

## СИНТЕЗ НА ЕСТЕРАМИДИ НА 2-АМИНО-2-[2-ЗАМЕСТЕНИ БЕНЗИЛМЕТИЛЕН-1Н-ИНДЕН-1,3 (2Н)-ДИОНИЛ]-МАЛОНОВИ КИСЕЛИНИ

**Недялко Софрониев**

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

**РЕЗЮМЕ.** Получени са естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензилметилден-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-малонови киселини. При киселинната им хидролиза се получават 2-амино-3-[2-фенилметилден-заместени 1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини (неприродни производни на α-D, L-аланин). Естерамидите и неприродните α-D, L-аланини са цветни кристални вещества, които притежават антикоагулантно действие върху кръвта, а също така могат да намерят приложение и като багрила.

**Ключови думи:** 1Н-Инден-1,3(2Н)-дион (1,3-индандион), 4-нитро-1Н-инден-1,3(2Н)-дион (4-нитро-1,3-индандион), 5-нитро-1Н-инден-1,3(2Н)-дион (5-нитро-1,3-индандион), естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензилметилден-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-малонови киселини, 2-амино-3-[2-фенилметилден-заместени 1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини.

## SYNTHESIS OF ESTERAMIDES OF 2-AMINO-2-[2-SUBSTITUTED BENZYL METHYLENE-1H-INDENE-1,3 (2H)-DIONYL]-MALONIC ACIDS

**Nedyalko Sofroniev**

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

**ABSTRACT.** Esteramides of 2-amino-2-[2-substituted benzylmethylene-1H-indene-1,3 (2H)-dionyl]-malonic acids are synthesized. By their acid hydrolysis 2-amino-3-[2-phenylmethylene-substituted 1H-indene-1,3 (2H)-dionyl]-propionic acids (unnatural derivatives of α-D, L-alanine) are obtained. Esteramides and unnatural derivatives of α-D, L-alanine are colored crystal compounds. They exhibit an anticoagulating activity on the blood and also can be used as dyes.

**Key words:** 1H-Indene-1,3(2H)-dione (1,3-indandione), 4-nitro-1H-indene-1,3(2H)-dione (4-nitro-1,3-indandione), 5-nitro-1H-indene-1,3(2H)-dione (5-nitro-1,3-indandione), esteramides of 2-amino-2-[2-substituted benzylmethylene-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-malonic acids, 2-amino-3-[2-phenylmethylene-substituted 1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-propionic acids.

