



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 01042**

(22) Data de depozit: **28/12/2015**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/06/2021** BOPI nr. **6/2021**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2017 BOPI nr. **6/2017**

(73) Titular:

• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF
BUCUREȘTI, CALEA VITAN NR.112,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:

• **NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **MOSCOVICI MIȘU, STR.JEAN STERIADI
NR.7, BL. I-27, SC.B, ET.2, AP.16,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PATRON LUMINIȚA ILEANA,
STR. DIMITRIE MARINESCU NR.1A, BLC2,
SC.A, AP.29, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **ANDRIEȘ ADRIAN, BD.ION MIHALACHE
NR.111, BL.12 A, SC.B, AP.61, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **RĂDULESCU FLAVIAN,
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D 6,
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **CULIȚĂ DANIELA CRISTINA,
ȘOS. PANTELIMON NR.256, BL.53, SC.A,
AP.421, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **MARINESCU GABRIELA,
STR. GHEORGHE BOGDAN TUDOR NR.2,
BL.20B, SC.D, ET.2, AP.15, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **FALCOȘ MARIANA, STR. PARINCIA
NR.6, BL.4, SC.2, ET.2, AP.68, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **BĂZDOACĂ CRISTINA,
BD. DIMITRIE CANTEMIR NR. 13, BL. 11,
SC. A, AP. 29, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **VINTILĂ MIHAELA, STR. ROVINE NR.1,
BL.67, SC.A, ET.1, AP.8, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**THENMOZHI MUTHURAJAN, POOJA
RAMMANOHAR, NISHA PALANISAMY
RAJENDRAN, SWAMINATHAN
SETHURAMAN ȘI UMA MAHESWARI
KRISHNAN, "EVALUATION OF A
QUERCETIN-GADOLINIUM COMPLEX AS
AN EFFICIENT POSITIVE CONTRAST
ENHANCER FOR MAGNETIC RESONANCE
IMAGING", ISSUE 106, RSC ADVANCES J.,
2015**

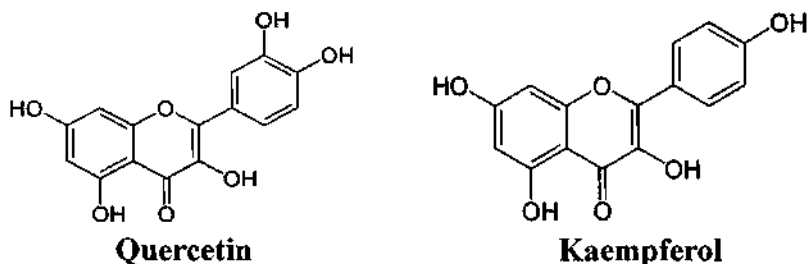
(54)

PROCEDEU DE OBTINERE A UNOR COMPUȘI COORDINATIVI AI GADOLINIULUI (III) CONȚINÂND CA LIGANZI FLAVONOLI



RO 131949 B1

1 Invenția de față se referă la un procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai
2 Gd(III) conținând ca liganzi flavonoli și anume quercetin și kaempferol, compuși naturali din
3 clasa benzopironelor, cu acțiune antioxidantă/antiinflamatoare/antitumorală, având structura:



13 Descoperirea proprietăților terapeutice ale compușilor coordinativi ai metalelor
14 tranzitionale cu liganzi din clasa compușilor flavonoidici a condus la impulsionarea cerce-
15 tărilor în acest domeniu [1,2]. Scopul acestor studii a fost prepararea unei game cât mai largi
16 și mai variate de compuși care să însumeze activitatea antioxidantă/antiinflamatoare/anti-
17 tumorală a compușilor flavonoidici cu activitatea antiinflamatoare/antitumorală a metalelor
18 tranzitionale. În literatură se prezintă diverse combinații complexe ale metalelor tranzitionale
19 cu compuși din clasa flavonoizilor, precum și activitățile lor biologice (1-3), dar nu se face
20 referire la compuși ai gadoliniului cu liganzii care fac obiectul acestei cereri brevet.

21 În literatură, de asemenea nu este descris un procedeu de obținere a compușilor
22 coordinativi ai Gd(III) cu quercetin și kaempferol.

23 Problema pe care o rezolvă invenția este stabilirea parametrilor optimi de obținere
24 a compușilor coordinativi de Gd(III) conținând quercetin și kaempferol ca liganzi, cu
25 potențială activitate antioxidantă/antitumorală/antiinflamatoare.

26 Procedeu de obținere este următorul:

27 *Varianta A.* La soluțiile alcoolice ultrasonate (50 ml) conținând quercetin respectiv
28 kaempferol (1 mmol) aduse la pH acid, respectiv neutru, se adaugă treptat, sub agitare, o
29 soluție de clorură de gadolinu ($GdCl_3 \cdot 6H_2O$) obținută prin dizolvare în aproximativ 20 ml
30 apă. Se agită timp de 30 min. În timp apar precipitate în cantitate redusă de culoare brun-
31 roșcat. Compușii coordinativi rezultați au fost filtrați, spălați cu alcool și uscați.

32 *Varianta B.* La soluțiile alcoolice conținând 3 mmoli de quercetin respectiv kaempferol
33 aduse la pH acid respective neutru, se adaugă soluțiile care conțin 1 mmol clorură de
34 gadolinu și se refluxează timp de 6 h. Se formează precipitate abundente cu aceleași
35 compoziții ca și în cazul variantei A, care se filtrează și se usucă la temperatura camerei.

36 Efectuarea sintezei

37 În continuare, se prezintă două exemple de realizare a procedurii conform invenției.

