

西司他丁关键中间体的合成研究进展

崔天放, 姜军强, 奥志华

沈阳化工大学应用化学学院, 沈阳 110142

摘要 $S-(+)$ -2,2-二甲基环丙烷甲酰胺是合成医药和农药的重要中间体,其合成方法主要分为化学合成法和生物催化法。综述了国内外2,2-二甲基环丙烷甲酰胺的合成及拆分方法,并对各种合成方法进行分析对比,其中生物催化合成技术因具有高选择性、高催化效率和环境友好等优点而日益受到重视。生物催化合成法克服了化学合成工艺的缺陷,符合原子经济和可持续发展,具有广阔的发展前景。

关键词 西司他丁;2,2-二甲基环丙烷甲酰胺;不对称合成;拆分;生物催化

中图分类号 TQ235

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.35.012

Synthesis of $S-(+)$ -2,2-dimethylcyclopropane Carboxamide as the Key Intermediate of Cilastatin

CUI Tianfang, JIANG Junqiang, AO Zhihua

College of Applied Chemistry, Shenyang Institute of Chemical Technology, Shenyang 110142, China

Abstract $S-(+)$ -2,2-dimethylcyclopropane carboxamide is an important intermediate for the synthetic of medicine and pesticides, there are many synthetic methods. Up-to-date information on various synthesis methods is collected and summarized from all over the world, and the advantages and disadvantages of various synthesis methods and split methods are briefly illustrated. Based on the most recently research progresses, the asymmetric synthesis of chiral catalyst is expensive, the yield is low, optical purity and cost is hard to achieve satisfactory results. However, biocatalysis synthesis technology possesses the advantages of high selectivity, high catalytic efficiency, and without pollution. Comparing with the various synthesis methods, biological catalytic synthesis method overcomes the defects caused by the chemical synthesis process, conforms to the atom economy and sustainable development. Therefore, the method is receiving more and more attention. In the further, biocatalysis is a leading research direction.

Keywords cilastatin; 2,2-dimethylcyclopropane carboxamide; asymmetric synthesis; split; biocatalysis

0 引言

$S-(+)$ -2,2-二甲基环丙烷甲酰胺($S-(+)$ -2,2-dimethylcyclopropane carboxamide)是合成西司他丁的关键中间体^[1]。西司他丁为肾脱氢二肽酶抑制剂,它与亚胺培南制成的复合剂泰能是第一个应用于临床的新型碳青霉烯类抗生素,不仅具有极强的广谱抗菌活性,还具有 β -内酰胺酶抑制作用,是目前抗重症感染的首选药物和全球畅销药之一。另外,2,2-二甲基环丙烷甲酰胺衍生物也是合成拟除虫菊酯类杀虫剂的关键中间体^[2],目前已有近50个工业品种,产量占杀虫剂类总产量的20%,发展前景非常广阔。

$S-(+)$ -2,2-二甲基环丙甲酰胺合成方法分为化学合成

法和生物转化法。化学合成法具有反应条件苛刻、反应步骤冗长、副产物多、产物得率低和废水多等缺陷^[3]。近年来,人们主要从生物催化方面研究 $S-(+)$ -2,2-二甲基环丙烷甲酰胺的合成及拆分。

生物催化合成技术制备手性药物中间体因具有高选择性、高催化效率和环境友好等优点而日益受到重视^[4]。生物催化方法提供了许多传统化学方法不能或者不易合成的手性化合物合成方法,并显示出优良的选择性;而且,生物转化反应条件温和,转化率高,产物纯度高,产物提炼相对容易^[5]。生物催化合成法克服了化学合成工艺的缺陷,已实现对环境无污染的工业化生产,符合原子经济和可持续发展。

