



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012133431/04, 06.08.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.08.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.08.2012

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2014 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 10.04.2014 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: BADEA M. et al, A Michael-type reaction between acrylate ions and ethylenediamine coordinated to Ni(II). Synthesis, crystal structure and magnetic properties of $(\text{Ni}_2(\text{EDDP})_2(\text{H}_2\text{O}_2)) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (H_2EDDP =ethylene-N,N-dipropionic acid), Inorganic Chemistry Communications, 2009, v. 12 (6), p.555-557. RU 2391348 C1, 10.06.2010. SU 1634207 A1, 15.03.1991

Адрес для переписки:

107076, Москва, ул. Богородский вал, 3, ФГУП
"ИРЕА", Директору Р.А. Санду

(72) Автор(ы):

Подмарева Ольга Николаевна (RU),
Цирульникова Нина Владимировна (RU),
Старикова Зоя Александровна (RU),
Фетисова Татьяна Сергеевна (RU)

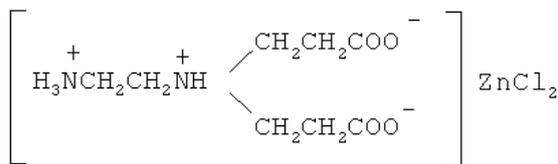
(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
"ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА
ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ
РЕАКТИВОВ И ОСОБО ЧИСТЫХ
ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ",
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И
НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(RU)

(54) **ЦИНКОВЫЙ КОМПЛЕКС АССИМЕТРИЧНОЙ ЭТИЛЕНДИАМИН-N,N-ДИПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДИХЛОРИД И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к цинковому комплексу асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида формулы



Также предложен способ его получения.

Комплекс может быть применен для решения проблем, связанных с необходимостью введения Zn^{2+} в хелатной форме взамен его минеральных солей, а также служить исходным продуктом для синтеза других химических соединений ряда полидентатных лигандов, в частности асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты. 2 н. и 2 з.п. ф-лы, 4 ил., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012133431/04, 06.08.2012

(24) Effective date for property rights:
06.08.2012

Priority:

(22) Date of filing: 06.08.2012

(43) Application published: 20.02.2014 Bull. № 5

(45) Date of publication: 10.04.2014 Bull. № 10

Mail address:

107076, Moskva, ul. Bogorodskij val, 3, FGUP
"IREA", Direktor R.A. Sandu

(72) Inventor(s):

Podmareva Ol'ga Nikolaevna (RU),
Tsirul'nikova Nina Vladimirovna (RU),
Starikova Zoja Aleksandrovna (RU),
Fetisova Tat'jana Sergeevna (RU)

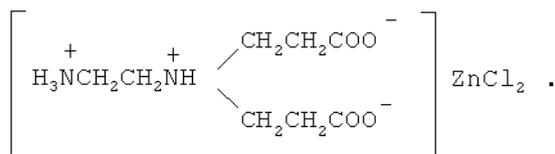
(73) Proprietor(s):

FEDERAL'NOE GOSUDARSTVENNOE
UNITARNOE PREDPRIJaTIE
"GOSUDARSTVENNYJ ORDENA
TRUDOVOGO KRASNOGO ZNAMENI
NAUChNO-ISSLEDOVATEL'SKIJ INSTITUT
KhIMICHESKIKh REAKTIVOV I OSOBO
ChISTYKh KhIMICHESKIKh VESHchESTV",
MINISTERSTVO OBRAZOVANIJa I NAUKI
ROSSIJSKOJ FEDERATsII (RU)(54) **ZINC COMPLEX OF ASYMMETRIC ETHYLENEDIAMINE-N,N-DIPROPYONIC ACID DICHLORIDE AND METHOD OF ITS OBTAINING**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to zinc complex of asymmetric ethylenediamine-N,N-dipropyonic acid dichloride of formula



Also claimed is method of its obtaining. Complex can be applied for solution of problems, associated with the necessity to introduce Zn^{2+} in chelate form instead of its mineral salts, as well as to serve as initial product for synthesis of other chemical compounds of series of polydentate ligands, in particular asymmetric ethylenediamine-N,N-dipropyonic acid.

