



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107418989 A

(43)申请公布日 2017.12.01

(21)申请号 201710717596.0

(22)申请日 2017.08.21

(71)申请人 浙江工业大学

地址 310014 浙江省杭州市下城区潮王路  
18号

(72)发明人 杜理华 蒋志鹏 周娜妮 沈乐  
罗锡平

(74)专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公  
司 33201

代理人 黄美娟 王兵

(51)Int.Cl.

C12P 19/26(2006.01)

C12P 19/12(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54)发明名称

一种脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法

(57)摘要

本发明公开了一种脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法:以物质的量之比为1:1~10的N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔与蔗糖为原料,二甲亚砜(DMSO)和叔戊醇为反应溶剂,脂肪酶Lipozyme TL IM为催化剂,将原料和反应溶剂置于注射器中,将脂肪酶Lipozyme TL IM均匀填充在微流控通道反应器的反应通道中,在注射泵的推动下使原料和反应溶剂连续通入反应通道器中进行酯化反应,所述微流控通道反应器的反应通道内径为0.8~2.4mm,反应通道长为0.5~1.0m;控制酯化反应温度为20~60℃,酯化反应时间为20~40min,通过产物收集器在线收集反应液,反应液经常规后处理得到N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔。本发明具有反应时间短、选择性高及产率高的优点。

1. 一种脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,其特征在于所述方法采用微流控通道反应器,所述的微流控通道反应器包括依次连接的注射器、带有温度控制装置的反应通道和产物收集器,所述注射器安装于注射泵中,所述的注射器通过第一连接管道与反应通道入口连接,所述产物收集器通过第二连接管道与反应通道出口连接,所述反应通道内径为0.8~2.4mm,反应通道长为0.5~1.0m;所述方法包括:以N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔和蔗糖为原料,以二甲亚砷和叔戊醇的混合溶剂为反应溶剂,以脂肪酶Lipozyme TL IM为催化剂,将所述的原料和所述的反应溶剂置于注射器中,将脂肪酶Lipozyme TL IM均匀填充在反应通道中,在注射泵的推动下使所述的原料和所述的反应溶剂连续通入反应通道器中进行酯化反应,控制反应温度为20~60℃,反应时间为20~40min,通过产物收集器在线收集反应液,所述的反应液经后处理得N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔;所述的N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔和蔗糖的物质的量之比为1:1~10;所述的反应溶剂中,二甲亚砷的体积分数为1~20%,余量为叔戊醇;所述的催化剂的加入量以所述的反应溶剂的体积计为0.025~0.05g/mL。

2. 如权利要求1所述的脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,其特征在于:所述的注射器有两个,分别是第一注射器与第二注射器,所述的第一连接管道为Y型或T型管道,所述的注射器通过所述的Y型或T型管道并联再与所述的反应通道串联。

3. 如权利要求2所述的脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,其特征在于:所述的方法包括下列步骤:以物质的量之比为1:1~10的N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔和蔗糖为原料,以脂肪酶Lipozyme TLIM为催化剂,以二甲亚砷和叔戊醇的混合溶剂为反应溶剂,将脂肪酶Lipozyme TLIM均匀填充在反应通道中,先用二甲亚砷溶解N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔,加入叔戊醇,得到混合液A,装于第一注射器中;用二甲亚砷溶解蔗糖,加入叔戊醇,得到混合液B,装于第二注射器中;然后在注射泵的同时推动下将混合液A和混合液B通入反应通道中进行反应,控制反应温度为20~60℃,反应时间为20~40min,通过产物收集器在线收集反应液,所述的反应液经后处理制得N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔;所述的催化剂的加入量以所述的反应溶剂的体积计为0.025~0.05g/mL。

4. 如权利要求1所述的脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,其特征在于:所述的温度控制装置为恒温箱,所述反应通道置于恒温箱中。

5. 如权利要求3所述的脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,其特征在于:所述的温度控制装置为恒温箱,所述反应通道置于恒温箱中。

6. 如权利要求1~5之一所述的脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,其特征在于:所述N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔和蔗糖的物质的量之比为1:1~7。

