



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2015 01042

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

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

(71) Solicitant:
• 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. PÂTELIMON 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

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

(57) Rezumat:

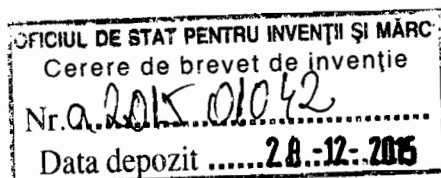
Invenția se referă la un procedeu de obținere a compușilor coordinativi ai Gd(III), conținând ca liganzi flavonoli de tip quercetin, respectiv, kaempferol cu activitate antioxidantă, antiinflamatoare și antitumorală. Procedeu conform invenției constă în aducerea în contact a unei soluții alcoolice care conține flavonoli cu o soluție

apoasă care conține clorură de Gd(III) în raport molar M:L de 1:1, respectiv, 1:3, care, prin refluxare, conduce la formarea compușilor coordinativi ai Gd(III).

Revendicări: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





Procedeu de obținere a unor compuși coordinativi ai gadoliniului(III) conținând ca liganzi flavonoli

Descrierea invenției

Invenția de față se referă la un procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai Gd(III) conținând ca liganzi flavonoli și anume quercetin și kaempferol, compuși naturali din clasa benzopironelor, cu acțiune antioxidantă/antiinflamatoare / antitumorală. Structura acestora este prezentată în fig.1

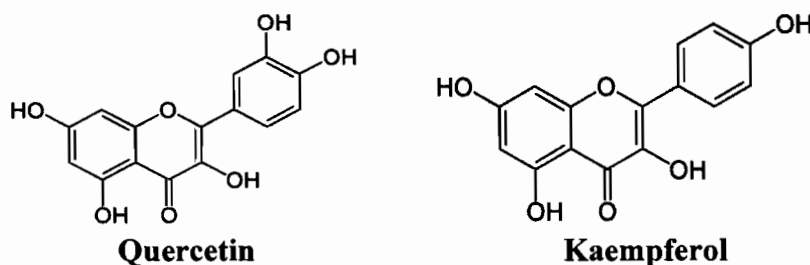


Fig.1 Structura chimică a flavonolilor

Descoperirea proprietăților terapeutice ale compușilor coordinativi ai metalelor tranzitionale cu liganzi din clasa compusilor flavonoidici a condus la impulsionarea cercetărilor în acest domeniu.^{1,2} Scopul acestor studii a fost prepararea unei game cât mai largi și mai variate de compuși care să însumeze activitatea antioxidantă/ antiinflamatoare/ antitumorală a compusilor flavonoidici cu activitatea antiinflamatoare/antitumorală a metalelor tranzitionale. În literatura se prezintă diverse combinații complexe ale metalelor tranzitionale cu compuși din clasa flavonoizilor, precum și activitățile lor biologice(1-3), dar nu se face referire la compuși ai gadoliniului cu liganzii care fac obiectul acestei cereri brevet.

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

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



Procedeeul de obtinere este următorul:

Varianta A. La o soluțiile alcoolice ultrasonate (50 ml) conținând quercetin respectiv kaempferol (1 mmol) aduse la pH acid, respectiv neutru, se adauga treptat, sub agitare, o solutie de clorura de gadolinu ($GdCl_3 \cdot 6H_2O$) obtinuta prin dizolvare in aprox. 20 ml apa. Se agita timp de 30 minute. In timp apar precipitate in cantitate redusa de culoare brun -roscat.

Compușii coordinativi rezultați au fost filtrați, spălați cu alcool si uscați.

Varianta B. La solutiile alcoolice continand 3 mmoli de quercetin respectiv kaempferol aduse la pH acid respective neutru ,se adauga solutiile care contin 1 mmol clorura de gadolinu si se refluxeaza timp de 6 ore. Se formeaza precipitate abundente cu aceleasi compozitii ca si in cazul variantei A, care se filtreaza si se usuca la temperatura camerei.

Efectuarea sintezei

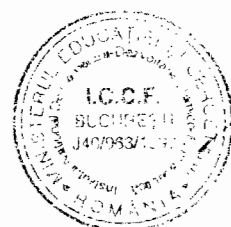
În continuare, se prezintă două exemple de realizare a procedurii conform invenției.

Exemplul 1. La o soluțiile alcoolice fierbinti obținute prin dizolvarea a 1 mmol quercetin respectiv kaempferol in 50 ml metanol aduse la pH acid, respective bazic se adaugă, sub agitare, o soluție obținuta prin dizolvarea unui mmol $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ în 20 ml apă purificata. Se agita magnetic 30 minute. In timp se separă precipitate microcristaline de culoare brun –roscat, care se filtrează, se spală cu alcool și se usucă.