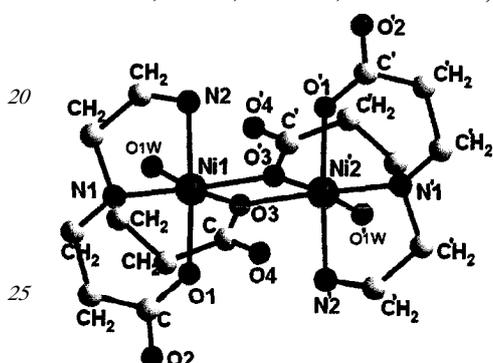
EFFECT: obtaining zinc complex of asymmetric ethylenediamine-N,N-dipropyonic acid dichloride.

4 cl, 4 dwg, 3 ex

Изобретение относится к химии комплексов металлов с алкилендиаминополикарбонowymi кислотами, так называемых комплексонов и, непосредственно, касается получения цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида, который может быть использован в медицине, химии и других областях, а также в качестве исходного соединения для синтеза полидентатных лигандов.

Известен ряд цинковых комплексонов карбоксилсодержащих и фосфорсодержащих комплексонов, применяемых в качестве источников цинка в хелатной форме, в частности цинковые комплексы этилендиамин-N,N,N',N'-тетрауксусной и диэтилентриамин-N,N,N',N'',N'''-пентауксусной кислот, а также оксиэтилидендифосфоновой кислоты (Сергиенко В.С., Александров Г.Г., Афонин Е.Г.// Корд. хим., 1997, Т.25, №2, С.133; Сергиенко В.С., Афонин Е.Г., Александров Г.Г.// ЖНХ, 1998, Т.43, С.1002; RU 2391348, C07C 227/04, 09.12.2008).

При изучении достигнутого уровня техники выявлено описание биядерного никелевого комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты формулы $C_{16}H_{36}N_4Ni_2O_{12}$ (M. Badea, R. Olar, D. Marinescu//Inorganic Chemistry Communications, 2009, vol. 12, P. 555-557).

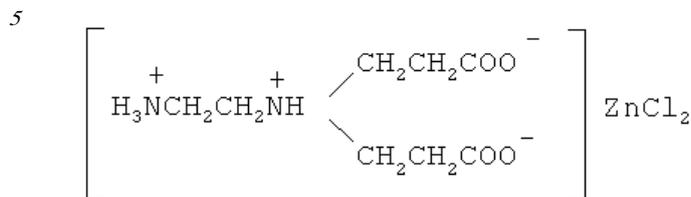


Согласно приведенному информационному источнику указанное соединение получают в две стадии. На первом этапе взаимодействием водного раствора основного углекислого никеля ($NiCO_3 \cdot 2Ni(OH)_2$) с акриловой кислотой получают акрилат никеля, затем к образовавшемуся акрилату никеля добавляют этилендиамин в количестве, соответствующем мольному соотношению этилендиамина к акриловой кислоте, равному 1:4. Реакционную массу выдерживают на воздухе при комнатной температуре в течение двух недель, затем добавляют диметилсульфоксид и дополнительно выдерживают еще в течение двух недель, выпавший кристалл вышеуказанного биядерного никелевого комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты охарактеризован данными рентгеноструктурного и элементного анализа, ИК-спектроскопии, спектров диффузного отражения.

Описан скрининг ^{99m}Te комплексных соединений с целью выявления радиофармпрепарата, пригодного для визуализации злокачественных поражений тканей и органов. В числе прочих исследованных комплексонов имеется упоминание о ^{99m}Te комплексе асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты - указывается на отсутствие у данного комплексоновата свойств радиофармпрепарата (Y. Karube, T. Maeda, T. Imoto, M. Ohya// Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1982, vol. 30, №7, P. 2529-2533).

Другие комплексы асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты не известны. Сведения, касающиеся описания цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида, в литературе отсутствуют.

Для расширения источников цинка в хелатной форме, применяемых в различных областях науки, медицины, фармацевтики, сельского хозяйства и других, предлагается новое соединение - цинковый комплекс асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорид, имеющий формулу:

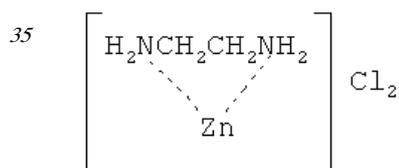


и способ его получения.

