

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237122**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **426758**

(22) Data zgłoszenia: **23.08.2018**

(51) Int. Cl.

C07D 307/46 (2006.01)

C12P 17/04 (2006.01)

C12R 1/645 (2006.01)

(54) **Sposób wytwarzania 3-(furan-2''-ylo)-1-(2'-hydroksyfenylo)-propan-1-onu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

24.02.2020 BUP 05/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

22.03.2021 WUP 06/21

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET PRZYRODNICZY
WE WROCŁAWIU, Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MATEUSZ ŁUŻNY, Wrocław, PL
EWA KOZŁOWSKA, Wrocław, PL
MONIKA DYMARSKA, Wrocław, PL
EDYTA KOSTRZEWA-SUSŁOW, Wrocław, PL
TOMASZ JANECKO, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Kasperowicz

PL 237122 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-(furan-2"-ylo)-1-(2'-hydroksyfenylo)-propan-1-onu.

Metoda, według wynalazku może znaleźć zastosowanie w przemyśle spożywczym do wytwarzania środków słodzących i przemyśle farmaceutycznym do wytwarzania prekursorów leków regulujących pracę serca.

Dihydrochalkony są syntezowane przez rośliny i charakteryzują się słodkim smakiem. Również syntetyczne związki posiadające ugrupowanie dihydrochalkonu wykazują wysokie wrażenie słodkości (Winnig M, Bufer B, Kratochwil NA, Slack JP, Meyerhof W. 2007 *BMC Struct. Biol.* 7, 66; Krammer G, Ley J, Riess T, Haug M, Paetz S, Kindel G, Schmidtman R. Patent No.: US 20100233102; Sep, 16, 2010. Encyclopedia of Food Science, Food Technology and Nutrition. Academic Press, London 1993, Krutosikowa A., Uher M.: Naturalne i syntetyczne substancje o słodkim smaku. PWN, Warszawa 1990; 2'-Hydroksydihydrochalkon jest wykorzystywany jako blok budulcowy w syntezie propafenonu – substancji czynnej leków przeciwaritmicznych (Noe CR, Knollmüller M, Oberhauser B, Steinbauer G, Wagner E. 1986 *Chemische Berichte*, 119, 729–743; Ecker G, Chiba P, Hitzler M, Schmid D, Visser K, Cordes HP, Csöllei J, Seydel JK, Schaper K-J. 1996 *J. Med. Chem.* 39, 4767–4774; Ecker G, Noe CR, Fleischhacker W. 1997 *Monatsh. Chem.* 128, 53–59). Znana jest również ich aktywność względem patogennych mikroorganizmów, w tym gram-dodatnich i gram-ujemnych bakterii oraz grzybów (Awouafack MD, Kusari S, Lamshöft M, Ngamga D, Jane P, Spiteller M. 2010 *Planta Med.* 76, 640–643), Dihydrochalkon (floretyna) jest aktywnym inhibitorem tyrozinazy grzybowej (Zhang L-Q, Yang X-W, Zhang Y-B, Zhai Y-Y, Xu W, Zhao B, Liu D-L, Yu H-J. 2012 *Food Chem.* 132, 936–942).

Znany jest sposób uzyskania 3-(furan-2"-ylo)-1-(2'-hydroksyfenylo)propan-1-onu z konwersją 75% w wyniku syntezy chemicznej 2-hydroksyacetofenonu i alkoholu furfurylowego z NaOH w obecności katalizatora irydowego (Hunter J., Rice S., Lowe R., Pask C.M., Warriner S., Sridharan V. Iridium catalyzed alkylation of 2-hydroxyacetophenone with alcohols under thermal or microwave conditions. *Tetrahedron Letters* 58 (2017) 4400–4402). W literaturze nie ma doniesień dotyczących zastosowania metod biotechnologicznych do uzyskania 1-(2'-hydroksyfenylo)-3-(1"-furfurylo)-propan-1-onu.

Szczep *Rhodotorula marina* KCh 77 był wcześniej ujawniony w literaturze (Janeczko T, Gładkowski W, Kostrzewa-Susłow E, 2013 *J. Mol. Cat. B-Enzym.* 98, 55–61; Janeczko T, Dymarska M, Siepka M, Gniłka R, Leśniak A, Popłoński J, Kostrzewa-Susłow E. 2014 *J. Mol. Cat B-Enzym.* 109, 47–52; Janeczko T, Kostrzewa-Susłow E. 2014 *Tetrahedron: Asymmetry*, 25, 1264–1269).

