

ПОЛУЧАВАНЕ НА 2-АМИНО-3-[2-АРИЛМЕТИЛ-1Н-ИНДЕН-1,3(2Н)-ДИОНИЛ]-ПРОПАНОВИ КИСЕЛИНИ

Недялко Софрониев

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

РЕЗЮМЕ. При селективната редукция на естерамидите на 2-амино-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-малонови киселини (естерамиди на малоновата киселина, съдържащи остатък от 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони) се получават естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-малонови киселини. При киселинната им хидролиза се получават 2-амино-3-[2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини (неприродни α -D,L-аланини, съдържащи остатък от 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони), които притежават антикоагулантно действие върху кръвта.

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

SYNTHESIS OF 2-AMINO-3-[2-ARYLMETHYL-1H-INDENE-1,3 (2H)-DIONYL]-PROPIONIC ACIDS

Nedyalko Sofroniev

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

ABSTRACT. By selective reduction of esteramides of 2-amino-2-[2-substituted benzylmethylene-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-malonic acids (esteramides of malonic acid containing residue of 2-arylmethylene-1H-indene-1,3(2H)-diones) esteramides of 2-amino-2-[2-substituted benzylmethyl-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-malonic acids are obtained. By their acid hydrolysis 2-amino-3-[2-arylmethyl-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-propionic acids (unnatural α -D,L-alanines, containing residue of 2-arylmethyl-1H-indene-1,3(2H)-diones) are obtained. They exhibit an anticoagulating activity on the blood.

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

Въведение

2-Арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите (2-арил-1,3-индандиони) притежават антикоагулантно действие върху кръвта (Lombardino and Wiseman, 1968; Озол и др., 1969; Чазов и Лакин, 1977). Известни са неприродни α -D,L-аминокиселини, съдържащи остатък от 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони, които са водоразтворими, задържат се по-дълго време в кръвта и проявяват добре изразено антикоагулантно действие върху кръвта (Минчев и др., 1987). Макар и по-слабо изразено антикоагулантно действие имат и други неприродни α -D,L-аминокиселини, които са производни на 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите (2-арилиден-1,3-индандиони) (Софрониев, 2007). Описаните в литературата 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони са цветни вещества, които флуоресцират в твърдо състояние (Смирнов и Подорольская, 1969). Някои от тях се използват като текстилни багрила (Noelting and Blum, 1901; Смирнов и Подорольская, 1969; Irick, 1971). 2-Арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите в повечето случаи се получават с добри добиви и се използват като изходни съединения за синтез на 2-аралкил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони (2-аралкил-1,3-индандиони) (Думпис и Ванаг, 1959; Думпис и Ванаг, 1961; Думпис и Родовиц, 1965; Heller et al,

1967; Станкевич и др., 1969; Арен и др., 1969), на аминопроизводни (Арен и др., 1968; Aigner et al, 1970; Nachev et al, 1978), на съединения с противовъзпалително действие (Bahner and Brotherton, 1969) и за получаване на хетероциклични производни (Ванаг и др., 1957; Пелчер и др., 1967).

С оглед търсенето на нови съединения с антикоагулантно действие, си поставихме за цел изучаването на условията за получаване на неприродни α -D,L-аминокиселини, съдържащи остатък от 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони.

Обсъждане

2-Арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони могат да бъдат получени чрез хидриране на 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони с натриев хидросулфит (Думпис и Ванаг, 1959) или при каталитично хидриране с водород/никел (Думпис и Ванаг, 1959; Думпис и Ванаг, 1961; Думпис и Родовиц, 1965). Хидрирането с натриев хидросулфит е свързано с продължително кипене във водно-алкохолна среда, при което се получават ниски добиви и странични продукти – бисулфитни адукти на изходните съединения (Думпис и Ванаг, 1959). Каталитичното хидриране с

водород/никел също е твърде продължителен процес (6-12 часа), като добивите се колебаят в широки граници (от 11% до 95%). Селективното хидриране на 2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони може да се осъществи с натриев борхидрид, без да се редуцират карбонилните групи от β -дикарбонилната система (Арен и др., 1969).

