

**ENANCJOSELEKTYWNA ENZYMATYCZNA  
DESYMETRYZACJA KATALIZOWANA  
OKSYDOREDUKTAZAMI.  
REAKCJE UTLENIANIA. CZĘŚĆ I**

**ENANTIOSELECTIVE ENZYMATIC  
DESYMMETRIZATION CATALYZED  
BY OXIDOREDUCTASES.  
OXIDATION REACTIONS. PART I**

**Aleksandra Karczmarska-Wódzka<sup>\*1</sup>,  
Renata Kołodziejska<sup>\*1</sup>, Agnieszka Tafelska-Kaczmarek<sup>2</sup>,  
Renata Studzińska<sup>3</sup>, Marcin Wróblewski<sup>1</sup>,  
Beata Augustyńska<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Katedra i Zakład Biochemii, Collegium Medicum Uniwersytet Mikołaja Kopernika,  
ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz*

<sup>2</sup> *Katedra Chemii Organicznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika,  
ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń*

<sup>3</sup> *Katedra i Zakład Chemii Organicznej,  
Collegium Medicum Uniwersytet Mikołaja Kopernika  
ul. dr. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz*

*\*e-mail: akar@cm.umk.pl*

*\*e-mail: Renatakol@poczta.fm*

---

Abstract

Wprowadzenie

1. Enzymatyczny rozdział kinetyczny
2. Biokatalityczny rozdział kinetyczny alkoholi drugorzędowych
3. Enzymatyczna reakcja desymetryzacji w obecności dehydrogenazy jako katalizatora
4. Monooksygenazy w reakcjach utleniania
5. Monooksygenazy Baeyer-Villigera

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

---



**Dr Aleksandra Karczmarzka-Wódzka**, pracownik Katedry i Zakładu Biochemii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki obejmują badania nad enancjoselektywną redukcją analogów nukleozydowych.



**Dr Renata Kołodziejzka**, pracownik Katedry i Zakładu Biochemii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad regio- i stereoselektywnymi właściwościami biokatalizatorów oraz modyfikacją analogów nukleozydów pirymidynowych.



**Dr Agnieszka Tafelska-Kaczmarek**, pracownik Katedry Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki obejmują badania nad asymetryczną syntezą fluoropochodnych związków biologicznie czynnych.



**Dr Renata Studzińska**, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Organicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad syntezą układów heterocyklicznych m.in. zmodyfikowanych analogów nukleozydów pirymidynowych o potencjalnej aktywności biologicznej.



**Dr Marcin Wróblewski**, pracownik Katedry i Zakładu Biochemii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autora obejmują syntezę organiczną z wykorzystaniem enzymów jak również syntezę zmodyfikowanych nukleozydów pirymidynowych.



**Dr hab. n. med. Beata Augustyńska**, kierownik Katedry i Zakładu Biochemii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki obejmują ocenę stanu oksydacyjnego z zastosowaniem enzymatycznych i nieenzymatycznych wykładników.

## ABSTRACT

The main advantage of biotransformation involving enzymes, compared to chemical processes, is a highly selective formation of products with precise configuration. Herein we describe enzymes participating in the oxidation processes, especially dehydrogenases and monooxygenases.

Dehydrogenases are not only able to catalyze the enantioselective reduction of prochiral ketones, but they can also desymmetrize *meso* and prochiral diols through the enantioselective oxidation. As a result of this processes, optically active hydroxyketones, hydroxycarboxylic acids, and their derivatives are obtained.

Cytochrome P450 monooxygenases (CYPs) constitute a family of heme-containing enzymes which exhibits a variety of catalytic activities. They catalyze different reactions, such as hydroxylation, epoxidation, oxidative deamination, or *N*- and (*S*)-oxidation. In the oxidation reaction with monooxygenases, the whole cells are commonly used as catalysts. The use of monooxygenases in the oxidation reaction of prochiral alkanes provides the optically active alcohols. It is very significant that these transformations are still difficult to carry out by chemical methods.

Baeyer-Villiger monooxygenases (BVMO EC 1.14.13.X) effectively catalyze the nucleophilic and electrophilic oxidation reactions of various functional groups. BVMO are highly regio- and stereoselective enzymes, and their catalytic potential is used in the synthesis of optically pure lactones and esters.

Keywords: dehydrogenase, monooxygenase, oxidation reaction

Słowa kluczowe: dehydrogenaza, monooksygenaza, reakcja utleniania

---

---

## WPROWADZENIE

Oksydoreduktazy, należą do enzymów wykorzystywanych w reakcjach redoks. W tej klasie enzymów możemy wyróżnić trzy podklasy. Do jednej z nich należą dehydrogenazy. Wśród nich wyróżnić możemy szeroko stosowane w reakcjach utlenienia pierwszo- i drugorzędowych alkoholi oraz w reakcjach redukcji związków karbonylowych dehydrogenazy alkoholowe (ADH) zwane również ketoreduktazami (KRED). Chociaż kataliza homogeniczna jest wciąż wysoce konkurencyjną katalityczną metodą do otrzymania chiralnych alkoholi, to wzrastająca liczba przykładów pokazuje, że dehydrogenazy alkoholowe mogą przewyższać alternatywne rozwiązania chemiczne.

Kolejną podklasą są oksygenazy, ich nazwa wiąże się z używaniem tlenu cząsteczkowego jako kosubstratu. Wykazano, że ta grupa enzymów, jest szczególnie przydatna w reakcjach hydroksylowania i epoksydowania, ponieważ katalizuje utlenianie wiązania C-H i C=C. Chociaż mechanizmy reakcji z zastosowaniem różnych monoooksygenaz różnią się znacznie w zależności od podtypów enzymu, jednak sposób aktywacji tlenu jest taki sam. Podczas gdy jeden z atomów tlenu O<sub>2</sub> jest przenoszony na substrat, drugi jest redukowany z wytworzeniem cząsteczki wody. Ten ostatni wymaga dwóch elektronów, które pochodzą od kofaktora, najczęściej jest to NADH lub NADPH, służąc jako donor (Schemat 1).

