

RMK TEADUSPROJEKTI LÕPPARUANNE

1. PROJEKTI NIMETUS: Projekti "Lehtpuidu konverteerimine kõrge väärtusega kemikaalideks" allteema „Puidu biomassist saadava valerolaktooni kemoensümaatiline väärimine“; TÖÖVÕTULEPING nr 1-18

2. PROJEKTI KESTUS	Algus: 01/2016 Kuu/aasta	Lõpp: 12/2018 Kuu/aasta
---------------------------	---------------------------------------	--------------------------------------

3. PROJEKTI TAOTLEJA (teadusasutus): **Tartu Ülikool + Tallinna Tehnikaülikool, ühistaotlus**

Telefon: 6202800

Address: Ehitajate tee 5, 19086 Tallinn

Registrikood: 74000323

Panga rekviisid: AS SEB Pank
IBAN: EE201010052037382001
SWIFT/BIC: EEUHEE2X
Käibemaksukohustuslasena registreerimise number: EE100224841

4. PROJEKTI JUHT: Omar Parve Vanemteadur
 /Projekti üldjuht: Lauri Vares, TÜ/

5. PROJEKTI PÕHITÄITJAD

Projekti põhitäitjad:

Ees- ja perekonnanimi	Teaduskraad	Ametikoht
1. Nicholas Gathergood	PhD	professor
2. Marina Kudrjašova	PhD	Dotsent/vanemteadur
3.		

Projektiga seotud abitööjõud:

1. Eva Doyle	magister	doktorant
2. Jaan Parve		keemik
3.		

6. PROJEKTI KULUD KOKKU ...40000..... eurot

Kulurida	Kokku
Töötasud (põhitäitjad + abitööjõud)	21702.32
Sotsiaalmaks	7163.21
Töötuskindlustusmaks	173.62
Ostetud teenused	188.69
Lähetuskulud	955.20
Materjalid, tarvikud, masinad, seadmed	4182.25
Muud kulud	1634.71
Üldkululõiv	4000
Kokku	40000

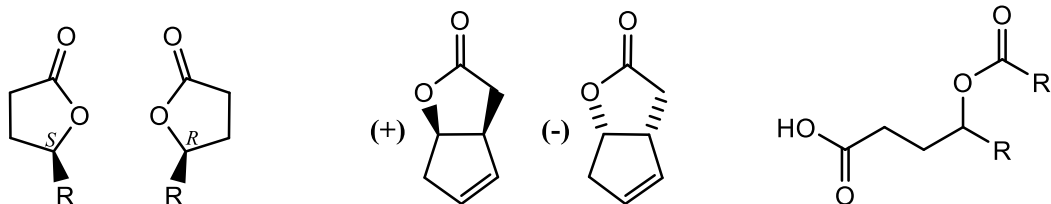
7. PROJEKTI TULEMUSED (maksimaalselt 10 lehekülge)

Teostatud projekti lähtepunkt:

Gamma-valerolaktooni (GVL) (Joonis 1, ühend 1), mida sünteesitakse taastuvtoormest, puhaste enantiomeeride rakendusi ning vastavat uurimis- ning arendustööd on senini oluliselt pärssinud nende kõrge hind, mis on tavakasutajale üle 600 euro ühe grammi (1 g) eest (Merck), lisandub käibemaks. Ratseemiline GVL seevastu on odav kemikaal, mille kg hind on võrreldav lahustite hinnaga. Kuid senini puudus käepärane meetod uurimislaboris GVL enantiomeeride eraldamiseks. Projekti põhiülesandeks oli välja töötada kemoensümaatiline meetod ratseemilise GVL väärindamiseks – enantiomeeride eraldamiseks üle uute, avatud ahelaga derivaatide sünteesi. Seati eesmärgiks, et meetod võimaldaks nii enantiomeerselt puhaste GVL-ide tootmist kui ka eraldamist tavapärasel ülikooli või firma uurimislaboris, meetod peaks olema odav ja tehniliselt lihtne.

