

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОКАТАЛИЗА В ФАРМАЦИИ НА ПРИМЕРЕ СИНТЕЗА ЭФИРОВ ЛЮТЕИНА

С.В. Печинский

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической химии,
Пятигорский медико-фармацевтического институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (г. Пятигорск, Россия)
ORCID ID 0000-0002-9505-9990
E-mail: hplc@yandex.ru

Актуальность. Индивидуальные природные соединения являются перспективными базовыми структурами для получения полусинтетических лекарственных средств с прогнозируемыми видами активности. Каротиноиды характеризуются лабильностью основного фармакофора, липофильностью и наличием геометрических изомеров. Биокатализаторы позволяют решать проблемы синтеза, связанные с физико-химическими и структурными особенностями природных соединений, в частности каротиноидов.

Цель исследования – продемонстрировать возможность использования биокатализа в фармацевтическом синтезе на примере получения сложных эфиров лютеина.

Материал и методы. Синтез сложных эфиров осуществлен в неводной среде при температуре 37 °С в присутствии катализатора Новозим 435. Подтверждение структуры сложных эфиров проведено методами ЯМР ¹H и масс-спектрометрии.

Результаты. Синтезировано шесть новых сложных эфиров лютеина и бензойной, 4-метилбензойной, фенилгликолевой, 2-гидроксibenзойной, никотиновой кислот, а также ибупрофена, подтверждена их структура.

Выводы. На примере получения новых соединений лютеина показана перспектива применения биокатализа в фармацевтическом синтезе и принципиальная возможность получения сложных эфиров природных индивидуальных соединений и лекарственных веществ.

Ключевые слова: биокатализ, липазы, Новозим 435, лютеин, бензойная кислота, 4-метилбензойная кислота, фенилгликолевая кислота, 2-гидроксibenзойная кислота, никотиновая кислота, ибупрофен.

Для цитирования: Печинский С.В. Перспективы использования биокатализа в фармации на примере синтеза эфиров лютеина. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(9):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-09-01>

Индивидуальные природные соединения с каждым годом интенсивнее используются как базовые структуры для получения полусинтетических лекарственных средств. Такая тенденция объясняется стремлением получить соединения с прогнозируемыми фармакологическими свойствами, упростить процедуру синтеза с экономических и технологических позиций, обеспечить экологическую составляющую этих процессов. Наряду с этим успешное развитие молекулярной биологии, биоинформатики и биоинженерии за последние 20 лет привело к увеличению частоты применения биокатализаторов в сельском хозяйстве [1], пищевой промышленности [4], при получении биотоплива [2], фармацевтических препаратов [3], так как это делает производство экологичным [5, 6]. В настоящее время в качестве биокатализаторов используют липазы, трансаминазы, редуктазы, эстеразы, оксидазы и др. [7, 8]. Экономическая эффективность ферментного катализа связана с возможностью наращивания производственных мощно-

стей синтеза или полусинтеза индивидуальных соединений [9]. Вместе с тем в фармацевтическом синтезе биокатализ имеет некоторые особенности. В природе ферменты работают при миллимолярных концентрациях реагентов и продуктов синтеза. В условиях лаборатории или производства концентрация исходных веществ и целевых продуктов во много раз выше, а это может влиять на активность биокатализатора.

Применение биокатализаторов требует учитывать то, что они в естественных природных условиях эффективны при определенных значениях pH, температуре, характеристиках растворителя, и, как правило, диапазон этих параметров достаточно узок. Изменение условий среды, при которых активны ферменты, может стать причиной сокращения срока эксплуатации фермента и снижения или полной потери активности энзимов. Это в полной мере характерно для лабораторного и промышленного синтеза, который характеризуется экстремальными значениями pH, температу-

рой и искусственными субстратами [10]. Важной экономической проблемой биокатализа является задача повторного использования энзимов [11], которая решается путем их иммобилизации [12, 13]. В настоящее время повторное использование фермента не единственная цель иммобилизации. Иммобилизация может выступать как мощный инструмент оптимизации активности, селективности, а также устойчивости к ингибиторам за счет изменения конформации фермента [14].