收稿日期:2012-09-01;修回日期:2012-11-12

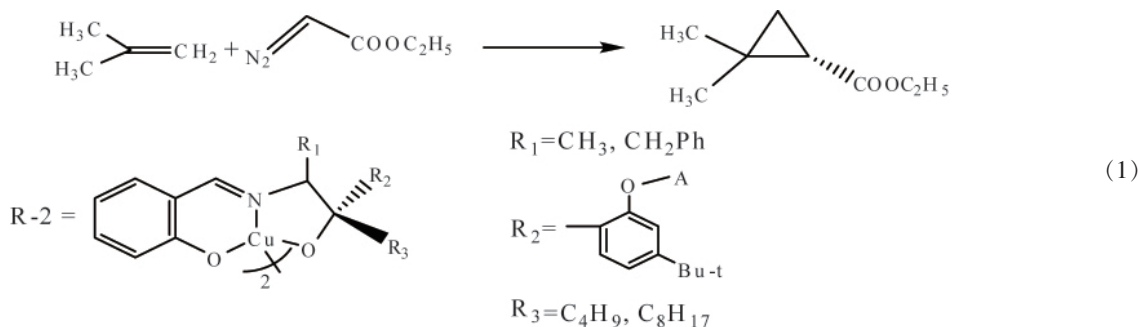
基金项目:辽宁省教育厅科技计划项目(L2010431)

作者简介:崔天放,副教授,研究方向为功能高分子材料及精细化工,电子邮箱:cuitianfang@yahoo.com.cn

1 S-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酰胺的化学合成方法

1.1 S-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酰胺不对称合成

1.1.1 以异丁烯为原料

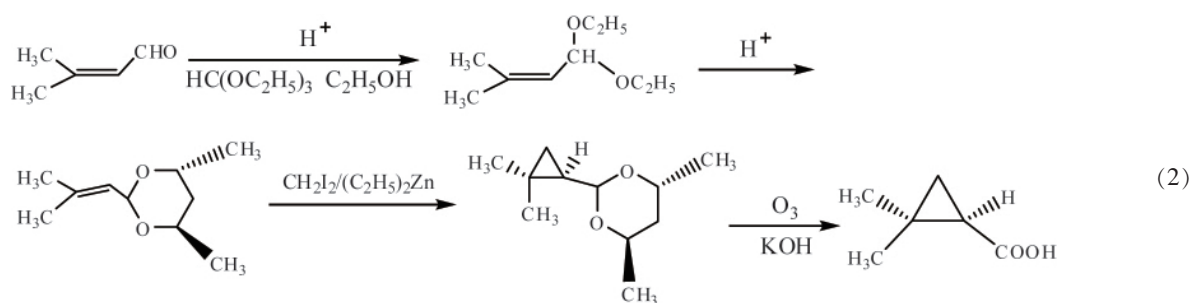


Aratani 和 Singh 的两种合成方法的区别在于手性催化剂上取代基 R_1 与 A 的不同,前者分别为苯基和丁基,后者分别为甲基和辛基。产物的光学纯度均能达到 90%。此类合成的关键在于手性催化剂的制备。此反应的缺点:高效的手性配体制备不易,产率仅为 30%,在工业化方面还存在一些问题。

Aratani^[6]和 Singh 等^[7]报道了以异丁烯和重氮乙酸乙酯为原料,席夫碱-Cu 配合物为手性催化剂,直接合成 S-(+)-2,2-二甲基环丙基甲酰胺。合成路线为

1.1.2 以异丁烯醛为原料

Mori 等^[8]以异丁烯醛为原料,与 (2R,4R)-2,4-戊二醇形成缩醛,在位阻效应下,用二碘甲烷进行不对称环丙烷化反应,产物经臭氧作用后水解得到 S-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酸,光学纯度 94%。合成路线为

