

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 443716 A1

(12)

Opis zgłoszeniowy wynalazku (z daty zgłoszenia)

(21) Numer zgłoszenia: **443716**(22) Data zgłoszenia: **2023.02.08**(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.08.12 BUP 33/2024**

(51) MKP:

C07D 471/04 (2006.01)**C07D 403/04** (2006.01)**C07D 405/06** (2006.01)

(71) Zgłaszający:

POLITECHNIKA ŁÓDZKA, Łódź, PL

(72) Twórca(-y):

JOLANTA KOLIŃSKA, Konstaktyńów Łódzki, PL
ALEKSANDRA GRZELAKOWSKA, Łódź, PL
MARCIN SZALA, Łódź, PL
RADOSŁAW PODSIADŁY, Łódź, PL

(74) Pełnomocnik:

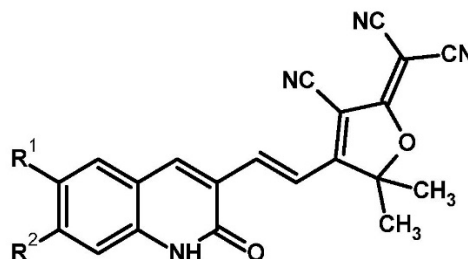
rzecz. pat. Ewa Kaczur-Kaczyńska, Łódź, PL

(54) Tytuł:

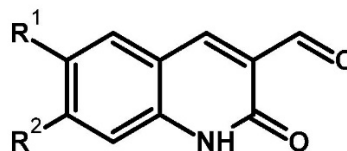
**Związki pochodne 2(1H)-chinolonu z ugrupowaniem tricyjanofuranu,
sposób ich otrzymywania oraz ich zastosowanie**

(57) Skróć opisu:

Przedmiotem zgłoszenia są związki, pochodne 2(1H)-chinolonu z ugrupowaniem tricyjanofuranu, o wzorze ogólnym I, w którym: R¹, R² oznaczają razem lub niezależnie od siebie atom wodoru, grupę metylową, metoksyłową, N,N-dimetyloaminową lub N,N-dietylaminową. Sposób otrzymywania związków o wzorze I, według wynalazku, polega na kondensacji pochodnej 3-formylo-2(1H)-chinolonu o wzorze II, w którym R¹, R² mają wyżej podane znaczenie, z tricyjanofuranem, w środowisku bezwodnego etanolu zawierającego dodatek wodorotlenku sodowego, w polu mikrofalowym w temperaturze 80°C – 100°C w czasie 15 – 30 minut i po stwierdzeniu zaniku substratów w mieszaninie reakcyjnej, ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, odsączeniu powstałego osadu produktu, przemyciu bezwodnym etanolem i suszeniu na powietrzu. Zgłoszenie dotyczy także zastosowania związków o wzorze I.



wzór I

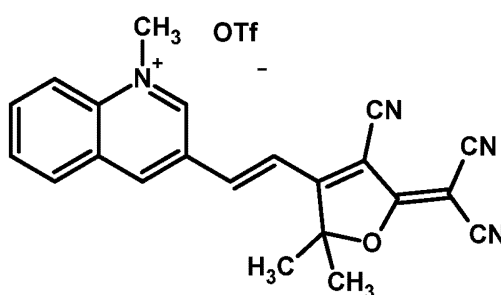


wzór II

Związki pochodne 2(1H)-chinolonu z ugrupowaniem tricyjanofuranu, sposób ich otrzymania oraz ich zastosowanie

Przedmiotem wynalazku są związki, pochodne 2(1H)-chinolonu z ugrupowaniem tricyjanofuranu, sposób ich wytwarzania oraz ich zastosowanie.

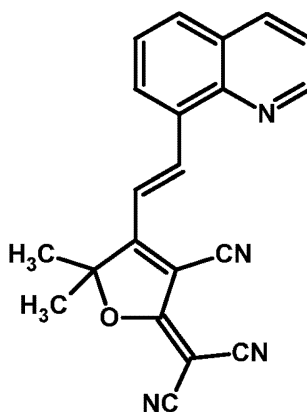
Z czasopisma *Chemical Science*, 10, 2019, 8179-8186 znana jest pochodna chinoliny z ugrupowaniem tricyjanofuranu w pozycji 3, o wzorze A.



wzór A

Pochodną chinoliny o wzorze A otrzymuje się w wyniku kondensacji 3-formylochinoliny z tricyjanofuranem w bezwodnym etanolu z dodatkiem piperydyny i kwasu octowego, w temperaturze wrzenia w czasie 2 godziny.