## Въведение

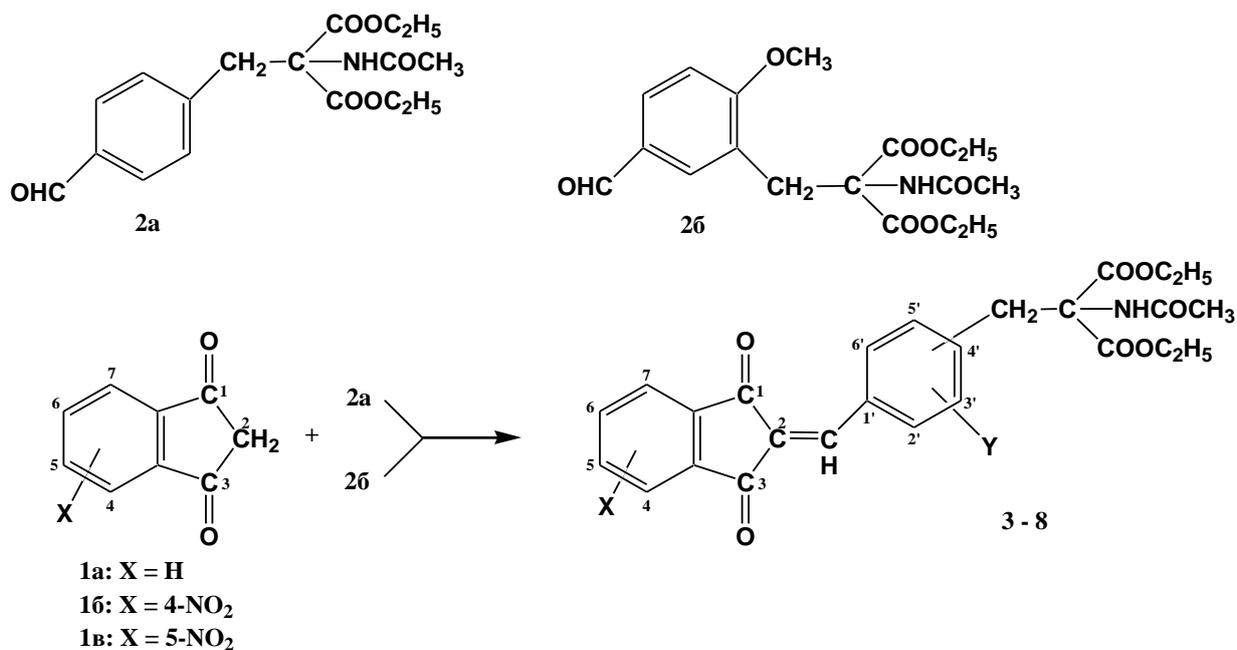
По своето отнасяне спрямо кръвта 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите (2-арил-1,3-индандиони) се проявяват като антагонисти на витамините от групата К (Quick and Golentine, 1951) и имат добре изразено антикоагулантно действие върху кръвта (Lombardino and Wiseman, 1968; Озол и др., 1969; Чазов и Лакин, 1977). Някои от тях – "фенилин", "омефин" намират приложение в клиничната практика като антикоагуланти (Машковский, 1984). Описани са и неприродни α-D, L-аланини, които съдържат остатък от 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони (Б. Минчев и др., 1987; Софрониев, 2007). Тъй като те са аминокиселини, разтворимостта им в слабо алкална среда (средата в живите организми) е добра и са налице условия за създаване на "депоефект" – задържат се по-дълго време в кръвта и проявяват изразено антикоагулантно действие (Б. Минчев и др., 1987). 2-Арилметилден-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите (2-арилиден-1,3-индандиони) притежават система от спрегнати двойни връзки и са цветни съединения (Noelting and Blum, 1901; Арен и др., 1960; Ошкая и Ротберг, 1967; Ротберг и др., 1967; Aigner et al, 1970; Ротберг и др., 1972). Някои от тях намират приложение като текстилни багрила (Noelting and Blum, 1901; Смирнов и Подорольская, 1969; Irick, 1971). Поради наличието на

свободна двойна връзка 2-арилметилден-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите са известни като изходни съединения за провеждането на различни синтети (Ротберг и др., 1972).

Целта на настоящата работа е да бъдат синтезирани естерамиди на малоновата киселина съдържащи остатък от 2-арилметилден-1Н-инден-1,3(2Н)-диони, които от една страна могат да намерят приложение като багрила, а от друга страна представляват интерес като съединения с потенциално антикоагулантно действие.

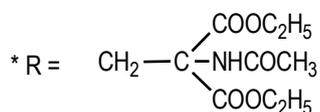
## Обсъждане

Получаването на естерамидите на 2-амино-2-[2-заместени бензилметилден-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-малонови киселини (3 – 8) осъществихме чрез кондензация на 1Н-инден-1,3(2Н)-дион (1а), 4-нитро-1Н-инден-1,3(2Н)-дион (1б) или 5-нитро-1Н-инден-1,3(2Н)-дион (1в) с алдехидите 4-формилбензил-N-ацетиламино-малонов естер (2а) или 2-метокси-5-формилбензил-N-ацетиламино-малонов естер (2б), в среда от оцетна киселина. Естерамидите 3 и 4 са жълто оцветени, а 5 – 8 са червеновиолетови кристални вещества.