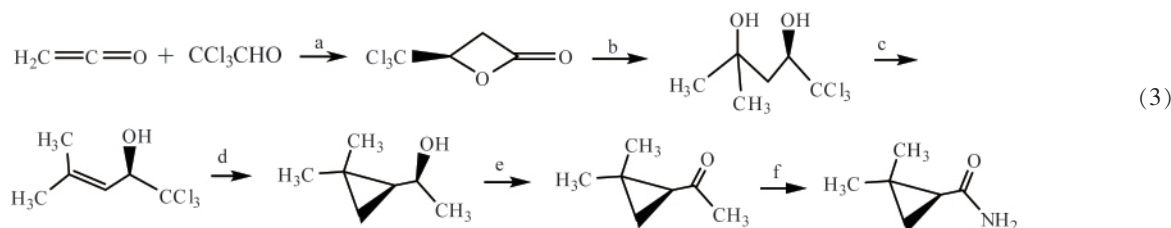


此反应反应条件较为苛刻,工艺较为复杂,难以工业化生产。

1.1.3 以乙烯酮为原料

Fujisawa 等^[9]以乙烯酮为原料,在手性聚合奎尼定的催化

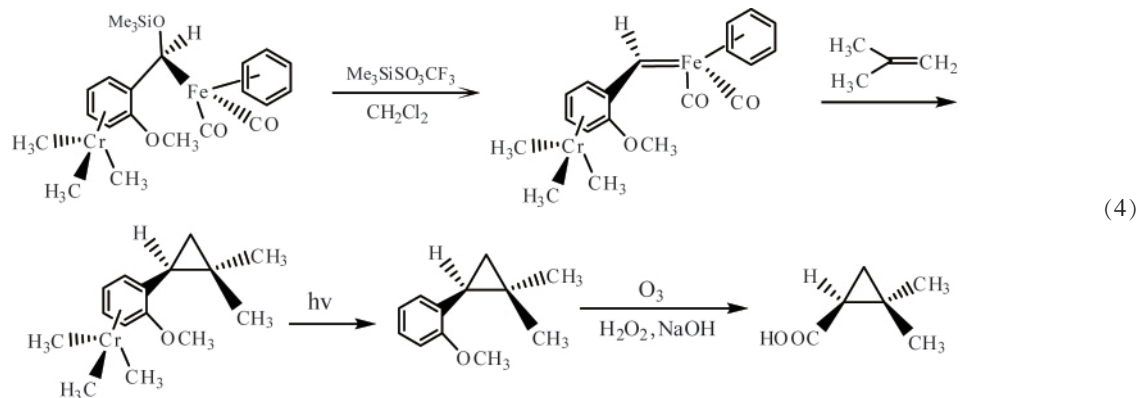
下与三氯乙醛进行环合加成,得到 (R)-β-三氯甲基-β-丙醇酸内酯,然后经 5 步反应得到 S-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酰胺。但乙烯酮极不稳定,很容易被氧化成乙醛,反应步骤较复杂,产率也不是很高。合成路线为



其中, a 为聚合奎尼定, 30°C; b 为三甲基铝/二氯甲烷, 0°C; c 为 $\text{CuSO}_4/\text{SiO}_2$, 甲苯; d 为 CH_2I_2 ; e 为 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7\text{-H}_2\text{SO}_4$; f 为 OH^- 。该路线步骤多,各步收率在 70%左右,总收率较低,没有太大的工业化价值。

1.1.4 以手性金属卡宾为原料

Wang 等^[10]以手性金属卡宾为原料,与异丁烯进行不对称环丙烷化反应,然后氧化得到 S-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酸。合成路线为



此工艺的优点是收率和手性纯度较高, 收率为 72%, 光学纯度为 92%。但反应条件较为苛刻, 其中多步反应需要在 -78°C 的低温下进行; 反应时间也较长, 紫外线下脱去铬络合物一步反应时间长达 3d, 并且手性金属卡宾价格昂贵严重制约了它的工业化生产。这些缺陷限制了此路线的工业化。

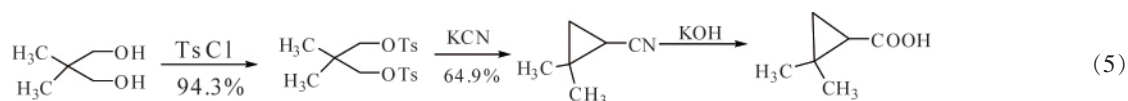
不对称合成是工业化生产 *S*-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酸的发展趋势, 但是目前所开发的工艺不能在收率、光学纯度、成本以及工艺条件上同时达到令人满意的效果。开发新的不对称合成工艺具有较高的实际价值。

1.2 2,2-二甲基环丙烷甲酰胺外消旋体合成后的化学拆分

1.2.1 外消旋体合成

(1) 以 2,2-二甲基-1,3-丙二醇为原料

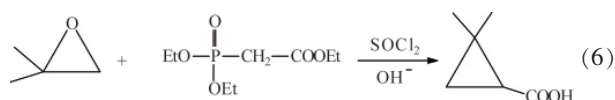
徐晓莉等^[11]以 2,2-二甲基-1,3-丙二醇为原料与对甲苯磺酰氯酯化后和氰化钾反应, 在 120°C 制得 2,2-二甲基环丙烷甲腈, 然后在氢氧化钾水溶液中回流 48h, 盐酸酸化, 乙醚提取, 干燥、浓缩, 残液减压蒸馏得到外消旋的 2,2-二甲基环丙烷甲酸。合成路线为