Oksydazy, to trzecia podklasa oksydoreduktaz, która jest odpowiedzialna za przenoszenie elektronów. Odgrywa ona najmniejszą rolę w biotransformacji nie-naturalnych związków organicznych, jednakże ich zastosowanie w ostatnim czasie ciągle rośnie.



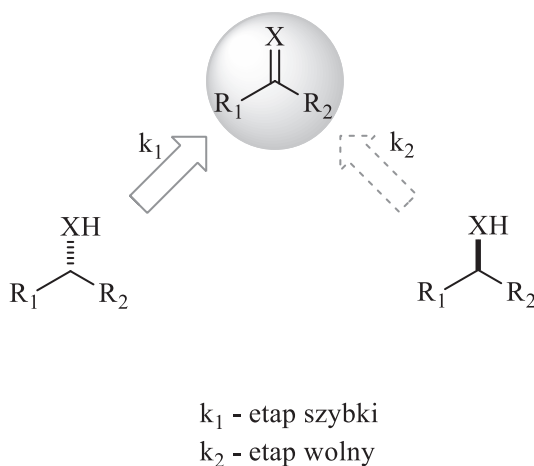
Schemat 1. Enzymatyczne reakcje utlenienia

Scheme 1. Enzymatic oxidation reactions

Enancjowzbogacone alkohole i aminy są ważnymi związkami stosowanymi w syntezie asymetrycznej, zarówno ze względu na ich występowanie w produktach naturalnych oraz w środkach farmaceutycznych, a także z uwagi na ich użyteczność jako produkty pośrednie. Jednakże istnieje stosunkowo niewiele metod ich otrzymywania, gdyż zazwyczaj uzyskuje się odpowiednie związki racemiczne. Generowanie enancjowzbogaconych alkoholi i amin z odpowiednich racematów przez enzymatyczne utlenianie, oksydacyjną deracemizację, może być efektywną i praktyczną drogą do otrzymania tych wartościowych związków. Ta deracemizacja może być uzyskana przez rozdział kinetyczny, w którym niepożądany enancjomer jest oddzielony od odpowiedniego produktu utleniania.

### 1. ENZYMATYCZNY ROZDZIAŁ KINETYCZNY

Utlenianie alkoholi do związków karbonylowych stanowi fundament współczesnej chemii organicznej. Utlenianie amin do imin jest reakcją mniej powszechną, ale dobrze znaną. Kluczem rozdziału kinetycznego jest różnica szybkości reakcji dwóch enancjomerów w stosunku do związku wyjściowego. Podczas reakcji utleniania asymetrycznych alkoholi i amin, jeden z enancjomerów ulega przekształceniu odpowiednio w keton lub iminę, pozostawiając tym samym drugi z enancjomerów nieprzereagowany (Schemat 2) [1].



Schemat 2. Enancjoselektywne utlenianie

Scheme 2. The enantioselective reaction

Stałe szybkości reakcji dwóch enancjomerów ( $k_1$  i  $k_2$ ) dyktują efektywność rozdziału kinetycznego ( $s = k_1/k_2$ ) [2]. Ten współczynnik selektywności może być wyznaczony doświadczalnie przez pomiar stopnia przereagowania ( $C$ ) i nadmiaru enancjomerycznego alkoholu ( $ee$ ):

$$s = \frac{k_1}{k_2} = \frac{\ln[(1 - ee)(1 - C)]}{\ln[(1 + ee)(1 - C)]}$$

W wielu przypadkach utleniający rozdział kinetyczny jest opłacalną i praktyczną metodą pomagającą w uzyskaniu wzbogaconych alkoholi i amin [3].

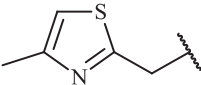
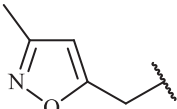
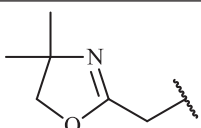
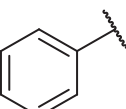
## 2. BIOKATALITYCZNY ROZDZIAŁ KINETYCZNY ALKOHOLI DRUGORZĘDOWYCH

Enancjomerycznie czyste alkohole drugorzędowe są powszechnie stosowane jako feromony, substancje zapachowe oraz wzmacniające smak, a także jako związki pośrednie i pomocniki chiralne w syntezie organicznej [4, 5]. Utlenianie za pomocą wyizolowanych enzymów lub zawierających je komórek mikroorganizmów prowadzi się w roztworach wodnych i zazwyczaj z użyciem nietoksycznych reagentów. Aspekt ten sprawia, że proces taki jest bardziej pożądanym z punktu widzenia ochrony środowiska.

W układach zawierających komórki *Bacillus stearothermophilus* oraz *Pseudomonas paucimobilis* zachodzi utlenianie alkoholi drugorzędowych z bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 3). Podczas kinetycznego rozdziału racemicznych alkoholi alkilowych, arylowych i heterocyklicznych przy udziale tych mikroorganizmów otrzymuje się odpowiednie (*R*)-alkohole [6–10].



