

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **235494**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **422927**

(51) Int.Cl.

C07D 311/32 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **21.09.2017**

(54) **Oksym 5,7,4'-tripropoksynaringeniny i sposób otrzymywania
oksymu 5,7,4'-tripropoksynaringeniny**

(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
MIROSLAW ANIOŁ, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Anna Kasperowicz

PL 235494 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest oksym 5,7,4'-tripropoksynaringeniny. Przedmiotem wynalazku jest również sposób otrzymywania oksymu 5,7,4'-tripropoksynaringeniny.

Obecny stan wiedzy świadczy o aktywności antybakteryjnej oksymów O-alkilowych pochodnych naringeniny względem mikroorganizmów takich jak *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*, *F. linii*, *A. alternata* oraz *A. niger*. (J. Kozłowska et al., „Synthesis and Biological Activity of Novel O-Alkyl Derivatives of Naringenin and Their Oximes”, *Molecules*, 2017, 22, 1485, doi:10.3390/molecules22091485).

Ponadto, aktywność cytotoksyczna oksymów określana wobec linii komórkowych nowotworu jamy nosowo-gardłowej (KB) oraz drobnokomórkowego raka płuc (NCI-H187) była silniejsza od alkilowych pochodnych naringeniny. (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)

W dostępnej literaturze nie znaleziono doniesień na temat oksymu 5,7,4'-tripropoksynaringeniny i jego sposobu wytwarzania.

Istotą wynalazku jest oksym 5,7,4'-tripropoksynaringeniny.

Istotą jest także sposób otrzymywania oksymu 5,7,4'-tripropoksynaringeniny, polegający na tym, że do 5,7,4'-tripropoksynaringeniny o wzorze 1 dodaje się chlorowodorek hydroksyloaminy oraz bezwodny octan sodu w stosunku molowym co najmniej 1:1,5:1,5 oraz minimalną ilość alkoholu. Stanowi to mieszaninę reakcyjną, którą zabezpiecza się przed dostępem światła i pozostawia w temperaturze od 45°C do 55°C na okres od 20 do 30 godzin przy ciągłym mieszaniu. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, a otrzymany osad sączy pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszcza się.

Korzystne jest, gdy rozpuszczalnikiem organicznym stosowanym do reakcji jest alkohol, zwłaszcza etanol i/lub metanol.

Korzystnym jest, gdy, oczyszczanie prowadzi się na kolumnie chromatograficznej, dodatkowo, gdy eluent stanowi mieszanina chloroformu i metanolu w stosunku objętościowym 98:2.

Zasadniczą zaletą wynalazku jest otrzymanie oksymu 5,7,4'-tripropoksynaringeniny z wydajnością bliską 94%, 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 0,2 g 5,7,4'-tripropoksynaringeniny o wzorze 1 oraz 0,0523 g chlorowodoru hydroksyloaminy a także 0,0618 g bezwodnego octanu sodu i dodaje się 5 mL etanolu. Reakcję zabezpiecza się przed dostępem światła i kontynuuje mieszanie przez 27 godzin w temperaturze 50°C. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem o temperaturze 1°C, a otrzymany osad sączy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany surowy produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej stosując, jako eluent mieszaninę chloroformu i objętościowym 98:2. Na tej drodze otrzymuje się 0,1871 g oksymu 5,7,4'-tripropoksynaringeniny w postaci białego proszku z wydajnością 93,55%.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego związku są następujące:

Temp. topnienia (°C): 166–169

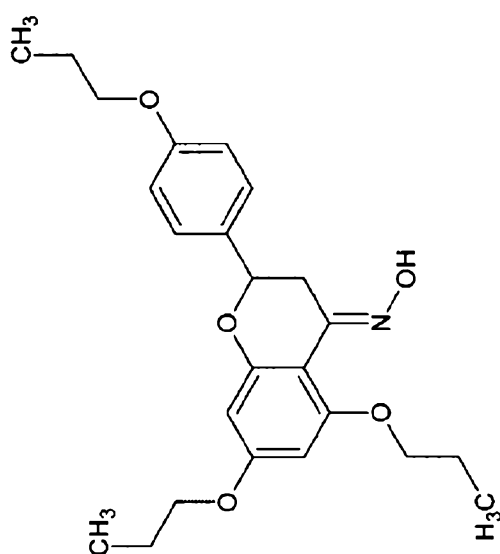
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H, NOH), 7,40–7,34 (m, 2H, AA'BB', H-2', H-6'), 6,96–6,91 (m, 2H, AA'BB', H-3', H-5'), 6,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H-6), 6,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H-8), 5,00 (dd, J = 11,6, 3,3 Hz, 1H, H-2), 3,95–3,91 (m, 4H, 2x-CH₂-), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H, -CH₂-) 3,31 (dd, J = 16,8, 3,3 Hz, 1H, H-3a), 2,68 (dd, J = 16,8, 11,6 Hz, 1H, H-3b), 1,77–1,65 (m, 6H, 3x-CH₂-), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H, -CH₃), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H, -CH₃), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, -CH₃).

Zastrzeżenia patentowe

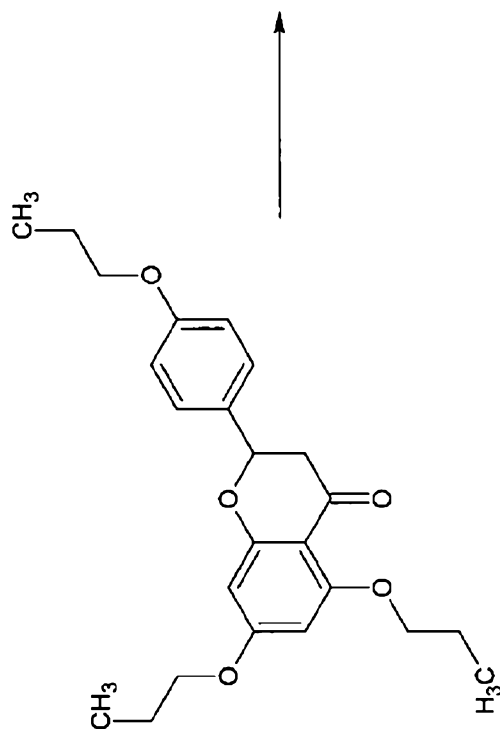
1. Oksym 5,7,4'-tripropoksynaringeniny o wzorze 2 przedstawiony na rysunku.
2. Sposób otrzymywania oksymu 5,7,4'-tripropoksynaringeniny **znamienny tym**, że do substratu, którym jest 5,7,4'-tripropoksynaringenina o wzorze 1 dodaje się chlorowodorek hydroksyloaminy oraz bezwodny octan sodu w stosunku molowym co najmniej 1:1,5:1,5 oraz minimalną ilość alkoholu, co stanowi mieszaninę reakcyjną, którą zabezpiecza się przed dostępem światła i pozostawia w temperaturze od 45°C do 55°C na okres od 20 do 30 godzin przy ciągłym mieszaniu, po czym mieszaninę wylewa się do wody z lodem, wytrącony osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie otrzymany surowy produkt oczyszcza się.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem organicznym stosowanym do reakcji jest alkohol.
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że alkoholem jest etanol i/lub metanol.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że oczyszczanie prowadzi się na kolumnie chromatograficznej.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że eluent stanowi mieszanina chloroformu i metanolu w stosunku objętościowym 98:2.

Rysunek



WZÓR 2



WZÓR 1