Основным положительным свойством биокатализа можно признать стереоселективность целевых продуктов синтеза. В фармацевтическом синтезе в период с 2000 по 2010 гг. количество оптически активных полупродуктов и целевых продуктов синтеза увеличилось с 35 до 70% [3, 15, 16]. Использование стереоселективности энзимов уменьшает количество стадий процесса производства, поскольку исключается или сокращается этап очистки продукта от изомеров. В итоге такой подход к производству повышает чистоту целевого продукта, и, что самое главное, минимизирует побочные эффекты препарата.

В связи с этим, по мнению автора, высокая стереоселективность является приоритетным преимуществом ферментативного катализа. Это особенно важно, когда речь идет о веществах, изначально являющихся оптически активными, как многие природные соединения, например каротиноиды. Вместе с тем возможность синтеза при невысокой температуре, органическую среду субстрата, экономичность биокатализа можно использовать для решения проблем фармацевтического синтеза. Вероятней всего, такой подход будет эффективен, если в качестве оптимизируемой структуры выступает природный класс соединений, в частности, каротиноиды.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – продемонстрировать возможность синтеза сложных эфиров лютеина с применением иммобилизованного биокатализатора.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Лютеин для синтеза эфиров получали из листьев крапивы двудомной (*Urticae dioicae folia*) по разработанной и опубликованной технологии [17, 18]. В синтезе использовали биокатализатор Новозим 435 (L4777, Sigma-Aldrich) и следующие соединения: бензойная кислота (242381, Sigma), 4-метилбензойная кислота (Т36803, Sigma-Aldrich), фенилгликолевая кислота (80691, Sigma-Aldrich), 2-гидро-

ксибензойная (салициловая) кислота (242381, Sigma-Aldrich), никотиновая кислота (72309, Sigma-Aldrich) и ибупрофен (I4883, Sigma-Aldrich).

Синтез эфиров лютеина осуществляли по запатентованной и опубликованной ранее методике [17].

Структуру сложных эфиров лютеина подтверждали регистрацией спектров ЯМР ¹H и масс-спектров, которую проводили в условиях и по методикам, представленным в работе [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основная идея работы – продемонстрировать на примере синтеза эфиров лютеина возможность использования биокатализа в фармацевтическом синтезе. Системность построения эксперимента заключалась в пошаговом усложнении структур соединений-кислот и дальнейшем переходе к лекарственным веществам. Поскольку большинство лекарственных средств являются ароматическими соединениями, были выбраны бензойная кислота и ее структурные производные: 4-метилбензойная, фенилгликолевая и 2-гидроксибензойная (салициловая) кислоты. Последняя из этих ароматических кислот является лекарственным средством [19].

Для увеличения числа моделей-кандидатов, которые могли бы участвовать в синтезе сложных эфиров лютеина, следовало провести эксперимент с гетероциклическим соединением. В связи с тем, что значительное количество лекарственных средств является производными пиридина, в эксперимент была включена никотиновая кислота, кроме того, она является лекарственным веществом [19, 20].

Учитывая то, что ибупрофен в качестве нестероидного противовоспалительного лекарственного средства входит в перечень основных лекарственных препаратов ВОЗ и в стандарты лечения многих нозологий [20], было решено использовать это соединение как кислоту-кандидат для синтеза сложных эфиров лютеина.

Таким образом, для реакции этерификации лютеина был выбран ряд соединений, в котором прослеживается системное усложнение структур, при этом три кандидата являются лекарственными веществами. Необходимо отметить, что ибупрофен сам является оптически активным, что тоже значимо для эксперимента со стереоселективной липазой [19, 20].

Одним из преимуществ биокатализаторов является их способность «смягчать» условия синтеза. В современной химической технологии это их

свойство широко используется при развитии направления «зеленого синтеза» [1–3, 21]. Наглядным примером перспективности использования биокатализаторов в фармацевтическом производстве может служить их влияние на условия проведения реакции этерификации, поскольку значительное число лекарственных веществ относятся к классу сложных эфиров [19, 20].

Положительный результат представленного эксперимента может быть перенесен на технологии получения сложных эфиров других соединений, в особенности, если речь будет идти о лабильных соединениях. Так, введение в реакционную среду сильных неорганических кислот в присутствии активных металлов может служить деструктивным фактором для участников этерификации. Например, для каротиноидов, в частности лютеина, присутствие в реакционной среде восстановителя является губительным для его фармакофора [22]. Не следует пренебрегать и тем, что некоторые соединения-кислоты, например кислота никотиновая, способны вступать во взаимодействие с катионами металлов, которые образуются при взаимодействии неорганической кислоты и металла. Такой «скрытый» эффект реакции, безусловно, нежелателен, поскольку будет снижать концентрацию кандидата-кислоты и тем самым приводить к уменьшению скорости этерификации соединений-спиртов, в том числе и каротиноидов.

