

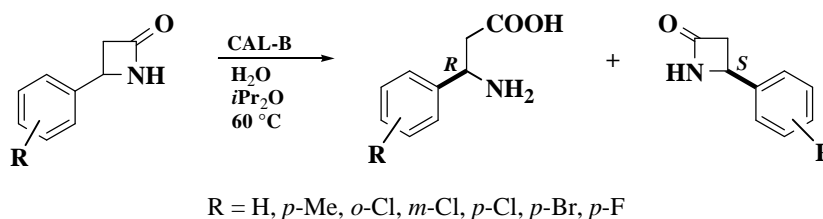
**Zárójelentés az**  
**„Enzim-katalizálta kinetikus és kinetikus dinamikus rezolválások alkalmazása**  
**enantiomertiszta vegyületek szintézisében”**

**c. OTKA pályázat (T 46440) keretében 2004-2007-ben végzett munkáról**

Egyszerű és hatékony enzimes módszereket fejlesztettünk ki az 1,4-etil- és 1,4-etilén-áthidalt ciszpentacin enantiomerek, valamint ciklusos telítetlen béta-aminosav enantiomerek előállítására a megfelelő béta-laktámok enzim-katalizálta enantioszelektív gyűrűnyitásán keresztül. Az optimalizált körülmények között igen jó enantiomerfelesleggel ( $ee \geq 95\%$ ), jó termelés mellett kaptuk a megfelelő enantiomereket, melyeknek megoldottuk az igen egyszerű, extrakciós módszerrel történő szétválasztását (E. Forró, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 573; E. Forró, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2875).

Összefoglaltuk a béta-laktámokból kiinduló, béta-aminosavak enantiomertiszta formában való előállítására kidolgozott enzimes módszereket (E. Forró, F. Fülöp, *Mini Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 93).

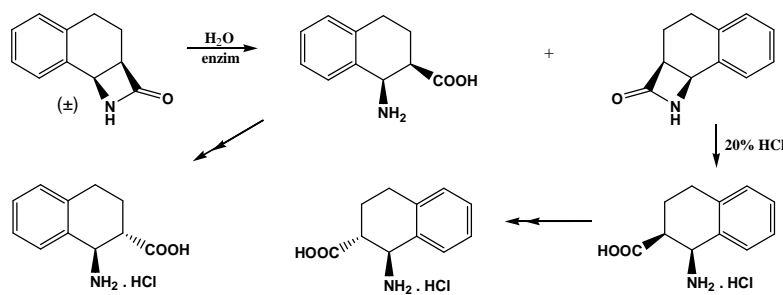
Új direkt enzimes módszert dolgoztunk ki potenciálisan gyógyhatású vegyületek szintézisének építőelemekként alkalmazható 4-aril-szubsztituált  $\beta$ -laktámok és 4-aril-szubsztituált  $\beta$ -aminosavak enantiomertiszta formában történő szintézisére. A preparatív-mennyiségű rezolválásokat az optimalizált körülmények között (CAL-B katalízissal,  $H_2O$ -el,  $iPr_2O$ -ben,  $60^\circ C$ -on) végeztük és a kiváló enantioszelektivitással ( $E > 200$ ) jellemzett reakciókból igen jó termelés mellett, kiváló  $ee$ -vel ( $\geq 98\%$ ) izoláltuk a termékeket (1. ábra) (E. Forró; T. Paál; G. Tasnádi; F. Fülöp *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 917).



1. ábra

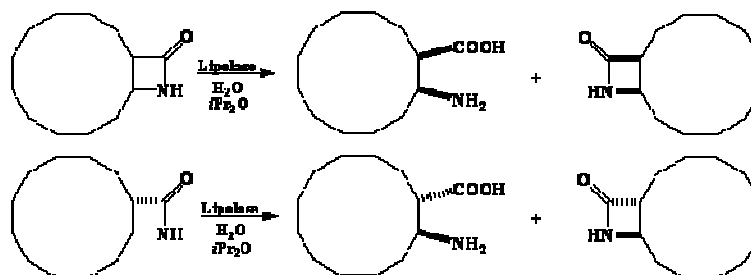
Megvalósítottuk a potenciálisan gombaellenes hatással rendelkező 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbonsav enantiomereinek előállítását. A lehetséges 4, az irodalomból eddig még nem ismert enantiomer szintézisének a megfelelő  $\beta$ -laktám enantioszelektív gyűrűnyitásán, illetve a *cis*z aminosavészterek epimerizációján keresztül végeztük (2. ábra)

(E. Forró; F. Fülöp *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2587). Ugyanakkor előállítottuk az 1-aminoindán-2-karbonsav (benzociszpentacin), ill. 7-tagú homológjának enantiomereit is a megfelelő racém  $\beta$ -laktámok lipáz-katalizálta enantioszelektív hidrolízisén keresztül.



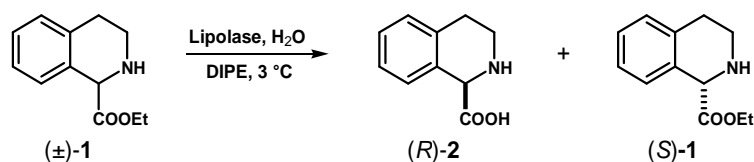
2. ábra

Igen nagy enantioszelektivitással ( $E > 200$ ) jellemezhető enzimes rezolválási módszert dolgoztunk ki mind a *cisz*- mind pedig a *transz*-13-azabicyclo[10.2.0]tetradekán-14-on enantioszelektív gyűrűnyitására (3. ábra). Az irodalomban elsőként válaszoltuk meg azon kérdést, hogy vajon a lipázok katalizálják-e a *transz*  $\beta$ -laktámok gyűrűnyitását (Forró, E.; Fülöp, F *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3193).

