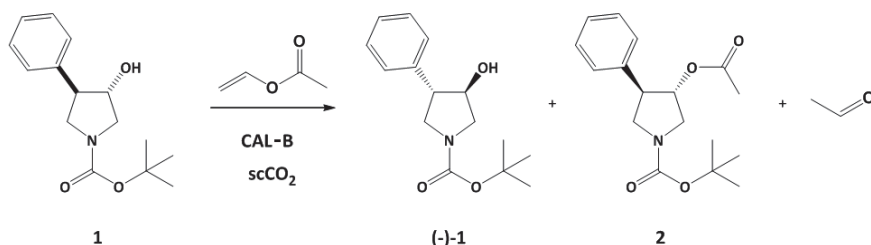


**TERC-BUTIL-4-FENIL-3-HIDROXIPIRROLIDIN-1-KARBOXILÁT KINETIKUS  
RESZOLVÁLÁSA SZUPERKRITIKUS SZÉN-DIOXIDBAN**Szécsényi Á.<sup>1</sup>, Utczás M.<sup>1</sup>, Balogh D.<sup>2</sup>, Kovács E.<sup>2</sup>, Székely E.<sup>1</sup>, Faigl F.<sup>2</sup>, Simándi B.<sup>1</sup><sup>1</sup>BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budapest<sup>2</sup>BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budapest

Az gyógyszeriparban és az iparághoz kapcsolódó kutatásban is nagy jelentősége van az enantiomertiszta intermediereknek. A gyakorlatban számos kémiai módszert alkalmaznak, ezek közül kevésbé elterjedt az enzimkatalizált kinetikus rezolválás. Ugyan az enzimek drágábbak, mint az aszimmetrikus szintézis során alkalmazott hagyományos királis segédanyagok, de katalitikus mennyiségben alkalmazhatók. A kinetikus rezolváláshoz leggyakrabban alkalmazott lipáz enzimek közül sokról bebizonyosodott, hogy szuperkritikus közegben is megőrzik aktivitásukat. A legelterjedtebb szuperkritikus oldószer a szén-dioxid (scCO<sub>2</sub>). Ennek oka többek között a szén-dioxid alacsony kritikus nyomása (73,8 bar), amely az iparban gazdaságosan alkalmazható nyomástartományon belül van, illetve alacsony kritikus hőmérséklete (31 °C), ahol a hőérzékeny anyagok bomlása elkerülhető.

A *terc*-butil-4-fenil-3-hidroxipirrolidin-1-karboxilát (**1**) és acilezett származéka (**2**) intermedijere lehet neurokinin1 receptor antagonistáknak, így jelentős szerepe lehet a különböző depresszió- és stresszellenes szerek, illetve hányinger-csillapító hatóanyagok szintézisében.

A racém vegyület lipázkatalizált kinetikus rezolválását vizsgáltuk szakaszos tartályreaktorban (hasznos térfogat: 30,6 ml). Acilező ágensként nagy feleslegben vinil-acetátot, biokatalizátorként *Candida antarctica* eredetű lipáz B enzimet (CAL-B) használtunk a racém szubsztráthoz képest 1:2 tömegarányban. Az acilezési reakció sémája látható az ábrán. A mintákat királis gázkromatográffal elemeztük.



A hőmérséklet és a nyomás hatásának vizsgálatát a reakció hozamára és enantioszelektivitására 3<sup>2</sup> típusú, faktoriális kísérletterv szerint végeztük el 45-65 °C hőmérséklet- és 100- 200 bar nyomástartományban. A reakciósebességi állandó értékét mind a nyomás emelése, mind a hőmérséklet csökkentése jelentősen csökkenti. Az enantioszelektivitás optimumot mutat a vizsgált tartományban. Maximális enantioszelektivitás mellett (*E*~50) 150 bar nyomáson és 50°C hőmérsékleten enantiomertiszta (3*R*,4*S*)-**1** (*ee*≥99,9%) terméket állítottunk elő jó termeléssel (*Y*~40%).

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