

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **235495**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **422928**

(51) Int.Cl.

**C07D 311/32 (2006.01)**

(22) Data zgłoszenia: **21.09.2017**

---

(54) **7,4'-Dibutoksynaringenina i sposób jednoczesnego otrzymywania  
7,4'-dibutoksynaringeniny oraz 7-butoksynaringeniny**

---

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**25.03.2019 BUP 07/19**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**24.08.2020 WUP 12/20**

(73) Uprawniony z patentu:

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

(72) Twórca(y) wynalazku:

**JOANNA KOZŁOWSKA, Rawicz, PL  
MIROŚLAW ANIOŁ, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

**recz. pat. Anna Kasperowicz**

---

**PL 235495 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest 7,4'-dibutoksynaringenina. Przedmiotem wynalazku jest również sposób jednoczesnego otrzymywania 7,4'-dibutoksynaringeniny oraz 7-butoksynaringeniny.

Obecny stan wiedzy dowodzi aktywności cytotoksycznej alkilowych pochodnych naringeniny względem linii komórkowych nowotworu jamy nosowo-gardłowej (KB) oraz drobnokomórkowego raka płuc (NCI-H187) (C. Yenjai, S. Wanich, „Cytotoxicity against KB and NCI-H187 cell lines of modified flavonoids from *Kaempferia parviflora*”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 2821–2823), a także aktywności 7-butoksynaringeniny względem nowotworu piersi (MCF-7) (J. Park et al., „Cytotoxic Effects of 7-O-butyl Naringenin on Human Breast Cancer MCF-7 Cells”, *Food Sci. Biotechnol.*, 2010, 19, 77–724).

Znany jest sposób otrzymywania 7-butoksynaringeniny w reakcji naringeniny z węglanem potasu  $K_2CO_3$  i 1-bromobutanem w acetonie. (Nguyen T.K.P. et al., „NMR of a series of novel hydroxyflavonones”, *Magn. Reson. Chem.*, 2009, 47, 1043–1054).

W dostępnej literaturze nie znaleziono doniesień na temat 7,4'-dibutoksynaringeniny i sposobu jednoczesnego otrzymywania 7,4'-dibutoksynaringeniny oraz 7-butoksynaringeniny.

Istotą wynalazku jest 7,4'-dibutoksynaringenina.

Istotą jest także sposób otrzymywania 7,4'-dibutoksynaringeniny oraz 7-butoksynaringeniny, polegający na tym, że do naringeniny o wzorze 1 dodaje się węglan potasu  $K_2CO_3$  oraz 1-jodobutan w stosunku molowym co najmniej 1 : 1,5 : 5 oraz minimalną ilość rozpuszczalnika organicznego. Stanowi to mieszaninę reakcyjną, którą zabezpiecza się przed dostępem światła i pozostawia w temperaturze od 35°C do 45°C na okres od 24 do 72 godzin przy ciągłym mieszaniu. Po tym czasie rozpuszczalnik organiczny się odparowuje, a następnie dodaje się nasyconego roztworu chlorku sodu NaCl i prowadzi się ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym niemieszającym się z wodą, osusza bezwodnym siarczanem magnezu i/lub bezwodnym siarczanem sodu, a rozpuszczalnik odparowuje się. Otrzymany ekstrakt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej.

Korzystne jest, gdy rozpuszczalnikiem organicznym stosowanym do reakcji jest aceton.

Korzystnie również jest, gdy rozpuszczalnikiem organicznym stosowanym do ekstrakcji jest octan etylu.

Korzystnym jest, gdy, eluent stosowany do oczyszczania na kolumnie chromatograficznej stanowi mieszanina heksanu, chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 5 : 1 : 1.

Zasadniczą zaletą wynalazku jest otrzymanie 7,4'-dibutoksynaringeniny z wydajnością powyżej 16%, przy jednoczesnym otrzymaniu 7-butoksynaringeniny z wydajnością bliską 79% z użyciem łatwo dostępnych odczynników.

Sposób wykonania wynalazku objaśniony jest w przykładzie wykonania.

### P r z y k ł a d

W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszcza się 2 g naringeniny o wzorze 1 oraz 1,5229 g węglanu potasu  $K_2CO_3$  i dodaje się 20 mL acetonu. Po rozpuszczeniu dodaje się kroplami do mieszaniny reakcyjnej 4,18 mL 1-jodobutanu. Reakcję zabezpiecza się przed dostępem światła i kontynuuje mieszanie przez 43 godziny utrzymując temperaturę 40°C. Po tym czasie, rozpuszczalnik odparowuje się i dodaje się 60 mL nasyconego roztworu chlorku sodu NaCl, a następnie prowadzi się 3-krotną ekstrakcję 50 mL octanu etylu. Połączone warstwy organiczne osusza się nad bezwodnym siarczanem sodu, rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce próżniowej. Otrzymany surowy ekstrakt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksanu, chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 5 : 1 : 1. Na tej drodze otrzymuje się 0,4656 g 7,4'-dibutoksynaringeniny w postaci jasno żółtego proszku z wydajnością 16,49% oraz 1,8981 g 7-butoksynaringeniny w postaci białego proszku z wydajnością 78,69%.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego związku są następujące:

7,4'-dibutoksynaringenina:

Temp. topnienia (°C): 72–75;

$^1H$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  12,02 (s, 1H, OH-5), 7,39–7,31 (m, 2H, AA'BB', H-2', H-6'), 6,97–6,91 (m, 2H, AA'BB', H-3', H-5'), 6,05 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, H-6), 6,03 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, H-8), 5,35 (dd,  $J = 13,0, 3,0$  Hz, 1H, H-2), 3,98 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H,  $-CH_2-$ ), 3,96 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H,  $-CH_2-$ ), 3,09 (dd,  $J = 17,1, 13,0$  Hz, 1H, H-3a), 2,78 (dd,  $J = 17,1, 3,0$  Hz, 1H, H-3b), 1,82–1,71 (m, 4H,  $2x-CH_2-$ ), 1,55–1,41 (m, 4H,  $-CH_2-$ ), 0,98 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $-CH_3$ ), 0,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $-CH_3$ ).

### Zastrzeżenia patentowe

1. 7,4'-Dibutoksynaringenina o wzorze 2 przedstawiona na rysunku.
2. Sposób jednoczesnego otrzymywania 7,4'-dibutoksynaringeniny oraz 7-butoksynaringeniny, **znamienny tym**, że do substratu, którym jest naringenina o wzorze 1, dodaje się węglan potasu  $K_2CO_3$  oraz 1-jodobutan w stosunku molowym co najmniej 1 : 1,5 : 5 oraz minimalną ilość rozpuszczalnika organicznego, co stanowi mieszaninę reakcyjną, którą zabezpiecza się przed dostępem światła i pozostawia w temperaturze od 35°C do 45°C na okres od 24 do 72 godzin przy ciągłym mieszaniu, po czym rozpuszczalnik organiczny się odparowuje, dodaje się nasyconego roztworu chlorku sodu NaCl, a następnie prowadzi się ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym niemieszającym się z wodą, osusza bezwodnym siarczanem magnezu i/lub bezwodnym siarczanem sodu, a rozpuszczalnik odparowuje się, następnie otrzymany ekstrakt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej.
3. Sposób, według zastrz. 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem organicznym stosowanym do reakcji jest aceton.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem organicznym stosowanym do ekstrakcji jest octan etylu.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że eluent stosowany do oczyszczania na kolumnie chromatograficznej stanowi mieszanina heksanu, chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 5 : 1 : 1.

## Rysunek

