

СИНТЕЗ НА ДИПЕПТИДИ СЪДЪРЖАЩИ 2-АРИЛ-1Н-ИНДЕН-1,3(2Н)-ДИОНИ

Недялко Софрониев

Минно-геоложки университет "Св. Иван Рилски", 1700 София

РЕЗЮМЕ. При аминолитиза на етилови естери на 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини с цветни активирани естери, са получени N-защитени дипептиди съдържащи остатъци от 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони. При деблокиране на защитната N-бензилоксикарбонилна група, са синтезирани водоразтворими дипептиди съдържащи 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони. Тези съединения притежават антикоагулантно действие върху кръвта.

Ключови думи: Хидрохлориди на етилови естери на 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини, етилови естери на 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини, цветни активирани естери Z-Gly-OA и Z-Ala-OA, 3-хидрокси-2-фенил-1-инденон, N-защитени дипептиди и хидробромиди на дипептиди съдържащи 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони.

SYNTHESIS OF DIPEPTIDES CONTAINING 2-ARYL-1H-INDENE-1,3(2H)-DIONES

Nedyalko Sofroniev

University of Mining and Geology "St. Ivan Rilski", 1700 Sofia

ABSTRACT. By aminolysis of ethyl esters of 2-amino-3-[2-aryl-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-propionic acids with coloured activated esters N-protected dipeptides containing residues of 2-aryl-1H-indene-1,3(2H)-diones are obtained. By deblocking of protected N-benzyloxycarbonyl group water soluble dipeptides containing 2-aryl-1H-indene-1,3(2H)-diones are synthesized. These compounds exhibit an anticoagulating activity on the blood.

Key words: Hydrochlorides of ethyl esters of 2-amino-3-[2-aryl-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-propionic acids, ethyl esters of 2-amino-3-[2-aryl-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-propionic acids, coloured activated esters Z-Gly-OA and Z-Ala-OA, 3-hydroxy-2-phenyl-1-indenone, N-protected dipeptides and hydrobromides of dipeptides containing 2-aryl-1H-indene-1,3(2H)-diones.

Въведение

Известно е, че 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите притежават антикоагулантно действие върху кръвта (Lombardino and Wiseman, 1968; Озол и др., 1969; Чазов и Лакин, 1977). В клиничната практика като антикоагулантно средство се прилага 2-фенил-1Н-инден-1,3(2Н)-дион ("фенилин") (Машковский, 1984). Описани са и производни на α -D,L-аланина, съдържащи в молекулата си остатъци от 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони. Биологичните изпитания на тези неприродни аминокиселини показват, че те имат съизмеримо антикоагулантно действие с това на "фенилина", при понижена токсичност (Minchev et al, 1986; Минчев и др., 1987; Minchev et al, 1988; Софрониев, 2007).