Предлагаемый способ получения нового соединения - цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида осуществляют добавлением при перемешивании к водному раствору хлористого цинка эквимольного по отношению к хлористому цинку количества этилендиамина, после чего реакционную массу охлаждают до температуры 40-45°C, разбавляют водой в объеме, равном объему добавляемой акриловой кислоты, затем добавляют акриловую кислоту в 6-10%-ном избытке от стехиометрического количества по отношению к этилендиамину, нагревают реакционную массу до температуры 55-60°C и выдерживают при перемешивании при этой температуре до выделения целевого продукта. Реакционную массу после охлаждения до температуры 40-45°C разбавляют водой в объеме, равном объему добавляемой акриловой кислоты. Целевой продукт выделяют фильтрацией и промывают на фильтре дистиллированной водой, затем метанолом и сушат.

Основными признаками способа получения рассматриваемого соединения являются: определенная последовательность стадий процесса, мольные соотношения исходных веществ, температурные условия проведения синтеза на разных стадиях процесса.

Предлагаемый способ содержит несколько этапов. Сначала к водному раствору хлористого цинка добавляют при перемешивании эквимольное количество этилендиамина (при мольном соотношении 1:1). При этом температура реакционной смеси самопроизвольно поднимается до 85-90°C в результате экзотермической реакции комплексообразования хлорида цинка (ZnCl_2) с этилендиаминном. На первой стадии процесса получают цинковый комплекс этилендиамина, в котором Zn(II) координирован двумя атомами азота двух аминогрупп этилендиамина и имеет состав $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Zn}$:



По окончании подъема температуры реакционную массу охлаждают до температуры 40-45°C во избежание полимеризации при более высокой температуре вводимой в реакцию акриловой кислоты.

До введения акриловой кислоты в полученный концентрированный раствор Zn(II) комплекса этилендиамина реакционную массу разбавляют водой. В случае выделения целевого продукта фильтрацией разбавляют, предпочтительно, объемом воды, равным объему добавляемой акриловой кислоты. В противном случае (без разбавления водой) реакционная масса загустевает, что значительно затрудняет выделение образующегося в ходе синтеза целевого продукта.

Акриловую кислоту добавляют в 6-10%-ом избытке от стехиометрического количества

по отношению к этилендиамину, что компенсирует возможную ее полимеризацию, при этом выход целевого продукта составляет 58%. Выход целевого продукта уменьшается и составляет 52% при выполнении всех остальных условий осуществления процесса, но при использовании стехиометрических количеств этилендиамина и акриловой

5 кислоты.

Взаимодействие цинкового комплекса этилендиамина с акриловой кислотой осуществляют в экспериментально установленных температурных режимах, обеспечивающих максимальный выход конечного продукта, а именно при температуре 55-60°C. Целевой продукт может быть выделен известными методами, но

10 предпочтительно наиболее технологичными для данного способа - методом фильтрации. Для повышения степени чистоты выделенный продукт промывают на фильтре дистиллированной водой, метанолом и сушат.

Образование нового вещества - цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-

15 НЧМ-дипропионовой кислоты дихлорида подтверждено результатами рентгеноструктурного и элементного анализа, данными масс-спектрометрии, ИК- и

^1H -, ^{13}C ЯМР-спектроскопии. В масс-спектре (рис.1) наблюдается пик, принадлежащий молекулярному иону 204,961, что соответствует молекулярной массе

этилендиаминдипропионовой кислоты. Результаты рентгеноструктурного анализа и

20 данные ^{13}C -ЯМР спектроскопии достоверно подтверждают получение предлагаемым способом цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой

кислоты. Присутствие в ^{13}C -ЯМР спектре исследуемого соединения (рис.2) пяти сигналов от пяти неэквивалентных атомов углерода указывает на асимметричный характер

25 структуры молекулы, что соответствует структуре этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты (ас. ЭДДП). Следует отметить, что если бы молекула имела симметричную

структуру, характерную для этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты (сим. ЭДДП), то количество неэквивалентных атомов углерода равнялось бы четырем и в ^{13}C -ЯМР

30 спектре сим. ЭДДП наблюдалось бы четыре сигнала. Неоспоримым доказательством получения цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой

кислоты дихлорида стали результаты рентгеноструктурного анализа выращенного монокристалла полученного описываемым способом соединения.

