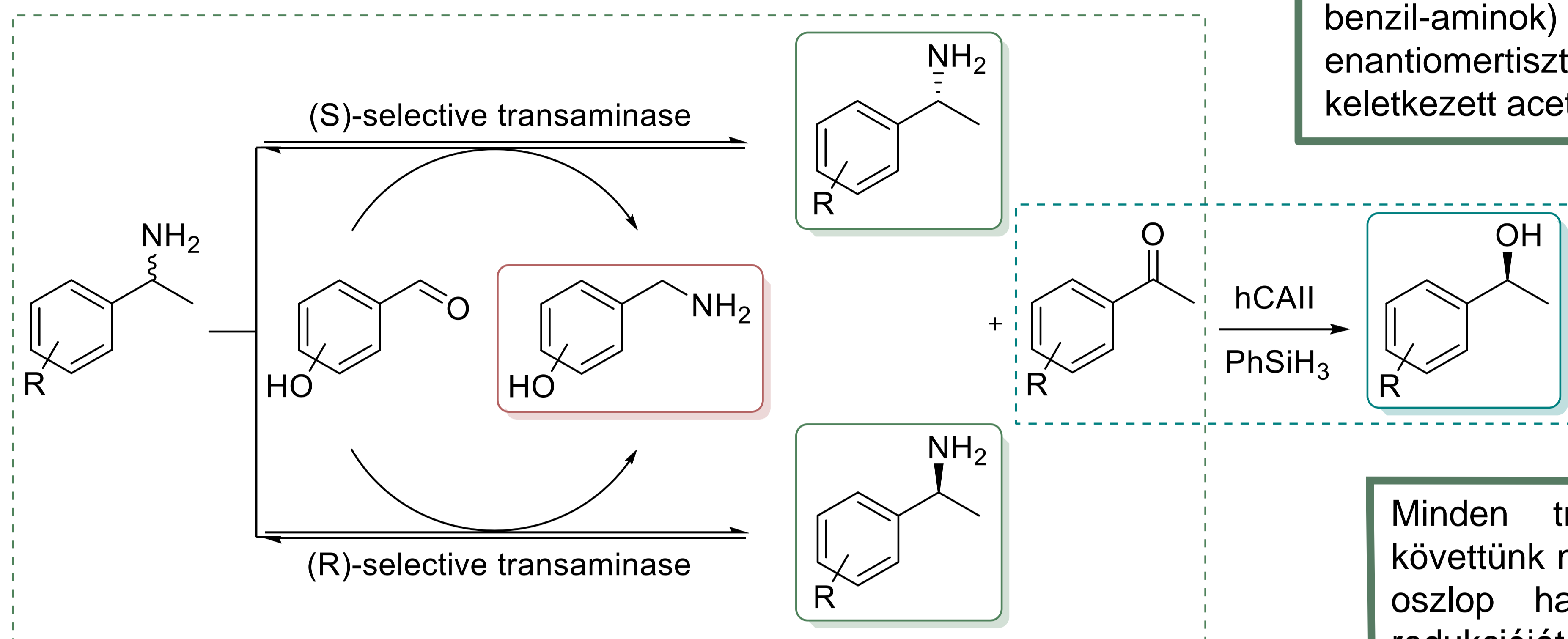


Bevezető

Az ω -transzaminázok (ω -TA) a biokatalizátorok kiemelkedő csoportját alkotják, mivel lehetővé teszik az enantiomertiszta aminok előállítását racemátjaik kinetikus rezolválásával, valamint a primer aminok aldehidekből történő szintézisét.



1. Ábra: Az ω -TA és hCAII által katalizált egyedényes, kétféle lépésű biokatalitikus kaszkádrendszer

