



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2022 00181**

(22) Data de depozit: **08/04/2022**

(41) Data publicării cererii:
30/10/2023 BOPI nr. **10/2023**

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

(72) Inventatori:
• **TĂNASE CONSTANTIN,
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **DRĂGHICI CONSTANTIN,
BD. TIMIȘOARA NR. 49, BL. CC6, SC. A,
ET. 2, AP. 7, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **HANGANU ANAMARIA, CALEA GIULEȘTI
NR. 337B, BL. 5, AP. 58, ET. 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **MAGANU MARIA, STR. IERBEI NR. 2,
BL. 158, SC. 1, ET. 2, AP. 13, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **HIRTOPEANU ANCA, STR. POPA SOARE,
NR. 16A, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PINTILIE LUCIA, INTRAREA VORONEȚ
NR. 14, BL. D 8, SC. 3, ET. 1, AP. 36,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **INTERMEDIARI LUTEOLINICI PENTRU OBTINEREA
DE COMPUȘI HIBRIZI DE LUTEOLINĂ CU ALTE
FRAGMENTE STRUCTURALE BIOLOGIC ACTIVE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la intermediari de luteolină pentru construirea de molecule de tip hibrid cu activitate anti-canceroasă și la procedee de obținere a acestora. Intermediarii de luteolină, conform invenției, au formula generală I și II, în care R este H sau Br(CH₂)₂, în care: n=2...12, R¹, R², R³ reprezintă H sau o grupare esterică R⁴CO; R¹ și R² reprezintă o grupare esterică R⁴CO iar R³ este H și R⁴ este o grupare alchil liniară sau

ramificată cu 1...16 atomi de carbon; R¹ și R² reprezintă o grupare de protecție C(C₆H₅)₂, R³ este H, iar R este H sau Br(CH₂)_n, în care n=3, 5, 7 până la 12; R și R¹ reprezintă Br(CH₂)₃, R² și R³ reprezintă H sau o grupare esterică.

Revendicări: 5



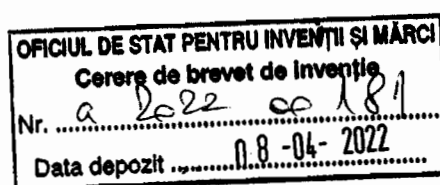
Invenția se referă la intermediari de luteolină pentru obținerea de compusi hibridi (conjugate) de luteolină cu alte fragmente structurale precum baze pirimidinice, chinolone, etc și la procedee de obținere a acestora.

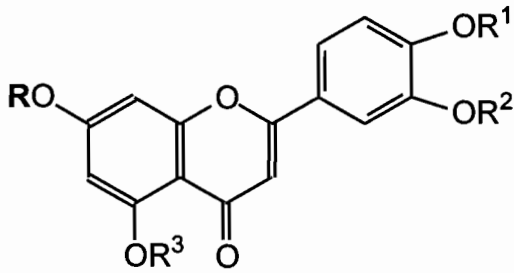
Se cunoaște că luteolina face parte din clasa chimică a flavonoidelor, cunoscute a fi agenți eficienți pentru prevenirea cancerului (Knekt. P. et al., *Am. J. Epidemiol.* 1997, 146, 223–230; Neuhauser, M. L, *Nutr. Cancer* 2004, 50, 1–7). Luteolina este asociată în general cu apoptoză, care implică reglarea redox, deteriorarea ADN și proteina kinazelor în inhibarea proliferării celulelor canceroase și suprimarea metastazelor și a angiogenezei. Luteolina suprimă activarea mutagenică a agenților cancerigeni (Kim, H. et al. *Arch. Pharm. Res* 2005, 28, 1114–1121), inhibă proliferarea celulelor canceroase (Ferriola, P. et al. *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38,1617), suprimă semnalizarea supraviețuirii celulare (suprimă supraviețuirea celulelor prin scăderea pragului de apoptoză) (Lin et al., *Curr Cancer Drug Targets.* 2008, 8(7), 634–646), este o substanță puternic inhibitoare de angieneză (Deryugina, E. IP si Quigley, J. P. *Cancer Metastasis Rev.* 2006, 25, 9–34), de anti-metastazare (inhibă puternic migrarea și invazia celulelor canceroase prin blocarea căilor MAPK / ERK si PI3K-Akt (Lansky, E.P. et al., *Invest. New Drugs* 2005, 23,121–122).

Luteolina a fost studiată în combinație cu medicamente anticanceroase, ca de ex. cisplatin, gemcitabină, etc. pentru a mări efectul terapeutic al acestora, dar o combinatie de acest fel nu a fost promovată la nivelul de medicament. O altă abordare constă în construirea unor molecule noi, hibride (conjugate) ca agenți anti-cancer cu ținte multiple, care conțin două molecule diferite legate chimic printr-un linker. Molecule hibride sunt deja studiate în terapia cancerului, ca de exemplu: quinone metidă-aldehida cinamică (QCA) (Noh, J. et al *Nature communications*, **2015**, 6, 6907), piperlongumine-combrestastatin-A4 (Punganuru, S.R. et al *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 107, 233-244), 5-Fluorouracil-deoxypodophyllotoxin (Canel, C. Et al *Phytochemistry*, **2000**, 54(2), 115-120), 5-Fluorouracil-propafenonă (Singh, P. Et al *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14(21), 7183-7186. Dar molecule hibride ce conțin luteolină și o altă substanță activă anticanceroasă (ca de exemple baze pirimidinice și purinice) sau antibacteriană (de ex., quinolone), spațiate de un spacer (linker) nu au fost sintetizate până în prezent.

DESCRIEREA INVENTIEI

Invenția prezintă sinteza unor intermediari luteolinici, pentru obținerea de compuși hibridi, cu formula generală I și la un procedeu de preparare a acestora.





I

in care:

R = H sau Br(CH₂)_n, în care n = 2 la 12

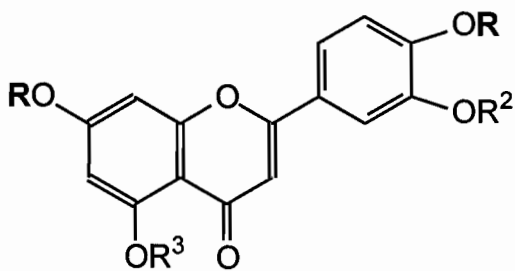
R¹ = R² = R³ = H; R¹ = R² = R³ este o grupă esterică R⁴CO; R¹ = R² este o grupă esterică R⁴CO, iar R³ = H;

în care:

R⁴ este o grupă alchil liniară sau ramificată, cu unul la 16 atomi de carbon, o grupă alchil ce conține un radical fenil, policiclic aromatic, heterocyclic mono- sau policiclic cu 5-6 atomi în heterociclu, cu unul sau mai mulți atomi de oxigen, azot sau sulf în heterociclu, o grupă aril nesubstituit, sau substituit cu 1 la 3 atomi de halogen, 1 la 3 grupe alchil cu 1-4 atomi de carbon, o grupă fenil substituită cu o grupă hidroxil, o grupă alcooxi, carboxil, nitro, amino, clorometil, fluorometil, trifluorometil, un radical aril monosubstituit în poziția o, m sau p cu: halogen (Cl, F), trifluorometil, hidroxil, nitro, amino, alchil, un radical cicloalchil, cu 1 la 10 atomi de carbon, sau un radical heterocyclic mono sau policiclic, cu 5-6 atomi în heterociclu, cu unul sau mai mulți atomi de oxigen, azot sau sulf în heterociclu.

sau R¹, R² este o grupă protectoare pentru grupe 1,2-dihidroxi: CPh₂ sau o grupă CH₂CH₂, R³ este H, iar R are semnificația de mai sus.

