

# **Badania nad opracowaniem chemoenzymatycznej syntezy enancjomerycznie czystych kwasów 3-arylo-4-pentenowych**

**Autor:** Anna Brodzka

**Promotor:** Prof. dr hab. inż. Ryszard Ostaszewski

Celem niniejszej pracy było opracowanie nowej, chemoenzymatycznej metody syntezy enancjomerycznie czystych kwasów 3-arylo-4-pentenowych. Związki tej klasy stanowią cenne bloki budulcowe w syntezie substancji o udokumentowanej aktywności biologicznej, których działanie jest ściśle związane z konfiguracją absolutną centrów stereogenicznych, znajdujących się w ich strukturze. Niezwykle ważne jest zatem poszukiwanie metod syntezy enancjomerycznie czystych kwasów 3-arylo-4-pentenowych i ich pochodnych.

W pracy przedstawiono wyniki badań nad opracowaniem enzymatycznego rozdziału kinetycznego i dynamicznego rozdziału kinetycznego wybranych kwasów 3-arylo-4-pentenowych. W tym celu przeprowadzono badania nad optymalizacją tych procesów pod względem doboru rozpuszczalnika, donora grupy alkoksylowej, enzymu oraz katalizatora racemizacji (w przypadku dynamicznego rozdziału kinetycznego).

Na podstawie wykonanych badań opracowano rozdział kinetyczny, polegający na enzymatycznej estryfikacji racemicznych kwasów karboksylowych, za pomocą nowatorskich donorów grupy alkoksylowej (ortoestry, acetale, ketale i ortowęglany). Optymalizacja warunków reakcji pozwoliła na otrzymanie odpowiednich enancjomerycznie czystych estrów z wydajnością 50%. Związki te poddano hydrolizie uzyskując odpowiednie kwasy 3-arylo-4-pentenowe z zachowaniem czystości optycznej.

W kolejnym etapie opracowano metodę dynamicznego rozdziału kinetycznego kwasów 3-arylo-4-pentenowych, polegającą na połączeniu enzymatycznego rozdziału kinetycznego z racemizacją substratu *in situ*, za pomocą kompleksów metali przejściowych. Na podstawie tych badań opracowano metodę otrzymywania odpowiednich estrów, a po ich hydrolizie - kwasów w postaci enancjomerycznie czystej, z ilościową wydajnością. Opracowana metodologia jest pierwszą tego typu reakcją syntezy enancjomerycznie czystych kwasów karboksylowych.

Wykonano także wstępne badania, mające na celu próbę wyjaśnienia mechanizmu reakcji enzymatycznego rozdziału kinetycznego kwasów 3-arylo-4-pentenowych z wykorzystaniem wspomnianych donorów grupy alkoksylowej. Otrzymane wyniki wskazują, iż mechanizm ten może wynikać z promiskuityzmu substratowego stosowanych lipaz.

Przeprowadzono również badania nad opracowaniem dynamicznego rozdziału kinetycznego racemicznych kwasów cyklicznych oraz kwasów 3-alkilo-4-pentenowych. Uzyskane wyniki otwierają nowe możliwości w enancjoselektywnej syntezie tego rodzaju związków, pozostających wciąż dużym wyzwaniem syntetycznym.

Zaletami opracowanych procedur jest łatwość wykonania, niski koszt ogólny, wysoka wydajność i enancjoselektywność oraz brak szkodliwego wpływu na środowisko, co jest szczególnie ważne w przypadku syntez związków o przeznaczeniu farmaceutycznym.