Összefoglaló

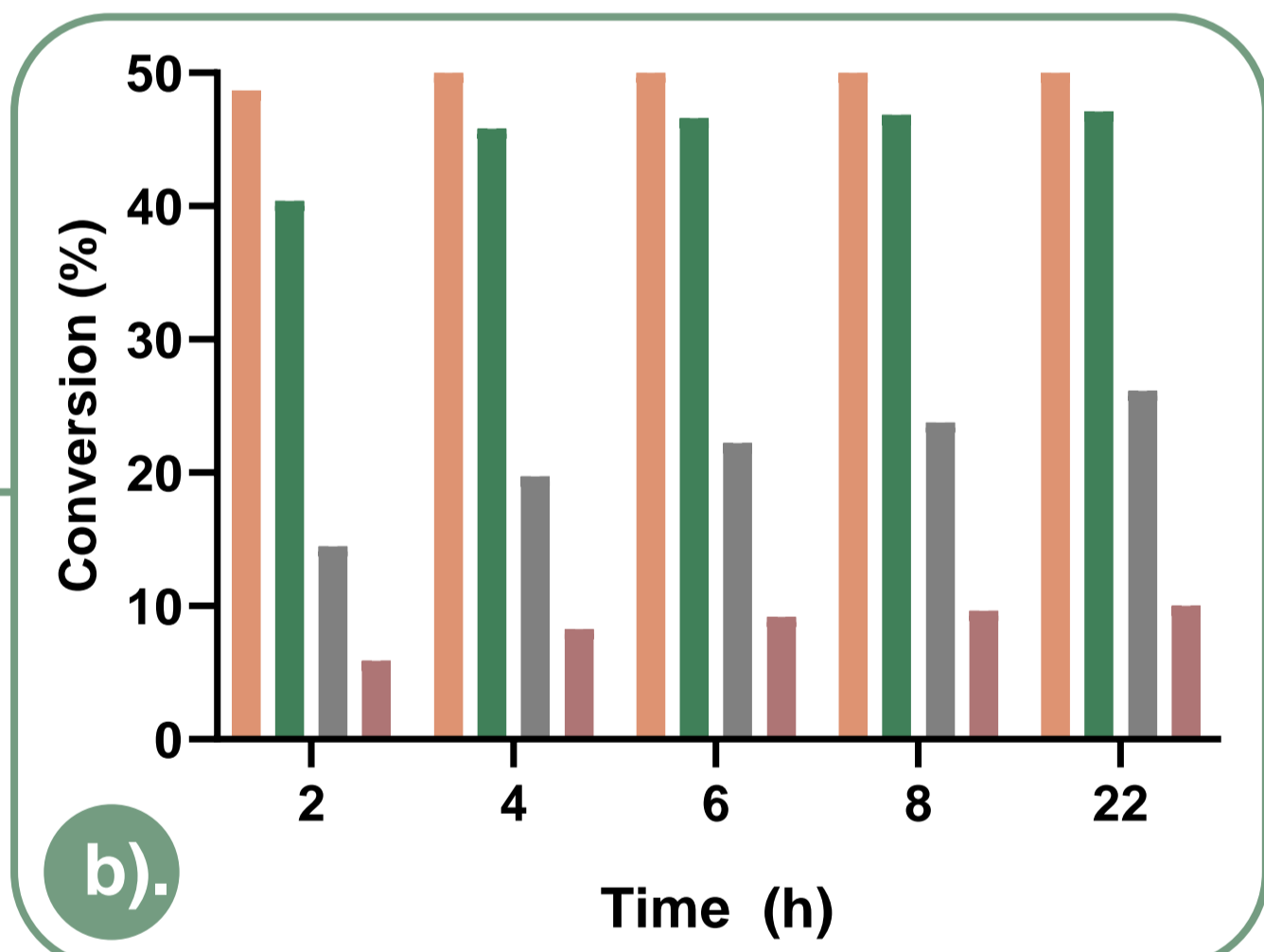
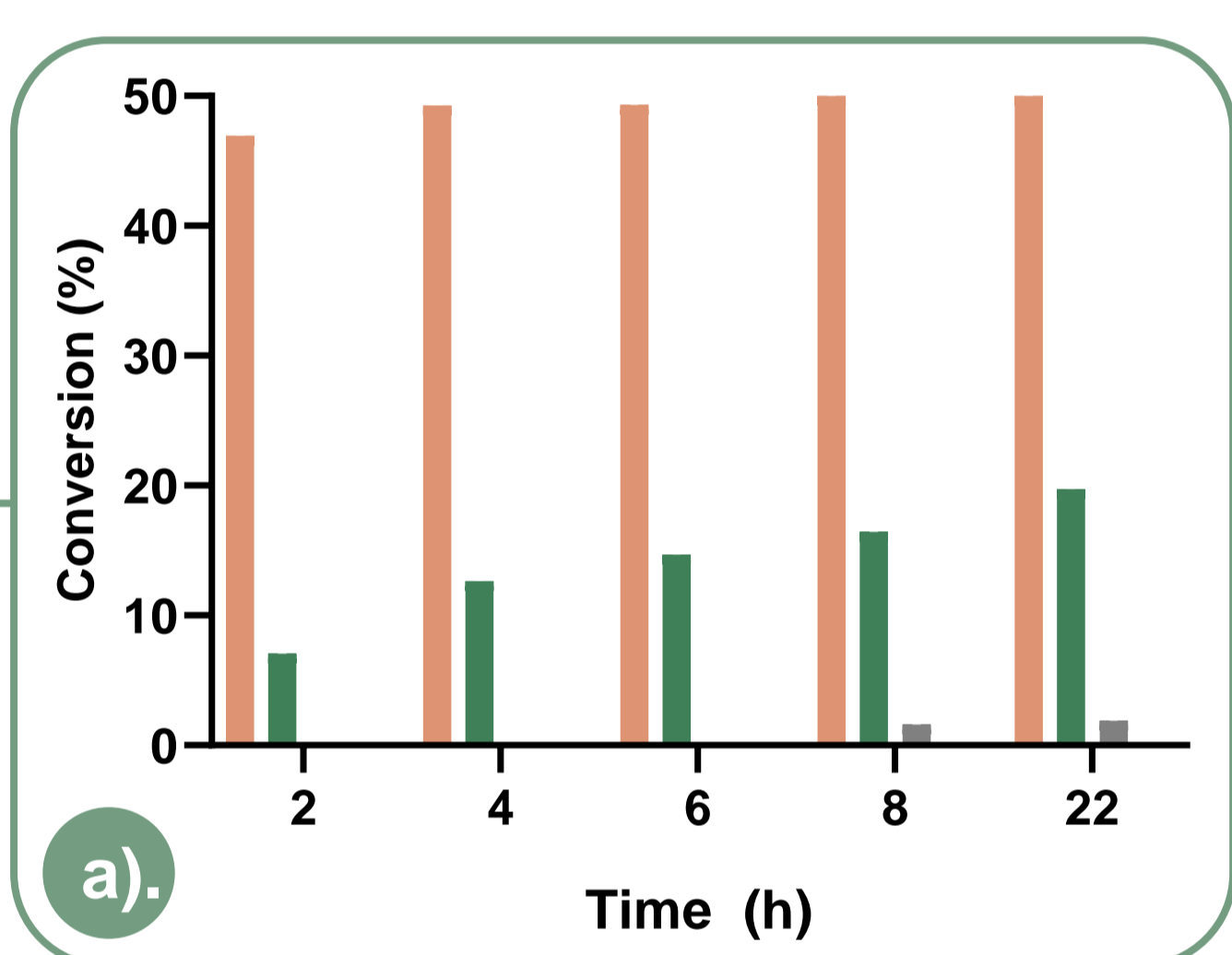
Olcsó anyagokból kiindulva kidolgoztunk egy optimalizált egyedényes, kétféle lépésű biokatalitikus kaszkádot (1. Ábra), amely két különböző, az ω -TA és a humán karboanhidráz (hCAII) által katalizált folyamatokat egyesíti. Így a két értékes amin (enantiotiszta 1-fenil-etil-aminok és *p*- vagy *m*-hidroxibenzil-aminok) preparatív léptékű szintézise mellett enantiomertiszta (*S*)-1-fenil-etanolokat is előállítottunk az *in situ* keletkezett acetofenonok hCAII által katalizált redukciója során.