7. 如权利要求1~5之一所述的脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,其特征在于:所述酯化反应温度为25~50℃,所述反应时间为20~35min。

8. 如权利要求1~5之一所述的脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,其特征在于:所述N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔和蔗糖的物质的量之比为1:5。

9. 如权利要求1~5之一所述的脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,其特征在于:所述反应体系中所述的二甲亚砷与反应溶剂的体积比为0.07:1。

10. 如权利要求1~5之一所述的脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,其特征在于所述后处理方法为:所得反应液减压蒸馏除去溶剂,所得粗产物经硅胶柱

层析分离,用200-300目硅胶湿法装柱,洗脱试剂为乙酸乙酯:甲醇:水=4:0.4:0.1的混合溶剂,粗产物用少量洗脱试剂溶解后湿法上柱,收集洗脱液,同时TLC跟踪洗脱进程,将得到的含有单一产物的洗脱液合并蒸干,得到透明油状液体,即为N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔。

## 一种脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法

### (一) 技术领域

[0001] 本发明涉及一种脂肪酶催化在线可控选择性合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法。

### (二) 背景技术

[0002] 目前临床上普遍应用的药物以小分子药物为主流,但是小分子药物代谢快,半衰期短和明显的峰谷效应导致频繁给药,将小分子药物通过化学生物学的方法制备新型的药物衍生物或者含糖的药物衍生物,以及药物的高分子前药是一种有效的提高药物缓释性和靶向性的方法。

[0003] 现阶段,大多数药物面临着脂溶性太高或者水溶性较差的问题,而这些问题的存在导致药物的胃肠吸收不好,以及口服生物利用度较差。为此,研究人员通过水溶性改性的方式或者是形成水包油微乳体系等增加药物的水溶性和其口服生物利用度。而糖接枝物,如糖酯类化合物是一种很好的生物相容性化合物,具有很好的水溶性,并且很多药物在治疗的过程中就依赖于糖在生物体所起的作用。因此将疏水性药物与糖结合形成含糖的药物衍生物有可能兼有上述的性质,这就为药物尤其是两亲药物的发展提供了更加广阔的前景。

[0004] 美托洛尔是 $\beta$ 受体阻断剂,可用于治疗高血压、心绞痛、心肌梗死、肥厚型心肌病、主动脉夹层、心律失常、甲状腺功能亢进、心脏神经官能症等病症。但在临床过程中表现出半衰期短,需要连续给药,且生物利用度低等局限性。通过酶促法对美托洛尔与其它的一些具有生理活性或者是药理活性的物质(如糖和氨基酸等化合物)进行酯化反应,获得含糖美托洛尔复合型前药,对于提高药物的药理活性与功能具有十分重要的意义。在通常的化学法合成中,糖类化合物的多个羟基都有可能参与酯化,产物为单酯及多酯的混合物,因而需经官能团的“保护与脱保护”等一系列步骤才能获得单一位置酯化产物。而酶催化酯化反应不仅具有较高的选择性,且反应条件温和,使得其在药物衍生化中起着越来越重要的作用。

[0005] 微流控学(Microfluidics)是在微米级结构中操控纳升至皮升体积流体的技术与科学,是近十年来迅速崛起的新交叉学科。当前,微流控学的发展已大大超越了原来的主要为分析化学服务的目的,而正在成为整个化学学科、生命科学、仪器科学乃至信息科学新一轮创新研究的重要技术平台。

[0006] 自1997年Harrison课题组发表了首篇在微流控芯片微反应器中合成化合物的文献后,微流控芯片反应器已成功地用于多种有机合成反应,并展示了广泛的应用前景。随着微流控芯片中微混合、微反应技术的发展,在芯片中进行合成反应已经成为微流控芯片领域的研究热点之一。

[0007] 同常规化学反应器相比,微通道反应器不仅具有使反应物间的扩散距离大大缩短,而且传质速度快;反应物配比、温度、反应时间和流速等反应条件容易控制,副反应较少;需要反应物用量甚微,不但能减少昂贵、有毒、有害反应物的用量,反应过程中产生的环