Znana jest również z czasopisma *Chemical Communication*, 47, 2011, 8575-8577, pochodna chinoliny zawierająca ugrupowanie tricyjanofuranu w pozycji 8, o wzorze B.

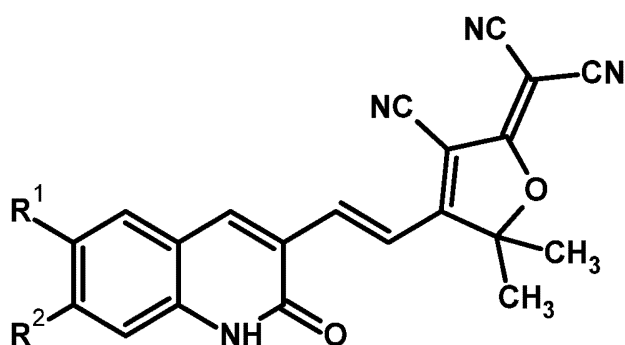


wzór B

Pochodną chinoliny o wzorze B otrzymuje się w wyniku kondensacji 8-formylochinoliny z tricyjanofuranem w etanolu w temperaturze wrzenia w czasie 24 godziny.

Celem wynalazku jest wytworzenie nowych związków pochodnych 2(1*H*)-chinolonu z ugrupowaniem tricyjanofuranu, które znajdują zastosowanie do wykrywania anionu wodorosiarczynu.

Wynalazek dotyczy związków, pochodnych 2(1*H*)-chinolonu z ugrupowaniem tricyjanofuranu, o wzorze ogólnym I,

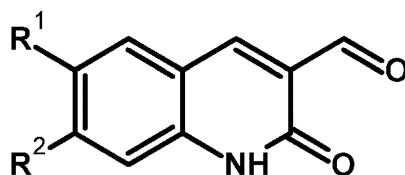


wzór I

w którym:

R^1 , R^2 , oznaczają razem lub niezależnie od siebie atom wodoru, grupę metylową, metoksyłową, *N,N*-dimetyloaminową lub *N,N*-dietyloaminową.

Sposób otrzymywania pochodnych 2(1*H*)-chinolonu o wzorze I, określonych powyżej, w drodze kondensacji z tricyjanofuranem w środowisku bezwodnego etanolu, **według wynalazku** polega na kondensacji tricyjanofuranu z pochodną 3-formylo-2(1*H*)-chinolonu o wzorze II



wzór II

w którym R^1 , R^2 mają wyżej podane znaczenie, przy stosunku molowym pochodnej 3-formylo-2(1*H*)-chinolonu do tricyjanofuranu 1:1,07 w środowisku bezwodnego etanolu użytego w ilości 70 - 90 moli na 1 mol tricyjanofuranu, zawierającego dodatek 0,21 moli wodorotlenku sodowego na 1 mol tricyjanofuranu, w polu mikrofalowym

o mocy zmiennej w zakresie 1 - 200 W, w temperaturze 80 - 100°C w czasie 15 – 30 minut. Po stwierdzeniu zaniku substratów w mieszaninie reakcyjnej za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, w której fazę ruchomą stanowi mieszanina toluenu i etanolu o stosunku objętościowym składników 3:1 (v/v), mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, powstały osad produktu odsącza się, przemywa bezwodnym etanolem i suszy na powietrzu.

Zaletą sposobu otrzymywania pochodnych 2(1*H*)-chinolonu z ugrupowaniem tricyjanofuranu według wynalazku, w porównaniu ze znanymi metodami otrzymywania pochodnych chinoliny z ugrupowaniem tricyjanofuranu, jest to, że reakcję kondensacji substratów przeprowadza się w polu promieniowania mikrofalowego w znacznie krótszym czasie (30 minut) oraz z mniejszą ilością rozpuszczalnika organicznego. Otrzymane nowe pochodne posiadają bardzo wysokie współczynniki ekstynkcji molowej.