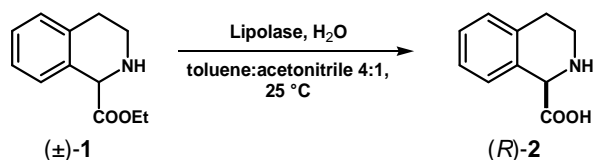


3. ábra

Új kinetikus (*KR*) és kinetikus dinamikus (*KDR*) enzimes rezolválási módszert dolgoztunk ki az 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsav enantiomertiszta formában való előállítására (4. ábra). A *KDR* módszer jelentősége abban rejlik, hogy a *KR* elméleti maximális 50%-os termelésével szemben a kívánt enantiomer aminosavat 80%-os termeléssel izoláltuk (T. Paál, E. Forró, A. Liljebld, L.T. Kanerva, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1428).



**KR**



**KDR**

4. ábra

A béta-laktám enantioszelektív gyűrűnyitási módszerének alkalmazásával, két-lépéses direkt enzimes módszert dolgoztunk ki a 4-aralkil-szubsztituált  $\beta$ -laktámok és 4-aralkil-szubsztituált  $\beta$ -aminosavak enantiomertiszta formában történő szintézisére (G. Tasnádi; E. Forró; F. Fülöp *Tetrahedron:: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2841). A preparatív-mennyiségű rezolválásokat Lipolase enzimmel,  $\text{H}_2\text{O}$ -el,  $i\text{Pr}_2\text{O}$ -ben,  $45\text{ }^\circ\text{C}$ -on végeztük.

Egyik legfontosabb megvalósításként kiemelem az aliciklusos  $\beta$ -aminosavszármazékok és prekuzoraik előállítására kidolgozott új enzimes eljárást, melynek szabadalmaztatása megtörtént [Fülöp F., Forró E.: „Eljárás ciklusos  $\beta$ -aminosavak és észterek enantiomereinek előállítására” **PO600101** (2006.02.09); Forró E. Fülöp F.: „Enzymatic resolution process for the preparation of cyclic beta-amino acid and ester enantiomers” **PCT WO/2007/091110** (16.08.2007)]. Az eljárás béta-aminoészterek enantioszelektív hidrolízisén keresztül ( $E$  általában  $> 100$ ) eredményezi a kívánt, mind *cisz*, mind *transz* enantiomertiszta aminosavakat (E. Forró; F. Fülöp, *Chem. Eur. J.* **2007**, *22*, 6397).

Alapkutatási céllal, a  $\beta$ -aminosav enantiomerek szintézisére kifejlesztett direkt enzimes módszereket sikeresen méretnöveltük, több-grammos tételekben állítottunk elő  $\beta$ -aminosav és  $\beta$ -laktám enantiomereket, melyeket sikeresen alkalmaztuk értékes célvegyületek kiindulási anyagaiként (L. Kiss, E. Forró, G. Bernáth, F. Fülöp, *Synthesis*, **2005**, 1265; F. Fülöp, E. Forró, G.K. Tóth *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4239; F. Fülöp; M. Palkó; E. Forró; M. Dervarics; T. Martinek, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3214; Z. Szakonyi; S. Gyónfalvi;

E. Forró; A. Hetényi; N.D. Kimpe, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4017; L. Kiss, E. Forró, F. Fülöp, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2855; E. Vass; M. Hollósi; E. Forró; F. Fülöp, *Chirality* **2006**, 18, 733, T.A. Martinek, I.M. Mándity, L. Fülöp, G.K. Tóth, E. Vass, M. Hollósi, E. Forró, F. Fülöp, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13539; J. Frelek; M. Górecki; A. Suszczyńska; E. Forró; Z. Majer, *Mini Rev. Org. Chem.* **2006**, 281; L. Kiss, E. Forró, R. Sillanpää, F. Fülöp, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8786).

Együttműködés keretében, új analitikai módszereket adtunk meg különböző aliciklusos és aciklusos béta-aminosavak és béta-laktámok királis oszloppal (*pl.* Chirobiotic TTM, Chirobiotic TAGTM) felszerelt folyadék-kromatográfiás szétválasztására (A. Péter; A. Árki; E. Forró; F. Fülöp, *Chirality* **2005**, 17, 193; R. Berkecz; I. Ilisz; E. Forró; F. Fülöp; D.W. Armstrong; A. Péter, *Chromatographia* **2006**, 63, S29; R. Berkecz; R. Török; I. Ilisz; E. Forró; F. Fülöp; D.W. Armstrong; A. Péter, *Chromatographia* **2006**, 63, S37; Sun P, Wang C, Armstrong DW, Peter A, Forro E. *J. Liq. Chrom. Rel. Tech.* **2006**, 29, 1847; R. Berkecz, A. Sztojkov-Ivanov, E. Forró, F. Fülöp, M. H. Hyun, A. Péter, *J. Chromatography A* **2006**, 1125, 138).