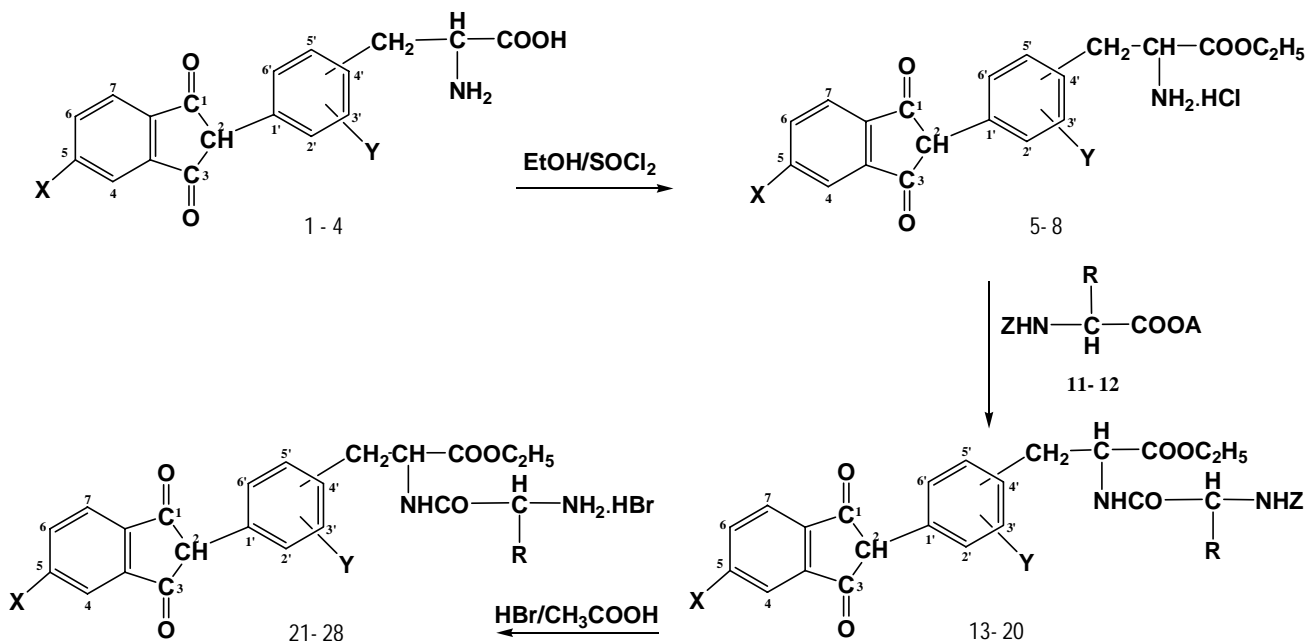
Свързането на 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите с аминокиселини и пептиди се очаква да доведе до повишаване на разтворимостта на получените съединения във вода (средата на живите организми) и до задържането им за по-дълго време в кръвта, в сравнение с клиничния препарат "фенилин". С оглед осъществяването на целенасочен синтез на съединения с антикоагулантно действие, си поставихме задачата да синтезираме водоразтворими дипептиди, носещи остатъци от 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони.

Обсъждане

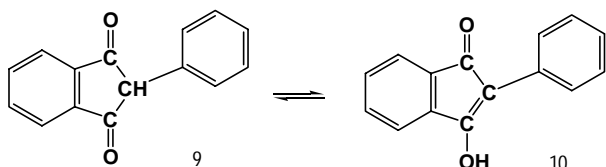
Изходните 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини (производни на α -D,L-аланина с 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони) (1 – 4) синтезирахме с добри добиви по Софрониев (2007). Хидрохлоридите на етиловите естери на 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропановите киселини (5 – 8) получихме при взаимодействието на съединения 1 – 4 с абсолютен етилов алкохол и тионилхлорид (по аналогия с метода на Chambers and Carpenter (1955) за получаване на естери на аминокиселини). Новосинтезираните съединения 5 – 8 са безцветни кристални вещества. В инфрачервените им спектри се наблюдава сложна система от ивици на поглъщане в областта 1800 – 1700 cm^{-1} . Налице са две ивици на поглъщане в областта 1740 cm^{-1} и 1710 cm^{-1} , дължащи се на симетрични и асиметрични валентни трептения от циклични карбонилни групи. За същите съединения има и ивица на поглъщане при 1740 – 1720 cm^{-1} , дължаща се на валентните трептения от естерна карбонилна група. Тази ивица се препокрива с ивицата на симетричните валентни трептения от цикличните карбонилни групи, в резултат на което се наблюдава една обща широка ивица. В областта 1300 – 1000 cm^{-1} са налице две ивици на поглъщане, дължащи се на асиметрични и симетрични валентни трептения от C–O–C връзка на

естерна група. При 3300 – 3100 cm^{-1} има група от ивици дължащи се на валентните трептения от връзката N–H. В спектрите на съединения 7 и 8 се наблюдават характерните ивици на поглъщане за асиметрични и

симетрични валентни трептения от N=O връзка на нитрогрупа в областта 1530 cm^{-1} и 1320 cm^{-1} .

