



УДК 577.152.311*3 135

© 1991 г.

И. Г. Вейнберга, Я. Ф. Фрейманис, Х. А. Кажока

СРАВНЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ГИДРОЛИЗА
И СИНТЕЗА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОГО
(4*R*)-2-МЕТОКСИКАРБОНИЛМЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ-2-
ЦИКЛОПЕНТЕН-1-ОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИПАЗЫ
PENICILLIUM SOLITUM

Институт органического синтеза Латвийской Академии наук, Рига

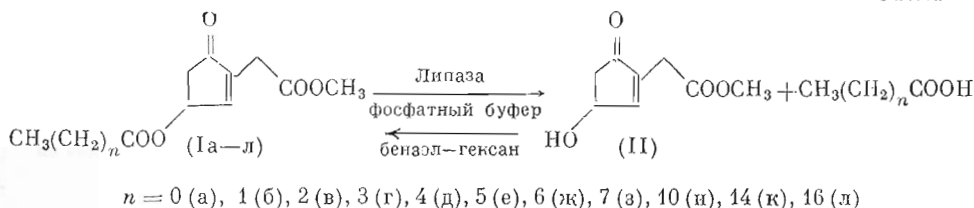
Исследован ферментативный гидролиз сложных эфиров (4*R*, *S*)-2-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-2-циклопентен-1-она и их ферментативный синтез прямой этерификацией или переэтерификацией в органических растворителях с малым содержанием воды с использованием липазы *Penicillium solitum*. Структура кислотного остатка сложных эфиров или использованных при их синтезе карбоновых кислот с числом углеродных атомов C₂—C₁₈ влияет на энантиоселективность реакции гидролиза или синтеза. Энантиоселективность синтеза при использовании винилацетата в 2 раза выше энантиоселективности реакции гидролиза соответствующего ацетилпроизводного. Как при гидролизе, так и при синтезе быстрее реагирует *R*-энантиомер, что дает возможность повысить оптическую чистоту (4*R*)-2-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-2-циклопентен-1-она, чередуя реакции ферментативного синтеза и гидролиза.

Гидролитические ферменты, в особенности липазы (КФ 3.1.1.3), широко применяются в органическом синтезе для получения оптически активных соединений. Использование именно липаз обусловлено их широкой субстратной специфичностью, а также тем, что они действуют на поверхности «масло — вода», что обеспечивает проведение реакции с продуктами органического синтеза, нерастворимыми в воде. Кроме того, активность липаз сохраняется и в органических растворителях, что позволяет использовать их не только при гидролизе сложных эфиров, но и при их синтезе прямой этерификацией или переэтерификацией [1—4].

Ранее нами было показано, что липаза *Penicillium solitum* с частичной энантиоселективностью катализирует гидролиз 4-ацетатной связи в (4*R*, *S*)-2-метоксикарбонилметил-4-ацетилокси-2-циклопентен-1-оне (Ia) [5]. Гидролиз проводился в насыщенном водном растворе хлористого натрия в режиме рН-стагирования при 5,8—6,0. При этом преимущественно происходил гидролиз сложноэфирной связи *R*-энантиомера, однако энантиомерная чистота полученного (4*R*)-гидроксисоединения (II) составляет лишь 16%.

Цель данной работы — поиск условий оптимизации синтеза оптически активного (4*R*)-2-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-2-циклопентен-1-она (II), важного промежуточного продукта при синтезе простагландинов [6], с использованием реакций гидролиза и синтеза производных (II), катализируемых липазой гриба *P. solitum* [7].

В некоторых случаях изменение структуры кислотного или спиртового остатка гидролизуемой или синтезируемой сложноэфирной связи существенно влияет на энантиомерную чистоту получаемых продуктов [8, 9]. Поэтому было исследовано влияние структуры кислотного остатка сложного эфира на энантиоселективность гидролиза 4-ацетилциклопентенонов согласно схеме 1:



Соединение (Ia) получено по методу [10]. Аналогично, ацилированием рацемического (4*R*, *S*)-гидроксициклопентенона хлорангидридами соответствующих карбоновых кислот в присутствии пиридина синтезированы субстраты (Iб—л) (табл. 1). Структура полученных соединений подтверждена данными их масс-спектров и спектров ПМР.