35 Данные Н-ЯМР спектра (рис.3), а именно наличие сигнала протонов метиленовой группы этилендиаминного фрагмента в виде синглета, демонстрируют присутствие

плоскости симметрии в структуре лиганда, входящего в состав комплекса. В ИК-спектре

40 комплекса (рис. 4) присутствуют полосы поглощения, соответствующие ионизированной карбоксильной группе (1607 см^{-1}) и аминогруппе (3151 см^{-1}).

Полученное соединение имеет т.пл. 218°C (с разложением). На основании данных

элементного анализа и комплексонометрического титрования найдено, %: С 28.30,

27.63; Н 4.53, 4,76; N 8.21, 8,08; Zn 18.95, 19.08; Cl 20.96, 21.10. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Zn}$.

Вычислено, %: С 28.22; Н 4.74; N 8.23; O 18.79; Zn 19.20; Cl 20.82. Изобретение

иллюстрируется приведенными ниже примерами и рисунками.

Пример 1

45 45,0 г (0,33 моль) хлористого цинка растворяют при перемешивании при комнатной

температуре в 22 см^3 воды и к полученному раствору прибавляют 19,8 г ($22,2\text{ см}^3$) (0,33 моль) этилендиамина. При этом температура реакционной массы поднимается до $85\text{--}90^\circ\text{C}$ за счет экзотермической реакции. По окончании подъема температуры полученную суспензию при перемешивании охлаждают до температуры 40°C , разбавляют водой в

объеме 48 см³, добавляют 50,4 г (48,0 см³) (0,70 моль) акриловой кислоты, что соответствует 6%-ому избытку по отношению к этилендиамину. Полученную реакционную массу в виде раствора нагревают до температуры 60°C и выдерживают при этой температуре в течение 2,0 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре дистиллированной водой и метанолом, сушат. Получают 65,0 г цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида с выходом 57%, т.пл. 218°C (с разложением). Найдено, %: С 28.30, 27,63; Н 4.53, 4,76; N 8.21, 8,08; Zn 18.95, 19.08; Cl 20.96, 21.10. С₈Н₁₆Н₂О₄Cl₂Zn. Вычислено, %: С 28.22; Н 4.74; N 8.23; O 18.79; Zn 19.20; Cl 20.82.

Пример 2

45,0 г (0,33 моль) хлористого цинка растворяют при перемешивании при комнатной температуре в 22 см³ воды и к полученному раствору прибавляют 19,8 г (22,2 см³) (0,33 моль) этилендиамина. При этом температура реакционной массы за счет экзотермической реакции поднимается до 85-90°C. По окончании подъема температуры полученную суспензию при перемешивании охлаждают до температуры 45°C, разбавляют водой в объеме 50 см³ и добавляют 52,3 г (49,8 см³) (0,73 моль) акриловой кислоты, что соответствует 10%-ому избытку по отношению к этилендиамину.

Полученную реакционную массу в виде раствора нагревают до температуры 60°C и выдерживают при этой температуре в течение 2,0 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре дистиллированной водой и метанолом, сушат. Получают 65,0 г цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида с выходом 58%, т.пл. 218°C (с разложением).

Пример 3

45,0 г (0,33 моль) хлористого цинка растворяют при перемешивании при комнатной температуре в 22 см³ воды и к полученному раствору прибавляют 19,8 г (22,2 см³) (0,33 моль) этилендиамина и при этом реакционная масса разогревается до температуры 85-90°C.

По окончании подъема температуры полученную суспензию при перемешивании охлаждают до температуры 45°C, разбавляют водой в объеме 45 см³, добавляют 47,5 г (45,2 см³) (0,66 моль) акриловой кислоты, что соответствует эквимольному количеству по отношению к этилендиамину. Полученный реакционный раствор нагревают до температуры 55°C и выдерживают при этой температуре в течение 2,5 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре дистиллированной водой и метанолом, сушат. Получают 59,4 г цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида с выходом 52%, т.пл. 218°C (с разложением).