Zastosowanie **według wynalazku** polega na tym, że nowe związki o wzorze I, określone powyżej stosuje się jako kolorymetryczne i fluorescencyjne znaczniki do detekcji anionu wodorosiarczynu (HSO_3^-). Detekcja anionu wodorosiarczynu polega na tym, że sporządza się roztwór podstawowy związku o wzorze I w acetonitrylu, o stężeniu 1 mmol/l, który następnie rozcieńcza się do stężenia 2 – 10 $\mu\text{mol/l}$ w układzie acetonitryl/bufor fosforanowy o stosunku objętościowym składników 1:4 (v/v) i w obecności roztworu związku badanego na obecność anionu wodorosiarczynu w wodzie destylowanej, o stężeniu 10 $\mu\text{mol/l}$ – 10 mmol/l poddaje się badaniom spektroskopowym, przy czym zmiany absorbancji związku o wzorze I przy maksimum absorpcji oraz zmiany intensywności fluorescencji związku o wzorze I przy maksimum emisji świadczą o obecności anionu wodorosiarczynu w badanym związku.

Związki o wzorze I umożliwiają detekcję anionu wodorosiarczynu w obecności reagentów posiadających grupę sulfhydrylową tj. *L-cysteiny* (*L-Cys*).

Przedmiot wynalazku ilustrują poniższe przykłady z powołaniem się na rysunek, na którym fig.1 przedstawia wykres ilustrujący zmiany absorbancji związku o wzorze I otrzymanego w przykładzie 2, stosowanego w przykładzie 3, w obecności anionu wodorosiarczynu, zaś fig. 2 zmiany intensywności fluorescencji związku o wzorze I otrzymanego w przykładzie 2, stosowanego w przykładzie 3, w obecności anionu wodorosiarczynu oraz *L-cysteiny*. Części podane w przykładach oznaczają części wagowe.

Przykład 1.

0,11 części 2-dicyjanometylideno-3-cyjano-4,5,5-trimetylo-2,5-dihydrofuranu oraz 0,10 części 7-metoksy-3-formylo-2(1*H*)-chinolonu (związku o wzorze II, w którym R¹ oznaczało atom wodoru, zaś R² grupę metoksylową) umieszczono w probówce i dodano 3 części bezwodnego etanolu oraz 0,005 części wodorotlenku sodowego. Całość mieszaniny umieszczono w reaktorze mikrofalowym o mocy zmiennej w zakresie 1 - 200 W, w temperaturze 100°C na czas 30 minut. Po potwierdzeniu zaniku substratów, z wykorzystaniem chromatografii cienkowarstwowej, w której fazę ruchomą stanowiła mieszanina toluenu i etanolu o stosunku objętościowym składników 3:1 (v/v), mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, a powstały osad odfiltrowano i suszono na powietrzu.

Otrzymano 0,16 części związku o wzorze I, w którym R¹ oznaczało atom wodoru, R² grupę metoksylową, w postaci bordowego proszku o temperaturze topnienia 233 – 235°C. Czystość otrzymanego związku potwierdzono chromatograficznie: R_f = 0,6 (TLC, płytki aluminiowa z SiO₂ F₂₅₄ (Merck); eluent, v/v, toluen:etanol, 3:1).

Widmo ¹H-NMR oraz widmo masowe HRMS otrzymanego związku w pełni potwierdziły jego budowę:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 12,06 (brs, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,01 (d, *J*=16,2 Hz, 1H); 7,78 (d, *J*=16,2 Hz, 1H); 7,65 (d, *J*=8,7 Hz, 1H); 6,85 (m, 2H); 3,83 (d, *J*=3,9 Hz, 3H); 1,77 (s, 6H).

HRMS (TOF MS ES⁺ 8,09e⁶): 385,1301 obliczono dla C₂₂H₁₇N₄O₃ znaleziono 385,1297.

Otrzymany związek charakteryzował się maksimum absorpcji λ_{abs} = 476 nm, współczynnikiem ekstynkcji molowej ε = 16600 dm³/mol×cm oraz maksimum emisji λ_{em} = 609 nm.

Przykład 2.

0,11 części 2-dicyjanometylideno-3-cyjano-4,5,5-trimetylo-2,5-dihydrofuranu oraz 0,13 części 7, *N*, *N*-dietyloamino-3-formylo-2(1*H*)-chinolonu (związku o wzorze II, w którym R¹ oznaczało atom wodoru, zaś R² grupę *N*, *N*-dietyloaminową) umieszczono w probówce i dodano 3 części bezwodnego etanolu oraz 0,005 części wodorotlenku sodowego. Całość mieszaniny umieszczono w reaktorze mikrofalowym o mocy

zmiennej w zakresie 1 – 200 W, w temperaturze 100°C przez 30 minut. Po potwierdzeniu zaniku substratów z wykorzystaniem chromatografii cienkowarstwowej, mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, a powstały osad odfiltrowano.