R	Mikroorganizm	Czas (godz.)	Konw.	ee (%)
	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	144	49	95
	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	96	50	>99
	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	48	52	>99
	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	49	51	72
	<i>Pseudomonas paucimobilis</i>	40	42	100
	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	48	60	95
	<i>Pseudomonas paucimobilis</i>	48	45	74

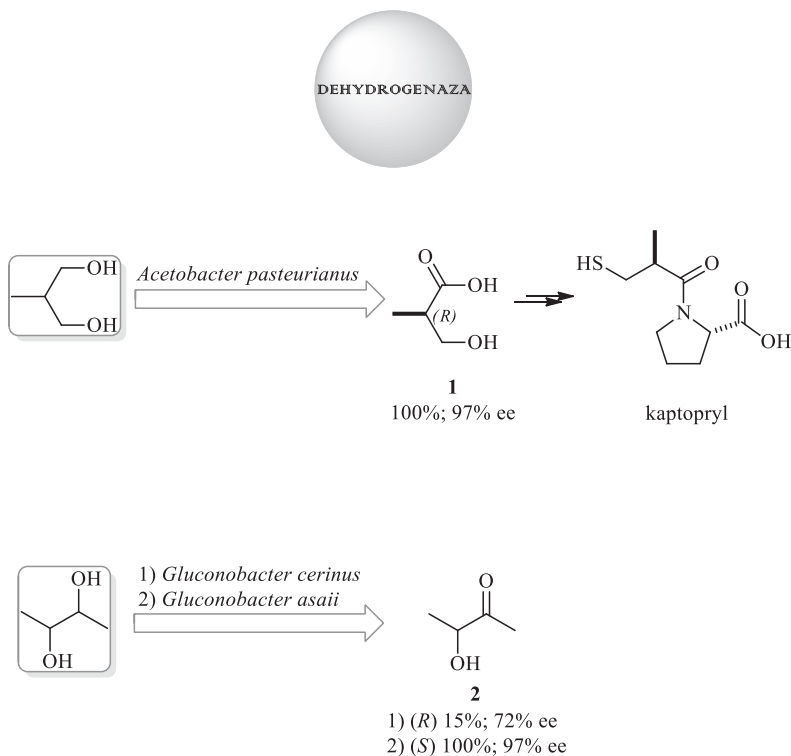
R	Mikroorganizm	Czas (godz.)	Konw.	ee (%)
	<i>Bacillus stearothermophilus</i> <i>Pseudomonas paucimobilis</i>	48 48	52 55	98 100
	<i>Bacillus stearothermophilus</i> <i>Pseudomonas paucimobilis</i>	48 48	10 44	16 90
	<i>Bacillus stearothermophilus</i> <i>Pseudomonas paucimobilis</i>	48 48	10 39	5 95
	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	6	53	85
$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CMe}_2$	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	3	52	98
$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	4	51	100
$(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{CH}$	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	20	51	99

Schemat 3. Utleniający rozdział kinetyczny z udziałem *Bacillus stearothermophilus* i *Pseudomonas paucimobilis*  
Scheme 3. Oxidative kinetic resolution with *Bacillus stearothermophilus* and *Pseudomonas paucimobilis*

### 3. ENZYMATYCZNA REAKCJA DESYMETRYZACJI PROCHIRALNYCH DIOLI

Dehydrogenazy, podczas reakcji enancjoselektywnego utleniania, katalizują nie tylko enancjoselektywne reakcje redukcji prochiralnych ketonów, ale również przeprowadzają desymetryzację *mezo*- i prochiralnych dioli. W wyniku tego procesu pozyskiwane są optycznie czynne hydroksyketony, kwasy karboksylowe i ich pochodne. Na przykład, czysty optycznie kwas (*R*)-3-hydrokso-2-metylopropionowy (**1**) otrzymano w asymetrycznej reakcji utleniania prochiralnego 2-metylo-1,3-propanodiolu w obecności jednego ze szczepu bakterii kwasu octowego *Acetobacter pasteurianus* DSM 8937 (Schemat 4). Otrzymany kwas, jest kluczowym związkiem pośrednim w syntezie kaptoprylu, leku z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, który jest stosowany w nadciśnieniu tętniczym, zastoinowej niewydolności krążenia, a także po zawale mięśnia sercowego [11].

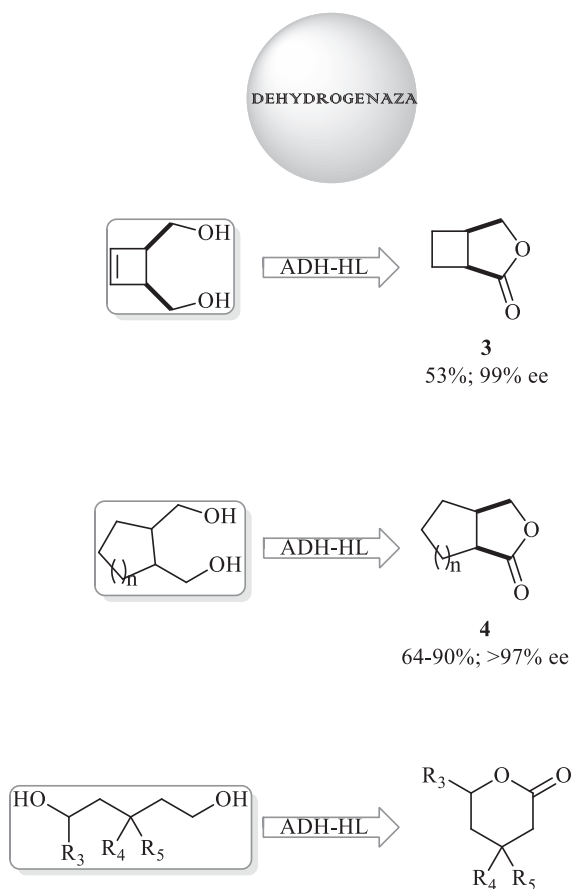
Hydroksyketon (**2**) uzyskano w reakcji biotransformacji *mezo*-2,3-butanodiolu (Schemat 4). Zastosowanie enzymów bakterii kwasu octowego należące do rodzaju *Acetobacter* oraz *Gluconobacter* umożliwia otrzymanie obu enancjomerów. W reakcji z *G. cerinus* DSM 9534 uzyskano produkt o konfiguracji *R*, natomiast użycie *G. asaii* MIM 1000/9 prowadzi do (*S*)-hydroksyketonu [12].