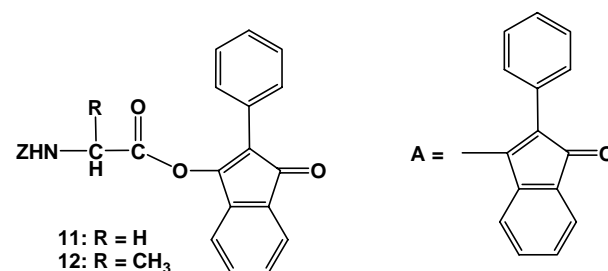


Наред с антикоагулантното си действие, някои от 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите намират приложение и като активираща компонента за получаване на цветни активирани естери, които се използват за синтез на пептиди (Minchev et al, 1978; Minchev, 1979; a. Minchev et al, 1980). Известно е, че при 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите, към които спада и 2-фенил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионът (9), съществува кето-енолна тавтомерия (Нейланд, 1961; Нейланд и Кроге, 1964; Нейланд и Страднынъ, 1974):



Енолната форма на съединение 9 – 3-хидрокси-2-фенил-1-инденон (10) се използва за активиране на карбоксилната група на N–защитени аминокиселини. При взаимодействие на съединение 10 с N–защитени аминокиселини са получени цветни активирани естери (Minchev et al, 1978; Minchev, 1979; a. Minchev et al, 1980), които са приложени за синтез на пептиди (Minchev et al, 1978; a. Minchev et al, 1980; б. Minchev et al, 1980; Minchev and Sofroniev, 1987; Sofroniev and Minchev, 2002), на амиди на N–защитени аминокиселини с 2-амино-2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони (Minchev et al, 1981; Sofroniev et al, 1981; Minchev et al, 1985) и на амиди на пептиди и полипептиди с 2-амино-2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони (Minchev et al, 1978; Minchev et al, 1981; Minchev et al, 1985; Minchev and Sofroniev, 1987; Sofroniev, 2002; Sofroniev and Minchev, 2002).

Цветните активирани естери Z-Gly-OA (3-0-[N-бензилоксикарбонилглицил]-2-фенил-1-инденон) (11) и Z-Ala-OA (3-0-[N-бензилоксикарбонилаланил]-2-фенил-1-инденон) (12) синтезирахме по Minchev (1979) и a. Minchev et al (1980).



При третиране на хидрохлоридите 5 – 8 с хлороформ наситен с газообразен амоняк, получихме като междинни съединения съответните етилови естери на 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини. При аминолизата им с активирани естери Z-Gly-OA и Z-Ala-OA, синтезирахме с добри добиви N–защитените дипептиди 13 – 20. Аминолизата започва непосредствено след смесването на етилацетатните разтвори на жълтооранжевите активирани естери 11 и 12 с етиловите естери на 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини. Разтворът веднага добива червен цвят, който се дължи на отделения 3-хидрокси-2-фенил-1-инденон (10). След изтичане на времето за аминолиза екстрахирахме няколкократно освободеният 3-хидрокси-2-фенил-1-инденон с 10%-ен разтвор на натриев карбонат до избледняване на водния слой. При подкисляване на водните извлеци с конц. солна киселина, се отделя жълтооцветена утайка от 2-фенил-1Н-инден-1,3(2Н)-дион (9). Цветът на 3-хидрокси-2-фенил-1-инденона се отличава от този на изходните активирани естери (жълтооранжево оцветени), което дава възможност да се следи визуално за хода на аминолизата и за чистотата на получените дипептиди 13 – 20. В инфрачервените спектри на дипептидите 13 – 20 в областта 1800 – 1660 cm^{-1} се наблюдава сложна система от ивици на поглъщане, дължащи се на трептенията на карбонилни групи. Налице са ивици на поглъщане в областта 1740 – 1710 cm^{-1} ,

дължащи се на симетрични и асиметрични валентни трептения на цикличните карбонилни групи от β-дикарбонилната система. За същите съединения има и ивица на поглъщане при 1740 – 1720 см⁻¹, дължаща се на валентните трептения от естерна карбонилна група, която

се прекрива с ивицата на поглъщане на симетричните валентни трептения от цикличните карбонилни групи при 1740 см⁻¹, в резултат на което се наблюдава една обща широка ивица на поглъщане в областта 1740 – 1720 см⁻¹.