Projekti lõpp-punkt:

Ülesanne lahendati. Väljatöötatud meetod vastab ülalnimetatud tingimustele. Ülikool on otsustanud taotlema meetodile patenti. Seni oleme eraldanud GVL enantiomeere lähtudes kuni 30 g-st ratseemilisest GVL-ist (0.3 mooli); esimese eraldamisringi saagis on ca 75 % teoreetiliselt võimalikust ja eesmärk-ühendi enantiomeeride suhe produktis on olnud kuni >96/4; produktide eraldamine toimub vaakumdestillatsioonil. Lähteaine konversiooni ja produkti enantiomeerse ülehulga baasil arvatud „Enantiomeric Ratio“ (E) väärtuseks saadi kuni ca E = 45. Edasine optimeerimine viib suure tõenäosusega E väärtuse tõusule. Selle karakteristiku abil on võimalik leida sobiv lähteaine konversioon, millele vastab etteantud nõutav produkti enantiomeerne puhtus. Nagu kineetilise eraldamise puhul reegliski (väga kõrge E-ga protsessid välja arvatud, need on erandid) tuleb vähemalt ühe antipoodi eraldamist korrata, et saada vastav stereokeemiliselt kõrgpuhas produkt. GVL (R)-enantiomeeri eraldamise kordamine meie meetodil andis produkti enantiomeerse puhtusega üle 99% (enantiomeerse ülehulgaga >98%). Töötati välja meetod produktide analüüsiks.



1. R= CH₃ (gamma-valerolaktoon)
2. R= C₂H₅ (gamma-heksalaktoon)
3. R= C₃H₇ (gamma-heptalaktoon)
4. R= C₄H₉ (gamma-oktalaktoon)
5. R= C₅H₁₁ (gamma-nonalaktoon)

6. Grieco laktoon

7. 4-atsüüloksükarboksüülhape

Joonis 1. Gamma-laktoonide (1-6) mõlemad enantiomeerid (optilised antipoodid), mis eraldati väljatöötatud meetodil ning meetodi rakendamisel sünteesitava vaheprodukti, gamma-atsüüloksükarboksüülhappe üldistatud struktuur (7).

Alateema täitmise tulemused ja hinnangud:

1. Lepingu täitmise tulemusel on loodud: 1) meetod γ -atsüüloksükarboksüülhappete (Joonis 1, üldistatud struktuur 7) otseseks stereoselektiivseks sünteesiks lähtudes ratseemilisest γ -laktoonidest (seni otsene meetod puudus), mis on ühtlasi 2) meetod GVL (Joonis 1, ühend 1) ning temaga homoloogsete laktoonide (Joonis 1, ühendid 2-5) ja lisaks ka funktsionaliseeritud bitsükliliste laktoonide (Joonis 1, ühend 6) enantiomeeride eraldamiseks; töötati välja vajalik produktide analüüsimeetod.

2. Tulemused ja Eesti?

Uudse sünteesiprotsessi tootmises rakendamine Eestis, mis on küllaltki tõenäoline, oleks kahtlemata positiivseks panuseks Eesti majanduse arendamisse. Selle sünteesi rakendamiseks suuremahulises tootmises on vajalik täiendav optimeerimine, mida ühe võimaliku lahendusena

võib läbi viia tootma asuv firma.

Saadud tulemuste intellektuaalomandina kaitsmine ja kommertsialiseerimine on algatatud ülikooli poolt.

Lisaks, projekti perioodil avaldati teadust ja avatud innovatsiooni populariseerivaid artikleid Eesti meedias.

3. Uuritud ainese olulisus käesoleval momendil.

Seoses globaalsete keskkonnaprobleemide teravnemisega toimub hoogustuv üleminek keemiatööstuses fossiilselt toormelt taastuvtoormele. Seetõttu on vaja eelisarendada taastuvtoormest saadavate põhiproduktide, mille hulka kuuluvad nii levuliinhape kui ka sellest saadav GVL, edasise väärimise meetodeid.

4. Projektis on lahendatud üks sünteesikeemia kitsaskoht, milleks on olnud γ -atsüüloksükarboksüülhapete ja neile vastavate kõrge enantiomeerse puhtusega γ -laktoonide (GVL jt.) piiratud kättesaadavus. γ -Laktoonid on γ -atsüüloksükarboksüülhapetest ladusalt ja kõrge saagisega hüdrolüütiliselt sünteesitavad.

GVL saamine ja senised rakendused [1,2].