Ферментативный гидролиз полученных субстратов проводили в буферном растворе $\text{KH}_2\text{PO}_4 - \text{Na}_2\text{HPO}_4$ с рН 6,2—6,4, глубину гидролиза определяли титрованием. Следует отметить, что гидролиз соединений (Ia)—(Il) в трис-буфере не происходит. Липолитическая активность в трис-буфере проявляется с прибавлением ионов Na^+ (0,1 М раствор NaCl), что объясняется подавлением ингибирования фермента, которое вызывается зарядами на границе раздела фаз [11]. По достижении 50% глубины гидролиза липазу инактивировали добавлением изопропилового спирта, смесь упаривали досуха, остаток хроматографировали на силикагеле. По углу вращения полученного (4*R*)-гидроксисоединения (II) рассчитывали его энантиомерную чистоту, сравнивая с соответствующей величиной для энантиомерно чистого продукта, полученного независимо [12]. Результаты гидролиза показаны в табл. 2.

Для растворения лаурата (Iи), пальмитата (Iк) и стеарата (4*R,S*)-гидроксициклопентенона (Il) в инкубационные смеси добавляли гексан. Прибавление органического растворителя может повлиять на энантиоселективность гидролиза вследствие конформационных изменений молекулы фермента [13]. Для проверки влияния гексана на энантиоселективность реакции был проведен гидролиз соединения (Iб) в присутствии гексана. Как оказалось (табл. 3), прибавление гексана значительно увеличивает время гидролиза, но изменение энантиоселективности реакции невелико.

Результаты гидролиза (4*R,S*)-ацетилоксициклопентенона (Ia) (табл. 2) даны для реакции в водном растворе, насыщенном хлористым натрием [5].

Таблица 1

Характеристики 4-ацилпроизводных (4*R,S*)-2-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-2-циклопентен-1-она (ацил = $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ -)

Соединение	<i>n</i>	Выход, %	ТСХ на силиуфоле, R_f^*
(Ia)**	0	—	0,31
(Iб)	1	78	0,34
(Iв)	2	76	0,38
(Iг)	3	72	0,43
(Iд)	4	75	0,49
(Iе)	5	72	0,52
(Iж)	6	74	0,57
(Iз)	7	71	0,58
(Iи)	10	81	0,63
(Iк)	14	79	0,66
(Il)	16	80	0,68

* В системе гексан — этилацетат (3 : 1).

** По данным работы [10].

Таблица 2

Результаты 50% гидролиза субстратов (Ia) — (Il) липазой *P. solitum*

Субстрат	Время реакции, мин	Выход продукта (II), %	$[\alpha]_D^{20}$ (с 1, CH_2OH), град	Энантиомерная чистота, %	Энантиомерное соотношение (E)*
(Ia)*	42	43	+5,3	16,0	1,60
(Iб)	180	34	+4,5	13,4	1,48
(Iв)	11	30	+7,4	23,5	2,00
(Iг)	23	33	+8,5	25,4	2,21
(Iд)	28	34	+8,3	24,9	2,08
(Iе)	50	31	+6,6	19,8	1,78
(Iж)	80	31	+2,4	7,3	1,23
(Iз)	60	36	+9,5	28,6	2,30
(Iи)**	175	31	+10,8	32,5	2,56
(Iк)**	165	34	+5,2	15,6	1,57
(Il)**	24 ч***	24	0	—	—

* Гидролиз проведен в насыщенном NaCl водном растворе [5].