Решение проблем, связанных с «жесткими» условиями классических схем синтеза, в том числе и реакций этерификации, может быть осуществимо путем использования биокатализаторов, причем различных типов. Подтверждением правильности выдвинутых предположений является положительный результат синтеза более 15 сложных эфиров ретинола в присутствии Новозима 435 [23].

Принимая во внимание описанные трудности классической этерификации, был проведен синтез сложных эфиров лютеина в более мягких условиях с использованием энзима, а именно липазы.

Биокатализ с применением липаз позволяет проводить синтезы эфиров без нагревания реакционной среды и исключить введение агрессивных катализаторов.

Интересным является то, что активный участок энзимов гидрофобен. Это имеет существенное практическое значение для этерификации в

неводной среде. Кроме того, гидрофобные спирты признаны наиболее оптимальными для этерификации в присутствии липазы. Учитывая описанные свойства липаз, было принято решение синтезировать сложные эфиры гидрофобного спирта – лютеина в присутствии энзима Новозим 435 (Novozyme 435) – липазы *Candida antarctica*, иммобилизированной на акриловой смоле [21]. Выбран был именно Новозим 435, потому что он был использован при получении производных ретинола, который структурно близок к каротиноидам [23].

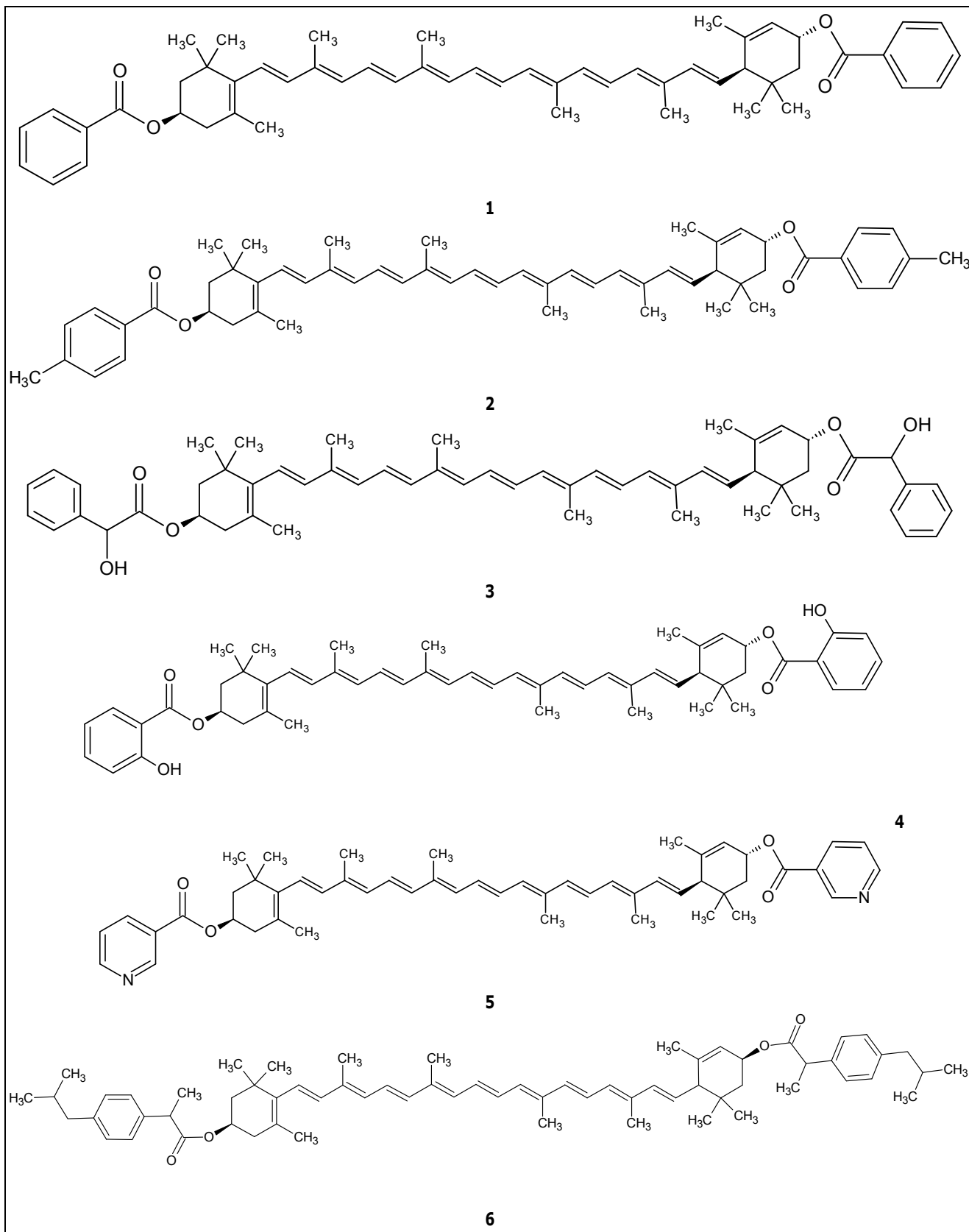
Особенность иммобилизованных энзимов связана с хрупкостью частиц носителя, поэтому необходимо оптимизировать число оборотов мешалки, так как интенсивное перемешивание приводит к разрушению иммобилизованного комплекса, а значит и к постепенной потере активности фермента, а снижение оборотов увеличивает продолжительность синтеза.