Otrzymano 0,11 części związku o wzorze I, w którym R¹ oznaczało atom wodoru, R² grupę *N,N*-dietyloaminową, w postaci zielonego proszku o temperaturze topnienia 288 – 290°C. Czystość otrzymanego związku potwierdzono chromatograficznie: R_f = 0,38 (TLC, płytki aluminiowa z SiO₂ F₂₅₄ (Merck); eluent, v/v, toluen:etanol, 3:1).

Widmo ¹H-NMR oraz widmo masowe HRMS otrzymanego związku w pełni potwierdziły jego budowę:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 11,55 (brs, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,88 (d, *J*=15,9Hz, 1H); 7,80 (d, *J*=16,0Hz, 1H); 7,49 (d, *J*=9,2Hz, 1H); 6,76 (dd, *J*=9,2, 2,2Hz, 1H); 6,48 (d, *J*=2,0Hz, 1H); 3,46 (q, *J*=7,0Hz, 4H); 1,77 (s, 6H); 1,17 (t, *J*=7,3Hz, 6H).

HRMS (TOF MS ES⁺ 5,30e⁶): 426,1930 obliczono dla C₂₅H₂₄N₅O₂ znaleziono 426,1927.

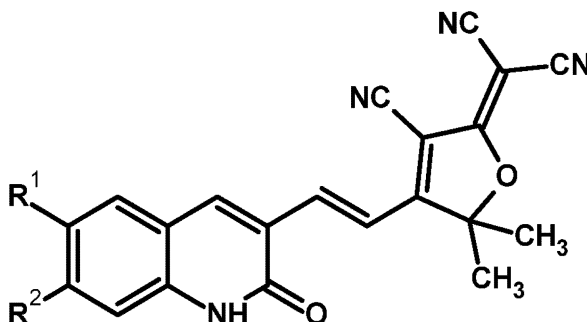
Otrzymany związek charakteryzował się maksimum absorpcji λ_{abs} = 588 nm, współczynnikiem ekstynkcji molowej ε = 118500 dm³/mol×cm oraz maksimum emisji λ_{em} = 707 nm.

Przykład 3.

Związki o wzorze I otrzymane w przykładzie 2 zastosowano do wykrywania anionu wodorosiarczynu (HSO₃⁻) w obecności związku posiadającego w swojej strukturze grupę sulfhydrylową tj. w obecności *L*-cysteiny (*L*-Cys). W tym celu sporządzono roztwór podstawowy związku o wzorze I, wytworzonego w przykładzie 2 i oznaczonego jako QTCF1, w acetonitrylu (MeCN), o stężeniu 1 mmol/l. Następnie roztwór podstawowy rozcieńczono do stężenia 2 μmol/l w układzie acetonitryl/bufor fosforanowy o stosunku objętościowym składników (1:4, v/v) i w obecności roztworu związku zawierającego anion wodorosiarczynu tj. wodorosiarczanu(IV) sodu – NaHSO₃ w wodzie destylowanej, o stężeniu 0,001 mol/l oraz roztworu *L*-cysteiny w wodzie destylowanej, o stężeniu 0,001 mol/l poddano badaniom spektroskopowym. W trakcie badań spektroskopowych zaobserwowano zmiany absorbancji związku QTCF1 przy długościach fal 380 nm oraz 605 nm (fig. 1 rysunku) oraz zmiany intensywności fluorescencji przy długościach fal 440 nm i 720 nm (fig. 2 rysunku), co potwierdziło selektywność związku QTCF1 w detekcji anionu wodorosiarczynu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Związki, pochodne 2(1*H*)-chinolonu z ugrupowaniem tricyjanofuranu, o wzorze ogólnym I,

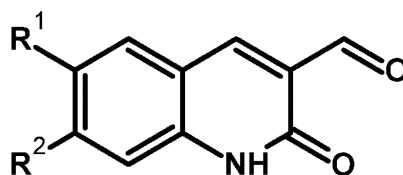


wzór I

w którym:

R^1 , R^2 oznaczają razem lub niezależnie od siebie atom wodoru, grupę metylową, metoksyową, *N,N*-dimetyloaminową lub *N,N*-dietyloaminową.

