

СИНТЕЗ НА ФОСФОНИ АНАЛОЗИ НА НЕПРИРОДНИ АМИНОКИСЕЛИНИ: III. 2-АМИНО-3-[2-АРИЛМЕТИЛ-1Н-ИНДЕН-1,3(2Н)-ДИОНИЛ]-ЕТИЛФОСФОНИ КИСЕЛИНИ

Недялко Софрониев

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

РЕЗЮМЕ. При селективното хидриране на естерамидите на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетни киселини, са получени естерамиди на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетни киселини. При тяхната киселинна хидролиза са получени с добри добиви 2-амино-3-[2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-етилфосфонови киселини (фосфонови аналози на неприродни аминокиселини съдържащи остатъци от 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони), които проявяват антикоагулантно действие върху кръвта.

Ключови думи: Естерамиди на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетни киселини, натриев борхидрид, естерамиди на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетни киселини, 2-амино-3-[2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-етилфосфонови киселини.

SYNTHESIS OF PHOSPHONIC ANALOGS OF UNNATURAL AMINO ACIDS: III. 2-AMINO-3-[2-ARYLMETHYL-1H-INDENE-1,3(2H)-DIONYL]-ETHYLPHOSPHONIC ACIDS

Nedyalko Sofroniev

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

ABSTRACT. By selective reduction of esteramides of 2-amino-2-diethoxyphosphonyl-2-[2-substituted benzylmethylene-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-acetic acids, esteramides of 2-amino-2-diethoxyphosphonyl-2-[2-substituted benzylmethyl-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-acetic acid are obtained. By their acid hydrolysis 2-amino-3-[2-arylmethyl-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-ethylphosphonic acids (phosphonic analogs of unnatural amino acids containing residues of 2-arylmethyl-1H-indene-1,3(2H)-diones) are obtained with good yields. These compounds possess an anticoagulating activity on the blood.

Key words: Esteramides of 2-amino-2-diethoxyphosphonyl-2-[2-substituted benzylmethylene 1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-acetic acids, sodium borohydride, esteramides of 2-amino-2-diethoxyphosphonyl-2-[2-substituted benzylmethyl-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-acetic acid, 2-amino-3-[2-arylmethyl-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-ethylphosphonic acids.

Въведение

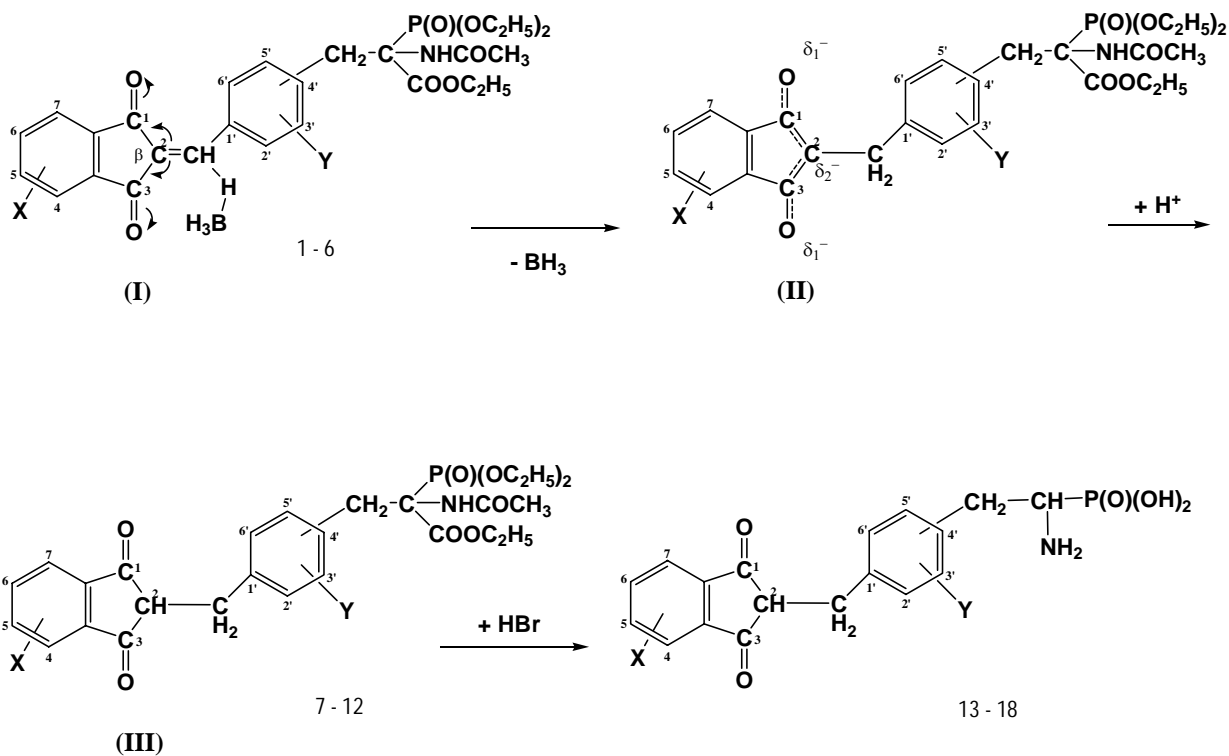
Известно е, че 2-фенил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионът ("фенилин") се прилага в клиничната практика като средство с антикоагулантно действие (Машковский, 1984). В литературата са описани естерамиди на фосфонови аналози на неприродни аминокиселини (Minchev et al, 1988; Софрониев и др., 1989; Minchev et al, 1990; а. Софрониев, 2009) и фосфонови аналози на неприродни аминокиселини (Minchev et al, 1988; а. Софрониев, 2009), които носят остатъци от 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони и също притежават антикоагулантно действие върху кръвта. Биологичните изпитания показват, че тези производни на фосфонови аналози на неприродни аминокиселини имат по-ниска токсичност в сравнение с "фенилина" и ефективност на антикоагулантно действие съизмерима с тази на "фенилина" (Minchev et al, 1988; Софрониев и др., 1989) и дори по-добра (а. Софрониев, 2009). Причината за