境污染物也极少,是一种环境友好、合成研究新物质的技术。

[0008] 目前,国内外对含糖胺类衍生物的酶促合成研究比较关注,尤其是对于含糖美托洛尔复合药物的合成开发,提高其药理活性,解决其临床使用过程中所表现出来的半衰期短,需要连续给药,生物利用度低等局限性。已经报道的酶促合成方法往往需要较长的反应时间(12-24h),且反应的转化率与选择性不高,因此我们研究发现了微通道反应器中脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,旨在寻找一种高效环保的N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的在线可控选择性合成方法。

### (三) 发明内容

[0009] 为解决现有技术存在的问题,本发明的目的在于提供一种微流控通道反应器中脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的新工艺,具有反应时间短、产率高、选择性好的优点。

[0010] 为达到上述目的,本发明采用如下技术方案:

[0011] 一种脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的方法,所述方法采用微流控通道反应器,所述的微流控通道反应器包括依次连接的注射器、带有温度控制装置的反应通道和产物收集器,所述注射器安装于注射泵中,所述的注射器通过第一连接管道与反应通道入口连接,所述产物收集器通过第二连接管道与反应通道出口连接,所述反应通道内径为0.8~2.4mm,反应通道长为0.5~1.0m;所述方法包括:以N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔和蔗糖为原料,以二甲亚砜和叔戊醇的混合溶剂为反应溶剂,以脂肪酶Lipozyme TL IM为催化剂,将所述的原料和所述的反应溶剂置于注射器中,将脂肪酶Lipozyme TL IM均匀填充在反应通道中,在注射泵的推动下使所述的原料和所述的反应溶剂连续通入反应通道中进行酯化反应,控制反应温度为20~60℃,反应时间为20~40min,通过产物收集器在线收集反应液,所述的反应液经后处理得N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔;所述的N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔和蔗糖的物质的量之比为1:1~10;所述的反应溶剂中,二甲亚砜的体积分数为1~20%,余量为叔戊醇;所述的催化剂的加入量以所述的反应溶剂的体积计为0.025~0.05g/mL。

[0012] 进一步,本发明采用的微流控通道反应器中,所述注射器数目可以是一个或多个,视具体反应需求而定。本发明反应原料为两种,优选使用两个注射器,具体的,所述的注射器分别是第一注射器与第二注射器,所述的第一连接管道为Y型或T型管道,所述的注射器通过所述的Y型或T型管道并联再与所述的反应通道串联,通过微通道的反应物分子接触与碰撞几率增大,使两股反应液流在公共的反应通道中混合并进行反应。

[0013] 再进一步,更为具体的,本发明所述的方法包括下列步骤:

[0014] 以物质的量之比为1:1~10的N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔和蔗糖为原料,以脂肪酶Lipozyme TLIM为催化剂,以二甲亚砜和叔戊醇的混合溶剂为反应溶剂,将脂肪酶Lipozyme TLIM均匀填充在反应通道中,先用二甲亚砜溶解N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔,加入叔戊醇,得到混合液A,装于第一注射器中;用二甲亚砜溶解蔗糖,加入叔戊醇,得到混合液B,装于第二注射器中;然后在注射泵同步推动下将混合液A和混合液B通入反应通道中进行反应,控制反应温度为20~60℃,反应时间为20~40min,通过产物收集器在线收集反应液,所述的反应液经后处理制得N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔;所述的催化剂的加入

量以所述的反应溶剂的体积计为0.025~0.05g/mL。

[0015] 进一步,所述的温度控制装置为恒温箱,所述的反应通道置于恒温箱中,以此可以有效控制反应温度。所述的恒温箱可以根据反应温度要求自行选择,比如水浴恒温箱等。

[0016] 本发明对于反应通道的材质不限,推荐使用绿色、环保的材质,例如硅胶管;对于反应通道的形状最好为曲线形,可以保证反应液匀速稳定的通过。

[0017] 本发明中,所述的脂肪酶Lipozyme TLIM使用诺维信(Novozymes)公司生产的商品,其是一种由微生物制备的、1,3位置专用、食品级脂肪酶(EC3.1.1.3)在颗粒硅胶上的制剂。它是从Thermomyceslanuginosus得到的、用一种基因改性米曲霉(Aspergillusoryzae)微生物经过深层发酵生产的。