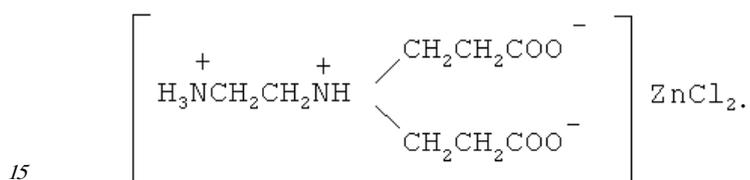
Цинковый комплекс асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорид, получаемый предлагаемым способом, может быть применен для решения проблем, связанных с необходимостью введения цинка в хелатной форме взамен его минеральных солей, а также служить исходным продуктом для синтеза других химических соединений, в частности полидентатных лигандов.

Цинковый комплекс асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорид, получаемый предлагаемым способом, может быть применен для решения проблем, связанных с необходимостью введения Zn²⁺ в хелатной форме взамен его минеральных солей, а также служить исходным продуктом для синтеза других химических соединений ряда полидентатных лигандов, в частности асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты.

Результаты предварительного изучения биологической активности цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида в оральном глюкозотолерантном тесте (ОГТТ) на крысах Wister в Научно-образовательном центре прикладных химических и биологических исследований при Пермском национальном политехническом университете показали проявление комплексом гипогликемического действия.

Формула изобретения

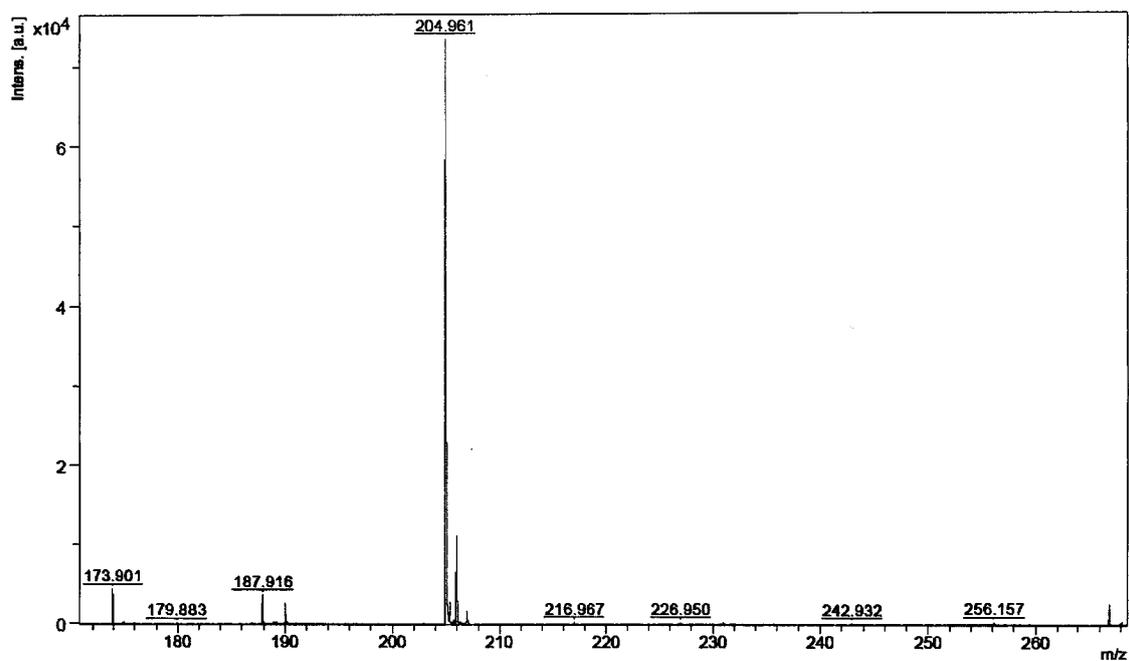
1. Цинковый комплекс асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорид формулы



2. Способ получения цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида, заключающийся в том, что к водному раствору хлористого цинка при перемешивании добавляют эквимолярное по отношению к хлористому цинку количество этилендиамина, после чего реакцию массу охлаждают до температуры 40-45°C, разбавляют водой, а затем добавляют акриловую кислоту в 6-10%-ом избытке от стехиометрического по отношению к этилендиамину, нагревают реакцию массу до температуры 55-60°C и выдерживают при перемешивании при этой температуре до выпадения осадка целевого продукта.

