



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2023 00205

(22) Data de depozit: 26/04/2023

(41) Data publicării cererii:
28/06/2024 BOPI nr. 6/2024

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL DE CHIMIE FIZICĂ "ILIE
MURGULESCU" AL ACADEMIEI ROMÂNE,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.202,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• SOCOTEANU GRETA MIHAELA,
ALEEA PLATANULUI NR.2, BL.A 29, SC.1,
AP.1, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
• TUDOSE MĂDĂLINA,
CALEA 13 SEPTEMBRIE NR.235, BL.V 3,
SC.1, ET.3, AP.14, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) **METODĂ DE OBTINERE A UNOR MATERIALE HIBRIDE
CARBONATOASE FUNCȚIONALIZATE CU DERIVAȚI
DE CUMARINĂ PENTRU APLICAȚII BIOLOGICE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor materiale hibride carbonatoase funcționalizate cu derivați de cumarină utilizate pentru aplicații biologice ca markeri de fluorescență a celulelor, țesuturilor și organelor vii. Procedeu, conform invenției, constă în sinteza într-o singură etapă în condiții hidrotermale/solvotermale, în mediu de apă/etanol, la temperaturi de 130...200°C, timp de 8...24 h, în prezența unei surse de

carbon, aleasă dintre biomasă sau carbohidrați de tip mono, di sau polizaharidă, respectiv, derivați de cumarină, urmată de separarea compozitului carbonatos funcționalizat, din care rezultă un compozit cumarină-biocarbon hidrotermal având o morfologie sferică cu dimensiuni micrometrice.

Revendicări: 5

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).



Metodă de obținere a unor materiale hibride carbonatoase funcționalizate cu derivați de cumarină pentru aplicații biologice

Prezenta invenție constituie procedeul de obținere al unor materiale hibride carbonatoase funcționalizate cu derivați de cumarină. Metoda de sinteză este în totalitate prietenoasă față de mediu, utilizează ca materii prime biomasa sau diverși carbohidrați și respectiv derivați de cumarină, formarea acestora având loc simultan cu funcționalizarea lor.

Chimia verde reprezintă un set de principii care încurajează *designul* de produse și procese prin care se reduce sau elimină utilizarea și generarea substanțelor periculoase [1]. Astfel, sinteza materialelor este sigură și inofensivă pentru mediul înconjurător, utilizând resurse naturale și solvenți non-toxici în prepararea acestora.

Materialele pe bază de carbon (carbonatoase) prezintă o deosebită versatilitate datorită proprietăților unice asociate stabilității chimice, generând astfel aplicații importante atât în cataliză [2], adsorbție, [3] biomedicină [4,5] cât și în conversia și stocarea energiei [6,7]. În vederea unor aplicații specifice este necesară funcționalizarea materialelor carbonatoase cu diferiți compuși [8,9]. De regulă, metoda de obținere a acestor materiale carbonatoase implică utilizarea carbonului fosil, o aparatură complexă, condiții destul de dure (temperaturi și presiuni ridicate, prezența acizilor etc.) [10,11] cât și procedee laborioase de funcționalizare post-sinteză [12], toate acestea constituind însă un dezavantaj major.

Tehnica carbonizării hidrotermale este o metodă alternativă sustenabilă pentru obținerea materialelor carbonatoase, prin implicarea unor resurse naturale, ieftine și biodisponibile. În prezența apei, la temperaturi și presiuni relativ scăzute (130-220 °C, P ~10 bari). Procedura este ecologică, pornind de la biomasă și/sau diverși carbohidrați, fără implicarea vreunui aditiv potențial nociv. Această tehnică constă într-o succesiune de procese de deshidratare, condensare și polimerizare, produsul principal carbonatos având o morfologie sferică cu miez hidrofob și o suprafață exterioară hidrofilă datorată prezenței grupărilor funcționale (-OH, -COOH), care se pot lega cu ușurință de cationi metalici sau de diverse grupări funcționale [13], prezentând astfel aplicații în purificarea apei, cataliza eterogenă și de asemenea în domeniul biomedical [14,15]. Dacă procesele menționate au loc într-un solvent neapos (de exemplu alcool etilic), sinteza este una solvotermală.

Pentru a obține materiale lipsite de toxicitate prin tehnici prietenoase cu mediul, natura oferă un ajutor în acest sens, prin compușii heterociclici naturali care se găsesc în plante. Dintre aceștia, cumarina este cunoscută ca *benzopiran-2-onă* și este larg răspândită în diferite părți ale plantelor, fiind în concentrație mare în fructe, semințe, rădăcini și frunze [16]. Atât cumarina, cât și derivații ei, obținuți prin modificarea chimică a structurii inelului benzopiranic, posedă proprietăți farmacologice cunoscute, având o puternică activitate antitumorală [17], antivirală [18], antibacteriană [19], antioxidantă [20], și mai nou antituberculoasă [21].