Schemat 4. Reakcja utleniania w obecności dehydrogenazy pochodzącej z różnych drobnoustrojów  
 Scheme 4. The oxidation reaction in the presence of dehydrogenase from various microorganisms

W reakcji utleniania katalizowanej dehydrogenazą alkoholową wyizolowaną z wątroby końskiej (ADH-HL) *mezo*- i prochiralne pierwszorzędowe diole są przekształcane w hydroksyaldehydy, które następnie tworzą stabilne pięcio-, sześć- oraz siedmioczłonowe hemiacetale. Dalsze utlenianie hemiacetali przez ADH-HL prowadzi do uzyskania odpowiednich laktonów. ADH-HL preferencyjnie utlenia tylko jedną z pierwszorzędowych grup wodorotlenowych pro-S w związkach prochiralnych lub grupę -OH o konfiguracji (S) w *mezo*-diolach. W wyniku reakcji utleniania *mezo*-1,4-dioli, w wyniku selektywnej biotransformacji grupy -OH o konfiguracji (S), otrzymuje się czyste enancjomerycznie  $\gamma$ -laktony (Schemat 5, związek **3**, **4**) [13, 14]. Regioselektywne utlenianie acyklicznych pierwszo- i drugorzędowych 1,5- i 1,6-dioli w reakcji katalizowanej ADH-HL prowadzi do otrzymania  $\delta$ - i  $\epsilon$ -laktonów (Schemat 5, **5**) [15]. Najwyższe nadmiary enancjomeryczne uzyskano w reakcji z 1,6-diolami.





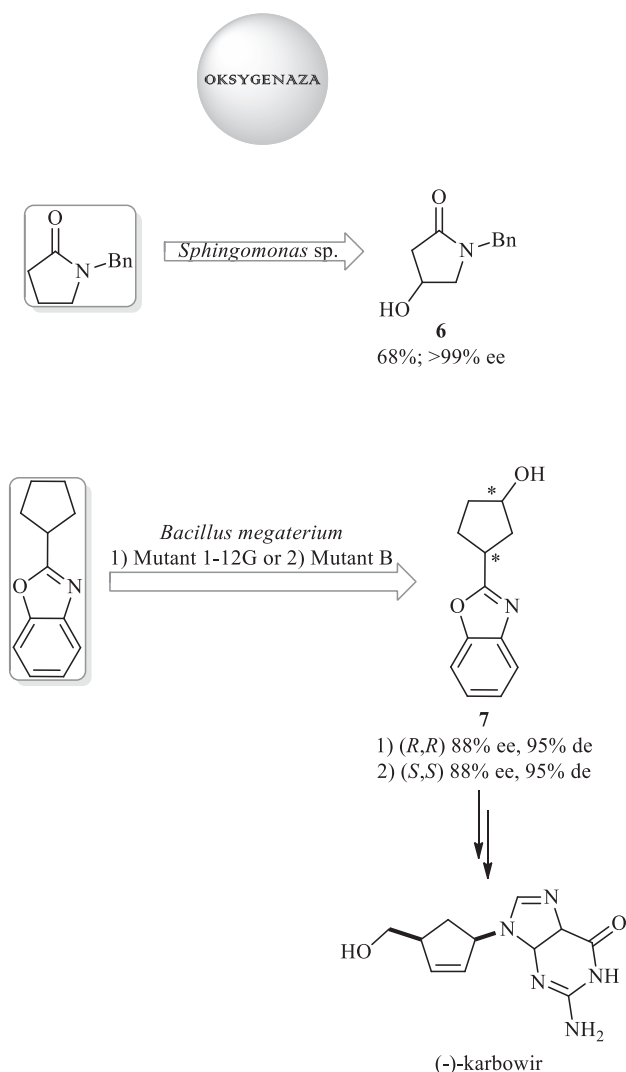
Schemat 5. Reakcja utleniania katalizowana dehydrogenazą wyizolowaną z wątroby końskiej  
 Scheme 5. The oxidation reaction catalyzed by dehydrogenase isolated from horse liver

#### 4. MONOOKSYGENAZY W REAKCJACH UTLENIANIA

Monooksygenazy cytochromu P450 (CYPs) należą do rodziny enzymów zawierającej hem i wykazujących różnorodne działanie katalityczne. Katalizują między innymi reakcje hydroksylacji, epoksydacji, oksydacyjnej deaminacji, *N*- oraz (*S*)-oksydacji. W reakcji utleniania monooksygenazami najczęściej stosuje się całe komórki jako katalizatory. Zastosowanie monooksygenaz w reakcji hydroksylowania prochiralnych alkanów umożliwia uzyskanie optycznie czynnych alkoholi. Jest to o tyle ważne, że transformacje te są wciąż trudne do przeprowadzenia za pomocą metod chemicznych. Hydroksylowanie nieaktywnych wiązań C-H w *N*-benzylodipirolidyno-2-onie, katalizowane komórkami *Sphingomonas sp.*, pozwoliło otrzymać enancjomerycznie czysty (*S*)-*N*-benzylodipirolidyno-4-hydroksypirolidyno-2-on (**6**) z 75% konwersją (Schemat 6) [16]. Reakcję prowadzono w obecności 2% roztworu glu-