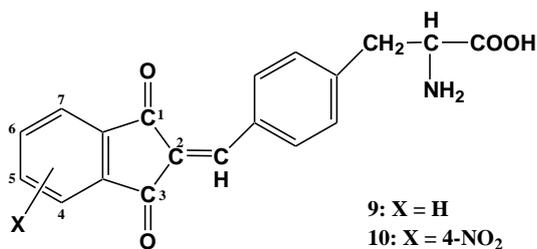
Таблица

№	X	Y	R*	Т.т., °C	Добив, %	Анализ N, %		R <sub>f</sub>	
						изч.	нам.		
3	H	H	4'-	171-173	73	3.02	3.16	0.31 <sup>A</sup>	0.77 <sup>B</sup>
4	H	4'-OCH <sub>3</sub>	3'-	195-196	89	2.84	2.93	0.29 <sup>A</sup>	0.57 <sup>B</sup>
5	4-NO <sub>2</sub>	H	4'-	174-175	68	5.51	5.43	0.22 <sup>A</sup>	0.63 <sup>B</sup>
6	4-NO <sub>2</sub>	4'-OCH <sub>3</sub>	3'-	183-185	81	5.20	5.09	0.19 <sup>A</sup>	0.78 <sup>B</sup>
7	5-NO <sub>2</sub>	H	4'-	186-187	74	5.51	5.43	0.24 <sup>A</sup>	0.83 <sup>B</sup>
8	5-NO <sub>2</sub>	4'-OCH <sub>3</sub>	3'-	191-192	77	5.20	5.36	0.33 <sup>A</sup>	0.81 <sup>B</sup>



В инфрачервените спектри на съединенията **3 – 8** се наблюдават ивици на поглъщане при 1740 и 1710 cm<sup>-1</sup>, дължащи се на естерни, циклични и amidна карбонилна групи. Налице е и ивица на поглъщане при 1590 cm<sup>-1</sup> дължаща се на C=C връзката. При съединенията **5 – 8** се наблюдават две ивици на поглъщане при 1530 и 1320 cm<sup>-1</sup>, характерни за наличието на нитрогрупа. Наблюдават се и ивици на поглъщане при 3330 и 1680 cm<sup>-1</sup>, отнасящи се за връзката N-H и C=O от amidната група.

В среда от бромоводородна киселина осъществихме хидролизата на естерните и на amidната връзки и последващо декарбоксилиране на едната карбоксилна група на естерамидите на 2-амино-2-[2-бензилметилден-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-малонова киселина (**3**) и 2-амино-2-[2-бензилметилден-4нитро-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-малонова киселина (**5**), в резултат на което получихме 2-амино-3-[2-фенилметилден-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-пропановата киселина (**9**) и 2-амино-3-[2-фенилметилден-4-нитро-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-пропановата киселина (**10**).



В инфрачервените спектри на новополучените неприродни производни на  $\alpha$ -D, L-аланина **9** и **10** са налице ивици на поглъщане при 1740 и 1710  $\text{cm}^{-1}$ , дължащи се на циклични карбонилни групи, ивица на поглъщане при 1590  $\text{cm}^{-1}$ , дължаща се на трептенията на C=C връзката, а също така характерната за аминокиселините ивица на поглъщане около 3230  $\text{cm}^{-1}$ , дължаща се на наличието на амониева група. При съединението **10** се наблюдават и две ивици на поглъщане при 1530 и 1320  $\text{cm}^{-1}$ , дължащи се на трептенията на нитрогрупата.

