

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **240962**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **434619**

(51) Int.Cl.

C07D 311/32 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **10.07.2020**

(54)

**7-O-Heksylonaringenina oraz 7,4'-di-O-heksylonaringenina
i sposób ich jednoczesnego otrzymywania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

17.01.2022 BUP 03/22

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

04.07.2022 WUP 27/22

(73) Uprawniony z patentu:

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

(72) Twórca(y) wynalazku:

JOANNA KOZŁOWSKA, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Kasperowicz

PL 240962 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest 7-O-heksylonaringenina oraz 7,4'-di-O-heksylonaringenina. Przedmiotem wynalazku jest również sposób jednoczesnego otrzymywania 7-O-heksylonaringeniny oraz 7,4'-di-O-heksylonaringeniny.

Produkt według wynalazku może znaleźć zastosowanie jako potencjalny lek w terapii przeciwnowotworowej lub jako środek przeciwdrobnoustrojowy.

Znane są doniesienia na temat O-alkilowych pochodnych naringeniny wykazujące ich: aktywność antyproliferacyjną względem linii komórek nowotworu okrężnicy (HT-29) oraz aktywność przeciwbakteryjną testowaną względem *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Bacillus subtilis*. (J. Kozłowska et al., "Novel O-alkyl Derivatives of Naringenin and Their Oximes with Antimicrobial and Anticancer Activity", *Molecules*, 2019, 24(4), 679).

W dostępnej literaturze nie znaleziono doniesień na temat 7-O-heksylonaringeniny oraz 7,4'-di-O-heksylonaringeniny i sposobu ich wytwarzania.

Istotą wynalazku jest 7-O-heksylonaringenina oraz 7,4'-di-O-heksylonaringenina.

Istotą jest także sposób otrzymywania 7-O-heksylonaringeniny oraz 7,4'-di-O-heksylonaringeniny, polegający na tym, że do naringeniny o wzorze 1 dodaje się węglan potasu K_2CO_3 oraz 1-jodoheksan 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 20°C do 50°C na okres od 20 do 70 godzin przy ciągłym mieszaniu. Po tym czasie rozpuszczalnik organiczny się odparowuje, a następnie dodaje się wody i 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. Otrzymaną mieszaninę produktów rozdziela się i oczyszcza 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 mieszanina heksanu, chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 5:1:1.

Zasadniczą zaletą wynalazku jest otrzymanie 7-O-heksylonaringeniny oraz z wydajnością powyżej 60%, przy jednoczesnym otrzymaniu 7,4'-di-O-heksylonaringeniny z wydajnością 25% 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 0,5 g naringeniny o wzorze 1 oraz 0,3807 g węglanu potasu K_2CO_3 i dodaje się 8 mL bezwodnego acetonu. Po rozpuszczeniu dodaje się kroplami do mieszaniny reakcyjnej 1,38 mL 1-jodoheksanu. Reakcję prowadzi się przez 45 godzin utrzymując temperaturę 45°C. Po tym czasie, rozpuszczalnik odparowuje się i dodaje się 30 mL wody i 30 mL nasyconego roztworu chlorku sodu NaCl, a następnie prowadzi się 3-krotną ekstrakcję 50 mL eteru dietylowego. Połączone warstwy organiczne osusza się nad bezwodnym siarczanem sodu, rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce próżniowej. Otrzymaną mieszaninę produktów rozdziela się i 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 0,4095 g 7-O-heksylonaringeniny w postaci białego proszku z wydajnością 62,56% oraz 0,2063 g 7,4'-di-O-heksylonaringeniny w postaci jasno żółtego proszku z wydajnością 25,50%.

Stale fizyczne i spektroskopowe otrzymanych związków są następujące:

7-O-heksylonaringenina:

Temp. topnienia (°C): 120–121;

1H -NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 12,01 (s, 1H, OH-5), 7,37 – 7,29 (m, 2H, AA'BB', H-2', H-6'), 6,92 – 6,84 (m, 2H, AA'BB', H-3', H-5'), 6,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H, H-6), 6,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H, H-8), 5,42 (br s, 1H, OH-4'), 5,34 (dd, J = 13,0, 3,0 Hz, 1H, H-2), 3,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H, -CH₂-), 3,08 (dd, J = 17,1, 13,0 Hz, 1H, H-3_a), 2,78 (dd, J = 17,1, 3,0 Hz, 1H, H-3_b), 1,78 – 1,73 (m, 2H, -CH₂-), 1,45 – 1,39 (m, 2H, -CH₂-), 1,35 – 1,30 (m, 4H, 2x-CH₂-), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃);

^{13}C -NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 196,16 (C=O), 167,83, 164,19, 163,02, 156,33, 130,67, 128,09, 115,81, 103,13, 95,72, 94,77, 79,06, 68,74, 43,30, 31,60, 28,98, 25,69, 22,69, 14,14;

HRMS (m/z): [M + H]⁺ obliczona dla C₂₁H₂₅O₅, 357,1697; zmierzona 357,1694.

7,4'-di-O-heksylonaringenina:

Temp. topnienia (°C): 61–62;

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 12,02 (s, 1H, OH-5), 7,39 – 7,32 (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), 3,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H, -CH₂-), 3,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H, -CH₂-), 3,09 (dd, J = 17,1, 13,0 Hz, 1H, H-3_a), 2,78 (dd, J = 17,1, 3,0 Hz, 1H, H-3_b), 1,81 – 1,73 (m, 4H, 2x-CH₂-), 1,49 – 1,40 (m, 4H, 2x-CH₂-), 1,37 – 1,30 (m, 8H, 4x-CH₂-), 0,94 – 0,87 (m, 6H, 2x-CH₃);

¹³C-NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ [ppm]: 196,09 (C=O), 167,72, 164,22, 163,03, 159,75, 130,33, 127,81, 114,89, 103,14, 95,65, 94,70, 79,14, 68,69, 68,27, 43,33, 31,71, 31,61, 29,32, 29,00, 25,84, 25,70, 22,74, 22,69, 14,17, 14,14;

HRMS (*m/z*): [M + H]⁺ obliczona dla C₂₇H₃₇O₅, 441,2636; zmierzona 441,2630.

Zastrzeżenia patentowe

1. 7-O-heksylonaringenina o wzorze 2 oraz 7,4'-di-O-heksylonaringenina o wzorze 3 przedstawione na rysunku.
2. Sposób jednoczesnego otrzymywania 7-O-heksylonaringeniny oraz 7,4'-di-O-heksylonaringeniny, **znamienny tym**, że do substratu, którym jest naringenina o wzorze 1 dodaje się węglan potasu K₂CO₃ oraz 1-jodoheksan w stosunku molowym co najmniej 1:1,5:5 oraz minimalną ilość rozpuszczalnika organicznego, co stanowi mieszaninę reakcyjną, którą pozostawia się w temperaturze od 20°C do 50°C na okres od 20 do 70 godzin przy ciągłym mieszaniu, po czym rozpuszczalnik organiczny się odparowuje, dodaje się wody i nasyconego roztworu chlorku sodu NaCl, a następnie prowadzi się ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym niemieszącym się z wodą, osusza bezwodnym siarczanem magnezu i/lub bezwodnym siarczanem sodu, a rozpuszczalnik odparowuje się, następnie otrzymaną mieszaninę produktów rozdziela się i oczyszcza 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 eter dietylowy.
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