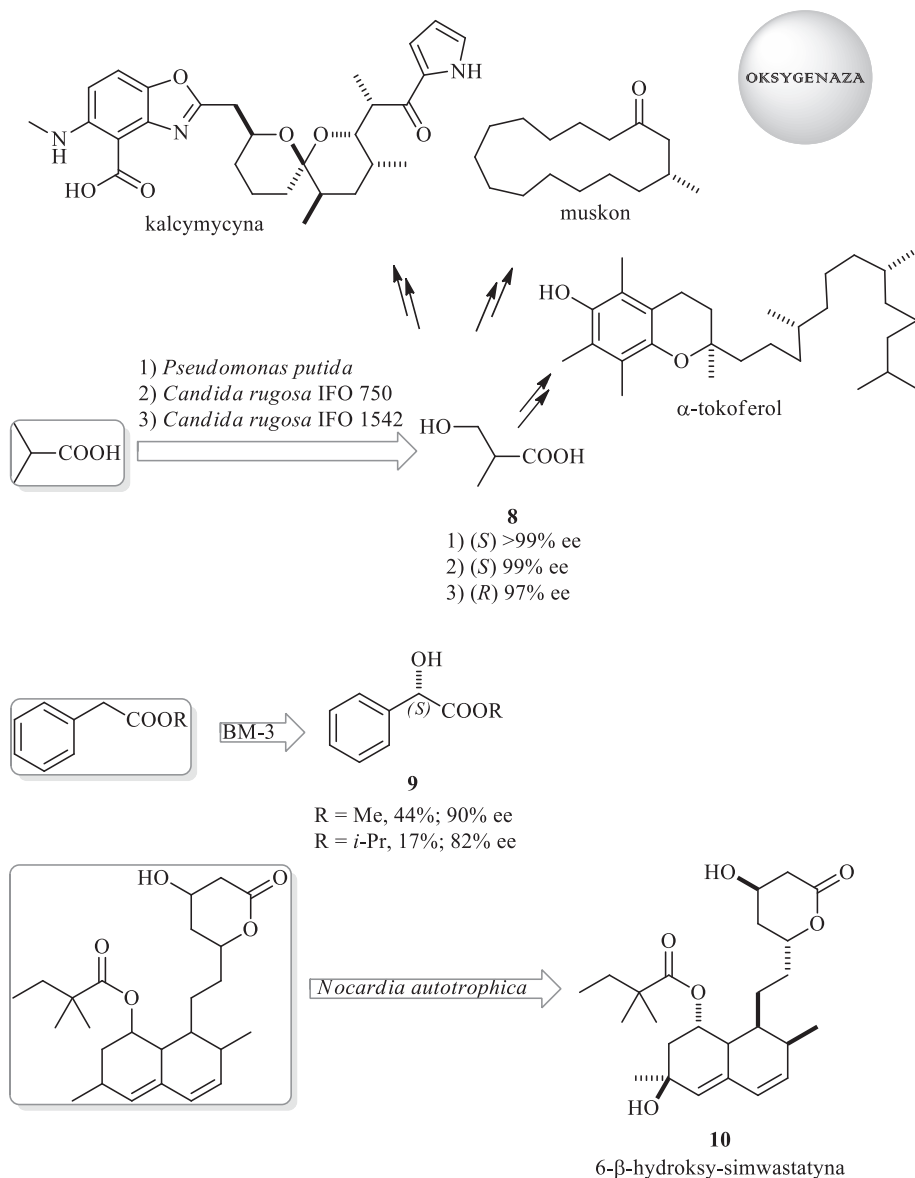
kozy, potrzebnej do regeneracji kofaktora. Otrzymany związek jest półproduktem w syntezie antybiotyków.

W reakcji hydroksylowania 2-cyklopentylbenzooksazolu użyto zmutowanych enzymów BM-3 z *Bacillus megaterium*. Produkt tej reakcji jest wykorzystywany jako związek wyjściowy w syntezie karbowiru, nukleozydu o potencjalnym działaniu przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności HIV (Schemat 6, związek 7) [17].



Schemat 6. Oksygenazy w reakcji utleniania prochiralnych alkanów

Scheme 6. Oxygenases in the oxidation reaction of prochiral alkanes



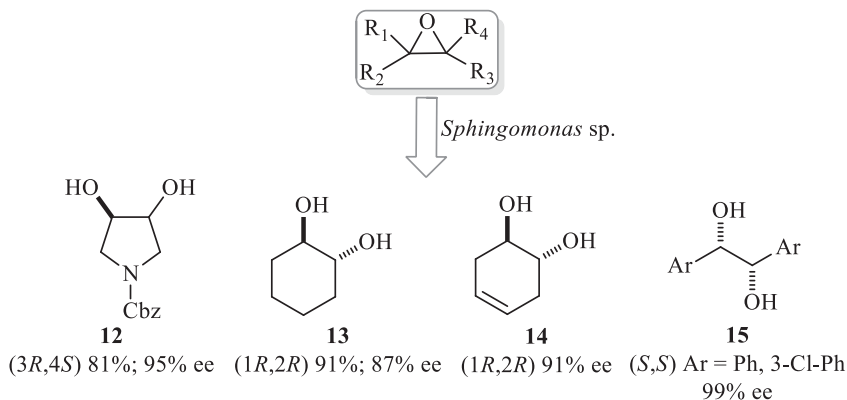
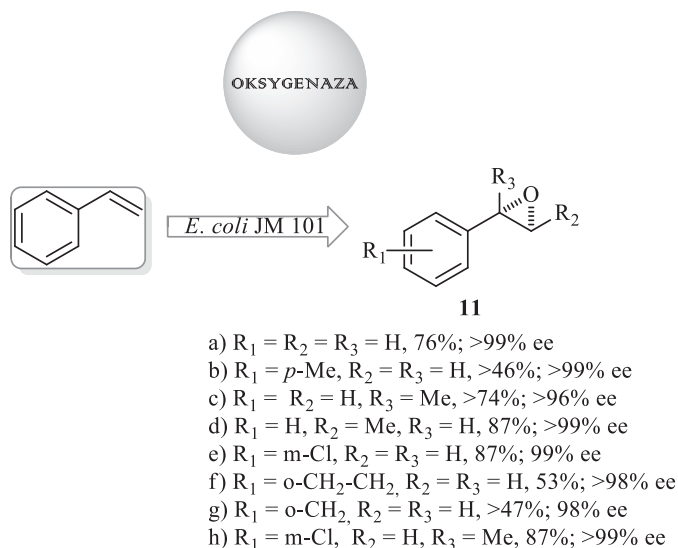
Schemat 7. Przykłady zastosowania oksygenazy w reakcji utleniania