** Добавлен гексан до 20%.

*** Глубина гидролиза 38%.

Синтез 4-ацилоксициклопентенонов (Ia) — (Il) с использованием липазы *P. solitum*

Таблица 3

Влияние условий реакции на гидролиз 4-пропионилоксициклопентенона (Iб), катализуемый липазой *P. solitum*

Условия	Время 50% превращения, мин	E
Буфер 0,5 М KH_2PO_4 — Na_2HPO_4 , pH 6,2—6,4	180	1,49
Буфер 0,5 М KH_2PO_4 — Na_2HPO_4 , pH 6,2—6,4, 20% гексан	275	1,19
1,0 М раствор NaCl , pH-ста- тирование 6,2—6,4	64	1,30
Насыщенный NaCl водный раствор, pH-стамирование 6,2—6,4	45	1,22

Продукт	Степень конверсии, %	$[\alpha]_D^{20}$ (с 1; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), град	Энантио- мерная чистота, %
(Ia)	не	Синтез	не происходит
(Iб)	38	+4,8	6,4
(Iв)	51	0	—
(Iг)	44	+0,4 *	0,6
(Iд)	48	+0,3 *	0,5
(Iе)	42	+1,4 *	1,9
(Iж)	14	+14,9	26,0
(Iз)	8	+17,5	25,6
(Iи)	5	+19,2	29,0
(Ik)	2	+12,0	19,3
(Il)	не	Синтез	не происходит

* с 5.

При проведении гидролиза субстрата (Ia) в фосфатном буфере можно достичь только 20% глубины гидролиза, так как липаза *P. solitum* действует только на водонерастворимые субстраты [7]. Поэтому было целесообразно проверить, как влияет на энантиоселективность гидролиза присутствие хлористого натрия в инкубационных средах. Используя в качестве субстрата пропионат 4-гидроксициклопентенона (Iб), мы установили, что энантиоселективность гидролиза при увеличении количества хлористого натрия в среде несколько снижается (табл. 3).

Значения энантиомерной чистоты (э.ч.) получаемого 4-гидрокси-соединения (II) в условиях глубины гидролиза 50% использованы для расчета энантиомерного соотношения *E* (табл. 2) — показателя, характеризующего энантиоселективность использованной ферментативной системы и иллюстрирующего соотношение скоростей гидролиза каждого отдельного энантиомера в процессе их разделения [14]. Энантиоселективность гидролиза 4-ацилоксисвязи в субстратах (Ia) — (Il) существенно зависит от структуры кислотного остатка сложного эфира (табл. 2). Например, энантиоселективность гидролиза лаурата 4-гидроксициклопентенона (Iи) в 2 раза выше, чем каприлата (Iж), — *E* = 2,56 и 1,23 соответственно. Однако корреляции между энантиоселективностью и скоростью гидролиза или числом углеродных атомов остатка карбоновой кислоты не наблюдается. Для всех субстратов быстрее происходит гидролиз *R*-энантиомера. Исключение составляет лишь гидролиз стеарата 4-гидроксициклопентенона (Il), при котором вследствие установления равновесия реакции при 38% глубине гидролиза энантиомерная чистота получаемых продуктов нулевая, что соответствует теории биохимического кинетического разделения энантиомеров в обратимых реакциях, выдвинутой в работе [15].

Реакцию, обратную гидролизу (схема 1) — синтез оптически активных сложных эфиров 4-ацилоксициклопентенонов (Ia) — (Il) из соединения (II) и соответствующей жирной кислоты — проводили в среде бензол — гексан (13 : 5). Соотношение органическая фаза — вода до начала реакции было 500 : 1. Препарат липазы *P. solitum* вносили в виде порошка и реакционную смесь выдерживали 4 сут при 20—23° С. За ходом реакции следили путем отбора проб, в которых методом ВЭЖХ определяли количество образовавшегося 4-ацилоксициклопентенона (Ia) — (Il). Затем ферментный препарат отфильтровывали, фильтрат упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле. Результаты синтеза эфиров (Ia) — (Il) показаны в табл. 4.