此工艺收率较高, 但第二步使用了剧毒的氰化钾, 反应完毕有大量毒性废料排出, 不易处理, 对环境污染较大, 因此很少被采用。

(2) 以 2,2-二甲基环氧乙烷和三乙基膦醋酸酯为原料

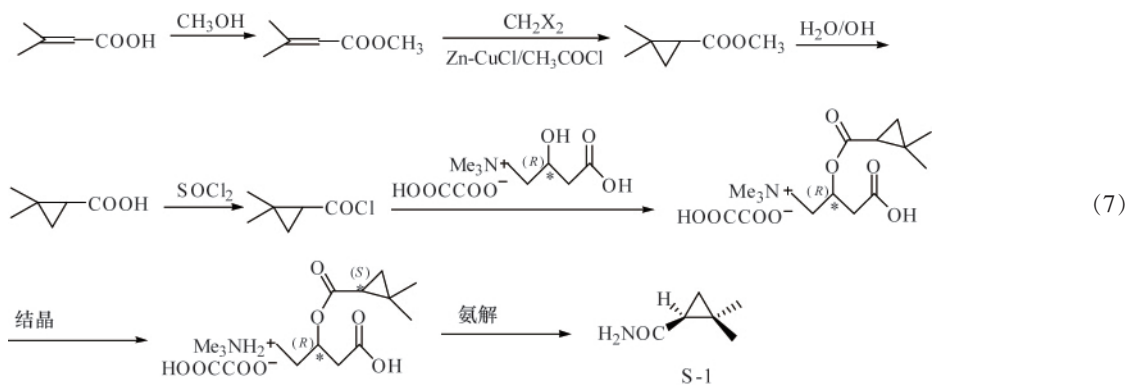
Thomas 等^[12]以 2,2-二甲基环氧乙烷和三乙基膦酰基乙酸酯为原料, 在 120°C 下回流 3h, 经 Wittig 环化生成三元环得到 (*R,S*)-2,2-二甲基环丙羧酸酯, 再经水解得到 2,2-二甲基环丙烷甲酸。合成路线为



该方法以三乙基膦醋酸酯计算总收率为 50%, 但是反应时间长, 原料不易购得, 成本高, 目前还不适合工业化生产。

(3) 以异戊烯酸为主要起始原料

石晓华等^[13-14]将 3-甲基-2-丁烯酸酯化后, 经环丙烷化反应合成 2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯, 水解得到产品。合成路线为

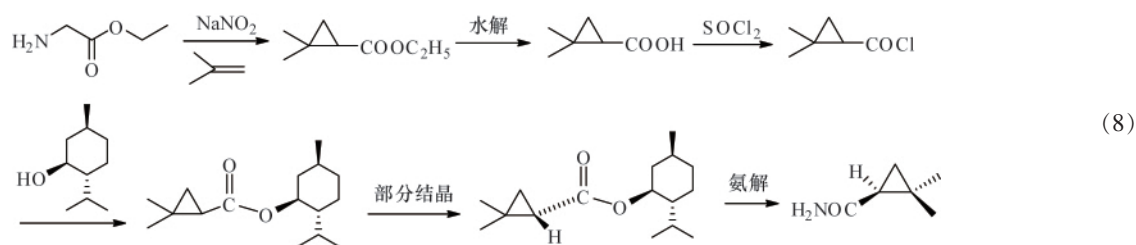


该合成方法反应时间短, 反应条件温和, 工艺简单, 总收率 48%, 光学纯度大于 95.6%。

(4) 以甘氨酸乙酯盐酸盐为主要起始原料

张治国等^[15]以甘氨酸乙酯盐酸盐为主要起始原料, 依次

经过重氮化、环丙烷化、水解、酰化、拆分、氨解反应制成目标产物。其合成路线为



该合成方法反应时间短,反应条件温和,工艺简单,总收率大于 17%,光学纯度大于 98%。

1.2.2 化学拆分

(1) JP 60056942^[16]以 L-甲基麻黄碱为拆分试剂。将外消旋的 2,2-二甲环丙烷甲酸酰化制成酰氯后与 L-甲基麻黄碱反应,所得的酯通入氯化氢气体成盐后部分结晶,得到的手性盐碱性水解,酸化后萃取得到 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酸。拆分收率 22.5%,光学纯度 99%。