Invenția se referă deasemenea și la intermediari luteolinici cu formula generală II:



II

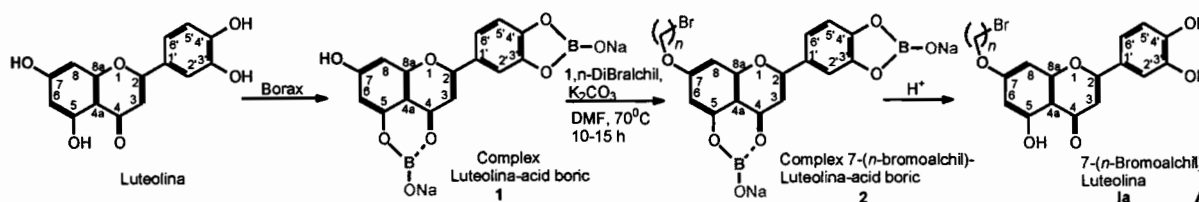
in care:

R = este Br(CH₂)_n, în care n = 2 la 12R², R³ = H.

Intermediarii cu formula generală I, se obțin după cum urmează:

- intermediarii luteolinici Ia (Schema 1) se obțin pe parcursul a trei etape de sinteză 1) protejarea grupelor fenolice 3',4' și a grupei cetonice C-4 cu grupa fenol din poziția 5 sub formă de borat de

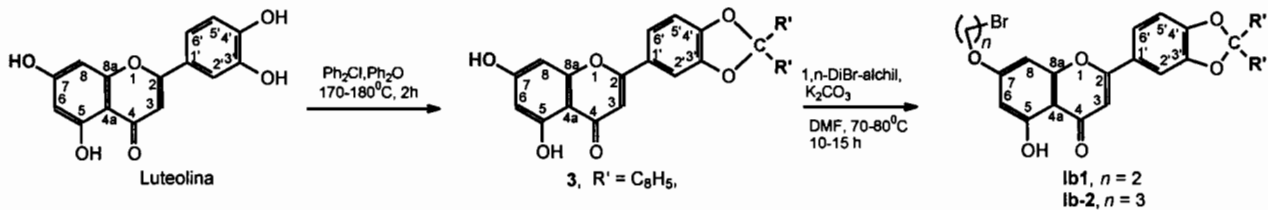
sodiu prin tratarea luteolinei cu o soluție apoasă de borax, conform unui procedeu prezentat în literatură (Yamauchi, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 28 (2018) 2518–2522). Față de acest procedeu, în care anhidrizarea complexului luteolina-acid boric este realizată prin “freeze drying”, în procedeu prezentat în această invenție, apa este îndepărtată prin distilare sub vid, la o temperatură sub 60°C, iar anhidrizarea se efectuează prin co-evaporare cu DMF anhidră, procedeu mult mai rapid decât cel prezentat în literatură. 2) alchilarea compusului protejat **1** cu 1,*n*-dibrom-alcan ($n = 2-12$) în prezența unei baze anorganice anhidre, ca: Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , de preferat K_2CO_3 , într-un solvent polar anhidru ca: DMSO, DMF, NMP, de preferat DMF, la temperatură ridicată, cuprinsă între 60°C și 150°, de preferat între 60 și 80°C, pentru o perioadă de timp determinată în urma controlului prin CSS; 3) în final, după distilarea solventului, produsul **2** este extras într-un solvent ca acetat de etil, diclorometan, cloroform, de preferat acetatul de etil și grupele protectoare borat hidrolizate cu un acid tare ca acid sulfuric, acid clorhidric, de preferat acidul clorhidric 3-6N, la temperatura camerei (Schema 1):



Schema 1. Sinteza intermediarilor de luteolină de tipul Ia prin protejarea intermediară a grupelor fenolice sub formă de borat.

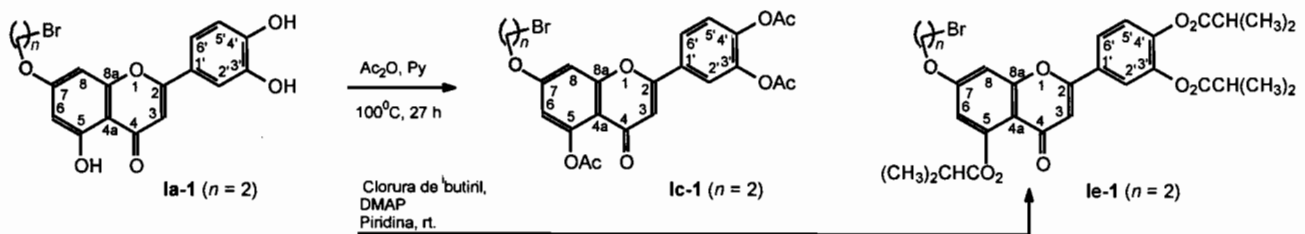
-intermediarii luteolinici **Ib** ($R^1, R^2 = \text{C}, \text{CH}_2\text{CH}_2$, $R^3 = \text{H}$, R are semnificația de mai sus) s-au obținut din luteolină pe parcursul a două etape de sinteză: 1) protejarea selectivă a grupelor fenolice 3',4' sub formă de difenimetilen-cetal **3** (Schema 2). În literatură sunt prezentate numeroase procedee pentru obținerea compusului **3** (a) luteolină, difenildiclorometan, 165°C, 70%; b) Fang, W.-S. Et al. *Bioorganic Chem.* **2019**, 92, 103253, DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103253; c) luteolină, difenildiclorometan, solvent: difenileter, 180°C, 20 min, 38%; Li, B.-W. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3146-3158, 10.1016/j.bmc.2014.04.016; d) luteolină, difenildiclorometan, solvent: difenileter, 175°C, 30 min; 50.7%; Wang, Q.-Q. et al. / *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 4301-4310; e) luteolină, difenildiclorometan, solvent: difenileter, 165°C, 2.5 h, 70%; Sun, D.-Y. et al. *Molecules*, **2020**, 25, 102, DOI: 10.3390/molecules25010102; f) luteolină, difenildiclorometan, fără solvent, 180°C, 20 min, 39%; Zhang, J. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 7842–7848; g) luteolină cu difenildiclorometan în prezență de DIPEA ca bază, solvent: dioxan NMP, 180°C, 30 min, MW: Nilsson, L. Et al. *Plos one*, **2016**, 0153112, DOI:10.1371); h) luteolina cu difenildiclorometan, solvent: dioxan, 175°C, MW, 2h, 87%; Bassetti, B. *Synthesis* **2021**, 53, 4075-4078. Procedeu prezentat în invenție are aplicabilitate industrială și este realizat prin reacția luteolinei cu difenildiclorometan într-o cantitate mai redusă de difenildiclorometan ca solvent, la 170-180°C, timp de 2 h, la intermediarul **3**, iar difenileterul poate fi recirculat la mai mult de 4 reacții similare. 2) reacția compusului protejat **3** cu 1,*n*-dibrom-alcan și o

bază anorganică, ca: Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , de preferat K_2CO_3 , într-un solvent polar anhidru ca: DMSO, DMF, NMP, de preferat DMF, la temperatură ridicată, cuprinsă între 60°C și 150° , de preferat între 60 și 80°C , pentru o perioadă de timp determinată în urma controlului prin CSS (Schema 2). Compușii puri, **Ib-1** și **Ib-2**, se obțin cristalizați prin purificarea inițială pe o coloană de silicagel, urmată de cristalizarea compușilor din diclormetan-hexan.



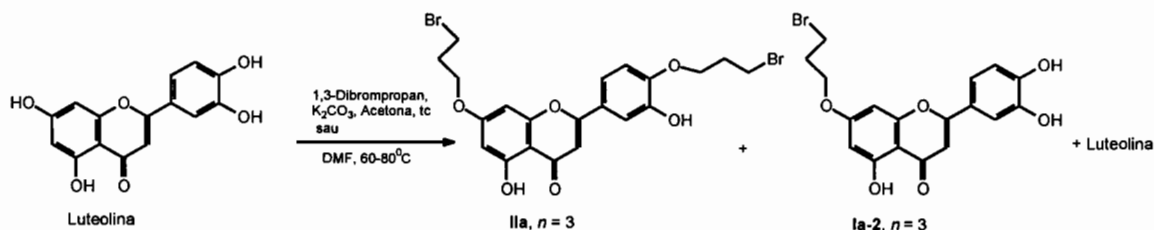
Schema 2. Sinteza intermediarilor de luteolină de tipul **Ib** cu grupele fenolice 3',4' protejate sub formă de difenilmetilen-cetal.