Энантиомерная чистота синтезированных 4-ацилоксициклопентенонов (Ia) — (Il) определена сравнением с оптически активными образцами,

Синтез бутирата 4-гидроксициклопентенона (Iв) переэтерификацией
с использованием липазы *P. solitum*

Ацилирующий агент	Степень конверсии, %	Энантиомерная чистота, %	Константа равновесия (K)	E
Метиловый эфир масляной кислоты	26,3	22,7	2,04	3,2
Трибутирин	19,4	7,5	0,53	1,3

полученными химическим ацилированием 4-гидроксициклопентенона (II), с известной энантиомерной чистотой [12].

Ферментативный синтез 4-ацилоксициклопентенонов (Iб)—(Iк) по сравнению с их гидролизом происходит значительно медленнее, но и при синтезе быстрее реагирует *R*-энантиомер (табл. 4).

По скоростям синтеза сложных эфиров циклопентенона, катализируемого липазой *P. solitum*, использованные карбоновые кислоты (за исключением уксусной и стеариновой кислот, с которыми синтез не происходит) можно условно разделить на две группы: «быстро реагирующие» и «медленно реагирующие» с числом углеродных атомов C_3-C_7 и C_8-C_{16} соответственно. Энантиомерная чистота получаемых продуктов даже при малых степенях конверсии незначительна (табл. 4).

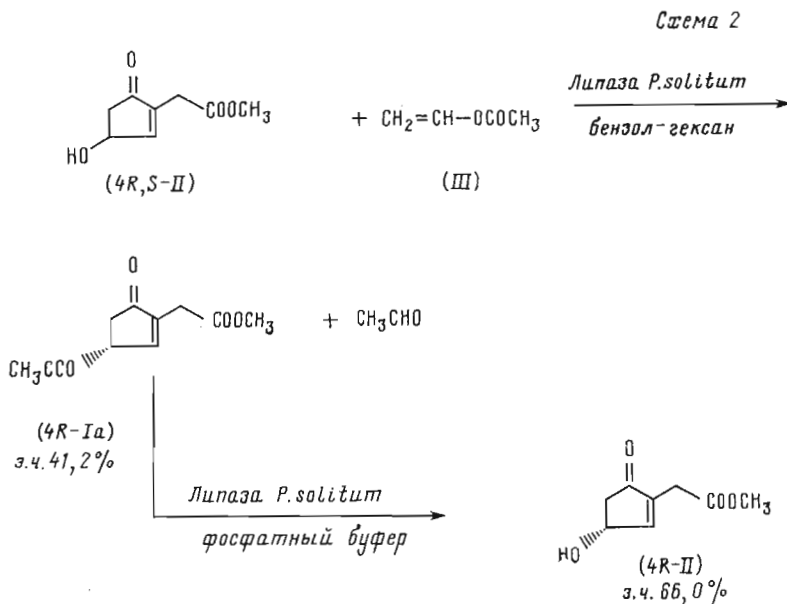
Наряду с прямым синтезом сложных эфиров 4-гидроксициклопентенона нами проведен и их синтез с использованием реакции ферментативной переэтерификации [1]. В качестве ацилирующих агентов были исследованы метиловый эфир масляной кислоты и трибутирин. Установлено, что энантиоселективность синтеза бутирата 4-гидроксициклопентенона (Iв) выше при использовании метилового эфира масляной кислоты (табл. 5).

В ферментативных процессах кинетического разделения энантиомеров, когда две конкурирующие реакции обратимы, энантиомерная чистота продуктов зависит не только от показателя *E*, характеризующего использованную ферментативную систему, и степени конверсии субстрата, но и от константы равновесия реакции (*K*). Небольшое ее увеличение существенно снижает энантиомерную чистоту продуктов даже при высоких значениях *E* [14, 15]. Согласно работе [15], в которой даны теоретические кривые зависимости энантиомерной чистоты продукта синтеза от степени конверсии субстрата при фиксированных значениях *E* и *K*, по величинам этих показателей, характеризующим переэтерификацию метилового эфира масляной кислоты 4-гидроксициклопентеноном (табл. 5), оптимальный и химический и оптический выход достигается при низких степенях конверсии (~15%).

