

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **235938**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **416166**

(22) Data zgłoszenia: **17.02.2016**

(51) Int.Cl.

C07D 215/227 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

G01N 33/533 (2006.01)

(54) **Związki, pochodne 7-maleimido-2(1H)-chinolonu oraz sposób ich otrzymywania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

28.08.2017 BUP 18/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

16.11.2020 WUP 18/20

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŁÓDZKA, Łódź, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

JOLANTA SOKOŁOWSKA, Łódź, PL

JOLANTA KOLIŃSKA,

Konstantynów Łódzki, PL

ALEKSANDRA GRZELAKOWSKA,

Gołębiew Nowy, PL

AGNIESZKA SZYMCZAK, Łódź, PL

RAFAŁ SAŁATA, Sieradz, PL

(74) Pełnomocnik:

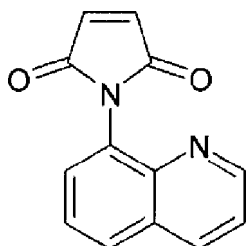
rzecz. pat. Ewa Kaczur-Kaczyńska

PL 235938 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są związki, pochodne 7-maleimido-2(1H)-chinolonu oraz sposób ich wytwarzania. Nowe związki te mogą znaleźć zastosowanie do oznaczania aminokwasów tiolowych w roztworach buforowych.

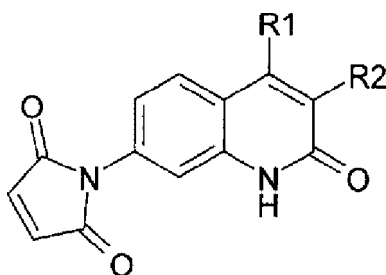
Z opisu zgłoszenia patentowego JP 02157275 A jest znana pochodna chinoliny zawierająca ugrupowanie maleimidowe – 8-maleimidochinolina, o wzorze A



wzór A

Pochodną o wzorze A otrzymuje się w wyniku reakcji 8-aminochinoliny z bezwodnikiem maleinowym w rozpuszczalniku organicznym. Pochodna ta podnosi odporność cieplną produktów takich jak laminaty, kształtki, powłoki oraz kleje, a także polepsza ich lepkość.

Wynalazek dotyczy związków, pochodnych 7-maleimido-2(1H)-chinolonu, o wzorze ogólnym I,

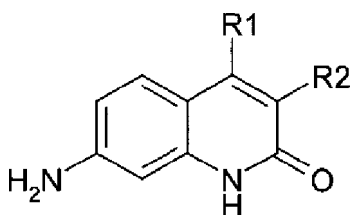


wzór I

w którym:

R1, R2 oznaczają niezależnie od siebie grupę etylową, propylową, trifluorometylową, fenylową, atom wodoru lub oznaczają razem grupę metylową.

Sposób otrzymywania pochodnych 7-maleimido-2(1H)-chinolonu, o wzorze I, przy użyciu bezwodnika maleinowego, **według wynalazku** polega na tym, że pochodną 7-amino-2(1H)-chinolonu o wzorze II



wzór II

w której R1, R2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji kondensacji z bezwodnikiem maleinowym przy stosunku molowym substratów 1:1,5 w środowisku rozpuszczalnika organicznego, jak tetrahydrofuran, aceton lub chloroform, użytego w ilości 40–50 moli na 1 mol pochodnej o wzorze II, w temperaturze wrzenia w czasie 1–5 godzin (aż do uzyskania negatywnego wyniku z odczynnikiem Ehrlicha). Powstały w wyniku kondensacji osad półproduktu odsącza się, przemywa chloroformem i poddaje reakcji domknięcia pierścienia maleimidowego w obecności octanu sodu użytego w ilości 0,4 mola/1 mol półproduktu, w środowisku bezwodnika octowego użytego w ilości 50–60 moli na 1 mol

półproduktu, w temperaturze wrzenia w czasie 2–3 godziny. Otrzymany osad produktu odfiltruje się i przemycza wodą.

Przedmiot wynalazku ilustrują poniższe przykłady. Części podane w przykładach oznaczają części wagowe.

Przykład 1.

2,02 części 7-amino-4-propylo-2(1H)-chinolonu (związku o wzorze II, w którym R1 oznaczało grupę propylową, zaś R2 atom wodoru) oraz 1,47 części bezwodnika maleinowego rozpuszczono w 50 częściach chloroformu i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1 godzinę. Powstały osad półproduktu odfiltrowano i przemyto chloroformem. Do otrzymanego półproduktu rozpuszczonego w 50 częściach bezwodnika octowego dodano 0,16 części octanu sodu. Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, a powstały osad odfiltrowano i przemyto 50 częściami wody.