Intermediarii Ic-1, cu $R^1=R^2=R^3=\text{Acetil}$ ($n = 2$), s-au obținut prin acetilarea compușilor **Ia** ($n = 2$) cu anhidridă acetică și piridină la 100°C la un timp determinat prin CSS, iar *Intermediarii Ie* [$R^1=R^2=R^3=\text{OCCH}(\text{CH}_3)_2$ ($n = 2$)] s-au obținut prin acilarea intermediarilor **Ia** ($n = 2, 3$) în piridină cu exces de clorură de izobutiril, mai mare (25:1), la temperatura camerei, la un timp determinat prin CSS (Schema 3):



Schema 3. Sinteza compuşilor triacetilați **Ic-1** și 5, 3',4'-tri-isobutați (**Ie**) de luteolină.

-intermediarii Ia [$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ($n = 3$), $R^2 = R^3 = \text{H}$] s-au obținut prin substituția grupele fenolice 7 și 4' ale luteolinei neprotejate cu exces de 1,3-dibrompropan, în condițiile menționate mai sus la alchilarea complexului cu acid boric **2** și a compusului luteolină-3',4'-CPh₂ **3**. Din reacție se obține și compusul **Ia-2** ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ($n = 3$), $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$), ambii compuși fiind obținuți puri, sub formă de pudră, prin purificare cromatografică (Schema 5):



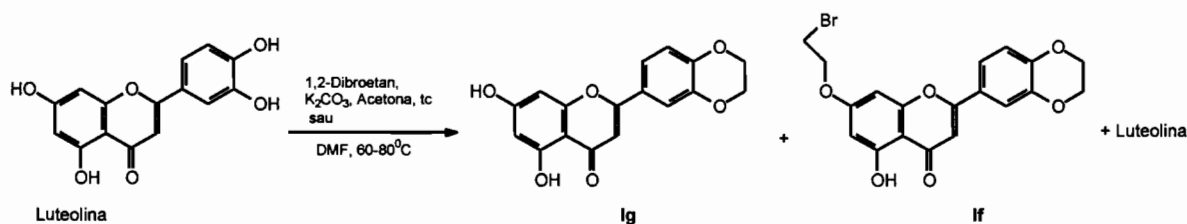
Schema 5. Sinteza intermediarilor de luteolină substituiți în poziția 7 (**Ia-2**) și în pozițiile 7 și 4' cu grupa $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, prin reacția luteolinei neprotejate cu 1,3-dibrompropan

-intermediarii Ia,

în care: $R^1, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $R^3 = \text{H}$ și $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$

și **Ig**,

în care: $R^1, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $R = R^3 = \text{H}$, s-au obținut prin reacția luteolinei nesubstituie cu 1,2-dibrometan (10 echivalenți) și K_2CO_3 (1 echivalent) în acetonă, la temperatura camerei (12 zile) sau în condițiile de reacție menționate pentru substituie complexului luteolină-acid boric **2** și a compusului luteolină-3',4'-CPh₂, **3**, ambii compuși fiind obținuți puri, sub formă de pudră, prin purificare cromatografică (Schema 6) în randament de 27-27,9 % (**Ig**) și 19,4-20.6 % (**If**):



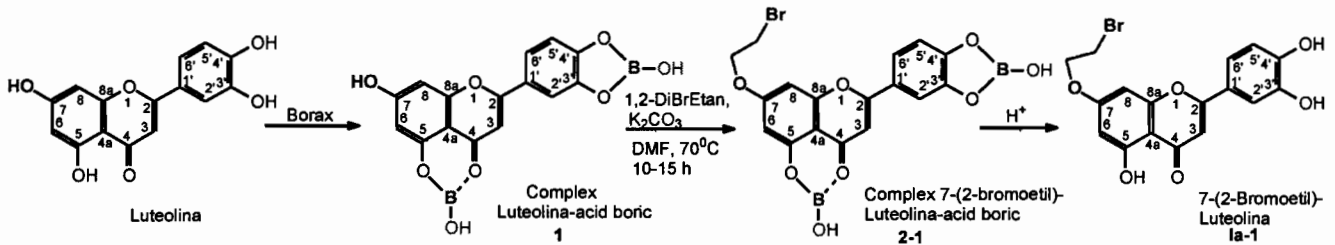
Schema 6. Sinteza intermediarilor de luteolină substituie în pozițiile 3',4' cu o grupă etilenică (CH_2CH_2) (**Ig**) și substituie în pozițiile 3',4' cu o grupă etilenică (CH_2CH_2), iar în poziția 7 cu o grupă $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (**If**), prin reacția luteolinei neprotejate cu 1,2-dibrometan.

Anterior [Wang, Q.-Q. et al. / Bioorg. Med. Chem. **2013**, *21*, 4301-4310], compusul **Ig** a fost obținut cu un randament de 28,1 % prin tratarea luteolinei cu doi echivalenți de 1,2-dibrometan și 0,5 echivalenți de K_2CO_3 anh. în DMF la 70°C timp de 30 min, produsul fiind purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel. În etapa următoare, **Ig** a fost reacționat cu un exces de 10 echivalenți de 1,2-dibrometan și un echivalent de K_2CO_3 anh. în acetonă la reflux timp de 24 h, iar **If** a fost obținut pur cu un randament de 64 %, după purificarea cromatografică. Pornind de la luteolină, **If** a fost obținut în două etape cu un randament total de 18 %. Prin urmare, compușii **Ig** și **If** s-au obținut puri (izolați tot prin cromatografie pe coloană) cu randamente similare, într-o singură etapă.

Se dau în continuare exemple care să ilustreze invenția.

Numerotarea atomilor în moleculă, utilizată în spectrele RMN, este prezentată în Schemele 1-4. Spectrele ^1H -, ^{13}C și 2D-RMN au fost înregistrate pe spectrometre Bruker (500 MHz și 300MHz pentru ^1H , 125 MHz și 75 MHz pentru ^{13}C). Spectrele FT-IR au fost efectuate prin ATR (spectrometru FT-IR Bruker Vertex 70), frecvențele sunt exprimate în număr de undă [cm^{-1}], iar intensitatea benzilor prin w-slab, m-mediu, s-intens, vs-foarte intens.

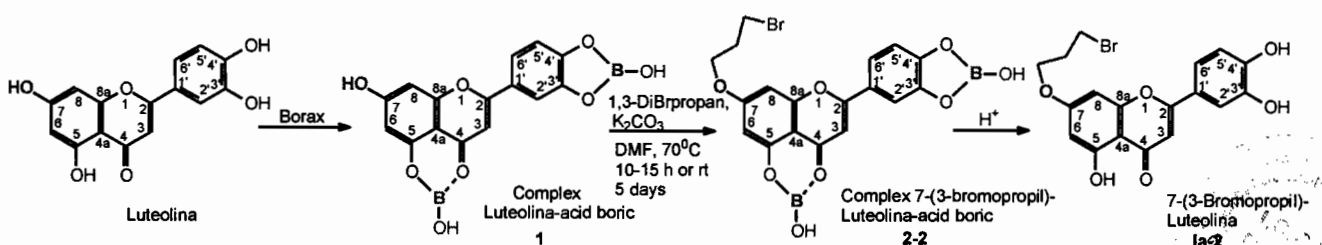
Exemplul 1. Sinteza compusului 7-(2-bromoetoxi)-luteolină