Istota wynalazku polega na tym, że do podłoża odpowiedniego dla drożdży wprowadza się szczep *Rhodotorula marina* KCh 77. Po upływie co najmniej 48 godzin do hodowli wprowadza się substrat, którym jest 3-(furan-2"-ylo)-1-(2'-hydroksyfenylo)-prop-2-en-1-on o wzorze 1, rozpuszczony w rozpuszczalniku organicznym mieszającym się z wodą. Transformację prowadzi się w temperaturze od 20 do 30 stopni Celsjusza, przy ciągłym wstrząsaniu, co najmniej 1 godzinę. Kolejno produkt ekstrahuje się rozpuszczalnikiem organicznym niemieszającym się z wodą i oczyszcza chromatograficznie.

Korzystnie jest, gdy stosunek masy dodawanego substratu do objętości hodowli wynosi 0,2 g : 1 L.

Korzystnie także jest, gdy proces prowadzi się w temperaturze 25 stopni Celsjusza.

W wyniku regioselektywnej redukcji podwójnego wiązania otrzymuje się 3-(furan-2"-ylo)-1-(2'-hydroksyfenylo)-propan-1-onu, a reakcję prowadzi się w wodnej kulturze szczepu *Rhodotorula marina* KCh 77.

Zasadniczą zaletą wynalazku jest otrzymanie 3-(furan-2"-ylo)-1-(2'-hydroksyfenylo)-propan-1-onu, z konwersją według GC na poziomie 92%, w temperaturze pokojowej i przy pH naturalnym dla szczepu.

Wynalazek jest bliżej objaśniony na przykładzie wykonania.

P r z y k ł a d. Do kolby Erlenmajera o pojemności 300 cm³, w której znajduje się 100 cm³ sterylnej pożywki zawierającej 1 g aminobaku i 3 g glukozy, wprowadza się szczep *Rhodotorula marina* KCh 77. Po 72 godzinach jego wzrostu dodaje się 20 mg 3-(furan-2"-ylo)-1-(2'-hydroksyfenylo)-prop-2-en-1-on o wzorze 1, rozpuszczonego w 1 cm³ tetrahydrofuranu (THF). Transformację prowadzi się w 25 stopniach Celsjusza przy ciągłym wstrząsaniu przez 24 godziny. Następnie mieszaninę poreakcyjną ekstrahuje się trzykrotnie chloroformem, osusza bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymany ekstrakt oczyszcza się chromatograficznie, używając jako eluentu mieszaniny heksan i aceton 9:1.

Na tej drodze otrzymuje się 3-(furan-2''-ylo)-1-(2'-hydroksyfenylo)-propan-1-onu (konwersja według GC na poziomie 92%).

Uzyskany produkt charakteryzuje się następującymi danymi spektralnymi:

^1H NMR (600 MHz) (CDCl_3) δ (ppm): 3.07-3.12 (m, 2H, H-3), 3.34-3.41 (m, 2H, H-2), 6.06 (dq, 1H, $J = 3.2, 0.8$ Hz, H-5''), 6.29 (dd, 1H, $J = 3.1, 1.9$ Hz, H-4''), 6.90 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz, H-5'), 7.02 (dd, 1H, $J = 8.4, 0.9$ Hz, H-3'), 7.32 (dd, 1H, $J = 1.8, 0.8$ Hz, H-3''), 7.49 (ddd, 1H, $J = 8.5, 7.2, 1.6$ Hz, H-4'), 7.92 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz, H-6'), 12.23 (s, 1H, -OH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 22.50 (C-3), 36.73 (C-2), 105.69 (C-5''), 110.44 (C-4''), 118.72 (C-3'), 119.12 (C-5'), 119.40 (C-1'), 129.94 (C-6'), 136.56 (C-4'), 141.41 (C-3''), 154.33 (C-1''), 162.56 (C-2'), 204.90 (C-1).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 3-(furan-2''-ylo)-1-(2'-hydroksyfenylo)-propan-1-onu, **znamienny tym**, że do podłoża odpowiedniego dla drożdży wprowadza się szczep *Rhodotorula marina* KCh 77, następnie po upływie co najmniej 48 godzin do hodowli wprowadza się substrat, którym jest 3-(furan-2''-ylo)-1-(2'-hydroksyfenylo)-prop-2-en-1-on o wzorze 1, rozpuszczony w rozpuszczalniku organicznym mieszającym się z wodą, transformację prowadzi się w temperaturze od 20 do 30 stopni Celsjusza, przy ciągłym wstrząsaniu, co najmniej 1 godzinę, po czym produkt ekstrahuje się rozpuszczalnikiem organicznym niemieszającym się z wodą i oczyszcza chromatograficznie.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosunek masy dodawanego substratu do objętości hodowli wynosi 0,2 g : 1 L.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w temperaturze 25 stopni Celsjusza.

Rysunek