Поэтому для препаративного ферментативного синтеза сложных эфиров 4-гидроксициклопентенонов гораздо целесообразнее использовать метод, предложенный ранее для энантиоселективного ацетилирования мезо-1,3-диолов. Сущность метода состоит в том, что в качестве ацетилирующего агента используют не карбоновые кислоты или их сложные эфиры, в реакциях с которыми в качестве продукта образуются вода или спирты и, следовательно, синтез становится обратимым, а еноловые эфиры соответствующих карбоновых кислот. Образующиеся в ходе реакции переэтерификации енолы изомеризуются в соответствующие альдегиды или кетоны, не способные уже вступить в обратную реакцию. Таким образом, реакция становится необратимой и оптическая чистота продуктов зависит только от использованной ферментативной системы (*E*) и степени конверсии (с.к.) [16].

Нами проведен ферментативный синтез ацетата 4-гидроксициклопентенона (Iа) с использованием в качестве ацилирующего агента винилацетата (III) (схема 2). Синтез прерывают при степени конверсии 40% и после выделения получают (4*R*)-ацетилоксициклопентенон (4*R*-Iа) с энантиомерной чистотой 41,2%. Для описываемого процесса *E* равно 3,1. Сравнивая энантиоселективность ферментативного гидролиза 4-ацетил-

окислсвязи ($E = 1,6$, табл. 2) с этой величиной, можно заключить, что ферментативный синтез с использованием липазы *P. solitum* происходит почти в 2 раза селективнее.



Тот факт, что *R*-энантиомер более реакционноспособен как при гидролизе, так и при синтезе, можно использовать для многократного повышения оптической чистоты гидроксисоединения. Так, полученный в ходе синтеза обогащенный *R*-формой 4-гидроксициклопентенон (*4R*-Ia) после выделения подвергают гидролизу с использованием той же липазы *P. solitum* (схема 2) и в присутствии 15% бензола. Гидролиз прекращают при глубине 50%. (*4R*)-Гидроксициклопентенон (*4R*-II) после такого «2-кратного разделения» имеет энантиомерную чистоту 66%.

Таким образом, несмотря на то что липаза *P. solitum* катализирует гидролиз и синтез 4-ацилоксисвязи в производных 2-циклопентен-1-она со сравнительно низкой энантиоселективностью, комбинируя обе реакции, можно получить 4-гидроксициклопентенон с приемлемой оптической чистотой.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Института органического синтеза Латвийской Академии наук И. В. Туровскому, М. П. Гаварсу за инструментальные анализы и А. Я. Лиешине — за наработку исходных веществ.

Экспериментальная часть

В работе использовали препарат липазы *Penicillium solitum* отечественного производства с активностью 2100 ед./мг препарата (определено по гидролизу оливкового масла). Удельная активность 2800 ед./мг белка. Карбоксилэстеразная активность в препарате отсутствует (определено по гидролизу этилового эфира масляной кислоты согласно методике [17]).

Содержание воды в органической среде определяли по методу Фишера [18]. Исходные субстраты — (*4R, S*)-2-метоксикарбонилметил-4-ацетилокси-2-циклопентен-1-он (Ia) и (*4R, S*)-2-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-2-циклопентен-1-он (II) — получали по методикам [10] и [12] соответственно.

Для хроматографических исследований использовали жидкостный хроматограф (Du Pont, Model 8800), снабженный рефрактометрическим детектором Du Pont (колонка 4,6 × 250 мм, сорбент Zorbex-Sil, 6 мкм). Подвижной фазой служил раствор диоксан — гексан, 1 : 2,3.

Оптическое вращение определяли на автоматическом поляриметре Autopol-II (Rudolph Research USA) при 20° С.

Разделение продуктов осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле L 40/100 (ЧСФР) в системах этилацетат — гексан, 1 : 1 (А), диэтиловый эфир — гексан — уксусная кислота, 1 : 2,8 : 0,2 (Б). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV. Проявление хроматограмм осуществляли 1% водным раствором марганцовокислого калия.