S-a dizolvat borax (57.63 g, 0.1512 moli) la 60 °C în apă (600 mL), s-a adăugat luteolină (11.14 g, 40 mmoli) și s-a agitat pînă se dizolvă (30-40 min). Soluția s-a concentrat la presiune redusă pentru îndepărtarea apei, s-a co-evaporat cu DMF (2×250 mL), concentratul s-a dizolvat în DMF (250 mL), s-a adăugat 1,2-dibrometan (31.6 mL) și K₂CO₃ (6.5 g, 47 mmol) și s-a agitat la 60°C timp de 3 zile, monitorizînd sfîrsitul reacției prin CSS (5:4:0.1, R_{produs} = 0.45). DMF a fost distilată la presiune redusă, reziduiul s-a reluat în acetat de etil (500 mL) și apă rece (0°C, 300 mL), s-a agitat 10 min. și s-au separat fazele. Faza organică s-a agitat 30 min cu HCl 3N (300 mL), s-a separat, s-a spălat cu saramură (2×300 mL), s-a uscat (Na₂SO₄), s-a filtrat și s-a concentrat la presiune redusă pînă începe să cristalizeze. Soluția s-a răcit la frigider peste noapte, s-a filtrat, s-a uscat la aer, rezultînd 5.957 g produs pur (37.9%), **la-1**, 7-(2-bromoetoxi)-2-(3,4-dihidroxifenil)-5-hidroxi-4H-cromen-4-onă, pt 241-242.8°C, IR: 3740w, 3064w, 3411m, 3107m, 2950m, 2899m, 2766m, 2687, 1845w, 1713w, 1648s, 1593vs, 1463vs, 1347s, 1256vs, 1155vs, 1026s, 832m, 673m, ¹H-RMN 500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz): 12.97 (s, 1H, OH-5), 10.02 (s, 1H, OH-4'), 9.42 (s, 1H, OH-3'), 7.43 (d, 1H, H-6', 8.7), 7.43 (s, 1H, H-2'), 6.90 (d, 1H, H-5', 8.7), 6.76 (s, 1H, H-8), 6.73 (s, 1H, H-3), 6.35 (s, 1H, H-6), 4.45 (t, 2H, OCH₂, 5.3), 3.82 (t, 2H, CH₂Br, 5.3), ¹³C-RMN-125MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 181.77 (C-4), 164.27 (C-7), 163.60 (C-2), 160.97 (C-5), 157.20 (C-8a), 149.64 (C-4'), 145.58 (C-3'), 121.46 (C-1'), 119.16 (C-6'), 115.91 (C-5'), 113.51 (C-2'), 104.94 (C-4a), 103.21 (C-3), 98.37 (C-6), 93.26 (C-8), 68.46 (OCH₂), 30.92 (CH₂Br), C₁₇H₁₃BrO₆, HR-MS, calculat [M+1] = C₁₇H₁₄BrO₆ pentru ambii izotopi: 392.99683 si 394.99478, găsit: 392.99680 si 394.99464.

În faza apoasă rămîne un precipitat. Precipitatul și faza apoasă s-au extras cu acetat de etil (3×300 mL) (monitorizare CSS), fazele organice reunite s-au apălat cu soluția de saramură și HCl 3N, s-au agitat 30 min., s-au separat fazele, faza organică s-a spălat cu saramură (200 mL), s-a uscat, concentrat și reunit cu soluțiile mume. Mai cristalizează 1.42 g produs **la-1** (randament total 47.1%; compusul rămas în soluțiile mume nu a fost izolat prin cromatografie pe coloana de silicagel).

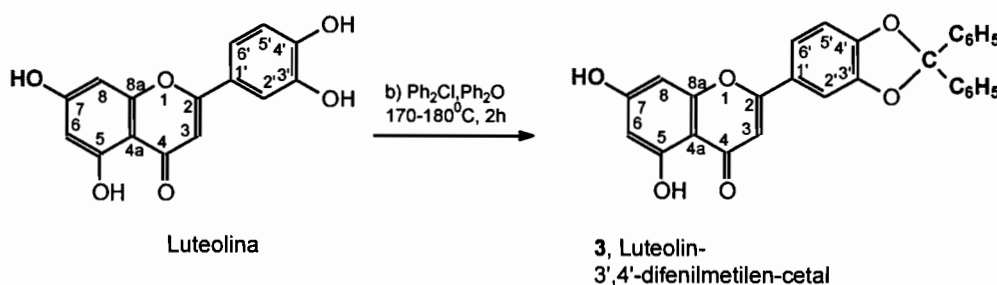
Exemplul 2. Sinteza compusului 7-(3-bromopropoxi)-luteolină



[Handwritten signature]

În condițiile de reacție menționate la exemplul 1, utilizând 1,3-dibromopropan, în loc de 1,2-dibrometan, s-au obținut 6.149 g (40.1 %) + 1.2 g (randament total 47.9 %, fără izolarea produsului rămas în soluțiile mume) 7-(3-bromopropoxi)-2-(3,4-dihidroxifenil)-5-hidroxi-4H-cromen-4-on, TLC (5:4:0.1, $R_f = 0.49$) $pt = 214.5-221.0^\circ\text{C}$, IR: 3740w, 3443w, 3404br, 3074w, 2947w, 2685w, 2061w, 1924w, 1647s, 1587vs, 1481s, 1436s, 1337s, 1249s, 1160s, 1026s, 829m, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 12.9 (brs, OH-5), 9.99 (brs, OH-4'), 9.37 (brs, OH-3'), 7.43 (brd, 1H, H-6', 8.0), 7.42 (s, 1H, H-2'), 6.90 (d, 1H, H-5', 8.0), 6.71 (brd, 1H, H-8, 1.6), 6.69 (s, 1H, H-3), 6.48 (brd, 1H, H-6, 1.6), 4.18 (t, 2H, OCH₂, 5.8), 3.66 (t, CH₂Br, 6.5), 2.26 (cv, 2H, H-2'', 6.2), $^{13}\text{C-RMN-125 MHz}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 181.78 (C-4), 164.23 (C-7), 164.11 (C-2), 161.05 (C-5), 157.21 (C-8a), 149.75 (C-4'), 145.70 (C-3'), 121.48 (Cq-1'), 119.12 (C-6'), 115.96 (C-5'), 113.52 (C-2'), 107.78 (C-4a), 103.12 (C-3), 98.32 (C-6), 92.99 (C-8), 66.27 (OCH₂), 31.58, 30.99 (C-2'', C-3''). C₁₈H₁₅BrO₆, HR-MS, calctd [M+1] pentru ambii izotopi: 407.01248 și 409.01043, găsit: 407.01240 and 409.01014.