Однако наиболее значимая проблема – одновременное высвобождение в реакционную среду не только фермента, но и полимеров подложки-носителя. Такая ситуация приводит к загрязнению целевого продукта, что имеет крайне важное значение для фармацевтического производства. Экспериментально определен наиболее приемлемый режим перемешивания – 30 об/мин.

Синтез эфиров осуществляли в среде толуол : метанол (10:1), при температуре 37 °С. Установлено, что после 6 ч состав реакционной смеси достоверно не изменялся, а эфиры лютеина образуются с выходом около 60%. Разделение полученных моно- и диэфиров, а также их сепарацию от не прореагировавшего лютеина проводили на колонке с алюминия оксидом. Разделенные эфиры промывали спиртом этиловым 95%-ным, а также водой. Сушили при давлении 20–25 мм рт. ст., температуре 40 °С в течение 2 ч.

В результате проведенного эксперимента синтезированы полусинтетические эфиры лютеина с бензойной (1), 4-метилбензойной (2), фенилгликолевой (3) кислотами, впервые получены эфиры лютеина с лекарственными веществами – 2-гидроксibenзойной (салициловой) (4), никотиновой кислотами (5) и ибупрофеном (6) (см. рисунок).

Подтверждение структуры полученных соединений (1–6) проведено методами ЯМР ¹H и масс-спектрометрии.



Структуры полусинтетических сложных эфиров лютеина

β,ε-Каротин-3,3'-дибензоат (1). Выход 0,99 г (61%), т. пл. 165–167°C. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.99 с (6H, Me^{16,17}), 1.07 с (6H, Me^{16,17}), 1.37 дд (1H, J=13.7, 2'ax-H), 1.48 т (1H, J=12, 2ax-H), 1.62 с (3H, Me⁵), 1.74 с (3H, Me⁵), 1.92 с (3H, Me¹⁹), 1.99 с (3H, Me¹⁹), 2.05 дд (1H, J=17, 10, 4ax-H), 2.36 м (1H, H⁶, J=17, 4eq-H), 5.55 с (1H, 4'-H), 6.12 с (2H, H^{7,8}), 6.15 м (3H, H^{8',10,10'}), 6.27 м (2H, H^{14,14'}), 6.35 д (2H, H^{12,12'}, J=15), 6.56–6.71 м (4H, H^{11,11',15,15'}), 7.46 д (4H, H_{аром}, J=9), 7.57 т (2H, H_{аром}, J=7), 8.05 д (4H, H_{аром}, J=2.0). Масс-спектр, m/z: 777.4851 [M + H]⁺ (вычислено для C₅₄H₆₄O₄H⁺: 777.4877).

