

ENANCJOSELEKTYWNA BIOTRANSFORMACJA WYBRANYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH Z ZASTOSOWANIEM CIECZY JONOWYCH

Joanna Chałupka

STRESZCZENIE

W latach 50-tych ubiegłego wieku lek o nazwie handlowej Contergan® zawierający racemiczny talidomid wywołał tragiczne w skutkach działania niepożądane u kobiet ciężarnych. Z uwagi na różną farmakodynamikę oraz profil działań niepożądanych poszczególnych enancjomerów talidomidu, pozornie bezpieczny, nowy lek wykazujący działanie przeciwbólowe, przeciwwymiotne oraz uspokajające u ciężarnych kobiet był odpowiedzialny za istotną teratogenność płodów. W efekcie stosowania przez kobiety ciężarne leku urodziło się około 12 tysięcy dzieci z zaburzeniami, z których około 4 tysiące nie przeżyło pierwszego roku. Z uwagi na niebezpieczeństwo związane ze stosowaniem chiralnych produktów leczniczych w formie mieszanin enancjomerów lub diastereoizomerów od ponad 30 lat istnieją regulacje prawne przedstawione zarówno przez Amerykańską Agencję ds. Leków i Żywności (FDA) oraz Europejską Agencję Leków (EMA) nakazujące wykonanie pełnej charakterystyki substancji chiralnych w aspekcie bezpieczeństwa i skuteczności ich działania w proponowanym wskazaniu terapeutycznym. W związku z powyższym chiralność leków jest obecnie niezwykle istotnym obszarem w fazie projektowania i komercjalizacji nowych produktów leczniczych, co jest szczególnie widoczne poprzez wzrost światowego trendu w ilości nowych zatwierdzonych enancjomerycznie czystych leków.

Jedną z metod umożliwiającą pozyskanie chiralnie czystych substancji jest rozdział kinetyczny oparty na wykorzystaniu enzymów pełniących funkcję enancjoselektywnych katalizatorów. Podejście to jest korzystne z ekonomicznego oraz ekologicznego punktu widzenia, ponieważ przeprowadzane w ten sposób biotransformacje nie wymagają drastycznych warunków reakcji co wpisuje się w trendy zielonej chemii. Dodatkowo zastosowanie cieczy jonowych w enzymatycznych rozdzielach kinetycznych niesie za sobą dodatkowe korzyści, związane z redukcją ilości wykorzystywanych toksycznych rozpuszczalników organicznych oraz możliwością łatwego odseparowania enzymów ze środowiska reakcji i ich ponownego wykorzystania w kolejnych cyklach katalitycznych.

W ramach zrealizowanych prac naukowych przeprowadzono systematyczny przegląd literaturowy badań naukowych, które dotyczyły rozdziałów kinetycznych leków β -adrenolitycznych, a następnie zoptymalizowano rozdziały kinetyczne z wykorzystaniem dwufazowych układów katalitycznych zawierających ciecze jonowe dla (*R,S*)-atenololu, (*R,S*)-1-fenyloetanolu i kwasu karboksylowego (*R,S*)-klopidogrelu.

Przeprowadzony przegląd literaturowy pozwolił na zaobserwowanie korzyści wynikającej ze stosowania cieczy jonowych w rozdziałach kinetycznych leków β -adrenolitycznych. Wprawdzie przytoczone w pracy badania, zrealizowane przez niezależne zespoły badawcze przedstawiały różne sposoby pozyskania chiralnie czystych pochodnych leków β -adrenolitycznych na drodze enzymatycznego rozdziału kinetycznego. Jednak to zastosowanie cieczy jonowych w dwufazowym układzie katalitycznych przyczyniło się do uzyskania produktów o najwyższej czystości enancjomerycznej.

W kolejnym etapie badań zoptymalizowano rozdział kinetyczny (*R,S*)-atenololu z zastosowaniem lipazy z *Candida rugosa* w dwufazowym układzie katalitycznych zawierającym ciecze jonowe. W tym celu przeprowadzono serie badań, w których testowano wpływ różnych cieczy jonowych na realizowany rozdział kinetyczny. W wyniku przeprowadzonych badań zaproponowano mieszaninę reakcyjną pozwalającą na uzyskanie chiralnie czystego octanu (*S*)-atenololu.

Następnie wykonano badania dotyczące zastosowania dwufazowego układu reakcyjnego w rozdziale kinetycznym (*R,S*)-1-fenyloetanolu. W ramach zrealizowanych prac badawczych zoptymalizowano enancjoselektywną biotransformację oraz określono wpływ czynnika acetylującego, środowiska reakcji oraz zastosowanego biokatalizatora na efektywność i enancjoselektywność prowadzonych rozdziałów kinetycznych. W efekcie zaproponowano optymalne warunki enancjoselektywnej esteryfikacji umożliwiającej uzyskanie chiralnie czystego (*S*)-1-fenyloetanolu.

W ostatnim etapie prac badawczych zoptymalizowano rozdział kinetyczny kwasu karboksylowego (*R,S*)-klopidogrelu. W trakcie badań naukowych testowano wpływ środowisk reakcji, które różniły się między sobą rozpuszczalnikiem organicznym oraz cieczą jonową, na enancjoselektywność oraz wydajność prowadzonych biotransformacji. Zrealizowane prace naukowe umożliwiły zaproponowanie optymalnych warunków enancjoselektywnej estryfikacji pozwalającej na uzyskanie chiralnie czystego (*S*)-klopidogrelu.

Słowa kluczowe: ciecze jonowe, biokataliza, enzymy, lipaza, rozdział kinetyczny