Установено е, че за да е налице антикоагулантна активност, производните на 1H-инден-1,3(2H)-дионите трябва да притежават непроменена дикарбонилна групировка. Превръщането на едната или на двете карбонилни групи в хидроксилни, води до загуба на антикоагулантната активност (Коптелова и др., 1965; Коптелова и Шафро, 1966). Изказано е мнението, че антикоагулантната активност на 2-арил-1H-инден-1,3(2H)-дионите е в зависимост от способността им да се енолизират (Molho, 1955). Оказва се обаче, че замената на активния водороден атом при 2-арил-1H-инден-1,3(2H)-дионите с халогенен атом, не само не намалява антикоагулантната активност, а дори води до значителното ѝ нарастване (Ванаг и др., 1960; Коптелова, 1961). За антикоагулантна активност бяха изследвани две от новополучените съединения – естерамидът на 2-амино-2-[2-бензилметилден-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-малонова киселина (**3**) и съединението 2-амино-3-[2-фенилметилден-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-пропанова киселина (**9**). Установи се, че и двете съединения притежават антикоагулантно действие, независимо, че при тях не е налице активен водороден атом на второ място в дикарбонилната система, който може да участва в процеса на енолизиране на една от двете карбонилни групи. Съединението **9** е с по-ясно изразено антикоагулантно действие в сравнение с антикоагулантното действие на съединение **3** и това най-вероятно се дължи на факта, че съединението **9** е разтворимо във водна среда. При ентералното прилагане на **3** и **9** върху бели мишки в продължение на 24 часа, острата токсичност за съединението **3** LD<sub>50</sub> е 840 мг/кг, а за съединението **9** LD<sub>50</sub> е 875 мг/кг. След тридневно ентерално въвеждане на съединението **3** в дози 1/3 от LD<sub>50</sub> (280 мг/кг) и на съединението **9** в дози 1/3 от LD<sub>50</sub> (290 мг/кг), беше определяно времето на съсирване (Чилов, 1959) и протромбиновото време (Quick, 1945). Опитните животни показват удвоено време на съсирване на кръвта и за двете съединения **3** и **9**, и намаляване на тромбиновия индекс два пъти в сравнение с контролните животни за съединение **9**, а при третиране със съединение **3**, намаляването на тромбиновия индекс е 1.5 пъти в сравнение с контролните животни. Поради наличието на система от спрегнати двойни връзки, всички новосинтезирани съединения **3** – **8**, **9** и **10** са цветни

вещества и подобно на описаните в литературата 2-арилметилден-1H-инден-1,3(2H)-диони (Noelting and Blum, 1901; Смирнов и Подорольская, 1969; Irick, 1971) могат да намерят приложение в практиката като багрила.

## Материали и методи

Температурите на топене са определени в открита капилляра, без корекция. Инфрачервените спектри са снети в нуйол на спектрофотометър Carl Zeiss Specord 74 IR. Органичните разтворители са изпарявани при остатъчно налягане 14 мм живачен стълб. Новополучените съединения охарактеризирахме чрез елементарен анализ, а чистотата на новосинтезираните вещества контролирахме с помощта на тънкослойна хроматография на DC-Alufolien Plates, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 0.2 mm в следните хроматографски системи: А, n-бутанол-етанол-вода (5:1:4); Б, хлороформ-ацетон (9:1); В, хлороформ-метанол (10:1).

Исходните съединения синтезирахме по познати методи: 1H-инден-1,3(2H)-дион (**1a**) получихме по б. Ошкая и Ванаг (1964), 4-нитро-1H-инден-1,3(2H)-дион (**1b**) по а. Ошкая и Ванаг (1964), 5-нитро-1H-инден-1,3(2H)-дион (**1в**) по Ошкая и Ротберг (1967), а алдехидите 4-формилбензил-N-ацетиламиномалонов естер (**2a**) и 2-метокси-5-формилбензил-N-ацетиламиномалонов естер (**2b**) получихме по а. Минчев и др. (1987).

## Резултати

### 1. Получаване на естерамидите на 2-амино-2-[2-заместени бензилметилден-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-малонови киселини (**3** – **8**)

0.005 мол от съответните 1H-инден-1,3(2H)-дион, **1a** (0.73 г), 4-нитро-1H-инден-1,3(2H)-дион, **1b** (0.96 г) или 5-нитро-1H-инден-1,3(2H)-дион, **1в** (0.96 г) и 0.005 мол от съответните алдехиди 4-формилбензил-N-ацетиламиномалонов естер, **2a** (1.68 г) или 2-метокси-5-формилбензил-N-ацетиламиномалонов естер, **2b** (1.83 г) се разтварят в 10 мл оцетна киселина и се нагриват 10 мин на обратен хладник. Реакционната смес се оцветява в кафяво за съединенията **3** и **4** и виолетовочервено при получаването на съединенията **5** – **8**. След охлаждане до стайна температура, към реакционната смес се прибавят 10 мл вода, при което се отделят жълти кристали от съединения **3** и **4**, и виолетовочервени кристали за съединения **5** – **8**. Съединенията **3** – **8** са прекристализирани из етанол. Данните за новополучените съединения са отразени в таблицата.

