ENZIMKATALIZÁLT RESZOLVÁLÁSOK SZUPERKRITIKUS SZÉN-DIOXIDBAN

Utczás M.[1], Székely E.[1], Forró E.[2], Tasnádi G.[2], Monek É.[1], Szeleczky Zs.[1], Szőllősy Á.[1], Fülöp F.[2], Simándi B.[1]

[1] *BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budapest*
[2] *SZTE Gyógyszerkémiai Intézet, Szeged*

Az enantiomertiszta gyógyszerhatóanyagok előállítására az enzimkatalizált reszolválás széleskörben alkalmazott eljárás. Az enzimek általában egyedülálló enantioszelektivitással rendelkeznek, így alkalamazásukkal 99 % feletti enantiomer-tisztaságú (*ee*) termékeket kaphatunk. Enzimkatalizált kinetikus reszolválás során optimális esetben elérhető a maximális 50 %-os konverzió mind szakaszos, mind a produktivitás javítására alkalmas folyamatos üzemben, míg dinamikus-kinetikus reszolválással a konverzió 100 %-ig is növelhető. Az enzimek nem csak szerves oldószerekben és vizes közegben képesek megőrizni az aktivitásukat, hanem szuperkritikus oldószerekben is [1-2]. A szuperkritikus fluidumok közül, alacsony kritikus hőmérsékletének köszönhetően, a enzimkatalizált reakciók legalkalmasabb oldószere a szuperkritikus szén-dioxid (SC-CO_2). Az SC-CO_2 egyik előnyös tulajdonsága, hogy a nyomás (*P*) és hőmérséklet (*T*) változtatásával szabályozható az oldóképessége, így szelektíven elválaszthatók lehetnek a termékek egymástól vagy a szubsztráttól, és az enzimtől.

Az előadásban 3 különböző, gyógyszeripari szempontból jelentős intermedier vegyület enzimkatalizált (*Candida antarctica* lipáz B (CAL-B)) reszolválásán mutatjuk be a SC-CO_2-ban végzett királis enzimkatalízisben rejlő lehetőségeket. Egy β-laktám vegyület vízaddíciós gyűrűnyitása során szakaszos reaktorban meghatároztuk a konverzió és a termék *ee* hőmérséklet- és nyomásfüggését, valamint optimum értékeit (70 °C, 15 MPa). Az 50 %-os konverzió elérését követően a keletkezett aminosav és a visszamaradt szubsztrát elválasztható eltérő oldhatóságuk alapján folyamatos kevert tartály üzemmódban SC-CO_2-os extrakcióval.

A *transz*-1,2-ciklohexándiol esetében folyamatos üzemben 10 MPa nyomáson és 45 °C hőmérsékleten optimalizáltuk a tartózkodási időt. Így 5 s-os tartózkodási idő esetén enantiomertiszta (*ee* > 98 %) mono- és diacilezett termékek keletkeznek jó produktivitással (a szakaszos rendszerhez képest ~ 6-szoros).

Feniletanol modell vegyület esetében az dinamikus-kinetikus reszolválással megvalósított acilezési reakcióhoz megfelelő enzim – katalizátor pár kiválasztása volt a cél. A CAL-B – Nafion NR50 párral 10 MPa nyomáson és 80 °C hőmérsékleten 85 % feletti *ee* érték mellett ~ 75 %-os hozammal keletkezik az acetát termék, ami az alkalmazott enzim – katalizátor – enzim összeállítás esetén az elérhető maximális hozam.

A kutatómunkát az OTKA 72861 és a TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 támogatta.

[1] Overmeyer A., Schrader-Lippelt S., Kasche V., Brunner G.: *Biotechnol. Lett.* **21**, 65 (1999)

[2] Kmecz I., Simándi B., Poppe L., Juvancz Z., Renner K., Bódai V., Tőke E. R., Csajági Cs., Sawinsky J.: *Biochem. Eng. J.* **28**, 275 (2006)