GVL sünteesitakse levuliinhappest (LH), mis on 4-keto-pentaankarboksüülhape. LH valmistatakse biomassist (väheväärtuslik puit, põllumajanduslikud jäätmed jms.), aga ka vanapaberist. LH ja GVL kuuluvad tähtsamate biomassist saadavate platform-kemikaalide hulka. LH ketorühma taandamisel tekib 4-hüdroksü-pentaankarboksüülhape, mis spontaanselt, aga eriti ladusalt happe-katalüüsi tingimustes moodustab tsüklilise estri ehk laktooni – gamma-valerolaktooni (Joonis 1, ühend 1); seejuures eraldub vee molekul.

GVL on kiraalne ehk käeline molekul, milles on stereotsenter süsinikahela neljanda (ka „ γ “) süsiniku juures. Tavapärasel mittestereoselektiivsel taandamisel tekib GVL ratseemilise seguna, milles on (R) ja (S) konfiguratsiooniga enantiomeeride sisaldus suhtes 1/1. Enantiomeerid on „optilised antipoodid“ (nagu parem ja vasak käsi), kuuludes stereoisomeeride hulka. Teadaolevad stereoselektiivsed LH taandamise meetodid eeldavad keerukate liganditega rutenium-katalüsaatorite kasutamist ja siiski suudavad anda vaid mõõduka (82%) enantiomeerse ülehulgaga GVL-i [1]. Kõrge stereokeemilise puhtusega GVL-i enantiomeere on seni saadud kaudsete kulukate sünteesimeetoditega. Nagu öeldud, suhteliselt kõrge hind ja nende ühendite valmistamiseks laboris käepärase meetodi puudumine on oluliselt raskendanud uurimis- ja arendustööd.

GVL-i kõrge puhtusega enantiomeeride põhilisteks rakendusalaadeks on seni olnud: 1) ravimite ja 2) põllumajanduses kasutatavate putukatõrjevahendite (insektitsiidid, feromoonid) süntees. Näiteks võib tuua kõrge vererõhu vastase ravimi WS75624B, aga ka leukeemiaravimi Steganacin, samuti feromooni Sulcatol. Lisaks GVL-ile väärib nimetamist temaga homoloogne (R)-heksalaktoon (Joon. 1; ühend (R)-2), mis kuulub ühe komponendina viljasalvedes hävitustööd tegeva mardika, teranäki (Trogoderma granarium) feromooni koostisse.

GVL-i mõlemad enantiomeerid, aga ka GVL-ist saadaval 4-hüdroksüvaleraadil baseeruvad enantiomeersed ioonsed vedelikud leiavad piisava kättesaadavuse korral edaspidi kindlasti rakendust kiraalsete lahustitena asümmeetrilisel sünteesil, aga ka analüütilises keemias, näiteks kiraalsete saasteainete analüüsil.

Projektis lahendatud sünteesikeemia kitsaskoha tähtsus seisneb asjaolus, et enamus ravimeid on käelised molekulid. Neid valmistatakse asümmeetrilise sünteesi abil kasutades eelistatult stereokeemiliselt puhtaid kiraalseid ehitusblokke. On täheldatud, et toimeaine kõrge enantiomeerne puhtus on ravimi või feromooni efektiivseks toimeks sageli äärmiselt oluline.

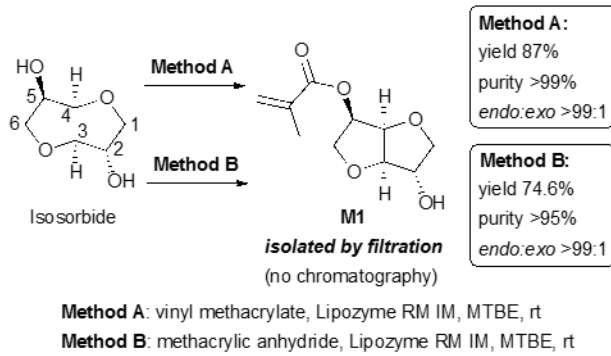
Kirjandusviited:

(1) Tukacs, J. M.; Fridrich, B.; Dibó, G.; Székely, E.; Mika, L. T. Green Chemistry, 2015, 5189-5195. „Direct asymmetric reduction of levulinic acid to gamma-valerolactone: synthesis of a chiral platform molecule.“