[0018] 进一步,优选所述的二甲亚砷与反应溶剂的体积比为0.01~0.1:1,更优选为0.07:1。

[0019] 进一步,所述N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔与蔗糖的物质的量之比优选为1:1~7,最优选为1:5。

[0020] 进一步,所述酯化反应温度优选为25~55℃,最优选为35℃。

[0021] 进一步,所述酯化反应时间优选为20~35min,最优选为30min。

[0022] 本发明的反应产物可以在线收集,所得反应液可以通过常规后处理方法即可获得N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔。所述常规后处理方法可以是:所得反应液减压蒸馏除去溶剂,所得粗产物经硅胶柱层析分离,用200-300目硅胶湿法装柱,洗脱试剂为乙酸乙酯:甲醇:水=4:0.4:0.1的混合溶剂,粗产物用少量洗脱试剂溶解后湿法上柱,收集洗脱液,同时TLC跟踪洗脱进程,将得到的含有单一产物的洗脱液合并蒸干,得到透明油状液体,即为N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔。

[0023] 与现有技术相比,本发明的有益效果为:

[0024] 本发明在微流控通道反应器中利用脂肪酶催化在线合成N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔,该法不仅大大地缩短了反应时间,而且具有高的转化率和选择性;同时首次利用经济的脂肪酶Lipozyme TLIM催化N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔与蔗糖的酯化反应,降低了反应成本,具有经济高效的优势。

#### (四)附图说明

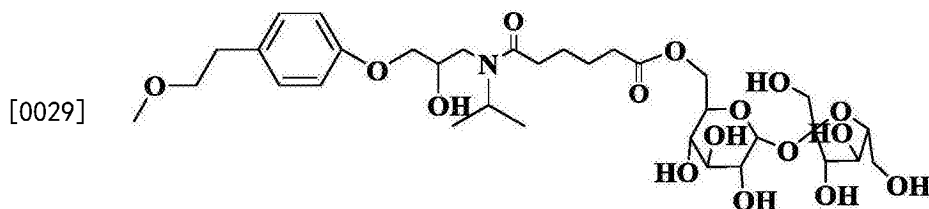
[0025] 图1为本发明实施例采用的微流控通道反应器的结构示意图。

#### (五)具体实施方式

[0026] 下面以具体实施例对本发明的保护范围作进一步说明,但本发明的保护范围不限于此:

[0027] 本发明实施例使用的微流控通道反应器的装置结构参考图1,包括一个注射泵(未显示)、两个注射器1和2、反应通道3、水浴恒温箱(5,仅显示其平面示意图)和产物收集器4;两个注射器1和2安装于注射泵中,通过一个Y型接口与反应通道3入口连接,所述反应通道3置于水浴恒温箱5中,通过水浴恒温箱5控制反应温度,所述的反应通道3的内径2.0mm,管长1m,所述反应通道3出口通过第二连接管道与产物收集器4连接。

[0028] 实施例1:N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔的合成



[0030] 将N-(5-乙烯酯戊酰基)美托洛尔(0.1mmol)溶解在0.70mL DMSO和9.30mL叔戊醇中,蔗糖(0.5mmol)溶解在0.70mL DMSO和9.30mL叔戊醇的中,然后分别装于10mL注射器中备用。0.87g脂肪酶Lipozyme TL IM均匀填充在反应通道中,在PD 1200注射泵推动下,两路反应液分别以 $10.4\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 的流速通过“Y”接头进入反应通道中进行反应,通过水浴恒温箱控制反应器温度在 $35^{\circ}\text{C}$ ,反应液在反应通道内连续流动反应30min,反应结果通过薄层色谱TLC跟踪检测。