38 Exemplul 1

39 La soluțiile alcoolice fierbinți obținute prin dizolvarea a 1 mmol quercetin respectiv
40 kaempferol în 50 ml metanol aduse la pH acid, respectiv bazic se adaugă, sub agitare, o
41 soluție obținută prin dizolvarea unui mmol $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ în 20 ml apă purificată. Se agită
42 magnetic 30 min. În timp se separă precipitate microcristaline de culoare brun-roșcat, care
43 se filtrează, se spală cu alcool și se usucă.

44 Exemplul 2

45 La soluțiile obținute prin dizolvarea la cald a câte 3 mmoli quercetin respectiv
46 kaempferol în aproximativ 50 ml alcool etilic și aduse la pH acid, respectiv bazic, se adaugă
47 soluțiile obținute prin dizolvarea a 1 mmol $GdCl_3 \cdot 6H_2O$, în aproximativ 20 ml apă purificată.
48 Se refluxează apoi timp de aproximativ 6 h. După răcire, precipită compuși microcristalini cu
49 aceeași compoziție ca și în cazul exemplului 1, care se filtrează și se usucă la temperatura
camerei.

RO 131949 B1

Compușii au fost caracterizați prin analiza elementală, spectrometrie de absorbție în UV-VIS, FTIR, ICP-MS, și măsurători de momente magnetice și conductivități molare.

În tabelul 1 sunt prezentate datele analizei elementale pentru compușii coordinativi obținuți conform exemplurilor prezentate, iar în tabelele 2, 3 benzile de absorbție în UV-VIS, respectiv IR.

Caracterizarea fizico-chimică a compușilor coordinativi obținuți

Tabelul 1

Compus	Masa	Analiza elementală % (calc./exp.)		
		C	H	Gd
[Gd(Quer) ₃ ·H ₂ O]	983,84	50,09/51,32	3,08/3,04	14,34/14,94
[Gd(Quer)Cl ₂ (H ₂ O) ₂]	537,48	32,24/32,34	2,45/2,51	27,63/28,25
[Gd(Kaempf) ₃ ·H ₂ O]	1030,94	51,28/52,22	3,18/3,09	14,84/15,20
[Gd(Kaempf)Cl ₂ (H ₂ O) ₂]	547,48	32,14/32,69	2,67/2,54	27,33/28,56

Spectrele UV-VIS ale liganzilor și complexilor cu gadoliniu

Tabelul 2

Compus	Benzi de absorbție - λ (nm)	Tranziții
Quercetin	202; 229; 264	π - π*; n - π* proprii liganzilor
[Gd(Quer) ₃ ·H ₂ O]	243; 259; 291	π - π*; n - π* proprii ligandului
	483; 510; 585; 740; 790	tranziții f-f specifice Gd ³⁺ cu configurație electronică 4f ⁷
[Gd(Quer)Cl ₂ (H ₂ O) ₂]	243; 291	π - π*; n - π* proprii ligandului
	483; 587; 591; 740; 790	tranziții f-f specifice Gd ³⁺ cu configurație electronică 4f ⁷
Kaempferol	256; 306; 329; 347	π - π*; n - π* proprii liganzilor
[Gd(Kaempf) ₃ ·H ₂ O]	255; 281; 351; 380	π - π*; n - π* proprii ligandului
	559; 578; 794; 802; 883	tranziții f-f specifice Gd ³⁺ cu configurație electronică 4f ⁷
[Gd(Kaempf)Cl ₂ (H ₂ O) ₂]	256; 282; 345; 380	π - π*; n - π* proprii ligandului
	574; 804; 873; 794	tranziții f-f specifice Gd ³⁺ cu configurație electronică 4f ⁷

Spectrele în UV-VIS ale compușilor obținuți au pus în evidență benzi de absorbție atribuite tranzițiilor π - π*; și n - π* proprii liganzilor, care prin coordinare suferă o deplasare hipsocromă/batocromă, cât și benzi datorate tranzițiilor de la starea fundamentală la nivelele excitate ale configurației 4f⁷ a gadoliniului (tranziții f-f).

RO 131949 B1

Principalele benzi de absorbție în IR (cm^{-1})

Tabelul 3

Compus	νOH	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=C}$	$\nu\text{C-OH}$	$\nu\text{C-O-C}$	$\nu\text{M-N}$	$\nu\text{M-O}$
Quercetin-2H ₂ O	3392	1660	1608	1448	1263	-	-
[Gd(Quer) ₃] \cdot 3H ₂ O	3213	1620	1596	1554	1270	487	548
Kaempferol	3306	1656	1608	1222	1298	-	-
[Gd(Kaempi) ₃] \cdot 3H ₂ O	3218	1611	1589	1305	1317	445	496

Benzile de vibrație în IR au pus în evidență modul de coordonare bidentat al liganzilor, prin intermediul atomului de oxigen al grupării carbonil și prin gruparea OH deprotonată.

Bibliografie

1. A.R. Tapas, D.M. Sa, karkar, R.B. Kakde Trop. J. Pharm. Res., 2008, 7(3), 1089-1099.
2. Magdalena Grazul, Elzbieta Budzisz, Coord. Chem. Rev. 2009, 253, 2588-2598.
3. Marzena Symonowicz, Mateusz Kolanok, Biotechnol. Food. Sci., 2012, 76(1) 35-41.

RO 131949 B1

Revendicare

1

Procedeu de obținere a compușilor coordinativi de Gd(III) conținând ca liganzi quercetin respectiv kaempferol, **caracterizat prin aceea că**, se aduce în contact o soluție alcoolică ce conține flavonoli cu o soluție apoasă ce conține clorură Gd (III) în raport molar M:L de 1:1, respectiv 1:3, se refluxează timp de 6 h, la pH acid, respectiv neutru.

3

5

7



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 265/2021