Kísérleti rész

A kisléptékű kísérletek során modellszubsztrátként 1-fenil-etil-amin, kosubsztrátként pedig 4-hidroxibenzaldehydet és 3-hidroxibenzaldehydet használtunk.

Minden transzaminálási reakciót HPLC segítségével követtünk nyomon, egy Daicel CROWNPAK® CR-I(+) királis oszlop használatával. Az acetofenon sztereoselektív redukcióját szintén HPLC módszerrel vizsgáltuk, kalibrációs görbék alapján.

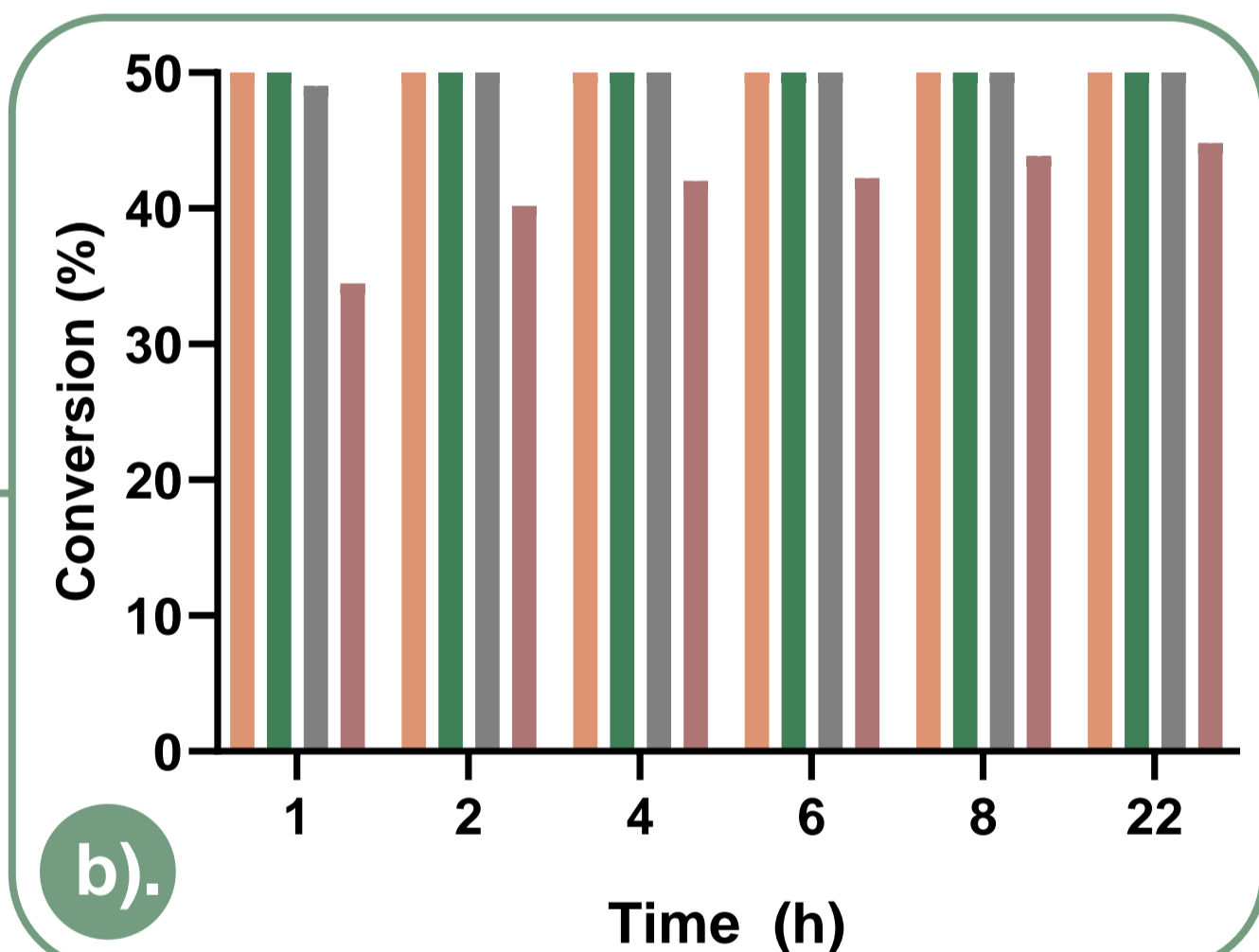
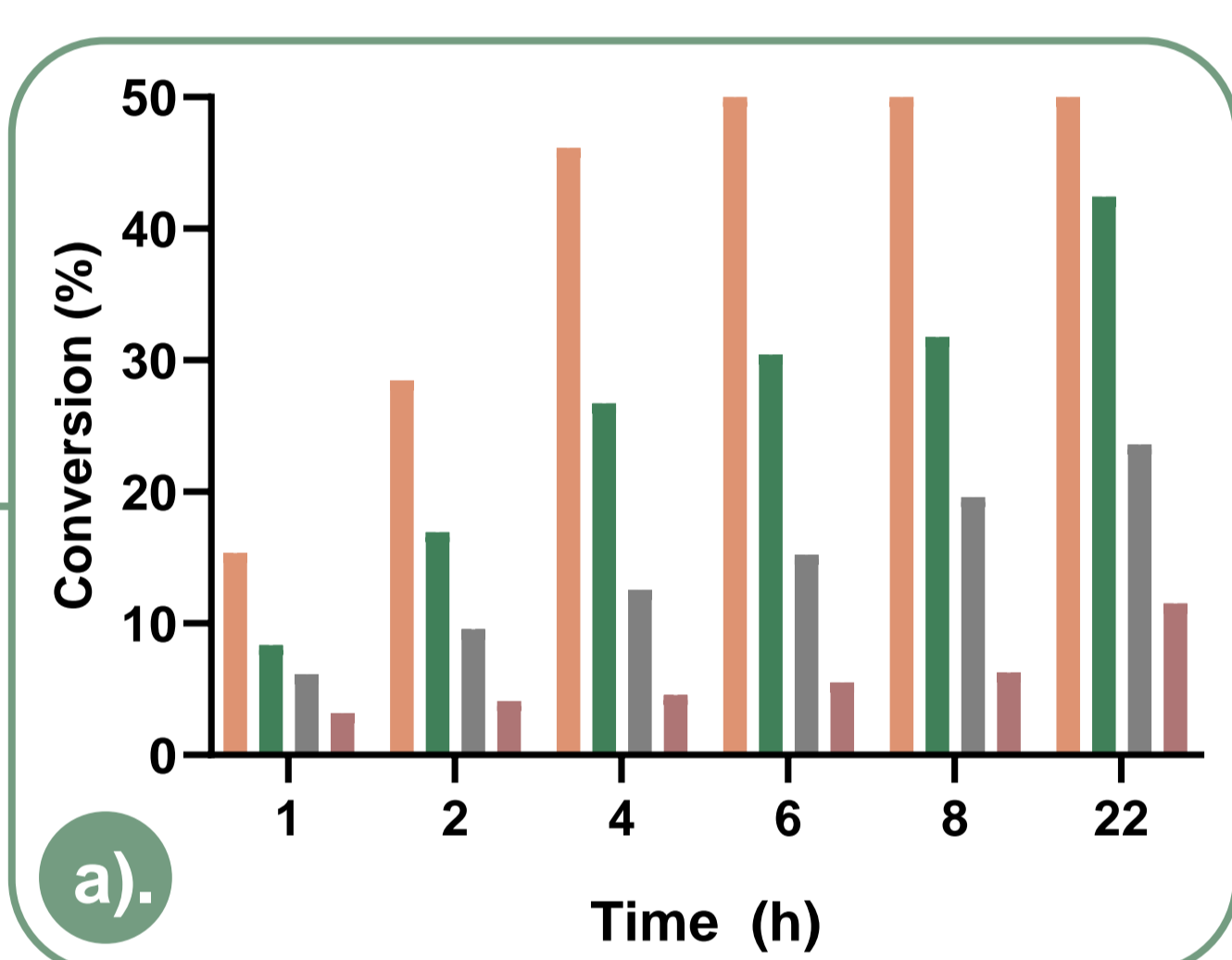
A szubsztrátkoncentráció hatása a kinetikus rezolválásban a). *m*-OH-benzaldehyd b). *p*-OH-benzaldehyd