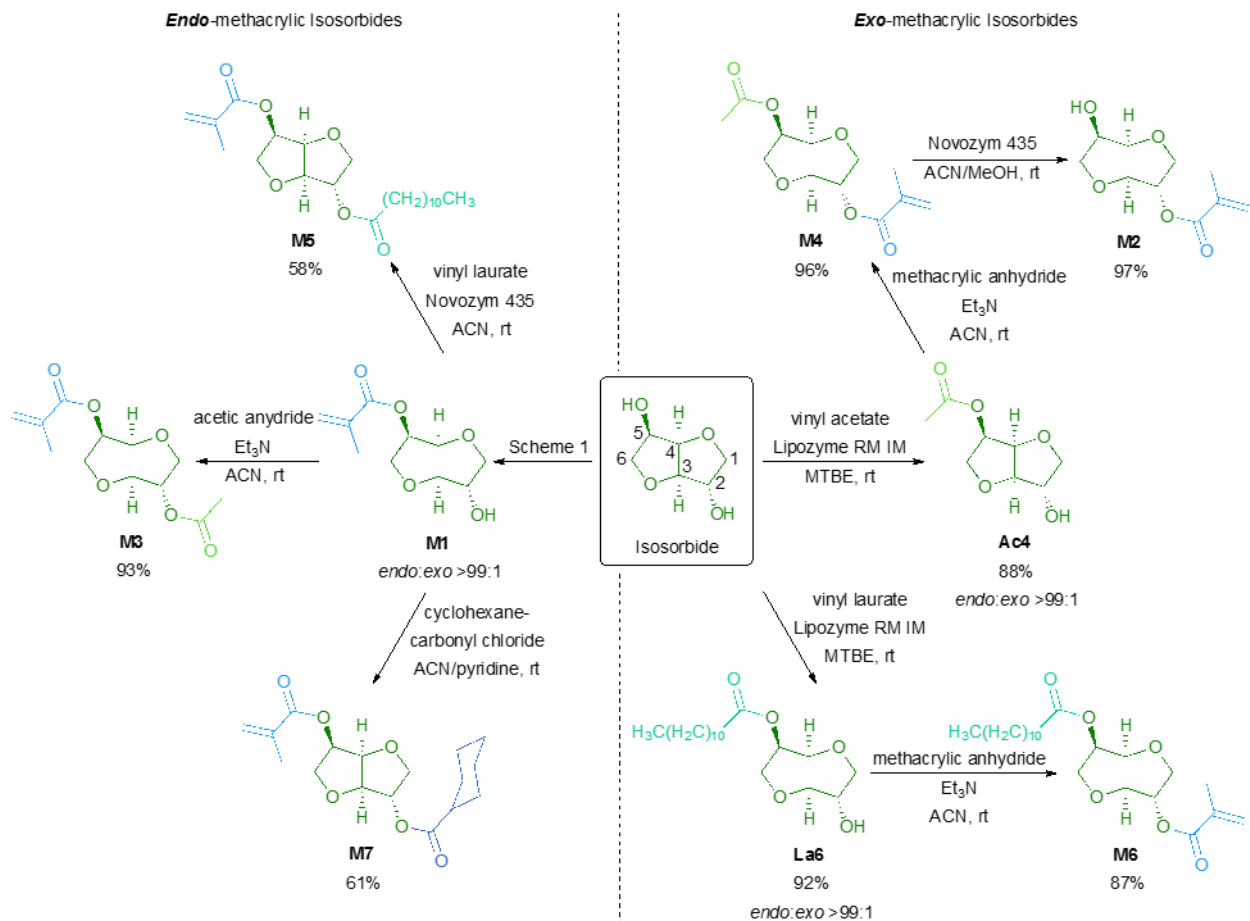
(2) Alonso, D. M.; Wettstein, S. G.; Dumesic, J. A. Green Chemistry 2013, 15, 584-595. „Gamma-valerolactone, a sustainable platform molecule derived from lignocellulosic biomass.“ (Kriitiline ülevaateartikkel.)

Tulemused; 2. suund. Isosorbiidi baasil monometakrülaatsete monomeeride regioselektiivse kemoensümaatilise sünteesimeetodi väljatöötamine.