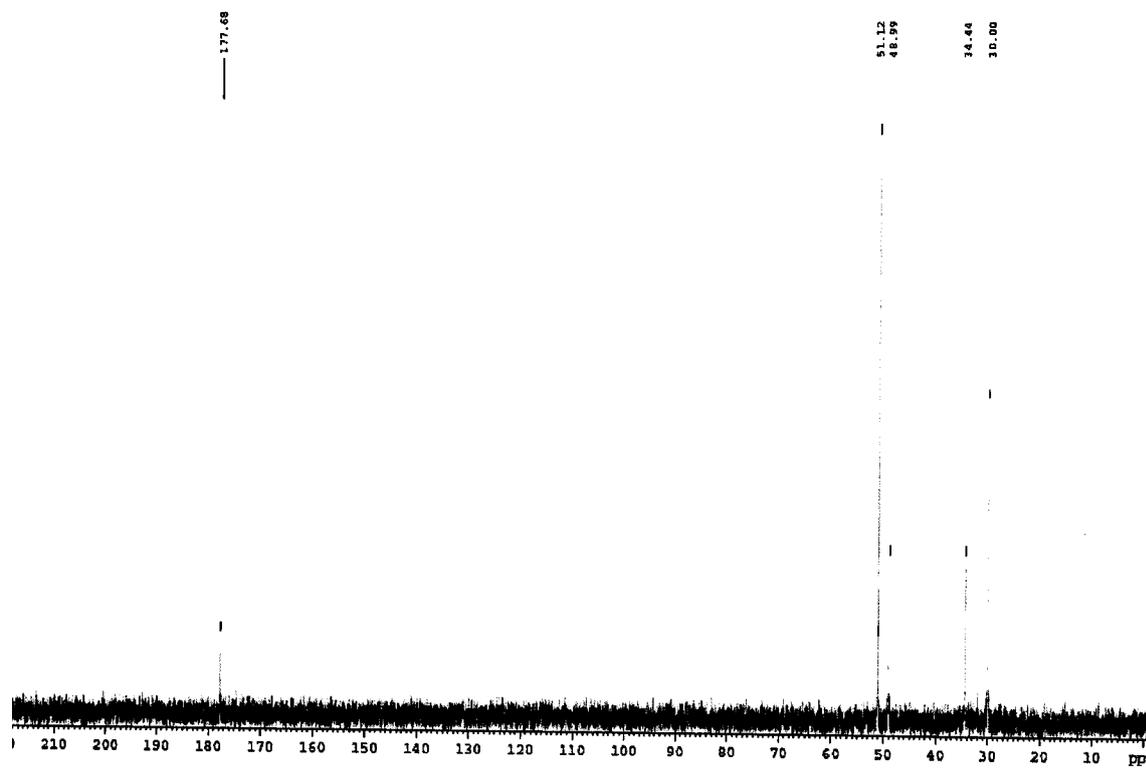
3. Способ по п.2, заключающийся в том, что реакцию массу после охлаждения до температуры 40-45°C разбавляют водой в объеме, равном объему добавляемой акриловой кислоты.

4. Способ по п.2, заключающийся в том, что целевой продукт выделяют фильтрацией, осадок на фильтре промывают дистиллированной водой, затем метанолом.