β,ε-Каротин-3,3'-ди-4-метилбензоат (2). Выход 1,07 г (59,9%), т. пл. 162–164°C. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.99 с (6H, Me^{16,17}), 1.07 с (6H, Me^{16,17}), 1.37 дд (1H, J=13,7, 2'ax-H), 1.48 т (1H, J=12, 2ax-H), 1.62 с (3H, Me⁵), 1.74 с (3H, Me⁵), 1.92 с (3H, Me¹⁹), 1.99 с (3H, Me¹⁹), 2.05 дд (1H, J=17, 10, 4ax-H), 2.36 м (1H, H⁶, J=17, 4eq-H), 2.42 с (6H, CH₃C₆H₄), 5.55 с (1H, 4'-H), 6.12 с (2H, H^{7,8}), 6.15 м (3H, H^{8',10,10'}), 6.27 м (2H, H^{14,14'}), 6.35 д (2H, H^{12,12'}, J=15), 6.56–6.71 м (4H, H^{11,11',15,15'}), 7.34 дд (4H, H_{аром}, J=8), 7.87 дд (2H, H_{аром}, J=8). Масс-спектр, m/z: 805.5178 [M + H]⁺ (вычислено для C₅₆H₆₈O₄H⁺: 805.5190).

β,ε-Каротин-3,3'-ди-2-гидрокси-2-фенилэтанат (3). Выход 1,01 г (58,1%), т. пл. 157–159°C. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.99 с (6H, Me^{16,17}), 1.07 с (6H, Me^{16,17}), 1.37 дд (1H, J=13,7, 2'ax-H), 1.48 т (1H, J=12, 2ax-H), 1.62 с (3H, Me⁵), 1.74 с (3H, Me⁵), 1.92 с (3H, Me¹⁹), 1.99 с (3H, Me¹⁹), 2.05 дд (1H, J=17, 10, 4ax-H), 2.36 м (1H, H⁶, J=17, 4eq-H), 5.55 с (1H, 4'-H), 6.12 с (2H, H^{7,8}), 6.15 м (3H, H^{8',10,10'}), 6.27 м (2H, H^{14,14'}), 6.35 д (2H, H^{12,12'}, J=15), 6.56–6.71 м (4H, H^{11,11',15,15'}), 7.33 т (4H, H_{аром}, J=8), 7.41 дд (2H, H_{аром}, J=8). Масс-спектр, m/z: 837.5059 [M + H]⁺ (вычислено для C₅₆H₆₈O₆H⁺: 837.5089).

β,ε-Каротин-3,3'-диилди(2-гидроксибензоат) (4). Выход 1,03 г (61%), т. пл. 180–182°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.99 с (6H, Me^{16,17}), 1.07 с (6H, Me^{16,17}), 1.37 дд (1H, J=13,7, 2'ax-H), 1.48 т (1H, J=12, 2ax-H), 1.62 с (3H, Me⁵), 1.74 с (3H, Me⁵), 1.92 с (3H, Me¹⁹), 1.99 с (3H, Me¹⁹), 2.05 дд (1H, J=17, 10, 4ax-H), 2.36 м (1H, H⁶, J=17, 4eq-H), 5.55 с (1H, 4'-H), 6.12 с (2H, H^{7,8}), 6.15 м (3H, H^{8',10,10'}), 6.27 м (2H, H^{14,14'}), 6.35 д (2H, H^{12,12'}, J=15), 6.56–6.71 м (4H, H^{11,11',15,15'}), 7.18 д (4H, H_{аром}, J=8), 7.52 т (2H, H_{аром}, J=8), 7.99 дд (2H, H_{аром}, J=8; 1). Масс-спектр, m/z: 805.4769 [M + H]⁺. C₅₆H₆₈O₄H⁺. M_{выч} 809.4776.