по-доброто антикоагулантно действие, вероятно се дължи на по-добрата разтворимост на тези вещества във вода и поради факта, че те се задържат по-дълго време в кръвта в сравнение с клиничния препарат "фенилин" (а. Софрониев, 2009).

Известни са и естерамиди на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетни киселини (фосфонови аналози на неприродни аминокиселини, съдържащи остатъци от 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони) (б. Софрониев, 2009). Целта на настоящата работа е, чрез селективно хидриране на тези съединения и чрез последваща киселинна хидролиза, да се получат 2-амино-3-[2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-етилфосфонови киселини, за които се очаква да притежават антикоагулантно действие върху кръвта.

Обсъждане

Изходните естерамиди на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместени бензилметилен-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетни киселини (1 – 6) получихме с добри добиви по б. Софрониев (2009). Температурите на топене и данните от елементния анализ на съединения 1 – 6 съвпадат с данните за същите съединения описани в литературата (б. Софрониев, 2009). В инфрачервените спектри на съединенията 1 – 6 се наблюдават ивици на абсорбция в областта 1740 – 1730 cm^{-1} и 1710 – 1700 cm^{-1} , дължащи се на симетрични и асиметрични валентни трептения от карбонилните групи на β -дикарбонилната система от 1Н-инден-1,3(2Н)-дионовия остатък. За същите съединения е налице и ивица на абсорбция в областта 1740 – 1730 cm^{-1} , дължаща се на валентни трептения от естерна карбонилна група. Тази ивица се препокрива с ивицата на абсорбция на симетричните валентни трептения от цикличните карбонилни групи, поради което се наблюдава една обща широка ивица на абсорбция в областта 1740 – 1720 cm^{-1} .



Изходните съединения 1 – 6 всъщност са естерамиди на 2-диетоксифосфонил-2-аминооцетна киселина, съдържащи остатъци от 2-арилметилен-1Н-инден-1,3(2Н)-диони. В литературата са описани редица методи за редуция на 2-арилметилен-1Н-инден-1,3(2Н)-диони до съответните 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони – чрез хидриране с натриев хидросулфит (Думпис и Ванаг, 1959), каталитично хидриране с водород / никел (Думпис и Ванаг, 1959; Думпис и Ванаг, 1961; Думпис и Родовиц, 1965) или чрез селективно хидриране с натриев борхидрид (Арен и др., 1969; Софрониев, 2008). Ние се спряхме на метода за селективно хидриране с натриев борхидрид, тъй като при този метод не се осъществява редуция на карбонилните групи от β -дикарбонилната система, а също и на нитрогрупите при съединения 3 – 6 (Софрониев, 2008). Получаването на естерамидите на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместени бензилметилен-1Н-