Таблица 1

№	X	Y	R*	Т.т., °C	Добив %	Анализ N,%		Анализ Cl,%		R _f	
						изч.	нам.	изч.	нам.		
5	H	H	4'-	187 - 189	73	3,75	3,86	9,48	9,22	0,37 ^A	0,63 ^B
6	H	4'-OCH ₃	3'-	193 - 195	77	3,47	3,32	8,78	8,87	0,46 ^A	0,71 ^B
7	NO ₂	H	4'-	106 – 108	64	6,69	6,71	8,46	8,31	0,23 ^A	0,54 ^B
8	NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	173 – 174	81	6,24	6,03	7,90	7,79	0,37 ^A	0,77 ^B

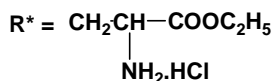
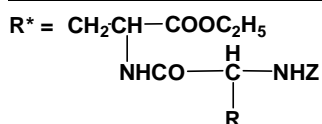


Таблица 2

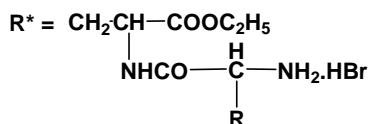
№	X	Y	R*	R	Т.т., °C	Добив %	Анализ N,%		R _f	
							изч.	нам.		
13	H	H	4'-	H	139 - 141	63	5,30	5,17	0,44 ^B	0,71 ^Г
14	H	H	4'-	CH ₃	163 - 165	68	5,16	5,03	0,23 ^B	0,63 ^Г
15	H	4'-OCH ₃	3'-	H	147 – 148	60	5,01	5,18	0,30 ^B	0,58 ^Г
16	H	4'-OCH ₃	3'-	CH ₃	129 – 131	71	4,89	4,66	0,27 ^B	0,73 ^Г
17	NO ₂	H	4'-	H	179 – 181	64	7,33	7,03	0,36 ^B	0,68 ^Г
18	NO ₂	H	4'-	CH ₃	169 - 172	66	7,15	7,30	0,42 ^B	0,80 ^Г
19	NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	H	147 - 149	57	6,96	7,07	0,33 ^B	0,71 ^Г
20	NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	CH ₃	157 - 158	69	6,81	6,94	0,36 ^B	0,64 ^Г



Налице е и ивица на поглъщане, дължаща се на валентните трептения от amidна карбонилна група в областта 1660 – 1640 см⁻¹. В спектрите на всички съединения се наблюдават ивици на поглъщане, дължащи се на валентните трептения в областта 3300 – 3100 см⁻¹ и деформационните трептения в областта 1570 – 1510 см⁻¹ от N-H amidна връзка. При съединения 15, 16, 19 и 20 има ивици на поглъщане характерни за валентните трептения от групата =C–O–C на арилалкилови етери – асиметрични валентни трептения при 1270 – 1200 см⁻¹ и симетрични валентни трептения при 1080 – 1020 см⁻¹. В спектрите на съединения 17 – 20 в областта 1530 см⁻¹ и 1320 см⁻¹, са налице две ивици на поглъщане на асиметрични и симетрични валентни трептения от N=O връзка на нитрогрупа.

Таблица 3

№	X	Y	R*	R	Добив %	Анализ N,%		Анализ Br,%		R _f	
						изч.	нам.	изч.	нам.		
21	H	H	4'-	H	53	5,89	5,97	16,81	16,70	0,37 ^A	0,67 ^B
22	H	H	4'-	CH ₃	51	5,72	5,53	16,33	16,16	0,43 ^A	0,71 ^B
23	H	4'-OCH ₃	3'-	H	48	5,54	5,73	15,81	15,70	0,29 ^A	0,59 ^B
24	H	4'-OCH ₃	3'-	CH ₃	60	5,39	5,44	15,38	15,62	0,36 ^A	0,77 ^B
25	NO ₂	H	4'-	H	49	8,08	8,27	15,36	15,50	0,42 ^A	0,70 ^B
26	NO ₂	H	4'-	CH ₃	53	7,86	7,71	14,95	15,12	0,27 ^A	0,68 ^B
27	NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	H	57	7,63	7,53	14,52	14,40	0,30 ^A	0,60 ^B
28	NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	CH ₃	51	7,45	7,66	14,16	14,30	0,39 ^A	0,58 ^B



