

Синтез на комплексно съединение на 3-амино-5-метил-5-фенилхидантоин

М. Кашчиева, П. Маринова, Н. Стоянов, В. Матева

Abstract: The initial 3-amino-5-methyl-5-phenyl hydantoin is obtained through the interaction of 5-methyl-5-phenyl hydantoin with hydrazine hydrate while boiling for 5 hours. A complex of 3-amino-5-methyl-5-phenyl hydantoin with Cu (II) is obtained. The synthesized ligand and the complex obtained from it are characterized through m. p., elemental analysis, IR- and NMR-spectral data.

Key words: hydantoin, complexes of hydantoin

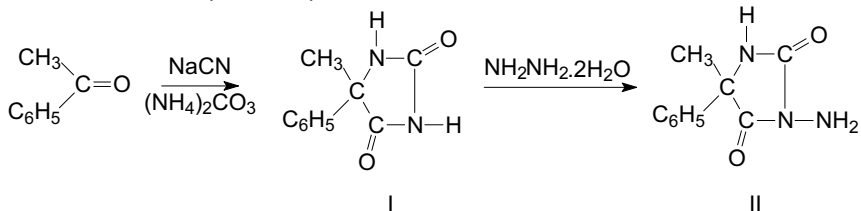
ВЪВЕДЕНИЕ

Подчертаният интерес на изследователите към хидантоините се дължи най-вече на приложението им в медицинската практика като антиепилептични [1-3]; антиаритмични [4]; антиконвулсивни [5-6] лекарствени средства. Наскоро е доказано и потенциалното приложение на такива съединения за терапия на HIV-1 инфекции [7] и особено тяхното приложение като терапевтични агенти срещу диабет, тъй като те инхибират алдозоредуктазата (ензим, който е отговорен за превръщането на глюкозата в сорбитол).

Съществуват също така и сериозни доказателства за решаващото влияние на типа на заместителите на 5-то място върху физиологичното им действие [8].

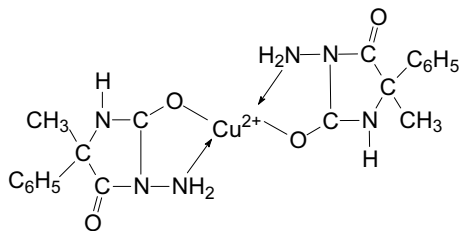
Много малко обаче са изследванията, когато заместителите са на 3-то място, особено когато са NH₂-производни [9]. Липсват литературни данни за образуването на комплекси с йони на преходни метали на такива съединения. Оскъдни данни има само за 3-аминоциклохексанспиро-5-хидантоина с Pt(II) [10], това определи и целта на настоящата работа.

За синтез на 5-метил-5-фенилхидантоин използвахме ацетофенон, прилагайки реакцията на Bucherer-Lieb [11], която в последствие подложихме на взаимодействие с хидразинхидрат.



Изолираните безцветни кристални съединения бяха охарактеризирани спектрално. В хидантоина I се наблюдават ивици на поглъщане за NH-частици и карбонилните групи, докато при съединение II липсва ивицата за трептене на (N³-H) при 3282.3 cm⁻¹, а се появяват такива за NH₂- група в областта 3347-3080 cm⁻¹, освен това ¹H-NMR спектъра при 6.20 ppm се появява сигнал за NH₂- група.

Синтезираният и охарактеризиран лиганд подложихме на взаимодействие с CuCl₂.2H₂O в среда от метанол. Лигандът се разтваря в метанол, разтворът се алкализира с NaOH и бавно на капки се прибавя разтвора на комплексобразователя разтворен в метанол в съотношение метал към лиганд 1:2. При тези условия се получава жълто-зелено оцветен разтвор, из който изкрystalизира комплексното съединение. Елементният анализ на новополученото съединение сочи, че настъпва комплексобразуване в съотношение метал към лиганд 1:2 и вероятната структура е следната:



III

ИЧ-спектри на комплексното съединение III показват три ивици на поглъщане в интервала 3580-3100 cm^{-1} (NH_2) група. От друга страна в областта 1720-1500 cm^{-1} се наблюдава съществена разлика в ивиците на поглъщане на лиганда II и комплексното съединение III.

Експериментална част

За синтеза на лигандите бяха използвани вещества с квалификация "р. а.". Елементният анализ е определен на автоматичен анализатор Carlo Erba-1106. ИЧ-спектрите са снети в таблета KBr на спектрофотометър Bruker-113 и на спектрометър Specord-IR75 VEB Carl-Zeiss в суспензия от нуйол. ЯМР-спектъра е снет в разтворител DMSO-d_6 на спектрометър Bruker DRX-250, а масспектъра на апарат CH-5 Varian MAT. Температурите на топене са определени на Кофлеров микроскоп. Чистотата на анализирания съединения беше проверена чрез тънкослойна хроматография върху плаки Kieselgel 60 F₂₅₄, 0.2 mm Merck. За елуиране беше използвана системата хлороформ:метанол = 9:1.

1. Синтез на 3-амино-5-метил-5-фенилхидантоин
0.005 мола 5-метил-5-фенилхидантоин и 2 мл 95% хидразинхидрат се нагреват при кипене на обратен хладник в продължение на 5 часа. След приключване на нагреването и охлаждане до стайна температура към реакционната смес се прибавя малко счукан лед. Полученият безцветен продукт се филтрува и прекристализира из етанол.

Добив: 83%; T_f 211-2 °C; $R_f=0.61$

ИЧ (нуйол, cm^{-1}): 3339, 3172, 3081 (NH , NH_2) 1771, 1723 ($\text{C}=\text{O}$)

^1H -ЯМР (δ скала, ppm, DMSO-d_6): 3.43 (s, 3H, CH_3); 6.20 (s, 2H, NH_2); 7.25-7.77 (m, 5H, фенил-); 9.62 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$)

^{13}C - ЯМР (δ скала, ppm, DMSO-d_6): 32.0 (CH_3); 72.3 (C^5); 180.4 (C^2); 209.6 (C^4)

МС : m/z 205, изчислено за $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$ (M^+) 205

Елементен анализ :	%C	%H	%N
изч.	58.53	5.40	20.48
нам.	58.37	5.29	20.45

2. Получаване на комплексно съединение III

1 ммол 3-амино-5-метил-5-фенилхидантоин се разтваря в 10 cm^3 CH_3OH . Към получения разтвор се прибавят 20 cm^3 0.1 M разтвор на NaOH в метанол при постоянно разбъркване. Към така получения алкален разтвор се прикапва 1ммол $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ разтворен в 20 cm^3 метанол. Получава се жълто-зелена кристална утайка, която се филтрува и суши в ексикатор над P_4O_{10} .

Добив : 90%; $T_f > 300$ °C

ИЧ-данни (нуйол, см⁻¹) : 3295, 3210, 3188 (NH₂), 1712 (C=O), 1605 (бензеново ядро)

Елементен анализ :	%C	%H	%N	%Cu
изч.	50.68	4.68	17.73	13.41
нам.	50.55	4.63	17.48	13.15

ЛИТЕРАТУРА

- [1]. J. Bosch, T. Roca, J. Domenech, and M. Suriol, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 42, 1537, 1999
- [2]. T. Anger, D. J. Madge, M. Mulla, and D. Riddall, *J. Med. Chem.*, 44, 115, 2001
- [3]. C. W. Bazil, *Curr. Treat. Options Neurol.*, 6, 339, 2004
- [4]. I. Belai, *TetraHedron Lett.*, 44, 7475, 2003
- [5]. E. Rydzik, A. Szadowska, A. Kaminska, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 36, 167-172, 1979
- [6]. E. Rydzik, A. Szadowska, A. Kaminska, *Acta Poloniae Pharmaceutica* 35, 537-542, 1978
- [7]. Kim, D.; Wang, L. P.; Caldwell, C. G.; Chen, P.; Finke, P. E.; Oates, B.; MacCoss, M.; Mills, S. G.; Malkowitz, L.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A.; Springer, M. S.; Hazuda, D.; Miller, M.; Kessler, J.; Danzaisen, R.; Carver, G.; Callera, A.; Holmes, K.; Lineberger, J.; Schlieff, W. A.; Emini, E. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11, 3099-3102, 2001
- [8]. Scholl, S.; Koch, A.; Henning, D.; Kempter, G.; Kleinpeter, E. *Structural Chemistry*, 10, 355-366, 1999
- [9]. E. Naydenova, M. Pencheva, J. Popova, N. Stoyanov, M. Lazarova, B. Aleksiev, *II Farmaco*, 57 (3), 189, 2002
- [10]. Kushev, D.; Gorneva, G.; Enchev, V.; Naydenova, E.; Popova, Y.; Taxirov, S.; Maneva, L.; Grancharov, K.; Spassovska, N. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2002, 89, 203-211, 2002
- [11]. H. Bucherer, V. Lieb, *J. Pract. Chem.* 5, 141, 1934

За контакти:

гл. ас. д-р Маргарита Кашчиева, ШУ „Епископ Константин Преславски“, Факултет Природни науки, Катедра обща химия, Шумен, ул. “Университетска” № 115, 9712, E-mail: kashchieva@mail.bg

ст. ас. Петя Маринова, ПУ „Паисий Хилендарски“, Химически факултет, Катедра Обща и неорганична химия с методика на обучението по химия, Тел. 032/261-445, E-mail: marinova@uni-plovdiv.bg

доц. д-р Нейко Стоянов, Филиал-Разград към РУ „Ангел Кънчев“, Катедра химия и химични технологии

гл. ас. Веска Матева, Филиал-Разград към РУ „Ангел Кънчев“, Катедра химия и химични технологии

Докладът е рецензиран