Изходните естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - малоновии киселини (1 – 6) получихме по Софрониев (2007). Температурите на топене и данните от елементния анализ на съединенията 1 – 6 съвпадат с данните за същите съединения описани в литературата (Софрониев, 2007). В инфрачервените спектри на съединенията 1 – 6 се наблюдават ивици на поглъщане при 1740 и 1710 cm^{-1} , дължащи се на естерни, циклични и амидна карбонилни групи. Наблюдава се и ивица на поглъщане при 1590 cm^{-1} , дължаща се на трептения от C=C връзката. При съединенията 3 – 6 са налице две ивици на поглъщане при 1530 и 1320 cm^{-1} , характерни за наличието на нитрогрупа. Наблюдават се и ивици на поглъщане при 3330 и 1680 cm^{-1} , отнасящи се за връзката N-H и C=O от амидната група. Както е видно от общата формула на съединенията 1 – 6 и от таблица 1, изходните естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - малоновии киселини (1 – 6) имат едни и същи значения за заместителите X и Y с тези на новополучените естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - малоновии киселини (7 – 12).

Получаването на естерамидите на 2-амино-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - малоновии киселини (7 – 12) осъществихме чрез селективна редукция на естерамидите на 2-амино-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - малоновии киселини (1 – 6) с натриев борхидрид в среда от пиридин. Редукцията проведохме при температура 60 $^{\circ}\text{C}$ в продължение на 20 мин., при което се получават с високи добиви съединенията 7 – 12. Под влиянието на двете карбонилни групи и на електроноакцепторното действие на арилния остатък β -дикарбонилната система се поляризира, в резултат на което възниква електрофилен център при β -въглеродния атом и се образува преходен

комплекс на съединенията 1 – 6 с натриев борхидрид (I). Получаването на спрегнатия анион (II) не позволява понататъчна редукция по двете карбонилни групи и осигурява висока селективност на редукцията на C=C връзката при изходните съединения 1 – 6, без да протича при избраните условия редукция на наличните нитрогрупи при съединенията 3 – 6. При подкисляване с разрежена солна киселина се получават бледожълто оцветените естерамиди 7 – 12 (III). Загубата на интензивното оцветяване характерно за изходните съединения (1 и 2 са жълти кристални вещества, а 4 – 6 са виолетово-червени кристални вещества) може да се обясни с факта, че при новополучените естерамиди 7 – 12 се нарушава системата от спрегнати двойни връзки, която е налице при изходните вещества 1 – 6. В инфрачервените спектри на новосинтезираните естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - малоновии киселини (7 – 12) са налице ивици на поглъщане при 1740 и 1710 cm^{-1} , дължащи се на трептенията на естерни, циклични и амидна карбонилни групи. За съединенията 9 – 12 се наблюдават и ивици на поглъщане при 1530 и 1320 cm^{-1} , дължащи се на трептенията на нитрогрупа. В спектрите на всички новосинтезирани естерамиди 7 – 12 са налице ивици на поглъщане при 3330 и 1680 cm^{-1} , отнасящи се за връзката N-H и C=O от амидната група, а изчезва ивицата на поглъщане при 1590 cm^{-1} , дължаща се на трептенията от C=C връзката. Хидролизата на естерните и на амидната връзка и последващото декарбоксилиране на едната карбоксилна група на естерамидите 7 – 12 осъществихме с бромоводородна киселина, в резултат на което получихме 2-амино-3-[2-арилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - пропановии киселини (13 – 18). Новополучените неприродни производни на α -D,L-аланина (13 – 18) са бледожълто оцветени кристални вещества. В инфрачервените спектри на 13 – 18 са налице ивици на поглъщане при 1740 и 1710 cm^{-1} , дължащи се на циклични карбонилни групи, а също така характерната за аминокиселините широка ивица за амониева група при 3230 cm^{-1} . При съединенията 15 – 18 се наблюдават ивици на поглъщане при 1530 и 1320 cm^{-1} , дължащи се на трептенията от нитрогрупа.