Scopul utilizării acestor compuși în domeniul medical este extrem de complex, cumarinele având multe alte proprietăți, inclusiv fluorescență. De exemplu, imagistica prin fluorescență a celulelor, țesuturilor și organelor este una dintre cele mai importante tehnici din știința biomedicală și a diagnosticului clinic [22, 23].

Deși materialele carbonatoase obținute din biomasă, cât și derivații de cumarină, prezintă o deosebită importanță, asocierea acestora nu a fost încă explorată. Invenția prezintă procedeul de obținere al unui material hibrid multifuncțional pe bază de carbon funcționalizat cu derivați de cumarină, procedeul de obținere fiind simplu, într-o singură etapă și în condiții blânde de presiune și temperatură.

Sinteza este sigură, inofensivă pentru mediul înconjurător și nu necesită costuri ridicate, funcționalizarea matricei carbonatoase având loc în mediul de reacție simultan cu obținerea acesteia. Totodată, metoda propusă este simplă, rapidă, reproductibilă și aplicabilă la scală industrială, eliminând dezavantajele folosirii unor materii prime, aditivi și solvenți scumpi, a aparaturii complexe, cât și a unor tratamente termice îndelungate la temperaturi ridicate. Se creează astfel posibilitatea dezvoltării unor noi materiale sustenabile avansate, versatilitatea acestora fiind indusă doar prin utilizarea unor simpli compuși naturali.

Avantajele procedeului de sinteză conform invenției:

- ✓ folosirea biomasei sau a unor carbohidrați ca sursă de carbon (materii prime bioregenerabile, biodegradabile și ieftine) și respectiv a derivaților de cumarină pentru funcționalizare;
- ✓ procedeul hidrotermal/solvotermal constă în utilizarea unor solvenți în totalitate prietenoși față de mediu (apă și etanol);
- ✓ o singură etapă de sinteză;
- ✓ temperaturi de lucru moderate (130-200 °C, 8-24h);

- ✓ separarea compozitului carbonatos funcționalizat se poate face printr-o simplă decantare și apoi spălare cu apă și alcool;
- ✓ proprietățile materialului final pot fi modificate doar prin schimbarea selectivă a unora dintre condițiile de lucru (natura materiilor prime, raportul dintre reactanți, temperatura, timpul de reacție);
- ✓ procedeul este simplu, rapid, ieftin, reproductibil, prietenos față de mediu și scalabil.

În continuare sunt prezentate două exemple de realizare a invenției:

1. 0.458g de 7-amino-4-(trifluorometil) cumarină se omogenizează prin agitare în etanol absolut pentru o jumătate de oră. Soluția alcoolică obținută se amestecă cu soluția apoasă a 1.7115g sucroză. Amestecul rezultat se transferă în recipientul de teflon aferent unei incinte hidrotermale, aceasta introducându-se apoi în etuva preîncălzită la 180°C; temperatura se menține timp de 24 ore. Produsul obținut este spălat prin centrifugare cu apă distilată și etanol, apoi uscat la 70°C, 6 ore, obținându-se compozitul cumarină-biocarbon hidrotermal.

2. 0.2g de 7-amino-4-(trifluorometil) cumarină se omogenizează prin agitare în etanol absolut pentru o jumătate de oră. Soluția alcoolică obținută se amestecă cu soluția apoasă a 2.004g fructoză. Amestecul rezultat se transferă în recipientul de teflon aferent unei incinte hidrotermale, care se introduce apoi în etuva preîncălzită la 180°C; temperatura se menține timp de 24 ore. Produsul obținut este spălat prin centrifugare cu apă distilată și etanol, apoi uscat la 70°C, 6 ore, obținându-se compozitul cumarină-biocarbon hidrotermal.

Referințe bibliografice:

[1] P.T. Anastas, J.C. Warner, Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press, New York, 2000.

[2] Y. Li, Y. Hu, Y. Zhao, G. Q. Shi, L. E. Deng, Y. B. Hou and L. T. Qu, Adv. Mater., 2011, 23, 776–780.

[3] X. Zhang, Y. Wang, J. Cai, K. Wilson, A.F. Lee, Energy Environ. Mater., 2020, 3, 453-468.