налице е и абсорбционна ивица в областта 1680 – 1640 cm^{-1} , дължаща се на валентни трептения от $\text{C}=\text{O}$ връзка на amidна карбонилна група. Наблюдават се и ивици на абсорбция, дължащи се на валентни трептения в областта 3330 – 3270 cm^{-1} и на деформационни трептения в областта 1570 – 1510 cm^{-1} от N-H amidна връзка. В областта 1250 и 1060 cm^{-1} са налице две ивици на абсорбция, дължащи се на асиметрични и симетрични валентни трептения от C-O-C връзка на естерна група. Наблюдава се и ивица на абсорбция при 1590 cm^{-1} , дължаща се на валентни трептения от $\text{C}=\text{C}$ връзка. В областта 1160 – 1140 cm^{-1} е налице ивица на абсорбция, дължаща се на валентни трептения от $\text{P}=\text{O}$ връзка, а в областта 1100 – 990 cm^{-1} и 830 – 760 cm^{-1} се появяват две абсорбционни ивици, дължащи се на валентни трептения от P-O-C връзка. В спектрите на съединения 3 – 6 се наблюдават две ивици на абсорбция в областта 1530 и 1320 cm^{-1} , дължащи се на асиметрични и симетрични валентни трептения от $\text{N}=\text{O}$ връзка на нитрогрупа.

инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетни киселини (7 – 12) осъществихме чрез селективно хидриране на съединения 1 – 6 с натриев борхидрид в среда от пиридин, при което се получават с високи добиви естерамидите 7 – 12. Образуването на преходен комплекс на съединенията 1 – 6 с натриев борхидрид (I), се дължи на възникналия електрофилен център при β -въглеродния атом от β -дикарбонилната система. Получаването на спрегнатия анион (II) не позволява да се осъществи редуция по двете карбонилни групи от β -дикарбонилната система и осигурява висока селективност на хидрирането на $\text{C}=\text{C}$ връзката при изходните съединения 1 – 6, без при това да протича редуция на нитрогрупите при съединения 3 – 6. При подкисляване с разредена солна киселина, се получават светложълтооцветени естерамиди 7 – 12 (III). Изчезването на интензивното оцветяване, характерно за изходните съединения (1 и 2 са жълтооцветени кристални

вещества, а 3 – 6 са червенооцветени кристални съединения), може да се обясни с факта, че при новосинтезираните естерамиди 7 – 12 вече не съществува система от спрегнати двойни връзки, която е налице при изходните съединения 1 – 6. В инфрачервените спектри на новосинтезираните съединения 7 – 12, се наблюдава подобна картина както при съединения 1 – 6, с тази разлика, че изчезва ивицата на абсорбция при 1590 см⁻¹, дължаща се на валентни трептения от C=C връзка.

При третирането на съединения 7 – 12 с конц. бромоводородна киселина, осъществихме едновременно хидролиза на амидната и на естерните групи и декарбоксилиране на карбоксилната група (по аналогия с метода на Преображенская и Макарова (1971) за синтез на α-аминокиселини), при което се получават с добри добиви 2-амино-3-[2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-етилфос-фоновни киселини (фосфоновни аналози на неприродни аминокиселини) (13 – 18). Съединенията 13 и 14 са светложълтооцветени кристални вещества, а съединенията 15 – 18 са светлокафявооцветени кристални вещества. В инфрачервените спектри на фосфоновите аналози на неприродните аминокиселини 13 – 18 са налице абсорбционни ивици в областта 1740 – 1730 см⁻¹ и 1710 – 1700 см⁻¹, дължащи се на симетрични и асиметрични валентни трептения от карбонилните групи

на цикличната β-дикарбонилна система. При тези съединения изчезва общата широка ивица на абсорбция в областта 1740 – 1720 см⁻¹, дължаща се на препокриване на ивицата на абсорбция на валентните трептения от естерната карбонилна група с ивицата на абсорбция на симетричните валентни трептения от цикличните карбонилни групи. Изчезват ивиците на абсорбция, дължащи се на валентни трептения от амидна карбонилна група в областта 1680 – 1640 см⁻¹ и ивиците на абсорбция, дължащи се на валентни трептения при 3330 – 3270 см⁻¹ и на деформационни трептения при 1570–1510 см⁻¹ от N–H амидна връзка, а се появява една широка абсорбционна ивица от амониева група при 3020 см⁻¹, характерна за аминокиселините. При всички съединения 13 – 18 е налице ивица на абсорбция в областта 1160 см⁻¹, дължаща се на валентни трептения от P=O връзка, като изчезват двете абсорбционни ивици в областта 1100 – 990 см⁻¹ и 830 – 760 см⁻¹, дължащи се на валентни трептения от P–O–C връзка. Изчезват и абсорбционните ивици в областта 1250 см⁻¹ и 1060 см⁻¹, дължащи се на асиметрични и симетрични валентни трептения от C–O–C връзка на естерна група. В спектрите на съединения 15 – 18 се наблюдават две ивици на абсорбция в областта 1530 см⁻¹ и 1320 см⁻¹, дължащи се на асиметрични и симетрични валентни трептения от N=O връзка на нитрогрупа.

