

Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego
w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka

Tytuł Projektu: "Biotransformacje użyteczne w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym"
Nr POIG.01.03.01-00-158/09

Opracowanie zrealizowano w ramach projektu POIG 01.03.01-00-158/09

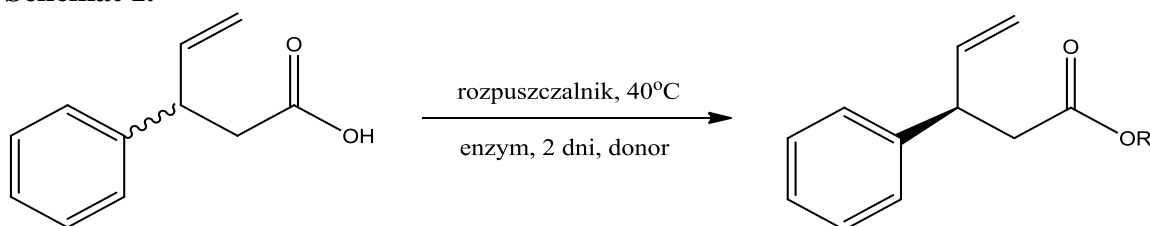
Biotransformacje użyteczne w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym

Zadanie badawcze nr 1. Chemoenzymatyczna synteza związków o wysokiej aktywności
biologicznej

Instytut Chemii Organicznej PAN Warszawa

1. Enzymatyczny rozdział kinetyczny (EKR) kwasu 3-fenyl-4-pentenowego.

Schemat 1.



Do roztworu kwasu 3-fenyl-4-pentenowego (1 milimol) w toluenie (1.5 ml) dodano odpowiedni donor grupy alkoksyłowej (3 milimole) oraz enzym (10 mg) i mieszano w temperaturze 40°C przez 2 doby. Po schłodzeniu odsączono enzym. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Ester etylowy kwasu 3-fenyl-4-pentenowego oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym układem heksan/octan etylu. Uzyskane wyniki zestawiono w Tabeli 1.

Tabela 1.

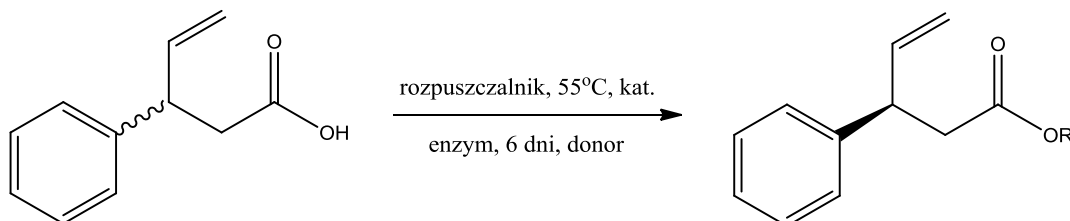
L.p.	Enzym	HC(OEt) ₃ [wyd, ee, E]	CH ₃ C(OEt) ₃ [wyd, ee, E]	PhC(OEt) ₃ [wyd, ee, E]
1	Lipaza z kielków pszenicy	43, 71 (S), 10	45, 93 (S), 63	50, 99 (S), 1057
2	Lipaza z <i>P.roqueforti</i>	9, 82 (S), 11	52, 90 (S), 76	50, 99 (S), 1057
3	GLAP	6, 2 (S), 1	25, 97 (S), 82	50, 99 (S), 1057

Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego
w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka

Tytuł Projektu: "Biotransformacje użyteczne w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym"
Nr POIG.01.03.01-00-158/09

2. Dynamiczny rozdział kinetyczny (DKR) kwasu 3-fenyl-4-pentenowego.

Schemat 2.



Do roztworu kwasu 3-fenyl-4-pentenowego (1 mmol) w toluenie (1.5 ml) dodano odpowiedni donor grupy alkoksylowej (3 mmol), enzym (10 mg) oraz kompleks metalu (10 mol%) i mieszano w temperaturze 55°C przez 6 dni. Po schłodzeniu odsączono enzym a rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym układem heksan/octan etylu. Uzyskane wyniki zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2.