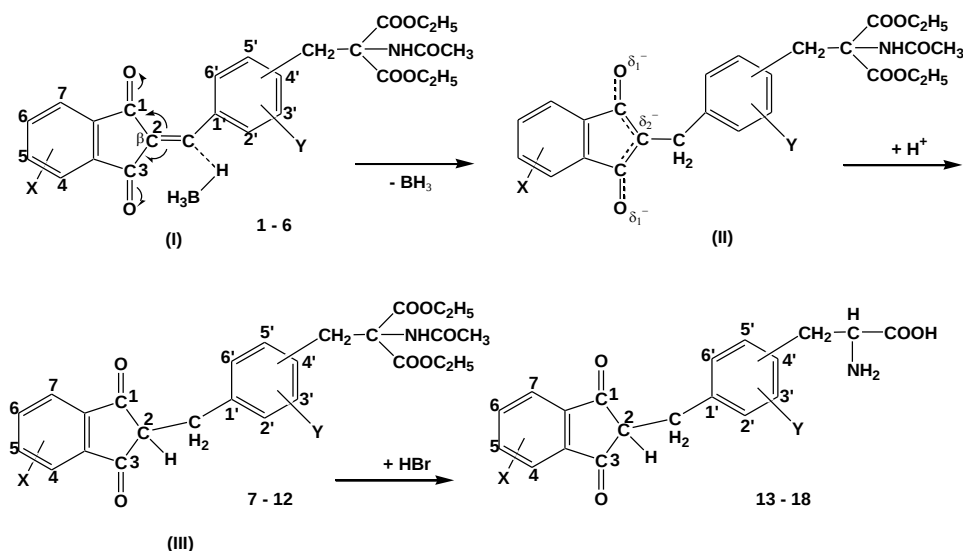


Таблица 1

№	X	Y	R*	Т.т., °C	Добив %	Анализ N, %		R _f	
						изч.	нам.		
7	H	H	4'-	163 - 164	83	3,01	2,90	0,21 ^A	0,73 ^B
8	H	4'-OCH ₃	3'-	127 - 228	77	2,83	2,73	0,19 ^A	0,69 ^B
9	4-NO ₂	H	4'-	177 - 179	73	5,49	5,40	0,27 ^A	0,87 ^B
10	4-NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	190 - 191	89	5,18	5,00	0,30 ^A	0,80 ^B
11	5-NO ₂	H	4'-	169 - 170	84	5,49	5,20	0,27 ^A	0,71 ^B
12	5-NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	188 - 189	91	5,18	5,01	0,31 ^A	0,77 ^B

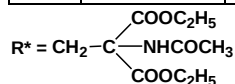
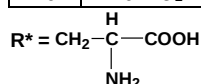


Таблица 2

№	X	Y	R*	Т.т., °C	Добив %	Анализ N, %		R _f	
						изч.	нам.		
13	H	H	4'-	234 - 236	71	4,33	4,27	0,27 ^A	0,73 ^B
14	H	4'-OCH ₃	3'-	247 - 248	83	3,96	4,02	0,36 ^A	0,81 ^B
15	4-NO ₂	H	4'-	293 - 295	79	7,61	7,49	0,41 ^A	0,76 ^B
16	4-NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	266 - 267	81	7,03	7,26	0,23 ^A	0,76 ^B
17	5-NO ₂	H	4'-	284 - 286	76	7,61	7,53	0,36 ^A	0,80 ^B
18	5-NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	257 - 258	73	7,03	7,17	0,29 ^A	0,74 ^B

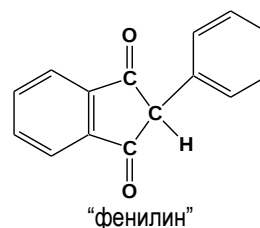


От групата на цикличните β-дикетони са известни препарати с антикоагулантно действие, между които е лекарственото средство "фенилин" (Машковский, 1984). От новосинтезираните естерамиди **7** – **12** и непериродни производни на α-D,L-аланина (**13** – **18**), за антикоагулантно действие върху кръвта бяха изследвани естерамидът на 2-амино-2-[2-бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-малонова киселина (**7**) и 2-амино-3-[2-фенилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - пропанова киселина (**13**). Изследвана е острата токсичност на съединенията **7** и **13**. Те се въвеждат перорално на бели мишки чрез катетър в концентрации 150, 300, 600, 1200 и 2400 мг/кг. Веществата се разтварят във вода чрез добавяне на натриев карбонат до пълното им разтваряне. На контролните животни се въвеждат перорално същото количество воден разтвор на натриев карбонат. Леталната доза LD₅₀ за опитните животни се отчита след едно денонощие. LD₅₀ за съединение **7** е 890 мг/кг, а за съединение **13** е 870 мг/кг, а LD₅₀ за клиничния препарат "фенилин" е 845 мг/кг. Антикоагулантното действие на съединенията **7** и **13** се определя чрез измерване на времето на кръвене ("Клинична лаборатория", 1985). Веществата **7** и **13** и клиничният препарат "фенилин" се въвеждат перорално чрез катетър 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 кръвене е отразено в таблица 3.