Таблица 1

№	X	Y	R*	Т.т., °C	Добив %	Анализ N,%		Анализ P,%		R _f	
						изч.	нам.	изч.	нам.		
7	H	H	4'-	116 - 117	69	2,64	2,80	5,85	6,01	0,63 ^A	0,36 ^B
8	H	4-OCH ₃	3'-	107 - 108	73	2,50	2,61	5,53	5,73	0,74 ^A	0,41 ^B
9	4-NO ₂	H	4'-	111 - 113	76	4,87	5,01	5,39	5,46	0,61 ^A	0,29 ^B
10	4-NO ₂	4-OCH ₃	3'-	104 - 105	68	4,63	4,73	5,12	5,30	0,66 ^A	0,30 ^B
11	5-NO ₂	H	4'-	119 - 121	74	4,87	5,03	5,39	5,50	0,70 ^A	0,25 ^B
12	5-NO ₂	4-OCH ₃	3'-	109 - 111	77	4,63	4,59	5,12	5,31	0,67 ^A	0,36 ^B

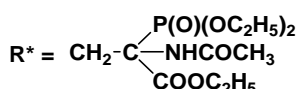
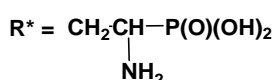


Таблица 2

№	X	Y	R*	Т.т., °C	Добив %	Анализ N,%		Анализ P,%		R _f	
						изч.	нам.	изч.	нам.		
13	H	H	4'-	201 - 203	59	3,90	4,02	8,62	8,50	0,71 ^B	0,21 ^B
14	H	4-OCH ₃	3'-	206 - 208	48	3,60	3,50	7,95	7,83	0,60 ^B	0,30 ^B
15	4-NO ₂	H	4'-	215 - 217	61	6,93	6,87	7,66	7,80	0,63 ^B	0,19 ^B
16	4-NO ₂	4-OCH ₃	3'-	211 - 212	63	6,45	6,60	7,13	7,30	0,54 ^B	0,36 ^B
17	5-NO ₂	H	4'-	234 - 235	70	6,93	6,80	7,66	7,77	0,73 ^B	0,31 ^B
18	5-NO ₂	4-OCH ₃	3'-	227 - 229	68	6,45	6,61	7,13	7,30	0,66 ^B	0,24 ^B



Съединенията 13 – 18 в действителност са фосфорни аналози на аминокиселини, носещи остатъци от 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони. Известно е, че 2-арилкил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите имат по-слабо изразено антикоагулантно действие върху кръвта от това на 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите (Коптелова и др., 1965). За 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите се знае, че притежават ясно изразено антикоагулантно действие върху кръвта

(Lombardino and Wiseman, 1968; Озол и др., 1969; Чазов и Лакин, 1977). "Фенилинът" (2-фенил-1Н-инден-1,3(2Н)-дион), който спада към тази група съединения, намира приложение като клиничен препарат с антикоагулантно действие (Машковский, 1984).

Изследвана е острата токсичност на новосинтезираните естерамид на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-бензил-

метил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетна киселина (7) и 2-амино-3-[2-фенилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-етилфосфонова киселина (13). Веществата се разтварят чрез добавяне на воден разтвор на натриев карбонат до пълното им разтваряне и се въвеждат перорално върху безпородни бели мишки в концентрации 150, 300, 600, 1200 и 2400 мг/кг живо тегло. Леталната доза LD₅₀ за опитните животни се отчита след 24 часа. LD₅₀ за съединение 7 е 915 мг/кг, за съединение 13 е 860 мг/кг, а LD₅₀ за препарата "фенилин" е 845 мг/кг. Антикоагулантното действие на естерамида 7 и на фосфоновия аналог 13 е определяно чрез измерване на времето на кървене ("Клинична лаборатория", 1985). Съединенията 7 и 13 и клиничният препарат "фенилин" се въвеждат перорално в дози 1/3 от LD₅₀. Кръв се взема след отрязване върха на опашката на всяка мишка на 30, 90 и 180 мин след въвеждането на веществата. Времето на кървене за изследваните съединения е отразено в таблица 3. От таблица 3 е видно, че изследваните съединения 7 и 13 оказват влияние върху времето на кървене, като съединение 13 оказва по-силно влияние върху времето на кървене в сравнение със съединение 7. Като цяло обаче, новополучените вещества 7 и 13 като производни на 2-аралкил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите имат по-слабо изразено антикоагулантно действие в сравнение с антикоагулантното действие на "фенилина" (таблица 3).