Scheme 7. Examples of application the oxygenase in the oxidation reaction

Optycznie czynny kwas β-hydrokseyizomasłowy (Schemat 7, 8) otrzymano podczas asymetrycznej reakcji hydroksylowania kwasu izomasłowego. W zależności od użytego mikroorganizmu uzyskano oba enancjomery. *Pseudomonas putida* ATCC 21244 oraz *Candida rugosa* IFO 750 prowadzą do otrzymania czystego optycznie (S) enancjomeru, natomiast *Candida rugosa* IFO 1542 daje enancjomer o konfiguracji (R) z wysokim nadmiarem enancjomerycznym. Otrzymany hydroksykwas

jest stosowany jako związek wyjściowy do syntezy witamin ( $\alpha$ -tokoferol), substancji zapachowych (np. muskon), a także antybiotyków (np. kalmycyna) [18–20]. Selektowna hydroksylacja różnych estrów kwasu 2-arylooctowego prowadzi do otrzymania odpowiednich estrów kwasu (*S*)-migdałowego z wysoką wydajnością chemiczną i optyczną (Schemat 7, **9**). Estry metylowe i propylowe kwasu (*S*)-migdałowego otrzymano odpowiednio z 90% i 82% nadmiarem enancjomerycznym. Pochodne kwasu migdałowego działają jako inhibitory trombiny [21].

W wyniku regioselektywnej reakcji utleniania simwastatyny w obecności *Nocardia autotrophica*, leku zmniejszającego stężenie lipidów we krwi, otrzymano jego hydroksylowy odpowiednik. Preferencyjne hydroksylowanie ugrupowania alilowego umożliwia otrzymanie 6- $\beta$ -hydroksy-simwastatyny (Schemat 7, **10**) [22].



Schemat 8. Enzymatyczne reakcje epoksydowania olefin  
 Scheme 8. Enzymatic epoxidation of olefins

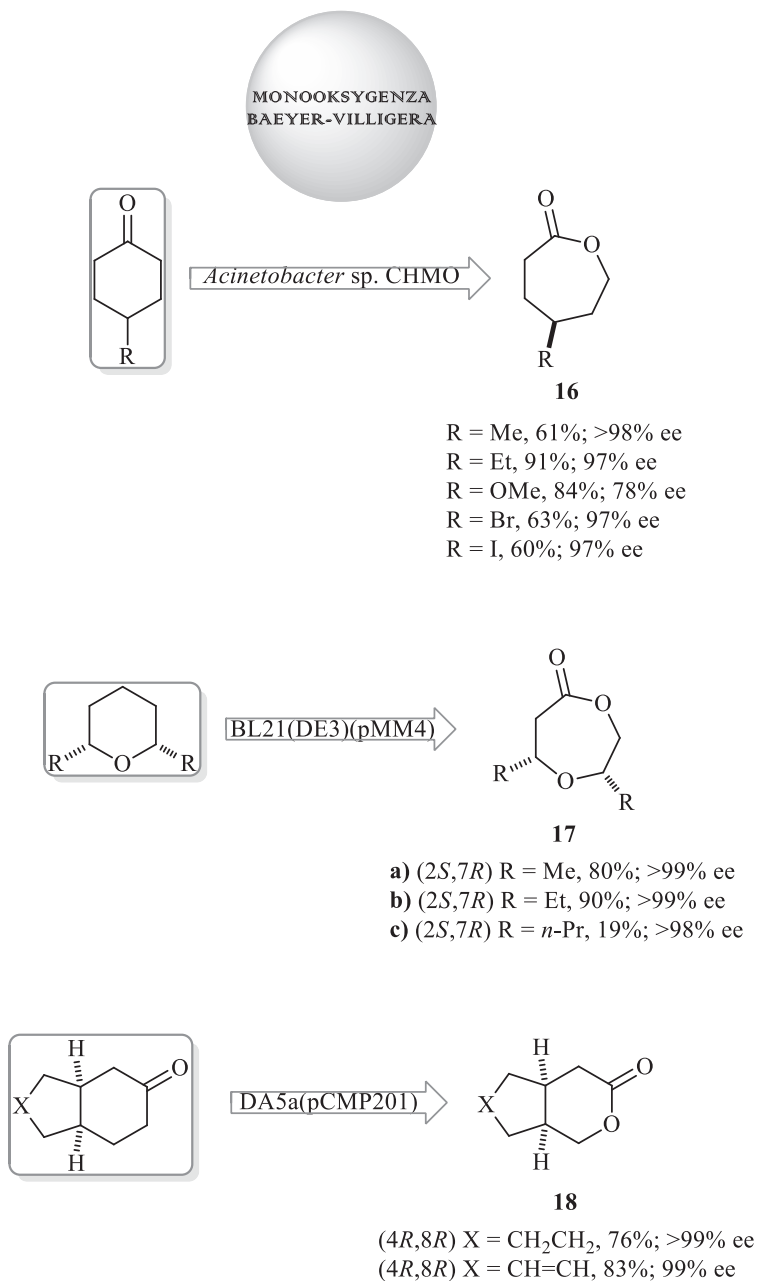
Monooksygenazy mogą również katalizować enzymatyczne reakcje epoksydowania olefin. Użycie rekombinowanych komórek *E. coli* zawierających monooksygenazę styrenową, w reakcjach epoksydowania styrenów, prowadzi do otrzymania odpowiednich optycznie czynnych oksiranów z dobrymi wydajnościami (Schemat 8, **11**). W przypadku związków **11a-c** i **11e** otrzymujemy (1*S*,2*S*)-izomery, a związki **11d**, **11f-h** dają diastereoizomery o konfiguracji (1*S*,2*R*).