10 mM 20 mM 30 mM 40 mM

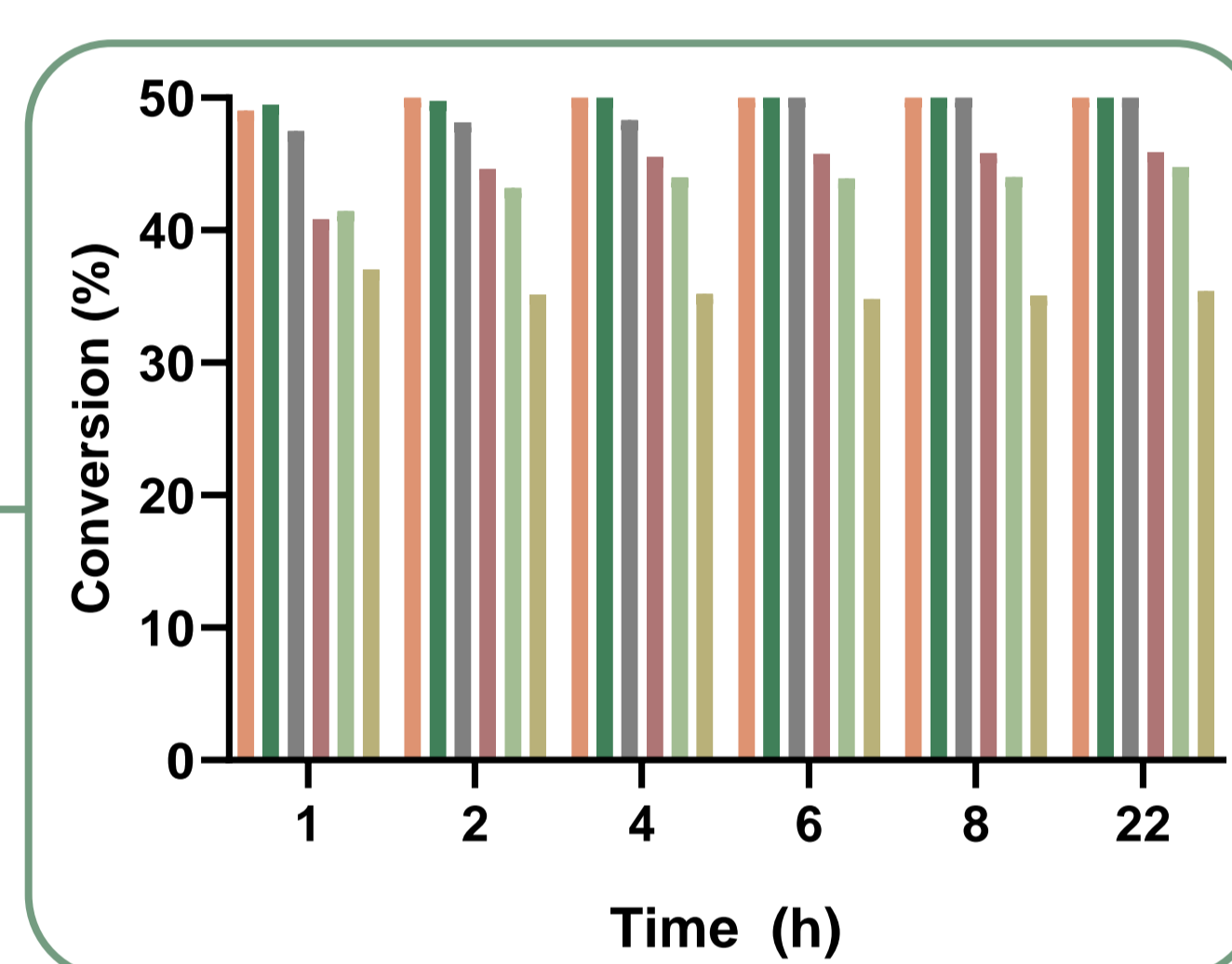
Reakciókörülmények: 1-fenil-etil-amin (PEA) - modell szubsztrát; a). 3-hidroxibenzaldehyd b). 4-hidroxibenzaldehyd – kosubsztrát; konstans mólarány 1:1; kofaktor (PLP): 0,1 mM; PpS-TA 100 µg/mL; HEPES pufferoldat (pH=7.0); 40 °C

A szubsztrátkoncentráció hatása a kinetikus rezolválásban a). (*R*)-szelektív TA b). (*S*)-szelektív TA



Reakciókörülmények: 1-fenil-etil-amin (PEA) - modell szubsztrát; 4-hidroxibenzaldehyd – kosubsztrát; konstans mólarány 1:1; kofaktor (PLP): 0,1 mM; a). *SrR*-TA b). *PpS*-TA liofilizált sejtpor: 50 mg/mL; HEPES pufferoldat (pH=7.0); 40 °C

Különböző királis aminok kinetikus rezolválása 4-OH-benzaldehyd aminoakceptoroként való alkalmazása esetén



1-phenylethylamine
1-(4-methylphenyl)ethanamine
1-(4-chlorophenyl)ethanamine
1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanamine
1-(4-bromophenyl)ethanamine
1-phenoxypropan-2-amine