[0031] 通过产物收集器在线收集反应液,减压蒸馏除去溶剂,用200-300目硅胶湿法装柱,洗脱试剂为乙酸乙酯:甲醇:水=4:0.4:0.1,柱高35cm,柱直径4.5cm,样品用少量洗脱试剂溶解后湿法上柱,洗脱液收集流速 $2\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,同时TLC跟踪洗脱进程,将得到的含有单一产物的洗脱液合并蒸干,得到透明油状液体,获得N-(5-蔗糖酯戊酰基)美托洛尔,HPLC检测N-(5-乙烯酯戊酰基)美托洛尔转化率80%,选择性97%。

[0032] 核磁表征结果如下:

[0033]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 7.14 (d, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ , Ar-H), 6.84 (dd, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=16.8\text{Hz}$ , Ar-H), 5.18-5.09 (m, 2H, CHOH and H of sucrose), 4.91 (s, 1H, H of sucrose), 4.86 (s, 1H, H of sucrose), 4.64 (m, 2H, CH-OH and H of sucrose), 4.44 (d, 4H,  $J=13.6\text{Hz}$ , H of sucrose), 4.31 (t, 1H,  $J=6.6\text{Hz}$ , H of sucrose), 4.12-4.05 (m, 4H, Ar-OCH<sub>2</sub> and H of sucrose), 4.00 (d, 2H,  $J=12.0\text{Hz}$ , H of sucrose), 3.87 (d, 2H,  $J=12.0\text{Hz}$ , H of sucrose), 3.81 (s, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.72 (s, 1H, H of sucrose), 3.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub> and H of sucrose), 3.46-3.40 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH), 3.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2.73 (t, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ , Ar-CH<sub>2</sub>), 2.31-2.17 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.52-1.46 (t, 4H,  $J=9.2\text{Hz}$ , -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.14 (d, 3H,  $J=6.0\text{Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>), 0.97 (d, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>) .

[0034]  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm): 173.34, 171.95 (C=O), 156.55, 130.23, 128.87, 116.35 (Ar-C, metoprolol), 100.58, 84.74, 78.25, 77.02, 76.21, 73.64, 71.18, 70.57 (C of sucrose), 67.86, 62.67, 61.04, 61.02, 35.77, 33.98, 26.72, 23.81 (CH<sub>2</sub>), 66.17, 46.26 (CH), 56.89, 16.73, 16.71 (CH<sub>3</sub>) .

[0035] 实施例2-7

[0036] 改变微流控通道反应器中反应介质(DMSO/叔戊醇)中DMSO的含量,控制温度为 $35^{\circ}\text{C}$ ,其他同实施例1,反应结果如表1所示:

[0037] 表1:反应介质中DMSO量对反应的影响

[0038]

实施例	DMSO (%)	转化率 [%]	选择性 [%]
2	1	48	97
3	3	62	98
4	5	69	98

1	7	80	97
5	9	76	94
6	11	66	91
7	20	17	92

[0039] 表1的结果表明,当流速为 $10.4\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,反应时间均为30min,反应温度均为 $35^{\circ}\text{C}$ ,反应物N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔与蔗糖物质的量之比均为1:5,转化率随反应体系(DMSO/叔戊醇)中DMSO体积比增大而增加,当DMSO在DMSO和叔戊醇混合溶剂中的量为7%时达到最佳,再继续增大混合溶剂中DMSO的量,将会影响酶活性而影响反应的转化率与选择性。所以本发明中微流控微通道反应器中最佳反应介质为7%的DMSO与叔戊醇混合介质体系。

[0040] 实施例8-13

[0041] 改变微流控微通道反应器中N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔与蔗糖的底物物质的量之比,控制温度 $35^{\circ}\text{C}$ ,其他同实施例1,结果如表2所示:

[0042] 表2:N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔与蔗糖底物物质的量之比对反应的影响

[0043]

实施例	N-(5-乙酯戊酰基)美托洛尔: 蔗糖	转化率 [%]	选择性 [%]
8	1:1	48	97
9	1:2	59	98
10	1:3	70	97
11	1:4	75	97
1	1:5	80	97
12	1:6	65	96
13	1:10	20	97

[0044] 表2的结果表明,当流速为 $10.4\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,反应时间均为30min,反应温度均为 $35^{\circ}\text{C}$ ,反应介质DMSO含量为7%时,随着反应物蔗糖量的增加,反应的转化率也随着增加,当底物物质的量之比为1:5时,反应的转化率最优,所以本发明中微流控微通道反应器中最佳底物物质的量之比为1:5。