Exemplul 2. La solutiile obtinute prin dizolvarea la cald a cate 3 mmoli quercetin .respectiv kaempferol in aprox 50 ml alcool etilic si aduse la pH acid ,respectiv bazic,se adauga solutiile obtinute prin dizolvarea a 1 mmol $GdCl_3 \cdot 6H_2O$, in aprox.20 ml apa purificata . Se refluxeaza apoi timp de aprox 6 ore. Dupa racire ,precipita compusi microcristalini cu aceeasi compozitie ca si in cazul exemplului 1, care se filtreaza si se usuca la temperatura camerei.

Compușii au fost caracterizati prin analiza elementala, spectrometrie de absorbtie in UV-VIS, FTIR, ICP-MS, si masuratori de momente magnetice si conductivitati molare.

În tabelul 1 sunt prezentate datele analizei elementale pentru compusii coordinativi obținuti conform exemplurilor prezentate, iar in tabellele 2, 3 benzile de absorbtie in UV-VIS, respectiv IR.



Tab.1. Caracterizarea fizico-chimica a compusilor coordinativi obtinuti

Compus	Masa	Analiza elementala % (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

Tab.2. Spectrele UV-VIS ale liganzilor si complexilor cu gadoliniu

Compus	Benzi de absorbtie- λ (nm)	Tranzitii
Quercetin	202; 229;; 264	$\pi - \pi^*$; $n - \pi^*$ proprii liganzilor
[Gd(Quer) ₃].H ₂ O	243; 259; 291	$\pi - \pi^*$; $n - \pi^*$ proprii ligandului
	483; 510; 585; 740; 790	tranzitii f-f specifice Gd ³⁺ cu configuratie electronica 4f ⁷
[Gd(Quer)Cl ₂ (H ₂ O) ₂]	243; 291	$\pi - \pi^*$; $n - \pi^*$ proprii ligandului
	483; 587; 591; 740; 790	tranzitii f-f specifice Gd ³⁺ cu configuratie electronica 4f ⁷
Kaempferol	256; 306; 329; 347	$\pi - \pi^*$; $n - \pi^*$ proprii liganzilor
[Gd(Kaempf) ₃].H ₂ O	255; 281; 351; 380	$\pi - \pi^*$; $n - \pi^*$ proprii ligandului
	559; 578; 794; 802; 883	tranzitii f-f specifice Gd ³⁺ cu configuratie electronica 4f ⁷
[Gd(Kaempf)Cl ₂ (H ₂ O) ₂]	256; 282; 345; 380	$\pi - \pi^*$; $n - \pi^*$ proprii ligandului
	574; 804; 873; 794	tranzitii f-f specifice Gd ³⁺ cu configuratie electronica 4f ⁷

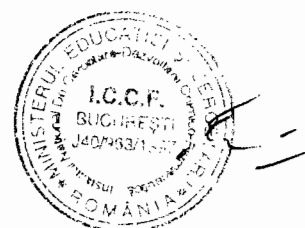
Spectrele in UV-VIS ale compusilor obtinuti au pus in evidenta benzi de absorbtie atribuite tranzitiilor $\pi - \pi^*$; si $n - \pi^*$ proprii liganzilor, care prin coordinare sufera o deplasare hipsocroma/batocroma, cat si benzi datorate tranzitiilor de la starea fundamentala la nivelele excitate ale configuratiei 4f⁷ a gadoliniului (tranzitii f - f).



Tab.3. Principalele benzi de absorbtie in IR (cm^{-1})

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

Benzile de vibratie in IR au pus in evidenta modul de coordinare bidentat al liganzilor, prin intermediul atomului de oxigen al gruparii carbonil si prin gruparea OH deprotonata.



Revendicare

Procedeu de obținere a compușilor coordinativi de Gd(III) conținând ca liganzi quercetin respectiv kaempferol, **caracterizat prin aceea că**, aducerea în contact a unei soluții alcoolice ce conține flavonoli cu o soluție apoasă ce conține clorura Gd (III) în raport molar M:L de 1:1, respectiv 1:3 conduce prin refluxare la formarea compușilor coordinativi mononucleari de Gd(III), de tip neelectrolit, în care ionul metalic prezintă o stereochemie octaedrică distorsionată, conținând molecule de clor în pozițiile axiale (în cazul raportului molar de 1:1 și al pH-ului acid) respectiv compusi de tip neelectrolit în care raportul de combinare M:L este de 1:3, în cazul pH-ului neutru.