При выделении продуктов реакции отгонку растворителей проводили на ротационном испарителе при температуре водяной бани не выше 50° С.

(4*R*, *S*)-2-Метоксикарбонилметил-4-ацилокси-2-циклопентен-1-он (Iб) — (Iл). Раствор 2,9 г (17 ммоль) (4*R*, *S*)-2-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-2-циклопентен-1-она (II) в 25 мл сухого бензола охлаждали при перемешивании до 5° С, добавляли 2,4 мл (30 ммоль) пиридина, а затем раствор хлорангидрида соответствующей карбоновой кислоты (30 ммоль) в 10 мл бензола. Температура реакционной смеси постепенно повышалась до 20° С. Перемешивание продолжали 1 ч, промывали водой (2 × 25 мл) и насыщенным раствором NaCl (25 мл), упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента для соединений (Iб) — (Iж) систему А, а для соединений (Iз) — (Iл) систему Б.

Типовая методика ферментативного гидролиза. В термостатируемой ячейке при 38—40° С к 10 мл 0,5 М КН₂Р₄ — Na₂НР₄-буфера (рН 6,2—6,4) при перемешивании добавляли 1,2 ммоль соответствующего соединения (Iб) — (Iл) (для субстратов (Iи) — (Iл) состав среды — 8 мл фосфатного буфера и 2 мл гексана), затем прибавляли 0,1 г препарата липазы *P. solitum* и проводили гидролиз, отбирая через определенные промежутки времени из реакционной среды пробы в количестве 0,5 мл. Для инактивации липазы к пробе добавляли 4,5 мл этанола. Количество образовавшейся карбоновой кислоты определяли титрованием 0,025 н. раствором NaOH в этиловом спирте согласно методике [19]. После достижения 50% глубины гидролиза к реакционной смеси добавляли изопропиловый спирт до концентрации 85% (по объему). Осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента для продуктов соединений (Iа) — (Iж) систему А, а соединений (Iз) — (Iл) систему Б. *R_f* соединения (II) 0,25 (система А), 0,15 (система Б).

Типовая методика ферментативного синтеза. В 18 мл смеси бензол — гексан (13 : 5) растворяли 0,4 г (2,4 ммоль) (4*R*, *S*)-2-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-2-циклопентен-1-она (II) и 5,5 ммоль ацилирующего агента (соответствующей карбоновой кислоты или сложного эфира), затем прибавляли 0,2 г препарата липазы *P. solitum*. Смесь выдерживали при 20° 4 сут. За ходом синтеза следили методом ВЭЖХ. Осадок отбрасывали, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента для соединений (Iа) — (Iж) систему А, а для соединений (Iз) — (Iл) систему Б.

Энантиомерное соотношение E определяли, используя экспериментальные данные: с. к. (степень конверсии), э. ч. (энантиомерная чистота продукта) и *K* (константа равновесия):

а) для необратимых реакций по формуле [14]

$$E = \frac{\ln[1 - \text{с.к.}(1 + \text{э.ч.})]}{\ln[1 - \text{с.к.}(1 - \text{э.ч.})]}$$

б) для обратимых реакций по формуле [15]

$$E = \frac{\ln[1 - (1 + K) \text{с.к.}(1 + \text{э.ч.})]}{\ln[1 - (1 + K) \text{с.к.}(1 - \text{э.ч.})]}$$