(2) Masayoshi 等^[17]以 d- α -苯基- β -苯乙基胺为拆分试剂,与外消旋的 2,2-二甲环丙烷甲酸在异丙醇-水溶液中成盐,手性盐重结晶后用 10%盐酸溶液分解,萃取得到 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酸。收率 34.3%, $[\alpha]_D^{20} = +147.1$ ($c=1.0\text{g/mL}$, CHCl_3)。

(3) Donard 等^[18]以 (-)-奎宁为拆分试剂,与外消旋的 2,2-二甲环丙烷甲酸成盐,经 7 次重结晶后得到手性盐,手性盐用浓碱分解,水层酸化后萃取得到 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酸。收率 9.6%, $[\alpha]_D^{20} = +142$ ($c=1.01\text{g/mL}$, CHCl_3)。

(4) Thomas^[19]以 R-(+)-1-(3-甲氧基苯基)-乙胺为拆分试剂,与外消旋的 2,2-二甲环丙烷甲酸在 10%甲醇-水溶液中成盐,手性盐重结晶后用盐酸溶液分解,萃取得到 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酸。收率 20.9%, $[\alpha]_D^{20} = +140.4$ ($c=1.0\text{g/mL}$, CHCl_3)。

(5) Gohfu^[20]、金洁^[21]等以 L-薄荷醇为拆分试剂。外消旋的 2,2-二甲环丙烷甲酸酯化制成酰氯,精馏后与 L-薄荷醇成酯,减压蒸出的酯经两次重结晶,在氢氧化钠溶液中水解,酸化后萃取得到 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酸。拆分收率最高为 26.8%, $[\alpha]_D^{20} = +145$ ($c=1.10\text{g/mL}$, CHCl_3)。

(6) Thomas^[22]以 S-(+)-扁桃酸甲酯为拆分试剂。外消旋的 2,2-二甲环丙烷甲酸酰化制成酰氯,精馏后与 S-(+)-扁桃酸甲酯成酯,所得粗品用正己烷重结晶 3 次后在氢氧化钾水溶液中水解,酸化后萃取得到 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酸。拆分收率最高为 23.6%, $[\alpha]_D^{20} = +146$ (纯品)。

(7) Thomas^[23]以 L-肉碱盐酸盐为拆分试剂。外消旋的 2,2-二甲环丙烷甲酸酰化制成酰氯,再与 L-肉碱盐酸盐反应,产物经离子交换除去氯离子,再与草酸在室温下形成草酸盐。草酸盐在乙腈中部分结晶,得到手性盐。手性盐碱性水解,酸化后萃取得到 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酸。拆分

收率为 28.3%, $[\alpha]_D^{20} = +140.1$ ($c=1.0\text{g/mL}$, CHCl_3)。

(8) Kohichi 等^[24]以顺式-2-苄胺基环己烷甲醇为手性拆分试剂,拆分 R 构型过量 88.4%的 (R,S)-2,2-二甲环丙烷甲酸,反应后重结晶得到手性酯,水解得到 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酸。收率 82%,光学纯度大于 99.8%。

以上的化学拆分方法均选择醇类或胺类手性拆分试剂与 2,2-二甲环丙烷甲酸形成手性的酯或盐,然后分解手性酯或盐得到 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酸,收率大多在 20%—30%。但是其中一些手性拆分试剂比较难以得到,如 R-(+)-1-(3-甲氧基苯基)-乙胺、d- α -苯基- β -苯乙基胺和顺式-2-苄胺基环己烷甲醇等;一些价格昂贵,如奎宁;还有一些步骤繁琐,如 S-(+)-扁桃酸甲酯和 L-肉碱盐酸盐。出于工业化生产考虑,需要选择合适的拆分试剂并对拆分工艺加以改进。

2 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酰胺的生物制备方法

2.1 以 2,2-二甲环丙烷甲腈为底物

Wang 等^[25]以外消旋的 2,2-二甲环丙烷甲腈为底物,以 *Rhodococcus* sp.AJ270 为催化剂制备了 R-(-)-2,2-二甲环丙烷甲酰胺和 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酰胺。

Ootsubo 等^[26]以 2,2-二甲环丙烷甲腈为拆分底物,用具有腈基水解活性的酶在 30℃下反应 18h,得到 S-(+)-2,2-二甲环丙烷甲酰胺。收率为 21%,光学纯度 95.6%。