Doskonałe wydajności i nadmiary enancjomeryczne styrenów otrzymano również podczas reakcji epoksydowania katalizowanej monooksygenazą styrenową z *Pseudomonas* sp. **11c,e,h** [23, 24]. W asymetrycznej reakcji hydrolizy epoksydów katalizowanej *Sphingomonas* sp. otrzymano *trans*-diolę z 95% nadmiarem enancjomerycznym w przypadku **12** i 87% nadmiarem enancjomerycznym dla związku **13** (Schemat 8, **12** i **13**). W wyniku działania różnych naturalnych hydrolaz epoksydowych można w sposób selektywny hydrolizować cały szereg cyklicznych i arylowych *mezo*-epoksydów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi otrzymując chiralne (*R,R*)-**14** lub (*S,S*)-**15** diole [25–27].

## 5. MONOOKSYGENAZY BAEYER-VILLIGERA

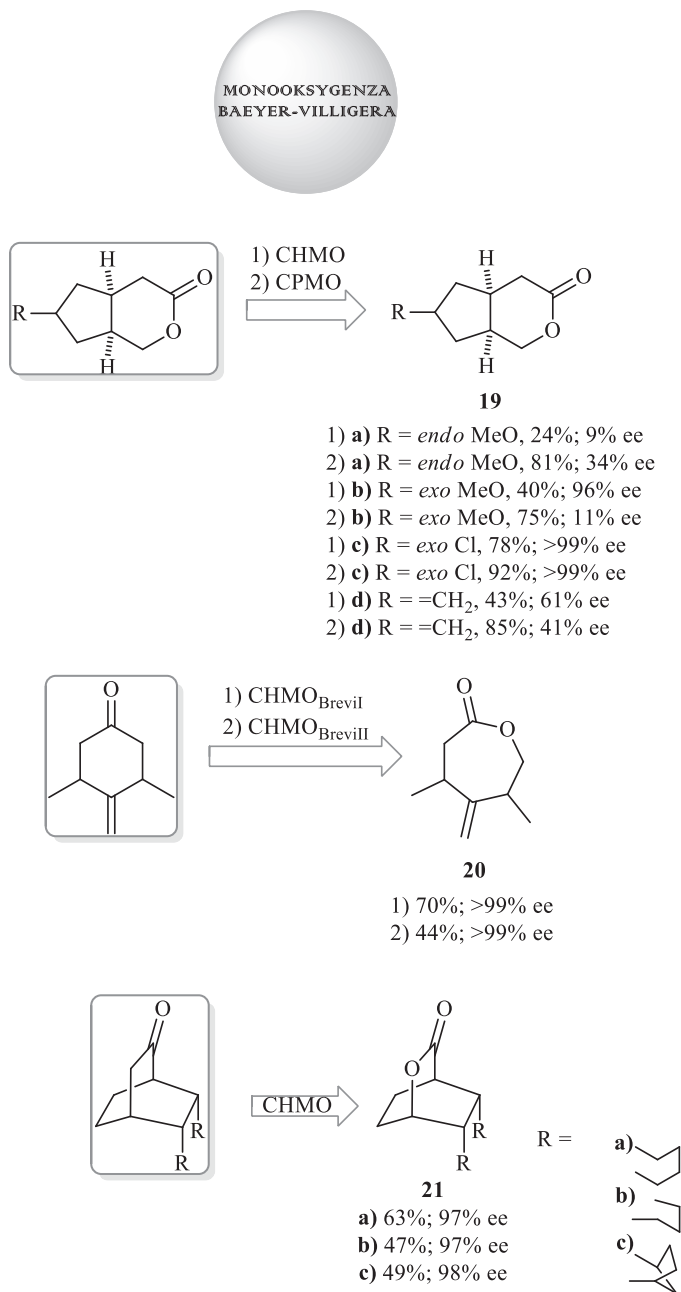
Monooksygenazy Baeyer-Villigera (BVMO EC 1.14.13.X) skutecznie katalizują reakcje nukleofilowego i elektrofilowego utleniania różnych grup funkcyjnych. Działanie BVMO jest wysoce regio- i stereoselektywne, a ich potencjał katalityczny najczęściej jest wykorzystywany w syntezie czystych optycznie laktonów i estrów. Najchętniej stosowanym biokatalizatorem w reakcji utleniania Baeyer-Villigera jest monooksygenaza cykloheksanowa (CHMO) z *Acinetobacter calcoaceticus* NCIMB.

W reakcji Baeyer-Villigera katalizowanej całymi komórkami bakterii szczepu *E. coli* z nadekspresją genu CHMO z *Acinetobacter* sp. NCIB 9871 selektywnie utleniono różne 4-mono- i 4,4-dipodstawione cykloheksanony do (*S*)-laktonów (Schemat 9, **16**) [28]. Rekombinowane komórki *E. coli* BL21(DE3)/pMM4 CHMO z *A. calcoaceticus* NCIMB 9871 zastosowano w reakcji utleniania *cis*-2,6-dialkiloperhydropirany do laktonów (Schemat 9, **17**). Wielkość grupy R istotnie wpływa na konwersję substratów. Ketony zawierające krótkołańcuchowe reszty alkilowe, takie jak metylowe **17a** i etylowe **17b** są utleniane ze znakomitą wydajnością. Wydłużenie łańcucha skutkowało zdecydowanym obniżeniem wydajności lub nawet brakiem reakcji [29]. Cykliczne laktony otrzymano ze znakomitą wydajnością i enancjoselektywnością w reakcji biotransformacji prochiralnych bicyklo[4.3.0] ketonów w obecności rekombinowanej *E. coli* z *Comamonas* sp. NCIMB 9872 z nadekspresją CPMO (Schemat 9, **18**) [30].