Taastuvtoormel põhinevate polümeeride sünteesi ja uurimise tegevussuunal ühisprojekti oli Taltech'i panuseks isosorbiidi baasil uute aga ka varem kirjeldatud monometakrülaatsete monomeeride ensümaatilise regioselektiivse sünteesi meetodite väljatöötamine (Joonised 2 ja 3).



Joonis 2. Isosorbiidi 5-metakrülaadi regioselektiivne süntees.



Joonis 3. Isosorbiidi baasil monometakrülaatsete monomeeride süntees.

Isosorbiidi toodetakse glükoosi sisaldavatest looduslikest polüsahhariididest, käesoleval ajal – kümneid tuhandeid tonne aastas. Seoses tehnoloogia arenguga on isosorbiidi hind langenud

juba ligikaudu konkurentsivõimeliseks fossiilse toorme hinnaga.

Meie eesmärk oli sünteesida monomeerid preparatiivses koguses individuaalsete ühenditena, vältides samas vajadust kasutada kalleid eraldamismeetodeid. Selline lähenemine polümeeride uurimisel/arendusel – polümeeride süntees monomeeridest, mis on individuaalsed ained võimaldab selgitada välja polümeeride erinevate omaduste varieerimise skaalade ulatuse, seda regiokeemia ja ühe funktsionaalrühma varieerimise kaudu.

Isosorbiidi estrite sünteesi kohta oli varem avaldatud üle 30 artikli, kuid preparatiivseks tööks sobivad regioselektiivsed meetodid seni puudusid. Projekti tulemusena see lünk täideti.

Mis puutub väljatöötatud meetodite rakendamisvõimalustesse siis sageli kaheldakse biokatalüsaatorite suuremahulises sünteesitööstuses, mille toodeteks on kütused, monomeerid, polümeerid jms. kasutamise majanduslikus perspektiivikuses. Neil kahtlustel ei näi alust olevat. Nii on odavad tööstuslikud lipaasid, tuhanded tonnid, kasutusel pesupesemistööstuses detergentide koostisosana. Lisaks, immobiliseeritud lipaasid, mida sukeldatakse katalüsaatorina reaktsioonisegusse teisaldatavas konteineris on reeglina sünteesidel korduvalt kasutatavad.

7.1 Projekti lühikokkuvõte (maksimaalselt 500 tähemärki)

Loodi GVL ja homologide enantiomeeride eraldamiseks uus meetod; selle eeldusena arendati välja produkti analüüsimeetod. Taotluses seatud eesmärk saavutati.

Sünteesiti rida isosorbiidi monometakrülaate, millest TÜ-s sünteesiti uued polümeerid.

Polümeeride töösuuna tulemustest on huvitatud rida EL ettevõtteid, on moodustatud konsortsium ja esitatud arendustöö rahastustaotlus EL-le. GVL enantiomeeride eraldamise skaleerimine on plaanis läbi viia ja leida potentsiaalne tootja ning alustada koostööd.

7.2 Abstract (maksimaalselt 300 tähemärki)

A novel chemoenzymatic method was created for stereoresolution of GVL racemic mixture on preparative scale. An approach for stereochemical analysis was developed.

A method for regioselective synthesis of isosorbide monomethacrylates was created.

8. PROJEKTIGA HAAKUVAD DOKTORI- JA MAGISTRITÖÖD:

Projekti analüüsiprobleemide lahendamisel töötas doktorant E. Doyle.

9. PROJEKTI RAAMES AVALDATUD PUBLIKATSIOONID:

1. ACS Sustainable Chem. Eng., 2018, 6 (12), pp 17382–17390; Livia Matt, Jaan Parve, Omar Parve, Tõnis Pehk, Thanh Huong Pham, Ilme Liblikas, Lauri Vares and Patric Jannasch; „Enzymatic synthesis and polymerization of isosorbide-based monomethacrylates for high-Tg plastics“

2. Biomacromolecules 2019, 20 (4) , 1816-1827. DOI: 10.1021/acs.biomac.9b00257; Adrian Moreno, Nabil Bensabeh, Jaan Parve, Juan C. Ronda, Virginia Cádiz, Marina Galià, Lauri Vares, Gerard Lligadas, Virgil Percec; „SET-LRP of Bio- and Petroleum-Sourced Methacrylates in Aqueous Alcoholic Mixtures“.

3. Patent application “Synthesis and Polymerization of Isosorbide-based Monomethacrylates,” Priority no: GB1807794.1; Priority date: 14.05.2018.