郑裕国等^[27]从土壤和污水中筛选得到红球菌属的马红球菌 (*Rhodococcus equi*, CCTCC No. M205115) 和代尔夫特菌属的 *Delftia tsuruhatensis* 菌 (CCTCC No. M205114)。首先利用 CCTCC No. M205115 催化外消旋 2,2-二甲环丙甲腈生产外消旋 2,2-二甲环丙甲酰胺,再利用 CCTCC No. M205114 选择性水解外消旋 2,2-二甲环丙甲酰胺生产 S-(+)-2,2-二甲环丙甲酰胺;或利用 CCTCC No. M205115 和 CCTCC No. M205114 联合转化外消旋 2,2-二甲环丙甲腈生产 S-(+)-2,2-二甲环丙甲酰胺。产率为 47% 以上,光学纯度大于 98%。

2.2 以 2,2-二甲环丙烷甲酰胺为底物

Robins 等^[28]从外消旋的 2,2-二甲环丙甲酰胺出发,利用基因技术培养 R 构型专一性水解酶^[29],将其中的 R-(-)-2,2-二甲环丙甲酰胺转化为相应的酸^[30]来制备 S-(+)-2,2-二甲环丙甲酰胺。在 37℃下反应 7—24h, S-(+)-2,2-

二甲基环丙烷甲酰胺的收率为 36%—46%，手性纯度为 98.2%—100%。

郑裕国等^[11]以外消旋 2,2-二甲基环丙烷甲酰胺为底物,加入表皮短杆菌 ZJB-07021 湿菌体细胞,在 25—45℃下,于 pH 值为 6.5—9.0 的缓冲液中反应 1—4h。反应结束后将反应液离心,取上清液,加入等体积的乙酸乙酯萃取得到 S-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酰胺。

2.3 以 2,2-二甲基环丙烷甲酸乙酯为底物

王普等^[12]采用脂肪酶 Novozyme 435 催化外消旋 2,2-二甲基环丙烷甲酸乙酯 (DMCPE),不对称水解合成 S-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酰胺,获得了优化的生物催化工艺条件。当脂肪酶 Novozyme 435 用量为 16g/L,底物 DMCPE 浓度为 65mmol/L 时,以 pH 值为 7.2 的磷酸缓冲液 (1mol/L) 为反应介质,30℃下反应 64h,产物的收率和光学纯度分别为 45.6%和 99.2%。脂肪酶 Novozyme435 催化 DMCPE 不对称水解制备 S-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酰胺工艺的产物光学纯度高,路线可行,并且酶可重复使用,具有良好的工业化应用前景。

2.4 以 2,2-二甲基环丙烷甲酸为底物

Kwang-Min 等^[13]先将外消旋的 2,2-二甲基环丙甲酸衍生化为对应的乙酯,通过光学选择性脂酶选择性水解其中的 S-(+)-2,2-二甲基环丙甲酸乙酯为对应的酰胺和乙醇,再通过 S-(+)-2,2-二甲基环丙甲酸的加氨来制备 S-酰胺。

3 结论与展望

从现有的研究状况看,不对称合成由于手性催化剂昂贵,所开发的工艺不能在收率、光学纯度、成本及工艺条件上同时达到令人满意的效果,因而合成高活性和廉价的手性催化剂需要深入研究。合成 2,2-二甲基环丙烷甲酰胺外消旋体后进行化学手性拆分的方法,大多存在拆分试剂制备困难或价格昂贵,操作繁琐,单次拆分收率低,成本高等缺陷。

生物催化方法提供了许多传统化学方法不能或不易合成的手性化合物的合成方法,并显示出优良的选择性;而且,生物转化反应条件温和,转化率高,产物纯度高,产物提炼相对容易,符合绿色化学发展方向。今后将在如何获得高立体选择性、高催化效率的酶来催化合成 S-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酰胺方面有更大的发展空间。

参考文献 (References)

- [1] Stones G, Tripoll R, McDavid C L, *et al.* Investigation of macrocyclisation routes to 1,4,7-triazacyclononanes: Efficient syntheses from 1,2-ditosylamides [J]. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2008, 6 (1): 374-384.
- [2] 薛振祥. 拟除虫菊酯与立体化学[J]. 现代农药, 2002, 5(1): 1-9. Xue Zhenxiang. *Modern Agrochemicals*, 2002, 5(1): 1-9.
- [3] 郑振涛, 佟惠娟, 刘天华, 等. 2,2-二甲基环丙烷甲酸的合成与拆分[J]. 辽宁化工, 2007, 36(12): 802-805. Zheng Zhentao, Tong Huijuan, Liu Tianhua, *et al.* *Liaoning Chemical*

Industry, 2007, 36(12): 802-805.

