ABORDĂRI BIOCATALITICE PENTRU SINTEZA STEREOSELECTIVĂ A INTERMEDIARILOR CHIRALI
BIOCATALYTIC APPROACHES FOR THE STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF CHIRAL BUILDING BLOCKS

MONICA IOANA TOŞA

Rezumat

În această teză este prezentată o selecţie a activităţii de cercetare ştiinţifice a candidatei din ultimii 14 ani, care include exclusiv rezultate ştiinţifice obţinute după susţinerea publică a tezei de doctorat, precum şi câteva direcţii de cercetare propuse pentru viitor. Teza conţine cinci capitole. După primul capitol introductiv, în al doilea (Biotransformări enantiotop selective) şi al treilea capitol (Bioprocese enantiomer selective) sunt prezentate cele mai importante rezultate obţinute. Capitolul 4 descrie câteva rezultate aplicative. Cel de-al cincelea capitol conţine anumite abordări noi în domeniul biocatalizei.

Capitolul 2 prezintă sinteza heteroaril-etanolilor şi etandiolilor cu celule de *Saccharomyces cerevisiae,* sub acţiunea dehidrogenazelor (Y-ADHs) şi hidrolazelor prezente. Dacă reducerea metil-heteroarilcetonelor prochirale este selectivă şi permite obţinerea (*S*)-etanolilor substituiţi, prin α-derivatizarea adecvată a acestora şi apoi biotransformarea cu celule de drojdie, au fost preparaţi ambii enantiomeri ai heteroaril-etandiolilor. În scopul obţinerii enantiomerilor opuşi ai etanolilor rezultaţi prin biotransformare, a fost utilizată reacţia Mitsunobu care permite realizarea unei inversii controlate, fără scăderi semnificative ale exceselor enantiomerice şi cu randamente mari.

Capitolul 3 conţine rezultatele obţinute în studiul rezoluţiei cinetice a etanolilor, hidroxiacizilor şi aminelor heterociclice racemice. Compuşii studiaţi, care conţin sisteme fenotiazinice, (benzo)furanice, (benzo)tiofenice sau tiazolice, sunt intermediari chirali importanţi în sinteza unor medicamente. În scopul dezvoltării unor procedee eficiente, au fost efectuate studii de optimizare. S-a studiat efectul tipului de biocatalizator, temperaturii, solventului şi a tipului de agent de acilare utilizat.

În primul rând au fost sintetizaţi ambii stereoizomeri enantiomeric îmbogăţiţi ai unor heteroaril-1-etanoli prin rezoluţia cinetică mediată de lipaze a amestecurilor racemice. S-au determinat pentru fiecare caz condiţiile optime (enzimă, solvent, agent de acilare, rapoarte masice etc) şi acestea au fost apoi utilizate la scară preparativă.

S-a arătat pe baza mecanismului de reacţie cum competiţia dintre (*R*)-acetat (produsul acilării enzimatice), acetatul de vinil (agentul de acilare) şi acidul acetic (produsul hidrolizei enzimatice) faţă de CAL-B, la fel ca şi apa reziduală prezentă în enzimă, pot afecta prin reacţiile secundare catalizate care au loc mersul rezoluţiei cinetice a unei serii de diferiţi furan-etanoli.

Versatilitatea acizilor β-hidroxicarboxilici şi a esterilor lor le conferă acestora o valoare deosebită în sinteza unor compuşi bioactivi. Au fost elaborate procedee multienzimatice pentru sinteza ambilor enantiomeri ai unor acizi heteroaril-3-hidroxipropanoici *N*-substituiţi cu resturi de fenotiazină, benzofuranil şi benzotiofenil. Ca şi abordare teoretică, a fost prezentată enantiopreferinţa lipazelor A şi B din *Candida antarctica* în rezoluţiile cinetice ale amestecurilor racemice ale acestor derivaţi.

În continuare a fost efectuată rezoluţia unor heteroaril-etanamine.

O strategie similară a fost utilizată şi la obţinerea α-hidroxiacizilor, pornind de la cianohidrinele racemice corespunzătoare ca şi substraturi.

Cianohidrinele optic active sunt intermediari importanţi valoroşi deoarece pot fi tranformate uşor în alţi compuşi optic activi ca de exemplu: α-aminoacizi, acizi α-hidroxi-carboxilici, β-aminoetanoli, etandioli, etc. La finalul capitoului 3 este pezentată rezoluţia cinetică dinamică a unor cianohidrine cu structură fenotiazinică catalizată de lipaze.

Capitolul 4 prezintă câteva aspecte aplicative de utilizare a biocatalizei în sinteza unor compuşi farmaceutici şi a unor intermediari chirali. Lipaza AK din *Pseudomonas fluorescens* (PFL) imobilizată prin adsorbţie pe Celită în prezenţa zaharozei, reticulare cu glutaraldehidă sau încapsulare în sol-gel a fost utilizată în rezoluţia cinetică enzimatică a unor 3-(hetero)aril-3-hidroxipropanoaţi de etil. Toate preparatele imobilizate obţinute au fost caracterizate şi optimizate, utilizând acelaşi conţinut în proteină.

În final sunt prezentate două abordări biocatalitice alternative de sinteză a Bufuralolului, un medicament intens studiat ca şi antagonist eficient, neselectiv al receptorilor β-adrenergici. Prin biotransformări mediate de drojdie a cetonelor prochirale α-substituite a 7-etil-benzofuran-2-il-etanonei sau rezoluţie cinetică mediată de lipaze a (7-etil-benzofuran-2-il)bromohidrinei (prin reacţii de *O*-acilare enantiomer selectivă), au fost sintetizaţi intermediarii cu puritate optică mare care au fost ulterior tranformaţi prin metode chimice în cei doi enantiomeri doriţi.

A **doua parte, Noi strategii pentru viitor,** conţine următoarele direcţii de cercetare: metodologii biocatalitice de "switch" chiral, biocatalizatori "taylor made" pentru sinteza medicamentelor şi elaborarea unei metode eficiente de izolare a moleculelor chirale din amestecuri complexe folosind un procedeu bazat pe reacţii de tip "click".