATP化学计量模型 4.3 ATP化学计量参数的估计 4.4 底物的最大产率与维持系数 4.5 青霉素的重大理论产率 4.6 有氧气时的最大产率和维持系数 4.7 对生产青霉素过程中额外需求能量估计值的验证 4.8 作为ATP计量化学参数函数的最大产率与维持系数的表达 §5 生物合成青霉素G中, 利用代谢分析来确定代谢瓶颈 5.1 确定青霉素生产的主要节点 5.2 葡萄糖、乙醇和乙酯的限制性恒化培养 5.3 稳定态的平衡数据 5.4 青霉素的产率是生长速度的函数 5.5 在主要点周围流动系数的改变 5.6 细胞溶质NADPH的供应 §6 应<sup>13</sup>C—NMR对细胞内部流动进行统计 6.1 稳定状态下代谢流分析中的问题 6.2 克服不可观察流动的解决方法 6.3 在代谢流动分析中使用<sup>13</sup>C—NMR 6.4 <sup>13</sup>C标记研究的结果 §7 对产黄青霉菌中青霉素—G生产调节的最初模型化工作 7.1 控制系统和产品形成 7.2 青霉素生产的简单动力学模型 §8 结论和展望 §9 参考文献

## 章节摘录

1.1半合成抗生素的发展 即使是在早期,在研究青霉素直接发酵合成的过程中,不同组合的侧链对抗生素生物活性影响的重要性也是显而易见的。

加入各种各样的单取代乙酸作为青霉素发酵的中间体,可以得到相应的具有不同活性的新的青霉素类产品。

特别值得一提的是,这种研究发现了具有对酸稳定的和具有口服活性的苯氧甲基青霉素(phenoxymethyl penicillin,青霉素V)。

直到20世纪50年代晚期,在众多青霉素品种中只有两种是通过发酵生产的,它们是青霉素G和青霉素V,临床证实其非常有效,是真正经受住时间检验的产品。

由于受青霉菌选择性生化结合侧链的限制(主要受限于脂肪酸或芳香基脂肪酸),因此通过发酵获得新的青霉素的进一步发展也受到了制约。

在20世纪50年代中期,这些发酵青霉素看起来仍是极好的抗生素,尽管在广泛的临床实践中暴露出由于细菌的青霉素酶而引起失活和缺乏广谱活性,特别是对革兰氏阴性菌(G<sup>-</sup>)。

因此有许多组织致力于“青霉素问题(Penicillin problem)”的工作。

其实从本质上来说,他们所要做的就是对其N-酰基侧链进行更有意义的结构修饰。

版权说明

本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问:<http://www.tushu007.com>