- [4] 许建和, 谢彦, 赵丽丽, 等. 工业生物催化前线动态及名家观点[J]. 生物加工过程, 2007, 5(1): 1-8. Xu Jianhe, Xie Yan, Zhao Lili, *et al.* *Chinese Journal of Bioprocess Engineering*, 2007, 5(1): 1-8.
- [5] Wang M X, Lin S J. Practical and convenient enzymatic synthesis of enantiopure α -amino acids and amides[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2002, 67(18): 6542-6545.
- [6] Aratani T. Catalytic asymmetric synthesis of cyclopropanecarboxylic acids: An application of chiral copper carbenoid reaction [J]. *Pure and Applied Chemistry*, 1985, 57(12): 1839-1844.
- [7] Singh V K, Dattagupta A, Sekar G. Catalytic enantioselective cyclopropanation of olefins using carbenoid chemistry[J]. *Synthesis*, 1997, 8(20): 137-149.
- [8] Mori A, Arai I, Yamamoto H. Asymmetric Simmons-Smith reactions using homochiral protecting groups[J]. *Tetrahedron*, 1986, 42(23): 6447-6458.
- [9] Fujisawa T. Regioselective ring cleavage of chiral β -trichloromethyl- β -propiolactone with organoaluminum compounds for the synthesis of optically active intermediates [J]. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39: 9735-9738.
- [10] Wang Q W, Wang F K. The synthesis of S-(+)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid: a precursor of cilastatin [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9: 3971-3977.
- [11] 徐晓莉, 王海山, 吴剑波, 等. 西司他丁的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1994, 25(2): 51-54. Xu Xiaoli, Wang Haishan, Wu Jianbo, *et al.* *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 1994, 25(2): 51-54.
- [12] Thomas M. Process for the production of dimethylcyclopropanecarboxylic acid: EP 0491330[P]. 1990-06-24.
- [13] 石晓华, 周舞阆, 陈新志. 2,2-二甲基环丙烷甲酸的合成与拆分[J]. 高校化学工程学报, 2005, 19(3): 384-387. Shi Xiaohua, Zhou Wutian, Chen Xinzi. *Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities*, 2005, 19(3): 384-387.
- [14] 张燕, 石晓华, 詹自力, 等. 采用锌铜齐-二碘甲烷试剂合成 2,2-二甲基环丙烷甲酸甲[J]. 精细与专用化学品, 2010, 18(6): 36-38. Zhang Yan, Shi Xiaohua, Zhan Zili, *et al.* *Fine and Specialty Chemicals*, 2010, 18(6): 36-38.
- [15] 张治国, 王新根, 徐官根. 一种 S-(+)-2,2-二甲基环丙烷甲酰胺的合成方法: 中国, CN 101735099A[P]. 2010-06-16. Zhang Zhiguo, Wang Xingen, Xu Guangen. Synthesizing method of S-(+)-2,2-dimethylcyclopropane carboxamide: China, CN 101735099A [P]. 2010-06-16.
- [16] Takeo S, Masami F. Optically active N-methylephedrine esters of 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid and its salts: JP 60056942 [P]. 1985.
- [17] Masayoshi M, Tadashi K, Kazuhiko H, *et al.* Method for producing an optically active 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid: EP 0093511 [P]. 1982-04-12.
- [18] Graha D W. Inhibition of the mammalian o-lactamase renal dipeptidase (dehydropeptidase-I) by (2)-2-(acylamino)-3-substituted-propenoic acids[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1987, 12(30): 1074-1089.
- [19] Thomas M. Process for resolution of racemic 2,2-dimethyl cyclopropanecarboxylic acid: EP 0474200[P]. 1990-09-04.
- [20] Gohfu S, Yoji S. Menthyl 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate and resolution of the same: US 4487956[P]. 1983-07-20.