Schemat 9. Reakcje utleniania za pomocą BVMO

Scheme 9. Oxidation reactions via BVMO



Schemat 10. Utlenianie bicyklicznych ketonów z użyciem CPMO i CHMO jako katalizatora  
 Scheme 10. Oxidation of bicyclic ketones by CPMO and CHMO as a catalyst

Inne bicykliczne ketony w reakcji Baeyer-Villigera utleniono za pomocą dwóch enzymów CPMO i CHMO pochodzących z rekombinowanego szczepu

*E. coli* z *Comamonas* sp. NCIMB 9872 i *Acinetobacter* sp. NCIMB 9871. W przypadku biotransformacji, obecność podstawnika w położeniu egzo determinowała czystość optyczną uzyskanego produktu. Ponadto mniej polarna grupa funkcyjna (Cl < MeO), w sposób korzystny wpływała na poprawę wydajności i enancjoselektywności [31]. Podobnie reakcja utleniania mezo i prochiralnych bicyklicznych ketonów przebiegała przy użyciu dwóch nowych monoooksygenaz CHMOBreviI i CHMOBreviII otrzymanych z rekombinowanych komórek *E. coli* z *Brevibacterium* sp. i prowadzi do czystych enancjomerycznie laktonów. W przypadku nienasyconych regentów utlenianie ketonów przebiegało w sposób chemoselektywny bez jednoczesnego epoksydowania wiązania podwójnego (Schemat 10, 19) [32]. Rekombinowane komórki z ekspresją monoooksygenazową Bayer-Villinger z *Xanthobacter* sp. ZL5 używano w biotransformacji różnych prochiralnych ketonów. Selektywnie utleniane były nie tylko cykliczne ale również policykliczne substraty. Monoooksygenaza cykloheksanowa jest w stanie utlenić substraty zawierające grupy duże przestrzennie z wysoką enancjoselektywnością (Schemat 10, 20) [33].

## UWAGI KOŃCOWE

Przemiany z udziałem enzymów mają tę przewagę nad procesami czysto chemicznymi, że można w nich uzyskać selektywnie związek o określonej konfiguracji. W niniejszej pracy przedstawiono rodzaje enzymów biorących udział w procesach utleniania. Zestawiono również przykładowe reakcje z zastosowaniem dehydrogenaz i monoooksygenaz jako katalizatorów.

## PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] J.T. Mohr, D.C. Ebner, B.M. Stoltz, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 3571.
- [2] H.B. Kagan, J.C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, 1988, **18**, 249.
- [3] J.M. Keith, J.F. Larrow, E.N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, **343**, 5.
- [4] K. Mori, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 3233.
- [5] J.D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1984.
- [6] G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, S. Poli, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1607.
- [7] G. Fantin, M. Fogagnolo, P.P. Giovannini, A. Medici, P. Pedrini, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 3047.
- [8] M. Fogagnolo, P.P. Giovannini, A. Guerrini, A. Medici, P. Pedrini, N. Colombi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, **9**, 2317.
- [9] W. Adam, M. Lazarus, B. Boss, C.R. Saha-Moller, H.-U. Humpf, P. Schreier, *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 7841
- [10] M.M. Musa, K.I. Ziegelmann-Fjeld, C. Vieille, J.G. Zeikus, R.S. Philips, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 30.
- [11] F. Molinari, R. Gandolfi, R. Villa, E. Urban, A. Kiener, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 2041.
- [12] A. Romano, R. Gandolfi, P. Nitti, M. Rollini, F. Mollinari, *J. Mol. Catal. B: Enzymol.*, 2002, **17**, 235.
- [13] C. Hertweck, W. Boland, *J. Prakt. Chem.*, 1997, **339**, 754.
- [14] E. Schoffers, A. Golebiowski, C.R. Johnson, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 3769.



- [15] F. Boratynski, G. Kielbowicz, C. Wawrzencyk, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 2010, **65**, 30.
- [16] D. Chang, H.-J. Feiten, B. Witholt, Z. Li, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**, 2141.
- [17] D.F. Munzer, P. Meinhold, M.W. Peters, S. Feichtenhofer, H. Griengl, F.H. Arnold, A. Glieder, A. de Raadt, *Chem. Commun.*, 2005, **20**, 2597.
- [18] N. Cohen, W.F. Eichel, R.J. Lopersti, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 3505.
- [19] Q. Branca, A. Fischli, *Helv. Chim. Acta*, 1977, **60**, 925.
- [20] D.A. Evans, C.E. Sacks, W.A. Kleschick, T.R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 6789.
- [21] M. Landwehr, L. Hochrein, C.R. Otey, A. Kasrayan, J.-E. Bäckvall, F.H. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6058.
- [22] K. Gbewonyo, B.C. Buckland, M.D. Lilly, *Biotechnol. Bioeng.*, 1991, **37**, 1101.
- [23] A. Schmid, K. Hofstetter, H.-J. Feiten, F. Hollmann, B. Witholt, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, **343**, 732.
- [24] K. Hofstetter, J. Lutz, I. Lang, B. Witholt, A. Schmid, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 2163.
- [25] D. Chang, Z. Wang, M.F. Heringa, R. Wirthner, B. Witholt, Z. Li, *Chem. Commun.*, 2003, 960.
- [26] D. Chang, M.F. Heringa, B. Witholt, Z. Li, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 8599.
- [27] L. Zhao, B. Han, Z. Huang, M. Miller, H. Huang, D.S. Malashock, Z. Zhu, A. Milan, D.E. Robertson, D.P. Weiner, M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 11156.
- [28] M.D. Mihovilovic, G. Chen, S. Wang, B. Kyte, F. Rochon, M.M. Kayser, J.D. Stewart, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 733.
- [29] M.D. Mihovilovic, F.W. Rudroff, Kandioller, B. Grötzl, P. Stanetty, H. Spreitzer, Synlett, 2003, 1973.
- [30] M.D. Mihovilovic, B. Müller, M.M. Kayser, P. Stanetty, Synlett, 2002, 700.
- [31] M.D. Mihovilovic, B. Müller, A. Schulze, P. Stanetty, M.M. Kayser, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 2243.
- [32] M.D. Mihovilovic, F. Rudroff, B. Müller, P. Stanetty, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 1479.
- [33] D.V. Rial, D.A. Bianchi, P. Kapitanova, A. Lengar, J.B. van Beilen, M.D. Mihovilovic, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, **7**, 1203.

Praca wpłynęła do Redakcji 19 czerwca 2014