2. Sposób otrzymywania pochodnych 2(1*H*)-chinolonu z ugrupowaniem tricyjanofuranu, o wzorze I, określonych w zastrzeżeniu 1, w drodze kondensacji z tricyjanofuranem w środowisku bezwodnego etanolu, **znamienny tym**, że kondensacji z tricyjanofuranem poddaje się pochodną 3-formylo-2(1*H*)-chinolonu o wzorze II



wzór II

w którym R^1 , R^2 oznaczają razem lub niezależnie od siebie atom wodoru, grupę metylową, metoksyową, *N,N*-dimetyloaminową lub *N,N*-dietyloaminową, przy stosunku molowym pochodnej 3-formylo-2(1*H*)-chinolonu do tricyjanofuranu 1:1,07 w środowisku bezwodnego etanolu użytego w ilości 70 - 90 moli na 1 mol tricyjanofuranu, zawierającego dodatek 0,21 moli wodorotlenku sodowego na 1 mol tricyjanofuranu,

w polu mikrofalowym o mocy zmiennej w zakresie 1 - 200 W, w temperaturze 80 - 100°C w czasie 15 - 30 minut i po stwierdzeniu zaniku substratów w mieszaninie reakcyjnej za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, w której fazę ruchomą stanowi mieszanina toluenu i etanolu o stosunku objętościowym składników 3:1 (v/v), mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, powstały osad produktu odsącza się, przemywa bezwodnym etanolem i suszy na powietrzu.

3. Zastosowanie pochodnych 2(1*H*)-chinolonu z ugrupowaniem tricyjanofuranu, o wzorze ogólnym I, określonych w zastrzeżeniu 1, jako znaczników kolorymetrycznych i fluorescencyjnych w detekcji anionu wodorosiarczynu.

4. Zastosowanie według zastrz.3, **znamiennie tym**, że sporządza się roztwór podstawowy związku o wzorze I w acetonitrylu, o stężeniu 1 mmol/l, który następnie rozcieńcza się do stężenia 2 - 10 $\mu\text{mol/l}$ w układzie acetonitryl/bufor fosforanowy o stosunku objętościowym składników 1:4 (v/v) i w obecności roztworu związku badanego na obecność anionu wodorosiarczynu w wodzie destylowanej, o stężeniu 10 $\mu\text{mol/l}$ - 10 mmol/ poddaje się badaniom spektroskopowym, przy czym zmiany absorbancji związku o wzorze I przy maksimum absorpcji oraz zmiany intensywności fluorescencji związku o wzorze I przy maksimum emisji świadczą o obecności anionu wodorosiarczynu w badanym związku.