- [21] 金洁, 杨细文, 武燕彬, 等. 西司他丁中间体 $S-(+)-2,2$ -二甲基环丙羧酸的合成[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(5): 56-60.
Jin Jie, Yang Xiwen, Wu Yanbin, *et al.* *Chinese Journal of New Drugs*, 2004, 13(5): 56-60.
- [22] Thomas M. Process for the resolution of 2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid Racemate: EP 0461541[P]. 1990-06-14.
- [23] Thomas M. Process for preparation of optically active carboxylic acids: CH 682485[P]. 1991-08-13.
- [24] Kohichi F, Masafumi M, Junko K. Process for preparing optically active carboxylic acid derivative: WO 2002022543[P]. 2000-09-05.
- [25] Wang M X, Feng G Q. Nitrile biotransformation for highly enantioselective synthesis of 3-substituted 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acids and amides[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2003, 68(2): 621-624.
- [26] Ootsubo K, Keizo Y. Manufacture of optically active carboxamides with microorganisms: JP 07303491[P]. 1995.-08-12
- [27] 郑裕国, 郑仁朝, 沈寅初. $S-(+)-2,2$ -二甲基环丙甲酰胺的微生物制备方法: 中国, CN 100345974C[P]. 2007-11-24.
Zheng Yuguo, Zheng Renchao, Shen Yinchu. Microbiological preparation method of $S-(+)-2,2$ -dimethyl cyclo propyl formamide: China, CN 100345974C[P]. 2007-11-24.
- [28] Robins K, Gilligan T. Biotechnological process for the production of $S-(+)-2,2$ -dimethylcyclopropanecarboxamide: US 5273903 [P]. 1991-03-06.
- [29] Tomas Z, Robins K. Genetic engineering process for the production of $S-(+)-2,2$ -dimethylcyclopropanecarboxamide by microorganisms: US 5427934[P]. 1995-06-27.
- [30] Yeom S J, Kim H J, Oh D K. Enantioselective production of 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid from 2,2-dimethylcyclopropane carbonitrile using the nitrile hydratase and amidase of *Rhodococcus erythropolis* ATCC 25544 [J]. *Enzyme Microb Technol*, 2007, 41 (6): 842-848.
- [31] 郑裕国, 郑仁朝, 金少军, 等. 表皮短杆菌 ZJB-07021 及其在制备 $S-(+)-2,2$ -二甲基环丙烷甲酰胺中的应用: 中国, CN 101182480A[P]. 2008-04-25.
Zheng Yuguo, Zheng Renchao, Jin Shaojun, *et al.* Microbiological preparation method of $S-(+)-2,2$ -dimethyl cyclo propyl formamide: China, CN 101182480A[P]. 2008-04-25.
- [32] 王普, 祝加男, 何军邀. 脂肪酶 Novozyme 435 选择性催化 2,2-二甲基环丙烷乙酸乙酯合成 $S-(+)-2,2$ -二甲基环丙烷甲酸 [J]. 催化学报, 2010, 31(6): 651-655.
Wang Pu, Zhu Jianan, He Junyao. *Chinese Journal of Catalysis*, 2010, 31(6): 651-655.
- [33] Kwang -Min L. Process for producing optically active amide: WO 2004005241[P]. 2002-07-05.

(责任编辑 安莹, 吴晓丽)

· 学术动态 ·



“第八届全国仿真器学术年会”征文

中国系统仿真学会仿真器专业委员会与中国航空学会自控分会仿真技术专业委员会拟于 2013 年 8 月中上旬在昆明联合召开“第八届全国仿真器学术年会”, 同时召开专业委员会全体会议。

征稿范围: (1) 仿真系统体系结构; (2) 仿真系统建模理论与方法; (3) 仿真系统环境 (包括视景、运动、仪表、声音等) 仿真技术; (4) 仿真系统控制技术; (5) 仿真系统支撑环境; (6) 仿真系统标准及规范; (7) 仿真系统的应用及维护; (8) 仿真系统的可信度研究; (9) 半实物仿真技术; (10) 嵌入式仿真技术; (11) 自然环境 (SNE) 仿真技术; (12) 虚拟现实、可视化技术; (13) 仿真支撑平台技术; (14) 仿真模拟训练系统相关技术; (15) 体系对抗仿真及评估技术; (16) 作战仿真系统及应用; (17) 仿真标准化技术; (18) 其他。

摘要提交日期: 2013 年 4 月 15 日。

论文提交日期: 2013 年 5 月 15 日。

联系电话: 13552328963。

电子邮箱: fzqhy2013@126.com。

大会网站: www.china-simulation.com/xueshudongtai/huiyizhengwen/2012-05-30/364.html。