

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **236846**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **421045**

(51) Int.Cl.
C07D 311/32 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **29.03.2017**

(54) **7-dodekanoksynaringenina oraz 7,4'-didodekanoksynaringenina
i sposób jednoczesnego otrzymywania 7-dodekanoksynaringeniny
oraz 7,4'-didodekanoksynaringeniny**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

08.10.2018 BUP 21/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

22.02.2021 WUP 04/21

(73) Uprawniony z patentu:

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

(72) Twórca(y) wynalazku:

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

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Kasperowicz

PL 236846 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest 7-dodekanoksynaringenina oraz 7,4'-didodekanoksynaringenina. Przedmiotem wynalazku jest również sposób jednoczesnego otrzymywania 7-dodekanoksynaringeniny oraz 7,4'-didodekanoksynaringeniny.

Wynalazek może znaleźć zastosowanie, jako potencjalny lek w terapii przeciwnowotworowej.

Dotychczasowe doniesienia na temat alkilowych pochodnych naringeniny świadczą o ich aktywności cytotoksycznej 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).

W dostępnej literaturze nie znaleziono doniesień na temat 7-dodekanoksynaringeniny oraz 7,4'-didodekanoksynaringeniny i sposobu ich wytwarzania.

Istotą wynalazku jest 7-dodekanoksynaringenina oraz 7,4'-didodekanoksynaringenina.

Istotą jest także sposób otrzymywania 7-dodekanoksynaringeniny oraz 7,4'-didodekanoksynaringeniny, polegający na tym, że do naringeniny o wzorze 1 dodaje się, węgiel potasu K_2CO_3 oraz 1-jodododekan w stosunku molowym co najmniej 1:1,5:7,5 oraz minimalną ilość rozpuszczalnika organicznego. Stanowi to mieszaninę reakcyjną, którą zabezpiecza się przed dostępem światła i pozostawia w temperaturze od 40°C do 50°C na okres od 48 do 72 godzin przy ciągłym mieszaniu. Po tym czasie rozpuszczalnik organiczny odparowuje się, 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 eter dietylowy.

Korzystnym jest, gdy, eluent stosowany do oczyszczania na kolumnie chromatograficznej stanowi chloroform.

Zasadniczą zaletą wynalazku jest otrzymanie 7-dodekanoksynaringeniny z wydajnością 70%, przy jednoczesnym otrzymaniu 7,4'-didodekanoksynaringeniny z wydajnością 20% 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 1 g naringeniny o wzorze 1 oraz 0,7614 g węglanu potasu K_2CO_3 i dodaje się 10 mL acetonu. Po rozpuszczeniu dodaje się kroplami do mieszaniny reakcyjnej 6,8 mL 1-jodododekanu. Reakcję zabezpiecza się przed dostępem światła i kontynuuje mieszanie przez 65 godzin utrzymując temperaturę 45°C. Po tym czasie, rozpuszczalnik odparowuje się i dodaje się 40 mL nasyconego roztworu chlorku sodu NaCl, a następnie prowadzi się 3-krotną ekstrakcję 30 mL eteru dietylowego. 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 chloroform. Na tej drodze otrzymuje się 1,1356 g 7-dodekanoksynaringeniny w postaci kremowego proszku z wydajnością 70,18% oraz 0,4574 g 7,4'-didodekanoksynaringeniny w postaci kremowego proszku z wydajnością 20,45%.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanych związków są następujące:

7-dodekanoksynaringenina:

Temp. topnienia (°C): 101–105

1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 12,01 (s, 1H, OH-5), 7,36–7,31 (m, 2H, AA'BB'), 6,91–6,85 (m, 2H, AA'BB'), 6,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,35 (dd, $J = 13,0, 3,0$ Hz, 1H), 5,00 (s, 1H, OH-4'), 3,95 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,08 (dd, $J = 17,1, 13,0$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 17,1, 3,0$ Hz, 1H), 1,76 (p, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,44–1,38 (m, 2H), 1,34–1,20 (m, 16H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

UV λ_{max} (nm): 215,33; 287,87

7,4'-didodekanoksynaringenina:

Temp. topnienia (°C): 60–62

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ , 12,02 (s, 1H, OH-5), 7,36 (m, 2H, AA'BB'), 6,96–6,91 (m, 2H, AA'BB'), 6,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 13,0, 3,0 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,09 (dd, J = 17,2, 13,0 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 17,2, 3,0 Hz, 1H), 1,83–1,71 (m, 4H), 1,48–1,38 (m, 4H), 1,34–1,21 (m, 32H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

UV λ_{max} (nm): 214,48; 287,87

Zastrzeżenia patentowe

1. 7-dodekanoksynaringenina o wzorze 2 oraz 7,4-didodekanoksynaringenina o wzorze 3 przedstawione na rysunku.
2. Sposób jednoczesnego otrzymywania 7-dodekanoksynaringeniny oraz 7,4'-didodekanoksynaringeniny, **znamienny tym**, że do substratu, którym jest naringenina o wzorze 1 dodaje się, węglan potasu K_2CO_3 oraz 1-jodododekan w stosunku molowym co najmniej 1:1,5:7,5 oraz minimalną ilość rozpuszczalnika organicznego, co stanowi mieszaninę reakcyjną, którą zabezpiecza się przed dostępem światła i pozostawia w temperaturze od 40°C do 50°C na okres od 48 do 72 godzin przy ciągłym mieszaniu, po czym rozpuszczalnik organiczny odparowuje się, dodaje się nasyconego roztworu chlorku sodu NaCl, a następnie prowadzi się ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi niemieszającymi się z wodą, osusza bezwodnym siarczanem magnezu i/lub bezwodnym siarczanem sodu, rozpuszczalnik odparowuje się, następnie otrzymany ekstrakt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikami organicznymi stosowanymi do reakcji jest aceton.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikami organicznymi stosowanymi do ekstrakcji jest eter dietylowy.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że eluent stosowany do oczyszczania na kolumnie chromatograficznej stanowi chloroform.

Rysunki

