

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **233840**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **417603**

(51) Int.Cl.

C07F 1/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **16.06.2016**

(54) **Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu hydrat tiocyjanianu
[di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)]**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
23.10.2017 BUP 22/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
29.11.2019 WUP 11/19

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

AGNIESZKA WOJCIECHOWSKA, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 233840 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)].

Kwas 2-amino-5-guanidynopentanowy zwyczajowo nazywany L-argininą jest składnikiem nieliniowych materiałów optycznych (NLO) w optoelektronice (T. Prasanyaa, M. Haris, V. Jayaramakrishnan, M. Amgalan, V. Mathivanan, V. Phys. Ser. 88 (2013) 1). L-arginina jest również jednym z podstawowych aminokwasów kodowany przez DNA, a kompleksy jonów miedzi(II) takie jak $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2](\text{NO}_3)_2$ czy $[\text{Cu}(\text{L-arg})(1,10\text{-fenantrolina})\text{Cl}] \cdot \text{Cl}$ są strukturalnymi naśladowcami netropsyny, antybiotyku wiążącego się proliferacyjnie do sekwencji bogatych w pary adenozyno-tyminowe (AT) wykazującego aktywnością zarówno przeciwnowotworową, jak i przeciwwirusową. Zarówno netropsyna, jak i L-arginina zawierają charakterystyczne terminalne grupy guanidynowe, które lokują się w małym rowku DNA (T. Leszczyński, H. Duński, Zeszyty Naukowe Politechniki Łódzkiej, 984 (2006) 65). Strukturalne podobieństwo L-argininy do netropsycyny powoduje, iż związki kompleksowe jonów Cu^{2+} z L-argininą również wykazują skuteczność wiązania się do DNA (A. Patra, T. Bhowmick, S. Roy, S. Ramakumar, A. Chakravarty, Inorg. Chem. 48 (2009) 2932) i są szeroko badane pod kątem ich interkalacyjnych, a tym samym antynowotworowych właściwości.

Wzór krystalicznej formy kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] znany jest z publikacji A. Wojciechowska, J. Janczak, A. Jarzab, W. Zierkiewicz, Acta of the International Symposium on Metal Complexes – ISMEC Acta, 5 (2015).

Nie jest znany z literatury przedmiotu sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)].

Istota sposobu wytwarzania krystalicznej formy kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] o wzorze 1 polega na tym, że jedną część molową uwodnionej soli chlorku miedzi(II) lub soli siarczanu(VI) miedzi(II) rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z dwiema częściami molowymi roztworu kwasu 2-amino-5-guanidynopentanowego oraz dwiema częściami molowymi roztworu soli tiocyjanianu potasu, po czym po minimum 2–18 dniach otrzymuje się jako drugi produkt krystaliczną formę kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] o wzorze 1.

Korzystnie stosunek molowy reagentów Cu^{2+} : L-arginina : KSCN wynosi 1 : 2 : 2.

Korzystnie reakcję prowadzi się na mieszadło magnetycznym przy ciągłym mieszaniu.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładach wykonania, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład 1

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] o wzorze 1, $[\text{Cu}(\text{NCS})(\text{L-arg})_2] \cdot \text{NCS} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Sól $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, stosunek molowy reagentów CuCl_2 : L-arginina : KSCN 1 : 2 : 2.

W temperaturze pokojowej 0,1705 g (1,0 mmol) dihydratu chlorku miedzi(II) rozpuszcza się w 10 cm³ wody, a następnie 0,3484 g (2,0 mmol) kwasu 2-amino-5-guanidynopentanowego rozpuszcza się w 10 cm³ wody. Wodny roztwór kwasu 2-amino-5-guanidynopentanowego dodaje się kroplami przy ciągłym mieszaniu do wodnego roztworu chlorku miedzi(II). Powstałą mieszaninę koloru niebieskiego miesza się na mieszadło magnetycznym przez 15 minut. Następnie do powstałej mieszaniny dodaje się kroplami przy ciągłym mieszaniu roztwór powstały przez rozpuszczenie 0,1944 g (2,0 mmol) tiocyjanianu potasu w 10 cm³ wody. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej do powolnego odparowania. Po 2–18 dniach otrzymuje się jako drugi produkt reakcji niebieskie kryształy kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] o wzorze 1, które odsącza się i przemywa wodą, a następnie suszy na powietrzu w temperaturze pokojowej. Strukturę kryształu potwierdza rentgenowska analiza strukturalna.

Przykład 2

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] o wzorze 1, $[\text{Cu}(\text{NCS})(\text{L-arg})_2] \cdot \text{SCN} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Sól $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, stosunek molowy reagentów CuSO_4 : L-arginina : KSCN 1 : 2 : 2.