Таблица 3

Вещество	Доза мг/кг	Време за кръвене, мин		
		30	90	180
Контрола	0	12,1	12,7	12,6
"фенилин"	281	15,3	17,7	19,1
съед. 7	296	14,4	16,0	16,6
съед. 13	290	15,7	16,9	17,8

От данните изложени в таблица 3 се вижда, че съединение **13** оказва по-силно влияние върху времето на кръвене, в сравнение със съединение **7**. Известно е, че 2-аралкил-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). Този факт се потвърждава и от направените от нас изследвания за антикоагулантна активност. От таблица 3 е видно, че новосинтезираните съединения **7** и **13**, които са от групата на 2-аралкил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите имат по-слабо изразено антикоагулантно действие от това на клиничния препарат "фенилин" (2-фенил-1Н-инден-1,3(2Н)-дион), който е представител от групата на 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите.



Материали и методи

Температурите на топене са определяни в открита капилара без корекция. Органичните разтворители са изпарявани при остатъчно налягане 14 мм Hg стълб. Инфрачервените спектри са снети в нуйол на спектрофотометър Carl Zeiss Specord 75 IR. Новополучените съединения охарактеризирахме чрез елементарен анализ, а чистотата контролирахме чрез тънкослойна хроматография на DC-Alufolien Plates, Kieselgel 60 F₂₅₄, 0.2 mm в следните хроматографски системи: А, н-бутанол – етанол - вода (5:1:4); Б, пиридин - н-бутанол – оцетна киселина - вода (10:15:3:12); В, хлороформ – ацетон (9:1).

Исходните естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - маленови киселини (1 – 6) синтезираме по Софрониев (2007).

Резултати

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

Към 0.005 мол от съответния естерамид на 2-амино-2-[2-заместена бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - маленова киселина (1 – 6) се прибавят 10 мл пиридин и при разбъркване на магнитна бъркалка в продължение на 10 мин се прибавят на три равни порции 0.19 г натриев борхидрид. Така получената реакционна смес се нагрява на водна баня при температура 60 °С, при разбъркване в продължение на 20 мин. Полученият разтвор се охлажда до 0 °С и бавно на капки при разбъркване се прибавя разреждана солна киселина, до падането на бледожълто оцветена кристална утайка от съответния естерамид на 2-амино-2-[2-заместена бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] - маленова киселина (7 – 12). Получената утайка се филтрува и се суши в ексикатор. След прекристализация на съединения 7 – 12 из етанол се получават бледожълто оцветените кристални вещества 7 – 12. Данните за новосинтезираните съединения са отразени в таблица 1.

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

Към 0.001 мол от съответния естерамид на 2-амино-2-[2-заместена бензилметил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил] – маленова киселина (7 – 12) се прибавят 6 мл концентрирана бромоводородна киселина и получената реакционна смес се нагрява на обратен хладник в продължение на 2 часа. Полученият разтвор се охлажда до стайна температура, алкализират се с воден разтвор на натриев бикарбонат до рН 5 и се замътва с ацетон. Остава за една нощ в хладилник, при което се образуват светложълто оцветени кристали от съединенията 13 – 18. Съединенията 13 и 14

се прекристализират из етанол, а 15 – 18 из оцетна киселина. Данните за новополучените съединения са отразени в таблица 2.

Литература

- Арен, А., А. Зицманис, С. Германе, Я. Озолиньш. 1968. ХФЖ, 18.
- Арен, Б., М. Дауварте, А. Арен. 1969. ЖОрХ, 534.
- Ванаг, Г., Э. Станкевич, Э. Грен. 1957. ЖОХ, 27, 2733.
- 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 1, стр. 494.
- 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.
- Пелчер, Ю., Я. Фрейманис, Г. Ванаг. 1963. ХГС, 189.
- Смирнов, Е., А. Подорольская. 1969. ЖОХ, 39, 1373, 1377.
- Софрониев, Н. 2007. Год. МГУ, 50, св. II, , 203.
- Станкевич, Э., Л. Озол, Г. Дубур. 1969. ХГС, 723.
- Чазов, Е., К. Лакин. 1977. «Антикоагулянты и фибринолитические средства», Медицина, Москва, стр. 66.
- Aigner, H., H. Juneck, H. Sterk. 1970. Monatsch. Chem., 101, 1145.
- Bahner, C., D. Brotherton. 1969. J. Med. Chem., 12, 721.
- Heller, H., D. Auld, K. Salisburg. 1967. J. Chem. Soc., 1552.
- Irick, G. 1971. J. Chem. Eng. Data, 16, 118.
- Lombardino, J., E. Wiseman. 1968. J. Med. Chem., 11, 342.
- Nachev, I., B. Aleksiev, M. Miloshev. 1978. Pharmacie, 33, 193.
- Noelting, F., H. Blum. 1901. Chem. Ber., 34, 2467.