Exemplul 3. Sinteza compusului luteolin-3',4'-difenil-cetal

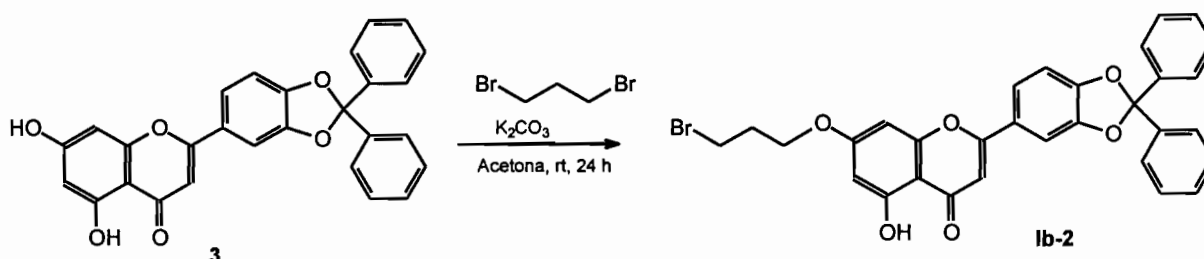


Luteolină (15.74 g, 55 mmoli) și difenildiclorometan (16 mL, 83.3 mmol) în difenil eter (200 mL) s-au agitat în atmosferă inertă anhidră (Ar) la 178-180°C timp de 2 h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (hexan-acetat de etil-acid acetic, 5:2:0.1, $R_{f \text{ Luteolină}} = 0.05$, $R_{f \text{ 3b}} = 0.34$). Amestecul de reacție a fost răcit la 60°C, filtrat, spălat pe filtru cu hexan, iar filtratul diluat cu 1 L hexan pentru a precipita produsul **3b** și lăsat să cristalizeze peste noapte în frigider. Precipitatul format a fost filtrat, spălat pe filtru cu hexan, iar produsul pur a fost purificat prin cromatografie sub presiune pe o coloană de silicagel (eluent: hexan, apoi hexan-acetat de etil, 5:2). Frațiile pure au fost reunite, cristalizate din diclorometan, rezultând 9.91 g (40%) produs pur **3b**, 2-(2,2-difenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5,7-dihidroxi-4H-chromen-4-onă, pt 212.7-213°C, IR: 3615 w (ν_{OH}), 3104-3058m, (ν_{CH.inel aromatic}), 2906m(ν_{CH}), 2500-2735 bandă largă (ν_{COO}), 1697vs (ν_{C=O}), 1651vs (ν_{C=O}), 1604s, (ν_{C=C}), 1489vs (ν_{C=C}), 1439vs (δ_{CH}), 1332s (δ_{C-O}), 1246vs (δ_{C-O}), 1013s (ν_{O-H}), 940 s (δ_{C-H}), 749s (δ_{C-H}), $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 12.86 (brs, OH-5), 10.89 (brs, OH-7), 7.79 (d, 1H, H-2', 1.9), 7.71 (dd, 1H, H-6', 1.9, 8.4), 7.57-7.55 (m, 4H, H-m), 7.49-7.45 (m, 6H, 4H-o, 2H-p), 7.23 (d, 1H, H-5', 8.4), 6.89 (s, 1H, H-3), 6.51 (d, 1H, H-8, 2.1), 6.20 (d, 1H, H-6, 2.1), $^{13}\text{C-RMN-125 MHz}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 181.80 (C-4), 164.30 (C-7), 162.78 (C-2), 161.40 (C-5), 157.32 (C-8a), 149.49 (C-4'), 147.27 (C-3'), 139.14 (C-1 Ph), 129.64 (C-p), 128.69 (C-o), 125.80 (C-m), 125.05 (Cq-1'), 122.20 (C-6'),

117.55 (C_{Ph}2), 109.24 (C-5'), 106.86 (C-2'), 104.20 (C-3), 103.79 (C-4a), 98.93 (C-6), 94.13 (C-8), HR-MS calculat pentru [M+1] C₂₈ H₁₉ O₆ = 451.11777, găsit: 451.11761

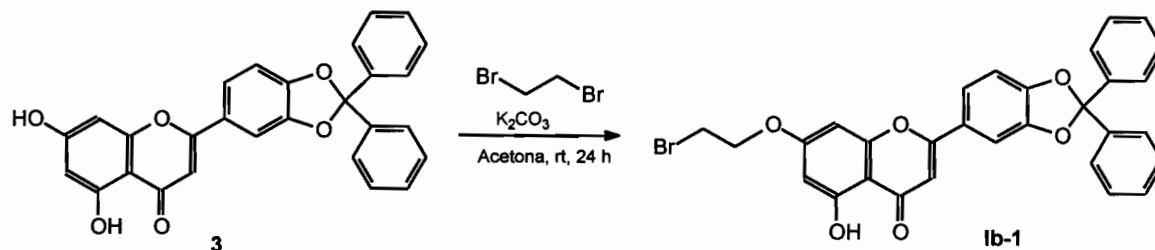
Soluția hexanică a fost concentrată pentru îndepărtarea hexanului și difenileterul recuperat a fost reciclat la 4 reacții similare, obținând curent ~ 10 g produs pur **3b**, după purificarea cromatografică similară.

Exemplul 4. Sinteza compusului 7-(3-brompropoxi)-2-(2,2-difenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-hidroxi-4H-cromen-4-onă



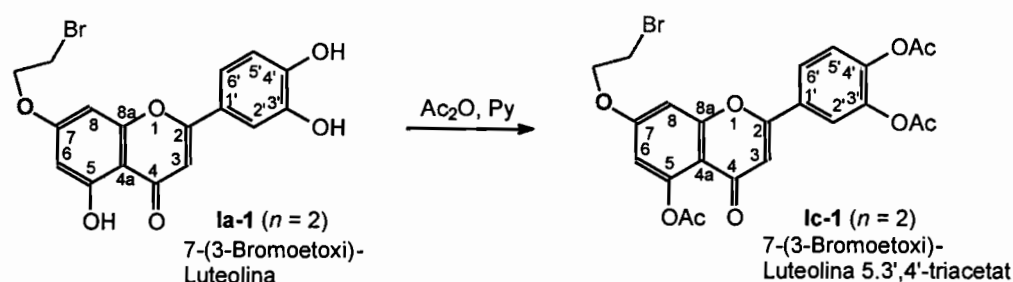
Luteolină 3',4'-difenilmetilen (2.47 g, 5.48 mmol) s-a dizolvat în acetonă anhidră (75 mL), s-a adăugat K₂CO₃ (760 mg, 5.5 mmoli), s-a agitat 1 h la tc sub argon, s-au adăugat 1,3-dibromopropan (6.2 mL, 61.1 mmoli), 18-crown-6 (80 mg) și s-a refluxat peste noapte sub agitare, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (hexan-acetat de etil-acid acetic, 5:2:0.1, R_{f in} = 0.30, R_{f produs} = 0.51). Acetona a fost distilată la presiune redusă la sec, reziduiul a fost reluat în apă (40 mL) și diclormetan (100 mL), fazele au fost separate, faza organică a fost spălată cu apă (40 mL), uscată (Na₂SO₄), concentrată la un volum mic și introdusă pe o coloană de silicagel preparată în heptan. Coloana a fost eluată cu heptan-acetat de etil, 5:2, rezultând 2.25 g (71.8%) produs pur **1b-2** (*n* = 1), 7-(3-brompropoxi)-2-(2,2-difenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-hidroxi-4H-cromen-4-onă, pt = 171.3-172.5 °C (cristalizat din diclormetan-hexan), IR: 3256m, 3068w, 2940m, 2879w, 1705s, 1607vs, 1491s, 1442vs, 1327s, 1248s, 1164vs, 1119m, 1016s, 761s, 641s, ¹H-RMN-500 MHz (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 7.9-7.58 (m, 4H, H-*m*), 7.46 (dd, 1H, H-6', 1.8, 8.2), 7.42-7.39 (m, 7H, 4H-*o*, 2H-*p*, H-2'), 7.00 (d, 1H, H-5', 8.2), 6.53 (s, 1H, H-3), 6.48 (d, 1H, H-8, 2.2), 6.35 (d, 1H, H-6, 2.2), 4.18 (t, 2H, CH₂O, 5.8), 3.61 (t, 2H, CH₂Br, 6.3), 2.35 (cv, 2H, H-2'', 6.1), ¹³C-RMN-125 MHz (CDCl₃, δ ppm): 182.36 (C-4), 164.50 (C-7), 163.80 (C-2), 162.17 (C-5), 157.63 (C-8a), 150.40 (C-4'), 148.09 (C-3'), 139.51 (C-1 Ph), 129.45 (C-*p*), 128.41 (C-*o*), 126.21 (C-*m*), 125.24 (C-1'), 121.60 (C-6'), 118.37 (C_{Ph}2), 108.96 (C-5'), 106.45 (C-2'), 105.69 (C-4a), 104.76 (C-3), 98.57 (C-6), 92.97 (C-8), 65.90 (CH₂O), 31.94 (CH₂Br), 19.55 (C-2''), HR-MS calculat pentru [M+1] = C₃₁ H₂₄ BrO₆ pentru ambii izotopi 571.07508; 573.07303, găsit: 571.07340; 573.07131.