W temperaturze pokojowej 0,250 g (1,0 mmol) pentahydratu siarczanu(VI) miedzi(II) rozpuszcza się w 10 cm³ wody, a następnie 0,3484 g (2,0 mmol) kwasu 2-amino-5-guanidynopentanowego rozpuszcza się w 10 cm³ wody. Wodny roztwór kwasu 2-amino-5-guanidynopentanowego dodaje się kroplami przy ciągłym mieszaniu do wodnego roztworu azotanu(V) miedzi(II). Powstałą mieszaninę koloru niebieskiego miesza się na mieszadło magnetycznym przez 15 minut. Następnie do powstałej mieszaniny

dodaje się kroplami przy ciągłym mieszaniu roztwór powstały przez rozpuszczenie 0,1944 g (2,0 mmol) tiocyjanianu potasu w 10 cm³ wody. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej do powolnego odparowania. Po 2–18 dniach otrzymuje się jako drugi produkt reakcji niebieskie kryształy kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] o wzorze 1, które odsącza się i przemywa wodą, a następnie suszy na powietrzu w temperaturze pokojowej. Strukturę kryształu potwierdza rentgenowska analiza strukturalna.

Widma oscylacyjne FT-IR dla krystalicznej formy kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] oraz L-argininy przedstawia wykres 1 – najważniejsze położenia pasm dla kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] oraz L-argininy zawiera tabela 1 (położenia pasm w cm⁻¹).

Wykres 1

Widma oscylacyjne FT-IR kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)], L-argininy oraz KSCN

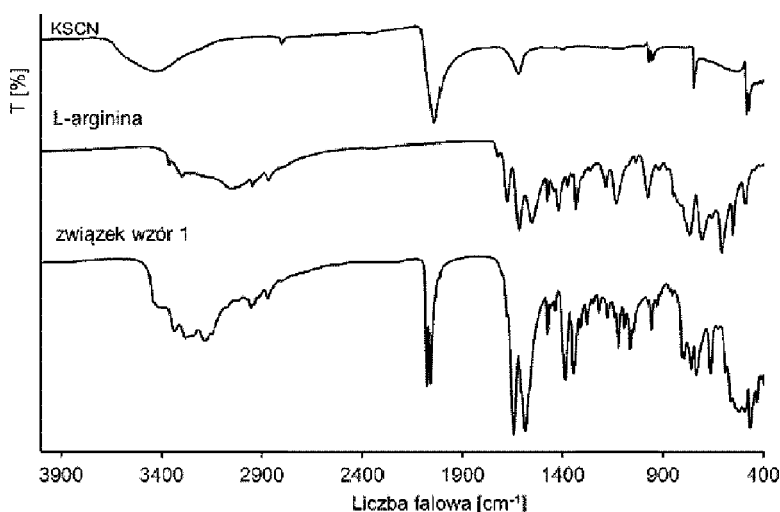


Tabela 1

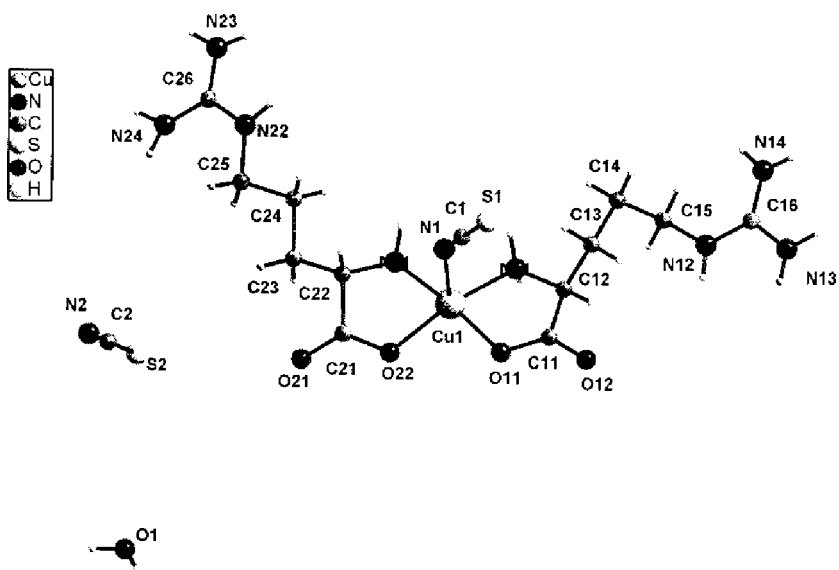
Położenia pasm w widmie FT-IR oraz FIR (cm⁻¹) kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)], L-argininy oraz KSCN

KSC	2040					
L-arginina		1720	1676	1616	1552	1377
Kompleks o wzorze 1	2077/2057	1645	1604	1583	1564	1388

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] o wzorze 1, **znamienny tym**, że jedną część molową uwodnionej soli chlorku miedzi(II) lub soli siarczanu(VI) miedzi(II) rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z dwiema częściami molowymi roztworu kwasu 2-amino-5-guanidynopentanowego oraz dwoma częściami molowymi roztworu soli tiocyjanianu potasu, po czym po minimum 2–18 dniach otrzymuje się krystaliczną formę kompleksu hydrat tiocyjanianu [di(2-amino-5-guanidynopentano)(tiocyjaniano)miedzi(II)] o wzorze 1.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosunek molowy reagentów Cu²⁺ : L-arginina : KSCN wynosi 1 : 2 : 2.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się na mieszadle magnetycznym przy ciągłym mieszaniu.

Rysunek



Wzór 1