β,ε-Каротин-3,3'-диникотинат (5). Выход 0,97 г (59,2%), т. пл. 171–173°C. ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.99 с (6H, Me^{16,17}), 1.07 с (6H, Me^{16,17}), 1.37 дд (1H, J=13,7, 2'ax-H), 1.48 т (1H, J=12, 2ax-H), 1.62 с (3H, Me⁵), 1.74 с (3H, Me⁵), 1.92 с (3H, Me¹⁹), 1.99 с (3H, Me¹⁹), 2.05 дд (1H, J=17, 10, 4ax-H), 2.36 м (1H, H⁶, J=17, 4eq-H), 5.55 с (1H, 4'-H), 6.12 с (2H, H^{7,8}), 6.15 м (3H, H^{8',10,10'}), 6.27 м (2H, H^{14,14'}), 6.35 д (2H, H^{12,12'}, J=15), 6.56–6.71 м (4H, H^{11,11',15,15'}), 7.49 дд (2H, H_{py}, J=8; 4), 8.57 д (2H, H_{py}, J=4.4; 1.9), 8.79 т (2H, H_{py}, J=2), 9.01 т (2H, H_{py}, J=2). Масс-спектр, m/z: 779.4763 [M + H]⁺ (вычислено для C₅₂H₆₂N₂O₄H⁺: 779.4782).

β,ε-Каротин-3,3'-диилди(2-(4-изобутилфенил)-пропионат) (6). Выход 1.12 г (57%), т. пл. 171–173°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.99 с (6H, Me^{16,17}), 1.07 с (6H, Me^{16,17}), 1.37 дд (1H, J=13,7, 2'ax-H), 1.48 т (1H, J=12, 2ax-H), 1.50 д (3H, CHMe, J=3), 1.62 с (3H, Me⁵), 1.74 с (3H, Me⁵), 1.85 м (1H, Me₂CH), 1.92 с (3H, Me¹⁹), 1.99 с (3H, Me¹⁹), 2.05 дд (1H, J=17, 10, 4ax-H), 2.36 м (1H, H⁶, J=17, 4eq-H), 5.55 с (1H, 4'-H), 6.12 с (2H, H^{7,8}), 6.15 м (3H, H^{8',10,10'}), 6.27 м (2H, H^{14,14'}), 6.35 д (2H, H^{12,12'}, J=15), 6.56–6.71 м (4H, H^{11,11',15,15'}), 7.09 д (2H, H_{аром}, J=4), 7.21 д (2H, H_{аром}, J=4). Масс-спектр, m/z: 945.6776 [M + H]⁺. C₆₆H₈₈O₄H⁺. M_{выч} 945.6755.

Анализ ЯМР ¹H спектров синтезированных соединений (1–6) показал присутствие сигналов лютеина и фрагментов сложноэфирной группы. Дополнительно образование сложноэфирной связи подтверждается отсутствием полос около 4.00 (2H, H³, H^{3'}) в спектрах всех шести соединений.

ВЫВОДЫ

Экспериментально показано, что использование биокатализатора создает условия для щадящего режима в фармацевтическом синтезе и является перспективным направлением исследований. Положительный результат эксперимента позволяет

предположить, что условия реакции этерификации, представленные в данной статье, вероятней всего, могут использоваться для синтеза других сложных эфиров.

Синтез сложных эфиров лютеина продемонстрировал, что существует принципиальная возможность получения новых полусинтетических соединений ксантофиллов и лекарственных веществ.

На примере ибупрофена, салициловой и никотиновой кислот показана принципиальная возможность получения сложных эфиров лютеина и лекарственных веществ. С этой точки зрения открывается перспектива целенаправленного транс-

порта некоторых лекарственных средств с учетом избирательности накопления лютеина в макуле.

