RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **239853**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **430753**

(22) Data zgłoszenia: **29.07.2019**

(51) Int.Cl.
C12P 7/22 (2006.01)
C12P 7/62 (2006.01)
C12P 41/00 (2006.01)
C12N 9/18 (2006.01)
C12R 1/69 (2006.01)

(54) **Sposób kinetycznego rozdziału racemicznego (E)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
08.02.2021 BUP 03/21

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
17.01.2022 WUP 03/22

(73) Uprawniony z patentu:
UNIWERSYTET PRZYRODNICZY WE WROCŁAWIU, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
ALEKSANDRA LEŚNIAREK, Oleśnica, PL
WITOLD GŁADKOWSKI, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Anna Kasperowicz

PL 239853 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób kinetycznego rozdziału znanego racemicznego (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu w procesie transestryfikacji.

Produkty otrzymane w wyniku kinetycznego rozdziału racemicznego (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu czyli (*S*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ol o wzorze 2 oraz propionian (*R*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ylu o wzorze 3 mogą znaleźć zastosowanie jako chiralne syntony w syntezie optycznie czynnych laktonów o aktywności biologicznej np. antyproliferacyjnej względem komórek nowotworowych.

Znany jest kinetyczny rozdział racemicznego (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu z zastosowaniem lipazy z Burkholderia cepacia, w wyniku którego po 24 h reakcji z octanem winylu w eterze *t*-butylowometylowym uzyskuje się (*S*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ol oraz octan (*R*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ylu z ponad 99%-owymi nadmiarami enancjomerycznymi (Brenna E., Dei Negri C., Fuganti C., Gatti F.G., Serra S. Enantioselective synthesis of *cis*-7-methoxycalamenene *via* Claisen rearrangement of an enzymatically resolved allyl alcohol. Tetrahedron: Asymmetry, 2004, 15, 335–340).

Znany jest także kinetyczny rozdział racemicznego (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu w procesie transestryfikacji z udziałem preparatu lipazy Novozyme 435® oraz octanu winylu jako dawcy grupy acylowej, prowadzący po 24 h do uzyskania czystego optycznie (*S*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu oraz octanu (*R*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ylu (brak danych o nadmiarze enancjomerycznym) (Quirin C., Kazmaier U. Stereoselective synthesis of β-branched phenylalanine derivatives *via* chelate-Claisen rearrangement. Synthesis, 2009, 10, 1725–1731).

Znany jest kinetyczny rozdział racemicznego (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu w procesie transestryfikacji z udziałem lipazy B z *Candida antarctica* oraz propionianu winylu jako dawcy grupy acylowej, prowadzący po 4 godzinach do uzyskania (*S*,*E*)-4-(4'- metoksyfenylo)but-3-en-2-olu z nadmiarem enancjomerycznym 78% oraz propionianu (*R*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ylu z nadmiarem enancjomerycznym 82% (Skrobiszewski A., Gładkowski W., Maciejewska G., Wawrzeńczyk C. Chemoenzymatic synthesis of *trans*-β-aryl-δ-hydroxy-γ-lactones and enzymatic kinetic resolution of their racemic mixtures. Molecules, 2016, 21, 1552).

Wynalazek dotyczy kinetycznego rozdziału racemicznego (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu.

Istota wynalazku polega na tym, że racemiczny (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ol o wzorze 1 poddaje się reakcji z propionianem winylu w rozpuszczalniku organicznym w obecności biokatalizatora, którym jest fosfolipaza A_1 z *Aspergillus oryzae* immobilizowana na agarozie aktywowanej bromocyjanem. Postępując zgodnie ze sposobem wytwarzania, otrzymuje się nieprzereagowany (*S*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ol oraz propionian (*R*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ylu z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi, które rozdziela się metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej.

Korzystnie jest, gdy reakcję prowadzi się w eterze diizopropylowym.

Zasadniczą zaletą wynalazku jest osiągnięcie kinetycznego rozdziału racemicznego (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu w łagodnych warunkach, to jest temperaturze pokojowej i ciśnieniu atmosferycznym. Zaletą wynalazku jest również otrzymanie (*S*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3--en-2-olu oraz propionianu (*R*,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ylu z wysokimi wydajnościami izolowanymi i bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Zaletą wynalazku jest ponadto zastąpienie komercyjnie stosowanych w procesie transestryfikacji lipaz tańszym preparatem fosfolipazy A_1 z *Aspergillus oryzae*. Zaletą wynalazku jest też skrócenie procedury izolowania i oczyszczania produktów z mieszaniny poreakcyjnej dzięki zastosowaniu preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej.

Wynalazek jest bliżej objaśniony w przykładach wykonania.

P r z y k ł a d

W szklanej buteleczce o pojemności 20 cm^3 umieszcza się 0,2 g (1,1 mmola) racemicznego (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu i 1,05 g (0,057 U) preparatu fosfolipazy A_1 z *Aspergillus oryzae* (Lecitase™ Ultra) immobilizowanego na agarozie aktywowanej bromocyjanem, dodaje 6 cm^3 eteru diizopropylowego oraz 2 cm^3 propionianu winylu i całość miesza na mieszadle magnetycznym w temperaturze 20°C. Po 8 godzinach reakcję przerywa się poprzez odsączenie preparatu enzymatycznego na ziemi okrzemkowej (Celite 560). Z przesączu odparowuje się rozpuszczalnik na wyparce próżniowej i otrzymaną mieszaninę (S,*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu i propionianu (*R*,*E*)-4-(4'--metoksyfenylo)but-3-en-2-ylu rozdziela się metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu

krzemionkowym z zastosowaniem jako eluentu mieszaniny heksan : aceton w stosunku objętościowym 10 : 1. Otrzymuje się 0,092 g (92% wydajności teoretycznej) (*S*,*E*)-4-(4'-metoksy-fenylo)but-3-en-2-olu z nadmiarem enancjomerycznym 90% o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20}$ = -33,1 (c = 1,34; CH_2Cl_2) oraz 0,115 g (88% wydajności teoretycznej) propionianu (*R*,*E*)-4-(4'-metoksy-fenylo)taut-3-en-2-ylu z nadmiarem enancjomerycznym 90% o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20}$ = +119,1 (c = 1,18; CH_2Cl_2).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób kinetycznego rozdziału racemicznego (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-olu, **znamienny tym**, że racemiczny (*E*)-4-(4'-metoksyfenylo)but-3-en-2-ol o wzorze 1 poddaje się reakcji z propionianem winylu w rozpuszczalniku organicznym w obecności biokatalizatora, którym jest fosfolipaza A_1 z *Aspergillus oryzae* immobilizowana na agarozie aktywowanej bromocyjanem, a nieprzereagowany (S,*E*)-4-(4,-metoksyfenylo)but-3-en-2-ol; o wzorze 2 i powstały propionian (*R*,*E*)-4-(4',-metoksyfenylo)but-3-en-2-ylu o wzorze 3, rozdziela się metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w eterze diizopropylowym.

Rysunek