Exemplul 5. Sinteza compusului 7-(2-bromoetoxi)-2-(2,2-difenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-hidroxi-4H-cromen-4-onă



În condițiile de reacție menționate la Exemplul 3, luteolină 3',4'-difenilmetilen (2.13 g, 4.73 mmoli) s-a dizolvat în acetonă anhidră (60 mL), s-a adăugat K_2CO_3 (655 mg, 4.73 mmoli), s-a agitat 1 h la tc sub argon, s-au adăugat 1,2-dibrometan (4.1 mL, 47.1 mmoli), 18-crown-6 (80 mg) și s-a refluxat peste noapte sub agitare, monitorizînd sfîrșitul reacției prin CSS (hexan-acetat de etil-acid acetic, 5:2:0.1, $R_{f\text{ in}} = 0.30$, $R_{f\text{ produs}} = 0.51$). După prelucrarea amestecului de reacție și purificarea cromatografică similară, s-au obținut 1.897 g (72 %) compus pur **Ib-1** ($n = 0$), 7-(2-bromoetoxi)-2-(2,2-difenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-hidroxi-4H-cromen-4-onă, pt = 206.8-208.9°C (cristalizat din clormetan-hexan), (Lit.: Q.-Q. Wang et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4301-4310, pt = 127-129°C), IR: 3071m, 2949w, 2090w, 2677w, 1612vs, 1492s, 1442vs, 1378s, 1247s, 1208s, 1160vs, 1009s, 810s, 760s, 633s, 1H -RMN-500 MHz ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz): 7.60-7.58 (m, 4H, H-*m*), 7.46 (dd, 1H, H-6', 1.5, 8.2), 7.43-7.39 (m, 7H, 4H-*o*, 2H-*p*, H-2'), 6.99 (d, 1H, H-5', 8.2), 6.54 (s, 1H, H-3), 6.48 (d, 1H, H-8, 2.0), 6.35 (d, 1H, H-6, 2.0), 4.35 (t, 2H, CH_2O , 6.2), 3.66 (t, 2H, CH_2Br , 6.2), ^{13}C -RMN-125 MHz ($CDCl_3$, δ ppm): 184.34 (C-4), 163.89 (C-7), 163.77 (C-2), 162.30 (C-5), 157.58 (C-8a), 150.40 (C-4'), 148.10 (C-3'), 139.51 (C-1 Ph), 129.46 (C-*p*), 128.41 (C-*o*), 126.21 (C-*m*), 125.17 (C-1'), 121.63 (C-6'), 118.40 (C_{Ph_2}), 108.97 (C-5'), 106.45 (C-2'), 105.92 (C-4a), 104.77 (C-3), 98.57 (C-6), 92.97 (C-8), 68.08 (CH_2O), 28.24 (CH_2Br), HR-MS calculat pentru $[M+1] C_{30} H_{22} BrO_6$ pentru ambii izotopi: 571.07340; 573.07131, găsit: 571.07340; 573.07131.

Exemplul 6. Sinteza compusului 7-(2-bromoetoxi)-luteolină-5,3',4'-triacetat

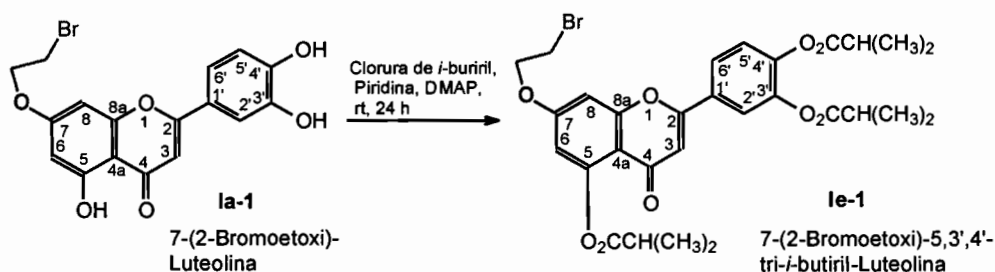


7-(2-Bromoetoxi)-luteolină, **Ia-1**, (2.22 g, 5.64 mmol), anhidridă acetică (15 mL) și piridină (1.5 mL) s-au agitat la 100 °C timp de 27 h, apoi s-a agitat la tc peste noapte, monitorizînd sfîrșitul reacției prin CSS (5:4:0.1, $R_{f\text{ Ia-1}} = 0.49$, $R_{f\text{ Ic-1}} = 0.41$). Amestecul de reacție a fost turnat peste gheață pisată, s-a agitat timp de o oră, precipitatul format a fost filtrat, spălat cu acetat de etil-hexan și uscat la aer, rezultînd 1.544 g (52.7%) 4-(5-acetoxi-7-(2-bromoetoxi)-4-oxo-4H-cromen-2-il)-1,2-fenilene diacetat, **Ic-1**, sub formă de pudră, IR: 3741w, 3618w, 3406w, 3071w, 2931w, 2102br, 1765vs, 1636vs, 1501m, 1427m, 1361s, 1304s, 1266vs, 1168vs, 1118s, 1022s, 895s, 826m, 575m, 1H -RMN

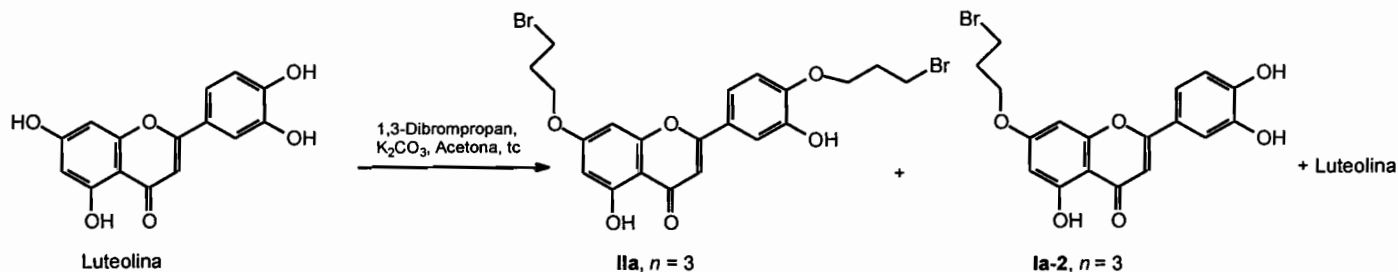
300 MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 8.04 (brd, 1H, H-6', 8.2), 8.03 (s, 1H, H-2'), 7.52 (d, 1H, H-5', 8.2), 7.35 (d, 1H, H-8, 2.4), 6.87 (s, 1H, H-3), 6.83 (d, 1H, H-6, 2.4), 4.51 (t, 2H, OCH₂, 5.2), 3.87 (t, 2H, CH₂Br, 5.2), 2.34, 2.32, 2.31 (CH₃CO), ¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 175.26 (C-4), 168.82, 168.21, 168.08 (C-COO), 161.80 (C-7), 159.58 (C-2), 158.16 (C-8a), 149.91, (C-5), 144.67 (C-4'), 142.54 (C-3'), 129.33 (C-1'), 124.79 (C-5'), 124.53 (C-6'), 121.70 (C-2'), 110.81 (C-4a), 108.75 (C-6), 108.08 (C-3), 100.23 (C-8), 68.73 (OCH₂), 30.74 (CH₂Br). 20.92, 20.41, 20.32 (CH₃CO).

Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (2×100 mL), extractele organice s-au spălat cu sol. sat. NaHCO₃ (2×100 mL), s-au uscat și concentrat la un volum mic, prin cristalizare rezultând încă 0.59 g produs (randament total 72.8 %).