Расширение исследований по получению новых сложных эфиров лютеина и других ксантофиллов и их дальнейшее использование в фармакологических экспериментах позволят понять некоторые взаимосвязи структура/активность для ксантофиллов и их эфиров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Erika Lucia Regner, Hebe Natalia Salvatierra, Mario Domingo Baigorí, Licia María Pera. Biomass-bound biocatalysts for biodiesel production: Tuning a lipolytic activity from *Aspergillus niger* MYA 135 by submerged fermentation using agro-industrial raw materials and waste products. *Biomass and Bioenergy*. 2019; 120: 59–67. doi.org/10.1016/j.biombioe.2018.11.005.
2. Mohadese Babaki, Maryam Yousefi, Zohreh Habibi, Mehdi Mohammadi, Parisa Yousefi, et al. Enzymatic production of biodiesel using lipases immobilized on silica nanoparticles as highly reusable biocatalysts: effect of water, t-butanol and blue silica gel contents. *Renewable Energy*. 2016; 9:196–206. doi: 10.1016/j.renene.2016.01.053.
3. Rozzell D., Lalonde J. Enzymatic Processes for the Production of Pharmaceutical Intermediates. In: Wu-Kuang Yeh, Hsiu-Chiung Yang, James R. McCarthy, editors. *Enzyme Technologies: Metagenomics, Evolution, Biocatalysis, and Biosynthesis*. USA: John Wiley & Sons, Inc. 2010; 185–198.
4. Liu Y., Huang L., Fu Y., Zheng D., Ma J., et al. A novel process for phosphatidylserine production using a *Pichia pastoris* whole-cell biocatalyst with overexpression of phospholipase D from *Streptomyces halstedii* in a purely aqueous system. *Food Chemistry*. 2019; 274:535–42. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.08.105.
5. Bilal M., Iqbal H.M.N., Guo S., Hu H., Wang W., Zhang X. State-of-the-art protein engineering approaches using biological macromolecules: A review from immobilization to implementation view point. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018; 108:893–901. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.182.
6. Choi J.M., Han S.S., Kim H.S. Industrial applications of enzyme biocatalysis: Current status and future aspects. *Biotechnol. Adv.* 2015; 33(7):1443–54. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.02.014.
7. Victoria Giorgi, Michel Chaves, Pilar Menéndez, Carlos García Carnelli. Bioprospecting of whole-cell biocatalysts for cholesterol biotransformation. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2019; 35(1):12. doi.org/10.1007/s11274-018-2586-5
8. Geoffrey A. Behrens, Anke Hummel, Santosh K. Padhi, Sebastian Schatzle, Uwe T. Bornscheuer discovery and protein engineering of biocatalysts for organic synthesis. *Adv. Synth. Catal.* 2011; 353:2191–2215. doi.org/10.1002/adsc.201100446.
9. Caner Tozlu, Engin Şahin, Hüseyin Serencam, Enes Dertli. Production of enantiomerically enriched chiral carbinols using *Weissella paramesenteroides* as a novel whole cell biocatalyst. *Biocatalysis and Biotransformation*. 2019; 37(5):388–98. doi.org/10.1080/10242422.2019.1568416.
10. Bernala C., Rodríguez K., Martínez R. Integrating enzyme immobilization and protein engineering: An alternative path for the development of novel and improved industrial biocatalysts. *Biotechnology Advances*. 2018; 36(5):1–10. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.06.002.
11. Woodyer Ryan, van der Donk Wilfred A., Zhao Huimin. Optimizing a Biocatalyst for Improved NAD(P)H Regeneration: Directed Evolution of Phosphite Dehydrogenase. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2006; 9: 237–45. doi: 10.2174/138620706776843246.
12. Sheldon Roger A., Woodley John M. Role of Biocatalysis in Sustainable Chemistry *Chem. Rev.* 2018; 118(2): 801–38. doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00203.
13. Nur Royhaila Mohamad, Nur Haziqah Che Marzuki, Nor Aziah Buang, Fahrul Huyop, Roswanira Abdul Wahab. An overview of technologies for immobilization of enzymes and surface analysis techniques for immobilized enzymes. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2015; 29(2):205–20. doi: 10.1080/13102818.2015.1008192.
14. Secundo F. Conformational changes of enzymes upon immobilisation. *Chem. Soc. Rev.* 2013; 42(15):6250–61. doi: 10.1039/c3cs35495d.
15. Pollard David J., Woodley John M. Biocatalysis for pharmaceutical intermediates: the future is now. *TRENDS in Biotechnology*. 2006; 25(2):66–73. doi: 10.1016/j.tibtech.2006.12.005.
16. Rouchi A. Maureen. As pharmaceutical companies face bleak prospects, their suppliers diligently tend the fertile fields of chiral chemistry in varied ways. *Chem. Eng. News*. 2002; 80(23):43–50. doi.org/10.1021/cen-v080n023.p043.
17. Патент 2702005 Российская Федерация, МПК C07C 57/46 (2006.01), C07C 57/48 (2006.01), C07D 213/127 (2006.01), C07D 213/55 (2006.01), C07D 213/60 (2006.01), C07D 213/65 (2006.01). Синтез полусинтетических производных природных лютеина и астаксантина: №201845080: заявл.18.12.2018 : опубл. 03.103.2019 / Печинский С.В., Курегян А.Г. Степанова Э.Ф. 2 с. [Patent 2702005 Rossijskaja Federacija, MPK S07S 57/46 (2006.01), S07S 57/48 (2006.01), S07D 213/127 (2006.01), S07D 213/55 (2006.01), S07D 213/60 (2006.01), S07D 213/65 (2006.01). Sintez polusintetičkih proizvodnyh prirodnyh ljuteina i astaksantina: №201845080: zajavl.18.12.2018 : opubl. 03.103.2019 / Pechinskij S.V., Kuregjan A.G. Stepanova Je.F. 2 s. (In Russ.)].
18. Степанова Э.Ф., Курегян А.Г., Печинский С.В., Жидкова Ю.Ю. Выделение биологически активных веществ из растительных объектов в военно-полевой технологии лекарственных средств на примере крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.). *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017; №3(59): 134–139 [Stepanova Je.F., Kuregjan A.G., Pechinskij S.V., Zhidkova Ju.Ju. Vydelenie biologičeski aktivnyh veshhestv iz rastitel'nyh ob'ektov v voenno-polevoj tehnologii le-karstvennyh sredstv na primere krapivy dvudomnoj (*Urtica dioica* L.). *Vestnik Rossijskoj voenno-mediceinskoj akademii*. 2017; №3(59): 134–139 (In Russ.)].
19. Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. Москва. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv: oficial'nyj sajt. Moskva. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.)].
20. World Health Organization, global website: https://www.who.int/selection_medicines/list/en.