4. Biokatalüütiline sünteesimeetod RSC kirjastuse poolt väljaantud kõrgkoolide õpperaamatus: Parve, J.; Vares, L.; Reile, I.; Pehk, T.; Villo, L. and Parve, O. „Catalyzed Resolution and Simultaneous Selective Crystallization, in Comprehensive Organic Chemistry Experiments for the Laboratory Classroom“ (eds Carlos A M Afonso, Nuno R Candeias, Dulce Pereira Simão, Alexandre F Trindade, Jaime A S Coelho, Bin Tan, Robert Franzén). (Published: 10-Nov-2016, Hardback, Royal Society of Chemistry, ISBN-13: 9781849739634).

5. Meetod dioolide enantiomeeride eraldamiseks Wiley kirjastuse poolt väljaantavas käsiraamatus: Parve, J.; Villo, L.; Vallikivi, I.; Reile, I.; Pehk, T.; Aav, R.; Vares, L. and Parve, O. „Preparation of (S)-1,2-Dodecanediol by Lipase-catalyzed Methanolysis of Racemic Bisbutyrate Followed by Selective Crystallization, in Applied Biocatalysis: The Chemist's Enzyme Toolkit“ (eds. John Whittall, Peter J Sutton). (2020; Wiley, in press).

6. Lepingu perioodil avaldati populaarteaduslikud artiklid keemiateaduse, avatud innovatsiooni ja rohelise keemia teemadel (autor O. Parve):

6a. <http://www.sirp.ee/s1-artiklid/c21-teadus/nobeli-keemiaauhind-anti-julguse-eest-murda-mottebarjaare/>

6b. <http://www.sirp.ee/s1-artiklid/c21-teadus/innovatsioon-kui-teaduslik-mottesport/>

6c. <http://opleht.ee/2017/06/kuidas-opetada-prantsusmaa-ajalugu-ja-rohelist-keemiat/>

7. Lepingu täitmisel saadud tulemuste rakendamine ja avaldamine jätkub. Teatud ajaline viivitus on olnud seotud väljatöötatud sünteesimeetodi universaalsusega ning sellest tuleneva otsusega lülitada patenditaotluse lisaks GVL derivaatidele ka γ -laktoonide homoloogilise rea ühendite töötamise näited (Joonis 1, ühendid 2-6). Konfidentsiaalsusnõude äralangemise järel lisatakse lingid alljärgnevale infole:

7.1. Patenditaotlus: „Uue struktuuriga gamma-atsüüloksükarboksüülhapped; nende ensümaatiline stereoselektiivne süntees, mis on uus meetod gamma-laktoonide enantiomeeride eraldamiseks“; autorid: Parve, J.; Kudrjašova, M.; Gathergood, N.; Parve, O. (2020; taotlus on töös).

7.2. Artikkel: „Gamma-atsüüloksükarboksüülhapete esimene otsene süntees: mis on ühtlasi skaleeritav meetod (R)- γ -valerolaktooni eraldamiseks ratseemilisest segust“; autorid: Parve, J.; Kudrjašova, M.; Gathergood, N.; I.; Pehk, T.; Vares, L.; Parve, O.; et al. (2020; esitatakse pärast patenditaotluse registreerimist).

7.3. Artikkel: „Uued kiraalsed derivatiseerimisagendid gamma-atsüüloksükarboksüülhapete enantiomeerse puhtuse määramiseks; diastereomeersetes ester-konjugaatide NMR spektroskoopiline ja HPLC analüüs“; autorid: Parve, J.; Kudrjašova, E. Doyle, M.; Gathergood, N.; Pehk, T.; Vares, L.; Parve, O. et al. (2020; esitatakse pärast patenditaotluse reg-st).

Anda viited projekti raames avaldatud teadusartiklite kohta (terviktekstid esitada aruande lisadena)

10. Projekti juht (nimi): Omar Parve	Allkiri:	Kuupäev: 15.01.2019
11. Taotleja esindaja kinnitus aruande õigsuse kohta (nimi, amet): Vello Tõugu, KBI direktori kt	Allkiri:	Kuupäev: 15.01.2019

NB! Aruande esitada elektrooniliselt e-posti aadressil: teadus@rmk.ee