Otrzymano 1,85 części związku o wzorze I, w którym R1 oznaczało grupę propylową, R2 atom wodoru, w postaci beżowego proszku o temperaturze topnienia 241–243°C.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ oraz widmo masowe CI otrzymanego związku w pełni potwierdziły jego budowę:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.94 (t, 3H, $J=8-7.25\text{Hz}$), 1.57-1.69 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.37 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.15-7.32 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 11.74 (bs, 1H).

Widmo masowe CI: pik pseudomolekularny: $[\text{M}+\text{H}]^+$ o wartości 283,1.

Związek posiadał niską wydajność kwantową fluorescencji rzędu 0,35 w DMSO. Obserwowany w badaniach spektroskopowych wzrost intensywności fluorescencji otrzymanego związku w obecności grup holowych potwierdził możliwość zastosowania go jako fluorescencyjnego znacznika takich tioli, jak L-cysteina i 2-merkaptioetanol.

Przykład 2.

2,36 części 7-amino-4-fenyl-2(1H)-chinolonu (związku o wzorze II, w którym R1 oznaczało grupę fenyłową, zaś R2 atom wodoru) oraz 1,47 części bezwodnika maleinowego rozpuszczono w 50 częściach chloroformu i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Powstały osad półproduktu odfiltrowano i przemyto chloroformem. Do otrzymanego półproduktu rozpuszczonego w 50 częściach bezwodnika octowego dodano 0,16 części octanu sodu i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 3 godziny. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, a powstały osad odfiltrowano i przemyto 50 częściami wody.

Otrzymano 2,10 części związku o wzorze I, w którym R1 oznaczało grupę fenyłową, R2 atom wodoru, w postaci kremowego proszku o temperaturze topnienia 294–296°C.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ oraz widmo masowe CI otrzymanego związku w pełni potwierdziły jego budowę:

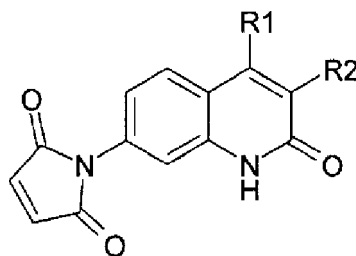
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 6.4 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 12.01 (bs, 1H).

Widmo masowe CI: pik molekularny $[\text{M}]^+$ o wartości 316,1 oraz pik pseudomolekularny $[\text{M}+\text{H}]^+$ o wartości 317,1.

Związek posiadał niską wydajność kwantową fluorescencji rzędu 0,70 w DMSO. Obserwowany w badaniach spektroskopowych wzrost intensywności fluorescencji otrzymanego związku w obecności grup tiolowych potwierdził możliwość zastosowania go jako fluorescencyjnego znacznika takich tioli, jak L-cysteina i 2-merkaptioetanol.

Zastrzeżenia patentowe

1. Związki, pochodne 7-maleimido-2(1H)-chinolonu, o wzorze ogólnym I,

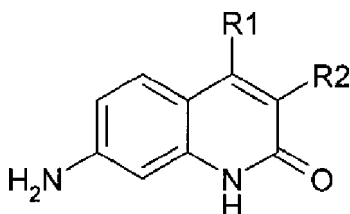


wzór I

w którym:

R1, R2 oznaczają niezależnie od siebie grupę etylową, propylową, trifluorometylową, fenyłową, atom wodoru lub oznaczają razem grupę metylową.

2. Sposób otrzymywania pochodnych 7-maleimido-2(1H)-chinolonu, o wzorze I, określonych w zastrz. 1, przy użyciu bezwodnika maleinowego, **znamienny tym**, że pochodną 7-amino-2(1H)-chinolonu o wzorze II



wzór II

w której R1, R2 oznaczają niezależnie od siebie grupę etylową, propylową, trifluorometylową, fenyłową, atom wodoru lub oznaczają razem grupę metylową, poddaje się reakcji kondensacji z bezwodnikiem maleinowym przy stosunku molowym substratów 1:1,5 w środowisku rozpuszczalnika organicznego, jak tetrahydrofuran, aceton lub chloroform, użytego w ilości 40–50 moli na 1 mol pochodnej o wzorze II, w temperaturze wrzenia w czasie 1–5 godzin, powstały w wyniku kondensacji osad półproduktu odsącza się, przemywa chloroformem i poddaje reakcji domknięcia pierścienia maleimidowego w obecności octanu sodu użytego w ilości 0,4 mola/1 mol półproduktu, w środowisku bezwodnika octowego użytego w ilości 50–60 moli na 1 mol półproduktu, w temperaturze wrzenia w czasie 2–3 godziny, a otrzymany osad produktu odfiltrowuje się i przemywa wodą.