[0045] 实施例14-18

[0046] 改变微流控通道反应器的温度,其他同实施例1,反应结果如表3所示:

[0047] 表3:温度对反应的影响



[0048]

实施例	温度[°C]	转化率[%]	选择性[%]
14	30	62	96
1	35	80	97

[0049]

15	40	77	98
16	45	75	97
17	50	68	97
18	55	54	98

[0050] 表3的结果表明,当流速为 $10.4\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,反应时间均为30min,反应介质DMSO含量为7%时,反应物N-(5-乙烯酯戊酰基)美托洛尔和蔗糖物质的量之比均为1:5,当反应温度处于35°C时,反应的转化率最佳,温度或太高或太低都将影响酶的活性。所以本发明中微流控微通道反应器中最佳温度为35°C。

[0051] 实施例19-22

[0052] 改变微流控通道反应器的反应时间,其他同实施例1,反应结果如表4所示:

[0053] 表4:反应时间对反应的影响

[0054]

实施例	时间[min]	转化率[%]	选择性[%]
19	20	62	97
20	25	72	99
1	30	80	97
21	35	75	98
22	40	72	97

[0055] 表4的结果表明,当反应介质DMSO含量为7%时,反应物N-(5-乙烯酯戊酰基)美托洛尔和蔗糖物质的量之比均为1:5,反应温度均为35°C,当反应时间为30min的时候,反应转化率为80%,达到最佳。所以本发明中微流控微通道反应器中最佳反应时间为30min。

[0056] 对比例1-3

[0057] 改变微流控微通道反应器中的催化剂,分别改为猪胰脂肪酶PPL(对比例1)、脂肪酶Novozym 435(对比例2)、枯草杆菌碱性蛋白酶(对比例3),其他同实施例1,结果如表5所示。

[0058] 表5:不同酶对反应转化率及选择性的影响

[0059]

对比例	酶源	转化率[%]	选择性[%]
1	PPL	35	96
2	Novozym 435	28	98
3	枯草杆菌碱性蛋白酶	12	97
实施例 1	Lipozyme TL IM	80	97

[0060] 表5的结果表明,对于微流控反应器中酶促N-(5-乙 烯酯戊酰基)美托洛尔的区域选择性酯化反应而言,不同的酶对反应有着十分明显的影响。利用猪胰脂肪酶PPL催化反应,N-(5-乙 烯酯戊酰基)美托洛尔的转化率为35%。而利用枯草杆菌碱性蛋白酶催化该反应,N-(5-乙 烯酯戊酰基)美托洛尔的转化率仅为12%。从表5的结果看,对于微流控反应器中酶促N-(5-乙 烯酯戊酰基)美托洛尔的区域选择性酯化反应而言,最有效的催化剂为脂肪酶Lipozyme TL IM,N-(5-乙 烯酯戊酰基)美托洛尔的转化率为80%,选择性为97%。

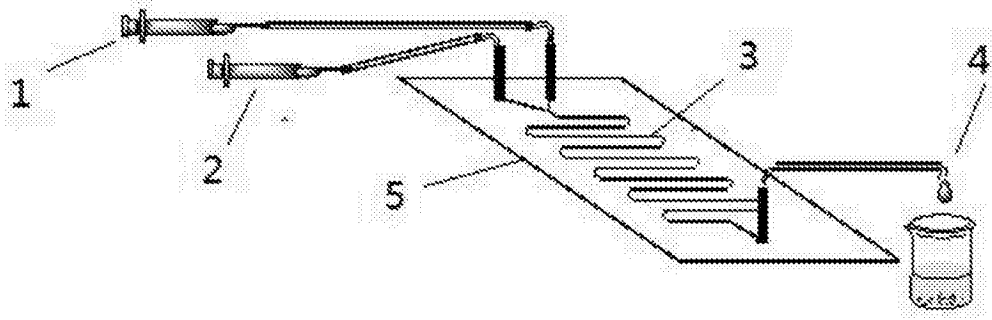


图1