

**APVV**

Agentúra na podporu výskumu a vývoja

Mýtna 23, P.O.BOX 346, 814 99 Bratislava

Formulár ZK

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **VMSP/P/0106-09****Synteza enantiomérne čistého chalkogránu**Zodpovedný riešiteľ **Ing. Pavel Čepec, CSc.**Príjemca **TAU-CHEM s.r.o, Bratislava**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. TAU-CHEM s.r.o, Bratislava
2. Chemický ústav SAV, Bratislava
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 3.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. E. Farkašová, S. Vičková, V. Mastihuba: Príprava enantiomérne čistého S-(+)-1-(2-furyl)-pentan-3-olu. Zborník abstraktov Interaktívnej konferencie mladých vedcov 2011, s. 72, ISBN 978-80-970712-0-2
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Uplatnenie výsledkov projektu

Prínosom projektu je zvládnutie prípravy prírodne identickej enantiomérskej zmesi (2S,5RS)-2-etyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonánu, t. j. chalkogránu, agregáčného feromónu lykožrúta lesklého (*Pityogenes chalcographus*), biokatalytickými prístupmi v kilogramovom množstve. Podarilo sa optimalizovať reakčné podmienky, čo umožňuje realizovať rentabilnú výrobu opticky čistého substrátu. Dôležitým prínosom je využitie získaných skúseností na enzyimovú prípravu chirálnych alkoholov, ktoré bude môcť TAU-CHEM, s.r.o. zaradiť medzi svoje produkty s vyššou pridanou hodnotou.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Cieľom riešenia projektu bola príprava prírodne identickej enantiomérskej zmesi (2S,5RS)-2-etyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonánu, t. j. chalkogránu, agregáčného feromónu lykožrúta lesklého (*Pityogenes chalcographus*) pomocou biokatalytických prístupov. Produkt sa využíva pre boj s podkôrnym hmyzom v kalamitných oblastiach pomocou feromónových lapačov.

Kľúčovou inováciou riešenou v tomto projekte bola modifikácia súčasnej chemickej syntézy racemického chalkogránu, spočívajúca v enzyimovej príprave enantiomérske čistého medziproduktu S-(+)-1-(2-furyl)-pentán-3-olu (S-(+)-I) z racemického 1-(2-furyl)-pentán-3-olu (rac.- I). Pre túto prípravu boli optimalizované podmienky lipázou katalyzovaných acylácií racemického I z hľadiska výberu enzýmu, acylačného činidla, reakčného prostredia, pomeru reaktantov, recyklácie enzýmu a boli vyvinuté analytické metódy pre riadenie reakcie a sledovanie enantiomérskej čistoty S-(+)-I aj výsledného chalkogránu. Ako optimálne sa ukázali acetylácie rac.- I vinyl acetátom (1:1) katalyzované lipázou B z *Candida antarctica* v MTBE. Boli tiež testované reakčné varianty, ako alkoholýza acetylovaného racemátu I (rac. II), resp. lipázové acetylácie racemického 1-(2-furyl)-1-pentén-3-olu (rac. III) a enantioselektívna redukcia rac. III pekárskymi kvasnicami, tieto sa však ukázali byť neefektívne.

Na základe týchto poznatkov sa z racemického alkoholu (rac.-I) pomocou enzymatickej acetylácie a následnej chromatografickej separácie získal čistý S+ alkohol. Hydrogenáciou sa z neho pripravila zmes prírodne identických (2S,5R)-2-etyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonánu a (2S,5S)-2-etyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonánu, ako aj derivátu tetrahydrofuranového alkoholu, ktorý možno od zmesi spiroketálov oddeliť chromatograficky a získať tak prírodne identický chalkográn vo vysokej čistote.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

The aim of the project was the preparation of an enantiomeric mixture of nature identical (2S,5RS)-2-ethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonane, means chalcogran, as aggregation glossy bark beetle pheromone (*Pityogenes chalcographus*) through biocatalytic approach. The product is used to combat the bark beetle calamity in areas with pheromone traps. A key innovation of solutions to this project were modifications of existing chemical synthesis of racemic chalcogran, consisting of the enzymatic preparation of enantiomerically pure intermediate S-(+) -1 - (2-furyl)-pentan-3-ol (S-(+)-I) from racemic 1 - (2-furyl)-pentan-3-ol (rac. - I.).

For the preparation conditions were optimized lipase-catalyzed acylations of racemic I. , in terms of choice of the enzyme, acylating agent, the reaction medium, the ratio of reactants, and enzyme recycling and analytical methods have been developed for managing and monitoring the reaction enantiomeric purity of S-(+)-I and the resulting chalcogran.

As showed, the optimal were acetylation of rac.- I. vinyl acetate (1:1) catalyzed by lipase B from *Candida antarctica* in MTBE

Reaction variants were also tested for response options, such as acetylated racemic

alcoholysis I (rac. II), resp. lipase acetylation of racemic 1 - (2-furyl)-1-penten-3-ol (rac. III) and enantioselective reduction of rac. III bakery yeast, but they were proved as ineffective. Based on these findings from the racemic alcohol (rac.-I) by enzymatic acetylation and subsequent chromatographic separation was obtained pure S+ alcohol.

By hydrogenation of the mixture of nature-identical (2S, 5R)-2-ethyl-1,6-dioxaspiro [4.4] nonane and (2S, 5S)-2-ethyl-1,6-dioxaspiro [4.4] nonane was prepared, as well as derivative tetrahydrofurane alcohol, which can be separated from the mixture of spiroketals by chromatography selection and get the identical nature chalcograne in high purity.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

Ing. Pavel Čepec, CSc.

V Bratislave 28.10.2011

Štatutárny zástupca príjemcu

Ing. Vladimír Žvak, CSc.

V Bratislave 28.10.2011

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu