

Синтез на 2(E)-4;5-нитро-2-[(E)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-хидроксипроп-2-ен-1-илиден]-1Н-инден-1,3(2H)-диони

Нейко Стоянов, Марин Маринов, Рени Андросик, Гюрсел Хамди

A Synthesis of 2(E)-4;5-nitro-2-[(E)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-hydroxyprop-2-en-1-yliden]-1H-inden-1,3(2H)-diones: It is possible to synthesize 2-cinnamoyl-1,3-indandiones by condensation of 2-acetyl-1,3-indandiones, 4-nitro- and 5-nitro-2-acetyl-1,3-indandiones with 3,4-methylenedioxybenzaldehyd in the presence of alkaline catalysts. The anticoagulant activity of 2-cinnamoyl-1,3-indandiones is compared with the activity of 2-acetyl-1,3-indandione. The possibility of replacing the carbon atom is examined at the second carbon atom, as well as the addition of Br₂ to double C=C bond.

Key words: 1,3-indandiones, anticoagulant, metal complexes.

ВЪВЕДЕНИЕ

Различни 2-ацетил-1,3-индандиони се явяват мощни антикоагуланти на кръвта и намират широко приложение в медицината и в борбата с вредните гризачи [1-3]. Някои ацетилиндандиони унищожават туберкулозните микобактерии [4-6].

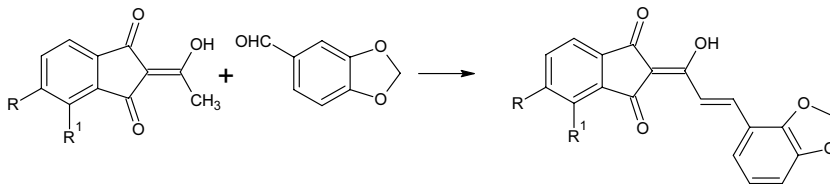
Ацетилиндандионите се получават при взаимодействието на фталовия, 4-нитро- и 5-нитро-фталовия анхидрид с ацетилацетон в присъствието на оцетен анхидрид и триетиламин [7].

В литературата има немало примери показващи, че замаяната на наситен с ненаситен радикал много често усилва физиологичното действие на веществото или правят това действие особено специфично [8, 9] още повече при взаимодействието с такъв алдехид какъвто е 3,4-метилendioксобензалдехида.

ИЗЛОЖЕНИЕ

Ние разработихме нов метод за синтез на 2(E)-4;5-нитро-2-[(E)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-хидроксипроп-2-ен-1-илиден]-1Н-инден-1,3(2H)-диони, подобрявайки предишна методика на Ванга и колеktiv [10].

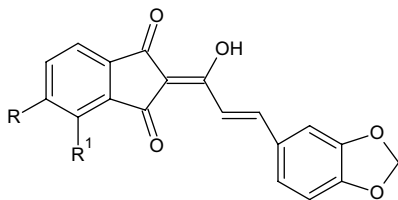
В отсъствието на катализатори 2-ацетил-1,3-индандионите не реагират с 3,4-метилendioксобензалдехид. В присъствието на алкални катализатори (пиперидин, пиридин, диетиламин) реакцията протича до образуването на (2а; б; в) по следната схема, като при използването на катализатор пиридин добива е най-висок:



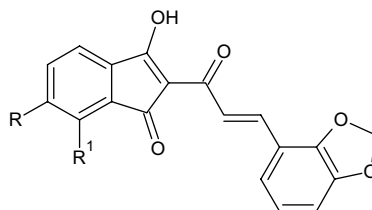
- 1а) R = R¹ = H
 б) R = H; R¹ = NO₂
 в) R = NO₂; R¹ = H

2а; б; в

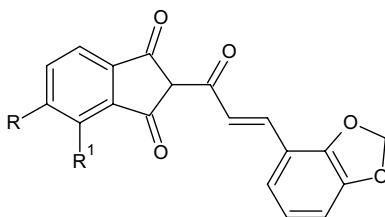
Получените съединения могат да съществуват в следните изомерни форми:



3а; б; в

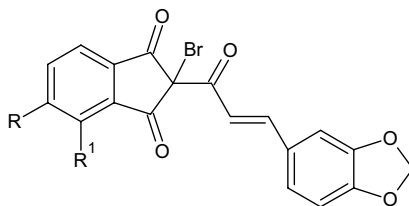


4а; б; в



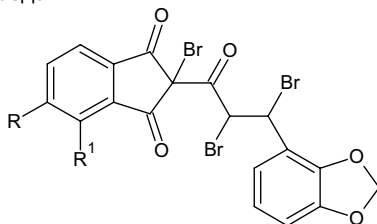
5а; б; в

Съществуването на тези форми дава възможност те да се хелатизират в резултат на което те да комплексобразуват с йони на преходните метали. Получените съединения са жълто оцветени вещества. Разтворими са в алкална среда (особено леко в етанол). С FeCl_2 в среда от етанол се получават червено оцветени съединения, които потвърждават процеса на хелатообразуване, това показва, че те се хелатизират подобно на 2-ацетил-1,3-индандиона [10]. При бромиране на цинамоилните производни (2а; б; в) се наблюдава, че водородният атом във второ положение се замества по трудно с бром в сравнение с незаместените индандиони при едакви условия на протичане на реакцията. Вероятно това се дължи на участието на този водороден атом на цинамоилните производни в образуването на хелати. Така при кипене на (2а; б; в) с N-бромсукцинимид водородният атом във второ положение се замества с бром и се получават монобромпроизводните (6а; б; в).



6а; б; в

С диоксандибромид в разтвор на хлороформ не протича такова взаимодействие а вероятно имаме присъединяване към двойната връзка. Трибромните производни (7а; б; в) се получават при обработка на продуктите (2а; б; в) с бром в оцетнокисела среда.



7а; б; в

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Използвани са химически вещества на фирмите Fluka, Merck, Aldrich и такива получени от нас.

ИЧ-спектрите са снети в таблетки KBr на спектрофотометър Perkin-Elmer 1600.

Температурите на топене са определени на Кофлеров микроскоп.

Елементният анализ е определен на автоматичен анализатор Carlo-Erba 1106.

Чистотата на анализиранияте съединения беше проверена, чрез тънкослойна хроматография върху плаки Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,2 mm Merck.

За развиване на хроматограмите бяха използвани следните елуентни системи:

А) петролев етер : етилацетат - 2:1;

Б) хлороформ : метанол - 10:1.

1. Получаване на 2-ацетил-1,3-индандион, 4-нитро- 2-ацетил-1,3-индандион и 5-нитро-2-ацетил-1,3-индандион извършихме по методика [7].

2. Получаване на 2(E)-4;5-нитро-2[2(E)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-хидроксипроп-2-ен-1-илиден]-1Н-инден-1,3(2Н)-диони (2а; б; в)

Към 0,05 мола фталов анхидрид, 3-нитро- и 4-нитро фталов анхидрид се прибавя 0,1 мола 3,4-метилendioксобензалдеhid и 2,5 мл пиридин. Сместа се нагрява на кипяща водна баня 1 час, след което се прибавя 50 мл етанол и сместа се кипи още 30 мин. След пренощуване падналите кристали се филтруват и промиват с малко метанол.

- Продукт 2а се прекристализира из етанол и показва т.т. 213-4°C;
Добив 72%, R_fA = 0,74; R_fB = 0,56;
Изч. (%) C = 71,25; H = 3,78;
Нам. (%) C = 71,16; H = 3,63;
- Продукт 2б се прекристализира из 2-бутанон и показва т.т. 239-40°C;
Добив 65%, R_fA = 0,63; R_fB = 0,45;
Изч. (%) C = 62,47; H = 3,04; N = 3,83;
Нам. (%) C = 62,35; H = 2,87; N = 3,66;
- Продукт 2в се прекристализира из 2-бутанон и показва т.т. 217-8°C;
Добив 74%, R_fA = 0,67; R_fB = 0,55;
Изч. (%) C = 62,47; H = 3,04; N = 3,83;
Нам. (%) C = 62,27; H = 2,84; N = 3,58.

3.Получаване на 2-бромните производни (6а; б; в)

Смес от 1 гр от съответните 2-цинамоилни производни и 0,65 гр N-бромосукцинимид се нагряват 1 час при кипене в 50 мл сух бензен. След отдестилиране на разтворителя под вакуум остатъкът се прекристализира из хлороформ/петролев етер.

- Продукт 6а се получава с добив 54% и показва т.т. 155-6°C;
R_fA = 0,61; R_fB = 0,43;
Изч. (%) C = 57,17; H = 2,78; Br = 20,02;
Нам. (%) C = 56,98; H = 2,49; Br = 19,75;
- Продукт 6б се получава с добив 63% и показва т.т. 173-4°C;
R_fA = 0,55; R_fB = 0,36;
Изч. (%) C = 51,37; H = 2,27; Br = 17,99; N = 3,15;
Нам. (%) C = 51,02; H = 1,99; Br = 17,71; N = 2,86;
- Продукт 6в се получава с добив 70% и показва т.т. 189-90°C;
R_fA = 0,65; R_fB = 0,41;
Изч. (%) C = 51,37; H = 2,27; Br = 17,99; N = 3,15;
Нам. (%) C = 50,44; H = 2,17; Br = 17,64; N = 2,92.

4.Получаване на бромните производни (7а; б; в)

Смес от 1 гр от съответните 2-цинамоилни производни, 10 мл CH₃COOH и 0,8 мл бром се нагряват при кипене до разтваряне на веществата и се оставят да преношуват. На другия ден падналата утайка се филтрува и се промива с малко вода. Изолираните вещества се прекристализират из хлороформ/петролев етер.

- Продукт 7а се получава с добив 45% и показва т.т. 201-2°C;
R_fA = 0,53; R_fB = 0,37;
Изч. (%) C = 40,82; H = 1,98; N = 2,51;
Нам. (%) C = 40,56; H = 1,92; N = 2,38;
- Продукт 7б се получава с добив 57% и показва т.т. 223-4°C;
R_fA = 0,46; R_fB = 0,33;
Изч. (%) C = 37,78; H = 1,67; N = 2,32;
Нам. (%) C = 37,69; H = 1,57; N = 2,27;
- Продукт 7в се получава с добив 63% и показва т.т. 251-2°C;
R_fA = 0,41; R_fB = 0,27;
Изч. (%) C = 37,78; H = 1,67; N = 2,32;
Нам. (%) C = 37,53; H = 1,50; N = 2,09.

IR – спектралните данни в cm⁻¹ на съединенията са дадени в следната таблица:

C-ние	ν _{OH}	ν _{ar}	ν _{al}	ν _{C=O}	ν _{C=C}	ν _{NO}
2а	3448	3056	2924	1703; 1652	1616	
2б	3433	3053	2932	1699; 1651	1612	1541; 1350
2в	3462	3073	2956	1707; 1657	1624	1559; 1346
6а		3052	2933	1732; 1705; 1666	1612	
6б		3048	2954	1718; 1689; 1652	1608	1565; 1348
6в		3065	2963	1734; 1707; 1661	1626	1556; 1349
7а		3043	2938	1741; 1711; 1672		
7б		3027	2956	1722; 1693; 1656		1561; 1348
7в		3056	2960	1737; 1715; 1669		1555; 1357

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирани са девет нови продукта, които са охарактеризирани спектрално и в момента се изследва тяхната антикоагулантна активност.

Тази работа стана възможна с финансирането по проект N 09 – ФРз – 01 на РУ "А. Кънчев".

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Corell I., Coleman I., Long St., Willey R., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 80, 139 (1952).
- [2] Витол В., Ванг Г., Изв. АН Латв. ССР, 9, 111 (1955).
- [3] Ванг В., Фалькенщейн Б., Егорова Л., Зелмен В., Изв. АН Латв. ССР, 5, 99 (1959).
- [4] Hasall C., Experientia, 6, 462 (1959).
- [5] Marshak A., Schaefer W., Soc. Exptl. Biol. Med., 70, 565 (1949).
- [6] Yui Ch., Alderson H., Soc. Exptl. Biol. Med., 70, 769 (1949).
- [7] Ротберг Ю., Ошкая В., ЖОРХ, том 8, кн. 1, 84 (1972).
- [8] Protiva M., J. Med. Pharm. Chem., 4, 411 (1961).
- [9] Villani F., Ellis C., Teichman C., Bigos C., J. Med. Pharm. Chem., 5, 373 (1962).
- [10] Ahmedova A., Marinova P., Ciattini S., Stoyanov N., Springborg M., Mitewa M., Struct. Chem., 20, 101 (2009).

За контакти:

Нейско Стоянов, Русенски университет "Ангел Кънчев" – Филиал Разград, бул. "Априлско въстание" №3, 7200 Разград, nstojanov@ru.acad.bg;

Марин Маринов, Пловдивски университет "Паисий Хилендарски", Химически факултет, ул. "Цар Асен" №24, 4000 Пловдив, marinov@uni-plovdiv.bg.

Докладът е рецензиран.