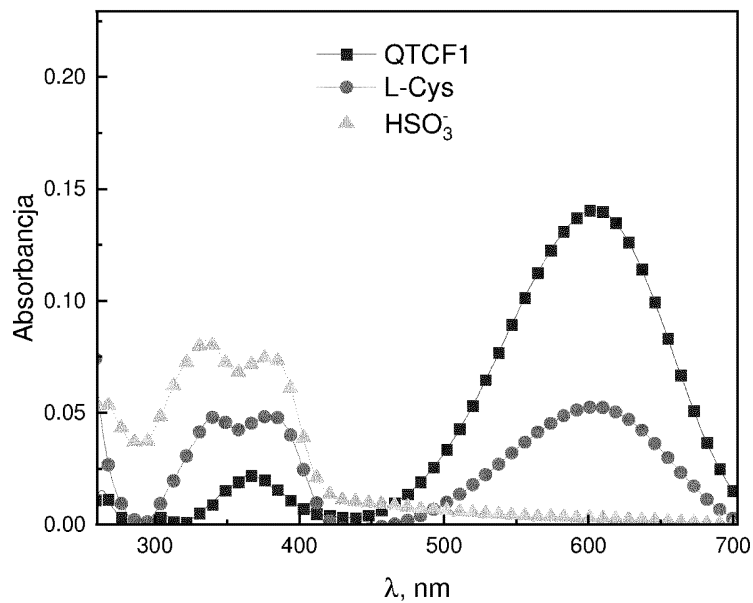


Fig. 1

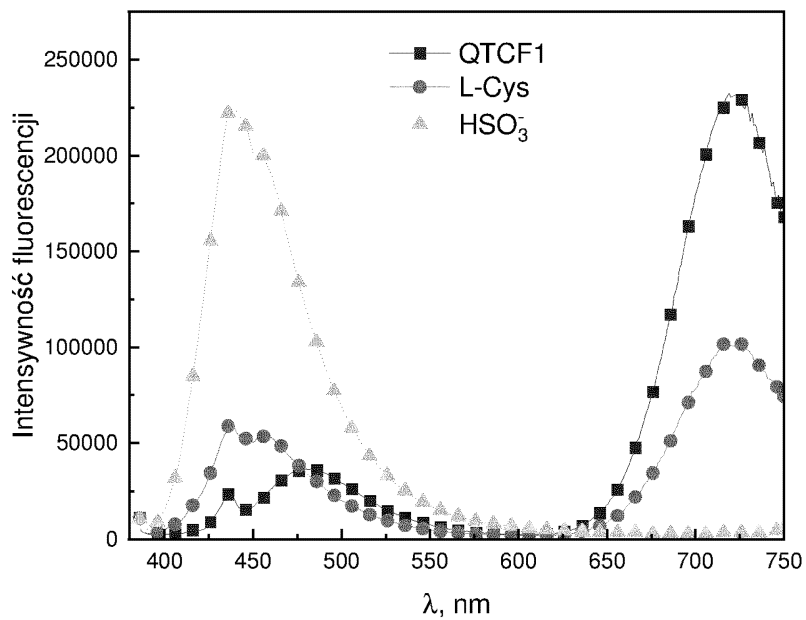


Fig. 2



SPRAWOZDANIE O STANIE TECHNIKI DO ZGŁOSZENIA NR P.443716

| Klasyfikacja zgłoszenia: C07D 471/04, C07D 403/04, C07D 405/06 | | |
|---|--|------------------------|
| Podklasy w których prowadzono poszukiwania: C07D | | |
| Bazy komputerowe w których prowadzono poszukiwania: EPODOC WPI bazy UPRP | | |
| Kategoria dokumentu | Dokumenty - z podaną identyfikacją | Odniesienie do zastrz. |
| A | Xiaohong Pan, Yuehui Zhao, Tingting Cheng, Aishan Zheng, Anbin Ge, Lixin Zang, Kehua Xu, Bo Tang, Monitoring NAD(P)H by an ultrasensitive fluorescent probe to reveal reductive stress induced by natural antioxidants in HepG2 cells under hypoxia, Chem. Sci., 2019,10, 35, 8179-8186, 19.07.2019, | 1-4 |
| A | Ping Peng, Daniel Stroheckera, Yi Liao, Negative photochromism of a TCF chromophore, Chem. Commun., 2011,47, 30, 8575-8577, 27.06.2011, | 1-4 |
| <input type="checkbox"/> Dalszy ciąg wykazu dokumentów na następnej stronie | | |
| <p>A – dokument określający ogólny stan techniki, który nie jest uważany za posiadający szczególne znaczenie, E – dokument stanowiący wcześniejsze zgłoszenie lub patent, ale opublikowany w lub po dacie zgłoszenia, L – dokument, który może poddawać w wątpliwość zastrzegane pierwszeństwo(-wa), lub przytoczony w celu ustalenia daty publikacji innego cytowanego dokumentu lub z innego szczególnego powodu, O – dokument odnoszący się do ujawnienia ustnego przez zastosowanie, wystawienie lub ujawnienie w inny sposób, P – dokument opublikowany przed datą zgłoszenia, ale później niż zastrzegana data pierwszeństwa, T – dokument późniejszy, opublikowany po dacie zgłoszenia lub w dacie pierwszeństwa i niebędący w konflikcie ze zgłoszeniem, ale cytowany w celu zrozumienia zasad lub teorii leżących u podstaw wynalazku, X – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzegany wynalazek nie może być uważany za nowy lub nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument brany jest pod uwagę samodzielnie, Y – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzegany wynalazek nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument zostanie połączony z jednym lub kilkoma tego typu dokumentami, a takie połączenie będzie oczywiste dla znawcy, & – dokument należący do tej samej rodziny patentowej.</p> | | |

Sprawozdanie wykonał/-a:

Andrzej Jurkiewicz
Ekspert

Data:

18.09.2023

Podpis:

/podpisano kwalifikowanym podpisem elektronicznym/
Pismo wydane w formie dokumentu elektronicznego

Uwagi do zgłoszenia

Sprawozdanie zostało wykonane w oparciu o zastrz. z dnia 8.02.2023 r.