- [4] E. Bekyarova, Y. Ni, E. B. Malarkey, V. Montana, J. L. McWilliams, R. C. Haddon and V. Parpura, *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2005, 1, 3–17.
- [5] M. Monaco and M. Giugliano, *Beilstein J. Nanotechnol.*, 2014, 5, 1849–1863.
- [6] G. Patrinoiu, V. Etacheri, S. Somacescu, V.S. Teodorescu, R. Birjega, D. C. Culita, C.N. Hong, J. M. Calderon-Moreno, V.G. Pol, O. Carp, *Electrochimica Acta*, 2018, 264, 191-202.
- [7] C. Liang, Z. Li, S. Dai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, 47, 3696–3717.
- [8] D. Hulicova, M. Kodama, H. Hatori, *Chem. Mater.*, 2006, 18, 2318-2326.
- [9] G. Patrinoiu, J. M. Calderon-Moreno, R. Birjega, D. C. Culita, S. Somacescu, A. M. Musuc, T. Spataru, O. Carp, *Phys. Chem. Chem. Physics*, 2016, 18, 30794-30807.
- [10] A. Thess, R. Lee, P. Nikolaev, H. J. Dai, P. Petit, J. Robert, C. H. Xu, Y. H. Lee, S. G. Kim, A. G. Rinzler, D. T. Colbert, G. E. Scuseria, D. Tomanek, J. E. Fischer, R. E. Smalley, *Science*, 1996, 273, 483-487.
- [11] Y. Zhu, S. Murali, W. Cai, X. Li, J. W. Suk, J. R. Potts, R. S. Ruoff, *Adv. Mater.* 2010, 22, 3906-3924.
- [12] F. Xu, H. Xu, X. Chen, D. Wu, Y. Wu, H. Liu, C. Gu, R. Fu and D. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 1-6.
- [13] G. Patrinoiu, J. M. Calderon-Moreno, R. Birjega, O. Carp, *RSC Adv.*, 2015, 5, 31768-31771.
- [14] Martin J. Sweetman, Steve May, Nick Mebberson, Phillip Pendleton, Krasimir Vasilev, Sally E. Plush, John D. Hayball, *Journal of Carbon Research* 2017, 3(2), 18.
- [15] E. Lam, J. H.T. Luong, *ACS Catal.* 2014, 4, 10, 3393–3410.
- [16] G. B. Bubols , D. R. Vianna , A. Medina-Remon , G. VonPoser , R. M. Lamuela-Raventos, V. L. Eifler-Lima, S. C. Garcia , *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2013, 13 , 318-322.
- [17] X. Y. Huang, Z. J. Shan, H. L. Zhai, L. Su, X. Y. Zhang, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2011, 78, 651-658.
- [18] J. Neyts, E. De Clercq, R. Singha, Y. H. Chang, A. R. Das, S. K. Chakraborty, S. C. Hong, S. C. Tsay, M. H. Hsu, J. R. Hwu, *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 1486-1490.
- [19] H. A. El-Wahab, M. A. El-Fattah, N. A. El-Khalik, H. S. Nassar, M. M. Abdelall, *Prog. Org. Coat.*, 2014, 77, 1506-1511.

[20] I. Kostova, S. Bhatia, P. Grigorov, S. Balkansky, V. S. Parmar, A. K. Prasad, I. Saso, *Curr. Med. Chem.*, 2001, 18, 3929-3951.

[21] S. H. Cardoso, M.C. Lourenço, M. B. Barreto, M. Das Graças Henriques, *Che. Biol. Drug Des.*, 2011, 77, 489-493.

[22] M. Tudose, D. C. Culita, M. Voicescu, A. M. Musuc, A. Kuncser, C. Bleotu, M. Popa, L. Maruntescu, M. C. Chifiriuc, A. Nicolescu, C. Deleanu, *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2019, 288, 109583.

[23] X. Ya Sun, T. Liu, Jie Sun, X. J. Wang, *RSC Adv.*, 2020, 10, 10826-10847.

Revendicări

1. Procedeu de obținere a unei noi clase de materiale hibride carbonatoase funcționalizate cu derivați de cumarină, caracterizate prin faptul că se obțin într-o singură etapă de sinteză în totalitate sustenabilă, sigură pentru mediul înconjurător, în care formarea acestora are loc simultan cu funcționalizarea lor.
2. Sinteza materialelor carbonatoase se realizează folosind un procedeu hidrotermal/solvotermal în mediu de apă/etanol, la temperaturi cuprinse între 130-200 °C, în prezența unei surse de carbon, precum biomasa sau carbohidrați (de tip monozaharidă, dizaharidă, și polizaharidă) și respectiv, derivații de cumarină.
3. Materialele hibride carbonatoase obținute sunt caracterizate prin aceea că se supun unei uscări opționale ce poate fi efectuată în condiții diverse, în aer sau în vid.
4. Materialele hibride carbonatoase funcționalizate cu derivații de cumarină sunt caracterizate prin aceea că prezintă o morfologie sferică cu dimensiuni micrometrice.
5. Materialele carbonatoase sunt caracterizate prin aceea că prezintă aplicații biologice (markeri de fluorescență a celulelor, țesuturilor și organelor vii).