С оглед на получаването на водоразтворими пептиди, осъществихме деблокиране на N-защитната бензилоксикарбонилна група на съединения 13 – 20 с 40 %-ен разтвор на бромоводород в ледена оцетна киселина (по метода на Mladenova-Orlinova et al, 1967). Успяхме да изолираме като твърди продукти хидробромидите на новополучените дипептиди 21 – 28. Въпреки многократните ни опити за прекристализация из различни разтворители, съединенията 21 – 28 останаха като аморфни вещества. Данните от инфрачервените спектри на дипептидите 21 – 28 са аналогични с тези на изходните дипептиди 13 – 20, като при дипептидите 21 – 28 се появява широка ивица на поглъщане около 3030 см⁻¹, дължаща се на наличието на амониева група.

Новосинтезираните N-защитени дипептиди 13 – 20 и хидробромидите на дипептидите 21 – 28, всъщност са производни на клиничния препарат с антикоагулантно действие "фенилин". За разлика от клиничния препарат "фенилин", хидробромидите на дипептидите 21 – 28 са водоразтворими. От новополучените хидробромиди 21 – 28, за антикоагулантно действие върху кръвта беше изследвано съединение 21. Съединение 21 се разтваря чрез добавяне на физиологичен разтвор до пълното му разтваряне. Изследвана е острата токсичност на съединение 21, което се въвежда перорално на бели мишки с помощта на катетър в концентрации 150, 300, 600 и 2400 мг/кг на живо тегло. На белите мишки третирани с препарата "фенилин", за получаване на горепосочените концентрации се добавя същото количество физиологичен разтвор, както при съединение 21. Леталната доза LD₅₀ се отчита след едно денонощие. LD₅₀ за съединение 21 е 813 мг/кг, а LD₅₀ за клиничния препарат "фенилин" е 845 мг/кг.

Таблица 4

Вещество	Доза мг/кг	Време за кървене, мин		
		30	90	180
Контрола	0	12,1	12,5	12,3
"Фенилин"	281	16,0	18,1	19,3
Съед. 21	271	15,9	21,9	26,3

Антикоагулантното действие на съединение 21 върху бели мишки се определя чрез измерване на времето на кървене ("Клинична лаборатория", 1985). Веществото 21 се въвежда перорално чрез катетър в доза 1/3 от LD₅₀. На 30, 90 и 180 мин след въвеждане на съединение 21, се взема кръв след отрязване на върха на опашката на всяка мишка. Времето на кървене е отразено в таблица 4. Антикоагулантното действие на съединение 21 е съизмеримо с антикоагулантното действие на клиничния препарат "фенилин", при отчитане на времето на кървене на 30 мин след пероралното му въвеждане. Както е видно от таблица 4, данните за времето на кървене на 90 и 180 мин показват по-добро антикоагулантно действие за съединение 21, в сравнение с клиничния препарат "фенилин". Поради фактът, че съединение 21 е дипептид и поради по-добрата му разтворимост във вода, това съединение вероятно се задържа по-дълго време в кръвта на опитните животни и поддържа по-голяма концентрация в кръвта на опитните животни на 90 и 180 мин след въвеждането му, в сравнение с клиничния препарат "фенилин". Освен това дипептидът 21, попадайки в живия организъм, под действието на пептидазни ензими, може да доведе до получаването на съединение 1 (2-амино-3-[2-(4'-фенил)-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанова киселина), за което се знае, че има антикоагулантно действие върху кръвта, съизмеримо с това на клиничния препарат "фенилин" (Минчев и др., 1987; Софрониев, 2007).