Exemplul 7. Sinteza compusului 4-(7-(2-bromoetoxi)-5-(isobutiriloxi)-4-oxo-4H-cromen-2-il)-1,2-fenilen bis(2-metilpropanoate)



Brom derivatul **1a-1** (468 mg, 1,42 mmoli) a fost dizolvat în piridină anhidră (7,5 ml), soluția a fost răcită sub azot pe o baie de gheață. S-a adăugat apoi prin picurare clorura de izobutiril (3,7 ml, 35,3 mmoli) sub agitare magnetică. Masa de reacție se îngroașă și s-a colorat în galben- portocaliu. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 24 ore la temperatura camerei și progresul reacției a fost controlat prin CSS (eluent, CH₂Cl₂:CH₃OH, 95:5; R_f = 0.84, rev. UV). Masa de reacție a fost turnată în apă (50 ml) și s-a format un solid galben - portocaliu. S-a decantat apa, peste solid s-a adăugat clorură de metilen (30 ml), soluția de clorură de metilen s-a spălat cu apă (2 x 30 ml), saramură (2 x 30 ml), s-a uscat (Na₂SO₄), s-a filtrat, s-a concentrat la sec rezultând produsul brut solid de culoare galbenă (630,7 mg, randament 82%). O fracție din produsul brut a fost purificat prin cromatografie sub presiune pe o coloană de silicagel (eluent, CH₂Cl₂ : CH₃OH, 95 : 5), produsul pur, ușor gălbui, 4-(7-(2-bromoetoxi)-5-(isobutiriloxi)-4-oxo-4H-cromen-2-il)-1,2-fenilen bis(2-metilpropanoate), **1e-1**, a avut p.t. 167-170°C, IR: 3345w, 3-74m, 2976s, 2935m, 2878m, 2691w, 1762vs, 1658vs, 1611vs, 1501s, 1454s, 1438s, 1346vs, 1218s, 1087vs, 1037s, 910s, 807m, 635m, ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.72 (dd, 1H, H-6', 2.0, 8.5), 7.68 (d, 1H, H-2', 2.0), 7.33 (d, 1H, H-5', 8.5), 6.91 (d, 1H, H-8, 1.3), 6.65 (s, 1H, H-3), 6.64 (d, 1H, H-6, 2.0), 4.34 (t, 2H, OCH₂, 5.8), 3.86 (t, CH₂Br, 6.2), 2.99 (cv, 1H, CH-Bu in 5), 2.83 (m, 2H, CH-Bu), 1.40, 1.39, 1.35, 1.34, 1.33, 1.32 (6s, 12H, CH₃), ¹³C-NMR-125 MHz (CDCl₃, δ ppm): 176.21 (C-4), 175.31, 174.08, 173.88 (CO-*i*-Bu), 164.08 (C-7), 162.10 (C-2), 160.59 (C-5), 158.65 (C-8a), 145.03 (C-4'), 142.83 (C-3'), 129.58 (Cq-1'), 124.26 (C-6'), 124.19 (C-5'), 121.44 (C-2'), 108.84 (C-3), 108.54 (C-4a), 98.67 (C-6), 93.35 (C-8), 68.55 (OCH₂), 41.18 (CH₂Br), 34.05, 34.00 (CH-(CH₃)₂), 18.86, 18.82, 18.71 (CH₃),

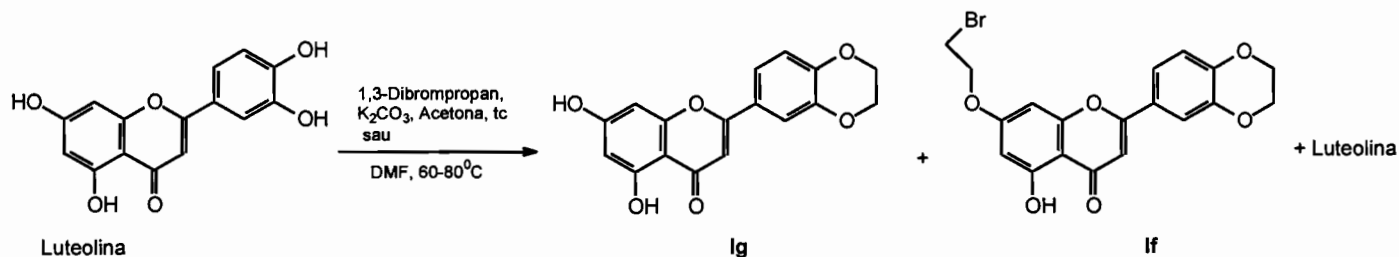
Exemplul 8: Sinteza directă a compușilor **Ia-2** și **Ila** din luteolină

Luteolina (5.725 g, 20 mmoli) s-a suspendat în acetonă (400 mL) și s-a agitat 30 min. S-a adăugat K_2CO_3 anh (20 mmoli, 2.664 g), s-a agitat 30 min, s-a adăugat 1,3-dibromopropan (200 mmoli, 20.4 mL) și s-a agitat la t.c 12 zile, monitorizind sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, R_f luteolina = 0.24, R_f Ia-2 = 0.54, R_f Ila = 0.67). Sărurile au fost filtrate, spălate pe filtru cu acetonă, filtratul s-a concentrat la sec, s-a reluat cu 100 mL acetat de etil (o parte din luteolina nereactionată a precipitat și a fost filtrată), filtratul s-a concentrat la ~ 40 mL și s-a purificat pe o coloană de silicagel (eluent: heptan-acetat de etil, 3:1), rezultând:

-o fracție pură de 2.35 g (22.3 %) compus 7,4'-bis-substituit, **Ila**, sub formă de pulbere ușor gălbui, IR: 3400m, 3080w, 2930w, 2872w, 1728w, 1661s, 1603vs, 1497vs, 1455s, 1357s, 1323s, 1286s, 1252s, 1201s, 1162s, 1130s, 1106s, 1028m, 931w, 809m, 767m, 1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 12.97 (s, 1H, OH-5), 9.32 (s, OH-3'), 7.56 (brd, 1H, H-6', 8.6), 7.49 (d, 1H, H-2', 2.0), 7.11 (d, 1H, H-5', 8.6), 6.81 (s, 1H, H-3), 6.79 (d, 1H, H-8, 1.8), 6.39 (d, 1H, H-6, 1.8), 4.21 (t, 2H, OCH₂, 5.9), 4.17 (t, 2H, OCH₂, 5.8), 3.77 (t, 2H, CH₂Br, 6.6), 3.67 (t, 2H, CH₂Br, 6.5), 2.30-2.27 (m, 4H, H-2''), ^{13}C -NMR-125 MHz (DMSO- d_6 , δ ppm): 181.89 (C-4), 164.21 (d, C-7), 163.78 (C-2), 160.88 (C-5), 157.27 (C-8a), 150.13 (C-4'), 146.70 (C-3'), 123.15 (Cq-1'), 118.85 (C, C-6'), 113.28, 112.97 (2C, C-5', C-2'), 104.83 (C-4a), 103.86 (C-3), 98.39 (C-6), 93.07 (C-8), 66.28, 66.21 (OCH₂), 31.88, 31.55 (2C, C-2''), 31.49, 30.97 (2C, CH₂Br)

-și o fracție pură de 1.49 g (18.3 %) de compus **Ia-2**, sub formă de pulbere ușor gălbui, IR: 3612w, 3517m, 3480w, 3006m, 2920m, 2855m, 2696m, 2630m, 1647s, 1605s, 1549s, 1499vs, 1427vs, 1356vs, 1293s, 1254vs, 1163vs, 1133s, 1025s, 946w, 842m, 738m, 1H -NMR-500MHz (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 12.92 (s, OH-5), 9.36 (s, OH-3'), 7.53 (dd, 1H, H-6', 1.7, 8.6), 7.45 (d, 1H, H-2', 1.7), 7.09 (d, 1H, H-5', 8.6), 6.75 (s, 1H, H-3), 6.47 (brs, 1H, H-8), 6.20 (s, 1H, H-6), 4.16 (t, 2H, OCH₂, 5.8), 3.76 (t, CH₂Br, 6.6), 2.28 (cv, 2H, H-2''), 6.2), ^{13}C -NMR-125 MHz (DMSO- d_6 , δ ppm): 181.70 (C-4), 164.09 (C-7), 163.40 (C-2), 161.49 (C-5), 157.35 (C-8a), 150.05 (C-4'), 146.79 (C-3'), 123.29 (Cq-1'), 118.74 (C-6'), 113.08 (2C, C-2', C-5'), 103.70 (C-4a), 98.86 (C-6), 93.98 (C-8), 66.21 (OCH₂), 31.90 (CH₂Br), 31.46 (C-2'').