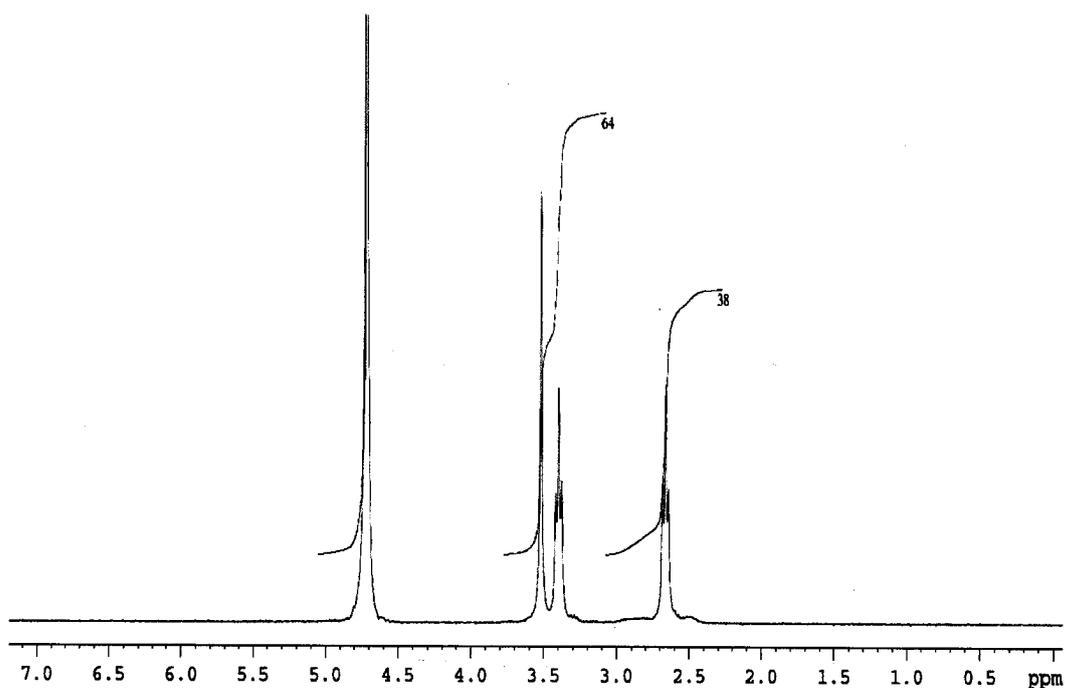
Масс-спектр цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида (для Примера 1)

Рис. 1



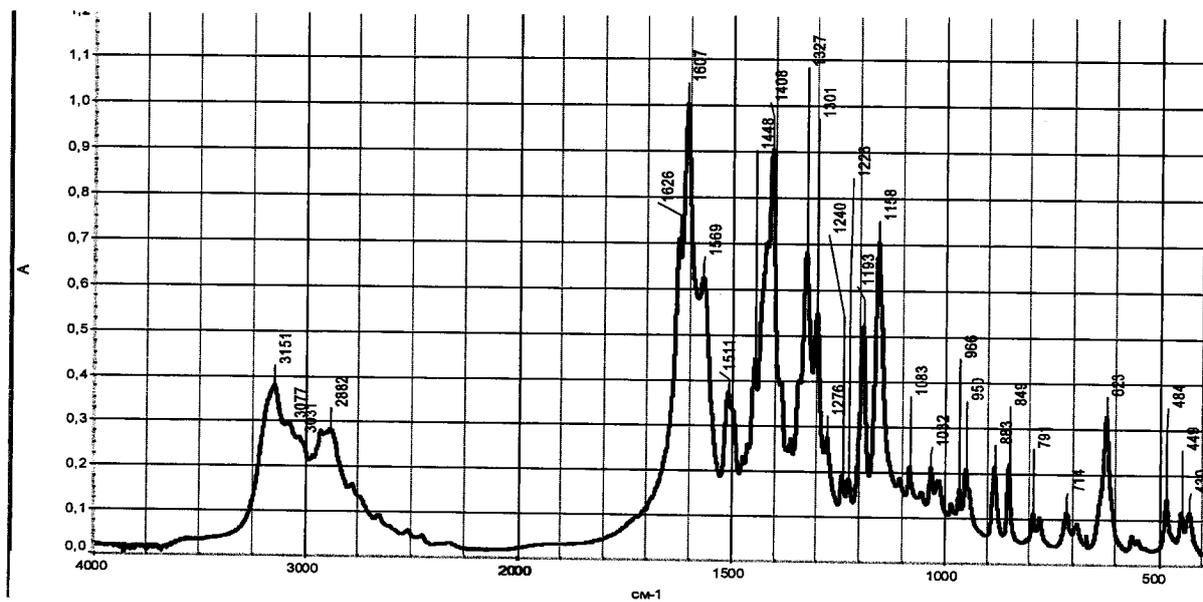
^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O) цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-дипропионовой кислоты дихлорида (для Примера 1)

Рис. 2



^1H -ЯМР-спектр (D_2O) цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-
N,N-дипропионовой кислоты дихлорида (для Примера 1)

Рис.3



ИК-спектр (в KBr) цинкового комплекса асимметричной этилендиамин-N,N-
дипропионовой кислоты дихлорида (для Примера 1)

Рис.4