Материали и методи

Инфрачервените спектри са снети в нуйол на спектрофотометър Carl Zeiss Specord 75 IR. Температурите на топене са определяни в открита капиляра без корекция. Органичните разтворители са изпарявани при остатъчно налягане 14 mm Hg стълб. Новосинтезираните вещества са охарактеризирани чрез

елементен анализ. Чистотата на новополучените съединения беше контролирана чрез тънкослойна хроматография на DC-Alufolien Plates, Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,2 mm в следните хроматографски системи: А, n-бутанол-метанол-вода (4:1:1); Б, пиридин-n-бутанол-оцетна киселина-вода (10:15:3:12); В, етилацетат-петролев етер (1:2); Г, бензен-метанол-оцетна киселина (15:2:1).

Използваните съкращения са според номенклатурата на IUPAC-IUB (IUPAC-IUB Recommendations, 1984). Допълнителни съкращения: Z = C₆H₅CH₂OCO- (бензилоксикарбонил-), А = остатък от 3-хидрокси-2-фенил-1-инденон.

Исходните съединения синтезирахме по познати методи: 2-Амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини (1 – 4) по Софрониев (2007), Z-Gly-OA (3-0-[N-бензилоксикарбонилглицил]-2-фенил-1-инденон) (11) по Minchev (1979) и Z-Ala-OA (3-0-[N-бензил-оксикарбонилаланил]-2-фенил-1-инденон) (12) по a. Minchev et al (1980).

Резултати

1. Получаване на хидрохлориди на етиловите естери на 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини (5 – 8)

Към 15 мл абсолютен етилов алкохол се прибавят на порции при -10°C 0,0056 мол (0,4 мл) тионилхлорид и след това 0,005 мол от съответната 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанова киселина (1 – 4). Реакционната смес се оставя 2 часа при стайна температура, след което се нагрява на обратен хладник в продължение на 30 мин. Към охладения разтвор се прибавят 15 мл сух диетилов етер и при разбъркване кристализира съответният хидрохлорид на съединения 5 – 8 под формата на бяла кристална маса, която се филтрува, промива се със сух диетилов етер и се суши при стайна температура. Новополучените съединения 5 – 8 се прекристализират из етилацетат-петролев етер. Данните за новосинтезираните вещества са отразени в таблица 1.

2. Получаване на N-защитените дипептиди 13 – 20

Към 0,004 мол от съответния хидрохлорид на етилов естер на 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанова киселина (5 – 8), се прибавя хлороформ наситен с газообразен амоняк, докато разтворът придобие трайна миризма на амоняк. Филтрува се отделеният амониев хлорид, а хлороформът се изпарява до сухо при понижено налягане. Остатъкът от съответния етилов естер на 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанова киселина се разтваря в 25 мл сух етилацетат. Към получения разтвор се прибавят 0,004 мол от съответните активирани естери Z-Gly-OA (1,65 г) или Z-Ala-OA (1,75 г) разтворени в 30 мл сух етилацетат, в резултат на което разтворът става тъмночервено оцветен. Прибавят се 0,004 мол (0,23 мл) ледена оцетна киселина и разтворът престоява 24 часа при стайна температура. Отделеният в хода на амилолизата 3-хидрокси-2-фенил-1-инденон (10) се отстранява чрез няколкократно екстрахиране на етилацетатния разтвор с 10%-ен разтвор на натриев карбонат, до обезцветяване на органичния слой.

Етилацетатният разтвор се обработва с активен въглен и се суши над безводен натриев сулфат. След това етилацетатът се изпарява до сухо при понижено налягане, остатъкът се прекристализира из подходящ разтворител, при което се получават безцветни кристални вещества 13 – 20. Съединения 13 – 16 се прекристализират из хлороформ-петролев етер, а съединения 17 – 20 из етилацетат-петролев етер. Данните за новополучените съединения са отразени в таблица 2.

