

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **236839**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **421030**

(51) Int.Cl.

C07D 311/32 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **29.03.2017**

(54) **7-pentoksynaringenina oraz 7,4'-dipentoksynaringenina i sposób jednoczesnego otrzymywania 7-pentoksynaringeniny oraz 7,4'-dipentoksynaringeniny**

(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
MIROSLAW ANIOŁ, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Anna Kasperowicz

PL 236839 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest 7-pentoksynaringenina oraz 7,4'-dipentoksynaringenina. Przedmiotem wynalazku jest również sposób jednoczesnego otrzymywania 7-pentoksynaringeniny oraz 7,4'-dipentoksynaringeniny.

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-pentoksynaringeniny oraz 7,4'-dipentoksynaringeniny i sposobu ich wytwarzania.

Istotą wynalazku jest 7-pentoksynaringenina oraz 7,4'-dipentoksynaringenina.

Istotą jest także sposób otrzymywania 7-pentoksynaringeniny oraz 7,4'-dipentoksynaringeniny, polegający na tym, że do naringeniny o wzorze 1 dodaje się węglan potasu K_2CO_3 oraz jodek pentylu 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 20°C do 28°C na okres od 48 do 70 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 eter dietylowy.

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

Zasadniczą zaletą wynalazku jest otrzymanie 7-pentoksynaringeniny z wydajnością powyżej 70%, przy jednoczesnym otrzymaniu 7,4'-dipentoksynaringeniny z wydajnością sięgającą 30% 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 10 mL acetonu. Po rozpuszczeniu dodaje się kroplami do mieszaniny reakcyjnej 7,19 mL jodku pentylu. Reakcję zabezpiecza się przed dostępem światła i kontynuuje mieszanie przez 65 godzin utrzymując temperaturę 21°C. Po tym czasie, rozpuszczalnik odparowuje się i dodaje się 35 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 mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku objętościowym 5:1. Na tej drodze otrzymuje się 1,8181 g 7-pentoksynaringeniny w postaci żółtego proszku z wydajnością 72,29% oraz 0,9319 g 7,4'-dipentoksynaringeniny w postaci kremowego proszku z wydajnością 30,75%.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanych związków są następujące:

7-pentoksynaringenina:

Temp. topnienia (°C): 110–113

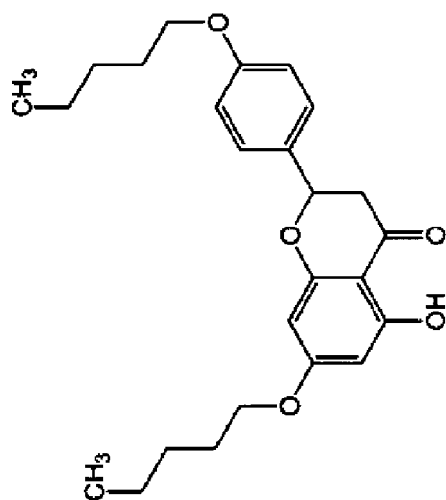
1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 12,01 (s, 1H, OH-5), 7,35–7,31 (m, 2H, AA'BB'), 6,91–6,85 (m, 2H, AA'BB'), 6,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,35 (dd, $J = 13,0, 3,0$ Hz, 1H), 5,19 (s, 1H, OH-4'), 3,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,08 (dd, $J = 17,1, 13,0$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 17,1, 3,0$ Hz, 1H), 1,77 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,44–1,33 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

UV λ_{max} (nm): 215,33; 287,87

Zastrzeżenia patentowe

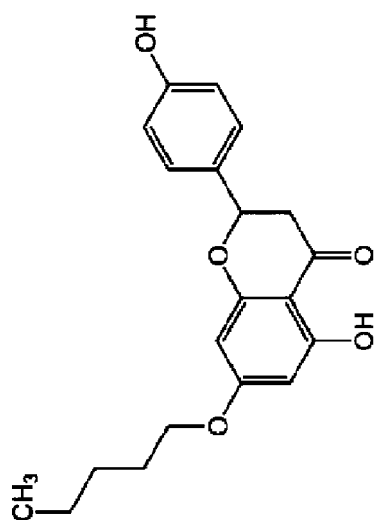
1. 7-pentoksynaringenina o wzorze 2 oraz 7,4'-dipentoksynaringenina o wzorze 3 przedstawione na rysunku.
2. Sposób jednoczesnego otrzymywania 7-pentoksynaringeniny oraz 7,4'-dipentoksynaringeniny, **znamienny tym**, że do substratu, którym jest naringenina o wzorze 1 dodaje się węglan potasu K_2CO_3 oraz jodek pentylu 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 20°C do 28°C na okres od 48 do 70 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 eter dietylowy.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że eluent stosowany do oczyszczania na kolumnie chromatograficznej stanowi mieszanina heksanu i octanu etylu w stosunku objętościowym 5:1.

Rysunki

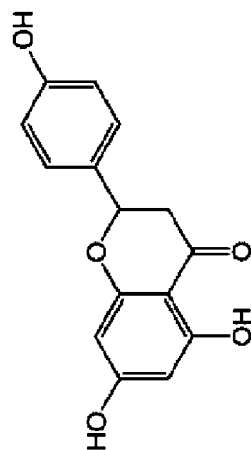


WZÓR 3

+



WZÓR 2



WZÓR 1