Înlocuind acetona cu DMF și încălzire la 60°C timp de 3 zile, compusii **Ia-2** și **Ila** au fost obținuți cu randamente similare.

Exemplul 9. Sinteza directă a compușilor **Ig** și **If** din luteolină

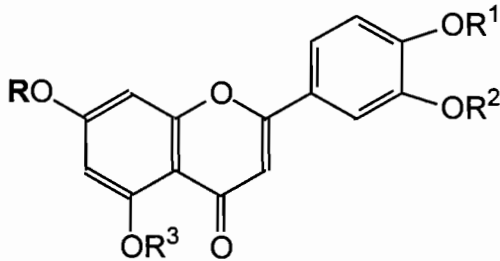
În condițiile prezentate la exemplul 10, luteolina a fost reacționată cu 1,2-dibrometan (200 mmoli, 17.3 mL), monitorizînd sfîrșitul reacției prin CSS (eluent, acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, R_f luteolina = 0.24, R_f **Ig** = 0.59, R_f **If** = 0.70). Prin purificare cromatografică similară s-a obținut o fracție pură de 1.62 g (19.4 %) produs pur sub formă de pulbere ușor gălbuie, 7-(2-bromoetoxi)-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-hidroxi-4H-cromen-4-one, **If**, IR: 3079w, 2929w, 2877w, 2676w, 1651s, 1608vs, 1496s, 1434s, 1372s, 1324s, 1250vs, 1163vs, 1123s, 1020m, 816s, 1H -NMR-500 MHz (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 12.88 (s, 1H, OH-5), 7.63 (s, 1H, H-2'), 7.59 (d, 1H, H-6', 8.5), 7.03 (d, 1H, H-5', 8.5), 6.92 (s, 1H, H-3), 6.86 (d, 1H, H-8, 1.5), 6.40 (d, 1H, H-6, 1.5), 4.45 (d, 2H, OCH_2CH_2Br , 5.3), 4.33 (d, 2H, OCH_2 , 4.6), 4.32 (d, 2H, OCH_2 , 4.6), 3.84 (d, 2H, OCH_2CH_2Br , 5.3), ^{13}C -NMR-125 MHz (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 181.91 (C-4), 163.69 (C-7), 163.22 (C-2), 160.90 (C-5), 157, 22 (C-8a), 147.02 (C-4'), 143.77 (C-3'), 123.46 (Cq-1'), 120.12 (C, C-6'), 117.75 (C-5'), 115.39 (C-2'), 105.01 (C-4a), 104.17 (C-3), 98.42 (C-6), 93.48 (C-8), 68.48 (OCH_2), 64.55, 64.03 (OCH_2CH_2O), 30.90 (CH_2Br).

și o fracție pură de 1.692 g (27.0 %) produs cu R_f = 0.59, 2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5,7-dihidroxi-4H-cromen-4-onă, **Ig**, IR: 3146br, 3094br, 2992w, 2951w, 2761w, 2619w, 1650s, 1616s, 1577s, 1501vs, 1436s, 1359s, 1314s, 1253s, 1166vs, 1127m, 1067m, 924w, 835m, 748w, 1H -NMR-500 MHz (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 12.89 (s, 1H, OH-5), 10.85 (s, 1H, OH-7), 7.59 (s, 1H, H-2'), 7.58 (d, 1H, H-6', 8.4), 7.02 (d, 1H, H-5', 8.4), 6.86 (s, 1H, H-3), 6.51 (d, 1H, H-8, 1.4), 6.20 (d, 1H, H-6, 1.4), 4.34 (d, 2H, OCH_2 , 4.4), 4.31 (d, 2H, OCH_2 , 4.4), ^{13}C -NMR-125 MHz (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 181.76 (C-4), 164.22 (d, C-7), 162.86 (C-2), 161.41 (C-5), 157, 30 (C-8a), 146.85 (C-4'), 143.70 (C-3'), 123.61 (Cq-1'), 119.99 (C, C-6'), 117.70 (C-5'), 115.27 (C-2'), 103.90 (C-3), 103.77 (C-4a), 98.88 (C-6), 94.05 (C-8), 64.50, 63.97 (OCH_2CH_2O).

Înlocuind acetona cu DMF și condițiile de reacție ca în exemplul 1 (60°C, 3 zile), **Ig** și **If** au fost obținute cu randamente apropiate, 27,9 %, respectiv 20,6 %.

Revendicari

1. Intermediari luteolinici pentru construirea de molecule noi de tip hibrid, cu formula generală I:



I

în care:

$R = H$ sau $Br(CH_2)_n$, în care $n = 2$ la 12

$R^1 = R^2 = R^3 = H$; $R^1 = R^2 = R^3$ este o grupă esterică R^4CO ; $R^1 = R^2$ este o grupă esterică R^4CO , iar $R^3 = H$;

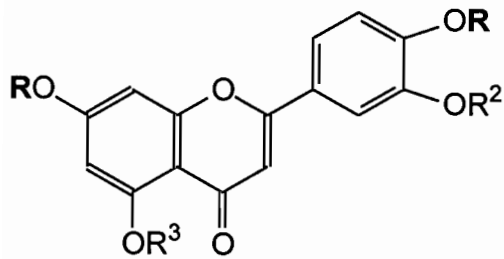
în care:

R^4 este o grupă alchil liniară sau ramificată, cu unul la 16 atomi de carbon, o grupă alchil ce conține un radical fenil, policiclic aromatic, heterociclic mono- sau policiclic cu 5-6 atomi în heterociclu, cu unul sau mai mulți atomi de oxigen, azot sau sulf în heterociclu, o grupă aril nesubstituit, sau substituit cu 1 la 3 atomi de halogen, 1 la 3 grupe alchil cu 1-4 atomi de carbon, o grupă fenil, cu o grupă hidroxil, o grupă alcooxi, carboxil, nitro, amino, clorometil, fluorometil, trifluorometil, un radical aril monosubstituit în poziția *o*, *m* sau *p* cu: halogen (Cl, F), trifluorometil, hidroxi, nitro, amino, alchil, un radical cicloalchil, cu 1 la 10 atomi de carbon, sau un radical heterociclic mono sau policiclic, cu 5-6 atomi în heterociclu, cu unul sau mai mulți atomi de oxigen, azot sau sulf în heterociclu.

R^1, R^2 este o grupă protectoare $C(C_6H_5)_2$, R^3 este H, iar R este H sau $Br(CH_2)_n$, în care $n = 3, 5, 7$ la 12 .

2. Intermediarul cu formula generală I, în care $R = CH_2CH_2CH_2Br$ și $R^3, R^4 = C(C_6H_5)_2$.

3. Intermediari luteolinici cu formula generală II:



II

în care:

R = este $\text{Br}(\text{CH}_2)_n$, în care $n = 3$, iar $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$ sau o grupă esterică.

3. Procedeu de obținere a compușilor **Ia-1** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ și $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$) și **Ia-2** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ și $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$) în care distilarea apei din complexul luteolină-acid boric este realizată prin distilarea apei sub presiune redusă, iar anhidrizarea acestuia prin coevaporare cu DMF.
4. Procedeu de obținere directă a compușilor **Ia** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$) și **Ila** [$\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ($n = 3$), $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$] prin substituția grupele fenolice din poziția 7, respectiv din pozițiile 7 și 4' ale luteolinei neprotejate cu exces de 1,3-dibrompropan, în prezența de K_2CO_3 anh, în acetonă la temperatura camerei sau la temperatură ridicată, de preferat la reflux, sau în DMF la 60°C timp de 3 zile.
5. Procedeu de obținere directă a compușilor **If** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$) și **Ig** ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$) prin reacția luteolinei cu 1,2-dibrometan, în loc de 1,3-dibrompropan, în condițiile menționate la exemplul 4.