3. Получаване на хидробромиди на дипептидите 21 – 28

Към 0,002 мол от съответния N-защитен дипептид 13 – 20 се прибавят 2 г бромоводород наситен в ледена оцетна киселина и реакционната колба се защитава от влагата на въздуха с хлоркалциева тръбичка. След прибавянето на бромоводорода, започва отделянето на мехурчета от въглероден диоксид. След престояване 30 мин при стайна температура излишъкът от бромоводород се отстранява под вакуум при стайна температура. След това под вакуум при 40°C се отдестилира оцетната киселина до сухо. Към получения маслообразен остатък се прибавят 30 мл сух диетилов етер. Сместта се оставя за няколко часа при 0°C и отделените аморфни хидробромиди 21 – 28 се филтрират. Безцветните аморфни хидробромиди 21 – 28 се пречистват чрез преутаяване из метилов алкохол-диетилов етер. Данните за новополучените вещества са отразени в таблица 3.

Литература

“Клинична лаборатория”. 1985. София, стр. 135.
Машковский, М. 1984. “Лекарственные средства”, Медицина, Москва, часть I, стр. 494.
Минчев, С., Н. Софрониев, А. Ляпова, А. Дойчинов. 1987. Авт. Свид. BG 43438.
Нейланд, О. 1961. “Циклические β -дикетонны”, АН Латв. ССР, стр. 41.

Нейланд, О., В. Кроре. 1964. Изв. АН Латв. ССР, с.х., 483.
Нейланд, О., Я. Страдынь. 1977. “Строение и таутомерные превращения β -дикарбонильных соединений”, Зинатне, Рига, стр. 52 и 97.
Озол, Я., С. Германе, А. Арен. 1969. Изв. АН Латв. ССР, с.х., 583.
Софрониев, Н. 2007. Год. МГУ, 50, св. II, 197.
Чазов, Е., К. Лакин. 1977. “Антикоагулянты и фибринолитические средства”, Медицина, Москва, стр. 66.
Chambers, R., F. Carpenter. 1955. J. Am. Chem. Soc., 77, 1522.
IUPAC-IUB Recommendations 1983 on “Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides”. 1984. Pure Appl. Chem., 56, 595.
Lombardino, J., E. Wiseman. 1968. J. Med. Chem., 11, 342.
Minchev, S., N. Sofroniev, B. Aleksiev. 1978. 11th IUPAC Int. Symp. Chem. Natur. Prod., Bulgaria, vol.3, 174.
Minchev, S. 1979. Comp. rend. Acad. Bulg. Sci., 32, 623.
a. Minchev, S., I. Derdowska, G. Kupryszewski. 1980. Pol. J. Chem., 54, 443.
b. Minchev, S., N. Sofroniev, H. Nedev, B. Aleksiev. 1980. Compt. rend. Acad. bulg. Sci., 33, 511.
Minchev, S., N. Sofroniev, B. Aleksiev. 1981. Compt. rend. Acad. bulg. Sci., 34, 1111.
Minchev, S., N. Sofroniev, G. Kupryszewski. 1985. Compt. rend. Acad. bulg. Sci., 38, 595.
Minchev, S., N. Sofroniev, I. Timtcheva, P. Nicolov. 1986. Peptides, 663.
Minchev, S., N. Sofroniev. 1987. Liebigs Ann. Chem., 69.
Minchev, S., H. Nedev, N. Stoyanov, B. Aleksiev, N. Sofroniev, M. Kirilov. 1988. Peptides, 23.
Mladenova-Orlinova, L., K. Blaha, J. Rudinger. 1967. Coll. Czech. Chem. Comm., 32, 4070.
Sofroniev, N., S. Minchev, B. Aleksiev, V. Mihailov. 1981. Compt. rend. Acad. bulg. Sci., 34, 1269.
Sofroniev, N. 2002. Ann. Univ. Mining and Geology, 44-45, part II, 113.
Sofroniev, N., S. Minchev. 2002. Bulg. Chem. Ind., 73, 45.

Препоръчана за публикуване от катедра „Химия“, МТФ