Константу равновесия (K) определяли, проводя синтез сложного эфира до положения равновесия по отношению к (4*R*)-энантиомеру. Из концентрации непрореагировавшего (4*R*)-гидроксициклопентенона и образовавшегося 4*R*-сложного эфира рассчитывали значение *K* согласно работе [15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cambou B., Klibanov A. M. // *Biotechnol. Bioeng.* 1984. V. 26. P. 1449—1459.
2. Goderis H. L., Ampe G., Feyten M. P., Fouwe B. L., Guffens W. M., Van Cauwenbergh S. M., Tobback P. P. // *Biotechnol. Bioeng.* 1987. V. 30. № 2. P. 258—266.
3. Langrand G., Baratti J., Vuono G., Triantaphylides Ch. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. № 1. P. 29—32.
4. Cambou B., Klibanov A. M. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1984. V. 106. P. 2687 — 2694.
5. Вейнберга И. Г., Фрейманис Я. Ф., Лоля Д. О., Бокалдере Р. И. // *Биоорганическая химия.* 1988. Т. 14. № 7. С. 952—958.
6. Szantay Cz., Novak L. *Recent Development in the Chemistry of Natural Carbon Compounds. Synthesis of Prostaglandins.* Budapest, 1978. V. 8.
7. Селезнева А. А., Казанина Г. А. // *Биотехнология.* 1986. № 6. С. 13—20.
8. Björkling F., Boutelje J., Gatenbeck S., Hult K., Norin T., Szmulik P. // *Tetrahedron.* 1985. V. 41. № 7. P. 1347—1352.
9. Inagaki T., Ueda M. // *Agric. Biol. Chem.* 1987. V. 51. № 5. P. 1345—1348.
10. Лоля Д. О., Гайлите В. А., Фрейманис Я. Ф., Лиупиньш А. Я., Туровский И. В., Лиупиньш Э. Э., Гаварс М. И. // *Журн. орган. химии.* 1985. Т. 21, № 10. С. 2091—2101.
11. Брокерхоф Х., Дженсен Р. *Липолитические ферменты.* Пер. с англ. М.: Мир, 1978. С. 40, 95.
12. Лоля Д. О., Фрейманис Я. Ф., Восекална И. А., Лиупиня А. Я. // *Журн. орган. химии.* 1988. Т. 24. № 7. С. 1422—1428.
13. Dahod S. K., Siuta-Mangano P. // *Biotechnol. Bioeng.* 1987. V. 30. P. 995—999.
14. Chen Ching-Shih, Fujimoto Y., Girdaukas G., Sih Ch. J. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1982. V. 104. № 25. P. 7294—7299.
15. Chen Ching-Shih, Wu Shih-Hsiugh, Girdaukas G., Sih Ch. J. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1987. V. 109. № 9. P. 2812—2817.
16. Wang Y.-F., Wong C.-H. // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. № 13. P. 3127—3129.
17. Stotz E. // *Meth. Enzymol.* 1955. V. 1. P. 657.
18. Государственная фармакопея СССР. Изд. XI. Вып. 1. М.: Медицина, 1987. С. 177—179.
19. Кеймс М. *Техника липидологии.* Пер. с англ. М.: Мир, 1975. С. 89.

Поступила в редакцию
11.III.1990

После доработки
20.XI.1990

I. VEINBERGA, J. FREIMANIS, H. KAZOKA

A COMPARISON OF ENZYMATIC HYDROLYSIS AND SYNTHESIS
OF OPTICALLY ACTIVE (4*R*)-2-METHOXYCARBONYLMETHYL-4-ALKYL-
OXY-2-CYCLOPENTENE-1-ONE USING THE *PENICILLIUM SOLITUM*
LIPASE

Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences, Riga

Enzymatic hydrolysis of (4*R,S*)-2-methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-2-cyclopentene-1-one esters and their enzymatic synthesis via direct esterification or transesterification in organic solvents in the presence of small amounts of water using lipase from *Penicillium solitum* was studied.

The structure of the esters acyl moiety (or) of carboxylic acids used for their synthesis and containing 2 to 18 carbon atoms affects the enantioselectivity of both hydrolysis and synthesis. Using vinyl acetate, the enantioselectivity of synthesis is twice as high as that of hydrolysis of the corresponding acetyl derivative. In both cases, the *R*-enantiomer reacts faster. This enables one to raise the optical purity of (4*R*)-2-methoxycarbonylmethyl-4-cyclopentene-1-one by alternating the reactions of enzymatic synthesis and hydrolysis.