21. *Гарабаджиу А.В., Галынкин В.А., Карасев М.М., Козлов Г.В., Лисицкая Т.Б.* Основные аспекты использования липаз для получения биодизеля (обзор). Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического университета). 2010; 7(33): 63–67. [Garabadzhiu A.V., Galynkin V.A., Karasev M.M., Kozlov G.V., Lisickaja T.B. Osnovnye aspekty ispol'zovaniya li-paz dlja poluchenija biodizelja (obzor). Izvestija Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tehnologicheskogo in-stituta (Tehnicheskogo universiteta). 2010; 7(33): 63–67 (In Russ.)].
22. *Britton G., Liaaen-Jensen S., Pfander H.* Carotenoids Handbook. Basel: Springer, 2004.
23. *Boaz; Neil Warren, Clendennen, Stephanie Kay.* Patent 7566795 US. Publ. Date 28.07.2009.

Поступила 24 марта 2021 г.

PROSPECTS FOR THE USE OF BIOCATALYSIS IN PHARMACY ON THE EXAMPLE OF THE SYNTHESIS OF LUTEINE ETHERS

© S.V. Pechinskii, 2021

S.V. Pechinskii

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor,

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University (Pyatigorsk, Russia)

ORCID ID 0000-0002-9505-9990

E-mail: hplc@yandex.ru

Relevance. Individual natural compounds are promising basic structures for the production of semi-synthetic drugs with predictable activities. Carotenoids are characterized by the lability of the main pharmacophore, lipophilicity, and the presence of geometric isomers. Biocatalysts make it possible to solve synthesis problems associated with the physicochemical and structural features of natural compounds, in particular, carotenoids.

The aim of the study is to demonstrate the possibility of using biocatalysis in pharmaceutical synthesis by the example of obtaining lutein esters.

Material and methods. The synthesis of esters was carried out in a non-aqueous medium at a temperature of 37 °C in the presence of the catalyst Novozyme 435. The structure of the esters was confirmed by ¹H NMR and mass spectrometry.

Results. Six new esters of lutein and benzoic, 4-methylbenzoic, phenylglycolic, 2-hydroxybenzoic, nicotinic acids and ibuprofen were synthesized, and their structure was confirmed.

Conclusion. Using the example of obtaining new lutein compounds, the prospect of using biocatalysis in pharmaceutical synthesis and the fundamental possibility of obtaining esters of natural individual compounds and medicinal substances are shown.

Key words: *biocatalysis, lipase, Novozyme 435, lutein, benzoic acid, 4-methylbenzoic acid, phenylglycolic acid, 2-hydroxybenzoic acid, nicotinic acid, ibuprofen.*

For citation: Pechinskii S.V. Prospects for the use of biocatalysis in pharmacy on the example of the synthesis of luteine ethers. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(9):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-09-01>