Таблица 3

Вещество	Доза мг/кг	Време за кървене, мин		
		30	90	180
Контрола	0	12,3	12,5	12,4
"Фенилин"	281	15,4	17,6	19,0
Съед. 7	305	14,0	15,8	16,4
Съед. 13	287	15,0	16,3	17,9

Материали и методи

Инфрарчервените спектри на получените съединения са снети в нуйол на спектрофотометър Carl Zeiss Specord 75 IR. Органичните разтворители са изпарявани при остатъчно налягане 14 mm Hg стълб. Температурите на топене са определяни в открита капиляра без корекция. Новосинтезираните вещества са охарактеризирани чрез елементен анализ, а чистотата на новополучените съединения е контролирана с помощта на тънкослойна хроматография на DC-Alufohlen Plates, Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,2 mm в следните хроматографски системи: А, етилацетат-петролев етер (2:1); Б, n-бутанол-етанол-вода (5:1:4); В, хлороформ-ацетон (9:1).

Изходните естерамиди на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетни киселини (1 – 6) получихме по б. Софрониев (2009).

Резултати

1. Получаване на естерамидите на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетни киселини (7 – 12)

Към 0,0025 мол от съответния естерамид на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместена бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетна киселина (1 – 6), се

прибавят 5 мл пиридин и при разбъркване в продължение на 15 мин се прибавят на равни порции 0,095 г натриев борхидрид. Получената реакционна смес се нагрива при температура 60°C и при разбъркване в продължение на 20 мин. Разтворът се охлажда до 0°C и към него бавно, на капки при разбъркване, се прибавя разредена солна киселина, до падането на светложълта утайка от съответния естерамид на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместена бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетна киселина (7 – 12). След прекристализация на съединенията 7 – 12 из етилов алкохол, се получават светложълтооцветените кристални съединения 7 – 12. Данните за новосинтезираните вещества са отразени в таблица 1.

2. Получаване на 2-амино-3-[2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-етилфосфонови киселини (13 – 18)

Към 0,001 мол от съответния естерамид на 2-амино-2-диетоксифосфонил-2-[2-заместена бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-оцетна киселина (7 – 12) се прибавят 6 мл концентрирана бромоводородна киселина. Реакционната смес се нагрива на обратен хладник в продължение на 2 часа, разтворът се охлажда до стайна температура, алкализира се с воден разтвор на натриев бикарбонат до pH 5 и се замътва с ацетон. След престояване една нощ в хладилник (+5°C) пада кристална утайка от съединенията 13 – 18. Съединенията 13 и 14 се прекристализират из етилов алкохол, при което се получават светложълти кристални вещества, а съединения 15 – 18 след прекристализиране из оцетна киселина се получават под формата на светлокафяви кристали. Данните за новополучените вещества са отразени в таблица 2.

Литература

- Арен, Б., М. Дауварте, А. Арен. 1969. ЖОрХ, 534.
 Думпис, Т., Г. Ванаг. 1959. ДАН СССР, 125, 549.
 Думпис, Т., Г. Ванаг. 1961. ДАН СССР, 141, 1093.
 Думпис, Т., И. Родовиц. 1965. Изв. АН Латв. ССР, с.х., 733.
 "Клинична лаборатория". 1985. София, стр. 135.
 Коптелова, М., Э. Шафро, Т. Думпис, Г. Ванаг. 1965. Изв. АН Латв. ССР, с.х., 345
 Машковский, М. 1984. "Лекарственные средства", Медицина, Москва, часть I, стр.494.
 Озол, Я., С. Германе, А. Арен. 1969. Изв. АН Латв. ССР, с.х., 583.
 Преображенская, К., Н. Макарова. 1971. Ж. Всесоюз. Хим. Общ. им. Менделеева, 14, 592.
 Софрониев, Н., С. Минчев, М. Кирилов, А. Дойчинов. 1989. Авт. Свид. BG 45918.
 Софрониев, Н. 2008. Год. МГУ, 51, св. II, 97.
 а. Софрониев, Н. 2009. Год. МГУ, 52, св. II, 201.
 б. Софрониев, Н. 2009. Год. МГУ, 52, св. II, 209.
 Чазов, Е., К. Лакин. 1977. "Антикоагулянти и фибринолитические средства", Медицина, Москва, стр. 66.
 Lombardino, J., E. Wiseman. 1968. J.Med.Chem., 11, 342.
 Minchev, S., H. Nedev, N. Stoyanov, B. Aleksiev, N. Sofroniev, M. Kirilov. 1988. Peptides, 310.
 Minchev, S., H. Nedev, N. Stoyanov, N. Sofroniev, D. Efremova. 1990. Peptides, 630.