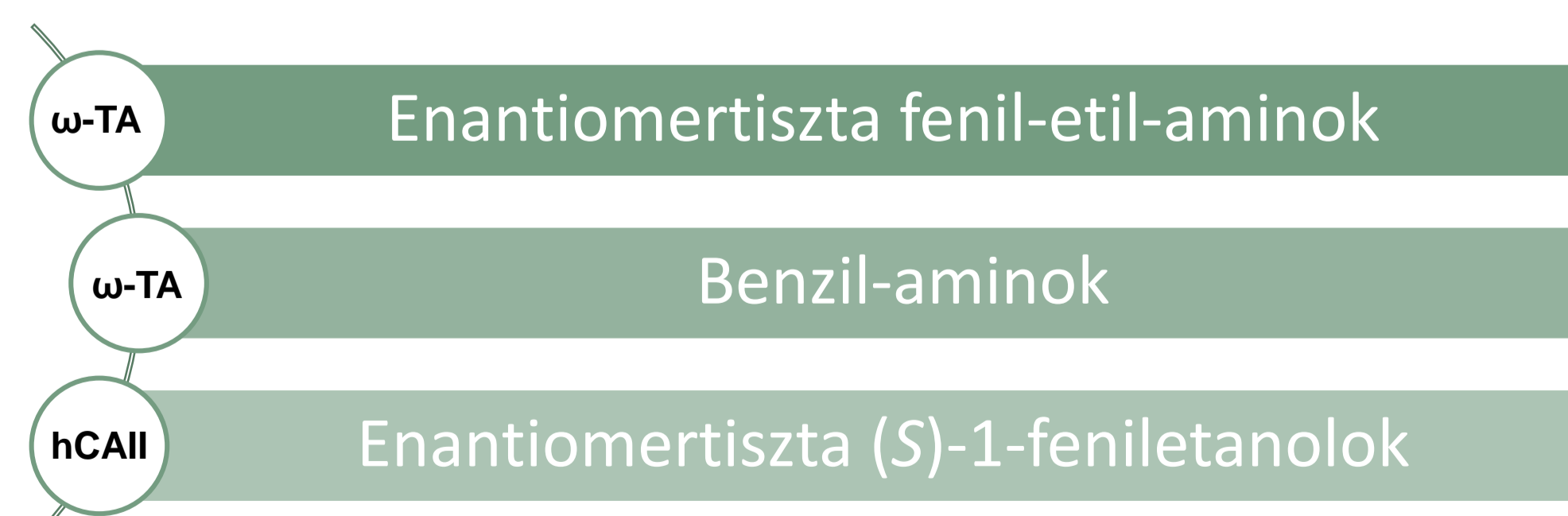
Reakciókörülmények: 30 mM szubsztrát; 30 mM 4-hidroxibenzaldehyd - kosubsztrát; kofaktor (PLP): 0,1 mM; PpS-TA liofilizált sejtpor: 50 mg/mL; HEPES pufferoldat (pH=7.0); 40 °C

Következtetések

Az optimalizált bienzimatikus kaszkád jelentősen javította a racém aminok ismert ω -TA által katalizált kinetikus rezolválásának hatékonyságát. A megfelelő aminoakceptorok kiválasztását az enantiomertiszta aminok racemátjainak a kinetikus rezolválása követte, amely során a megfelelő benzil-aminok keletkeztek. Továbbá az acetofenonokat, mint másodlagos rezolválási termékeket *in situ* enantiotiszta (*S*)-1-feniletanolokká alakítottuk humán karboanhidráz segítségével.

Eredmények

Annak érdekében, hogy a közönséges aminoakceptorokat másokkal helyettesítsük, amelyek értékes és könnyen izolálható, iparilag releváns aminokká alakíthatók, a 4- és 3-hidroxibenzaldehydet potenciális kosubsztrátként teszteltük az 1-fenil-etil-aminok ω -TA által katalizált kinetikus rezolválásában. A következő lépésben a képződött acetofenonok hCAII által katalizált sztereoselektív redukcióját végeztük el, ahol a megfelelő ketonokból enantiomertiszta (*S*)-1-feniletanolok képződnek.



Köszönetnyilvánítás

A jelen munka anyagi támogatásban részesült az "Entrepreneurship for innovation through doctoral and postdoctoral research project, POCU/380/6/13/123886 co-financed by the European Social Fund, through the Operational Program for Human Capital 2014-2020" projekt által. Köszönetünket szeretnénk kinyilvánítani az anyagi támogatásért a következő projektnek: "Romanian Ministry of Research, CCCDI-UEFISCDI, project number PN-III-P2-2.1-PED-2019-5031, within PNCDI III".

Bibliográfia

- [1] Cabri, W., *Catalysis Today*, 140 (2009), 2–10
[2] Sheldon, R.A., *Chemical Society Reviews*, 41 (2012), 1437–1451
[3] Kelly, S.A., Pohle, S., Wharry, S., Mix, S., Allen, C.C.R., Moody, T.S., Gilmore B.F., *Chemical Reviews*, 118, 1 (2018), 349–367