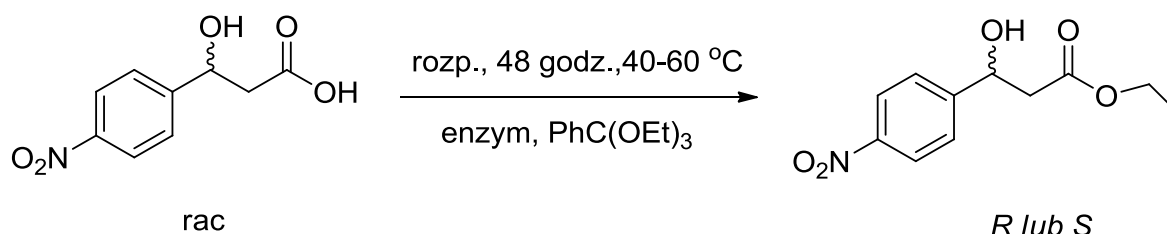
			Kat.	Wyd. [%]	ee[%]
1	Ortooctan trietylu	Novozym 435	Rh	84	79 (S)
2	Ortooctan trietylu	GLAP	Rh	80	84 (S)
3	Ortomrówczan trimetylu	Novozym 435	Rh	55	>99 (S)
4	Ortomrówczan trimetylu	GLAP	Rh	42	87 (S)
5	Ortomrówczan trimetylu	Lipaza z <i>P. roqueforti</i>	Rh	20	94 (S)
6	1,1-dietoksyetan	Novozym 435	Rh	43	91 (S)
7	1,1-dietoksyetan	Lipaza z <i>P. roqueforti</i>	Rh	41	58 (S)
8	1,1-dietoksyetan	Lipaza z <i>R. arrhizus</i>	Rh	42	82 (S)
9	Ortowęglan tetraizopropylu	Novozym 435	Rh	48	70 (S)
10	Acetal dimetylowy benzaldehydu	Novozym 435	Rh	11	68 (S)
11	Ortobenzoesan trietylu	Novozym 435	Rh	100	>99 (S)
12	Ortobenzoesan trietylu	Novozym 435	Pd (II)	80	>99 (S)
13	Ortobenzoesan trietylu	Novozym 435	Pd (0)	100	>99 (S)

Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego
w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka

Tytuł Projektu: "Biotransformacje użyteczne w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym"
Nr POIG.01.03.01-00-158/09

3. Enzymatyczny rozdział kinetyczny (EKR) kwasu 3-hydroksy-3-*p*-nitrofenylopropionowego.

Schemat 3.



Do roztworu kwasu 3-hydroksy-3-*p*-nitrofenylopropionowego (1 milimol) w rozpuszczalniku organicznym (1.5 ml) dodano ortobenzoesan trietylu (3 milimole), enzym (10 mg) i mieszano w temperaturze 40-60°C przez 2 doby. Po schłodzeniu odsączono enzym, rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym układem heksan/octan etylu. Uzyskane wyniki zestawiono w Tabeli 3.

Tabela 3.

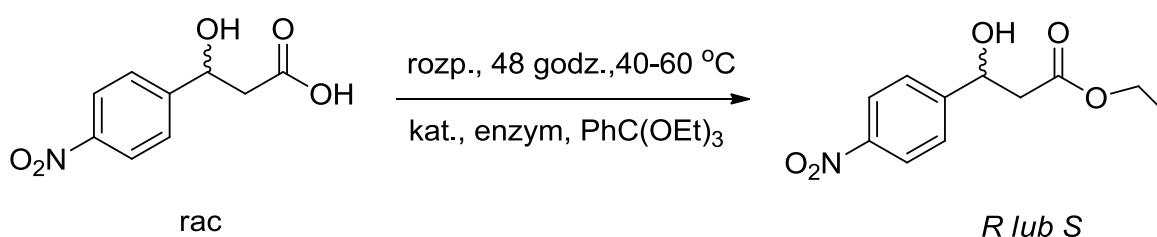
	cykloheksan W, ee, E	eter izoamyłowy W, ee, E	TBME W, ee, E	toluen W, ee, E
Novozym 435	39, 50(R), 4	43, 51(R), 5	42, rac, 1	45, 91(R), 47
PS-C	28, rac, 1	32, 31(S), 2	31, 76(S), 11	23, rac, 1
Wheat germ	19, 21(R), 2	31, 9(R), 1	45, rac, 1	31, rac, 1
Amano Ak	31, 82(S), 15	37, 96(S), 87	37, 99(S), 360	29, rac, 1
GLAP	35, 33(R), 3	47, rac, 1	39, rac, 1	37, 94(R), 56

Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego
w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka

Tytuł Projektu: "Biotransformacje użyteczne w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym"
Nr POIG.01.03.01-00-158/09

4. Dynamiczny rozdział kinetyczny (DKR) kwasu 3-hydroksy-3-*p*-nitrofenylopropionowego.

Schemat 4.



Do roztworu kwasu 3-hydroksy-3-*p*-nitrofenylopropionowego (1 milimol) w rozpuszczalniku organicznym (1.5 ml) dodano ortobenzoesan trietylu (3 milimole), lipazę Amano AK (10 mg) oraz kompleks metalu (10 mol %) i mieszano w temperaturze 40-60°C przez 2 doby. Po schłodzeniu enzym odsączono i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym układem heksan/octan etylu. Uzyskane wyniki zestawiono w Tabeli 4.

Tabela 4.

	toluen W, ee	cykloheksan W, ee	eter izoamylový W, ee	TBME W, ee
Rh(II)	78, 10	73, 0	67, 0	89, 99
Ru(II)	53, 0	59, 0	70, 0	73, 43
Pd(0)	61, 0	69, 0	61, 24	84, 83
Pd(II)	68, 0	71, 0	58, 93	71, 61

Kompleksy metali:

Rh(II)- dimer octanu rodu (II)

Ru(II)- Dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer

Pd(0)- Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)

Pd(II)- (1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene)-dichloropalladium(II)