### 2. Получаване на 2-амино-3-[2-фенилметилден-заместени 1H-инден-1,3(2H)-дионил]-пропанови киселини (**9**, **10**)

Към 0.001 мол (0.46 г) от естерамида **3** или 0.001 мол (0.51 г) от естерамида **5** се прибавят 5.5 мл концентрирана бромоводородна киселина и получената реакционна смес се нагрива на обратен хладник в продължение на 1.5 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, замътва се с ацетон и след престояване 1 нощ в хладилник се отделя кристална утайка от съединенията **9** или **10**. След прекристализиране на 2-амино-3-[2-

фенилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропановата киселина (9) из етанол, се получават жълти кристали с т.т. 298-299 °С, добив 66% (0.153 г),  $C_{19}H_{15}NO_4$  (321.33), изчислен N 4.36%, намерен N 4.19%,  $R_f^A = 0.21$  и  $R_f^B = 0.79$ . След прекристализиране на 2-амино-3-[2-фенилметил-4-нитро-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропановата киселина (10) из оцетна киселина, се получават червенооцветени кристали с т.т. 303-304 °С, добив 53% (0.194 г),  $C_{19}H_{14}N_2O_6$  (366.33), изчислен N 7.65%, намерен N 7.71%,  $R_f^A = 0.33$  и  $R_f^B = 0.68$ .

## Литература

Арен, А., Б. Арен, Г. Ванаг. 1960. *ДАН СССР*, 135, 320.  
Ванаг, Г., Е. Гудрениеце, А. Арен. 1960. *ДАН СССР*, 130, 315.  
Коптелова, М. 1961. «Циклические β-дикетонны», АН Латв. ССР, Рига, стр.337.  
Коптелова, М., Э. Шафро, Г. Думпис, Г. Ванаг. 1965. *Изв. АН Латв. ССР*, с.х., 345.  
Коптелова, М., Э. Шафро. 1966. «Химия дикарб. соед.», Тез. Докл., Рига, стр. 60.  
Машковский, М. 1984. «Лекарственные средства», часть 1 и 2, Медицина, Москва.

а. Минчев, С., Н. Софрониев, А. Ляпова. 1987. *Авт. свид. ВГ 43437*.  
б. Минчев, С., Н. Софрониев, А. Ляпова, А. Дойчинов. 1987. *Авт. свид. ВГ 43438*.  
Озол, Я., С. Германе, А. Арен. 1969. *Изв. АН Латв. ССР*, с.х., 583.  
а. Ошкая, В., Г. Ванаг. 1964. *Уч. зап. ЛГУ, Химия*, 57, 67.  
б. Ошкая, В., Г. Ванаг. 1964. *Изв. АН Латв. ССР*, с.х., 271.  
Ошкая, В., Ю. Ротберг. 1967. *Изв. АН Латв. ССР*, с.х., 63.  
Ротберг, Ю., Г. Чема, В. Ошкая. 1967. *Изв. АН Латв. ССР*, с.х., 70.  
Ротберг, Ю., Д. Канепе, В. Ошкая. 1972. *Изв. АН Латв. ССР*, с.х., 333.  
Смирнов, Е., А. Подорольская. 1969. *ЖОХ*, 39, 1373, 1377.  
Софрониев, Н. 2007. *Год. МГУ*, 50, св. II, 197.  
Чазов, Е., К. Лакин. 1977. «Антикоагулянты и фибринолитические средства», Медицина, Москва, стр. 66.  
Чилов, К. 1959. «Клинична лаборатория», София, стр. 390.  
Aigner, H., H. Junek, H. Sterk. 1970. *Monatsch. Chem.*, 101, 1145.  
Irick, G. 1971. *J. Chem. Eng. Data*, 16, 118.  
Lombardino, J., E. Wiseman. 1968. *J. Med. Chem.*, 11, 342.  
Molho, D. 1955. «*Trombose and Embolie*», Basel, p. 193.  
Noelting, F., H. Blum. 1901. *Chem. Ber.*, 34, 2467.  
Quick, A. 1945. *J. Am. Clin. Path.*, 15, 560.  
Quick, A., G. Golentine. 1951. *Amer. J. Physiol.*, 164, 716.

Препоръчана за публикуване от  
Катедра "Химия", МТФ